

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の安全性：妊娠転帰への影響

研究分担者 大藤 さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者 出口 昌昭 市立岸和田市民病院
研究協力者 橘 大介 大阪市立大学大学院医学研究科産婦人科学
研究協力者 古山 将康 大阪市立大学大学院医学研究科産婦人科学
共同研究者 高木 哲 高木レディースクリニック（大阪産婦人科医会会長）
研究協力者 吉岡 隆之 株式会社メディサイエンスプランニング医薬情報本部
研究分担者 浦江 明憲 株式会社メディサイエンスプランニング
研究協力者 吉田 英樹 大阪市保健所
研究分担者 福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究代表者 廣田 良夫 保健医療経営大学・医療法人相生会臨床疫学研究センター
For the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group*（所属する117医療機関を文章末に記載）

研究要旨

妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の重要性が提唱されているが、妊婦に対してワクチン接種を推奨するためには、妊娠中にワクチン接種を行った場合の安全性として、妊娠転帰に対する影響に関するエビデンスが必要である。そこで、本研究では、前向きコホート研究の手法により、ワクチン接種を受けた妊婦と受けなかった妊婦の妊娠転帰を比較することにより、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の安全性を検討した。

対象は、2013年10月～12月に、大阪府下の産科医療機関に通院していた妊婦10,631人である。2013/14シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報は、登録時およびシーズン終了後に実施した妊婦への質問票調査により収集した。また、産科医に医師用調査への記入を依頼し、転帰（流産・死産・生産）、出産日、在胎週数、出生児体重、アプガースコア、先天異常の有無に関する情報を得た。解析では、logistic regression modelを用いて、「流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれか一つ以上あり」に対する「ワクチン接種」のオッズ比（OR）および95%信頼区間（95% CI）を算出した。

対象妊婦10,631人のうち、ワクチン接種者は4244人（40%）であった。ワクチン非接種の妊婦と比べて、接種の妊婦では「流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれか一つ以上」を呈した者が有意に少なく（14% vs. 11%）、多変量解析によるORは0.81（95%CI：0.71-0.92）と有意に低下した。ワクチン接種時の妊娠週数による層化解析の結果、妊娠初期では「妊娠転帰（流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形）」に対するワクチン接種のORは1.04（0.80-1.35）、妊娠中期では0.79（0.62-0.99）、妊娠後期では0.69（0.56-0.86）であり、妊娠中期・後期ではワクチン接種の方が非接種者に比べて、妊娠転帰として流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれか一つ以上を呈した者が有意に少なかった。

ワクチン接種を受けた妊娠週数に拘らず、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種が、妊娠転帰を悪化させるという所見は認めず、妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の安全性が示唆された。

A. 研究目的

2012年11月に、世界保健機構（WHO）は、季節性インフルエンザワクチンの優先接種対象の第一位に「妊婦」を位置付けるよう推奨するという position paper を示した。その理由として「妊婦のインフルエンザ予防」に関する直接的効果のみならず、「出生児のインフルエンザ予防」に対する副次的効果を期待したという記載がなされている¹⁾。実際、複数の疫学研究により、「生後6ヵ月未満児のインフルエンザ罹患」に対する「妊婦へのワクチン接種」の効果が報告されている²⁻⁶⁾。

しかし、一般的に、妊婦は、胎児への影響を懸念し、妊娠中はワクチンを含め薬剤の投与を受けたくないという者が多い。過去の研究でも、妊婦のワクチン接種行動に関連する因子として、安全性に関する不安が接種の阻害因子に挙げられている⁷⁾。特に、わが国では、妊婦へのインフルエンザワクチン接種は任意接種で実施されていることから、希望者のみが接種を受けるという状況にある。このような状況下では、妊婦へのワクチン接種の胎児に与える安全性が担保されなければ、妊婦のワクチン接種行動にはつながらない。

妊婦へのインフルエンザワクチン接種による安全性を検討した過去の報告をレビューしたところ、ワクチン接種者と非接種者の流産・死産・早産・先天奇形・低出生体重児の発生率が同様であることを示した報告がほとんどであるが、一部にはワクチン接種者で死産・早産が少ないとする報告やワクチン接種者で先天奇形が多いとする報告も認められた。しかし、コホート研究のような観察研究で、ワクチン接種者と非接種者の妊娠転帰を比較する場合、接種者と非接種者の間に生じる様々な背景因子の差を考慮しなければならない。実際、ワクチン接種者で先天奇形が多いことを示した過去の報告は、ワクチン接種を受けた妊婦での先天奇形の発生率を、他の研究に参加した妊婦における先天奇形の発生率を比較したのみにとどまっておき、比較グループ間での背景因子の差が考慮されていない⁸⁾。一般的に、ワクチン接種を受ける妊婦は年齢が高く、高血圧や糖尿病などの併存疾患を有している場合が多く⁹⁾、すなわち先天奇形のような妊娠転帰に対してハイリスクの状態にあるものが多い。従って、これらの背景因子の違いを適切に考慮したうえでワクチンの安全性を検討しなければ、本当に妊娠中のワクチン接種が胎児の安全性に影響しうるのか否かを結論付けるこ

とはできない。

そこで、本研究では、妊婦に対するインフルエンザワクチンの安全性を検討するため、前向きコホート研究の手法により、妊娠中にインフルエンザワクチン接種を受けた女性と、接種を受けなかった女性を追跡し、妊娠転帰に及ぼす影響を調査した。本研究では、ワクチン接種者と非接種者の背景因子の違いを考慮し、多変量解析の手法により適切に補正した上で、妊婦へのワクチン接種の安全性を評価した。

B. 研究方法

1) 対象者

2013/14シーズン開始前（2013年10月～12月）に、大阪産婦人科医会に所属する117産科医療機関に通院していた妊婦20,420人（妊娠週数は問わない）に対して、本調査への協力依頼を行なった。妊婦は本調査の内容等について文書による説明を受けた。本調査への参加の同意は、調査票への回答をもって同意を得たものとみなした。

2) 情報収集

登録時（2013年10月～12月）に、妊婦に対する質問票調査を行ない、基本情報（年齢、妊娠週数、妊娠前の身長・体重、基礎疾患、妊娠中の喫煙・飲酒状況など）および2013/14シーズンのワクチン接種状況、接種日に関する情報を収集した。

また、2013/14シーズン終了後（2014年5月以降）に追跡調査として、2回目の質問票調査を行なった。調査項目は、出産日、出生児体重、登録時以降に実施した自身のワクチン接種、接種日、などである。

さらに、妊婦の転帰について情報を得るため、産科医に医師用調査票への記入を依頼した。医師用調査票で収集した情報は、転帰（流産・死産・生産）、生産児の場合は、出産日、在胎週数、出生児体重、アプガースコア、先天異常の有無、などである。

3) 統計解析

本研究での主要曝露変数は、「妊娠中に実施したインフルエンザワクチン接種」である。接種者の場合は、登録日、登録日の妊娠週数、ワクチン接種日の情報を元に、ワクチン接種時の妊娠週数を計算し、妊娠初期・中期・後期に分類した。非接種者の場合は、登録日の妊娠週数を用いて、妊娠初期・中期・後期に分類した。

本研究での結果指標は、妊娠転帰として「流産」「死産」「早産（在胎週数37週未満）」「低出生体重（2500 g未満）」および「先天奇形」を検討した。

解析には、logistic regression model を用いて、これらの妊娠転帰（1つ以上）に対する「ワクチン接種」のオッズ比（OR）および95%信頼区間（95%CI）を算出した。多変量解析モデルに含めた説明変数は、「ワクチン接種」と関連する因子、「妊娠転帰」に関連する因子とし、以下の15変数を考慮した：年齢、妊娠前のBMI、妊娠週数、インフルエンザ関連の基礎疾患、産婦人科関連の基礎疾患、多胎妊娠、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、切迫早産による入院、前置胎盤、子宮内胎児発育遅延、常位胎盤早期剥離、子宮内感染、妊娠中の喫煙、妊娠中の飲酒。「ワクチン接種」と各因子との関連、「妊娠転帰」と各因子との関連は、適宜、 χ^2 検定やWilcoxon rank-sum test を使用し、検討した。

さらに、ワクチン接種時の妊娠週数別に妊娠転帰への影響を検討するため、妊娠週数（初期・中期・後期）による層化解析を行った。

総ての解析は、両側検定とし、SAS version 9.3 を用いて行なった。

（倫理面への配慮）

本研究の実施について、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。また、各医療機関においても、必要に応じて倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

登録した妊婦20,420人のうち、シーズン後の追跡調査の情報が得られた者は12,838人であった。このうち、妊娠転帰に関する情報が得られた10,631人を解析対象とした（追跡率52%）。

対象妊婦10,631人の特性をTable 1に示す。ワクチン接種者は4244人（40%）であった。ワクチン接種者は、非接種者に比べて、年齢が高いものが多く、肥満者は有意に少なかった。妊娠週数については、非接種者で妊娠後期の者が多かった。ワクチン接種者では基礎疾患を有した者が多く、特に子宮内膜症や不妊といった産婦人科関連の基礎疾患を有した者が多かった。妊娠高血圧症候群や子宮内胎児発育不全を呈した者は、非接種者で多かった。また、妊娠中の喫煙・飲酒も非接種者で多かった。

対象者の妊娠転帰をTable 2に示す。流産を

0.1%、死産を0.1%、早産を4.1%に認め、ワクチン接種者・非接種者で同様であった。低出生体重児は、ワクチン接種を受けた妊婦から7%、非接種の妊婦から8%に出生しており、ワクチン接種を受けた妊婦の方が有意に少なかった。また、先天奇形児は、ワクチン接種を受けた妊婦から3%、非接種の妊婦から4%に出生しており、ワクチン接種を受けた妊婦の方が有意に少なかった。先天奇形の内訳は以下の通りであった：非接種の妊婦からの出生児で先天奇形の内容を確認できた98人では、心室中隔欠損・心房中隔欠損を含む心奇形16人（16%）、18トリソミー・21トリソミー・8トリソミーなどの染色体異常9人（9%）、多指症、停留精巣、水腎症がそれぞれ5人（5%）、陰嚢水腫、口唇口蓋裂、口唇裂がそれぞれ4人（4%）、ファロー4徴、弁膜症、巨大児、イチゴ状血管腫・母斑・皮膚陥没などの皮膚疾患がそれぞれ3人（3%）、動脈管開存症、肺分画症、鎖肛、口蓋裂、副耳、単一臍帯動脈、尿道下裂がそれぞれ2人（2%）、回腸閉鎖、髄膜瘤、股関節開排制限、左下肢反屈、先天性股関節脱臼、先天性膝関節脱臼、合指症、耳ろう孔、耳介変形、先天性サイトメガロ感染、臓器逆位、胸水、無脾症、毛嚢洞、臍帯ヘルニア、先天性副腎過形成がそれぞれ1人（1%）であった。接種の妊婦からの出生児53人では、心室中隔欠損・心房中隔欠損を含む心奇形9人（17%）、18トリソミー・21トリソミー・8トリソミーなどの染色体異常4人（8%）、クレチン症3人（6%）、鎖肛、水腎症、代謝異常、副耳、血管腫がそれぞれ2人（4%）、口唇口蓋裂、口唇口蓋裂、巨大児、イチゴ状血管腫、くも膜嚢胞、ミトコンドリア脳筋症、気管支閉鎖、巨指症、多指症、巨口症、頸部奇形腫、高乳酸血症、陰嚢水腫、横隔膜ヘルニア、耳瘻孔、低形成腎・水腎症、停留精巣、卵巣嚢腫、小腸閉鎖、髄膜瘤、仙尾部皮膚洞、先天性乳び胸、胸水、腸間膜嚢胞、尿道下裂、脳室拡大、両眼球欠損、臍帯ヘルニアがそれぞれ1人（2%）、であった。

妊娠転帰と背景因子との関連をTable 3に示す。妊娠転帰として流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれかを呈した者は1352人（13%）であった。ワクチン非接種の妊婦と比べて、接種の妊婦ではこれらの妊娠転帰を呈した者が有意に少なかった（14% vs. 11%）。一方、これらの妊娠転帰を呈した者は、妊娠年齢30歳以上、Body mass index<18.5kg/m²、高血圧、心臓病、悪性腫瘍、子

宮筋腫、不妊、妊娠合併症として多胎、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、切迫早産による入院歴、前置胎盤、子宮内胎児発育不全、胎盤早期剥離、子宮内感染症、妊娠中の喫煙者で多かった。多変量解析によりこれらの背景因子で補正した結果、ワクチン非接種の妊婦に比べて、接種の妊婦では、妊娠転帰として流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれかを呈した者が0.81倍（95%CI：0.71-0.92）、少なかった。

ワクチン接種時の妊娠週数別に、妊娠転帰を検討した（Table 4）。妊娠初期では、ワクチン接種・非接種に拘わらず、流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形に差を認めなかった。一方、妊娠中期では、ワクチン接種者で、先天奇形が少なかった（4% vs. 2%）。また、妊娠後期では、ワクチン接種者で、低出生体重（8% vs. 6%）、先天奇形（5% vs. 3%）が少なかった。

多変量解析においても、妊娠初期では、「妊娠転帰（流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形）」に対するワクチン接種のオッズ比（Ref. 非接種者）は1.04（0.80-1.35）であり、有意差を認めなかった。一方、妊娠中期では、ワクチン接種者のオッズ比は0.79（0.62-0.99）、妊娠後期では0.69（0.56-0.86）であり、ワクチン接種者の方が非接種者に比べて、妊娠転帰として流産・死産・早産・低出生体重・先天奇形のいずれかを呈した者が有意に少ないという結果であった。

D. 考察

本調査の結果、「妊娠中のワクチン接種による胎児への悪影響は認めない」という結果を得た。この結果は、諸外国における研究結果と一致している。これまでのところ、無作為化比較対照試験では、妊婦へのインフルエンザワクチン接種後の流産・死産・早産・先天奇形・低出生体重児の発生率は、プラセボ接種群と同様であり有意差を認めていない^{2,10,11}）。コホート研究により検討した報告においても、ワクチン接種者と非接種者の流産・死産・早産・先天奇形・低出生体重児の発生率が同様であることを示した報告がほとんどである^{5,8,9,12-31}）。症例対照研究においても、ワクチン接種と流産との関連は認めていない³²）。

本研究では、「妊娠中のワクチン接種」の影響について、ワクチン接種を受けた妊娠時期の影響も検討した。一般的には、妊娠初期の投薬による胎児へ

の影響が懸念されるが、本研究では妊娠初期にワクチン接種を受けた妊婦は、非接種の妊婦と比較しても、流産・死産・早産・先天奇形・低出生体重児の発生率は同様であった。一方、妊娠中期や妊娠後期にワクチン接種を受けた妊婦では、非接種の妊婦と比較して、低出生体重児や先天奇形児の割合が低い傾向にあった。この理由については、以下の2点の可能性が考えられる。1点目として、ワクチン接種を受けた妊婦では、妊娠中のインフルエンザ罹患が予防され、胎児へのインフルエンザ感染の影響が予防された可能性が考えられる。実際、インフルエンザで入院した妊婦は、早産や胎児死亡のリスクが高いことを示した報告がある³³）。2点目として、近年の妊婦健診での検査技術の進歩により、出産前の時点で、子宮内胎児発育遅延や先天奇形が診断可能となったことから、妊娠中期・後期の時点で胎児にこれらの可能性を診断された妊婦では、インフルエンザの予防まで気が回らずにワクチンを受けなかった可能性がある。このような接種行動の違いによって、見かけ上、非接種者で低出生体重児や先天奇形児が多い結果が得られた可能性は否定できない。本研究では、子宮内胎児発育遅延の指摘時期、先天奇形を初めて指摘された時期の情報を収集していないため、これらの指摘がワクチン接種行動に及ぼしたのか、あるいは妊娠中期・後期でのインフルエンザワクチン接種が本当に低出生体重児や先天奇形の予防に働いているのか、その時間性を見極めることは困難であった。

このほか、本研究には、以下の限界点がある。1点目、母親のワクチン接種状況に関する情報は、母親からの自己申告に基づいているため、誤分類の可能性が考えられる。しかし、本研究は前向きコホート研究であるため、症例対照研究のような後ろ向き研究に比べると、思い出し間違いによる誤分類の影響は受けにくい。また、登録時にワクチン接種の情報を収集しているため、その回答が結果指標の発生に影響されることはない。従って、仮にワクチン接種状況に誤分類があったとしても、**non-differential misclassification**と考えられ、結果の妥当性には影響しない。2点目、本研究ではシーズン前に登録した妊婦20,420人のうち、シーズン後の調査での情報が得られ、妊娠転帰に関する情報が得られた10,631人（52%）を対象としている。従って、この追跡率が結果に影響した可能性がある。もし、流産・死産などの妊娠転帰を呈した者が、シー

ズン後の調査に協力していなかった場合には、選択バイアスの影響が考えられる。なお、大阪府の2014年の死産数は1,621件、出生数69,968件を考慮した死産率は2%であるため³⁴⁾、本研究参加者での流産・死産の発生率は明らかに低い。一方、日本の2011-2014年の早産児の割合は5.1%、2013年の低出生体重児の割合は8.3%³⁵⁾、先天奇形児の割合は3~5%であり、本研究で得られた早産・低出生体重・先天奇形の割合と同様であった。従って、流産・死産による脱落の可能性は否定できないが、早産・低出生体重・先天奇形の評価に関しては選択バイアスの可能性は低いと考えている。3点目、本調査対象は、2013/14シーズン前に大阪府下の産科医療機関に通院していた妊婦であるので、別のシーズン、別の地域で実施した場合に、同様の結果が得られるか、という一般化の面で限界がある。従って、別のシーズン、別の地域の更なる研究結果の蓄積があれば、本調査結果の妥当性がより堅固なものとなる。

一方、本調査には、以下の利点がある。1点目、大阪府産婦人科医会の協力により、10,000人を超える大規模コホートを対象に、ワクチン接種を受けた妊婦および非接種の妊婦の妊娠転帰を追跡した。これまで同内容を調査した研究の中では最大規模の研究であり、同地域の妊婦の約15%をカバーしている。多くの対象者の協力が得られたことにより、ワクチンを接種した妊娠時期別に妊娠転帰への影響を検討することが可能となった。2点目、妊娠転帰に関する情報は、医師からの情報提供に基づいており、情報の精度が高い。実際、本研究で得られた流産、死産、早産、先天奇形、低出生体重児の割合、そして調整変数である妊娠合併症の割合は、日本人の一般集団での結果と同様である³⁴⁻³⁶⁾。また、妊婦からの自己申告に基づく情報であるが、妊娠年齢、BMI、妊娠中の喫煙者の割合なども、日本人での調査結果と同様であり³⁶⁾、本研究で得られた情報の正確性を反映している。加えて、妊娠転帰に対する既知のリスク因子である、年齢の影響や、妊娠合併症の影響、妊娠中の喫煙の影響³⁷⁾についても、過去の研究と同様に検出していることも本研究結果の信頼性を示唆している。3点目、本研究では、コホート研究の手法により、ワクチン接種者と非接種者の妊娠転帰を比較するという手法を用いているが、接種者と非接種者の背景因子の違いを多変量解析手法で適切に考慮することにより、比較性を担保して

いる。

妊婦へのワクチン接種を推進するには、ワクチンの有効性と安全性のバランスが重要である。すなわち、有効性が安全性の懸念を上回る場合に、自信をもってワクチン接種を勧めることができる。有効性については妊婦自身のインフルエンザを予防するのみならず、出生児のインフルエンザをも予防する効果が報告されている。一方、安全性に関しては、諸外国のデータを鑑みても、また日本人を対象とした本研究においても、安全性の懸念は認めなかった。従って、妊婦へのワクチン接種を推奨する論拠は十分に蓄積されつつあると考えている。

E. 結論

前向きコホート研究による調査の結果、妊婦へのインフルエンザワクチン接種は、ワクチンを接種した妊娠時期に拘らず、胎児への悪影響は認めないという結果を得た。日本人においても、妊娠中のインフルエンザワクチン接種による安全性が示唆された。

参考文献

- 1) WHO. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Weekly Epidemiol Rec* 2012;87:461-476.
- 2) Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2012; 184: 645-53.
- 3) Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 1355-61.
- 4) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1555-64.
- 5) Black SB, Shinefield HR, France EK, et al; Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol*. 2004; 21: 333-9.
- 6) Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, et al.

- Protective effect of maternal influenza vaccination on influenza in their infants: a prospective cohort study. *J Infect Dis.* 2018;217(6):878-886.
- 7) Prospero E, Galmozzi S, Paris V, et al. Factors influencing refusing of flu vaccination among pregnant women in Italy: Healthcare workers' role. *Influenza Other Respi Viruses.* 2019 (In Press).
 - 8) Omon E, Damase-Michel C, Hurault-Delarue C, et al. Non-adjuvanted 2009 influenza A (H1N1)v vaccine in pregnant women: the results of a French prospective descriptive study. *Vaccine.* 2011; 29: 9649-54.
 - 9) McHugh L, Andrews RM, Lambert SB, et al. Birth outcomes for Australian mother-infant pairs who received an influenza vaccine during pregnancy, 2012-2014: The FluMum study. *Vaccine.* 2017; 35: 1403-9.
 - 10) Steinhoff MC, Katz J, Englund JA, et al. Year-round influenza immunisation during pregnancy in Nepal: a phase 4, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 981-9.
 - 11) Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, et al; Maternal Flu Trial (Matflu) Team. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *N Engl J Med.* 2014; 371: 918-31.
 - 12) Olsen SJ, Mirza SA, Vonglokhom P, et al. The Effect of Influenza Vaccination on Birth Outcomes in a Cohort of Pregnant Women in Lao PDR, 2014-2015. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 487-94.
 - 13) Regan AK, Moore HC, de Klerk N, et al. Seasonal Trivalent Influenza Vaccination During Pregnancy and the Incidence of Stillbirth: Population-Based Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 1221-7.
 - 14) Chambers CD, Johnson DL, Xu R, et al; OTIS Collaborative Research Group. Safety of the 2010-11, 2011-12, 2012-13, and 2013-14 seasonal influenza vaccines in pregnancy: Birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants, a study from the cohort arm of VAMPSS. *Vaccine.* 2016; 34: 4443-9.
 - 15) Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Romitti PA, et al; Vaccine Safety Datalink. First Trimester Influenza Vaccination and Risks for Major Structural Birth Defects in Offspring. *J Pediatr.* 2017; 187: 234-9.
 - 16) Chambers CD, Johnson D, Xu R, et al; OTIS Collaborative Research Group. Risks and safety of pandemic H1N1 influenza vaccine in pregnancy: birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Vaccine.* 2013; 31: 5026-32.
 - 17) Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, Naleway AL, et al. Risk of Preterm or Small-for-Gestational-Age Birth After Influenza Vaccination During Pregnancy: Caveats When Conducting Retrospective Observational Studies. *Am J Epidemiol.* 2016; 184: 176-86.
 - 18) Fell DB, Sprague AE, Liu N, Yasseen AS 3rd, et al; Better Outcomes Registry & Network (BORN) Ontario. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health.* 2012; 102: e33-40.
 - 19) Baum U, Leino T, Gissler M, et al. Perinatal survival and health after maternal influenza A (H1N1)pdm09 vaccination: A cohort study of pregnancies stratified by trimester of vaccination. *Vaccine.* 2015; 33: 4850-7.
 - 20) Fabiani M, Bella A, Rota MC, et al. A/H1N1 pandemic influenza vaccination: A retrospective evaluation of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy. *Vaccine.* 2015; 33: 2240-7.
 - 21) Nordin JD, Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, et al. Monovalent H1N1 influenza vaccine safety in pregnant women, risks for acute adverse events. *Vaccine.* 2014; 32: 4985-92.
 - 22) Ma F, Zhang L, Jiang R, et al. Prospective cohort study of the safety of an influenza A (H1N1) vaccine in pregnant Chinese women.

- Clin Vaccine Immunol. 2014; 21: 1282-7.
- 23) Cleary BJ, Rice Ú, Eogan M, et al. 2009 A/H1N1 influenza vaccination in pregnancy: uptake and pregnancy outcomes - a historical cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 178: 163-8.
 - 24) de Vries L, van Hunsel F, Cuppers-Maarschalkerweerd B, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Adjuvanted A/H1N1 (2009) influenza vaccination during pregnancy: description of a prospective cohort and spontaneously reported pregnancy-related adverse reactions in the Netherlands. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014; 100: 731-8.
 - 25) Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, et al. Risk of adverse fetal outcomes following administration of a pandemic influenza A(H1N1) vaccine during pregnancy. *JAMA.* 2012; 308: 165-74.
 - 26) Oppermann M, Fritzsche J, Weber-Schoendorfer C, et al. A(H1N1)v2009: a controlled observational prospective cohort study on vaccine safety in pregnancy. *Vaccine.* 2012; 30: 4445-52.
 - 27) Ludvigsson JF, Zugna D, Cnattingius S, et al. Influenza H1N1 vaccination and adverse pregnancy outcome. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28: 579-88.
 - 28) Håberg SE, Trogstad L, Gunnes N, et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2013; 368: 333-40.
 - 29) Nordin JD, Kharbanda EO, Vazquez Benitez G, Lipkind H, Vellozzi C, Destefano F; Vaccine Safety Datalink. Maternal influenza vaccine and risks for preterm or small for gestational age birth. *J Pediatr.* 2014; 164: 1051-1057.e2.
 - 30) Sheffield JS, Greer LG, Rogers VL, et al. Effect of influenza vaccination in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 532-7.
 - 31) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 1098-106.
 - 32) Irving SA, Kieke BA, Donahue JG, et al; Vaccine Safety Datalink. Trivalent inactivated influenza vaccine and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 2013; 121: 159-65.
 - 33) Fell DB, Savitz DA, Kramer MS, et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG* 2017; 124: 48-59.
 - 34) 大阪市. 年次別に見た人口動態総覧 (死産総数) 実数・率 (死産総数÷出産数×1,000). <http://www.city.osaka.lg.jp/kenko/cmsfiles/contents/0000277/277916/15H29-06sizannsibou.pdf> Accessed on 2019年1月22日
 - 35) Michikawa T, Nitta H, Nakayama SF, et al; Japan Environment and Children's Study Group. Baseline Profile of Participants in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Epidemiol.* 2018; 28: 99-104.
 - 36) Sugiura-Ogasawara M, Ebara T, Yamada Y, et al; Japan Environment, Children's Study (JECS) Group. Adverse pregnancy and perinatal outcome in patients with recurrent pregnancy loss: Multiple imputation analyses with propensity score adjustment applied to a large-scale birth cohort of the Japan Environment and Children's Study. *Am J Reprod Immunol.* 2019 (In Press)
 - 37) Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy.* 2018; 2018: 8367571.

謝辞 :

* 本研究は、Osaka Pregnant Women Influenza Study Group として、以下に示す117医療機関 (五十音順) の協力を得て、実施したものである ; 愛染橋病院 産婦人科、IVF 大阪クリニック、赤井マタニティクリニック、赤垣婦人科クリニック、東産婦人科・眼科、飯島病院、池田産婦人科、石田病院、泉大津市立病院 産婦人科、井上産婦人科クリニック、イワタ医院、植田産婦人科、ウエナエ産婦人科医院、海野産婦人科、大賀医院、大阪医科大学産婦人科学教室、大阪警察病院 産婦

人科、大阪暁明館病院 産婦人科、大阪厚生年金病院 産婦人科、大阪市立総合医療センター 産婦人科、大阪市立大学医学部産科婦人科学教室、大阪赤十字病院 産婦人科、大阪大学医学部産科婦人科、大阪府立急性期・総合医療センター 産婦人科、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 産婦人科、大阪府立母子保健総合医療センター 産科、大阪労災病院 産婦人科、大平産婦人科、奥野病院、笠原産婦人科医院、笠松産婦人科・小児科、梶本クリニック、神谷産婦人科、川島産婦人科クリニック、河内総合病院 産婦人科、川端産婦人科、かわばたレディースクリニック、関西医科大学附属滝井病院 産婦人科、関西医科大学附属枚方病院 産科・婦人科、きくちレディースクリニック、北野病院 産婦人科、近畿大学医学部産科婦人科学教室、くりにくたつみ、国立循環器病研究センター 周産期・婦人科、国立病院機構大阪医療センター 産婦人科、国立病院機構大阪南医療センター 産婦人科、小阪産病院、医療法人 小西産婦人科、米田産婦人科、近藤産婦人科、済生会茨木病院 産婦人科、済生会吹田病院 産婦人科、済生会千里病院 産婦人科、済生会中津病院 産婦人科、済生会野江病院 産婦人科、咲花病院 産婦人科、沢田レディースクリニック、至誠会産科婦人科、志村ウィメンズクリニック、正田医院、市立池田病院 産婦人科、市立堺病院 産婦人科、市立十三市民病院 産婦人科、市立住吉市民病院 産婦人科、市立豊中病院 産婦人科、しんやしき産婦人科、市立吹田市民病院 産婦人科、鈴木医院、鈴木産婦人科、聖バルナバ病院、大正病院 産婦人科、高木レディースクリニック、たかせ産婦人科、高槻病院 産婦人科、たかばたけウィメンズクリニック、竹山産婦人科、田坂クリニック 産婦人科・内科、谷口病院、千船病院 産婦人科、ちもりメデイカルクリニック、坪倉産婦人科、中井医院、中産婦人科、西岡医院、西川医院、西本産婦人科、日生病院 産婦人科、野崎レディースクリニック、萩原クリニック、浜田病院、浜中産婦人科、阪南中央病院 産婦人科、阪和住吉総合病院 産婦人科、PL病院 産婦人科、東大阪市立総合病院 産婦人科、久松病院、平松産婦人科クリニック、福田産婦人科医院、府中病院 産婦人科、ベルランド総合病院 産婦人科、まさこレディースクリニック、益弘産婦人科クリニック、松下記念病院 産婦人科、mom ウィメンズク

リニックおおさこ、みさき医院、南森町レディースクリニック、箕面市立病院 産婦人科、箕面レディースクリニック、耳原総合病院 産婦人科、三宅婦人科内科医院、森産婦人科、八尾市立病院 産婦人科、柳本産婦人科医院、矢吹産婦人科少路クリニック、吉川病院 産婦人科、淀川キリスト教病院 産婦人科、りんくう総合医療センター 産婦人科

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohfujii S, Deguchi M, Tachibana D, Koyama M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Ito K, Kase T, Maeda A, Kondo K, Fukushima W, Hirota Y; Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Protective effect of maternal influenza vaccination on influenza in their infants: a prospective cohort study. *J Infect Dis.* 2018; 217(6): 878-886.
- 2) Ohfujii S, Deguchi M, Tachibana D, Koyama M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Fukushima W, Hirota Y and for the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Estimating influenza disease burden among pregnant women: application of self-control method. *Vaccine* 2017; 35: 4811-6.
- 3) 大藤 さとこ. *Vaccine Epidemiology: Principles and methods* 妊婦における季節性インフルエンザの健康影響に関する調査 Self-control method. *臨床医薬* 2015; 31(4): 317-323.

2. 学会発表

- 1) 大藤 さとこ, 福島 若葉, 廣田 良夫, for the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. 妊婦に対するインフルエンザワクチンの安全性: 妊娠転帰への影響. 第29回日本疫学会学術総会 (平成31年1月31日, 東京)
- 2) 大藤 さとこ, 福島 若葉, 廣田 良夫, for the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. 妊婦のインフルエンザワクチン接種

- の有効性：出生児のインフルエンザに対する効果．第21回日本ワクチン学会学術集会（平成29年12月2日，福岡）
- 3) Ohfuji S. Influenza disease burden among Japanese pregnant women—a self-control method—. WCE2017_Symposium 20(平成29年8月21日，埼玉)
 - 4) Ohfuji S, Deguchi M, Tachibana D, Koyama M, Takagi T, Yoshioka T, Urae A, Fukushima W, Hirota Y, and for the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Disease burden of seasonal influenza among pregnant women: estimates using self-control method. Options IX for the control of Influenza(平成28年8月25日，シカゴ)
 - 5) 大藤 さとこ，福島 若葉，廣田 良夫，for the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. 妊婦における季節性インフルエンザの健康影響について．第26回日本疫学会学術総会（平成27年1月22日，米子）
 - 6) 大藤 さとこ. Vaccine epidemiology: Principles and Methods. 妊婦における季節性インフルエンザの健康影響に関する調査—Self-control method—. 第18回日本ワクチン学会学術集会（平成26年12月6日，福岡）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Table 1. Characteristics of the pregnant women (N=10,631).

		Total		Unvaccinated		Vaccinated		P
		n (%)		n (%)		n (%)		
Total subjects		10631	(100)	6387	(60)	4244	(40)	
Age (years)	median (range)	32.0	(15-51)	32.0	(15-51)	33.0	(16-47)	<0.01
	<30	3353	(32)	2273	(36)	1080	(25)	<0.01
	30-34	3782	(36)	2154	(34)	1628	(38)	
	35+	3496	(33)	1960	(31)	1536	(36)	
Body mass index before pregnancy (kg/m²)	median (range)	20.4	(9.1-45.0)	20.4	(9.1-45.0)	20.3	(14.4-44.1)	<0.01
	<18.5	1681	(16)	1007	(16)	674	(16)	0.04
	18.5-24.9	7817	(75)	4640	(74)	3177	(76)	
	25.0+	982	(9)	640	(10)	342	(8)	
Gestational age at recruitment or vaccination (week)	<16 (First trimester)	2826	(27)	1705	(27)	1121	(26)	<0.01
	16-27 (Second trimester)	3328	(31)	1738	(27)	1590	(37)	
	28+ (Third trimester)	4477	(42)	2944	(46)	1533	(36)	
Influenza related high risk conditions	present	2386	(22)	1456	(23)	930	(22)	0.29
Underlying illnesses in obstetrics and gynecology	present	1960	(18)	1075	(17)	885	(21)	<0.01
Mental disorder	present	272	(3)	166	(3)	106	(3)	0.75
Pregnancy-induced complications								
Multiple pregnancy	present	152	(1)	91	(1)	61	(1)	0.96
	unknown	2		1		1		
Pregnancy-induced hypertension	present	345	(3)	234	(4)	111	(3)	<0.01
	unknown	28		20		8		
Gestational diabetes	present	284	(3)	185	(3)	99	(2)	0.08
	unknown	8		4		4		
Hospitalization due to threatened abortion	present	535	(5)	324	(5)	211	(5)	0.81
	unknown	12		8		4		
Placenta previa	present	43	(0.4)	28	(0.4)	15	(0.4)	0.50
	unknown	5		3		2		
Intrauterine growth restriction	present	280	(3)	190	(3)	90	(2)	<0.01
	unknown	15		10		5		
Abruptio Placentae	present	37	(0.4)	25	(0.4)	12	(0.3)	0.35
	unknown	6		3		3		
Intrauterine infection	present	85	(1)	54	(1)	31	(1)	0.51
	unknown	17		11		6		
Smoking habit	present during pregnancy	311	(3)	261	(4)	50	(1)	<0.01
	unknown	707		404		303		
Alcohol drinking habit	present during pregnancy	67	(0.7)	54	(0.9)	13	(0.3)	<0.01
	unknown	691		391		300		

NOTE. Data expressed as n (%) unless otherwise indicated.

Table 2. Birth outcomes of the study subjects (N=10,631).

	Total		Unvaccinated		Vaccinated		P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Pregnancy outcomes							
Live birth	10606 (99.8)	6370 (99.7)	4236 (99.8)				0.34
Abortion	11 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)				
Dead birth	14 (0.1)	11 (0.2)	3 (0.1)				
Gestational week at delivery (week)							
median (range)	39.6 (23.1-43.7)	39.6 (23.1-42.4)	39.6 (26.0-43.7)				0.01
22-36	434 (4.1)	258 (4.1)	176 (4.2)				0.77
37-41	10126 (95.5)	6084 (95.5)	4042 (95.4)				
42+	46 (0.4)	28 (0.4)	18 (0.4)				
Birth weight (g)							
median (range)	3030 (428-4716)	3032 (484-4670)	3028 (428-4716)				0.28
<2500	834 (8)	531 (8)	303 (7)				0.03
2500+	9772 (92)	5839 (92)	3933 (93)				
Apgar score at 1 min							
0-3	58 (1)	43 (1)	15 (0)				0.02
4-6	165 (2)	105 (2)	60 (1)				
7-10	10369 (98)	6212 (98)	4157 (98)				
data missing	14	10	4				
Apgar score at 5 min							
0-3	10 (0.1)	8 (0.1)	2 (0.0)				0.14
4-6	33 (0.3)	22 (0.3)	11 (0.3)				
7-10	10532 (99.6)	6323 (99.5)	4209 (99.7)				
data missing	31	17	14				
Congenital malformation							
Present	391 (4)	273 (4)	118 (3)				<0.01

NOTE. Data expressed as n (%) unless otherwise indicated.

Table 3. Association between background characteristics including maternal influenza vaccination and adverse birth outcomes (abortion, dead birth, preterm birth, low birthweight, or malformation).

		Outcomes		P value	Univariate		Multivariate	
		n / N	(%)		OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
Total		1352 / 10631	(13)					
Influenza vaccination for 2013/14 season during pregnancy	unvaccinated	875 / 6387	(14)	<0.01	1.00		1.00	
	vaccinated	477 / 4244	(11)		0.80 (0.71-0.90)	<0.01	0.82 (0.71-0.94)	<0.01
Age (years)	<30	384 / 3353	(11)	0.01	1.00		1.00	
	30-34	497 / 3782	(13)		1.17 (1.02-1.35)	0.03	1.15 (0.97-1.36)	0.11
	35+	471 / 3496	(13)		1.20 (1.04-1.39)	0.01	1.16 (0.97-1.38)	0.10
					(Trend P=0.01)		(Trend P=0.11)	
Body mass index before pregnancy (kg/m²)	<18.5	262 / 1681	(16)	0.01	1.35 (1.17-1.57)	<0.01	1.30 (1.09-1.55)	<0.01
	18.5-24.9	939 / 7817	(12)		1.00		1.00	
	25.0+	130 / 982	(13)		1.12 (0.92-1.36)	0.27	0.99 (0.76-1.31)	0.97
					(Trend P=0.01)		(Trend P=0.01)	
Gestational age at recruitment or vaccination (week)	<16 (First trimester)	373 / 2826	(13)	0.11	1.00		1.00	
	16-27 (Second trimester)	441 / 3328	(13)		1.01 (0.87-1.17)	0.95	1.13 (0.94-1.34)	0.20
	28+ (Third trimester)	538 / 4477	(12)		0.90 (0.78-1.04)	0.14	0.99 (0.83-1.17)	0.89
					(Trend P=0.11)		(Trend P=0.72)	
Influenza related high risk conditions	Absent	1029 / 8245	(12)	0.17	1.00		1.00	
	Present	323 / 2386	(14)		1.10 (0.96-1.26)	0.17	1.17 (0.96-1.42)	0.12
Underlying illnesses in obstetrics and gynecology	Absent	1068 / 8671	(12)	<0.01	1.00		1.00	
	Present	284 / 1960	(14)		1.21 (1.05-1.39)	<0.01	1.04 (0.87-1.24)	0.67
Mental disorder	Absent	1319 / 10359	(13)	0.77	1.00			
	Present	33 / 272	(12)		0.95 (0.66-1.37)	0.77		
Pregnancy-induced complications								
Multiple pregnancy	Absent	1246 / 10477	(12)	<0.01	1.00		1.00	
	Present	105 / 152	(69)		16.55 (11.67-23.46)	<0.01	10.86 (7.26-16.24)	<0.01
Pregnancy-induced hypertension	Absent	1219 / 10258	(12)	<0.01	1.00		1.00	
	Present	114 / 345	(33)		3.66 (2.90-4.62)	<0.01	3.00 (2.26-3.98)	<0.01
Gestational diabetes	Absent	1302 / 10339	(13)	0.048	1.00		1.00	
	Present	47 / 284	(17)		1.38 (1.00-1.89)	0.049	1.27 (0.87-1.84)	0.21
Hospitalization due to threatened abortion	Absent	1158 / 10084	(11)	<0.01	1.00		1.00	
	Present	190 / 535	(36)		4.25 (3.52-5.12)	<0.01	3.37 (2.68-4.23)	<0.01
Placenta previa	Absent	1324 / 10583	(13)	<0.01	1.00		1.00	
	Present	26 / 43	(60)		10.70 (5.79-19.76)	<0.01	12.04 (6.06-23.92)	<0.01
Intrauterine growth restriction	Absent	1111 / 10336	(11)	<0.01	1.00		1.00	
	Present	236 / 280	(84)		44.53 (32.09-61.81)	<0.01	47.81 (33.54-68.16)	<0.01
Abruptio Placentae	Absent	1336 / 10588	(13)	0.048	1.00		1.00	
	Present	14 / 37	(38)		4.22 (2.16-8.21)	<0.01	4.27 (1.83-9.92)	0.02
Intrauterine infection	Absent	1329 / 10529	(13)	0.04	1.00		1.00	
	Present	17 / 85	(20)		1.73 (1.01-2.95)	0.04	1.77 (0.97-3.22)	0.06
Smoking habit	absent during pregnancy	1204 / 9613	(13)	<0.01	1.00		1.00	
	present during pregnancy	62 / 311	(20)		1.74 (1.31-2.31)	<0.01	1.67 (1.19-2.33)	<0.01
	unknown	86 / 707	(12)					
Alcohol drinking habit	absent during pregnancy	1257 / 9873	(13)	0.85	1.00		1.00	
	present during pregnancy	8 / 67	(12)		0.93 (0.44-1.95)	0.85	0.99 (0.44-2.24)	0.99
	unknown	87 / 691	(13)					

NOTE. Logistic regression model. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 4. Birth outcomes of the study subjects according to the trimester (N=10,631).

	First trimester			Second trimester			Third trimester			P
	Unvaccinated n (%)	Vaccinated n (%)	P	Unvaccinated n (%)	Vaccinated n (%)	P	Unvaccinated n (%)	Vaccinated n (%)	P	
Pregnancy outcomes	1697 (99.5)	1116 (99.6)	0.48	1733 (99.7)	1588 (99.9)	0.31	2940 (99.9)	1532 (99.9)	0.50	
Live birth	6 (0.4)	5 (0.4)		0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)		
Abortion	2 (0.1)	0 (0.0)		5 (0.3)	2 (0.1)		4 (0.1)	1 (0.1)		
Dead birth										
Gestational week (week)	39.6 (23.1-42.3)	39.4 (29.3-43.7)	0.41	39.4 (23.9-42.4)	39.4 (26.0-42.7)	0.41	39.7 (29.4-42.4)	39.6 (32.7-42.9)	0.21	
median (range)	64 (4)	55 (5)	0.12	97 (6)	79 (5)	0.46	97 (3)	42 (3)	0.25	
22-36	1627 (96)	1058 (95)		1631 (94)	1505 (95)		2826 (96)	1479 (97)		
37-41	6 (0)	3 (0)		5 (0)	4 (0)		17 (1)	11 (1)		
42+										
Birth weight (g)	3022 (498-4620)	3018 (1224-4472)	0.35	3024 (484-4376)	3020 (428-4306)	0.36	3043 (1170-4670)	3046 (1438-4716)	0.73	
median (range)	148 (9)	86 (8)	0.34	155 (9)	125 (8)	0.27	228 (8)	92 (6)	0.03	
<2500	1549 (91)	1030 (92)		1578 (91)	1463 (92)		2712 (92)	1440 (94)		
2500+										
Apgar score at 1 min	12 (1)	5 (0)	0.08	13 (1)	9 (1)	0.94	18 (1)	1 (0)	0.02	
0-3	30 (2)	11 (1)		21 (1)	26 (2)		54 (2)	23 (2)		
4-6	1652 (98)	1099 (99)		1696 (98)	1552 (98)		2864 (98)	1506 (98)		
7-10	3	1		3	1		4	2		
data missing										
Apgar score at 5 min	2 (0.1)	2 (0.2)	0.68	1 (0.1)	0 (0.0)	0.35	5 (0.2)	0 (0.0)	0.14	
0-3	7 (0.4)	5 (0.4)		6 (0.3)	4 (0.3)		9 (0.3)	2 (0.1)		
4-6	1686 (99.5)	1108 (99.4)		1721 (99.6)	1577 (99.7)		2916 (99.5)	1524 (99.9)		
7-10	2	1		5	7		10	6		
data missing										
Congenital malformation	56 (3)	34 (3)	0.71	69 (4)	38 (2)	<0.01	148 (5)	46 (3)	<0.01	
Present										

NOTE: Data expressed as n (%) unless otherwise indicated.