

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

妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の抗体応答と
反応原性及び児への移行抗体に関する研究

研究分担者	吉原 達也	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
研究協力者	神谷 仁	医療法人仁清会かみや母と子のクリニック
研究分担者	大藤さとし	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	真部 順子	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会開発推進部
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究協力者	田中 敏博	JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科
研究分担者	福島 若葉	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	岡田 賢司	福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 基礎・専門基礎分野
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
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター

研究要旨

現在、欧米諸国など40か国以上で、0歳児における百日咳を予防するために妊婦への百日咳含有ワクチン接種（Tdap）が行われている。今後、わが国で妊婦への百日咳ワクチン接種を普及していくには、妊婦へのDPTワクチン接種による免疫原性や反応原性等に関する情報が必要である。

そこで、妊婦に対するDPTワクチン接種の免疫原性や反応原性を明らかにするため、日頃から妊婦へのDPTワクチン接種を実施している沖縄県内の産婦人科クリニックにおいて、接種を希望した妊婦と接種を希望しなかった妊婦を対象に前向きコホート研究を実施中である。対象は、2023年4月以降にクリニックを受診した妊婦のうち、同クリニックで分娩を予定している者とし、多胎妊娠は除外した。接種を希望した妊婦には妊娠28～32週頃に日常診療としてDPTワクチン接種を実施した。接種群は、ワクチン接種前（S0）、接種4週後（S1）、分娩時血清（S2）、分娩時臍帯血（S3）を採取し、非接種群は、初回（S0）、分娩時血清（S2）、分娩時臍帯血（S3）を採取して、抗PT抗体価、抗FHA抗体価を測定した。

令和5年12月末日時点で登録時の抗体価の情報が得られた接種群98人、非接種群40人を対象に中間解析を実施した。S0の幾何平均抗体価は接種群と非接種群と同様であった。接種群では接種4週後に抗PT抗体価で7.27倍、抗FHA抗体価で12.04倍の抗体上昇を示し、幾何平均抗体価は抗PT抗体価で52.71、抗FHA抗体価で122.9であった。分娩時の血清および臍帯血中の抗PT抗体価・抗FHA抗体価はいずれも非接種群と比べて接種群では有意に高値を示した。分娩時の臍帯血中に10EU/mL以上の抗PT抗体価を有した者は、接種群98%、非接種群32%であり、接種群で有意に高い抗体保有率を示した。抗FHA抗体価も同様であり、接種群では非接種群と比べて、分娩時の臍帯血中の抗体保有率が有意に高かった（100% vs 64%）。なお、妊娠合併症の発現や妊娠転帰など、非接種群と比較して、接種群で特段に懸念される所見は認めていない。

A. 研究目的

現在、わが国における百日咳の患者数は、0歳児と学童期に多い。百日咳の全数報告が開始されて以

降の2019年1年間の患者報告数は0歳児で約800人であり、ワクチン接種前の児がほとんどを占めている。月齢が小さい児が百日咳に罹患すると重症化

する危険性が高いことが分かっており、これらの児への百日咳予防対策が必要である。

一方、重症化しやすい0歳児の感染経路としては、同胞や母親、父親からの感染例が多い。特に母親は児との接触機会が多いことから、欧米諸国など40か国以上で妊娠期の百日咳含有ワクチンの接種を行っている。現在、わが国では、妊婦への百日咳ワクチン接種は任意接種として実施されているが、「乳児の百日咳重症化予防」のためには妊婦への百日咳ワクチン接種の普及が重要な選択肢である。

また、諸外国で妊婦への接種に使用されているワクチンはTdapワクチンであるため、妊婦へのTdapワクチン接種による免疫原性や安全性に関する報告は散見されるが、わが国で妊婦への接種として使用可能なDPTワクチンに関しては、免疫原性や安全性に関する報告がほとんどない。TdapワクチンとDPTワクチンでは含有成分が異なるため、わが国で妊婦への百日咳ワクチン接種を普及していくには、妊婦へのDPTワクチン接種による免疫原性や反応原性等に関する情報が必要である。

そこで、妊婦へのDPTワクチン接種を日常診療として実施しているクリニックにおいて、接種を希望した妊婦と接種を希望しなかった妊婦を対象として、接種後の抗体応答と反応原性及び児への移行抗体、分娩6か月後までの安全性を明らかにすることを主な目的とする。

B. 研究方法

研究デザインは、前向きコホート研究で、対象者および出生児を分娩後6か月まで追跡する。

1) 対象者

<接種群>

【選択基準】

- ① かみや母と子のクリニックで分娩予約を行った妊婦のうち、DPTワクチン接種を希望し、妊娠28～32週頃に接種を予定している18歳以上の妊婦
- ② 本研究に対する説明を受けて文書による同意が得られたもの
- ③ 分娩6か月後の終了時調査までの研究への協力意思があるもの

【除外基準】

- ① 18歳以降にDPTワクチン接種を受けたもの

(過去の妊娠時のDPTワクチン接種を含む)

- ② 多胎妊娠のもの
- ③ 過去6か月の間に2週間を超える全身性の副腎皮質ステロイドの投与(吸入および経皮投与は除く)や免疫抑制薬の投与を受けたもの
- ④ 他院での分娩を予定しているもの
- ⑤ 臍帯血を採取できないと考えられるもの
- ⑥ 研究を担当する医師が本研究参加に不適切と判断したもの

<非接種群>

【選択基準】

- ① かみや母と子のクリニックで分娩予約を行った妊婦のうち、DPTワクチン接種を希望しない18歳以上の妊婦
- ② 本研究に対する説明を受けて文書による同意が得られたもの
- ③ 分娩6か月後の終了時調査までの研究への協力意思があるもの

【除外基準】

- ① 18歳以降にDPTワクチン接種を受けたもの(過去の妊娠時のDPTワクチン接種を含む)
- ② 多胎妊娠のもの
- ③ 過去6か月の間に2週間を超える全身性の副腎皮質ステロイドの投与(吸入および経皮投与は除く)や免疫抑制薬の投与を受けたもの
- ④ 他院での分娩を予定しているもの
- ⑤ 臍帯血を採取できないと考えられるもの
- ⑥ 研究を担当する医師が本研究参加に不適切と判断したもの

2) 情報収集

○登録時(接種群、非接種群): 自記式質問票により以下の項目を調査する。

【調査項目】生年月、血液型、身長、体重、既往歴、現病歴、投薬状況、本人・同居家族の百日咳既往歴、生活習慣(喫煙、飲酒)、妊娠状況、等

○副反応調査(接種群のみ): 自記式質問票により以下の項目を調査する。

【調査項目】接種後1週間の局所反応・全身反応、等

○分娩後（接種群、非接種群）：医師記入用調査票により以下の項目を調査する。

【調査項目】妊娠合併症、妊娠中の投薬状況、妊娠中のワクチン接種歴、妊娠転帰、胎児異常の有無、出生児の健康状況、等

○分娩6か月後（接種群、非接種群）：自記式質問票により以下の項目を調査する。

【調査項目】妊娠中の異常の有無、児の性別、児の出生時身長・体重、乳児健診での異常の有無、児の4種混合ワクチン接種の有無と副反応、児の生後6か月までの健康状況、等

3) ワクチン接種

接種群には、通常診療として、妊娠28~32週頃に、DPT ワクチン（ロット番号：ビケン3E24A）を1回接種した。

4) 採血、臍帯血採取

接種群は、ワクチン接種前、接種4週後、分娩時に、計3回の採血を行う。非接種群は、初回、分娩時に、計2回の採血を行う。採血量は1回あたり9mLとする。

また、接種群、非接種群とも、分娩時に臍静脈から臍帯血9mLを採取する。

採血（または臍帯血採取）後、採血管をゆっくりと転倒混和して30分以上静置し、検査会社へ出検するまで室温にて保管する。検査会社へ出検するまで一定時間（おおよそ24時間程度）以上の時間が空くような場合は、採血後、採血管をゆっくりと転倒混和して30分以上静置し、遠心分離を行う。遠心分離後は、検査会社へ出検するまで冷蔵庫に保管する。

検査会社では、抗PT抗体価、抗FHA抗体価を測定する。

5) 目標研究対象者数及びその設定根拠

接種群：60人

非接種群：30人

* 完了例として上記の対象者数をする目標とする。

【設定根拠】

抗体応答と反応原性及び児への移行抗体を評価するのに最低限必要と想定される対象者数を考慮し、短期間でデータを取得していく必要があることを鑑み、実施可能と思われる90人を設定した。

6) 統計解析

免疫原性：接種群と非接種群で、各時点における幾何平均抗体価、抗体保有率を算出して比較する。抗体保有は、抗PT抗体価が10EU/mL以上、抗FHA抗体価が10EU/mL以上を有する者と定義して、その保有割合を算出した。

反応原性：接種群における接種後48時間以内および接種後48時間～1週間の局所反応や全身反応の発現頻度を検討する。

安全性：接種群と非接種群で、妊娠転帰、出生児の健康状況、児の4種混合ワクチン接種時の副反応の発現頻度についての比較を行う。

連続変数の群間比較ではWilcoxon rank sum test またはKruskal Wallis test、群内比較ではWilcoxon signed rank test を使用して、P値を算出した。カテゴリ変数では χ^2 検定またはMantel extension testによりP値を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたり、医療法人相生会博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。また、対象者から文書による同意を得た。

C. 研究結果

令和5年12月末日時点で登録時の抗体価の情報が得られた接種群98人、非接種群40人を対象に中間解析を実施した。なお、接種4週後の抗体価の情報が得られた者は接種群68人、分娩時の抗体価の情報が得られた者は接種群55人、非接種群22人である。

分娩時の対象者の特性をTable 1に示す。年齢中央値は接種群32歳、非接種群31歳で同様であった。基礎疾患を接種群の30%、非接種群の38%に認めた。妊娠回数、出産回数とも接種群と非接種群で有意差を認めなかったが、流産歴を有する者が非接種群で多かった（50% vs 31%）。

接種群での接種理由で最も多かったのは、子供の百日咳が心配（87%）であった（図1）。非接種群での非接種理由で多かったのは、副反応が心配（43%）、おなかの子供への影響が心配（40%）であった（図2）。接種群における接種後48時間以内の副反応として、局所反応を63%、全身反応を26%に認めたが、ほとんどがGrade 1の症状であり、接種後48時間～1週間では局所反応40%、全身反応14%まで軽快した（図3）。

接種群と非接種群の幾何平均抗体価および上昇倍数を Table 2 に示す。初回採血時の幾何平均抗体価は、抗 PT 抗体価および抗 FHA 抗体価とも接種群と非接種群で同様であった。接種群では接種 4 週後に抗 PT 抗体価で 7.27 倍、抗 FHA 抗体価で 12.04 倍の抗体上昇を示し、幾何平均抗体価は抗 PT 抗体価で 52.71、抗 FHA 抗体価で 122.9 であった。分娩時の血清および臍帯血中の抗 PT 抗体価・抗 FHA 抗体価はいずれも非接種群と比べて接種群では有意に高値を示した。

接種群と非接種群の抗体保有率を Table 3 に示す。初回採血時に 10EU/mL 以上の抗 PT 抗体価を有した者は、接種群 33%、非接種群 33% であり、同様であった。接種 4 週後では接種群の 99% が抗体保有を示した。分娩時の血清中では、非接種群と比べて、接種群で有意に高い抗体保有率を示した (93% vs 27%)。また、分娩時の臍帯血中でも、接種群の 98% で抗 PT 抗体価 \geq 10EU/mL を示した。抗 FHA 抗体価も同様であり、接種群では非接種群と比べて、分娩時の血清中および臍帯血中の抗体保有率が有意に高かった。

接種群と非接種群の妊娠経過および妊娠転帰、出生児の状況を Table 4 にまとめた。なお、接種群の 45 人、非接種群の 18 人は、現在も観察中であるため、この解析には含めていない。妊娠合併症、胎児の異常を報告したものはそれぞれ 1 人のみであった。妊娠転帰は全員が生産であった。早産 (妊娠 37 週未満の出産) は 1 人であった。分娩時の酸素投与、分娩方法は接種群・非接種群とも同様であった。低出生体重 (2500 g 未満) を接種群の 8%、非接種群の 5% に認めたが、有意差はなかった。先天奇形を認めたものはいなかった。

接種群における特性別の免疫原性を Supplementary Table 1 として示す。幾何平均抗体価、抗体保有率とも年齢、BMI、基礎疾患、喫煙歴、飲酒歴、妊娠回数、妊娠中のインフルエンザワクチン接種による影響は認めなかったが、出産経験がないものと比較して、出産経験があるものでは、接種 4 週後、分娩時の幾何平均抗体価・抗体保有率が高い傾向を認めた。

D. 考察

本研究の結果、接種を受けた妊婦では、非接種と妊婦と比べて、分娩時の臍帯血中の抗体価および抗体保有率が有意に高かった。また、接種群の臍帯血

中には、ほぼ 100% で 10EU/mL 以上の抗体を認めたことから、児への抗体移行も得られていると考えられる。これらの結果は、妊婦への Tdap ワクチン接種の免疫原性を検討した諸外国での報告と一致している¹⁻³⁾。諸外国の報告によると、Tdap ワクチン接種を受けた妊婦では、分娩時の臍帯血中の抗 PT 抗体価が約 45EU/mL、抗 FHA 抗体価が約 160EU/mL であったことが報告されている¹⁾。妊婦に対する DPT ワクチン接種の免疫原性を検討した報告は本研究が初めてであるが、わが国で認可されているワクチンについても妊婦へのワクチン接種によって十分な免疫応答が得られること、児への移行抗体が得られることが確認できた。ただし、現時点では対象者の半数近くが追跡期間中のため分娩時の抗体価の解析には含まれていない。今後の最終解析での検討が必要である。

ワクチン接種後の副反応については、約 6 割の妊婦で局所反応、約 25% の妊婦で全身反応を認めたが、いずれも Grade 1 の症状がほとんどであり、接種後 48 時間以降では軽快傾向にある。妊娠合併症の発現や妊娠転帰など、非接種群と比較して、特段に懸念される所見は認めていない。ただし、本研究では対象者数が限られているため、稀な有害事象に関する検討については限界がある。ワクチン接種に伴う妊娠経過への影響については、多くの対象者数での検討が必要である。

E. 結論

妊婦への DPT ワクチン接種により抗 PT 抗体価および抗 FHA 抗体価が誘導され、分娩時の臍帯血中にも十分な抗体価が得られた。

参考文献

- 1) Halperin SA et al. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis* 2018;67(7):1063-71.
- 2) Knuutila A et al. Effect of immunization during pregnancy and pre-existing immunity on diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine responses in infants. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(1):2204146.
- 3) Perrett KP et al. Immunogenicity,

transplacental transfer of pertussis antibodies and safety following pertussis immunization during pregnancy: Evidence from a randomized, placebo-controlled trial. Vaccine 2020;38(8):2095-2104

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Table 1. Comparison of background characteristics between vaccinated and unvaccinated subjects.						
Variables		Vaccinated (N=98)		Unvaccinated (N=40)		P value*
		n	(%)	n	(%)	
Age (years)	Median (range)	32	(21-43)	31	(21-42)	0.48
	<30	31	(32)	13	(33)	0.93
	30-34	40	(41)	15	(38)	
	35+	27	(28)	12	(30)	
Gestational age at the recruitment (weeks)	Median (range)	23	(15-26)	22	(15-25)	0.04
	<22	29	(30)	19	(48)	0.02
	22-23	39	(40)	15	(38)	
	24+	30	(31)	6	(15)	
Body mass index before pregnancy (kg/m ²)	Median (range)	21.3	(15.1-33.2)	20.5	(16.3-29.5)	0.14
	<18.5	16	(16)	7	(18)	0.26
	18.5-24.9	61	(62)	29	(73)	
	25.0+	21	(21)	4	(10)	
Underlying illnesses	Present	29	(30)	15	(38)	0.37
History of diagnosis of pertussis	Present	1	(1)	2	(5)	0.20
Allergy for medicines	Present	6	(6)	1	(3)	0.67
Allergy for foods	Present	12	(12)	7	(18)	0.42
Smoking habit before pregnancy	Present	17	(17)	9	(23)	0.48
Drinking habit before pregnancy	Present	43	(44)	12	(30)	0.13
Smoking habit during pregnancy	Present	2	(2)	1	(3)	1.00
Drinking habit during pregnancy	Present	0	(0)	0	(0)	
Number of pregnancy	None	21	(21)	5	(13)	0.14
	1	33	(34)	12	(30)	
	2+	44	(45)	23	(58)	
Number of delivery	None	27	(28)	12	(30)	0.76
	1	34	(35)	10	(25)	
	2+	37	(38)	18	(45)	
History of abortion	Present	30	(31)	20	(50)	0.03
History of induced abortion	Present	12	(12)	6	(15)	0.66
Gestational age at the vaccination (weeks)	Median (range)	31	(30-32)			
	missing	48				
Influenza vaccination during pregnancy	Present	7	(13)	3	(14)	1.00
	missing	45		18		
Corona vaccination during pregnancy	Present	0	(0)	0	(0)	
	missing	45		18		

* Student T test was used for age, while wilcoxon rank sum tests were used for other continuous variables. For categorical variables, χ^2 tests were used.

Table 2. Immunogenicity of DPT vaccine among vaccinated subjects, comparing with unvaccinated subjects.									
Characteristics	Geometric mean titer (95% confidence interval) ¹					Fold rise ¹			
	Pre vac (S0)	4 weeks after vac (S1)	Serum sample at delivery (S2)	Umbilical cord blood at delivery (S3)	S1/S0	S2/S0	S3/S0	S2/S1	S3/S1
Anti PT antibody									
Unvaccinated	6.81 (5.34-8.68)		6.77 (4.87-9.41)	7.76 (5.50-10.96)		0.93 (P=0.09)	1.06 (P=0.46)		
Vaccinated	7.11 (6.03-8.38)	52.71 (42.83-64.87)	45.83 (35.52-59.13)	58.79 (46.46-74.41)	7.27 (P<0.01)	6.39 (P<0.01)	8.19 (P<0.01)	0.84 (P<0.01)	1.08 (P=0.02)
	(P=0.86)		(P<0.01)	(P<0.01)		(P<0.01)	(P<0.01)		
Anti FHA antibody									
Unvaccinated	10.43 (7.74-14.06)		12.74 (8.81-18.43)	16.22 (10.69-24.61)		0.97 (P=0.39)	1.23 (P<0.01)		
Vaccinated	10.15 (8.42-12.24)	122.9 (110.3-137.1)	110.6 (97.42-125.7)	133.0 (122.6-144.2)	12.04 (P<0.01)	9.97 (P<0.01)	11.98 (P<0.01)	0.85 (P<0.01)	1.02 (P=0.25)
	(P=0.84)		(P<0.01)	(P<0.01)		(P<0.01)	(P<0.01)		
1 Wilcoxon signed-rank test for intra-category comparisons, and Wilcoxon rank sum test for inter-category comparisons.									
No of missing among unvaccinated subjects was 18 at S2/S3.									
No of missing among vaccinated subjects were 30 and 43 at S1 and S2/S3, respectively.									

Time point	Vaccinated (N=98)		Unvaccinated (N=40)		P value
	n	(%)	n	(%)	
Anti PT antibody					
Pre vac (S0)	32	(33)	13	(33)	0.99
4 weeks after vac (S1)	67	(99)			
Serum sample at delivery (S2)	51	(93)	6	(27)	<0.01
Umbilical cord blood at delivery (S3)	54	(98)	7	(32)	<0.01
Anti FHA antibody					
Pre vac (S0)	52	(53)	20	(50)	0.74
4 weeks after vac (S1)	68	(100)			
Serum sample at delivery (S2)	55	(100)	12	(55)	<0.01
Umbilical cord blood at delivery (S3)	55	(100)	14	(64)	<0.01
No of missing among unvaccinated subjects was 18 at S2/S3.					
No of missing among vaccinated subjects were 30 and 43 at S1 and S2/S3, respectively.					

Clinical characteristics		Vaccinated (N=98)		Unvaccinated (N=40)		P value
		n	(%)	n	(%)	
Pregnancy complication	Present	1	(2)	0	(0)	1.00
Abnormality in the fetus	Present	0	(0)	1	(5)	0.29
Pregnancy outcome	Live birth	53	(100)	22	(100)	
	Still birth	0	(0)	0	(0)	
Gestational age at the delivery (weeks)	Median (range)	39	(36-41)	39	(37-41)	0.23
Preterm birth	<37	1	(2)	0	(0)	1.00
Oxygenation to mother during the delivery	Present	10	(19)	4	(18)	1.00
Delivery methods	Natural	37	(70)	17	(77)	0.76
	Vacuum	5	(9)	2	(9)	
	Forceps	0	(0)	0	(0)	
	Caesarean section	11	(21)	3	(14)	
Birth weight (g)	Median (range)	3086	(2242-3776)	3027	(2032-3588)	0.77
Low birth weight	<2500	4	(8)	1	(5)	1.00
Baby height at birth (cm)	Median (range)	48	(43.6-51.6)	48	(44-51)	0.62
Apgar score at 1 min	Median (range)	9	(8-10)	9	(8-10)	0.75
Apgar score at 5 min	Median (range)	10	(9-10)	10	(9-10)	0.74
Oxygenation to baby after birth	Present	5	(9)	1	(5)	0.67
Gender of baby	Male	18	(34)	8	(36)	0.84
Malformation	Present	0	(0)	0	(0)	
45 vaccinated and 18 unvaccinated subjects are undergoing follow-up during pregnancy.						

Supplementary Table 1. Immunogenicity of DPT vaccine according to the selected background characteristics among vaccinated subjects.													
Characteristics	Geometric mean titer (95% confidence interval) ¹								Seroprotective proportion				
	Pre vac (S0)	4 weeks after vac (S1)	Serum sample at delivery (S2)	Umbilical cord blood at delivery (S3)	Pre vac (S0)	4 weeks after vac (S1)	Serum sample at delivery (S2)	Umbilical cord blood at delivery (S3)	Pre vac (S0)	4 weeks after vac (S1)	Serum sample at delivery (S2)	Umbilical cord blood at delivery (S3)	
Anti PT antibody													
Age (years)													
<30	6.31 (4.72-8.43)	40.6 (27.3-60.2)	34.3 (19.6-59.9)	42.4 (24.5-73.7)	6 (19%)	20 (95%)	12 (80%)	14 (93%)					
30-34	7.36 (5.71-9.48)	61.2 (43.8-85.4)	45.5 (30.6-67.7)	61.2 (43.1-87.1)	17 (43%)	27 (100%)	22 (96%)	23 (100%)					
35+	7.74 (5.41-11.08)	56.8 (38.3-84.2)	59.8 (37.8-94.6)	74.2 (49.4-111.4)	9 (33%)	20 (100%)	17 (100%)	17 (100%)					
	(P=0.64)	(P=0.23)	(P=0.27)	(P=0.37)	(P=0.23)	(P=0.20)	(P=0.03)	(P=0.17)					
Body mass index (kg/m²)													
< 18.5	7.04 (4.33-11.47)	71.5 (50.8-100.6)	58.2 (34.3-98.8)	83.7 (51.2-136.7)	4 (25%)	12 (100%)	9 (100%)	9 (100%)					
18.5-24.9	7.71 (6.39-9.30)	51.7 (39.8-67.2)	48.8 (35.6-66.8)	62.2 (47.0-82.4)	24 (39%)	44 (100%)	34 (97%)	35 (100%)					
25.0+	5.65 (3.63-8.81)	41.7 (21.2-82.0)	30.9 (14.2-67.0)	36.7 (17.9-75.2)	4 (19%)	11 (92%)	8 (73%)	10 (91%)					
	(P=0.07)	(P=0.35)	(P=0.41)	(P=0.22)	(P=0.57)	(P=0.09)	(P=0.01)	(P=0.11)					
Underlying illnesses													
Absent	6.92 (5.67-8.43)	49.9 (38.1-65.2)	43.6 (31.2-60.4)	53.6 (39.7-72.2)	19 (28%)	46 (98%)	35 (90%)	38 (97%)					
Present	7.58 (5.55-10.35)	59.7 (43.1-82.7)	52.2 (35.2-77.4)	73.8 (50.5-107.8)	13 (45%)	21 (100%)	16 (100%)	16 (100%)					
	(P=0.34)	(P=0.44)	(P=0.64)	(P=0.29)	(P=0.09)	(P=1.00)	(P=0.31)	(P=1.00)					
Smoking habit before pregnancy													
Absent	6.97 (5.79-8.40)	55.4 (44.3-69.3)	47.7 (36.5-42.2)	59.7 (46.5-76.5)	27 (33%)	59 (98%)	47 (92%)	50 (98%)					
Present	7.79 (5.36-11.32)	36.2 (19.3-67.9)	27.7 (7.4-104.0)	48.8 (14.9-160.3)	5 (29%)	8 (100%)	4 (100%)	4 (100%)					
	(P=0.44)	(P=0.17)	(P=0.27)	(P=0.57)	(P=0.75)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)					
Drinking habit before pregnancy													
Absent	7.33 (5.85-9.19)	50.9 (38.3-67.7)	44.2 (31.7-61.6)	56.5 (41.2-77.5)	22 (40%)	39 (98%)	31 (91%)	33 (97%)					
Present	6.83 (5.33-8.76)	55.4 (40.3-76.1)	48.6 (31.5-74.8)	62.7 (43.0-91.6)	10 (23%)	28 (100%)	20 (95%)	21 (100%)					
	(P=0.64)	(P=0.68)	(P=0.69)	(P=0.79)	(P=0.08)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)					
Number of pregnancy													
None	5.94 (4.09-8.63)	33.4 (21.5-52.0)	29.3 (14.9-57.8)	41.2 (22.4-75.8)	4 (19%)	12 (100%)	7 (78%)	9 (100%)					
1	8.35 (5.94-11.74)	51.6 (36.0-74.0)	49.9 (31.2-79.8)	61.5 (38.8-97.3)	14 (42%)	25 (96%)	18 (90%)	19 (95%)					
2+	6.86 (5.55-8.47)	64.4 (47.1-88.0)	50.1 (34.8-72.2)	64.3 (46.4-89.0)	14 (32%)	30 (100%)	26 (100%)	26 (100%)					
	(P=0.54)	(P=0.07)	(P=0.29)	(P=0.44)	(P=0.49)	(P=0.72)	(P=0.02)	(P=0.67)					
Number of delivery													
None	6.19 (4.48-8.55)	29.3 (20.5-41.7)	23.8 (13.5-41.9)	33.7 (20.3-56.1)	6 (22%)	16 (100%)	9 (75%)	12 (100%)					
1	8.17 (5.91-11.29)	63.6 (45.4-89.1)	61.9 (42.4-90.5)	76.2 (51.9-111.8)	15 (44%)	26 (96%)	21 (95%)	21 (96%)					
2+	6.92 (5.45-8.77)	62.8 (44.6-88.3)	48.6 (32.1-73.7)	61.6 (42.7-88.8)	11 (30%)	25 (100%)	21 (100%)	21 (100%)					
	(P=0.58)	(P<0.01)	(P=0.02)	(P=0.03)	(P=0.64)	(P=0.86)	(P=0.01)	(P=0.83)					
History of abortion													
Absent	7.17 (5.81-8.84)	54.5 (42.7-69.6)	49.2 (36.0-67.3)	62.9 (46.8-84.4)	22 (32%)	46 (98%)	32 (91%)	34 (97%)					
Present	6.97 (5.33-9.12)	48.9 (32.0-74.7)	40.4 (25.2-64.9)	52.3 (34.3-79.8)	10 (33%)	21 (100%)	19 (95%)	20 (100%)					
	(P=0.99)	(P=0.60)	(P=0.47)	(P=0.32)	(P=0.92)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)					
History of induced abortion													
Absent	7.11 (5.94-8.50)	54.1 (43.4-67.5)	49.4 (36.0-62.3)	61.2 (47.4-79.0)	29 (34%)	61 (98%)	45 (92%)	48 (98%)					
Present	7.10 (4.49-11.23)	40.3 (18.3-88.3)	35.0 (14.2-86.0)	42.3 (20.9-85.8)	3 (25%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)					
	(P=0.97)	(P=0.36)	(P=0.41)	(P=0.18)	(P=0.55)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)					
Influenza vaccination during pregnancy													
Absent	7.43 (5.88-9.38)	55.1 (42.6-71.3)	46.4 (35.1-61.2)	59.3 (45.7-77.0)	19 (41%)	45 (98%)	43 (93%)	45 (98%)					
Present	6.29 (4.31-9.18)	58.7 (22.8-150.7)	49.0 (16.7-143.7)	63.4 (26.1-154.1)	1 (14%)	7 (100%)	6 (86%)	7 (100%)					
	(P=0.74)	(P=0.64)	(P=0.77)	(P=0.92)	(P=0.23)	(P=1.00)	(P=0.44)	(P=1.00)					
Anti FHA antibody													
Age (years)													
<30	8.04 (5.55-11.66)	108.6 (80.9-145.8)	102.0 (74.7-139.4)	131.0 (110.5-155.3)	13 (42%)	21 (100%)	15 (100%)	15 (100%)					
30-34	10.2 (7.98-13.07)	127.1 (110.5-146.2)	107.8 (87.9-132.3)	130.4 (113.6-149.6)	22 (55%)	27 (100%)	23 (100%)	23 (100%)					
35+	13.20 (8.78-19.71)	133.9 (117.7-152.3)	123.1 (101.2-149.7)	138.4 (119.5-160.2)	17 (63%)	20 (100%)	17 (100%)	17 (100%)					
	(P=0.08)	(P=0.56)	(P=0.62)	(P=0.70)	(P=0.11)								
Body mass index (kg/m²)													
< 18.5	12.32 (7.02-21.63)	147.6 (133.6-162.9)	135.9 (112.4-164.2)	153.0 (145.3-161.2)	11 (69%)	12 (100%)	9 (100%)	9 (100%)					
18.5-24.9	9.99 (8.00-12.47)	111.9 (95.4-131.1)	101.3 (85.0-120.9)	124.8 (110.8-140.5)	32 (52%)	44 (100%)	35 (100%)	35 (100%)					
25.0+	9.19 (5.70-14.81)	144.9 (128.0-164.0)	123.7 (93.4-163.9)	145.0 (127.1-165.5)	9 (43%)	12 (100%)	11 (100%)	11 (100%)					
	(P=0.50)	(P=0.046)	(P=0.20)	(P=0.12)	(P=0.13)								
Underlying illnesses													
Absent	10.70 (8.47-13.46)	122.9 (109.9-137.5)	107.3 (90.8-126.8)	128.9 (115.6-143.8)	37 (54%)	47 (100%)	39 (100%)	39 (100%)					
Present	9.00 (6.49-12.50)	123.0 (94.3-160.6)	119.3 (99.5-143.1)	143.3 (130.5-157.4)	15 (52%)	21 (100%)	16 (100%)	16 (100%)					
	(P=0.54)	(P=0.85)	(P=0.75)	(P=0.65)	(P=0.86)								
Smoking habit before pregnancy													
Absent	10.56 (8.49-13.13)	123.1 (109.0-139.0)	112.1 (98.0-128.1)	132.7 (121.6-144.7)	46 (57%)	60 (100%)	51 (100%)	51 (100%)					
Present	8.42 (6.15-11.54)	121.9 (97.6-152.4)	94.2 (49.1-180.8)	136.6 (99.5-187.5)	6 (35%)	8 (100%)	4 (100%)	4 (100%)					
	(P=0.33)	(P=0.50)	(P=0.21)	(P=0.55)	(P=0.11)								
Drinking habit before pregnancy													
Absent	10.63 (8.25-13.69)	119.7 (101.7-141.0)	114.5 (96.7-135.7)	133.9 (120.4-148.8)	29 (53%)	40 (100%)	34 (100%)	34 (100%)					
Present	9.57 (7.16-12.79)	127.7 (111.5-146.2)	104.6 (85.1-128.6)	131.5 (114.5-151.0)	23 (53%)	28 (100%)	21 (100%)	21 (100%)					
	(P=0.66)	(P=0.86)	(P=0.28)	(P=0.56)	(P=0.94)								
Number of pregnancy													
None	8.53 (5.20-13.98)	102.1 (62.5-166.8)	89.5 (54.8-146.3)	126.1 (94.8-167.8)	10 (48%)	12 (100%)	9 (100%)	9 (100%)					
1	11.77 (8.50-16.30)	117.9 (99.8-139.3)	112.4 (89.7-140.8)	130.3 (113.1-150.1)	21 (64%)	26 (100%)	20 (100%)	20 (100%)					
2+	9.88 (7.57-12.88)	137.3 (124.8-151.1)	117.6 (100.5-137.7)	137.5 (122.7-154.1)	21 (48%)	30 (100%)	26 (100%)	26 (100%)					
	(P=0.43)	(P=0.21)	(P=0.34)	(P=0.83)	(P=0.76)								
Number of delivery													
None	8.93 (5.77-13.80)	99.0 (69.4-141.1)	82.1 (56.8-118.5)	120.1 (96.4-149.6)	14 (52%)	16 (100%)	12 (100%)	12 (100%)					
1	11.60 (8.64-15.57)	124.3 (105.9-145.7)	120.9 (100.7-145.2)	136.9 (121.8-153.8)	20 (59%)	27 (100%)	22 (100%)	22 (100%)					
2+	9.87 (7.33-13.28)	139.6 (125.8-155.0)	119.6 (99.3-144.1)	136.7 (118.5-157.6)	18 (49%)	25 (100%)	21 (100%)	21 (100%)					
	(P=0.55)	(P=0.03)	(P=0.045)	(P=0.35)	(P=0.74)								
History of abortion													
Absent	9.96 (7.85-12.64)	122.9 (105.9-142.5)	112.9 (95.4-133.7)	134.7 (121.7-149.0)	37 (54%)	47 (100%)	35 (100%)	35 (100%)					
Present	10.60 (7.80-14.41)	123.1 (107.2-141.4)	106.8 (86.9-131.2)	130.0 (112.0-150.8)	15 (50%)	21 (100%)	20 (100%)	20 (100%)					
	(P=0.70)	(P=0.37)	(P=0.67)	(P=0.40)	(P=0.69)								
History of induced abortion													
Absent	10.19 (8.26-12.57)	123.5 (110.0-138.7)	111.1 (96.9-127.3)	132.9 (122.1-144.8)	47 (55%)	62 (100%)	49 (100%)	49 (100%)					
Present	9.89 (7.11-13.77)	117.2 (76.3-180.1)	107.0 (64.7-177.1)	133.1 (90.9-195.0)	5 (42%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)					
	(P=0.91)	(P=0.73)	(P=0.94)	(P=0.98)	(P=0.40)								
Influenza vaccination during pregnancy													
Absent	11.05 (8.57-14.24)	131.9 (122.0-142.6)	112.0 (97.8-128.2)	134.2 (123.5-145.9)	26 (57%)	46 (100%)	46 (100%)	46 (100%)					
Present	10.05 (3.61-27.99)	126.8 (76.6-209.9)	108.5 (64.3-183.1)	135.0 (96.7-188.4)	4 (57%)	7 (100%)	7 (100%)	7 (100%)					
	(P=0.96)	(P=0.64)	(P=0.96)	(P=0.76)	(P=1.00)								

1 Either the Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test was used to calculate P values.

2 χ^2 tests or Mantel extension tests were used to calculate P values.

図1. 接種理由

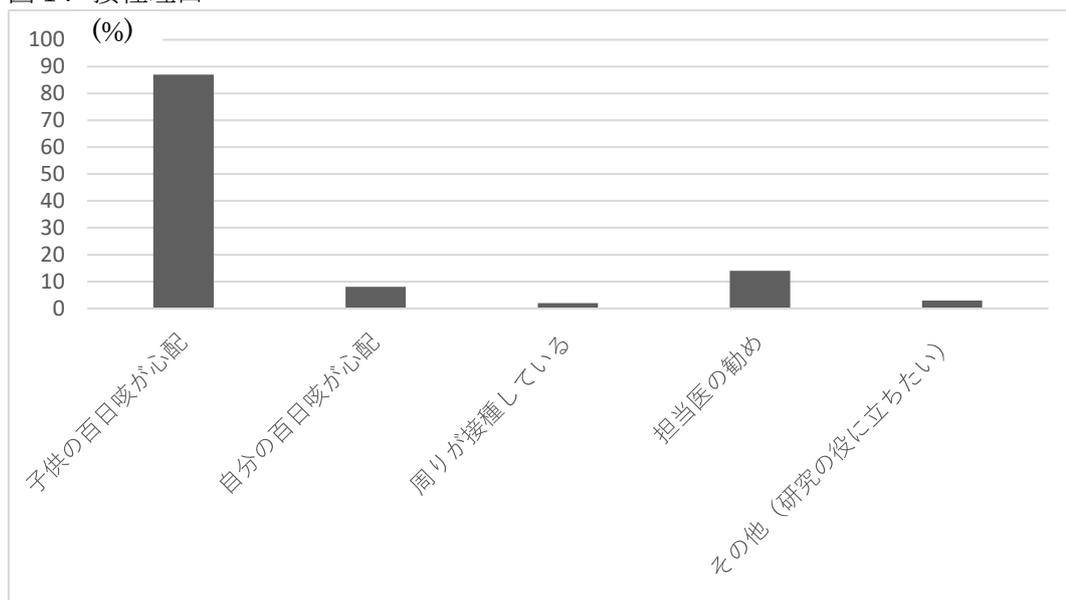


図2. 非接種理由

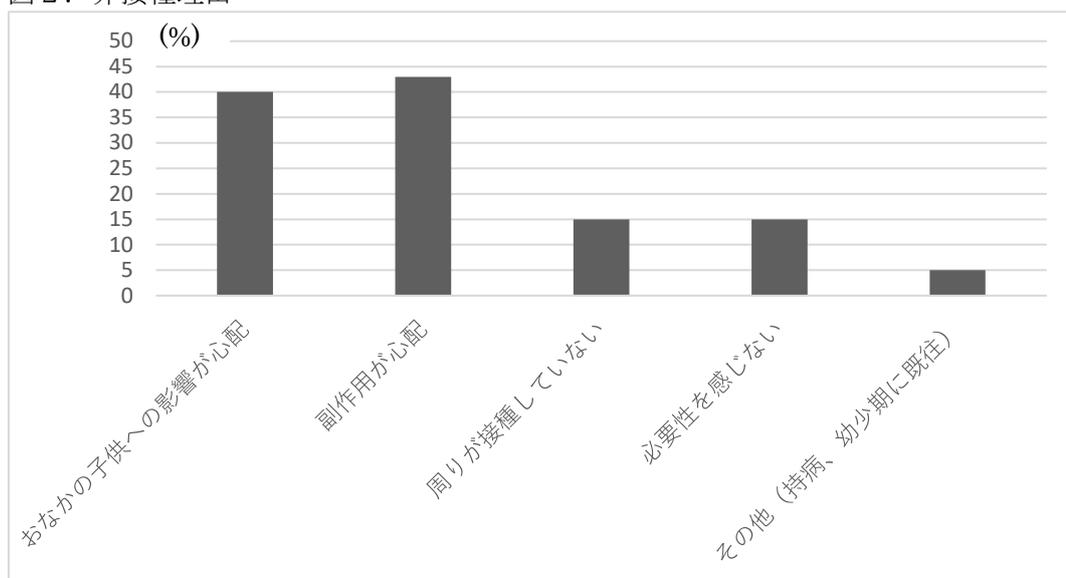
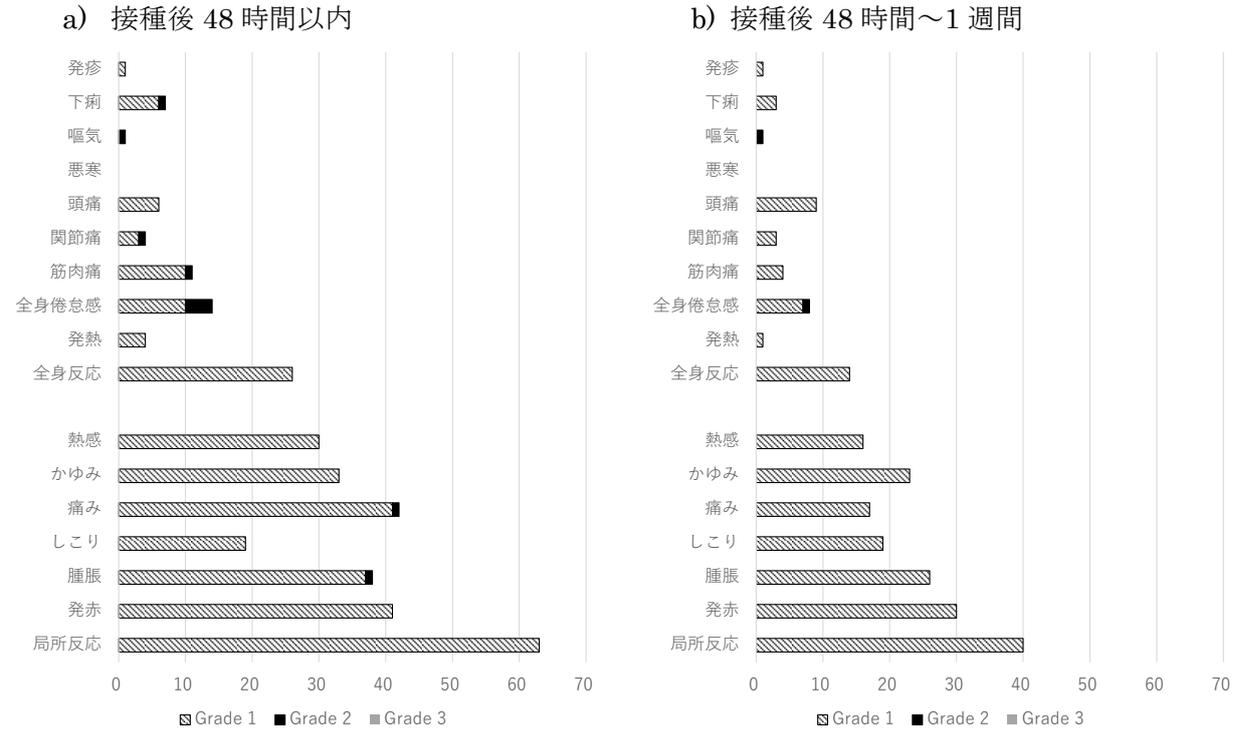


図3. 接種後の副反応



	Grade 1	Grade 2	Grade 3
局所の発赤・腫脹・しこり	数センチ以内	ひじ～肩の範囲	ひじ・肩を超える
局所の痛み・かゆみ・熱感 + 発熱・発疹を除く全身症状	日常生活に支障なし	日常生活に支障あり	日常生活ができない
発熱	37.5～38.4℃	38.5～38.9℃	39.0℃以上
発疹	薬は不要	薬が必要	薬が必要で、痛み・潰瘍・落屑もあり