

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安全性に関する疫学調査：静岡 Study

共同研究者	笠松 彩音	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
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	望月 知佳	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	竹内 智子	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	菅原 良恵	大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	福間 秀昭	福間産婦人科クリニック
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

妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する実態を明らかにするため、後ろ向きコホート研究を行った。

対象は妊婦への三種混合ワクチン接種を実施していた産婦人科クリニックで2020年12月～2022年12月に妊娠28～31週の妊婦健診を受けた者とし、除外基準は多胎妊娠とした。対象者の診療記録より年齢、体重、基礎疾患や投薬状況の他、ワクチン接種の詳細、妊娠経過、出産状況、1ヶ月健診結果などの情報収集を行い、接種・非接種者において妊娠転帰等を比較検討した。

解析対象者は、接種470人、非接種178人の計648人であった。平均年齢は接種31±4.6歳、非接種30±5.0歳であった。接種後の有害事象は11人（2%）にみられ、内訳は発熱、接種部位の発赤、搔痒感、疼痛などであったが、発熱に関してはCOVID-19感染も併発しておりその影響も考えられた。

登録後の妊娠合併症や胎児の異常に接種・非接種者間で有意差はみられなかった。妊娠転帰（生産）は接種者の96%、非接種の92%に認め、有意差を示したが（ $P=0.03$ ）、いずれの群でも子宮内胎児死亡・死産はなく、転院数による影響と考えられた。分娩時の異常、出生児の状況、在院中から1ヶ月健診時の異常については、有意差を認めなかった。母親の1ヶ月健診時の病的事項として、貧血の発現頻度に有意差を認め（接種者3.8%、非接種者0.6%、 $P=0.04$ ）、ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析でも母親の1ヶ月健診時の病的事項に対するワクチン接種の調整オッズ比（95%信頼区間）は1.81（1.01-3.24）と有意な上昇を認めた。しかし、貧血に関連すると考えられる児への栄養について層別解析すると、母乳栄養、ミルク栄養、混合栄養いずれの層でも、1ヶ月健診時の病的事項に対するワクチン接種のオッズ比は有意差を認めなかった。ワクチン接種者では母乳栄養で育児をしている者が多かったため、母乳栄養の影響で1ヶ月健診時の貧血が多くなった可能性が考えられた。今回の研究では、妊婦における百日咳含有ワクチンの安全性について、特段の懸念は認めなかった。

A. 研究目的

百日咳は咳発作を特徴とする急性気道感染症である。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。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。

0歳児が百日咳に罹患すると、重症化する危険性が高い¹⁾ことが分かっており、これらの児への百日咳予防対策が公衆衛生上必要である。

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ため、母親からの感染を予防

することが重要である。また、妊婦にワクチン接種をすると、胎児への移行抗体として反映される²⁾ことが知られており、2012年以降アメリカ³⁾をはじめ、多数の国でワクチンの接種を行っている。2023年に公表された報告によると、アメリカでは妊婦への三種混合ワクチン (tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine: Tdap) の接種率上昇に伴い、2ヶ月未満児の百日咳罹患率が減少している⁴⁾。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三種混合ワクチン (DPT) の接種が実施されているが、その接種率は低い。妊婦の中には、自身や胎児への影響を懸念して、妊娠中の服薬やワクチン接種を控える者も多いため、妊婦へのワクチン接種の普及には、接種後の安全性の情報が不可欠である。

そこで、妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する実態を明らかにするため、日頃から妊婦への三種混合ワクチンを接種していた産婦人科クリニックの協力を得て、三種混合ワクチンを接種した妊婦と接種しなかった妊婦の診療記録を元に、妊娠転帰や出生児の1ヶ月健診結果を比較検討した。

B. 研究方法

研究デザインは単施設の医療記録による後ろ向きコホート研究である。

1) 対象者

選択基準

- ・協力医療機関で、2020年12月～2022年12月に、妊娠28週～31週の妊婦健診を受診した18歳以上の妊婦

除外基準

- ・多胎妊娠

2) 情報収集

協力医療機関における患者リストから、該当する対象者の診療記録を選定した。調査担当者が施設を訪問し、調査票の内容について、対象者の診療記録から情報を転記し、Web入力した。

調査項目は、人口動態学的特性 (生年月、年齢)、身体因子 (既往歴、基礎疾患、投薬状況、身長、体重、分娩歴、喫煙・飲酒習慣)、ワクチン接種 (三種混合ワクチン接種日、インフルエンザワクチン接種日、コロナワクチン接種日、各ワクチン接種後の有害事象)、妊娠経過 (妊娠合併症、胎児の異常)、妊娠転帰 (生産・転院・子宮内胎児死亡・死産)、

出産状況 (出産日、分娩週数、分娩様式)、出生児の状況 (出生体重、アプガースコア、先天異常の有無、合併症、酸素投与有無)、入院中の黄疸値、光線療法の有無、母・出生児の1ヶ月健診結果 (児の体重、栄養、母児の病的事項の有無) 等とした。

3) 解析

解析対象者の特性、属性分布について解析を行った。各群間の比較はWilcoxonの順位和検定、Mantel-Henszel検定、 χ^2 二乗検定で評価した。

接種後の有害事象を集計し、妊娠合併症、胎児の異常、分娩時の状況、出生児の状況、母児の1ヶ月健診の状況を接種者・非接種者間で比較検討した。

多因子の影響を考慮し、ワクチン接種の各結果指標に対するオッズ比と95%信頼区間を、ロジスティック回帰モデルを用いて算出した。

いずれもp値の有意水準は5%とした。また、解析はSAS (Version 9.4) を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施について、共同研究機関の外来およびホームページに掲載など対象者が目にするところに掲示することにより、情報公開+オプトアウトを行った。

当研究は、大阪公立大学大学院医学研究科倫理委員会 (承認番号 2023-022、承認日 2023年5月11日) の承認を得た。

C. 研究結果

1) 解析対象者の特性比較

接種者470人、非接種者178人の計648人を解析対象とした。特性比較を表1に示す。平均年齢は接種者31±4.6歳、非接種者30±5.0歳であった。年齢区別にすると、非接種者と比べて、接種者では24歳以下が少なく、30～34歳が多かった ($p=0.02$)。妊娠前BMIは非接種者よりも接種者で有意に高値であったが ($p=0.03$)、肥満割合 ($\geq 25.0\text{kg/m}^2$) に有意差は見られなかった (接種者13% vs 非接種者10%)。妊娠中の喫煙は、接種者と比べて (0.6%)、非接種者で5%と有意に多かった ($p<0.001$)。

2) 接種後の有害事象

接種者470人が三種混合ワクチン接種を受けた時の妊娠週数は中央値 (範囲): 33週 (28～38週)

であった。うち有害事象の記録があったのは11人(2%)であった。その内訳は発熱1人、接種部位の発赤5人、掻痒感5人、疼痛3人、腫脹2人、熱感1人、色素沈着1人であった。ただし発熱に関しては対象者がCOVID-19を併発しており、その影響が考えられた。

3) 各項目比較

・妊娠合併症と胎児の異常(図1)

接種者・非接種者における登録後の妊娠合併症の発現頻度に有意差はみられず、妊娠高血圧、切迫早産による入院、貧血、子宮頸部～膣部の炎症、アレルギー性鼻炎などの疾患別にみても同様に有意差は見られなかった。胎児の異常の記録を3人のみで認めたが、接種・非接種者間での頻度に有意差は見られなかった。

・分娩時の状況(図2)

妊娠転帰として、生産は接種者96% vs 非接種者92%($p=0.03$)と有意差を認めたが、いずれの群でも子宮内胎児死亡・死産はなく、転院数による影響と考えられた。生産となった接種者452人、非接種者164人のうち、早産、低出生体重児、分娩中の母への酸素投与、分娩時の異常(大量出血、高血圧)などの発現頻度にも接種・非接種者間で有意差は見られなかった。

・出生児の状況(図3)

児への酸素投与、先天異常、光線療法について、接種・非接種者間で有意差は見られず、在院中から1ヶ月後健診時の異常についても有意差は見られなかった。

・母親の1ヶ月健診結果(図4)

病的事項の記録を接種者の14%、非接種者の7.9%に認め、接種者で有意に多かった($p=0.045$)。その内訳を検討したところ、貧血の発現頻度が接種者で有意に高かった(接種者3.8% vs 非接種者0.6%、 $p=0.04$)。

4) ワクチン接種の各結果指標に対するオッズ比

ロジスティック回帰分析のModel 1では年齢、妊娠中の喫煙を調整変数とし、Model 2では年齢、妊娠中の喫煙、ワクチン接種前の貧血を調整変数とした。結果を表2に示す。

登録後の妊娠合併症(妊娠高血圧、貧血、子宮頸部～膣部の炎症、アレルギー性鼻炎)、分娩時の状況(早産、低出生体重児、母の分娩時の異常)、出生児の状況(先天異常、1ヶ月健診の異常)については、オッズ比に有意差は見られなかった。一方、母の1ヶ月健診時の異常に対するワクチン接種のオッズ比は、単変量解析およびModel 1で境界域の有意性を示し、Model 2では調整オッズ比が1.81と有意に高い結果であった。

5) 層別解析

産後1ヶ月時点の貧血に関連すると考えられる、児への栄養状況(母乳・ミルク・混合)について層別解析を行った(表3)。

母乳、ミルク、混合栄養のいずれの層でも、母親の1ヶ月健診異常に対するワクチン接種の多変量オッズ比は1.45～2.47と高いものの有意差は見られなかった。

D. 考察

妊婦への百日咳含有ワクチン接種は、胎盤を介した胎児への移行抗体を介して、出生児の百日咳罹患を予防すると考えられている。妊娠後期にTdap接種を行うと、新生児の臍帯血中に抗体が高レベルに含まれるという大規模RCTによる報告⁵⁾や、接種時期に関しては特に妊娠27～30週でのTdap接種が好ましい⁶⁾というコホート研究の報告などが散見される。

妊婦への百日咳含有ワクチン接種による有害事象に関しては、絨毛膜用膜炎⁷⁾⁸⁾や産後出血⁸⁾の相対リスクがわずかに高くなるという報告があるが、臨床的に重大な乳児の転帰についてのリスク増加はないとされている。また、妊婦もしくは乳児の有害事象に有意差を認めず、報告された有害事象はワクチン接種と関連しなかった⁵⁾⁹⁾との報告もある。本研究におけるワクチン接種後の有害事象(全身・局所反応)は2%と少なく、ワクチン接種後の妊娠経過や分娩時の状況、出生児の状況についても接種者と非接種者で有意差はみられなかった。

母親の1ヶ月健診時の貧血については有意差が見られたが(接種者3.8% vs 非接種者0.6%)、産後の貧血に関連すると考えられる児への栄養別で層別解析を行うと有意差は消失した。また、三種混合ワクチン接種と貧血との関連に関する文献検索を行ったが、これらの関係についての既報は認めなかった。

加えて、本研究では、接種者と非接種者の妊娠経過として、妊娠中の貧血の発現頻度は同様であったし、分娩時の大量出血（1000mL以上）についても接種者と非接種者で差を認めていない。従って、妊娠33週頃に接種したワクチン接種による貧血が、産後1ヶ月という遅発性に生じるとは考えにくい。ワクチン接種者では母乳栄養で育児している者が多かったため（接種者59% vs 非接種者54%）、母乳栄養による影響で貧血が生じやすくなった可能性が考えられる。

しかしながら、本研究には以下の限界点が挙げられる。まず、単施設での検討であるため、結果の一般化には限界があるかもしれない。特に本研究では単胎妊娠のみを対象としたため、多胎妊娠も対象とした研究が必要である。また、カルテ情報の転記に基づく結果であるため、ワクチン接種後の有害事象（全身・局所反応）が過小評価されている可能性がある。さらに、ワクチン接種意向に関与する可能性がある学歴や年収などについては検討できなかったことも挙げられる。また、安全性をさらに確認するためには出生児における今後の経過も評価することが必要かもしれない。

E. 結論

妊婦における百日咳含有ワクチンの安全性を検討した結果、ワクチン接種による有害事象は2%と少なく、ワクチン接種後の妊娠経過や分娩時の状況、出生児の状況について接種者と非接種者で有意差はみられなかった。妊娠中に接種した母親では、産後1ヶ月健診での貧血を多く認めたが、母乳栄養による影響が考えられた。今回の研究で、妊婦における百日咳含有ワクチンの安全性について、特段の懸念は認めなかった。本研究は、わが国の妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性を検討した数少ない研究の一つであり、百日咳対策を検討する際の貴重な資料と考えられる。

参考文献

- 1) Mbayei SA, Faulkner A, Miner C et al. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis.* 2019;69(2):218-226.
- 2) Furuta M, Sin J, Ng ESW et al. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):390.
- 3) MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(7):131-5.
- 4) Skoff TH, Deng L, Bozio CH et al. US Infant Pertussis Incidence Trends Before and After Implementation of the Maternal Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccine. *JAMA Pediatr.* 2023;177(4):395-400.
- 5) Perrett KP, Halperin SA, Nolan T 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.
- 6) Healy CM, Rench MA, Swaim LS et al. Association Between Third-Trimester Tdap Immunization and Neonatal Pertussis Antibody Concentration. *JAMA.* 2018;320(14):1464-1470.
- 7) Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA.* 2014;312(18):1897-904.
- 8) Layton JB, Butler AM, Li D et al. Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine.* 2017;35(33):4072-4078.
- 9) Munoz FM, Bond NH, Maccato M et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(17):1760-9.

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

図1. 妊娠合併症と胎児の異常

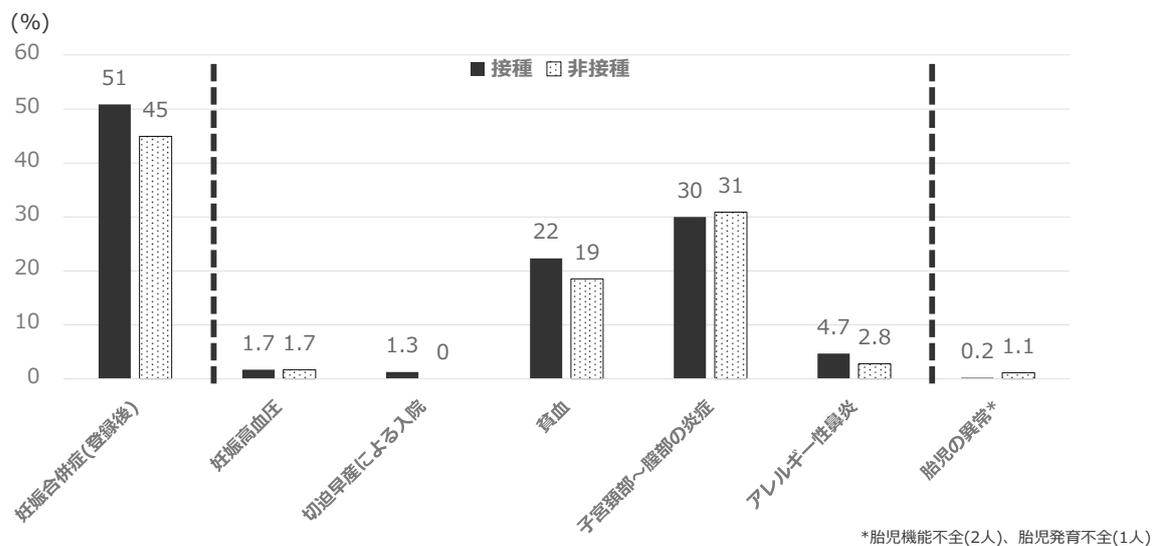


図2. 分娩時の状況

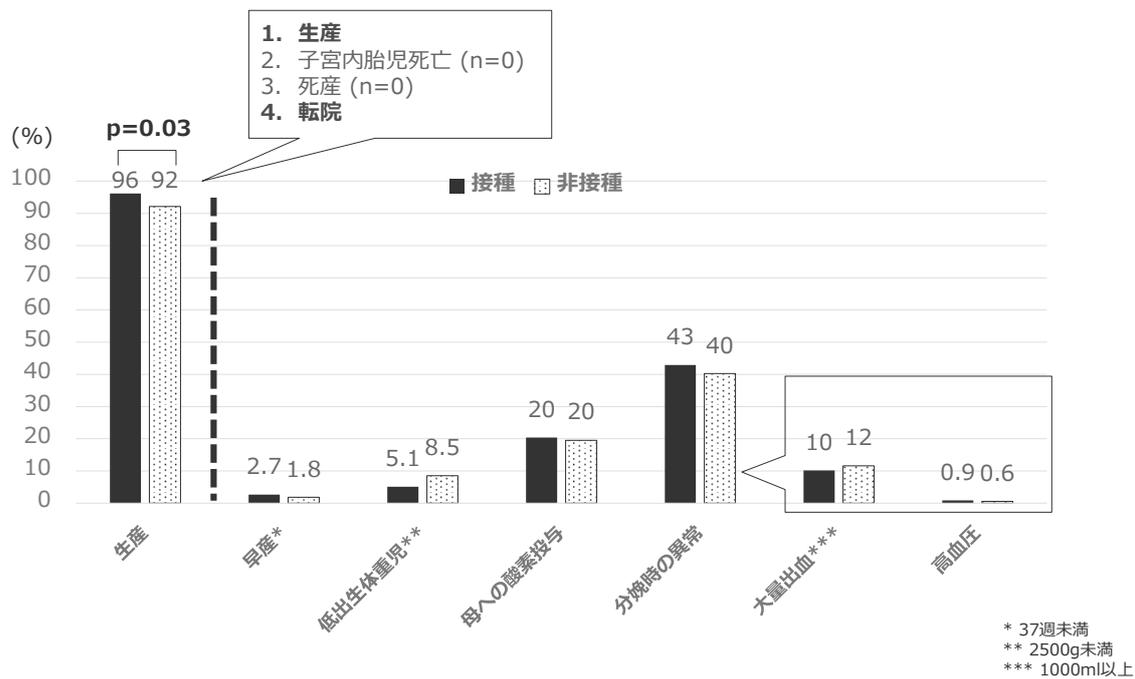


図3. 出生児の状況

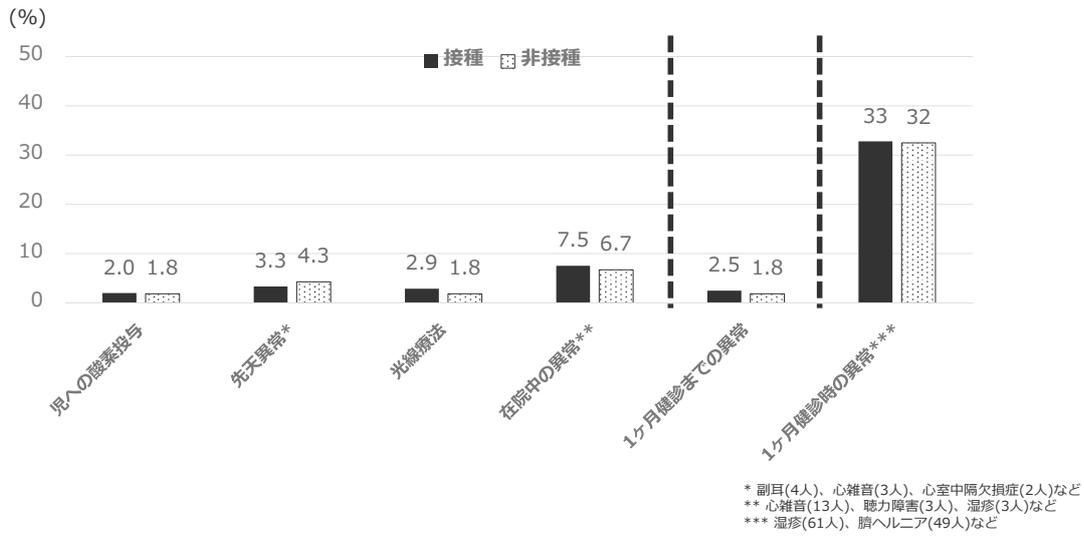


図4. 母の産後1ヶ月健診の状況

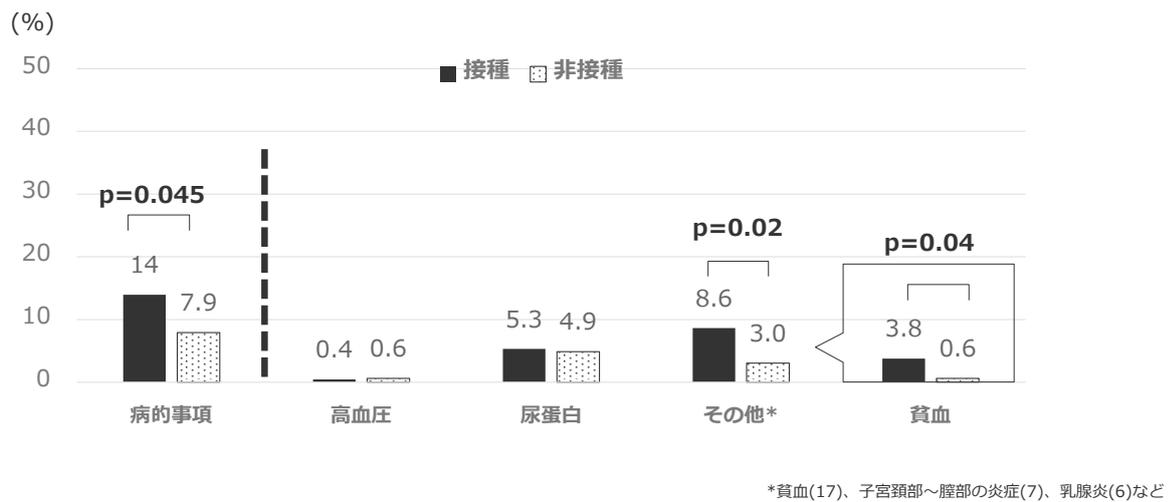


表1. 接種者と非接種者の特性比較

特性	全体 (N=648)	接種 (N=470)	非接種 (N=178)	p*	
年齢 (歳)	全体	31 (18-47)	31 (18-47)	30 (19-42)	0.051
	≤24	54 (8%)	29 (6%)	25 (14%)	0.02
	25~29	194 (30%)	138 (29%)	56 (31%)	
	30~34	253 (39%)	195 (41%)	58 (33%)	
	≥35	147 (23%)	108 (23%)	39 (22%)	
登録時の妊娠週数		29 (28-31)	29 (28-31)	29 (28-31)	0.70
妊娠前 BMI (kg/m ²)		21 (16-45)	21 (16-45)	20 (16-31)	0.03
肥満 (BMI≥25.0)		77 (12%)	60 (13%)	17 (10%)	0.26
基礎疾患		448 (69%)	324 (69%)	124 (70%)	0.92
内服薬		37 (6%)	25 (5%)	12 (7%)	0.46
妊娠中の喫煙		12 (2%)	3 (0.6%)	9 (5%)	<0.001
妊娠中の飲酒		14 (2%)	10 (2%)	4 (2%)	1.00
登録時の妊娠合併症		360 (56%)	253 (54%)	107 (60%)	0.16

* Wilcoxon の順位和検定 / Mantel-Haenszel 検定 / χ^2 検定

表2. ワクチン接種の各結果指標に対するオッズ比 (OR) *

結果指標	単変量 OR (95%CI)	多変量 OR (95% CI) Model 1**	多変量 OR (95% CI) Model 2**
妊娠高血圧	0.70 (0.14-3.63)	0.65 (0.12-3.43)	0.69 (0.13-3.64)
貧血	1.24 (0.81-1.89)	1.26 (0.82-1.93)	1.09 (0.68-1.75)
子宮頸部～膣部の炎症	0.95 (0.66-1.38)	1.01 (0.69-1.46)	1.00 (0.69-1.45)
アレルギー性鼻炎	1.37 (0.56-3.34)	1.35 (0.54-3.35)	1.38 (0.55-3.44)
早産	1.30 (0.41-4.15)	1.23 (0.38-3.97)	1.25 (0.39-4.05)
低出生体重児	0.63 (0.32-1.25)	0.68 (0.34-1.35)	0.67 (0.34-1.35)
母の分娩時異常	1.03 (0.73-1.45)	1.02 (0.72-1.44)	0.97 (0.68-1.39)
出生児の先天異常	0.74 (0.31-1.79)	0.68 (0.28-1.66)	0.72 (0.30-1.75)
1ヶ月健診異常(児)	0.92 (0.64-1.33)	0.94 (0.65-1.36)	0.94 (0.65-1.37)
1ヶ月健診異常(母)	1.72 (0.98-3.03)	1.78 (0.995-3.19)	1.81 (1.01-3.24)***

* logistic regression analysis を使用

** Model 1 の調整変数：年齢、妊娠中の喫煙

Model 2 の調整変数：年齢、妊娠中の喫煙、ワクチン接種前の貧血

*** p<0.05

表3. 母の1ヶ月健診異常に対するワクチン接種のオッズ比：児への栄養状況による層別解析

層	母の1ヶ月健診異常の発現頻度 n/N (%)		単変量 OR (95%CI)	多変量 OR (95%CI) *
	接種	非接種		
母乳	31/257 (12%)	6/84 (7%)	1.38 (0.63-2.99)	1.45 (0.65-3.24)
ミルク	5/16 (31%)	2/14 (14%)	2.73 (0.44-17.1)	2.29 (0.30-17.8)
混合	26/160 (16%)	5/59 (8%)	2.41 (0.86-6.71)	2.47 (0.87-7.04)

* 調整変数：年齢、妊娠中の喫煙、ワクチン接種前の貧血