厚生労働行政推進調査事業費（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、児への移行抗体及び生後 6 か月までの安全性に関する研究 : 沖縄 Study

吉原　達也、真部　順子、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）
神谷　仁　（医療法人仁清会かみや母と子のクリニック）
大藤さとこ、福島　若葉　（大阪公立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
神代　弘子　（医療法人相生会開発推進部）
入江　伸　（医療法人相生会）
田中　敏博　（JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科）
岡田　賢司　（福岡看護大学）

研究要旨

【背景】百日咳は、乳児が罹患すると重症化の危険性が高い。現在欧米諸国では、0 歳児の百日咳を予防するために妊婦への百日咳含有ワクチン（Tdap）接種が行われている。しかし、日本では Tdap は未承認であり、日本で妊婦に接種可能な DTaP ワクチンは Tdap よりも百日咳とジフテリアの抗原量が多いものの、妊婦に接種した際の免疫に及ぼす影響や安全性に関する報告はない。これらの情報が今後の妊婦への接種の普及に不可欠である。そこで、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、接種後の妊婦の抗体応答と児への抗体移行及び妊婦と生後 6 か月までの児の安全性を調査する前向きコホート研究を実施した。

【方法】2023 年 4-11 月にワクチン接種群 97 例、非接種群 42 例より同意を得た。多胎妊娠や成人後の DTaP ワクチン接種例は除外した。接種群では妊娠 30-32 週に DTaP ワクチンを 1 回皮下接種した。接種群はワクチン接種前（S0）、接種 4 週後（S1）、分娩時に血清（S2）と臍帯血（S3）を、非接種群はベースライン（S0）と分娩時に血清（S2）と臍帯血（S3）を採取し、百日咳抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価、ジフテリア抗体価、破傷風抗体価を測定した。解析対象を、接種群は接種 1 週間後の副反応調査データが得られた 84 人、非接種群は分娩時までのデータが得られた 34 人とした。

【結果】S0 の幾何平均抗体価は百日咳、ジフテリア、破傷風いずれにおいても接種群と非接種群でおおよそ同等であった。百日咳抗体価については、接種群の S1 の幾何平均抗体価は、抗 PT 抗体が 50.02 EU/mL、抗 FHA 抗体価が 119.6 EU/mL であり、S0 と比較して抗 PT 抗体価は 6.81 倍、抗 FHA 抗体価は 11.29 倍の上昇を示した。S2 と S3 の抗 PT 及び抗 FHA 抗体価はいずれも接種群は非接種群と比べて有意に高値を示した。ジフテリア抗毒素、破傷風抗毒素についても、接種群では S2 と S3 で有意な上昇を認めた。S3 における抗体保有率は、接種群においてはいずれの抗体価においても 99~100%であった。接種後 48 時間以内の副反応として、局所反応を 65%、全身反応を 25%に認めたが、ほとんどが Grade 1 の症状であり Grade 3 以上は認めず、接種 48 時間以降では軽快傾向にあった。妊娠合併症の発現や妊娠転帰、生後 6 か月までの安全性調査において、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なかった。

【結論】

日本人妊婦への DTaP 接種により百日咳、ジフテリア、破傷風のいずれに対しても抗体が誘導され、分娩時の臍帯血中に十分な抗体価が得られた。妊婦の副反応や妊娠転帰、児の生後 6 か月までの安全性調査に特段の懸念は認めなかった。

A. 研究目的

百日咳は、乳児が罹患すると重症化の危険性が高い。生後 90 日未満の乳児の百日咳の患者に限ると致命率は 1.3%という報告がある [1]。乳児は 2 か月齢までは百日咳含有ワクチンの接種が推奨されていないため、ワクチンを接種するまでは感染のリスクにさらされる。そのため、乳児への百日咳予防対策が必要である。乳児の感染経路としては、母親を含む家族

からの感染例が多い。現在、日本での百日咳の患者数は、0 歳児と学童に多い。近年で届出患者数の多かった 2019 年 1 年間の 6 か月未満児の患者報告数は 771 例であり、ワクチン未接種者が 552 例（72%）と報告されている [2]。2019 年当時の百日咳含有ワクチン接種前の時期である 3 か月未満児の症例は 405 例（53%）と、乳児の感染者の多くがワクチン接種前の児であり、6 か月未満児の百日咳感染者のうち、入院歴がある者が 197 例（26%）、死亡例が 1 例であった。2021 年以降、百日咳感染症は世界的に増加傾向にあることが報告されている[3]。日本においても 2024 年半ばより百日咳感染者数が爆発的に増加し、2025 年の第 1 週～第 21 週に診断された患者数は 22,351 例であり、全数把握対象疾患となった 2018 年以降では最多となっている[4]。特に、マクロライド耐性株（Macrolide-resistant Bordetella pertussis (MRBP)）による感染が増加しており、2025 年 4 月には基礎疾患のない生後 1 か月の女児が MRBP 感染により死亡したことが報告されている。

米国では、乳児を百日咳から守るために 2011 年に妊婦および 12 か月齢未満の乳児と接触する人への百日咳含有ワクチン tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) の接種を推奨し [5]、2012 年にはすべての妊娠中の Tdap 接種を推奨した [6]。現在、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 Tdap の接種が行われている。これは、母親の感染を防ぐとともに、経胎盤的な抗体移行によって出生後の百日咳感染のリスクが低下することが期待できるためである。米国からの報告では、2019 年時点で 54.9%の妊婦が Tdap ワクチン接種を受けており、2000～2019 年の間でワクチン接種が推奨された 2011 年以降は 2 か月齢未満の乳児の百日咳罹患が徐々に減少していることが示されている [7]。

日本においても、乳児の百日咳の予防のためには、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と考えられている。Tdap ワクチンは、年長児や成人での副反応を減らすために DTaP ワクチンよりも百日咳とジフテリア抗原量を減量したワクチンであり、米国では 7 歳以上の児で使用されている。一方、DTaP ワクチンは 7 歳未満の児で使用されている。しかし、日本では Tdap ワクチンは未承認である。日本では、2016 年に DTaP ワクチンの成人を含む 11 歳以上の者への接種が承認され、妊婦も DTaP ワクチンが接種可能となった。そのため、妊婦への百日咳含有ワクチン接種を行う場合には、DTaP を使用する必要がある。Tdap ワクチンと DTaP ワクチンでは抗原の含有成分が異なるが（supplementary Table 1, [8]）、DTaP ワクチンの妊婦への接種における免疫原性や安全性に関する報告はなく、日本では妊婦への接種の推奨はなされていない。DTaP ワクチンの妊婦への接種を普及させるためには、妊婦へ DTaP ワクチン接種後の免疫原性や反応原性、安全性に関する情報が必要である。本研究は、妊婦での DTaP ワクチン接種後の抗体応答と反応原性及び児への移行抗体、児の安全性を調査した初めての研究である。

B. 研究方法

この研究は前向き観察研究であり、DTaP ワクチン接種者と非接種者及び出生児を分娩後 6 か月まで調査した。かみや母と子のクリニック（沖縄県、日本）は、妊婦での DTaP ワクチン接種を日常診療として実施してきた日本では数少ないクリニックである。かみや母と子のクリニックで分娩予定で、DTaP ワクチン接種希望者のうち研究参加への同意を得た者をワクチン接種群（以下、接種群）とし、ワクチン非接種群（以下、非接種群）は、かみや母と子のクリニックで分娩予定の妊婦のうち、DTaP ワクチン接種を希望せずに、研究への参加の同意が得られた者とした。除外基準は以下である：1．18 歳以降に DTaP ワクチン接種を受けた者（過去の妊娠時の DTaP ワクチン接種を含む）、2．多胎妊娠の者、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者、4．他院での分娩を予定している者、5．臍帯血を採取できないと考えられる者、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者。

登録時に、自記式質問票により以下の項目を調査した：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）、現在の妊娠状況。また、接種を希望した理由と接種を希望しなかった理由を自記式質問票により調査した。接種後 1 週間の局所反応・全身反応について、接種を行った参加者を対象として自記式質問票により調査した。分娩後に医師より以下の項目を調査した。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。分娩 6 か月後に、自記式質問票により以下の項目を調査した：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。

接種群では、DTaP ワクチン（TRIBIK®, BIKEN, Japan, ロット番号：BIKEN 3E24A）0.5mL を妊娠 30-32 週（中央値 31 週）に 1 回皮下接種した。

採血、臍帯血採取

接種群は、ベースライン時（Pre vac (S0)）、接種 4 週後（4 weeks after vac (S1)）、分娩時の母体血（Serum sample at delivery (S2)）及び臍帯血（Umbilical cord blood at delivery (S3)）を採取した。非接種群は、ベースライン時（S0）、分娩時の母体血（S2）及び臍帯血（S3）を採取した。S0 の採血は、接種群では 22-27 週（中央値 25 週）、非接種群

では 24-26 週（中央値 25 週）で実施した。BML, Inc (Tokyo, Japan)において、百日咳 PT-IgG 抗体価、FHA-IgG 抗体価、ジフテリア抗毒素価、破傷風抗毒素価を EIA 法にて測定した。なお、ジフテリアと破傷風抗毒素価の測定は本研究の主目的ではなかったため、S1 では測定しなかった。

統計解析

免疫原性について、各採血時点における幾何平均抗体価、抗体保有率を算出した。抗体保有率は、百日咳抗 PT 抗体価及び抗 FHA 抗体価は 10EU/mL 以上、ジフテリアと破傷風抗毒素価は 0.1 IU/mL 以上の者の割合とした。

反応原性について、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 週間の局所反応と全身反応について自記式質問紙を用いて調査し、48 時間以内と 48 時間以後の副反応発現頻度を比較した。安全性評価として、妊娠転帰、出生児の健康状況、出生 6 か月後までの児の健康状態について調査を行い、接種群と非接種群とを比較した。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。カテゴリー変数では $\chi 2$ 検定または Mantel extension test により P 値を算出した。P<0.05 を統計学的に有意な差とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、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（承認番号 Q-6）を得て実施した。対象者から文書による同意を得た。

C. 研究成果

2023 年 4 月から 2023 年 11 月に接種群 97 例、非接種群 42 例から研究参加の同意を得た（Figure 1）。接種群のうち、同意取得からワクチン接種までに 12 例が研究中止となったため（除外基準抵触 3 例、接種が出来なかった者 2 例、転院 7 例）、ワクチン接種者は 85 例であった。ワクチン接種後に他院に転院となった者が 4 例（胎児発育不全 1 例、切迫早産 1 例、胎盤機能不全（胎児一過性徐脈）1 例、母体逆流性食道炎 1 例）いた。接種群の胎盤機能不全（胎児一過性徐脈）で転院となった 1 例で副反応調査が回収できなかったため、副反応調査ができた 84 例を最終的に解析対象とした。接種群で分娩時のデータが得られたのは 81 例であった。非接種群では、8 例が分娩時までに研究中止となり（転院 8 例）、分娩時のデータが得られた 34 例を解析対象とした。分娩中に 1 例が母体頻脈のため他院へ搬送となったため、臍帯血および分娩後移行のデータを得られたのは 33 例であった。非接種群の抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価は 34 例で測定したが、ジフテリアと破傷風抗毒素価は検体量不足のため 1 例で測定ができなかったため 33 例で測定した。退院後から生後 6 か月までの児の健康状態についての情報については、接種群 2 例で情報収集ができなかったため、接種群 79 例、非接種群 33 例で解析を行った。

研究参加者の被験者背景を Table 1 に示す。被験者背景に、接種群と非接種群に差はなかった。基礎疾患を接種群の 25 例（30%）、非接種群の 11 例（32%）に認めた。主な基礎疾患は以下である；喘息：接種群 4 例、非接種群 6 例、貧血：接種群 4 例、非接種群 4 例、甲状腺疾患：接種群 4 例、精神疾患：接種群 4 例、子宮頸部異形成が接種群 4 例、子宮筋腫：接種群 1 例、非接種群 1 例。

接種群と非接種群の幾何平均抗体価および抗体の上昇倍数を Table 2 に示す。S0 の幾何平均抗体価は、抗 PT および抗 FHA 抗体価、破傷風抗毒素価で接種群と非接種群で有意な差はなかった。S0 のジフテリア抗毒素価については、接種群と非接種群で統計学的な差を認めたが臨床的な意義はないと考えられた。百日咳抗体価において、接種群の S1 の幾何平均抗体価は、抗 PT 抗体価が 50.02 EU/mL、抗 FHA 抗体価が 119.6 EU/mL であり、S0 と比較して抗 PT 抗体価は 6.81 倍、抗 FHA 抗体価は 11.29 倍の上昇を示した。S2 および S3 の抗 PT および抗 FHA 抗体価については、接種群は非接種群と比べて両者とも有意に高値を示した。抗ジフテリア、抗破傷風抗体においても接種群では有意な抗体価の上昇を認めた。

10EU/mL 以上の抗 PT 抗体の抗体保有率は、S0 では接種群 37%、非接種群 32%と差を認めなかったが、S2 と S3 では接種群は非接種群と比べて有意に高かった（それぞれ 94% vs 24%, p<0.01, 99% vs 33%, p<0.01）（Table 3）。抗 FHA 抗体においても同様に、S2 と S3 のいずれも接種群は非接種群よりも高い抗体保有率であった（それぞれ 100% vs 50%, p<0.01, 100% vs 61%, p<0.01）。抗ジフテリア、抗破傷風抗体では、接種前より 0.1EU/mL 以上の抗体保有率は高かったが、接種後では両者とも 99%の抗体保有率に増加した。

接種後の副反応調査結果を Figure 2 に示す。接種後 48 時間以内の副反応として、局所反応を 65%、全身反応を 25%に認めた。局所反応として、発赤や腫脹、痛み、痒み、熱感をそれぞれ 20～40%程度の頻度で認めたが、ほとんどが Grade 1 の症状であり、Grade 3 以上は認めなかった。接種後 48 時間～1 週間では局所反応 38%、全身反応 12%に軽快した。

妊娠経過および妊娠転帰、出生児の状況を Table 4 に示した。接種群と非接種群で差を認めた項目はなかった。妊娠合併症として、接種群で切迫早産 2 例、妊娠高血圧症候群 1 例を認めた。また、接種群で早産（妊娠 37 週未満の出産）1 例を認めた。妊娠転帰は全員が生産であった。分娩時の酸素投与、分娩方法は接種群と非接種群で差を認めなかった。低出生体重（2500g 未満）を接種群で 4 例（5%）、非接種群で 1 例（3%）に認めたが、有意差はなかった。先天奇形を認めた新生児はいなかった。

生後 6 か月までの児の成長評価を Table 5 に示し

た。異常所見として、接種群では鎖骨骨折 2 例（3%）、新生児黄疸 2 例（3%）、イチゴ状血管腫 1 例（1%）、副腎白質ジストロフィー1 例（1%）を認めたが、異常所見の発現率には非接種群と差を認めなかった。生後 6 か月までの百日咳含有ワクチン接種回数に接種群と非接種群で有意な差を認め、ワクチン非接種群では接種回数 0 回のものが多かった。百日咳含有ワクチン接種後の副反応の発現率には差を認めなかった。百日咳含有ワクチンの接種回数以外に有意な差を認めた項目はなかった。

接種群における被験者背景別の免疫原性を Supplementary Table 2 に示す。抗 PT 抗体の保有率において、年齢や BMI、妊娠前の飲酒習慣、妊娠回数、出産回数の一部の項目に有意な差を認めた。また、抗 FHA 抗体の幾何平均抗体価において、年齢と BMI との相関の一部の項目で有意な差を認めた。ただし、いずれも S0～S3 を通して一貫して有意な差を認めた項目はなかった。

研究参加者を対象に、ワクチン接種した理由と接種しなかった理由について、アンケート調査を実施し、同意取得者全員から回答を得た。接種することを選択した理由として、「子どもの百日咳罹患を心配した」が 88%で最も多く、「医師の勧めがあった」が 13%、「自分自身の百日咳罹患を心配した」が 7%、「周囲の人間が接種している」が 2%であった（Supplementary Figure 1A）。接種を選択しなかった理由としては、「胎児への影響を懸念した」が 41%、「自分自身への副反応を懸念した」が 38%、「接種は不要と考えた」が 18%、「周囲の人間が接種していない」が 15%であった（Supplementary Figure 1B）。

D. 考察

本研究は DTaP ワクチンを妊婦に接種した際の免疫原性と安全性を評価した初めての研究である。DTaP ワクチンは、日本では 1981 年に導入され、2016 年からは 11 歳以上の者にも接種可能となった。日本で妊婦に使用できる百日咳含有ワクチンは DTaP ワクチンだけである。一般に欧米諸国では成人には Tdap ワクチンが使用されており、DTaP ワクチンは米国では 6 歳以下の小児にのみ使用されている [9]。日本において妊婦への DTaP ワクチン接種は非常に限られた施設でのみ実施されており、そのため妊娠中に DTaP ワクチンを接種した後の免疫原性や安全性のデータはこれまでなかった。

本研究結果より、接種を受けた妊婦では非接種妊婦と比べて母体血および臍帯血中の百日咳抗体価が有意に上昇していた。接種群の臍帯血中における 10EU/mL 以上の抗体保有率は 99~100%であり、児への抗体移行も得られていると考えられた。カナダからの報告によると、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おり [10]、本研究での臍帯血中抗 PT 抗体価 55.63EU/mL、抗 FHA 抗体価 125.8EU/mL とおおよそ一致していると考えられる。DTaP ワクチン中では百日咳抗原の含有量が多いものの Tdap ワクチンと比べて抗体価の増加は認めていないが、これは DTaP ワクチンが皮下注射であることが原因の一つかもしれない。妊婦に対する DTaP 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、Tdap ワクチンとは抗原量の異なる DTaP ワクチンの日本人妊婦への接種でも、母体への十分な免疫応答と児への移行抗体が得られることが確認できた。しかし当然ではあるが、百日咳の感染および発症予防効果については実臨床で広く接種が行われるようになったのちに確認する必要がある。DTaP ワクチンは長年にわたり世界中で小児に対して用いられてきた。妊婦への安全性や新生児・乳児での有効性を確認することで、児の百日咳予防の選択肢が増えることは、日本のみならず世界にとっても意義があると考えられる。

本研究では、ジフテリアと破傷風抗体価の測定も実施し、接種後には抗体価が有意に増加することが確認できた。日本では、1999 年を最後にジフテリアの報告はないが、アフリカでは 2022 年以降流行が起きており [11,12,13] 、ヨーロッパでも散発的に報告されている [14,15]。新生児の破傷風についても日本での発生は極めてまれだが [16], 罹患した場合の致死率は非常に高く、途上国では公衆衛生上の問題とされている【17】。本研究において、DTaP ワクチン接種前よりジフテリアと破傷風抗体保有率は高かったものの、接種後には有意な抗体価の上昇を認め、抗体保有率も 99%に増加しているため新生児とって一定のメリットがあると考えられた。

妊娠合併症の発現や妊娠転帰、生後 6 か月までの安全性情報について、接種群と非接種群とで統計学的な有意差を認めた項目はなかった。ワクチン接種後に他院に転院となった者が 4 例（胎児発育不全 1 例、切迫早産 1 例、胎盤機能不全（胎児一過性徐脈）1 例、母体逆流性食道炎 1 例）いたが、いずれも通常の妊娠経過でも起こり得る病態であり、ワクチン接種との関連はないと判断している。接種群の妊娠合併症として切迫早産や妊娠高血圧症候群、生後 6 か月までの異常所見として鎖骨骨折（3%）、新生児黄疸（3%）、イチゴ状血管腫（1%）を認めた。しかし、いずれも新生児で一定の頻度で認める病態であり、本研究での発生頻度は一般的な発生頻度よりも高くないと判断している。また、接種群で新生児マススクリーニングにより副腎白質ジストロフィーと診断された 1 例を認めたが、遺伝性疾患であるためワクチン接種との関連はないと考えられた。しかし、本研究では対象者数が限られているため、稀な有害事象を検出するのには限界がある。ワクチン接種の妊娠への影響については、今後のさらなる情報集積が必要である。

ワクチン接種後の副反応については、局所反応を

65%、全身反応を 25%の妊婦で認めた。しかし、7～80 歳の日本人 869 例を対象とした安全性調査での DTaP ワクチン接種後の副反応発生頻度とは大差がなく [18]、妊婦での副反応の頻度が高いとは考えられなかった。カナダの Tdap ワクチン接種後の副反応データでは、日本人のデータと比べて痛みの頻度が高く、腫脹や発赤などの局所反応の頻度は低い[10]。これは、Tdap ワクチンが副反応を抑えるために百日咳およびジフテリア抗原量を低くしていることが一つの理由と考えられる。また、欧米の Tdap ワクチン接種は筋肉注射であるが、日本の DTaP ワクチンは皮下注射で実施されている。日本では、1970 年代に解熱薬や抗菌薬の筋肉注射により大腿四頭筋拘縮症の患者が多数報告されたため、以後薬剤の筋肉注射が避けられ、多くの不活化ワクチンが皮下接種されてきた。接種方法の違いも副反応の頻度の違いの一つの理由と考えられた。しかし、DTaP ワクチン皮下接種後には一定頻度の副反応を認めるため、副反応の頻度や程度の正確な情報を接種前に被接種者に伝えることが重要である。

接種群の被験者背景別の免疫原性の解析において、一部の項目との相関で統計学的に有意な差を認めたものの、接種前、接種 4 週後、分娩時、臍帯血中と一貫性を持って差を認める項目はなかった。そのため、いずれも臨床的に意味のある差ではないと判断している。

ワクチン接種を選択した理由と接種を選択しなかった理由についてのアンケート結果より、安全性と有効性のデータを示し、医療者から適切な推奨を行うことが、ワクチン接種を進めるためには重要であることが再確認できた。また、周囲の人間が接種しているかどうかが、接種するかどうかを決定する要因の一つになり得るが、現時点の日本では妊婦への百日咳含有ワクチン接種を実施している施設がほとんどない。ワクチン接種を広めることがワクチン接種希望者を増やすためには重要と思われた。

研究限界

本研究は、1 施設の民間産婦人科で実施したため、実施可能性より解析対象例が接種群 84 例、非接種群 34 例の小規模の研究となった。抗体価の比較には十分の例数であるが、安全性調査には例数が少ないと考えられる。安全性については、さらに情報集積が必要である。本研究はオープンラベルの観察研究であったため、安全性調査では接種群の方が異常の訴えが挙がりやすい可能性が考えられる。しかし、接種群と非接種群で有意な差を認めた項目はなかったため、適切に評価できていると考えている。

E. 結論

妊婦への DTaP ワクチン接種により、百日咳、ジフテリア、破傷風のいずれにおいても抗体価が上昇し、分娩時の臍帯血中にも十分な抗体価が得られた。また、妊娠合併症の発現や妊娠転帰、生後 6 か月までの安全性について、非接種群と比較して特段懸念される所見は認めなかった。ただし、本研究は対象者数が少ないため、感染や発症予防効果、稀な有害事象の検出には今後の検討が必要である。

F. 参考文献

1) Winter, K., et al., California pertussis epidemic, 2010. J Pediatr, 2012. **161**(6): p. 1091-6.
2) 感染症疫学センター, 国立感染症研究所. 全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学（更新情報） －2019 年疫学週第 1 週～52 週－. 2020. (2026 年 1 月 18 日アクセス)
3) PAHA/WHO, Epidemiological alert Increased pertussis (Whooping Cough) in the Americas Region. 2025:https://www.paho.org/sites/default/files/2025-05/2025-05-31-epi-alert-pertussis-whooping-cough-final.pdf.
4) Japan Institute for Health Security, T.I.D.I.W., Pertussis, Epidemiological week 1-21, 2025 (as at 28 May 2025). 2025.
5) Centers for Disease Control and Prevention, Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. 2011, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. p. 1424-1426.
6) Centers for Disease Control and Prevention, Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. 2013, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. p. 131-135.
7) Skoff, T.H., et al., US Infant Pertussis Incidence Trends Before and After Implementation of the Maternal Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccine. JAMA Pediatr, 2023. **177**(4): p. 395-400.
8) Tsurane, K., et al., Pertussis, diphtheria, and tetanus antibodies seroprevalence in pregnant women and neonates, as a preliminary data for introduction of preconception or prenatal DTaP vaccination among Japanese society. Vaccine, 2022. **40**(49): p. 7122-7129.
9) Centers for Disease Control and Prevention, DTaP (Diphtheria, Tetanus, Pertussis) Vaccine Information Statement. 2021.

10) Halperin, S.A., 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): p. 1063-1071.
11) Balakrishnan VS. Diphtheria outbreak in Nigeria. Lancet Microbe. 2024 Jan;5(1):e11. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00330-0. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37951229.
12) Keita AK, et al., Re-emergence of Diphtheria in Guinea: An Outbreak Analysis of Vaccination and Disease Control Perspectives. Open Forum Infect Dis. 2025 30;12(9):ofaf527.
13) WHO Diphtheria Disease Outbreak News (2025). https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/DON588#:~:text=In%202025%2C%20from%201%20January,Nigeria%2C%20and%20South%20Africa (2026 年 1 月 15 日アクセス).
14) Epidemiological update: Diphtheria cases in Europe. European Centre for Disease Prevention and Control. 2023.
15) Roewer de Porto IF, et al., Two diphtheria sub-clusters with autochthonous cases in Germany and Poland within a Corynebacterium diphtheriae ST-574 outbreak, 2022 to July 2025. Euro Surveil. 2025 ;30(33):2500539.
16) 新生児破傷風の 1 例. 小川智美ら. IASR, 2008, 29,50-51. https://idsc.niid.go.jp/iasr/29/336/kj3363.html (2026 年 1 月 18 日アクセス).
17) Why CDC is Working to Prevent Tetanus Globally. U.S. centers for disease control and prevention. 2024. https://www.cdc.gov/global-tetanus-vaccination/why/index.html (2026 年 1 月 18 日アクセス).
18) Okada, S., et al., Safety of Diphtheria Tetanus Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (TRIBIK) in 90 Months of Age or Older: TRIBIK Drug Use Results Survey (in Japanese). Journal of New Remedies and Clinics, 2021. **70**(2): p. 170-183.

G. 研究発表

1．論文発表

なし

2. 学会発表

1) 吉原達也、神谷仁、大藤さとこ、真部順子、神代弘子、三浦由子、入江伸、田中敏博、岡田賢司、福島若葉. 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：沖縄 Study（第 2 報）. 第 29 回日本ワクチン学会・第 66 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会（2025 年 9 月 27 日札幌）

Table 1. Comparison of background characteristics between vaccinated and unvaccinated participants.

Variables		Vaccinated (N=84)	Unvaccinated (N=34)	P value*
Age	Median (range), years	32 (21-43)	31.5 (21-42)	0.36
BMI before pregnancy	Median (range), kg/m^2	21.1 (15.1-33.2)	20.5 (16.3-29.5)	0.13
Underlying diseases	Any, n (%)	25 (30)	11 (32)	0.78
History of diagnosis of pertussis	Present, n (%)	0 (0)	2 (6)	0.08
Allergy for medicines	Present, n (%)	5 (6)	0 (0)	0.32
Allergy for foods	Present, n (%)	11 (13)	7 (21)	0.31
Smoking habit				
before pregnancy	Present, n (%)	13 (15)	10 (29)	0.08
during pregnancy	Present, n (%)	1 (1)	2 (6)	0.20
Drinking habit				
before pregnancy	Present, n (%)	34 (40)	10 (29)	0.26
during pregnancy	Present, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Number of pregnancy	0, n (%)	15 (18)	5 (15)	0.52
	1, n (%)	30 (36)	11 (32)	
	2+, n (%)	39 (46)	18 (53)	
Number of delivery	0, n (%)	20 (24)	11 (32)	0.88
	1, n (%)	32 (38)	8 (24)	
	2+, n (%)	32 (38)	15 (44)	
History of abortion	Present, n (%)	27 (32)	16 (47)	0.13
History of induced abortion	Present, n (%)	10 (12)	7 (21)	0.25
Vaccination during pregnancy				
Influenza	Present, n (%)	24 (30)	6 (18)	0.21
COVID-19	Present, n (%)	1 (1)	0 (0)	1.00

* Student T test was used for age, while Wilcoxon rank sum tests were used for other continuous variables. For categorical variables, $\chi 2$ tests were used.

Table 2. Immunogenicity of DTaP vaccine among vaccinated participants, comparing with unvaccinated participants.

Characteristics	Geometric mean titer (95% confidence interval)[1], EU/mL				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 (N=34)*	7.14 (5.56-9.16)		6.30 (4.88-8.14)	7.47 (5.58-10.01)			0.88	(P<0.01)	1.04	(P=0.53)				
Vaccinated (N=81)	7.34 (6.21-8.69) (P=0.96)	50.02 (41.29-60.61)	42.65 (34.86-52.19) (P<0.01)	55.63 (46.15-67.06) (P<0.01)	6.81	(P<0.01)	5.81 (P<0.01)	(P<0.01)	7.58 (P<0.01)	(P<0.01)	0.85	(P<0.01)	1.11	(P<0.01)
Anti FHA antibody														
Unvaccinated (N=34)*	11.45 (8.30-15.80)		10.87 (7.89-14.98)	14.60 (10.39-20.51)			0.95	(P=0.06)	1.26	(P<0.01)				
Vaccinated (N=81)	10.59 (8.69-12.92) (P=0.56)	119.6 (107.6-133.0)	105.6 (93.16-119.6) (P<0.01)	125.8 (113.6-139.4) (P<0.01)	11.29	(P<0.01)	9.96 (P<0.01)	(P<0.01)	11.88 (P<0.01)	(P<0.01)	0.88	(P<0.01)	1.05	(P=0.01)
Anti Diphtheria antibody														
Unvaccinated (N=33)**	0.27 (0.22-0.34)		0.25 (0.20-0.31)	0.27 (0.23-0.32)			0.90	(P<0.01)	0.98	(P=0.60)				
Vaccinated (N=81)	0.14 (0.12-0.17) (P<0.01)		0.88 (0.71-1.07) (P<0.01)	1.08 (0.91-1.29) (P<0.01)			6.28 (P<0.01)	(P<0.01)	7.76 (P<0.01)	(P<0.01)				
Anti Tetanus antibody														
Unvaccinated (N=33)**	0.26 (0.20-0.33)		0.26 (0.20-0.35)	0.32 (0.24-0.43)			1.02	(P=0.47)	1.25	(P<0.01)				
Vaccinated (N=81)	0.22 (0.18-0.26) (P=0.13)		2.14 (1.75-2.62) (P<0.01)	3.00 (2.50-3.59) (P<0.01)			9.93 (P<0.01)	(P<0.01)	13.90 (P<0.01)	(P<0.01)				

[1] Wilcoxon signed-rank test for intra-category comparisons, and Wilcoxon rank sum test for inter-category comparisons. Umbilical cord blood at delivery (S3) could not be obtained from 1 unvaccinated participant. * Umbilical cord blood at delivery (S3) could not be obtained from 1 unvaccinated participant. **Anti Diphtheria antibody and anti-Tetanus antibody in 1 participant could not be measured due to the lack of the amount of the blood sample.

Table 3. Sero-protection proportion (≥10 EU/mL or ≥0.1 EU/mL) among vaccinated and unvaccinated participants.

Time point	Vaccinated	Unvaccinated	P value
Anti PT antibody (≥10 EU/mL)	N=81	N=34	
Pre vaccination (S0), n (%)	30 (37)	11 (32)	0.63
4 weeks after vaccination (S1), n (%)	79 (98)		
Serum sample at delivery (S2), n (%)	76 (94)	8 (24)	<0.01
Umbilical cord blood at delivery (S3)*, n (%)	80 (99)	11 (33)	<0.01
Anti FHA antibody (≥10 EU/mL)	N=81	N=34	
Pre vaccination (S0), n (%)	46 (57)	19 (56)	0.93
4 weeks after vaccination (S1), n (%)	81 (100)		
Serum sample at delivery (S2), n (%)	81 (100)	17 (50)	<0.01
Umbilical cord blood at delivery (S3)*, n (%)	81 (100)	20 (61)	<0.01
Anti Diphtheria antibody (≥0.1 EU/mL)	N=81	N=33**	
Pre vaccination (S0), n (%)	58 (72)	33 (100)	<0.01
Serum sample at delivery (S2), n (%)	80 (99)	32 (97)	0.50
Umbilical cord blood at delivery (S3)*, n (%)	79 (99)	33 (100)	1.00
Anti Tetanus antibody (≥0.1 EU/mL)	N=81	N=33**	
Pre vaccination (S0), n (%)	73 (90)	31 (94)	0.72
Serum sample at delivery (S2), n (%)	80 (99)	31 (94)	0.20
Umbilical cord blood at delivery (S3)*, n (%)	80 (99)	32 (97)	0.50

*Umbilical cord blood at delivery (S3) could not be obtained from 1 unvaccinated participant. **Anti Diphtheria antibody and anti-Tetanus antibody in 1 participant could not be measured due to the lack of the amount of the blood sample.

Table 4. Comparison of clinical course including pregnancy complication and pregnancy outcomes between vaccinated and unvaccinated participants.

Clinical characteristics		Vaccinated (N=81)	Unvaccinated (N=33)	P value
Pregnancy complication	Present, n (%)	3 (4)	0 (0)	0.56
	Threatened preterm labor	2 (2)	0 (0)	
	Pregnancy induced hypertension	1 (1)	0 (0)	
Abnormality in the fetus	Present, n (%)	0 (0)	1 (3)	0.29
Pregnancy outcome	Live birth, n (%)	81 (100)	33 (100)	-
	Still birth, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Gestational age at the delivery	Median (range), weeks	39 (36-41)	39 (37-41)	0.84
Preterm birth (<37 weeks)	Present, n (%)	1 (1)	0 (0)	1.00
Oxygenation to mother during the delivery	Present, n (%)	18 (22)	7 (21)	0.91
Delivery methods	Natural, n (%)	56 (69)	25 (76)	0.45
	Vacuum, n (%)	10 (12)	5 (15)	
	Forceps, n (%)	0 (0)	0 (0)	
	Caesarean section, n (%)	15 (19)	3 (9)	
Birth weight	Median (range), g	3050 (2242-3776)	3092 (2032-3734)	0.68
Low birth weight (<2500g)	Present, n (%)	4 (5)	1 (3)	1.00
Baby height at birth	Median (range), cm	48.2 (43.6-51.6)	48 (44.0-51.4)	0.65
Apgar score at 1 min	Median (range)	9 (7-10)	9 (8-10)	0.68
at 5 min	Median (range)	10 (8-10)	10 (9-10)	0.96
Oxygenation to baby after birth	Present, n (%)	8 (10)	2 (6)	0.72
Gender of baby	Female, n (%)	47 (58)	18 (55)	0.73
Malformation	Present, n (%)	0 (0)	0 (0)	

Table 5. Growth assessment of babies up to 6 months of age and adverse events following pertussis-containing vaccinations among babies.

Clinical characteristics			Vaccinated (N=81)	Unvaccinated (N=33)	P value
Abnormal findings until 6 months	Present, n (%)		6 (8)	3 (9)	0.72
	Clavicle fracture		2 (3)	0 (0)	
	Neonatal Jaundice		2 (3)	2 (6)	
	Strawberry hemangioma		1 (1)	0 (0)	
	Congenital hydronephrosis		0 (0)	1 (3)	
	Adrenoleukodystrophy		1 (1)	0 (0)	
Hight	at 1-month	Median (range), cm	52.6 (47.8-57.1)	53.0 (48.9-56.6)	0.49
	at 3-month		63 (56.5-67.6)	62.5 (58.0-67.0)	0.40
Weight	at 1-month	Median (range), g	4160 (3170-5530)	4150 (2850-5480)	0.85
	at 3-month		6740 (5500-9345)	6725 (5274-8060)	0.75
Number of pertussis-containing vaccinations until 6 months	0, n (%)		2 (3)	5 (15)	0.04
	1, n (%)		1 (1)	0 (0)	
	2, n (%)		4 (5)	1 (3)	
	3, n (%)		72 (91)	27 (82)	
Any side effects following vaccination					
After the first vaccination	Present, n (%)		13 (17)	4 (14)	1.00
	Fever, n (%)		11 (14)	3 (11)	0.76
	Local swelling, n (%)		3 (4)	0 (0)	1.00
	Local redness, n (%)		4 (5)	1 (4)	1.00
After the second vaccination	Present, n (%)		11 (14)	3 (11)	0.75
	Fever, n (%)		9 (12)	2 (7)	0.72
	Local swelling, n (%)		3 (4)	0 (0)	0.56
	Local redness, n (%)		4 (5)	1 (4)	1.00
After the third vaccination	Present, n (%)		12 (17)	4 (15)	1.00
	Fever, n (%)		10 (14)	2 (7)	0.50
	Local swelling, n (%)		3 (4)	0 (0)	0.56
	Local redness, n (%)		5 (7)	2 (7)	1.00
Hospital visits for any respiratory symptoms	Present, n (%)		44 (56)	20 (61)	0.63
Hospital visits for febrile respiratory symptoms	Present, n (%)		19 (24)	6 (18)	0.50
Pertussis diagnosis	Present, n (%)		0 (0)	0 (0)	0.68
Hospitalization	Present, n (%)		3 (4)	4 (12)	0.19
	Acute bronchitis, n (%)		2 (3)	0 (0)	
	Urinary tract infection, n (%)		1 (1)	0 (0)	
	RS virus infection, n (%)		0 (0)	2 (6)	
	Facial cellulitis, n (%)		0 (0)	1 (3)	
	Neonatal Jaundice, n (%)		0 (0)	1 (3)	

Figure 1. Participants.

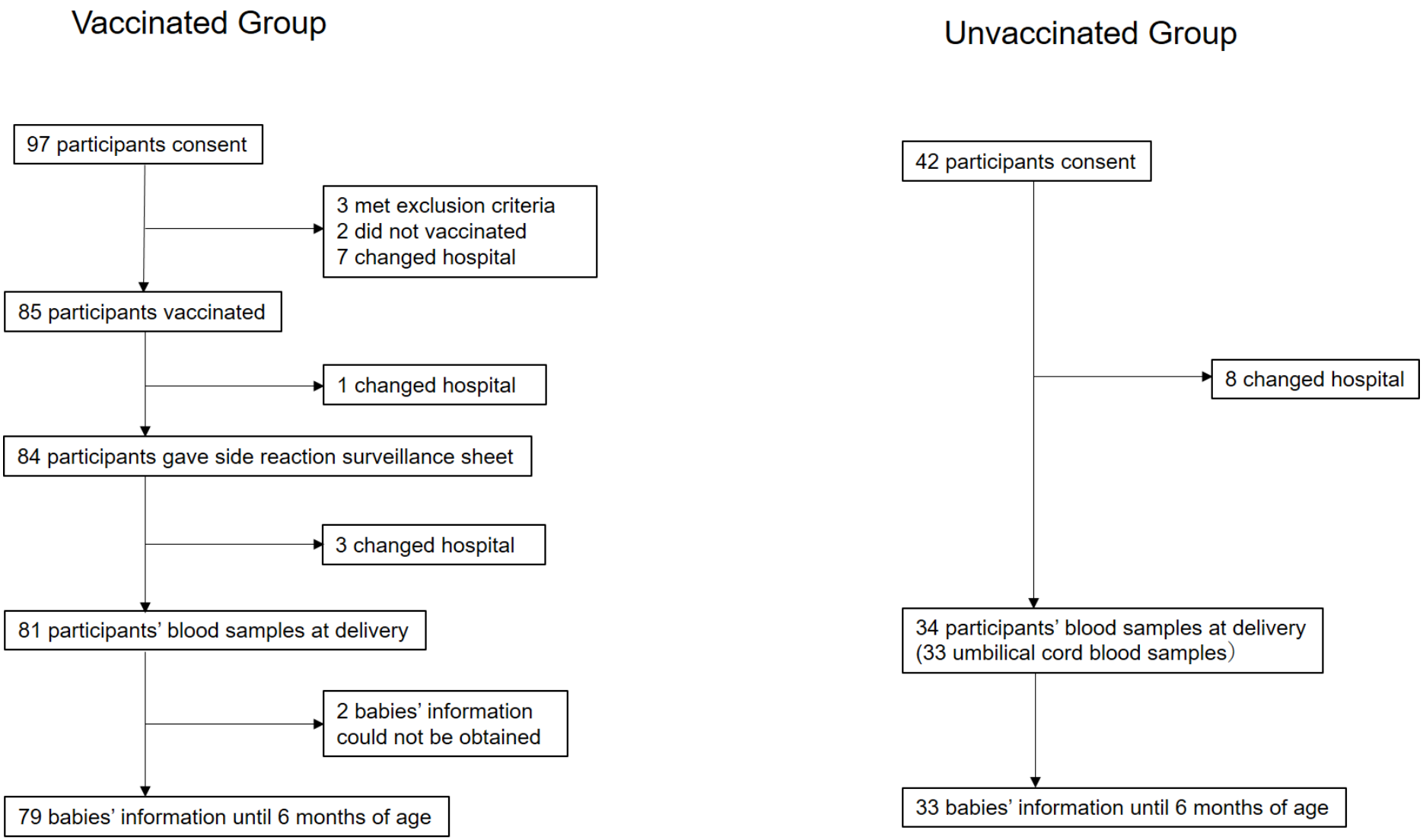
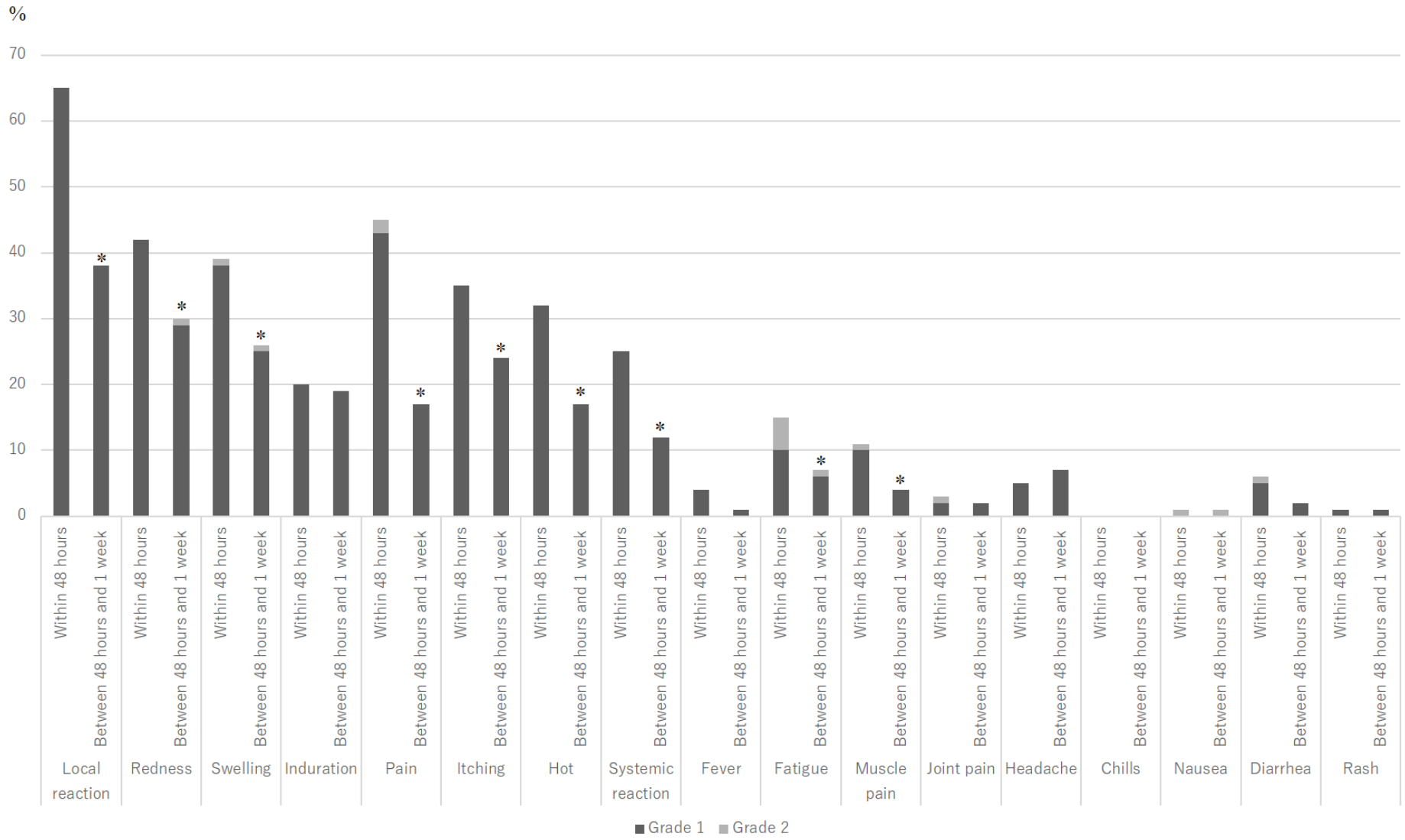


Figure 2. Side reaction.



Supplementary Table 1.

		pertussis antigens (μg/0.5 mL)				diphtheria toxoid	Tetanus toxoid
	Brand name	PT	FHA	PRN	FIM	(Lf/0.5 mL)	(Lf/0.5 mL)
DTaP vaccine	TRIBIK® (Japan)	23.5	23.5	–	–	15	2.5
Tdap vaccine	ADACEL™	2.5	5	3	5*	2	5
	BOOSTRIX®	8	8	2.5	–	2.5	5

PT: pertussis toxin, FHA: filamentous hemagglutinin, PRN: pertactin, FIM: fimbriae. * FIM2+FIM3.

Supplementary Table 2. Immunogenicity of DTaP vaccine according to the selected background characteristics among vaccinated subjects.

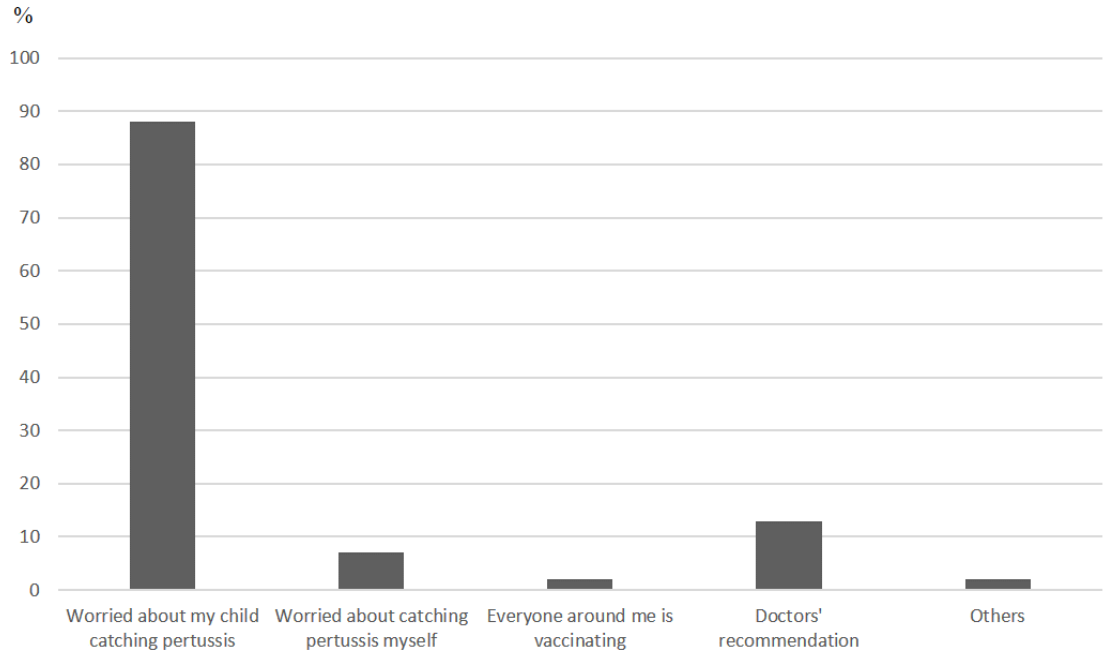
Characteristics	Geometric mean titer (95% confidence interval)[1]								Seroprotective proportion			
	Pre vac (S0)		4 weeks after vac (S1)		Serum sample at delivery (S2)		Umbilical cord blood at delivery (S3)		Pre vac (S0)	4 weeks after vac (S1)	Serum sample at delivery (S2)	Umbilical cord blood at delivery (S3)
Anti PT antibody												
Age (years)												
<30	6.40	(4.42-9.26)	40.1	(27.2-59.2)	33.0	(22.1-49.5)	41.4	(27.9-61.5)	6 (25%)	22 (92%)	20 (83%)	23 (96%)
30-34	7.89	(6.03-10.33)	57.4	(42.6-77.2)	47.6	(34.9-65.0)	63.7	(48.2-84.0)	16 (47%)	34 (100%)	33 (97%)	34 (100%)
35+	7.62	(5.83-9.97)	51.5	(36.0-73.5)	47.3	(32.4-69.1)	62.0	(44.5-86.6)	8 (35%)	23 (100%)	23 (100%)	23 (100%)
	(P=0.50)		(P=0.32)		(P=0.31)		(P=0.21)		(P=0.48)	(P=0.07)	(P=0.02)	(P=0.19)
Body mass index (kg/m^2)												
< 18.5	8.03	(4.79-13.46)	70.4	(50.2-98.8)	56.0	(38.9-80.6)	80.1	(57.5-111.5)	4 (29%)	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)
18.5-24.9	8.04	(6.57-9.84)	49.5	(38.9-63.1)	43.3	(33.7-55.6)	56.2	(44.9-70.5)	23 (44%)	51 (98%)	50 (96%)	52 (100%)
25.0+	4.94	(3.43-7.12)	37.6	(21.5-65.9)	31.4	(16.8-58.4)	38.2	(21.4-68.1)	3 (20%)	14 (93%)	12 (80%)	14 (93%)
	(P=0.05)		(P=0.17)		(P=0.31)		(P=0.12)		(P=0.60)	(P=0.25)	(P=0.02)	(P=0.10)
Underlying illnesses												
Absent	7.15	(5.91-8.65)	49.1	(38.3-63.0)	41.1	(31.5-53.6)	53.0	(41.7-67.3)	17 (30%)	54 (96%)	51 (91%)	55 (98%)
Present	7.81	(5.44-11.20)	52.1	(38.6-70.4)	46.4	(34.6-62.3)	62.0	(45.9-83.9)	13 (52%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
	(P=0.47)		(P=0.82)		(P=0.68)		(P=0.59)		(P=0.06)	(P=1.00)	(P=0.32)	(P=1.00)
Smoking habit before pregnancy												
Absent	7.17	(5.94-8.65)	52.9	(42.7-65.6)	45.6	(36.3-57.3)	58.1	(47.1-71.7)	26 (38%)	67 (97%)	64 (93%)	68 (99%)
Present	8.45	(5.59-12.77)	36.2	(24.1-54.4)	28.9	(20.5-40.8)	43.4	(29.7-63.5)	4 (33%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
	(P=0.41)		(P=0.13)		(P=0.10)		(P=0.21)		(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)
Drinking habit before pregnancy												
Absent	7.67	(5.93-9.93)	47.1	(36.1-61.3)	39.9	(30.3-52.5)	51.7	(39.9-67.0)	22 (47%)	45 (96%)	43 (91%)	46 (98%)
Present	6.92	(5.67-8.43)	54.4	(40.8-72.6)	46.8	(34.4-63.7)	61.6	(46.7-81.2)	8 (24%)	34 (100%)	33 (97%)	34 (100%)
	(P=0.71)		(P=0.44)		(P=0.45)		(P=0.47)		(P=0.03)	(P=0.51)	(P=0.39)	(P=1.00)
Number of pregnancy												
None	6.24	(3.75-10.37)	42.1	(26.8-66.1)	36.9	(22.8-59.8)	46.9	(29.5-74.8)	4 (27%)	15 (100%)	13 (87%)	15 (100%)
1	8.30	(6.14-11.22)	46.3	(32.6-65.8)	38.2	(26.2-55.7)	51.1	(36.0-72.6)	13 (45%)	27 (93%)	26 (90%)	28 (97%)
2+	7.13	(5.70-8.91)	57.0	(43.0-75.6)	49.3	(36.9-65.8)	63.7	(49.0-82.7)	13 (35%)	37 (100%)	37 (100%)	37 (100%)
	(P=0.54)		(P=0.46)		(P=0.49)		(P=0.57)		(P=0.80)	(P=0.61)	(P=0.04)	(P=0.72)
Number of delivery												
None	6.51	(4.26-9.96)	35.5	(14.6-51.2)	30.2	(20.1-45.4)	40.5	(27.7-59.4)	6 (30%)	20 (100%)	17 (85%)	20 (100%)
1	8.29	(6.31-10.89)	55.7	(39.5-78.5)	46.5	(32.6-66.2)	60.8	(43.5-84.8)	14 (47%)	28 (93%)	28 (93%)	29 (97%)
2+	7.06	(5.48-9.10)	56.3	(41.4-76.5)	49.0	(35.6-67.6)	62.7	(46.9-83.7)	10 (32%)	31 (100%)	31 (100%)	31 (100%)
	(P=0.50)		(P=0.12)		(P=0.13)		(P=0.17)		(P=0.98)	(P=0.81)	(P=0.03)	(P=0.86)
History of abortion												
Absent	7.51	(6.09-9.28)	52.4	(41.5-66.1)	45.2	(35.4-57.7)	58.1	(46.1-73.2)	21 (38%)	54 (96%)	52 (93%)	55 (98%)
Present	6.98	(5.20-9.36)	45.1	(31.4-64.8)	37.5	(25.7-54.7)	50.5	(36.1-70.5)	9 (36%)	25 (100%)	24 (96%)	25 (100%)
	(P=0.72)		(P=0.39)		(P=0.32)		(P=0.35)		(P=0.90)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)
History of induced abortion												
Absent	7.47	(6.23-8.96)	52.0	(42.2-64.1)	44.0	(35.3-54.8)	57.5	(46.8-70.6)	28 (39%)	70 (97%)	67 (93%)	71 (99%)
Present	6.41	(3.80-10.78)	36.4	(22.3-59.5)	33.3	(19.7-56.3)	42.9	(28.1-65.4)	2 (22%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)
	(P=0.54)		(P=0.19)		(P=0.36)		(P=0.21)		(P=0.47)	(P=1.00)	(P=1.00)	(P=1.00)
Influenza vaccination during pregnancy												
Absent	6.79	(5.48-8.40)	49.4	(39.3-62.0)	41.7	(32.9-53.0)	53.8	(42.8-67.7)	20 (35%)	56 (98%)	54 (95%)	56 (98%)
Present	8.85	(6.80-11.53)	51.6	(35.2-75.6)	44.9	(29.9-67.4)	60.1	(42.7-84.7)	10 (42%)	23 (96%)	22 (92%)	24 (100%)
	(P=0.09)		(P=0.71)		(P=0.70)		(P=0.63)		(P=0.58)	(P=0.51)	(P=0.63)	(P=1.00)
Anti FHA antibody												
Age (years)												
<30	8.19	(5.17-12.98)	105.0	(79.8-138.3)	90.6	(66.1-124.1)	109.4	(82.2-145.8)	10 (42%)	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)
30-34	10.33	(7.90-13.52)	119.8	(102.9-139.5)	106.5	(89.0-127.4)	128.2	(113.0-145.3)	20 (59%)	34 (100%)	34 (100%)	34 (100%)
35+	14.37	(10.21-20.22)	136.7	(122.1-153.1)	122.3	(104.3-143.3)	141.6	(126.8-158.1)	16 (70%)	23 (100%)	23 (100%)	23 (100%)
	(P=0.04)		(P=0.30)		(P=0.56)		(P=0.26)		(P=0.05)			
Body mass index (kg/m^2)												
< 18.5	12.92	(6.78-24.60)	149.3	(137.2-162.5)	144.0	(127.6-162.6)	155.5	(150.4-160.7)	10 (71%)	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)
18.5-24.9	10.72	(8.46-13.58)	111.7	(96.5-129.2)	97.0	(82.3-114.3)	119.5	(103.9-137.4)	29 (56%)	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)
25.0+	8.45	(5.28-13.51)	123.6	(95.1-160.7)	105.7	(74.4-150.2)	123.5	(93.9-162.5)	7 (47%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
	(P=0.43)		(P=0.05)		(P=0.02)		(P=0.06)		(P=0.19)			
Underlying illnesses												
Absent	11.24	(8.83-14.30)	120.7	(107.7-135.3)	105.0	(90.1-122.5)	125.9	(112.8-140.5)	32 (57%)	56 (100%)	56 (100%)	56 (100%)
Present	9.28	(6.42-13.43)	117.3	(92.0-149.6)	106.7	(84.3-134.2)	125.6	(99.1-159.2)	14 (56%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
	(P=0.50)		(P=0.79)		(P=0.97)		(P=0.92)		(P=0.92)			
Smoking habit before pregnancy												
Absent	10.90	(8.71-13.64)	121.2	(107.8-136.4)	106.0	(92.1-122.1)	124.4	(110.6-139.9)	41 (59%)	69 (100%)	69 (100%)	69 (100%)
Present	8.99	(5.90-13.69)	110.9	(85.1-144.7)	102.9	(78.1-135.6)	134.3	(112.4-160.4)	5 (42%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)
	(P=0.46)		(P=0.27)		(P=0.24)		(P=0.91)		(P=0.25)			
Drinking habit before pregnancy												
Absent	10.70	(8.06-14.20)	114.3	(97.7-133.8)	100.1	(83.2-120.4)	119.0	(101.7-139.4)	26 (55%)	47 (100%)	47 (100%)	47 (100%)
Present	10.45	(7.88-13.85)	127.4	(111.3-145.8)	113.6	(96.7-133.4)	135.8	(121.1-152.1)	20 (59%)	34 (100%)	34 (100%)	34 (100%)
	(P=0.97)		(P=0.41)		(P=0.66)		(P=0.30)		(P=0.75)			
Number of pregnancy												
None	8.06	(4.06-16.00)	108.2	(73.3-159.7)	92.0	(61.7-137.4)	112.4	(74.9-168.5)	6 (40%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
1	11.28	(8.42-15.12)	115.5	(97.1-137.3)	101.0	(80.6-126.6)	123.1	(104.6-144.8)	19 (66%)	29 (100%)	29 (100%)	29 (100%)
2+	11.27	(8.54-14.87)	128.1	(112.9-145.5)	115.5	(99.0-134.7)	134.0	(119.7-150.0)	21 (57%)	37 (100%)	37 (100%)	37 (100%)
	(P=0.32)		(P=0.44)		(P=0.40)		(P=0.61)		(P=0.46)			
Number of delivery												
None	8.00	(4.60-13.93)	106.4	(79.7-142.0)	87.6	(64.3-119.4)	113.0	(83.8-152.5)	9 (45%)	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)
1	11.72	(8.97-15.33)	117.2	(98.5-139.3)	106.6	(86.5-131.3)	126.7	(108.6-147.8)	19 (63%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)
2+	11.51	(8.49-15.61)	131.7	(114.7-151.2)	117.9	(98.7-140.9)	133.9	(117.0-153.2)	18 (58%)	31 (100%)	31 (100%)	31 (100%)
	(P=0.24)		(P=0.14)		(P=0.11)		(P=0.21)		(P=0.43)			
History of abortion												
Absent	10.59	(8.25-13.58)	118.0	(102.3-136.2)	104.9	(88.9-123.8)	123.4	(107.3-141.9)	32 (57%)	56 (100%)	56 (100%)	56 (100%)
Present	10.61	(7.51-14.99)	123.3	(107.6-141.2)	107.1	(89.6-127.9)	131.4	(116.2-148.5)	14 (56%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
	(P=0.88)		(P=0.60)		(P=0.73)		(P=0.53)		(P=0.92)			
History of induced abortion												
Absent	10.52	(8.45-13.11)	120.1	(107.1-134.6)	105.1	(91.6-120.5)	124.7	(111.4-139.5)	41 (57%)	72 (100%)	72 (100%)	72 (100%)
Present	11.17	(7.37-16.93)	116.1	(83.3-161.8)	109.6	(79.2-151.7)	135.1	(106.2-171.8)	5 (56%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)
	(P=0.83)		(P=0.71)		(P=0.95)		(P=0.85)		(P=1.00)			
Influenza vaccination during pregnancy												
Absent	10.26	(8.06-13.05)	122.8	(108.6-139.0)	106.6	(92.1-123.4)	125.9	(110.6-143.3)	31 (54%)	57 (100%)	57 (100%)	57 (100%)
Present	11.44	(7.88-16.62)	112.3	(90.5-139.4)	103.0	(79.8-133.0)	125.5	(105.8-149.0)	15 (63%)	24 (100%)	24 (100%)	24 (100%)
	(P=0.55)		(P=0.66)		(P=0.94)		(P=0.79)		(P=0.50)			

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

2 $\chi 2$ tests or Mantel extension tests were used to calculate P values.

Supplementary Figure 1.

A. Reasons for vaccinated.



B. Reasons for not vaccinated.

