

妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性

¹⁾ 国立成育医療研究センター母性医療診療部, ²⁾ 同 妊娠と薬情報センター, ³⁾ 同 周産期診療部, ⁴⁾ 同

山口 晃史¹⁾²⁾ 久野 道¹⁾ 堀谷まどか³⁾ 渡邊 典芳³⁾
久保 隆彦³⁾ 加藤 達夫⁴⁾ 村島 温子¹⁾²⁾

(平成 22 年 4 月 7 日受付)

(平成 22 年 5 月 11 日受理)

Key words: pregnancy, influenza, vaccine

要 旨

米国疾病予防管理センター (Center for Disease Control ; CDC) やアメリカ産婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists ; ACOG) は過去の世界的大流行における調査から, 妊婦はインフルエンザ感染症に対しハイリスクグループとし, 1999 年より妊娠初期を除く妊婦に対するインフルエンザワクチン接種の推奨を開始, 2004 年には妊娠初期を含む全期間での妊婦に対する接種へ対象を拡大している. 本邦でも妊娠中のインフルエンザワクチン接種は少しずつ推奨されてきており, その安全性を評価した. 2007 年~2009 年に季節性インフルエンザワクチン接種を行った 182 症例に対し, 妊娠初期, 中期, 後期の接種時期別に調査を行い, 各時期での安全性を妊婦への副反応, 胎児への影響を評価した結果, ワクチン接種時の妊娠週数にかかわらず, 接種に関連する有意な母体の副反応, 児の流・早産, 奇形は認められず, ワクチン接種の安全性が確認された.

[感染症誌 84 : 449~453, 2010]

序 文

現在までのインフルエンザ感染症の歴史的な世界的大流行 (pandemic) としては 1918~1919 年 (スペイン風邪 ; H1N1), 1957~1958 年 (アジア風邪 ; H2N2), 1968~1969 年 (香港風邪 ; H3N2) があるが, 前 2 回の pandemic 時の統計では通常の集団より妊婦の超過死亡が報告されている^{1)~4)}. 近年でも, 妊娠中のインフルエンザ罹患は重症化し肺炎を併発しやすく, 入院するリスクは非妊娠時と比較して 14~20 週で 1.4 倍, 妊娠 37~42 週で 4.7 倍であるとの報告がなされており妊婦はインフルエンザ感染症に対しハイリスクグループであることが示唆されている^{5)~8)}.

CDC を中心に米国では 1999 年に胎児の器官形成期にあたる妊娠初期をできるだけ避け, 14 週以降の妊婦全例へのインフルエンザワクチン接種を推奨しており, 加えて, 呼吸器疾患, 心疾患や糖尿病などの基礎疾患があり, インフルエンザ感染により合併症を伴う危険性が高い場合には, 妊娠時期にかかわらず接種を受けるべきであるとしている. さらに 2004 年の CDC

の勧告にはインフルエンザワクチン接種推奨群には妊娠初期を含むすべての妊娠週数の妊婦が対象と変更されている^{9)~11)}. 接種のリスクに関しては, 接種した妊婦の 2,000 例以上の情報があるが, 妊婦への副反応や胎児への影響は認められておらず, その安全性は高く評価されている¹²⁾¹³⁾. 従って, 国際的には, 妊娠中のインフルエンザワクチン接種は安全で, 接種による有益性が危険性を上回るとの認識のもとに積極的に推奨している国が多い.

一方, 本邦では我々の妊婦へ対するインフルエンザワクチンの有効性についての報告に次ぎ 2009~2010 年のインフルエンザ (A/H1N1) の流行より妊婦へのワクチン接種が行われるようになってきたが, 国内での調査成績が少ないことより, まだ妊婦へ対するインフルエンザワクチン接種の積極的な推奨は行われていない¹⁴⁾. この研究では本邦での妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性を評価し, 報告する.

対象と方法

1. 対象

2007 年 10 月から 2009 年 1 月までに国立成育医療センターで妊娠管理中に不活化インフルエンザ HA ワクチンを接種した妊娠初期を含む 182 例 (双胎 8 例)

別刷請求先 : (〒157-8535) 世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター母性医療診療部 膠原病・一般内科医長 山口 晃史

Table 1 Study population summary.

| Vaccination timing trimester | First (n = 13) | Second (n = 97) | Third (n = 72) | All (n = 182) |
|---|-------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| Maternal age (years) (average \pm SD) | 34.2 \pm 4.1 | 34.6 \pm 3.8 | 34.2 \pm 3.9 | 34.4 \pm 3.9 |
| Parity (1/ \geq 2) | 6/7 | 63/37 | 41/31 | 110/182 |
| Number of fetuses (1/2/3) | 13/0/0 | 93/4/0 | 68/4/0 | 174/8/0 |
| Weeks of gestation at vaccination (average \pm SD) | 12.9 \pm 1.4 | 22.5 \pm 3.9 | 32.4 \pm 2.6 | 25.7 \pm 6.8 |

Table 2 Vaccination timing and maternal outcomes.

| Vaccination timing trimester | First (n = 13) | Second (n = 97) | Third (n = 72) | All (n = 182) |
|--|-------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| Fever (number of cases) | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Abortion (%) | 0 | - | - | 0 |
| Preterm (%) | 7.6 | 7.2 | 6.9 | 7.1 |
| Weeks of gestation at delivery (average \pm SD) | 38.8 \pm 1.5 | 38.9 \pm 1.0 | 39.0 \pm 1.0 | 39.0 \pm 1.1 |

Table 3 Vaccination timing and neonatal outcomes.

| Vaccination timing trimester | First (n = 13) | Second (n = 101) | Third (n = 76) | All (n = 190) |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Malformation (case) | 0 | 4 (3.9%) | 2 (2.6%) | 6 (3.2%) |
| Apgar score at 5 min (average \pm SD) | 9.2 \pm 0.4 | 9.2 \pm 0.5 | 9.1 \pm 0.6 | 9.1 \pm 0.5 |
| Birth weight (g) | 3,026.7 \pm 345.6 | 3,097.0 \pm 332.2 | 3,094.3 \pm 320.0 | 3,090.9 \pm 326.8 |
| Actual weight/median weight* (average \pm SD) | 100.3 \pm 11.9 | 100.8 \pm 11.4 | 100.1 \pm 10.5 | 100.5 \pm 11.0 |

*Median birth weight at gestational age in Japan

の妊婦。その中でみられた合併症は、橋本病もしくは甲状腺機能低下症9例、バセドウ病もしくは甲状腺機能亢進症8例、気管支喘息8例、子宮筋腫3例、卵巣のう腫2例、抗SS-A抗体陽性2例、特発性血小板減少性紫斑病2例、抗リン脂質抗体症候群2例、炎症性腸疾患1例、子宮頸部上皮内がん1例、脳下垂体腺腫1例、うつ病1例、てんかん1例、メニエール病1例、ベーチェット病1例、総胆管拡張症1例であった。

2. 方法

インフォームドコンセントの上、同意を得た患者に対し3種の株(2007年度はA/Solomon/3/2006(H1N1), A/Hiroshima/52/2005(H3N2)およびB/Malaysia/2506/2004, 2008年度はA/Brisbane/59/2007, A/Uruguay/716/207, およびB/Florida/4/2006)を含んだ不活化インフルエンザHAワクチンであるフルビックHA(阪大微研)を用い、0.5mLの皮下注射を1回施行した。接種後、母体のワクチン接種による副反応(発熱)の有無、流・早産の有無と分娩時の妊娠週数、新生児の奇形の有無、アプガースコア、出生時体重の調査を行い、妊娠中の不活性化インフル

エンザHAワクチン接種(アジュバントなし)の安全性に関し妊娠期別に評価した。

3. 倫理面への配慮

成育医療センター倫理委員会で2007年に承認された(受付番号259)。

成 績

2007年10月から2009年1月の期間に妊娠全期間の妊婦を対象にインフォームドコンセントを行い、同意を得た患者に対しインフルエンザワクチンの接種を行った(Table 1)。初期での研究参加者は中期以降に比べ少なかったが、その理由として、当院初診時に既に初期を過ぎている場合が多いことと、初期のワクチン接種希望者はまだ少ないことが影響した。

母体において接種時の副反応では、発熱が3例(1.6%)みられたが、37度以下の発熱であり、その他、接種部位の著しい腫脹、疼痛、頭痛、めまい、全身倦怠感、消化器症状など外来受診が必要となる程度の重篤な症状はみられず、非妊婦と同様もしくはそれ以下の発生率であった(局所反応が10%程度、全身反応が1%以下)¹⁵⁾。また、各妊娠期における比較評価は

Table 4 Preterm delivery.

| Vaccination timing | | Weeks of gestation at delivery | Delivery | Complications** | Birth weight (g) | Actual weight/median weight* |
|--------------------|--------------------|--------------------------------|-----------|---|------------------|------------------------------|
| Trimester | Weeks of gestation | | | | | |
| First | 14 | 36 | Caesarian | After myomectomy | 2,672 | 108.4 |
| | 17 | 36 | Vaginal | None | 2,410 | 94.5 |
| | 18 | 36 | Caesarian | Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic) | 2,440, 2,586 | 99.0, 104.9 |
| Second | 19 | 35 | Vaginal | None | 2,375 | 104.3 |
| | 22 | 36 | Vaginal | Anti-SSA antibody positive | 2,750 | 107.9 |
| | 24 | 36 | Caesarian | Antiphospholipid antibody syndrome | 2,136 | 83.8 |
| | 25 | 34 | Caesarian | Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic) | 2,360, 1,962 | 100.9, 76.9 |
| | 27 | 36 | Vaginal | None | 2,620 | 110.3 |
| | 29 | 36 | Caesarian | Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic) Congenital biliary dilatation (post operative) | 2,168, 1,906 | 91.3, 77.3 |
| Third | 31 | 36 | Caesarian | Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic) | 2,062, 2,706 | 86.8, 109.8 |
| | 32 | 36 | Vaginal | None | 2,665 | 104.6 |
| | 32 | 36 | Caesarian | Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic) | 3,240, 2,862 | 131.4, 116.1 |
| | 34 | 36 | Caesarian | Twin pregnancy (dichorionic-diamniotic) | 2,336, 2,176 | 94.7, 88.4 |

*Median birth weight at gestational age in Japan.

**No malformations were seen.

Table 5 Description of malformations.

| Vaccination timing | | Maternal age | Weeks of gestation at delivery | Complications | Malformations |
|--------------------|--------------------|--------------|--------------------------------|-------------------|---|
| Trimester | Weeks of gestation | | | | |
| First | - | - | - | - | - |
| | 20 | 40 | 38 | None | Syndactyly (hypoplastic left digits) |
| Second | 27 | 32 | 39 | None | Polydactyly (rudimentary right sixth digit) |
| | 28 | 40 | 40 | Hashimoto disease | Bilateral accessory ear |
| | 29 | 37 | 37 | Basedow disease | Syndactyly (left hypoplastic digits) |
| Third | 35 | 39 | 39 | None | Clinodactyly (left fourth toe) |
| | 35 | 34 | 39 | None | Myogenic torticollis (right) |

対象症例数が少ないため有意な差はみられなかった (Table 2).

流産症例は無く、この調査内では初期の接種でも流産への関与はなかったと判断できる。また、早産は各妊娠期間の接種群に約7% ずつみられ、発症率に接種時期の偏りは無く、ワクチン接種者の全妊娠期間での早産率は一般的な統計と合致し、ワクチン接種との関連性は無いと思われた¹⁶⁾。

早産を除く症例での分娩週数、アプガースコア、出生体重においても標準範囲内であり、各妊娠期間でのワクチン接種間での差もみられなかった (Table 3)。早産に関して、その内容の詳細を Table 4に記す。早

期の出産へ至った理由の多くは双胎妊娠で母体適応が主であり、他の症例も自然分娩もしくは予定帝王切開術による分娩で、ワクチン接種との関連性はなかった。

胎児発育不全 (標準体重の90% 未満) は早産例の中の4例でみられたが、双胎妊娠が3例、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠が1例で、健全単胎妊娠では1例もみられなかった。この抗リン脂質抗体症候群症例では、不育症 (習慣性流産) の治療に低用量アスピリン、プレドニゾロン、ヘパリンを併用していた。プロドニゾロンによる軽度の胎児発育抑制はみられるが、主に血流の低下によると思われる胎盤機能不全から子宮内胎児発育停止がみられたため出産へ至っており、早産

ならびに胎児発育不全がみられた。従って、双胎妊娠や抗リン脂質抗体症候群がその原因として最も考えられ、ワクチン接種との関連性はないと評価できる。

奇形に関しては第2三半期に4例、第3三半期に2例の計6例で見られ、その内訳は合指症2例、多指症1例、斜指症1例、副耳1例、筋性斜頸1例であった (Table 5)。妊娠期別に有意に高い発生率の時期としての偏りはみられず、それぞれの妊娠期の症例数に依存している。全妊娠期における発生率では3.2%と自然発生的な確率の範囲内であり、妊娠初期の接種例にはみられず、過去の文献からもインフルエンザワクチンによる特異的な奇形は報告されていないことから、ワクチン接種による因果関係はないと考えられた¹²⁾¹³⁾¹⁷⁾。

考 察

今回の我々の調査では、アジュバントを含まない不活化インフルエンザHAワクチンの妊娠中の接種による副反応の増強、早・流産率の増加、催奇形率の上昇、アプガースコアの低下、出生体重の減少などの母体や児への影響は認められず、すでに諸外国で行われた安全性の評価の結果と合致した。また、これらの重篤な母体、胎児への影響がみられないことはアジュバントを含まない不活性化ワクチンにおける有利な点と思われる。生インフルエンザワクチンの鼻粘膜接種は不活化ワクチンよりも明らかに有効であると考えられているが、他の生ワクチンと同様に妊婦への接種は禁忌であり、妊婦のインフルエンザ感染症に対する唯一安全な予防対策は不活化ワクチンの接種であると考えられる。この研究で用いられた不活化インフルエンザHAワクチンは孵化鶏卵由来のアジュバントを含まないスプリットワクチンであるが、今後、この孵化鶏卵由来のスプリットワクチンだけではなくMDCK細胞 (イヌの腎臓由来の細胞) もしくはVero細胞 (アフリカミドリザルの腎臓由来の細胞) 由来のHAワクチンや孵化鶏卵由来の全粒子ワクチンなど、蛋白産生のための由来細胞の違いや産生されたウイルス構築・抗原の違いに加え、独自のアジュバントを添加しているワクチンが登場し、妊婦へ対する使用にあたってはその安全性の十分な評価も必要となってくるであろう。

本邦では妊婦へのワクチン接種に関しては調査成績がまだ十分に集積されておらず、安全性に関するデータも不足している。この調査研究とそれに続く今後の調査結果の集積により諸外国同様、積極的な接種の方針へ導き、より多くの施設で妊娠中のインフルエンザワクチン接種が行われるようになるよう貢献したい。

謝辞：この研究は予防接種リサーチセンター調査研究費補助金研究事業、成育医療委託研究事業の一部として遂行されました。ご協力いただいた国立成育医療研究センター

の周産期診療部、看護部の方々に心より感謝申し上げます。

文 献

- Harris JW : Influenza occurring pregnant women : a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. JAMA 1919 ; 72 : 978—80.
- Greenberg M, Jacobziner H, Pakter J, Weisl BA : Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City, 1957. Am J Obstet Gynecol 1958 ; 76 : 897—902.
- Freeman DW, Barno A : Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1959 ; 78 : 1172—5.
- Widelock D, Csizmas L, Klein S : Influenza, pregnancy, and fetal outcome. Public Health Rep 1963 ; 78 : 1—11.
- Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF : Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. Public Health Rep 1986 ; 101 : 205—11.
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR : Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 1998 ; 148 : 1094—102.
- Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, *et al.* : Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy : a clinical and seroepidemiological study. BJOG 2000 ; 107 : 1282—9.
- Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF, Snowden MS, Wood LB, *et al.* : Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189 : 1705—12.
- Harper SA, Fukud K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB : Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2004. Prevention and control of influenza : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 53 : 1—40.
- ACOG Committee on Obstetric Practice : ACOG committee opinion number 305, November 2004. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. Obstet Gynecol 2004 ; 104 : 1125—6.
- Advisory Committee on Immunization Practices, Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA : Prevention and Control of Influenza : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 55. 2006 ; p. 1—42.
- Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D : 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.
- 13) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, *et al.* : Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1098—106.
 - 14) Yamaguchi K, Hisano M, Isojima S, Irie S, Arata N, *et al.* : Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response to influenza vaccine during pregnancy. *J Med Virol* 2009 ; 81 : 1923—8.
 - 15) 岡部信彦. 総説, インフルエンザ, 疾患別情報, 国立感染症研究所感染症情報センター, <http://idsc.nih.gov/disease/influenza/intro.html>.
 - 16) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY : *Williams Obstetrics* (23rd edition). McGraw Hill, inc., 2009.
 - 17) Schardein JL : *Chemically Induced Birth Defects* (Third Edition, Revised and Expanded). Merckel Dekker, Inc., 2000.

Influenza Vaccination Safety during Pregnancy

Koushi YAMAGUCHI, Michi HISANO, Madoka HORIYA, Noriyoshi WATANABE,
Takahiko KUBO, Tatsuo KATO & Atsuko MURASHIMA
National Center for Child Health and Development

Increased morbidity and mortality in pregnant women were reported following three major historical influenza pandemics. To prevent influenza infection during pregnancy, the Centers for Disease Control (CDC) and the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommend that all pregnant women and those intending to get pregnant during the influenza season be vaccinated. In 2004, they advised expanding vaccination guidelines from the second and third trimester to all three trimesters. We evaluated the safety of influenza vaccination during pregnancy in 182 subjects from 2007-2009. No adverse events were seen in pregnancy or fetal medical condition regardless of the pregnancy stage at which vaccine was administered.