

厚生労働行政推進調査事業費補助金「新型コロナウイルス感染症流行下における妊婦に対する適切な支援提供体制構築のための研究（山田班）」

日本産科婦人科学会周産期委員会 周産期における感染に関する小委員会

妊婦の新型コロナウイルスワクチン接種に関する

WEB アンケート調査

研究代表者

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

相澤志保子

（共同研究者 敬称略 五十音順）

川名 敬	日本大学医学部産婦人科学系産婦人科学分野
小橋 元	獨協医科大学医学部公衆衛生学
杉山 隆	愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座
出口 雅士	神戸大学医学部産科婦人科
早川 智	日本大学医学部病態病理学系微生物学分野
春山 康夫	獨協医科大学医学部先端医科学統合研究施設
宮城 悦子	公立大学法人横浜市立大学・大学院医学研究科 生殖生育病態医学
山田 秀人	神戸大学医学部産科婦人科・手稻溪仁会病院

1. 研究の背景および目的

2020年3月にパンデミックを宣言された新型コロナウイルス感染症は、ウイルスの変異株の出現に伴って、流行の波を繰り返している。特に、デルタ株が猛威を振るった2021年の8~9月には日本国内でも1日の感染者数が2万人を越え、妊婦の感染例も増加した。一方で、2021年3月ごろから、新型コロナウイルスワクチンの医療従事者への接種が開始され、順次一般の人へ接種されるようになった。先行して妊婦へのワクチン接種が行われた諸外国からの報告では、副反応の増強や妊娠合併症の増加、胎児・新生児への影響はみられなかった[1]。一方で、妊娠中の新型コロナウイルス感染は特に妊娠後期で重症化リスクが高まることが報告され[2]、我が国でも妊婦への新型コロナウイルスワクチン接種が進められた。しかし、新型コロナウイルスワクチンは全くの新しいワクチンであるため、妊婦への接種においては、安全性、特に副反応について心配する声が多く聞かれた。そこで、我々は我が国の妊婦における新型コロナウイルスワクチンの接種状況や副反応を調査することを目的に、Webアンケート（Babyプラスアプリを使用）を行った。

2. 方法

- (1) 調査期間 2021年10月5日~11月22日
- (2) 手法 Webアンケートを用いた横断研究(Babyプラスアプリを使用)
- (3) 対象 調査期間中に妊娠中の女性（妊婦）
- (4) 調査内容 年齢、妊娠週数、妊娠回数、妊娠合併症の有無などの産科的な臨床情報、ワクチン接種の有無、副反応の有無と詳細、ワクチン接種後の産科的な症状の有無と詳細を調査した

3. 結果

(1) 研究参加者

Webアンケート調査に参加した妊婦は6,576人でこのうち、ワクチンを1回以上接種済みの妊婦が5,397人(82.1%)、2回接種済みが4,840人(73.6%)、未接種が1,179人(17.9%)であった。調査終了時点の11月23日における国内で必要回数のワクチンを接種完了した人口の割合は79.6%だった。1回接種済みの妊婦のうち3,955人(73.3%)がファイザー製、1,048人(19.4%)がモデルナ製のワクチンを接種された。394人はどちらのワクチンか不明であった。2回接種済

みの妊婦のうち 3,566 人(73.7%)がファイザー製、1,003 人(20.7%)がモデルナ製のワクチンを接種された。271 人はどちらのワクチンか不明であった (図 1)。

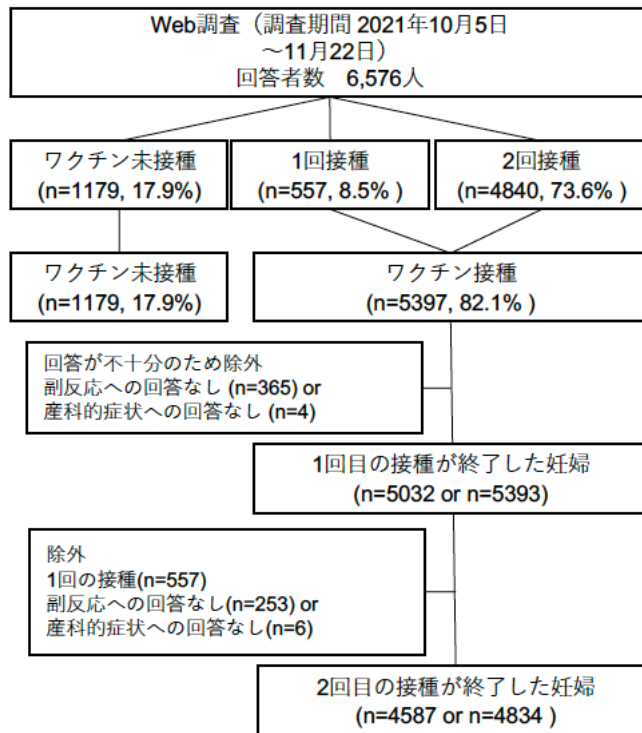


図1 本Web調査への研究参加者

(2) 調査に参加した妊婦の特性

調査に参加した妊婦の一般的な臨床情報を表 1 に示す。全参加者 6,576 人のうち、妊娠初期(15 週まで)が 1,456 人(22.2%)、妊娠中期(16-27 週)が 2,177 人(33.2%)、妊娠後期(28 週以降)が 2,933 人(44.7%)であった。初回妊娠が 57.5%、2 回目以降の妊娠が 42.5%を占めた。単胎が 99.3%、双胎以上が 0.7%であった。自然妊娠が 84.2%、人工授精による妊娠 (Artificial insemination, AIH) が 3.4%、体外受精による妊娠(In vitro fertilization IVF)が 12.3%であった。参加者のうち、42 人が妊娠中に COVID-19 に罹患した。

表 1 研究参加者の臨床情報

	合計 (n=6576)		ワクチン未接種 (n=1179)		ワクチン接種 (n=5397)		p 値 ^a
	n	%	n	%	n	%	
年齢							
<20 歳	18	0.3	10	0.8	8	0.1	<0.001
20-29 歳	1837	27.9	373	31.6	1464	27.1	
30-39 歳	4202	63.9	707	60.0	3495	64.8	
>40 歳	519	7.9	89	7.5	430	8.0	
職業							
主婦	1514	23.0	296	25.1	1218	22.6	<0.001
会社員	2470	37.6	423	35.9	2047	37.9	
公務員	449	6.8	68	5.8	381	7.1	
自営業	218	3.3	57	4.8	161	3.0	
教育関係	148	2.3	22	1.9	126	2.3	
医療関係	889	13.5	114	9.7	775	14.4	
パート・アルバイト	764	11.6	164	13.9	600	11.1	
その他	124	1.9	35	3.0	89	1.6	
妊娠週数							
妊娠初期 (≤15 週)	1456	22.2	358	30.4	1098	20.4	<0.001
妊娠中期 (16-27 週)	2177	33.2	359	30.5	1818	33.7	
妊娠後期 (≥28 週)	2933	44.7	460	39.1	2473	45.9	
初回妊娠							
Yes	3780	57.5	655	55.6	3125	57.9	0.769
No	2796	42.5	524	44.4	2272	42.1	
胎児の数							
単胎	6527	99.3	1171	99.3	5356	99.2	0.140
双胎以上	49	0.7	8	0.7	41	0.8	
生殖補助医療							
自然妊娠	5540	84.2	1014	86.0	4526	83.9	0.123
人工授精	224	3.4	31	2.6	193	3.6	
体外受精	812	12.3	134	11.4	678	12.6	
妊娠合併症^b							
合計	1655	25.8	275	24.0	1380	26.2	0.116
COVID-19	42	0.7	18	1.6	24	0.5	<0.001
妊娠高血圧症候群	47	0.7	10	0.9	37	0.7	0.544
妊娠糖尿病	257	4.0	37	3.2	220	4.2	0.136
貧血	786	12.3	128	11.1	658	12.5	0.209
切迫流早産	596	9.3	109	9.5	487	9.2	0.791
その他	180	2.8	22	1.9	158	3.0	0.044
治療中の疾患^b							
合計	1071	17.6	157	14.7	914	18.2	0.007
喘息	131	2.1	20	1.9	111	2.2	1.000
悪性腫瘍	3	0.0	0	0.0	3	0.1	0.425
甲状腺疾患	226	3.7	31	2.9	195	3.9	0.125
自己免疫疾患	33	0.5	5	0.5	28	0.6	0.719
アレルギー	292	4.8	34	3.2	258	5.1	0.007
炎症性腸疾患	25	0.4	3	0.3	22	0.4	0.467
高血圧	24	0.4	5	0.5	19	0.4	0.596
糖尿病	30	0.5	5	0.5	25	0.5	0.901
心疾患	7	0.1	2	0.2	5	0.1	0.354
腎疾患	10	0.2	2	0.2	8	0.2	0.691
精神疾患	118	1.9	16	1.5	102	2.0	0.252
その他	300	4.9	46	4.3	254	5.1	0.306

a: カイ二乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定

b: 妊娠合併症からは160例、治療中の疾患からは482例の欠測値を除いた

(3) 妊婦におけるワクチン接種に関連した因子

ワクチン接種に関連した因子について単変量解析と多変量解析した結果を表2に示す。20歳以下の妊婦に比べて、年齢が高い妊婦では接種率が高かった。職業については、専業主婦に比較して公務員、医療関係者で割合が高く、自営業では低かった。また、妊娠初期に比べると、妊娠中期、後期の妊婦のワクチン接種率が高かった。

表2 ワクチン接種に関連する因子

	単変量分析			多変量分析		
	粗オッズ比	95%信頼区間	p値 ^a	調整オッズ比	95%信頼区間	p値 ^a
年齢						
<20 歳	1.00					
20-29 歳	4.91	1.92-12.52	<0.001	4.05	1.55-10.63	0.004
30-39 歳	6.18	2.43-15.71	<0.001	5.19	1.98-13.58	<0.001
>40 歳	6.04	2.32-15.73	<0.001	5.25	1.63-14.23	0.001
職業						
主婦	1.00					
会社員	1.18	0.99-1.39	0.053	1.15	0.96-1.38	0.128
公務員	1.36	1.02-1.82	0.035	1.42	1.04-1.94	0.026
自営業	0.69	0.50-0.95	0.024	0.66	0.46-0.93	0.019
教育関係	1.39	0.87-2.23	0.168	1.35	0.83-2.20	0.228
医療関係	1.65	1.31-2.09	<0.001	1.58	1.23-2.03	<0.001
パート・アルバイト	0.89	0.72-1.10	0.283	0.93	0.74-1.18	0.562
その他	0.62	0.41-0.93	0.022	0.69	0.44-1.10	0.120
妊娠週数						
妊娠初期 (≤15 週)	1.00					
妊娠中期 (16-27 週)	1.65	1.40-1.95	<0.001	1.65	1.38-1.97	<0.001
妊娠後期 (≥28 週)	1.75	1.50-2.05	<0.001	1.69	0.42-2.01	<0.001
初回妊娠						
Yes	1.00					
No	0.91	0.80-1.03	0.140	0.90	0.78-1.03	0.131
胎児の数						
単胎	1.00					
双胎以上	1.12	0.52-2.34	0.768	1.23	0.55-2.79	0.616
生殖補助医療						
自然妊娠	1.00					
人工授精	1.40	0.95-2.05	0.091	1.30	0.85-1.97	0.226
体外受精	1.13	0.93-1.38	0.213	1.03	0.82-1.29	0.812
妊娠合併症^b						
合計	1.13	0.97-1.31	0.116	-		
COVID-19	0.29	0.16-0.53	<0.001	0.30	0.14-0.62	0.001
妊娠高血圧症候群	0.81	0.40-1.62	0.544	0.98	0.42-2.26	0.957
妊娠糖尿病	1.31	0.92-1.87	0.137	1.23	0.82-1.86	0.317
貧血	1.14	0.93-1.39	0.210	1.02	0.82-1.28	0.849
切迫流早産	0.97	0.78-1.21	0.791	0.84	0.66-1.07	0.150
その他	1.58	1.01-2.48	0.046	1.54	0.93-2.55	0.095

治療中の疾患 ^b						
合計	1.29	1.07-1.55	0.007	-		
喘息	1.18	0.73-1.91	0.792	1.21	0.71-2.05	0.484
悪性腫瘍	n/a					
甲状腺疾患	1.35	0.92-1.98	0.126	1.23	0.82-1.85	0.318
自己免疫疾患	1.19	0.46-3.09	0.719	1.10	0.42-2.90	0.853
アレルギー	1.65	1.14-2.37	0.007	1.66	1.14-2.42	0.008
炎症性腸疾患	1.56	0.47-5.22	0.470	1.65	0.49-5.62	0.421
高血圧	0.81	0.30-12.17	0.670	0.87	0.27-2.79	0.813
糖尿病	1.06	0.41-2.78	0.901	1.16	0.39-3.44	0.788
心疾患	0.53	0.10-2.74	0.449	0.70	0.13-3.69	0.673
腎疾患	0.85	0.18-4.01	0.837	0.68	0.14-3.26	0.624
精神疾患	1.36	0.80-2.32	0.254	1.24	0.72-2.13	0.432
その他	1.18	0.86-1.63	0.306	1.17	0.84-1.64	0.362

a: ロジスティック回帰分析を用いて、多変量分析は強制投入法を使用した

b: 妊娠合併症からは160例、治療中の疾患からは482例の欠測値を除いた

(4) 妊婦におけるワクチン接種後の副反応と産科的症状の出現

ワクチン接種後の副反応と産科的症状の出現について表 3 にまとめた。接種部位の疼痛は1回目接種後96.84%、2回目接種後92.61%と高頻度に見られた。一方、発熱、倦怠感・疲労感などの全身的な反応、あるいは頭痛、消化器症状（嘔気・嘔吐、下痢、腹痛）、関節痛などの接種部外の副反応の出現は1回目よりも2回目で上昇した。しかし、妊婦における副反応の出現は既報の妊婦や非妊婦の同じ年代の女性とほぼ同等であった[1]。

産科的症状としては、1回目の接種後1.65%、2回目の接種後2.98%の妊婦に腹緊(お腹の張り)が見られた。2回目の接種後に1.06%の妊婦に子宮の痛みが出現した。しかし、出血、胎動減少、浮腫、血圧上昇、破水のような重大な症状が見られたのは1回目接種後、2回目接種後ともに1%以下であった。

表 3 ワクチン接種後の副反応と産科的症状

	1回目接種		2回目接種	
	n	%	n	%
副反応	(n=5032)		(n=4587)	
接種部位の疼痛	4873	96.84	4248	92.61
接種部位の腫脹	1511	30.03	1470	32.05
発熱	608	12.08	2554	55.68
倦怠感・疲労感	1504	29.89	3003	65.47
頭痛	711	14.13	1756	38.28
嘔気・嘔吐	191	3.80	506	11.03
下痢	103	2.05	137	2.99
腹痛	54	1.07	114	2.49
関節痛	220	4.37	1022	22.28
皮疹	51	1.01	47	1.02
咽頭痛	30	0.60	53	1.16
アナフィラキシー反応	1	0.02	4	0.09
その他	159	3.16	240	5.23
産科的症状	(n=5393)		(n=4834)	
お腹の張り	89	1.65	144	2.98
出血	46	0.85	38	0.79
子宮の痛み	23	0.43	51	1.06
胎動減少	23	0.43	25	0.52
浮腫	17	0.32	19	0.39
血圧上昇	5	0.09	7	0.14
破水	1	0.02	2	0.04
その他	98	1.82	108	2.23

4. 考察

妊娠中の感染症疾患の罹患は、母体の重症化と胎児への影響の2つの観点で問題となる。COVID-19は子宮内感染をほとんど起こさず、胎児への催奇形性はないことがわかってきたが、特に妊娠後期では母体の重症化リスクが高まる。母体の治療のために、止むを得ず早産となることも多い。感染症の予防のゴールドスタンダードの一つはワクチンであるが、COVID-19ワクチンは非常に速いスピードで開発され臨床応用された。しかし、これまで使用されたことのないmRNAワクチンというプラットフォームを用いたワクチンであるため、当初は妊婦への接種はやや消極的であった。その後、先行して接種が進められた諸外国から、妊婦においても副反応の増強や妊娠合併症の増加、胎児・新生児への影響はみられなかったとの報告が相次ぎ、米国疾病予防管理センター（CDC）も妊婦

には積極的に COVID-19 ワクチンを接種するように推奨することに舵を切った。これを受けて、我が国でも妊婦への積極的な接種が始まった[3]。そこで、妊婦自身が COVID-19 ワクチン接種についてどのように捉えているのか、また接種後の副反応や産科的な症状の実態を調査するために、今回のアンケートを行った。

妊婦においても、2回のワクチン接種を終了している割合は73.6%と同時期の日本国内の接種割合(79.6%)とほぼ同等と考えられた。また、未接種の妊婦の約半数に接種予定や接種(分娩後を含む)の希望があった。デルタ株による第5波では妊婦の感染例が急増し、COVID-19に罹患した妊婦が自宅で早産し新生児が死亡した例や、COVID-19罹患妊婦の周産期施設での受け入れ困難などが報道されたことにより、妊婦自身のワクチン接種への意識が高まったためと考えられる。

ワクチンを接種済みの妊婦の割合としては、専業主婦に比較して公務員、医療関係者で割合が高く、自営業では低かった。医療関係者を含め職場での接種が、接種の促進にはたらいっていると考えられる。また、妊娠週数では16週以降の妊婦では16週未満の妊婦に比べて接種済みの割合が高かった。日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本産婦人科感染症学会では当初は妊娠12週以降の接種を推奨したが、後に妊娠のどの期間でも接種可とした。今回の調査期間は、接種期間について改めた後であったが、妊娠初期の接種を避けて中期以降に接種した妊婦が多かった可能性がある。胎児数、生殖補助医療の有無はワクチン接種の割合に影響がなかった。妊娠中にCOVID-19に罹患した妊婦ではワクチン接種の割合が低かった。しかし、今回のアンケートではCOVID-19の罹患時期とワクチン接種時期を調査していないので、ワクチンを接種していないためにCOVID-19に罹患したのか、COVID-19に罹患したのでワクチンを接種しなかったのか、不明である。

接種後の副反応で最も頻度が高かったのは接種部位の疼痛で1回目、2回目ともに90%以上でみられた。接種局所の副反応は1回目と2回目で発生頻度に大きく変動はみられなかったが、発熱、倦怠感・疲労感などの全身的な反応や頭痛、消化器症状(嘔気・嘔吐、下痢、腹痛)、関節痛などの接種部外の副反応は1回目よりも2回目で多くみられた。新型コロナウイルスワクチン接種においては、女性は男性よりも副反応が出やすいことが報告されており[4]、今回の調査による副反応がみられた頻度は既報と同程度であった。

産婦人科医や妊婦本人にとって、ワクチン接種が妊娠経過に与える影響の有無が最も懸念される事項である。今回の調査の結果では接種後に腹緊(お腹の張

り)、や子宮の痛みを経験した妊婦が少数いたが、いずれも 3%以内であった。出血、胎動減少、浮腫、血圧上昇、破水のような重大な症状が出現したのは 1%以下の頻度でみられた。これらの症状は接種を受けていない妊婦でも一定の頻度で出現するため、予防接種がこれらの症状にどの程度影響していたのかはわからない。ワクチンを接種された妊婦は定期的な妊婦健診を受け、接種後に何らかの症状を認めた場合にはすぐに産婦人科の主治医に連絡し、受診できるようにする必要がある。

COVID-19 の流行は感染者の増減を繰り返しながら、続いている。オミクロン株など新たな変異株の出現と流行も懸念される。ワクチンの副反応はワクチンの安全性に深く関わり、またワクチン接種を忌避する動機となりうるため、大規模な調査によって実態を把握することが重要である。本研究により、2回目までの新型コロナウイルスワクチンの妊婦における接種の実態と副反応、産科的症状の実態が明らかになった。今後、COVID-19 収束にむけて、3回目のワクチン接種が進められる見通しであるが、妊婦における 3 回目のワクチン接種についても先行して接種が行われた国などのデータを注意深く収集し、検討していく必要がある。

参考文献

1. Shimabukuro, T.T.; Kim, S.Y.; Myers, T.R.; Moro, P.L.; Oduyebo, T.; Panagiotakopoulos, L.; Marquez, P.L.; Olson, C.K.; Liu, R.; Chang, K.T.; et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med* **2021**, *384*, 2273-2282, doi:10.1056/NEJMoa2104983.
2. CDC. Evidence for conditions that increase risk of severe illness. **2021**.
3. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本産婦人科感染症学会. 妊産婦のみなさまへ 新型コロナウイルス(メッセンジャーRNA)ワクチンについて (第 2 報)
4. Vassallo, A.; Shajahan, S.; Harris, K.; Hallam, L.; Hockham, C.; Womersley, K.; Woodward, M.; Sheel, M. Sex and Gender in COVID-19 Vaccine Research: Substantial Evidence Gaps Remain. *Front Glob Womens Health* **2021**, *2*, 761511, doi:10.3389/fgwh.2021.761511.