

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年4月6日

JAMA論説：

妊娠中のmRNAワクチン接種：ワクチン躊躇を解消するための新たな証拠

## 【松崎雑感】

妊娠中に新型コロナワクチンを接種しても、本当に大丈夫なのかという心配がおきるは当然のことです。結局そのような心配にも拘らず、ワクチン接種を選択した多くの妊婦さんによって、徐々に安全性が確認されてきました。数十万人のデータがありますが、単に、ワクチン接種の有無で、死産などが多かったかどうかを比べるだけでは不十分で、ワクチンを受けた人と受けない人よりも健康状態が良いとか、ワクチンを受けた時期が、胎児に影響の出やすい時期だったかどうか、などについて、しっかりより分けをすることが不可欠であるわけです。その結果、妊娠中に新型コロナワクチンを受けても、流産、死産、新生児への悪影響はなかったことがわかりました。

## 妊娠中のmRNAワクチン接種：ワクチン躊躇を解消するための新たな証拠

Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G. COVID-19 mRNA Vaccines During Pregnancy: New Evidence to Help Address Vaccine Hesitancy. **JAMA**. 2022 Mar 24. doi: 10.1001/jama.2022.2459. Epub ahead of print. PMID: 35325030.

妊婦に対する新型コロナワクチン接種率は、同年代の人々の接種率よりも低い。2022年2月現在、米国では妊婦の68%が2回接種を完了していると推定される。人種あるいはエスニシティの違いによるワクチン接種率の差は、妊娠合併症および死亡率の格差を拡大している。

新型コロナワクチン開発時のトライアルから妊婦が除外されていたことで、妊娠中のワクチン接種を躊躇する人々が多かったのは無理もないことだ。妊娠中のワクチン接種の安全性データは、妊娠を知らずにトライアルに参加した妊婦のデータから得られた。

mRNAワクチンは新たな手法によるワクチンであり、その安全性については大きな問題がないと考えられていたが、その直接の証拠はなかった。この14か月間で、妊娠中のmRNAワクチン接種の安全性について、膨大なデータが明らかにされた。

ノルウェー、イスラエル、アメリカにおける観察研究から、妊娠中のmRNAワクチン接種による流産、早産などの妊娠関連障害は増加しないことが明らかになった。

本誌（JAMA）の今週号には、2件の観察的後顧研究が掲載され、3か国25万件の妊娠に対して新型コロナワクチン接種が有害影響をもたらさなかったという最強のエビデンスを呈示している。

フェル氏のチームは、オンタリオ州出生登録データとワクチン接種データを用いて、2020年12月14日から2021年9月30日までの97590名のワクチン接種適格妊婦における接種の安全性を検討した。

これらの妊婦のうち23%がワクチンを受けた。多くは妊娠第三期に接種された。妊娠後にワクチンを接種した人々と未接種の人々を比較すると、ワクチン接種が産後出血、絨毛膜炎（腔からの上行性感染により細菌が絨毛膜羊膜に至り、そこに止まっている状態を指す。この細菌が、破水などにより子宮腔内へ波及した状態が子宮内感染症である。したがって、子宮内感染症では、胎児感染も引き起こされている可能性がある：松崎）、帝王切開、新生児ICU（NICU）入床、低アプガースコアを多くもたらすことは否定された。

マグヌス氏のチームは、スウェーデンの妊娠データと医療データを、ワクチン接種データとリンクさせて15万7521名の妊婦について検討を行った。

このコホートでは、18%が妊娠中にワクチンを受けた。大多数は妊娠第2, 3期に接種を受けた。未接種群と比較して、接種群では早産、死産、低体重出生、低アプガースコア、NICU入床は増加しなかった。

フェル氏とマグヌス氏のデータを合わせると、米国の4万出生、イスラエルの2万5千出生を通じて、妊娠中のワクチン接種の安全性が極めて広範に確認されたことになる。

これらの調査には、対象者数が大きく、しっかりと定義された人口ベースコホートであること、妊娠帰結とワクチン接種歴の正確な記録、妊婦に対するワクチン接種観察研究に伴いがちなバイアス、すなわちワクチン接種者の健康レベルが高く、接種できない医学的理由の差Confounding by indication、追跡中あるいは観察時間においてOutcomeが起き得ない期間が存在するというimmortal time bias、ならびに、コホート切り捨て（cohort truncation）バイアスなどを考慮した行き届いたアプローチを行ったというストレンジス（強味）がある。

Healthy vaccinee biasとは、ワクチンを受けた人々の方が受けない（受けられない）人々よりも健康（志向的）であるために、副反応が低くなりやすいというバイアスである。

Confounding by indicationとは、Healthy vaccinee biasと反対の、副反応が出やすいという医学的理由を持つ未接種群において妊娠帰結が悪くなりやすいことである。両コホートとも、ワクチン接種群の平均年齢は未接種群よりも高かった。また接種群の学歴は未接種群よりも高く、居住地域の年収が高く、喫煙率が低かった。

これ等のバイアスを補正するために、マグヌス氏のチームは、年齢、出産回数、社会経済的指標、病歴などを調整した。フェル氏らは、すべての指標を用いてワクチン接種傾向を算定するという複雑な手法で解析を行った。（中略）フェル氏らは妊娠中接種群と妊娠後接種群の違いについて比較検討を行った。

immortal time biasの対策については2論文で別々の方法を採用している。妊娠期間が短くなると、対象群全体の妊娠中ワクチン接種件数も少なくなる。ワクチン供給の関係で、ワクチン接種期間が限られている、あるいは特定の妊娠期に限定してワクチン接種を行なうという縛りがある場合がこれにあたる。

マグヌス氏は、ワクチン接種と早産、死産との時間的関係を考慮して適切に評価し、これら二つの帰結がワクチン接種の有無によって増加もしなければ減少もしなかったことを示した。

一方、フェル氏は、分娩時に絞ってワクチン接種の影響を検討した。絨毛膜炎、分娩から5分後のアプガースコア低値、NICU入床などは、妊娠期間の長さに関連がないとされているため、ポアソン回帰モデルを用いて、ワクチン接種との関連を評価した。

マグヌス氏らも、同様にロジスティック回帰分析を用いて、ワクチン接種との時間的関連を考慮に入れずに、NICU治療とアプガースコア低値とワクチン接種の関連を検討した。低アプガースコアとNICU入床は、満期産よりも早産で有意に多く引き起こされていた。したがって、10万出生近くのコホートにおいて、フェル氏らが妊娠中に新型コロナワクチン接種が、これらの産科的悪影響の有意な低下と関連する結果を報告したのは何ら不思議ではない。

マグヌス氏らは、コホート全体においては同様のワクチン接種保護効果は見いだせなかったが、妊娠第三期に限った解析ではワクチン接種群でこれらの産科的悪影響が低下していることが示された。

両氏の研究とも、cohort truncation biasを最小にするアプローチがとられている。このバイアスとは、調査対象者を選ぶ場合に、妊娠とワクチン接種の関連を検討ために入れるべきでない対象者を入れる、あるいは入れるべき対象者を除外するというバイアスである。このバイアスは、調査対象者の資格を出産日だけでなく、出産予定日によっても決めるというルールによって防ぐことができる。

フェル氏は、オンタリオ州でワクチン接種が可能となった日以降に出産した、あるいは出産予定だった妊婦を調査対象とした。ただし調査期間中に妊娠42週に到達しない予定の妊婦は除外した。これは妊娠期間の短い妊婦を多くコホートに組み込まないためのルールである。マグヌス氏らも同様の基準を作った。

この様に考えられる様々なバイアスを避けるための配慮がなされているとはいえ、これらの研究にはやはりリミテーションがある。

第一。妊娠第一期の対象者がほとんどいなかった。今のところ、妊娠第一期のワクチン接種については、イスラエルから報告された論文が一つあるだけである。

第二。妊婦の新型コロナワクチン接種と低アプガースコアあるいはNICU入床との関連がなかったという結果は喜ばしいが、今後、周産期に限らず、出生児の長期的健康、成長、発育に関する追跡が必要である。

第三。ウイルスベクターワクチン（例：アストラゼネカワクチン）接種妊婦は極めて少ないため、この種のワクチンに関する安全性は未知である。

mRNAワクチンを妊婦に接種する国は多いが、費用や供給量の問題があり、低中所得国には行き渡っていない。例えば、世界の人口の6分の1を占めるインドでは、ウイルスベクターワクチンあるいは不活化ワクチンが妊婦に接種されている。

フェル氏とマグヌス氏の研究は、調査対象者が十分に多く、解析手法に配慮と検討が行き届いており、安全性への懸念がほとんど見出されなかったことから、妊娠第2～3期におけるmRNAワクチン接種の安全性については、大いに安堵できる結果となっている。

しかし、これら2論文の結果によって、妊娠中の人々すべてにmRNAワクチンを接種した場合の安全性が全面的に保証されたと考えることは早計である。

新型コロナワクチン接種のような命を助ける医療的介入が、誰にも公平に、納得に基づいて提供できる環境を整えることが最も重要である。



mRNAワクチン以外のワクチン＝ウイルスベクターワクチン、不活化ワクチンを接種する国々でも、今回のJAMAの論文と同様のクオリティーの調査研究に基づいて実施される必要がある。

安全性についてのエビデンスの呈示の必要性は言うまでもない。

さらに重要なことは、妊娠中の新型コロナワクチン接種の効果と安全性の情報を社会全体に伝え、ワクチン接種に向けた世論を広く作り上げることである。