

調査室だより

妊婦への新型コロナウイルスワクチン接種について

調査室委員 伊藤 嘉康



はじめに

新型コロナウイルス COVID-19 の流行から 1 年半が経ち、収束への切り札として日本国内でもワクチン接種が進んでいます。名古屋市でも多くの医師、医療関係者の協力の下、接種対象が当初の高齢者から若年へ拡大しつつあります。その一方、妊婦を含む若者の間ではワクチン接種に懸念を示す者も少なくないようです。人類史上初のメッセンジャー RNA (mRNA) ワクチンでもあり、特に接種後の長期的な予後については確定的なことが言える段階ではありませんが、現時点で判明していることについてまとめさせていただきました。相談を受けた際などの参考にしていただければ幸いです。

新型コロナウイルスワクチンについて

すでに皆さまご理解されていることとしますので、簡単に記します。

- ・ mRNA ワクチン (ファイザー社 コミナティ筋注、武田薬品工業株式会社 COVID-19 ワクチンモデルナ筋注)
これらのワクチンは、宿主細胞に送達するために脂質ナノ粒子 (Lipid-nanoparticle : LNP) によってカプセル化された mRNA で構成されています。mRNA は宿主の細胞を利用してコロナウイルススパイクタンパク質 (関連する抗原) を生成し、免疫細胞を刺激してコロナウイルスに対する抗体を産生します。ワクチンの有効性を高めるためのアジュバントは使用されていません。mRNA は核に侵入せず、ワクチン被接種者のヒト DNA を変化させませんので、遺伝的変化を引き起こしません。
- ・ アデノウイルスベクターワクチン (アストラゼネカ株式会社 バキスゼブリア筋注、ヤンセンファーマ株式会社が国内申請中のワクチン)

これらはサルやヒトのアデノウイルスをベクター (運び手) にしてコロナウイルススパイクタンパク質遺伝子配列を宿主細胞に送達します。ヒトの細胞内でスパイクタンパク質が生成され、これに対する抗体が産生されます。ベクターに使われるウイルスは複製能力をなくしています。ヤンセンファーマ株式会社のワクチンは 2021 年 5 月 24 日に薬事承認申請されました。バキスゼブリアは 2 回接種、ヤンセンファーマ株式会社のものは 1 回接種です。

- ・ 他にはロシア (アデノウイルスワクチン)、中国 (不活化ワクチン)、インド (不活化ワクチン) でもワクチンが製品化されています。不活化ワクチンは一般的に妊娠中でも安全と考えられます。入手できる資料が乏しく、ワクチンの効果についてはよくわかりませんでした。

妊婦が COVID-19 に罹患した場合の危険性について

妊婦が COVID-19 に罹患した場合、重症化する絶対リスクは低いものの、同年代の妊娠していない人に比べて、ICU 入室率や体外式膜型人工肺 (ECMO) および人工呼吸器の使用率が上がるなど重症化しやすく、死亡率も上がると報告されています。また、COVID-19 に罹患した妊婦は、早産などの危険が高い可能性が指摘されています。

ワクチン接種を受けた妊婦の予後について

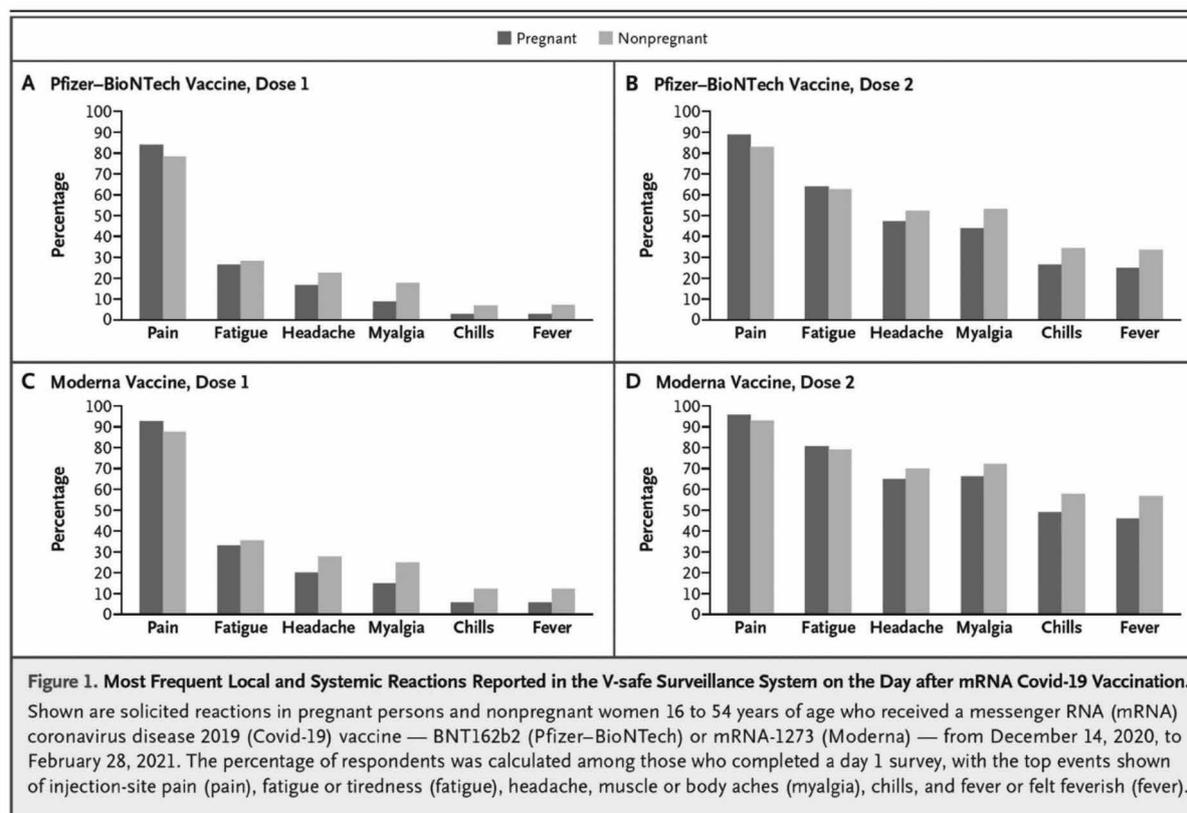
〈ワクチンの効果について〉

前向きコホート研究では、ワクチン接種を受けた妊婦および授乳婦は、妊娠していない対象と同等の免疫応答を示し、妊娠中に感染した妊婦よりも高い抗体価を示したと報告されており、さらに、ワクチン接種によって産生された抗体は臍帯血および母乳中に存在しました。ですから妊婦、授乳婦のワクチンの接種は非妊婦と同様な効果が得られると考えられます。ちなみに授乳婦ではワクチン接種後 6 週間母乳中に SARS-Cov-2 特異的 IgA および IgG 抗体が強力に分泌されるとの報告もあります。

〈一般的な副反応〉

米国では、いろいろな仕組みでワクチンの有害事象、副反応の収集を行っています。COVID-19 ワクチン接種用に v-safe というシステムが開発されました。これは CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

表 1. 妊婦および非妊婦における副反応*



*Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. The CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team [published June 17, online April 21, 2021]. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2104983. Available at: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104983>.

が運用しており、個人がワクチン接種後に副反応や健康状態を評価するオンライン調査で、登録は任意です。登録を促すポスターもあります。2回目のワクチン接種後、12カ月間継続されます。登録者のうち、妊娠していると回答した人には、v-safe妊娠レジストリ (v-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry) への登録が行われ、さらに詳細な情報を収集することになっており、乳児も生後3カ月間、追跡されます。これによって、任意登録ながら、妊娠中にワクチン接種を受けた人の経過を知ることができます。

また米国では、ワクチン有害事象報告システム Vaccine Adverse Event Reporting System : VAERS というものもあります。これは1990年からCDCとFDA (U.S. Food and Drug Administration) が共同で運用しています。誰でも自由に報告できます。

こうした仕組みによって米国ではデータがたくさん集まるのだなあと感じています。

さて、妊婦における一般的な副反応ですが、接種部位の痛み、腫脹、発赤、かゆみといった症状は非妊婦と変わりありません。また、倦怠感、頭痛、筋肉痛、悪寒、嘔気、発熱といった症状も非妊婦と同様の発生頻度です。一般に発熱した場合、NSAIDを用いて解熱を図りますが、妊婦の場合、NSAIDは胎児の動脈管閉鎖を引き起こすため注意が必要で、妊婦でも安全性が高いとされるアセトアミノフェンを用いることとなります。

The New England Journal of Medicine に掲載されたグラフ (表 1) は、米国でv-safeを用いて16~54歳の全女性登録者の接種翌日の副反応を妊娠の有無によって比較したものです。ワクチン接種後に妊娠が判明した人も含めて、2021年2月末までに35,691人の妊婦が登録されています。

妊婦においても非妊婦と同様に、注射部位の痛み、倦怠感、頭痛、筋肉痛、悪寒、発熱などの局所および全身の副反応がみられました。ファイザー、モデ

ルナの両ワクチンとも 2 回目の接種後の方が副反応を生じやすい点でも同様でした。38℃ 以上の発熱は 1 回目の接種翌日では 1% 未満、2 回目の接種翌日では 8% でした。グラフにはありませんが、妊婦では非妊婦に比べて 2 回目の接種後に悪心・嘔吐がやや多かったと記載されています。

また、妊娠の有無に限りませんが、接種側のリンパ節腫脹を訴えることがあります。日本乳がん検診学会でも症例報告があり、会員に対して注意喚起がされています。ここで報告されている症例は、乳がん手術後にタモキシフェン内服とリュープロレリン酢酸塩皮下注によるホルモン療法継続中の患者さんで、新型コロナウイルスワクチン接種後に接種側の鎖骨下リンパ節腫脹を生じています。この症例では 2 回目接種 12 週間後の超音波検査でリンパ節の縮小を確認しています。米国の SBI (Society of Breast Imaging) でも Recommendations が出ています。私も生来健康な方が職域接種後に、接種側の腋窩リンパ節腫脹の症例を経験し、経過観察中です。自分自身の接種後にはそんな反応は無かったので驚きました。

他に、非妊婦の場合、月経の不調を起こす方がいます。ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists : 米国産科婦人科学会) でもそうした報告がある旨が記載されています。経血量の増加、月経が早く来たり遅れたり (不順)、月経困難 (月経痛が強い) といったことです。環境のストレス (予防接種によるストレス) はこうした月経の不調を起こしますので、コロナウイルスに特徴的なものではないと思われませんが、経過観察が必要に思われます。私もこうした症例を経験しており、経過観察をしています。

〈血栓症について〉

アデノウイルスベクターワクチン接種後、特に若年女性で血小板減少症を伴う血栓症 (TTS : Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome) を生じた例が報告されています。頻度はアストラゼネカワクチン接種後の 100 万人あたり約 15 例、ヤンセンのワクチン接種 100 万回当たり約 8.9 回とされており、高くはありません。一般的に血栓症の危険は妊娠や産後、ピル内服によって増加しますが、アデノウイルスベクターワクチン接種によって血小板減少症を伴った血栓症のリスクが高いという証拠はありません。また、抗凝固療法を受けている人がワクチン接種に際

して治療を中止する必要はないと考えられています。

血栓症の症状として、激しい頭痛、視覚異常、腹痛、嘔気・嘔吐、腰痛、息切れ、下肢の疼痛や腫脹、点状出血があり、こうした症状がみられた場合には、速やかに医療機関を受診する必要があります。こうした症状はワクチン接種から 6~14 日後が多いとされています。

〈不妊症との関連〉

ACOG によると、新型コロナウイルスワクチンを不妊症に関連付ける主張は根拠がなく、それらを裏付ける科学的証拠はないと記載されています。

また、作用機序を考えますと mRNA ワクチンは不妊の原因にはなりませんし、アデノウイルスベクターワクチンもベクターは細胞内で複製されないため感染を引き起こしたり、ワクチン被接種者の DNA を改変したりすることはできず、不妊の原因にはなりません。

ACOG は将来妊娠する可能性のあるすべての人に予防接種を推奨しています。

〈妊娠経過〉

ファイザー社ワクチンの動物実験では、妊娠、胚・胎児の発育、出産、出生後の発育に関する有害な影響は示されていません。モデルナ社やヤンセン社のワクチンの動物実験でも同様です。

ACOG によるとワクチン接種前に妊娠検査は不要であり、ワクチン接種によって妊娠を遅らせたり授乳を中止したりする必要はないと述べています。2021 年 6 月 7 日の時点で、v-safe には 123,000 を超える妊娠が報告されており、v-safe 妊娠レジストリには 5,100 人の妊婦が登録されています。The New England Journal of Medicine に掲載された 827 の妊娠転帰と新生児転帰、および 2021 年 3 月 1 日の ACIP 会議 (The Advisory Committee on Immunization Practices = ワクチン接種に関する諮問委員会) で発表された 275 の妊娠における妊娠合併症を合わせた表が ACOG で示されており、表 2 に示します。

最後に

以上、COVID-19 に罹患した場合の母体および胎児・新生児への危険性、妊婦に対するワクチンの有効性と副反応、妊婦および胎児へのワクチンの安全性 (ワクチンによる妊娠経過への影響はない) を示

表2.ワクチン接種の有無による妊娠転帰の比較

	バックグラウンドレート (接種なし)	V-safe pregnancy registry 全体 (接種あり)
妊娠の転帰*		
流産 (妊娠 20 週未満)	10-26%	15%
死産 (妊娠 20 週以降)	0.6%	0.1%
妊娠の合併症†		
妊娠糖尿病	7-14%	10%
子癇前症または妊娠高血圧	10-15%	15%
子癇	0.27%	0%
胎児発育不全	3-7%	1%
新生児の転帰*		
早期産児	8-15%	9.4%
先天異常	3%	2.2%
低出産体重児 (10 パーセントイル未 満の出生時体重)	3.5%	3.2%
新生児死亡	0.38%	0%

*表 1 と同じ出典

† Shimabukuro T. COVID-19 vaccine safety update. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/05-covid-Shimabukuro.pdf>. Retrieved March 1, 2021.

注) 表中のバックグラウンドレートは著者の Tom T. Shimabukuro, M.D. が COVID-19 流行前の CDC などのデータから拾ってきたものです。妊娠に関する用語は米国のものなので、本邦の定義とは異なる場合があります。

してきました。こうしたことを被接種者にご説明の上で接種するかどうかの判断をしていただくこととなります。

とは言え、妊娠初期12週頃までは自然流産の多い時期でもあります。流産は女性の体のみならず心にも大きな傷を残します。心の傷を残さないために、あらかじめ十分に説明の上、ご本人が納得して適切な時期にワクチン接種をお受けになるようにして差し上げてください。接種した方が断然良いと思われませんが、ご本人の「接種しない」選択も尊重してあげてください。ご本人が接種を希望しない場合には、家族など周囲の人にワクチン接種を受けてもらうのも一つの方法かと思えます。ご面倒をおかけしますが、これは私の一産婦人科医としての気持ち、願

です。よろしくお願ひ申し上げます。

今回の調査室だよりが今後の先生方のコロナウイルスワクチン接種の一助になり、早くコロナ禍が収束して、安心して暮らせる日がくることを願っております。

追記

上記を脱稿後、8月14日付で日本産科婦人科学会から妊婦さん向けの見解が出されました。CDCやACOGの声明を受けてのものです。内容としては、妊婦には時期を問わずコロナウイルスワクチン(mRNA)接種を推奨する事と、妊婦の夫やパートナーにもワクチン接種をお願いするというものです。正

直やっとな「推奨」が出されたかという感もあります。はないかと思ひます。末尾にこの見解を添付します。が、これで安心してお勧めできるようになったので ご参照ください。

見解 1. 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)

令和 3 年 8 月 14 日

妊産婦のみなさまへ

日本産科婦人科学会 木村 正
日本産婦人科医会 木下 勝之
日本産婦人科感染症学会 山田 秀人

— 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) —

昨今、新型コロナウイルスが若年者を中心に急速に感染拡大し、多くの妊婦さんの感染も確認されています。一方で、新型コロナウイルス (メッセンジャーRNA) ワクチンは、高齢者に限らず基礎疾患を持つ者、それ以外の者へと順次拡大されております。

① アメリカ疾病対策センター (CDC) は妊婦さんへのワクチン接種を強く推奨する声明を出しています。わが国においても、妊婦さんは時期を問わずワクチンを接種することをお勧めします。

② 妊婦が感染する場合の約 8 割は、夫やパートナーからの感染です。

そこで、妊婦の夫またはパートナーの方は、ワクチンを接種することをお願いします。

なお、このお知らせは、最新の知見に基づいて 6 月 17 日のお知らせを更新するものです。

1. 妊娠中、特に妊娠後期に新型コロナウイルスに感染すると、重症化しやすいとされています。
2. 全国的に感染地域が拡大し、感染の多い地域では感染拡大が過去にない拡大となっています。そのような地域にお住まいの方や、糖尿病、高血圧、気管支喘息などの基礎疾患を合併している方は、ぜひ接種をご検討ください。
3. 副反応に関し、妊婦さんと一般の人に差はありませんが、発熱した場合には早めに解熱剤を服用するようにしてください。アセトアミノフェンは内服していただいて問題ありませんので頭痛がある場合も内服してください。
4. 副反応の有無にかかわらず、妊娠の異常 (流産、早産、その他) の頻度はワクチンを打たなかった妊婦と同じであると報告されています。

なお、接種を希望される場合は、以下の点にご留意ください。

- 新型コロナワクチン接種の予診票には、「現在妊娠している可能性はありますか。または授乳中ですか。」という質問がありますので、「はい」にチェックし、あらかじめ健診先の医師に接種の相談をしておきましょう。接種してよいと言われていれば、その旨を接種会場の問診医に伝えて、接種を受けてください。
- 妊娠中の方は、里帰り先の住民票と異なる居住地の産科医療施設で接種を受ける場合「住所地外接種届」の提出は不要です (接種場所により届け出が必要になることもあるので、里帰り先の行政機関にお問い合わせください)。
- 予定された 2 回のワクチンを接種しても、これまでと同様に感染予防策 (適切なマスク使用、手洗い、人込みを避けるなど) は続けてください。

【参考資料】

- 1) Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents; N Engl J Med. 2021 Aug 11
- 2) Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons; N Engl J Med. 2021 Jun 17;384(24):2273-2282.
- 3) The American College of Obstetricians and Gynecologists; <https://www.acog.org/covid-19>, <https://www.acog.org/news/news-releases/2021/08/statement-of-strong-medical-consensus-for-vaccination-of-pregnant-individuals-against-covid-19?fbclid=IwAR00YKT64YvN5yq4NwuB-oiLuGs1H2vgPhqsydYsR9ZDAPyXYQpbKk090F4>
- 4) COVID-19 Vaccination During Pregnancy: Coverage and Safety; Am J Obstet Gynecol. 2021 Aug 9 article in press
- 5) COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding; https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/3040/COVID_vaccine_Patients_JULY_29_2021_final.pdf
- 6) Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines; https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html?fbclid=IwAR36fjcs5T22YgK9okNdWd6bfFHdzt_XDjV8Xx11WZeo2cfqMCTfVWFHqkE

参考文献

- 1) COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric-Gynecologic Care. Last updated July 2, 2021
<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care>
- 2) 厚生労働省：新型コロナワクチンの有効性・安全性について
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_yuukousei_anzensei.html
- 3) COVID-19 Vaccination. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/index.html>
- 4) COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. Updated June 29, 2021 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
- 5) Society of Breast Imaging. COVID-19 Resources. <https://www.sbi-online.org/RESOURCES/COVID-19Resources.aspx>
- 6) COVID-19: the green book, chapter 14a. Last updated 1 July 2021
<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a>
- 7) Tom T. Shimabukuro, M.D., Shin Y. Kim, M.P.H., et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons: N Engl J Med 2021;384:2273-82. DOI: 10.1056/NEJMoa2104983
- 8) 植松 孝悦：新型コロナワクチン接種に伴うワクチン接種側の片側性リンパ節腫大－乳がん検診や乳腺診療に携わる医療従事者への注意喚起－日本乳がん検診学会学会誌Vol.30, No.2症例報告1
- 9) 日本産婦人科医会：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（会員各位）2021.6.17