

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 岩田 亜貴子

横浜市立大学大学院医学研究科 生殖生育病態学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 《公衆衛生学》《教授》後藤 温

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 《小児科学》《教授》伊藤 秀一

副査 横浜市立大学附属病院 《感染制御部》《講師》加藤 英明

博士の学位論文審査結果の要旨

Factors Predicting Rubella Vaccination and Antibody in Pregnant

Women in Japan: A Report from Pregnant Women Health Initiative

(日本の妊婦における風疹ワクチン接種と抗体保有を予測する因子)

【序論】

風疹は発熱，発疹，リンパ節腫脹を特徴とするウイルス性疾患であり，風疹に感受性のある妊娠 20 週頃までの妊婦が風疹ウイルスに感染すると，出生児が先天性風疹症候群（CRS）を発症する可能性がある．日本においては 2012 年から 2013 年に風疹が流行し，45 例の CRS 患者が発生した．そのため厚生労働省は「風疹に関する特定感染症予防指針」において，早期に CRS に発症をなくすとともに 2020 年度までの風疹の排除を達成することを目標に掲げた．しかしその後も CRS の発生報告が続いており，2018 年から 2021 年の間に 6 例の CRS 患者が報告されている．数年おきに繰り返される風疹流行には，日本の風疹ワクチン接種プログラムの変遷が関係している．

日本の妊婦は，妊娠初期に風疹を含めた感染性疾患のスクリーニング検査を受け，この検査結果によって，妊娠中および出産後に必要なフォローアップを受ける．この感染性疾患のスクリーニングが母子の長期健康保持増進に及ぼす影響を調査するために「Pregnant Women Health Initiative Project（PWHI）」が開始した．PWHI は宮城らにより 2018 年に立ち上げられた厚労科研費補助研究であり，妊婦に対し妊娠初期にスクリーニングされる B 型肝炎，C 型肝炎，風疹，HTLV-1，梅毒，子宮頸がん検診（human papilloma virus：HPV）に関するアンケート調査をおこなう研究である．この研究の中で，妊婦の風疹に対する認識，知識，風疹ワクチン接種，風疹抗体価，社会統計学のおよび経済的特性について調査をおこなった．「日本の妊婦は日本の風疹流行状態を理解し，自分の子を CRS から守る行動をとっているだろうか？」，「どのような特性をもった妊婦が，風疹ワクチンを接種し，風疹抗体を保有している傾向にあるのか？」を明らかにすれば，今後の日本の風疹予防対策を効果的に進めることができる．本研究は，日本の妊婦の自己申告データに基づく風疹ワクチン接種状況，および十分な風疹抗体保有を予測する因子を明らかにすることを目的とした．

【方法】

日本全国の分娩取り扱い施設に研究協力を呼びかけ、23施設が研究に参加した。2018年6月～2019年11月に研究参加施設で分娩予定の20歳以上の妊婦を対象にアンケート調査をおこなった。本研究のプロトコールは、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に沿って、横浜市立大学の倫理審査委員会の承認を得ている。アンケート結果から、風疹ワクチン接種経験、最終学歴、世帯収入、妊娠前喫煙の有無、風疹に関する知識に関する回答を抽出した。また、診療録から年齢、出産回数、妊娠初期検査における風疹抗体価を抽出した。これらの各因子と風疹ワクチン接種経験（自己申告による）および風疹抗体価との関連を分析した。統計解析にはロジスティック回帰分析を用いた。なお、風疹抗体価はHI法で32倍以上を十分な抗体保有とした。

【結果】

3003人の妊婦から回答が得られ、風疹抗体価が32倍以上であった妊婦は70.2%、風疹ワクチンを接種したことがあると回答したのは68.1%であった。このうち条件を満たした2213人を解析した。風疹ワクチン接種を予測する因子は、年代による差は認めず、出産回数が少ないほど接種したことがあるという回答が多かった。最終学歴が高いほど接種率が高く、世帯年収は700万円以上の群が500万円未満の群に比して接種率が高かった。風疹に関する知識を有する群がより接種率が高かった。風疹抗体価においては32倍以上である頻度が、40歳代の群で高く、経産婦は初産婦に比べて高かった。学歴、世帯年収、妊娠前喫煙、風疹に関する知識とは関連を認めなかった。

【考察】

本研究では、妊婦へのアンケート調査において、出産回数、最終学歴、世帯年収、妊娠前喫煙、風疹に関する知識が自己申告の風疹ワクチン接種歴を予測する因子であった。また、十分な風疹抗体保有を予測する因子は、年齢と出産回数であることがわかった。「自己申告の」風疹ワクチン接種歴は、抗体価やワクチン接種制度と照らし合わせると矛盾があり、正確なワクチン接種歴を反映しておらず、むしろ胎児と妊婦自身の健康に対する意識を反映しているのではないかと考えられた。風疹抗体価と各因子の関連からは、日本の風疹ワクチン接種制度は、変遷により混乱や一時的なワクチン接種率低下をきたしたが、抗体価においては社会経済学的背景による差は認めなかった。今回の検討において抗体価の低い傾向にあった20～30代の初めての妊娠前の女性に、より多くの抗体価測定やワクチン接種の機会を強化すべきであると考えられる。しかしこれらの女性が抗体価測定のために自ら医療機関に赴くことは難しい。職場健診や子宮頸がんワクチン接種クーポンに抗体価をセットにするなど、健康意識によらず抗体価測定の機会が設けられることが望まれる。

以上の論文要旨の説明の後、質疑応答がなされた。

加藤副査より以下の指摘と質問がなされた。

1. どのくらいの国や地域が風疹を排除できているのか。

申請者回答：具体的な国の数は回答できないが WHO が風疹撲滅を目標とする 5 つの地域のうちおおよそ 2 つの地域で排除できていると記憶している。（正しくは 1 つの地域が達成、もう 1 つの地域が 80% 以上の達成率）

2. 集団免疫において接種歴、罹患率が大事と思われるが、何%あれば排除されると思うか。

申請者回答：正確な数字の回答は難しいが、少なくとも日本の成人において集団免疫は獲得されていないと考える。

3. 風疹抗体価（HI 法）において 8 倍をカットオフにしている場合が多いが、16 倍にした理由は何か。

申請者回答：集団免疫という点においては 8 倍がカットオフとされることが多いが、16 倍の妊婦から先天性風疹症候群の発生例があるため、日本の産科診療ガイドラインにおいて妊婦は 16 倍をカットオフとし、産後のワクチン接種を推奨している。本研究においてもこれに準じて 16 倍をカットオフとした。

4. 抗体価は経時的に低下するものか。

申請者回答：大規模に調査されたものはない。経時的に低下する場合と比較的保たれている場合があることは知られている。

5. アンケート調査による風疹ワクチン接種状況と抗体価の乖離している理由は免疫能と抗体価が一致していない可能性があるのではないか。

申請者回答：ワクチン接種の効果が風疹抗体価に反映されない場合もあるので、一致していない可能性はあると考える。

6. 風疹ワクチンを 1 回しか接種していない人も研究参加者の中に含まれるのか。

申請者回答：本調査では接種回数や接種時期を正確に調査できていないため、1 回接種の人も含まれると思われる。

7. 風疹ワクチンは 2 回接種では終生免疫獲得にならないか。

伊藤副査より意見：風疹は他のワクチンに比して抗体がつきやすく、長く効果が持続することが多いと認識している。

8. 風疹ワクチン接種歴が「わからない」と回答した人が多くいる、除外して検討したことが適切であったか。

申請者回答：不明の群を除外すべきか検討の際に悩み、除外した場合とそうでない場合を当初は解析した上で、最終的には除外して解析とした。不明の群の属性を改めて確認したところ、風疹ワクチン接種歴なしと回答した群と似たような属性に偏る傾向があった。

伊藤副査より以下の指摘と質問がなされ、以下の回答があった。

1. 「わからない」と回答した集団がどんな集団であったのか、ワクチン接種歴ありの集団と比較することが大切であった。「わからない」の回答群こそアプローチを検討すべき集団である。

申請者回答：ご指摘のとおりであると考えます。一度解析した結果においては、「ない」と回答した群と似たような属性であり、社会経済学的背景に差のある集団であった。

2. 本研究は、限られた情報から解析しているため、リミテーションが多い研究である。もう一回改めてこの研究を最初から計画する場合、どこに気を付けてどのようなデータを得ようと思うか。

申請者回答：風疹ワクチン接種歴が正しく知りたかった。幼少期の接種記録については母子手帳のコピーを得ることなど必要だった。また風疹抗体価においては16倍以下と一括りにするのではなく、より詳細な結果を得ることと、さらにIgGの結果を加えることが有益であると考えます。

3. 変数の設定は社会的根拠をもって設定するとよい。特に世帯年収は貧困のレベルや平均年収などを根拠に設定すべきであった。

申請者回答：ご指摘のとおりであると考えます。今後研究を開始する場合にはそのような変数設定をしたい。

後藤主査より以下の指摘と質問がなされ、以下の回答があった。

1. 申請者は研究のどの部分に貢献したか。

申請者回答：当院の患者リクルート、データ集計およびデータクリーニング、統計学的解析、論文執筆をおこなった。

2. アンケート調査は妊娠何週に得られた結果であるか。

申請者回答：胎児心拍を確認後に妊娠初期検査をおこない、結果が得られた方から研究リクルートをおこなったため、妊娠10～15週が多いが、アンケート回答時の週数をデータとしては集計していない。

3. 妊娠中に風疹ワクチンを接種できないということは、予防のためには妊娠を計画する時点でワクチンを打つしかないか。

申請者回答：その通りである。

4. 抗体価測定はスクリーニングとしておこなっているのか。それとも研究としておこなっているのか。

申請者回答：スクリーニングとして妊娠初期検査に含まれている。研究目的の検査ではない。

5. 風疹抗体価の低い人は注意深く観察することしかできないのか.

申請者回答：ワクチン接種による予防や感染時の治療はおこなえないが、感染を避けるための生活指導はおこなっている。人込みを避けることや、同居の家族のワクチン接種を推奨している。

6. 風疹ワクチン接種や抗体価の予測因子を同定できた場合、どのように社会へ役立てることができるか.

申請者回答：本研究の抗体価を予測する因子の検討からは、20～30代の初めての妊娠前の女性をターゲットとすべきと考えている。本人の健康意識に関わらず抗体価を測定する機会があるべきと考えているため、職場健診などに含まれることが望ましいことや、子宮がんワクチン接種クーポンとのセットなどが社会政策となるようアプローチできる可能性がある。

7. 上記のアプローチは population approach ではないか.

申請者回答：さらに20-30代女性の妊娠前をターゲットする具体案はすぐには発案できないが、妊娠前相談・ブライダルチェックの風潮をつくることも有効ではないかと考える。

伊藤副査より意見：ブライダルチェックを受ける集団は健康意識が高いため、やはりそうではない集団へのアプローチが課題となるだろう。

8. 本調査は年代によってグループわけしているが、分けた年代と定期接種変遷の時期は一致するのか.

申請者回答：40歳代は偶然ではあるが研究施行時の年代と、ワクチン接種変遷の時期によるグループと一致するが、20代と30代の間に変遷時期が一致するわけではない。

9. 調整前オッズ比と調整後オッズ比の解釈について、どこが異なったかも大切である。交絡因子が明らかになる。

申請者回答：ご指摘の通りであると考えている。論文においては並べて表記したが、本プレゼンテーション資料では見やすく表示するため調整後オッズ比のみを記載した。

10. 副論文はどのような研究か。本論文との関係はどうか.

申請者回答：副論文は本研究の開始後早い段階で情報の得られた横浜にある3施設での短期間の集計結果について主論文と同様の解析をした先行研究の位置づけとなるものである。主論文における研究参加者には副論文の研究参加者が含まれる。

審査員の合議により博士（医学）の学位授与に値すると判断された。