

計畫編號：DOH100-DC-2037

行政院衛生署疾病管制局 100 年度科技研究發展計畫

H1N1 新型流感疫苗於孕婦使用之安全評估

研究報告

執行機構：衛生署疾病管制局

計畫主持人：黃婉婷

研究人員：湯法偉、廖梓淋、楊旭文、章婉怡、莊人祥

執行期間：100 年 01 月 01 日至 101 年 06 月 30 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意\*

# 目 錄

	頁 碼
封面	
目錄	
中文摘要	( 1 )
英文摘要	( 3 )
壹、前言	( 5 )
貳、材料與方法	( 7 )
參、結果	(11 )
肆、討論	(13 )
伍、結論與建議	(17 )
陸、計畫重要研究成果及具體建議	(18 )
柒、參考文獻	(19 )
捌、圖表	(25 )

共 (30 )頁

## 中文摘要

**研究目的：**孕婦在 2009 年 H1N1 新型流感大流行期間應優先接種 H1N1 新型流感疫苗之族群，本研究目的在評估不同孕期接種 H1N1 新型流感疫苗，是否增加自然流產和不良出生預後之風險。

**研究方法：**我們以孕婦（母親）之身分證字號，串聯 H1N1 新型流感接種紀錄、產前預防保健與門住診申報資料、出生通報單胞胎資料，並選定自 2009 年 11 月 1 日起至 2010 年 9 月 30 日止，曾經歷自然流產、死產、早產、子宮內生長遲滯、先天性缺陷等不良事件之女性，分別以：(1) 個案自我對照法，比較接種 H1N1 新型流感疫苗後 1–28 天危險期與危險期以外之對照期期間，發生自然流產之相對風險；(2) 配對病例對照法，將死產等不良出生預後，依產婦最末次月經年月及出生者之性別，以 1:10 為目標配對至未發生該事件之對照組，並使用多變項回歸校正包括年齡、是否為高危險妊娠、是否孕期抽煙等干擾變項，比較病例和對照個案於不同孕期曾接種 H1N1 新型流感疫苗之勝算比。

**主要發現：**研究期間共 18,970 件自然流產在首次產前預防保健檢查後發生，其中 65 名孕婦曾在發生自然流產前接種 H1N1 新型流感疫苗，接種後第 1–14 與 15–28 天之相對風險分別為 1.21(95%信賴區間 0.74–1.98)和 0.65 (95%信賴區間 0.29–1.42)；其中，接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑疫苗後第 1–14 天內發生自然流產之相對風險為 3.64 (95%信賴區間 0.92–14.24)。所有研究期間登錄於出生通報資料庫之 148,648 件單胞胎活產或死產中，共成功配對 1,179 件死產、10,198 件早產、13,207 件子宮內生長遲滯、1,057 件先天性缺陷病例至 1 件以上之對照個案，懷孕未滿 14 週接種 H1N1 新型流感疫苗對於子宮內生長遲滯（校正後勝算比 0.72，95%信賴區間 0.61–0.84）、先天性缺陷（校正後勝算比 0.46，95%信賴區間 0.22–1.00），懷孕 14 週以上接

種對於死產（校正後勝算比 0.63，95%信賴區間 0.46–0.86）、早產（校正後勝算比 0.90，95%信賴區間 0.83–0.97）、子宮內生長遲滯（校正後勝算比 0.90，95%信賴區間 0.84–0.97）等預後，有統計上顯著之風險降低。

**結論及建議事項：**孕婦於任何孕期接種 H1N1 新型流感疫苗，並未增加胎（新生）兒死產、早產、子宮內生長遲滯、先天性缺陷等之風險，反而可能保護胎（新生）兒免於前述不良出生預後。除建議往後將孕婦持續納入季節流感疫苗接種實施對象外，考慮到懷孕早期接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑 H1N1 新型流感疫苗有增加但統計上未顯著之自然流產風險，在不含佐劑流感疫苗供給充足的情況下，懷孕早期之婦女應優先接種不含佐劑疫苗，不建議使用含 MF59<sup>®</sup> 佐劑之疫苗。

**關鍵詞：**H1N1 新型流感疫苗、疫苗安全、孕婦

## 英文摘要

**Background and objectives:** In Taiwan, pregnant women are among the priority group to receive the pandemic (H1N1) 2009 monovalent vaccine (“H1N1 vaccine”). This study aims to assess the safety of H1N1 vaccination at different pregnancy trimesters.

**Methods:** We linked data on H1N1 vaccinations, National Health Insurance (NHI), and Taiwan Birth Registry using the unique personal identifiers. Events of spontaneous abortion that occurred from November 1, 2009 through September 30, 2010 after the first antenatal visit were identified by using *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM) codes from the NHI database. The association between H1N1 vaccination and spontaneous abortion was assessed by a self-control case series method for truncated observational periods focusing on the risk periods 1–14 and 15–28 days after vaccination. Each case of stillbirth, prematurity, intrauterine growth retardation (IUGR), and birth defect was matched to up to 10 controls on sex of the fetus and year and month of pregnancy onset, from the reference singleton births delivered during the same period. Multivariate conditional logistic regression were used to estimate the matched odds ratio (mOR) of H1N1 vaccination at <14 or  $\geq$ 14 weeks gestation.

**Results:** Among the 18,970 women with spontaneous abortion, 65 had received H1N1 vaccination after their first antenatal visit. The incidence rate ratio (IRR) for the risk periods 1–14 and 15–28 days were 1.21 (95% confidence interval [CI] 0.74–1.98) and 0.65 (95% CI 0.29–1.42). There was an increased but not statistically significant IRR of spontaneous abortion within 1–14 days following receipt of the MF59<sup>®</sup>-adjuvanted vaccine (IRR 3.63, 95% CI 0.92–14.24). From a reference population of 148,648 singleton births, 1,179 cases of stillbirth, 10,198 cases of prematurity, 13,207 cases of IUGR, and 1,057 cases of birth

defect could be matched to  $\geq 1$  controls. Newborns whose mothers were vaccinated against pandemic (H1N1) 2009 at  $<14$  weeks gestation were less likely to be IUGR (mOR 0.72, 95% CI 0.61–0.84) and birth defect (mOR 0.46, 95% CI 0.22–1.00) whereas vaccinated at  $\geq 14$  weeks gestation were less likely to be stillbirth (mOR 0.63, 95% CI 0.46–0.86), prematurity (mOR 0.90, 95% CI 0.83–0.97), and IUGR (mOR 0.90, 95% CI 0.84–0.97), compared with those of unvaccinated mothers.

**Conclusions:** The findings suggested that H1N1 vaccination was associated with improved maternal and fetal/neonatal outcomes and justified policies to vaccinate pregnant women against pandemic (H1N1) 2009 in Taiwan. Because receipt of the MF59<sup>®</sup>-adjuvanted product might increase the risk of spontaneous abortion, the MF59<sup>®</sup>-adjuvanted influenza vaccine should not be recommended for women at early pregnancies if the nonadjuvanted products are in sufficient supply.

Keywords: pandemic H1N1 vaccine, vaccine safety, pregnancy

## 壹、前言

研究顯示流感大流行時，孕婦感染流感後併發重症之風險較其他族群為高。在 1918-19 與 1957-58 年兩次全球流感大流行時，孕婦已被證實有較高之流感致死率<sup>1-4</sup>；2009 年 H1N1 新型流感大流行期間，孕婦感染 H1N1 新型流感之住院率約為其它族群之 4 倍<sup>5-9</sup>，台灣本土監測資料亦顯示，自 2009 年 7 月 1 日起至 12 月 31 日止，孕婦感染 H1N1 新型流感併發重症之風險，約為其它育齡婦女之 2.7 倍<sup>10</sup>。因此，世界衛生組織與台灣 H1N1 新型流感中央流行疫情指揮中心，均將孕婦列為應優先接種 H1N1 新型流感疫苗之優先族群<sup>11</sup>。

統計至 2010 年 4 月 3 日止，台灣孕婦共接種 H1N1 新型流感疫苗 14,747 劑，接種率為 8%<sup>12</sup>。基於倫理上的考量，疫苗上市前所進行之臨床試驗，多未能將孕婦納入評估疫苗效益與安全之評估對象，於此，孕婦是否應接種 H1N1 新型流感疫苗，於安全上多存有爭議，也使得該族群之 H1N1 新型流感疫苗接種率偏低。台灣於 2009 年 11 月 1 日起至 2010 年 8 月 31 日止，由疾病管制局與食品藥物管理局共同管理運作之上市後疫苗安全被動監測系統（passive surveillance）共接獲 35 件懷孕接種者之疫苗不良事件，其中 31 件為妊娠或胎兒不良事件（自然流產 16 件、死產 11 件、新生兒死亡 4 件）<sup>13</sup>；除不良事件通報率均低於該疾病背景發生率外<sup>12,14</sup>，通報不良事件並未發現症狀或發病間隔群聚等特殊流行病學模式。然而，被動監測之資料由於受到包括低通報率、通報資料不完整、缺乏適當之對照組以評估因果相關性等限制<sup>15</sup>，分析結果須進一步利用傳統流行病學研究確認。

迄今已發表之 H1N1 新型流感疫苗使用於孕婦安全評估報告十分有限<sup>16,17</sup>，且尚未有足夠檢定效力之傳統流行病學研究文獻發表；以往已發表之孕婦接種季節流感疫苗（trivalent inactivated influenza vaccine）之研究中，

the Collaborative Perinatal Project 在 1960 年代以全人口縱向研究方法 (population-based longitudinal study)，追蹤至少 2,000 名接種季節流感疫苗孕婦之胎兒與新生兒預後，結果顯示在為期 7 年的追蹤時程內，胎兒畸形、認知或神經發展、兒童癌症等預後與母親於懷孕時接種季節流感疫苗並無相關性<sup>18,19</sup>。Munoz 等人於 2005 年發表之研究，則以回溯性世代研究方法，追蹤 252 名於第二、三孕期接種季節流感疫苗孕婦之預後，結果顯示這些孕婦在接種後急性期 (0 至 42 天) 內無嚴重不良事件發生，且其妊娠、胎兒 (包括剖腹產和早產率)、新生兒 (出生至年齡 6 個月) 預後與未接種疫苗之孕婦比較，並無差異<sup>20</sup>。雖然已發表之文獻未顯示流感疫苗與接種者或胎兒之不良事件相關，然而這些研究多半缺乏適當的對照組或足夠的檢定效力，來評估不同孕期，特別是懷孕早期 (第一孕期) 接種之安全性<sup>21-23</sup>。

流感疫苗為美國食品藥物管理局認定的懷孕用藥 C 級藥品，意指該藥品並無進行動物實驗或孕婦對照試驗任何結果，只有在可能的利益大於潛在的危險才建議使用，而 2009 年流感大流行時，世界各國也多基於前述原則，建議孕婦施打 H1N1 新型流感疫苗。美國國家衛生研究院進行之孕婦 H1N1 新型流感疫苗臨床試驗初步結果，雖指出孕婦接種 1 劑含 15 $\mu$ g 抗原之 H1N1 新型流感疫苗，可產生與健康成年人相當的免疫保護力，但參與該臨床試驗人數並不足以偵測罕見之疫苗不良事件<sup>16</sup>。本計劃即針對上述疫苗安全知識缺口，利用台灣本土監測資料，評估孕婦接種 H1N1 新型流感疫苗，對接種者及胎兒之影響。



## 貳、材料與方法

### 研究族群

研究對象為自 2009 年 11 月 1 日起至 2010 年 9 月 30 日止，曾經歷自然流產之孕婦，和曾以單胞胎活死產（定義為出生時懷孕週數 20 週以上、或出生時之體重達 500 公克以上）登錄於出生通報資料庫之之孕婦及其胎兒（新生兒）。我們將另從中央健康保險局「門診清單明細檔」資料中，選取「就醫日期」為自 2009 年 1 月 1 日起至 2010 年 12 月 31 日止，且「就醫序號」為 IC41-IC50 者，擷取其「特定身分識別碼」、「出生日期」、「就醫序號」、「就醫日期」。孕婦之「特定身份識別碼」將串聯至出生通報資料庫中之產婦「特定身份識別碼」，以建立母親-胎兒之配對資料<sup>24</sup>。

### 資料來源

H1N1 新型流感疫苗接種紀錄：疾病管制局自 2009 年 11 月 1 日 H1N1 新型流感疫苗接種計畫開始實施起，即前瞻性逐筆蒐集 H1N1 新型流感疫苗接種者基本資料及接種紀錄約 350 萬筆。我們將利用此逐筆建檔接種資料，與中央健康保險局「門診清單明細檔」中藥品代碼「X000091221」（諾華廠牌疫苗）、「X000090238」（國光廠牌疫苗）、「X000090221」（國光廠牌疫苗）資料，將前述研究族群之暴露狀態，依疫苗種類（不含佐劑之國光廠牌疫苗、含 MF59<sup>®</sup> 佐劑之諾華廠牌疫苗）分為孕期中曾接種（第一孕期 [懷孕週數未滿 14 週]、第二/三孕期 [懷孕週數 14 週以上]）或不曾接種 H1N1 新型流感疫苗等類別。

自然流產 (spontaneous abortion)：利用中央健康保險局申報資料之「門診清單明細檔」，依國際疾病分類碼 (*International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision, Clinical Modification, ICD-9-CM*) 631 (other abnormal product of

conception)、632 (missed abortion)、634\* (spontaneous abortion)、637\* (unspecified abortion)、640.01 (threatened abortion, delivered)、640.81 (other specified hemorrhage in early pregnancy, delivered)、640.91 (unspecified hemorrhage in early pregnancy, delivered)，擷取所有就診個案（不論孕期中有無接種 H1N1 新型流感疫苗）之「主次診斷代碼」與「就醫日期」；首次診斷自然流產後 6 個月內之重複診斷就診紀錄，於本研究中視為該（同）次自然流產事件之後續追蹤，而非新事件發生。

不良出生預後(adverse birth outcome)：利用國民健康局出生通報資料之「出生通報別」、「懷孕週數（滿）」、「出生時之體重（公克）」、「先天性缺陷代碼」等變項欄位，將單胞胎通報個案（不論母親孕期有無接種 H1N1 新型流感疫苗）區分為死產（stillbirth）、早產（prematurity，活產且懷孕週數未滿 37 週）、子宮內生長遲滯（intrauterine growth retardation，活產且出生時之體重低於同樣妊娠週齡的新生兒的第 10 百分位者）<sup>25</sup>、先天性缺陷（congenital malformation，活產或死產）等不良出生預後，其中，先天性缺陷再依缺陷代碼分做：神經系統、眼顏面系統、心臟血管系統、消化系統、泌尿生殖系統、骨骼肌肉系統、呼吸系統、染色體異常、其他等子類別。此外，每名通報個案亦同時擷取計算其「出生者之性別」、「最末次月經日期」（民國出生日期減去懷孕週數）等變項欄位，以供資料分析時配對使用。

不良出生預後之可能干擾變項：包括產婦年齡（未滿 20 歲、20–34 歲、35 歲以上）、是否為高風險妊娠（是、否）、是否發生產時併發症（是、否）、是否曾分娩早產或低出生體重兒（是、否）、是否孕期抽煙（是、否）、是否孕期酗酒（是、否）等，擷取自國民健康局出生通報資料庫中之「產婦出生民國年月日」、「此次懷孕健康上之危險因子代碼」、「產時之併發症代

碼」等變項欄位。

## 資料分析

個案自我對照法 (self-controlled case series [SCCS] study)：選定首次產前預防保健檢查（孕期第 6–12 週）後曾經歷自然流產之孕婦，觀察同名個案自首次產前預防保健檢查起，至自然流產事件發生止，該事件發生在接種不含佐劑、或含 MF59<sup>®</sup> 佐劑 H1N1 新型流感疫苗後危險期內（第 1–28 天，或第 1–14 天、第 15–28 天）的機率，是否較發生在危險期之外的對照期為高，並校正懷孕週數（孕期第 6–15 週、第 16–19 週）對自然流產發生機率的影響<sup>26,27</sup>。SCCS 分析法除了可省去收集對照者資料的時間外，由於中央健康保險局申報資料對於孕婦是否為高風險妊娠、孕期健康行為等可能的干擾變項記載不全，利用個案本身作為自己的對照組，可校正這些固定變項對相關性評估的影響<sup>27</sup>。

配對病例對照研究法 (matched case-control study)：將符合各不良出生預後事件之通報個案（病例組），依「出生者之性別」及「最末次月經年月」，以 1:10 為目標配對至未發生該不良出生預後事件之通報個案（對照組）<sup>28</sup>。病例組和對照組於不同孕期（第一孕期 [懷孕週數未滿 14 週]或第二/三孕期 [懷孕週數 14 週以上]) 曾接種不含佐劑、或含 MF59<sup>®</sup> 佐劑 H1N1 新型流感疫苗之勝算比 (odds ratio, OR) 則以多變項回歸分析 (conditional logistic regression) 估算，產婦年齡（未滿 20 歲、20–34 歲、35 歲以上）、是否為高風險妊娠（是、否）、是否發生生產時併發症（是、否）、是否曾分娩早產或低出生體重兒（是、否）、是否孕期抽煙（是、否）、是否孕期酗酒（是、否）等變項，若於病例組與對照組之分布在單變項分析中  $P$  值小於 0.25，則納入多變項回歸分析模型中，模型之建構採反向淘汰法 (backward

elimination procedure)，逐一淘汰所有納入該模型之變項中，經統計檢定結果最不顯著者，最後回歸分析模型仍保留所有  $P$  值小於 0.10 之所有變項<sup>29</sup>。

### **人體暨臨床試驗審查**

本計畫經衛生署疾病管制局人體暨臨床試驗倫理委員會審查通過，審查編號：100003。

## 參、 結果

自 2009 年 11 月 1 日起至 2010 年 9 月 30 日止，共有 18,970 件自然流產事件在該次懷孕首次產前預防保健檢查後發生，其中 17,972 件發生於孕期第 6–15 週，998 件發生於孕期第 16–19 週。有 65 名孕婦曾在首次產前預防保健檢查日起至自然流產發生日止期間，接種過 H1N1 新型流感疫苗，包括 54 (83%) 名曾接種不含佐劑疫苗，以及 11 (17%) 名曾接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑疫苗，這 65 名孕婦主要在孕期第 6–15 週經歷自然流產事件，40 件發生在接種不含佐劑疫苗者、9 件發生在接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑疫苗者身上。

疫苗接種後發生的自然流產事件中，接種至發病間隔在 1–28 天者分別為不含佐劑疫苗 41 (76%) 件、含 MF59<sup>®</sup> 佐劑疫苗 7 (64%) 件。由於自然流產發生後，該次懷孕隨即終止不再蒙受自然流產之風險，我們採用 Farrington 等人<sup>26</sup> 針對事件發生可能影響之後暴露或蒙受風險機率所設計之個案自我對照法，在校正懷孕週數後，估算得 H1N1 新型流感疫苗接種後第 1–28 天內發生自然流產之相對風險如表一。其中，接種不含佐劑疫苗後第 1–14 天與第 15–28 天之相對風險分別為 1.19 (95%信賴區間 0.69–2.07) 和 0.82 (95%信賴區間 0.35–1.92)，接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑疫苗後第 1–14 天之相對風險為 3.63 (95%信賴區間 0.92–14.24) (表一)。

研究期間，出生通報資料庫中共有 153,782 筆活產或死產通報，其中 148,648 筆為單胞胎通報，包括活產 147,294 (99%) 筆、死產 1,354 (1%) 筆。其中早產、子宮內生長遲滯、先天性缺陷等預後各通報 10,584、13,208、1,058 筆。這些不良出生預後病例中，各有 1,179 (87%) 筆死產、10,198 (96%) 筆早產、13,207 (>99%) 筆子宮內生長遲滯、以及 1,057 (>99%) 筆先天性缺陷通報病例，可依「出生者之性別」及「最末次月經年月」，配對到至少一筆對照組個案 (表二)；這些配對病例以男性為主，其最末次月經年月

和出生年月分布如表二所示。

與對照組相較，死產、早產、先天性缺陷病例組有較高比例產婦年齡大於 35 歲，子宮內生長遲滯病例組則有較高比例產婦年齡未滿 20 歲(表三)，其他如：此次懷孕為高風險妊娠、曾分娩早產或低出生體重兒、孕期抽煙等可能干擾變項，在病例組之比例亦高於對照組(表三)。此外，依據單變項分析結果，我們也將是否發生生產時併發症變項納入早產 ( $P<0.01$ )、先天性缺陷 ( $P<0.01$ )；是否孕期酗酒變項納入早產 ( $P=0.03$ )、子宮內生長遲滯 ( $P<0.01$ )、先天性缺陷 ( $P<0.01$ ) 等預後之多變項回歸分析模型中評估並進行校正(表三)。

在校正前述可能干擾變項之後，病例組和對照組於第一孕期(懷孕未滿 14 週)或第二/三孕期(懷孕 14 週以上)期間，曾接種各類別 H1N1 新型流感疫苗之勝算比如表四所示，其中懷孕未滿 14 週時接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑疫苗，有增加統計上未顯著的死胎風險(校正後勝算比 1.47，95%信賴區間 0.42–4.20)；於任何孕期接種 H1N1 新型流感疫苗，除並未增加胎(新生)兒死產、早產、子宮內生長遲滯、先天性缺陷等不良出生預後之風險外，懷孕未滿 14 週接種對於先天性缺陷(校正後勝算比 0.46，95%信賴區間 0.22–1.00)、懷孕 14 週以上接種對於死產(校正後勝算比 0.63，95%信賴區間 0.46–0.86)及早產(校正後勝算比 0.90，95%信賴區間 0.83–0.97)、以及任一孕期接種對於子宮內生長遲滯(校正後勝算比各為 0.72 [95%信賴區間 0.61–0.84] 和 0.90 [95%信賴區間 0.84–0.97])等預後，分析結果均有統計上顯著之風險降低(表四)。

## 肆、 討論

這項以全人口為目標族群的回溯性研究，並未發現於懷孕期間接種 H1N1 新型流感疫苗，會增加自然流產與其他不良出生預後的風險；相反的，研究顯示接種 H1N1 新型流感疫苗，反而可能保護胎（新生）兒免於包括死產等在內的不良出生預後。在 2009 年 H1N1 新型流感大流行前，台灣的孕婦並未被政府納入季節流感疫苗之接種實施對象，本研究為台灣首次建議孕婦接種流感疫苗，提供了疫苗安全性、與當疫苗株和流行病毒株強烈吻合時，疫苗有效性的支持證據。

目前已發表之 H1N1 新型流感疫苗於孕婦使用之被動監測或小規模世代研究結果，均未發現新的安全疑慮<sup>30-34</sup>。其中，台灣的自發性通報系統共接獲之 35 件懷孕接種者之疫苗不良事件（包括不含佐劑或含 MF59<sup>®</sup> 佐劑疫苗），除未發現症狀或發病間隔群聚等特殊流行病學模式外，不良事件通報率亦低於各疾病背景發生率<sup>13</sup>；Lin 等人回溯性比較依年齡配對之曾接種不含佐劑 H1N1 新型流感疫苗與未接種任何疫苗之 396 名孕婦（接種者與未接種者各 198 名），發現接種者發生不良預後之比例亦較未接種者低<sup>30</sup>。這兩項本土研究與國外已發表之被動監測<sup>31</sup>或其他小規模世代研究結果<sup>32-34</sup>一致，但研究設計均因受限於自發性通報資料與研究樣本數不足等限制，缺乏對照組和足夠的統計效力，來檢定不同孕期接種之安全性；我們的研究結果，除支持已發表文獻之結論外，以全人口為目標族群與假說檢定的對照研究設計，亦可克服前述被動監測與檢定效力不足之限制。

據我們所知，迄今僅有兩項已發表、並以全人口為目標族群評估孕婦接種 H1N1 新型流感疫苗與胎（新生）兒預後相關性之研究。加拿大 Fell 等人以世代研究法，比較安大略省 2009 年 11 月到 2010 年 4 月登錄於出生通報資料庫中之 23,240 名主要在第二/三孕期接種不含佐劑 H1N1 新型流感

疫苗與 32,230 名未接種 H1N1 新型流感疫苗孕婦之預後，發現接種疫苗之孕婦有較低的機率產出死產、子宮內生長遲緩或未滿 32 週早產之胎（新生）兒<sup>35</sup>。丹麥 Pasternak 等人同樣利用世代研究法，比較 2009 年 11 月至 2010 年 9 月期間 7,062 名曾於任何孕期接種含 AS03 佐劑 H1N1 新型流感疫苗與 47,523 名未曾接種 H1N1 新型流感疫苗之孕婦，也發現孕期疫苗接種除未增加懷孕滿 7 週後自然流產和產出死產之風險外，對於這些不良預後反而可能有保護效果<sup>36</sup>，這些發現與我們的研究結果一致，但本研究另有包括：（1）較高的檢定效力，以評估第一孕期接種的安全性；以及（2）首次提供證據顯示孕婦接種 H1N1 新型流感疫苗，並未增加先天性缺陷之風險等優勢。

本研究也是首次以對照性設計，提供孕婦接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑 H1N1 新型流感疫苗安全證據之全人口為目標族群研究；由於含 MF59<sup>®</sup> 佐劑 H1N1 新型流感疫苗在台灣懷孕婦女之涵蓋率約僅 1%，在台灣所觀察到的接種後 1-14 天內增加但統計上未顯著之自然流產風險，以及懷孕未滿 14 週時接種增加但統計上未顯著之死胎風險，仍有待其他更大規模研究進一步推翻或證實。考慮到懷孕早期接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑 H1N1 新型流感疫苗可能增加自然流產之風險，未來在不含佐劑流感疫苗供給充足的情況下，懷孕早期之婦女應優先接種不含佐劑疫苗，不建議使用含 MF59<sup>®</sup> 佐劑之疫苗。

英國曾於 2009 年 H1N 新型流感大流行時進行研究並證實，母親懷孕時感染 H1N1 新型流感，會增加胎（新生）兒死產、週產期死亡、低出生體重、早產等不良預後之風險<sup>37</sup>；由於 H1N1 新型流感疫苗可保護接種者免於感染 H1N1 新型流感，加以孕婦接種可產生與健康成年人相當之免疫保護力<sup>16</sup>，是故，本研究所觀察到曾於任何孕期接種 H1N1 新型流感疫苗之孕婦，其胎（新生）兒有較低的機率發生死產、早產、子宮內生長遲滯、先



天性缺陷的結果，除考慮健康者效應（healthy vaccinee effect）外，亦有生物學上的合理解釋。先前已發表之觀察型與隨機對照研究，也顯示孕婦接種季節流感疫苗後，特別是在流感流行期間，有較低的機率娩出早產或子宮內生長遲緩之新生兒<sup>38,39</sup>。此外，一般認為接種 H1N1 新型流感疫苗後，需要約 2 週的時間方能產生足夠的免疫保護力，相較於接種後 1-14 天危險期期間，我們觀察到孕婦接種後 15-28 天有更低的自然流產相對風險，暗示接種 H1N1 新型流感疫苗，或許可以防止自然流產之發生。評估 H1N1 新型流感疫苗對不良預後的保護效力並非本研究之主要目的，且由於缺乏懷孕期間是否曾感染 H1N1 新型流感等資訊，我們無法直接檢定孕婦接種後，是否是因為減少了 H1N1 新型流感感染的風險，才進而避免了這些不良預後的發生。

本研究主要有以下幾項限制：首先，台灣孕婦 H1N1 新型流感疫苗之涵蓋率較歐美已開發國家為低<sup>40,41</sup>，約僅 8%，此低涵蓋率可能與台灣為首次進行孕婦流感疫苗接種、以及避免懷孕期間暴露於非必要藥品之傳統習俗有關，也限制了我們對各子類別先天性缺陷與該疫苗接種相關性之分析。其次，我們排除了在尚未接受任何產前預防保健檢查前，即已發生之自然流產事件，懷孕初期自然流產發生率雖然較高，但許多自然流產事件常未能於臨床上被察覺，本研究結果無法延伸至於懷孕初期，特別是孕期未滿 6 週前，接種 H1N1 新型流感疫苗與自然流產之相關性推論。最後，在評估疫苗與接種後不良事件之相關性時，有較高機會發生不良預後之孕婦，如：高齡產婦、高風險妊娠、曾分娩早產或低出生體重兒、孕期抽煙或酗酒等個案，醫療人員可能傾向建議（confounding by indication）、或不建議（健康接種者效應）其接種 H1N1 新型流感疫苗，這些干擾變項均可能對相關性評估造成影響。本研究藉由個案自我對照之研究設計，校正固

定干擾變項對接種 H1N1 新型流感疫苗與自然流產相關性評估的影響；至於其他不良出生預後，雖然也利用配對以及多變項分析校正前述干擾變項，但對於如：產次、社經地位、身體質量指數 (body mass index, BMI)、孕期用藥、孕期是否發燒等特徵或行為<sup>42</sup>，仍未能有足夠資訊，以評估對相關性之干擾。

## 伍、 結論與建議

孕婦於任何孕期接種 H1N1 新型流感疫苗，並未增加胎（新生）兒死產、早產、子宮內生長遲滯、先天性缺陷等之風險，反而可能保護胎（新生）兒免於前述不良出生預後。此發現支持政府在 2009 年 H1N1 新型流感大流行期間，將孕婦列為優先接種 H1N1 新型流感疫苗對象之決定，建議往後亦將其持續納入季節流感疫苗接種實施對象。然而，考慮到懷孕早期接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑 H1N1 新型流感疫苗有增加但統計上未顯著之自然流產風險，未來在不含佐劑流感疫苗供給充足的情況下，懷孕早期之婦女應優先接種不含佐劑疫苗，不建議使用含 MF59<sup>®</sup> 佐劑之疫苗。

## 陸、計畫重要研究成果及具體建議

### 100 年度計畫重要研究成果及具體建議

計畫名稱：H1N1 新型流感疫苗於孕婦使用之安全評估

主持人：黃婉婷 計畫編號：DOH100-DC-2037

#### 1. 計畫之新發現或新發明

首次有本土大規模研究支持孕婦接種 H1N1 新型流感疫苗之安全性與有效性。2009 年流感大流行期間，孕婦於任何孕期接種 H1N1 新型流感疫苗，可保護胎（新生）兒免於死產、早產、子宮內生長遲滯、先天性缺陷等不良出生預後。另外，觀察到接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑疫苗後第 1-14 天內有增加但統計上未顯著之自然流產風險。

#### 2. 計畫對民眾具教育宣導之成果

2009 年流感大流行期間，政府將孕婦列為優先接種 H1N1 新型流感疫苗對象，可有效避免胎（新生）兒發生死產等不良出生預後，惟考慮到懷孕早期接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑 H1N1 新型流感疫苗可能增加自然流產之風險，未來在不含佐劑流感疫苗供給充足的情況下，不建議於懷孕早期接種含 MF59<sup>®</sup> 佐劑之疫苗。

#### 3. 計畫對醫藥衛生政策之具體建議

持續將孕婦納入季節流感疫苗接種實施對象。且未來在不含佐劑流感疫苗供給充足的情況下，懷孕早期之婦女應優先接種不含佐劑疫苗，不建議使用含 MF59<sup>®</sup> 佐劑之疫苗。

## 柒、 参考文献

1. Nobel G: Epidemiological and clinical aspects of influenza. In: Beare A, ed. *Basic and Applied Influenza Research*. Vol. 11–50. Boca Raton: CRC Press; 1982.
2. Harris JW: Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA* 1919;72:978–80.
3. Widelock D, Csizmas L, Klein S: Influenza, pregnancy, and fetal outcome. *Public Health Rep* 1963;78:1–11.
4. Freeman DW, Barno A: Death from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172–5.
5. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al: H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451–8.
6. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA: Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *New Engl J Med* 2010;362:27–35.
7. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al: Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517–25.
8. Hewagama S, Walker SP, Stuart RL, et al: 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia. *Clin Infect Dis* 2010;50:686–90.
9. Archer B, Cohen C, Naidoo D, et al: Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infections in South Africa, April to October 2009:

- epidemiology and factors associated with fatal cases. *Euro Surveill* 2009;14:19369.
10. Huang WT, Hsu YF, Kuo TW, Wu WJ, Chuang JH: Complicated pandemic A(H1N1) 2009 infection in pregnancy, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1958–60.
11. World Health Organization. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus vaccine — conclusions and recommendations from the October 2009 meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts. (Accessed November 16, 2010, at [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/meetings/sage\\_oct\\_2009/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/meetings/sage_oct_2009/en/index.html).)
12. Huang WT, Chen WW, Yang HW, et al: Design of a robust infrastructure to monitor the safety of the pandemic A(H1N1) 2009 vaccination program in Taiwan. *Vaccine* 2010;28:7161–6.
13. Huang WT, Chen WC, Teng HJ, et al: Adverse events following pandemic A(H1N1) 2009 monovalent vaccines in pregnant women — Taiwan, November 2009–August 2010. *PLoS One* 2011;6:e23049.
14. Huang WT, Chuang JH, Kuo SH: Monitoring the safety of pandemic H1N1 vaccine. *Lancet* 2010;375:1164.
15. Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun MM: Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:287–94.
16. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. H1N1 vaccine clinical studies in pregnant women. (Accessed November 16, 2010, at

<http://www.niaid.nih.gov/topics/Flu/H1N1/ClinicalStudies/Pages/PregnantWomen.aspx>.)

- 17.Lim SH, Lee JH, Kim BC, Jung SU, Park YB, Lee CS: Adverse reaction of influenza A (H1N1) 2009 virus vaccination in pregnant women and its effect on newborns. *Vaccine* 2010;28:7455–6.
- 18.Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, Hartz SC, Rosenberg L, Slone D: Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973;2:229–35.
- 19.Heinonen OP, Slone D, Shapiro S: Immunizing agents. In: Kauman D, ed. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Boston, MA: Little Publishing Sciences Group; 1977:314–21.
- 20.Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al: Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1098–106.
- 21.Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D: Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet* 2008;8:44–52.
- 22.Skowronski DM, de Serres G: Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine* 2009;27:4754–70.
- 23.Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB: Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:547–52.
- 24.行政院衛生署國民健康局：出生通報。(Accessed November 16, 2010, at <http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPNET/Portal/Them.aspx?No=200712250046>.)

25. Hsieh WH, Wu HC, Jeng SF, et al: Nationwide singleton birth weight percentiles by gestational age in Taiwan, 1998–2002. *Acta Paediatr Tw* 2006;47:25–33.
26. Farrington CP, Whitaker HJ, Hocine MN: Case series analysis for censored, perturbed, or curtailed postexposure events. *Biostatistics* 2009;10:3–16.
27. Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P: Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006;25:1768–97.
28. Bergstralh EJ, Kosanke JL: Computerized matching of cases to controls. In: *Technical Report Series Number 56*. Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, MN; 1995 (Accessed May 10, 2012, at <http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/Research/biostat/upload/56.pdf>.)
29. Greenland S: Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Pub Health* 1989;79:340–9.
30. Lin TH, Lin SY, Lin CH, et al: AdimFlu-S<sup>®</sup> influenza A (H1N1) vaccine during pregnancy: The Taiwanese pharmacovigilance survey. *Vaccine* 2012;30:2671–5.
31. Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et al: Adverse events following administration to pregnant women of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:473–9.
32. Tavares F, Nazareth I, Monegal JS, Kolte I, Verstraeten T, Bauchau V: Pregnancy and safety outcomes in women vaccinated with an



- AS03-adjuvanted split virion H1N1 (2009) pandemic influenza vaccine during pregnancy: a prospective cohort study. *Vaccine* 2011;29:6358–65.
33. Omon E, Damase-Michel C, Hurault-Delarue C, et al: Nonadjuvanted 2009 influenza A (H1N1)v vaccine in pregnant women: the results of a French prospective descriptive study. *Vaccine* 2011;29:9649–54.
34. Oppermann M, Fritzsche J, Weber-Schoendorfer C, et al: A(H1N1)v2009: a controlled observational prospective cohort study on vaccine safety in pregnancy. *Vaccine* 2012;doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.081.
35. Fell DB, Sprague AE, Liu N, et al: H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health* 2012;102:e33–40.
36. Pasternak B, Svanstrom H, Molgaard-Nielson D, et al: Vaccination against pandemic A/H1N1 2009 influenza in pregnancy and risk of fetal death: cohort study in Denmark. *BMJ* 2012;344:e2794.
37. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M: Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ* 2011;342:d3214.
38. Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, et al: Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Med* 2011;8:e1000441.
39. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al: Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012;184:645–53.

40. Ding H, Santibanetz TA, Jamieson DJ, et al: Influenza vaccination coverage in pregnant women — National 2009 H1N1 Flu Survey (NHFS). *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:S96–106.
41. Luteijn JM, Dolk H, Marnoch GJ: Differences in pandemic influenza vaccination policies for pregnant women in Europe. *BMJ Public Health* 2011;11:819.
42. Schaltz M, Chambers CD, Jones KL, Louik C, Mitchell A: Safety of influenza immunizations and treatment during pregnancy: the Vaccines and Medications in Pregnancy Surveillance System. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:S64–8.

捌、圖表

表一、H1N1 新型流感疫苗接種後發生自然流產之相對風險，依疫苗類別與接種至發病天數<sup>a</sup>

疫苗類別	接種至發病天數	自然流產事件數	觀察人日	校正後 IRR	(95% CI)
所有類別疫苗	1-28	48	923	1.03	(0.55-1.93)
	1-14	34	653	1.21	(0.74-1.98)
	15-28	14	270	0.65	(0.29-1.42)
不含佐劑疫苗	1-28	41	794	1.10	(0.54-2.24)
	1-14	27	566	1.19	(0.69-2.07)
	15-28	14	228	0.82	(0.35-1.92)
含 MF59 <sup>®</sup> 佐劑疫苗	1-28	7	129	0.78	(0.20-3.12)
	1-14	7	87	3.63	(0.92-14.24)
	15-28	0	42	-	-

縮寫：IRR，incidence rate ratio（相對風險）；CI，confidence interval（信賴區間）

<sup>a</sup> 研究期間（2009 年 11 月 1 日起至 2010 年 9 月 30 日止）共發生 18,970 件自然流產事件，觀察期總計 419,260 人日。

<sup>b</sup> 相對風險估計採用 Farrington 等人<sup>26</sup> 針對事件發生可能影響之後暴露或蒙受風險機率所設計之個案自我對照法，並校正懷孕週數（孕期第 6-15 週、第 16-19 週）對自然流產發生機率的影響。對照期定義為接種 H1N1 新流感疫苗後 1-28 天危險期外之觀察人日。

表二、病例对照研究中各项不良出生预后个案数及配对病例特征

變項	死產	早產	子宮內生長遲滯	先天性缺陷
出生通報資料庫中病例數	1,354	10,584	13,208	1,058
配对病例个案數	1,179	10,198	13,207	1,057
配对对照个案數 <sup>a</sup>	9,957	97,390	129,327	9,886
配对病例性別，n (%)				
男性	605 (51)	5,874 (58)	6,802 (52)	615 (58) <sup>b</sup>
女性	574 (49)	4,324 (42)	6,405 (49)	436 (41) <sup>b</sup>
配对病例最末次月經年月，n (%)				
2009 年 1-3 月	48 (4)	1,825 (18)	3,524 (27)	178 (17)
2009 年 4-6 月	244 (21)	2,889 (28)	3,414 (26)	251 (24)
2009 年 7-9 月	320 (27)	2,559 (25)	3,262 (25)	262 (25)
2009 年 10-12 月	345 (29)	2,925 (29)	2,952 (22)	238 (23)
2010 年 1-4 月	222 (19)	0 (0)	55 (<1)	128 (12)
配对病例出生年月，n (%)				
2009 年 11-12 月	251 (21)	2,155 (21)	2,805 (21)	218 (21)
2010 年 1-3 月	324 (27)	2,870 (28)	3,588 (27)	291 (28)
2010 年 4-6 月	354 (30)	2,565 (25)	3,204 (24)	267 (25)
2010 年 7-9 月	250 (21)	2,608 (26)	3,610 (27)	281 (27)

<sup>a</sup> 病例依出生者之性別及最末次月經年月，以 1:10 為目標配对至对照個案。

<sup>b</sup> 其中 6 名先天性缺陷新生兒之性別不明。

表三、不良出生預後可能干擾變項於配對病例與對照個案中之分布

變項，n (%)	死產			早產		
	病例組 (n=1,179)	對照組 (n=9,957)	P 值	病例組 (n=10,198)	對照組 (n=97,390)	P 值
產婦年齡			<0.01			<0.01
未滿 20 歲	30 (3)	250 (3)		346 (3)	2,337 (2)	
20–34 歲	866 (73)	8,393 (84)		8,174 (80)	82,502 (85)	
35 歲以上	283 (24)	1,314 (13)		1,678 (16)	12,551 (13)	
高風險妊娠 <sup>a</sup>	125 (11)	495 (5)	<0.01	1,159 (11)	3,611 (4)	<0.01
生產時發生併發症 <sup>b</sup>	204 (17)	1,694 (17)	0.80	2,561 (25)	14,472 (15)	<0.01
曾分娩早產或低出生體重兒	7 (1)	24 (<1)	0.03	146 (1)	133 (<1)	<0.01
孕期抽煙	*	10 (<1)	0.14	29 (<1)	75 (<1)	<0.01
孕期酗酒	0 (0)	*	0.63	*	7 (<1)	0.03

<sup>a</sup> 定義為此次懷孕具以下健康上危險因子：貧血 (Hct<30% 或 Hb<10g/dl)、心臟疾病、肺病、糖尿病、梅毒、妊娠糖尿病、羊水過多或過少、慢性高血壓、懷孕引起之高血壓、妊娠毒血症、子宮頸閉鎖不全、曾生產嬰兒體重 4,000 公克以上、腎臟疾病、Rh 因子過敏、海洋性貧血或其他血色素疾病。

<sup>b</sup> 包括：發燒 (>38°C)、羊水中含胎便 (中/重度)、早期破水>12 小時、胎盤早期剝離、前置胎盤、大量出血、分娩時抽癢、急產 (<3 小時)、產程過長 (>20 小時)、產程進展不順、臀位/胎位不正、胎頭骨盆不相稱、臍帶脫垂、麻醉時之併發症、胎兒窘迫。

\* 依衛生署健康資料加值應用協作中心作業規範，變項分類在 5 單位以下之統計結果不得攜出。

表三 (續)、不良出生預後可能干擾變項於配對病例與對照個案中之分布

變項，n (%)	子宮內生長遲滯			先天性缺陷		
	病例組 (n=13,207)	對照組 (n=129,327)	P 值	病例組 (n=1,057)	對照組 (n=9,886)	P 值
產婦年齡			<0.01			<0.01
未滿 20 歲	552 (4)	2,977 (2)		22 (2)	259 (3)	
20–34 歲	11,265 (85)	109,491 (85)		800 (76)	8,311 (84)	
35 歲以上	1,390 (11)	16,859 (13)		235 (22)	1,316 (13)	
高風險妊娠 <sup>a</sup>	894 (7)	5,160 (4)	<0.01	116 (11)	499 (5)	<0.01
生產時發生併發症 <sup>b</sup>	2,089 (16)	20,105 (15)	0.41	215 (20)	1,605 (16)	<0.01
曾分娩早產或低出生體重兒	55 (<1)	267 (<1)	<0.01	7 (1)	33 (<1)	0.09
孕期抽煙	35 (<1)	92 (<1)	<0.01	*	11 (<1)	0.03
孕期酗酒	*	11 (<1)	<0.01	*	0 (0)	<0.01

<sup>a</sup> 定義為此次懷孕具以下健康上危險因子：貧血 (Hct<30%或 Hb<10g/dl)、心臟疾病、肺病、糖尿病、梅毒、妊娠糖尿病、羊水過多或過少、慢性高血壓、懷孕引起之高血壓、妊娠毒血症、子宮頸閉鎖不全、曾生產嬰兒體重 4,000g 以上、腎臟疾病、Rh 因子過敏、海洋性貧血或其他血色素疾病。

<sup>b</sup> 包括：發燒 (>38°C)、羊水中含胎便 (中/重度)、早期破水>12 小時、胎盤早期剝離、前置胎盤、大量出血、分娩時抽煙、急產 (<3 小時)、產程過長 (>20 小時)、產程進展不順、臀位/胎位不正、胎頭骨盆不相稱、臍帶脫垂、麻醉時之併發症、胎兒窘迫。

\* 依衛生署健康資料加值應用協作中心作業規範，變項分類在 5 單位以下之統計結果不得攜出。

表四、不同孕期接種 H1N1 新型流感疫苗與不良出生預後之相關性

預後與疫苗類別	懷孕未滿 14 週時接種				懷孕 14 週以上時接種			
	病例組 (%) <sup>a</sup>	對照組 (%) <sup>a</sup>	校正前 OR (95% CI)	校正後 OR (95% CI)	病例組 (%) <sup>a</sup>	對照組 (%) <sup>a</sup>	校正前 OR (95% CI)	校正後 OR (95% CI)
死產 <sup>b</sup>								
所有類別疫苗	18 (2)	213 (2)	0.83 (0.50–1.35)	0.81 (0.49–1.33)	47 (4)	716 (7)	0.62 (0.46–0.85)	0.63 (0.46–0.86)
不含佐劑疫苗	*	184 (2)	0.74 (0.43–1.29)	0.72 (0.41–1.25)	47 (4)	642 (6)	0.70 (0.52–0.96)	0.71 (0.52–0.97)
含 MF59 <sup>®</sup> 佐劑疫苗	*	29 (<1)	1.37 (0.48–3.89)	1.47 (0.52–4.20)	0 (0)	74 (1)	-	-
早產 <sup>c</sup>								
所有類別疫苗	180 (2)	1,763 (2)	0.95 (0.81–1.11)	0.95 (0.81–1.11)	806 (8)	8,829 (9)	0.90 (0.83–0.97)	0.90 (0.83–0.97)
不含佐劑疫苗	155 (2)	1,485 (2)	0.97 (0.82–1.14)	0.96 (0.81–1.14)	727 (7)	8,003 (8)	0.90 (0.83–0.97)	0.89 (0.82–0.97)
含 MF59 <sup>®</sup> 佐劑疫苗	25 (<1)	278 (<1)	0.85 (0.56–1.28)	0.86 (0.57–1.31)	79 (1)	826 (1)	0.96 (0.76–1.21)	0.97 (0.76–1.22)
子宮內生長遲滯 <sup>d</sup>								
所有類別疫苗	158 (1)	2,164 (2)	0.71 (0.60–0.83)	0.72 (0.61–0.84)	999 (8)	10,989 (9)	0.89 (0.83–0.96)	0.90 (0.84–0.97)
不含佐劑疫苗	137 (1)	1,817 (1)	0.73 (0.61–0.87)	0.74 (0.62–0.88)	901 (7)	9,928 (8)	0.89 (0.83–0.96)	0.90 (0.84–0.97)

含 MF59 <sup>®</sup> 佐劑疫苗	21 (<1)	347 (<1)	0.59 (0.38–0.92)	0.60 (0.39–0.94)	98 (1)	1,061 (1)	0.92 (0.74–1.13)	0.93 (0.75–1.14)
先天性缺陷 <sup>e</sup>								
所有類別 疫苗	7 (1)	154 (2)	0.44 (0.21–0.95)	0.46 (0.22–1.00)	68 (6)	825 (8)	0.80 (0.61–1.04)	0.77 (0.59–1.01)
不含佐劑 疫苗	*	127 (1)	0.38 (0.16–0.95)	0.40 (0.16–0.99)	*	746 (8)	0.82 (0.63–1.08)	0.79 (0.60–1.04)
含 MF59 <sup>®</sup> 佐劑疫苗	*	27 (<1)	0.74 (0.17–3.12)	0.76 (0.18–3.25)	*	79 (1)	0.63 (0.26–1.56)	0.65 (0.26–1.61)

縮寫：OR，odds ratio（勝算比）；CI，confidence interval（信賴區間）。

<sup>a</sup> 病例組或對照組個案中，曾於該孕期接種 H1N1 新型流感疫苗比例。

<sup>b</sup> ORs 校正產婦年齡、是否為高風險妊娠等因子的影響。

<sup>c</sup> ORs 校正產婦年齡、是否為高風險妊娠、是否發生生產時併發症、是否曾分娩早產或低出生體重兒、是否孕期抽煙等因子的影響。

<sup>d</sup> ORs 校正產婦年齡、是否為高風險妊娠、是否曾分娩早產或低出生體重兒、是否孕期抽煙等因子的影響。

<sup>e</sup> ORs 校正產婦年齡、是否為高風險妊娠、是否發生生產時併發症、是否孕期抽煙等因子的影響。

\* 依衛生署健康資料加值應用協作中心作業規範，變項分類在 5 單位以下之統計結果不得攜出。