

図2. 本事例の流行曲線 (N=3)

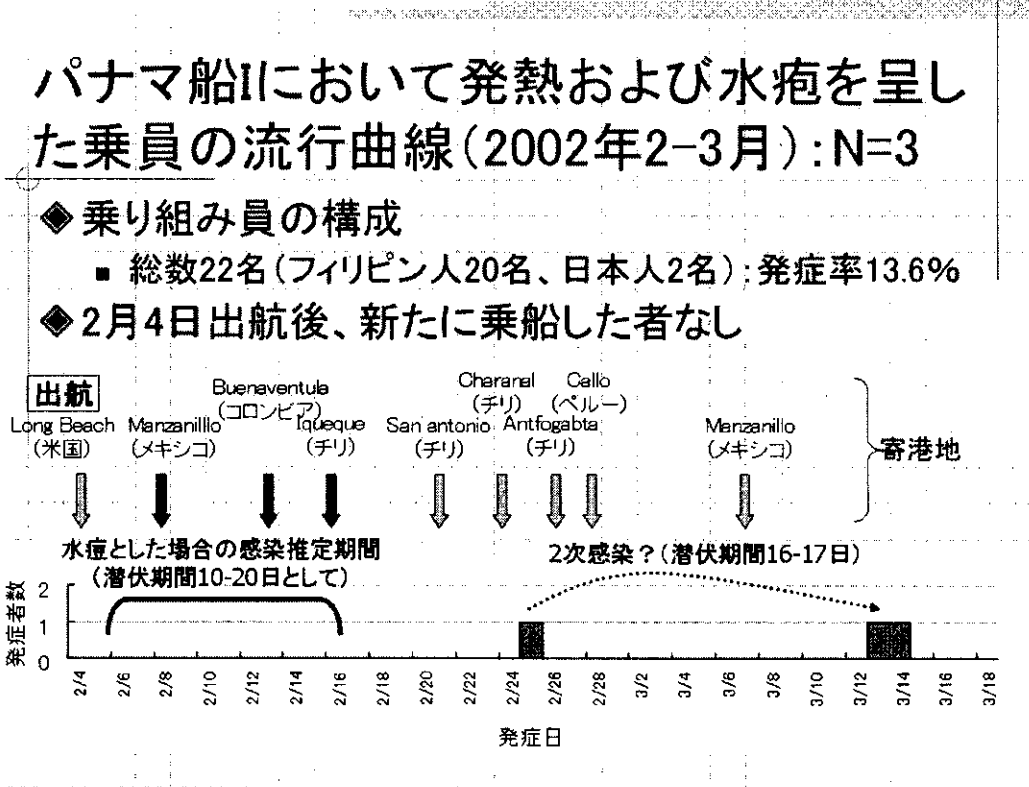


図3. 本事例において行われた水痘ウイルス検査結果一覧

水痘ウイルス検査結果

被験者	年齢	性別	経過病日	PCR			血清学的検査		ウイルス分離	
				R1/R2	-V1/V2	A1/A2	IgG	IgM	VeroFib	HFI
				nest-PCR	nest-PCR	Pat-digest	ELISA	cap-ELISA		
症例2										
船員No.1	♂		発病日	-	-	-	NT	NT	-	-
船員No.2	♂		発病日	-	-	-	+	-	-	-
船員No.3	♂		発病日	-	-	-	+	-	-	-
船員No.4	♂		10日	+(痂皮)	+(痂皮)	R5; n=1	-	+	-	-
船員No.5	♂		発病日	-	-	-	NT	NT	-	-
船員No.6	♂		発病日	-	-	-	+	-	-	-
症例3										
船員No.7	♂		発病日	-	-	-	+	-	-	-
船員No.8	♂		11日	+(痂皮)	+(痂皮)	R5; n=1	-	+	-	-
船員No.9	♂		発病日	-	-	-	+	-	-	-
船員No.10	♂		発病日	-	-	-	+	-	-	-
症例1										
船員No.11	♂		発病日	-	-	-	NT	NT	-	-
船員No.12	♂		14日	-	-	-	+	+	-	-
船員No.13	♂		発病日	-	-	-	NT	NT	-	-
船員No.14	♂		発病日	-	-	-	+	-	-	-
船員No.15	♂		発病日	-	-	-	+	-	-	-
船員No.16	♂		発病日	-	-	-	NT	NT	-	-
船員No.17	♂		発病日	-	-	-	+	-	-	-
船員No.18	♂		発病日	-	-	-	NT	NT	-	-
船員No.19	♂		発病日	-	-	-	NT	NT	-	-
船員No.20	♂		発病日	-	-	-	-	-	-	-
船員No.21	♂		発病日	-	-	-	NT	NT	-	-
船員No.22	♂		発病日	-	-	-	NT	NT	-	-

◆ 相反する結果: 症例2、3の水疱液による水痘抗原迅速診断→陰性

Ⅲ. 黄熱ワクチンの副反応に関するコホート研究

分担研究者： 吉田 哲彦 横浜検疫所 所長
研究協力者： 小出 由美子 横浜検疫所 検疫課
植草 政行 横浜検疫所 検疫課
高山 京子 横浜検疫所 検疫課
井上 美幸 横浜検疫所 検疫課
楠井 善久 横浜検疫所 統括衛生管理官
砂川 富正 国立感染症研究所感染症情報センター
橋本 迪子 東京検疫所 検疫課長
青木 和子 東京検疫所 検疫課
佐野 友昭 成田空港検疫所 検疫課長
野田 千津子 成田空港検疫所 検疫課

研究要旨

わが国における黄熱ワクチン接種は、検疫所等においてハイリスク地域への渡航者に対して行われている。このワクチンは海外においては副反応が比較的少なく、有効性が高いワクチンとして知られているが、わが国においては系統だった接種後副反応の解析がなかったことから、関東三検疫所における4ヶ月間のコホート研究にて計画、実施した。

調査期間中、921人に対して黄熱ワクチン接種が行われ、737人（80.0%）より回答を得た。自己申告による黄熱ワクチン接種後副反応の報告頻度は、接種部位腫脹、発熱、発疹・蕁麻疹、頭痛、筋肉痛・背部痛、全身倦怠感などとして合計36.6%であった。全身倦怠感が最も多い副反応であり、25.1%の接種者より報告された。ただし、それぞれの副反応報告に対しては情報の疫学的・病理学的調査は行われていない。副反応発生に有意に関連している要因として「食物アレルギーがある（全体）」「卵アレルギーの既往」「薬剤アレルギーがある（種類を問わず）」の3つが、それぞれ相対危険度1.9倍（95%信頼区間1.4～2.6）、2.4倍（同1.7～3.3）、1.6倍（同1.1～2.3）を持って有意に示された。これらの患者への慎重な接種体制が、より安全な黄熱ワクチン接種に必須であろう。また、まれに発生する多臓器不全等の重篤な副反応の発生を把握する体制の充実が望まれよう。

A. 研究目的

世界保健機構（WHO）の推計¹⁾によると、は毎年計20万例の黄熱患者がアフリカと南アフリカ地域より発生している。ネッタシマカによって媒介されるこの感染症は、重症黄熱と言われる状況では約20%¹⁾の致死率とされている。

この疾病の感染防止を目的とする黄熱ワクチンは、これまでに開発されたワクチンのうちで最も安全性が高く、最も効果的な弱毒生ワクチンの1つと考えられている¹⁾。その副反応は、WHOによると発熱・頭痛等が2～5%の頻度であり、比較的少ないとされてきた。1996年～2001年の間、重篤な副反応として、黄熱ワクチン接種に関連すると見られる6例の死亡例を含む7例が海外より報告された¹⁾²⁾。これらの情報を含め、同ワクチンの添付文書にはアナフィラキシー発生の確率が100万本接種に1回以下、多臓器不全などが100万本接種に2.5回と記載されている。

わが国における黄熱ワクチンの接種は、昭和28（1953）年より、当時の国際衛生規則に基づいて行われた。現在、1969年に修正されたIHR（国際保健規則）において接種を求められる国への海外渡航者に向けて、検疫所を主体として黄熱ワクチンが接種されている。しかし、本ワクチンは予防接種法の対象ではないこともあり、副反応に関する情報の収集は十分ではない。今後、よ

り効果的で安全な黄熱ワクチン接種を推進する上で、国内における副反応調査の必要性が少なくない、と考えられることから、関東三検疫所における黄熱ワクチン接種者への副反応に関するコホート研究を計画した。本調査は、黄熱ワクチンについて接種後の健康状況を前方視的に調査するものとして、わが国におけるワクチン副反応事例の把握方法として代表的な「予防接種後健康状況調査」「予防接種後副反応報告」「医療機関等報告」「製造業者等報告」のうち、「予防接種後健康状況調査」に最も近い。「予防接種後健康状況調査」は、重篤なワクチン接種後副反応の発生動向を調査するものではないが、ワクチン接種後の一般的な健康状態を把握するには最も有効な方法であるとされている。本研究では、今回得られた情報を元に、黄熱ワクチンの接種を受ける者への対応を再検討し、安全な黄熱ワクチンの接種体制を提言することを目的とした。

B. 研究方法

サンプル数の計算方法に関して：

黄熱ワクチン添付文書には、黄熱ワクチン接種後の 2-5% で軽度の副反応を生じることがあるとされている³⁾。実際の調査において、この副反応発生率を信頼度 95% で±3% の最大許容誤差として推定するとき、サンプル数を n とし、何人以上に調査すればよいかにより n を統計学的に計算した。すなわち、母集団比率=5% (2~5%なので上の方を取って5%と設定)、最大許容誤差=±3%、信頼度=95%により、サンプリングの最大許容範囲を決める許容誤差を以下の式に当てはめた。

$$\text{許容誤差} = Z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{p(1-p)/n}$$

p = 出現率

n = サンプルサイズ

$Z_{\alpha/2}$ = 信頼度(95%のとき1.960)

(参考：<http://www.qit.co.jp/cfm/size1.cfm>)

結果として、信頼度 95% で、203 人以上に調査する必要あり、と算出された。この数字の意味するところは、「95%の的中率でサンプリング誤差は±3%以内に収まる」(即ち、最低 203 人に調査すると軽度な副反応は恐らく 4.06 人から 16.24 人の間 (5%±3%) で発生すると予想される) ということである。ただしこの推定は、ランダムなサンプリングが行われているこ

とが前提である。

サンプリングの具体的な方法に関して：

標本調査による黄熱ワクチンの副反応発生率の把握を、前向き研究として予定し、その期間を 2002 (平成 14) 年 9~11 月の 2 ヶ月間もしくは 12 月までの 3 ヶ月間とした。調査機関を、成田空港・東京・横浜の関東三検疫所とし、この期間に黄熱ワクチンを接種された者全員に質問票への回答を求める。2 週間目頃までに連絡が無い者については、電話等を用いて積極的に追跡し、旅行出発後等のやむを得ない場合を除いた被接種者全員の 1 ヶ月以内の症状を収集する。

目標とする標本数として、最低必要なサンプル数が先の計算により 203 であることから (ランダムサンプリング下)、その下限を約 500 名とした (最大 800 名)。関東三検疫所における黄熱ワクチン接種数が一月あたり平均 220~280 であり (表 1)、旅行出発後等の影響で約 3 分の 2 から 4 分の 3 の調査票回収が現実的であると推定されたことから、9~11 月もしくは 12 月までの期間に関東三検疫所の調査をすることによって、目標とする標本数を十分得られることが判明した。

被接種者に依頼すること

- 1) 黄熱ワクチン接種を受けて 10 日目以降出来るだけ早く、質問票に対する回答を記入し封書を投函してもらおう。
- 2) 旅行等の予定が差し迫っている場合には、10 日目より若干早い投函となっても構わない旨を了解してもらおう。
- 3) 連絡が無い場合には当該検疫所もしくは横浜検疫所より問い合わせの連絡が電話を主として行われることを理解してもらおう。
- 4) 得られた全ての個人情報、プライバシーの保護を厳重に行い、外部に漏らすことは一切無いことを了解してもらおう。

各検疫所における調査票配布・回収の手順：

調査期間中、各検疫所においては、以下の手順を実施する。

- 1) 黄熱ワクチン接種日に、必要数の質問票を用意し、●接種検疫所、●接種日、●投函予定日に関する印鑑を押す。

- 2) 被接種者全員に質問票を配付する（別紙 1）。その際、この調査が接種者全員を対象にしており、返信されない場合には積極的にこちらから連絡を行う可能性があることを伝える。
- 3) 被接種者全員に接種後 10 日目頃の封書の投函（宛先：横浜検疫所）を強くお願いする。
- 4) 各接種日より 2 週間以内に、接種者氏名及び電話番号の一覧をメール等で横浜検疫所検疫課宛に送付する。
- 5) 連絡が無い者について、場合によっては接種検疫所より問い合わせを行い、回答の聞き取りを同じ質問票に記入する。結果を適宜、横浜検疫所検疫課宛にてファックスとして送付する（投函未着の場合には各接種検疫所まで横浜検疫所検疫課より連絡が行くこととする）。
- 6) 原則として、必要な調査票数の下限を 500 名とし、11 月末日までにその数に達していなければ 12 月末日まで継続する。

横浜検疫所にて行うこと：

- 1) 受取人払いの後納郵便封書、質問及び解答票、お願い状の 3 点を必要分各検疫所に送付する。
- 2) 横浜検疫所において上記各検疫所における調査票配布・回収の手順を行う。
- 3) 関東三検疫所よりメールもしくはファックスにて送られる被接種者名簿・電話番号一覧をデータベース化する。
- 4) 各予防接種日に照らし、返信が接種後 2 週間以上未着な者への問い合わせの依頼を一部検疫所にて行う。
- 5) 4) に該当しない検疫所及び横浜検疫所に関連し接種後 2 週間以上返信が未着な者への問い合わせを電話にて行う。
- 6) 最終的な集計・解析を行う。

集計・解析項目

- 1) 性別、年齢等のワクチン接種を受けた者の属性に関する分類
- 2) 副反応の出現状況（接種部位の腫れ、発熱、蕁麻疹、蕁麻疹の出現部位、頭痛、筋肉・背部痛、全身倦怠感、痙攣・意識状態）。
- 3) 接種後の症状に関連した医療機関への受診の状

況および副反応発症者に関しては、発症日と継続日数。

C. 研究結果

本調査期間（9 月～12 月）における成田空港検疫所、東京検疫所、横浜検疫所の黄熱ワクチン接種数はそれぞれ 99 人、637 人、185 人であり、合計 921 人であった。以下に、項目ごとの解析結果を示す。

1. 回収率：921 人の総接種者中、737 人が調査票に回答し、回収率は 80.0%であった。
2. 回答者属性：男性 403 人、女性 334 人が調査票に回答し、年齢別接種者数は、表 2 のとおりである。20 歳代、30 歳代、60 歳代の順で接種を受けた者が多く見られた。その他の属性に関する要因、すなわち接種日の体温、治療中の疾病、内服薬の有無、入院歴の有無、食物アレルギーの有無、薬剤アレルギーの有無、同時接種の有無、4 週間以内の予防接種等との関係については、後述する。
3. 接種された黄熱ワクチン：3 検疫所とも厚生労働省医薬局食品保健部企画課検疫業務管理室より配布された、同一のワクチンメーカー（Aventis Pasteur 社）による YF-VAX が使用された。世界的な標準ワクチン株である 17D 株を発育鶏卵に接種して製造した生ワクチンである。ワクチンのロットとして、9 月 2～3 日にかけてロット No. UB142AA が 35 人に、9 月 4 日より 12 月 26 日まで、ロット No. UB139AB が 702 人に接種された。横浜検疫所においては調査期間中、ロット No. UB142AA は 1 本も使用されていない。
4. 各副反応の発生時期：図 1 に、副反応として報告されたそれぞれの症状を示す。今冬はインフルエンザの流行が認められたことから、副反応への紛れ込みが懸念されたが、発熱の頻度が年末にかけて上昇しているという状況はなかった。9～10 月にかけての全身倦怠感、頭痛等の訴えが、その後の 2 ヶ月に比較してやや多く認められた印象はあるが、調査期間を通して有意な増加ではなかった。

5. 何らかの副反応を訴えた者接種者全体のうち、接種部位の腫れ、発熱、発疹（じんましん含む）、頭痛、筋肉痛・背部痛、全身倦怠感、痙攣・意識障害のいずれかを訴えた者は合計 270 人（36.6%）であった。今回、主な調査項目として挙げたこれらの副反応は、国外における黄熱ワクチン接種時に多く観察されていることから¹⁾、わが国における今回の調査対象とした。年代および男女別の接種数を表 3 に示す。これら副反応として症状を訴えた者のうち、男性は 131 人（発症率 32.5%）、女性は 139 人（同 41.6%）であり、副反応が女性にやや多く発生している状況が認められた。なお、この解析は自己申告に基づいた情報を症状の軽重に関係なく集計したものである。サンプル数の問題もあり、有意差は見出されていない。表 4 は、副反応の数とその人数を年代ごとに解析したものである。なお、副反応の可能性のある症状は複数回答可としており、その結果、一人あたりの副反応の訴えは全体で 1.9 件、年代別でも 1.3~2.3 件の間でほぼ同等な傾向を示した。副反応として報告された数の内訳として、全身倦怠感が 25.1%、接種部腫脹が 19.8%、筋肉痛・背部痛が 18.3%、頭痛が 14.4%、発熱が 12.8%であった。痙攣の報告が 1 人（0.2%）あり、注目される。それぞれの症状については、以下に解析結果の詳細を記述する。

6. 副反応として報告された各症状について

(ア) 接種部位の腫脹（表 5、図 2）

接種部位の腫脹を認めなかった者は、635 人（86.2%）であった。1~5 cm 未満の腫脹が 59 人（8.0%）と最も多い。発症については、1cm 未満の腫脹と、1~5cm 未満の発症日は接種後 1 日目が最も多く、症状継続期間の中間値が、それぞれ 3 日間、4 日間であった。腫脹が 5cm 以上の者では、中間値は 7 日間であった。

(イ) 発熱（表 6、図 3）

接種後に発熱を認めなかった者は 671 人（91.0%）であった。発熱を認めた者のうち、37.0~37.4℃の有熱者が 51 人（6.9%）、37.5~37.9℃が 13 人（1.8%）、38.0℃以上が 2 人（0.3%）であった。発熱時体温の最高値は 38.5℃が 20 代男性で 2 人認められたが、1 名の発症は 10 日目から 2 日間であり、風邪症状を伴ってい

たとの特記事項があり、黄熱ワクチンによるものかどうかは不明である。発熱の発症日として、37.0~37.4℃の有熱者が 3 日目、37.5~37.9℃の有熱者が 2 日目が最多であった。それ以上の発熱者の数は少なく傾向は明らかではない。ワクチン接種後の発熱継続期間については、すべて 2 日間が中間値であった。

(ウ) 発疹・蕁麻疹（表 7、図 4）

発疹を認めなかった者は 712 人（96.6%）であった。ばらばらと発疹が出現した者が 20 人（2.7%）、数 cm から数十 cm 大で盛り上がり出現（限局性）が 5 人（0.7%）であった。特に四肢に出現している例が多かった。全身に発疹が出現した例はなかった。次に、発疹の出現日として、ばらばらと発疹が出現が 0 日目、3 日目にそれぞれ最多で、数 cm から数十 cm 大で盛り上がり出現（限局性）が 4 日目であった。継続期間として、いずれも発症より 3 日間であった。

(エ) 頭痛（表 8、図 5）

頭痛の症状を日常生活に置き換え、学業や仕事ができるかあるいは、支障があるかによって 3 段階で分類した。頭痛を認めなかった者は 663 人（90.0%）であった。頭痛はあるが日常生活に支障はないと答えた者は、50 人（6.8%）、次いで支障ありとした者が 22 人（3.0%）日常生活に仕事・学業が出来ない、とした者は 2 人（0.3%）であった。発症日については、頭痛はあるが日常生活に支障はないと答えた者が 1 日目、支障ありとした者が 2 日目、学業が出来ないとした 2 人は 0 日目と 11 日目に分かれた。継続期間として、すべて 2~3 日間であり、大きな差は認めていない。

(オ) 筋肉痛・背部痛（表 9、図 6）

この調査項目についても、症状の軽重を日常生活への支障の有無に置き換え、学業や仕事出来るかどうかによって 3 段階に分類した。筋肉痛・背部痛が無かった、と答えた者が 643 人（87.2%）であった。次いで、症状は有るものの、日常生活に支障がないと答えた者が 74 人（10.0%）、やや支障ありが 19 人（2.6%）、仕事・学業が出来ないとした者が 1 人（0.1%）であった。発症日として、症状は有るものの、日常生活に支障がないと答えた者が 0 日目、やや支障ありおよび仕事・学業が出来ないとした者が 2 日目であった。継続

期間は、頭痛の場合と同じくすべて 2～3 日間であり、大きな差は認めていない。

(カ) 全身倦怠感 (表 10、図 7)

全身倦怠感を自覚しなかった者が 608 人 (82.5%) であった。この項目についても日常生活に置き換え、学業や仕事ができるかあるいは、支障が有るかによって 3 段階で分類した。日常生活には支障ない程度の軽い倦怠感を訴えた者が 101 人 (13.7%) であった。やや支障ありが、23 人 (3.1%) であった。学業や仕事が出来ない、とした者が 5 人 (0.7%) であった。発症日として、すべて 2～3 日目であった。すべての症状の継続期間は中間値が 2～3 日間であった。

(キ) その他の症状 (表 11)

大きく、腹部症状、皮膚・四肢の症状、その他に分類した。腹部症状 (計 7 人) のうち、下痢・腹部不快感が 4 人を数えた。皮膚・四肢の症状 (計 8 人) のうち、掻痒感が 7 人であった。その他 (計 9 人) には、鼻出血、接種後の目の霞、眠気と陰のかゆみなどが含まれる。これらのうちには、通常黄熱ワクチン接種後副反応として知られていない症状が含まれる。黄熱ワクチンによる副反応の可能性をすべて否定しないが、症状は自己申告によるものであり、疫学的・病的に裏付けを得られている情報ではない。

(ク) 医療機関へ受診

医療機関へは、6 人 (2.5%) がかかっているが、うち 1 名に関しては意識障害とあったため、電話での聞き取りで黄熱ワクチン接種とは明らかに関係のないこととわかった。この他、風邪症があったため医療機関にかかっている者が 3 人であり、直接黄熱ワクチン接種後の副反応により通院した者は筋肉・背部痛の症状があったために受診した 2 人でいずれも 1 回の通院で終わっている。

7. 副反応の発症に関連する要因

接種者に行った質問中で、以下の項目、すなわち、① 37.0℃以上 37.5 未満の発熱がある、② 治療中の疾患がある (疾患の種類を問わず)、③ 常用内服薬がある (種類を問わず)、④ 過去の入院歴がある (理由を問わず)、⑤ 食物アレルギーが有る (全体)、⑥ 卵アレ

ルギーの既往、⑦ 魚介類アレルギーの既往、⑧ 薬剤アレルギーが有る (種類を問わず)、⑨ 同時接種を行った (同時のワクチンの数・種類を問わず)、⑩ 4 週間以内の予防接種を行った (種類を問わず) の 10 項目について、それぞれを副反応と関連するリスク要因としての可能性を検討した。その結果を表 12 にまとめた。それによると、⑤ 食物アレルギーが有る (全体) が相対危険度 1.9 (95%CI, 1.4～2.6)、⑥ 卵アレルギーの既往が同 2.4 (1.7～3.3)、⑧ 薬剤アレルギーが有る (種類を問わず) が 1.6 (1.1～2.3) と有意な結果となり、副反応の出現との関連が示唆された。他の項目については、症状出現との関連において、有意なものではなかった。同時接種の実施と副反応の出現の関連は認められなかった。なお、⑩ 4 週間以内の予防接種を行った (種類を問わず) については、相対危険度 0.8 (95%信頼区間, 0.5～1.3) と protective な要因であることが示唆された。

黄熱ワクチンと同時に接種されたワクチンの種類、数、接種人数を表 13 にまとめる。最も多かったのが、黄熱ワクチンと破傷風のワクチンであった。

D. 考察

これまでわが国においては、黄熱ワクチン接種後副反応の頻度に関する情報として、2～5%に頭痛、背部痛、軽度発熱、全身倦怠感を主とする副反応が発生する可能性があるものの、数時間から 2 日で消失する、と言う海外のデータ等¹⁾²⁾を引用する形で接種者への説明がなされてきた。副反応は比較的少ないとされているが、1996 年～2001 年の間に把握された、各国における発熱性の、死亡を含む多臓器不全 (1990-1998 年では 40 万接種に 1 回の頻度) の散発は、重篤なワクチン後副反応が非常にまれながら発生する注意すべき情報として注目された。しかし一方、南米やアフリカで、黄熱病患者は年間 20 万人 (約 20%が死亡の可能性) が発生しているとされ、1965 年以降 300 万本の黄熱ワクチンを接種してきた米国では、黄熱ワクチンを最も有効 (有効率はほぼ 100%) で安全なウイルス製剤のワクチンとして位置づけていること³⁾は併記されるべき重要な情報であろう。コレラ、ペストと共に、IHR の対象疾患である黄熱の対策は、わが国においては渡

航者に対する安全なワクチン接種とすることになる。このような背景により、「黄熱ワクチンの副反応に関するコホート研究」は、検疫活動における国際感染症対策に関する研究の一環として位置づけられた。本研究は、海外渡航者向けに実施されているわが国の黄熱ワクチン接種の中で一般的に散見される副反応実態の把握、およびそれらの知見を明らかにし、より良い黄熱ワクチン接種体制に向けた提言を行うことを目的としている。

調査として関東三検疫所（成田空港、東京、横浜）を対象としたが、これら三検疫所においては、平成 11（1999）年に 3,295 接種（国内の 35.4%）、平成 12（2000）年に 3,484 接種（国内の 36.6%）を占め、国内の黄熱ワクチン接種のほぼ 3 分の 1 強が実施されている³⁾。よって、国内における黄熱ワクチン接種後副反応の実態を知る場所の対象として適切であると考えられた。数においては、必要なサンプル数を十分上回っていた。

調査期間は 9～12 月となり、インフルエンザ等の紛れ込みが懸念された。しかし、関東地方はインフルエンザの流行の始まりが比較的遅かったことが影響したのか、接種数が調査期間後半に増加する傾向にあったのに対して、発熱等の症状を呈する者の数は少なかった。調査結果への紛れ込みの混入は少ないと予想される。回答者属性については、男女比 1.2:1 であり、男女比が結果に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

次に、本調査における黄熱ワクチン接種後副反応として報告を行った者の合計は 36.6%であった。それぞれの症状の詳細について疫学的・病理学的な裏付けを行ったわけではなく、自己申告に基づく情報であるために一部の症状が過大評価された可能性は高いであろう。しかし、教科書的に言われてきた 5～10%^{4) 5)} という頻度よりも多く報告された状況は注目される。本報告に関して、男女差は認められず、高年齢による発症率の上昇などの状況は観察されなかった（表 3）。

それぞれの症状について、まず接種部位腫脹については、発症日が 0～3 日目に集中していることは特徴的であった。次に発熱については、接種後 2～3 日目および 7 日目に 38.0℃以下の発熱を生じたことは従来言われてきた弱毒生ワクチンとしての黄熱ワクチンの性状にほぼ一致するものであった。継続期間も中間値が 2 日間であり、このワクチンによる発熱への心配は大き

くないものと予想される結果となった。発疹・蕁麻疹については、接種後 0 日目、3 日目に発生しているが、発症日等に関して特徴的な傾向は見いだせなかった。なお、アナフィラキシーの可能性のある「全身に盛り上がり出現する発疹」は全 737 人中 1 例も報告されなかった。アナフィラキシーは、米国 CDC によると、13 万人に約 1 名の頻度¹⁾で発生するとされており、「予防接種後副反応報告書」等による情報収集を充実させる必要がある。頭痛については、症状として主観的な要素があるものの、接種後 0～3 日目までに集中していることは、一定の傾向を持って発生していることを示唆させる結果である。筋肉痛・背部痛に加え、全身倦怠感ともほぼ同様な発症および症状継続期間の傾向を示したことは、これらの症状が同様に発生しているものの、自覚症状としては、個人差を持って受け止められている可能性があることが言えよう。本調査における頭痛、筋肉痛・背部痛、全身倦怠感のそれぞれの発生頻度は、それぞれの軽重を問わない状態で、14.4%、18.3%、25.1%であった。仕事や学業を行えない、とした者の割合は、それぞれ 0.3%、0.1%、0.7%であった。米国 CDC の報告¹⁾では、接種後 5～10 日間に、接種を受けた者の 2～5%に筋肉痛、頭痛、微熱などが発生するとしているが、仕事などの日常活動に影響がある人の率は 0.2%以下であるとされている。今回の調査では、日常生活に影響を及ぼす程度の発症率については、米国とほぼ同様の発生状況であった、と言えよう。

黄熱ワクチン接種時に副反応発生を促す可能性がある要因として接種日の体温、治療中の疾病、内服薬、入院歴、食物アレルギー、薬剤アレルギー、同時接種、4 週間以内の予防接種等との関係に関わる可能性を検討した。この結果としては、要因として「食物アレルギーがある（全体）」「卵アレルギーの既往」「薬剤アレルギーがある（種類を問わず）」の 3 つが、それぞれ相対危険度 1.9 倍（95%信頼区間 1.4～2.6）、2.4 倍（同 1.7～3.3）、1.6 倍（同 1.1～2.3）を持って有意にリスクが高いことが示唆される結果となった。これらの結果はさらにデータの層別化を図ることによって、明らかになる可能性がある。よって、日常の黄熱ワクチン接種の現場にとって、卵を中心とする食物アレルギーおよび薬剤アレルギーの既往に注意し、接種

活動を行っていくことが、リスクを小さくするという点で重要ということになる。その他の要因については、本調査上では明らかに出来なかったが、これまでに知られている知見と併せ、今後も注意をしていくことが必要である。

前述した黄熱ワクチン接種に関連すると見られる多臓器不全などの重篤な副反応報告は、40 万本接種に一回程度の発生であったとされる。わが国では本ワクチンが予防接種法の対象ではないこともあり、副反応の発生状況を収集するシステムがないが、瘧疾も含めて多臓器不全や脳炎等の重症の副反応についてはこれを把握し、場合によっては原因解明を行うなどの機構の改革が必要であろう。わが国においては 1953 年以降、概算で 37 万本程度の同ワクチンの接種が実施されてきている。

本研究の以前に実施された調査研究として神奈川県内における黄熱ワクチン実施状況を調査した。その結果として、黄熱ワクチンの需要は増加しているということが一つ挙げられた。本研究によって、わが国における黄熱ワクチン接種後の軽微な副反応の発生頻度は海外の知見より高い可能性があることから、各機関が連携を持たないままに独立して予防接種を行なっている状況の改善を目指すべきであろう。同ワクチンの副反応把握の方法を組織化する必要があることを最後に提言する。

E. 結論

自己申告による黄熱ワクチン接種後副反応の報告頻度は、接種部位腫脹、発熱、発疹・蕁麻疹、頭痛、筋肉痛・背部痛、全身倦怠感などとして合計 36.6%であった。ただし、それぞれの副反応報告に対しては情報の疫学的・病理学的解明が行われていない。食物アレルギー、特に卵アレルギーの既往、薬剤アレルギーの存在が上記の副反応発生に有意に関連していた。今後、副反応報告を把握する体制の充実が望まれよう。本調査の内容についても、さらに詳細な解析を行う予定である。

F. 参考文献

Center for Disease Control and Prevention. Health

Information for International Travel, 1999-2000
Aventis Pasteur. Yellow fever Vaccine YF-VAX:
Product information as of May 1996

厚生労働省医薬局食品保健部企画課検疫業務管理室 検疫所業務年報（平成 11、12 年）

岡部信彦ら. 予防接種に関する Q&A 集（2002 年）：社団法人細菌製剤協会

木村三生夫ら. 予防接種の手びき、第八版：近代出版、2000

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

2. 特許取得

なし

3. 実用新案登録

なし

4. その他

なし

表. 1 1999-2001 年の成田・東京・横浜検疫所における黄熱ワクチン接種本数合計（月別）

	1999	2000 年	2001 年	計	平均
9 月	317	189	176	682	227
10 月	244	309	257	810	270
11 月	333	235	232	800	266
12 月	322	325	219	866	288

表. 2 回答者の年齢分布

年齢	各計
0～9 歳	11
10～19 歳	16
20～29 歳	217
30～39 歳	155
40～49 歳	68
50～59 歳	104
60～69 歳	127
70～79 歳	36
80 歳以上	3
総計	737

表 3. 年齢別・男女別の副反応有症者数および発生状況

年代	男性			女性			総計
	有	無	発生率 (%)	有	無	発生率 (%)	
10 歳未満	1	8	11.1	1	1	50.0	11
10～20 歳	3	4	42.9	3	6	33.3	16
20～29 歳	43	71	37.7	41	62	39.8	217
30～39 歳	24	54	30.8	32	45	41.6	155
40～49 歳	24	27	47.1	7	10	41.2	68
50～59 歳	12	33	26.7	27	32	45.8	104
60～69 歳	19	58	24.7	21	29	42.0	127
70～79 歳	5	16	23.8	6	9	40.0	36
80 歳以上	0	1	0.0	1	1	50.0	3
総計	131	272	32.5	139	195	41.6	737

表4. 接種者737人中訴えのあった副反応の数とその人数

年代	接種部 腫脹	発熱	蕁 麻疹	頭 痛	筋肉 痛・背 部痛	全身 倦怠 感	痙 攣	そ の 他	副反 応数 計	副反 応を 訴え た者 の数	一人あ たりの 副反 応の 訴え 数
10歳未満	0	1	0	1	0	2	0	0	4	2	2.0
10～20歳	2	1	0	1	3	1	0	0	8	6	1.3
20～29歳	26	23	9	23	24	42	0	4	151	84	1.8
30～39歳	25	14	7	18	26	27	0	6	123	56	2.2
40～49歳	8	13	2	6	8	15	0	2	54	31	1.7
50～59歳	22	3	3	8	11	11	0	4	62	39	1.6
60～69歳	16	8	4	14	17	26	0	7	92	40	2.3
70～79歳	3	2	0	3	5	4	0	1	18	11	1.6
80歳以上	0	1	0	0	0	1	0	0	2	1	2.0
全体	102	66	25	74	94	129	0	23	514	270	1.9
副反応全 体に占め る割合 (%)	19.8	12.8	4.9	14.4	18.3	25.1	0.0	4.7	100.0		

表5. 接種部位腫脹の報告の内容

年代	1cm未満 の腫れ	1cm以上5cm 未満の腫れ	5cm以上の腫れ で肘をこえる	腫脹有 症者の 小計	腫脹有症 者の割合 (%)	無	総計
10歳未満	0	0	0	0	0.0	11	11
10～20歳	0	2	0	2	12.5	14	16
20～29歳	11	13	2	26	12.0	191	217
30～39歳	10	15	0	25	16.1	130	155
40～49歳	4	4	0	8	11.8	60	68
50～59歳	7	14	1	22	21.2	82	104
60～69歳	6	9	1	16	12.6	111	127
70～79歳	1	2	0	3	8.3	33	36
80歳以上	0	0	0	0	0.0	3	3
計	39	59	4	102	13.8	635	737
全体に占め る割合(%)	5.3	8.0	0.5	13.8		86.2	100.0
症状の継続 期間	1～10日	2～14日	1～10日	1～14日			
継続期間の 中間値	3日間	4日間	7日間	3日間			

表6. 発熱有症者の報告の内容

年代	37.0-37.4℃	37.5-37.9℃	38.0℃以上	発熱有症者の小計	有症者の割合(%)	無	総計
10歳未満	1	0	0	1	9.1	10	11
10～20歳	0	1	0	1	6.3	15	16
20～29歳	15	6	2	23	10.6	194	217
30～39歳	12	2	0	14	9.0	141	155
40～49歳	10	3	0	13	19.1	55	68
50～59歳	3	0	0	3	2.9	101	104
60～69歳	7	1	0	8	6.3	119	127
70～79歳	2	0	0	2	5.6	34	36
80歳以上	1	0	0	1	33.3	2	3
計	51	13	2	66	9.0	671	737
全体に占める割合(%)	6.9	1.8	0.3	9.0		91.0	100.0
症状の継続期間	1～14	1～5	2	1～14			
継続期間の中間値	2日間	2日間	2日間	2日間			

表7. 発疹・蕁麻疹有症者の報告の内容

年代	ばらばらと発疹が出現	数cm～数十cm大で盛り上がり出現(限局性)	全身に盛り上がり出現	発疹有症者の小計	有症者の割合(%)	無	総計
10歳未満	0	0	0	0	0.0	11	11
10～20歳	0	0	0	0	0.0	16	16
20～29歳	6	3	0	9	4.1	208	217
30～39歳	6	1	0	7	4.5	148	155
40～49歳	2	0	0	2	2.9	66	68
50～59歳	2	1	0	3	2.9	101	104
60～69歳	4	0	0	4	3.1	123	127
70～79歳	0	0	0	0	0.0	36	36
80歳以上	0	0	0	0	0.0	3	3
総計	20	5	0	25	3.4	712	737
全体に占める割合(%)	2.7	0.7	0.0	3.4		96.6	100.0
症状の継続期間	1～6日	1～6日	0日間	1～6日			
継続期間の中間値	3日間	3日間	0日間	3日間			

表. 8 頭痛有症者の報告の内容

年代	あり。仕事・学業に影響ない	あり。仕事・学業にやや支障ある	あり。仕事・学業ができない	総計	有症者の割合(%)	無	総計
10 歳未満	1	0	0	1	9.1	10	11
10～20 歳	0	0	1	1	6.3	15	16
20～29 歳	14	9	0	23	10.6	194	217
30～39 歳	12	6	0	18	11.6	137	155
40～49 歳	4	2	0	6	8.8	62	68
50～59 歳	7	1	0	8	7.7	96	104
60～69 歳	9	4	1	14	11.0	113	127
70～79 歳	3	0	0	3	8.3	33	36
80 歳以上	0	0	0	0	0.0	3	3
総計	50	22	2	74	10.0	663	737
全体に占める割合(%)	6.8	3.0	0.3	10.0		90.0	100.0
症状の継続期間	1～14 日	1～14 日	2 日	1～14 日			
継続期間の中間値	2 日間	3 日間	2 日間	2 日間			

表. 9 筋肉痛・背部痛有症者の報告の内容

年代	あり。仕事・学業に影響ない	あり。仕事・学業ができない	あり。仕事・学業にやや支障ある	筋肉痛・背部痛を訴えた者の小計	有症者の割合(%)	無	総計
10 歳未満	0	0	0	0	0.0	11	11
10～20 歳	3	0	0	3	18.8	13	16
20～29 歳	16	1	7	24	11.1	193	217
30～39 歳	20	0	6	26	16.8	129	155
40～49 歳	5	0	3	8	11.8	60	68
50～59 歳	11	0	0	11	10.6	93	104
60～69 歳	15	0	2	17	13.4	110	127
70～79 歳	4	0	1	5	13.9	31	36
80 歳以上	0	0	0	0	0.0	3	3
総計	74	1	19	94	12.8	643	737
全体に占める割合(%)	10.0	0.1	2.6	12.8		87.2	100.0
症状の継続期間	0～10 日	3 日	0～12 日	0～12 日			
継続期間の中間値	2 日間	3 日間	3 日間	2 日間			

表. 10 全身倦怠感有症者の報告の内容

年代	あり。仕事・学業に影響ない	あり。仕事・学業にやや支障ある	あり。仕事・学業ができない	全身倦怠感を訴えた者の小計	有症者の割合(%)	無	総計
10歳未満	2			0	0.0	9	11
10～20歳		1		0	0.0	15	16
20～29歳	34	6	2	2	0.9	175	217
30～39歳	18	9		0	0.0	128	155
40～49歳	12	2	1	1	1.5	53	68
50～59歳	10	1		0	0.0	93	104
60～69歳	21	4	1	1	0.8	101	127
70～79歳	3		1	1	2.8	32	36
80歳以上	1			0	0.0	2	3
総計	101	23	5	5	0.7	608	737
全体に占める割合(%)	13.7	3.1	0.7	0.7		82.5	100.0
症状の継続期間	0～14日	1～13日	2～10日	0～14日			
継続期間の間隔	2日間	3日間	3日間	2日間			

表. 11 その他の症状を訴えた者の報告内容 (N=24)

腹部症状	
下痢、腹部不快感	4
飲酒後のような感じが半日間続いた	1
口渇感	2
皮膚・四肢の症状	
筋肉の引きつれ感	1
掻痒感	7
その他	
少量の鼻出血	1
接種後の目のかすみ	1
疲労感（当日）	1
風邪に似た症状	1
平熱より体温が高かった	2
眠気と膣の痒み	1
立ちくらみ（当日から12日間）	1
気分不良	1
総計	24

表. 12 副反応発生に関連すると見なされた要因の相対危険度

要因	発症		未発症		相対危険度	95%信頼区間	
	有	無	有	無		下限	上限
37.0℃以上 37.5 未満の発熱がある	15	255	22	445	1.1	0.7	1.7
治療中の疾患がある（疾患の種類を問わず）	64	206	85	382	1.2	1.0	1.5
常用内服薬がある（種類を問わず）	39	231	60	407	1.1	0.8	1.4
過去の入院歴がある（理由を問わず）	45	225	76	391	1.0	0.8	1.3
食物アレルギーが有る（全体）	14	256	7	460	1.9	1.4	2.6
卵アレルギーの既往	6	264	1	466	2.4	1.7	3.3
魚介類アレルギーの既往	3	267	2	465	1.6	0.8	3.4
薬剤アレルギーが有る（種類を問わず）	13	257	10	457	1.6	1.1	2.3
同時接種を行った（同時のワクチンの数・種類を問わず）	17	253	24	443	1.1	0.8	1.7
4週間以内の予防接種を行った（種類を問わず）	13	257	30	437	0.8	0.5	1.3

表. 13 黄熱ワクチンと同時に接種されたワクチンの種類、数、接種者数

ワクチンの種類	人数	合計
A型肝炎	5	5
A型肝炎、経口ポリオ	2	2
A型肝炎、狂犬病	4	4
A型肝炎、破傷風	6	6
A型肝炎、破傷風、狂犬病	5	5
A型肝炎、破傷風、狂犬病、日本脳炎	1	1
経口ポリオ	4	4
狂犬病	1	1
破傷風	11	11
破傷風、狂犬病	2	2
総計	39	737

図. 1 各副反応の発症時期（2週間単位で表示）（2002年9月～12月）

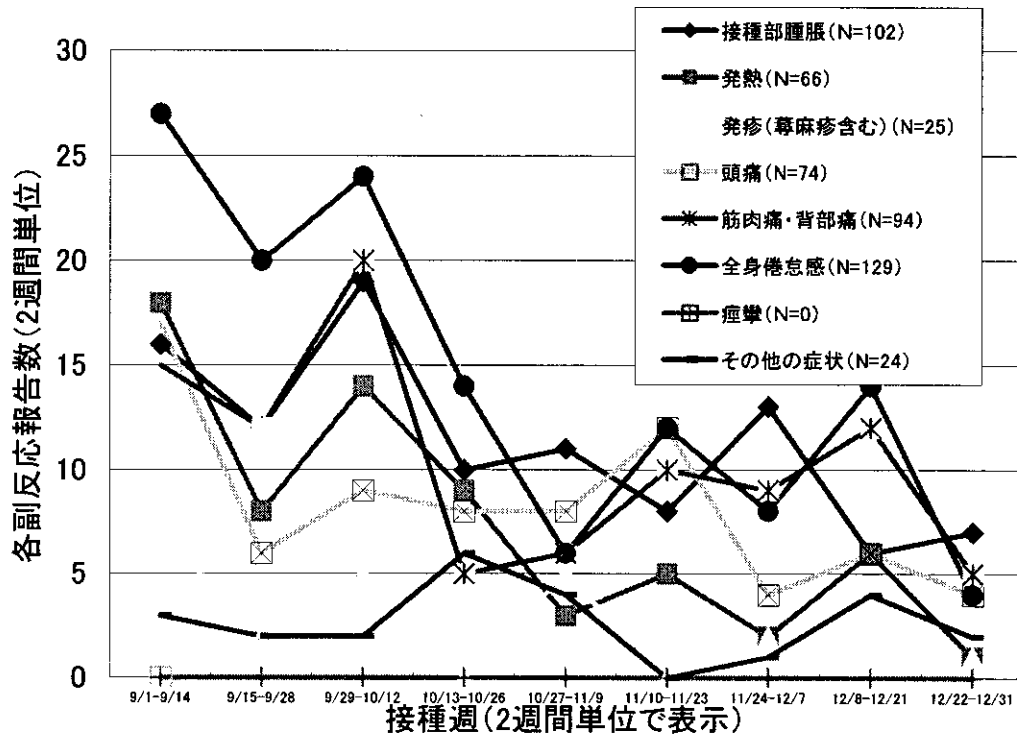


図. 2 黄熱ワクチン後の接種部位腫脹者の発症曲線 (N=97)

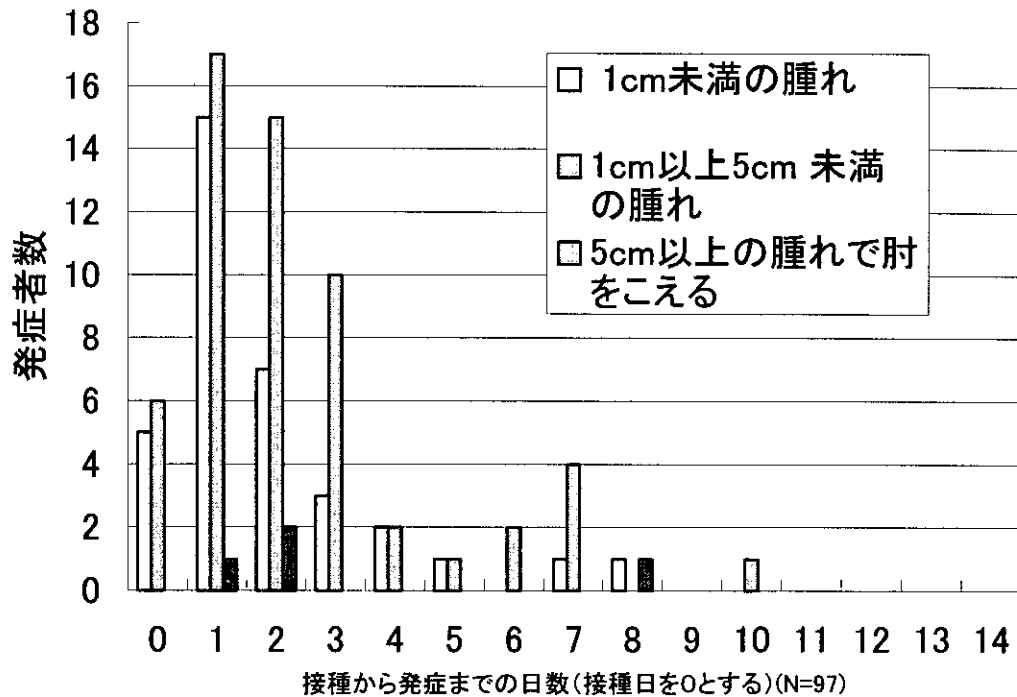


図. 3 黄熱ワクチン後の発熱者の発症曲線 (N=56)

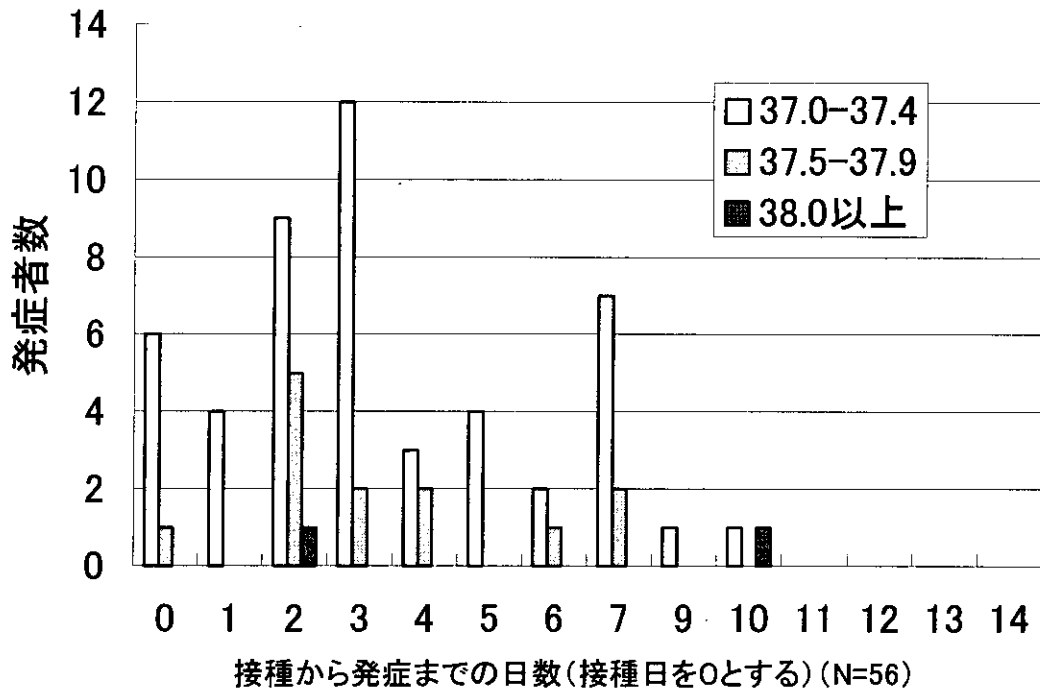


図. 4 黄熱ワクチン後の発疹・蕁麻疹発症者の発症曲線 (N=46)

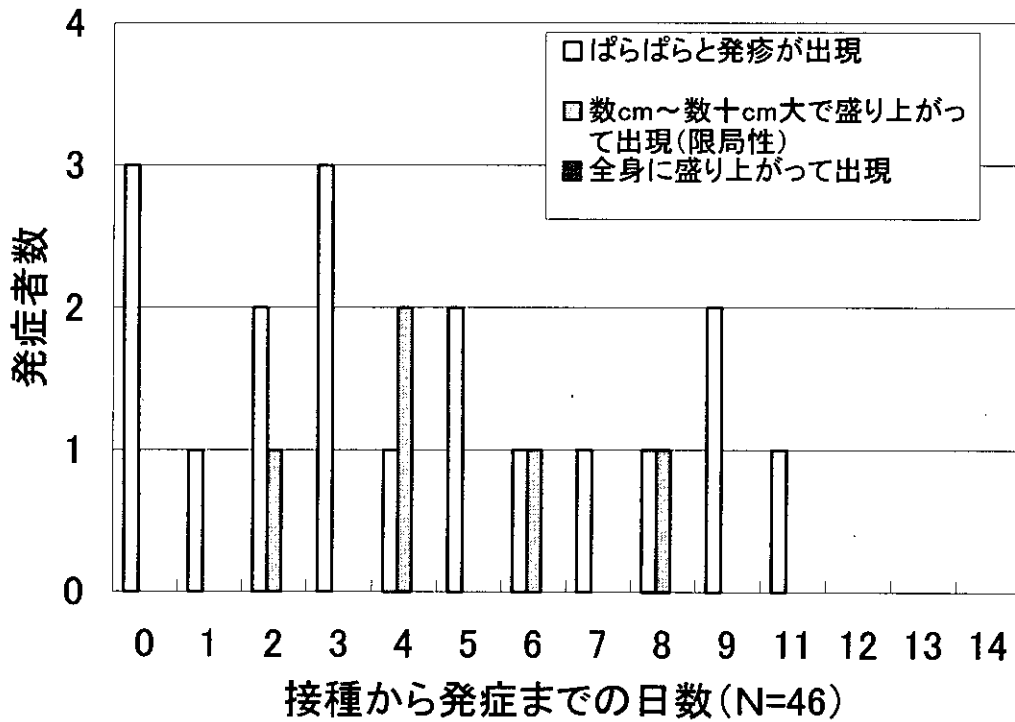


図. 5 黄熱ワクチン後の頭痛発症者の発症曲線 (N=64)

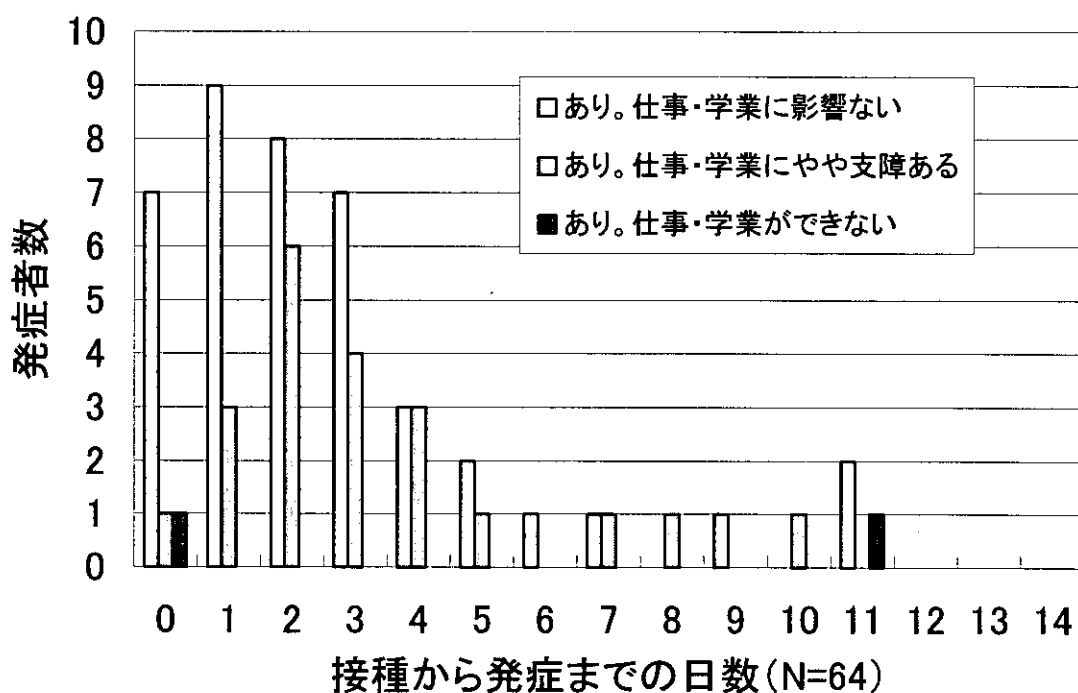


図. 6 黄熱ワクチン後の筋肉痛・背部痛発症者の発症曲線 (N=64)

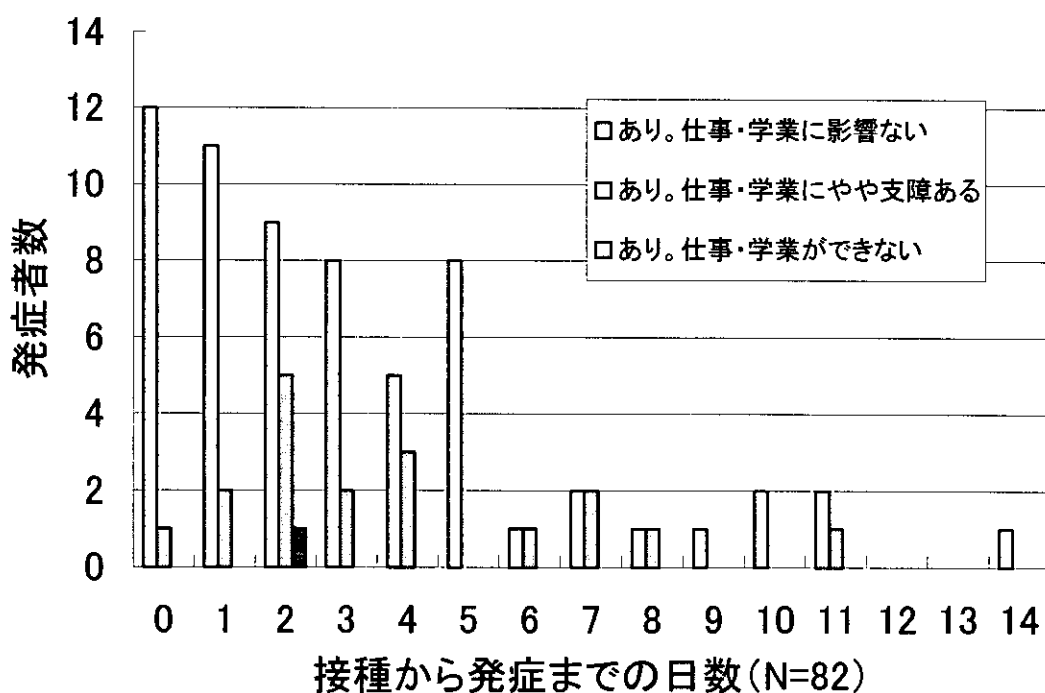
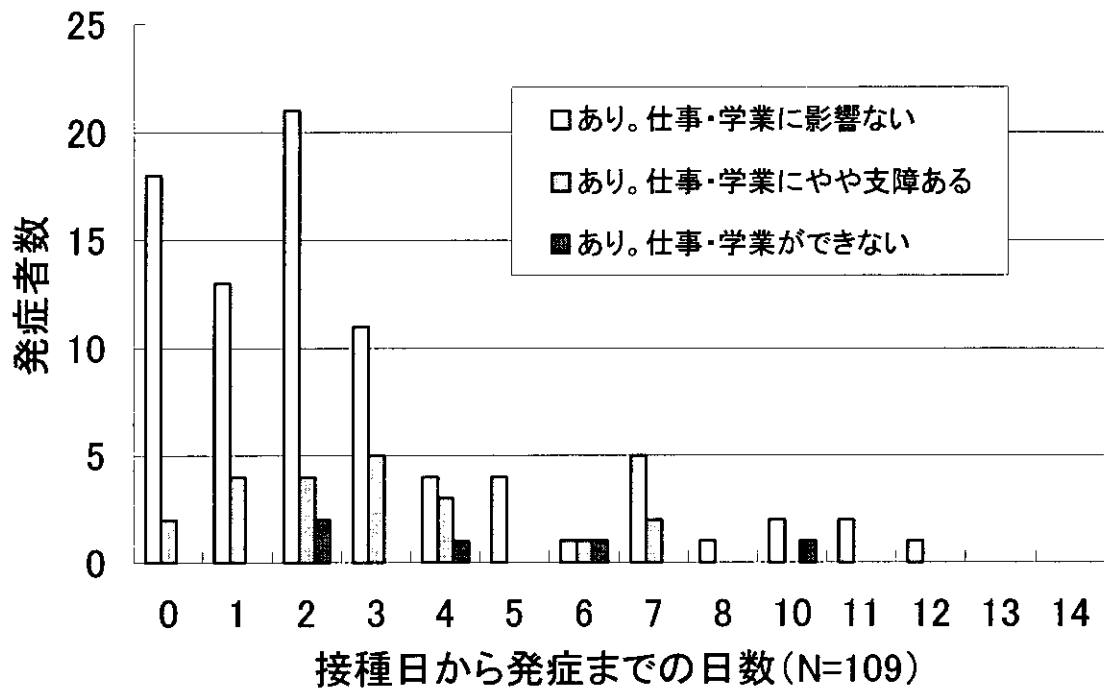


図. 7 黄熱ワクチン後の全身倦怠感発症者の発症曲線 (N=109)



黄熱ワクチン接種後の副反応調査についてのお願い

平成 14 年 9 月 1 日

1. 横浜、東京、成田空港の各検疫所は合同で、国内での黄熱ワクチン接種後の副反応調査を行っています。

【黄熱ワクチン接種後に外国などで時々認められた副反応】
接種後数時間～12 日目の間に、接種部位の腫れ、微熱、頭痛、筋肉痛、まれにじんましんなど。通常はすぐに収まり、心配はありません。

2. 接種後 2 週間時点での状況をご投函願いますが、渡航等のご都合により投函が 2 週間時点でもなくともかまいません。その際には、ご返答をいただいても行き違いにより連絡が行く場合がありますがご了承ください。
3. 黄熱ワクチンを受けた方全員に対する調査です。アンケートのご返送が無い場合には、恐れ入りますが電話による問い合わせを予定しております。
4. ご不明な点がございましたら横浜検疫所までご連絡ください。TEL：045-201-4456（検疫課：小出、高山、砂川まで）

接種場所	黄熱ワクチン接種日	月 日迄に投函ください。
横浜・東京・成田空港		

ワクチンを受けた方は以下の記入をお願いします

2002（平成 14）年 月 日記入

1. お名前 _____ 性別（ 男 ・ 女 ） 年齢 _____ 歳
2. 連絡可能な電話番号 _____ *携帯電話等連絡を取りやすい番号をご記入ください。
3. 以下の項目についてそれぞれ該当する項目をチェックし、症状の発症・継続日数についてお答え下さい。（複数可：発症までの日数で当日発症は 0 をご記入下さい）

	症 状	1	2	3	4	接種後日数	継続日数
1)	接種部位の腫れ	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 1cm 未満の腫れ	<input type="checkbox"/> 1cm 以上 5cm 未満の腫れ	<input type="checkbox"/> 5cm 以上の腫れで肘をこえる	___日目	___日間
2)	発熱（最高℃）	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 37.0-37.4	<input type="checkbox"/> 37.5-37.9	<input type="checkbox"/> 38.0 以上	___日目	___日間
3)	発疹（じんましん含む）	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> ばらばらと発疹が出現	<input type="checkbox"/> 数cm～数十cm大で盛り上がって出現（限局性）	<input type="checkbox"/> 全身に盛り上がって出現	___日目	___日目
	出現部位（複数可）	<input type="checkbox"/> 頭部 <input type="checkbox"/> 顔や首 <input type="checkbox"/> 左腕 <input type="checkbox"/> 右腕 <input type="checkbox"/> 胸 <input type="checkbox"/> 腹 <input type="checkbox"/> 背中 <input type="checkbox"/> 陰部 <input type="checkbox"/> 右太股 <input type="checkbox"/> 左太股 <input type="checkbox"/> 右膝から下 <input type="checkbox"/> 左膝から下 <input type="checkbox"/> その他（ ）					
4)	頭痛	<input type="checkbox"/> なし	あり。仕事・学業に影響ない	<input type="checkbox"/> あり。仕事・学業にやや支障ある	<input type="checkbox"/> あり。仕事・学業ができない	___日目	___日間
5)	筋肉痛・背部痛	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり。仕事・学業に影響ない	<input type="checkbox"/> あり。仕事・学業にやや支障ある	<input type="checkbox"/> あり。仕事・学業ができない	___日目	___日間
6)	全身倦怠感	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり。仕事・学業に影響ない	<input type="checkbox"/> あり。仕事・学業にやや支障ある	<input type="checkbox"/> あり。仕事・学業ができない	___日目	___日間
7)	痙攣・意識障害	<input type="checkbox"/> なし	—	—	<input type="checkbox"/> あり	___日目	___日間
8)	その他	（ご記入ください）					

上記 1-8) のいずれかで「症状あり」の方のみお答え下さい。

(ア) 副作用のために医療機関に受診しましたか？

いいえ、 はい（ 1. 1回の通院 2. 複数回の通院 3. 入院 ）

(イ) 受診した理由 1)～8)のうち ()

(ウ) 医療機関ではどのような治療を受けましたか？

内服薬、 注射、 酸素吸入、 その他 () なし

6. 全員の方にお聞きします。検疫所における予防接種への要望がありましたらお伝え下さい。

ご協力ありがとうございました。