

られる。しかしどちらのグループでもインフルエンザワクチンはやればやる程、血清 HI 抗体価が上昇するものではなく、頭打ち現象があること、高齢者では前年度と同じ株のワクチンに対し低応答、不応答になる傾向があること、体液性免疫能の記憶保持能力が低下していることが、抗体価測定より理解されたので、高齢者を対象とするインフルエンザ予防接種には留意する必要がある（木村、堺）。最近ではインフルエンザ迅速診断キットや抗インフルエンザウイルス剤が導入され、罹患しても治療を早期に行うと血清抗体価の上昇しない症例も出て来ており、単に血清抗体価の 4 倍以上の上昇のみで、ワクチン効果や罹患を証明出来ない例もあることに留意する必要があると思われる。このことは通院高齢者で検討した成績でも A 型についてはほぼ同様の成績がみられたが、B 型については上昇率は前値が低くても上昇率が悪いという成績が報告された（杉下ら）。

また老健施設の成績でも前年度 40 倍以上の抗体上昇率が 82.1%にみられたグループでも、1 年後の抗体価が接種前に 40 倍以上保持されていた人は 46.4%へ減少していたことが報告されている。B 型はワクチン接種後 HI 抗体価 40 倍以上は 17.8%から 10.7%に減少し、今年度のワクチン接種後も 40 倍以上は 17.8%しかなく、同型のワクチンが 2 年続いて接種されたにも関わらず、高齢者の抗体価の上昇率は低いことが報告された（岡ら）。

## ②小児へのインフルエンザ接種

乳幼児のインフルエンザワクチン接種時の特異的免疫の動態についての研究では、昨年と同じ傾向の結果が報告され、乳児については幼児に比して明らかに低い抗体反応、細胞性免疫反応を示すことが報告された。乳児では 2 回接種後でも一部の症例で 40 倍以上の HI 抗体価が誘導されたに過ぎず、この結果は現行の HA ワクチンが極めて弱い免疫原性しか示さなかったという Hillman M,R や Parkman P,D らの方向と一致するもので昨年の報告とも一致した。

この理由については更に多面的に検討する必要があるが Clerici らは乳幼児においては T helper cell の抗体提示と免疫学的機

能に問題があることを指摘している。また Palache A,M, Schoenbaum S,C らはインフルエンザのファーストプライミングに際してのワクチン接種量については通常成人量の 2 ないし 3 倍の 50 $\mu$ gHA/doze を要すると報告しており、現行の特に乳幼児に対するインフルエンザワクチンの接種量では全く不十分な可能性が高い（熊谷ら）。このことから乳幼児は成人と異なった配慮が必要と思われ、現行の HA ワクチンを今後も使用するとすれば接種量に関する検討を十分行わないといけない。

またインフルエンザ等のワクチンの小児への接種方法についてのアンケート調査（鳥谷部、内山ら）からは、接種医間でインフルエンザワクチンの接種方法に違いが多く、定期接種ではないにしろ高齢者にはガイドラインも出されていることからこれだけ多く接種されている小児への接種についても考え方の統一が必要ではないかという意見がある。

## ③成人に対するインフルエンザワクチン接種

看護学生 38 名に対し 2 回ワクチン接種を初年度に実施し、接種前、接種 5 か月後、接種 10 か月後の HI 抗体価を検討した成績（宮津ら）では接種前陽性を示した例が AH1 39.5%,AH3 52.6%、B 65.8%あり、接種 5 か月後 4 倍以上の陽性者は各々 47.9%、34.2%、21.1%であったが、抗体価陽性者は 89.5%、94.7%、89.5%であったと報告されている。更に次シーズン前の 13 年 12 月に 1 回追加接種したグループでは上昇したのは 40 倍以下の人達であるが抗体陽性者としては 89.5%、94.7%、89.5%であり、高齢者とはかなり異なる結果であった。

## ④重症心身障害児に対するインフルエンザワクチン接種

現在基本的には施設入院している重心児に対しては 1 回接種法で行われている。今回の報告（小倉ら）では病棟内流行がない場合におけるインフルエンザ抗体価は経年的に低下する傾向があり、今後接種量、接種前抗体値（1 年後）及び接種後の抗体の上昇率等を検討して行く必要が指摘されている。

重症心身障害児施設（日本重症児福祉協

会加盟 94 施設)における予防接種の現状につき調査した報告(町田ら)によると、75 施設から回答があり A 群(90 か月未満)、B 群(90 か月 15 歳未満)、C 群(15 歳 20 歳未満)の 3 群について解答を求め接種率は 3 群とも 60%前後であり、特に重篤で接種の出来ない例を除き、今後更なる接種率の向上が必要としている。また病棟での感染予防の意味でインフルエンザに限らず、ワクチンのある感染症については、十分に注意を払って積極的に予防接種を行いたい(栗原ら)とういのが、最近の考え方であり、既に小児神経学会でも重症心身障害児(者)に対する予防接種基準を作成し(前川、栗屋)同学会での最終意見調整に入っている。

#### ⑤アレルギー児へのワクチン接種

食物アレルギー、鼻症状、皮膚症状を持った児への予防接種については、今までアレルギーとして知られていたゼラチンの除去や卵成分の減量などにより副反応は減少しているが、未だ危険意識を持っている医師も多い(菅井ら)。また皮膚テストの信頼性や実施についても医師により意見の差が大きい。本年から予防接種ガイドラインも改訂され、アレルギーに対するテスト指針も簡略化されている。この他気管支喘息患者に対するワクチン接種も、本研究班でも研究され既に試案が報告されている。注意深く検討すれば今までアレルギーのため中止してきた 80%以上の症例への接種が可能と思われる。

#### 2) 非侵襲性ワクチン開発の研究

当面可能性があったのは、米国で開発された弱毒生インフルエンザワクチンで、米国では 5 歳以上の児に限られているが、局所免疫付与による効果が期待されていた。当研究班でもワクチンメーカーに協力し治験寸前まで来ていたが、審査センターとの意見の一致をみないため現在休止状態になってしまった。本研究班が続けば、この点についても研究を続けたいところである。また本邦でも不活化インフルエンザ粒子ワクチンをアジュバントをつけて経鼻で投与方法も提案されており、検討すべき議題と考えている。

#### 3) 我が国における未検討のワクチンの評

#### 価に関する研究

昨年末 Hib ワクチンの試験接種が終わりその結果、安全性・有効性共ブリッジングによる外国の成果と劣らないことが証明された。現在審査センターへ申請中であり、メーカーに対する質問の解答も終わっており、最終検討段階に入っている。今年中には許可される予定であるが、まだ審査中である。

また今回新しいワクチンではないが水痘ワクチンの带状疱疹への応用の可能性が報告された(高橋ら)。これは 50 70 歳の成人高齢者に対して水痘ワクチンを接種して、水痘带状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫及び液性免疫の増強上昇を測定した。その結果成人高齢者に対する水痘ワクチン接種は水痘带状疱疹ウイルスに対する免疫、特に細胞性免疫の強化、上昇効果があることが示され、本ワクチンが带状疱疹の発症予防に効果を示す可能性が提示された。带状疱疹そのものの発症率は高くないし、ほとんど高齢者であるので、発症すると痛みの強い带状疱疹の予防に本ワクチンが効果を示すかどうかは臨床の現場での使用経験の積み重ねが大切であろう。

#### 4) ワクチン注射器具の改良と実用化の研究

既に注射シリンジ内へ DPT ワクチンや日本脳炎ワクチンを封入した製品が発売され、個別接種に利用され、またチメロサールの減量、除去にも本方式が役立っている。同日に多人数に接種するのにはバイアルの方が便利という意見もありメーカーは 2 種類発売しているところが多い。

今後の方向としては、使用上の便利さや清潔を保つ意味からもこのようなプレフィルド方式が多くなるものと思われる。現在当研究班員にもユーザーは多く特に問題は指摘されていない。

この他皮膚へのパッチによりワクチンを投与方法や食品に加えて経口投与方法等も検討はされているが、実用化にはまだ距離がありそうである。

#### 5) ワクチンの改良に伴う接種方法の研究

本年はまだ対象もなく検討した報告はなかったが、不活化ポリオワクチンの導入、Hib ワクチンの導入、肺炎球菌小児用ワク

チンの導入等が行われると、それぞれ個別に接種するのは小児にとっては大変な負担であり、早急に多価混合ワクチンの検討が間もなく必要になるものと思われる。

#### 6) その他のワクチン

ムンプスワクチンの副反応調査報告（永井ら）が発表された。その結果ではムンプス自然感染における無菌性髄膜炎の発症は1,051例中13例（1.24%）であった。平均罹患年齢は4.3歳であった。一方ムンプスワクチン接種後の無菌性髄膜炎は21,465例中8例（0.04%）であった。8例中5例は鳥居株、2例は宮原株、3例は根株であった。ワクチン接種での発生は自然感染よりはるかに少なく、ワクチンの有用性は十分評価されたものと考えられる。

肺炎球菌ワクチンについては、慢性気道感染症を持つ患者に肺炎球菌ワクチンを接種し接種前と1か月後の患者血清中のCPSIgGを測定した報告である（川上、松本ら）。

ELISAでチェックした抗体価は23価ワクチン接種後の抗体価上昇が報告された。このワクチンは最近インフルエンザワクチンを併用又は前後の接種により肺炎の罹患率が減少出来ることが報告されている。また接種率も20%を超え市町村独自で接種補助金を提供するところも出て来ており、今後の接種率の向上が望まれる。また2歳以下の小児については23価ワクチンは使用できないので現在7価のコンジュケイトワクチンの導入が試みられようとしている。

#### D. 考察

本年は研究報告が多く全てを結果にまとめることは出来なかったが、当報告書に全報告論文は載っているの、御一読をお願いしたい。問題点の核心に触れた研究が多く実のあるものが多かった。まとめには入っていないが予防接種の推進上、効果と副反応の調査は絶えず必要でありそのためには、予防接種率、感染症サーベイランス、接種後の健康状況調査（定点報告）並びに予防接種後副反応報告（全例報告）などの調査は重要である。効果の評価はワクチンがどの程度病気を抑えたかをサーベイランスで正確にみることに、また副反応の発生頻度

を全数調査することも、発生頻度の少ないまれに副反応のチェックには大切である。

又インフルエンザに簡易キットによる抗原の検出法が改良され、信頼度が上がり疑陽性はほとんどなく、ウイルス分離に近い判断が出来るようになってきた。まだ発熱初日の検出率は悪く今後の改良が期待される。

また基礎研究であるがDTaPワクチンの初回接種時の局所反応を海外3社につつき国内基準に併せて研究した（堀内ら）、日本で使用しているDTaPワクチンと外国製との品質の変動を基準内に決めるための統一基準の管理が必要とされている。臨床上の副作用等を見比べながら、外国のワクチンの使用は、我が国の基礎研究者と臨床研究者が意見交換をしながら検討することが大切と思われる。

その他チメロサルを減量したワクチンの問題点、ワクチン接種後の副反応市販後調査成績、ポリオワクチン後のポリオ様麻痺例の報告、West症候群に対するワクチン接種の検討、てんかんを持つ小児に対する検討など数多く私案も含めて報告されていた。

いずれも積極的な取り組みがなされており、研究班としての協同研究が定着してきており、この班の継続の意義は大きいと思っている。

#### 文献

1. 神谷 齊：予防接種。Medical Practice 第20巻9号別冊：1595-1597、2003。
2. 神谷 齊：乾燥弱毒生 麻しん・おたふくかぜ・風しん混合ワクチン（M-M-R™ II ワクチン）。医薬ジャーナル 第39巻増刊号：478-484、2003。
3. 神谷 齊：予防接種見直しと今後の方向性 日本臨床第61巻増刊号3：386-391、2003。
4. Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, Asada H, Kamiya H, Torigoe S, Asano Y, Ozaki T, Terada K, Muraki R, Higa K, Iwasaki H, Akiyama M, Takamizawa A, Shiraki K, Yanagi K, Yamanishi K : Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and

- IAHA, gpELISA antibody assay .Vaccine 2003 ; 21 : 3845-3853.
- 5.高橋裕明、他：1999/2000 年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザワクチンの有効性.日本公衆衛生雑誌 第 50 巻 5 号 : 389-399、2003.
  - 6.神谷 齊：日本のワクチン政策の問題点：インフルエンザ第 4 巻 2 号 : 47-53、2003.
  - 7.堺 春美：ワクチン接種のリスクマネージメント-ワクチンの安全性と皮下接種の手法：日本医師会雑誌 123 (6) : 857-848、2000.
  - 8.阿部敏明、他：わが国初のインフルエンザ予防接種による新たな反応例 Medical Tribune(2003.12.11)
  - 9.阿部敏明、他：インフルエンザ予防接種によって生じた Oculo-respiratory syndrome の一例 新薬と臨床 2003 52 1688-1689
  10. Takahashi M, Kamiya H, Asano Y, Shiraki K, Baba K, Otsuka T, Hirota Y, Yamanishi K : Immunization of the elderly to boost immunity against varicella-zoster virus (VZV) as assessed by VZV skin test reaction. Arch. Viro. 2001; 17(Suppl 1):161-172.
  - 11.熊谷卓司、古川秀嗣、長田伸夫、永井和重、堤 裕幸、奥井登代、伊木繁雄、矢野昭起、中山哲夫、奥野良信、神谷齊、乳幼児のインフルエンザ HA ワクチン接種時における特異的免疫の動態、平成 15 年 3 月、厚生労働省予防接種研究班、予防接種リサーチセンター.2003、65-71.
  - 12.黒田泰弘、山口清次、重松陽介、他 代謝異常に基づいたインフルエンザ脳症の治療/予防法「会」.日本先天異常学会雑誌 ; 19 : 131.2003
  - 13.予防接種ガイドライン等検討委員会 予防接種ガイドライン 厚生労働省健康局結核感染症課監修 予防接種リサーチセンター発行 2003 年 11 月改訂
  - 14.粟屋 豊、三牧孝至、熱性けいれんをもつ小児への予防接種規準脳と発達 34 ; 162-169、2002
  - 15.寺田春郎、多屋馨子、宮川広美ら.けいれん疾患児への予防接種 小児科臨床 2003 ; 56 : 1015-1022
  - 16.町田裕一、矢野ヨシ、矢野 亨、平山義人、新井幸男：重症心身障害児に対する予防接種の現状について.小児保健研 1996 ; 55 : 632-638.
  - 17.大島一良：重症心身障害の基本的問題.公衆衛生 5 : 648-655. 1971.
  - 18.小倉英郎、小倉由紀子、小谷治子、白石泰資：重症心身障害児に対するインフルエンザワクチン 1 回接種法の抗体反応に関する検討. 予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究報告書、厚生省予防接種副反応研究班 133-134、2000.
  - 19.山本克哉、高柳 勝.インフルエンザの経過中に出現した年長児の有熱性けいれんの予後. 脳と発達 2003 ; 35 : S226.

# 安全なワクチン確保とその接種方法に関する研究

堺 春美（東海大学医学部公衆衛生・社会医学、東海大学医学部小児科予防接種センター、  
東海大学医学部・医学部付属病院・健康科学部保健管理室）  
木村三生夫（東海大学）

## 【目的】

予防接種行政を推進するためには、その効果および副反応に関する絶えざる評価が必要である。わが国においては、感染症およびその予防に関連して、行政的にいくつかの事業が行なわれている。本報告は、それぞれが予防接種の評価に関連してどのような意義を有するかについて明確にすることを目的とする。

## 【方法】

現行の予防接種の中で、小児を対象とした定期接種（第1類）として、麻疹、DPT，BCG，風疹、日本脳炎、と高齢者を対象とした定期接種（第2類）インフルエンザを分けて考える。

### A. 第1類予防接種の効果および副反応の評価法

定期予防接種が行政的、ならびに医学的に順調に進捗しているか否かの評価は以下の方法でなされる。

- (1) 予防接種率：予防接種率は当該予防接種が広く国民に受け入れられているかどうかのバロメーターである。いわば、その予防接種の“人気”である。当該予防接種の効果と通常見られる副反応、稀に起こるかもしれない重篤な副反応、対象疾病の脅威などの総合的な得点を意味する。
- (2) 感染症サーベイランス：予防接種の対象疾病のサーベイランスは、予防接種の効果を示す指標である。これは、日本という1つの国を大きなフィールドと考える。予防接種を導入したことにより、その影響で対象疾病の流行が抑制されれば、この予防接種は効果があったと判断される。
- (3) 予防接種の安全性の評価：予防接種に使用するワクチンは元来病原微生物由来である。したがって人体に接種した際に100%の安全性を保障できるものではない。ワクチンの市販にあたっては、医薬品承認申請に必要な、第1相から第3相までの臨床試験を完了している。しかし、現在の厚生労働省の関心は、むしろ、治験がGCPにのっとって行なわれているかどうかにあるため

に、市販前の治験症例数はきわめて限られたものである。予防接種の安全性の真の評価は、市販後、定期接種として施行されてからなされるものである。重大な副反応がどのくらい出たか、入院を要する程度の副反応の頻度はどのくらいか、あるいは、通常の tolerable な副反応の発生頻度はどのくらいか、このような情報は10年、20年の長い歳月を経て、信頼性の高い情報が蓄積されるものである。

現在厚生労働省の事業として定期予防接種（第1類）予防接種後健康状況調査と予防接種後副反応報告制度がある。いずれも1994年10月の予防接種法改正に伴って発足した継続的、全国的、大規模に調査する事業である。

種痘副反応が社会的に問題になったために、1970年に閣議了解で予防接種健康被害救済制度が発足し、1976年に予防接種法に組み入れられた。救済制度の認定例から、予防接種の重篤な副反応の発生頻度を知ることができる。

#### a 予防接種後健康状況調査

前方視的調査である。1996年より実施されている。予防接種後健康状況調査は、全国の指定医師が特定の定期の予防接種について、年間にワクチン1種類当たり1万例の症例を目途として前方視的に接種後28日間の観察期間中の健康状況を調査し、中央集計するものである。調査は、年度毎の4-6月を第1期、7-9月を第2期、10-12月を第3期、1-3月を第4期とする四半期毎に実施する。

#### b. 予防接種後副反応報告

後方視的調査である。予防接種後副反応報告は予防接種後に発生した副反応を医師、市町村、ないし保護者が報告基準を参考に報告すべき異常副反応と判断した症例を規定の予防接種後副反応報告書（市町村があらかじめ医師に配布、製造所名、ロット番号記載欄あり）によって報告し、1994年10月以降に発生し報告された副反応の全集計を半期毎に行っている。報告書の集計は、第1報が提出された日時で行い、第2報以降で症例に転帰が明確にされたものなど変更があったものについては追記される。報告は半期毎に集計され、第1報が前回の集計報告にて集計されたものについては、第2報以降は報告がきても集計されない。報告の集計は、症例数（人数）と件数（副反応の件数）が併記される。これは、1症例に複数の副反応が発生することがあるためである。解析は件数で示される。

#### c. 予防接種健康被害救済制度

わが国では、定期予防接種後に起こった重篤な副反応に対して、予防接種健康被害救済制度がある。これは、予防接種法で定められたものである。

## B. 第2類予防接種の効果および副反応の評価法

現在第2類に属するのはインフルエンザ予防接種だけである。インフルエンザ定期予防接種は高齢者を対象として2001年11月より開始された。現在、世界的に話題になっているSARSを始めとして、インフルエンザはいわゆる普通感冒との鑑別が困難な場合が多いこと、インフルエンザが毎年流行する疾患であるがために、予防接種対象者は過去の数十年にわたる感染の結果、既存の免疫を保有している、インフルエンザウイルスはきわめて変異を起こし易いRNAウイルスであるために、毎年異なった株でワクチンを作製しているが、ワクチンに使用する株と流行株との合致度がワクチンの有効性を大きく左右するなど、他のワクチンのように、一定の評価を下すことができない。それにもかかわらず、やはり「インフルエンザワクチンは本当に効くのか」という疑問に答えなくてはならない。そのため、インフルエンザ予防接種に関しては、特別な研究方法で、その予防効果、一般社会の容認の度合いを評価しなければならない。

### 【結果】

#### A. 定期予防接種（第1類）に関する調査結果

##### (1) 定期予防接種対象疾病のサーベイランスの解析

国の感染症サーベイランス事業の対象疾病に定期予防接種対象疾病が含まれている。サーベイランスの集計は週報で詳細に公表されている。それをを用いて、定期予防接種対象疾病の流行状況と予防接種制度の変遷との関連を知ることができる。その例として、無菌体百日咳ワクチンを含むDPTワクチン導入後のわが国の百日咳サーベイランスについての論文の抄録および抜粋を添付する。(資料1)

##### (2) 予防接種副反応に関する研究

予防接種後健康状況調査は、比較的軽症の通常みられる副反応を対象とし、予防接種後副反応報告制度は中等症から重症の副反応に関する情報源となる。各定期予防接種について、この2種類の副反応の調査結果とワクチンの改良、予防接種制度の変革とを重ねて研究することにより、ワクチン改良や予防接種の接種対象年齢の変化などが副反応発現に如何なる影響を与えたかを知ることができる。その例として、わが国において、ワクチンからゼラチンが除去された結果、生ワクチン接種後のアレルギー反応アナフィラキシー反応が激減したことを報告した論文抄録を添付する。(資料2) 百日咳ワクチン接種に伴う脳炎・脳症の発生頻度は旧ワクチンで100万分の1、改良ワクチンで1000万分の1くらいと推定される。このような極めて稀で重篤な副反応の解析は、この予防接種健康被害救済制度の申請例を解析する以外に方法がない。救済制度開始以来現在に至るまでの、百日咳ワクチンならびにDPTワクチン接種事故の

全症例を詳細に解析し、百日咳ワクチンの改良により、神経系合併症の発生頻度がどのくらい低くなったかを知ることができる。

## B. 定期予防接種（第2類）インフルエンザに関する研究

### (1) インフルエンザワクチン出荷数

インフルエンザ定期予防接種対象者はインフルエンザ予防接種は高齢者が所定の手続きに添って接種を受けた場合に限り定期接種として取り扱われる。高齢者施設では、入所者を接種のために指定医療機関に受診させるより、ワクチンを施設で購入して接種する場合があるため、“定期接種”率が実際に高齢者に接種された率、あるいは、実際に国民が接種を受けた接種数とはかけはなれている。そのため、インフルエンザワクチンについては、出荷数が唯一の信頼できる数字となる。ここ数年、インフルエンザワクチン出荷数は急上昇している。

### (2) インフルエンザワクチンの有効性

インフルエンザワクチンの有効性は、固定したフィールドでインフルエンザ予防接種を入所者対象として行ない始める前年と導入後にわたる長年にわたって historical data を蓄積するしか方法がない。既に9編の論文を発表しているが直近の論文を2本紹介する。(木村三生夫・他 介護老人保健施設におけるインフルエンザ対策に関する研究 2000-2001 シーズン。臨床とウイルス 30(4):255-265, 2002、堺 春美、木村 三生夫、抗インフルエンザウイルス剤。臨床とウイルス 30(5):362-373, 2002)

### 【考察】

欧米では、ワクチンの効果は double blind placebo controlled study で評価される。これは、一見フェアな手法であるが、限られた人数の対象に、特定のロットのワクチンを使用して評価する単なるパイロットスタディ以外の何ものでもない。予防接種の真の評価は、それが定期の予防接種として国全体に長年にわたって使用され、そして、対象疾病の流行が抑えられたか否かで定まる。感染症サーベイランスはその情報源である。

欧米においては、ワクチンの副反応は case control study を用いてワクチンの副反応の発生頻度を知る手がかりとしている。この方法は比較的発生頻度の高い副反応を研究する目的にはかなっているが、発生頻度が低い(例えば、数10万分の1以下)副反応はこれでは検出することができない。発生頻度が低い副反応については、わが国で行なわれている予防接種後副反応報告制度のような全数調査に頼る以外に方法がない。



*Biologicals* 2004, 32(1):29–35

Verification of components of acellular pertussis vaccines that have been distributed solely, been in routine use for the last two decades and contributed greatly to control of pertussis in Japan

Harumi Kuno-Sakai<sup>1\*</sup>, Mikio Kimura<sup>2</sup>, Hideo Watanabe<sup>3</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine Tokai University, Isehara city, Kanagawa, Japan

<sup>2</sup>Professor emeritus, Tokai University, Kanagawa, Japan

<sup>3</sup>Takeda Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan

*Key words:* Acellular pertussis vaccine, B type vaccine, T type vaccine, Two-component vaccine

#### Abstract

An ideal acellular pertussis vaccine is now under investigation worldwide. We have had acellular pertussis vaccines available for the last 22 years, which contributed greatly to the control of pertussis in Japan, although it has not been known whether they are one of ideal acellular pertussis vaccines or not. Moreover, the formulations of acellular pertussis vaccines that we have been using have not been widely recognized.

Serum samples were taken from recipients of the T type, B type, and two-component acellular pertussis vaccine and assayed by ELISA for anti-PT, anti-FHA, and anti-69 kD OMP antibody levels and by the agglutination test. Although it was shown that T type vaccine contained four components (PT, FHA, 69 kD OMP, agglutigen), B type vaccine contained three components (PT, FHA, 69 kD OMP) and the two-component vaccine contained literally two components (PT, FHA), it was concluded that PT and FHA were essential and common antigens contained in all three acellular pertussis vaccines in Japan.

The national monitoring system for adverse effects of routine immunization demonstrated low reactogenicity of DTaP in Japan. This resulted in high acceptance rates of DTaP and in virtual control of pertussis.

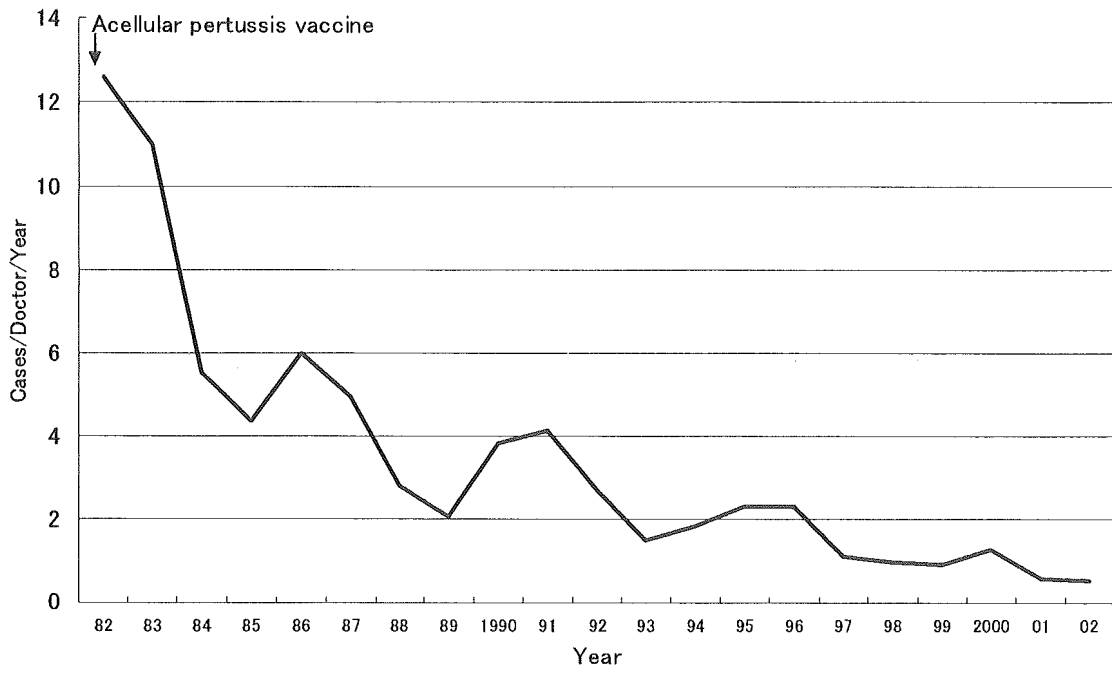
---

### *2.8. National surveillance of pertussis*

National surveillance of pertussis started in 1981. Approximately 3000 sentinel physicians have been making weekly reports on pertussis. The reports are published every week by the Ministry of Health, Labor and Welfare.

Figure 4 shows national surveillance of pertussis. In the fall of 1981 the national surveillance of major pediatric infectious diseases, including pertussis, started. With this system approximately 3,000 sentinel physicians around Japan make weekly reports on pertussis. Figure 1 shows pertussis surveillance over the last 20 years. A dramatic decrease in the number of pertussis cases has been observed since introduction of acellular pertussis vaccine. Until December 1988, DTaP was given to 2 year old children and the epidemics of pertussis among infants could not be fully controlled. The Japanese government started gradually to change the age of administration of DTaP from 2 years to 3 months. After amendment of the Preventive Immunization Law in October 1994, which came into effect as of April 1995, most of the first 3 doses of DTaP are given to 3 to 24 month- old infants. The changes in immunization schedule were followed by a dramatic decrease in the number of pertussis patients aged between 1 and 4 years old. Now, a sentinel physician sees only 0.5 pertussis patient / year on average.

Because of the low reactogenicity of DTaP, acceptance rates of DTaP have been consistently high since acellular pertussis vaccine was first introduced in Japan in 1981. A total of 140 million doses of acellular pertussis vaccines have already been administered to children in Japan, and a dramatic decrease in pertussis has been observed during the last 22 years.



National surveillance of pertussis  
Figure 4

*Biologicals 2003, 31(4):245–249*

Removal of gelatin from live vaccines and DTaP—an ultimate solution for vaccine-related gelatin allergy

Harumi Kuno-Sakai<sup>a\*</sup>, Mikio Kimura, MD<sup>b</sup>

*aDepartment of Public Health and Social Medicine, School of Medicine, Tokai University, 143 Shimokasuya, Isehara city, Kanagawa, 259-1193 Japan*

*bProfessor emeritus, Tokai University, 143 Shimokasuya, Isehara city, Kanagawa, 259-1193 Japan*

*Abbreviations:* DTaP, acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids; DTP, whole cell pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids

#### Abstract

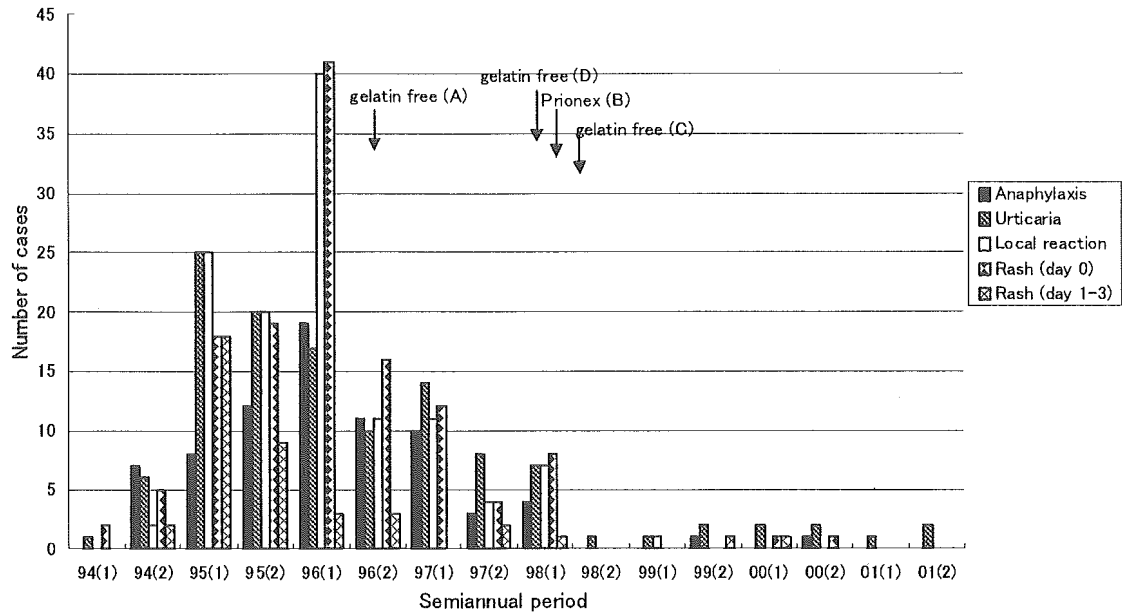
From the early 1990's infants started to receive acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids (DTaP) prior to live vaccines such as measles, rubella, and mumps vaccines, which contained gelatin as a stabilizer. Then, increasing number of cases of anaphylactic/allergic reactions to those live vaccines, were reported. Almost all these cases had a previous history of receiving three or four doses of DTaP containing gelatin.

Anaphylactic/allergic reactions to live measles vaccine were analyzed using information obtained from the Reporting System a retrospective study as well as from the Monitoring system, a prospective study. Dramatic decreases in anaphylactic/allergic reactions to live measles vaccines were observed immediately after each manufacturer marketed gelatin-free or gelatin (hypo-allergic) containing live measles vaccine, and since the end of 1998 reports on anaphylactic/allergic reactions to live measles vaccine have almost ceased.

*Key words:* Gelatin allergy; anaphylactic/allergic reactions; gelatin-in-DTaP;

# gelatin-free vaccines

Figure 1. Vaccine Adverse Events Reporting System (Measles)



# 安全なインフルエンザワクチン接種方法に関する研究 ーインフルエンザ HA ワクチン皮下接種手技による 副反応発現頻度の違いについてー

堺 春美（東海大学医学部公衆衛生・社会医学、東海大学医学部小児科予防接種センター、  
東海大学医学部・医学部附属病院・健康科学部保健管理室）

浦野美枝子、北浦 綾乃、松本 真弓（東海大学医学部・医学部附属病院・健康科学部保健管理室）

太田 和代（東海大学医学部小児科、東海大学医学部小児科予防接種センター）

木村三生夫（東海大学）

【はじめに】現行の不活化インフルエンザ HA ワクチンの HA 含有量の表示法が 2000 年度から  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となった。ワクチンから安定剤、防腐剤もできるだけ除去されるようになり、不活化インフルエンザ HA ワクチンも 2000 年 10 月より全 4 製造所のワクチンがゼラチンフリーとなり、2003 年 10 月よりは北里研究所からチメロサルフリーワクチンが製造販売されている。また、法によるインフルエンザ予防接種対象が学童ではなく、高齢者になるなど、以前のインフルエンザ予防接種の研究結果が現代では使えない状況が生じている。

2003・2004 年シーズンに東海大学医学部、医学部附属病院、健康科学部のフルタイムで働いている教職員 2500 名のうち、603 名に保健管理室でインフルエンザワクチン接種を行った。接種に際して、インフォームドコンセントを得るとともに、副反応調査票（接種日を 0 日として、6 日まで記入）を手渡し、後日回収した。接種にかかわった医師別の副反応の発現頻度の比較、同一医師が接種して行ったチメロサル含有不活化インフルエンザ HA ワクチンとチメロサルフリー不活化インフルエンザ HA ワクチンの副反応発現頻度の比較の結果について報告する。

【方法】教職員からあらかじめ希望者を募った。その際に、明らかな卵アレルギーのある人、以前のインフルエンザワクチン接種で副反応が出た人には接種を勧めなかった。以下に方法を記す。

接種日 2003 年 11 月 27 日および 28 日の 2 日間。

被接種者（副反応調査対象者）表 1 に背景を示す。

表1. インフルエンザ予防接種を受けた教職員（2003-2004年シーズン）

	医師	看護師	教員	研究員・技術 職員・薬剤師	事務職員	合計
男	25	20	28	49	46	168
女	30	228	25	75	77	435
合計	55	248	53	124	123	603
平均年齢（歳）	41.4	28.4	47.4	37.1	39.9	

問診票 当日記入されたものを接種前に看護師、保健師がチェックし、接種時に医師がチェックした。

接種担当医師 A 女性 臨床経験 40 年、小児科医、予防接種専門  
 B 男性 臨床経験 10 年、神経内科医、予防接種経験なし  
 C 女性 臨床経験 3 年、後期研修医、予防接種経験なし

使用ワクチン インフルエンザ HA ワクチン 北里研究所 lot FC004B S 北研（チメロサルフリー）

インフルエンザ HA ワクチン 阪大微生物病研究会 lot HA034A インフルピケン（チメロサル含有）

A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)

A/パナマ/2007/99 (H3N2)

B/山東/7/97

各株の HA 含量（相当値）は 1 株当たり 30 $\mu$ g/mL 以上

接種器具 インシュリン注射に用いる針注射筒一体型の注射器、針は 27 ゲージ

接種手技 A 医師は既に報告されている方法によった。<sup>1), 2)</sup> B、C 医師は各自の判断によった。

接種に要した時間 11/27 は昼休みの 1 時間、A 医師は北里研究所のワクチンを 112 名に接種（1 人当たり 32 秒）、C 医師は阪大微生物病研究所のワクチンを 82 名に接種（1 人当たり 44 秒）、11/28 は昼休みの 1 時間に A 医師は阪大微生物病研究所のワクチンを 100 名に接種（1 人当たり 36 秒）、午後の 2 時間に阪大微生物病研究所のワクチンを 170 名に接種（1 人当たり 42 秒）、B 医師は 1 時間半に阪大微生物病研究所のワクチンを 139 名に接種（1 人当たり 39 秒）した。

副反応調査票の回収は期限を設定して行い、第一期限に提出しなかった人には、第二期限を設定した。それでも提出しなかった人には、A 接種医師が直接職場にもらいにいった。

#### 統計処理

有意差は Fisher's Exact Test により検定した。

【結果】当日接種不相当であった人はいなかった。副反応調査票回収結果を表2に示す。第1期限までに提出したのは、603名中440名（回収率73%）であり、この時点では、副反応なしが341名 78%、副反応ありが99名23%であった。第2期限までに提出と訪問回収を合わせると、163名、そのうち副反応なしは146名90%、副反応ありが17名10%であった。第2期限までに提出のあった例の副反応出現率と第2期限までに提出のあった例と副反応調査票を研究者自身が訪問回収した例における副反応出現率の間には、有意の差（ $p<0.001$ , extremely significant）があった。最終的に603名（100%）から回収した段階では、副反応なしは487名 81%、副反応ありは116名 19%であった。

被接種者が副反応ととらえたものはすべて副反応である。したがって、被接種者が副反応として記入したものはすべてそのまま集計した。被接種者が医療関係者であるため、かろうじて目にみえる程度の発赤、圧すと痛いという訴えもあったが、これも集計した。体温は $36^{\circ}\text{C}$ ・ $36.4^{\circ}\text{C}$ のものも申告されていたが、 $37^{\circ}\text{C}$ 以上を発熱として集計した。また、副反応とまぎれこみの他疾患（かぜなど）との区別はできないので、すべて集計した。表3に結果を示す。また、表3付 に局所反応の程度および体温の記載のあった例を示す。5.0cm以上の局所反応は、17名にみられ、 $38.5^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱は6名にみられた。統計学的な有意差検定結果を表4にまとめて示す。

インフルエンザ予防接種で医師Aの微研ワクチン接種が副反応なしが占める割合が最も大きく（91.9%）、副反応ありが占める割合が最も低かった（8.1%）。医師Aの微研ワクチン（チメロサル含有）接種の副反応発現率（8.1%）は医師Aの北里ワクチン（チメロサルフリー）ワクチン接種の副反応発現率（17.0%）に比較して有意に低かった。医師Aの微研ワクチン（チメロサル含有）接種の全身反応出現率（3.7%）および全身反応のみの出現率（1.5%）は医師Aの北里ワクチン（チメロサルフリー）ワクチン接種の全身反応出現率（8.9%）および全身反応のみの出現率（7.1%）に比較して有意に低かった（ $p<0.05$ ）。しかし、局所反応発現率については、医師Aの微研ワクチン（チメロサル含有）接種と医師Aの北里ワクチン（チメロサルフリー）ワクチン接種の間に有意差は認められなかった。一方、全副反応、局所反応、局所反応のみ、について、接種医による差は歴然としている。同一ロットの微研ワクチンの接種にもかかわらず、医師Aの全副反応出現率は8.1%（局所反応出現率は6.7%）、医師Bの全副反応出現率は25.9%（局所反応出現率は20.1%）、医師Cの副反応出現率は47.6%（局所反応出現率は41.5%）であった。全副反応ならびに局所反応出現に関して、A医師とB医師の間には、 $p<0.001$  extremely significant の有意差があり、B医師とC医師の間には  $p<0.01$  very significant の有意差があった。A医師とC医師の接種で、全身反応の出現頻度に  $p<0.01$  very significant の有意差が認められ、局所反応+全身反応の出現頻度にも  $p<0.01$  very significant の有意差が認められ、また、全身反応のみにも  $p<0.05$  significant の有意差が認められた。

【考案】A医師とC医師の間に全身反応の出現頻度に統計学的に有意差が認められたこと



は、報告された全身反応のすべてが必ずしも紛れ込みの反応ではないことを示している。

より安全なワクチンを目指して、わが国のワクチンは、改良に改良が重ねられてきた。有効成分はより精製され、副反応に関係する可能性が示唆された添加物は可能な限り除去された。その結果、現行のワクチンは世界のトップレベルの品質を誇っている。一方、ワクチンの接種手技に関しては、一般的な関心が極めて薄弱である。人体は均一の物体ではなく、神経、血管、筋肉が不均等に配置されているものである。したがって、より安全な接種部位があるはずと考え、その場所を模索してきた。皮下接種部位は上腕外側上3分の1といわれているが、これは少し具体性に欠く。三角筋下縁と上腕3頭筋でできる富士山型の殆ど頂上近いところに痛覚の盲点があることを見出し、ここへの接種を実践してきた。<sup>1), 2)</sup> 痛くない注射であるとの評価を得ていたが、客観性がないので、この部位への接種が良いという説得力に乏しかった。今回、医師による副反応発生頻度の違いを調査したところ、この部位へ接種すると、副反応の発生頻度が極めて低いことが明らかとなった。この場所への接種の唯一の注意は、後ろすぎると内側に寄ってしまうことがあることである。某内科教授が教室の若い医師に当該部位に接種してもらったところ、接種局所の硬結、腫脹に伴って、一過性の尺骨神経麻痺を来した。また、某放送のプロデューサーと話す機会があったところ、昨年インフルエンザワクチン接種で一過性尺骨神経麻痺と思われる症状を呈したとのことである。上腕への皮下接種では橈骨神経麻痺がよく言われるが尺骨神経にも配慮する必要がある。尺骨神経に腫脹が及ばないようにするには、三角筋下縁間近に針を刺せばよい。注射部位と尺骨の間に上腕骨があるので、ワクチン液の浸潤や局所反応の影響を避けることができるからである。この部位がベストであるかどうかについては、検討の余地も残されているが、少なくとも、ワクチン接種においては、接種医師の経験、接種手技が副反応の発現に大きく影響することを知っておく必要がある。

副反応調査においては、調査票の回収率が副反応発現頻度に大きく影響することがあきらかである。第1期限までに提出された副反応票は全体の73%であった。この段階での集計では副反応出現率は23%であった。ところが、第2期限に提出された副反応票と訪問回収した副反応票の副反応出現率は10%であった。副反応が出ないと副反応票に記入することを怠ったり、提出を忘れてしまう傾向があることを示している。一定のフィールドを設定して行う予防接種の副反応調査においては、回収率100%を目指すことのできるスタディデザインをして、調査票を精力的に回収することが大事である。

#### 参考文献

1. 堺 春美：ワクチン接種のリスクマネージメントーワクチンの安全性と皮下接種の手技ー 日本医師会雑誌 123(6):837-848, 2000
2. 木村三生夫、平山宗宏、堺 春美 編著：予防接種の手びき 第9版、近代出版、東京、2003, pp.31-34

表2. 教職員インフルエンザ予防接種副反応調査票回収結果

		第1期限に提出	第2期限に提出	訪問回収	第2期限に提出+訪問回収	合計
阪大微研	副反応なし	272	88	34	122	394
	副反応あり	83	11	3	14	97
	計	355	99	37	136	491
北里研究所	副反応なし	69	16	8	24	93
	副反応あり	16	1	2	3	19
	計	85	17	10	27	112
計	副反応なし	341	104	42	146	487
	副反応あり	99	12	5	17	116
	合計	440	116	47	163	603

表3. 東海大学病院 教職員 インフルエンザ予防接種副反応 2003年11月

		医師A 北里	医師A 微研	医師B 微研	医師C 微研
	接種数	112	270	139	82
局所反応	発赤・腫脹	5	10	16	24
	発赤・腫脹、疼痛			1	3
	発赤・腫脹、圧痛			1	
	発赤・腫脹、圧痛、熱感	1			
	発赤・腫脹、搔痒感			4	5
	腫脹				1
	腫脹・圧痛			1	
	熱感、疼痛	1			
	疼痛		4	1	
	圧痛	2		1	
	硬結			1	
	皮下出血	1	1		
	搔痒感	1	2	2	1
	うでがだるい		1		
		小計	11 (9.8%)	18 (6.7%)	28 (20.1%)
全身反応	心臓ドキドキ、息苦しい				1
	口腔内・咽頭部乾燥感、嘔声、目違和感、顔面紅潮、全身倦怠感)	1			
	咽頭痛、頭重感、咳、じんまし	1			
	倦怠感	1	4	1	2
	倦怠感、目のかゆみ			1	
	倦怠感、眠気				1
	倦怠感、耳痛、腰痛			1	
	筋肉痛		1		
	頭痛	3		2	
	筋肉痛、頭痛、関節痛、倦怠		1		
	悪心、眩暈				1
	発熱	3		1	4
	発熱、倦怠感、頭痛、鼻汁			1	
	発熱、咽頭痛			1	
	発熱、鼻汁、痰、咳		1		
	発熱、感冒様症状			1	
	咽頭痛			2	1
	咽頭痛、咳	1			
	鼻汁、咳				1
	感冒様症状		1		
感冒様症状、咽頭痛		1			
下痢、悪心			1		
	小計	10 (8.9%)	10 (3.7%)	11 (7.9%)	11 (13.4%)
局所反応のみ		9 (8.0%)	16 (5.9%)	24 (17.3%)	28 (34.1%)
局所反応+全身反応		2 (1.8%)	2 (0.7%)	4 (2.9%)	6 (7.3%)
全身反応のみ		8 (7.1%)	4 (1.5%)	8 (5.8%)	5 (6.1%)
副反応なし		93 (83.0%)	248 (91.9%)	103 (74.1%)	43 (52.4%)
副反応あり		19 (17.0%)	22 (8.1%)	36 (25.9%)	39 (47.6%)

表3.付 局所反応の程度および体温記載のあった例

局所反応	例数
0.1-0.9cm	7
1.0-2.9cm	26
3.0-4.9cm	16
5.0-9.9cm	15
10.0- cm	2
少々	2
合計	68

体温	例数
-36.9°C	3
37.0-37.4°C	5
37.5-37.9°C	5
38.0-38.4°C	2
38.5- °C	4
微熱	1
合計	20