

## VIII. ワクチンと副反応

ワクチンで予防できる感染症（ワクチン予防可能疾患, VPD）が流行っているときはワクチンの導入が声高く叫ばれ, VPDの流行が小さくなるとワクチンの副反応を心配する声が大きくなる。しかし, 効果的な獲得免疫を誘導するためには, 適切に自然免疫が働く必要があり, 自然免疫が働くと発熱・腫脹・発赤・疼痛などの炎症が少なからず惹起される。また, 生ワクチンでは病原性を減弱させる過程で, 病原体が持っているオリジナルな性格を減弱させているが, 適切な免疫原性を発揮させるためには弱いながらも病原性が維持されている。即ち, 副反応がないワクチンの開発は不可能であり, ワクチンを広く接種するには, そのワクチンで認められる副反応をどれだけ容認するかにかかっている。

## IX. ま と め

ワクチンは子どもが健康生活を送るための大切なツールである。ワクチンを前向きに接種するために, ワクチンの基本的な考え方を紹介した。

## 文 献

- 1) 庵原俊昭. ワクチンプログラム. 総合臨床 2010 ; 59 : 349-353.
- 2) Nokes DJ, Anderson RM. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidem Inf* 1988 ; 101 : 1-20.
- 3) 庵原俊昭. 沈降インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009ワクチンの今後. *ウイルス* 2010 ; 60 : 69-78.
- 4) 庵原俊昭. ワクチンと免疫. *小児保健研究* 2010 ; 69 : 830-832.
- 5) CDC. Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years-United States, 2011. *MMWR* 2011 ; 60 : 1-4.
- 6) WHO. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era : WHO position paper. *Weekly Epidem Rec* 2010 ; 23 : 213-228.
- 7) CDC. General recommendations on immunization, Recommendations of advisory committee on immunization practice (ACIP). *MMWR* 60, RR-2, 2011 : 1-59.
- 8) AAP. Pneumococcal Infections. In *Red Book 28<sup>th</sup> ed*, AAP, Elk Grove Village, IL, 2009 ; 524-540.
- 9) Amanna IJ, Slifka MK. Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity. *Immunol Rev* 2010 ; 236 : 125-138.
- 10) Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010 ; 17 : 1055-1065.

## <国内情報>

### インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンおよび 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) 導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について

#### はじめに

インフルエンザ菌および肺炎球菌は小児期細菌感染症の代表的な起因菌であり、いずれも髄膜炎、菌血症、関節炎、肺炎などの侵襲性感染症と、上気道炎、中耳炎、副鼻腔炎などの局所感染症の原因となっている。インフルエンザ菌において侵襲性感染症を引き起こすのは、細菌膜の外側に莢膜を有する菌（莢膜株）であり、局所感染症を引き起こすインフルエンザ菌の多くは莢膜を持たない菌（無莢膜株）である。莢膜株は莢膜の抗原性の違いから a～f までの 6 種類に分類され、侵襲性感染症の 95% は b 型（インフルエンザ菌 b 型、Hib）によるものである。一方、肺炎球菌は 90 種類以上の血清型に分類され、いずれの型も侵襲性感染症をおこすが、年齢によって侵襲性感染症をおこす血清型が異なっている。7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) は、本邦小児の侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の約 75% をカバーしている<sup>1)</sup>。

2008年12月に Hib ワクチンが販売開始され、2010年2月に PCV7 が販売開始されたが、公費助成が行われた一部の市区町村を除き接種率は低率であった。しかし、2010年12月に「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業（緊急促進事業）」が開始され、翌年の2月からはほとんどの市区町村でヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンに加え、Hib ワクチン、PCV7 も公費助成で接種が可能となり、Hib ワクチン、PCV7 の接種率が上昇した。

2007年度から始まった「ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」班（神谷班）では、研究課題の一つとして、Hib ワクチンおよび PCV7 導入に備え、10道県における侵襲性インフルエンザ菌感染症および IPD の疫学調査を2008年（1～12月）から開始した。2010年度から継続した「新しく開発された Hib、肺炎球菌、ロタウイルス、HPV 等の各ワクチンの有効性、安全性ならびにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」班（2011年2月に神谷研究代表者が逝去したため庵原・神谷班に名称変更）においても疫学調査を継続し、同時に侵襲性インフルエンザ菌感染症および IPD を発症した患児から分離された起因菌の血清型と薬剤感受性を調査している。2011年の疫学調査で侵襲性 Hib 感染症罹患率の減少が認められたので報告する。

#### 調査方法

侵襲性インフルエンザ菌感染症および IPD 調査を行っている道県は、北海道（5歳未満人口推計値 203,000人、調査協力病院数59）、福島県（84,000人、16

病院）、新潟県（91,000人、41病院）、千葉県（260,000人、69病院）、三重県（80,000人、14病院）、岡山県（84,000人、17病院）、高知県（29,000人、11病院）、福岡県（226,000人、34病院）、鹿児島県（74,000人、18病院）、沖縄県（82,000人、16病院）の10道県である。2009（平成21）年10月時点での10道県を合わせた5歳未満人口推計値は1,213,000人であり、全国の5歳未満人口の推計値（5,376,000人）の22.6%を占めている。

各県に一人の研究協力者を依頼し、各研究協力者は、それぞれの県内の小児科入院施設がある医療機関の小児科部長（医長）に侵襲性細菌感染症患者が入院したとき、患者情報を提供するよう依頼した。また、情報の提供漏れがないかを確認するために、定期的に各医療機関に電話またはファックスで入院情報の提供を求めた。患者情報としては、家族構成、集団保育の有無、Hib ワクチンおよび PCV7 のワクチン歴、発症時の年齢（月齢）、臨床経過、予後などである。なお、北海道は髄膜炎のみの調査であり、他の9県は侵襲性感染症すべての調査である。今回は速報として各侵襲性感染症の罹患率を報告する。

表 1. 5 歳未満児における侵襲性細菌感染症の罹患率

侵襲性感染症	罹患率（5歳未満人口10万人当たり）			
	2008年	2009年	2010年	2011年
Hib髄膜炎	8.3	7.1	7.7	3.3
Hib非髄膜炎	3.8	5.2	6.3	2.8
肺炎球菌髄膜炎	3.1	2.6	2.6	2.1
肺炎球菌非髄膜炎	21.4	21.2	23.5	14.9

Hib：インフルエンザ菌b型

非髄膜炎：髄膜炎を除いた侵襲性細菌感染症

表 2. 2011年における侵襲性細菌感染症の減少率

侵襲性感染症	罹患率（5歳未満人口10万人当たり）		
	3年間の平均	2011年	減少率 (%)
Hib髄膜炎	7.7	3.3	57.1
Hib非髄膜炎	5.1	2.8	45.1
肺炎球菌髄膜炎	2.8	2.1	25.0
肺炎球菌非髄膜炎	22.0	14.9	32.3

2008～2010年までの3年間の5歳未満人口10万人当たりの Hib 髄膜炎罹患率は、7.1～8.3（平均7.7）であったが、2011年には3.3と、57.1%減少していた。また、髄膜炎以外の侵襲性 Hib 感染症も3年間の5歳未満人口10万人当たりの罹患率は3.8～6.3（平均5.1）であったが、2011年には2.8と45.1%減少した。

IPD の調査では、2008～2010年までの3年間の肺炎球菌髄膜炎の罹患率は、2.6～3.1（平均2.8）であったが、2011年には2.1と25%減少し、髄膜炎以外の IPD は、3年間の罹患率21.2～23.5（平均22.0）から2011年には14.9と32.3%減少していた。

#### 考察およびまとめ

Hib ワクチンが導入される前のわが国の Hib 髄膜炎の罹患率は、5歳未満人口10万人当たり6.1～8.6とされている<sup>2)</sup>。今回の調査で示された2008～2010年の5歳未満人口当たりの罹患率7.1～8.3は、以前の調査結果と一致する罹患率であり、各県とも適切な報告がなされていると判断された。また、小児髄膜炎起因菌の

調査では、Hib 髄膜炎と肺炎球菌髄膜炎の発症比率は約3:1の関係があり<sup>3)</sup>、今回の調査でもほぼ同じ比率であった。

Hib ワクチンおよびPCV7には集団免疫効果がある。Hib ワクチンを定期接種している国ではHib 髄膜炎が99%、PCV7を定期接種している国ではすべての血清型の肺炎球菌髄膜炎が75%減少している<sup>1,2)</sup>。また、PCV7では40%の接種率で乳幼児のIPDが80%低下している<sup>4)</sup>。わが国でHib ワクチンおよびPCV7の公費助成による接種が、実質的に始まったのは2011年2月からであるが、Hib 髄膜炎では57.1%減少し、Hib 非髄膜炎では45.1%減少していた。Hib ワクチンは2008年12月から市販されていること、緊急促進事業が始まる前から一部の市区町村では公費助成が行われていたこと等から、Hib ワクチンの効果が比較的早期に認められるようになったと推察している。今後接種率が高まることで、欧米各国と同様の高い発症抑制効果が期待される。

今回の調査では、肺炎球菌髄膜炎は25.0%減少し、肺炎球菌非髄膜炎は32.3%減少していた。PCV7は2010年2月から市販されたワクチンであること、肺炎球菌髄膜炎の発症頻度はHib 髄膜炎と比べて低いこともあり、今回の調査におけるPCV7の効果は評価しがたいと考えている。今後、各道県の接種率を含めたさらなる追跡調査が必要である。

4年間の継続した研究から、Hib ワクチンの効果が認められ始め、PCV7の効果も期待されるものがあった。侵襲性インフルエンザ菌感染症およびIPDは比較的頻度が低い感染症であり、人口10万人当たりの罹患率調査が必要である。本研究班で行っている10道県の調査は順調に進んでおり、この調査を継続することでHib ワクチンおよびPCV7の効果がさらに明確になることが期待される。

Hib ワクチンやPCV7が普及した先進国では、Hib 以外の莢膜型による侵襲性インフルエンザ菌感染症の増加が話題になっており、肺炎球菌ではPCV7に含まれない血清型の肺炎球菌による侵襲性感染症の増加が報告されている<sup>1)</sup>。本研究班では侵襲性インフルエンザ菌感染症およびIPDをおこした起因菌の血清型のサーベイも行っており、今後の対策を図るうえで貴重なデータが提供できると考えている。

PCV7は小児IPD起因菌の血清型の75%しかカバーできていないこと、PCV7接種を受けポリサッカライドに対する抗体は上昇したが、機能性抗体であるopsonophagocytic activity (OPA) が十分に誘導されない人がいることなどの理由で、PCV7の接種を受けたがIPDを発症する症例が存在する。PCV7を受けたがIPDを発症した人からの分離菌検査や血清OPA活性検査は、PCV7の効果の評価するために必要な検査である。本研究班ではこの研究も行っており、ワクチン

行政に貢献することに努めている。

#### 参考文献

- 1) 石和田稔彦, 日本臨床 69: 1584-1588, 2011
- 2) 勝田友博, 齋藤昭彦, 日本臨床 69: 1589-1593, 2011
- 3) 砂川慶介, 他, 感染症誌 84: 33-41, 2010
- 4) Talbot TR, *et al.*, *Pediatr Infect Dis* 23: 726-731, 2004

国立病院機構三重病院小児科

庵原俊昭 菅 秀 浅田和豊

札幌市立病院看護学部 富樫武弘

福島県立医科大学小児科

細矢光亮 陶山和秀

千葉大学小児科 石和田稔彦

新潟大学小児科 齋藤昭彦 大石智洋

岡山大学保健学研究科 小田 慈

高知大学小児科 脇口 宏 佐藤哲也

国立病院機構福岡病院 岡田賢司

鹿児島大学小児科 西 順一郎

沖縄県立南部医療センター

・こども医療センター 安慶田英樹

7章 小児保健，地域での役割  
予防接種（スケジュール）

庵原俊昭

[別刷] 日本医師会雑誌  
第141巻・特別号(1)／平成24年6月15日

---

## 予防接種（スケジュール）

### ワクチン接種の基本条件

ワクチンは当該疾患に罹患しやすい年齢までに、効果的な免疫が誘導できる時期に、また副反応出現リスクが少ない時期に、必要な接種回数を接種することが求められている。しかし、ワクチンごとに接種対象者（年齢）、標準的な接種時期、接種回数、接種間隔、接種量が決められているため、接種が必要なワクチンの種類が多い1歳未満では、短い期間に複数のワクチンを接種する必要がある。また、不活化ワクチン接種後は1週間、生ワクチン接種後は4週間、次の接種を空ける必要があり、さらに、BCGや経口ポリオワクチン（OPV）を集団で接種する自治体や、季節を限って接種する自治体があり、複数のワクチンを標準的な接種時期に接種するのは至難の業である。

本邦における乳児期接種ワクチンの接種時期の条件を表7に示した。BCGは生後3か月から6か月未満までに1回、ジフテリア・百日咳・破傷風混合（DPT）ワクチン、インフルエン

**表7** 本邦における乳児期接種ワクチンの接種時期の条件

ワクチン	条件
BCG	安全に定期接種するために生後3か月から6か月未満までに接種
ポリオ（OPV）	VAPPを減少させるために、移行抗体残存時期に1回目を接種。生後3か月以降早期に初回接種
DPT	百日咳流行時には生後3か月以降早期から3回接種（3～8週間間隔）
Hib	Hib髄膜炎は生後6か月から増加するので、それまでに少なくとも2回、可能ならば3回接種*1
PCV	侵襲性肺炎球菌感染症は生後6か月から増加するので、それまでに少なくとも2回、可能ならば3回接種*2

OPV：経口ポリオワクチン、VAPP：ワクチン関連ポリオ麻痺、DPT：ジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン（通称：三種混合ワクチン）、Hib：インフルエンザ菌b型ワクチン、PCV：肺炎球菌結合型ワクチン。

\*1 初回免疫3回は4～8週間間隔。

\*2 初回免疫3回は27日間以上空けて接種。

ザ菌b型（Hib）ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン（PCV）は可能ならば生後6か月までに3回の接種が求められ、OPVは移行抗体残存時期に初回接種が求められている<sup>1)</sup>。

### 基本となる予防接種スケジュール

本邦の20歳未満の定期・任意予防接種の基本接種スケジュールは、国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ（<http://idsc.nih.gov/vaccine/dschedule.html>）に、日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュールは日本小児科学会のホームページ（[http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin\\_110427.pdf](http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110427.pdf)）に掲載されている。いずれも複数のワクチンを同時接種するスケジュールである。

乳幼児期に接種するワクチンを単独接種するときのスケジュールを図1に、2本まで注射で接種するときの接種スケジュールを図2に示した。BCG、OPVが個別接種の市区町村では、3か月齢からHibワクチン、PCVの接種を開始しても、6か月過ぎまでにDPTワクチン、Hibワクチン、PCVを少なくとも2回接種することは可能であり、注射で接種するワクチンを2本まで同時接種する方法ならば、6か月過ぎまでにDPTワクチン、Hibワクチン、PCV共に3回の接種が可能である。

### 基本スケジュールから外れたときの接種

DPTワクチン、日本脳炎ワクチン、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンなどの蛋白を抗原とするワクチンでは、1期初回が終了し、初回終了後6か月以上経過していれば、いつでもブースタ接種は可能である。1期初回接種が1回のときは、気がついたときに1回接種し、2回目接種6か月後以降に1回追加接種する。HPVワクチンには2価と4価があり、2回接種する初回接種とブースタ接種は同じ種類のワクチンを接種する。

HibワクチンやPCVなどのポリサッカライド抗原ワクチンでは、大きくなるにつれ抗体反

2か月齢から接種開始

ワクチン	開始	1週後	3週後	4週後	1週後	1週後	2週後	4週後	1週後	1週後	2週後	2週後	1歳	4週後	4週後	1歳半
BCG							①									
DPT				①				②				③				④
OPV			①									②				
Hib	①				②				③						④	
PCV		①				②				③					④	
MR													①			

3か月齢から接種開始

ワクチン	開始	4週後	1週後	1週後	2週後	4週後	1週後	1週後	2週後	1週後	1週後	2週後	1歳	4週後	4週後	1歳半
BCG					①											
DPT			①				②			③						④
OPV	①											②				
Hib		①				②			③						④	
PCV				①				②			③			④		
MR													①			

DPT：ジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン，OPV：経口ポリオワクチン，Hib：インフルエンザ菌 b 型ワクチン，PCV：肺炎球菌結合型ワクチン，MR：麻疹・風疹混合ワクチン。

図1 乳幼児期の予防接種スケジュール（すべて単独接種）

2か月齢から接種開始

ワクチン	開始	4週後	4週後	2週後	4週後	1歳	4週後	1歳半
BCG				①				
DPT		①	②		③			④
OPV		①			②			
Hib	①	②		③				④
PCV	①		②		③		④	
MR						①		

3か月齢から接種開始

ワクチン	開始	4週後	2週後	4週後	4週後	1歳	4週後	1歳半
BCG			①					
DPT		①		②	③			④
OPV	①				②			
Hib	①	②		③				④
PCV	①		②		③		④	
MR						①		

DPT：ジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン，OPV：経口ポリオワクチン，Hib：インフルエンザ菌 b 型ワクチン，PCV：肺炎球菌結合型ワクチン，MR：麻疹・風疹混合ワクチン。

図2 乳幼児期の予防接種スケジュール（2種類注射接種）



# 【ワクチンの同時接種】

\*国立病院機構三重病院院長(小児科)

庵原俊昭

ワクチンは接種して初めて効果が発揮される。子どもの健康を守るためには、適切な時期に必要な回数ワクチンを接種することが大切である。乳児期に接種できるワクチンの種類が増加し、適切な時期に必要な回数を接種するためには、少なくとも2種類以上のワクチンの同時接種が必要である。同時接種は免疫学的に効果のある方法であり、安全性も確認されている。適切にワクチンを接種して子どもの健康を守るためには、行政側および医療側が、同時接種、相互乗り入れ等を含めた子どもや保護者をサポートする接種体制を整備することが大切である。

## はじめに

ワクチンは医療経済的に優れた感染症対策である。個人レベルでは接種を受けることで、発症予防または軽症化が期待でき、集団レベルでは多くの人が免疫をもつことで、その疾患の流行が抑制される。ワクチンの効果により、世界から天然痘が根絶され、本邦を含め多くの国から3種類のポリオウイルス野生株が排除された。

近年接種できるワクチンの種類が増加した。適切な時期までに必要な回数接種するために、世界各国で同時接種が行われるようになった。しかし、一方では同時接種の安全性に対し、不安視する意見もある。本稿ではワクチンの同時接種について解説する。

## I. ワクチンの適切な接種時期と接種方法

ワクチンは接種することで効果が発揮される。ワクチンの適切な接種時期と接種方法は、①発症リスクが高くなる前までに必要な回数接種する、②副反応出現リスクが低いときに接

種する、③移行抗体の影響を含め、適切な免疫応答が期待できるときに接種する、④保護者が一度に接種を希望するワクチンの数を接種する、⑤公費助成で接種が受けられる期間に接種する、⑥次のワクチン接種までに、生ワクチン接種後は4週間、不活化ワクチン接種後は1週間あける、である<sup>1,2)</sup>。なお、⑤と⑥は本邦独自の原則である。米国では必要な接種回数は医療保険でカバーされているが、学校保健法により早期接種を推進させている。また、多くの先進国では生ワクチンと生ワクチンとの間は、免疫原性を考慮して4週間あけるが、その他の組み合わせではいずれの時期でも接種可能としている<sup>1)</sup>。

## II. 生後24カ月までに接種が期待されるワクチンの適切な接種時期と接種回数

生後24カ月までに接種が期待されるワクチンの適切な接種時期と必要な接種回数を表1に示した。発症時期の面からは、乳児の百日咳予防のためにジフテリア百日咳破傷風混合(DPT)ワクチンは生後3カ月からの接種が勧められ、生後6カ月から罹患率が上昇する侵襲性インフルエン

ザ菌b型(Hib)感染症や侵襲性肺炎球菌感染症については、生後6カ月までにHibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)の3回接種が勧められる。副反応の面からは、結核中蔓延国である本邦では、先天性免疫不全児への接種を回避するために、生後3カ月からのBCG接種を勧めており<sup>2)</sup>、ロタウイルス(RV)ワクチンは腸重積発症リスクが低い14週6日までに初回接種が勧められている<sup>3)</sup>。

移行抗体が免疫の獲得に影響する麻疹ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンは、ほとんどの子どもが移行抗体を消失する1歳からの接種を勧めている。B型肝炎(HB)キャリア率が0.03%と極めて低い本邦では、母子感染予防を中心とした選択的接種が行われている。

## III. 同時接種の定義と必要性(表2)

同時接種とは、2種類以上のワクチンを1回の診察時に、異なった解剖部位(2.5 cm以上離す)に、別々の注射器で接種することである。午前中にBCGを集団で接種し、同日に別の医療機関で他のワクチンを接

\*〒514-0125 三重県津市大里窪田町357  
E-mail ihara@mie-m.hosp.go.jp

表1 生後24カ月までに接種が望まれるワクチンの適切な接種時期と接種回数

ワクチン	接種	期待される接種時期	接種回数	備考
<b>定期接種</b>				
BCG		3カ月～6カ月未満*	1回	結核発症率が高い県は早期接種
DPT	1期初回	3カ月～6カ月	3回	百日咳の流行・百日咳発症予防
	1期追加	初回接種後12～18カ月	1回	
ポリオ(IPV)	1期初回	3カ月～6ヶ月	3回	DPT-IPVで接種
	1期追加	初回接種後12～18カ月	1回	
MR	1期	12カ月すぎ	1回	麻疹・風疹排除, 2期は就学前
<b>緊急促進事業</b>				
Hib	初回	2カ月～7カ月未満	3回	侵襲性Hib感染症予防
	追加	初回終了後おおむね1年 <sup>†</sup>	1回	
PCV	初回	2カ月～7カ月未満	3回	侵襲性肺炎球菌感染症予防
	追加	12～15カ月	1回	
<b>任意接種</b>				
HB		2, 3, 5カ月 <sup>‡</sup>	3回	母子感染予防, 全般接種
ロタウイルス <sup>¶</sup>		初回は6～14週	2/3回	ロタウイルス胃腸炎予防
水痘	1期	12カ月すぎ	1回	2期は初回接種4～12カ月後
おたふくかぜ	1期	12カ月すぎ	1回	2期は就学前

DPT: ジフテリア百日咳破傷風混合ワクチン, IPV: 不活化ポリオワクチン, MR: 麻疹風疹混合ワクチン, Hib: インフルエンザ菌b型ワクチン, PCV: 肺炎球菌結合型ワクチン, HB: B型肝炎ワクチン

\*日本では先天性免疫不全児に接種しないために生後3カ月からの接種を推奨している。

<sup>†</sup>米国では生後12～15カ月に接種を推奨している。

<sup>‡</sup>日本の接種スケジュール, WHOは全般接種を推奨し, 生後0, 1, 6カ月で接種している。

<sup>¶</sup>ロタリックス<sup>®</sup>は24週0日までに2回接種, ロタテック<sup>®</sup>は32週0日までに3回接種。

表2 同時接種の定義, 利点および接種原則

**【定義】**

- ・2種類以上のワクチンを1回の診察時に, 異なった解剖部位(2.5 cm以上離す)に, 別々の注射器で接種すること

**【利点】**

- ・適切な時期までに, 必要な回数の接種が可能になる

**【接種にあたっての原則】**

- ・生ワクチンと不活化ワクチンを同時に行っても, 単独接種時と免疫原性は変わらず, 副反応の増加もない
- ・人の免疫力にはゆとりがあり, 一度に多くの抗原が入っても対応する能力がある
- ・接種するワクチンの数(種類)には制限はないが, 接種数は柔軟に対応する
- ・それぞれのワクチンが必要とする接種回数を接種する
- ・ブースタ接種は, 最後の接種が終了してから6カ月後以降に接種する

日本で予防接種スケジュールを組むにあたっての制約事項として, ①同時接種が医療側, 行政側に十分に受け入れられていないこと, ②多くの市区町村でBCGなど一部の定期接種ワクチンが集団接種で行われていること, ③一部の定期接種ワクチンが定期接種として接種できる期間が限定されていること, ④生ワクチン接種後4週間, 不活化ワクチン接種後1週間, 次のワクチン接種ができないこと, ⑤多くの市区町村で居住地以外の市区町村での定期接種ワクチンが受けられないこと, などがある。

種する方式は同日接種であり, 同時接種とは別の医療行為である。本邦では同時接種は認められているが同日接種は認められていない。

DPT-IPV(DPT不活化ポリオ混合

ワクチン)の接種が開始された2012年11月以降では, 公費助成で接種できるワクチンを必要な回数単独で接種する場合には, 10回の医療機関受診が必要であり, 任意接種であ

るHBワクチン, RVワクチンの接種を加えると, さらに4回(ロタテック<sup>®</sup>を接種する場合は5回)の受診が必要である。また, 本邦では, 多くの市区町村でBCGが集団接種で行わ



れていること、1回接種した後、次のワクチン接種までの猶予期間が決められていること等から、適切な接種時期である生後6カ月すぎまでに必要な回数接種するためには、少なくとも2種類の同時接種が必要である。

#### IV. 同時接種の原則(表2)

ワクチンの同時接種においては、生ワクチンと不活化ワクチンを同時に接種しても、免疫原性は単独接種時と変わらず、副反応の相乗的な増加は認められない。また、人の免疫力にはゆとりがあり、一度に多くの抗原が入っても対応する能力を備えている。しかし、保護者の安心のために、接種するワクチンの種類は保護者と相談し、柔軟に対応することが大切である<sup>1,4)</sup>。なお、追加接種は初回接種が完了して6カ月後以降に接種することが原則である。

#### V. 同時接種に対する医療側、行政側の制約

2010年12月に子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業(促進事業)が認可され、早いところでは翌年の2月から公費助成によるHibワクチン、PCV接種が開始された。接種にあたりコンプライアンスを考慮し、欧米の接種方法にならいDPTを含めた同時接種でHibワクチン、PCVの接種が行われた。促進事業開始後、Hibワクチン、PCV接種による死亡例が報告されたため、2011年3月4日にHibワクチン、PCVの接種一時見合わせが通知された。しかし、ワクチンと死亡例との間には直接の因果関係が認められなかったこと、死亡例の多くが乳幼児突然死症候群と感染

症が原因であること、死亡報告率の頻度が諸外国と同等であること、などから2011年3月28日からHibワクチン、PCVの接種が再開された。しかし、接種一時見合わせを受け、一部の医師の間に同時接種の安全性に対する不信感が芽生え、同時接種を差し控える状況が現在も続いている。

定期接種の同時接種に対しては、一部の市区町村では契約料金の設定など行政上の問題から同時接種を認めない動きもある。2013年度からHibワクチン、PCV、ヒトパピローマウイルスワクチンの定期接種化が計画されている。定期接種の種類が増加し、適切な時期に必要な回数を接種するためには、定期接種の同時接種が必須となる。今から定期接種の同時接種が行えるよう、行政と医師会との情報交換が必要である。

#### まとめ

ワクチンは接種しないと効果が発揮されない。子どもの健康を守るためには、適切な時期に必要な回数、ワクチンを接種することが大切である。この視点に立ち、子どもや保護者をサポートする接種体制を、行政側および医療側が整備することが必要である。

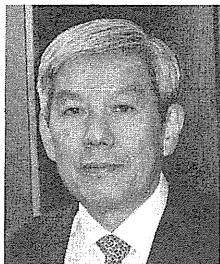
#### 参考文献

- 1) CDC: General recommendation on immunization. MMWR 60(RR2)2011; 1-58.
- 2) 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2012年度版. 公益財団法人予防接種リサーチセンター; 2012. pp.1-94.
- 3) Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Rotavirus infection. In: Red Book 28th ed. Elk Grove Village: AAP; 2009. pp.576-9.
- 4) Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Active and passive immunization. In: Red Book 28th ed. Elk Grove Village: AAP; 2009. pp.1-104.

# ワクチンの副反応への対応

— アナフィラキシー，副反応報告，健康被害救済

Managing adverse reactions after vaccination



庵原 俊昭

Toshiaki IHARA

国立病院機構三重病院院長

◎予防接種は健康な人に接種するため、一般の医薬品よりも高い安全性が求められているが、生ワクチン、不活化ワクチンともに特異的免疫誘導の機序から、理論上副反応がないワクチンの製造は不可能である。しかし、医学的・免疫学的および時間的に発症する副反応は一定のパターンがあり、このパターンから外れるワクチン後の臨床反応は、原則ワクチンとは因果関係がない反応である。ワクチンの安全性を評価するために、予防接種後健康状況調査、予防接種後副反応報告、医薬品副作用報告が実施されている。ワクチンの副反応で問題となるのはアナフィラキシーと、健康被害と呼ばれている重篤な副反応である。健康被害が発生した場合、定期接種、任意接種ともに健康被害救済制度があり、審査会で認定された場合は制度に基づき障害の程度に応じた給付額が支給される。



Key word : 予防接種，副反応報告，健康被害救済，アナフィラキシー，失神

予防接種には、①予防接種法に基づく定期接種、②それ以外の制度で行われる予防接種(健康保険制度で行われるB型肝炎母児感染予防、③子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業(緊急促進事業;「サイドメモ1」参照)による接種)、④以上の制度に基づかない任意接種がある。緊急促進事業による接種にはヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)が含まれており、これら3ワクチンは平成25年度(2013)から定期接種になる予定で予防接種法の改正が計画されている。

日本の予防接種法に基づくワクチン(定期接種など)では接種対象者、接種回数、接種間隔、接種量などが決められており、原則これらの条件から外れた場合はいくら定期接種のワクチンであっても任意接種と判断される。しかし、定期接種の実施者である市区町村の多くは接種を受ける子どもの便益性を考慮し、定期接種を広く解釈して対応している。なお、任意接種は薬事法に基づく接種

である。薬事法の承認事項から外れた状況で接種し、万一健康被害が発生した場合、状況によって

サイド  
メモ  
1

## 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業(緊急促進事業)

平成22年度の補正予算により開始された公費助成による予防接種制度。中学校1年生～高校1年生の女子に対するヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン、0～4歳までの小児へのインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチンと肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)が含まれている。接種料金の半分は国が負担し、残り半分は国から運営費交付金として各市区町村に支給されている。多くの市区町村では平成23年4月から公費による接種が開始されているが、全額公費負担の市区町村に比べ、一部保護者負担の市区町村では接種率が低率である。これら3種類のワクチンは平成25年度から定期接種が予定されている。なお、接種率が高い県では侵襲性Hib感染症が約50%、侵襲性肺炎球菌感染症が約20%減少している。

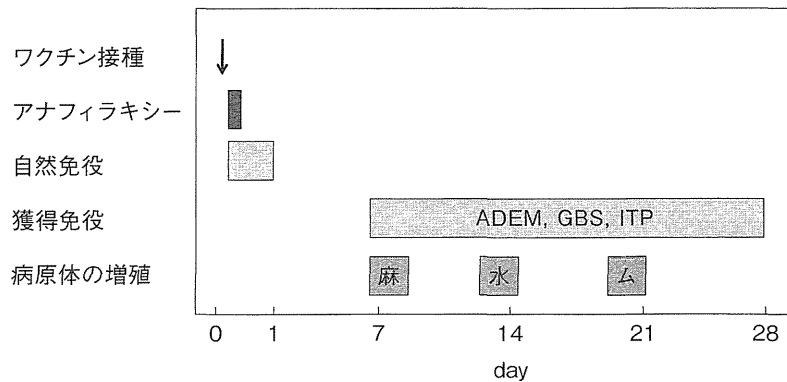


図 1 ワクチンの副反応の種類と出現時期

ワクチンの副反応には、接種後 30～60 分以内に 1 型アレルギーが関係するアナフィラキシー (4 型アレルギーが関与する場合は 24 時間以内に発症)、接種後 1 日以内に自然免疫が関係する局所および全身の反応、接種後 1～4 週間頃に獲得免疫が関連する (交叉免疫?) と考えられている反応、および生ワクチンの場合は接種した病原体が増殖することによる反応とがある。

ADEM: 急性散在性脳脊髄炎, GBS: Guillain-Barré 症候群, ITP: 特発性血小板減少性紫斑病, 麻: 麻疹ワクチン株の増殖による症状 (接種後 7～10 日), 水: 水痘ワクチン株の増殖による症状 (接種後 14 日頃), ム: ムンプスワクチン株の増殖による症状 (接種後 20 日頃)。

は医師の過失による接種とみなされるリスクがあるので、注意が必要である。ワクチン接種時には添付文書を確認することが大切である。

ワクチンは健常人に接種するため、一般の医薬品よりも高い安全性が求められている<sup>1)</sup>。本稿ではワクチンの安全性評価制度、健康被害救済制度について概説する。

## ● ワクチンと免疫誘導・副反応

ワクチンには生ワクチンと不活化ワクチンがある。不活化ワクチンを接種すると、自然免疫受容体がまず活性化され、活性化された自然免疫により獲得免疫が誘導され、免疫のサロゲートマーカーである抗体が検出される (基礎免疫, プライミング)。しかし、誘導される免疫が低いため、基礎免疫終了 6 カ月後以降に追加接種 (ブースティング) し、高い免疫を誘導する必要がある。自然免疫には、TNF- $\alpha$ , IL-6, インターフェロン (IFN)  $\gamma$  などの炎症性サイトカインが関与しており、活性化された自然免疫により局所の発赤・腫脹・疼痛や全身の発熱などの臨床反応 (炎症) が引き起こされる。不活化ワクチンの副反応をすべて取り除くことは理論上不可能である。

生ワクチンは野生株の病原性を培養細胞で継代

することで減弱させたものである。免疫原性を発揮させるためにはワクチンが接種されたホストで病原体が増殖する必要があり、病原性は弱まっているもののそれぞれの病原体がもつ性質は維持されているため、ある割合で病原体増殖による臨床症状が出現する。生ワクチンも副反応をすべて取り除くことは不可能である。

ワクチン接種と医学的に関連する副反応の種類と出現時期を図 1 に示した。不活化ワクチンであれ生ワクチンであれ、ワクチンに含まれる成分に対する 1 型アレルギー反応であるアナフィラキシーはワクチン接種後 30～60 分以内に出現する。4 型アレルギーが関与する反応は接種後 12～24 時間ごろに出現する。自然免疫が関与する注射部位の発赤、腫脹、熱感などの局所反応や発熱、頭痛、倦怠感などの全身反応は接種後 12～24 時間以内に出現し、発熱の持続時間は多くは 24 時間以内である。ワクチンにより誘導された免疫 (獲得免疫) が体を構成する蛋白などと交叉反応することで発症すると考えられている急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、Guillain-Barré 症候群 (GBS)、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) などは、ワクチン接種後 1～4 週以内に出現する。生ワクチンの場合上記の臨床反応に加えて病原体の増殖により臨床症

表 1 予防接種の安全性評価から健康被害救済まで

<p>1) 予防接種法に基づく予防接種安全性評価制度</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・予防接種後健康状況調査(通常の副反応, 定点医療機関から報告)</li> <li>・予防接種後副反応報告制度(報告基準に基づく制度, 保護者から報告)</li> </ul> <p>2) 健康被害報告制度と健康被害救済</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・予防接種後副反応報告(予防接種法, 保護者から報告)</li> <li>・医薬品としての副作用報告(薬事法, 医療機関から報告)</li> <li>・予防接種健康被害救済制度(予防接種法, 保護者から申請)             <ul style="list-style-type: none"> <li>・審査請求(疾病・障害認定審査会)</li> <li>・再審査請求(疾病・障害認定再審査会)</li> <li>・都道府県における再審査請求</li> </ul> </li> </ul> <p>3) 疾病・認定審査会における審査基準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・予防接種と医学的に, 時間的に密接な関連がある場合は認定</li> <li>・予防接種と医学的に, 時間的に密接な関連がない場合は否認</li> <li>・予防接種と医学的に, 時間的に関連がないとい切れない場合は認定の方向</li> </ul>
---

表 2 予防接種後副反応報告の基準<sup>2)</sup>

臨床症状*	接種後症状発生までの期間			
	DPT, DT, JE, IPV	麻疹, 風疹, MR	BCG	HPV, Hib, PCV
アナフィラキシー	24 時間	24 時間		24 時間
急性散在性脳脊髄炎	7 日	21 日		21 日
その他の脳炎・脳症	7 日	21 日		7 日
熱性痙攣・無熱性痙攣				7 日
Guillain-Barré 症候群	7 日	21 日		21 日
その他の中枢神経症状	7 日	21 日		7 日
血小板減少性紫斑病				28 日
血管迷走神経反射				30 分
(肘を越える)局所の腫脹	7 日			7 日
全身の蕁麻疹				3 日
蕁麻疹以外の全身の発疹	2 日			3 日
39°C以上の発熱	2 日			7 日
腋窩リンパ節腫脹(直径 $\geq$ 1 cm)			2 カ月	
接種局所の膿瘍			1 カ月	
骨炎・骨髓炎			6 カ月	
皮膚結核			6 カ月	
全身性播種性 BCG 症			6 カ月	

\*: 項目以外の通常の接種ではみられない異常反応で医学的に関連がある場合は, 接種後症状発生までの期間は無制限。

表とは関係なく, 死亡, 臨床症状の重篤なもの, 後遺症を遺す可能性のあるものは報告する。

DPT: ジフテリア百日咳破傷風混合ワクチン, DT: ジフテリア破傷風混合ワクチン, JE: 日本脳炎, IPV: 不活化ポリオワクチン, MR: 麻疹風疹混合ワクチン, HPV: ヒトパピローマウイルスワクチン, Hib: インフルエンザ菌 b 型ワクチン, PCV: 肺炎球菌結合型ワクチン。

状は出現するが, 病原体の種類により出現する時期は決まっている。麻疹ワクチンの場合は接種後 7~10 日ごろ, 水痘ワクチンの場合は接種後 14 日ごろ, ムンプスワクチンの場合は接種後 20 日ごろである。

上記の医学的および時間的関連以外の時期に出現した症状はいずれもワクチンとの因果関係がない症状である。生ワクチンの場合, 流行時に接種

するときは野生株による紛れ込みに注意が必要である。生ワクチン接種により臨床症状が出現した場合は原因ウイルスの検索が必要である。

### 副反応とワクチンの安全性監視体制

予防接種後一定の期間内(原則不活化ワクチンでは接種後 1 週間, BCG 以外の生ワクチンでは接種後 4 週間, ただし不活化ワクチンであっても獲

得免疫が関連する症状は接種後4週間までに種々の身体反応や疾病がみられることがある。ワクチンとの因果関係に関係なく、これらはまとめてワクチンの副反応と定義されている。この副反応のうち通常みられない異常な副反応を疑う症状が健康被害である<sup>2)</sup>。ワクチンの副反応には、通常予測される局所反応(接種部位の発赤・腫脹・疼痛など)、通常予測される全身反応(発熱など)と、予測されない反応とがある。

わが国ではワクチンの安全性監視体制として3種類の方法が行われている(表1)。1番目の方法は予防接種後健康状況調査である。この調査は予防接種法に基づく接種後副反応出現率の定点観測である。定期接種ワクチンごとに各都道府県で1医療機関を指定し、準備された調査票に基づき、接種後28日までの接種を受けた子どもの健康状況を確認記入し、都道府県を通じて厚生労働省が収集し、集計して公表される。この調査により経口ポリオワクチン(OPV)による接種後翌日の発熱、下痢が確認された。

2番目の方法は予防接種後副反応報告である。定期接種または緊急促進事業のワクチン接種後、表2に示した副反応(いわゆる健康被害)が出現した場合に所定の予防接種後副反応報告書を用いて、接種を受けた子どもの保護者が住所地の市区町村長を通じて厚生労働省に報告する制度である<sup>2)</sup>(表2)。予防接種後副反応報告書を作成するにあたっては副反応と診断した医師の協力が必要である。なお予防接種法に基づく報告基準と緊急促進事業による報告基準は異なっており、後者はより詳しく、観察期間がより長くなっている。

3番目の方法は、定期接種、任意接種にかかわらず健康被害を認めた場合、薬事法に基づき医師から厚生労働省医薬食品局安全対策課に届けられる副作用報告である。なお、緊急促進事業の場合は直接厚生労働省にFAX(0120-510-355)するとともに、市区町村長にも連絡する。定期接種や緊急促進事業では予防接種後副反応報告書と薬事法に基づく副作用報告とが重複するため、書類の一元化が検討されている。

## アナフィラキシーと失神

ワクチン接種後のアナフィラキシーは主として1型アレルギー反応に基づく臨床症状であり、多くは接種後30~60分以内に突然に発症し、症状は急速に進行する。主として皮膚・粘膜系、循環器系、呼吸器系のうち、すくなくとも2系統以上の多臓器で症状が出現する。ワクチン後の各種副作用などを国際的に定義しているブライトン委員会(「サイドメモ2」参照)が示す臨床症状を表3に、診断基準を表4に示した<sup>3,4)</sup>。表3に示す臨床症状からアナフィラキシーのレベルを診断する。レベル1~3までがアナフィラキシーと定義されている。

アナフィラキシーは生命にかかわるリスクが高い症状である。発症早期に0.1%エピネフリン0.01 mL/kg皮下または筋肉注射、ヒドロコルチゾン5~10 mg/kgの静注または皮下注を15~20分ごとに行うとともに、気道の確保、酸素投与、補助呼吸、静脈路確保などの適切な対応が必要である。

アナフィラキシー類似の症状として、中学生や高校生女子、思春期女性へのワクチン接種時に失神、意識消失を認めることがある。ワクチンに対する恐怖心からの血管迷走神経反射である。顔面蒼白、全身の冷感、低血圧などの循環器系の症状が主体であり、多くは接種後5分以内に出現する。

サイド  
メモ  
2

### ブライトン委員会 (Brighton collaboration)

予防接種の安全性を国際的に統一した基準で評価するために、世界保健機関(WHO)、アメリカ疾病対策予防センター(CDC)、ヨーロッパCDCなどが加わり、2000年に発足した国際的委員会である。日本も加わっている。予防接種による各種副反応に対するワーキンググループをつくり、各種副反応の診断基準を作成するとともに、診断基準の普及および評価を行っている。いままで作成した代表的な診断基準はアナフィラキシー、無菌性髄膜炎、脳炎、脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、発熱、腸重積、局所反応(膿瘍、腫脹、硬結など)、発疹、痙攣、血小板減少、乳幼児突然死症候群などがある。症例定義は5段階に分類され、レベル1がもっとも確実な診断基準となっている。

表 3 アナフィラキシーの臨床症状の定義(ブライトン委員会)<sup>34)</sup>

臓器	Major 基準	Minor 基準
皮膚・粘膜	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身性蕁麻疹または紅斑</li> <li>・血管浮腫(局所または全身性)</li> <li>・発疹を伴う全身性掻痒感</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・発疹を伴わない全身性掻痒感</li> <li>・全身がちくちくと痛む感じ</li> <li>・接種局所の蕁麻疹</li> <li>・有通性眼充血</li> </ul>
循環器系	<ul style="list-style-type: none"> <li>・測定された血圧低下</li> <li>・非代償性ショックの臨床症状(3 症状)</li> <li>頻脈</li> <li>毛細血管再充満時間(≥3 秒)</li> <li>中枢性脈拍減弱</li> <li>意識レベル低下または消失</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・末梢性循環の減少(≥2 症状)</li> <li>頻脈</li> <li>血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(≥3 秒)</li> <li>意識レベルの低下</li> </ul>
呼吸器系	<ul style="list-style-type: none"> <li>・両側性の喘鳴(気管支痙攣)</li> <li>・上気道性喘鳴</li> <li>・上気道腫脹(唇, 舌, 喉, 口蓋垂, 喉頭)</li> <li>・呼吸窮迫(≥2 項目) <ul style="list-style-type: none"> <li>・頻呼吸</li> <li>・努力呼吸</li> <li>・陥没呼吸</li> <li>・チアノーゼ</li> <li>・喉音発生</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・持続性乾性咳嗽</li> <li>・嘔声</li> <li>・咽喉閉塞感</li> <li>・くしゃみ, 鼻水</li> <li>・喘鳴または上気道喘鳴を伴わない呼吸困難</li> </ul>
消化器系		<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢, 腹痛, 悪心, 嘔吐</li> </ul>
臨床検査値		<ul style="list-style-type: none"> <li>・肥満細胞トリプターゼ上昇</li> </ul>

必須条件：①突然の発症，②徴候および症状の急速な進行，③2つ以上の多臓器の症状。

表 4 アナフィラキシーの分類(ブライトン委員会)<sup>3)</sup>

レベル 1	1つ以上の major 皮膚症状および1つ以上の major 循環器症状 (または/および1つ以上の major 呼吸器症状)
レベル 2	
2-1	1つ以上の major 循環器症状および1つ以上の major 呼吸器症状
2-1	1つ以上の major 循環器症状(または1つ以上の major 呼吸器症状) および異なる器官で1つ以上の minor 症状
2-2	1つ以上の major 皮膚症状および1つ以上の minor 循環器症状 (または/および1つ以上の minor 呼吸器症状)
レベル 3	1つ以上の minor 循環器症状(または呼吸器症状)および2つ以上の 異なる器官・分類から1つ以上の minor 症状
レベル 4	十分な情報が得られておらず，症例定義に合致すると判断できない
レベル 5	アナフィラキシーでない (診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

随伴症状を考慮したうえ，報告された事象に対してほかに明らかな診断がつかない場合に適用する。レベル1~3をアナフィラキシー。接種後早期とは限らない(遅発型のアナフィラキシーも考慮)。血管迷走神経反射と鑑別。

皮膚症状，とくに蕁麻疹の有無がアナフィラキシーとの鑑別に重要である。ヒトパピローマウイルスワクチンでの発症率はわが国では3.3/10万接種，アメリカでは8.2/10万接種である<sup>3)</sup>。

不安が強そうな人や起立性調節障害がある人に接種する場合は失神による転倒などを防止するために，接種後15分間は背もたれのある椅子に腰かけるか，体を横たえて接種する。また，接種に際

し，できるかぎり不安を取り除くことや時には寝かせて接種することも大切である。接種後30分間は院内で体調の変化を観察することが必要である。

### 健康被害救済制度

予防接種副反応報告書の提出と予防接種健康被害救済は別のシステムである。健康被害に対する給付を希望する場合は，定期接種の場合は市区町



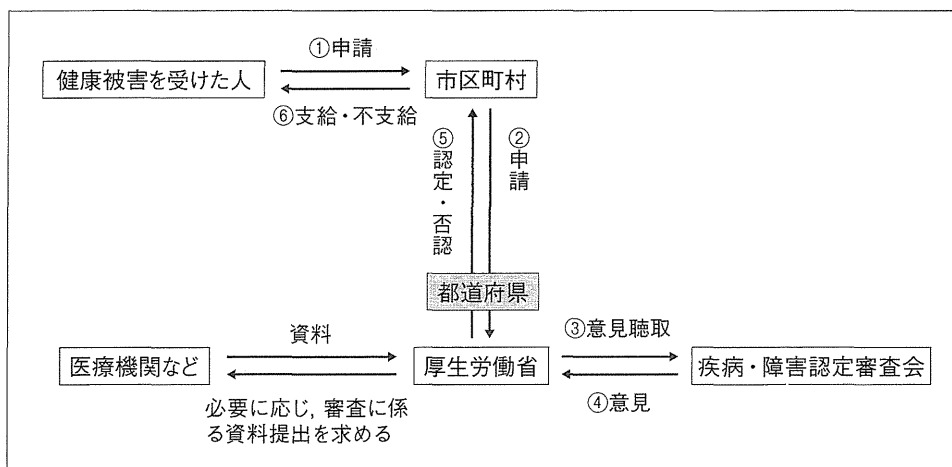


図 2 予防接種法による健康被害救済制度の概要

予防接種の副反応による健康被害は、きわめてまれではあるが不可逆的に生じるものであることを踏まえ、接種に係る過失の有無にかかわらず、予防接種と健康被害との因果関係が医学的、時間的に認定された者(積極的に否定できない者を含む)を迅速に救済する。

予防接種法に基づく予防接種を受けた者に健康被害が生じた場合、その健康被害が接種を受けたことよると厚生労働大臣が認定したときは、市区町村により給付が行われる。

審査の結果に納得がいかない場合は、再審査請求が可能である。

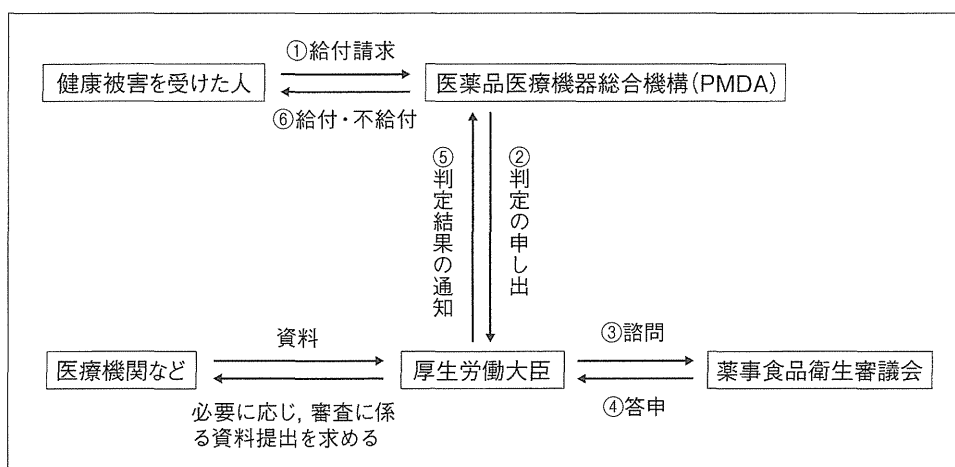


図 3 任意接種時の健康被害救済制度の概要

医薬品医療機器総合機構(PMDA)には、医薬品製造業者などからの拠出金による医薬品副作用被害救済制度と、生物由来製品製造業者などからの拠出金による生物由来製品感染等被害救済制度がある。

薬事法に基づく健康被害が発生した場合、PMDA に給付請求し、厚生労働省薬事食品審議会で審査され、因果関係が否定できない場合は認定され、所定の給付額が支給される。

ワクチンの場合は生物由来製品感染等救済制度から給付金が支給される。

村を通して(図2)、任意接種の場合は医薬品医療機器総合機構(PMDA)を通して(図3)、給付申請する必要がある<sup>5)</sup>。なお、健康被害救済は薬事法および予防接種法に基づき接種されたワクチンにより発生した健康被害事例を対象としており、法に基づかない接種は原則救済の対象とならない。

定期接種、任意接種にかかわらず、健康被害救済の書類は健康被害を受けた者またはその保護者が作成するが、作成にあたってはかかりつけ医の協力が必要である。定期接種の場合は市区町村の予防接種担当課に給付請求する(図2)。請求された書類は市区町村の予防接種健康被害調査委員会

表 5 各種の健康被害救済制度に基づく給付額の比較(厚生労働省結核感染症課資料)

	臨時接種および 一類疾病の定期接種	二類疾病の定期接種	(参考)医薬品副作用被害救済制度, 生物由来製品感染等被害救済制度
医療費	健康保険等による給付の額を除いた自己負担分	一類疾病の額に準じる	健康保険などによる給付の額を除いた自己負担分
医療手当	通院 3 日未満(月額)33,700 円 通院 3 日以上(月額)35,700 円 入院 8 日未満(月額)33,700 円 入院 8 日以上(月額)35,700 円 同一月入通院(月額)35,700 円	一類疾病の額に準じる	通院 3 日未満(月額)33,700 円 通院 3 日以上(月額)35,700 円 入院 8 日未満(月額)33,700 円 入院 8 日以上(月額)35,700 円 同一月入通院(月額)35,700 円
障害児養育 年金	1 級(年額)1,524,000 円 2 級(年額)1,220,400 円		1 級(年額)847,200 円 2 級(年額)678,000 円
障害年金	1 級(年額)4,876,800 円 2 級(年額)3,901,200 円 3 級(年額)2,926,800 円	1 級(年額)2,709,600 円 2 級(年額)2,167,200 円	1 級(年額)2,709,600 円 2 級(年額)2,167,200 円
死亡した 場合の補償	死亡一時金 42,700,000 円	・生計維持者でない場合、遺族一時 金 7,110,000 円 ・生計維持者である場合、遺族年金 (年額)2,370,000 円(10 年を限度)	・生計維持者でない場合、遺族一時金 7,110,000 円 ・生計維持者である場合、遺族年金 (年額)2,370,000 円(10 年を限度)
葬祭料	201,000 円	一類疾病の額に準じる	201,000 円
介護加算	1 級(年額)836,200 円 2 級(年額)557,400 円		

(注 1) 具体的な給付額については、政令で規定。

(注 2) 二類疾病の定期接種に係る救済額については、医薬品副作用被害救済制度の給付額を参酌して定めることとされている(なお、特別措置法についても同様)。

で検討され、救済が妥当と判断された場合は都道府県を通して厚生労働省疾病・障害認定審査会で審査される。医学的および時間的因果関係が積極的に否定できない場合は認定される(表 1)。

“健康被害救済が認められた”とは、医学的に因果関係が積極的に否定できなかったことであり、因果関係が証明されたことではない。また、初回審査による決定が納得いかない場合は再審査が請求でき、再審査部会で検討される。さらに、再審査部会での決定に対して納得いかない場合は再々審査が請求でき、各都道府県健康被害調査委員会で審議される。この場合、都道府県審査委員会の決定に対し医学的に不十分な決定であっても再審査部会は覆すことができないことになっている。

任意接種と健康保険制度による予防接種の場合は医薬医療機器総合機構(PMDA)に給付請求する(図 3)。請求された書類は厚生労働省内の薬事・食品衛生審議会で審議される。認定された場合は PMDA から給付金が支給される。緊急促進事業の場合は市区町村長に請求し、市区町村の予

防接種健康被害調査委員会で検討される。調査委員会で認定された場合は市区町村が加入している保険から給付金が支給される。

平成 24 年 7 月 1 日時点の定期接種一類疾病、二類疾病の予防接種健康被害救済制度、および医薬品副作用被害救済制度による給付内容と給付額を表 5 に示した。一類疾病に対する障害児養育年金(18 歳未満)、障害年金(18 歳以上)は医薬品医療機器総合機構法(機構法)に定める給付額の 1.8 倍であり、死亡一時金は機構法の遺族年金×10 年×1.8 倍である。

二類疾病の救済給付の内容と給付額は、医療費および医療手当は一類疾病に準じるが、対象は入院を要すると認められる程度の医療であり、障害年金、遺族年金(死亡した者が生計維持者の場合 10 年間支給)または遺族一時金(死亡した者が生計維持者でない場合)、および葬祭料は機構法に定める給付額と同額である。緊急促進事業の給付金は二類疾病の給付内容に準じている。

## おわりに

生ワクチン、不活化ワクチンともに、免疫学の観点から副作用がないワクチンの開発は不可能であり、高い免疫原性を期待するならばそれなりの副反応は出現する。しかし、医学的および時間的に発症する副反応は一定のパターンがあり、このパターンから外れるワクチン後の臨床反応は原則ワクチンとは因果関係がない反応である。

ワクチンの安全性を評価するために、予防接種後健康状況調査、予防接種後副反応報告、医薬品副作用報告が行われている。また、健康被害が発生した場合、定期接種、任意接種ともに健康被害救済制度があり、審査会で認定された場合は、予防接種制度に基づき、障害の程度に応じた給付額が支給される。

## 文献

- 1) 渡辺 博：ワクチンの安全性に関する考え方. 臨床検査, **54** : 1272-1278, 2010.
- 2) 予防接種ガイドライン委員会：予防接種ガイドライン 2012年版. 財団法人予防接種リサーチセンター, 2012, pp.1-94.
- 3) 岡田賢司：予防接種時の注意点と副反応. 日本臨牀, **69** : 1639-1643, 2011.
- 4) Rüggeberg, J. U. et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group : Anaphylaxis : case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, **25** : 5675-5684, 2007.
- 5) 庵原俊昭：日本のワクチン・予防接種による健康被害救済制度. 日本臨牀, **69** : 1645-1650, 2011.

\* \* \*

## Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan

J. TANAKA<sup>1</sup>\*, N. ISHIWADA<sup>1</sup>, A. WADA<sup>2</sup>, B. CHANG<sup>2</sup>, H. HISHIKI<sup>1</sup>,  
T. KUROSAKI<sup>3,4</sup> AND Y. KOHNO<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba City, Japan

<sup>2</sup> Department of Bacteriology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, Chiba Municipal Kaihin Hospital, Chiba city, Japan

<sup>4</sup> Kurosaki Child Clinic, Chiba City, Japan

(Accepted 28 July 2011)

### SUMMARY

The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) is reported to decrease the incidence of community-acquired pneumonia (CAP) in children. To determine the annual incidence of CAP before the introduction of PCV7, we counted the number of children hospitalized with CAP between 2008 and 2009 in Chiba City, Japan. We investigated serotype and multilocus sequence typing (MLST) for *Streptococcus pneumoniae* isolates in CAP cases. The annual incidence of hospitalized CAP in children aged <5 years was 17·6 episodes/1000 child-years. In 626 episodes, *S. pneumoniae* was dominant in 14·7% and 0·8% of sputum and blood samples, respectively. The most common serotypes were 6B, 23F and 19F. The coverage rates of PCV7 were 66·7% and 80% in sputum samples and blood samples, respectively. MLST analysis revealed 37 sequence types. Furthermore, 54·1% of the sputum isolates and 40% of the blood isolate were related to international multidrug-resistant clones.

**Key words:** Antibiotic resistance, community-acquired pneumonia, immunization (vaccination), incidence, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus).

### INTRODUCTION

*Streptococcus pneumoniae* is a frequent aetiological cause of community-acquired pneumonia (CAP) in children. The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), introduced in the USA and Europe, has reduced the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) caused by vaccine serotypes (serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) and of carriage of these serotypes [1–4]. Several reports indicate that PCVs

are effective against pneumonia [5–7]. Black *et al.* [5] reported that PCV7 reduces the incidence of first episode of clinically diagnosed pneumonia by 6·0%. The rate of all-cause pneumonia hospitalizations in children in the USA aged <2 years decreased by about 35% after the vaccine was licensed [6]. In these studies, bacteraemic pneumococcal pneumonia constituted a minority of the total amount of observed clinical pneumonia. These results indicate that PCV not only prevents invasive pneumococcal pneumonia but also reduces the incidence of all-cause pneumonia. However, little is known about the rate of pneumonia attributable to *S. pneumoniae* and their serotypes.

\* Author for correspondence: Dr J. Tanaka, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba City, Chiba Prefecture, Japan #260-8670. (Email: junko-tanaka@umin.org)

PCV7 was introduced in Japan in February 2010. Surveillance of the population-based incidence of CAP and molecular characterization of isolates causing CAP are fundamental to understanding the impact of PCV7 and to assessing whether the genetic structure of the pneumococcal population changes after implementation of an immunization programme. However population-based studies of CAP in Japanese children are rare.

To estimate bacterial pathogens and to better manage lower respiratory tract infections in children, we examined microbiological specimens of washed sputum according to the Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases [8–13]. Here, we surveyed the incidence of CAP in hospitalized children to obtain baseline data before the introduction of PCV7. We also determined the isolation rate of *S. pneumoniae* in children with CAP using washed sputum and blood samples to estimate the effect of PCV7 on CAP. The isolates were characterized by serotyping and by multilocus sequence typing (MLST).

## METHODS

### Incidence of CAP and of CAP with pneumococcal bacteraemia in Chiba City

We determined the annual incidence of hospitalized CAP and CAP with pneumococcal bacteraemia in children aged <16 years in Chiba City as follows. We retrospectively counted the total number of patients admitted to 18 hospitals with paediatric wards in and around Chiba City serving the catchment population between 1 April 2008 and 31 March 2009. A questionnaire was sent to 18 hospitals and information was obtained from the clinical records of all of them. We defined CAP as pneumonia that occurred in patients who had not been hospitalized within the past 2 weeks. Acute lower respiratory infection was diagnosed by clinicians at each hospital based on clinical symptoms of one or more of: fever, rapid or difficult breathing, cough and crackle in lung fields on auscultation. Radiographs were taken before admission and the diagnosis of CAP was confirmed by clinicians based on positive radiograph findings at the time of occurrence. Patients with CAP who did not require hospitalization were excluded from this study. The catchment area comprised 944 557 inhabitants, including 140 345 and 42 606 children aged <16 and <5 years, respectively [14].

### Rate of *S. pneumoniae* isolated from sputum and blood

We surveyed children who were admitted to six major hospitals in Chiba City. These six hospitals covered 75% of hospitalized children who were diagnosed with CAP within the city during 2005. [15]. Written informed consent was obtained from the parents or guardians of the patients before collecting samples, in accordance with the guidelines of the Institutional Review Board of Chiba University. Demographic and clinical data were collected by paediatricians. Upon admission, blood samples were collected and sputum samples were obtained using a tongue depressor with a light as follows. The tongue was depressed to induce the cough reflex and then sputum was collected using a swab or aspirated into a 1-ml disposable syringe. Sputum samples were washed three times in sterilized saline as described previously [9]. A small portion of washed sputum was homogenized and smeared onto glass slides for Gram staining. Stained smears were judged valid according to Geckler's classification based on the number of leucocytes or alveolar macrophages and squamous or ciliated epithelial cells per low-power field (100x). Smears with Geckler's groups of 4–5 containing >25 leucocytes or macrophages and <25 squamous or ciliated epithelial cells in the low-power microscopic field (100x) were considered adequate. Washed sputum and blood samples were cultured at the microbiology laboratory of each hospital. Pathogens accounting for >50% of the colonies in culture or presenting  $>1 \times 10^7$  c.f.u./ml of washed sputum were regarded as 'dominant'. *S. pneumoniae* isolates dominant in sputum samples and/or isolates from blood samples were initially stored at  $-80^\circ\text{C}$  at each hospital and then sent to Chiba University Hospital and the Department of Bacteriology of the National Institute of Infectious Diseases.

### Antimicrobial susceptibility

Antimicrobial susceptibility was tested *in vitro* using broth dilution according to the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines (CLSI M100-S18). Although the CLSI published new breakpoints for penicillin therapy in 2008 (CLSI M100-S18), we used the previously published breakpoints. *S. pneumoniae* was interpreted as susceptible (PSSP), intermediate (PISP), and resistant (PRSP) if the minimum inhibitory concentration (MIC) of penicillin G was  $\leq 0.06$ , 0.12–1 and  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

### Serotyping

Serotypes were determined by the Quellung reaction using antiserum purchased from Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark. We serotyped 6C and 6D using an in-house antiserum and confirmed the results by genetic characterization as described previously [16].

### MLST

We performed MLST as described previously [17]. Briefly, internal fragments of each of the seven housekeeping genes, *aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt* and *ddl* were amplified by Polymerase chain reaction (PCR) and their sequence types (STs) were determined by reference to the MLST database (<http://spneumoniae.mlst.net/>). New alleles and allelic profiles were submitted to the database for assignment. The relatedness of isolates and known similar strains in the database were determined by constructing a neighbour-joining tree using the online program, Draw Tree Using Own MLST Data. Relationships among the isolates were determined using eBURST v. 3 software and strains were assigned to clonal complexes (CCs) using the definition of a stringent group, in which all STs share six of seven identical alleles with at least one of the other STs within the group [single-locus variants (SLV)]. We compared STs with those of 43 pneumococcal clones in the Pneumococcal Molecular Epidemiology Network (PMEN; <http://www.sph.emory.edu/PMEN/>).

### Statistical analysis

Data were analysed using PASW Statistics 18 (SPSS Japan Inc., Japan). Associations between underlying diseases and the number of hospitalizations or the results of sputum culture were tested using Fisher's exact test. Correlations between age and isolation rates of pneumococcus and coverage rates of PCV7 were analysed using Pearson's  $\chi^2$  test. A *P* value of <0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

### Annual incidence of CAP

During the study period, CAP caused 860 episodes of children being hospitalized. The incidences of CAP in children aged <16 and <5 years were 6.13 and 17.6/1000 child-years, respectively.

### Annual incidence of CAP with pneumococcal bacteraemia

Five patients were diagnosed with pneumococcal bacteraemia combined with CAP. The incidences of CAP with pneumococcal bacteraemia in children aged <16 and <5 years were 3.56 and 11.7 episodes/100 000 child-years, respectively.

### Isolation of *S. pneumoniae* from sputum and blood culture

A total of 579 children with 626 episodes were admitted to six major hospitals with a diagnosis of CAP. This corresponded to 73% of all CAP episodes occurring in Chiba City during the study period. We obtained sputum and blood samples representing 502 (80.2%) and 544 (86.9%) of the 626 episodes. *S. pneumoniae* was identified and culture-dominant in 175 (27.9%) and 92 (14.7%) sputum samples, respectively. Of five patients with blood samples that were positive for *S. pneumoniae*, one also had a positive sputum culture. The serotypes and STs of the blood and sputum isolates from this patient were identical (serotype 6B, ST90).

Figure 1 shows the age distribution of children with CAP and the results of *S. pneumoniae* identified in sputum and blood cultures. The median age of children with CAP episodes was 1 year. Patients with CAP included 331 (52.9%) children aged <2 years and 230 (36.7%) aged 2–4 years. The median age of children with pneumococcus-positive episodes was also 1 year. *S. pneumoniae* was isolated from the blood of one 2-year-old and four 1-year-old patients. The detection rate of pneumococcus from sputum was the highest in children aged 2–4 years (18.7%), followed by those aged <2 (11.5%) and 5–15 (16.9%) years [statistically not significant,  $\chi^2(2)=5.92$ , *P*=0.052].

Of the 579 patients, 215 had one or more underlying diseases, 174 had bronchial asthma, 24 were premature, ten had congenital heart diseases, seven had chromosome anomalies, five had cerebral palsy, and 18 had other diseases. Thirty-seven patients were hospitalized more than once. Multiple hospitalizations were significantly associated with bronchial asthma (*P*<0.001), congenital heart disease (*P*=0.021) and cerebral palsy (*P*=0.035) (Table 1). Underlying diseases and the detection of *S. pneumoniae* from sputum were not significantly related. No one had sequelae with CAP episodes.