

予防接種で予防可能な疾患から守るという点において非常に有益なことであると考えられるが、多価混合ワクチンの種類が少ないわが国においては、医療機関の受診回数が増えるかあるいは、同時に受けるワクチンの種類が多くなり、保護者ならびに児への負担が大きい。これらを解消する手段の一つとして、同時接種が行われているが、今回の調査実施地域では、その半数近くがすべてのワクチンを単独で接種されていた。

一方で、同時接種のパターンも多様になっており70種類同時接種があり、1種類（2人）を除いて全員が異なるパターンで接種がなされていることが判った。本調査結果は、今後、同時接種後の健康状況を調査する上で有益であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

この調査は説明書をお読みいただいた上で、調査へのご協力に同意して頂いた方にお答えして頂くアンケート調査用紙です。

ワクチン接種の有無と接種日、アレルギー症状に関する質問について、母子健康手帳を見て回答をお願いします。

Q1. ご回答いただいた日付をご記入ください。

平成 年 月 日

Q2. 1歳6カ月健診の健診日をご記入ください。

平成 年 月 日

Q3. お子さまの生年月月をご記入ください。

平成 年 月 (日付は記入しなくて結構です。)

Q4. お子さまの性別を教えてください。

男 ・ 女

Q5. お子さまは、今までいずれかの時期に、胸が「ゼイゼイ」または「ヒューヒュー」したことがありますか。

はい ・ いいえ

「いいえ」の場合、Q10に進んで下さい。

Q6. お子さまは、この4週間の間に胸が「ゼイゼイ」または「ヒューヒュー」した日がどの位ありましたか？

毎日 ・ 毎日ではないが週1回以上
・月に1回以上、週1回未満 ・ 全くない

Q7. お子さまは、最近12ヶ月の間に胸が「ゼイゼイ」する発作がありましたか？

全くない・1~3回・4~12回・13回以上

Q8. 最近12ヶ月の間に、「ゼイゼイ」したために、平均してどのくらいあなたのお子さまの眠りがさまたげられましたか？

ない・1週間に1晩より少ない・1週間に1晩かそれ以上

Q9. お子さまは、この4週間の間に何らかのぜん息症状が出た日がどのくらいありましたか？

毎日 ・ 毎日ではないが週1回以上
・月に1回以上、週1回未満 ・ 全くない

Q10. お子さまは、今までに医師にぜん息と診断されたことがありますか。

はい ・ いいえ

Q11. お子さまは、最近12ヶ月の間にかぜや胸の感染症によるせき以外に、夜間にせきがありましたか？

はい ・ いいえ

Q12. お子さまは、今までにかぜやインフルエンザにかかっていない時に、くしゃみや鼻づまりになったことがありますか？

はい ・ いいえ

「いいえ」の場合、Q15に進んで下さい。

Q13. 最近12ヶ月の間に、お子さまはかぜやインフルエンザにかかっていない時にくしゃみや鼻づまりになったことがありますか。

はい ・ いいえ

Q14. 最近12ヶ月の間にくしゃみや鼻づまりの症状が起きましたか？(該当する月を選んで下さい)

1月・2月・3月・4月・5月・6月
7月・8月・9月・10月・11月・12月

Q15. お子さまは、今までに花粉(かふん)症になったことがありますか。

はい ・ いいえ

Q16. 今までに6カ月間以上、出たり消えたりするかゆみを伴った皮しんがありましたか

はい ・ いいえ

「いいえ」の場合、Q20に進んで下さい。

Q17. このかゆみを伴った皮しんは、最近12ヶ月の間にありましたか。

はい ・ いいえ

「いいえ」の場合、Q20に進んで下さい。

Q18. このかゆみを伴った皮しんは下記どの場所のみられましたか？○をつけてください。

ひじの内側・ひさの裏側・お尻の下・首や耳や眼のまわり

Q19. この皮しんは最近12ヶ月の間のいずれかの時期に完全になおったことがありますか？

はい ・ いいえ

Q20. 今までにアトピー性皮膚炎(そのような潰しん)といわれたことがありますか

はい ・ いいえ

Q21. お子さまは、今まで特定の食物を食べた後数分から数時間(多くは2時間以内)で下記のような症状が一つ以上出現したことがありますか。

呼吸器症状(呼吸が苦しい・ゼイゼイ/ヒューヒュー、せきなど)
皮膚症状(じんましん、発赤、かゆみなど)

粘膜症状(くちびるのはれ、目や目の周囲の皮ふのはれなど)

消化器症状(腹痛、おうと、げりなど)

神経や心臓の症状(失神(意識消失)、失禁(おしっこやうんちをもらしてしまう)、脱力(体の力がぬげたり)血圧低下など)

はい ・ いいえ

Q22. 食べたときに症状が出た特定の食物について、血液検査で陽性(特異的なIgE抗体価)であることを確認されましたか？

はい ・ いいえ ・ わからない

Q23. 食べたときに症状が出た特定の食物による皮ふの検査(ブリックテスト)で反応が陽性を示しましたか。

はい・いいえ・わからない

Q24. 医療機関で行った食物負荷(ふか)試験で陽性を示した食物がありますか。

はい・いいえ・わからない

Q25. ご家族にアレルギー症状を持っている方はおられますか。

はい ・ いいえ

Q26. それはどなたで、どのような症状ですか
複数回答でもかまいません。具体的に記入下さい。

(誰(例:父親)) (症状・病名(例:ぜんそく))

Q27. 母子健康手帳を見ながら本調査用紙にご記入いただくことは可能ですか？

はい ・ いいえ

Q28. これまでにあなたのお子さまが接種を受けたワクチンの接種日について教えてください。

インフルエンザ菌b型(ヒブ)	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日
第3回	平成 年 月 日
第4回	平成 年 月 日

小児用肺炎球菌(PCV7:7価結合型)	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日
第3回	平成 年 月 日
第4回	平成 年 月 日

B型肝炎	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日
第3回	平成 年 月 日

ロタウイルス 飲むワクチン	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日
第3回 <small>(5回未満)</small>	平成 年 月 日

ポリオ(OPV:生ポリオ)飲むワクチン	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日

3種混合(DPT:ジフテリア・百日せき・破傷風)	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日
第3回	平成 年 月 日
第4回	平成 年 月 日

BCG

平成 年 月 日

インフルエンザ	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日
第3回	平成 年 月 日
第4回	平成 年 月 日

麻しん(はしか)風しん混合(MR)	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日

水ぼうそう(水痘)	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日

おたふくかせ(流行性耳下腺炎)	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日

日本脳炎	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日
第3回	平成 年 月 日

不活化ポリオ(IPV)	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日
第3回	平成 年 月 日
第4回	平成 年 月 日

4種混合(DPT-IPV:ジフテリア・百日せき・破傷風・ポリオ)	
第1回	平成 年 月 日
第2回	平成 年 月 日
第3回	平成 年 月 日
第4回	平成 年 月 日

その他のワクチン()
ワクチン名を記載して下さい
平成 年 月 日

質問は以上です。
最後にもう一度記入もれがないか見直してください。
アンケート調査へのご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあり方に関する研究
分担研究報告書

Guillain-Barré syndrome発生割合とワクチン接種との関連に関する検討

研究分担者 新井 智 国立感染症研究所 感染症情報センター 主任研究官
研究分担者 岡部信彦 川崎市健康安全研究所 所長
研究協力者 上野美里 国立感染症研究所 感染症情報センター
石川果奈 国立感染症研究所 感染症情報センター
荒木和子 国立感染症研究所 感染症情報センター
佐藤 弘 国立感染症研究所 感染症情報センター第三室研究員
多屋馨子 国立感染症研究所 感染症情報センター第三室室長

研究要旨

重篤なワクチン接種後副反応の発生は極めて稀な事例である。その為、その事例が集積しているのかどうか対象(平常時)と比較しなければ明らかにならない。ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) はワクチン接種後に発生する可能性が示唆されているものの、その発生割合は通常0.6-4/10万人/年程度とされ、常時サーベイランスを実施していないとワクチン接種による増加であるか評価することができない。日本ではGBSのサーベイランスが実施されていないため、諸外国でのGBS発生状況を検索した。その結果、近年の報告では米国で1.47/10万人/年、デンマークで0.67(0.58-0.77, 95%CI)/10万人/年であり、0.6-4/10万人/年の範囲であった。しかし、米国では、60歳以上の高齢者、カナダでは50歳以上の高齢者に対するパンデミックインフルエンザワクチンの接種によりGBSが増加していた可能性も示唆されており、ワクチン接種後副反応の有無にかかわらずGBSの全数報告サーベイランス実施していく必要がある。今後サーベイランスの体制づくりや、GBSが発生した場合の積極的疫学調査体制の構築を目指していくことが安心したワクチン接種を継続していくうえで重要である。

A. 研究目的

これまでの多くの研究者の解析により、ワクチン接種後にギラン・バレー症候群

(Guillain-Barré syndrome: GBS) の発生割合が上昇する事例があることが報告されている。

GBSは急性・多発性の根神経炎の一つで、主に筋肉を動かす運動神経が障害され、四肢に力が入らなくなる病気である。欧米ではAcute inflammatory demyelinating polyneuropathy

(AIDP: 急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー) と同義語でGBSの中にAIDPが含まれる。

また、Acute motor axonal neuropathy (AMAN: 急性運動軸索型ニューロパチー)もGBSの一つの病型とし認識されておりAIDPとAMANが2大病型とされている。AIDP、AMANは発症に先行し何らかの感染を伴っているとされ、単相性経過をたどり、通常、予後は良好である。AMANにおいてはGM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1, GD1bGBSに対するIgG抗体の上昇を伴っており、抗ガングリオシド抗体の種類と臨床病型が相関関係にあり、ガングリオシド複合体に対する抗体産生は重症化するとされている。先行感染は主に*Campylobacter jejuni* (32%)、*Mycoplasma pneumoniae*(5%)、*Cytomegalovirus*(3%)、*Haemophilus influenzae*(3%)、Epstein-Barr virus(1%)などが報告があり、*C. jejuni*感染では、*C. jejuni*のリポポリサッカライドと神経細胞膜のGM1ガングリオシドの末端糖鎖構造が完全一致し、自己の神経細胞膜GM1に対して自己抗体が産生され、マクロファージにより障害され発症するとされている(Gatterbauer, et al. 1998)。ワクチン接種後にGBSが増加した事例としては、1976年のブタインフルエンザワクチン接種後にGBSの発生頻度が増加したことが報告されている。

B.研究方法

日本国内ではGBSを特異的に収集解析するサーベイランスは実施されていない。そこで、米国、カナダ、デンマークなど論文として報告されている近年のデータを用いて検討した。

C.研究結果

①文献で示されているGBSの発生率。

(1) Guillan-Barre Syndrome incidence in a large United State Cohort (2000-2009).

Neuro-epidemiology, 2012, 109-115. (Shui, et al. 2012). 2000年から2009年にかけてVaccine Safety Datalink (VPD)に登録された50,290,898例の情報のうちICD-9(多発性神経炎)で受診した1619例をGBS症例の調査対象とした。その結果、合計38例がGBSとFisher syndromeに該当し、全体で3.13/10万人/年(男性3.70/10万人/年、女性2.64/10万人/年)の発生頻度であった。ICD-9の症例のPPV(positive predictive values)が55%であったので、それを基に補正すると1.72/10万人/年(男性2.04/10万人/年、女性1.45/10万人/年)、更にPPV for confirmed case(47%)とすると最終的に今回の解析では、全体で1.47/10万人/年(男性1.74/10万人年、女性1.24/10万人/年)の発生率と算出された。年齢群別では、PPV for confirmed case(47%)補正前の値として0-4歳(男性:0.70/10万人/年、女性:0.93/10万人/年)、5-17歳(男性:1.13/10万人/年、女性:0.78/10万人/年)、18-24歳(男性:1.36/10万人/年、女性:1.16/10万人/年)、25-49歳(男性:2.52/10万人/年、女性:1.82/10万人/年)、50-64歳(男性5.19/10万人/年、女性:3.99/10万人/年)、>65歳+65歳(男性:12.84/10万人/年、女性:8.50/10万人/年)の補正前データであった。

(2) Risk of Guillain-Barre syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. JAMA, 2012, 175-181. (De Wals, et al. 2012). 2009年秋にカナダキュベックで実施されたインフルエンザA (H1N1)2009ワクチンに伴うGBSの発生について解析した。研究デザインは、Population-based cohortで、対象は2009年10月から2010年5月までにワクチン接種を受けた者(677,890名)と非接種者(2,945,160名)を対象とした。観察期間を6か月より長く設定し、期間中に83例(ワクチン接種群25例、非ワクチン接種群58例)のGBSを確認した。Brighton分類のレ

ベル1-4を対象にした場合、ワクチン接種群で接種後1-4週で19症例、5.60/10万人/年、接種後1-6週で20症例、3.93/10万人/年、接種後1-8週で25症例、3.69/10万人/年であった。一方非接種群では、接種後1-4週で2.75/10万人/年、接種後1-6週で1.93/10万人/年、接種後1-8週で1.80/10万人/年であった。これらの症例を年齢群(6ヶ月-9歳, 10-19歳, 20-29歳, 30-39歳, 40-49歳, 50-59歳, 60-69歳, >70歳)で階層化し解析すると、6ヶ月-9歳(接種群0/10万人/年:非接種群1.50/10万人/年), 10-19歳(接種群1.2/10万人/年:非接種群1.70/10万人/年), 20-29歳(接種群1.82/10万人/年:非接種群1.19/10万人/年), 30-39歳(接種群3.92/10万人/年:非接種群1.23/10万人/年), 40-49歳(接種群0/10万人/年:非接種群2.34/10万人/年), 50-59歳(接種群5.62/10万人/年:非接種群2.28/10万人/年), 60-69歳(接種群8.00/10万人/年:非接種群2.96/10万人/年), >70歳(接種群7.95/10万人/年:非接種群2.79/10万人/年)となり50歳未満でインフルエンザA(H1N1)2009ワクチンを受けることでGBSリスクに変化は認められなかった。

(3) Use of population based background rates of diseases to assess vaccine safety in childhood and mass immunization in Denmark: nationwide population bases cohort study.

(Rasmussen, et al. 2012). デンマークで1980年1月1日以降に誕生したものを対象に18歳になるか、2009年12月31日までを調査した。GBSの発生は、<1歳女性: 0.18 (0.22-0.64)/10万人/年, <1歳男性: 0.00(0.00-0.31)/10万人/年, 1-3歳女性: 0.28(0.13-0.53)/10万人/年, 1-3歳男性: 0.80(0.53-1.17)/10万人/年, 4-9歳女性: 0.55(0.37-0.78)/10万人/年, 4-9歳男性: 0.65(0.45-0.89)/10万人/年, 10-17歳女性: 1.00(0.75-1.30)/10万人/年, 10-17歳男性: 0.88(0.65-1.17)/10万人/年, 全体, 女性: 0.62(0.50-0.76)/10万人/年, 男性: 0.71

(0.59-0.86)/10万人/年であった。ワクチン接種と関連については接種後最大182日まで観察し、接種後の日数で層別化した。接種後1日(0.02/10万人/年)、接種後7日(0.13/10万人/年)、接種後42日(0.77/10万人/年)、接種後182日(3.29/10万人/年)であった。

D. 考察

近年の論文を対象にワクチン接種とGBSの発生について検索を行った。自然発生のGBSの割合は、通常0.6-4/10万人/年と考えられている。この割合を超える発生があった場合、何らかの要因が影響していると考えられる。近年でGBSの発生上昇が疑われた事例として米国とカナダの事例が報告されている。パンデミックインフルエンザワクチンの接種を受けた高齢者にGBS発生リスクの上昇を報告している。米国の事例では、>65歳+65歳(男性:6.03/10万人/年、女性:4.00/10万人/年)(Shui, et al. 2012)でカナダの事例では 50-59歳(接種群5.62:非接種群2.28), 60-69歳(接種群8.00:非接種群2.96), >70歳(接種群7.95:非接種群2.79)であった(De Wals, et al. 2012)。最近、1976年に使用されたブタインフルエンザワクチン(A/NJ/1976/H1N1)をマウスに接種することで抗ガングリオシド抗体の上昇を確認したとする報告がなされた(Nachamkin, et al. 2008)。1976年当時米国では、ブタインフルエンザワクチン接種によりGBSの増加が確認されており(Schonberger, et al. 1979, Langmuir, et al. 1984)、その発生のメカニズムの一端の情報として報告されている。しかしながら最近報告された別の研究では、インフルエンザワクチン接種で抗ガングリオシド抗体の上昇がみられないとする(Yuki, et al. 2012)異なる報告もあり、GBSとインフルエンザワクチンなどワクチンとの関連について十分な基礎データの蓄積が必要であろう。少なくとも、安全なワクチン接種を遂行していくために、年間を通して日本にお

けるGBSの発生頻度を把握しておく必要がある。多くの場合、GBSは、発生に先行して何らかの感染を伴っていることが多く、しかも抗ガングリオシド抗体の上昇と病型が関連している場合も報告されている。抗ガングリオシド抗体の有為上昇を伴った事例なのか、*C. jejuni*感染の先行感染の有無はどうかなどGBS症例の個別の評価もできるよう、十分な基礎データの収集と積極的疫学調査による事例ごとの詳細な検討が実施される必要がある。また、疫学調査だけでなく発症メカニズムの基礎研究も合わせて進める必要があり、ワクチン接種後にGBSが発生した場合には、使用されたワクチンの種類とロット番号の情報を収集し、ワクチン接種と関連が疑われるような場合は*C. jejuni*のリポポリサッカライドと神経細胞膜のGM1ガングリオシドの末端糖鎖構造の比較のように分子レベルでの解析も同時に進めることが必要である。

E. 結論

一般的にGBSの発生は、0.6-4/10万人/年程度である。近年の検討では、米国で1.47/10万人/年、デンマークで0.67/10万人/年(0.58-0.77/10万人/年, 95%CI)であり、日本における平常時GBS発生率情報の蓄積が極めて重要である。今後、GBSを含むワクチン接種後副反応に似通った事象の発生率についてサーベイランスを行うことが重要である。

F. 健康危機管理情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

参考とした文献

- Gatterbauer B, Neisser A, Bernheimer H, Schwerer B. Antiglycosphingolipid immune responses in neurology. The Vienna experience with isotypes, subclasses, and disease. *Ann N Y Acad Sci* 1998;845:353-62.
- Shui IM, Rett MD, Weintraub E, Marcy M, Amato AA, Sheikh SI, Ho D, Lee GM, Yih WK, Vaccine Safety Datalink Research T. Guillain-Barre syndrome incidence in a large United States cohort (2000-2009). *Neuroepidemiology* 2012;39:109-15.
- De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher RM, Landry M, De Serres G. Risk of Guillain-Barre syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA* 2012;308:175-81.
- Rasmussen TA, Jorgensen MR, Bjerrum S, Jensen-Fangel S, Stovring H, Ostergaard L, Sogaard OS. Use of population based background rates of disease to assess vaccine safety in childhood and mass immunisation in Denmark: nationwide population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e5823.
- Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H, Corcoran AT, Iskander JK, Schonberger LB, Chen RT. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis* 2008;198:226-33.
- Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, Eddins DL, Bryan JA. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979;110:105-23.
- Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, Nathanson N, Victor M. An epidemiologic

and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol* 1984;119:841-79.

Yuki N, Takahashi Y, Ihara T, Ito S, Nakajima T, Funakoshi K, Furukawa K, Kobayashi K, Odaka M. Lack of antibody response to Guillain-Barre syndrome-related gangliosides in mice and men after novel flu vaccination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:116-7.

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあるり方に関する研究
分担研究報告書

急性脳炎および急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の自然発生と
予防接種後副反応による発生について

研究分担者 永井利三郎 大阪大学医学系研究科 保健学専攻 教授
研究協力者 古藤 雄太 箕面市立病院 看護部

研究要旨

わが国における急性脳炎および急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) を巡っては、2005 年、マウス脳由来の日本脳炎ワクチン接種後の副反応として ADEM が取り上げられ、積極的勧奨が控えられた¹⁾。その後、Vero 細胞由来の新しい日本脳炎ワクチンが 2009 年から供給されている。しかし、積極的勧奨差し控えの前後で ADEM の発生数に変化がなかったことが明らかとなっている¹⁾。そのため今回は、急性脳炎と ADEM の自然発生率とワクチンの副反応による発生率を比較することで、ワクチンの安全性について示唆を得ることを目的とし論文検討を行った。

A. 研究目的

急性脳炎と ADEM の自然発生率とワクチンの副反応による発生率を比較することで、ワクチンの安全性について示唆を得ることを目的とした。

B. 研究方法

国内外の論文検討を行った

C. 研究結果

急性脳炎と ADEM の発生動向

感染症発生動向を報告している文献を参考に、急性脳炎の自然発生動向を調査した (表 1)。発生率は報告された発生数と国勢調査における各自治体の人口から算出した²⁻⁸⁾。

ワクチンの副反応として発生した急性脳炎および ADEM については、平成 14 年から平成 21 年における予防接種副反応報告として挙げられているものを参考とした⁹⁾ (表 2)。ここでは、マウス脳由来の日本脳炎ワクチンでは、8 年間に 5 例の急性脳炎と 13 例の ADEM の発生を認めている。ADEM の発生率は 0.0096 となっているが、こちらは人口ではなく、100 万接種に対する副反応の出現数である点に注意が必要である。

ADEM の自然発生とワクチン副反応による発生の比較については、Torisu ら福岡県において 1998~2003 年の 5 年間に発生した ADEM の全数調査を行っている¹⁰⁾ (表 3)。ADEM の発生は 26 例 (発生率 0.64 (人口 10 万人/年)) であり、感染を起因とするものは

19例(同0.47)、ワクチンの副反応であるものの4例(同0.10)と報告されている。

D. 考察

急性脳炎の自然発生について、人口100万人/年に対して0.73~7.342件の発生が報告されている。また、8年間のワクチン副反応として報告されている事例は、すべての定期ワクチンを合わせて15例、日本脳炎ワクチンで5例が認定されている。この結果からワクチンによる急性脳症の発生が自然発生に対して明らかに多いとは考えにくい。

また、ADEMについては、副反応報告における発生率は100万接種に対して0.0096であり、Torisuらの報告では10万人/年に対して0.10であることが示されている。それに対して、ウイルス感染によるADEMの発生率は0.47であり、ADEMに関してもワクチン副反応が自然発生と比較して明らかに多いとは言えない。

Vero細胞由来日本脳炎ワクチンの接種後にもADEMの報告がされている。しかし、今回の調査結果から、自然発生と比較してワクチンの副反応によるADEM発生が明らかに多いものとは想定されなかった。西日本地域では80%以上の豚が日本脳炎ウイルス感染をしている¹⁾。そのため、再度、日本脳炎ワクチンの積極的勧奨を差し控えることによってワクチンの接種率が低下することは、日本脳炎ウイルスの感染の危険性が高まることが考えられる。

表1 急性脳炎の発生数と発生率(対100万人)²⁻⁸⁾

地域	年度	発生数	発生率
京都府	2009	11	4.154
京都府	2010	15	5.690
沖縄県	2003	10	7.342
沖縄県	2004	0	—
沖縄県	2005	1	0.734
沖縄県	2006	1	0.734
沖縄県	2007	0	—
三重県	2006	9	4.821
埼玉県	2006	8	1.134
埼玉県	2007	8	1.134
仙台市	2006	1	0.976
仙台市	2008	1	0.976
仙台市	2009	2	1.951

表2 予防接種後副反応報告⁹⁾

	脳炎・脳症 (対100万接種)	ADEM (対100万接種)
DPT・DT	1	—
風疹	4(0.001)	—
麻疹	0	—
MR	5	1
マウス脳由来日本脳炎	5	13(0.0096)
生ポリオ	—	—
BCG	—	—

表3 ADEM患者発生動向¹⁰⁾

	合計	感染由来	ワクチン由来	原因不明
発生率 (10万人対)	0.64	0.47	0.10	0.07

E. 結論

1. 感染症発生動向を報告している文献や予防接種副反応報告を参考に、急性脳炎の自然発生動向を調査した。

2. マウス脳由来の日本脳炎ワクチンでは、8年間に5例の急性脳炎と13例のADEMの発生を認め、100万接種に対するADEMの発生率は0.0096であった。

ADEMの自然発生は26例(発生率0.64(人口10万人/年))であり、このうち感染を起因とするものは19例(同0.47)、ワクチンの副反応であるもの4例(同0.10)と報告されていた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 永井利三郎 ワクチン接種後脳症について、ワクチン接種と副反応の現状
NEUROINFECTION 17巻、67-69 (2012)

2. 学会発表

1. 永井利三郎 「疾患別予防ワクチンの選択」第17回日本神経感染症学会総会学術総会イブニングセミナー1, 2012年10月 京都市

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

I. 参考文献

1) 宮崎千秋. VPDを制御するためのわが国の課題 日本脳炎. 総合臨床 2011;60:2293-2298.

2) 中嶋智子, 奥村真友美, 柳瀬杉夫. 感染症発生動向調査(2009年患者発生動向). 京都府保環研年報 2010;55:41-44.

3) 中嶋智子, 奥村真友美, 柳瀬杉夫. 感染症発生動向調査(2010年患者発生動向). 京都府保環研年報 2011;56:32-40.

4) 糸数清正, 大野惇, 中村正治, 他. 最近5年間(2003年~2007年)の無菌性髄膜炎・急性脳炎の動向について. 沖縄県衛生環境研究所報 2009;43:161-165.

5) 赤池重宏, 山内昭則, 矢野拓弥, 他. 2006年感染症発生動向調査結果. 三重県保環研年報 2007;52:72-77.

6) 山田文也, 川本薫, 渋谷悦子, 他. 感染症発生動向調査情報による埼玉県の患者発生状況-2006年-. 埼衛研所報 2007;41:41-49.

7) 山田文也, 川本薫, 尾関由姫恵, 他. 感染症発生動向調査情報による埼玉県の患者発生状況 -2007年 -. 埼衛研所報 2008;42:43-52.

8) 酒井克朗, 嶋崎順子, 板橋幸子, 他. 感染症発生動向調査について(2006年). 仙台市衛生研究所報 2006;36:43-50.

9) 永井利三郎. ワクチン接種後脳症についてワクチン接種と副反応現状. NEUROINFECTION 2012;17:67-69.

10) Hiroyuki Torisu, Ryutaro Kira, Yoshito Ishizaki, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. Brain & Development 2010;32:454-462.

予防接種後副反応に関連するといわれている疾患の自然発生率、
接種後の発生率について

研究分担者：安井良則（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究協力者：多屋馨子（国立感染症研究所感染症情報センター）

研究要旨：

現在、予防接種制度の見直しが進められており、新たに医療機関からの予防接種の副反応報告が義務化される可能性が高くなってきている。本研究では、収集した副反応報告を合理的かつ迅速に評価し、意思決定をするために、各副反応に関する基礎的なエビデンスを改めて収集、整理する文献調査研究を行うこととした。本稿では、ワクチン接種との関連が指摘されてきた重篤な副反応の中で、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、ギランバレー症候群（GBS）の3つの副反応について、掲載された論文を中心に文献検索と考察を行った。ADEMについては、日本国内における発生率やその発生原因について言及したレビュー、また米国内での発生状況について掲載されている文献を紹介したが、大規模なコホート研究やケースコントロールスタディを行って、ワクチン接種とADEM発症との関連性について究明した論文は認められなかった。ITPは弱毒化された風疹ウイルスを含有したワクチン接種後の副反応として以前からその存在は認められていた。MMRワクチン接種後のITPの発症頻度が4万接種に1例であり、最も発症頻度が高いのは月齢12～15か月であるとの指摘があった。風疹以外のワクチン接種後のITP発症については、わが国では定期接種として実施されていない7歳以上の小児でのA型肝炎ワクチンやTdapがあげられていた。1976年の米国におけるパンデミック対策としての豚インフルエンザワクチンの開発とヒトへの大規模な接種事業により、接種後のGBS発症の危険性が増加することを指摘されて以来、インフルエンザワクチンを中心にGBS発症との関連について研究が行われてきている。今回の検索では、2009年のパンデミックワクチンを含むインフルエンザワクチン接種とGBS発症の関連について明らかにするためにヨーロッパの複数の国で実施された大規模なケースコントロールスタディ等の調査研究があげられているが、危険性の増加を証明するものはなかった。3つの重篤なワクチン接種後の副反応について、日本国内でその関連性を明らかにするための大規模な調査研究を示した論文は認められなかった。

A. 研究目的・背景

現在、予防接種制度の見直しの議論が進められており、平成 24 年 5 月 23 日の厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会で取りまとめられた「予防接種制度の見直しについて（第二次提言）」において、副反応報告制度の見直しについても言及されているところである。

このような状況の中、新たに医療機関からの予防接種の副反応報告が義務化される可能性が高くなってきている。以上のことから本研究では、収集した副反応報告を合理的かつ迅速に評価し、予防接種の見合わせを行う等の社会的影響力の大きい意思決定をするために、各副反応に関する基礎的なエビデンスを改めて収集、整理する文献調査研究を行った。

B. 方法

ワクチン接種との関連がこれまで指摘されてきた重篤な副反応の中で、過去に日本国内でも問題となり社会的影響の大きかった急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、既に風疹を含有するワクチンではその関連性が指摘されている免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）、1976 年の豚インフルエンザワクチンの人への接種によりその関連が指摘されたギランバレー症候群（GBS）の 3 つの副反応について、比較的最近掲載された論文を中心に文献検索と考察を行った。

C. 結果

1. 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）

検索した文献の中で主なものとその概要を表 1 に示す。日本語での 2 つの論文

（文献 1、2）では ADEM の国内での発症率について言及している。文献 1 は過去 3 年間の日本国内での ADEM の発症率を、文献 2 は過去 5 年間の福岡県内の発症率を調査したものであり、発症率はそれぞれ 0.8/10 万人年および 0.64/10 万人年であった。

文献 3 では感染症発症後の ADEM の発症率、ワクチン接種後の罹患率について言及されている。MMR ワクチン接種後の ADEM の発症率は 100 万接種に 1~2 例であり、麻疹罹患後の発症率よりも極めて低いと記載されている。

文献 4 は 2004 年から 2009 年にかけて南カリフォルニアで行われた調査での ADEM の発症率について述べられており、特に人種差間での発症率が異なっていると記載されている。日本脳炎ワクチン接種後の ADEM の発症率について調査を行った文献は我々の検索上は認められなかった。

2. 免疫性血小板減少性紫斑病（ITP）

検索した文献の中で主なものとその概要を表 2 に示す。文献 5 と 6 はいずれも米国で行われた調査研究であり、文献 5 では感染後の血小板減少が指摘されている風疹ウイルスを含有した MMR ワクチン接種後の ITP 発症についての調査結果が記述されている。ITP 発症率は MMR ワクチン接種の 4 万例に 1 例であり、最も発症率が高かったのは月齢 12~15 か月、男子が女子よりも 4 倍以上 ITP 発症率が高いと書かれている。

文献 6 は、文献 5 の結果を受けて、月齢 11~19 か月の幼児への MMR 以外のワ

クチン接種と ITP の関連および 7 歳～17 歳の年齢でのワクチン接種と ITP 発症の関連性に対する調査結果について述べられている。11～19 か月の幼児での ITP 発症に関連したワクチンは MMR 以外にはなく、7 歳以上の小児で ITP 発症と関連するワクチンとしては A 型肝炎ワクチン、水痘ワクチン、Tdap があげられている。これら 3 ワクチン接種後に発症する ITP は軽微であり、短期間で回復すると記載されている。

文献 7 は、フランス国内の血液センターのネットワークを使用し、2008 年 4 月～2011 年 7 月までの期間にフランス国内で新たに ITP と診断された成人症例 198 例に対してワクチン接種との関連性を調べるためにケースコントロールスタディが行われたことが記載されている。ワクチン接種後 2 か月以内での GBS 発症のオッズ比は 1.3 と高くなっているが、これは主に DTPP (diphtheria-tetanus-pertussis-polio myelitis) ワクチンの接種によるものであり、有意差はなかったと記されている。

3. ギランバレー症候群 (GBS)

1976 年にパンデミックの発生を予見して、米国で実施された豚インフルエンザワクチンのヒトへの接種により、GBS 発症の危険性が高まることが指摘された。その後インフルエンザワクチンを中心に GBS との関連性について研究した論文が数多く出されており、2009 年のインフルエンザ A (H1N1) 2009 の世界的流行により製造・使用されたワクチンと GBS 発症との関連についての研究論文も検出さ

れている。

検索した文献の中で主なものとその概要を表 3 に示す。文献 8 は英国で 1992～2000 年までの期間に登録された患者のうち GBS と診断された 228 例に対する解析を行い、ワクチン接種との関連を調べている。228 例中ワクチン接種後 42 日以内に GBS を発症したものは 7 例であり、うちインフルエンザワクチンは 3 例であった。ワクチン接種後 42 日以内での GBS 発症との相対危険率は 1.03 (95%CI: 0.48-2.18) であり、通常のコクチン接種による GBS 発症の危険性の増加はほぼ認められないとの結論であった。

文献 9 は、2009 年のインフルエンザ A (H1N1) 2009 の流行期を含んだ 2007 年から 2010 年までの期間(インフルエンザの流行が 3 シーズン含まれている)にフランス国内で GBS と診断された 145 症例に対して、1080 例のコントロールとのケースコントロールスタディを行い、GBS 発症の危険因子に関する多変量解析を行っている。これによると、インフルエンザの流行期と非流行期において GBS の発症率に有意差が認められているが、季節性インフルエンザワクチンと A/H1N1 ワクチン接種と GBS 発症には関連性は認められなかった。

文献 10 は英国における調査研究である。2009 年のインフルエンザ A (H1N1) 2009 の流行時に英国ではパンデミック対策としてオイルアジュバント AS03 を用いたワクチンが主に用いられた。327 例の GBS 症例中 37 例がパンデミックワクチンを接種しており、接種後 6 週間以内の発症は 9 例、相対危険率 1.05 (95%CI :

0.37-2.24)であった。パンデミックワクチン接種後6週間以内でのGBS発症の危険性を増加させるエビデンスは認められなかった。

文献11は英国、デンマーク、オランダ、フランス、スエーデンの5か国において、パンデミックインフルエンザA(H1N1)2009ワクチンとGBSの関連について調べたものである。104例のGBSに対してケースコントロールスタディが行われた。調整前の相対危険率は2.8(95%CI:1.3-6.0)であったが、インフルエンザ様疾患、上気道感染症、季節性インフルエンザワクチン接種、パンデミックワクチン接種で調整後の危険率は1.0(95%CI:0.1-2.7)であり、GBSの危険率増加は認められなかった。

文献12は米国でのワクチン副反応に関する情報をVaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)から得て、解析を行ったものである。2009年のH1N1インフルエンザワクチンに関連したGBSは62例であり、うち60例はワクチン接種後6週間以内の発症であり、31例は2週間以内であった。累積発症率はワクチン100万接種に対して6.2例であった。これらのことから、本論文ではH1N1ワクチン接種がGBS発症の引き金になっている可能性がある」と結論している。

D. 考察

本稿では、予防接種の重篤な副反応とされているものの中で急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)、ギランバレー症候群(GBS)に

ついて、近年の文献を中心に検索を行った。

ADEMについては、日本国内における発生率やその発生原因について言及したレビュー、また米国内での発生状況について掲載されている文献を紹介した。ADEMは先行するウイルス等による感染症や、ワクチン接種によって引き起こされることが以前より指摘されている。しかし、ワクチン接種との関連が指摘されても、かつてのマウス脳由来の日本脳炎ワクチンのように、その因果関係については不明であるとされている場合が多い。今回の検索では、麻疹ワクチン、インフルエンザワクチン、マウス脳由来日本脳炎ワクチン等のいくつかのワクチンにおいて、接種後のADEM発症のケースレポートや発症率について言及している文献は認められたが、大規模なコホート研究やケースコントロールスタディを行って、ワクチン接種とADEM発症との関連性について究明した論文は認められなかった。

ITPは風疹発症後の合併症であり、弱毒化された風疹ウイルスを含有したワクチン接種後の副反応として以前からその存在は認められていた。今回の検索では、MMRワクチン接種後のITPの発症頻度が4万接種に1例であり、最も発症頻度が高いのはわが国でもMRワクチンの接種時期として推奨されている1歳の誕生日直後(月齢12~15か月)であるとの指摘があり、今後注意を要すると思われる。また、MMR以外のワクチン接種後のITP発症については、わが国では定期接種として実施されていない7歳以上の小児でのA型肝炎ワクチンやTdapがあげられ

ていた。日本国内において新たなワクチンを定期接種として導入する際には、副反応としての ITP 発症の可能性については注意を払う必要があると思われる。

GBS は極めて重篤な疾患であるが、ワクチン接種後の副反応として注目されたのは 1976 年の米国におけるパンデミック対策としての豚インフルエンザワクチンの開発とヒトへの大規模な接種事業により、接種後の GBS 発症の危険性が増加することを指摘されてからである。その後インフルエンザワクチンを中心に GBS 発症との関連について研究が行われてきている。今回の検索では、インフルエンザワクチン等の接種後の副反応報告として GBS 発症はやはり少なからず報告されているが、2009 年のパンデミックワクチンを含むインフルエンザワクチン接種と GBS 発症の関連について明らかにするためにヨーロッパの複数の国で実施された大規模なケースコントロールスタディ等の調査研究では、危険性の増加を証明するものはなかった。

わが国では、予防接種の副反応に関する情報によって、これまでに MMR ワクチン、小学生に対するインフルエンザワクチンの集団接種が 1990 年代に中止となり、また 2005 年には接種後の ADEM 発症例の存在によって、マウス脳由来の日本脳炎ワクチンが積極的勧奨の差し控えとなったことはまだ記憶に新しい。近年においても、Hib ワクチン、小児の肺炎球菌結合型ワクチン接種後の死亡例や新たに細胞培養ワクチンとして実施されている日本脳炎ワクチン接種後の死亡例等については大きくマスコミで取り上げら

れ、社会的関心も高い。しかし、かつてのマウス脳由来日本脳炎ワクチンと ADEM 発症の関連性については、現時点で証明されていない。また、今回の文献検索でも、3 つの重篤なワクチン接種後の副反応について、国内でその関連性を明らかにするための大規模な調査研究を示した論文は認められなかった。

予防接種の副反応報告制度は予防接種制度の根幹に関わるものである。新たな予防接種制度の下で、この副反応報告制度が信頼性を高め、また国民に広く理解されるものとなることが、今後の日本国内での予防接種制度の発展に直結していくものと思われる。

また、今後は予防接種後副反応報告制度の確立と共に、重篤な副反応に対する大規模な調査研究が実施され、しっかりとエビデンスに基づいて予防接種が実施されることになることを願うものである。

E. 結論

・麻疹ワクチン、インフルエンザワクチン、マウス脳由来日本脳炎ワクチン等のいくつかのワクチンにおいて、接種後の ADEM 発症のケースレポートや発症率について言及している文献は認められたが、大規模なコホート研究やケースコントロールスタディを行って、ワクチン接種と ADEM 発症との関連性について究明した論文は認められなかった。

・MMR ワクチン接種後の ITP の発症頻度が 4 万接種に 1 例であり、風疹以外のワクチン接種後の ITP 発症については 7 歳以上の小児での A 型肝炎ワクチンや Tdap

があげられていた。

・2009年のパンデミックワクチンを含むインフルエンザワクチン接種と GBS 発症の関連について明らかにするためにヨーロッパの複数の国で実施された大規模なケースコントロールスタディ等の調査研究では、危険性の増加を証明するものはなかった。

・予防接種の副反応報告制度は予防接種制度の根幹に関わるものである。新たな予防接種制度の下で、この副反応報告制度が信頼性を高め、また国民に広く理解されるものとなることが、今後の日本国内での予防接種制度の発展に直結していくものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

番号	著者氏名	論文題名	発表雑誌名	発行年月	概要
1	山口結、吉良龍太郎、原寿郎	わが国における小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症の現状	脳と発達, 42巻3号P227-229	2010年5月	日本における小児急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、多発性硬化症の現状について検討。3年間の日本におけるADEMの患者数は330例であり、罹患率は0.8人/10万人年であった。
2	Torisu H., Kira R., et al	福岡県における小児急性播種性脊髄炎、多発性硬化症および急性横断性脊髄炎の臨床研究	脳と発達, 32巻6号P454-462	2010年6月	地域住民をベースにした多施設研究を行い、小児期急性播種性脊髄炎(ADEM)の疫学と臨床的特徴を検討。1998年からの5年間で26例のADEMを確認。罹患率は0.64/10万人年、平均発症年齢は5.7歳であった。ADEM発症の1か月以内に19例が感染症に罹患し、4例がワクチン接種を受けていた。
3	RK Garg	Acute disseminated encephalomyelitis (Review)	Postgrad Medical Journal 79, Page11-17	2003	ADEMは感染症やワクチン接種の後で発症するといわれている。発展途上国では、原因となる感染症としては麻疹(1000例に1例)、水痘(10000例に1例)、風疹(500例に1例)、Mumps、インフルエンザなどのウイルスやマイコプラズマなどがあげられている。ワクチンでは、かつて天然痘ワクチン接種者の4000例に1例がADEMを発症していた。現在では最も発症率の高い麻疹、Mumps、風疹ワクチン(MMR)接種者100万例に1~2例の発症率であり、麻疹罹患者の場合よりも極めて低い。
4	A. Langer-Gould, MD, PhD., J.L. Zhang, MS., J. Chung, MS., Y. Yeung, MD., E. Waubant, MD, PhD., J. Yao, MS	Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children	Neurology 77, Page1143-1148	September 20, 2011	2004年1月から2009年12月までの期間南カリフォルニアにおいて0~18歳を対象に487万人年の観察を行い、81例のADSを同定した。ADEMの罹患率は1.56/10万人年であり、黒人は4.4/10万人年、アジア太平洋諸島の人種は2.8、白人は1.03、ヒスパニックは1.5であった。

表 1. 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) に関する主な文献一覧

番号	著者氏名	論文題名	発表雑誌名	発行年月	概要
5	Eric K. France, Jason Glanz, Stanley Xu, et al	Risk of Immune Thrombocytopenic Purpura After Measles-Mumps-Rubella Immunization in Children	Pediatrics 121; Page e686-693	2008	MMRワクチンの接種を行った1,036,689人の児で259例の血小板減少性紫斑病 (ITP) を認めた。ワクチン接種後のITP発症率は40000例に1例であり、MMRワクチンに関連したITPのうち76%は月例12～23か月の児であった。最も発症率が高かったのは月例12～15か月であり、男子の方が女子よりも4倍以上発症率が高かった。
6	Sean T. O'Leary, Jason M. Glanz, David L. McClure, et al	The Risk of Immune Thrombocytopenic Purpura After Vaccination in Children and Adolescents	Pediatrics 129; Page 248-255	2012	幼児へのMMRワクチンの接種では40000例に1例のITPが発症することが知られている。月例12～19か月の幼児への他のワクチン接種では、ITP発症の危険性を高めるものはなかった。7～17歳でのA型肝炎ワクチン、11～17歳での水痘やTDaPではITPのリスクが高まるが、大半のケースでITPは軽度であり、長期化しない。
7	Lamiaie Grimaldi-Bensouda, Marc Michel, Elodie Aubrun, et al	A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines	Blood 120; Page4938-4944	October 24, 2012	フランスの血液内科センターのネットワークを使って、2008年の4月から2011年の7月までの期間に新たにITPと診断された198例の成人患者に対するケースコントロールスタディ(性、年齢を合わせた878例のITPではないコントロールと比較)を行い、ワクチン接種との関連を調べた。6か月前、12か月前のワクチン接種でのオッズ比は1.0であり、2か月以内ではオッズ比は1.3と高くなった。この上昇は主にDTPP (diphtheria-tetanus-pertussis-polio) ワクチンによるものであるが、有意差はなかった。成人において一般的に用いられているワクチンでは、ITP発症の危険性を高めるものはない。

表 2. 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) に関する主な文献一覧

番号	著者氏名	論文題名	発表雑誌名	発行年月	概要
8	Richard A. Hughes, FRCP; Judith Charlton, MSc; Radoslav Latinovic, BSc; Martin C. Gulliford, FRCP	No Association Between Immunization and Guillain-Barre´ Syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000	Arch Intern Med. ;166: Page1301-1304	2006	英国の253の一次医療機関の1992年から2000年までのデータベースを解析して180万人の登録患者の分析を行った。228例のGBS患者(女性107、男性121)がみられ、年齢を補正した年間発症率は人口10万人に対して女性1.22、男性は1.45であった。ワクチン接種後42日以内に発症したものは7例であり、うち3例がインフルエンザワクチンであった。221例はワクチンとの関連はなかった。ワクチン接種42日以内であることの相対危険率は1.03(95%CI: 0.48-2.18)であった。英国では、通常のワクチン接種によるGBS発症の危険性はほぼ認められない。
9	Lamia Grimaldi-Bensouda*, Annick Alpe´rovitch, Ge´rard Besson, et al	Guillain-Barre´ Syndrome, Influenzalike Illnesses, and Influenza Vaccination During Seasons With and Without Circulating A/H1N1 Viruses	American Journal of Epidemiology 174; Page326-335	February 22, 2011.	2009年から2010年のA/H1N1の流行を含んだ2007年から2010年までの期間にフランス国内の25の神経病センターでGBSと診断された患者のデータ解析を行った。145症例の1080例のコントロールを合わせてケースコントロールスタディを行い、危険因子に関する多変量解析を行った。インフルエンザウイルスが流行している期間と流行していない期間とはGBSの発症率に有意差が認められた。季節性インフルエンザワクチンとA/H1N1ワクチン接種後6週間以内でのGBS発症のオッズ比はそれぞれ1.3(95%CI:0.4,4.1)と0.9(95%CI:0.1,7.6)であった。本研究からはインフルエンザウイルスはGBS発症の危険因子であり、一方インフルエンザワクチンとの関連性は認められなかった。
10	Nick Andrews*, Julia Stowe, Rustam Al-Shahi Salmanc, Elizabeth Millerb	Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: Self-controlled case series	Vaccine 29; Page7878-7882	August 2011	1976年に豚インフルエンザワクチンとGBSの増加リスクとの関連が認められた。これまで季節性インフルエンザとGBS発症の危険因子との関を調べた数々の研究ではその関連性は認められなかったが、2009年のパンデミックを起こした豚由来インフルエンザでは関連性がある可能性が考慮された。英国ではオイルアジュバントAS03を用いたワクチンが主に使用された。327例のGBS症例中37例がパンデミックワクチンを接種しており、接種後6週間以内の発症は9例、相対危険率1.05(95%CI: 0.37-2.24)であった。パンデミックワクチン接種後6週間以内でのGBS発症の危険性を増加させるエビデンスは認められなかった。
11	Jeanne Dieleman, Silvana Romio, Kari Johansen, et al	Guillain-Barré syndrome and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine: multinational case-control study in Europe	BMJ 343: Page1-13	2011	英国、デンマーク、オランダ、フランス、スウェーデンの5か国において、パンデミックインフルエンザA(H1N1)2009ワクチンとGBSの関連について調べた。104例のGBSに対してケースコントロールスタディを行った。調整前の相対危険率は2.8(95%CI:1.3-6.0)であったが、インフルエンザ様疾患、上気道感染症、季節性インフルエンザワクチン接種、パンデミックワクチン接種で調整後の危険率は1.0(95%CI: 0.1-2.7)であり、GBSの危険性増加は認められなかった。パンデミックワクチン接種とGBSとの関連性を調査する際には、インフルエンザ様疾患や上気道感染症、季節性インフルエンザワクチンの接種、時期の影響を考慮することが重要である。
12	Nizar Souayah a Hussam A. Yacoub a Hafiz M.R. Khan, et al	Guillain-Barré Syndrome after H1N1 Vaccination in the United States: A Report Using the CDC/FDA Vaccine Adverse Event Reporting System (2009)	Neuroepidemiology ;38:Page227-232	April 27, 2012	2009年の米国でのH1N1ワクチン接種後のGBSの発症状況を調べた。データは連邦の情報公開法に則り、Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)から得、生物化学製剤評価研究センターから得た情報を加えた。2009年のH1N1インフルエンザワクチンに関連したGBSは62例(平均年齢46.51±22.41、女性33例)であった。60例はワクチン接種後6週間以内の発症であり、31例は2週間以内であった。累積発症率はワクチン100万接種に対して6.2例であった。GBSの発症率は高く、H1N1ワクチン接種がGBS発症の引き金になっている可能性がある。

表 3. グランバレー症候群 (GBS) に関する文献一覧

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)
予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用とその行政的な活用のあり方に関する研究
分担研究報告書

ワクチン接種後の副反応における疫学調査及び遅延型過敏反応の診断法の検討

研究分担者 齋藤昭彦（新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻 内部環境医学講座 小児科学分野）
研究協力者 大石智洋（新潟大学医歯学総合病院 小児科）

研究要旨

ワクチン接種後にみられる有害事象のうち、遅延型過敏反応が疑われる事象につき、遅延型過敏反応としての実際の疫学データおよびワクチンとの因果関係がより明らかになる方法につき検討する

A. 研究目的

近年、日本で接種可能なワクチンの増加により、同時接種も可能となった。一方、それに伴いワクチン接種後に起こる有害事象がクローズアップされるようになった。

しかしながら、現在の日本のシステムでは、ある有害事象が起きた場合に、それが本当にワクチンと因果関係のある副反応であるか否かの判断が困難で、かつ、場合によっては有益であるはずのワクチン接種が中断される事態も想定される。

ワクチン接種との因果関係が想定される事象にワクチンに対する過敏反応がある。

過敏反応には即時型および遅延型がある。ワクチンに対する即時型過敏反応に対しては、皮内反応などの検査やそのモニタリングについて考察されているが¹⁾、ワクチンに対する遅延型過敏反応については検討がなされていない。

そこで、ワクチンに対する遅延型過敏反応について、まずはベースラインを調査すべく過去の報告の有無について検索し、次年度以降の実際の調査に繋げることを目的とする。

B. 研究方法

上記の目的を達成する方法として、まずはワクチンに対する過敏反応について、特に疫学調査を中心に過去の報告を調べる。

その後、次年度における実際の疫学調査

の方法につき検討する。

（倫理面への配慮）

本年度の調査は文献的考察が主であるため、特に倫理的に問題になることはない。

C. 研究結果

海外での報告としては、ワクチン全体としての有害事象の発生率、および即時型過敏反応（アナフィラキシーとして）としての発生率の報告はみられるが、遅延型過敏反応としての発生率は我々が調べた限りではなかった。

国内では、インフルエンザワクチンおよび Hib ワクチンについて、それぞれ全有害事象（正確には全副反応）および即時型過敏反応（アナフィラキシーとして）の報告につき、海外と比較するうえで調査した。

（表 1）