

| | |
|------|--|
| PvV | 5価(DTP-HepB-Hib)ワクチン pentavalent (DTP-HepB-Hib) vaccine |
| SSPE | 亜急性硬化性全脳炎 subacute sclerosing panencephalitis |
| Td | 成人用破傷風・ジフテリアワクチン adult tetanus-diphtheria vaccine |
| TSS | 毒素性ショック症候群 toxic shock syndrome |
| VAPP | ワクチン関連麻痺 vaccine-associated paralytic poliomyelitis |
| VPD | ワクチン予防疾患 vaccine preventable disease |
| WHO | 世界保健機関 World Health Organization |
| WPR | 西太平洋地域 Western Pacific Region |





目的

予防接種が目標とするのは、個人および公衆をワクチン予防疾患（VPD）から保護することである。現代のワクチンは安全であるが、全くリスクのないワクチンは存在せず、ときとして予防接種後に有害事象が生じる。

予防接種後に、軽度の副作用から、まれではあるが生命を脅かす疾患までにわたる有害事象をきたす場合がある。大半の重篤例では、このような反応は偶然の発生にすぎない。その他の症例では、原因はワクチンまたは投与やワクチン取り扱い上の過誤である。ワクチンと有害事象の間に因果関係がみられない場合もある。そのため、公衆の信頼を維持することがあらゆる予防接種プログラムにとって成功の鍵となる。

予防接種後有害事象（AEFI）が発生すると、人々は原因の如何に関わらず混乱のあまり子どもにそれ以降の予防接種を受けさせることを拒否するため、子どもは、障害や生命の危険をもたらす可能性が予防接種より高い VPD に罹患しやすくなる。AEFI サーベイランス（予防接種後有害事象に関するデータの系統的収集）を実施すれば、公衆の信頼を維持しプログラムをスムーズに機能させるために必要な措置を計画し実行するのに役立つ。

本文書は、予防接種プログラム管理者（および、ワクチンの安全性および品質の責を負う者）のための以下に関するガイドラインを提供するものである。

- ワクチンの品質および安全性を確保するための戦略およびシステム
- AEFI の新たな分類および予防接種安全性/AEFI サーベイランスの目的
- より望ましい意思決定のためのワクチン反応の理解
- AEFI サーベイランスシステム：報告、調査、因果関係評価および対応の過程
- サーベイランスデータの最も望ましい使用
- 予防接種安全性に関する公衆およびメディアに向けたコミュニケーション戦略

有効な予防接種プログラムにより VPD が減少すると、AEFI に集まる注目が増加する。そのよい例がポリオである。コミュニティにポリオの症例が多数存在する場合には、非常にリスクの低い（300 万名に 1 名）ワクチン関連麻痺（VAPP）が主たる関心の対象となる可能性は低い。西太平洋地域では 2000 年以降ポリオが発生していない。野生ポリオウイルスがもはや存在しない国々では、VAPP が目立つようになってきた。その結果、VAPP は関心を集めるに足るものとなり、こうした国々は経口ポリオワクチン（OPV）から注射用ポリオワクチン（IPV）に切り替えている。

時代とともに技術が進歩し続けるにつれて、ワクチンの品質、有効性（防御度）および有用性（疾患減少）も進歩する。新たなワクチンがプログラムに加えられ続け、接種スケジュールは過密さを増す。現在、大半の国々では 3 種混合ワクチン（DTP）ではなく 4 価ワクチン（DTP-Hib または DTP- HepB）または 5 価ワクチン（DTP-HepB-Hib）が用いられている。また、インフルエンザ H1N1 などの疾患が出現するに伴い、新たなワクチンの需要が増加している。ワクチン使用が増加する（集団予防接種キャンペーンなど）と、ワクチン反応ならびに偶発事象が増加する。予防接種過誤（以前は「プログラム過誤」と呼ばれていた）も増加する可能性がある。AEFI の報告および調査を実施すれば、予防接種過誤による反応を明らかにし是正するのに用いることができるとともに、偶発事象と真の AEFI との鑑別に役立つであろう。AEFI のサーベイランスは、予防接種安全性をモニターするのに有効な方法であり、予防接種プログラムの信頼性に寄与するものである。また AEFI の適切な管理が可能になり、予防接種安全性サーベイランスが存在しないために AEFI の報告に対する不適切な反応が生じて危機感が広がることを防止できる。

認識が広まるとともにインターネットを通じた情報入手が増加したことにより、ワクチンの安全性に対する公衆の意識が高まった。また、AEFI サーベイランスの強化によりワクチンの安全性に対する医療提供者の注意が高まってきた。その結果、医療提供者および公衆は、ワクチンの品質および安全性に対する危惧をますます強調したり求めたりしている。予防接種を取り巻く状況がこのように複雑さを増す現在、ある AEFI とワクチンに因果関係があるのか、あるいはその AEFI が単なる偶発事象であるのかを明らかにするには、詳細な調査および因果関係評価が必要である。

予防接種プログラムに対する公衆の信頼を維持し改善するには、全医療提供者が AEFI のあらゆる側面を完全に認識し、いかなるときも公衆の懸念に対応できる体制でなければならない。ワクチンの安全性に関する公衆の懸念への時宜を得た対応や即時の伝達が、公衆を保護し予防接種プログラムの完全性を保つことにつながる。WHO は、ワクチンの安全性に関するこのような共同行為の必要性を認識し、ランドスケープ解析を実施した。解析により、ワクチン安全性に関わる者の現構造、活動およびニーズならびに、国内および国際レベルでの戦略の概観が得られる。ランドスケープ解析に基づき、最新の医薬品安全性監視方針を有効に用いてワクチンの安全性を至適化することを目指す枠組みである世界ワクチン安全性計画（Global Vaccine Safety Blueprint）が共同で作成された。この計画は、レベルの異なる 3 つの作業領域を定める 3 つの戦略的目標を示唆するものである。第一の目標はあらゆる国で最低限の提供能力を確保すること、第二は特定の状況のために提供能力を増強すること、第三は世界的支援ネットワークの確立である。

西太平洋地域の各国は、人口統計学的、社会経済学的および地理的な状況が大きく異なる。この地域では、予防接種サービスの機能にも提供能力の点で大幅なばらつきがみられる。いくつかのワクチンが用いられており、予防接種安全性サーベイランスの能力は概してさまざまである。本ガイドラインが、この地域の各国によって必要な修正を加えられたり、その国に固有の予防接種安全性/AEFI サーベイランスガイドラインを作成する際に使用されたりすることによって役立つことが望ましい。本ガイドラインが目標とするのは、AEFI のサーベイランス活動の効率を改善すること、国および西太平洋地域レベルでの予防接種サービスの質を向

上させることおよび、最終的にはワクチンの全被接種者に対して予防接種安全性を確保し、予防接種プログラムの目標および目的を全世界的に達成するに至ることである。

予防接種およびワクチンの原理

免疫

免疫とは、「体」（自己）に本来備わる物質の存在を許容し「異質な」（非自己の）物質を排除する人体の能力である。ほとんどの微生物は免疫システムにより異質と判断されるため、この識別能力は感染症から保護する働きをする。ある微生物に対する免疫は、その微生物に対する抗体の存在によって示されるのが通常である。一般的に免疫は単一の有機体または近縁の有機体群に対してきわめて特異的である。

免疫を獲得するには2つの基本的機序が存在する。能動と受動である。

能動免疫

能動免疫とは、免疫系が刺激されて抗原特異的な体液性（抗体）および細胞性の免疫が作られることである。通常は長年にわたり、生涯持続することも多い。能動免疫を獲得する一つの方法が、病原微生物の感染を乗り切ることである。同一の抗原に再び曝露されると、免疫記憶細胞はきわめて迅速に複製と抗体産生を開始し、防御を再確立する。

能動免疫を作り出すまた別の方法が予防接種である。ワクチンは免疫系と相互作用し、自然感染によって作られるものとはほぼ同じ免疫反応を作り出すことが多いが、被接種者がその疾患や可能性のある合併症を来すことはない。

多くの要因が予防接種に対する免疫反応に影響を及ぼす可能性がある。この要因には、移行抗体の存在、抗原の性質および用量、投与経路および、ワクチンの免疫原性を向上させるために添加されるアジュバント（アルミニウム化合物など）の存在がある。年齢、栄養因子、遺伝的性質、併存する疾患といった宿主の要因も反応に影響を及ぼす可能性がある。

受動免疫

受動免疫とは、ヒトや動物によって産生された抗体が別のヒトや動物に移行することである。受動免疫によりいくつかの感染症に対する防御が得られるが、この防御は一時的なものである。抗体は時間とともに劣化する。最もよくみられる受動免疫の形は、乳児が母親から受け取るというものである。母親から受け取った抗体は、最長で1年間にわたり乳児をある種の疾患から保護する。

集団免疫

集団免疫（または群衆免疫）とは、集団（群衆）の一部に予防接種を実施することが免疫のない者に対する保護となるというものである。

集団免疫理論では、集団の多数に免疫があると、人から人へと感染する疾患が感染の連鎖を維持しにくくなるとされる。免疫保有者の数が多ければ多いほど、感染の危険性のある者が感染性因子と接触する可能性が低くなる。理論的視点からも実践的視点か

らも、天然痘やポリオにみられたように、疾患は予防接種率が 100%に達する前に消失するのが通常である。それ以上になると疾患が生き残れなくなる集団内の免疫保有者の比率が集団免疫閾値である。その値は疾患の病原性、ワクチンの有効性および集団の接触パラメータにより異なる。

予防接種はどのように効果を発揮するのか

さまざまなタイプのワクチンが存在するが、効果を発揮する方法はいずれも共通であり、免疫系が感染を攻撃する準備をさせるというものである。基本的に、ワクチンには病原微生物とほぼ同一の成分が含まれており、そのため免疫系はその微生物の感染時と同じ反応をする。予防接種が成功した結果として最も重要なのは、寿命が長く、その後の感染に対してより迅速かつ協調的に反応する記憶リンパ球が産生されることである。その結果、病原微生物はより迅速に破壊される。防御は必ずしも完全ではなく、感染が防止されない場合もあるが、疾患の重症度は軽減されるのが通常である。

ワクチンに対する最初の曝露により免疫反応が刺激される（プライミングという）。免疫系が抗体および免疫細胞を産生して抗原に反応するには、時間が必要である。まず免疫グロブリン M (IgM) 抗体が産生されるが、その量は少なく、抗原への結合はそれほど強くない。数日後、IgM よりも病原体特異性が高く長時間持続する免疫グロブリン G (IgG) 抗体が免疫反応により産生され始める。

同一のワクチンを続けて投与することにより、二次反応が刺激される。二次反応は一次反応よりも大幅に迅速であり、主として IgM ではなく IgG が産生される。目的は病原微生物に特異的な免疫細胞および抗体を十分に産生し、疾患に対する長期間の防御を提供することである。

ワクチン

ワクチンとは、ある疾患に対する免疫を改善し増強する生物学的製剤である。ワクチンには疾患を惹き起こす微生物またはその一部が含まれており、弱毒化または不活化（殺処理）した微生物、その毒素またはその表面タンパク質のいずれかを用いて作られることが多い。

1 価のものと多価のものがある。1 価ワクチンは単一の抗原の単一の菌株を含有する（麻疹ワクチンなど）のに対し、多価ワクチンは同一の抗原の株またはセロタイプを 2 つ以上含有する（OPV など）。

混合ワクチンは 2 つ以上の抗原を含有する（DTwP、DTP-HepB-Hib など）。混合ワクチンが持ちうる利点には、保管および別々のワクチンを投与するコストの削減、複数回通院するコストの削減、予防接種適時性の向上および予防接種プログラムへの新たなワクチン導入の促進がある。

重要点

混合ワクチン中の複数抗原の投与が、一度に数百万の抗原に反応する能力を持つ免疫系に対する負荷を増加させるという科学的根拠は存在しない。抗原を混合することにより有害事象のリスクが増加することはないのが通常であり、実際のところ有害事象が全体的に減少する。

ワクチンの分類

ワクチンには4種類がある。弱毒化、不活化（殺処理抗原）、サブユニット（精製抗原）、トキソイド（毒素を不活化）である。それぞれ特徴が異なり、特徴によって働き方が決定される。

弱毒化ワクチン（LAV）

LAVは「野生型」すなわち病原性のウイルスまたは細菌に由来する。実験室で、通常は繰り返し培養することにより野生型のウイルスまたは細菌を不活化する（弱らせる）。こうして作成されたワクチン病原体には、被接種者の体内で複製する（成長する）能力が残るが、通常は疾患を誘発しない。LAVに対する免疫反応は、自然感染によって生じるものと実質的に同一である。

LAVの場合、通常は初回投与で防御が得られる。セロコンバージョンを確実にするためにもう一度投与する。たとえば、被接種者の95%から98%が1回の麻疹ワクチン投与に反応する。被接種者のほぼ100%が確実に免疫を獲得することを目的に2回目の投与を実施する（2回目の投与は「保険」である）。生ワクチンによる免疫は長期間持続し、複数回投与が必要な経口ポリオワクチンを除いて追加投与の必要はない。LAVは不安定であり、熱や光によって損傷されたり破壊されたりする。取り扱いと保管には注意が必要である。現在市販されているLAVには麻疹、流行性耳下腺炎、風疹、水痘、黄熱、経口ポリオおよびインフルエンザ（鼻腔内投与）がある。不活化細菌ワクチンにはBCGおよび経口腸チフスワクチンがある。

不活化全細胞ワクチン

不活化ワクチンは、ウイルスまたは細菌を培地で培養したのち、熱または化学物質（通常はホルマリン）で不活化することによって製造される。ウイルスまたは細菌は生きていないため被接種者の体内で生育できない。そのため、免疫不全者の体内でも疾患を惹き起こすことはない。不活化ワクチンは一般にLAVよりも安全であり、疾患誘発リスクがない。生きた抗原と異なり、不活化抗原は血中抗体の影響を受けない。多くの場合、LAVよりも安定している。

完全体の細菌（全菌体百日咳ワクチンなど）またはウイルス（不活化ポリオワクチンなど）を培地で培養したのちに熱や化学物質で処理することにより、不活化された生育不能なワクチンが製造される。

不活化ワクチンは常に複数回の投与が必要である。一般的に、初回投与は防御的免疫をもたらさず、免疫系を「プライミング」するのみである。防御的免疫反応は、続く複数回の投与後に出現する。免疫反応が自然感染と類似する生ワクチンとは対照的に、不活化ワクチンに対する免疫反応は多くの場合体液性であり、細胞性免疫はわずかまたは皆無である。不活化抗原に対する抗体価は時間とともに消失する。そのため、不活化ワクチンの中には、抗体価を増強（ブースト）するために定期的に追加投与が

必要なものがある。

サブユニットワクチン

完全体の病原体を培地で培養したのち、構成成分のみがワクチンに含有されるように精製処理する（無菌体百日咳ワクチン、B群髄膜炎菌ワクチンなど）。

タンパク質性

タンパク質を用いたサブユニットワクチンがある。たとえば、B型肝炎ワクチンはB型肝炎ウイルスの断片を酵母細胞に挿入して製造される。遺伝子組換え酵母細胞は大量のB型肝炎表面抗原を産生し、その抗原が回収精製されてワクチン製造に用いられる。遺伝子組換えB型肝炎ワクチンは天然のB型肝炎表面抗原と同一であるが、ウイルスのDNAを含有せず感染を惹き起こす能力がない。また別のタンパク質性ワクチンが、不活化百日咳毒素（タンパク質）を含有する無菌体百日咳（aP）ワクチンである。

多糖体ワクチン

髄膜炎菌多糖体ワクチンおよび肺炎球菌多糖体ワクチンは、精製された非伝染性の被包性細菌多糖体膜（莢膜）を含有する。

結合型ワクチン

2歳未満の小児は、T細胞依存性の機序により抗体を誘導する多糖体などの抗原に十分に反応しない。T細胞が認識するタンパク質に多糖体抗原を化学的につなぎ合わせる（結合させる）と、作成された結合型ワクチンは幼児の体内で強力な免疫反応および免疫記憶を誘導することができる。

トキソイドワクチン

ある種の細菌感染（ジフテリア、破傷風など）では、疾患の臨床症状は細菌そのものではなく細菌が分泌する毒素によって惹き起こされる。トキソイドワクチンは、毒素を精製し化学的に変性させる（通常はホルムアルデヒドを用いる）ことにより製造される。毒素は毒性を失っているが、毒素の作用に対して防御する特異的免疫反応の誘導能が残っている。

ワクチンに含有されるその他の成分（賦形剤）

アジュバント

免疫反応の程度や持続時間を増大させるためにワクチンにある物質を添加する場合がある。これにより、1回投与あたりの免疫原の量または免疫を得るのに必要な投与総数を低減することが可能になる。最もよく用いられるアジュバントは、主としてタンパク質に対する免疫反応を増強するアルミニウム塩（水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウムまたは硫酸アルミニウムカリウム）である。アルミニウム塩は数十年にわたって使用されており、安全性が示されている。まれに、皮下結節、無菌性膿瘍、肉芽腫性炎症または接触過敏症といった注射部位反応を惹き起こす場合がある。

抗生物質

ウイルスを培養する組織培養細胞の細菌汚染を防止するために製造時に抗生物質が用いられる。たとえば、MMR ワクチンおよび IPV は、1 ドーズあたり 25 マイクログラム未満 (0.000025g 未満) のネオマイシンをそれぞれ含有する。ネオマイシンに対するアレルギーがわかっている者については、いかなるアレルギー反応も直ちに治療できるように注意深い観察が必要である。

保存料

保存料 (チオメルサール、ホルムアルデヒドなど) とは、ウイルスを不活化し細菌毒素を無毒化するとともに、細菌汚染または真菌汚染を原因とする重篤な二次感染を予防するために死菌ワクチンまたはサブユニットワクチンに添加する化学物質である。

安定剤

製品の品質および安定性を確保するために、化合物をワクチンに添加して製造時のさまざまな問題に対処する必要がある。酸性度 (pH) を調整する、凍結乾燥など製造工程に必要な処理の際に抗原を安定させる、抗原がガラスバイアル表面に付着して免疫原性が低下することを防止するといったことである。このような添加物の例として、カリウム塩またはナトリウム塩、ラクトース、ヒト血清アルブミンや、ゼラチンおよびウシ血清アルブミンなどのさまざまな動物性タンパク質がある。

重要点

Key point

さまざまな目的で賦形剤がワクチンに添加され、いくつかは次の製造工程で除去される。しかし、わずかな「痕跡」量が完成品に残留する可能性がある。残留量は、その物質に対するアレルギーのある者にとってのみ重要なものである。

注：WHO ウプサラ・モニタリング・センターは、予防接種の実践にあたり入手可能なワクチンの全賦形剤を詳細に記したドラッグディクショナリを作成中である。

禁忌および注意

予防接種の禁忌とは、被接種者にまれにみられ、重篤な有害事象のリスクを増加させる身体状態である。禁忌を無視すると、回避し得たワクチン反応を誘発する可能性がある。最悪かつ最も重篤なワクチン反応がアナフィラキシーである (付録 C)。禁忌の大半は一次的なものであり、後ほど予防接種が可能である。あらゆるワクチンに該当する唯一の禁忌は、以前のワクチン投与によって、またはワクチンの成分に対して重篤なアレルギー反応を来したことがあることである。

注意は禁忌ではないが、ワクチンの恩恵がリスクを上回るかどうかを決定するうえで考慮すべき事象または身体状態 (特に被接種者が免疫低下状態または妊娠中である場合) である。製品ラベルに記された注意が不適切に絶対的禁忌と解釈され、予防接種の機会が奪われてしまう場合がある。

- 免疫は、疾患に対する身体の防御能力である。免疫獲得には2つの基本的機序がある。能動および受動である。
- 能動免疫には、感染後に獲得され生涯持続する自然免疫と、予防接種により得られ、同じく長期間持続するものがある。
- 受動免疫にも自然免疫と人工免疫がある。いずれも比較的短期間しか持続しない。
- ワクチンとは、ある疾患に対する免疫を増強する生物学的製剤であり、4タイプに分類される。弱毒化、不活化全細胞（殺処理）、サブユニットおよびトキソイドである。
- ワクチンが含有する賦形剤（アジュバント、保存料およびその他の添加物）により、ときに有害事象を来たす場合がある。予防接種安全性サーベイランスには、有害事象に関する知識が重要である。

予防接種後有害事象（AEFI）

全国的な予防接種プログラムで用いられるワクチンはきわめて安全かつ有効である。それにもかかわらず、完全に安全なワクチンは存在せず、予防接種後に有害事象を来す場合がある。ワクチンそのものに加えて、予防接種の過程が有害事象の原因となる可能性がある。

AEFI とは、予防接種後に発生したあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、ワクチン使用との間に必ずしも因果関係があるものではない。有害事象とは、あらゆる好ましくないまたは意図しない徴候、臨床検査値の異常、症状または疾患をさす。報告された有害事象は、真の有害事象すなわち実際にワクチンまたは予防接種過程によって惹き起こされた結果である場合もあれば、ワクチンまたは予防接種過程によるものではないが予防接種と時間的な関連がある偶発事象である場合もある。

2012 年、国際医学団体協議会（CIOMS）および WHO は、AEFI の原因別カテゴリー化に関する既存の分類を改訂し、新たなカテゴリー分類を導入した（表 1）。

表 1：AEFI の原因別カテゴリー分類（CIOMS/WHO 2012）

| AEFIの原因別タイプ | 定義 |
|------------------------|--|
| ワクチン製品関連反応 | ワクチン製品に固有の 1 つ以上の性質のためにワクチンが原因または誘因となった AEFI。 |
| ワクチン品質欠陥関連反応 | ワクチンが原因または誘因となった AEFI で、製造者により提供された投与器具を含むワクチン製品の 1 つ以上の品質欠陥によるもの。 |
| 予防接種過誤関連反応（旧「プログラム過誤」） | 予防接種過誤関連反応：不適切なワクチン取り扱い、処方または投与が原因となった AEFI で、その性質上予防可能なもの。 |
| 予防接種不安関連反応 | 予防接種に関する不安に起因する AEFI。 |
| 偶発事象 | ワクチン製品、予防接種過誤または予防接種不安以外のものを原因とする AEFI。 |

注：上記の定義に用いた「予防接種」とは、個人に免疫を付与する目的でワクチンを用いることを意味する。「使用」とは、ワクチン製品が製造／包装場所を離れた後に生じる全過程すなわちワクチンの取り扱い、処方および投与をさす。

ワクチン反応

この新たな原因別カテゴリー分類は、生じうる2種類のワクチン反応を明確に区別するものであるため、ワクチン製品に関する意思決定に重要である。第一のワクチン製品関連反応は、ワクチンの準備、取り扱いおよび投与が正しく実施された場合であっても、ワクチンの固有の性質に対する個人の応答に認められる反応である。第二のワクチン品質欠陥関連反応は、製造過程で生じるワクチンの欠陥である。このような欠陥は個人の反応に影響を及ぼす可能性があるため、ワクチン有害事象のリスクが増大する。予防接種プログラム実施の初期には、ワクチン品質欠陥関連反応に関する重大事象がいくつか報告された（カッター社事件など）。しかしその後、改訂版の適正製造規範（GMP）が導入されたことにより、現在ではこのような欠陥はきわめてまれである。ワクチン製造業者はGMPを遵守し、各国の規制当局（NRA）はこのような反応を回避または最小化することを可能にすることによってその効力を増してきた。

ワクチン反応は、高頻度かつ軽微な反応とまれであるが重篤度の高い反応とに分類されうる。ワクチン反応の大半は軽度で自然消失する。重篤度の高い反応はきわめてまれであり、通常は長期にわたる問題を惹き起こすことはない。

症例

- I. 1976年、アメリカでのブタインフルエンザウイルス予防接種キャンペーン中に、ギラン・バレー症候群（GBS）と予防接種との関連を疑う報告があった。その後の調査で、ワクチン被接種者は接種を受けない者よりもGBSのリスクが高いことが認められた（被接種者100,000名あたり1例増加）。この関連および、ブタインフルエンザが限定されたものであるという事実を受けて、予防接種プログラムは中止された。

原因：ワクチン製品関連反応

注：なぜGBSを発症する人がいるのか完全には明らかになっていないが、神経細胞が免疫系によって損傷を受けるとされている。さまざまなタイプの感染症および、きわめてまれではあるがワクチンにより免疫系が活性化されて神経細胞の損傷を引き起こす場合がある。

- II. 1955年、アメリカでカッター社製不活化ポリオワクチンの投与後に、40,000名が不全型ポリオを発症した。51名が永久麻痺を来し、5名が死亡した。調査により、2カ所の製品保管所の12,000ドーズに生きたウイルスが含有されていることが判明した。

原因：ワクチン品質欠陥関連反応

高頻度かつ軽微なワクチン反応

ワクチンの目的は、被接種者の免疫系をワクチンに反応させて免疫を誘導することである。免疫反応の一部として、局所反応、発熱および全身症状が生じる場合がある。さらに、いくつかのワクチン成分（アルミニウムアジュバント、安定剤または保存料）が反応を誘発する場合がある。高品質で安全なワクチンにより、このよ

うな反応が最小限まで軽減される一方で最良かつ最大限の免疫が誘導される。最もよく用いられるワクチンによくみられる反応の発生率およびその治療を表 2 に示す。

表 2：高頻度かつ軽微なワクチン反応および治療

| ワクチン | 局所有害事象（疼痛、腫脹、発赤） | 発熱（>38°C） | 易刺激性、倦怠感および全身症状 |
|------------------------|--|---|-------------------|
| BCG ¹ | 90-95% | - | - |
| B 型肝炎 | 成人 最大 15% 小児 最大 5% | 1-6% | - |
| Hib | 5-15% | 2-10% | - |
| 不活化インフルエンザ | 10-64% | 5-12% ² | - |
| 弱毒化インフルエンザ | - | 16-31% | 4-23% |
| 不活化日本脳炎（JE） | <4% | - | <1% |
| 弱毒化 JE | <1% | - | - |
| 麻疹/MR/MMR | ~10% | 5-15% | 5%（発疹） |
| OPV | なし | 1%未満 | 1%未満 ³ |
| 百日咳(DTwP) ⁴ | 最大 50% | 最大 50% | 最大 55% |
| †結合型肺炎球菌 | ~10% | ~20% <1% (>39°C) | ~20% |
| 非結合型肺炎球菌 | 50% | <1% (>39°C) | |
| 破傷風/DT/aTd | ~10% ⁵ | ~10% | ~25% |
| 水痘 | 7-30% | | |
| 治療 | <ul style="list-style-type: none"> ・注射部位に冷やした布を当てる ・パラセタモール* | <ul style="list-style-type: none"> ・経口水分補給 ・涼しい衣服を着る ・ぬるま湯を用いたスポンジングまたは入浴 ・パラセタモール* | |

1 局所反応源性は、ワクチン中の株および有効抗原数に応じてワクチンのブランドごとに異なる。

2 1-15 歳の小児の場合

3 下痢、頭痛および/または筋肉痛

4 全菌体百日咳(DTwP) ワクチンと比較すると、無菌体百日咳(DTaP) ワクチンの率は低い。

5 ブースター接種により局所反応率は最大 50-85%に増加する。

* パラセタモールの用量：6-8 時間毎に最大 15mg/kg、24 時間内に 4 回まで投与

† 情報源：<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm>

局所反応には注射部位の疼痛、腫脹や発赤があり、被接種者のおよそ 10%に生じることが見込まれるが、DTwP すなわち破傷風ブースターの被接種者は例外であり、最大 50%に認められる。BCG は、接種より 2 週間以上のちに丘疹（腫れ物）が出現して潰瘍化し、数ヶ月後に癒痕を残して治癒するという特異な局所反応を惹き起こす。アジア人およびアフリカ人には BCG 病変部のケロイド（肥厚した癒痕組織）が多くみられる。

全身反応には発熱があり、被接種者の 10%以下に出現するが、DTwP は例外であり出現はおよそ半数である。そのほかによくみられる全身反応（易刺激性、倦怠感、顔色の悪さ、食欲不振）は DTwP 後にも出現する。麻疹/MMR および OPV などの LAV の場合、全身反応はワクチン中のウイルスの感染から生じる。麻疹ワクチンでは発熱、発疹や結膜炎が生じ、被接種者の 5-15%に認められる。「野生」の麻疹よりもきわめて軽度である。しかし、重度の免疫不全者では重度になる場合や死亡に至る場合がある。流行性耳下腺炎（耳下腺炎、耳下腺の腫れ）および風疹（関節痛およびリンパ節腫脹）のワクチン反応は小児の 1%に出現する。風疹ワクチンによる症状は成人の方が多く、15%が関節痛を来す。OPV の全身反応は被接種者の 1%未満にみられ、下痢、頭痛や筋肉痛を来す。

観察された出現率はワクチン反応またはワクチン抗原に対する反応として見込まれるものであることに注意することが重要である。しかし、いかなるワクチンについても、観察される出現率に何らかの有意な増加がみられた場合には、当該ワクチンに対する考える有害事象を除外するための調査が必要である。（クラスター調査の項で述べる。）

まれであるが重篤度の高いワクチン反応

「重篤」と「重度」はしばしば置き換え可能な用語として用いられるが、そうではない。ある AEFI は、死亡に至る場合、生命に危険が及ぶ場合、入院または現在の入院の延長が必要になる場合、永続的または重大な身体障害／能力障害に至る場合、先天的異常／先天的欠損症が生じた場合、または永続的な障害や損傷を防止するための介入が必要になる場合に重篤とみなされる。重度は、軽度、中等度または重度のように、特定の事象の程度を表すのに用いられる。しかし、その事象自体の医学的重要性は比較的軽微な場合もある。（たとえば、発熱は高頻度で比較的軽微な医学上の事象であるが、その重症度に応じて軽度の発熱または中等度の発熱と等級付けされる。アナフィラキシーは常に重篤な事象であり生命に危険が及ぶ。）表 3 にまれなワクチン反応の詳細を記載する。症例定義は付録 B に記載。まれであるが重篤度の高いワクチン反応（痙攣、血小板減少、HHE、持続的で鎮めることのできない絶叫など）の大半は、長期的な問題に至ることがない。アナフィラキシーは死亡に至る可能性があるが、何らかの長期的影響を残すことなく治療可能である。脳症は麻疹ワクチンまたは DTP ワクチンに対するまれな反応とされているが、この 2 種のワクチンが実際に脳症を惹き起こすかどうかは明らかでない。

表3：まれなワクチン反応と発症までの時間および発生率

| ワクチン | 反応 | 発症までの時間 | 発生率 / 接種数 |
|---------------------------|-------------------------------------|---------|---------------------------|
| BCG | 化膿性リンパ節炎 | 2-6 ヶ月 | 1-10/10 ⁴ |
| | BCG 骨炎 | 1-12 ヶ月 | 1-700/10 ⁶ |
| | 播種性 BCG 感染 | 1-12 ヶ月 | 0.19-1.56/10 ⁶ |
| Hib | なし | | |
| B 型肝炎 | アナフィラキシー | 0-1 時間 | 1.1/10 ⁶ |
| インフルエンザ (不活化) | アナフィラキシー | | 0.7/10 ⁶ |
| | ギラン・バレー症候群(GBS) | | 1-2/10 ⁶ |
| | 眼球呼吸器症候群 | | 76/10 ⁶ |
| インフルエンザ (弱毒化) | アナフィラキシー | - | 2/10 ⁶ |
| | 喘鳴(6-11 ヶ月の小児) | | 14/100 |
| 日本脳炎 (不活化) | 神経学的事象 (脳炎、脳症 [§] 、末梢神経障害) | - | 1-2.3/10 ⁶ |
| 麻疹/MMR/ MR* | 熱性痙攣 | 6-12 日 | 3/10 ³ |
| | 血小板減少 | 15-35 日 | 3/10 ⁴ |
| | アナフィラキシー | 0-1 時間 | ~1/10 ⁶ |
| | 脳症 [§] | 6-12 日 | < 1/10 ⁶ |
| 経口ポリオ | VAPP | 4-30 日 | 2-4 /10 ^{6†} |
| 百日咳(DTwP) | 持続的 (>3 時間) で鎮められない絶叫 | 0-24 時間 | <1/100 |
| | 痙攣 ^{††} | 0-3 日 | <1/100 |
| | 筋緊張低下・反応性低下発作(HHE) | 0-48 時間 | 1-2/10 ³ |
| | アナフィラキシー | 0-1 時間 | 20/10 ⁶ |
| | 脳症 [§] | 0-2 日 | 0-1/10 ⁶ |
| 肺炎球菌 | 立証なし [‡] | | |
| ロタウイルス | 立証なし ^{**} | | |
| 破傷風トキソイド [†] 、DT | 腕神経炎 | 2-28 日 | 5-10/10 ⁶ |
| | アナフィラキシー | 0-1 時間 | 1-6/10 ⁶ |
| 黄熱 | ワクチン関連多臓器不全 ^{***} | | 1/10 ⁶ |
| 水痘 | 熱性痙攣 | | 4-9 / 10 ^{4††} |

注：

* 反応 (アナフィラキシーを除く) は、すでに免疫を獲得している場合には出現しない (2 回目接種を受ける者の~90%は免疫を獲得している)。6 歳以上の小児には熱性痙攣は少ない。

† VAPP のリスクは 1 回目接種後 (2 回目以降では 5,100,000 名に 1 件であるのに対して 750,000 名に 1 件)、成人および免疫低下患者の場合に増大する。

‡ 重度の熱性反応やアナフィラキシー反応、または神経障害(ギラン・バレー症候群など)のリスクは立証されていない。

** 現在市販されているロタウイルスワクチンの市販後サーベイランスでは、1 回目のロタウイルスワクチン接種から間もなくのいくつかの条件下で腸重積症のリスクがわずかに増大する(非接種乳児 100,000 名につき~1-2 件)ことが認められている。

***小児ではきわめてまれ

†† 痙攣は大半が熱性であり、リスクは年齢依存性である。4 ヶ月未満の乳児ではリスクがきわめて低い。

§ 脳症は麻疹、JE または DTP のワクチンに対してまれに生じうる反応として含めたが、これらのワクチンが実際に脳症を引き起こすかどうかは明らかでない。そのため、今後の科学的評価が必要である。

その他の重篤な事象が予防接種後に報告されているが、真の反応ではなく偶発的なものである可能性が高い。

単一集団で観察されたある有害事象の出現率と、そのワクチン反応の「予測出現率」を比較することが、ある反応が予防接種によるものかどうかを判定するのに役立つ。WHO は、観察されたワクチン反応に関するワクチン別情報シートを作成した。これは文献にみられる観察された反応率を記載したものである。

(http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/vaccinfosheets/en/index.html)

ワクチン反応の予防および治療

ワクチンが禁忌となることはきわめてまれである。しかし、禁忌の確認は重篤な反応を予防するのに重要である。たとえば、ワクチンまたはその成分に対する重篤なアレルギーの可能性がある場合にはワクチンは禁忌である。免疫不全の小児に生ワクチンを接種してはいけない。

親には、高頻度な反応への対応に関する助言を与えるとともに、重篤度の高い症状が出現した場合には医療機関に戻るよう指示しなければならない。そうすることによって、親は予防接種に対する安心感を抱き、高頻度な反応に対する心構えができる。

高頻度かつ軽微な反応には、パラセタモールを 6 から 8 時間ごとに最大 15mg/kg、1 日 4 回まで投与することが有効である。疼痛および発熱が軽減される。しかし、過剰投与は有害な場合があるため、パラセタモールを過剰に使用しないよう助言することが重要である。発熱した小児は、ぬるま湯を用いたスポンジングや入浴および涼しい衣服を着せることによって体温を下げるができる。局所反応には、その部位に冷やした布を当てると疼痛が軽減する。

いかなる重篤なワクチン反応に対しても、民間療法を行うことは被接種者の健康や生命に危険を及ぼすものであり、実施しないよう強く助言するものである。しかるべき臨床医による早期治療により、いかなる好ましくない転帰も最小限になり早期回復が可能になるとともに生命が救われる。

あらゆる臨床状況下で、初期的救急医療を提供する設備が整っていることが推奨される。全予防接種提供者が、アナフィラキシーを管理する技術および能力を有することが必要である。アドレナリンその他の基本物品が救急処置トレーに揃っていることが不可欠である。(ワクチン反応治療に関する詳細は付録 B に、アナフィラキシー治療は付録 C に記載。)

予防接種過誤関連反応

本稿で用いる「予防接種」とは、免疫付与を目的としたワクチン使用を意味する。「使用」とは、ワクチン製品が製造／包装場所を離れた後に生じる全過程すなわちワクチンの取り扱い、処方および投与をさす。

注：このタイプの AEFI は以前には「プログラム過誤」に分類されていた(表 1)。

予防接種過誤関連反応は防止可能であり、予防接種プログラムの恩恵を損ねるものである(表 4)。そのため、この過誤をすみやかに明らかにし是正することが非常に重要である。

ある予防接種過誤関連反応が、予防接種による事象クラスターとなる場合がある。このクラスターには、特定の製造者、医療施設または、ときに不適切に準備されたり汚染されたりした単一バイアルのワクチンが関わっているのが通常である。予防接種過誤関連反応に多数のバイアルが関わる場合がある。たとえば、輸送中にワクチンを冷凍すると、局所反応が増加する場合がある。

表 4：予防接種過誤関連反応

| 予防接種過誤 | | 関連する反応 |
|------------------------|---|---|
| ワクチン取り扱いの過誤 | ワクチン（およびその希釈液）の不適切な輸送、保管または取り扱いの結果、過剰な熱または寒冷に曝露される（該当する場合）。使用期限後の製品を使用。 | 凍結に弱いワクチンに含有されるアルミニウム素材の賦形剤の凝集といったワクチンの物理的性質の変化による全身または局所の反応。 弱毒化製品の効力消失または生存能消失によるワクチン接種失敗。 |
| ワクチン処方過誤または推奨される使用法の無視 | 禁忌を無視。 ワクチンの使用法または処方を無視（用量またはスケジュール）。 | アナフィラキシー、弱毒化生ワクチンの播種性感染、VAPP。 全身性や局所性の反応、注射部位、器具または技術の誤りによる神経、筋肉、血管または骨の損傷。 |
| 投与過誤 | 誤った希釈剤の使用または意図されるワクチン以外の製品の注射。 誤った消毒技術または複数ドーズのバイアルを用いた不適切な手順。 | 誤った希釈液の使用によるワクチン接種失敗、意図されるワクチンまたは希釈剤以外に投与されたあらゆるものの固有の性質による反応。 注射部位または注射部位より広い部位の感染。 |

過去には、最もよくみられる予防接種過誤は非滅菌注射による感染（血液媒介性ウイルスを含む）であった。感染は局所反応（化膿、膿瘍など）、全身反応（敗血症、毒素性ショック症候群など）または血液媒介性ウイルス感染（HIV、B 型肝炎、C 型肝炎など）として出現する。しかし、再使用不能型（AD）シリンジの導入にともない、感染の発症は大幅に減少した。それでも、集団予防接種や災害の状況下、特に輸送や供給に何らかの不足や問題がある場合には感染が発生する場合がある。これは適切な計画およびプログラム管理者の心構えにより回避可能である。

予防接種過誤に由来する症状は、可能性の高い原因を特定するのに役立つ。たとえば、汚染されたワクチン（黄色ブドウ球菌が多い）を接種された小児は数時間以内に体調が悪くなる。局所の疼痛および組織浸潤、嘔吐、下痢、チアノーゼおよび高熱が最も高頻度な症状である。バイアルが残っている場合は、細菌検査を実施することにより感染源を確認できる。

無菌性膿瘍は、アルミニウムを含有するワクチン、特に DTP により生じるまれな（100,000 ドーズあたり~1 件）局所反応である。使用前に不適切にワクチンを振ること、浅部への注射およびワクチンの凍結により無菌性膿瘍および局所反応のリスクが増大する。ワクチンまたは注射器具の汚染も細菌性膿瘍を惹き起こす。BCG ワクチンの場合、不適切な注射（皮内注射ではなく皮下注射）により注射部位膿瘍を惹き起こすことがある。

禁忌を無視したために重篤なワクチン反応が生じる場合があり、これは予防接種過誤とみなされる。予防接種チームは、絶対禁忌および一時的禁忌を明確に認識していなければならない。いかなる不明点も、上位のプログラム管理者または小児科医または内科医へ問い合わせまたは相談することが必要である。しかし、禁忌と紛らわしい症状を懸念して過剰に反応しないことも等しく重要である。誤った禁忌判断により予防接種の機会が失われて接種率が低下し、そのため個人およびコミュニティの両者の疾患リスクが増大することになる。

さらに、医療従事者も禁忌および注意を明確に理解していなければならない。注意は禁忌ではないが、予防接種に関する決定にはケースごとの評価が必要である。妊娠中のワクチン使用は限定されているか、推奨されないことが多い。妊娠中に推奨されるワクチンは、母親および新生児の両者に恩恵をもたらす。しかし、妊娠中にワクチンの使用が限定されているのは、主として胎児に対するリスクと害のためである。推定されるリスクの大半は理論的なものであり、リスクと害をもたらす根拠が特に動物モデルで示されている LAV に限定されている。ワクチン製造業者が妊娠を禁忌と指示しているのは立証された根拠に基づくものではなく、訴訟に対する予防的手段である。

予防接種過誤を回避するには：

- ワクチンは製造業者の提供する希釈剤によってのみ再構成せねばならない
- 再構成したワクチンは、再構成後 6 時間以上にわたって使用すべきでなく、各予防接種セッションの終了時に廃棄せねばならず、保存してはならない。
- 予防接種センターの冷蔵庫には、ほかの薬剤または物質を保管すべきではない。
- 予防接種従事者は適切な訓練を受けるとともに、正しい手順に従っていることを確認するための厳密な監督を受けねばならない。
- 原因を特定し予防接種の実践を是正するためには、AEFI に関する注意深い疫学的検討が必要である。
- 禁忌の可能性に対して適切な注意を払わねばならない

- 1992年、A国の病院で、5名の新生児がBCG予防接種から数分後に虚脱を来した。4名が蘇生し1名が死亡した。ワクチンが保管されていた冷蔵庫内で筋弛緩剤が見つかった。

原因：予防接種過誤関連反応。希釈剤ではなく筋弛緩剤を使用。

- 2008年から2009年にかけて、B国の学校で実施された風疹予防接種プログラムの際に、2名の14歳の女児が接種から数分以内に虚脱を来した。両症例は2つの離れた場所で別々の時間に発生した。両患者とも病院に搬送されたのちに死亡した。

両者とも、いくつかの食品に対する過去のアレルギー反応歴を予防接種チームに知らせていたことが調査により判明した。また、アナフィラキシーを管理する救急医療キットがなかった

原因：予防接種過誤関連反応。禁忌の可能性に対する注意およびアナフィラキシーを管理するための予防策の欠如。

ワクチン製品関連反応：風疹ワクチンに対してアナフィラキシーが生じることが知られている。

- 1997年、C国で、DTPワクチンを投与されたとされる乳児70名中21名が死亡した。DTPワクチンと同じ冷蔵庫に、類似のバイアルに入ったインスリンが保管されていた。

原因：予防接種過誤関連反応。DTPではなくインスリンを使用。

予防接種不安関連反応

個人および集団は、いかなる種類の注射に対しても、それを予期した反応やその結果としての反応を示すことがある。この反応はワクチンの成分によるものではない。失神は比較的多いが、通常は5歳以上の小児にのみみられる。失神に対しては、患者を横臥位にさせる以上の管理は必要ない。失神の可能性は年長の小児に予防接種する際には予測可能であり、待ち時間を短縮し、室温を快適にし、被接種者から見えなようにワクチンの準備をするとともに接種の間プライバシーを保って接種待ちの小児のストレスを最小限にすることにより低減することができる。

予防接種に対する不安から生じる過換気が、特定の症状を誘発する場合がある（意識朦朧、浮動性めまい、口周囲および手のピリピリ感）。これは集団予防接種キャンペーンでもよくみられる。

年少の小児の反応は異なる傾向があり、嘔吐が高頻度な不安症状である。息こらえが生じた結果短時間意識を消失することがあるが、その間に呼吸が再開する。注射を止めさせようと叫んだり逃げたりすることもある。