

資料1-1

静岡厚生病院小児科における 予防接種スケジュール(～月齢18)

月齢	Hib	肺炎球菌	BCG	4種混合	MR	ロタ	B型肝炎	水痘	ムンプス
1	(健診時に予約を入れる)								
2	①	①				①	①		
3	②	②	○			②	②		
4	③	③		①					
5				②					
6				③					
10							③		
12		追加			I期			①	①
18	追加			追加					

(2013.2～)

資料1-2

静岡厚生病院小児科における 予防接種の曜日別対象と種類

- 月曜日
 - 2ヶ月児:肺炎球菌+Hib+ロタ+B型肝炎
 - 3ヶ月児:肺炎球菌+Hib+ロタ+BCG+B型肝炎
- 火曜日:1ヶ月健診で2ヶ月からの接種の説明/予約
- 水曜日:4/10ヶ月健診
 - 4ヶ月児:肺炎球菌+Hib+ロタ+四種混合
 - 10ヶ月児:B型肝炎/それ以降の接種予定の確認
- 木曜日
 - 上記以外の予防接種
 - 10-12月はインフルエンザと同時接種
- 金曜日
 - 10-12月はインフルエンザ単独の接種

「小児の予防接種後健康状況調査」へのご協力をお願い

JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科

年々種類も増え、複雑になる予防接種に関して、速やかに進めて「病気を予防する」というその役割を確実に果たすことと、接種のための受診回数を極力減らしてお子様や保護者様の負担を少しでも軽減することを目的として、当科では複数の種類のワクチンを同じ日に接種する「同時接種」を積極的に行っています。

同時接種につきましては、一般にその有効性と安全性が認められ、我々の経験上も問題はないと認識しています。しかし、一部の保護者様や医療機関においてはいまだに、「同時接種をしても大丈夫か？」という懸念がぬぐい切れていないようです。

そこで当科では、同時接種の場合も含む予防接種の安全性を確認する目的で、平成 25 年の 1 年間、2 歳未満のお子様を対象にして、接種後の健康状況を調査しています。健康状況調査の対象となる期間は接種後 28 日間です。別にお渡しする調査用紙にご回答いただき、接種後 28 日を超える次の来院の機会に小児科受付までご提出ください。

なお、接種後 6 週間以内に次の接種や来院機会がないと見込まれる場合には、返信用封筒もいっしょにお渡しします。お手数ですが、() 月 () 日を過ぎた時点で調査用紙にご回答いただき、返信用封筒に入れてポストにご投函ください。

同時接種の場合も含む予防接種全般にわたってその安全性を調査させていただくことにより、よりよい予防接種の実施体制を築いていけるよう努めてまいります。

この調査への回答は保護者様の自由意志に基づくものであり、強制されるものではありません。回答したくない場合には提出せずにそのまま破棄していただいて構いません。調査は無記名で、診療録とは別に保管されます。したがって、回答者が特定されることも、回答の有無やその内容によって今後の予防接種や一般の診療内容が変わることもありません。回答の内容について後日追跡調査が行われることもありません。このアンケート調査が、研究以外の他の目的に転用されることもありません。

なお、この調査は、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（研究代表者：多屋馨子）」の一環として、当科において行われるものです。

ご不明な点はお気軽に小児科外来のスタッフまでお尋ねください。

Ver.2 130106

「小児の予防接種後健康状況調査」

※ この欄は記録用として病院であらかじめ準備しますので、記入していただくなくて結構です。

調査対象者のデータ：

接種日 : () 月 () 日
接種時年齢 : () 歳 () ヶ月
性別 : (男・女)

接種したワクチン：

- 肺炎球菌 (/) 回目
- ヒブ (/) 回目
- ロタ () 回目
- B 型肝炎 () 回目
- BCG
- 4 種混合 (/) 回目
- MR I 期
- 水痘 () 回目
- ムンプス () 回目
- インフルエンザ () 回目
- 不活化ポリオ単独 (/) 回目
- 3 種混合 () 回目
- その他 []

備考：

「小児の予防接種後健康状況調査」

JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科

1. 37.5℃以上の発熱がありましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
最も高かった体温は何度でしたか：(.)℃
2. 注射した部位には異常がありましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
程度は 赤くはれましたか：(はい・いいえ) はれたのは：(右・左・両方)
赤くはれた大きさは：右()cm 左()cm
化膿しましたか：右(はい・いいえ) 左(はい・いいえ)
硬くなりましたか：右(はい・いいえ) 左(はい・いいえ)
水ぶくれができましたか：右(はい・いいえ) 左(はい・いいえ)
3. ひきつけがおこりましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
どの位の時間でしたか：()分
そのとき熱はありましたか：(はい・いいえ)
最も高かった体温は何度でしたか：(.)℃
4. 嘔吐はありましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
5. 下痢がありましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
6. せき・鼻みずなどの症状はありましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
7. じんましんができましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
8. じんましん以外の赤いぼつぼつができましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
9. リンパ節(ぐりぐり)がはれましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
どこがはれましたか：(耳の後ろ・首・その他)
10. 関節(ふしぶし)を痛がりましたか【はい・いいえ】
それはいつからですか：()月()日
どこを痛がりましたか：(ひじ・ひざ・その他)
11. その他身体の具合が悪くなったことがありましたら記入して下さい。
症状があったのは：()月()日～()月()日
症状：[]
12. 上記の症状で医師に受診しましたか【はい・いいえ】
そのとき入院しましたか：(はい・いいえ)

ご協力ありがとうございました。

「小児の予防接種後健康状況調査」

BCG ワクチン

JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科

当科では、同時接種を含む予防接種の安全性を確認する目的で、平成 25 年の 1 年間、2 歳未満のお子様を対象にして、接種後の健康状況を調査しています。肺炎球菌、ヒブ、ロタ、4 種混合等のワクチンの接種に関わる調査と平行して、BCG ワクチンについてもご協力をお願いいたします。

健康状況調査の対象となる期間は接種後 4 ヶ月間です。下記の「調査票記入要綱」にしたがって、() 月 () 日までお子様をご観察いただき、別添のハガキの質問にご回答の上、お手数ですがポストにご投函をお願いいたします。当科受診の際に直接受付にご提出いただいても結構です。

この調査への回答は保護者様の自由意志に基づくものであり、強制されるものではありません。回答したくない場合には提出せずにそのまま破棄していただいて構いません。調査は無記名で、診療録とは別に保管されます。したがって、回答者が特定されることも、回答の有無やその内容によって今後の予防接種や一般の診療内容が変わることもありません。回答の内容について後日追跡調査が行われることもありません。このアンケート調査が、研究以外の他の目的に転用されることもありません。なお、この調査は、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（研究代表者：多屋馨子）」の一環として、当科において行われるものです。

ご不明な点はお気軽に小児科外来のスタッフまでお尋ねください。

調査票記入要領

BCG を接種してから 4 ヶ月間は、お子様のわきの下、接種した場所に注意して下さい。

1. 接種してから 4 ヶ月たったあと、BCG 接種の針のあとがいくつ残っているか、その個数を記入して下さい。
2. わきの下にしこり（ぐりぐり）ができた時は【はい】に○をして下さい。
3. 2.の質問で【はい】に○をした人は、
 - ・ しこりの場所について（ ）内の該当するところに○をして下さい。
 - ・ しこりの大きさについて（ ）内の該当するところに○をして下さい。
4. 3 ヶ月以上経っても注射したところが乾かない（ぐじゅぐじゅしている）時は【はい】に○をして下さい。
5. その他の症状に気付いた時は記入して下さい。
6. 上記の症状がでた時に医師にかかった場合は【はい】に○をして下さい。

〒420-8623

静岡市葵区北番町 23

静岡厚生病院 小児科 田中 行

※ () 月 () 日までお子様をご観察いただいた後、ご記入の上、ご投函をお願いします。

「小児の予防接種後健康状況調査：BCG」

JA 静岡厚生連 静岡厚生病院 小児科

病院記入欄

— 184 —

() 月 () 日 () 歳 () ヶ月 (男・女)

肺炎球菌 (/) 回目

ヒブ (/) 回目

ロタ () 回目

B型肝炎 () 回目

BCG

4種混合 (/) 回目

ポリオ単独 (/) 回目

3種混合 () 回目

その他 []

備考：

1. BCGの針のあとはいくつ残っていますか【 個】
2. わきの下にしこりができましたか【はい・いいえ】
気がつかれたのはいつごろですか：() 月 () 日ごろ
3. しこりができた場合のみお答え下さい。(該当するものに○)
場所は：(左わきの下・右わきの下・両方・その他)
大きさは：(1cm未満・1cm以上)
4. 3ヶ月以上経っても接種部位が乾かないですか【はい・いいえ】
気がつかれたのはいつごろですか：() 月 () 日ごろ
5. その他身体の具合が悪くなったことがありましたら記入して下さい。
症状があったのは：() 月 () 日～() 月 () 日
症状：[]
6. 上記の症状で医師に受診しましたか【はい・いいえ】
そのとき入院しましたか：(はい・いいえ)

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）
分担研究報告書

予防接種後副反応とワクチン品質の関連性に関する研究

研究分担者	落合 雅樹	国立感染症研究所	検定検査品質保証室主任研究官
研究協力者	堀内 善信	国立感染症研究所	検定検査品質保証室
研究協力者	内藤誠之郎	国立感染症研究所	検定検査品質保証室
研究協力者	藤田賢太郎	国立感染症研究所	検定検査品質保証室
研究協力者	山本 明彦	国立感染症研究所	細菌第二部
研究協力者	片岡 紀代	国立感染症研究所	感染病理部

研究要旨

マウスモデルに見られる追加接種時の腫脹反応に影響を与える精製百日せきワクチンの局所反応誘導活性と *in vitro* 活性として測定される百日咳毒素の ADP リボシル化活性及び Binding 活性の関連性を検討した結果、B オリゴマーのレクチン様 Binding 活性が、局所反応誘導活性及び百日咳毒素の残存活性として測定されるヒスタミン増感活性と正の相関を示し、百日咳毒素活性の減毒及び追加接種時の局所反応原性に影響する主要な因子の 1 つであることが示唆された。

A. 研究目的

マウスモデルにおいて追加接種時の局所反応が初回接種時の精製百日せきワクチンのヒスタミン増感 (HS) 活性と相関する結果が得られている (図 1)。一方で、動物福祉や倫理上の観点から、マウスヒスタミン増感試験の代替法として、百日咳毒素 (PT) の A プロトマーの ADP リボシル化活性及び B オリゴマーのレクチン様 Binding 活性を別々に測定する *in vitro* 試験法の開発を行ってきた。そこで、マウスモデルに見られる追加接種時の局所反応に関連する因子として、PT の ADP リボシル化活性と Binding 活性のいずれの活性が局所反応誘導活性と強い相関を示すか評価し、局所反応原性因子を解明するための研究を行った。

B. 研究方法

1. 参照品及びワクチン

本研究では、PT 参照品 (NIBSC, 90/518)、国内参照百日せきワクチン (毒性試験用) Lot 2 及び国内製造された沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合 (DTaP) ワクチンを用いた。DTaP ワクチンに関しては、保存期間中の PT 活性の毒性復帰を制御するため、1991 年に加温検体のマウスヒスタミン増感試験が導入されると同時に、本試験の基準値が 0.8HSU/mL 以下から 0.4HSU/mL 以下に引き下げられ、それ以前に比較して PT の減毒が強化された。そこで、本研

究では 1990 年以前に製造されたロットと、1990 年以後に製造されたロットを用いた。なお、これらのワクチンは、長期保存により PT 活性が部分的に復帰していることが考えられる。

2. ADP リボシル化活性測定

卵白アルブミン溶液 (2.0 mg/mL) で溶解した 20 μ L の PT 参照品及び試験品に 5 μ L の活性化バッファー (200 mM Dithiothreitol) を加えて 20-30 分室温でインキュベートした。その後、10 μ L のリボシル化試薬 (20 mM 4-(2-Aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride、1.5 mg/mL Lysophosphatidylcholine 及び 18 mM ATP、3 mM NAD を使用直前に 1:2 の割合で混合し、1 分間室温で超音波処理する) を加えて混合し、30 分間 4-8°C でインキュベートした。5 μ L の蛍光標識基質 (HCAM-2) を加えて混合し、6 時間遮光下室温で反応させた。反応は、40 μ L の DMSO/0.25M NH₄OH (v/v, 1/1) を加えて停止した。HPLC 分析には、逆相 HPLC カラム (Shodex Asahipak, ODP40-4E: 4 μ m, 4.6 mm \times 250 mm) を接続した蛍光検出器 (励起波長: 495 nm、検出波長: 515 nm) を用いた。移動相には溶媒 A (10mM NH₄OAc, pH 8.5, 80%アセトニトリル) および溶媒 B (10mM NH₄OAc, pH 8.5) を使い、流速 0.8 mL/min、溶媒 B%: 75% (0-1 min); 75-70% (1-2 min); 70% (2-6 min); 70-0% (6-8 min); 0% (8-9 min); 0-75% (9-11 min); and 75% (11-20 min) のグラジエント条件で分析を行っ

た。サンプルは 5,000 x g で 2 分間遠心後、HPLC 分析に用いた。ワクチンの ADP リボシル化活性 (EU/mL) は、PT 参照品の相対活性として算出した。

3. レクチン様 Binding 活性測定

96-well ELISA 用プレート (Nunc maxisorp) を Carbonate buffer (pH 9.5) に溶解した 100 μ L/well の糖タンパク (10 μ g/mL Fetuin) を加え室温で一晩コーティングした。プレートを、Wash buffer (PBST: PBS-0.05% Tween 20) で洗浄後、PBST に溶解した 3% BSA (Blocking buffer) を 100 μ L/well 加え室温で 1 時間ブロッキングした。Wash buffer でプレートを洗浄後、Blocking buffer で 2 倍段階希釈した PT 参照品および脱着処理したワクチンサンプルを 100 μ L/well 加え室温で 2 時間インキュベートした。Wash buffer でプレートを洗浄後、Blocking buffer で 1/10,000 に希釈した抗 PT ポリクローナル抗体 (NIBSC, 97/572)、抗 S2/3 モノクローナル抗体 (NIBSC, 99/534) 又は Blocking buffer で 1/500 に希釈した抗 S4 モノクローナル抗体 (NIBSC, 99/554) を 100 μ L/well 加え室温で 90 分間インキュベートした。Wash buffer でプレートを洗浄後、Blocking buffer で希釈した抗ヒツジ IgG-PRD 標識抗体 (Sigma, A3415) (ポリクローナル抗体 (pAb) の場合) 又は抗マウス IgG-PRD 標識抗体 (Sigma, A0168) (モノクローナル抗体 (Mab) の場合) を 100 μ L/well 加え、室温で 90 分間インキュベートした。Wash buffer でプレートを洗浄後、SIGMAFAST™ OPD (Sigma, P9187) を 100 μ L/well 加え室温暗所で 15-20 分間発色させ、50 μ L/well の 3M HCl を加えて発色を停止し、直ちに 492 nm の吸光度を測定した。

ワクチンサンプルは、プレートのコーティングと併行して抗原のアルミニウムアジュバントゲルからの脱着処理を実施した。ワクチンの Binding 活性 (BU/mL) は、PT 参照品の相対活性として算出した。

4. マウスヒスタミン増感試験

ワクチンの HS 活性 (HSU/mL) は、生物学的製剤基準のマウスヒスタミン増感試験に従い測定した。マウスの直腸体温測定には、サーミスター温度計 (KN-91, 夏目製作所) を用いた。

5. マウス足跡腫脹反応測定

8 週齢 BALB/c マウス (日本チャールスリバー) の大腿筋に DTaP ワクチン 0.3 mL を 1 ヶ月間隔で 2 回免疫し、その 2 週間後 3 日前よりインドメタシン 2.5 μ g を 3 日間腹腔内投与した。2 回目の免疫 2 週間後に沈降ジフテリアトキソイド

(30 Lf/ml with 0.15 mg Al/ml) 50 μ L をマウス足跡に攻撃、同様に対照足に生理食塩液 50 μ L を接種した。レーザー肥厚計で両足の肥厚をそれぞれ測定し、攻撃足と対照足の差を局所反応誘導活性として算出した。

(倫理面への配慮)

実験動物の取り扱いに際しては、国立感染症研究所の規定に従い、動物愛護の精神を考慮し、使用動物数、実験処置等について適正に実施した。

C. 研究結果

In vitro 試験間、すなわち ADP リボシル化活性と Binding 活性 (検出用抗体として抗 PT-pAb を使用) の間には、相関が認められなかった (図 2)。

次に、DTaP ワクチン中の in vivo 残存 PT 活性として測定される HS 活性と in vitro 活性として測定される PT の ADP リボシル化活性及び Binding 活性の関連性を検討した。Binding 活性の測定には、検出用抗体として抗 PT-pAb、抗 PT S2/3-Mab 及び抗 PT S4-Mab を用いた。HS 活性は、1990 年以前に製造されたロットで高い値を示す傾向が認められ、1990 年以後に製造されたロットは全て低い HS 活性であった (図 3)。A プロトマー (S1) の ADP リボシル化活性については、1990 年以前に製造されたロットと 1990 年以後に製造されたロットの間に活性の差は見られなかった (図 3 a)。また、ADP リボシル化活性と HS 活性の間にも関連性が認められなかった。一方、B オリゴマーの Binding 活性は、糖タンパクである Fetuin に結合した PT の検出にいずれの抗体を用いた場合でも、1990 年以後に製造されたロットはすべて低い活性を示したのに対し、1990 年以前に製造されたロットでは、高い活性を示す検体が多かった。また、Binding 活性が高いロットでは、HS 活性も高くなる傾向であった (図 3 b-d)。Binding 活性測定に用いた検出用抗体を比較すると、抗 PT S2/3-Mab > 抗 PT-pAb > PT S4-Mab の順に検体間の Binding 活性の差が小さくなる結果が得られた。

同様に、マウス足跡腫脹反応モデルにより測定される局所反応原性と in vitro 活性として測定される PT の ADP リボシル化活性及び Binding 活性の関連性を検討した。その結果、局所反応誘導活性は、1990 年以前に製造されたロットはすべて高い値を示し、1990 年以後に製造されたロットは全て低い活性を示した (図 4)。HS 活性と同様、ADP リボシル化活性と局

所反応誘導活性の間には関連性が認められなかった(図4 a)。一方、Binding活性は、1990年以後に製造されたロットでは局所反応誘導活性と同様、低いBinding活性を示し、1990年以前に製造されたBinding活性が高いロットでは局所反応誘導活性が高くなる傾向が認められ、局所反応誘導活性は、HS活性と比較して、Binding活性との間により強い関連性があることが示唆された(図4 b-d)。

D. 考察

本研究では、*in vitro*活性として測定されるDTaPワクチン中のPTのADPリボシル化活性とBinding活性(検出用抗体として抗PT-pAbを使用)の間に、相関は認められなかった。ADPリボシル化活性とBinding活性の間に相関が認められない理由として、製品毎に不活化方法が異なる等の違いが、Aプロトマー及びBオリゴマーのそれぞれのサブユニットに対する不活化度の程度に差異を生じさせている可能性が示唆された。

DTaPワクチン中の*in vivo*活性として測定されるHS活性及び局所反応誘導活性とPTのADPリボシル化活性及びBinding活性を解析した結果から、保存期間中のPT活性の毒性復帰を制御するために生物学的製剤基準に導入された加温検体のマウスヒスタミン増感試験及び基準値の引き下げ(1991年)により、PTの減毒が強化され、1990年以後に製造されたロットでは、長期保存後も全て基準を満たすHS活性(0.4 HSU/mL未滿)であり、PTのHS活性の復帰は認められなかった。局所反応誘導活性においても、1990年以後に製造されたロットでは、1990年以前に製造されたロットと比較して、有意に低い活性であった。以上のことから、生物学的製剤基準の改正に伴い、PTの減毒が強化されたことにより、保存期間中のHS活性等の毒性復帰が制御される同時に、追加接種時の局所反応の発生低下にも寄与している可能性が示された。

ADPリボシル化活性では、1990年以前に製造されたロットと1990年以後に製造されたロットの間に活性の差が見られなかったことから、基準改正に伴うPTの減毒強化によるAプロトマーへの影響は限定的であったことが推測された。一方、Binding活性では、1990年以後に製造されたロットはすべて低い活性を示したのに対し、1990年以前に製造されたロットでは、高いBinding活性を示す傾向が示されたことから、BオリゴマーはPTの減毒強化による影響を強く受けていることが明らかとなった。さらに、

Binding活性が高いロットでは、HS活性及び局所反応誘導活性が高くなる傾向であったことから、PTが*in vivo*活性を示すためには、BオリゴマーのBinding活性が重要であることが示唆された。これは、BオリゴマーがPTの細胞表層への結合、そしてAプロトマーを細胞内へ侵入させる働きがあることから、その重要性が説明可能である。しかしながら、1990年以前に製造されたロットの中には、比較的低いBinding活性を示したロットでも強いHS活性や局所反応誘導活性を示すロットが存在し、Bオリゴマー以外にも、これらの*in vivo*活性に影響する因子が存在することが考えられる。その他にも、Binding活性は低くても、ADPリボシル化活性が高い場合では、比較的強い*in vivo*活性を示す可能性があることから、今後は検体数を増やして、複数パラメータを用いた解析(多変量解析)等を検討することが必要と考えられた。

Binding活性測定に用いた検出用抗体を比較すると、抗PT S2/3-Mab > 抗PT-pAb > PT S4-Mabの順に検体間のBinding活性の差が小さくなる結果が得られたが、Binding活性の減弱メカニズムは、不活化法毎に異なり、また変性を受ける各サブユニットのエピトープ及びその変性によるPT活性への影響等も現在のところ明らかになっていないことから、PTの検出用抗体には複数のエピトープを認識するpAbを使用することが、妥当と考えられた。

E. 結論

*In vitro*試験により測定されるPTのADPリボシル化活性及びBinding活性と局所反応誘導活性及びHS活性との関連性を、PTに対する不活化が強化された時期の前後に製造されたDTaPワクチンを用いて検討した結果、ADPリボシル化活性を除き、各活性は減毒の強化と一致して低い活性を示し、各活性の復帰もほとんど認められなかった。また、BオリゴマーのBinding活性と局所反応誘導活性及びHS活性の間に正の相関を示す傾向が認められ、BオリゴマーのBinding活性がPT活性の減毒及び追加接種時の局所反応の発生に関係する重要な因子であることが示唆された。しかし、比較的低いBinding活性を示したロットでも強い局所反応誘導活性やHS活性を示すロットが存在することから、Bオリゴマー以外にも、これらの*in vivo*活性に影響する因子が存在する可能性が考えられた。

F. 謝辞

本研究にご協力いただいた英国 National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) に深謝いたします。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 藤田賢太郎、内藤誠之郎、落合雅樹、近田俊文、ワクチンの国家検定への SLP 審査の導入（現状と課題）、ワクチンにおける SLP 審査とグローバル化をふまえた最新規制動向・対応、サイエンス&テクノロジー, 1-22, 2013
2. 岡本貴世子、森嘉生、落合雅樹、庵原俊昭、大槻紀之、海野幸子、竹田誠、駒瀬勝啓、抗風疹 IgG 国内標準血清の作製、および ELISA 法による IgG 抗体価（国際単位）と HI 抗体価の相関性の解析、臨床化学, 42, 146-150, 2013

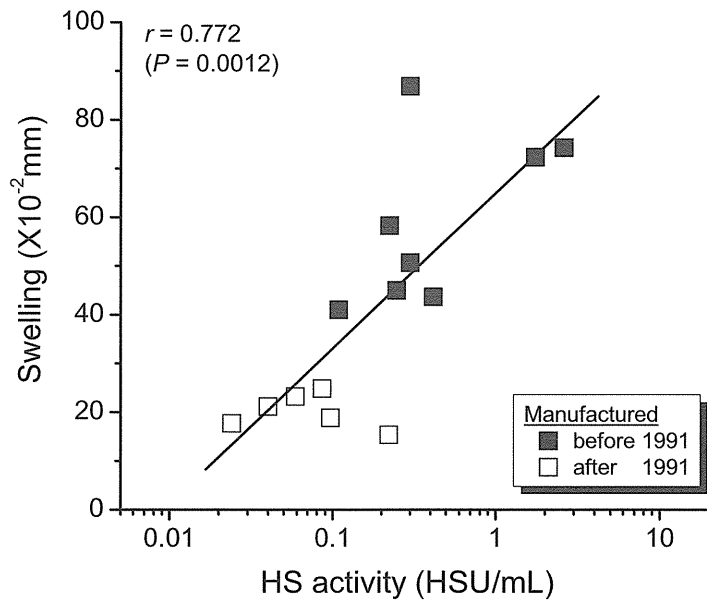
2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1. ヒスタミン増感活性とマウス足跡腫脹反応の関係



Vaccine 2002, 20:3088-3094

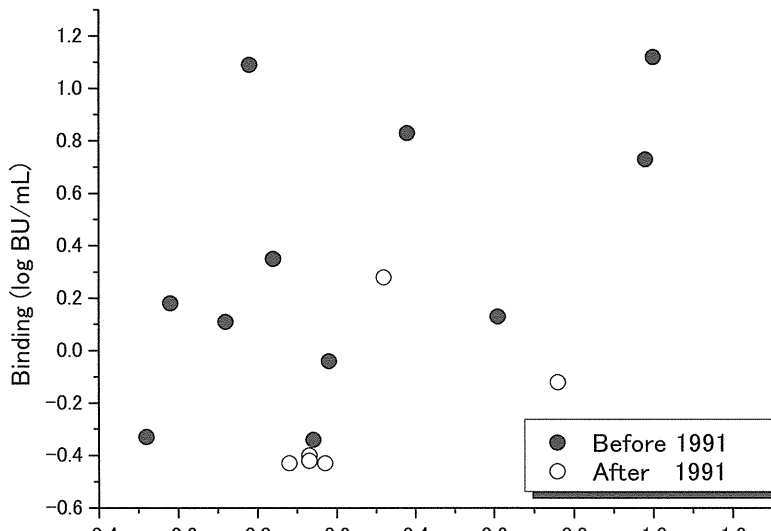


図3. ヒスタミン増感活性と各 *in vitro* 活性の関係

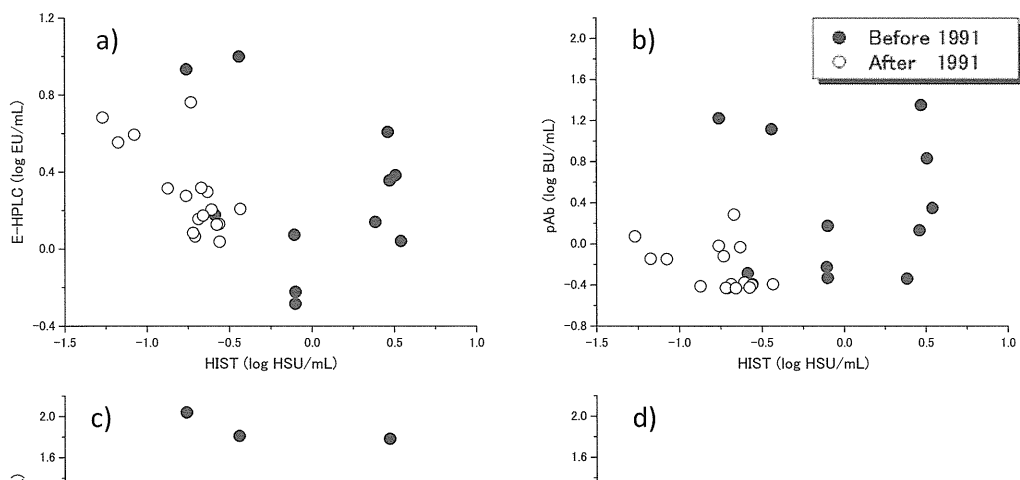
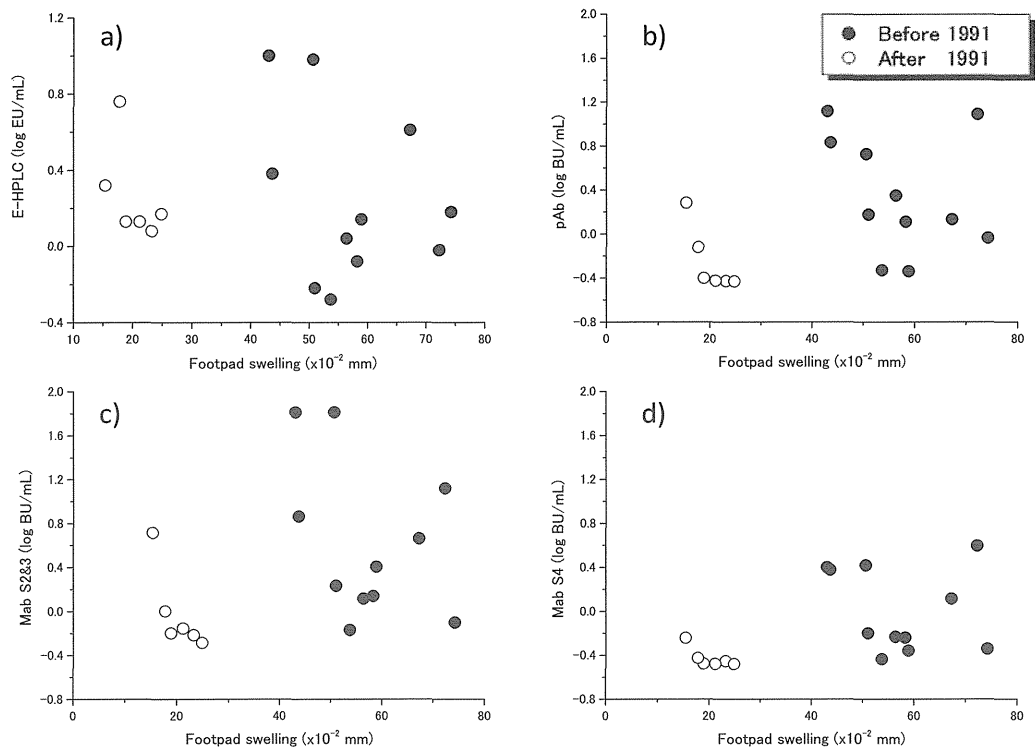


図4. マウス足跡腫脹反応と各 *in vitro* 活性の関係



a) ADPリボシル化活性、Binding活性 (b) pAb, c) S2/3-Mab又はd) S4-Mab)

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)
分担研究報告書

予防接種後副反応サーベイランスの迅速な収集システムに関する研究

研究分担者	新井 智	国立感染症研究所	感染症疫学センター	主任研究官
研究協力者	池山 優	国立感染症研究所	感染症疫学センター	
研究協力者	荒木和子	国立感染症研究所	感染症疫学センター	非常勤職員
研究協力者	佐藤 弘	国立感染症研究所	感染症疫学センター	研究員
研究協力者	多屋馨子	国立感染症研究所	感染症疫学センター	室長

研究要旨

レセプトデータの利用による予防接種後副反応データの迅速な収集のメリットおよびデメリットについて考察した。多様な情報が収集されるため、正確な情報を担保するための類似疾患の迅速診断法の検討も行った。現時点では、レセプトデータの予防接種後副反応データへの利用は行われていない。また、利用における国民合意や法整備もされていないため利用できる状況にない。しかしながら、医療ビッグデータの利用は予防接種後副反応情報の収集に極めて有効で、個人情報を含んでいないデータ群であっても地域や日本全体の状況を理解するうえで貴重な情報になりうる。今後、関係者のレセプトデータの利用ルールのコンセンサスを得ながら利用の道を模索する必要がある。

予防接種後副反応に症状が類似している発疹を伴う疾患について、既知の技術を応用しシングルチューブで複数の疾患について診断可能なマルチプレックスリアルタイムPCRの開発を進めた。その結果、風疹ウイルス、エンテロウイルス、麻疹ウイルス、マイコプラズマについていくつかの組み合わせを行うことで同時に診断可能であることが明らかになった。

A. 研究目的

重篤なワクチン接種後副反応情報は、その後の医療保障や社会的なインパクトの問題から詳細に検討される場合が多い。一方、軽微な副反応情報は収集されなかったり、一部の情報の収集に限られる場合が含まれる。しかしながら、これら軽微な副反応は、安全性の高いワクチン接種事業を証明する証拠となり、データを収集する意義は高い。そこで、ビッグデータを利用するような可能性がないか検

討した。また、各副反応情報については、効率よく紛れ込み症例を排除するスキームの検討を行った。

B. 研究方法

ビッグデータについては、データ源を想定しその利用方法について検討した。

1. 電子レセプトの利用について

レセプトデータは、既に多くの情報が電子化され、コード化可能なデータであり、もっとも有効なデータと考えられる。

2. 携帯電話を用いた来院情報利用について

3. ワクチン接種後副反応として報告される症例の他要因の効率的な排除

(ア) Real-time PCR法による麻疹ウイルス感染、風疹ウイルス感染、エンテロウイルス感染、ヒトパルボウイルスB19感染、突発性発疹(Human herpesvirus 6/7)、伝染性単核症(EB virus)、マイコプラズマ感染の排除のため、以下のReal-time PCR法のマルチプレックス化を検証した。麻疹ウイルスについては、

Measles RealTime-F:
GGCAGCATGGTCAGAAATATCAGA、

Measles RealTime-R:
TGCACCGCCTTCAGYTGATCC、
TTGCTGAGACCCGAACTGCCTGCCT、

MV_P Probe: TTGCTGAGACCCGAACTGCCTGCCT
の組み合わせ、

風疹ウイルスについては、

Rubella RealTime-F:
CCYAHYCCCATGGAGAAACTCCT、

Rubella RealTime-R:
ACRACATCGCGCACTCCAC、

Rubella Probe、
ACCGTCGGCAGTTGGGTAAGAGACC、

エンテロウイルスについては、

EV_F: CATGGTGYGAAGAGTCTATTGAGCTA、
EV_R: GGACACCCAAAGTAGTCGGTTC、
EV_probe: CGGCCCTGAATGCGGCTAATC

の組み合わせを使用した。

マイコプラズマは、

MP-RT-5F: GTAATACTTTAGAGGCGAACG、
MP-RT-3R: TACTTCTCAGCATAGCTACAC、
MP-probe:
CGCGATACCAACTAGCTGATATGGCGCAATCGCG
の組み合わせを使用した。

発疹の認められる疾患には他にも伝染性紅斑(Human parvovirus B19)、突発性発疹(Human herpesvirus 6/7)、伝染性単核症(EB virus)、日本紅斑熱、発疹チフス、つつがむし病、溶連菌感染症などの疾患が存在し、これらの症例についても迅速診断系の開発を進めている。

C. 研究結果

① 電子レセプトの利用について

(1) 電子レセプトは、医科で約96%以上、歯科で60%以上、調剤で99%以上(レセプト電算処理システム年度別普及状況” (プレスリリース)、社会保険診療報酬支払基金)が電子化されている。これら電子レセプトデータを利用することで効率的にワクチン接種後副反応情報の収集が可能である。また、医療記録、投薬記録も収集可能なため、正確なワクチン接種数や、医科を受診する程度の副反応情報は全て収集可能となる。

(2) 電子レセプト利用にあたっての問題点は、非常に重要な個人情報を含む点である。より詳細な個人情報を含むデータを用いた方が解析の信頼性が高いものの、データが漏洩した場合のデメリットも高いため、個人を特定できるデータは性別、年齢、市区町村までのデータとし、それ以上の個人データは社会的な合意が得られてから利用することが望まれる。医療レセプトデータの中には、電子化されているもののオンライン化されておらず、データの収

集には技術的な問題点も含んでいるケースも含まれる。今後、レセプト事業の効率化および効率的なメンテナンスの提供をめざし、全体としてはクラウド化が進められていくと予想されるため、オフライン化の有無やベンダー間のフォーマットの違いなどの技術的な問題点は大きな障害にならないと予想される。

② 携帯電話GPSデータによる医療機関来院データの利用

(1) 携帯電話等のGPSデータは、既に各電話会社から提供販売されている。医療機関を来院する年齢分布、時間帯、地域、季節性変化、来院回数など多くの情報は、ワクチン接種後副反応だけでなく、新型インフルエンザ対策等にも有効に利用可能な情報である。医療費抑制にも効果のある情報と推測され、特定の年齢集団や男女など集団として利用するだけで有効な情報となりうる。特定の年齢や来院回数と間隔により、ワクチン接種回数の解析などに利用できる可能性がある。

③ 効率的な紛れ込み症例の排除について

(1) ワクチン接種後副反応において、感染症は副反応と同様の臨床症状を惹き起こすため、効率的な排除が必須の項目である。特に日本では、因果関係が否定されない症例は全て保障の対象とされ、これが誤った認識を惹き起こしている。重篤なワクチン接種後副反応症例を届ける場合には、信頼できる検査機関で次にあげるような感染症を否定した症例であることを担当医師に求めることで正確な情報がある程度担保され、感染症の紛れ込みを最大限低下させる可能性がある。麻疹 (Measles virus)、風疹 (Rubella virus)、エンテロウイルス感染症、

リンゴ病 (Human parvovirus B19)、突発性発疹 (Human herpesvirus 6/7)、伝染性単核症 (EB virus)、マイコプラズマ、日本紅斑熱 (*Rickettsia japonica*)、発疹チフス (*Rickettsia prowazekii*)、つづがむし病 (*Orientia tsutsugamushi*)、溶連菌感染症 (A群β溶連菌)。既にこれらの感染症個々の遺伝子診断技術は確立した技術である。麻疹ウイルス、風疹ウイルス、エンテロウイルスはRNAウイルスであるため、急性期検体についてRNA/DNAを抽出し、上記3種類のウイルスはRNAから、その他の感染症はDNAから診断を始め、医療補償対象を扱う場合には、これらの感染症に対するデータが添付されている場合と不明な場合で補償額の差別化を進め、感染症の紛れ込みを排除する努力が必要である。加えて、代謝性疾患、遺伝性疾患、中毒、外傷なども必須項目に入れておく必要がある。

D. 考察

医療レセプトデータのワクチン接種後副反応情報の収集に利用することは、これまで有害事象や事象データのみを収集する方法とは異なり、網羅的なデータ収集を進める物であり、これまでの解析で得られなかった新たな知見が得られる可能性がある。もちろん、新たな知見は得られない可能性もあるが、網羅的に情報を収集解析することでこれまで見落としてきた事象の発見や、これまでの情報の信頼性評価に利用することが可能となり、これまでの手法の検証も進めることができる。

一般的に重篤なワクチン接種後副反応情報は、予防接種法の報告対象であり、積極的な情報収集が進められる。日本におけるワクチン接種後副反応情報の収集の問題点は、ワクチン接種者総数や報告基準に見合わない軽

微な副反応の頻度など接種者全体の情報が欠如している点にある。これまでの日本では、これらの情報を収集するスキームが存在しなかったり機能しておらず、暫定的なデータを利用するに留まってきた。レセプトデータの利用には、厳格な基準の基に利用されるべきであるが、ビッグデータを解析できる技術が開発されて来ているため、レセプトデータを使用した網羅的なデータの利用について検討を進めることが望まれる。今後、法整備など利用における体制づくりと合わせて医療ビッグデータの利用を検討するべきである。

一方重篤な事例では、類似症例として鑑別が必要な疾患がいくつかあげられる。我々が提案している感染症は発疹を伴う感染症であり、ワクチン接種後副反応事例に遭遇した場合には、必ず鑑別診断を行っていただきたい感染症である。列挙した多くが急性期の検体により鑑別が可能であるため、ワクチン接種後副反応事例に遭遇した医師は、常にこれら感染症について鑑別診断を行うべきであると思われる。また、いくつかの代謝性疾患や遺伝疾患については重篤な副反応と同様の臨床症状を示すことがあるため、ワクチン接種と近接した時期に認められた症例であっても常に他疾患の可能性について排除せず、慎重な診断が求められる。特に治療法の存在する疾患も複数存在するため、正確な診断は予後にも影響が大きい。

また、感染症の多くは季節性変化を伴っている場合が多い。冬季には毎年インフルエンザが流行するし、エンテロウイルスは夏季に流行することが知られている。麻疹、風疹など地域的な流行を引き起こすことも明らかになっているため副反応の発生した季節や地域的な流行の有無を考慮し、常に慎重で正確な診断を実施していただくように情報提供を進めていく必要がある。

E. 結論

ワクチン接種後副反応情報の収集に医療ビッ

クデータであるレセプト情報の利用の可能性を検討した。多くの個人情報を含むレセプトデータについて、極めて有効な情報源であるが、利用にあたっては十分な議論が必要であり、関係者の同意も必要である。また、法整備も必要と示唆されるが、情報の価値は極めて高く、国民合意を得ながら利用を進めていくことが求められる。既報を参考に麻疹、風疹、エンテロウイルス、マイコプラズマ感染症について感度の高い同時診断法の開発を進めた。今後、臨床データを蓄積し、多数の感染症の同時診断への応用を検討する予定である。

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

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）
分担研究報告書

「予防接種間違い防止」のための検討

研究分担者 佐藤 弘 国立感染症研究所 感染症疫学センター 研究員
研究協力者 多屋馨子 国立感染症研究所 感染症疫学センター 室長

研究要旨 小児における予防接種は0～1歳時に集中しており、それに加えてワクチンの種類によって接種回数や接種間隔等が細かく規定されていることなどから、接種現場である医療機関においては、時に間違い事例（誤接種）が発生することが懸念され、早急な対策が必要であった。本研究班では、予防接種間違い事例に関する調査を行い、その結果をもとに、間違い防止のための資料を作成した。資料の作成にあたっては、一目で内容をイメージしやすいイラストを入れる等、分かりやすさも重視した。今後、全国の自治体に資料を送付する予定であり、有効かつ安全な予防接種の実施のために活用されることを期待する。

A. 研究目的

わが国における予防接種法に基づく定期接種は、これまでポリオ、結核、百日咳、ジフテリア、破傷風、風疹、麻疹、日本脳炎、インフルエンザの9疾病が対象であったが、2013年4月にヒトパピローマウイルス感染症、小児の肺炎球菌感染症、インフルエンザ菌b型感染症の3疾病が加わった（2010年11月から2013年3月までは子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業による接種）。

小児期における定期接種は、とくに乳幼児期に接種が集中しており、また、ワクチンの種類によって接種間隔や接種回数が異なることなどから、時として予防接種に関する間違いが生じる可能性がある。

本研究班では、全国市区町村の予防接種担当者を対象にアンケート調査を行い、間違い事例に関する現状を把握し、適切な予

防接種実施につながる資料を作成することを目的とした。

B. 研究方法

全国の1,742自治体（787市、748町、184村、23特別区）に対して、2011年1月から12月の1年間に定期接種および事業による接種で実施した予防接種において、医師等から報告された間違い事例についてアンケート調査を行った。

間違い事例の集計結果などをもとに、間違い防止のための資料を作成した。

C. 研究結果

1,350自治体（回収率77.5%）から回答があり、延べ883自治体（重複あり）から2,194件の間違い事例「あり」の回答があった。

間違い事例として最も回答が多かったのは、「接種間隔」であり、302自治体から1,175

件の回答があった。次いで「ワクチンの種類」が 209 自治体から 301 件、「接種量」が 120 自治体から 229 件、「接種回数」が 92 自治体から 194 件、「接種年齢」が 71 自治体から 184 件、「期限切れワクチンの接種」が 50 自治体から 71 件、「使用済み接種器具の誤使用」が 14 自治体から 14 件、「接種方法」が 12 自治体から 12 件の順で多かった。また、その他の事例（保管方法の間違いなど）として 13 自治体から 14 件の回答があった。

上記の結果をもとに、間違い事例の発生を防ぐため、予防接種を行う際に確認すること、各ワクチンの接種方法などについてまとめた資料を作成した（別添）。なお、資料の作成にあたっては、一目で内容をイメージしやすいイラストを入れる等、分かりやすさも重視した。

D. 考察

アンケート調査の結果、接種間隔に関する間違い事例が最も多く、中でも複数回の接種を必要とするワクチンで多かった。例として、三種混合（DPT：百日せきジフテリア破傷風混合）ワクチンでは、1 期初回の 3 回の接種間隔は 20～56 日とされているが、20 日未満あるいは 57 日以上で接種されていた事例があった。現在、接種間隔の上限が設けられているワクチン（DPT の場合 56 日）の上限を撤廃することが検討されており、2014 年 4 月からの適用が予定されている。この改正により、これまで接種間隔の上限を超えてしまい、定期接種として必要な回数を接種することができなかつた者への接種が可能となるほか、接種間隔の間違いの減少につながることも期待される。

本調査により得られた結果から、間違い事例の傾向を検討し、防止するための確認のポイントならびに事例後の対応等、今後の予防接種実施において有用となり得る資料を作成した。今後、全国の自治体に資料を送付する予定であり、医療機関をはじめ、予防接種に従事する者が予防接種を有効かつ安全に実施するために活用されることを期待する。

E. 結論

全国市区町村を対象に行った予防接種間違い事例に関する調査の結果をもとに、間違い防止のための資料を作成した。予防接種が適切に実施されるために有用な資料と考えられ、今後、広く活用されることを期待する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表（著書を含む）

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

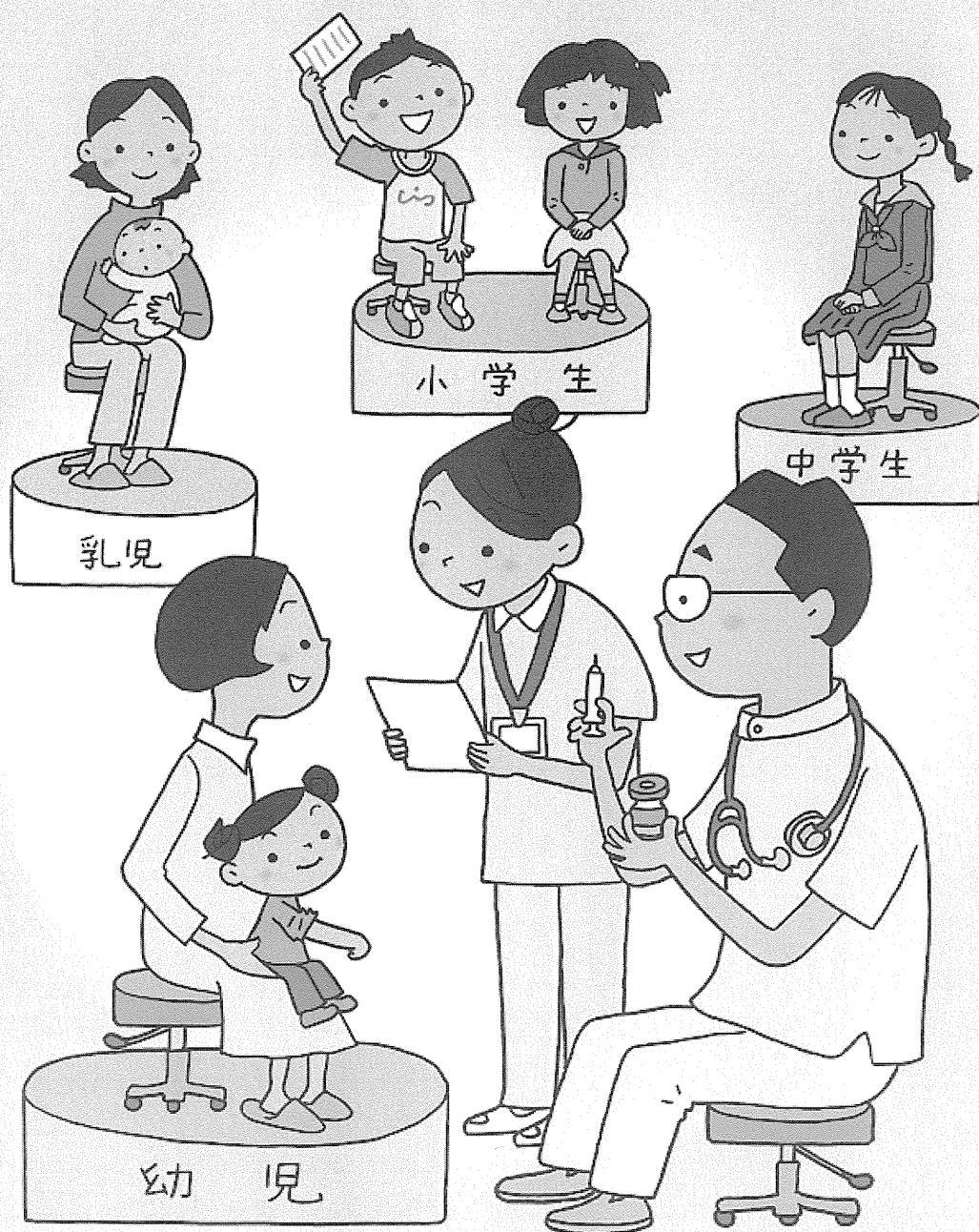
3. その他

なし

予防接種における

接種前の確認がとても大切です

間違いを防ぐために



はじめに

予防接種は感染症を予防するために最も特異的かつ効果的な方法の一つです。しかし、わが国では1990年代以降、新しいワクチンの導入が少なく、海外では受けられるワクチンが国内では受けることができないといった、いわゆる「ワクチンギャップ」が問題になっていました。そのような中、2013年4月に予防接種法が改正され、乳幼児期に受ける複数のワクチンが定期接種に導入されました。

一方で小児における定期的予防接種は、とくに乳幼児期に接種が集中しており、また、ワクチンの種類によって接種間隔や接種回数が異なっていることなどから、ときに予防接種に関する間違い（誤接種）が生じる可能性があります。

本リーフレットは、実際にあった間違い事例をもとに、それらの間違いを防ぐため、予防接種を行う際に確認すること、それぞれのワクチンの接種方法などについてまとめました。

予防接種を有効かつ安全に実施するために、医療機関をはじめ、予防接種に携わる皆様が本リーフレットをご利用いただければ幸いです。

2014年3月

厚生労働科学研究 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
研究分担者：国立感染症研究所感染症疫学センター 佐藤 弘
研究代表者：国立感染症研究所感染症疫学センター 多屋 馨子

実際にあった 間違い事例



◎ ワクチンの種類の間違い

- 1) 姉妹で予防接種に来院したが、姉に接種する予定であったワクチンを間違えて妹に接種してしまった。さらに、妹に間違えて接種したワクチンは定期接種の年齢外（接種年齢の間違い）であった。
- 2) 来院した保護者から「子どもに2混のワクチンを接種してください」と言われ、本来DTトキシイドの予定であったが、MRワクチンを接種してしまった。

◎ 接種回数の間違い

- 1) Hib ワクチンの接種開始が7か月齢の子どもに初回接種を3回（正しくは2回）してしまった。
- 2) 保護者が母子健康手帳・予診票を持たずに来院し、希望するワクチンを接種したが、実際は接種していないとの保護者の思いこみであり、接種済みのワクチンを再度接種してしまった。

◎ 接種間隔の間違い

- 1) DPT ワクチンの1期初回接種時、1回目の接種1週後に2回目を接種（正しくは20日以上あけて接種）してしまった。
- 2) 生ワクチン接種1週後に他のワクチンを接種（正しくは27日以上あけて接種）してしまった。

◎ 接種量の間違い

- 1) 2歳の子どもの日本脳炎ワクチンを0.5mL接種（正しくは0.25mL）してしまった。
- 2) 11歳の子どものDTトキシイドを0.5mL接種（正しくは0.1mL）してしまった。

◎ 接種方法の間違い

- 1) ヒトパピローウイルスワクチンを皮下に接種（正しくは筋肉内接種）してしまった。
- 2) BCG ワクチンを1か所のみ（正しくは2か所）しか注射しなかった。
- 3) BCG ワクチンの接種時、管針についているキャップを外さずに注射してしまった（ワクチン液を塗り広げただけ）。

◎ 接種器具の間違い

- 1) 家族でインフルエンザワクチンの接種に来院し、人数分のワクチンをトレーに準備した。使用済みの接種器具を同じトレーに置いていたが、家族の別の者に接種した際に中身が空であることに気がついた。

◎ 保管方法の間違い

- 1) 冷蔵庫の故障による温度上昇に気がつかず、その冷蔵庫に保管していたワクチンを使用した。
- 2) DPT ワクチンを間違えて冷凍庫に入れて凍らせてしまった（正しくは避光して10℃以下に凍結を避けて保存）。

予防接種における確認のポイント

1 接種するワクチンの種類を確認！

被接種者が希望するワクチンの種類を確認し、予定外のワクチンを接種しないようにしましょう。とくに、前後で続けて他の種類のワクチンを希望する被接種者がいる場合は、注意が必要です。接種前に母子健康手帳の予防接種のページを確認することも大切です。

■ 具体的な対応例

受付時や問診時に被接種者の名前（フルネーム）や接種するワクチンの種類を確認しましょう。受付時には、母子健康手帳の予防接種のページにおいて、接種するワクチンの欄が空欄（まだ接種されていない）であることを確認しましょう。確認後は、接種するワクチンの種類に応じて、色分けしたクリップなど、接種するワクチンが分かるようなものを予診票やカルテなどに付けておくとうりやすいでしょう。ワクチンを準備するときは、同時接種を行う場合などを除いて、異なる種類のワクチンを同じ容器（トレーなど）に入れないようにしましょう。また、接種直前（問診時や診察中など）にワクチンの種類を本人あるいは保護者に伝えることで、確認になります。

2 接種年齢、接種間隔、接種回数を確認！

ワクチンの接種年齢、接種間隔、接種回数は、予防接種法施行令、同 施行規則、同 実施規則、定期接種実施要領、ワクチンの添付文書などに記載されています。とくに複数回の接種が必要なワクチンの場合、ワクチンによって接種間隔が異なることがあるので注意が必要です。

■ 具体的な対応例

問診時に被接種者の名前（フルネーム）や接種するワクチンの種類を確認するとともに、被接種者がそのワクチンの決められた接種年齢の範囲、接種間隔、接種回数であることを確認しましょう。ワクチンごとの接種年齢、接種間隔、接種回数を目に付くところに貼っておくと良いでしょう。また、接種後は次回の接種日の予約を入れてもらうことや、接種時期の予定（〇月〇日以降、〇月〇日～△月△日など）を母子健康手帳やカルテなどにメモしておくとうり良いでしょう。

