

小児が予防接種の際に暴れてしまった場合の養育者の対応を聞いたところ、

「なだめる」86名(55.8%)や「説明し理解させる」45名(29.2%)と答えた養育者がいたが、一方で「抑えつける」と回答した者も68名(37.7%)であった。(表5)

小児が泣いたり暴れたりすることが原因で接種不可となった経験については、「ない」と答えた養育者が172名(97.7%)、「ある」は1名(0.6%)であった。

#### 5. 養育者から小児への説明

予防接種前に養育者から小児に対して、予防接種についての説明を行っている者は102名(58.0%)であった。説明のタイミングは表6の通りであった。

接種前の説明の有無と、接種時の様子の差を検討した。接種時の様子はKolmogorov-Smirnov検定にて正規性を棄却されたため、差の検定にはMannWhitney-U検定を使用した。結果は図1の通りであり、説明の有無によって接種時の小児の様子に有意な差が見られた( $p=0.025$ )。

養育者が実際に行った説明の方法は、「言葉による説明」が101名(99.0%)、「ごっこ遊び」8名(7.8%)であった(複数回答可)。説明内容については、「予防接種が必要な理由」を説明している養育者が82名(82.8%)、「予防接種の流れ」が37名(37.4%)であった。その他に自由記載として、「注射することだけ説明している」や「痛いかどうかだけ説明している」といった回答も見られた。

養育者に、どういった方法で説明を行

えば小児が理解しやすいかについて質問を行った。結果は表7の通りであった。

#### D. 結論

公立保育所に通う小児の半数以上が、予防接種で泣いたり暴れる場面があった。予防接種前の養育者からの説明の実施は半数程度であった。事前に説明を行われた小児の拒否が低い傾向があった。予防接種に関する説明は、多くの養育者は絵本などのツールも有効であろうと考えていたが、実際はほとんど言葉で行われていた。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 古藤雄大, 宮崎千明, 前田由美, 稲垣二郎, 伊与田邦昭, 田辺卓也, 伊予田邦昭, 永井利三郎 自閉症スペクトラム児における予防接種の実施状況と受けにくい理由の調査 小児保健研究 72巻2号, 282-288, 2013年
2. 古藤雄大, 石丸友喜, 泉美香, 梶谷優貴, 宮崎千明, 稲垣二郎, 伊与田邦昭, 山岸義晃, 田辺卓也, 永井利三郎 支援学校に在籍する小児の予防接種実施状況に関する調査 小児保健研究 73巻1号, 65-71, 2014年

表1 対象児の年齢分布(n=174)

年齢	人数	割合(%)
0歳	3	1.7
1歳	21	12.1
2歳	35	20.1
3歳	40	23.0
4歳	32	18.4
5歳	22	12.6
6歳	21	12.1

表2 ワクチン接種率(%) (2歳未満 n=59, 2歳以上 n=115)

ワクチン	2歳未満	2歳以上	ワクチン	2歳未満	2歳以上
三種混合	54.2	94.0	水痘	41.7	43.3
四種混合	45.8	6.7	ムンプス	37.5	42.7
BCG	91.7	96.7	ロタ	41.7	3.3
MR	70.8	91.3	B型肝炎	20.8	4.0
日本脳炎	0.0	44.7	A型肝炎	0.0	0.0
ポリオ	45.8	82.7	インフル	20.8	69.3
Hib	87.5	67.3	エンザ		
肺炎球菌	83.3	52.0			

表3 予防接種で困る場面(n=100) (複数回答可)

場面	人数	割合(%)
注射する時	85	85.0
口腔内視診	32	32.0
診察室へ入る時	25	25.0
消毒	20	20.0
聴診	16	16.0
病院まで行く時	8	8.0
検温	2	2.0

表4 予防接種時の様子(n=175)

接種時の様子	人数	割合(%)
泣かなかつたし暴れなかつた	62	35.4
少し泣いたが暴れなかつた	68	38.9
大泣きしたが暴れなかつた	19	10.9
泣いて少し暴れた	14	8.0
大泣きして暴れた	12	6.9

表5 暴れた時の対応(n=154) (複数回答可)

対応方法	人数	割合(%)
なだめる	86	55.8
抑えつける	68	37.7
説明し理解させる	45	29.2
ご褒美を約束する	44	28.6
楽しませて気をそらす	31	20.1
何もしない	6	3.9
怒る	2	1.3

表6 説明のタイミング(n=101)

説明のタイミング	人数	割合(%)
家	78	77.2
病院への道中	24	23.8
待合時間	23	22.5
診察室の中	2	2.0

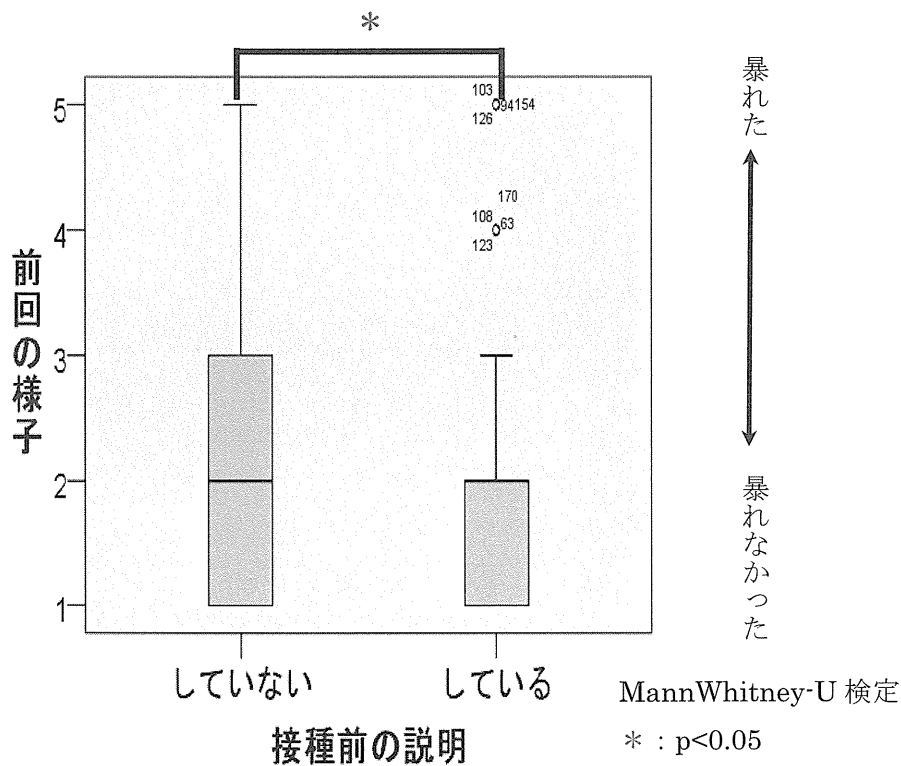


図1 接種前の説明と前回接種時の様子の比較

表 7 小児が理解しやすいと思う説明方法 (n=128)

説明方法	人数	割合 (%)
言葉	81	63.3
絵本	40	31.3
ごっこ遊び	20	17.2
アニメ・動画	16	12.5
紙芝居	8	6.3

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)  
総合分担研究報告書

電子ファイル化された予防接種後副反応報告書の運用方法に関する検討  
予防接種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、成人に対する MR ワクチン接種後の健康状況調査

研究分担者	安井良則	大阪府済生会中津病院 部長
研究協力者	近藤弘一	松山市保健所 所長
研究協力者	藤井史敏	堺市保健所医療対策課
研究協力者	永井仁美	大阪府健康医療部保健医療室地域保健感染症課
研究協力者	藤谷洋太郎	大阪府済生会中津病院
研究協力者	堀越敦子	大阪府済生会中津病院

**研究要旨**

**2011 年度研究「電子ファイル化された予防接種後副反応報告書の運用方法に関する検討」要旨:** 予防接種の副反応報告制度そのものが大幅に変更される可能性があり、その制度を見極めながら開発された副反応報告書の電子ファイルを活用していくためにはどうすればよいか、について検討した。予防接種後の副反応の報告経路は、副作用報告と同様に報告者から厚生労働省に直接報告されるように変更される可能性が高い。副反応報告の情報整理・調査については、今後は独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が中心となって情報整理・調査が行われる可能性が高い。予防接種後の副反応報告が、報告者から厚生労働省に直接報告されるようになれば、電子ファイルが導入された場合の運搬の問題は解決する可能性が高い。一方、調査は PMDA が行うとされているが、少なくとも定期接種については実施主体である市区町村が中心となって実施すべきであり、そこに保健所が調査に加わり、必要があれば国立感染症研究所も参加することを制度化していくべきである。予防接種後の副反応報告書の電子ファイルは、今後新しい制度による予防接種の副反応報告情報を電子化して収集・解析していくための根幹になる得るものと考えられ、是非積極的に活用していくべきである。

**2012 年度研究「予防接種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」要旨:** 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。急性散在性脳脊髄炎 (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。風疹ワクチン接種後の免疫性血小板減少性紫斑病（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。インフルエンザワクチンを中心にギランバレー症候群（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。以上の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。

**2013年度研究「成人に対するMRワクチン接種後の健康状況調査」要旨：**2013年の成人を中心とした風疹の流行をふまえて、大阪府済生会中津病院では風疹抗体検査の結果風疹特異的IgG抗体価が4.0～8.0の間のスタッフ201名にも風疹含有ワクチンとしてのMRワクチンの接種を行い、これら201名を対象に、成人におけるMRワクチンの副反応発生の解明と、より安全なワクチン接種の実施に寄与することを目的として、ワクチン接種後の健康状況調査を実施した。局所反応の異常の発生率（6.4%）は平成8年度～平成23年度累計報告のⅠ期（1歳児）、Ⅱ期（小学校入学1年前）、Ⅲ期（中学校1年生相当）、Ⅳ期（高校3年生相当）と比較して有意に高かった。一方、発熱の発生率（0.6%）は平成8年度～平成23年度累計報告のⅠ期、Ⅱ期6.7%よりも優位に低かった。本調査研究では、特筆すべき重篤な副反応や、副反応の発生率の大幅な増加等は認められなかった。また、38.5℃以上の発熱、けいれん、蕁麻疹、リンパ節腫脹の報告はなかった。成人男性を中心とした風疹の発症は現状のままでは今後も継続していく可能性が高く、その改善には成人での風疹含有ワクチンの接種を普及させることが不可欠である。そのためには、本研究のように成人における風疹含有ワクチンとしてのMRワクチンの副反応発現と安全性の検討を重ねていくことが重要であると考えられる。

#### A. 研究目的

本研究班において、我々は2011年度は以前より行っていた「電子ファイル化された予防接種後副反応報告書の運用方法に関する検討」を継続して行い、2012年度は、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ことを目的として、「予防接種副反応

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」をテーマ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。2013年度は新たに成人におけるMRワクチンの副反応発生の解明と、より安全なワクチン接種の実施に寄与することを目的として、「成人に対するMRワクチン接種後の健康状況調査」をテーマ

に研究を行った。これら 3 つの異なるテーマによる調査研究について、以下にその概要を記述する。

## B. 研究方法

### 1. 電子ファイル化された予防接種後副反応報告書の運用方法に関する検討

予防接種後副反応報告制度の今後の改変に合わせて、これまで研究班で開発してきた副反応報告電子ファイルの活用方法及び新たな副反応報告制度をより良いものとするため方策についての検討を行う。

### 2. 予防接種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

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。

### 3. 成人に対する MR ワクチン接種後の健康状況調査

研究対象は大阪府済生会中津病院で MR ワクチンの接種を 2013 年 5 月 13 日～27 日の間に受けた病院職員 174 名および同病院看護専門学校生徒 27 名の計 201 名

(この 201 名は風疹抗体価が EIA 法で 4.0～8.0 未満の者である) とした。

これらの対象者に対して、MR ワクチンを接種した日を 0 日目として 28 日目までの間に発生した事象について、現在すでに厚生労働省が実施している健康状況調査の質問項目を参考にした質問票 (参考資料) を作成し、配布して記録してもらうこととした。

## C. 研究結果

### 1. 電子ファイル化された予防接種後副反応報告書の運用方法に関する検討

#### ア) 副反応報告の報告経路の変更

これまで予防接種後の副反応の報告は、報告者 (大半が接種医や被接種者の主治医等の医師、一部に被接種者自身やその家族) から市区町村→保健所→都道府県を経て厚生労働省に報告されていた。これを、副作用報告と同様に報告者から厚生労働省に直接報告されるように変更される予定である。

#### イ) 副反応報告の情報整理・調査について

副反応報告の情報整理・調査については、これまでは情報を直接報告者から受けていた管轄の保健所や保健センターが行っていたが、今後は独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が中心となって情報整理・調査が行われる可能性が高い。

#### ウ) 予防接種後副反応の個別事例に対する評価

調査結果の評価は薬事・食品衛生審議会および評価・検討組織で評価と検討を行う。

## 2. 予防接種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

ア) 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。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書かれている。

文献 4 は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書かれている。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。

### イ) 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 で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、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。

文献 7 は、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書かれている。ワクチン接種後 2 か月以内での ITP 発症のオッズ比は 1.3 と高くなっているが、有意差はなかったと記されている。

### ウ) ギランバレー症候群 (GBS)

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 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。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、通常のワクチン接種による 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 2007 年から 2010 年までの期間にフランス国内で 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、発症の危険因子に関する多変量解析を行っている。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。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、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。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。

### 3. 成人に対するMRワクチン接種後の健康状況調査

表4、表5は本研究による健康状況調査結果を示したものである。最も頻度が高かった副反応は接種局所の反応(11例、6.4%)であり、次いで38.5℃以下の発熱

と関節痛がともに1例(0.6%)であり、他の副反応である38.5℃以上の発熱、けいれん、蕁麻疹、発疹、リンパ節腫脹の報告はなかった。

接種局所の異常の性状についての回答では、発赤腫脹が10例、硬結が5例であり、化膿や水疱形成はなかった。局所反応の異常の発生率(6.4%)は平成8年度～平成23年度累計報告(表6、表7、平成23年度予防接種健康状況調査報告書より)のⅠ期(1歳児)1.9%、Ⅱ期(小学校入学1年前)2.5%、Ⅲ期(中学校1年生相当)1.4%、Ⅳ期(高校3年生相当)1.1%と比較して有意に高かった(フィッシャーの正確確率検定でそれぞれ $p=0.0004$ 、 $p=0.0045$ 、 $p=0.0000$ 、 $p=0.0000$ )。

一方、発熱の発生率(0.6%)は平成8年度～平成23年度累計報告のⅠ期18.4%とⅡ期6.7%よりも優位に低く(フィッシャーの正確確率検定でそれぞれ $p=0.0000$ 、 $p=0.0001$ )、Ⅲ期1.9%、Ⅳ期1.4%とは有意差はなかった。

## D. 考察

### 1. 電子ファイル化された予防接種後副反応報告書の運用方法に関する検討

予防接種後の副反応報告はその迅速性と個人情報の漏洩の問題を考慮して報告者から直接厚生労働省に伝達される経路を考案すべきであり、その情報については管轄の市町村や保健所もほぼリアルタイムに情報共有できるシステムを考案していくべきであると思われる。加えて、予防接種後の副反応に関する調査は、少なくとも定期接種については実施主体である市区町村が中心となって実施するべ

きであり、そこに疫学調査のノウハウを持った保健所が調査に加わり、必要があれば国立感染症研究所も参加することを制度化していくべきであると思われる。

また、昨今様々なワクチンが新たに認可されるようになってきており、しかも定期接種とはならないまでも接種にあたっては行政機関から補助が出ているものも少なくない。いずれ現行の任意の予防接種の中から定期接種となるものもいくつかあるものと予想される。これら任意接種についてもその安全性を確認し、より多くの国民の健康を保護するために活用していくためにも、定期接種と同様の報告制度と必要時における疫学調査が実施可能であるようにしていくべきであると思われる。

我々の研究班が開発・作成した予防接種後の副反応報告書の電子ファイルは、今後新しい制度による予防接種の副反応報告情報を電子化して収集・解析していくための根幹になる得るものと考えられ、是非積極的に活用していくべきであると思われる。

## 2. 予防接種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

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 Maus 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ことは残念であった。

今回の検索では、風疹ワクチン接種後の 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。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。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。

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。

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、しっかりとしたエビデンスに基づいて予防接種が実施されることを願う。

### 3. 成人に対する MR ワクチン接種後の健康状況調査

発熱の発生率が I 期、II 期の幼児と比較して有意に低かったのは、麻疹ウイルスに対する免疫の保有率や、他の感染症等の紛れ込みが入る可能性等に関連していることが考えられる。一方、本研究の調査対象者の風疹ウイルスに対する抗体価が風疹特異的 IgG4.0～8.0 の間であり、4.0 未満のものが対象となっていないことも接種後の発熱率に関連している可能性があると思われる。

接種後の局所の異常反応の発現率が、I～IV 期全ての発現率と比べて優位に高かったのは興味深い結果であった。今回の調査が通常健康状況調査とは異なって被接種者自身が回答する形式であったことや、対象者の大半が医療専門職者であったこと等も関連している可能性がある。

本調査研究では、特筆すべき重篤な副反応や、副反応の発生率の大幅な増加等は認められなかった。また、38.5℃以上の発熱、けいれん、蕁麻疹、リンパ節腫脹の報告はなかった。今後より調査対象者数を増やして同様の調査を行っていけば、これらの副反応に関する報告も認められる可能性がある。

成人男性を中心とした風疹の発症は現状のままでは今後も継続して行く可能性が高く、その改善には成人での風疹含有ワクチンの接種を普及させることが不可欠である。そのためには、本研究のように成人における風疹含有ワクチンとしての MR ワクチンの副反応発現と安全性の検討

を重ねていくことが重要である。

### E. 結論

#### 1. 電子ファイル化された予防接種後副反応報告書の運用方法に関する検討

・副反応報告が報告者から厚生労働省に直接報告されるように一元化されるため、個人情報も直接報告者から厚生労働省に伝達されることとなり、電子ファイルが導入された場合、その運搬の問題は解決する可能性が高い。

・予防接種後の副反応に関する調査は、定期接種については実施主体である市区町村が中心となって実施するべきであり、そこに保健所が調査に加わり、必要があれば国立感染症研究所も参加することを制度化していくべきである。

・任意接種についてもその安全性を確認し、国民の健康を保護するために活用していくためにも、定期接種と同様の報告制度と疫学調査が実施可能であるようにしていくべきであると思われる。

・予防接種後の副反応報告書の電子ファイルは、今後新しい制度による予防接種の副反応報告情報を電子化して収集・解析していくための根幹になる得るものと考えられ、是非積極的に活用していくべきである。

#### 2. 予防接種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

・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。

・風疹ワクチン接種後の 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。

・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。

### 3. 成人に対するMRワクチン接種後の健康状況調査

・本調査家研究では、特筆すべき重篤な副反応や、副反応の発生率の大幅な増加等は認められなかった。

・接種後の局所の異常反応の発現率が、I～IV期全ての発現率と比べて優位に高かったのは興味深い結果であるが、これは今回の調査形式や、対象者の大半が医療専門職者であったこと等も関連している可能性がある。

・今後とも成人における風疹含有ワクチンとしてのMRワクチンの副反応発現と安全性の検討を重ねていくことが重要である。

## F. 健康危機管理情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

安井 良則、藤谷 洋太郎、堀越 敦子、多屋 馨子：風疹の流行に伴う当院職員へのMRワクチンの接種と接種後の健康状況調査について。平成25年（第17回）日本ワクチン学会学術集会。三重県

## H. 知的所有権の出願・登録状況

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、小児期急性播種性脳脊髄炎(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	Lamia 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-Barré 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	Lamiaie Grimaldi-Bensouda*, Annick Alpe´rovitch, Ge´rard Besson, et al	Guillain-Barré 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では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 Stoweb, Rustam Al-Shahi Salmano, 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. ギランバレー症候群 (GBS) に関する文献一覧

	19歳	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60歳～	合計
年齢別対象者数	9	95	36	16	11	5	172
発熱	0	0	1	0	0	0	1
37.5℃以上 38.5℃未満	0	0	1	0	0	0	1
38.5℃以上	0	0	0	0	0	0	0
局所反応	0	8	1	1	1	0	11
けいれん	0	0	0	0	0	0	0
37.5℃未満	0	0	0	0	0	0	0
37.5℃以上	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節腫脹	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	1	0	0	0	0	1
合計	0	9	2	1	1	0	13

表 4. 本研究の健康状況調査結果による年齢群別の各種副反応発生数

	19歳	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60歳～	合計
年齢別対象者数	9	95	36	16	11	5	172
発熱	0.0%	0.0%	2.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.6%
37.5℃以上 38.5℃未満	0.0%	0.0%	2.8%	0.0%	0.0%	0.0%	0.6%
38.5℃以上	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
局所反応	0.0%	8.4%	2.8%	6.3%	9.1%	0.0%	6.4%
けいれん	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
37.5℃未満	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
37.5℃以上	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
蕁麻疹	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
発疹	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
リンパ節腫脹	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
関節痛	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.6%
合計	0.0%	9.5%	5.6%	6.3%	9.1%	0.0%	7.6%

表 5. 本研究の健康状況調査結果による年齢群別の各種副反応発生割合



	I期	II期	III期	IV期	合計
年齢別対象者数	26050	19709	5728	3320	54807
発熱	4794	1318	106	45	6263
37.5℃以上 38.5℃未満	1710	564	63	29	2366
38.5℃以上	3084	754	43	16	3897
局所反応	484	493	78	35	1090
けいれん	79	6	2	1	88
37.5℃未満	5	3	1	0	9
37.5℃以上	74	3	1	1	79
蕁麻疹	626	172	22	16	836
発疹	1271	221	32	11	1535
リンパ節腫脹	156	102	33	17	308
関節痛	24	188	43	21	276
合計	7434	2500	316	146	10396

表 6. 平成 8 年度～平成 23 年度 MR ワクチン接種後の健康状況調査結果による年齢群別の各種副反応発生累積報告数（平成 23 年度予防接種後健康状況調査集計報告書より）

	I期	II期	III期	IV期	合計
年齢別対象者数	26050	19709	5728	3320	54807
発熱	18.4%	6.7%	1.9%	1.4%	11.4%
37.5℃以上 38.5℃未満	6.6%	2.9%	1.1%	0.9%	4.3%
38.5℃以上	11.8%	3.8%	0.8%	0.5%	7.1%
局所反応	1.9%	2.5%	1.4%	1.1%	2.0%
けいれん	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.2%
37.5℃未満	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
37.5℃以上	0.3%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%
蕁麻疹	2.4%	0.9%	0.4%	0.5%	1.5%
発疹	4.9%	1.1%	0.6%	0.3%	2.8%
リンパ節腫脹	0.6%	0.5%	0.6%	0.5%	0.6%
関節痛	0.1%	1.0%	0.8%	0.6%	0.5%
合計	28.5%	12.7%	5.5%	4.4%	19.0%

表 7. 平成 8 年度～平成 23 年度 MR ワクチン接種後の健康状況調査結果による年齢群別の各種副反応発生累積報告割合（平成 23 年度予防接種後健康状況調査集計報告書より）

MR ワクチン接種後の健康状況調査への協力をお願い

2013 年 6 月 20 日

平成 25 年度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)」研究班

分担研究者 安井 良則

(大阪府済生会中津病院臨床教育部長兼感染対策委員会委員長)

2013 年 5 月に済生会中津病院で MR ワクチンの接種を受けられた皆様へ。

本年は、2008 年に感染症発生動向調査による風疹の患者発生サーベイランスが全数報告となって以来最大の流行となっています。特に大阪の流行は全国でも最多となってきており、医療機関で勤務または実習等を実施している人は風疹の感染のリスクが高いことから当院においても風疹に対する免疫が十分ではないと判断される方々に対して一斉に風疹含有ワクチンの接種が行われました。

この文書および調査票を配布された方々は、風疹対策として、麻しん風しん混合ワクチン (MR) ワクチンの接種を受けられた方々です。今回当院では 200 名近い職員及び実習生に対して MR ワクチンの接種が実施されました。

厚生労働省では、DPT-IPV ワクチン、BCG ワクチン、Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチン、日本脳炎ワクチン、MR ワクチン等の小児に定期 A 類疾病予防接種として実施しているワクチンの副反応の発生要因の解明とより安全なワクチンの接種に寄与することを目的として、予防接種後の状況調査を実施しています。MR ワクチンの場合は接種後 28 日間(接種した日を 0 日として 28 日目まで)の調査がこれまでに第 1 期(1 歳児)、第 2 期 (小学校入学前 1 年間)、第 3 期 (中学校 1 年生相当)、第 4 期 (高校 3 年生相当)に対して実施されてきました。しかし、成人の MR ワクチン接種に対するまとまった接種後の健康状況調査は国内では未だ実施されていません。

当院では今回 200 名を超える成人の方々に MR ワクチンの接種が行われました。当研究班では、MR ワクチンの接種を受けられた皆様に対して接種後の健康状況調査を実施させていただき、今後同ワクチンを成人に安全に接種していく場合に少しでも寄与できればと考えております。

お手数ではございますが、別紙の調査票に必要事項および接種後 28 日間の皆様の健康状況についてご記入いただき、本調査の遂行にご協力いただければと存じます。何卒よろしくお願いいたします。



- ②上記①をはいと答えた方へ、その発熱はいつからですか？ { } 月 { } 日から  
③上記①をはいと答えた方へ、最高体温を記入してください。 { } °C

2. 注射部位の異常：

- ①MR ワクチンを注射した部位には異常はありましたか？ { はい ・ いいえ }  
②上記①をはいと答えた方へ、その異常が強く出たのはいつからですか？ { } 月 { } 日から  
③上記①をはいと答えた方へ、赤くはれましたか？ { はい ・ いいえ }  
④上記①をはいと答えた方へ、化膿しましたか？ { はい ・ いいえ }  
⑤上記①をはいと答えた方へ、硬くなりましたか？ { はい ・ いいえ }  
⑥上記①をはいと答えた方へ、水ぶくれができましたか？ { はい ・ いいえ }

3. けいれんについて：

- ①接種後 28 日目までにけいれんや気を失ったりしましたか？ { はい ・ いいえ }  
②上記①をはいと答えた方へ、それはいつからですか？ { } 月 { } 日から  
③上記①をはいと答えた方へ、それはどのくらいの時間でしたか？ { } 分  
④上記①をはいと答えた方へ、そのとき発熱はありましたか？ { はい ・ いいえ }  
⑤上記④をはいと答えた方へ、最高体温を記入してください。 { } °C

4. じんましん：

- ①じんましんができましたか？ { はい ・ いいえ }  
②上記①をはいと答えた方へ、それはいつからですか？ { } 月 { } 日から

5. 発疹（じんましん以外）：

- ①じんましん以外の赤い発疹（ぼつぼつ）ができましたか？ { はい ・ いいえ }  
②上記①をはいと答えた方へ、それはいつからですか？ { } 月 { } 日から

6. リンパ節の腫れ：

- ①リンパ節が腫れましたか？ { はい ・ いいえ }  
②上記①をはいと答えた方へ、それはいつからですか？ { } 月 { } 日から  
③体のどの部分のリンパ節が腫れましたか？ { 耳の後ろ ・ 首 ・ その他\_\_\_\_\_ }

7. 関節痛：

- ①関節（ふしぶし）が痛くなりましたか？ { はい ・ いいえ }  
②上記①をはいと答えた方へ、それはいつからですか？ { } 月 { } 日から  
③どこの関節が痛かったですか？ { ひじ ・ ひざ ・ その他\_\_\_\_\_ }

8. その他：

- ①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ください。

{症状があったのは：( ) 月 ( ) 日～( ) 月 ( ) 日

症状：[ ] }

9. 入院：

- ①これまでの 1～8 までの症状に医療機関を受診しましたか？ { はい ・ いいえ }  
②上記①をはいと答えた方へ、その時入院しましたか？ { はい ・ いいえ }

ご協力ありがとうございました。