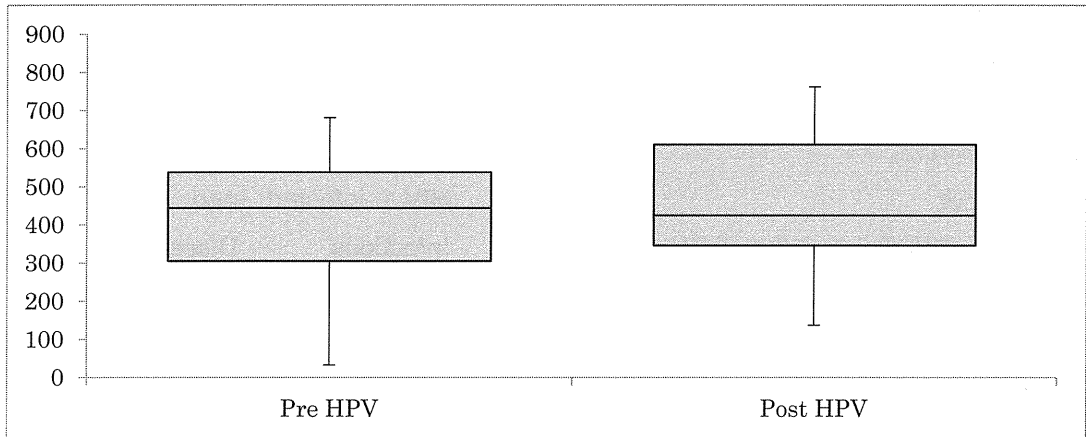


図表 3. HPV ワクチン接種前後の CD4 陽性リンパ球数



ウィルコクソン検定 $p=0.7$

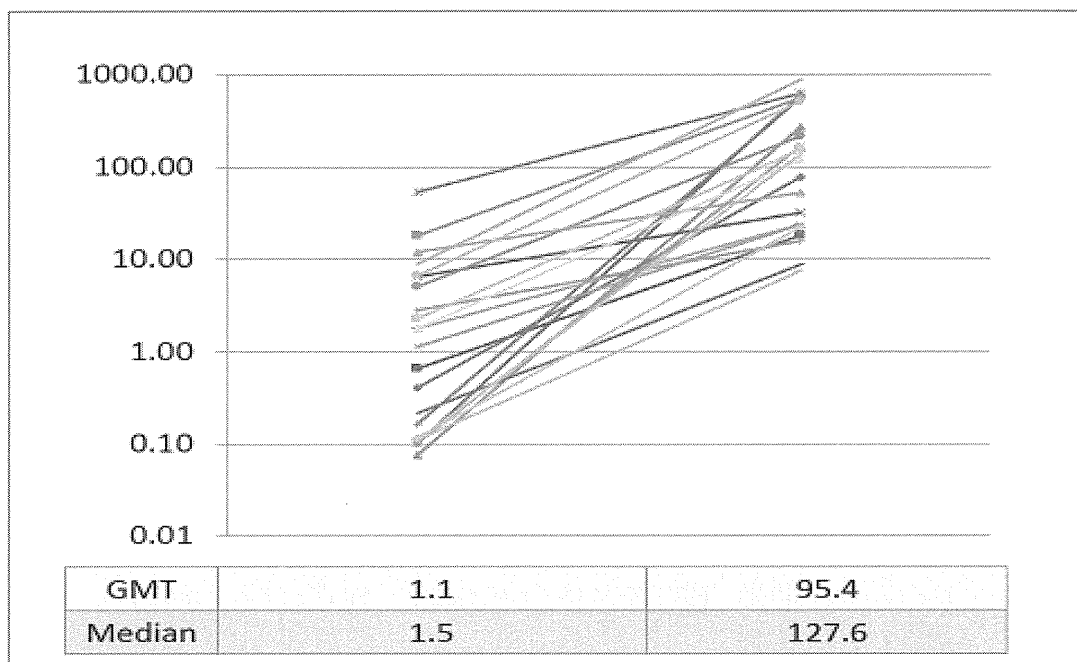
図表 4. HPV ワクチン接種前後の HPV16/18 抗体陽性者数及び陰性者数の変化

	HPV16		HPV18	
	接種前	接種後	接種前	接種後
陽性者 (%)	7 (32)	22 (100)	6 (27)	20 (83)

HPV16	接種後抗体陽性	接種後抗体陰性
接種前抗体陽性	7	0
接種前抗体陰性	15	0
HPV18		
接種前抗体陽性	6	0
接種前抗体陰性	14	2

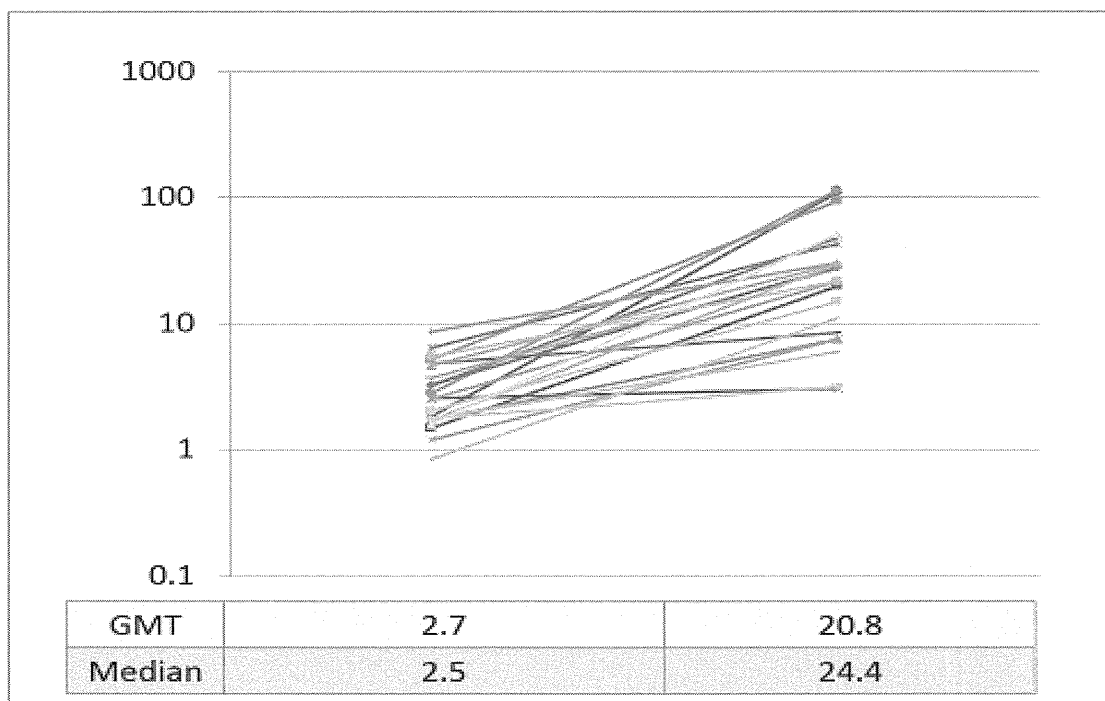
マクマナー検定 HPV16 $p=0.0003$ 、HPV18 $p=0.0005$

図表 5. HPV ワクチン接種前後の抗体価
HPV16 抗体



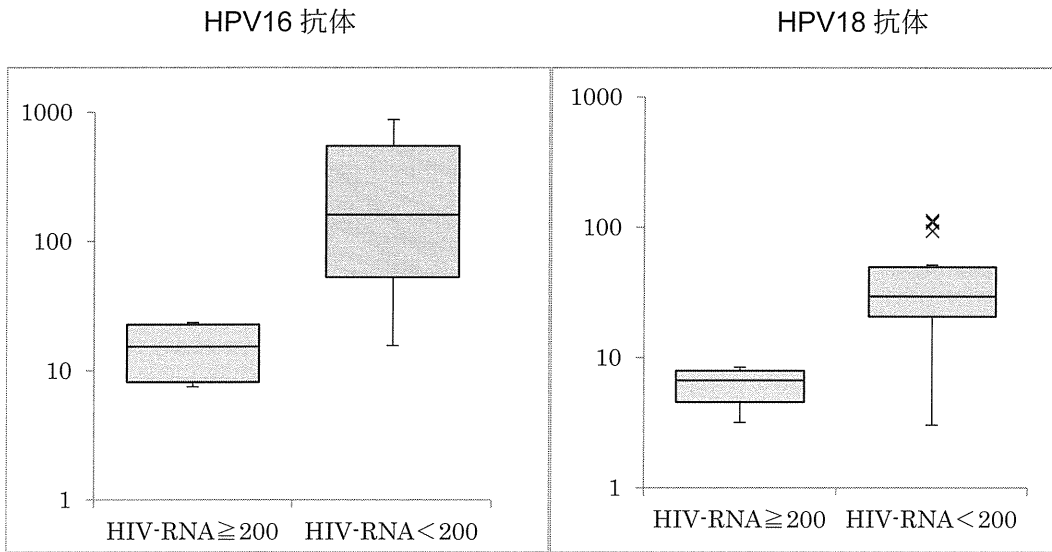
ウィルコクソン検定 $p < 0.00001$

HPV18 抗体

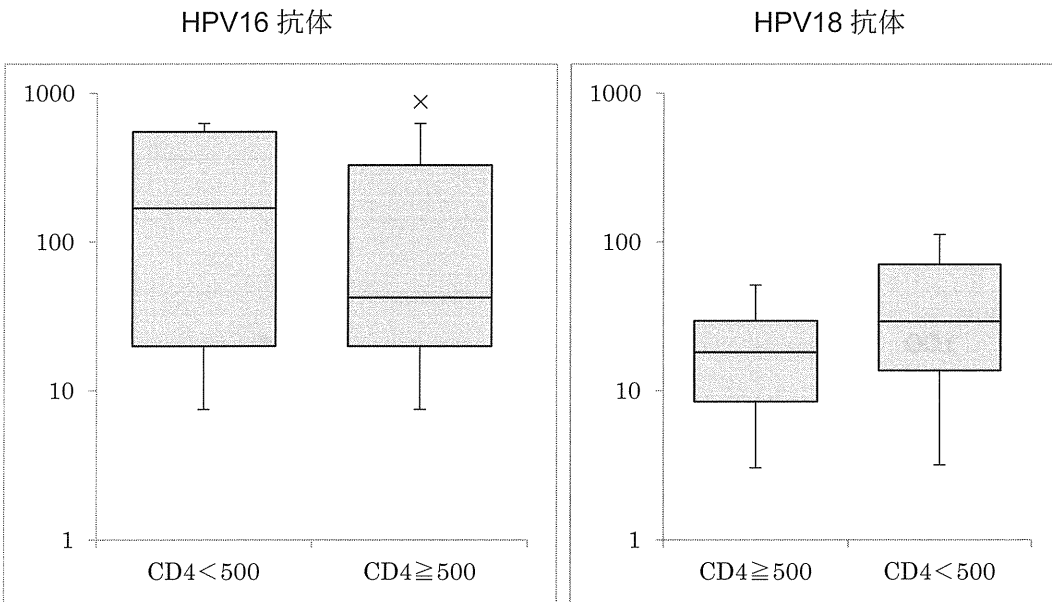


ウィルコクソン検定 $p = 0.00004$

図表 6. HPV16/18 抗体価と接種前 CD4 陽性リンパ球数及び HIV-RNA 量の関連
 (上段 HIV-RNA 量、下段 CD4 陽性リンパ球数)



マン・ホイットニー検定 HPV16 抗体 $p=0.0064$ 、HIV18 抗体 $p=0.01$



マン・ホイットニー検定 HPV16 $p=0.57$ 、HPV18 $p=0.24$

厚生労働科学研究費補助金(平成25年度)

「Hib、肺炎球菌、HPV及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの
有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」
ワクチンの投与方法：皮下注、筋肉注射の有効性・安全性に関する研究

研究分担者 中山哲夫 北里生命科学研究所

【研究要旨】 我が国では大腿四頭筋拘縮症の問題から長い間ワクチンは皮下接種でおこなわれてきた。ヒトパピローマウイルスワクチンのサーバリックスは Monophosphoryl lipid A (MPL)とアルミの複合アジュバント(AS04)を用いていることから筋注でワクチン接種が始まった。勸奨接種のワクチン接種後の組織像を検討し、アジュバントを含んだワクチン接種後では炎症性肉芽腫が形成され、こうした炎症性肉芽腫は癒痕化し6ヶ月から縮小傾向を認め1年でも結節が残っていることを昨年度までに明らかとした。平成25年度はマウスに筋注後早期に起きる反応を検討した。AS04複合アジュバントを含んだサーバリックス接種後3時間で筋肉組織中のIL-1 β 、IL-6、G-CSFは非接種側の10倍以上の産生が認められ48時間までは数十倍～100倍にまで上昇した。一方、アルミアジュバントのみを含んだPCV、DPT、ガーダシル接種後IL-1 β 、IL-6は非接種側の3倍程度の増加を認めた。G-CSFはDPT、ガーダシルで10倍以上の産生の増加が認められた。TNF- α はすべてのワクチンで接種後の産生能の増加は認められなかった。サーバリックス接種局所での炎症性サイトカインの上昇が認められたが血清中の炎症性サイトカインは他のワクチン接種後と比較して同等のレベルであった。ガーダシル、サーバリックス接種後から3-6時間後に炎症性肉芽腫が形成され多核白血球が遊走し炎症性肉芽腫を形成していた。接種後局所に産生されたG-CSFにより好中球が遊走し好中球は融解しDNAが漏出することで自然免疫系のdamage associated molecular patternにシグナルが入り炎症性サイトカインを産生し、CD4 helperを介する獲得免疫を誘導すると考えられた。

A. 研究目的

諸外国ではワクチンは筋注で接種されその安全性は確立されていると言える。2008年以降インフルエンザ桿菌(Hib)、肺炎球菌(PCV7)、Monophosphoryl lipid A(MPL)とアルミの混合アジュバントをもちいたヒトパピローマワクチン(HPV)サーバリックス、さらにはアルミ単味アジュバントのガーダシルと欧米で使用されているワクチンが相次いで認可された。HPVは筋注のワクチンとして接種が始まった。

昭和30年代後半から大腿四頭筋短縮症、筋拘縮症の報告が増加し、抗生剤と鎮痛解熱剤の混合接種が筋拘縮症の原因である事が整形外科学会から指摘され、これを受け小児科学会で筋拘縮症委員会が組織され、筋肉注射に安全な部位はなく、安全な年齢はない。筋肉注射の適応は通常の場合

合において極めて少ない。との提言が出された。また、筋拘縮症委員会の報告書の中でヒトの筋拘縮症の病理組織所見は動物で再現できる事から筋注製剤は実験動物を用いて検証する事と提言されている。しかし、こうした検討は行われることなく、なし崩し的に筋注が行われている現状である。昨年度まで、現在認可されているワクチンの筋注と皮下接種の安全性を検討し、以下の結果を得ている。

- 1) 現在使用されているワクチンは筋注しても筋拘縮症に認められた広範な筋細胞の変性、壊死、繊維性萎縮は認めなかった。
- 2) アルミを含んでいないワクチンは何も反応がないか、物理的な刺激による損傷からの修復過程と思われる軽度の炎症反応が認められた。
- 3) アルミアジュバントを含有したワクチンを接種すると好中球やアルミを貪食したマクロファージが炎

症性肉芽腫を形成する。組織所見は筋注も皮下接種も同じ所見で 6 ヶ月から縮小傾向を認め筋注の方が早く吸収される傾向にあった。

2013 年4月から HPV ワクチンは勧奨接種となったが、接種後の慢性疼痛、疲労感、認知障害等の副反応が問題となり接種直後の疼痛が引き金となり心因性身体症状と考えられている。接種早期におこる局所反応の病態を検討することを目的としてマウスに筋注後の筋肉組織のサイトカイン、血清中のサイトカインを測定し、あわせて病理学的な検討を行った。

B. 材料と方法

B-1. 筋注と皮下注の病理所見の検討

使用したワクチンは、現在勧奨接種のワクチンとなっている DPT (北里第一三共)、Hib (サノフィー)、PCV7 (ファイザー)、日本脳炎ワクチン(阪大微研)、HPV サーバリックス (GSK)、ガーダシル(MSD)をもちいた。各群 3 匹の BALB/c マウスに市販ワクチン 0.1ml を左大腿筋肉内接種し 3, 6, 24, 48 時間後に麻酔後全採血し、筋肉組織を採取した。反対側には PBS(-)を接種し同様に筋肉組織を採取した。サーバリックス、ガーダシル、日本脳炎接種群は接種組織を検討するために各 2 匹に接種し 3, 6, 24, 48 時間後の筋肉組織をホルマリン固定し HE 染色とアルミ染色(lumogallion 染色)を行った。

B-2. サイトカインの測定

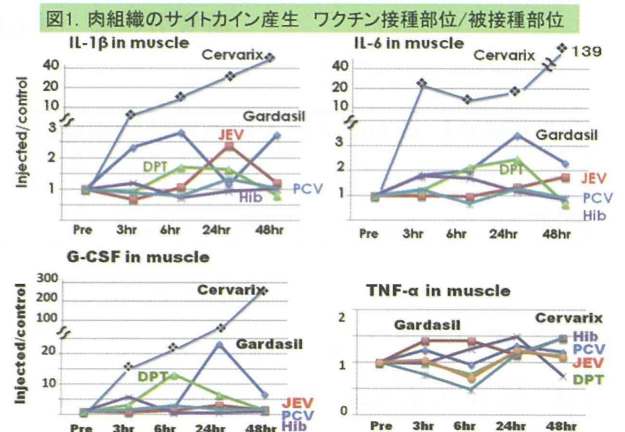
筋肉組織は protease inhibitor を含む培養液中で破碎し遠心上清を 0.45 μ m のフィルターで濾過後 BioPlex mouse cytokine panel (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, Eotaxin, G-CSF, KC, MCP-1, and TNF- α)を用いてサイトカインを測定した。

C. 結果

C-1. 各ワクチン接種早期の筋肉内のサイトカイン

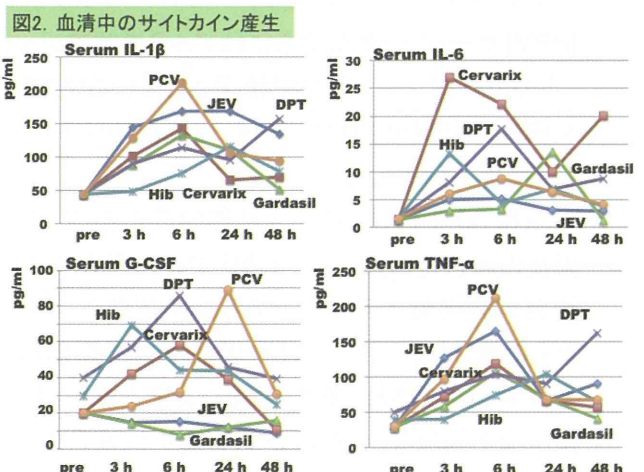
48 時間の観察期間中 IL-2, IL-4, IL-10, Eotaxin, TNF- α には大きな変化は認めず TNF- α の各ワクチン接種後の変化を図 1 に示した。接種部位では非接種部位の 0.5-1.5 倍以内の変動で各ワクチン接種後に有意な変動は観察されなかった。一方、IL-1 β , IL-6, G-CSF の変化は大きく接種部位と非接種部位のサイトカインの比率を図 1 に示した。特にサーバリックスでは接種後 3 時間で非接

種部位の 10~20 倍の高値の L-1 β , IL-6, G-CSF が検出され 48 時間後まで上昇した。ガーダシルは 6 時間後に IL-1 β のピークを示し、IL-6, G-CSF は 24 時間後にピークを示した。DPT, Hib, PCV7, 日本脳炎ワクチン接種後 3-5 倍以内で特に顕著なサイトカインの産生は認めなかった。



C-2. 血清のサイトカイン

血清中のサイトカインの動きを図 2 に示した。IL-1 β は PCV7, 日本脳炎, DPT, サーバリックス、ガーダシルともに接種 6 時間後に、Hib は接種 24 時間後にピークを認めた。G-CSF は Hib, DPT, サーバリックス、PCV 接種後 3, 6, 24 時間後に増加するが、サイトカインの量には有意差は認めなかった。IL-6 はサーバリックス接種 3 時間後に産生のピークを認め他のワクチン接種後よりは有意に高い値を示した。他のワクチン接種後でも 24 時間以内に産生のピークを認めた。TNF- α は接種後 6 時間でピークを認めた。サーバリックス接種後局所の筋肉組織では高値の IL-1 β , IL-6, G-CSF が検出され、血清中にも増加することが想定されたが、各ワクチン接種後の血清中のサイトカイン産生量と大きな差は認めなかった。

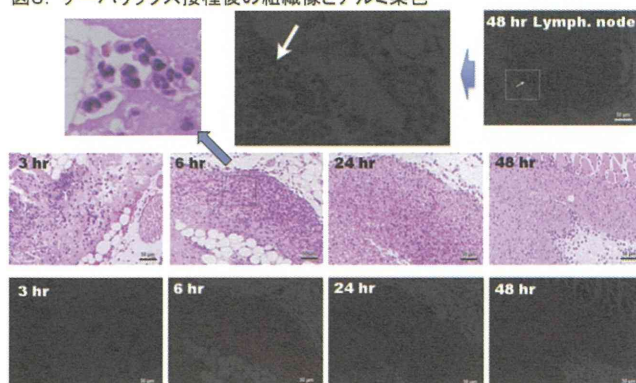


C-3. サーバリックス接種後の組織像

サーバリックス接種後の筋肉組織の病理像を図3に示した。接種3時間後には炎症性細胞が浸潤しており6時間後の細胞を拡大して示した。多くは多核白血球で一部好酸球が混在している。48時間後の所属リンパ節のなかには矢印で示したようにアルミを貪食した細胞が流入していることが明らかとなった。

日本脳炎ワクチン接種後では炎症性肉芽腫は認められず炎症像は観察されなかった。

図3. サーバリックス接種後の組織像とアルミ染色



D. 考案

勧奨接種のワクチンのアジュバントの量はワクチンごとに異なっており、1ドース0.5 mlあたりでDPTは0.1 - 0.15mg、PCVは0.125 mg、ガーダシルは0.225mgのアルミを含んでおり、サーバリックスは0.5mgのアルミ+50 μ gのMPLの複合アジュバントが用いられている。アルミアジュバントを含んだワクチン接種後では接種部位に好中球が集まりその後自己融解したDNAや細胞成分が自然免疫系の damage associated molecular patterns (DAMPs)に刺激を入れ炎症性サイトカインを誘導する。サーバリックスに用いられているMPLはサルモネラのLPSを無毒化したものでTLR4の ligand として作用し、NFkBを活性化し細胞内の転写活性を高め inflammasome を活性化することで炎症性サイトカインを誘導する。サーバリックスは自然免疫系に強いシグナルを入れ炎症性サイトカインを誘導することが考えられる。今回検討した接種局所の筋肉組織内でIL-1 β , IL-6, G-CSFが他のワクチンと比較して高値を示していた。しかしながら、いずれのワクチン接種後でも局所にはTNF- α の産生は認められなかった。サーバリックス接種後局所では高値のサイトカインが検

出されても血清中のサイトカイン量は他のワクチン接種後と大きな差は認められなかった。

以上のことから、サーバリックス接種後局所の炎症性サイトカインは接種直後の疼痛と関連すると考えられ、血清中のサイトカインの量は他のワクチン接種後と大きな差は認められないことから全身的な副反応との関連性は低いものと考えられた。

今回の実験から、ワクチン接種後の免疫応答をまとめると、アジュバントを含んだワクチン接種によりG-CSFが産生され、局所に好中球が集まる。好中球は自己融解し(neutrophil extracellular traps: NETs)、漏出したDNA、活性酸素はDAMPsを刺激することで炎症性サイトカインを産生する。炎症性サイトカインはマクロファージを活性化して初期には自己融解した好中球を貪食するM1マクロファージが集まり、次いで炎症反応を押さえ込むためにM2マクロファージが出現してくる。M2、M2 likeマクロファージへの変化は炎症反応の沈静化、remodelingに働く(図4)。

ワクチンによる免疫応答には自然免疫が大きな役割を担っており、すべての有効なワクチンは自然免疫系に刺激を入れる事によりサイトカインを誘導し獲得免疫を調節している事が明らかとなってきた。

E. 結語

今回は接種早期の48時間以内の局所と血清中のサイトカインを検討した。サーバリックスは接種局所で高値のIL-1 β , IL-6, G-CSFのサイトカインを産生するが、血清中のサイトカインは他のワクチン接種後と同じレベルであった。このことからサーバリックス接種後局所の疼痛にはワクチン接種後による炎症性サイトカイン産生が関与しているが、その後は減少し1カ月後には炎症の修復機転にあり慢性疼痛との関連性は説明できない。

ワクチン接種後に何が起きているのか?



図4. ワクチン接種後の免疫応答

1 論文発表

- 1) Matsubara K, Fujino M, Takeuchi K, Iwata S, Nakayama T. A new method for the detection of neutralizing antibodies against mumps virus. PLOS ONE 2013; 8: e65281.
- 2) Nakayama T. Vaccine chronicle in Japan. J Infect Chemother 2013; 19: 787-98.
- 3) Ikeno S, Suzuki MO, Muhsen M, Ishige M, Kobayashi-Ishihara M, Ohno S, Takeda M, Nakayama T, Morikawa Y, Terahara K, Okada S, Takeyama H, Tsunetsugu-Yokota Y. Sensitive detection of measles virus infection in the blood of humanized mouse by one step quantitative RT-PCR. Front Microbiol 2013; 11 October doi: 10.3389/fmicb.2013.00298
- 4) Yui I, Fujino M, Sawada A, Nakayama T. Novel clinical features of recurrent human respiratory syncytial virus infection. J Med Virol 2013; Oct 25. doi: 10.1002/jmv.23809.
- 5) Sawada A, Yamaji Y, Nakayama T. Mumps Hoshino and Torii vaccine strains were distinguished from circulating wild strains. J Infect Chemother 2013; 19: 480-485.
- 6) Nakayama T, Sawada A, Kubo H, Kaida A, Tanaka T, Shigemoto N, Komase K, Takeda M. Simple method for differentiating measles vaccine from wild-type using loop-mediated isothermal

amplification. Microbiol Immunol 2013; 57: 246-251.

G. 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

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」
研究課題名「Hib、肺炎球菌、HPV 及びロタウイルスワクチンの各ワクチンの
有効性、安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」
平成 25 年報告書（3 年計画の 1 年目）
ワクチンの副反応に関する国際的診断基準導入に関する研究

分担研究者：岡田賢司 福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野

研究要旨

予防接種後に起きた有害事象を国際的に標準化された基準で評価していくことが、近年海外では行われてきた。国内では、2013 年 4 月から予防接種法の対象となるワクチン接種後に起こった事象で、基準に合致した事象・症状は、医療機関に報告が義務付けられた。報告された事象・症状の評価に、国際的に標準化されつつあるブライトン標準化症例定義を適用するための方策を検討した。

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）

A. 研究の目的

予防接種を適正に推進していくために、安全性を評価する意義は大きい。ワクチン接種後、様々な身体症状が認められることがあり有害事象と呼ばれる。有害事象の中で、ワクチンとの因果関係が否定できない症状が副反応とされる。

2013 年 4 月から予防接種法の対象となるワクチン接種後に起こった事象で、基準に合致した事象・症状は、医療機関に報告が義務付けられた。この制度改正の目的は、予防接種後の有害事象を幅広く報告を求め、専門家による調査・評価を行ったうえ、必要に応じて迅速かつ適切な措置を講じることおよび国民や報道機関への積極的な情報提供とされている。

国際的には、予防接種後の有害事象を統一した基準で収集し、評価していこうとする流れがある。本研究では、海外で標準化されてきた予防接種後の有害事象の評価基準を国内に導入し、広く周知するための方策を検討する。

B. 研究方法

予防接種後の有害事象に関して、広く受け入れられる標準化された症例定義を作るために構成された国際的な組織がブライトン協会と呼ばれている。この協会は、WHO(World Health Organization) や米国 CDC(Center for Diseases Control and Prevention)、欧州 CDC (ECDC) などの公的機関と 120 カ国以上の国々が加わり、ワクチンの安全性、患者の治療、医薬品、監査事務、公衆衛生、ワクチン配送などに関して専門的知識をもった国際的な組織となっている。これまでに作成されたワクチン関連の有害事象の症例定義がブライトン標準化症例定義として知られている。

今年度は、現在までに作成されている症例定義を検索し、国内でも使われ始めた事象を翻訳してまとめた。

（倫理面への配慮）

海外で公開されている資料をまとめたものであり、倫理的な事項は含まれていない。

C. 研究結果

図 1 にブライトン協会の組織図を示した。WHO, CDC など多くの国際的な組織が関与している。図 2 に予防接種後に問題となった事象に関して、協会内での標準化された症

例定義作成のためのフローを示した。

これまでに作成された症例定義は、Aseptic Meningitis, Anaphylaxis, Bell's Palsy, Diarrhea, Encephalitis, Fatigue State, Fever, Guillain-Barré Syndrome HHE, Intussusception, Local Reactions, Persistent Crying, Rash, Seizure, Sudden Unexpected Death Syndrome (SIDS), Thrombocytopenia, Vaccinia AEFI, Viscerotropic Disease, Viral Vector Vaccines Safety などである。

本年度は、ワクチン接種後のアナフィラキシーの症例定義を紹介する(表1)。アナフィラキシーの必須条件として、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があげられている。皮膚症状、循環器症状、呼吸器症状、消化器症状別に major および minor 基準の有無を確認していく。該当する症状の組み合わせで、カテゴリー分類する。レベル1は、皮膚・粘膜症状の蕁麻疹などの major 基準に挙げられている症状に、循環器 and/or 呼吸器の major 基準に該当する症状があった場合に適用される。レベル1～3までをアナフィラキシーと評価する。

D. 考察

この基準には、ワクチン接種後からアナフィラキシーが起きた時間的な要素が記載されていない。ワクチン接種後のアナフィラキシーは、即時型が大半であるが遅発型も考慮して国内および米国では

接種後4時間以内のものを報告するように求めている。

E. 結論

国際的に広く使われるようになった予防接種後の有害事象を評価する症例定義であるブライトン分類を国内に導入し、国内での有害事象の評価を国際的なものに改正していく参考となれた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 岡田賢司: ワクチンの安全性—副反応を考える. 日本医事新報 No4640: 52-55, 2013
2. 岡田賢司: ワクチン副反応への対応—副反応の種類、アナフィラキシーへの対応、健康被害救済制度. 日本医師会雑誌 142: 1736-1739, 2013
3. 岡田賢司: ワクチンの副反応. 医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック 222-227 日本臨床社 2013
4. 岡田賢司: アナフィラキシーの分類. 予防接種 Q&A 改訂第3版 小児内科増刊号 57-59 東京医学社 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Sources of Support for the Brighton Collaboration

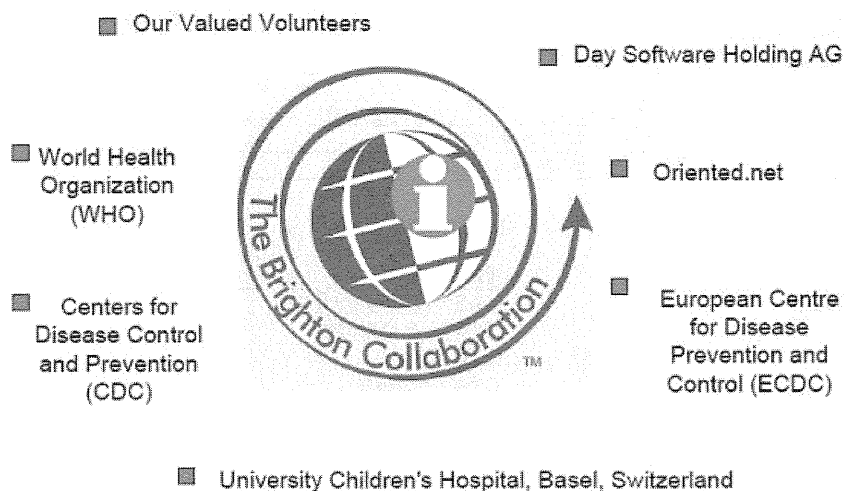


図1 ブライトン協会の組織図

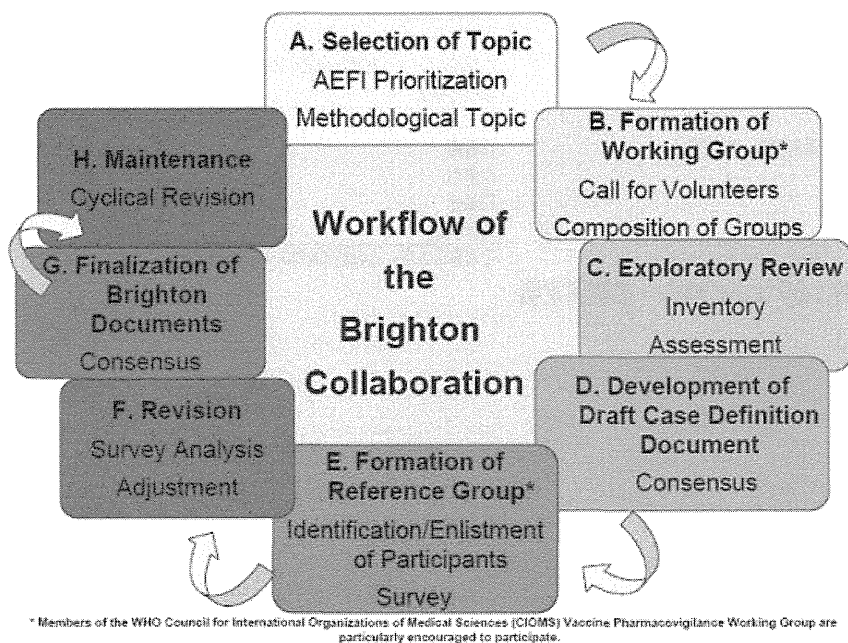


図2 症例定義作成および公開までの手順

レベル	基準
必須基準	突発性の発症 動機および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
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)
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
レベル2	2-2 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)および一つ以上の異なる器管(循環器および呼吸器を除く)で1つ以上のMinor症状
2-3	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つ以上の異なる器管/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はない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

Major 症状

皮膚/粘膜症状

- 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑
- 血管浮腫(遺伝性ものを除く)、局所もしくは全身性
- 発疹を伴う全身性蕁麻疹

循環器症状

- 測定された血圧低下
- 非代償性ショックの臨床的な診断(以下の2つ以上)
 - 頻脈
 - 毛細血管再充填時間(2秒より長い)
 - 中枢性脈拍微弱
 - 意識レベル低下もしくは意識消失

呼吸器症状

- 高周性の喘鳴(気管支痙攣)
- 上気道性喘鳴
- 上気道腫脹(舌、喉、口蓋垂、喉頭)
- 呼吸窮迫(以下の2つ以上)
 - 細呼吸
 - 補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋等)
 - 陥没呼吸
 - チアノーゼ
 - 囉音発生

Minor 症状

皮膚/粘膜症状

- 発疹を伴わない全身性隆起感
- 全身がらくらくと痛む感覚
- 有痛性眼充血
- 珍種局所の蕁麻疹

循環器症状

- 末梢性循環の減少(以下の2つ以上)
 - 頻脈
 - 血圧低下を伴わない毛細血管再充填時間(2秒より長い)
 - 意識レベルの低下

呼吸器症状

- 持続性乾性咳嗽
- 囉音
- 喉頭閉塞感
- くしゃみ、鼻水
- 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難

消化器症状

- 下痢
- 腹痛
- 悪心
- 嘔吐

臨床検査

- 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

表3. Brighton分類におけるアナフィラキシーの症例定義

インフルエンザワクチンによるアナフィラキシーの病態解明に関する研究

研究分担者	庵原俊昭	国立病院機構三重病院	院長
研究協力者	長尾みづほ	国立病院機構三重病院臨床研究部	室長
	藤澤隆夫	国立病院機構三重病院	副院長
	菅 秀	国立病院機構三重病院臨床研究部	部長

研究要旨

インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーの原因について、ワクチンコンポーネントや添加剤の影響を検討した。インフルエンザワクチン接種でアナフィラキシーを来した19例と全身蕁麻疹を来した1例、耐性獲得困難な鶏卵アレルギー児8名、接種後無症状の15例を対象とした。4社のインフルエンザワクチン溶液、鶏卵あるいは培養細胞由来のH1、H3、B型のコンポーネントを抗原としたELISA法で、血清中の特異的IgE抗体を測定した。また、添加剤のフェノキシエタノールの有無の影響について活性化好塩基球試験(CD203c)を行った。その結果、アナフィラキシー症例の特異的IgE抗体は、製造会社による差はみられず、すべて無症状例に比べて有意に高値であった。ワクチンコンポーネントに対する特異的IgE抗体では、H1N1、H3N2、Bのいずれにおいてもアナフィラキシー症例で高値であった。ワクチン刺激によるCD203cの発現量もアナフィラキシー症例で有意に高値であり、添加剤であるフェノキシエタノールの有無による発現量は、低濃度の刺激ではPEの含有で発現量の増加がみられていた。アナフィラキシーは、インフルエンザコンポーネントsIgE抗体を介する好塩基球の活性化が関与しており、症例によってはフェノキシエタノールが賦活化した可能性がある。鶏卵アレルギーの関与は低いと考えられた。

A. 研究目的

ワクチン接種後にアナフィラキシーを来すことは非常に稀であるが、無視できない注意事項である。一方で、鶏卵アレルギー患者に対するインフルエンザワクチン接種の回避等、本来アナフィラキシーのリスクが非常に低い者に対して不安を煽る情報もまだ散見される。また、その原因はワクチンそのものやワクチンに含まれる添加剤の影響などが考えられるものの、明確に診断されていることは少ない。

ワクチン接種によるアナフィラキシーの診断には、皮膚テストやIgE抗体などが報告されており、^{1,2}薬剤アレルギーの診断には薬剤リンパ球刺激試験などが使用されるが、一つの検査を行うのみで診断できるほど確立されたものはまだなく、正常値も確立されていない。そこで、インフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーを来した症例について、ワクチンとウイルスや添加剤などその成分別にIgE抗体測定や活性化好塩基球の測定などのアレルギー検査を行い、原因抗原を検討する。これらの検討により、アナフィラキシーを起こした患者の今後のワクチン接種のリスクを軽減すること、アナフィラキシーを来しやすい症例の予測因子の同定を行う。

B. 研究方法

対象は、2011/12シーズンインフルエンザワクチン接種により即時型アレルギー症状を呈した20名(19名アナフィラキシー、1名全身蕁麻疹)(IA群)、インフルエンザワクチン接種の既往があり、4歳以上になっても耐性獲得困難かつ食物によるアナフィラキシーの既往がある鶏卵アレルギー児8名(EA群)、アナフィラキシー鶏卵アレルギーがいずれもなく、ほぼ毎年インフルエンザワクチンを接種している15名(N群)とした。同意取得後に採血し、アナフィラキシーを来したインフルエンザワクチン、別の会社のインフルエンザワクチン、ワクチンの成分となるウイルス(H1N1、H3N2、B)、を抗原としてIgE抗体の測定を行った。また、アナフィラキシーを来したインフルエンザワクチンと、添加剤であるフェノキシエタノールが添加されていないインフルエンザワクチンを抗原として活性化好塩基球試験(CD203c)を行った。一部の児にはインフルエンザワクチンを抗原とした薬剤リンパ球刺激試験(DLST)、プリックテストを行った。

抗原特異的IgE抗体の測定は、陰性コントロールをIgEを含まない血清として臍帯血のプール血漿を使用し、陽性コントロールは、アナフィラキシー陽性者3名の血漿をプールし10000単位

/ml とした相対値(U/ml)として検量線から U/ml に換算した。

活性化好塩基球試験は、Allergenicity kit を用いてフローサイトメトリーで CD3 陰性、CRTH2 陽性、CD203c 陽性の細胞集団を測定してヒストグラムに展開し、陰性コントロールからみた発現量の増加率で示した。

C. 研究結果

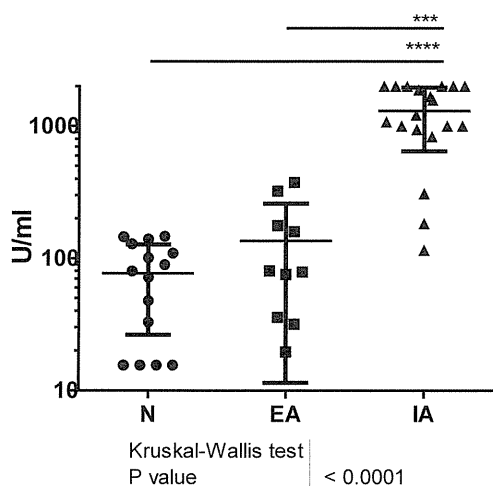
表 1 にインフルエンザワクチン接種により即時多芽アレルギー症状を呈した患者背景を示す。鶏卵アレルギーは 4 名 (20%) であり、いずれも重篤ではなかった。また、気管支喘息を認めるものが 10 人 (50%) と一般集団の有症率よりも高率にみられていた。

表 1

	なし、不明	あり、既往、疑い例
鶏卵アレルギー	16名 (80%)	4名 (20%)
アトピー性皮膚炎	18名 (90%)	2名 (10%)
食物アレルギー	16名 (80%)	4名 (20%)
通年性アレルギー性鼻炎	19名 (95%)	1名 (5%)
花粉症	19名 (95%)	1名 (5%)
気管支喘息	10名 (50%)	10名 (50%)
蕁麻疹	15名 (75%)	5名 (25%)
薬物アレルギー	20名 (100%)	0名 (0%)
金属アレルギー	20名 (100%)	0名 (0%)
アナフィラキシーの既往	20名 (100%)	0名 (0%)
何らかのアレルギー素因	7名 (35%)	13名 (65%)

図 1 に各群でのインフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体価を示す。IA 群は N 群、EA 群に比して有意に高値であった。

図 1

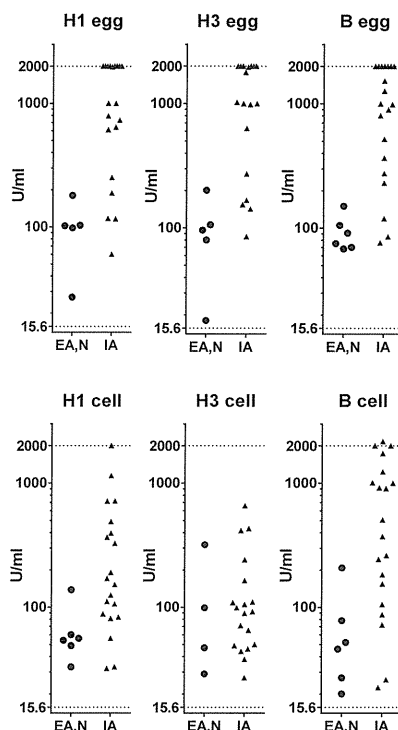


当該製造会社と異なる製造会社のインフルエンザワクチン、2010/11 シーズンの当該製造会社のインフルエンザワクチンを用いて同様にインフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体を測定したと

ころ、会社間での差はみられなかった。

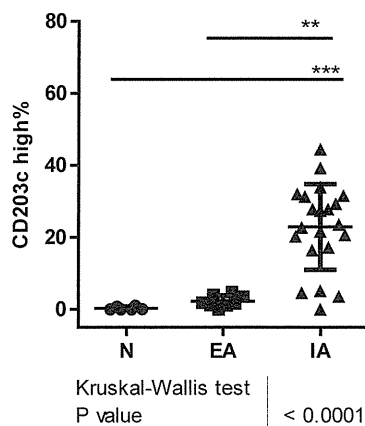
インフルエンザワクチンのコンポーネントである H1N1、H3N2、B を現在使用されている鶏卵由来のもの、開発中の細胞培養由来のものを抗原として特異的 IgE 抗体を測定したところ、それぞれのコンポーネントにおいて IA 群で抗体価の上昇がみられた。(図 2)

図 2



インフルエンザワクチンを抗原とした CD203c の発現量も、特異的 IgE 抗体と同様に IA 群で有意に上昇しており、N 群、EA 群は発現量の増加はみられなかった。(図 3)

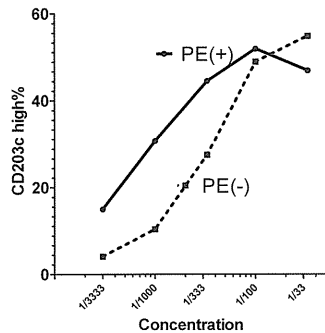
図 3



また、CD203c の検査は抗原濃度を 4-5 段階に段

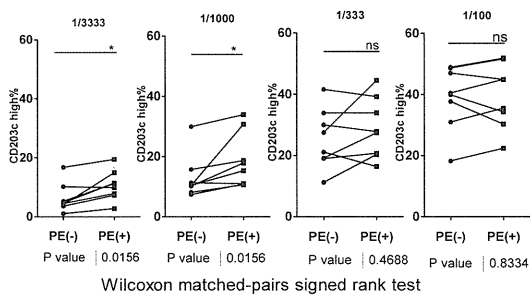
階希釈して測定するため、各濃度において、添加剤であるフェノキシエタノール(PE)が入っている当該ワクチンと、PE 無しの製剤で発現量を比較したところ、図 3 に示すように PE がある場合は低濃度の刺激のときから PE が無いものよりも発現量の増加がみられる症例があった。(図 4)

図 4



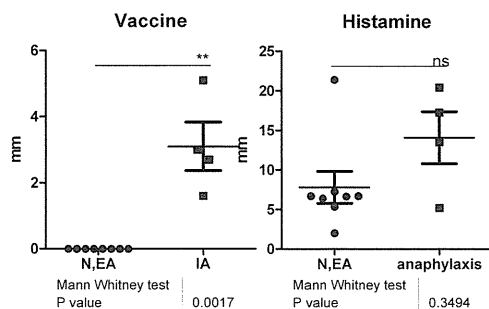
これを、アナフィラキシー発症から採血日までの間隔が 30-130 日の症例 8 例で検討したところ、図 5 に示すように 1/3333、1/1000 の低濃度のところでは PE 含有のワクチンの方が PE 無しよりも CD203c の発現量が有意に高い傾向にあった。

図 5

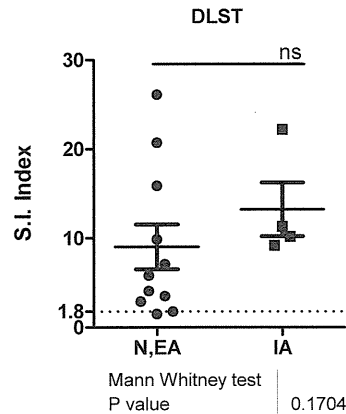


N・EA 群中 8 名、IA 群中 4 名でワクチンのプリックテストを行ったところ、陽性コントロールでは差が無かったのに対し、インフルエンザワクチンのプリックでは、N・EA 群は全く反応が無く、IA 群ですべて陽性であった。(図 6)

図 6



一方、インフルエンザワクチンの DLST では、N・EA 群と IA 群では有意差はみられなかった。(図 7)



以上の結果より、インフルエンザワクチン接種によるアナフィラキシーは、添加剤でフェノキシエタノールが何らかの免疫賦活作用を及ぼす影響が考えられたため、2012/13 シーズンの当該製造会社のインフルエンザワクチンは PE からチメロサルに添加剤が変更になった。PE が使用されていないのであれば、アナフィラキシーを来すリスクは軽減されると考えられたため、2012/13 シーズンに再接種について患者の同意を得て 3 名に行った。3 名ともアナフィラキシーを来さずに接種を行うことができた。1 例目の 3 歳女児は接種後翌日から手首を超える腫脹が有り、保護者より 2 回目の接種を控えたい希望があったため終了とした。2 例目の接種後翌日から肘までの腫脹があったが 2 回目の 6 歳男児は接種後に抗ヒスタミン薬を内服し腫脹は軽度で留まった。3 例目の 7 歳男児はほぼ無症状であった。

D. 考察

インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー患者では、インフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体が高値であり、CD203c の発現量も増加していた。ワクチン製造会社による差はみられなかったが、このシーズンは PE を添加剤としているインフルエンザワクチンでアナフィラキシーの頻度が増えていたため、PE の有無で CD203c の発現量を比較したところ、低濃度の刺激では PE があることにより発現量が増加する傾向がみられていた。このため、PE がアナフィラキシー患者の増加に関与していることが示唆された。

インフルエンザワクチンは製造過程で鶏卵を用いるため、重症の鶏卵アレルギー患者では接種

に注意を要すると言われているが、今回の検討ではアナフィラキシー患者の中で重症の鶏卵アレルギー児はいなかった。重症の鶏卵アレルギー児だがインフルエンザワクチン接種を行っているEA群では特異的IgE抗体やCD203cの発現量の増加はみられなかったことから、Fungらの報告にもあるように³鶏卵アレルギー児におけるインフルエンザワクチンの接種は安全に行えることが示唆された。

日常診療でアナフィラキシーの診断をするには、特異的IgE抗体や活性化好塩基球試験は保険診療では行えない。プリックテストは皮内テストよりも安全性が高く、施行者による結果の差も生じにくく侵襲性は低い。今回の検討ではIA患者では陽性所見がみられていたことから有用である可能性がある。一方、ワクチンは本来免疫を誘導するものであるため、ワクチン刺激によるDLSTは通常陽性になる。保険診療で行える検査ではあるが、ワクチンのアナフィラキシーの診断は困難であると言える。

E. 結論

インフルエンザワクチンのアナフィラキシーはインフルエンザコンポーネント特異的IgE抗体を介する好塩基球の活性化が関与しており、症例によってはフェノキシエタノールが賦活化した可能性がある。鶏卵アレルギーの関与は低いと考えられた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

- 1) 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 菅秀, 庵原俊昭 インフルエンザワクチン接種後アナフィラキシーの原因調査 第116回日本小児科学会学術集会 2013年4月19日 広島
- 2) Mizunho Nagao, Takao Fujisawa, Toshiaki Ihara, Highly elevated IgE antibodies to vaccine components in influenza vaccine-associated anaphylaxis in Japan. 2013 KAPARD-KAAACI & West Pacific Allergy Symposium Joint International Congress, .

2013. 5. 10 Seoul, Korea

- 3) 長尾みづほ, 二井立恵, 伊佐地真知子, 菅秀, 藤澤隆夫, 庵原俊昭, インフルエンザワクチン接種後の局所の腫脹について 第45回日本小児感染症学会総会・学術集会 2013年10月26日 札幌
- 4) 長尾みづほ インフルエンザワクチンとアナフィラキシー 第17回日本ワクチン学会 2013年11月30日 津
- 5) Mizunho Nagao, Takao Fujisawa, Toshiaki Ihara, Influenza Vaccine-Induced Anaphylaxis Pivotal Advance in Identification of the Cause. 2013 Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, . 2013. 11. 15 Taiwan, Taipei

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

参考文献

1. Ponvert C, Scheinmann P, de Blic J. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine: a second explored case by means of immediate-reading skin tests with pneumococcal vaccines. Vaccine 2010;28:8256-7.
2. Novadzki IM, Rosario Filho N. Anaphylaxis associated with the vaccine against measles, mumps and rubella. Revista de saude publica 2010;44:372-6.
3. Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2012.

研究分担者 池田俊也 国際医療福祉大学

研究協力者 五十嵐中 東京大学大学院薬学系研究科

白岩健 国立保健医療科学院

研究要旨

マルコフモデルを用いて、新たに開発された 13 価肺炎球菌ワクチン（PCV13）定期接種の費用対効果の評価を実施した。あわせて、過渡的な措置として議論された PCV7 接種完了者への PCV13 追加接種の費用対効果の評価を実施した。その結果、ワクチン投与による集団免疫効果せず、直接費用のみを組み込んだ場合の PCV13 の費用対効果は良好ではないと判断された（非投与に対して 1,909 万円/QALY）。高齢者の肺炎球菌関連の医療費を年間 7,400 億円と仮定すると、肺炎球菌感染症の罹患者が 500/7,400=6.7%以上減少すれば、500 億円の追加的費用削減が得られる。今後国内での精緻かつ定量的な効果の推計が待たれるが、集団免疫効果を組み込めば、PCV13 の費用対効果は改善すると考えられる。

A. 研究目的

小児肺炎球菌ワクチンの定期接種化の費用対効果評価については、平成 23 年度の「予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会 肺炎球菌ワクチン作業チーム」において、研究分担者の池田らが 7 価肺炎球菌ワクチン（PCV7）についての評価を実施済みである。

本年度は、同じマルコフモデルを用いて、新たに開発された 13 価肺炎球菌ワクチン（PCV13）定期接種の費用対効果の評価を実施した。あわせて、過渡的な措置として議論された PCV7 接種完了者への PCV13 追加接種の費用対効果の評価を実施した。

B. 研究方法

(1) 小児肺炎球菌ワクチン定期接種化の費用対効果評価

小児肺炎球菌ワクチンについて、以下の 5 選択肢の費用対効果を評価した。

- 1) 非投与：ワクチン接種を行わない
- 2) 7 価接種：PCV7 を 4 回接種（現行）

3) 13 価接種：PCV13 を 4 回接種

4) 18 ヶ月追加：PCV7 の 4 回完了者に生後 18 ヶ月で PCV13 を 1 回追加接種

5) 24 ヶ月追加：PCV7 の 4 回完了者に生後 24 ヶ月で PCV13 を 1 回追加接種

PCV7 の分析と同様に、厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班長 池田俊也）で定めた「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従って分析を実施した。アウトカム指標は質調整生存年（Quality Adjusted Life Year, QALY）とし、生涯のコストとアウトカムを収集した。

Lieu らが構築したマルコフモデル（図表 1）に従って、肺炎球菌による感染症として髄膜炎、菌血症、肺炎、中耳炎を取り扱い、1 ヶ月周期で状態が変化すると仮定して分析を行った。髄膜炎と菌血症は、後遺障害の発生によるコストおよび QOL の低下も考慮した。中耳炎と肺炎は、罹病期間が短期のため、コストのみを算入した。

マルコフモデルにおける状態推移は、5 歳（60 ヶ月）までは 1 ヶ月単位で捕捉した。5 歳以降は新規の肺炎発症は考慮せず、5 歳までに感染症によ

って死亡するか、後遺障害が残った場合のみ考慮した。

コストは、以下の項目を算入した。

1) 直接費用（実際に支払発生）

・ワクチン費用（PCV7：45,066円、PCV13：48,082円）

・肺炎球菌感染症関連医療費
（髄膜炎・菌血症・肺炎球菌性肺炎・中耳炎）

2) 間接費用（生産性損失）

・疾患罹患に伴う生産性損失（罹病損失）
感染症罹患時の保護者の生産性損失を算入した。髄膜炎・菌血症で死亡した場合には、18-64歳までの本人の生産性損失も算入した。

・接種に伴う生産性損失（接種損失）
ワクチンを投与する際、保護者が仕事を休んで接種に連れて行く生産性損失を算入した。

分析は、直接費用のみを計算した場合と、生産性損失を含んだ場合の双方を実施した。なお将来発生するコスト・アウトカムは、年率3%で割り引いた。

1QALY獲得あたりの増分費用効果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER）を算出し、500-600万円以下であれば「費用対効果に優れる」ものとした。

（倫理面への配慮）

個々の患者のデータを使用することはなく、公表された数値のみを用いた研究であるため、倫理的な問題はないものとする。

C. 研究結果

(1) 小児肺炎球菌ワクチン定期接種化の費用対効果評価

新生児1人あたりの費用及び効果の推計結果を図表2-7に示す。直接費用のみを組み込んだ場合、総医療費は非投与・PCV7・PCV13それぞれ192,185円・211,476円（+19,292円）・205,822円（+13,638円）、獲得QALYはそれぞれ

30.0607814QALY, 30.0613865QALY（+0.0006051QALY）, 30.0614921QALY（+0.0007107QALY）であった。

非投与に対するICERは、PCV7で3,189万円/QALY、PCV13で1,909万円/QALYとなった。なおPCV13はPCV7に対し、費用は安く効果は改善するdominantとなった。

IPDの罹患者数および死亡者数を100万人あたりで見た場合、罹患者数は非投与で1,471人、PCV7で419人（-1,052人）、PCV13で231人（-1,239人）。死亡者数は非投与で13.8人、PCV7で3.9人（-10人）、PCV13で2.2人（-11.6人）となった。

18ヶ月および24ヶ月の追加接種を追加接種なし（現行のPCV7接種のみ）と比較した場合、ICERは18ヶ月で1億円/QALY、24ヶ月で1億6,000万円/QALYと、非常に高額になった。

生産性損失を組み込んだ場合、総コストは非投与で496,834円、PCV7で503,467円、PCV13で485,348円となった。非投与に対するICERは、PCV7で1,096万円/QALY、PCV13ではdominantとなった。

追加接種のICERは、生産性損失を組み込んで18ヶ月で2,760万円/QALY、24ヶ月で9,140万円/QALYと、依然として高額であった。

直接費用のみ考慮した場合、費用対効果が良好となる（ICERが500万円/QALYもしくは600万円/QALYとなる）のに必要なワクチン価格は、基準が500万円/QALYの場合はPCV7が7,522円、PCV13が8,613円。600万円/QALYの場合はPCV7が7,673円、PCV13が8,792円であった。

D. 考察

本分析では、直接費用のみを組み込んだ場合のPCV13の費用対効果は良好ではないと判断された（非投与に対して1,909万円/QALY）。ただしこの分析には、ワクチン投与による集団免疫効果は考慮されていない。小児肺炎球菌ワクチンに関して、海外ではワクチン非投与集団、とくに高齢者集団に対する集団免疫効果が複数報告されている。Davisらのシステマティックレビューによれば、先進国（カナダ・米国）でも小児への肺炎球菌ワクチンの接種によって、65歳以上の高齢者でのIPD

の有病率が 17% - 78%減少することが報告されている。減少割合の変動幅が大きいいため、具体的な数値を当てはめることがやや困難であるが、平成 23 年の「肺炎球菌ポリサッカライドワクチン作業チーム報告書」によれば、65 歳の高齢者での肺炎球菌感染症の 1 年あたり医療費は 7,433 億円にのぼる。

一方、PCV13 の費用対効果が直接医療費のみで「良好」となるためには、非投与に対する費用の差分を 3,571 円以内 (QALY の差分 0.0007107 に 500 万円を乗じた金額)に収める必要がある。現状の費用差分は 13,637 円であるから、追加的に接種者一人当たり 13,637-3,571=10,066 円の費用削減が得られれば、総合的にみて PCV13 の費用対効果は良好となる。0 歳から 4 歳までの乳幼児人口をおよそ 500 万人とすれば、総額で 500 億円の追加的費用削減が必要となる。

いま、高齢者の肺炎球菌関連の医療費を年間 7,400 億円と仮定すると、肺炎球菌感染症の罹患者が 500/7,400=6.7%以上減少すれば、500 億円の追加的費用削減が得られる。今後国内での精緻かつ定量的な効果の推計が待たれるが、集団免疫効果を組み込めば、PCV13 の費用対効果は改善すると考えられる。

E. 結論

今回の分析では、ワクチン投与による集団免疫効果せず、直接費用のみを組み込んだ場合の PCV13 の費用対効果は良好ではないと判断された (非投与に対して 1,909 万円/QALY)。高齢者の肺炎球菌関連の医療費を年間 7,400 億円と仮定すると、肺炎球菌感染症の罹患者が 500/7,400=6.7%以上減少すれば、500 億円の追加的費用削減が得られる。今後国内での精緻かつ定量的な効果の推計が待たれるが、集団免疫効果を組み込めば、PCV13 の費用対効果は改善すると考えられる。

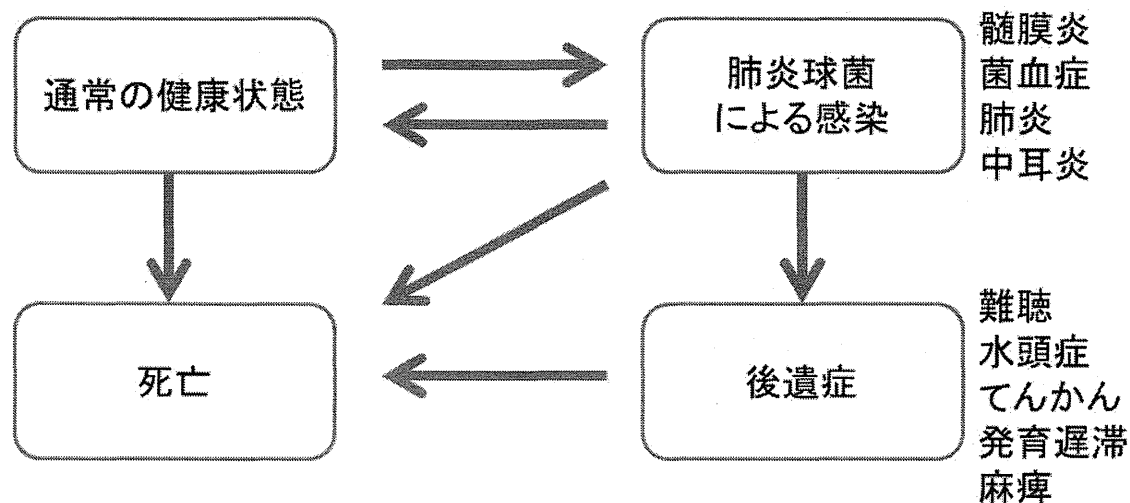
F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録

特に記載すべきものなし

図表1: マルコフモデル



図表2: 費用と効果の推計結果 (割引3%)

	非投与	7価	13価	7価 vs. 非投与	13価 vs. 非投与	13価 vs. 7価	追加18ヶ月	追加24ヶ月
ワクチン費用	0.0	44,448.2	47,422.7	44,448.2	47,422.7	2,974.5	55,947.0	55,778.3
総医療費	192,184.6	167,028.0	158,399.4	-25,156.6	-33,785.2	-8,628.6	160,594.9	161,502.9
中耳炎	179,407.4	155,335.8	146,916.9	-24,071.6	-32,490.5	-8,418.9	149,022.9	149,900.4
肺炎	12,158.2	11,515.8	11,385.3	-642.4	-773.0	-130.5	11,429.0	11,441.4
髄膜炎	68.8	19.6	10.8	-49.2	-58.0	-8.8	18.3	19.0
菌血症	550.2	156.8	86.4	-393.4	-463.8	-70.4	124.7	142.2
コスト								
総コスト (直接費用のみ)	192,184.6	211,476.1	205,822.1	19,291.6	13,637.5	(5,654.1)	216,541.8	217,281.2
接種通院生産性損失	0.0	22,978.8	22,979.0	22,978.8	22,979.0	0.1	28,550.7	28,468.9
罹病生産性損失	304,649.6	269,011.6	256,547.0	-35,638.0	-48,102.6	-12,464.6	259,765.9	261,032.2
生産性損失合計	304,649.6	291,990.4	279,526.0	-12,659.2	-25,123.6	-12,464.5	288,316.6	289,501.1
総コスト (生産性損失含む)	496,834.2	503,466.6	485,348.0	6,632.4	-11,486.1	-18,118.5	504,858.4	506,782.4
QALY	30.0607814	30.0613865	30.0614921	0.0006051	0.0007107	0.0001056	30.0614348	30.0614213
アウトカム								
IPD罹患確率	0.147064%	0.041906%	0.023146%	-0.105158%	-0.123918%	-0.018760%	0.033386%	0.037850%
IPD死亡確率	0.001381%	0.000393%	0.000217%	-0.000988%	-0.001164%	-0.000176%	0.000327%	0.000363%
ICER								
1QALYあたり (直接費用のみ)				31,885,655	19,093,253	dominant	100,536,318	160,076,455
1QALYあたり (生産性損失含む)				10,962,195	dominant	dominant	27,623,364	91,433,887

図表3: 費用と効果の推計結果 (割引10%)

	非投与	7価	13価	7価 vs. 非投与	13価 vs. 非投与	13価 vs. 7価	追加18ヶ月	追加24ヶ月
ワクチン費用	0.0	45,065.4	48,081.2	45,065.4	48,081.2	3,015.9	57,085.5	57,085.5
総医療費	204,344.0	177,533.3	168,224.3	-26,810.8	-36,119.7	-9,308.9	170,470.3	171,425.3
中耳炎	190,666.6	165,008.1	155,921.9	-25,658.5	-34,744.7	-9,086.2	158,076.2	158,999.0
肺炎	13,030.7	12,340.9	12,200.9	-689.8	-829.8	-140.0	12,245.6	12,258.7
髄膜炎	70.5	20.1	11.1	-50.5	-59.5	-9.0	18.7	19.5
菌血症	576.2	164.2	90.5	-412.0	-485.7	-73.7	129.8	148.2
コスト								
総コスト (直接費用のみ)	204,344.0	222,598.6	216,305.6	18,254.6	11,961.5	-6,293.1	227,555.8	228,510.8
接種通院生産性損失	0.0	23,297.9	23,298.1	23,297.9	23,298.1	0.1	29,122.4	29,122.3
罹病生産性損失	323,344.8	285,383.4	271,936.3	-37,961.4	-51,408.5	-13,447.0	275,227.4	276,559.0
生産性損失合計	323,344.8	308,681.3	295,234.4	-14,663.5	-28,110.4	-13,446.9	304,349.7	305,681.3
総コスト (生産性損失含む)	527,688.9	531,279.9	511,540.0	3,591.1	-16,148.9	-19,740.0	531,905.5	534,192.1
QALY	77.9466589	77.9481343	77.9483989	0.0014754	0.0017400	0.0002646	77.9482587	77.9482247
アウトカム								
IPD罹患確率	0.147064%	0.041906%	0.023146%	-0.105158%	-0.123918%	-0.018760%	0.033386%	0.037850%
IPD死亡確率	0.001381%	0.000393%	0.000217%	-0.000988%	-0.001164%	-0.000176%	0.000327%	0.000363%
ICER								
1QALYあたり (直接費用のみ)				12,372,640	6,874,441	dominant	39,848,850	65,399,958
1QALYあたり (生産性損失含む)				2,433,975	dominant	dominant	5,028,930	32,214,338

図表4: 費用と効果の推計結果 (生産性損失含まない、割引3%、13価はH26年度価格)

