

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、突然の発症、徴候および症状の急速な進行、2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



図1 ブライトン協会の組織図

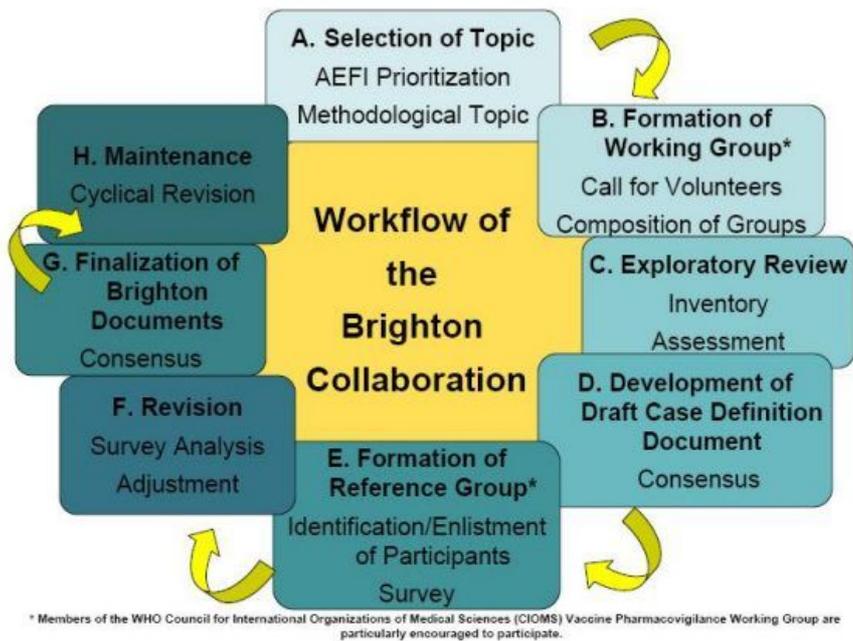


図2 症例定義作成および公開までの手順

レベル	基準
必須基準	突発性の発症 数臓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	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官(循環器および呼吸器は除く)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つ以上の異なる器官/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

- 全身性麻疹 もしくは 全身性紅斑
- 血管浮腫(遺伝性のものを除く)、局所もしくは全身性
- 発疹を伴う全身性掻痒感

##### 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3つ以上)
  - ・頻脈
  - ・毛細血管再充填時間(3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

- 両側性の喘鳴(気管支痙攣)
- 上気道性喘鳴
- 上気道腫脹(唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭)
- 呼吸窮迫(以下の2つ以上)
  - ・頻呼吸
  - ・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
  - ・喉音発生

#### Minor 症状

##### 皮膚/粘膜症状

- 発疹を伴わない全身性掻痒感
- 全身がちくちくと痛む感覚
- 有痛性眼充血
- 接種局所の麻疹

##### 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(3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
- 喘鳴
- 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