



ただ、韓国や米国で先行して使用されたJeryl-Lynn株は安全性が高いということでしたが、それと裏腹に効果の低さが問題になっているようです。安全性を重視して定期接種として導入されたとしても、効果がなかったらまたそれが問題になりますのでなかなか難しい面があります。

**岡田** 有効性が高いのが良いワクチンなのか、副反応が少ないのが良いワクチンなのか定義されずに「良いワクチンを」と言われてもメーカーは困ると思いますし、定期接種になる道筋がみえないと巨額な費用を投じて研究開発しにくいという現実的な問題があります。

また社会的には、2,000例に1例ぐらゐの頻度で生じる無菌性髄膜炎を

受け入れてくれるかどうかという問題があると思います。特に最近副反応に注目が集まりがちなので、それは意外と大きな問題かもしれません。

**岡部** 1類(A類)、2類(B類)という分類を決めたときにも議論がありましたが、2類(B類)をもっと任意に近いものとして考えて国や自治体がある

程度費用を負担し、何か事故が起きたときには、国が全面的な責任をもつようなかたちではなく別の仕組みで救済するように、もう少し広く解釈しようという考え方もあります。

**岡田** 極論をすれば、任意接種のワクチンをすべて2類(B類)とみなして、現行の制度の中で解釈の問題として考えていければいいのかもしれませんが。

### ● 渡航者用ワクチンにおける ワクチンギャップ解消に 向けて

**岡田** 最後に、任意ワクチンとして代表的な渡航ワクチンの現状について、尾内先生にご紹介いただきます。

**尾内** 近年では海外とのワクチンギャップは解消されつつありますが、渡航者用ワクチンに関してはまだまだそのギャップが大きいといえます。海外へ渡航する日本人は旅行・長期滞在を含め右肩上がりに増えており、特に途上国での長期滞在の増加が激しいという統計もあります。2006年の厚生労働省研究班のデータでは、アジアの国々への渡航者でコレラ、腸チフス、A型・B型肝炎などワクチンで予防可能な疾患に罹患している方が散見されていることがわかっています。また2000年に発表された論文では、ネパールのカトマンズへの渡航者は日本人よりも欧米人のほうが多いが、感染症で入院するのは日本人ばかりであるという

データが示されています<sup>1)</sup>。その背景として、欧米人でのA型肝炎ワクチンと腸チフスワクチンの接種率は90%を超えるのに対し、日本人におけるこれらのワクチンの接種率は5%以下であるというデータもあります。

現在日本では、コレラ、腸チフス、髄膜炎菌、ダニ脳炎などのワクチンが未認可の状況です(表2)。しかし2012年の厚生労働省研究班によると、たとえば東京医科大学病院の渡航者外来では、受診者の希望に基づいて多くの未認可ワクチンを接種していることが示されています。とりわけ狂犬病ワクチンに関しては、日本で認可されたワクチンがあるにもかかわらず輸入しないと間に合わないような状況が続いています。同じ

研究班で行った38の渡航者外来(トラベルクリニック)へのアンケート調査でも、未認可ワクチンを個人輸入して接種している施設が少なくありません。そして、狂犬病ワクチンやA型肝炎ワクチンなどは、輸入でも品不足の状態が続いており、接種したくてもできないような状況になっています。神奈川県5,074医療機関へのアンケート調査は約40%の回答率だったのですが、そのうち約半数で1年以内に渡航者医療を行った経験があることがわかりました。このようなデータから、渡航者医療のニーズは非常に高いといえます。

ワクチン事故が起こった際は、未認可であるがゆえに基本的に救済制度自体がないのが実情で、にもか

# 座

かわらずニーズがあるために現実としてはかなりの接種が行われているのです。そのニーズの受け皿となるトラベルクリニックについてはまだ不足している状況であるため、日本渡航医学会がトラベルクリニックサポート事業を行っています。

ワクチンで予防可能な疾患(vaccine preventable diseases: VPD)について、罹患率と重篤度を表したグラフをみると、日本で未認可のワクチンとして、まずは髄膜炎菌と腸チフスのワクチンの必要性が高いと考えられています(図2)。現在、髄膜炎菌ワクチンは申請中で2014年中には認可される見通しとなっており、腸チフスワクチンについても治験が終了して申請待ちになっています。

**岡田** 髄膜炎菌ワクチンの適応は、巡礼や海外で寄宿舎に入るような方々がメインになるのでしょうか。

**尾内** 欧米の先進国では、寄宿舎に入るような場合には定期接種になります。途上国では、たとえばイスラム教のメッカ巡礼の際に、サウジアラビアではワクチンを接種していないと入国できないので当然必要ですし、アフリカ大陸のサハラ砂漠周辺には髄膜炎ベルトという非常に罹患率の高い地域があり、そのような地域に滞在される方などには必要だと思います。

**岡田** 国内でも、まれに髄膜炎菌による髄膜炎が発生しますので、ワクチンがあれば、特に寄宿舎に入る子どもたちに接種できるような環境があるといいですね。

**尾内** 宮崎県の寄宿舎で集団発生したことがありましたから、必要ときに接種できる環境が大事だと思います。

**岡部** ただ、国内で発生する髄膜炎はB型ですよ。

**尾内** 確かに国内で申請中の髄膜炎菌ワクチンはACWYの4価ワクチンでB型には効果がありません。欧米でも比較的B型が多いため開発が進められていますが、まだ認可には至っていません。将来的に両方のワクチンを接種できるようになるといいですね。

**岡田** 東南アジアに渡航される方も多いですが、たとえば腸チフスワクチンの有効性はどのなのでしょう。

**尾内** いくつかのフィールドスタディの

表2 日本で市販されているワクチンと主な未認可ワクチン

下線は渡航者用ワクチン

日本で市販されているワクチン	未認可ワクチン
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 生ワクチン               <ul style="list-style-type: none"> <li>麻しんワクチン</li> <li>風しんワクチン</li> <li>麻しん・風しん混合ワクチン</li> <li>おたふくかぜワクチン</li> <li>水痘ワクチン</li> <li>BCG</li> <li>ロタウイルスワクチン(経口ポリオ生ワクチン)</li> </ul> </li> <li>● 不活化ワクチン               <ul style="list-style-type: none"> <li>インフルエンザワクチン</li> <li>不活化ポリオワクチン(IPV)</li> <li>DTaPワクチン, 日本脳炎</li> <li>沈降破傷風トキソイド(D)</li> <li>成人用沈降ジフテリアトキソイド(Td)</li> <li>沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド(DT)</li> <li>A型肝炎, B型肝炎, 狂犬病ワクチン</li> <li>成人用肺炎球菌多糖体ワクチン</li> <li>乳幼児用結合型肺炎球菌多糖体ワクチン</li> <li>パピローマウイルスワクチン</li> <li>インフルエンザ菌b型ワクチン(Hib)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 生ワクチン               <ul style="list-style-type: none"> <li>MMR(麻しん・おたふくかぜ・風しん混合)ワクチン</li> <li>MMRV(麻しん・おたふくかぜ・風しん・水痘混合)ワクチン</li> <li>黄熱ワクチン</li> <li>コレラワクチン(経口生)</li> <li>腸チフスワクチン(経口生)</li> <li>インフルエンザワクチン(点鼻生)</li> </ul> </li> <li>● 不活化ワクチン               <ul style="list-style-type: none"> <li>Tdapワクチン</li> <li>注射用腸チフスワクチン</li> <li>髄膜炎菌ワクチン(2価, 4価, 結合単価, 結合多価)</li> <li>コレラワクチン(経口不活化)</li> <li>ダニ脳炎ワクチン</li> <li>A型B型肝炎混合ワクチン</li> <li>DTaP・IPV・Hib・HBV6価多価ワクチン*</li> </ul> </li> </ul>

未承認の渡航者用ワクチンが多い

\*: 多価ワクチンは、6価ばかりでなく4価、5価さまざまな組み合わせのワクチンが海外では市販されている

(尾内一徳氏より提供)

結果から、腸チフスワクチンの有効性は概ね50～80%といわれています。

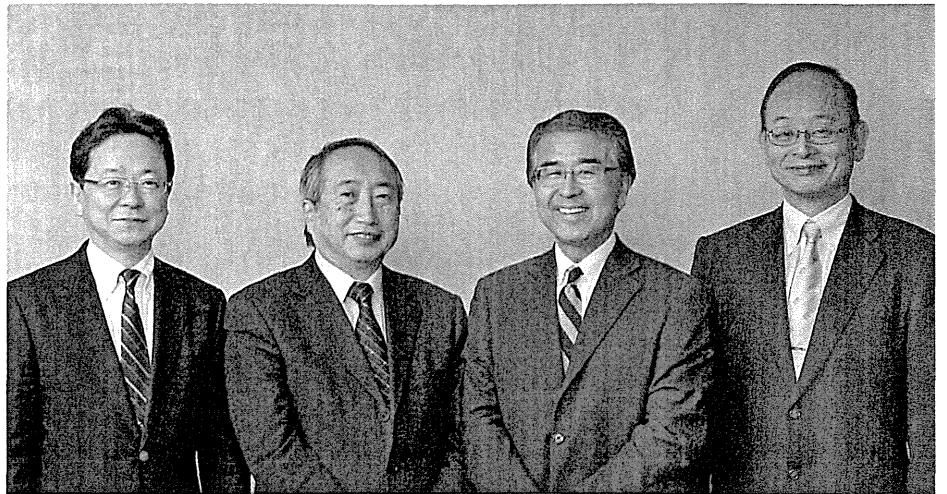
**岡部** それは不活化ワクチンですか。

**尾内** 不活化ワクチンです。生ワクチンも同等の効果が期待できます。

**岡田** トラベルクリニックは最近増えていますよね。

**尾内** やはり、非常に高いニーズを反映しているのだと思います。それでも、感染症に関しては日本は安全で、ほとんど熱帯病の心配はない環境にあるので、日本以外の地域では危ないのだという意識が、あまり高くない印象があります。まず海外での危険性を広く認識していただいて、積極的にワクチン接種を行うような流れができるといいですね。

**細矢** 企業や官公庁の仕事で赴任・

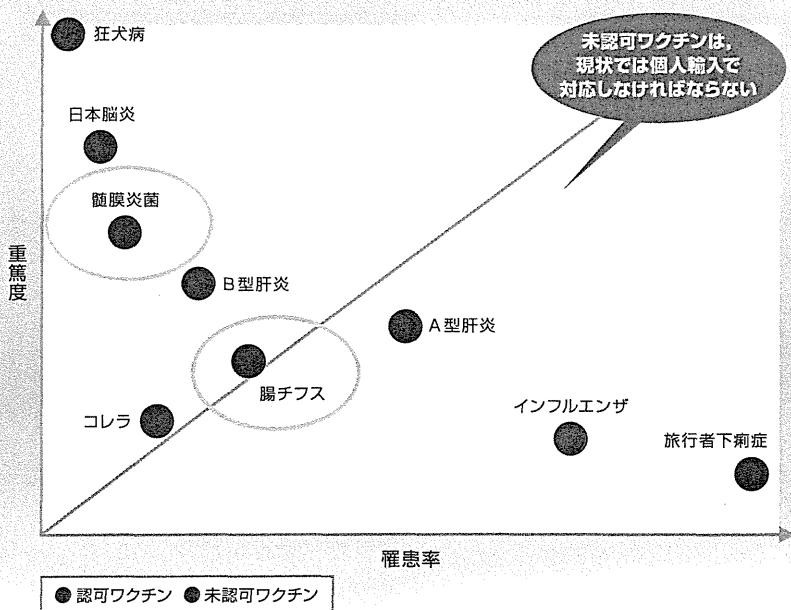


滞在する場合には、おそらく現状でもサポートできていると思います。その反面、若い方が長期にわたって転々と旅行するようなケースが一番危ないと思います。旅行を否定する

わけではありませんが、きちんと防衛策をとったうえで旅行をしていただけるといいですね。

**尾内** 特に若い方の個人旅行の場合は、たとえば短期間の旅行であれ

図2 ワクチンで予防可能な疾患(VPD)の罹患率と重篤度



(文献2より一部改変引用)

ば3万円程度の旅行費用に対して未認可のワクチン接種のために数万円支払うのは少し酷な気がしますので、公費助成の制度などについても本格的に検討すべきだと思います。

**岡田** ワクチン定期接種化や渡航者用ワクチンの現状について、いろいろなお意見を聞かせていただき、大きく前進した部分と、まだ解決しなければいけない部分が整理できたと思います。

本日はどうもありがとうございました。

文献

- 1) Basnyat B et al : The Japanese need travel vaccinations. J Travel Med 7 : 37, 2000
- 2) Steffen R et al : Vaccines in travel health : from risk assessment to priorities. J Travel Med 12 : 26-35, 2005

### 3. 感染症

## 肺炎球菌感染症

福岡医科大学総合医学講座小児科学分野 **岡田賢司**

7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の効果で、重症の肺炎球菌感染症は大きく減少してきた。肺炎・中耳炎などの気道感染症も減少している印象を受ける。しかし、ワクチンでカバーできない肺炎球菌での感染症が相対的に増えている。

### 診断のポイント

病変部位からの肺炎球菌の分離が基本となる。肺炎の場合、胸部X線写真だけでは本症を推測できないため、入院時に可能な限り血液培養を行うことを基本とする。培養検体は喀痰が望ましいが、できない施設では後鼻腔検体を採取する。分離されたコロニー数が *a-Streptococcus* など常在菌と比較して有意に多いことを確認する必要がある。中耳炎の場合も、耳漏検体や鼓膜切開時の中耳吸引検体(耳鼻科に依頼する)を用いて、抗菌薬開始前に培養を行うことを基本とした。

### 重症度評価

機能的または解剖学的無脾症、慢性の呼吸器・循環器疾患、免疫抑制状態の小児はハイリスク群とされている。気道ウイルス感染による気道上皮細胞傷害や乳児期早期からの集団保育は、肺炎球菌の定着をおこしやすいとされている。

### 基本病態

一次感染は気道におこることが多い。経気道および血行性に菌血症を伴う全身感染症(髄膜炎、肺炎など)、気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎、心内膜炎、腹膜炎、関節炎、皮下膿瘍などをひきおこす。感染部位での局所症状は認められるが、本菌感染症に特有の所見はなく、血液および局所からの菌分離が基本となる。

### 治療の実際

髄膜炎では、パニペネム/ベタミプロン(PAPM/

BP, カルベニン<sup>®</sup>) 100~160 mg/kg/日 分3~4 静注, またはメロペネム(MEPM, メロペン<sup>®</sup>) 100~160 mg/kg/日 分3~4 静注を第一選択薬とする。効果が十分でない場合は、バンコマイシン(VCM, バンコマイシン<sup>®</sup>) 45 mg/kg/日 分3 静注(生後1週までは30 mg/kg/日 分2 静注)とセフトキサシム(CTX) 200~300 mg/kg/日 分3~4 静注, セフトリアキソン(CTRX) 100~120 mg/kg/日 分2 静注, リファンピシンあるいはクロラムフェニコールの併用が必要となる<sup>1)</sup>。感受性検査結果も参考にしていく。

肺炎の国内での分離菌はペニシリンG(PCG)の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC) 2 μg/mL までの菌が大部分であり, 現時点では初期から分離頻度の低い高度ペニシリン耐性菌を最優先に抗菌薬を選択するほどではない。常用量のアモキシシリン(AMPC) 経口, クラバン酸/アモキシシリン(CVA/AMPC), スルタミシリントシル酸塩(SBTPC), また入院の場合はアンピシリン(ABPC) 100~150 mg/kg/日の静注で治療可能である<sup>2)</sup>。

耳鼻科中心に「小児急性中耳炎診療ガイドライン2013年版」が改訂・発行された。重症度が小児科にも判定しやすいように変更された。熱や耳痛の程度, 不機嫌・啼泣の有無と鼓膜の発赤および膨隆所見, 耳漏の程度で評価する。軽症の場合は, 抗菌薬なしで3日間経過観察し, 改善がなければアモキシシリン(AMPC) 常用量で治療を開始する。3日間治療し, 改善が認められればさらに2日間続ける。改善がなければ, AMPC 高用量(80~90 mg/kg/日) またはCVA/AMPC(クラバモックス<sup>®</sup>) あるいはセフトレンピボキシル(CDTR-PI)(メイアクト<sup>®</sup>) を投与すると記載されている<sup>3)</sup>。

### 最新ガイドライン/エビデンス

エビデンスレベルが記載されている「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」が, 日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会の共同監修で出版されている<sup>1)</sup>。改訂予定とされているが, 現行ガイドラインでは, ①起炎菌がペニシリン耐性肺炎球菌と判明した場合は, 髄液移行, 抗菌力を考慮して, PAPM/BP を早期に選択する(エビデンスレベル:

IV-B), ②ステロイドの併用に関して, デキサメタゾン療法の有効性を証明する十分な根拠はないが, 使用を考慮する (エビデンスレベル: II-C1), となっている。

「小児急性中耳炎診療ガイドライン2013年版」<sup>3)</sup>でも, 推奨度は記載されている。本文中の記載の中では, ①軽症例に限って3日間は抗菌薬の投与は行わず, 自然経過を観察することを推奨 (推奨度: A), ②起炎菌, 重症度に応じて, 経口薬として AMPC, CVA/AMPC (14:1 製剤), CDTR-PI, トスフロキサシン (TFLX), テビベナム ピボキシル (TBPM-PI), 注射薬として ABPC, CTRX を推奨 (推奨度: A), ③7 価肺炎球菌結合型ワクチン (7-valent pneumococcal conjugate vaccine: PCV7) は, 小児急性中耳炎の予防に有用であると高いエビデンスレベル (I a-I b) で推奨 (推奨度: A), としている。

#### 近年のトピックス

わが国では, PCV7 が 2009 年 10 月に承認され, 2010 年 11 月から「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」が始まり, 5 歳未満の乳幼児に対する PCV7 接種の公費助成が拡充された。2013 年 4 月からは定期接種となった。

2007 年から始まった「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」(庵原・神谷班)において, 5 歳未満人口 10 万人あたりの侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal disease: IPD) 罹患率は, 公費助成前の 2008~2010 年は髄膜炎が 2.8, 非髄膜炎が 22.2 であった。公費助成後, PCV7 の接種率が上昇し, 2012 年には髄膜炎 0.8, 非髄膜炎 10.6 まで減少した。ワクチン公費助成前後で比較すると, 髄膜炎で 71% 減少, 非髄膜炎で 52% 減少した<sup>4)</sup>。

小児 IPD 症例から分離された肺炎球菌の約 70% で血清型が同定されている。公費助成後は, PCV7 含有血清型の肺炎球菌の分離数および相対的割合も減少した (78.3% から 44.4%)。公費助成前の 2010 年度は血清型 6B, 14, 23F の順に多かったが, 公費助成後の 2011 年 4 月以降は, 19A, 6B, 14 の順に多くなった。PCV7 に含まれていない 19A, 15A, 15B, 15C, 22F, 6C は絶対数も割合も増加しており<sup>4)</sup>, わが国では PCV7 導入 1 年で serotype replacement がお

#### 私の治療方針

PCV7 の効果で, 重症の肺炎球菌感染症は大きく減少してきた。肺炎・中耳炎などの気道感染症も減少している印象を受ける。

ワクチン未接種で, 髄液中に Gram 陽性球菌が確認でき, 肺炎球菌性髄膜炎が疑われる場合は, PAPM/BP を第一選択薬とする。

胸部 X線所見だけでは本菌による肺炎かどうか推測できないため, 尿中肺炎球菌抗原検査を参考に治療を開始せざるを得ない。抗菌薬開始前に, 後鼻腔培養とともにできるだけ血液培養を行う。

肺炎球菌をカバーできる抗菌薬を選択する。常用量の AMPC, CVA/AMPC, SBTRC。入院の場合は ABPC 100~150 mg/kg/日の静注で対応する。

小児の 3/3 以上が満 2 歳までに急性細菌性中耳炎に罹患し, そのうち 30~40% は肺炎球菌に起因する。中耳炎の場合は耳鼻科に依頼し, 中耳吸引液か耳漏の培養を行ってから治療方針を立てる。過去 3 か月以内に抗菌薬投与歴がなく, 幼稚園・保育所通園など集団保育を受けていない 2 歳以上児の場合は, AMPC 常用量で治療を開始する。耐性菌の可能性が高く, 改善傾向がなければ, 感受性検査結果を参考にしながら, AMPC 高用量または CVA/AMPC あるいは CDTR-PI を考慮する。必要なら耳鼻科に鼓膜切開も依頼している。

こっていることを示唆している。このため, 2013 年 11 月から 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に切り替えられた。

ワクチン導入による発生動向の変化を把握するため, 2013 年 4 月 1 日から, 「侵襲性肺炎球菌感染症」と「侵襲性インフルエンザ菌感染症」が五類感染症の全数把握疾患に追加されている。分離菌の血清型を含めた肺炎球菌の病原体サーベイランスを強化する必要がある。

---

【 文 献 】

- 1) 日本神経治療学会, 日本神経学会, 日本神経感染症学会・監, 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会:細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 医学書院, 2007
- 2) 日本小児呼吸器疾患学会, 日本小児感染症学会・編, 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会:小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011. 協和企画, 45-69, 2011
- 3) 日本耳科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会, 日本小児耳鼻咽喉科学会・編, 小児急性中耳炎診療ガイドラ

イン作成委員会:小児急性中耳炎診療ガイドライン  
2013年版. 金原出版, 2013

- 4) 肺炎球菌感染症2013年3月現在. *IASR* 34:55-56, 2013  
(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/na/pneumococcal.html>)

---

【 著者連絡先 】

〒814-0193 福岡県福岡市早良区田村2-15-1  
福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野  
岡田賢司

<特集関連情報>

ロタウイルス胃腸炎サーベイランス

～エビデンスに基づいたワクチンの導入と評価を目指して～

はじめに

ロタウイルスは乳幼児の重症急性胃腸炎の主要な原因であり、世界的にワクチンを用いて重症化、合併症予防を行う取り組みがなされており、すでに53カ国でロタウイルスワクチンが定期接種として導入されている。今後ロタウイルスワクチンを国内で活用していくうえで、ワクチン導入前のわが国におけるロタウイルス胃腸炎の疾病負荷（ベースライン）を把握しておくことは、ワクチン効果の評価等を行う上で重要である。我々は2007年以降ロタウイルス胃腸炎の入院例、外来受診例の状況を把握するためのサーベイランスを実施している。

方法

以下の方法で、入院例、外来例に分けてサーベイランスを実施した。なお、入院例、外来例ともに生後14日以上5歳未満の児で、下痢（受診前24時間以内に3回以上の便）、または嘔吐（受診前24時間以内に1回以上）を認め、医師が急性胃腸炎と診断した症例のみを対象としている。

i) 入院例

三重県内の3市（津市、伊勢市、松阪市-前向き調査のみ）における5歳未満小児の急性下痢症入院例を後ろ向き（2003～2007年）と前向きの観察研究として調査した。なお、前向き調査は現在も同地域で継続中であるが、本稿には2007年11月1日～2010年10月31日までの結果を示した。後ろ向き調査は入院例の性別、年齢、入院月別にロタウイルス検査の実施の有無を調べ、それぞれのグループの検査陽性率を検査未実

施群に適應してロタウイルス胃腸炎入院例を推測した<sup>1)</sup>。前向き調査は急性胃腸炎入院例に対し、便サンプルを採取しロタウイルス迅速検査を実施するとともに、陽性例についてはPCR法にてロタウイルスの遺伝子型 (GタイプおよびPタイプ) を決定した<sup>2)</sup>。

### ii) 外来例

三重県津市における5歳未満小児の急性下痢症の前向き観察研究であり、観察期間は2011年1年間で実施した。三重県津市内で小児科を標榜する医療機関から急性胃腸炎と診断した患者の性別、月齢、受診月情報を収集し (津市周辺の小児科標榜施設からは津市在住の患者が受診した場合報告)、さらに、津市内の定点医療機関では、急性胃腸炎と診断された患者に関して可能な限りロタウイルス迅速検査を実施、性別、年齢、入院月別に得られた検査陽性率を検査未実施群に適用し、ロタウイルス胃腸炎患者数を推測した。なお、定点医療機関 (三重県津市、岡山県倉敷市、千葉県いすみ市) では現在も便サンプル採取を継続している。

### iii) 遺伝子型調査

外来例、入院例を問わず、本サーベイランス参加医療機関でロタウイルス陽性便サンプルを採取できた場合、遺伝子型を決定した。具体的には便サンプルよりRNAを抽出し、すべてのGタイプ、あるいはPタイプに共通のプライマーを使用して逆転写反応を用いた1st PCRを行い、続いて各遺伝子型に特異的なプライマーを用いた2nd PCRを行い、生成物をアガロースゲル電気泳動にて泳動し、増幅長を確認することで遺伝子型を判定した。

### 結果

#### i) 入院症例

国立病院機構三重病院の例を用いて後ろ向き調査の結果を示す (図1)。急性胃腸炎入院患者のうち、およそ75%が冬季 (12月～翌年5月) に入院していた。このうちほぼ3/4の症例に対してロタウイルス迅速診

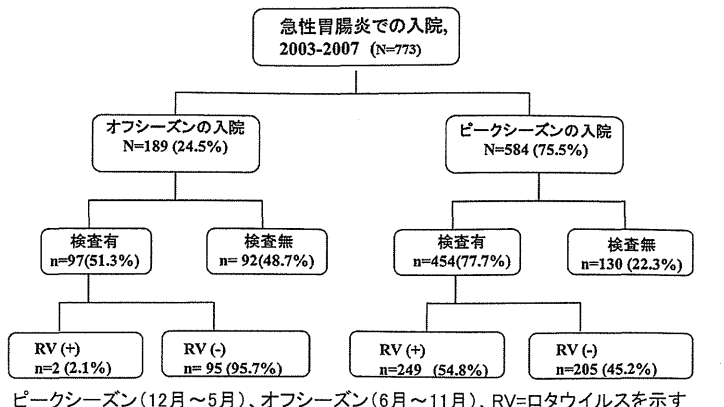


図1. 国立病院機構三重病院における急性胃腸炎入院患者とロタウイルス検査結果の分布 (2003～2007年)

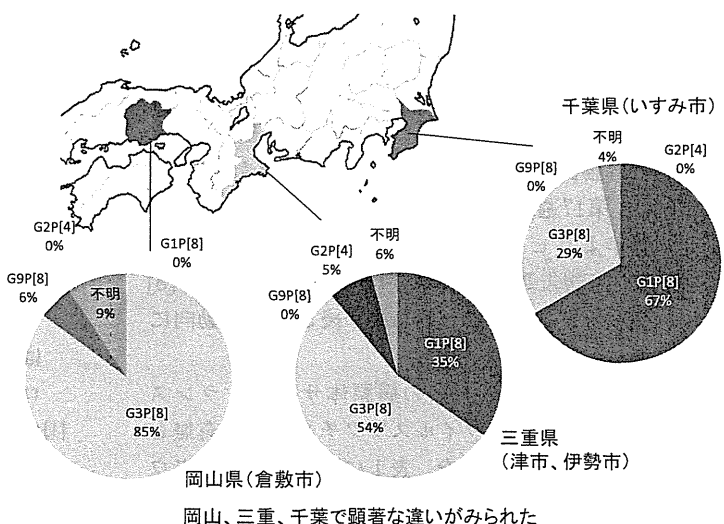


図2. 本サーベイランス参加地域における2011年に採取された便サンプルにおけるロタウイルス遺伝子型分布状況

断キットでのロタウイルス感染の有無が検査されており、55%が陽性であった。これらの結果を、同時期に入院し、検査を受けていない症例に適用し、オフシーズンも同様の方法を用いることで実際の患者数を推計した。この結果から、5歳未満児のロタウイルス胃腸炎入院例は1,000人当たり3.8人 (津市)、4.9人 (伊勢市) と推測された。松阪市も加えた前向き調査でも同様の方法を用い、各市における罹患率を求めた (表)。

#### ii) 外来症例

入院例と同じ手法を用いて定点医療機関の検査結果

表. 三重県3市 (津、伊勢、松阪) におけるロタウイルス胃腸炎入院例サーベイランスにおける患者報告数と検査結果、年齢、性別、入院月により調整された患者数を用いた入院率 (2007～2009年)

市	5歳未満の人口 <sup>a</sup>	ロタウイルス陽性入院症例数 (2年間)	入院率 (1,000人/年) <sup>b</sup>	調整後ロタウイルス陽性入院症例数 (2年間)	調整後入院率 (1,000人/年) <sup>b</sup>	5歳までに入院するリスク <sup>c</sup>
津	12,549	111	4.4 (95%CI: 3.6, 5.3)	121	4.8 (95%CI: 4.0, 5.7)	1 in 40
松阪	7,487	70	4.7 (95%CI: 3.6, 5.9)	81	5.4 (95%CI: 4.3, 6.7)	1 in 37
伊勢	5,775	33	2.8 (95%CI: 2.0, 4.0)	36	3.1 (95%CI: 2.1, 4.3)	1 in 61

<sup>a</sup> 2005年国勢調査の人口を使用 <sup>b</sup> Fisher's exact test  
<sup>c</sup> 2007年出生率: 津 (2,434), 松阪 (1,517), 伊勢 (1,097)



をもとに外来でのロタウイルス胃腸炎患者数の把握を試みた。ロタウイルス胃腸炎外来受診例は1歳に最も多く、5歳未満の人口に基づいた受診率は134.8/1,000人/年であった。従って入院例の結果と合わせると、三重県津市のロタウイルス胃腸炎入院率は発症者の約4%と考えられた。

### iii) 遺伝子型調査

それぞれの地域から集められたロタウイルス陽性例の便サンプルを用いたPCR法による遺伝子型の分布状況は、年次、地域によって異なるものであった。前向き調査開始時(2007年)はG3タイプが優位であったが、地域によっては次第にG1タイプが優位となっていた。2011年シーズンの遺伝子型の分布状況を前ページ図2に示した。

### 考 察

本サーベイランスにより、ロタウイルスワクチン導入前のわが国のロタウイルス胃腸炎の疾病負荷が示された。入院例の結果は、ロタウイルスワクチンをすでに導入している先進国のワクチン導入前の入院率と大差はなかった(アメリカ2.7, イギリス5.2/1,000人/年)。これらのサーベイランスを継続し、ワクチン導入後の結果と比較することで、ワクチンの効果評価を実施できる。また、本サーベイランスにより、国内の遺伝子型の分布が時間、地域で異なることが示されたため、ワクチン導入後の遺伝子型変化のモニタリングは、接種率も含め、それぞれの地域でサーベイランスを実施する必要性を示すデータとなった。さらに、入院、外来例のエビデンスが出そろったことで、ワクチンのcost effective analysisの実施も可能となるため、ワクチン定期接種化の議論にも参考となると考えられる。

謝辞：本調査にご協力いただいた医療機関の皆様に深謝いたします。

### 参考文献

- 1) Kamiya H, *et al.*, J Infect Dis 200 (Suppl 1): S140-146, 2009
- 2) Kamiya H, *et al.*, Jpn J Infect Dis 64 (6): 482-487, 2011

国立感染症研究所感染症疫学センター

神谷 元 河野有希 伊東宏明

国立病院機構三重病院

庵原俊昭 神谷 齊 浅田和豊 菅 秀

木下麻衣子 藤澤隆夫 長尾みづほ

根来麻奈美 谷口清洲

川崎医科大学小児科

中野貴司 田中孝明

藤田保健衛生大学ウイルス・寄生虫学講座

油井晶子 谷口孝喜

うめもとこどもクリニック 梅本正和

外房こどもクリニック 黒木春郎

東京医科歯科大学 Francis Dennis  
山田赤十字病院

井上正和 東川正宗 伊藤美津江  
松阪中央総合病院 神谷敏也

国立病院機構三重中央医療センター  
井戸正流 田中滋己

## 総説

# わが国におけるワクチンの安全性評価について —現状と課題—

庵原 俊昭\*

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス  
Vol. 45, No. 8 別刷 (2014年)  
一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団

## わが国におけるワクチンの安全性評価について —現状と課題—

庵原 俊昭\*

Vaccine Safety in Japan  
— Present Condition and Problem —

Toshiaki IHARA\*

### はじめに

ワクチン開発にあたり先ずターゲットとなった感染症は、天然痘、麻疹、ジフテリア、百日咳、インフルエンザなどの感染力が強く、顕性感染率も高く、しかも発症すると重篤化する感染症と、風疹、水痘、ムンプスなどの感染力は強く、顕性感染率は高いが死亡率が前群ほど高くない感染症である。次にターゲットになったのが、ポリオ、侵襲性インフルエンザ菌b型(Hib)感染症、侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal infections, IPD)などの感染力は強いが、顕性感染率は低く、しかし発症すると重篤化する感染症であり、近年はヒトパピローマウイルス(human papilloma virus, HPV)16型、18型やB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, HBV)のように発癌に関するウイルスに対するワクチンも開発されている<sup>1)</sup>。ワクチンは接種する対象者が健常人であるため、一般の医薬品よりも高い有効性と安全性が求められており、更に政府が勧奨するワクチンや義務接種するワクチンではより高い安全性と医療経済効果が求められている。

ワクチンの安全性評価には、臨床反応・健康被害のモニタリング、発症病態の解明、ワクチンの改良やワクチン接種方法の変更などの対応策の策定などが含まれている。本稿では臨床におけるワクチンの安全性評価について、具体例を含めて解説する。

### 1. ワクチンの安全性評価方法

わが国ではワクチンの製造に当たっては、治験段階では自社検定が行われ、承認された段階では自社検定と国家検定が行われている。治験の現場や臨床の現場には、検定を通過したワクチンが供給されている。

承認前(治験)と承認後(市販後)では、安全性評価の評価項目が異なっている。治験にはフェーズI～フェーズIIIの三段階がある。フェーズIは、健康成人を対象に20人程度の規模で行われる。目的は免疫原性とよくある予測される反応(solicited reactions)の評価である。予測される反応には、注射局所の発赤、腫脹、疼痛などの局所反応と、発熱、全身倦怠感、不機嫌などの全身反応が含まれている。フェーズIIは、接種対象年齢の子どもや成人を対象に50人～数100人規模で行われる。免疫原性と安全性を評価基準として、ワクチン接種量の決定が目的である。安全性の評価項目は、1%以上の頻度で出現すると予測される反応である。フェーズIIIは、数100人～数1,000人規模で、多くは二重盲検で行われる。安全性の評価項目は、1%～0.1%の頻度で出現する予測される反応と予測されない反応(unsolicited reactions)である。予測されない反応には、ワクチンとの関連性がある反応と関連性がない反応が含まれている。

ワクチン接種後の臨床反応を意味する言葉に健康被害と副反応とがある。健康被害とは、ワクチンとの関連性の

\*1 国立病院機構三重病院 三重県津市大里窪田町 357 番地 (〒514-0125)  
National Hospital Organization Mie National Hospital, 357 Ozato-Kubota, Tsu, Mie 514-0125, Japan.

Table 1 各ワクチンの予防接種後副反応報告書報告基準

事象・症状	発症までの期間	Hib	PCV	DPT	IPV	BCG	MR	JE	HPV	flu
血管迷走神経反射（失神）	30分								○	
アナフィラキシー	4時間	○	○	○	○	○	○	○	○	○
けいれん	7日	○	○	○	○			○		○
けいれん	21日						○			
血小板減少性紫斑病	28日	○	○	○	○		○	○	○	○
脳炎又は脳症	28日			○	○		○	○		○
急性散在性脳脊髄炎	28日						○	○	○	○
ギランバレ症候群	28日								○	○
化膿性リンパ節炎	4か月						○			
全身播種性 BCG 感染症	1年						○			
BCG 骨炎（骨髄炎・骨膜炎）	2年						○			
皮膚結核性病変	3か月						○			
喘息発作	24時間									○
肝機能障害	28日									○
間質性肺炎	28日									○
血管炎	28日									○
ネフローゼ症候群	28日									○
皮膚粘膜症候群	28日									○
その他の症状	なし	○	○	○	○	○	○	○	○	○

その他の症状とは、「医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、入院治療を必要とするもの、死亡、身体の機能の障害に至るもの又は死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの」

Hib：インフルエンザ菌 b 型、PCV：肺炎球菌結合型ワクチン、DPT：ジフテリア百日咳破傷風、IPV：不活化ポリオワクチン、BCG：結核ワクチン、MR：麻しん・風しんワクチン、JE：日本脳炎、HPV：ヒトパピローマウイルス、flu：インフルエンザ

有無に関わらず、ワクチン接種後の観察期間中に認めた全ての臨床症状であり、予測される反応と予測されない反応を含めている。全ての医薬品の治験時に用いられる用語である。一方、ワクチンにおける副反応とは、ワクチンと関連性のある反応の総称である。

1%の頻度で発症するワクチンと関連性がある反応を見つけるには、300人×2群=600人規模の治験が必要であり、0.1%の頻度で発症するワクチンと関連性がある反応を見つけるには、3000人×2群=6000人規模の治験が必要である。今まで行われた最大規模のワクチン治験は、ロタウイルスワクチンの治験である。ロタシールドで認められた10,000人に1人の規模で発症する腸重積を否定するために、60,000人以上の規模で治験が行われた。

ワクチン承認後の安全性評価として、本邦では2種類のシステムが動いている。一つは「予防接種後健康状況調査」である。各県で選出された医療機関においてワクチンを接種した子どもの保護者に手紙を渡し、臨床反応を収集する方法である。この方法でポリオ生ワクチンを接種した当日の夜に、数%で発熱や下痢を認めることが示された。また、日本脳炎ワクチンでは、1期初回接種時には接種した夜に数%で発熱を認めるが、1期2回目や2期の接種では発熱を認めないことも示されている。

二つ目のワクチン安全性評価制度は、「予防接種後副反

応報告」である。2013年4月からは、定期接種、任意接種にかかわらず、報告基準を満たした症例を診察した医療機関は全数報告することが義務付けられた。定期接種の報告基準を Table 1 に示した。任意接種では定期接種の報告基準に加え、ワクチン接種後に入院や死亡した例（例：ムンプスワクチン後の髄膜炎、精巣炎、難聴など）を報告することになっている。

## 2. ワクチン接種後の臨床反応発症メカニズム

効果的な獲得免疫を誘導するためには自然免疫が働く必要がある。自然免疫とは炎症であり、自然免疫が強く働くと高い獲得免疫が誘導される。今のところ、臨床反応がないワクチンの開発は理論上不可能である。ワクチンを推進するに当たっては、ワクチン接種後の臨床反応やその出現頻度と自然感染時の症状や発症頻度を比較（ワクチンの risk & benefit の比較）し、ワクチン接種後の臨床反応をどこまで容認するかにかかっている。なお、安全学の理論では、いくら費用をかけても100%の安全を確保することができないとされている。

ワクチン接種後のワクチンと関連がある反応には一定のパターンがある (Fig. 1)<sup>1)</sup>。接種直後に発症するのは血管迷走神経反射による顔面蒼白、意識喪失、血圧低下であ

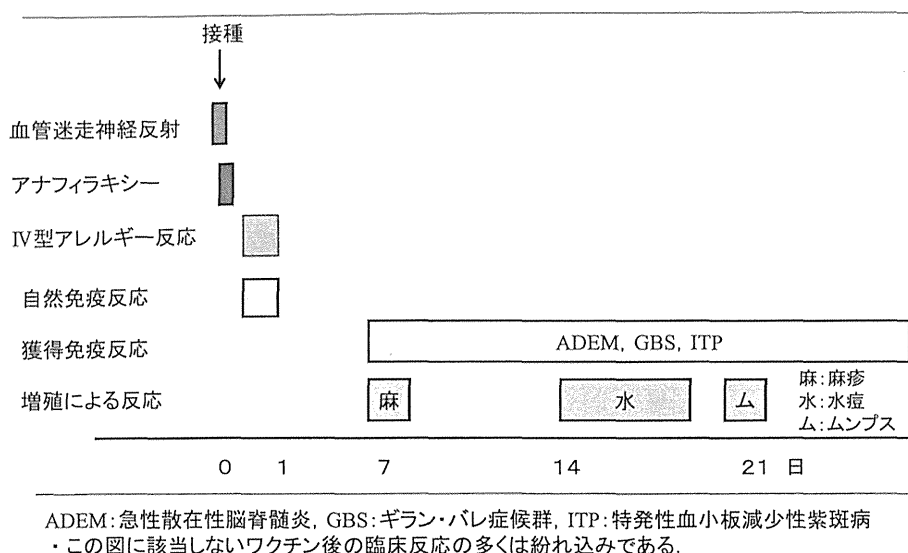


Fig.1 ワクチン後の反応の種類と出現時期

る。時にワクチンを接種する前から顔面蒼白を示す例がある。ワクチンに含まれる成分によるアナフィラキシーは、ワクチン接種30～60分後に発症する。突然に起こる、急速に進行する2系統以上の多臓器の症状が出現した場合、アナフィラキシーと診断する。多くは皮膚症状(蕁麻疹、発疹など)と呼吸器症状(咳、喘鳴など)が先に出現し、続いて循環器症状(血圧低下、顔面蒼白、ショックなど)が出現する。ワクチンに含まれる成分によるIV型アレルギーによる全身の皮膚症状は、接種24時間前後に認められる。これはゼラチンアレルギー時に話題となった。

ワクチンに含まれる成分に対する自然免疫の反応は、接種12～24時間後に認められる。全身症状として発熱、局所症状として局所の発赤・腫脹・硬結・疼痛が出現する。極めてまれであるが、接種7～28日後にワクチンで誘導された抗体がホストの組織を攻撃すること(自己免疫的機序)で、急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、ギラン・バレ症候群、特発性血小板減少性紫斑病などが発症する。多くのワクチンとこれらの疾患との関連性は理論的である。1976年のブタインフルエンザワクチンとギラン・バレ症候群との関連性は、疫学的に証明されているが、季節性不活化インフルエンザワクチンとギラン・バレ症候群との間には、疫学的な関連性が認められていない。

生ワクチンでは、ワクチンに含まれている病原体の増殖により臨床症状が出現するが、各ウイルスや細菌により症状出現時期に一定のパターンがある。麻疹ワクチンでは接種7～10日後に発熱・発疹が、風疹ワクチンでは接種10～14日後に発熱・発疹・関節痛が、ムンプスワクチンでは接種20日後頃に耳下腺腫脹や無菌性髄膜炎が、水痘ワ

クチンでは14～25日後に皮疹が、BCGでは接種1か月後頃に腋下リンパ節腫脹が出現する。

なお、Fig.1で示した以外の時間に認めた臨床症状は、ワクチンとの関連性がない症状である。

### 3. 稀なワクチン接種後の反応の評価

ワクチン接種後予測されない稀な反応が出現することがある。ワクチンとの関連性を評価するためには、出現した反応が医学的、時間的、空間的に因果関係があるか評価する必要がある。

医学的因果関係とは、その症状が同じ病態で説明され、一定の診断基準を満たすかである。時間的因果関係とは、ワクチン接種後ある一定期間にその臨床反応が集積しているかである(クラスター形成)。空間的因果関係とは、その反応がある地域に集積しているのではなく、日本でも諸外国でも同じ頻度で発症し、日本国内でも各県で同じ頻度で発症しているかである。医学的・時間的・空間的に一定のパターンを示した症例が3例以上集まると、統計学的に有意なワクチンと関連性がある反応と評価される(rule of three)。近年、市販後の調査で因果関係があると評価された反応として、第二世代ロタウイルスワクチン(ロタリックスとロタテック)初回接種7日以内に発症する腸重積がある。ロタウイルスワクチン100,000接種当たり1～2人発症する<sup>2)</sup>。

新しく、そして稀なワクチンによる反応出現時には、①反応の迅速な同定、②統一した診断基準での診断(ブライトン委員会の診断基準を参照)、③臨床的、基礎的な研究による反応出現メカニズムの解明、④安全に接種できるワ

クチン接種方法の提示(特に再接種時の対策)、等の対応が大切である。

#### 4. わが国で話題となったワクチンの安全性評価と その後の対応

わが国で話題となったワクチンの安全性評価とその後  
の対応について紹介する。

##### 4.1 全菌体百日咳ワクチンと突然死

1974年と1975年に全菌体百日咳(whole cell pertussis, wP)ワクチンを含むジフテリア百日咳破傷風(DwPT)ワクチン接種により1名ずつの死亡例が報告され、1975年にDwPTワクチン接種が一時中止された。3か月後にDwPTワクチンは再開されたが、接種率が大きく低下したために日本各地で百日咳の流行が再燃し、1979年には20人以上の子どもが死亡した。

1981年からわが国で開発された安全性の高い無細胞性百日咳(acellular pertussis, aP)を含む三種混合(DaPT)ワクチンが導入され、接種率の向上とともに百日咳発症者数は減少した。しかし、近年、児童・生徒、成人における百日咳の増加が認められ、aPの長期予防効果が検討課題となっている。

##### 4.2 麻疹ムンプス風疹(measles-mumps-rubella, MMR)ワクチンと無菌性髄膜炎

1989年4月からわが国でMMRワクチンが開始された。MMRワクチン統一株接種開始後、MMRワクチンに含まれているムンプスワクチンによる無菌性髄膜炎が500接種に1人の割合で発症したため、1993年4月にMMRワクチンの接種見合わせが行われた。その後の調査で、承認時に認められた製造方法と異なる方法で製造されたムンプスワクチン株の混入が、無菌性髄膜炎の発症と関係していると推察されている。

MMRワクチンによる無菌性髄膜炎の影響で、わが国ではムンプスワクチンの定期接種化が見送られている。現在市販されているムンプスワクチン株は、MMRワクチン統一株に含まれていた株と異なっている。また、ムンプス耳下腺炎や髄膜炎は年齢が高くなるにつれ発症頻度が増加する<sup>3)</sup>。ムンプスワクチンによる耳下腺腫脹率は、1歳児が最も低率であり、2歳以上になると有意に発症率が増加する。以上のことから、ムンプスワクチンを1歳児に接種すると、無菌性髄膜炎の発症率が低下し、安全に接種できると推察される。現在この仮説を証明するために、三重県で調査を行っている。

##### 4.3 各種生ワクチンとゼラチンアレルギー

1994年頃MMRワクチンや水痘ワクチン接種後にアナフィラキシーを発症する症例や、接種12～24時間後に発疹を認める症例の報告が相次いだ。その後の調査で、DaPTワクチンに含まれていたゼラチンにより感作され、その後接種する各種生ワクチンに含まれているウイルスの安定剤であるゼラチンがアナフィラキシーや発疹を誘発していたことが証明された<sup>4,5)</sup>。DaPTワクチン、各種生ワクチンからゼラチンを除去することで、ゼラチンアナフィラキシーやワクチン後の発疹は認められなくなった。

現在、ウイルスの安定剤にはグルタミンソーダなどが使用されている。なお、黄熱ワクチンや狂犬病ワクチンにはゼラチンが含まれている。

##### 4.4 日本脳炎(Japanese encephalitis, JE)ワクチンと急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)

2005年JEワクチン3期接種後に重症のADEMを発症した症例が報告されたため、2005年5月にJEワクチンの積極的勧奨の差し控えが出され、事実上JEワクチンの定期接種が中止された。中止された理由は、当時のJEワクチンはマウス脳を用いて製造されており、マウス脳由来タンパクの量が微量であっても、混入しているマウス脳由来タンパクによるADEM発症が理論上否定されないためであった。

2009年2月に理論上ADEMを発症させないVero細胞を用いたJEワクチンが薬事承認され、2010年4月からJEワクチンの積極的勧奨による接種が再開されたが、131万接種に1人の割合でADEM発症を認めている。なお、マウス脳由来JEワクチンのADEM発症頻度は70～200万接種に1人であり、細胞培養JEワクチンに変更してもADEMの発症率の減少は認められていない。現在までのところ、JEワクチンとADEM発症との因果関係は不明である。

##### 4.5 Hibワクチン、肺炎球菌結合型ワクチン(pneumococcal conjugated vaccine, PCV)同時接種と突然死

2010年11月から子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業が開始され、HibワクチンとPCVが公費助成で接種できるようになった。しかし、Hibワクチン、PCV及びDaPTワクチンの同時接種による死亡例が4例報告されたため、2011年3月4日にHibワクチンとPCVの「接種一時見合わせ」が通告され、3月8日の安全対策調査会で死亡原因等について検討された。そのときに問題になったのは、①時間的關係から因果関係は明確に否定できないが、

Table 2 PCV接種後の発熱率

ワクチンの 組み合わせ	発熱		合計	OR	P value
	あり(%)	なし			
PCV 含まない接種	15 (3.3)	433	448	ref	
PCV 含む接種	96 (11.1)	771	867	2.8	0.0002
PCV 単独接種	8 (10.4)	69	77	ref	
PCV 同時接種	88 (11.1)	702	790	1.0	0.8414

PCV：肺炎球菌結合型ワクチン

医学的な因果関係は説明できるか、②諸外国と比べ死亡率は高いか、③なぜ2月・3月になり死亡例が増加したか、であった。

3月24日の安全性検討部会では、①死亡原因は乳幼児突然死症候群、ウイルス感染症、基礎疾患の悪化等であり、死亡原因がそれぞれ異なること、②わが国のHibワクチンの死亡率は0.2/10万接種、PCVの死亡率も0.2/10万接種であり、諸外国の死亡率(Hibワクチン0.02～1.0/10万接種、PCV0.1～1/10万接種)と同等であったこと、③公費助成により接種者数が増加したことが死亡者数の増加に関係していること、が明らかとなり、翌日からHibワクチン、PCVの接種が再開された。しかし、HibワクチンとPCVの同時接種に対する不安を払拭するには2年以上要している<sup>6)</sup>。

PCVは発熱率の高いワクチンである。しかし、単独接種でも、他のワクチンとの同時接種でも発熱率は同等であり、同時接種によりPCVの発熱率が増加しないことが示されている(Table 2)<sup>7)</sup>。なお、PCV接種により発熱を認めた児では、血清中にIL-1 $\beta$ 、IL-6などの炎症性サイトカインの増加が認められており、PCV接種後の発熱には肺炎球菌ポリサッカライドによる自然免疫系の活性化の関与が示されている<sup>7)</sup>。

#### 4.6 2-フェノキシエタノール(2-phenoxyethanol, 2PE)入りインフルエンザワクチンとアナフィラキシー

わが国のインフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は1 ng/mL程度(接種量0.5 ng/dose)である。この濃度は、ワクチン接種によりアナフィラキシーを起こす濃度(600 ng/dose以上)の1/1200であり、わが国の3価不活化インフルエンザワクチン(trivalent inactivated influenza vaccine, TIV)は卵アレルギー児に接種してもアナフィラキシーを誘発しない<sup>8)</sup>。しかし、2011年10月から12月にかけて三重県でTIV接種後アナフィラキシーを来した2～4歳児例を3例経験した。いずれも2PEを含むTIVを接種していた。その後、2PE入りTIVを接種してアナフィラキシーを発症する小児例が各地から報告され

た。

小児のアナフィラキシー例の多くはブライトン分類のアナフィラキシーの定義を満たし、TIVに含まれる3種類のヘマグルチニン(hemagglutinine, HA, H1由来HA, H3由来HA, B由来HA)全てに対して高いIgE抗体を有していた<sup>9)</sup>。また、好塩基球はTIV刺激で活性化され、特に低濃度では2PE入りTIVの方が2PEを含まないTIVよりも強く活性化した。以上の結果から、2PEにより構造変化したHAが、抗インフルエンザウイルスHA IgE抗体が付着している好塩基球や肥満細胞の細胞表面で、IgE抗体の架橋形成(bridging)を促進し、結果として好塩基球や肥満細胞が活性化され、ヒスタミン等のケミカルメディエーターを分泌し、アナフィラキシーを誘発したと考察している。翌シーズンからTIVの安定剤を2PEからチメロサルに代えたところ、アナフィラキシーの頻度は他社と同等となっている。

その後の検討によると、乳幼児ではインフルエンザウイルスHAに対して高いIgE抗体価を有する割合が、6歳以上小児よりも高率であった。このことは、スプリット型インフルエンザワクチンは乳幼児においてインフルエンザウイルスHAに対するIgE抗体を誘導しやすいことを示している。インフルエンザワクチンによるアナフィラキシー予防するためには、乳幼児に抗インフルエンザウイルスHA IgE抗体を誘導させにくいインフルエンザワクチンの開発が必要である。

#### 4.7 BCGと骨炎・骨髄炎

T細胞系免疫不全、慢性肉芽腫症などの好中球の殺菌能系免疫不全、T細胞を活性化させる機構であるIL-12-IFN $\gamma$ 系の免疫不全児にBCGを接種すると、接種1年後に骨炎や骨髄炎を発症する。世界保健機関(World Health Organization, WHO)は、結核高蔓延国では出生直後にBCG接種を勧めている。一方、先天性免疫不全児の出生数の方が乳幼児の結核患者数よりも多いわが国では、2013年から先天性免疫不全の診断がつく生後5か月以降にBCG接種を行うよう推奨している。

#### 4.8 ヒトパピローマウイルス(human papilloma virus, HPV)ワクチンと慢性疼痛

わが国では2013年4月からHPVワクチンが勧奨接種となった。勧奨接種開始後、HPVワクチン接種後に全身の痛みが持続する例が散見するようになり、平成25年5月に積極的勧奨の差し控えが出された。JEワクチンの積極的勧奨中止時は、原則定期接種として接種することも認められなかったが、HPVワクチンの積極的勧奨中止時は、定期接種として接種することは認められている。なお、

**Table 3** HPV ワクチンによると推定される反応と諸外国の対応

失神	若年者によくある事象, HPV ワクチンでの増加はない(米国)
関節炎	因果関係は不十分(米国)
CRPS	因果関係を証明するにはデータが不十分(英国, 米国) HPV ワクチン後の CRPS には一定のパターンがない(米国)
肩関節周囲炎	ワクチン(薬剤)が原因ではない(米国)
自己免疫性疾患	因果関係を示す証拠はない(北欧)
SLE, JIA 等	
慢性疲労症候群	リスクが増加する根拠はない(英国)
MMF	フランスの 1 グループからの報告(WHO)
線維筋痛症	因果関係を明確に示す報告はない(WHO)

HPV：ヒトパピローマウイルス, CRPS：複合性局所疼痛症候群, SLE：全身性紅斑性狼瘡, JIA：若年性特発性関節炎, MMF：マクロファージ性筋膜炎, WHO：世界保健機関

HPV ワクチンでは色々な臨床反応の危険性がわが国では報告されているが、欧米では全て否定されている (Table 3)。HPV ワクチン接種後の急性疼痛が慢性疼痛に移行する因子として、身体表現性障害の関与が推察されている。

#### 4.9 米国でのワクチン安全性評価の話題

近年、米国では乳幼児への 2 種類のワクチン接種と熱性痙攣が話題となっている。一つ目は、1 歳児に麻疹ムンプス風疹水痘 (measles-mumps-rubella-varicella, MMRV) ワクチンを接種すると、MMR ワクチンと水痘ワクチンを同時接種するよりも熱性痙攣の頻度が高いことである<sup>10)</sup>。米国小児科学会や米国疾病制御予防センター (Center for Disease Control and Prevention, CDC) は、1 歳児の接種には、MMRV ワクチンを使用せずに、MMR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種を推奨している。一方、4～6 歳

児の 2 期接種では熱性痙攣の増加を認めないため、MMRV ワクチン又は MMR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種のいずれの方法でも可としている。

二つ目は、TIV と 13 価 PCV (PCV13) 同時接種により発熱率が増加し (TIV の発熱率 7.5%, PCV13 の発熱率 9.5%, TIV と PCV13 の同時接種の発熱率 37.6%), 熱性痙攣が増加することである<sup>11)</sup>。CDC はワクチンのコンプライアンスを考えると同時接種の方が優れていると判断し、TIV と PCV13 を分けて別の日に接種するのではなく、同時接種は可能だが接種後発熱や熱性けいれんのリスクを伝えるよう勧告している。

#### 4.10 話題となった安全性評価のまとめ

わが国や米国で経験した安全性評価、臨床反応の病態、及びその後の対応を Table 4, Table 5 にまとめた。わが国の対応の問題点は、気になる安全性評価が出たとき直ちに積極的勧奨を中止することである。欧米ではワクチン接種を続けながらデータを収集し、医学的、疫学的に関連性を評価している。わが国でもゆとりを持った対応が必要である。

### 5. ワクチンの接種方法 (皮下注射, 筋肉注射)

ワクチンの安全性評価については、ワクチン成分による反応が主として評価されているが、ワクチンを接種する手技によっても安全性の問題は生じている。

米国では皮下注射 (皮下注) や筋肉注射 (筋注) する接種部位や接種方法、接種する年齢や体重に応じて接種する針の長さが決められている<sup>12)</sup>。浅く筋注すると筋膜炎をおこし、注射部位の痛みが長引く危険性があり、浅く皮下注すると注射局所の反応が強くなる危険性がある。筋注では接面に対して 90 度、皮下注では 45 度の角度で皮下注する。

**Table 4** ワクチンとわが国で話題となった稀な反応の病態

ワクチン	反応	病態
MMR	無菌性髄膜炎	製造方法が異なるムンプスワクチンの混入
MMR/水痘	アナフィラキシー	ゼラチンが関連する I 型アレルギー
	発疹	ゼラチンが関連する IV 型アレルギー
マウス脳由来 JE	ADEM	疫学的増加なし, 病態未解明 (理論的な関連性のみ)
Hib	突然死	関連なし
PCV	突然死	関連なし
インフルエンザ	ギラン・バレ	ブタインフルエンザワクチンで疫学的増加, 病態は不明
	アナフィラキシー	抗インフルエンザウイルス HA IgE 抗体が関与
HPV	慢性疼痛	関連なし (身体表現性障害?)
BCG	骨炎・骨髄炎	先天性免疫不全 (T 細胞系, 好中球系, IFN $\gamma$ -IL12 系)

MMR：麻疹ムンプス風疹, JE：日本脳炎, ADEM：急性散在性脳脊髄炎, Hib：インフルエンザ菌 b 型, PCV：肺炎球菌結合型ワクチン, ギラン・バレ：ギラン・バレ症候群, HA：ヘマグルチニン, HPV：ヒトパピローマウイルス, BCG：結核ワクチン



Table 5 ワクチン後の稀な反応とその後の対応

ワクチン	反応	対応
日本 全粒子百日咳 DPT/MMR/水痘 ムンプス	発熱・突然死 アナフィラキシー・発疹 無菌性髄膜炎	無細胞性百日咳ワクチンの開発 ゼラチンの除去 1歳での接種を提唱 より安全なワクチンの開発・導入
マウス脳由来 JE 2PE入りフル BCG	ADEM アナフィラキシー 骨炎・骨髄炎	Vero細胞培養JEワクチンの開発 チメロサル入りインフルエンザワクチンに変更 標準的な接種期間を5～7か月（PID診断後）に 接種年齢の制限（RV5は生後6週～32週に接種）
米国 ロタウイルス 1期MMRV フルとPCV13	腸重積 発熱・熱性けいれん 発熱・熱性けいれん	MMRワクチンとVワクチンの同時接種 注意して接種

DPT：ジフテリア百日咳破傷風，MMR：麻疹ムンプス風疹，JE：日本脳炎，ADEM：急性散在性脳脊髄炎，2PE：2-フェノキシエタノール，フル：インフルエンザ，BCG：結核ワクチン，PID：原発性免疫不全，RV5：ロタテック，MMRV：麻疹ムンプス風疹水痘，MMR：麻疹ムンプス風疹，V：水痘，PCV：肺炎球菌結合型ワクチン

適切な長さの針を使用しているときは、筋注でも皮下注でも針全体を皮下に穿刺する。安全性を重視した接種方法を守ることが、ワクチンの安全性評価のために大切である。

## 6. ワクチンに対する流言 (rumor)

ワクチンは健康な人に接種するために、一般の医薬品よりもより高い安全性が求められている。しかし、ワクチンでは医学的、疫学的に関連性がない流言が巷に流れ、ワクチン接種率の低下を招いている。今まで話題になった、今でも話題になっているワクチンに関する流言を Table 6 にまとめた<sup>13)</sup>。

Table 6 ワクチンと根拠のない流言<sup>13)</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ワクチンは乳幼児突然死症候群 (SIDS) を発症させる</li> <li>• ワクチンは狂牛病を発症させる (ウシ由来成分の使用)</li> <li>• 経口ポリオワクチン (OPV) 開発が AIDS 発症に関係している</li> <li>• ワクチンは癌をおこす (SV40 の関与)</li> <li>• ワクチンは免疫系のバランスを崩して IDDM, 喘息などの慢性疾患を引き起こす</li> <li>• 乳幼児は幼すぎてワクチンに対して適切な免疫応答ができない</li> <li>• ワクチンは免疫系を弱くする (衛生仮説)</li> <li>• ワクチンは自己免疫疾患を引き起こす</li> <li>• ワクチンはアレルギーとなり喘息を引き起こす</li> <li>• MMR ワクチンは炎症性腸疾患/自閉症を発症させる</li> <li>• 不活化ワクチンに含まれる防腐剤のチメロサルは自閉症を発症させる</li> <li>• ワクチンをたくさん接種すると自閉症を発症させる</li> <li>• ワクチンに含まれるアルミニウムは有害である</li> <li>• ワクチンに含まれるホルマリンは有害である (シックハウス症候群を引き起こす)</li> <li>• ワクチンには流産した胎児の DNA が含まれている (WI38 細胞, MRC5 細胞)</li> </ul>
--

AIDS：後天性免疫不全症候群，IDDM：インスリン依存性糖尿病，MMR：麻疹ムンプス風疹

この流言を否定するために、世界中のワクチン研究者は大規模な疫学調査や動物実験を行ってきた。これらの流言は現在学問的に否定されているにも関わらず、ワクチン反対派は往々にしてこの流言を持ち出し、まことしやかにワクチンの反対を唱えている。ワクチンの安全性評価は、流言防止のためにも大切なことである。

## 7. 安全性評価の今後の課題

ワクチンの安全性評価は、高いワクチン接種率を維持し、当該感染症の流行を抑制し、当該病原体を排除するために大切なことである。わが国におけるワクチンの安全性評価の今後の課題を Table 7 にまとめた。臨床反応診断基準の統一化は国際化時代にあっては大切なことである。また、

Table 7 ワクチンの安全性評価：今後の課題

①臨床反応診断基準のグローバル化・標準化：ブライトン委員会の診断基準の導入
②ワクチン臨床反応発生機序の病態解明と対策：専門施設、メーカー、衛生研究所
<ul style="list-style-type: none"> <li>• サンプル（特に病変部）の採取・検索・保存</li> <li>• 死亡例は剖検</li> <li>• 安全に接種できる方法の提唱（特に再接種時）</li> </ul>
③新しい臨床反応が見つかったも「積極的勧奨の一時見合わせ」を行わない
④重篤なワクチン後の反応例・健康被害例の医学的検討会
⑤臨床反応情報の一元化／医学的・疫学的評価／開示
⑥疫学者・医療統計学者の養成
⑦保険診療情報/NHO の DPC 情報からの情報収集（まれな臨床反応の疾病背景）
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 乳幼児突然死症候群(SIDS), 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) など</li> </ul>
⑧国民教育・マスコミ教育
⑨有効性が高く、安全性が高いワクチンの開発
⑩ワクチンの定期接種化には安全性・有効性・医療経済性を総合的に評価

新しいワクチンの臨床反応を認めたときは、医学的、疫学的な検討が必要であり、そのためには病変部位からのサンプル採取と保存が大切である。また、病態や疫学的な検討結果から適切な対応が導かれることが期待されている。

重篤な副反応が出現した場合、わが国は以前から安全性を重視し、ワクチンの安全性評価がでる前に定期接種ワクチンの接種を中止し、積極的勧奨を中止してきた。この措置は、国民にワクチンの安全性に対する不安をあおるだけで適切な対応ではない。欧米ではワクチンの接種を続けながら、安全性評価を行っている。わが国でも定期接種を続けながら、ワクチンの安全性評価を行うシステムの構築が必要である。

一般の人の誤解は、健康被害とワクチンの臨床反応が混乱していることである。健康被害救済は、健康被害を受けた人を救済することを目的としており、医学的因果関係とは一致しないことが往々にある。健康被害が救済される基準は、①因果関係が確実(医学的に関連性がある)、②因果関係が否定しきれない(医学的に関連性があるかも知れない)、③因果関係を否定しきれない(医学的には関連性があると言い切れないが時間的關係がある)、の3段階である。健康被害は必ずしも医学的な因果関係とは一致していないことも、一般の人には伝えるべきである。

2013年から重篤なワクチン副反応の情報収集が始まった。このシステムにより新しい反応が見つかること、見つかった反応に対して適切な対応が行われることを期待したい。また、適切なワクチンの安全性評価をするためには、重篤な臨床反応例や健康被害例の定期的な医学的検討会も必要である。なお、わが国では集まった情報を分析する疫学者や統計学者の層が薄いのが問題である。疫学者や統計学者の養成も必須である。また、ワクチン接種者以外の人達のADEMやギラン・バレ症候群、乳幼児突然死症候群などの発症頻度の検索も、ワクチンの安全性評価のためには大切な資料である。保険診療(レセプト)の統計や国立病院機構の統計が、ワクチンの安全性評価に使用できることを期待したい。

ワクチンに対する国民教育は、今も今後も必要である。特に学校教育で広くワクチンの基礎知識を学び、保護者になってワクチンの安全性評価を学ぶシステムは、ワクチンの接種率維持・向上に大切である。また、マスコミは接種率を高めるのに役立つツールであり、時には接種率を低下させるツールにもなっている。誤った情報を国民に流し、接種率を低下させないためにも、マスコミ教育は大切である。

最後に、ワクチンの安全性評価により問題が見つかったワクチンでは、より安全性の高いワクチンの開発が必要である。しかし、新しいワクチンが開発されるまでには数年

～10年かかることがある。ロタウイルスワクチンやムンプスワクチンのように、新しいワクチンが開発されるまでの期間、現行のワクチンを安全に接種できる方法(接種年齢や接種間隔)を提唱することも大切である。

## まとめ

わが国のワクチンの安全性評価の現状と今後の課題について言及した。ワクチン接種により免疫を誘導するためには効率よく自然免疫を働かせる必要がある。このため臨床反応がないワクチンの開発は不可能である。ワクチンの臨床反応について国民に理解を求めるとともに、まれな臨床反応出現時には、臨床研究者、基礎研究者、疫学研究者が協力して、因果関係と病態を明確にすることが大切である。

## 文 献

- 1) 庵原俊昭. 乳幼児期の予防接種の重要性. 化学療法の領域. 2013, 30, p.408-415.
- 2) Katherine, Yih, W.; Lieu, TA.; Kulldorff, M., et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med.* 2014, 370, p.503-512.
- 3) 庵原俊昭. ムンプス. 小児科. 2013, 54, p.1753-1760.
- 4) Kumagai, T.; Ozaki, T.; Kamada, M., et al. Gelatin-containing diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccine causes sensitization to gelatin in the recipients. *Vaccine.* 2000, 18, p.1555-1561.
- 5) Taniguchi, K.; Fujisawa, T.; Ihara T, et al. Gelatin-induced T-cell activation in children with nonanaghyllactic-type reactions to vaccines containing gelatin. *J Allergy Clin Immunol.* 1998, 102, p.1028-1032.
- 6) 伊佐地真知子, 二井立恵, 長尾みづほ, 他. 「小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の一時見合わせ」が保護者に与えた影響. 三重県小児科医会会報. 2013, 91, p.22-27.
- 7) 庵原俊昭, 長尾みづほ, 菅 秀, 他. 乳幼児における各種ワクチン同時接種の安全性の検討. 三重県小児科医会会報. 2013, 92, p.10-14.
- 8) 庵原俊昭. インフルエンザワクチンの効果. 化学療法の領域. 2011, 27, p.2684-2693.
- 9) 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. 17回日本ワクチン学会学術集会抄録集. 2013, 56.
- 10) 7) Jacobsen, SJ.; Ackerson, BK.; Sy LS, et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine.* 2009, 27, p.4050-4061.
- 11) Stockwel, MS.; Broder, K.; LaRussa, P, et al.: Risk of fever after pediatric trivalent inactivated influenza vaccine and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA Pediatr.* Doi:10.1001/jamapediatrics 2013;4469, published online January 6, 2014
- 12) CDC: General recommendations on immunization. *MMWR* 60 RR-2:1-61, 2011.
- 13) Offit, PA.; DeStefano, F. Vaccine safety. In *Vaccine* 6th eds. Edited by Plotkin SA, et al: pp 1464-1480, 2013. Saunders, PA.

特集  
①

# ワクチンの安全性評価

## 現状と対策

庵原俊昭 (国立病院機構三重病院院長・小児科)

Point

- ▶ ワクチンの安全性の問題は時にマスコミを騒がし、接種率の低下を招いてきた
- ▶ ワクチン接種後のワクチンが関わる臨床症状 (副反応) には一定のパターンがある
- ▶ わが国ではワクチンの安全性について何らかの問題が起こると、ワクチン接種を一時見合わせにする傾向がある
- ▶ わが国では予防接種後副反応報告制度により、重篤なワクチンの副反応を評価しようとしており、今後この制度が円滑に動くことが期待される

## 1. ワクチンに求められるもの

ワクチンは健康な人に接種するため、高い有効性と安全性が求められる。さらに政府が勧奨接種や義務接種をする際には、有効性に加え、より高い安全性と医療経済性が要求される。ワクチンの安全性の問題は時にマスコミを騒がし、ワクチン接種率の低下を招いてきた。現在もヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) ワクチンの安全性評価が話題となっている。

ワクチンの安全性評価とは、ワクチン接種後に発生した反応 (臨床症状) について医学的・疫学的に評価することである。そして、それをもとに臨床症状の病態を解明し、適切な対応を図ることが求められている。本稿では、最近の安全性評価の話題について解説する。

## 2. ワクチン接種後の臨床症状：健康被害と副反応

ワクチン治験時におけるワクチン接種後の臨床症状の観察期間は30日間である。その臨床症状には、予測される臨床症状 (solicited reactions) と予測されない臨床症状 (unsolicited reactions) とがあり、併せて健康被害と呼ばれている。予測される臨床症状とは、ワクチンが直接関係する臨床症状であり、副反応と呼ばれているものである。副反応には接種部位の発赤・腫脹・疼痛などの局所反応と、発熱・不機嫌・倦怠感などの全身反応がある。予測されない臨床症状とは、通常のワクチン接種では認められず、医学的にもその発症病態にワクチンとの因果関係が説明しがたい症状であり、多くは紛れ込みである。

通常認めるワクチン接種後に予測される臨床症状は、病態により発症時期が決まっている (図1)<sup>1)</sup>。ワクチン接種直後に認めるのは、血管迷走神経反射による顔面蒼白・冷汗・血

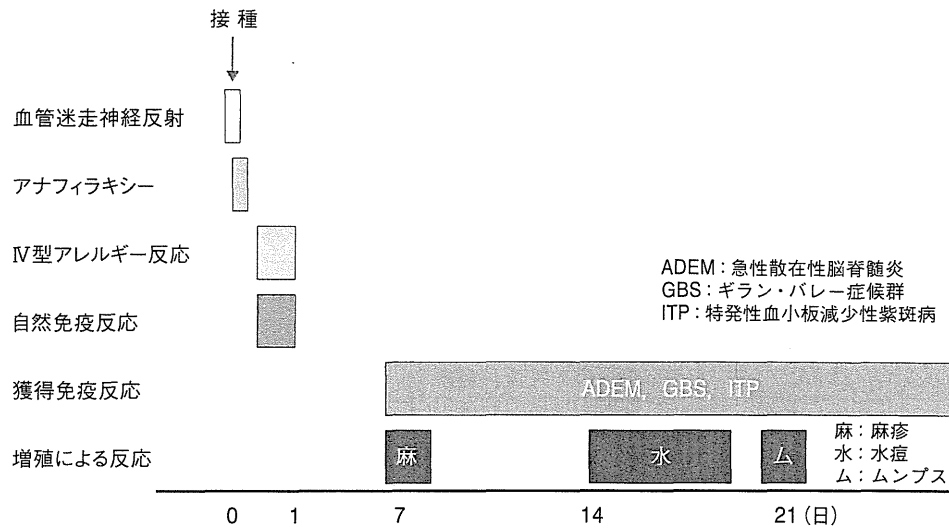


図1 ワクチン接種後に予測される臨床症状(副反応)の種類と出現時期  
本図に該当しないワクチン接種後の臨床症状の多くは紛れ込みである

圧低下である。ワクチン成分によるアナフィラキシーは、接種後30分頃に発症する。すなわち、蕁麻疹・発疹などの皮膚症状から始まって、咳・喘鳴などの呼吸器症状が加わり、顔面蒼白・血圧低下などの循環器症状が出現する。ワクチン接種後12～24時間には、IV型アレルギー反応が関与する発疹が出現する。自然免疫が関係する局所反応と全身反応もワクチン接種後12～24時間に出現する。発熱の多くは24時間以内に解熱する。

判断が難しいのは、ワクチン接種により獲得された抗体がヒトの組織と反応して発症する、急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis: ADEM)、ギラン・バレー症候群(Guillain-Barré syndrome: GBS)、特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)などの自己免疫疾患との因果関係である。現在疫学的に証明されているのは、1976年のブタインフルエンザワクチンとGBSの関係のみである。

生ワクチンに含まれる病原体の増殖による臨床症状は、ワクチンにより一定のパターンがある。麻疹ワクチン接種後の発熱・発疹は接種後7～10日、水痘ワクチン接種後の発疹は接種後14～25日、ムンプスワクチン接種後の耳下腺腫脹や無菌性髄膜炎は接種後20日頃に発症する。前記以外の時期に発症した臨床症状の多くは紛れ込みである。

### 3. 安全性評価の現状

ワクチン接種と関係がある新しい臨床症状(副反応)を見つけるために、定期接種ワクチンでは毎年ワクチン接種後に「予防接種後健康状況調査」が行われており、2013年4月には重篤な副反応の詳細を明らかにするために、「予防接種後副反応報告制度」が改訂された<sup>2)</sup>。