

201451008A

厚生労働科学研究委託費
医薬品等規制調和・評価研究事業

ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する
疫学研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 多屋 馨子

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業(医薬品等規制調和・評価研究事業)による委託業務として、多屋馨子
が実施した平成26年度「ワクチン接種後重篤副反応の発生に関する疫学研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する疫学研究 予防接種後副反応の解析・調査研究（プロジェクトの総合推進、異常な集積の有無についての解析に関わる技術開発、研究班検討会の実施）	2
多屋馨子	
（資料）予防接種後副反応報告書	6
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 予防接種後副反応の解析・調査研究	10
多屋馨子	
（資料）予防接種後副反応報告（血小板減少性紫斑病のまとめ）	13
2. 予防接種後副反応に関する評価研究（予防接種後副反応サーベイランスに関わる研究開発）	25
倉根一郎	
3. 重篤な予防接種後副反応報告の臨床疫学研究（疫学研究の計画・研究デザインの作成）	28
中野貴司	
4. 地方自治体における予防接種後副反応サーベイランスの検討（疫学研究の計画・研究デザインの作成） 予防接種法に定められた副反応報告の実際と市町村窓口への予防接種副反応に関する相談の検証	30
越田理恵	
5. 疫学デザインおよび統計解析（疫学研究のデザイン構築と統計学的解析） ワクチンの副反応を明らかにするための研究デザインに関する研究	36
山縣然太朗	
6. 予防接種後副反応サーベイランスの効果的な運用に関する研究（疫学研究の計画・研究デザインの作成） 予防接種後血小板減少性紫斑病の調査研究に資	

するための症例定義の作成	38
安井良則	
(資料) 血小板減少性紫斑病の症例定義	40
(資料) 血小板減少性紫斑病に関する症例対照研究 調査項目	45
7. 重篤な予防接種後副反応報告の臨床疫学研究 (疫学研究の計画・研究デザイン の作成) 神奈川県における ITP 症例の実態調査	47
森 雅亮	
(資料) 神奈川県内医療機関ネットワークの構築	49
8. 効果的な副反応サーベイランスの概念と分析法 (症例定義の作成、以上の 集積が認められた場合の積極的疫学調査の実施) 海外における予防接種後副反 応に関連する情報収集	51
砂川富正	
(資料) Immunization Programme in the Republic of Korea	56
(資料) Overview of AEFI Management	64
9. 予防接種後副反応とワクチン品質の関連性調査に関する研究 (ワクチンの 品質と副反応の関係についての検討)	70
落合雅樹	
10. 参考資料	
(資料) 副反応報告症例に関する情報収集を効率的に行える仕組みの構築 (電子媒体案)	78
(資料) 副反応の異常な集積の有無についての解析にかかわる技術開発 症例対照研究の調査結果入力サイトの構築	94
III. 学会等発表実績	145
IV. 研究成果の刊行物・別刷	149

I . 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）
委託業務成果報告（総括）

ワクチン接種と重篤副反応の発生に関する疫学研究
予防接種後副反応の解析・調査研究（プロジェクトの総合推進、異常な集積の有無についての解析に関わ
る技術開発、研究班検討会の実施）

業務主任者 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 予防接種法に基づいて、平成25年4月から医療機関に「予防接種後副反応報告」が義務づけられた。本研究班では、重篤副反応の内「血小板減少性紫斑病」について検討することが求められている。そこで、予防接種後副反応報告の中から血小板減少性紫斑病症例について検討した。血小板減少性紫斑病と報告された症例は0～1歳児が多く、接種から発症までの期間は0～6日の発症が最多であった。症状の程度に関する記載欄は、ほとんどが「重い」と記載されており、入院例がほとんどであった。0歳児では複数回接種する不活化ワクチンが多いが、初回接種後の報告が多かった。

ワクチン接種と血小板減少性紫斑病との関連について観察研究および症例対照研究を計画した。まず研究デザインの基本設計を行い、研究班全体で症例定義の作成とレベル（重症度）の基準作成を行った。小児と成人では頻度や機序が異なることが想定されたことから、小児科と内科の両方の医療機関で症例対照研究を実施する研究計画をたて、「国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理委員会」に申請し承認された。今後は研究分担者の医療機関でも倫理審査を受ける必要があり、承認後、全国各地で症例対象研究を実施する。研究の遂行を支援するためのツールとして、ウェブによる調査結果入力システムを作成したが、今後は副反応の異常な集積の有無について解析する技術開発につなげることが期待される。

副反応の電子報告システムは情報の充実に有用と考えられており、情報収集システムとしても使用が望ましいと報告されている。また、副反応の異常な集積を迅速に探知するためには、情報を迅速に集計するしくみが必要であることから、医療機関が副反応を報告しやすい環境を構築する必要がある。紙媒体報告書ではなく、電子媒体による報告書案を作成し、報告しやすい環境作りを行った。この検討は症例対照研究の結果入力システムの構築にも活用した。

わが国では副反応のシグナルの真偽を立証するためのデータベースの整備が不足していることから、国内でそのようなシステム構築の可能性を探るために、データ収集の方法論および現状・課題について、海外および国内で調査を行った。

また、医療機関報告だけではなく、企業から報告された血小板減少性紫斑病の症例に関しても情報を整理し、ワクチン側に共通した因子があるかについて解析した。特定のワクチンあるいはワクチンロットへの異常な集積は認められなかったが、異常な集積を迅速に探知し、発生頻度を解析するためには、分母情報としての被接種者数の情報が迅速かつ正確に把握できる制度の導入が不可欠と考えられた。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関名及び
所属研究機関における職名

倉根一郎・国立感染症研究所 副所長
中野貴司・川崎医科大学小児科学 教授
越田理恵・金沢市保健局 局長
山縣然太郎・山梨大学大学院社会医学講座教授
安井良則・大阪府済生会中津病院臨床教育部
部長
森 雅亮・横浜市立大学附属市民総合医療セン
ター小児科 准教授
砂川富正・国立感染症研究所感染症疫学セン
ター 室長

落合雅樹・国立感染症研究所品質保証・管理部
室長

A. 研究目的

平成25年3月に予防接種法の一部が改正され、4月から予防接種後副反応報告が医師に義務付けられた。接種後の一定期間に、政令で定められた症状が認められた場合や、重篤な有害事象が認められた場合は、医療機関から厚生労働省に直接FAXで報告書を送付することになった（平成26年1月25日から（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）に送付先変更）（資料）。

業務主任者と業務項目担当責任者の1名は厚生

科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会の委員として副反応について検討する立場にあるが、他の業務項目担当責任者、研究協力者とともに予防接種後副反応として報告された血小板減少性紫斑病について解析することを目的とする。

また、予防接種後副反応とワクチン品質との関連性は、多くの場合不明であり十分な評価がなされていないことから、予防接種後副反応報告等から得られる臨床的な情報とワクチンの品質に係る情報をリンクして解析し、関連性を検討することも目的の一つである。

しかし、稀ながら重篤な副反応については、1例ずつの評価では、因果関係を科学的に評価することが困難であることから、疫学的な手法を用いて、副反応とワクチンについて検討することを目的とする。

予防接種後副反応報告制度は異常のシグナルを探知するために重要であるが、次年度以降は米国で導入されているようなVaccine Safety Data Link (VSD)のしくみを取り入れることを目的として検討を行う。

B. 研究方法

予防接種後副反応報告として届けられた血小板減少性紫斑病を集計・解析し、症例の特徴を明らかにする。

発生頻度が稀な副反応については、一例ずつの評価では、ワクチン接種による副反応か、その他の要因による紛れ込みかを科学的に評価することが困難であることから、ワクチン接種との関連について評価する疫学研究のデザインを構築し、症例定義の作成、重症度基準（レベル）の作成、症例対照研究のデザインを構築し、国立感染症研究所の倫理委員会にて承認を得る。

その後、業務項目担当責任者を中心に、神奈川県・石川県・三重県・大阪府・岡山県で血小板減少性紫斑病とワクチンとの関連を検証するために症例対照研究を実施する。この研究の実施に際しては、副反応報告症例に関する情報収集を効率的に行える仕組みの構築と、副反応の異常な集積の有無についての解析に関わる技術開発を行う。

並行して、副反応とワクチンの品質との関連を有機的に結びつけられるシステム開発の準備を行い、予防接種後副反応の異常な集積の早期探知やリアルタイムの積極的疫学調査の実施ができるよう準備を始める。

C. 研究成果

多屋は、副反応報告症例に関する情報収集を

効率的に行える仕組みの構築を行った。具体的には(株)ユニバーサルコンピュータシステムとの共同で電子媒体報告書案(参考資料)を作成し、症例対照研究の調査結果を入力するフォームの作成を行い、副反応の異常な集積の有無についての解析に関わる技術開発を行った(参考資料)。また、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理委員会に研究班で検討した症例対照研究を申請し、承認を得た。今後は稀ながら発生する副反応として血小板減少性紫斑病をテーマに選び、業務項目担当責任者のもとで、症例対照研究を開始する。更に、観察研究として、平成25年4月1日～平成26年12月26日までに予防接種後副反応報告として届けられた血小板減少性紫斑病症例47例について検討を行った。発症年齢は、0～1歳が報告の72.3%を占め、ワクチンの種類は、MRワクチン9件のほか、ヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7、PCV13)の報告例が、それぞれ15件、16件と他のワクチンに比して多く報告された。接種日から発症までの期間は7日以内の症例が47.2%と多かった。とくに、ヒブワクチン、PCV7、PCV13を含む接種は半数以上が7日以内の発症であった。乳児期に接種する不活化ワクチンでは初回接種後に発症した症例が多かった。臨床像としては、高度の血小板減少をきたす症例が多く、全例が $50,000/\mu\text{L}$ 以下で、血小板数の中央値は $7,000/\mu\text{L}$ であった。

血小板減少性紫斑病はさまざまな要因で発症することが知られており、ワクチンはそのひとつとして挙げられる。今回、倉根は海外の文献を基に検討した結果、電子報告システムは情報の充実に有用と考えられ、情報収集システムとして使用が望ましいと報告された。また、副反応報告書の自由記述情報には、重症度評価に欠かせない情報、因果関係、構造化されたデータの中には記載されていない有害事象内容が記載されていることから、この記述を自動で検出する方法の検討がなされていることが海外文献から明らかになった。

中野は、小児感染症学、予防接種学を専門とする立場から、疫学研究の計画・研究デザインの作成に参画し、自施設や関連施設において血小板減少性紫斑病の症例対照研究が実施できるよう調整を進めた。また、今後の研究向けの予備調査として、入院を要するようなその他重篤な有害事象についても、自施設における実際の報告症例を解析した。

越田は、今後、血小板減少性紫斑病の症例対照研究への協力を関係医療機関に要請していく。

また、法で義務づけられた“副反応報告”の

意義を理解していただき、漏れのない報告の勧奨を行うために、地方自治体（金沢市）での予防接種行政の実態と、副反応の発生状況の把握を試み、予防接種実施主体である市町村の責務として、副反応の情報を速やかに、かつ正確に医療機関に還元して、恒久的に安全な予防接種行政の遂行を行う。

山縣は、ワクチン接種後血小板減少性紫斑病の発生頻度を明らかにするための疫学研究および血小板減少性紫斑病発症に関連する要因の解明のための疫学研究デザインの基本設計をおこなった。分母となるワクチン接種者数を市町村の予防接種台帳からの把握と出荷数での把握について検討した。要因に関する疫学研究は症例対照研究のデザインとし、症例は ITP と診断された患者、対照は患者と医療機関、受診日、性、年齢をマッチングした ITP 以外の患者とした。症例対照研究における実施上の留意点等を実施医療機関の分担研究者と検討した。

安井は、本研究班の研究目的である①予防接種後の血小板減少性紫斑病の発生頻度を明らかにすること②予防接種後血小板減少性紫斑病発症に関連する要因を解明すること、の2点に資する研究デザインを構築するための基本となる血小板減少性紫斑病の症例定義の作成を行った。研究を実施する臨床の現場に即するために、骨髄検査所見については問わないこととし、また偽性血小板減少症の判定については詳細を記載した。なお、血小板減少性紫斑病は推定発病あるいは診断時期から6か月以内に治癒したものを「急性型」、6か月以上遷延したものを「慢性型」として2病型に分類されていたが、本研究は予防接種後の副反応をテーマとしているため、治癒後にワクチンの接種を契機として再度血小板の減少をきたした場合を新たに「再燃型」と分類することとし、「急性型」を対象に症例対照研究を行うこととなった。

森は、既存の神奈川県内医療機関のネットワークを利用して、ITP症例の実態調査を網羅的に実施した。ITPの定義は、平成26年度の本研究班で検討した基準に即して行うこととした。神奈川県では、90%以上の医療機関（二次病院・三次病院）がネットワークに参加しているため、ほぼ全数のITP症例を把握することが可能と考えられる。横浜市立大学附属市民総合医療センターでの倫理審査が承認された後に、今後神奈川県内で研究を進めていくこととする。

砂川・神谷は、特に今年度の韓国やオーストラリアに関する情報収集から、わが国では、予防接種後有害事象に関する対応において、重要とされる4本柱のうち、探知されたシグナルの真偽を立証するためのデータベースの構築や

“active surveillance”体制の整備が不足していることを指摘した。

落合は、予防接種後に発生した副反応（有害事象）等として、平成25年度に企業から報告された血小板減少性紫斑病の症例に関する情報を整理し、血小板減少性紫斑病が発生した症例に見られるワクチン側に共通した因子があるかについて解析した。本研究で対象とした報告からは、特定のワクチンあるいはワクチンロットへの異常な集積は認められなかった。

D. 考察

予防接種後血小板減少性紫斑病に関する観察研究については、ワクチンの種類ごとの発症頻度の比較、接種回数あたりの発症頻度の比較が必要である。乳児期に接種する不活化ワクチンでは初回接種後に発症した症例が多く、発症からの日数は7日以内が多かったことから、その機序について検証する必要がある。他疾患の可能性有りとして報告された症例も多く、今後は何らかの感染に伴う発症の紛れ込みを鑑別するために、感染症の流行との関連や病原体診断が必要と考えられた。

電子報告システムは今後わが国の予防接種後副反応報告制度にも応用していくことが望まれる。また、自由記述情報を自動で検出できるしくみの構築をわが国でも検討していくことが有用と考えられた。

十分な検討が行われれば、ワクチンの副反応としてのITPの実態・頻度の解明の一助になると考えられる。

今後、さらにRapid Response Teamのあり方を含め、国内での調査の方法論について議論を深め、マニュアル化を視野に入れた作業を進めるために、具体的な課題の抽出、海外からの情報収集継続が重要であると考えられた。

予防接種後血小板減少性紫斑病等の発生を速やかに検出し、その発生頻度を解析するためには、接種ワクチンや被接種者数等の状況を迅速かつ正確に把握するための制度の導入が不可欠と考えられた。

E. 結論

稀で重篤な予防接種後副反応として血小板減少性紫斑病を取り上げ、報告例を観察して症例の特徴を明らかにし、症例対照研究を開始した。

今後は電子媒体での報告方法の構築や、自由記載欄から情報を入手するしくみの構築も重要である。

予防接種後血小板減少性紫斑病の症状は決し

て軽症とは言えず、0～1歳の低年齢児が多かったことから、原因究明が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

多屋馨子：副反応に対する情報収集と迅速な対応. チャイルドヘルス 17巻9号.
Page611-614. 2014

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

予防接種後副反応報告書

予防接種法上の定期接種・任意接種の別		<input type="checkbox"/> 定期接種		<input type="checkbox"/> 任意接種			
患者 (被接種者)	氏名又は イニシャル <small>(定期的場合は氏名、任意の場合はイニシャルを記載)</small>	性別	1 男 2 女	接種時 年齢	歳 月		
	住所	都 道 府 県	区 市 町 村	生年月日	年 月 日生		
報告者	氏 名	1 接種者 2 主治医 3 その他()					
	医療機関名			電話番号			
	住 所						
接種場所	医療機関名						
	住 所						
ワクチン	ワクチンの種類 (②～④は、同時接種したものを記載)	ロット番号	製造販売業者名	接種回数			
	①			① 第 期(回目)			
	②			② 第 期(回目)			
	③			③ 第 期(回目)			
	④			④ 第 期(回目)			
接種の状況	接種日	平成 年 月 日	午前・午後 時 分	出生体重	グラム (患者が乳幼児の場合に記載)		
	接種前の体温	度 分	家族歴				
	予診票での留意点(基礎疾患、アレルギー、最近1か月以内のワクチン接種や病気、服薬中の薬、過去の副作用歴、発育状況等)						
	1 有						
	2 無						
症 状 の 概 要	症 状	定期接種の場合で次頁の報告基準に該当する場合は、ワクチンごとに該当する症状に○をしてください。 報告基準にない症状の場合又は任意接種の場合(症状名:)					
	発生日時	平成 年 月 日	午前・午後 時 分				
	本剤との 因果関係	1 関連あり 2 関連なし 3 評価不能	他要因(他の 疾患等)の可 能性の有無	1 有			
	概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査等)				2 無		
	○製造販売業者への情報提供 : 1 有 2 無						
症 状 の 程 度	1 重い	1 死亡 2 障害 3 死亡につながるおそれ 4 障害につながるおそれ 5 入院 (病院名: 医師名: 平成 年 月 日入院 / 平成 年 月 日退院) 6 上記1～5に準じて重い 7 後世代における先天性の疾病又は異常					
	2 重くない						
症 状 の 転 帰	転帰日	平成 年 月 日					
	1 回復 2 軽快 3 未回復 4 後遺症(症状:) 5 死亡 6 不明						
報告者意見							
報告回数	1 第1報 2 第2報 3 第3報以後						

	対象疾病	症 状	発生までの時間	左記の「その他の反応」を選択した場合の症状
報告基準 (該当するものの番号に「○」を記入)	ジフテリア 百日せき 急性灰白髄炎 破傷風	1 アナフィラキシー	4時間	左記の「その他の反応」を選択した場合
		2 脳炎・脳症	28日	
		3 けいれん	7日	
		4 血小板減少性紫斑病	28日	
		5 その他の反応	—	
	麻しん 風しん	1 アナフィラキシー	4時間	a 無呼吸
		2 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	28日	b 気管支けいれん
		3 脳炎・脳症	28日	c 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)
		4 けいれん	21日	d 多発性硬化症
		5 血小板減少性紫斑病	28日	e 脳炎・脳症
		6 その他の反応	—	f 脊髄炎
	日本脳炎	1 アナフィラキシー	4時間	g けいれん
		2 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	28日	h ギラン・バレー症候群
3 脳炎・脳症		28日	i 視神経炎	
4 けいれん		7日	j 顔面神経麻痺	
5 血小板減少性紫斑病		28日	k 末梢神経障害	
6 その他の反応		—	l 知覚異常	
結核 (BCG)	1 アナフィラキシー	4時間	m 血小板減少性紫斑病	
	2 全身播種性BCG感染症	1年	n 血管炎	
	3 BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎)	2年	o 肝機能障害	
	4 皮膚結核様病変	3か月	p ネフローゼ症候群	
	5 化膿性リンパ節炎	4か月	q 喘息発作	
	6 その他の反応	—	r 間質性肺炎	
Hib感染症 小児の肺炎球菌感染症	1 アナフィラキシー	4時間	s 皮膚粘膜眼症候群	
	2 けいれん	7日	t ぶどう膜炎	
	3 血小板減少性紫斑病	28日	u 関節炎	
	4 その他の反応	—	v 蜂巣炎	
ヒトパピローマウイルス 感染症	1 アナフィラキシー	4時間	w 血管迷走神経反射	
	2 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	28日	x a~w以外の場合は前頁の「症状名」に記載	
	3 ギラン・バレー症候群	28日		
	4 血小板減少性紫斑病	28日		
	5 血管迷走神経反射(失神を伴うもの)	30分		
	6 疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状	—		
	7 その他の反応	—		
水痘	1 アナフィラキシー	4時間		
	2 血小板減少性紫斑病	28日		
	3 その他の反応	—		
インフルエンザ	1 アナフィラキシー	4時間		
	2 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	28日		
	3 脳炎・脳症	28日		
	4 けいれん	7日		
	5 ギラン・バレー症候群	28日		
	6 血小板減少性紫斑病	28日		
	7 血管炎	28日		
	8 肝機能障害	28日		
	9 ネフローゼ症候群	28日		
	10 喘息発作	24時間		
	11 間質性肺炎	28日		
	12 皮膚粘膜眼症候群	28日		
	13 その他の反応	—		
高齢者の肺炎球菌感染症	1 アナフィラキシー	4時間		
	2 ギラン・バレー症候群	28日		
	3 血小板減少性紫斑病	28日		
	4 蜂巣炎(これに類する症状であって、上腕から前腕に及ぶものを含む。)	7日		
	5 その他の反応	—		

<注意事項>

- 報告に当たっては、記入要領を参考に、記入してください。
- 必要に応じて、適宜、予診票等、接種時の状況の分かるものを添付してください。
- 報告基準にある算用数字を付している症状については、「その他の反応」を除き、それぞれ定められている時間までに発症した場合は、因果関係の有無を問わず、国に報告することが予防接種法等で義務付けられています。
- 報告基準中の「その他の反応」については、①入院、②死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある場合であって、それが予防接種を受けたことによるものと疑われる症状について、報告してください。なお、アルファベットで示した症状で該当するものがある場合には、○で囲んでください。
- 報告基準中の発生までの時間を超過して発生した場合であっても、それが予防接種を受けたことによるものと疑われる症状については、「その他の反応」として報告してください。その際には、アルファベットで例示した症状で該当するものがある場合には、○で囲んでください。
- 報告基準は、予防接種後に一定の期間内に現れた症状を報告するためのものであり、予防接種との因果関係や予防接種健康被害救済と直接に結びつくものではありません。
- 記入欄が不足する場合には、別紙に記載し、報告書に添付してください。
- 報告された情報については、原則として、患者(被接種者)氏名、生年月日を除き、厚生労働省、国立感染症研究所、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、製造販売業者等と共有します。また、医薬品医療機器総合機構又は製造販売業者が報告を行った医療機関等に対し、詳細調査を行う場合があります。調査への御協力をお願いします。
- 報告された情報については、ワクチンの安全対策の一環として、広く情報を公表することがありますが、その場合には、施設名及び患者のプライバシー等に関する部分は除きます。
- 患者に予防接種を行った医師等以外の医師等も予防接種を受けたことによるものと疑われる症状を知った場合には報告を行うものとされています。なお、報告いただく場合においては、把握が困難な事項については、記載いただかなくて結構です。
- ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種に関する注意事項は以下のとおりです。
 - 広範な慢性的疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状を呈する患者を診察した際には、ヒトパピローマウイルス感染症の定期的予防接種又は任意接種を受けたかどうかを確認してください。
 - ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種にあつては、接種後に広範な慢性的疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状が発生する場合がありますため、これらの症状と接種との関連性を認めた場合、報告してください。
 - ヒトパピローマウイルス感染症の任意接種にあつては、接種後に広範な慢性的疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状が発生した場合、薬事法第77条の4の2第2項の規定に基づき、薬局開設者、病院若しくは診療所の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師その他の医薬関係者は、速やかに報告してください。

II. 委託業務成果報告（業務項目）

予防接種後副反応の解析・調査研究

業務主任者：多屋 馨子 国立感染症研究所 感染症疫学センター 室長
研究協力者：森野紗衣子 国立感染症研究所 感染症疫学センター 研究員

研究要旨

本研究班では、重篤副反応のうち、血小板減少性紫斑病について解析することが目的の一つであることから、平成25年4月1日～平成26年12月26日までに予防接種後副反応報告として届けられた血小板減少性紫斑病症例47例について検討を行った。

発症年齢は、0～1歳が報告の72.3%を占め、ワクチンの種類は、MRワクチン9件のほか、ヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン(PCV7, PCV13)の報告例が、それぞれ15件、16件と他のワクチンに比して多く報告された。

接種日から発症までの期間は7日以内の症例が47.2%と多かった。とくに、ヒブワクチン、PCV7, PCV13を含む接種は半数以上が7日以内の発症であり、発症機序については今後検討が必要と考えられた。

臨床像としては、高度の血小板減少をきたす症例が多く、全例が50,000/ μ L以下で、血小板数の中央値は7,000/ μ Lであった。

今後は、ワクチンの種類ごとの発症頻度の比較、接種回数あたりの発症頻度の比較、乳児期に接種する不活化ワクチンでは初回接種後に発症した症例が多かったことから、その機序について検証する必要がある。他疾患の可能性有りとして報告された症例も多く、今後は何らかの感染に伴う発症の紛れ込みを鑑別するために、感染症の流行との関連や病原体診断が必要と考えられた。

A. 研究目的

医療機関から予防接種後副反応報告として届けられた血小板減少性紫斑病について、症例の背景と臨床経過、報告されたワクチンの種類・接種回数・ロット等について検討することを目的とする。

倫理的配慮として、報告書には個人が特定される情報の取り扱いはなく、この観察研究に関連して、報告症例に対する介入は行われていない。

B. 研究方法

予防接種法に基づいて、平成25年4月1日から予防接種後副反応報告が医療機関に義務付けられた。

本研究班では、重篤で稀な副反応として、血小板減少性紫斑病を取り上げ、本疾患と予防接種に関する検討が求められている。

平成25年4月1日から平成26年12月26日までに予防接種後副反応報告として届けられた血小板減少性紫斑病症を対象として検討を行った。

報告書記載内容から、患者情報（年齢、性別、乳児においては出生体重）、発症日、被接種者情報・接種状況、接種ワクチンの種類、報告医による重篤度、その他の要因の可能性について検討した。

C. 研究成果

1) 報告症例 件数・報告医療機関

予防接種後副反応として血小板減少性紫斑病が47例報告された。報告時期は、平成25年度に32例、平成26年度は12月26日現在までに15例であった。予防接種実施年度は、平成23年度以前が2例、平成24年度8例、平成25年度26例、平成26年度12月26日現在11例であった(表1)。

報告医療機関の所在地は28都道府県にわたり、神奈川県8件、埼玉県4件、静岡県、大阪府、福岡県3件のほか、各都道府県から1～2件の報告があった。他都道府県に比べて神奈川県の報告が多かったことから報告症例について検討したが、ワクチンの種類、医療機関、ロットに集積は認められなかった。年齢分布も0～3歳で全体の年齢分布と相違はな

かった（表2）。

2) 報告基準との合致

予防接種後副反応報告書に記載された報告基準「ワクチン接種後28日以内に発症した血小板減少性紫斑病」に合致しているかについて検討を行った（表3）。

判定1：「定期接種で報告基準を満たさない」2例は接種後28日を超えた発症例であった。

3) 報告例の患者背景

47例の年齢分布は0歳15例、1歳19例で0～1歳が全体の72.3%を占めた（図1）。男女比は男性26例、女性21例で、特に0～1歳について、男児21例、女児13例と男児に多い傾向にあったが統計学的には有意差は認められなかった。

4) 報告ワクチンの種類

定期接種ワクチンを含む症例が38例（80.9%）、同時接種例が17例（36.2%）であった。

各ワクチンについて、同時接種で接種されたワクチンを単独接種と区別して集計した（図2-a, 2-b）。MRワクチン9件のほか、ヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン（PCV7, PCV13）の報告例が、それぞれ15件、16件と他に比較して多く報告された。任意接種のワクチンの中では、インフルエンザワクチンが8例、うち単独接種が6例であった。

5) 報告ワクチンと年齢分布（図3 a-j）

年齢分布を図3に示す。接種日が複数報告されていた6症例については、いずれのワクチンが発症の要因となったかが不明なことから、47症例53接種機会について、年齢と接種内容の分布をまとめた。

近年乳児においては、同時接種で接種する頻度が高くなっている。接種したワクチンの組み合わせで分類したところ、多様な組み合わせで接種が行われていることが明らかとなった。

このうち、0～1歳の症例で、ヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン接種後の発症例は生後2～3ヵ月にそれぞれ9/15例、10/16例、四種混合ワクチンは生後3ヵ月に5/5例（3例はヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチンを含む同時接種）の報告があり、それぞれ接種初回に相当する月齢で多い傾向があった。また、ヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチンPCV7、PCV13のいずれも、各1例ずつを除いて

両者を含む同時接種例がほとんどであった。

MR、水痘ワクチン接種後の発症例は全例1歳であった。おたふくかぜを含む接種5例は1歳、2歳、3歳に分布しており、1例を除き、いずれも他のワクチンとの同時接種であった。ロタウイルスワクチンは、1価、5価いずれも報告があり、全例その他のワクチンと同時接種であった。

インフルエンザワクチンは報告年齢が11か月～70代と幅広かった。

その他のワクチンとして、日本脳炎、BCG、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンは単独接種として実施されていた。

6) ワクチン接種と血小板減少性紫斑病発症までの期間

ワクチン接種から血小板減少性紫斑病発症までの期間を集計した（図4）。

接種日が複数報告されていた6症例については、いずれのワクチンが発症の要因となったかが不明なため、47症例53接種として、日数の分布をまとめた。

接種から発症日までの日数の中央値は9日（interquartile range：IQR 14日）、接種前から紫斑が出現していた可能性を指摘されていた症例1例を含め、7日以内の報告が25件（47.2%）であった（図5）。

7) 発症までの期間と報告ワクチン

図6に発症までの期間と接種ワクチンの種類について示した。このうち、ヒブワクチン、結合型肺炎球菌ワクチンを含む接種では1～7日が10/19件であり半数を超えていた。MRを含む接種後発症例は4/9例が1～7日、4/9例が8～28日に発症していた。

その他、水痘、インフルエンザについては、8日以降の発症報告が多かった。

8) 報告ワクチンのロット番号（図7）

報告された症例で使用されたワクチン全15種類94本のロット番号について重複を確認した。

B型肝炎ワクチンで3例（うち2例は同一症例）、DPT-IPVで2例、PCV7価で2例、5価ロタワクチン2例、HPV2例は同じロットであったが、特に集積を示唆するロットは認められなかった。

9) 血小板減少性紫斑病の臨床像

血小板数は42例で報告があった。

血小板数の中央値は7,000 / μ L (範囲1,000 ~ 47,000 / μ L)、早期治療介入を要することが多い20,000 / μ L以下の症例が36例(85.7%)と多くを占めた(図8)。

本研究班で作成した症例定義に基づいて、レベル分類すると、最重症例に相当するレベル3(末梢血血小板数1万/ μ L未満)が26例(61.9%)であった。他の16例もすべてレベル2(末梢血血小板数1万/ μ L以上5万/ μ L未満)に相当した(表4)。

紫斑以外の症状を認めた例としては、血便2例、粘膜出血10例の報告があった。

40例が入院を要し、入院期間が記載されていた20例の入院期間中央値は8.5日間、(範囲4~44日間)であった。

治療については、必ずしも入院治療を行った医療機関からの報告ではなかったため、治療内容不明例が15例あった。特異的な治療介入なしで経過をみることができた例が8例あったが、治療例ではガンマグロブリン投与17例、ステロイド投与4例、両者投与1例、両者に加えて輸血1例、その他の製剤追加投与1例であった。

10) 報告者によるその他の要因の可能性についての見解

報告書に記載された、「その他の要因の可能性」の記入状況を表5に示す。

11件は未記入であったが、その他の要因の可能性が考慮されたとした症例が22例あった。その他の要因の可能性なしと報告された症例は、明らかな感染兆候がないことを挙げている例があった。

自由記載欄を含めて、その他の要因として考えられた内容を表5にまとめた。感染を示唆する所見の記載が多く17例に認められた。その他、発症に関与する可能性が示唆される基礎疾患を有する例が2例あった。

感染兆候の記載のあった症例の接種月は2013年5月に3例であったが、特に集積は認められなかった(図8)。

D. 考察

年齢別報告数をみると、0~1歳児の報告が多かった。

0~1歳で接種する予防接種の回数は任意接種を含めると20回以上に及び、他の年齢層に比べ非常に多い時期にあたることから、接種回数あたりの評価は今後の課題である。

報告数の多かったワクチンとして、従来から接種後の血小板減少性紫斑病の発症が報

告されているMRワクチンに加えて、PCV、ヒブワクチンを含む接種後の報告が多かった。0~1歳の報告が多いことを反映していた。

PCV、ヒブ、4種混合ワクチンは0歳代で複数回の接種を行うが、初回接種相当の月齢での発症が多かった。また同時接種が多く、誘因となったワクチンを特定することは困難であった。

接種から7日以内の発症報告が約半数を占めた。ワクチンに由来する抗体産生を機序とする反応としては7日以内の発症は早く、ヒブワクチン、PCVワクチンを含む接種後の発症例については発症機序について検討の必要があると考えられた。

MRワクチンにおいても9例中4例は7日以内の発症であり、ウイルス感染に伴う反応を機序とするには期間が短く、その他の要因についても検討する必要があると考えられた。

血小板減少性紫斑病の発症誘因を考えるにあたり「その他の要因の可能性」について記載のあった症例の6割にあたる22例がその他の要因の可能性ありと記載されており、その内容としては感染兆候が多くを占めていた。感染を契機とした血小板減少性紫斑病の発症はサイトメガロウイルス、ヘリコバクター・ピロリ、水痘、風疹、EBウイルス、ヒトパルボウイルスB19等、様々な病原体が報告されており、発症日とこれらの感染症の好発時期との関連についても今後検討する必要がある。

E. 結論

今後は、ワクチンの種類ごとの発症頻度の評価、接種回数あたりの発症頻度、不活化ワクチンでは初回接種時の発症が多い傾向にあることについて検証する必要がある。

またその他の要因の紛れ込みを考慮して、発症の季節性や市中感染症の流行状況の把握・病原体診断を併行して実施する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 報告件数

報告年度	平成25年度	平成26年度 (~12月26日)	総計
	32	15	47

接種年度	平成23年 度以前	平成24 年度	平成25 年度	平成26年度 (~12月26日)	総計
	2	8	26	11	47

表2 報告都道府県

北海道	1	新潟県		滋賀県		福岡県	3
青森県	1	富山県	1	京都府		佐賀県	
岩手県		石川県		大阪府	3	長崎県	
宮城県		福井県		兵庫県		熊本県	1
秋田県	1	山梨県	1	奈良県		大分県	1
山形県		長野県		和歌山県	1	宮崎県	1
福島県	1	岐阜県	1	鳥取県		鹿児島県	1
茨城県	1	静岡県	3	島根県	2	沖縄県	1
栃木県	2	愛知県	1	岡山県			
群馬県	1	三重県	1	広島県	1		
埼玉県	4			山口県			
千葉県	1			徳島県			
東京都	2			香川県	1		
神奈川県	8			愛媛県			
				高知県			

表3 報告基準判定

報告基準:「ワクチン接種後28日以内の発生」

判定		症例数
0	任意接種	9
1	定期接種で報告基準を満たさない	2
2	定期接種で「その他の反応」に該当する	0
3	定期接種で報告基準を満たす	36
計		47

図1 患者背景 年齢・性別

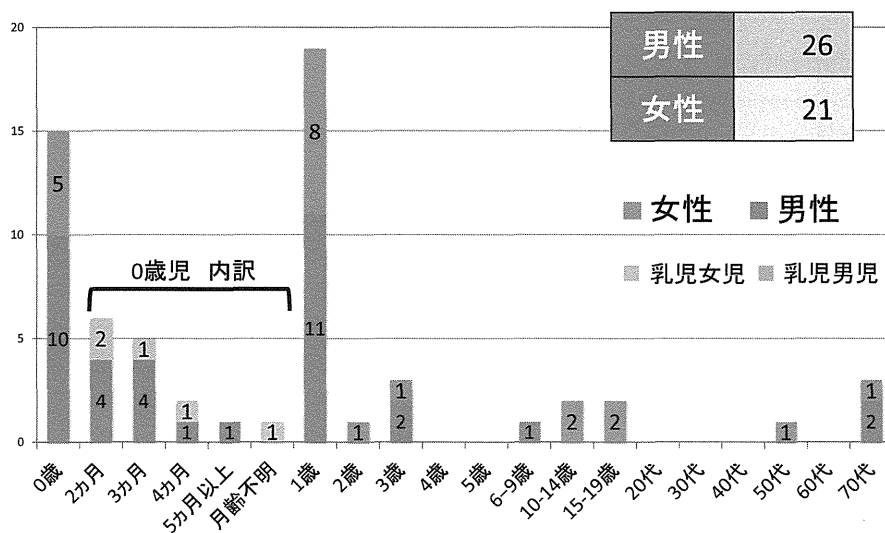
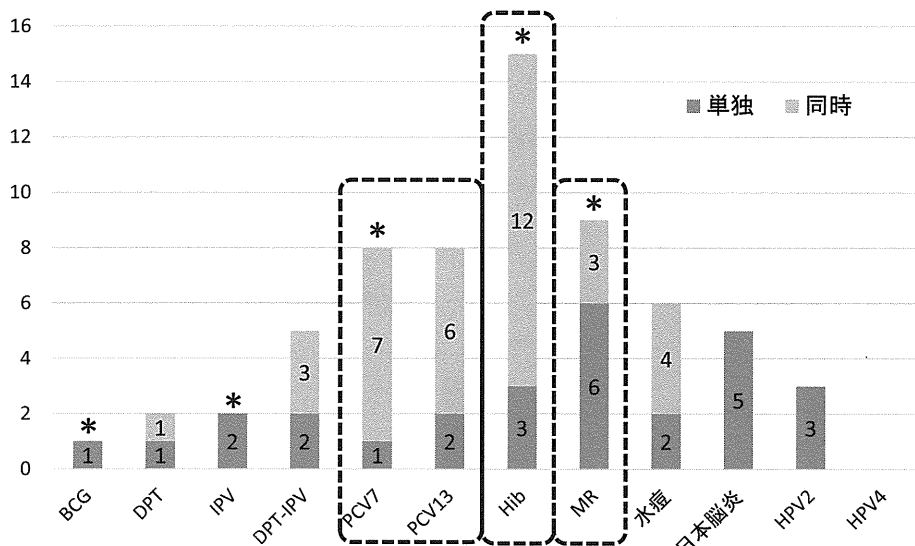


図2-a ワクチン種類 内訳 (定期)



* 単独接種だが、1週間間隔で他のワクチンの接種がある例を含む

図2-b ワクチン種類 内訳 (任意)

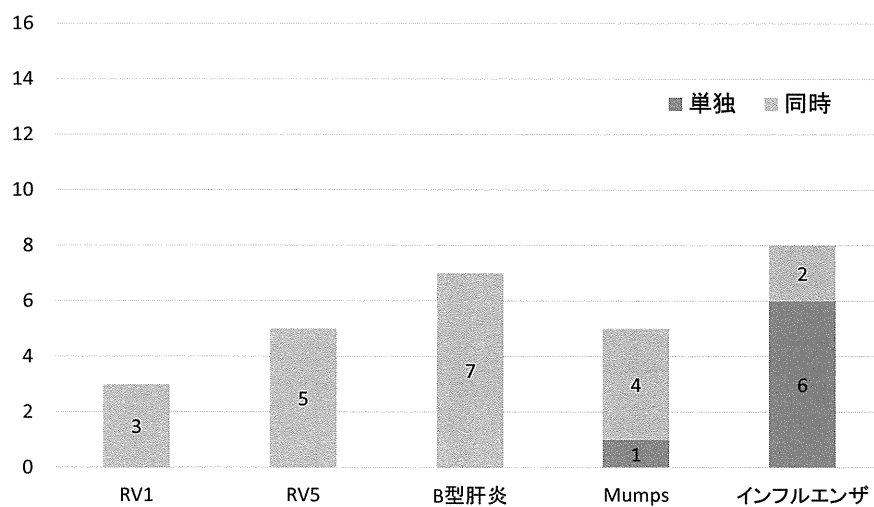


図3 接種年齢とワクチン

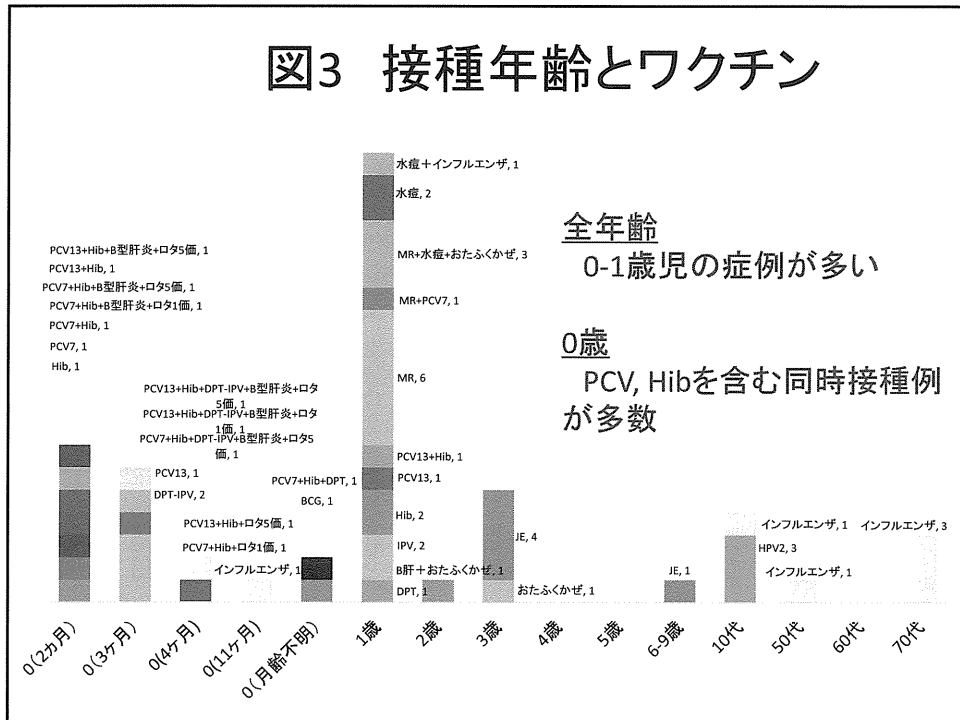


図3-a Hibを含む接種の分布

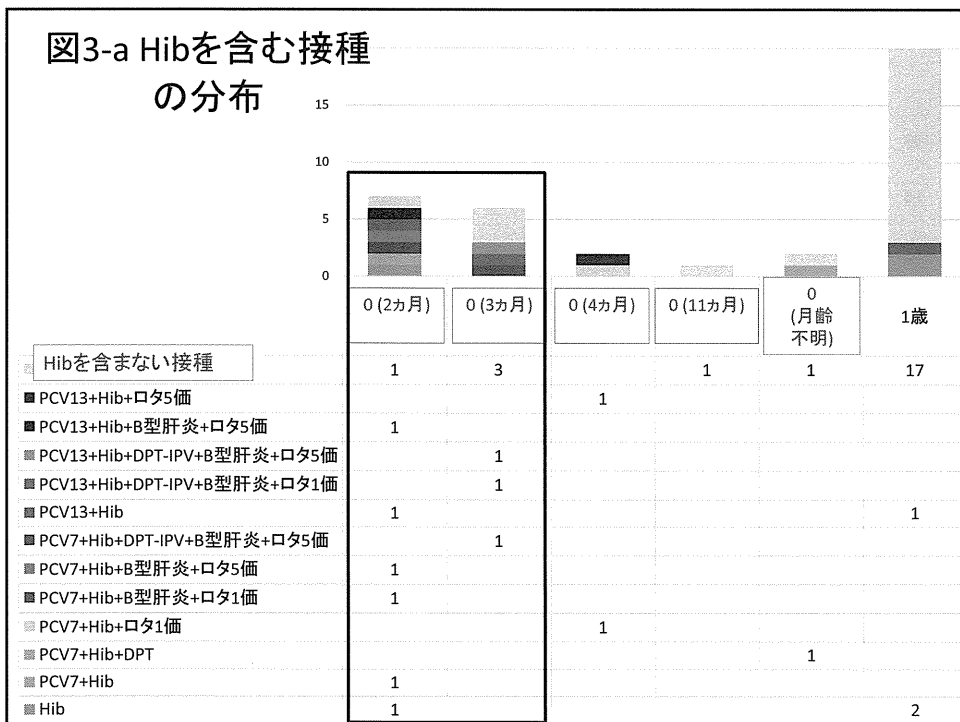


図3-b PCVを含む接種
の分布

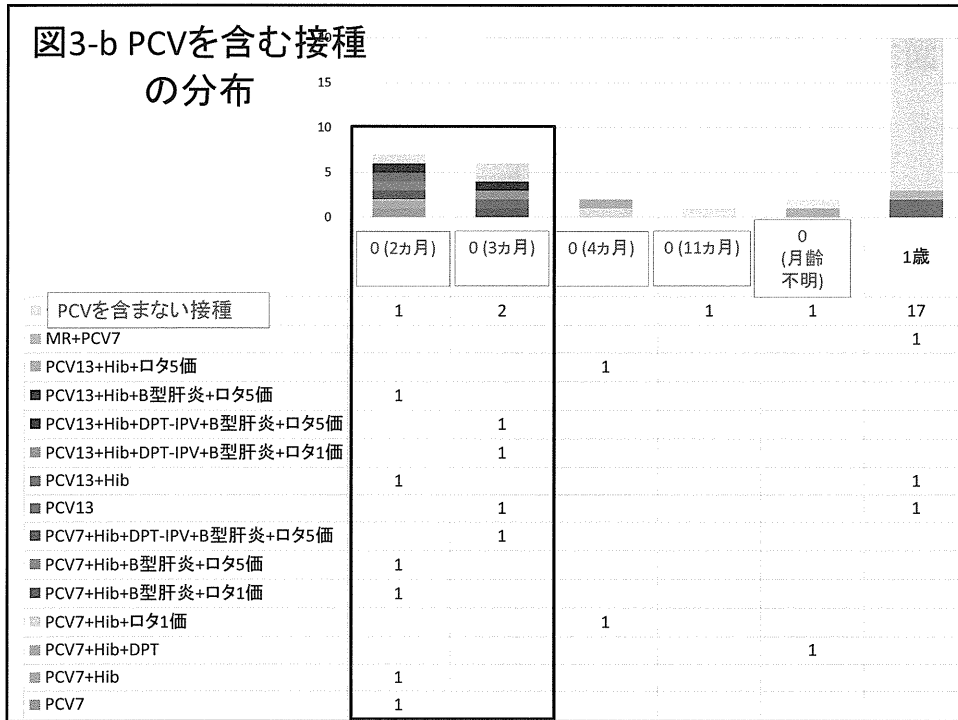


図3-c DPT, IPVを含む接種の分布

