

予防接種後の有害事象

2017年3月25日 予防接種基礎講座

国立成育医療研究センター

宮入 烈

学習の目標

- 有害事象と副反応の違いを理解する
- 副反応が予防接種制度に与えた歴史を知る
- 副反応がおこる要因を理解する

- 頻度が高い副反応の事前説明と対応ができる
- 主なワクチン特異的副反応の診断と対応ができる
- 重篤な有害事象や副反応について説明できる

ワクチンの有害事象と副反応

有害事象: 因果関係の有無を問わずワクチン接種後に生じたあらゆる好ましくない出来事

副反応: ワクチン接種に伴う、免疫の付与以外の反応

予防接種後に接種部位が腫れた

副反応

有害事象

予防接種後の帰り道に交通事故
にあった

副反応

有害事象

予防接種後に痛みで失神した

副反応

有害事象

有害事象の分類

- 副反応
 - ワクチン製剤そのものに関連した反応
 - ワクチン製剤の品質の問題に関連した反応
 - 誤接種による反応
 - ワクチンに対する恐怖心による反応

- 偶然の事象

予防接種法とワクチンギャップ

1948	
●感染症の患者・死者が多数発生	●罰則付きの接種の義務付け
1976	
●感染症の患者・死者が減少 ●予防接種による健康被害が社会問題化	●罰則なしの義務接種 ●健康被害救済制度を創設
1994	
●感染症の患者・死者が激減 ●医療における個の意思の尊重 ● 予防接種禍訴訟における司法判断	●義務規定から努力義務規定へ

新しいワクチンが導入されない時代へ

ワクチン禍

ジフテリアトキソイド



京都・島根ジフテリア事件

- 1948年 無毒化が不十分
- 乳児死亡が84例
 - ホルマリン濃度不足
 - 検定不備

9

カッター事件

1955年カッター研究所で作成された不活化ワクチンに不活化されていない野生株ポリオが混入

- 12万人に投与
- 4万人が罹患
- 53人が麻痺性ポリオ
- 5人死亡



THE Cutter Incident

HOW AMERICA'S FIRST POLIO VACCINE LED TO THE GROWING VACCINE CRISIS
Paul Offit, M.D.

副反応がおこる要因

ワクチン製剤の成分に起因する副反応

- アジュバント等による炎症反応
- ワクチン株由来の感染症
- アレルギー反応
- 成分に対する免疫応答との関係が疑われる事象
 - ギランバレー症候群、血小板減少症など

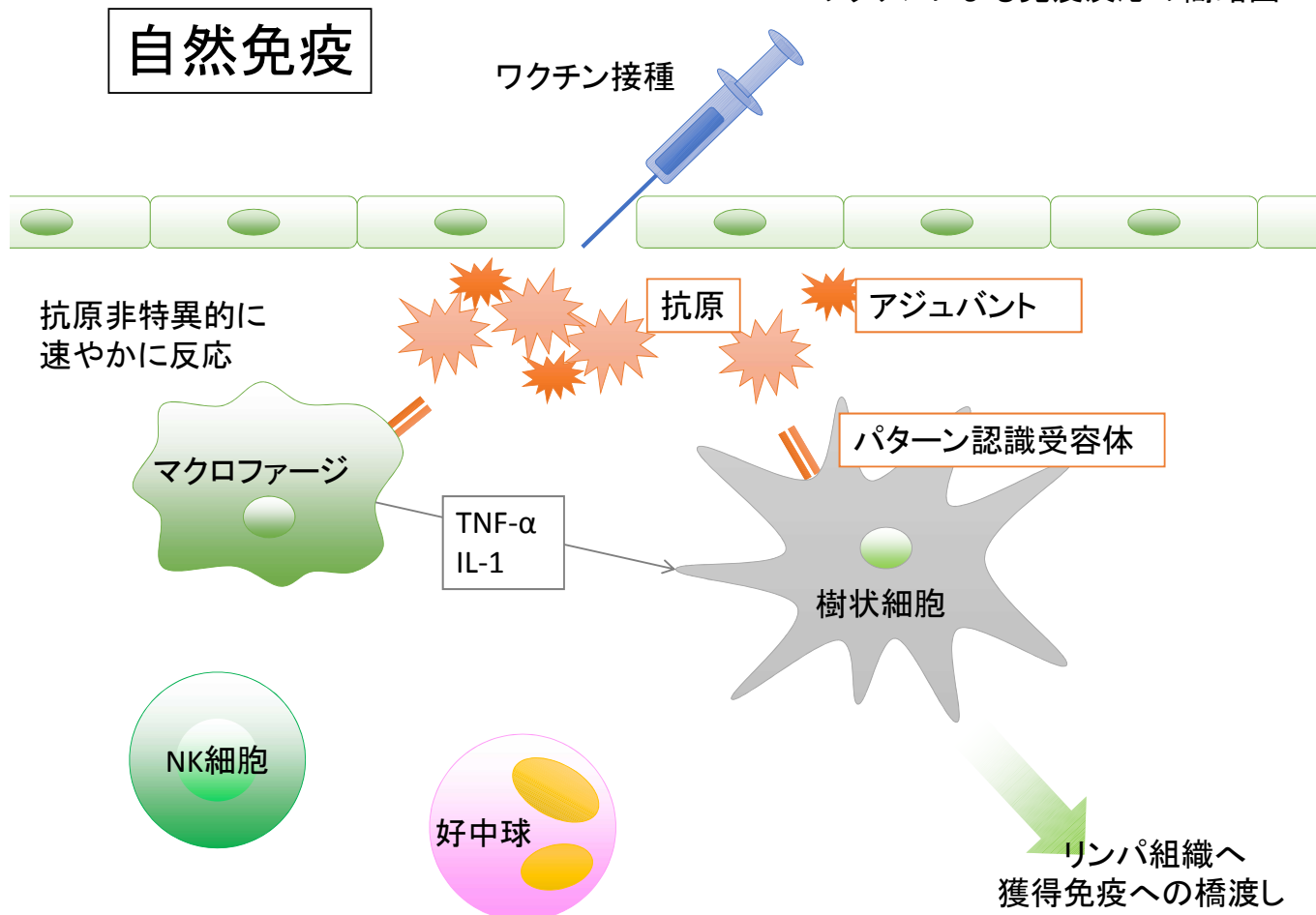
ワクチン製剤の品質不備に起因する問題

- トキシンの無毒化不備：ジフテリア予防接種禍(1948年)
- ウイルスの不活化不備：ポリオ カッター事件(1955年)

接種行為による有害事象

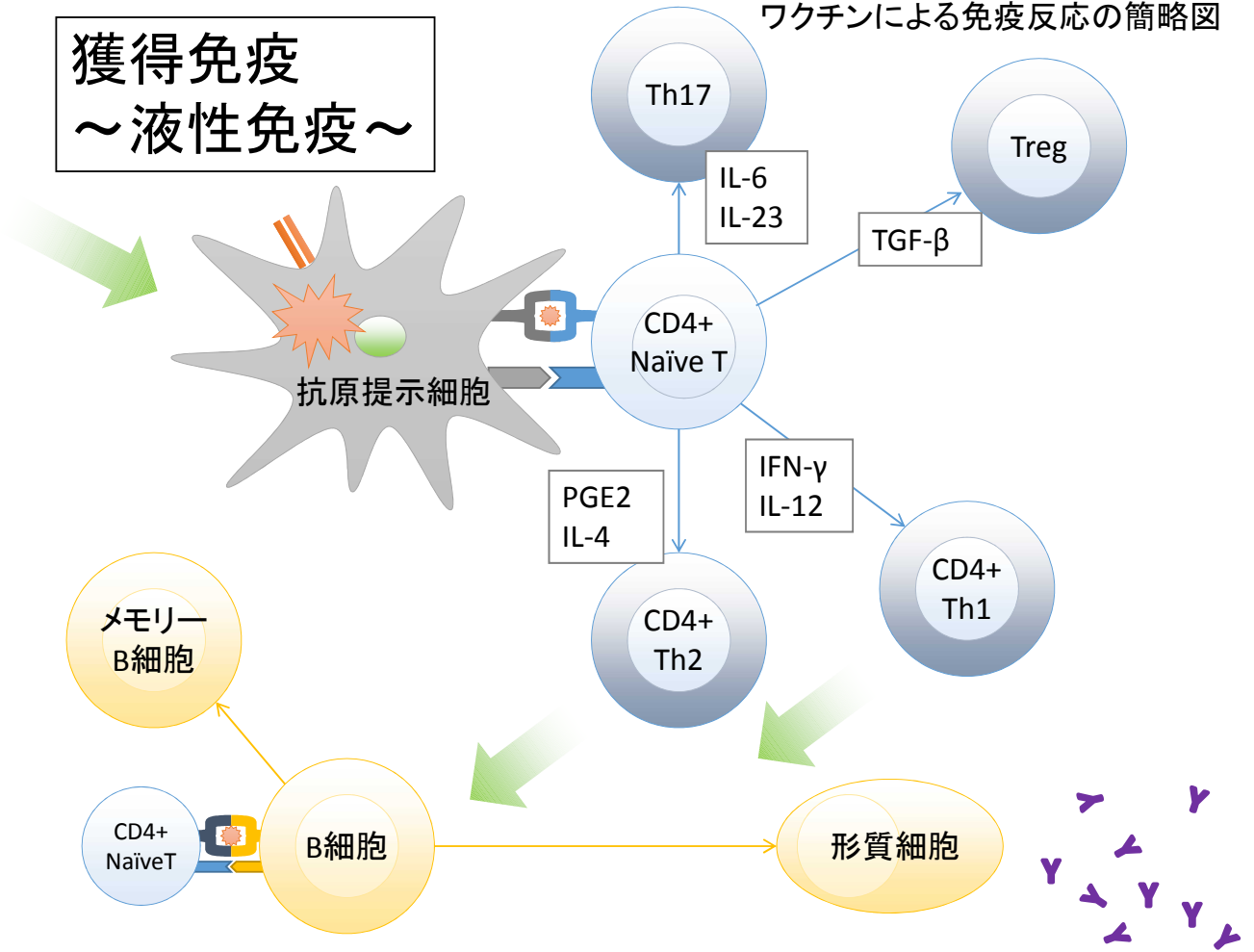
- 疼痛による失神など

ワクチンによる免疫反応の簡略図



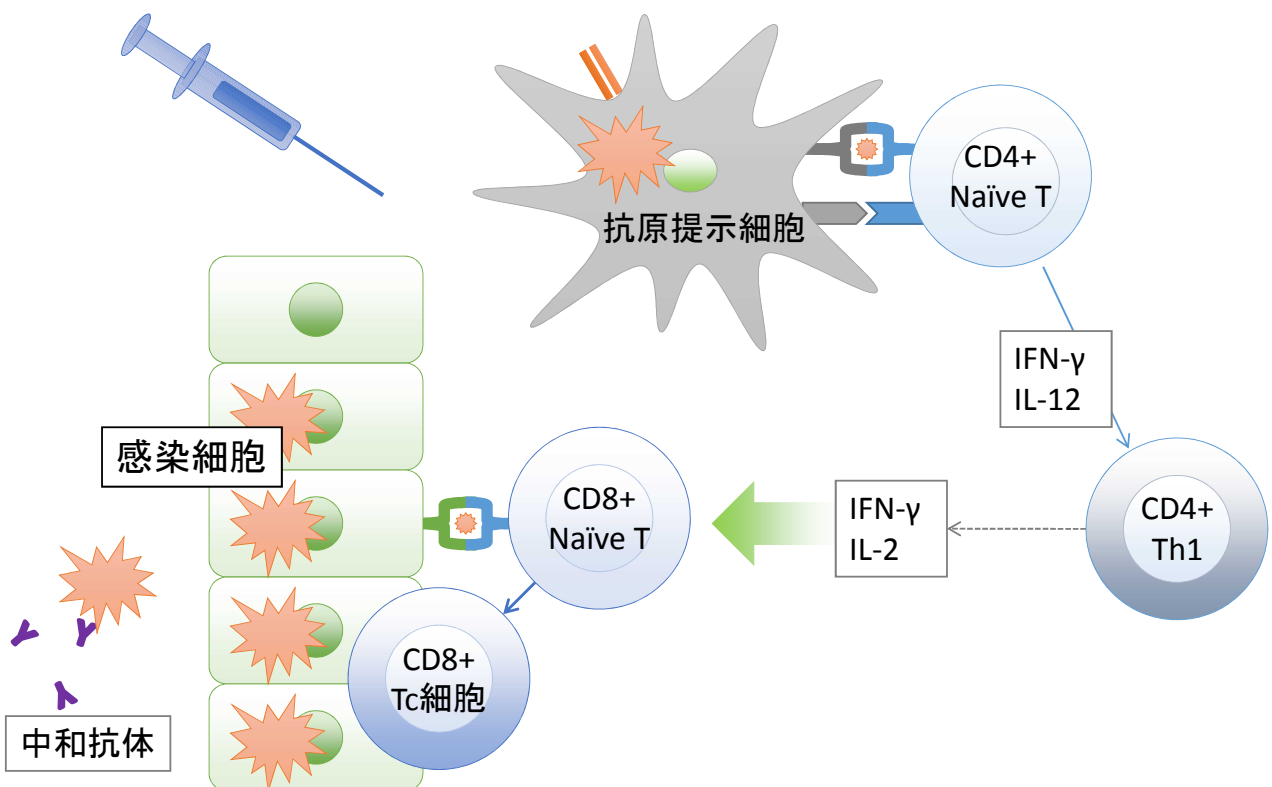
ワクチンによる免疫反応の簡略図

獲得免疫
～液性免疫～



自然感染時の免疫反応の簡略図

獲得免疫
～細胞性免疫～



誤接種に伴う有害事象(例)

エラー	有害事象
無菌操作の破綻 ・ 針・シリンジのリユース ・ 汚染	・局所の感染や炎症 ・菌血症・敗血症 ・血液由来の感染症 (B型肝炎, HIV)
ワクチン準備段階でのエラー ・ 攪拌不足 ・ 溶媒の間違い ・ バイアルの再利用	・膿瘍 ・ワクチン不全 ・溶媒による副作用
接種内容・方法の間違い ・ 浅すぎる接種 ・ 接種部位の間違い	・局所反応増強 ・神経障害
ワクチン保管法の問題	・凍結保存された場合に局所反応が増大 ・ワクチン不全
接種不適合者への接種	避けられた副反応

一般的な副反応

高い確率で起こるものとして、事前に説明する

単独では定期接種における副反応報告基準における医療従事者の義務規定にはあたらないもの

不活化ワクチンに共通の副反応

接種した抗原・アジュバント等で誘起された炎症

通常接種から24時間(48時間)以内に発生

局所反応(発赤・硬結・疼痛)

全身反応(発熱)

局所の発赤・腫脹・硬結

極めて多いため、事前に説明する必要がある

経過： 24時間以内に出現

- 発赤・腫脹は3-4日で焼失
- 硬結は徐々に軽快するが1か月後も残存することあり

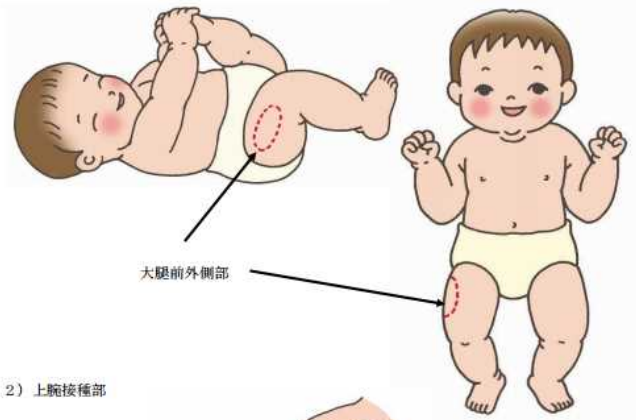
対応

- 原則として治療は必要ない
- なるべく皮下深く接種
- 同一ワクチンの接種は次回は場所を変える
- 接種に伴う皮下膿瘍を鑑別(極めてまれ)

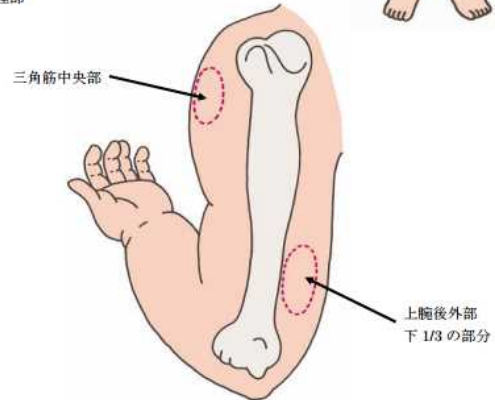
接種部位

- 同時接種 2.5cm以上離す
- 橈骨神経麻痺を避けるため、上腕中央部は避ける

1) 大腿接種部



2) 上腕接種部



日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会

打った後に

揉む

揉まない

筋肉内接種

- 1970年代に解熱薬や抗菌薬の筋肉内注射によって、約3,600名の大腿四頭筋拘縮症の患者の報告あり
 - 薬剤のpHの低い、浸透圧の高い解熱薬や抗菌薬の頻回投与(特に両薬剤の混注)との関連
 - ワクチン(ほぼpHはほぼ中性で、浸透圧は生理的なものに近い)接種との関連には言及していない。
- 海外においては、生ワクチンを除く多くのワクチンは、原則筋肉内接種
- 筋肉内接種が皮下接種に比べ、局所反応が少なく、また、免疫原性は同等か、それ以上であることが知られているからである

日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会 「小児に対するワクチンの筋肉内接種法について」 2015年5月18日

現在、小児への筋肉内接種可能なワクチン一覧

ワクチン	商品名
筋肉内接種	
ヒトパピローマウイルスワクチン	サーバリックス [®] 、ガーダシル [®]
髄膜炎菌ワクチン	メナクトラ [®]
10価肺炎球菌結合型ワクチン	シンフロリックス ^{®*}
筋肉内接種、または皮下接種	
A型肝炎ワクチン	エイムゲン [®]
B型肝炎ワクチン(10歳以上)	ビームゲン [®] 、ヘプタバックスII [®]
23価肺炎球菌多糖体ワクチン	ニューモバックスNP [®]
破傷風トキソイドワクチン	沈降破傷風トキソイド [®]

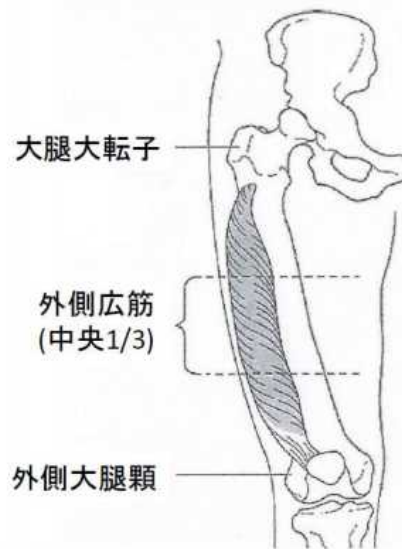
*現在承認済、販売未(2015年5月18日現在)

要注意

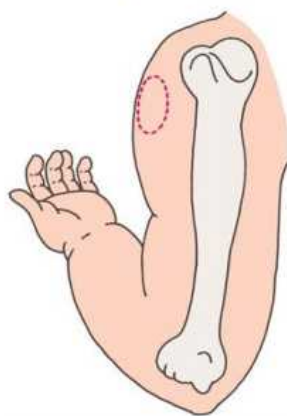
出血傾向のある児

進行性骨化性線維異形成症の児

(A) 大腿前外側部



(B) 上腕三角筋中央部



上腕三角筋
上腕三角筋中央部

不活化ワクチン後の発熱

比較的多く、事前に説明する必要あり

経過： 24-48時間以内に出現

- 48時間以内に軽快する

対応

- 冷却・アセトアミノフェン投与
- 他の原因を鑑別する
- 定期接種で実施したインフルエンザワクチンの場合は接種不適當者

打った日は

お風呂入れる

お風呂入れない

副反応の出現頻度

	局所反応			発熱
	紅斑	硬結	腫脹	
DPT-IPV テトラビック® (1-3回目) 添付文書	32, 64.4, 51%	24.7, 45.7, 40.9%	8.1, 26.7, 15.4%	9.3, 20.2, 11.3%
DPT-IPV クアトロバック® 添付文書	69.1%	52.1%	30.9%	46.7%
ヒブワクチン 添付文書	44.2%	17.8%	18.7%	2.5 %
小児肺炎球菌ワクチン (PCV13) 添付文書	67.8- 74.4%,		47.2-57.1%	32.9-50.7%
ヒトパピローマウイルス ワクチン 添付文書	発赤32-88%, 腫脹28-79%, 疼痛83-99%			5-6%
日本脳炎ワクチン (予防接種後健康状況 調査より)	<3%			<3%
MRワクチン (ワクチン分科会副反 応検討部会資料より)	I期 2.1%, II期 2.5%			I期 11.6%, II期 3.8% 発疹(4.7%, 1.1%)

平成24年度予防接種後健康状況調査

予防接種種類	調査数	発熱37.5°C+38.5°C~	局所反応(%)
DPT 1期1回目	1097(7日以内)	2.6+1.1	11.5
DPT 1期2回目	1057(7日以内)	2.4+2.2	15.8
DPT 1期3回目	1117(7日以内)	1.8+1.9	7.9
DPT 1期追加	1476(7日以内)	2.6+3.9	20.0
DT2期	2220(7日以内)	0.9+0.7	23.2
MR1期	4018(28日以内)	6.8+9.8*	3.4
MR2期	3233(28日以内)	2.5+3.6	2.7
日本脳炎1期初回	1162(28日以内)	4.5+6.0	3.2
日本脳炎1期2回	897(28日以内)	2.3+3.8	3.1
日本脳炎1期追加	974(28日以内)	2.3+2.5	2.2
日本脳炎2期	891(28日以内)	1.6+1.2	3.9
季節性インフルエンザ (60歳以上)	1222(28日以内)	0.5+0.2	9.9

予防接種リサーチセンター 予防接種必携より一部改変

* 接種後4-10日頃

けいれん

けいれんの既往のある小児に現行の予防接種は全て行って差し支えないが、有用性、副反応等を十分に保護者に説明し、同意を得た上で接種する事

熱性けいれん最終発作から2-3か月観察

- 主治医判断で短縮可能
- 15分以上のけいれんの場合は専門医の指示のもと

てんかんでも同様

弱毒生ワクチンによる副反応

弱毒化したワクチン株による。原病に類似した症状を数週間後にきたすことがある

- ムンプス髄膜炎
- ワクチン水痘
- ワクチン麻疹
- BCG関連

特に(原発性)免疫不全患者に注意が必要

添加物によるアレルギー反応

原発性免疫不全症を疑う10の徴候

— 患者・プライマリーケア医師へ向けて —

厚生労働省原発性免疫不全症候群調査研究班(2010年改訂)
(Jeffrey Modell Foundation ; 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiencyより改変)

10 warning signs
of primary immunodeficiency



01 乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良がみられる。



02 1年に2回以上肺炎にかかる。



03 気管支拡張症を発症する。



04 2回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる。



05 抗菌薬を服用しても2か月以上感染症が治癒しない。



06 重症副鼻腔炎を繰り返す。



これらの所見のうち1つ以上当てはまる場合は、原発性免疫不全症の可能性がないが専門の医師に相談して下さい。この中で、乳児期早期に発症することの多い重症複合免疫不全症は緊急に治療が必要です。

●以下のインターネットサイトで、専門医が紹介されています。
<http://pidj.rcai.riken.jp/public.html>

原発性免疫不全症を疑う10の徴候

— 患者・プライマリーケア医師へ向けて —

ワクチン特異的な副反応

一般診療で比較的良く遭遇するため、一次診療の場で対応が必要

DPT-IPVs後の上腕全体に及ぶ腫脹

所見:

- 接種部位を中心に上腕全体、時に前腕にまでおよぶ高度の発赤・腫脹
- 2日後をピーク
- 後遺症をきたすことは原則ない

対応

- 局所の保存的な加療（抗ヒスタミン薬・冷却・副腎皮質ステロイド剤の塗布）
- 接種液に対するアレルギー反応の可能性を考え、以降の対応を行う
- 次回は減量接種を検討
 - （方法・安全性・有効性についてエビデンスなし）

BCGワクチン（コッホ現象）

所見

- 結核感染者における、BCG接種後早期（10日以内）の強い局所反応（発赤・腫脹・針痕部位の化膿）
- 2-4週間で軽快、瘢痕化し治癒する一連の事象

対応

- 局所を清潔に保つ
- 結核感染についての精査・加療を要する
- 市長村長にコッホ現象事例報告書を届出



通常の経過



コッホ現象

出典
日本ビーシージー製造株式会社

BCGワクチン (接種局所の遅発反応)

所見

- 針痕部位の膿疱は通常の反応
- 接種3か月以内に針痕が融合、浸潤、びらん形成

対応

- 局所を清潔に保ち経過観察
- 接種後3か月以上遷延する場合は抗菌薬投与を考慮(5-10% リファンピシン)
- ケロイドについては皮膚科受診

BCG接種後のリンパ節腫大

頻度 約1%程度

接種同側(左) 腋窩(90%)または鎖骨上窩(10%)のリンパ節腫大、皮膚の発赤

- 2cm大未満のものがほとんどで自然軽快する
- 増大し・瘻孔を形成し排膿する可能性あり
- 疼痛、発熱は通常伴わない

原則として経過観察のみ

おたふくかぜワクチン

耳下腺炎

- 3%程度に認められる
- 自然感染では60-70%

無菌性髄膜炎

- 発生頻度 0.03-0.06%であり事前の説明が必要
- 自然感染による発生率は1.24%

感音性難聴

- 600-800万人に一人
- 自然感染では0.5-0.01%にあり

水痘ワクチン後の水疱を伴う発疹

頻度

- ハイリスク患者において14-30日後にワクチン水痘が認められることがある(急性リンパ性白血病患者で20%)
- 健常児の場合多くは野生株による水痘疹

対応: 健常児では原則として不要

野生株によることが多く、
自然罹患より軽症



子宮頸がんワクチン接種後の 血管迷走神経反射による失神

接種後30分程度は背もたれのある椅子に座らせ、十分な観察を行う

不安や緊張が強ければ、寝かせて接種し、接種後もゆっくり起こす

重篤な有害事象

PMDAの重篤副作用疾患別耐用マニュアル 参照

http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html

予防接種後副反応報告(重症例)平成21年4月～25年3月

ワクチン	4年間の接種数(概数)	アナフィラキシー反応	脳炎・脳症	その他
DPT+DT	2040万	12	3(ADEM 1)	
MR	1600万	25	15(ADEM 6)	特発性血小板減少性紫斑病 13
日本脳炎	2280万	7	22(ADEM 13)	ギランバレー症候群 2
BCG	400万			骨炎・骨髄炎 22 播種性感染症 2

稀だが重篤な有害事象

アナフラキシーなどの過敏症反応

ネフローゼ症候群

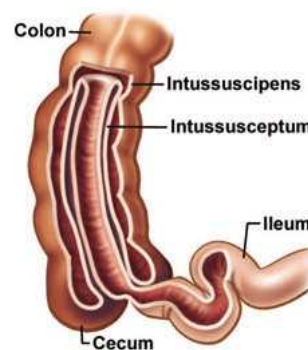
血小板減少性紫斑病

間質性肺炎

急性散在性脳脊髄炎

ギランバレー症候群

ロタウイルスワクチン後の腸重積



ワクチンの初回接種から31日間における腸重積症の頻度の増加があり、多くは7日以内

- 1価、5価ワクチンともに報告あり
- 腹痛、周期的な啼泣、反復性の嘔吐に注意

初回接種は生後14週+6日までの接種が推奨

事例対応検討

1. BCGによる播種性感染症
2. DPT-IPVの2回目接種ですごく腫れました、3回目はどうしますか？
3. 卵アレルギーがありますがMRワクチンは大丈夫ですか？
4. 日本脳炎で脳に障害が起こったと聞きましたが
5. 成人の肺炎球菌ワクチン2回目の接種の時に腫れると聞きました

まとめ

有害事象と副反応について理解する

頻度の高い副反応は、事前に説明し対応する

比較的頻度の高い各ワクチン特有の副反応については、対応方法を知る

稀だが重篤な副反応や有害事象が存在することを知り、専門的な対応を求める

有害事象に基づく副反応報告の義務について理解する