

# 日本脳炎ワクチン接種後に報告された ADEMへの対応について

# 議題

1. 日本脳炎ワクチン接種後ADEMの発生について
2. 重篤な副反応報告への対応について

# 1. 日本脳炎ワクチン接種後ADEM の発生について

# 日本脳炎予防接種に関する本年度の経緯

- 現在使用されている乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは、平成21年6月から定期接種に導入されており、平成23年度まで接種後の死亡は報告されていなかった。
- 本年度、初めて2例の死亡症例が報告されたことを受けて、10月31日(水)に厚生科学審議会予防接種部会日本脳炎に関する小委員会が開催され、ワクチンの安全性及び今後の定期接種の取扱いについて、検討が行われた。
- 同小委員会では、死亡例に加え急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を含む副反応の報告状況についても検討が行われ、
  - ① 日本脳炎ウイルスは現在でも脅威であること
  - ② 副反応報告に紛れ込み事例が含まれている可能性があること
  - ③ ADEMの報告頻度が国際的に報告されている頻度と比較して異常とは言えないことから直ちに接種を中止する必要はない、との結論を得た。
- 一方、今後の課題として、ADEMをはじめとする副反応報告の集積についてどの様に評価・検討を行っていくのか対応を整理する必要がある、とされた。

# 日本脳炎予防接種とADEMに関するこれまでの経緯

年度	ADEM 報告数	事項
1976(昭和51年)		予防接種法及び結核予防法の一部を改正する法律 一部施行 — 日本脳炎を対象疾病に追加(一般的な臨時接種)
1994(平成6年)		予防接種法及び結核予防法の一部を改正する法律 一部施行 — 一般的な臨時接種を廃止し、日本脳炎を定期接種化
1997(平成9年)	3	日本脳炎ワクチンの副反応として、初めてADEMが報告される
1998(平成10年)	4	
1999(平成11年)	4	
2000(平成12年)	1	
2001(平成13年)	0	
2002(平成14年)	0	
2003(平成15年)	6	
2004(平成16年)	2	
2005(平成17年)	1	疾病・障害認定審査会において、因果関係を肯定する論拠がある旨の答申が出された
		「定期の予防接種における日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控えについて(勧告)」 (健康局結核感染症課長通知) — 積極的勧奨の差し控えの開始
2009(平成21年)		乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンの薬事承認、定期接種への導入

平成15年度のADEM報告数を受けて専門家の検討を行い、「ADEMとの因果関係は不明であり、緊急に予防接種を中止することは適当でない」との意見がだされた。

# 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の概要

## 【概要】

○ 中枢神経系の炎症性脱髄疾患の一つであり、歴史的にウイルス感染後脳脊髄炎やワクチン接種後脳脊髄炎等が含まれる。原因は異なるものの、臨床的・病理学的に類似した症状を呈するため、以後急性散在性脳脊髄炎(ADEM)と定義されている。

ワクチンに関連した発生は、1880年代に、ウサギの脊髄から作製された狂犬病ワクチン接種後の急性脳脊髄炎として報告されており、動物由来の神経成分が原因となって発生していることが疑われた。

## 【発生率】

○ 推定 0.4~0.8/10万人年

## 【好発年齢】

○ 小児に多い(年齢中央値:6.5歳との報告がある)。

## 【症状】

○ 頭痛、発熱、嘔しんや嘔吐を伴いながら神経症状が起こる。

○ 神経症候としては、意識障害、精神症状、痙攣などの脳症状や対麻痺、排尿障害、横断性脊髄炎などの脊髄症候などがある。

## 【診断】

○ 確定診断のためには病理学的な評価が必須である。

○ 通常は、病歴及び画像診断・髄液検査等から症候的に診断がなされている。

## 【治療】

○ 標準化された治療はない。

○ 第一選択として、ステロイド療法が施されることが多い。

○ ステロイド療法に対する反応が良好でない場合、血漿交換や免疫グロブリン療法が検討されることもある。

## 【転帰】

○ 通常、单相性の経過を辿り、1-6月で回復。

○ 後遺症なく回復する率:60~80%

○ 致命率:~5%

# ADEMの症例定義

(the Brighton Collaboration *Encephalomyelitis/ADEM Working Group* より)

※ 診断の確実性は3段階に分類されており、レベル1→3の順に確実性・特異度が下がっていく。

## ■ 診断確実性レベル1

(a) 組織病理検査により、散在性または多発性の脱髄部位が見られる。

または、

(b) 中枢神経系に帰することのできる限局性または多発性所見で、以下の1つ以上を含む：

1. 脳障害
2. 限局性皮質徴候(失語症、失読症などを含むが、これに限らない)
3. 頭蓋神経の単一または複数の異常
4. 視野の単一または複数の異常
5. 原始反射の存在(バビンスキー徴候、眉間反射、口とがらしままたは吸引反射)
6. 運動神経の弱化(後半生または限局性であることが多い)
7. 感覚異常(正または負の異常、感覚レベル)
8. 深部腱反射の変調(低反射または高反射、反射の非対称性)
9. 小脳の機能障害(運動失調症、運動距離測定障害、小脳眼振)

かつ、

(c) 磁気共鳴画像診断(MRI)でT2加重・散在加重(DWI)において散在性または多発性の白質病変、もしくはFLAIRシークエンス

かつ、

(d) 疾患の単相パターン(症状のナディア\*から少なくとも3ヵ月以内に再発がみられない)

## ■ 診断確実性レベル2

(a) 中枢神経系に帰することのできる限局性または多発性所見で、以下の1つ以上を含む：

10. 脳障害
11. 限局性皮質徴候(失語症、失読症などを含むが、これに限らない)
12. 頭蓋神経の単一または複数の異常
13. 視野の単一または複数の異常
14. 原始反射の存在(バビンスキー徴候、眉間反射、口とがらしままたは吸引反射)
15. 運動神経の弱化(後半生または限局性であることが多い)
16. 感覚異常(正または負の異常、感覚レベル)
17. 深部腱反射の変調(低反射または高反射、反射の非対称性)
18. 小脳の機能障害(運動失調症、運動距離測定障害、小脳眼振)

かつ、

(b) 磁気共鳴画像診断(MRI)でT2加重・散在加重(DWI)において散在性または多発性の白質病変、もしくはFLAIRシークエンス

かつ、

(c) 症状のナディア\*から少なくとも3ヵ月以内に再発がみられないことを記録するには追跡期間が不十分である

## ■ 診断確実性レベル3

(a) 中枢神経系に帰することのできる限局性または多発性所見で、以下の1つ以上を含む：

19. 脳障害
20. 限局性皮質徴候(失語症、失読症などを含むが、これに限らない)
21. 頭蓋神経の単一または複数の異常
22. 視野の単一または複数の異常
23. 原始反射の存在(バビンスキー徴候、眉間反射、口とがらしままたは吸引反射)
24. 運動神経の弱化(後半生または限局性であることが多い)
25. 感覚異常(正または負の異常、感覚レベル)
26. 深部腱反射の変調(低反射または高反射、反射の非対称性)
27. 小脳の機能障害(運動失調症、運動距離測定障害、小脳眼振)

## ■ 診断確実性全レベルの除外基準

- ・他に明確な急性疾患がある、または、他の疾患診断がある。
- ・症状のナディアから臨床改善して3ヵ月以降のある時点で疾患が再発した。
- ・MRI所見または組織病理データがあり、ADEM診断と矛盾する。

\* 症状のナディアとは、臨床症状が臨床的に最悪であると見なされる点と定義される。

# 日本におけるADEMの発症に関する研究

	研究	地域	対象	調査年	例数	頻度 (対象人口10万あたり)
1.	九大小児科	福岡県	15歳以下	1998－2003 (5年間)	26例 (5例/年)	0.64
2.	AND調査※1	特定4地域	15歳未満	1994－2002 (計4年間)	24例 (6例/年)	0.38
3.	新興・再興感染症研究事業※2	全国	15歳以下 2001/3323#	2003－2004 (2年間)	102例(118) 51例(59例)/年	0.33
4.	基盤研究(A)※3	全国	小児 1337/2828#	2005－2006 (2年間)	122例 61例/年	0.34
5.	難治性疾患克服研究事業※4	全国	小児 709/977#	2005－2007	238例(含疑い) 79例/年	0.8

#: 調査表返送医療機関数 / 調査表発送医療機関数

\* ( )内はADEM類似疾患である視神経炎と横断性脊髄炎を加えた数

- 3. では、日本脳炎ワクチン接種との密接な疫学的相関(接種後日数、季節、年齢等)は認められないとされた。
- 3.、4.の比較により、日本脳炎ワクチン(マウス脳由来)の積極的勧奨を中止してもADEMの減少は認められなかった。
- 3.、5.では、全症例の60～70%で発症前1ヵ月以内に何らかの先行感染が認められた。
- 3.、5.では、全症例の10～15%で発症前1ヵ月以内に何らかのワクチン接種が実施されていた(5. ワクチン接種が実施されていた6例の内訳: インフルエンザ 3例、MRワクチン 2例、DPTワクチン 1例)。

- ※1: 小児急性神経系疾患(Acute neurological disorders: AND)調査  
 ※2: 日本脳炎の罹患とワクチンのリスク評価: 疫学情報を用いた研究  
 ※3: 小児における急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究  
 ※4: 小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症の全国疫学調査

# 日本脳炎ワクチン接種と神経学的有害事象について (WHO)

## <マウス脳由来ワクチン>

### ■ WHO ( The Immunological Basis for Immunization Series, May 2010 )

- ・ マウス脳由来の日本脳炎ワクチン接種とADEMの発生の因果関係については確立しておらず、WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety(GACVS)は、そのようなリスクの増加を示すエビデンスはないと結論づけている。

## <細胞培養ワクチン>

### ■ Draft WHO( Adverse Events following Japanese Encephalitis(JE) vaccines , 2012)

- ・ 現在のところ、細胞培養の日本脳炎ワクチンによる神経学的有害事象の増加リスクを示した研究は報告されていない。

# ワクチンの接種とADEM発生の因果関係について

(米国医学研究所 ; Institute Of Medicine)

## 【生物学的機序】

自己抗体の産生やT細胞の異常、自己組織の抗原物質と微生物由来の抗原物質との間で共通の構造があることによる分子相同性の機序等によるADEMの発生は理論上考えられるが、そのことを支持するエビデンスは多くない。

ワクチン	ADEM発生との因果関係の評価	結論
麻疹、風疹、おたふくかぜ	対照群の設けられた疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM報告した研究が3文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
水痘	対照群の設けられた疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を複数報告した研究が1文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
インフルエンザ	対照群の設けられた疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が15文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、中には混合感染を来たした症例や想定される潜伏期間より短すぎる症例が含まれていた。結果、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
A型肝炎	疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が2文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、想定される潜伏期間より短すぎる症例、混合感染を来たした症例が報告されていた。結果、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
B型肝炎	疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が8文献見られたが、7文献については時間的関連性以上の根拠を付すものでなかった。一方、ワクチン接種後に繰り返し反応がみられた2症例については、発生機序からワクチン接種とADEM発生との関連を疑わせるものであったが、全体として因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
ヒトパピローマウイルス感染症	疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が4文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
ジフテリア、百日咳、破傷風	疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が5文献見られたが、4文献については、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、想定される潜伏期間より短すぎる症例も含まれていた。一方、ワクチン接種後に繰り返し反応がみられた1症例については、発生機序からワクチン接種とADEM発生との関連を疑わせるものであったが、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分
髄膜炎	疫学研究の報告は見られなかった。また、ワクチン接種後のADEM症例を報告した研究が1文献見られたが、時間的関連性以上の根拠を付すものでなく、因果関係を否定若しくは肯定するに足るエビデンスはないと判断された。	不十分

# 1. 日本脳炎ワクチン接種とADEMの発生に関するエビデンスのまとめ(案)

これまでの知見の蓄積により、日本脳炎ワクチン接種とADEMの因果関係について以下のとおりに考えるが、如何か。

- ワクチン接種によるADEMの発生は理論上考えられるが、現在までのところそのことを支持するエビデンスは多くない。
- 現在までのところ、日本脳炎ワクチン接種とADEM発生の因果関係を強く支持する疫学的研究はほとんどみられていない。
- 現在までのところ、日本脳炎ワクチン接種とADEM発生の因果関係を強く支持する基礎研究、症例報告は多くない。



ワクチン接種とADEMの発生について理論的可能性は考えられるものの、現時点で因果関係を示す明確なエビデンスは得られていない。

## 2. 重篤な副反応報告への対応について

# 副反応報告制度を有効に活用するために

ワクチン接種とADEMの発生のように、理論的な可能性は指摘されるものの因果関係が不確定な疾患に対して、副反応報告制度の様な受け身のサーベイランスにより因果関係を立証することは一般に困難である。

予防接種の安全性を損なうおそれのある問題が生じた場合に、速やかに危機を察知して必要に応じた措置を講じるためには、副反応報告制度の利点及び限界を理解しつつ、予めワクチンにより副反応が発生する原因を踏まえて、迅速に対策を検討・推進していく必要がある。

## 【副反応報告制度の利点】

- 最も基本的なサーベイランスであり、かつ経済的効率性に優れる。
- 因果関係に関わらず、広範に報告を収集しており、新たな副反応や極めて稀な副反応を察知する機能に優れている。このような特性は、特に新規のワクチンの安全性を評価するに当たり有用である。

## 【副反応報告制度の限界】

- あくまで受け身のサーベイランスであり、報告数が限定的であること、報告にバイアスがあること、報告内容が不十分であること、ワクチンによらない報告が含まれること等により副反応を見落とす又は評価を誤る可能性がある。
- 典型的な疫学的分析に資する情報としては不十分であり、察知した健康危機に対してほぼ必ず追加の検証が必要である。

# 副反応の原因別分類

## a. ワクチンそのものに起因する副反応

ワクチンが十分な品質を保ち、適切に保存管理・接種されていても起こり得る事象。

- ・ 何らかの追加的な要因がない限り、一定の報告数で推移することが想定される。

## b. ワクチンの製造過程に起因する副反応

ワクチンの製造過程に何らかの不備があったために、その品質に問題が生じて起こる事象。

- ・ 製造過程に偶発的に問題が生じた場合、当該ロットで報告数の増加が想定される
- ・ 製造過程に構造的な問題が生じている場合、特定ロットに限定されず広く同一ワクチンで報告数の増加が想定される。

## c. ワクチンの保存管理・接種に起因する副反応

ワクチンの保存管理や処方、接種方法等定められた取り扱い方法が守られていないために起こる事象。

- ・ 製薬会社の保存管理等に問題があった場合、広く同一ワクチンで報告数の増加が想定される。
- ・ 卸売業者の保存管理等に問題があった場合、搬入先の地域で報告数の増加が想定される。
- ・ 医療機関の保存管理・接種方法等に問題があった場合、特定医療機関の周辺で報告数の増加が想定される。

## d. 接種の痛み刺激・不安に起因する副反応

ワクチンそのものよりも、接種による痛みや恐怖が原因で起こる事象。

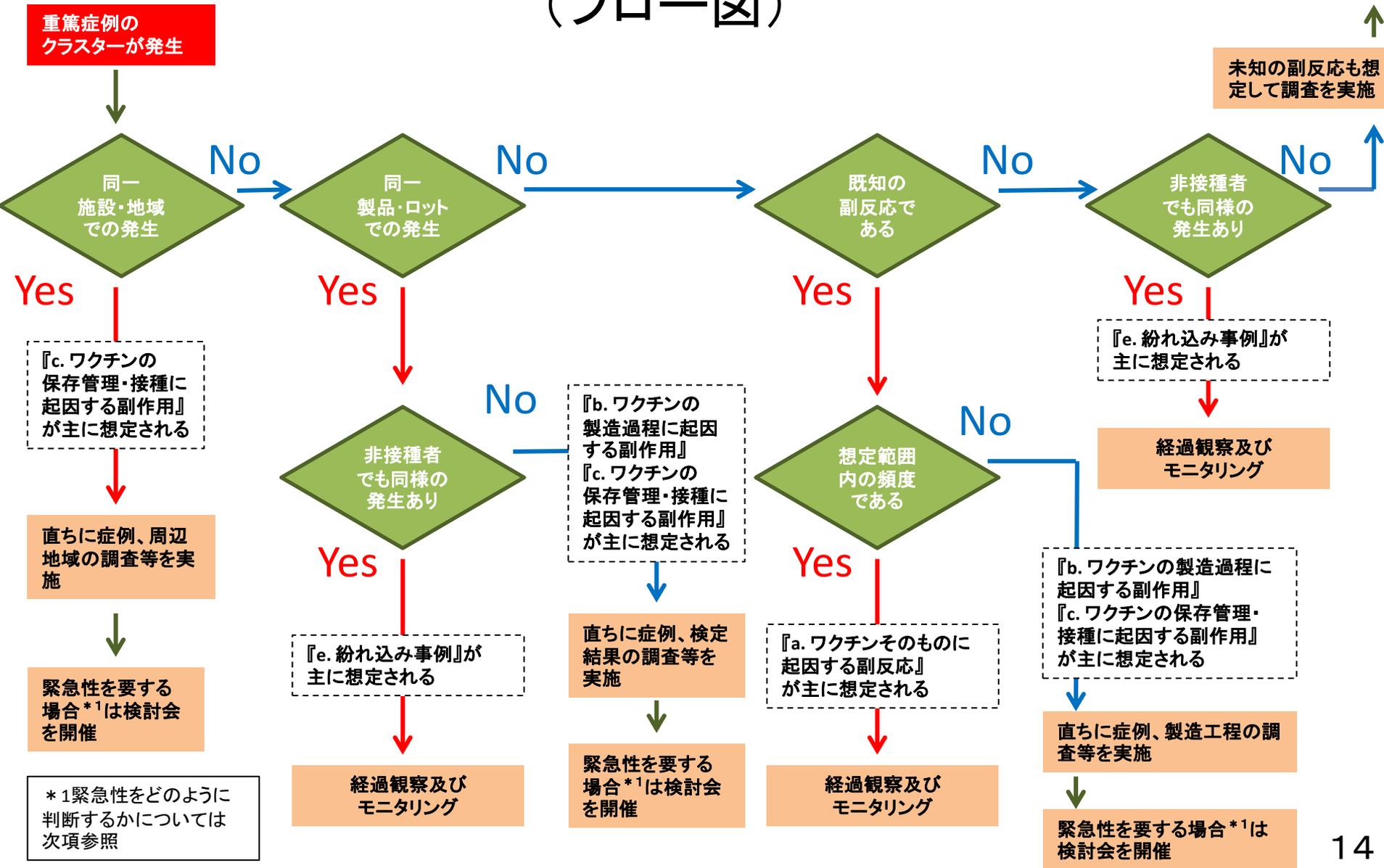
## e. 紛れ込み事例

ワクチン接種後に、ワクチン以外の原因で起こった事象。

- ・ ワクチンに由来しない事象であり、自然発生数の増加等の外的要因により報告数の増加が想定される。

# 重篤な副反応報告時の対応(案) (フロー図)

緊急性を要する場合\*<sup>1</sup>は検討会を開催



※重篤: 死亡、障害及びそれらに繋がる恐れ、入院並びにそれに相当する疾病の程度。

※クラスターの発生: 特定の疾患について、2例以上(明らかにワクチンによる副作用とは考えられないものを除く)の、時間的又は、地域的、使用ワクチン的に関連のある副反応の発生と定義する。

【参考】Immunization Safety Surveillance WHO WPRO/EPI/2012、ポリオワクチン接種後の健康障害報告への対応マニュアル

# 副反応報告の緊急性評価

予防接種法に定める定期接種は、自然感染した場合に起こり得る症状の重症化や合併症と、ワクチンによる避けがたい健康被害とのバランスを勘案した上で定められているものである。

副反応の原因究明が完全にはなされていない段階で、予防接種の見合わせを行う等の社会的影響力の大きい意思決定を下すことについては、適切な段階を踏み、科学的根拠に基づき、合理的かつ迅速に行う必要があり、以下の3指標等を参照しつつ専門家の知見を踏まえ、総合的に判断することが必要であると考えられる。

## ■ 予防接種後の標準的な副反応報告率

諸外国の文献も含め、ワクチン接種後に想定される副反応の報告率を整理・参照する。

## ■ 疾病の自然発生率

一般に、疾病が発生する原因はワクチンのみとは限らないため、全ての原因によるものを含めた自然発生率を参照する。

## ■ 過去の副反応報告の推移

過去の副反応の報告状況から想定される副反応の報告率を整理・参照する。

# 参考①: ワクチン接種後のADEM発生率

ワクチン	発生率	引用元
日本脳炎	約5～7.7万接種に一回	Plesner et. al., 1996
	約～50万接種に一回	Plesner et. al., 1998
	約～100万接種に一回	Tsai et. al., 1999 Monath et. al., 2002
麻疹	約100万接種に一回	Fenichel et. al., 1982
おたふくかぜ	約7.1～167万接種に一回	Nalin et. al., 1989
DPT	約11万接種に一回	Fenichel et. al., 1982

予防接種後のADEMの発生は、多くのワクチンで概ね50～100万接種に一回程度の頻度で報告されている。

Huynh et. al. Post-vaccination encephalomyelitis: Literature review and illustrative case. J Clin Neuroscience2008;1315-1322

# 参考①': ワクチン接種後のADEM以外の脳炎・脳症発生率

ワクチン	対象年	発生数	発生率	引用元
M, M, R	1965-1967	18	約67万接種に一回	Nader, 1968
	1978-1982(?)	8(U.S.A) 4(Jpn)	約27万接種に一回 約34万接種に一回	Hirayama, 1983
	1987	7	約56万接種に一回	Koch, 1989
	1976-1989	16(total) 5*	約33万接種に一回 約100万接種に一回	Fescharek, 1990
D, P, T	1978-1979	0	— (0/16,536接種)	Cody, 1981
	1975-1981	5	約16万接種に一回 (5/810,600接種)	Pollock, 1983
	1978-1980	0	— (0/25,643接種)	Pollock, 1984
	1976-1979	12	約37万接種に一回 (95%CI; 約9.5万～接種に一回)	Alderslade, 1981

\* The authors thought that 5 of the 16 cases were possibly causally related to the vaccine.

the Institute Of Medicine(IOM)の1991年のレビューによると、現状のエビデンスでは、DPTワクチン接種後の脳炎・脳症の発生率はthe National Childhood Encephalopathy Study(NCES)が推計した約37万接種に一回程度の発生率(95%信頼区間; 約9.5万～接種に一回)と矛盾しないと結論づけている。

## 参考②: ADEM及びADEM以外の脳炎・脳症の自然発生率

### 【日本脳炎ワクチン接種対象人口におけるADEMの発生数】

- 小児におけるADEMの発生頻度: 0.34~0.8/10万人当たり\*1
- 標準的な接種スケジュールとして、1期初回107.2万人、1期追加106.4万人、2期116.6万人の対象者を想定(平成22年度数値)。
- $(10.72 + 10.64 + 11.66) \times 0.34 \sim 0.8 = 11.23 \sim 26.42$  →

年間約11~26例の  
自然発生

\*1小児における急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究(2005-2006)  
小児急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症の全国疫学調査(2005-2007)

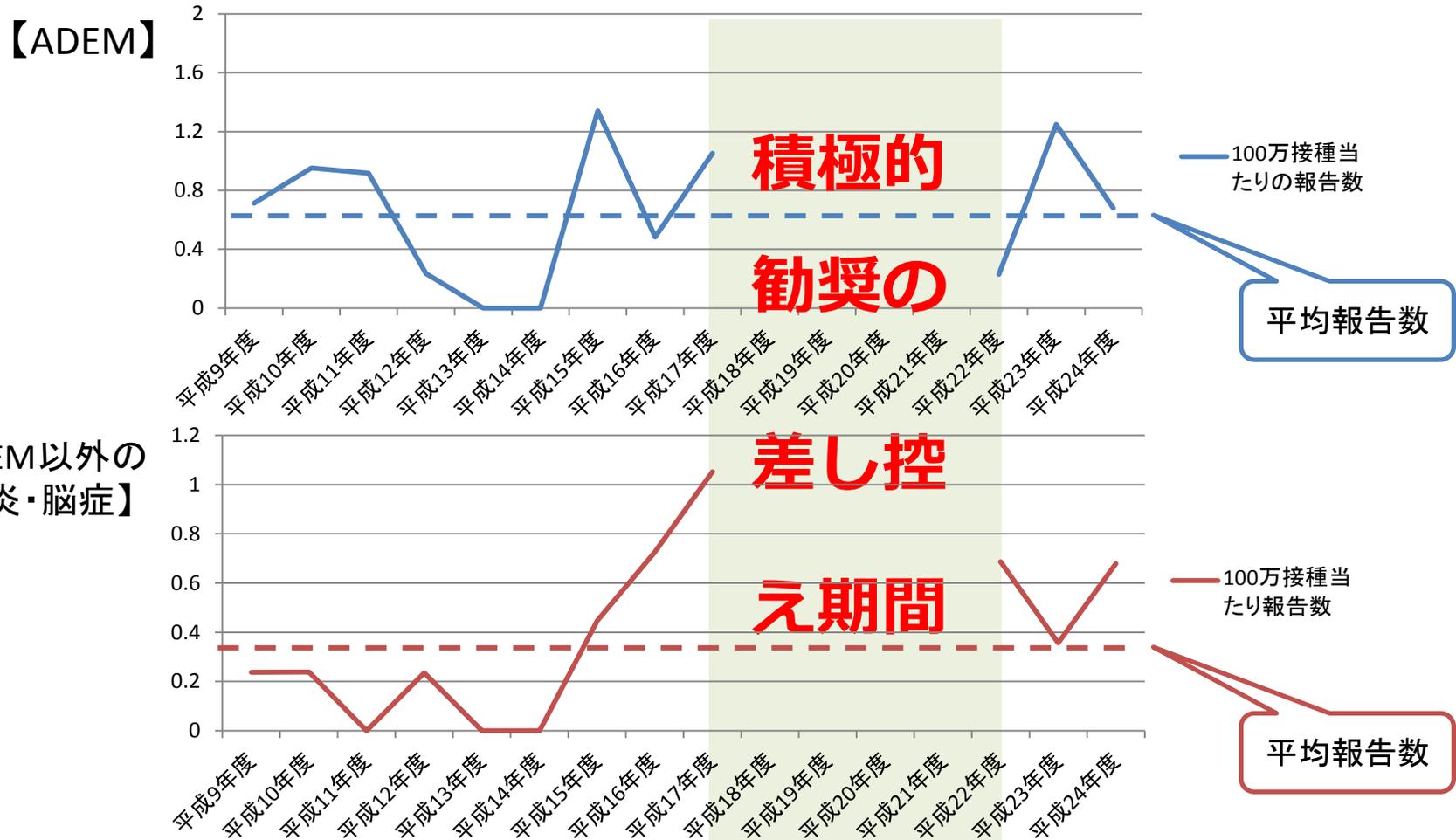
### 【日本脳炎ワクチン接種対象人口におけるADEM以外の脳炎・脳症の発生数】

- 小児におけるADEM以外の脳炎・脳症の発生頻度: 0.82/10万人当たり\*2
- 標準的な接種スケジュールとして、1期初回107.2万人、1期追加106.4万人、2期116.6万人の対象者を想定(平成22年度数値)。
- $(10.72 + 10.64 + 11.66) \times 0.82 = 27.1$  →

年間約27例の自然発生

\*2小児における急性脳炎・脳症の病態・診断・治療に関する研究(2005-2006)

### 参考③: 100万接種当たりのADEM及びADEM以外の脳炎・脳症の報告数 (年間)



○ 明かな外的要因がない限り、医師の副反応報告率が大きく変動する可能性は少ないと考えられ、過去の副反応の報告状況から報告される副反応報告数の範囲が概ね想定される。