インフルエンザワクチン接種後の副反応調査 2003–2004シーズン

杉山雄司^{*1}, 長芝計代¹, 林 予志美¹, 森 健¹,

馬場研二², 山口悦郎², 安藤裕明³

愛知医科大学附属病院薬剤部¹

愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科²

愛知医科大学情報処理センター³

Investigation of Adverse Effects Occurring with Inoculation of Influenza Vaccine from 2003–2004

Yuji Sugiyama^{*1}, Kazuyo Nagashiba¹, Yoshimi Hayashi¹, Takeshi Mori¹,

Kenji Baba², Etsuro Yamaguchi² and Hiroaki Ando³

Department of Hospital Pharmacy, Aichi Medical University¹

Department of Respiratory Medicine and Allergology, Aichi Medical University²

Information Processing Center, Aichi Medical University³

[Received September 16, 2004]
[Accepted February 5, 2005]

It has been pointed out that adverse effects due to influenza vaccine recorded in clinical on-site reports differ from those mentioned in package inserts. While there have been many studies on the effects of vaccines to date, there have been few detailed studies on adverse effects. Their clinical symptoms resemble those of SARS. Also, while rare serious adverse effects have been a source of concern, slight or moderate adverse effects have drawn little attention. Against this background, we conducted an investigation of adverse effects following the inoculation of our hospital staff (361 males, 908 females) with influenza vaccine.

The occurrence rate of local reactions was 45.1% and that of systemic reactions 20.8%, which were higher than the rates stated in the package inserts. Also, on checking the results of the previous year's vaccination, we found that rates had increased. While the occurrence rate was significantly higher in females than in males, the rate in elderly subjects of 60 or older was significantly lower than that in younger subjects. We also determined the impact of various independent factors using a multiple logistics model.

In conclusion, actual occurrence rates for adverse effects do not necessarily agree with those stated in package inserts, which may be because rates are affected by vaccination history and various other factors. Our findings will aid the prediction and management of adverse effects.

Key words — influenza vaccine, package inserts, adverse effect, local reaction, systemic reaction

緒 言

世界保健機構(WHO)は、「2003–2004シーズンのインフルエンザ予防接種—重症急性呼吸器症候群(SARS)への配慮を含めた提言」で、SARSが医療従事者を介して医療施設内で感染するのが特徴であったことや、インフルエンザの初期症状がSARSと類似していることから、

インフルエンザによる深刻な合併症を発症するリスクが高いグループだけでなく、医療従事者にもインフルエンザワクチン接種を行うよう提唱した。これをうけ、2003年12月5日までにインフルエンザワクチンは1,480万本が用意され、全国の89.5%の病院がインフルエンザの予防接種を職員に勧奨した。

接種にあたり、接種希望者がもっとも心配し接種を躊躇することは、副反応であると考えられる。インフルエ

¹⁻³ 愛知県愛知郡長久手町岩作雁又21; 21, Karimata, Yazako, Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi, 480-1195 Japan

ンザワクチンの添付文書には、重大な副反応としてショック、アナフィラキシー様症状、急性散在性脳脊髄炎などがまれに起こるとされ、その他の副反応の項には、過敏症のみが0.1%未満とその頻度が記載されているが、各症状の発生頻度は示されていない。全身反応および局所反応の経過については、通常2～3日中に消失するとされているが、症状経過の詳細については不明である。また、インフルエンザワクチンのインフルエンザ感染予防効果に対する報告¹⁻⁵⁾は数多く存在するが、副反応については発生頻度の報告に終止しているものがほとんどである。

われわれは、インフルエンザワクチンの添付文書の記載と臨床現場で遭遇する副反応の頻度には差異があるのではないかと疑問を持った。また、接種前に副反応の臨床経過が知らされている場合と、知らされていない場合とでは、接種者の受ける不安感は異なると考えた。しかし、副反応の重篤度や経過などの詳細な報告や、副反応が生じやすい接種者背景などを明らかにした報告は未だに少ないことから、具体的に副反応の予測ができず、漠然とした不安感を増幅させているのが現状であろうと思われる。

そこで今回われわれは、当院の職員ならびに外注業者の多くが接種するこの機会に、インフルエンザワクチン接種後の全身反応および局所反応の発生頻度および経過について調査を行い、副反応の発生頻度に影響するリスク因子について検討したので報告する。

方 法

2003-2004シーズンのインフルエンザワクチンの接種をした当病院職員等全員に、副反応調査表を配布し、全身反応あるいは局所反応について各自が経過を記入した後、一週間後に提出するよう依頼した。調査表には性別、年齢の基本情報とインフルエンザワクチンの接種歴、接種後に発現した症状は、接種当日夜、1日後、2日後の経過を3段階にスコア化して記入する方法で調査した。全身反応では、悪寒、頭痛、倦怠感、蕁麻疹、関節痛、筋肉痛、吐き気の7項目について調査し、3+=高度(臥床を必要とする程度)、2+=中程度(日常生活に支障を感じる程度)、1+=軽度(自覚症状はあるが日常生活には支障がない)、0=なしで評価した。局所反応では、疼痛、発赤、腫脹、硬結、熱感、リンパ節腫脹の6項目について調査した。疼痛では3+=高度(肩をあげることが出来ないほどの痛みがある)、2+=中程度(自発痛がある)、1+=軽度(肩をあげることが出来るが押したり動かしたりすると痛い)、0=なしのスコアで評価し、発赤、リンパ節腫脹、硬結、局所の熱感(他覚的)症状があらわれた場合、3+=大きさが15cm以上

(肘を越えるなど著しい症状)、2+=大きさが5cm以上、1+=大きさが1～5cm、0=大きさが1cm以下とした(阪大微生物病研究所より引用)。また発熱時には、腋下で測定した体温を記入することとした。さらに症状が発現しその症状が2日以上継続した場合、症状が消失した日も調査した。調査は感染予防対策委員会の協力により行った。

対 象

今回接種したインフルエンザワクチンは、2003-2004シーズン用に選定⁶⁾されたインフルエンザワクチン株(A/ニューカレドニア/20/99(H1N1)A/パナマ/2007/99(H3N2)B/山東/7/97 Lot. HA039B)である。インフルエンザワクチンを接種した職員等は1,353名(男性393名(29.0%)、女性960名(71.0%))であった。このうち回答が得られたのは1,269名(93.8%)であり、女性の回答が71.6%を占めた。年齢分布は表1に示したように、19～29歳が最も多く37.4%を占めた。60歳以上の高齢者は45名(3.5%)であり、その中には70歳以上が3名含まれていた。また男女別の平均年齢は、男性41.5歳(中央値40.0歳)、女性30.0歳(中央値30.0歳)であった。得られた結果は、 χ^2 検定を用い有意水準 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。さらに要因別副反応発現リスクについて多重ロジスティックモデルを用い解析を行った。

結 果

1. 症状と経過および程度

発生頻度は、全身反応のみの発現が55名(4.3%)、局所反応のみ発現が363名(28.6%)、全身反応と局所反応の併発が210名(16.5%)、副反応なしが641名(50.5%)であった。

全身反応・局所反応を含む全副反応の報告件数の経日の変化は、1日後(接種翌晩)の発症が多く、次に当日、2日後の順であった(図1)。

症状の内訳は全身反応で、倦怠感136名(10.7%)、頭痛88名(6.9%)、発熱46名(3.6%)、筋肉痛21名(3.5%)、

表1. 年齢分布

年齢	人数(女:男)	%
19～29歳	475(426:49)	37.4
30～39歳	318(193:125)	25.1
40～49歳	241(138:103)	19.0
50～59歳	190(133:57)	15.0
60歳以上	45(18:27)	3.5

悪寒41名(3.2%), 関節痛, 吐き気各21名(各1.7%), 蕁麻疹3名(0.2%)であった。全身反応における各症状の発生頻度とスコアおよびその経過を図2に示した。局所反応では, 発赤447名(35.2%), 疼痛415名(32.7%), 腫脹344名(27.1%), 熱感325名(25.6%), 硬結232名(18.3%), リンパ節腫脹14名(1.1%)であった。局所反応における各症状の発生頻度とスコアおよびその経過を図3に示した。

図1. 副反応の発生頻度

図2. 全身反応の発生頻度とスコアの経過

図3. 局所反応の発生頻度とスコアの経過

症状消失日数は, 全身反応では発症後平均 2.3 ± 1.2 日(中央値2.0日)であった。筋肉痛の症状が10日持続したという回答もあった。局所反応では平均 3.2 ± 1.4 日(中央値3.0日)で消失した。発赤・腫脹・熱感の症状消失まで, 14日必要であったという回答が1例あった。

症状の程度は, 3日間においてスコアの最大値が1+であったと回答した割合は, 全身反応では発熱84.8%, 筋肉痛79.5%, 倦怠感75.0%, 頭痛71.6%, 関節痛66.7%, 悪寒65.9%, 吐き気61.9%, 蕁麻疹33.3%であった。スコアの最大値が3+の割合は, 吐き気9.5%, 悪寒7.3%, 発熱4.3%, 倦怠感5.1%, 頭痛3.4%であった(図2)。

局所反応においてスコアの最大値が1+の割合は, リンパ節腫脹85.7%, 疼痛82.2%, 硬結72.4%, 熱感67.4%, 腫脹64.0%, 発赤60.0%であった。スコアの最大値が3+の割合は, 熱感3.7%, 発赤, 腫脹各2.9%, 硬結0.9%, 疼痛0.2%であった(図3)。

2. 性別による副反応発生頻度の比較

図4に副反応の男女における発生頻度の比較を示した。性別による比較では、女性の方が男性より発生頻度が有意に高かった。全身反応では発熱、頭痛、倦怠感の各症状で女性の方が顕著に高く、局所反応についてはすべての症状で女性の発生頻度が高かった。

3. 年代別による副反応発生頻度の比較

年代別による比較では、60歳以上の高齢者と59歳以下の年齢層の被験者で副反応の発生頻度に有意な差が認められた(図5)。59歳以下の年代別の発生頻度を比較すると、30歳代が最も高い発生頻度であったが、世代間で統計的に有意な差はみられなかった。また、全身反応については、59歳以下の各年齢層で15～19%の副反応があったにもかかわらず、60歳以上では2%の発生頻度であった。発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、吐き気の症状は60歳以上では確認されなかった。局所反応では、60歳以上でリンパ節腫脹は報告されず、59歳以下と比較すると、有意に発生頻度は低かった。

4. 接種歴

前年および前々年に接種歴がある群と接種歴のない群との比較を行った結果、接種歴のある方が発生頻度は有意に高かった(図6)。特に局所反応において疼痛、発赤、腫脹、熱感の発生頻度が顕著に増加した。

図4. 性別による副反応発生頻度の比較

図5. 年代別による副反応発生頻度の比較

図6. 接種歴の有無による副反応発生頻度の比較

5. 要因別副反応発現リスクの解析

得られたデータについて、性別、年齢、予防接種の時期(昨年、前々年)の要因の影響について多重ロジスティックモデルで解析した(表2)。女性では、全身反応および局所反応の危険性が有意に増加し、オッズ比(相対危険度の推定値)は3.28であった。特に、局所反応において、女性は男性に対して、発赤が4.46倍、熱感3.98倍とリスクが高かった。60歳以上では局所における疼痛および熱感の危険性が有意に低下し、全体としてオッズ比は0.33となった。また、昨年に接種を行った場合、全身反応でオッズ比は1.16、局所反応で1.76となり、特に昨年の接種が強く影響し、前々年の接種は副反応にはあまり影響がないことが確認された。

考 察

インフルエンザワクチンは、長年使用されてきたワクチンであるにもかかわらず、副反応に対する情報、特に小児・高齢者以外の副反応調査の報告は未だに少ない。

インフルエンザワクチン接種をめぐっては、ワクチン接種の予防効果に対する疑問とまれに生じる重篤な健康障害の誤解⁷⁾から接種率が低下してきた経緯がある。一方で、軽微な副反応は生命に係わらないためか、重要視されていない感がある。今回の調査で、全身反応を報告した各症例の過半数はスコア1+の症状であり、局所反応でも日常生活に支障を及ぼさないと考えられるスコア1+の発症が半数近くを占めた。スコア2+以上の全身反応の症状が出た場合、速やかに適切な処置を受ける必要があるが、局所反応のみであれば経過観察でよいと考えられる。実際に接種後に副反応が生じて、医療機関に受診するか躊躇している間に、副反応の症状は消失している事例が多いのではないかと推測される。

インフルエンザHAワクチンの添付文書⁸⁾の臨床成績の項には、主な副反応は、発赤等の局所反応(11.4%)および発熱等の全身反応であったと記載されている。また、65歳以上の高齢者では、接種後3日間での副反応は、発熱などの全身反応が11.3%、発赤などの局所反応が11.6%であったと記載されている。今回の調査では、

表 2. 要因別副反応発現リスク(ロジスティック回帰による多変量解析)

オッズ比 (95%信頼区間) * : $p<0.05$ 昨年と前々年を別の変数として解析

要因	レベル	副反応有無	全身反応	局所反応
性別	女/男	3.28 (2.51-4.29) *	2.13 (1.44-3.15) *	3.45 (3.60-4.55) *
年齢	60歳以上/59歳以下	0.33 (0.15-0.71) *	0.14 (0.02-1.03)	0.40 (0.19-0.87) *
昨年の接種	あり/なし	1.60 (1.11-2.10) *	1.16 (0.82-1.65)	1.76 (1.35-2.31) *
前々年の接種	あり/なし	1.10 (0.81-1.49) *	1.10 (0.75-1.62)	1.06 (0.79-1.44)

女性に男性に対して、副反応発生のオッズ比が3.28倍となった。

60歳以上は59歳以下に対するオッズ比が0.33となり、副反応の発生率が約1/3に減少した。

昨年に接種既往の場合、局所反応のリスクは1.76倍高かった。

局所反応における症状

要因	レベル	疼痛	発赤	リンパ腫脹	硬結	熱感
性別	女/男	2.79 (2.05-3.78) *	4.46 (3.23-6.18) *	3.63 (2.55-5.16) *	3.62 (2.36-5.57) *	3.98 (2.74-5.79) *
年齢	60歳以上/59歳以下	0.40 (0.17-0.98) *	0.68 (0.31-1.48)	0.46 (0.18-1.20)	0.44 (0.13-1.45)	0.28 (0.09-0.94) *
昨年の接種	あり/なし	1.76 (1.33-2.33) *	1.39 (1.05-1.83) *	1.52 (1.13-2.03) *	1.41 (1.01-1.97) *	1.58 (1.17-2.14) *
前々年の接種	あり/なし	1.04 (0.76-1.41)	1.28 (0.94-1.75)	1.14 (0.82-1.57)	0.83 (0.57-1.21)	1.23 (0.89-1.71)

女性に男性に対して、発赤が4.46倍と熱感3.98倍リスクが高かった。

全身反応が20.8%, 局所反応は45.1%が発症し, 添付文書よりも高い発生頻度であったが, 60歳以上の全身反応は2%と低い発生頻度であった。消失日数は添付文書の2~3日と一致していた。Bridges ら⁹⁾は, 局所反応の起こる頻度は10~64%としている。廣田は, 通常, 接種後2~3日後に局所反応や全身反応が現れ, 局所反応は注射部位の腫脹, 疼痛などであり, 接種者の20%程度に認められ, また軽度な発熱や倦怠感などの全身反応は接種者の5~10%程度に認めるとしている。多屋¹⁰⁾は, 頻度は多いものの通常2日程度で消失し局所反応も10cm程度の発赤と軽度であり, 通常2~3日の経過で消退し, 日常生活に影響を及ぼすことはないとは報告している。これらの報告においても添付文書の副反応発生頻度とは差異がある。

次に, われわれは, 多重ロジスティックモデルを用いた解析の結果, 性別, 年齢, 接種歴が副反応発症に影響を与えるリスク因子となり得ることを明らかにした。男女差に関しては, Govaert ら¹¹⁾, 堀内ら¹²⁾の報告と同様に, 女性の方が副反応を発症しやすリスクが上昇した。特に局所反応の発赤と熱感については注意が必要である。これは, 痛覚閾値や痛覚刺激による耐性が男性に比べて低いこと¹³⁾や, 検査方法が被験者における自己申告方式であったため, 男性では気にならないわずかな副反応による症状が, 女性では申告されたことなどが影響していると考えられる。

60歳以上は59歳以下に対し, 副反応の発生頻度が約1/3に減少することが明らかとなった。一般的に65歳以上の高齢者は全身および局所反応ともに頻度は低く, 症状も比較的軽い¹⁴⁾とされている。このことは, 高齢者は過去にインフルエンザを経験しており若年者に比べてウイルスに対するプライミングが完成されていること¹²⁾や, ワクチンに対する感受性や免疫能力など生理的機能の低下が原因として考えられる。

インフルエンザワクチンの接種回数に関して, 神谷¹⁵⁾

は65歳以上の成人では, 1回目と2回目では副反応に差は認められていないとしている。Govaert ら¹¹⁾は接種歴のある方が全身反応および局所反応ともに副反応のリスクは少なかったと報告している。一方, 堀内ら¹²⁾は, 65歳以上の高齢者の調査で, 接種回数の影響は全身反応で有意差はなかったが, 局所反応において初回接種: 2回目接種=1:2の有意差があったと報告している。今回の調査結果では, 昨年の接種歴がある方が副反応リスクは高いとの結果となった。この点についてはさらに調査が必要である。われわれが検討した副反応の発生頻度に影響する因子以外のものとして, 被験者の関心度, 調査方法, 使用ワクチンの添加物(チメロサールの有無など), 注射針, ワクチンの接種手技, 接種部位などによっても影響を受けることが報告されている^{7,16)}。今回の調査は当病院職員を対象に行ったため, インフルエンザワクチンを接種した患者集団の特徴を正しく反映しているわけではなく, すべての調査結果に外的妥当性があるとは言いがたい。しかし, 詳細な副反応調査の探索的研究としての有用性はあると考える。しかしながら, 添付文書の記載内容と大きな差異が認められたため, 添付文書は, 副反応の発生件数のみならず, 重篤度や時系列を含んだ詳細データが蓄積されて公開されることが望まれる。

われわれ医療従事者は科学的なエビデンスに基づいた情報を収集, 提供し, ワクチン接種の必要性および意義を広めるとともに, 患者の接種に対する不安感を少しでも減少させていく必要がある。

引用文献

- 1) Y. Hirota, S. Takeshita, S. Ide, K. Kataoka, A. Ohkubo, S. Fukuyoshi, K. Takahashi, T. Hirohata, M. Kaji, Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness, *Int. J. Epidemiol.*, **21**, 574-582

- (1992).
- 2) Y. Deguchi, Y. Takasugi, K. Tatara, Efficacy of influenza vaccine in the elderly in welfare nursing homes : reduction in risks of mortality and morbidity during an influenza A (H3N2) epidemic, *J. Med. Microbiol.*, **49**, 553-556 (2000).
 - 3) T.A. Reichert, N. Sugaya, D.S. Fedson, W.P. Glezen, L. Simonsen, M. Tashiro, The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza, *N. Engl. J. Med.*, **344**, 889-896 (2001).
 - 4) 神谷齊, インフルエンザワクチンの効果に関する研究, 厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 総合研究報告書 (平成9-11年度), pp.1-10 (2001).
 - 5) 岡嶋透, 田中ヨシエ, 坂井やすえ, 田村友和, 岩永千津代, 田寄澄雄, 老人病院におけるインフルエンザワクチンの有用性-副反応および予防効果よりの検討-, 日本医事新報, **3952**, 33-37 (2000).
 - 6) 厚生労働省医薬局, 平成15年度インフルエンザワクチン HA ワクチン製造株の決定について, 医薬発第 0617003号 (平成15年6月17日).
 - 7) 廣田良夫, インフルエンザワクチンの副反応, インフルエンザ, **2**, 319-324 (2001).
 - 8) 阪大微生物病研究会, ビケン HA 添付文書, 2003年7月改訂 (第6版).
 - 9) C.B. Bridges, K. Fukuda, T.M. Uyeki, N.J. Cox, J.A. Singleton, Prevention and Control of Influenza : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR. Recomm. Rep.*, **51** (RR-3), 1-31 (2002).
 - 10) 多屋馨子, インフルエンザ Q&A, 医報フジ, **123**, 29 (2003).
 - 11) Th.M.E. Govaert, G.J. Dinant, K. Aretz, N. Masurel, M.J.W. Sprenger, J.K. Knottnerus, Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people : randomized double blind placebo controlled trial, *BMJ*, **307**, 988-990 (1993).
 - 12) 堀内清, 小林広茂, 桑原靖, 鈴木雄次郎, 秋山正尊, 村上貞夫, 高齢者 (65歳 $\leq$) におけるインフルエンザワクチンの安全性に関する検討, 予防接種制度に関する文献集 (30), 財団法人予防接種リサーチセンター, 113-118 (2000-7).
 - 13) 千田要一, 久保千春, 心身症とジェンダー, 医学の歩み, **209**, 1041-1045 (2004).
 - 14) 池松秀之, 柏木征三郎, 高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果と安全性, 日本臨床, **55**, 2751-2757 (1997).
 - 15) 神谷齊, 質疑応答, 日本医事新報, **4031**, 141 (2001).
 - 16) 堺春美, 浦野美枝子, 北浦綾乃, 松本真弓, 太田和代, 木村三生夫, 安全なインフルエンザワクチン接種方法に関する研究-インフルエンザ HA ワクチン皮下接種手技による副反応発現頻度の違いについて-, 予防接種制度に関する文献集 (34), 財団法人予防接種リサーチセンター, 152-157 (2004).