〈報 告〉

職員に対する4価インフルエンザワクチン接種の副反応

渡邊 和恵・松本 成史・豊嶋 恵理・石上 香・大崎 能伸

*Adverse Drug Reaction Following Quadrivalent Influenza Vaccination
Coverage of Health Care Workers*

Kazue WATANABE, Seiji MATSUMOTO, Eri TOYOSHIMA, Kaori ISHIGAMI and Yoshinobu OHSAKI

Department of Infection Control, Asahikawa Medical University Hospital

(2016年3月30日 受付・2016年8月24日 受理)

要 旨

本邦では、2015-16 シーズンから4価インフルエンザワクチンが用いられるようになったが、成人に対する副反応については十分な報告が無い。今回、当大学および当院職員を対象とした4価インフルエンザワクチン予防接種を受けた被接種者を対象に、副反応調査を実施した。副反応発現率は75.3%であり、主な副反応としては、注射部位の発赤、腫脹、疼痛等の局所症状が主で、重篤な副反応の報告はなかった。本調査は、職員に対する予防接種の副反応調査であるが、副反応の種類や頻度は、国内外の臨床試験成績と同様であり、4価ワクチンの忍容性が示唆された。

Key words : 4価インフルエンザワクチン, 職員, 副反応調査

はじめに

近年、インフルエンザの流行は、A[H1N1]pdm09 および A[H3N2]に加えてB型である山形系統とビクトリア系統の混合流行が続いており、世界保健機関(World Health Organization; WHO)では2013/14 シーズンからB型2系統を含んだ4種類のワクチン株から成る4価ワクチンを推奨しており¹⁾、米国では2013-14 シーズンから、4価ワクチンが製造承認され、既に用いられている²⁾。本邦では2014-15 シーズンまでのインフルエンザワクチンは、A型2種類(A[H1N1]pdm09 と A[H3N2])・B型1種類のワクチン株が含まれた3価ワクチンであったが、4価ワクチン導入の是非が検討され、2015年3月に生物学的製剤基準が改正され、2015年度インフルエンザHAワクチン製造株が2015年5月8日付健発0508第1号にて決定された。そして、2015-16 シーズンから4価ワクチンが用いられるようになった。4価ワクチンに含まれるワクチン株は、A[H1N1]pdm09: A/カリフォルニア/7/2009(X-179A), A[H3N2]: A/スイス/9715293/2013(NIB-88), B/山形系統: B/プーケット/3073/2013, B/ビクトリア系統: B/テキサ

ス/2/2013である³⁾。

4価ワクチンの副反応に関しては、小児に対する臨床試験の結果が添付文書⁴⁾に記載されているが、成人の副反応についての報告はわれわれが調べた限りまだ無い。今回、当大学および当院職員に対する4価インフルエンザワクチン接種後の副反応調査を実施したので、報告する。

対象と方法

大学・病院職員(医師、看護師、薬剤師、検査技師等の医療職員、事務職員、委託業者職員、病院ボランティア)2,139名に対して、2015-16 シーズンから用いられるようになった4価インフルエンザワクチンを予防接種した。今回の予防接種として、インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.5mL(0.5mL×5本/箱×410箱)、同「生研」(1mL×1本/箱×50箱)を用意した。インフルエンザHAワクチン予防接種は、2015年11月17日および同年11月18日を大学・病院事務職員等の集中接種期間とし、医師・看護師は2015年11月9日から2週間以内の任意日に接種を実施した。投与は予診票および問診等の情報をもとに、問診担当医師が接種可と判断した被接種者に対して本剤の接種

を実施した。

当院・院内感染対策委員会(2015年11月24日開催)の了承および当大学倫理委員会の承認(承認番号15202)を得て、副反応調査を実施した。調査期間は2015年12月上旬(2015年12月1日～2015年12月10日)に接種者全員に「副反応調査表」を配布し、調査に同意の上、本剤接種時の状況および接種から7日目までの症状(副反応)について自己記入形式で回答して頂いた。

調査項目は、年齢、性別、妊娠の有無(女性の場合)、既往歴、基礎疾患および基礎疾患に対する治療、接種時の体温および体調、過去のインフルエンザワクチン接種経験、アレルギーの有無などの情報を収集し、副反応として、接種日から7日後まで局所症状(接種部位の発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感、掻痒、その他)および全身症状(発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、鼻水、咳嗽、下痢、その他)の有無について調査した。

結 果

1. 背景要因(表1)

全接種者2,139名に配布し、1,819名から回収した(回収率85.0%)。内訳は男性580名(31.9%)、女性1,239名(68.1%)で、その内23人が妊娠中と回答した。これは、本調査の対象として女性職員(看護職員等)が多いためである。年齢別には、20歳代;466名(25.6%)、30歳代;474名(26.1%)、40歳代;423名(23.3%)、50歳代;318名(17.5%)、60歳代;111名(6.1%)、70歳代;11名(0.6%)、80歳代;4名(0.2%)であった。

65歳以上の高齢者は27人(2.0%)で、委託業者職員、病院ボランティア等であった。

背景としては、当日の体調として「具合が悪い」と回答したものは69人(3.8%)で、通院中と回答したものは334人(18.4%)であった。基礎疾患として、特別な病気(先天性異常、心臓・腎臓・肝臓・脳神経の病気、免疫不全症、血液疾患、その他

表1 背景要因

背 景 要 因		調査症例数 (人) (%)		副 反 応 発 現								
				局所+全身			局所症状			全身症状		
				症例数	件数	発現率 (%)	症例数	件数	発現率 (%)	症例数	件数	発現率 (%)
対象症例		1,819		1,370	5,341	75.3	1,345	4,851	73.9	288	490	15.8
性別	男性	580	31.9	343	1,107	59.1	331	993	57.1	68	126	11.7
	女性	1,239	68.1	1,026	5,341	82.8	1,014	3,858	81.8	220	364	17.8
	(うち妊娠中)	(23)	(1.9)	19	66	82.6	19	64	82.6	3	5	13.0
年齢*	～64歳	1,767	97.1	1,346	5,255	76.2	1,322	4,779	74.8	278	474	15.7
	65歳～	39	2.1	14	38	35.9	12	31	30.8	6	7	15.4
	～29歳	466	25.6	380	1,593	81.5	374	1,443	80.3	71	119	15.2
	30～39歳	474	26.1	368	1,452	77.6	362	1,281	76.4	69	116	14.6
	40～49歳	422	23.2	315	1,308	74.6	313	1,170	74.2	71	107	16.8
	50～59歳	318	17.5	225	857	70.8	217	714	68.2	59	115	18.6
	60～69歳	111	6.1	66	229	59.5	65	195	58.6	10	20	9.0
	70歳～	15	0.8	5	12	33.3	3	7	20.0	4	4	26.7
当日の体調 (具合の悪いところ)	なし	1,736	95.4	1,292	4,915	74.4	1,270	4,541	73.2	236	374	13.6
	あり	69	3.8	66	357	95.7	63	267	91.3	47	100	68.1
通院中	なし	1,477	81.6	1,116	4,331	75.6	1,100	3,987	74.5	209	344	14.2
	あり	334	18.4	247	981	74.0	238	837	71.3	77	144	23.1
基礎疾患 (合併・併存疾患)	特別な病気**	67	3.7	44	180	65.7	43	155	64.2	12	25	17.9
	呼吸器疾患***	241	13.2	196	874	81.3	194	753	80.5	65	121	27.0
接種部位	上腕	1,766	97.1	1,341	5,237	75.9	1,316	4,751	74.5	286	486	16.2
	上腕以外	5	2.7	3	10	60.0	3	10	60.0	0	0	0.0
食物・薬物アレルギー	なし	1,545	85.0	1,133	4,341	73.3	1,110	3,954	71.8	231	387	15.0
	あり	267	14.7	231	968	86.5	229	868	85.8	54	100	20.2
予防接種の副反応既往	なし	1,741	95.7	1,302	4,981	74.8	1,279	4,562	73.5	252	419	14.5
	あり	72	4.0	62	337	86.1	61	268	84.7	34	69	47.2

*: 21～84歳

**: 先天性異常、心臓・腎臓・肝臓・脳神経の病気、免疫不全症、血液疾患、その他

***: 間質性肺炎・気管支喘息など

不全症, 血液疾患, その他)にかかったことがあると回答したものが 67 人(3.7%), 呼吸器系疾患(間質性肺炎・気管支喘息等)にかかったことがあると回答したものが 241 人(13.2%)であった。食物・薬物アレルギーがあると回答したものが 267 人(14.7%)で, 予防接種の副反応の既往があると回答したものが 72 人(4.0%)であった。

2. 副反応発現率

背景要因別の副反応発現状況に関しては, 全体の発現率は 75.3%(局所症状; 73.9%, 全身症状; 15.8%)であった。男性(59.1%)より女性(82.8%)の方が高く, 妊娠中(82.6%)でも同等であった。年齢別では, 全体および局所症状は 20 歳代で 81.5%および 80.3%の副反応発現

表 2 局所症状(ワクチン接種部位)の副反応発現状況

副反応(局所症状)	発現例数	発現率(%)
発赤	1,092	60.0
腫脹	1,075	59.5
掻痒	781	43.6
疼痛	734	41.3
熱感	701	39.2
硬結	468	26.4
その他 重さ・だるさ	5	0.3
運動障害	4	0.2
しびれ	4	0.2
水疱形成	1	0.1
湿疹	1	0.1

表 3 全身症状の副反応発現状況

副反応(全身症状)	発現例数	発現率(%)
倦怠感	241	13.3
鼻漏	60	3.3
頭痛	52	2.9
発熱	43	2.4
悪寒	38	2.1
咳嗽	35	1.9
下痢	14	0.8
湿疹	7	0.4
その他 上肢の動かしにくさ	5	0.3
しびれ感(手・首)	4	0.2
咽頭違和感・咽頭痛	3	0.2
めまい・浮動感	3	0.2
関節痛	2	0.1
不快	1	0.1
臀部下肢しびれ感疼痛	1	0.1
つる	1	0.1
喘息発作再発	1	0.1
全身こわばり	1	0.1
肩こり	1	0.1
歯痛	1	0.1

率であったが, 年齢とともに低下した。全身症状の発現率は年齢別で大差はなかった。65 歳以上の高齢者において全体および局所症状での発現率が 65 歳未満と比べて低かったが, 全身症状の発現率は同等であった。当日の体調として「具合が悪い」と回答したものの発現率は, 局所症状も全身症状も高かった。基礎疾患として呼吸器疾患を有するもの, 食物・薬物アレルギーや予防接種の副反応既往のあるもので副反応発現率が高かった(表 1)。

局所症状(ワクチン接種部位)の主な副反応は, 発赤; 1,092 人(60.0%), 腫脹; 1,075 人(59.5%), 掻痒; 781 人(43.6%), 疼痛; 734 人(41.3%), 熱感; 701 人(39.2%), 硬結; 468 人(26.4%)であり, 重篤な副反応は報告されなかった(表 2)。全身症状においては, 倦怠感; 241 人(13.3%), 鼻漏; 60 人(3.3%), 頭痛; 52 人(2.9%), 発熱; 43 人(2.4%), 悪寒; 38 人(2.1%)等であり, 重篤な副反応は報告されなかった(表 3)。

考 察

本邦では, 2015-16 シーズンから 4 価インフルエンザワクチンが用いられるようになった。4 価ワクチンの副反応についての報告は, 本邦では小児に対する臨床試験の結果が添付文書⁴⁾に記載されているが, 成人についての報告はわれわれが調べた限りまだ無い。添付文書に記載のある小児 60 例(6 ヶ月以上 13 歳未満, 皮下 2 回接種)に対する臨床試験の結果⁴⁾は, 6 ヶ月以上 3 歳未満では副反応の発現率は 53.3%で, 主な副反応は注射部位紅斑 36.7%をはじめとする局所症状であり, 3 歳以上 13 歳未満においては副反応の発現率は 93.3%で, 主な副反応は同様に注射部位紅斑 83.3%, 熱感 70.0%, 腫脹 63.3%, 疼痛 60.0%等と局所反応が報告されている。欧米での 3~17 歳の小児での 3 価ワクチンとの RCT では, 副反応発現と安全性はほぼ同等で, 1 回目の接種で 4 価ワクチンの主な局所反応は疼痛 40 数%, 発赤 20 数%, 腫脹約 20%, 主な全身反応は眠気, 刺激症状, 食欲低下が約 20%であり, 免疫応答は 4 価ワクチンで高かったと報告されている⁵⁾。別の欧米での 3~17 歳の小児での 3 価ワクチンとの RCT では, 副反応発現率はほぼ同等であったが, 注射部位の疼痛が 65.4%と 4 価ワクチンで高かったと報告されている⁶⁾。一方, 成人での RCT 報告でも, 副反応発現率は 4 価ワクチンと 3 価ワクチンとはほぼ同等で, 注射部位疼痛が最も一般的であったと報告されている⁷⁾。今回の副反応調査でも, 局所症状の発現率が高く, 発赤(60.0%), 腫脹(59.5%), 掻痒(43.6%), 疼痛(41.3%), 熱感(39.2%)等が多く, 全身症状においては倦怠感が 13.3%と最も多かった。自己記入方式の調査であるため, 副反応の程度は不明で客観的評価がされていないが, 欧米の 4 価ワクチンの副反応と同等と考えられる。

一般にインフルエンザワクチンでは乳幼児や高齢者の接種が推奨される³⁾。本学・本院では、自身への職業感染防止、患者や他の職員への施設内感染防止およびインフルエンザ罹患による欠勤防止等の観点から、全職員対象にインフルエンザワクチンを接種している。本調査には、当然乳幼児は含まれておらず、大半が健常成人である。女性での副反応発現率が82.8%と男性より高かった。女性で発現率が高い理由は不明であるが、過去の新型インフルエンザワクチンの使用成績調査でも女性に多く報告されていた⁸⁾。年齢別では20歳代の副反応発現率が最も高く、年齢が上がるにつれて発現率は低下した。これはH1N1pdmが流行した2009-10年シーズンでは10歳代でパンデミックワクチン接種後の副反応発現率が最も高く³⁾、この年齢層が本調査の20歳代として対象になっているためと思われる。また、65歳以上の高齢者が27人(2.0%)と少数ながら含まれていたが全身症状の副反応発現率は65歳未満と変わらなかった。しかし、局所症状では明らかに副反応発現率は低かった。これは、高齢者の免疫能の問題であると考えられ、既報でも同様の結果が報告されている⁸⁾。基礎疾患(合併・併存疾患)として、「特別な病気」と回答した67人(3.7%)は、心臓・腎臓・肝臓・脳神経の病気で現在内服中と回答したものが大半であったが、免疫抑制剤等を内服中の職員は存在しなかった。これらの副反応発現率は、全体と比較して低く、高齢者同様、免疫能の問題であると思われる。また、間質性肺炎や気管支喘息等の「呼吸器疾患」を有する場合は慎重接種に該当するが、問診にて主治医の了承を得られていることを確認のうえ、接種されていたが、副反応発現率は高かった。その他として、当日体調不良を有したものの、食物・薬物アレルギーを有するもの、過去の予防接種で副反応を有したもので発現率が高く、予想通りの結果が得られた。全身症状としては、倦怠感が最も多く13.3%であったが、既報に比べると低かった^{7,8)}。

今回の大学・病院職員に対する4価インフルエンザワクチン接種後の副反応調査の結果、副反応発現率は全体では75.3%で、多くは局所症状であり、重篤な副反応は報告されなかった。副反応の種類は国内外の臨床試験の報告と同様で、4価インフルエンザワクチンの副反応は忍容できると思われた。

謝 辞：本研究を進めるにあたり、研究にご協力を頂きました旭川医科大学微生物学講座 若宮伸隆教授および 同 健康科学講座 西條泰明教授に深謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) WHO recommended composition of influenza virus vaccines: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-14 northern hemisphere influenza season.: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201302_recommendation.pdf accessed February 21, 2013.
- 2) Suryadevara M, Domachowske JB: Quadrivalent influenza vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 596-9.
- 3) 河合直樹, 康津伸夫, 池松秀之: インフルエンザ診療マニュアル. 2015-2016年シーズン版(第10版): 柏木征三郎, 岩城紀男監修, 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班編, 日本臨床内科医会会誌第30巻第2号臨時付録, 一般社団法人日本臨床内科医会, 東京, 2015, p. 2.
- 4) インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ0.5 mL 添付文書. 2015年7月改訂(第7版).
- 5) Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M, Feng Y, Claeys C, Peeters M, *et al.*: A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *J Infect Dis* 2013; 207: 1878-87.
- 6) Langley JM, Carmona Martinez A, Chatterjee A, Halperin SA, McNeil S, Reisinger KS, *et al.*: Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate: a phase III randomized controlled trial in children. *J Infect Dis* 2013; 208: 544-53.
- 7) Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ, *et al.*: Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial. *Vaccine* 2015; 33: 2485-92.
- 8) 伊藤澄信, 森岡依子, 土師京介, 神林 宏, 原 輝文: インフルエンザ(H1N1)2009に対するAS03アジュバント添加インフルエンザワクチン「アレパンリックス(H1N1)筋注」の使用成績調査. *Pharma Medica* 2013; 31: 135-41.

〔連絡先〕〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1
旭川医科大学病院感染制御部 松本成史
E-mail: matsums@asahikawa-med.ac.jp

***Adverse Drug Reaction Following Quadrivalent Influenza Vaccination
Coverage of Health Care Workers***

Kazue WATANABE, Seiji MATSUMOTO, Eri TOYOSHIMA, Kaori ISHIGAMI and Yoshinobu OHSAKI

Department of Infection Control, Asahikawa Medical University Hospital

Abstract

Quadrivalent influenza vaccines were newly available and distributed in Japan from the 2015–16 influenza season. Adverse drug reactions to influenza vaccines among adults are rarely reported, so we carried out a questionnaire survey of adverse drug reaction following quadrivalent influenza vaccination coverage of our medical university and university hospital workers. Overall, 75.3% of adverse drug reactions, mainly solicited injection-site symptoms such as redness, swelling and pain, etc. were reported. No severe adverse drug reactions were reported. The type and frequency of adverse drug reaction were similar to previous reports, and quadrivalent influenza vaccination was well tolerated in adults.

Key words : quadrivalent influenza vaccination, health care workers, adverse drug reaction