肺炎球菌ワクチン： 接種法，副反応と対処

要 旨

予防接種の安全性は高いが，副反応はゼロではない．成人に安全に肺炎球菌ワクチンを接種するにあたり，定期接種・任意接種の接種要件を理解し，不適当者・要注意者を見極めることが重要である．歴史的経緯から接種経路についても注意が必要である．副反応・有害事象の考え方と対処法，および予防接種後副反応報告の義務化とその概要，健康被害救済制度についても理解しておく必要がある．

嵯峨 知生
廣川 誠

〔日内会誌 104：2336～2342，2015〕

Key words 肺炎球菌ワクチン，予防接種後副反応，接種経路，健康被害救済

はじめに

予防接種の安全性は高いが，副反応はゼロではない．本稿の執筆時点で，成人に接種可能な肺炎球菌ワクチンは，23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（pneumococcal polysaccharide vaccine：PPSV）および13価肺炎球菌コンジュゲートワクチン（pneumococcal conjugate vaccine：PCV）である．これらワクチンを成人に接種する際に内科医が知るべき点を概説する．

1. 定期接種と任意接種

同じワクチンでも，接種対象者や方法によって健康被害救済制度が異なる．

1) 定期接種

予防接種法に基づく接種のうち，平時に実施されるものを定期接種と呼ぶ．接種対象者や方法は，予防接種法および関連規定の要件を全て満たす必要がある．予防接種ガイドラインには定期接種の際の要点がまとめられている¹⁾．

B類疾病（個人防衛を目的とし，接種努力義務なし）に高齢者の肺炎球菌感染症があり，要件を満たせばPPSVを定期接種可能である．

2) 任意接種

定期接種に該当しないもので，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」（旧薬事法）の規定に沿って承認されたワクチンを添付文書に従って接種する場合を

秋田大学附属病院中央検査部，秋田大学大学院医学系研究科総合診療・検査診断学講座

Knowledge and Strategy in Pneumococcal Vaccines for General Physicians. Topics：V. Administration route, prevention and management of adverse events following pneumococcal vaccination in adults.

Tomoo Saga and Makoto Hirokawa：Central Laboratory Division, Akita University Hospital, Japan and Department of General Internal Medicine and Clinical Laboratory Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, Japan.

表1 成人肺炎球菌ワクチンの不適当者と要注意者

	不適当者	要注意者
共通：PPSV定期, PPSV任意, PCV任意	<ul style="list-style-type: none"> ・明らかな発熱を呈している者 ・重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 ・接種液の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 ・その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者 	<ul style="list-style-type: none"> ・心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害などの基礎疾患を有する者 ・予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者および全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 ・過去にけいれんの既往のある者 ・過去に免疫不全の診断がされている者および近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 ・接種液の成分に対してアレルギーを呈する恐れのある者
+PPSV任意	<ul style="list-style-type: none"> ・2歳未満の者（含有される莢膜型抗原の一部に対して十分応答しないことが知られており、本剤の安全性も確立していない） 	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦または妊娠している可能性のある婦人 ・過去にPPSVを接種されたことのある者
+PCV任意	<ul style="list-style-type: none"> ・ジフテリアトキソイドに対してアナフィラキシーを呈したことが明らかな者 	<ul style="list-style-type: none"> ・ジフテリアトキソイドに対してアレルギーを呈する恐れのある者 ・血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者

慣習的に任意接種と呼ぶ。任意接種に関する明確な規定がない場合は定期接種のものを準用する。

3) それ以外の接種

個人輸入品などの国内未承認品、または承認品でも要件を満たさない場合、健康被害救済制度がない場合がある。定期/任意接種の要件の多くは共通しているため、接種前に十分確認する必要がある。

2. 接種前の確認

1) 予診の概要

接種前に診察を行い、予防接種を受けることが適当でない者（不適当者）または予防接種の判断を行うに際して注意を要する者（要注意者）に該当するか否かを調べる。その際に、予防接種の有効性・安全性、副反応・健康被害救済制度について説明を行い、文書により同意を得た場合に限り接種を行う。

接種努力義務がないPPSVの定期接種では、対象者が自らの意思で接種を希望していることを確認する。意思確認が容易でない場合は、家族

の協力を得て、その意思を確認してもよい。

2) 予防接種不適当者および要注意者（表1）

(1) 不適当者

当該予防接種を行ってはならない。

「明らかな発熱」は予防接種ガイドラインには37.5℃以上の者と記載されている¹⁾。

アナフィラキシーについて、現行のPCV（プレベナー13®）は蛋白担体として無毒性変異ジフテリア毒素を含有しているため、ジフテリアトキソイドに対するアナフィラキシー既往者も不適当者となる。薬剤の成分や製造工程の概略は添付文書に記載がある。

PPSV（ニューモバックス®NP）の添付文書には、2歳未満の者が不適当者に挙げられている。

(2) 要注意者

被接種者の健康状態を勘案し、慎重に予防接種の適否を判断する。予防接種要注意者の考え方は予防接種ガイドラインに記載がある¹⁾。基礎疾患を有する者はむしろワクチンの必要性が高い場合もある。PCVは高齢者には筋肉内注射されるため、出血傾向のある者が要注意者に挙げられている。

表2 PPSVとPCVの接種年齢と接種方法

接種年齢	<2 カ月	≥2 カ月かつ<2 歳	≥2 歳かつ<65 歳	≥65 歳
PPSV	接種不適当者		筋肉内または皮下	
PCV	接種年齢対象外	皮下	接種年齢対象外	筋肉内

3) 予診票

不適当者や要注意者に該当する事実関係や接種歴などを確認するための助けとなる。PPSVの定期接種の場合、対象者が居住する市町村が作成した予診票を使用する。任意接種の場合、販売元が提供する予診票や説明文書も参考になる。

3. 接種の実際

1) 接種経路

(1) 対象年齢と接種経路（表2）

PPSVとPCVは接種対象年齢と接種経路が異なる。加えて、PCVは小児と高齢者で接種経路が異なるため、特に注意が必要である。

世界的には不活化ワクチンは筋肉内注射が一般的である。筋肉内注射は皮下注射と比べて局所反応（発赤、腫脹、疼痛）が少なく、免疫原性は同等かそれ以上とされる。これに対し、国内の多くの不活化ワクチンの接種経路が皮下注射と規定されているのは、1970年代に国内で多発し問題視された大腿四頭筋拘縮症につき、頻回の筋肉内注射との関連が指摘されたことが影響している²⁾。

PCVは海外では筋肉内注射される。しかし、国内小児へのPCV導入に際し、国内では乳幼児への筋肉内注射が一般的でなかったため皮下注射で臨床試験が実施され、小児への接種経路は皮下注射のみが承認された。一方でPCVの国内高齢者への追加承認に際し、臨床試験は海外同様に筋肉内注射で実施され、海外同様に筋肉内注射のみが承認された。接種経路問題について日

本小児科学会は、不活化ワクチンの筋肉内注射が可能となるように厚生労働省へ要望している。

PPSVは日米ともに皮下注射または筋肉内注射が承認されている。PPSVの筋肉内注射は皮下注射と比較して、免疫原性は同等で局所反応が少ないという報告がある³⁾。

(2) 筋肉内注射

上腕の三角筋部に垂直に針を刺して注射する。神経走行部位を避け、針刺入時に激痛の訴えや血液の逆流があった場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射する。

(3) 皮下注射

上腕外側が推奨される。上腕後外部下1/3の部位の皮膚をつまみ上げ、皮膚面に斜めに（30～45度）針を刺し、注射する。

2) 接種時の注意

薬液はよく混合し、適切な消毒を遵守する。

3) 接種後の注意

接種部位を清潔に保ち、接種当日は過激な運動を避けるよう指導する。接種後1時間経過すれば入浴も差し支えない。

アナフィラキシーは30分以内に起こることが多いため、この間は接種施設で観察するか、被接種者が直ちに医師と連絡を取れるようにしておくことが望ましい。血圧計、エピネフリン、蘇生バッグの準備は最低限必要である。

4) 接種間違い防止のための確認事項

特に医師が確認すべき事項を予防接種必携から表3に抜粋（一部改変）した⁴⁾。

表3 予防接種の間違い防止のための確認事項⁴⁾

【問診時の確認事項】 <ul style="list-style-type: none"> ・本人確認 ・ワクチンの種類、接種量と回数 ・ワクチン対象接種年齢 ・接種歴 ・直前の予防接種実施日からの間隔 ・接種前の検温 ・予診票の記載漏れ項目 ・体調（診察） ・医師記入欄に署名又は記名押印 	【接種後の確認事項】 <ul style="list-style-type: none"> ・使用済み注射器の適正な廃棄 ・予診票、診療録、健康手帳等への記録：接種日、メーカー名、ロット番号、接種量、医療機関名など ・予診票の回収 ・接種終了後の注意事項説明 ・接種後30分の観察、または直ちに医師と連絡をとれるように指導
【接種時の確認事項】 <ul style="list-style-type: none"> ・ワクチンの種類及び有効期限 ・ワクチンの外観 ・ワクチンの混和 ・ワクチン接種量 ・接種方法 	【ワクチン保管の確認事項】 <ul style="list-style-type: none"> ・保管法：添付文書の記載 ・ワクチン整理：種類別、有効期限別、期限までの日数の短いものを手前に ・ワクチン使用予定数の確保 ・保管庫の温度記録

5) 同時接種

同時接種は医師が特に必要と認めた場合に行うことが可能である。ただし、PCVの添付文書には、単独接種が可能である説明を行い、特に重篤な基礎疾患に罹患している対象者には慎重に行う旨の記載がある。

4. 有害事象と副反応

1) 用語と位置づけ

有害事象は、予防接種後に生じる生体にとって不利益な反応の総称で、事象と接種の因果関係の有無は問わない。有害事象は、接種によって起こる副反応と、偶然に発生した紛れ込みからなる。副反応は、接種によって起こる本来の目的（免疫獲得）以外の反応の総称である。他の医薬品における副作用に相当するが、投与後の被接種者の免疫反応を期待するワクチンの特殊性を反映した用語である。紛れ込みは、接種後に偶然に発生した、別の原因による健康異常を指す。

副反応には、適切な接種でも発生し得る事象のほか、ワクチンの質や接種手技の問題、接種

への不安によるものが含まれる。紛れ込みには、基礎疾患の増悪、感染症の自然発症（潜伏期を含む）、他薬剤などへの曝露、外傷が含まれる。特に、予診で潜伏期を完全に見極めることは実際上不可能である。

2) PPSVおよびPCVの副反応の種類と頻度

両ワクチンの添付文書に記載されている副反応と頻度を表4に示す。

3) 副反応への対応

接種直後に起こる副反応への処置は一般の救急治療に準じて行う。厚生労働省が策定した「重篤副作用疾患別対応マニュアル」は厚生労働省ホームページに公開されている。

4) 予防接種後副反応報告制度

(1) 目的

予防接種の安全性について管理・検討し、国民への情報提供と今後の予防接種行政の推進に資することを目的とする。予防接種との因果関係が必ずしも明らかでない場合でも、保健衛生上必要と判断される場合には報告対象となり得る。厳密に言うと「有害事象」を指すが、一般への印象と慣例から「副反応」の用語が使われている。

表4 成人肺炎球菌ワクチンの副反応と頻度

(A) PPSV (ニューモバックス®NP)

重大な副反応 アナフィラキシー、血小板減少、Guillain-Barré症候群、蜂巣炎・蜂巣炎様反応（いずれも頻度不明）

報告頻度	5% 以上	1～5%	1% 未満	頻度不明 ^a
全身症状		倦怠感、違和感、悪寒、発熱	ほてり	無力症
筋・骨格系		筋肉痛		関節痛、関節炎、CPK上昇
注射部位	疼痛、熱感、腫脹、発赤	硬結	掻痒感	可動性の低下
精神神経系		頭痛		感覚異常、熱性痙攣
呼吸器			咽頭炎、鼻炎	
消化器			悪心	嘔吐
血液				リンパ節症・リンパ節炎、白血球数増加
皮膚			皮疹	蕁麻疹、多形紅斑
その他		ALT上昇	腋窩痛	血清病、CRP上昇

^a自発報告あるいは海外において認められている。

CPK：creatine phosphokinase, ALT：alanine aminotransferase, CRP：C-reactive protein

(B) PCV (プレベナー13®)

重大な副反応 ショック・アナフィラキシー、痙攣、血小板減少性紫斑病（いずれも頻度不明）

報告頻度	10% 以上	1～10%	1% 未満	頻度不明 ^b
皮膚		発疹		血管性浮腫、多形紅斑
呼吸器				呼吸困難、気管支痙攣
注射部位	疼痛 (41.2%)、紅斑 (23.7%)、上腕の可動性の低下 (23.7%)、腫脹 (17.5%)		掻痒感	皮膚炎、蕁麻疹、硬結、圧痛
消化器		食欲減退	嘔吐、下痢、悪心	
血液			注射部位に局限したリンパ節炎	
精神神経系		頭痛		
筋・骨格系	筋肉痛 (19.8%)	関節痛		筋肉痛増悪、関節痛増悪
その他	疲労 (16.4%)	悪寒、発熱		

^b海外で認められた副反応であり、頻度不明とした。

(2) 報告の実際

報告の義務は、定期接種は予防接種法、任意接種は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に定められるが、予防接種に関する報告様式は現在統一され、報告先は独立行政法人 医薬品医療機器総合機構に一元化された。定期接種対象疾病は報告基準が定められており、記入要領に沿って記入する。被接種者が市町村に報告することもできる。

PPSV定期接種の報告基準と、発生までの時間

は以下の通りである：アナフィラキシー、4時間；Guillain-Barré症候群、28日；血小板減少性紫斑病、28日；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；その他の反応、時間設定なし。

(3) 報告基準の設定経緯

現行の報告基準の基本的な考え方は以下の通りである：(a) 副反応を統一的に類型化し、接種後症状が発生するまでの時間とあわせて例示したうえ、該当する場合の報告を義務化；(b)

それ以外でも予防接種による副反応が疑われるものは幅広く報告を求める；(c) 報告基準の継続の見直し。これを踏まえ、添付文書に「重大な副反応」として記載された症状は報告基準に類型化され、それ以外は類型化不要と判断された。症状出現までの時間は、好発時期に合わせた設定に若干の余裕を持たせて決定された。

(4) 有害事象の評価

予防接種と有害事象との因果関係の証明は困難な場合が多い。WHO (World Health Organization) の評価アルゴリズムでは、他に十分説明な因子があるか、因果関係が既知の因子があるか、あるなら発生時期は妥当か、因果関係に否定的な因子があるかを評価していく⁵⁾。

予防接種後の重篤な副反応について、国際的に標準化された症例定義としてBrighton分類が提案されている^{1,6)}。レベル3以上（確からしい順に1, 2, 3）が症例定義に合致する。レベル4は情報不足、レベル5は否定的で、それぞれ症例定義に合致しないと判定される。

5) 報告例およびその検討結果の公表

副反応報告の集計および専門家による検討結果は厚生労働省HPに公表されている (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei.html?tid=284075>)。報告対象には接種との因果関係がないものも含まれる。死亡、後遺症、アナフィラキシーとして報告された症例を専門家が検討し、その結果、症例定義に合致しない、または接種との因果関係が否定的と判断されたものも含まれる。また、同時接種では報告件数が重複する場合がある点にも注意が必要である。

6) 主な副反応

(1) アナフィラキシー

接種直後（5～30分；報告基準は4時間以内）に起こる、重症で致命的な全身的に及ぶ過敏症反応である。主にIgE (immunoglobulin-E) が介在する即時型 (I型) のアレルギー反応である

が、IgEを介さない免疫学的機序や、非免疫学的機序でのマスト細胞の直接活性化もある。両者を包括する用語は最近「アナフィラキシー」に統一された（2013年2月、医薬品・医療機器等安全性情報）。

(2) Guillain-Barré症候群、血小板減少性紫斑病

接種後28日以内に起こる。接種との関連は必ずしも明らかではないとされるが、自己抗体の産生や補体の活性化、免疫複合体の形成、T細胞の関与などの機序による影響が理論上考えられる。

(3) 蜂巣炎・肘を越える蜂巣炎様反応

接種後7日以内に起こる。国内でも蜂巣炎が否定できない重篤な症例の報告があったことを踏まえ、報告基準に類型化された。皮膚および皮下組織などに生じる細菌感染症およびそれに類する症状とされる。検査所見として、菌の証明、血液検査、画像上の炎症所見が挙げられている。

(4) 局所反応とPPSV再接種問題

①局所反応

注射部位の疼痛、紅斑、硬結を指すArthus反応である。接種部位を中心に上腕全体、あるいは前腕にまで及ぶ局所の副反応が接種から2～3日後をピークにみられることがある。局所の保存的な処置（冷湿布、ステロイドホルモン薬や抗ヒスタミン薬の塗布など）で消退する。筋肉内注射の方が皮下注射よりも発生頻度は低い。

②PPSVの再接種

PPSV再接種者で局所反応が強く発現するため、PPSV既接種者はかつては不適当者とされ、再接種ができなかった。その後、4年以上の間隔を空けて再接種すれば、初回接種時に比べて副反応の発現率は増加しないと報告され⁷⁾、米国では1997年から再接種可能となった。国内でも「肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン」が日本感染症学会から出された2009年に添付文書が自主改訂され、PPSVの再接種が可能となった。現在、5年以上の間隔を空ければ、任意接種としてPPSV再接種が可能となっている。

5. 健康被害救済制度

予防接種の副反応による健康被害は、稀だが不可避免的に生ずるものとして、予防接種と健康被害との因果関係が認定された者を迅速に救済する制度がある。定期接種は予防接種法、任意接種は「独立行政法人医薬品医療機器総合機構法」の救済対象となり得る。

おわりに

予防接種をめぐる情勢は変化が大きく、成人への接種機会は今後増加する可能性が高い。特に高齢者へのPCV接種に関する知見は現時点で限られるが^{8,9)}、被接種者への効果と安全性が最大限確保される接種と副反応への対応が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：嵯峨知生；報酬（予防接種リサーチセンター）

文献

- 1) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン2015年度版。予防接種リサーチセンター，東京，2015.
- 2) 日本小児科学会筋拘縮症委員会：筋拘縮症に関する報告書。日本小児科学会雑誌 87：1067-1105, 1983.
- 3) Cook IF, et al : Comparative reactogenicity and immunogenicity of 23 valent pneumococcal vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. Vaccine 25 : 4767-4774, 2007.
- 4) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種必携 平成26年度。予防接種リサーチセンター，東京，2014.
- 5) WHO/HIS/EMP/QSS : Causality assessment of an adverse event following immunization(AEFI) : user manual for revised WHO classification. WHO, Geneva, 2013.
- 6) Rüggeberg JU, et al : Anaphylaxis : case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 25 : 5675-5684, 2007.
- 7) Jackson LA, et al : Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA 281 : 243-248, 1999.
- 8) Jackson LA, et al : Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine naive adults. Vaccine 31 : 3577-3584, 2013.
- 9) Namkoong H, et al : Comparison of the immunogenicity and safety between polysaccharide and protein-conjugated pneumococcal vaccines among the elderly aged 80 years or older in Japan : an open-labeled randomized study. Vaccine 33 : 327-332, 2015.