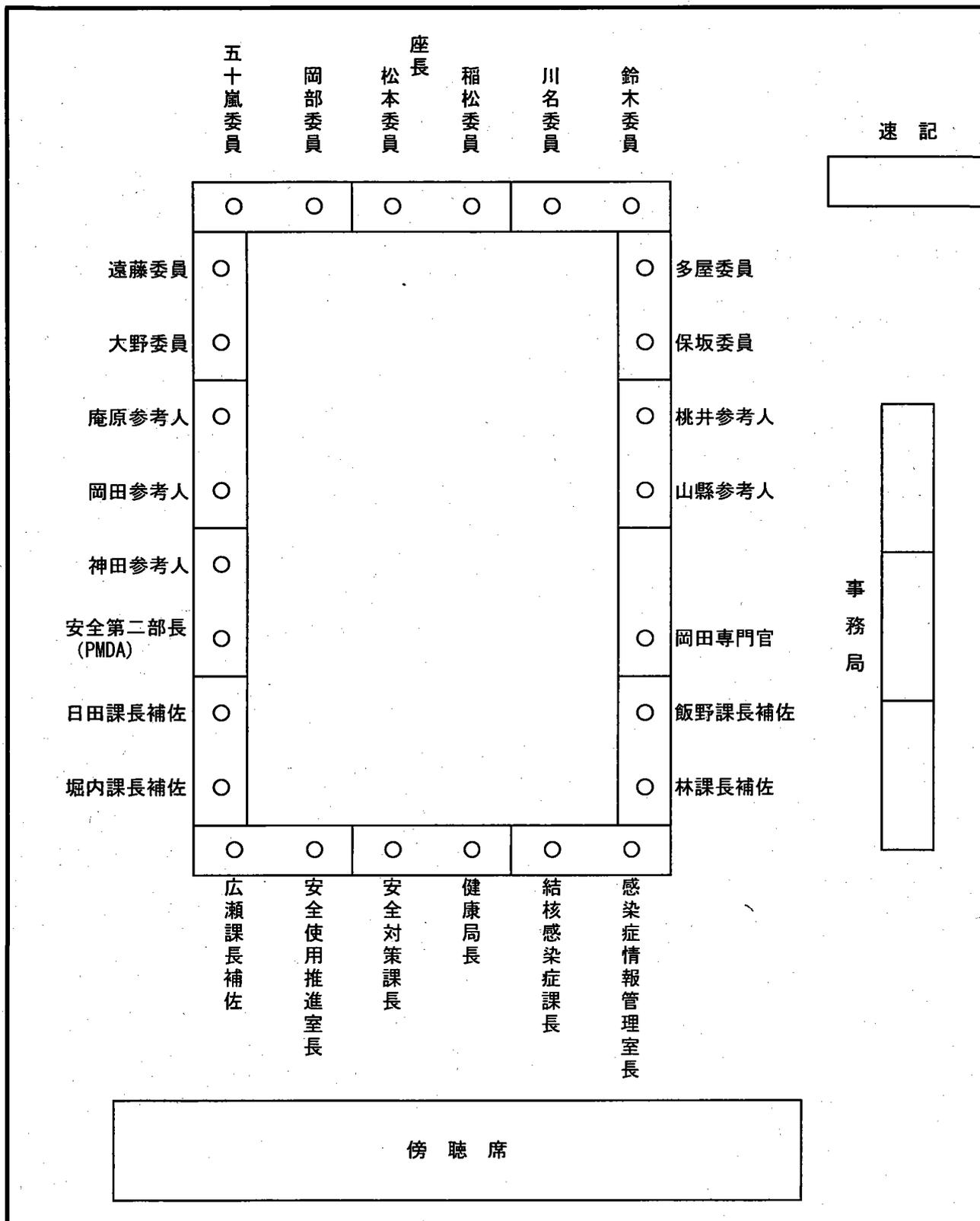


平成23年度第4回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会、
 第1回新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会 及び 第1回子宮頸がん等
 ワクチン予防接種後副反応検討会（合同開催）座席図

平成23年7月13日(水)17:00~19:00
 中央合同庁舎5号館12階専用第15・16会議室



平成23年度
薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(第4回)
新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会(第1回)
子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会(第1回)
(合同開催)

日時:平成23年7月13日(水)

17:00~19:00

場所:厚生労働省 12階専用第15, 16会議室

議事次第:

1. インフルエンザワクチンの安全性について
2. 子宮頸がん予防ワクチン、ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの安全性について
3. その他

平成23年度

薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第4回）

新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会（第1回）

子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（第1回）（合同開催）

委員等名簿

【安全対策調査会】

<委員>

五十嵐 隆	東京大学医学部小児科講座教授
遠藤 一司	明治薬科大学医薬品安全管理学講座教授
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所所長
松本 和則	獨協医科大学特任教授

<参考人>

庵原 俊昭	国立病院機構三重病院院長
岡田 賢司	国立病院機構福岡病院統括診療部長
神田 隆	山口大学大学院医学系研究科脳神経病態学、神経内科教授
桃井 真里子	自治医科大学小児科学教室教授
山縣 然太郎	山梨大学大学院医学工学総合研究部社会医学講座教授

【○新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会】

【●子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会】

<委員>

○●稲松 孝思	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター臨床診査科部長
○●岡部 信彦	国立感染症研究所 感染症情報センター長
○ 川名 明彦	防衛医科大学校 内科学講座第2教授
●鈴木 直	聖マリアンナ医科大学産婦人科 婦人科部長
○●多屋 馨子	国立感染症研究所 感染症情報センター
○ 永井 英明	独立行政法人国立病院機構東京病院 外来診療部長
○●保坂 シゲリ	社団法人日本医師会常任理事

平成23年度

薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（第4回）

新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会（第1回）

子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（第1回）

（合同開催）

配付資料一覧

議題1 関係

- 資料1-1 インフルエンザワクチンの副反応報告等の状況について
- 資料1-2 重篤症例一覧
- 資料1-3 死亡症例一覧
- 資料1-4 死亡症例の概要
- 資料1-5 昨シーズンの新型インフルエンザワクチンの副反応の報告状況との比較
- 資料1-6 ギラン・バレー症候群（GBS）、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の可能性のある症例一覧
- 資料1-7 アナフィラキシーの可能性のある症例一覧
- 資料1-8-1 新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究結果概要
- 資料1-8-2 新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究総合研究報告書
- 資料1-9 インフルエンザHAワクチンの「使用上の注意」の改訂に関する調査結果について

- 参考資料1-1 インフルエンザワクチンの添付文書
- 参考資料1-2 非重篤症例一覧
- 参考資料1-3 新型インフルエンザ（A/H1N1）に係る季節性インフルエンザ対策への移行について

議題2関係

- 資料2-1 子宮頸がん予防ワクチンの副反応報告状況
- 資料2-2 Hib（ヒブ）ワクチンの副反応報告状況
- 資料2-3 小児用肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況
- 資料2-4 ヒブワクチン及び小児用肺炎球菌ワクチンに関する死亡症例一覧
- 資料2-5 ヒブワクチン及び小児用肺炎球菌ワクチンに関する死亡症例概要

- 参考資料2-1 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業における副反応報告と薬事法における報告の違い
- 参考資料2-2 各ワクチンの添付文書
- 参考資料2-3 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性の評価結果について

その他

- 資料3 ゲフィチニブ服用後の急性肺障害・間質性肺炎等に係る副作用報告の報告件数等について

インフルエンザワクチンの副反応報告等の状況について

1. 医療機関及び製造販売業者からの副反応報告について

(1) 副反応報告数及び推定接種可能人数
(平成 23 年 5 月 31 日報告分まで)

報告全体		(単位：例 (人))			
接種日	医療機関からの副反応報告		製造販売業者からの副反応報告 (重篤報告)		
	副反応報告数	うち重篤報告数		重篤報告数	
		うち死亡報告数	うち死亡報告数	うち死亡報告数	うち死亡報告数
10/1- 10/31	2 1 1	4 2	5	2 6	1
11/1- 11/30	3 6 1	7 3	8	5 2	4
12/1- 12/31	8 9	1 3	3	1 1	1
1/1- 1/31	8	0	0	1	0
2/1- 2/28	1	1	0	0	0
3/1- 3/31	1	0	0	0	0
不明・期間外	2	0	0	7	0
合計 (報告頻度) ※	6 7 3 (0.001%)	1 2 9 (0.0003%)	1 6 (0.00003%)	9 7 (0.0002%)	6 (0.00001%)

(注) 注意点

※ 報告頻度 (%) は、平成 22 年 10 月～平成 23 年 3 月までの期間において、医療機関へのワクチン納入数量から算出した推定接種可能人数 (回分) 49,460,846 人を基に算出した (平成 23 年 3 月 31 日現在)。なお、インフルエンザ予防接種実施要領に基づき、平成 22 年 10 月～平成 23 年 3 月までの期間において、受託医療機関から都道府県を經由して受けた回答から算出した推定接種人数は約 4517.7 万人である。

※ 今回の接種事業では、接種との因果関係の有無に関わらず、「接種後の死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」に該当すると判断されるものを報告対象としている。

※ 重篤とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものをいうが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。

※ 製造販売業者からの副反応報告は、薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものである。なお、製造販売業者からの報告には、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性がある。

(2) 副反応報告の内訳

1) 医療機関からの副反応報告のうち、関連性についての内訳

① 医療機関から「関連有り」として報告されたもの (単位：例 (人))

接種日	副反応報告数	うち重篤報告数	
		うち死亡報告数	うち死亡報告数
10/1- 10/31	1 3 6	2 5	1
11/1- 11/30	2 1 3	4 3	2
12/1- 12/31	4 7	6	1
1/1- 1/31	4	0	0
2/1- 2/28	1	1	0
3/1- 3/31	0	0	0
不明	1	0	0
合計 (報告頻度)	4 0 2 (0.0008%)	7 5 (0.0002%)	4 (0.000008%)

② 医療機関から「関連無し」、「評価不能」として報告されたもの (単位：例 (人))

接種日	副反応報告数	うち重篤報告数	
		うち死亡報告数	うち死亡報告数
10/1- 10/31	7 5	1 7	4
11/1- 11/30	1 4 8	3 0	6
12/1- 12/31	4 2	7	2
1/1- 1/31	4	0	0
2/1- 2/28	0	0	0
3/1- 3/31	1	0	0
不明	1	0	0
合計 (報告頻度)	2 7 1 (0.0005%)	5 4 (0.0001%)	1 2 (0.00002%)

2) 性別報告数

	医療機関からの副反応報告数	製造販売業者からの副反応報告数
男	280 (41.6%)	35 (36.1%)
女	391 (58.1%) うち妊婦3	60 (61.9%)
不明	2 (0.3%)	2 (2.1%)

3) 年齢別報告数

年齢	医療機関からの副反応報告			製造販売業者からの副反応報告	
	副反応報告数	うち重篤報告数		重篤報告数	
		うち死亡報告数		うち死亡報告数	
0～9歳	193	26	1	28	0
10～19歳	53	13	0	12	0
20～29歳	62	10	0	2	0
30～39歳	82	14	0	4	0
40～49歳	55	6	0	6	0
50～59歳	46	9	1	6	1
60～69歳	62	16	2	15	0
70～79歳	69	12	4	10	2
80歳以上	50	23	8	12	3
不明	1	0	0	2	0
合計	673	129	16	97	6

2. 医療機関からの接種者数報告による推定接種者数に基づく報告頻度

実施要領に基づき、平成22年10月から平成23年3月末までの接種者の数について、受託医療機関から都道府県を經由して回答があった（平成22年10月分36都道府県：8,546,711人、11月分34都道府県：18,868,939人、12月分33都道府県：7,808,708人、平成23年1～3月分25都道府県：883,631人）。これを基に平成22年10月～平成23年3月の副反応報告頻度を計算したものは次のとおり。今後、都道府県からの追加情報により、推定接種者数は更新されていく可能性がある。なお、平成22年10月～平成23年3月までの期間において、医療機関へのワクチン納入数量から算出した推定接種可能人数は約4946.1万人である。

副反応報告数及び推定接種者数（平成23年5月31日報告分まで）

接種日	推定接種者数 (万接種)	医療機関からの報告		製造販売業者からの報告 (重篤報告)
		副反応報告数 (報告頻度)		
		うち重篤報告数 (報告頻度)		
10/1-10/31	992.3	211 (0.002%)	42 (うち死亡5) (0.0004%)	26 (うち死亡1) (0.0003%)
11/1-11/30	2349.2	361 (0.002%)	73 (うち死亡8) (0.0003%)	52 (うち死亡4) (0.0002%)
12/1-12/31	1011.2	89 (0.0009%)	13 (うち死亡3) (0.0001%)	11 (うち死亡1) (0.0001%)
1/1-3/31	165.0	10 (0.0006%)	1 (0.00006%)	1 (0.00006%)
不明・期間外		2	0	7
合計	4517.7 (H. 23. 7. 1 現在)	673 (0.001%)	129 (うち死亡16) (0.0003%)	97 (うち死亡6) (0.0002%)

①報告全体

(単位：例(人))

報告期間	平成22年10月～ 平成23年3月接種分		医療機関からの報告		製造販売業者 からの報告
			副反応報告数 (報告頻度)		
			うち重篤報告数 (報告頻度)		
推定接種者数	単位：万接 種				
基礎疾患を有する者	15歳未満の者	45.0	59 0.01%	15(うち死亡1) 0.003%	13 0.003%
	15～64歳の者	152.7	62 0.004%	23(うち死亡1) 0.002%	15(うち死亡1) 0.001%
	65歳以上の者	434.2	82 0.002%	41(うち死亡14) 0.0009%	19(うち死亡5) 0.0004%
	計	631.9	203 0.003%	79(うち死亡16) 0.001%	47(うち死亡6) 0.0007%
妊婦	23.0	3 0.001%	3 0.001%	0 0%	
15歳未満の者	1272.6	169 0.001%	20 0.0002%	21 0.0002%	
15～64歳の者	1603.6	227 0.001%	26 0.0002%	17 0.0001%	
65歳以上の者	986.6	73 0.0007%	4 0.00004%	10 0.0001%	
不明		1	0	2	
合計	4517.7	673 0.001%	129(うち死亡16) 0.0003%	97(うち死亡6) 0.0002%	

※各月の報告数をもとに、平成21年10月1日現在総務省都道府県別推計人口(総人口)により推計

- ・10月分(36都道府県)：116.1%＝127,510千人(全国)÷109,873千人(36都道府県)
- ・11月分(34都道府県)：124.5%＝127,510千人(全国)÷102,404千人(34都道府県)
- ・12月分(33都道府県)：129.5%＝127,510千人(全国)÷98,500千人(33都道府県)
- ・1～3月分(25都道府県)：186.7%＝127,510千人(全国)÷68,279千人(33都道府県)

※報告のあった都道府県においても、すべての受託医療機関からは報告を受けていない

②平成22年10月接種分

(単位：例(人))

報告期間	10月接種分		医療機関からの報告		製造販売業者 からの報告
			副反応報告数 (報告頻度)		
			うち重篤報告数 (報告頻度)		
推定接種者数	単位：万接 種				
基礎疾患を有する者	15歳未満の者	10.8	14 0.01%	2 0.002%	3 0.003%
	15～64歳の者	33.8	15 0.004%	6(うち死亡1) 0.002%	3 0.0009%
	65歳以上の者	125.6	26 0.002%	12(うち死亡4) 0.001%	3(うち死亡1) 0.0002%
	計	170.2	55 0.003%	20(うち死亡5) 0.001%	9(うち死亡1) 0.0005%
妊婦	6.0	1 0.002%	1 0.002%	0 0%	
15歳未満の者	244.7	62 0.003%	12 0.0005%	6 0.0002%	
15～64歳の者	322.1	68 0.002%	8 0.0002%	8 0.0002%	
65歳以上の者	249.3	26 0.001%	2 0.00008%	3 0.0001%	
合計	992.3	211 0.002%	42(うち死亡5) 0.0004%	26(うち死亡1) 0.0003%	

③平成 22 年 11 月接種分

(単位: 例 (人))

報告期間	11 月接種分		医療機関からの報告		製造販売業者 からの報告
			副反応報告数 (報告頻度)		
			うち重篤報告数 (報告頻度)		
推定接種者数		単位: 万接種			
基礎疾患を有する者	15 歳未満の者	20.3	33 0.02%	10(うち死亡 1) 0.005%	8 0.004%
	15~64 歳の者	83.4	36 0.004%	14 0.002%	7(うち死亡 1) 0.0008%
	65 歳以上の者	238.4	50 0.002%	26(うち死亡 7) 0.001%	14(うち死亡 3) 0.0006%
	計	342.1	119 0.003%	50(うち死亡 8) 0.001%	29(うち死亡 4) 0.0008%
妊婦		10.8	2 0.002%	2 0.002%	0 0%
15 歳未満の者		577.2	75 0.001%	7 0.0001%	11 0.0002%
15~64 歳の者		882.8	124 0.001%	14 0.0002%	6 0.00007%
65 歳以上の者		536.4	42 0.0008%	2 0.00004%	6 0.0001%
不明			1	0	0
合計		2349.2	361 0.002%	73(うち死亡 8) 0.0003%	52(うち死亡 4) 0.0002%

④平成 22 年 12 月接種分

(単位: 例 (人))

報告期間	12 月接種分		医療機関からの報告		製造販売業者か らの報告
			副反応報告数 (報告頻度)		
			うち重篤報告数 (報告頻度)		
推定接種者数		単位: 万接種			
基礎疾患を有する者	15 歳未満の者	11.8	10 0.009%	3 0.003%	1 0.0008%
	15~64 歳の者	30.0	11 0.004%	3 0.001%	3 0.001%
	65 歳以上の者	60.3	6 0.001%	3(うち死亡 3) 0.0005%	1(うち死亡 1) 0.0002%
	計	102.1	27 0.003%	9(うち死亡 3) 0.0009%	5(うち死亡 1) 0.0005%
妊婦		4.6	0 0%	0 0%	0 0%
15 歳未満の者		388.4	27 0.0007%	1 0.00003%	2 0.00005%
15~64 歳の者		335.8	31 0.0009%	3 0.00009%	3 0.00009%
65 歳以上の者		180.4	4 0.0002%	0 0%	1 0.00005%
合計		1011.2	89 0.0009%	13(うち死亡 3) 0.0001%	11(うち死亡 1) 0.0001%

⑤平成23年1～3月接種分

(単位:例(人))

報告期間	平成23年1～3月接種分		医療機関からの報告		製造販売業者からの報告
			副反応報告数 (報告頻度)		
			うち重篤報告数 (報告頻度)		
推定接種者数	単位: 万接種				
基礎疾患を有する者	15歳未満の者	2.1	2 0.01%	0 0%	0 0%
	15～64歳の者	5.4	0 0%	0 0%	0 0%
	65歳以上の者	9.9	0 0%	0 0%	1 0.001%
	計	17.4	2 0.001%	0 0%	1 0.0006%
妊婦	1.7	0 0%	0 0%	0 0%	
15歳未満の者	62.3	4 0.0006%	0 0%	0 0%	
15～64歳の者	63.0	4 0.0006%	1 0.0002%	0 0%	
65歳以上の者	20.6	0 0%	0 0%	0 0%	
合計	165.0	10 0.0006%	1 0.00006%	1 0.00006%	

(参考1)

季節性インフルエンザワクチンの実績(薬事法に基づく副作用報告)

(単位:例(人))

	推定接種者数	副反応報告数	
		重篤報告数	
		(報告頻度)	うち死亡報告数 (報告頻度)
平成21年度	4159万人	120 0.0003% 100万人に3人	9 (明らかな関連なし) 0.00002% 1000万人に2人
平成20年度	4740万人	121 0.0002% 100万人に2人	2 (明らかな関連なし) 0.000004% 1億人に4人
平成19年度	4164万人	121 0.0003% 100万人に3人	4 (明らかな関連なし) 0.00001% 1000万人に1人

(参考 2)

新型インフルエンザワクチンの実績

(平成21年10月～22年6月)

新型インフルエンザワクチンの医療機関からの副反応報告及び推定接種者数に基づく報告頻度(平成22年6月30日までのデータ)

(単位: 例 (人))

接種日	推定接種可能 人数 (回分)	副反応報告数 (報告頻度)	うち重篤報告数	
			(報告頻度)	うち死亡報告数 (報告頻度)
10/19-11/1	1,575,950	701	52	1
		0.04%	0.003%	0.00006%
11/2-11/29	4,442,482	859	175	75※
		0.02%	0.004%	0.002%
11/30-12/27	10,453,371	533	121	44※※
		0.005%	0.001%	0.0004%
12/28-1/31	4,985,829	220	44	7
		0.004%	0.0009%	0.0001%
2/1-2/28	1,277,554	98	20	6
		0.008%	0.002%	0.0005%
3/1-3/28	89,958	11	3	0
		0.01%	0.003%	0.0%
3/29-4/25	5,130	3	0	0
		0.06%	0.0%	0.0%
4/26-5/30	1,262	3	1	0
		0.2%	0.08%	0.0%
5/31-6/30	1,601	0	0	0
		0.0%	0.0%	0.0%
合計	22,833,137 H22.7.5現在	2428	416	133*
		0.01%	0.002%	0.0006%

※ 既に報告されていた重篤症例に関して追加報告で死亡が判明した1例
 ※※ 実施要領による医療機関から厚生労働省への報告によらず、医療機関から直接製造販売業者へのみ情報提供された副反応において、死亡例が1例報告されている。

(参考 3)

新型インフルエンザ予防接種事業における副反応報告と

薬事法における報告の違い

新型インフルエンザ予防接種事業

	重篤	非重篤
未知	◎	◎
既知	◎	◎

ワクチン接種との因果関係に関わらず報告

参考(薬事法の報告要件)

	重篤	非重篤
未知	○	△
既知	○	○

副反応によると疑われる場合に報告

報告する対象が◎又は○
 ◎は、契約により医師に報告義務があるもの
 ○は、自主的な報告による。ただし、企業が知った場合は報告義務。
 「重篤」とは、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(日本とカナダと同じ基準)
 「既知」とは、副反応として知られているものであり、添付文書等に記載があるもの
 △ 非重篤・未知は定期的に報告。

インフルエンザワクチンの副反応報告
重篤症例一覧
(平成23年5月31日までの報告分)

医療機関からの報告

Table with columns: No., 年齢(代), 性別, 接種日, 製造所名, ロット番号, 同時接種, 基礎疾患、他の予防接種など, 副反応名, 副反応発生日, ワクチンと副反応との因果関係(報告医師), 重篤度, 経過日, 経過内容. Rows 1-32.

Table with columns: No., 年齢(代), 性別, 接種日, 製造所名, ロット番号, 同時接種, 基礎疾患、他の予防接種など, 副反応名, 副反応発生日, ワクチンと副反応との因果関係(報告医師), 重篤度, 経過日, 経過内容. Rows 33-74.

No.	年齢(代)	性別	接種日	製造所名	ロット番号	同時接種	基礎疾患、他の予防接種など	副反応名	副反応発生日	転帰日	転帰内容		
75	60	男	平成22年11月15日	北里研	FM009E		基礎疾患: 高血圧にてコディオン錠E服用 既往歴: 発作性心室細動(特に治療はしておらずコントロール している) アレルギー歴: なし ワクチン接種歴: 有。このようなことはなかった。 接種後の全身状態: 良好	アレルギー反応による顔面部浮腫、右平・右顔 面のしびれ	平成22年11月15日	経過有り	重篤	平成22年11月15日	回復
76	70	女	平成22年11月15日	デンカ	399-A		喘息、高血圧、高脂血症、不安障害	気管支炎悪化重篤発作	平成22年11月23日	経過有り	重篤	平成22年12月10日	軽快
77	40	女	平成22年11月15日	北里研	L46C		慢性閉塞性気管支炎	肺炎、心内膜炎、慢性肺病不全発作	平成22年11月25日	経過不詳	重篤	平成22年11月28日	未回復
78	90	女	平成22年11月15日	デンカ	403-B		高血圧、アトピー性皮膚炎	肺炎	平成22年11月18日	経過不詳	重篤	平成22年12月1日	回復
79	60	男	平成22年11月16日	豊研会	HK06A		アレルギー、当日風邪症状なし、発熱、高血圧、下 肢性浮腫、平伏性関節炎発作後色黒化等変化	意識消失発作、発熱	平成22年11月17日	経過不詳	重篤	平成22年11月25日	回復
80	30	女	平成22年11月16日	北里研	FB025D		11月13日に37.7℃の発熱が1日のみあったが、接種日は体調 良好であった。アレルギー歴無し、子宮頸 癌高血圧、糖尿病、緑内障、肥満等諸病、高血圧症、不眠、虫歯 切除	精神症状	平成22年11月19日	経過不詳	重篤	平成22年12月10日	回復
81	80	女	平成22年11月16日	北里研	FB028C		慢性閉塞性気管支炎	筋力低下	平成22年11月16日	経過不詳	重篤	平成23年4月6日	軽快
82	90	女	平成22年11月17日	デンカ	410-B		慢性閉塞性気管支炎、寛解性関節炎	アナフィラキシー様い	平成22年11月17日	経過不詳	重篤	平成22年11月18日	回復
83	20	男	平成22年11月18日	豊研会	HK05B		アレルギー	アナフィラキシーショック	平成22年11月18日	経過不詳	重篤	平成22年11月18日	回復
84	40	女	平成22年11月18日	豊研会	HA102A		アレルギー	ギラン・バレー症候群	平成22年11月18日	経過不詳	重篤	平成22年12月21日	未回復
85	10	女	平成22年11月22日	デンカ	402-B		アレルギー	アナフィラキシー	平成22年11月22日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
86	20	男	平成22年11月22日	デンカ	414-B		アレルギー	接種側上肢全体の痛み、しびれ	平成22年11月22日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
87	80	男	平成22年11月24日	北里研	FB023B		不整脈、頭痛、緑内障、糖尿病、貧血症、胆嚢切除	肩関節炎	平成22年11月24日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
88	70	女	平成22年11月24日	北里研	HA103B		心不全、右心、ケロイド形成、後発	全身発熱、発熱、倦怠感、意識障害	平成22年11月25日	経過不詳	重篤	平成22年12月15日	回復
89	60	女	平成22年11月24日	北里研	FB021G		高血圧、高血圧症、免疫性血小板減少症	ギラン・バレー症候群	平成22年11月25日	経過不詳	重篤	平成22年12月1日	回復
90	70	女	平成22年11月25日	北里研	L47A		アレルギー	全身の多形紅斑	平成22年11月25日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
91	70	女	平成22年11月25日	北里研	FC021B		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月25日	経過不詳	重篤	平成22年12月14日	回復
92	10	女	平成22年11月25日	北里研	L56A		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月25日	経過不詳	重篤	平成22年11月28日	回復
93	10歳未満	女	平成22年11月28日	北里研	L41A		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月28日	経過不詳	重篤	平成22年12月7日	未回復
94	10歳未満	女	平成22年11月27日	北里研	L41A		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月27日	経過不詳	重篤	平成22年12月7日	未回復
95	30	男	平成22年11月27日	デンカ	414-B		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月27日	経過不詳	重篤	平成22年12月13日	未回復
96	10	女	平成22年11月29日	北里研	FM012C		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月29日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
97	60	女	平成22年11月29日	北里研	FM012C		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月29日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
98	90	女	平成22年11月29日	北里研	L53C		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月29日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
99	80	女	平成22年11月30日	豊研会	HA105D		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月30日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
100	10歳未満	女	平成22年11月30日	豊研会	HA104D		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月30日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
101	20	男	平成22年11月30日	豊研会	HA105B		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月30日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
102	60	男	平成22年11月30日	豊研会	HA105D		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年11月30日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
103	20	女	平成22年12月1日	北里研	L48A		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月1日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
104	60	女	平成22年12月1日	デンカ	HA115A		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月1日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
105	20	男	平成22年12月2日	デンカ	404-B		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月2日	経過不詳	重篤	平成22年12月2日	回復
106	50	男	平成22年12月2日	北里研	FM012C		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月2日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
107	10	男	平成22年12月4日	デンカ	413-A		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月4日	経過不詳	重篤	平成22年12月3日	回復
108	10歳未満	男	平成22年12月6日	デンカ	418-A		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月7日	経過不詳	重篤	平成22年12月12日	回復
109	10歳未満	女	平成22年12月8日	北里研	L49A		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月9日	経過不詳	重篤	平成22年11月8日	回復
110	50	男	平成22年12月17日	北里研	HA108B		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月31日	経過不詳	重篤	平成22年11月24日	回復(症状)
111	10	男	平成22年12月18日	北里研	L58A		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月22日	経過不詳	重篤	平成22年11月2日	回復
112	10歳未満	男	平成22年12月18日	デンカ	420-B		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月18日	経過不詳	重篤	平成22年11月12日	回復
113	30	男	平成22年12月27日	豊研会	HA104E		アレルギー	急性軟性角膜結膜炎	平成22年12月14日	経過不詳	重篤	平成22年11月23日	回復

※死亡事例報告を省略
※北里研については、平成23年3月31日までの製造販売業者は「学校法人北里研究所」、
平成23年4月1日からは「北里第一三共ワクチン株式会社」となっているが、本資料では、全て「北里研」と表記した。

インフルエンザワクチンの副反応報告 重篤症例一覧 (平成23年5月31日までの報告分)

製造販売業者からの報告

No.	年齢(代)	性別	接種日	製造所名	ロット番号	同時接種	基礎疾患、他の予防接種など	副反応名	副反応発生日	転帰日	転帰内容
1	10歳未満	女	平成22年9月25日	北里研	FB022B		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月1日	平成22年10月8日	未回復
2	10	女	平成22年10月1日	豊研会	HA099A		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月1日	平成22年10月2日	軽快
3	40	女	平成22年10月2日	北里研	FC031B		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月2日	平成22年10月16日	軽快
4	70	女	平成22年10月4日	デンカ			アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月6日	平成23年11月13日	未回復
5	60	女	平成22年10月5日	北里研	FM009B		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月5日	平成22年10月15日	回復
6	20	女	平成22年10月5日	北里研	FB025C		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月5日	平成22年10月5日	回復
7	60	女	平成22年10月6日	北里研	FB022D		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月8日	平成22年10月9日	軽快
8	30	女	平成22年10月12日	デンカ			アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月3日	平成22年12月3日	軽快
9	10歳未満	女	平成22年10月14日	北里研	FB022A		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月20日	平成22年10月20日	回復
10	10歳未満	女	平成22年10月18日	デンカ			アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月18日	平成22年10月23日	軽快
11	40	女	平成22年10月18日	北里研	L48A		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月1日		後遺症(症状: 筋のクランプ)
12	60	女	平成22年10月22日	デンカ			アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月24日	平成23年2月23日	回復
13	60	女	平成22年10月22日	北里研			アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月24日	平成23年2月23日	回復
14	60	女	平成22年10月23日	豊研会			アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月28日	平成22年12月15日	回復
15	10歳未満	女	平成22年10月24日	北里研	FB025A		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月24日	平成22年10月28日	軽快
16	30	男	平成22年10月25日	北里研	L43C		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月25日		
17	80	女	平成22年10月25日	豊研会			アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月25日	平成22年10月28日	回復
18	80	女	平成22年10月26日	北里研			アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月26日	平成22年10月26日	回復
19	10歳未満	男	平成22年10月26日	北里研	FB024C		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月26日	平成22年10月26日	回復
20	10歳未満	男	平成22年10月27日	北里研	FB024C		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月27日	平成22年10月27日	回復
21	10歳未満	女	平成22年10月28日	北里研	L44B		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月28日	平成22年11月5日	回復
22	50	女	平成22年10月29日	北里研			アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月29日	平成22年11月7日	回復
23	10歳未満	女	平成22年10月30日	北里研	L46A		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月30日	平成22年10月30日	回復
24	80	女	平成22年10月30日	豊研会	HA099B		アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月30日	平成22年10月30日	回復
25	10歳未満	男	平成22年10月30日	北里研			アレルギー	アレルギー反応	平成22年10月30日	平成22年10月30日	回復
26	60	男	平成22年10月30日	北里研	L49B		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月10日	平成22年11月10日	回復
27	30	女	平成22年11月1日	北里研			アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月3日	平成22年11月9日	回復
28	40	男	平成22年11月1日	北里研			アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月2日	平成22年11月18日	回復
29	10	女	平成22年11月1日	北里研	L44C		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月1日	平成22年11月27日	軽快
30	70	女	平成22年11月2日	北里研	L45B		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月3日	平成22年12月1日	未回復
31	10歳未満	女	平成22年11月2日	北里研	L43C		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月3日		未回復
32	70	男	平成22年11月2日	北里研	L47C		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月28日		未回復
33	10	女	平成22年11月4日	北里研	L41A		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月4日	平成22年11月5日	回復
34	10	男	平成22年11月4日	豊研会			アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月4日	平成22年11月	軽快
35	50	女	平成22年11月5日	北里研	L49A		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月8日	平成22年11月26日	回復
36	80	男	平成22年11月5日	北里研	FC032B		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月5日	平成22年11月5日	回復
37	80	女	平成22年11月5日	北里研	FB025B		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月9日	平成22年11月25日	回復
38	50	女	平成22年11月8日	北里研	FB022A		アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月9日	平成22年11月30日	回復
39	10歳未満	男	平成22年11月8日	北里研			アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月22日	平成22年12月13日	回復
40	60	女	平成22年11月8日	北里研			アレルギー	アレルギー反応			
41	60	女	平成22年11月8日	北里研			アレルギー	アレルギー反応			
42	60	男	平成22年11月9日	北里研			アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月9日		未回復
43	80	男	平成22年11月10日	北里研			アレルギー	アレルギー反応	平成22年11月13日	平成22年11月22日	軽快

44	60	女	平成22年11月11日	化血研	L43B	肺の悪性新生物、高コレステロール血症、薬物過敏症	ショック	平成22年11月11日	平成22年11月11日	回復
45	70	男	平成22年11月11日	北里研	FB025B	脳出血、アルツハイマー型認知症、閉塞性動脈硬化症、緊張性膀胱		平成22年11月15日	平成22年11月26日	回復
46	10	女	平成22年11月11日	微研会	HAD99E	腎盂腎炎	特発性血小坂減少性紫斑病	平成22年11月26日	平成23年1月5日	軽快
47	50	女	平成22年11月12日	微研会	HA101A	喘息、高脂血症、高血圧、2型糖尿病、緑内障	喘息、鼻咽喉炎、状腺癌化	平成22年11月15日	平成22年11月27日	回復
48	60	男	平成22年11月12日	デンカ		糖尿病	口腔内出血	平成22年11月12日		不明
49	10歳未満	男	平成22年11月13日	化血研	L52B		アナフィラキシーショック	平成22年11月13日	平成22年11月14日	回復
50	10	女	平成22年11月13日	デンカ			髄膜炎	平成22年11月19日	平成22年11月27日	軽快
51	10歳未満	女	平成22年11月13日	デンカ		鉄欠乏性貧血、喘息	自己免疫性血小板減少症	平成22年11月30日	平成22年12月14日	軽快
52	40	女	平成22年11月15日	化血研	L51C	癌性熱	尿閉、排尿困難、両脚痛、急性散在性脳脊髄炎	平成22年11月17日	平成22年1月26日	軽快
53	60	女	平成22年11月15日	微研会	HA101A	高脂血症、高尿酸血症、気管支炎、湿疹、過敏症、高血圧、糖尿病、便秘	喘息	平成22年11月19日	平成22年11月24日	軽快
54	10歳未満	女	平成22年11月16日	化血研	L52B		喘息	平成22年11月18日	平成22年10月21日	回復
55	80	女	平成22年11月16日	北里研		糖尿病、アルツハイマー型認知症、慢性閉塞性肺疾患、鉄欠乏性貧血	発熱、呼吸困難、チアノーゼ	平成22年11月16日	平成22年11月17日	回復
56	10歳未満	女	平成22年11月17日	化血研	L51A	アトピー性皮膚炎	ギラン・バレー症候群	平成22年11月31日	平成23年3月9日	軽快
57	10歳未満	男	平成22年11月18日	北里研	FB028B		ヘルペス・シエンライン常規病、頭痛、関節炎	平成22年12月2日	平成22年12月5日	回復
58	40	男	平成22年11月18日	微研会			感覚鈍麻、痺痛	平成22年11月24日		不明
59	80	女	平成22年11月19日	化血研		頸蓋内動脈瘤、耐糖能障害、高血圧、腎臓炎、白内障	関節痛	平成22年11月19日	平成22年12月6日	軽快
60	10歳未満	男	平成22年11月20日	北里研	FB031B		幻覚、発熱、腫脹、熱感	平成22年11月21日	平成22年12月3日	軽快
61	10歳未満	男	平成22年11月20日	北里研		気管支炎	ヘルペス・シエンライン常規病	平成22年11月24日	平成23年1月26日	回復
62	70	女	平成22年11月22日	微研会	HA102B	気管支拡張症	ブドウ膜炎	平成22年11月22日		未回復
63	10	男	平成22年11月22日	化血研			急性散在性脳脊髄炎	平成22年11月30日		回復
64	10歳未満	男	平成22年11月22日	微研会		脳炎	急性散在性脳脊髄炎	平成22年11月30日		軽快
65	80	女	平成22年11月24日	デンカ		無	意識変容状態	平成22年11月24日		回復
66	70	女	平成22年11月24日	微研会		不安障害、慢性甲状腺炎、高血圧、視床出血	全身性皮膚炎、発熱	平成22年11月25日	平成22年11月24日	未回復
67	60	女	平成22年11月25日	微研会	HA104A	子宮平滑筋腫、心房細動、脳梗塞、四肢動脈血栓症、心不全、腎不全、下肢切断	痲疹	平成22年11月25日	平成22年11月25日	回復
68	10歳未満	男	平成22年11月26日	化血研	L52C	喘息	痲疹	平成22年11月26日	平成22年11月26日	回復
69	10	男	平成22年11月26日	化血研		無	肝障害、発熱	平成22年11月28日		不明
70	10歳未満	女	平成22年11月26日	化血研			急性散在性脳脊髄炎	平成22年12月5日	平成22年12月29日	回復
71	30	女	平成22年11月27日	北里研	FB027C	アレルギー性鼻炎	ヘルペス・シエンライン常規病、筋肉痛、発熱	平成22年11月27日	平成22年12月29日	回復
72	70	女	平成22年11月29日	デンカ			関節炎	平成22年12月3日		不明
73	10歳未満	男	平成22年11月30日	微研会	HA104A	多発ヘルニア、痲疹	点状出血、多形紅斑、痲疹、発熱	平成22年12月1日	平成22年12月13日	回復
74	10歳未満	男	平成22年11月	化血研	L45C		赤芽球うつ	平成22年12月		未回復
75	10	女	平成22年12月1日	北里研	FB027A	無	神経炎	平成22年12月3日	平成22年12月15日	軽快
76	10歳未満	男	平成22年12月1日	化血研		混合性結合組織病、強迫性障害、喘息、過換気呼吸症候群、脳症	視力障害	平成22年12月18日	平成22年12月30日	回復
77	10歳未満	女	平成22年12月3日	化血研	L49B	無	ヘルペス・シエンライン常規病、末梢性浮腫、疼痛	平成22年12月4日		不明
78	10歳未満	女	平成22年12月9日	化血研	L49A		急性散在性脳脊髄炎	平成22年12月9日		未回復
79	10	女	平成22年12月9日	微研会	HA104B		てんかん	平成22年12月9日		不明
80	20	女	平成22年12月17日	北里研	FM012B	アトピー	痲疹、顔面浮腫	平成22年12月17日	平成22年12月17日	回復
81	70	男	平成22年12月17日	デンカ			間質性肺疾患	平成22年12月19日		未回復
82	40	女	平成22年12月21日	デンカ		肺炎、ストレス心筋症、鉄欠乏性貧血	中毒性皮膚炎	平成22年12月22日	平成23年3月22日	回復
83	10	女	平成22年12月25日	微研会	HA105D	アレルギー性鼻炎	意識消失、血圧低下、悪心	平成22年12月25日	平成22年12月26日	回復
84	10	女	平成22年12月25日	微研会	HA105A		ショック	平成22年12月25日	平成22年12月25日	回復
85	60	男	平成23年1月13日	微研会		高血圧、経腸ポリロープ	中毒性皮膚炎、倦怠感、発熱	平成23年1月14日	平成23年1月24日	軽快
86	60	女		微研会		1型糖尿病	ケトアシドーシス			
87	50	男		微研会		高血圧	慢性炎症性腸疾患多発根ニューロパシー			
88	不明			デンカ		無	発熱、肝機能検査異常	平成22年12月		不明
89	10歳未満	男		化血研			痲疹			
90	10歳未満	女		微研会			ギラン・バレー症候群			回復
91	不明	男		化血研			ヘルペス・シエンライン常規病			未回復

※死亡症例報告を除く

※「北里研」については、平成23年3月31日までの製造販売業者は「学校法人北里研究所」、平成23年4月1日からは「北里第一三共ワクチン株式会社」となっているが、本資料では、全て「北里研」と表記した。

インフルエンザワクチンの副反応報告

死亡症例一覧

(平成23年6月30日までの報告分。前回は報告は無し)

1. 症例一覧表

No.	年齢・性別	基礎疾患(持病)	経過・死亡原因	ロット	報告医評価
1	80代・女	心房細動、うっ血性心不全、気管支喘息、鉄欠乏性貧血、低カリウム血症、挫傷	接種同日・アナフィラキシーショック	北里研 FB024D	関連有り
2	50代・女	強直性けいれん、くも膜下出血、脳挫傷(20年以上)	接種同日夜・強直性けいれん発作、翌朝心臓停止	北里研 FM010C	死亡と関連無し(けいれんと関連有り)
3	70代・男	肺結核、帯状疱疹、胃穿孔、慢性呼吸不全	接種4日後、食欲低下、脱水、頭痛、口渇により入院、17日後出血性胃潰瘍によりショック死	微研会 HA100A	関連有り
4	80代・男	慢性心不全、肝硬変、胃潰瘍、胃切除後のダンピング症候群、低血糖	接種翌日に発熱、4日後汎血球減少、意識障害、呼吸困難、多臓器不全。発熱、多臓器不全は軽快するも、意識障害、呼吸困難は未回復で接種12日後に死亡	化血研 L47C	関連有り
5	60代・男	陳旧性心筋梗塞、CABG後、高血圧、陳急性脳梗塞(右半身麻痺、要介護2)	接種当夜、入浴中心臓停止	化血研 L46A	関連無し
6	90代・男	高血圧、認知症、糖尿病、神経因性膀胱、腎機能障害	接種6時間後から嘔吐を繰り返す。接種16時間後に死亡	化血研 L47B	評価不能
7	10歳未満・男	胎生期:脳室拡大、出生後:精神運動発達遅滞、肺障害	ライ様症候群	微研会 HA101D	関連有り
8	100代・男	反復性肺炎による廃用症候群、認知症	接種5日後に喀痰による呼吸不全で死亡	デンカ 399-B	評価不能
9	80代・男	脳梗塞	接種2週間後に心臓疾患で死	デンカ	関連無し

			亡	399-B	
10	80代・男	大腸癌手術(約20年前)	接種1日後に急性心不全にて死亡	微研会 HA102B	不明
11	80代・男	脳梗塞による仮性球麻痺、嚥下機能低下	接種19時間後に誤嚥(脳梗塞)で死亡	微研会 HK05A	不明
12	80代・男	高血圧、アルツハイマー型認知症	接種翌日に頻脈、咳、間質影あり、接種17日後に死亡	北里研 FB025B	不明
13	60代・男	大腸がんで手術、心筋梗塞、脳梗塞、てんかん、前立腺肥大	接種2日後に誤嚥性肺炎にて死亡	北里研 FB010E	評価不能
14	70代・男	肺癌	接種8日後頃からせん妄、嚥下困難、排痰困難、全身衰弱進行し、接種18日後に死亡	微研会 HE21A	関連無し
15	70代・男	くも膜下出血	午前中に接種、午後体調不良により脳外科受診。異常なしと診断され帰宅。翌日腹膜炎によるショック死で死亡	デンカ 412-B	関連無し
16	50代・男	肺癌(ターミナルケア中)	肺癌の悪化にて接種約1ヶ月後に死亡	微研会 HE21A	関連無し
17	80代・女	糖尿病、高血圧	接種3時間後意識消失、4時間後死亡。心筋梗塞の疑い。	デンカ 417-A	評価不能
18	80代・男	うっ血性心不全、高血圧	接種翌日、安静時呼吸困難出現。接種2日後呼吸状態悪化・血圧低下し人工呼吸器管理開始、接種9日後人工呼吸器離脱。接種16日後突然ベッドで虚脱、心肺停止し死亡。	デンカ 414-A	死亡との関連無し(ショックとの因果関係は不明)
19	70代・男	高血圧、肺炎腫、間質性肺炎、慢性気管支炎	接種同日夜に激しい咳、翌日から発熱、翌々日に急性肺炎で入院。細菌性肺炎に対する治療がされるも、肺水腫を起こし死亡。	デンカ 406-B	評価不能
20	70代・男	慢性閉塞性肺疾患の疑い、高血圧、C型肝炎、陳旧性心筋梗塞	接種2日後より食欲低下、5日目から感冒症状、8日後急性肺障害・間質性肺炎と診断。治療されるも、接種より約1ヶ月後死亡。	化血研 L57C	関連有り

21	80代・女	肺炎腫	接種4日後発熱、熱が下がらず、その後肺炎と診断。誤嚥性肺炎を疑う。接種より約1ヶ月後、死亡。	北里研 FB027B	関連無し
22	70代・男	糖尿病、認知症、C型肝炎、	接種翌日発熱、1週間後に肺炎と診断され、その後呼吸状態が悪化。接種より約1ヶ月後、死亡。	北里研 FB028C	関連有り

2. 死亡症例の内訳

① 性別

性別	人数 (割合)
男	18 (81.8%)
女	4 (18.2%)

② 年齢別

年齢	人数 (割合)
0～9歳	1 (4.5%)
10～19歳	0 (0.0%)
20～29歳	0 (0.0%)
30～39歳	0 (0.0%)
40～49歳	0 (0.0%)
50～59歳	2 (9.1%)
60～69歳	2 (9.1%)
70～79歳	6 (27.3%)
80歳以上	11 (50.0%)

インフルエンザワクチンの副反応報告

死亡症例の概要

(平成 23 年 6 月 30 日までの報告分)

(症例 1)

1. 報告内容

(1) 事例

80歳代の女性。心房細動、うっ血性心不全、気管支喘息等の既往症のある患者。11月5日午前10時15分頃、インフルエンザHAワクチンを接種。同時に、左上腕の外傷に対し、セファレキシンが処方され、11時40分頃に服用したところ、約10分後に全身搔痒感が出現した。接種医療機関に戻ったところで、血圧測定不能、脈が微弱となり卒倒。失禁も認められ、救急病院に搬送された。到着時、呼吸停止状態であり、拍動は認められなかったため挿管し、心肺蘇生を開始。蘇生中、心室頻脈から心室細動となり、カテコラミン投与、および除細動を実施するも回復せず、死亡した。明らかな蕁麻疹、紅斑等の皮膚所見は認めず。血液検査にて、カリウム4.9mEq/L、トロポニンT 陰性、CK 98IU/L、CRP 0.0mg/dL、白血球2990/ μ L、好酸球0.3%、好塩基球0.0%。死因は、アナフィラキシーショック及び心筋梗塞(疑い)とされている。

(2) 接種されたワクチンについて

北里研 FB024D

(3) 接種時までの治療等の状況

心房細動、うっ血性心不全、気管支喘息等があり、メチルジゴキシン、フロセミド、クエン酸第一鉄ナトリウム、グルコン酸カリウムが投与されていた。

なお、セファレキシンは平成13年1月以降、間歇的に投与されていた。また、インフルエンザワクチンも平成13年より毎年接種していた。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医は、セファレキシンは過去にも投与経験があることから、インフルエンザHAワクチンによるアナフィラキシーショックとしている。また、搬送先の医師は、アナフィラキシーショックの原因は、インフルエンザHAワクチンによるものか、セファレキシンによるか不明としている。

3. 専門家の意見

○A 先生

インフルエンザワクチン接種後約1時間30分後、セファレキシン内服後約7~10分で全身搔痒感が出現し、その後急速に多臓器の症状が進行し死亡した症例と判断した。

アナフィラキシー症例の判断基準に使用されているブライトン分類で考えると、セファレキシン内服直後の全身の強い搔痒を皮膚の major 症状、その後に起こった卒倒および失禁、呼吸停止を循環器および呼吸器の major 症状と考えるとアナフィラキシーショック カテゴリー1と考える。

この基準では、即時型だけではなく遅発型も考慮されたものであるため、直前のセファレキシン内服だけではなく、1時間半前のインフルエンザワクチン接種と全身搔痒感およびその後の急速な症状の進行の因果関係を否定する合理的な理由は見あたらない。

(アナフィラキシーと血液検査結果について)

一般的にショックの場合は好酸球は減少してくるとされており、好塩基球の動きは一定のものはないと思われる。

○B 先生

今回の事象は経過からだとワクチンよりもセファレキシンの方が疑わしいと思うが、ワクチン接種後30分の様子がわからない。データからは心筋梗塞を強く示唆する所見はないように思う。主治医はセファレキシンによる可能性を否定しているため原因の特定は困難である。

○C 先生

アナフィラキシーショックが起こったのがワクチン接種1時間35分後、セファレキシン服用10分後であるので原因薬としてはセファレキシンが最も疑わしいと思われる。注射で投与した薬によるアナフィラキシー反応が1時間以上経って現れるのは稀である。セファレキシンを過去に使用したことがあり、副作用が認められなかったことはセファレキシンが原因薬剤であることを否定する根拠にはならない。

(アナフィラキシーと血液検査結果について)

アナフィラキシーで好酸球や好塩基球が増えないことはよくある。

○D 先生

この症例の鑑別としては、1. インフルエンザワクチンによるアナフィラキシー 2. 抗生物質によるアナフィラキシー 3. 外傷に起因した敗血症性ショック 4. インフルエンザワクチンによる心不全の増悪 5. 外傷、感染に起因した心不全の増悪などが、それぞれ同じ程度の可能性で考えられ、ブライトン分類に記

載されている他のアナフィラキシー症状の有無を確認して欲しい。
もしも搔痒感以外のアナフィラキシー症状が伴っていれば、1または2となると思われるが、それ以上の同定は困難と思われる。また、他のアナフィラキシー症状が伴っていないければ、解剖などをしていない限り、最終的に原因は同定不能かもしれないので、インフルエンザワクチンの関連は否定できないとの判断となる。少なくとも、重篤な基礎疾患を有す患者さんに対しては、抗生剤の処方を書かない体調のときに接種するように周知したほうが良いと思う。

追加情報にあるCK、カリウム、トロポニンTの値からは、心臓が primary lesion ではなくさそうである。また来院時の体温の記載がないが、接種前同様に発熱がないとしたら、CRPも0.0mg/dlなので、外傷に起因する敗血症性ショックでもないと思われる。ただし、汎血球減少が、これまでの経過と同様だったのか？

今回のエピソードであれば、敗血症の可能性はまだ残ると思う。搔痒に加え、家族が見たが搬送時には消失していた頭部発赤が確かであれば、ブライトン分類1に相当し、アナフィラキシーの可能性がでてくると思われる。しかし、その場合も、原因がインフルエンザワクチンか、抗生剤かは同定できない。

(アナフィラキシーと血液検査結果について)

血液検査結果について、アナフィラキシーの場合に好酸球や好塩基球が上昇することはむしろ少ないので、この検査結果から疑念は感じられなかった。

OE先生

本薬 a/o セフェム系によるアナフィラキシー（ブライトン分類レベル2、血圧低下と搔痒感）と考えられる。症状、経過、採血結果などから心筋梗塞は否定的。心電図モニターのコピーは速い心室固有調律と思われ、ST上昇などの判定はできない。又採血結果からは骨髓異形成症候群などの血液疾患を元々持っておられたことが疑われる。

アナフィラキシーに関しては Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium の診断基準1も満たす。

(症例2)

1. 報告内容

(1) 事例

50歳の女性。外傷性脳出血、脳挫傷の既往歴があり、外傷性てんかん、甲状腺機能低下症、高血圧を基礎疾患として有する患者。

平成22年11月4日午後1時50分、インフルエンザHAワクチンを接種。10分経過観察、異常は認められず。同日午後11時30分頃、強直性けいれん(約2分間)が発現。回復後、尿失禁、落ち着きのなさ等の異常行動が一時的に見られたが、その後は問題なく経過。

11月5日午前5時30分頃、家族により生存を確認。同日午前9時頃、家族より連絡あり往診。心肺停止が確認された(死亡推定時刻11月5日、午前7時頃)。注射部位の腫脹、発赤は認められず。剖検なし。

(2) 接種されたワクチン

北里研 FM010C

(3) 接種時までの治療等の状況

脳挫傷(20年以上前に受傷)で失語症あり。平成22年4月に全身けいれんが発現し、抗てんかん薬を開始。9月より発現が頻回となり、9月14日、9月26日にも強直性けいれんを認めた。基礎疾患に対し、ゾニサミド、レボチロキシナトリウム、ロサルタンカリウム、アスピリンを服用していた。ゾニサミドの血中濃度は正常範囲内であった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

担当医は、強直性けいれんがワクチンにより誘発されたかは評価不能、死亡はけいれん重積によるものと考えている。

3. 専門家の意見

OA先生:

けいれんは予防接種以前からでていたようであり、どの程度コントロールされていたかどうかは定かでない。また痙攣重積発作は30分以上けいれんが続くか、消長しているときを指し、それほどの症状観察ができていなかったため、症状がけいれん重積だったかどうかは確かではない。

OB先生:

てんかん発作に関しては、同年の接種前にもあり、コントロールされていなかったようである。投与により発熱をきたして、てんかん発作が起こりやすくなった可能性も否定できないが、いただいた経過では確定できない。少なくともADEMなどによるものは、時間的な経過からも否定的である。

OC先生:

今年になって4回と頻回にけいれん発作を起こしている患者にワクチン接種しけいれんをみている。ワクチンが関与したか、偶然の一致か評価できない。また、死亡時の状況も判然とせず(情報不足的)で因果関係は不

明である。

(症例3)

1. 報告内容

(1) 事例

70歳代の男性。肺結核の後遺症として慢性呼吸不全を基礎疾患として有し、在宅酸素療法を実施中の患者。

平成22年10月12日、インフルエンザHAワクチンを接種。接種時、酸素吸入量は5L/分であった。接種当日より頭痛、口渇、食欲低下、倦怠感あり。

10月16日、食欲低下、頻脈(150/分)にて脱水と診断され、他院へ紹介。BUN24.4mg/dL、クレアチニン0.5mg/dL、白血球5700/ μ L、CRP5.72mg/dL、体温36.6 $^{\circ}$ C。入院。

10月17日、昼食を摂取。午後より呼吸状態が不安定となる。同日午後5時頃、意識レベル低下、下顎呼吸を認めたため気管内挿管し、人工呼吸器を装着。その後、循環動態が不安定であり、低血圧、頻脈等が認められたため、カテコラミン投与、DCカウンターショック等を実施された。胸部X線では著変を認めず。

10月29日朝、多量のタール便あり。その後、頻脈、血圧低下を認める。同日午後1時、死亡確認。剖検は行われていない。

(2) 接種されたワクチンについて

微研会 HA100A

(3) 接種時までの治療等の状況

テオドール、フドステイン、イミプラミン塩酸塩、カルバマゼピン、ラベプラゾール、エチゾラム、タムスロシン、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムが10月17日まで投与されていた。平成19年より在宅酸素療法を実施中。帯状疱疹、胃穿孔の既往あり。鎮痛剤によるめまい、吐き気、インフルエンザワクチンによる体調不良の既往歴あり。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

報告医は、肺結核後遺症による心肺機能低下が既にあった状態で、インフルエンザHAワクチンの副反応による食欲低下を契機に脱水、および感染が発現し、呼吸・循環動態が著しく不安定となったことによって、その身体ストレスが出血性胃潰瘍を引き起こして、ショックとなり死亡に至ったものと判断している。ワクチンと死亡との因果関係はありと報告している

3. 専門家の意見

○A先生：

陳旧性肺結核、慢性呼吸不全、在宅酸素療法中、胃穿孔の既往の患者さんであり、些細な理由で原疾患の悪化・死亡が起こりうる病態である。些細な理由がワクチン接種であるのか、他の理由であるのか、詳細情報がなく、判定困難である。

○B先生：

現在得られている情報からは、主治医の判断と大きな相違はない。

ワクチン接種と症状発現のタイミングから、頭痛、口渇、食欲減退、脱水、について、「ビケンHA」の副反応である可能性は否定できないと考える。慢性呼吸不全のために在宅酸素療法5L/分が行われていた症例で、酸素流量から推測すると、比較的重症の慢性呼吸不全を基礎疾患として有していると考えられ、そのような症例では、上気道炎の罹患、脱水等合併により、人工呼吸器の使用が必要となる重篤な呼吸不全に至ることも稀ではない。

したがって、インフルエンザワクチンと口渇、食欲不振、脱水の副反応の因果関係は否定できないと考えられるが、インフルエンザワクチンと死因との因果関係は否定的と考える。

○C先生：

本例は、以前のインフルエンザ予防接種の際にも問題を生じていること、リンパ球刺激試験で陽性であることから、何らかのワクチンに対する過敏性反応が惹起され、それが基礎となって種々の反応が続いて起こり不幸な転帰を取ったものと考えられる。したがって4つの有害事象名に対しては、すべて関連有と評価する。しかしながら死因については、直接的なものがどのくらいかかわっているのかが不明確で、直接死因は明らかに消化管出血であることなどから、死因については関連評価を因果関係不明とした。もう少し細かいデータがあれば本剤と死亡との因果関係は否定できないとなる可能性はあるが、現時点の情報では死因については情報不足でもよいかもしれない。

(症例4)

1. 報告内容

(1) 事例

80歳代の男性。胃切除後のダンピング症候群により、低血糖が認められていたため、平成22年9月11日より、自己血糖測定の教育入院中であった。

既往歴は、胃潰瘍による胃切除後（約20年前）。基礎疾患として、慢性心不全、肝硬変の基礎疾患を有していたが、基礎疾患の状態は安定しており、全身状態は良好であった。

10月27日午前10時、インフルエンザHAワクチンを接種。接種後より38℃台の発熱が出現し、10月31日まで継続。

10月31日、汎血球減少症、意識障害、呼吸困難、多臓器不全（虚血性心疾患）が発現。SpO₂ 89%。酸素 5L/分の投与においても上昇は認められず10L/分へ増量。血液検査にて、白血球 1000/μL、赤血球 161 万/μL、血色素 5.1g/dL、血小板 9.3 万/μL。同日 19 時には血小板は更に低下し、3.0 万/μLであった。なお、発熱は同日中に35℃台へ低下している。

輸血、γグロブリン投与、ステロイド剤投与等の治療が実施されたが血小板の回復は認められなかった。11月9日午後8時56分、死亡。剖検は実施されていない。

(2) 接種されたワクチンについて

化血研 L47C

(3) 接種時までの治療等の状況

基礎疾患として慢性心不全、肝硬変を、既往歴として胃潰瘍を有するが、状態は安定していた。また、入院中、接種までの期間に発熱を認めなかった。併用薬としては、数年間以上にわたりフロセミドを服用中。一昨年度よりインフルエンザワクチンの接種歴あり。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、ワクチン接種と死亡との因果関係はありと判断し、「接種を契機に DIC が発症し、多臓器不全、死亡に至ったもので、本剤以外の原因は考えられない」と報告している。

3. 専門家の意見

○A 先生：

詳細情報がなく、判定困難であるが、敗血症による死亡のように思われる。高齢者疾患を多数見てきた私の経験上、病態は肝硬変症に合併した敗血症（頻度的に尿性の確率高い）、DIC・多臓器不全の合併による死亡例に類似している。血液培養、尿沈渣・培養検査は行われておらず、剖検もなく、確証はない。せめて、以前の排尿状況、経過中の排尿状態、CVA 叩打痛の有無、血圧の経過などを知りたい。HA ワクチンの副作用でこのような経過を辿るものは知られておらず、副反応と断定する根拠は乏しいと思われる。

○B 先生：

他の原因がなく、汎血球減少が急速に進行している状況を考えるとインフルエンザワクチンの可能性が高くなります。汎血球減少→敗血症→死亡の可能性が高いと考えます。

○C 先生：

接種後(10月27日接種)に発熱があり高熱が持続しており汎血球減少症の発現は否定できない。ただし、接種前の血液検査は9月11日、接種後の採血時期は10月31日であり、その間の状況がわからないので接種による汎血球減少症の診断には限界がある。また、慢性心不全、肝硬変の疾患を有しているため、11月9日の死因であるDIC、多臓器不全は、接種による直接の因果関係は低いものと思われるが、接種後の一連の事象としては否定できない。

(症例5)

1. 報告内容

(1) 事例

60歳代の男性。陳旧性心筋梗塞、陳旧性脳梗塞、高血圧を基礎疾患として有するCABG実施歴のある患者。脳梗塞後遺症として麻痺を有する。

平成22年11月8日午前10時頃、インフルエンザHAワクチンを接種。接種日午後7時30分、入浴中に心肺停止状態となり死亡。入浴前まで著変なし。

なお、午後8時39分の血液検査は、白血球 7400/μL、赤血球 187 万/μL、Hb 5.9g/dL、Ht 18.5%、血小板 30.4 万/μL、BUN 16.3g/dL、クレアチニン 1.29 g/dL、ナトリウム 144 mEq/l、カリウム 5.5 mEq/l、クロル 104mEq/l、総ビリルビン 0.2mg/dL、GOT 20UI/L、GPT 14UI/L、LDH 189UI/L、ALP 423UI/L、γ-GTP 91UI/L、CPK 70U/L、CPK-MB 13ng/mL、eGFR 44、総タンパク 6.9g/dL、CRP 0.49mg/dL、血糖 97mg/dL (Hbの再検結果は、9.7g/dL)であった。

死後に撮影された全身のCTでは、死亡原因として考えられる特記すべき異常所見は認められなかった。心原性の死亡が疑われた。

(2) 接種されたワクチンについて

化血研 L46A

(3) 接種時までの治療等の状況

既往歴は特になく、基礎疾患・合併症として心疾患にてカルベジロール、エナラプリルマレイン酸塩、アロプリノール、ニフェジピン徐放錠、陳旧性脳梗塞にてアスピリン腸溶錠、チクロピジン塩酸塩製剤、ドネペジル塩酸塩口腔内崩壊錠、ニセルゴリン、シロスタゾール、シンバスタチンを服用し接種前の全身状態は良好であった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、急性心筋梗塞による死亡が考えられるとしており、ワクチン接種と死亡との因果関係は無いと判断している。

3. 専門家の意見

○A 先生：

心肺停止は接種後の状況や各種検査結果からワクチン接種との因果関係はなさそうである。主治医のコメントのように既往にある心筋梗塞との関連性が疑われる。

○B 先生：

死亡直前まで著変なく、入浴中の突然死であり、死後に撮影されたCTで大きな異常がないことから、陳旧性心筋梗塞、CABG 術後状態を基礎として生じた心臓突然死（不整脈や急性心筋梗塞再発など）と判断される。

ただし、高度の貧血があり（採血結果の殆どの項目が正常に測られており赤血球系は恐らく1回目が正しい値の可能性が高い。）、抗血小板剤3種併用（アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール）が行われていることから、消化管大量出血の可能性も否定はできない。いずれにせよ本薬との因果関係は否定して良いものと判断される。

○C 先生：

死亡前の検査で貧血がひどく、重篤な基礎疾患があった可能性がある。さらに、死亡時の様子がはっきりとせず、ワクチンとの因果関係は否定的である。

(症例6)

1. 報告内容

(1) 事例

90歳代の男性。基礎疾患として高血圧、認知症、糖尿病、神経因性膀胱、腎機能障害を有し、特別養護老人ホーム入居中の患者。

平成22年11月10日、インフルエンザHAワクチン接種を受けた。同日午後9時および午後11時、嘔吐あり。11月11日午前4時および午前5時30分、再度、嘔吐あり。同日、午前7時、心肺停止状態にて施設職員に発見される。搬送先の医療機関にて死亡確認を受けた。剖検はされていない。

(2) 接種されたワクチンについて

化血研 L47B

(3) 接種時までの治療等の状況

高血圧はニフェジピン、エナラプリルマレイン酸塩にて加療中で、コントロールは良好であった。他の循環器疾患はなかった。糖尿病は食事療法のみでコントロール良好であった。認知症、および神経因性膀胱はともに薬物療法は受けていなかった。腎機能は平成22年6月2日BUN30.4mg/dL、平成22年7月14日クレアチニン1.41mg/dLであった。酸化マグネシウムを緩下剤として服用していた。

また、平成21年6月腸閉塞、平成22年3月誤嚥性肺炎、平成22年7月発熱にて入院歴があり、入退院を繰り返していた。

ワクチン接種時の全身状態は特に問題なく、11月10日午後3時頃ワクチン接種を行った。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

報告医は、搬送先医師から、「死因として吐物による窒息死の可能性が考えられる。ワクチン接種との関連は低い」とのコメントを聞いており、ワクチン接種による死亡の可能性は低く、ワクチン接種との因果関係は不明としている。

3. 専門家の意見

○A 先生：

イレウスによる嘔吐又はその他の原因により生じた誤嚥や、喀痰喀出困難による窒息の可能性が高いと思う。

○B 先生：

搬送した医療機関では吐物による窒息死との診断。診断医の判断に従い、本事例とインフルエンザワクチンとの直接的な因果関係は無いものと思われる。

○C 先生：

死因は主治医のコメントのように吐物による窒息と考えられるので、ワクチンとの関連性は低いと思う。10日夜～11日深夜の嘔吐の原因とワクチン接種との関連性は評価不能である。

(症例7)

1. 報告内容

(1) 事例

10歳未満の男児。精神運動発達遅滞、慢性肺疾患を基礎疾患として有する患者。

平成22年11月11日午後3時頃、インフルエンザHAワクチンを接種。

接種時の意識レベル、呼吸状態については著変なし。

11月12日午前6時頃、呼吸停止で発見され、救急搬送された。蘇生を実施するが、反応は認められず午前7時13分に死亡。蘇生時の血液検査にて、肝逸脱酵素の上昇、高アンモニア血症、低血糖を認めた。頭部、胸部、腹部CT検査では死因を特定できる変化を認めなかった。

(2) 接種されたワクチンについて

微研会 HA101D

(3) 接種時までの治療等の状況

精神運動発達遅滞、慢性肺疾患を有していた。平成22年夏から、咳と鼻汁が多くなっていた。基礎疾患に対し、エリスロマイシン、アムプロキソール塩酸塩、プロムヘキシン塩酸塩の継続投与を受けていた。本児は昨年、新製と季節性のインフルエンザワクチンを接種していた。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、死亡病名としては、ライ様症候群と判断している。ライ様症候群と本剤との因果関係はありと報告しており、その他の要因としては基礎疾患の可能性があると報告している。

また、病態としては、「接種をきっかけに異常反応を起こし死亡に至った可能性は否定できない」と判断している。病理解剖にて「ライ症候群」と診断した。

3. 専門家の意見

○A先生：

ワクチン接種15時間後に呼吸停止にて発見された基礎疾患のある患者さんである。病理解剖結果からReye症候群と確定診断されている。ワクチン接種とReye症候群発症までの時間が非常に早いこと、原因を確定できていない中枢神経異常を伴う重篤な先天性疾患を基礎疾患として持っていることから、ワクチン接種が死亡の原因となった可能性については否定も肯定もできないと考える。

○B先生：

今回病理解剖所見からライ症候群に矛盾しないという結果が得られ、一応ライ症候群の診断が得られたものと解釈できる。ライ症候群の誘引に関しては、可能な範囲でのウイルス学的検査が行われているが、明確なものは認められていない。したがってライ症候群の誘引に関しては不明であり、ワクチンとの因果関係は、接種との時間的關係、接種時に明らかな感染症の徴候が認められていないことなどから、否定できないと考えられる。

血液培養等の培養検査の成績が示されていないため、敗血症、細菌性髄膜炎等の重症細菌感染症が否定できておらず、核の左方移動を伴う白血球増多、CRP値上昇も認められていることから、依然として重症感染症が死亡の原因であった可能性は残されていると考える。

○C先生：

因果関係の評価は現時点では因果関係は肯定も否定もできないと考える。

インフルエンザワクチンとの因果関係並びにライ症候群との関連について、インフルエンザワクチン接種から呼吸停止出現までの時間的要素（15時間後程度）からは、現時点では諸症状とワクチンとの因果関係を否定する合理的理由は見当たらない。本症例は剖検でライ症候群と診断されており、そうなる、ライ症候群とワクチンとの因果関係は否定できないということになるかと思えます。但し、ライ症候群とインフルエンザワクチンとの関係の説明立てが難しいこと、依然、基礎疾患や何らかの感染症罹患等がライ症候群を起こす誘因になっていた可能性もあったことなどから、判断は大変難しいものと考えます。

(症例8)

1. 報告内容

(1) 事例

100歳代の男性。合併症に反復性肺炎による廃用症候群を有する患者。平成22年10月28日午前11時、解熱(36.2度)が認められたためインフルエンザHAワクチンを接種。5日後の11月2日午前2時35分、喀痰喀出困難による呼吸不全により死亡。

(2) 接種されたワクチンについて

デンカ生研 399-B

(3) 接種時までの治療等の状況

認知症があり、摂食不良であったが、全身状態は安定していた。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、ワクチンによる副反応は認められず、接種と死亡との因果関係は評価不能と判断している。喀痰喀出困難による呼吸不全により死亡と報告している。

3. 専門家の意見

○A先生：

廃用症候群で従来から肺炎繰り返していた。ワクチン接種5日目に喀痰喀出困難にて呼吸困難となり、死亡した。ワクチン接種と死亡の関係はないと

思う。

○B 先生：

反復性誤嚥性肺炎の100歳男性に、10月28日にインフルエンザワクチンを接種したところ、11月2日に喀痰喀出困難による呼吸不全により死亡した。ワクチン接種による副反応は認めず、死亡とワクチン接種との因果関係は希薄である。

○C 先生：

原疾患である反復性肺炎による死亡と考えるのが自然であると考えます。

(症例9)

1. 報告内容

(1) 事例

80歳代の女性。既往症に脳梗塞あり。平成22年10月20日午後3時50分、インフルエンザHAワクチンを接種。11月3日午後2時32分、心臓疾患により死亡。

(2) 接種されたワクチンについて

デンカ生研 399-B

(3) 接種時までの治療等の状況

既往症に脳梗塞あり。数年前よりエプランチルを服用中であった。接種時、状態は安定していた。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、接種と死亡との因果関係はなしと考え、心臓疾患による死亡と判断している。

3. 専門家の意見

○A 先生：

ワクチン接種14日目の心臓死であり、関係はないと思う。

○B 先生：

ワクチン接種後2週間経過してからの事象であり、担当医のコメントのように接種との関連性はないと思う。

○C 先生：

接種後2週目の事象で関連は薄い。さらに主治医は心臓疾患によると診断しているので因果関係はないと判断する。

(症例10)

1. 報告内容

(1) 事例

80歳代の男性。約20年前に大腸癌に対する手術歴を有する患者。

平成22年11月11日午後5時頃、インフルエンザHAワクチンを接種。11月12日午後6時、自宅の浴槽で死亡しているのを家族により発見。検視にて急性心不全による死亡と推定された。

(2) 接種されたワクチンについて

微研会 HA102B

(3) 接種時までの治療等の状況

平成3年に大腸癌に対する手術歴を有する。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

不明

3. 専門家の意見

○A 先生：

20年前に大腸癌手術歴あるが元気であった。ワクチン接種後25時間、風呂場で死亡しているのを発見された。警察の検死で急性心不全と推定されている。死亡とインフルエンザワクチンの関係はなさそうである。

○B 先生：

接種後1日たっており、入浴中の事象でもあり、死亡に至るまでの情報が限られており、検視にて急性心不全とのことから、評価不能である。

○C 先生：

死因を「急性心不全」とする根拠は全くなし。死因は不詳とすべきケースである。

(症例11)

1. 報告内容

(1) 事例

80歳代の男性。脳血管障害の既往歴を有し、脳梗塞により入院加療中の患者。脳梗塞による仮性球麻痺を有する。

平成22年10月17日午後3時頃、インフルエンザHAワクチンを接種。接種後、著変は認められず。

10月18日午前6時、軽度の発熱が認められ、朝食は未摂取。同日午前9時、生存確認。同日午前10時32分、心肺停止が確認された。剖検なし。

(2) 接種されたワクチンについて

微研会 HK05A

(3) 接種時までの治療等の状況

脳梗塞による仮性球麻痺を来し、ワルファリンカリウムが投与されていた。接種前の全身状態は、ほぼ寝たきりであり、嚥下機能の低下が見られた。これまでのワクチン接種において異常は認められていない。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、誤嚥による死亡と判断しており、脳梗塞による誤嚥の可能性があると報告している。ワクチン接種と死亡との因果関係は不明としている。

3. 専門家の意見

○A 先生：

元々仮性球麻痺のある寝たきり患者であり、ワクチン接種後 19 時間 12 分後に死亡にて発見された。主治医は誤嚥・窒息と判断している。ワクチンと死亡の関係はないと思う。

○B 先生：

私も誤嚥の可能性は大きいと思う。しかしいづれも断定するだけの材料がありません。

○C 先生：

正確には因果関係についてありともないとも言えない。しかし、直接診療にあたった主治医の先生の意見を尊重したい。

(症例 1 2)

1. 報告内容

(1) 事例

80 歳代の男性。基礎疾患として高血圧、アルツハイマー型認知症を有する患者。

平成 22 年 10 月 25 日、感冒症状にて受診。11 月 9 日、インフルエンザ HA ワクチンを接種。11 月 10 日、頻脈、咳嗽にて受診。胸部 CT にて両側下肺～中肺にかけての間質影が認められ、同日入院。入院時の検査にて、CRP 1.8mg/dL、白血球 12500/ μ L、脈拍 136～150/分、PaO₂ 89 mmHg、インフルエンザ検査陰性。抗生剤投与、ステロイドパルス療法の実施により、次第に改善。11 月 25 日、胸部 CT にて左肺の間質影、および胸水の消失、右肺も著明な改善が認められた。

11 月 26 日午前 6 時 40 分、呼吸が突然停止。同日午前 7 時 35 分、死亡確

認。

(2) 接種されたワクチンについて

北里研 FB025B

(3) 接種時までの治療等の状況

基礎疾患に高血圧、アルツハイマー型認知症あり。高血圧に対し、ベシル酸アムロジピンを服用していた

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、入院後の治療により間質性肺炎は著明に改善しており、突然の呼吸停止、及び心停止の原因は不明と報告している。蘇生時、鼻腔および咽頭に吸引物は認められず、挿管内に喀痰も認められなかったことより、心停止が先行し、死亡に至った可能性が大きいと判断している。

3. 専門家の意見

○A 先生：

薬剤性肺炎（インフルエンザワクチンによる）の可能性は否定できないが、死因とは関係ないと思われる。

○B 先生：

間質性肺炎とワクチンとの因果関係は、ワクチン接種前か接種後の発症か不明であり評価不能である。死因との関連性は、ワクチン接種後 17 日が経過、間質性肺炎も改善しており、主治医のコメントによる心停止が妥当であると思う。

○C 先生：

間質性肺炎については、投与前からの感冒症状などがあり必ずしも投与によるものとは考えにくいと思う。投与の翌日の胸部 CT 異常なども投与翌日に出現するとは考えにくく、また死亡原因もかならずしも間質性肺炎ではないと評価されており、現時点ではその他の要因によるものと判断する。

(症例 1 3)

1. 報告内容

(1) 事例

60 歳代の男性。大腸がん手術歴、心筋梗塞、脳梗塞、てんかん、前立腺肥大の既往を有する入院加療中の患者。

平成 22 年 11 月 12 日午後 2 時 30 分、インフルエンザ HA ワクチンを接種。接種後、著変は認められず 11 月 13 日退院。11 月 14 日、腹痛の訴えにて救急搬送。イレウスとの診断。イレウスによる嘔吐あり。同日、誤嚥性肺炎にて

死亡。剖検は行われていない。

- (2) 接種されたワクチンについて
北里研 FM010E
- (3) 接種時までの治療等の状況
大腸がん手術歴、心筋梗塞、脳梗塞、てんかんの既往あり。ランソプラゾール、テプレノン、メトプロロール酒石酸塩、バルプロ酸ナトリウム、ナフトピジル、酸化マグネシウムを服用中。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、接種との因果関係は評価不能、死因は誤嚥性肺炎と考えている。

3. 専門家の意見

○A 先生：

ワクチン以外の原因による死亡と考える。

○B 先生：

大腸がんで手術、心筋梗塞、てんかんの既往があり食事摂取困難の68歳男性。11月12日インフルエンザワクチンを接種後の13日に退院、14日イレウスとそれによる嘔吐により緊急入院となるも同日主治医判断で誤嚥性肺炎にて死亡。本死亡とワクチン接種との因果関係は否定的と考える。

○C 先生：

症状からみてワクチンとの関連性は認められない。急性散在性脳脊髄炎は時間的にみて否定的である。

(症例14)

1. 報告内容

(1) 事例

70歳代の男性。基礎疾患として肺癌を有する患者。

平成22年11月12日午後1時頃、インフルエンザHAワクチンを接種。11月20日頃より急速にせん妄、嚥下困難、呼吸困難、全身衰弱が進行。11月30日午前0時54分、肺癌の進行により死亡。剖検は行われていない。

(2) 接種されたワクチンについて

微研会 HE21A

(3) 接種時までの治療等の状況

平成22年2月手術後に再発した肺癌患者であり、同年7月まで化学療法(ドセタキセル、ビノレルビン)を実施していた。その後は化学療法等の

積極的治療は行っていない。

ワクチン接種時点では、酸素2.5L/分の投与により、SpO₂は98%前後であった。また、接種時点ですでに終末期であり、せん妄及び嚥下機能の低下を認めていた

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、肺癌による死亡であると判断しており、ワクチン接種と死亡との因果関係は無いと報告している。

3. 専門家の意見

○A 先生：

肺癌末期患者、ワクチン接種後18日、せん妄、嚥下障害、排痰困難、全身衰弱で死亡。肺癌末期の死亡であると思う。

○B 先生：

肺癌による死亡と考える。

○C 先生：

主治医の報告通り、肺癌による死亡と判断することが、自然であると考えられる。

(症例15)

1. 報告内容

(1) 事例

70歳代の男性。くも膜下出血の既往歴を有する患者。

平成22年12月1日午前10時、インフルエンザHAワクチンを接種。同日午後、体調不良の訴えにて他院を受診。頭部MRIにて異常を認めず。微熱症状に対し薬が処方され帰宅となった。12月2日午前7時、死亡。死後に撮影されたCTおよび検死の結果、腹膜炎によるショック死と診断された。

(2) 接種されたワクチンについて

デンカ生研 412-B

(3) 接種時までの治療等の状況

不明

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医は、ワクチン接種との因果関係は無いと判断している。

3. 専門家の意見

○A 先生：

CTおよび検死の結果、腹膜炎によるショック死との診断である。ワクチン接種との関連性は不明であるが、直接の因果関係はなさそうである。

○B 先生：

死後に撮影されたCTおよび検死の結果、腹膜炎となっているが、消化管穿孔性腹膜炎の診断根拠が確かであれば、因果関係はないと考える。

○C 先生：

腹膜炎がなぜ起こったか、情報不足。いずれにしてもワクチンとの因果関係はないと判断する。

(症例16)

1. 報告内容

(1) 事例

50代の男性。末期の肺癌で、脳転移によるけいれん症状が認められる患者。

平成22年10月29日、インフルエンザHAワクチンを接種。12月2日、吐血。その後、脳症状の悪化により死亡。剖検は行われていない。

(2) 接種されたワクチンについて

微研会 HE21A

(3) 接種時までの治療等の状況

末期の扁平上皮肺癌を有し、脳転移により反復するけいれん症状あり。バルプロ酸ナトリウムの投与、濃グリセリン液、ステロイドの点滴静注により入院加療中であった。ワクチン接種前後での全身状態の変化は特になかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、肺癌の悪化による死亡であると判断しており、ワクチン接種と死亡との因果関係は無いと報告している。

3. 専門家の意見

○A 先生：

57歳の肺扁平上皮癌および転移性脳腫瘍にて治療中の方。10月29日にインフルエンザワクチン接種、12月2日脳腫瘍悪化により死亡。ワクチン接種と死亡との因果関係なし。

○B 先生：

死亡との因果関係については、主治医の判断の通り、肺癌悪化による死亡であり、ワクチンとの因果関係はないとすることが自然であると考え。

○C 先生：

ワクチン接種後約1ヶ月を経ての事象なので時期的にはADEMが疑われる。しかし、すでに肺癌の脳転移のための痙攣もみられ、ADEMを支持する所見もない。今回の事象は原病によるものと判断する。

(症例17)

1. 報告内容

(1) 事例

80代の女性。糖尿病、高血圧を基礎疾患として有する患者。

平成22年11月20日午前9時22分、インフルエンザHAワクチンを接種。帰宅後、昼食を摂取。同日12時30分頃、近所で知人を見つけ、急いで駆け寄ったところ転倒し意識消失。心肺停止状態で救急搬送された。同日午後1時23分、死亡確認。死後の頭部および胸部のCTでは、特記すべき異常所見は認められなかった。

(2) 接種されたワクチンについて

デンカ生研 417-A

(3) 接種時までの治療等の状況

基礎疾患として糖尿病、高血圧を有しており、ボグリボース、ロサルタンカリウム、アムロジピンベシル酸塩を服用しコントロール良好であった。今まで心筋梗塞、循環器系疾患等に問題はなく、意識消失も起こしたことはなかった。また、平成21年9月から左肩甲部筋痛があり、動かす時に痛むので症状がある時のみケトプロフェン外用貼付をしていた。ただし、締め付けられるような痛みではなかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、接種と死亡との因果関係については評価不能、心筋梗塞による死亡の可能性も否定できないと報告している。

3. 専門家の意見

○A 先生：

不整脈または急性心筋梗塞によるものと考えられる。

○B 先生：

心肺停止状態の事象とワクチン接種との因果関係による直接の関連性は接種後の情報・状況から判断して示唆する根拠はなさそうである。その原因は不明。

○C 先生：

因果関係はなさそうに思うが、積極的に否定する材料にも乏しい。(肩甲骨の痛みが関係ないとする)心筋梗塞にしては経過が速すぎる。心室細動などの不整脈発作が起こったと考えた方が経過に合致する。救急隊到着時の心電図はどうだったのかなど不明な点が多い。

(症例18)

1. 報告内容

(1) 事例

80歳代の男性。基礎疾患として、うっ血性心不全、高血圧を有する患者。

平成22年12月4日、インフルエンザHAワクチンを接種。12月5日午後9時、安静時呼吸困難が出現し、救急外来を受診。酸素吸入、昇圧剤投与にて血圧90mmHg台。12月6日午後4時、呼吸状態の悪化、血圧低下により人工呼吸器管理、血液吸着療法を開始。血圧150mmHg台へ上昇。同日の血液検査にて、BUN 46.6mg/dL、クレアチニン 2.39mg/dL、カリウム 6.0 mEq/L。12月10日、血液浄化療法離脱。12月13日、人工呼吸器離脱。会話による意思疎通可能。12月19日、CRP 19.5mg/dL、白血球 29480/ μ L、カリウム 4.1 mEq/L。12月20日午前9時45分、ベッド上で突然虚脱、心肺停止。蘇生を実施するが反応は見られず、同日午後12時5分、死亡。

胸部X線、臨床経過より、急性冠症候群に起因した心室細動による死亡と診断。剖検は行われていない。

(2) 接種されたワクチンについて

デンカ生研 414-A

(3) 接種時までの治療等の状況

うっ血性心不全、高血圧を基礎疾患として有する。11月12日に実施した接種前の血液検査にて、BUN 47.1 mg/dL、クレアチニン 1.84 mg/dL、カリウム 5.2 mEq/L を認めていた。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、急性冠症候群による心室細動による死亡であると判断しており、ワクチン接種と死亡との因果関係は無いと報告している。

3. 専門家の意見

○A 先生

ワクチン接種後約30時間後、呼吸困難、ショック状態となり、人工呼吸器装着。一旦ショックから離脱、抜管出来たが、15日目に心室細動、16日目に

死亡した。主治医は、急性冠症候群と考え、ワクチンの影響を否定している。主治医と同じく関連はないと思う。

○B 先生：

ワクチン接種後1日以上経過後の呼吸困難発症例で、ショックに対して人工呼吸管理、血液浄化療法などによって回復した。既往にうっ血性心不全や腎機能障害がある。2週後に急性冠症候群に起因した心室細動を発症し亡くなった。この経過から死因とワクチンとの因果関係は極めて低いと考える。また呼吸困難の発症原因については、既往の疾患の悪化の疑いもあるがワクチン接種後の事象であり因果関係は不明である。ただし、経過から直接的な因果関係はなさそうである。

○C 先生：

接種翌日の呼吸困難、ショックが何によるものであるのかは、心電図、胸部単純写真、皮膚所見、脈拍などに関する情報が不明のため、判断不能。心不全については、診断根拠や、基礎疾患、心駆出率の記載等がないため、情報が不足している。臨床経過の情報からは慢性腎不全の急性増悪とも考えられる。接種後の時間が長く、biphasic anaphylaxis も否定できない。なお、悪化後一貫して白血球が1万以上ある理由が不明である。最終的死因として、急性冠症候群による心室細動とされているが、通常、急性冠症候群とは呼ばない病態も考えられ、現在得られている情報からは、これ以上の詳細な判断することができない。

(症例19)

1. 報告内容

(1) 事例

70歳代の男性。基礎疾患に高血圧、耐糖能異常、肺気腫、間質性肺炎および慢性気管支炎を有する患者。

インフルエンザHAワクチン接種3日前から咽頭痛と咳あり。平成22年11月24日午後、インフルエンザHAワクチンを接種。同日夜より、激しい咳嗽が発現。11月25日、発熱、痰、両下肺野ラ音あり。CT検査にて両側肺底部優位にスリガラス状濃度上昇あり。アモキシシリン投与。11月26日、急性肺炎にて入院。細菌性肺炎の診断にて抗生物質および酸素吸入治療実施。11月27日、SpO₂ 92~93%、38.4℃の発熱続く。11月28日、SpO₂ 90~91%、昼頃から喘鳴、顔色不良。同日午後1時、SpO₂ 71%に低下。11月29日、喘鳴、頻呼吸、口唇チアノーゼ軽快せず。午前3時頃、頻呼吸が高度で両側前胸部にラ音聴取。重症肺炎より心不全および肺水腫となり午前4時45分死亡確認。剖検は実施されていない。

(2) 接種されたワクチンについて

デンカ生研 406-B

(3) 接種時までの治療等の状況

平成4年5月より、高血圧に対しアムロジピンベシル酸塩およびカンデサルタンシレキセチルを服用中。ワクチン接種前の全身状態に特段の問題はなかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、重症の急性肺炎により、心不全および肺水腫が発現し、死亡に至ったと判断しており、ワクチン接種と死亡との因果関係は評価不能と考えている。

3. 専門家の意見

○A先生：

ワクチンによる薬剤性肺炎の可能性も否定できない。死亡とワクチンとの因果関係は否定できない。

○B先生：

基礎疾患に肺気腫、間質性肺炎を有する70歳代の男性。平成22年11月24日インフルエンザワクチンを接種後25日より発熱、痰、ラ音の出現があり抗菌薬の処方を受け一時帰宅するも26日に入院、29日に死亡。低酸素血症は明確であるが、11月25日時点の胸部CT所見では両側胸膜直下からの蜂巣織変化があるも、血清LDH値の上昇を伴わず、本胸部病変は今回のイベントで発生した間質性肺炎とは診断できない。ただし、平成20年の胸部画像所見ではこのような変化はなく、ここ数年で完成した病像と考える。さて、11月25日よりの咳と発熱に関しては、胸部画像診断から急性病変は見出せないものの、白血球とCRP値の上昇を伴った呼吸不全が出現しており、敗血症などの細菌感染を基盤としたARDS等が死因と考えられ、ワクチン接種と直接的な因果関係は認められない。

○C先生：

CT所見は基礎疾患である間質性肺炎の急性増悪であると考え（臨床経過も矛盾しない）。ワクチン接種前より認められていた咽頭痛、咳嗽は、間質性肺炎急性増悪の誘因となった急性上気道炎が発症していた、または間質性肺炎が既に悪化の兆候を示していたと考えられる。その状況でワクチンが接種され、直後に間質性肺炎の急性増悪が明らかになったと考えるのが自然であり、ワクチンとの因果関係はほとんど否定して良いと考える。

(症例20)

1. 報告内容

(1) 事例

70歳代の男性。慢性閉塞性肺疾患の疑い、高血圧、C型肝炎を基礎疾患として有する患者。陳旧性心筋梗塞の既往あり。日常生活動作は良好。平成22年12月6日、インフルエンザHAワクチンを接種。接種後、特に変化は認められず。

12月14日、家人に付き添われて接種医療機関へ来院。来院時の家人の話では、12月8日より食欲低下、12月11日頃より感冒症状を認め、しばらく自宅で様子をみていたところ、寝たきりになったとのことであった。来院時、SpO₂ 74%であったため、酸素投与開始。インフルエンザ検査陰性。胸部レントゲン検査の結果、肺炎、急性呼吸窮迫症候群と診断。同日他院へ紹介、入院となった。

入院時、発熱、胸部CT検査で広範囲なスリガラス状陰影を認めたため、細菌性肺炎（異型肺炎を含む）又は間質性肺炎を疑われ、人工呼吸器管理、ステロイドパルス療法、抗菌薬投与の治療を開始。後に血液検査結果にてKL-6 1,800U/mlと高値を認めたことより間質性肺炎と診断。治療を行なうも効果が認められず、平成23年1月3日、死亡した。剖検は行われていない。

(2) 接種されたワクチンについて

化血研 L57C

(3) 接種時までの治療等の状況

基礎疾患に高血圧、C型肝炎あり。高血圧に対し降圧剤、C型肝炎に対しウルソデオキシコール酸錠、グリチルリチン酸アンモニウム錠を服用しており、状態は安定していた。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

報告医は、血液検査結果や臨床経過から細菌性肺炎の可能性は低いと判断しており、ワクチン接種後に出現した間質性肺炎によって一連の症状が出現しているとして、接種と死亡との因果関係はあり得ると判断している。

3. 専門家の意見

○A先生：

KL-6が高値であり、ワクチンによる薬剤性肺炎が考えられる。死亡とワクチンとの因果関係は否定できない。

○B先生：

C型肝炎、慢性閉塞性肺疾患、陳旧性心筋梗塞を有する70歳の男性。平成22年12月6日インフルエンザワクチンを接種後より食欲低下、11日より咳などの感冒様症状が出現したために14日医療機関を受診、胸部画像診断および血清KL-6高値より間質性肺炎の診断に至った。ステロイドパルス療法と酸素療法を行うも間質性肺炎が悪化し1月3日死亡。本症例の死因は間質性肺炎に伴う呼吸不全で相違ないと考えるが、間質性肺炎の誘因として感冒、ワクチン接種、特発性（原因不明）が考えられる。間質性肺炎の病初期から白血球上昇なく、血清酵素異常も変動が明確でなくBNP値も異常高値とは言えないことから細菌感染や心筋梗塞・うっ血性心不全の関与は否定的である。ワクチン接種と間質性肺炎発症との因果関係は経過から完全に否定出来ない。

OC先生：

臨床経過ならびに画像診断より、副反応名「間質性肺炎」は妥当であると考えられる。ワクチン接種のタイミングと間質性肺炎発症のタイミングから、ワクチンの副作用による「間質性肺炎」も否定できないが、いわゆる原因不明の間質性肺炎（特発性間質性肺炎）の中の急性間質性肺炎である可能性もある。ワクチン接種との因果関係が否定できない間質性肺炎により死亡しているため、ワクチンと死亡との因果関係は否定できないとせざるを得ない。

(症例21)

1. 報告内容

(1) 事例

80歳の女性。介護老人保健施設へ入所中の患者。基礎疾患に肺気腫あり。

平成22年12月1日午前9時25分頃、インフルエンザHAワクチンを接種。

12月5日朝、38.5℃の発熱。セフカペンビボキシジル錠、セラペプターゼ錠の内服を行うが発熱継続し、翌6日に病院受診。

受診時、37℃の発熱と全身倦怠感あり。呼吸困難はなし。血液検査では白血球数13600/μL、CRP 9.86mg/dL、レントゲン及びCT検査では右下葉肺炎を認めた。誤嚥性肺炎を疑われ、抗生物質の点滴を実施。その後、発熱は38℃台、白血球数は6700-17600/μLと変動し、平成23年1月2日、死亡。剖検は行われていない。

(2) 接種されたワクチンについて

北里研 FB027B

(3) 接種時までの治療等の状況

介護老人保健施設へ入所中。基礎疾患の肺気腫は特段の治療は行われて

おらず、接種前の全身状態に問題はなかった。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

接種医は、接種と死亡との因果関係は評価不能と判断。治療医は、肺気腫を基礎疾患に有する患者での肺炎増悪により、呼吸不全をきたして死亡したと判断しており、ワクチン接種と死亡との因果関係はなしと考えている。

3. 専門家の意見

OA先生：

12/1 ワクチン接種。12/5 発熱、12/6 入院。誤嚥性肺炎、1/2 死亡。肺炎死であり、ワクチンとの因果関係はないと思う。

OB先生：

介護老人保健施設に入所中の80歳の女性。平成22年12月1日にインフルエンザワクチンを接種後、5日早朝より発熱あり。白血球13600/μL、CRP 9.86 mg/dL、胸部画像診断より肺炎の診断にて治療を行うも1月2日死亡。本死亡は細菌性肺炎によるものでワクチン接種との因果関係は否定的である。

OC先生：

画像所見は不明であるが、経過からは細菌性肺炎と思う。治療医も同様の見解であり、ワクチンとの因果関係はないと思う。

(症例22)

1. 報告内容

(1) 事例

70歳の男性。糖尿病、C型肝炎を基礎疾患として有する患者。

平成22年11月9日、インフルエンザHAワクチンを接種。

11月10日、高熱のためピペラシリン、その後、スルバクタム/アンピシリンの投与を行うが、効果なし。11月16日、胸部X線にて肺炎と診断し、抗菌薬をイミペネム/シラスタチンに変更。11月21日、呼吸状態が悪化し、他院へ搬送。挿管、人工呼吸管理となる。ステロイド、ヘパリンの投与を開始。11月23日、全身状態が大きく改善した。11月25日、FiO2を50%まで下げることができた。11月26日、右気胸が新たに発現したため、ステロイドを漸減し、人工呼吸器の設定を下げていったが、気胸の改善なく、左肺スリガラス影増悪。12月6日、血小板4万/mm³まで低下し、12月12日、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固により死亡した。

(2) 接種されたワクチンについて

北里 FB028C

(3) 接種時までの治療等の状況

基礎疾患に糖尿病、C型肝炎あり。

2. ワクチン接種との因果関係についての報告医等の意見

主治医は、基礎疾患であるC型肝炎等による免疫低下状態の影響も否定できないものの、ワクチン接種と呼吸不全の因果関係は否定できないと考えている。また、ステロイドを急速に減量したことや、呼吸器設定を下げたことによる播種性血管内凝固の影響も否定できないが、剖検も行われていないことから、ワクチン接種と死亡の因果関係は評価できないと考えている。

3. 専門家の意見

○A先生：

ワクチン接種翌日、高熱、呼吸不全、スルバクタム/アンピシリン無効、ステロイド有効、気胸を合併して死亡。XP・CT像の情報なし。ワクチン後の肺線維症、急性呼吸窮迫症候群の疑いがある。

○B先生：

インフルエンザワクチン直後から発熱が出現し、抗菌療法およびステロイド療法が奏効しない呼吸不全と播種性血管内凝固を伴って死亡。血液データや画像所見が不足しており、情報不足により因果関係を評価できない。

○C先生：

接種翌日に発熱が見られ、経過からはワクチンとの因果関係があるようにも見えるが、紛れ込みも否定できず、因果関係は肯定も否定もできないと考える。

※各症例に対する因果関係に関する評価は、ワクチン接種事業やワクチン自体の安全性の評価のために、評価時点での限られた情報の中で評価が行われています。したがって、公表した因果関係評価は、被害救済において請求後に行われる個々の症例の詳細な因果関係評価の結果とは別のものです。

資料 1-5

昨シーズンの新型インフルエンザワクチンの副反応の報告状況との比較

昨シーズンの新型インフルエンザワクチン及び今シーズンのインフルエンザワクチンの副反応の種類別報告件数は以下のとおり。医療機関からの報告については、報告医が「重篤」としたものを集計した。

	2009-2010 シーズン		2010-2011シーズン	
	A型インフルエンザH1N1ワクチン		3価インフルエンザワクチン (季節性2価及びH1N1)	
	医療機関からの報告	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	製造販売業者からの報告
副反応症例数	421	129	98	
副反応件数	592	193	160	
推定接種可能人数(回分)	20,754,363 (H23.3.31現在)		49,460,846 (H23.3.31現在)	
副反応の種類	副反応の種類別件数			
血液およびリンパ系障害				
血小板減少性紫斑病	3	1		
* 貧血	1			2
リンパ節症		1		
* 自己免疫性血小板減少症				1
* 赤芽球病				1
* 特発性血小板減少性紫斑病				2
* 播種性血管内凝固				1
* 汎血球減少症				1
心臓障害				
チアノーゼ	1			1
プリンツメタル狭心症	1			
急性心筋梗塞	2			
急性心不全	5			1
上室性頻脈	1			
心筋虚血	1			
* 心筋梗塞	4			
心室細動	1			
心室性頻脈	1			
心停止	2	1		
* 心筋停止	11	2		
* 心不全	3			
動悸	3			
発作性頻脈	1			
頻脈	1			
不整脈	1			
慢性心不全	1			
* 心臓虚脱	1			1
耳および迷路障害				
耳不快感	1			
耳鳴	2			
聴覚障害	1			
* 突発性聴覚障害	1			
片耳難聴	1			
眼障害				
ブドウ膜炎	2			1
眼充血	1			
眼瞼紅斑	1			
* 眼瞼浮腫	1	1		
視力低下	1			
* 結膜浮腫				1
* 視力障害				1
胃腸障害				
悪心	6	2		1
下痢	5			
口の感覚鈍麻	1			
口腔内潰瘍形成	1			
出血性腸炎	1			
上腹部痛	1	1		
吐血	1			
腹痛	4			
嘔吐	11	1		
* 腹膜炎				1
* 口腔内出血				1

	2009-2010 シーズン		2010-2011シーズン	
	A型インフルエンザH1N1ワクチン		3価インフルエンザワクチン (季節性2価及びH1N1)	
	医療機関からの報告	医療機関からの報告	製造販売業者からの報告	製造販売業者からの報告
一般・全身障害および投与部位の状態				
ワクチン接種部位そう痒感		1		
ワクチン接種部位硬結		1		
ワクチン接種部位腫脹			1	
異常感		1		
炎症		3	1	1
* 胸部不快感		1	1	
局所腫脹		1	5	
倦怠感		4	1	3
高熱		2		
* 死亡		29	4	
状態悪化		1	1	1
心臓死		1		
心突然死		2		
多臓器不全		1		1
注射部位紅斑		1	1	1
突然死		1		
発熱		9		
無力症		70	22	16
* 注射部位そう痒感		3	2	
* 末梢性浮腫			1	1
疼痛			1	1
口渇			1	1
注射部位腫脹				2
熱感				1
* ワクチン接種部位疼痛			1	
* 顔面浮腫			1	
* 注射部位知覚消失			1	
* 浮腫			1	
* 歩行不能			1	
* 腫脹				1
* 歩行障害			1	1
肝胆道系障害				
肝機能異常		15	4	4
肝障害		2		2
* ライ症候群			1	
免疫系障害				
アナフィラキシーショック		3		2
アナフィラキシー反応		53	20	2
アナフィラキシー様反応		2		
* 自己免疫障害		1		1
過敏症				1
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ		3		
マイコプラズマ性肺炎		1		
感染性腸炎		1		
喉頭蓋炎		1		
* 細菌性肺炎		1		
* 髄膜炎		1	2	1
* 前庭神経炎		1		
* 敗血症		1		
* 肺炎		9	2	
肺腫瘍		1		
* 蜂巣炎		1		
* 無菌性髄膜炎		1	1	1
* 気管支肺炎		1		
* 気管支炎		1		1
* 鼻咽頭炎			1	2
* 胃腸炎			1	
* 心内膜炎			1	
* 脳幹脳炎			1	1
臨床検査				
プロトロンビン時間延長		1		
血圧低下		5	1	1
血小板数減少		2	1	
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1		
酸素飽和度低下		2		
* 白血球数減少		1		
* 白血球数増加			2	
* 肝機能検査異常				1
代謝および栄養障害				
高血糖		1		
食欲減退		1		2

	2009-2010 シーズン	2010-2011シーズン	
	A型インフルエンザ H1N1ワクチン	3価インフルエンザワクチン (季節性2価及びH1N1)	
	医療機関からの 報告	医療機関からの 報告	製造販売業者 からの報告
低ナトリウム血症			
* 低血糖症	1		
* ケトアシドーシス		1	
* 脱水			1
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	2	1	
* 筋炎	1		
* 筋肉痛	2		1
筋力低下	2	2	
* 四肢痛	4		
背部痛	2	1	
膝窩腫瘍	1		
* 筋膜炎		1	
* 横紋筋融解症			1
* 関節炎		1	2
* 反応性関節炎			1
神経系障害			
ギラン・バレー症候群	14	7	5
* シスキネジー	1		
* てんかん	2		1
意識レベルの低下	1	2	
意識消失	1	3	1
意識喪失状態	9		2
感覺鈍麻	8	3	1
顔面痙攣	1		
急性散在性脳脊髄炎	7	7	8
筋緊張亢進	1		
傾眠	2		
* 健忘	1	1	
* 視神経炎	1	2	
失神寸前の状態	7	4	
小脳梗塞	1		
小脳出血	1		
* 小脳性運動失調	1		
上腕の神経根炎	1		
振戦	1		
多発性硬化症再発	1		
第7脳神経麻痺	3	1	3
頭痛	9	4	1
熱性痙攣	1		
脳炎	3	1	
脳梗塞	2		1
* 脳出血	4		
脳症	6	2	1
浮動性めまい	6	1	1
* 片麻痺	1		
末梢性ニューロパチー	2	1	
椎骨神経麻痺	1	1	
痙攣	25	4	3
麻痺		1	1
* てんかん重症状態		1	
* 筋緊張低下-反応性低下発作		1	1
* 起立障害		1	
* 運動機能障害		1	
* 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー			1
* 視床出血		1	
* 複合性局所疼痛症候群		1	
* 失神			1
* 神経炎			1
* 第6脳神経麻痺			1
* 脳血管痙攣			1
* 両麻痺			1
精神障害			
激越		1	
不安		1	
* 錯覚			1
* 幻覚			1
腎および尿路障害			
* ネフローゼ症候群	2	1	
急性腎不全	1		
慢性腎不全	1		
* 蛋白尿		1	
* 血尿			1

	2009-2010 シーズン	2010-2011シーズン	
	A型インフルエンザ H1N1ワクチン	3価インフルエンザワクチン (季節性2価及びH1N1)	
	医療機関からの 報告	医療機関からの 報告	製造販売業者 からの報告
* 腎機能障害			2
* 尿閉			1
* 排尿困難			1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
アレルギー-性肉芽腫性血管炎		2	
過換気		1	
咳嗽		1	
間質性肺疾患		13	3
急性呼吸窮迫症候群		1	1
急性呼吸不全		12	1
呼吸困難		6	2
* 呼吸停止		3	
呼吸不全		7	1
低換気		1	
低酸素症		2	
肺障害		1	
肺出血		1	
鼻漏		2	
頻呼吸		1	
咯血		1	
喘息		10	1
* 喘鳴		3	1
* 咽頭浮腫			1
* 起坐呼吸			1
* 慢性性肺炎			2
* 肺水腫			1
* 喘息発作寛解			1
皮膚および皮下組織障害			
アレルギー-性皮膚炎		1	
そう痒症		1	1
ヘルペス・シエンライン紫斑病		1	6
紅斑		1	1
紫斑		2	1
全身紅斑		1	
全身性そう痒症		1	
全身性皮疹		6	8
中毒性皮疹		1	2
発疹		1	2
皮下出血		1	
冷汗		1	
麻疹		14	4
多汗症			1
* 顔面感覚鈍麻			1
多形紅斑			1
* 点状出血			1
薬疹			1
内分泌障害			
甲状腺機能亢進症		1	
妊娠、産後および周産期の状態			
子宮内胎児死亡		2	2
血管障害			
ショック		5	2
ほてり		1	
出血		1	
循環虚脱		2	
川崎病		1	
大動脈瘤破裂		1	
低血圧		1	1
腹腔内出血		1	
* 神経原性ショック			1

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/非重症	ロット	接種	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
27	80代・女性	心筋梗塞、虚血性心疾患の既往あり。接種日まで5日ケトル錠、カルベドール、フロセド、アルビスタチン、ワザンを使用中。接種日は、カンチサルタンレキシル、経膈経アスピリンのみを服用中。	ワクチン接種1日後、起き上がりにくく、嘔吐が多くなるという症状が出現。ワクチン接種7日後、神経内転受診。CT検査、MRI検査にて、右側頭葉の脳出血が確認された。出血イベントはワクチン接種日直後と診断。紹介先にて経過観察中。	その他の脳炎、脳出血	重症	化血研 LS3C	未接種	因果関係不明	<ul style="list-style-type: none"> 因果関係不明 ADAMは症状やMRIからも否定的です。本剤との因果関係については、詳細な評価が必要です。 出血をきたした原因として、ワクチンは病機的にも考えにくい。他の要因を考えたい。ADAM、GBSは否定できる。
28	30代・女性	外傷性脳神経症の既往あり。	ワクチン接種後、接種部位の発赤・腫脹が出現し、数日間継続。左顔面に左側にかけての痛みを認め、ワクチン接種8日後発症。発症後の検査、ワクチン接種13日後、検査が正常という結果が得られている。追加検査受診。脳神経検査による症状であると診断。	その他の神経障害	非重症	化血研 LABA	未接種	因果関係不明	<ul style="list-style-type: none"> アンプルは通常定右利きになる。 ワクチン接種後の局所反応はありと見えますが、その後の経過や診断については、詳細が分からず詳細な評価です。少なくともGBSは否定的です。 ワクチンによる末梢神経障害かどうか、客観的なデータがなく判断できない。整形外科での脳神経検査についても不明。ADAM、GBSは否定できる。
29	70代・男性	めまいに傾きあり。	ワクチン接種3日後、ベル麻痺が出現。ヒドロコルチゾン、セパペターゼ、ニセルゴリン、トコフェロール酢酸エステル、イノソリド処方。	ベル麻痺	非重症	協研会 HX06A	未接種	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> 情報不足 接種後の発症ですので、因果関係を否定できませんが、Bell麻痺の原因は多岐にわたります。GBSは否定的です。 臨床、検査所見もなく、因果関係は判定できない。時間的にみて、ADAM、GBSは否定できる。
30	60代・女性	高血圧として、めまい、嘔吐、高血圧あり。ベラパミルチン、ニセルゴリン、シロスタゾール、アロプリノール服用中。	ワクチン接種11日後、ベル麻痺が出現。ヒドロコルチゾン処方。	ベル麻痺	非重症	協研会 HA100A	未接種	因果関係不明	<ul style="list-style-type: none"> 因果関係不明 接種後の発症ですので、因果関係を否定できませんが、Bell麻痺の原因は多岐にわたります。GBSは否定的です。 臨床、検査所見もなく、因果関係は判定できない。時間的にみて、ADAM、GBSは否定できる。
31	60代・男性	急性心筋梗塞の既往あり。高血圧に併し、バルサルタン、ヒドロクロロチアジド配合錠服用中。ワクチン接種歴ありが、異常なし。	ワクチン接種1時間後、右手のしびれ、右顔面、口角の歪みなど顔が一つとする症状が出現した。CTにて脳出血の所見。内服受診し、ステロイド、グリチルリチン酸モノアミンの注射により症状は数日中に改善。	アンプル一応症による顔面神経麻痺、右手・右顔面のしびれ	重症	化血研 FM006E	接種	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> 情報不足 接種後でもあり、因果関係については否定できません。また、CT上の脳出血の所見も病情的な所見が不明です。GBSではありません。 本人の訴えのみで客観的なデータがない。アンプル一応症の症状はつきりしない。顔面の浮腫についての情報もない。ADAM、GBSは否定できる。
32	10代・男性	骨髄腫、前編病	ワクチン接種4日後、頭痛、嘔吐出現。ワクチン接種6日後、背骨不快感、嘔吐、夕方より異常行動、流涕、発熱出現。ワクチン接種7日後、腹痛、嘔吐、嘔吐後には解らな発熱出現。嘔吐後より顔面腫脹と診断し、ステロイド・アンプルの投与。ステロイドは10日、アンプルは750mg投与にて治療開始。ワクチン接種10日後、プドニゾロン30mg投与。ワクチン接種14日後、メチルプレドニゾロン10mg投与。ワクチン接種16日後、ワクチン接種17日後、プドニゾロン30mg投与。ワクチン接種18日後、プドニゾロン25mg投与。ワクチン接種19日後、プドニゾロン15mg投与。ワクチン接種20日後、プドニゾロン5mg投与。ワクチン接種45日後、腹部MRI。臨床検査にて異常所見は認めず。ワクチン接種60日後、ステロイドパルス剤が開始。臨床経過は経過良好。ワクチン接種後経過は経過良好。	顔面・脳症	重症	化血研 LA1A	未接種	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> 因果関係が異常なものであること、ADAMかどうか判定できず。 臨床経過の遅延が認められ、臨床経過の所見なども必要と思われる。 接種前からのワクチンによる顔面・脳症の発症は認められない。ADAMは病機から否定。GBSは否定できる。

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/非重症	ロット	接種	ワクチンと副反応との因果関係(専門家評価)	専門家の意見
33	40代・女性		ワクチン接種後より上肢、顔面にしびれ出現。ワクチン接種14日後、軽微な症状の持続。メコナミン処方。	血管迷走神経反射(しびれ)	非重症	デンカ生研 405-B	接種	副反応として否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> 情報不足 接種直後の症状であり、接種後であれば(報告内容からは)これらの発症はわかりません(局所反応と思われる)。GBSは否定的です。 局所反応として接種との因果関係は否定できない。GBS、ADAMは病機的に否定できない。
34	30代・女性		接種直後顔面、ワクチン接種1時間から1時間30分後、めまいとしびれが出現との訴え。1時間以上症状持続のため受診。安静時、数日中に回復。	血管迷走神経反射	非重症	協研会 HA104B	接種	因果関係不明	<ul style="list-style-type: none"> 情報不足 血管迷走神経反射を認めます。ADAMは否定的です。 血管迷走神経反射としては、時間が経ちます。また、顔面、しびれなどなく、致傷しない。本人の訴えのみで、客観的なデータがなく、因果関係は認められない。ADAM、GBSは否定できる。
35	20代・女性		ワクチン接種後、右上前肢指部位に軽微な腫脹が出現。ワクチン接種3日後より、右手・右顔面にしびれが出現。接種後14日後、症状軽快。	右手・右顔面のしびれ、顔面	非重症	化血研 FB031D	接種	副反応として否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> 情報不足 接種直後の症状であり、局所反応と思われる。GBSは否定的です。 接種直後に認めれば、接種との因果関係は否定できない。GBS、ADAMは病機的に否定できない。
36	20代・女性	ワクチン接種後に顔面腫脹の出現あり(詳細不明)	ワクチン接種後、顔面・右顔面にしびれ、顔面、全身の発熱が出現し、顔面腫脹、ステロイド剤の注射により、症状は数日中に軽快。顔面、顔面腫脹の軽微なし。	全身の発熱、顔面、四肢麻痺	非重症	デンカ生研 405-A	接種	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> 情報不足 全身の発熱もあり、過敏と見えます。 顔面の局所反応として、接種との因果関係は否定できない。顔面腫脹については情報不足。GBS、ADAMは病機的に、否定的に否定できる。
37	20代・男性		ワクチン接種30分後、右上前肢指部位の違和感。その後右顔面・右手・右足のしびれが出現。症状出現後2日経過後、顔面腫脹が出現。以降、顔面・肢端なく改善傾向。ワクチン接種7日後時点において、発熱等の違和感、および顔面の腫脹が認められず。ワクチン接種11日後、症状軽快。	接種直上肢全体の痛み、しびれ、動作不能	重症	デンカ生研 414-B	接種	副反応として否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> 接種そのものによる影響が認められない。 接種直後の症状であり、局所反応に伴うものと見えます。GBSは否定的です。 局所反応(アンプル一応症)として、接種との因果関係を否定できない。GBS、ADAMは病機的、否定的に否定できる。

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/非重症	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係 (専門家評価)	専門家の意見
6	40代・男性	昨年、インフルエンザワクチン予防接種により風邪症状あり。	ワクチン接種1から2時間後、頭痛、めまい、吐き気、嘔吐、意識障害、喉熱、咳の痛みが出現。副反応が出現。ワクチン接種翌日、医療機関受診。予防接種の副反応の可能性あり。救急病院へ搬送。血液検査の結果、細菌性髄膜炎と診断。髄膜炎(ウイルス性)として入院。ワクチン接種11日後、髄膜炎は回復、退院。	髄膜炎	重症	化血研 L52A	回復	副反応として否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> 因果関係不明 投与後の発熱などの発症と髄液検査の結果からは因果関係は否定できません。髄膜炎は因果関係の否定はできない。 ワクチン接種後1日目の発症で、因果関係は否定できないが、時間的には早すぎる。GBSは発症後2週間以内で発症する。ADEMも否定できる。
7	30代・女性	無	ワクチン接種22日後、歩行時のふらつき、四肢のピリピリとした異常感覚を自覚。ワクチン接種23日後、歩行不能、四肢・体幹への異常異常感大。息苦しさを感じ、ギラン・バレー症候群を疑い、入院。血液検査にて、総ビリルビン1.17μ/L、AST23.5mg/dL、呼吸器障害を認め、人工呼吸器管理、免疫グロブリン大量療法、ステロイド(メチルプレドニゾン)にて治療開始。ワクチン接種1ヶ月後、改善傾向認め、接種37日後、人工呼吸器離脱。四肢、体幹の刺痛は継続し、回復を認める。ワクチン接種50日後、症状軽快。	ギラン・バレー症候群	重症	デシカ 不明	軽快	副反応として否定できない。GBSの可能性を否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> 経過としては抗原暴露後に生じた免疫反応性の病態として理解できる。 接種後3週間目の発症で、髄液検査では蛋白が増加していないが、臨床症状からはGBSの可能性が高い。 接種後3週間目の発症で、髄液検査では蛋白が増加していないが、臨床症状からはGBSの可能性が高い。
8	10歳未満・女性	喘息	ワクチン接種前、体温36.6℃。ワクチン接種翌日、左顔面神経麻痺が出現。ワクチン接種3日後、入院しプレドニゾン錠、ピマジンカプセル内服開始。ワクチン接種10日後、徐々に症状改善し退院。ワクチン接種70日後、未回復。	第7脳神経麻痺	重症	化血研 (L43C)	未回復	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> 片側性はワクチンからは考えにくく、たまたまこの時期に発症した特発性顔面神経麻痺か。 顔面神経麻痺の原因は様々です。顔面神経麻痺がおこったのみで情報であり、判断は困難です。 ワクチンに関連する神経症状としては出現が早すぎる。情報も不足している。
9	40代・女性	10年以上前に扁桃炎の既往あり。	ワクチン接種2日後、発熱、倦怠感、悪寒、全身倦怠感、頭痛、腰痛、嘔吐、下痢、四肢の痺れ、歩行困難を認め、翌日入院。症状は両下肢麻痺と両側上肢10分前後以下の感覚障害、筋力低下、筋電図異常(筋原性)を認めた。頭部MRIに脳室周囲、皮質下白質に斑状の高信号の病変を多数。頸椎及び胸椎MRIでも脊髄内に斑状の高信号あり。髄液では総蛋白35.3、蛋白28。ステロイドパルス(メチルプレドニゾン1g)/日、3日間投与。ワクチン接種9日後、歩行可能。ワクチン接種11日後ステロイドパルス(メチルプレドニゾン1g)/日、3日間投与。ワクチン接種15日後、歩行可能になり、歩、つたい歩き可能。ワクチン接種17日後ステロイドパルス(メチルプレドニゾン1g)/日、3日間投与。ワクチン接種25日後、歩行可能。倦怠感も改善。ワクチン接種28日後、退院。ワクチン接種約2ヶ月半後、症状軽快。	頸部筋麻痺	重症	化血研 L51C	軽快	副反応として否定できない。ADEMの可能性を否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> ADEMでよいと考えます。再発しなければADEMかMSかの区別はつかないと思います。 記載の臨床症状や検査結果、治療反応性などからはADEM疑います。 ワクチン接種後2日目の発症で、ワクチンによるADEMの可能性は低い。他に原因なく否定はできない。
10	80代・男性	無	ワクチン接種3日後、下肢脱力感、倦怠感、食欲不振、全身倦怠感、頭痛、腰痛、嘔吐、下痢、四肢の痺れ、歩行困難を認め、翌日入院。症状は両下肢麻痺と両側上肢10分前後以下の感覚障害、筋力低下、筋電図異常(筋原性)を認めた。頭部MRIに脳室周囲、皮質下白質に斑状の高信号の病変を多数。頸椎及び胸椎MRIでも脊髄内に斑状の高信号あり。髄液では総蛋白35.3、蛋白28。ステロイドパルス(メチルプレドニゾン1g)/日、3日間投与。ワクチン接種9日後、歩行可能。ワクチン接種11日後ステロイドパルス(メチルプレドニゾン1g)/日、3日間投与。ワクチン接種15日後、歩行可能になり、歩、つたい歩き可能。ワクチン接種17日後ステロイドパルス(メチルプレドニゾン1g)/日、3日間投与。ワクチン接種25日後、歩行可能。倦怠感も改善。ワクチン接種28日後、退院。ワクチン接種約2ヶ月半後、症状軽快。	頸部筋麻痺	重症	北里研 不明	軽快	副反応として否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> 因果関係は否定できない。 脱力に関しては回復も早く、CRP高値からも、GBSとは考えられませんが、肝臓病などの感染症の合併もあり、現時点では評価困難です。 接種後3日目の発症で因果関係は否定できない。ただしCRPが35mg/dLと高く、多発筋炎の可能性が高い。またオマリゾールも服用しているため、本剤の影響も否定できない。情報も不足しているため因果関係は不明である。GBS、ADEMは否定できる。
11	40代・男性	無	ワクチン接種6日後、右手足のしびれ出現。病院へ転送され、入院中。	感覚麻痺、麻痺	重症	製研金 不明	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> 情報不足 現在の情報では評価困難です。 軽度のGBSがあったのかもわからないが、情報不足で判断できない 	

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/非重症	ロット	転帰	ワクチンと副反応との因果関係 (専門家評価)	専門家の意見
12	70代・男性	基礎疾患として弁膜症、高血圧、慢性腎不全、動脈硬化、糖尿病、冠動脈疾患あり。	ワクチン接種26日後、ギラン・バレー症候群発症。両手に度々一かつかつような痺れ出現。徐々に四肢筋力低下。ワクチン接種31日後、文字が書けなくなり、ワクチン接種33日後、立ちあがり困難。ワクチン接種38日後、神経内科入院。ワクチン接種39日後、全介助状態。ワクチン接種40日後、R.Medianは、CMAP、SNAPの低振幅とF波遅延の延長、出現率低下。R.Ulnarは、CMAP低振幅、F波遅延の延長、出現率の低下。R.Tibialは、CMAP低振幅、MCV低下、F波遅延延長。R.Suralは、SNAP低振幅。L.Tibialは、MCV低下、F波遅延延長。脱髄、軸索障害とも認められるが、R、L TibialでMCV<80% LLN、ギラン・バレー症候群と診断。ワクチン接種44日後、血電解質異常、その後、症状の進行は停止するものの、明らかな改善は認めず。ワクチン接種75日後、病巣にて神経伝達検査を実施。R.Tibialは、TLの改善。MCV低下によるものと考えられるF波遅延延長。R.Median、R.Ulnarは、CMAP低振幅、F波振幅低下。ワクチン接種79日後、筋力低下改善なく、全介助のまま経過。ワクチン接種107日後、明らかな改善なくリハビリテーション継続中。	ギラン・バレー症候群	重症	化血研 L47C	未回復	副反応として否定できない。GBSの可能性を否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> 臨床所見や電図所見等も欲しいところ。 経過などからGBSを疑います。 時間的関係、臨床症状、検査所見からワクチンによるGBSと思われる。
13	10代・女性	原疾患として混合性結合組織病、合併症として強迫性障害、喘息あり。	ワクチン接種1日後、左上前に痛む定規から定規の疼痛、冷感、腫脹、血色素低下、顔面紅腫あり。ワクチン接種1日後、左半身から足先まで疼痛が拡大。全身倦怠感あり、冷感、腫脹、血色素低下は改善、咽頭痛、下痢なし。ワクチン接種8日後、精査、経過観察の為入院。左半身C2-T7の痛風発熱化、MMT神経筋力4+。血色素は正常範囲(混合性結合組織病の増悪もなし)。ワクチン接種7日後、疼痛が右半身に拡大。両手足、足指関節痛、痛風発熱化は、左半身C2~4に広がるが、歩行は改善傾向。左半身筋力低下も歩行により改善傾向。頭部MRIにて異常未確認。ワクチン接種14日後、頭痛消失。左半身、左近位指関節、左腕に疼痛あり、右腕は疼痛なし。	神経炎	重症	北里研 FB027A	軽快	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> 脱力、神経伝達検査など客観的な所見がなく、自覚的な痛みや感覚的のみで、神経炎とどういったかが不明。 症状が軽々でもあり、またこれらの症状の原因が記載内容からは不明のため情報不足により評価困難とします。 接種後の疼痛と感覚障害で、ワクチンとの関係は否定できない。しかし軽度とする可能性が高い。神経に特異的な炎症があるとか、神経伝達速度の異常があるとか客観的なデータが不足している。GBS、ADEMは時間的に、また症状から否定出来る。
14	80代・男性	基礎疾患として慢性閉塞性肺病、肥満、脳梗塞あり。	ワクチン接種後、右外転神経麻痺、左顔面神経麻痺が出現。コハクメチルプレドニゾン(ナリウム)にてパルス療法実施中。右外転神経麻痺、左顔面神経麻痺の回復は未回復。	第6脳神経麻痺、第7脳神経麻痺	重症	化血研 L49B	未回復	因果関係不明	<ul style="list-style-type: none"> 因果関係不明 投与日から1か月後の発症、また脳神経に局限しており、GBSとは考えにくいです。ただ、右外転神経麻痺と左顔面神経麻痺の原因は不明です。 接種後何日目に症状が出たのか不明で、さらに検査所見も評価できない。
15	10歳未満・男性	本年2回目のインフルエンザ接種。2回目接種の約1か月前、初回接種を実施。	2回目ワクチン接種後、38~39℃の発熱が1週間継続して入院。入院時、CRP陽性、発熱以外の症状なし。その後、首が痛い、顔面紅腫などの症状出現。髄液検査にて、総蛋白100μg/L。入院第7日目、発熱、頭痛、顔面紅腫の症状、MRI検査にて、ADEMと診断。同日よりステロイドパルス療法を開始。入院第9日目、発熱、頭痛等の全身症状の軽快は認めず。入院第13日目、全身状態は軽快。ADEMは軽快。	急性散在性脳脊髄炎	重症	化血研	軽快	副反応として否定できない。ADEMの可能性を否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> MRIの所見がもう少し特徴的であることが望ましい。また高血圧性脳症との鑑別は可能かどうか。 記載内容からは、ADEMと考えられます。 情報不足であるが、ワクチン接種後数日目の発症である。重症でADEMの所見があったので、ワクチンによるADEMの可能性が高い。
16	40代・男性	無	ワクチン接種後1週間から10日に亘り、鼻が出ず、歩行困難あり。病院にて検査したところ急性散在性脳脊髄炎と診断。ワクチン接種14日後、入院。ワクチン接種約1ヶ月後、退院。薬にて治療中。	急性散在性脳脊髄炎	重症	デシカ 不明	軽快	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> MRIの所見や髄液所見の記載がなく、診断に関しては首肯しがたい。 記載からは発熱の有無や意識状態、また髄液検査や画像所見はわかりませんが、膝関節痛、歩行障害などもあり、ADEMが疑われます。 臨床症状、検査所見など一切なく、評価できない。
17	40代・女性	無	ワクチン接種後、両下肢麻痺出現。ワクチン接種2日後、急性散在性脳脊髄炎発症のため、入院にて加療。	急性散在性脳脊髄炎、痙攣	重症	北里研 FC001B	軽快	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> 情報不足 経過がなく評価困難です 臨床症状、検査所見ともなく評価不能。

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/ 非重症	ロット	経緯	ワクチンと副反応との因果 関係 (専門家評価)	専門家の意見
18	40代・女性	基礎疾患として高血圧、既往歴として扁桃腺肥大、右大腿骨折あり。	ワクチン接種後、急性散在性脳脊髄炎、血尿が発現。両足のしびれ、排尿意も自覚。ワクチン接種約1月後、背部のしびれ、尿潜血を認め、入院。髄液細胞数28/μL(原核球100%)、タンパク46mg/dL、総蛋白53mg/dLであった。神経内科で神経症状、髄液検査、頭部MRIにて脊髄炎の診断、メチロキサニド療法及びプレドニゾン内服療法を開始。ワクチン接種約2ヶ月後、症状軽快にて一旦退院するも対症療法として投与していた薬物に起因すると推定される血液検査異常があり、それを中止したところ再びしびれ認め再入院。ワクチン接種約3ヶ月後、急性散在性脳脊髄炎の経過として受け入れを認め、投薬内容を変更して症状のコントロールを回している。ワクチン接種約4ヶ月後退院。	急性散在性脳脊髄炎 血尿	重症	化血研L48A	後遺症	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> 因果関係を否定できない。 血尿に関しては、原因不明です。ADEMについては、頂いた情報からは脊髄炎のみであり、散在性の病変があったのかなど不明です。 前症薬に関しては、程度、頻度、場所など臨床情報がなく、因果関係は評価できません。
19	10歳未満・女性	本年度2回目のインフルエンザ接種。2回目接種の約1ヶ月前、初回接種を実施。アトピー性皮膚炎	2回目ワクチン接種72日後、日本脳炎ワクチン接種。2回目接種から日本脳炎ワクチン接種までの間は、特に異常な経過は認められず。2回目接種後約1ヶ月、歩行困難、下肢脱力低下、右腕神経障害などギラン・バレー症候群の疑いで入院。両下肢筋力低下、深部反射消失。2回目接種後79日後、MRI(脳、脊髄)にて腫瘍、炎症は否定。血液にて筋炎特異的。免疫グロブリン投与開始(400mg/kg×5日)。2回目接種95日後、自力歩行可能にて退院。ワクチン接種90日後、下肢PTR、ATR正常。ワクチン接種105日後、下肢PTR反応消失。2回目接種後113日後、両下肢PTR、ATR正常。ギラン・バレー症候群軽快。	ギラン・バレー症候群	重症	化血研L51A	軽快	因果関係不明	<ul style="list-style-type: none"> 因果関係不明 投与からの期間が長く、他の原因も否定はできません。 ワクチン接種後3ヶ月も経過しているため、ワクチンによるGBSは考えにくい。
20	10歳未満・女性	本年度2回目のインフルエンザ接種。2回目接種の18日前、初回接種を実施。	2回目ワクチン接種翌日、発熱。2回目接種後4日後、解熱するも発熱が再発。2回目接種後8日後、再度発熱、失神発作。2回目接種後8日後、解熱、傾倒傾向あり。2回目接種後9日後、急性散在性脳脊髄炎が発現。2回目接種後11日後、意識障害を認め、受診。ワクチン接種12日後、脳炎の診断で紹介入院。入院後、ステロイドパルス療法、ガンマグロブリン大量投与。ワクチン接種14日後、エタラシム、メチロキサニド投与開始。自発的運動、発熱なし。ワクチン接種17日後、ステロイドパルス2クール目開始。TRH療法開始。ワクチン接種18日後、座位可能。その後徐々に症状軽快。ワクチン接種23日後、後遺症なく退院した。	急性散在性脳脊髄炎	重症	化血研L50B	回復	情報不足	<ul style="list-style-type: none"> MRI所見がなく、何が起こったのかわからない。 ADEMの可能性があると推定します。ただ、他の検査結果が必要と思われまます。 症状、検査所見からADEMと診断できる。
21	10代・男性	無	ワクチン接種約7ヶ月前、37℃台の発熱。その後、左足の脱力感、左前脚麻痺、しびれ、嘔吐、頭痛あり。頭部MRIでは異常なし。入院。入院後左手・前腕の麻痺。その後全身麻痺性脱力感あり。脳脊髄液検査あり。意識障害と嘔吐、昏倒あり。電球上転から転倒ミダゾラム静注で意識消失。頭部MRIにて右前脚頭蓋下白質にT2、FLAIRで5mm次の高信号。反響下の一部にも高信号あり。脳脊髄液検査の結果、細胞数 590/μL(原:多=50:50)、髄液IgG 8.0(1-3)、SPECTで大脳半球左側の血流低下あり。パルス療法1クール終了後から発熱、頭痛が再発。パルス療法2回目開始。パルス療法後プレドニゾン内服を漸減しながら継続。症状消失し、頭部MRIの白質病変も消失。SPECTでも左側の血流低下改善。フェニトイン内服継続し、その後は症状なし。ワクチン接種8日後、激しい頭痛あり。ワクチン接種9日後、頭部MRIで右後頭葉にT2、FLAIR高信号の径15mm次の病変を認め、前症入院。入院後数日、頭痛継続。ワクチン接種15日後、精査目的で入院へ転院。身体所見は体温37.5℃、心拍数96/分、血圧108/75mmHg。意識清明。脳神経症状なし。筋力低下なし。脳脊髄液検査の結果、細胞数 187/μL、蛋白23mg/dL、総蛋白51mg/dL、オリゴクローナルバンド陰性、ミエリン基本性蛋白<40。頭部MRIの結果、ワクチン接種9日後の結果より病変の程度増大あり。CTではlowdensityあり。発熱後も37-38℃台の発熱と頭痛が継続したため、多相性ADEMあるいは多発性炎症を疑い、メチロキサニドパルス療法開始。その後症状は軽快。MRIではT2、FLAIRの高信号は残存していたが、造影効果は著明に軽減。	急性散在性脳脊髄炎	重症	化血研L50B	軽快	因果関係不明	<ul style="list-style-type: none"> もともと原病があるので、インフルエンザワクチンがどのような影響を与えたのか不明である。 本剤投与前の脳炎もしくはADEMの最終診断が不明でありますので、投与前に合った基礎疾患が不明です。本剤投与との時間的な関係から、因果関係を否定はできませんが、その前の病態との関連が不明なため、因果関係不明と致します。 ワクチン接種前にもADEMの症状があり、ワクチンとの因果関係は認められない。

No.	年齢・性別	既往歴	経過	副反応名	重症/ 非重症	ロット	経緯	ワクチンと副反応との因果 関係 (専門家評価)	専門家の意見
22	10歳未満・女性		接種日、インフルエンザHAワクチン2回目を接種。接種5日後、突然、歩行不能。下肢の脱力と下肢筋の脱力消失あり。発熱なし。意識清明。接種20日後、頭部・脊髄MRI、髄液検査の異常なし。運動神経伝導速度の遅延と下肢PTRの消失からGuillain-Barre症候群(GBS)と診断。血清抗体価の推移からサイトメガロウイルス感染の疑いが考えられた。入院後、新治療で伝え歩きまで速やかに改善。RSウイルス感染後に再度インフルエンザワクチン接種を投与。その後は現在まで順調に回復している。	ギラン・バレー症候群	重症		回復	副反応として否定できない。GBSの可能性を否定できない。	<ul style="list-style-type: none"> ギラン・バレー症候群の再発は非常にめずらしいが、因果関係は否定できない。 本剤投与後の発症でもあり、少し発症までの期間が短いように思いますが因果関係は否定はできないと思われまます。しかしながら、脳脊髄液の血清抗体価の推移からサイトメガロウイルス感染の疑いが考えられたの診断が不明のために、情報不足と致しました。 サイトメガロ感染がとこまで関与しているか不明であるが、全体的にはワクチンによるGBSがもっとも疑われる。

インフルエンザワクチンの副反応報告
GBS, ADEMの症例報告数について

資料1-6
(参考)

医療機関からの症例報告数

報告事象	症例数	専門家の評価により副反応として否定できない (GBS, ADEMの可能性あり)とされた症例	症例数
GBS, ADEMの可能性のある症例※	62	GBS	7
		ADEM	5

注) 専門家の評価により副反応として否定できない(GBS/ADEMの可能性あり)とされた症例のうち、1例 (No.62) はGBS, ADEMの両方の副反応名で報告されている

製造販売業者からの症例報告数

報告事象	症例数	専門家の評価により副反応として否定できない (GBS, ADEMの可能性あり)とされた症例	症例数
GBS, ADEMの可能性のある症例※	22	GBS	3
		ADEM	2

(2011年5月31日現在)

※選択基準

▷GBS, ADEMの副反応名で報告された症例

▷重篤副作用マニュアル③GBSの項に基づき、副反応名として「しびれ、脱力感、神経障害、筋力低下、物が飲み込みにくい」といったタームで報告された症例

▷上記タームが経過欄に記載のある症例

インフルエンザワクチンの副反応報告
GBS, ADEMの症例報告数について

資料1-6
(参考)

専門家の評価によりGBSとして否定できないとされた症例リスト

報告元	No.	年齢	性別	基礎疾患	ワクチン接種からの日数
医療機関	2	30代	男性	なし	12
	38	70代	男性	本態性高血圧、慢性腎臓病、等	13
	50	30代	男性	高尿酸血症、喘息、花粉症	14
	51	10歳未満	女性	なし	13
	57	60代	女性	なし	17
	61	10歳未満	男性	喘息	21
	62	30代	女性	なし	7
製造販売業者	7	30代	女性	なし	22
	12	70代	男性	弁膜症、高血圧、慢性腎不全、等	26
	22	10歳未満	女性	なし	5

専門家の評価によりADEMとして否定できないとされた症例リスト

報告元	No.	年齢	性別	基礎疾患	ワクチン接種からの日数
医療機関	15	30代	女性	なし	12
	41	30代	女性	なし	翌日
	46	10歳未満	女性	なし	翌日
	48	10歳未満	男性	なし	3週間後頃
	62	30代	女性	なし	7
製造販売業者	9	40代	女性	10年以上前に扁桃炎	2
	15	10歳未満	男性	なし	不明

(2011年5月31日現在)

インフルエンザワクチンの副反応報告
アナフィラキシーの可能性のある症例一覧

資料1-7

(平成23年5月31日までの報告分)

※副反応名に、「アナフィラキシー」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」として報告された症例
前回報告内容から変更無し

No.	年代・性別	既往歴	経過	副反応名	報告歴 重症/非 重症 (企業評 価)	ロット	転帰	ワクチン と副反応 との因果 関係 (報告医 評価)	プライト ン分類レ ベル(企 業評価)	プライト ン分類レ ベル(専 門家評 価)	専門家の意見
北研-1	10歳未 満・女性	(なし)	ワクチン接種2時間30分後頃、変な咳が始まり、喉の痛み、気分不良、唾液をのみこめない、嘔吐1回あり、ということを受診。 受診時に喘鳴を認めた。アナフィラキシーあるいはアレルギーと判断し、エピネフリン+デキサメタゾンの吸入を行ったところ、すぐに軽快。悪心もなくなった。 処方薬を内服し、翌日には、鼻汁、くしゃみがあるのみで、全身状態も良好。	アナフィ ラキシー	非重症 (重症)	FB022A	回復	評価不 能	2	2	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸器のMajor症状に消化器のMinor症状を伴っており、レベル2と考えられます。 症状は重症ではないがワクチンによるアレルギー反応と考えます。 接種後症状発現までに長時間を要しておりアナフィラキシーとは考えにくい。因果関係ははっきりしない。
北研-3	10歳未 満・女性	上気道 炎	ワクチン接種3分後、呼吸苦、嘔吐1回、喘鳴が出現。SpO2:91%、血圧:99/68mmHg、HR:134/min、RR:32/min。アドレナリン0.3mg筋注。ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム150mg静注。ヒドロキシジン25mg点滴静注。酸素マスク2L。以上の処置により、喘鳴は改善傾向となり、SpO2:100%となる。 入院加療目的に他院に紹介となる。来院後、生理食塩液100mL静注(点滴)、酸素2L開始。プロカテロール塩酸塩水和物1A、クロモグリク酸ナトリウム1A吸入し、入院。入院後、維持液(3)500mLを20mL/Hで持続点滴。プロカテロール塩酸塩水和物0.3mL、クロモグリク酸ナトリウム2mLを1日4回吸入。プロカテロール塩酸塩水和物1g(50μg)、カルボシステイン1.8g、分3内服、モンテルカストナトリウム5mg、1錠分1。 ワクチン接種2日後、徐々に症状改善し、退院。	アナフィ ラキシー	重症(重 篤)	FB025A	軽快	関連有り	2	2	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸苦・喘鳴を呼吸器のmajor症状、嘔吐を消化器のminor症状とすると、レベル2 レベル2のアナフィラキシーと考えます。 アナフィラキシー

北研-4	50代・女 性	麻酔薬、 整形外科の ヘルニアの 薬でアレル ギーあり	ワクチン接種後2-3分で、気分不良、呼吸困難、頸部から顔面にかけて発疹、血圧180/98、脈拍102/分、不整なし。SPO2:99、心音・呼吸音異常なし。ブドウ糖点滴、ステロイド注射にて約1時間後軽快。	アナフィ ラキシー	非重症 (重症)	FB026A	回復	関連有り	4	2	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸困難を呼吸器のMajor症状、頸部から顔面にかけての発疹を皮膚のMinor症状とするとレベル2とも解釈できる。呼吸困難の具体的な症状の記載がほしい。 プライトン分類にしたがった追加情報を求めます。 アナフィラキシーではないと思います。心因反応？
北研-5	10歳未 満・女性	(記載な し)	ワクチン接種当日、接種後の症状なし。 ワクチン接種1日後、(朝)起床時に両眼瞼にかゆみを伴う浮腫が出現した。 シプロヘプタジン塩酸塩 0.2g/分2、デキサメタゾンエレキシル 2mL/分2投与。 ワクチン接種3日後、回復。	アナフィ ラキシー	非重症 (重症)	FM009D	回復	関連有り	4	5	<ul style="list-style-type: none"> 両眼瞼のかゆみを伴う浮腫以外に症状がなく、複数(2つ以上)の器官系症状を含むとする必須条件を満たさない。レベル5と考えます。 ワクチンによるアレルギーの可能性はありますが、アナフィラキシーではありません。 アナフィラキシーではない。

北研-6	80代・女性	心臓細動、うつ血性心不全、気管支喘息、鉄欠乏性貧血、低カリウム血症、気管支喘息	ワクチン接種1時間25分後、自宅にて転倒し、左前腕に挫創を受傷。朝食にご飯と納豆を食す。 ワクチン接種前、心房細動などにて通院中の近医にて、発熱がないこと、喘鳴がないことが確かめられ、ワクチンが接種される。 左前腕の挫創に対してはエリスロマイシンの塗布が行われ、セファレキシン3錠3×7日分が処方された。 ワクチン接種1時間25分後、調剤薬局で、セファレキシン1錠を服用。 ワクチン接種1時間27分から1時間37分後、掃りの車内で、頭部の発赤と全身の痒痒感が出現。体動が激しく、隣の運転席の運転手の運転に支障になるほどであった。再び近医を受診したが、待合室で卒倒した。失禁もみられた。救急車要請となり、他院を受診。 ワクチン接種2時間21分後、他院到着。ほぼ呼吸停止(1~2回/分)、頸動脈拍動触知せず。胸部圧迫を開始。 ワクチン接種2時間24分後、AED付きモニターを装着。無脈性電気活動(PEA)であった。 ワクチン接種2時間25分後、押昏。点滴確保。急速輸液開始。 ワクチン接種2時間30分後、アドレナリン(1mg/1ml)を静脈内投与。有効な洞調律得られず、胸部圧迫を継続(その後、計10回アドレナリン投与)。 ワクチン接種3時間32分後、心室細動波形とまり、AEDによる除細動を行う(その後計9回除細動を行う)。回復みられず。胸部圧迫を続ける。 ワクチン接種4時間40分後、死亡確認。	アナフィラキシーショック	重篤(重篤)	FB024D	死亡	関連有り	2	1	<p>○この症例の鑑別としては、1. インフルエンザワクチンによるアナフィラキシー2. 抗生物質によるアナフィラキシー3. 外傷に起因した敗血症性ショック4. インフルエンザワクチンによる心不全の増悪5. 外傷、感染に起因した心不全の増悪などが、それぞれ同じ程度の可能性で考えられ、プライム分類に記載されている他のアナフィラキシー症状の有無を確認したい。</p> <p>○本患者以外にアナフィラキシー症状が伴っていたら、1または2となると思われるが、それ以上の同定は困難と思われる。また、他のアナフィラキシー症状が伴っていない場合は、原因を特定できない限り、最終的に原因は同定不能かもしれないので、インフルエンザワクチンの関連は否定できないと判断となる。少なくとも、重篤な基礎疾患を有する患者さんに対しては、抗生剤の処方を変えない体質のときに接種するよう奨励したほうが良いと思う。</p> <p>○追加情報あるが、Hbが2.0g/dlの値からは、心臓がprimary lesionではなさそうである。また来院時の体温の記載がないが、接種前同様に発熱がないとすれば、CRPも0.0mg/Lなので、外傷に起因する敗血症性ショックでもないと思われる。ただし、白血球減少が、これまでの経過と同様だったのか？</p> <p>○今回のエピソードであれば、敗血症の可能性はまだあると思う。痒痒に加え、家族が見た発熱時には消失していた腫脹発赤が確かであれば、プライム分類1に相当し、アナフィラキシーの可能性がでてくると思われる。しかし、その場合も、原因がインフルエンザワクチンか、抗生剤かは同定できない。</p> <p>○(アナフィラキシーと血液検査結果について) 血液検査結果について、アナフィラキシーの場合に好酸球や好塩基球が上昇することはむしろ少ないので、この検査結果から疑念は感じられなかった。</p> <p>○インフルエンザワクチン接種後約1時間30分後、セファレキシン内服後約7~10分で全身痒痒感が出現し、その後急速に多臓器の症状が進行し死亡した症例と判断した。アナフィラキシー症例の判断基準に使用されているプライム分類で考えると、セファレキシン内服直後の全身の強い痒痒感を敗血症のmajor症状、その後に起こった卒倒および失禁、呼吸停止を重篤器および呼吸器のmajor症状と考えるとアナフィラキシーショック、カテゴリー1と考える。</p> <p>○この基準では、即時型だけではなく遅発型も考慮されたものであるため、直前のセファレキシン内服だけではなく、1時間半前のインフルエンザワクチン接種と全身痒痒感およびその後の急速な症状の進行の因果関係を否定する合理的な理由は見あたらない。</p> <p>○(アナフィラキシーと血液検査結果について) 一般的にショックの場合は好酸球は減少してとされており、好塩基球の動きは一定のものはないと思われる。</p> <p>○アナフィラキシーショックが起こったのがワクチン接種1時間35分後、セファレキシン服用10分後であるので原因薬としてはセファレキシンが最も疑わしいと思われる。注射で投与した薬によるアナフィラキシー反応は1時間以上経過後に現れるのは稀である。セファレキシンを過去に使用したことがあり、副作用が認められなかったことはセファレキシンが原因薬であること否定する根拠にはならない。</p> <p>○(アナフィラキシーと血液検査結果について) アナフィラキシーで好酸球や好塩基球が増えないことはよくある。</p> <p>○今回の事象は経過からだとワクチンよりもセファレキシンの方が疑わしいと思うが、ワクチン接種後30分の様子もわからない。データからは心臓疾患を強く示唆する所見はないように思う。主治医はセファレキシンによる可能性を否定しているため原因の特定は困難である。</p> <p>○本患者はセフェム系によるアナフィラキシー(プライム分類レベル2、血圧低下と喘鳴)と考えられる。症状、経過、血液検査などから心臓疾患は否定的。心電図モニターのコーヒは速い心室頻拍と思われる。ST上昇などの判定はできない。又、血液検査からは腎臓異常や肝臓異常などの血液検査を死なす待たされたことが疑われる。</p> <p>○アナフィラキシーに関してはSecond National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposiumの診断基準1も満たす。</p>
------	--------	---	---	--------------	--------	--------	----	------	---	---	---

北研-8	70代・女性	糖尿病 高コレステロール血症	ワクチン接種後、6時間30分後に接種部位発赤、腫脹出現。 ワクチン接種8時間30分後、腰部中心に体幹、四肢に痒痒感出現。 ワクチン接種1日後受診。接種部位に直径8×5cm大の発赤・腫脹確認。両半径部に発赤・腫脹・リンパ節腫大は認めず。エピナステン塩酸塩(20) 1回/日、7日分処方。	アナフィラキシーショック	非重篤(重篤)	FB026C	不明	可能性大	4	4	<p>○症例定義に合致するのは、痒痒感のみであり4または5</p> <p>○現時点ではアナフィラキシーの基準は満たしてませんが、プライム分類の他の症状の有無を再調査ください。</p> <p>○局所反応が主体。</p>
北研-9	80代・男性	合併症: COPD、心房粗細動、尿酸値高、便秘、副作用歴、クラリリスで肝機能異常	ワクチン接種後、15分間クリニック内で様子を見ても気分不良なし。 ワクチン接種25分後、駐車場に出たところで座り込み、脱力、口唇色不良も意識あり。 ワクチン接種30分後、車イスに移動し、院内に移動する。 ワクチン接種34分後、意識レベル低下、呼びかけにも反応なし。 ワクチン接種35分後、血管確保。Os:10L、SpO2測定不能。車イスよりベッドに移動し、呼吸停止確認。心臓マッサージ、アンビューバックにて人工呼吸開始。 ワクチン接種45分後、口腔内吸引施工後、呼吸回復あり。呼びかけに返答あり。 ワクチン接種50分後、救急車にて他院に搬送、入院となる。	アナフィラキシーショック	重篤(重篤)	FC032B	軽快	関連あり	2	2	<p>○意識レベル低下だけでは循環器のMajor症状には該当せず、minor症状と考えられる。呼吸停止は基準にはないが、その重篤性から呼吸器のmajor症状と判断するとレベル2</p> <p>○予防接種が契機となったものとは思いますが、それがアナフィラキシーか、迷走神経反射か、不整脈発作かは、詳細な情報が望まれます。</p> <p>○アナフィラキシーとは言えない。</p>
北研-10	60代・女性	既往歴: 狭心症、高血圧症、成人T細胞白血病キャリア	ワクチン接種前、診察上、状態は安定し、悪性疾患(発熱徴候など)も認めなかった。 ワクチン接種6分後、急に咳が出て、前胸部違和感を訴えられた。同時に顔面の紅潮あり、血圧測定し、170/92と上昇していた。SpO2:85%で明らかな喘鳴はなかった。息苦しさあり。点滴開始し、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム200mgを点滴内に入れた。 ワクチン接種13分後、SpO2:98%と回復していたが、血圧の上昇は続き、顔面紅潮が続いた。 ワクチン接種26分後、血圧140/80と安定していたが、顔面紅潮と胸部不快感が持続していたため、入院の上経過観察をしてもらうように他院へ依頼した。他院受診後、アドレナリン0.3mg筋注と抗ヒスタミン薬の点滴静注を受け、24時間入院の上、状態の観察を受け、ワクチン接種翌日に退院した。	アナフィラキシー様症状	重篤(重篤)	FM011A	回復	関連あり	4	4	<p>○胸部違和感、息苦しさを呼吸器minor症状としても、診断の必須条件を満たしていない。</p> <p>○ワクチンによるアレルギーと心因反応の両方の可能性があります。アナフィラキシーではありませぬ。</p> <p>○アナフィラキシーではない。関連はあり。</p>
北研-11	30代・女性	(なし)	ワクチン接種7時間40分後、嘔声、あくびの連発、立位困難、頭痛、体のぼてりなどがあつた。看護師に症状を相談する。 ワクチン接種9時間55分後、医療機関の薬剤師と電話連絡をとりアセトアミノフェンの内服を行った。 ワクチン接種1日後、朝には多少の体のだるさは残るものの、概ね自覚症状の改善を認めたので、自ら運転して移動した。	アナフィラキシー	重篤(重篤)	FC032A	軽快	可能性大	4	4	<p>○嘔声や呼吸器系のminor症状と解釈しても、症例定義に合致するとは判断できない</p> <p>○アナフィラキシーでもアレルギーでもありません。ただ、症状とワクチンとの因果関係まで否定するものではありません。</p> <p>○アナフィラキシーではない。</p>

北研-12	60代・女性	高脂血症、下痢症	ワクチン接種15分後に息苦しさ、顔のほてりを自覚した。顔面、胸などに発疹出現した。血圧は168/100mmHg。開始液(1)をkeepし、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム200mg静注した。徐々に症状は改善した。ワクチン接種後、約30分ではほぼ正常に回復したが、急のためにさらに1時間半程休んでもらってから帰宅した。この間血圧は145~192/86~89mmHgと高めであった。普段の血圧は110~120くらいであるが、帰宅後3日程度は高血圧だったとのことである。	アナフィラキシー	重篤(重篤)	FM009B	回復	確定	2	2	<ul style="list-style-type: none"> ○ 顔面・胸の発疹の掻痒の有無が不明。息苦しさを呼吸器のminor症状と解釈しても十分な情報が得られていない。症例定義に合致するとは判断できない。 ○ 報告書の記載以外にプライトン分類にある他の症状の有無を御確認ください。 ○ アナフィラキシー
北研-13	10代・女性	アトピー	ワクチン接種5分くらいしてから、目のまわりの腫脹、首にじんましん、接種部位の発赤がでた。医療機関にてアドレナリンを投与したところ、すぐに軽快。	アナフィラキシー	非重篤(重篤)	FM012B	軽快	可能性大	4	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 皮膚症状のみで、2つ以上の器官症状がなく診断の必須条件を満たさない ○ 即時型アレルギー反応ですが、アナフィラキシーの基準は現時点では満たしません。報告された記載以外にプライトン分類にある他の症状がないか、御確認ください。 ○ 蕁麻疹、血管浮腫
化血研-1	40代・男性	無	ワクチン接種30分後 のどの違和感やちよとした息切れ感、火照り感を生じた。そのまま自転車に乗って帰宅途中で立てられなくなり、短時間の失神があり転倒。ワクチン接種60分後 救急車到着。病院に搬送された。救急車内意識清明:HP:102/73、P=74。ワクチン接種80分後 救急病院到着。HP:100/72、P=68、意識清明。輸液で回復し帰宅した。	アナフィラキシー、血管迷走神経反射	非重篤(非重篤)	L41C	回復	関連有り	5	5	<ul style="list-style-type: none"> ○ 記載されている症状は、呼吸器および循環器のMinor症状と判断できないこともない。急速に症状が進行していないため、必須条件を満たしていないとも推測される。 ○ 迷走神経反射と考えます。 ○ アナフィラキシーではない。
化血研-2	10代・女性	乳児期にセファペンヒゾキシル塩酸塩による副作用あり(詳細不明)	ワクチン接種10分後 顔面、四肢、体幹のそう痒感出現。同部皮膚の紅斑腫脹散在。また、両眼瞼と口の周囲の発赤・腫脹あり。呼吸困難やチアノーゼ、意識障害はなし。BP90/70。両肺野に喘鳴聴取。ワクチン接種15分後 すぐに病院に戻ってきて、アドレナリン注射液0.3mg筋注。また、ベタメタゾン、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤1/2錠内服。その後、皮膚症状、肺野の喘鳴は次第に軽快。ワクチン接種80分後 症状、所見はすべて消失。ワクチン接種翌日 再診。症状の再発はなく全身状態良好なことを確認。	アナフィラキシー	非重篤(非重篤)	L41A	回復	関連有り	1	1	<ul style="list-style-type: none"> ○ 呼吸困難の具体的な症状が不明ですが、皮膚のMajor症状と呼吸器のMajor症状(Minor?)と考えたと、レベル1または2と考えます。 ○ アナフィラキシーと考えます。 ○ アナフィラキシー。

化血研-3	80代・女性	無	ワクチン接種翌日 午前、KT37.0°C発熱。午後、KT38.1°C ワクチン接種2日後 1:45、KT38.7°C SPO ₂ 低下酸素吸入開始。受診後、T病院に入院。(CTIにて肺炎確認) ワクチン接種11日後 退院。	アナフィラキシー	重篤(重篤)	L45A	回復	不明	5	5	<ul style="list-style-type: none"> ○ 発熱に伴う呼吸器症状のみで、2つ以上の器官の症状が認められず、診断の必須条件を満たしていない。 ○ アナフィラキシーの基準は満たしません。 ○ 肺炎、ワクチンとの関連なし。
化血研-4	10代・女性	無	ワクチン接種直後は変化なし。 ワクチン接種5分後 アレルギー治療も意識したことはないが、本日インフルエンザワクチン接種5分後に意識消失(呼びかけへの反応なし)、顔面蒼白となり最高血圧80mmHg(最低は測れず)。アドレナリン注射などの措置。アドレナリン注射液0.3ml筋注。酸素投与にて、20分後に意識状態改善するも経過観察目的にて、O病院紹介し、救急車で転院。 ワクチン接種約5時間後 O病院からの連絡によると、約5時間意識回復、念のため一晩入院。 ワクチン接種翌日 朝、退院。	アナフィラキシーショック	非重篤(非重篤)	L45A	回復	関連有り	5	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 意識消失を循環器major症状としても、その他の臓器の症状が認められず、必須条件を満たさないことから、レベル5(血管迷走神経反射の可能性) ○ ワクチンによるアナフィラキシーまたは迷走神経反射と思われます。プライトン分類の症状の有無について確認をお願いします。 ○ 迷走神経反射?、注射との因果関係はあり。
化血研-5	50代・女性	高血圧(2007年11月の既往あり)	ワクチン接種後 皮膚(接種部位)紅斑。 ワクチン接種30分後 紅斑全身、咽頭部違和感。30分間、咳、全身紅潮・痛みあり。発熱はなし。(精神)陽性。(アルコール飲酒状態)。有香事象に対する処置は行っていない。 ワクチン接種3時間30分後 上記軽快。 ワクチン接種3日後 皮膚の痛み消失。	アナフィラキシー様症状	重篤(重篤)	不明	軽快	(可能性大)	2	2	<ul style="list-style-type: none"> ○ 全身紅潮・かゆみを皮膚のmajor症状、咽頭部違和感、咳を呼吸器のminor症状とするとレベル2 ○ レベル2と考えます。 ○ アナフィラキシー
化血研-6	80代・女性	無	ワクチン接種2時間後 顔のほてり、咽頭違和感及び、やや血圧の低下傾向を認めた。 ワクチン接種2日後 アナフィラキシーの転帰は軽快。	アナフィラキシー	非重篤(非重篤)	L45B	軽快	関連有り	2	2	<ul style="list-style-type: none"> ○ 血圧の低下傾向を循環器のMajor症状、咽頭違和感を呼吸器minor症状とするとレベル2 ○ プライトンレベルの2と考えます。 ○ アナフィラキシーではない。関連はあるかもしれない。
化血研-7	10代・女性	無	ワクチン接種約15分後 待合室の椅子に寄りかかるように倒れたのに、職員が気付いた。呼びかけに応答せず、過呼吸で、脈は触知しなかった。すぐに、臀部にアドレナリン注射液0.3mlを筋注。酸素投与、輸液開始。処置後、数分で意識清明になり、血圧113/66、脈拍:87/m。以後、意識清明、元気に帰宅。 アナフィラキシーの転帰は回復。	アナフィラキシー	非重篤(非重篤)	L51A	回復	関連有り	5	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 呼吸器のminor症状の一部は認められるが、2つ以上の器官の症状がなく、診断の必須条件を満たしていない。 ○ アナフィラキシー、迷走神経反射、心因反応のいずれの可能性もあります。 ○ 注射との関連はありそう。アナフィラキシーではない。
化血研-8	10歳未満・男性	無	ワクチン接種10分後 全身蕁麻疹・呼吸困難・喘鳴が出現。テキサメタゾン、酸エステルナトリウム1mg、サルブタモール硫酸塩0.2cc投与。K病院へ搬送。病院到着後、症状は改善傾向。 ワクチン接種翌日 退院。症状回復。	アナフィラキシーショック	重篤(重篤)	未記載	回復	(可能性大)	1	1	<ul style="list-style-type: none"> ○ 全身蕁麻疹を皮膚のmajor症状、喘鳴・呼吸困難を呼吸器のmajor症状とすると、レベル1 ○ レベル1と考えます。 ○ アナフィラキシー

化血研 -9	10歳未 満・女性	無	ワクチン接種2分後 接種部位の発赤、腫脹、そう痒感が出現し、 ワクチン接種3分後 接種部位から上半身に麻疹疹が出現。 ワクチン接種18分後 喘鳴が出現。心拍数:80「のどが苦しい」と訴える。 ワクチン接種23分後 吸入(ブデソニド吸入用懸濁剤)、「クラクラする」と訴える。 ワクチン接種28分後 20%ブドウ糖薬液+グリチルリチン酸モノアンモニウム5mL静注。 ワクチン接種48分後 再来。「のどがまだ苦しい」「クラクラする」との訴え、麻疹疹(-)、呼吸音整。 ワクチン接種11日後 扁桃炎、気管支炎に罹患し来院。回復を確認。	アナフィ ラキシー 反応	重篤(重 篤)	L50A	回復	(可能性 大)	1	1	○ 全身じんましんを皮膚のmajor症状、喘鳴を呼吸器のmajor症状と解釈すると、レベル1 ○ アナフィラキシーと思われます。 ○ アナフィラキシー
化血研 -10	10歳未 満・男性	無	(1回目接種では異常なし。) ワクチン接種40分後 全身発疹、じんま疹、咳、鼻汁が出現。院内で対応し、転院なし。診療時、胸部喘鳴(+)、アドレナリン注射液0.15mL筋注、SpO ₂ :94%、酸素投与マスク3L/分施行。 ワクチン接種約50分後 喘鳴消失。 ワクチン接種約80分後 発疹軽快(消失)傾向。 アナフィラキシーの転帰は回復。	アナフィ ラキシー	非重篤 (非重篤)	L60B	回復	関連有り	1	1	○ 全身麻疹疹を皮膚のmajor症状、喘鳴を呼吸器のmajor症状と解釈すると、レベル1 ○ アナフィラキシーと思われます。 ○ アナフィラキシー
デンカ -1	50代・男 性	先天性 膜胎性 腎疾患、 慢性腎 不全	16:00透析開始、インフルエンザワクチン接種。 16:50冷汗、胸部腹部発疹、掻痒感出現。 血圧100台(通常160)、血圧低下、気分不快、意識レベル正常。生食注入、SpO ₂ =88%、酸素吸入2L/分(後に3L)、ソルコーテフ100mg、17:20返血。 17:45血圧上昇見られず救急センター搬送、搬送中に血圧回復(130台)、意識レベル、呼吸、血圧回復し、各種検査にて異常なし。22:00過ぎ、帰宅。	アナフィ ラキシー ショック	非重篤	408-B	回復	関連あり	1	1	○ 皮膚のMajor症状と循環器のMajor症状があり レベル1と考えらる。 ○ アナフィラキシーと考えます。 ○ アナフィラキシー
デンカ -2	20代・女 性	パーキン ソン病、 アナフィ ラキシー ショック、 うつ病、 鉄欠乏 性貧血	ワクチン接種2-3分後、呼吸困難出現。 その後、wheezing著明、意識はⅡのレベルまで低下。血圧は100/60程度に保たれていたが、血管確保後、ハイドロコートン400mg i.v.。 その後、数分で意識改善、wheezingも消失。その数分後、顔面中心にurticaria様浮腫出現。強力ネオミノファーゲンシー1A i.v.にて数分で症状消失。	アナフィ ラキシー 反応	非重篤	404-B	回復	関連あり	2	1	○ 呼吸困難およびその後の喘鳴を呼吸器のmajor症状、顔面中心に麻疹疹様浮腫を皮膚のmajor症状とするが、minor症状と解釈するかでレベルは異なる。レベル1または2 ○ 呼吸器症状、皮膚症状を認め、レベル1のアナフィラキシーと考えます。 ○ アナフィラキシー

デンカ -3	70代・男 性		ワクチン接種後4-5時間して体が熱くなった。 その後、咳出現。午後7時、体温39.5℃まで上昇し、倦怠感が強くなり、急病センター受診、解熱剤処方。 ワクチン接種2日後、報告医受診。体温38℃、SpO ₂ :94%、WBC:6500、CRP:14.8↑↑。 県立病院へ紹介受診した。	アナフィ ラキシー 反応	非重篤	400-B	軽快	関連あり	4	4	○ 十分な情報はありませんが、診断の必須条件を満たしていないように思います。レベル4または5 ○ ブライテン分類の症状の有無について確認をお願いします。 ○ 感染と思われる。
デンカ -5	50代・女 性		ワクチン接種数時間後、接種部位の軽度の硬結出現。 ワクチン接種1日後、硬結が強くなり変色も出現、掻痒感を伴ってきた。 ワクチン接種2日後、硬結は改善してきたが掻痒感に変化なく、また変色の範囲が広がってきたため受診。 ワクチン接種4日後、症状消失し治癒。	アナフィ ラキシー 反応	非重篤	399-A	回復	関連あり	5	4	○ 接種部位の局所反応のみで、診断の必須条件を満たしていない。 ○ ワクチンによる局所反応です。 ○ 局所反応、関連はあり。
デンカ -6	80代・女 性	本態性 高血圧 症、循環 虚脱、遅 滞(ブル ータル 注)	ワクチン接種8分後、接種部位が腫れてきたと訴えあり、硬結、腫脹あり(径5×3cm大)。 ワクチン接種16分後、血圧:190/80mmHg、SpO ₂ :98、PR:90/min。 ワクチン接種24分後、サクシゾン400mg+生食100mL点滴開始。 ワクチン接種69分後、症状はほぼ消失(顔面発赤あり)、血圧:138/70mmHg。	アナフィ ラキシー 反応	非重篤	408-B	軽快	関連あり	4	5	○ 必須条件を満たしていない。基準に該当する症状は顔面のみでレベル5と考えます。 ○ 予防接種の局所反応に加えて交感神経の緊張状態となったと思われるが、アナフィラキシーの基準は見られません。 ○ 注射局所の反応。アナフィラキシーではない。
デンカ -7	60代・女 性	心筋梗 塞、狭心 症、僧帽 弁閉鎖 不全症、 慢性心 不全	近医にてインフルエンザ予防接種施行。 ワクチン接種10分後、帰宅途中で胸部苦悶感出現。 ワクチン接種92分後、自宅で安静にするも症状次第に増悪するため救急要請、救急隊覚知。 ワクチン接種98分後、救急隊到着、血圧161/100、脈拍144/分、RR32/分、SpO ₂ 87%(100%)、BT35.3℃。 ワクチン接種2時間後、JCSI30、血圧154/93、脈拍102/分、SpO ₂ 97%(O210Lリザーバー付マスク)、静脈路確保、モニター装着など施行。 ワクチン接種2時間15分後、呼吸停止、心停止をきたしたため、CPRを開始。 ワクチン接種2時間20分後、気道確保、人工呼吸器装着。 ワクチン接種2時間23分後、自己心拍再開。ステロイドや抗ヒスタミン剤、メイロンH2ブロッカー投与。 ワクチン接種2時間50分後、血圧124/79、脈拍82/分。 ワクチン接種2時間55分後、体幹の発疹皮疹は消失、血圧174/79、脈拍82/分。 ワクチン接種3時間15分後、血圧123/72、脈拍79/分。	アナフィ ラキシー ショック	重篤	399-B	回復	関連あり	2	2	○ 体幹の皮疹の性状は不明であるが、呼吸停止・心停止を呼吸器および循環器のmajor症状とするレベル2 ○ ワクチン接種が引き金となったアナフィラキシーの可能性がありますが、心筋梗塞再発としては血圧の上昇が会わないように思えます。ただ、接種2時間55分後に消失した発疹がいつからあったのか?他のデータや所見はどうなったのかなどの追加情報が欲しいです。 ○ 発疹を麻疹疹ととれば麻疹疹と呼吸困難、低酸素血症でアナフィラキシーとなる。

デンカ-8	70代・女性		ワクチン接種2時間後、接種部位発赤、掻痒感出現。ワクチン接種4日後、発赤消失。掻痒感は軽度遺残。ワクチン接種6日後、症状全て消失し治癒。	アナフィラキシー反応	非重篤	399-A	回復	関連あり	5	4	○接種部位の局所反応のみで、診断の必須条件を満たしていない ○ワクチンによる局所反応です。 ○局所反応、関連はあり。
デンカ-9	90代・女性	関節リウマチ	ワクチン接種15分後、車いす乗車中に意識レベル低下。ベッド上移動後、呼吸停止(心拍あり)。直ちに呼吸補助を行い医療機関へ救急搬送。救急隊到着時、呼吸反応十、自発呼吸再開。BP:130/70。精査にて左小脳半球脳梗塞と診断。インフルエンザワクチンとの関連性無しと判明。	アナフィラキシー反応	重篤	410-B	未回復	関連なし	4	5	○精査にて脳梗塞と診断されており、アナフィラキシーとは判断できない。 ○アナフィラキシーではありませんが、ワクチンの痛みや息こらえなど、間接的に関与した可能性までは否定できません。 ○関連なし。
デンカ-10	10歳未満・女性	喘息、食物アレルギー(卵)	ワクチン接種10分後、車にて帰宅途中、活気低下、顔面蒼白。ワクチン接種15分後、四肢脱力、傾眠、意識レベル低下。ワクチン接種20分後、嘔吐。ワクチン接種30分後、近医(かかりつけ小児科医院)受診、意識レベル低下持続。ワクチン接種3時間後、意識レベル回復したため帰宅。ワクチン接種3時間30分後、再び顔面蒼白、嘔気、活気低下のため再受診。A病院に入院となる。ワクチン接種1日後、状態安定したため退院したが、喘息症状出現。ワクチン接種2日後、悪寒、四肢冷感著明、全身脱力、顔面蒼白、意識レベル低下のため、かかりつけ医受診後、再度A病院に入院となる。体温41℃。ワクチン接種3日後、呼吸器症状悪化、CXRIにて肺炎、気管支炎像を認める。ワクチン接種6日後、状態改善したため退院。	アナフィラキシーショック	重篤	402-B	回復	関連あり	2	2	○15分後の傾眠・意識レベル低下だけでは、大項目の症状に該当しない。翌日の喘鳴やその他の症状は、肺炎の随伴症状と考えると、嘔吐だけが消化器のminor症状に該当する。十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない ○接種日のエピソードはワクチンに関連したレベル2と考えます。接種2日後からの肺炎との直接的な因果関係は低いと思われますが、接種日の傾眠時に観察した結果として、肺炎を発生したなど、間接的な関与の可能性はあります。ただし、卵アレルギーの既往がある幼児がワクチン接種10分で播定しており、再度、アレルギーのある児に対する接種の注意喚起が必要かと思われました。 ○アナフィラキシーではない。気管支喘息の発作と呼吸器感染症が誘発されたと思われる。
デンカ-11	30代・女性		ワクチン接種後、まもなくから呼吸苦、顔色不良などアナフィラキシー様症状を認めた。バイタル特に関係ないが、呼吸荒く早めとなり、過換気症候群を呈する。安静にて1時間程で軽快。また、接種した左腕の脱力感と軽度の筋力低下も伴った。安静、補液を行い5時間ほどで改善した。	アナフィラキシー反応	非重篤	403-B	軽快	関連あり	4	5	○症例定義に合致する症状が認められない。 ○心因反応と思われます。 ○注射との関連あり。アナフィラキシーではない。
デンカ-12	40代・男性		ワクチン接種15分後、右眼瞼浮腫、左前胸膨疹1つ出現。呼吸困難などなし。接診センターで人間ドック後にワクチン接種施行、施行後の食事摂取中に出現。食物アレルギーの可能性あり。経過観察にて徐々に改善傾向あり、念のため皮膚科にてステロイド内服薬処方。	アナフィラキシー様反応	非重篤	410-A	軽快	評価不能	4	4	○皮膚のmajor症状は認められるが、2つ以上の器官の症状がなく、診断の必須条件を満たしていない ○アナフィラキシーではありませんが、ワクチンか食物のアレルギー反応の可能性はあります。 ○因果関係は肯定も否定もできない。

デンカ-13	70代・女性		ワクチン接種4時間40分後、喘鳴、呼吸苦、咳嗽が出現。ワクチン接種18時間後、受診。受診時には喘鳴なく、SpO2:98%(Roomair)、症状改善傾向。アナフィラキシーと診断、抗アレルギー薬処方、外来フォローとなった。	アナフィラキシー反応	非重篤	411-B	回復	関連あり	4	4	○喘鳴、呼吸苦を呼吸器のmajor症状と解釈しても、症例定義に合致するとは判断できない。 ○基礎疾患や既往歴などが不明です。また、有症状時と、ワクチン接種4時間40分までのブライトン分類の他症状も確認してください。 ○アナフィラキシーではない。
微研会-1	40歳・女性	新型インフルエンザワクチン接種後(2009年10月29日)アナフィラキシー	接種当日にアナフィラキシーが出現。注射部位発赤、頻脈、不快気分が出現したが、2時間後に軽快した。副反応治療にソルダムロール、強力ミノファンゲンシム、ボララミンを投与した。	アナフィラキシー	非重篤(非重篤)	HA101C	回復	有	5	4	○既往歴に2009年10月29日にアナフィラキシーとありますが、これが真のアナフィラキシーなら、本症例は、接種不適当者に該当する可能性があるのではないのでしょうか。接種医は、前回のアナフィラキシーは、関係ないと考えているのでしょうか。今回の経過も、情報不足です。 ○現時点ではアナフィラキシーの基準は満たしていませんが、ブライトン分類の他の症状の有無を再調査ください。また昨年、アナフィラキシーを来たした場合、予防接種リサーチセンター発行の予防接種ガイドラインでは、接種不適当者とされており、接種すべきではなかった症例ではないのでしょうか？ ○情報不足。
微研会-2	32歳・女性	無	接種3分後意識レベル低下(呼びかけにゆっくり開眼)、(BP 112/60)→ショックと診断。直ちにルート確保。Solita T3 500ml、Rüderon 4mg と個々からRüderon 4mg施行。点滴開始後10分程で意識レベル回復(呼びかけに即答ありとなる)(BP 106/62)→本人云く、気分が悪くなり目の前が真っ暗になったという。翌々日に確認したところ、その後問題なしとのこと。	アナフィラキシー	非重篤(非重篤)	HA101D	回復	有	5	4	○意識レベルの低下は認められるが、血圧低下はなく、血管迷走神経反射の可能性はある。 ○心因反応の可能性がありますが、ブライトン分類の他の症状の有無を再調査ください。 ○迷走神経反射。
微研会-3	15歳・女性	無	接種5分後に意識障害および顔面蒼白が出現。血圧低下により血圧測定不能。アナフィラキシーと診断された。ソルダム投与2分後に呼びかけに反応。その後、ボスミン投与し、回復。1時間安静の後帰宅した。	アナフィラキシー	非重篤(非重篤)	HA102A	回復	有	5	4	○測定された血圧低下を循環器のmajor症状と解釈されるが、2つ以上の器官の症状がなく、診断の必須条件を満たしていない。 ○迷走神経反射の可能性があるとされます。 ○注射との関連はあり。迷走神経反射。
微研会-4	25歳・男性	アトピー性皮膚炎	接種20分後に、顔面蒼白および血圧低下、全身冷汗、意識混濁が出現。輸液投与し、回復。立位での顔面蒼白がみられたため、念のため、一日入院し、翌朝退院した。	アナフィラキシーショック	重篤(重篤)	HK06B	回復	有	5	4	○血圧低下を循環器のmajor症状と解釈されるが、2つ以上の器官の症状がなく、診断の必須条件を満たしていない。 ○迷走神経反射の可能性があるとされます。 ○注射との関連あり。アナフィラキシーではない。

微研会-5	76歳・男性	既往:腰部椎間板ヘルニア 平成17年3月28日手術、歯科で処方された鎮痛剤による褥瘡合併:高血圧症、うつ病、便秘症	接種翌日に顔面特に両頬とまぶたが赤くなり、ほてり出した。腫れぼたくなつたので、つまんでみるといつもより固くなっていた。目がホーとして、息も少し苦しい。外来受診時、体温35.4℃、50分くらい院内で経過をみたところ、症状が軽減してきたので、帰宅。2翌期には特に気にならない程度に回復。	アナフィラキシー	非重篤(非重篤)	HK06A	軽快	不明	5	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 息苦しさを呼吸器のminor症状としても、2つ以上の器官の症状がなく、診断の必須条件を満たしていない。 ○ 時間的にワクチンとは関係ないと思われる。 ○ アナフィラキシーではない。注射との関連は不明。
微研会-6	15歳・男性	無	接種10分後に一過性の意識消失が出現。意識が戻った後、顔面蒼白、冷汗、気分不良、88/42mmHgの低血圧が出現した。SPO296%点滴確保後、ステロイド点滴静注を行い、約1時間30分後に回復した。	アナフィラキシー	重篤(重篤)	HA103D	回復	有	5	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 測定された血圧低下を循環器のmajor症状と解釈されるが、2つ以上の器官の症状がなく、診断の必須条件を満たしていない。 ○ 迷走神経反射の可能性があるとされます。 ○ アナフィラキシーではない。注射との関連はある。
微研会-7	34歳・女性	無	接種10分後に気分不良が出現。診察室にて血圧測定。180~34mmHg、冷汗あり。血圧80~60mmHg、脈拍70/分のため、ハルトマン輸液開始。ボスミン0.3mg筋注。注射後10分血圧98~52mmHgのため、ボスミン0.3mg追加筋注。追加筋注後10分血圧120~64mmHg、脈拍82/分。20分後血圧134~64mmHg、脈拍78/分。追加筋注後1時間血圧115~60mmHg、脈拍76/分。気分不快も消失している。その後さらに1時間様子みて、特変ないため帰宅。	アナフィラキシー	非重篤(非重篤)	HA102E	軽快	不明	5	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 測定された血圧低下以外の兆候は認められず、2つ以上の臓器症状はなく、診断の必須条件を満たさない ○ 迷走神経反射の可能性が高いと思われますが、ブライント分類の他の症状の有無を確認下さい。 ○ 注射との関連あり。迷走神経反射
微研会-8	35歳・女性	無	接種15分後にそう痒感、発疹、手のふるえ及び過呼吸が出現。	アナフィラキシー	重篤(重篤)	HA099B	軽快	有	5	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 発疹を伴う痒痒感を皮膚のmajor症状と解釈しても、症例定義に合致するとは判断できない。 ○ ブライント分類の他の症状の有無を確認ください。 ○ 注射との関連あり。アナフィラキシーではない。
微研会-9	68歳・女性	基礎疾患:高血圧、糖尿病	接種10分後より顔面がほてる感じあるとのこと。体温36.5℃、血圧165/85、SAT 98-99%、胸部聴診で異常なし。安静にし、80分後に回復した。	アナフィラキシー	非重篤(非重篤)	HA104B	回復	有	5	5	<ul style="list-style-type: none"> ○ アナフィラキシーの症例定義に合致しない。 ○ ワクチンによる生体反応の可能性はありますが、アナフィラキシーの基準は満たしません。 ○ アナフィラキシーではない。注射との関連あり。

微研会-10	5歳・女性	熱性けいれん	接種10分後に眠気の訴えあり。接種15分後に帰宅したが、ぐたつとした様子。接種40分後に再来院。その際、血圧88/60。四肢末梢冷感あり。点滴ルート確保。ボスミン皮下注。リプラス1号200ml+ソルコデフ100g施行。その後気分が良くなってきたと訴えあり。血圧98/58と改善。2時間経過観察のち帰宅。	アナフィラキシー	重篤(重篤)	HA104D	軽快	有	5	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 記載された症状からは、診断の必須条件を満たさない ○ アナフィラキシーの可能性がありますが、現時点での記載のみでは診断基準は満たしません。報告された記載以外にブライント分類にある他の症状がないか、御確認ください。 ○ アナフィラキシーではない。
微研会-11	23歳・男性	無	接種20分後、気分不良が出現。顔面蒼白、脈微弱、応答あり。下肢挙上し、O2 28投とおよびボスミン静注。ライン確保後、デカドロンIA静脈注射。点滴開始(デカドロンIA、生食100ml/イノパン50mg、生食100ml)。発症から約30分後、血圧120/78、発症1時間後、血圧138/64。顔色良好かつ応答良好だったが、念のため西大阪病院へ入院。翌日、状態が安定しているため、退院とする。	アナフィラキシーショック	重篤(重篤)	HA105B	回復	有	5	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 記載された症状からは、診断の必須条件を満たさない ○ アナフィラキシーと迷走神経反射の両方の可能性があります。報告された記載以外にブライント分類にある他の症状がないか、御確認ください。 ○ アナフィラキシーではない。
微研会-12	100歳・女性	無	接種4時間後に、皮膚温低下、冷汗、血圧低下(BP140/31mmHg)および呼吸機能低下が出現。アナフィラキシーショック疑い。その後、回復した。	アナフィラキシーショック	非重篤(非重篤)	HA100B	回復	不明	5	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 呼吸機能低下が不明。十分な情報がなく症例定義に合致すると判断できない ○ アナフィラキシーではない可能性が高いと思いますが、100歳の方に接種するならば注意が必要だと思います。 ○ 因果関係は肯定も否定もできない。
微研会-13	17歳・女性	無	接種5分後に倒れ、悪心、嘔吐、冷感、血圧低下が出現。血圧60/30mmHg、嘔吐なし、SO2 98%。アナフィラキシーショック疑いにて、下肢挙上しステロイドを点滴、1時間後には回復した。	アナフィラキシーショック	重篤(重篤)	HA105A	回復	有	5	4	<ul style="list-style-type: none"> ○ 悪心・嘔吐を消化器のminor症状としても、その他の症状が症例定義に合致しない。血管迷走神経反射の可能性もある。 ○ アナフィラキシーと迷走神経反射の両方の可能性があります。ブライント分類の他の症状の有無を再調査ください。 ○ 迷走神経反射。

※北研-2、北研-7、デンカ-4については、追加調査でアナフィラキシーではないとされたため、欠番

インフルエンザワクチンの副反応報告
アナフィラキシーの可能性のある症例についてのブライتن分類評価

資料1-7(参考)

アナフィラキシーの分類評価

	ロット番号	出荷数量(万回(接種回数))	報告数[重篤]	レベル3以上の報告数[重篤] (専門委員評価を加えたもの)	レベル3以上の報告頻度[重篤] (報告数/10万回)	
北星研	FB022A	27.6	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]	
	FB024D	27.6	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]	
	FB025A	27.4	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]	
	FB026A	27.7	1 [1]	1 [1]	0.4 [0.4]	
	FB026C	27.7	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	FC032A	16.1	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	FC032B	16.1	1 [1]	1 [1]	0.6 [0.6]	
	FM009B	12.0	1 [1]	1 [1]	0.8 [0.8]	
	FM009D	12.0	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	FM011A	12.2	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	FM012B	12.4	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	化血研	L41A	30.2	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]
L41C		22.0	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
L45A		30.6	2 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
L45B		30.6	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]	
L50A		30.4	1 [1]	1 [1]	0.3 [0.3]	
L51A		30.4	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
L60B		29.6	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]	
不明			2 [2]	2 [2]		
デンカ生研	399-A	31.0	2 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	399-B	30.8	1 [1]	1 [1]	0.3 [0.3]	
	400-B	30.8	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	402-B	30.8	1 [1]	1 [1]	0.3 [0.3]	
	403-B	31.0	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	404-B	31.0	1 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]	
	408-B	31.4	2 [0]	1 [0]	0.3 [0.0]	
	410-A	30.8	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	410-B	31.0	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	411-B	31.2	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
	微研会	HA099B	28.0	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]
HA100B		28.1	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA101C		28.2	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA101D		28.1	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA102A		28.1	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA102E		28.2	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA103D		28.1	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA104B		28.1	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA104D		28.3	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA105A		28.0	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HA105B		28.2	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HK06A		14.3	1 [0]	0 [0]	0.0 [0.0]	
HK06B		14.2	1 [1]	0 [0]	0.0 [0.0]	
合計			1070.3	46 [24]	16 [11]	0.1 [0.1]

-5月31日までに入手した情報について、ブライتن分類に基づき企業評価を実施、専門家の評価を加えたもの。

-追加情報の入手や症状の評価及び解釈などにより変更される可能性がある。

出典: Rüggeberg JU et al. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5675-84. Epub 2007 Mar 12.

5681頁より

※ アナフィラキシーの5カテゴリー

症例定義と合致するもの

- カテゴリー(1) レベル1: 《アナフィラキシーの症例定義》参照
- カテゴリー(2) レベル2: 《アナフィラキシーの症例定義》参照
- カテゴリー(3) レベル3: 《アナフィラキシーの症例定義》参照

症例定義に合致しないもの(分析のための追加分類)

- カテゴリー(4) 十分な情報が得られておらず、症例定義に合致すると判断できない
- カテゴリー(5) アナフィラキシーではない(診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

5679頁 2より

《アナフィラキシーの症例定義》

(注意) 随伴症状を考慮した上、報告された事象に対して他に明らかな診断がつかない場合に適用される。

◆ 全てのレベルで確実に診断されているべき事項(診断の必須条件)

- 突然発症 AND
- 徴候及び症状の急速な進行 AND
- 以下の複数(2つ以上)の器官系症状を含む

レベル1:

- <1つ以上の(Major)皮膚症状基準> AND
- <1つ以上の(Major)循環器系症状基準 AND/OR 1つ以上の(Major)呼吸器系症状基準>

レベル2:

- 1つ以上の(Major)循環器系症状基準 AND 1つ以上の(Major)呼吸器系症状基準
- OR
- 1つ以上の(Major)循環器系症状基準 OR 1つ以上の(Major)呼吸器系症状基準 AND 1つ以上の異なる器官(循環器系もしくは呼吸器系以外)の1つ以上の(Minor)症状基準
- OR
- (1つ以上の(Major)皮膚症状基準) AND (1つ以上の(Minor)循環器系症状基準 AND/OR (Minor)呼吸器系症状基準)

レベル3:

- <1つ以上の(Minor)循環器系症状基準 OR 呼吸器系症状基準> AND <2つ以上の異なる器官/分類からの1つ以上の(Minor)症状基準>

《Major 基準》

皮膚症状 / 粘膜症状

- 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑
- 血管浮腫(遺伝性のものを除く)、局所もしくは全身性
- 発疹を伴う全身性掻痒感

循環器系症状

- 測定された血圧低下
- 非代償性ショックの臨床的な診断(少なくとも以下の3つの組み合わせにより示される)

- 頻脈
 - 毛細血管再充満時間(3秒より長い)
 - 中枢性脈拍微弱
 - 意識レベル低下 もしくは 意識消失
- 呼吸器系症状
- 両側性の喘鳴(気管支痙攣)
 - 上気道性喘鳴
 - 上気道腫脹(唇、舌、喉、口蓋垂、喉頭)
 - 呼吸窮迫—以下の2つ以上
 - 頻呼吸
 - 補助的な呼吸筋の使用増加(胸鎖乳突筋、肋間筋等)
 - 陥没呼吸
 - チアノーゼ
 - 喉音発生

《 Minor 基準 》

- 皮膚症状 / 粘膜症状
- 発疹を伴わない全身性掻痒感
 - 全身がちくちくと痛む感覚
 - 接種局所の蕁麻疹
 - 有痛性眼充血
- 循環器系症状
- 末梢性循環の減少(少なくとも以下の2つの組み合わせにより示される)
 - 頻脈 and
 - 血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間(3秒より長い)
 - 意識レベルの低下
- 呼吸器系症状
- 持続性乾性咳嗽
 - 嘔声
 - 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
 - 咽喉閉塞感
 - くしゃみ、鼻汁
- 消化器系症状
- 下痢
 - 腹痛
 - 悪心
 - 嘔吐
- 臨床検査値
- 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

Appendix A 症例定義-診断基準レベルを適切に判断するための参考資料

代替様式として、下に示すアルゴリズムはアナフィラキシーが疑われる症例の症例定義-診断基準レベルの適切な判断の一助となる。

ステップ1) 発現している臨床症状およびアナフィラキシーが疑われる兆候から、診断基準のカテゴリ(分類)を選択

Major基準	Minor基準
<input type="checkbox"/> 皮膚症状&粘膜症状	<input type="checkbox"/> 皮膚症状&粘膜症状
<input type="checkbox"/> 循環器系症状	<input type="checkbox"/> 循環器系症状
<input type="checkbox"/> 呼吸器系症状	<input type="checkbox"/> 呼吸器系症状
	<input type="checkbox"/> 消化器系症状
	<input type="checkbox"/> 臨床検査値

ステップ2) 表から最も高い診断基準分類に該当するカラム・列(縦軸)を選択 (major>minor, 皮膚所見>臨床検査値)

ステップ3) 2番目に高い診断基準(分類)に該当する行(横軸)を選択

ステップ4) 縦横の交差値がプライトン定義に基づいた症例定義-診断基準レベルを示す

空欄はいずれの症例定義-診断基準レベルをも満たさない。

アナフィラキシーが疑われる症例に対する診断基準を計算するためのアルゴリズム

		症状1				
		DERM	CVS	RESP	Cvs	Resp
症状2	CVS	1	-	2	-	2
	RESP	1	2	-	2	-
	Derm	-	2	2	3*	3*
	Cvs	2	-	2	-	3*
	Resp	2	2	-	3*	-
	GI	-	2	2	3*	3*
	Lab	-	2	2	3*	3*

・大文字: 1つまたは1つ以上のMAJOR基準

・小文字: 1つまたは1つ以上のminor基準

・大文字の行・列: 診断基準分類の中で1つまたは1つ以上のMAJOR基準が存在する

・小文字の行・列: 診断基準分類の中で1つまたは1つ以上のminor基準が存在する

・レベル3の診断基準において、2つまたは2つ以上の行において "cvs"もしくは"resp"いづれかのminor基準のカラム・列が存在すること

1-診断基準レベル1

2-診断基準レベル2

3*-診断基準レベル3においては、本カラム・列に2つまたは2つ以上のminor基準が存在すること

平成22年度厚生労働科学研究費補助金特別研究

A型インフルエンザHAワクチンH1N1株 (新型インフルエンザワクチン)の 安全性に関する疫学研究 結果概要

平成23年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(第4回)
新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会(第1回)
子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会(第1回)(合同開催)

2011.7.13

山縣然太朗
山梨大学大学院医学工学総合研究部
社会医学講座

研究組織

主任研究者

山縣然太朗(山梨大学大学院社会医学講座 教授)

分担研究者

河野茂(長崎大学理事長崎大学病院 病院長)

多屋馨子(国立感染症研究所感染症情報センター 室長)

研究協力者

横山徹爾(国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長)

栗原慎太郎(長崎大学病院感染制御教育センター 助教)

井上永介(北里大学薬学部臨床医学(臨床統計学) 助教)

横道洋司(山梨大学大学院社会医学講座 助教)

背景1

- 2009-2010 冬シーズンにインフルエンザA(H1N1) 2009(新型インフルエンザ)に対する予防接種が行われた。
- 基礎疾患をもつ患者から優先接種された。
- 2009年10月19日から2010年6月30日までに接種後の死亡が133例報告された。
- ワクチンの副反応による死亡か
ワクチンの副反応により基礎疾患が重篤化か
元々の基礎疾患による死亡か

3

背景2

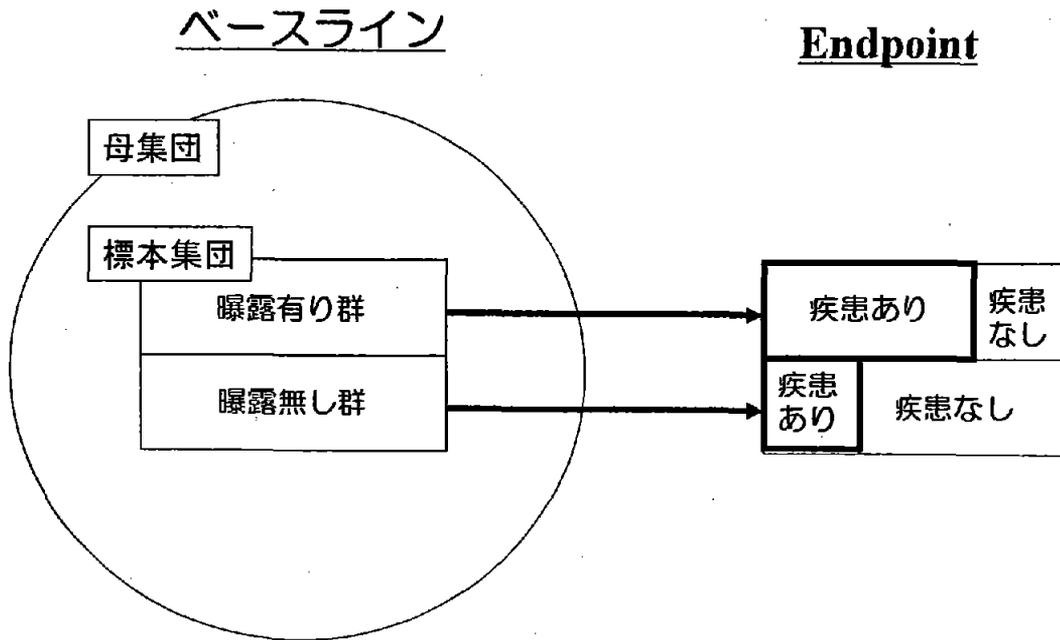
- 2つの疫学研究方法：
 - (1)コホート研究:ある全身疾患の患者集団において、ワクチン接種の有無別に追跡して死亡率を比較することでワクチン接種のリスクを評価する
 - (2)症例対照研究:ある全身疾患の患者集団において、その冬に死亡した人を症例、生存されている方を対照として、ワクチン接種の割合を比較することでワクチン接種のリスクを評価する
- 現時点でのコホート研究は困難なので症例対照研究とした。

4

コホート研究

曝露→疾病発生と疾病の自然史をたどる観察研究

コホート研究

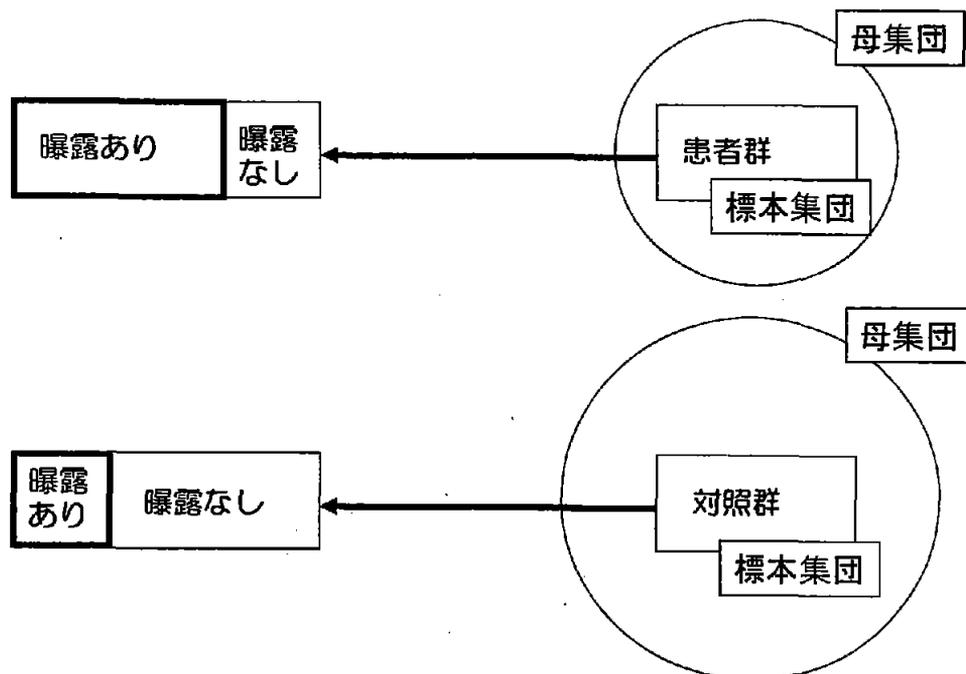


5

症例対照研究

疾病発生→曝露と疾病の自然史の逆をたどる観察研究

症例対照研究



6

方法1

- 呼吸器学会認定施設(310施設)への郵送調査。
- 診療記録に基づく (2009.10.1-2010.3.31の記録)。
- 患者の母集団を「日本のIIP(特発性間質性肺炎)患者」、「日本のCOPD(肺気腫)患者」に設定した2つの研究を同時に行う。
- 死亡(原因を問わない)を症例
- 性・年齢・疾患の重症度(当該疾患診断からの期間)により症例の死亡日(index date)をマッチングした対照を設定。

7

方法2: 特発性間質性肺炎(IIP)研究について (COPD研究についても同様)

- 組み入れ基準: 18歳以上のIIPと診断されている者
- 除外基準: なし
- 症例(死亡)と対照(生存)のマッチング項目: 性・年齢(±3歳)・IIP診断からの期間(年)・時点
- 収集した情報: 死亡日、性、年齢、
重症度(IIP診断からの期間)、
新型ワクチンへの曝露の有無と曝露日、
季節性ワクチンへの曝露の有無、
癌の既往、心疾患の既往、脳卒中の既往、
腎疾患の既往、肝機能障害の有無、
糖尿病の有無、
喫煙の有無

8

解析

- 条件付きオッズ比

マッチング因子である「性・年齢・重症度」で条件付けた、「新型インフルエンザワクチン曝露による死亡の」条件付きオッズ比が主要評価項目。95%信頼区間を算出。小標本でより正確な推定を行える並べ替え検定に基づく。

- 副次評価

糖尿病の有無や心疾患の既往、季節性ワクチン接種の有無等の共変量で調整したオッズ比を算出。

9

結果1: IIP研究における症例と対照の特性

収集した症例－対照のペア数は75

	症例	対照
男性/総数	58 / 75 (77.3%)	
年齢(歳)	72.84 (SD 7.85)	72.65 (SD 7.57)
IIP診断からの期(年)	2.53 (SD 2.79)	
新型ワクチン接種	23 / 75 (30.7%)	29 / 75 (38.7%)
季節性ワクチン接種	9 / 68 (13.2%)	24 / 70 (34.3%)
インフルエンザの罹患	3 / 71 (4.2%)	0 / 68 (0%)
癌の既往	23 / 74 (31.1%)	12 / 72 (16.7%)
糖尿病の既往	35 / 75 (46.7%)	17 / 73 (23.3%)
喫煙中	5 / 75 (6.7%)	12 / 75 (16.0%)

10

結果2: IIP研究の症例の死亡原因

症例の死因	
IIP増悪、IPF、気胸	57
肺炎	13
心不全	1
肺癌	1
骨髄異形成症候群	1
計	73

IIP:特発性間質性肺炎 IPF:肺線維症

この場合、IPFも気胸もIIPにより引き起こされたと考えるのが通常である。

11

結果3: IIP研究における新型ワクチンを接種しなかった理由

接種しなかった理由(重複なし)	症例	対照
入院中・全身状態不良	16 (34.0%)	3 (7.5%)
供給が不足していた	4 (8.5%)	11 (27.5%)
ステロイド使用中	2 (4.3%)	2 (5.0%)
本人希望	4 (8.5%)	7 (17.5%)
経済的理由	1 (2.1%)	0 (0%)
うつ病	0 (0%)	1 (2.5%)
(医師が)必要と感じない	0 (0%)	1 (2.5%)
不明・他院通院中	20 (42.6%)	15 (37.5%)
計	47 (100%)	40 (100%)

12

結果4:主要評価項目

特発性間質性肺炎 (IIP)

(ペア数)		対照	
		接種	非接種
症例	接種	13	10
	非接種	16	36
			計75

条件付きオッズ比=10/16=0.63
 (Clogit正確法による95%CI 0.25-1.47)

※オッズ比が1を超えることは接種により死亡リスクが
 上がっていると考えられる。

13

結果5:新型ワクチン,各共変量の条件付きオッズ比と共変量 で調整した新型ワクチンの条件付きオッズ比 (IIP)

条件付き回帰 によるオッズ比 (ペア数)	粗オッズ比	モデル1	モデル2	モデル3	モデル4
新型ワクチン (75)	0.63 (0.25-1.47)	0.47 (0.17-1.21)	1.01 (0.38-2.72)	0.80 (0.26-2.36)	1.17 (0.33-4.49)
糖尿病 (73)	3.25 (1.43-8.31)	3.74 (1.62-8.61)		4.28 (1.70-10.77)	3.48 (1.35-9.01)
全身状態不良 (75)	7.50 (1.74-67.60)		7.54 (1.63-34.94)	9.52 (1.82-49/65)	7.32 (1.35-39.78)
季節性ワクチン (67)	0.33 (0.08-1.10)				0.51 (0.13-2.00)
癌の既往 (71)	2.13 (0.87-5.69)				1.45 (0.55-3.79)
供給不足 (75)	0.71 (0.18-2.61)				1.02 (0.24-4.33)

14

モデル4の結果の解釈について1

- 粗オッズ比では0.63とリスクを下げる方向となり、全身状態不良などの共変量を入れて調整したオッズ比は1.17となり、リスクを上げる方向であった。しかし、いずれも統計的な有意差は認められなかった。
- 全身状態不良は接種群では情報がなく、情報バイアスが生じている。そこで、シミュレーションにより非接種群だけでなく接種群にも「全身状態不良であったかどうか」を調査票で尋ねていたとしたら、モデル4による本来のオッズ比は0.63-0.7より低い程度であることが示された。

15

(参考): 最終モデルによる条件付きオッズ比が
正のバイアスをもつと考えられることを検討:

シミュレーションスタディ(IIP)

シミュレーションの設定: この解析では、新型ワクチン接種者の「全身状態不良」が調査の内容から強制的に0に設定されている。新型ワクチン接種者は確率 p で「全身状態不要」を1に書き換える、を乱数により発生した。100回のシミュレーション。

※新型非接種の全身状態不良の割合は0.23程度である。接種者の全身状態不良の割合はそれより小さいことが想定される。

(「全身状態不良のため接種を控える」ケースがあるため。)

条件付きオッズ比の推定: 各 p 100回のシミュレーション		
新型接種した患者が全身状態不良である確率 p	推定されたオッズ比の平均値	オッズ比の標準誤差
0	1.17	0
0.1	0.83	0.09
0.2	0.70	0.07
0.3	0.63	0.08
0.4	0.57	0.07
0.5	0.52	0.07

他研究との比較

- VAERS(Vaccine Adverse Event Reporting System)研究: 米国で462万人に接種。接種後の死亡報告は13例。
- 中国の市販後調査: 89.6万人接種後接種後の突然死は10例報告された。
- 中国のRCT: プラセボ対照12691人健常者のRCT試験において死亡は報告されていない。
- ハンガリーのRCT: 新型ワクチン単独群・新型ワクチンと季節性ワクチン組み合わせ群による安全性をみた1群176人のRCT。死亡症例はみられない。

17

研究の限界

- 標本バイアス
郵送310施設のうち回答110施設。56施設では症例なし。症例のあった54施設からの75調査票(ペア)が解析対象。
- 情報バイアス
 - (1) 症例と対照で重症度が均一でない可能性: IIPには分類があり、そのtypeにより予後は異なる。その分類を使わずに、重症度の指標として糖尿病の既往、全身状態不良で調整した。
 - (2) 主治医が患者の新型ワクチン接種についての情報をもっていない可能性。だがその可能性は小さい。
- 第2種の過誤
標本数が小さく、検出力が小さい。

18

結論

- 呼吸器内科認定施設の特発性間質性肺炎（IIP）患者の診療録情報に基づく本研究では、新型インフルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

19

COPD研究について

20

COPD研究:方法

- IIP研究との違いは、除外基準として「がんの既往」と、「現在の肺性心または肺高血圧」を追加したことである。

21

結果1:COPD研究における症例と対照の特性

収集した症例一対照のペア数は36

	症例	対照
男性/総数	32 / 36 (88.9%)	
年齢(歳)	76.64 (SD 8.56)	76.92 (SD 8.32)
HOT導入からの期間(年)	1.80 (SD 2.06)	1.81 (SD 2.14)
新型ワクチン接種	17 / 36 (47.2%)	23 / 36 (63.9%)
季節性ワクチン接種	5 / 32 (15.6%)	9 / 33 (27.3%)
インフルエンザの罹患	0 / 32 (0%)	0 / 33 (0%)
糖尿病の既往	2 / 34 (5.9%)	4 / 35 (11.4%)
喫煙中	1 / 34 (2.9%)	1 / 35 (2.9%)

22

結果2:COPD研究の症例の死亡原因

症例の死因	
肺炎	14 (38.9%)
COPD	9 (25.0%)
心不全	4 (11.1%)
肺癌	2 (5.6%)
急性心筋梗塞	1 (2.8%)
動脈瘤破裂	1 (2.8%)
敗血症	1 (2.8%)
腎不全	1 (2.8%)
不明	3 (8.3%)
計	36 (100%)

23

結果3: COPD研究における新型ワクチンを接種しなかった理由

接種しなかった理由(重複なし)	症例	対照
供給が不足していた	5 (26.3%)	1 (11.1%)
入院中・全身状態不良	4 (21.1%)	0 (0%)
ステロイド使用中	0 (0%)	1 (11.1%)
本人希望	5 (26.3%)	6 (66.7%)
不明・他院通院中	5 (26.3%)	1 (11.1%)
計	19 (100%)	9 (100%)

24

結果3: COPD研究における粗オッズ比

(ペア数)		対照		
		接種	非接種	
症例	接種	14	3	
	非接種	9	10	
				計36

条件付きオッズ比=3/9=0.33
 (Clogit正確法による95%CI 0.06-1.34)

25

結果4: COPD研究における調整したオッズ比

条件付き回帰によるオッズ比 (ペア数)	粗オッズ比 (95% CI)	モデル1	モデル2	モデル3
新型ワクチン (36)	0.33 (0.06-1.34)	0.43 (0.07-1.81)	0.31 (0.05-1.26)	0.89 (0.13-6.25)
季節性ワクチン (32)	0.43 (0.07-1.88)	0.47 (0.11-1.95)		0.80 (0.17-3.78)
糖尿病 (33)	0.50 (0.05-3.49)		0.36 (0.06-2.37)	1.69 (0.11-25.35)

26

条件付きオッズ比の定義

通常のおッズ比:

D: 死亡 or 疾患の罹患

E: 曝露

$$\frac{\Pr(E|D) / \Pr(\bar{E}|D)}{\Pr(E|\bar{D}) / \Pr(\bar{E}|\bar{D})}$$

Aで条件付けられたおッズ比:

$$\frac{\Pr(E|D,A) / \Pr(\bar{E}|D,A)}{\Pr(E|\bar{D},A) / \Pr(\bar{E}|\bar{D},A)}$$

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金
特別研究事業

A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株
(新型インフルエンザワクチン) の安全性に関する疫学研究

平成 22 年度 総合研究報告書

平成 23 (2011) 年 5 月

研究代表者
山梨大学大学院
医学工学総合研究部社会医学講座
教授 山縣然太郎

目次

I. 総括研究報告書	
A型インフルエンザHAワクチンH1N1株 (新型インフルエンザワクチン)の安全性に関する疫学研究 山縣然太郎	----- 1
II. 研究報告書	
1. 研究の経緯 河野茂、多屋馨子、栗原慎太郎	----- 7
2. 新型インフルエンザワクチン接種による特発性間質性肺炎患者の死亡リスクについて の症例対照研究 横道洋司、栗原慎太郎、横山徹爾、井上永介、河野茂、多屋馨子、山縣然太郎	----- 14
3. 新型インフルエンザワクチン接種によるCOPD患者の死亡リスクについての 症例対照研究 横道洋司、栗原慎太郎、横山徹爾、井上永介、河野茂、多屋馨子、山縣然太郎	----- 32
Appendix	----- 44

厚生労働科学研究費補助金特別事業
総括研究報告書

A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：
新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究

研究代表者 山縣然太朗 (山梨大学大学院医学工学総合研究部社会医学講座 教授)

I. 研究目的

平成 21 年度のインフルエンザ (H1N1) 2009 の流行において、新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種事業*において、接種後に基礎疾患を有する者の死亡が 131 例報告されるという状況が発生した。基礎疾患を有する者の接種時期と流行のピークが同時期に重なっていることや、重度の基礎疾患を有する者へ優先的に接種されたこと等から、特に呼吸器の基礎疾患 (間質性肺炎、COPD) をもつ患者の個別症例を収集する副反応報告では、そのリスクを十分に検討できないと考えられる。そこで疫学的な手法を用い、新型ワクチン接種が呼吸器基礎疾患の症状悪化のリスクファクターであるかどうか、を検討することを本研究の目的とする。この研究の結果は、慎重な接種を要する患者群の設定など、今後の接種事業の改善にあたって不可欠である。

II. 研究内容

1. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究 研究の経緯
2. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と特発性間質性肺炎患者の死亡に関する症例対照研究
3. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と COPD 患者の死亡に関する症例対照研究

III. 研究成果

1. 新型インフルエンザワクチンが基礎疾患を増悪させるか否かについては、本研究の開始時点では不明であった。
2. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と特発性間質性肺炎患者の死亡に関する症例対照研究
110 施設より回答が得られ、症例-対照 75 ペアが研究に組み込まれた。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は 0.63 (95 信頼区間: 0.25-1.47)、共変量で調整したオッズ比は 1.17 (CI: 0.33-4.49)であった。

3. A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と COPD 患者の死亡に関する症例対照研究

110 施設より回答が得られ、症例—対照 36 ペアが研究に組み込まれた。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は 0.33 (95%信頼区間: 0.06-1.34)、共変量で調整したオッズ比は 0.89 (95%信頼区間: 0.13-6.25)であった。

IV. 結論

呼吸器内科認定施設の、特発性間質性肺炎患者診療録に基づく研究および COPD 患者診療録に基づく研究では、新型インフルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

* 新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種事業実施要項・実施要領

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/inful_list.html

新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究 研究者名簿

主任研究者

山縣然太郎 山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座教授

分担研究者

河野茂 国立大学法人長崎大学理事 長崎大学病院病院長

多屋馨子 国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長

研究協力者

横山徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研究部部長

栗原慎太郎 長崎大学病院感染制御教育センター助教

井上永介 北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学）助教

横道洋司 山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座助教

A. 研究の目的

平成 21 年度新型インフルエンザワクチン接種が実施される中で、副反応の疑い事例として基礎疾患を持つ高齢者の死亡が報告されている。特に呼吸器の基礎疾患（特発性間質性肺炎）を持つ患者にとり、ワクチン接種が症状増悪のリスク要因となるかどうかという点は、その患者数の規模と毎年の死亡数の大きさからも重要であるが、個別症例毎の副作用報告では限界がある旨指摘されている。平成 21 年度新型インフルエンザの流行においては、基礎疾患を有する者の接種時期と流行のピークが同時期に重なっていることや、様々な環境変化で重症化しやすい重度の基礎疾患を有する者を優先的に接種したこともあり、疫学的にワクチンの死亡リスクへの寄与についての検討が必要である。平成 21 年冬シーズンに初めて施行された新型インフルエンザワクチンの呼吸器ハイリスク者に対する死亡リスクの軽減又は増加の有無を検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法と結果

B-1. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と特発性間質性肺炎患者の死亡に関する症例対照研究

【方法】

18 歳以上の特発性間質性肺炎(IIP)患者について、新型ワクチンを曝露、2009 年 10 月 1 日から 2010 年 3 月 31 日の死亡患者を症例、その間の生存患者を対照とする症例対照研究を行った。国内 310 の日本呼

吸器学会認定施設に調査票を送付した。

日本国内 310 の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付した。18 歳以上の患者のうち、性、年齢、診断からの期間で症例と対照をマッチングした。同時に死亡に関するリスク要因の情報も採取した。条件付きロジスティック回帰を用いて新型ワクチン接種の非接種に対する死亡のオッズ比とその 95%信頼区間を計算した。合併症や接種しなかった理由などの交絡要因で調整した解析も行った。

【結果】

110 施設より回答が得られ、マッチされている 75 の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照両群の IIP 診断からの期間の平均は、2.53(SD 2.79) 年、両群の男性は 58/75 (77.3%)、症例群の年齢平均は 72.84 (SD 7.85) 歳、対照群の年齢平均は 72.65 (SD 7.57) 歳であった。症例の死亡原因は IIP の増悪がもっとも多かった

(57/75 76.0%)。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は 0.63 (CI: 0.25-1.47)、共変量で調整したオッズ比は 1.17 (CI: 0.33-4.49)であった。

B-2. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と COPD 患者の死亡に関する症例対照研究

【方法】

18 歳以上の特発性間質性肺炎(IIP)患者について、新型ワクチンを曝露、2009 年 10 月 1 日から 2010 年 3 月 31 日の死亡患者を症例、その間の生存患者を対照とする

症例対照研究を行った。国内 310 の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付した。

日本国内 310 の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付した。2009 年 10 月 1 日から 2010 年 3 月 31 日までの診療録に基づき、COPD の患者を対象とした。がんと肺性心または肺高血圧のある者は除き、18 歳以上の患者のうち、性、年齢、診断からの期間で症例と対照をマッチングした。同時に死亡に関するリスク要因の情報も採取した。条件付きロジスティック回帰を用いて新型ワクチン接種の非接種に対する死亡のオッズ比とその 95%信頼区間を計算した。合併症や接種しなかった理由などの交絡要因で調整した解析も行った。

【結果】

110 施設より回答が得られ、マッチされている 36 の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照両群の H0T 導入からの期間の平均は、1.80 (SD 2.06) 年、両群の男性は 32/36(88.9%)、症例群の年齢平均は 76.64 (SD 8.56) 歳、対照群の年齢平均は 76.92 (SD 8.32) 歳であった。症例の死亡原因は肺炎(14/36 38.9%)、次いで COPD の増悪(9/36 25.0%)が多かった。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は 0.33 (CI: 0.06-1.34)、共変量で調整したオッズ比は 0.89 (CI: 0.13-6.25)であった。

C. 結論

呼吸器内科認定施設の、特発性間質性肺炎患者診療録に基づく研究および COPD 患者診療録に基づく研究では、新型インフル

エンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

D. 研究発表

なし

E. 知的財産権への出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金特別事業

研究報告書

A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：
新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究
研究の経緯

研究分担者 河野茂 (国立大学法人長崎大学理事 長崎大学病院病院長)
多屋馨子 (国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長)
研究協力者 栗原慎太郎 (長崎大学病院感染制御教育センター助教)

平成 21 年 10 月 1 日からの新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種事業*において、接種後に基礎疾患を有する者の死亡が 131 例報告されるという状況が発生した。ワクチン接種は基礎疾患を有する者が優先的になされたため、基礎疾患による死亡なのか、ワクチンの副反応による死亡リスク上昇によるものか、を検証することが急務であると新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンの安全性評価を行う専門家から指摘された。これを受けて本研究は実施された。本稿はこの経緯について述べるものである。

*新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種事業実施要項・実施要領

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/inful_list.html

(1) はじめに

インフルエンザ (H1N1) 2009 は、流行当時国内では、新型インフルエンザと呼称されており、世界中で急速な拡大が認められた。疾患の重症度そのものは、従来の季節性インフルエンザと変わらない程度であると考えられた¹⁾。しかし、従来の季節性インフルエンザであっても重症化が危惧される対象者はインフルエンザ (H1N1) 2009 においても同様に重症化が懸念される対象者²⁾である。このウイルスは、1930 年代以降に発見された米国由来のブタインフルエンザウイルス、ヒトインフルエンザ

ウイルス (H3N2)、鳥インフルエンザウイルスの 3 つのウイルスの遺伝子が豚インフルエンザとして再集合してできたウイルスに、さらにユーラシア大陸由来のブタインフルエンザウイルスの遺伝子の一部の分節が再集合して加わったものであると推察され、このインフルエンザウイルスの 8 つの RNA 遺伝子分節は全てブタ型であり、ヒト型への適応はほとんどみられていないとされた。また流行初期に分離されたウイルスの遺伝子配列を調べた結果、99%以上の配列が同一であることから³⁾、インフルエンザウイルスの変異の速度から考えて数ヶ月

以内に新しく発生したものであろうと推定された。ことから重症化とともに、総数の増大も懸念された。このためインフルエンザ（H1N1）2009に対するワクチンへの需要は従来よりも大きく拡大している一方で、有効なワクチンの開発期間が短く、またすでに流行期に入っていたため十分な供給が得られず、需給バランスが崩れていたことは特徴的な事項の一つである。

日本においては2009年10月9日、まず57万人分のワクチンが出荷され、各都道府県において順次接種が開始された。接種対象は、「受託医療機関における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領」により⁴⁾、優先接種者として、①医療従事者、②基礎疾患を有するもの、③妊婦、④1歳から小学3年生の年齢に相当するもの、⑤1歳未満の小児の保護者及び優先接種対象者のうち、身体的な理由により予防接種が受けられない者の保護者等が示され、需給バランスを解消し、より効果的で、円滑な接種が実施されるよう取り組まれた。

以後供給が整うとともに順次接種対象者は拡大されたが、接種の実施途中において日本におけるインフルエンザ（H1N1）2009の流行がピークを過ぎ終息へ向かったことから、①接種対象として既罹患者が外れた、②優先接種者への接種が遂行された、③流行に対する意識が低下したなどにより、接種対象者および希望者が減少し、最終的には需給バランスが逆転することになった。

このインフルエンザ（H1N1）2009に対するワクチンの接種において、厚生労働省の発表によると⁵⁾、2009年11月9日以降、ワクチン接種後の死亡例の報告数が増大し、その基礎疾患として呼吸器疾患を有する例

が多数を占めた⁶⁾ことは、我が国に特徴的な事象である。

海外からの報告では⁷⁾、ワクチン接種に伴う副反応と関連が否定できないような死亡例の背景となる基礎疾患は心・血管系の場合が多く、呼吸器疾患は必ずしも多いわけではない。そこで日本に起こった事象を解析することは、今後のインフルエンザワクチンに対する施策に対して大きな役割を果たすことになると考えられる。

(2) ワクチン接種と死亡の関連する因子

2009/2010シーズンの国産インフルエンザ（H1N1）2009に対するワクチンは一般的に季節性インフルエンザとされるインフルエンザに対するワクチンと製造方法は同じであるが、接種方法に関して例年とは異なる多くの付帯状況が認められており、これらの因子がワクチン接種と呼吸器疾患を基礎疾患とする対象における接種後の死亡との関連を検討するにあたって、その解釈を困難にする因子となっていることから、以下に列挙し、説明する。

- ① 副反応報告方法の変更
- ② 流行期中での接種
- ③ 優先接種者への接種
- ④ ワクチン供給不足への懸念と関心の高まり

以上のような要件はインフルエンザ（H1N1）2009と季節性インフルエンザに対するワクチンの間の違いではなく、背景となる事象の違いであり、考慮しなければならない。

1) 副反応報告方法の変更

インフルエンザ（H1N1）2009 に対するワクチンによる副反応の報告体制⁵⁾は、ワクチン接種との関連性に関わらず報告するものであった。季節性インフルエンザに対するワクチンに対する副反応の報告では、65 歳以上あるいは 60～64 歳で一定の基礎疾患を有する者に予防接種法に基づいて接種する定期接種の場合は、実施要領に基づき、予防接種後副反応報告が市区町村長に提出される。一方、定期接種対象者以外に接種する場合は、ワクチンとの関連性があると考えられた場合に薬事法下で報告が必要とされている。しかしインフルエンザ

（H1N1）2009 に対するワクチンによる副反応の報告では、接種後に起こった事象に対してすべて報告するようにした方法の変更と上記⁵⁾にも示すように世論の関心および医療従事者自身の積極的な関わりの中で、より多くの事象が報告された可能性が考えられる。

ただし、2009 年の 11 月、12 月の死亡例は 2010 年 1 月以降の同一ワクチンの接種者と比較しても頻度が高く、2010 年 1 月以降接種者が減少したことは考えられるが、報告方法の変更だけが要因とは考えられない。また関心の低下が報告例の減少を招いた可能性は否定できない。

2) 流行期途中での接種

通常インフルエンザワクチンの接種は、流行期には免疫が獲得されているように接種計画が示されているが、2009/2010 シーズンの流行では不可能であった。インフル

エンザワクチンの接種による十分な免疫の獲得が得られない時期において罹患する症例も含まれているばかりでなく、インフルエンザそのものの感染者数の増加により、季節性インフルエンザの流行期との比較には注意が必要である。

またワクチン接種計画の早期に接種された対象は、そのままインフルエンザにおいて重症化しやすいと考えられる集団であり、インフルエンザの流行が死亡等の重篤な事象に与える影響は考慮されなければならない。

3) 優先接種者への接種

接種対象者として最初に示された優先接種者のなかで、医療従事者や妊婦などでは 2009 年 10 月 9 日以前の初回出荷以前に実施された、医療従事者への接種コホートで示された 1 例の死亡例（交通事故による）を除いて死亡例が認められなかった。

つまり基礎疾患を有するものにおいて死亡例の集積が認められたと考えられる。死亡が集積した時期の優先接種者は「新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象とする基礎疾患の基準の手引き⁸⁾」として 2009 年 10 月 13 日付で示された。

基礎疾患として示された枠組みを以下に示す。

- ① 慢性呼吸器疾患
- ② 慢性心疾患
- ③ 慢性腎疾患
- ④ 慢性肝疾患
- ⑤ 神経疾患・神経筋疾患
- ⑥ 血液疾患

- ⑦ 糖尿病
- ⑧ 疾患や治療に伴う免疫抑制状態
- ⑨ 小児科領域の慢性疾患

厚生労働省が公表している 2009 年 10 月 19 日から 2010 年 3 月 8 日までのインフルエンザ (H1N1) 2009 に対するワクチン接種後の死亡例 131 例の報告⁹⁾を検討したところ、COPD を有する場合は 14 例/131 例、間質性肺炎を有する場合は 11 例/131 例、気管支喘息を有する場合は 11 例/131 例と呼吸器疾患を基礎疾患として有する場合は多いことが特徴と考えられる。

特に 2009 年 11 月 9 日以降、ワクチン接種後の死亡例の集積において慢性呼吸器疾患を有する場合は多く認められたため、ワクチンと安全性に関する検討を特に呼吸器疾患を背景とする場合に注意深く検討する必要がある。ただし上記の因子はインフルエンザに罹患した場合の重症化しやすい因子として選定されており、ワクチン接種した場合に副反応が起こりやすい因子を考慮するものではないことに注意する必要がある。

以下に慢性呼吸器疾患を有する者の中で最優先接種対象者として示された因子を以下に示す。

- ① 気管支喘息患者と COPD (肺気腫、慢性気管支炎) を有し、継続して治療を受けているか、治療を受けていなくとも経過観察のために定期的に受診している者
- ② 陳旧性を含む肺結核、非結核性抗酸菌症、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、間質性肺炎、塵肺症等のうち、Hugh-Jones

- 分類で、Ⅲ以上 (Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ) の者
- ③ 過去 1 年以内に誤嚥性肺炎の既往がある者

(脳性麻痺、認知機能障害、精神運動発達障害等を含む)

上記はいずれも季節性インフルエンザおよびインフルエンザ (H1N1) 2009 において重症化する因子として示されていたものである^{10 11 12)}。ただし、これらの因子を有する場合であっても、自治体や病院における需給バランスなどにより、実際にワクチンを接種された場合の基礎疾患としての重篤度にはバラつきが認められる可能性は否定できない。

ワクチン接種と死亡との関連因子の中で、疾患そのものの重症度は大きく影響される因子と考えられる。疾患そのものによる死亡がワクチン接種と関連したように報告される可能性がある。

ワクチン接種との関連を調査する場合において非接種あるいは生存群などの対照群との比較する場合には基礎疾患に関する情報を加味しなければならない。しかしそれぞれの疾患についての情報や診断の確からしさを検討することは簡単ではない。

そこで検討に当たって、呼吸器疾患において特徴的な疾患である間質性肺炎や COPD の中でも保険の要件として検査が実施されている可能性が高い在宅酸素療法 (HOT) 導入例においては、比較的専門的な診療施設において診療されていると考えられる。

4) ワクチン供給不足への懸念と関心の高まり

インフルエンザ(H1N1)2009の特徴は、これまでの新型インフルエンザの登場時とは異なり、全世界的な情報の集約が早まり、流布が行われたことで関心が高まったことも特徴の一つと考えられる。特にこれまで接種を希望しなかった場合や対象ではなかったような症例でも接種を希望するほか、副反応に対する意識が高まっていたと考えられる。また接種に関しては特定の受託医療機関での接種に限られており、情報の集積とも相まって、副反応報告が増加した可能性は否定できない。またこれまでも新しいワクチンなどの登場によって副反応報告が多くなることはWeber効果^{7,13)}として知られるところである。

(3) 呼吸器疾患を基礎疾患とする症例でのワクチン接種後の死亡集積について

呼吸器疾患を基礎疾患とする症例において、2009年11月9日以降、ワクチン接種の時間後に起こった死亡の情報は、季節性インフルエンザワクチンの場合よりも多く情報が収集される可能性については上記した。ただしこの情報の解釈については、専門家のなかでも議論が分かれるところとなった。

それぞれの症例についての検討では、ワクチンと死亡の間に明確な関連を示したものは認めなかった。しかし、呼吸器疾患を有する例では、他の基礎疾患を有する場合よりも、接種後の死亡例が多い傾向にあると考えられたことから、ワクチン接種と死

亡の関連について、特に呼吸器疾患を基礎疾患とする症例を対象として検討する研究が実施されるべきと判断された。

2009/2010シーズンのワクチン接種と死亡例の関連については、接種対象者となった集団は重篤化しやすい集団であることからランダム化した研究は今後も困難であると考えられる。

そのため症例-対照研究が基本となると考えられるが、できる限り対象の選定や研究計画の段階でバイアスの排除を試みる必要がある。今回はこれらの情報がより明確になるように情報量と質の安定化を図る目的で、呼吸器疾患のなかで、HOTを導入されているCOPDと特発性間質性肺炎に対する罹患群が適当と考えられた。

(参考文献)

- 1) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009 Jun 18;360(25):2605-15. Epub 2009 May 7.
- 2) Skarbinski J, Jain S, Bramley A, Lee EJ, Huang J, Kirschke D, Stone A, Wedlake T, Richards SM, Page S, Ragan P, Bullion L, Neises D, Williams RM, Petruccielli BP, Vandermeer M, Lofy KH, Gindler J, Finelli L; 2009 Pandemic Influenza A H1N1 Virus Fall Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in the United States-September-October 2009. *Clin Infect Dis.* 2011 Jan 1;52 Suppl 1:S50-9.

- 3) 国立感染症研究所 感染症情報センター-IDWR (感染症発生動向調査 週報) 第17号ダイジェスト 2009年4月20日～2009年4月26日
<http://idsc.nih.gov/idwr/douko/2009d/17douko.html#chumoku1>
- 4) 厚生労働省発健 1013 第3号平成21年10月13日付け厚生労働事務次官通知
- 5) 厚生労働省 新型インフルエンザ(A/H1N1)対策関連情報
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/index.html>
- 6) Nakada H, Narimatsu H, Tsubokura M, Murashige N, Matsumura T, Kodama Y, Kishi Y, Kami M. Risk of fatal adverse events after H1N1 influenza vaccination. *Clin Infect Dis.* 2010 Jun 1;50(11):1548-9.
- 7) Vellozzi C, Broder KR, Haber P, Guh A, Nguyen M, Cano M, Lewis P, McNeil MM, Bryant M, Singleton J, Martin D, DeStefano F. Adverse events following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, October 1, 2009-January 31, 2010. *Vaccine.* 2010 Oct 21;28(45):7248-55. Epub 2010 Sep 16.
- 8) <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091013-01.pdf>
- 9) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0312-12e.pdf>
- 10) CDC:MMWR Use of Influenza A(H1N1)2009 Monovalent Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP),2009, August 21, 2009;58(Early Release):1-8
- 11) WHO : Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses
- 12) CDC:MMWR :Prevention and Control of Seasonal influenza with Vaccines.Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP),2009. July 31, 2009 / 58(RR08);1-52
- 13) Weber J. Epidemiology of adverse reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. *Advances in Inflammation Research* 1984;6:1-7.
- (4) 研究発表
なし
- (5) 知的財産権への出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金特別事業

研究報告書

A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：
新型インフルエンザワクチン接種と特発性間質性肺炎患者の死亡に関する
症例対照研究

研究協力者 横道洋司 (山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座助教)
横山徹爾 (国立保健医療科学院生涯健康研究部部長)
栗原慎太郎 (長崎大学病院感染制御教育センター助教)
井上永介 (北里大学薬学部臨床医学(臨床統計学)助教)

研究分担者 河野茂 (国立大学法人長崎大学理事 長崎大学病院病院長)
多屋馨子 (国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長)

研究代表者 山縣然太朗 (山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座助教)

【背景】

2009年9月以降日本において拡大したインフルエンザ(H1N1)2009(以下、新型インフルエンザ)に対する初めてのA型インフルエンザHAワクチンH1N1株(以下、新型ワクチン)の接種事業後の症例報告として、全身状態に関わる基礎疾患をもつ者の新型ワクチン接種後の死亡が131例報告された。新型ワクチンの副反応により死亡したか、基礎疾患を重篤化させたか、もとの基礎疾患による死亡か、については意見の一致をみていない。これを明らかにするために、本研究は実施された。

【方法】

18歳以上の特発性間質性肺炎(IIP)患者について、新型ワクチンを曝露、2009年10月1日から2010年3月31日の死亡患者を症例、その間の生存患者を対照とする症例対照研究を行った。国内310の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付した。

【結果】

110施設より回答が得られ、マッチされている75の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照両群のIIP診断からの期間の平均は、2.53(SD 2.79)年、両群の男性は58/75(77.3%)、症例群の年齢平均は72.84(SD 7.85)歳、対照群の年齢平均は72.65(SD 7.57)歳であった。症例の死亡原因はIIPの増悪がもっとも多かった(57/75 76.0%)。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は0.63(CI: 0.25-1.47)、共変量で調整したオッズ比は1.17(CI: 0.33-4.49)であった。

【結論】

呼吸器内科認定施設の特発性間質性肺炎患者診療録に基づく本研究では、新型インフルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

<背景>

2009年4月にメキシコとアメリカで同定されたインフルエンザ(H1N1)2009ウイルスは、その後世界に拡大し、WHOが2009年6月11日にphase 6のパンデミックとして警報を発令するに至った¹⁾。ワクチン接種はインフルエンザの重症化を阻止する有力な方法であり、またそれによりインフルエンザの罹患率と死亡率は減少させられる。現在使われている季節性インフルエンザワクチン(以下、季節性ワクチン)は新型インフルエンザウイルスについて予防効果は期待されず²⁾、それゆえ有効で安全な新型ワクチンの開発は喫緊の課題であった。

季節性ワクチン(の副反応として、急性散在性脳脊髄炎やギランバレー症候群が起こる可能性が指摘されているが^{3,4,5)}、副反応としての死亡は存在したとしても極めてまれであるとされる⁵⁾。2009年9月以降日本において拡大したインフルエンザ

(H1N1)2009に対する初めての新型インフルエンザワクチン(以下、新型ワクチン)の接種事業後の症例報告として、全身状態に関わる基礎疾患をもつ者の接種後の死亡例が131例報告された(2009年10月19日-2010年3月8日)⁶⁾。これらはいずれも、新型ワクチンの副反応による死亡であると確認されていない。これについて専門家により議論がなされたが、このような患者の死亡が新型ワクチンの副反応により増加させたか、または新型ワクチンの接種が基礎疾患を増悪させ、死亡を増加させたか、もとの基礎疾患による死亡であったか、については意見の一致をみていない。

これらを明らかにするためには、同じ基礎疾患をもつ患者で死亡例と生存例とでワクチンの接種率が異なるか、を検討する方法がある。死亡例と生存例でワクチン接種率が異なる場合、ワクチン接種と死亡との関連が示される。そこで、新型ワクチン接種後の患者の死亡リスクの増減について、症例対照研究により検討することとした。

<方法>

筆者らは、日本国内310の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付することにより症例対照研究を行った。2009年10月1日から2010年3月31日までの診療録に基づき、特発性間質性肺炎(IIP)の患者を対象とした。なお、日本において新型ワクチンの接種は2009年10月以降に初めて行われた。

研究デザイン

特発性間質性肺炎患者の死亡を症例とし、生存を対照とし、性・年齢・重症度でマッチさせた症例対照研究である。

症例の定義と対照の採取

対象は調査の基準となる日(インデックス日)において18歳以上の者である。症例(Case)は、特発性間質性肺炎の診断がなされている患者で、2009年10月1日から2010年3月31日までのあいだに死亡した患者である。症例の死亡日をマッチングの基準となるインデックス日とした。対照(Control)はインデックス日において、同一施設内の特発性間質性肺炎の診断がなさ

れている患者で、性、年齢（症例と±3歳）、特発性間質性肺炎診断されてからの期間（年）で症例とマッチさせた生存患者である。1人の症例に対して、1人の対照を選択した。同一施設内でマッチすべき対照が複数人いる場合は、アルファベット表記による姓・名の順で辞書式に優先する患者を対照とした。

ワクチンの接種情報

ワクチン接種の情報については、主治医より当該患者のインデックス日以前の診療録から得た。

目標症例数及び設定根拠

標本数は、症例・対照を1ペアとして2373ペア程度である。根拠は、有意水準0.025、検出力0.8、症例と対照は1:1マッチングとし、事前に呼吸器内科施設で実施した新型インフルエンザワクチンの患者への接種率から症例・対照とも患者の新型インフルエンザワクチンへの曝露率を0.6とし、対照のオッズに対する症例のオッズの比が1.05以上であることを帰無仮説としたマッチングに基づくオッズ比についての非劣性の検定による。本研究では研究前に症例・対照合わせて最大で数百例の標本数が見積もられており、2373ペアには達しないことが予想される。本研究では新型インフルエンザワクチン曝露に対する死亡のオッズ比の点推定を目指す。

共変量

アウトカムである死亡についてのリスク要因として診療録から以下の項目が同定された。すなわち、がんの既往（癌腫および

肉腫とその診断名）、心臓疾患の既往（心不全・虚血性心疾患・不整脈・弁膜症・心筋症・その他）、脳卒中の既往（脳梗塞・くも膜下出血・脳出血・その他）、腎疾患の既往（透析中・腎疾患・腎機能障害・その他）、肝機能障害（慢性肝炎・アルコール性肝機能障害・脂肪肝・その他）、糖尿病の有無、喫煙の有無である。また、新型ワクチンを接種している場合は接種日、新型ワクチンを接種していない場合には接種していない理由（供給の不足・患者の全身状態・本人または家族の拒否・その他）、季節性ワクチン接種の有無とその接種日、である。これらはすべてインデックス日までの記録に基づく。また、調査の期間のインフルエンザの罹患も調査した。

解析

新型ワクチン接種の非接種に対する死亡のオッズ比を推定し、その95%信頼区間を計算するのに条件付きロジスティック回帰を用いた。つぎに合併症や接種しなかった理由と新型ワクチン接種との関連を検討し、それらによる条件付きオッズ比の推定と、それらで調整した解析を行った。新型ワクチン曝露による条件付きオッズ比の推定はすべて正確検定による。また、新型ワクチン接種からインデックス日までの期間を比較した。

すべての解析は統計ソフトウェアであるSAS v9.2. (Cary, NC, USA)により行った。研究プロトコルは山梨大学医学部倫理委員会に承認された。

<結果>

110施設より回答が得られ、マッチされている75の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照についての特徴は、表1に示した。

表1. インデックス日における症例と対照の特性

	症例	対照
男性/総数	58 / 75 (77.3%)	
年齢(歳)	72.84 (SD 7.85)	72.65 (SD 7.57)
IIP診断からの期間(年)	2.53 (SD 2.79)	
新型ワクチン接種	23 / 75 (30.7%)	29 / 75 (38.7%)
季節性ワクチン接種	9 / 68 (13.2%)	24 / 70 (34.3%)
インフルエンザの罹患	3 / 71 (4.2%)	0 / 68 (0%)
癌の既往	23 / 74 (31.1%)	12 / 72 (16.7%)
糖尿病の既往	35 / 75 (46.7%)	17 / 73 (23.3%)
喫煙中	5 / 75 (6.7%)	12 / 75 (16.0%)

表2は症例の死亡原疾患である。症例の死亡原因として、特発性間質性肺炎の増悪によるものが最も多かった。原死因として、特発性肺線維症 (IPF)、気胸と記されたものも、特発性間質性肺炎の増悪であるとした。

表2. 症例の死亡原因

症例の死因	
IIP増悪, IPF, 気胸	57 (76.0%)
肺炎	13 (17.3%)
心不全	1 (1.3%)
肺癌	1 (1.3%)
骨髄異形成症候群	1 (1.3%)
不明	2 (2.7%)
計	75 (100%)

表3は症例、対照の新型ワクチンを接種しなかった理由である。症例群で、新型ワクチンを接種しなかった理由として、「入院中または全身状態不良」が最も多かった。「供給が不足していた」ことにより新型ワクチンを接種しなかった、とした患者は症例群よりも対照群に多かった。

表 3. 新型ワクチンを接種しなかった理由

接種しなかった理由 (重複なし)	症例	対照
入院中・全身状態不良	16 (34.0%)	3 (7.5%)
供給が不足していた	4 (8.5%)	11 (27.5%)
ステロイド使用中	2 (4.3%)	2 (5.0%)
本人希望	4 (8.5%)	7 (17.5%)
経済的理由	1 (2.1%)	0 (0%)
うつ病	0 (0%)	1 (2.5%)
(医師が) 必要と感じない	0 (0%)	1 (2.5%)
不明・他院通院中	20 (42.6%)	15 (37.5%)
計	47 (100%)	40 (100%)

ほか、症例群、対照群の既往歴を表 4 から表 8 に記す。

表 4. 癌の既往

癌の既往 (複数回答可)	症例	対照
肺癌	7 (9.5%)	6 (8.3%)
胃癌	5 (6.8%)	1 (1.4%)
腎細胞癌	2 (2.7%)	0 (0%)
前立腺癌	2 (2.7%)	0 (0%)
大腸癌	1 (1.4%)	1 (1.4%)
悪性リンパ腫	1 (1.4%)	1 (1.4%)
膀胱癌	2 (2.7%)	0 (0%)
多発性骨髄腫	0 (0%)	2 (2.8%)
膵・胆のう胆管癌	1 (1.4%)	0 (0%)
舌癌	1 (1.4%)	0 (0%)
鼻癌	1 (1.4%)	0 (0%)
肝癌	0 (0%)	1 (1.4%)
無	51 (68.9%)	55 (76.4%)
計	74 (100%)	72 (100%)

表 5. 心疾患の既往

心疾患の既往 (複数回答可)	症例	対照
心不全	7 (9.6%)	6 (8.3%)
虚血性心疾患	2 (2.7%)	2 (2.8%)
心筋症	2 (2.7%)	3 (4.2%)
肺性心	2 (2.7%)	0 (0%)
高血圧	1 (1.4%)	2 (2.8%)
弁膜症	0 (0%)	1 (1.4%)
動脈瘤	0 (0%)	1 (1.4%)
不整脈	0 (0%)	0 (0%)
無	61 (83.6%)	64 (88.9%)
計	73 (100%)	72 (100%)

表 6. 脳卒中の既往

脳卒中の既往 (複数回答可)	症例	対照
脳梗塞	5 (6.8%)	4 (5.5%)
脳出血	0 (0%)	1 (1.4%)
クモ膜下出血	0 (0%)	0 (0%)
無	69 (93.2%)	68 (93.2%)
計	74 (100%)	73 (100%)

表 7. 腎疾患の既往

腎疾患の既往 (複数回答可)	症例	対照
透析中	0 (0%)	0 (0%)
慢性腎不全	0 (0%)	2 (3.0%)
腎障害	2 (3.0%)	1 (1.5%)
腎細胞癌	2 (3.0%)	0 (0%)
ネフローゼ	0 (0%)	1 (1.5%)
腎結石	0 (0%)	1 (1.5%)
無	64 (97.0%)	61 (92.4%)
計	66 (100%)	66 (100%)

表 8. 肝機能障害の有無

肝機能障害の有無 (複数回答可)	症例	対照
慢性肝炎	2 (2.7%)	1 (1.4%)
アルコール性肝炎	1 (1.3%)	1 (1.4%)
肝硬変	1 (1.3%)	0 (0%)
肝転移	1 (1.3%)	0 (0%)
低酸素性ショック肝	1 (1.3%)	0 (0%)
脂肪肝	0 (0%)	0 (0%)
無	69 (92.0%)	70 (97.2%)
計	75 (100%)	72 (100%)

つぎに表 9. に新型ワクチン接種による死亡の条件付き粗オッズ比の根拠を示す。表 10. 表 11. はそれぞれインデックス日が 2009 年 10 月 1 日から 12 月 31 日までに限定した表、2010 年 1 月 1 日から 3 月 31 日までに限定した表である。当初専門医の許可による優先接種がなされており、2009 年 12 月中旬まで新型ワクチンの供給が十分でなかったことから参考のため作成した表である。信頼区間は条件付きロジスティック回帰(Clogit)の正確法による。

表 9. 評価項目 結果

特発性間質性肺炎

	(ペア数)	対照	
		接種	非接種
症例	接種	13	10
	非接種	16	36
			計75

条件付きオッズ比=10/16=0.63 (Clogit 正確法による 95%CI 0.25-1.47)

表 10. 2009 年 10 月 1 日-2009 年 12 月 31 日の結果

特発性間質性肺炎（12月まで）

	(ペア数)	対照		
		接種	非接種	
症例	接種	3	2	
	非接種	6	25	
				計36

条件付きオッズ比=2/6=0.33 (Clogit 正確法による 95%CI 0.03-1.86)

表 11. 2010 年 1 月 1 日-2010 年 3 月 31 日の結果

特発性間質性肺炎（1月から）

	(ペア数)	対照		
		接種	非接種	
症例	接種	10	8	
	非接種	10	11	
				計39

条件付きオッズ比=8/10=0.80 (Clogit 正確法による 95%CI 0.27-2.25)

季節性ワクチン、糖尿病の有無、癌の既往、全身状態不良、供給不足と新型ワクチン接種との関係を示すクロス表集計結果をつぎに示す。

表 12. 季節性ワクチンとの関連

季節性ワクチンとの関連	新型ワクチン		
	接種	非接種	
接種	9	5	
非接種	28	23	
			計65

Fisher's exact test p 値=0.762

表 13. 糖尿病との関連

糖尿病との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
糖尿病との関連	有	3	3	
	無	36	27	
				計148

Fisher's exact test p 値=1.000

表 14. 癌の既往との関連

癌の既往との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
癌の既往	有	9	26	
	無	42	69	
				計146

カイ 2 乗検定 p=0. 2258

表 15. 「全身状態不良・入院中・ステロイド使用中により新型ワクチン接種を控えた」との関連

全身状態不良との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
全身状態不良	有		23	
	無		75	
				計150

この新型ワクチンを接種しなかった理由については、非接種者についてしか質問されていない。したがってカイ 2 乗検定はしない。

表 16. 「供給が不足していたため新型ワクチンを接種しなかった」との関連

「供給が不足していた」との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
供給が不足	有		18	
	無		80	
				計150

この新型ワクチンを接種しなかった理由については、非接種者についてしか質問されていない。したがってカイ 2 乗検定はしない。

評価項目である新型ワクチンの条件付き粗オッズ比と、各共変量による条件付き粗オッズ比を表 17. に示す。信頼区間は新型ワクチン接種の有無についての条件付きロジスティック回帰の正確検定に基づくものである。

表 17. 新型ワクチン接種と各共変量の条件付き粗オッズ比

条件付き回帰によるオッズ比 (ペア数)	粗オッズ比 (95% CI)
新型ワクチン (75)	0.63 (0.25-1.47)
糖尿病 (73)	3.25 (1.43-8.31)
全身状態不良 (75)	7.50 (1.74-67.60)
季節性ワクチン (67)	0.33 (0.08-1.10)
癌の既往 (71)	2.13 (0.87-5.69)
供給不足 (75)	0.71 (0.18-2.61)

各共変量で調整した新型ワクチン接種の調整済み条件付きオッズ比を表 18. に示す。信頼区間は新型ワクチン接種の有無についての正確な検定に基づくものである。

表 18. 調整した新型ワクチンの条件付きオッズ比

条件付き回帰によるオッズ比	モデル1	モデル2	モデル3	モデル4
新型ワクチン	1.00 (0.37-2.77)	0.47 (0.17-1.21)	0.72 (0.29-1.74)	1.01 (0.38-2.72)
季節性ワクチン	0.33 (0.10-1.09)			
糖尿病		3.74 (1.62-8.61)		
癌の既往			2.06 (0.09-4.79)	
全身状態不良				7.54 (1.63-34.94)
供給不足				

条件付き回帰によるオッズ比	モデル5	モデル6	モデル7	モデル8
新型ワクチン	0.56 (0.22-1.37)	0.71 (0.23-2.14)	0.75 (0.24-2.32)	1.17 (0.33-4.49)
季節性ワクチン		0.32 (0.09-1.14)	0.36 (0.09-1.34)	0.51 (0.13-1.99)
糖尿病		3.37 (1.40-8.09)	3.30 (1.37-7.95)	3.48 (1.35-9.01)
癌の既往			1.79 (0.72-4.47)	1.45 (0.55-3.79)
全身状態不良				7.32 (1.35-39.78)
供給不足	0.56 (0.17-1.87)			1.02 (0.24-4.33)

また、マッチングの条件を解き、「全身状態不良のため新型ワクチンを接種しなかった」層、季節性ワクチン接種の有無による層、癌の既往の有無による層、「供給が不足していたため新型ワクチンを接種しなかった」層、で層別して新型ワクチン接種による死亡のオッズ比を算出した。これらで1を越えるものはなかった。

<考察>

本研究は、日本呼吸器学会認定施設にかかる特発性間質性肺炎患者の2009年から2010年に渡る半年間の診療録に基づいている。解析からは、本研究の対象集団で新型ワクチンが死亡リスクを増加させているとはいえなかった。オッズ比の点推定値は様々な要因で調整を行っても1より小さくなっていた。ただし、強い交絡要因と考えられる全身状態不良で調整したときに死亡オッズ比が1.2程度となっていた。

これに関しては慎重に考察する必要があると考えられる。

本研究のサンプリングでは重症度が十分に調整できていない可能性がある。重症度についてはサンプリングの開始前に実施したマッチングに加えて、季節性ワクチン接種の有無、糖尿病の有無、癌の既往の有無、「全身状態不良のため接種を控えた」との回答、「供給が不足していたため接種を控えた」との回答、によって調整し、新型ワクチンの死亡オッズ比を算出した(表18)。

特発性間質性肺炎患者は重症あるいは疾患の活動性によって種々の量のステロイドを用いるため、糖尿病などの背景因子を種々の程度で有することになる。そこで糖尿病の有無により調整した結果、新型ワクチンの条件付きオッズ比は、0.47であった。

またその他の検討すべき因子として考えられる「全身状態不良のため接種を控えた」との回答は、新型ワクチンを接種していない群にのみ「全身状態不良のため接種を控えた」が有り、となる可能性があり、新型

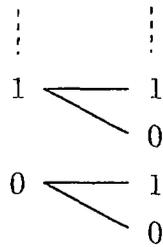
ワクチンを接種した群の患者には「全身状態不良のため接種を控えた」はすべて無し、となった。このことはつまり新型ワクチン接種群とその非接種群とを横断して「全身状態が不良か否か」を調査していないため、「全身状態不良のため接種を控えた」により調整した条件付きオッズ比は、それが大きくなる方向へバイアスをもつと考えられる。そのバイアスをもつと考えられるワクチンのオッズ比は1.01であり、有意差はなかった。最後に、糖尿病の有無、「全身状態不良のため接種を控えた」か否か、季節性ワクチン接種の有無、がんの既往の有無、「供給不足により摂取ができなかった」か否か、のすべてについて調整したモデルによる条件付きオッズ比を示した。この推定値は1.17であり、大きくなる方向へのバイアスが入っていると考えられる。

この「全身状態不良のため接種を控えた」との回答により調整した条件付きオッズ比が正のバイアスをもつことについて考察を加える。

p_i を死亡する確率、 i を患者のID、 β_0 を切片、 x_{1i} を患者 i が新型ワクチンを接種する/しないときに1/0となる共変量、 β_1 を推定すべき x_{1i} の回帰係数、 x_{2i} を「全身状態不良である」に、はい/いいえと答えたときに1/0となる共変量、 β_2 をその推定すべき x_{2i} の回帰係数とすれば、

新型ワクチン接種の有無に関わらず、「全身状態不良であった」か否かが調査されている場合のロジスティック回帰モデル式は：

$$\log\{p_i/(1-p_i)\} = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots \quad (\text{式 1})$$

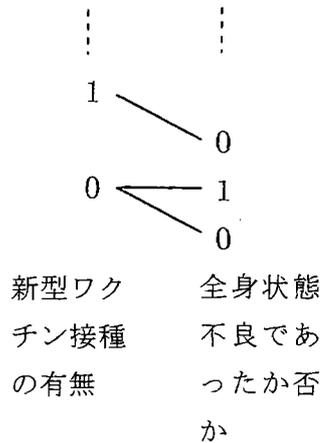


新型ワクチン接種の有無	全身状態不良であったか否か
-------------	---------------

ここで、 x_{1i} が 1 と 0 である場合それぞれに、 x_{2i} は 1 と 0 である可能性がある。ロジスティック回帰モデルでは、 x_{1i} の値のいかんに関わらない x_{2i} の回帰係数 β_2 を推定する。また同時に β_1 も推定する。この β_1 、 β_2 の推定値はその値が大きいほど、共変量 x_1 、 x_2 による死亡のオッズ比の推定値が大きくなる数である。

一方、「全身状態不良のため接種を控えた」かどうか、を質問するかたちで調査を行ったため、新型ワクチンを接種した患者で、その患者が「全身状態不良であった」かどうかは分からず、その場合 x_{2i} がすべて 0、として記録されている。つまり、モデル式は同じだが、下のように x_{1i} が 1 のときには必ず x_{2i} が 0 を取るような場合である：

$$\log\{p_i/(1-p_i)\} = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots \quad (\text{式 2})$$



本研究では、後者によって β_1 、 β_2 を推定した結果の x_1 、 x_2 の効果、つまりそれに対応するオッズ比が、表 18. のモデル 4、およびモデル 8 に記されている。

本来あるべき形の (式 1) に比べ、この研究での調査の仕方による (式 2) による推定は、どのような結果を生むか、を考える。 x_{1i} が 1 であるときに、 x_{2i} は本来 1 または 0 を取るはずであるのに、強制的に 0、を付けられる場合である。今、「全身状態不良である」ときの方がそうでないときに比べ死亡リスクが高い、つまり β_2 が正の値であると仮定することは自然である。そのとき、 x_{2i} が本来 1 であるチャンスを (式 2) では一部失っているから、 x_{2i} が 1 である場合に死亡リスクの効果の指標である β_2 の値が (式 2) においては小さい方へバイアスされて推定される。左辺は (式 1)、(式 2) で共通であるから、 β_1 の推定値は (式 2) では (式 1) にくらべて大きい方へバイアスされて推定される。この結果、新型ワク

チン接種による死亡オッズ比も、大きい方へバイアスされて推定されることになる。つまり、表 18. における、モデル 4、モデル 8 の新型ワクチン接種による死亡オッズ比 1.01、1.17 は大きい方へバイアスされた数字と考えられる。

この「全身状態不良」により調整した新型ワクチン接種の死亡オッズ比が「正の方向へバイアスをもつ」ことの証明を試みる。

(証) D、E、B をそれぞれ死亡の有無、ワクチン曝露の有無、全身状態不良有無の確率変数とする。それぞれ有りのとき 1 となる二値確率変数とする。

全身状態不良有無で調整した曝露オッズ比は

$$\frac{\Pr(E = 1 | D = 1, B = b) / \Pr(E = 0 | D = 1, B = b)}{\Pr(E = 1 | D = 0, B = b) / \Pr(E = 0 | D = 0, B = b)}$$

であり、ベイズの定理より新型ワクチン接種による死亡の調整オッズ比は

$$\frac{\Pr(D = 1 | E = 1, B = b) / \Pr(D = 0 | E = 1, B = b)}{\Pr(D = 1 | E = 0, B = b) / \Pr(D = 0 | E = 0, B = b)}$$

となる。このオッズ比の分子は E=1 に関するものであるから B に関係する情報は計算することができない。E=1 の群で B はすべて 0 として扱われる。よって、実際はオッズ比の分子を

$$\frac{\Pr(D = 1 | E = 1, B = 0) + \Pr(D = 1 | E = 1, B = 1)}{\Pr(D = 0 | E = 1, B = 0) + \Pr(D = 0 | E = 1, B = 1)} = \frac{\Pr(D = 1 | E = 1)}{\Pr(D = 0 | E = 1)}$$

と推定してしまうことになる。もし、B=0 に比べ B=1 で死亡の確率が高ければ

$$\frac{\Pr(D = 1 | E = 1, B = 0)}{\Pr(D = 0 | E = 1, B = 0)} < \frac{\Pr(D = 1 | E = 1)}{\Pr(D = 0 | E = 1)}$$

である。ここで、左辺は本来推定したいオッズ、右辺は実際に推定しているオッズである。したがって、本研究の全身状態不良有無で調整した死亡のオッズ比は正の方向にバイアスが入ったものであることがわかる。 □

新型ワクチン非接種者についてのみ「全身状態不良であった」という回答が得られ、接種者については共変量「全身状態不良」がすべて「0」と設定されることによりそれにより調整された新型ワクチンの条件付きオッズ比がバイアスをもつ、との考察を検証するため、シミュレーションスタディを行った。

シミュレーションの設定は、新型ワクチンの接種者が、確率 p ($p=0.1, 0.2, \dots, 0.9$) で「全身状態不良」と回答している、と実データを書き替え、そのデータを用いて表 18. モデル 8 により新型ワクチン接種による死亡の条件付きオッズ比を推定するものである。各 p につき、100 回乱数によりデータを書き替え、そのたびに条件付きオ

ッズ比を推定した。乱数発生の種類はすべて異なる。各 p ごとに、100 回の条件付きオッズ比を推定した結果の平均値とその標準誤差を計算したものを表 19 に記す。

この結果より、モデル 8 による新型ワクチンの条件付きオッズ比は正のバイアスをもっていると考えられる。なお、仮に接種群の「全身状態不良」の割合が非接種群のそれと同様であるとしたら、その値は表 15. より

$p=23/(23+75)=0.23$ 程度である。この研究において「接種しなかった理由」として「全身状態不良」が挙げられていることから、新型ワクチン接種群において、この「全身状態不良」である割合は、0.23 よりも小さいことが予想される。

表 19. バイアスについての検討：シミュレーションスタディ

条件付きオッズ比の推定：各 p 100 回のシミュレーション		
新型接種した患者が全身状態不良である確率 p	推定されたオッズ比の平均値	オッズ比の標準誤差
0	1.17	0
0.1	0.83	0.09
0.2	0.70	0.07
0.3	0.63	0.08
0.4	0.57	0.07
0.5	0.52	0.07
0.6	0.47	0.07
0.7	0.42	0.09
0.8	0.35	0.08
0.9	0.27	0.07

他研究との比較

米国の Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)によれば、2009年10月5日から同年11月20日までに米国で462万人が新型ワクチンを接種したが、そのなかで接種後の死亡報告は13例で、うち9例が重篤な基礎疾患をもつ患者のもので、1例は交通事故によるものであった⁷⁾。

中国のCDCに2010年3月21日までに集められた89.6万の市販後調査においては、接種後の突然死は10例報告されている。そのうち9名については心血管系や非代償性の肝硬変、脳卒中と脳ヘルニア、の既往症があったとされる⁸⁾。

中国の計12691人の3歳以上の健常者が対象の、プラセボを対照とした新型ワクチンの安全性と免疫獲得性を検討した研究においては、局所反応と全身性反応はみられたものの、死亡は報告されていない⁹⁾。

ハンガリーで行われたプライマリケア医にかかる患者を対象とした、新型ワクチン単独群と、新型ワクチンと季節性ワクチンとの組み合わせた群の、安全性と免疫獲得性を比較する1群176人のRCTにおいても、死亡症例はみられなかった¹⁰⁾。

研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。1つ目には、サンプリングの問題がある。本研究の目的は、国内の特発性間質性肺炎患者に対する新型ワクチンの安全性を照らすことである。方法は、国内の呼吸器内科認定施設への郵送調査によっている。また、回

答施設は全郵送先の35.1%であり、回答するだけのシステムが存在する施設からの回答に限られていると考えられる。本研究では、特発性間質性肺炎患者を対象としているが、それは入院患者と外来患者の区別はつけず、かかりつけ医である当該施設の診療録への記載によっている。

2つ目には、症例群と対照群の重症度が均一でない可能性があげられる。特発性間質性肺炎には、重度の異なるその疾患の分類と重症度の指標は存在するが、それをマッチングすべき重症度の基準としてしまうと、各施設での患者集団サイズの小ささに由来してマッチングが困難になることや、施設でその重症度基準について診療録を遡ることが難しいと考え、単に特発性間質性肺炎の診断からの年単位の期間をマッチングすべき重症度として設けた。2つの群の糖尿病の既往の有無の頻度や「全身状態不良のため新型ワクチン接種を控えた」の頻度からも想像されるように、症例群は対照群に比べ、本研究のマッチング後においても、特発性間質性肺炎の重症度は高いものと考えられる。一方で、この冬季シーズンにおいて死亡した患者を症例とおいていることから、症例群の疾患の重症度が高いのは避けられない問題ともいえる。それでもなお、症例群と対照群のワクチン接種率から、ワクチンが死亡リスクを上げていないか、を検討する必要がありこの研究は開始された。この重症度が十分にマッチングされていない限界は、研究に必ず付随するものである。

3つ目には、患者の新型ワクチン接種の有無をかかりつけ施設で十分に把握できて

いないことがあるかもしれない。本研究は、かかりつけ施設の診療録を根拠にしている。本疾患の患者は、新型ワクチンの接種の判断を基本的にはその施設の主治医に委ねている。このシーズンの少なくとも前半、すなわち12月中旬までにおいては、新型ワクチンの基礎疾患による優先接種の対象者は、その基礎疾患を診る主治医の診断書がなければ新型ワクチンを接種して貰えなかったことを考えると、他の施設で接種している情報が漏れている可能性は少ない、と考えている。

4つ目には、ワクチンの安全性を検証する研究の困難さが挙げられる。本来安全であるべき、またそのようであると承認されたワクチンについて、副反応が接種されない群に比べて頻度が多い、ということを立て証するためには莫大なサンプル数を必要とするはずである。今日までにまとめられている治験のデータでは、新型ワクチンは季節性ワクチンと同程度安全であるとされている。現在までに報告されている新型ワクチンの副反応は季節性ワクチンと同様、接種部位の局所反応（疼痛、腫脹、発赤ほか）と全身性反応（発熱、頭痛、筋肉痛または関節痛ほか）である。たとえ大規模の治験を行ったとしても、何億人かにワクチンを接種する場合にしか認められないような稀に起こる事象を突き止めることはできない¹¹⁾と報告されている。

結論

呼吸器内科認定施設の特発性間質性肺炎患者診療録に基づく本研究では、新型イン

フルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

謝辞

本研究にあたり、貴重な患者情報を提供くださいました、呼吸器学会認定施設の先生方に厚く御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

参考文献

- 1) WHO. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 249-57.
- 2) Katz J, Hancock K, Veguilla V, et al. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58: 521-24.
- 3) Saito H, Endo M, Takase S, Itahara K. Acute disseminated encephalomyelitis after influenza vaccination. *Arch Neurol.* 1980 Sep;37(9):564-6.
- 4) Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome small star, filled. *Clin Immunol.* 2003 May;107(2):116-21.
- 5) <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/flushot.htm#whatare>
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0312-12e.pdf>
- 7) Safety of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines — United States,

October 1– November 24, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:1351–1356.

- 8) Liang XF, Li L, Liu DW. et al. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):638-47.
- 9) Liang XF, Wang HQ, Wang JZ. et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):56-66.
- 10) Vajo Z, Tamas F, Sinka L. et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):49-55.
- 11) WHO. Global Alert and Response (GAR). Pandemic influenza vaccines: current status. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 11

<研究発表>

なし

<知的財産権への出願・登録状況>

なし

A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：
新型インフルエンザワクチン接種と COPD 患者の死亡に関する
症例対照研究

研究協力者 横道洋司 (山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座助教)
横山徹爾 (国立保健医療科学院生涯健康研究部部長)
栗原慎太郎 (長崎大学病院感染制御教育センター助教)
井上永介 (北里大学薬学部臨床医学(臨床統計学)助教)
研究分担者 河野茂 (国立大学法人長崎大学理事 長崎大学病院病院長)
多屋馨子 (国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長)
研究代表者 山縣然太郎 (山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座助教)

【背景】

2009年9月以降日本において拡大したインフルエンザ(H1N1)2009(以下、新型インフルエンザ)に対する初めてのA型インフルエンザHAワクチンH1N1株(以下、新型ワクチン)の接種事業後の症例報告として、全身状態に関わる基礎疾患をもつ者の新型ワクチン接種後の死亡が131例報告された。新型ワクチンの副反応により死亡したか、基礎疾患を重篤化させたか、もとの基礎疾患による死亡か、については意見の一致をみていない。これを明らかにするために、本研究は実施された。

【方法】

18歳以上のHOTを導入されているCOPD患者について、新型ワクチンを曝露、2009年10月1日から2010年3月31日の死亡患者を症例、その間の生存患者を対照とする症例対照研究を行った。国内310の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付した。

【結果】

110施設より回答が得られ、マッチされている36の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照両群のHOT導入からの期間の平均は、1.80(SD 2.06)年、両群の男性は32/36(88.9%)、症例群の年齢平均は76.64(SD 8.56)歳、対照群の年齢平均は76.92(SD 8.32)歳であった。症例の死亡原因は肺炎(14/36 38.9%)、次いでCOPDの増悪(9/36 25.0%)が多かった。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は0.33(CI: 0.06-1.34)、共変量で調整したオッズ比は0.89(CI: 0.13-6.25)であった。

【結論】

呼吸器内科認定施設のCOPD患者診療録に基づく本研究では、新型インフルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

<背景>

2009年4月にメキシコとアメリカで同定されたインフルエンザ(H1N1)2009ウイルスは、その後世界に拡大し、WHOが2009年6月11日にphase 6のパンデミックとして警報を発令するに至ったり。ワクチン接種はインフルエンザの重症化を阻止する有力な方法であり、またそれによりインフルエンザの罹患率と死亡率は減少させられる。現在使われている季節性インフルエンザワクチン以下、季節性ワクチン)は新型インフルエンザウイルスについて予防効果は期待されず²⁾、それゆえ有効で安全な新型ワクチンの開発は喫緊の課題であった。

季節性ワクチン(の副反応として、急性散在性脳脊髄炎やギランバレー症候群が起こる可能性が指摘されているが^{3,4,5)}、副反応としての死亡は存在したとしても極めてまれであるとされる⁵⁾。2009年9月以降日本において拡大したインフルエンザ

(H1N1)2009に対する初めての新型インフルエンザワクチン(以下、新型ワクチン)の接種事業後の症例報告として、全身状態に関わる基礎疾患をもつ者の接種後の死亡例が131例報告された(2009年10月19日-2010年3月8日)⁶⁾。これらはいずれも、新型ワクチンの副反応による死亡であると確認されていない。これについて専門家により議論がなされたが、このような患者の死亡が新型ワクチンの副反応により増加させたか、または新型ワクチンの接種が基礎疾患を増悪させ、死亡を増加させたか、もとの基礎疾患による死亡であったか、については意見の一致をみていない。

これらを明らかにするためには、同じ基礎疾患をもつ患者で死亡例と生存例とでワクチンの接種率が異なるか、を検討する方法がある。死亡例と生存例でワクチン接種率が異なる場合、ワクチン接種と死亡との関連が示される。そこで、新型ワクチン接種後の患者の死亡リスクの増減について、症例対照研究により検討することとした。

<方法>

筆者らは、日本国内310の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付することにより症例対照研究を行った。期間は2009年10月1日から2010年3月31日までの診療録に基づき、在宅酸素療法(以下、HOT)が導入されているCOPDの患者を対象とした。なお、日本において新型ワクチンの接種は2009年10月以降に初めて行われた。

研究デザイン

HOTが導入されているCOPD患者の死亡を症例とし、生存を対照とし、性・年齢・重症度でマッチさせた症例対照研究である。

症例の定義と対照の採取

対象は調査の基準となる日(インデックス日)において18歳以上の者である。がん(癌腫および肉腫)の既往のある者、肺性心または肺高血圧を合併している者は除かれた。症例(Case)は、COPDの診断がなされているHOT導入患者で、2009年10月1日から2010年3月31日までのあいだに死亡した患者である。症例の死亡日をマッチングの基準となるインデックス日とした。対照(Control)はインデックス日にお

いて、同一施設内の COPD の診断がなされている HOT 導入患者で、性、年齢（症例と±3 歳）、HOT が導入されてからの期間（年）で症例とマッチさせた生存患者である。1 人の症例に対して、1 人の対照を選択した。同一施設内でマッチするべき対照が複数人いる場合は、アルファベット表記による姓・名の順で辞書式に優先する患者を対照とした。

ワクチンの接種情報

ワクチン接種の情報については。主治医より当該患者のインデックス日以前の診療録から得た。

目標症例数及び設定根拠

標本数は、症例・対照を 1 ペアとして 2373 ペア程度である。根拠は、有意水準 0.025、検出力 0.8、症例と対照は 1:1 マッチングとし、事前に呼吸器内科施設で実施した新型インフルエンザワクチンの患者への接種率から症例・対照とも患者の新型インフルエンザワクチンへの曝露率を 0.6 とし、対照のオッズに対する症例のオッズの比が 1.05 以上であることを帰無仮説としたマッチングに基づくオッズ比についての非劣性の検定による。本研究では研究前に症例・対照合わせて最大で数百例の標本数が見積もられており、2373 ペアには達しないことが予想される。本研究では新型インフルエンザワクチン曝露に対する死亡のオッズ比の点推定を目指す。

共変量

アウトカムである死亡についてのリスク要因として診療録から以下の項目が同定さ

れた。すなわち、心臓疾患の既往（心不全・虚血性心疾患・不整脈・弁膜症・心筋症・その他）、脳卒中の既往（脳梗塞・くも膜下出血・脳出血・その他）、腎疾患の既往（透析中・腎疾患・腎機能障害・その他）、肝機能障害能（慢性肝炎・アルコール性肝機能障害・脂肪肝・その他）、糖尿病の有無、喫煙の有無である。また、新型ワクチンを接種している場合は接種日、新型ワクチンを接種していない場合には接種していない理由（供給の不足・患者の全身状態・本人または家族の拒否・その他）、季節性ワクチン接種の有無とその接種日、である。これらはすべてインデックス日までの記録に基づく。また、調査の期間のインフルエンザの罹患も調査した。

解析

新型ワクチン接種の非接種に対する死亡のオッズ比を推定し、その 95%信頼区間を計算するのに条件付きロジスティック回帰を用いた。つぎに合併症や接種しなかった理由と新型ワクチン接種との関連を検討し、それらによる条件付きオッズ比の推定と、それらで調整した解析を行った。新型ワクチン曝露による条件付きオッズ比の推定はすべて正確検定による。また、新型ワクチン接種からインデックス日までの期間を比較した。

すべての解析は統計ソフトウェアである SAS v9.2. (Cary, NC, USA)により行った。研究プロトコルは山梨大学医学部倫理委員会に承認された。

<結果>

110施設より回答が得られ、マッチされている36の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照についての特徴は、表1に示した。

表1. インデックス日における症例と対照の特性

	症例	対照
男性/総数	32 / 36 (88.9%)	
年齢(歳)	76.64 (SD 8.56)	76.92 (SD 8.32)
HOT導入からの期間(年)	1.80 (SD 2.06)	1.81 (SD 2.14)
新型ワクチン接種	17 / 36 (47.2%)	23 / 36 (63.9%)
季節性ワクチン接種	5 / 32 (15.6%)	9 / 33 (27.3%)
インフルエンザの罹患	0 / 32 (0%)	0 / 33 (0%)
糖尿病の既往	2 / 34 (5.9%)	4 / 35 (11.4%)
喫煙中	1 / 34 (2.9%)	1 / 35 (2.9%)

症例の死亡原因を表2に示す。原死因は、肺炎の増悪、COPDの増悪の順に多かった。

表2. 症例の死亡原因

症例の死因	
肺炎	14 (38.9%)
COPD	9 (25.0%)
心不全	4 (11.1%)
肺癌	2 (5.6%)
急性心筋梗塞	1 (2.8%)
動脈瘤破裂	1 (2.8%)
敗血症	1 (2.8%)
腎不全	1 (2.8%)
不明	3 (8.3%)
計	36 (100%)

表3は症例、対照の新型インフルエンザワクチンを接種しなかった理由である。症例群で、新型ワクチンを接種しなかった理由として、「入院中または全身状態不良」が最も多かった。「供給が不足していた」ことにより新型ワクチンを接種しなかった、とした患者も同様に対照群よりも症例群に多かった。

表 3. 新型インフルエンザワクチンを接種しなかった理由

接種しなかった理由 (重複なし)	症例	対照
供給が不足していた	5 (26.3%)	1 (11.1%)
入院中・全身状態不良	4 (21.1%)	0 (0%)
ステロイド使用中	0 (0%)	1 (11.1%)
本人希望	5 (26.3%)	6 (66.7%)
不明・他院通院中	5 (26.3%)	1 (11.1%)
計	19 (100%)	9 (100%)

ほか、症例群、対照群の既往歴を表 4 から表 7 に記す。

表 4. 心疾患の既往

心疾患の既往 (複数回答可)	症例	対照
心不全	3 (9.4%)	5 (14.3%)
虚血性心疾患	2 (6.3%)	1 (2.9%)
心筋症	2 (6.3%)	0 (0%)
不整脈	1 (3.1%)	0 (0%)
動脈瘤	1 (3.1%)	0 (0%)
無	23 (71.9%)	29 (82.9%)
計	33 (100%)	35 (100%)

表 5. 脳卒中の既往

脳卒中の既往 (複数回答可)	症例	対照
脳梗塞	1 (2.9%)	2 (5.6%)
脳出血	0 (0%)	0 (0%)
クモ膜下出血	0 (0%)	0 (0%)
無	33 (97.1%)	34 (94.4%)
計	34 (100%)	36 (100%)

表 6. 腎疾患の既往

腎疾患の既往 (複数回答可)	症例	対照
透析中	1 (2.9%)	0 (0%)
慢性腎不全	1 (2.9%)	1 (2.9%)
腎障害	1 (2.9%)	0 (0%)
DM性腎	1 (2.9%)	0 (0%)
慢性糸球体腎炎	0 (0%)	1 (2.9%)
腎結石	0 (0%)	1 (2.9%)
無	31 (88.6%)	32 (91.4%)
計	35 (100%)	35 (100%)

表 7. 肝機能障害の有無

肝機能障害の有無 (複数回答可)	症例	対照
肝膿瘍	1 (2.9%)	0 (0%)
薬剤性肝炎	1 (2.9%)	0 (0%)
慢性肝炎	0 (0%)	1 (2.8%)
無	33 (94.3%)	35 (97.2%)
計	35 (100%)	36 (100%)

次に表 8. に新型ワクチン接種による死亡の条件付き粗オッズ比の根拠を示す。表 9. 表 10. はそれぞれインデックス日が 2009 年 10 月 1 日から 12 月 31 日までに限定した表、2010 年 1 月 1 日から 3 月 31 日までに限定した表である。当初専門医の許可による優先接種がなされており、2009 年 12 月中旬まで新型ワクチンの供給が十分でなかったことから参考のため作成した表である。信頼区間は条件付きロジスティック回帰(Clogit)の正確法による。

表 8. 評価項目 結果

COPD		対照	
(ペア数)		接種	非接種
症例	接種	14	3
	非接種	9	10
		計 36	

条件付きオッズ比=3/9=0.33 (Clogit 正確法による 95%CI 0.06-1.34)

表 9. 2009 年 10 月 1 日-2009 年 12 月 31 日の結果

COPD (12月まで)

	(ペア数)	対照		
		接種	非接種	
症例	接種	6	2	
	非接種	4	6	
				計18

条件付きオッズ比=2/4=0.50 (Clogit 正確法による 95%CI 0.05-3.49)

表 10. 2010 年 1 月 1 日-2010 年 3 月 31 日の結果

COPD (1月まで)

	(ペア数)	対照		
		接種	非接種	
症例	接種	8	1	
	非接種	5	4	
				計18

条件付きオッズ比=1/5=0.20 (Clogit 正確法による 95%CI 0.00-1.79)

季節性ワクチン、糖尿病の有無、癌の既往、全身状態不良、供給不足と新型ワクチン接種との関係を示すクロス表集計結果を次に示す。

表 11. 季節性ワクチンとの関連

季節性ワクチンとの関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
季節性ワクチン	接種	23	5	
	非接種	28	9	
				計65

カイ 2 乗検定 p=0.5300

表 12. 糖尿病との関連

糖尿病との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
糖尿病	有	23	29	
	無	29	67	
				計69

カイ 2 乗検定 $p=0.7359$

表 13. 「全身状態不良により新型ワクチン接種を控えた」との関連

全身状態不良との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
全身状態不良	有		5	
	無		27	
				計72

この新型ワクチンを接種しなかった理由については、非接種者についてしか質問されていない。したがってカイ 2 乗検定はしない。

表 14. 「供給が不足していたため新型ワクチンを接種しなかった」との関連

供給不足との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
供給が不足	有		7	
	無		25	
				計72

この新型ワクチンを接種しなかった理由については、非接種者についてしか質問されていない。したがってカイ 2 乗検定はしない。

新型ワクチンの条件付き粗オッズ比と、各共変量による条件付き粗オッズ比を表 15 に示す。信頼区間は新型ワクチン接種の有無についての条件付きロジスティック回帰の正確検定に基づくものである。「全身状態不良のため接種を控えた」による条件付きオッズ比、「供給が不足していたため接種を控えた」による条件付きオッズ比はサンプルサイズの小ささから推定できなかった。各共変量で調整した新型ワクチン接種の調整済み条件付きオッズ比を同表 15 に示す。信頼区間は新型ワクチン接種の有無についての正確な検定に基づくものである。

表 15. 新型ワクチン接種と各共変量の条件付き粗オッズ比、調整した新型ワクチンの条件付きオッズ比

条件付き回帰によるオッズ比 (ペア数)	粗オッズ比 (95% CI)	モデル1	モデル2	モデル3
新型ワクチン (36)	0.33 (0.06-1.34)	0.43 (0.07-1.81)	0.31 (0.05-1.26)	0.89 (0.13-6.25)
季節性ワクチン (32)	0.43 (0.07-1.88)	0.47 (0.11-1.95)		0.80 (0.17-3.78)
糖尿病 (33)	0.50 (0.05-3.49)		0.36 (0.06-2.37)	1.69 (0.11-25.35)

また、マッチングの条件を解き、季節性ワクチン接種の有無、糖尿病の無い者による層、「全身状態不良のため新型ワクチンの摂取を控えた」とは回答していない層、「供給が不足していたため新型ワクチンを接種しなかった」とは回答していない層、で層別して新型ワクチン接種による死亡のオッズ比を算出した。これらで1を越えるものはなかった。

<考察>

本研究は、日本呼吸器学会認定施設にかかる HOT が導入されている COPD 患者の 2009 年から 2010 年に渡る半年間の診療録に基づいている。有意ではないものの、新型インフルエンザワクチンはこの患者群で死亡リスクを増加していない。

季節性ワクチン接種の有無、糖尿病の有無、によって調整した、新型ワクチンの条

件付き死亡オッズ比についても、それらは有意ではないものの、1 を超えなかった (表 15)。

他研究との比較

米国の Vaccine Adverse Event

Reporting System (VAERS) によれば、2009 年 10 月 5 日から同年 11 月 20 日までに米国で 462 万人が新型ワクチンを接種したが、

そのなかで接種後の死亡報告は13例で、うち9例が重篤な基礎疾患をもつ患者のもので、1例は交通事故によるものであった⁷⁾。

中国のCDCに2010年3月21日までに集められた89.6万の市販後調査においては、接種後の突然死は10例報告されている。そのうち9名については心血管系や非代償性の肝硬変、脳卒中と脳ヘルニア、の既往症があったとされる⁸⁾。

中国の計12691人の3歳以上の健常者が対象の、プラセボを対照とした新型ワクチンの安全性と免疫獲得性を検討した研究においては、局所反応と全身性反応はみられたものの、死亡は報告されていない⁹⁾。

ハンガリーで行われたプライマリケア医にかかる患者を対象とした、新型ワクチン単独群と、新型ワクチンと季節性ワクチンとの組み合わせた群の、安全性と免疫獲得性を比較する1群176人のRCTにおいても、死亡症例はみられなかった¹⁰⁾。

研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。1つ目には、サンプリングの問題がある。本研究の目的は、国内のHOTが導入されているCOPD患者に対する新型ワクチンの安全性を照らすことである。方法は、国内の呼吸器内科認定施設への郵送調査によっている。また、回答施設は全郵送先の35.1%であり、回答するだけのシステムが存在する施設からの回答に限られていると考えられる。本研究では、HOTを導入されているCOPD患者を対象としている。それは入院患者と外来患者の区別はつけず、かかりつけ医である当該施設の診療録への記載によっている。

2つ目には、症例群と対照群の重症度が均一でない可能性があげられる。GOLDのCOPDの病期分類では、本研究の対象患者であるHOT導入者はほぼすべてIV期に分類される。ただしその他の重症度の指標についてすべてマッチングすることは、各施設での患者集団サイズの小ささに由来してマッチングが困難になると考えられ、HOT導入からの年単位の期間をマッチングすべき重症度として設けた。2つの群の「全身状態不良のため新型ワクチン接種を控えた」の頻度からも想像されるように、症例群は対照群にくらべ、本研究のマッチング後においても、患者の重症度は高い可能性がある。一方で、この冬季シーズンにおいて死亡した患者を症例とされていることから、症例群の疾患の重症度が高いのは避けられない問題ともいえる。それでもなお、症例群と対照群のワクチン接種率から、ワクチンが死亡リスクを上げていないか、を検討する必要がありこの研究は開始された。この重症度が十分にマッチングされていない限界は、研究に必ず付随するものである。

3つ目には、患者の新型ワクチン接種の有無をかかりつけ施設で十分に把握できていないことがあるかもしれない。本研究は、かかりつけ施設の診療録を根拠にしている。本疾患の患者は、新型ワクチンの接種の判断を基本的にはその施設の主治医に委ねている。このシーズンの少なくとも前半、すなわち12月中旬までにおいては、新型ワクチンの基礎疾患による優先接種の対象者は、その基礎疾患を診る主治医の診断書がなければ新型ワクチンを接種して貰えなかったことを考えると、他の施設で接種している

情報が漏れている可能性は少ないものと考えている。

4つ目には、ワクチンの安全性を検証する研究の困難さが挙げられる。本来安全であるべき、またそのようであると承認されたワクチンについて、副反応が接種されない群に比べて頻度が多い、ということを立て証するためには莫大なサンプル数を必要とするはずである。今日までにまとめられている治験のデータでは、新型ワクチンは季節性ワクチンと同程度安全であるとされている。現在までに報告されている新型ワクチンの副反応は季節性ワクチンと同様、接種部位の局所反応（疼痛、腫脹、発赤ほか）と全身性反応（発熱、頭痛、筋肉痛または関節痛ほか）である。たとえ大規模の治験を行ったとしても、何億人かにワクチンを接種する場合にしか認められないような稀に起こる事象を突き止めることはできない¹¹⁾と報告されている。

結論

呼吸器内科認定施設の HOT 導入後の COPD 患者診療録に基づく本研究では、新型インフルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

謝辞

本研究にあたり、貴重な患者情報を提供くださいました、呼吸器学会認定施設の先生方に厚く御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

参考文献

1) WHO. New influenza A (H1N1) virus:

global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 249-57.

- 2) Katz J, Hancock K, Veguilla V, et al. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58: 521-24.
- 3) Saito H, Endo M, Takase S, Itahara K. Acute disseminated encephalomyelitis after influenza vaccination. *Arch Neurol*. 1980 Sep;37(9):564-6.
- 4) Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome small star, filled. *Clin Immunol*. 2003 May;107(2):116-21.
- 5) <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/flushot.htm#whatare>
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0312-12e.pdf>
- 7) Safety of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines — United States, October 1– November 24, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58: 1351-1356.
- 8) Liang XF, Li L, Liu DW. et al. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):638-47.
- 9) Liang XF, Wang HQ, Wang JZ. et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):56-66.

- 10) Vajo Z, Tamas F, Sinka L. et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2010 Jan 2;375(9708):49-55.
- 11) WHO. Global Alert and Response (GAR). Pandemic influenza vaccines: current status. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 11

<研究発表>

なし

<知的財産権への出願・登録状況>

なし

<Appendix>

(1) 条件付きロジスティック回帰モデル

マッチングを伴う症例対照研究では、マッチング項目を層とした層別解析を行う。この際に条件付きロジスティック回帰モデルにより条件付きオッズ比は計算できる。

当該文章中の論旨から離れるため、Ⅲ. 研究1本文(式1)、(式2)には記載しなかったが、マッチングを行った症例対照研究においては、マッチング因子(ここでは「性」「年齢」「疾病の重症度」の3次元)を1次元の層と考えたときに、 γ_k をk番目の層に入ることを表す層化パラメータ、 β_1, β_2, \dots を条件付きオッズ比を推定したい共変量のロジスティック回帰係数、 $x_{1i}, x_{2i}, x_{3i}, \dots$ (x_{1i} は患者iの「新型ワクチン接種の有無」を表し、 x_{2i}, x_{3i}, \dots は例えば患者iの「糖尿病の有無」等の調整するための共変量である)を第k層i番目の患者の共変量 x_1, x_2, x_3, \dots の実現値とする。 p_{ki} を第k層i番目の患者がこの研究で死亡、すなわち症例対照研究の「症例」になる確率とすれば、条件付きオッズ比は、以下のようなロジスティック回帰分析により計算される:

$$\log\{p_{ki}/(1-p_{ki})\} = \gamma_k + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots \quad (\text{式 3})$$

この回帰の結果、例えば β_1 の推定値 $\hat{\beta}_1$ が算出されたとして、共変量 x_1 が1単位大きくなることによる共変量 x_1 の条件付きオッズ比は $\exp(\beta_1)$ となる。

ここで層化パラメータ γ_k は、「性」「年齢」「疾病の重症度」といった交絡を制御するためにマッチングを行う症例対照研究で導入される、その推定値に興味のないパラメータである。マッチングを行う症例対照研究において、たとえ集めた標本数が多くとも、それにともないこの層別化パラメータ γ_k の数が増加することになり、条件付きロジスティック回帰分析ではなく通常のロジスティック回帰分析を行うと、オッズ比の推定値は容易にバイアスをもつ結果となることが示されている。

(2)条件付きロジスティック回帰分析における正確法

稀な疾患を研究する場合には、標本数が小さく、マッチングのプロファイルごとに標本数が極端に異なる状況となることが少なくない。この場合、興味のある共変量の条件付きオッズ比の推定値が大きくバイアスをもつため、並べ替え検定の考えを使った、正確法と呼ばれる方法がより適切な解析方法となる。

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

「新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究」

平成 22 年度 研究報告書

- 発行日 平成 23 (2011) 年 5 月
- 編集・発行 山縣然太朗 (山梨大学大学院医学工学総合研究部・医学部社会医学講座)
「新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究」班
- 研究代表者 山縣然太朗
〒409-3821 山梨県中央市下河東 1110
山梨大学大学院医学工学総合研究部・医学部社会医学講座
TEL: 055-273-9566 FAX: 055-273-7882
E-Mail: zenymgt@yamanashi.ac.jp
- 印刷 株式会社 内田印刷
〒400-0032 山梨県甲府市中央二丁目 10-18
TEL: 055-233-0188 FAX: 055-233-0180

調査結果報告書

平成 23 年 7 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

[販売名]	調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
[一般名]	インフルエンザ HA ワクチン
[承認取得者]	調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
[効能・効果]	調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
[用法・用量]	調査対象医薬品一覧（別添 1）のとおり
[調査担当部]	安全第二部

II. 国内におけるこれまでの経緯

インフルエンザ HA ワクチンの副反応報告については、薬事法第 77 条の四の二に基づき報告された副作用報告受領時に個別症例評価や集積状況を踏まえた安全対策の必要性について検討を行うのみならず、前年度シーズンにおける集積状況等をまとめ、安全対策の必要性について包括的な検討も行っている。

今般、平成 20 年 4 月 1 日より平成 23 年 3 月 31 日までに集積されたインフルエンザ HA ワクチンの副反応症例について集積状況をまとめ、添付文書の改訂の必要性について検討を行ったことから、その結果を報告する。

III. 機構における調査

インフルエンザ HA ワクチンの副反応報告の状況

平成 20 年 4 月 1 日以降平成 23 年 3 月 31 日までに薬事法第 77 条の四の二に基づき機構に報告されたインフルエンザ HA ワクチンの副反応の報告状況は表 1 のとおりであった。これらの副反応のうち、副反応報告集積状況及び因果関係評価の結果より注意喚起の検討を必要と機構が考えた事象は、皮膚粘膜眼症候群、血管炎、食欲減退、髄膜炎であった（表 2）。

1) 皮膚粘膜眼症候群について

皮膚粘膜眼症候群については、平成 15 年より平成 23 年 3 月 31 日までに 5 例の報告があった。報告された 5 例のうち、1 例は感染の影響が考えられ、1 例は情報不足により判断できないと考えられた。他の 3 例については、ワクチン接種と皮膚粘膜眼症候群発現までの時間的關係よりインフルエンザ HA ワクチンとの因果關係は否定できず、これらの集積状況より添付文書の重大な副作用の項にて皮膚粘膜眼症候群の注意喚起を行うこ

とが適切と機構は考えた。上記の機構の見解について、専門委員の意見を尋ねたところ、機構の判断通り 5 例中 3 例については、インフルエンザ HA ワクチンとの因果関係が否定できないとされ、また、海外添付文書においても皮膚粘膜眼症候群は注意喚起されていることから、皮膚粘膜眼症候群について注意喚起することは適切であるとされ、機構の考えは専門委員により支持された。

2) 血管炎について

血管炎については、平成 15 年より平成 23 年 3 月 31 日までに 14 例の報告があった。報告された 14 例のうち、11 例について 4 例が自己免疫性疾患の影響が考えられ、3 例がウイルス感染の影響が考えられた。また 4 例が情報不足により判断できないと考えられた。3 例についてはワクチン接種と血管炎発現までの時間的關係よりインフルエンザ HA ワクチンとの因果関係は否定できず、これらの集積状況より添付文書の重大な副作用の項にて血管炎の注意喚起を行うことが適切と機構は考えた。上記の機構の見解に対し、専門委員の意見を尋ねたところ、14 例中 8 例については、インフルエンザ HA ワクチンとの因果関係が否定できないとされ、また、海外添付文書においても血管炎は注意喚起なされていることから、血管炎について注意喚起することは適切であるとされ、機構の考えは専門委員により支持された。

3) 食欲減退について

食欲減退についても、平成 15 年より平成 23 年 3 月 31 日までに 4 例の報告があった。報告された 4 例のうち 2 例については基礎疾患等の影響が考えられるため、インフルエンザ HA ワクチンとの因果関係は低いと考えられた。2 例については、ワクチン接種と食欲不振発現までの時間的關係よりインフルエンザ HA ワクチンとの因果関係は否定できず、これらの集積状況より添付文書のその他の副反応の項にて食欲減退の注意喚起を行うことが適切と記載は考えた。上記の機構の見解に対し、専門委員に意見を尋ねたところ、4 例中 1 例については、インフルエンザ HA ワクチンとの因果関係が否定できないとされ、また、海外添付文書においても食欲減退は注意喚起なされていることから、食欲減退について注意喚起することは適切であるとされ、機構の考えは専門委員により支持された。

4) 髄膜炎について

髄膜炎については、平成 15 年より平成 23 年 3 月 31 日までに 13 例の報告があった。13 例の内訳は、無菌性髄膜炎 6 例、髄膜炎 6 例、細菌性髄膜炎 1 例であった。これらの症例のうち、無菌性髄膜炎 1 例、髄膜炎 3 例については、①ワクチン接種と髄膜炎発現までの時間的關係、並びに、②通常髄膜炎のリスクが低いと考えられる年齢層の症例が複数報告されていることから、機構は、インフルエンザ HA ワクチンと髄膜炎との因果関係は否定できないと考えた。そこで、添付文書の重大な副反応の項において注意喚起を行うことについて、専門委員に意見を尋ねた。その結果、13 例中 4 例についてはインフルエンザ HA ワクチンとの因果関係は否定できないと判断されたものの、ワクチン接種後のアレルギー反応としての髄膜炎は接種数日後から数週間後に発現するのに対し、今回検討した多

くの症例が接種数日後と比較的短期間に発現しているため、ワクチン接種との因果関係は否定的との意見があった。また、現行の添付文書で脳炎・脳症、脊髄炎が注意喚起されており、髄膜炎様症状が発現することは予測可能と考えられることから、現時点では追記を行わず、今後の報告状況に注視することが適切との意見も述べられた。機構は、上記の専門委員の意見も踏まえ、髄膜炎については、今回は添付文書における注意喚起は実施しないこととし、今後の集積状況等に引き続き注視することとした。

IV. 総合評価

以上のような検討の結果、インフルエンザワクチンの添付文書について、機構は、別添 2 の通り変更することが適切であると判断した。

調査対象医薬品一覧

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
インフルエンザ HA ワクチン	インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」 インフルエンザ HA ワクチン「S 北研」 インフルエンザ HA ワクチン「北里第一三共」シリンジ	北里第一三共ワクチン（株）	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。	0.5mL を皮下に、1 回又は およそ 1～4 週間の間隔 をおいて 2 回注射する。 ただし、6 歳から 13 歳未 満のものには 0.3mL、1 歳から 6 歳未満のものに は 0.2mL、1 歳未満のもの には 0.1mL ずつ 2 回注射 する。
	インフルエンザ HA ワクチン“化血研”TF	(財) 化学及血清療法研究所		
	フルービック HA フルービック HA シリンジ 「ビケン HA」	(財) 阪大微生物病研究会		
	インフルエンザ HA ワクチン「生研」 Flu-シリンジ「生研」	デンカ生研（株）		

現行	改訂案
<p>重大な副反応</p> <p>8. アレルギー性紫斑病</p> <p>アレルギー性紫斑病があらわれることがあるので、観察を十分に行い、紫斑等があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>その他の副反応</p> <p>(2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。</p>	<p>重大な副反応</p> <p>8 <u>血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎等）</u></p> <p><u>血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎等）</u>があらわれることがあるので、<u>観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u></p> <p>11. <u>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）</u></p> <p><u>皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>その他の副反応</p> <p>(2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、下痢、<u>食欲減退</u>、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。</p>

表1

過去3年間に報告された副反応の報告状況について

	2008年度	2009年度	2010年度	合計
副反応症例数	117	115	231	463
副反応件数	163	155	346	664
出荷量(0.5mL)	49,601,745	41,590,089	44,591,346	135,783,180
副反応の種類	副反応の種類別件数			
胃腸障害				
* イレウス			1	1
悪心	1	2	3	6
下痢			1	1
口腔内出血			1	1
上腹部痛		1		1
* 唾液腺腫大			1	1
嘔吐		2	2	4
嚥下障害		1		1
一般・全身障害および投与部位の状態				
悪寒		1		1
異常感			1	1
* 顔面浮腫	1		1	2
* 胸痛	1		1	2
* 胸部不快感			1	1
倦怠感	2	2	3	7
* 限局性浮腫			1	1
* 口渇			1	1
高熱		1		1
* 死亡		1	1	2
腫脹		2	1	3
* 状態悪化			1	1
* 多臓器不全			2	2
注射部位そう痒感		1	1	2
注射部位紅斑	3	1	2	6
注射部位腫脹	3	3	6	12
注射部位疼痛	1		1	2
熱感		1	2	3
発熱	16	12	33	61
* 歩行障害			1	1
* 末梢性浮腫			1	1
* 無力症		1		1
* 疼痛			1	1
感染症および寄生虫症				
* 胃腸炎			1	1
* 咽頭炎		1		1
* 気管支炎			1	1
* 気管支肺炎		1		1
* 細気管支炎	2			2
* 細菌性肺炎			1	1
* 心内膜炎			1	1
* 髄膜炎	1		3	4
* 带状疱疹	1			1
* 注射部位膿瘍	1			1
脳幹脳炎			1	1
* 敗血症	1			1
* 肺炎	3	1	3	7
* 皮下組織膿瘍	2			2
* 鼻咽頭炎			2	2
* 蜂巣炎	4		1	5
* 無菌性髄膜炎	1	1	1	3
肝胆道系障害				
* ライ症候群			1	1
肝機能異常	3	5	5	13

副反応の種類	副反応の種類別件数			
肝障害	2	1	3	6
* 急性胆嚢炎	1			1
眼障害				
* フォークト・小柳・原田症候群			1	1
ブドウ膜炎	2		1	3
* 眼瞼浮腫		1	1	2
* 結膜浮腫			1	1
* 視力障害			1	1
* 複視		1		1
筋骨格系および結合組織障害				
* リウマチ性多発筋痛	1			1
* 横紋筋融解症			1	1
* 関節炎			3	3
関節痛	1			1
筋肉痛			1	1
* 筋膜炎			1	1
* 筋力低下	1		1	2
* 多発性関節炎	1			1
反応性関節炎			2	2
血液およびリンパ系障害				
リンパ節症			1	1
血小板減少性紫斑病		1		1
自己免疫性血小板減少症			1	1
* 赤芽球癆			1	1
特発性血小板減少性紫斑病	3	4	3	10
* 播種性血管内凝固			1	1
* 白血球減少症			1	1
* 汎血球減少症			1	1
血管障害				
ショック	7	1	6	14
* 壊死性血管炎		1		1
* 血管炎	1	3		4
* 顕微鏡的多発血管炎		3		3
循環虚脱	1			1
神経原性ショック	1		1	2
* 川崎病	1			1
蒼白			1	1
* 側頭動脈炎	2	1		3
* 大動脈炎			1	1
* 潮紅		2		2
低血圧			2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
* アレルギー性肉芽腫性血管炎			1	1
咽頭浮腫			1	1
* 過換気			1	1
間質性肺疾患	4	1	12	17
器質化肺炎			1	1
* 気道浮腫			1	1
* 急性呼吸窮迫症候群			1	1
* 急性呼吸不全	1	1	2	4
* 胸水	1			1
* 胸膜炎	1			1
* 呼吸困難	1	2	5	8
* 誤嚥性肺炎			1	1
口腔咽頭不快感		1		1
喉頭浮腫	1			1
* 上気道の炎症	1			1
* 肺水腫			1	1
喘息	1		5	6
喘鳴		1	1	2
耳および迷路障害				
回転性めまい	1	1	1	3
* 突発難聴			1	1

副反応の種類 傷害、中毒および処置合併症	副反応の種類別件数			
* 溺水		1		1
心臓障害				
* チアノーゼ			1	1
* 急性心不全			1	1
徐脈	1			1
* 心筋炎		1		1
* 心筋梗塞			1	1
* 心嚢液貯留			1	1
* 心肺停止		2	1	3
* 心不全		1		1
* 僧帽弁閉鎖不全症			1	1
* 動悸			1	1
神経系障害				
* アレルギー性脳炎			1	1
ギラン・バレー症候群	9	10	11	30
* ジスキネジー	1			1
てんかん	1		2	3
てんかん重積状態	1			1
* ミオクローヌス		1		1
ミラー・フィッシャー症候群	1	1	1	3
意識消失	2	1	6	9
意識変容状態		1	4	5
横断性脊髄炎			1	1
* 過眠症		1		1
感覚鈍麻			2	2
急性散在性脳脊髄炎	6	12	15	33
強直性痙攣	1			1
* 筋緊張低下-反応性低下発作			1	1
* 視神経炎	1	1	3	5
視神経脊髄炎			2	2
* 失語症		1	1	2
失神			1	1
失神寸前の状態			2	2
* 小脳性運動失調	2	2		4
* 神経炎			1	1
神経系障害		1		1
脊髄炎	2		1	3
第6脳神経麻痺			1	1
第7脳神経麻痺	3	1	4	8
* 脱髄		2		2
単麻痺		1		1
頭痛	2		4	6
熱性痙攣	1			1
脳炎	3	1	4	8
* 脳血管攣縮			1	1
* 脳梗塞			2	2
* 脳出血		1	1	2
脳症	2		4	6
脳脊髄炎	1			1
浮動性めまい		1	2	3
* 複合性局所疼痛症候群	1			1
片麻痺	1			1
麻痺		3	1	4
末梢性ニューロパチー	1			1
* 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー			4	4
両麻痺			1	1
橈骨神経麻痺			1	1
痙攣	3	4	6	13
腎および尿路障害				
* ネフローゼ症候群	2	1		3
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎			1	1
* 血尿			1	1

副反応の種類	副反応の種類別件数			
* 尿閉			1	1
* 排尿困難			1	1
* 慢性糸球体腎炎		1		1
精神障害				
* 異常行動	1			1
* 幻覚			1	1
先天性、家族性および遺伝性障害				
* 脊髄小脳失調症		1		1
代謝および栄養障害				
* ケトアシドーシス			2	2
* 食欲減退		1	2	3
* 脱水			1	1
* 低血糖症			1	1
内分泌障害				
* 亜急性甲状腺炎		1		1
妊娠、産褥および周産期の状態				
* 子宮内胎児死亡			2	2
皮膚および皮下組織障害				
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病		1	8	9
* 顔面感覚鈍麻			1	1
血管浮腫			1	1
紅斑	3		2	5
紫斑			1	1
全身性皮疹		3	4	7
* 多汗症			1	1
多形紅斑		1	3	4
中毒性皮疹	2	1	2	5
点状出血			1	1
* 白血球破碎性血管炎	1	2		3
発疹	3	2	1	6
* 汎発性脱毛症		1		1
皮膚腫脹	1			1
* 皮膚粘膜眼症候群			1	1
薬疹	2		1	3
* 冷汗			1	1
蕁麻疹	1	3	10	14
免疫系障害				
アナフィラキシーショック	5	5	9	19
アナフィラキシー反応	4	7	10	21
アナフィラキシー様反応	2	2	4	8
過敏症			2	2
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				
* 癌性リンパ管症	1			1
臨床検査				
* プロトロンビン時間延長			1	1
肝機能検査異常	1		1	2
血圧低下	2	1	3	6
血小板数減少	1	2	1	4
* 血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1		1
* 白血球数減少	1			1
* 白血球数増加			2	2

MedDRA/J Version (14.0)

* : 未知の副反応

表 2

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (平成 15 年～平成 23 年 3 月 31 日)

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
1	2003	80 代	女性	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快
2	2003	～10 代	男性	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復
3	2004	50 代	女性	スティーブンス・ジョンソン症候群	回復
4	2007	～10 代	男性	スティーブンス・ジョンソン症候群	軽快
5	2010	60 代	女性	皮膚粘膜眼症候群	軽快

血管炎 (平成 15 年～平成 23 年 3 月 31 日)

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
1	2004	60 代	女性	アレルギー性肉芽腫性血管炎	未回復
2	2005	60 代	男性	血管炎	軽快
3	2005	80 代	女性	顕微鏡的多発血管炎	回復
4	2005	40 代	女性	血管炎	回復

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
5	2006	50代	女性	脳血管炎	後遺症
6	2006	60代	女性	白血球粉碎性血管炎	軽快
7	2008	70代	女性	側頭動脈炎	不明
8	2008	80代	男性	血管炎	不明
9	2009	60代	女性	側頭動脈炎 顕微鏡的多発血管炎	軽快
10	2009	~10代	女性	白血球粉碎性血管炎	軽快
11	2009	80代	女性	顕微鏡的多発血管炎	不明
12	2009	~10代	女性	壊死性血管炎	軽快
13	2009	60代	女性	アレルギー性肉芽腫性血管炎	未回復
14	2010	60代	女性	大動脈炎	回復

食欲減退 (平成 15 年～平成 23 年 3 月 31 日)

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
1	2004	70 代	女性	食欲減退	軽快
2	2009	30 代	男性	食欲減退	不明
3	2010	70 代	男性	食欲減退	死亡
4	2010	70 代	女性	食欲減退	回復

髄膜炎 (平成 15 年～平成 23 年 3 月 31 日)

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
1	2004	30 代	女性	無菌性髄膜炎	回復
2	2004	50 代	男性	無菌性髄膜炎	回復
3	2004	60 代	男性	細菌性髄膜炎	死亡
4	2005	30 代	男性	髄膜炎	回復
5	2006	10 代	男性	無菌性髄膜炎	回復

No.	報告年度	年代	性別	副作用名(PT)	転帰
6	2007	60代	男性	髄膜炎	回復
7	2008	10代	男性	髄膜炎	回復
8	2008	40代	男性	無菌性髄膜炎	軽快
9	2009	30代	男性	無菌性髄膜炎	軽快
10	2010	30代	男性	無菌性髄膜炎	軽快
11	2010	40代	男性	髄膜炎	回復
12	2010	10代	女性	髄膜炎	軽快
13	2010	40代	女性	髄膜炎	未回復