

## 原著

## 小児におけるチメロサル無添加インフルエンザワクチンの安全性に関する検討\*

日比野 聡<sup>1)</sup> 阿部 祥英<sup>1)</sup> 北林 耐<sup>1)</sup>  
板橋 家頭夫<sup>1)</sup>

**要旨** チメロサル無添加インフルエンザワクチン接種後の副反応から安全性を検討した。15歳以下の小児309例のうち235例から接種後のアンケートで有効回答が得られた。接種1, 2回目いずれかでも副反応を認めたのは44例(18.7%)であった。副反応として即時型全身反応を認めなかった点で安全性は高いと考えられた。また規定量のワクチンを接種した卵白CAP-RAST陽性の児31例にも即時型全身反応は認めなかった。

## はじめに

インフルエンザワクチンはインフルエンザ感染症を予防する上で重要であるが、これまでのワクチンには添加物としてチメロサルが含まれていた。チメロサルは水銀を含む有機化合物であり、これに対してアレルギー症状を呈した症例が報告されている<sup>1)</sup>。このためチメロサルを含むことが、インフルエンザ予防接種後の副反応を引き起こす原因の一つである可能性がある。また、インフルエンザワクチンはその製造過程において鶏卵蛋白が混入していることが否定できず、ワクチンを接種することにより卵アレルギー患児に対してアレルギー症状を呈する可能性がある。このため予防接種ガイドライン<sup>2)</sup>でも卵アレルギー患児は接種要注意者とされている。われわれは15歳以下の小児を対象として、接種後の副反応の頻度から卵白CAP-RAST陽性者に対する安全性も含めチメロサル無添加インフルエンザワクチンの安

全性を検討したので報告する。

## I. 対象および方法

昭和大学病院小児科外来で2003年10月から2004年2月の期間にインフルエンザワクチンの接種を行った15歳以下の小児309例を対象とした。インフルエンザワクチンはチメロサル無添加製剤(化血研インフルエンザHAワクチン)を用いた。インフルエンザ罹患、接種後の副反応の確認は、再受診時に児の保護者に対して行った問診あるいは調査はがきの返信をもとに行った。副反応の内容は接種部位の疼痛・腫脹・痒痒感、発熱あるいは悪寒、発疹(発赤)、倦怠感、嘔吐、呼吸困難、喘息発作、頭痛、その他とした。

問診で卵アレルギーありと回答した児、または卵アレルギーの有無にかかわらず保護者から皮膚テストの希望があった児に対しては、担当医の判断で皮内テスト、プリックテストを施行し、陰性の患児のみ規定量のワクチンを接種した。皮内テ

\* The safety of thimerosal-free influenza vaccine in children

**Key words**: インフルエンザワクチン, 副反応, 卵アレルギー, チメロサル

1) 昭和大学医学部小児科 Satoshi Hibino, Yoshifusa Abe, Taeru Kitabayashi, Kazuo Itabashi  
(〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8)

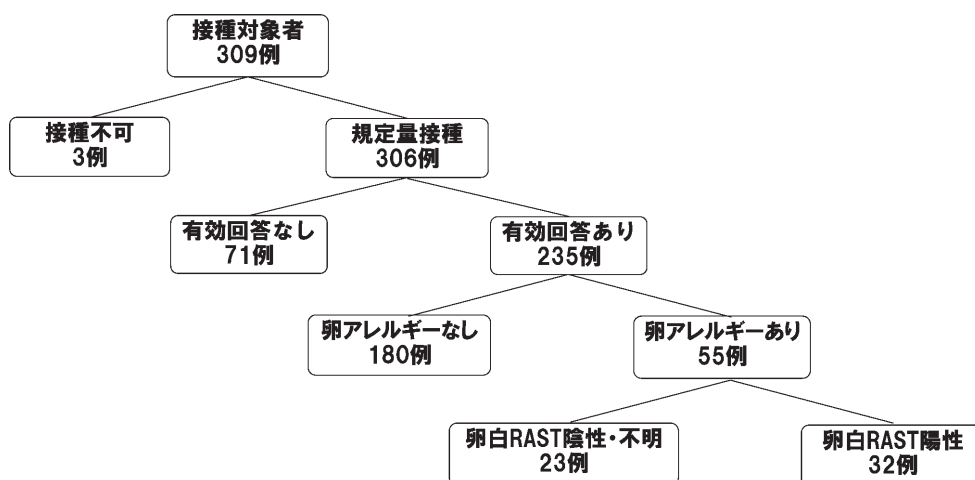


図 1 フローチャート

ストは 10 倍希釈のワクチン液を前腕に皮内注射し、15 分後に判定を行った。プリックテストにはワクチン原液を用いた。皮膚テストの判定基準は鳥居の方法<sup>3)</sup>を用い、皮内テストは膨疹径 15 mm 以上、発赤径 40 mm 以上を強陽性、膨疹径 9～14 mm、発赤径 20～39 mm を陽性、膨疹径 5～8 mm、発赤径 11～19 mm を疑陽性、発赤径 10 mm 以下、膨疹径 4 mm 以下、または両者の径が対照と等しい場合を陰性とした。プリックテストは、膨疹、発赤径が対照と等しい場合を陰性とした。その他皮膚所見以外に全身症状が出現した場合は陽性とした。

## II. 結 果

接種対象者のフローチャートを図 1 に示した。

接種対象者 309 例中、306 例に規定量のワクチンを接種した。このうち 235 例（男児 136 例、女児 99 例）計 395 回接種の児の保護者より接種後のアンケートで有効回答を得た。2 回接種を行ったのは 160 例、1 回接種もしくは接種 1 回分のみ有効回答を得られたのは 75 例であった。接種 1 回目（1 回接種、1 回分のみ有効回答ありを含む）で何らかの副反応を認めたのは 32 例（13.6%）、接種 2 回目は 27 例（16.9%）、接種 1 回目（1 回接種、1 回分のみ有効回答ありを含む）、2 回目いずれかでも副反応を認めたのは 44 例（18.7%）であった。2 回接種者のみの検討では接種 1 回目、2 回目いず

れかでも副反応を認めたのは 36 例（22.5%）であった。内訳は接種 1 回目（1 回接種、1 回分のみ有効回答ありを含む）が、接種部位の疼痛・腫脹・痒痒感 19 例、発熱あるいは悪寒 5 例、発疹（発赤）4 例、嘔吐 4 例、その他 5 例の計 37 事象、接種 2 回目が接種部位の疼痛・腫脹・痒痒感 11 例、発熱あるいは悪寒 9 例、発疹（発赤）7 例、倦怠感 3 例、嘔吐 1 例、その他 4 例の計 35 事象であった（図 2）。

副反応の出現率を年齢別にみると、3 歳で 35.3% と他の年齢層と比較しやや高値を示した（図 3）。

規定量を接種した児の保護者より有効回答を得た 235 例中、問診で卵アレルギーありと答えたのは 55 例であり、このうち CAP-RAST 陽性（class 2 以上）は 32 例、陰性は 16 例、不明もしくは未検査は 7 例であった。CAP-RAST 陽性者 32 例のうち、2 回接種を行ったのは 23 例、1 回接種もしくは接種 1 回分のみ有効回答を得られたのは 9 例であった。CAP-RAST 陽性者において接種 1 回目（1 回接種、1 回分のみ有効回答ありを含む）、2 回目いずれかでも副反応を認めたのは 8 例（25.0%）であった。

CAP-RAST 陰性もしくは未検査者 23 例のうち、2 回接種を行ったのは 13 例、1 回接種もしくは接種 1 回分のみ有効回答を得られたのは 10 例であった。CAP-RAST 陰性者もしくは未検査者に

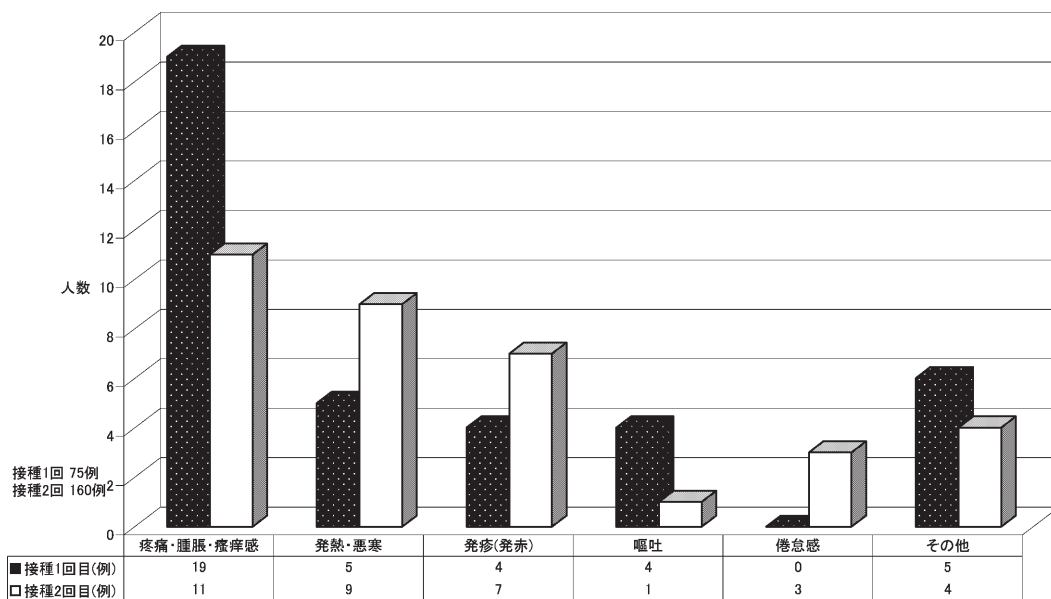


図 2 副反応内訳 (全接種者)

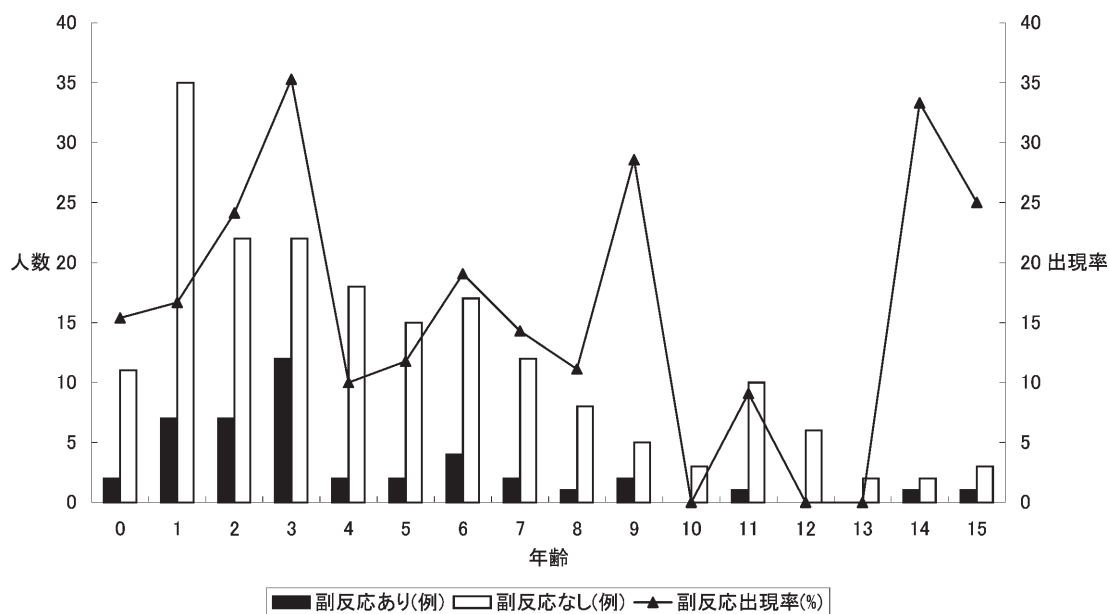


図 3 年齢別副反応出現数および出現率

いて接種1回目(1回接種, 1回分のみ有効回答ありを含む), 2回目いずれかでも副反応を認めたのは7例(30.4%)であった。副反応の内訳においては, RAST陽性者のうち接種1回目(1回接種, 1回分のみ有効回答ありを含む)が, 接種部位の疼

痛・腫脹・痒痒感2例, 発熱あるいは悪寒1例, 発疹(発赤)1例, 嘔吐1例, その他3例の計8事象, 接種2回目が発熱あるいは悪寒2例, 発疹(発赤)1例, その他2例の計5事象であった(図4)。RAST陰性もしくは未検者のうち接種1回目(1

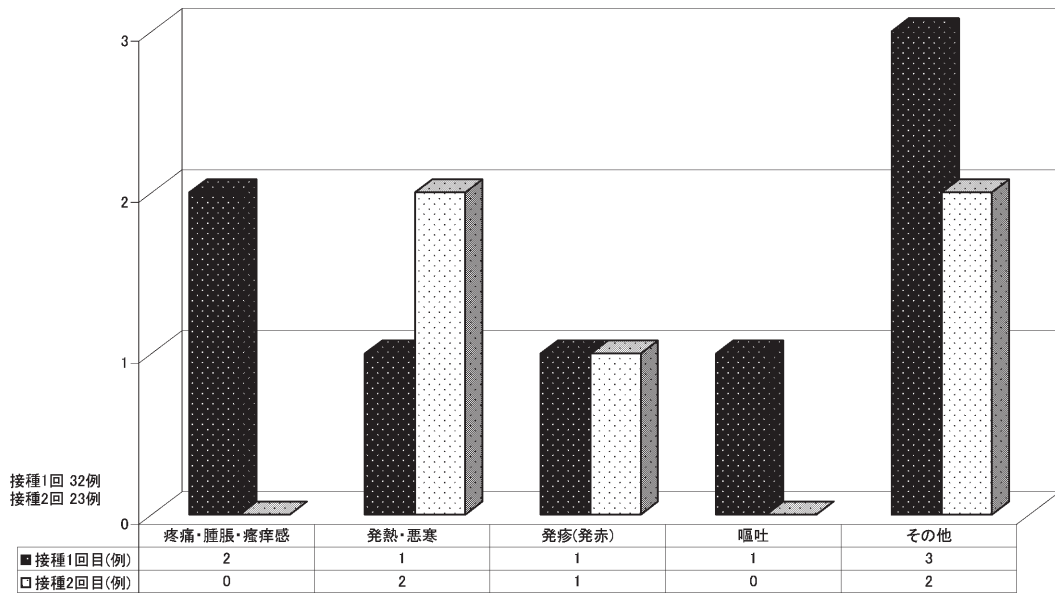


図 4 副反応内訳 (卵白 RAST 陽性例)

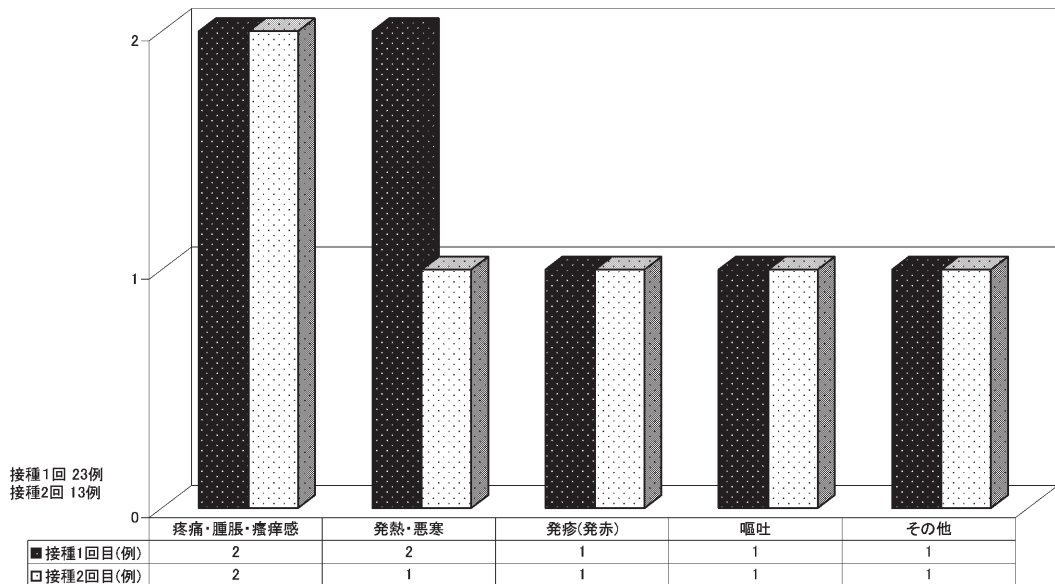


図 5 副反応内訳 (卵白 RAST 陰性例)

回接種，1回分のみ有効回答ありを含む)が，接種部位の疼痛・腫脹・痒痒感2例，発熱あるいは悪寒2例，発疹(発赤)1例，嘔吐1例，その他1例の計7事象，接種2回目接種部位の疼痛・腫脹・痒痒感2例，発熱あるいは悪寒1例，発疹(発赤)1例，嘔吐1例，その他1例の計6事象であった

(図5)．いずれの場合も，アレルギー症状を含めた重篤な副反応は認めなかった。

235例中13例(5.5%)にインフルエンザの罹患を認めた。インフルエンザ罹患患者13例中1回接種は2例，2回接種は11例で，このうち1回でも副反応を認めたのは5例(38.5%)であった。また，

表 接種不可症例

年齢 (歳)	1	2	2
性別	男児	女児	女児
皮内テスト結果	陰性：発赤(1×2 mm) 膨疹なし	強陽性(詳細不明)	疑陽性：発赤(10×4 mm) 膨疹(5×7 mm)
症状	喘鳴出現	眼瞼浮腫	なし
ブリックテスト結果	陰性：発赤(1×2 mm) 膨疹なし	実施なし	陰性：発赤(2×3 mm) 膨疹なし
アレルギー歴	卵, 牛乳完全除去・気管支喘息	卵, 牛乳完全除去	卵, 牛乳, 小麦, 大豆, ゴマ, 大麦, オート麦完全除去・気管支喘息
家族歴	父：アトピー性皮膚炎	父：気管支喘息	特になし

13 例中卵白 CAP-RAST 陽性者は 2 例であった。

皮膚テストは計 27 例に行った。その内訳はワクチン 10 倍希釈液を用いた皮内テストのみを 5 例、ワクチン原液を用いたブリックテストのみを 18 例、その両方を 4 例に行った。皮内テストのみを行った 4 例、ブリックテストのみを行った 18 例、両方を行った 1 例の計 24 例は陰性であったため規定量のワクチンを接種した。皮内テストのみを行った 1 例と皮内テストとブリックテストの両方を行った 2 例の計 3 例に皮内テストで陽性もしくは疑陽性所見を認めたため、規定量の接種を中止した (表)。

### III. 考 察

チメロサルを含むワクチン液を用いた過去の検討に関して、大熊らは 119 名を対象とした検討で、1 回目の接種で何らかの副反応を認めたのは 20 例 (16.8%)、2 回目の接種では 17 例 (14.3%)、1 回目、2 回目を通じては 30 例 (25.2%) であったと報告している<sup>4)</sup>。インフルエンザワクチンの副反応による症状は、感染症に罹患したことによる症状と判別困難な場合もある。われわれの検討ではワクチン単独の副反応かどうかは不明な例もあったが、1 回の接種者、2 回接種者含め 1 回でも副反応が出現したのは 18.7% であった。大熊らの検討と比較するため 2 回接種者 160 例のみで検討すると、2 回接種者のうち 1 回でも副反応が出現したのは 22.5% であった。副反応の頻度は過去の報告を上回った結果であったが、アナフィラキシーなどの重篤な即時型全身反応は認めなかった。Banzhoff らのチメロサル無添加インフルエンザワクチンを用いた検討でも、120 例中 64 例 (53%) に副反応を認めたが重篤な全身反応は出現

しなかったと報告されている<sup>5)</sup>。このことより、現行のチメロサル無添加インフルエンザワクチンは副反応の出現率を著明に減少させることには至らないが、重篤な副反応の出現は認めなかった点でこれまでのワクチンと同様に安全に接種可能であると考えられる。またチメロサルに含まれる水銀の含有量では神経発達障害を誘発することまでは立証されていないながらも<sup>6,7)</sup>、水銀曝露を避けることや重篤なアレルギー症状を呈する例の報告があることを考慮すると、チメロサル無添加インフルエンザワクチンの使用が望まれる。

卵アレルギー患児に対するインフルエンザワクチンの接種に関して、河原らは CAP-RAST 陽性群 (104 例) と陰性群 (98 例) の間で、即時型副反応の発生に有意差は認めず、副反応の中でも全身型副反応は認めなかったと報告している<sup>8)</sup>。James らは、ブリックテストで卵に陽性を示した卵アレルギー児 83 例中、インフルエンザワクチンに陽性を示したのは 4 例であり、それら陽性例にも分割接種できたと報告している<sup>9)</sup>。われわれの検討においても、卵アレルギーありと答えた児のうち、皮膚テストで陰性を確認した児は 24 例であり、その全例に接種可能であった。アレルギー症状に限定した検討ではないが、CAP-RAST 陽性例の副反応出現率は CAP-RAST 陰性例を上回らなかった。また、副反応として即時型全身反応も認められなかった点で現行のチメロサル無添加インフルエンザワクチンは卵アレルギー患児にも安全に接種可能であると考えられる。

ただし皮膚テストで陽性もしくは疑陽性を示したため、ワクチン接種を中止した 3 例も存在した。このことは接種前の皮膚テストの重要性を示唆するが、規定量接種後に実際に重篤な副反応を呈す

るかどうかは検討を要する。菅井らの詳細な検討では、ワクチン接種前のスクリーニングとしては10倍希釈液による皮内テストがその安全性を高める上で最も有効であると報告している<sup>10)</sup>。しかし、これまでの検討で用いられているワクチン液はチメロサルを含んでおり、今後はチメロサル無添加インフルエンザワクチンでの検討の蓄積が望まれる。

この論文の要旨は、第37回日本小児呼吸器疾患学会（東京，2004年）で発表した。また、この研究は厚生労働科学研究医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究の一環として行った。

## 文 献

- 1) Lee-Wong M, et al : Ann Allergy Asthma Immunol 94 (1) : 90-94, 2005
- 2) 神谷 齊：からだの科学 (0453-3038) 増刊 EBM 診療ガイドライン解説集：40-43, 2003
- 3) 鳥居新平：臨床免疫 20 : 223-227, 1988
- 4) 大熊和行, 他：小児感染免疫 16 : 11-20, 2004
- 5) Angelika banzhof, et al : Immunology letters 71 : 91-96, 2000
- 6) Leslie KB, et al : Pediatrics 107 (5) : 1147-1154, 2001
- 7) Michael EP, et al : Lancet 360 : 1737-1741, 2002
- 8) 河原秀俊, 他：アレルギー 51 : 559-564, 2002
- 9) James JM, et al : J Pediatr 133 : 624-628, 1998
- 10) 菅井和子, 他：日本小児アレルギー学会誌 17 : 103-114, 2003

(受付：2005年7月4日，受理：2006年4月10日)

\* \* \*