

原著

ワクチンの痛みや局所反応の差異とチメロサルあるいは2-フェノキシエタノール含有ワクチンとの関連*

寺田 喜平¹⁾ 井上 美佳¹⁾ 山口 徹也¹⁾
荻田 聡子¹⁾ 川崎 浩三¹⁾ 尾内 一信¹⁾

要旨 2008年度のインフルエンザワクチンは前年度より痛みが少なかったかを検証するため、看護師752名を対象にワクチン接種に関連する痛みや発赤、腫脹、かゆみをアンケートで後方視的に比較した。その結果、2007年度は2008年度よりワクチン関連の痛み(1.6~11.6倍)、発赤(1.6倍)、腫脹(1.5倍)、かゆみ(1.1倍)は強く、2008年度に保存剤がチメロサルから2-フェノキシエタノールへ変更されたことと関連が強いと思われた。それを検証するため、二重盲検法でボランティアにワクチン含有濃度と同濃度に溶解した生食水を左右の上腕に接種した。チメロサル接種側が2-フェノキシエタノール接種側より痛みや発赤、腫脹が強いと思われた。チメロサルは有機水銀であることから減量や除去が求められているが、今回の痛みや局所反応の結果からも早期除去あるいは変更が望まれる。

はじめに

当院では院内感染対策として、職員にインフルエンザ予防接種を積極的に勧奨し、接種率を上げるために毎年11月中旬に2週間の接種週間を作り、接種しやすくなるように便宜を図っている。2008年この期間における職員全体の接種率は84%、看護師は92%で毎年90%以上であった。2008年のインフルエンザ予防週間後、「今年の接種医は上手だったので痛くなかった」、「今年のワクチンは痛みが少ない」などの評判を聞くことが多かった。また筆者自身でも2008年度はインフルエンザワクチン接種後泣かない小児が多いこと

に気づいた。そのため、本当に当院で使用された2008年度のインフルエンザワクチンは痛みが少なかったのか、接種の痛みについて前年度と比較するアンケートを実施した。またメーカーに確認したところ、ワクチン含有保存剤がチメロサルから2-フェノキシエタノールに変更されていたので、これらが痛みと関連するのか、ワクチンでの使用濃度と同じ濃度に溶解した生理的食塩水(生食水)を作製し、二重盲検法でボランティアに接種してその痛みを比較した。

I. 対象と方法

1. 2008年のインフルエンザワクチン職員集

* Difference of response in an inoculation site and pain between vaccines with thimerosal or phenoxyethanol

Key words : インフルエンザワクチン, チメロサル, ワクチン関連痛み, 局所反応, 2-フェノキシエタノール

1) 川崎医科大学小児科 Kihei Terada, Mika Inoue, Tetsuya Yamaguchi, Satoko Ogita, Kouzou Kawasaki, Kazunobu Ouchi
〔〒701-0192 倉敷市松島577〕

インフルエンザ予防接種アンケート

昨年、本年とインフルエンザ予防接種を病院で接種されました方にアンケートを行います。インフルエンザワクチンに関する実際の反応について調査を実施いたします。大変忙しい中誠にありがとうございます。よろしくお願いいたします。

性別： 男 - 女 年齢： 歳

インフルエンザワクチン予防接種を昨年と本年で比較して下記の項目について当てはまる箇所を○を付しました。

今年の接種中の痛み

- あり

今年の方が痛い	去年の方が痛い	同じくらい痛い	わからない
---------	---------	---------	-------

- なし

去年も痛くなかった	去年は痛かった	わからない
-----------	---------	-------

今年の接種終了後から数十分以内の痛み

- あり

今年の方が痛い	去年の方が痛い	同じくらい痛い	わからない
---------	---------	---------	-------

- なし

去年も痛くなかった	去年は痛かった	わからない
-----------	---------	-------

今年の接種後数日の痛み

- あり

今年の方が痛い	去年の方が痛い	同じくらい痛い	わからない
---------	---------	---------	-------

- なし

去年も痛くなかった	去年は痛かった	わからない
-----------	---------	-------

今年の腫れ

- あり

今年の方が腫れた	去年の方が腫れた	同じくらい腫れた	わからない
----------	----------	----------	-------

- なし

去年も腫れなかった	去年は腫れた	わからない
-----------	--------	-------

今年の発赤

- あり

今年の方が大きかった	去年の方が大きかった	同じくらい大きかった	わからない
------------	------------	------------	-------

- なし

去年も発赤しなかった	去年は発赤した	わからない
------------	---------	-------

今年のかゆみ

- あり

今年の方がかゆい	去年の方がかゆい	同じくらいかゆい	わからない
----------	----------	----------	-------

- なし

去年もかゆくなかった	去年はかゆかった	わからない
------------	----------	-------

ご協力ありがとうございます。

院内感染対策室 青田善平 (44233)

図 1 インフルエンザ予防接種アンケート用紙

中接種週間の期間は 11 月 10～22 日に実施し、前年度 11 月に接種したインフルエンザワクチンとの比較についてアンケート調査 (図 1) した。当院の看護師 752 名を対象に 2008 年 12 月 15 日アンケートを配布し、同年 12 月 20 日にアンケートを回収した。アンケートでは、インフルエンザワクチン接種に伴う痛み、腫脹、発赤、かゆみについて、今年度の程度が昨年度と比較してどうであったかを尋ねた。2007 年度と 2008 年度に使用したワクチンはどちらも化血研製ワクチンであった。接種は、その期間中医師が 2 名ずつ半日交代で接種した。

2. ボランティア 45 名を対象にワクチンでの使用濃度と同濃度に調整したチメロサル (0.01 mg/ml)、2-フェノキシエタノール (0.0045 ml/ml) 含有生食水および生食水の 3 種類を用いて、各保存剤の誘発する痛みや局所反応を検証した。割り付けはコンピュータで発生させた乱数表に基づいて行った。二重盲検法により 3 種類のうち 2 種類をボランティアの上腕左右に 1 種類ずつ各 0.5 cc を皮下注射した。接種直後と接種 1 週間後にアンケート (図 2) を実施した。接種直後は接種中

の痛みおよび接種終了後から数十秒以内の痛みに分けて、ビジュアルペインスケール法で感じた痛みを 6 段階に評価してもらった。また 1 週間後には接種後の痛み、かゆみ、また同時に一番強かった日の他に、腫脹と発赤の直径と、その最も強かった日を記載してもらった。この実施については川崎医科大学倫理委員会の承諾を得た。

II. 結 果

1. アンケート回収数は 641/752 枚 (85.2%)、有効回答数は 591/641 枚 (92.2%) であった。当院で 2 年連続接種していなかった 11 例や他院での接種した例および回答の不備などの 37 例は除外した。2008 年度において、接種中の痛みがあった人は 357 名 (60.4%)、接種後痛みがあった人は 261 名 (44.2%)、接種後数日後に痛みを感じた人は 303 名 (51.3%) であった。また 2008 年度において、接種部位が腫脹した人は 429 名 (72.6%)、発赤した人は 444 名 (75.1%)、かゆみを感じた人は 417 名 (70.6%) であった。2008 年度と前年度との比較 (図 3) では、接種中の痛みは 2008 年度のほうが強かったのは 24 名 (4.1%)、前年度のほう

図 2 チメロサルおよび 2-フェノキシエタノールに関する痛みおよび局所反応のアンケート

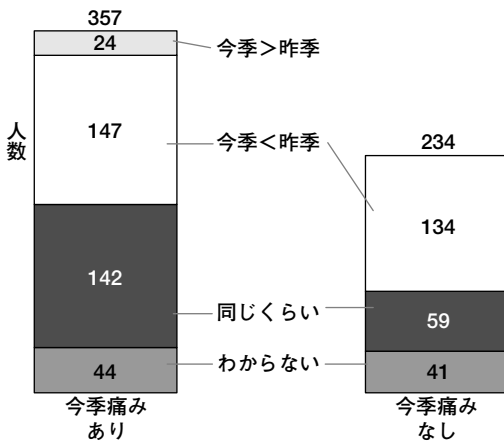


図 3 2008 年度接種中の痛みにおける前年度との比較

が強かったのは 281 名 (47.5%) で、前年度が 2008 年度より痛いと感じた人のほうが 11.7 倍であった。図 4 に示すように、接種後数十秒以内の痛みは、2008 年度のほうが強かったのは 74 名 (12.5%)、前年度のほうが強かったのは 121 名 (20.5%) で、前年度が 2008 年度より痛いと感じ

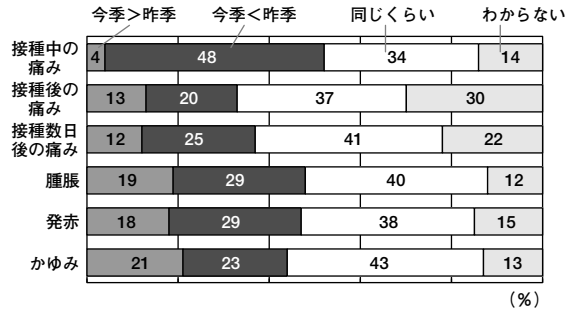


図 4 2007 年と 2008 年度の比較

た人のほうが 1.6 倍であった。接種数日後の痛みは、2008 年度のほうが強かったのは 68 名 (11.5%)、前年度のほうが強かったのは 147 名 (24.9%) で、前年度が 2008 年度より痛いと感じた人は 2.2 倍であった。また同様に、腫脹、発赤、かゆみでは 2008 年度より前年度のほうが強かったのは、それぞれ 1.5 倍、1.6 倍、1.1 倍であった。

2. ボランティアの接種予定者は 45 名あったが、接種後 1 名が迷走神経反射により顔面蒼白で気分が悪くなったため、接種者 10 名のところで

表 1 各群における接種中からその後の痛みの強さ

	接種中の痛み	接種終了後 数十秒以内	その後の 最高の痛み
生理食塩水 (n=3)	3.0	2.3	0.7
チメロサル 希釈生理食塩水 (n=7)	1.7±1.4	1.6±1.4	4.4±0.8
2-フェノキシ エタノール希釈 生理食塩水 (n=10)	0.6±0.5	0.4±0.7	0.0±0.0
<i>p</i> 値	<i>p</i> >0.05	<i>p</i> =0.03	<i>p</i> =0.0001

p 値はチメロサルと 2-フェノキシエタノールとの比較。

試験を中止した。その結果、生食水、チメロサル、2-フェノキシエタノールの接種終了者は、それぞれ 3 名、7 名、10 名であった。結果はチメロサルと 2-フェノキシエタノールによるペインスケール値を用いて U 検定を行った。表 1 に示すように、接種中の痛みはチメロサルと 2-フェノキシエタノールに有意差を認めなかったが、接種後数十秒後以内の痛みではチメロサルが有意 ($p=0.03$) に痛かった。また最高の痛みの比較でもチメロサルが有意 ($p=0.0001$) に痛かった。この接種試験に際し、筆者自身も試験液の 2 種類を左右上腕に接種を受けた。片側に数分後から非常に強い痛みを長時間感じ、インフルエンザワクチン接種時より明らかに痛かった。その後、接種した 2 種類がチメロサルと 2-フェノキシエタノールであり、痛みの強いほうがチメロサルであったことが判明した。チメロサル接種後に最高の痛みを感じた時期はボランティアにより数分後から翌日までとさまざま、接種当日の夜に 2 名が鎮痛剤の内服をしていた。また表 2 に示すように、チメロサルによるかゆみは有意 ($p=0.0007$) に強く出現し、そのかゆみは 1~5 日目に最も強く感じた。接種部位の腫脹や発赤はチメロサル以外ではほとんどなかったが、チメロサルでは接種後 2~5 日に腫脹が平均 7.6 cm、発赤が平均 8.3 cm 認め、他に比較して接種部位の反応

表 2 各群におけるかゆみ、腫脹、発赤

	最高の かゆみ	腫脹 (cm)	発赤 (cm)
生理食塩水 (n=3)	0.3	0.2	0.2
チメロサル 希釈生理食塩水 (n=7)	1.4±1.1	7.6±10.1	8.3±10.0
2-フェノキシ エタノール希釈 生理食塩水 (n=10)	0.0±0.0	0.1±0.2	0.1±0.2
<i>p</i> 値	<i>p</i> =0.0007		

p 値はチメロサルと 2-フェノキシエタノールとの比較。

が強いことが判明した。

III. 考 察

インフルエンザワクチンの痛みに関する前年度との比較についてアンケート調査を行った結果、接種中の痛み、接種後痛み、接種数日後の痛みを、2007 年度のほうが 2008 年度より強く感じた人の数は、弱く感じた人のそれぞれ 11.7 倍、1.6 倍、2.2 倍であった。前年度との比較ではあるが、この結果は院内での「今年のインフルエンザワクチンの痛みは少ない」という評判を裏づけるものであった。2007 年と 2008 年度ではワクチン内容液のワクチン株と保存剤が変更されていた。ワクチン株は H1N1 がソロモンからブリスベンに、H3N2 が広島からブリスベンに、B 型はマレーシアからフロリダにそれぞれ変更されていた¹⁾。しかし、これまでも毎年のようにワクチン株は変更されてきたが、それによって痛みが変わるとは考えにくいことから、このことが痛みと直接に関連しているとは考えられなかった。一方、2007 年度に含まれていた保存剤チメロサルが 2008 年度は 2-フェノキシエタノールに変更されており、このこととの関連が疑われた。その他、接種医の違いによる影響もあるかもしれないが、どちらも同様に多数の医師が交代で接種しており、差は生じないと判断した。

チメロサルが痛みと関連するとの推論を検証

するため、ボランティアを対象としてワクチン含有濃度と同濃度の各保存剤を溶解させた生食水を接種し比較した。途中で中止となったため、コントロールとなる生食水を接種した人は少なく、すべての群間での統計学的な検討はできなかった。しかし、チメロサルは7名、2-フェノキシエタノールは10名に接種できたので、その2群間で検討した。その結果、チメロサルのほうが2-フェノキシエタノールより有意に痛いこと ($p=0.0001$) が判明した。しかしながら、途中で中止となったため対象数が少なく、その評価には限界があると思われた。またチメロサルの痛みは接種中より数十秒後のほうが強く、接種後痛みの最も強い時期は数分後より翌日までさまざまであった。2007年と2008年度のインフルエンザワクチンの痛みにおける比較アンケートでは接種中の痛みが最も軽減していたので、保存剤関連の痛みとワクチン関連の痛みの時期が異なった。しかし、このアンケートは前年度との比較であるため、インフルエンザワクチン接種と痛みとのタイミングを正確に答えているか疑問であった。またアンケートでも接種後の痛みについては不明としたものが30%と、接種中および数日後に比べ率が高かった。

アンケートの回収後、改めてボランティアに詳細を聴取すると、すべてのボランティアはチメロサル接種側が他方より痛く、さらにインフルエンザワクチンより痛みが強く、また接種後の時間が経ってから痛かったと答えた。また迷走神経反射で中止となった1例はチメロサルと2-フェノキシエタノールを左右に接種しており、チメロサル接種側が2-フェノキシエタノール接種側より非常に痛かったと答えた。ワクチン場合はワクチン抗原などの蛋白の成分も含有されているため刺激性が軽減されると考えられ、同濃度ではあるが生食水に溶解したチメロサルでは痛みが増強されたと思われた。今回の迷走神経反射はチメロサル接種による痛みとの関連性を疑った。また接種部位の発赤や腫脹の局所反応も2-フェノキシエタノールはほとんどなかったが、チメロサルは平均7~8cmの腫脹や発赤があり、接種部位の局所反応も強いと思われた。

チメロサルは殺菌作用があることから、1930年代より保存剤として認可、点耳液や目薬、コンタクトレンズ洗浄液、ワクチンなどの保存剤として使用されてきた。チメロサルは有機水銀化合物であるが、エチル水銀化合物で、神経障害の原因とされているメチル水銀とは異なり、生体での半減期がメチル水銀1.5カ月に比べ、1週間以内とされている²⁾。1999年に、米国小児科学会と合衆国公衆衛生サービス (United States Public Health Service)³⁾、また欧州医薬品審査庁 (European Agency for the Evaluation of Medical Products) の許可医薬品委員会 (Committee for Proprietary Medical Products)⁴⁾ も「ワクチン中の水銀曝露の程度では有害な証拠はないがチメロサルを含まないワクチンの使用を早急に進めていくべきだ」とした。また世界保健機関 (WHO) のワクチン安全性委員会も「ワクチンが病原体で汚染されるリスクは、ワクチンのチメロサルによるリスクによる副反応よりはるかに大きい」として、すぐに中止するのではなく、できるだけ添加しない方向性を示した。保存剤を除去するためには、製造過程でバイアルに詰める段階での無菌状態が必要である。また単回使用で終わる pre-filled ワクチンの場合なら問題はないが、インフルエンザワクチンなど年齢によって接種量が異なる場合、1本のバイアルに何度も針を刺して必要量を吸引するため、殺菌作用のある何らかの保存剤の添加が必要となる。

毛井ら⁵⁾によるチメロサルと2-フェノキシエタノールのインフルエンザワクチン単盲検ランダム比較試験では、どちらかを含有するワクチン間に痛みやその他の接種部位局所反応に有意差はなかったと報告した。一方、Talbot ら⁶⁾は、インフルエンザワクチンで同濃度のチメロサルが含有されるものと保存剤が含有されていない pre-filled ワクチンを比較し、チメロサルは腫脹と発赤が有意に多かったが、痛みは含有していないほうが有意に強かったと報告した。今回、2-フェノキシエタノールはチメロサルより有意に痛みが少なかったため、2-フェノキシエタノールが痛みを軽減している可能性も推測された。今回の検討では、生食のみの接種数が少ないので統計的な検

討はできなかったが、生食のほうが2-フェノキシエタノールよりペインスケール値は大きかった。チメロサルは過敏性反応を惹起するとの報告があり^{7,8)}、Audicana ら⁸⁾は接触性皮膚炎が疑われる若年者においてパッチテストで10%以上の陽性者があり、その原因が予防接種に含まれるチメロサルや歯の治療で使用されるアマルガムが一因ではないかと報告した。また報告数は少ないがインフルエンザワクチンのチメロサルによって全身性のアナフィラキシーが発生した症例報告もあった^{9,10)}。チメロサルの使用頻度については1996~2006年の間に約1/8に減少していた¹¹⁾。一方、2-フェノキシエタノールの殺菌効果はチメロサルと同程度と評価され¹²⁾、チメロサルの代用品として使用されるようになった。知り得る範囲では2-フェノキシエタノールによるワクチン汚染事故はなく、また副反応の報告は少なく1例のみ報告¹³⁾があった。

最後に、痛みや接種部位局所の反応の軽減という観点からも、早期にチメロサルを含有しないワクチンあるいは2-フェノキシエタノールへ変更したワクチンの製造が望まれる。

謝辞：最後に、データ整理についてお手伝いいただいた雪吉孝子、濱野明美、川畑順子さんに深謝いたします。

文 献

- 1) 国立感染研究所 (<http://idsc.nih.go.jp/vaccine/atopics/atpcs002.html>)
- 2) Pichichero ME, et al : Mercury concentrations and metabolism in infants receiving thimerosal : descriptive study. *Lancet* 360 : 1737-1741, 2002
- 3) Joint statement of the American Academy of Pediatrics and the United States Public Health Service. *Pediatrics* 104 : 568-569, 1999
- 4) Human Medicines Evaluation Unit, the European Agency for the evaluation of Medicinal products : EMEA public statement on thiomersal containing medicinal products. Doc Ref : EMEA20962, 1999
- 5) 毛井順子, 他 : 代替保存剤としてフェノキシエタノールを含有したインフルエンザ HA ワクチンの成人を対象とした安全評価—単盲検ランダム化比較試験—. *新薬と臨牀* 57 : 1091-1097, 2008
- 6) Talbot HK, et al : Immunogenicity, safety and consistency of new trivalent inactivated influenza vaccine. *Vaccine* 26 : 4057-4061, 2008
- 7) Patrizi A, et al : Sensitization thimerosal in atopic children. *Contact Dermatitis* 40 : 94-97, 1999
- 8) Audicana MT, et al : Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives : study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. *Am J Contact Dermat* 13 : 3-9, 2002
- 9) Lee-Wong M, et al : A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94 : 90-94, 2005
- 10) Zheng W, et al : Thimerosal in influenza vaccine : an immediate hypersensitivity reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 99 : 574-575, 2007
- 11) Meyer BK, et al : Antimicrobial preservative use in parenteral products : past and present. *J Pharmaceu Sci* 96 : 3155-3167, 2007
- 12) Lowe I, et al : The antimicrobial activity of phenoxyethanol in vaccines. *Letters in Applied Microbiology* 18 : 115-116, 1994
- 13) Vogt T, et al : Generalized eczema in an 18-month-old boy due to phenoxyethanol in DPT vaccine. *Contact Dermatitis* 38 : 50-51, 1998

(受付 : 2009年10月26日, 受理 : 2010年1月13日)

* * *