

ワクチン接種後の有害事象と副反応

北里生命科学研究所周ウイルス感染制御Ⅱ

中山 哲 夫

(平成 31 年 1 月 15 日受付)

(平成 31 年 4 月 10 日受理)

Key words: vaccine adverse event, vaccine adverse event reporting system (VAERS),
vaccine adverse reaction, vaccine, sudden infant death syndrome (SIDS)

要 旨

ワクチン接種後の有害事象が「副反応の疑い」として報告されており報告された事象がワクチン接種により発症するかのような誤解が生じる。厚生科学審議会（厚生労働省 予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会：第 1 回から第 35 回，一部第 34 回）で審議された副反応疑い報告状況に公開されている資料を参考に平成 25 年 4 月から平成 30 年 4 月（一部 2 月）までに報告された事象を対象として重篤な副反応，特に死亡例の報告をまとめた。麻しん・風しん混合ワクチン（MR），麻しん，風しん，おたふくかぜ，水痘の生ワクチン接種後の重篤な副反応は 10 万あたり 0.51～1.91 で死亡例については 5 年間のうちで MR ワクチン接種後では 5 例のみであった。ジフテリア・破傷風・百日咳（DTaP），不活化ポリオ（IPV），DTaP-IPV，インフルエンザ桿菌タイプ B（Hib），肺炎球菌（PCV），日本脳炎ワクチン接種後の重篤な副反応の頻度は 10 万あたり 2.03 以下で死亡例は Hib，PCV 同時接種の 44 例であった。23 価肺炎球菌，インフルエンザワクチン接種後死亡例は 51 例，63 例であった。報告された死亡原因としては小児では乳幼児突然死症候群（SIDS：Sudden Infant Death Syndrome）と原因不明が多く，成人では一般の死亡原因と一致していた。ワクチンは生体の免疫応答を利用して感染防御，症状の軽減を目的とするものである。ワクチン接種後の有害事象の発症は避けることができないがワクチン接種との直接的な因果関係は科学的な原因究明が必要となる。

〔感染症誌 93：493～499，2019〕

序 文

ワクチンは生体の免疫応答を利用することで感染症に対する特異抗体，細胞性免疫を誘導することで感染を予防する，もしくは発症を軽減化することで公衆衛生に貢献してきた。ワクチンには生ワクチンと不活化ワクチンがありそれぞれ異なる免疫応答を誘導する¹⁾。生ワクチンは生体内で増殖することで自然感染に近い免疫応答を誘導することができる。生ワクチンは弱毒化されてはいるもののその親株の野生株の自然感染で起きる合併症を副反応としておこす可能性を潜在的にもっていることからそれぞれの生ワクチン接種後にはその副反応の発生には注意を要する²⁾。

一方，不活化ワクチンは生体内で増殖することなくその成分に対する免疫応答として主として抗体産生

を誘導する。接種した部位での炎症反応は接種後の局所反応として局所の発赤，腫脹，疼痛を惹起する²⁾。接種された抗原は所属リンパ節に運ばれ不活化ワクチン抗原，トキソイド，アジュバントによりサイトカイン，ケモカインが産生され炎症反応を起こすことで免疫担当細胞を活性化し獲得免疫を誘導することになる¹⁾³⁾⁴⁾。

こうした一連の免疫応答は生ワクチンでは弱毒化された病原体の増殖，不活化ワクチンでは炎症反応が免疫応答の引き金となる。ワクチンの効果としての免疫反応は別の視点から見ると例えば炎症性サイトカインの産生はワクチンの局所の副反応の原因と考えられる¹⁾。ワクチンの副反応とワクチンの効果は同じ免疫反応を異なる視点からみていることになる。従って，ワクチンの副反応は避けることのできない現象ともいえるがその中には重篤な副反応が報告され極めて稀ではあるが死亡例が報告されてくる。

ワクチンの副反応はワクチン接種後に発生した望ま

別刷請求先：(〒108-8641) 東京都港区白金 5-9-1

北里生命科学研究所周ウイルス感染制御Ⅱ

中山 哲夫

しくない事象が科学的にワクチンに関連して起きると想定できる事象 (adverse reaction) である。一方、有害事象はワクチン接種後に発生したすべての望ましくない事象が科学的にワクチンに関連しておきるかどうか不明である現象 (adverse event) のことを指すものである。我が国で副反応の疑いとして報告される事象の中にはワクチン接種に関連して発症する科学的な説明ができない有害事象が多く存在する⁵⁾。アメリカでは Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) というワクチン接種後に起きたその因果関係を問わない有害事象を登録するシステムがある。VAERS はワクチンとの因果関係は問わないすべて有害事象を集積しシグナルを検出するシステムである⁶⁾。一方、我国の副反応報告システムはワクチンとの因果関係がある、または不明である事象が医療機関、企業より「副反応疑い報告」として報告・集積されるシステムである。因果関係が不明である事象についても副反応疑いとして呼称していることが誤解を招く一因となっている⁷⁾。副反応疑い報告に報告される事象の中の死亡例について解析し有害事象と副反応についての考え方を明確にすることを目的とした。

材料と方法

厚生科学審議会 (厚生労働省 予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会：第1回から第35回、一部第34回) で審議される副反応疑い報告状況に公開されている資料を参考にジフテリア・破傷風・百日咳 (DTaP)、DTaP 不活化ポリオ4種混合 (DTaP-IPV)、日本脳炎、インフルエンザ、23 価肺炎球菌 (PPSV23) ワクチンについては平成25年4月から平成30年4月 (一部2月) までに報告された事象を対象とした⁸⁾。不活化ポリオ (IPV: inactivated polio)、インフルエンザ桿菌 B 型 (Hib: *Haemophilus influenzae* type B)、肺炎球菌 (PCV: *Streptococcus pneumoniae*)、B 型肝炎 (HBV: hepatitis B) については製造承認され販売されてからの報告例を集計した⁸⁾。ワクチン製造企業から報告された製造販売数をもとに集計し副反応疑い例として報告される頻度を集計した。

成績

1. 主なワクチン接種後の副反応報告

厚生科学審議会において5年間に報告された主なワクチンの想定される接種回数、副反応報告例数、重症と思われる副反応報告例数と10万接種機会あたりの副反応の出現頻度と死亡例数を Table 1 に示した。麻しん・風しん混合ワクチン (MR)、麻しん、風しん、おたふくかぜ、水痘の生ワクチン接種後の副反応は10万あたり1.19~2.60、重篤な副反応は0.51~1.91で死亡例については5年間のうちでMR ワクチン接種後の5例、おたふくかぜ、水痘の生ワクチン接種後では

それぞれ1例と3例であった。BCG に関して重篤な副反応は10万あたり2.94、死亡は3例、ロタウイルスワクチンは1価のヒト型、5価ワクチンでも重篤な副反応は10万あたり3例前後で死亡例は1価のヒト型では10例、5価ワクチンでは6例報告されているが、それぞれ6例は他の不活化ワクチンとの同時接種であった。

一方、不活化ワクチンは小児を対象としたDTaP、破傷風・ジフテリアトキソイド (DT: diphtheria and tetanus toxoids)、DTaP-IPV、IPV、Hib、PCV、日本脳炎ワクチン接種後の副反応の頻度は10万接種あたりHBVの1.08からDTaPの7.84の範囲であった。DTaPは2012年からDTaP-IPVに変更となり小児の基本となるワクチンとなった。DTaP-IPV 接種後の重篤な副反応の頻度は10万接種あたり1.16で死亡例は25例、うち同時接種例は18例であった。Hibは2008年から販売され、PCVは2012年から販売され2013年から定期接種に組み込まれた。製造販売以来の副反応報告の頻度は10万接種あたり3.05~5.89でその中の重篤な副反応は10万接種あたり1.12~1.97で死亡例はHibが44例、PCV7が10例、PCV13が34例であり、それぞれ43例、10例、32例が同時接種例であった。日本脳炎ワクチンは2012年から細胞培養型ワクチンが導入され副反応報告の頻度は10万接種あたり2.08、重篤な副反応報告は10万接種あたり0.77、2例の死亡例が報告されている。

主として高齢者を対象とするPPSV23の副反応報告の頻度は10万接種あたり8.37で重篤な副反応報告は10万接種あたり2.04、死亡例は51例であった。インフルエンザワクチンは全年齢層が対象となり7シーズンで副反応報告の頻度は10万接種あたりの0.52で重篤な副反応報告は10万接種あたり0.17、死亡例は63例が報告されている。

2. PPSV23、インフルエンザワクチン接種後の死亡例の解析

PPSV23、インフルエンザワクチン接種後の死亡例の年齢分布を Table 2 に示した。PPSV23、インフルエンザワクチン共に80歳代でそれぞれ15例、22例であった。インフルエンザワクチンでは10歳未満で11例の死亡例が報告されていた。報告された死亡例のワクチン接種から発症までの日数を Table 3 に示した。PPSV23 接種後では不明例が19例、接種後1週以内は10例、1週から1カ月以内で6例、1年以内8例、1年以上8例と広く分布していた。インフルエンザワクチン接種後では不明例は3例、1週以内が37例、1週から1カ月以内では15例、1年以内は8例であり、ワクチン接種後1カ月以内に集中していた。PPSV23、インフルエンザワクチン接種後の死亡に

Table 1 Number of reported cases of vaccine adverse events, serious events reported from medical facilities.

Vaccine	Vaccine dose	Adverse events [Incidence /100,000]	Serious events [Incidence /100,000]	Death (Simultaneous injections)
Measles and rubella (MR)	12,569,416	238 [1.89]	123 [0.98]	5
Measles	506,214	6 [1.19]	4 [0.79]	-
Rubella	791,580	12 [1.52]	4 [0.51]	-
Mumps	5,912,796	154 [2.60]	113 [1.91]	1
Varicella zoster	10,224,983	165 [1.61]	94 [0.92]	3
BCG	4,791,172	740[15.45]	141 [2.94]	3 (1)
Human rotavirus	3,856,526	176 [4.56]	139 [3.60]	10 (6)
5-valents rotavirus	3,341,219	93 [2.78]	68 [2.04]	6 (6)
DTaP	1,134,685	89 [7.84]	23 [2.03]	2 (2)
DT	9,590,002	130 [1.36]	26 [0.27]	-
Inactivated polio (IPV)	5,812,347*	92 [1.58]	38 [0.65]	2 (2)
DTaP-IPV	20,190,866	491[2.43]	234 [1.16]	25 (18)
Haemophilus influenzae b (Hib)	31,865,870*	1,116 [3.50]	483 [1.52]	44 (43)
7-valent pneumococcus (PCV7)	13,976,155*	823 [5.89]	157 [1.12]	10 (10)
13-valent pneumococcus (PCV13)	17,896,657	545 [3.05]	353 [1.97]	34 (32)
Hepatitis B virus (HBV)	23,527,547**	255 [1.08]	158 [0.67]	11 (10)
Japanese encephalitis virus (JEV)	22,166,980**	461 [2.08]	171 [0.77]	2
2-valent human papilloma virus (2-HPV)	7,003,575*	1,592 [22.73]	528 [7.54]	4
4-valent human papilloma virus (4-HPV)	1,948,602*	493 [25.30]	186 [9.54]	-
23 valent pneumococcus (PPSV23)	15,946,003	1,334 [8.37]	326 [2.04]	51
Influenza split (from 2011/12 season)	307,820,000***	1,602 [0.52]	518 [0.17]	63

DTaP-IPV: including both DTaP-sIPV (Sabin type) and DTaP-wIPV (Salk type).

Vaccine dose indicated the number estimated for a single human dose.

IPV, Hib, PCV, 2-HPV, and 4-HPV * indicated the dose from licensure of each vaccine to Feb. 2018. HBV and JEV ** from Nov. 2012 to Feb. 2018 and influenza *** indicated the dose from the 2011/12 season. The other vaccines indicated the number from Apr. 2013 to 2018. Incidence of adverse events was calculated per 100,000 doses. No. of deaths is shown reported from both medical facilities and pharmaceutical companies without duplication and the number cases following simultaneous injections were shown in parentheses.

Table 2 Age distribution of deaths/following vaccination with PPSV 23 and influenza vaccines

	PPSV23	Influenza vaccine
<10 years		11
10-19 years	1	
20-29 years		0
30-39 years		1
40-49 years		3
50-59 years		3
60-69 years	4	5
70-79 years	13	5
80-89 years	15	22
≥ 90 years	5	10
Unknown	13	3
Total	51	63

Table 3 Onset of death as an adverse event following vaccination

	PPSV23	Influenza
Day 0	1	4
Day 1	1	16
Day 2	3	5
Day 3-7	5	12
Day 8-1 month	6	15
1-3 months	4	6
3-12 months	4	2
≥ 1 year	8	
Unknown	19	3
Total	51	63

3. 小児ワクチン接種後の死亡例

DTaP-IPV 接種後の死亡例は 25 例、PCV7 & 13、Hib 接種後では 44 例が報告されており Hib を含む同時接種は 43 例で PCV7 & 13 を含む同時接種は 42 例であることから 44 例のほとんどが PCV と Hib の同

至った疾患名が明らかなものは肺炎, 呼吸不全が多く, 次いで心血管系の疾患であった (Table 4).

Table 4 Causal diagnosis of death

Diagnosis	PPSV23	Influenza
Pneumonia	23	11
Respiratory failure	2	6
Multi-organ failure	3	5
Neurological diseases	2	
Cardiac disease	2	10
Liver failure	1	1
ADEM		2
Bacteremia		2
Anaphylaxis		2

Table 5 Onset of death following vaccination with DTaP-IPV, PCV, and/or Hib.

	DTaP-IPV	PCV7&13	Hib
Day 0-1	11	16	17
Day 2-3	4	12	12
Day 4-7	4	7	7
≥ Day 8	3	8	8
Unknown	3	1	0
Total	25	44	44

時接種例と考えられた。死亡例におけるワクチン接種から発症までの日数については接種当日から3日以内が50%以上を占めていた (Table 5)。その死亡原因についてまとめて Table 6 に示した。原因不明が24例と半数を占めており乳幼児突然死症候群 (SIDS: sudden infant death syndrome) が7例, 心疾患, 窒息が各3例, 呼吸器感染症が2例であった。

考 察

ワクチンは生体の免疫応答を利用して感染を防ぐ, もしくは感染しても重症化を予防する働きがある。1960年代から現在使用されているワクチンが開発され, 特に生ワクチンとして麻疹, 風疹ワクチンは1978/77年に定期接種に組み込まれ更にMRワクチンの2回接種の普及により2015年に麻疹の排除国として認められた⁹⁾。生ワクチンは生体内で増殖することで親株の野生株の合併症をワクチン接種後におこす可能性が危惧される。重篤な副反応の中で報告された死亡例は5例で, 約250万接種に1例であった。

不活化ワクチンは生体内で増殖することはなく一般的に副反応の頻度は少ないものと考えられてきた。百日咳全菌体ワクチン (DTwP) が1949年に開発され1968年から定期接種となったが1974年12月と翌年1月に死亡例が相次いで報告され一次中止となった。その後, 接種年齢を引き上げ再開されたが接種率は低下し百日咳患者の報告例・死亡例も増加し1981年には無細胞型のDTaPが開発された¹⁰⁾。DTwP接種数時間後の死亡例で時間的経過からワクチンの副反応と考

Table 6 Causal diagnosis of deaths/following vaccination with DTaP-IPV, PCV, and/or Hib.

SIDS or SIDS suspected	7
Cardia disease	3
Respiratory infections	2
Suffocation	3
Status epilepticus	1
Volvulus	1
Liver failure	1
Leukemia	1
Autoimmune hemolytic anemia	1
Unknown	24
Total	44

えられた。後日, Naイオンチャンネルの遺伝子異常であるDravet症候群の可能性が報告されている¹¹⁾。このようにワクチンの副反応と考えられた中には, 後日, 他の基礎疾患に由来することが判明することがある。

日本脳炎ワクチンは1954年に開発されその後精製法が改善され1967年から特別対策としてワクチン接種を拡大してきた。マウス脳由来のワクチンであることから脳由来成分の混入からアレルギー性脳炎として急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) をおこす潜在的危惧が抱かれて2005年に重篤なADEM症例が報告されマウス脳由来のワクチンは勧奨接種が中止となり接種率が低下した結果, 事実上中止となり2009年から組織培養型のワクチンが導入された。副反応の報告はより安全性の高いワクチンの開発へと繋がってきた歴史がある¹²⁾。

2008年にHibが認可されて以来2010年にはPCV7, HPV, ロタワクチンと外国で広く利用され有効なワクチンが導入され2010年には暫定的にPCV7とHibが公費助成されるようになった。しかし, 2011年3月にはワクチン接種後の死亡例が7例報告され一時中断されたが, 外国での副反応の出現頻度と同レベルであることから1カ月後に再開となった¹³⁾。

本研究において5年間の副反応検討部会に報告された資料をまとめると, Hib, PCVではそれぞれ44例の死亡例が報告されDTaPでは2例, 2012年から導入されたDTaP-IPVでは25例の死亡例が報告されている。HibとPCVの組合せが多く少なくとも44例が同時接種後の死亡例で年間に8例程度である。接種後3日以内の例が多くほとんどの症例においてはその原因が不明とされており窒息を含めたSIDSが10例である。厚生労働省から報告される平成29年 (2017) 人口動態統計月報年計 (概数) の概況に報告される死亡数, 死亡率の統計によるとSIDSは1歳未満の死亡例の死亡原因の第3位で平成20年前後から150例前後

Table 7 Cause of death and mortality rate/100,000 in the elderly ≥65 years

	Mortality rate/ 100,000		Mortality rate/ 100,000
Respiratory diseases	166.9	Cardiovascular diseases	271.8
Influenza	1.2	Hypertension	5.5
Pneumonia	95.4	Cardiac diseases	158.4
Acute bronchitis	0.4	Chronic rheumatic diseases	1.8
Chronic obstructive diseases	12.5	Acute myocardial infarction	28.7
Asthma	1.2	Other ischemic diseases	27.6
Other respiratory illness	56.2	Endocarditis	8.8
Aspiration pneumonia	30.9	Cardiomyopathy	3
Interstitial pneumonia	14.2	Arrhythmia & conduction disturbance	24.8
Others	11.1	Heart failure	58.8
Bacteremia	9.2	Others	4.7
Neurological disease	26.7	Cerebrovascular accidents	87.4
Meningitis	0.2	Subarachnoid hemorrhage	9.9
Spinal muscular atrophy	2.1	Cerebral hemorrhage	25.6
Parkinson's disease	6	Cerebral infarction	49.8
Alzheimer's disease	9.6	Others	2.2
Other neurological diseases	8.7	Aortic aneurysm & dissection	14.5
Urogenital diseases	30.9	Other vascular diseases	6
Senility	74.2	Malignant tumors	307.5
SIDS	0.1	Total mortality rate	1,046

で推移しており平成28年度では109例と報告されており10万人口あたりで10例前後と推定される¹⁴⁾。SIDSの原因としての遺伝子レベルの検討ではQT延長、セロトニン伝達経路、自律神経系の調節異常、ニコチン酸代謝関連、エネルギー代謝、感染症に伴う炎症性反応に関わる遺伝子異常が疑われている¹⁵⁾。こうした遺伝子異常が背景にあるだけでなくうつぶせに寝かせたことによる窒息、家族のたばこ喫煙、感染症等の複合因子が考えられている¹⁶⁾。しかしながら、最近の遺伝子レベルの解析の結果によるrespiratory syncytial virus (RSV)の感染を含めたウイルス感染に伴う高サイトカイン血症はサイトカインレセプターの遺伝子異常や過剰産生による異常反応も想定される¹⁴⁾。

成人の予防接種では60歳から死亡例が認められ特に70~80歳で増加しPPSV23接種後51例、インフルエンザワクチン接種後63例(60歳以上では42例)が報告されたが接種後1カ月以上の例も多く死亡原因は肺炎・呼吸不全、心疾患である。全年齢層における65歳以上の死亡原因をまとめてTable 7に示した。悪性新生物は10万あたり307.5、心疾患が271.8と1~2位を占めており肺炎を含めて呼吸器疾患は166.9である¹⁴⁾。

我が国の副反応報告システムは製造業者、医療機関からの自発報告によるものであり「因果関係あり」、「因果関係不明」が報告され、「因果関係なし」は報告されないため厳密には有害事象報告とは異なっている。アメリカのVAERSでは有害事象(adverse events)

として報告された死亡例は1997年から2013年までに2,149例が報告されており1歳未満で1,165例、65歳以上の高齢者では375例が報告されている。その間のワクチン接種は20億ドースが供給されていたと推定され100万接種に1例と推定される¹⁷⁾。1歳未満でSIDSが544例と死亡の原因とされておりDTaP-HBV-IPVの多価ワクチンとHib、PCVの同時接種の組合せやこれらの成分を含んだ多価ワクチンとPCVとの同時接種の他にもHBV接種後の死亡例も報告されている。ワクチン接種とSIDSとの因果関係は明らかでないとして報告されている。成人における死亡例526例の原因としては虚血性心疾患119例を含め心疾患は247例、肺炎を含めた呼吸器疾患が77例、寄生虫を含めた感染症が62例、その他悪性腫瘍と通常の成人の死亡原因と一致するものである¹⁷⁾。

主として成人が対象となる23価肺炎球菌ワクチンが認可されてから1990年から2013年までのVAERSに報告された重篤な有害事象は25,168例報告されている。その中の92%は非重篤例であるが66例の死亡例が報告されている。62例が成人でその原因としては当該年齢における死亡原因と一致するものでワクチン接種との因果関係は明らかではないと報告されている¹⁸⁾。また、PPSV23と同時に接種を受ける機会の多いインフルエンザワクチンについても4価不活化ワクチンが認可された2013年から2015年までにVAERSに報告された有害事象が1,838件で、そのうちの127例の重篤例中Guillain-Barré症候群が13例、死亡例は12例であった。

VAERSの報告は自発報告に基づくものでワクチンとの因果関係は問わないもので安全性に関する重大な事象の発生傾向を察知するものである。新たに認可されたワクチンについては報告された有害事象がまとめて報告されている。我が国の報告システムはメーカー、医療機関からの自発報告に基づくもので実質は有害事象報告であるが副反応の疑い報告として検討部会上がりその資料は公開されてはいるもののまとめて報告されたことはなく予防接種に関わる関係者には目に触れることはない。ワクチンは生体の免疫応答を利用して感染防御、発症予防を期待するものであるが個々のヒトの免疫応答には差があり不幸な転帰をとることもまれではあるが避けることはできない。ワクチン接種後に起こればその関連性が疑われるもののその多くはワクチン接種との因果関係は不明であり、小児期ではSIDS、成人特に高齢者では一般人口動態の死亡原因に一致するものである。報告される有害事象の中にもワクチンの副反応も入っており有害事象について因果関係を科学的に検討する必要がある。Table 6に示したように同時接種と考えられる死亡例44例の因果関係のうち不明が24例を占めている。ワクチン接種後の重大な副反応に関して専門家が集まって臨床経過報告書や検査所見から因果関係を議論しても現在の科学のレベルからは「接種との時間的経過から死亡の因果関係は否定できない」と結論することが多い。「否定できない」は「副反応疑い」として報告される。しかし、このことは必ずしも明確な科学的な根拠により因果関係を証明したのではない。重篤な副反応症例については検体を採取保存することで将来的に検査方法を含めた科学の進歩により因果関係の解明を期待するものである。

ワクチン接種後の有害事象の集積はその中に「真の副反応」の可能性を察知するシステムで、多くの有害事象は「因果関係は不明」として報告され不幸にして起きた事象についての因果関係を科学的に検討して副反応か否かを評価するシステムの構築が必要である。「副反応疑い」は誤解を招きかねないため「有害事象報告」の意味あいを周知啓発することが肝要である。そのうえで有害事象の収集、科学的根拠に基づいた議論・評価とともに公開する必要がある。高齢者においては神経系、心臓・呼吸器系の基礎疾患を有しており特にこうした有害事象の発生は避けることはできないことである。ワクチンの導入により感染症は減少し子供達がかつて命定めと言われた麻疹の排除が達成され細菌性髄膜炎は激減し2歳までには重症感染症から免れワクチンの恩恵に浴していることを忘れてはならない。

謝辞：本研究にあたり、厚生労働省 厚生科学審議

会（予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会）資料の集計にご協力いただきましたジャパンワクチン株式会社の方々に感謝いたします。

利益相反自己申告：著者中山哲夫はジャパンワクチン会社、第一三共株式会社から講演料を、第一三共会社、北里第一三共ワクチン株式会社から研究費を受けている。

文 献

- 1) Nakayama T : An inflammatory response is essential for the development of adaptive immunity-immunogenicity and immunotoxicity. *Vaccine* 2016 ; 34 : 5815—8.
- 2) 中山哲夫：ワクチンの接種法と有効性・安全性。岡部信彦，岡田賢司，齋藤明彦，多屋馨子，中野貴司，中山哲夫，細久光編，予防接種の手引き 2018-19年度版。近代出版，2018；p. 92—101.
- 3) Kashiwagi Y, Maeda M, Kawashima H, Nakayama T : Inflammatory responses following intramuscular and subcutaneous immunization with aluminium-adsorbed or non-adsorbed vaccines. *Vaccine* 2014 ; 32 : 3393—401.
- 4) Siegrist CA : Vaccine immunology. In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines* (6th edn). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2013 ; p. 14—32.
- 5) 田中敏博：予防接種後の有害事象と副反応。小児感染免疫 2013 ; 25 : 478—80.
- 6) Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F : Safety monitoring in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2015 ; 33 : 4398—405.
- 7) 谷口清州：副反応報告システム。ワクチン基礎から臨床まで（日本ワクチン学会）。朝倉書店，2018；p. 39—46.
- 8) 厚生労働省：厚生科学審議会（予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会）。https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-kousei_284075.html.
- 9) 多屋馨子，竹田 誠，駒瀬勝啓：麻しんワクチン，MR ワクチン。ワクチン基礎から臨床まで（日本ワクチン学会）。朝倉書店，2018；p. 124—35.
- 10) 佐藤勇治：日本で開発された精製百日咳ワクチン（purified pertussis vaccine）の基礎研究，開発過程および導入後の動き。小児感染免疫 2008 ; 20 : 347—58.
- 11) Tro-Baumann B, von Spiczak S, Lotte J, Bast T, Haberlandt E, Sassen R, *et al.* : A retrospective study of the relation between vaccination and occurrence of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011 ; 52 (1) : 175—8.
- 12) 岡部信彦：日本脳炎ワクチン問題その背景。ウイルス 2005 ; 55 : 303—6.
- 13) 厚生労働省小児肺炎球菌ワクチン，ヒブワクチンの安全性の評価結果について。<https://www.>

- mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200000167mx.html.
- 14) 厚生労働省平成 29 年 (2017) 人口動態統計月報年計 (概数) の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/7jinkou/geppo/nengai17/index.html>.
- 15) Weese-Mayer DE, Ackerman MJ, Marazita ML, Berry-Kravis EM : Sudden infant death syndrome : review of implicated genetic factors. *Amer J Med Genetic* 2007 ; 143 : 771—88.
- 16) Opdal SH, Rognum TO : The sudden infant death syndrome gene : does it exist? *Pediatrics* 2004 ; 114 : e506—12.
- 17) Moro PL, Arana J, Cano M, Lewis P, Shimabukuro TT : Deaths reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, 1997-2013. *Clin Infect Dis* 2015 ; 61 : 980—7.
- 18) Miller ER, Moro PL, Cano M, Lewis P, Bryant-Genevier M, Shimabukuro TT : Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013. *Vaccine* 2016 ; 34 : 2841—6.

Vaccine Adverse Events and Adverse Reactions

Tetsuo NAKAYAMA

Kitasato Institute for Life Sciences, Laboratory of Viral Infection II

Vaccine adverse events are reported following immunization as vaccine adverse reactions in Japan. Vaccine adverse events are inevitable because vaccines induce protective immunity to reduce the severity of infection through the stimulation of innate immunity. Vaccine adverse events are registered by the Ministry of Health, Labour and Welfare (Committee of evaluation of vaccine adverse events). We analyzed the data reported as severe adverse events and death in the meeting from Apr. 2013 to Feb. 2018). Some data reported from licensure to 2018. The incidence of serious adverse events following immunization with measles and rubella combined (MR), measles, rubella, mumps, and zoster monovalent vaccines was 0.51-1.91/100,000 doses and five cases of death after MR, one after mumps, and three after zoster vaccination, were reported during five years. That following, DTaP-IPV, IPV, Hib, PCV, Japanese Encephalitis vaccines was $\leq 2.03/100,000$ doses and 44 deaths were reported following simultaneous administration of Hib and PCV. The main reason for death was sudden infant death syndrome (SIDS) : some were unidentified in infants, and those in the elderly were respiratory and cardiovascular diseases. Vaccine adverse events were reported as adverse reactions (causal relationship to vaccination) and vaccine adverse events are discriminated from adverse reactions.