

総説

小児における新型コロナウイルスワクチン 接種後アナフィラキシーへの対応

獨協医科大学医学部 小児科学

宮本 学, 吉原 重美

要旨

2022年9月現在, COVID-19の小児用 mRNA ワクチンは約288万回接種され, ワクチンに関連したアナフィラキシーとして報告されたのは9件であった。そのうち, 専門家による検討で明らかなアナフィラキシーと判断されたのは2名で, 100万接種あたり0.7件の発生率であった。これは既存のワクチンの副反応によるアナフィラキシー発生率と同等と考えられる。ワクチンの副反応はブライトン分類に基づき評価されるが, 迷走神経反射を含む予防接種ストレス関連反応等の紛れ込みがみられるため, 正確に診断することが必要である。アナフィラキシーが生じた場合は, 治療の第一選択であるアドレナリンの筋肉内注射を躊躇せずに行う。

mRNA ワクチンに含まれるアレルゲンは, ポリエチレングリコール (PEG) である可能性が高いとされる。そのため, これまでに PEG を含む薬剤でアレルギー症状を生じた既往がある者に対するワクチン接種は慎重に判断する必要がある。しかし, 接種前に PEG のアレルギー反応を確認する臨床検査は確立していないため, 問診によるハイリスク患者の抽出が試みられている。いずれにしても, アナフィラキシーへの対応法を各施設で明文化し, スタッフ間で情報の共有を行うことで, アナフィラキシー発生時, 確実に治療を行えるようにしておく必要がある。

Key Words : 新型コロナウイルス感染症, ワクチン, アナフィラキシー, 予防接種ストレス関連反応, ブライトン分類

1. はじめに

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) のワクチンは, 全世界で125.8億回投与され, 世界人口の67.7%が少なくとも1回の接種を行った¹⁾。日本においては, 3億1千万回以上投与され, 人口の81.5%が少なくとも1回の接種を行った²⁾。しかし, 小児の接種率は21.7%に過ぎず, 今後小児での接種が進むことが期待される。COVID-19に対する mRNA ワクチンの非常に高い有効性は, エビデンスに基づき明らかである^{3,4)}。一方, mRNA ワクチンの接種開始直後には, アナフィラキシーを生じた症例が多く報告され, 既存のワクチンと比較しアナフィラキシーの発症が多い可能性が指摘され

た⁵⁾。現在では, 症例の集積によりアナフィラキシー発生リスクは既存のワクチンと比較し, 同等もしくはやや高い程度とされている。本稿では, アナフィラキシーの総論と, COVID-19 ワクチンとアナフィラキシーの関連, 接種後のアナフィラキシーへの対応を中心に概説する。

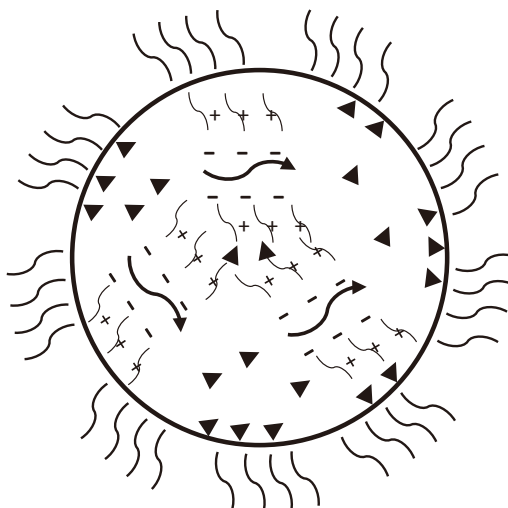
2. 小児に接種可能なワクチン

小児 (20歳以下) に使用可能な COVID-19 ワクチンは, 2022年9月現在 Pfizer/BioNTech 社のコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (コミナティ筋注[®], コミナティ筋注5~11歳用[®]) が5歳以上で, Moderna 社のコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (スパイクバックス筋注[®]) が12歳以上で, アストラゼネカ社の遺伝子組換えサルアデノウイルスベクターコロナウイルスワクチン (バキスゼブリア筋注[®]) が18歳以上で薬事承認されている。ここからは, mRNA ワクチンであるコミナティ筋注[®], スパイクバックス筋注[®] について, 接種後急性期の副反応について述べる。

令和4年9月13日受付, 令和4年10月18日受理
別刷請求先: 宮本 学

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学医学部小児科学

E-mail : manabu-m@dokkyomed.ac.jp



LNP component	Predicted Immunogenicity	Pfizer/BioNtech vaccine (/dose)	Moderna vaccine (/dose)
PEG-lipid	Preexisting Anti-PEG IgM, IgG and/or IgE	50 μ g	
Ionizable lipid	Pathogen-associated molecular pattern receptors	430 μ g	Total lipid dose is 1930 μ g
neutral lipid	Complement activation	90 μ g	
cholesterol	—	200 μ g	
mRNA	Pathogen-associated molecular pattern receptors and Factor XII activation	30 μ g	100 μ g

図1 mRNA ワクチンの構成成分 (文献5から引用改変)

DSPC, 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine ; LNP, Lipid nanoparticle ; PEG, Polyethylene glycol

3. ワクチンでのアナフィラキシー

成人での第3相試験では、Pfizer/BioNTechのワクチンでは約4万3千人に実薬もしくはプラセボが1:1で接種され、どちらの群でもアナフィラキシーは生じなかった³⁾。しかし、Modernaのワクチンでは約3万人に実薬もしくはプラセボが1:1で接種され、2名にアナフィラキシー (Anaphylactic reaction) を認めた⁴⁾。しかし、このうち1名はプラセボ群であった。これらのmRNAワクチンは、小児での有効率を調査したデータにおいても、アナフィラキシーを含む重篤な副反応を認めなかったことから高い安全性が認められたとしている^{6,7)}。米国FDAとCDCによるワクチン副反応イベント報告システム (VAERS) に登録されたアナフィラキシーの報告は、2021年7月の時点で6-17歳の年齢層において980万件あたり35件 (約3.5人/100万人) であり、検索方

法が異なるものの、3種混合ワクチン (0.51人/100万人) と同等とされる⁵⁾。日本でのデータでは、2022年9月の時点で5-11歳に対し約288万回接種され、アナフィラキシー疑いとして医療機関から報告されたのは9名 (約3.1人/100万人) であった⁸⁾ (ただし、正確な因果関係の判定を受けアナフィラキシーの疑いとされたのは2名のみで約0.7名/100万人となる)。これらのことから、コロナウイルス mRNA ワクチンによってアナフィラキシーが生じる可能性は、日本の小児においては他のワクチンと比較してほぼ同等と考えられる。

4. ワクチンの成分

これまでにワクチン関連アナフィラキシーの原因としては、ゼラチンやラテックス、卵タンパク質などの一般的な賦形剤に対し、IgEが関与するI型アレルギーが指摘されてきた⁹⁾。また、インフルエンザワクチンにおい

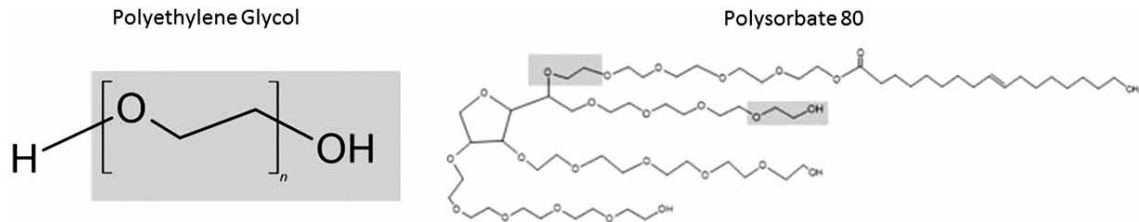


図2 ポリエチレングリコール (左) とポリソルベート 80 (右) の構造式

では、ワクチン主成分である HA 抗原に対する IgE 抗体がアナフィラキシーを引き起こしたとする報告もある¹⁰⁾。

では、mRNA ワクチンは何によってアレルギー反応が生じるのだろうか。小児に使用可能な 2 種の mRNA ワクチンには、主成分である mRNA の他、mRNA を保護する脂質ナノ粒子 (LNP) が含まれている⁵⁾ (図 1)。mRNA は、その負の電荷により血液凝固系の接触相蛋白質として機能し、第 XII 因子を活性化することで、ブラジキニンの産生を通じ血管浮腫やアナフィラキシー反応を惹起する可能性がある^{5,11)}。また、脂質ナノ粒子を形成する脂質二重膜には、その水溶性や構造を保持するためにポリエチレングリコール (PEG) が使用されており、これをアナフィラキシーの原因物質とする指摘がある¹²⁾。

PEG は、マクロゴールとも呼ばれるエチレンオキシドと水の負荷重合体であり、分子量によって分類されている (図 2 左)。2 社の mRNA ワクチンには、分子量 2000 の PEG 2000 が使用されている。注射薬に用いられることがあるポリソルベートも、PEG と類似構造を持ち、交差反応性を有する¹³⁾ (図 2 右)。マクロゴールは、多くの食材に乳化剤として添加され、食品として安全性が確認されている。また、大腸内視鏡の前処置用薬剤や慢性便秘薬として使用されることもあり、化粧品や軟膏の基剤、注射薬にも含まれる場合も多い^{14,15)}。PEG に対するアレルギー反応は、PEG 特異的 IgE 抗体、IgG 抗体、IgM 抗体の関与が示唆されている⁵⁾ が、薬剤投与後に補体系の活性化およびトリプターゼの上昇が観察されたことから、IgE、IgG の関与が推測されている¹⁶⁾。Stone らは、PEG 3350 により即時型反応を生じた 2 症例を検討し、患者血漿中の抗 PEG 特異的 IgE および IgG 抗体が存在すること、PEG の分子量が大きいほどこれらの抗体の結合度が上昇することを報告した¹⁴⁾。これらの PEG 特異的抗体を調べるルーチンでの検査方法は存在しないため、一般集団での抗体保有率はよくわかっていない。これまでは、測定法やカットオフ値によって 5% から 70% の範囲で異なることが報告されて

おり、一般集団の多くは PEG に対する抗体を保有している可能性がある⁵⁾。

5. ワクチン接種時の注意点

COVID-19 ワクチン接種後のアナフィラキシー等への対応方法は、日本アレルギー学会から「新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症 (アナフィラキシー等) の管理・診断・治療」という指針が示されている¹⁷⁾。この中で、ワクチン接種に注意を要する対象として、接種不適合者と接種要注意者が挙げられている。

まず、Pfizer/BioNTech 社製ワクチンの接種不適合者は (1) 明らかな発熱を呈している者、(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、(3) 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者、(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者、である。このうち、(3) 以外の該当者は一時的な接種延期で良いとされる。(3) に該当する場合で、1 回目のワクチン接種で重度の過敏症を呈した場合は同ワクチンの接種を避ける。また、ワクチンの成分、特に PEG あるいはポリソルベートを含む薬剤に対して重度の過敏症をきたした既往がある場合、専門医による適切な評価とアナフィラキシーなどの重度の過敏症発症時の十分な対応ができる体制のもとでない限り、同ワクチンの接種は避けるべきとされる。なお、「重度の過敏症」に該当するのは、アナフィラキシーを明らかに疑う症状を呈した場合のみであり、血管迷走神経反射や発熱等の副反応は該当しない。Pfizer/BioNTech 社製ワクチンの接種が開始した最初期のデータでは、米国 CDC に「重度の過敏症」として報告された 175 例のうち、詳細な検討によってアナフィラキシーと判定されたのは 21 例のみであった¹⁸⁾。また、日本での小児副反応報告においても、専門家による評価でアナフィラキシーが強く疑われるとされたのは、報告 9 件中 2 件のみ (2022 年 9 月 2 日現在)⁸⁾ であり「真のアナフィラキシー」を正確に診断することで今後のワクチン接種の方向性を判断する必要がある。

表1 我が国で使用可能な予防接種のうち、PEGもしくはポリソルベートを含むもの

製品	賦形剤
沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(プレベナー13 [®])	ポリソルベート80
インフルエンザHAワクチン「第一三共」	ポリソルベート80
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(ガーダシル [®])	ポリソルベート80
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック [®])	ポリソルベート80
5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン(ロタテック [®])	ポリソルベート80
不活化ポリオワクチン(イモバックス [®])	ポリソルベート80
コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン(コミナティ筋注5~11歳用 [®])	PEG 2000
コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン(コミナティ筋注)	PEG 2000

(厚生労働省の資料を参考に著者ら作成)

次に、接種要注意者は(1)抗凝固療法を受けている者、血小板減少症又は凝固障害を有する者、(2)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者、(3)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者、(4)予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者、及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者、(5)過去に痙攣の既往のある者、(6)本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者、である。このうち、(4)で全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある場合と、(6)に該当する場合は、ワクチン接種時に、アナフィラキシーなどの重度の過敏症に対応できるような体制のもとで接種し、接種後の観察時間も30分以上とすることが望ましいとされている。欧米におけるワクチン接種指針は、更に不特定多数の薬剤でアナフィラキシー、もしくは原因不明のアナフィラキシー既往がある患者でも注意が必要としている^{19,20}。Banerjiらは、mRNAワクチンの初回接種前に問診すべき項目とその後の対応を提案しており¹³、PEGやポリソルベートを含む注射薬で即時型(4時間以内)もしくは重度のアレルギー反応を生じたことがある場合は、アレルギー専門医によるフェノタイプ推定や拡大皮膚テストを実施すべきとしている。拡大皮膚テストは、PEGを含む複数の薬剤を用いた皮膚プリックテストを実施し、陰性であれば濃度を上げ、それでも陰性であれば皮内テストを行うというプロトコルである¹³。なお、PEGやポリソルベートを含む薬剤の一覧も公開されており、日本におけるこれらを含む予防接種も厚生労働省ホームページで閲覧可能である²¹(表1)。よって、これらの予防接種時に重篤なアレルギー反応を呈した既往があるかどうかは問診すべきであろう。

6. アナフィラキシーへの対応

アナフィラキシーの診断や治療については、日本アレルギー学会の「アナフィラキシーガイドライン2022」²²や、前述の「新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症(アナフィラキシー等)の管理・診断・治療」¹⁷に詳細に記載されている。ワクチン接種後のアナフィラキシーで異なる点は、診断にブライトン分類を用いる点と、治療にPEGやポリソルベートを含まない薬剤を使用する点である。

ブライトン分類は、Brighton collaborationによって作成されたワクチン接種後副反応評価の世界的な基準である²³。ブライトン分類によって症例を定義することで、世界共通の副反応評価を行うことができる。アナフィラキシーの症例定義²⁴を表2に示す。我が国でのワクチン接種後のアナフィラキシー疑い症例についても、ブライトン分類に沿った情報が収集され、専門家による事後評価によりワクチン接種との因果関係が評価される。

アナフィラキシーに対する治療は、アナフィラキシーガイドライン2022²²に記載されているとおり行う。アナフィラキシーに対する第1選択薬はアドレナリン筋肉内注射であり、患者評価後に、遅滞なく実施する。蘇生チームの招集、体位調整(仰臥位、下肢挙上)、必要時の酸素投与、静脈路の確保と輸液、必要に応じた心肺蘇生、頻回かつ定期的なバイタルの評価は、ワクチン接種後のアナフィラキシーにおいても同様に行う(図3)。特徴的なのは、治療薬剤にPEGやポリソルベートを含まないものを使用することである。内服薬剤の多くには賦形剤としてこれらが含まれる場合が多く、使用前に添付文書の確認が必要である¹⁷(添付文書にはマクロゴールと記載されることが多い)。アナフィラキシーガイドライン2022では、アナフィラキシーを認識し、治療するた

表2 プライトン分類におけるアナフィラキシーの症例定義 (文献 24 より引用改変)

レベル	基準
必須基準	突発性の発症 徴候および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
レベル 1	1つ以上のメジャー皮膚症状および1つ以上のメジャー循環器症状 (または/および1つ以上のメジャー呼吸器症状)
レベル 2	2-1 1つ以上のメジャー循環器症状および1つ以上のメジャー呼吸器症状
	2-2 1つ以上のメジャー循環器症状 (または1つ以上のメジャー呼吸器症状) および1つ以上の異なる器官 (循環器および呼吸器は除く) で1つ以上のマイナー症状
	2-3 1つ以上のメジャー皮膚症状および1つ以上のマイナー循環器症状 (または/および1つ以上のマイナー呼吸器症状)
レベル 3	1つ以上のマイナー循環器症状 (または呼吸器症状) および2つ以上の異なる器官/分類から1つ以上のマイナー症状
レベル 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
レベル 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)

臓器	メジャー症状	マイナー症状
皮膚/粘膜症状	<input type="checkbox"/> 全身性蕁麻疹もしくは全身性紅斑 <input type="checkbox"/> 血管浮腫 (遺伝性ものを除く), 局所もしくは全身性 <input type="checkbox"/> 発疹を伴う全身性掻痒感	<input type="checkbox"/> 発疹を伴わない全身性掻痒感 <input type="checkbox"/> 全身がちくちくと痛む感覚 <input type="checkbox"/> 有痛性眼充血 <input type="checkbox"/> 接種局所の蕁麻疹
循環器症状	<input type="checkbox"/> 指定された血圧低下 <input type="checkbox"/> 非代償性ショックの臨床的な診断 (以下の3つ以上) <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<input type="checkbox"/> 末梢性循環の減少 (以下の2つ以上) <ul style="list-style-type: none"> ・ 頻脈 ・ 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
呼吸器症状	<input type="checkbox"/> 両側性の喘鳴 (気管支痙攣) <input type="checkbox"/> 上気道性喘鳴 <input type="checkbox"/> 上気道腫脹 (口唇, 舌, 喉, 口蓋垂, 咽頭) <input type="checkbox"/> 呼吸窮迫 (以下の2つ以上) <ul style="list-style-type: none"> ・ 頻呼吸 ・ 補助的な呼吸筋の使用増加 (胸鎖乳突筋, 助間筋など) ・ 陥没呼吸 ・ チアノーゼ ・ 喉音発生 	<input type="checkbox"/> 持続性乾性咳嗽 <input type="checkbox"/> 嘔声 <input type="checkbox"/> 咽咳閉塞感 <input type="checkbox"/> くしゃみ, 鼻水 <input type="checkbox"/> 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難
消化器症状	—	<input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 悪心 <input type="checkbox"/> 嘔吐
臨床検査	—	<input type="checkbox"/> 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇

ステップ ④・⑤・⑥を 速やかに 並行して 行う	① アナフィラキシーを認識し、治療するための文書化された緊急時用プロトコルを作成し、定期的に実地訓練を行う。
	② 可能ならば、曝露要因を取り除く。 例：症状を誘発していると思われる検査薬や治療薬を静脈内投与している場合は中止する。
	③ 患者を評価する：気道/呼吸/循環、精神状態、皮膚、体重を評価する。
	④ 助けを呼ぶ：可能ならば蘇生チーム(院内)または救急隊(地域)。
	⑤ 大腿部中央の前外側にアドレナリン(1:1,000 [1mg/mL] 溶液) 0.01 mg/kgを筋注する(最大量：成人 0.5mg、小児 0.3mg)。投与時刻を記録し、必要に応じて5~15分毎に再投与する。ほとんどの患者は1~2回の投与で効果が得られる。
	⑥ 患者を仰臥位にする、または呼吸困難や嘔吐がある場合は楽な体位にする。下肢を挙上させる。突然立ち上がった座った場合、数秒で急変することがある。
	⑦ 必要な場合、フェイスマスクか経口エアウェイで高流量(6~8L/分)の酸素投与を行う。
	⑧ 留置針またはカテーテル(14~16Gの太いものを使用)を用いて静脈路を確保する。0.9%(等張)食塩水 1~2Lの急速投与を考慮する(例：成人ならば最初の5~10分に5~10 mL/kg、小児ならば10mL/kg)。
	⑨ 必要に応じて胸部圧迫法で心肺蘇生を行う。
	⑩ 頻回かつ定期的に患者の血圧、心拍数・心機能、呼吸状態、酸素濃度を評価する(可能ならば持続的にモニタリング)。

図3 アナフィラキシーの管理(文献22から引用改変)

表3 PEGを含まない剤形と含む剤形

PEG含有なし	PEG含有あり(PEGの種類)
ザイザルシロップ	ザイザル錠(マクロゴール400)
ジルテックDS	ジルテック錠5/10(マクロゴール400)
アレジオンDS	アレジオン錠10/20(マクロゴール6000)
アレグラOD錠60mg	アレグラ錠30mg/60mg(マクロゴール400)
アレグラDS	—
ピラノア錠20mg	—
エバステルOD錠5mg/10mg	エバステル錠5mg/10mg(マクロゴール6000)
アレロック錠2.5	アレロック錠5(マクロゴール6000)
アレロックOD錠2.5/10	アレロック顆粒0.5%(マクロゴール4000)
タリオンOD錠5/10	タリオン錠5mg/10mg(マクロゴール6000)
クラリチン錠10mg	—
クラリチンレディタブ錠10mg	—
ルパフィン錠10mg	—
—	テザレックス錠(マクロゴール400)

(文献15より引用)

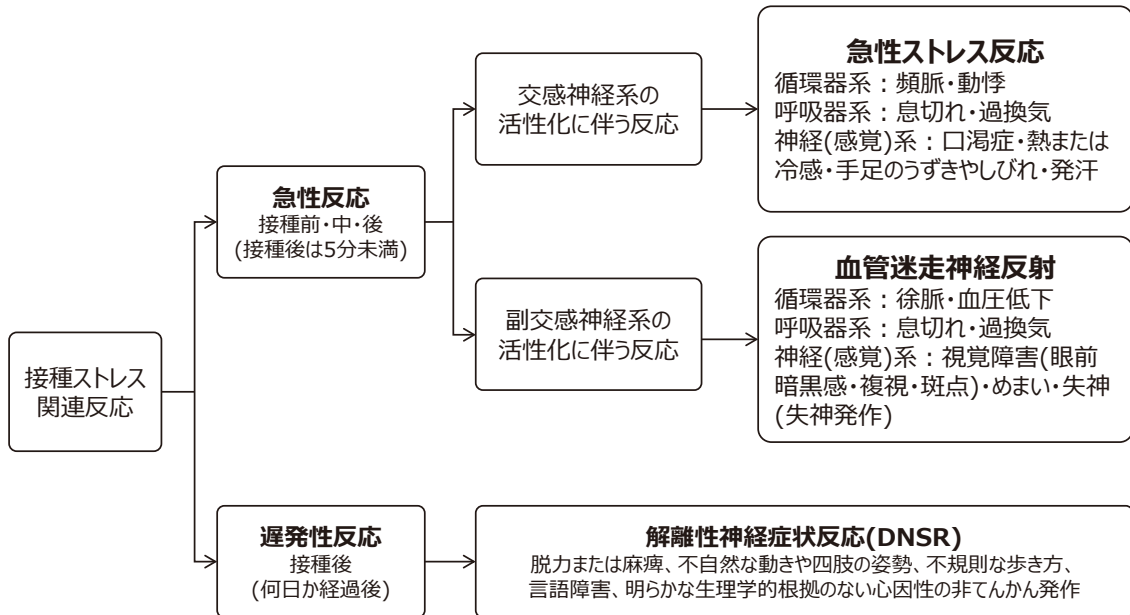


図4 予防接種ストレス関連反応の症状とスペクトラム (文献26から引用)

めの文書化された緊急時用プロトコルを作成し、定期的リハーサルを行うこと²²⁾とされており、緊急時用のプロトコルに使用可能な薬剤のリストを載せておくといふのがよいだろう。抗ヒスタミン薬においては、一般的にドライシロップ製剤やOD(口腔内崩壊)錠にはマクロゴールが含まれないことが多い¹⁵⁾(表3)。

ワクチン接種後副反応が生じた場合は、医師等が厚生労働省への報告を行う必要がある²⁵⁾。独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の電子報告受け付けサイトからの入力、副反応疑い報告書に記載してファックスで送信、アプリで作成した報告書を国立感染症研究所にファックスで送信といった方法がある。アナフィラキシーにおいては、ワクチンとの関連によらず、接種後4時間以内に発生した場合が報告の対象となる。その後、専門家による評価により因果関係が認定された場合は、予防接種法に基づく予防接種健康被害救済制度の対象となる。ブライトン分類による症例定義を満たすかどうかの評価のポイントとなるため、これらの評価に必要な症状を明確に記録しておく必要がある。

7. アナフィラキシーの鑑別

アナフィラキシーの鑑別診断としては、血管迷走神経反射、パニック発作、喘息発作、過換気症候群、てんかんなどがあるが、近年、予防接種ストレス関連反応(ISRR: immunization stress-related responses)が目されている。ISRRは、予防接種にまつわる「不安

により生じる反応であり、接種前から接種時および接種直後(5分未満)に発症する急性反応と、接種後数日程度経過してから発症する遅発性反応がある²⁶⁾(図4)。このうち、急性反応はアナフィラキシーとの鑑別が必要となることがある。両者とも複数臓器に症状が生じ、循環器系や消化器系では症状が類似しているため、皮膚や呼吸器系の症状に着目して鑑別することが提唱されている(表4)。アナフィラキシーでは、発赤や膨疹、結果浮腫を生じることが多いが、ISRRでは蒼白、冷感を生じる。また呼吸器系では、アナフィラキシーでは喘鳴や咳嗽が生じるが、ISRRでは過換気もしくは正常な呼吸である。ISRRは、年齢、予防接種での注射による痛み、針への恐怖、ワクチンそのものへの不安、メディアからのネガティブな情報など様々な要因が複合的に絡み合っているため、予防接種時に不安がないかどうかを確認し、それを取り除く努力をすることが必要である。

8. おわりに

現時点でCOVID-19ワクチンによるアナフィラキシーの頻度は、既存のワクチンと比較し大幅に多くはない。また、アナフィラキシーが生じたとしても、適切に対処すれば重大な問題が起こることはほぼない。ワクチンを接種している機関では、アナフィラキシーが生じた時の対応を明文化し、スタッフ間で共有することが必要である。現在のアナフィラキシー発症率では、アナフィラキシーのリスクとCOVID-19のリスクを比較すると

表4 アナフィラキシーと急性ストレス反応の比較 (文献26より引用, 一部改変)

	アナフィラキシー	急性ストレス反応 (広義)		
		急性ストレス反応 (狭義)	血管迷走神経反射	
発症時間	通常接種5分後* (60分ほど遅れて発症する場合もある)	接種前・中・直後 (5分未満)	接種前・中・直後 (5分未満) (急な起立の際は5分後にも起こり得る)	
器 官 別	皮膚	・全身性発疹 (蕁麻疹) または全身性紅斑, 血管浮腫 ・皮膚発疹を伴うまたは伴わない局所または全身, 全身性掻痒 ・全身のチクチク感 ・注射部位局所の発疹 ・眼の充血, 掻痒感	・蒼白 ・発汗 ・冷感 ・湿感	・蒼白 ・発汗 ・冷感 ・湿感
	呼吸器系	・持続性咳嗽, 気道狭窄: 吸気時または呼気時喘鳴 ・非常に重度の場合, 呼吸停止	・過換気 (急速, 深い呼吸)	・呼吸深度は正常
	循環器系	・心拍数上昇 ・血圧低下 ・非常に重度の場合, 心停止	・心拍数上昇 ・収縮期血圧正常または上昇	・心拍数低下 ・血圧低下
	消化器系	・吐き気・嘔吐・腹部痙痛	・吐き気	・吐き気・嘔吐
	神経他感覚系	・不安, 落ち着きのなさ, 動揺, 意識喪失, 仰臥位または横臥位にしても改善傾向がない	・恐怖感, ふらつき, めまい, しびれ, 脱力感, 唇のチクチク感, 手足のけいれん	・一過性の意識消失, 仰臥位または横臥位により改善傾向がみられる, 強直間代発作が起こることもある

*日本のアナフィラキシーガイドラインでは, 薬物・食物アレルギーによる5分以内の発症は25%程度で, おおむね65%程度が60分以内に発症している

明らかに接種を行う方が費用対効果に優れている²⁷⁾. アナフィラキシーを極度に恐れることなく, 接種を進めていくことが必要である.

文 献

- Global Change Data Lab. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (参照 2022-09-04)
- 内閣官房内閣広報室: これまでの総接種回数. 新型コロナワクチンについて. <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (参照 2022-09-04)
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al: Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* **383**: 2603-2615, 2020.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* **384**: 403-416, 2021.
- Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, et al: Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol* **147**: 2075-2082, 2021.
- Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al: Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* **386**: 35-46, 2022.
- Creech CB, Anderson E, Berthaud V, et al: Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* **386**: 2011-2023, 2022.
- 厚生労働省: 令和4年度第11回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催) 資料. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00049.html (参照 2022-09-04)
- Stone CA, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, et al: Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol* **85**: 2694-2706, 2019.
- Nagao M, Fujisawa T, Ihara T, et al: Highly increased levels of IgE antibodies to vaccine components in children with influenza vaccine-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* **137**: 861-867, 2016.
- Preissner KT, Fischer S, Deindl E: Extracellular RNA as a Versatile DAMP and Alarm Signal That Influences Leukocyte Recruitment in Inflammation

- and Infection. *Front Cell Dev Biol* **18** : 1-24, 2020.
- 12) Klimek L, Novak N, Cabanillas B, et al : Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19 : Possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy* **76** : 3307-3313, 2021.
 - 13) Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al : mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions : Current Evidence and Suggested Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* **9** : 1423-1437, 2021.
 - 14) Stone CA, Liu Y, Relling M V, et al : Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates : More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* **7** : 1533-1540, 2019.
 - 15) 長尾みづほ : ワクチン接種後のアナフィラキシー. *臨床とウイルス* **49** : 119-127, 2021.
 - 16) Povsic TJ, Lawrence MG, Lincoff AM, et al : Pre-existing anti-PEG antibodies are associated with severe immediate allergic reactions to pegnivacogin, a PEGylated aptamer. *J Allergy Clin Immunol* **138** : 1712-1715, 2016.
 - 17) 浅野浩一郎, 藤澤隆夫, 中村陽一, 他 : 新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症(アナフィラキシー等)の管理・診断・治療. *アレルギー* **70** : 215-223, 2021.
 - 18) Centers for Disease Control and Prevention. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 14-23, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7002e1.htm> (参照 2022-09-04)
 - 19) United Kingdom Health Security Agency. COVID-19 : the green book, chapter 14a. <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a> (参照 2022-09-04)
 - 20) Klimek L, Bergmann K-C, Brehler R, Pfützner W, Zuberbier T, Hartmann K, et al : Practical handling of allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergo J Int.* **30** : 79-95, 2021.
 - 21) 厚生労働省 : アレルギー反応が心配されている, ポリエチレングリコール (PEG) やポリソルベートが含まれる医薬品にはどのようなものがありますか. 新型コロナワクチン Q&A. <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0004.html> (参照 2022-09-04)
 - 22) Anaphylaxis 対策委員会 (委員長 : 海老澤元宏) : アナフィラキシーガイドライン 2022, 一般社団法人 日本アレルギー学会 東京, 1-32, 2022.
 - 23) Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas J-M, et al : Anaphylaxis : Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* **25** : 5675-5684, 2007.
 - 24) 岡田賢司, 村上恭子 : 【ワクチンのファーマコビジランスの動向】日本における取組み プライム分類の導入に向けて. *薬剤疫学* **20** : 55-62, 2015.
 - 25) 厚生労働省 : 医師等の皆さまへ ~新型コロナウイルスワクチンの副反応疑い報告のお願い~. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou_youshikietc.html (参照 2022-09-04)
 - 26) 日本産婦人科医会 : 思春期の予防接種と接種ストレス関連反応. <https://www.jaog.or.jp/note/思春期の予防接種と接種ストレス関連反応/>(参照 2022-09-04)
 - 27) Shaker M, Abrams EM, Greenhawt M : A Cost-Effectiveness Evaluation of Hospitalizations, Fatalities, and Economic Outcomes Associated with Universal Versus Anaphylaxis Risk-Stratified COVID-19 Vaccination Strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* **9** : 2658-2668, 2021.

Management of Anaphylaxis Associated with Vaccination for COVID-19 in Children

Manabu Miyamoto, Shigemi Yoshihara

Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University

By September 2022, approximately 2.88 million doses of COVID-19 mRNA vaccine had been administered in Japanese children, and 9 cases of vaccine-related anaphylaxis had been reported. Of these, 2 cases were determined to be definite anaphylaxis by expert review, for an incidence rate of 0.7 cases per million doses. This is equivalent to the incidence of anaphylaxis from adverse reactions to existing vaccines. If anaphylaxis occurs, pediatricians should administer an intramuscular injection of adrenaline, the first choice of treatment for anaphylaxis.

The allergen contained in mRNA vaccines is likely to be

polyethylene glycol (PEG). Therefore, we must be cautious in our decision to vaccinate individuals with a history of allergic reactions to PEG-containing agents. However, since no clinical test has been established to confirm allergic reactions to PEG prior to vaccination, efforts are being made to identify high-risk patients by questionnaire. It is necessary for each facility to clearly state how to respond to anaphylaxis and share information among staff so that treatment can be reliably administered in the event of anaphylaxis.