

アレルギー児および非アレルギー児（健常児）のゼラチン特異IgE抗体

東京医科大学小児科, 北里研究所ウィルス部*

柏木保代 高見剛

小西佐知子 河島尚志

武隈孝治 星加明德 中山哲夫*

key words : アレルギー患児, ワクチン, ゼラチン, ゼラチン特異IgE抗体

要 旨

生ワクチン接種後のアレルギー反応がゼラチンに対するアレルギーであることがわかり, 近年問題となっている. 今回, 我々はアレルギー患児のゼラチンに対する感作状況と全体としての健康人のゼラチンアレルギーの頻度を知るために, ゼラチン特異IgE抗体を測定した.

ゼラチンに対する特異的IgE抗体はアレルギー患児で219例中5例(2.3%)に陽性で, 健常児(0-15歳代)では551例中で1例(0.18%)に陽性であり, アレルギー患児において有意に陽性率が高かった. 陽性児の内訳は重症アトピー性皮膚炎3例, 喘息患児2例であった. ゼラチンに対する特異的IgE抗体陽性児の5例はいずれもゼラチンを含んだワクチン接種後に副反応を認めた事はなく, ゼラチンを含む食物に対しても臨床的にアレルギー症状はなかった. また, 健常児296例で麻疹ワクチン接種前後にペア血清でゼラチン特異的IgE抗体を検索したが, 抗体が産生されたものはいなかった.

は じ め に

これまでMMRワクチン接種後に認められるアナフィラキシー反応が報告されてきた¹⁾が, このアレルギー反応はワクチン成分またはワクチン内に混入する鶏卵成分が, 原因アレルゲンと考えられてきた¹⁾. しかし, 臨床的に卵アレルギーの認められない子供たちにも同様の反応が報告されており²⁾, KelsoらはMMRワクチン接種後にアナフィラキシー反応をおこした患者血清中に, ゼラチンに対するIgE抗体が存在することをImmuno blotting法で明らかにし³⁾, 阪口らはゼラチンを含んだワクチンや食物摂取後の即時型反応と, ゼラチンに対するIgE抗体との関連を報告している⁴⁾⁻⁶⁾. このように, ワクチンに安定剤として使用されるゼラチンが, アナフィラキシー反応を含んだアレルギー反

応の原因アレルゲンとなることが近年報告されてきており問題となっている. 今回, 我々はアレルギー患児のゼラチンに対する感作状況と全体としての健康人のゼラチンアレルギーの頻度を知るために, ゼラチン特異IgE抗体を測定した.

対象と方法

対象とした血清を表1に示した. 東京医科大学小児科外来通院中のアレルギー患児219例, 1994年から北里研究所に保管されていたアレルギーのない0歳から15歳までの血清551検体である. アレルギー患児の年齢は4ヵ月から15歳で, アレルギー疾患の内訳は, 気管支喘息51例, アトピー性皮膚炎148例, 気管支喘息とアトピー性皮膚炎合併20例である. さらに生ワクチン中のゼラチンが免疫原となるかどうかを検討するために1歳から3歳までの健常児296例において麻疹ワクチン接種前後のペア血清でゼラチン特異IgE抗体を測定した.

ゼラチン特異IgE抗体は阪口の報告によりFluorometric Indirect enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いて測定した^{7) 8)}. 概略を図1に示し

Abbreviations : DPT ; Diphtheria-pertussis-tetanus, ELISA ; Enzyme linked-immunosorbent assay, MMR ; Measles-mumps-rubella, Ua ; Unit allergen, RAST ; Radio-allergosorbent test

表1. アレルギー患児219例と健常児551例の内訳

アレルギー患児*			健常児
0-1 歳	27 例		94 例
1-2 歳	44 例		53 例
2-3 歳	32 例		48 例
3-4 歳	20 例		35 例
4-5 歳	16 例		38 例
5-15 歳	80 例		283 例
計			
	219 例		551 例

*アレルギー患児の内訳 気管支喘息51例, アトピー性皮膚炎148例, 気管支喘息アトピー性皮膚炎合併20例

表2. ゼラチン特異IgE抗体陽性率

1) アレルギー患児	5 例 / 219 例	(2.3%)	] $P < 0.01$
健常児	1 例 / 551 例	(0.18%)	
2) 健常児麻疹ワクチン接種前後 (年齢1-3歳)			
(AIK-C)			
	0 例 / 296 例		

ゼラチン coating (10 μ g/ml)
 ↓
 血清 10 倍希釈
 ↓
 抗ヒトIgE β -ガラクトシダーゼ
 ↓
 4-MU β -Dガラクトシド
 ↓
 反応停止
 ↓
 蛍光強度測定

図1. ゼラチン特異IgE抗体の検出方法

た. ウシゼラチンを10 μ g/mlにして100 μ lをプレートにcoatingし, 血清10倍希釈で3時間反応させたのちに β -ガラクトシダーゼでラベルした抗ヒトIgE抗体

をovernightで反応させたあと4-MU β -Dガラクトシドを加えた. 2時間で反応を停止させ, 蛍光強度を測定し標準血清と比較測定し, 0.35Ua/ml以上を陽性とした.

また気管支喘息の重症度は小児アレルギー研究班の判定基準⁹⁾に, アトピー性皮膚炎の重症度は吉田の分類¹⁰⁾に従った.

結 果

ゼラチン特異IgE抗体陽性率を表2に示した. アレルギー患児では219例中5例(2.3%)に認められ, 健常児551例中ではゼラチン特異IgE抗体は1例(0.18%)にのみ陽性で, アレルギー患児において有意に高い陽性率($p < 0.01$)を示していた. さらに, 1歳から3歳までの健常児296例において, 麻疹ワクチン(AIK-C)

表3. アレルギー患児におけるゼラチン特異IgE抗体陽性児の内訳

Case	Age	IgE to gelatin (Ua/ml)	Disease	IgE (U/ml)	RAST to egg	Vaccine
1) [REDACTED]	10 Y	0.52	BA (moderate)	1900	N. D.	DPT Polio Rubella J. E.
2) [REDACTED]	7 Y	0.59	AD (severe)	10500	3+	Polio J. E.
3) [REDACTED]	8 Y	0.6	BA (moderate)	1800	1+	DPT Polio Measles
4) [REDACTED]	5 M	2.83	AD (severe)	8500	3+	None
5) [REDACTED]	1 Y 10 M	4.24	AD (severe)	12000	6+	DPT Polio Rubella Measles

N. D. : not done J. E. : Japanese Encephalitis AD : Atopic Dermatitis BA : Bronchial Asthma

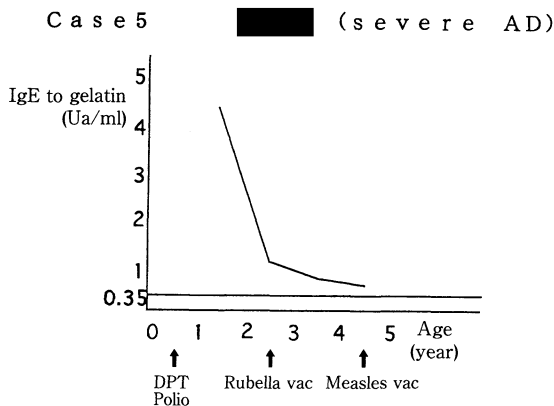


図2. Case 5 におけるゼラチン特異IgE抗体の経時的推移
ゼラチン特異IgE抗体は年齢と共に低下傾向を示している

接種前後のペア血清でゼラチン特異IgE抗体を検索したが、全例ゼラチン特異IgE抗体はワクチン前後で検出されなかった。ゼラチン特異IgE抗体陽性の健常児の1例は4歳女児で、ゼラチン特異IgE抗体は

1.48Ua/mlであった。これまでの予防接種では副反応の既往はなく、ゼラチンを含む食物に対し臨床的にアレルギー症状はなかった。アレルギー患児のゼラチン特異IgE抗体陽性者5例を表3に示した。3例が重症アトピー性皮膚炎で2例が気管支喘息児であった。総IgE値は全員1000U/ml以上と高値で、卵白に対するRAST値はアトピー性皮膚炎患児 (Case2, 4, 5) で3以上であった。Case1, 2, 3の患児ではこれまでの予防接種では副反応の既往はなく、ゼラチンを含む食物に対し臨床的にアレルギー症状はなかった。

Case4の5ヶ月の重症アトピー性皮膚炎男児では総IgE値が8500U/mlと高値で、卵白に対するRAST値は3でありその他の食餌、ハウスダスト、ダニなどの吸入抗原に対するRAST値は陽性を示していた。この患児は、現在1歳4ヶ月であり、ゼラチンを含む食物を禁とし、まだ予防接種は開始しておらず、経過観察中である。またCase5の1歳10ヶ月の重症アトピー性皮膚炎の女児は、総IgE値が12000U/mlと高値で、卵白に対するRAST値は6でありその他の食餌、吸入の抗原に対するRAST値は陽性を示していた。この患児

においては経時的にゼラチン特異IgE抗体を測定した(図2)。これまでの予防接種歴はポリオ、三種混合が2回まで済んでおり、副反応もなくゼラチンを含む食物に対しても臨床的にアレルギー症状は認めていなかった。2歳時に風疹ワクチン、4歳時に十分な監視のもとで麻疹ワクチン(AIK-C)接種を行ったが、副反応もなく無症状であった。ゼラチン特異IgE抗体はワクチン接種後上昇を認めず、次第に低下傾向を示していた。

考 察

生ワクチン接種後のアナフィラキシーを含む即時型反応の原因は、主としてワクチンに含まれるゼラチンであると考えられている。今回、1歳から3歳までの健常児296例において、麻疹ワクチン(AIK-C)接種前後のペア血清でのゼラチン特異IgE抗体は全例ワクチン前後でも検出されなかったことより生ワクチン中のゼラチンの免疫原性は低いと考えられる。しかし阪口らは麻疹、ムンプスワクチン接種後に即時型反応をおこした3例の患児の経時的なゼラチンIgE抗体を測定しているが¹¹⁾、3人ともゼラチンを含んだ3種混合ワクチンを接種しており、次第にゼラチンに感作されその後の生ワクチン接種がブースター反応となった可能性を指摘している。現在のDPTのように免疫原性を高めるためにアジュバントとともに微量に含まれるゼラチンを数回接種する条件では、基礎にアレルギー素因を有することもゼラチンに感作されていく可能性を否定できない¹²⁾。またアレルギー患者は健常人に比較して高分子の糖や蛋白の吸収が亢進しているとの報告⁽³⁾⁽¹⁴⁾、さらにアトピー性皮膚炎がゼラチンの制限により改善を認めたとの報告¹⁵⁾等よりアレルギー素因のあることではゼラチンの腸管からの感作も考える必要もある。我々のCase4はDPTワクチン接種前でもすでにゼラチンに対するIgE抗体が陽性であり腸管感作の可能性を支持するものである。さらにCase5の症例はゼラチン特異的IgE抗体が次第に低下してはいるが、今後もゼラチンを含んだ食物の摂取やゼラチンを含んだワクチン接種時には配慮が必要と思われる。

我々はゼラチンアレルギーの頻度がアレルギー児および非アレルギー児(健常児)で差があるかどうかを知るためにゼラチン特異IgE抗体を比較検討した。今回健常児は0歳から15歳までを対象とした。また我々は同時に90歳代までの健常人の血清、合計1591例の

ゼラチン特異IgE抗体を測定したが、全例陰性であった。このように健常人ではゼラチン特異IgE抗体がほとんど検出されず、アレルギー患児は健常児より有意にゼラチン特異IgE抗体陽性の頻度が高かった。ゼラチンによる副反応はアナフィラキシーを含んだ即時型反応と、遅延型反応が存在する。一般的に即時型反応にはIgE抗体が関与していると言われているが、ゼラチンに対する感作の有無についてはゼラチン特異IgG抗体や細胞性免疫反応(リンパ球増殖反応やIL-2反応試験)の検討も必要であると思われる。

文 献

- 1) Businco, L. : Measles, mumps, rubella immunization in egg-allergic children : a long-lasting debate. *Ann. allergy* 72, 1 - 3, 1994.
- 2) Fasano, M. B., Wood, R. A., Cooke, S. K., Sampson, H. A. : Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J. Pediatr* 120, 878-881, 1992.
- 3) Kelso, J. M., Jones, R. T., Yunginer, J. W. : Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J. Allergy. Clin. Immunol* 91, 867 - 872, 1993.
- 4) Sakaguchi, M., Ogura, H., Inoue, S. : IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J. Allergy. Clin. Immunol* 96, 563 - 565, 1995.
- 5) Sakaguchi, M., Nakayama, T., Inoue, S. : Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J. Allergy. Clin. Immunol* 98, 1058- 1061, 1996.
- 6) Sakaguchi, M., Yamanaka, T., Ikeda, K., Sano, Y., Fujita, H., Miura, T., Inouye, S. : IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J. Allergy. Clin. Immunol* 99, 263-264, 1997.
- 7) Sakaguchi, M., Inouye, S., Tanai, M., Ando, S., Usui, M., Matsubashi, T. : Identification of the second major allergen of Japanese cedar pollen. *Allergy* 45, 309-312, 1990.
- 8) Hashimoto, M., Nigi, H., Sakaguchi, M., Inouye, S., Inaoka, K., Miyazawa, H., Taniguchi, Y., Kurimoto, M., Yasuda, H., Ogawa, T. : Sensitivity to two major allergens (Cry j I and Cry j II) in patients with

- Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) Pollinosis. Clin. Exp. Allergy 25, 848-852, 1995.
- 9) 小児アレルギー研究会 小児気管支喘息重症度, 治癒判定基準再検討委員会 (委員長 村野順三): 小児気管支喘息の発作の程度. 重症度予後判定基準. 日本小児アレルギー学会誌 2, 67-72, 1988.
- 10) 吉田彦太郎: アトピー性皮膚炎と好酸球, 好塩基球. 皮膚科MOOK No.1, 59-78, 1985.
- 11) Sakaguchi, M., Yoshida, T., Asahi, T., Aoki, T., Miyatani, Y., Inouye, S., : Development of IgE antibody to gelatin in children with systemic immediate-type reactions to vaccines. J. Allergy. Clin. Immunol 99, 720-721, 1997.
- 12) 堺晴美, 中山哲夫, 相沢主悦: 生ワクチンのゼラチンアレルギーに及ぼす沈降ワクチンの影響について. 臨床とウイルス 24, 210-219, 1996.
- 13) Ngan, J., Kind, Leson. S. : Suppressor T cells for IgE and IgG in Peyer's patches of mice made tolerant by the oral administration of ovalbumin. J. Immunol 125, 861-865, 1978.
- 14) 山下恭子: 食物アレルギー患児及び正常児における尿中のラクツロース/L ラムアース排泄比による腸管透過性の検討 (第1報). 日本小児アレルギー学会誌 1, 101-103, 1987.
- 15) 旭隆宏, 中尾太, 青木知信: ゼラチンアレルギーの4例 (その後の経過も含めて). 予防接種の効果の実施と副反応に関する総合的研究. 報告書. 厚生省予防接種研究班予防接種リサーチセンター, 267-270, 1997.

DETECTION OF SPECIFIC IgE ANTIBODIES TO GELATIN IN HEALTHY AND ALLERGIC CHILDREN

Yasuyo Kashiwagi, Takeshi Takami, Sachiko Konishi

Hisashi Kawashima, Kouji Takekuma, Akinori Hoshika, Tetsuo Nakayama*)

Department of Pediatrics, Tokyo Medical College

*)Department of Virology, the Kitasato Institute

Gelatin in live vaccines has been considered to be a major substance to induce allergic reactions. In the present study, we measured anti-gelatin IgE antibodies in healthy and allergic children to clarify the sensitization with gelatin in childhood. Anti-gelatin IgE antibody was detected in one of 551 healthy children (0.18%) and 5 of 219 allergic children (2.3%).

Among 5 allergic children, three had severe atopic dermatitis and two had moderate bronchial asthma. No allergic reaction was observed in all five children, when they were immunized with gelatin-contained vaccines and foods containing gelatin.

(Accepted : May 12, 1998)