

アレルギー疾患児に対するワクチン皮膚テストの検討

菅井 和子¹⁾ 志賀 綾子²⁾ 岡田 賢司³⁾ 岩田 力⁴⁾
小倉 英郎⁵⁾ 前川 喜平⁶⁾ 横田 俊平⁷⁾

横浜南共済病院小児科¹⁾, 国立病院横浜医療センター小児科²⁾, 国立療養所南福岡病院小児科³⁾

東京大学小児科⁴⁾, 国立高知病院小児科⁵⁾, 日本小児保健協会⁶⁾, 横浜市立大学小児科⁷⁾

key words : 予防接種, 皮内テスト, プリックテスト

抄 録

アレルギー疾患児を対象に, ワクチン接種による副反応を予知する方法として一次医療機関でも安全で簡便に行えるワクチン液および希釈液による皮膚テストの方法を検討した. ワクチン100倍および10倍希釈液皮内テストでは, 麻疹ワクチンは陽性率10.2% : 28.6% (n=49) であった. 100倍希釈液皮内テスト陽性例は, すべて10倍希釈液皮内テスト陽性例に含まれた. 分割接種途中で副反応のため規定量のワクチン接種ができなかった例で, 10倍希釈液皮内反応陽性で100倍希釈液皮内反応陰性の症例があった. 接種中止例中, 皮膚テスト後に麻疹抗体価を測定し得た6例全例で抗体価を認めた.

インフルエンザワクチン100倍および10倍希釈液皮内テスト陽性率は, 10.0% : 50.0% (n=30) であった. ワクチン原液プリックテストと10倍希釈液皮内テストの比較検討では, 麻疹ワクチンで陽性率は同程度であり, インフルエンザワクチンでは陽性率は15.9% : 42.0% (n=69) であった. 今回皮膚テスト陽性例を含む369例中テスト後ならびにワクチン接種後全身性副反応を呈した例はなく, 安全性に問題はなかった. 予防接種前に行うアレルギー疾患児のスクリーニングとしては, ワクチン10倍希釈液の皮内テストが, 有用かつ安全性も充分確保できた. アレルギー疾患児でも, インフォームドコンセントをとりつつ, このような方法を用い積極的に予防接種を行っていく必要がある.

はじめに

小児に対する予防接種は, 小児の健康を守るために本来等しく接種の機会が与えられるべきである. しかし, 予防接種は人工的に抗原を投与する行為であり, 接種により重篤なアレルギー反応が惹起された場合には子どもの健康が損なわれ, また接種医の責任問題が生じるため, 特にアレルギー疾患児においてアレルギー反応の危険性を過度に危惧するあまり予防接種自体が実施されなかったり延期されたりしている事実がある.

しかし, 予防接種に対するアレルギー反応を予知する方法としての皮膚テストは, これまでHermanらの方法¹⁾, 小倉の方法²⁾などが用いられ, またアレルギー

専門施設では各々独自の方法が行われているが, 手技が煩雑であるなどの理由で一般化されるには至っていない. また厳密な対照試験を経たものでもない. プライマリケア医においては, アレルギー疾患児に対する予防接種は躊躇される傾向にあり, その原因として簡便でエビデンスに基づいた有用な方法がないことが挙げられる. 我々は今回, プライマリケア医においても安全性の判断が十分行え, アレルギー反応の危険性が予測された場合には地域基幹病院や専門病院で安全性を確保しながら予防接種を行えるよう配慮したプロトコルを作成し, このプロトコルに沿ってその有用性および副反応の調査を行ったので報告する.

【対象と方法】

<対象>

横浜南共済病院小児科, 国立療養所南福岡病院小児科, 東京大学分院小児科, 国立高知病院小児科の4施設において外来通院中のアレルギー疾患児の中から,

Abbreviation : AD; atopic dermatitis, BA; bronchial asthma, DA; drug allergy, FA; food allergy, RAST; radioallergosolvent test, s.c; subcutaneous

以下の①～⑦の基準にあてはまる症例を対象として予防接種の皮膚テストを実施した。①日本小児アレルギー学会編重症度分類³⁾による重症気管支喘息児、②日本皮膚科学会の診断基準⁴⁾を満たすアトピー性皮膚炎重症児、③特定の食物に対して除去食療法を行っている食物アレルギー児、④アナフィラキシーの既往のある児、⑤薬物アレルギーの診断を受けている児、⑥2種以上の食物抗原特異的IgE抗体陽性の児、⑦以前にワクチン接種で即時型反応の既往のある児である。

食物アレルギーの診断基準は、①原因食物の摂取により即時型反応および非即時型反応を呈した明かな既往がある、②食物除去、負荷テストが陽性、の2項目のうち最低1項目を満たすものとした。また、特定の食物に対する皮膚テスト陽性者は注意対象者とした。上記の児を対象にワクチン液および希釈液を用いた皮膚テスト方法の検討を行った。

1. クチン10倍希釈液と100倍希釈液を用いた皮内テストの比較検討

(1) 麻疹ワクチン

133例（男児85例、女児48例）を対象に麻疹ワクチン10倍希釈液および100倍希釈液を用い皮内テストを行った。使用したワクチンメーカーは、千葉血

清研究所（以下千葉血清）製66例、武田薬品工業（以下武田）製41例、北里研究所（以下北里）製26例で、当時北里製26例でゼラチン（プリオネクス）が0.2W/V%含有されていた。133例中アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応の既往があった例は36例、全体の27.1%であった。また、その36例中、24例が鶏卵での過敏反応の既往を有していた。

年齢層別にみると、2歳未満が98例（73.7%）であった。疾患背景別では、アトピー性皮膚炎児がのべ107例（80.5%）、食物アレルギー児80例（60.2%）、気管支喘息児は重複疾患例も含み36例（27.1%）であった。

血清総IgE値は、500 IU/ml未満の例が80例で、血清総IgE値を測定した症例116例中の69.0%を占めていたが、1000 IU/mlを越える例が19例（16.4%）あった。また、卵白特異的IgE RASTスコアは、測定した113例中、クラス3以上の児が76例（67.2%）であった（図1a）。

(2) インフルエンザワクチン

46例（男児20例、女児26例）を対象に、インフルエンザワクチン10倍希釈液および100倍希釈液を用い皮内テストを行った。使用したワクチンのメーカーは、阪大微生物研究会（以下阪大微研）製23例、

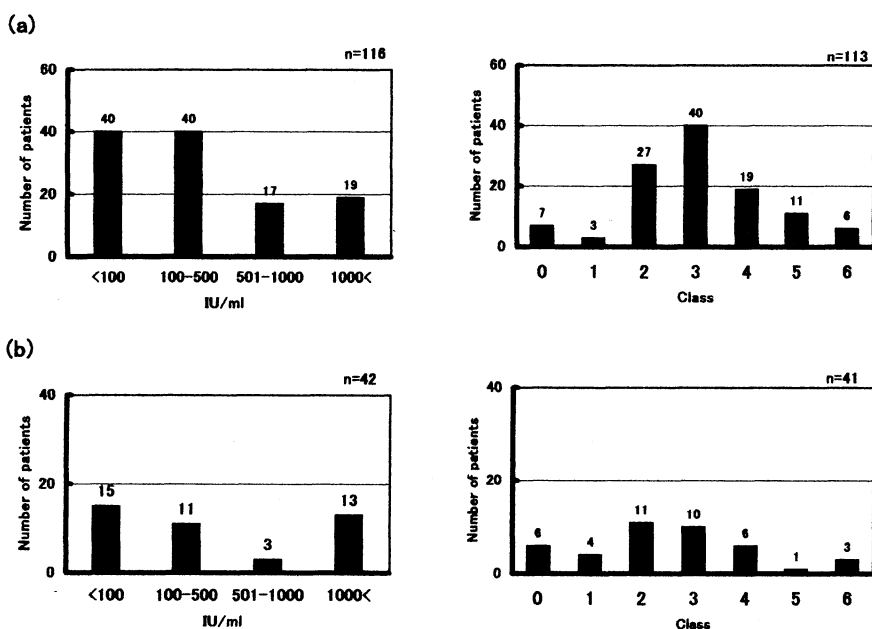


Fig. 1 Total serum IgE and IgE RAST score of egg white in patients tested in Protocol I (a: measles, b: influenza)

化学及血清療法研究所（以下化血研）製23例であった。当時この2社製のインフルエンザワクチンはずでにゼラチンフリーとなっていた。46例中アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応の既往があった例は21例、全体の45.7%だった。その21例中、19例が鶏卵による過敏反応の既往を有していた。

年齢層別にみると、2才未満は15例（32.6%）、2才以上6才未満21例（45.7%）、6才以上の児が10例（21.7%）であった。疾患背景別では、アトピー性皮膚炎児がのべ36例（78.3%）、食物アレルギー児30例（65.2%）、気管支喘息児29例（63.0%）であった。

血清総IgE値は、500 IU/ml未満の例が26例で、血清総IgE値を測定した症例42例中の61.9%を占めていたが、1000 IU/mlを越える例が13例（31.0%）あった。

卵白特異的IgE RASTスコアは、測定した41例中クラス3以上の児が20例（48.8%）だった（図1b）。

(3) その他のワクチン

その他のワクチンについても、少数例ではあるが10倍希釈液および100倍希釈液を用い皮内テストを行った。対象は、水痘ワクチン9例（男児6例、女児3例）、おたふくかぜワクチン8例（男児5例、女児3例）、風疹ワクチン8例（男児7例、女児1例）、日本脳炎ワクチン4例（男児2例、女児2例）、DPTワクチン3例（男児3例）であった。

用いたワクチンは、水痘9例阪大微研製（ゼラチン含有）、おたふくかぜ8例北里製（ゼラチン含有）、風疹4例武田製、4例阪大微研製（いずれもゼラチンフリー）、日本脳炎4例武田製（ゼラチンフリー）、DPT3例阪大微研製（ゼラチンフリー）であった。

水痘ワクチン皮内テスト実施例の年齢は、1歳3ヶ月から5歳8ヶ月、アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応の既往のある児が3名で、総IgE値は24.1～6953 U/mlであった。おたふくかぜワクチン皮内テスト実施例の年齢は、1歳1ヶ月から9歳5ヶ月、アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応の既往のある児が2名で、総IgE値はそれぞれ44.4と6953 U/mlであった。風疹ワクチン皮内テスト実施例の年齢は、1歳4ヶ月から3歳6ヶ月、アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応の既往のある児が5名で、総IgE値は68～5654 U/mlであった。日本脳炎ワクチン皮内テスト実施例の年齢は、2歳2ヶ月から7歳1ヶ月、アナフィラキシーを含む即時型アレルギー

反応の既往のある児が3名で、総IgE値は105～2478 U/mlだった。DPTワクチン皮膚テスト実施例の年齢は、0歳9ヶ月から1歳2ヶ月、アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応の既往のある児が2名で、総IgE値測定は1歳2ヶ月の児1例で1800 U/mlであった。

2. ワクチン原液プリックテストと10倍希釈液皮内テストの比較検討

(1) 麻疹ワクチン

76例（男児47例、女児29例）を対象に麻疹ワクチン原液プリックテストおよび10倍希釈液による皮内テストを施行した。

使用したワクチンのメーカーは、千葉血清製58例、武田製18例で、すべてゼラチンフリーであった。76例中アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応の既往があった例は17例（22.4%）であった。その17例中、15例が鶏卵での過敏反応の既往を有していた。年齢層別にみると、2歳未満が65例（85.5%）と高率であった。疾患背景別では、アトピー性皮膚炎児がのべ63例（82.9%）、食物アレルギー児68例（89.5%）、気管支喘息児18例（23.7%）であった。血清総IgE値は、500 IU/ml未満の例が測定した症例67例中35例（52.2%）であったが、1000 IU/mlを越える例が22例（32.8%）であった。卵白特異的IgE RASTスコアは、測定した72例中クラス3以上の児が62例（86.1%）であった（図2a）。

(2) インフルエンザワクチン

75例（男児44例、女児31例）を対象にインフルエンザワクチン原液プリックテストおよび10倍希釈液による皮内テストを施行した。

使用したワクチンのメーカーは、化血研製48例、阪大微研製25例、千葉血清製2例で、すべてゼラチンフリーであった。75例中アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応の既往があった例は23例（30.7%）であった。その23例中、13例が鶏卵による過敏反応の既往を有していた。年齢層別にみると、2才未満が27例（36.0%）、2才以上6才未満が39例（52.0%）、6才以上の児が9例（12.0%）であった。疾患背景別では、アトピー性皮膚炎児がのべ53例（70.7%）、食物アレルギー児69例（92.0%）、気管支喘息児37例（49.3%）であった。血清総IgE値は、500 IU/ml未満の例がIgEを測定した症例71例中36例（50.7%）であったが、1000 IU/mlを越える例が

27例(38.0%)あった。卵白特異的IgE RASTスコアは、測定した72例中クラス3以上の児が47例(65.3%)だった(図2b)。

(3) その他のワクチン(おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン)

その他のワクチンについても、ワクチン原液ブリックテストおよび10倍希釈液皮内テストを実施した。対象はそれぞれ、おたふくかぜワクチン5例(男児3例、女児2例)、風疹ワクチン2例(男児1例1才8ヶ月、女児1例1才7ヶ月)であった。用いたワクチンは、おたふくかぜ5例北里製(ゼラチン含有)、風疹2例阪大微研製(ゼラチンフリー)であった。

おたふくかぜワクチン皮膚テスト実施例の年齢は、1歳7ヶ月から6歳4ヶ月、アナフィラキシーを含む即時型アレルギー反応の既往のある児が2名で、総IgE値は24.7~5654 U/mlだった。

<方 法>

1. ワクチン10倍希釈液と100倍希釈液を用いた皮内テストの方法

ワクチン10倍希釈液と100倍希釈液を用いた皮内テストを以下の方法で実施した(プロトコールI, 図3)。0.02mlのワクチン10倍希釈液、100倍希釈液、対照液(希釈に用いる生理食塩水)を同時に前腕に皮内注射し、15分後に判定した。判定は鳥居の基準⁵⁾に準じて、強陽性は膨疹15mm以上・発赤40mm以上、陽性は膨疹9mm以上・15mm未満/発赤20mm以上・40mm未満、疑陽性は膨疹5mm以上・9mm未満/発赤11mm以上20mm未満、陰性は膨疹、発赤が対照とかわらないものとした。ワクチン接種を施行する段階では、疑陽性は陰性に含めた。

皮内テスト陰性の場合、規定量のワクチンを接種し、接種30分以内の副反応の有無を確認した。皮内テスト陽性以上の場合、まずワクチン原液を0.1ml接種し30分後に局所または全身に即時型アレルギー反応が認められなければ残量を接種、さらに30分後の反応を確認した。アレルギー反応が認められた場合は、残量接種は中止としその6週間後にそれぞれのウイルス抗体価を測定した。また、強陽性の例に対しては接種中止し、6週間後のウイルス抗体価をHI法またはEIA法により測定した。ウイルス抗体価測定には、デンカ生研(株)製麻疹ウイルスHI試薬(生研)®およびデンカ生研(株)製麻疹ウイルスIgG(EIA)®を用いた。また、特異的

IgE抗体価の測定にはファルマシア社製CAP-RAST(FEIA法)を用いた。なお、皮膚テスト後ワクチン接種前の抗ヒスタミン薬の投薬は接種医の判断に任せた。

統計学的処理において、皮内反応陽性例と陰性例間、また陽性例中における接種可能例と接種途中中止例間での総IgE値、卵白特異的IgERASTスコアの比較には、Mann-WhitneyのU検定を用い $P<0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

2. ワクチン原液ブリックテストと10倍希釈液皮内テストの方法

ワクチン原液によるブリックテストおよび10倍希釈液皮内テストは以下の方法で行った(プロトコールII, 図4)。ブリックテストに用いる針は、Bifurcated needle(ALO社製)を主とし各施設で通常使用しているものをそのまま用いることとした。ブリックテストの判定基準は、膨疹が対照(生理食塩水)の2倍もしくは3mm以上を陽性とした。

【結 果】

1. ワクチン10倍希釈液と100倍希釈液を用いた皮内テストの比較検討

(1) 麻疹ワクチン

ワクチン10倍希釈液と100倍希釈液両方同時に皮内テストを施行した症例49例の皮内反応の比較を図5aに示した。皮内反応陽性者は、100倍希釈液5例(10.2%)、10倍希釈液14例(28.6%)であった。100倍希釈液陽性例は、全例10倍希釈液でも陽性であった。

ワクチン10倍皮内テストによる皮内反応強陽性例3例(いずれも100倍希釈液では陽性)はプロトコール通り接種中止とした。10倍希釈液皮内反応陽性例11例(100倍希釈液陰性1例、疑陽性1例を含む)は分割接種を行ったが、うち3例は0.1ml接種の時点で局所反応が強く家族の希望もあり、規定量接種はできなかった(100倍希釈液陽性1例を含む)。全身性の強い副反応を呈した例はなかった。強陽性例3例と分割接種途中で接種を中止した3例のプロフィールを表1に示した。なお分割接種途中で接種中止になった3例中1例は、10倍希釈液皮内反応は陽性だったが、100倍希釈液皮内反応は陰性だった。

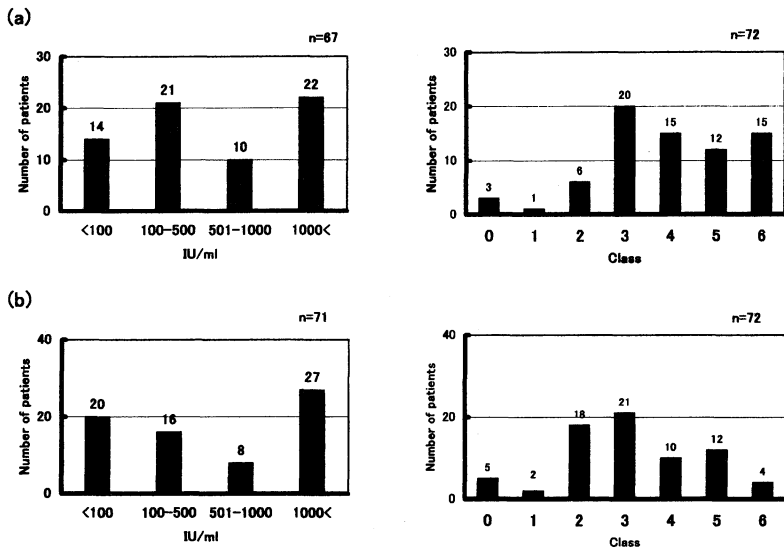


Fig. 2 Total serum IgE and IgE RAST score of egg white in patients tested in Protocol II (a: measles, b: influenza)

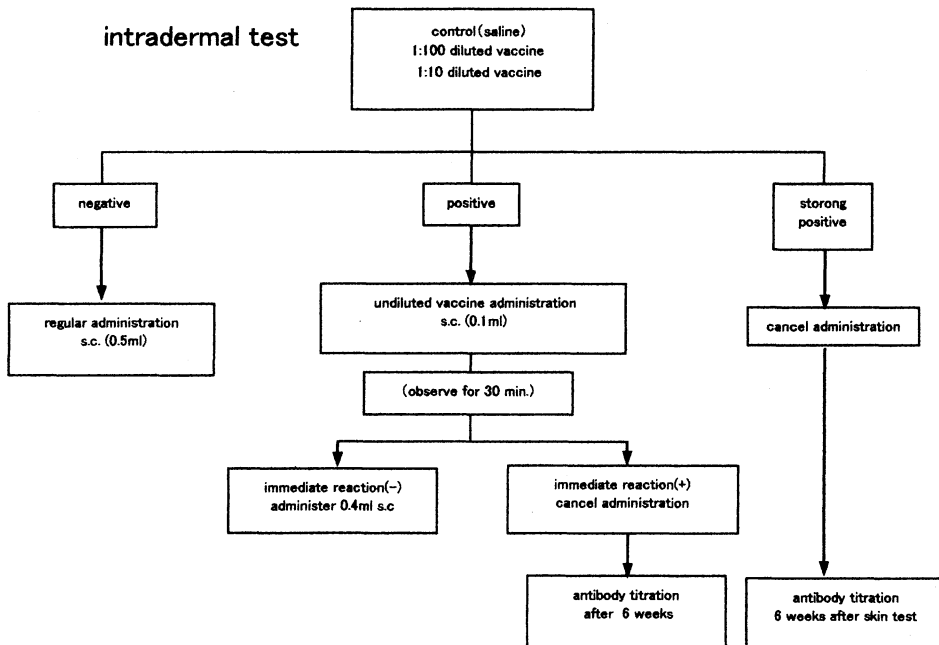


Fig. 3 Protocol of vaccine administration to high risk allergic children (Protocol I, 1999)

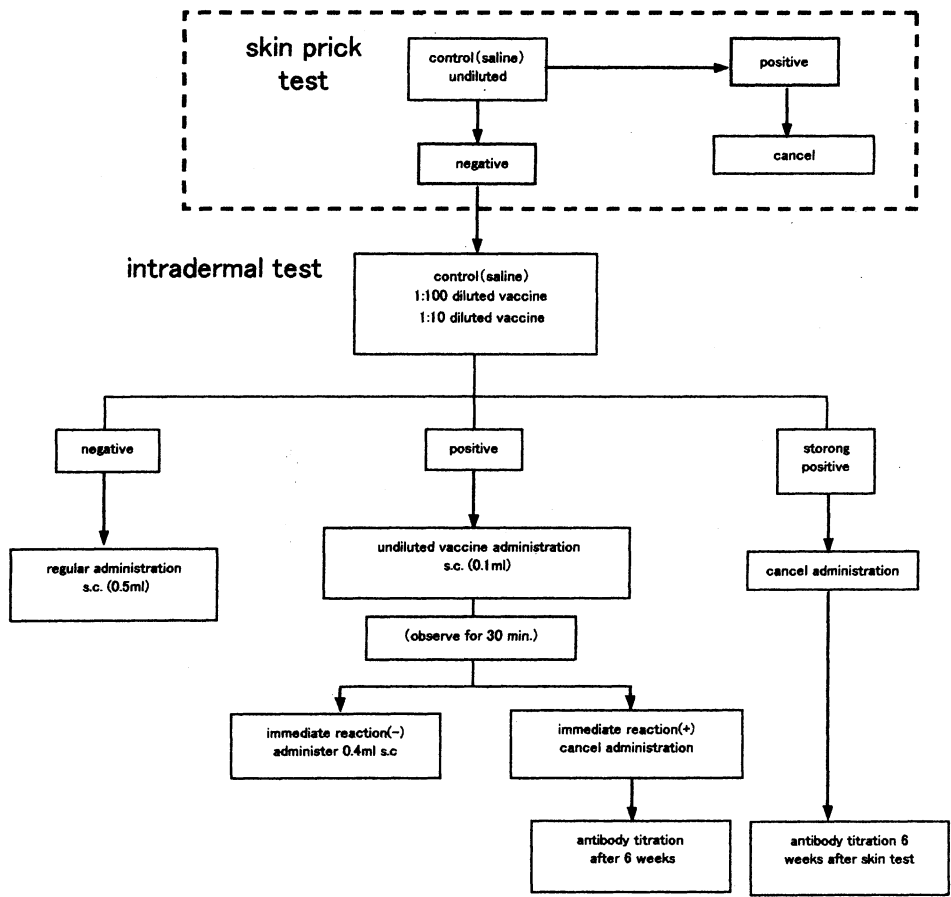


Fig. 4 Protocol of vaccine administration to high risk allergic children (Protocol II ,2000)

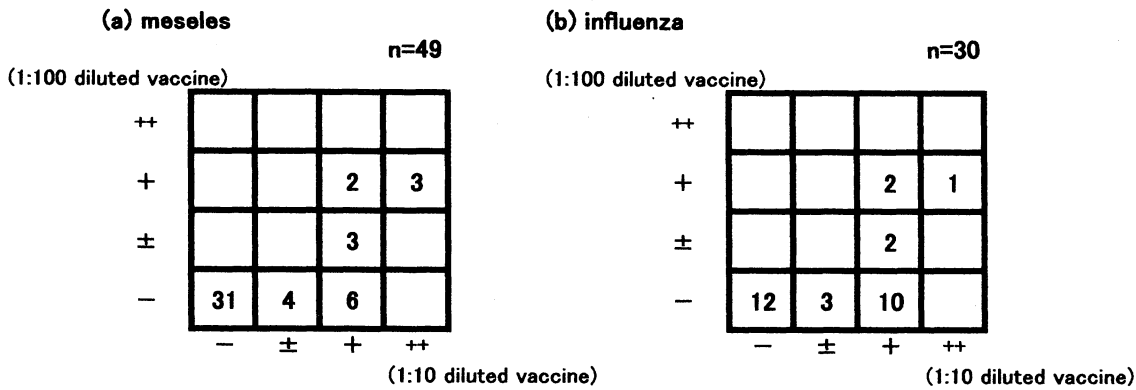


Fig. 5 Relations between vaccine concentrations (1:10 vs 1:100 diluted vaccine) and intradermal reactions
Numbers in each cell show numbers of patients . Marks indicate as follows;
-: negative, ±: false positive, +: positive and ++: strong positive.

Table 1 Clinical characteristics of individuals canceled or incompleting in vaccine administration in Protocol 1 (measles)

Patient No.	Age(Y/Mo)	Sex	Diagnosis	History of immediate allergic reaction	Total IgE (U/ml)	IgE RAST score of egg white	Skin test result of diluted measles		Administration	Measles Ab titer
							1:10	1:100		
1	1 y 3 mo	M	AD, FA (egg)	-	863	4	++	+	canceled	32×(HI)
2	1 y 4 mo	M	AD, FA (egg)	+	731	5	++	+	canceled	128×(HI)
3	1 y 5 mo	M	BA, AD, FA (multiple)	-	330	3	++	+	canceled	64×(HI)
4	2 y 3 mo	M	BA, AD, FA (multiple)	+	589	4	+	-	0.1ml	32×(HI)
5	2 y 3 mo	M	BA, AD, FA (multiple)	-	809	3	+	+	0.1ml	32×(HI)
6	4 y 11 mo	M	BA, AD, FA (egg)	+	6953	5	+	+	0.1ml	IgG(EIA)22.2

Y: year, Mo: month, M: male, AD: atopic dermatitis, FA: food allergy, BA: bronchial asthma

接種中止例は皮内テスト後に麻疹抗体価を測定したが、すべて抗体価の上昇がみられた(表1)。うち、追跡中の1例(No. 3)では、皮内テスト2年後麻疹抗体HI価は32倍であった。

皮内反応陰性によりワクチン規定量接種を完了した症例では、接種後の副反応はみられなかった。

麻疹ワクチン皮内反応陽性例と陰性例で総IgE値と卵白特異的IgE RASTスコアを比較したところ、陽性例は総IgE値平均 1538.0 ± 1985.9 (Mean $\pm$ SD) IU/ml, 卵白特異的IgE RASTスコアは平均クラス 3.7 ± 0.9 , 陰性例では総IgE値平均 364.4 ± 532.1 IU/ml, 卵白特異的IgE RASTスコアは平均クラス 2.2 ± 1.1 であった。陽性例と陰性例で比較したところ、総IgE値, 卵白特異的IgE RASTスコアの両者で有意な差がみられた。強陽性を除く陽性例の中で、接種可能例と接種中止例を比較したところ、接種可能例で総IgE値平均 1407.1 ± 1595.2 IU/ml, 卵白特異的IgE RASTスコアは平均クラス 3.3 ± 0.8 , 接種中止例で総IgE値平均 2783.7 ± 3612.4 IU/ml, 卵白特異的IgE RASTスコアは平均クラス 4.0 ± 0.9 だったが両者に総IgE値, 卵白特異的IgE RASTスコアとも有意差はみられなかった。

(2) インフルエンザワクチン

ワクチン10倍希釈液と100倍希釈液皮内テストを両者同時に施行した症例30例の皮内反応の比較を図5bに示した。皮内反応強陽性者は1例(100倍で陽性, 10倍で強陽性), 陽性者は100倍希釈液3例(10.0%), 10倍希釈液15例(50.0%)であった。100倍希釈液陽性例は全例10倍希釈液でも陽性であった。

皮内反応の結果, 強陽性1例はプロトコルどおり接種を中止した。10倍希釈液陽性例14例についてプロトコルに沿って分割接種を行ったところ, うち3例は0.1ml初回接種で局所反応があり, 家族の希望もありその後の接種は中止した。残り11例は副反応を認めず分割接種を完了できた。

強陽性例1例と分割接種途中で接種を中止した3例のプロフィールを表2に示した。分割接種途中で接種中止になった3例中1例は, 10倍希釈液皮内反応は陽性だったが, 100倍希釈液皮内反応は陰性だった。

皮内反応陰性で規定量接種した15症例中, 接種後副反応がみられた例はなかった。

インフルエンザワクチン皮内反応陽性例と陰性例

Table 2 Clinical characteristics of individuals canceled or incompleted in vaccine administration in Protocol I (influenza)

Patient No.	Age(Y/Mo)	Sex	Diagnosis	History of immediate allergic reaction	Total IgE (U/ml)	IgE RAST score of egg white	Skin test result of diluted influenza		Administration
							1:10	1:100	
1	0 y 10 mo	M	AD,FA(egg)	+	2	0	+	+	canceled
2	1 y 9 mo	M	AD,FA(egg)	+	ND	4	+	-	0.1ml
3	3 y 2 mo	M	BA,AD,FA(multiple)	+	2631	6	+	+	0.1ml
4	8 y 11 mo	M	BA,DA(multiple)	+	197	ND	+	+	canceled

Y: year, Mo: month, M: male, AD: atopic dermatitis, FA: food allergy, BA: bronchial asthma

の総IgE値および卵白特異的IgE RASTスコアを比較したところ、陽性例は総IgE値平均 555.1 ± 797.9 IU/ml、卵白特異的IgE RASTスコアは平均クラス 3.0 ± 2.0 、陰性例では総IgE値平均 683.4 ± 832.4 IU/ml、卵白特異的IgE RASTスコアは平均クラス 2.5 ± 1.4 であった。陽性例と陰性例を比較したところ、総IgE値、卵白特異的IgE RASTスコアとも有意差はみられなかった。強陽性を除く陽性例で接種可能例と接種中止例を比較したところ、接種可能例で総IgE値平均 449.3 ± 583.9 IU/ml、卵白特異的IgE RASTスコアは平均クラス 2.7 ± 0.6 、接種中止例で総IgE値平均 1316.5 ± 1859.0 IU/ml、卵白特異的IgE RASTスコアは平均クラス 3.3 ± 3.1 だったが総IgE値、卵白特異的IgE RASTスコアとも両者に有意差はみられなかった。

(3) その他のワクチン

ワクチン100倍希釈液皮内反応陽性例は、水痘0/7例、おたふくかぜ0/8例、風疹1/5例、日本脳炎0/3例、DPT 0/1例であった。ワクチン10倍希釈液皮内反応陽性例は、水痘2/9例、おたふくかぜ3/8例、風疹4/8例、日本脳炎0/4例、DPT 1/3例であった。100倍希釈液陽性例は、全例10倍希釈液でも陽性であった。

皮内反応陽性例も分割接種にて、全例規定量のワクチン接種を行った。皮内反応陽性例含めて、接種後副反応がみられた例はなかった。

2. ワクチン原液ブリックテストと10倍希釈液皮内テストの比較検討

(1) 麻疹ワクチン

図6aにワクチン10倍希釈液皮内テストとワクチン原液ブリックテストを同時に施行した54例の麻疹ワクチン皮膚テストの結果を示した。原液ブリックテスト陽性例は6例(11.1%)、10倍希釈液皮内反応陽性例は14例(25.9%)であった。原液ブリックテスト陽性例は、全例10倍希釈液皮内反応でも陽性であった。10倍希釈液皮内反応陽性例14例に対してワクチン分割接種を施行したところ、局所副反応がみられた例が7例あった。うち5例は原液ブリックテスト陰性で、その中の1例はワクチン分割接種途中で局所膨疹が出現し分割接種は中止された。最終的に接種中止となった例は2例であった。ブリックテスト、10倍希釈液皮内反応いずれも陰性であった40例は、副反応を認めずワクチンを接種し得た。

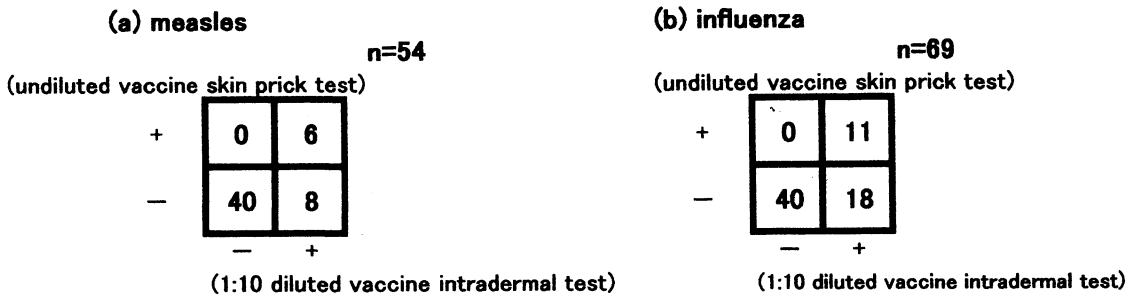


Fig. 6 Relations between skin test (1:10 diluted vaccine intradermal test vs undiluted vaccine skin prick test) and skin test reactions

Numbers in each cell show numbers of patients. Marks indicate as follows; -: negative and +: positive.

(2) インフルエンザワクチン

図6bに、ワクチン原液プリックテストとワクチン10倍希釈液皮内テストを同時に施行した69例の皮膚テストの結果を示した。ワクチン原液プリックテスト陽性例は11例(15.9%)、10倍希釈液皮内反応陽性例は29例(42.0%)であった。両者陰性例は40例であった。原液プリックテスト陽性例は、全例10倍希釈液皮内反応でも陽性であった。ワクチン接種後副反応がみられた例が4例あり、全例10倍希釈液皮内反応陽性で、原液プリックテストは陰性であった。最終的に接種中止となった例は4例(5.3%)であった。

(3) その他のワクチン

ワクチン原液プリックテストは、風疹(2例)、おたふくかぜワクチン(5例)とも全例陰性であった。

また10倍希釈液皮内テストでは、風疹ワクチンは2例とも陰性、おたふくかぜワクチン5例中1例が陽性であった。

全例ワクチンの規定量を接種し、接種後副反応がみられた例はなかった。

【考 案】

重症アレルギー児に対して安全に予防接種を実施するため、アナフィラキシーを含むアレルギー反応の予知を目的としたワクチン液による皮膚反応方法の確立を目指した。生ワクチンの代表として麻疹を、また不活化ワクチンの代表として、インフルエンザワクチンについて100倍希釈液皮内反応、10倍希釈液皮内反応、原液プリックテストの三者について検討を行ったところ、

ろ、いずれの場合にも10倍希釈液による皮内反応法がアレルギー反応の予知法として優れていることが判明した。

すでに平成6年の予防接種法改定時に、「予防接種ガイドライン」⁶⁾の中でアレルギー児に対するワクチン接種時の副反応予知法としてHermanらの方法¹⁾が推奨されたが、日常臨床の中ではきわめて煩雑で費やす時間が多いため、より簡便で精確な方法が求められていた。また、いくつかの方法を組み合わせることで多数のアレルギー児を対象として皮内反応の優劣を検討した報告はこれまでにない。今回、地域の異なる多施設においてアレルギー児および家族のインフォームド・コンセントを得つつ総数369例のアレルギー児に対し麻疹ワクチン、インフルエンザワクチンを主に、その他水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチンなども加えて、三種類の皮膚テストについて検討を行った。

生ワクチンの代表として用いた麻疹ワクチンの検討では、プリックテストおよび100倍希釈液皮内反応で陽性を示した例はいずれも10倍希釈液皮内反応で陽性を示したものの中に含まれた。また不活化ワクチンの代表として用いたインフルエンザワクチンについても10倍希釈液皮内反応陽性者にプリックテスト陽性者、100倍希釈液皮内反応陽性者が包含された。これらのことは10倍希釈液皮内反応がアレルギー反応を予知する方法として他の方法より網羅的でより優れていることを示唆しているのか、あるいは非特異的反応として陽性者が増加したのかいずれかを示している。

まず麻疹ワクチンにおいてもインフルエンザワクチンにおいても、10倍希釈液皮内反応陰性者においては、全例副反応を認めず予定のワクチン接種を完了し

た。一方、麻疹ワクチン10倍希釈液皮内反応陽性者11例に対してプロトコール通りの分割接種を行ったが、うち3例が分割接種途中で局所反応が強く接種の継続は困難で規定量を完了することはできなかった。この3例のうち100倍希釈液皮内反応で陽性であったのは1例にすぎない。強陽性例3例は、プロトコール通り接種は中止した。またインフルエンザワクチンにおいても10倍希釈液皮内反応陽性例14例に対して分割接種を行ったところ、うち3例が分割接種途中で、局所反応のため以後の接種を中止した。この3例のうち100倍希釈液皮内反応陽性であったのは2例で、1例は100倍希釈液皮内反応陰性であった。残る11例は副反応を認めることなく分割接種を完了した。強陽性例1例に関しては、接種中止した。

以上、麻疹ワクチンとインフルエンザワクチンにおいて10倍希釈液皮内反応陰性者からはワクチン接種に際し副反応を認めた例はなく、陽性者からは分割接種の途中に全例ではないが副反応を認めたことから、10倍希釈液皮内反応はアレルギー児の予防接種をすすめる上で副反応予知法として一定の効果があると考えられた。

ところで皮内反応陽性がワクチン接種によるアレルギー反応予知に有効か否かについて小倉ら⁷⁾は麻疹ワクチン10倍希釈液皮内反応陽性例にワクチン接種を実施したところ、アナフィラキシーショックを誘発した例を報告し、皮内反応は副反応予知に有効であるとしている。また、肺炎球菌ワクチンの検討において肺炎球菌ワクチンでアナフィラキシーを来した児では皮膚テストが陽性であり、皮膚テストはIgE-dependentな過敏反応が疑われる児の診断に有効であるとの報告もある⁸⁾。

今回の予防接種対象児の背景は麻疹ワクチンで総IgE値が500 IU/ml以上は37.2%あり、卵白特異的IgE RASTがクラス3以上は75.7%にみられた。麻疹ワクチンでは10倍希釈液皮内反応陽性例において、陰性例に比べて総IgE値と卵白特異的IgE RASTスコアが有意に高値であったが陽性例でも十分に安全に規定量接種が可能であった例も多く、陽性例の中での接種可能例と中止例との間に総IgE値と卵白特異的IgE RASTスコアにおいて差はみられなかったことから、IgEやRASTが高値であるためにワクチンを接種しない理由にはならないであろう。この事実に関しては、重度のアレルギー児を対象とした検討で卵アレルギーの有無でワクチン接種による副反応に統計学的な差はなかつ

たとの報告²⁾もある。しかし、卵白アルブミンのみの問題だけでなくワクチン製造工程中の抗原の変性や、特定し難い混入物の存在も否定はできない。

予防接種による即時型副反応は、ほとんどが局所に限局した発赤や膨疹、痒みなど局所性の反応であり、全身性のアナフィラキシーショックを来すことはまれである。最近ワクチン接種時の副反応の原因として液中に含まれる安定剤であるゼラチンが社会的な問題となつて⁹⁻¹¹⁾以来、ワクチンよりゼラチン成分が除かれた結果、予防接種による副反応の出現頻度はさらに減少している。生ワクチン接種後のアナフィラキシーの報告では、平成8年に麻疹ワクチンによるアナフィラキシー発生率は10万doseあたり8.13であったが、平成12年度の報告では10万doseあたり0.3となった。しかし現在、予防接種による副反応の原因抗原がすべて解明されているわけではなく、また原因抗原は個人により異なる可能性も考えられる。

麻疹ワクチン接種中止例で皮内テスト後ウイルス抗体価を測定した6例で麻疹抗体価上昇がみられており、2年後の追跡で抗体価が維持されている症例があった。皮膚には抗原提示細胞である樹状細胞が多く存在しており、感染や皮膚での免疫反応において皮膚は重要な抗原感作の場となっていると報告されている^{12,13)}ことから、皮内に接種された抗原でも抗体産生が誘導されたと考えられる。ワクチン皮内テストや少量接種での抗体価獲得の報告¹⁴⁻¹⁶⁾はこれまでもあり、10分の1量の皮内接種で抗体獲得が得られたとの報告もある¹⁷⁾。しかし終生免疫となるかどうかはまだ疑問が多く追跡調査が必要と思われた。

いずれにしても他にワクチン接種に伴う副反応を予知する方法がない現在、皮内反応をワクチン副反応の予知手段と認識し、とくにワクチン液の10倍希釈液を用いた皮内反応により強陽性であればその後のワクチン接種は避け、陽性であれば分割接種とし、陰性であれば積極的に接種を行うことにより、アレルギー児であっても予防接種を安全に実施することを願って止まない。

まとめ

アレルギー疾患児を対象に、ワクチン液およびワクチン希釈液による皮膚テストの検討を多施設協同行った。100倍希釈液の皮内テストと原液のブリックテストは、予防接種におけるハイリスク者を十分にひ

ろいかもしれず臨床上的有用性は低いと思われた。ワクチン10倍希釈液単独の皮内テストでスクリーニングは十分可能であると考えられた。

皮内テストの反応と実際のワクチン接種による反応は必ずしも一致しない。しかし十分インフォームドコンセントをとった上で安全性を接種医と保護者両方で確認しあいながら接種をすすめることが重要であり、特に一般開業医や非専門施設においては、積極的に予防接種をすすめるため、またより安全に問題なく接種を行うためにもハイリスク者をより多く拾い上げる方法がまさっていると思われる。そこで、今後ワクチン10倍希釈液の一般配布も望まれる。今回、我々の研究では総数369例のアレルギー児にワクチンの皮膚テストを施行したが、皮膚テストによる重篤な副反応はみられず、分割接種を行った症例もプロトコール通りの接種で安全性に問題はなかった。今回の検討結果を参考に、プライマリケア医レベルにおいても簡便で安全にスクリーニングでき、一人でも多くのアレルギー児に安全に予防接種ができるような予防接種プロトコールを皮内テスト施行の適応も含めて今後さらに検討をすすめる必要がある。

この研究は厚生省予防接種副反応研究班・予防接種リサーチセンターの平成11年度および12年度における研究の一部として行った。

参考文献

- 1) J J Herman, R Radin, R Schneiderman: Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J. Pediatrics* 102, 196-199, 1983.
- 2) 小倉英郎：アレルギー疾患－卵アレルギーと予防接種。小児科診療 56, 2209-2216, 1993.
- 3) 小児アレルギー学会予後判定基準検討委員会：小児気管支喘息の発作の程度、重症度、予後判定基準検討委員会報告。日小ア誌 10, 114-118, 1996
- 4) 日本皮膚科学会学術委員会：日本皮膚科学会「アトピー性皮膚炎の診断基準」。日皮会誌 104: 1210, 1994
- 5) 鳥居新平：皮膚テスト。臨床免疫 20, 223-227, 1988.
- 6) 日本小児科連絡協議会予防接種専門委員会(監修)：予防接種ガイドライン。pp 34, 1994
- 7) 小倉英郎, 小倉由紀子, 友田隆士, 倉繁隆信, 坂口雅弘, 井上栄：麻疹ワクチン接種後、アナフィラキシーを来したゼラチンアレルギー児の一例。小児感染免疫 7, 115-118, 1995
- 8) Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, Soufflet B, Hamberger C, de Blic J, Scheinmann P.: Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine* 14, 4588-91, 2001
- 9) Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW.: Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 91, 867-872, 1993.
- 10) 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.
- 11) Kelso JM.: The gelatin story. *J Allergy Clin Immunol* 103, 200-202, 1999.
- 12) Lappin MB, Kimber I, Norval M.: The role of dendritic cells in cutaneous immunity. *Arch Dermatol Res* 288, 109-121, 1996.
- 13) Bos JD, Kapsenberg ML :The skin immune system:progress in cutaneous biology. *Immunol Today* 14, 75-78, 1993.
- 14) 岩田 力：アレルギー疾患と予防接種。小児内科 26, 1907-1911, 1994.
- 15) 絹巻 宏：麻疹ワクチン希釈液を用いた皮内反応検査による麻疹抗体の獲得。小児科 37, 289-291, 1996.
- 16) 山本 淳：麻疹ワクチン希釈液の皮内テストによる抗体獲得の可能性－Hermanの分割接種法は必要か－。小児科 39, 177-180, 1998.
- 17) Nagafuchi S, Kashiwagi S, Imayama S, Hayashi J, Niho Y: Intradermal administration of viral vaccines. *Rev Med Virol*. 8, 97-111, 1998

VACCINE PROTOCOL FOR HIGH RISK CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES

Kazuko Sugai¹⁾, Kenji Okada³⁾, Tsutomu Iwata⁴⁾,Hideo Ogura⁵⁾, Kihei Maekawa⁶⁾ and Shumpei Yokota²⁾*Department of Pediatrics, Yokohama Minami Kyosai Hospital¹⁾**Department of Pediatrics, Yokohama City University²⁾**Department of Pediatrics, National Minami-Fukuoka Hospital³⁾**Department of Pediatrics, Tokyo University⁴⁾**Department of Pediatrics, National Kochi Hospital⁵⁾, Japanese Society of Child Health Care⁶⁾*

Vaccination for children with allergic diseases is apt to be postponed or ceased because of the presumed risk of immediate type allergic reaction including anaphylaxis. A new protocol of skin test for predicting allergic reaction by vaccine itself and the following step-wise vaccination method was developed and verified. Intra-dermal skin test using 1:10 and 1:100 diluted measles vaccine indicated that the former was superior than the latter since positive reaction against 1:10 diluted vaccine was found in 28.6% among 49 patients with severe allergic diseases including bronchial asthma, atopic dermatitis, food allergy and allergy for two or more allergens with high levels of IgE comparative to 10.2% against 1:100 diluted vaccine. Negative patients for 1:10 skin test were safe for the following full-dose vaccine shots. Three patients showed very strong local reaction against measles vaccine, and they avoided to be given the following full-dose shot. Positive reaction was found in 11 patients for skin test of 1:10 diluted vaccine, and they were given step-wise vaccination. Three had adverse reaction, and 2 of them had been negative for 1:100 skin test. In case of influenza vaccine, skin test was again more sensitive against 1:10 than 1:100 diluted vaccine, because 3 out of 14 patients with positive reaction showed immediate adverse reaction against the following step-wise vaccination, and 1 of them was negative for 1:100 skin test. Moreover, the comparison between skin prick test (undiluted vaccine) and intra-dermal skin test (1:10 diluted vaccine) indicated that the latter was more useful in both cases of measles (54 patients) and influenza vaccine (69 patients). Taken together, skin test by 1:10 diluted vaccine was the most suitable method for predicting immediate type reaction by measles and influenza vaccination. Negative patients for 1:10 skin test will be safely given the following shots, and even positive ones will complete the vaccine by step-wise method.