

食物アレルギー児への、麻疹ワクチン接種の検討 (皮内テスト結果と、ワクチン減量接種について)

国立神戸病院小児科

木村 彰 宏 二宮 道人

key words : 麻疹ワクチン, 皮内テスト, 食物アレルギー, 除去食療法, ワクチン減量接種

要 旨

麻疹ワクチン接種に際して、過敏症を予知し回避する目的で、156名にワクチン希釈液を用いて皮内テストを実施した。皮内テスト陽性率と除去食療法実施の有無、及び食物制限度との関係について、また皮内テスト陽性率とアトピー性皮膚炎の皮膚症状との関係について検討した。その結果、1) 卵類または牛乳類の除去食療法を実施している小児(131名)では、疑陽性26名、陽性27名と有意に皮内テスト陽性率が高かった($P<0.01$)。2) 高度に食物除去を実施している小児ほど、皮内テスト陽性率が高かった($P<0.01$)。3) ワクチン接種時のアトピー性皮膚炎の重症度よりも、初診時の重症度と陽性率の関係が深かった($P<0.05$)。次に皮内テスト陽性者に対しては、ワクチン減量接種を試み、安全性、及び抗体獲得について検討した。4) ワクチン減量接種後、27例全例に即時型局所性過敏症が観察された。しかし、即時型全身性過敏症や遅発型過敏症は観察されなかった。5) ワクチン減量接種8週後の抗体検査にて、27例全例に抗体獲得をみた。食物アレルギー児に、麻疹ワクチン接種を行う時には、原則として皮内テストを実施し、減量接種を検討するなどの細心の注意が必要と考える。

はじめに

高度弱毒麻疹生ワクチン(以下麻疹ワクチンと略す)は、従来比較的安全なワクチンと考えられてきた。しかし、アレルギー疾患をもつ小児の増加とともに、即時型の局所副反応や¹⁾、アナフィラキシーショックの報告も散見されるようになり^{2) 3) 4)}、麻疹ワクチンの安全性の再検討が必要になってきている。今回筆者らは、麻疹ワクチンによる過敏症を予知し、安全に接種するために、食物アレルギー児を中心に、ワクチン希釈液を用いた皮内テスト(以下皮内テストと略す)を実施した。乳幼児期の食物アレルギーのうち、卵類、牛乳類の除去実施の有無、除去の程度(以下食物制限度と略す)、アトピー性皮膚炎の皮膚症状と、皮内テスト結果との関係について検討した。また皮内テスト陽性者に対して、ワクチン減量接種を試み、過敏症出現の有無、及び抗体獲得について検討したので報告する。

対象及び方法

- ①実施期間は、1994年9月より1995年5月までの9ヶ月間。
- ②対象は、国立神戸病院小児科にて、麻疹ワクチン接種を希望した156名。接種時に、卵類または牛乳類の除去食療法を実施していた小児(以下除去食群と略す)は131名。除去食療法を実施していなかった小児(以下非除去食群と略す)は25名であった(表1)。
- ③皮内テストは、麻疹ワクチン(武田薬品工業 SchwarzFF 8株 Lot.223~228)を生食にて10倍希釈し、左前腕屈側部に0.02ml 皮内注射した。対照には、同量の生食液を皮内注射した。判定は、15分後に行い、膨疹9mm以上のもの、または発赤疹20mm以上のものを陽性とした⁵⁾。また対照に比し明らかに膨疹、発赤疹を大きく認めるが、膨疹8mm以下、発赤疹19mm以下のものを疑陽性とした。皮内テスト針は、針の機械的刺激による血管反応を避けるために、26号1/2針を用いた。
- ④皮内テスト判定後、陽性者に対しては、生食にて10

表 1. 対象

	除去食群	非除去食群
症 例 数	1 3 1 名	2 5 名
疾 患 名	アトピー性皮膚炎 1 2 8 名 気管支喘息 1 名 難治性下痢症 2 名	アトピー性皮膚炎 1 2 名 気管支喘息 9 名 非アレルギー疾患児 4 名
性 別 (男児 : 女児)	9 0 : 4 1	1 5 : 1 0
皮内テスト実施月齢	20.1 ± 9.0	26.6 ± 12.6
血清 Ig E 値 (IU / ml)	299.9 ± 1006.5	62.9 ± 100.9
卵白 R A S T 値 (UA / ml)	17.48 ± 27.28	2.38 ± 9.68
牛乳 R A S T 値 (UA / ml)	8.50 ± 17.12	0.20 ± 0.49
除去食品名	卵類単独 4 0 名 卵類 + 牛乳類 4 8 名 卵類 + 牛乳類 + その他 3 5 名 卵類 + その他 6 名 牛乳類単独 2 名	

倍希釈したワクチン液0.5ml（標準接種量の1/10）を接種した。疑陽性者に対しては、ワクチン原液0.2～0.4mlを接種した。接種15分、30分後に即時型局所性及び全身性過敏症を観察した。また接種後1時間は病院内に待機することを指示した。接種後24時間以内に電話にて、再度安全性の確認をした。2～4週後の再診察時に、遅発型過敏症出現の有無を確認した。

接種8週後に採血を行い、麻疹抗体価（HI, CF）を測定した。

⑤食物アレルギーの診断は、臨床経過、特異的IgE値を参考にして原因食品を推定し、除去試験の結果に基づいて行った。対象が乳幼児中心のために、誘発試験は安全面での問題があり、麻疹ワクチン接種の時点では行わなかった。

⑥食物制限度は、制限度Ⅰから制限度Ⅲまでの3段階に分類し、スコア化した（表2）。卵類、牛乳類、大豆類の制限は、制限度Ⅰから制限度Ⅲまでの3段階に分類し、それぞれ1～3点の制限度スコアを与えた。小麦類、米類は、制限をすると制限度Ⅲとし、制限度スコア3点を与えた。全体の制限度スコアは、全く制限をしていないものは0点、最高15点となる。

⑦アトピー性皮膚炎の重症度（以下重症度と略す）は、皮膚症状の分布範囲を顔面、体幹、四肢の三領域に分け、皮膚症状が顔面などの体の一部分に限られているものを軽症、顔面を越えて体幹までに広がっているも

表 2. 食物制限度表

	卵類	牛乳類	大豆類	小麦類	米類
制限度Ⅰ	卵そのもの	牛乳そのもの	大豆油		
制限度Ⅱ	卵二次製品	牛乳二次製品	豆類		
制限度Ⅲ	鶏肉	牛肉	豆腐	小麦	米

のを中等症、体全体に及んでいるものを重症と分類した。

⑧血清非特異的IgE値は、Radioimmunosorbent test（RIST法）で、また血清特異的IgE値は、Pharmacia製Radioallergosorbent test（CAP-RAST法）で測定した。

⑨統計学的処理は、2因子間ともに順位性がある場合には、ノンパラメトリック検定のうち、スピアマン順位相関係数の検定（Spearman rank correlation）を用いた。危険率0.05以下の場合を、有意の相関関係ありと判定した。2因子間のうち、片方にだけ順位性がある場合には、クラスカル・ウォリス検定（Kruskal-Wallis test）を用いた。危険率0.05以下の場合を、有意差ありと判定した。

⑩皮内テスト実施、及びワクチン減量接種に先立ち、保護者への説明を行い同意を得た。

結 果

I：除去食療法実施の有無と皮内テスト結果

①除去食療法実施の有無と、皮内テスト結果

卵類または牛乳類の除去食群では、有意に疑陽性、陽性が多くみられた（図1-1）。

次に食物制限度をスコア化し、軽度制限（制限度スコア1～3点）、中程度制限（4～6点）、高度制限（7点以上）の3群に分け、皮内テスト結果との関係について検討した。食物制限度と、皮内テスト結果の間には、有意な相関関係がみられた（図1-2）。

②卵類除去実施の有無と、皮内テスト結果

卵類除去食群では、有意に疑陽性、陽性が多くみられた（図2-1）。

次に卵類の制限度を分類し（表2）、卵そのものの除去を軽度制限、軽度制限+卵の二次製品の除去を中程度制限、中程度制限+鶏肉までの除去を高度制限とし、皮内テスト結果との関係について検討した。卵類制限度と、皮内テスト結果の間には、有意な相関関係はみられなかった（図2-2）。

③牛乳類除去実施の有無と、皮内テスト結果

牛乳類除去食群では、有意に疑陽性、陽性が多くみられた（図3-1）。

次に牛乳類の制限度を分類し（表2）、牛乳そのものの除去を軽度制限、軽度制限+牛乳の二次製品の除去を中程度制限、中程度制限+牛肉までの除去を高度制限とし、皮内テスト結果との関係について検討した。牛乳類制限度と、皮内テスト結果の間には、有意な相関関係がみられた（図3-2）。

II：アトピー性皮膚炎の重症度と皮内テスト結果

重症度の判定時期を、初診時と、ワクチン接種時に分けて検討した。

①初診時の重症度と、皮内テスト結果の間には、有意な相関関係がみられた（図4-1）。

②ワクチン接種時の重症度と、皮内テスト結果の間には、有意な相関関係はみられなかった（図4-2）。

③ワクチン接種時のアトピー性皮膚炎の皮膚症状の有無と、皮内テスト結果の間には、有意差はみられなかった（図5）。

III：ワクチン減量接種の結果

①ワクチン減量接種による過敏症出現の有無

ワクチン減量接種27例全例に、即時型局所性過敏症（膨疹、発赤疹）が観察された。しかし、即時型全身性過敏症及び遅発型過敏症は観察されなかった。

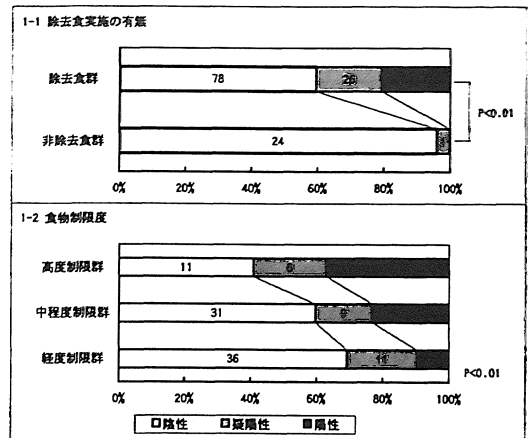


図1. 除去食療法と皮内テスト結果

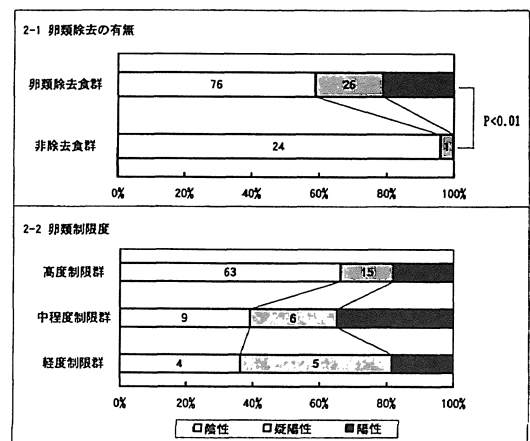


図2. 卵類除去と皮内テスト結果

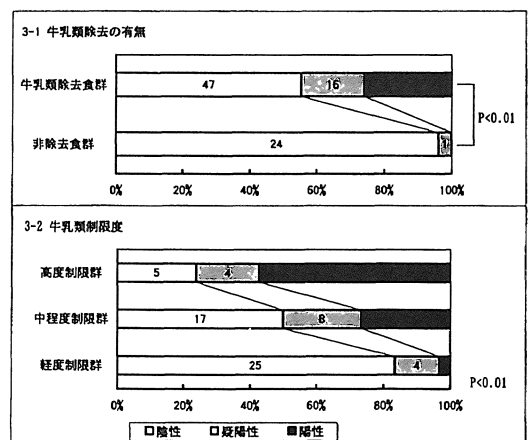


図3. 牛乳類除去と皮内テスト結果

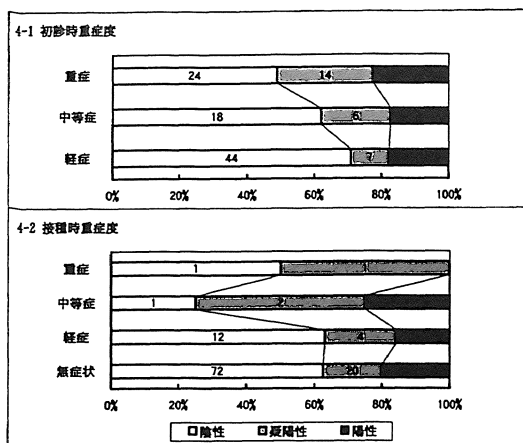


図4. アトピー性皮膚炎の重症度と皮内テスト結果

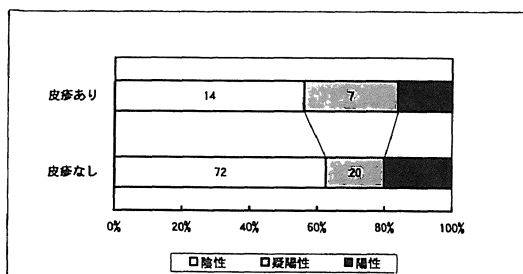


図5. ワクチン接種時のアトピー性皮膚炎の皮疹の有無と皮内テスト結果

②ワクチン減量接種による麻疹抗体獲得

HI 抗体価では、27例中19例 (70.4%) に、4 倍以上の抗体獲得がみられた。CF 抗体価では、27例全例に、8 倍以上の抗体獲得がみられた。

考 案

今回筆者らは、食物アレルギー児に対して、麻疹ワクチンによる過敏症を予知し安全に接種するために、皮内テストを実施した。陽性者に対しては、ワクチン減量接種を行い、良好な抗体獲得を得た。

麻疹ワクチンは過敏症が出現することも稀で、個人防衛上も社会防衛上も効果的かつ比較的安全に接種できるワクチンと考えられてきた。しかし最近では、アレルギー疾患をもつ小児の増加に伴い、重篤な過敏症 (アナフィラキシーショックなど) が相次ぎ報告されるようになった^{2) 3) 4)}。このために予診の段階でアレ

ルギー疾患をもつという理由で、麻疹ワクチン接種を見合わせる医療機関も少なくない。

麻疹ワクチンによる過敏症の原因として、①培養系にニワトリ胚初代培養細胞が用いられているために、卵蛋白成分混入の危険性がある。②安定剤にゼラチン、乳糖などが用いられているために、ゼラチンに対する過敏症の可能性^{6) 7) 8)}がある。③添加されている抗生物質や指示薬に対する過敏症の可能性⁹⁾がある。などの理由が考えられている。麻疹ワクチン過敏症の原因の解明には、これらワクチン構成成分それぞれについての検討が必要である。しかし、原因の解明がなされるまでは、臨床の場では、麻疹ワクチンを接種しても安全か否かの判断が求められる。

麻疹ワクチンによる過敏症を予知するために、様々な方法が提案されている。小倉は、麻疹ワクチン希釈液を用いた皮内テストが、過敏症を予知するために有用であると報告している⁶⁾。また Herman らは、ワクチン1/10希釈液を用いてプリックテストを行い、陰性者に対しては、更にワクチン1/100希釈液を用いた皮内テストを実施する方法を推奨している²⁾。このように、過敏症を予知するための皮膚テストとして、皮内テストとプリックテストのいずれを選択すべきかについての論議がなされている。1/10希釈皮内テストは、1/10希釈プリックテストに比べて負荷量が多いために、①皮内テスト時に過敏症が出現する可能性。②非特異的反応が多くなる可能性がある。一方1/10希釈プリックテストを用いると、①軽度の過敏症出現を予知しきれない可能性。②負荷量を定量化できない問題点がある。このように皮膚テストの選択は、安全性と、予知すべき過敏症の程度をどこに置くかにより決められると考える。今回筆者らは、①重篤な過敏症だけではなく、即時型局所性過敏症も予知する目的、②負荷量を定量化する目的で、1/10希釈液0.02ml による皮内テスト (標準接種量の1/250に当たる) を選択した。その結果、皮内テストを実施した156名では、皮内テストそのものによる過敏症は経験しなかった。

皮内テストは、①実施に当たって過敏症出現の危険性がある。②小児への痛みの負担が増す。③実施するための医療機関側の時間的、経済的負担が増す。などの理由で、すべての小児に実施することは困難である。今回筆者らは、皮内テストの適応を明らかにする目的で、除去食療法実施の有無、食物制限度、アトピー性皮膚炎の皮膚症状と皮内テスト結果との関係について検討した。

①麻疹ワクチン標準接種年齢は、卵アレルギーや牛乳アレルギーなどの食物アレルギーをよく経験する時期である。そのために、食物アレルギー児への麻疹ワクチン接種適否についての相談を受ける機会は少ない。今回の検討では、卵類または牛乳類の除去食群では、有意に皮内テスト疑陽性、陽性が多くみられた。また、食物制限度の強い群ほど、疑陽性、陽性が多くみられた。

②麻疹ワクチンは、培養系にニワトリ胚初代培養細胞を用いるために、これまでも卵アレルギー児への接種の適否が論議されてきた。米国で行われた大規模な調査では、麻疹ワクチンによる過敏症の出現は稀なために⁹⁾、卵アレルギー児への接種も可能とされてきた。しかし、1983年 Herman らは2名の卵アレルギー児へMMR ワクチン接種を行ったところ、アナフィラキシーショックをきたしたと報告²⁾し、卵アレルギー児への麻疹ワクチン接種の安全性について、再び論議されるようになった。1994年に改正された予防接種法及び予防接種実施要項によると、卵アレルギー児は接種要注意者とされている。一方小倉は、麻疹ワクチン中の卵白アルブミン含有量を測定した結果、0.1～0.52ng/ml以下の卵白アルブミンが検出されるに過ぎず、卵蛋白成分混入と麻疹ワクチン過敏症との関連性は少ないとしている。更に、麻疹ワクチンやムンプスワクチンなど鶏卵成分の混入が疑われるワクチンの過敏症の出現率は、卵アレルギー児に必ずしも多くないと報告している⁶⁾。今回の検討では、卵類除去食群をみると、有意に皮内テスト疑陽性、陽性が多くみられた。また、軽度卵類制限群にも高率に疑陽性、陽性がみられた。

③今回皮内テストに用いた武田薬品工業製麻疹ワクチンは、安定剤に牛由来のゼラチンが使用されている。そのために、麻疹ワクチンによる過敏症の原因として、ゼラチンに対する過敏症の可能性を示唆する報告がなされている^{6) 7) 8)}。ゼラチン特異的IgE測定は一般化していないために、筆者らは、牛乳アレルギーと皮内テストの関連性を検討した。今回の検討では、牛乳類除去食群をみると、有意に皮内テスト疑陽性、陽性が多くみられた。また、牛乳類制限度の強い群ほど、疑陽性、陽性が多くみられた。

④アトピー性皮膚炎の原因については、様々な論議がなされている。筆者らは、乳幼児期のアトピー性皮膚炎の多くを、食物アレルギーの皮膚表現型としてとらえ、食物アレルギーの原因除去を中心に指導を行っ

ている。今回の検討では、初診時重症度の高い小児ほど、疑陽性、陽性が多くみられた。しかしワクチン接種時の重症度と、皮内テスト結果の間には、相関関係は認められなかった。また除去食指導を行ったアトピー性皮膚炎の小児(140名)のうち、ワクチン接種時に、アトピー性皮膚炎の皮膚症状のない小児115名の中にも、疑陽性、陽性が高率に見られた。

以上の結果から、卵や牛乳の除去を実施している小児に麻疹ワクチンを接種する時には、皮内テストの実施が必要であると考ええる。また高度に除去を必要とする小児ほど過敏症出現の危険性も高く、ワクチン接種に際しては細心の注意が必要である。しかし、卵アレルギー児の場合、除去が軽度であるからと言う判断で、皮内テストを省略することは危険である。また、ワクチン接種時にアトピー性皮膚炎の皮膚症状が見られないという理由で、皮内テストの実施を省略することも危険であると考ええる。

皮内テスト陽性者に対して、Herman らは、漸増接種法を推奨している²⁾。しかし、この接種法は、時間がかかる上に、小児に与える苦痛も少なくない。平山らは、SchwarzFF 8株を用いた野外接種試験で、ワクチン1/10接種で100%、1/100接種の場合でも91.8%の抗体産生が得られたと報告している¹⁰⁾。この成績をもとに、今回筆者らは、陽性者に対しては、生食にて10倍希釈したワクチン液0.5ml(標準接種量の1/10)を接種、疑陽性者に対しては、ワクチン原液0.2～0.4mlを接種した。その結果、全例に抗体獲得が得られた。

減量接種の安全面の検討では、皮内テスト陽性27例全例に、局所の膨疹、発赤疹などの即時型局所性過敏症が観察されたが、即時型全身性過敏症や遅発型過敏症は観察されなかった。重篤な過敏症が出現しなかった理由として、①標準接種量の1/10で減量接種を行ったため、即時型局所性過敏症にとどまった可能性、②今回の皮内テスト陽性は、非特異的反応を観察したに過ぎず、標準接種量を接種したとしても、重篤な過敏症が出現しなかった可能性が考えられる。

今後、麻疹ワクチン接種による過敏症を予知し回避するために、安全な予備テストの検討、及び安全な接種法の検討が必要と考ええる。

おわりに

麻疹ワクチン接種に際して、過敏症を予知し回避す

るために、ワクチン希釈液を用いて皮内テストを実施した。その結果、除去食療法を実施している小児に、皮内テスト陽性率が高かった。このため食物アレルギー児に麻疹ワクチンを接種する時には、皮内テストを実施し、過敏症の予知および回避に努める必要がある。また過敏症出現の可能性を考慮し、あらかじめ緊急時の対応策を準備しておくなど、細心の注意を払うことも重要である。次に皮内テスト陽性者に対して、麻疹ワクチン減量接種を試みたところ、接種全例に安全かつ良好な抗体獲得が得られた。食物アレルギー児への麻疹ワクチン接種として、有効な方法と考える。

本論文の要旨は、第32回日本小児アレルギー学会(神戸,1995年)にて発表した。

文 献

- 1) 三宅健：麻疹ワクチン接種部位に即時型局所反応を認めた食物アレルギーの1例。日本小児科学会雑誌 90, 1751-1755, 1986.
- 2) Herman, J.J., Radin, R. and Schneiderman, R. : Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. J. Pediatr. 102, 196-199, 1983.
- 3) 小倉英郎, 小倉由紀子, 厨子徳子, 倉繁隆信：麻疹ワクチン接種後、アナフィラキシーを来したアレルギー児の1例。日本小児アレルギー学会誌 8, 220, 1994.
- 4) 絹巻宏：麻疹ワクチン接種によりアナフィラキシー反応をおこした症例。北摂小児科医会抄録 28, 1995.
- 5) 鳥居新平：皮膚テスト, アレルギー科診療マニュアル, 臨床免疫 20 (Suppl.13), 223-227, 1988.
- 6) 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.
- 7) 三宅健：アレルギー患者血清中に存在する麻疹ワクチン成分に対する特異IgE抗体の検討。第3報, 麻疹ワクチンに含まれるアレルゲンとしてのセラチンの可能性について。日本小児科学会雑誌 92, 1502-1505, 1988.
- 8) 望月康弘, 中山哲夫：麻疹及びおたふくかぜワクチン接種後の発疹を主とする副反応に関する検討。日本小児科学会雑誌 99, 873-874, 1995.
- 9) Kamin, P.B., Fein, B.T.M. and Britton, H.A. : Use of liver, attenuated measles virus vaccine in children allergic to egg protein. JAMA 193, 1125-1126, 1965.
- 10) 平山宗宏：高度弱毒生麻疹ワクチンの開発に関する研究。II. 麻疹シュワルツ FF-8 株と AIK-C 株-北研との比較臨床試験。臨床とウィルス 10, 245-253, 1981.

MEASLES VACCINATION IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY
RESULTS OF INTRADERMAL SKIN TEST WITH MEASLES VACCINE AND
VACCINATION WITH A 1/10 DOSE OF VACCINE

Akihiro Kimura, Michindo Ninomiya
Department of Pediatrics, Kobe National Hospital

This study was carried out to prevent the adverse effects to measles vaccine in children with food allergy.

Intradermal skin tests using of diluted measles vaccine were performed in 156 children before vaccination.

The children were divided into two groups : 131 were treated with elimination diet of eggs and/or cow's milk (elimination group) and 25 were treated without elimination diet (non-elimination group).

We examined the association between the positive reaction rate of intradermal skin test (positive rate) and the elimination diet, and examined the correlation between the positive rate and the severity of atopic dermatitis (AD).

The results were as follows :

- 1) positive rate in elimination group was significantly higher than that in non-elimination group ($P < 0.01$).
- 2) positive rate was significantly higher in children who had eliminated strictly ($P < 0.01$).
- 3) positive rate had association with severity of AD at first examination ($P < 0.05$), and had no association at vaccination.

For the children with the positive reaction of intradermal skin test (positive group), we vaccinated with a 1/10 dose of vaccine. We checked the safety and measured the measles antibody titers at 8 weeks after vaccination.

The results were as follows :

- 4) We observed the adverse effects in all 27 cases : all were slight, none was serious.
- 5) The measles antibody titers were positive in all 27 cases.

According to these results, we must pay careful attention to the measles vaccination in children with food allergy. We consider it essential that we perform intradermal skin test using measles vaccine on children with food allergy before vaccination and decide on the safe dosage of vaccine.

(Accepted : January 10, 1997)