

予防接種の効果的実施と副反応に
関する総合的研究

研究報告書

平成11年3月

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

予防接種の効果的実施と副反応に
関する総合的研究

研究報告書

平成11年3月

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

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）
予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究
研究報告書

総括研究報告書 …………… 主任研究者 竹 中 浩 治 … 1

I. 予防接種の効果と副反応発症要因並びに機序に関する基礎的研究

分担研究報告書 …………… 分担研究者 井 上 栄 … 11

添付：各個報告

1. ワクチン接種後、アナフィラキシーを起こした小児におけるゼラチンの主成分である
I型コラーゲンに対する反応性 ……………（阪口 雅弘、井上 栄） … 13
2. ゼラチンアレルギー成立におけるゼラチン含有三種混合ワクチン
（DPT）ワクチンの意義（第2報） ……………（熊谷 卓司、古川 秀嗣、他） … 17
3. 麻疹患者における免疫抑制機序の解析 ……………（岡田 晴恵、田代 真人、他） … 24
4. 麻疹ワクチン接種経路の検討——サルを用いた経鼻接種の試み——
……………（小舟富美夫、岡田 晴恵、他） … 27
5. 麻疹における病原体の変異と予防接種による獲得抗体の相関に関する研究
——分離年代の異なる麻疹ウイルス株によるNT抗体価の差異について——
……………（塚 春美、小舟富美夫、他） … 31
6. 麻疹ワクチン接種後の抗体持続に関する長期観察——平成9年次中間報告——
……………（塚 春美、小舟富美夫、他） … 37
7. 麻疹患者調査集計報告——平成10年次中間報告——
……………（塚 春美、小舟富美夫、他） … 49
8. ロタウイルス感染症の経済学 ……………（牛島 廣治、西村 修一、他） … 52
9. ロタウイルス下痢症の疾病負担——一地域における入院患者からの考察——
……………（中込 治） … 58
10. 麻疹ウイルスレセプターCD46の遺伝子多型の検討 ……………（楠原 浩一、原 寿郎、他） … 60
11. 麻疹ワクチン低応答者の末梢血単核球CD46の特徴 ……………（鳥谷部真一、内山 聖） … 61
12. 麻疹ウイルスとムンプスウイルスの分子疫学調査 ……………（中山 哲夫、山中 樹、他） … 64
13. ムンプス罹患者およびムンプスワクチン被接種者の咽頭ぬぐい液からの
経時的なウイルスゲノム検出の試み ……………（永井 崇雄、中山 哲夫） … 69
14. マウスを用いた百日咳ワクチンの経鼻接種の試み ……………（加藤 達夫、石井 理恵、他） … 72
15. 変異コレラ毒素の経鼻インフルエンザワクチンのアジュバントとしての有効性
……………（萩原由加利、田村 慎一、他） … 74
16. 中国の小児のロタウイルスVP4遺伝子型とVP7血清型
……………（牛島 廣治、Adhikary AK、他） … 75

II. 予防接種の効果と感染症の発生状況に関する研究

分担研究報告書 ……………分担研究者 千葉 峻三 … 79

添付：各個報告

1. 近年の麻疹罹患状況に関する調査（集計報告）
——麻疹ワクチンの2回接種の必要性の検討 …（千葉 峻三、堤 裕幸、他）… 82
2. 愛知県における麻疹と麻疹ワクチンに関する調査 ……………（磯村 思无、他）… 87
3. 乳児の麻疹 ……………（竹内 可尚、長 秀男、他）… 89
4. 前橋市内のある中学校における麻疹、風疹抗体の保有状況に関する調査報告
……………（中田 益允、大川 秀明、他）… 91
5. 臍帯血中麻疹抗体価の時代別変化 ……………（友田 隆士、倉繁 隆信）… 95
6. 百日咳罹患調査集計報告——平成10年次中間報告——
……………（塚 春美、木村三生夫、他）… 99
7. 愛知県下のDPTワクチンの臨床的有効性に関する調査 ……………（磯村 思无、他）… 109
8. 若年成人女性のジフテリア・百日咳・破傷風・麻疹・風疹・ムンプスの
抗体保有状況に関する調査報告 ……………（植田 浩司、目野 郁子、他）… 110
9. 1997-98年シーズンにおける小児インフルエンザ脳炎・脳症
死亡例のアンケート調査（集計報告） ……………（森島 恒雄、富樫 武弘、他）… 112
10. インフルエンザ流行中に見られた小児期急性脳炎・脳症
……………（富樫 武弘、松園 嘉裕、他）… 114
11. 1997-98年冬シーズンにおけるインフルエンザ脳炎・脳症の
徳島県での発生状況に関する調査成績 ……………（岸 彰、黒田 泰弘、他）… 118
12. インフルエンザ脳症の一部検例 ……………（高橋三津雄、出口 雅経、他）… 120
13. やや特異な今年（1999）のインフルエンザ流行動態について …（田原 暁）… 124
14. 乳幼児の不活化インフルエンザワクチン接種 ……（菅谷 憲夫、松尾 宣武、他）… 126
15. 1998/99シーズン用インフルエンザワクチンのポテンシイ
——小児の場合、成人の場合—— ……………（武内 可尚、安倍 隆、他）… 130
16. 現行ワクチンによる乳幼児インフルエンザの予防
——アンケートにみる保護者の意見・要望—— …（馬場 宏一、奥野 良信、他）… 132
17. 重症心身障害児施設におけるインフルエンザ様疾患の院内流行例
……………（町田 裕一、田中 宏子、他）… 134
18. 重症心身障害児に対するインフルエンザワクチン接種の試み
……………（小倉 英郎、小倉由紀子、他）… 140
19. アレルギー症状に対するインフルエンザの影響 …（飯倉 洋治、藤多 和信、他）… 142
20. 血清疫学からみたインフルエンザウイルスの標的 …（武内 可尚、長 秀男、他）… 145
21. 初感染インフルエンザの臨床像と免疫応答 ……………（馬場 宏一、前田 章子、他）… 147
22. 風疹ウイルスに対する免疫能の検討 ……………（神谷 齊、豊田 美香、他）… 149

23. 1999年の京都市内・府下の高校2年生及び 企業女子社員の風疹抗体保有状況	…………… (竹内 宏一、森 洋一) ……	152
24. 日本脳炎の抗体保有状況	…………… (木村 慶子、渡辺 浩志、他) ……	157
25. 水痘ワクチン前方視的調査全国集計 (第8報、平成10年度)	…………… (神谷 齊、庵原 俊昭、他) ……	161
26. 市販後の水痘ワクチン接種児における自然水痘発症率 葉書によるアンケート調査 (11回目調査)	…………… (高山 直秀) ……	165
27. 当院における水痘ワクチン接種者の追跡調査	…………… (尾崎 隆男、林 直美、他) ……	171
28. 平成9年度愛知県ウイルス感染症対策事業調査結果のまとめ	…………… (浅野 喜造、尾崎 隆男、他) ……	173
29. 予防接種対象疾患の合併症と予防接種後の罹患	…………… (布上 董) ……	185
30. 愛知県におけるポリオワクチン調査	…………… (宮津 光伸、磯村 思无、他) ……	190
31. 「昭和50年～52年生まれ」へのポリオ追加接種の経験	…………… (宮津 光伸、磯村 思无、他) ……	191
32. 新しい国産不活化ポリオワクチンの成人男性への接種 (一相試験)	…………… (安部 忍、橋爪 壮、他) ……	192
33. 当院予防接種外来における暴露後狂犬病ワクチン接種者の検討：第7報	…………… (高山 直秀、井戸田一朗、他) ……	194
34. ジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) ワクチン未接種者に発症した破傷風の2例	…………… (徳田 桐子、貴田 嘉一、他) ……	197
35. 英文報告文献紹介：日本における先天性風疹症候群発生頻度と 風疹予防接種プログラムの影響、1981-89	…………… (Kadoya, R., Ueda K. et al) ……	199

Ⅲ. 予防接種副反応に関わる臨床的並びに疫学的研究

分担研究報告書	…………… 分担研究者 神谷 齊 ……	207
添付：各個報告		
1. ムンプスワクチン接種後に睾丸炎がみとめられた1例	…………… (山本 光興) ……	212
2. インフルエンザワクチン接種後に全身の紅斑を呈した1例	…………… (小林 正明、阿部 敏明、他) ……	213
3. ムンプスワクチン接種後4週以内に唾液腺腫脹を認めた症例の検討	…………… (庵原 俊昭、中野 貴司、他) ……	214
4. 風疹ワクチン接種後の難治性、慢性特発性血小板減少性紫斑病の一例	…………… (秋吉 健介、泉 達郎、他) ……	216
5. 当科における定期予防接種の実施状況および副反応に関する研究 (第2報)	…………… (加藤 政彦、森川 昭廣) ……	218

6. D P T副反応調査報告——局所反応ロット別比較(第10報)	
.....	(阿部理一郎、瀬端 秀宜、他) ... 219
7. 4地域に於けるワクチン接種後の副反応調査(牛島 廣治、西村 修一、他) ... 225
8. 麻疹、風疹、ムンプス生ワクチン及びD P T、日本脳炎ワクチン接種後の副反応	
.....	(中山 哲夫) ... 228
9. 横浜市の予防接種副反応報告の集計(高橋 秀明、曾田 研二、他) ... 232
10. 平成10年度における予防接種副反応報告(横山 宏、奥脇興一郎、他) ... 234
11. D P T接種後の副反応とヒスタミン遊離試験(古川 漸、松原 知代、他) ... 235
12. 武田 SchwarzFF-8株麻疹ワクチンの副反応推移について	
.....	(松岡伊津夫、南谷 幹夫、他) ... 242
13. 予防接種後に生じた臨床症状のウイルス学的調査研究	
.....	(奥野 良信、前田 章子、他) ... 247
14. ジフテリア・破傷風(D T)第2期予防接種反応(第6報)	
——ジフテリアおよび破傷風抗毒素抗体価と局所副反応——	
.....	(岡田 賢司、植田 浩司、他) ... 258
15. 任意接種ワクチン——水痘、ムンプス、インフルエンザ——の副反応と	
効果に関する接種医の意識調査(宮崎 千明) ... 260
16. 平成11年度小児急性神経系疾患(AND)調査について(宮崎 千明) ... 268
17. 小児急性神経系疾患へのエンテロウイルス感染の関与	
.....	(鈴木 仁、細矢 光亮) ... 270
18. 奈良県における小児急性神経系疾患発生状況調査/1998	
.....	(西野 正人、西野さやか、他) ... 272
19. 和歌山県下で1996年3月から1998年2月に発症した小児急性神経系疾患例について	
——県下16病院小児科に対するアンケート調査——	(小池 通夫、小林 昌和) ... 275
20. 接種に際し注意を要する事項の検討及びハイリスク者への接種基準の作成	
.....	(前川 喜平、三牧 孝至、他) ... 278
21. 熱性けいれん児への予防接種の影響(加藤 達夫、五島 敏郎、他) ... 288
22. アレルギー疾患児に対する麻疹ワクチンおよび三種(二種)混合ワクチン接種の検討	
——二種混合ワクチンによる特異な副反応の報告を含めて——	
.....	(近藤 直美、篠田 紳司、他) ... 290
23. 専門的予防接種外来におけるアレルギー児に対する予防接種	
——京都府専門的予防接種調査研究事業から——	
.....	(有本 晃子、澤田 淳、他) ... 296
24. アレルギー疾患を持つ小児に対するゼラチン入りと、	
ゼラチン抜き風疹ワクチン接種の検討(黒江 郁子、岡田伸太郎、他) ... 302

IV. 予防接種の効果的実施と健康教育に関する研究

分担研究報告書 …………… 分担研究者 磯村 思无 … 305

添付：各個報告

1. 予防接種の効果的な実施方式に関する研究 …………… (磯村 思无、角田 行、他) … 311
 - (ア) 市町村の実施方法等についての全国調査
 - (イ) 予防接種実施状況の把握と改善に関する研究
2. 秋田県内一部市町村に於ける予防接種副反応と啓蒙活動調査 …………… (須藤 恒久) … 322
3. 予防接種率向上に向けての提言 …………… (桃井富士麿) … 326
4. 福島県郡山市における定期予防接種実施状況 …………… (太神 和廣、菊池 辰夫) … 328
5. 予防接種法改正後の接種実態調査報告 (第4報)
—— 浦和市における —— …………… (阿部理一郎、瀬端秀宜、他) … 330
6. 入学児童予防接種状況調査報告 (4報)
—— 浦和市平成11年度入学予定者 —— …………… (阿部理一郎、瀬端秀宜、他) … 334
7. 予防接種周知方法が接種率に与える影響
—— 1歳7か月および3歳4か月時の接種率 —— …………… (平岩 幹男、久保田千鶴) … 338
8. 国分寺市における1歳6月児、3歳児の各種予防接種率について
…………… (山本 光興、齋藤 秀雄、他) … 343
9. 予防接種完遂率曲線の作成 …………… (崎山 弘) … 348
10. 予防接種実施状況年次推移 …………… (稲葉美佐子) … 354
11. 定期予防接種の広域化と契約書 (大阪試案)
—— 新予防接種法の実効性を高めるために —— …………… (杉田 隆博、樋上 忍、他) … 357
12. 大阪府下における予防接種の実施成績に関する研究
…………… (村岡 徹二、川田 義男、他) … 365
13. 個別接種への移行に伴う予防接種率の増加と減少
…………… (国富 泰二、佐藤 哲也、他) … 374
14. 広島県下の小中学生の予防接種接種状況
—— 平成6年の予防接種法改正前後の比較より —— …………… (小林 正夫、上田 一博) … 374
15. 三歳児健診における予防接種率 —— 鳥取県中部地区において ——
…………… (山下麻理子、白木 和夫、他) … 379
16. 集団接種から個別接種への変更による徳島市における
風疹ワクチンの接種率の変化 …………… (黒田 泰弘、伊藤 道徳、他) … 382
17. 福岡市内小学校3年生における予防接種率調査 (中間報告)
…………… (宮崎 千明、植田 浩司、他) … 384

V. 予防接種研究班班員名簿 …………… 387

総括研究報告書

予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究

主任研究者 竹中 浩治 予防接種リサーチセンター理事長

分担研究者（総括担当） 平山 宗宏 日本子ども家庭総合研究所所長

研究要旨

感染症の積極的予防の唯一の方法である予防接種を、効果的にかつ可能な限り安全に実施するための医学的研究を、行政的活用を目的として、全国的規模の研究協力者により実施した。その成果は以下のように要約された。

1) ワクチンに微量含まれるゼラチンによるアレルギー反応の存在が確認され、その除去により副反応は明らかに減少した。DPTワクチンの製造工程で混入した微量のゼラチンが感作を起こすことも判明したが、これも除去された。食品等による他の感作もあることから、今後ともゼラチンアレルギーについては注意と検討が必要である。

2) 麻疹の流行株に変異が起きているが、現行ワクチンは十分有効であることが確認された。しかし麻疹の流行を阻止するには接種率が不十分で、乳児期の麻疹罹患が増加している。一方麻疹による細胞免疫の機能低下は乳児期に著しいことが示されたので、これらを総合的に勘案した予防接種戦略を検討する必要がある。

3) ロタウイルスによる下痢症の医療費負担が大きいことから、ロタワクチンの開発や導入を費用便益効果を考えながら検討すべきである。

4) インフルエンザAウイルス感染に伴う脳炎・脳症の実態調査が開始され8都道府県で昨シーズン中に乳幼児で34名の死亡が報告された。高齢者や重症心身障害児などハイリスク者の施設の他、予防接種対策について検討を必要とする。

5) 予防接種副反応を疑う症例の確認、紛れ込み事故の防止のために、臨床検査の指針作成と、背景疾患の継続的調査の必要性が報告された。

6) 基礎疾患のあるハイリスク小児への予防接種判断基準の検討が始められ来年度のマニュアル改正に備えて準備が進められている。

7) 予防接種実施状況の全国調査により、市町村の95%以上が把握された。接種率算定のための努力が認められた。接種率は、乳幼児のポリオ、BCG、DPT、麻疹については義務接種時代と同等ないし向上しているが、風疹と日本脳炎の接種率が不十分であった。就学後の小中学生への接種率は、日本脳炎、DT、風疹のいずれも低率で、とくに個別接種を行っている地区では、きわめて低率であり、今後先天性風疹症候群や日本脳炎の多発が心配される。

分担研究者

井上 栄	国立感染症研究所 感染症情報センター長
千葉峻三	札幌医科大学小児科学 教授
神谷 齊	国立療養所三重病院 院長
磯村思无	名古屋大学大学院 国際保健医療学教授
平山宗宏	母子愛育会・日本子ども 家庭総合研究所所長

A. 研究目的

本研究は、感染症から国民を守る社会防衛の唯一の積極的方法である予防接種が、その本来の目的を達成できるように必要な事項を、基礎医学的、臨床医学的、疫学的見地から、行政的戦略の立場に立って行うことを目的として実施した。具体的な研究目的は以下のごとく要約される。

平成6年の予防接種法改正によって予防接種が国民の接種義務から努力義務となったこと、個別接種が原則となったこと等から、接種率の低下が心配されている。その対応のためには市町村における行政的努力、効率的実施、健康教育等が必要である。

一方ワクチンの改良によって予防接種の副反応の程度と頻度は減少してきているが、ワクチンの成分や添加物による新たな副反応やワクチンの品質管理についても問題が指摘されてきている。副反応を疑う症例の臨床的、病理学的、病原学的研究から副反応の成因を検討することはその予防のために不可欠である。また予防接種対象疾患やその類似疾患の実態を知る疫学的研究は、予防接種の効果を判断し、接種対象者や接種方法をさらに検討するために必要である。さらに罹患

時に重症化の怖れの大きいハイリスク児に対する接種の検討も必要である。

本研究班はこれら必要事項を全国的規模で総合的に研究し、国民の健康と行政的対応に貢献することを目的として実施された。

B. 研究方法

(1) 研究班の構成と研究方法

研究班は、主任研究者の下に4つの研究テーマ並びに研究班全体の研究管理(総括)をそれぞれ担当する5名の分担研究者をおいた。研究協力者としては、予防接種ないしワクチン学の専門研究者(病原微生物学、病理学、疫学、免疫学、臨床医学、臨床検査学、等)、各都道府県から推薦された行政と連携のよい臨床医、日本医師会からブロック別等に推薦された代表医師等に協力を委嘱した。研究協力者数は全国で百名を越えるので、研究や最新の予防接種に関わる情報、研究の委嘱等は文書で行い、年度末には各自の研究内容、各地域ごとの状況報告、提言等の報告書の提出を求め、研究班総会を開催して研究発表、討議、情報の提供を行った。

(2) 研究の分担内容

研究は次の4研究分野につき分担して実施した。

第1班：予防接種の効果と副反応発症要因並びに機序に関する基礎的研究

(分担研究者・井上栄)

病原ウイルスに変異が起こるとワクチンの有効性が低下する怖れがあり、現実には麻疹について懸念がある。このため患者からの新分離ウイルス株と現行ワクチンによる抗体の中和能力の検討、抗体の持続状況調査を行う。

また最近問題となっているワクチンに含有されるゼラチンに起因する即時型ア

レルギー反応の機序と診断、添加や混入のないワクチンの開発の研究等を行う。このため、次の4項目を研究テーマとして設定し、実施した。

- ①病原体の変異と予防接種による獲得免疫の相関
- ②ワクチン副反応の要因物質の特定と対策
- ③新しい、或いは特異的な抗体測定方法の開発と臨床応用
- ④新しいし改良ワクチンの臨床応用に関する研究

第2班：予防接種の効果と感染症の発生状況に関する研究

(分担研究者・千葉峻三)

予防接種の効果を検討するために、予防接種の接種率と当該感染症の流行状況、住民の抗体保有状況、地域における各種感染症の流行状況と予防対策の検討等を、以下のテーマを中心に実施した。

- ①血清疫学と感染症発生状況の相関調査
- ②予防接種の効果判定に役立つ指標の開発
- ③感染症サーベイランス成績（患者及び病原体情報等）活用方法の策定

第3班：予防接種副反応に関わる臨床的並びに疫学的研究

(分担研究者・神谷齊)

予防接種副反応の成因解明と予防を目的として、副反応を疑う症例の臨床的、検査学的、病理学的検討を行うと共に、紛れ込み事故の減少を期する副反応類似の疾患の実態解明を行い、併せて基礎疾患を持つなどのハイリスク者への予防接種の接種基準を検討するため、以下のテーマを設定した。

- ①予防接種副反応を疑う例の臨床的検討
- ②予防接種の背景疾患の実態調査
- ③接種に際し注意を要する事項の検討及びハイリスク者への接種基準

第4班：予防接種の効率的実施と健康教育に関する研究

(分担研究者・磯村思无)

市町村において予防接種を効果的に実施するための方式、接種率を全国統一的に算出するための方策、接種率を高く保つために住民への情報提供の有効性などにつき研究するため次のテーマにつき実施した。

- ①予防接種接種率の計算基準の策定
- ②予防接種に関する市町村等のサービスのあり方
- ③住民（保護者・児童生徒）への有効な健康教育のあり方

総括担当：(分担研究者・平山宗宏)

広域に亘る研究の企画、調整、実施上の運営に関する総括を担当し、主任研究者を補佐した。

C. 研究結果

1. 予防接種の効果と副反応発症要因並びに機序に関する基礎的研究

1) ワクチンに含まれるゼラチンによるアレルギー反応

数年前からワクチンに含まれるゼラチンによるアレルギー反応、とくにアナフィラキシー反応が大きな問題となっており、生ワクチンへの安定剤としての添加が中止され、または低アレルゲン性のゼラチンの使用がすすめられているが、その感作の原因の一つとして製造過程でゼラチンが微量混入していたDPTワクチンの検討が行われ、乳幼児に細胞性免疫の感作を与えることが証明された。このほか10%程度に食物からの感作が考えられた。製造工程の改善でDPTワクチンへのゼラチンの混入は本年度中になくなっている。ゼラチン分子中のIgE抗体が反応するエピトープはI型コラーゲン分子の $\alpha 2$ 鎖上にあることが分かった。

2) 麻疹と免疫抑制

麻疹罹患による免疫抑制はゼロ歳児と10歳以上の年長者で重いことが判明した。カニクイザルへの経鼻感染実験によれば、ワクチン株ウイルスでの免疫抑制は軽度であった。麻疹ワクチンは自然感染前で1歳になったらすぐに接種すべきである。

3) 現行麻疹ワクチンの有効性

現在流行中の麻疹ウイルスは変異してきているが、現行ワクチンはなお十分有効であることが明らかにされた。

4) ロタウイルス下痢症の医療経済負担

ロタウイルス下痢症に対する医療費を一部都市において調査したところ、全国の年間医療経費は約120億円と推定された。今後ロタウイルスワクチンの開発や導入について費用便益効果を含めた検討を行うべきであろう。

5) 経鼻方式のワクチンの検討

アジュバントとしてケイキサレートを加えた百日咳ワクチンのマウスへの経鼻接種試験、インフルエンザワクチンの経鼻接種用アジュバントとしてのコレラ菌毒素タンパクのアミノ酸置換による実用化についても研究が行われた。

2. 予防接種の効果と感染症の発生状況に関する研究

1) 麻疹に関する研究

北海道を中心とした麻疹の実態調査によると、生後2週から15歳以上にわたって多くの症例が報告され、ワクチンが有効であることが明らかである一方、乳児の罹患が増加しており、母体の免疫レベルの低下が示唆された。今後のワクチン戦略について早急に検討する必要がある。二回接種法も考慮すべきである。

2) インフルエンザに関する研究

インフルエンザA型による重篤な脳炎

・脳症例につき調査を行い、いずれの地区でも4歳以下の乳幼児が多数を占め、8都道府県で昨シーズン34名の死亡例が報告された。病態についての考察や剖検所見も報告された。予防接種は2歳以下の小児にも有効であることや成人へは1回の接種でも有効であることも報告され、高齢者のみならず重症障害児者施設での被害も大きいことから、ワクチン接種の要望の大きいことが報告された。

3) 百日咳と水痘ワクチンの追跡研究

百日咳の継続的な罹患調査については、本年度は26例と減少傾向が続いており、現行ワクチンの有効性が示された。水痘ワクチンの接種を受けた者の追跡研究では、二施設でそれぞれ約10年間に21%と35%の累積罹患率であり、おおむね軽症に経過していた。

4) その他

愛知県では予防接種によって予防しうる感染症で入院を要した症例の調査を開始した。本研究は予防接種の必要性を知らしめる資料となる貴重な資料になるので、継続的な研究の成果が期待される。

不活化ワクチンの導入が考慮されているポリオ不活化ワクチンについては、第1相試験が終了した。日本脳炎については東京都内の小学生から高校生までの抗体調査で現在でも不顕性感染が存在していることが示された。また、風疹ウイルスに対する免疫能の検討、暴露後狂犬病ワクチン接種成績なども報告された。

3. 予防接種副反応に関わる臨床的並びに疫学的研究

1) ワクチン副反応を疑う症例と頻度等

本年度は風疹の他、おたふくかぜ、インフルエンザ等任意接種のワクチンについて副反応の可能性の否定できない症例の報告があったが、多くのワクチンから

ゼラチンが除去されたのを反映してか症例数は少なかった。一方、副反応を疑われながらウイルス学的検討により、他の原因が証明された混入例の報告は貴重であった。

また、札幌、舞鶴、滋賀、東京、横浜、浦和、大阪等の各地で副反応の地域内調査が行われたが、軽度な範囲であった。ゼラチンが除去される前後の副反応頻度の比較調査では明らかに副反応の軽減が認められた。

現行DPTワクチンの効果の向上の一方、DTによる2期接種に際し、ジフテリア抗毒素の高い者に局所反応の強い傾向が認められた。

接種担当医の任意接種の各ワクチンの効果と副反応に関する意識調査を行った成績では、インフルエンザについては効果率、おたふくかぜについては副反応、水痘については接種後の罹患率についての心配が示され、積極的勧奨よりも子どもの状況、親の希望によって接種するとの意見が多かった。

2) 背景疾患調査

予防接種副反応の評価に不可欠な背景疾患、主に小児に常時みられる急性神経系疾患の発生頻度から「紛れ込み事故」のリスクを知るための調査は、何年かごとに継続的に行う必要がある。本年は、奈良県、和歌山県から報告された。全国的な調査のデザインについては現在調整検討中である。

3) ハイリスク児への予防接種基準

けいれん性疾患児や心身障害児、アレルギー素因児等に対する予防接種実施基準や事前検査等の検討が進められ、その各個報告があった他、来年度の医師向けマニュアル改正に向けて関係学会の意見も聴取中である。

4. 予防接種の効率的実施と健康教育に関する研究

1) 全国の予防接種実施方法と接種状況についての中央集計結果

平成11年3月末までに45都道府県、3,076市町村から100万人以上の小児の接種状況の報告があり、全国小児の95%以上の把握ができた。

ほとんどの都道府県で年度としての集計がなされており、接種予定者数の算法としてはほとんどの市町村でその年に新規に接種年齢に達した者にそれまでの未接種者数を加えた数字で予定者を算定するようになり、未接種者を考慮している地区が増加している実状は各市町村の努力を反映していた。

各ワクチンの定期接種実施状況としては、乳幼児期に接種する各ワクチンのうち、DPT、麻疹、ポリオ、BCGは法改正以前と同等またはそれ以上の接種率が保たれていた。ポリオ、BCGは集団接種が多いが、DPT、麻疹、風疹、日本脳炎は個別接種を受けている小児が8割であった。しかし風疹と日本脳炎の接種率は、全国でそれぞれ59%、70%と低率であった。

就学後の定期接種は日本脳炎、DT、風疹いずれも接種率が低く、とくに個別接種においては極端に低率で、近い将来、先天性風疹症候群の多発などの事態が懸念される。

外国への旅行者や、任意接種の予防接種については、情報提供などのサービスをしている市町村が増えてきているが、他市町村への小児への接種を広域的に(相互乗り入れ)行っている市町村は少数に止まっていた。

2) 各地の班員からの報告

県や市単位に医師会等が中心になって継続的に調査を行っている報告も多く寄

せられたが、全体の傾向は前述の全国調査成績と軌を一にしている。とくに小中学生年代の個別接種での接種率の低さについてはすべての報告が危惧を述べていた。具体的な対策が早急に立てられることが強く望まれた。

接種率の把握については年齢幅の広いことからくる困難さがあるため、3歳児健診や就学時などの機会に予防接種実施状況を把握する試みがなされており、その有効性が示された。今後この方式が行政的にも実施できるよう検討する必要がある。

D. 考察

1) 数年前から新しい副反応上の問題となっていた、ワクチンに添加ないし混入していたゼラチンによるアレルギー反応はその因果関係が確認され、微量の混入のあったDPTワクチンによる感作も証明されたが、各ワクチンからゼラチンが除去されたので、この問題は一応解決できた。しかし、なぜ古くから添加されていたゼラチンによるアレルギー反応が最近になって起こってきたのかという理由は不明である。最近では食品による経口感作とゼラチンアレルギー症例の報告もあり、他のアレルギー性疾患の増加傾向と共に注目し、研究を続ける必要がある。なお、今後はワクチンへの添加物はすべて抜く方向で製造技術の向上が望まれる。

2) 麻疹の流行の中で、麻疹ウイルスの変異が認められているが、これまでのところ、従来からの麻疹ワクチンの有効性は確認された。しかし母体の抗体価の低下に伴うと考えられる乳児期での麻疹罹患が増加しており、同ワクチンの接種率の向上を図ると共に、欧米なみの2回接種法も具体的に検討すべき時期に来てい

る。このためにも、また後述する風疹ワクチンの接種率の低迷を補うためにも、MR混合ワクチンの実用化を急ぎたい。

3) ロタウイルスによる下痢症の医療費用はことのほか高額についているので、米国で実用化が検討されているロタウイルスワクチンの導入を、費用便益効果も勘案しつつ検討すべきである。

4) A型インフルエンザ流行に際し、乳幼児の脳炎・脳症の合併が注目されており、各地での調査が実施され、その病理病態の検討も行われた。インフルエンザ予防対策は現在予防接種しかないので、高齢者と併せて重症心身障害児者施設での予防接種が望まれる一方、乳幼児への接種の可能性も検討を要しよう。また、アジュバントの改良も進んできたので、経鼻ワクチンの実用化に向けての研究が促進されるべきである。

5) 世界的なポリオ根絶が近いが、ここ2、3年の内にポリオ生ワクチンを中止し、不活化ワクチンで完全根絶までの間をつなぐ必要がある。このための新不活化ワクチンの実用化が進んでいるが、そのための準備を急ぐ必要がある。

6) 予防接種副反応を疑う症例については、他の原因の混入を避けるために臨床的検査、とくにウイルス学的検査を充実する必要がある、そのための具体的な指針が必要である。本研究でも取り組んでいるが各専門学会等の協力も重要である。多くのワクチンからのゼラチンの除去により、その部分の副反応は明らかに減少したが、今後ともワクチンへの添加物質や混入物質への調査研究が必要である。

7) 予防接種副反応と混乱しやすい小児急性神経系疾患等の背景疾患の調査は、今後とも継続的に実施する必要がある、効率的かつ有効な調査方法の確立が急が

れる。

8) 基礎疾患を持つハイリスク小児への予防接種基準の作成は、来年度の予防接種マニュアル改正までに成案を得る必要がある。

9) 予防接種法改正により、定期接種が努力義務(勸奨)となり、個別接種が原則となったが、接種率の動向が心配される。これまでのところ、乳幼児期のポリオ、BCG、DPT、麻疹については改正以前と同等ないし向上の傾向にあるが、風疹と日本脳炎は50%前後に低迷している。また就学後の小、中学生での日本脳炎、DT、風疹の接種率は低く、ことに個別接種の地区では20~30%という極端な低率である。近い将来に先天性風疹症候群の再多発がきわめて心配である。また、東京においても日本脳炎の不顕性感染や自然ブースターが証明された状況から、日本脳炎多発のおそれもあり得る。これらの状況を踏まえ、予防接種に関する情報提供や健康教育、とくに小中学生への健康教育の必要性が大きい。

E. 結論

1) ワクチンに添加されたゼラチンによる副反応としてのアレルギー反応の存在が確認され、多くのワクチンから除かれるようになったが、一部DPTワクチンの製造工程で混入した微量のゼラチンが感作を起こしていることが判明した。既に最近、この混入のないワクチンに切り替えられているが、食品等による他の感作もあることから、今後ともゼラチンアレルギーについては注意と検討が必要である。

2) 麻疹の流行株に変異が起きているが、現行ワクチンは十分有効であることが確認された。ただし麻疹の流行を阻止でき

るだけの接種率は確保されておらず、母体の抗体価の低下に伴うと考えられる乳児期の麻疹罹患が増加している。一方麻疹罹患による細胞免疫の機能低下は乳児期と10歳以上の年長児(者)に著しいことが示された。ワクチンウイルスの免疫抑制作用は野外株よりは低いですが、これらの状況を総合的に勘案した予防接種戦略を検討する必要がある。風疹の確実な免疫付与と併せ考えて、MR混合ワクチンによる二回接種法も具体的に考慮する時期にきている。

3) ロタウイルスによる下痢症の医療費負担が、全国で年間120億円に達すると推定されたので、ロタワクチンの開発や導入を費用便益効果を考えながら検討すべきである。

4) インフルエンザAウイルス感染に伴う脳炎・脳症の実態調査が開始され、8都道府県で昨シーズン中に乳幼児で34名の死亡が報告された。その病態や病理学的検討も行われているが、ウイルス血症の存在が確認されている。インフルエンザ予防対策としてはワクチンしかないので、高齢者や重症心身障害児などハイリスク者の施設その他、予防接種対策について検討を必要とする。なお、アジュバントの改良の進んでいる経鼻接種用ワクチンの開発推進も要望される。

5) 多くのワクチンからゼラチンが除去されたことにより、その分の副反応は明らかに減少した。副反応を疑う症例の確認、紛れ込み事故の防止のために、臨床検査の指針作成と、背景疾患の継続的調査の必要性が報告され、奈良、和歌山等からの報告があった。

6) 基礎疾患のあるハイリスク小児への予防接種判断基準の検討が始められ、来年度のマニュアル改正に備えて準備が進められている。

7) 都道府県を通じて各市町村にアンケート調査を依頼した全国調査により、市町村の95%以上が把握された。ほとんどの市町村で年度による集計が行われており、接種対象者としては、その年に新規に接種対象年齢に達した者にそれまでの未接種者数を加えた数字で予定者数を算定している市町村が74%に達した。

接種率は、乳幼児期のポリオ、BCG、DPT、麻疹については義務接種時代と同等ないし向上しているが、風疹と日本脳炎の接種率が不十分であった。麻疹と風疹の混合ワクチン(MRワクチン)の実用化を急ぎたい。就学後の小中学生への接種率は、日本脳炎、DT、風疹のいずれも低率で、とくに個別接種を行っている地区では、きわめて低率であり、今後先天性風疹症候群や日本脳炎の多発が心配される。個別の各地域からの報告でもまったく同様の結果であった。当面、健康教育と広報の努力しかないが、そのための戦略の検討が緊急に必要である。

F. 研究発表

本年度に実施された調査成績や臨床報告は、来年度に発表されることになるので、本報告の時点では基礎的研究の発表報告と総説論文が主になる。

1. 論文発表

1. Sakaguchi M, Inoue S : Two patterns of systemic immediate-type reaction to Japanese encephalitis vaccines. *Vaccine* 16:68-69, 1998
2. Sakaguchi M, Hori H, Ebihara T, Irie S, Yanagida M, Inoue S : Response of IgE in bovine gelatin-sensitive children to gelatins from various animal. *Immunology*, in press
3. Sakaguchi M, Kaneda H, Inoue S : A case of anaphylaxis to gelatin included in erythropoietin products. *J Allergy Clin Immunol.*, in press

4. Miyazawa H, Saito S, Kumagaya T, Yasuda S, Yokota T Y, Inoue S, Sakaguchi M : IgG antibody to gelatin in children with systemic immediate and non-immediate reactions to measles, mumps and rubella vaccines. *Vaccine*, in press

5. Shirai T, Hattori S, Sakaguchi M, Inoue S, Kimura A, Ebihara T, Irie S, Nagai Y, Hori H. The complete cDNA coding sequence for the bovine pro α 2(1) chain of type 1 procollagen. *Matrix Biology* 17:85-88, 1998

6. Kadoya R, Ueda K, Miyazaki C, Hidaka Y, Tokugawa K : Incidence of congenital rubella syndrome and influence of the rubella vaccination program for schoolgirls in Japan, 1981- 1989. *Am J Epidemiol*, 148 : 263-268, 1998

7. Kamiya H, Ito M : Update on varicella vaccine. *Curr Opin Pediatr*, 11:3-8, 1999

8. 神谷齊 : 日本における予防接種の現状と今後、*LABEAM*、10(5):1-4、1998

9. 神谷齊 : 日本における予防接種の現状と今後に向けて、*MEDICAL DIGEST*、47(5):2-6, 1998

10. 平山宗宏 : ポリオの根絶・過去から未来へ、*臨床とウイルス*、1999、印刷中

G. 知的所有権の取得状況

該当するものなし

I. 予防接種の効果と副反応発症要因 並びに機序に関する基礎的研究

分担研究報告書

予防接種の効果と副反応発症要因並びに機序に関する基礎的研究

分担研究者 井上 栄 国立感染症研究所 感染症情報センター長
研究協力者 堺 春美 東海大学医学部小児科 助教授

研究要旨：①ワクチン添加物によるアレルギーに関して、DPT ワクチンに含まれるゼラチンが 100 %の乳幼児に細胞性免疫の感作を与えることがわかった。②自然麻疹において年齢別の免疫抑制状態を検討したところ、1 歳未満の乳児および 10 歳以上の年長者で免疫抑制の程度が著しかった。弱毒麻疹ワクチンウイルスと野外強毒株とをカニクイザルに経鼻接種して免疫抑制状態を調べたところ、野外株に比べてワクチン株の免疫抑制は軽度であった。③現行のワクチンが抗原性に変異の生じている現在の流行株に有効であるかどうかを調べたところ、なお有効であることがわかった。④日本でのロタウイルス感染症の disease burden を調べた。秋田県のある地域では小児の 8 %が生後 5 年以内にロタウイルス下痢症で入院していることがわかった。また、ロタウイルス下痢症による日本全体の総医療費は年間約 120 億円と推定された。

A. 研究目的

当班の研究目的は、1) 病原体の変異と予防接種による獲得免疫の相関、2) ワクチンの副反応の要因物質の特定と対策、3) 新しい抗体測定法の開発と臨床応用、4) 新・改良ワクチンの臨床応用に関する研究、である。

B. 研究結果と考察

1) ゼラチンアレルギー

DPT ワクチンに含まれるゼラチンが一部の乳児にゼラチン特異 IgE 抗体を作らせることがわかった（昨年度までの研究）。この結果を踏まえて、最近すべての DPT ワクチンからゼラチンが除去された。今後生ワクチンに含まれるゼラチンによるアナフィラキシーの発生は大幅に減少すると考えられる。今回ゼラチン含有 DPT ワクチン接種乳幼児のゼラチンに対する細胞性免疫を調べたところ、100 %の児がゼラチンに感作されていた。対照群では 10 %が感作されていた。これは食品中のゼラチンによる感作の可能性が考えられる。ゼラチン

分子中の IgE 抗体が反応するエピトープを調べると、I 型コラーゲン分子の $\alpha 2$ 鎖上にあることがわかった。

2) 麻疹と免疫抑制

麻疹罹患者のリンパ球を調べると免疫抑制状態になるが、ゼロ歳児および 10 歳以上の年長者で重度の免疫抑制状態が生ずることがわかった。また、カニクイザルに弱毒生ワクチンと強毒野外株を経鼻接種すると、ワクチン株では免疫抑制は軽度であった。麻疹ワクチンは生後 12 ヶ月以降に接種することになっているが、自然麻疹に罹る前に接種すべきなので、生後 12 ヶ月を過ぎたらできるだけ早く接種するのがよい。

3) 麻疹ワクチンの現在の流行株に対する有効性

現行の麻疹ワクチンは、50 年代に分離されたウイルスから作られたものである。日本の麻疹ウイルス野外流行株の遺伝子型は、84 年以前の C1 から 90 年代に入って D5 に変化して、抗原性にも変異が生じている。そこでワクチン接種者の血清につい

て、C1 および D5 型ウイルスに対する中和抗体力価を調べたところ、両方のウイルスが同程度に中和されることがわかり、現行のワクチンはなお有効であることがわかった。

4) ロタウイルス下痢症の disease burden

米国ではロタウイルスワクチンが使われることになっている。日本でそれを使うべきかどうかを議論するためには、ロタウイルス感染症のわが国の disease burden を調べる必要がある。秋田県のある地域で過去 10 年間のロタウイルス下痢症による入院の頻度を調べたところ、生後 5 年以内の小児の 8% が入院を要していた。舞鶴市内でのロタウイルス下痢症の医療費を計算した。全国の年間のロタウイルス感染症に要する総医療費は約 120 億円と推定された。

5) 試作ワクチンの動物実験

①百日咳ワクチン原液にアジュバントとしてケイキサレートを加えてマウスに経鼻接種したところ、血中 IgE 抗体と鼻汁中 IgA 抗体とが産生されることが判明した。

②コレラ毒素は経鼻不活化ワクチン接種のアジュバントになることがわかっているが、コレラ毒素タンパクの一部のアミノ酸を置換することによって、アジュバント活性を減ずることなく毒性を減少させることができた。

C. 結論

DPT ワクチンからゼラチンを除去したことによって、ゼラチンアナフィラキシーの発生は大きく減少すると考えられる。ただし食品中ゼラチンによる IgE 抗体産生も若干例はありうるので、生ワクチンに添加するゼラチンの抗原性を減弱させる研究はなお必要である。

現在の麻疹ワクチンはなお有効であるが、麻疹ウイルス野外株の不顕性感染による免疫のブースター効果がなくなると、成

人における抗体力価が低下し、新生児の母親由来抗体も少なくなり、児は危険に曝されることになる。麻疹ワクチン 2 回接種のための基礎的検討を行う必要がある。

ロタウイルス感染のおおまかな disease burden がわかったが、今後はワクチン接種の費用対効果を検討する必要がある。

D. 研究発表

1. Sakaguchi M, Inouye S: Two patterns of systemic immediate-type reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Vaccine* 16:68-9, 1998

2. Sakaguchi M, Hori H, Ebihara T, Irie S, Yanagida M, Inouye S: Response of IgE in bovine gelatin-sensitive children to gelatins from various animal. *Immunology*, in press.

3. Sakaguchi M, Kaneda H, Inouye S: A case of anaphylaxis to gelatin included in erythropoietin products. *J Allergy Clin Immunol*, in press.

4. Miyazawa H, Saito S, Kumagaya T, Yasuda S, Yokota Tsunetsugu Y, Inouye S, Sakaguchi M: IgG antibody to gelatin in children with systemic immediate and non-immediate reactions to measles, mumps and rubella vaccines. *Vaccine*, in press.

5. Shirai T, Hattori S, Sakaguchi M, Inouye S, Kimura A, Ebihara T, Irie S, Nagai Y, Hori H: The complete cDNA coding sequence for the bovine pro $\alpha 2(1)$ chain of type I procollagen. *Matrix Biology* 17:85-8, 1998

ワクチン接種後、アナフィラキシーを起こした小児におけるゼラチンの主成分である I 型コラーゲンに対する反応性

阪口雅弘 (国立感染症研究所 免疫部)
井上 栄 (" 感染症情報センター)

【目的】

麻疹、ムンプス、風疹ワクチン接種後、副反応としてアナフィラキシーを起こす例があり、これらの子供の血清中にゼラチンに対するIgE抗体が高頻度に存在することが分かった[1-4]。また、ゼラチンが含まれている水痘、日本脳炎ワクチンに対して全身性即時型アレルギー反応を起こした症例においてもゼラチン特異IgE抗体保有例が多く認められた[5-7]。このゼラチンは主にウシ I 型コラーゲンがその由来となっている。今研究においては、より安全なゼラチンを開発するため、その I 型コラーゲンに対するアレルギー性を検討したので報告する。

【材料と方法】

小児：安定剤としてゼラチンを含んでいるワクチン接種後、アナフィラキシーを起こした小児 10例から血清が得られた (Table 1)。

IgE抗体の測定：コラーゲンに対するIgE抗体はELISA法を用いて測定した[4]。

I 型コラーゲン：I 型コラーゲンはウシの皮膚より、精製され、100℃,5分間熱処理したものを抗原として用いた。

I 型コラーゲンからの $\alpha 1$, $\alpha 2$ の分離：I 型コラーゲンからの $\alpha 1$, $\alpha 2$ の分離はCMセルロースカラムを用いたNaClのgradientによる溶出で行った。

マスト細胞からのヒスタミン遊離：培養マスト細胞に患者血清を感作した後、コラーゲンを反応させてそのアレルギー特異ヒスタミン遊離を調べた[8]。

【結果】

ゼラチンは主に I 型コラーゲンから構成されている。ゼラチンと I 型コラーゲンに対するIgE抗体の反応性を比較してみたところ、ほぼ同じ反応性を示した (Fig 1)。

さらに I 型コラーゲンは $\alpha 1$ および $\alpha 2$ 鎖から構成している。CMセファロースカラムにより、 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ 鎖に分離した。これら小児の血清中のIgE抗体は $\alpha 2$ 鎖に強く反応した (Fig 2)。

患者血清で感作マスト細胞においてコラーゲン $\alpha 2$ でヒスタミン遊離が認められたが、コラーゲン $\alpha 1$ ではヒスタミン遊離が認められなかった (Fig 3)。

【考察】

ワクチン以外のゼラチンを含む薬物[9,10]や食品[4]でもゼラチンをアレルギーとしたアナフィラキシーを起こす症例が認められている。また、ワクチン接種後の非即時型アレルギー反応にもこのゼラチンアレルギーが関与する可能性も示唆されている[11,12]。これらのことから以前考えていたより、広範囲にゼラチンアレルギーが存在する可能性が考えられた。

より安全なゼラチンを検討する目的でウシ以外の動物のゼラチンのアレルギー性を調べたところ、一般に人が食べないカンガルーやラット等のほ乳類のゼラチンに対しても患者血清中のIgE抗体は反応した。ほ乳動物のゼラチンに対する反応性においてウシゼラチンとの交差性が認められた。また、魚ゼラチン特異的IgE抗体を保有している子供も認められ、ウシ以外の動物のゼラチンを代替品には出来にくいことが分かっている[8]。

また、Sakai et al は従来のゼラチンを酵素処理することにより、低アレルギー性のゼラチンを作製した[13]。今回、我々は、より低アレルギー性のゼラチンを効率的に開発するための基礎的研究としてゼラチンの主な成分であるI型コラーゲンのアレルギー性を調べたところ、 $\alpha 2$ 鎖に高いアレルギー性が存在することが明らかになった。以前、このウシの $\alpha 2$ 鎖をクローニングしてそのアミノ酸配列を人のそれと比較したところ、92%の相同性があることが分かっている[14]。今後、IgE-B細胞エピトープの解析を行う予定である。

【文献】

- 1 Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW: Anaphylaxis to measles, mumps and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 91:867-72,1993
- 2 Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S: IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 96:563-5,1995
- 3 Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S: Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions including anaphylaxis to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 98: 1058-61, 1996
- 4 Sakaguchi M, Yoshida T, Asahi T, Aoki T, Miyatani Y, Inouye S: Development of IgE antibody to gelatin in children with anaphylactic reactions to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 99: 720-1, 1997
- 5 Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, Sano Y, Fujita H, Miura T, Inouye S.: Systemic immediate-type reactions including anaphylaxis to gelatin in varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 99: 263-264, 1997
- 6 Sakaguchi M, Yoshida M, Kuroda W, Harayama O, Inouye S: Systemic immediate-type reactions including anaphylaxis to gelatin in Japanese encephalitis vaccine. *Vaccine* 15: 121-2, 1997
- 7 Sakaguchi M, Inouye S: Two patterns of systemic immediate-type reactions to Japanese encephalitis vaccines. *Vaccine* 16:68-9, 1998
- 8 Sakaguchi M, Hori H, Ebihara T, Irie S, Yanagida M, Inouye S: Response of IgE in bovine gelatin-sensitive children to gelatins from various animal. *Immunology in press.*
- 9 長谷川雅代 宮ノ下昭彦 楠幸博 渡辺徹 永島哲朗 濱田勇: 抱水クロラール座薬でアナフィラキシーショックをきたしたゼラチンアレルギーの1例. *日本小児科学会雑誌*101: 1199-200, 1997
- 10 Sakaguchi M, Kaneda H, Inouye S: A case of anaphylaxis to gelatin included in erythropoietin products. *J Allergy Clin Immunol in press.*
- 11 Kumagaya T, Yamanakaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, Furukawa H, Kimura K, Chiba S, Saito A, Sugawara N, Kurimoto F, Sakaguchi M, Inouye S: Gelatin specific humoral and cellular immune responses in the children with immediate and nonimmediate type reactions to live measles, mumps, rubella and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 100, 130-4, 1997
- 12 Miyazawa H, Saito S, Kumagaya T, Yamanaka T, Yasuda S, Yokota-Tsunetsugu Y, Inouye S, Sakaguchi M: IgG antibody to gelatin in children with systemic immediate and non-immediate reactions to measles, mumps and rubella vaccines. *Vaccine in press.*
- 13 Sakai Y, Yamato R, Onuma M, Kikuta T, Watanabe M, Nakayama T. Non-antigenic and low allergic gelatin produced by specific digestion with an enzyme-coupled matrix. *Biol Pharm Bull* 21:330-4, 1998
- 14 Shirai T, Hattori S, Sakaguchi M, Inouye S, Kimura A, Ebihara T, Irie S, Nagai Y, Hori H. : The complete cDNA coding sequence for the bovine pro $\alpha 2(I)$ chain of type I procollagen. *Matrix Biology* 17: 85-8, 1998