

厚生科学研究医薬安全総合研究事業

安全なワクチン確保と
その接種方法に関する総合的研究

平成13年度研究報告書

平成14年3月

主任研究者：竹 中 浩 治
(財)予防接種リサーチセンター

厚生労働省厚生科学研究補助金（医薬安全総合研究事業）
 安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究
 平成 13 年度研究報告書

総括研究報告書	主任研究者 竹 中 浩 治	1
	分担研究者 平 山 宗 宏	
I. ワクチンの副反応要因とその除去に関する研究		11
分担研究報告書	分担研究者 倉 田 毅	13
	研究協力者 井 上 栄	
1. ゼラチンアレルギーの小児の HLA の解析	(阪口 雅弘、他)	16
2. BCG が DPT ワクチンに及ぼす影響の検討	(高橋 宜聖、他)	20
3. 変異コレラ毒素併用経鼻インフルエンザワクチンによって誘導される防御免疫応答	(倉田 毅、他)	23
4. 麻疹ウイルスの変異と流行株対応麻疹ワクチンの可能性	(中山 哲夫、他)	26
5. 百日咳抗体測定における標準品・参照品について	(近田 俊文、他)	32
6. IAHA 法による Mumps 抗体価測定の検討	(多屋 馨子、他)	33
7. HI, PHA, PA, NT 法による麻疹抗体価の比較	(坂田 宏子、他)	34
8. 麻疹中和抗体測定法の比較	(和山 行正、他)	36
9. Vero 細胞を用いた日本脳炎ウイルス中和抗体価測定法における解析法の確立	(安部 元治、他)	37
10. 風疹胎児感染の遺伝子診断結果から見た母親の風疹抗体価の診断上の意義	(加藤 茂孝、他)	39
11. 風疹ウイルス抗原をコートしたアパタイト・ナイロン複合体粒子凝集法による 風疹 IgM 抗体の検出	(海野 幸子、他)	41
12. セラミック-ナイロン複合体粒子凝集法による抗 HIV-IgG の検出	(山本 晃、他)	44
13. ELISA によるヒト血清中の抗ポリオウイルス抗体価の測定 ——抗体価算出方法の検討——	(宮沢美和子、他)	45
14. B 型肝炎ワクチンの試験管内力価試験法の検討	(清原 知子、他)	46
15. 単クローン抗体による A 型肝炎ウイルス抗原定量上の問題点	(戸塚 敦子、他)	48
II. ワクチン改良の必要性に関する臨床疫学的研究		51
分担研究報告書	分担研究者 岡 部 信 彦	53
	研究協力者 宮 崎 千 明	
1. DPT 副反応調査報告 局所反応ロット別比較 (第 11 報)	(太田 耕造、他)	56
2. 入学児童予防接種状況調査報告 (7 報) ——さいたま市平成 14 年度入学予定者——	(太田 耕造、他)	60
3. ジフテリア・破傷風 (DT) とトキソイド第 2 期予防接種副反応 (第 7 報: まとめ) —— 10 年間の年次別局所副反応の比較 ——	(岡田 賢司、他)	62
4. DTwP ワクチンおよび DTaP ワクチンの比較: 乳幼児期に定期接種を受けた若年成人女性のジフテリア・破傷風・百日咳の抗体保有状況の比較	(植田 浩司、他)	65

5. 平成13年の北海道の麻疹入院症例について	（堤 裕幸、他）	67
6. 函館市において繰り返された麻疹流行の背景と今後の麻疹対策について	（堤 裕幸、他）	70
7. 麻疹ワクチン2回接種時の効果のシュミレーション	（牛島 廣治、他）	73
8. 1986年からの小学一年、高校一年入学時の麻疹ウイルス抗体陽性率の調査	（木村 慶子、他）	76
9. 成人麻疹発生から見た予防接種率向上の必要性	（多田 有希、他）	78
10. 成人麻疹入院患者の臨床像	（高山 直秀）	80
11. 乳児麻疹	（武内 可尚、他）	83
12. 過去3年間の当科における麻疹症例の臨床的検討	（西村 直子、他）	84
13. 三重県における麻疹ワクチン接種率と麻疹流行との関係	（庵原 俊昭、他）	86
14. 高知県における麻疹流行の検討	（友田 隆士、他）	89
15. 高知県における成人麻疹の検討	（友田 隆士、他）	93
16. 当院における麻疹入院患者170人の検討——麻疹予防接種との関連性——	（青木 知信、他）	96
17. 乳児の麻疹抗体価と麻疹予防接種後の抗体価の推移	（小野 靖彦、他）	98
18. 麻疹患者90例の経験	（浜田 恵亮、他）	102
19. 京都市内小中学校における麻疹罹患状況と麻疹ワクチン接種状況（平成13年）	（竹内 宏一、他）	104
20. 麻疹脳炎の一例：diclofenac sodiumとtosufloxacin tosilate 併用投与による痙攣、意識障害遷延・憎悪の可能性	（秋吉 健介、他）	106
21. 2000年度感染症流行予測調査から得られた風疹に関する血清疫学	（多屋 馨子、他）	109
22. 先天性風疹症候群の年次別発生数——発生抑制に対する予防接種法改正の効果	（加藤 茂孝）	115
23. 前橋市内のある中学校における風疹麻疹抗体保有状況	（今泉 友一、他）	125
24. 千葉県における予防接種対象疾患の年次別（1987～2001）発生動向調査について	（市村 博、他）	128
25. 1972年から1998年の日本脳炎サーベイランスについて	（新井 智、他）	133
26. 日本脳炎ワクチン接種後の副反応率の含有ゼラチン種類別検討	（中島 一敏、他）	138
27. ムンプス流行を認めたS保育園におけるムンプスワクチン有効性の検討	（庵原 俊昭、他）	139
28. ムンプスワクチンの副反応調査（中間報告）第2報	（永井 崇雄、他）	141
29. 水痘ワクチン接種者の水痘罹患	（山本 光興）	144
30. 狂犬病ワクチンの副反応について	（宮津 光伸）	146
31. 愛知県におけるポリオワクチン調査〔2001年〕	（宮津 光伸、他）	147
32. これからのわが国のポリオ対策	（平山 宗宏）	149
33. 経鼻的ポリオワクチンの検討	（横田 俊平、他）	151
34. 乳幼児結核に対するBCG接種の有効性	（田内 久道、他）	152
35. 中国経口ロタウイルス生ワクチンの開発状況	（牛島 廣治、他）	153
36. 回復期に発症したインフルエンザ脳症の3例	（堤 裕幸、他）	155
37. インフルエンザの神経合併症——インフルエンザウイルスによる中枢神経浸潤型脳炎を想定したマウス実験——	（新庄 正宣）	157

38. ポリオワクチン接種後に両眼筋麻痺を呈し、咽頭・弁・髄液から ポリオウイルスが分離された一例	…………… (古田 博文、他) ……	158
39. ワクチン接種後の副反応 市販後調査 1994-2001	…………… (中山 哲夫) ……	161
40. 平成13年度における予防接種副反応報告	…………… (横山 宏、他) ……	166
41. BCG菌による右距骨骨髄炎の1例	…………… (中尾 太、他) ……	167
42. 小児急性神経系疾患 (Acute Neurological disorders: AND) 調査における 細菌性髄膜炎および脳炎・脳症の原因別修正報告数の年次推移 (1979-2000年の7報告)	…………… (宮 千 明) ……	168
43. 福岡市立心身障害福祉センターにおける小児急性神経系疾患 (AND) 疾患後遺症児 の受診状況の変遷(1985-2000年度)	…………… (宮崎 千明、他) ……	172
Ⅲ. ワクチンの接種対象と接種方法のあり方に関する研究	……………	177
分担研究報告書	……………分担研究者 神 谷 齋 研究協力者 松 本 慶 蔵 研究協力者 前 川 喜 平	179
1. ハイリスク児・者への予防接種基準作成に関する研究	…………… (前川 喜平、他) ……	183
1-1 けいれん性疾患児・者への予防接種基準作成に関する研究		
1-2 アレルギー疾患児・者への予防接種基準に関する研究	…………… (横田 俊平、他) ……	193
2. 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5報)	…………… (加藤 政彦、他) ……	198
3. アレルギー性疾患児の予防接種に関する検討(第3報)	…………… (近藤 直実、他) ……	199
4. 重症心身障害児施設に於ける予防接種の現状について	…………… (町田 裕一、他) ……	206
5. 年長児および成人へのDTPワクチン接種の効果と副反応	…………… (岡田 賢司、他) ……	217
6. 福島市の一医療機関からみたインフルエンザの現況報告	…………… (桃井富士磨) ……	220
7. アレルギー疾患児におけるインフルエンザワクチンによる安全性と有効性の検討	…………… (飯倉 洋治、他) ……	221
8. ステロイド薬・免疫抑制薬を使用している小児膠原病児のワクチンに対する 有効性・副反応の検討	…………… (横田 俊平、他) ……	226
9. 松本市における2001-2002年度のインフルエンザ流行状況とA/Bクイック「生研」 迅速診断法の評価について	…………… (松岡伊津夫、他) ……	228
10. インフルエンザワクチンの効果の検証	…………… (鎌田 誠、他) ……	233
11. 卵アレルギー患児に対するインフルエンザワクチン接種経験	…………… (須賀 定雄、他) ……	237
12. 基礎疾患を有する児へのインフルエンザワクチン接種～悪性腫瘍患児	…………… (中野 貴司、他) ……	241
13. 介護老人保健施設におけるインフルエンザ対策に関する研究 (2000-2001 シーズン)	…………… (木村三生夫、他) ……	244
14. インフルエンザワクチンに対する年齢群別抗体レスポンスに関する研究 (2000-2001 シーズン)	…………… (堺 春美、他) ……	258
15. 知的障害者施設におけるインフルエンザ予防接種の予防効果	…………… (阿部 敏明、他) ……	263
16. インフルエンザ予防接種後の健康状況及び副反応について	…………… (杉下 知子、他) ……	265
17. 慢性呼吸器疾患患者を対象としたインフルエンザワクチン接種前後のペア血清抗体価 (1999/2000 シーズン、2000/2001 シーズン) の検討	…………… (川上 健司、他) ……	266
18. アレルギー疾患 (特に卵白アレルギー) 患児に対してのインフルエンザ2回接種の試み	…………… (喜多村哲朗、他) ……	268

19. 重症心身障害児に対するインフルエンザワクチン1回接種、 2年目の抗体反応に関する検討	…………… (小倉 英郎、他) ……	270
20. 肢体不自由児通園施設に通園する重度重複障害児等幼児の予防接種率	… (宮崎 千明) ……	274
21. 米国で狂犬病のコウモリに咬まれて帰国した1例	…………… (高山 直秀) ……	278
22. GH欠損ラットへのDTワクチン接種による抗体産生の検討	…………… (徳竹 忠臣、他) ……	280
23. Hib髄膜炎の疾病負担に関する検討	…………… (神谷 齋、他) ……	282
24. 簡易型注射器具「ユニジェクト®」について	…………… (堀江 均、他) ……	284
25. Pre-filled型ワクチン類キット品について	…………… (市森 有三、他) ……	286
26. 弱毒痘苗株LC16m8株による痘瘡ワクチンの復活 ——製造に至った経緯と臨床および免疫の検討——	…………… (堀内 清、他) ……	288
IV. ワクチンの意義と品質への理解を高めるための健康教育に関する研究	……………	297
分担研究報告書	…………… 分担研究者 富 樫 武 弘 …… 研究協力者 堤 裕 幸	299
1. 北海道麻疹ゼロ作戦	…………… (富樫 武弘) ……	301
2. 福島市の平成13年度予防接種状況報告	…………… (桃井富士磨) ……	306
3. 定期予防接種実施率の評価方法について ——福島県郡山市での全数調査と抽出調査——	…………… (太神 和廣、他) ……	307
4. 勧奨接種移行後6年間の予防接種実施率の検討	…………… (平岩 幹男) ……	311
5. 予防接種実施状況年次推移	…………… (稲葉美佐子) ……	313
6. 1歳6か月児及び3歳児の予防接種済み率	…………… (川 崎 市) ……	314
7. 母子手帳による麻疹、風疹、おたふくかぜ、水痘生ワクチン接種状況調査 ……………	…………… (中島 夏樹、他) ……	315
8. 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、他) ……	323
9. 大阪市における予防接種の実施成績に関する研究	…………… (大國 英和、他) ……	335
10. 大阪市西成区における風しんワクチンの接種状況	…………… (加藤 治男、他) ……	337
11. 予防接種の接種率をめぐる諸問題	…………… (岡藤 輝夫、他) ……	338
12. 中学生の風疹ワクチンにおける接種率の向上を目的とした試み	…… (国富 泰二、他) ……	342
13. 予防接種広域化(県医執行部案)	…………… (鈴木英太郎) ……	346
14. 徳島県における定期予防接種の一部自己負担に関する検討	…………… (黒田 泰弘、他) ……	353
15. 小児外来での有料健康診査における予防接種状況調査	…………… (楠原 浩一、他) ……	356
16. 医学生の種類感染症抗体の保有状況	…………… (鳥谷部真一、他) ……	359
17. 高校生・大学生の麻疹、風疹抗体保有状況	…………… (小林 正夫、他) ……	363
18. 産婦人科医のインフルエンザ・ワクチンについての意識調査	…………… (森内 浩幸) ……	366
19. 大阪府民のインフルエンザとインフルエンザワクチンに関する意識調査 ……………	…………… (馬場 宏一、他) ……	368
20. 京都府における平成13年度専門的予防接種事業の実施報告	…………… (有本 晃子、他) ……	380
班員名簿	……………	385

総括研究報告書

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

平成 13 年度・総括研究報告書

安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究

主任研究者 竹中 浩治（財団法人予防接種リサーチセンター理事長）

分担研究者 平山 宗宏（母子愛育会・日本子ども家庭総合研究所）

研究要旨

ワクチン副反応要因とその除去に関する研究では、ゼラチンアレルギー患児の H L A の解析からの特性が示され、BCG と D P T ワクチンの同時接種による D P T ワクチンの局所アレルギー反応の軽減の可能性が示された。変異コレラ菌毒素をアジュバントとしたインフルエンザ不活化ワクチンの経鼻噴霧の有効性が示され、実用化が期待できる。現行麻疹ワクチンは流行株に対しても有効であるが、必要があれば流行株ウイルスの H 蛋白領域をワクチンウイルスに組み込むことにより流行株に対応できることが示された。また、血中抗体測定法について検討され、正確性向上のための提言がなされた。

ワクチン改良の必要性に関する臨床疫学的研究では、麻疹流行の被害を防ぐために麻疹ワクチンの接種率を上げ、かつ 1 歳に達したら早い時期に接種を受けるよう勧奨することが要望された。予防接種全体の接種率向上も図るために、母子健康手帳の改訂に反映させた。中学生年代での風疹予防接種率がきわめて低く、妊娠期待年齢の風疹抗体保有率の低いことから、風疹ワクチン接種の推進が要望され、予防接種法の一部改訂に際して中学卒業生でも受けられるように経過措置がとられた。ポリオは、生ワクチンを不活化ワクチンに切り替えるべき時期にきており、このための措置を早急に検討すべきことが提議された。

ワクチンの接種対象と接種方法のあり方に関する研究では、ハイリスク児に対する予防接種の注意として、熱性痙攣児への接種基準が取りまとめられ、ワクチン接種後の発熱に際しては早期に diazepam 座剤を用いることが勧告された。インフルエンザワクチンの 1 回接種の効果については、80 歳以上や糖尿病、経口ステロイド長期服用患者の中に抗体上昇が不十分な症例が認められたが、学童、成人、高齢者別では抗体レスポンスに明らかな差を認めなかった。成人の百日咳が感染源となる危険性があることから、年長児、成人への D P T ワクチン接種が試みられ、安全性と効果が確認された。不活化ポリオワクチンの経鼻接種の動物実験も試みられた。インフルエンザ b 菌（Hib）については、わが国でもワクチン採用が検討された。また、バイオテロ対策から痘瘡ワクチンの再生産と接種時の反応について報告された。接種方法の検討では、針付きプラスチック容器の「ユニジェクト」の試製（ポリオ不活化ワクチン）と、「pre-filled 型注射器」（D P T、日本脳炎、破傷風トキソイド）の検討について報告された。これらは針刺し事故の予防、薬剤取り違えの予防、再利用防止などの安全性や能率のよさ、医療用器具廃棄物の減量化等に役立つ。

ワクチンの意義と品質への理解を高めるための健康教育に関する研究では、接種率を高めるための工夫が論議された。北海道では道庁から各市町村へ接種率の確認と接種勧奨が出されたが、全国的に親子への健康教育とマスコミの理解が求められる。また、県内を通じての予防接種広域化（相互乗り入れ方式）を可能にした山口県方式の経緯が報告された。

分担研究者氏名

平山宗宏 日本子ども家庭総合研究所所長
倉田 毅 国立感染症研究所副所長
岡部信彦 国立感染症研究所
 感染症情報センター長
神谷 齊 国立療養所三重病院院長
富樫武弘 札幌市立病院副院長

A. 研究目的

本研究は安全なワクチンの確保とその接種方法に関する研究を総合的に行い、感染症の予防によって国民の健康を守り、ひいては世界の感染症対策に貢献することを目的とする。

わが国のワクチン及び予防接種の研究は、厚生省の全国的規模の研究班が政策的研究と技術的研究をすすめ、これらの政策を支える学問的裏付けとなってきた。

現行予防接種法が地について実行されつつある現在、21世紀初頭における研究の方向は、ワクチンの改良を基にした技術的改善を、ワクチンに関わる基礎的研究と、ワクチンを利用する臨床医学研究を統合的に機能させる必要がある。

本研究は全国的規模の研究班を組織して、現在直面している諸問題を検討し、その成果を活用して、より安全かつ効果的なワクチン及び接種方法を開発し、改良し、あるいは導入して用いるとともに、感染症予防に関わる住民や子どもたちへの健康教育に努め、国民の保健福祉の向上を図るものである。

B. 研究方法

全国のワクチン・予防接種に関する、基礎医学、臨床医学、疫学、ワクチン製造の研究者、各地域における予防接種事業の指導的立場の臨床医の協力を得て、ワクチン研究と臨床研究をコーディネートした形で実施した。

本年度は研究班の発足が遅れたために、まず書類によって研究協力者との情報交換を行い、研究及び調査結果の報告を得た上で年度末に全員の出席を求めて総会を開催した。すなわち、全国各地域の臨床的・疫学的情報を収集し、ワクチン関連の基礎研究者を含む専門学者による検討を行い、またワクチンや予防接種に関する最新の知見を全国の各地域の臨床・疫学研究者に伝え、現在直面している諸問題を解決に導くための検討を行った。

倫理面への配慮

本研究では新ワクチンや薬品の開発状況の情報収集と検討は行うが、開発のための治療研究は行わないことにしている。接種、副反応調査等の臨床面は十分なインフォームドコンセントのもとに行う。動物実験は通常の安全性検査等の検定と同等な範囲で、小動物を用いて行う。したがって臨床医学上も実験医学上も倫理面で特段の問題は生じない。

C. 研究成績

(1) ワクチンの副反応要因とその除去に関する研究(基礎的研究)

分担研究者：倉田 毅

①ゼラチンアレルギーに対する遺伝的リスク要因についての研究

ゼラチンアレルギーによる接種後の副反応そのものは、ワクチンからゼラチンを除去することによって解決されたが、副反応発現者についてHLAの遺伝的要因を解析した。患者群のHLA-DQB1*0303と同*0402の頻度は対照群に比して有意に高く、両方のHLAの存在はゼラチンアレルギーに対する高いリスク要因になっていた。

他の添加物による問題については、各ワクチンメーカーがヒトアルブミンの除去やチメロサールの減量につき努力を重ねている。

日本脳炎ワクチンではマウス脳を用いない細胞培養系の製造の検討が続けられている。

②BCGがDPTワクチンに及ぼす影響検討(DPTワクチンの副反応軽減への可能性)

DPTワクチンとBCGを同時に接種した群は、抗ジフテリア毒素 Ig G抗体価が有意に増加したが、同 Ig E抗体価は有意に低下することが判明した。DPT ワクチンは、Ig E抗体産生を増強するアラムアジュバントと百日咳毒素を含むため、乳幼児期の複数回接種によるアレルギー発症が危惧されている。本研究結果は、毒素の中和活性を低下させることなく Ig E抗体による副反応を低下させる接種スケジュール開発の可能性を示唆している。

③変異コレラ毒素併用経鼻インフルエンザワクチンの研究

コレラ毒素を変異させたCK 112 Kをアジュバントとして不活化インフルエンザHAワクチンをマウスに経鼻接種し、4週後にワクチンのみを追加接種する研究を行った。その結果、ウイルス感染予防に重要な役割を果たすのが上気道の Ig A抗体、下気道の Ig G抗体であること、Ig A抗体は変異ウイルスに対する交差反応性が高いことが判明した。この試行ワクチンはワクチン株と流行株が異なる場合にも有効な実用性の高いワクチンであることが示唆された。

④麻疹ウイルスの変異と流行株対応ワクチンの研究

麻疹ウイルスの最近流行株には若干の変異が見られ、抗原性の変化も認められた。現行ワクチンはなお有効であると考えられるが、流行株のHたんぱく領域を AIK-C ワクチン株のHたんぱくに組み込んだキメラウイルスを作成し得た。もし現行ワクチンが効き難いウイルス株の流行が起こった場合に、弱毒株のワクチンウイルスの組換えで対応できる可能性が示唆された。

⑤抗体測定法の検討

予防接種の効果判定や患者の診断に不可欠な抗体診断法について研究会が開催され、現

行キットや方法の問題点や新方式開発に向けての研究が討議された。抗体測定法には種々の原理・術式のものがあるが、それぞれに特徴があるので、それを活かした使い方や組み合わせでの使用などの工夫や周知が必要である。

(2) ワクチン改良の必要性に関する臨床疫学的研究

分担研究者：岡部信彦

①ワクチンの効果と副反応を評価するための臨床疫学的研究

全国の臨床医の協力を得て、予防接種に関する情報の収集、効果に関わる評価等を調査して取りまとめた。

DPTワクチンについては、浦和地区の継続的な調査によって、近年各社とも局所反応が減少していることが報告された。DT 2期の副反応は、現行DPTワクチンを受けた子どもたちが対象になってきた 1991 年頃から増加傾向にあったが、個別接種になったこと、接種方法について医師会から介入(指導)のあったことが奏効したのか、最近では減少してきていることが報告された。また現行無細胞百日咳ワクチンによる各抗体獲得状況は 12 ~ 18 年後でも良好であり、副反応の少ないことと相俟って優秀性が示された。

麻疹の罹患状況については、各地から小流行の報告があり、併せて年長児、成人の罹患、及び1歳未満の乳児の罹患例の増加が報告された。対策としては、ワクチン接種率の向上、とくに1歳に達したならば早期に接種を受けよう周知させることの必要性が、多くの研究協力者から提言された。麻疹流行の大きかった地域では予防接種率が低く、罹患者は未接種者が多く、ワクチンの効果に変わりはないことから、現行ワクチンを高い接種率で実施することによって、麻疹流行は十分抑制されることが考えられた。

麻疹予防接種は、経過措置による中学生年

代の接種率が極めて低いことから、妊娠年齢女性の罹患による先天性風疹症候群の増加が危惧されている。年齢別の抗体保有率調査によれば、1～3歳の感受性率は男53%、女48%であって流行の素地の高いこと、20～30歳代では男25%、女5%（約86万人）が抗体陰性であることから流行時の被害の大きいことが示された。

日本脳炎のブタ及びヒトの疫学調査によれば、日本脳炎ウイルスの侵淫状況は現在もお高い状況を保っており、コガタアカイエカの生息状況とブタの飼育場所の限局化から感染機会が減り患者も減少してきているが、発生抑制にはなお予防接種が必要である。現行ワクチンはゼラチンを除去する改良を加え、即時型アレルギー性副反応が明らかに減少した。

ムンプスワクチンの副反応として無菌性髄膜炎（AM）が問題となるが、現行3社のワクチンでの発症率は0.08%であり、自然罹患例での1.20%に比して明らかに有利であった。また保育園での流行に際しての有効性も明らかにされた。

水痘ワクチンの有効性の検討では、接種者のその後の罹患率は、456例中12.3%であり、症状は自然罹患よりも軽症であった。

近年の小児結核の経験の報告では、最近でも乳幼児の粟粒結核、結核性髄膜炎が診断されており、乳児期のBCGは積極的に勧奨すべきである。

これまで行われてきた小児急逝神経系疾患（AND）調査から、細菌性髄膜炎、脳炎・脳症の原因別分析報告が行われ、細菌性髄膜炎の再増加傾向、耐性菌問題、インフルエンザ脳症の急増など、今後注目して追跡・分析すべき点が指摘された。

ワクチン副反応例は、最近、重症例は減少してきているが、検討を要する症例が各地から報告された。

②ポリオワクチンの検討

西太平洋地域で野生株ウイルスが根絶された現在、生ワクチン服用者自身での麻痺発症や、服用児の父親が麻痺発症したケースが稀ながら存在しているので、近々不活化ワクチンに切り替えて世界的根絶を待つのが得策と考えられる。その方向への選択肢を挙げて検討が呼びかけられた。

ポリオ生ワクチンの接種回数別、経年別に抗体保有状況を調査した成績では、1回接種でもⅡ型は95%、Ⅰ型は90%の抗体獲得であったが、Ⅲ型は60%であった。2回接種でⅠ型は95%、Ⅱ型はほぼ100%、Ⅲ型は約80%になった。

一方、マウス実験のレベルだが、不活化ポリオワクチンにアジュバント等を加えて経鼻接種し、抗体の上昇を見た報告された。注射を必要としない接種法として将来が注目される。

3) ワクチンの接種対象と接種方法のあり方に関する研究

分担研究者 神谷 齊

研究協力者 松本慶蔵、前川喜平、岡田賢司

①高齢者やハイリスク者を対象としたワクチンの有効性・安全性の評価に関する研究

インフルエンザワクチンの1回接種の効果が検討された。80歳以上や糖尿病、経口ステロイド長期服用患者の中に抗体上昇が不十分な症例が認められた。学童、成人、高齢者別では抗体レスポンスに明らかな差を認めなかった。老人施設では大きな流行がなかったため、臨床的效果を判断できなかった。

ハイリスク者への予防接種については、熱性痙攣をもつ小児への接種基準案が作成された。予防接種後の発熱を認めたら、早期にdiazepam 座剤を用いることが勧告された。アレルギー患児への予防接種基準としては、10倍希釈液での皮内テストが勧められたが、

他の意見も出された。卵アレルギー患児やステロイド剤使用中の患児に対するインフルエンザワクチン接種にも副反応の報告はなく、抗体獲得も得られた。

成人の百日咳が非定型的なため見過ごされ、感染源となる危険性があることから、年長児、成人へのDPTワクチン接種が試みられ、特別な副反応は認められず、各抗体獲得状況もよいことが報告された。

②非侵襲性ワクチン開発の研究

噴霧吸入方式の不活化インフルエンザワクチンによる咽頭鼻腔粘膜への局所免疫付与の試み、不活化ポリオワクチンの経鼻接種の動物実験が試みられている。

③わが国では未検討のワクチンの評価に関する研究

インフルエンザb菌（Hib）については髄膜炎による疾病負担、分離菌の薬剤耐性の観点からわが国におけるワクチン採用が検討された。また、バイオテロ対策から痘瘡ワクチンの再生産と接種時の反応について報告された。狂犬病ワクチンに関する報告もなされた。

④ワクチン注射器具の改良と実用化の研究

「ワクチンを封入した注射器」の採用については、針付きプラスチック容器の「ユニジェクト」の試製（ポリオ不活化ワクチン）と、「pre-filled 型注射器」（DPT、日本脳炎、破傷風トキソイド）の検討について報告された。これらは針刺し事故の予防、薬剤取り違えの予防、再利用防止などの安全性や能率のよさ、医療用器具廃棄物の減量化に役立つ。

⑤今後の新しいワクチン採用に関する研究

今後は高齢者やハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチンの検討、成人のハイリスク者である腎透析者等に対するワクチン接種の必要性などについての検討が必要である。

（4）ワクチンの意義と品質への理解を高めるための健康教育に関する研究

分担研究者 富樫武弘

研究協力者 堤 浩幸

麻疹及び風疹の予防接種率が低いことは全国の研究者や臨床医から危惧が寄せられており、インフルエンザワクチンについても小児や妊産婦に対する接種の意義の有無については議論が始まったばかりである。麻疹の流行阻止のためには接種率92%～96%が必要とされる。北海道では各市町村へ接種率の確認と接種勧奨が出されたが、全国的に保護者に対する健康教育とマスコミに対する予防接種の必要性の理解が求められる。

麻疹以外のワクチンについても全国各地から接種率の実態と、接種率向上についての要望が多く寄せられた。実態を表す接種率の報告方式の実行、中学生年代への風疹予防接種率の向上が強く求められ、また県内を通じての予防接種広域化（相互乗り入れ方式）を可能にした山口県の方式も報告された。また、医学生、看護師養成校学生、高校生、大学生らの予防接種の意識調査や抗体検査成績も報告され、一般校での健康教育、臨床医学に関わる学生への予防接種の必要性などが論じられた。

D. 考察

本研究班の前身である研究班において発見され、対策がとられたゼラチンによるアレルギー性副反応については、各メーカーによるゼラチンの除去によってほぼ解決され、本年度のワクチン副反応は局所反応を含めて軽減され、また重症副反応の報告はほとんど見られなかったが、接種率の不十分による麻疹の流行による被害、先天性風疹症候群の再多発への危惧などは、全国の研究協力者から指摘された。保護者ないし児童生徒に対する健康教育による予防接種実施率の向上、マスコミに対する予防接種の重要性の理解と報道の実

行は、現実には早急な効果を期待できないものの、粘り強い努力が必要である。

世界からの根絶もすでに視野に入ってきたポリオについては、稀ながら避けられない被接種者および接触者での麻痺発症（わが国で最近数年間に、生ワクチン服用児の父親が4例発症している）を重視する必要がある。WHOの西太平洋地域ではポリオ野生強毒株は根絶されているので、わが国では近い将来に生ワクチンを中止し、全世界からの野生株ポリオウイルスの根絶確認まで不活化ワクチンで繋いでおく必要がある。このための準備は未だ具体的にはなされていないので、早急に討議する必要がある。

インフルエンザ予防については、鼻咽喉粘膜への局所免疫の付与が有効であるので、不活化ワクチンに特殊なアジュバントを加えた噴霧式のワクチンの開発は有望であり、進展が望まれる。現行インフルエンザワクチンは高齢者への有効性（とくに重症化予防）は確かであろうが、小児等への検討がまだ不十分である。

わが国で未検討のワクチンとして、Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチンがあげられる。その経済効率効果を含めた検討が今後必要である。

E. 結論

1. ワクチンのゼラチンアレルギー問題は、その除去によって解決されたが、アレルギー発症患児のHLAが解析されその特性が示された。

2. BCGをDPTワクチンと同時接種することによってIgE抗体産生が抑制されIgG抗体の産生のよいことが動物実験レベルながら確認され、今後DPTワクチンの局所アレルギー反応の軽減に役立つ方式工夫の可能性が示された。

3. 変異コレラ菌毒素をアジュバントを加えたインフルエンザ不活化ワクチンの経鼻噴

霧方式の有効性が示され、実用化が期待できる。

4. 現行麻疹ワクチンは、流行株に対しても有効であるが、必要があれば流行株ウイルスのHたんぱく領域をワクチンウイルスに組み込むことにより流行株に対応できることが示された。

5. 血中抗体の測定法について検討され、術式による特性と判定上の注意による正確性の向上が期待できる。

6. 麻疹流行の被害を防ぐために、麻疹ワクチンの接種率を上げ、かつ1歳に達したら早い時期に接種を受けるよう勧奨することが要望された。予防接種全体の接種率向上を図るためには、平成14年4月からの母子健康手帳の改訂に当たって、1歳6か月、3歳、6歳の健診の時点で予防接種状況をチェックする欄を設けて未接種者に接種を勧奨することとし、麻疹ワクチンは1歳になったら早く受けるようにとの注意書きを加えた。

7. 中学生年代での風疹予防接種率がきわめて低く、先天性風疹症候群の再多発が危惧されている。現にハイティーンから20歳代の風疹抗体保有率の低いことから、風疹ワクチン接種を積極的に推進すべきことが要望された。風疹については予防接種法の一部改訂に際して中学卒業生でも受けられるような経過措置がとられた。

8. ポリオについては、生ワクチンを不活化ワクチンに切り替えるべき時期にきており、このための措置を早急に検討すべきことが提議された。

9. 予防接種対象疾患とその周辺疾患の実態を絶えず把握しておくことの必要性が指摘され、急性神経系疾患のごとき背景疾患の調査の継続が提案された。

10. ハイリスク児に対する予防接種の注意として熱性痙攣児への接種基準を取りまとめた。ワクチン接種後の発熱に際しては早期にdiazepam 座剤を用いることが勧告された。

11. 高齢者を中心にインフルエンザワクチンの1回接種の効果が検討された。80歳以上や糖尿病、経口ステロイド長期服用患者の中に抗体上昇が不十分な症例が認められた。学童、成人、高齢者別では抗体レスポンスに明らかな差を認めなかった。老人施設では大きな流行がなかったため、臨床的効果を判断できなかった。卵アレルギー患児やステロイド剤使用中の患児に対するインフルエンザワクチン接種にも副反応の報告はなく、抗体獲得も得られた。

12. 成人の百日咳が非定型的なため見過ごされ、感染源となる危険性があることから、年長児、成人へのDPTワクチン接種が試みられ、特別な副反応は認められず、各抗体獲得状況もよいことが報告された。

13. 前述の噴霧吸入方式の不活化インフルエンザワクチンによる咽頭鼻腔粘膜への局所免疫付与の試みのほかに、不活化ポリオワクチンの経鼻接種の動物実験が試みられた。

14. インフルエンザb菌(Hib)については髄膜炎による疾病負担、分離菌の薬剤耐性の観点からわが国におけるワクチン採用が検討された。また、バイオテロ対策から痘瘡ワクチンの再生産と接種時の反応について報告された。

15. 「ワクチンを封入した注射器」の採用については、針付きプラスチック容器の「ユニジェクト」の試製(ポリオ不活化ワクチン)と、「pre-filled型注射器」(DPT、日本脳炎、破傷風トキソイド)の検討について報告された。これらは針刺し事故の予防、薬剤取り違えの予防、再利用防止などの安全性や能率のよさ、医療用器具廃棄物の減量化等に役立つ。

16. 麻疹及び風疹の予防接種率が低いことは全国の研究者や臨床医から危惧が寄せられており、各地における対応の工夫が論議された。北海道では各市町村へ接種率の確認と接種勧奨が出されたが、全国的に保護者に対する健康教育とマスコミに対する予防接種の必

要性の理解が求められる。

17. 県内を通じての予防接種広域化(相互乗り入れ方式)を可能にした山口県方式の経緯が報告された。

F. 健康危険情報

現在までに該当する情報はないが、麻疹流行の阻止、風疹抗体の確保は重要な課題であり、またポリオ生ワクチンの中止と当面の不活化ワクチンの採用を具体的に検討することも急を要する問題である。

G. 研究発表

(本研究班は本年度が初年度のため、本年の研究成果の発表は主に来年度になる)

1) Takashi Nakano, Toshiaki Ihara, Hitoshi Kamiya et al : Incidence of Haemophilus influenzae typeb meningitis in Mie prefecture, Japan. Pediatrics International 43, 323-324, 2001

2) Takehiro Togashi, Yoshihiro Matsuzono, Tsuneo Morishima, Mitsuo Narita : Acute encephalitis-encephalopathy during influenza epidemics in Japanese children. Opinions for the Control of Influenza IV.1219 : 609-613,2001

3) Mitsuo Narita, Masayuki Nakayama, Satoshi Yamada, Takehiro Togashi : Elevated KL-6 levels in measles pneumonia. Eur. J. Pediatr. 160, 454-455, 2001

4) Sakaguchi M. and Inouye S. : Anaphylaxis to gelatin containing rectal suppositories. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 103, 1033-1034,2001

5) Kumagai T.,Yamanaka T.,Wataya Y. et al : A strong association between HLA-DR9 and gelatin allergy in the Japanese population. Vaccine, 19,3273-3276, 2001

6) 栗谷 豊、三牧孝至 : 熱性けいれんをもつ小児への予防接種基準、脳と発達、34(2)、162-169、2002

- 7) 富樫武弘：インフルエンザ治療薬における NSAIDs の役割、カレントセラピー、19 (5)、137-138、2001
- 8) 富樫武弘：インフルエンザ脳神経合併症、JIM、11 (11)、1031-1033、2001
- 9) 富樫武弘：インフルエンザ脳炎・脳症における脳障害の機序、小児科、42 (13)、2060-2065、2001
- 10) 大崎雅也、堤 裕幸、千葉俊三：過去6年間の麻疹の流行について、日児誌、105 (9)、970-973、2001
- 11) 堤 裕幸、大崎雅也、千葉俊三：小児科医の麻疹及び麻疹ワクチンに対する意識について、日児誌、105 (10)、1119-1120、2001
- 12) 平山宗宏：感染症予防新法に伴ういわゆる学校伝染病の改訂に関連して、埼玉県医学雑誌、35 (6)、671-675、2001
- 13) 平山宗宏：これからのわが国のポリオ対策、小児感染免疫、14 (1) 投稿中

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし

分担研究報告書

I. ワクチンの副反応要因と その除去に関する研究

ワクチン副反応要因とその除去に関する研究

分担研究者 倉田 毅 (国立感染症研究所)

研究要旨

本年度は次のような研究成果が得られた。1) ワクチン接種後のアレルギー反応とHLAの解析、2) BCGワクチンのDPTワクチンに対する影響、3) コレラ毒素併用経鼻インフルエンザワクチンの開発、4) 麻疹ウイルスの変異に対応したキメラワクチンの開発、5) 予防接種疾患抗体測定法の検討。

1) 主にワクチン接種後に即時型アレルギー反応を起こした小児のHLAを解析したところ、DQB1*0303とDPB1*0402の頻度に有意な差が認められた。2) 1週令のマウスへのBCGとDPTワクチンの同時接種はジフテリア毒素の中和活性を低下させることなく、ジフテリア毒素IgE抗体価を減少させる作用のあることが明らかとなった。3) コレラトキシンの変異毒素CT1112Kをアジュバントとした経鼻インフルエンザワクチンは、マウスにおけるインフルエンザの防御に有効であることが分かった。4) 麻疹ウイルスの流行株に抗原性の変異に対応した麻疹キメラウイルスは、ワクチン株として有用であることが分かった。5) 「予防接種抗体測定法研究会」において予防接種疾患に関する抗体測定法の開発、改良また現状の問題点などを広く討議した。

A. 研究目的

- 1) ゼラチンアレルギーによるワクチン接種後の副反応の遺伝的要因を調べるために、患者のHLAを解析した。
- 2) DPTワクチンの局所反応の軽減化のための基礎研究として、BCGワクチンの併用効果を調べた。
- 3) より副反応の少ない投与方法として、経鼻投与が考えられている。その基礎研究として変異コレラ毒素併用経鼻インフルエンザワクチンの検討を行った。
- 4) 麻疹ウイルス遺伝子の変異率が早くなってきている。こうした変異に対応するためにワクチン株のH蛋白をD3に属する野生流行株のH蛋白に変えたキメラウイルスを作成し、検討した。
- 5) 予防接種抗体測定法研究会を開催し(主催者 大妻女子大学 井上 栄)、予防接種疾患に関する抗体測定法の開発、改良また現状の問題点などを広く討議・情報交換を目的とした。

B. 結果と考察

1) ゼラチンアレルギーの小児のHLAの解析

ゼラチンアレルギー患者のHLA-DQB1*0303の頻度は、55.1%で対照群(32.1%)に比べ、有意に高かった($P<0.024$)。次に、患者のHLA-DPB1*0402の頻度は、32.7%で対照群(15.4%)に比べ、有意に高かった($P<0.036$)。DQB1*0303とDPB1*0402は、ゼラチンIgE抗体産生に対する感受性要因の1つと考えられた。日本人のDQB1*0303とDPB1*0402は連鎖不平衡はなく、本研究でもこの2つのHLAは独立したリスク要因であることが分かった。また、両方のHLAの存在はゼラチンアレルギーに対する高いリスク要因になっていることが分かった。

2) BCGがDPTワクチンに及ぼす影響の検討

BCG同時接種群では、抗ジフテリア毒素IgG抗体価が有意に増加したが、抗ジフテリア毒素IgE抗体価は有意に低下することが判明した。しかし、血清抗体によるジフテリア毒素の中和活性に有意な差は認められなかった。以上の結果から、BCG接種には中和活性を低下させることなくIgE抗体価を減少させる作用のあることが明らかとなった。DPTワクチンはIgE抗体産生を増強するアラムアジュバントと百日咳毒素を含むため、幼児期の複数回接種によりアレルギー発症の危険性を増加させる可能性が危惧されている。本研究の結果は、BCG接種がDPTワクチンの予防接種効果を損なうことなく、アレルギー発症の危険性を低減する可能性を示唆するものであり、今後、このBCGの効果을最大限に引き出す接種スケジュールの検討が必要であると考えられる。

3) 変異コレラ毒素併用経鼻インフルエンザワクチンによって誘導される防御免疫応答

マウスにコレラ毒素であるCK112K (AサブユニットのN末から112番目のグルタミン酸をリジンに置換したもの) をアジュバントとしてインフルエンザワクチンを初回投与し、4週後にHAワクチンのみを追加免疫する2回投与を行った。誘導される獲得免疫のうち、抗体応答、特に上気道のIgAの抗体応答が、また、下気道では、IgG抗体応答がウイルス感染防御に最も重要な役割を果たしていることが分かった。また、粘膜のIgA抗体は変異ウイルスに対する交差反応性が高く、ワクチン株と流行株が異なる場合にも、CT112K併用経鼻インフルエンザワクチンが有効であることが、本研究において示唆された。

4) 麻疹ウイルスの変異と流行株対応麻疹ワクチンの可能性

本研究において、麻疹ウイルスの最近流行株は現在genotype D5が主流で中に中国由来株genotype Hが検出された。H蛋白の分子量の変化はH蛋白416位のアミノ酸の変異による糖鎖付加部位の差によること、39℃でも増殖するウイルスが存在し、抗原性も変化していることがあきらかとなった。現行ワクチンは有効であると考えられるが、こうした変化に対応するために1987年流行株genotype D3のH蛋白領域をAIK-Cワクチン株のH蛋白に組み込んだキメラウイルスを構築し回収した。このウイルスはAIK-Cの5の性状を保持し、H蛋白の機能としての細胞細胞親和性は野生株の性状を示す事が明らかとなった。

5) 予防接種抗体測定法研究会

平成13年度の「予防接種抗体測定法研究会」には、次の演題は11の演題が発表された。各演題のキーワードは以下の通りである。(1) 百日咳抗体測定の標準品、(2) おたふく風邪抗体測定のためのIAHA法の検討、(3) 麻疹抗体価の各種測定法の比較、(4) B95a細胞を使う麻疹中和抗体測定法、(5) Vero細胞を使う日本脳炎中和抗体測定法、(6) 風疹胎児感染率の変遷、(7) 抗原被覆ビーズを用いる風疹IgM抗体検出、(8) 抗IgG被覆ビーズを用いるHIV IgG抗体測定、(9) ポリオ型別抗体測定ELISA、(10) B型肝炎ワクチン抗原の力価試験、(11) 単クローン抗体を使うA型肝炎ウイルス定量ELISA。

その中の討論の一部について説明します。演題(2) おたふく風邪HI抗体価陽性・IAHA抗体価陰性の血清があったが、その反応性の違いが感染後早期の低親和性IgG抗体によるものかどうか、今後検討する必要がある。IAHA試験法は、HIも中和試験も使えないノーウォークウイルスでは、組換えバキュロウイルス発現系で作った中空粒子を抗原として抗体測定に使えるだろう。演題(3) 麻疹抗体価はHIよりもPHA、PAの順で(3-4管)高かった。低濃度の抗体測定にはPA、PHAが有用であろう。早期血清のIgM抗体価は、PAよりもPHAが高いようであった。演題(4) 中和ウイルス抗原として豊島株とEdmonston株とを比較すると、前者使用で抗体価が高

かった。中和試験法の標準化のためにはウイルス株を指定する必要がある。演題（6）風疹感染したと疑われた高HI抗体価の妊婦について遺伝子診断をした結果では、最近はそのような症例が減っているだけでなく、発疹出現がなくなり（不顕性感染）、IgM抗体価も低下し、胎児のウイルス遺伝子も陰性であった。風疹ワクチン接種対象が小児全員となったため、自然感染例が減ったと同時に、野外ウイルスの毒力も弱くなっているように見える。演題（8）抗原被覆Vプレートに血清を反応させてから、抗IgGビーズを入れると、IgG抗体陽性であればビーズはプレート斜面にとどまり、一見「凝集」様パターンを呈する。もし、IgG抗体のアフィニティが低ければビーズは滑って穴の中心に集まり、「凝集」陰性パターンになる可能性がある。重さを変えたビーズを使うことで、抗体の親和性を推測することが可能かもしれない。

抗体測定は、予防接種の効果判定や免疫状況の把握に不可欠なものである。抗体測定法には種々の原理・術式のものがあるが、それぞれに特徴がある。その特徴を活かした使い方、場合によっては複数の方法を組み合わせて使うことも有用であろう。

ゼラチンアレルギーの小児の HLA の解析

阪口 雅弘 (国立感染症研究所 免疫部) 谷口 清洲 (国立感染症研究所 感染症情報センター)
中山 哲夫 (北里研究所) 加久 浩文 (聖マリアンナ医大 小児科)
木村 彰方 (東京医科歯科大学 難治研) 井上 栄 (大妻女子大学 家政学部)

【目的】

生ワクチン接種後、副反応としてアナフィラキシーを起こす例があり、これらの小児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から、ワクチンに含まれるゼラチンがこの副反応の原因であることが明らかになった(1-4)。その発生率は100万接種あたりで4-10であった(5)。また、ゼラチンを含む食品を食べるとアレルギー反応を起こす小児も報告した(6)。また、エリスロポエチン製剤や座薬投与後のアナフィラキシーもゼラチンが原因であることが明らかになった(7,8)。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おり、I型コラーゲンがゼラチンアレルギーの主要アレルゲンとなっていることも明らかになった(9)。本研究においては、このゼラチンアレルギーとHLAとの関係を検討したので報告する。

【材料と方法】

患者：ゼラチンを含んでいるワクチン接種後または食品摂取後、アナフィラキシーを含むアレルギー性反応を起こした小児49例から血液が得られた。患者はすべてゼラチン特異IgEを保有しているものを選んだ。対照として健康な成人240名からも血液が得られた。

IgE抗体の測定：CAP法にてコラーゲンに対するIgE抗体を用いて測定した(2)。

HLAの解析：HLAクラスII(DRB1, DQB1, DPB1)はPCR-SSOP法による。相関解析は2X2表を用い、カイ2乗検定で算出したp値に各ローカス毎のアリル数を乗じた補正值(Pc値)が0.05未満の場合に有意と判定した。

【結果】

患者のHLA-DRB1*15(HLA-DRB1*1501 and HLA-DRB1*1502)の頻度は、18.4%で対照群(40.8%)に比べ、有意に低かった(Pc=0.048) (Table 1)。また、患者のHLA-DQB1*0303の頻度は、55.1%で対照群(32.1%)に比べ、有意に高かった(Pc=0.024) (Table 2)。次に、患者のHLA-DPB1*0402の頻度は、32.7%で対照群(15.4%)に比べ、有意に高かった(Pc=0.036) (Table 3)。このHLA-DQB1*0303とHLA-DPB1*0402の関係を調べたところ、HLA-DPB1*0402陰性群でHLA-DQB1*0303の増加が認められた(test[1], p=0.0017)。また、HLA-DQB1*0303陰性群でHLA-DPB1*0402の増加が認められた(test[2], p=0.0050)。2つのHLAの存在(test[6], odds ratio=11, p=0.000014)は単独の存在(test [1] and [2])に比べ、高いリスクを示した。

【考察】

本研究において患者群においてDQB1*0303とDPB1*0402の頻度に有意な差が認められた。これまでもDQB1およびDPB1とアレルギー疾患との関連に関しては多くの報告がなされている(10-13)。DQB1*0303とDPB1*0402は、ゼラチンIgE抗体産生に対する感受性要因の1つと考えられた。日本人のDQB1*0303とDPB1*0402は連鎖不平衡はなく、本研究でもこの2つのHLAは独立したリスク要因であることが分かった。また、両方のHLAの存在はゼラチンアレルギーに対する高いリスク要因になっていることが分かった。本研究においてDRB1*15の頻度は、対照群に比べ、有意に低かったが、他のDRとゼラチンアレルギーと有意な関係は認められなかった。Kumagai et alが、ゼラチンアレルギーの小児23名のHLA-DRの解析を行い、DR9に有意な差を報告している(14)。しかしながら、本研究においても患者群においてDR*0901の頻度の増加は認められたが、統計学的に有意でなかった。日本人でDRB1*0901はDQB1*0303と強い連鎖不平衡にあるため、これらのDRB1*0901の頻度増加は、DQB1*0303の頻度増加に付随した二次的なものと考えられた。

Table 1 Distribution of HLA-DRB1 alleles among patients and control group

DRB1	Patients group (n=49)		Control groups (n=240)		Statistical tests		
	n	%	n	%	OR	P	Pc
0101	10	20.4	31	12.9	1.73	0.17	2.7
0403/04/06/07*	5	10.2	20	8.3	1.25	0.67	11.0
0405/10†	9	18.4	72	30.0	0.53	0.099	1.6
0802	9	18.4	16	6.7	3.15	0.0079	0.13
0803	4	8.2	41	17.1	0.43	0.12	1.9
0901	24	48.9	75	31.3	2.11	0.017	0.28
1101	3	6.1	16	6.7	0.91	0.89	14.0
1201	6	12.4	17	7.1	1.83	0.22	3.6
1202	1	2.0	6	2.5	0.81	0.85	13.6
1301/02‡	1	2.0	21	8.8	0.22	0.11	1.7
1401/07#	2	4.1	9	3.8	1.09	0.91	15.0
1402/06¶	2	4.1	2	0.8	5.06	0.076	1.2
1403	2	4.1	7	2.9	1.42	0.67	11.0
1405	3	6.1	11	4.6	1.36	0.65	10.0
1501/02**	9	18.4	98	40.8	0.33	0.0030	0.048
1602	2	4.1	2	0.8	5.06	0.076	1.2

* 0403/04/06/07 includes DRB1*0403, DRB1*0404, DRB1*0406, and DRB1*0407.

†0405/10 includes DRB1*0405 and DRB1*0410.

‡1301/02 includes DRB1*1301 and DRB1*1302.

#1401/07 includes DRB1*1405 and DRB1*1407.

¶1402/06 includes DRB1*1402 and DRB1*1406.

**1501/02 includes DRB1*1501 and DRB1*1502.

Table 2 Distribution of HLA-DQB1 alleles among patients and control group

DQB1	Patients group (n=49)		Control groups (n=240)		Statistical tests		
	n	%	n	%	OR	P	Pc
0301	11	22.5	46	19.2	1.22	0.60	6.6
0302	9	18.4	33	13.8	1.41	0.40	4.4
0303	27	55.1	77	32.1	2.60	0.0022	0.024
0401	7	14.3	60	25.0	0.50	0.11	1.2
0402	8	16.3	17	7.1	2.56	0.036	0.40
0501	10	20.4	32	13.3	1.67	0.20	2.2
0502	2	4.1	7	2.9	1.42	0.67	7.4
0503	3	6.1	12	5.0	1.24	0.75	8.2
0601	11	22.5	102	42.5	0.39	0.0088	0.096
0602	3	6.1	30	12.5	0.46	0.20	2.2
0604	1	2.0	28	11.7	0.16	0.041	0.45