

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、中川 和子、坂本 泰寿、小田嶋安平（昭和大学医学部小児科）

【はじめに】

本邦では元来インフルエンザワクチンの小児への集団接種については、流行阻止効果が認められず、一方副作用による被害に関しては、相次いで国の過失責任が認められ、なおかつアレルギー疾患児においては重大な副作用の懸念から、平成6年からインフルエンザ予防接種が任意接種になった。それ以降予防摂取率の減少に伴いインフルエンザ感染症による重篤な合併症が報告されてきた(1)。一方では、いくつかの報告でインフルエンザワクチンの有効性もいわれている(2)ことから予防接種の是非が見直されている。しかし、アレルギー児におけるインフルエンザワクチン接種は対応に統一性がなくアレルギー児と診断されると予防接種から外される場合も少なくないのが現実である。そのため今回我々は、アレルギー疾患児におけるインフルエンザワクチンの安全性と有効性を検討した。

【対象】

昭和大学病院小児科を平成13年10月から2月までに受診しインフルエンザワクチン接種を受けた小児116人、男68人(58%)、女48人(42%)、平均年齢7.1才を検討した。

全例アナフィラキシーについての説明やその他の副作用についてのインフォームドコンセントを両親に行った。

【方法】

インフルエンザワクチン接種後、平成14年2月26日に全患者のカルテを参照し、接種後の副作用、罹患率、予防薬の効果、現在治療中の疾患を検討した。

【結果】

インフルエンザワクチン接種患者の内訳は図1のごとくであり、17%が気管支喘息であり、8.6%がアトピー性皮膚炎であった。また、3.4%が食物アレルギーであった。食物アレルギーの内訳は図2のごとくであり、卵を含むなんらかの食物アレルギーをもつ患児は食物アレルギー患児の63%であった。

接種後の副作用は1人、(0.8%)に見られ、注射部位の腫脹であった。その後におけるアナフィラキシー症状は認められなかった。

インフルエンザワクチン接種をしたにもかかわらずインフルエンザに罹患した

患児は 2 人、(1.7%)であり、その症状は二人とも二日で解熱し、痙攣や脳症などの重篤な副作用はなかった。

抗アレルギー剤は 22 の症例において、ワクチン接種前に投与されていた。

【考察】

近年、インフルエンザによる重篤な合併症が報告され、ワクチン導入によって死亡率は 0.23%と報告されている(3)。それ故本邦においてインフルエンザワクチン接種が推奨され実地医療において積極的に接種されるようにはなってきたが、一方では一部の医療機関から、症状のひどいアレルギー児のインフルエンザ予防接種が控えられているのが現状であり、しばしば、ワクチン接種の目的だけで大学病院のアレルギー科に紹介される。そこで今回の検討においてインフルエンザワクチン接種に関する安全性および有効性を検討した。

対象患者のうち何らかのアレルギー疾患をもっているものは 56% (図 1) であり、食物アレルギーも合併している患者さんは 16%であった。インフルエンザワクチン接種全患者数のうち、過半数以上がなんらかのアレルギー疾患をもっていることは、本大学病院小児科はアレルギー専門外来を多く設けている結果によるものと思われる。その中で 1 人のみに局所の腫脹が現れただけで、その症状自体は非常に軽いものであった。この患者さんの血液検査所見では卵白、牛乳、大豆、に RAST 強陽性であった。近年開発されているワクチンは卵白成分が極微量にしかふくまれていないため、このように、なんらかのアレルギーを持っている患者さん(特に強い卵白アレルギー患児)においては事前にプリックテストを施行後ワクチンの接種を行うことで、その他のアナフィラキシー反応などの重篤な反応を予防する事が可能と考えられた。しかし、卵アレルギー陽性例、RAST 強陽性例、食事制限を必要としているなど、重篤なアレルギー症状を誘発する可能性のある患児においては前回我々が検討した結果とあわせて(4)、抗アレルギー剤を事前投与することによって、更に安全に施行できることが判明した。また、ワクチン接種にもかかわらず、実際にインフルエンザ感染症に罹患した者は 2 人(1.7%)いたが、症状自体は非常に軽いものであった。

Maeda らは、小児例においてインフルエンザワクチン接種者のインフルエンザ罹患率は 5.8%とインフルエンザワクチン未接種者グループ 17%に比べて有意に罹患率が減少していたと報告し(5)、Govaert らも高齢者における検討ではあるが、それぞれ 4%vs9%有意に罹患率が減少していたと報告している(6)。一方では、我々の施設における検討ではインフルエンザ罹患率は 1.7%であったが、このことはワクチン自体が改良され、また本年における流行株とあっていたためと考えられた。

以上から今回の検討において、アレルギー疾患児においてインフルエンザワ

クチン予防接種は非常に有効であり安全なため、一般臨床の場においても積極的に行うことが望ましいと考えられた。

【参考文献】

- (1) Yoshikawa H et al.: Study of influenza-associated encephalitis/encephalopathy in children during the 1997-2001 influenza seasons. *J Child Neurol*2001 (812) :885-890.
- (2) 後藤元.: 高齢者のインフルエンザ対策と治療。日医雑誌 2001(125) : 1008-1012.
- (3) Reichert, TA, Sugaya, N et al.: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza .*New Engl J Med* 2001(12): 88-96.
- (4) 飯倉洋治他。: 予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究—当院外来にて経過観察中のアレルギー疾患児の予防接種による副反応の検討。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。2000 ; 317-320.
- (5) Maeda, T et al: Prophylactic effect of inactivated influenza vaccine on young children. *Pediatric Int* 2002(44): 43-46.
- (6) Govaert, Th. Me et al.: The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. *JAMA* 1994(272): 1661-1665.

図1 インフルエンザワクチン接種患者の内訳

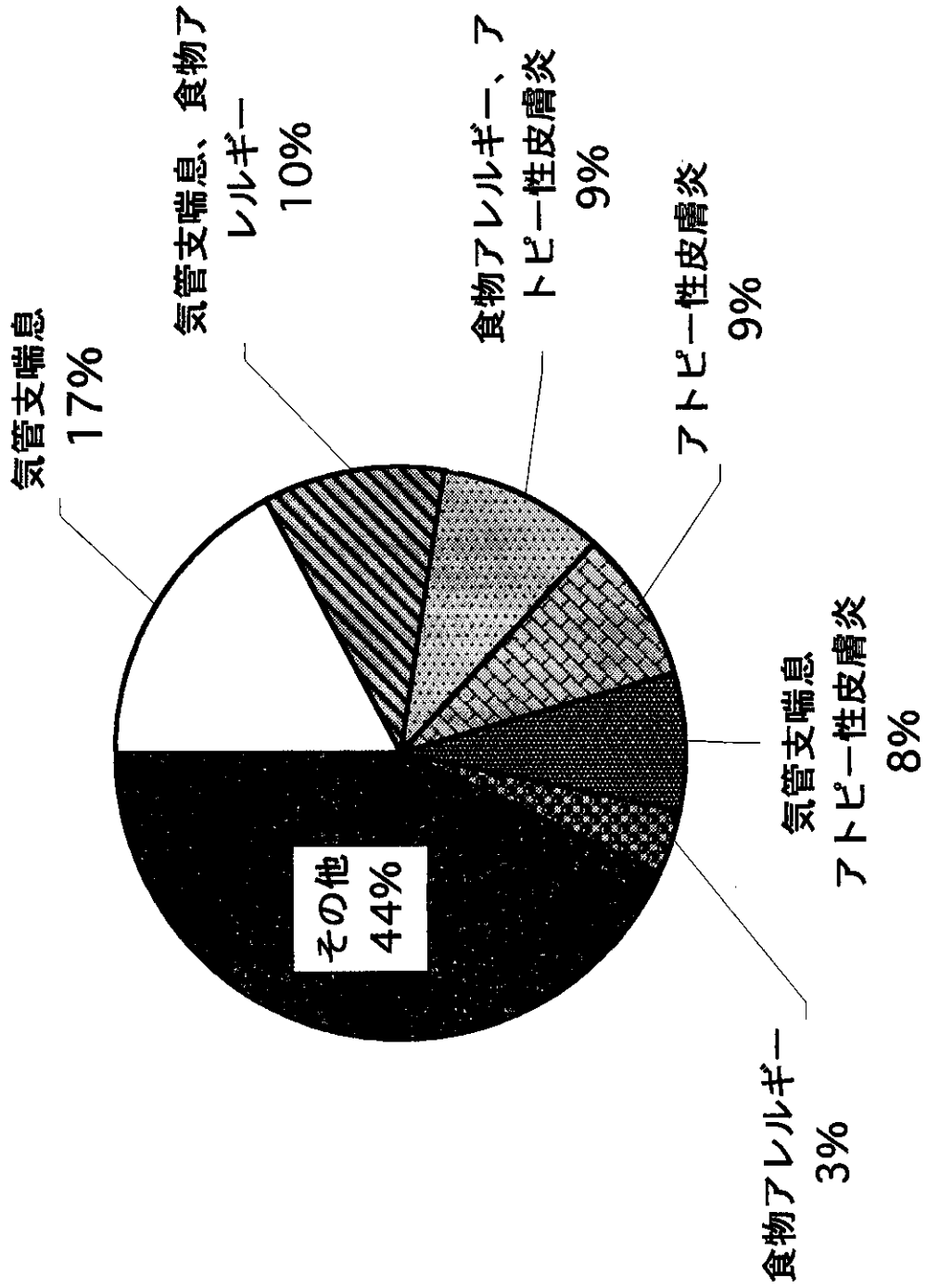


図2 食物アレルギーの内訳



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、宮前多佳子（横浜市立大学小児科）

目的

膠原病をはじめとする様々な疾患でステロイド薬・免疫抑制薬が使用されている。これらの薬剤の使用下におけるワクチン接種については、その免疫効果が疑問視されており、特に生ワクチンについては副反応をより惹起しやすいという理由で禁忌の扱いをとっている医療器機関も少なくない。しかしその反面、長期に及ぶ治療のためワクチン接種の遂行が滞っている児が多数存在しており、各々感染症の罹患を契機に原疾患を増悪させてしまうことも少なくない。ステロイド薬・免疫抑制薬にて治療中の膠原病患者に対し、インフルエンザワクチン接種を試み、その有効性・副反応について検討を行った。

対象と方法

対象は小児期発症膠原病（全身性エリテマトーデス、若年性特発性関節炎、皮膚筋炎）患者 36 例(2.25~29.00 歳、平均 11.80 ±5.4 歳)。全例ステロイド薬・免疫抑制薬（アザチオプリン、ミゾリピン、シクロホスファミド、シクロスポリン）の投与下で 2001 年 10 月より約 4 ヶ月にわたり、阪大微研製のインフルエンザワクチンを接種した。1 回接種量は 1~6 歳未満 0.2ml、6~13 歳未満 0.3ml、13 歳以上 0.5ml で 15 歳未満は 2~4 週の間隔をおいて 2 回、15 歳以上は 1 回の接種を行った。接種前と最終接種から 3~5 週後にインフルエンザワクチン抗体価(HI 法)の測定を行い、その有効性を評価した。また接種後の副反応についても調査を行った。

結果（別表参照）

A 型 H1N1 97.2%、H3N2 88.9%、B 型 72.2%の患者に接種前に比較し 2 管以上の抗体価上昇が認められた。全例接種後明らかな副反応は認められなかった。少なくとも不活化ワクチンについては十分な抗体価の上昇が認められ、今後積極的な接種遂行が望まれる。

考案

ステロイド薬・免疫抑制薬投与下の膠原病患者に対するインフルエンザワクチン接種において高率に抗体上昇が認められた。しかし A 型 H1N1、H3N2、B 型の順に抗体上昇率に差があり、この点に関しては今後検討が必要と考えられる。

表：免疫抑制治療児におけるインフルエンザワクチン抗体上昇

		A(H1N1)	A(H3N2)	B
ステロイド薬	なし	なし (n=0)		
	あり	2/2(100%)	2/2(100%)	1/2(50%)
免疫抑制薬	なし	6/7(85.7%)	6/7(85.7%)	3/7(42.9%)
	あり	27/27(100%)	24/27(88.9%)	22/27(81.5%)
総計 (n=36)		35/36(97.2%)	32/36(88.9%)	26/36(72.2%)

(HI法にて接種前抗体価より2管以上抗体価獲得を有意上昇とする)

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、松岡 明子（松本市松岡小児科医院）

宮坂たつ子（長野県衛生公害研究所）

今シーズンの本院におけるインフルエンザ様疾患の週別発生数はここ 2 シーズンのそれと比較して図 1 に示す。

例年より矢や送れ、2002 年 2 月中旬に入って流行の兆しがあり、7 週から徐々に増加、8 週は前週の倍増、更に増え続け、11 週目（Ⅲ/11～Ⅲ/17）でピークに達したが、翌週から休息に減少、14 週には早くも終息した。

市内小中学校からの「かぜ患者動向調査」をみると 7 週には 23 校中数校に発生、8 週は半数、9 週は 8 割、10 週はほぼ全校へ拡大し、11 週はピークであったが翌週は学年休みに入ったため以後の追跡は不能であったが、本院の調査から推察して急減したと思われる。中学校では昨年ほとんどその流行はなかったが、今シーズンは小学校と同じような経過を辿り相当流行したがピークは 10 週目であった。

総じて今回は中規模以上で、ここ 10 シーズンと比較してみると 3 月としては最も多い流行状況であった。なお、新学期に入ってからには全くその流行がみられていない。

次に A/B クイック「生研」迅速診断キットが市販され、インフルエンザ様疾患罹患の判定のみでなく A 型、B 型も鑑別可能とのことであった。この機会にインフルエンザ様疾患患者の鼻咽頭拭い液を採取した検体について当検査を、その約半数に培養分離を同時に行って、その結果を比較検討し、この診断法の有用性を調査することとした。

対象は 2001 年 12 月から翌年 4 月までインフルエンザ様疾患と診断された者の中から無作為に抽出した。インフルエンザ様疾患の臨床診断は急激な高熱、頭痛、体幹痛、倦怠感などの自覚症状と身近な流行状況（家族・園・学校など）を参考にした。

検体は発症後 0～2 日に採取したものを迅速診断は当院で行い培養分離は長野県衛生公害研究所へ依頼した。前者は前例に鼻腔拭い液を、後者は咽頭拭い液としたが、後鼻腔からも丁寧取るよう心がけた。

1) 迅速診断陽性者の推移（表 1）

インフルエンザ様疾患症状を示した 178 名中陽性は A 型 71 名、B 型 51 名、合わせた陽性率は 68.5% であった。2 月上旬までは A 型単独、2 月中・下旬は A 型主流だが下旬から B 型が次第に増加し、3 月上旬は A、B ほぼ同数、3 月中・下旬では B 型主流の A 型混在、4 月の散発例からなお A 型 1 名、B 型 3 名を検出した。

2) 培養分離による月別・旬別検出状況（表 2）

培養検査の結果をみると、今シーズンの流行株は 12 月 26 日 A ソ連型が初分離されてから 2 月中旬まで同株が主流、下旬以後は B 型と A 香港型がほぼ拮抗した。本院

における分離株総数はAソ連型 29 株、A香港型 15 株、B型 24 株であった。

3) 迅速診断陽性者の行方

陽性 67 名中 61 名、91.0%が培養分離も同じく陽性で一致し、型別をみるとAソ連型 27 名、A香港型 13 名、B型 21 名であった。(表 3) 一方、迅速陽性にも拘わらず、培養陰性が 6 名あった。その臨床所見を表 4 に示したが、事後診断はいずれもインフルエンザ様疾患であった。

4) 迅速診断陰性者の行方 (表 5)

陰性と判定した 24 名中、培養ともに陰性は 17 名、70.8%であったが培養陽性は 7 名 (Aソ連型、A香港型各 2 名、B型 3 名) みられた。これらの事後診断は表 5 下段に記載したがインフルエンザ様疾患と診断した 12 名中 7 名からインフルエンザ株が分離されたのは注目すべき事柄であろう。

考察

松本市及びその周辺における今シーズンのインフルエンザ様疾患は例年よりやや遅く、2 月中旬に流行が始まった。A・B クイック「生研」迅速診断からみると 2 月下旬までは A 型が優位、2 月下旬から B 型が次第に増加し、3 月中旬には B 型主流となった。迅速診断、培養分離の結果と疫学調査を合わせ考えると、今シーズンは 2 月上旬までが A ソ連型単独に寄る散発、同月中旬には A ソ連型の減少に伴って A 香港型、B 型が混在発生し、3 月には B 型主流による A 香港型との混合流行となった。B 型流行は特に前半激しく、3 月に限ってみると、ここ 10 シーズン中最も大きな流行規模であった。

全国並びに長野県下の分離株をみると A 香港型、A ソ連型に比べ B 型が比較的少ない。本院でも一見それと似た傾向であるが、多数例による迅速診断の結果を見ると上述のように 3 月は B 型主流が明白である。この違いは恐らく迅速診断が A 型であった場合は A ソ連型か A 香港型かを鑑別するため、衛生公害研究所などへ培養分離を依頼する例は多いが、B 型の場合はその必要性が少ないので培養検査を差控えるためかと思われる。

長野県衛生公害研究所では毎年流行シーズン前に各種インフルエンザ様疾患ウイルスに対する県下の抗体保有状況を調査する目的で 4 保健所管内から集めた 225 検体を 9 年齢層に分けて抗体価を測定している。昨年 10 月、今シーズンのワクチン株に選択された 3 型株について調査したが、今年 3 月上旬、使用抗原として今回の流行株中、A ソ連型は A/長野/1692/01、A 香港型は A/長野/1018/02、B 型は B/長野/1088/02 を採用し、その免疫取得状況を再び調査した。対象として B 型ワクチン株、B/ヨハネスバーグ/5/99 の結果も合わせ、'01~'02 シーズン県下分離ウイルスに対する年齢別抗体保有状況として図 2 に掲げた。▲印は抗体保有者の割合 (%)、●印は感染を防ぐことができるといわれる 40 倍以上の抗体を保有する者 (有効抗体保有者) の割合を示す。1988 年以来世界的に流行している B 型ウイルスの 2 系統 (山形系及びビクトリア系) の内、ワクチン株の B/ヨハネスバーグ/5/99 は山形系統に属するが、今シーズン県下で分離した株はビクトリア系統であった。B/長野/1088/02 に対しては全年齢層とも抗体保有者が殆どなくこの事が今回、県下で B 型が

大きく流行した要因と思われる。

A・B クイック診断が陽性を示した 67 名中 61 名、91.0%は培養分離とも陽性（型別は A ソ連型 27 名、A 香港型 13 名、B 型 21 名）であったので、その有用性は A 型インフルエンザ様疾患迅速診断キット（A 抗原検出用）、A/B 型迅速診断キット OIA と同様、極めて高いと思われる。検査の際、反応面に 5 分以内であきらかな赤紫色の菱形が認められた場合を陽性とし、10 分前後まで観察して次第に薄い所見が得られた場合を弱陽性とした。一方、迅速診断陰性の 24 名中 17 名が培養分離とも陰性で一致率は 70.8%であった。この数値は従来の迅速診断キットに比べかなり低く、その中 5 名の培養陽性者（A ソ連型と A 香港型が各 2 名、B 型が 3 名）がみられた。従って今後検体採取、検体処理、検体手技に再検討を加えるとともに迅速診断が陰性の場合には臨床症状も十分考慮した上で最終診断を下す事が必要であろう。

インフルエンザの治療が急速に進歩し、診断を確実にすることが要求される。A・B クイック「生研」迅速診断は従来のキットと同様、短時間でインフルエンザの診断ができる上、A 型、B 型の鑑別も可能なことは多少の欠点があるにせよ、臨床家にとって極めて有用性が高い診断方法と考える。

まとめ

2002 年 1 月から 4 月にかけて松本市及びその周辺におけるインフルエンザの流行概況を述べた。今シーズンは例年よりやや遅れ、2 月中旬に流行が始まり、3 月中旬をピークとする中規模以上の流行で、A ソ連型先行の散発的流行に続き、B 型主流による A 香港型との混合流行であった。3 月の流行としては近年にない大きな流行で、これは予想に反し、流行株がビクトリア系 B 型であったことが要因と思われる。

A・B クイック「生研」迅速診断と培養検査を同時に行い、その有用性を調査したが、短時間で高い感受性、特異性をもち、検出法が比較的簡単な事から、インフルエンザの補助診断としてきわめて高く評価された。ただし、迅速診断が陰性でも培養陽性例が従来の検査法に比べやや多い点は念頭に置くべき事柄である。

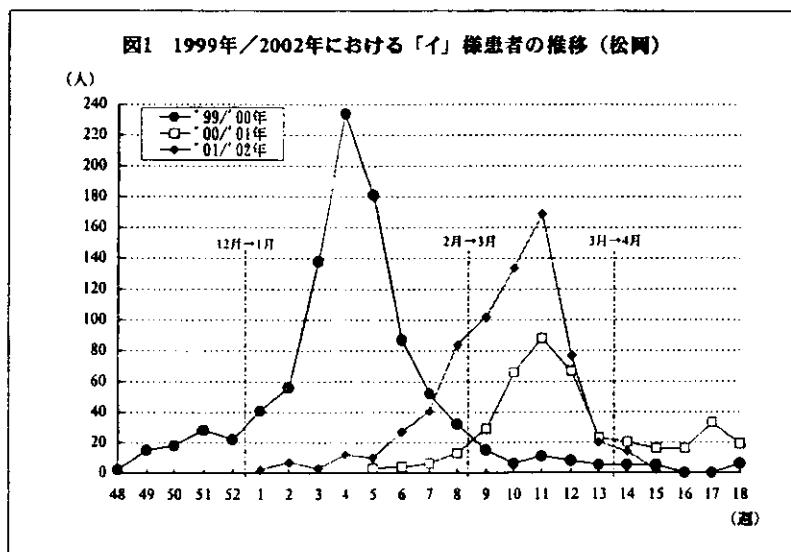


図2 '01~'02シーズン県下分離ウィルスに対する年齢別抗体保有状況

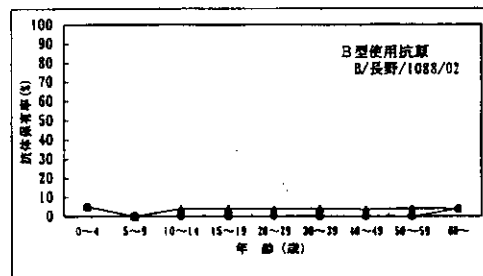
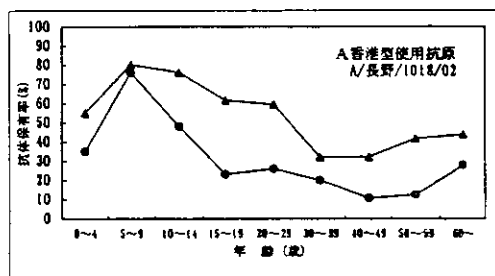
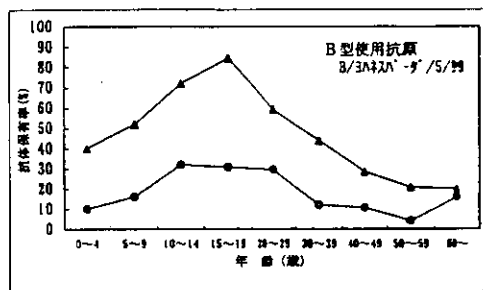
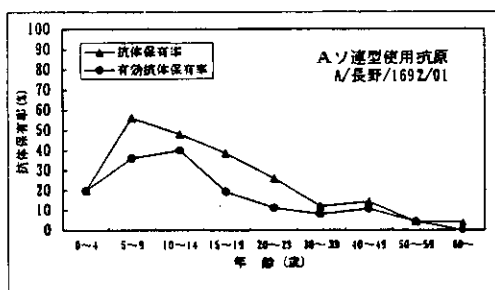


表1 2001/2002年「イ」様患者からの迅速試験(松岡)

A・Bクイック生研迅速試験				
年度	株	検体数	型別	
			A型	
			B型	
2001年	上旬	0	0	0
	中旬	4	0	2
	下旬	4	2	0
2002年	上旬	5	2	0
	中旬	4	0	7
	下旬	11	5	0
2月	上旬	12	7	0
	中旬	29	18	2
	下旬	29	14	6
3月	上旬	30	12	13
	中旬	23	4	16
	下旬	2	6	11
4月	上旬	6	1	1
	中旬	3	0	2
	下旬	0	0	0
合計		178	71	51

表2 2001/2002年「イ」様患者からの培養検査(松岡)

培養検査						
年度	株	検体数	AH1N1型	AH2N2型	B型	分離株
						その他
2001年	上旬	0	0	0	0	0
	中旬	4	0	2	0	2
	下旬	3	2	0	0	2
2002年	上旬	2	2	0	0	2
	中旬	2	0	8	0	8
	下旬	8	6	0	0	6
2月	上旬	7	6	0	0	6
	中旬	12	9	1	2	12
	下旬	11	2	4	5	11
3月	上旬	12	0	3	7	10
	中旬	7	0	3	4	7
	下旬	12	1	4	4	9
4月	上旬	1	1	0	0	1
	中旬	3	0	1	2	2
	下旬	1	0	0	0	0
合計		85	29	15	24	68
						3

(a: 12月26日 b: 2月13日 c: 2月18日初分岐)

表3 A・Bクイック「生研」迅速試験陽性者に対する咽頭培養結果

迅速試験		培養	陽性			陰性
			Aソ連型	A香港型	B型	
陽性者	陽性 56		24	12	16	4 (A型1 B型3)
	弱陽性 11		3	1	5	2 (A型1 B型1)
合計		67	27	13	21	6 (A型2 B型4)

※迅速試験者と咽頭培養者の一致率は91.0%

表4 A・Bクイック「生研」迅速試験が陽性で、培養分離が陰性者の検討

症例番号	氏名	年齢(歳)	採取までの日数	発病年月日	感染源の有無	発熱状態	臨床診断	備考
108	A・N	10	1	'02. 3/1	小学校 クラス8人欠	39.2℃・2日	インフルエンザ疑 疾患	頭痛、倦怠、悪寒 B型陽性
111	II・S	8	0	'02. 3/1	弟 同病	39.8℃・3日	インフルエンザ疑 疾患	悪寒、倦怠 A型弱陽性
167	K・S	12	1	'02. 3/22	小学校 クラス4人欠	38.3℃・2日	インフルエンザ疑 疾患	頭痛、咽頭痛 B型陽性
179	M・I	13	1	'02. 3/29	中学校 クラス5人欠	39.1℃・3日	インフルエンザ疑 疾患	苦痛大 B型弱陽性
183	M・I	4	2	'02. 3/28	保育園4人欠	39.2℃・3日	インフルエンザ疑 疾患	頭痛、倦怠 B型陽性
184	Y・O	11	0	'02. 4/1	小学校2人欠 弟同病	39.9℃・2日	インフルエンザ疑 疾患	頭痛、咽頭痛 A型陽性

表5 A・Bクイック「生研」迅速試験陰性者に対する咽頭培養結果

迅速試験	培養	陰性	
		陰性	陽性
陰性者 24		17 (70.8%)	Aソ連型 2 A香港型 2 B型 3

(注) 迅速診断陰性者における臨床診断は下記の通りである。

●インフルエンザ疑疾患12名中

インフルエンザウィルス7名、CB5型を1名分離

●急性咽頭炎8名中ECHO12型1名を分離

●マイコプラズマ肺炎1名・急性扁桃炎2名・急性咽頭気管支炎1名中

CB2型分離

インフルエンザワクチンの効果の検証

鎌田 誠、永井 崇雄、熊谷 卓司、五十嵐正紘
伊藤 雄平、庵原 俊昭、岡藤 輝夫、落合 仁
崎山 弘、下村 国寿、鈴木英太郎、鳥越 貞義
宮崎 千明、宮田 章子、由利 賢次（日本外来小児科学会ワクチン研究検討会）
奥野 良信、加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所）
中山 哲夫（北里生命科学研究所）

【研究目的】

インフルエンザワクチンを受けた健康小児がインフルエンザに罹患した場合、ワクチンの効果によって症状が軽減されるかどうかについて明らかにすることを目的とする。有熱受診者でウイルス分離あるいはPCRによりインフルエンザ感染が確認された症例を対象とし、発熱の程度を指標にしてワクチン効果を検証する。

【研究デザイン】

- 対象：目標母集団 — 生後6ヶ月以上13歳未満の健康小児
登録対象 — 37.5℃以上の発熱者
研究対象 — 有熱受診患者のうちウイルス分離あるいはPCRでインフルエンザウイルス感染が証明された小児

【方法】

- 1.研究期間：平成12年12月から平成13年4月まで。
2. 対象：調査期間中に37.5℃以上の発熱があり、発熱後72時間以内に当該医療機関に来院した患者をインフルエンザ様症状の有無にかかわらず全員登録し、鼻汁または咽頭拭い液を採取する（来院時無熱でもよい）。登録者のうち、ウイルス分離でインフルエンザウイルス陽性あるいはPCRでインフルエンザDNA陽性のものをインフルエンザウイルス感染者とし、下記に示した基準によりワクチン接種者とワクチン非接種者とに分けて研究対象とする。
 - ワクチン接種者 — 今期2週間以上の間隔で2回のインフルエンザワクチン接種を終了し（カルテ、母子手帳で確認）、2週間以上経過しているもの。
 - ワクチン非接種者 — 今期インフルエンザワクチンの接種を受けていないもの。
（対象除外基準）①抗インフルエンザウイルス剤を使用したもの。
②明らかな免疫機能の異常が考えられる病態を有するもの。

③担当医が明らかに他の疾患による発熱と判断したもの。

④今期インフルエンザワクチンを1回だけ接種したもの。

【結果】

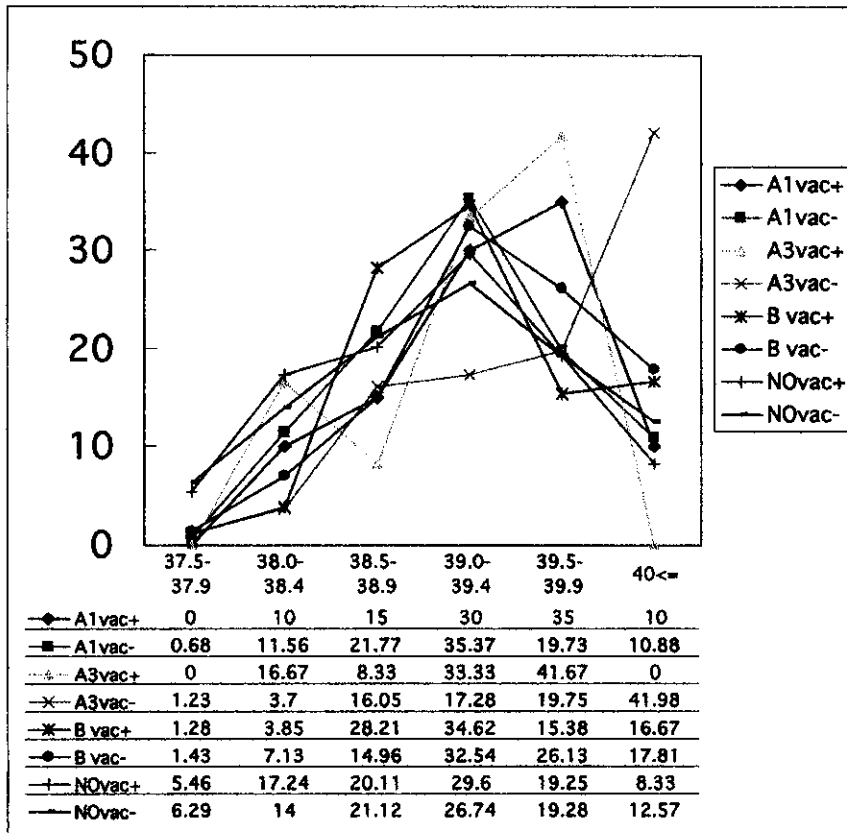
1. 調査施設数：21

登録者数：2300人

研究対象インフルエンザウイルス感染者：761人（33.1%）

〈表1〉 検出されたウイルスの型とワクチン接種歴

ウイルス型	インフルエンザワクチン接種		合計
	(+)	(-)	
H1N1	20	147	167
H3N2	12	81	93
B	78	423	501
合計	110	651	761



〈図1〉 ウイルスの型およびワクチン接種歴別の最高体温分布

*NO:インフルエンザ以外の有熱患者

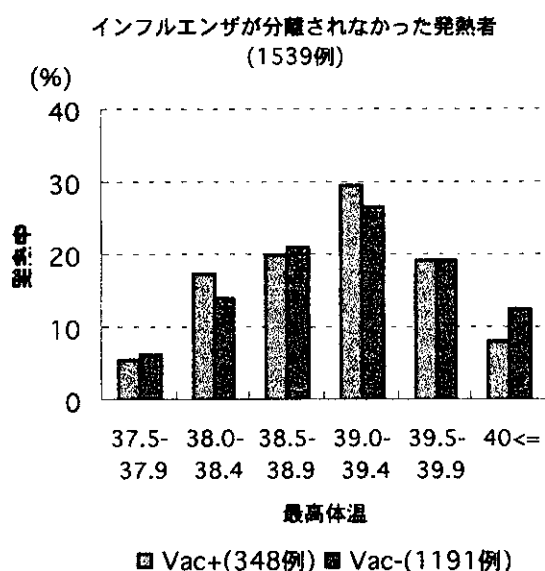
2. 解析結果

ウイルスの型、年齢層の組み合わせによる各集団について、最高体温を指標にワクチン接種の有無による重症度の差を検討した。

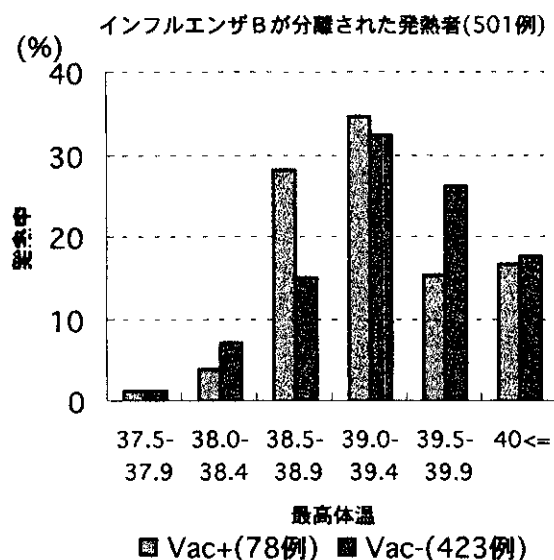
A型はH1,H3ともに例数が少ないため有意の差を確認することができなかった。

インフルエンザウイルスが分離されなかった発熱患者の最高体温分布はワクチン接種者と非接種者で差がなかったが、B型の患者では非接種者に高体温の傾向が見られた。(図2、図3)

しかし、B型で接種者と非接種者の年齢分布にずれがあり、接種者が低年齢に傾いてたため年齢補正をしたうえで比較した。(表2)



〈図2〉



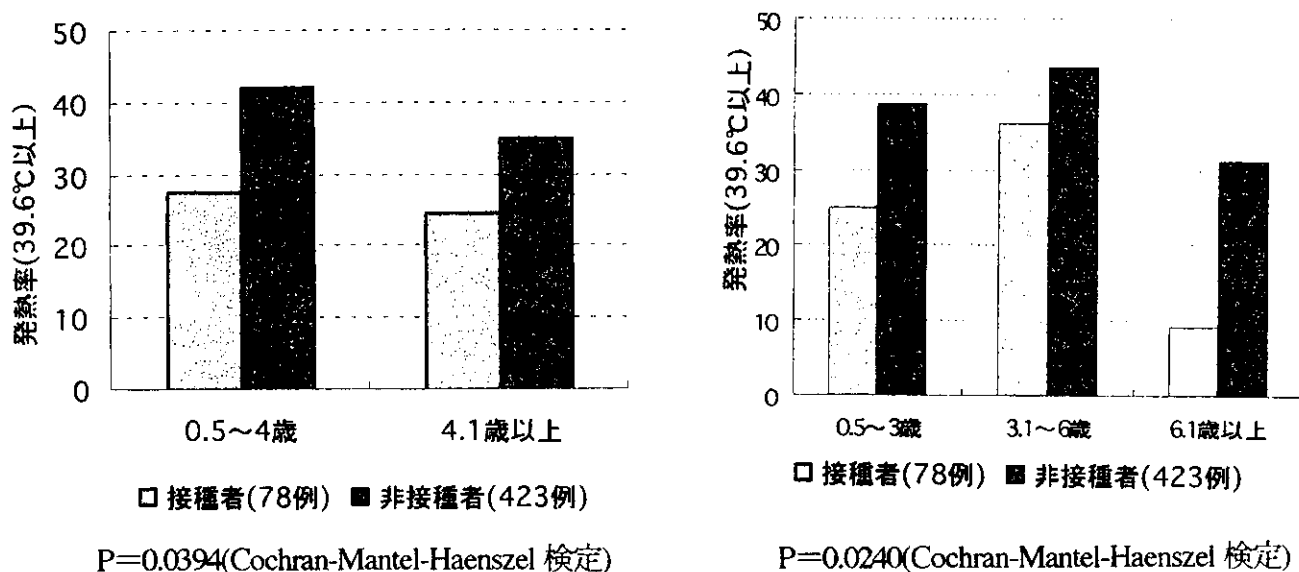
〈図3〉

〈表2〉 B型インフルエンザ感染者の年齢分布

年齢区分	インフルエンザワクチン	
	接種者 (%)	非接種者 (%)
0.5~3.0	20 (25.6%)	75 (17.7%)
3.1~6.0	36 (46.2%)	156 (36.9%)
6.1~12.9	22 (28.2%)	192 (45.4%)

39.6℃以上の高体温の発現率は年齢を2層分割にして補正した場合も、3層分割して補正した場合もワクチン接種群で有意に頻度が低かった。2層より3層に分割した方が有意性が著明であった。3層分割の6.1歳以上では単独でも有意差が認められた。(統計学的解析は化学及血清療法研究所 松尾富士男氏による)

(図4) B型インフルエンザ感染者における39.6℃以上の高体温の発生率
— 年齢補正後の比較 —



【考案】

インフルエンザの調査の難しさおよび結果の不明確さは臨床診断の不確実さと対象抽出時のバイアスが大きな原因と考えられる。今回は除外基準に該当するもの以外は全員連続で登録し、全員にウイルス分離あるいはPCRによるウイルス学的診断を行い、正確な診断とバイアスの除外に努めた。

2000/01 シーズンはB型が大半を占める3型混在の流行であったためAH1,AH3についてはワクチン接種者と非接種者で発熱状態に有意の差を検出することができなかったが、例数が少なかったためと考えられる。

B型はその年齢分布が対象全体の年齢分布とずれがあったため、解析の際に年齢の補正を要したが、その結果39.6℃以上の高体温の発現率は非接種者の方が有意に高く、ワクチン接種がB型の最高体温を抑制する効果があることを示す結果であった。

今後も引き続き同様の調査を行いAH1とAH3についても検証をすすめていく予定である。

研究協力者：青木道子、熱田裕、五十嵐千春、加藤伴親、川崎康寛、関浩孝、武内一、竹広晃、西見寿博、橋爪廣好、藤本保、吉田盛厚、我妻浩治

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、松山 温子、田澤 正浩、徳田 玲子、宇理須厚雄

(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科)

浅野 喜造 (藤田保健衛生大学医学部小児科)

はじめに

近年、毎年のインフルエンザの集団感染が話題となり、インフルエンザワクチンへの期待が高まっている。しかし、インフルエンザワクチンは発育鶏卵を用いて培養しているという理由で、卵アレルギー患児に対しては注意が必要とされる。当院には食物アレルギーを始め、アトピー性皮膚炎、気管支喘息などのアレルギー患者が多いが、インフルエンザワクチンの接種を希望する者も多い。我々は、卵アレルギー患児に対する本ワクチンの安全性について検討した。

対象

平成 13 年 11 月から平成 14 年 1 月までに当院でインフルエンザワクチンを接種したもののうち、卵摂取によるアレルギー反応の既往がある児、あるいは血液検査で卵アレルギーと診断され、卵除去を行っている患児 33 名を対象とした。全例、アナフィラキシー症状の既往はなかった。

インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンは、微研社製の「ビケン HA」を用いた (Lot 番号は HA020B あるいは HA022B)。

接種方法

インフルエンザワクチンは、厚生労働省予防接種副反応研究班作成の平成 12 年度研究報告書 (横田俊平、他：アレルギー疾患患児・者への予防接種基準に関する研究 p300-310) を参考に接種した。皮内テストはワクチン液の 10 倍希釈液と、対照として生理食塩水を各々前腕に 0.02ml 皮内注射し、15 分後に判定した。陰性の場合には規定量を接種し、偽陽性・陽性の場合には、ワクチン 0.1ml をまず接種し、30 分後までに即時型反応がなければ規定量の残りを接種し、即時型反応があれば中止とした。接種後 30 分の反応を病院待合室で観察し、また翌日の反応を保護者に尋ねた。皮内テスト強陽性の場合には接種を中止した。

結果

研究対象者 33 名の基礎疾患、現在の治療、予防接種副反応歴、卵アレルギー歴、卵除去の程度、総 IgE 値、特異的 IgE クラス、インフルエンザワクチン接種結果を表に示す。

ワクチン接種年齢は、1 歳 2 ヶ月から 7 歳 5 ヶ月、平均 3 歳 3 ヶ月で、基礎疾患は食物アレルギー以外にも、アトピー性皮膚炎 17 名、気管支喘息 11 名、両者の合併が 6 名に認められた。皮内テストに影響する内服薬として、一部のものは抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬などを服用していた。予防接種の副反応歴は、ポリオワクチン接種後の下痢が 1 名に認められた。卵によるアレルギー反応の既往を持つ児は 33 名中 10 名で、生・加熱を含め、全く卵の摂取歴がない児は 12 名みられた。全例卵除去中で、その程度は生卵のみが 18 名、生・加熱卵とも除去が 15 名であった。ワクチン接種時に最も近い血清総 IgE 値は、15~42,812 IU/ml と幅広く、卵白特異的 IgE 値もクラス 0 からクラス 6 まで様々で、多項目陽性例が約半数を占めた。

インフルエンザワクチン 10 倍希釈液による皮内テストは、陰性 12 名、偽陽性 8 名、陽性 13 名で、強陽性例はなかった。偽陽性、陽性例に対して分割投与を実施したところ、0.1ml 接種では即時型反応を来たした症例はなく、全例規定量を接種することができた。1 名（症例 25）は規定量の残り 0.1ml 接種 30 分後に局所の発赤腫脹がみられたが、遅延型副反応は 1 例も認めなかった。2 回目は、全例皮内反応を実施せずに規定量を 1 度に接種した。即時型副反応として、1 名（症例 29）に接種局所の発赤、他の 1 名（症例 31）にアトピー性皮膚炎の悪化傾向が認められた。33 名中 5 名は、体調不良等により 2 回目の接種を受けることができなかった。

考察

インフルエンザワクチンは、発育鶏卵の漿尿膜内で増殖させたウイルスを原材料としている。したがって、ワクチンの添付文書では、「本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈する恐れのある者」が接種要注意者となっている。接種不適合者ではないにもかかわらず、必要以上に接種を控えられている印象である。卵アレルギー患児はインフルエンザワクチンの接種を受けられないと思っている親も多い。食物アレルギーで最も多数を占める卵アレルギーのうち、何を基準に接種を見合わせるかが問題である。

ワクチンは培養後、超遠心、エーテル処理、ホルマリンによる不活化という過程を経て作られており、卵白、卵黄蛋白が混入する可能性は低いと考えられる。実際、インフルエンザワクチンに卵白蛋白は含まれていないという報告もある。しかし、卵白成分が混入していないと仮定しても、鶏胚細胞、鶏血清蛋白

などの鶏由来のものや、その他の添加物によるアレルギー反応は否定できず、実際のワクチン液を用いた皮内テストは必要と思われる。

皮内テスト陰性児の平均接種月齢は 31.8 ヶ月、偽陽性児は 44.0 ヶ月、陽性児は 42.9 ヶ月で、陰性例は年齢の低い傾向がみられた。低年齢のものは種々の抗原刺激による反応が弱い印象を持つが、6 名は抗アレルギー薬や抗ヒスタミン薬を内服しており、薬剤による皮内反応の抑制、減弱化の可能性もあろう。皮内反応陰性例の中で、加熱卵まで除去している患児が 9 名を占めていることから卵除去の程度、即ち卵アレルギーの重症度と皮内反応の発赤径とは必ずしも正の相関を示さないものかもしれない。

研究期間中、33 名中 28 名はインフルエンザワクチンを 2 回接種することができた。このうち、初回接種後 1 名に局所の発赤腫脹、2 回接種後 1 名に局所の発赤、他の 1 名にアトピー性皮膚炎の悪化を認めたものの、全例重篤な副反応は出現しなかった。これら 3 名は、いずれも皮内反応で陽性であったことから皮内反応はやはり副反応発現の予測に適していると考えられる。

皮内テストの反応が卵アレルギーに起因するものであるかどうかは、他の患児に対して皮内反応を実施していないため不明である。しかし、血清 IgE 値、卵アレルギー歴からワクチンによる副反応を予測するのは困難であり、ワクチン液による皮内反応は必要であると思われる。インフルエンザ罹患後、喘息発作を誘発したり、入浴出来ないことによりアトピー性皮膚炎が悪化する患児は多い。早急かつ安全な接種体制の確立が望まれる。

表 卵アレルギー一患児に対するインフルエンザワクチン接種成績

症例	接種時年齢	性別	診断*	現在の内服薬*	予防接種副反応	アレルギー歴	卵除去の程度	総IgE (IU/ml)	特異的IgE(クラス)								インフルエンザワクチン1回目					インフルエンザワクチン2回目																					
									卵白	オボムコイド	鶏肉	牛乳	タニ	米	小麦	大豆	Lot番号	皮内テスト(10倍希釈液)	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性									
1	1Y2M	男	BA AD FA	無	無	顔面に湿疹	生、加熱	ND	1	ND	0	0	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性						
2	1Y3M	女	AD FA	抗A、抗B	無	摂取歴なし	生、加熱	111	3	ND	0	0	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性					
3	1Y4M	男	AD FA	無	無	摂取歴なし	生、加熱	15	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性				
4	1Y10M	男	FA	無	無	摂取歴なし(生)	生	19.7	2	ND	0	0	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性				
5	2Y1M	男	AD FA	抗A、抗B	無	負荷試験で発赤	生、加熱	ND	2	ND	0	0	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性				
6	2Y2M	男	FA	無	無	摂取歴なし	生、加熱	18	0	ND	0	0	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性			
7	2Y3M	男	BA AD FA	抗A、抗B	無	摂取歴なし	生、加熱	109	3	0	ND	1	ND	1	2	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性			
8	2Y5M	女	AD FA	抗A、抗B	無	摂取歴なし	生、加熱	139	3	3	ND	3	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性			
9	2Y6M	女	AD FA	無	無	生卵摂取で下痢に湿疹	生	27	1	ND	ND	0	0	0	0	ND	ND	ND	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性			
10	2Y7M	男	FA	無	無	摂取歴なし(生)	生	130	2	ND	ND	0	0	0	0	ND	ND	4	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性		
11	5Y9M	男	AD FA	抗A、抗B	無	摂取歴なし	生、加熱	1703	5	ND	ND	ND	2	2	2	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性		
12	6Y6M	男	AD FA	抗A、抗B	無	摂取歴なし	生、加熱	42812	2	ND	ND	2	ND	3	3	3	3	3	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性		
13	1Y11M	男	BA FA	無	無	摂取歴なし	生、加熱	235	3	ND	0	2	0	0	3	2	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性		
14	2Y0M	男	BA FA	無	無	摂取歴なし(生)	生	95	3	0	ND	1	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
15	3Y0M	男	AD FA	抗A、抗B	無	摂取歴なし(生)	生	3383	2	ND	0	2	0	1	0	2	2	2	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
16	3Y4M	男	BA FA	抗A、抗B	無	全身発赤	生、加熱	728	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性		
17	3Y6M	男	AD FA	抗B	無	湿疹	生	224	1	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性		
18	3Y9M	男	AD FA	無	無	摂取歴なし(生)	生	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
19	4Y5M	男	BA FA	抗A	無	口周囲への付着で発赤	生	2300	3	2	ND	ND	6	ND	ND	ND	ND	ND	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性		
20	7Y5M	女	FA	無	無	摂取歴なし(生)	生	534	2	ND	0	4	3	ND	ND	2	2	2	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性		
21	1Y4M	男	FA	無	無	摂取歴なし	生、加熱	53	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
22	1Y6M	女	FA	無	無	摂取歴なし	生、加熱	ND	5	ND	ND	3	0	ND	ND	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
23	2Y3M	男	FA	無	無	生卵で顔面に湿疹	生	61	1	ND	ND	0	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
24	2Y4M	男	FA	抗A	無	摂取歴なし	生、加熱	ND	5	3	ND	2	ND	3	3	3	3	3	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
25	2Y4M	女	BA FA	抗A	無	半熟卵で顔面発赤	生	55	3	ND	ND	1	0	ND	1	1	1	1	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
26	3Y1M	女	FA	無	無	摂取歴なし(生)	生	63	0	ND	ND	0	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
27	3Y5M	男	FA	無	無	摂取歴なし(生)	生	47	2	ND	ND	0	0	0	0	0	0	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
28	3Y7M	男	BA AD FA	無	無	摂取歴なし(生)	生	ND	2	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	ND	ND	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
29	4Y5M	男	AD FA	無	無	嘔吐下痢	生	250	3	2	ND	ND	0	ND	ND	ND	ND	ND	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
30	4Y6M	男	BA AD FA	抗A、抗B	無	摂取歴なし	生、加熱	23221	6	6	ND	6	ND	ND	4	ND	ND	ND	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	
31	4Y11M	男	BA AD FA	無	無	摂取歴なし(生)	生	ND	3	ND	ND	0	ND	ND	0	ND	ND	0	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
32	6Y3M	男	BA AD FA	無	無	摂取歴なし(生)	生	ND	3	ND	3	0	4	0	0	2	2	2	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
33	6Y7M	女	FA	無	無	生卵で口周囲発赤	生	155	0	0	ND	ND	0	ND	ND	ND	ND	ND	HA020B	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

* 食物アレルギー(FA)、アトピー性皮膚炎(AD)、気管支喘息(BA)
 # 抗アレルギー薬(抗A)、抗ヒスタミン薬(抗H)