

インフルエンザワクチンによるアナフィラキシーの病態解明に関する研究

研究分担者	庵原俊昭	国立病院機構三重病院	院長
研究協力者	長尾みづほ	国立病院機構三重病院臨床研究部	室長
	藤澤隆夫	国立病院機構三重病院	副院長
	菅 秀	国立病院機構三重病院臨床研究部	部長

研究要旨

インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーの原因について、ワクチンコンポーネントや添加剤の影響を検討した。インフルエンザワクチン接種でアナフィラキシーを来した19例と全身蕁麻疹を来した1例、耐性獲得困難な鶏卵アレルギー児8名、接種後無症状の15例を対象とした。4社のインフルエンザワクチン溶液、鶏卵あるいは培養細胞由来のH1N1、H3N2、B型のコンポーネントを抗原としたELISA法で、血清中の特異的IgE抗体を測定した。また、添加剤のフェノキシエタノールの有無の影響について活性化好塩基球試験(CD203c)を行った。その結果、アナフィラキシー症例の特異的IgE抗体は、製造会社による差はみられず、すべて無症状例に比べて有意に高値であった。ワクチンコンポーネントに対する特異的IgE抗体では、H1N1、H3N2、Bのいずれにおいてもアナフィラキシー症例で高値であった。ワクチン刺激によるCD203cの発現量もアナフィラキシー症例で有意に高値であり、添加剤であるフェノキシエタノールの有無による発現量は、低濃度の刺激ではPEの含有で発現量の増加がみられていた。アナフィラキシーは、インフルエンザコンポーネントsIgE抗体を介する好塩基球の活性化が関与しており、症例によってはフェノキシエタノールが賦活化した可能性がある。鶏卵アレルギーの関与は低いと考えられた。

A. 研究目的

ワクチン接種後にアナフィラキシーを来すことは非常に稀であるが、無視できない注意事項である。一方で、鶏卵アレルギー患者に対するインフルエンザワクチン接種の回避等、本来アナフィラキシーのリスクが非常に低い者に対して不安を煽る情報もまだ散見される。また、その原因はワクチンそのものやワクチンに含まれる添加剤の影響などが考えられるものの、明確に診断されていることは少ない。

ワクチン接種によるアナフィラキシーの診断には、皮膚テストやIgE抗体などが報告されており、^{1,2}薬剤アレルギーの診断には薬剤リンパ球刺激試験などが使用されるが、一つの検査を行うのみで診断できるほど確立されたものはまだなく、正常値も確立されていない。そこで、インフルエンザワクチン接種後にアナフィラキシーを来した症例について、ワクチンとウイルスや添加剤などその成分別にIgE抗体測定や活性化好塩基球の測定などのアレルギー検査を行い、原因抗原を検討する。これらの検討により、アナフィラキシーを起こした患者の今後のワクチン接種のリスクを軽減すること、アナフィラキシーを来しやすい症例の予測因子の同定を行う。

B. 研究方法

対象は、2011/12シーズンインフルエンザワクチン接種により即時型アレルギー症状を呈した20名(19名アナフィラキシー、1名全身蕁麻疹)(IA群)、インフルエンザワクチン接種の既往があり、4歳以上になっても耐性獲得困難かつ食物によるアナフィラキシーの既往がある鶏卵アレルギー児8名(EA群)、アナフィラキシー鶏卵アレルギーがいずれもなく、ほぼ毎年インフルエンザワクチンを接種している15名(N群)とした。同意取得後に採血し、アナフィラキシーを来したインフルエンザワクチン、別の会社のインフルエンザワクチン、ワクチンの成分となるウイルス(H1N1、H3N2、B)、を抗原としてIgE抗体の測定を行った。また、アナフィラキシーを来したインフルエンザワクチンと、添加剤であるフェノキシエタノールが添加されていないインフルエンザワクチンを抗原として活性化好塩基球試験(CD203c)を行った。一部の児にはインフルエンザワクチンを抗原とした薬剤リンパ球刺激試験(DLST)、ブリックテストを行った。

抗原特異的IgE抗体の測定は、陰性コントロールをIgEを含まない血清として臍帯血のプール

血漿を使用し、陽性コントロールは、アナフィラキシー陽性者 3 名の血漿をプールし 10000 単位/ml とした相対値(U/ml)として検量線から U/ml に換算した。

活性化好塩基球試験は、Allergenicity kit を用いてフローサイトメトリーで CD3 陰性、CRTH2 陽性、CD203c 陽性の細胞集団を測定してヒストグラムに展開し、陰性コントロールからみた発現量の増加率で示した。

C. 研究結果

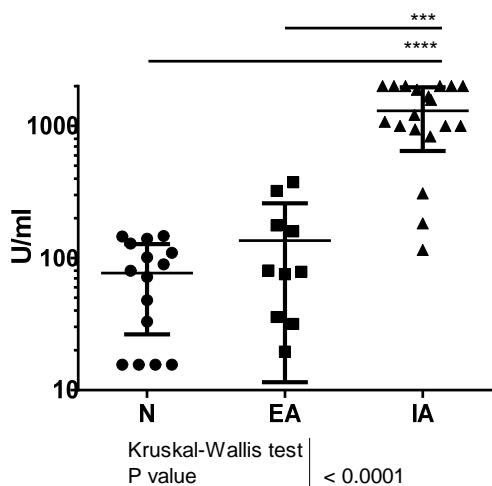
表 1 にインフルエンザワクチン接種により即時多芽アレルギー症状を呈した患者背景を示す。鶏卵アレルギーは 4 名(20%)であり、いずれも重篤ではなかった。また、気管支喘息を認めるものが 10 人(50%)と一般集団の有症率よりも高率にみられていた。

表 1

	なし、不明	あり、既往、疑い例
鶏卵アレルギー	16名(80%)	4名(20%)
アトピー性皮膚炎	18名(90%)	2名(10%)
食物アレルギー	16名(80%)	4名(20%)
通年性アレルギー性鼻炎	19名(95%)	1名(5%)
花粉症	19名(95%)	1名(5%)
気管支喘息	10名(50%)	10名(50%)
蕁麻疹	15名(75%)	5名(25%)
薬物アレルギー	20名(100%)	0名(0%)
金属アレルギー	20名(100%)	0名(0%)
アナフィラキシーの既往	20名(100%)	0名(0%)
何らかのアレルギー素因	7名(35%)	13名(65%)

図 1 に各群でのインフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体価を示す。IA 群は N 群、EA 群に比して有意に高値であった。

図 1

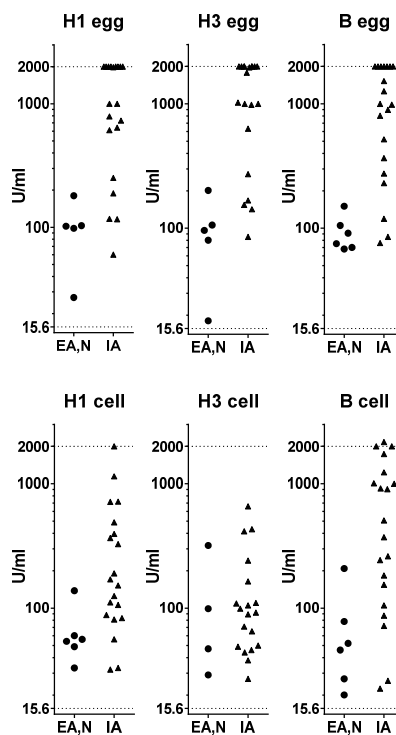


当該製造会社と異なる製造会社のインフルエンザワクチン、2010/11 シーズンの当該製造会社の

インフルエンザワクチンを用いて同様にインフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体を測定したところ、会社間での差はみられなかった。

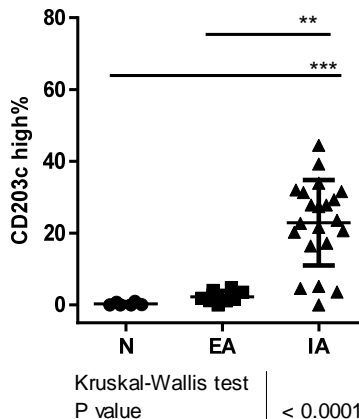
インフルエンザワクチンのコンポーネントである H1N1、H3N2、B を現在使用されている鶏卵由来のもの、開発中の細胞培養由来のものを抗原として特異的 IgE 抗体を測定したところ、それぞれのコンポーネントにおいて IA 群で抗体価の上昇がみられた。(図 2)

図 2



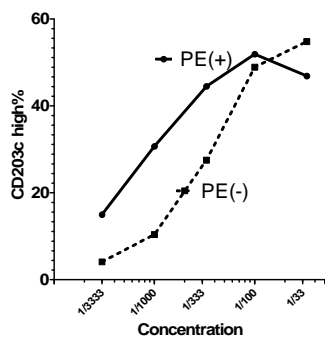
インフルエンザワクチンを抗原とした CD203c の発現量も、特異的 IgE 抗体と同様に IA 群で有意に上昇しており、N 群、EA 群は発現量の増加はみられなかった。(図 3)

図 3



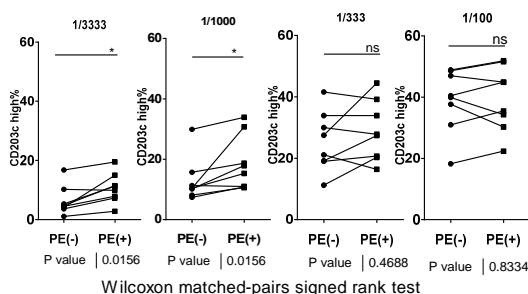
また、CD203c の検査は抗原濃度を 4-5 段階に段階希釈して測定するため、各濃度において、添加剤であるフェノキシエタノール(PE)が入っている当該ワクチンと、PE 無しの製剤で発現量を比較したところ、図 3 に示すように PE がある場合は低濃度の刺激のときから PE が無いものよりも発現量の増加がみられる症例があった。(図 4)

図 4



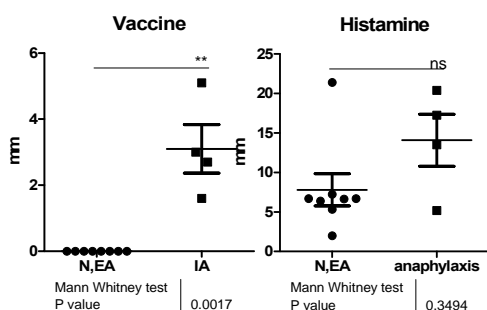
これを、アナフィラキシー発症から採血日までの間隔が 30-130 日の症例 8 例で検討したところ、図 5 に示すように 1/3333、1/1000 の低濃度のところでは PE 含有のワクチンの方が PE 無しよりも CD203c の発現量が有意に高い傾向にあった。

図 5

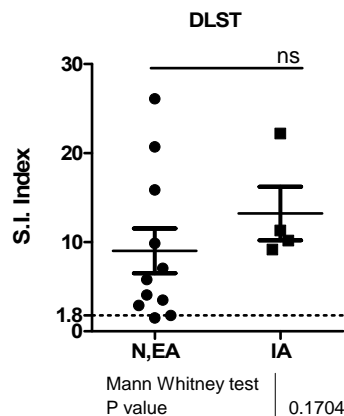


N・EA 群中 8 名、IA 群中 4 名でワクチンのプリックテストを行ったところ、陽性コントロールでは差が無かったのに対し、インフルエンザワクチンのプリックでは、N・EA 群は全く反応が無く、IA 群ですべて陽性であった。(図 6)

図 6



一方、インフルエンザワクチンの DLST では、N・EA 群と IA 群では有意差はみられなかった。(図 7) 図 7



以上の結果より、インフルエンザワクチン接種によるアナフィラキシーは、添加剤でフェノキシエタノールが何らかの免疫賦活作用を及ぼす影響が考えられたため、2012/13 シーズンの当該製造会社のインフルエンザワクチンは PE からチメロサルに添加剤が変更になった。PE が使用されていなければ、アナフィラキシーを来すリスクは軽減されると考えられたため、2012/13 シーズンに再接種について患者の同意を得て 3 名に行った。3 名ともアナフィラキシーを来さずに接種を行うことができた。1 例目の 3 歳女児は接種後翌日から手首を超える腫脹が有り、保護者より 2 回目の接種を控えたい希望があったため終了とした。2 例目の接種後翌日から肘までの腫脹があったが 2 回目の 6 歳男児は接種後に抗ヒスタミン薬を内服し腫脹は軽度にとどまった。3 例目の 7 歳男児はほぼ無症状であった。

D. 考察

インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー患者では、インフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体が高値であり、CD203c の発現量も増加していた。ワクチン製造会社による差はみられなかったが、このシーズンは PE を添加剤としているインフルエンザワクチンでアナフィラキシーの頻度が増えていたため、PE の有無で CD203c の発現量を比較したところ、低濃度の刺激では PE があることにより発現量が増加する傾向がみられていた。このため、PE がアナフィラキシー患者の増加に関与していることが示唆された。

インフルエンザワクチンは製造過程で鶏卵を用いるため、重症の鶏卵アレルギー患者では接種

に注意を要すると言われているが、今回の検討ではアナフィラキシー患者の中で重症の鶏卵アレルギー児はいなかった。重症の鶏卵アレルギー児だがインフルエンザワクチン接種を行っているEA群では特異的IgE抗体やCD203cの発現量の増加はみられなかったことから、Fungらの報告にもあるように³鶏卵アレルギー児におけるインフルエンザワクチンの接種は安全に行えることが示唆された。

日常診療でアナフィラキシーの診断をするには、特異的IgE抗体や活性化好塩基球試験は保険診療では行えない。プリックテストは皮内テストよりも安全性が高く、施行者による結果の差も生じにくく侵襲性は低い。今回の検討ではIA患者では陽性所見がみられていたことから有用である可能性がある。一方、ワクチンは本来免疫を誘導するものであるため、ワクチン刺激によるDLSTは通常陽性になる。保険診療で行える検査ではあるが、ワクチンのアナフィラキシーの診断は困難であると言える。

E. 結論

インフルエンザワクチンのアナフィラキシーはインフルエンザコンポーネント特異的IgE抗体を介する好塩基球の活性化が関与しており、症例によってはフェノキシエタノールが賦活化した可能性がある。鶏卵アレルギーの関与は低いと考えられた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

- 1) 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 菅秀, 庵原俊昭 インフルエンザワクチン接種後アナフィラキシーの原因調査 第116回日本小児科学会学術集会 2013年4月19日 広島
- 2) Mizunho Nagao, Takao Fujisawa, Toshiaki Ihara, Highly elevated IgE antibodies to vaccine components in influenza vaccine-associated anaphylaxis in Japan. 2013 KAPARD-KAAACI & West Pacific Allergy Symposium Joint International Congress, .

2013.5.10 Seoul, Korea

- 3) 長尾みづほ, 二井立恵, 伊佐地真知子, 菅秀, 藤澤隆夫, 庵原俊昭, インフルエンザワクチン接種後の局所の腫脹について 第45回日本小児感染症学会総会・学術集会 2013年10月26日 札幌
- 4) 長尾みづほ インフルエンザワクチンとアナフィラキシー 第17回日本ワクチン学会 2013年11月30日 津
- 5) Mizunho Nagao, Takao Fujisawa, Toshiaki Ihara, Influenza Vaccine-Induced Anaphylaxis Pivotal Advance in Identification of the Cause. 2013 Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, . 2013.11.15 Taiwan, Taipei

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

参考文献

1. Ponvert C, Scheinmann P, de Blic J. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine: a second explored case by means of immediate-reading skin tests with pneumococcal vaccines. Vaccine 2010;28:8256-7.
2. Novadzki IM, Rosario Filho N. Anaphylaxis associated with the vaccine against measles, mumps and rubella. Revista de saude publica 2010;44:372-6.
3. Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2012.