

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等
開発推進研究事業)
分担研究報告書

肺炎球菌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

肺炎球菌ワクチン(PCV)接種後のアナフィラキシーの原因について、ワクチンそのものと、肺炎球菌成分から検討を行った。PCV 接種でアナフィラキシーを起こした症例について、プリックテスト、PCV7、PCV13、成人用肺炎球菌ワクチン(PPV23)と各血清型のポリサッカライド肺炎球菌で刺激した活性化好塩基球試験を行った。

PCV ワクチン接種後のアナフィラキシー患者では、PCV を抗原としたプリックテストが陽性であり、活性化好塩基球試験でも発現量の増加がみられた。プリックテストでは PCV7 よりも総ポリサッカライド量が多くなる PCV13 においてプリックテストの反応が強くなる傾向がみられた。活性化好塩基球試験においても、PCV7、PCV13、PPV23 で発現量を比較すると、同じワクチンの希釈倍率だと総ポリサッカライドは、量が多いワクチンほど発現量が多くなる傾向がみられた。総ポリサッカライド量を合わせて各ワクチンでの発現量を比較するとほぼ同レベルであった。莢膜型血清型別に活性化好塩基球の発現量を比較すると、接種していない血清型についても発現量の増加がみられていた。これらのことより、PCV13 接種によるアナフィラキシーは、肺炎球菌成分がアレルゲンとして作用した可能性が示唆され、血清型非特異的な肺炎球菌自体への IgE 抗体産生が起こったと考えられた。

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。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、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。昨年度の報告でインフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーについて皮膚プリックテスト、インフルエンザワクチン特異的 IgE 抗体、インフルエンザワクチン刺激による活性化好塩基球試験の有用性について報告した。

今回、肺炎球菌ワクチン(PCV)接種後のアナフィラキシーについて原因、病態解明について検討

を行った。

B. 研究方法

対象

アナフィラキシー児：乳児期に PCV7 の 3 回接種が終了しており、1 歳になり PCV13 で追加接種を行ったところアナフィラキシーを起こした児

コントロール児：PCV 接種の初回接種時に軽度の腫脹がみられた 0 歳児

アナフィラキシー児は PCV7 と PCV13 でプリックテスト、コントロール児は PCV7 でプリックテストを施行した。

次に、各肺炎球菌ワクチンで刺激した活性化好塩基球試験を行った。アナフィラキシー児は、各肺炎球菌ワクチンのポリサッカライドで刺激した活性化好塩基球試験を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者の原因精査のために行ってお

り、診療上必要な検査である。プリックテストや血液検査は日常行うアレルギー検査の範囲内の侵襲である。個人情報には留意しており、匿名化して検体を管理している。ワクチン接種による副反応の調査については当院の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) プリックテスト

アナフィラキシー児

15分後判定の結果

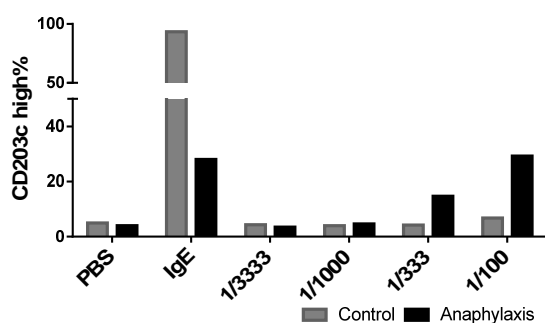
	紅斑	腫疹
生食	1.1mm × 1.1mm	0mm × 0mm
PCV7	1.6mm × 1.6mm	1.6mm × 1.6mm
PCV13	3.2mm × 3.2mm	3.1mm × 3.1mm
Histamine	13.8 × 19.8mm	7.1 × 8.8mm

コントロール児

陰性

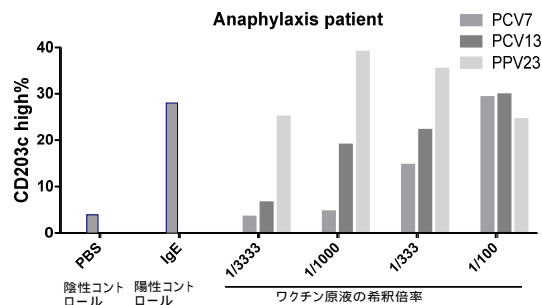
PCV7、PCV13 ともにプリックテストは陽性であったが、PCV13 の方により強い反応がみられていた。コントロール児はヒスタミンに反応したのみでPCV では陰性であった。

2) PCV7 ワクチン刺激による活性化好塩基球試験 (CD203c)



ワクチンの原液を 1/100、1/333、1/1000、1/3333 に希釈して全血を刺激し CD203c の発現量を測定した。PBS が陰性コントロール、IgE が陽性コントロールとなり、アナフィラキシー児、コントロール児ともに陽性コントロールには反応がみられたが、PCV ワクチン刺激による刺激では、1/333、1/100 希釈の濃度のところでアナフィラキシー児のみに発現量の増加がみられていた。

3) アナフィラキシー児における各肺炎球菌ワクチン刺激による CD203c 発現量の比較



アナフィラキシー児において、PCV7、PCV13、成人用肺炎球菌ワクチン (PPV23) で刺激した CD203c の発現量を検討したところ、いずれのワクチンにおいても発現の増加がみられた。PCV7、PCV13、PPV23、の順に同じ希釈率だと発現量が多い傾向がみられた。

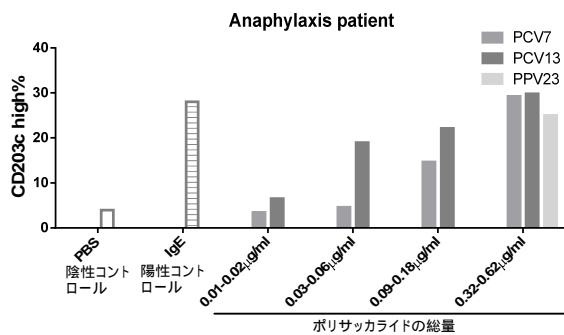
各肺炎球菌ワクチンのポリサッカライド含有量を下に示す。

PCV7	
ポリサッカライド血清型	含量
4	2 μg
6B	4 μg
9V	2 μg
14	2 μg
18C	2 μg
19F	2 μg
23F	2 μg
CRM197 (ジフテリア毒素変異体)	約 20 μg (蛋白質量)

PCV13	
ポリサッカライド血清型	含量
1	2.2 μg
3	2.2 μg
4	2.2 μg
5	2.2 μg
6A	2.2 μg
6B	4.4 μg
7F	2.2 μg
9V	2.2 μg
14	2.2 μg
18C	2.2 μg
19A	2.2 μg
19F	2.2 μg
23F	2.2 μg
CRM197 (ジフテリア毒素変異体)	約 34 μg (蛋白質量)

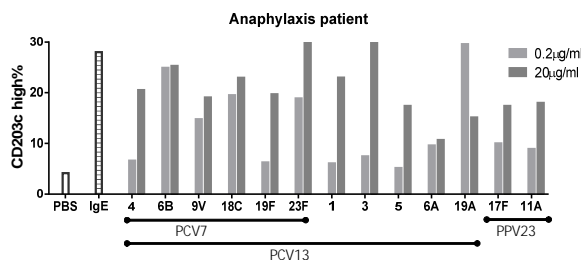
PPV23			
ポリサッカライド血清型	含量	ポリサッカライド血清型	含量
1	25 µg	12F	25 µg
2	25 µg	14	25 µg
3	25 µg	15B	25 µg
4	25 µg	17F	25 µg
5	25 µg	18C	25 µg
6B	25 µg	19A	25 µg
7F	25 µg	19F	25 µg
8	25 µg	20	25 µg
9N	25 µg	22F	25 µg
9V	25 µg	23F	25 µg
10A	25 µg	33F	25 µg
11A	25 µg		

PCV7、PCV13、PPV23、の順に肺炎球菌の総ポリサッカライド量が多い傾向であったため、ポリサッカライドの総量を揃えて CD203c の発現量を各ワクチンで比較した。



ポリサッカライドの総量を揃えると、各肺炎球菌ワクチン刺激による CD203c の発現量は同程度であった。

4) 各血清型別の肺炎球菌ポリサッカライド刺激による活性化好塩基球試験



各血清型の肺炎球菌ポリサッカライドを ATCC から購入し、アナフィラキシー児における血清型別の CD203c の発現を検討した。刺激濃度を 0.2 µg/ml、20 µg/ml の 2 種類で刺激した。

PCV7 の血清型、PCV7 ではなく、PCV13 に追加された血清型、PCV13 には含まれず PPV23 に含まれる血清型、いずれにおいても発現量の増加がみられていた。

D. 考察

PCV ワクチン接種後のアナフィラキシー患者では、PCV を抗原としたプリックテストが陽性であり、活性型好塩基球試験でも発現量の増加がみられた。プリックテストでは PCV7 よりも総ポリサッカライド量が多くなる PCV13 においてプリックテストの反応が強くなる傾向がみられた。活性型好塩基球試験においても、PCV7、PCV13、PPV23 で発現量を比較すると、同じワクチンの希釈倍率だと総ポリサッカライドの量が多いワクチンほど発現量が多くなる傾向がみられた。総ポリサッカライド量を合わせて各ワクチンでの発現量を比較するとほぼ同レベルであった。莢膜型血清型別に活性型好塩基球の発現量を比較すると、接種していない血清型についても発現量の増加がみられていた。これらのことより、PCV13 接種によるアナフィラキシーは、肺炎球菌成分がアレルゲンとして作用した可能性が示唆され、血清型非特異的に肺炎球菌自体への IgE 抗体産生が起こったと考えられた。添加剤そのもので検討は行っていないが、添加剤が原因であれば、PCV7 と PCV13 では、肺炎球菌成分以外は添加剤はほぼ共通しており、プリックテストや活性型好塩基球試験はほぼ同様の結果となることが予想されるが、PCV13 で強く反応したことから、肺炎球菌そのもので反応している可能性が高い。また PPV23 について活性型好塩基球試験が陽性にでたことから、肺炎球菌そのもので反応していることが示唆される。

以前インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーの診断にプリックテスト、活性化好塩基球試験、ワクチン特異的 IgE 抗体の測定が有用であることを報告したが、PCV でも、特異的 IgE 抗体の測定はしていないものの、プリックテストと活性型好塩基球試験は同様の結果が得られたことから、ワクチン一般のアナフィラキシー診断に有用である可能性が示唆される。

E. 結論

PCV のアナフィラキシーは添加剤ではなく、肺炎球菌成分の特異的 IgE 抗体を介する好塩基球の活性化が関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 根来麻奈美, 長尾みづほ, 菅秀, 庵原俊昭.
血清抗体価からみたMRワクチン第4期接種の
評価. 小児科臨床 2014;67:1673-8.
- 2) 伊佐地真知子, 二井立恵, 長尾みづほ, 庵
原俊昭. 「小児用肺炎球菌ワクチン(PCV7)及
びヒブ(Hib)ワクチン接種の一時見合わせ」が
保護者に与えた影響. 日本小児科医会会報
2014:162-5.
- 3) 庵原俊昭, 長尾みづほ, 菅秀, et al. 乳幼
児におけるワクチン同時接種の安全性の検討.
日本小児科医会会報 2014:121-3.

2. 学会発表

- 1) 長尾みづほ, 藤澤隆夫, 菅秀, 庵原俊昭.
2012/13 シーズンにおけるインフルエンザワ
クチン接種後アナフィラキシーの原因調査.
2014.4.11-13 第117回日本小児科学会学術集
会 名古屋
- 2) 肺炎球菌ワクチン接種後にアナフィラキシ
ーを来した1症例 長尾みづほ 加藤孝 菅
秀 藤澤隆夫 庵原俊昭 2015.10.18-19 第
46回日本小児感染症学会総会・学術集会 東
京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし