

第 38 回日本小児感染症学会シンポジウム

アレルギー疾患と予防接種

小倉 英 郎*

はじめに

アレルギー児に対する予防接種において、従来、卵アレルギーに対する麻疹ワクチン接種が問題とされてきた。米国で麻疹ワクチンが開発された当初からこの点が議論されてきたが、1993年、米国の Kelso らが MMR 接種後、アナフィラキシーをきたした 17 歳女児例を報告し、ゼラチン特異 IgE 抗体の存在を証明した¹⁾。一方、わが国では 1994 年 3 月、厚生省予防接種研究班会議において、あるワクチンメーカーから、耐熱性を高めるためにゼラチン濃度を従来の 0.2% から 2.0% にした麻疹ワクチンおよびおたふくかぜワクチンによるアナフィラキシー症例の発生があったため、ワクチンを回収したとの報告があった。また、同時に筆者らのゼラチン 0.2% 含有の麻疹ワクチン接種により、アナフィラキシーをきたした症例の報告もあり²⁾、俄然、ゼラチンアレルギーの問題がクローズアップされることになった。このような状況を受けて、1996～1998 年にゼラチン対策が進み、ワクチン接種におけるゼラチンアレルギーの問題は解決された。この結果、麻疹ワクチン接種後の全身性即時型反応の報告件数は 1998 年から激減した。本稿では、以上のような経緯を整理するとともに、今後のアレルギー児に対する予防接種についてワクチン別に考えてみたい。

I. ゼラチンアレルギー

ゼラチンは、長い間、アレルゲンとはなり得な

いと考えられていたため、あまり疑問もなく、ワクチンを含む種々の医薬品、化粧品あるいは各種食品の安定剤、壁面への吸着防止剤として使用されてきた。ヨーロッパではヒト血清アルブミン節約のため、plasma expander に用いられていたが、1973 年にはその使用によるアナフィラキシーが報告され³⁾、1979 年には死亡例が報告⁴⁾されるに至り、ゼラチンアレルギーの存在が注目されるようになった。ワクチン中のゼラチンによるアレルギー反応の報告は、1989 年の三宅らの報告⁵⁾が最初である。これは、麻疹ワクチン接種部位に即時型局所反応を認め、ワクチン成分に対する特異 IgE 抗体が証明された 3 名の血清を用いて、抑制試験によりゼラチン特異 IgE 抗体の存在を指摘した報告である。

まず、1995 年に筆者らが報告した、麻疹ワクチン接種後にアナフィラキシーをきたしたゼラチンアレルギー児の 1 例⁶⁾について紹介し、合わせてゼラチンアレルギーについて解説する。

1. 麻疹ワクチン接種後にアナフィラキシーをきたしたゼラチンアレルギー児

症 例：3 歳 2 カ月、女児。

主 訴：麻疹ワクチン接種希望。

現病歴：生後 1 カ月から顔面、頸部に湿疹が認められたが、生後 6 カ月には消失した。2 歳時、プリンを摂取して、30 分後に蕁麻疹が出現したため、以後、鶏卵のみを除去していた。1992 年 3 月、1993 年 6 月、麻疹ワクチン接種を希望して近医を受診したが、いずれも卵白皮内反応が陽性で

* 国立病院機構高知病院小児科
〔〒 780-8077 高知市朝倉西町 1-2-25〕

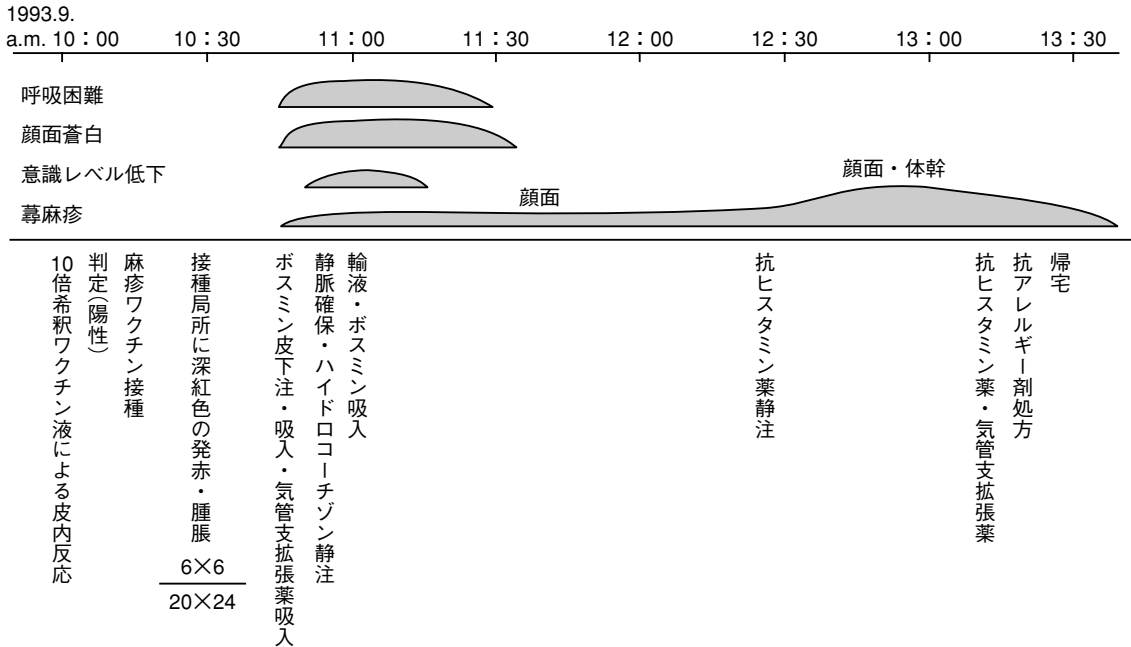


図 1 麻疹ワクチン接種とその後の経過

あったためワクチン接種は見合わすようにいわれた。1993年7月、紹介医を受診し、麻疹ワクチンによる皮内反応を実施されたが、陽性のため当科を紹介された。

初診時現症 (1993年9月10日)：アトピー性皮膚炎(軽症)を認めたが、心肺理学所見に異常を認めなかった。

ワクチン液による皮内反応：生食で10倍希釈したワクチン液0.02 mlを前腕屈側に皮内注射し、15分後に判定した。対照は生食とした。その結果、膨疹4×4 mm、発赤21×22 mm(対照：膨疹なし、発赤5×5 mm)であり、陽性(膨疹9 mm以上か、発赤20 mm以上)と判定した。筆者らの当時の経験では、ワクチン液による皮内反応陽性例において、全身性即時型の反応を呈した症例は14例中2例(14.3%)であり、この2例の反応は強陽性ないし、それに近い反応であった⁷⁾。患児の場合は強陽性(膨疹15 mm以上か、発赤40 mm以上)ではなく、家族の希望も強かったので、接種を行うことにした。

ワクチン接種後の経過 (図1)：麻疹ワクチン(北里AIK-C, 15-24, ゼラチン0.2%含有)を左

肩外側に皮下接種した。15分後、接種部に6×6/20×24 mmの深紅色の発赤、腫脹を認めたが、咳嗽、喘鳴などの気道症状を認めず、肺野にラ音を聴取しなかった。しかし、接種30分後、会計手続き中に喉頭違和感を訴え、顔面蒼白となり、傾眠状態となった。呼吸困難は、わずかに喉頭狭窄音を認める程度であったが、脈はやや弱く、頻脈であった。顔面に紅斑、膨疹が出現した。

喉頭浮腫を伴うアナフィラキシーと考えて、直ちに1,000倍希釈エピネフリン(ボスミン®)0.2 mlの皮下注射および吸入を行い、静脈確保のうえ、ハイドロコチゾン静注、輸液を行った。十数分後には意識レベルの改善を認め、45分後には呼吸困難および顔面蒼白は軽快した。約2時間後、顔面、体幹の紅斑、膨疹の増強を認めたが、抗ヒスタミン薬の静注により軽快したため、接種後、約3時間で帰宅した。

検査所見：ワクチン接種6週後に採血した。一般検査に異常なく、アレルギー学的検査では、IgE 185 IU/ml、CAP・RASTはヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニが、いずれもクラス3、卵白はクラス0であった。麻疹抗体はHI価256倍、中和

抗体価 32 倍であり、ワクチンにより免疫が獲得されたと考えられた。

ゼラチン特異 IgE 抗体の測定：Pharmacia 社（現 Phadia 社）に担体へのカップリングを依頼し、Pharmacia CAP system（蛍光酵素抗体法）によりゼラチン特異 IgE 抗体を測定した。その結果、患児血清中のゼラチン特異 IgE 抗体は 3.65 Ua/ml（クラス 3）であることが判明した。

2. ゼラチンアレルギーの疫学

ゼラチンによるアナフィラキシーの頻度に関しては、Laxenaire らの報告がある⁸⁾。これは 1991～1992 年までのフランスでの約 2,000 名を対象とした prospective な調査であり、ゼラチン含有 plasma expander の使用におけるアナフィラキシーの頻度は 0.345% としている。

わが国においては、1995 年以降、ゼラチン特異 IgE 抗体を指標とした調査が数多く発表されているが、その多くはアレルギー児を対象としたものである。一般の小児を対象とした多数例での報告としては、斉藤らの札幌市の生後 3 カ月～5 歳までの乳幼児を対象とした調査がある⁹⁾。その報告によると、1973～1993 年の 20 年間のゼラチン特異 IgE 抗体の陽性頻度は 0.16% (2/1,236 名) であったが、1994～1996 年の 3 年間の陽性頻度は 1.8% (9/490 名) であり、その頻度は約 10 倍以上に上昇していた。

3. なぜ、ゼラチンアレルギーが増加したか

主として 2 つの説が主張された。その第 1 は、近年の食物アレルギーの増加の原因と同一であるが、ゼラチンを含む食品の摂取量増加が感作を助長したとする考えである。卵、牛乳アレルギーの増加については 1960 年代～1985 年にかけての摂取量の増加〔わが国の主要食糧の 1 人当たり年間消費量（農林水産省資料より）〕が原因とされている。わが国の食用ゼラチンの年間販売量は 1985 年の 3,700 トンから 1990 年の 6,000 トンと増加しており、このことが現在のゼラチンアレルギーの増加と関連があるとする考えには説得力がある¹⁰⁾。

第 2 は、DPT ワクチン中に含まれる微量 (0.02～0.05 W/V%) のゼラチンが、感作の原因とする考え方である。堺らは、1995 年の予防接種法の改正以降、乳児期に DPT I 期初回接種をするようにな

り、その時期とゼラチンアレルギー増加の時期が一致することから、DPT ワクチン中の微量のゼラチンで感作が成立した状態に麻疹ワクチンを接種することがゼラチンアレルギーの増加の原因と考えられると述べている¹¹⁾。

わが国の小児のほとんどすべては上記 2 つの状況変化の影響下にあったため、いずれが原因か明らかにすることは困難であり、また、その両者の可能性も考えられるであろう。

4. ゼラチンアレルギーの病態

Laxenaire らはゼラチン含有 plasma expander の使用によるアナフィラキシー症例のなかでアレルギー学的に検討できた 15 例のうち 7 例 (46.7%) が IgE 依存性であったにすぎないと述べている⁸⁾。したがって、plasma expander のような大量投与の場合のアレルギー反応においては、IgE 依存性の反応と免疫複合体の形成による補体の活性化の 2 つの機序を考慮すべきであろう¹²⁾。

一方、ゼラチン含有食品の摂取やワクチン接種の場合は侵入抗原量は極めて少ないため、主として IgE 依存性の反応が問題になると考えられる。しかし、ゼラチン含有ワクチン接種後のアレルギー反応の場合においても、これらの症例の約 30% に特異 IgE 抗体が検出されるにすぎない¹³⁾。特異 IgE 抗体陰性例においては、ゼラチン以外のアレルギーの存在を考えるべきであるが、IV 型アレルギーの関与を示唆する報告もある¹⁴⁾。

II. 麻疹ワクチン

米国で弱毒麻疹ワクチンが開発された当初から、卵アレルギー児への接種の是非が議論されてきた。1980 年、Nieburg らは、米国における 15 年間、1 億回以上の接種において 1 例も即時型の副反応を認めなかったとして、ニワトリなどの培養線維芽細胞を用いて増殖されたワクチンは卵アレルギー児に接種可能と主張した¹⁵⁾。ところが、1986 年、同じ米国から、MMR ワクチン接種により、重篤な即時型アレルギー反応をきたした 2 例が報告され¹⁶⁾、この問題は振り出しに戻ってしまった。そして、冒頭に述べたように、1993 年に至り、米国の Kelso らの報告があり、ほぼ同時期にわが国でもゼラチンアレルギーの問題が大きく提起された。

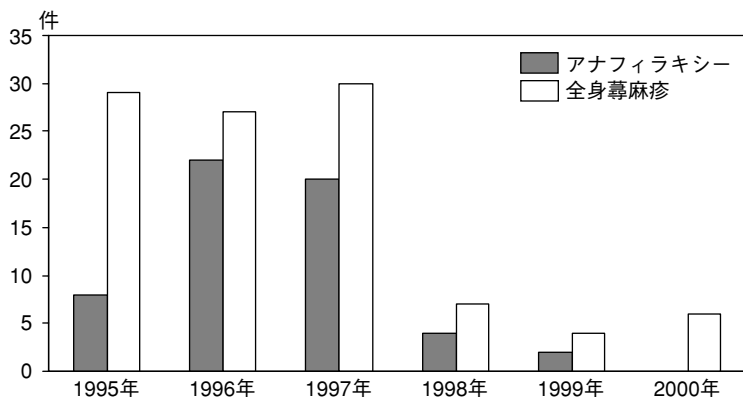
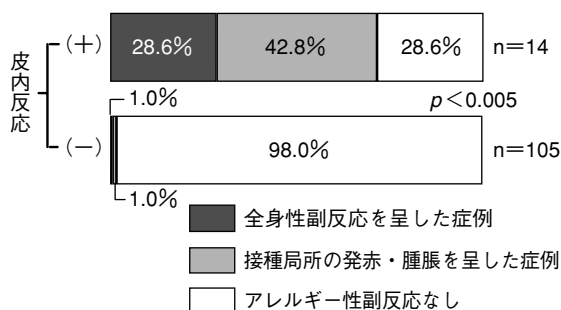


図2 麻疹ワクチン接種後の全身性即時型反応 (1996~2000年 予防接種副反応報告集計報告書より引用)



接種ワクチン：DPT 48, DT 8, MMR 42, 麻疹 14, おたふくかぜ 7

図3 ワクチン液による皮内反応とアレルギー性副反応の関係

1996~1998年にゼラチン対策が進み、わが国ではワクチン接種におけるゼラチンアレルギーの問題は解決された。この間のワクチンメーカーおよび関係当局の迅速な対応は特筆されるべきであろう。図2に1995~2000年の全身性即時型反応の報告件数の推移を示した。1998年から激減しているが、皆無になったわけではないことにも注目すべきであろう。

以下、米国小児科学会の見解¹⁷⁾を紹介する。

麻疹ワクチンはニワトリ胚細胞で作製され、卵白と交叉反応するレベルの蛋白量は含まれていない。卵アレルギー児は麻疹含有ワクチン(MMRを含む)に対してアナフィラキシー反応を起こすリスクは少なく、また、皮内反応によって麻疹ワクチンに対するアレルギー反応は予測できないので接種前に調べる必要はない。初回麻疹ワクチン接種で過敏反応のあった児は、①麻疹抗体を測定、

あれば2回目は受けない、②あるいは、2回目の前に適切な皮内反応を受ける。アナフィラキシーのあった小児には再接種をすべきではなく、免疫の有無についての検査が必要である。

皮内反応に対する考え方において、一見、矛盾した見解のように思える。以前、筆者らは卵アレルギー児を含むアレルギー児に種々のゼラチン含有ワクチンの10倍希釈液による皮内反応を実施し、図3のような結果を得た。皮内反応の陽性適中率は71.4%、陰性適中率は98.1%であった。接種局所の反応を問題なしとして除外すると、それぞれ28.6%、99.0%となる。皮内反応陰性例に全身性即時型の症状を呈した例はなく、この点だけを重視するのであれば陰性適中率は100%である。したがって、スクリーニングには比較的良好な方法といえる。つまり、アレルギーのように有病率の高い疾患に対して皮内反応を行うとアレルギー性副反応の陽性適中率は低いが、麻疹ワクチンで過敏反応を呈した既往のある症例(極めて少ない特殊な症例)のみを対象とした場合は相当高い陽性適中率となることが予想されると解釈すれば、上記の矛盾はなくなる。

わが国の麻疹ワクチン中の卵白アルブミン交差反応成分は0.5 ng/ml以下である⁷⁾。したがって、1回接種に混入する量は0.25 ng以下ということになる。この程度の微量では重篤なアレルギー反応を呈する可能性は極めて少ないと考えられる。しかし、極端に過敏な卵アレルギー児であっても全く問題ないかということとは不明であり、また、過敏性の強い卵アレルギー児の場合は、ワクチン中

表 1 インフルエンザワクチン接種時のワクチン液による皮内反応の適応

1) アナフィラキシー、喉頭浮腫などの重篤なアレルギー反応の既往がある場合
2) 他のワクチン接種により、強いアレルギー反応をきたした既往のある場合
3) 病歴、検査所見などからワクチン成分にアレルギー反応を呈す可能性のある場合 (卵白 RAST クラス 5 以上あるいは鶏卵摂取による強い即時型症状の既往がある場合)

の他の抗原に感作されている可能性も否定できない。筆者らは、微量の鶏卵摂取でアナフィラキシーを呈した既往のある児あるいは卵白 RAST クラス 6 以上の児に対しては、10 倍希釈ワクチン液による皮内反応を実施し、陽性の場合 0.1 ml→0.4 ml の分割接種を行っている。母親の不安が強い場合はこのような手順を踏むことも選択肢の一つであろう。

また、麻疹ワクチンはニワトリ胚細胞増殖ワクチンであり、卵アレルギーとはまた別の問題との議論もある。ここでは卵白アルブミン交差反応成分という言葉を使っており、あえて説明の必要はないと思うが、筆者らのアトピー性皮膚炎 66 例を対象とした CAP・RAST による検討では卵白 RAST 陽性例（クラス 1 以上）の 22.6% が鶏肉 RAST 陽性であり、鶏肉 RAST 陽性例は全例、卵白 RAST 陽性であった¹⁸⁾。以上から、両抗原の IgE 結合エпитープには共通部分があり、鶏肉抗原決定基は卵白（卵白アルブミンではないが）抗原決定基に包括されると推測された。すなわち、卵アレルギー児のうち鶏肉 RAST 高値例を要注意と考えるべきである。

以上から、過去の麻疹ワクチン接種後の全身性即時型反応の大部分はゼラチンアレルギーによるものであったことが判明した。卵アレルギーの問題の焦点は麻疹ワクチンからインフルエンザワクチンへ移ったといえるであろう。

III. インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンは発育鶏卵でワクチンウイルスを増殖させるため、数 ng/ml 程度の卵白アルブミン成分が混入する可能性が考えられる¹⁹⁾。

表 2 皮内反応判定基準

陰 性	膨疹, 発赤が対照と変わらない
疑陽性	膨疹径 5~8 mm 発赤径 11~19 mm
陽 性	膨疹径 9~14 mm 発赤径 20~39 mm
強陽性	膨疹径 15 mm 以上 発赤径 40 mm 以上

(鳥居新平：図説臨床小児科講座 14-2 免疫疾患 (2), 1982, 26 より引用)

方 法 ワクチン液を生食で10倍希釈

0.02 mlを前腕屈側, 皮内に注入

判 定 15分後

発赤 20 mm以上か
膨疹 9 mm以上

陽性

対照(生食)が検体
と同程度の反応

保留

図 4 ワクチン液による皮内反応の方法と判定

この程度の微量でアレルギー反応を呈す可能性は少ないと考えられるが、鶏卵の摂取によって重篤な即時型反応をきたした既往のある児や卵白 RAST スコア 5 以上の場合には、やはり慎重な対応が望まれる。また、過敏性の強い卵アレルギー児の場合はワクチン中の他の抗原に感作されている可能性も否定できない。そこで、筆者らは、このような例に対して、ワクチン液による皮内反応の結果を参考に積極的にワクチン接種を実施している。なお、鶏卵の二次製品の摂取が可能な卵アレルギー児では、皮内反応の必要はなく、そのままワクチンを接種して問題はない。

表 1 にインフルエンザワクチン接種時のワクチン液による皮内反応の適応を、表 2 に皮内反応の判定基準を、図 4 にその方法を示した。コントロール（生食）が陽性反応を呈した場合は判定保留とする。図 5 に皮内反応の結果別に対応の実際を示

した。陽性の場合、1歳未満では0.05 ml、1歳以上では0.1 mlの分割接種とした。強陽性の場合の対応に関しては、接種医の立場により異なるが、その地域の基幹的医療機関において、慎重に分割接種がなされる場合があってもよいであろう。

ここでも米国小児科学会の見解²⁰⁾を紹介する。

鶏肉や鶏卵蛋白、あるいはワクチン構成成分によって重篤なアナフィラキシー反応を呈する小児には、不活化インフルエンザワクチンで同様の反応の起こる可能性がまれにある。このような小児には皮膚反応（10倍希釈プリックテストと100倍希釈皮内反応を推奨している）の後に、場合によってはワクチンによる適切な減感作を行えば、インフルエンザワクチンを安全に接種できるが、副反応の危険性があること、接種が毎年必要であること、また、予防内服による対応が可能であるなどの理由からインフルエンザワクチンを接種すべきではない。

わが国においては、インフルエンザ脳症のリスクから卵アレルギーのある乳幼児でもワクチン接種を希望する傾向があり、米国とはかなりかけ離れた状況にある。この理由は明快で、欧米のインフルエンザワクチンには20～1,200 ng/mlとわが国の数倍以上の卵白アルブミンが混入しているからである^{21,22)}。

IV. 日本脳炎ワクチン

日本脳炎ワクチンによるアレルギー性の副反応

に関する記載は、古くは1945年の沖縄での流行において、米軍で接種したときのものが最初と考えられる²³⁾。しかしオーストラリア、欧州、北米で広く知られるようになったのは1989年以降である²⁴⁾。全身蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難、アナフィラキシーが報告されているが、このような全身性反応の頻度は、米海軍14,249人、36,850回の接種における調査で、7.1/10,000接種とされた²⁵⁾。かなり高い頻度であるが、これらのなかには当然、ゼラチンアレルギーによるものが含まれる。しかし、0.02%ゼラチン含有ワクチンによるものとしてはかなり重篤な症例が散見される点が気になるところである。

一方、わが国においては、1996年以降、日本脳炎ワクチンにおいてもゼラチンアレルギーによる副反応例が報告されたが²⁶⁾、その後のゼラチンフリーワクチンの登場により、この問題は解決された。しかし、1996年、清水らは追加接種によりアナフィラキシーをきたした10歳7カ月の女児例を報告し、ゼラチン特異IgE抗体は検出されなかったが、ワクチン液による即時型皮内反応が強陽性であったと報告した²⁷⁾。また、Sakaguchiらは医師とワクチンメーカーの協力による全国的調査から、ゼラチン特異IgE抗体の検出されないアナフィラキシー症例が存在することを指摘し、1996年の頻度は2.09/100万接種（8/383万接種）と報告した²⁸⁾。

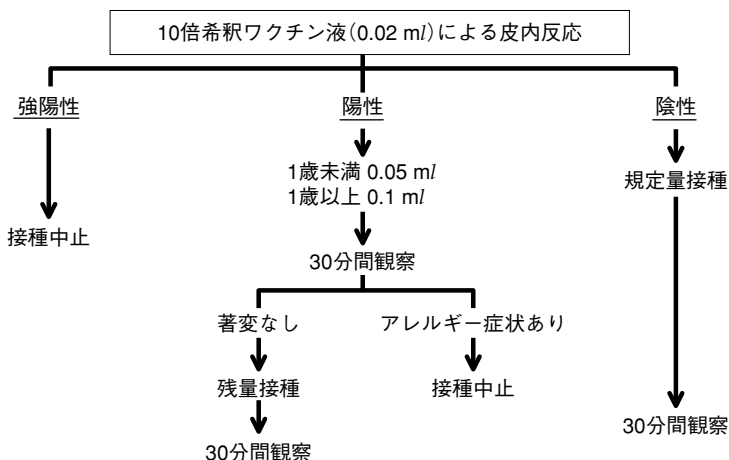


図5 アレルギー児に対するインフルエンザワクチン接種方法

おわりに

麻疹ワクチンによるアレルギー性の副反応は、ゼラチン対策により、ほぼ解決した。わが国のインフルエンザワクチン中の卵白成分は極めて微量と考えられ、卵アレルギー児に対しても積極的に接種できる。しかし、過敏性の強い卵アレルギー児や卵白以外のワクチン成分に対するアレルギー反応が懸念される場合には、ワクチン液による皮内反応の結果を参考に接種するのが無難であろう。日本脳炎ワクチンにおいても、ゼラチンアレルギーの問題は解決されたが、非常にまれながらアナフィラキシー例が存在する。どのような症例がハイリスクかは不明であり、ワクチン液による皮内反応の適応を設定することも困難であるが、前回接種で何らかのアレルギー性副反応を認めた児においては皮内反応を実施し、その結果を参考とすべきであろう。また、日頃から、接種後の不測の事態に備えておくことも重要である。

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 : 867-872, 1993
- 2) 小倉英郎, 他 : 麻疹ワクチン接種後, アナフィラキシーを来した卵アレルギー児の 1 例. 予防接種の効果と副反応の追跡調査及び予防接種の社会・経済効果に関する研究報告書. 厚生省予防接種研究班, 1994, 250-253
- 3) Lund N, et al : Anaphylactic reaction induced by infusion of haemacel. *Br J Anaesth* 45 : 929, 1973
- 4) Freeman MK : Fatal reaction to haemacel. *Anaesthesia* 34 : 341-343, 1979
- 5) 三宅 健, 他 : アレルギー患者血清中に存在する麻疹ワクチン成分に対する特異 IgE 抗体の検討 第 3 報 麻疹ワクチン中に含まれるアレルゲンとしてのゼラチンの可能性について. *日児誌* 92 : 1502-1505, 1988
- 6) 小倉英郎, 他 : 麻疹ワクチン接種後, アナフィラキシーを来したゼラチンアレルギー児の 1 例. *小児感染免疫* 7 : 115-118, 1995
- 7) 小倉英郎 : 予防接種のすべて アレルギー疾患—卵アレルギーと予防接種—. *小児科診療* 56 : 2209-2216, 1993
- 8) Laxenaire MC, et al : Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes : incidence, risk factor, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation* 13 : 301-310, 1994
- 9) 斉藤明子, 他 : 乳幼児におけるゼラチン IgE および IgG 抗体の陽性頻度の年次推移. *日本小児アレルギー学会誌* 11 : 214, 1997
- 10) 井上 栄, 他 : ワクチン安定化剤ゼラチンに対する即時型全身副反応. *臨床とウイルス* 23 : 291-295, 1995
- 11) 堺 春美, 他 : 生ワクチンのゼラチンアレルギーにおよぼす沈降ワクチンの影響について. *臨床とウイルス* 24 : 210-219, 1996
- 12) Ewalenko P, et al : Immunological mechanisms of reactions to macromolecular solutions. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 35 (Suppl) : 9-20, 1984
- 13) 小倉英郎, 他 : 予防接種によるアレルギー性副反応とゼラチンアレルギーについて. *小児感染免疫* 9 : 59, 1997
- 14) Kumagai T, et al : Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunology* 100 : 130-134, 1997
- 15) Nieburg PI, Preblud SR, Halsey NA, et al : Measles vaccine in egg-allergic children. *Pediatrics* 65 : 365-366, 1980
- 16) Herman JJ, Radin R, Schneiderman R : Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 102 : 196-199, 1983
- 17) Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics : Measles. Red Book : 2006 Report of the Committee on Infectious Disease, 27th ed (Pickering LK). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2006, 449-450
- 18) 小倉英郎, 他 : 卵と鶏肉, 牛乳と牛肉は共通アレルゲンになるか. *小児科* 41 : 1773-1777, 2000
- 19) 河原秀俊, 他 : 卵白 CAP・RAST 陽性患児におけるインフルエンザワクチン接種後即時型副反応に関する検討. *アレルギー* 51 : 559-564, 2002
- 20) Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics : Influenza. Red Book : 2006

- Report of the Committee on Infectious Disease, 27th ed (Pickering LK). American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2006, 410
- 21) Barne M : Detection of ovalbumin in influenza vaccine by electrosyneresis. *Dev Biol Stand* 39 : 213-217, 1977
 - 22) James JM, et al : Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 133 : 624-628, 1998
 - 23) Sabin AB : Epidemic encephalitis in military personnel : isolation of Japanese B virus on Okinawa in 1945, serologic diagnosis, clinical manifestations, epidemiologic aspects, and use of mouse brain vaccine. *JAMA* 133 : 281-293, 1947
 - 24) Halstead SB, et al : Japanese encephalitis vaccines. *Vaccines*, 4th ed (Plotkin SA, et al). Saunders, Philadelphia, 2004, 945
 - 25) Berg SW, et al : Systemic reaction in US marine corps personnel who received Japanese encephalitis vaccine. *Clin Infect Dis* 24 : 265-266, 1997
 - 26) 小倉英郎, 他 : ワクチン接種後, アレルギー症状を呈したゼラチンアレルギーの3例. 予防接種の効果と副反応の追跡調査及び予防接種の社会・経済効果に関する研究報告書. 厚生省予防接種研究班, 1996, 356-359
 - 27) 清水清美, 他 : 日本脳炎ワクチン追加接種後にアナフィラキシーショック及び遅延型アレルギー反応を呈した一症例. *日小ア誌* 10 : 349, 1996
 - 28) Sakaguchi M, et al : Anaphylaxis to Japanese encephalitis vaccine. *Allergy* 56 : 804-805, 2001

* * *