様式 C-19

# 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2006～2008
課題番号：18790735
研究課題名（和文） 生体肝移植後における、安全かつ効果的な生ワクチン接種
研究課題名（英文） Safe and effective immunizations with live-attenuated vaccines for patients after living donor liver transplantation

研究代表者
新庄 正宜 （MASAYOSHI SHINJOH）
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号： 20276314

研究成果の概要：生体肝臓移植後においては、拒絶反応をおさえるため生涯にわたって免疫抑制剤を服用する。このため、弱毒の微生物が体内で増殖しうる生ワクチンを、免疫抑制患者には接種しないことになっている。当院では、肝移植後、免疫機能検査に問題のない患児 24 名に、麻疹、風疹、水痘、おたふくかぜ（ムンプス）の生ワクチンを、同意の上合計 88 接種行ったところ、概して安全で有効な成績が得られた。

交付額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合　計 |
|---|---|---|---|
| 2006 年度 | 700,000 | 0 | 700,000 |
| 2007 年度 | 500,000 | 0 | 500,000 |
| 2008 年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| | | | |
| | | | |
| 総　計 | 1,700,000 | 150,000 | 1,850,000 |

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学
キーワード：生体肝移植、生ワクチン、免疫抑制剤、麻疹、風疹、水痘、おたふくかぜ、ムンプス

１．研究開始当初の背景

小児の生活の場では、麻疹、風疹、水痘、おたふくかぜ（ムンプス）などのウイルス疾患を初め、伝染性疾患が流行する。これら４種類は、健常人であれば現行の生ワクチンによって防ぐことができる疾患である。移植を受けた小児は、全身状態が回復すれば園や学校で過ごすことになるが、常時免疫抑制剤を服用している状態では、
１）長期に投与される免疫抑制剤により、ワクチン免疫の獲得が不良であること、
２）生ワクチンに含まれるウイルスによっ

て感染する危険があること、などが問題となるため、一般に生ワクチンは推奨されない。そのため、園や学校でこのような疾患が流行すると、流行がおさまるまでの数週間、自宅待機することになる。

肝移植を受けた小児患者家族からのワクチン接種の希望と、彼らへのワクチン接種の必要性から、免疫抑制剤を服用していても安全に生ワクチンを接種できる基準を検討してきた。

２．研究の目的

肝移植を受けた小児患者が、安全かつ効果的に生ワクチンを接種できるようになることを目的とする。研究成果によって、より快適な保育園、幼稚園、あるいは学校生活を送ることができるようになると考えられる。

３．研究の方法

以下の接種基準（小児外科的、および小児科的）を満たすものに、麻疹、風疹、水痘、ムンプスの生ワクチン（抗体陰性の項目のみ）を、４週以上の間隔をあけて通常量接種し、その安全性および抗体獲得状況、罹患状況について調査した。

(1)小児外科的基準： 1)移植後２年以上経過、2)肝機能良好で、過去６か月以内の拒絶反応なし、3)過去６か月以内のガンマグロブリンの投与やステロイド（>0.2mg/kg/day）の連用なし。

(2)小児科的基準： 1)幼児では、リンパ球数約1500 /μl以上、CD4陽性細胞数約700 /μl以上、学童では　リンパ球数約1000 /μl以上、ＣD4陽性細胞数約500 /μl以上、PHAによるリンパ球幼若化試験正常、血清IgG＞500 mg/dl、2)トラフのタクロリムス血中濃度<5 ng/mlあるいはシクロスポリン血中濃度<100 ng/ml、3)患者（保護者）がワクチンの重要性と危険性を十分理解し、文書で同意を得ている。

抗体価検査の主な測定項目として、麻疹では NT、風疹では HI あるいは EIA-IgG、水痘とムンプスでは EIA-IgG を用いた。

使用したワクチンは、麻疹 AIK-C 株、風疹 TO-336 株、水痘 Oka 株、ムンプス Hoshino 株（初期は Torii 株)。

４．研究成果

2009 年 3 月までに、合計 24 症例 (2-18 歳）に対し、のべ 88 接種（再接種含む）行った。

(1)安全性

重篤な副作用や明らかな拒絶反応はみられなかった。１例において、ムンプスワクチン接種後３週間に一過性の耳下腺腫脹が認められた。また、他の１例においては、麻疹ワクチン接種後２週間で不明熱を認め数日間入院したが、抗菌薬の投与により数日で退院した。発熱の原因は不明であった。

(2)有効性

①抗体獲得率（表１）

初回接種における抗体獲得率は、麻疹 100%（19 接種中 19 接種)、風疹 100%（17 接種中 17 接種)、水痘 77%（17 接種中 13 接種)、ムンプス Torii 株 0%(3 接種中 0 接種)、ムンプス Hoshino 株 85%(13 接種中 11 接種)であった。

②ワクチン接種後の、自然感染状況

ワクチン接種により抗体を獲得したが、その後低下した者からの軽症の水痘罹患が1例（30 個程度の水疱）、抗体を獲得できなかった者からの軽度の水痘罹患が1例（10個程度の水疱）あった。いずれも入院はせず、抗ウイルス薬で治療され軽快した。

③抗体獲得後の、再陰性化率

初回ワクチンで一度抗体を獲得した後、麻疹については19例3例、風疹については17例中0例、水痘については13例中5例、ムンプスHoshino株については11例中1例で、抗体陰性化を認めた。接種後から陰性化までの期間はさまざま（6か月～6年7か月）であった。

④抗体価再上昇の状況（表２）

一度低下傾向を示した抗体価が、症状なく再度有意に上昇した症例、すなわちブースター効果を認めた症例が20例(麻疹1､風疹2､水痘8、ムンプスHoshino株9）あった。

表１）初回接種時の、抗体獲得率

| ワクチン株名 | 初回抗体獲得率 |
|---|---|
| 麻疹 AIK-C 株 | 100%　(19/19) |
| 風疹 TO-336 株 | 100%　(17/17) |
| 水痘 Oka 株 | 77%　(13/17) |
| ムンプス Torii 株 | 0%　(0/3) |
| ムンプス Hoshino 株 | 85%　(11/13) |

表２）ブースター効果出現件数

| ワクチン株名 | 出現件数 |
|---|---|
| 麻疹 AIK-C 株 | 1例（1名） |
| 風疹 TO-336 株 | 2例（2名） |
| 水痘 Oka 株 | 8例（5名） |
| ムンプス Torii 株 | 0例（0名） |
| ムンプス Hoshino 株 | 9例（6名） |
| 合計 | 20例（9名） |

(3)考察

今回、肝移植後の小児患者24例に、計画的に生ワクチンを合計88接種行ったところ、重篤な副作用はみとめられなかった。ムンプスワクチン接種後の耳下腺腫脹は通常でも3.5%に認められる副作用である。麻疹ワクチン接種後2週間の発熱による入院と、ワクチン接種との関連は不明であるが、通常いわれている麻疹ワクチン接種による免疫機能低下があった可能性は否定できない。この患者は、その後ムンプス、風疹、水痘ワクチンの接種を受けているが、いずれも安全に行われ、抗体獲得も良好である。

肝移植後の生ワクチンについては、これまで日本を含めた世界で4論文紹介されている（Rand et al, 1993, Kano et al, 2002, Khan et al, 2006, Weinberg et al, 2006)。我々の成績をこれらと比較すると、初回接種における麻疹抗体獲得率が良好であること（他の報告では41-85%)、風疹およびムンプスについては 症例数が豊富であること（抗体獲得率が記載されているのはそれぞれ2例、6例のみ）があげられた。また、抗体獲得率を一般小児でのものと比較しても、ムンプスTorii 株を除いては概して遜色がない。抗体獲得率が比較的高い理由として、我々は全例に免疫機能検査を行い、合格したものすなわち免疫機能が正常に近いものだけに接種したためと考えられる。一方で、風疹を除いては抗体獲得後の再陰性化が認められたが、ワクチンの株の特性、長期の免疫抑制剤の継続などが、要因と考えられた。

ブースター効果は、抗体をある程度獲得している状況での、当該疾患患者との接触を意味している。つまり、抗体を獲得していなければ発症していたことになる。ブースター効果を認めた20例において、とくに水痘やムンプスの周囲での流行があったことを示し

ており、ワクチンの有効性を示した形となった。一方で、一度獲得した抗体が低下した者からの水痘発症や、抗体が獲得できなかった児の水痘発症が認められたが、いずれも水疱数は少なく、かつ軽症であったことからも、ワクチンの有効性を示した形となった。

今回、免疫機能が比較的保たれている症例を対象に、生ワクチン接種を行い、概して安全かつ有効であった。今後は、免疫機能がさらに低下している患者において、差し迫った感染のリスク（たとえば周囲で麻疹が大流行している）を有する移植後患者への緊急接種についても、検討する必要がある。

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計１件）

1. Masayoshi Shinjoh, Isao Miyairi, Ken Hoshino, Takao Takahashi, Tetsuo Nakayama, Effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children, after living donor liver transplantation, Vaccine, 26, 6859-6863, 2008, 査読あり

〔学会発表〕（計１件）

1. Masayoshi Shinjoh, Live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation, 3rd Congress of Asian Society for Pediatric Research, 6 Oct - 8 Oct, 2007, Tokyo

６．研究組織

(1)研究代表者

新庄　正宜　(MASAYOSHI SHINJOH)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：20276314

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし