

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17933

研究課題名（和文）同種造血幹細胞移植後の水痘ワクチン接種による特異的免疫反応の解明

研究課題名（英文）Evaluation of specific immune response by varicella vaccine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

研究代表者

河村 浩二（KAWAMURA, Koji）

鳥取大学・医学部・講師

研究者番号：20548763

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：同種造血幹細胞移植後に弱毒生水痘ワクチンを接種した患者の水痘・带状疱疹ウイルス（VZV）特異的免疫誘導について評価した。ワクチン接種時のCD4陽性T細胞数、CD4陽性T細胞/CD8陽性T細胞比、ワクチン接種後のVZV IgG値が、ワクチン接種後のVZV再活性化率の予測に有用であった。また、麻疹・風疹・ムンプスに対する抗体価は多くの患者が移植後数年で陰性化する。抗体陰性患者に対して抗体陽転化のためには、生ワクチンを1回接種しただけでは不十分である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

同種造血幹細胞移植後のワクチン接種によって、ウイルス特異的免疫誘導がある程度は得られることが示された。しかし、症例によって反応は様々で、ワクチンの効果がほとんど得られない症例もあり、ワクチン接種前の免疫能の回復の程度がワクチンの効果と相関することが示唆された。同種移植後のVZVをはじめとするウイルスワクチンによる免疫再構築について新たな知見が得られたと同時に、実臨床において同種移植患者のウイルス感染予防法の確立の一助になった。

研究成果の概要（英文）：I evaluated varicella-zoster virus (VZV)-specific immunity in patients who received live attenuated varicella vaccine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. CD4+ T-cell count and CD4+ T-cell /CD8+ T-cell ratio at the time of vaccination, and VZV IgG value after vaccination were useful in predicting VZV reactivation after vaccination. Loss of immunity to measles, mumps, and rubella (MMR) commonly occurs in the first several years posttransplant. In the patients who lose the immunity, seroconversion rate after one dose of MMR vaccine is suboptimal.

研究分野：血液内科学

キーワード：同種造血幹細胞移植 水痘・带状疱疹ウイルス 弱毒生水痘ワクチン 麻疹ウイルス 風疹ウイルス  
ムンプスウイルス 液性免疫 細胞性免疫

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

同種造血幹細胞移植は難治性血液疾患に対する根治療法として確立しているが、感染症や移植片対宿主病などの移植後合併症が依然として大きな問題である。带状疱疹に代表される水痘・带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, VZV) の再活性化は同種移植後の 20% 以上に認められる代表的な移植後感染症である。稀に重症化して致死的な経過をたどる症例や带状疱疹後神経痛によって生活の質 (Quality of life, QOL) の低下をきたす症例もある。我々は造血幹細胞移植後の低用量アシクロピルの長期予防内服によって、VZV の再活性化率が低下し、重症化例が減少することを報告した [1]。しかし、アシクロピルの予防内服が終了して 1 年後には 28%、2 年後には 38% の症例で VZV 再活性化が起こっていた。したがって、VZV 再活性化率を更に低下させるためには VZV 特異的免疫応答の再誘導が必要であると考えた。現時点で同種移植後の VZV に対する予防的ワクチン接種についての前方視的試験の報告はなく、後方視的試験も少ないことから、安全性・有効性は確立していない。また、ワクチン接種後にも VZV の再活性化を起こす例が報告されており、ワクチンの接種によって VZV 特異的な免疫応答がどのように起こるかについての詳細なデータはない。

## 2. 研究の目的

本研究は同種移植後の弱毒生水痘ワクチン接種後の VZV 特異的な免疫反応の程度と臨床経過を統合することによって、ワクチンの有効性について評価することを目的とする。我々は、アシクロピルの長期予防内服後に弱毒生水痘ワクチンを接種する臨床試験を行っており、本研究では、患者検体を用いた免疫学的効果を検証することで、弱毒生水痘ワクチン接種の導入・標準化に向けた貴重なデータになると考えている。さらに、麻疹などの他のワクチンの有効性についても同様に評価し、同種移植後のワクチンを用いた免疫再構築について明らかにしたいと考えている。

## 3. 研究の方法

### (1) 同種造血幹細胞移植患者の水痘弱毒化生ワクチン接種に対する免疫反応の評価

自治医科大学附属さいたま医療センターで実施した前方視的臨床試験「同種造血幹細胞移植後の水痘・带状疱疹ウイルス再活性化に対する水痘弱毒化生ワクチン接種の安全性及び有効性に対する前方視的研究 (UMIN000013799)」に登録され、文書による同意を得た患者の血液検体を用いて以下の実験を行った。

ワクチン接種前後の VZV IgG を EIA 法で経時的に測定する。

ワクチン接種時の白血球、リンパ球、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞などを測定する。

臨床試験でのワクチン接種後の再活性化の有無と上記、で得られた検査結果との関連を統計学的に評価する。

### (2) 同種造血幹細胞移植患者の麻疹・風疹・ムンプスウイルスの各抗体価の経時的推移およびワクチンに対する免疫反応の評価

自治医科大学附属さいたま医療センターで同種移植を受けて 2 年以上生存し、文書による同意取得を得た患者の保存検体を用いて以下の実験を行った。

同種移植前および移植後に保存していた患者血漿を用いて EIA 法で各ウイルスの抗体価を測定する。

移植後 2 年以上経過した患者で、各生ワクチンを接種した患者のワクチン接種前後の抗体を測定し、ワクチンの有効性について評価する。

## 4. 研究成果

### (1) 同種造血幹細胞移植患者の水痘弱毒化生ワクチン接種に対する免疫反応

前方視的試験 (UMIN000013799) として同種移植後に弱毒生水痘ワクチンを接種した 25 例を対象とした。EIA 法による測定で VZV IgG はワクチン接種前 3.8 (中央値) であったのに対し、ワクチン接種 1 か月後は、5.2 (中央値) と上昇していた。しかし、抗体価の上昇が全くみられない症例もあった。

ワクチン接種後に最終的には 6 例が VZV 再活性化 (带状疱疹) を起こした。ワクチン接種後 1 年および 2 年の累積 VZV 再活性化率は 20.0% (95% 信頼区間 2.7-34.2%) であった。次に、ワクチン接種前後の抗体価や白血球数、リンパ球数等と、VZV 再活性化率の関連について統計学的に評価した。各マーカーを VZV 再活性化の有無で Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を用いてカットオフ値を求めたところ、ワクチン接種時の CD4 陽性 T 細胞数 (カットオフ値 468/μL) および CD4 陽性 T 細胞/CD8 陽性 T 細胞比 (カットオフ値 0.53) がワクチン接種後の VZV 再活性化率と有意に関連していた。ワクチン接種後 2 年の累積 VZV 再活性化率は、低 CD4 陽性 T 細胞群 (< 468/μL) で 28.6%、高 CD4 陽性 T 細胞群 (> 468/μL) で 0% であった (p=0.036)。一方、低 CD4 陽性 T 細胞/CD8 陽性 T 細胞比 (< 0.53) 群で 44.4%、高 CD4 陽性 T 細胞/CD8 陽性

T細胞比 (>0.53) 群で0%であった (p=0.0020)。これらより、ワクチン接種前の免疫能の回復の程度がワクチンの効果と相関することが示唆された (図1)。

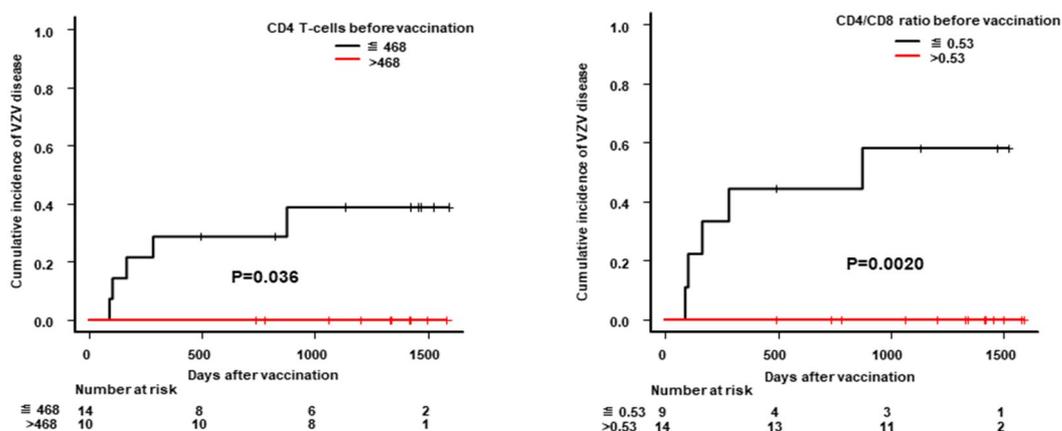


図1. 水痘弱毒化生ワクチン接種後の累積 VZV 再活性化率 (左: CD4 陽性 T 細胞数での比較、右: CD4 陽性 T 細胞/CD8 陽性 T 細胞比での比較)

また、ROC 曲線を用いてワクチン接種後 1 か月の VZV IgG のカットオフ値を 8.1 と定めると、ワクチン接種後 2 年の累積 VZV 再活性化率は、低 IgG 群 (8.1) で 29.4%、高 IgG 群 (8.1 μL) で 0% (p=0.062) であり、ワクチン接種の反応性と VZV 再活性化は相関する傾向がみられた。今回の研究で、水痘弱毒化生ワクチンの一定の有効性は示せたが、1 回の接種では不十分な症例もあり、2 回以上のワクチン接種の必要性が示唆される結果であった。

## (2) 同種造血幹細胞移植患者の麻疹・風疹・ムンプスウイルスの各抗体価の経時的推移およびワクチンに対する免疫反応の評価

同種造血幹細胞移植後に 2 年以上生存し、かつ移植後 2 年の時点で再発していない 135 例の患者の保存検体 (血漿) を用いて麻疹・風疹・ムンプスウイルスの各抗体価を EIA 法で経時的に測定した。全患者の移植後 2 年時点の抗体価陽性率は、麻疹 59.3% (50.5%-67.0%)、風疹 44.4% (35.9%-52.6%)、ムンプス 17.0% (11.3%-23.8%) であった。移植前に各抗体価が陽性だった患者に限定した移植後 2 年時点の抗体価陽性率は、麻疹 60.6% (51.7%-68.4%)、風疹 52.2% (42.7%-60.8%)、ムンプス 39.7% (27.2%-51.9%) であった。次に ROC 曲線を用いて、移植後 2 年の抗体価陽性率を予測するために移植前の各抗体価のカットオフ値を麻疹 18.2、風疹 21.4、ムンプス 5.3 と定義したところ、移植後 2 年の各抗体価陽性率は有意にカットオフ値よりも大きい群で高かった (麻疹 39% vs. 82%, p<0.001; 風疹 33% vs 90%, p<0.001; ムンプス 13% vs 59%, p<0.001)。また、多変量解析において、慢性移植片対宿主病 (GVHD) の発症は、麻疹と風疹において抗体陰性化と関連する傾向があった (麻疹 ハザード比 1.69, 95%信頼区間 0.97-2.93, p=0.064; 風疹 ハザード比 1.75, 95%信頼区間 0.98-3.10, p=0.056)。

また、移植後に麻疹・風疹・ムンプスウイルスのワクチンを 1 回接種した患者の各抗体価を測定したところ陽転化率は、それぞれ 64.3%、72.2%、35.7% であった (図2)。健常人と比べてワクチン接種による抗体陽転率は低く、1 回の接種では不十分であることが示された。

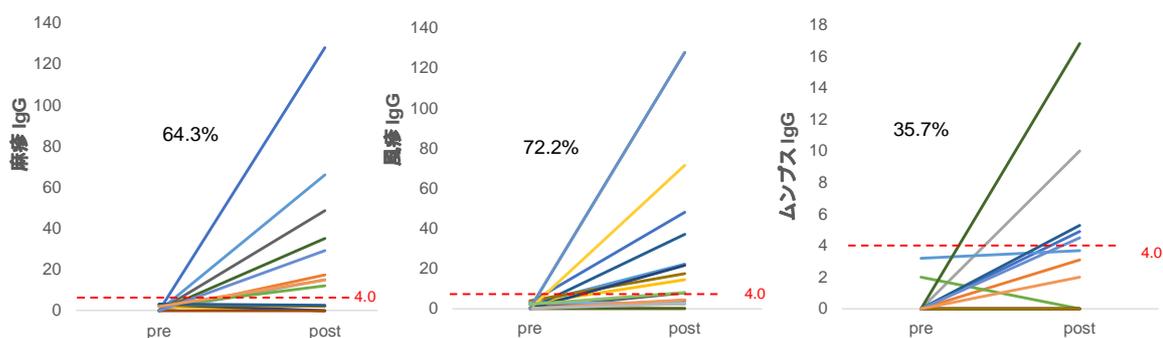


図2. 麻疹・風疹・ムンプスの各ワクチン接種前後の抗体価の推移 (左: 麻疹、中央: 風疹、右: ムンプス)

## < 引用文献 >

[1] Kawamura K, Wada H, Yamasaki R, et al. Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Infect Dis* 19:26-32, 2014

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawamura Koji, Wada Hidenori, Nakasone Hideki, Akahoshi Yu, Kawamura Shunto, Takeshita Junko, Yoshino Nozomu, Misaki Yukiko, Yoshimura Kazuki, Gomyo Ayumi, Tamaki Masaharu, Kusuda Machiko, Kameda Kazuaki, Sato Miki, Tanihara Aki, Kimura Shun-ichi, Kako Shinichi, Kanda Yoshinobu	4. 巻 27
2. 論文標題 Immunity and Vaccination Against Measles, Mumps, and Rubella in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transplantation and Cellular Therapy	6. 最初と最後の頁 436.e1 - 436.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtct.2021.02.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kawamura K, Nakasone H, Akahoshi Y, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, Misaki Y, Yoshimura K, Gomyo A, Tamaki M, Kusuda M, Kameda K, Wada H, Sato M, Terasako-Saito K, Tanihara A, Kimura SI, Kako S, Kanda Y
2. 発表標題 Safety and efficacy of live attenuated varicella vaccine for preventing varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A prospective single-center study
3. 学会等名 The 24th EHA Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawamura K, Nakasone H, Wada H, Akahoshi Y, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, Misaki Y, Yoshimura K, Gomyo A, Tamaki M, Kusuda M, Kameda K, Sato M, Terasako-Saito K, Tanihara A, Kimura SI, Kako S, Kanda Y
2. 発表標題 Evaluation of the immunity to measles, mumps and rubella in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
3. 学会等名 The 24th EHA Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawamura K, Nakasone H, Akahoshi Y, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, Misaki Y, Yoshimura K, Gomyo A, Tamaki M, Kusuda M, Kameda K, Wada H, Sato M, Terasako-Saito K, Tanihara A, Kimura SI, Kako S, Kanda Y
2. 発表標題 A prospective single-center study of live attenuated varicella vaccine after allogeneic transplant
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawamura K, Nakasone H, Wada H, Akahoshi Y, Kawamura S, Takeshita J, Yoshino N, Misaki Y, Yoshimura K, Gomyo A, Tamaki M, Kusuda M, Kameda K, Sato M, Terasako-Saito K, Tanihara A, Kimura SI, Kako S, Kanda Y
2. 発表標題 Evaluation of the immunity to measles, mumps and rubella in adult allogeneic transplant patients
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------