

主 題 ○基礎疾患をもつ患児に対する予防接種

感染症と予防接種

金 兼 弘 和*

はじめに

小児はさまざまな感染症に罹患し、そのために予定していた予防接種を延期せざるを得ないことは日常臨床の場でしばしば経験する。そのような場合、次の予防接種をどれくらいの期間延期すればよいか判断に迷うことがある。本稿では感染症罹患後の予防接種についてできるだけエビデンスに基づいて解説したい。

I. 予防接種の接種間隔

わが国の予防接種については予防接種ガイドライン等検討委員会が予防接種ガイドライン（2003年11月改訂版，2005年改編）を作成して、その詳細について記載している。このガイドラインによれば違う種類のワクチンを接種する場合の間隔について、ポリオ、麻疹、風疹、BCG、おたふくかぜ、水痘といった生ワクチン接種後は4週間あけて不活化あるいは生ワクチンを接種する。またDPT、DT、ジフテリア、破傷風、日本脳炎、インフルエンザ、B型肝炎ウイルスといった不活化ワクチン接種後は1週間あけて不活化あるいは生ワクチンを接種する。ただし、予め混合されていない2種以上のワクチンについて、医師が必要と認めた場合には、同時に接種を行うことができる。海外渡航前に入国に必要なワクチンを複数接種することはしばしば経験することである。

さらに感染症罹患後の予防接種についても記載がある。麻疹、風疹、水痘およびおたふくかぜなどに罹患した場合には、全身状態の改善を待つて

接種する。標準的には免疫状態の回復を考え、麻疹に関しては治癒後4週間程度、風疹、水痘およびおたふくかぜなどの疾病については治癒後2～4週間程度の間隔をあけて接種する。突発性発疹症、手足口病、伝染性紅斑などのウイルス性疾患に関しては、治癒後1～2週間の間隔をあけて接種する。しかし、いずれの場合も一般状態を主治医が判断し、対象疾患に対する予防接種のその時点での重要性を考慮し決定する。またこれらの疾患の患者と接触し、潜伏期間内にあることが明らかかな場合には、患者の状況を考慮して接種を決める。

一方感染症のグローバルスタンダードとしてCDCのNational Immunization Programでは予防接種の禁忌についてのガイドライン (<http://www.cdc.gov/nip/recs/contraindications.html>) が示されており、軽症の急性疾患時はすべての予防接種が可能である。また中等症～重症の急性疾患時は病気から回復しつつあり、急性期を脱したらすぐに発熱があってもなくてもすべての予防接種が可能である。

CDCの示す軽症、中等症、重症の急性疾患が具体的にどの疾患を指すのか明確ではないが、わが国とCDCでは感染症罹患時あるいは罹患後の予防接種に対する考え方に違いが認められる。わが国のガイドラインははたしてエビデンスに基づいたものなのか文献を参考に考察してみたい。

II. 感染症による免疫抑制

感染症罹患後の予防接種はなぜ問題になるの

* 富山大学大学院医学薬学研究部小児科学
〔〒930-0194 富山市杉谷2630〕

か。それは免疫抑制時に予防接種することが問題であることと関係している。すなわち免疫抑制状態で生ワクチンを接種すると細胞障害性 T 細胞抑制により副反応が増強され、不活化ワクチンを接種すると免疫応答の減弱により抗体価が低値になるとされている。ウイルス感染症によりある程度の免疫抑制を生じるため、ウイルス感染症は広く続発性または二次性免疫不全症に含められる。ヒト免疫不全症ウイルスはさておき、麻疹その他のウイルス感染症で果たしてどれだけ免疫抑制が生じているのであろうか。

麻疹ウイルスによる免疫抑制は比較的良好に知られ、表に示すようにさまざまなものが報告されている。例えば抗原提示細胞に感染し、アポトーシスを起こす。単球に感染して TNF- α 産生を抑制し、IL-12 産生を抑制する。T リンパ球のアポトーシスを起こし、IL-2 産生を低下させる。CD 4 リン

パ球の IFN- γ 産生抑制、IL-4 産生亢進に働き、すなわち Th 2 細胞へシフトさせる。IL-4 産生亢進により T リンパ球、マクロファージ機能を抑制する。B 細胞の免疫グロブリン産生を抑制する。

このような麻疹ウイルスのさまざまな機能は麻疹ウイルスレセプターの同定によって分子生物学的に少しずつ明らかになってきた¹⁾。すなわち麻疹ウイルスは、いまだ同定されていない第 3 のレセプターも存在するとされているが、CD 46 と signaling lymphocyte activation molecule (SLAM ; CD 150) をレセプターとする (図 1)。CD 46 は 60~64 個のアミノ酸からなる short consensus repeats (CSR) を 4 つ有し、ヒトヘルペスウイルス 6、アデノウイルス、溶連菌、ナイセリアのレセプターとしても働く。SLAM は細胞外に 2 つの免疫グロブリンスーパーファミリドメイン V と C 2 を有し、細胞内では SLAM-associated protein (SAP) と結合する。CD 4⁺T 細胞では SLAM リガンド刺激によって SLAM と SAP が結合し、チロシンキナーゼである FynT の結合ならびに活性化が起こり、SLAM 自体がチロシンリン酸化する。T 細胞レセプターを介するシグナルと共通の下流に存在する protein kinase C- θ (PKC- θ) に刺激が入り、さらに下流に存在する GATA-3 転写因子に働き、IL-4 や IL-13 といった Th 2 サイトカインを産生させる。ノックアウトマウスの研究より、SLAM はマクロファージにおけるリポポリサッカライド刺激による IL-

表 麻疹ウイルスによる免疫抑制

<ul style="list-style-type: none"> ・抗原提示細胞に感染し、アポトーシスを起こす ・単球に感染して TNF-α 産生を抑制 ・単球の IL-12 産生を抑制 ・T リンパ球のアポトーシスを起こす ・T リンパ球の IL-2 産生の低下 ・CD 4 リンパ球の IFN-γ 産生抑制、IL-4 産生亢進 (Th 2 細胞へのシフト) ・IL-4 産生亢進による T リンパ球、マクロファージの機能抑制 ・B 細胞の免疫グロブリン産生抑制
--

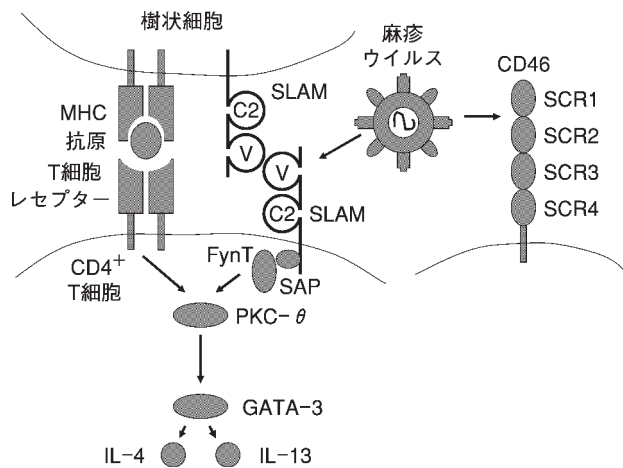


図 1 麻疹ウイルスレセプター CD 46 と SLAM の構造

(文献 1) より引用、一部改変

12, TNF- α , nitric oxide の産生も制御していると考えられる。麻疹ウイルスによるさまざまな免疫異常の一部は SLAM シグナルの解明によって明らかになりつつある。

麻疹ウイルス感染による免疫抑制のメカニズムについて樹状細胞に注目した優れた研究があるので一つ紹介したい。Servet-Delprat ら²⁾は麻疹ウイルスが気道上皮やリンパ組織において樹状細胞と遭遇することから、樹状細胞に注目し、麻疹ウイルスに感染した樹状細胞の成熟や CD 8⁺T 細胞増殖への働きについて検討した。樹状細胞の成熟を CD 25, CD 69, CD 71, CD 40, CD 80, CD 86, CD 83 の発現増強でみたところ、麻疹ウイルスを感染させたランゲルハンス細胞や単球由来樹状細胞の成熟はそれぞれ TNF- α や LPS 刺激による成熟と同様であったが、CD 40 L 依存性の樹状細胞の成熟は麻疹ウイルス感染によって抑制されていた。さらに CD 40 L によって誘導される樹状細胞のサイトカイン産生は麻疹ウイルス感染によって IL-12 や IL-1 α/β 産生が抑制され、抑制性サイトカインである IL-10 産生が増強した。樹状細胞への麻疹ウイルスの感染は CD 40 L 依存性の CD 8⁺T 細胞増殖を妨げた。さらに麻疹ウイルスは樹状細胞における CD 40 刺激によるチロシンリン酸化を抑制していた。以上より麻疹ウイルスの複製は樹状細胞における CD 40 シグナルに影響し、成熟を障害すると考えられ、このことが麻疹ウイルスによる免疫抑制に大きな役割を果たしている可能性が考えられる。

麻疹ウイルスによって免疫抑制をきたすことに異論はないが、麻疹ウイルスに感染した患者においてはたしてどれくらいの期間免疫抑制状態が続いているのだろうか。それを明確に論じたデータは文献を渉猟した限りではみつからなかったが、一つ参考となる研究があるので、紹介したい。Okada ら³⁾は麻疹ワクチンを接種した 1~2 歳の乳児における末梢血の免疫学的パラメータを実際に麻疹に罹患した乳児と比較検討した。麻疹ワクチンを受けた乳児ではリンパ球数の変化はほとんどないが、麻疹ウイルスに罹患した乳児では著明なリンパ球数の減少を伴っていた。CD 4⁺T 細胞ならびに CD 8⁺T 細胞ともに減少しており、その

回復には少なくとも 8 日を要し、B 細胞の回復は 40 日以上必要とした。麻疹に罹患した乳児におけるリンパ球数の減少は、リンパ球の表面における Fas, FasL, TRAIL-R といったアポトーシス関連レセプターの発現増強のみならず、アポトーシス (DNA fragmentation) の増加によるものであり、アポトーシスの消失には 7~9 日間要した。また麻疹に罹患した患者では血清中に IFN- γ , IL-18, IL-10 といったサイトカインや可溶性 Fas ならびに FasL の一過性の増加がみられ、正常化には総じて 10 日ほど要している。これらのデータから麻疹に罹患した乳児では免疫学的異常が少なくとも 2 週間は存在すると考えられる。

その他のウイルスによる免疫抑制を検討した研究は極めて少ないが、いくつか紹介したい。ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) は突発性発疹症の原因ウイルスであり、CD 4⁺T 細胞を主たる感染細胞とする。T 細胞分画における PHA+PMA 刺激による IL-2 産生は HHV-6 を感染させた場合 CD 4⁺T 細胞ならびに CD 3⁺T 細胞において有意にその産生が低下していた (図 2)⁴⁾。IL-2 mRNA について調べたところ、同様に HHV-6 感染させた場合に mRNA 量の減少が認められ、転写レベルでの HHV-6 感染の影響が認められた。また [³H]TdR 取り込み能により細胞増殖反応について HHV-6 感染の影響を調べた結果でも HHV-6 感染は有意に細胞増殖を抑制していた (図 3)。しかしこれらのデータは *in vitro* におけるものであり、HHV-6 に感染したヒトにおける経時的な免疫抑制を示すデータは明らかではない。

また水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) や単純ヘルペスウイルス (HSV) においても HHV-6 と同様に細胞増殖の抑制が認められる (図 4)⁵⁾。すなわち末梢血単核球に VZV または HSV 1 を感染させた場合に PHA に対する増殖反応がどれくらい抑制させるかを調べたところ、10~50%抑制されていた。

III. 考 察

麻疹罹患後は免疫抑制状態が少なくとも 2 週間は認められるが、この免疫抑制状態がワクチン接種にどれくらい影響を及ぼすかは不明である。し

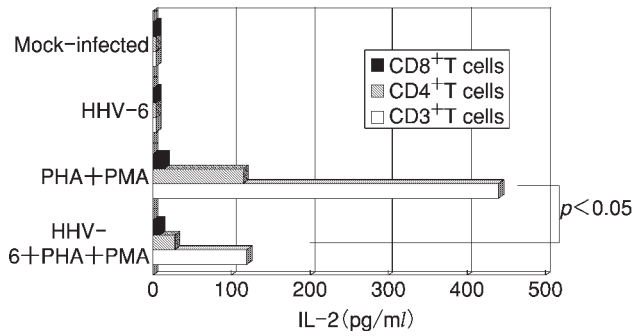


図 2 T 細胞分画における IL-2 産生に対する HHV-6 の影響
(文献 4) より引用, 一部改変)

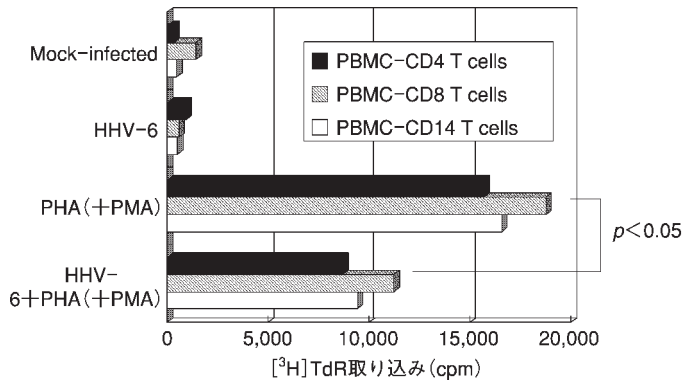


図 3 HHV-6 処理した細胞における増殖反応
(文献 4) より引用, 一部改変)

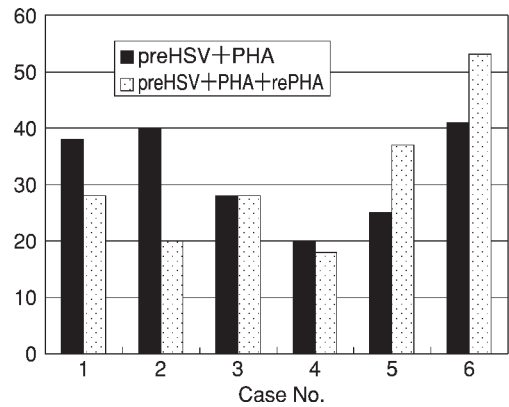
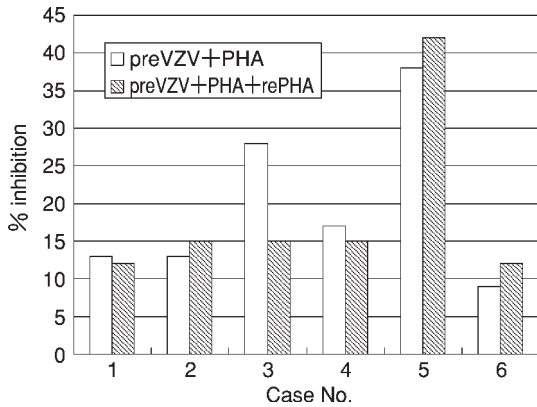


図 4 VZV または HSV 1 に感染した末梢血単核球における PHA に対する反応の抑制率
(文献 5) より引用, 一部改変)

かしガイドラインに示されている少なくとも麻疹罹後 4 週間は予防接種を控えるべきであるとの考えはあながち間違いではないであろう。その他のウイルス感染症ではほとんどエビデンスが示されていないが、総じて麻疹に比べると軽症であることから、免疫抑制の期間は短いと推定される。

よって風疹、水痘、ムンプスでは治癒後 2~4 週間程度、突発性発疹症、伝染性紅斑、手足口病では治癒後 1~2 週間に予防接種することが推奨されよう。一方、複数のウイルスが同時感染するとお互い干渉し合い、十分な増殖ができないとされているが、実際には麻疹風疹 (MR) ワクチンのよう

に同時接種しても、十分な抗体獲得が認められるのも事実である。

おわりに

感染症罹患後の予防接種は「予防接種ガイドライン」に示す期間で十分である。しかしあまりに慎重に構えて長期間待つと次の感染症に罹患してしまい、大事な予防接種の機会を逸することになりかねない。予防接種を行う場合には罹患したウイルス感染症の重症度、児の基礎疾患、地域での対象疾患の流行状況および接種するワクチンの副反応と程度を考慮し、期間にとらわれずに柔軟に対応する態度も必要である。肝要なことは予防接種の機会を逸しないために、麻疹はもちろんのこと風疹、水痘、ムンプスワクチンは積極的に接種すべきと思われる。

謝辞：本稿の要旨は第38回日本小児感染症学会（平成18年11月、高知市）にて発表した。

ご高閲を賜りました富山大学医学部小児科 宮脇利男教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Yanagi Y, et al : Measles virus : cellular receptors, tropism and pathogenesis. J Gen Virol 87 : 2767-2779, 2006
- 2) Servet-Delprat C, et al : Measles virus induces abnormal differentiation of CD40 ligand-activated human dendritic cells. J Immunol 164 : 1753-1760, 2000
- 3) Okada H, et al : Comparative analysis of host responses related to immunosuppression between measles patients and vaccine recipients with live attenuated measles vaccines. Arch Virol 146 : 859-874, 2001
- 4) Flamand L, et al : Immunosuppressive effect of human herpesvirus 6 on T-cell functions : suppression of interleukin-2 synthesis and cell proliferation. J Immunol 155 : 1263-1271, 1995
- 5) Horiuchi Y, et al : Effects of varicella zoster virus or herpes simplex virus type I infection *in vitro* on response of human peripheral blood mononuclear cells to phytohemagglutinin. Acta Med Okayama 49 : 309-312, 1995

* * *