

## 主 題 ○基礎疾患をもつ患児に対する予防接種

# 血液疾患と予防接種

菅 秀\*

### はじめに

近年、造血細胞移植を含めた集学的治療により、小児血液悪性腫瘍疾患の生命予後は改善したが、それに伴い長期生存者の QOL 向上が新たな重要課題となってきた。治療終了後の予防接種は、患児が社会生活に復帰する過程において重要な位置を占めており、治療終了後は可能な限り早期に予防接種を行うことが望ましいと考えられる。しかしながら、血液悪性腫瘍疾患では治療後も一定期間、現疾患および治療に関連した免疫不全を認めることが多く<sup>1-5)</sup>、予防接種による有害事象発現の可能性および感染防御免疫獲得能を考慮したうえで接種時期を決定する必要がある。予防接種基準については、わが国において確立されたものはなく、各施設の判断に委ねられているのが現状である。

本稿においては、日本における血液悪性腫瘍患児に対する予防接種の現状に関するアンケート調査の解析、当科における血液悪性腫瘍患児の治療終了後の免疫能およびウイルス抗体価の解析、および予防接種の有効性、安全性に関する検討に関して述べることとする。

### I. 日本での予防接種の実施状況および接種基準

「予防接種ガイドライン」に記載されている、血液悪性腫瘍の患者に対する接種基準の項目をまとめると以下のようなになる<sup>6)</sup>。「悪性腫瘍の患者」には、原則として、完全緩解期に入って、細胞性免

疫能が回復した時点で接種。「骨髄移植患者」には、基礎疾患が疾病として安定期にあり、抗体産生能に異常が考えられないことを基本条件として接種。「免疫不全をきたすおそれのある治療を受けている患者」には、治療中止後6カ月以内は接種を行わない。このガイドラインでは、評価すべき免疫能の具体的項目、判断基準などの詳細は記述されていない。そこで今回、日本小児白血病研究会 (JACLS) 参加施設を対象として、各医療機関での予防接種の実施状況および接種基準に関するアンケート調査を行った。

計59施設より回答をいただき、以下の質問項目につき集計解析を行った。

① 予防接種担当者：専門担当医を定めて接種を実施している施設は約30%であり、残りの施設は担当医が個々に接種していた。

② ワクチン接種基準 (図1, 2)：接種基準としては、治療終了後の期間のみで判断を行っている施設が約40%、免疫能評価のみで判断が約20%、両者を判断基準にしている施設は約40%であった。生ワクチンの場合、免疫学的基準を採用する割合が比較的多かった。時期的基準では、維持療法終了後6カ月を採用する施設が最も多く、約40%であったが、治療終了直後から行っている施設も10%あった。不活化ワクチンの方が生ワクチンより早期に行われる傾向にあった。免疫能評価基準としては CD 4/8 が 1 以上、IgG 正常、リンパ球芽球化反応正常を採用する施設が大多数であったが、CD 4/8 を 0.8 以上としている施設も数%あった。また CD 4 絶対数を採用する施設も 10%

\* 三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座小児発達医学分野  
〔〒514-8507 津市江戸橋2-174〕

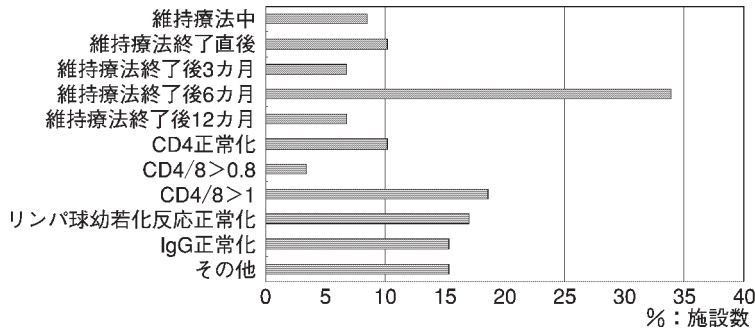


図 1 ワクチン接種基準：不活化ワクチン

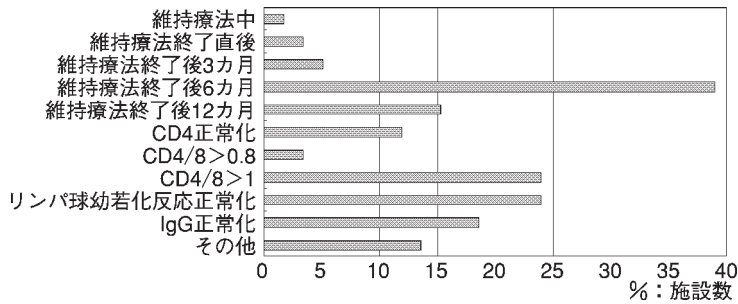


図 2 ワクチン接種基準：生ワクチン

余りあった。

以上の結果より維持療法終了後6カ月の時点で、CD 4/8、血清 IgG、リンパ球芽球化反応での免疫能回復が認められた症例にワクチン接種を行うことが、現状で安全に接種を行うための最大公約数的基準であると考えられた。

## II. 当科の ALL 症例治療終了後における免疫能の検討

当科では、治療終了後の患児において、経時的に免疫能評価を行い、接種基準を満たした時点でのウイルス抗体価を評価した後、予防接種を行っている。接種基準は、①維持療法終了後6カ月経過(移植後12カ月経過し、免疫抑制剤中止後6カ月経過)、②CD 4/8 が1以上、③リンパ球芽球化反応正常、④血清 IgG が年齢別正常域、をすべて満たすこととしている。これらの免疫学的基準を満たす時期を解析し、治療終了後の免疫能回復動態を明らかにすることを試みた。

### 1. 対象と方法

1996～2001年の間に当科に入院し、JACLS ALL-97プロトコールで化学療法を終了した33症例における、CD 4/8、CD 4絶対数、PHAによるリンパ球芽球化反応、血清 IgG 値を解析した。リスク別には、SRが14例、IRが9例、HRが9例、Tが1例であった。性別では、男児17例、女児16例であった。

### 2. 結 果

治療終了後平均9カ月(3～16カ月)で初回の免疫能評価がなされていた。接種基準を満たさなかった症例(14例)について、2回目の評価が治療終了後平均18カ月(8～27カ月)でなされた。CD 4/8については、初回評価で1以上となったのは14症例(44%)のみであり、再評価で20症例(61%)であった(図3)。CD 4絶対数が500以上となった割合は初回で26症例(79%)、2回目で31症例(94%)であった。PHAによるリンパ球幼若化反応、血清 IgG 値はともに初回評価で100%正

常化していた。初回評価時の免疫能を、治療強度別にSR群(14例)とIR, HR, T群(19例)間で比較したところ、CD4/8およびCD4絶対数においてSR群が有意に高値を示した(図4)。

### 3. 考察

CD4/8の基準を1以上にすると早期には満た

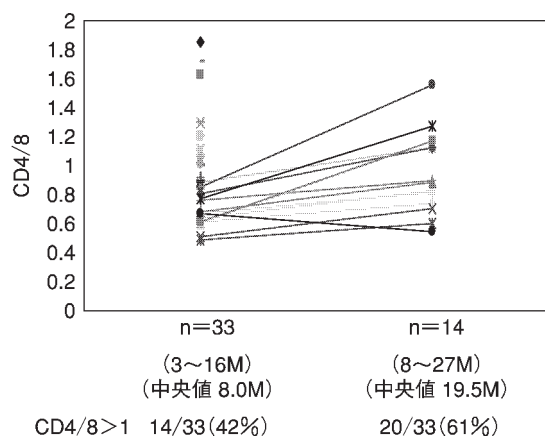


図 3

さない症例が多く、2年以上の低値遷延例もあった。このような症例においても、CD4絶対数は大多数が500以上になっておりCD4/8より早期に回復をみせた。また治療強度によりCD4/8およびCD4絶対数の回復率に有意差が認められた。今後の課題として、より早期に接種を行うためにはCD4/8の基準を緩和することを検討すべきであると思われた。

### III. 当科 ALL 症例のウイルス抗体価の動態

ALL患者においては、ウイルス特異的免疫能の低下が認められることが報告されている<sup>7,8)</sup>。そこで、ウイルス抗体価の変動を指標として、化学療法により惹起されるウイルス特異的免疫不全を評価することを試みた。

#### 1. 対象と方法

1991~2001年の間に当科で化学療法を行ったALL症例中で、麻疹、ムンプス、風疹、水痘(MMRV)の罹患歴、ワクチン歴および化学療法前後のMMRV抗体価が確認可能な53症例を対

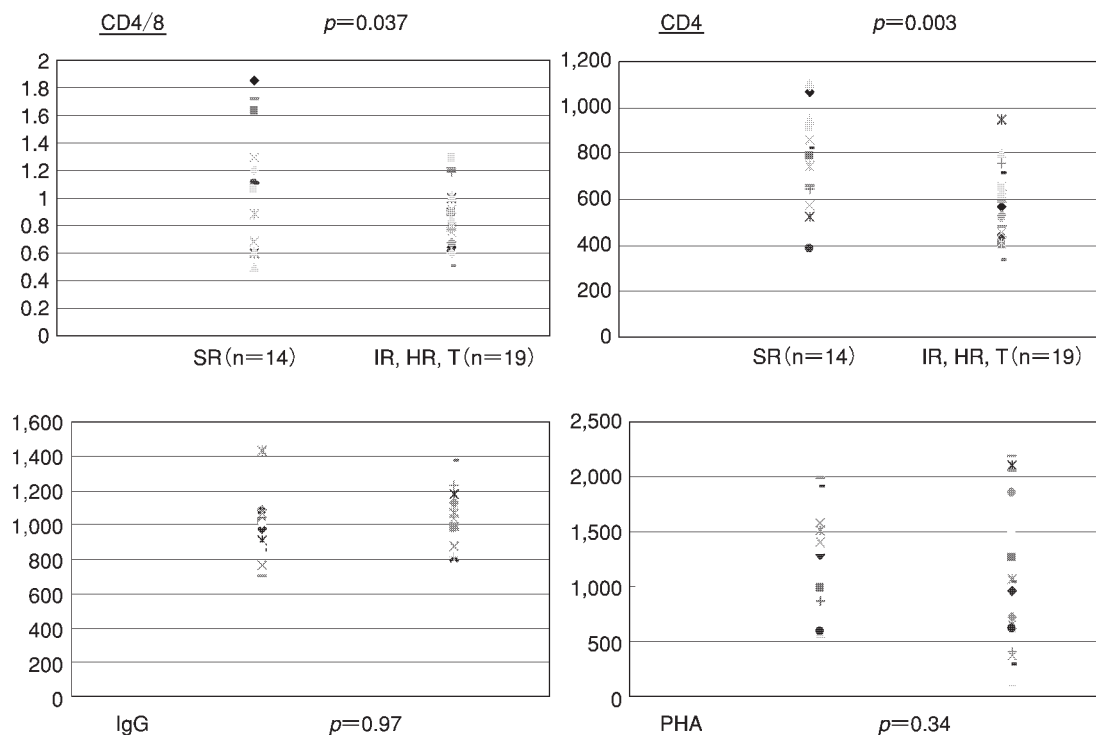


図 4

象とし、麻疹および風疹抗体価は HI 法、水痘およびムンプス抗体価は EIA 法で測定した。抗体測定時期は、初発入院時および化学療法終了後に免疫学的回復を確認したときとした。いくつかのパラメータを以下のように定義した。

抗体陽性率（ある時点での抗体陽性患者の割合）＝抗体陽性症例数÷全患者数

自然感染者数＝ワクチン歴のない入院時抗体陽性者数（自然感染により 100%免疫が獲得され、その免疫が入院時まで維持されていたと仮定して）

被免疫者数（ワクチンあるいは自然感染により免疫を受ける機会があった患者数）＝ワクチン接種者数＋自然感染者数

被免疫率（ワクチンあるいは自然感染により免疫を受ける機会があった患者割合）＝被免疫者数÷全患者数

抗体保持率（ALL 発症前にワクチンあるいは自然感染により免疫されていた患者群での抗体陽性者の割合）＝抗体陽性者数÷被免疫者数（＝抗体陽性率÷被免疫率）

## 2. 結 果

図 5 に示すように、化学療法前の抗体陽性率は麻疹で最も高く約 80%、以下水痘、風疹、ムンプスの順であった。被免疫率を考慮すると、これらの陽性率の差異は被免疫率に強く影響されているものと考えられる。化学療法前後での比較では、抗体陽性率は 4 者とも低下傾向を示すことが明らかであった。そこで、化学療法がウイルス抗体価に与えるインパクトをより正確に解析するために、被免疫率の影響を排除できる抗体保持率を計算した。さらに、化学療法前後での抗体保持率の低下におけるワクチン群、自然感染群での差異を解析した（図 6）。左棒グラフ群は被免疫者におけるワクチン群、自然感染群の割合を示したものである。麻疹、風疹においてはほとんどがワクチンにより免疫されているのに対して、ムンプスでは自然感染が上回り、さらに水痘においては約 90%が自然感染であった。中央棒グラフ群は化学療法前の抗体保持率を示したものである。麻疹、ムンプスではすでに 2 割程度の抗体減衰傾向が認められる。この現象は、primary あるいは secondary

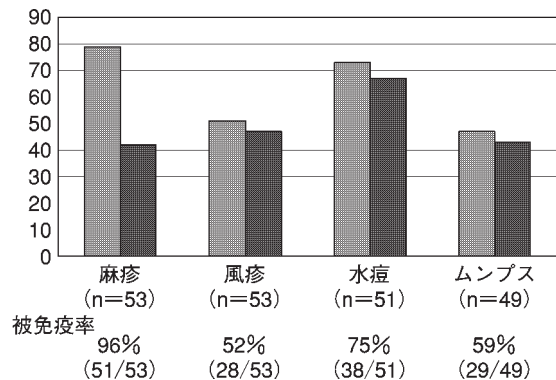


図 5 化学療法前後の抗体陽性率

vaccine failure と考えられる。それに対して、風疹、水痘では抗体減衰は数%であった。右棒グラフ群は化学療法後の抗体保持率である。すべてのウイルスに対して、抗体保持率の低下が認められ、特に麻疹で顕著であった。化学療法による抗体保持率の低下はワクチン群にのみ認められる現象であった。

## 3. 考 察

化学療法によりウイルス特異抗体価は低下し、特に麻疹で顕著であった。したがって、感染歴、ワクチン歴の有無にかかわらず、化学療法後に免疫能が回復した時点で抗体を測定し、抗体陰性のウイルスに対してワクチン接種を行うことが必要であると思われた。興味深いことに、自然感染により獲得された抗体は化学療法の影響を受けず、ワクチン接種により獲得された抗体のみが化学療法により陰性化しており、chemotherapy-induced secondary vaccine failure ともいべき現象であると考えられた。

## IV. 当科血液悪性腫瘍患児における予防接種の有効性、安全性に関する検討

当科では、血液悪性腫瘍などのハイリスク患者に対して、国立病院機構三重病院小児科において予防接種を行い、有効性、安全性に関する評価が可能な体制を確立している。今回は、1997 年以降に当科予防接種基準を満たし、三重病院予防接種外来で接種を行った 96 例を対象とした。予防接種後の抗体価が測定されていた症例に関しては抗体

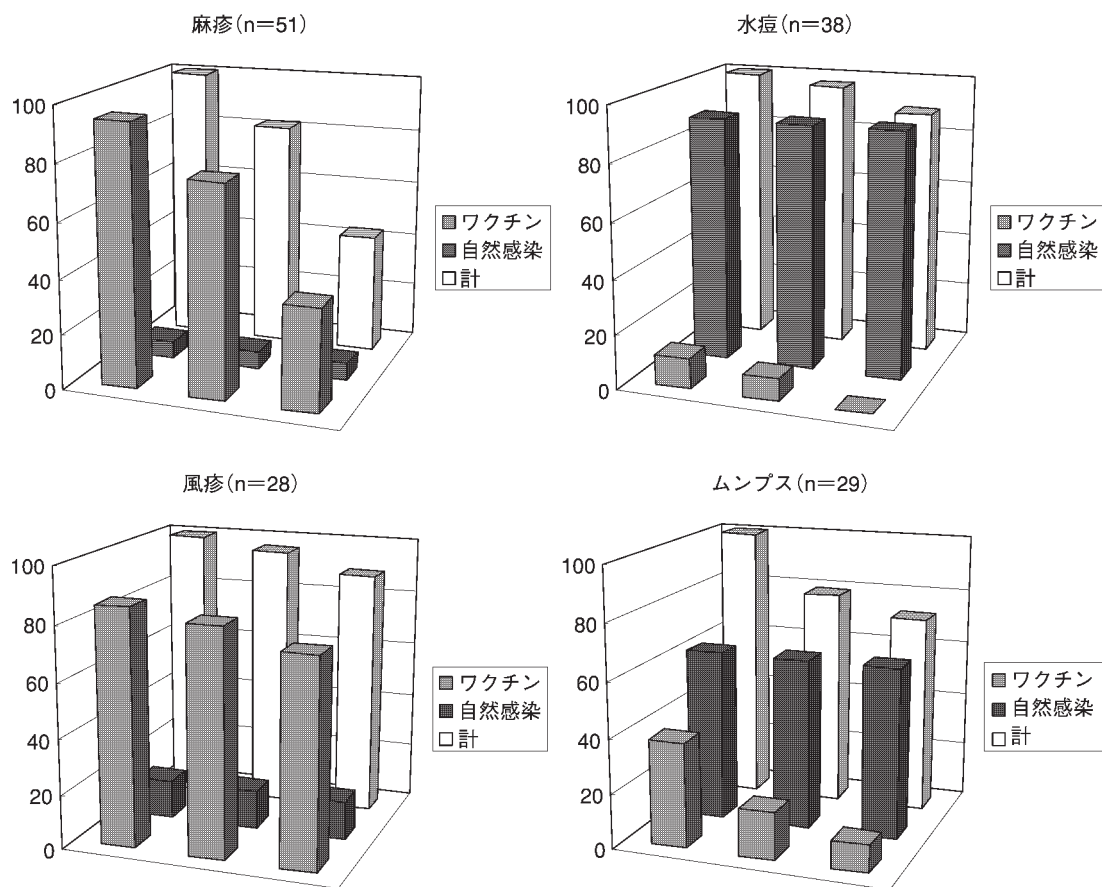


図 6 化学療法前後での抗体保持率の推移

表 1 疾患別接種者数内訳

診断	患者数	DPT	Measles	Rubella	Varicella	Mumps
ALL	37	20	25	18	7	9
AML	10	4	3	3	4	4
NHL	6	2	5	2	1	3
LCH	4	4	2	3	2	1
Neuroblastoma	9	8	7	7	6	6
Hepatoblastoma	2	1	1	0	1	1
Brain tumor	3	1	0	1	1	1
Germ cell tumor	2	1	2	2	1	2
Soft tissue sarcoma	3	2	2	2	1	2
Retinoblastoma	1	0	0	0	0	1
Wilms tumor	5	4	5	3	1	2
Post SCT	14	8	14	10	2	5
	96	55	66	51	27	37

表 2 抗体陽転率

	DPT	Measles	Rubella	Varicella	Mumps
Total	94% (31/33)	85% (29/34)	92% (22/24)	67% (8/12)	73% (11/15)
non-SCT	96% (26/27)	85% (22/26)	88% (15/17)	67% (8/12)	67% (8/12)
SCT	83% (5/6)	87% (7/8)	100% (7/7)	—	100% (3/3)

表 3 血液悪性腫瘍患児に対するワクチン接種基準 (案)

化学療法終了後 6 カ月 (治療強度により早期化可) (移植後 12 カ月, 免疫抑制剤中止後 6 カ月経過)
↓
CD 4/8 > 1 (症例により 0.6~0.8 でも可), PHA および IgG 正常
↓
各種抗体価測定
↓
ワクチン接種
↓
抗体価測定
↓
(追加接種)

陽転率を解析した。抗体測定方法は上記と同様である。安全性に関しては、診療録記載に基づき副反応などをチェックした。

疾患別の接種者数を表 1 に示す。造血幹細胞移植後 (post SCT) 患者は 14 名であった。抗体陽転率を表 2 に示す。DPT 94%, 麻疹 85%, 風疹 92%, 水痘 67%, ムンプス 73% であった。予防接種後の抗体陽転率は、DPT, 風疹ワクチンでは健康児と同様であると考えられた。しかしながら、麻疹ワクチンの抗体陽転率はやや不良で、水痘およびムンプスワクチン接種症例では、明らかに不良であった。このような非陽転例では症例により追加接種も検討すべきであろう。今回の検討では、造血細胞移植群の症例数は少なかったものの、化学療法群とほぼ同等の予防接種効果が得られたと考える。また、予防接種に伴う特記すべき副反応は認められず、現行の接種基準下で安全に施行可能であった。

### おわりに

表 3 に血液悪性腫瘍患児に対する予防接種基準

案を示した。治療終了後には定期的に免疫学的パラメータをモニタリングし、回復が認められた時点で chemotherapy-induced vaccine failure の可能性を念頭において、罹患歴、予防接種歴にかかわらず各種ウイルス抗体価をチェックすることが肝要である。今後の検討課題として、免疫学的基準 (特に CD 4/8) の緩和、化学療法後に行われたワクチンの長期的有効性 (感染防御レベルの抗体価維持) の検討などがあげられる。

謝辞：予防接種の実施およびウイルス抗体価の解析にご協力いただきました、国立病院機構三重病院小児科 中野貴司先生に厚くお礼申し上げます。

### 文 献

- 1) Alanko S, et al : Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 69 : 1481-1486, 1992
- 2) Alanko S, et al : Recovery of blood T-cell subsets after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 11 : 281-292, 1994
- 3) Katz J, et al : Long-term remission in acute lymphoblastic leukemia with T and B cell deficits both in number and function and return to near normal levels after one year [abstract]. *Blood* 60 (Suppl) : 156, 1982
- 4) Katz J, et al : Abnormal cellular and humoral immunity in childhood acute lymphoblastic leukemia in long-term remission. *West J Med* 146 : 179-187, 1987
- 5) Nilsson A, et al : Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 109 :

- e 91, 2002
- 6) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン（2007年3月改訂版），2007，51-55
- 7) Zignol M, et al : Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 101 : 635-641, 2004
- 8) Brodtman DH, et al : Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr* 146 : 654-661, 2005

\* \* \*