



2019年6月19日放送

「造血幹細胞移植後の予防接種について」

国立成育医療研究センター 感染症科診療部長 宮入 烈

はじめに

悪性新生物や免疫不全症をはじめとした疾患の治療の一環として、造血幹細胞移植が行われます。造血幹細胞移植の前処置として強力な化学療法や放射線照射が行われた結果、免疫細胞が失われます。すると、高度の免疫不全状態となるとともに造血機能が回復した後もそれまでに獲得した免疫能が失われる事になります。感染症のリスクが高い造血幹細胞移植後の患者さんに対しては様々な予防措置がとられますが、予防接種を行うのも一つの重要な手段です。本日は造血幹細胞移植後の予防接種の必要性、有効性と安全性、実施上の注意点についてお話しします。

免疫不全者と VPD

造血幹細胞移植後の患者を含めた免疫不全者において、ワクチンで予防できる疾患は重症化することが知られています。特に肺炎球菌・インフルエンザ桿菌 b 型・髄膜炎菌・結核・インフルエンザ・B 型肝炎・ヒトパピローマウイルス・ポリオ・水痘・麻疹などは多数の重症化の報告があります。例えば、免疫不全者の水痘は多臓器不全を合併することが知られ、健常人の死亡率が数万人に一人であるのに対して、免疫不全者の死亡率は近年でも 7-10%と報告されています。麻疹は重症化する可能性が更に高く、健常人の死亡率 0.1-0.3%を上回り、20-80%と報告されています。小児における肺炎球菌感染症のリスクはがん患者で 50 倍、インフルエンザ菌感染症については 2-10 倍と報告されています。インフルエンザ罹患時の死亡率やヒトパピローマウイルス感染によってがん化するリスクもまた、健常人に

造血幹細胞移植後の患者における ワクチンで予防できる感染症

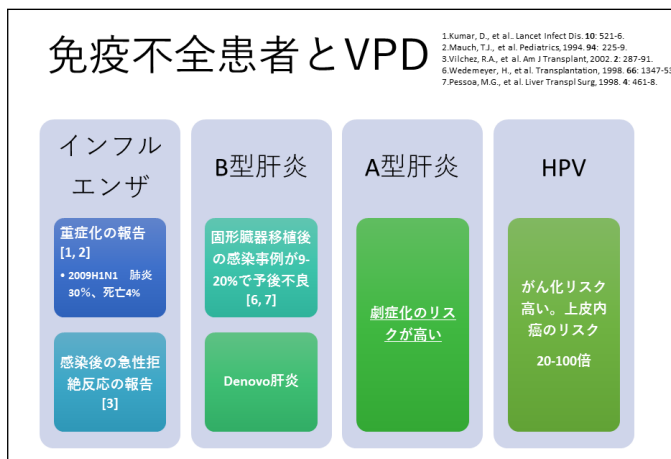
免疫不全者で罹患・重症化のリスクが高い感染症

- 肺炎球菌・インフルエンザ桿菌 b 型・髄膜炎菌・結核
- インフルエンザ・B型肝炎・HPV・ポリオ
- 水痘（死亡率 7-10%）・麻疹（死亡率 20-80%）

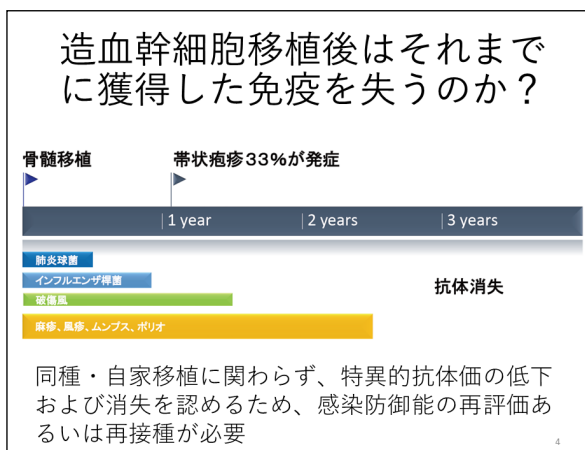
症例報告レベルで重症化の報告のあるもの

- ムンプス（髄膜炎死亡例）・風疹

比べて高いことが報告されています。したがって、有効性が健常人に及ばない場合でもワクチンによる著しいデメリットがない限り、造血幹細胞移植患者は積極的に予防接種を行うべき対象であると考えられます。そのようなハイリスク者であるが故に、健常人では通常接種しない、23価肺炎球菌ワクチンや髄膜炎菌ワクチンなども積極的に考慮すべきです。

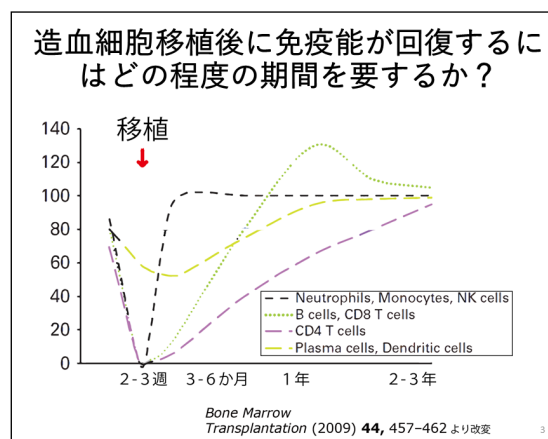


同種・自家移植に関わらず、造血幹細胞移植後は各病原体に対する特異的抗体価の低下や消失を認めるため、原則として全てのワクチンの再接種が必要とされています。ところが、造血幹細胞移植を行ったばかりの患者については免疫能が回復していないため予防接種は出来ません。移植後に免疫能が回復した後は予防接種要注意者として、医師が患者のリスクベネフィットを考えながら接種の適応を考えることとなります。有効性と安全性が最低限担保される時期を見極め、可能な限り早期に実施することが望まれます。さまざまな検証の結果、小児期から推奨されているワクチンを全て打ち直すこと、不活化ワクチンについては移植後 6-12 ヶ月以降、弱毒生ワクチンについては移植後 2 年以降を目安に開始することが、推奨されています。詳細については日本造血細胞移植学会が発行している造血細胞移植ガイドラインに記載されていますが、ここではその根拠について述べます。



造血幹細胞移植後の免疫能回復期間

造血幹細胞移植後に免疫能が回復するまでの期間については、好中球数などの自然免疫系の回復が 1-2 ヶ月で見込まれるのとは対照的に、液性免疫を担う B 細胞の回復は移植後 6~12 か月を要し、特異的免疫能が回復するには 1 年以上かかるとされます。また細胞性免疫の回復の目安となる CD4 陽

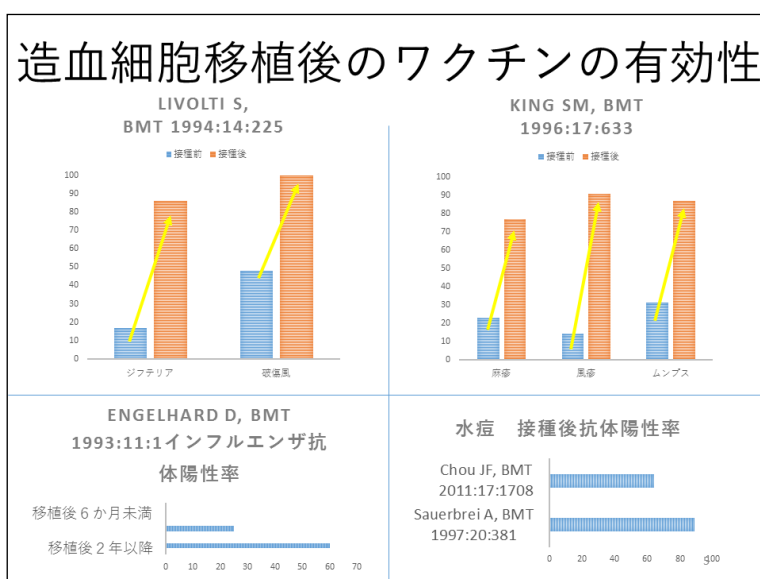


性 T 細胞数は移植後 6～12 か月は低値であり、完全に回復するには年単位の時間がかかるとされています。移植に伴う合併症、特に移植片対宿主病すなわち GVHD がある場合は免疫回復が更に遅れていると考え個別の判断が必要になります。

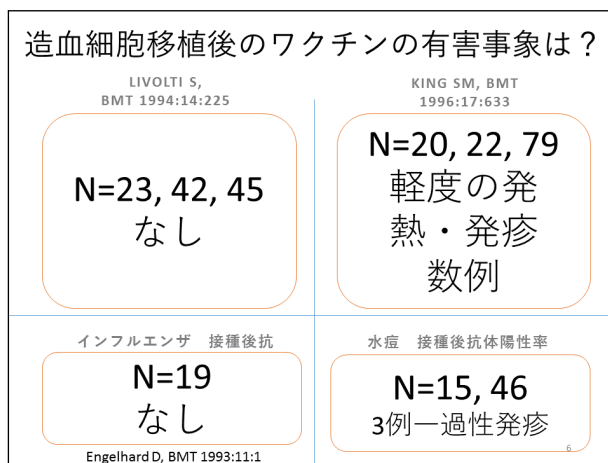
ワクチン接種の有効性と安全性

造血幹細胞移植後のワクチン接種の有効性と安全性の検証は、比較的少数の患者におけるデータに基づいており、実際に感染症を予防出来たか否かではなく抗体獲得率で評価されていることがほとんどです。不活化ワクチンに関する過去の報告によるとジフテリアや破傷風の抗体陽性率は 3 回接種後で 90% 前後、インフルエンザは移植後 6 ヶ月未

満で接種した場合は抗体価上昇が得られなかったのに対して、移植後 2 年が経過した患者は 60% にのぼると報告されています。別の検討では移植後 6 ヶ月以降の接種でインフルエンザの感染予防効果が認められたことも報告されています。これらの報告からは局所反応や発熱以外は GVHD の発生頻度も含め、特に問題となるような副反応はありませんでした。



弱毒生ワクチンについては、ワクチン株由来の感染症発症が懸念され、慎重に適応を討する必要があります。悪性リンパ腫に対して骨髄移植を行った 4 年後の局所再発中の患者に、水痘ワクチンを接種したところ 3 か月後にワクチン株による播種性水痘を発症し死亡した報告があります。その他にも高度の細胞性免疫不全状態である、AIDS や原発性免疫不全症患者における水痘ワクチン株由来の重症感染症が報告されています。これまでの検討からは、移植後 2 年経過した患者における、麻疹、風疹、ムンプスの抗体獲得率は 80-90% であり、水痘については 60-90% と報告されています。それぞれの報告で、健常人でもみとめられ



るような軽度の発熱・発疹が数例報告されていますが、重篤な副反応は認められません
 でした。総じて、造血幹細胞移植後の患者は移植から2年が経過し免疫能が回復し、GVHD
 などが無い状況下で接種する事が可能と考えられます。また、安全性の検証が不十分
 なワクチンとして BCG ワクチン、黄熱ワクチン、ロタウイルスワクチン、弱毒生ポリ
 オワクチンが挙げられており、これらのワクチンの接種は回避すべきです。最終的に
 は、個別に患者さんの免疫状態を検証し、接種の可否を血液腫瘍の専門医や感染症の
 専門医とともに評価する必要があります。

造血細胞移植後 ワクチン接種の実際

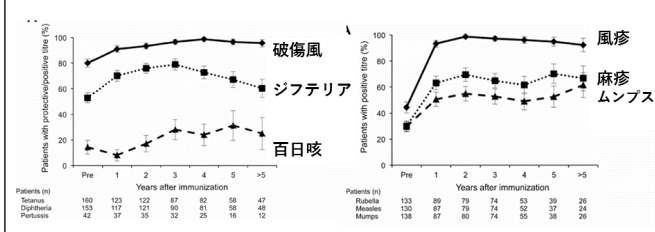
1. 移植後はワクチンをやり直す
2. 不活化ワクチン (DPT-IPV, HBV, JE, Hib, PCV13/PPSV23)
 - 移植後12ヶ月経過し、かつ免疫抑制薬中止後 > 1か月 (免疫能の評価が正常範囲内)
3. 生ワクチン (MR, Mumps, VZV)
 - BCG、ロタ、経口ポリオは接種しない
 - 移植後24ヶ月が経過し
 - 慢性GVHDがない
 - 免疫抑制薬の投与がない
 - 輸血・グロブリン投与後3ヶ月は避ける
 - 大量ガンマグロブリン投与後6ヶ月は避ける

ワクチンの持続効果

接種したワクチンの持続効果については更に不明な点が多いのが現状です。ワクチン
 接種後の長期的な抗体価の変動を検討した報告では、破傷風の抗体は5年以上、ジフテ
 リア抗体は3年をピークに減衰、百日咳については接種後から比較的
 低値を推移することが報告されています。その一方で、風疹・麻
 疹・ムンプスの抗体は5年間維持されることが報告されています。
 我々の経験では、接種後に抗体が獲得されない1次ワクチン不全や
 抗体が減衰する2次ワクチン不全はしばしば認められ、接種後に抗
 体価を確認し、3-5年後に抗体価を測定し追加接種することも考慮されます。

ワクチンの接種後も長期的な抗体価 のフォローアップは必要か？

- St Jude 小児病院(Inaba H. Br J Haematol 2012; 156:109-117)
 - 移植6ヶ月後から インフルエンザとHIB (x 3)
 - 12ヵ月後 他の不活化ワクチン (DTaP3, HBVx3, IPVx3, 肺炎球菌x1)
 - 24ヵ月後 MMR
 - 3.5年後 抗体価を測定し 追加接種考慮



ワクチンの接種にあたっては、接種をうける患者さんの時間的な負担や経済的な負担
 に配慮する必要があります。必要となるワクチンの本数や種類は単純計算で20-30本に
 ものぼり、保険診療外になるため自己負担額は15-20万円に相当します。現実的なプラン
 としては、接種スケジュールを専門医が作成し、患者さんの居住区で接種を進めるこ
 と、受けられる助成を検討することになります。厚生労働省の定期接種実施要領では、
 長期にわたり療養を必要とする疾病にかかった者等の定期接種の機会の確保、という制
 度があります。この制度では免疫不全になった患者が接種可能な状態にまで回復してか
 ら2年間は、定期接種の対象者となります。しかし、この制度のもとでは定期接種とし
 て認められる年齢に制限があり、例えば四種混合ワクチンで15歳未満、Hib ワクチン
 で10歳未満、肺炎球菌ワクチンで6歳未満となっています。更に該当するワクチンを

移植前にうけた事がある場合は、この制度の適用外となることが大きな欠点です。実際に多くの患者ではがんの発症前にほとんどのワクチンを接種しており、この制度が負担減につながりません。近年は一部の自治体で、造血幹細胞移植後の患者における再接種に対して助成を行っています。しかしながら現時点ではその割合は1割前後で有り、また定期接種外であるため、健康被害があった場合の救済制度の適用外となることが懸案事項となっています。最終的には、再接種についても定期接種として認められることが望まれます。

適応可能な制度

• 定期接種実施要領 (厚生労働省)

『長期にわたり療養を必要とする疾病にかかった者等の定期接種の機会の確保』

接種可能な状態から2年間、定期接種対象者となる

対象疾患

免疫不全症, 白血病, 固形腫瘍, 再生不良性貧血, etc.
(詳細は厚生労働省HP参照)

年齢制限が規定されているワクチン

DPT-IPV(15歳未満), BCG(4歳未満), Hib(10歳未満), PCV(6歳未満)

その他に、造血幹細胞移植患者の周りにいる医療従事者や家族が予防接種を積極的に受け、自らが感染症に罹患して、患者さんにうつすことを避ける必要があります。更には、社会全体としてワクチンの接種率をあげることで集団免疫力を高め、感染する機会を減らす努力が必要です。