

移植患者へのワクチン接種

とくに肝臓移植患者

しんじょうまさよし
新庄 正宜*

要旨

移植患者へのワクチン接種を考える際には、移植の種類、ワクチンの種類（生か不活化か）、移植前か後か、がポイントとなる。造血細胞移植の場合、移植前に接種したワクチン免疫が必ずしも移植後に持続しないことが主な問題となる。臓器移植の場合、加えて、移植後に半永久的に免疫抑制薬を服用することになるので、一般的に移植後に生ワクチンを接種できないことが主な問題となる。筆者らは当院小児外科で経過観察されている肝移植後患者に対して接種基準を定め、8年前から合計28例に延べ103回の生ワクチン接種（麻疹、風疹、水痘、ムンプス）を、おおむね有効かつ安全に行ってきた。臓器移植後の生ワクチンなど、移植患者へのワクチン接種は確立していないため、これからの新しい知見にも期待する。

はじめに

移植治療が進歩し、広く行われるようになってきた。移植で救命された小児患者は、一般の小児と同様、園や学校などの集団生活に入る。このため、彼らには、集団で流行する感染症（インフルエンザ、麻疹など）の予防が必要となってくるが、免疫抑制の程度によっては、予防接種が行われていないのが現状である。

I 移植前後のワクチン接種—総論

1. 不活化ワクチン（トキシイドを含む）と生ワクチン

不活化ワクチン（三種混合、インフルエンザ、日本脳炎、b型インフルエンザ菌ワクチン、肺炎球菌など）を接種しても、ワクチン成分であ

るウイルスや菌が再び増殖性を示すことはありえない。つまり、免疫抑制状態で接種しても、免疫を獲得できない可能性があるにしても、病原体そのものが体内で増殖することはない。

一方で生ワクチン（麻疹、風疹、水痘、ムンプス、BCG、経口ポリオなど）を接種すると、宿主（被接種者）の免疫状態によっては、弱ながらも生きている（“弱毒”）ウイルスや菌が通常よりも効率よく体内で増殖しうる。つまり、免疫抑制状態で接種すると、免疫を獲得できない可能性もあるだろうが、病原体そのものが体内で増殖し、宿主に顕性感染を起こす可能性も否定できない。

2. 移植前ワクチン接種

原疾患罹患前の免疫機能が正常な状態（例えば白血病罹患前で健康なとき）や、臓器移植前の免疫抑制がない状態（例えば胆道閉鎖症移植前で状態が安定しているとき）でのワクチン接種における危険性は、免疫機能の面からみるとおおむね一般の患者の場合と同等に考えられる。

* 慶應義塾大学医学部小児科、慶應義塾大学病院感染制御センター
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

ただし、発症時期や患者の状態によっては、決められた時期にワクチン接種ができているとは限らない。この場合、接種がやむを得ず移植後に延期される。また、移植前に接種できたとしても、抗体が移植後に保持されているという保証はない¹⁾²⁾。

3. 移植後ワクチン接種—造血細胞移植後と臓器移植後の大きな相違点

造血細胞移植後には通常数カ月で免疫抑制薬から離脱できるのに対し、臓器移植後には半永久的に免疫抑制薬を継続するため、とくに後者における生ワクチン接種が課題となる。

4. ワクチン接種の必要性

欧米と異なり、日本では多くのワクチン接種が“任意”接種とされている。それらの疾患においては、herd immunity (集団免疫、接種しなかった者へも予防効果が認められる) を期待できないため、自らで予防する必要がでてくる。

麻疹ワクチンは、2012年の麻疹排除に向けて、2006年から欧米並みに2回接種が行われるようになり、2009年度の国内での接種率は第1期(1歳)は93.6%、第2期(幼稚園の年長に相当する)は92.3%まであがっているが、5年間限定で1回しか接種していない年長者への接種率は低い(第3期=中1で85.9%、第4期=高3で77.0%)。また、麻疹自体も2010年には全国で457例(臨床診断のみも含む)報告されている(<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/index.html>) (<http://idsc.nih.go.jp/disease/measles/2010pdf/meas10-52.pdf>)。

一方、2007年の時点で、全米での報告数は43程度(19~35カ月児のMMRワクチン接種率は92%)であった(<http://www.cdc.gov/nchs/fastats/measles.htm>)。

日本では、水痘やムンプスはいずれも任意接種対象疾患で、接種率も30%程度と高くなく³⁾⁴⁾、herd immunityを期待できない。

以上から、これらの疾患については、予防の必要性が高い。

表1 移植とワクチン接種早見表

	移植前		移植後	
	不活化	生	不活化	生
造血細胞移植 移植後免疫抑制薬 なし	○	○	○	○
臓器移植 移植後免疫抑制薬 あり	○	○	○	×

○：推奨される。×：報告はあるが推奨されていない。
ワクチンの種類によってはこの限りではないので詳細は必ず表2, 3を参照すること

b型インフルエンザ菌や肺炎球菌、インフルエンザワクチンはいずれも任意接種対象であるが不活化ワクチンであるため、移植後の患者であっても比較的容易に接種できる。

II 造血細胞移植とワクチン接種

造血細胞移植は、白血病など血液腫瘍の根治のために行われるが、罹患する前には通常健康であることが多いため、発症年齢によっては事前にワクチン接種を済ませていると考えられる。移植に備えて事前に計画的にワクチンを接種しておくことは、罹患前から移植を予知できるわけではない上、罹患中は種々の抗腫瘍薬を大量に投与されているため、事実上不可能である。接種機会を逃した場合、移植後にワクチンを接種することになる。

造血細胞移植後には、重度のGVHDを除き、数カ月で免疫抑制薬を中止できる。造血細胞移植後、自然免疫系の回復は6カ月程度、細胞性免疫の回復は数年単位、液性免疫の回復は1年以上といわれている¹⁾。

造血細胞移植ガイドライン¹⁾でとくに勧められているワクチンはないが、「予防接種の必要性は造血細胞移植患者を取り巻く生活環境によって異なるため、当該感染症の流行地域や流行時期によって個別に予防接種の適応を検討

表2 造血細胞移植後のワクチン接種

生/不活化	ワクチン名	移植後接種条件 1	条件 2
不活化	インフルエンザ	移植後 6~12 カ月以降 かつ 慢性 GVHD 増悪なし	HBs 抗原陽性の キャリア家族、婚約者
	B 型肝炎		
	百日咳		
	ジフテリア		
	破傷風		
	b 型インフルエンザ菌		
	肺炎球菌 (23 価)		
生	麻疹	移植後 24 カ月以降 免疫抑制薬なく、 慢性 GVHD なし	
	風疹		
	水痘		
	ムンプス		
	BCG	接種しない	
	ポリオ	接種しない	

(造血細胞移植ガイドライン, 2008¹⁾より改変)

し、患者本人の免疫能の回復程度を考慮に入れて実施すべきである」とされている。ただし、BCG については有用性を示すデータはなく「接種しない」、経口生ポリオワクチンについても「国内では生ワクチンのため接種しない」とされている (表 1, 2)

Ⅲ 臓器移植とワクチン接種

臓器移植 (腎臓、肝臓など) は、当該臓器疾患の根治のために行われるが、罹患する前から現疾患のコントロールが不良で、事前にワクチン接種を済ませていないことが多いと考えられる。慢性腎疾患などで移植前から免疫抑制薬を投与されている場合を除き、移植に備えて事前に計画的にワクチンを接種しておくことが望ましい。肝移植前には、国内でも複数のワクチンを同時接種した報告がある²⁾。接種機会を逃した場合には、移植後にワクチンを接種することになる。

臓器移植後には、造血細胞移植と異なり半永

久的に免疫抑制薬を投与することになる。このため建前上、生ワクチン接種が不相当となるが、免疫抑制の程度は免疫抑制薬の投与量や血中濃度、併用薬剤によっても異なるため、個々に調べて検討する必要があるだろう。不活化ワクチンについては造血細胞移植後と同様に考えるが、免疫抑制の程度によっては免疫獲得が不良となる可能性はある。

表 3 は 2009 年の American Journal of Transplantation に掲載された臓器移植患者へのワクチン接種のガイドラインである³⁾。移植後の生ワクチン接種は米国でもガイドラインでは推奨はされていないが、実際には行っている施設もある。以下、当院での肝移植後の生ワクチン接種について述べる。

Ⅳ 肝移植後のワクチン接種 (自験例から⁴⁾)

1. 背景

肝移植を行う患者の基礎疾患には胆道閉鎖症が多い。移植前に全身状態のすぐれない患者が

表3 臓器移植とワクチン接種

生/不活化	ワクチン名	移植前 推奨	移植後 推奨	抗体価の 追跡	エビデンスの質
不活化	インフルエンザ	○	○	×	II-1
	B型肝炎	○	○	○	II-1
	A型肝炎	○	○	○	II-1
	百日咳	○	○	×	III
	ジフテリア	○	○	×	II
	破傷風	○	○	○	II-1
	b型インフルエンザ菌	○	○	可能なら	II-1
	肺炎球菌 (7 価)	○	○	可能なら	II-1
	肺炎球菌 (23 価)	○	○	可能なら	II-1
	子宮頸がん	○	○	×	III
	狂犬病	○	○	×	III
生	麻疹	○	×	○	II-1
	風疹	○	×	○	II-1
	水痘	○	×	○	II-1
	ムンプス	○	×	○	II-1
	BCG	○	×	×	III

(Danzinger-Isakov L et al, 2009⁵⁾より改変, 日本にあるワクチンについて抜粋)

多いこと, 移植自体も乳児期～幼児早期に行われることが多いことから, 移植前にワクチン接種を完了しておくことは困難である。また, 接種できたとしても, 移植後に免疫が持続するとは限らない。

移植後, 免疫抑制薬を投与中の患者にインフルエンザや三種混合などの不活化ワクチンを接種することはよく行われており, 当院でも行っている。一方, 一般的に生ワクチンを接種することは勧められていない⁵⁾。しかし, 移植した患児は, 園や学校に行けるようになると, 麻疹・風疹・水痘・ムンプスなどワクチンで予防できる疾患に曝露する機会が多くなる。これらの疾患は, 諸外国に比較して日本では流行しやすい。流行するたびに数週間園や学校を休むことが実際に行われている。そこで, 移植後であっても, 「かかる前に予防する」ことが必要と考えた。ただし, 抗体獲得が不良である可能性, 生ワクチンに含まれるウイルスによる感染症, 拒絶反応の惹起などの可能性は否定できない。

2. 対象と方法

対象は, 当院小児外科で定期的に経過観察されている移植後患児である。肝移植後に一定の基準 (表4) を満たした場合, 生ワクチン (麻疹, 風疹, 水痘, ムンプス) を1つずつ4週以上の間隔で接種した。抗体が陽性である疾患に対してのワクチン接種は行わなかった。抗体測定には, 麻疹では主にNT法 (陽性:4倍以上), 風疹ではHI法 (陽性:16倍以上), 水痘とムンプスではEIA法を用いた。ワクチン株には, AIK-C株 (麻疹), TO-336株 (風疹), Oka株 (水痘), Torii株あるいはHoshino株 (ムンプス) を用いた。

ワクチン接種前, 接種後1～2カ月, その後年に2回程度, 抗体価を測定した。抗体が2カ月経過しても陽性にならない場合, 一度陽性化しても経過中に陰性になったり陽性低値となったものについては, 保護者と相談の上, 再接種を行った。

なお, 免疫抑制薬を変更したり増量した場合には, 改めて免疫機能検査を行うこととした。

表4 生ワクチン接種基準—肝移植後患児への生ワクチン接種（自験例）

1. 麻疹・風疹・水痘・ムンプスのいずれか1つ以上に対する免疫がない
2. 肝移植後2年以上経過
3. 肝機能、ビリルビンが安定し、6カ月以内の拒絶反応がない
4. 6カ月以内のガンマグロブリン使用、全身のコルチコステロイド投与（>0.2 mg/kg/日）なし
5. リンパ球>1,500, CD4>700（6歳未満）、リンパ球>1,000, CD4>500（6歳以上） リンパ球幼若化（PHA）試験正常、血清IgG>500 mg/dL
6. 免疫抑制薬のトラフ タクロリムス<5 ng/mL, シクロスポリン<100 ng/mL
7. 保護者がワクチン接種を希望し、リスク・ベネフィットについての説明を受けた上、書面で同意している

3. 結果

2002年2月から2010年7月までに、合計28例（女児17例，男児11例）に延べ103接種を行った。基礎疾患は、胆道閉鎖が24例，劇症肝炎が2例，Wilson病が1例，Alagille症候群が1例であった。移植年齢は中央値12カ月（5～135カ月），移植後初回ワクチンまでの期間は中央値44カ月（28～138カ月）であった。

各ワクチンにおける観察期間（中央値，観察期間の範囲）は、表5のとおりである。抗体獲得率（表6）は、麻疹・風疹で10割，水痘とムンプス（Hoshino株）では8～9割程度，ムンプス（Torii株）では4割であった。ムンプス（Torii株）では、初回で免疫が獲得できなかった。

初回で抗体獲得できなかった例（primary vaccine failure：PVF），一度免疫を獲得してその後陰性化してしまった者（secondary vaccine failure：SVF）（表7）は、麻疹や水痘で比較的多くみられたが、風疹においては1例もなかった。また、水痘ワクチンのPVF，SVFそれぞれ1例ずつ，周囲の流行に合わせて水痘の発症がみられたが、いずれも水疱が10～30個程度で，入院を必要としなかった。この2例以外，接種期間中に4疾患に罹患した者はいなかった。

ブースター効果，すなわち，一度低下した抗体価が症状の出現なく周囲の流行に合わせて有意に再上昇した例（表8）は，水痘とムンプスに多くみられた。なお，抗体価の有意上昇（ペア

表5 初回ワクチン接種後の観察期間—肝移植後患児への生ワクチン接種（自験例）

	中央値	最短	最長
麻疹 AIK-C	2年4カ月	0年1カ月	8年3カ月
風疹 TO-336	2年7カ月	0年1カ月	8年4カ月
水痘 Oka	1年3カ月	0年1カ月	8年0カ月
ムンプス Torii	0年3カ月	0年2カ月	0年7カ月
ムンプス Hoshino	2年2カ月	0年1カ月	6年0カ月

初回ワクチン接種から，最後の抗体検査日（2回目の接種が行われた場合はその日）まで

血清）とは，NT，HIについては4倍以上，IgGについては当院での検討での最大の coefficient of variation（= $\pm SD / \text{average of the data}$ ， $\pm 10\%$ ）の4倍（ $\pm 40\%$ ）以上の上昇とした。

有害事象としては，関連は不明であるが，1例（4歳女児）が，麻疹ワクチン接種2週間後に不明熱で入院し抗菌薬投与で軽快した。2例（5歳男児，3歳女児）が，ムンプスワクチン接種3週間頃に一過性の耳下腺腫脹が認められた。再移植となった例やワクチンが原因と考えられる肝臓の線維化進行の症例は認められなかった。

4. 考察

28例に対して生ワクチンを延べ103接種し，おおむね良好な抗体を獲得でき，かつ安全に実施できた。麻疹ワクチン（AIK-C株）の抗体獲得は良好であるが抗体持続はやや劣ること，風疹ワクチン（TO-336株）については抗体獲得も抗体持続も非常に優れていること，水痘ワクチン（Oka株）とムンプスワクチン（Hoshino

表6 抗体獲得率—肝移植後患児への生ワクチン接種（自験例）

	ワクチン接種者数 (うち、接種後抗体 確認した者)	初回接種後の 抗体獲得率、内訳	初回および再接種後の 抗体獲得率、内訳
麻疹 AIK-C	20 (20)	100% 20/20	100% 29/29
風疹 TO-336	20 (19)	100% 19/19	100% 19/19
水痘 Oka	19 (18)	78% 14/18	85% 23/27
ムンプス Torii	3 (3)	0% 0/3	43% 3/7
ムンプス Hoshino	16 (16)	88% 14/16	89% 17/19

表7 vaccine failure—肝移植後患児への生ワクチン接種（自験例）

	ワクチン接種者数 (うち、接種後抗体 確認した者)	初回接種後の PVF (うち、流行期に発症)	初回接種後の SVF (うち、流行期に発症)
麻疹 AIK-C	20 (20)	0	6
風疹 TO-336	20 (19)	0	0
水痘 Oka	19 (18)	4 (1)	5 (1)
ムンプス Torii	3 (3)	3	—
ムンプス Hoshino	16 (16)	2	1

PVF : primary vaccine failure, SVF : secondary vaccine failure
いずれも発症の有無は問わない。

表8 ブースター効果—肝移植後患児への生ワクチン接種（自験例）

	ワクチン接種者数 (うち、接種後抗体 確認した者)	延べ★ ワクチン接種者数 (うち、接種後抗体 確認した者)	ブースター効果 回数
麻疹 AIK-C	20 (20)	29 (29)	3
風疹 TO-336	20 (19)	20 (19)	2
水痘 Oka	19 (18)	28 (27)	10
ムンプス Torii	3 (3)	7 (7)	1
ムンプス Hoshino	16 (16)	19 (19)	13
合計	78 (76)	103 (101)	29

★初回接種+再接種

株)については抗体獲得は麻疹、風疹よりは劣るがおおむね良好、抗体持続は風疹よりは劣ることが確認された。なお、ムンプスワクチン(Torii株)における抗体獲得が不良であったため、途中からすべてHoshino株に変更したところ良好な抗体獲得を得ることができた。

過去の報告では接種条件が異なるものの、麻疹については41% (7/17)⁷⁾、85% (11/13)²⁾、

73% (19/26)⁸⁾、風疹については100% (2/2)²⁾、水痘については71% (5/7)²⁾、65% (20/31)⁸⁾、87% (13/15)⁹⁾、ムンプスについては100% (6/6)²⁾と報告されており、このうち日本のKanoら²⁾の成績は、症例数が少なめではあるものの今回の成績とほぼ同様に良好であった。

免疫獲得後、抗体価が低下傾向にあったものが、周囲の流行により症状の出現なく再上昇し

た症例が多数みられた。このことは、もし彼らがワクチンを接種していなかった場合に、それらの疾患に罹患していた可能性が高いことを意味する。この傾向は定期接種の対象となっていない水痘とムンプスに著明で、国内ではこれらの2疾患が流行していることを示す。こうしたブースター効果は、移植後患者へのワクチンの有効性を直接表現したものである。一方、水痘ワクチンで抗体獲得が得られなかった1例、得られたが抗体価が低下していった1例で、それぞれ軽症の水痘の発症があった。軽症化したのはワクチン接種によると考えられるため、一定の効果はあったと考えられる。

麻疹ワクチン接種2週後に不明熱のため入院した患者を1例認めた。麻疹ワクチン接種により一過性の免疫低下が起きた可能性は否定できないが、ワクチン接種との因果関係は不明である。ムンプスワクチン(Hoshino株)接種後に耳下腺腫脹を認めた例が2例あったが、一般的にHoshino株接種後に3.5%認められること¹⁰⁾、いずれも一過性であったことから、重大な副作用とは考えていない。

今回、液性および細胞性免疫機能検査を含めた接種基準を設けて、肝移植後患者に生ワクチン接種を行い、安全かつ有効に接種ができたと考えられる。今後は、流行が差し迫った状態にある移植後患者への緊急ワクチン接種の必要性を検討する必要があるかもしれない。しかし、いずれの疾患もワクチンの定期接種化、強化(例:麻疹撲滅 <http://idsc.nih.gov/disease/measles/index.html>)を進めていけば、移植後患者も流行におびえることなく過ごせるかもしれない。

おわりに

移植前後のワクチン接種について、とくに肝

移植後の生ワクチン接種について説明した。移植前後のワクチン接種については確立途上の領域であることから、これからの新しい知見に期待する。



- 1) 日本造血細胞移植学会(編):造血細胞移植ガイドライン. 予防接種, 2008
<http://www.jshct.com/guideline/pdf/2008yobousesshu.pdf>
- 2) Kano H et al : Efficacy and safety of immunization for pre- and post-liver transplant children. *Transplantation* 2002 ; 74 : 543-550
- 3) 菅原民枝ほか : 水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析. *感染症学雑誌* 2006 ; 80 : 212-216
- 4) 菅原民枝ほか : ムンプスワクチン定期接種化の費用対効果分析. *感染症学雑誌* 2007 ; 81 : 555-561
- 5) Danzinger-Isakov L, Kumar D : the AST Infectious Diseases Community of Practice Guidelines for Vaccination of Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : S258-S262
- 6) Shinjoh M et al : Effective and safe immunizations with live-attenuated vaccines for children after living donor liver transplantation. *Vaccine* 2008 : 6859-6863
- 7) Rand EB, McCarthy CA, Whittington PF : Measles vaccination after orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1993 ; 123 : 87-89
- 8) Khan S, Erlichman J, Rand EB : Live virus immunization after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2006 ; 10 : 78-82
- 9) Weinberg A et al : Safety and immunogenicity of varicella-zoster virus vaccine in pediatric liver and intestine transplant recipients. *Am J Transplant* 2006 ; 6 : 565-568
- 10) Nagai T et al : A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* 2007 ; 25 : 2742-2747