



2015年4月1日放送

## 「小児臓器移植患者への予防接種」

国立成育医療研究センター 生体防御系内科部感染症科医長  
宮入 烈

### 日本における小児臓器移植の現状と感染症

現在国内で、臓器移植を受ける子供の数は年間約200人弱と推計されています。臓器別では、肝臓が約100人、腎臓が約80人で、肺、心臓、小腸はそれぞれ年間数例に留まります。臓器移植法の改正などを背景に脳死ドナーからの移植も増えています。

固形臓器移植を受けた患者は、免疫抑制薬の長期投与などによって、感染症にかかりやすい状態にあります。多くの場合、合併症としての感染症は避けられませんが、一部ワクチンで予防可能な感染症もあります。移植患者においてこれらは、生命予後に直結する重大な疾病です。

不活化ワクチンで予防できる疾患のうち、インフルエンザウイルス感染症は重症化し、時に急性拒絶反応の誘因となることが報告されています。肺炎球菌についても、移植後の小児患者における侵襲性感染症の報告があります。B型肝炎についてはドナー由来の感染事例もしばしば報告され、発症時は予後も不良であることが知られています。ヒトパピローマウイルス感染者については、女性の場合上皮内癌のリスクが健常人に比して20-100倍にも高くなることが報告されています。

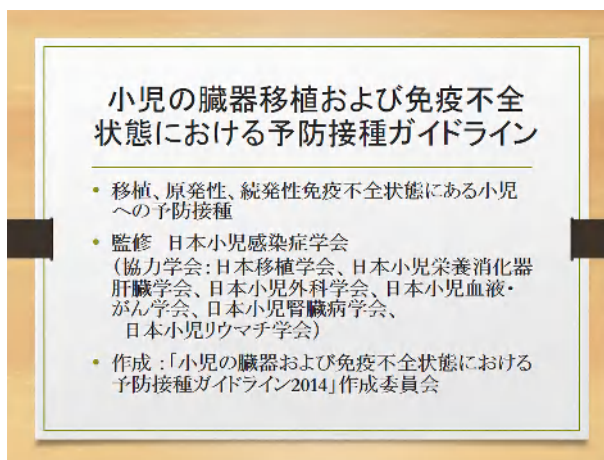
生ワクチンの対象となるVPDについても様々な報告が存在します。特に水痘は、免疫抑制状態においては、時に多臓器不全に陥ることがあります。死亡率は約7%にもものぼり、健常人の数千倍のリスクがあると言われていました。免疫不全者の麻疹も死亡率が高く、肺炎や脳炎合併例が報告されています。

小児臓器移植と感染症	
<b>不活化ワクチン関連VPD</b>	
インフルエンザ	重症化、急性拒絶反応誘導
肺炎球菌	侵襲性感染症(敗血症、肺炎)
B型肝炎	ドナー由来のDenovo肝炎
ヒトパピローマウイルス	上皮内癌のリスク上昇
<b>生ワクチン関連VPD</b>	
水痘	内臓播種・多臓器不全による死亡
麻疹	肺炎、脳炎 死亡例

## 小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン

移植患者に対する予防接種は、その有効性や安全性に関する情報が少なく、これまで接種方法が明確ではありませんでした。

そこで移植や免疫不全状態の小児を診療・研究している各学会の専門家で委員会を組織し、2014年に小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドラインを発表しました。予防接種に関わる臨床的な疑問に対してエビデンスとエキスパートオピニオンを加えた現時点での最良の選択が反映されています。

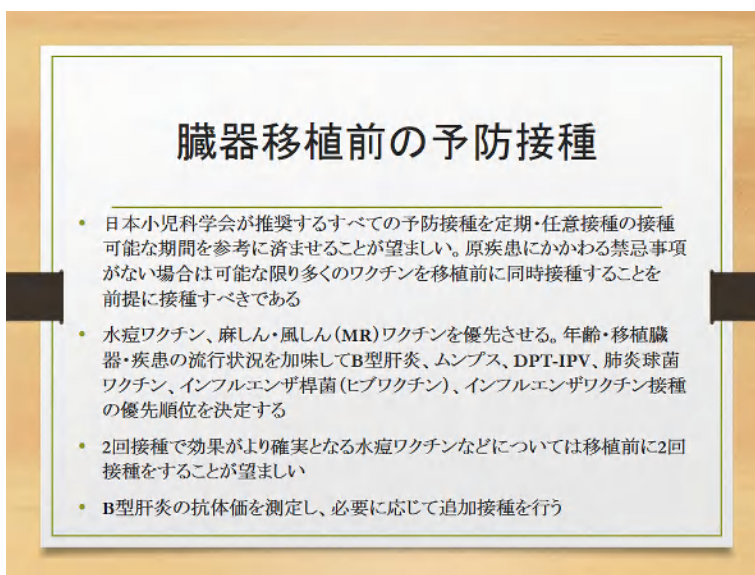


### 臓器移植前の予防接種

多くの場合、移植の原因となる病気を発症してから移植に至るまでには時間があります。移植後は手術の侵襲や免疫抑制がかかるためワクチン接種が制限されます。したがって、臓器移植を予定している患者には、可能な限り多くの予防接種を済ませておくことが望ましいのです。

不活化ワクチンについては、移植後に抗体価が減衰することが確認されていますが、多くの場合は不活化ワクチンの単回追加接種により抗体価の上昇が得られることから、移植前のワクチン接種による基礎免疫の獲得が示唆されます。したがって、可能な限り接種をすすめることが重要です。優先順位は、年齢や基礎疾患の種類によって異なりますが、前述のように肺炎球菌やB型肝炎ワクチンが重症化のリスクを鑑み優先されます。

移植前の基礎疾患のある患者においても生ワクチン接種による抗体陽転率は80-90%にのぼり、移植後に減衰は認められるものの50%以上で抗体が残存することが確認されています。中でも水痘や麻疹は重症化しやすく、移植後には原則として接種できないワクチンになるので、優先順位は最も高く、より確



実な効果を得るために2回接種が推奨されます。具体的には、腎移植前の700名以上の小児を対象とした水痘ワクチン接種によって、移植後の水痘や帯状疱疹が減り、2回接種による抗体陽転率は98%であったと報告されています。

接種期間が限られる中で、多くのワクチンが推奨されますが、これを実現するためには同時接種が必要です。健常児における同時接種の検討では、同時接種による重篤な副反応の発生頻度の上昇はなく抗体獲得にも問題はないとされています。移植患者においても国内の検討で特記すべき問題はないことが確認されています。

一方で移植患者では原疾患に応じた予防接種の禁忌・注意事項に留意する必要があります。例えば先天代謝異常症では予防接種を契機とした急性増悪の報告も散見されます。症例ごとに専門医の意見をもとに、状態が安定していることを確認し接種を行うことが必要です。

### **固形臓器移植患者において移植後に推奨されるワクチンは何か？**

移植後のワクチン接種の適否を考える上では、対象となる各疾患の流行状況、患者がその疾患に罹患した場合のリスク、ワクチンの有効性を総合的に判断する必要があります。

まずは不活化ワクチンについてです

予防接種は免疫を誘導する行為ですが、それが拒絶の誘因にならないか、リスクに見合う有効性があるのかを検証する必要があります。多くの文献を確認した結果、不活化ワクチン接種と拒絶を強く結びつける根拠はありませんでした。移植後に必要な不活化ワクチンを接種することが推奨されます。ただし、接種に際しては患者の状態が安定していることが前提で、接種時期はインフルエンザワクチンで移植後6ヶ月以降、その他のワクチンは移植後1年をめぐります。

#### **移植後患者の不活化ワクチン**

- 不活化ワクチン接種と拒絶を結びつける根拠はなく、移植後に必要な不活化ワクチンを接種することが推奨される
- 接種に際しては患者の状態が安定していることが前提で、接種時期はインフルエンザウイルスワクチンで移植後6か月以降、その他のワクチンは移植後1年をめぐとする

移植後の患者に対する不活化ワクチンに関する知見はインフルエンザワクチンの経験と報告によるものが多く、有効性と安全性が確認されています。インフルエンザワクチンについては、多数の前方視的検討を含む報告が成人領域を中心になされており、健常人と同様の安全性と有効性が確認されています。成人の腎移植患者において、接種群における生命予後や臓器予後が非接種群より優れているという報告もあります。小児でも、健常児と同様の抗体獲得率が報告されています。他のワクチンの報告は少ないながら同様の結果となっています。

移植患者など免疫抑制患者に対しては、海外では特殊なスケジュールが推奨されているワクチンもあります。例えば肺炎球菌ワクチンについては、小児肺炎球菌ワクチンを接種し、引き続き 23 価肺炎球菌多糖体ワクチンを接種する方法で抗体獲得率が上がると報告されています。また B 型肝炎ワクチンは移植後 1 年における抗体陽性率が 32% と著明な減衰が認められるため、HBs 抗体価のフォローと必要に応じて追加接種が推奨されています。他のワクチンについては、追加接種の必要性は今後の検討課題となっています。

### 固形臓器移植患者において生ワクチンの接種は可能か？

生ワクチンは、弱毒化されたウイルスや細菌を用いています。健常児ではワクチン株の増殖により病気を起こすことは稀ですが、免疫抑制者ではワクチン株による病気を発症するリスクが高まります。したがって移植後の生ワクチン接種は原則として禁忌とされています。しかしながら、これらの感染症には日常生活の中で自然に罹患する可能性があり、その場合は生命を脅かす可能性もあります。実に本邦では水痘、ムンプスの持続的な流行が認められています。近年定期接種化は進みつつありますが、過去にワクチン接種を受けず成人となった免疫未獲得者が存在し、2012-13 年には成人を中心とした風しんの大流行が認められ、麻疹についても同様の流行のリスクを抱えています。

**移植後の生ワクチン**

- 移植後の生ワクチン接種は原則として推奨されない
- 水痘・麻疹・風しん・ムンプスワクチンについては流行状況などを加味し、各施設で臨床研究として施行することを考慮する

これらの疾患の重症度を考慮し一部の施設では、移植臓器の機能や全身状態が安定しており、免疫抑制薬が最小限になっていること、免疫学的な検査所見が正常範囲であることを条件に、臨床研究として移植後の生ワクチンの接種を行っています。実施に当たっては倫理委員会での検討や十分なインフォームドコンセントを得ることが必要です。過去の報告例における有効性、安全性のデータの集積からは計 150 名を超える知見があり、抗体獲得率は 50-80% とされています。副反応については現在の所、重篤なものは報告されていませんが、健常児と同様に発熱、局所反応、水痘発疹、耳下腺腫脹などが報告されています。

### 固形臓器移植患者の同居家族に推奨されるワクチンはなにか？

患者家族を介した感染の事例は日常的に経験するものであり、免疫不全患者の家族はインフルエンザワクチンの接種を受けるように推奨されています。同様に他の不活化ワ

ワクチンも接種されていないものは推奨されます。

一方で生ワクチン接種も同様に勧められますが、ロタウイルスワクチンについてはワクチン株ウイルスの排泄が認められるため、家族へ接種する場合は手洗いなどの指導が必要となります。また水痘ワクチン株により軽症の水痘を発症することがあり、水痘ワクチンの接種をうけた家族は皮疹の出現に注意が必要です。

### 家族に推奨されるワクチン

- 患者周囲の医療従事者、濃厚接触者、家族は不活化ワクチンによる予防接種を積極的に受けるべきである
- 患者の家族への生ワクチン接種後はワクチンウイルスの排泄に注意すべきである
- 移植ドナーとなる患者家族は、予防接種歴を確認し必要なワクチンを接種すべきである。ただし、生ワクチン接種は移植3週間前までには終了すべきである

以上、小児の固形臓器移植患者に対する予防接種について概説しました。将来的には新しい疫学やエビデンスの集積とともにガイドラインも形を変えていくものと思われます