

本邦小児における同種造血幹細胞移植後予防接種の現状と生ワクチン接種効果への関連因子の調査研究

日本小児血液・がん学会 造血細胞移植委員会

佐藤 篤、福島 啓太郎、矢部 普正、
森本 哲、長澤 正之、井口 晶裕、
平山 雅浩、田内 久道、安井 昌博、
日野 もえ子、加藤 格、橋井 佳子(委員長)

研究事務局 宮城県立こども病院 血液腫瘍科
南條 由佳

研究協力 宮城県立こども病院 血液腫瘍科
鈴木 資

本日の発表

- 本研究の背景
- 先行研究の紹介
- 本研究の紹介と進捗状況

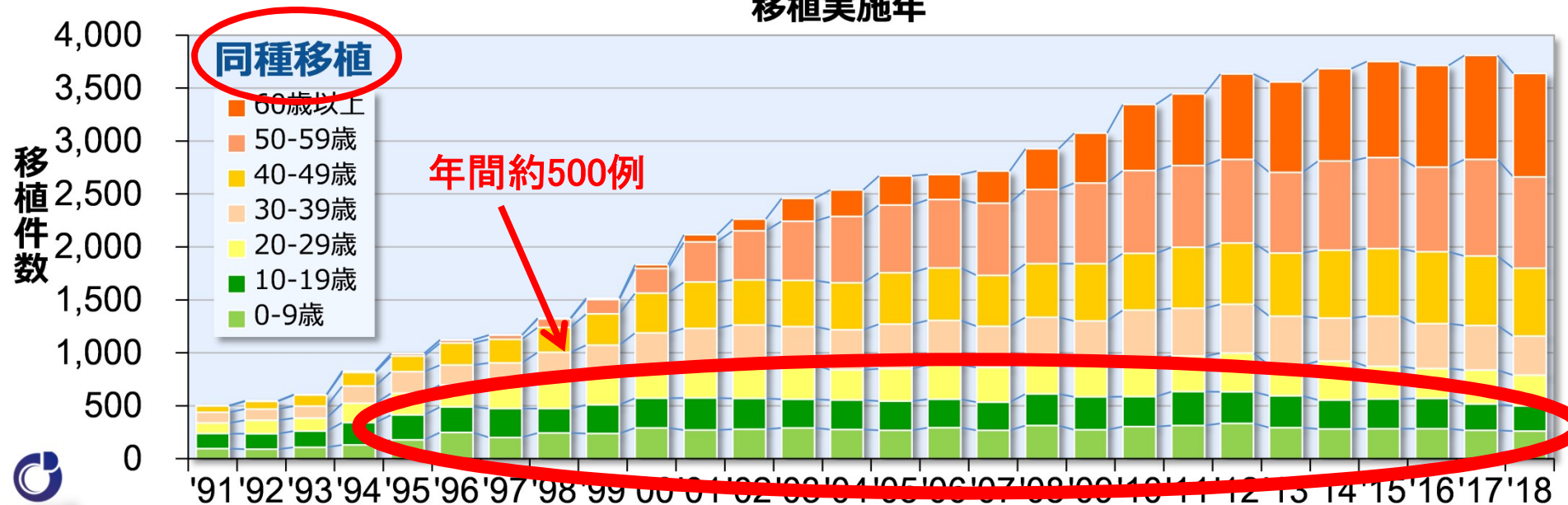
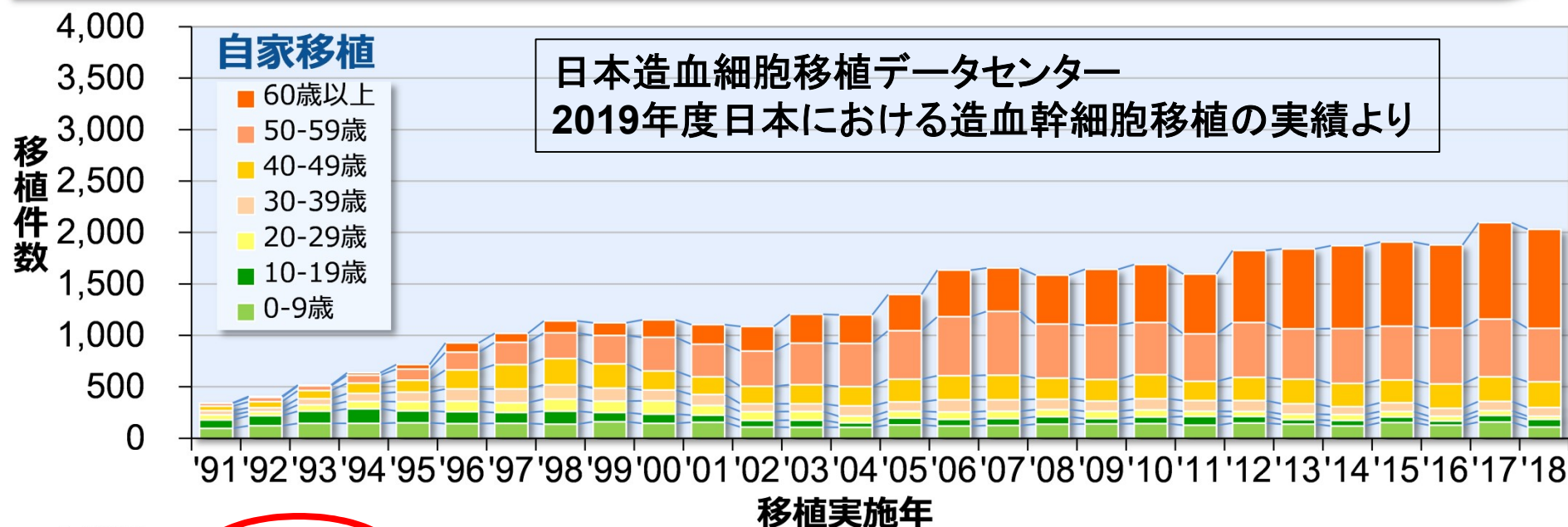
本日の発表

- 本研究の背景
- 先行研究の紹介
- 本研究の紹介と進捗状況

造血幹細胞移植件数の年次推移

●●● 患者年齢階級別 ●●●

自家移植
同種移植



移植後の成績 年齢別

●●●白血病(急性骨髄性白血病/急性リンパ性白血病)●●●

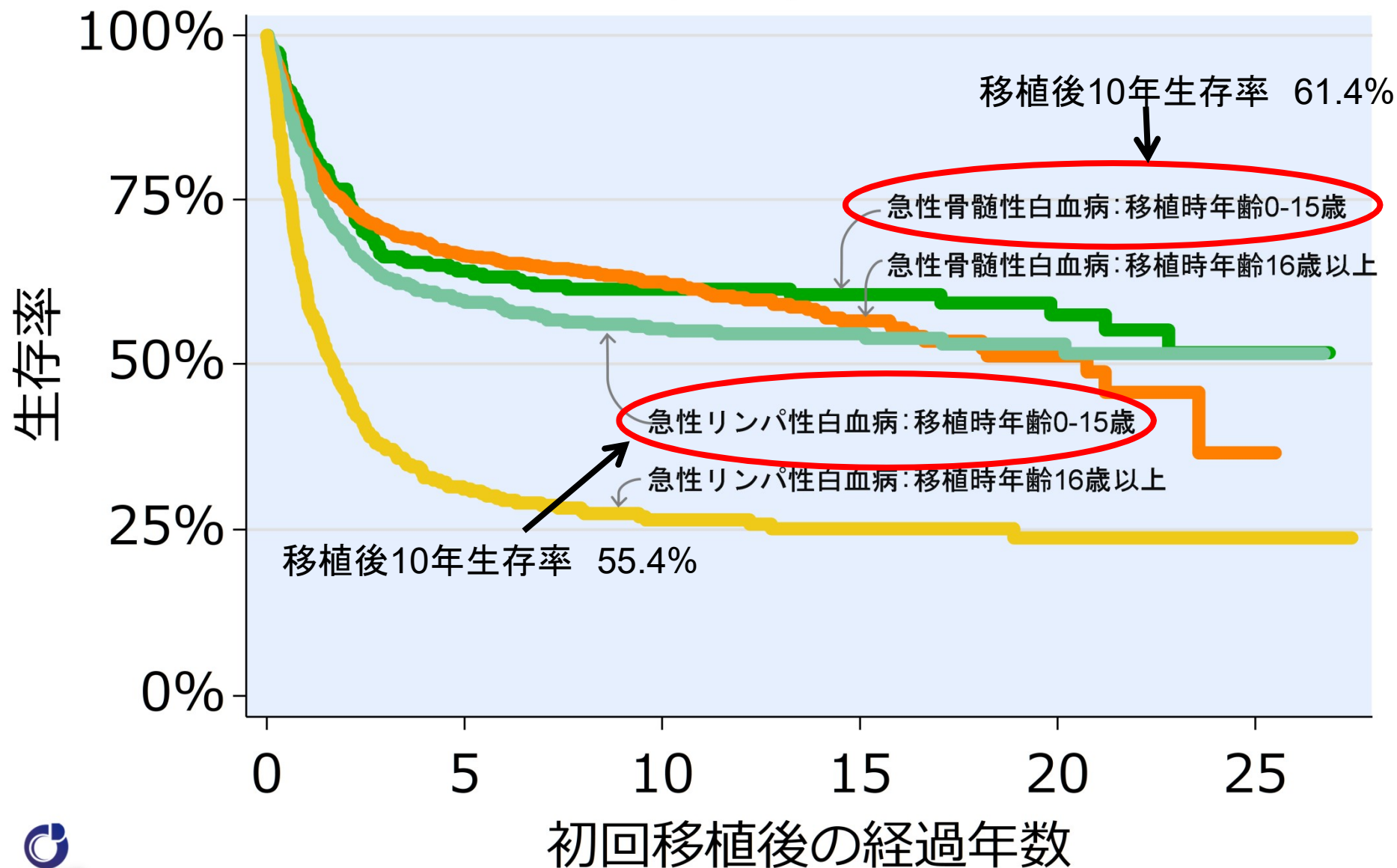
自家移植

移植時年齢

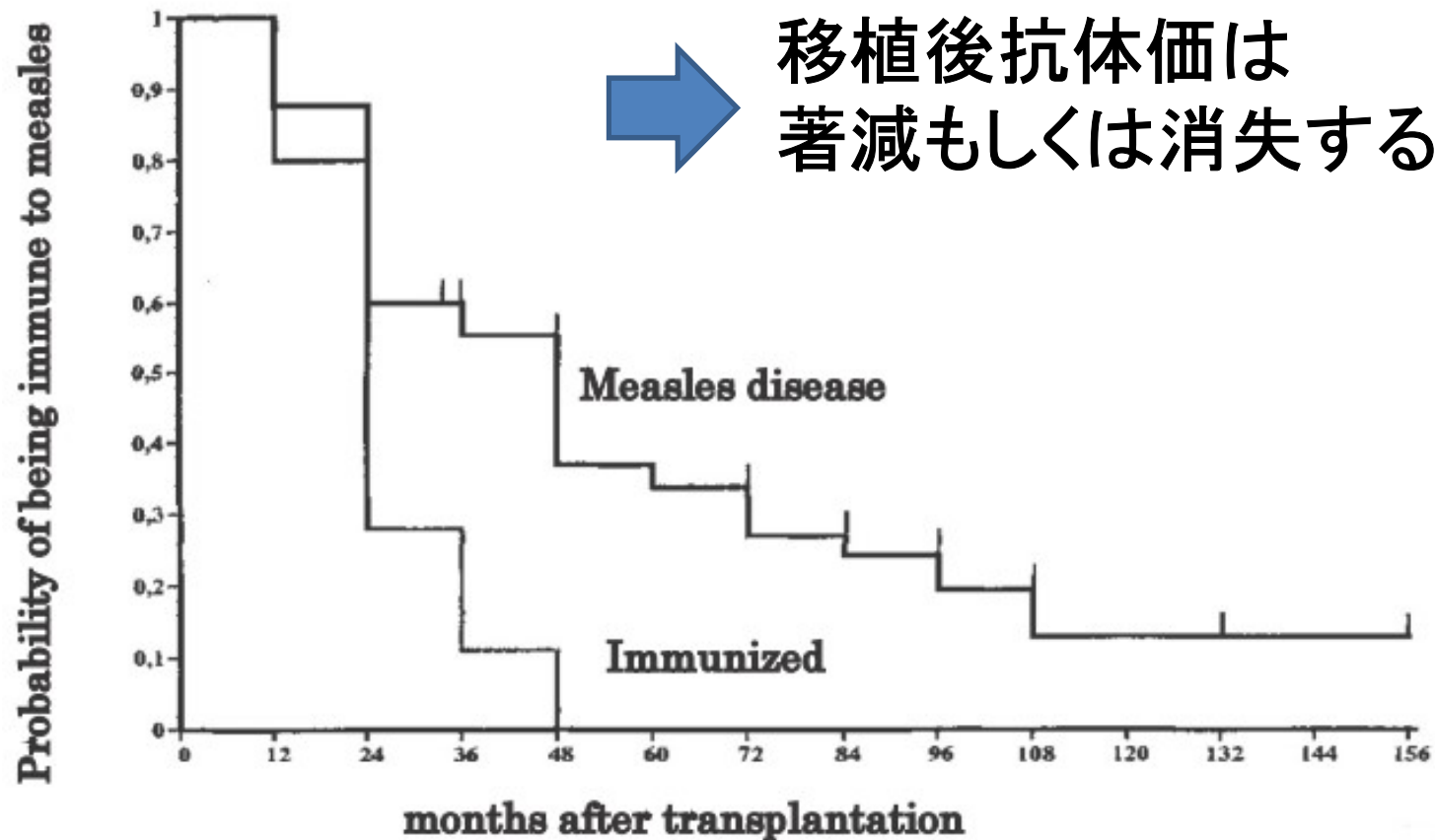
0~15歳

16歳以上

1991年~2018年に移植された登録例の生存率 (初回移植)



造血幹細胞移植(SCT)後の 麻疹抗体価の推移



Ljungman P et al. Blood 84: 657-663, 1994

造血幹細胞移植後 予防接種ガイドライン

造血細胞移植学会作成

- 2008年第1版、2014年第2版、2018年第3版
- 2018年第3版では

不活化ワクチン



生ワクチン

移植後6-12カ月以降
cGVHDがない

移植後24カ月以降
cGVHDがない
免疫抑制剤
投与がない

予防接種推奨スケジュール

不活化ワクチン初回接種日*:										
	病原体	商品名	備考	移植 ≥12か月後*					移植 ≥24か月後**	
				初回	1か月後	2か月後	4か月後	10か月後	初回	1か月後
不活化 ワクチン	ジフテリア, 百日咳, 破傷風, 不活化ポリオ (DPT-IPV)	テトラビック®, クアトロバック®, スクエアキッズ®	0.5 mlを3回	●		●	●			
	インフルエンザ菌b型 (Hib)	アクトヒブ®	0.5mlを3回	●		●	●			
	肺炎球菌	プレベナー13®,	0.5mlを3回	●		●	●			
		ニューモバックス®	0.5mlを1回					●		
	インフルエンザウイルス	各社から	13歳未満または最初の冬前	●	●	● 生ワクチンにおいても長年の臨床経験から安全性は実証されている				
			13歳以上かつ2回目以降	●						

生ワクチン初回接種日**:										
	病原体	商品名	備考	移植 ≥12か月後*					移植 ≥24か月後**	
				初回	1か月後	2か月後	4か月後	10か月後	初回	1か月後
生ワクチン	麻しん, 風しん	ミールビック®, 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン®, はしか風しん混合生ワクチン®	1歳以上: 0.5 mlを2回						●	●
	水痘	乾燥弱毒生水痘ワクチン®	1歳以上: 0.5 mlを2回						●	●
	流行性耳下腺炎	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン®, おたふくかぜ生ワクチン®	1歳以上: 0.5 mlを2回						●	●

移植後予防接種開始時期の バイオマーカー

SCT後免疫能の回復について予防接種開始の指標となる、実地臨床で簡便に利用可能な情報が十分ではない。



2018年第3版のガイドラインでも提示されていない。

本日の発表

- 本研究の背景
- 先行研究の紹介
- 本研究の紹介と進捗状況

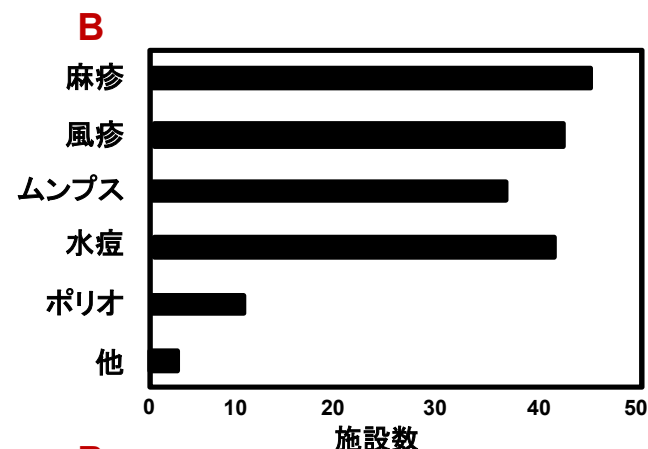
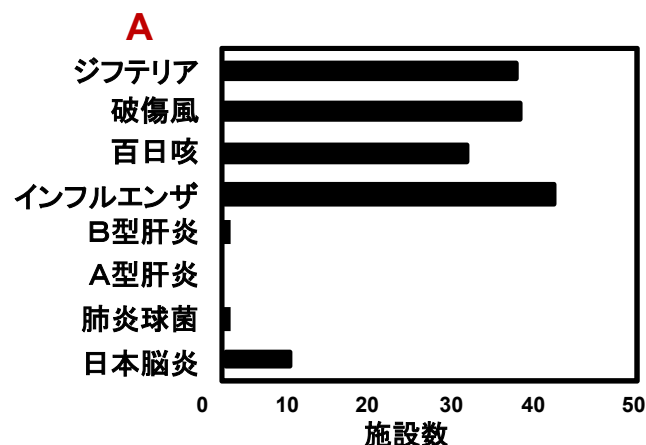
移植後予防接種の本邦における現状

免疫抑制剤投与終了患児における実施状況

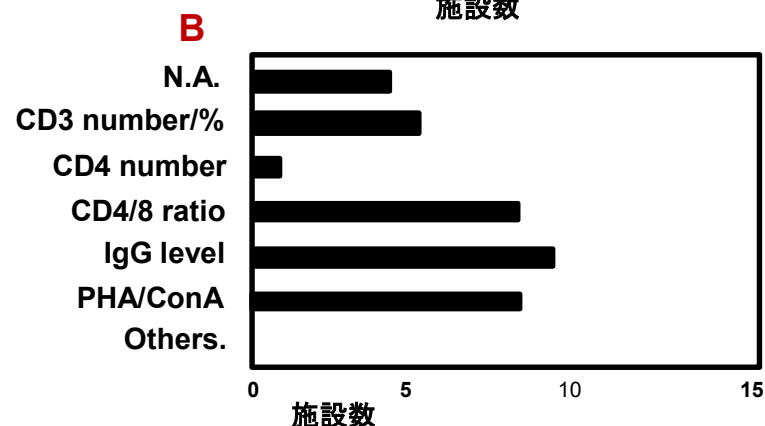
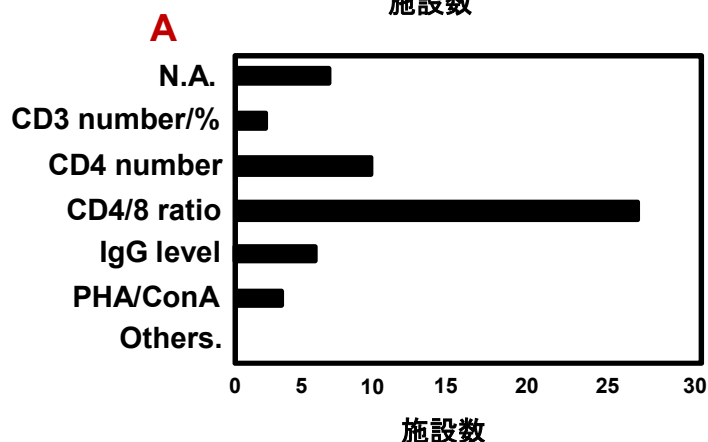
A: 不活化ワクチン

B: 生ワクチン

接種ワクチン



接種の指標



梅田 雄嗣ら、日小血会誌 22:340-346,
2008より抜粋 (53施設)



その後の検討は十分ではない

小児への移植後予防接種 抗体獲得関連因子の検討(1)

Vaccine	Factor	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
Diphtheria	Older age at immunization	1.12	1.05-1.19	<0.001
DTaP recipients	Lower CD19 counts	4.1	1.37-12.29	0.012
Td recipients	Older age at immunization	1.1	1.02-1.19	0.015
Tetanus	Higher serum IgM level	1.05	1.02-1.09	<0.001
	Extensive cGVHD versus limited or none	4.35	1.02-20.00	0.046
Pertussis	Lower CD19 counts	2.87	1.02-8.12	0.046
Measles	Lower CD3 counts	1.63	1.06-2.51	0.026
Mumpus	Lower serum IgG level	1.01	1.00-1.02	0.052
	Negative titre before immunization	2.38	1.08-5.26	0.033

>1 year survivors after allo-HSCT n=210

Inaba H et al. Br J Haematol 156:109-117, 2011より改変

小児への移植後予防接種 抗体獲得に関する検討 (2)

青木 孝浩ら、日本造血細胞移植学会誌 3:86-92, 2014

生ワクチンについて (n=44)

開始基準

- ・移植後24カ月以降
- ・免疫抑制剤使用なし、cGVHDなし
- ・リンパ球数とCD4陽性細胞数
 - 6歳未満 > 1500/ μ L or > 700/ μ L
 - 6歳以上 > 1000/ μ L or > 500/ μ L
- ・リンパ球幼弱化反応(PHA)正常
- ・IgG > 500 mg/dL
- ・輸血後or ガンマグロブリン投与後 $\geq$ 3カ月
- ・ガンマグロブリン大量療法後 $\geq$ 6カ月

抗体陽性化率

麻疹	62.8%
風疹	67.6%
水痘	58.6%
ムンプス	12.5%

抗体陽性化に 関わる因子



麻疹: 血縁、非血縁
風疹: 移植ソース
にて有意差あり

小児への移植後予防接種 抗体獲得に関する検討 (3)

■ *The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology* vol. 56(1): 32-39, 2019

／ 原 著 ／

造血細胞移植患者の生ワクチン接種後抗体価陽性化に関する免疫学的 指標の検討

南條由佳*, 鈴木 資, 鈴木 信, 小沼正栄, 佐藤 篤, 今泉益栄

宮城県立こども病院血液腫瘍科

目的

小児血液疾患患者においてSCT後の生ワクチン接種をより効果的に行うための指標となる、免疫学的機能及び検査について検討する。

方法

移植後生ワクチン接種開始時の免疫能とワクチン接種後の抗体価を後方視的に解析。

対象

- ・2003年9月から2016年9月までSCT実施
- ・移植後1年以上経過
- ・麻疹風疹、水痘、ムンプスのうち2種類以上のワクチン接種を実施
- ・接種後ワクチンの抗体価を測定した患児

 **13名**

生ワクチン開始基準

- ①移植後24ヶ月以上が経過
- ②免疫抑制剤の使用がない
- ③リンパ球幼若化試験正常
- ④IgG 年齢別正常域
- ⑤CD4/8比 1以上
- ⑥通常量のガンマグロブリン投与から3ヶ月以上経過
- ⑦大量ガンマグロブリン投与から6ヶ月以上経過

日本造血細胞移植学会の「造血細胞移植ガイドライン
予防接種」と、伊藤らの免疫異常伴う基礎疾患を
有する患者における予防接種実施基準を参照

結果

	ワクチン前抗体価陽性数	1回接種後の抗体価陽性率	2回目接種後の抗体価陽性率
麻疹	1 / 12 例	69.2% 9 / 13例	0% 0 / 1例
風疹	3 / 12例	53.8% 7 / 13例	100% 2 / 2例
水痘	0 / 12例	40% 4 / 10例	100% 1 / 1例
ムンプス	0 / 12例	16.7% 2 / 12例	25% 1 / 4例

ワクチン前の抗体価陽性例は全例、ワクチン接種後の抗体価も陽性
ムンプスワクチンは2回接種しても抗体価陽性率低い。

ワクチン高有効率群と低有効率群の比較

		ワクチン高有効率群(n=7)	ワクチン低有効率群(n=6)	P value
移植時年齢(歳)		5.2	6.4	0.703
原疾患	悪性疾患	4	4	1
	非悪性疾患	3	2	
移植前処置	骨髄破壊的前処置	4	4	1
	骨髄非破壊的前処置	3	2	
移植細胞	血縁 骨髄	4	2	0.493
	非血縁骨髄	1	3	
	臍帯血	2	1	
急性GVHD grade2以上	あり	1	2	0.559
	なし	6	4	
慢性GVHD	あり	2	2	1
	なし	5	4	

ワクチン高有効率群と低有効率群の比較

	ワクチン高 有効率群 (n=7)	ワクチン低 有効率群 (n=6)	P value
移植から免疫抑制剤中止までの期間 (月)	18.9	22.3	0.558
移植から生ワクチンまでの期間 (月)	28.6	40	0.125
ワクチン開始時のリンパ球数 (/ μ l)	3975.6	3674	0.718
ワクチン開始時のT細胞数 (/ μ l)	2597.5	2023.4	0.737
ワクチン開始時のCD4/8比	1.65	1.46	0.74
ワクチン開始時のCD4陽性細胞 (/ μ l)	1483.2	1127.3	0.496
ワクチン開始時のPHAリンパ球幼若化試験 S.I値	1314.4	443.8	0.017
ワクチン開始時のIgG (mg/dl)	761.6	794	0.785

抗体価陽性率とvaccine failureと関連する因子

文献	患者数	ワクチン後の抗体価陽性率				vaccine failureと関連する因子
		麻疹	風疹	水痘	ムンプス	
Spoulou V et al	30	23.3%	90%	–	36.6%	–
Ljungman P et al	395	66%	–	–	–	年齢が低い, 罹患歴なくワクチン接種, 急性GVHD II–IV
King SM et al	22	77%	91%	–	87%	–
Inaba H et al	210	66.7%	92.3%	–	61.5%	年齢が高い, CD3,CD4,CD19陽性細胞が少ない, ワクチン前抗体価陰性, 急性or慢性GVHD, 前処置に照射含む
青木ら	44	62.8%	67.6%	58.6%	12.5%	–
南條ら(当科)	13	69.2%	53.8%	40.0%	16.7%	PHAリンパ球幼若化試験のS.I値が低い

本日の発表

- 本研究の背景
- 先行研究の紹介
- 本研究の紹介と進捗状況

予定症例数

- ・本邦における小児移植例 年間500例
- ・3年間
- ・回収率約70%



1000例

研究の意義

移植後予防接種の実施率や抗体
価獲得率の向上に寄与



小児がんなど移植を必要とする子
どもたちのQOL向上に貢献する

評価項目

● 施設用調査票

- ・不活化、および生ワクチン予防接種の開始基準
- ・ガイドラインを知っているかどうか
- ・ワクチン毎接種回数

● 患者用調査票

- ・患者情報 移植時年齢、原疾患、前処置、移植ソース、急性GVHD、慢性GVHD
- ・生ワクチン接種開始前の免疫学的検査結果
IgG、IgA、IgM、WBC 数(/ μ L)、リンパ球(%)、
CD4細胞(%)、CD4/8、PHA 及びConA刺激
リンパ球幼若化反応 Stimulation Index
- ・生ワクチン毎 初回および再接種後の抗体価
- ・ワクチン株による感染症の有無 データ

昨年度以降の研究の進捗

- 2019年3月 ハートリンクワーキングプロジェクト
小児がんフォローアップ研究助成 採択
- 2019年9月 文書完成 研究計画書、施設調査票、患者調査票、
施設長への研究依頼書、情報公開書
- 小児血液・がん学会 研究審査委員会へ提出
- 2020年1月 小児血液・がん学会 研究審査委員会
へ修正計画書等提出
- 2020年2月 小児血液・がん学会 研究審査委員会 承認
- 2020年3月 研究代表者施設 倫理委員会
承認

現 在

- 施設用調査

SurveyMonkeyによるWebアンケート作成中

- 患者用調査

協力施設配布用

調査票エクセルファイルの完成

エクセルファイルの自動集計システムの完成



近日中に研究開始予定です

患者調査票エクセルファイル

「本邦小児における同種造血幹細胞移植後予防接種の現状と生ワクチン接種効果への関連因子の調査研究」 患者調査票

2012年1月-2014年12月の3年間に同種造血幹細胞移植を実施した移植時16歳未満の患者について、ご回答をお願いいたします。
ご回答にあたってのご質問は、宮城県立こども病院 血液腫瘍科 佐藤篤 (asatoh@miyagi-children.or.jp)までお願いいたします。
記載はピンク色の回答欄とラジオボタンをご利用下さい。Tabキーを押すと次の回答欄に移動できます。

1) ご回答者

お名前
ご所属
メールアドレス

2) 症例について

診断名
診断時年齢
性別

	歳	か月
男性	女性	

3) 移植治療について

移植日
移植時年齢
前処置
1. 強度
2. 全身照射
3. ATG
移植ソース
急性GVHD
慢性GVHD

	歳	か月
骨髓破壊的(MAC)		骨髓非破壊的(RIC)
あり	なし	
あり	なし	
骨髓	臍帯血	末梢血幹細胞
なし	Grade I - II	Grade III - IV
なし	限局	広範

移植後予防接種支援の広がり

仙 台 市

骨髄移植等の医療行為により定期予防接種の
免疫が失われた方への再接種費用助成について

骨髄移植等の医療行為により、すでに接種済みの定期予防接種の効果が期待できないと医師に判断され、任意で再度予防接種を受ける場合の費用を助成します。

1. 費用助成の対象者

再接種を受ける日において 20歳未満 であり、次の①②のいずれにも該当する方

- ①接種日に仙台市内に住所を有する方
- ②骨髄移植等の医療行為により、定期予防接種として接種済みのワクチンの免疫が低下または消失したため、再接種が必要と医師に判断されている方

2. 費用助成の対象となる予防接種

予防接種法で定期予防接種に位置付けられている子どもの予防接種のうち、過去に定期接種として接種済みの予防接種

仙台でも昨年度から無料化されました

最後に

- 本邦の同種造血細胞移植後長期生存患児における予防接種の現状や予防接種後の抗体獲得の指標となるバイオマーカーについての調査研究はいまだ十分ではありません。
- 本研究は小児対象に全国規模の多施設共同で行われる本邦初めての調査研究で、ハートリンクワーキングプロジェクトの支援のもと、研究開始準備が整いつつある。
- 本研究を通じて、移植後予防接種の実施率や抗体価獲得率の向上に寄与し、ひいては小児がん患児等のQOL向上への貢献を目指す。