

## 2. アレルギー反応による症状

IgEを介したアレルギー反応はさまざまな全身症状をきたすが、その主な症状は、①皮膚症状、②呼吸器症状、③消化器症状、④心血管系症状の4つである。皮膚症状としては、発赤、痒み、蕁麻疹、血管性浮腫（眼窩周囲や結膜）など、呼吸器症状としては、咽頭の痒みや窒息感、嚥下痛、嘔声、喘鳴、咳、呼吸困難などがあげられる。消化器症状としては、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛など、心血管系症状としては、めまい、血圧低下、頻脈、失神などが代表的症状であり、多彩な症状を呈する。これらの症状は、アレルギーが原因でない他の病態によっても十分起こり得るので、それらとの鑑別が重要である。アレルギー反応の中でも、アナフィラキシーはもっとも重症なアレルギー反応であるが、症状は、蕁麻疹から喘鳴、ショック、呼吸停止による死亡まで幅が広い。一般的に最初の抗原との接触では何も起こらず、2～3週間以降に同じ抗原と接触すると激しい反応が起こることが知られている。したがって、アナフィラキシーを避けるためには、患者のアレルギー歴を十分に把握することが重要である。

## 3. ワクチンに対してのアレルギーが疑われる児への対応

実際の臨床の現場にて、児にワクチンに対するアレルギーが疑われた場合に、その児をどう評価し、そしてワクチンの再接種を行うかが大きな問題となる。その際に重要な質問とそのアプローチを下記にまとめた。

### a. その反応が、IgEを介したの反応であるかどうか

まずは、その反応が接種後の反応であるかどうか、そして接種後どの位の時間で発生したかが重要である。通常、IgEを介した反応であれば、接種後5～30分以内に症状がでることがほとんどである。ただ、まれに、数時間経った後に症状がでることもある。

### b. 過去に同様の反応があったか

過去に同じワクチン、あるいはワクチンの内容物に対して同様の反応を起こしたことがあるか。もしそれが初回のワクチン接種であれば、ワクチンに対する反応である可能性は低い。

### c. 食物アレルギーはあるか

食物アレルギーの病歴も重要で、インフルエンザワクチンや黄熱病ワクチンには卵アルブミンが含まれており、他のいくつかのワクチンには安定剤としてゼラチンが含まれている。したがって、過去に卵やゼラチンに対するアレルギーがある患者でワクチンに対する反応をみた場合には、IgEを介したの反応が考えられる。

### d. 今後、そのワクチン接種が必要か

疑われているワクチン、あるいはその内容物の含まれるワクチンを将来接種する必要があるかどうかは、その患者のそれぞれのワクチンの接種回数、年齢などによるが、抗体価を測定して十分な抗体価がある場合は、疑われているワクチンのその後の接種を差し控えることも可能である。

## II ワクチンによるアレルギー反応

アレルギーのある患者がワクチンを接種する際には、接種しようとするワクチンの中に含まれている含有物に対して、アレルギー反応を引き起こすかどうかの検討が必要である。したがって、まずはそれぞれのワクチンの含有物を知る必要がある。ワクチン含有物で、アレルギー反応をきたす可能性のある主な物質を図1にまとめた。それぞれの物質に対してのアレルギー反応が報告されているが、ここではその中でも報告の多い卵、ゼラチンについて述べることにする。

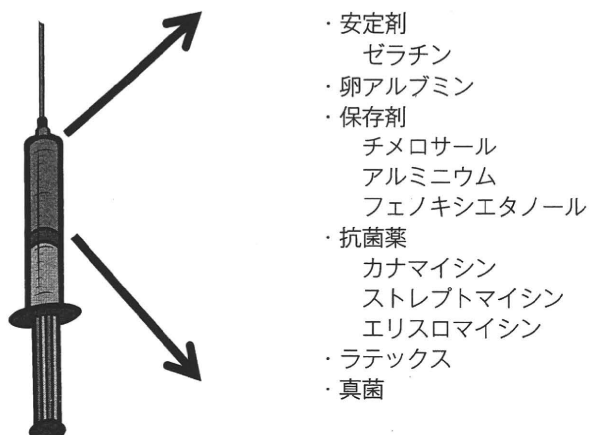


図1 アレルギーの原因となりうる主なワクチンの成分

### Ⅲ 卵アレルギー

#### 1. インフルエンザワクチンに含まれる卵アルブミン量とは

ワクチンの中には、それぞれの製造過程において、発育鶏卵で増殖させるもの（インフルエンザワクチン）や、ニワトリ胚培養細胞で増殖させるもの（黄熱病ワクチン、MR ワクチン（麻疹）、おたふくかぜワクチン）があり、それらのワクチンには卵の成分が含まれる。その中でも代表的なインフルエンザワクチンには、微量の卵アルブミンが含まれているが、卵アルブミンの量は、WHO の基準によると1回の接種あたり  $5\mu\text{g}$  以下とされている。国内の季節性イン

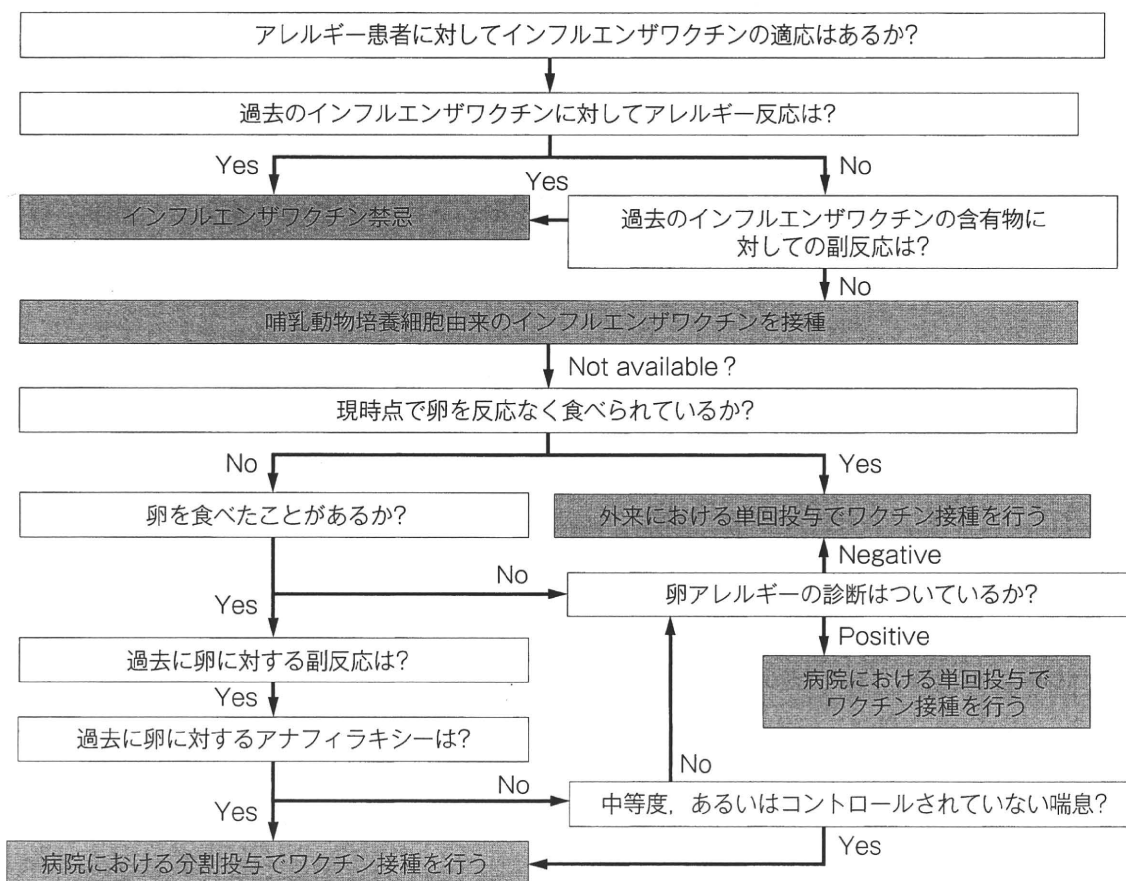


図2 卵アレルギーを持つ患者に対するインフルエンザワクチン接種 (Erlewyn-Lajeunesse M et al, 2009<sup>9)</sup>より改変)

表 インフルエンザの分割投与

各ワクチンを 15~20 分おきに皮下接種する
1. 10 倍に薄めたワクチンを 0.05 mL
2. 原液を 0.05 mL
3. 原液を 0.1 mL*
4. 原液を 0.15 mL
5. 原液を 0.20 mL*

国内におけるインフルエンザワクチンの接種量の限界 (1 歳未満 0.1 mL, 1~6 歳未満 0.2 mL)

\*: 年齢によって, 接種量の上限に達する場合は, その投与量で接種を中止する。

フルエンザワクチンの卵アルブミン量は, 検出限界以下 (<1 ng/mL) であることが知られており<sup>5)</sup>, 欧米のワクチンの卵アルブミン量<sup>6)</sup>に比べてかなり低い値 (1/100 程度) である。したがって, 国内のインフルエンザワクチン接種によって体内に入る卵アルブミンは非常に微量であり, アレルギー反応が出る可能性はほとんどないのが現状である。卵アレルギー患者に対するインフルエンザワクチン接種の安全性は, 過去の研究で報告されているが<sup>7)</sup>, それらの微量な卵アルブミンに対してアレルギー反応を起こす児もいるわけであり, それらをどう同定するかが重要である。卵アレルギー患者に対して, インフルエンザワクチンの接種を検討する際の考え方を図 2 に示した<sup>8)</sup>。

## 2. インフルエンザワクチンにおける皮膚テストは必要か

卵アレルギーが疑われた場合, アレルギーの関与を確認する方法として, 皮膚テストがあげられる。この具体的な方法は, 10 倍に薄めたインフルエンザワクチンを前腕に垂らし, 針でその皮膚表面を軽くこする (プリックテスト)。そして, 15~20 分後に判定し, 3 mm 以上の腫れとそれに伴う赤みがあれば陽性と判定する。もう一つの方法として皮内テストがあり, これは, 100 倍に薄めた 0.02 mL を前腕の皮内に注射し, 5 mm 以上の腫れとそれに伴う赤みがあれば陽性とする方法である。2つの検査から,

いずれかの検査が陰性であれば接種可能, いずれかの検査が陽性の場合は分割接種 (表)<sup>9)</sup>か, 中止を検討するという方法である。以前は, これらの検査は卵アレルギー患者におけるインフルエンザワクチン接種時によく行われていた検査であるが, そのテストの感受性, 特異度に関しては否定的なデータも多い<sup>10)11)</sup>。一方で, 近年のインフルエンザワクチンに含まれる卵アルブミン量はきわめて少なく, またアレルギー反応はきわめてまれであるという理由から, 万が一起こるかもしれないアナフィラキシーに対応できる入院施設を備えた規模の大きな医療施設であれば, 皮膚テストを行わなくても大丈夫であるというデータも存在する<sup>12)</sup>。今後この領域のデータの蓄積が待たれるが, 皮膚テストを積極的に行う方向ではなく, むしろ行わない専門家の意見が多くなっていることは確実である<sup>6)</sup>。

## 3. 卵アレルギーに対する誤解

インフルエンザワクチンを接種してはいけないと誤解されている事実として, 卵アレルギーといわれたことがあるが, 問題なく卵が食べられる, あるいは本人ではなく, 兄弟, 姉妹などの家族内に卵アレルギーやインフルエンザワクチンや他のワクチンに対してのアレルギーの家族歴がある場合などがあげられる<sup>8)</sup>。

## 4. 哺乳動物の細胞培養システムによるワクチン

前述したように発育鶏卵で増殖させるインフルエンザワクチンにおいては, 卵アレルギーはきわめてまれではあるが発生する可能性がある。一方で, 哺乳動物の細胞培養システムによるワクチンが開発されている<sup>13)</sup>。このワクチンには, 卵アルブミンは一切含まれず, 卵アレルギー患者にも安心して投与できる利点がある。同時に, 毎年話題となるインフルエンザワクチンの生産量を増加させるためにも, この新しいシステムによるワクチン生産は利点があり, 必要生産量を早期に開発でき, 十分な生産量が期待できる。

## IV その他のワクチン含有物に対する反応

### 1. ゼラチン

ゼラチンは、ワクチンの安定剤としてMRワクチン、日本脳炎ワクチン、インフルエンザワクチン、DTPワクチン、おたふくかぜワクチン、水痘ワクチン、黄熱病ワクチンなどに含まれている。ゼラチンは、他の多くの食物に含まれているので、ゼラチンに対するアレルギーが疑われる場合は、まずは食物アレルギーがないかを病歴で確認する必要がある。疑われる場合は、小児アレルギーの専門家への相談が必要であり、ゼラチンに対するアレルギー試験が必要となる。他の諸国に比べ日本におけるゼラチンアレルギーはHLAとの関与から高いことが報告されており<sup>14)15)</sup>、日本のワクチンにおいては、水酸化されたゼラチンに変換することによって、その頻度が大きく減少したことが報告されている<sup>16)</sup>。

### 2. 抗菌薬

ワクチンの中には、その製造過程において主に生ワクチン中にカナマイシン、ストレプトマイシン、エリスロマイシンなどの抗菌薬が微量に含まれている。したがって、これらの抗菌薬に対してアレルギーを持つ患者に接種する際、注意が必要となる。ここでも、患者の過去の抗菌薬に対するアレルギーの病歴が重要である。

## おわりに

① ワクチンで起こるアレルギー反応でもっとも注意しなくてはいけないのがアナフィラキシーであり、この反応を回避することが重要である。

② インフルエンザワクチンの中に含まれる卵アルブミンはきわめて微量で、アレルギー反応を起こすことはきわめてまれである。

③ 他のワクチンの含有物としてアレルギー反応をきたすものにゼラチン、抗菌薬があげられる。

## 文献

- 1) Bautista E et al : Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1708-1719
- 2) <http://vaers.hhs.gov/data/data>
- 3) <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/H1N1/index.html>
- 4) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/01/s0101-1.html>
- 5) インフルエンザワクチン添付文書より
- 6) Kelso JM : Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125 : 800-802
- 7) James JM et al : Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998 ; 133 : 624-628
- 8) Erlewyn-Lajeunesse M et al : Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. *BMJ* 2009 ; 339 : b3680
- 9) American Academy of Pediatrics : Committee on Infectious Diseases. Report of the Committee on Infectious Diseases. In. Evanston, Ill, 2009
- 10) Esposito S et al : Safe administration of an inactivated virosomal adjuvanted influenza vaccine in asthmatic children with egg allergy. *Vaccine* 2008 ; 26 : 4664-4668
- 11) Wood RA, Setse R, Halsey N : Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 120 : 478-481
- 12) Chung EY, Huang L, Schneider L : Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. *Pediatrics* 2010 ; 125 : e1024-1030
- 13) Minor PD : Vaccines against seasonal and pandemic influenza and the implications of changes in substrates for virus production. *Clin Infect Dis* 2010 ; 50 : 560-565
- 14) Kumagai T et al : A strong association between HLA-DR9 and gelatin allergy in the Japanese population. *Vaccine* 2001 ; 19 : 3273-3276
- 15) Sakaguchi M et al : Analysis of HLA in children with gelatin allergy. *Tissue Antigens* 2002 ; 59 : 412-416
- 16) Nakayama T, Onoda K : Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 2007 ; 25 : 570-576

第57回日本小児保健学会 イブニングセミナー

ワクチンで子どもたちを感染症から守ろう

—米国の制度から学ぶこと—

齋藤 昭彦 (国立成育医療研究センター内科系専門診療部感染症科)

はじめに

ワクチンで予防できる疾患 (VPD: Vaccine Preventable Diseases) から子どもたちを守るためには、子どもたちが安心してワクチンを接種できる環境の整備が必要である。その環境の整備に何が必要なのか?

ここでは、予防接種システムにおいて、世界の牽引役を担っている米国の制度を紹介し、現在の日本の制度に参考になる事項を取り上げてみたい。

米国の予防接種制度

—その絶え間ない進化を可能にしているものとは?—  
米国の予防接種スケジュール

まず最初に、米国の2010年の米国小児科学会が推奨する予防接種スケジュールを示す (0~6歳:図1, 7

~18歳:図2)。この予防接種スケジュールは、ほぼ毎年変更があり、新しいワクチンが次々にスケジュールに組み込まれ、また一方で、市販後調査で問題の生じたワクチンはスケジュールからはずされ、刻々と変化を遂げている<sup>1)</sup>。2000年以降、そのスケジュールに組み込まれたワクチンは、A型肝炎ワクチン (2000年)、肺炎球菌ワクチン (2001年)、インフルエンザワクチン (2004年)、Tdap ワクチン (百日咳予防のためのワクチン) (2006年)、髄膜炎菌ワクチン (2006年)、ヒトパピローマウイルスワクチン (2007年)、ロタウイルスワクチン (2007年) とその数が多い。一方で、1999年のロタウイルスワクチンによる腸重積の症例の集積の報告によって、その推奨がその年に中止されたことは記憶に新しいが<sup>2)</sup>、2007年のスケジュールには改良された新しいワクチンがスケジュールに組み込ま

Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 Through 6 Years—United States • 2010

For those who fall behind or start late, see the catch-up schedule

ワクチン ▼ 年齢 ▶	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19-23 months	2-3 years	4-6 years
B型肝炎	HepB	HepB		HepB							
ロタウイルス			RV	RV	RV <sup>2</sup>						
3種混合			DTaP	DTaP	DTaP	<sup>see footnote<sup>3</sup></sup> DTaP	DTaP				
インフルエンザ菌 b 型			Hib	Hib	Hib <sup>4</sup>	Hib					
肺炎球菌			PCV	PCV	PCV	PCV				PPSV	
不活化ポリオ			IPV	IPV	IPV						
インフルエンザ			Influenza (Yearly)								
麻疹, おたふくかぜ, 風疹							MMR	<sup>see footnote<sup>8</sup></sup>			MMR
水痘							Varicella	<sup>see footnote<sup>9</sup></sup>			Varicella
A型肝炎							HepA (2 doses)			HepA Series	
髄膜炎菌										MCV	

Range of recommended ages for all children except certain high-risk groups

Range of recommended ages for certain high-risk groups

図1 米国における0~6歳の予防接種スケジュール 2010

国立成育医療研究センター内科系専門診療部感染症科 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1  
Tel: 03-3416-0181 Fax: 03-5494-7418

**Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 7 Through 18 Years—United States • 2010**  
 For those who fall behind or start late, see the schedule below and the catch-up schedule

ワクチン ▼ 年齢 ▶	7-10 years	11-12 years	13-18 years
3種混合 (百日咳)		Tdap	Tdap
ヒトパピローマウイルス	see footnote 2	HPV (3 doses)	HPV series
髄膜炎菌	MCV	MCV	MCV
インフルエンザ	Influenza (Yearly)		
肺炎球菌	PPSV		
A型肝炎	HepA Series		
B型肝炎	HepB Series		
不活化ポリオ	IPV Series		
麻疹, おたふくかぜ, 風疹	MMR Series		
水痘	Varicella Series		

Range of recommended ages for all children except certain high-risk groups

Range of recommended ages for catch-up immunization

Range of recommended ages for certain high-risk groups

図2 米国における7～18歳の予防接種スケジュール 2010

れている。

ACIP と NVPO の役割

ワクチンスケジュールの決定と実際の接種においては、ワクチンの専門家からなる諮問機関、ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) の意向が国策としての予防接種政策に大きく反映されている。ACIPは、1962年に設立され、50年近くの歴史を持つ機関で、15名のワクチン領域の専門家が中心メンバーとなり、それに複数の政府、専門団体の代表など多数が加わり、その意見を国の保健衛生省、疾病管理予防センター (Center for Disease Control and Prevention: CDC) に反映させる。その目的は、VPDの発生頻度を減少させ、ワクチンとそれに関連する生物製剤 (免疫グロブリンなど) の安全使用を推進することにある。具体的な仕事の内容としては、年3回の定期的会合の中で、小児、成人における定期的ワクチン接種における年齢、回数、間隔、注意点、禁忌などを書面 (MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report) にて発表、ワクチンの適応と接種スケジュールの決定、安全性と効果の確認、現在の推奨の成果と実施のしやすさ、ワクチン供給の平等性、コスト (医療費など) の評価、他の学会 (米國小児科学会、米国家庭医学学会など) の指針との統一などである。会合は、すべて公開され、その内容は、インターネットで閲覧可能である。ACIPの存在は、必要と思われるワクチンを早期にスケジュールに導入する大きな役割を果たしている。一方で、ACIPの下には、14のWork

Groupsが存在する。これらのグループでは、新しいワクチン、ワクチン政策の各論を現在存在するエビデンスを基に徹底的に議論し、科学的事実を基に、その推奨を決定している。この下部組織の活動こそが、ACIPの活動を支えているといっても過言でない。

一方で、連邦保健省直属のNational Vaccine Program Office (NVPO) は、ワクチン開発の優先順位、ワクチンに関する連邦政府機関との間の調整などを行う。この活動は第3者機関であるNational Vaccine Advisory Committee (NVAC) によって監視されている。その根底には、ワクチンで予防できる病気 (VPD) を可能な限りワクチンで予防しようという予防接種制度を国策として実施する国の方針が貫かれている<sup>3)</sup>。

有害事象、副反応モニタリング—VAERS—

一方で、ワクチン接種を実施していく中で問題となるのが、ある一定の確率で起こりうるワクチンによる有害事象 (Adverse Events, ワクチン接種後におこったあらゆる好ましくない医療上の出来事で必ずしもワクチンとの因果関係が明確でないものを含む) と副反応 (Adverse Effects, ワクチン接種後におこり因果関係があると考えられる出来事) である。この2つを区別しておくことは、重要であり、有害事象を確実に記載、報告していくと、類似の症例集積で副反応と発見されることがある。このモニタリングのために、米国では、1990年より、CDCとFDAが共同でVaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) を運営している。前述したが、この機能が働いた一例として、

前述の1999年のロタウイルスワクチンによる腸重積があげられる。1999年に接種が開始されたロタウイルスワクチン投与後に、15例の腸重積の症例がVAERSに報告されたことを受け、米国CDCは、1999年7月にワクチン接種の延期を推奨した。そして同年10月には、ACIPが、ロタウイルスワクチン接種後、特に最初の投与後1～2週間後に腸重積の頻度が高いと結論づけ、米国でのワクチン接種の推奨を取り止めた<sup>2)</sup>。これは、そのシステムが機能した1例であるVAERSには年間約30,000件の報告があると言われているが、そのほとんどが軽症で、しかもワクチン接種との因果関係は不明である。その因果関係を認めるための基準としてVaccine Injury Tableがあり、これによってそれぞれのワクチンによって起こりうる副反応とその起こりうる時期が規定されている<sup>5)</sup>。

補償制度—VICP—

ワクチンとの因果関係が認められた場合には、国からの手厚い補償が行われる。この任務を持つのが、Vaccine Injury Compensation Program (VICP) であり、1986年に設立され、連邦保健省の中でも、CDCやFDAとは直接の関連のない、独立した組織であるHRSA (Human Resources and Service Administration) の傘下にある。CDCが推奨するワクチン接種後に問題となった症例への国からの補償を行い、死亡では、一症例100万ドル(約8,500万円)以上の補償が約束される。この資金は、ワクチン1本あたりにかかるTrust Fundで運営(75 cents/1ワクチンのコンポーネント)されている(図3)。一方で、外部機関のAdvisory Commission on Childhood Vaccines(ACCV)によってその活動が監視されている。

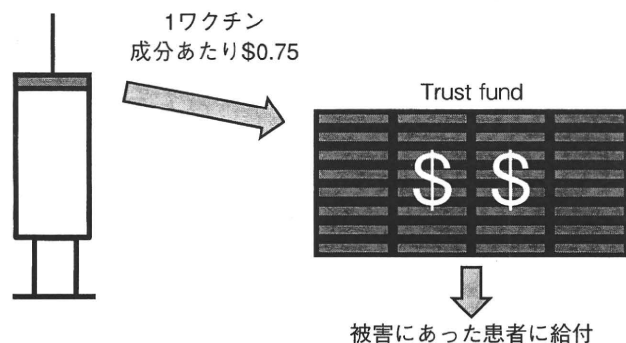


図3 Vaccine Injury Compensation Program (VICP) によるワクチン被害救済制度

日本の予防接種制度の現状

日本の子どもたちへのワクチン接種の現状をみると、幾つかの問題点、課題が指摘される。

米国と日本のワクチンスケジュールの違い

図1は、米国において0～6歳児に推奨されている国の予防接種スケジュールであるが、計10のワクチンが健康な小児に推奨されている。日本では、それぞれのワクチンが定期接種(予防接種法に定められ、経費は原則国が負担)と任意接種(予防接種法には定められておらず、費用は、原則接種者が負担)に分けられているが、米国では、すべてのワクチンが国から推奨されており、接種者の費用負担は非常に限られたものである。ワクチン接種率を上げるためには、接種者の費用面での負担を少なくすることは、非常に重要である。米国と日本の予防接種スケジュールの接種するワクチンを比較すると、日本で未承認のものが、ロタウイルスワクチン、不活化ポリオワクチン(経口ポリオは定期接種)、髄膜炎菌ワクチンの3つである。日本では任意接種として規定されているものが、B型肝炎ワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチン、インフルエンザワクチン、流行性耳下腺炎ワクチン、水痘ワクチン、A型肝炎ワクチンの計7つである。BCGは、米国では推奨されていない。一方で、2007年以降、11～12歳時に3つの新しいワクチンがスケジュールに導入された。それらは、百日咳予防の三種混合ワクチン(Tdap)、ヒトパピローマウイルスワクチン(HPV)、髄膜炎菌ワクチンである(図2)。このように、接種されているワクチンの種類、回数、費用負担には、日米に大きな差があることが明確であり、また定期接種と任意接種という日本独特の分類が存在する。

同時接種

新しい有効なワクチンが開発され、そのスケジュールは、年々複雑化しているが、国外では、一般の医療の中で、同じ日に複数のワクチンを接種する同時接種が行われている<sup>4)</sup>。そのメリットとして、

- 1) 各ワクチンの接種率が向上する。
- 2) 子どもたちがワクチンで予防される疾患から早期に守られる。
- 3) 保護者の経済的、時間的負担が減少する。

4) 医療者の時間的負担が減少する。  
 があげられる。

複数のワクチンを同時に接種して、免疫原性が低下したり、副反応が増強するなどの報告は見られない。同時接種する際の接種場所、接種方法、注意事項をしっかりと明示すれば、同時接種は国内でも一般的な医療行為になり得ると考えるし、また、将来の予防接種を考えたうえで、医療従事者、接種者に周知されなくてはいけないと思う。

#### 筋肉内注射と皮内注射

1970年代に大腿四頭筋拘縮症の患者が国内で約3,000名以上報告され、この原因として、頻回の抗菌薬や解熱剤の筋肉内投与が指摘された。日本小児科学会は、筋肉内注射を制限する声明を発表し<sup>6)</sup>、それ以来、国内では、筋肉内注射の閾値が高くなり、ワクチンにおいても、原則皮下注射を基本としている。しかしながら、筋肉内注射による局所反応は、皮下注射と比べ低い<sup>7,8)</sup>。また、免疫原性は差はなく、むしろ筋肉内注射の方が高いという報告もある<sup>8)</sup>。今後、日本に導入される可能性のある複合ワクチン、アジュバント入りワクチンなどは、筋肉内注射を行うことを原則としており、今後、新しいワクチンが順次導入されていく過程において、筋肉内注射は必要な手技であると考えられる。実際、心疾患を持つ児や、未熟児に対するRSウイルス感染症予防のためのパリビズマブ筋肉内投与によって、筋拘縮症が発生したという報告は1例もない。今後、ワクチン接種の臨床の現場において、浸透していない手技をどのようにワクチンの領域で普及させていくかが課題である。

#### 国民へのワクチンに関する教育

わが国において、医療従事者、国民へのワクチンに関する教育は、十分に行われていない。特に、ワクチンを集団に接種することによって、社会全体がその疾患から守られるという概念（集団免疫、Herd Immunity）が国内では浸透していない。ワクチンを接種することは、その接種された個人だけではなく、その周囲でワクチンが接種できない個人（新生児、乳児、免疫抑制者など）を守ることにつながる。ワクチンの接種率をあるレベルに上げると集団免疫が確立されるので、接種率の向上が重要である。この概念を社会に浸透させるためには、学校での子どもへの教育、保護者

に対しての教育、そして医療従事者への教育が必要である。

#### ワクチン専門家集団の政策提言

日本国内にも、米国のACIPに代表される国の予防接種の専門家集団 National Immunization Technical Advisory Group (NITAG) の創設が急務である。国内でも、厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会（部会長：加藤達夫先生<sup>9)</sup>や、予防接種推進専門協議会（会長：故 神谷 齊先生）が、今後の日本のワクチン政策の改革をめざし、新しい活動が始まっている。そのためのさらなる組織作り、予算、人員の準備が必要である。最終的には、予防接種法の法改正が大きな焦点となると思われるが、予防接種制度においては、予防接種法に接種されるワクチンが規定され、法律を変えない限り、対象となるワクチンを規定できないという制度が存在する。したがって、その規定をなくし、定期接種は、日本のNITAGが決定したものと規定をすれば、今後、新しいワクチンが導入されたときなど、その対応が迅速に行えるものとする。一方で、それぞれの疾患が、社会にどれだけのインパクトを与えているかという疾患のサーベイランスが重要であり、この領域への資金、人員の補充が急務である。さらには、補償制度を支えるにおいて、有害事象、副反応のモニタリング、認定された場合の補償制度の充実も重要な検討事項である。

#### ま と め

現在の日本には、早急に導入されるべきワクチン、すでに導入されているが接種率を向上させなくてはならないワクチンが多数存在する。日本の子どもたちがVPDから守られるためにも、定期接種、任意接種の枠を取り払った、予防接種法の抜本的改革が急務である。一方で、ワクチンに関する教育が、国民のみならず、医療従事者にも必要であり、ワクチンの効果についての継続的な教育活動が、一般市民、並びに医療従事者に対して望まれる。最後に、米国のACIPに代表されるようなワクチン政策を国策として考える専門家集団による諮問委員会の設置が必要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm>



- 2) MMWR Weekly Report, November 05, 1999 ; 48 (43) : 1007.
- 3) <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/default.htm>
- 4) Tichmann-Schumann I et al. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24 : 70-74.
- 5) <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/table.htm>
- 6) 筋拘縮症に関する報告書. *日本小児科学会誌* 1983 ; 87 : 1067-1105.
- 7) Mark A, et al. *Vaccine* 1999 ; 17 : 2067-72.
- 8) Carlsson R-M, et al. *Vaccine* 2000 ; 18 : 468-78.
- 9) [http://www.mhlw.go.jp/shingi/kousei.html#yobou\\_sesshubukai](http://www.mhlw.go.jp/shingi/kousei.html#yobou_sesshubukai)

## 第4回

## 移植医療と感染症

独立行政法人国立成育医療研究センター 移植外科 笠原 群生

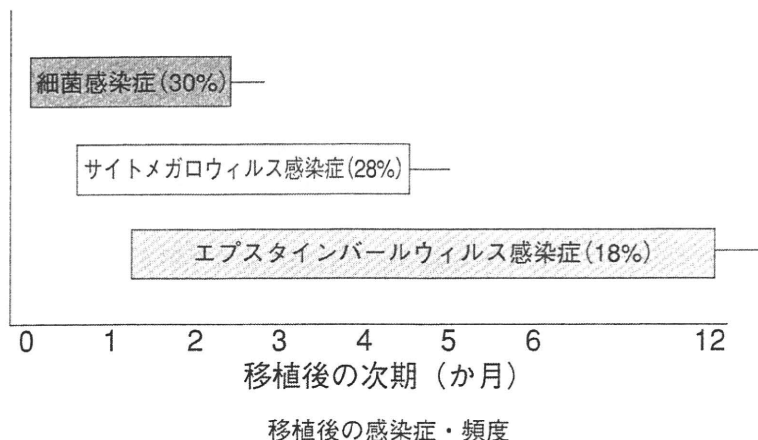


## はじめに

移植医療は1960年代から始まった歴史の浅い医療です。臓器移植が通常の医療と大きく異なることは、1. 移植を行うために他人（ドナー）の臓器が必要なこと、2. 臓器が生着するために免疫抑制剤が必要なことです。日本では脳死者からの臓器提供が普及していないため、健康な成人から臓器の一部をいただく、生体移植医療が行われています。移植した臓器は、移植を受けた患者さん（レシピエント）と異なった免疫能を有していますので、何もしなければレシピエントに強い拒絶反応が起こってしまいます。拒絶反応を抑えるために、多くの薬が試用されてきました。臓器移植医療の歴史は、拒絶反応との戦いと言っても過言ではありません。1970年にノルウェー土壌で発見されたカビがシクロスポリンという強力な免疫抑制作用を持つことが発見されました。この免疫抑制剤により拒絶反応発生率が下がり、移植医療の成績が安定し一般医療として世界中で行われるに至っています。

## 移植医療と感染症

免疫抑制剤は拒絶反応を抑制しますが、同時に感染に対する免疫反応も抑制してしまうため、レシピエントに容易に感染症が発生します。移植医療が一般医療となった現在でも、患者さんの死亡原因で最も多いものが、拒絶反応と感染症なのです。移植後早期は、細菌感染症が多く、私たちが行っている「小児肝移植」の患者さんでは、移植手術後の30%のお子さんに細菌感染症を認めました。移植後1か月以降はウイルス感染症が問題になります（図）。健康人がウイルス感染症になっても、ウイルスを排除しようとする免疫能が備わっていますので、風邪・下痢・発熱等の一過性症状で済むことが多いのですが、免疫抑制剤内服しているレシピエントさんでは重篤化することもあるため、注意が必要です。代表的なウイルス感染症にサイトメガロウイルス感染症とエプスタインバールウイルス感染症があります。当院でのサイトメガロウイルス感染症とエプスタインバールウイルス感染症の頻度は28%と18%



で、肝移植後の2～3割の患者さんがウイルス感染症に罹患します。基本的な治療は免疫抑制剤を減量することなのですが、減量しすぎると拒絶反応が起こってしまうため、減量の目安が難しく治療に難渋することが多いのです。今後、移植医療で感染症を防ぐためには、移植臓器が拒絶されないような前処置の開発、優れた免疫抑制剤の開発が不可欠です。いつの日か、自分の細胞から移植臓器を作ることができれば、免疫抑制剤を使用する必要がなくなるかもしれません。

国立成育医療研究センターでは2005年10月から肝移植を開始し、移植患者さんは120例を超えました。いまだ経験も浅く、成績も改善の余地がありますが、感染症を予防するため、それぞれの患者さんに合った量の免疫抑制剤を投与するように研究しています。感染症の早期発見のため、ウイルスの遺伝子検査も通常検査に加えて実施しており、感染症専門医と相談しながら、さらに安全な移植医療を提供できるよう、日々努力しています。

## 肝移植におけるサイトメガロウイルス感染症対策

阪本靖介・笠原群生・福田晃也・重田孝信<sup>\*1)</sup>、  
江川裕人<sup>\*2)</sup>、上本伸二<sup>\*3)</sup>

### 特集 臓器移植後のサイトメガロウイルス感染症対策

#### *Prevention and management of cytomegalovirus infection after liver transplantation*

肝移植後患者へのCMV感染症対策としてはprophylaxisとpreemptive therapyに大別されるが、一般的にはprophylaxisが主流である。当院での生体肝移植96例におけるpreemptive therapyを用いたCMV感染症対策について検討した。術後CMVアンチゲネミア陽性率は38.3%であった。発症は6例(6.4%)であり、その内訳はCMV syndromeが3例、肝炎・腸炎・肺炎がおのおの1例ずつであった。CMV陽性細胞個数は発症群が非発症群と比較して有意に多かった。術前CMVのserologic statusの組み合わせがD+/R-であること、原疾患が劇症肝炎であること、術前ICU管理であったことが、有意なCMV感染症関連因子であった。ほとんどの症例においてガンシクロビル静脈内投与にて治癒したが、一部の症例においてはガンシクロビル治療抵抗性を示しフォスカビルを使用した。

Seisuke Sakamoto・Mureo Kasahara・Akinari Fukuda・Takanobu Shigeta<sup>\*1)</sup>、  
Hiroto Egawa<sup>\*2)</sup>、Shinji Uemoto<sup>\*3)</sup>

key words : prophylaxis, preemptive therapy, CMV antigenemia, ganciclovir, valganciclovir

本邦においては生体ドナーからの臓器提供を主として、肝移植は2008年末までの集計で5,250例に実施され、その累積生存率は術後5年で約75%、10年で約70%と良好な成績である<sup>1)</sup>。その背景においては、サイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV)感染症などの臓器移植後ウイルス感染症への対策が目覚ましく進歩したことが強く影響している。

近年、CMV感染症による直接的影響(direct effect)のみならず、間接的影響(indirect effect)が注目されており、拒絶反応やその他の日和見感染症(Epstein-Barr virus: EBV, その他)などとの関連が報告されている<sup>2)</sup>。また、抗ウイルス薬においては、バルガンシクロビル(valganciclovir)が本邦においても2009年5月より臓器移植におけるCMV感染症に対して効能追加され、臓器移植後

のCMV感染症対策が変遷しつつある。

本稿では、自験例を提示しながら、肝移植後のCMV感染症対策の現状について解説する。

#### CMV感染症対策の必要性

肝移植において術後に有症状を呈するCMV感染症(CMV disease)の発症率は、術後の対策がなされなかった場合には約25%と報告されている<sup>3)</sup>。CMV感染症の予後への悪影響は、CMV感染症の直接的影響により臓器浸潤性に炎症を引き起こす場合(tissue invasive CMV disease)のみならず、間接的影響により真菌感染症などの日和見感染症の危険性が高まることや、急性拒絶反応や慢性拒絶反応が惹起されうる可能性があることが関係している。したがって、肝移植後にCMV感染症を抑制することは大変重要である。

術後CMV感染症を引き起こす危険因子としては、CMV既感染ドナーよりCMV未感染レシピエントに臓器が提供される組み合わせ(D+/R-)の場合と、抗リンパ球抗体(anti-lymphocyte anti-

<sup>\*1)</sup> Department of Transplant Surgery, National Center for Child Health and Development 国立成育医療センター移植外科

<sup>\*2)</sup> Department of Surgery, Murakami Memorial Hospital, Asahi University 朝日大学歯学部附属村上記念病院外科

<sup>\*3)</sup> Division of Hepato-Pancreato-Biliary Surgery and Transplantation, Department of Surgery, Kyoto University 京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科

body : ALA)などの免疫抑制薬を術直後の免疫誘導療法や急性拒絶反応の治療として使用される場合である。ドナーおよびレシピエントの術前 IgG 抗体による serologic status により術後 CMV 感染症の発症率を分類すると、D+/R- の組み合わせでは 44~65% と高率となる<sup>4)</sup>。

一方、京都大学における生体肝移植症例において術後 CMV 感染症の危険因子を解析した報告によると、D+/R- の組み合わせに加えて、原疾患が劇症肝炎であることと、ABO 血液型不適合症例が新たに危険因子として判明した<sup>5)</sup>。劇症肝炎にて肝移植となる症例においては、周術期に血漿交換や持続的血液濾過透析などの体外循環を施行していることや、肝腎症候群などを原因とする腎機能低下を呈していることが多く、また術後にステロイド不応性拒絶反応を発症することが多く他疾患と比較して免疫抑制過多となるために、術後 CMV 感染症に難渋することが多い。ABO 血液型不適合症例においては、周術期の血漿交換やミコフェノール酸モフェチル (MMF) などの免疫抑制薬が追加され免疫抑制過多となることが関与しているものと考えられる。

CMV による間接的影響として、急性拒絶反応や慢性拒絶反応、C 型肝炎再発、真菌感染症などの日和見感染症、グラフト機能不全との関連性が報告されている<sup>2)</sup>。これ以外にも、京都大学における生体肝移植症例での検討にて、CMV 感染症と術後胆管合併症との関連性<sup>6)</sup>や、原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC) 症例における術後早期 PSC 再発との関連性<sup>7)</sup>が報告されている。

## CMV 感染症対策の現状

肝移植後患者への CMV 感染症対策は、予防 (prevention) と治療 (treatment) にわかれる。

### 1. 予防 (prevention)

CMV 感染症の予防としては、術後 CMV 感染症のハイリスク群に対して、術直後より抗ウイルス薬を 3~6 カ月間予防的に投与する方法 (pro-

phylaxis) と、術直後より定期的に CMV 感染症に対するモニタリング検査を施行しながら、CMV 感染症と診断された場合に抗ウイルス薬治療を行う方法 (preemptive therapy) がある。

現行の米国移植学会による CMV 感染症対策のガイドライン<sup>8)</sup>では、D+/R- の肝移植患者と ALA や OKT3 療法を行った患者には、3 カ月間のガンシクロピルの経口投与あるいはバルガンシクロピル (なお、術後のバルガンシクロピルの予防的投与には注意を要する) の経口投与、もしくは 1~3 カ月間のガンシクロピルの静脈内投与を推奨しており、preemptive therapy はローリスク群に行うべきとしている。また、preemptive therapy にてキーポイントとなるモニタリング方法においては、CMV の遺伝子検査あるいはアンチゲネミア法 (CMV pp65 antigenemia assay) を術後 3 カ月間、1 週間ごとに施行することを推奨している。また、北米における肝移植後患者への CMV 感染症対策に関する調査<sup>9)</sup>によると、多くの移植施設がバルガンシクロピルを術後 3 カ月間投与する方法で prophylaxis を行っており、少数の施設のみが preemptive therapy を施行しているという結果であった。CMV のモニタリング方法においては、CMV の遺伝子検査 (CMV PCR 法) をアンチゲネミア法よりも用いる施設が多かった。

Prophylaxis を施行した場合には CMV 感染症の発症率を、全体としては 4.8%、特に D+/R- の組み合わせでは 12~30% まで減少させる<sup>4)</sup>。しかし、prophylaxis 終了後に CMV 感染症が発症 (delayed-onset CMV 感染症) する可能性があり、特に免疫抑制薬の投与量が通常よりも多い場合には注意を要する<sup>10)</sup>。Delayed-onset CMV 感染症の発症を抑制すべく、prophylaxis の期間を延長することが考えられるが、5 年間の prophylaxis を施行したにもかかわらず CMV 感染症の発症を抑えられなかったという報告<sup>11)</sup>があることや、抗ウイルス薬に耐性を生じる一因となるために適当ではないと考えられる。

このように、肝移植後患者への CMV 感染症対策として prophylaxis を施行することが有効な方法として一般的であるが、D+/R- の組み合わせ

であっても preemptive therapy を施行している施設から良好な成績が報告されていることもまた事実である。最近の報告では、バルガンシクロビルによる preemptive therapy を D+/R- の肝移植後患者に施行し、CMV disease の発症なく、また拒絶反応、日和見感染症、さらに生存率(いわゆる CMV 感染症による間接的影響)において、その他の組み合わせの肝移植後患者群と比較し有意差がなかった<sup>12)</sup>。

## 2. 治療(treatment)

ガンシクロビルの静脈内投与が CMV 感染症の治療法の基本となる。同様に、免疫抑制薬を可能な限り減量することも重要となる。

ガンシクロビルの静脈内投与に代わり、バルガンシクロビルを治療薬として使用し同等に有効であったとする報告<sup>13)</sup>があるが、重篤な CMV 感染症は除外されているなど、解釈に注意を要する。ガンシクロビルの静脈内投与により症状が軽快した段階で、維持治療としてバルガンシクロビルに変更することが一般的である。

治療が不完全に終了した場合には、再発するケースが多いことは周知の事実であり、最短でも 2 週間の CMV 陰性という結果を受けてから治療終了とすべきである。

## 抗ウイルス薬の最近の知見

### 1. バルガンシクロビル

バルガンシクロビルはバリン基のついたガンシクロビルのプロドラッグで、経口投与後、主に腸管壁および肝臓で速やかに加水分解され、ガンシクロビルとして作用を発現する。成人の場合にはバルガンシクロビルの 1 日 1 回、900 mg の経口投与により、5 mg/kg のガンシクロビル静脈内投与と同等の血中濃度曲線下面積(AUC)が得られる。

前述したように、米国移植学会による CMV 感染症対策のガイドライン<sup>8)</sup>では、肝移植後患者へのバルガンシクロビルの予防的投与には注意を促している。これは固形臓器移植患者を対象とした

バルガンシクロビルを用いた prophylaxis の多施設の randomized controlled trial (RCT) にて、肝移植後患者において CMV disease の発症率がガンシクロビルの静脈内投与群と比較して高かったことが根拠となっている<sup>14)</sup>。しかし、北米のほとんどの施設において、この事実を認識しているにもかかわらず、バルガンシクロビルを引きつづき使用しているとの調査結果であった<sup>9)</sup>。

小児肝移植患者に対するバルガンシクロビルの投与についての報告は限られている。小児肝移植においてレシピエントは CMV 未感染の可能性が高く、CMV 既感染ドナーからの臓器提供を受ける頻度が高い。また、静脈内投与アクセスを得ることが非常に困難な場合もあり、経口投与剤はときに望ましい。小児向けにフルーツ味のバルガンシクロビルも開発されている<sup>15)</sup>。小児の投与量は体表面積をもとに算出するが、成人に用いる場合と同様に腎機能(クレアチニンクリアランス)も考慮することにより、より安全で有効な AUC を得ることができる<sup>16)</sup>。

### 2. フォスカビル

ガンシクロビルの静脈内投与にても、CMV のモニタリング検査にて上昇傾向が認められる場合には、第二選択としてフォスカビルが使用される。この場合にはガンシクロビル耐性の CMV 感染症が疑われるために、耐性株の遺伝子検査を施行すべきである。また腎機能障害、電解質異常、貧血などの副作用を有することもあり、フォスカビルの使用中は厳重な水分バランスの管理が必要である。

## CMV 感染症のモニタリング法

CMV の遺伝子検査で代表的なものは real-time PCR 法による DNA 定量であるが、CMV disease の病勢を反映する指標として最も鋭敏といえる検査法である。検体として全血、白血球、血漿のほか、気管支肺胞洗浄液や脳脊髄液でも測定可能であるが、この検査法において検体の種類を把握しておくことは重要である。特に白血球中の

DNA量は疾患の発症に先立って増加するが、検出自体でCMV diseaseと診断できるほど感度は高くない。血漿中DNA量はCMV diseaseの発症と相関するが、予知については白血球中のDNA量のほうが早い場合がある。

一方、アンチゲネミア法はCMV diseaseの発症・活動性と相関すること、比較的簡便であり測定時間が短いことが利点である。一方、定量検査法ではなく、実際の臨床ではアンチゲネミア法によるCMV disease発症のcut-off値はどれくらいであるか、どの程度の変動を有意差ありとするのが問題となる<sup>17)</sup>。

**国立成育医療センターにおけるCMV感染症対策とその検討**

**1. 当院におけるCMV感染症対策**

当院では、ドナーおよびレシピエントの術前IgG抗体によるserologic statusの組み合わせに関係なく、preemptive therapyを基本的に施行している。当院で扱う生体肝移植は小児症例が中心であるために、EBV感染症対策として術後3カ月間のアシクロビル経口投与を施行しているが、CMV感染症対策としては考慮していない。

CMV感染症のモニタリングとしてC7-HRP抗体を用いたアンチゲネミア法(C7-HRP)を施行しており、術後1週間目より1~2週ごとに退院する日まで、退院後は約半年間をめぐりにモニタリングしている。入院中に一度でもCMVアンチゲネミア陽性が判明した患者においては、退院後も定期的にモニタリングを施行している。また、発熱、白血球減少、血小板減少、異型リンパ球の出現、肝機能障害を認める場合には、随時C7-HRPを施行する。

C7-HRPはあくまでも定量法ではないことに注意している。つまり、上記に述べたような症状がある場合や、通常よりも免疫抑制過多になっているような場合、また肝機能異常の原因が明らかではない場合などでは、CMV陽性細胞が白血球5万個中1,2個程度であってもガンシクロビルによる治療を開始する。逆に患者状態が安定している

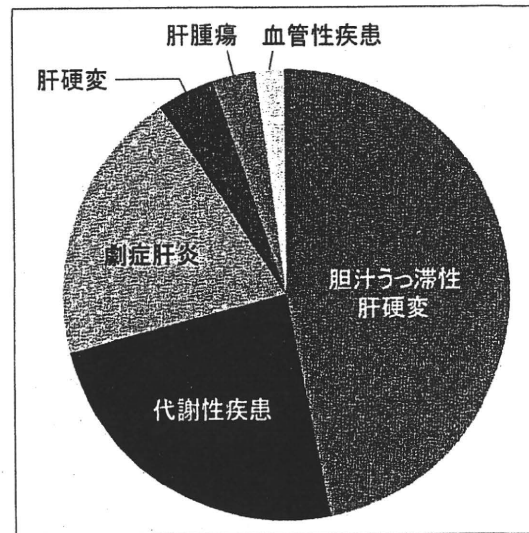


図1 国立成育医療センターにおける生体肝移植症例：原疾患の内訳

場合には厳重な経過観察としている。

いったん治療を開始した場合には、週2回の頻度でC7-HRPを測定し治療効果を判定する。もし、1週間以上のガンシクロビルの静脈内投与にて効果を認めない場合には、CMV高力価グロブリン製剤の投与とともにフォスカビルへの変更を考慮する。この際には、ガンシクロビル耐性株の遺伝子検査を同時に行い、陰性結果を得た場合には、ガンシクロビルに再度変更することとしている。バルガンシクロビルに関しては、上述した投与量によってガンシクロビル投与にて効果が確認されたあとに、維持療法として変更する場合もある。

**2. 対象と方法**

当院において2005年11月~09年8月までに、100例に対して生体肝移植術を施行した。うち、術後30日以内に死亡した2例、術前CMVのserologic statusが不明であった2例を除外した96例を対象とした。移植時年齢は1カ月~21歳5カ月(中央値16.5歳)、男性44例、女性52例であった。原疾患の内訳は、胆汁うっ滞性肝硬変45例(うち胆道閉鎖症39例、PSC1例)、代謝性疾患23例、劇症肝炎19例、肝硬変4例、肝腫瘍3例、

表1 CMV 感染症の関連因子

因子	C7-HRP 陰性 (58例)	C7-HRP 陽性 (36例)	P value
レシピエント年齢(yr)	4.3±4.9	3.5±4.5	NS
レシピエント体重(kg)	15.6±12.9	15.1±12.4	NS
原疾患(劇症肝炎/その他)	5/53	12/24	0.002
術前状態(ICU-bound/その他)	12/46	16/20	0.014
ドナー年齢(yr)	35.0±6.8	36.8±7.6	NS
CMV serologic status(D+/R-/その他)	11/47	18/18	0.002
GRWR(%)	2.37±0.95	2.35±1.07	NS
ABO 血液型適合性(不適合/その他)	8/50	6/30	NS
拒絶反応(あり/なし)	19/39	16/20	NS
EBV 感染症(あり/なし)	11/47	5/31	NS

血管性疾患2例であった。当院での生体肝移植症例では、代謝性疾患と劇症肝炎の比率が高い傾向にあった(図1)。

免疫抑制プロトコールは通常、タクロリムスと低用量の経口ステロイドにて行い、ステロイドを術後3カ月目に漸減・中止している。ABO血液型不適合症例(15例, 15.6%)においては、5歳以上では成人と同様に、肝移植術の1カ月前のリツキシマブ(375 mg/BSA mm<sup>3</sup>)投与と術直前の血漿交換、術後は門脈に挿入したカテーテルよりプロスタグランジン(PGE<sub>1</sub>)およびステロイドの投与を施行している。術後抗ドナー血液型抗体が上昇してきたときのみMMFを追加投与している。急性拒絶反応に対しては、基本的に肝生検にて拒絶反応の有無および程度を組織病理学的に検索したうえでステロイドパルス治療を開始している。ステロイドパルス治療に反応が乏しい場合には、MMFあるいはシロリムスなどの免疫抑制薬の追加投与を行っている。

術前CMVのserologic statusの組み合わせを分類すると、D+/R+が46例(47.9%)、D+/R-が29例(30.2%)、D-/R+が9例(9.4%)、D-/R-が12例(12.5%)と、小児症例が大部分を占めるためにD+/R- (いわゆるハイリスク群)の比率が高かった。これらの症例において上記のCMV感染症対策を施行した。対象患者の術前・術後の臨床経過、CMVの検査結果を中心に、後方視的にカルテよりデータを抽出し検討を行った。

表2 術前CMVのserologic statusの組み合わせによる比較

D/R CMV serologic combination	CMV アンチゲネミア 陽性率(%)
D+/R+	36.4(16/44)
D+/R-	62.1(18/29)
D-/R+	11.1(1/9)
D-/R-	8.3(1/12)

なお、定義上、C7-HRPについては、白血球5万個中にCMV陽性細胞が1個でも認められた場合にすべて陽性とした。さらに、発熱、白血球減少、血小板減少、異型リンパ球の出現などの臨床症状を呈した場合にCMV syndromeとし、臓器特異的に症状、画像所見、組織学的所見を呈した場合にはCMV diseaseとした。

### 3. 結果

96例中8例が死亡した。死亡原因の内訳は、敗血症5例、移植肝不全2例(原病再発1例、血流不全1例)、腫瘍再発1例であったが、明らかなCMV感染症に起因する死亡症例はなかった。

#### (1) CMV アンチゲネミア陽性率およびCMV感染症の発症率

劇症肝炎19例中2例において術前のC7-HRPが陽性であった。これらの症例においては、術前よりガンシクロピルの静脈内投与を施行し、術後もC7-HRPが陰性化するまで継続した。そのうち1例において、14日間のガンシクロピル投与に



てC7-HRPが増加傾向にあるためフォスカビルに変更し陰性化した。

術後CMVアンチゲネミア陽性率は94例(術前C7-HRP陽性2例を除く)中36例(38.3%)であり、陽性化の時期は術後13~56日(平均34.6±11.2日)であった。このうち発症は6例(6.4%)であり、その内訳はCMV syndromeが3例、肝炎・腸炎・肺炎がおのおの1例ずつであった。発症時期は術後26~47日(平均37.5±8.8日)であった。

CMV感染症の発症群と非発症群においてCMV陽性細胞個数を比較すると、発症群では76.1±62.0個であるのに対し、非発症群では13.7±17.7個と有意に発症群において多かった。

### (2) CMV感染症の関連因子

CMV感染症の関連因子をCMVアンチゲネミア陰性群と陽性群にわけ比較した(表1)。既存の報告と同様に、術前CMVのserologic statusの組み合わせがD+/R-である群において有意にCMVアンチゲネミア陽性率が高かった(表2)。それ以外では、原疾患が劇症肝炎であることと、術前のICU管理の2項目において有意差を認めしたが、ABO血液型不適合症例や拒絶反応の有無などについては有意差を認めなかった。

有意差を認めた理由としては、小児の劇症肝炎症例においては、術前の体外循環療法やステロイド治療による免疫抑制状態であることや、術後ステロイドパルス療法に難治性の拒絶反応が起こりやすく、他疾患と比較して免疫抑制過多となる症例が多いことなどが影響していると考えられた。一方、ABO血液型不適合症例において有意差を得なかった理由としては、成人症例とくらべて小児症例では、リツキシマブの術前投与や血漿交換を必要とする場合が少なく、また術後においてもMMFなどの追加の免疫抑制薬を必要としないことが影響していると考えられた。

### (3) CMV感染症に対する治療

術後CMVアンチゲネミア陽性36例中31例(86.1%)に対してガンシクロビルの静脈内投与を行った。残りの5例に対しては、陽性細胞個数が少数であり、明らかなCMVに関連する症状を認めず、免疫抑制薬の減量を行い経過観察としたが、

すべての症例においてC7-HRPは陰性化した。ガンシクロビルを投与した症例のうち4例において、ガンシクロビルに対する治療抵抗性を示したためにフォスカビルへと変更したが、この4例も含めすべての症例において最終的にC7-HRPは陰性化した。

C7-HRPが陰性化するまでの期間は全体で5~49日(平均16.5±9.3日)であったが、フォスカビルを使用した症例では14~49日(平均30.5±15.0日)と陰性化までに長期間を要した。フォスカビル投与症例におけるガンシクロビル投与開始時のCMV陽性細胞個数は平均27.9±29.7個であり、ガンシクロビル単剤による陰性化症例(平均29.5±43.1個)と比較して明らかな有意差を認めなかった。また最近の3例において、ガンシクロビル静脈内投与の2週間投与後にバルガンシクロビルによる維持療法を行い、CMV感染症再活性化を認めずに終了しえた。

当院におけるCMV感染症対策としてはpre-emptive therapyを基本として施行しており、術後CMVアンチゲネミア陽性率はprophylaxisを施行している報告と比較して高いものの、CMV感染症の発症率は6.4%であり、また重篤化することなくすべての症例において治癒しえた。

## おわりに

小児の生体肝移植症例におけるCMV感染症対策を中心に解説した。

本邦において肝移植が開始されてから約20年が経過し、ほぼ確立された医療として定着した。CMV感染症への対策においては、免疫抑制薬の適切な使用、CMV感染症に対するモニタリング方法の向上、および適切な治療により、ほぼ確立されたものになったといえる。

## 文 献

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植 44：559-571, 2009.
- 2) Paya CV：Indirect effects of CMV in the solid organ transplant patient. Transpl Infect Dis 1：8-12, 1999.

- 3) Sia IG, Patel R : New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 13 : 83-121, 2000.
- 4) Razonable RR : Cytomegalovirus infection after liver transplantation : Current concepts and challenges. *World J Gastroenterol* 14 : 4849-4860, 2008.
- 5) Saito T, Egawa H, Kudo T, Takakura S, Fujihara N et al. : Pre-transplant risk factors predicting post-transplant cytomegalovirus infection in liver transplant recipients. *Transpl Int* 20 : 419-424, 2007.
- 6) Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Oike F, Sakamoto S et al. : Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation : Comparison of different techniques in 321 recipients. *Ann Surg* 243 : 559-566, 2006.
- 7) Egawa H, Taira K, Teramukai S, Haga H, Ueda Y et al. : Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation : A single center experience. *Dig Dis Sci* 54 : 1347-1354, 2009.
- 8) Anon : Cytomegalovirus. *Am J Transplant* 4(Suppl 10) : 51-58, 2004.
- 9) Levitsky J, Singh N, Wegener MM, Stosor V, Abecassis M, Ison WG : A survey of CMV prevention strategies after liver transplantation. *Am J Transplant* 8 : 158-161, 2008.
- 10) Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Dierkhising RA, Kremers WK et al. : Delayed-onset primary cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Liver Transpl* 13 : 1703-1709, 2007.
- 11) Kijpittayarit S, Deziel P, Eid AJ, Razonable RR : Primary cytomegalovirus disease after five years of antiviral prophylaxis. *Transplantation* 81 : 137-138, 2006.
- 12) Singh N, Wannstedt C, Keyes L, Mayher D, Tickerhoof L et al. : Valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus in cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients of cytomegalovirus-seropositive donor allografts. *Liver Transpl* 14 : 240-244, 2008.
- 13) Asberg A, Humar A, Rollag H, Jardine AG, Mouas H et al. : Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 7 : 2106-2113, 2007.
- 14) Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E et al. : Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 4 : 611-620, 2004.
- 15) Pescovitz M, Jain A, Robson R, Mulgaonkar S, Freeman R et al. : Establishing pharmacokinetic bioequivalence of valganciclovir oral solution versus the tablet formulation. *Transplant Proc* 39 : 3111-3116, 2007.
- 16) Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw MR et al. : Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 9 : 636-643, 2009.
- 17) 吉田 敦 : サイトメガロウイルスの検査法. *臨床病理* 56 : 1034-1042, 2008.

## 2. 水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)

金井 亨輔, 山田 壮一, 井上 直樹

国立感染症研究所ウイルス第1部

初感染により水痘, 再活性化により帯状疱疹の原因となる水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)は, 単純ヘルペスウイルス (HSV) と同じアルファヘルペス亜科に分類される. 遺伝子レベルでは HSV と高い相同性を有する一方, 病態と関連した生物学的な挙動という観点からみると, HSV との様々な違いが容易に指摘できる. 本稿では, 1) 感染動物モデルなどの研究のアプローチ, 2) 上気道粘膜への感染から T 細胞を介して皮膚での発疹形成に至る過程, 3) VZV の受容体, 4) 個体での増殖や潜伏感染成立に関与する遺伝子群の機能, 5) 宿主免疫反応と VZV の回避機構, 6) 水痘ワクチンと抗ウイルス薬について, 最近の知見を概説する.

初感染により水痘, 再活性化により帯状疱疹の原因となる水痘帯状疱疹ウイルス (VZV, 正式名称ヒトヘルペスウイルス 3) は, 単純ヘルペスウイルス (HSV) と同じアルファヘルペス亜科に分類される. ほとんどの遺伝子には, 相同性が高い HSV ホモログが存在する. しかしながら, 病態と関連した生物学的な挙動という観点からみると, HSV との様々な違いが容易に指摘できる. 本稿では, 最初に感染動物モデルなどの研究のアプローチについて, その後に, モデルなどから得られた知見を概説する.

### 1. VZV 感染動物モデル

VZV は HSV と異なり宿主域がヒトにほぼ限定されているため, 生体内での感染伝播機構の詳細や免疫応答などを研究するアプローチとしては, 水痘や帯状疱疹患者から得られた組織の病理学的解析, ヒト末梢血や扁桃などから分離した特定の細胞群への感染実験, ヒト皮膚組織片培養系<sup>1)</sup>を用いた感染実験, そして, 感染動物モデルでの解析が行われてきた. 感染動物モデルは, 以下に述べるように一長一短があり, 制約のある中で特定の目的に合わせ使用されている (表 1).

### 1) 小動物モデル

モルモット, ラット及びマウスに VZV を感染させると接種ルートによらず, VZV 抗体の陽転が見られる<sup>2,3)</sup>. モルモットへの筋肉内接種では発疹は見られるが, 水疱は起こさない<sup>4)</sup>. モルモットに皮下接種した場合, PCR により神経節に VZV DNA が検出されるが, VZV の RNA・蛋白発現や潜伏感染成立に関する検討は, ほとんどなされていない. また, モルモット自体についての知見も非常に少ないため, 免疫学的な検討には困難が伴う. モルモット小腸から得られた腸管神経を培養し感染させるモデルでは, 潜伏感染と溶解感染の両方が見られる<sup>5)</sup>. この実験系は神経系における VZV の動態を解析するためには有用な系となる可能性があるが, 長期に及ぶ解析には向かない.

成体ラットの脊椎に沿った VZV の皮下接種は症状を引き起こさないが, 接種後9ヵ月までの異なるタイミングで採材した神経節の神経細胞から VZV の DNA, RNA 及び蛋白が検出される<sup>6)</sup>. 但し, この報告では神経節を3~12日間培養後に解析が行われているため, 得られた結果が潜伏感染, 再活性化のいずれによるものか区別できない. VZV を腹腔内接種して5~6週後の新生仔ラットの神経節から, 潜伏感染関連遺伝子 (ORF21) の転写産物が検出されたが, 複製関連遺伝子 (ORF40) は検出されなかった<sup>7)</sup>. また, VZV を足蹠接種12~18ヵ月後の神経節の神経細胞では, 潜伏感染関連遺伝子である ORF63 蛋白 (IE63) が検出された<sup>8,9)</sup>. このように, ラットモデルは, VZV の潜伏感染遺伝子の機能を解析する際に有用である. しかし, VZV 感染による症状が現れないこと, 再活性化が明確でないことから, 病態及び再活性化の検討には有用でない.

### 連絡先

〒162-8640

東京都新宿区戸山1-23-1

国立感染症研究所 ウイルス第1部

TEL: 03-5285-1111 内線 2528

E-mail: ninoue@nih.go.jp

表1 VZV 感染動物モデル

モデル	接種ルート	症状など	抗体陽転	潜伏感染	再活性化
モルモット	筋肉	皮疹 (水疱はなし)	○	NA	NA
	皮下	神経節にウイルス DNA			
ラット	皮下	症状なく遺伝子発現のみ	○	○	NA
SCID-hu(thy/liv)	移植部位/尾静脈	T細胞にVZV	/	×	NA
SCID-hu(skin)	移植部位	上皮及びT細胞にVZV		×	NA
SCID-hu(DRG)	移植部位/尾静脈	神経及び非神経細胞にVZV		○	NA
サル水痘ウイルス	気管支など	水痘	○	○	○

thy/liv : 胸腺/肝臓, DRG : 後根神経節, ○ : 有, X : 無, NA : 未確認

## 2) SCID-hu マウスモデル

ヒト組織片を移植した SCID マウスで VZV 感染を検討する SCID-hu モデルが確立されている<sup>10,11,12)</sup>。ヒト胎児の胸腺と肝臓を移植した SCID-hu (thy/liv) マウスでは、接種後 3 週目までに CD4+ 及び CD8+T 細胞に VZV 蛋白が検出された。同様に、ヒト胎児の皮下組織片を移植した SCID-hu (skin) でも CD4+ 及び CD8+T 細胞で VZV 蛋白が検出された<sup>11)</sup>。VZV の感染と潜伏を研究するために、ヒト後根神経節 (dorsal root ganglia: DRG) 組織を移植した SCID-hu (DRG) も用いられている<sup>12)</sup>。ヒト胎児 DRG を腎被膜の下に移植すると血管新生がおき、神経節組織としての特徴が維持される。VZV 感染細胞を DRG 移植片に直接接種または尾静脈から注射すると、DRG 移植片に VZV の増殖を群発させ、2 週間のうちに VZV DNA・蛋白・粒子が現れる。また、急性期の後、潜伏感染が成立したように見える。この根拠として、微量の VZV DNA が存在し、感染性ウイルスが存在せず、潜伏感染マーカーと考えられている ORF63 遺伝子の転写産物のみが検出されるためである<sup>12)</sup>。SCID-hu マウスは理論上どんな組織でも用いることができるユニークな系である一方、器官・個体レベルでの感染、長期の検討を要する免疫動態や潜伏感染などの解析には向かない。

## 3) サル水痘ウイルス

サル水痘ウイルス (Simian Varicella Virus (SVV), 正式名 *Cercopithecine herpesvirus 9*) による水痘症は、1967 年に vervet monkeys (African green monkeys, *Cercopithecus aethiops*) の群れで起こった紅斑症として報告された<sup>13)</sup>。SVV は、散発的に African green monkeys, patas monkeys (*Erythrocebus patas monkeys*) および macaque monkeys (*Macaca sp*) の群れに集団感染を起こし、水痘様の症状を示し、時に致死となる<sup>14)</sup>。ゲノムサイズ、遺伝子構造と遺伝子相同性 (70-75%)、免疫学的交差性などウイルス学的に VZV と近縁であるだけでなく<sup>15,16)</sup>、個体における症状・病態 (発疹, 発熱, 潜伏感染, 再活性化, 伝播) にお

いて VZV と非常に良く似た特徴を持つ<sup>17)</sup> ことから、潜伏感染・再活性化及び免疫動態解析のモデルとして有用である。SVV 感染モデルとして、African green monkey および *Cynomologus monkey* を用いた a) 気管内接種実験 (持続感染モデル)<sup>18,19)</sup> や b) 自然感染実験 (潜伏感染および再活性化モデル)<sup>20)</sup> が知られる。前者は様々な臓器および神経節に壊死や封入体が認められ、VZV とよく似た症状・病態を示す。しかしながら、数ヶ月～数年間、神経節を含む様々な臓器や単核球および T 細胞などから SVV DNA が検出される持続感染を示すため、潜伏感染・再活性化の解析モデルとしては適していない。後者は SVV 非感染個体 (血清陰性) と SVV 感染個体を同一ケージで飼育することにより、自然感染を誘導する系である。自然感染個体には、ウイルス血症および発疹が認められ、その後、SVV DNA は神経節のみで認められる (潜伏感染) ようになる。ウイルス血症や発疹の消失後、ガンマ線照射により丘疹小水疱 (再活性化) が認められ (発疹はしばしば体躯全体に認められる)、更に他個体への伝播も報告された<sup>21)</sup>。しかし、自然感染 (感染ウイルス量および感染時期が不明) であることから、抗体陽転やウイルス血症が認められる個体は少数であり、免疫動態の解析も困難である。一方で、近年、rhesus macaque (*Macaca mulatta*) を用いた気管支内接種モデルが報告された<sup>22)</sup>。このモデルでは、SVV は感染後ウイルス血症および発疹を示したのち、神経節に潜伏感染を起こす。潜伏感染では、VZV とほぼ同様の ORF21, ORF61 (VZV では不明), ORF62, ORF63 (VZV 同様に蛋白も細胞質内に検出される) 及び ORF66 だけに限られた遺伝子転写が認められる。また、VZV 初感染と同様な体液性及び細胞性免疫の誘導も認められ、潜伏感染・再活性化、免疫動態などの解析に最も適した系と考えられる。これらサル感染モデルは、おしなべて個体の入手及び維持に多大なコストがかかることが最大の欠点となる。

## 2. 生体内における VZV の動態

VZV 初感染は、上気道粘膜に飛沫中の感染性粒子が吸着