

## CQ30a: CDDを有する小児において免疫抑制療法の開始が予見される場合に接種すべき予防接種は何か

### ステートメント

1. 日本小児科学会が推奨するすべての予防接種を定期・任意接種の接種可能な期間を参考に済ませることが望ましい。同時接種してよい(推奨グレード: A)
2. 水痘ワクチン、麻しん・風しん(MR)ワクチン、ムンプスワクチンを優先させる。次にB型肝炎、三種混合(DPT)、不活化ポリオワクチン、肺炎球菌(PCV13またはPSV23)、インフルエンザ菌、ヒトパピローマウイルス(HPV)、日本脳炎ワクチン、年齢・流行状況を加味してインフルエンザワクチンの接種を考慮する(推奨グレード: C1)
3. 水痘ワクチンについては免疫抑制療法開始前に2回接種することが望ましい(推奨グレード: B)
4. 生ワクチンは免疫抑制療法開始の3週間前まで、免疫抑制療法終了後には3か月以上は空けて接種する。不活化ワクチンは、免疫抑制薬の投与によらず接種可能である(図)(推奨グレード: C1)
5. BCGについては、免疫抑制療法開始前でも接種は注意を要する(CQ34参照)(推奨グレード: B)
6. 日本肝臓学会では、生物学的製剤などを含む免疫抑制療法開始前に、HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体のスクリーニングを行うことを提唱している(推奨グレード: B)

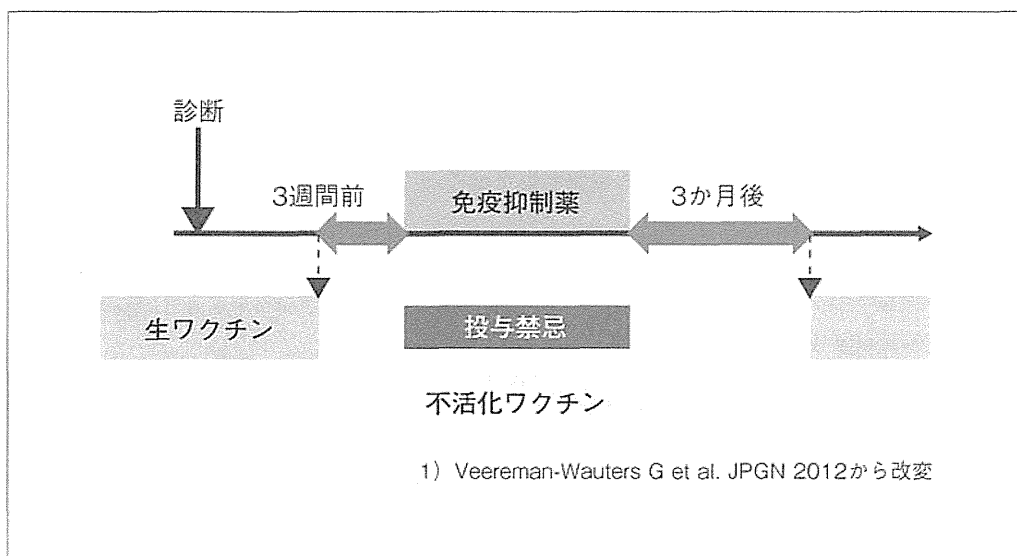


図 慢性消化器疾患を有する小児の免疫抑制療法と予防接種スケジュール

### 背景・解説

- ・ CDDが診断される時期は学童期から思春期が多い。このため乳児期に行われるべき予防接種については、定期接種の接種漏れ・任意接種のうち未接種のものについて接種を検討する<sup>1-3)</sup>。
- ・ 母子手帳で接種歴を確認するとともに抗体検査を行い、既往を確認する。特に水痘については接種歴・罹患歴が明らかでない場合、血清抗体価を評価すべきである<sup>4)</sup>。

- ・ 生ワクチン、ことに水痘ワクチン、2回目の麻しん・風しん(MR)ワクチン、ムンプスワクチンを優先させる<sup>5,6)</sup>。
- ・ 水痘ワクチンは2回接種が望ましい<sup>7)</sup>。  
免疫抑制療法前の接種タイミングはECCO、ACIPの提言による<sup>5,6,8)</sup>。日本小児栄養消化器肝臓学会からも同様の提言がなされている<sup>4)</sup>。
- ・ ワクチン接種に時間を費やす余裕がないことも多いが、症例によっては免疫抑制療法に先立って3～6週間の栄養療法を採用することでワクチン接種の機会も増加させられるとの指摘がある<sup>5)</sup>。
- ・ 乳児期にIBDとして発症する先天性免疫不全症が散見されること(CQ34)、長期にワクチン株が体内で生存することによる。インフリキシマブ投与下において、BCGの結核予防効果に関する研究はない。
- ・ B型肝炎ワクチンを接種する余裕がない場合も、生物学的製剤などを含む免疫抑制療法開始の前には日本肝臓学会の提唱するスクリーニングに留意することが望ましい<sup>9)</sup>。また、Seronegative (HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体いずれも陰性)の患者には、B型肝炎ワクチンの接種が望まれる<sup>6)</sup>。

#### 文献検索

PubMedで予備検索した。(2013.5.1)

- 1) (serious infection) AND (CDD) = 194件中、標題が関連するものは91件、意義あるものは31件、うち小児関連は4件。
- 2) (immunization[Mesh Major Topic]) AND (CDD) = 117件中、標題が関連するものは41件、ことに意味のあるものは8件、小児関連は4件。
- 3) (vaccine preventable disease) AND (CDD) = 21件、標題が関連するもの15件。意味のあるものは上記で抽出されたものと重複。

CQ30で選択した参考文献とともに、わが国における予防接種の現状を含めるため、日本小児科学会の推奨を参照するとともに医中誌webを検索した。(接種率/AL) and (PT=会議録除く) and (全国/AL)= 84件、うち最新で重要と思われた2件を選択。さらに本委員会の臓器移植患者に対する予防接種ガイドラインを参照し、移植術前の予防接種に準じた形をとり整合性を求めた。

#### 参考文献

- 1) 日本小児科学会. 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール2013年4月1日版. [http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin\\_110427.pdf](http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110427.pdf)
- 2) 高山直秀, 崎山 弘, 岡部信彦, 他. 2011年全国BCGワクチン, 経口生ポリオワクチン, DPT3種混合ワクチン累積接種率調査報告. 日医師会誌. 2012; 141: 1549-55.
- 3) 高山直秀, 崎山 弘, 岡部信彦, 他. 麻疹・風疹混合ワクチン1期および2期接種の全国累積接種率調査2011年の調査結果. 日医師会誌. 2012; 141: 1284-8.
- 4) 田尻 仁, 余田 篤, 友政 剛, 他; 日本小児栄養消化器肝臓学会小児クローン病治療ガイドライン作成委員会. 小児クローン病治療ガイドライン. 日児誌. 2013; 117: 30-7.
- 5) Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 830-7.
- 6) Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford). 2010; 49: 1815-27.
- 7) 前田明彦, 藤枝幹也, 脇口 宏. 水痘ワクチンの2回接種の必要性(解説/特集). 日医師会誌. 2009; 138: 694-6.
- 8) Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, et al: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on

immunization : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).  
MMWR Recomm Rep. 2006 ; 55 : 1-48.

- 9) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—, 肝臓, 2009 ; 50 : 38-42.

## CQ31 : CDDを有する小児に対する免疫抑制療法の開始後に接種可能な予防接種は何か

### ステートメント

1. 生ワクチンは原則として接種してはいけない(推奨グレード : C2)
2. 不活化ワクチンは接種可能である(推奨グレード : B)

### 背景・解説

- ・ IBDなどが急性に発症した場合は予防接種をする時間的余裕がないことも多い。臨床的にはしばしば免疫抑制療法開始後の予防接種の可否が問われる。
- ・ 生ワクチンはインフリキシマブなどを用いた免疫抑制療法開始後は、原則的に適応ではないと思われる<sup>1-3)</sup>。ことにBCGは不適切であろう。ただし、少数例だがIBDでも水痘ワクチンを接種した報告が出始めている<sup>4)</sup>。近年、免疫抑制状態での生ワクチン接種については、血液疾患や固形臓器移植患者での効果と副反応に関する知見が増加しつつあり、本委員会のそれぞれの分野のガイドラインを参照されたい。
- ・ 不活化ワクチンは効果が減弱するとはいえ接種可能であり、利益があると推定されている<sup>1, 2)</sup>。接種すべき抗原量ははまだ明確でない。
- ・ なお、有意の免疫抑制に該当するのがどのような状態かは必ずしも精密に定義されていない。

ステロイドについて、米国のガイドラインなどに「2mg/kg/日(20mg/日)以上かつ2週間以上」で生ワクチンを用いるべきでないという記載がある。その根拠は生ワクチンである黄熱ワクチンを成人に用いた場合の観察による<sup>5, 6)</sup>。英仏や1990年の米国には同ワクチンについて10mgを境とする記載がある<sup>7)</sup>。このほか、71の臨床試験を通算してステロイドの投与量と合併症の関連を検討した報告があり、10mg以下または累積700mg以下では感染症のリスクは増加しないが、それ以上ではプラセボ群でもリスクが増加するとしている<sup>8)</sup>。これは治療対象の原疾患の重症度が増すためと解釈されている。

アザチオプリンまたは6-MPの使用は小児クローン病の診療では標準的であり<sup>1)</sup>、免疫抑制療法の一部である。2剤以上の免疫抑制薬を併用した場合や、生物学的製剤を使用している状態では明らかな免疫抑制状態と考えるべきである。

### 文献検索

PubMedを予備検索した。(2013.5.1)

- 1) (serious infection) AND (CDD) = 194件中、標題に関連するものは91件、意義あるものは31件、うち小児関連は4件。
- 2) (immunization[Mesh Major Topic]) AND (CDD) = 117件中、標題に関連するものは41件、ことに意

味のあるものは8件、小児関連は4件。

- 3) (vaccine preventable disease) AND (CDD) = 21件、標題が関連するもの15件。意味のあるものは上記で抽出されたものと重複。免疫抑制下の予防接種について、予備検索で得られた総説を中心とし、総説に引用された文献を加えて8件を選択。

#### 参考文献

- 1) Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 830-7.
- 2) Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 1815-27.
- 3) 田尻 仁, 余田 篤, 友政 剛, 他: 日本小児栄養消化器肝臓学会小児クローン病治療ガイドライン作成委員会. 小児クローン病治療ガイドライン. *日児誌.* 2013; 117: 30-7.
- 4) Lu Y, Bousvaros A. Varicella vaccination in children with inflammatory bowel disease receiving immunosuppressive therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 562-5.
- 5) Kernéis S, Launay O, Ancelle T, et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: An observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65: 1522-8.
- 6) Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, et al. Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR Recomm Rep.* 2002; 51: 1-11.
- 7) Yellow fever vaccine. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1990; 39: 1-6.
- 8) Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989; 11: 954-63.

## CQ31a: CDDを有する小児に対する免疫抑制療法の開始後に接種効果を評価された予防接種はどれか

### ステートメント

CDD患児においては少数の報告がB型肝炎ワクチン・A型肝炎ワクチン・インフルエンザワクチン・水痘ワクチンについてある。有効性を確認した報告はほとんどない(推奨グレード: C1)

### 背景・解説

- ・小児かつIBDという条件では、予防接種の介入研究はほとんどない<sup>1-4)</sup>。固形臓器移植・造血幹細胞移植・そのほか悪性疾患・リウマチ性疾患など他分野で進んできた結果から類推していくことが当面可能なことであり、本委員会のそれぞれの分野のガイドラインを参照されたい。
- ・B型またはA型肝炎の成人自己免疫性肝炎(AIH)における発生率は1,000人年当たり1.4または1.3であった<sup>5)</sup>。小児IBDでのB型ないしA型肝炎ワクチン接種による介入研究ではインフリキシマブ投与例で抗体価が低くなることが観察されている<sup>6-8)</sup>。成人IBDではワクチンの倍量投与などの工夫が報告されている<sup>9,10)</sup>。免疫抑制療法がワクチン効果に影響することが判明しているので、不活化ワクチンの抗原量や接種回数を増加させて応答を改善することが課題として残されている。その他、成人でA型肝炎ワクチン接種後のAIH発生報告例がある<sup>11)</sup>。
- ・インフリキシマブ投与下で、de novo hepatitis B(B型肝炎再活性化)が報告されている。劇症化の恐れもあり、日本肝臓学会ではHBc抗体陽性例に対して免疫抑制療法を行う場合に定期的に

HBV DNAなどの検査を行うことを提唱している<sup>12)</sup>。

- ・インフルエンザについては小児IBDでも、季節性・パンデミックともに接種して評価した報告が見られる<sup>13~16)</sup>。インフリキシマブ使用例で抗体価の低値が目立つ<sup>15, 16)</sup>。成人IBDでも同様の傾向である<sup>17~19)</sup>。成人では非接種例で重症例が見られる<sup>20)</sup>。接種例で原疾患の増悪は見られなかったとする報告<sup>17, 18)</sup>と、見られたとする症例報告<sup>21)</sup>がある。
- ・IBD小児に水痘ワクチンを投与した報告<sup>22)</sup>がある。免疫抑制療法開始前の抗体陽性率は77%であったとの報告<sup>23)</sup>がある。
- ・IBDの女性では、HPVに関連した子宮頸部異形成が一般女性に比べて多いとする報告がある。そのため、欧米ではHPVワクチンを接種すべきとの意見がある<sup>24)</sup>。一方で、接種後にAIHを発症した健康であった例の報告がある<sup>25)</sup>。
- ・肺炎球菌ワクチン接種のデータは成人IBDに依存している<sup>26, 27)</sup>。おおむね免疫抑制下では抗体価は低い。しかし、アザチオプリンは免疫抑制薬であるが、投与前に接種した肺炎球菌ワクチン抗体価、投与開始後に接種したインフルエンザ桿菌ワクチン抗体価ともに有効な上昇を認めたとする報告もある<sup>28)</sup>。
- ・成人IBDで麻疹・風疹・ムンプスの抗体価をまとめて調べた報告がある<sup>29)</sup>。いずれも低値を示していた。
- ・上記以外の情報はCDD以外の疾患に対する接種の情報に依存している。本委員会の他疾患のガイドラインを参照されたい。

#### 文献検索

PubMedを予備検索した。(2013.5.1)

- 1) (serious infection) AND (CDD) = 194件中、標題が関連するものは91件、意義あるものは31件、うち小児関連は4件。
- 2) (immunization[Mesh Major Topic]) AND (CDD) = 117件中、標題が関連するものは41件、ことに意味のあるものは8件、小児関連は4件。
- 3) (vaccine preventable disease) AND (CDD) = 21件、標題が関連するもの15件。意味のあるものは上記で抽出されたものと重複。

得られた免疫抑制下の予防接種に関する文献のうち、各ワクチンに記載のある文献23件を中心とし、CQ2の総説4件を加えてCQとステートメントを作成した。

#### 参考文献

- 1) Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 830-7.
- 2) Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 1815-27.
- 3) Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, et al. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1231-8.
- 4) Crawford NW, Catto-Smith AG, Oliver MR, et al. An Australian audit of vaccination status in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 87.
- 5) Wörns MA, Teufel A, Kanzler S, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 138-46.
- 6) Moses J, Alkhoury N, Shannon A, et al. Hepatitis B immunity and response to booster vaccination in children with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Am J Gastroenterol.* 2012;

- 107 : 133-8.
- 7) Radzikowski A, Banaszekiewicz A, Lazowska-Przeorek I, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 ; 17 : 1117-24.
  - 8) Beran J, Dedek P, Stepánová V, et al. Safety and immunogenicity of a combined vaccine against hepatitis A and B in patients with autoimmune hepatitis. *Cent Eur J Public Health.* 2005 ; 13 : 20-3.
  - 9) Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012 ; 107 : 1460-6.
  - 10) Gisbert JP, Menchén L, García-Sánchez V, et al. Comparison of the effectiveness of two protocols for vaccination (standard and double dosage) against hepatitis B virus in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 ; 35 : 1379-85.
  - 11) Berry PA, Smith-Laing G. Hepatitis A vaccine associated with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2007 ; 13 : 2238-9.
  - 12) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告— *肝臓.* 2009 ; 50 : 38-42.
  - 13) deBruyn JC, Hilsden R, Fonseca K, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 ; 18 : 25-33.
  - 14) Romanowska M, Banaszekiewicz A, Nowak I, et al. Immunization against influenza during the 2005/2006 epidemic season and the humoral response in children with diagnosed inflammatory bowel disease (IBD). *Med Sci Monit.* 2010 ; 16 : CR433-9.
  - 15) Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA, et al. Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009 ; 104 : 444-53.
  - 16) Mamula P, Markowitz JE, Piccoli DA, et al. Immune response to influenza vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 ; 5 : 851-6.
  - 17) Molnar T, Farkas K, Jankovics I, et al. Appropriate response to influenza A (H1N1) virus vaccination in patients with inflammatory bowel disease on maintenance immunomodulator and/or biological therapy. *Am J Gastroenterol.* 2011 ; 106 : 370-2.
  - 18) Rahier JF, Papay P, Salleron J, et al ; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). H1N1 vaccines in a large observational cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators and biological therapy. *Gut.* 2011 ; 60 : 456-62.
  - 19) Cullen G, Bader C, Korzenik JR, et al. Serological response to the 2009 H1N1 influenza vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2012 ; 61 : 385-91.
  - 20) Rahier JF, Papay P, Salleron J, et al. Influenza A (H1N1)v infection in patients with inflammatory bowel disease : a case series. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 ; 33 : 499-500.
  - 21) Fields SW, Baiocco PJ, Korelitz BL. Influenza vaccinations : should they really be encouraged for IBD patients being treated with immunosuppressives? *Inflamm Bowel Dis.* 2009 ; 15 : 649-51.
  - 22) Lu Y, Bousvaros A. Varicella vaccination in children with inflammatory bowel disease receiving immunosuppressive therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 ; 50 : 562-5.
  - 23) Ansari F, Baker RD, Patel R, et al. Varicella immunity in inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 ; 53 : 386-8.
  - 24) Al-Bawardy B, Fine S, Lafond J, et al. Missing cohort : Inflammatory bowel disease patients at increased risk for cervical dysplasia may be undervaccinated for HPV. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 ; 18 : 797.
  - 25) Della Corte C, Carlucci A, Francalanci P, et al. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. *Vaccine.* 2011 ; 29 : 4654-6.
  - 26) Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune

response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease : a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 ; 18 : 1042-7.

- 27) Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010 ; 105 : 148-54.
- 28) Dotan I, Werner L, Vigodman S, et al. Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 ; 18 : 261-8.
- 29) Bernstein CN, Rawsthorne P, Blanchard JF. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 ; 13 : 759-62.

## CQ32 : CDDを有する小児と同居する健康な家族に推奨されるワクチンは何か

### ステートメント

健康な家族にほぼすべてのワクチンを安全に接種できる。小児・成人のそれぞれの年齢に応じて接種することが望ましい(推奨グレード：B)

### 背景・解説

- ・免疫抑制療法下では生ワクチンが投与できないこと、不活化ワクチンを用いる疾患にあっても抗体陽性率・有効率などが健常児に比較して低いことなどから、herd immunityの向上がCDD患児を守る上で重要である<sup>1-3)</sup>。ことに同居する健康な家族には年齢に応じた予防接種をできるだけ行う<sup>1,3,4)</sup>。
- ・経口生ポリオワクチンは、接種を受けていない家族にワクチン関連弛緩性ポリオ(vaccine-associated paralytic poliomyelitis, VAPP)が起きるために用いられなくなった<sup>5,6)</sup>。ことに免疫抑制療法を受けているCDD患児の家族には接種すべきではないが、国内の定期接種が不活化ポリオワクチンに移行し<sup>7)</sup>、ほぼ接種されなくなっている。
- ・MMRワクチン株の家族への伝搬は見られず、水痘ワクチン株でも稀である<sup>5)</sup>。
- ・ロタウイルスワクチン株の排泄による感染リスクは野生株による感染リスクに比較して大幅に低い<sup>8)</sup>。しかし、ワクチン投与を受けた児の便を扱う際の手の衛生には少なくとも1週間注意を払う必要がある<sup>8,9)</sup>。

### 文献検索

PubMedを予備検索した。(2013.5.1)

- 1) (serious infection) AND (CDD) = 194件中、標題が関連するものは91件、意義あるものは31件、うち小児関連は4件。
- 2) (immunization[Mesh Major Topic]) AND (CDD) = 117件中、標題が関連するものは41件、ことに意味のあるものは8件、小児関連は4件。
- 3) (vaccine preventable disease) AND (CDD) = 21件、標題が関連するもの15件。意味のあるものは上記で抽出されたものと重複。

予備検索で得られた総説を中心に、総説に引用された文献を加えて6件を選択。ポリオワクチンに関する歴史的経緯を反映するため2文献を追加し、CQとステートメントを作成。このCQは2つのPICOを内包したが、網羅的検索では到達できず、ハンドサーチによる。

## 参考文献

- 1) Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD : ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 ; 54 : 830-7.
- 2) Rahier JF, many authors. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2009 ; 3 : 47-91.
- 3) Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010 ; 49 : 1815-27.
- 4) Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, et al : Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006 ; 55 : 1-48.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Paralytic poliomyelitis--United States, 1980-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997 31 ; 46 : 79-83.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to Readers : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices : Revised Recommendations for Routine Poliomyelitis Vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999 16 ; 48 : 590.
- 7) 厚生労働省. 厚生労働省 予防接種情報 ポリオワクチン. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/polio/>
- 8) Anderson EJ. Rotavirus vaccines : viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis.* 2008 ; 8 : 642-9.
- 9) Parashar UD, Alexander JP, Glass RI : Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006 ; 55 : 1-13.

### CQ33 : インフリキシマブ投与下の母親から出生した児への生ワクチン接種は可能か

#### ステートメント

インフリキシマブなど生物学的製剤は新生児へ移行するため児は免疫抑制状態にある。生ワクチンは生後6か月頃まで見合わせる(推奨グレード：C2)

#### 背景・解説

インフリキシマブはIgG<sub>1</sub>抗体、またアダリムマブはIgG<sub>4</sub>抗体であり、第2～3三半期には児へ向けて胎盤を能動的に輸送される可能性がある<sup>1, 2)</sup>。実際、出生時には母体血中より高い濃度のインフリキシマブ、アダリムマブが児から検出されている。半減期も母体におけるより長い<sup>3, 4)</sup>。インフリキシマブ投与を受けていた母から出生した児について、生後3か月でBCG接種を受け4.5か月で死亡したとの報告が英国から出されている<sup>2)</sup>。なお、授乳には支障ないとされている<sup>1)</sup>。

#### 文献検索

参考文献は、PubMedで以下の予備検索を行った。(2013.5.1)

- 1) (serious infection) AND (CDD) = 194件中、標題が関連するものは91件、意義あるものは31件、う



ち小児関連は4件。

2) (immunization[Mesh Major Topic]) AND (CDD) = 117件中、標題が関連するものは41件、ことに意味のあるものは8件、小児関連は4件。

3) (vaccine preventable disease) AND (CDD) = 21件、標題が関連するもの15件。意味のあるものは上記で抽出されたものと重複。

予備検索された総説と症例報告を中心とし、総説に引用された文献を加えて5件を選択。CDD患児への予防接種ではないが、免疫抑制療法に関連した予防接種により重篤な結果を招くことは本稿に関連が深く、免疫抑制療法をCDD患児に行う場合に必要な知識と考えたためCQを作成した。症例報告に依存し、ハンドサーチによった。

#### 参考文献

- 1) Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, et al. Case report : evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 ; 4 : 1255-8.
- 2) Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report : Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2010 ; 4 : 603-5.
- 3) Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation : pregnancy and pediatrics. Am J Gastroenterol. 2011 ; 106 : 214-23.
- 4) Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 ; 11 : 286-92.

## CQ34 : 乳児期発症IBD患者へ生ワクチンを接種してよいか

### ステートメント

乳児期・幼児期に発症するIBDでは原発性免疫不全症を疑う必要がある。生ワクチン接種を避けることが望ましい(推奨グレード：C2)

#### 背景・解説

自然免疫や自己炎症性疾患の理解が深まるとともに先天性免疫不全症の疾患概念が拡大しており、乳児期発症のIBD、ことに早期発症(very early-onset, VEO)するクローン病類似の疾患が免疫不全症の部分症状であったと後に診断されることが増加してきた<sup>1-6)</sup>。文献<sup>7)</sup>をもとにした表に乳児期から小児期にIBD類似の症状を示し得る疾患を例示する<sup>2, 3, 5-12, 14, 18, 21-26)</sup>。この疾患リストは急速に拡張が続いている<sup>1-8, 11, 13, 15-20)</sup>。これらはしばしばアレルギー性腸炎とも名付けられやすい<sup>2, 3)</sup>。

こうした免疫不全症は、もともと生ワクチン、ことにBCG接種が禁忌とされている。実際、NEMO異常症でBCG接種を受け全身性のBCG感染症をきたした症例が報告されている<sup>23)</sup>。インフリキシマブ投与下の母から生まれた新生児のBCGによる死亡例も、こうした遺伝的背景を疑い得る<sup>27)</sup>。

原発性免疫不全症の確定診断は必ずしも容易でなく、生ワクチン接種についても免疫不全症を専門とする施設に連絡を取って方針を定める必要がある(連絡先は文献<sup>28)</sup>)。

表 乳児期から小児期にIBD類似の症状を示す原発性免疫不全症

疾患名	文献
1. 複合型免疫不全症 重症複合型免疫不全症(SCID) Artemis欠損症 CD40リガンド欠損症(Hyper-IgM syndrome) MHCクラスII欠損症 DiGeorge 症候群	6 21 6 9 10
2. 免疫不全を伴うよく記載された症候群 Wiskott-Aldrich症候群(WAS) Dyskeratosis Congenita(DKC)	3, 5, 6, 10, 24 5
3. 主に抗体が欠乏する疾患 BTK欠損症など CD40リガンド欠損症(Hyper-IgM syndrome)など 選択的IgA欠損症	6 6 6
4. 免疫調節障害 Chédiak-Higashi症候群 XIAP 欠損症 Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED) Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome	26 5 8 5, 6
5. 食細胞の少ないし機能の先天的異常 慢性肉芽腫症(Chronic granulomatous disease, CGD)  糖原病Ib型(GSD-1b)	2, 3, 5, 6, 12, 24, 25  3
6. 自然免疫不全症 NEMO異常症	6, 23
7. 自己炎症性疾患 Early-onset inflammatory bowel disease (Mutation in IL-10 or IL-10 receptor)	5, 9, 11, 18-20
8. 補体欠損症 記載はまだない。	
*分類にはさらに情報を必要とするもの 分類不能型免疫不全症(CVID) IL-6プロモーターの異常	5, 6, 14 22

文献検索

新たにPubMedを検索。(2013.5.1)

(primary immunodeficiency) AND (inflammatory bowel disease[MeSH Major Topic]) = 35件、(early-onset) AND (inflammatory bowel disease[MeSH Major Topic]) = 132件。このうち標題から関連のある27件を選択。CQは症例報告に依存し、ハンドサーチによった。

参考文献

- 1) Hisamatsu T, Kanai T, Mikami Y, et al. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Ther.* 2013 ; 137 : 283-97.
- 2) Vinh DC, Behr MA. Crohn's as an immune deficiency : from apparent paradox to evolving paradigm. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013 ; 9 : 17-30.
- 3) Glocker E, Grimbacher B. Inflammatory bowel disease : is it a primary immunodeficiency? *Cell Mol Life Sci.* 2012 ; 69 : 41-8.
- 4) Bianco AM, Zanin V, Girardelli M, et al. A common genetic background could explain early-onset Crohn's disease. *Med Hypotheses.* 2012 ; 78 : 520-2.

- 5) Denson LA. How does knowledge from translational research impact our clinical care of pediatric inflammatory bowel disease patients? *Curr Gastroenterol Rep.* 2012 ; 14 : 275-81.
- 6) Kobrynski LJ, Mayer L. Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency in patients with gastrointestinal symptoms. *Clin Immunol.* 2011 ; 139 : 238-48.
- 7) Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases : an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2011 ; 2 : 54.
- 8) Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. Autoimmune enteropathy : a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012 ; 14 : 380-85.
- 9) Canioni D, Patey N, Cuenod B, et al. Major histocompatibility complex class II deficiency needs an early diagnosis : report of a case. *Pediatr Pathol Lab Med.* 1997 ; 17 : 645-51.
- 10) Verma S, Sharma PK, Sivanandan S, et al. Spectrum of Primary Immune Deficiency at a Tertiary Care Hospital. *Indian J Pediatr.* 2008 ; 75 : 143-48.
- 11) Kotlarz D, Beier R, Murugan D, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease : implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology.* 2012 ; 143 : 347-55.
- 12) Muise AM, Xu W, Guo CH, et al. NADPH oxidase complex and IBD candidate gene studies : identification of a rare variant in NCF2 that results in reduced binding to RAC2. *Gut.* 2012 ; 61 : 1028-35.
- 13) Koslowski MJ, Teltschik Z, Beisner J, et al. Association of a functional variant in the Wnt co-receptor LRP6 with early onset ileal Crohn's disease. *PLoS Genet.* 2012 ; 8 : e1002523.
- 14) Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, et al. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 ; 17 : 251-9.
- 15) Begue B, Verdier J, Rieux-Laucat F, et al. Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011 ; 106 : 1544-55.
- 16) Chamailard M, Dessein R. Defensins couple dysbiosis to primary immunodeficiency in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2011 7 ; 17 : 567-71.
- 17) Hayee B, Rahman FZ, Sewell G, et al. Crohn's disease as an immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010 ; 6 : 585-96.
- 18) Glocker EO, Kotlarz D, Klein C, et al. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 ; 1246 : 102-7.
- 19) Glocker EO, Frede N, Perro M, et al. Infant colitis--it's in the genes. *Lancet.* 2010 9 ; 376 : 1272.
- 20) Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009 19 ; 361 : 2033-45.
- 21) Rohr J, Pannicke U, Döring M, Schmitt-Graeff A, et al. Chronic inflammatory bowel disease as key manifestation of atypical ARTEMIS deficiency. *J Clin Immunol.* 2010 ; 30 : 314-20.
- 22) Sagiv-Friedgut K, Karban A, Weiss B, et al. Early-onset Crohn disease is associated with male sex and a polymorphism in the IL-6 promoter. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 ; 50 : 22-6.
- 23) Enkai S, Miyakawa T, Kondou S, et al. A case of disseminated BCG infection found during treatment of an infant with Crohn's disease. *Kekkaku.* 2009 ; 84 : 597-603.
- 24) Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, et al. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr.* 2009 ; 168 : 149-55.
- 25) Rahman FZ, Marks DJ, Hayee BH, et al. Phagocyte dysfunction and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 ; 14 : 1443-52.
- 26) Ishii E, Matui T, Iida M, et al. Chediak-Higashi syndrome with intestinal complication. Report of a case. *J Clin Gastroenterol.* 1987 ; 9 : 556-8.
- 27) Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report : Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010 ; 4 : 603-5.
- 28) 日本免疫不全症研究会. Primary Immunodeficiency Database in Japan. <http://pidj.rcai.riken.jp/index.html>.

## V. 資 料

平成 26 年度第 1 回班会議議事録

日時：2014 年 7 月 28 日 17:30-19:00

場所：九州大学小児外科研究棟カンファレンスルーム

出席者：田口、柳、吉丸、家入、Ratih、山座孝、藤吉、野中、山座治、中山、田村、小田、久田

議題：研究の進捗状況と今後の方針

1) 藤吉 順子

研究テーマ「SHED による Wilson 病 Rat の細胞治療」

研究の進捗状況

治療群は黄疸がない。

酸化ストレスが減っている。Hmox1, Timp1, Adkn1, TNFa, IL1b, IL6 がすべて減少

Wilson 病では Oxidative stress→TNFa→肝障害 この Oxidative stress を軽減

ミトコンドリアの活性酸素に関して in vitro にて治療効果を検討

細胞としては S4 の viability が良好。

今年度のロードマップ

STC-1 の knockdown を行う。ここまでやって論文へ。かなり IF の高い論文が期待できる。病理ではある程度生き残っている。

SHED は 2 ヶ月くらいは肝臓に生き残る。

2) 吉丸 耕一郎

研究テーマ「Hypoganglionosis の SHED 治療」

研究の進捗状況

モデルマウス(Japanese Fancy Mouse)。Wild type と JFM と JFM+SHED の 3 群で比較。

方法：頸静脈から SHED 投与。

結果：体重増加効果あり。便の数が増加。便の一個あたりの重量が増える。

AchE 染色陽性部位が増加、神経叢の面積が増加。神経節細胞の数も増加。

筋条片での収縮はコントロールの測定終了

今年度のロードマップ

免疫染色による SHED 生着状況の判定

病理による判定が重要

これが本当なら大発見

問題点

動物モデルとして mild hypoganglionosis なので hypoganglionosis であることをきっちり押さえておく必要あり。

### 3) 柳 佑典

研究テーマ「SHED を使った肝臓作成」

研究の進捗状況

いままでラット hepatocyte で立体構築をおこなってきた。

今回、ヒト hepatocyte+MCS+HUVEC で spheroid と立体を作成

MCS+HUVEC でコアをつくって周りを hepatocyte ならべた構造

ラットと同じように立体ができる。病理学的にも正常肝臓に近く内皮細胞の裏打ちあり。

どちらかといえば中心静脈に近い構造。病理大家の小田教授も絶賛。

肝細胞に胆汁産生みられるが胆管形成はみられない。

直径 1.5mm の立体を肝臓内移植 ノードラットに spheroid を植えた。

手術手技による native 肝臓の凝固壊死あり。手技の検討が必要である。

今後のロードマップ

8月からブタで始める。家入君たちが協力する

問題点

治療にもっていく問題点は細胞数の問題あり。100 個うえるか 10 個うえるか？

肝臓に SHED を直接植える手技の検討

論文をどのタイミングで書くか？

### 4) 山座 治義

研究テーマ「SHED の供給源としての乳歯」

研究の進捗状況

家族は乳歯を返却してほしいので歯髄だけくりぬいて返却するのが原則。

日本では2つのバンキングあり

名古屋乳歯歯髄バンク、関連病院と提携

再生医療推進機構 乳歯と知歯 300,000 円 10 年間の保管 1 本あたり

SHED 採取法

もっともいいのは自然脱落の直前に小児歯科で抜歯し、イソジン消毒し培養液に保存。

自然脱落の場合は牛乳中に脱落乳歯保存、4℃で1週間以内に持参でも可能

一本から  $1\sim 4 \times 10^6$  程度の MSC がとれる。

疾患関連 SHED も多くあり。胆道閉鎖症やアラジールなど。

歯髄をくりぬいて2年間凍結保存可能。

組織の状態で凍結する方法が banking に役立つ。

乳歯の採取について 外来での情報活動、広報など必要。経費使うこと可。

問題点

細胞の安全性。細菌のコンタミを臨床に使う場合にクリアする必要性→『CPC とのコンタクトを通した SHED 細胞の安全性と品質保証など：時期的には、ミニ豚での研究成果を

確認できた頃で?』(野中追加)

#### 5) 今後の展望

胆道閉鎖の急性増悪、劇症肝炎、移植後の急性 graft failure に対する移植までの bridging としての SHED の autotransplantation の可能性は?細胞増殖のスピードが間に合えば臨床現場で使える。→ 先天性胆道閉鎖症における SHED 細胞療法の有効性の検討 (Autograft; 事前採取できた自家 SHED 投与によるビリルビン損傷を受けた肝細胞機能のリスキュー効果の検討: 生体の体重増加による部分的肝臓移植に繋げる)。具体的に該当症例がある場合には(生後1歳前後の患者さま)において、SHED の事前採取の筋道を立てていきたいと存じます。同時に迅速細胞調整法も検討していく必要があります。また細胞移植要件(事務的手続き、臨床研究申請)をクリアしておく為の事務書類の準備を同時に行って行くことになるかと存じます。またいずれ具体的にお話させてください。(野中追加)

SHED の安定的供給源として病院間ネットワークを広げる?候補: 福岡歯科大など。

次回は全体班会議を9月7日(日)1300-1600 京都で開催。分担研究者の京都大学、慶応大学、国立成育医療研究センターの先生方も参加予定。可能であれば福岡歯科大学にも研究協力者として参加依頼する。

文責: 田口智章

平成 26 年度厚生労働科学研究委託業務  
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業)))  
「ヒルシユスプルング病及び類縁疾患の幹細胞を用いた病因病態解明と新規治療法の開発」  
(研究代表者 田口 智章) 第 2 回 班会議

日時 : 平成26年9月7日 (日) 13時00分～16時30分

場所 : 京都大学iPS細胞研究所 (CiRA) 1階講堂 (別添地図参照)  
京都市左京区聖護院川原町53

出席者: 田口智章、中畑龍俊、中山功一、井原健二、小田義直、奥野博庸、山座孝義、山座治義、  
金森豊、家入里志、林田真、柳佑典、吉丸耕一朗、尾崎正雄、岡暁子、田村忠士、桐野  
浩輔、久田正昭、RATIH YUNIARTHA、浦田こずえ、山崎智子

議題 :

1研究班の構成メンバーについて (田口)

2演題発表、進捗状況、今年度の目標について (各研究者)

1. ヒルシユスプルング病および類縁疾患について (田口)
2. 最近のヒルシユ重症例や類縁疾患の治療について当院の経験と、腸管リハビリテーションの現状と今後の方向性について (金森)
3. 疾患特異的iPS細胞を用いたヒルシユスプルング病モデルの作成 (桐野)
4. SHEDバンクについて (山座治義)
5. ヒルシユスプルング病類縁疾患モデルマウスに対する乳歯歯髄幹細胞の有効性に関する検討 (吉丸)
6. 肝不全に対する幹細胞治療について (林田)
7. 間葉系幹細胞を用いたWilson病治療の基礎研究 (山座孝義)
8. バイオ3Dプリンターについて (中山)
8. バイオ3Dプリンターを用いた肝再生治療について (柳)
9. 肝組織移植の低侵襲手術について (家入)
10. ES/iPS細胞より神経堤細胞への分化誘導を用いたCHARGE症候群 (神経堤症) の病態解析について (奥野)

3) 今後の方針 (田口)

4) 事務手続き (山崎)

5) iPS研究所の紹介 (中畑)



平成 26 年度第 3 回班会議議事録

日時：2015 年 3 月 9 日 17:00-18:40

場所：九州大学小児外科研究棟カンファレンスルーム

出席者：田口智章、野中 和明、小田義直、中山功一、山座孝義、山座治義、尾崎 正雄、岡 暁子、孝橋賢一、柳 佑典、吉丸耕一朗、久田正昭、RATIH YUNIARTHA、岩中剛、田村忠士、船津理恵、浦田こずえ

議題：研究の進捗状況と今後の方針

1) 柳 佑典

研究テーマ「ヒト歯髄幹細胞より分化誘導した肝細胞を用いた立体肝組織移植による肝再生療法の開発」

研究の進捗状況

①ヒト歯髄幹細胞より分化誘導した肝細胞を用いた立体肝組織作製の最適化

ヒト歯髄幹細胞より分化誘導した肝細胞を  $2 \times 10^4 \sim 1 \times 10^6$  /spheroid で段階的に細胞数を変えてスフェロイドを作成。スフェロイド形成期間、スフェロイドサイズ、および低酸素マーカー (HIF1- $\alpha$ ) の染色、TUNNEL 染色による細胞生存率を解析し、最適なスフェロイド作成条件を解析した。細胞数  $5 \times 10^5$  個以上のスフェロイドは直径が 1mm を超え、培養 7 日目において中心部の低酸素および細胞死が観察された。 $2 \times 10^4$  個ではスフェロイドのサイズや強度の問題からバイオ 3D プリンターによる立体化には適しておらず  $1 \sim 3 \times 10^5$  が最適であり、バイオ 3D プリンターによる立体化が可能であった。

②ルシフェラーゼトランスジェニックラット肝小片移植による移植適正部位の検討

ルシフェラーゼトランスジェニックラット肝臓より 5x5mm 角の小片を切り出し、非発光性ラットに対する syngenic transplantaion を行った。移植部位は①肝臓表面に鈍的にポケットを作成して埋植する方法と②肝末端の切離断端に接着させる方法に 2 通りを行い、移植後翌日での小片の生着を *in vivo imaging system* を用いた発光強度および病理組織学的検討を行い比較検討した。①の方法では翌日には発光は見られなかったが、②の方法では発光を認め移植片の生着が確認された。病理組織学的検討では①の方法では周囲組織からの圧迫によるうっ血のため血管内のフィブリン塞栓が多数みられ、非生着の原因と考えられた。

③ミニブタを用いた立体肝組織移植方法の検討

立体肝組織に見立てた模擬組織を全身麻酔下に腹腔鏡を用いてミニブタ肝臓に移植し、安全性から見た手技の確立および移植に適した立体組織の性質を検討した。移植方法として①肝臓表面に鈍的にポケットを作成して埋植する方法と②肝末端の切離断端に接着させる方法を検討した。いずれの方法も出血コントロールは容易で大きな合併症なく完遂可能であった。②については立体組織を切離断端に固着させる材料の検討が必要である。

#### 今後のロードマップ

ヒト歯髄幹細胞より分化誘導した肝細胞を用いた立体組織の製造方法の確立と機能解析およびラット・ブタを用いた移植実験を予定している。

#### 2) 吉丸耕一郎

研究テーマ「SHED による H 類縁モデルマウスの細胞治療」

##### 研究の進捗状況

H 類縁モデルマウスとして、JF1/Ms (JF1) を購入。本マウスは神経節細胞が C57B6/j に比して有意に体重が少なく、薬剤刺激に対する収縮・弛緩反応が弱く、腸管神経節細胞が少ないマウスであることを当該研究にて確認し、モデルマウスとして妥当であると判断した。さらに JF1 に SHED を頸静脈的に移植することで以下の結果を得た。臨床的所見として、有意な体重増加、有意な糞便数の増加。電気生理学的腸管蠕動運動として、アセチルコリンに対する収縮反応、一酸化窒素に対する弛緩反応の改善を認めた。病理組織学的評価として、HE 染色及び抗 HuC/D 抗体を用いた免疫組織化学にて、神経節細胞の有意な増加を認め、また、SHED の生着に関して、蛍光ラベル SHED にて、SHED 移植後 3 日目の標本で筋間神経叢への生着を、抗ミトコンドリア抗体を用いて、SHED 移植後 13 週の標本で、筋層への生着をそれぞれ確認した。

##### 今後のロードマップ

電気生理学的評価として、各アゴニスト・アンタゴニストを用いた詳細な解析を、病理組織学的評価として、蛍光二重染色を用いた SHED の分化細胞の評価を、分子生物学的評価として、EDNRB の発現量や、腸管神経細胞系の発現量の解析、栄養学的解析、in vivo 遺マージャーを用いた細胞トレーシングを予定している。

#### 3) 藤吉順子 (山座孝義)

研究テーマ「SHED による Wilson 病 Rat の細胞治療」

##### 研究の進捗状況

治療群は黄疸がない。

酸化ストレスが減っている。Hmox1, Timp1, Adkn1, TNFa, IL1b, IL6 がすべて減少

Wilson 病では Oxidative stress→TNFa→肝障害 この Oxidative stress を軽減

ミトコンドリアの活性酸素に関して in vitro にて治療効果を検討

細胞としては S4 の viability が良好。

細胞の生着像が認められない

##### 今後のロードマップ

肝切除を施し、細胞を移植する。

マウスでの予備実験では生着を確認済

#### 4) Ratih Yuniartha

研究テーマ「SHED による劇症肝炎の細胞治療」「SHED スフェロイドによる肝治療」

##### 研究の進捗状況

劇症肝炎モデルマウスへの治療効果は、現状あまり認められない。  
SHED スフェロイドの四塩化炭素誘導肝炎モデルマウスにおける生着が認められた。  
細胞の生着像が認められない  
今後のロードマップ  
劇症肝炎モデルでは、細胞投与数、時期等の検討が必要  
SHED スフェロイド移植では、肝機能検査などの裏付けデータの取得

ヒルシュスプルング病及び類縁疾患の幹細胞を用いた病因病態解明と  
新規治療法の開発研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	田口 智章	九州大学医学研究院・小児外科	教 授
研究分担者	中畑 龍俊	京都大学 iPS細胞研究所 臨床応用研究部門・再生医学	教 授
	野中 和明	九州大学歯学研究院・口腔保健推進学講座小児口腔医学	教 授
	中山 功一	佐賀大学・工学系研究科先端融合専攻医工学講座(医工学)	教 授
	大賀 正一	山口大学大学院医学系研究科・小児科学	教 授
	井原 健二	大分大学医学部・小児科学講座	教 授
	小田 義直	九州大学大学院医学研究院・形態機能病理学	教 授
	奥野 博庸	慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター/ 生理学教室	特任助教
	山座 孝義	九州大学歯学研究院・分子口腔解剖学分野	講 師
	山座 治義	九州大学歯学研究院・口腔保健推進学講座小児口腔医学	講 師
	金森 豊	独立行政法人国立成育医療研究センター・臓器・運動器病態外科部・外科(小児外科学、消化管免疫学)	医 長
	工藤 豊一郎	独立行政法人国立成育医療研究センター・器官病態系内科部・肝臓内科(小児肝臓病学、臨床ウイルス学)	医 長
	家入 里志	九州大学医学研究院・小児外科	准教授
	林田 真	九州大学大学病院・小児外科	助教
	柳 佑典	九州大学医学研究院・小児外科	共同研究員
吉丸 耕一郎	九州大学大学病院・小児外科	医 員	
研究協力者	岡野 栄之	慶應義塾大学医学部生理学	教 授
	尾崎 正雄	福岡歯科大学 成長発達歯学講座 成育小児歯科学分野	教 授
	岡 暁子	福岡歯科大学 成長発達歯学講座 成育小児歯科学分野	講 師
	田村 忠士	株式会社サイフューズ	テクニカルスタッフ
	藤吉 順子	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野	大学院生
	桐野 浩輔	京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究部門疾患再現研究分野	大学院特別研究学生
	松浦 俊治	九州大学医学研究院・小児外科	助教
	神保 教広	九州大学大学病院・小児外科	医 員
	久田 正昭	九州大学大学病院・小児外科	医 員
	小幡 聡	九州大学大学病院・小児外科	医 員
RATIH YUNIARTHA	九州大学医学研究院・小児外科	大学院生	
事務局		九州大学医学系学部等事務部学術協力課研究戦略係 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 TEL 092-642-6780 FAX 092-642-6776 e-mail ijksenryaku@jimu.kyushu-u.ac.jp	
経理事務担当者	藪口 剛士	九州大学医学系学部等事務部財務課経理第一係 TEL 092-642-6006 FAX 092-642-6022 e-mail ijzkeiril@jimu.kyushu-u.ac.jp	