

14. 小児白血病患児へのウイルス感染予防対策

桜井 実*¹, 神谷 齊*¹, 庵原俊昭*¹,
赤塚順一*²

1. 研究成果

(1) はじめに

白血病治療における Supportive Care としてのウイルス感染対策には二つの重要な意味がある。ひとつは麻疹、水痘、サイトメガロの各ウイルス感染症のように、ウイルス感染症そのものが重篤化するため対策が必要な疾患と、おたふくかぜ、風疹などのようにウイルス感染症そのものは重篤化しないが、罹患することにより白血病の化学療法スケジュールを変更せねばならず、その結果予後に影響を与えるために対策が必要な場合である。本分担研究では、小児白血病が重篤化する Varicella Zoster Virus (VZV) 感染における病態、および水痘ワクチン接種後の感染免疫反応について述べ、治療および予防対策を作製した。

(2) 研究方法

小児白血病患者が VZV に罹患した場合の血中インターフェロン (IFN) 活性、ヒトの Forskin-fibroblast (FS 4) に VZV が感染した細胞を標的細胞とし、患児リンパ球を効果細胞として測定した Natural Killer (NK) 活性、同じく VZV 感染 FS 4 細胞を標的細胞とした患児リンパ球による Antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC) 活性を測定し、正常人のそれと比較し、白血病患者における問題点を指摘した。

次に、白血病患者に対し、水痘ワクチン研究班の接種基準にもどつき接種を実施した 201 症例につき、全国集計を実施してその成績をまとめた。

また、白血病に罹患して入院する時点で、各症例の麻疹、水痘、おたふくかぜ、風疹、サイトメガロの各ウイルスに対する抗体測定を実施し、予防の必要性の有無につき検討を加えた。

(3) 成績

図 1 には健康小児の値を破線で、患児の値を実線で示した。まず IFN 活性は正常人では発症時が最高値を示し、経日的に減少し、発症後 1 週間で感度以下になった。白血病患児の場合には最初かから IFN 産生能の低下が認められた。

⁵¹Cr release でみた NK 活性では、健康小児では 1 週間から上昇し、3 週間迄続くのに対し、白血病患児では NK 活性の上昇が遅れ 2~3 週にかけてピークとなること、かつ、正常児に比較し活性が低いことがわかった。

⁵¹Cr release を用いた ADCC 活性でも NK 活性とよく似た傾向が認められ、健康小児では罹患 1 週後に最高値を示したのに対し、白血病患児では 1~2 週にピークを示すと共に、活性値の低下があることが認められた。

これらの事実は、白血病患児が水痘ウイルス感染に関連しすでに報告したごとく抗体反応の低下以外にも IFN 活性、NK 活性、ADCC 活性の上昇が遅れ、これが感染の重篤化につながるものと考えられた。

表 1 に示した水痘ワクチン接種基準に従って、全国の施設で水痘ワクチンを接種した成績は表 2 のごとく 201 例の白血病に接種した。このうち、病棟内発症等で緊急接種を余儀なくされたのは 18 例であった。抗体陽転率は 94.5% と良好であった。

副反応については表 3 に示した。症例数の差もあり問題はあがるが、リンパ球数 500/mm³ 以下で

*1 三重大学医学部小児科学教室

*2 東京慈恵会医科大学小児科学教室

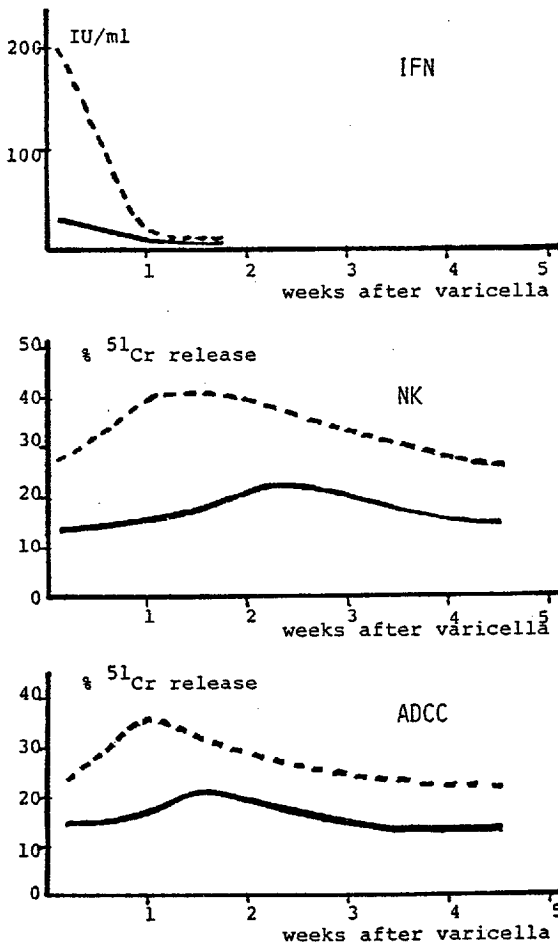


図1 水痘感染時の IFN, NK, ADCC

は副反応の出現率が高かった。再感染率は副反応出現率の高いグループの方が低い傾向が認められた。

昭和49年より白血病患児の初回入院時に、麻疹、水痘、ムンプス、風疹の抗体保有状況を調査して来た。また、サイトメガロウイルス (CMV) 感染によってしばしば治療が中断されるようになってからは、CMV についても抗体測定を開始した。図2に示したごとく、麻疹については白血病患者の発症年齢が2歳を越えている場合には90%以上の者が抗体を保有していた。水痘の場合は状況が異なり、白血病患者に4~5歳で罹患しても40%しか抗体保有者がいないことがわかった。ムンプスでは4~5歳での抗体保有率は55%であった。風疹では2~5歳で60%、CMVでは2~5歳で50%しか抗体保有者がなく、白血病患者発症後、これらの疾患に罹患する危険が十分あることがわかった。

(4) 考案

生体のウイルス感染防御機構は、図3に示したごとく非特異的免疫反応があることはよく知られている。白血病患児のウイルス感染症においても不明な点も多いが、抗腫瘍剤を強力に使用している時には macrophage, T cell および B cell 活性が低下し、抗体産生能が低下することは経験されている。今回の我々の研究結果からみると、これらの液性免疫能に加えて、IFN 活性、NK 細胞活性、K細胞活性が低下し、さらに皮内テスト等に反応するT細胞を介した細胞性免疫能も低下を

表1 接種条件

1. 完全寛解に入っていること。(白血病患者)
 - 手術、薬剤等により腫瘍が切除または縮小し、増殖傾向が認められないこと。(固形腫瘍)
2. 細胞性免疫能
 - PPD、DNCB、PHAの皮内テストを実施し2つ以上が陽性であること。
3. ワクチン接種前及び後1週間以内の抗腫瘍剤投与は中止する。
 - 但し白血病患者においては6MPの経口投与は継続してもよい。
4. 環境、年齢等からみて水痘罹患機会が多いとき。
5. 緊急接種も原則として上記1-4による。

表2 疾患別症例数及び抗体陽転率 (白血病)

病名	症例数 (緊急)	抗体陽転率
A L L	188 (18)	95.7 %
A M L	11 (0)	72.7 %
C M L	2 (0)	100 %
計	201 (18)	94.5 %

表3 接種時リンパ球数と副反応, 再感染との関係 (白血病)

リンパ球数	症例数	副反応		再感染 (%)
		発熱 (%)	発疹 (%)	
500/mm 以下	6	3 (50)	3 (50)	1 (16.7)
- 1000	23	4 (17.4)	4 (17.4)	5 (21.7)
- 2000	73	12 (16.4)	18 (24.9)	10 (13.7)
- 3000	42	9 (21.4)	15 (35.7)	6 (14.3)
- 4000	13	0 (0)	1 (7.7)	1 (7.7)
- 5000	8	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5000 以上	8	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
計	173	29 (16.8)	42 (24.3)	24 (13.9)

きたし、図3に示すような防御能システムに異常を来しているものと思われる。すでに報告した様に、白血病の治療開始から約6カ月間の時期は、液性免疫能、細胞性免疫能の低下に加え、これらの防御システムが不備となっているため重篤な感染を引き起こすものと思われた。したがって、これらのウイルス感染症対策としては、病状をみながらチャンスをつかんで予め予防しておくことが最良策である。それには抗体上昇の得られるような条件設定が必要であり、我々のクライテリアは

それを充たすものであった。また、抗ウイルス剤の使用も有効な条件となる。しかし、一旦発病すると白血病の治療は支障を来すことが多く、それが長期生存治療への障害になる可能性もあって、予防が優先するものと考えている。

ウイルス感染の診断方法についての我々の研究データはないが、過去の報告をまとめ指針を作製した。

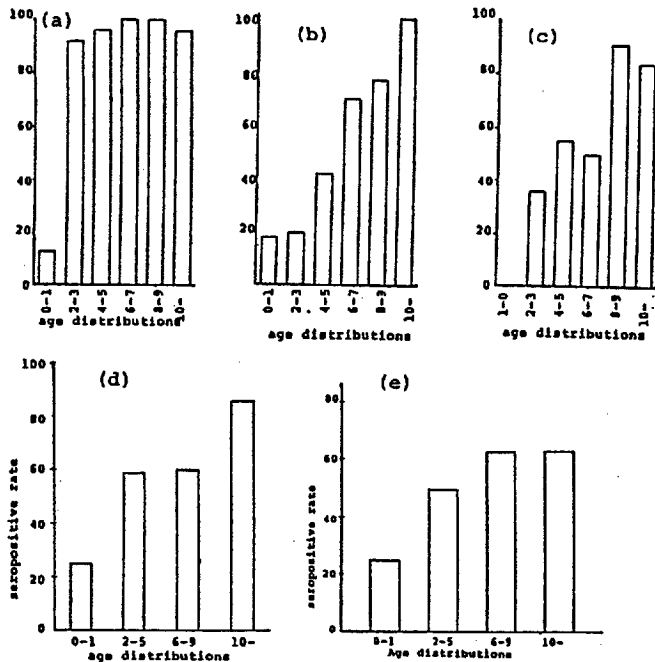


図2 Seropositive rate of leukemic children on admission, measles (a), varicella (b), mumps (c), rubella (d), and cytomegalovirus (e).

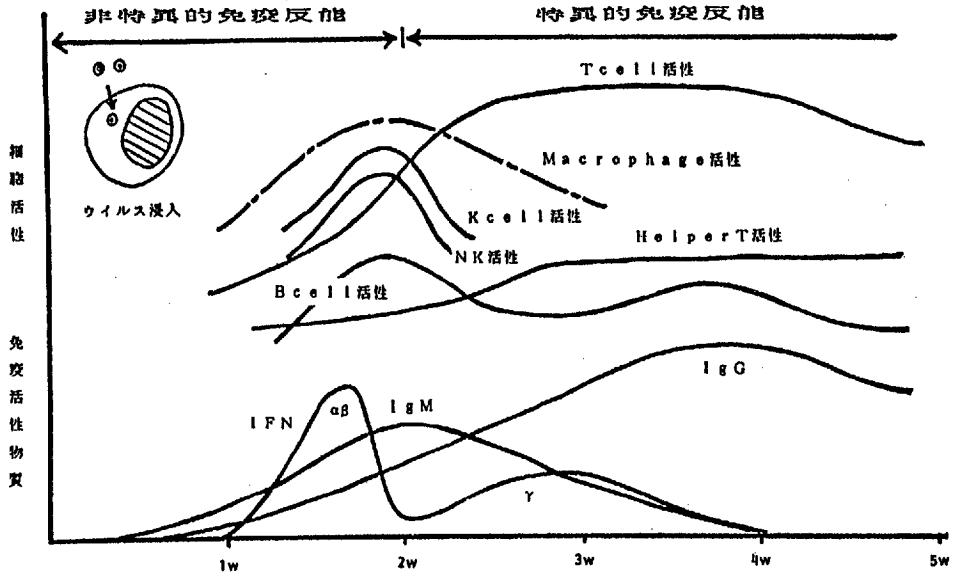


図3 ウイルス感染防御機能

II. ウイルス感染症の診断方法

(1) 臨床症状

水痘、麻疹、ムンプス等は臨床症状からほぼ確定診断が可能である。しかし、一般的にはウイルス感染症の診断は、臨床症状からは難しく、血清学的診断やウイルス分離により診断をする必要が

ある。CMV 感染症は診断が困難なウイルス感染症の一つである。輸血歴がある場合には、その後数週してから38℃前後の原因不明の発熱が持続し、CRPも陰性又は弱陽性を示し、寒冷凝集素価の上昇、トランスアミナーゼの軽度上昇等を認める場合にはCMV感染症を疑って血清抗体価検査やウイルス分離を試みる必要がある。

表4 ウイルス疾患の診断法

1. ウイルス分離
2. 電顕, 免疫電顕
3. 抗原検査
 - 間接蛍光抗体法 (単クローン抗体の利用)
 - 酵素抗体法
4. 血清学的診断
 - CF
 - NT
 - FAMA (IgG, M)
 - ELISA (IgG, M)
 - RIA
 - IAHA
 - PHA

(2) ウイルス分離

表4に示したごとく検査を用いた診断方法には大きく分けて四つの方法がある。ウイルス分離は、呼吸器系疾患では咽頭ぬぐい液より、消化器系感染症では便と咽頭ぬぐい液よりウイルス分離を試みる。ロタウイルスの場合のように、便中のウイルス抗原を証明して診断をする方法がある。水痘を形成するウイルス感染症では、水痘内容液よりウイルス分離が可能である。CMV感染を疑った場合は、咽頭と尿よりウイルス分離を試みる。しかし、いずれの場合も、分離したウイルスが原因ウイルスであることを証明するには、発症初期と2~4週後の血清中の抗体による裏付けが必要である。

(3) 抗原検査

表5 小児白血病のウイルス感染対策

1) 入院時の実施事項

- ア) 既往歴, ワクチン歴の聴取
- イ) 抗体測定

Viruses	Methods
VZV	FAMA, ELISA
CMV	FA-IgG, ELISA
Measles	HI, NT
Mumps	NT, ELISA
Rubella	HI

ウイルスが存在すると思われる組織を採取し, 単クローン抗体を用いて間接蛍光抗体法又は酵素抗体法を用いて抗原を検出できる。特に VZV 感染や HSV 感染に有効である。また, 間質性肺炎を来たした症例の場合でも, CMV 等の感染の診断に有意義である。

(4) 血清学的診断

ウイルスの抗体測定法には種々の方法があるが, 表4, 表5に示すように, 出来得る限り特異性の

高い方法を選択すべきである。また, ウイルス感染症を疑って血清学的診断を行うにあたっては, 急性期と回復期(2~4週後)のペアー血清を採取し, 同時に両者を検査することが肝要である。

III. 小児白血病のウイルス感染対策指針

(1) 入院時の実施事項(表5)

- ア) 既往歴, ワクチン歴の聴取。
- イ) 抗体価の測定。

今後の発症や接触時にすばやく対応出来るよう表の様な方法で測定しておく。

(2) 予防対策(図4)

完全寛解導入後6カ月迄は先に述べたごとく抗体産生能の低下があるため, 原則としては受動免疫(高単位γ-globulin)で実施する。

水痘の場合には完全には予防しにくい, 過去の文献報告にもとづき72時間以内に高単位γ-グロブリン(ZIG)を1 vial/10 kg 投与する。しかし, 実際にはZIGの入手は困難であり, 水痘ウイルスに対する抗体価の高いロットの静注用γ-グロ

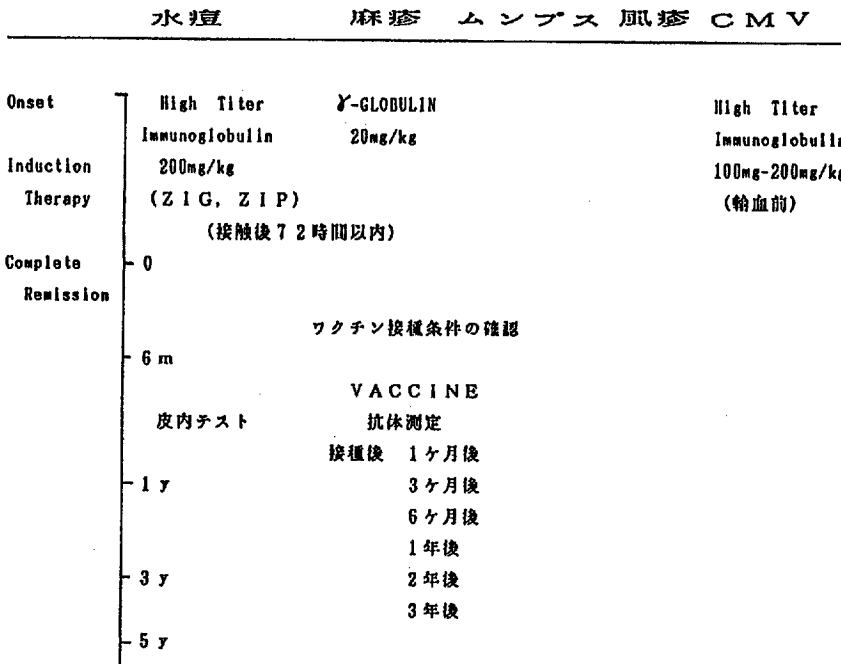


図4 予防対策

プリンの投与が試みられている (200 mg/kg)。

麻疹の場合には、麻疹患者と接触後72時間以内に γ -globulin 20 mg/kg の筋注をする。

CMV 感染の場合には、CMV 高単位の静注用 γ -globulin を100~200 mg/kg 点滴静注すれば、臨床症状の出現の予防は可能と云われている。我々はまだ証明出来ていない。

ワクチンによる予防は水痘、麻疹、ムンプス、風疹に対して試みられている。水痘は表1の条件に合致すれば一般状態と治療のスケジュールをみて実施する。水痘と接触した場合や病棟内流行が認められた場合は、72時間以内に緊急接種と称しワクチン接種を実施することがある。この場合も原則としては表1の条件を守るが、症例毎に検討する必要がある。

麻疹、ムンプス、風疹も水痘の条件にならって実施する。

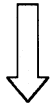
表6 治療対策

VZV	ACV	15mg/kg for 7 days
	Ara-A	10mg/kg for 5 days
HSV	ACV	15mg/kg for 7 days
	Ara-A	15mg/kg for 10 days

(3) ウイルス感染症の治療対策 (表6)

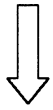
VZV および単純ヘルペスウイルス (HSV) に対しては、抗ウイルス剤の投与を実施する。投与量は表のごとく Acyclovir (ACV) は15 mg/kg を7日間点滴静注する。アデニンアラビノサイド (Ara A) は10 mg/kg を1日1回数時間かけて点滴静注する。VZV と HSV とは投与日数が異なる。

その他のウイルスに対しては、現時点では特異的なものはない。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



(1)はじめに

白血病治療における Supportive Care としてのウイルス感染対策には二つの重要な意味がある。ひとつは麻疹,水痘,サイトメガロの各ウイルス感染症のように,ウイルス感染症そのものが重篤化するため対策が必要な疾患と,おたふくかぜ,風疹などのようにウイルス感染症そのものは重篤化しないが,罹患することにより白血病の化学療法スケジュールを変更せねばならず,その結果予後に影響を与えるために対策が必要な場合である。本分担研究では,小児白血病が重篤化する Varicella Zoster Virus(VZV)感染における病態,および水痘ワクチン接種後の感染免疫反応について述べ,治療および予防対策を作製した。