

川崎病ガンマグロブリン療法後の免疫能調査 (麻疹抗体とワクチン接種について) (分担研究：川崎病に関する研究)

プロジェクト班：(代表) 藪部友良^{*}、崎山幸雄、古川 漸、原田研介、山口英夫、
関 一郎、浅井利夫、鈴木葉子、長嶋正実、松岡 宏、鈴木淳子、西林洋平、
小谷信行、瀬戸嗣郎、古庄巻史、川崎富作

要約：川崎病のガンマグロブリン(GG)療法後の麻疹移行抗体の推移と移行抗体消失後の麻疹ワクチンの反応性についてなどを調査した。GG療法後(平均投与量1.3 g/kg)の麻疹HI抗体は最高32倍強で約4-5カ月ではほぼ消失したが、6カ月でも低いながらも抗体(ELISA-IgG法も同様)を保有していた例が約15%にみられた。投与後5-6カ月以後にワクチンを接種した16例の解析の結果、抗体価上昇の度合より7カ月以後の接種が望ましいことが判明した。

見出し語：小児慢性特定疾患、トータルケア、川崎病、ガンマグロブリン療法、麻疹予防接種

【目的】

川崎病でガンマグロブリン療法(以下GG療法と略)を受けた小児がその後にはっきりとした免疫学的異常は報告されていない。しかしGG療法による移行麻疹抗体の影響を受けたと思われる麻疹予防接種の抗体非獲得例の存在が日米から報告されている。また今までの川崎病管理基準案では罹患後2カ月すればいかなる予防接種も可能とされてきたが、これはアスピリン治療を念頭においたもので、GG療法のことは考慮されていないものである。川崎病GG療法例において、未だに本邦において罹患、死亡例が多く、移行抗体の影響を受け易い麻疹の予防接種を施行する最適時期な

どを検討する。

【方法と対象】

研究は以下の2種類である。1. 今までの川崎病罹患後に麻疹予防接種を受けた例の抗体獲得状況を調査し、治療法や川崎病罹患後から接種施行までの期間等により違いがあるかを検討する(レトロスペクティブ研究)。2. これからGG療法を受ける例(麻疹罹患例と麻疹ワクチン接種例を除く)に対して、移行抗体の推移を経時的に観測する。移行抗体消失後実際に麻疹の予防接種を行い、麻疹抗体獲得の有無を検討する。これらから麻疹予防接種最適時期を検討する(プロスペクティブ研究)。

日赤医療センター小児科：Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Medical Center

対象は主としてGG療法を受けたものであるが、今までの例の麻疹抗体獲得状況の場合は治療の種類は問わない。麻疹抗体はHI法で測定し、補助的にELISA-IgG法を併用する。GG療法後の移行麻疹抗体の推移検討のための測定時期は原則として治療前、治療終了後1-2日、発病約1カ月後、発病2カ月後、発病6カ月後とした。抗体消失後麻疹予防接種を行い、約2カ月後に麻疹抗体を測定する。

研究施設は北海道大学、順天堂大学、日本大学、都立墨東病院、東京女子医科大学第2病院、日赤医療センター、名古屋大学、国立循環器病センター、松山赤十字病院、島根医大、九州NTT病院、上記各施設の関連病院、(順不同)の各小児科である。

【結果】

その1：レトロスペクティブ研究

対象はアスピリン群(A群と略)24例、GG群19例で、男女比はA群14対10、GG群11対8、平均年齢はA群5歳11カ月、GG群4歳9カ月、平均発症年齢は共に13カ月、平均接種病月は12病月(年齢2歳1カ月)、平均接種後間隔はA群5年10カ月、GG群2年6カ月であった。抗体保有状況はA群75%、GG群85%であった。接種病月と抗体獲得の関係を見ると、6病月以内に接種を受けたA群8例(最少2病月)中、7例が抗体を獲得していた。同じくGG群4例(3,5,5,6病月)中、1例のみが抗体を獲得していた。残りの因子に関しては特に抗体獲得例と非獲得例との間に差を認めなかった。抗体非保有の6例に対して、再接種を行なったところ5例は十分な抗体上昇が見られたが、A群の1例は抗体を獲得しなかった。

その2：プロスペクティブ研究

対象は41例であるが必ずしも計画通りに採血されておらず、2点しか採血できてない例も含まれている。平均発症年齢は15ヶ月、男女比は24対19、平均GG投与量は1,300 mg/kgであった。投与薬剤は主として、ベニロン(約80%)であった。HI抗体値およびELISA-IgGの推移を図1, 2に示す。投与後4ヶ月の時点ではほぼ抗体は検出されなくなり、6ヶ月の時点では20例18例抗体は検出感度以下であったが、2例は陽性であったがそのELISA-IgG値は210位であった。7カ月以後の8例は皆陰性であった。発症5-6ヶ月の時点で抗体の検出されない例に対してその後に麻疹ワクチン(単独およびMMR)を接種した。それらの例の接種後の抗体価などを表1に示す。全例陽性になったが、投与後7ヶ月未満と7ヶ月以後に投与した例を比較すると抗体価は7ヶ月以後の方が高かった。また男女別にみると女児の方が抗体価が高かった。

【考案】

川崎病罹患後に麻疹ワクチン接種を受けたものの抗体保有状況は少数例であるが、アスピリン治療後は75%、ガンマグロブリン療法後は85%であった。麻疹ワクチンを受けた一般小児の抗体保有状況は90%前後と考えられており、今回の調査結果よりは高いものも大きな差はないように思われた。アスピリン群で罹患から接種までの間隔の一番短いものは2ヶ月であり、発病後6ヶ月以内に受けた8例中7例が抗体を獲得した。これらの点より川崎病に罹患したものの麻疹ワクチンに対する免疫応答はほぼ正常と思われた。アスピリン治療群の25%(6例)は抗体を保有していなかった

が、その理由は特定できない。このうちの4例に対して追加接種が行われ、3例は抗体を獲得したが、1例はこれでも抗体を獲得しなかった。ガンマグロブリン療法中で抗体を保有しなかったものは全例6カ月以内のワクチン接種であった。プロスペクティブ研究ではGG投与後の最高抗体価はHI値で32倍強であった。投与後4ヶ月頃に抗体が検出感度以下になるものが多いが、6カ月の時点でも一部(約10%)は低いながら抗体を保有しているものもあった。HI法より抗体検出感度の良いELISA-IgG法でみてもほぼ同じであった。7カ月以後では抗体は検出されなかった。これはアメリカからの報告とも一致する。投与後5-6ヶ月の時点で抗体が検出されない例に対して麻疹ワクチンが接種されたが一応全例抗体を獲得した。しかし抗体価が低いものもあったので、

接種日を投与後7ヶ月未満とそれ以後に分けてみると7ヶ月未満の群の抗体価が低い傾向があった。

小数例の結果であるがこれらのことからGG療法を受けたものに対する麻疹ワクチンの接種はGG投与後6ヶ月頃より可能で、抗体価の上昇を考慮するとできれば7ヶ月以後の方が望ましいと考えられた。当然のことながら接種時期は母親からの移行抗体の推移も考慮して考える必要がある。しかし麻疹の重篤さを考えると流行状況などを考慮して適宜時期を変更して、いかに麻疹から保護するかを考える必要がある。接種後は抗体価を測定することが望ましい。しかし抗体測定をしなくとも一次及び二次のワクチンフェーザーを考慮してアメリカなどで行われている追加接種(2-3回)を行えばなお確実と思われる。

図1. 川崎病における免疫グロブリン療法後の麻疹抗体価の推移(HI法)

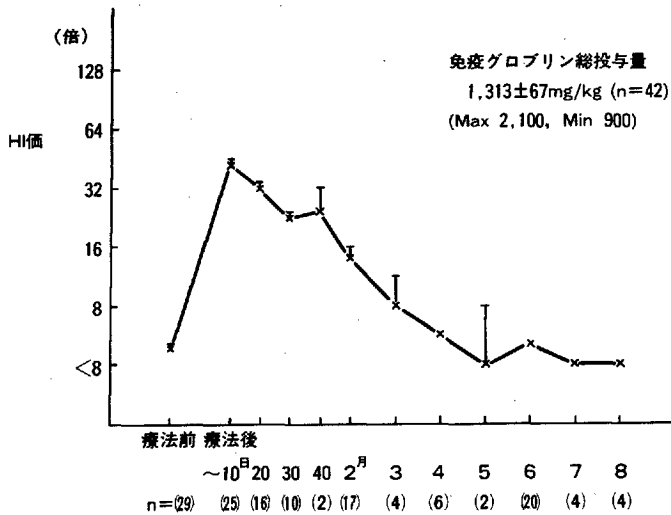


図2. 川崎病における免疫グロブリン療法後の麻疹抗体価の推移(ELISA-IgG価)

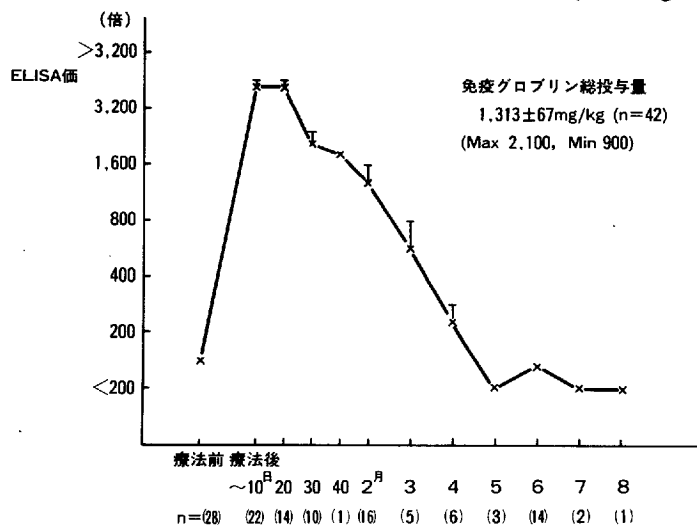


表1. 麻疹ワクチン接種後抗体価

	性	発症月齢	治療法	ワクチン	接種病月	接種後HI	接種後ELISA-IgG
1	男	20	IG1000	単独	5	8	1550
2	男	11	IG1000	MMR	6	8	
3	女	20	IG1000	MMR	6	16	
4	男	34	IG1000	単独	6	0	354
5	男	18	IG1000	単独	6	8	
6	女	7	IG1000	単独	6	16	
7	男	11	IG1000	単独	6	0	423
8	男	14	IG2000	MMR	7	8	1210
9	女	24	IG1000	MMR	7	64	
10	女	18	IG1000	単独	7	16	
11	女	15	IG1000	単独	7	16	>3200
12	男	25	IG1000	単独	8	0	1340
13	男	3	IG1000	単独	9	32	
14	男	5	IG1000	単独	10	32	
15	男	8	IG2000	MMR	11	64	>3200
16	女	8	IG2000	単独	12	16	>3200



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



要約:川崎病のガンマグロブリン(GG)療法後の麻疹移行抗体の推移と移行抗体消失後の麻疹ワクチンの反応性についてなどを調査した。GG療法後(平均投与量 1.3g/kg)の麻疹 HI抗体は最高32倍強で約4-5ヵ月でほぼ消失したが6ヵ月でも低いながらも抗体(ELISA-IgG法も同様)を保有していた例が約15%にみられた。投与後5-6ヵ月以後にワクチンを接種した16例の解析の結果,抗体価上昇の度合より7ヵ月以後の接種が望ましいことが判明した。