

「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」 実施計画書

第1版 2019年 9月 17日

第2版 2019年 11月 7日

第3版 2020年 1月 28日

第4版 2020年 5月 13日

研究代表者 日本小児血液・がん学会造血細胞移植委員会 前委員
佐藤 篤
所属機関 宮城県立こども病院 血液腫瘍科
研究事務局 南條 由佳
所属機関 宮城県立こども病院 血液腫瘍科

1. 背景

造血幹細胞移植(SCT)後には、移植前に自然感染、もしくは予防接種によって得られた免疫能が経年的に低下、もしくは消失するため、予防接種の実施が推奨される¹⁾。近年、SCT後の長期生存者は増加していること、麻疹、風疹等の感染症が未だに地域的な流行がみられていること等から、SCT後の予防接種や、感染症予防の重要性はますます高まってきた。本邦においては造血細胞移植学会より2008年の「予防接種ガイドライン」初版、2014年の第2版に引き続いて2018年4月に「予防接種ガイドライン」第3版が公開された。この第3版では予防接種スケジュールが使用しやすいように改訂されており、ワクチン接種率が向上することが期待される。

しかし、実際の小児移植医療現場における、SCT後予防接種開始規準、接種時期、ワクチン毎の接種率などは各施設によって異なると考えられ、実情は明らかでない。

さらにSCT後の予防接種は個々の症例に応じて実施すべきとされており、ワクチン接種時期を決定するにあたっては、SCT後の免疫学的回復の評価が重要であるが、免疫回復に影響する因子は、移植細胞、移植前治療、抗胸腺細胞免疫グロブリン(ATG)使用の有無、GVHDの有無等、複数ありこれらが複合的に免疫回復に影響するため、評価が難しい²⁾。

また、本邦の小児SCT患者におけるワクチン接種の安全性、有効性、有効性と関連する免疫学的指標についての報告は少ない。青木らは、自施設症例の検討からSCT後の生ワクチン接種が問題なく施行可能であったこと、麻疹、風疹、水痘に比べてムンプスワクチン1回接種後抗体陽性率が低値であったことを報告している³⁾。南條らは麻疹、風疹、水痘に比べてムンプスワクチン1回接種後抗体陽性率が低値であったこと、PHA刺激リンパ球幼若化試験 Stimulation Index(S.I)値の高い症例で有意に抗体価陽性率が高く、CD4陽性細胞の機能回復がワクチンの有効性と関連している可能性が考えられることを同様に自施設症例の検討から報告している⁴⁾。

以上のように生ワクチン接種の効果に影響する免疫学的指標について多施設多数例での検討はいまだ十分には行われておらず、小児におけるSCT後ワクチン接種の現状、生ワクチンの効果に影響する免疫学的指標について検証する必要がある。このような小児のSCT後ワクチン接種状況を踏まえ、日本小児血液がん学会 造血幹細胞移植委員会による全国規模の多施設共同研究として本邦小児における同種造血幹細胞移植後ワクチン接種の現状と生ワクチン抗体陽性化に影響する指標の調査研究を実施するものである。

2. 目的

本研究の目的は、小児がん患者を中心とした小児へのSCTを実施している医療施設にSCT後予防接種実施の現状、個々の移植症例における予防接種の効果、接種前後の免疫学的評価項目についてアンケートを実施し、本邦小児におけるSCT後予防接種の現状の把握と有効な生ワクチン接種のための免疫学的指標を明らかにすることである。

3. 対象

3.1. 対象症例：2012年1月1日-2014年12月31日の3年間に同種造血幹細胞移植を実施され、2019年12月31日時点で生存している移植時16歳未満の小児のうち WEB もしくは調査票による調査結果の回収が可能であった症例を解析対象とする。

3.2. 調査並びに期間：2019年12月から2021年5月

3.3. 推定される症例数など

16歳未満の小児の移植例は年間全国で500例程度であり、回収率を約70%として、1000例を見込んでいる。

4. 調査方法

4.1. 日本小児血液・がん学会疾患登録事業に登録施設を対象とし、WEB 調査もしくは調査票を用いた調査を全登録施設の責任医師に対しておこなう。結果は宮城県立こども病院で解析し公表する。WEB もしくは登録票の記載項目の一部が欠落していても解析対象とする。

4.1.1. 評価項目

(1) 主要評価項目：生ワクチン接種後の抗体価陽性率

(2) 副次的評価項目：予防接種の有効性と以下の事項との関連：移植時年齢、原疾患、前処置(骨髄破壊かどうか、全身照射や ATG 使用の有無)、移植ソース、急性 GVHD の有無、慢性 GVHD の有無)、予防接種開始前の免疫機能検査成績(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)、および各施設における移植後予防接種についての方針(予防接種の方針の有無、予防接種開始基準、予防接種の種類と接種回数)

5. 登録患者の匿名化と個人情報の保護

5.1. 症例の匿名化

当該資料は各施設で匿名化とし、その対応表は研究代表施設には提出しない。研究代表施設としては対応表を有しない。最小限情報(移植時年齢、原疾患、前処置、移植ソース、GVHD の有無、予防接種開始前の免疫機能検査成績、接種したワクチンの種類、ワクチン接種後の抗体価)が収集される。

5.2. 個人情報の保護

各医療施設において匿名化し、その対応表は研究代表施設には提出しない。従って、該当施設の責任医師のみが患者の対応が可能であり、本研究の実施者は個人情報の取得等ではできない。

5.3. 得られた情報の管理

本研究実施機関である宮城県立こども病院において、調査票などの情報および WEB にて収集した情報は施錠可能な保管庫に保管し、ファイルのパスワード管理をおこなうほか、

ファイルを施設内のみで使用する事として適正に管理する。

6. 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」遵守について

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日制定、29 年 2 月 28 日一部改正）（以下、「指針」とする）を遵守して実施する。

6.1. 本疫学観察研究の研究機関と倫理審査委員会承認

当該指針の定める「研究機関」は日本小児血液・がん学会の造血細胞移植委員会であるとの立場から、日本小児血液・がん学会設置の臨床研究審査委員会の審査を受け理事会の承認を得ること、並びに研究代表者の所属機関である宮城県立こども病院の倫理委員会による承認を得て実施する。既存情報の提供を行う者が所属する機関の長がその内容を把握できるようにすることについては、依頼文で各施設にその必要性を通知するとともに、問い合わせがあった場合は適切に対応する。

6.2. 施設倫理委員会の承認、研究実施 の公開、インフォームド・コンセント

本研究は既存情報のみを用いる観察研究のため、患者からのインフォームド・コンセント取得は必ずしも要しない。他機関に対して既存情報の提供を依頼するが、匿名化された情報のみを提供するため、各施設での倫理審査は必ずしも要しない。しかし研究参加にあたって施設長の許可は必要であり、施設長の記名入り承認書を研究事務局へ提出の上、各施設は本研究に参加する。研究開始にあたって小児血液がん学会 HP、宮城県立こども病院 HP ならびに各施設ポスター掲示を用いて本研究の実施についての情報を広く公開し、該当患者さんとそのご家族へ研究の内容と不参加の権利について周知に努める。

7. 予想される成果

本研究は、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、ひいては小児がんなど移植を必要とする子どもたちの QOL 向上に貢献することが期待される。

8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。費用負担は発生しない。また、謝礼も発生しない。

9. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・ 本研究の進捗状況
- ・ 研究計画書からの逸脱
- ・ 研究計画書の変更
- ・ 研究終了の報告

10. 研究に関する情報公開の方法

宮城県立こども病院ホームページ 臨床研究推進室(<http://www.miyagi-children.or.jp/department/17#menu04>) および日本小児血液・がん学会ホームページ上 <https://www.jspho.jp/>において情報公開する。

11. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、当該研究対象者の医療機関の研究者等が対応する。対応に苦慮することがある場合には、研究代表者または研究事務局に相談し、措置を講じる。

12. 成果の発表

本研究で得られた研究成果の発表に際しては、研究対象者が特定されないように配慮したうえで、国内外の学会および学会誌に発表する。

13. 研究経費

本研究は、ハートリンクワーキングプロジェクト 2019 年度助成金により行われる。

14. 研究組織

14.1. 研究主体

日本小児血液・がん学会造血細胞委員会

委員長	橋井 佳子	大阪大学大学院医学系研究科癌ワクチン療法学
前委員長	矢部 普正	東海大学医学部細胞移植再生医療科
前委員	森本 哲	自治医科大学・栃木子ども医療センター
前委員	長澤 正之	武蔵野赤十字病院
委員	福島啓太郎	獨協医科大学小児科
委員	井口 晶裕	北海道大学医学部小児科
委員	平山 雅浩	三重大学医学部小児科
委員	田内 久道	愛媛大学医学部小児科
委員	安井 昌博	大阪母子医療センター血液・腫瘍科
委員	日野 もえ子	千葉大学医学部小児科
委員	加藤 格	京都大学医学部発達小児科
前委員	佐藤 篤	宮城県立こども病院 血液腫瘍科

14.2. 研究実施機関

宮城県立こども病院 血液腫瘍科

〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合四丁目 3-17
TEL : 022-391-5111, FAX : 022-391-5118

14.3. データの収集、集計、および管理

福島啓太郎

獨協医科大学小児科

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地

TEL 0282-86-1111 (代) FAX 0282-86-7521

南條由佳

宮城県立こども病院 血液腫瘍科

〒989-3126 宮城県仙台市青葉区落合四丁目 3-17

TEL : 022-391-5111, FAX : 022-391-5118

15.参考文献

- 1) 東 英一：造血細胞移植後の免疫再構築と予防接種. 日本造血細胞移植学会雑誌 5: 138-147, 2016.
- 2) 東 英一：造血細胞移植後の予防接種 第2版. 造血細胞移植学会ガイドライン 第1巻, 小林良二, 他 医薬ジャーナル社 大阪 2014, 162-224.
- 3) 青木孝浩, 康 勝好, 川野 豊, 他：小児同種造血細胞移植経験者に対する弱毒生ワクチン接種の安全性と有効性. 日本造血細胞移植学会雑誌 3: 86-92, 2014.
- 4) 南條由佳, 鈴木 資, 鈴木 信, 他：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. 日本小児血液・がん学会雑誌 56: 32-39, 2019