



Serum IgM levels independently predict immune response to influenza vaccine in long-term survivors vaccinated at >1 year after undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 深津, 有佑 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3345

博士(医学) 深津 有佑

論文題目

Serum IgM levels independently predict immune response to influenza vaccine in long-term survivors vaccinated at >1 year after undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

(血清 IgM 値は造血幹細胞移植後 1 年以上経過した長期生存者においてインフルエンザワクチン接種後の免疫応答の独立した予測因子となる)

論文の内容の要旨

[はじめに]

インフルエンザウイルス感染症は同種造血幹細胞移植(allo-HSCT)の長期生存患者において、肺炎などの致死的な合併症を起こしうる。このため、インフルエンザワクチン(以下ワクチン)接種によりインフルエンザウイルス感染症発症を予防することは、長期生存率を向上させるために重要であり、ガイドラインでもワクチン接種が推奨されている。これまでに allo-HSCT 後、1 年以上経過してからワクチンを接種した場合には、接種後の免疫応答が増強すると報告されているが、そのような患者群においても慢性移植片対宿主病(chronic graft versus host disease;慢性 GVHD)の併発や免疫抑制剤使用等による免疫再構築の状態によりワクチン接種後の免疫応答が影響を受ける可能性がある。今回の研究で、我々は allo-HSCT 後の長期生存者においてワクチン接種後の免疫応答に影響を与える因子を明らかにすることとした。

[患者ならびに方法]

浜松医科大学医学部附属病院で allo-HSCT を受けた後、1 年以上経過し、2013 年 11 月から 12 月にワクチンを接種した 27 人の外来患者を対象とした。Allo-HSCT からワクチン接種までの期間は中央値 4.3 年(1.0-10.1 年)であった。ワクチンの免疫応答の判定は、ワクチン接種前と接種 28 日後のインフルエンザウイルス(H1N1, H3N2, B)に対する赤血球凝集抑制試験を用いて評価した。ワクチン接種 28 日以内に少なくとも 1 つのインフルエンザ抗原において、セロコンバージョン(接種後の赤血球凝集抑制抗体価変化率が 4 倍以上)とセロプロテクション(接種後の赤血球凝集抑制抗体価 1:40 以上)のうち少なくとも一方を達成できたものを responder と定義した。ワクチン抗体価上昇に関与しうる患者背景因子について、ワクチン抗体価上昇の有無で単変量解析を行い、抽出された因子において多変量解析をおこなった。2 群間の差はフィッシャーの正確検定またはウィルコクソンの順位和検定を用いて比較した。多変量解析には、ロジスティック回帰分析を用いた。すべての解析において検定の有意水準を 0.05 とした。統計解析には、SPSS ソフトウェア(ver.21.0)を用いた。この研究は浜松医科大学附属病院倫理審査委員会によって承認を受け、さらにヘルシンキ宣言および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)」に従って実施された。また、すべての患者から文書でインフォームドコン

セントを得た。

[結果]

Responder は 27 例中 19 例 (70%) であった。ワクチン接種後の免疫応答が低下する因子として、中等症の慢性 GVHD、カルシニューリンインヒビターの使用、ワクチン接種時の血清 IgM 値 0.5 g/L 未満が単変量解析で抽出された。多変量解析では血清 IgM 値 0.5 g/L 未満がワクチン接種後の免疫応答低下に関わる因子として抽出された。

[考察]

ワクチン接種後の免疫応答が増強する因子として、allo-HSCT 施行からワクチン接種までの期間が 1 年以上、同胞ドナーからの allo-HSCT、総リンパ球数高値、CD19 陽性リンパ球数高値が報告されている。一方、免疫応答が低下する因子として、ワクチン接種 1 年以内のリツキシマブの使用、急性もしくは慢性 GVHD の発症及びそれらに対する免疫抑制剤の使用が報告されている。我々の研究では血清 IgM 値 0.5 g/L 未満がワクチン接種後の免疫応答低下に関わる因子であった。これは、IgM 値がワクチン接種による抗体産生に重要なドナー由来 B 細胞の回復を反映していると考えられる。Allo-HSCT 後、ドナー由来 B 細胞の回復には 1~2 年を要するが、移植後 2 年間は多くのリンパ球がナイーブ B 細胞であり、IgG や IgA よりも IgM を産生している。一方、ドナー由来の IgG 回復には、3-18 ヶ月を要するとされる。また化学療法や放射線抵抗性の宿主形質細胞が allo-HSCT 後も長期に生存し、宿主由来の IgG を産生する。したがって、ドナーの B 細胞の免疫再構築をより正確に反映するマーカーとしては、IgG 値よりも IgM 値が優れると考えられる。

本研究の限界としては、対象症例数が比較的少なく、患者背景 (移植からワクチン接種までの期間、年齢、移植幹細胞源、重症慢性 GVHD の頻度) が均一でないことが挙げられる。しかしながら、血清 IgM 値は外来診療においても迅速に結果が得られる検査項目であることからワクチン接種後の免疫応答を予測するマーカーとして非常に有用であると考えられる。

[結論]

我々の研究から、血清 IgM 値 0.5 g/L 未満が、allo-HSCT 後 1 年以上経過した長期生存者においてワクチン接種後の免疫応答の予測因子となることが示された。これらの患者群において、ワクチン免疫応答を高めるための新たなアプローチが必要と考える。