

## 小児科診療 UP-to-DATE

2022年4月5日放送

## 免疫抑制状態におけるワクチン接種

国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病内科  
診療部長 亀井 宏一

本日は、ネフローゼ症候群などの腎疾患、リウマチ疾患、消化器疾患や、腎移植後や肝移植後などに使用するシクロスポリン、タクロリムス、ミゾリビン、MMF、アザチオプリンなどの免疫抑制薬内服中の患者さんに対する予防接種について、お話ししたいと思います。

予防接種は、生きたウイルスの病原性を弱めてワクチンにした生ワクチンと、病原性は死滅させておりその抗原のみ含む不活化ワクチンの2種類に分かれています。免疫抑制薬内服中は、生ワクチンは接種してはいけない、すなわち「禁忌」と添付文書には書かれています。ただ、現在私たちの研究では一定の有効性と安全性が証明されているので、将来的に「禁忌」という文言は修正されるかもしれません。不活化ワクチンは免疫抑制薬内服中でも接種は可能です。本日は、不活化ワクチンである新型コロナワクチンとインフルエンザワクチン、それから生ワクチンについて、お話ししたいと思います。

## 新型コロナワクチン

新型コロナワクチンは、健常者では抗体獲得および感染予防効果が非常に良好であることが示されています。これはファイザー社の

コミナテイの添付文書です。最近の変異株は少しデータが異なるかもしれませんが、感染予防効果は、16歳以上で95%、12～15歳では100%となっています。また、中和抗体の上昇も、GMT、すなわち幾何平均抗体値は12～15歳は1239倍、16～25歳は705倍に上昇しています。一方、

## 生ワクチンと不活化ワクチン

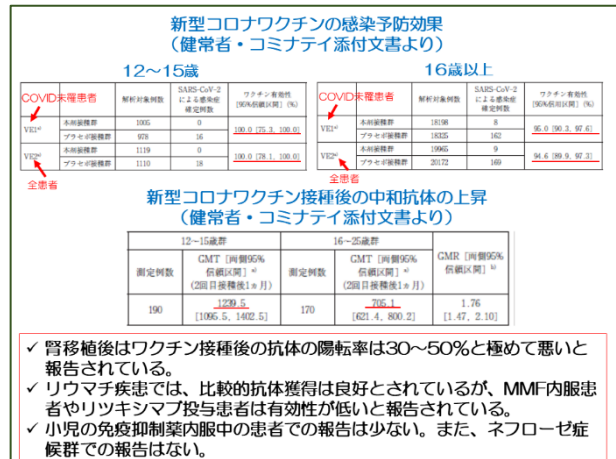
▶ 生ワクチン：生きたウイルスの病原性を弱めてワクチンにしたもの  
免疫不全患者では接種ができない

- ✓ 麻しん風しん混合 (MR) ワクチン
- ✓ 麻しんワクチン
- ✓ 風しんワクチン
- ✓ 水痘ワクチン
- ✓ おたふくかぜ (ムンプス) ワクチン
- ✓ BCG
- ✓ 黄熱ワクチン

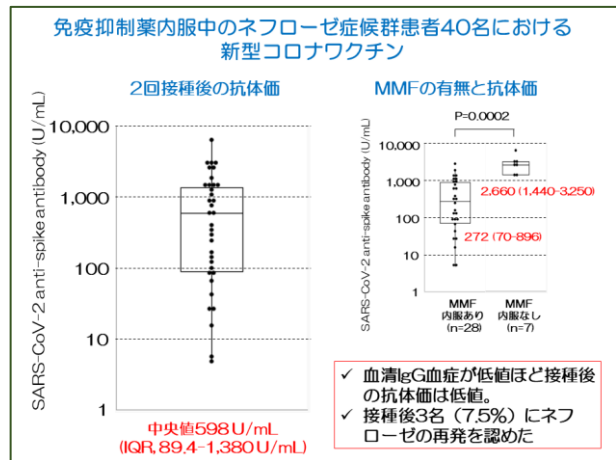
▶ 不活化ワクチン：病原性は死滅させておりその抗原のみ含むもの  
免疫不全患者でも接種可能

- ✓ インフルエンザワクチン
- ✓ 日本脳炎ワクチン
- ✓ 肺炎球菌ワクチン
- ✓ Hibワクチン
- ✓ 4種混合ワクチン (ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ)
- ✓ B型肝炎ワクチン
- ✓ 新型コロナワクチン (mRNAが体内で抗原を生成)

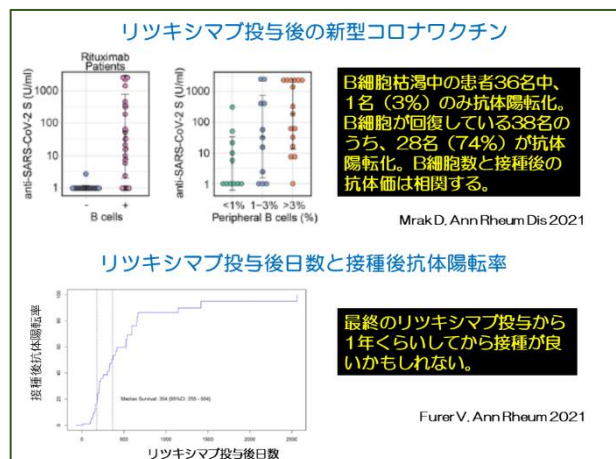
固形移植後の患者は、新型コロナウイルスに罹患後の死亡率が10~30%と非常に予後が不良であると報告されており、その原因は免疫抑制薬を内服しているためであると言われていいます。従って、積極的にワクチン接種を進めるわけですが、免疫抑制薬を複数内服しているためか、ワクチン接種後の抗体の陽転率は30~50%と極めて悪いことが報告されています。一方で、リウマチ疾患では、比較的抗体獲得は良好とされていますが、MMF内服やリツキシマブ投与患者は有効性が低いと報告されています。小児の免疫抑制薬内服中の患者での報告は少なく、また、ネフローゼ症候群での報告はこれまでありません。



当センターで、新型コロナワクチンを接種した免疫抑制薬内服中のネフローゼ症候群患者のデータをお示しします。抗体はロシュ社の SARS-CoV-2S 抗体、つまりスパイク抗原に対する抗体を用いました。対象症例は40名で、年齢中央値は16歳でした。接種前は全例抗体は0.4未満でしたが、接種後は全例陽転化しており、中央値は598でした。ただ、接種後の抗体価は、MMF内服で有意に低値であり、血清IgGが低いほど抗体価は低値という結果が得られました。接種後ネフローゼ症候群の再発を3名(7.5%)に認めました。このうち2名は、接種前6か月以内に再発がありました。ワクチン接種後の breakthrough infection は認めませんでした。免疫抑制薬内服下のネフローゼ症候群患者においても、新型コロナワクチンは有効ですが、接種後ネフローゼ症候群の再発の可能性があり、注意が必要だと思います。



では、リツキシマブ投与後の患者さんはどうでしょうか？これはリウマチ関連の雑誌から抜粋してきたものですが、リツキシマブ投与後B細胞が枯渇中は、抗体の上昇がほとんどないことが示されています。B細胞枯渇中の患者36名中、抗体が陽転化したのは1名(3%)のみでした。一方、B細胞が回復している38名のうち、28名(74%)が抗体は陽転



化しました。B 細胞数と接種後の抗体価は相関するようです。また、他の論文によると、リツキシマブを投与してから時間がたてばたつほど抗体陽転率は上昇することが示されており、最終のリツキシマブ投与から1年くらいしてから接種が良いかもしれません。

次に、インフルエンザワクチンについて少しお話しします。インフルエンザワクチンも不活化ワクチンですので、免疫抑制薬内服中でも接種は可能です。しかも、接種後の抗体の上昇も報告されています。一般的には、インフルエンザワクチン後は、疾患の悪化、すなわちネフローゼ症候群の再発や腎炎の悪化や臓器移植患者の拒絶などは少ないと言われてはいますが、その可能性はゼロではありません。従って、活動性の高い患者は避けた方が良いでしょう。それと、やはりリツキシマブ投与後 B 細胞枯渇中は、抗体の上昇がほとんど得られないことが示されています。従って、疾患の活動性が落ち着いていて、かつリツキシマブの影響がない状態で、接種すべきと考えます。

最後に、免疫抑制薬内服中の生ワクチンについてお話しします。免疫抑制薬内服中の患者さんは、麻疹や水痘などのウイルス感染症のリスクが高くなります。一方で、免疫抑制薬の添付文書には、生ワクチンは併用禁忌と書かれており、必要な予防接種が受けられない状況になっています。その理由は、健常な子は生ワクチンを接種してもワクチン株のウイルス感染症を発症してしまうことはほとんどありませんが、細胞性免疫不全の患者さんは、生ワクチンを接種することでワクチン株のウイルス感染症を発症する危険があるためです。それで、全ての免疫抑制薬は、発売時点で一律、免疫不全症に準じて、生ワクチンは禁忌と書かれるようになっています。免疫抑制薬を内服している患者さんは、薬の中止が困難であることが多いので、永続的に生ワクチンの接種ができないという状況になっているのが問題だと思います。

当センターでの以前行った「免疫抑制薬を内服中のネフローゼ症候群患者への生ワクチン接種の前向き研究」を紹介します。2011年5月から2018年3月までに免疫抑制薬内服中のネフローゼ症候群の患者さん60名に116回の生ワクチンの接種を行いました。接種前の免疫学的基準は、末梢血CD4+リンパ球数500/mm<sup>3</sup>以上、PHAリンパ球幼若化反応のstimulation indexが101.6

### インフルエンザワクチン

- ✓ 免疫抑制薬内服中でも、接種後の抗体の上昇は示されている。
- ✓ 一般的に、疾患の悪化（ネフローゼ症候群の再発や腎炎の悪化や臓器移植患者の拒絶など）は少ないと言われてはいるが、その可能性はゼロではない。
- ✓ リツキシマブ投与後B細胞枯渇中は、抗体の上昇がほとんど得られないことが示されている。
- ✓ 従って、①疾患の活動性が落ち着いていて、かつ②リツキシマブの影響がない状態で、接種すべき。

### 免疫抑制薬内服中の患者さん

シクロスポリン、タクロリムス、ミソリピン、MMF、アザチオプリンなどの免疫抑制薬内服中は、麻疹や水痘などのウイルス感染症のリスクが高い。



ジレンマ・・・

免疫抑制薬の添付文書には、生ワクチンは併用禁忌と書かれており、必要な予防接種が受けられない状況になっている。

以上、血清 IgG 300 mg/dL 以上を満たした患者さんとしています。抗体獲得率は、単回接種で麻疹 95.7%、風疹 100.0%、水痘 61.9%、ムンプス 40.0%でした。なお、重篤な有害事象やワクチン株によるウイルス感染症は 1 名もありませんでした。免疫抑制薬内服中でも、免疫学的に一定の条件をクリアしていれば、生ワクチンは有効であり安全であることを確認しました。

**免疫抑制薬を内服中のネフローゼ症候群患者への生ワクチン接種の前向き研究  
(国立成育医療研究センター)**

**2011年5月～2018年3月 60名116接種**

接種条件	単回接種2ヶ月後の抗体価				
> CD4細胞数 $\geq$ 500/mm <sup>3</sup>	麻疹	風疹	水痘	ムンプス	
> PHAリンパ球幼若化反応SI $\geq$ 101.6	接種回数 23	19	42	20	
> 血清IgG $\geq$ 300 mg/dL	抗体移行数 (抗体移行率)	22 (95.7%)	19 (100.0%)	26 (61.9%)	8 (40.0%)
<b>重篤な有害事象なし</b>	接種後抗体価 (平均 $\pm$ SD)				
	36.7 $\pm$ 72.6	29.8 $\pm$ 23.3	8.9 $\pm$ 11.9	3.5 $\pm$ 3.5	

Kamei K. J Pediatr 2018

## 全国実態調査

また、私たちは、小児の腎、リウマチ、肝・消化器、腎・肝移植の専門施設に、免疫抑制薬内服中の患者さんへの生ワクチン接種について、我が国の現状を把握すべく全国実態調査を行いました。2013～2017年の5年間で接種された症例の全例調査を行ったところ、全国で781名に接種されていましたが、ワクチン株によるウイルス感染症は2名のみで、いずれも水痘ワクチンでした。致命的な有害事象の発生はありませんでした。なお、これまで当院でやっていた単施設の研究ですが、2019年3月より全国に広げて、免疫抑制薬内服下での弱毒生ワクチン接種の多施設共同前向き研究を開始しています。これまで参加施設は48施設となり、本年3月11日時点で313接種を施行してきました。入院を要する重篤な有害事象は1名のみです。これは、水痘ワクチン後の帯状疱疹でした。今後、添付文書上の「禁忌」という文言を修正するために、厚労省との交渉や「ガイドライン」の改訂作業を再開したいと考えています。

**全国実態調査**

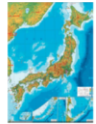
- ✓ 全国の小児の腎、リウマチ、肝・消化器、腎・肝移植の専門施設に、免疫抑制薬内服中の患者さんへの生ワクチン接種の有無などの調査を施行。
- ✓ 2013～2017年の5年間で全国で781名に接種されていた。
- ✓ ワクチン株によるウイルス感染症は2名のみで、いずれも水痘ワクチン。致命的な有害事象の発生はなし。

**免疫抑制薬内服下での弱毒生ワクチン接種の多施設共同前向き研究(2019年3月～)**

- ✓ 全国48施設で共同研究。2022年3月11日時点で313接種施行。入院を要する重篤な有害事象は1名のみ。

**今後について**

- ✓ 今後、添付文書上の「禁忌」という文言を修正するために、厚労省との交渉や「ガイドライン」の改訂作業を再開したいと考えています。




## メリット・デメリット

免疫抑制薬内服中の患者に予防接種を行う際、その患者でのメリットとデメリットを比較して適応を決定することが重要だと思います。積極的に接種を考慮する因子として、感染症が重症化するリスクが高いもの、感染症の罹患で疾患再燃のリスクが高いもの、それから予防効果が高いワクチンなどが挙げられます。一方、接種を控えるべき因子として、ワクチン株の感染症のリスクがある(典型的な例

**免疫抑制薬内服中の患者に接種する際考えておくこと  
→メリットとデメリットを比較する**

**積極的に接種を考慮する因子**

- ✓ 感染症が重症化するリスクが高いもの
- ✓ 感染症の罹患で疾患再燃のリスクが高いもの
- ✓ 予防効果が高いワクチン



**接種を控えるべき因子**

- ✓ ワクチン株の感染症のリスクがある(例: 免疫不全患者での生ワクチン)
- ✓ 現在、原疾患の活動性が高い
- ✓ 過去に副反応が問題になったワクチン
- ✓ 過去に接種後に疾患再燃・再発を起こしたワクチン(←特に複数回)
- ✓ 予防効果が低いワクチン

としては、免疫不全患者での生ワクチンですね)、現在原疾患の活動性が高い患者さん、過去に副反応が問題になったワクチン、過去に接種後に疾患再燃・再発を起こしたワクチン（特に複数回あれば避けた方が良いでしょう)、予防効果が低いワクチンなどです。これらの要素を、各患者毎に考慮して、決めていく必要があると思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>