



2015年2月25日放送

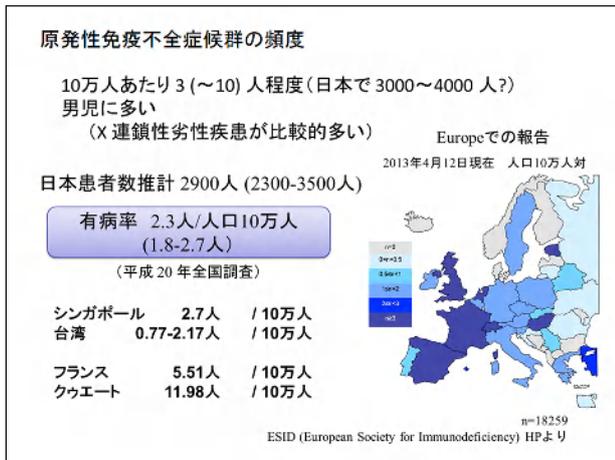
## 「免疫不全症候群患者への予防接種」

九州大学大学院 周産期・小児医学教授  
高田 英俊

### はじめに

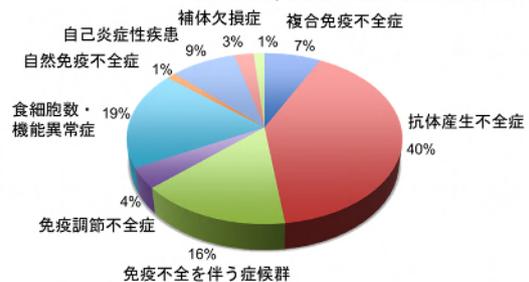
本日は原発性免疫不全症候群の患者さんに対して予防接種をどのように進めたらいいのかという問題について、お話ししたいと思います。

まず、原発性免疫不全症候群、原発性免疫不全症とは生まれつき病原体に対する抵抗力、いわゆる生体防御能が低下している疾患の総称で、これまでに300種類程度の疾患が知られています。原発性免疫不全症は比較的にまれな疾患で、平成20年度に全国調査をした結果、国内に2900名程度の患者さんがいらっしゃる事が分かり、有病率にしますと人口10万人あたり2.3人という結果でした。しかし実際にはそれよりもかなり多いだろうと推測されます。



原発性免疫不全症の患者さんでは、予防接種が禁忌である場合があります。また、原発性免疫不全症であることがまだ診断されていない小児が、予防接種を受けにこられた場合、実際に生ワクチンを接種してしまうと、重症な副反応が生じる場合があります、場合によっては生命にかかわることもあります。

国内の原発性免疫不全症候群の内訳  
Ishimura M, Takada H et al. J Clin Immunol. 2011



## 原発性免疫不全症候群を疑う 10 の徴候

では、まず、どのような場合に原発性免疫不全症を疑うべきでしょうか。これに関しては、「原発性免疫不全症候群を疑う 10 の徴候」が大変役立ちます。もともと、ジェフリー・モデル基金が作成したもので、以下の 10 項目です。

まず 1 番目として、乳児で呼吸器・消化器感染症を繰り返し、体重増加不良や発育不良が見られる場合です。

乳児期から感染症を繰り返す場合には体重増加不良がみられます。特に、重症複合免疫不全症では、乳児期早期から気管支炎、肺炎などの気道感染症、下痢、驚口瘡などを繰り返し、重症化しやすく、遷延しやすい傾向があり、その結果、体重増加不良がみられ、重要な徴候となります。

それから 2 番目として、1 年に 2 回以上肺炎にかかっている場合。

3 番目として、気管支拡張症を発症している場合。

4 番目として、2 回以上、髄膜炎、骨髄炎、蜂窩織炎、敗血症や、皮下膿瘍、臓器内膿瘍などの深部感染症にかかる場合。

5 番目、抗菌薬を服用しても 2 か月以上感染症が治癒しない場合。

6 番目、慢性副鼻腔炎を繰り返す場合。

7 番目、1 年に 4 回以上、中耳炎にかかる場合、

8 番目、1 歳以降に、持続性の驚口瘡、皮膚真菌症、広範な疣贅（いぼ）がみられる場合。

9 番目、BCG による骨髄炎などの重症副反応、単純ヘルペスウイルスによる脳炎、髄膜炎菌による髄膜炎、EB ウイルスによる重症血球貪食症候群に罹患したことがある場合。

10 番目、家族が乳幼児期に感染症で死亡するなど、原発性免疫不全症を疑う家族歴がある場合。

原発性免疫不全症のほとんどは遺伝性疾患ですので、家族歴は重要な事項です。

この 10 の徴候のうち、家族歴、敗血症の既往、体重増加不良のいずれかによって、原発性免疫不全症候群が疑われて診断にいたる事が多いと報告されています。

特に強調したい点としましては、乳幼児期に難治性の驚口瘡や気道感染症、慢性の下

### 原発性免疫不全症を疑う 10 の徴候



病、難治性の肛門周囲膿瘍などが認められた場合には注意が必要であるという点です。そのような症状がある場合、重症複合免疫不全症や慢性肉芽腫症などの可能性があり、BCG など生ワクチン接種によって重症感染症が起こる危険性がありますので、ワクチン接種を延期し、免疫能のチェックを専門施設に依頼する必要があります。

## 原発性免疫不全症患者に対する予防接種の方針

次に、原発性免疫不全症と診断されている患者さんに対する予防接種の方針について概説します。まず、原発性免疫不全症と診断されている場合、予防接種の方針は各疾患によって異なります。予防接種計画は専門施設に依頼する必要があります。

原発性免疫不全症と診断されている患者さんへの予防接種の方針について、各疾患ごとに概説します。

### 重症複合免疫不全症

重症複合免疫不全症は、原発性免疫不全症の中では最も重症である疾患といえます。

細胞性免疫と液性免疫が機能しないため、いろいろな病原体の感染症が重症化しますので、できるだけ早期に造血幹細胞移植を行わなければ救命できません。

重症複合免疫不全症では、生ワクチンは禁忌です。特に、乳児期早期に接種される BCG やロタウイルスワクチンの接種は非常に危険で、直接的に生命の危険が生じます。重症複合免疫不全症では、不活化ワクチンも無効ですので、すべてのワクチンは接種できません。

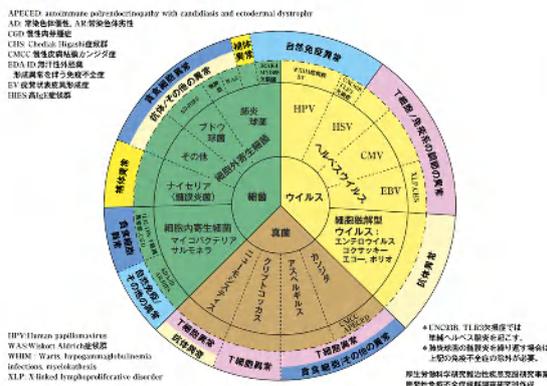
### Wiskott-Aldrich 症候群

Wiskott-Aldrich 症候群は血小板減少、湿疹、易感染性を 3 主徴とする X 連鎖劣性遺伝性疾患です。Wiskott-Aldrich 症候群では細胞性免疫不全が見られることから、生ワクチン接種は禁忌です。また、この疾患では造血幹細胞移植が必要な場合が多く、移植のスケジュールを考慮しながら判断する必要があります。造血幹細胞移植を受けることができない患者さんや、長期間造血幹細胞移植をする予定がない場合には、不活化ワクチンの接種は考慮するべきであると考えます。しかし十分な効果が得られないことが多いようです。

国内での原発性免疫不全症候群の疾患名の内訳と頻度

疾患名	報告数
Bruton 無ガンマグロブリン血症 (XLA)	181
慢性肉芽腫症 (CGD)	139
CVID	136
重症複合免疫不全症 (SCID)	75
Wiskott-Aldrich 症候群	60
選択的IgGサブクラス欠損症	59
高IgE症候群	56
選択的IgA欠損症	49
家族性地中海熱 (FMF)	44
重症先天性好中球減少症	41
DiGeorge 症候群	38
CAPS (CINCA/MWS)	21
高IgM症候群	20
慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCC)	15
毛細血管拡張性小脳失調症 (AT)	13
周期性好中球減少症	13
TRAPS	13

病原体からみた原発性免疫不全症



### Wiskott-Aldrich 症候群

Wiskott-Aldrich 症候群は血小板減少、湿疹、易感染性を 3 主徴とする X 連鎖劣性遺伝性疾患です。Wiskott-Aldrich 症候群では細胞性免疫不全が見られることから、生ワクチン接種は禁忌です。また、この疾患では造血幹細胞移植が必要な場合が多く、移植のスケジュールを考慮しながら判断する必要があります。造血幹細胞移植を受けることができない患者さんや、長期間造血幹細胞移植をする予定がない場合には、不活化ワクチンの接種は考慮するべきであると考えます。しかし十分な効果が得られないことが多いようです。

### 毛細血管拡張性運動失調症

この疾患は、DNA 修復機構の異常により生じる神経系、免疫系など多系統の障害を呈する疾患であり、進行性の小脳失調、眼球結膜などの毛細血管拡張、免疫不全を特徴とします。現在、この疾患に対する根本的な治療法はありません。従って、患者さんの長期的な管理上、感染症の予防は非常に重要です。液性免疫能、細胞性免疫能をチェックし、正常あるいは正常に近い値であれば、起こりうる副反応、有効性が十分でない可能性のあることなどを十分に説明した上で、生ワクチンを含め、予防接種を積極的にする方が良いと考えています。

### DiGeorge 症候群

胸腺の低または無形成、副甲状腺の低または無形成、先天的な心大血管系の異常、顔貌異常を呈する疾患です。細胞性免疫異常の程度は様々です。何等かの免疫異常が認められるのは70%程度で、臨床的に問題となる重症の細胞性免疫不全を呈するものは1%以下であると報告されています。

免疫能のチェックを行い、著しい異常がなければ、生ワクチンも可能であり、効果も期待できます。リンパ球増殖能が正常で、T細胞数が $500/\mu\text{L}$ 以上かつCD8陽性細胞が $200/\mu\text{L}$ 以上であることが目安となると考えられます。しかしながら持続的な抗体価は得られないことも多いようです。細胞性免疫能が明らかに低下している場合、生ワクチンの接種は禁忌です。

### 高 IgE 症候群

高 IgE 症候群は、生後すぐあるいは数か月後くらいに始まる湿疹、黄色ブドウ球菌による皮膚、肺、関節、軟部組織などの感染症、高 IgE 血症の三主徴を特徴とする原発性免疫不全症です。

高 IgE 症候群では、細胞性免疫の異常があることが示されています。実際に BCG 感染症も報告されています。従って生ワクチンは禁忌です。特に BCG の接種は重症 BCG 感染症を起こす危険があることに留意する必要があります。

### Bruton 無ガンマグロブリン血症

Bruton 無ガンマグロブリン血症は B リンパ球が欠損する病気ですので、多くのワクチンの効果は期待できません。基本的に生ワクチンは禁忌です。ただし、理論上 BCG の接種は可能ですので、BCG 接種は専門施設で行う事もあります。

不活化ワクチンは接種しても効果がありませんので、接種する意味はありません。ですので、基本的にはすべてのワクチンは接種しない方針とご理解ください。

## 分類不能型低ガンマグロブリン血症

この疾患は、Bruton 無ガンマグロブリン血症と同様に、抗体産生不全を呈しますが、一部の患者さんでは細胞性免疫不全を伴います。

従って、生ワクチンは禁忌です。不活化ワクチンは接種しても良いですが、効果は不十分です。

## 慢性肉芽腫症

活性酸素産生能が欠損することにより好中球殺菌能の異常を呈する疾患です。

慢性肉芽腫症では、BCG 接種によって播種性 BCG 感染症がおこり、重症化しやすいことから、BCG は禁忌です。それ以外の予防接種はすべて積極的に行う必要があります。ただし、炎症性腸疾患を合併している場合のロタウイルスワクチンの安全性については明確にされていないので、患者さんの状態を十分評価し、専門家と相談した上で判断する必要があります。

原発性免疫不全症候群患者への予防接種計画の原則

疾患名	生ワクチン	不活化ワクチン
重症複合免疫不全症	すべて禁忌	接種しない(無効)
Wiskott-Aldrich 症候群	すべて禁忌	可(推奨)
毛細血管拡張性失調症	すべて可	可(推奨)
DiGeorge 症候群		
細胞性免疫の高度の異常	すべて禁忌	接種しない(無効)
軽微な免疫学的異常	すべて可	可(推奨)
高 IgE 症候群	すべて禁忌	可(推奨)
X連鎖無ガンマグロブリン血症	すべて禁忌*	接種しない(無効)
分類不能型低ガンマグロブリン血症	すべて禁忌	可(推奨)
IgM 症候群	すべて禁忌	接種しない(無効)**
乳児一過性低ガンマグロブリン血症	すべて可	可(推奨)
選択的 IgA 欠損症	すべて可	可(推奨)
Chediak-Higashi 症候群	すべて禁忌	接種しない
家族性血球貪食症候群	すべて禁忌	接種しない
重症先天性好中球減少症	BCG は禁忌	可(推奨)
慢性肉芽腫症	BCG は禁忌	可(推奨)
MSMD	BCG は禁忌	可(推奨)
慢性皮膚粘膜カンジダ症	すべて可	可(推奨)
自己炎症性疾患		
免疫抑制剤なし	すべて可	可(推奨)
免疫抑制剤なし、生物学的製剤なし	すべて禁忌	可(推奨)
免疫抑制剤なし、生物学訂正剤使用		
補体欠損症	すべて可	可(推奨)
無脾症	すべて可	可(推奨)

\*BCG接種は専門家と相談し判断する。

\*\*軽症例は接種可

詳細は日本小児感染症学会監修

「小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン

## おわりに

本日はすべてご紹介する時間がないので、次に予防接種をうける方のご家族についての注意点です。

患者さんと同居する、免疫能が正常な家族へのワクチン接種は、患者への感染を予防する意味でも重要であり積極的に行う必要があります。ただし、重症複合免疫不全症の場合には、ロタウイルスワクチン被接種者と患児が接触すると、患児が感染する可能性があるため、注意が必要です。

最後に、パリビズマブによる受動免疫についてご説明します。RS ウイルス感染症の予防として、パリビズマブが有効です。細胞性免疫に異常のある生後 24 か月以下の患者さんでは、流行シーズンを迎える場合は、パリビズマブによって RS ウイルス感染症の重症化を予防する必要があります。

以上で、原発性免疫不全症患者に対する予防接種について説明いたしました。詳細につきましては、日本小児感染症学会監修の小児の臓器移植および免疫不全状態における予防接種ガイドライン 2014 をご参照ください。