

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



2019年12月16日放送

「免疫抑制薬内服中の患者に対する生ワクチン接種について」

国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 診療部長 亀井宏一
はじめに

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。本日は、免疫抑制薬内服中の生ワクチン接種についてのこれまでの研究と、今後の展望についてお話ししたいと思います。

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、ミゾリビン、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。

生ワクチン

予防接種は、生きて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。前者は、麻疹風疹混合ワクチン（MR ワクチン）、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン、BCGなどが、後者はインフルエンザ、日本脳炎、肺炎球菌、B型肝炎などが相当します。免疫抑

生ワクチンと不活化ワクチン

生ワクチン: 生きて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

麻疹風疹混合(MR)ワクチン
麻疹ワクチン
風疹ワクチン
水痘ワクチン
おたふくかぜ(ムンプス)ワクチン
BCG

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

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。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が発症してしまうことはほとんどありませんが、細胞性免疫不全患者、つまり血液のリンパ球のT細胞の機能が落ちて免疫不全になっている状態では、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。そのため、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。しかしながら、免疫抑制薬内服中は必ず細胞性免疫不全になっているとは限りません。むしろ免疫学的にはほぼ正常であることが多いです。

MR ワクチンの接種率は我が国では極めて良好で、現在、一般人口において2歳までにほぼ全員が接種を完了しています。しかしながら、麻疹や風疹は、成人患者で免疫が弱くなっている人もいて、時々流行することがあります。水痘は2014年に定期接種となってから発症率は減りましたが、依然として全国で年間20万人くらいの発症があります。ムンプスワクチンは依然として任意接種であるため、おたふくかぜは全国で年間40万人くらい発症しています。そのため、生ワクチンの接種ができない免疫抑制薬内服中の患者さんは、常にこれらの感染症のリスクにさらされているということになります。

- ▶ 麻しん風しん混合ワクチン(MRワクチン)の接種率は我が国では極めて良好であるが、今でも麻疹や風疹は時々流行することがある。
- ▶ 水痘は年間20万人くらい、おたふくかぜは全国で年間40万人くらい発症している。
- ▶ 免疫抑制薬内服中は、特に水痘は、播種性内臓水痘という多臓器不全に陥るリスクがある。過去に施行した全国調査でも、10年間で4名の方が水痘で亡くなっていることが判明している。

免疫抑制薬を内服していると、ウイルスに対する抵抗が非常に弱くなることが知られています。特に水痘については、かかると播種性内臓水痘といって多臓器不全に陥る危険があり、死亡率が極めて高いと報告されています。以前当院で施行した全国調査でも、10年間で4名の方が水痘で亡くなっていました。この4名はいずれも予防接種をしていないケースでした。麻疹についても、脳炎や肺炎が重篤な合併症として知られており、免疫不全の患者さんが罹患すると致命率が20-80%と報告されています。風疹やおたふくかぜは免疫抑制薬内服中の患者さんの死亡率のデータはありませんが、重篤な合併症を起こす危険は高くなると言われています。

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です。たとえば、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群あるいは頻回再発型ネフローゼ症候群などでは、シクロスポリンやミゾリビンやMMFなどの免疫抑制薬を中止すると再発を繰り返すことが多いです。従って、免疫抑制薬内服中は接種できず、中止後は再発のために接種できないということで、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ます。また、腎移植や肝移植後の患者さんは、原則移植前に全例生ワクチンを接種しますが、乳児期の劇症肝炎に対する肝移植など、生ワクチンが間に合わないこともあります。移植後は、永続的に免疫抑制療法を継続することになるので、生ワクチン接種が生涯で

きなくなります。また、免疫抑制療法を継続することで、その後ウイルスの抗体が消失することも少なくなく、その際はウイルス感染のリスクにさらされることとなります。従って、こうした免疫抑制薬を中止できない患者さんたちを感染症から守るためには、免疫抑制薬内服中で病気が落ち着いている時に、免疫学的に問題ないことを確認した上で、生ワクチンを接種することが望ましいと考えられます。

- ✓ 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。
- ✓ 免疫抑制薬内服中は生ワクチンが接種できず、中止後は病気の再燃や再発のために接種できないということで、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しまっている。
- ✓ 従って、免疫抑制薬内服中で病気が落ち着いている時に、免疫学的に問題ないことを確認した上で、生ワクチンを接種することが望ましいと考えられる。

免疫抑制薬内服中の患者への生ワクチン接種報告

免疫抑制薬内服中の患者さんへの生ワクチンの接種について、これまで17本の論文報告があります。それらのデータを集計すると、計361名に麻疹、風疹、水痘、ムンプス、黄熱、MMRなど計746接種行われています。有害事象については、ワクチン株によるウイルス感染の発症が21名(2.8%)ですが、致命的な合併症は認めていません。

当センターでのこれまでの「免疫抑制薬を内服しているネフローゼ症候群患者への

生ワクチン接種についての前向き研究」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/mm³以上、PHAリンパ球幼若化反応のstimulation indexが101.6以上、血清IgG300mg/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。抗体が陽転化した患者さんについて、1年後のフォローを行ったところ、麻疹、風疹、水痘は比較的良好に保持されましたが、ムンプスは抗体が減弱しやすいことが判明しました。

また、2ヶ月の時点での抗体がEIA-IgGで10.0以上を達成した患者さんは、

免疫抑制薬内服中の患者への生ワクチン接種報告

- ✓ 計17本の論文あり。361名に746接種施行
- ✓ 抗体獲得率：麻疹41~100%
風疹70~100%
水痘32~100%
ムンプス48~100%
- ✓ 致命的な有害事象はなし。
- ✓ ワクチン株によるウイルス感染発症が21名(2.8%)



免疫抑制薬を内服しているネフローゼ症候群患者への生ワクチン接種についての前向き研究 (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

- > CD4細胞数≥500/mm³
- > PHAリンパ球幼若化反応SI≥101.6
- > 血清IgG≥300mg/dL

単回接種2ヶ月後の抗体価

	麻疹	風疹	水痘	ムンプス
接種回数	23	19	42	20
抗体陽転数 (抗体陽転率)	22 (95.7%)	19 (100.0%)	26 (61.9%)	8 (40.0%)
接種後抗体価 (平均±SD)	36.7±72.6	29.8±23.3	8.9±11.9	3.5±3.5

重篤な有害事象なし

長期間免疫が保持されることが判明しました。なお、接種して抗体が陽転化した症例で、breakthrough infection は1名も認めていません。有害事象は、ネフローゼ症候群の再発2名と、その他発熱、発疹などワクチンとの関連が明確でない事象が数件ありましたが、重篤な有害事象はありませんでした。また、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。

全国実態調査

また、私たちは、昨年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。一次調査では、全国の小児の腎疾患、リウマチ疾患、肝・消化器疾患、腎移植、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行いました。発送480施設、返信414施設で、返信率は86.3%でした。免疫抑制薬を使用している333施設中免疫抑制薬内服中の患者さんに生ワクチンを接種しているのは45施設(13.5%)でしたが、全体の66.2%で可能なら免疫抑制薬内服中でも生ワクチンの接種を行いたいという希望がありました。また、二次調査として、2013～2017年の5年間で接種された症例の全例調査を行いました。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。

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。発送480施設、返信414施設(返信率86.3%)。
- ✓ 免疫抑制薬を使用している333施設中、免疫抑制薬内服中の患者さんへの生ワクチンを接種しているのは45施設(13.5%)。
- ✓ 全体の66.2%で可能なら免疫抑制薬下でも生ワクチンの接種を行いたいという希望があり。
- ✓ 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。

おわりに

これまでの報告や、当院での前向き研究や、全国実態調査より、免疫抑制薬内服中でも、一定の免疫条件をクリアしていれば、生ワクチンの接種は有効かつ安全である可能性が高いと思われます。現在、免疫抑制薬と生ワクチンの添付文書は、どちらにも併用禁忌と書かれていますが、今後各種関連学会などと相談した上で、添付文書やガイドラインの記載の修正を最終目標とした社会的整備をしていく必要があると思います。ただし、免疫抑制薬を内服中の患者さんのうち、免疫能が低下している患者さんは、ワクチン株によるウイルス感染症のリスクが高いため、接種が禁忌となります。従って、当院でこれまで施行してきた基準、すなわちCD4⁺リンパ球数500/mm³以上、PHAリンパ球幼若化反応のstimulation index 101.6以上、および血清IgG 300 mg/dL以上というのが一つの目安になりますが、今後安全に接種が可能であると判断するための免疫学的基

準の検討も必要だと思ひます。

基礎疾患のある患者さんに予防接種を行う場合、主治医は、常に個々の患者さんでメリットとデメリットを比較して接種の決定をすべきです。免疫抑制薬内服中の患者さんへの生ワクチンは、疾患の状態、免疫の状態、およびその感染症に罹患した場合に重症化するリスクなどを総合的に考慮して、接種するかどうかを決める必要があると思ひます。

