



2015年3月18日放送

「小児リウマチ性疾患患者に対する予防接種」

北海道大学大学院 小児科学分野講師
小林 一郎

はじめに

リウマチ性疾患は根底に免疫異常があることから、疾患自体が易感染性を呈する可能性があり、実際にステロイド導入前はSLEの死因の大部分が感染症でした。抗菌薬が普及した現在においても、治療にステロイドや種々の免疫抑制薬を使用することから、医原性免疫不全状態にあると考えられます。実際に日和見感染や水痘などのウイルス感染がしばしば問題となり、感染症はSLEの死因の25%を占めています。小児においてもSLEや若年性特発性関節炎の患者さんは肺炎球菌・インフルエンザ菌・髄膜炎菌感染のハイリスク群とされています。

2011年に欧州リウマチ会議より成人および小児リウマチ性疾患における予防接種に対する推奨が出されましたが、我が国と欧州の予防接種の現状の違いを考慮すると日本独自のガイドラインが必要となります。

このたび日本小児感染症学会が中心となり、関連諸学会との共同で“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”を作成しました。本日はその中の小児リウマチ性疾患における予防接種ガイドラインについて解説致します。

予防接種の有効性と安全性の評価

ステロイドや免疫抑制薬を使用中におけるワクチン接種については、実際の感染症予防効果についてのエビデンスは限られています。多くの研究において、有効性評価は予防接種後の有意な抗体価の上昇、予防的抗体価獲得、もしくは抗体価の幾何学的平均値などのコントロールとの同等性の検討によって行われています。

また、予防接種の安全性に関しては、接種後に基礎疾患の増悪を起こす可能性、また生ワクチン株による感染症を引き起こす可能性の2点が重要な評価項目となっています。リウマチ性疾患の増悪は予防接種と無関係に一定の確率で生じることから、ワクチ

ン非接種の疾患コントロールとの疾患活動性変化の比較が行われます。

本ガイドライン作成に当たり、PubMedなどの検索を行い推奨文の素案を作成。日本小児リウマチ学会運営委員を対象にパブリックコメントの募集を行い、その意見に基づいて修正を行いました。エビデンスレベルおよび推奨グレードはMinds2007に基づいて決定しました。最終案に対して日本小児リウマチ学会運営委員の一部を対象に10点満点法でDelphiを行いました。

有効性・安全性の評価

- | | |
|------------------------------|-------------------|
| ❖有効性の評価 | ❖安全性の評価 |
| ➤感染予防効果 | ➤基礎疾患増悪の有無 |
| ➤抗体価の上昇 | ➤ワクチン株による感染症発症の有無 |
| ➤予防的抗体価獲得 | |
| ➤抗体価幾何学的平均値 (GMT)のコントロールとの比較 | |

不活化ワクチン

まず、不活化ワクチンについて解説します。ステロイド・免疫抑制薬・生物学的製剤使用中の不活化ワクチンの効果については、多くの研究がなされています。その結果、ステロイド、メトトレキサート、TNF阻害薬あるいはIL-6阻害薬などの生物学的製剤を含めた免疫抑制状態においても、不活化ワクチンによる抗体価上昇は正常ないし軽度低下にとどまるとされています。

また、安全性に関しては、予防接種後に基礎疾患が増悪したとの症例報告もありますが、コントロールスタディではいずれも基礎疾患増悪や重篤な副反応は見られなかったとされています。

以上より、免疫抑制下における不活化ワクチンは、おおよそ有効かつ安全であり、通常のスケジュールにしたがって接種することが推奨されます。

具体的には4種混合、ヒブ、肺炎球菌などのワクチンはスケジュール通りに行うことが推奨されます。季節性インフルエンザワクチンは成人SLEおよびRAにおいて有意に気道感染を減らすことが示されています。またステロイドや免疫抑制薬使用中の成人および小児リウマチ性疾患においても、正常コントロールと同等の抗体反応が得られるとされていることから、全ての小児リウマチ性疾患患者において考慮すべきであるとししました。

子宮頸癌ワクチンは、女性SLEがヒトパピローマウイルス感染症のハイリスクであることが知られていることから接種を考慮すべきとしました。一方、健常人において複合性局所疼痛症候群・静脈血栓症・SLE発症・頭蓋内血管炎など重篤な有害事象も報告されており、接種する際にはこれらの発症に十分な注意を要します。

A型肝炎、髄膜炎菌、チフス、コレラなどの不活化ワクチンは、流行地域に渡航する場合は接種を推奨します。

ただし、リツキシマブ使用後に23価肺炎球菌ワクチンに対する抗体反応が低下する

との報告もあり、リツキシマブ使用予定者に対する不活化ワクチンは、可能であれば開始1週間前までに予防接種を実施することが推奨されます。

一方、大量のステロイド、免疫抑制薬ないし生物学的製剤使用中は、それ以前に受けた破傷風ワクチンの効果を低下させることが懸念され、受傷時の追加接種に対する反応がやや低下しているなどの報告があります。したがってそうした状況において汚染創を受傷した際には、抗破傷風ヒト免疫グロブリンの投与を積極的に考慮するとしました。

	Clinical Question	Statement	推奨
CQ1	免疫抑制薬使用中のリウマチ性疾患患者において不活化ワクチンは有効か？安全か？	不活化ワクチン接種はコルチステロイド・免疫抑制薬・生物学的製剤使用中においても、おおよそ有効かつ安全と考えられる	B-C1
CQ2	コルチコステロイド、免疫抑制薬等を使用中の汚染創受傷時には破傷風トキソイドを使用すべきか？	免疫抑制薬、大量コルチステロイドないし生物学的製剤使用中の患者が汚染創を受傷した場合は抗破傷風ヒト免疫グロブリン(TIG)の投与を積極的に考慮する	C1

- ◇ 不活化ワクチンはスケジュール通りに実施する
- ◇ 季節性インフルエンザワクチンは全ての小児リウマチ性疾患患者において考慮すべきである
- ◇ A型肝炎・髄膜炎菌・チフス・これらなどの不活化ワクチンは、流行地域に渡航する際には接種を推奨する
- ◇ リツキシマブ使用時の不活化ワクチンは、可能であれば開始1週間前までに予防接種を実施する

生ワクチン

次に生ワクチンについて解説致します。

大量のステロイドもしくは大量免疫抑制薬使用中の生ワクチンは禁忌とされており、研究も行われていません。そこで、今回のガイドラインでも禁忌と致しました。ここで言う大量ステロイドとは、プレドニゾン換算で1日量として体重1kgあたり2mg以上、あるいは体重10kg以上の場合1日量20mg以上を2週間以上投与した場合を指します。

大量でないステロイドもしくは免疫抑制薬使用中の生ワクチンについては、近年海外よりMMRおよび水痘ワクチンの有効性と安全性が報告されています。一方で、ワクチンの添付文書では禁忌とされているなどの状況を鑑み、ガイドラインでは“倫理委員会の承認を得た上での臨床研究として考慮されるに止める”としました。

	Clinical Question	Statement	推奨
CQ3	大量コルチコステロイドもしくは大量免疫抑制薬使用中の生ワクチンは有効か？安全か？	大量のコルチコステロイド・免疫抑制薬使用中の生ワクチン接種は推奨されない	C2
CQ4	大量でないコルチコステロイドもしくは免疫抑制薬使用中の生ワクチンは有効か？安全か？	現時点ではあくまでも倫理委員会の承認を得た上での臨床研究として考慮されるに止めるべきである	C2

- 大量の定義
- プレドニゾン換算で2 mg/kg/day以上、あるいは体重10 kg以上の場合1日量20 mg以上を2週間以上投与した場合。
 - MTX 15 mg/m²/week以上
 - CSA2.5 mg/kg/day以上
 - SASP40 mg/kg/day以上
 - AZA1-3 mg/kg/day以上
 - CPM0.5-2 mg/kg/day以上
 - レフルノミド0.25-0.5 mg/kg/day以上
 - 6-MP1.5 mg/kg/day以上

ステロイド・免疫抑制薬・生物学的製剤使用中の水痘や結核は重症化することが知られています。また、B型肝炎ウイルス再活性化による死亡例や、C型肝炎の再活性化も問題となっています。そこで、全ての小児リウマチ性疾患患者において、治療前に水痘の罹患歴・ワクチン歴・抗体価を調べるべきとしました。また、特に生物学的製剤使用前にはツベルクリン反応、クオンティフェロンもしくはそれに相当する検査、HBs抗原・抗体およびHBc抗体、C型肝炎抗体などを検査し、これらの既往を調査すべきであるとしました。

B型肝炎スクリーニングおよびその対応は日本肝臓病学会・日本リウマチ学会のガイドラインに従って行います。また、感染リスクの高い場合はB型肝炎ワクチン接種を考慮するとしました。C型肝炎や結核感染者にも専門医と相談して適切な治療を行う必要があります。

水痘感受性者に対しては、状況が許す限りステロイドないし免疫抑制薬などの使用前に水痘ワクチンの接種を考慮し、生ワクチン接種から治療開始までの期間は少なくとも3週間程度あけることが望ましいとしました。

これまでの研究はいずれも基礎疾患の安定期に行われたものであって、急性期や増悪期における効果や安全性は検討されていないことから、可能な限り基礎疾患が安定している時期に予防接種を行うとしました。

したがって、治療開始前の水痘ワクチン接種に関しては、実際には活動性の低い関節型若年性特発性関節炎や軽症の若年性皮膚筋炎など、基礎疾患の治療に緊急を要さない場合に限られます。

患者周囲の医療従事者や家族などへの注意点

最後に家族などへの注意点を解説します。

小児リウマチ性疾患患者さんに接する医療従事者や家族は、感染症を持ち込まない努力が必要となります。

そこで、患者周囲の医療従事者、濃厚接触者、家族は不活化ワクチンによる予防接種を積極的に受けるべきとしました。

一方生ワクチンに関しては、まれに接種後のウイルス排泄が懸念されることから、患者の家族への生ワクチン接種後はワクチンウイルスの排泄に注意すべきとしました。

母胎に投与したインフリキシマブやアダリムマブなどの抗体製剤は胎児に向けて経胎盤的に能動輸送されると考えられます。インフリキシマブ投与を受けていた母から出生した児

	Clinical Question	Statement	推奨
CQ5	コルチコステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤開始前に調べるべき罹患歴・抗体は何か？	全ての小児リウマチ性疾患患者において治療前に水痘(罹患歴・ワクチン歴・抗体価)を調べるべきである。また、特に生物学的製剤使用前には結核、B型肝炎、C型肝炎などを調査すべきである	C1
CQ6	小児リウマチ性疾患患者に対する予防接種はどのような時期に行うか？	全ての予防接種は基礎疾患の病勢が安定している時期に行うのが望ましい	C1

✦ 水痘感受性者に対しては、状況が許す限りコルチコステロイドないし免疫抑制薬などの使用前に水痘ワクチンの接種を考慮する。
 ✦ 生ワクチン接種から治療開始までの期間は少なくとも3週間程度あけることが望ましい
 ✦ B型肝炎のスクリーニングおよびその対応は日本肝臓病学会/日本リウマチ学会のガイドラインに従う <http://www.ryumachi-jp.com/info/news110926.html>
 ✦ B型肝炎感染リスクの高い患者にはB型肝炎ワクチンを考慮する

	Clinical Question	Statement	推奨
CQ7	小児リウマチ性疾患患者の同居家族に推奨すべきワクチンはなにか	患者周囲の医療従事者、濃厚接触者、家族は不活化ワクチンによる予防接種を積極的に受けるべきである 患者の家族への生ワクチン接種後はワクチンウイルスの排泄に注意すべきである。	C1 C1
CQ8	抗TNF抗体投与中の患者*から出生した児への生ワクチン接種は可能か？	抗TNF抗体は経胎盤的に胎児に移行するため、児への生ワクチン接種は生後6ヶ月頃まで見合わせる	C2

参考文献
 日本小児感染症学会編：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（協和企画）
 Kobayashi I, et al. Pediatric Rheumatology Association of Japan (PRAJ) recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. Mod Rheumatol 2014 Nov 10:1-9.

に生後3か月でBCGを接種したところ、BCG菌感染症で死亡したとの報告がイギリスよりなされました。そこで、妊娠の第2 Trimester以降に抗TNF抗体投与を受けた母親から出生した児には、生後6ヶ月まで生ワクチン、実際にはBCGを控えることとしました。

本日お話しした内容は“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”、および英語版はModern Rheumatologyに掲載されておりますのでご参照頂ければ幸いです。