



2016年6月8日放送

「関節リウマチ患者のワクチン接種について」

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター病因解析研究部長
右田 清志

はじめに

背景について述べさせていただきます。関節リウマチ(RA)患者において、感染症のリスクが高いことは広く知られており、リウマチ性疾患自体による免疫異常あるいは、またステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤による免疫抑制治療が原因と考えられています。特に最近使用頻度が増加しているTNF阻害薬などの生物学的製剤は結核、带状疱疹などの日和見感染を含めた感染症に対するリスクを高め、肺炎に関しても同様の傾向が指摘されています。ワクチンで予防可能な感染症の一部は、一般集団よりも関節リウマチ患者で発症が多いことも示されていますので、リウマチ患者におけるワクチン接種の有効性が指摘されています。

関節リウマチなど成人のリウマチ性疾患に対するワクチン接種に関して欧州リウマチ学会 EULAR が 2011 年に recommendation を公表しています。その内容を紹介させていただきますが、「リウマチ患者は初診時にワクチン接種状況を評価すべきで、理想的にはリウマチ患者へのワクチン接種はリウマチの病状が安定した時期に実施すべきである」と勧告されています。

抗リウマチ薬 DMARD および TNF 阻害薬を投与中の患者にワクチンを接種してもよいが、リツキシマブなど B 細胞除去療法においては、治療を開始する前にワクチン接種行うべきである。

インフルエンザワクチン接種は強く考慮すべきである。

成人リウマチ性患者における ワクチン接種に関するEULARの推奨

- 患者の初診時にワクチン接種状況を評価すべきである。
- 理想的にはリウマチ患者へのワクチン接種は安定期に実施すべきである。
- DMARDおよびTNF阻害薬を投与する患者にワクチンを接種してもよいが、ワクチン接種は生物学的製剤によるB細胞除去療法を開始する前に行うべきである。
- インフルエンザワクチン接種は強く考慮すべきである。
- 23価肺炎球菌ワクチン(PPV23)は考慮すべきである。
- 带状疱疹ワクチン接種は考慮してもよい。

肺炎球菌ワクチンは考慮すべきである。

帯状疱疹ワクチン接種は考慮してもよいと勧告されています。

本日は主にこのインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、帯状疱疹ワクチンに関して述べさせていただきます。

インフルエンザワクチン

まずインフルエンザワクチンに関してです。リウマチ患者のインフルエンザの正確な発生率は不明ですが、関節リウマチ患者でインフルエンザとその合併症のリスクが増加することは、多くの関節リウマチ患者、健常人を8年間追跡した後向きコホート研究で確認されています。

高齢者や、悪性腫瘍、糖尿病、慢性肺疾患などの基礎疾患を有する患者では、インフルエンザの罹患は生命予後を左右することも少なく、EULARのエキスパートオピニオンでもインフルエンザワクチンのリウマチ患者への接種は、強く推奨されています。

ワクチンの有効性に関する検討は、インフルエンザ罹患をエンドポイントとした研究は少なく、ワクチン接種による抗体価の上昇を有用性のサロゲートマーカーにした研究が多く、さらに生物学的製剤含めた特殊な免疫抑制療法をうけているリウマチ患者において、インフルエンザワクチンの接種で抗体が誘導されるか各種検討がなされています。

TNF 阻害薬であるアダリムマブのプラセボ対照二重盲検比較試験で、季節性インフルエンザワクチン接種後インフルエンザ抗体価が解析されていますが、ベースラインで抗体陰性症例での陽転化率ではアダリムマブ群 73.3%と、プラセボ群 (73.9%) と同等であり、TNF 阻害薬投与下でもインフルエンザワクチンの免疫原性は問題ないと考えられています。同じく季節性インフルエンザワクチンに対する抗体応答を IL-6 阻害薬トシリズマブ投与患者での検討した研究では、トシリズマブ単独、MTX+トシリズマブ併用、MTX 単独、コントロール(通常の DMARDs)の 4 群で比較しています。抗体価の上昇は全群で確認されていますが、トシリズマブと MTX の併用により抗体価の上昇は低い傾向にあります。トシリズマブ単独投与群では、インフルエンザワクチンの接種で十分な抗体価の上昇が確認されています。B細胞を除去するリツキシマブの使用例では、ワクチン接種後のインフルエンザ抗体価の上昇が強く抑制されており、リツキシマブを使用する場合

RAにおいて治療薬が インフルエンザワクチンの免疫原性に及ぼす影響

コステロイド: コステロイドはインフルエンザワクチン接種後の抗体価の上昇に大きな影響を及ぼさない。

メトトレキサート: メトトレキサートはインフルエンザワクチン接種後の抗体価の上昇に大きな影響を及ぼさない。

TNF阻害薬: ほとんどの研究においてTNF阻害薬療法はインフルエンザワクチン接種後の抗体価の上昇に影響を及ぼさない。

メトトレキサート+TNF阻害薬: メトトレキサート+ TNF阻害薬はインフルエンザワクチン接種に対する免疫応答を抑制する可能性がある。

抗CD20抗体(リツキシマブ): 抗CD20抗体療法はインフルエンザワクチン接種に対する免疫応答を抑制する可能性がある。

抗IL-6受容体抗体(トシリズマブ): 抗IL-6受容体抗体療法はワクチン接種後の抗体価の上昇に影響を及ぼす十分な反応を示した。

T細胞共刺激分子阻害薬(アバタセプト): アバタセプトはワクチン接種後の抗体価の上昇に対する免疫応答を抑制する可能性がある。

は、使用前にインフルエンザワクチンを接種することが必要になります。

肺炎球菌ワクチン

これまでに 23 価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)については、免疫不全のない高齢者における菌血症を伴う肺炎、髄膜炎などの侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)に対する予防効果が報告されています。さらに、日本において高齢者介護施設入所者において、PPSV23 接種により肺炎球菌肺炎の予防効果及び肺炎球菌性肺炎による死亡率の有意な減少効果が報告されています。このような PPSV23 の高齢者における肺炎予防効果から、PPSV23 は 2014 年 10 月より 65 歳以上の高齢者に対する定期接種の対象ワクチンに指定されています。

免疫不全患者では、健常人と同等のワクチン接種の有効性を期待することはできませんが、ワクチンによって得られるベネフィットとその安全性の観点から接種は妥当と考えられており、血液疾患や、ステロイドの長期投与を含む免疫抑制療法を受けている患者で接種が推奨されています。関節リウマチ患者においても、免疫抑制療法をうけている場合は、肺感染症の合併頻度は高く、肺炎球菌に対するワクチンの接種は推奨されており、主に PPSV23 が用いられています。

PPSV23 の有用性に関しては、肺炎などのイベントをエンドポイントとした研究では、十分なサンプルサイズの確保が難しいこともあり、RCT などエビデンスレベルの高い研究がなされていませんが、関節リウマチ患者においてワクチンの免疫原性に対するリウマチの治療薬の影響は検討されています。

ステロイドは肺炎球菌ワクチン接種後の IgG 抗体価の上昇に影響を及ぼさず、メトトレキサートはワクチン接種後の IgG 抗体価の上昇を軽度抑制することが知られています。

TNF 阻害薬単独では、ワクチン接種の IgG 抗体価の上昇には影響しませんが、メトトレキサート併用下では、ワクチン接種後の IgG 抗体価の上昇を抑制することが示されています。

また、リツキシマブなど、B 細胞を除去する薬剤は、ワクチン接種後の IgG 抗体価の上昇を抑制することが示されていますが、抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブは、ワクチン後の IgG 抗体価の上昇には影響しないことがわかって

RAにおいて治療薬が 肺炎球菌ワクチンの免疫原性に及ぼす影響

コステロイド: コステロイドは肺炎球菌ワクチン接種後の抗体価の上昇に影響を及ぼさない。

メトトレキサート: メトトレキサートはワクチン接種後の抗体価の上昇を軽度抑制する。

TNF阻害薬: TNF阻害薬はワクチン接種後の抗体価の上昇に影響を及ぼさない。

メトトレキサート+TNF阻害薬: メトトレキサート+TNF阻害薬はワクチン接種後の免疫応答を抑制する。

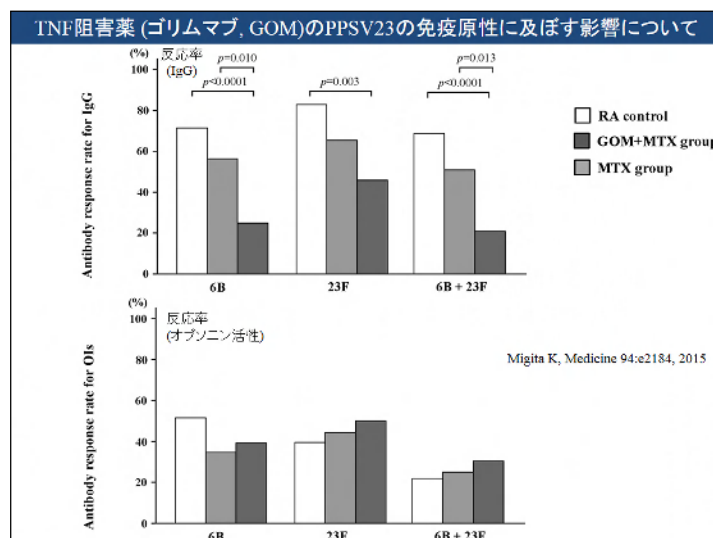
抗CD20抗体(リツキシマブ): 抗CD20抗体療法はワクチン接種後の抗体価の上昇を抑制する。

抗IL-6受容体抗体(トシリズマブ): 抗IL-6受容体抗体療法はワクチン接種後の抗体価の上昇に影響を及ぼさない。

います。

DMARDs 単独投与群(コントロール)35 名、MTX 単独投与群(MTX)55 名、GOM+MTX 群 24 名を対象とした。PPSV23 接種前、接種 4~6 週後の血清を用い、肺炎球菌血清型特異的(6 B, 23 F) IgG 濃度、オプソニン活性を調べました。

TNF 阻害薬は MTX との併用化で肺炎球菌ワクチンの免疫原性を抑制することは統一した見解ですが、抗体の生物活性を反映するオプソニン活性の検討はなされていません。MTX と TNF 阻害薬ゴリムマブ(GOM)の併用が、PPSV23 投与後のオプソニン活性の誘導に影響するか検討しましたが、IgG と異なりオプソニン活性の誘導の誘導には影響しないことが判



りました。このように MTX と TNF 阻害薬の併用においてもワクチン投与後、一定の抗体応答は誘導されることより、PPSV23 接種を考慮すべきと考えられます。

また 2014 年 6 月から T 細胞依存性に免疫応答を誘導するコンジュゲートワクチンである 13 価肺炎球菌コンジュゲートワクチン(PCV13)が、65 歳以上の高齢者にも適応追加されました。しかし免疫不全患者に対する効果が期待されているにもかかわらず、65 歳未満の免疫機能低下例にはまだ使用できない状況にあります。PPSV23 と PCV13 の投与の組み合わせスケジュールに関しては、現在、様々な検討がなされており今後の解析を待ちたいと思います。

带状疱疹ワクチン

現在の带状疱疹ワクチン(Zostavax®, Merck 社、米国)は弱毒性ウイルスを含有するいわゆる生ワクチンため、安全性に関する議論は今も続いており、その使用には賛否両論があり、アメリカリウマチ学会 ACR は、带状疱疹ワクチン接種は非生物核的 DMARD 投与患者に限定しています。しかし生物学的または非生物核的 DMARD を投与した関節リウマチ患者でメディケア受給者を対象とした米国の後向きコホート研究では、带状疱疹ワクチン接種による带状疱疹発生率の低下が示されており今後の検討課題と思います。

まとめ

まとめを示しますが、

- ① 関節リウマチ患者に最も多くみられる死因は感染症であり、一部の感染症はワクチン

ンにより予防できる。

- ② これまでのシステムレビュー、エキスパートオピニオンにおいて関節リウマチ患者に対するインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている。
- ③ リツキシマブ以外の生物学的製剤（TNF 阻害剤、IL-6 阻害剤）投与中の患者においてもワクチン接種による抗体価の上昇は確認されており、ワクチンの予防効果が期待できる。

関節リウマチ患者に対するワクチン接種の多くは有効であると考えますが、その有効性は、受けている免疫抑制療法に影響されることより、生物学的製剤ふくめた免疫抑制療法がどのように影響するか更なる検討が必要と思います。

Key Points

- 関節リウマチ患者は感染症のリスクが高く、ワクチン接種により一部の感染症は予防できると考えられる。
- 関節リウマチ患者に対するワクチン接種の多くは有効であると考えられる。しかし、有効性は、受けている免疫抑制療法に影響される。
- 関節リウマチ患者に対するワクチン接種の有効性、生物学的製剤ふくめた免疫抑制療法がどのように影響するか更なる検討が必要である。