トピックス VII. 免疫不全者に対する予防接種戦略

免疫不全者に対する 予防接種戦略

要 旨

免疫不全者のワクチンで共通する問題点は、生ワクチンの接種が難しい点である。免疫抑制薬は、開始してしまえばほぼ生ワクチンは接種できないため、開始前に麻疹・風疹・ムンプス・水痘ワクチンを通算2回ずつになるよう追加接種しておく必要がある。また、造血細胞移植後には、基礎免疫から獲得させる必要があり、予防接種計画の綿密な立案が必要となる。また、脾臓摘出術後等の脾機能低下患者では、液性免疫不全の状態が遷延するため、肺炎球菌やインフルエンザ菌といった細菌による侵襲性感染症のリスクが高く、予防接種を行うことを忘れてはならない。

〔日内会誌 108：2297～2303, 2019〕

小川 拓

Key words 予防接種, ワクチン, 固形臓器移植, 造血細胞移植, 脾機能低下, 免疫不全

はじめに

免疫不全者に対するワクチン接種には、大きく分けて3種類存在する。まず、固形臓器移植 (solid organ transplantation: SOT) 後や関節リウマチや膠原病を含む自己免疫疾患、HIV (human immunodeficiency virus) 陽性患者等細胞性免疫不全状態のため予防接種の追加が必要になる場合である。2つ目に、免疫担当細胞そのものが入れ替わってしまい、基礎免疫から免疫獲得をする必要がある場合で、造血細胞移植後患者が相当する。そして、脾臓摘出等で生じる液性免疫不全が挙げられる。これらのカテゴリ別に予防接種の考え方、接種方法等を本稿では概説したい。

1. 固形臓器移植 (SOT) 後患者

SOT後には、生涯免疫抑制薬の使用が必要であり、国産の麻疹・風疹・ムンプスワクチンは添付文書上、免疫抑制薬投与中は接種禁忌であるため、移植後は原則的に生ワクチンの接種ができない。そのため、SOTの計画段階で生ワクチン接種を完遂する必要がある。SOT待機患者は、腎機能低下や肝機能低下等の状況にあり、ワクチンに対する反応が乏しいことが予想されるため、27日間以上間隔を空けた2回の生ワクチン接種が重要である¹⁾。水痘ワクチンだけは水痘を予防する目的で使用する場合に限り、免疫抑制薬使用中も禁忌と明示されておらず、細胞性免疫の機能が正常に近い場合は接種することもできる。ただし、带状疱疹予防目的で水痘

奈良県立医科大学感染症センター

Medical Practice for Infectious Diseases in Immunocompromised Host. Topics: VII. Immunization strategy for immunocompromised patients.
Taku Ogawa: Center for Infectious Diseases, Nara Medical University, Japan.

ワクチンを免疫抑制薬使用中の患者に接種することは添付文書上禁忌とされている。

とは言え、劇症肝炎後の肝移植等、移植前にワクチン接種を行えない症例も存在する。米国疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）のPink Book²⁾では、プレドニゾロン（prednisolone：PSL）20 mg/日以下（または2 mg/kg/日以下）のステロイド投与であれば、細胞性免疫への影響が少ないとして、生ワクチン接種を許容している。ただし、PSL以外の免疫抑制薬に関する記載がない点には注意が必要である。免疫抑制剤使用中のウイルス感染症が重篤化しやすいという事実を鑑みると、倫理審査委員会の承認と患者本人の同意を前提に、免疫抑制剤使用中であっても生ワクチン接種の可能性を模索することも必要であろう。SOT後の生ワクチン接種による有害事象の報告はあるものの、致命的な有害事象は現在までのところ報告されていない。

不活化ワクチンについては、移植前後を問わず接種することは可能である。ただし、慢性肝疾患、慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）患者においては、健常者よりもワクチンへの免疫応答は下がるとされる。移植後は免疫抑制薬の影響によりさらに免疫応答が下がることが予想されるため、接種は移植前に行うべきである。予防接種の内容としては、インフルエンザワクチン、B型肝炎ワクチンならびに肺炎球菌ワクチンが特に推奨される。米国²⁾、英国³⁾等のガイドラインでは、免疫抑制患者における肺炎球菌ワクチンは13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）を先行させ、23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（PPV23）を接種する連続接種が推奨されている。2種類のワクチンの接種間隔は、一般的に6カ月以上である。日本において、PCV13の接種対象が成人では65歳以上に限定されることは、前述のPCV13、PPV23連続接種を行ううえで障壁となっている。添付文書どおりに接種する場合は、65歳未満の患者

に対しては、PPV23を5年おきに接種する他に選択肢がない。次に、ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）に既感染の腎移植後患者では、外陰癌のリスクが健常者の100倍、肛門癌のリスクが50倍と報告されており⁴⁾、HPVワクチン接種が推奨される。9歳以上の女性が接種対象であるとされている。有害事象のため定期接種の積極的勧奨が2019年7月現在中止されているワクチンであるため、接種にあたっては、十分な事前説明が必要である。不活化帯状疱疹ワクチン（Shingrix[®]）が製造承認されており、造血細胞移植後の帯状疱疹を68%減少させたとする高い効果が報告されている⁵⁾。弱毒生ワクチンの使用が禁忌となっている、帯状疱疹予防目的での有効性が期待される。なお、不活化ワクチンを移植後に接種しても、拒絶反応の発生に影響を与えないとされている。SOT前に推奨される具体的な予防接種スケジュールの1例を表1に示す。

2. 造血細胞移植後患者

造血細胞移植後患者においては、移植前に接種されたワクチンの効果はないものと考えべきである。B細胞が回復するには、移植後3カ月以上の時間を要するため、不活化ワクチンの接種開始は移植後6カ月以降が適切とされる。推奨される不活化ワクチンの内容は、肺炎球菌（PCV13、PPV23）、ジフテリア-百日咳-破傷風、不活化ポリオ、インフルエンザ菌b型、B型肝炎、インフルエンザならびに日本脳炎である。SOT後の場合は、移植前の基礎免疫を利用できたが、造血細胞移植症例においては、基礎免疫の獲得から開始する必要があるため、接種回数が多くなる。生ワクチンは、HIV感染症患者における接種基準と同じく、CD4陽性細胞数200/ μ l以上になってから接種することが望ましく、通常は1年以上時間を要する。現在の日本のガイドラインでは、移植後2年間の生ワクチン接

表1 35歳女性の固形臓器移植前ワクチン接種スケジュールの1例

ワクチン名	接種開始	1週後	2週後	4週後	8週後	半年後	1年後	
B型肝炎	○			○		○		移植 2週前には 完了
インフルエンザウイルス	◎							
HPV	○				○	○		
肺炎球菌	○							
麻疹風疹混合				●	●			
ムンプス				●	●			
水痘				●	●			

◎：インフルエンザワクチンは毎年冬に接種することが推奨される。

●：麻疹・風疹・ムンプス・水痘ワクチンは、それぞれのワクチンが通算2回になるように追加する。

種は推奨されていない。また、T細胞の作用は、慢性GVHD（graft-versus-host disease）やその治療目的で使用される免疫抑制薬やステロイドで減弱する。従って、慢性GVHDがなく、ステロイドや免疫抑制薬の使用が終了していることが生ワクチン接種開始の条件となる⁶⁾。造血細胞移植後に生ワクチンを接種する際は、基本的に麻疹・風疹・ムンプス・水痘の全てについて2回接種を行うことが多い。造血細胞移植後に推奨される予防接種の内容や接種スケジュールについて、表2にまとめた。ただし、接種スケジュールについては、ガイドラインや文献毎にばらつきがあり、目安と考えるべきである。また、上記のワクチンを全て接種すると、かなりの経済的負担を患者に強いることになり、接種するワクチンの種類を絞らざるを得ない症例も現実には経験する。現在、造血細胞移植後に定期予防接種を再度接種するための費用を助成する自治体は存在するものの、その数は少ない。今後、ワクチン費用の助成や保険適用等の体制整備が期待される。

3. HIV陽性患者

HIV感染症の病態の根幹にあるのは細胞性免疫不全であるが、近年、抗レトロウイルス療法（antiretroviral therapy：ART）の進歩により、細

胞性免疫状態が回復し、健常者となんら変わらない生活をしているHIV陽性患者（people living with HIV：PLWH）も多くなっている。PLWHにおける細胞性免疫は末梢血のCD4陽性細胞数で一般的に評価され、200/μl未満の場合は不活化ワクチンしか接種できないが、それ以上であれば生ワクチンの接種も可能である。PLWHには、風しん第5期定期接種の対象になっている人たちが多く含まれているため、接種可能な症例には風疹含有ワクチンを接種することが重要である。現在、本邦には、PLWH向けワクチンガイドラインは存在しないが、英国のガイドライン⁷⁾を引用すると、生ワクチンとして麻疹・風疹・ムンプス・水痘ワクチンが、不活化ワクチンとしてインフルエンザ、破傷風・ジフテリア・百日咳、HPV、肺炎球菌、A型肝炎、B型肝炎、髄膜炎菌ワクチンが推奨される。HPVは女性の子宮頸癌のみならず、男性の肛門癌や喉頭癌との関連が明らかになっているため、本来は男性も接種が推奨される。ただし、本邦では、男性に有効な9価HPVワクチンは承認されておらず、今後の課題である。A型肝炎は、PLWHのなかで特に肛門性交を行う同性間性的接触者（men who have sex with men：MSM）でアウトブレイクしやすく、B型肝炎は通常の性的接触でも感染が起きるため、共に重要である。ただし、上記の推奨ワクチンを全て接種すると大変

表2 造血細胞移植後に推奨される予防接種の内容と接種スケジュール

ワクチン名	接種開始時期 (造血細胞移植後)	接種回数	接種スケジュール	備考
B型肝炎	6カ月後以降	3回	0, 1, 6カ月目 (0, 1, 7カ月目でもよい)	3回接種後HBs抗体が<10 mIU/ml以下であれば再度3回接種
インフルエンザ菌b型			0, 1, 2カ月目	
ジフテリア-百日咳-破傷風			0, 1, 7～13カ月目	成人用ジフテリア-百日咳-破傷風ワクチンが市販されている
肺炎球菌		PCV13を3回接種し、その後PPV23を1回	PCV13を0, 2, 4カ月目に、PPV23を6カ月目に接種	現在、65歳未満の成人には添付文書上PCV13が接種できないため、PPV23を5年おきに接種する他に選択肢がない
不活化ポリオ		3回	0, 1, 7カ月目	経口ポリオワクチンは禁忌である
日本脳炎	0, 1, 12カ月目			
インフルエンザウイルス	6カ月後以降（アウトブレイクが起きている場合は4カ月後から可能）	1回/年（4カ月後で開始した場合は2回接種も考慮）	毎年流行時期前	
麻疹	2年以上経過し、慢性GVHD、免疫抑制薬使用がない	原則2回	最低27日間の間隔を空けて2回接種	免疫グロブリン投与から8カ月は間隔をおく
風疹				
ムンプス				
水痘				
BCG	接種自体が禁忌			
ロタウイルス				

な経済的負担になるため、患者のライフスタイルに合わせ、優先度をつけて接種することが現実的であると思われる。

4. 自己免疫疾患に対する免疫抑制療法中患者

自己免疫疾患患者の死亡原因の第1位は感染症であり、予防接種が重要な役割を担う。SOTと同様に、免疫抑制薬が開始されてからの麻疹・風疹・ムンプスワクチン接種は添付文書で禁忌とされているため難しい。従って、免疫抑制薬を開始する前に2回接種を完遂させることが重要である。この際、ワクチン由来ウイルスは接種後もしばらくの間体内に残存するため、ワクチン接種は免疫抑制薬開始の1カ月前には終了していることが望ましい。また、既に投与中の免疫抑制薬を一旦中断して生ワクチンを接種する場合、中断後、接種可能になるまでの期

間ははっきりしていない。しかし、リツキシマブが使用されている症例では、3カ月以上の間隔を空ける必要があるとの意見もあり、現実的ではない。どうしても免疫抑制薬開始後に麻疹・風疹・ムンプスワクチンを接種する必要がある場合は、SOT後と同様に、PSL 20 mg/日以下 (2 mg/kg/日以下)²⁾であれば、倫理審査や患者同意取得等の適正な手続きを経て臨床研究として接種することも検討される。不活化ワクチンの接種に制限はないが、免疫抑制薬の種類によっては、ワクチンに対する免疫応答が低下することが明らかになっている。特に推奨される不活化ワクチンは、インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンならびに带状疱疹ワクチンである⁹⁾。インフルエンザワクチンは毎年接種が推奨されるが、メトトレキサート、リツキシマブ、トシリズマブならびにアバタセプト使用下では、免疫応答が低下したと報告されている。

ただし、免疫抑制薬使用中であっても、抗体価の上昇は認められており、接種は必要と思われる。肺炎球菌ワクチンについては、SOT後同様、PCV13とPPV23の連続接種が本来は望ましいが、成人においては、PCV13の接種可能年齢が65歳以上に限定されているため、それ以下の年齢の患者に対しては、PPV23の5年おき接種しか選択肢がないのが現状である。肺炎球菌ワクチンの効果は、メトトレキセート、リツキシマブ使用中で減弱するとされている。水痘を予防する目的で免疫抑制療法を受けている患者に水痘ワクチンを接種することは禁忌になっていないが、带状疱疹予防目的の場合、添付文書で禁忌と記されている。間もなく带状疱疹予防を目的としたリコンビナント带状疱疹ワクチン(Shingrix[®])が発売される見込みであり、今後、免疫抑制薬使用中の患者における带状疱疹予防において重要な役割を果たす可能性がある。

5. 担癌患者

インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンが広く接種されている。化学療法中にインフルエンザワクチンを接種しても免疫獲得効果が低いため、2回接種が有効ではないかとの意見もあるが、現在、米国CDCの推奨では1回接種で良いとされる。最近、多くの固形臓器癌に対して使用されてきている免疫チェックポイント阻害薬を使用している症例では、インフルエンザワクチンの免疫関連有害事象が出やすくなることが報告されている⁸⁾ため、接種後の有害事象の出現に注意する必要がある。ただし、この副反応を理由に、インフルエンザワクチンの接種を控える必要があるとは考えられていない。

6. 脾機能低下症

(脾臓摘出術後・機能的無脾)

脾機能低下症の原因として、脾臓摘出、脾臓

低形成ならびに脾梗塞等が挙げられる。一般に、脾機能低下症においては、莢膜を形成する菌(肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、髄膜炎菌)が侵襲性感染症を起こしやすいとされている。最近では、犬の口腔内に常在する*Capnocytophaga canimorsus*による劇症感染症も脾機能低下と関連しているとされている。脾臓摘出後1年程度で侵襲性感染症のリスクは最高となり、以後生涯高リスクの状態は続く。これらの細菌による侵襲性感染症はoverwhelming postsplenectomy infection (OPSI) と呼ばれ、死亡率は50%以上であり、多くは24時間以内に死亡する。ワクチンの接種時期は、脾臓摘出の14日以上前が望ましい。外傷等予期しない脾臓摘出の場合は、手術後14日以上経過し、全身状態が安定してからにすべきである。最も優先度が高いのは肺炎球菌ワクチンである。PPV23は保険適用があると同時に、含まれている23種類の血清型による侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease: IPD)を約45%減少させると報告されている⁹⁾。基本的に5年おきに接種することが推奨される。英国のガイドライン²⁾では、PCV13をPPV23に先行させて接種することを推奨している。2つのワクチンの接種間隔は、脾機能低下の場合に限り、最低8週間まで短縮できる。PCV13の接種可能年齢に制限があることは前述したとおりであり、65歳未満の患者にはPPV23を5年おきに接種するしかない。インフルエンザ菌b型ワクチンも接種が行われることもあるが、通常5歳までにインフルエンザ菌b型に対する抗体は既に誘導されているため、1回のみ追加接種する。髄膜炎菌ワクチンも脾機能低下症例には推奨される。4価髄膜炎菌結合型ワクチン(MCV4)はA, C, Y, W-135の4つの血清型に対応したワクチンである。MCV4は2~3カ月の間隔で2回接種し、その後は5年おきに追加接種することが推奨されている。CDCは、血清型Bに対するワクチン接種も行うべきであるとしている¹⁰⁾が、現在、日本では

表3 脾機能低下症例に対して推奨される予防接種

ワクチン名	接種スケジュール	備考
肺炎球菌ワクチン (65歳以上の時)	PCV13→PPV23を8週間以上の間隔で連続接種	脾臓摘出14日前までに接種を完了 緊急の場合は摘出後14日以上経過してから接種
肺炎球菌ワクチン (65歳未満の時)	PPV23を5年おきに接種	
インフルエンザ菌b型ワクチン	1回追加	5歳以上は抗体を既に有しているため
髄膜炎菌ワクチン	MCV4を2～3カ月間隔で2回接種し、以後5年おき	MenBも米国では推奨されているが、本邦未承認

MenB：髄膜炎菌B型ワクチン

承認されていないため、未承認ワクチンを扱う医療機関で接種する必要がある。脾機能低下症例に対する予防接種については、表3にまとめたとおりである。

おわりに

免疫抑制薬使用中における生ワクチン接種や65歳未満の成人に対するPCV13接種の問題等、日本においては、未だ免疫不全患者に対するワクチン接種を行ううえで解決する必要がある問

題が残っている。また、予防接種の費用は自己負担となるため、経済的な事情により必要なワクチン全てを受けられない患者も一定数存在する。一部の自治体では助成制度が設けられているが、未だ不十分である。今後、日本人に対する免疫抑制薬投与中の生ワクチン接種の効果や安全に関する研究、PCV13の適応拡大ならびに医療費助成制度の拡大等が期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 日本移植学会成人臓器移植予防接種ガイドライン策定委員会編：成人臓器移植予防接種ガイドライン2018年版。メディカルレビュー社，2018.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, The Pink Book : Course Textbook - 13th Edition (2015).
<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf> (accessed on 2019.7.24)
- 3) Public Health England. Pneumococcal : the green book, chapter 25.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/674074/GB_Chapter_25_Pneumococcal_V7_0.pdf (accessed on 2019.7.24)
- 4) Kotton CN : Immunization after kidney transplantation-what is necessary and what is safe? Nat Rev Nephrol 10 : 555-562, 2014.
- 5) Bastidas A, et al : Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation : a randomized clinical trial. JAMA 322 : 123-133, 2019.
- 6) 日本造血細胞移植学会：各種予防接種の概要と造血細胞移植患者での実施報告，予防接種 第3版 造血細胞移植学会ガイドライン第1巻. 2018, 17-33.
- 7) Geretti AM, et al : British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. HIV Med 17 : s2-81, 2016.
- 8) Läubli H, et al : Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. J Immunother Cancer 6 : 40, 2018.
- 9) 福住宗久，他：成人侵襲性肺炎球菌感染症由来株の細菌学的解析に関する研究. 成人の侵襲性細菌感染症サーベイランスの構築に関する研究（厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 研究代表者：大石和徳）平成29年度総括・分担研究報告書. 2018, 63-66.
- 10) Centers for Disease Control (CDC) : Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥ 10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 64 : 608-612, 2015.