

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（追補版）

2020年10月14日

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作成委員会

（監修 日本小児感染症学会）

協力学会（五十音順）

日本移植学会

日本小児栄養消化器肝臓学会

日本小児外科学会

日本小児血液・がん学会

日本小児腎臓病学会

日本小児リウマチ学会

日本免疫不全・自己炎症学会

免疫不全状態が懸念される状況におけるロタウイルスワクチン接種について

2020年10月1日からロタウイルスワクチンが定期接種化された。同ワクチンは弱毒生ワクチンであり、重度の免疫不全者への接種でワクチン株による感染症をきたす可能性がある。そのため、添付文書や予診票でも注意喚起がなされ、児または家族に免疫不全状態が懸念される状況では医療者による接種の適否の判断が必要となる（表1・2）。当委員会では具体的な接種基準について、下記のように推奨する。

1) 重症複合免疫不全症患者は接種不相当者でありロタウイルスワクチンを投与しない。

重症複合免疫不全症（Severe Combined Immunodeficiency: SCID）患者についてはロタウイルスワクチン接種後に、重篤な胃腸炎症状を呈した有害事象の報告が複数存在する(1, 2)。本邦の SCID 患者においても持続的なワクチンウイルス排泄をきたした例の報告がある(3-5)。ロタウイルスに対する有効な抗ウイルス薬はなく、時に致死経過をとることもあるので、SCID と診断された児に対しては接種すべきではない。

SCID の診断は生後直ちに明らかにならないことも多く、接種の回避は容易ではない。家族歴が診断の助けとなることがあるので、まずは家族歴の聴取が重要である。児に慢性の咳や下痢・驚口瘡・持続する熱の既往・体重増加不良・発育不良など、重症感染症を疑う徴候がある場合には、一旦、ロタウイルスワクチンの接種を見合わせて、専門家に相談するなど、適応は慎重に考える（参考：原発性免疫不全症が疑われる徴候リンク：http://pidj.rcai.riken.jp/10warning_signs.html）。しかし、乳児期早期にはこうした徴候がないことも多く、家族歴がない場合は SCID を除外することは困難である。諸外国では同疾患は新生児スクリーニングの対象となっている。本邦においても一部地域で自費であるが、新

生児スクリーニングが始まっている。新生児スクリーニングの全国的な実施が開始されれば、SCID 患者への接種が回避できる。

2) その他の免疫不全者は接種要注意者に該当し、個々の状態を評価し適応を決定する。しかし、多くの場合は接種を回避すべきである。

免疫不全患者におけるロタウイルスワクチンに関する知見は限られており、安全性を担保する事が困難である。2017 年に行われた系統レビューにおいては、免疫不全症、固形臓器移植、骨髄移植患者に対するロタウイルスワクチン接種の報告は限定的であった(6)。獲得免疫の障害のない一部の原発性免疫不全症(補体欠損症など)については接種が可能であるが、原疾患の診療担当医との相談が必要である。二次性の免疫不全症(化学療法中、ステロイド投与中、免疫抑制薬使用中の患者など)に対する接種は控える事を推奨する。なお、HIV に感染した乳児においては有害事象の明確な増加は認められなかったと報告されており、HIV 陽性の母体から出生した児に対しては、本人が HIV 陰性であることを確認できれば接種可能である(7, 8)。

3) 生物学的製剤を受けている母体から出生した児への接種は原則控え、母体の原疾患を担当している医師等に相談のうえ個別に検討する。

インフリキシマブやリツキシマブなどの生物学的製剤は移行抗体と同様に経胎盤的に能動輸送される。児の血中から最長で生後 12 か月にわたって検出され、児の免疫を抑制する可能性がある(9)。実際にインフリキシマブの投与を受けた母体から出生した乳児における播種性 BCG 感染症の症例が報告されている(10)。したがって原則として、生物学的製剤を妊娠後期にうけた母体から出生した児については、生後 6 か月以内は生ワクチンの接種を避ける必要がある。ロタウイルスワクチンについては初回接種を出生 14 週 6 日後までに行わなければならない、実質的に接種不可能である。

実際には、妊娠中に生物学的製剤の投与をうけた母体から出生した児へのロタウイルスワクチン投与により、重篤な有害事象をきたしたとする報告はない(表 3)。また、薬剤の胎盤移行性や半減期の長さ次第ではロタウイルスワクチンの禁忌とならないとする考えもある。しかし、現時点では全ての生物学的製剤について一律に安全性を担保することは困難であり、専門医を交えた個別の検討が必要である。米国と英国においても生後 6-12 か月に至るまでは弱毒生ワクチンを避ける事が推奨されている。なお、出産後に母体が投与を受けている場合は、母乳中への生物学的製剤(抗体)の移行は微量であり、薬剤の特性として腸管から吸収されない為、母乳の制限は必要ない。

4) 免疫抑制薬の投与を受けていた母体から出生した乳児については接種可能である。

出生後数週間経過した時点で、児が胎内で副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬に曝露し

た影響は少なくなっていると考えられ、ロタウイルスワクチンを制限する必要はない。

妊娠中に他の免疫抑制薬（ステロイド、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリン）の投与を受けた母体から出生した乳児への影響に関する報告があり、24 例全例がロタウイルスワクチンの投与を受け有害事象がなかったことが確認されている(11)。

免疫抑制薬の母乳中への移行も微量であり、乳児への影響は少なくロタウイルスワクチン接種の妨げにはならない(12)。

5) 家庭内に免疫不全者がいる場合は、感染対策を行ったうえで接種が可能である。

ロタウイルスワクチンの接種を行った乳児から、家庭内の免疫不全者への伝播リスクは理論上存在するものの、実際の伝播による健康被害の報告はない。ワクチン株ウイルスは便中に 10 日程度排泄されるため、オムツの取り扱いや手指衛生についての注意が必要である。乳児のロタウイルスに対する感染防御の利点は大きく、接種を控えることを推奨しない(13)。
参考

表1 添付文書中の免疫不全者に対する接種の扱い

接種不相当者	
	● 重症複合型免疫不全（SCID）を有する者
接種要注意者	
	● 免疫機能に異常がある疾患を有する者及びそのおそれがある者
	● 免疫抑制をきたす治療を受けている者
	● 近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

*（添付文書より）本剤の接種が開始される出生 6 週時点においては免疫不全症の診断は困難であり、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症以外の免疫不全者に対して、本剤の有効性及び安全性の臨床データはない。免疫機能に異常がある疾患を有する者及びそのおそれがある者、免疫抑制をきたす治療を受けている者、近親者に先天性免疫不全症の者がいる者に本剤を接種する場合は、免疫不全症を疑わせる症状の有無に十分注意し、慎重に接種すること。

表2 予診票上の免疫不全症に係る記載

これまでに免疫不全と診断されていますか。または、肺炎や中耳炎などの感染症や下痢を繰り返したり、体重の増えが悪かったりしたことがありますか。*ロタウイルスワクチンの接種が実施できないことがあります。
母親が妊娠中に免疫を抑制する薬の投与を受けましたか 薬剤名（ ）
近親者に先天性免疫不全と診断されている方はいますか？

表3 母体への生物学的製剤と乳児へのロタウイルスワクチン接種に関する報告

薬剤	概要	文献
infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, natalizumab, vedolizumab, ustekinumab	妊娠中に生物製剤の投与を受けた炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: IBD) 患者から出生した乳幼児を対象とした調査では、不活化ワクチンによる抗体価獲得は健常児と差がないことが確認されている。その一方でロタウイルスワクチンについては接種が回避されている事が多く知見が限られている。ロタウイルスワクチンの接種が行われた 43 例については 6 例 (15%) に発熱、1 例 (3%) に下痢を認めている	(14)
抗 TNF α 阻害薬 (adalimumab/infliximab)	IBD 患者から出生した乳児 7 例については、生後 6 か月まで血中に薬剤が残存していることが確認された。乳児 4 人にロタウイルスワクチンが投与されているものの、特記すべき有害事象はなかった	(15)
Vedolizumab	胎内で曝露した乳児 18 例のうち 8 例がロタウイルスワクチンの投与を受けているが、有害事象はなかった	(16)

注：上記生物学的製剤の販売名

※ infliximab：インフリキシマブ BS 点滴静注用[®]、レミケード点滴静注用[®]

※ adalimumab：ヒュミラ皮下注[®]

※ certolizumab pegol：シムジア皮下注[®]

※ golimumab：シンポニー皮下注[®]

※ natalizumab：タイサブリ点滴静注[®]

※ vedolizumab：エンタイビオ点滴静注[®]

※ ustekinumab：ステラーラ点滴静注[®]、ステラーラ皮下注[®]

1. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2010;28(40):6609-12.
2. Patel NC, Hertel PM, Estes MK, de la Morena M, Petru AM, Noroski LM, Revell PA, Hanson IC, Paul ME, Rosenblatt HM, Abramson SL. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2010;362(4):314-9.
3. 三浦 浩樹, 河村 吉紀, 小澤 慶, 成田 幸太郎, 村松 秀城, 高橋 義行, 安岡 竜平, 井

平 勝, 吉川 哲史. 重症複合型免疫不全患児から排泄されたRV1ワクチン株の院内伝播. 日本小児感染症学会総会・学術集会プログラム・抄録集. 2019;51回:195.

4. 友田 昂宏, 満生 紀子, 岡野 翼, 田中 真理, 宮本 智史, 木村 俊介, 高木 正稔, 今井 耕輔, 梶原 道子, 金兼 弘和, 森尾 友宏. ロタウイルスワクチン株の便中持続排泄を認めた重症複合免疫不全症. 日本小児科学会雑誌. 2016;120(11):1643-8.
5. Yoshikawa T, Ihira M, Higashimoto Y, Hattori F, Miura H, Sugata K, Komoto S, Taniguchi K, Iguchi A, Yamada M, Ariga T. Persistent systemic rotavirus vaccine infection in a child with X-linked severe combined immunodeficiency. *J Med Virol*. 2019;91(6):1008-13.
6. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine*. 2017;35(9):1216-26.
7. Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR, Nyambane G, Cook E, Oyieko J, Ojwando J, Rivers SB, Ciarlet M, Neuzil KM, Breiman RF. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq[®], in Kenya, including among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A61-70.
8. Levin MJ, Lindsey JC, Kaplan SS, Schimana W, Lawrence J, McNeal MM, Bwakura-Dangarembizi M, Ogwu A, Mpabalwani EM, Sato P, Siberry G, Nelson M, Hille D, Weinberg GA, Weinberg A. Safety and immunogenicity of a live attenuated pentavalent rotavirus vaccine in HIV-exposed infants with or without HIV infection in Africa. *Aids*. 2017;31(1):49-59.
9. Horst S, Kane S. The use of biologic agents in pregnancy and breastfeeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(3):495-508.
10. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(5):603-5.
11. Dinelli MIS, Dos Santos AMN, Weckx LY, de Moraes-Pinto MI. Safe administration of rotavirus vaccine in a cohort of infants exposed to immunosuppressive drugs during gestation. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(5):e12951.
12. 伊藤 真也, 村島 温子. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳: 南山堂; 2020. 777 p.
13. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(Rr-2):1-25.
14. Beaulieu DB, Ananthkrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U. Use of Biologic Therapy by Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):99-105.

15. Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I, Ricart E, Gompertz M, Torradeflot M, de Moner N, Gonzalez EA, Plaza-Martin AM, Yagüe J, Juan M, Alsina L. Immunological Changes in Blood of Newborns Exposed to Anti-TNF- α during Pregnancy. *Front Immunol.* 2017;8:1123.
16. Moens A, van Hoeve K, Humblet E, Rahier JF, Bossuyt P, Dewit S, Franchimont D, Macken E, Nijs J, Posen A, Strubbe B, Van Hootegem A, Van Moerkercke W, Vermeire S, Ferrante M. Outcome of Pregnancies in Female Patients With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Vedolizumab. *J Crohns Colitis.* 2019;13(1):12-8.