

原著

4種3剤の生ワクチンを初回同時接種した
関節型若年性特発性関節炎の2例兼安秀信¹⁾ 脇口宏之¹⁾ 木畑鉄弘¹⁾
岡崎史子¹⁾ 長谷川俊史¹⁾ 大賀正一¹⁾

要旨 若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) における治療の主体は免疫抑制療法である。その治療中に感染症、特に vaccine preventable disease への罹患および重症化を防止するためにはワクチン接種が重要である。しかし乳児 JIA 患者においては、発症時に生ワクチンの初回接種を完了していないことがある。その場合には、治療開始前に可及的速やかに接種する必要があるため、同時接種が望ましい。健常児における複数の生ワクチンの同時接種は、一般的に広く安全に行われているが、JIA 患児においてその安全性および有効性について十分な検討はされておらず、わが国のガイドラインでも明確な指針は示されていない。

筆者らは関節型 JIA の 1 歳児 2 名に対し、4 種 3 剤の生ワクチン (麻疹・風疹、ムンプス、水痘) の初回同時接種を、安全かつ有効に行うことができた。この 2 症例は、今後 JIA 乳児における生ワクチン接種スケジュールを考慮するうえで有用な情報を提供するものである。

はじめに

若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) 患者の多くは免疫抑制療法が必要である。その治療中には感染症、特に vaccine preventable disease (VPD) への罹患およびその重症化を防止するためにワクチン接種が重要である。しかし、わが国の「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」には、免疫抑制薬使用中の生ワクチン接種は勧奨されていないため、JIA 患児に対しては治療開始前に接種を完了しておくことが望ましい。乳児 JIA 患者の場合、発症時点で生ワクチンの初回接種を完了

していない場合がある。治療開始のためには VPD に対する生ワクチンの接種が必要となるが、JIA 患児に対する生ワクチンの同時接種、特に初回の同時接種に関して現時点では安全性が十分に確立されておらず、明確な指針も示されていない。今回、筆者らは関節型 JIA の 1 歳児 2 名に対し、4 種 3 剤の生ワクチン (麻疹・風疹、ムンプス、水痘) の初回接種を同時に施行し、原疾患の悪化などの有害事象を認めることなく各ウイルス抗体価の上昇を確認した。JIA 乳幼児症例に対し 4 種 3 剤の生ワクチンを初回同時接種した報告はなく、今後の JIA 乳幼児患者に対する生ワクチン接種を考慮するうえで貴重な症例と考えられたた

Key words : 若年性特発性関節炎, 免疫抑制剤, 生ワクチン, 同時接種

1) 山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
〒755-8505 宇部市南小串 1-1-1)

表 1 入院時検査所見 (症例 1)

WBC	14,250/ μ l			(基準値)
N. Band	0.5%	AST	42 IU/l	(12~34 IU/l)
N. Seg	38.0%	ALT	24 IU/l	(5~43 IU/l)
Eosino	1.5%	LDH	302 IU/l	(115~217 IU/l)
Baso	0.0%	CRP	2.09 mg/dl	(<0.3 mg/dl)
Lymph	50.5%	IgG	1,050 mg/dl	(870~1,700 mg/dl)
Mono	9.0%	フェリチン	36.8 ng/ml	(25.0~280 ng/ml)
RBC	499 \times 10 ⁴ / μ l	MMP-3	196.1 ng/ml	(17.3~59.7 ng/ml)
Hb	11.5 g/dl	抗核抗体	陰性	
Plt	52.9 \times 10 ⁴ / μ l	リウマチ因子	陰性	
		血沈	21 mm/時間	
		D-dimer	9.3 pg/ml	(0~1.0 pg/ml)

め報告する。

1. 症 例

1. 症例 1: 1 歳 2 カ月, 女児

主訴: 右膝関節の疼痛・腫脹・可動域制限, 右第 1 指関節の発赤・腫脹。

既往歴および家族歴: 麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスへの罹患歴なし, その他特記事項なし。

予防接種歴: 肺炎球菌, Hib, 四種混合ワクチンの 1 期, BCG 接種は完了。麻疹・風疹, 水痘, ムンプスワクチン未接種。

現病歴: 入院 4 カ月前 (生後 8 カ月) から, 朝のはいはいが徐々に少なくなった。入院 2 カ月前に右第 1 指 IP 関節の発赤および腫脹を認めたため近医を受診し, 抗菌薬を投与されたが改善しなかった。入院 2 週間前から活動後に右膝関節の疼痛, 腫脹, 可動域制限および歩行困難が出現したため, 精査加療目的で当科に入院した。

入院時現症: 体重 7.6 kg (-1.7 SD), 身長 70.9 cm (-1.8 SD), 体温 37.4°C, 心拍数 124 回/分, 呼吸数 28 回/分, 血圧 95/41 mmHg SpO₂ 98% (room air), 呼吸音: 清, 心音: リズム整, 雑音なし, 腹部: 平坦で軟, 腸蠕動音正常, 明らかな肝脾腫なし, 関節所見: 右第 1 指 IP 関節・第 5 指 DIP 関節・左第 2 指 MP 関節・左膝関節の腫脹, 右膝関節の疼痛, 腫脹あり。

入院時検査所見: 血液検査 (表 1) では白血球数の増加および CRP の上昇を認めた他, matrix metalloproteinase (MMP)-3 の上昇を認めた。造

影 MRI では, 両手指関節, 膝関節など合計 5 カ所に滑膜炎を認めた。血清 IgG, IgA および IgM 濃度は異常を認めず, フローサイトメトリーによるリンパ球分画 (T 細胞, B 細胞および NK 細胞) の解析でも明らかな異常を認めなかった。また過去の BCG 接種でも特記すべき副反応は認めなかったため, 細胞性免疫能にも明らかな異常はないと考えた。

入院後経過: 経過中に発熱は認めず, 多関節型 JIA と診断し, 入院 5 日目からイブプロフェン 40 mg/kg/日の投与を開始したが改善しなかった。メトトレキサート (MTX)・イブプロフェン・プレドニゾロン (PSL) の 3 剤併用療法を考慮したが, 麻疹・風疹, 水痘およびムンプスワクチンの 4 種 3 剤の生ワクチンの初回接種が未完了であったため, 免疫抑制療法開始前に可及的速やかに接種する方針とした。しかし小児膠原病患者に対する生ワクチンの初回同時接種の安全性および有効性についての明確な根拠はないため, 接種にあたり, 山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認 (承認番号: H25-107) および保護者の同意を取得した。右上腕にムンプスワクチンおよび水痘ワクチンを, 左上腕に麻疹・風疹ワクチンをそれぞれ皮下接種したが, 局所の発赤, 腫脹は認めなかった。接種 4 週間後, 麻疹, 風疹, 水痘およびムンプスに対する各抗体価の上昇を確認し, イブプロフェンに加えて免疫抑制療法として MTX 10 mg/m²/週, PSL 0.2 mg/kg/日を開始した。入院から 3 剤

関節症状	経過									
	入院	イブプロフェン 開始			生ワクチン 同時接種			免疫抑制療法 開始		
生ワクチン接種 からの日数	-28	-24	-3	0	4	7	14	20	27	34
WBC (/μl)	14,250	14,720	12,670	11,350	10,750	11,920	9,620	10,680	11,510	15,490
CRP (mg/dl)	2.09	2.04	3.73	3.80	2.39	2.08	1.57	0.93	1.12	0.38
ESR (mm/hr)	21	9	57					27		9
MMP-3 (ng/ml)	196.1	184.8	217.2		191.3		200.4	153.0	209.2	81.3
水痘IgG			<2.0(-)						5.2(+)	
風疹IgG			<2.0(-)						3.5(±)	
麻疹IgG									18.7(+)	
ムンプスIgG									4.0(+)	

図 1 症例 1 の経過

併用療法開始までは 54 日間を要したが、その間、関節炎症状は増悪なく経過した。3 剤併用療法開始後、関節症状および炎症反応と MMP-3 の改善を認めた (図 1)。その後同治療を継続しながら、一般的に今回接種した生ワクチンの有害事象が出現し得る期間 (8 週間) 観察したが、明らかな関節炎の増悪は認めなかった。

2. 症例 2: 11 カ月, 男児

主訴: 右膝関節痛。

既往歴および家族歴: 麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスの罹患歴なし, その他特記事項なし。

予防接種歴: 肺炎球菌, Hib, 四種混合ワクチンの I 期接種, BCG は完了。麻疹・風疹, 水痘, ムンプスワクチン未接種。

現病歴: 入院 2 週間前に右膝関節の腫脹・疼痛が出現し, 症状が持続するため入院 1 週間前に前医を受診した。血液検査で WBC 13,900/μl (N. seg 50.0%, Lymph 36.0%), CRP 0.71 mg/dl と炎症反応の軽度上昇を認め, MRI で右膝関節に関節液貯留を認めた。穿刺により白濁した穿刺液を吸引し, 化膿性膝関節炎と診断され前医に入院し, 抗菌薬 (CTRX および VCM) 投与を開始した。当院入院 2 日前に関節鏡視下に右膝関節内洗浄術が施行されたが, 同日から発熱が出現し, 現行治療への反応が不良であったことから JIA を疑

われ, 当科へ紹介転院した。

入院時現症: 体重 9.6 kg (-0.4 SD), 身長 73.0 cm (+0.5 SD), 体温 38.0°C, 心拍数 125 回/分, 呼吸数 34 回/分, 血圧 116/42 mmHg SpO₂ 98% (room air), 呼吸音: 清, 心音: リズム整, 雑音なし, 腹部: 平坦で軟, 腸蠕動音正常, 明らかな肝脾腫なし, 関節所見: 右膝関節の腫脹, 疼痛, 可動域制限あり。

入院時検査所見: 血液検査 (表 2) では白血球数の増加および CRP の上昇を認め, MMP-3 の上昇も認めた。眼科診察では明らかな病変はなかった。造影 MRI では, 右膝関節に滑膜炎を認め, 周囲軟部組織への炎症の波及も認めた。それ以外の関節に滑膜炎所見はなかった。血清 IgG, IgA および IgM 濃度は異常なく, フローサイトメトリーによるリンパ球分画 (T 細胞, B 細胞および NK 細胞) にも異常はなかった。また過去の BCG 接種では特記すべき副反応も認めず, 細胞性免疫能に明らかな異常はないと考えた。

入院後経過: 転院後, 抗菌薬 (CTRX および MEPM) 継続により数日後には解熱した。しかし関節症状の改善は認めず, 臨床経過から少関節型 JIA と診断し, 入院 7 日目からイブプロフェン 30 mg/kg/日の投与を開始した。その後, 関節症状は改善し, 入院 13 日目に抗菌薬を中止したが症状

表 2 入院時検査所見 (症例 2)

WBC	13,080/ μ l			(基準値)
N. Band	0.5%	AST	29 IU/l	(12~34 IU/l)
N. Seg	46.0%	ALT	15 IU/l	(5~43 IU/l)
Eosino	1.0%	LDH	218 IU/l	(115~217 IU/l)
Baso	0.5%	CRP	2.07 mg/dl	(<0.3 mg/dl)
Lymph	41.5%	IgG	1,017 mg/dl	(870~1,700 mg/dl)
Mono	10.0%	フェリチン	30.6 ng/ml	(25.0~280 ng/ml)
RBC	378×10^4 / μ l	MMP-3	267.8 ng/ml	(36.9~121 ng/ml)
Hb	8.9 g/dl	抗核抗体		陰性
Plt	70.6×10^4 / μ l	リウマチ因子		陰性
		血沈	80 mm/時間	
		D-dimer	4.3 pg/ml	(0~1.0 pg/ml)

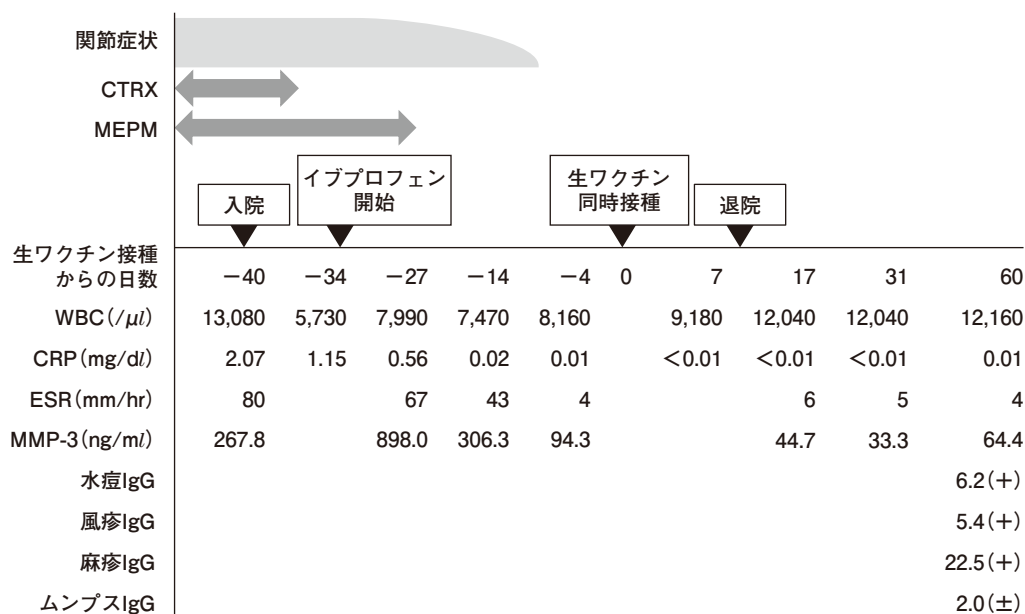


図 2 症例 2 の経過

は再燃しなかった。入院1カ月目にはCRPは陰性化し、MMP-3も正常化した。経過中に満1歳となり、状態は安定していたが、免疫抑制剤が必要になる可能性を考慮して、未接種であった4種3剤の生ワクチンを早期に接種する方針とした。症例1と同様に、接種前に当院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認（承認番号：H27-016）および保護者の同意取得後に同時接種した。右上腕に麻疹・風疹ワクチンを、左上腕にムンプスワクチンおよび水痘ワクチンをそれ

ぞれ皮下接種したが、接種局所の発赤・腫脹は認めなかった。接種8週間後に各ウイルス抗体価の上昇を認め、接種による明らかな症状および検査データの異常は認めなかった（図2）。なお、本症例において細菌検査で有意な菌の検出がなかったが、関節腔内の細菌 polymerase chain reaction (PCR) は施行していないため、化膿性関節炎の可能性は完全には否定できていない。イブプロフェンにより明らかに症状の改善が得られたこと、抗菌薬への反応が不良で、かつ抗菌薬を中止しても

症状再燃がなかったことなどから、総合的に JIA と診断した。

ワクチン接種後症例 1 は 2 年、症例 2 は 1 年が経過しているが、2 症例とも麻疹、風疹、水痘およびムンプスの罹患は認めてない。

II. 考 察

4 種 3 剤の生ワクチンの初回同時接種を安全かつ効果的に行うことができた関節型 JIA の 1 歳児 2 例を報告した。JIA は自己免疫の異常活性化により炎症をきたす疾患であり、ワクチン接種は免疫系を賦活化させ疾患を増悪させる可能性があるため、慎重に行わなければならない。小児リウマチ性疾患に対して不活化ワクチンはおおむね安全かつ効果的に接種できるといわれており¹⁾、わが国のガイドラインでも、症状の安定している時期であれば積極的な接種を推奨している^{2,3)}。生ワクチンに関しては、接種後に JIA の症状が悪化する可能性を示唆する報告⁴⁾があり、その接種については慎重に行われるべきだが、実際に生ワクチンと JIA 症状の増悪との因果関係を証明した報告はない。アジュバント添加の不活化ワクチン接種後に全身性エリテマトーデスを発症した報告⁵⁾もあり、アジュバント非添加の生ワクチン接種が一概に有害事象のリスクが高いとはいえない可能性もある。免疫抑制剤開始後の VPD への罹患が致命的になる可能性を考慮すると、生ワクチンが未接種の患者においては免疫抑制剤の導入前に可能な限り接種しておくべきである。しかし可及的速やかに免疫抑制剤を開始するためには、単独接種では治療スケジュールの大幅な遅延をきたすため、複数のワクチンを同時に接種する必要がある。健常児に対する複数の生ワクチンの同時接種は広く行われ、わが国でもその安全性および有効性が証明されているが⁶⁾、JIA 患児については十分検討されていない。JIA をはじめとする小児リウマチ性疾患は、発症の多くが 1 歳以降であり、発症時には生ワクチンの初回接種をすでに終了していることが多いため、生ワクチン接種に関する報告の多くが追加接種についてのものである⁷⁾。しかし、初回接種は追加接種に比して疾患増悪などの有害事象のリスクが高いと考えられている⁷⁾ため、安

全面から初回接種は注意を要する。以上のことから、今回の関節型 JIA 2 症例ともに 4 種 3 剤の生ワクチンの初回同時接種を安全かつ効果的に行えたことは、今後の JIA 患児に対するワクチン接種計画を考慮するうえで有意義であると思われる。ただし、乳児の場合は接種後の安全性の評価について、自覚症状の変化を正確に判定することが困難であるため、検査データや他覚所見を注意深く観察する必要がある。また、JIA の確定診断とより安全なワクチン接種のためには、免疫学的機能について詳細に評価しておくことが望ましく、今回の 2 症例では行っていないが、IgG サブクラスや接種済みの不活化ワクチンに対する抗体価の測定、リンパ球幼若化試験、ツベルクリン反応、好中球機能なども検討すべきである。さらに、今回の 2 症例とも接種 4~8 週後の段階で概ね免疫獲得できていることを確認したが、正常対照群と比較し十分か否かの検討はできていない。遠隔期の抗体価についての評価もできておらず、今後の課題と考えられる。

ただし、ワクチン接種のために必要以上に治療が遅れることは避けるべきであり、ワクチン接種が優先されるのは原疾患の状態に猶予がある場合に限られる。若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015³⁾および 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host⁸⁾ともに、生ワクチンは免疫抑制剤開始 2~4 週間前までに完了しておくことが望ましいと記載されている。症例 1 もこれに準じて接種を行ったが、少なくとも 2~4 週間は免疫抑制療法の開始を待機できることが、治療前の生ワクチン接種に必要な条件といえる。その点、関節型 JIA の初期は全身状態が比較的良好であることが多く、イブプロフェンによる初期治療と並行して免疫抑制療法の導入に先立ち生ワクチンを接種できる可能性が高いと考えられる²⁾。しかし、症例 1 のような疾患活動性がある状況での接種はより慎重な検討が必要である。

一方、生ワクチン接種よりも免疫抑制療法の開始が優先された場合は、後に生ワクチンを接種する時期が問題となる。免疫抑制療法中は弱毒化ワクチン株の播種性感染や、免疫獲得率低下のリス

クが懸念され、添付文書上は接種禁忌とされている。しかし、どの程度の免疫抑制療法であれば前述のリスクを上昇させるのかについては、明確なエビデンスはない。European League Against Rheumatism (EULAR) の提言¹⁾では、免疫抑制療法中の小児リウマチ患者でも、低用量の免疫抑制療法であれば水痘ワクチンおよびMMR（麻疹・ムンプス・風疹）ワクチンの追加接種は考慮すべきとされている。しかし、現時点で免疫抑制療法中の生ワクチン接種は、データの蓄積が不十分である。特に初回接種の安全性についての報告は極めて少ない。小規模であれば水痘ワクチンの安全性についての報告はあるが⁹⁾、麻疹・風疹ワクチンについては報告がない。そのため、わが国のガイドラインでは、低用量の免疫抑制療法中であっても、あくまで臨床研究として倫理委員会の承認を得たうえで行うべきであるとされている^{2,3)}。

乳児発症のJIAにおける複数生ワクチンの初回同時接種について報告したが、近年生物学的製剤が広く一般臨床で使用されるようになってきた。免疫抑制剤と同様に、生物学的製剤適応症例の生ワクチン接種が完了していない場合の対応についても今後症例を集積し、指針を打ち出していく必要があると考えられる。

なお、本稿の要旨は第24回日本小児リウマチ学会総会・学術集会（平成26年10月3日、仙台市）で報告した。

利益相反

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Heijstek MW, et al : EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 70 : 1704-1712, 2011
- 2) 日本小児感染症学会「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」作成委員会：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, 東京, 2014, 77-97
- 3) 一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会：若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015. メディカルレビュー社, 大阪, 2015, 75-78
- 4) Miyahara H, et al : A relapse of systemic type juvenile idiopathic arthritis after a rubella vaccination in a patient during a long-term remission period. *Vaccine* 27 : 5041-5042, 2009
- 5) 伊藤晴康, 他 : Human papillomavirus (HPV) ワクチンの接種後にSLEを発症した一例. *日臨免誌* 39 : 145-149, 2016
- 6) 大橋正博, 他 : MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種の効果ならびに安全性. *日児会誌* 117 : 1416-1423, 2013
- 7) Heijstek MW, et al : Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 309 : 2449-2456, 2013
- 8) Rubin LG, et al : 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 58 : 309-318, 2014
- 9) Pileggi GS, et al : Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62 : 1034-1039, 2010

**Simultaneous inoculation with four kinds of live vaccines
in two patients with juvenile idiopathic arthritis**

Hideyasu KANEYASU¹⁾, Hiroyuki WAKIGUCHI¹⁾, Tetsuhiro KIBATA¹⁾,
Fumiko OKAZAKI¹⁾, Shunji HASEGAWA¹⁾, Shouichi OHGA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Yamaguchi University Graduate School of Medicine*

Many patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) need immunosuppressive treatment, during which vaccination against infectious diseases is important, especially regarding vaccine preventable diseases. In accordance with the Guideline of Vaccination for Pediatric Transplant Recipients and Immunocompromised Hosts 2014, affected infants who do not complete the live vaccine-attenuated vaccinations at the onset of disease cannot receive live vaccines during the treatment course of JIA. Therefore, these patients need to be immunized prior to the immunosuppressive therapy. Healthy infants can usually receive more than one live vaccine simultaneously and safely. However, there is little information about the safety and efficacy of more than one live vaccine administered to children with JIA.

This study reports, herein, two patients with JIA, who received four kinds of vaccines (measles, rubella, varicella, and mumps) simultaneously with safety and effectiveness. These cases suggest that children with JIA may receive more than one live vaccine at the same time safely and effectively.

(受付：2016年5月9日，受理：2016年10月20日)

* * *