

## 原発性免疫不全症患者の予防接種副反応への対策

高田英俊<sup>1</sup>、今井耕輔<sup>2</sup>、金兼弘和<sup>2</sup>、森尾友宏<sup>2</sup>、小野寺雅史<sup>3</sup>、峯岸克之<sup>4</sup>、岡田 賢<sup>5</sup>、小林正夫<sup>5</sup>

<sup>1</sup> 筑波大学医学医療系小児科、<sup>2</sup> 東京医科歯科大学小児科、<sup>3</sup> 成育医療センター成育遺伝研究部、<sup>4</sup> 徳島大学ゲノム遺伝情報学分野、<sup>5</sup> 広島大学小児科

### 研究要旨

原発性免疫不全症患者が予防接種を受けることによって、重症の予防接種自体による感染症を発症する可能性がある。このような重大な副反応を回避するために、具体的対策が必要である。生後数か月で予防接種を受ける場合、まだ原発性免疫不全症の診断を受けていない事も多く、医師が医療機関や予防接種の現場でどのような場合に原発性免疫不全症を疑うべきか、原発性免疫不全症が疑われる小児が適切に診断・治療をうけるためにどのような体制が必要か、検討を行った。

### A. 研究目的

原発性免疫不全症患者では、予防接種特に生ワクチンを接種した後に、生ワクチン自体による重症感染症など重大な副反応を生じることがある。生ワクチンは極めて弱毒であり免疫能が正常である小児には通常おこらないが、免疫不全状態である児では感染症を起こしてしまう。平成20年に行った原発性免疫不全症の全国調査では、メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（MSMD）5名、重症複合免疫不全症4例、慢性肉芽腫症患者2名、高IgE症候群2名の合計13名にBCG感染症が報告されている。これ以外にも国内外で、MSMDや慢性肉芽腫症、種々の複合免疫不全症等で生ワクチンの副反応が数多く報告されており、中には死亡した例も報告されている。予防接種を受ける以前に原発性免疫不全症の診断がなされていれば対策は比較的容易であるが、乳児期早期に原発性免疫不全症の症状が乏しい場合、その診断は困難であり、予防接種を受ける事になってしまう。

原発性免疫不全症は稀な疾患であり、予防接種の問診票には原発性免疫不全症に関する記載項目があるが、医師や家族に原発性免疫不全症に対する十分な理解がない場合もあり、MSMDの家族歴がありながら、BCG接種を受け、播種性BCG感染症を発症した例も報告されている。

本研究では、原発性免疫不全症患者の予防接

種副反応の現状を把握するために、どのような方法が良いか、また、医療機関や予防接種の現場で、予防接種を受ける以前に適切に原発性免疫不全症が疑われる小児が抽出され、早期に適切な診断・治療を受けられるような体制をどのように整備するかについて検討をおこなった。

### B. 研究方法

まず原発性免疫不全症患者の予防接種副反応の実態を調査することとした。調査方法を検討した結果、できるだけ正確で詳細なデータを得るため、全国医療機関へのアンケート調査を行う事とした。

予防接種の現場でどのような場合に原発性免疫不全症を疑うのかについて、フローチャートを作成してみた。

医療機関あるいは予防接種の現場で、原発性免疫不全症疑いの小児がいた場合、適切な診療が可能である医療機関に紹介できるようなシステムづくりが必要であると考えられた。また、紹介された医療機関において、適切に診療できるような原発性免疫不全症の診療フローチャートが必要であると考えられた。

（倫理面への配慮）

全国医療機関へのアンケート調査では、個人情報を除いた調査内容にした。またこのアンケート調査研究については、筑波大学倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

全国医療機関へのアンケート調査は、一次調査と二次調査とに分けて、2019年4月以降に行う事とした。一次調査では、国内の医療機関を網羅する形で、原発性免疫不全症の患者を診療しているかどうかについて調査し、二次調査で、原発性免疫不全症患者で予防接種副反応例があったかどうか、その場合、どのような原発性免疫不全症にどのようなワクチンを接種した時に、どの程度の副反応が生じたのか、どのような経過をとったのかなどを詳細に調査することにした。平行して、原発性免疫不全症患者に対して、予防接種以外にどのような感染予防対策がとられているのかについても調査することにした。既に筑波大学の倫理委員会の承認が得られ、4月以降、具体的に調査を進める予定である。

医療機関において、あるいは予防接種の現場において、小児がどのような症状や病歴・家族歴を持つ場合、原発性免疫不全症を疑うべきか、という点に関して、具体的にフローチャートを作成してみた。しかし、予防接種予定者すべてについて、このフローチャートをチェックして記載・確認することは難しい。今後、予防接種を行う医師等にこのフローチャートをどのような形で確認してもらうかについて検討を続けることにした。

原発性免疫不全症疑いの小児を、どの医療機関に紹介するかという点について議論を行った。原発性免疫不全症については、日本免疫不全症・自己炎症学会において、原発性免疫不全症診断の連携施設（全部で112施設）が国内各地で設定される予定である。この連携施設のなかで、原発性免疫不全症を疑われた小児の診療が可能である事が確認できた施設（紹介先施設）を、この目的のために認定していくシステムを確立していく方針とした。

紹介先施設において、紹介された原発性免疫不全症疑いの小児に対して、どのように診断を進めるかという点に関してのフローチャートを作成した。今後、どのように活用するか、議論を進めていく。

### D. 考察

原発性免疫不全症は希少疾患であり、診断が困難である場合が少なくない。予防接種が患者に重症感染症を起こすことに直接つながるため、できるだけ早期に、予防接種を受ける以前に診断され、適切な治療を受ける必要がある。今後、国内の実態に沿った適切な対策がとれる様、議論を進めていく。

### E. 結論

原発性免疫不全症患者の予防接種副反応の実態調査、予防接種の副反応を避ける方策について検討した。今後、十分な議論を踏まえて対応策を進めていきたい。

### F. 研究発表

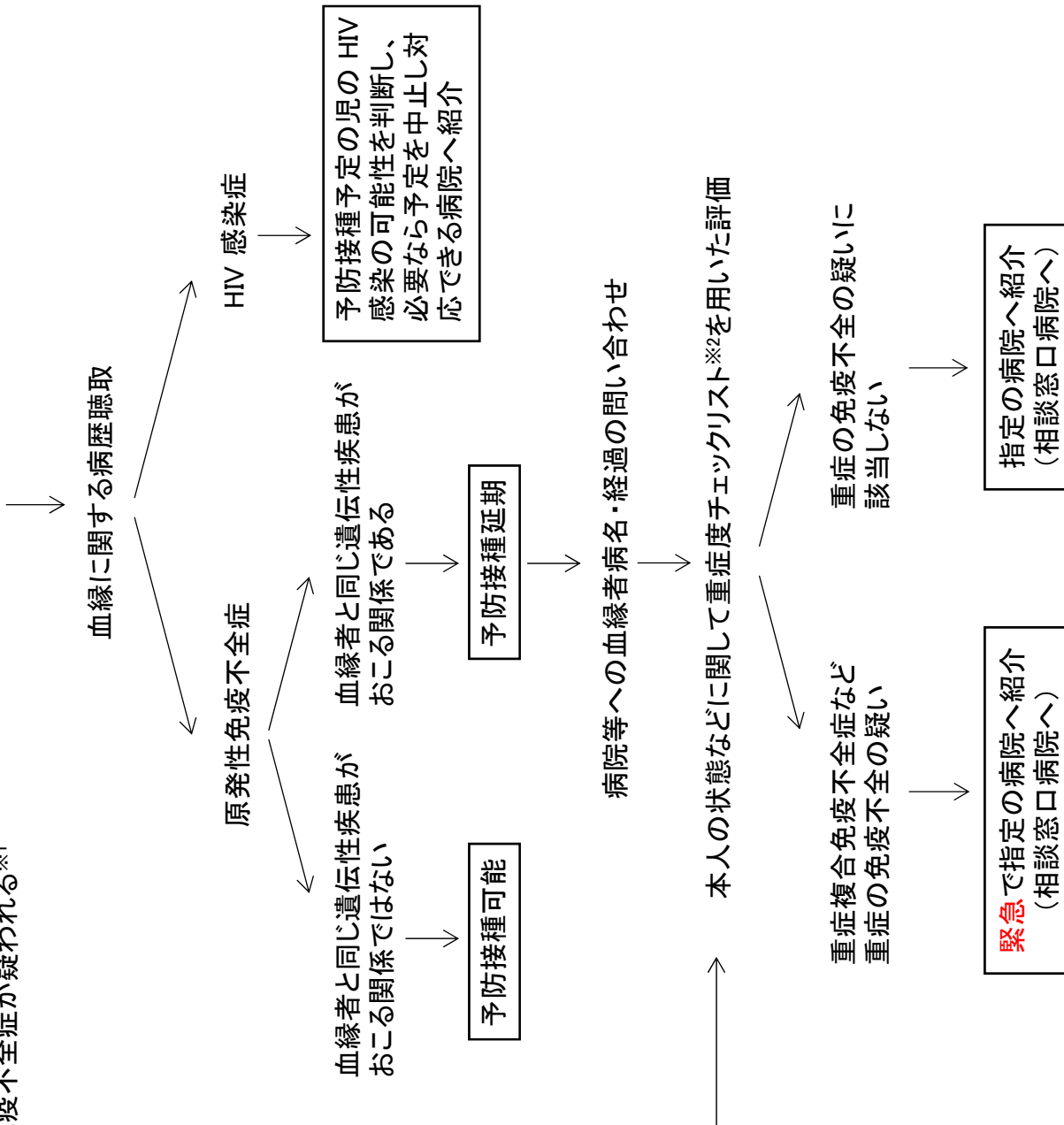
該当なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

病歴や身体所見から  
原発性免疫不全症が疑われる※1

免疫不全の血縁者がいる



※<sup>1</sup>原発性免疫不全症が疑われる病歴や身体所見

- 良く熱をだす・微熱が続く
- 感染(咳や下痢)を伴う哺乳不良・体重増加不良
- 咳があり、なおりにくい
- 感染症に対する抗菌薬がなかなか効かない
- 病的と思える下痢がある
- 難治性の鷲口瘡がある
- 重症感染症を繰り返す
- 難治性の肛門周囲膿瘍や深部臓器の膿瘍の既往がある
- これまで受けた予防接種後の経過から免疫不全が疑われる
- 感染症を繰り返し難治性皮疹や血小板減少・疣贅など原発性免疫不全症を疑う他の徴候もみられる
- 原発性免疫不全症(疑いを含む)の家族歴がある

1 項目以上該当すれば原発性免疫不全症の疑いとする。

## ※2 重症度チェックリスト

- 血縁者の病気が重症複合免疫不全症
- 免疫不全症(疑いを含む)の血縁者が乳幼児期に死亡した
- 免疫不全症(疑いを含む)の血縁者が移植を受けた
- 本人に咳があり治療を受けているが治りにくく、増悪傾向がある
- 易感染性があり SpO2 が低い
- 本人に難治性の驚口瘡がある
- 本人に感染(咳や下痢)を伴う哺乳不良・体重増加不良がある
- これまで受けた予防接種後の経過から免疫不全が疑われる
- その他病歴等から重症の免疫不全状態が疑われる

1 項目以上該当すれば重症の免疫不全の疑いとす。



主な原発性免疫不全症(疾患カテゴリー別)

カテゴリー	疾患名	患者数
複合免疫不全症	重症複合免疫不全症(共通 $\gamma$ 鎖欠損症)	47
	アデノシンデアミナーゼ欠損症	9
症候群を呈する複合免疫不全	Omenn 症候群	4
	高 IgM 症候群	34
	Wiskott-Aldrich 症候群(易感染性、血小板減少、湿疹)	60
	高 IgE 症候群(易感染性、高 IgE 血症、湿疹)	56
	DiGeorge 症候群(低カルシウム血症、胸腺低形成、心血管奇形)	38
	DNA 修復障害(毛細血管拡張性失調症など)	15
	無汗性外胚葉形成不全免疫不全症	7
	BTK 欠損症	182
	分類不能型免疫不全症	136
	IgG サブクラス欠損症	66
抗体産生不全症	選択的 IgA 欠損症	49
	乳児一過性低ガンマグロブリン血症	7
	活性化 PI3K- $\delta$ 症候群	※
	Chediak-Higashi 症候群	9
	X 連鎖リンパ増殖症候群	8
	自己免疫性リンパ増殖症候群	8
	IPEX 症候群	7
	家族性血球貪食症候群	5
	APECED	4
	慢性肉芽腫症	147
食細胞の異常	重症先天性好中球減少症	44
	周期性好中球減少症	19
	GATA2 欠損症(Mono-Mac 症候群)	※
	慢性皮膚粘膜カンジダ症	17
自然免疫不全症	マンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症	5
	家族性地中海熱	44
自己炎症性疾患	クリオピリン関連周期熱症候群	22
	TNF受容体関連周期熱症候群	13
補体欠損症	C9 欠損症など	32

疾患カテゴリーは 2018 年の IUIS 分類による。全体の一部のみ(代表的疾患)を示している。患者数は、平成 20 年に行われた全国調査の結果による。※近年同定され平成 20 年の調査では患者数は不明であった疾患。