

IBD 患者におけるワクチン接種 エキスパートコンセンサス

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」

令和4年3月作成

IBD 患者におけるワクチン接種

エキスパートコンセンサス

巻頭のことば.....	4
「IBD 患者におけるワクチン接種 エキスパートコンセンサス」作成の経緯.....	5
「IBD 患者におけるワクチン接種 エキスパートコンセンサス」参考資料	6
Vaccine Preventable Diseases (ワクチンで予防可能な疾患：VPD).....	11
[序文]	11
Q1. IBD によって VPD のリスクは高まるか?	12
Q2. VPD のリスクが高まる注意すべき IBD は何か?	15
Q3. 診断時にワクチン接種歴と VPD 既往歴を確認すべきか?	17
Q4. 診断時に VPD に対する抗体価を測定すべきか?	19
Q5. 抗体価が低値であればワクチン接種あるいは追加接種すべきか?	21
Q6. 接種後あるいは経過中に抗体価を測定すべきか?	23
生ワクチン.....	25
[序文].....	25
Q1. 免疫抑制療法中の患者に対して生ワクチンは接種できるか?	26

Q2. 生ワクチン接種と原疾患の治療のどちらを優先すべきか？ また、生ワクチン接種を接種する際、免疫抑制療法導入前後に、どれくらいの期間を設けるべきか？.....	30
不活化ワクチン	32
[序文].....	32
Q1. 免疫抑制療法中の IBD 患者に対する不活化ワクチンの接種は推奨されるか？.....	33
Q2. 不活化ワクチン接種を控えるべき状況はなにか？	35
Q3. インフルエンザワクチンは毎年接種すべきか？2回接種した方がよいか？	37
Q4. 帯状疱疹不活化ワクチンは IBD 患者に有効か？	39
Q5. 肺炎球菌ワクチンは高齢者患者に接種すべきか？	41
Q6. 抗 TNF- α 抗体製剤使用中の患者に不活化ワクチンを接種する場合に、抗 TNF- α 製剤の投薬と不活化ワクチン接種のタイミングは配慮すべきか？	43
妊娠・出産とワクチン接種	45
[序文].....	45
Q1. 妊娠を希望する IBD 患者に接種が勧められるワクチンは？	46
Q2. 妊娠中の女性 IBD 患者にワクチン接種は可能か？	47
Q3. 妊娠中に免疫抑制療法を行った IBD 女性患者から出生した児はワクチンを接種してよいか？	49

Q4. 授乳中の女性 IBD 患者はワクチンを接種してよいか？52

Q5. 免疫抑制療法中の女性 IBD 患者が授乳している児はワクチンを接種してよいか？53

巻頭のことば

炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease; IBD）はクローン病、潰瘍性大腸炎からなり、両疾患ともに20-30歳代に好発し慢性に経過する原因不明の難治性疾患であり患者のQOLを著しく障害する。さらに、わが国でも乳幼児～小児期に発症する若年発症IBDが増加している。IBDの薬物治療の主体は過剰な腸管免疫応答を抑える免疫統御療法であり、従来からの副腎皮質ステロイドや免疫調節薬に加え、近年では分子標的治療薬の開発が目覚ましい勢いで進んでいる。IBD患者に対するワクチン接種については患者やその家族だけでなく、現場の臨床医にとっても判断を悩ます課題である。IBD患者自身のワクチン接種については疾患活動性と治療内容、ワクチンの種類、をもとにリスクベネフィットを考慮して判断する必要がある。また薬物治療中のIBD患者が妊娠・出産した場合、新生児へのワクチン接種をどうするのかということも考えなくてはならない。IBD患者数の増加に伴い専門医以外でも診療にあたる機会が増えており、医療現場でのワクチン接種に関する不安も大きくなっているものと思われる。ワクチン政策においては正確な情報を提供し、不安解消に努めることが極めて重要である。

研究班ではこの課題に対してプロジェクトチームを立ち上げ、エキスパートコンセンサスという形で提言を作成した。本プロジェクトはIBDやワクチンを専門とする小児科医、消化器内科医が協力して作成作業に当たったという点でまさにオールJAPANで取り組んだ画期的な成果である。あらためて関係された先生方には心から感謝したい。このエキスパートコンセンサスが、IBD患者に対する適切なワクチン接種に役立つことを心から願うものである。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
難治性難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
研究代表者 久松 理一

「IBD 患者におけるワクチン接種 エキスパートコンセンサス」作成の経緯

ワクチン接種は、接種した個人の感染症罹患を避けるのみならず、周囲への伝播を予防する上でも重要である。一方 IBD 治療の進歩とともに多くの免疫抑制療法が行われるようになり、治療内容によってはワクチン接種の安全性や免疫獲得に影響を与えることが想定される。多くの症例で一度免疫抑制療法を開始すると長期に渡り継続する必要があると思われることから、IBD 患者を診断した際には可及的速やかにワクチン接種の必要性について評価を行うことが望まれる。本コンセンサスは、IBD 診療に携わる医師がワクチン接種について患者への情報提供・スケジュール調整を行う上で必要な情報を網羅し、その判断に役立てていただくことを目的に作成した。

本コンセンサスでは学童期・成人に対するワクチン接種およびワクチンにより予防できる疾患への対処について、文献および国内専門家の見解をもとに、特に IBD 患者において留意すべき点を中心に概説する。ワクチン接種に関しては主に安全性に最大限配慮する必要性から、既存の国内外ガイドラインでも理論上安全と思われる推奨が採用されている場合が多く、エビデンスに基づいた推奨を設定することが困難である。本コンセンサスにおいても、海外ガイドラインの記載内容を参考に、プロジェクトメンバーの意見を集約する形で作成した。そのため、エビデンスレベルを重視した近年のガイドライン作成の手順には従っていないことに留意いただきたい。

本コンセンサスでは、大きく「ワクチンで予防可能な疾患 (VPD)」「生ワクチン」「不活化ワクチン」「妊娠・出産とワクチン接種」の4つの領域について解説する。なお、ウイルス感染歴を調べるための抗体検査や、抗体獲得が行われていない場合のワクチン接種は、免疫抑制療法開始前の B 型肝炎の感染確認を除き原則として保険適用がない。実臨床においては、そのメリット・デメリットを伝えた上で患者とともに抗体価測定やワクチン接種を行うかどうか相談していただきたい。また、現在接種が進められている COVID-19 に対するワクチン、および接種勧奨が再開された子宮頸がん予防ワクチンについては、今後も随時情報が更新されることが予想されるため本指針では個別の解説は行っていない。特に、COVID-19 ワクチンについては、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班ホームページ(ibd-japan.org)などより最新の情報が入手可能である。

IBD 患者に対しワクチン接種関連の情報を提供する上で重要なことは、患者に対し、ワクチン接種を検討する際には医師に相談すべきであることを伝えることである。本コンセンサスを参考に、患者に的確な情報提供が行われることが望まれる。

・免疫抑制療法の定義

本コンセンサスにおいて、免疫抑制に該当する IBD 治療薬は、以下の表 1 のように定義する。

表 1：本コンセンサスにおいて免疫抑制療法に含める IBD 治療薬
(2022 年 3 月現在)

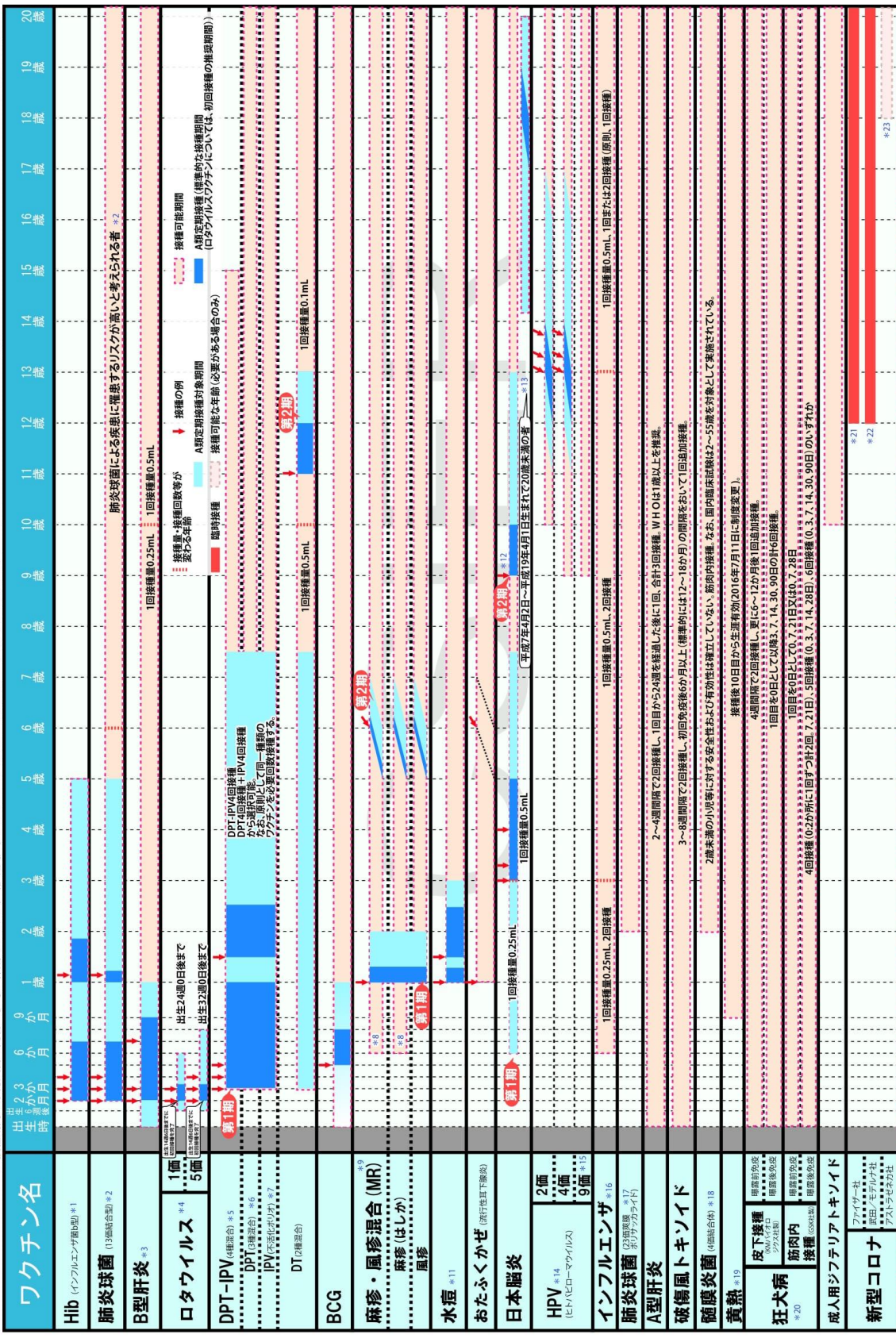
免疫抑制療法に含める IBD 治療薬
副腎皮質ステロイド (ブデソニドを含む)
アザチオプリン
6-メルカプトプリン
タクロリムス
シクロスポリン
インフリキシマブ (バイオシミラーを含む)
アダリムマブ (バイオシミラーを含む)
ゴリムマブ
ウステキヌマブ
トファシチニブ
免疫抑制療法に含めない IBD 治療薬
5-ASA 製剤
サラゾスルファピリジン
成分栄養剤・半消化態栄養剤
血球成分除去療法
ダルバドストロセル
ベドリズマブ (*局所免疫は抑制される可能性がある)
注：本コンセンサスにおいてベドリズマブは免疫抑制療法に含めないが、B 型肝炎抗体価測定など、一部で免疫抑制療法に準じて扱うことが勧められる。

・本コンセンサスで対象とするワクチン

表2：本邦において接種可能なワクチン一覧

	定期接種・臨時接種	任意接種
生ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> ・ BCG ・ 麻疹・風疹混合(MR) ・ 麻疹（はしか） ・ 風疹 ・ 水痘 ・ ロタウイルス：1価, 5価 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ） ・ 黄熱 ・ 帯状疱疹（水痘ワクチン）
不活化ワクチン	<ul style="list-style-type: none"> ・ 百日咳・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合 (DPT-IPV) ・ 百日咳・ジフテリア・破傷風混合 (DPT) ・ ポリオ (IPV) ・ ジフテリア・破傷風混合トキソイド (DT) ・ 日本脳炎 ・ 肺炎球菌 (13 価結合型) ・ インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ・ B型肝炎 ・ ヒトパピローマウイルス (HPV)：2 価, 4 価 ・ インフルエンザ ・ 肺炎球菌 (23 価莢膜ポリサッカライド) ・ 新型コロナウイルス(mRNA ワクチンもしくはウイルスベクターワクチン) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 破傷風トキソイド ・ 成人用ジフテリアトキソイド ・ A型肝炎 ・ 狂犬病 ・ 髄膜炎菌：4 価 ・ 帯状疱疹 ・ ヒトパピローマウイルス (HPV)：9 価

※接種期間は添付文書の内容を参考に作成しました。(一部改変) **日本の定期／臨時／任意予防接種スケジュール (0～20歳)**



予防接種法に基づく定期の予防接種は、本図に示したように、政令で接種対象年齢が定められています。この年齢以外で接種する場合は、任意接種として受けます。ただしワクチン毎に定められた接種年齢がありますのでご注意ください。
なお、↑は一例を示したものです。接種スケジュールの立て方については被接種者の体調・生活環境・基礎疾患の有無等を考慮して、かかりつけ医あるいは自治体の担当者とよく御相談下さい。 © Copyright 2021 CSIER All Rights Reserved. 無断転載を禁ずる。

図1：本邦における標準的ワクチン接種スケジュール (2021年8月2日現在) :
国立感染症研究所 HP [https://www.niid.go.jp/niid/ja/vaccine-j.html] より転載)

CSIER ※接種期間は添付文書の内容を参考に作成しました（一部改変）。日本の定期／臨時／任意予防接種スケジュール（20歳以上）

ワクチン名	20歳	30歳	40歳	50歳	60歳	65歳	70歳	75歳	80歳	85歳	90歳	95歳	100歳
肺炎球菌 <small>(13価結合型)</small>													
B型肝炎 <small>*3</small>													
DPT <small>(B型混合) *6</small>													
IPV <small>(不活化ポリオ) *7</small>													
DT <small>(2価混合)</small>													
BCG													
麻疹・風疹混合 (MR) 麻疹 (はしか) 風疹													
水痘													
おたふくかぜ <small>(流行性耳下腺炎)</small>													
日本脳炎													
HPV <small>*14 (ヒトパピローマウイルス)</small>													
インフルエンザ <small>*16</small>													
肺炎球菌 <small>(7価結合型) *17 (7価多糖型) *18</small>													
A型肝炎													
破傷風トキソイド													
髄膜炎菌 <small>(4価結合型) *18</small>													
黄熱 <small>*19</small>													
狂犬病 <small>*20</small>													
成人用ジフテリアトキソイド													
帯状疱疹 生(水痘ワクチン) 不活化													
新型コロナウイルス ファイザー社 武田/エーザイ/森下 アストラゼネカ社													

肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者 *2

第5期
1962年4月2日～1979年4月1日生まれ
(2021年4月1日現在 42～59歳の男性で
MR抗体陽性率の低い者) *10の者、原則、
使用時はMR7アプタンのみ。

接種量、接種回数等が
変わる場合

接種可能期間

A前定期接種対象期間 (標準的な接種期間)

B前定期接種対象期間 (一部の基礎疾患を有する者)

臨時接種

接種可能な年齢 (必要がある場合のみ)

1回接種量0.5mL、1回または2回接種 (原則、1回接種)

1回接種量0.5mL、3年1回接種

2歳未満の小児等に対する安全性および有効性は確立していない。前国内接種。なお、国内臨床試験は2～5歳を対象として実施されている。

50歳以上 皮下接種
0.5mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する。

*21
*22
*23

予防接種法に基づく定期の予防接種は、本図に示したように、改令で接種対象年齢が定められています。この年齢以外で接種する場合は、任意接種として受けることとなります。ただしワクチン毎に定められた接種年齢がありますのでご注意ください。
なお、↑は一例を示したものです。接種スケジュールの立て方については被接種者の体調・生活環境、基礎疾患の有無等を考慮して、かかりつけ医あるいは自治体の担当者とよく御相談下さい。 © Copyright 2021 CSIER All Rights Reserved. 無断転載を禁じます。

*1 2008年12月19日から国内での接種開始。生後2か月以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として生後2か月以上7か月未満で接種を開始すること。接種方法は、通常、生後12か月に至るまでの間に27日以上の間隔で3回接種（医師が必要と認めた場合は20日間隔で接種可能）。初回接種から7か月以上12か月未満の場合は、通常、生後12か月に至るまでの間に27日以上の間隔で2回皮下接種（医師が必要と認められた場合には20日間隔で接種可能）。追加接種は通常、生後12～15か月に1回接種の合計4回接種。

*2 2014年11月1日から7価結合型に替わって定期接種に導入。生後2か月以上7か月未満の間隔で2回接種。追加接種は通常、生後12～15か月に1回接種の合計4回接種。接種もれ者には、次のようなスケジュールで接種。
接種開始が生後7か月以上12か月未満の場合：27日以上の間隔で2回接種したのち、60日間以上あけてかつ1歳以降に1回追加接種。
接種開始が生後60日間以上2か月未満の間隔で2回接種。
接種開始が1歳・60日間以上の高齢者への接種が可能となる。
2020年5月29日から、6歳以上65歳未満への接種が可能となる。対象は、「肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者」。
なお、「肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者」とは、以下のよう状態の者を指す。

- ・慢性的な心疾患、肺炎患、肝疾患又は腎疾患
- ・糖尿病
- ・基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者
- ・先天又は後天的無脾症（無脾症候群、脾臓摘出術を受けた者等）
- ・鎌状赤血球症又はその他の異常ヘモグロビン症
- ・人工内耳の装用、慢性髄液漏等解剖学的要因により生体防御機能が低下した者

上記以外で医師が本剤の接種を必要と認めた者
注：接種方法が年齢により異なる。2か月齢以上6歳未満は皮下接種。6歳以上は筋肉内接種。
*3 2016年10月1日から定期接種導入。2016年4月1日以降に生まれた者が対象。母子感染予防はHBs抗原と併用して定期接種ではなく健康保険で受ける。

健康保険適用：
①B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs免疫グロブリンとの併用)[HBワクチン]通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下接種(被接種者の状況に応じて生後12時間以降とすることも可能。その場合であっても生後できるだけ早期に行う)。更に0.25mLずつを初回接種の1か月後及び6か月後の2回、皮下接種。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加接種。[HBIG(原則としてHBワクチンとの併用)]初回注射は0.5～1.0mLを筋肉内注射。時期は生後5日以内(なお、生後12時間以内が望ましい)。また、追加注射には0.16～0.24mL/kgを投与。2013年10月18日から接種月齢変更。

②業務外でHBs抗原陽性者がかつHBs抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(抗HBs免疫グロブリンとの併用)
③業務上、HBs抗原陽性者かつHBs抗原陽性血液による汚染を受けた場合(抗HBs免疫グロブリンとの併用)
④業務上、既存の負傷にHBs抗原陽性者がかつHBs抗原陽性血液が付着汚染を受けた場合(抗HBs免疫グロブリンとの併用)
*4 1出生(週後)は、生まれた日を0日として計算する。初回接種は出生14週6日後までに行う。1歳で2回接種。5歳で3回接種のいずれかを選択。2020年10月1日から、2020年8月1日以降に生まれた児を対象に定期接種導入。

*5 D-ジフテリア、P：百日咳、T-破傷風、IPV：不活化ポリオを表す。IPVは2012年9月1日から、DPT-IPV混合ワクチンとして2012年11月1日から定期接種に導入。回数4回接種だが、OPV(生ポリオワクチン)を1回接種している場合は、IPVをあと3回接種。OPVは2012年9月1日以降定期接種としては使用できなくなった。DPT-IPV混合ワクチン株であるセービン株を不活化したIPVを混合したDPT-IPVワクチン。

*6 2018年1月29日から再び使用可能となった。
*7 なお、生ポリオワクチン(OPV)2回接種者は、IPV3回接種。OPV未接種者はIPV4回接種。
*8 緊急避難的に接種する場合がある。

*9 原則としてMRワクチンを接種。なお、同じ期内に麻疹ワクチンまたは風疹ワクチンのいずれか一方を受けた者、あるいは特に単抗原ワクチンの接種を希望する者は単抗原ワクチンの選択可能。
*10 詳細はhttps://www.niid.go.jp/niid/images/disc/disease/rubella-Hittler8_Ver4.pdfを参照。

*11 2014年10月1日から定期接種導入。3か月以上(標準的には6～12か月)の間隔をあけて2回接種。
*12 平成19年4月2日から平成21年10月1日生まれの子は生後6か月から90か月未満と9歳から13歳未満の期間内であれば定期接種として第1期の接種可能。
*13 平成17年4月2日から平成19年4月1日生まれの子は生後6か月から90か月未満と9歳から13歳未満の期間内であれば定期接種として第1期の接種可能。

*14 互換性に関するデータがないため、同一のワクチンを3回続けて筋肉内に接種。接種間隔はワクチンによって異なる。なお、2020年12月から4価ワクチンの対象に9歳以上の男性が加わりましたが、定期接種の対象は小学校6年生～高校1年生相当年齢の女性のみです。また、定期接種として使用することができないのは、2価と4価のみで、9価は定期接種として使うことができます。

*15 9歳以上の女性に、1回0.5mLを合計3回、筋肉内注射。2回目は初回接種の2か月後、3回目は6か月後に接種。初回接種の2か月後及び6か月後に接種できない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1か月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3か月以上の間隔をおいて接種する。2021年2月24日から接種可能。

*16 定期接種は毎年1回。KMハイオロジック(株)、(一財)阪大微生物病研究所、アムガ(株)のインフルエンザワクチンは生後6か月以上、第一三共(株)のインフルエンザワクチンは1歳以上が接種対象者。
*17 2014年10月1日から定期接種導入。2019年度は、年度内に65・70・75・80・85・90・95・100歳以上になる者。2020年4月1日からは、年度内に65・70・75・80・85・90・95・100歳になる者であって、まだ未接種の者は定期接種として1回接種可能。なお、12歳以上の脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発生予防の目的で使用した場合のみ健康保険適用あり。

*18 2015年18日からの接種開始。血清型A.C.Y.WIによる侵襲性髄膜炎感染を予防する。発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制剤あるいは非典型性溶血性尿毒症候群における血栓性微血管障害の抑制、あるいは全身型重症筋無力症等でエクリズマブ(製品名：ソリス点滴静注)を投与する場合は健康保険適用あり。

*19 一般医療機関での接種は行われず、検疫所での接種。
*20 2つの製剤があるが、KMハイオロジック(株)製は皮下接種。GSK(株)製は筋肉内接種で行う。接種間隔、接種回数はそれぞれのワクチンの添付文書を参照のこと
*21 2021年2月14日に製造販売承認(コミナティ筋注：ファイザー社)。2月17日から接種開始。日局生食塩液1.8mLにて希釈し、1回0.3mLを合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。2021年6月1日から接種年齢が「16歳以上から12歳以上」に変更。

*22 2021年5月21日に製造販売承認(COVID-19ワクチンモデルナ社)。5月22日から接種開始。希釈せず、1回0.5mLを合計2回、通常、4週間の間隔を置いて、筋肉内に接種する。2021年8月3日から接種年齢が「18歳以上から12歳以上」に変更。

*23 2021年5月21日に製造販売承認(パキスゼブリア筋注：アストラゼネカ社)。8月3日から接種開始。希釈せず、1回0.5mLを合計2回、通常、4～12週間の間隔をとおし、4～12週間の間隔をおくことが望ましい。において、筋肉内に接種する。2021年8月3日の適用開始時点においての接種対象者は以下のとおり。18歳未満の者への接種には使用しないこと。また、必要がある場合は、18歳以上40歳未満の者への接種には使用しないこと。必要がある場合は、以下に該当する場合とは、対象者が他の新型コロナワクチンとの接種に使用しないこと。対象者が他の新型コロナワクチン(遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)の接種を希望する場合(他の新型コロナワクチン含有成分へのアレルギーがある場合等)、他の新型コロナワクチンの流通停止等、緊急の必要がある場合

© Copyright 2021 CSIER All Rights Reserved. 無断転載を禁ずる。

Vaccine Preventable Diseases (ワクチンで予防可能な疾患：VPD)

[序文]

VPD は Vaccine Preventable Diseases 「ワクチンで予防可能な疾患」の略語で、本邦では別表 2 に挙げるワクチンで予防可能な疾患が該当する。VPD が健常成人と比較して乳幼児や高齢者において罹患しやすく重篤化しやすいことは良く知られているが、IBD 患者においても一般の健常者と比較して VPD の発症や重症化のリスクは高く、VPD の発症や重症化のリスクを高める様々な要因(免疫抑制療法の使用、高齢など)に留意して IBD 診療にあたるとともに、VPD に関する適切な情報を IBD 患者に提供することが望ましい。また、IBD 患者において VPD を予防する上で必要なワクチン接種については、ワクチン接種歴や VPD の既往歴の情報をもとに、保険適用外ではあるが必要に応じて抗体価の測定も考慮する。

Q1. IBD によって VPD のリスクは高まるか？

[要約]

- IBD 患者は一般健常者と比較して VPD の発症や重症化のリスクが高い。
- 特に高齢者、低栄養、糖尿病や腎障害などの慢性疾患、原発性免疫不全症の併存、HIV 感染症の併存、免疫抑制療法の使用などによりそのリスクが高まることが知られている。

[解説文]

IBD 患者では高齢者、低栄養、糖尿病や腎障害などの慢性疾患や原発性免疫不全症の併存、HIV 感染症の併存、免疫抑制療法の使用などが、日和見感染のリスク因子となる。特に免疫抑制療法の使用は日和見感染のリスクが高く、さらに併用薬剤によりそのリスクが増大することが報告されている¹⁻³⁾。また高齢者では自分のワクチン接種歴を把握できていない状況も多く、リスク因子の併存も多いため、感染症に対する予防は非常に重要である。以下に、不活化ワクチンで予防可能な感染症、生ワクチンで予防可能な感染症に分けて、IBD 患者の感染リスクについて記載する。

不活化ワクチン：肺炎球菌では侵襲性肺炎球菌感染症の発症率が健常者群で年 10/10 万人と比較して慢性炎症性疾患の群(IBD を含む)で年 65/10 万人と、割合が高いことがシステマティックレビューにて報告されている⁴⁾。インフルエンザ桿菌(Hib)は致死率に有意差はないものの、Hib 感染症により入院した症例は健常者群と比較して IBD 群でオッズ比が 1.34(95%CI:1.16-1.55)であった⁵⁾。2020 年 1 月より 50 歳以上に接種可能となった不活化ワクチンの対象疾患である帯状疱疹についてもコホート研究がなされており、健常者群に対し IBD 群の発症リスクが高くなるとしている^{6,7)}。ヒトパピローマウイルスは 5 つのコホート研究と 3 つのケーススタディを用いたメタ解析にてシステマティックレビューがあり、健常者群との比較検討で、免疫抑制療法を使用している IBD 患者群でリスクが高くなること報告している⁸⁾。季節性インフルエンザでは長期入院となった患者をアウトカムとした比較検討で、IBD 患者群は有意に入院率が高かったとしている(5.4% vs 1.85%; $P<.001$)⁹⁾。B 型肝炎では健常者群に比べ IBD 患者群で感染のリスクが高まるという報告があるが^{10,11)}、一方で有意差はなかったという報告もある^{12,13)}。本邦の B 型肝炎治療ガイドラインでは、免疫抑制療法の使用と B 型肝炎ウイルスキャリア患者の再活性化に関し注意喚起がなされており、治療前に HBV 感染のスクリーニングをすることが推奨されている¹⁴⁾。ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオに関しては発症頻度や感染地域の偏在などのため、IBD 群と健常者群との比較検討の報告はない¹⁾。

生ワクチン：麻疹、風疹、ムンプスは IBD 患者群と健常者群でリスクに関する比較検討の報告はないが、麻疹は免疫不全状態の患者と健常者群との比較検討で重症化のリスクが高まるという報告がある¹⁵⁾。水痘は IBD 患者で免疫抑制療法を使用している 20 例(成人 16 例、小児 4 例)のうち、5 例の死亡例があったと報告されている¹⁶⁾。小児における後方視の検討で、水痘・帯状疱疹ウイルスの初感染における入院率は IBD 患者でより高かったとされている¹⁷⁾。本邦では腎、リウマチ、消化器疾患、臓器移植後の免疫抑制療法使用中の小児における麻疹、風疹、水痘、流行性耳下腺炎の全国実態調査で、2003-2012 年の 10 年間で免疫抑制療法を内服中患者、合計 47 人の入院患者(水痘 43 名、流行性耳下腺炎 4 名)があり、うち 4 名が内臓播種性水痘で死亡していたことが判明しており¹⁸⁾、免疫抑制療法を用いる IBD 患者も重症化に注意を要する。ロタウイルス感染症に関する IBD 患者と一般健常者との比較検討の報告はないが、4584 人のロタウイルス感染患者で、免疫不全患者とそうでない患者との症例対照研究をしており、

成人では入院のリスクが7.4倍であったと報告されている¹⁹⁾。

[参考文献]

1. Jones JL, Tse F, Carroll MW, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)—Part 2: Inactivated Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol* 2021; 4: e72-e91.
2. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 879-913.
3. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-936.
4. van Aalst M, Lotsch F, Spijker R, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2018; 24: 89-100.
5. Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Hospitalizations for vaccine preventable pneumonias in patients with inflammatory bowel disease: a 6-year analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 43-49.
6. Nugent Z, Singh H, Targownik LE, et al. Herpes zoster infection and herpes zoster vaccination in a population-based sample of persons with IBD: is there still an unmet need? *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 532-540.
7. Tsai SY, Yang TY, Lin CL, et al. Increased risk of varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease in an Asian population: a nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 228-234.
8. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1089-1097.
9. Tinsley A, Navabi S, Williams ED, et al. Increased risk of influenza and influenza-related complications among 140,480 patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 369-376.
10. Chen D, Luo S, Ben Q, et al. Prevalence of hepatitis B and C and factors for infection and nonimmune in inflammatory bowel disease patients in China. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 509-515.
11. Tolentino YF, Fogaca HS, Zaltman C, et al. Hepatitis B virus prevalence and transmission risk factors in inflammatory bowel disease patients at Clementino Fraga Filho University Hospital. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3201-3206.

12. Ardesia M, Costantino G, Mondello P, et al. Serology of viral infections and tuberculosis screening in an IBD population referred to a tertiary centre of southern Italy. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 4139656.
13. Chevaux JB, Nani A, Oussalah A, et al. Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 916–924.
14. 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. 日本肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドライン(第 3.4 版) 2021.
15. Permar SR, Griffin DE, Letvin NL. Immune Containment and Consequences of Measles Virus Infection in Healthy and Immunocompromised Individuals. *Clin. Vaccine Immunol* 2006; 13: 437-443.
16. Cullen G, Baden RP, Cheifetz AS. Varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2392–2403.
17. Adams DJ, Nylund CM. Hospitalization for varicella and zoster in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2016; 171: 140–145.
18. 亀井宏一, 宮入烈, 庄司健介ほか. 免疫抑制薬内服中の患者への弱毒性生ワクチン接種の現状と今後の戦略・課題. *日本臨床腎移植学会雑誌* 2018; 6: 163-172.
19. Bruijning-Verhagen P, Nipshagen MD, de Graaf H, et al. Rotavirus disease course among immunocompromised patients; 5-year observations from a tertiary care medical centre *J Infect* 2017; 75: 448–454.

Q2. VPD のリスクが高まる注意すべき IBD は何か？

[要約]

- 原発性免疫不全症を併発している IBD は感染症のリスクが高く、ワクチン接種の判断も含めて専門施設で診療されることが望ましい。特に 6 歳未満発症 IBD の 7-10% に単一遺伝子異常を伴う IBD が含まれており、その多くが免疫不全症を合併する。
- 高齢 IBD 患者は免疫力の低下や併存疾患/合併症の存在により、感染症を来すリスクが高いとされており、適切な時期に適切な種類のワクチンを接種することが望ましい。

[解説文]

VPD のリスクが高まる注意すべき特殊な IBD として、原発性免疫不全症を併発している IBD、高齢者における IBD が挙げられる。

原発性免疫不全症とは、生まれつき病原体に対する抵抗力、いわゆる生体防御能が低下している疾患の総称で、400 種類以上の疾患が知られている¹⁾。近年、6 歳未満に発症した IBD の約 7-10% に“単一遺伝子異常を伴う IBD (以下、Monogenic IBD)”が含まれており、これらの多くが原発性免疫不全症を合併していることが明らかになっている²⁾。Monogenic IBD 既報告 750 例のまとめによると、44.7% で重篤あるいは非特異的な感染症が合併していたことが報告されていた³⁾。本邦では 2018 年より一部の原因遺伝子を対象とした遺伝子パネル検査が保険収載され、遺伝子診断が可能となっている。

原発性免疫不全症はその疾患によって予防接種計画が大きく異なる。例えば、細胞性免疫不全を来す疾患(重症複合免疫不全症や Wiskott-Aldrich 症候群など)では、直接的な生命の危険が生じるため生ワクチンは禁忌となる。一方で、不活化ワクチンの接種は可能だが、抗体を獲得できるかは病態によって異なる⁴⁾。慢性肉芽腫症では、BCG 接種によって播種性 BCG 感染症がおこり重症化しやすいことから BCG は禁忌となる⁵⁾。

以上より 6 歳未満発症の場合、IBD や原発性免疫不全症の家族歴を有する場合、難治性の肛門病変を有するあるいは従来の IBD 治療に強い抵抗性を示す場合は、Monogenic IBD そして原発性免疫不全症の合併を念頭に予防接種の内容・スケジュールなどを専門施設に相談することが望ましい。

また、IBD を有する高齢者は、非高齢 IBD 患者あるいは健常な高齢者と比較して免疫力が低く、糖尿病・腎障害・低栄養状態などの併存疾患/合併症の存在が多いため VPD のリスクが高くなる⁶⁾。一般的に侵襲性肺炎球菌感染症・季節性インフルエンザウイルスは 65 歳以上で、水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化は 50 歳以上でよりリスクが高くなることが知られている⁷⁻⁹⁾。免疫抑制療法の使用は高齢者でより重症感染症のハイリスクとなることがこれまで示されている。インフリキシマブ・アダリムマブを受けている高齢 IBD 患者は、同治療を受けていない同年代の IBD 患者と比較して重症感染症の発生率が 20 倍であったと報告されている¹⁰⁾。潰瘍性大腸炎の治療に承認されているトファンチニブに関連する有害事象として帯状疱疹が挙げられるが、“65 歳以上”でオッズ比が 9.55 (95%CI : 4.77-17.08) と高リスクであったと報告されている¹¹⁾。特に難治例ではステロイド、チオプリン製剤、生物学的製剤などが複数組み合わせられて投与される可能性が高まるが、日和見感染症を含む感染症のリスクや適切な予防法への配慮が重要である。

[参考文献]

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Error of Immunity: 209 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40: 24-64.
2. Pazmandi J, Kalinichenko A, Ardy RC, et al. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunol Rev* 2019; 287(1): 162-185.
3. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, et al. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e653-e663.
4. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 1066-1075.
5. Kawashima H, Hasegawa D, Nakamura M, et al. Hazards of early BCG vaccination: BCGitis in a patient with chronic granulomatous disease. *Pediatr Int* 2007; 49: 418-419.
6. 日本消化器病学会, 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2020(改定第2版) 2020.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and preventable diseases: Pneumococcal vaccination—summary of who and when to vaccinate. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>. Updated 2020.
8. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2: CD004876.
9. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 1483-90.
10. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 30-35.
11. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, et al. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 15; 24: 2258-2265.

Q3. 診断時にワクチン接種歴と VPD 既往歴を確認すべきか？

[要約]

- IBD 患者では診断時に、麻疹、風疹、水痘（50 歳以上では特に帯状疱疹）、ムンプス、B 型肝炎、肺炎球菌感染などの VPD に関するワクチン接種歴と既往歴を確認することが望ましい。

[解説文]

全ての IBD 患者は、年齢や栄養状態、免疫抑制療法などにより、治療経過中に日和見感染を生じるリスクや VPD が重症化するリスクを有している¹⁻⁷⁾。にもかかわらず、IBD 症例において VPD に対する免疫能の評価が不十分であることが、海外から報告されている^{8,9)}。

VPD に対する麻疹、風疹、水痘、ムンプスなどの生ワクチンは、可能であれば免疫抑制療法開始前に接種を検討するのが望ましく¹⁰⁾、診断時にこれらの VPD に関するワクチン接種歴と既往歴を確認する必要がある。特に水痘の既往の有無は、免疫抑制療法中に帯状疱疹を発症するリスクを判断するうえで重要である。高齢者における帯状疱疹予防を目的として、国内では 2020 年から 50 歳以上を対象に組換え帯状疱疹ワクチンの接種が可能であり、同帯状疱疹ワクチンの接種歴も確認する必要がある。

また B 型肝炎は、国内では 2016 年から乳児に対し定期接種が開始されたばかりであり、B 型肝炎ワクチン未接種者が多く存在し、思春期以降は性行為感染のリスクとなる。免疫抑制療法中は HBV 再活性化、重症化が問題となるため^{11,12)}、ワクチン接種歴を確認し、患者に適切な情報を提供する必要がある。

その他の VPD に関しても、それぞれの感染症の重症化のリスクを把握するうえで、ワクチン接種歴を把握しておくのが望ましい。

[参考文献]

1. Leung VS, Nguyen MT, Bush TM. Disseminated Primary Varicella after Initiation of Infliximab for Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2503-2504.
2. Ritz MA, Jost R. Severe pneumococcal pneumonia following treatment with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 327.
3. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 240-248.
4. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, et al. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 974-976.
5. Culver EL, Travis SP. How to manage the infectious risk under anti-TNF in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 198-218.
6. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol* 2008; 134: 929-936.
7. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008; 57:549-558.

8. Selby L, Hoellein A, Wilson JF. Are primary care providers uncomfortable providing routine preventive care for inflammatory bowel disease patients? *Dig Dis Sci* 2011; 56: 819–824.
9. Crawford NW, Catto-Smith AG, Oliver MR, et al. An Australian audit of vaccination status in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 87.
10. Benchimol EI, Tse F, Carroll MW, deBruyn JC, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD)- Part 1: Live Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2021; 4: e59-e71.
11. Loras C, Gisbert JP, M.iguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010; 59: 1340–1346.
12. Park SH, Yang SK, Lim YS, et al. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2004–2010.

Q4. 診断時に VPD に対する抗体価を測定すべきか？

[要約]

- IBD 患者では診断時に B 型肝炎に対するスクリーニングを行うことを考慮する。
- B 型肝炎以外の VPD に関しては、明らかな水痘・帯状疱疹や麻疹、風疹、流行性耳下腺炎の感染歴のない場合や、水痘・麻疹・風疹・ムンプスワクチン接種歴の確認できない場合に、水痘・帯状疱疹ウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルスの抗体価測定を考慮する。
- 診断時に測定できなかった場合も少なくとも免疫抑制療法を開始する前か、開始後に測定することが望ましい。

[解説文]

いくつかのコホート研究により、成人 IBD 患者における B 型肝炎、C 型肝炎の有病率は一般人口のそれと同等である事が示されている¹⁻³⁾。B 型肝炎に関しては、免疫抑制状態での再活性化はよく知られた合併症であり、免疫抑制状態にある IBD 患者では HBV 再活性化による肝不全発症率が増加することが報告されている^{4,5)}。欧州炎症性腸疾患会議(ECCO)ガイドラインでは IBD 患者全例での HBV 診断時スクリーニング検査を推奨しており³⁾、Pittet らは、スイスにおける IBD 患者に対して、その診断時に、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体による感染状態のスクリーニングを推奨している⁶⁾。VPD ではないが、C 型肝炎に関しても B 型肝炎と同様、IBD 患者における抗体検査を用いた診断時のスクリーニングが推奨されており、可能であれば HCV-RNA を用いたスクリーニングを行うことを考慮する^{3,7)}。

水痘・帯状疱疹ウイルスに対する IgG 抗体陰性の免疫抑制療法中の患者は重症水痘のリスクがあり、ウイルス暴露後は早急な暴露後の予防措置を必要とする。過去に水痘や帯状疱疹罹患既往のない、あるいは確認できない、または水痘ワクチン接種の既往が明らかではない IBD 患者は抗体価測定によるスクリーニングを考慮する³⁾。麻疹、風疹、ムンプス、水痘・帯状疱疹の各原因ウイルスに関しては、本邦において各感染症罹患の疑い以外の理由での抗体価測定に対する保険適用が 2021 年時点で認められていないが、IBD の診断時に少なくとも 1 回、これらの抗体価を測定することを考慮する⁶⁾。

具体的には、IBD 診断後、ベドリズマブを含む免疫抑制療法開始前までに、B 型肝炎の他、水痘・帯状疱疹、風疹、麻疹、ムンプスの各原因ウイルスに対する抗体価を測定し、必要に応じてワクチン接種を考慮する。

[参考文献]

1. Huang ML, Xu X, Shen J, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C infection in inflammatory bowel disease patients in China: a retrospective study. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 282–287.
2. Harsh P, Gupta V, Kedia S, et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viral infections in patients with inflammatory bowel disease in north India. *Intest Res* 2017; 15: 97–102.
3. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guideline on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021; 15:

879-913.

4. Loras C, Gisbert JP, M.inguez M, et al. REPENTINA study; GETECCU [Grupo Espa.ol de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa] Group. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010; 59: 1340–1346.
5. Park SH, Yang SK, Lim YS, et al. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2004–2010.
6. Pittet LF, Verolet CM, Michetti P, et al. Risk of Vaccine-Preventable Infections in Swiss Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 2021; 102: 956-964.
7. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 443–468.

Q5. 抗体価が低値であればワクチン接種あるいは追加接種すべきか？

[要約]

- B型肝炎、麻疹、風疹、ムンプス、水痘の各原因ウイルスに対する抗体価が低値の場合、それら VPD に対するワクチン接種あるいは追加接種を適切な時期に行う事を考慮する。

[解説文]

IBD 患者では年齢や栄養状態、免疫抑制療法によっては、治療経過中に日和見感染を生じるリスクや VPD が重症化するリスクが高まるため、IBD 患者では VPD に対する防御免疫をワクチンによって備えることが予後の改善に有用である^{1,2,9-16}。

免疫抑制療法を実施していない患者では、生ワクチン、不活化ワクチンとも接種を考慮するが、免疫抑制療法を行っている場合は生ワクチンの接種は原則として推奨されない（他項参照）^{1,2}。

B型肝炎ワクチンでは、HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満であれば3回のワクチン接種(0, 1, 6 か月後; 1 シリーズ)を考慮する。3回のワクチン接種を行った場合、その1~2 か月後に HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満であればもう1シリーズのワクチン接種を追加する。HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上であれば防御免疫が獲得されたと判断される。一旦免疫獲得と判断された場合、その後の抗体検査や追加ワクチン接種は必要ではない^{3,4}。

麻疹、風疹、水痘の抗体価の測定方法は酵素免疫法(EIA法、ELISA法)、HI法、PA法、中和法など多岐にわたり、測定方法によって感度や発症予防抗体価が異なることに注意する必要があるが³、ワクチン接種の目安となる抗体価が各種国内ガイドラインで提示されており、IBD患者においても接種の判断の参考になると思われる。例えば、造血細胞移植ガイドライン予防接種第3版では、麻疹、風疹、水痘に対し接種が考慮される各ウイルス抗体価は酵素免疫法ELISA IgGでそれぞれ4.0, 5.0, 5.0 IU/mL以下とされている⁵。また、国立成育医療研究センターによる報告や成人臓器移植予防接種ガイドラインでは、麻疹、風疹、ムンプス、水痘に対し接種が考慮される各ウイルス抗体価は酵素免疫法EIA IgGでそれぞれ4.0以下とされている^{6, 7}。一方、水痘・帯状疱疹ウイルスに対する抗体価測定に関しては、ELISAに用いる抗原によっては抗体検出感度がまちまちであり適切な評価ができないことがアメリカ疾病予防管理センターで指摘されており、精製糖蛋白抗原を水痘抗原として用いたELISA (gpELISA) が望ましいとされているが⁸、gpELISAは一般の検査会社では実施されていないため、現実的には水痘・帯状疱疹ウイルスに対する抗体価測定の問題点を念頭に置いた上で抗体価の結果の解釈を行う必要がある。様々な基準や解釈の注意点が存在するが、麻疹、風疹、ムンプス、水痘に対しては概ねELISA (EIA含む) で4~5を下回る抗体価を認める場合にはワクチン接種あるいは追加接種を考慮する。

・その他、Hib、帯状疱疹(組換えタンパク質)、インフルエンザ、肺炎球菌、髄膜炎菌、4種混合(百日咳、ジフテリア、破傷風、不活化ポリオ)、ヒトパピローマウイルスワクチンに関しては、抗体価による接種判断は推奨されず^{2,5,6,16}、接種歴をもとにした接種判断が望ましい。

[参考文献]

1. Benchimol EI, Tse F, Carroll MW, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 1: Live Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol* 2021; 4: e59-e71.
2. Jones JL, Tse F, Carroll MW, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)—Part 2: Inactivated Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol* 2021; 4: e72-e91.
3. 一般社団法人日本環境感染学会ワクチン委員会. 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版. *日本環境感染学会誌* 2020; 第35巻(Supplement II).
4. 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会. B型肝炎ガイドライン(第3.4版). 2021.
5. 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン予防接種(第3版). 2018.
6. 一般社団法人日本移植学会. 成人臓器移植予防接種ガイドライン 2018年版 2018.
7. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, et al. Prospective study of live attenuated vaccines for patients receiving immunosuppressive agents. *PLoS One*. 2020; 15: e0240217.
8. Marin M, Broder KR, Temte JL, et al. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 56(RR-4): 1-40.
9. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 879-913.
10. Crawford NW, Catto-Smith AG, Oliver MR, et al. An Australian audit of vaccination status in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology* 2011; 11: 87.
11. Mir FA, Kane SV. Health Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20: 23.
12. Vinsard DG, Wakefield D, Vaziri H, et al. Vaccine-Preventable Diseases in Hospitalized Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 1966-1973.
13. Pittet LF, Veroleto CM, Michetti P, et al. Risk of Vaccine-Preventable Infections in Swiss Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 2021; 102: 1-9.
14. 日本消化器病学会. 炎症性腸疾患(IBD) 診療ガイドライン 2020(改定第2版) 2020.
15. Ning L, Liu R, Li S, et al. Increased risk of herpes zoster infection in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 219-227.
16. Gidengil C, Chen C, Parker AM, et al. Beliefs around childhood vaccines in the United States: a systematic review. *Vaccine* 2019; 37: 6793-6802.

Q6. 接種後あるいは経過中に抗体価を測定すべきか？

[要約]

- 感染予防には液性免疫だけでなく細胞性免疫や粘膜免疫なども重要であることから、抗体価は指標の一つにすぎず、ワクチン接種後に免疫獲得を確認するために行う抗体価測定の意義は限定的である。
- B型肝炎ウイルスワクチンの接種後の免疫獲得確認には、HBs抗体測定が有用であり、追加接種の判断にも用いられる。
- 麻疹、風疹、ムンプス、水痘・帯状疱疹ウイルスの抗体価測定は、接種の必要性の判断には有用であるが、接種後の免疫獲得の評価としての有用性は限定的である。

[解説文]

病原微生物の感染予防には、抗体による液性免疫だけではなく、病原微生物の侵入局所の粘液や上皮細胞による物理的バリアや、粘膜免疫にかかわる種々の免疫細胞も重要である。つまり、血清抗体価のみで感染予防・発症予防・重症化予防の判断を行うことは困難であることから¹⁾、各症例の年齢・免疫状態に影響しうる栄養状態²⁾・免疫抑制剤などの薬剤の投与状況などから総合的に判断することが必要である。ワクチン接種後や治療経過中に抗体価を測定することは、比較的容易に客観的な指標が得られること、接種前後の比較による免疫獲得の確認、経過中の追加ワクチン接種判断のための情報を得られるといった利点もあるが、抗体価の測定方法によってその感度や発症予防抗体価はまちまちであることに注意が必要である。

B型肝炎ウイルスについては、カナダ消化器病学会や欧州炎症性腸疾患会議(ECCO)から、IBD患者は1シリーズ3回のHBVワクチン接種と、3回目接種終了4~12週後にHBs IgG抗体測定で免疫獲得(>10 IU/L)を確認することが推奨されている^{3,4)}。本邦では水平感染予防として2016年よりHBVワクチンの定期接種化されたが、それ以前に出生した患者(HBs抗原陽性の母親から出生を除く)は免疫を有していない可能性が高いため、対象患者の出生年と予防接種記録に注意が必要である。1シリーズ3回接種がワクチン接種スケジュールであるが、日本環境感染症学会による医療関係者のためのワクチンガイドラインに準じれば、3回目接種終了4~8週後にHBs抗体で免疫獲得の有無を確認し、1シリーズのワクチン接種後にHBs抗体価上昇(≥ 10 mIU/mL)が得られなかった場合はもう1シリーズの追加接種を考慮する⁵⁾。

麻疹、風疹、流行性耳下腺炎については、抗体価検査の偽陰性の可能性から、アメリカ疾病予防管理センター(CDC)はワクチン接種前後の抗体価測定は推奨していない⁶⁾。しかし、ワクチン接種後の麻疹・風疹・ムンプスウイルス抗体濃度について、免疫抑制療法中のIBD患者は健常対照者と比較して差がないと報告がなされていることから⁷⁾、ワクチン接種4週後以降に抗体価を測定することで、ワクチン接種後に十分な抗体価上昇が得られない/抗体が低下する、一次性/二次性ワクチン不全⁸⁾の判断が可能である。ただし、一般的にこれらのワクチン接種後の抗体保有率は非常に高いことから⁹⁾、定期的な抗体価測定についての有用性は限定的である。

水痘・帯状疱疹ウイルスについても、CDCはワクチン接種後の抗体検出感度の低さからワクチン接種前後の血清検査を推奨しておらず¹⁰⁾、また、ウイルス抗体価と帯状疱疹発症・疼痛重症度・帯状疱疹後神経痛発症リスクとの相関がなかったとの報告^{11,12)}から、水痘生ワクチン接種後の抗体価測定の意義は低いと考えられる。

[参考文献]

1. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17: 1055-1065.
2. Omori K, Ohge H. VI. Infection in malnourished patients. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2019; 108: 2291-2296.
3. Jones JL, Tse F, Carroll MW, deBruyn JC, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 2: Inactivated Vaccines. *Gastroenterology.* 2021; 161: 681-700.
4. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021; 15: 879-913.
5. 一般社団法人日本環境感染学会ワクチン委員会. 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版. *日本環境感染学会誌* 2020; 第35巻(Supplement II).
6. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Centers for Disease C, Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(RR-04): 1-34.
7. Caldera F, Misch EA, Saha S, et al. Immunosuppression Does Not Affect Antibody Concentrations to Measles, Mumps, and Rubella in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2019; 64: 189-195.
8. Schenk J, Abrams S, Theeten H, et al. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 286-295.
9. 国立感染症研究所. 感染症流行予測調査. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/yosoku-index.html>.
10. Marin M, Guris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-4): 1-40.
11. Asada H, Nagayama K, Okazaki A, et al. An inverse correlation of VZV skin-test reaction, but not antibody with severity of herpes zoster skin symptoms and zoster-associated pain. *J Dermatol Sci* 2013; 69: 243-249.
12. Imoto K, Okazaki A, Onishi F, et al. VZV skin-test reaction, but not antibody, is an important predictive factor for postherpetic neuralgia. *J Dermatol Sci* 2015; 79: 235-240.

生ワクチン

[序文]

弱毒生ワクチンは病原体となるウイルスや細菌の毒性を弱めて病原性を低下させたものを原材料として作られる。病原体そのものが含まれることから免疫抑制患者においてはワクチン株ウイルスによる感染症発症の可能性が否定できず、そのため安全性を重視し、免疫抑制患者や妊婦においてはその接種を原則として避けるべきとされる。

本稿では、生ワクチン接種にあたって注意を要する免疫抑制治療の種類、避けるべき期間などについて概説する。妊娠と生ワクチン接種については別稿を参照されたい。また、流行地域への渡航者に接種が行われる黄熱ワクチンは本稿では取り扱わず、必要な症例ではそのリスクとベネフィットを個別に考慮する必要がある。

生ワクチンのうち、水痘生ワクチンは50歳以上の帯状疱疹発症予防として使用が承認されているが、生ワクチン接種が禁忌となる場合には帯状疱疹不活化ワクチンが2020年に承認されており、こちらが使用できる。

患者本人への接種ができない場合には、家族など周囲の集団の接種率を高めることが、患者への感染リスクを下げるのに有効な可能性がある。

Q1. 免疫抑制療法中の患者に対して生ワクチンは接種できるか？

[要約]

- 免疫抑制療法中の患者に対しては、原則として、生ワクチンは接種すべきではない。

[解説文]

<免疫抑制療法中の患者に対する生ワクチン接種の有効性について>

免疫抑制療法中の患者における生ワクチンの有効性に関しては、臨床データが限られている^{1,2)}。しかしながら、臓器移植後や自己免疫性疾患に対する生物学的製剤を含む各種免疫抑制療法中であっても、生ワクチン接種後に抗体価が上昇したとする前向き介入研究を含む複数の報告が存在する。

2020年の本邦からの報告では、免疫学的基準（CD4細胞数 $\geq 500/\text{mm}^3$ 、PHAによるリンパ球幼若化試験でSI ≥ 101.6 、血清IgG $\geq 300\text{mg}/\text{dl}$ ）を満たしたIBDを含む免疫抑制療法中の小児患者（若年成人含む）に対して生ワクチンを1回接種した際のセロコンバージョン率は、麻疹80%、風疹100%、水痘59.1%、ムンプス69.2%であった。その中でブレイクスルー感染を来した症例は32例中1例（アザチオプリン内服中の5歳クローン病）のみであり、これらの患者群における生ワクチンの有効性と安全性が示唆されている³⁾。またチオプリン製剤を内服している成人IBD患者に対して水痘生ワクチンを接種することで、統計学的有意差は出なかったが、水痘発症のリスクを減らす可能性を示唆する報告もある⁴⁾。

現在、米国では、抗TNF- α 抗体製剤使用下における水痘生ワクチン接種の有効性を検証する大規模な前向きRCT（VERVE trial）が進行中であり、免疫抑制療法中の患者における生ワクチン接種の有効性については今後新たなエビデンスが創出される可能性がある。

[参考文献]

1. Benchimol EI, Tse F, Carroll MS, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 1: Live Vaccines. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2021; 4: e59–71.
2. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis* 2021; 15: 879–913.
3. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, et al. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients Receiving Immunosuppressive Agents. *PloS One* 2020; 15: e0240217.
4. Nabeel K, Trivedi C, Kavani H, et al. Efficacy of Live Attenuated Herpes Zoster Vaccine in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 2019; 17: 1341–1347.

<免疫抑制療法中の患者に対する生ワクチンの安全性について>

免疫抑制療法中の IBD 患者に対する生ワクチン接種は、各々の免疫抑制薬の添付文書（表 3）および「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」¹⁾ に準拠することが求められる。すなわち、現時点では原則として、ベドリズマブ（VDZ）を除く免疫抑制療法中の患者への生ワクチンの接種は推奨されない。一方で、免疫抑制療法中の水痘・麻疹・風疹・ムンプスワクチン接種についての臨床研究が国内外で実施されてきた。以下に現在までの知見を概説するが、今後は必要な患者に対して適切に生ワクチンを接種できるような社会体制の整備が求められる。

一般に、高度の免疫抑制状態（特に細胞性免疫不全症）では、ワクチン株による致死的なウイルス感染症を発症する可能性があるため、原則として生ワクチンの接種は推奨されない。免疫抑制療法中の患者では、それに従う形で生ワクチンの接種は禁忌とされており、実際に、免疫抑制療法中でのワクチン接種による致死的事件の報告もある^{2,3)}。

IBD 患者について、免疫抑制療法中の生ワクチン接種の安全性に関する報告は少ないが、麻疹・風疹・ムンプス（MMR）ワクチンや水痘生ワクチンに関する日本の文献を含む大規模なシステマティックレビュー⁴⁾、その他の報告でも⁵⁻⁸⁾、重大な有害事象はなかったとされている。また、BCG とロタウイルスワクチンに関しては、接種が推奨される年齢が 1 歳未満のため、①免疫抑制療法中の乳児期発症の IBD 患者（一部の VEO-IBD 患者）、②免疫抑制療法中の母親から出生した児への生ワクチン接種の 2 点が問題となるが、乳児期発症の IBD は原発性免疫不全症との鑑別が必要であるため、原則として生ワクチン接種を避けることが望ましい¹⁾。②に関しては本提言の「妊娠・出産」の項を参照されたい。なお、免疫抑制療法中の乳児期発症 IBD 患者に対してこれらのワクチンを接種したという報告はなかった。

本提言の VPD の項にもあるように、IBD 患者は VPD のリスクが高いと考えられる^{9,10)}が、特に免疫抑制療法中の VEO-IBD 患者は、発症時期により生ワクチンを未接種もしくは接種回数が少なくなることがあるため、接種禁忌に該当すると、抗体価が不十分なまま成長することを余儀なくされる場合があり、ハイリスク群とみなされる。一般的に、免疫抑制療法中の患者では感染症の重症化リスクが高いことが知られており^{11,12)}、より一層 VPD 防止に努めるべきであるが、現在の添付文書に従うと生ワクチンは接種できない。このような状況を背景に、国内でも一定の免疫抑制療法中における生ワクチン接種の効果と安全性に関する検討が行われている⁸⁾。免疫抑制療法中の患者のなかで、安全に接種が可能であると判断するための免疫学的基準についてはさらなる検討が必要であるが、一定条件下であれば生ワクチン接種が安全である可能性が示唆されている。

表 3. 免疫抑制療法中の生ワクチン接種に関する添付文書記載一覧

商品名	一般名	国内添付文書
ステロイド薬		
プレドニゾン 水溶性プレドニン	プレドニゾン プレドニゾンコハク酸エ ステルナトリウム	本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6カ月以内の患者では、生ワクチンを接種しないこと（重要な基本的注意）。
プレドネマ注腸	プレドニゾンリン酸エス テルナトリウム	
ステロネマ注腸	ベタメタゾンリン酸エス テルナトリウム	
リンデロン坐剤	ベタメタゾン	
ソル・メドロール	メチルプレドニゾンコハ ク酸エステルナトリウム	免疫抑制が生じる量の本剤を投与中の患者には生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種しないこと（禁忌）。
レクタブル注腸 フォーム	ブデソニド	本剤投与中の患者に生ワクチンを接種する場合、免疫機能を検査の上、十分な注意を払うこと（重要な基本的注意）。
ゼンタコート	ブデソニド	記載なし
免疫調節薬		
イムラン・アザニン	アザチオプリン	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある（併用禁忌）。
ロイケリン	メルカプトプリン水和物	
免疫抑制薬		
プログラフ	タクロリムス水和物	生ワクチンを接種しないこと（併用禁忌）。
サンディミュン	シクロスポリン	
メソトレキセート	メソトレキセート	本剤投与中に生ワクチンを接種しないこと（重要な基本的注意）。
生物学的製剤		
レミケード	インフリキシマブ	本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと（重要な基本的注意）。 妊婦：本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。
ヒュミラ	アダリムマブ	生ワクチン接種は行わないこと（重要な基本的注意）。 妊婦：本剤の投与を受けた患者からの出生児に対して生ワクチンを投与する際には注意すること。
シンボニー	ゴリムマブ	本剤投与中は、生ワクチン接種は行わないこと（重要な基本的注意）。 妊婦：本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。
ステラール	ウステキヌマブ	本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと（重要な基本的注意）。
エンタイビオ	ベドリズマブ	接種した生ワクチンの病原に基づく症状が発現した場合には、適切な処置を行うこと。生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない。（併用注意）
ゼルヤンツ	トファンチニブクエン酸塩	本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと（重要な基本的注意）。

[参考文献]

1. 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.
2. Whittembury A, Ramirez G, Hernández H, et al. Viscerotropic disease following yellow fever vaccination in Peru. Vaccine 2009; 27: 5974-5981.

3. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. 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: 603-605.
4. Croce E, Hatz C, Jonker EF, et al. 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: 1216-1226.
5. Wasan SK, Zullo S, Berg A, et al. Herpes Zoster Vaccine Response in Inflammatory Bowel Disease Patients on Low-dose Immunosuppression. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1391-1396.
6. Wichmann A, Cleveland NK, Rubin DT. Safety and Efficacy of Live Measles Vaccine Administered to a Crohn's Disease Patient Receiving Vedolizumab. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 577.
7. Khan N, Trivedi C, Kavani H, et al. Efficacy of Live Attenuated Herpes Zoster Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:1341-1347.
8. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, et al. Prospective study of live attenuated vaccines for patients receiving immunosuppressive agents. *PLoS One* 2020; 15: e0240217.
9. Bernstein CN, Rawsthorne P, Blanchard JF, et al. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 759-762.
10. Martinelli M, Rawsthorne P, Blanchard JF. Vaccinations and Immunization Status in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26: 1407-1414.
11. Leung VS, Nguyen MT, Bush TM. Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2503-2504.
12. 亀井 宏一. 免疫抑制薬使用中におけるワクチンについて. *小児科臨床* 2020; 73: 1840-1844.

Q2. 生ワクチン接種と原疾患の治療のどちらを優先すべきか？

また、生ワクチン接種を接種する際、免疫抑制療法導入前後に、どれくらいの期間を設けるべきか？

[要約]

- 生ワクチン接種よりも病勢のコントロールのための治療が優先されるべきである。
- 生ワクチン接種後、免疫抑制療法の開始までには3週間以上は開けるべきである。
- 免疫抑制療法を中止した後で生ワクチンを接種する場合、中止後3ヶ月を目安として接種が可能となる。

[解説文]

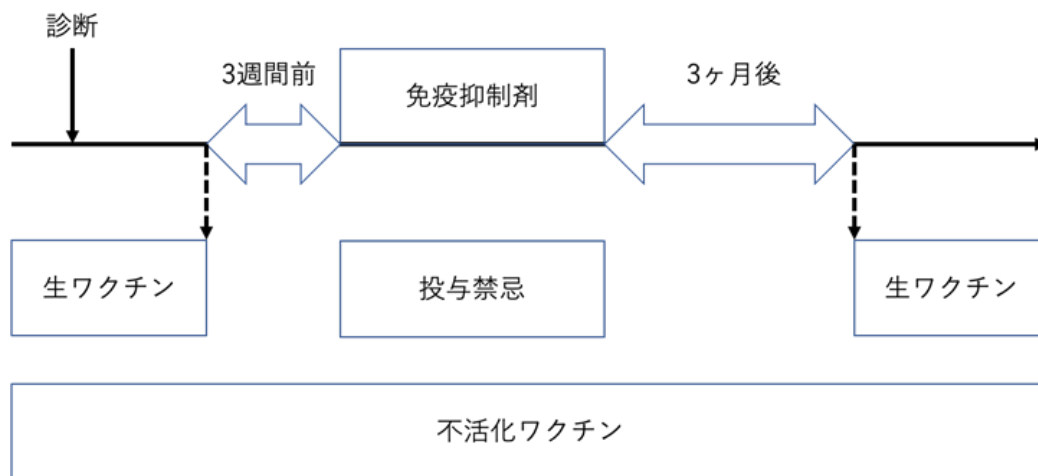
生ワクチンの接種は、接種歴がなく抗体を有しない患者に対しては、原疾患の活動性とワクチンの必要性を考慮した上で症例ごとに検討する必要がある。理想的には、免疫抑制療法を開始する前に生ワクチンを投与すべきである^{1,2)}。ただし、IBD患者の多くで免疫抑制療法が先行して必要になることも考慮されるべきである。早期に免疫抑制療法が必要となることが推定される患者では、IBDに対する治療を優先し、生ワクチン接種は後日、免疫抑制療法が中止できた際に考慮すべきである³⁾。一方、前項にて定義された少量の免疫抑制療法・メサラジン製剤・栄養療法・血球成分除去療法などにより病勢のコントロールが可能な症例では、生ワクチン接種を併用することができる⁴⁾。免疫抑制を伴わない治療にて寛解導入がなされた場合、できるだけ早期に未接種の生ワクチンを接種することを検討すべきである。

生ワクチンを接種した場合、免疫抑制療法を開始できる目安として、欧州炎症性腸疾患会議 (ECCO) ガイドラインでは1ヶ月、「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」では3週間を推奨している (図2)¹⁾。

一方、生ワクチンを接種できずに治療を開始された患者でも、経過中に免疫抑制療法を中断できた場合には生ワクチンの接種が考慮される。国内ガイドラインでは免疫抑制療法終了後に3ヶ月以上間隔を空けて接種が可能 (図2) とされる²⁾。また、ステロイド大量投与患者においては、添付文書上は、中止後6ヶ月までは生ワクチンを接種しないこと、と記載されている。ECCO ガイドラインでは半減期に基づき、ステロイド、メトトレキサート、トファシチニブ、シクロスポリン、タクロリムスの中断後接種可能期間が1カ月とされている。各ワクチンの添付文書には、免疫抑制状態の患者が投薬を中止した際に接種を避ける期間に関して明記されていない。

ただし、BCGを除き、いずれの生ワクチン接種でも、免疫抑制状態での接種によりワクチン株感染症の報告はあるものの、致死性あるいは重篤な感染症の報告はほとんどない。そのため、流行地域への移住など、生ワクチンを接種しないことによるリスクが大きいと考えられる患者においては、個別にその益と害のバランスを考慮し接種を検討すべきと考えられる。

図2. ワクチン接種と免疫抑制療法の間隔 (文献4より改変)



[参考文献]

1. T. Kucharzik, Ellul P, Greuter T, ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2021; 15: 879–913
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.
3. Benchimol EI, Tse F, Carroll MW, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)—Part 1: Live Vaccines. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2021; 4: e59–e71.
4. Veerman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of Infection and Prevention in Pediatric Patients With IBD: ESPGHAN IBD Porto Group Commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 830-837.

不活化ワクチン

[序文]

不活化ワクチンは、疾患の原因となる病原体（細菌やウイルス）などを分離・精製して、ホルマリン、フェノールの添加、加温処理、紫外線照射などを用いて不活化し、感染防御抗原に影響を及ぼすことなく、感染性や病原性を消失させたワクチンのことである。したがって、重篤な副反応は起こりにくいが、生ワクチンと比較して免疫を獲得しにくく免疫持続も短いため、複数回のワクチン接種にて基礎免疫を与え、以降、原則として一定の期間をおいて、追加免疫が必要である。

また、細菌の毒素をホルマリン等で処理し、毒性を排除したトキソイドと呼ばれるワクチンもあるが、不活化ワクチンと同様、複数回接種する必要がある。表 2(7 ページ)に本邦で接種できる不活化ワクチンとトキソイドを含めたワクチン一覧を掲載した。

日常診療において、不活化ワクチンとトキソイドをまとめて不活化ワクチンと呼ぶことが多いため、本項でも両者を合わせて「不活化ワクチン」と記載する。

IBD 患者における不活化ワクチンについては、疾患活動性の高い場合や高用量ステロイドを使用している場合を除けば、不活化ワクチンは有効と考えられる。また、免疫抑制療法中でも接種可能であるが、免疫抗体獲得率が低下する可能性があることは考慮する必要がある。

本項では IBD と不活化ワクチンについて解説する。

Q1. 免疫抑制療法中の IBD 患者に対する不活化ワクチンの接種は推奨されるか？

[要約]

- 免疫抑制療法中であっても不活化ワクチン接種は有効であると考えられる。しかし、免疫抑制療法中では抗体獲得率が低下する可能性があることを考慮し実施する必要がある。
- ワクチン接種に伴う感染症などの重篤な副作用の報告はなく、通常のスケジュール通りに安全に接種可能である。

[解説文]

免疫抑制療法中の IBD 患者に対する不活化ワクチン接種に関する報告は、レビューを含め複数の報告があり^{1,2)}、多くの症例が抗体を獲得し、安全性も報告されている。

インフルエンザウイルスワクチンでは、チオプリン製剤や抗 TNF- α 抗体製剤で治療されている患者では免疫獲得率が低下する可能性が報告されている^{3,4)}。

B 型肝炎ワクチンでは、アザチオプリンやメトトレキサートなどの免疫調節薬では抗体獲得率の低下は認められなかったが、抗 TNF- α 抗体製剤使用 IBD 患者のみが免疫獲得率が低下したと報告されている⁵⁾。また、年齢に関しては高齢であるほど免疫獲得率が低下すると報告されている⁶⁾。

IBD 患者は、子宮頸部および口腔がんの発生率が高く、肛門病変を有する患者ではヒトパピローマウイルス (HPV) 関連の肛門癌のリスクが高いといわれており、HPV ワクチンによる抗体獲得は重要である。免疫抑制療法中の小児 IBD 患者 33 例に対する HPV4 価ワクチンの報告⁷⁾では、6, 11, 16 型は 100%、18 型は 96%が抗体獲得し、健康な女性の抗体獲得率と同等であり、ワクチン接種に関連する重篤な副作用はなかったと報告されている。

その他にも肺炎球菌ワクチン (PSV) では、成人 IBD 患者で免疫抑制療法未使用群と比較し、抗 TNF- α 抗体製剤使用群で 13 価 (PCV13) と 23 価 (PPSV23) ワクチンに対する抗体獲得率は低下したが、IBD 患者全体として高い抗体獲得率を有したという報告がある^{8,9)}。

安全性に関しては、小児 IBD 患者を対象としたシステマティックレビューにおいて、ワクチン株による感染症の発症は認められず、安全に接種できることが示されている²⁾。

以上のことから、免疫抑制療法中の IBD 患者に対する不活化ワクチンの接種は、多くの症例が免疫を獲得し、通常のスケジュール通りに安全に接種できると考えられる。

[参考文献]

1. Caldera F, Ley D, Hayney MS, et al. Optimizing Immunization Strategies in Patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: e9.
2. Nguyen HT, Minar P, Jackson K, et al. Vaccinations in immunosuppressive- dependent pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 237: 644-652.
3. Shirai S, Hara M, Sakata Y, et al. Immunogenicity of quadrivalent influenza vaccine for patients with inflammatory bowel disease undergoing immunosuppressivetherapy. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24:

1082-1091.

4. Cullen G, Bader C, Korzenik JR, et al. Serological response to the 2009 H1N1 influenza vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012; 61: 385-391.
5. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodriguez-Nogueiras A, et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1460-1466.
6. Cossio-Gil Y, Martinez-Gomez X, Campins-Marti M, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in patients with inflammatory bowel disease and the benefits of revaccination. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 92-98.
7. Jacobson DL, Bousvaros A, Ashworth L, et al. Immunogenicity and tolerability to human papillomavirus-like particle vaccine in girls and young women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1441-1449.
8. Pettet LF, Verolet CM, Michetti P, et al. High immunogenicity of the pneumococcal conjugated vaccine in immunocompromised adults with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1130-1141.
9. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1042-1047.

Q2. 不活化ワクチン接種を控えるべき状況はなにか？

[要約]

- IBD において、あきらかに接種を控えなければならない条件・状況はなく、免疫抑制状態の有無に関わらず不活化ワクチン接種はおおよそ有効と考えられるが、免疫抑制療法中は抗体獲得率が低下する可能性があることは念頭に置き実施する必要がある。

[解説文]

IBD 患者に対する不活化ワクチンの接種は、免疫抑制療法を受けていない場合に関しては、健常人と同様の注意を払うことで差し支えなく接種が可能である。一方、免疫抑制療法中の IBD 症例でも、ワクチン株による感染症の発症はなく、安全に接種できることが小児のシステマティックレビューで示されている¹⁾。これは、IBD とは異なる小児リウマチ性疾患におけるシステマティックレビューでも同様の結果が報告されている²⁾。

免疫抑制療法による免疫能の低下には細胞性免疫(T細胞)能と液性免疫(B細胞)能の低下がある。後者の場合は、生ワクチンと不活化ワクチンともに接種可能だが、前者の場合、生ワクチンは原則禁忌とされ、不活化ワクチンはヘルパーT細胞によるB細胞の抗体産生補助機能が低下するため、抗体産生能が低下する可能性がある。

なお、免疫抑制療法による免疫能の低下は、10kg未満の体重でプレドニゾロンを2mg/kg/day以上の用量(10kg以上では20mg/day以上)で14日間以上投与している場合や、各種チオプリン製剤・生物学的製剤を使用している状態で生じるとの報告³⁾があるが、使用する薬剤の作用機序・併用状況や、個々の患者の免疫学的な特性、栄養状態などの影響も受けるため、一律に判断することはできない。

免疫抑制療法中の不活化ワクチン獲得抗体価の低下に関していくつかの報告が確認される。インフルエンザウイルスワクチンでは、小児IBD症例におけるチオプリン製剤とインフリキシマブの併用例は、健常者よりもセロコンバージョン率が低下したという報告がある⁴⁾。一方、同ワクチンにおける小児例の後ろ向きコホート研究や成人例のランダム化比較試験で、小児例では免疫抑制療法中でも十分な抗体獲得率が得られたと報告されているのに対し⁵⁾、成人例では抗TNF- α 抗体製剤使用例を除き十分な抗体獲得率が得られたと報告されている⁶⁾。また、インフルエンザウイルス以外では、B型肝炎ウイルスや肺炎球菌ワクチンにおいて、疾患急性期と免疫抑制療法中にワクチン効果が減弱する可能性が示唆されている⁷⁾。

[参考文献]

1. Nguyen HT, Minar P, Jackson K, et al. Vaccinations in immunosuppressive-dependent pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 7644–7652.
2. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev* 2011; 11: 112-122.

3. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, et al. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 241-258.
4. Mamula P, Markowitz JE, Piccoli DA, et al. Immune response to influenza vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 851–856.
5. deBruyn JC, Hilsden R, Fonseca K, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 25–33.
6. Shirai S, Hara M, Sakata Y, et al. Immunogenicity of Quadrivalent Influenza Vaccine for Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Immunosuppressive Therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1082-1091.
7. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68: s1–s106.

Q3. インフルエンザワクチンは毎年接種すべきか？2回接種した方がよいか？

[要約]

- インフルエンザに感染すると重症化しやすいハイリスク群は、予防接種法に基づく定期のインフルエンザ予防接種の対象となっている。13歳以上は原則1回接種でよい。

[解説文]

インフルエンザは、インフルエンザウイルスによる急性熱性感染症で、症状に関してはワクチン接種の有無などにより程度の差はあるがしばしば高熱を呈する、重症度は軽症～中等症が多く、一般的には自然治癒することの多い比較的予後良好な疾患であり、致死率は0.1%以下である¹⁾。ワクチンの有効性に関しては季節毎に異なるが¹⁾、日本感染症学会よりインフルエンザに罹患した場合の合併症のリスクが高い患者（表4）にはワクチン接種が推奨されている²⁾。免疫抑制療法を受けているIBD患者では、合併症のリスクが高いとされるため積極的な接種が推奨される。

表4：合併症リスクが高い患者（文献2より引用）

合併症リスクが高い患者
6か月以上5歳未満
65歳以上
慢性呼吸器疾患（気管支喘息やCOPDなど）
心血管疾患（高血圧単独を除く）
慢性腎・肝・血液・代謝（糖尿病など）疾患
神経筋疾患（運動麻痺，痙攣，嚥下障害を含む）
免疫抑制状態（HIVや薬剤によるものを含む）
妊婦
長期療養施設の入所者
著しい肥満
アスピリンの長期投与を受けている者
担癌患者

日本感染症学会やアメリカのガイドラインからは、インフルエンザワクチン接種は10月末頃までに行うことが推奨されている^{1,3)}。流行するインフルエンザ株が毎年異なることやワクチンの発症予防効果はワクチン接種直後が最も強く、その後、ワクチン接種後、月に約8%～9%ずつ低下することから、毎年接種が望ましいと考える。

また65歳以上の群では、ワクチン接種後30日あたりのワクチン有効性の平均低下率は特にインフルエンザA(H3N2)に対して10.8%（95%CI, 2.6%–23.8%）、インフルエンザA(H1N1)に対して9.6%（95%CI, -3.3%–32.7%）、インフルエンザB/Yamagataで10.8%（95%CI, 1.4%–33.9%）であり、18

歳以上の全体群と比べわずかであるが低下率が早いという報告もあり、高齢者は抗体価が低下しやすいことも注意すべき点である³⁾。また高齢者以外にも妊婦、5歳未満の子供、基礎疾患のある者もインフルエンザの合併症を引き起こす可能性があるため注意が必要である⁴⁾。

抗 TNF- α 抗体製剤ないしはチオプリン製剤治療中の成人 IBD 患者に対してインフルエンザワクチンを単回接種と追加接種の 2 群に分けてランダム化比較した検討では、インフルエンザワクチンを追加接種しても免疫応答に変化はなく、追加接種は必要としなかったと報告された⁵⁾。

日本感染症学会よりインフルエンザワクチンの予防接種回数は、13 歳以上は原則 1 回接種となっている。12 歳以下の小児に関しては 2 回である¹⁾。

[参考文献]

1. 一般社団法人日本感染症学会. 一般社団法人日本感染症学会提言, 今冬のインフルエンザと COVID19 に備えて. (Updated Dec 11, 2020)
(https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=41)
2. 平成 28~29 年度 日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医療品等開発推進研究事業 新型インフルエンザ等への対応に関する研究(27270501). 成人の新型インフルエンザ治療ガイドライン 第 2 版. 2017.
3. JM Ferdinands, M Gaglani, ET Martin, et al. Waning Vaccine Effectiveness Against Influenza-Associated Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network. CID 2021.
4. NE Omeiri, EA Baumgartner, MG Thompson. the REVELAC-i network participants. Seasonal influenza vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza hospitalizations – Latin America, 2013. Vaccine 2018; 36:3555-363566.
5. Matsumoto H, Ohfuji S, Watanabe K, et al. Booster influenza vaccination does not improve immune response in adult inflammatory bowel disease patients treated with immunosuppressives: a randomized controlled trial. J Gastroenterol 2015; 50: 876-86.

Q4. 帯状疱疹不活化ワクチンはIBD患者に有効か？

[要約]

- 50歳以上の成人に対して、帯状疱疹および関連合併症の予防に帯状疱疹不活化ワクチンが発売承認されているが、IBD患者、特に免疫抑制療法中の患者に対しての有効性は証明されていない。

[解説文]

帯状疱疹は、水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus）の再活性化が原因で発症する皮膚疾患であり、通常偏側性に発症する神経痛様疼痛などの知覚異常と紅斑を特徴とする疾患である。帯状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia：PHN）は、帯状疱疹の皮疹が治癒した後も続く痛覚過敏や異痛症（allodynia, アロディニア）で、難治性の慢性痛となる例も多く存在し、QOLの大幅な低下につながる疾患である。

現在、帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛を予防する唯一の方法は帯状疱疹ワクチンの接種である¹⁻³⁾。現在本邦では、生ワクチンである乾燥弱毒生水痘ワクチンに加え、50歳以上の成人には不活化ワクチンである遺伝子組換え帯状疱疹ワクチンが接種可能である。

遺伝子組換え帯状疱疹ワクチンは、2～6ヶ月の間隔をおいて2回接種することで、帯状疱疹とPHNに対して90%以上の予防効果があり、ワクチン接種後4年間は、85%以上の予防効果が持続すると報告されている⁴⁻⁵⁾。

したがって、遺伝子組換え帯状疱疹ワクチンは、50歳以上の免疫力のある成人において、生ワクチン接種の既往、帯状疱疹罹患歴の有無にかかわらず、帯状疱疹と関連する合併症の予防に推奨される。また、帯状疱疹および関連する合併症の予防には、遺伝子組換え帯状疱疹ワクチンが生ワクチンよりも望ましい。

とりわけ、生ワクチンは、ステロイドやチオプリン製剤では併用禁忌、免疫系に影響を与える生物学的製剤による治療中の患者への投与も推奨されない。これらの患者は、特に遺伝子組換え帯状疱疹ワクチンの接種が望ましい。50歳以上の成人に対して、帯状疱疹および関連合併症の予防に、帯状疱疹不活化ワクチンが発売承認されているが、IBD患者、特に免疫抑制療法中の患者に対しての有効性は現時点では十分に証明されていない⁶⁾。証明されていない。また、遺伝子組換え帯状疱疹ワクチンは現在のところ自費接種になるため、接種には経済的負担がかかることを考慮する必要がある。

[参考文献]

1. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med* 2007; 356: 1338-1343.
2. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 103-108.
3. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis* 2021; 224: S429-42.
4. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087-2096.

5. Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, et al. ZOE-50/70 Study Group. Immune Responses to a Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *J Infect Dis* 2018; 217: 1750-1760.
6. Kochhar GS, Desai A, Caldera DO F, et al. Effectiveness of recombinant zoster vaccine (RZV) in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine* 2021; 39: 4199-4202.

Q5. 肺炎球菌ワクチンは高齢者患者に接種すべきか？

[要約]

- 高齢患者、特に 65 歳以上では、免疫抑制療法を受けていない場合でも肺炎球菌ワクチン接種は有効である。

[解説文]

市中発症肺炎の原因菌の約 20%が肺炎球菌であり、本邦成人における侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) サーベイランスでは、65 歳以上が 69%を占めたと報告されている¹⁾。

本邦では「65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチンに関する考え方」(第 3 版)²⁾が 2019 年 10 月に日本呼吸器学会および日本感染症学会の合同委員会より示されている。また、2021 年 3 月には「6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」³⁾が日本呼吸器学会、日本感染症学会および日本ワクチン学会の合同委員会より示されている。

肺炎球菌ワクチンとしては、23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)と 13 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)があるが、このうち、PPSV23 が 65 歳以上の成人を対象とした定期接種ワクチンとして位置付けられている。現在、PCV13 を接種後に PPSV23 接種(定期接種もしくは任意接種)を受ける連続接種も可能な選択肢とされている¹⁾。本邦において 65 歳以上の高齢者における PPSV23 接種後 5 年以内のワクチン効果は、すべての肺炎球菌性肺炎に対して 27.4%、ワクチン血清型の肺炎球菌性肺炎に対して 33.5%であったと報告されている⁴⁾。また、本邦の 15 歳以上の IPD を対象とした報告では、PPSV23 ワクチン血清型による IPD に対するワクチン効果は 45%であり、年齢別解析では、15~64 歳群では 75%、65 歳以上群では 39%であった⁵⁾。これらのエビデンスに基づき、65 歳以上の成人における PPSV23 接種率の向上が目指されているが、一方で、「65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチンに関する考え方」(第 3 版)²⁾には基礎疾患がある者への詳細な言及は行われていない。

「6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」³⁾には、自己免疫性疾患の項が設けられており、関節リウマチ、SLE など膠原病についての記載がなされている。そこでは、チオプリン製剤投与下では肺炎球菌ワクチンの免疫原性が減弱する可能性に注意する必要があること、が述べられている。

2021 年に発表されたカナダ消化器病学会のガイドライン⁶⁾では、IBD 自体が肺炎球菌感染リスクを高めるかについてのエビデンスはまだ確固たるものではないとし、成人 IBD 患者で肺炎球菌感染リスクが高いと考えられる者や免疫抑制療法を受けている者では、肺炎球菌ワクチンを推奨するとしている。そして免疫抑制療法を行う場合には、開始前に接種することが望ましいとしている。一方、IBD 患者のうち免疫抑制治療が行われず、かつその他の肺炎球菌感染リスク因子を有さない場合には、肺炎球菌ワクチン接種推奨の有無について言及することができないとしている。また、現時点において、使用するワクチンの種類や投与スケジュールについて提唱するために十分なデータがないとしている。

以上より、高齢者では年齢自体がリスク因子と考えられることから、高齢 IBD 患者、特に 65 歳以上の場合には、ワクチン接種不适当者に該当しない限り肺炎球菌ワクチン接種は有効である一方、使用するワクチンや投与方法については確立したエビデンスはないと考えられる。

[参考文献]

1. 福住宗久, 新橋玲子, 松井珠乃ほか. 成人侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) 症例の臨床像の特徴と原因菌の血清型分布の解析. IASR. 2018; 39: 115.
2. 日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討 WG 委員会/日本感染症学会ワクチン委員会・合同委員会. 65歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方 (第 3 版) 2019.
3. 日本呼吸器学会呼吸器ワクチン検討委員会/日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会. 6歳から 64歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方 2021.
4. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, et al. Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J). Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicenter, prospective, test-negative design study. Lancet Infect Dis 2017; 17: 313-321.
5. 新橋玲子, 福住宗久, 島田智恵ほか. 成人侵襲性肺炎球菌感染症に対する 23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンの有効性. IASR 2018; 39: 116.
6. Jones JL, Tse F, Carroll MW, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 2: Inactivated Vaccines. Gastroenterology 2021; 161: 681-700.

Q6. 抗 TNF- α 抗体製剤使用中の患者に不活化ワクチンを接種する場合に、抗 TNF- α 抗体製剤の投薬と不活化ワクチン接種のタイミングは配慮すべきか？

[要約]

- 抗 TNF- α 抗体製剤の投薬日と不活化ワクチンの接種日をずらすべきというエビデンスはなく、投与日と同日に不活化ワクチンを接種しても問題はない。

[解説文]

抗 TNF- α 抗体製剤使用中患者に対する不活化ワクチン接種については、IBD 領域やリウマチ膠原病領域で複数の研究報告がある。抗 TNF- α 抗体製剤使用中の患者では、ワクチンの抗体獲得率がやや低下するという報告もあるが^{1,2)}、多くの症例では十分な抗体価が得られており、いずれも安全に接種することができている。

以上より、有益性がデメリットを上回ると考えられるため、抗 TNF- α 抗体製剤使用中であっても、IBD 患者に対する不活化ワクチンの接種は推奨される。

抗 TNF- α 抗体製剤の血中濃度は、投与直後に最高値となり、投与後の時間経過とともに徐々に低下することが知られているが、不活化ワクチン接種のタイミングがワクチン株の抗体獲得に与える影響について検討した報告は、限られている。

インフリキシマブ(IFX)を使用中の関節リウマチ患者ならびに強直性脊椎炎患者に対して、インフルエンザワクチン(A/New Caledonian/20/1999(H1N1)、A/Wisconsin/67/2005(H3N2)、B/Malaysia/2506/2004)を IFX 投与日に接種した群(n=22)と 3 週間後に接種した群(n=16)で比較したところ、全体の抗体獲得率には両群間で差がなく、むしろ関節リウマチ患者における H1N1 株については、投与日に接種した群の方が、3 週間後に接種した群よりも高い液性免疫応答が得られたとの報告がある³⁾。

IBD 領域では、IFX 維持療法中の患者に対して、インフルエンザワクチン(A/California/7/2009(H1N1)、A/Victoria/361/2011(H3N2)、B/Wisconsin/1/2010)を IFX 投与日に接種した群(n=69)と IFX 投与の中間日に接種した群(n=68)で比較したランダム化比較試験が行われた。その結果、感染防御レベルの抗体価(HI 抗体価 40 倍以上)を獲得した割合は、H1N1 で 67% vs 66% (P=0.8)、H3N2 で 43% vs 49% (P=0.5)、B 型で 69% vs 79% (P=0.2)といずれも両群間に有意差はなかった。また、現病の増悪や副反応の発生率にも両群間に有意差はなく、両群ともに重篤な有害事象は認められなかったことが報告されている⁴⁾。

以上のように、現時点では、IFX 使用中患者におけるインフルエンザワクチンでの報告に限られるが、これらの結果からは、抗 TNF- α 抗体製剤の投薬日と不活化ワクチン接種日をずらすべきというエビデンスはなく、投与日と同日に不活化ワクチンを接種しても問題はないと考えられる。

[参考文献]

1. Mamula P, Markowitz JE, Piccoli DA, et al. Immune response to influenza vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 851-856.
2. deBruyn JC, Hilsden R, Fonseca K, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in children with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 25-33.

3. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 442-447.
4. deBruyn J, Fonseca K, Ghosh S, et al. Immunogenicity of Influenza Vaccine for Patients with Inflammatory Bowel Disease on Maintenance Infliximab Therapy: A Randomized Trial. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 638-647.

妊娠・出産とワクチン接種

[序文]

若年層に好発する IBD の診療では、診療において妊娠や出産に関連した様々な課題があるが、その一つがワクチン接種である。この項では、妊娠前の接種(パートナーや同居家族を含む)、妊娠中の接種、出産後及び出生した児に対する接種に分けて記載した。

妊娠前のワクチン接種で重要なことは、妊娠中に感染した場合に胎児へのリスクがあると考えられる VPD に対し適切にワクチン接種を行うことである。可能であれば IBD と診断された時点での接種が望まれる。薬物治療開始後のワクチン接種については、他項を参照いただきたい。

妊娠中のワクチン接種にあたっては、健康な両親から出生した児における先天異常などの自然発生率と比較した場合のワクチン接種によるリスクと接種による母児のベネフィットのバランスを考慮し解説した。妊娠中にはワクチン含め薬剤による妊娠や胎児への影響を強く懸念する患者は少なくないと想定されるが、ワクチン接種にあたっては、ワクチンとの因果関係がなくても先天異常や流産が発生する可能性があることを患者に説明しておく必要がある。

出生児に対するワクチン接種については、母親が免疫抑制療法を妊娠中に行っていた場合と授乳中に行う場合に分けて記載した。IBD 患者では生物学的製剤やチオプリン製剤、ステロイドによる治療が行われている場合が少なくないが、妊娠中や授乳中も適切な治療を継続することは母および児の健康を守る事につながるという考え方が現在は主流である。ただし、母体に投与された薬剤は胎盤や母乳を介して、児に移行することになる。出生した児に対するワクチン接種に関しては、胎盤移行を考慮して妊娠期間中の使用薬剤とその使用時期に応じて対応を変える必要がある。授乳中は基本的に児へのワクチン接種可能であることを記載した。

Q1. 妊娠を希望する IBD 患者に接種が勧められるワクチンは？

[要約]

- 先天性風疹症候群予防のため、風疹抗体価が低値の場合には妊娠前に風疹ワクチンを接種することが望ましい。
- 水痘、麻疹の罹患歴またはワクチン接種歴がない場合には、妊娠前にこれらのワクチン接種を接種することが望ましい。

[解説文]

本邦では 2012～2013 年に風疹が流行し、多数の先天性風疹症候群が発生した。その原因として当時の 30 代 40 代男性や若年妊婦における高未感作率が考えられた¹⁾。また、2018～2019 年にも風疹の流行と先天性風疹症候群の発生が報告されている²⁾。妊娠初期の風疹罹患は、児に白内障や緑内障などの眼症状、先天性心疾患、感音性難聴などを示す先天性風疹症候群の原因となる。ワクチン接種歴があっても、まれではあるが再感染による先天性風疹症候群も生じうる¹⁾。本邦では先天性風疹症候群発症予防のため、妊娠を希望する女性は、風疹抗体価 (HI 法) が 16 倍以下の場合には、風疹ワクチンを接種することが推奨されている¹⁾。

また、妊娠期間中に水痘や麻疹に罹患すると重症化するリスクがあるため、罹患歴またはワクチン接種歴がない妊娠を希望する女性 IBD 患者では、これらのワクチン接種を検討する。風疹ワクチン、麻疹ワクチン、麻疹風疹ワクチン、水痘ワクチンは生ワクチンであるため、免疫抑制療法予定や施行中の接種については、他項を参考に接種計画を立てる。

これらのワクチンは妊娠期間中の接種は禁忌であり、ワクチン接種後 2 か月間は避妊を指導する。ただし、風疹や麻疹ワクチンを妊娠に気づかずに接種、ワクチン接種後 2 カ月以内に妊娠した場合であっても、これまでの報告では臨床的に有意な胎児リスクは示されておらず妊娠を中断する理由にはならないと、アメリカ疾病予防管理センター (CDC) や日本産科婦人科学会ガイドラインからの見解が示されている^{1,3)}。

妊婦のパートナーや子ども、およびその他の同居家族に風疹罹患歴またはワクチン接種歴がない場合には、任意での風疹ワクチン接種が推奨されている¹⁾。女性パートナーへの風疹感染を予防するために男性 IBD 患者においても、風疹罹患歴やワクチン接種歴がない場合には風疹ワクチン接種が勧められる。

[参考文献]

1. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020.
2. 国立感染症研究所ホームページ. 風疹に関する疫学情報 (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/rubella-top/2145-rubella-related/8278-rubella1808.html>)
3. Centers for Disease Control and Prevention : (Pregnancy Guidelines and Recommendations by Vaccine. <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html> | CDC) Accessed 2021.11.28

Q2. 妊娠中の女性 IBD 患者にワクチン接種は可能か？

[要約]

- 妊婦に対して、生ワクチン以外のワクチン（不活化ワクチンなど）は有益性を考慮して接種可能である。

[解説文]

妊婦への生ワクチン接種は、ワクチン成分のウイルスが胎児に移行して感染をおこす可能性が懸念されるため、原則として避けるべきである（Q1 参照）。一方、生ワクチン以外のワクチン（不活化ワクチンなど）に関しては、生ワクチンとは異なり胎児に感染をおこすことはないため必要に応じて接種を検討すべきである。

IBD 患者は、インフルエンザ感染症の重症化リスクと考えられており、欧米では、治療内容に関わらず、毎年インフルエンザワクチンを接種することが推奨されている^{1,2)}。

妊婦がインフルエンザに罹患した場合には、重症化による入院率の増加や妊婦死亡率の増加が報告されている^{3,4)}。自然流産、早産、低出生体重児、small for gestational age、胎児死亡が増加したとの報告もある^{5,6)}。我が国で使用されているインフルエンザワクチンは不活化ワクチンであり、理論的に妊婦、胎児に対して問題はない。妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性に関してはこれまでに多くの研究がなされており、ワクチン接種による出生児の有害事象との関連は見られず、むしろ妊娠転帰の改善が見られたと報告されている^{7,8)}。

また妊婦や褥婦にインフルエンザワクチンを接種することにより、生後 6 か月まで児のインフルエンザ罹患率を減少させる。米国では、妊婦へのインフルエンザワクチン接種はインフルエンザの重症化予防に最も有効であり、母体および胎児への危険性は妊娠全期間を通じてきわめて低いとして、インフルエンザ流行期間に妊婦への不活化インフルエンザワクチン接種を推奨している⁹⁾。

以上からインフルエンザが重症化しやすいと考えられる妊娠中の IBD 患者において、希望する場合には不活化インフルエンザワクチンを接種することが勧められる。

[参考文献]

1. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, et al. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 241-258.
2. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 879-913.
3. Merts D, Geraci J, Winkup J, et al. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine* 2017; 35: 521-528.
4. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517-1525.
5. Fell DB, Platt RW, Basso O, et al. The relationship between 2009 pandemic H1N1 influenza during pregnancy and preterm birth. *Epidemiology* 2018; 29:107-116.
6. Gunnes N, Gjessing HK, Bakken IJ, et al. Seasonal and pandemic influenza during pregnancy and risk of

fetal death: A Norwegian registry-based cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2020;35:371-379.

7. Pasternk B, Svanstrom H, Molgarrd-Nielsen D, et al. Risk of adverse fetal outcomes following administration of a pandemic influenza A(H1N1) vaccine during pregnancy. *JAMA* 2012; 308: 165-174.
8. Newsome K, Alverson CJ, Williams J, et al. Outcomes of infants born to women with influenza A(H1N1)pdm09. *Birth Defects Res* 2019; 111: 88-95.
9. ACOG Committee Opinion (No. 732) : Influenza Vaccination During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018

Q3. 妊娠中に免疫抑制療法を行った IBD 女性患者から出生した児はワクチンを接種してよいか？

[要約]

- 妊娠中後期以降に生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、ウステキヌマブ、ベドリズマブ）での治療を受けた女性の出生児では、出生 6 か月頃までは生ワクチンの接種を控えることが勧められる。不活化ワクチンについては、一般的なワクチン接種スケジュールで接種することが勧められる。
- 妊娠中に生物学的製剤以外（ステロイド、チオプリン製剤）での免疫抑制治療を受けていた女性の出生児は、一般的なワクチン接種スケジュールでワクチン（生ワクチン、不活化ワクチン）を接種することが勧められる。

[解説文]

現在、本邦で定期接種として 1 歳未満での接種が勧められているのは、不活化ワクチンはインフルエンザ菌 b 型(Hib)ワクチン、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン、4 種混合(破傷風、ジフテリア、百日咳、ポリオ)ワクチンの約 4 種類、生ワクチンは BCG、ロタウイルスワクチンの 2 種類である。

生物学的製剤の胎盤移行量は製剤毎に大きく異なるが、インフリキシマブ、アダリムマブでは、臍帯血中濃度が母体血漿中濃度よりも高かったと報告されている¹⁾ (インフリキシマブ 約 1.6 倍、アダリムマブ 約 1.5 倍)。また、ベドリズマブ、ウステキヌマブについても移行量は比較的多かったと報告されている (それぞれ約 0.8 倍²⁾、約 1.8 倍³⁾)。生物学的製剤の血漿消失半減期は非常に長く、インフリキシマブ、アダリムマブを妊娠第 3 三半期 (妊娠 28 週以降) に投与していた症例では、生後 3~6 ヶ月でも児の血液中にインフリキシマブ、アダリムマブが検出可能であったと報告されている^{1,4)}。母親がクローン病のために妊娠中インフリキシマブを使用した例で、児が出生後 3 ヶ月時に BCG 接種を受け、播種性全身結核のために死亡したとの報告がある⁵⁾。児に大きな問題はみられなかったとする報告もあるが^{6,7)}、重篤な影響が懸念されるため、国内外の専門ガイドラインでは、妊娠中後期以降に生物学的製剤での治療を受けた場合には、少なくとも生後 6 ヶ月は児への生ワクチン接種を避けることを勧めている⁸⁻¹²⁾。ただし、本邦では、2013 年に BCG の推奨接種時期が 1 歳まで (推奨時期 5~7 ヶ月) に変更されており、一般の接種時期でのワクチン接種が可能である。

ロタウイルスワクチンについては、ロタウイルスワクチン接種との関連が報告されている腸重積症の好発時期 6 カ月~2 歳での接種を避けるために、生後 14 週 6 日までに初回接種を行うよう推奨されている。現時点では、積極的に接種を勧めることは難しいと考えられる。ただし、妊娠中に生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ）での治療を受けていた母親の出生児が、6 カ月までにロタウイルスワクチンを接種し、児の副反応の頻度は一般乳児と差はみられなかったとの報告がある¹³⁾。また、ベドリズマブでの治療を受けていた母親の出生児 14 例がロタウイルスワクチンの接種を受け、明らかな副反応は報告されていない¹⁴⁾。

一方、不活化ワクチンについては、一般的な定期接種スケジュールでの接種が勧められる。出生児が不活化ワクチン(DPT-IPV 四種混合ワクチン、Hib ワクチン、肺炎球菌ワクチン、B 型肝炎ワクチン)を接種し、児に有害事象はみられずに適切な免疫応答がみられた、他の治療群と差はなかったとする複数の報告^{7,13,15)}がある。

プレドニゾロン¹⁶⁾、チオプリン製剤^{17,18)}、免疫抑制薬（タクロリムス¹⁹⁾、シクロスポリン²⁰⁾）では胎盤移行性を測定し、いずれも臍帯血濃度は母体血漿中濃度よりも低かったと報告されている。また、血漿消失半減期が生物学的製剤と比較して短いことから、いずれの薬剤を分娩まで使用していても、本邦での一般的な定期接種開始時期での生ワクチン、不活化ワクチンの接種は問題ないと考えられる²¹⁾。

妊娠中にアザチオプリンでの治療を継続し、臍帯血ではB細胞機能低下が認められたが、生後1か月の児の免疫機能は正常であったとの報告もある²²⁾。他にも母体へのアザチオプリン投与例で、出生児に血球異常や免疫機能低下がみられたとの複数の報告があるが、いずれも2カ月程度で正常化している^{23,24)}。

[参考文献]

1. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 286.
2. Julsgaard M, Kjeldsen J, Brock B, et al. Vedolizumab drug levels in cord and maternal blood in women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 386-8.
3. Rowan CR, Cullen Garet, Mulcahy HE, et al. Ustekinumab drug levels in maternal and cord blood in a woman with Crohn's disease treated until 33 weeks of gestation. *J Crohn Colitis* 2018; 12: 376-378.
4. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016; 151: 110-119.
5. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. 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: 603-605.
6. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant women with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm. Bowel Dis* 2014; 20: 495-501.
7. Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, et al. Safety of anti-TNF-alpha therapy during pregnancy on long-term outcome of exposed children: a controlled, multicenter observation. *Inflamm. Bowel Dis* 2019; 25: 789-796.
8. van der Woude CJ, Ardzzzone S, Bengtson MB, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107-124.
9. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150: 734-757.
10. Furer V, Rodaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 39-52.
11. 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.
12. 日本消化器病学会. 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2020 改訂第2版 2020.
13. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, et al. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 99-105
14. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease

- patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 129-138.
15. de Lima A, Kanis SL, Escher JC, et al. Hepatitis B vaccination effective in children exposed to anti-tumour necrosis factor Alpha in Utero. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 948–953.
 16. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972; 81: 936-945.
 17. Nanne KH, Jarbandhan SVA, Graaf P, et al. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *American Journal of Gastroenterology* 2006; 101: 1390-1392.
 18. Jharap B, Boer NKH, Stokkers P, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2014; 63: 451-457.
 19. Zheng S, Easterling TR, Hays K, et al. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 988-996.
 20. Burrows DA, O’Neil TJ, Sorrells TL, et al. Successful twin pregnancy after renal transplant maintained on cyclosporine A immunosuppression. *Obstet Gynecol* 1998; 72: 459-461.
 21. Luu M, Benzenine E, Barkun A, et al. Safety of first year vaccination in children born to mothers with inflammatory bowel disease and exposed in utero to anti-TNF α agents: a French nationwide population-based cohort. *Alimentary Pharmacol Ther* 2019; 50: 1181-1188.
 22. Kaneko K, Kawai T, Wataanbe N, et al. Spontaneous recovery from suppressed B cell production and proliferation caused by intrauterine azathioprine exposure in the fetal period. *Lupus* 2019; 28: 1027-1028.
 23. Coté CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ, et al. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatr* 1974; 85: 324-328.
 24. Thomas C, Monteil-Ganiere C, Mirallié S, et al. A severe neonatal lymphopenia associated with administration of azathioprine to the mother in a context of Crohn`s disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 258-261.

Q4. 授乳中の女性 IBD 患者はワクチンを接種してよいか？

[要約]

- 授乳中でもワクチン接種は可能である。

[解説]

一般に本邦で接種されているワクチンについては、授乳中の女性が生ワクチン、不活化ワクチンを接種しても、母乳の安全性に影響をあたえることはないと考えられている^{1,2)}。

風疹ワクチンの成分は母乳に分泌され、児で一過性の無症候性感染がみられたとの報告はあるが³⁾、ほとんどの児では臨床症状などはみられていない。児の風疹ワクチン接種などに影響をあたえることはなかったと報告されている^{4,5)}。

黄熱ワクチンについては、本邦で接種される機会は極めて少ないが、母乳哺育児に黄熱ワクチン関連の脳炎や神経疾患がみられたとする報告が複数ある^{6,7)}。アメリカ疾病予防管理センター(CDC)は黄熱病流行地域への渡航が避けられないような場合のみ接種すべきとしている²⁾。

ただし、免疫抑制療法中のワクチン接種の可否については、別項を参照いただきたい。

[参考文献]

1. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020.
2. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M, et al. General Best Practice Guidelines for Immunization. (Updated May 4, 2021) (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>)
3. Losonsky GA, Fishaut MJ, Strussenberg J, et al. Effect of immunization against rubella on lactation products. II. Maternal-neonatal interactions. *J Infect Dis* 1982; 145: 661–666.
4. Krogh V, Duffy LC, Wong D, et al. Postpartum immunization with rubella virus vaccine and antibody response in breast-feeding infants. *J Lab Clin Med* 1989; 113: 695–699.
5. Grillner L, Hedström CE, Bergström H, et al. Vaccination against rubella of newly delivered women. *Scand J Infect Dis* 1973; 5: 237–241.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding --- Brazil, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 130–132.
7. Traiber C, Coelho-Amaral P, RitterVRF, et al. Infant meningoencephalitis probably caused by yellow fever vaccine virus transmitted via breastmilk. *J Pediatr (Rio J)* 2011; 87: 269–272.

Q5. 免疫抑制療法中の女性 IBD 患者が授乳している児はワクチンを接種してよいか？

[要約]

- 生物学的製剤はほとんど母乳中に分泌されず、乳児の経口生体利用率も低いため、乳児は一般的な予防接種スケジュールでワクチンを接種することが勧められる。
- プレドニゾロン、チオプリン製剤の通常での使用時には母乳移行量は少なく、乳児が摂取する薬剤の量はごくわずかで児の免疫機能に影響をあたえる可能性は低いため、乳児は一般的な予防接種スケジュールでワクチンを接種することが勧められる。

[解説文]

薬剤の母乳移行を高める因子として、血中タンパク結合率の低い薬物、塩基性薬物、親油性の高い薬物、分子量が小さい薬物などが知られている¹⁾。

生物学的製剤についてはいずれも分子量が非常に大きいことから母乳移行は制限されることになり、インフリキシマブやアダリムマブでは、感度の高い検査法でごくわずかに検出されたとする報告はあるが、授乳中の児には有害事象はみられていない²⁻⁴⁾。また、生物学的製剤の経口生体利用率は極めて低く、児が母乳を介してわずかな薬剤を経口摂取してもほとんど吸収しないと考えられているため、児のワクチン接種に際して問題になることはない。

プレドニゾロン、チオプリン製剤については、それぞれ経口投与をうけた授乳中の女性の母乳中濃度を測定し、いずれの薬剤においても、完全母乳栄養児が母乳から摂取する薬剤は児の治療量の 1~5%程度と推測されており、母乳哺育中の乳児に有害事象がみられる可能性は低い^{5,6)}。北米およびヨーロッパの専門家ガイドラインではいずれの薬剤も授乳中に安全に使用できると考えられている⁷⁻¹²⁾。児の免疫機能に影響をあたえる可能性は低く、一般的なワクチン接種は問題ないと考えられる。

ただし、ステロイドパルス療法などの治療中には、投薬量に応じて乳児が母乳を介して摂取する薬剤の量は多くなる可能性があることから、母乳哺育を行うかどうかについて慎重に判断する必要がある¹³⁾。また、授乳中の児に母乳移行した薬剤による有害事象が疑われるような症状が見られる場合には、ワクチン接種を行う前に、児の薬剤血中濃度の測定や免疫機能の評価などを行うことが勧められる。

[参考文献]

1. 伊藤真也, 村島温子. 授乳婦への薬物治療. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳, 第3版 2020; 46-54.
2. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 555-8.
3. Matro R, Martin CF, Wolf D, et al. Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018; 155: 696-704.
4. Fritzsche J, Pilch A, Mury D, et al. Infliximab and adalimumab use during breastfeeding. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 718-719.
5. Drugs and Lactation Database (LactMed) [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>]

6. Hale TW. Hale's Medications and Mothers' Milk 2021 (19th ed.). Springer Publishing 2021.
7. Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, et al. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 1163–1173.
8. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of IBD in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150: 734–757. e1.
9. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson M, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107–124.
10. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 795–810.
11. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: A report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology* 2019; 156: 1508–1524.
12. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 529–556.
13. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020.

執筆者一覧

[評価パネル]

石毛崇（群馬大学小児科）
清水俊明（順天堂大学小児科）
久松理一（杏林大学医学部消化器内科）
渡辺憲治（兵庫医科大学炎症性腸疾患センター内科）
新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科/小児 IBD センター）
亀井宏一（国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科）
工藤孝広（順天堂大学小児科）
国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患（IBD）センター）
徳原大介（大阪市立大学小児科・和歌山県立医科大学小児科）
長沼誠（関西医科大学内科学第三講座）
水落建輝（久留米大学小児科）
村島温子（国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター）

[作成パネル]

猪野木雄太（国立成育医療研究センター腎臓リウマチ膠原病科）
岩田直美（あいち小児保健医療総合センター感染免疫科）
岩間達（埼玉県立小児医療センター消化器・肝臓科）
肥沼幸（国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター）
清水泰岳（国立成育医療研究センター消化器科/小児 IBD センター）
神保圭佑（順天堂大学小児科）
高木祐吾（熊本赤十字病院小児科）
高橋昌兵（杏林大学関連施設 佼成病院 小児科）
趙有季（大阪市立大学小児科）
南部隆亮（埼玉県立小児医療センター消化器・肝臓科）
西田大恭（横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患（IBD）センター）
萩原真一郎（大阪母子医療センター消化器内分泌科）
匹田典克（大阪市立大学小児科）
藤川皓基（国立成育医療研究センター消化器科/小児 IBD センター）
細井賢二（東京都立小児総合医療センター消化器科）
細見周平（大阪市立大学医学部附属病院消化器内科）
三上洋平（慶應義塾大学医学部消化器内科）
三好潤（杏林大学医学部消化器内科）
八木隆介（桐生厚生総合病院小児科）
横山陽子（兵庫医科大学炎症性腸疾患センター内科）

(2022年3月作成)