

# RA 患者のワクチン接種について

医療法人相生会ピーエスクリニック

都留 智巳

(2025年 第24回博多リウマチセミナー)

## 1. ワクチンの歴史

病原体や免疫機序について不明な時代から、現在ワクチンとして知られる疾病からの回避方法は知られていた。7世紀にはインドの仏教徒の間では蛇毒を飲むことでトキソイド様免疫を利用していった。10世紀には中国において天然痘の予防の記載があるものの明らかではなく、詳細は1742年に記載された。1774年牛のブリーダーであった Benjamin Jesty は牛痘が天然痘の予防に有効であることを発見したが、Edward Jenner は科学的な検証を発表し、牛痘を広く世間に知らしめたのであった。本邦では筑前秋月藩の藩医、緒方春朔（1748-1810）が人痘を実施し寛政5年1793年種痘必順弁を著し広く種痘の実際を広めた。その後 von Siebolt に学んだ佐賀藩の伊藤玄朴は嘉永2年（1849年）オランダ商館より痘苗を入手、お玉が池種痘所を開設し牛痘の普及に努めた。お玉が池種痘所の後である西洋医学所に関わった人々は緒方洪庵、松本良順など著名な人物が多い。(1)

フランスでは1885年、Louis Pasteur が狂犬病のワクチンを投与し、すべてではないものの救命することが出来た患者について報告した。

その後、感染症の原因が細菌であることやウイルスであることが判明したが、原因が不明な状態であってもワクチンの開発は進められ、19世紀末までに腸チフス、コレラ、ペストのワクチンが、20世紀前半には BCG、百日咳、ジフテリア、インフルエンザ、黄熱、破傷風などのワクチンが利用されるようになった。

ワクチンは歴史的に、生きた、しかし弱毒化した病原体を抗原とする生ワクチンが最初に開発されたがワクチンによる疾患の発症リスクがあることは明らかである。近年ではポリオ生ワクチン（セービンワクチン）による小児麻痺の発症は広く知られており、社会問題にもなった。自然発症患者が多数の時期には問題とされることは少なかったが小児麻痺がほぼ消失するワクチンの副反応が問題とされたことは認識しておく必要があるのではないかと。

その後のワクチンの開発は副反応の低減を目指していたが同時に有効性（免疫原性）の低下が問題となりアジュバントの添加等が行われるようになった。細胞培養の進歩によりリコンビナントワクチンが開発された。また記憶に新しいパンデミック COVID19 は、全世界的な公衆衛生上の問題となったが遺伝子解析および工業技術の進歩によりきわめて速やかに原因ウイルスが特定され、新しい（研究はされていたがタイプ）のワクチンである mRNA が実用に供されるようになった。(2)

(図1)

図 1. ワクチンプラットフォームの特徴

ワクチンプラットフォーム	利点	欠点	承認されたワクチン
不活化ワクチン（全粒子）	強力な免疫反応 生ワクチンより安全	不活化の過程で抗原の変化が起こりうる	チフス・コレラ・A型肝炎・ペスト・狂犬病・インフルエンザ・ポリオ（Salk）
弱毒化生ワクチン	強力な免疫 本来の抗原が維持 自然感染に類似	免疫抑制患者に対する毒性	麻疹・流行性耳下腺炎・ポリオ（Sabin）・ロタ・黄熱・BCG・風疹・水痘
ウイルスベクターワクチン	強力な免疫 本来の抗原が維持 自然感染に類似	生産工程が複雑 遺伝子の改変リスク 既存抗体による減弱	エボラ
サブユニットワクチン	安全・忍容性高い	免疫原性が低い 免疫原性を上げるためにアジュバントやコンジュゲートが必要	百日咳・インフルエンザ・肺炎球菌・Hib
ウイルス様粒子ワクチン	安全・忍容性高い 自然感染に類似	免疫原性が低い 生産工程が複雑	B型肝炎・ヒトパピローマウイルス
DNAワクチン	安全・忍容性高い 室温で安定・新規抗原に対応可能・本来の抗原を発現	免疫原性が低い 遺伝子の改変リスク 投与経路が難しい	NA
RNAワクチン	安全・忍容性高い 新規抗原に対応可能 本来の抗原を発現	免疫原性が低い 低温保存・輸送が必要 RNAによるIFN誘導のリスク	新型コロナワクチン

Li et al. J Biomed Sci (2020) 27:104より改変

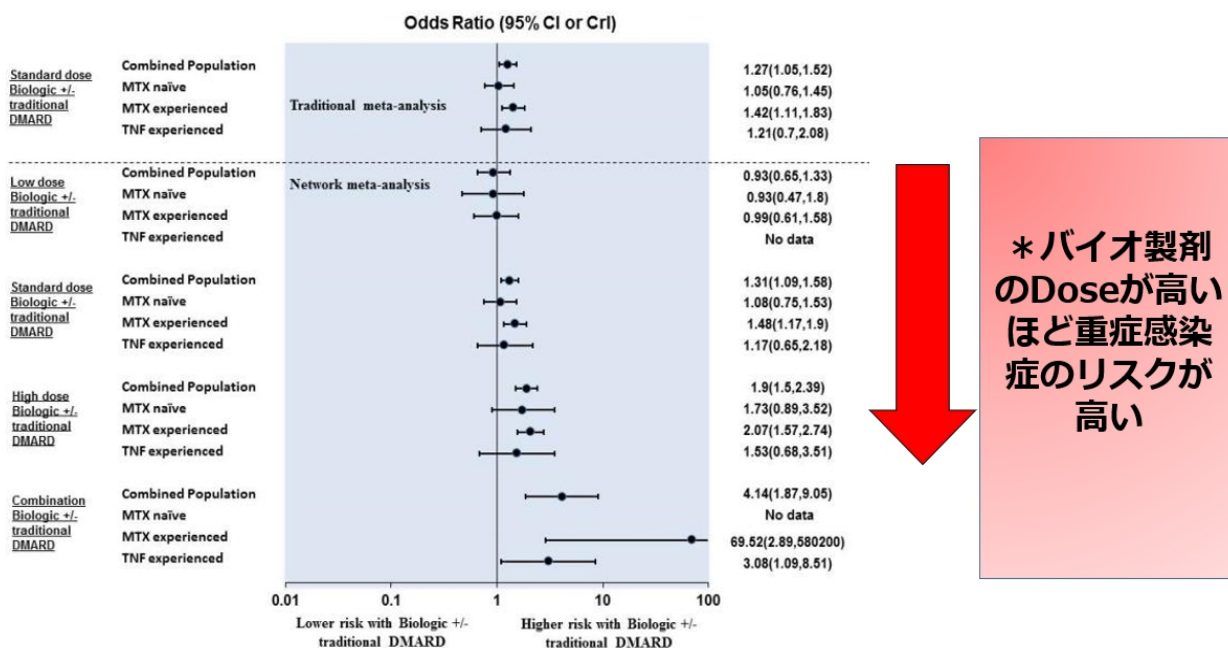
## 2. ワクチン有効性評価の課題

ワクチン（に限らないが）の有効性の評価には efficacy と effectiveness の二つの用語がある。efficacy は試験環境有効性、即ち無作為化比較対象試験で得られた有効性であり、effectiveness は現場環境有効性、即ち観察研究で得られた有効性である。具体的には臨床 efficacy は臨床試験等でランダム化二重盲検試験（RCT）であり Evidence level は最も高い。一方 effectiveness は観察研究や診療録などから後方視的に比較した研究である。ワクチンの有効性については感染しないことを証明することは極めて困難である。例として COVID19 に対する BNT162b2 を挙げると、イスラエルで行われた大規模臨床試験では（3）実薬群、対照群はいずれも約 22000 名であり 2 回目ワクチン接種後 7 日以降の COVID19 発症数は実薬群 9 名に対しプラセボ群 172 名であることから有効率 94.8% と有意であった。しかし、プラセボ群約 22000 名に対し発症者 200 名弱なので発症率は 1% 前後である。臨床試験では発症のモニタリングが必要であることと同時に発症していないことのモニタリングが必要であることから、膨大な人員と費用が必要であることが想像される。さらにその後の検討で感染・症状を有する感染、入院、重症化、死亡などにさらに詳細な解析がなされたが原資料の確認（SDV）も必要と考えられることからさらに経費が必要であることが想像される。その一方、リウマチ性疾患患者における COVID19 ワクチンの有効性はいずれも観察研究が主であり effectiveness である。観察研究の場合、えてして逆の結果を得ることも少なくないことからワクチンの有効性に対する結論を評価する際は慎重に行う必要がある。またリウマチ性疾患患者など、倫理的にプラセボ群を設定することが困難な場合はワクチン接種後の抗体値の変化から有効性を推定することがしばしば行われている。後述のワクチン接種の Recommendation でも推奨度が同意によって評価されていることに注意していただきたい。

## 3. 関節リウマチをはじめとした自己免疫疾患患者へのワクチン接種

関節リウマチ疾患患者において感染症はしばしばみられる合併症であり時に生命予後に影響を与える。(4) また投与薬剤により強力な免疫抑制作用を有する薬剤が投与される症例も少なくなく、これらの薬剤投与患者においてもメタ解析によって重症感染症が増加することが報告されている。(図2)(5) また免疫抑制状態では带状疱疹の発症が増加することが知られているが関節リウマチ患者や全身性エリテマトーデスの患者では若年でも発症するリスクが高いことが報告されており、(6) そのリスク因子として年齢、グルココルチコイド、JAK 阻害薬の投与がリスク因子として挙げられている。中でも JAK 阻害薬の投与は TNF 阻害薬、IL-6R 阻害薬等と比較して 2~3 倍の発生頻度であるとの報告がある。(7) 带状疱疹の発症は発疹が出現した際の疼痛のみならず带状疱疹後疼痛 (PHN) も患者の QOL を著しく阻害することも知られており予防が重要である。(8) また RA 患者において COVID19 の重症化についても報告されている。(9) 以上から感染症に関して予防可能であれば予防することが必要と考えられる。一般的な感染予防に加えワクチンによる感染症 (の重症化) 予防は選択しうる手段である。残念ながら、先に述べたように RCT による比較試験はほぼ無いに等しく ACR,EULAR いずれにおいても専門家による推奨の形で提示されている。2019 年、EULAR はワクチン接種に関して Recommendation を発表しており (10) 表 1 に示す。また 2022 年 ACR におけるガイドライン (11) を提唱しており紹介する。なお原文は Chat GPT により翻訳し明らかな間違いのみ修正した。(表 2) さらに表 3 に弱毒化ワクチン接種を施行する際の休薬について示す(表 3) 最後に、RA 患者におけるワクチン接種に関してはワクチン接種の必要性・安全性について丁寧に説明したのち同意を得て接種すべきであることが重要である。

**図 2. DMARDs 投与患者の重症感染症 (メタ解析)**



**表1 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.**

Furer V, et al. Ann Rheum Dis. 2020. PMID: 31413005

推奨事項	エビデンス	評価	安全性	同意レベル (平均/範囲、% ≥8)
1. インフルエンザワクチン: 大多数のAIIRD患者に強く推奨される。	2b	B	安全	9.4 (7-10), 93%
2. 肺炎球菌ワクチン: 大多数のAIIRD患者に強く推奨される。	2b-4	C	安全	8.7 (6-10), 93%
3. 破傷風トキソイドワクチン: 一般集団向け推奨に従うこと。B細胞枯渇療法を受けている患者には受動免疫を検討すること。	NA/2b	B/D	安全	9.5 (8-10), 100%
4. A型・B型肝炎ワクチン: リスクのあるAIIRD患者に推奨される。特定の状況ではブースターまたは受動免疫を検討すること。	2b	B/C	安全	9.6 (8-10), 100%
5. 帯状疱疹ワクチン: リスクの高いAIIRD患者で考慮すべき。	2b	B	安全	9.1 (7-10), 93%
6. 黄熱ワクチン: AIIRD患者では一般的に避けるべき。	2b	D	安全	9.2 (6-10), 85.7%
7. HPVワクチン: 特にSLEを有する患者には、一般的な推奨に基づき接種を推奨する。	2b	C	安全	9.5 (8-10), 100%
8. 同居家族のワクチン接種: 健康な同居家族は、経口ポリオワクチンを除いて、国のガイドラインに従ってワクチンを受けることを奨励する。	NA	D	安全	9.1 (7-10), 93%
9. 生ワクチン (新生児): 妊娠後半に生物学的製剤治療を受けた母親の新生児では、生後6か月間避けるべき。	NA	D	安全	9.5 (8-10), 100%

**主なポイント:**

**ワクチン接種は重要:** ほとんどの推奨事項で高い同意レベルが得られ、安全性と有効性が強調されている。  
**生ワクチンに注意:** AIIRD患者および生物学的製剤使用中の母親から生まれた新生児に対する接種には慎重を要する。  
**家族の保護:** 同居家族へのワクチン接種を奨励することで、間接的な保護が得られる。  
**個別対応:** 特定の状況 (例: ブースター接種、受動免疫) についても詳述されている。

**表2-1**

推奨事項	証拠のレベル†	PICO
<b>免疫抑制薬を服用しているRMD患者への特定のワクチンの拡張適応</b>		
インフルエンザワクチン接種		
RMD患者で65歳以上、または18歳以上65歳未満で免疫抑制薬を服用している患者に対して、高用量またはアジュバント付きインフルエンザワクチンを通常用量インフルエンザワクチンよりも接種することが条件付きで推奨される。	PICO 9. 非常に低い (間接的な証拠のみ) ‡	PICO 9. 65歳以上のRMD患者において、高用量インフルエンザワクチンは季節性通常用量インフルエンザワクチンよりも効果的か?
	PICO 10. 非常に低い (間接的な証拠のみ) ‡	PICO 10. 65歳以上のRMD患者において、アジュバント付きインフルエンザワクチンは季節性通常用量インフルエンザワクチンよりも効果的か?
	PICO 11. 中程度	PICO 11. 65歳未満のRMD患者において、高用量ワクチンは季節性通常用量インフルエンザワクチンよりも効果的か?
	PICO 12. 非常に低い (間接的な証拠のみ) ‡	PICO 12. 65歳未満のRMD患者において、アジュバント付きインフルエンザワクチンは季節性通常用量インフルエンザワクチンよりも効果的か?

## 表 2-2

推奨事項	証拠のレベル†	PICO
<b>免疫抑制薬を服用しているRMD患者への特定のワクチンの拡張適応</b>		
<b>肺炎球菌ワクチン接種</b>		
免疫抑制薬を服用している65歳未満のRMD患者に対して、肺炎球菌ワクチン接種は強く推奨される。	PICO 20. 低い	PICO 20. 65歳未満のRMD患者は肺炎球菌ワクチン接種を受けるべきか？
<b>結核帯状疱疹ウイルス（VZV）ワクチン接種</b>		
免疫抑制薬を服用している18歳以上のRMD患者に対して、組換えVZVワクチン接種は強く推奨される。	PICO 21. 非常に低い（間接的な証拠のみ） ‡	PICO 21. 50歳未満のRMD患者にVZVワクチン接種を行うべきか？

Bass AR et al., Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Mar;75(3):449-464

## 表 2-3

推奨事項	証拠レベル	PICO
<b>非生ワクチン接種時における免疫抑制薬の中止是非</b>		
RMD患者において、インフルエンザワクチン接種後の2週間、病状が許す場合にはメトトレキサートを中止することを条件付きで推奨。	非常に低い（大部分）、一部で中程度	<b>PICO 3</b> ：RMD患者で、免疫抑制薬がワクチン反応に与える影響（一般人口との比較）
	TNFi：低い、トシリズマブ：非常に低い、セクキヌマブ：非常に低い、トファシチニブ：中程度、ステロイド：非常に低い、アバタセプト：非常に低い	<b>PICO 15</b> ：RMD患者が薬剤Yを服用中にワクチン接種した場合の免疫反応の有効性
RMD患者において、メトトレキサート以外の免疫抑制薬を継続しながらインフルエンザワクチンを接種することを条件付きで推奨。	MTX：中程度、トファシチニブ：低い、その他の薬剤：間接的証拠のみ	<b>PICO 16</b> ：RMD患者が薬剤Yを服用中に、接種前後の中止の必要性
	非常に低い（大部分）、一部で中程度	<b>PICO 3</b> ：RMD患者で、免疫抑制薬がワクチン反応に与える影響（一般人口との比較）
RMD患者において、メトトレキサート以外の免疫抑制薬を継続しながらインフルエンザワクチンを接種することを条件付きで推奨。	TNFi：低い、トシリズマブ：非常に低い、セクキヌマブ：非常に低い、トファシチニブ：中程度、ステロイド：非常に低い、アバタセプト：非常に低い	<b>PICO 15</b> ：RMD患者が薬剤Yを服用中にワクチン接種した場合の免疫反応の有効性
	MTX：中程度、トファシチニブ：低い、その他の薬剤：間接的証拠のみ	<b>PICO 16</b> ：RMD患者が薬剤Yを服用中に、接種前後の中止の必要性
RMD患者において、その他の非生（非インフルエンザ）ワクチン接種中に免疫抑制薬を継続することを条件付きで推奨。	非常に低い（大部分）、一部で中程度	<b>PICO 3</b> ：RMD患者で、免疫抑制薬がワクチン反応に与える影響（一般人口との比較）
	MTX：中程度、トファシチニブ：低い、その他の薬剤：間接的証拠のみ	<b>PICO 16</b> ：RMD患者が薬剤Yを服用中に、接種前後の中止の必要性
<b>リツキシマブ療法中のワクチン接種タイミング調整</b>		
RMD患者でリツキシマブを服用中の患者において、インフルエンザワクチンを定期的に接種することを条件付きで推奨（次回リツキシマブ投与時まで接種を延期しない）。	低い	<b>PICO 17</b> ：リツキシマブ使用中のRMD患者での非生ワクチンの投与タイミング

Bass AR et al., Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Mar;75(3):449-464

## 表 2-4

推奨事項	証拠レベル	PICO
<b>非生ワクチン接種をグルココルチコイド投与中の患者に行うか、またはワクチン免疫原性を最大化するために接種を延期するか</b>		
プレドニゾン換算10mg/日以下を服用しているRMD患者には、非生ワクチンを接種することを強く推奨。	肺炎球菌ワクチンについては低い、その他のワクチンについては非常に低い	<b>PICO 4:</b> RMD患者において、ワクチンZの免疫原性または有効性は、高用量のステロイド服用患者と、低用量ステロイドまたは非服用者で異なるか？
	非常に低い	<b>PICO 14:</b> RMD患者において、インフルエンザワクチンの免疫原性または有効性は、高用量ステロイド服用患者と低用量または非服用者で異なるか？
プレドニゾン換算で10mg/日を超え20mg/日未満を服用しているRMD患者には、非生ワクチンを接種することを条件付きで推奨。	肺炎球菌ワクチンについては低い、その他のワクチンについては非常に低い	<b>PICO 4:</b> RMD患者において、ワクチンZの免疫原性または有効性は、高用量のステロイド服用患者と、低用量ステロイドまたは非服用者で異なるか？
	非常に低い	<b>PICO 14:</b> RMD患者において、インフルエンザワクチンの免疫原性または有効性は、高用量ステロイド服用患者と低用量または非服用者で異なるか？
プレドニゾン換算で20mg/日以上を服用しているRMD患者には、インフルエンザワクチン接種を条件付きで推奨。	非常に低い	<b>PICO 14:</b> RMD患者において、インフルエンザワクチンの免疫原性または有効性は、高用量ステロイド服用患者と低用量または非服用者で異なるか？
プレドニゾン換算で20mg/日以上を服用しているRMD患者には、インフルエンザワクチン以外の非生ワクチン接種を、プレドニゾン換算で20mg/日未満まで減量するまで延期することを条件付きで推奨。	肺炎球菌ワクチンについては低い、その他のワクチンについては非常に低い	<b>PICO 4:</b> RMD患者において、ワクチンZの免疫原性または有効性は、高用量のステロイド服用患者と、低用量ステロイドまたは非服用者で異なるか？

Bass AR et al., Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Mar;75(3):449-464

## 表 2-5

推奨事項	証拠レベル	PICO
RMD（関節リウマチなどの疾患）の患者に対して、疾患活動に関わらず非生 attenuated（死菌）ワクチンを接種することが条件付きで推奨。	非常に低い	<b>PICO 13:</b> RMD患者において、インフルエンザワクチンの免疫原性や効果は、疾患活動が中等度から重度にわたる患者と低活動状態または寛解状態にある患者で異なるか？
中等度から重度の疾患活性を持つRMD患者がワクチン接種を延期すべきか（生ワクチンでない場合）	非常に低い	<b>PICO 18:</b> RMD患者で疾患Xが中等度から重度に活動している場合、疾患が制御された後にワクチン接種を延期すべきか？
免疫抑制薬を服用しているRMD患者には、生ワクチン接種を延期することが条件付きで推奨。	非常に低い	<b>PICO 23:</b> RMD患者が薬Yを服用している場合、生ワクチンを接種すべきか？
RMD患者には、生ワクチン接種前後に適切な期間免疫抑制薬を中止することが条件付きで推奨。	非常に低い	<b>PICO 24:</b> RMD患者が薬Yを服用している場合、生ワクチン接種前または後に薬を中止すべきか？
2・3三半期胎内でTNFiに曝露された新生児/乳児には、生ワクチンであるロタウイルスワクチンを生後6ヶ月以内に接種することが条件付きで推奨。	非常に低い	<b>PICO 25:</b> TNFiまたはリツキシマブに胎内曝露された新生児/乳児が生後6ヶ月以内に生ワクチンである回旋体ウイルスワクチンを接種するべきか？
リツキシマブに胎内曝露された新生児/乳児には、生ワクチンであるロタウイルスワクチンを生後6ヶ月以降に延期することが条件付きで推奨。	非常に低い	<b>PICO 25:</b> TNFiまたはリツキシマブに胎内曝露された新生児/乳児が生後6ヶ月以内に生ワクチンである回旋体ウイルスワクチンを接種するべきか？
RMD患者には、ワクチンを個別に接種するのではなく、同じ日に複数のワクチンを接種することが条件付きで推奨。	非常に低い（間接的証拠のみ）	<b>PICO 22:</b> RMD患者には、標準化されたワクチン組み合わせを接種すべきか？

Bass AR et al., Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Mar;75(3):449-464

表3

	生ワクチン接種前に中止	生ワクチン接種後に中止
Glucocorticoids †	4 weeks	4 weeks
Methotrexate, azathioprine ‡	4 weeks	4 weeks
Leflunomide, mycophenolate mofetil, calcineurin inhibitors, oral cyclophosphamide	4 weeks	4 weeks
JAK inhibitors	1 week	4 weeks
TNF, IL-17, IL-12/23, IL-23, BAFF/BLyS inhibitors	1 dosing interval §	4 weeks
IL-6 pathway inhibitors	1 dosing interval ¶	4 weeks
IL-1 inhibitors		
Anakinra	1 dosing interval ¶	4 weeks
Rilonacept	1 dosing interval ¶	4 weeks
Canakinumab	1 dosing interval ¶	4 weeks
Abatacept	1 dosing interval §	4 weeks
Anifrolumab	1 dosing interval §	4 weeks
Cyclophosphamide, intravenous	1 dosing interval §	4 weeks
Rituximab	6 months	4 weeks
IVIG#		
300–400 mg/kg	8 months	4 weeks
1 gm/kg	10 months	4 weeks
2 gm/kg	11 months	4 weeks

Bass AR et al., Arthritis Care Res (Hoboken). 2023 Mar;75(3):449-464

文献

1. Vaccine 5th edition, [edited by] Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein, Paul A. Offit.2008, Saunders Elsevier
2. .Li et al. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19; J Biomed Sci (2020) 27:104
3. .Fernando PP et al., Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine; N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615
4. MJ Mantilla et al. Causes of death in patients with autoimmune and rheumatic diseases—a 16-year autopsy-based study Autops Case Rep, 2023; 13: e2023430
5. JA Shinh et al., Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis; Lancet ,2015, 258-265
6. Yun H et al., Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination; Arthritis Rheumatol.2016 Sep; 68(9): 2328–2337
7. Redeker I et al., Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register; Ann Rheum Dis. 2022 Jan; 81(1): 41-47
8. Johnson RW et al. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life; BMC Med. 2010 Jun 21; 8:37
9. Mehrotra-Varma J, et al. Hospitalization, Critical Illness, and Mortality Outcomes of COVID-19 in Patients With Rheumatoid Arthritis; ACR Open Rheumatol. 2023 Sep;5(9):465-473
10. Furer V, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases; Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):39-52.PMID: 31413005
11. AR Bass et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases; Arthritis Care Res. 2023;75(3): 449-464