

ワクチン接種と自己免疫疾患

ビアンカ・オリヴィエリ、コラード・ベテル、ジョヴァンナ・ザノーニ

概要:ワクチンは公衆衛生医療の最も効果的な手段の一つであり、数え切れない命を救い、生涯にわたる障害を予防する。ワクチンは非常に安全だが、リスクがまったくないワクチンは存在しないし、ワクチン接種後に有害事象は発生し得る。予防接種後の有害事象(AEFI)は、ワクチンによって引き起こされる真の副作用であるかもしれないし、ワクチン接種後に一時的に起こったものの、ワクチンによって引き起こされるものではない事象であるかもしれない。ワクチンに対する副作用の中でも最も恐れられているものの一つは、自己免疫疾患の引き金であり、これは免疫系の調節不全を特徴とする異種の疾患群である。現在、ワクチン接種と自己免疫疾患の発症との相関を説明し得るメカニズムは示されていない。更に、疫学的研究は、ワクチンが全身性自己免疫疾患を引き起こすという仮説を支持していない。確認された関連性は、非常に稀だが、インフルエンザ・ワクチン、特に古いワクチン製剤とギラン・バレー症候群、はしか・おたふく風邪・風疹(MMR)ワクチンと血小板減少症、との関連性しかない。SARS-CoV2 パンデミックゆえに、新しいタイプのワクチンが開発され、現在利用可能となっている。これらの新しいワクチンに対して、現在、厳密なワクチン安全性監視が進行中である。

1. 導入

ワクチンは公衆衛生医療の最も効果的な手段の一つであり、数え切れない命を救い、生涯にわたる障害を予防する。ワクチンは非常に効果的で安全性が高く、殆どが手頃な価格である。そのため、感染の発生率の減少だけでなく、それに関連する死亡率や罹患率の減少も可能になってきている。

ワクチンはしばしば、弱毒または殺菌された形態の微生物、その毒素、またはその表面タンパク質から得られる。伝統的に、ワクチンには4タイプ—弱毒性、不活化型(殺菌型)、サブユニット型(精製抗原)、無毒型(不活化毒性化合物)—ある。SARS-CoV2 パンデミックゆえに、mRNA ワクチンやウイルス・ベクター・ワクチンといった他のタイプのワクチンが、新技術によって開発され、現在利用可能となっている。ワクチンには、抗原に加えて、抗原への免疫応答を高めることのできるアジュバント、製剤の特徴を維持できる安定剤、製造過程での細菌や真菌の汚染を防ぐために使われ、時には微量の残留抗生物質を含む防腐剤、といった成分が含まれているかもしれない。

各国の予防接種プログラムは、非常に安全かつ効果的なワクチンを提供している。しかし、リスクと副作用がまったくないワクチンは存在しないし、ワクチン接種後に有害事象は折に触れ発生し得る。予防接種後の有害事象(AEFI)は、世界保健機関(WHO)によって「ワクチン使用と必ずしも因果関係のない、予防接種後に起こる不適切なあらゆる医療事象」と定

義されている。報告された AEFI は、ワクチンや予防接種過程によって引き起こされる副作用かもしれないし、予防接種後に一時的に起こったものの、それによって引き起こされるものではない事象であるかもしれない。AEFI は、有害事象を引き起こした具体的な原因に基づいて5つのカテゴリー——ワクチン製品関連反応、ワクチン品質欠陥関連反応、予防接種エラー関連反応、予防接種不安関連反応、偶発的事象——に分類できる。AEFI は、過半数を占め、非常に頻度の高い自己制限的な軽度反応から、重篤ながら稀な反応までの範囲があり得る。因果関係評価は、予防接種と AEFI との関連性に関する、一貫性、不一致性、不確定性として分類されるかもしれない確実性のレベルを判断するのに役立つように意図されている。個々の報告の因果関係評価は、WHO の分類に応じて査読委員会によって実施される。必要に応じて、潜在的な安全性シグナルを調査するために疫学的研究が計画される。ワクチンの安全性は、WHO およびその世界ワクチン安全性諮問委員会(GACVS)、欧州の欧州医薬品局(EMA)、米国の疾病管理予防センター(CDC)と食品医薬品局、各国の国内ワクチン監視システムといった、様々な機関の薬剤監視部門によって複数のレベルで実施される市販後監視を通じて継続的に監視されている。

ワクチンによって引き起こされる副作用は、自然感染によって引き起こされるものより頻度や重症度がはるかに低い。副作用の大半は、注射部位の痛みや発熱といった軽度なものであり、ごくわずかな症例が、非常に重篤な、または医療的注意を要するものかもしれない。ワクチン接種の大きな便益にも拘らず、ワクチン安全性に関する誤解は依然として国民の信頼に影響を与え、ためらいは予防接種プログラムへの定着を低下させ得る。ワクチンに対する副反応の中で最も恐れられているものの一つは自己免疫疾患の誘発である。

自己免疫疾患は、自己耐性の喪失によって引き起こされる異常な免疫応答を特徴とする異質な疾患グループである。これらの容態は全身性または臓器特異的であり得るが、いずれも、完全には解明されていない病因を有する。感染性因子、特にウイルスは、他の環境因子、性別因子、その他の内因性因子、遺伝的因子と後天的要因と併せて、これらの機序に関与しているように見える。自己免疫疾患の機序における微生物の役割を説明するために、分子擬態、エピトープ拡散、バイスタンダーの活性化、多クローン性活性化といった様々なメカニズムが提案されている。

ワクチンは長らく自己免疫疾患の発症に一つの役割を演じていると疑われてきた。この免疫学的関連性を説明するために提案されている主な仮説は、感染の場合とまったく同様のエピトープ擬態である。このメカニズムに応じて、ワクチンを使って投与された抗原は自己抗原と構造的に類似性を共有しているかもしれない。従って、ワクチン抗原に対する免疫応答は、構造的に類似した自己抗原を発現する他の宿主細胞にも及ぶ可能性があるだろう。関与している可能性のある第二のメカニズムはバイスタンダーの活性化である。抗原に非固有のメカニズムこそが、自己反応性 T 細胞の活性化を引き起こす。しかし、ワクチンと自己免疫疾患の因果関係を説明する機序メカニズムはまだ完全には解明されておらず、研究も困難である。

インフルエンザ・ワクチンとギラン・バレー症候群、はしか・おたふく風邪・風疹ワクチン(MMR)と血小板減少症、との稀な関連性を除き、自己免疫疾患の発症におけるワクチンの役割はまだ立証されていない。ワクチン接種と時間的に関連する関節炎、血管炎、中枢または末梢神経系の症状の多くの孤立症例や症例シリーズは、科学文献において AEFI として報告されている。それにも拘らず、ワクチン接種と慢性自己免疫疾患の発症との相関を説明できるメカニズムは現時点で示されていない。更に、疫学的研究は、ワクチンが全身性自己免疫疾患を引き起こすという仮説を支持していない。

このレビューで私たちは、自己免疫疾患を誘発する潜在的リスクに関して主に評価されたワクチンに関する利用可能な証拠を分析しようとする。更に、全身性自己免疫疾患に影響を受けた患者におけるワクチン接種管理の重要なポイントを強調しようとする。最後に、抗 SARS-CoV2 ワクチン接種後の自己免疫反応に関する最新の利用可能なデータを報告しようとする。

2.生ワクチン:はしか・おたふく風邪・風疹および水痘・帯状疱疹

ワクチンで予防可能なウイルス性疾患は重篤な合併症と稀な死亡を引き起こし得る。

はしかは、下痢(6%)、耳炎(7~9%)、肺炎(1~6%)、感染後脳脊髄炎(0.5/1,000)、亜急性硬化性全脳炎(1/100,000)といった合併症を引き起こし得る。脳炎の影響を受けた被験者の約 15%が死亡し、25%が脳損傷を負う。

おたふく風邪は重篤な合併症 ―無菌性髄膜炎(10%)、睇炎(4%)、脳炎(0.06~0.3%)、難聴(0.007%)、男性の最大 38%に精巣炎、女性の最大 5%に卵巣炎― を引き起こし得る。死亡率は 0.02%と推定される。妊娠初期 3 ヶ月間に感染した場合、流産のリスクが高まる。

風疹は通常軽度の疾患だが、妊娠 8 週間以内にこの感染が起こった場合、新生児の最大 85%が、難聴、失明、脳障害、心臓障害といった一つ以上の恒久的な欠損を持つかもしれない。出生後風疹は、特に小児において血小板減少性紫斑病と相関するが、ウイルスが持続する症例の場合、心筋炎や慢性関節炎とも相関する。

「水疱瘡」とも呼ばれる水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)感染は、10 歳未満の小児に多く見られる。二次感染や再発感染はウイルスの再活性化によって引き起こされ、「帯状疱疹」とも呼ばれる。水疱瘡感染は肺炎、無菌性髄膜炎や脳炎、横断性脊髄炎およびギラン・バレー症候群、心筋炎、関節炎、精巣炎、ぶどう膜炎、虹彩炎、肝炎といった重篤な合併症さえ引き起こし得る。

はしか、おたふく風邪、風疹の生ワクチンの利用可能性により、はしかの重篤な神経学的合併症はほぼ完全に排除され、先天性風疹の症例も劇的に減少した。これらのワクチンは現在、三種混合 MMR ワクチンとして接種されている。水痘ワクチンは単一抗原であるかもしれないし、はしか、おたふく風邪、風疹、水痘(MMRV)の組み合わせであるかもしれない。MMR ワクチン接種後に報告される最も顕著な有害事象は血小板減少性紫斑病であり、野生ウイルス感染後に記録される免疫介在性症状と一致するが、はるかに稀である。MMR ワク

チン接種後に、前部ぶどう膜炎、網膜症、血管炎、筋炎の非常に稀な症例も存在する。水痘ワクチン接種後に米国ワクチン有害事象報告システム(VAERS)に報告された AEFI 一脳炎、無菌性髄膜炎、顔面麻痺、関節炎、血小板減少症、血管炎、多形性紅斑、の症例、そして稀に、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群、の症例― は複数ある。しかし、この受動的監視システムは、疑われる副作用のデータを記録するが、因果関係は評価しない。特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は、MMR ワクチン接種後の稀な副作用として確認されている。血小板減少症の発症までの時間の中央値は、予防接種後 12~25 日だが、その範囲は 1~83 日である。しかし、ワクチン接種後の ITP のリスクは、これらのウイルスによる自然感染後のリスクよりも低い。実際、起因リスクは、MMR 接種 4 万回あたり血小板減少症約 1 症例であると推定されており、自然風疹感染後の血小板減少症は 3,000 件に 1 件で発生する。予防接種後の ITP の殆どのエピソードは 3 ヶ月以内に改善し、血小板減少症が最大 6 ヶ月持続することは稀である。

MMR ワクチン接種後の一過性関節痛(症例の 25%)および急性関節炎のエピソードが報告されている。これらの関節症状は、MMR ワクチンに存在する風疹ウイルス成分による。急性関節炎の発症は通常、予防接種の 6 週間以内に起こる。この期間以降は、関節炎がワクチンに関連している可能性は低い。女性、年齢、過去の血清反応性、特定の HLA タイプが、リスク因子となるかもしれない。しかし、風疹のワクチン接種を受けた女性の中で慢性関節症のリスク増加の証拠は存在しない。最近のシステマティック・レビューでは、ワクチン接種後に報告された関節炎の症例があまりにも異質で不完全なので、接種されたワクチンとの因果関係を確認できない点が指摘されている。

通常約 1 週間以内に恒久的な後遺症がないまま自然に治癒する MMR 関連の無菌性髄膜炎が報告されている。1989 年以前の疫学研究で、ワクチン接種関連のムンプス髄膜炎は 10 万回あたり 1 回未満のワクチン接種後に起きたことが明らかになった。1989 年以降、無菌性髄膜炎の症例が、異なる国において様々な頻度で増加していると報告されている。この増加は UrabeAM9 ムンプス株の存在による。この発見後、Urabe を含むワクチンは市場から撤退した。現在、MMR 予防接種と、無菌性髄膜炎、脳炎、脳症との関連性を示す証拠は存在しない。更に、MMR ワクチンと自閉症スペクトラム障害との間にも因果関係は存在しない。現時点で、MMR ワクチン接種とギラン・バレー症候群との統計的に有意な関連性を示すことは不可能である。しかし、リスクがあったとしても、それは非常に低いので、MMR ワクチンの使用、不使用の期間の間でギラン・バレー症候群の発生率を比較する疫学的研究では、たとえ大規模な集団であっても、そのリスクを示すことができない、ということを示唆するように見えるデータが存在する。更に、MMR ワクチン接種と炎症性腸疾患との関連を特定する証拠は不十分である。最近のメタ分析によると、MMR 予防接種と 1 型糖尿病(DM-1)、および多発性硬化症との関連を支持する証拠はない。

带状疱疹ワクチンは、高齢者の場合、带状疱疹の発生率およびヘルペス後神経痛の合併症を減らすために推奨される生ワクチンである。VAERS に報告された事象の症例対照研究では、

関節炎と脱毛症の場合(曝露していない被験者と比較してそれぞれ 2.2 倍と 2.7 倍の確率)を除き、ワクチン接種後の重篤な自己免疫事象のリスクが有意に増加していないことが示された。著者らは、带状疱疹ワクチンは比較的安全であり、自己免疫疾患を増悪または誘発する可能性は低い、と結論づけた。

3.組換え DNA ワクチン:B 型肝炎

B 型肝炎は、世界で 3 億 5 千万人以上に影響を及ぼし、肝硬変(5%)と肝がん(5%)の発症と関連する B 型肝炎ウイルス(HBV)によって引き起こされる感染症である。慢性 B 型肝炎感染は、肝外症状、主に免疫介在性症状と関連し、特に免疫複合体の形成と関連する。これには皮膚発疹、関節痛と関節炎、多発性神経炎、糸球体腎炎、結節性多発動脈炎(PAN)が含まれる。

HBsAg を発現させる組換え DNA 技術に基づく HBV ワクチン接種後に報告された自己免疫症状の頻度は、実施された数千万回の接種と比較して極めて低い。関節炎、関節リウマチ(RA)、血小板減少症、血管炎、脱髄性脳炎、その他の神経学的症状の症例が報告されている。また、シェーグレン症候群やクリオグロブリン血症の稀な報告もあった。

現在、HBV ワクチンと、脳炎、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、横断性脊髄炎、視神経炎、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、上腕神経炎、結節性紅斑、反応性関節炎、乾癬性関節炎、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、DM-1、線維筋痛症、全身性エリテマトーデス(SLE)の発症または増悪、血管炎、との因果関係を立証するだけの十分な証拠はない。科学文献は現在、ワクチン接種と血管炎との因果関係を確認していないが、HBV ワクチン接種キャンペーンにより、34%の症例で HBV 感染に関連する結節性多発動脈炎(PAN)の発症率が減少したと推定している。

WHO や WHO の GACVS、米国医学研究所(IOM)といった独立した科学機関は、HBV ワクチン接種と自己免疫症状との繋がりを見つけていない。

4.不活化ワクチン:インフルエンザ

インフルエンザは、毎年の冬季流行で数十万人の入院と数千人の死亡を引き起こし得る急性のウイルス性呼吸器疾患である。年間約 29 万~65 万人の季節性インフルエンザ関連呼吸器死亡(10 万人あたり 4.0~8.8 人)が起きると推定されている。高齢者はインフルエンザに関連する入院率と死亡率が最も高い。

ヒト・インフルエンザ・ウイルスには血清学的に異なる 3 つのタイプ —A 型、B 型、C 型— がある。A 型感染が最も頻度が高く、相対的な死亡率や罹患率を有する殆どの流行やパンデミックの原因である。表面抗原における抗原変異を徐々に起こすインフルエンザ A 型ウイルスと B 型ウイルスの能力ゆえに、毎年のワクチン接種と、接種されるインフルエンザ・ワクチン株の年次修飾が要求される。インフルエンザ・ワクチンにはいくつかの種類があるが、現在最も広く使われているのはサブユニットまたはサブビリオン(分裂)表面抗原を

含む不活化製剤である。

インフルエンザ・ウイルス感染は時に、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、癲癇、DM-1、シェーンライン・ヘノッホ症候群、抗リン脂質症候群、急性脳脊髄炎、血小板減少症、心筋炎といった自己免疫合併症に関与する可能性がある。インフルエンザ・ワクチン接種後、血管炎や、神経疾患(例えば、ギラン・バレー症候群)、シェーンライン・ヘノッホ症候群、リウマチ血管炎、顕微鏡的多発血管炎の稀な症例が記載されている。

インフルエンザ・ワクチンとギラン・バレー症候群に関して、1976 年の米国大規模ワクチン接種プログラム後に記録された症例の突然の急増は、豚インフルエンザ A 型/ニュージャージー/76 ワクチンに関連したものだ。そのため、同年にこのプログラムは停止された。実際、4,500 万人のインフルエンザ・ワクチン接種後に 362 症例のギラン・バレー症候群が発生し、ワクチン接種の 6〜8 週間後の期間におけるギラン・バレー症候群の相対リスクは 4.0〜7.6 の範囲だった。その後数年間、他のインフルエンザ・ウイルスでワクチンが調製されたが、ギラン・バレー症候群の症例に有意な増加は見られなかった。2009 年に接種された一価不活化インフルエンザ A 型(H1N1)ワクチンの場合でもギラン・バレー症候群のリスクのわずかな増加が記録され、接種者 100 万人あたり約 1.6 人という過剰症例だった。インフルエンザ・ワクチンとギラン・バレー症候群の関連性は綿密にモニタされ、季節によってはリスクがわずかに増加するものの、他の季節では増加しないことが指摘された。1981〜2014 年に発表された研究のメタ分析では、インフルエンザ・ワクチン接種が相対的にギラン・バレー症候群のリスクを 1.4 に増加させることが見出された。一方、大規模な後ろ向き研究では、インフルエンザ・ワクチンを含むいかなるタイプのワクチンであろうと、その接種後 180 日以内に小児または成人の患者においてギラン・バレー症候群のリスク増加やその再発は認められなかった。いずれにせよ、成人におけるインフルエンザ・ワクチン接種後のギラン・バレー症候群の帰属リスクは 100 万人中 1〜3 人と推定され、非常に稀な事象であることが確認された。しかし、インフルエンザ・ウイルス感染はインフルエンザ・ワクチン接種よりもギラン・バレー症候群を発症するリスクが高いことを考慮することが重要である。このようなことから、インフルエンザ・シーズン全体を通じてインフルエンザ・ワクチン接種はギラン・バレー症候群の発症リスクを低減する。

現在、数百万回接種しないとインフルエンザ・ワクチン接種後に起きる血管炎やその他の自己免疫疾患の症例報告は出てこない。特に、インフルエンザ・ワクチン接種後に血管炎を発症した患者 65 人が、45 件の発表済み報告から特定された。最近の研究では、自己免疫疾患の患者において、インフルエンザ・ワクチン接種と、疾患の増悪や有害事象に対するプライマリ・ケア診察との間に有意な関連性は見つかっていない。

5.被包性細菌による侵襲的感染に対するワクチン:髄膜炎菌性、肺炎球菌、ヘモフィルス属インフルエンザ B 型ワクチン

髄膜炎は殆どの国で公衆衛生上の問題であり、先進国では 10 万人あたり 1〜5 人、発展途

上国では 10 万人あたり 10～25 人の罹患率である。髄膜炎菌性髄膜炎に繋がる死亡率は 5～10%だが、劇症型敗血症では 15～20%に達する。

髄膜炎菌性ワクチンには 2 つのタイプ —髄膜炎球菌性結合型(MenC および四価 MenACWY135)と血清群 B 髄膜炎球菌性(MenB)ワクチン— がある。2002 年にフランスで実施された結合型および非結合型ワクチンを使った髄膜炎菌 C 型に対する大規模な予防接種キャンペーン中、最も頻繁な有害事象は局所的、神経学的、消化器系の反応であり、主に一時的で、重篤なものではなかった。血清病、関節炎、紫斑病、顔面麻痺、多発性硬化症、髄膜炎を含む、報告された重篤な有害事象は 13 例しかなかった。両ワクチン間で有害事象報告の率に有意差は認められなかった。髄膜炎球菌性結合型四価ワクチンを使った予防接種は、特定の安全性懸念や自己免疫症状とは関連しなかった。合計 200 万人以上のワクチン接種を受けた青少年を対象とした 2 つの大規模な研究は、髄膜炎球菌性結合型ワクチン接種とギラン・バレー症候群との間に関連性がないことを確認した。

肺炎連鎖球菌によって引き起こされる肺炎球菌感染症は、世界の小児において、ワクチン予防が可能である主要な死因の一つであり、5 歳未満の推定死亡率は年間 100 万人あたり 1.4 人である。侵襲性感染の合併症には、聴覚障害、敗血症、敗血症性関節炎、骨髓炎、肺炎、髄膜炎が含まれる。肺炎球菌ワクチンは 2 つのタイプ —結合型ワクチンと多糖体ワクチン— がある。肺炎球菌接合型ワクチンの導入により、浸潤性肺炎球菌疾患を含む肺炎球菌感染症の発生率が大幅に減少した。

結合型肺炎球菌ワクチンは高いレベルの安全性を示した。ワクチン接種と時間的に相関する稀な免疫介在性有害事象(例えば、血管炎、血小板減少症、関節炎、関節痛など)が受動的医薬品安全性監視システムに報告されているが、因果関係は仮説的なものに留まる。特に、乳児における七価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)接種と川崎病との関連性は見つかっていない。

ヘモフィルス属インフルエンザ b 型(Hib)は、小児における細菌性髄膜炎、肺炎、敗血症の一般的な原因だが、蜂窩織炎(しばしば顔面性)、敗血症性関節炎、骨髓炎を引き起こす可能性もある。15～30%の症例で神経障害を伴う身体障害を引き起こす可能性があり、死亡率は 5%で、人生の後半期に最もリスクが高い、推定される。

これまでのところ、Hib と自己免疫症状の発症との間に有意な関連性は報告されていない。小児において、ワクチン接種後に DM-1 を発症するリスクが増加するという仮説は、その後の更なる研究によって否定された。

6. ヒト・パピローマ・ウイルス・ワクチン

ヒト・パピローマ・ウイルス(HPV)感染は、最も一般的な生殖器の性経路ウイルス感染であり、子宮頸がんの主な原因である。子宮頸がんの罹患率は年間約 50 万症例、死亡率は年間約 25 万症例である。

HPV ワクチンは子宮頸がんの発生率を減らす重要な手段である。これまでに、3 つのタイ

プのワクチン —1つの九価ワクチン、1つの四価ワクチン、1つの二価ワクチン— が市場に出ている。これらのワクチンには、組換え DNA 技術で得られた非感染性ウイルス様粒子が含まれている。四価ワクチンに関して、VAERS システムが 18 ヶ月間にわたり収集した有害事象報告に関する認可後研究が実施された。合計で 51 症例の自己免疫疾患が報告された(うち 26 件は未特定、18 件は SLE、13 件は RA、4 件は混合結合組織疾患、1 件は硬皮症、1 件は皮膚筋炎、1 件はシェーグレン症候群)。著者らは、報告された有害事象の大半は、他のワクチン接種後に報告されたものと比較して頻度が増加していない、と結論づけた。ある研究では、20 ヶ国の、使用に対する認可後監視プログラムにおいて四価ワクチンの効果と安全性が定義され、自己免疫の問題に関しても一般的な安全性が示された。別の研究では、HPV ワクチンの複数回のワクチン接種後の 3 年間の観察期間後、人口の大部分で自己免疫疾患の有意な増加は認められなかった。

HPV ワクチン接種が自己免疫疾患の発症に寄与するかもしれないという理論的仮説にも拘らず、最近の大規模研究は安心できる結果を提供している。デンマークとスウェーデンで実施された大規模な集団ベースのコホート研究では、女性の四価 HPV ワクチン 69 万 6 千回以上の接種を分析し、複数の自己免疫症状および神経症状との因果関係を支持する一貫した証拠は見つからなかった。これらのデータは、フランスの大規模症例対照研究でも確認された。スウェーデンとデンマークの国内データの分析では、HPV ワクチン接種後に多発性硬化症やその他の脱髄疾患のリスク増加は認められなかった。20 の研究(12 のコホート研究、6 の症例対照研究、2 のランダム化比較試験)を含むメタ分析では、HPV ワクチン接種は自己免疫疾患のリスク増加と関連しないことが示された。22 の研究から成る別のメタ分析では、DM-1、免疫性血小板減少性紫斑病、慢性甲状腺炎が HPV ワクチン接種後に最も頻繁に報告された、と明らかにした。しかし、この研究では、HPV ワクチンと自己免疫疾患やその他の希少疾患との間に明確な関連性の欠如が示された。

フランスの 200 万人以上の若い少女を対象とした大規模なコホート研究では、年間 100,000 人あたり未曝露者(23 症例)0.4 人に対して曝露者(20 症例)1.4 人という罹患率のギラン・バレー症候群を除き、HPV ワクチン接種の曝露後に自己免疫疾患の発症率は増加しなかった、と報告された。しかし、これらのデータは他の研究によって確認されていない。最近のオーストラリアの研究では、11 年間の市販後調査から AEFI が検証された。自己免疫疾患、体位性頻脈症候群、原発性卵巣機能不全、ギラン・バレー症候群、複合性局所疼痛症候群、静脈血栓塞栓症が低い割合で報告されており、分析では因果関係を示唆する予期せぬパターンは明らかにされなかった。

7.SARS-CoV2 ワクチン

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型(SARS-CoV2)は、2020 年の世界的なパンデミックの原因となったコロナウイルス 2019(COVID-19)を引き起こす RNA ウイルスである。COVID-19 はウイルス期から始まり、患者の約 80%が無症状または軽度の症状になる。残

りの 20%の症例では、疾患はしばしば、免疫系の過敏な段階を特徴とする重篤かつ深刻なものとなる。最も重篤な症例は、凝固性亢進、引き続き臓器不全の状態に進行する可能性がある。このため、抗ウイルス薬や副腎皮質ステロイドに加えて、自己免疫炎症性疾患に通常用いられるいくつかの治療法(例えば、トシリズマブ、バリシチニブ、アナキンラなど)が、重症の COVID-19 の治療にも試みられている。免疫系は SARS-CoV2 感染において、感染を制御する活性と、疾患の急性進行に関与する調節不全応答との両方に対して、二重の役割を果たしているように思える。従って、この免疫調節不全が耐性の喪失を誘発し、慢性炎症を引き起こす可能性がある、と仮説が立てられた。実際、COVID-19 感染の間に抗核抗体といった自己抗体産生の多くの症例が報告されている。SARS-CoV2 感染に続く自己免疫疾患の様々な症例報告 — 免疫性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、ギラン・バレー症候群、ミラー・フィッシャー症候群、抗リン脂質症候群、川崎様疾患 — が文献に記載されている。

現在、COVID-19 に対する安全かつ効果的なワクチンを作るために、多くの異なる技術が研究され、開発されている。現在市場に出ているワクチンのタイプは、mRNA ワクチンとウイルス・ベクター・ワクチンである。現在、研究により、利用可能なワクチンの安全性と有効性が全般的に確認されている。しかし、最近では、アデノウイルス・ベクター・ワクチン接種の 5~16 日後にワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症(VITT)の稀な症例が報告されている。患者の多くは平均年齢 36 歳(22~49 歳の範囲)の女性だった。VITT は、脳静脈血栓症、内臓静脈血栓症、肺塞栓症、その他のタイプの血栓症といった、しばしば変則的部位に見られる血栓現象に関連した重度の血小板減少症から成る。同時に複数の血栓性イベントを経験する患者もいれば、播種性血管内凝固症候群(DIC)を起こす患者もいる。大多数の患者で転帰は致命的だった。VITT の患者では、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)により血小板因子 4(PF4)-ポリアニオン複合体への高レベルな抗体が確認された。ヘパリン誘発性血小板減少症(HIT)とは対照的に、ヘパリンが存在しなくても抗体の PF4 への結合が起きた。これらの抗体が、ワクチン接種の強い炎症刺激によって誘発される PF4 に対する自己抗体なのか、PF4 および血小板と交差反応するワクチン誘発性抗体なのかは依然として不明である。アデノウイルスが血小板に結合して活性化を誘導できることはよく知られているが、1~2 週間前の 500 μ L のワクチン注射に含まれていたアデノウイルスの量が、その後の血小板活性化に寄与するとは考えにくいように思える。もう一つの仮説は、DNA と RNA のいずれも PF4 と多分子複合体を形成できるため、これらの PF4 反応性抗体に対するトリガーはワクチン中の遊離 DNA である、というものである。

ワクチンに関連する静脈血栓塞栓症のリスクは、一般集団における背景リスクよりも高いようには見えない。これらのデータは、SARS-CoV2 ワクチンに対する好ましいリスク便益比を評価するうえで重要である。これらの新しいワクチンの緊密な安全性監視を継続することが不可欠である。

他の自己免疫症状については、抗 SARS-CoV2 ワクチン接種後のギラン・バレー症候群の症

例報告が記載されている。しかし、これらの新しいワクチンの免疫介在効果を評価するためには更なる研究が必要である。

8. アジュバントと自己免疫疾患

特定の抗原に対する免疫応答を高めるために、様々なアジュバントがワクチンに追加される。アジュバントはアルミニウム塩、油(完全または不完全フロイント・アジュバントなど)、バイロソーム、水中油乳剤、免疫調節複合体(サポニン、ISCOM といった)を基にできる。スクアレン、モンタニド、リポバント、生体異物アジュバントといった新しいアジュバントも存在する。既知の自己免疫疾患の発症におけるアジュバントの役割について、ある研究では、アジュバントを含むパンデミック・インフルエンザ A/H1N1 ワクチンとアジュバントなしのワクチンを比較し、自己免疫症状の報告頻度に有意な差は見られなかったことが示された。

アジュバント誘発性自己免疫/自己炎症症候群(ASIA)と呼ばれる仮説的な自己免疫疾患が提唱されている。ASIA は、アジュバント(シリコーン、テトラメチルペンタデカン、プリスタン、アルミニウムなどといったような)の投与後に起きる幅広く異なった症状や状態を含む。この症候群の診断基準は非常に広範に体系化されている。アジュバントを含むワクチン、特に HBV、インフルエンザ、HPV ワクチンは、この症候群の存在を仮説した著者らによって支持された ASIA の様々な原因の一つとして数えられている。しかし、疾患の臨床症状とワクチン・アジュバントの使用との因果関係は証明が難しく、様々な研究では、アジュバントが自己免疫疾患の発症に果たす役割について確認されていない。更に、アレルギー特異的免疫療法を受けており、HIV および HPV ワクチン接種者と比較して 3~5 年にわたり 100 倍から 500 倍のアルミニウムを注射により摂取した患者を対象として行われた研究で、ASIA 症候群の診断基準の一貫性が疑問視されている。アルミニウム含有アレルギー免疫療法製剤を摂取した患者は自己免疫疾患の発生率が低かった。

9. リウマチ性自己免疫疾患の患者へのワクチン接種

自己免疫性炎症性リウマチ疾患の患者は、インフルエンザ、肺炎球菌、带状疱疹、HPV 感染といったワクチンで予防可能な感染症のリスクが高まる。このため、これらの感染症の予防はこれらのタイプの患者にとって不可欠である。リウマチ疾患患者へのワクチン接種に関する欧州リウマチ学会(EULAR)の推奨事項が最近発表された。一般的には、リウマチ疾患の休止期に、患者にワクチン接種を行い、可能であれば免疫抑制、特に B 細胞枯渇療法を始める前に予防接種を計画することが望ましい。全身性糖質コルチコイドや疾患修飾抗リウマチ薬(DMARD)を使った治療中に患者に非生ワクチンを投与する可能性もあるが、生ワクチンの接種は慎重に検討されるべきである。臨床現場では、インフルエンザ・ワクチンと肺炎球菌ワクチンはこれらの患者に強く推奨されており、黄熱病といった生ワクチンは避けるべきである。

主な懸念は、ワクチン接種が既存の自己免疫疾患の増悪や進行を引き起こすかもしれない点である。自己免疫疾患の患者に推奨されるワクチンのリスク/便益評価は、殆どの症例でワクチン接種を支持する。ワクチン関連疾患の増悪の可能性については限られたデータしか発表されていない。例えば、HPV ワクチン接種後の SLE の発症と増悪に関する複数の症例報告や症例シリーズが発表されているが、より大規模な研究では、ワクチン接種と未接種の患者どうして SLE の発症率も増悪率も増加を示していなかった。ワクチンが多発性硬化症を引き起こしたり増悪させたりし得る可能性は評価されたが、関連性は見つかっていない。特に、B 型肝炎、破傷風、インフルエンザ・ワクチンは、多発性硬化症を増悪させなかった。

10. 結論

自己免疫疾患は複雑な多因子の病因を持ち、多くの因子がその発症に寄与し得る。このため、ワクチン接種と、自己免疫疾患や免疫介在性現象の発症との考えられ得る繋がりを評価するために、ワクチンも時間を迫って研究され、監視されてきた。しかし、ワクチン接種と AEFI の因果関係はごく一部の症例でしか突き止められていない。更に、ワクチン接種後の AEFI は、野生微生物の感染によって生じるものよりも有意に低いため、ワクチンの高い安全性プロファイルを裏づけている。ワクチン接種についての疑念や偏見は、十分なワクチン接種対象範囲の達成に対する障害となり得る。実際、ワクチンは非常に上手くいっており、多くの人が、ワクチンが予防する疾患を直接経験したことが一度もない。感染が自己免疫疾患の機序に寄与することは証明されているが、ワクチンとしてこれは非常に稀である。このため、ワクチンは患者を、感染疾患からだけでなく、自己免疫症状を含む合併症からも守る可能性を秘めている。それにも拘らず、特に SARS-CoV2 に向けて開発されたような新しいワクチンの場合、ワクチン接種の安全性を評価し、潜在的な兆候を特定し、予防接種手順の信頼性を維持するために AEFI モニタリングを継続することが重要である。