

COVID-19 ワクチンに関する日本神経学会の見解

第4版(2021年8月26日)

はじめに

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対するmRNA ワクチンの接種がわが国でも開始されました。海外における有効性や安全性に関する情報が蓄積されつつありますが、神経筋疾患に焦点を絞った有効性や安全性についてのエビデンスは十分ではなく、基本的に国内外におけるエキスパートオピニオンになります。つまり本文書は現時点での日本神経学会の見解ではありますが、必ずこれに従わなくてはいけないというものではありません。最終的には患者さん、ご家族との協働意思決定(shared decision making)を通して、ワクチン接種を受けるかどうかを決めることになります。議論のための情報として、ご使用いただければ幸いです。

なお本見解は、表1に示す10個の質問に答える形式でお示しいたします。

表1. 10個の質問

- | |
|--|
| Q1:COVID-19 ワクチンを、神経疾患(脳卒中、認知症、神経難病)患者さんに接種を推奨するか？ |
| Q2:COVID-19 ワクチンの副反応は、神経疾患(脳卒中、認知症、神経難病)患者さんで問題になるか？ |
| Q3:COVID-19 ワクチンを免疫介在性中枢神経疾患患者さんに接種を推奨するか？ |
| Q4:COVID-19 ワクチンの副反応は、免疫介在性中枢神経疾患患者さんで問題になるか？ |
| Q5:COVID-19 ワクチンを免疫介在性末梢神経疾患患者さんに接種を推奨するか？ |
| Q6:COVID-19 ワクチンの副反応は、免疫介在性末梢神経疾患患者さんで問題になるか？ |
| Q7:COVID-19 ワクチンを免疫介在性筋疾患患者さんに接種を推奨するか？ |
| Q8:COVID-19 ワクチンの副反応は、免疫介在性筋疾患患者さんで問題になるか？ |
| Q9:神経筋疾患で筋萎縮が著明な患者では、COVID-19 ワクチンをどのように接種しますか？ |
| Q10:アストラゼネカ・ワクチンの効果と接種時の注意点はどのようなものですか？ |

Q1:COVID-19 ワクチンを、神経疾患(脳卒中、認知症、神経難病)患者さんに接種を推奨するか？

A:現時点では神経疾患(脳卒中、認知症、神経難病)を対象とした有効性と安全性についてのエビデンス・情報はありません。しかし、アメリカ神経学会は「ハイリスク患者への COVID-19 の蔓延を緩和するために、資格のあるすべての脳神経内科医が COVID-19 ワクチンを接種することを強く推奨し、資格のあるすべての患者にワクチンを接種することを支持する」との見解を発表しています¹⁾。また、日本では重症化リスクを踏まえ、①医療従事者等への接種、②65 歳以上の高齢者、③基礎疾患を有する者や高齢者施設等の従事者の順番で接種が進められる予定になっています。神経疾患患者さんの多くが高齢者で基礎疾患を有していることから、COVID-19 重症化のリスクが高いとも考えられますので、COVID-19 ワクチン接種の対象になっている患者さんは基本的に接種することが望めます。ワクチン接種のご検討に際しては下記の情報を参考にしてください。

● COVID-19 ワクチンの有効性について

臨床試験では接種群と対照群の COVID-19 発症率の比較により、ファイザー・ワクチンは 95.0%²⁾、モデルナ・ワクチンは 94.1%³⁾、アストラゼネカ・ワクチンは 70.4%⁴⁾のいずれも高い有効率が示されています。また、年齢層ごとの有効性評価では、ファイザー・ワクチンの臨床試験では、55 歳以下で 95.6%、56 歳以上で 93.7%、65 歳以上で 94.7%の有効率がみられていますが、75 歳以上では対象者数が十分でなく評価できていません²⁾。モデルナ・ワクチンの臨床試験では、65 歳未満で 95.6%、65 歳以上で 86.4%の有効率でしたが、それ以上の年齢層では評価されていません³⁾。アストラゼネカ・ワクチンの臨床試験でも、接種群における 70 歳以上の割合は 5.1%にすぎず評価は不十分です⁴⁾。いずれのワクチンも 75 歳を超える高齢者での有効性については今後の検討課題と考えます。

それぞれの臨床試験には基礎疾患(慢性呼吸器疾患、糖尿病、悪性疾患など)のある人も含まれており、その割合はファイザー・ワクチンの臨床試験の接種群では 20.9%²⁾、モデルナ・ワクチンでは 27.2%³⁾、アストラゼネカ・ワクチンでは 24.7%⁴⁾を占めます。しかし、それぞれの基礎疾患ごとの有効性の評価は十分ではなく、今後の検討が必要と考えられます。

● 優先接種対象者について

政府は重症化リスクの大きさと医療提供体制の確保等を踏まえ、①医療従事者等への接種、②65 歳以上の高齢者、③高齢者以外で基礎疾患を有する者と高齢者施設等(障害者施設等を含む)の従事者の順番で接種を進める予定にしています。

基礎疾患としては 14 種類の疾患・病態と BMI(body mass index)30 以上を満たす肥満の人が対象です(表 2)．基礎疾患の申し出にあたっては医師の診断書は不要とされており、これらの疾患をもつ患者さんは希望することで優先接種の対象になります。

表 2. 高齢者以外の優先接種対象者

(1)以下の病気や状態の方で、通院/入院している方
① 慢性の呼吸器の病気
② 慢性の心臓病(高血圧を含む)
③ 慢性の腎臓病
④ 慢性の肝臓病(肝硬変等)
⑤ インスリンや飲み薬で治療中の糖尿病または他の病気を併発している糖尿病
⑥ 血液の病気(ただし、鉄欠乏性貧血を除く)
⑦ 免疫の機能が低下する病気(治療中の悪性腫瘍を含む)
⑧ ステロイドなど、免疫の機能を低下させる治療を受けている
⑨ 免疫の異常に伴う神経疾患や神経筋疾患
⑩ 神経疾患や神経筋疾患が原因で身体の機能が衰えた状態(呼吸障害等)
⑪ 染色体異常
⑫ 重症心身障害(重度の肢体不自由と重度の知的障害が重複した状態)
⑬ 睡眠時無呼吸症候群
⑭ 重い精神疾患や知的障害(ただし、特定の要件を満たす必要がある)
(2)基準(BMI 30 以上)を満たす肥満の方

● 変異株とワクチンの効果について

一般論として、ウイルスは絶えず変異を起こしていくものですが、それによりワクチンの効果が即座に失われるわけではありません。わが国でも広がりつつあるイギリス変異株(N501Y 変異)では、感染力(伝播力)が36%から75%上昇すると推定されていますが、ファイザー・ワクチンで誘導される抗体による中和作用には若干の減少がみられるものの、ワクチンの有効性には大きな影響はないとされています^{5,6)}。一方、南アフリカの変異株とブラジルの変異株(E484K 変異)は、COVID-19 回復期抗体の中和作用から回避する変異株であることが報告されており、ワクチンの有効性に影響が出ることを懸念されています。実際に、ファイザー・ワクチンを2回接種後に誘導される抗体の中和活性は、E484K 変異をもつ SARS-CoV-2 では幾何平均で3~4分の1に低下することが報告されています⁷⁾。今後の感染拡大に注意するとともに、それを早期に察知できるサーベイランス体制の構築が必要とされています。

● 有効性の持続期間について

モデルナ・ワクチンでは、2回接種後3か月を経過しても、中和抗体は若干の低下はあるものの一定レベル維持されることが分かっています⁸⁾。しかし、ワクチンの臨床試験は2020年の夏以降に開始されたものであり、有効性の持続期間に関する情報はありません。今後、臨床試験のようにコントロールされた条件下ではないリアルワールドにおける有効性を経時的に評価することで、有効性の持続期間を割り出していく必要があると考えられます。

● 不顕性感染の予防効果について

ワクチンの有効率は発症を指標としたものであり、感染を指標としたものではありません。ワクチン接種者でも不顕性感染が起き、無症状病原体保有者として感染源になる可能性があります。アストラゼネカ・ワクチンの臨床試験では、無症状病原体保有者の割合は接種群で1.4%、対照群で1.8%と統計学的な有意差はなく、不顕性感染者を減らす効果は確認されませんでした⁴⁾。COVID-19 ワクチンは接種が開始されたばかりですので実社会での有効率の評価はこれからになりますが、ワクチン接種が順調に進んでいるイスラエルの大規模観察研究では、予防接種を受けた人は予防接種を受けていない人と比較して、無症候性感染のリスクが90%減少したことが報告さ

れ⁹⁾、国民のワクチン接種が進むことで感染拡大が予防できる可能性があるとも考えられます。なお、イスラエルでは南アフリカの変異株とブラジルの変異株(E484K 変異)の感染例が少ないため、これら変異株に対する有効性は確認できていません。

COVID-19 のパンデミックはワクチンだけで制御できるものではありません。ワクチンは感染対策のひとつとしてとらえて、COVID-19 の蔓延状況が改善するまでは、マスク、手洗い、混雑した屋内環境の回避等の基本的な感染対策をこれまで通り維持する必要があります。

参考情報

- COVID-19 ワクチン接種に関するアメリカ神経学会の見解声明

<https://www.aan.com/policy-and-guidelines/policy/position-statements/aan-position-statement-on-covid-19-vaccination/>

- 厚生労働省「新型コロナワクチンについて」

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html

- 国立感染症研究所「新型コロナワクチンについて 第1版」

https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/corona_vaccine.pdf

- NEJM のワクチン Q&A: Covid-19 Vaccine Resources: Your Questions Answered

<https://www.nejm.org/covid-vaccine/faq#Clinicians>

- 日本感染症学会「COVID-19 ワクチンに関する提言」

https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=43

- 日本医学会連合「COVID-19 ワクチンの普及と開発に関する提言」

<https://www.jmsf.or.jp/uploads/media/2021/03/20210322164324.pdf>

Q2:COVID-19 ワクチンの副反応は、神経疾患(脳卒中、認知症、神経難病)患者さんで問題になるか？

A:ワクチンの副反応とは、ワクチン自体によって誘導された健康上の不利益を指しますが、副反応がまったくないワクチンはありません。接種部位には疼痛や腫脹などの局所反応がみられたり、一定の頻度で発熱や倦怠感などの全身症状も一過性にみられます。ごくまれに、接種直後のアナフィラキシーなどの重篤な副反応も発生します。現時点では神経疾患(脳卒中、認知症、神経難病)を対象とした COVID-19 ワクチンの副反応についてのエビデンス・情報はありますが、海外で高齢者や基礎疾患のある方にも接種が進んでいる中、副反応は一過性のものに限られ、アナフィラキシー以外には重篤な健康被害はみられていないことから、COVID-19 に罹患して重症化するリスクに比べると、ワクチンの副反応のリスクは小さいものと考えられます。ワクチンの副反応については下記の情報を参考にしてください。

● 副反応の種類と頻度について

海外の臨床試験では、局所反応として疼痛の頻度が 70～80%と高く、発赤や腫脹は 10%程度に認められています。全身反応として倦怠感、頭痛、悪寒、筋肉痛、関節痛の頻度が高く、3～80%にみられました。発熱(38℃以上)は 1 回目の接種後では少ないですが、2 回目では 10～17%にみられています²⁻⁴⁾。また、これらの全身反応は1回目より 2 回目に、また高齢者よりも若年者で頻度が高い傾向があります²⁻⁴⁾。ファイザー・ワクチンの国内臨床試験の結果は海外の臨床試験の結果と大きな違いはありません¹⁰⁾。

● アナフィラキシーショックの頻度と機序について

ファイザーとモデルナのワクチンでは、接種後に重度の過敏反応であるアナフィラキシーが発生していることが報告されています。米国の調査で、その頻度は 100 万接種当たり 4.5 とされています¹¹⁾。女性に多く、接種後 15 分以内に 77.4%、30 分以内に 87.1%が発症しています^{12,13)}。この頻度は、すべてのワクチンでの頻度 1.31/100 万接種に比べて高くなっています¹⁴⁾。

アナフィラキシーの機序として、ファイザーおよびモデルナ・ワクチンでは有効成分である mRNA がリポソーム類似脂質ナノ分子(lipid nanoparticle: LNP)に封入されており、その LNP を形成する脂質二重膜の水溶性を保持

するために使用されてポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) が原因と考えられています。PEG は薬剤や化粧品に使用されているため、これらに対するアレルギーを持っている方はとくに注意が必要です。

国内では医療従事者への優先接種において、2021 年 3 月 11 日時点でファイザー・ワクチンが 181,184 人に接種され、副反応疑い報告としてアナフィラキシー (疑いを含む) が 37 件報告されています (20.4 件/10 万接種)。

1 人を除きすべて女性にみられ、いずれも回復しています¹⁵⁾。アナフィラキシーなど重篤な副作用については、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会で報告例ごとに検証が行われています。

● ワクチンの接種を受けられない人と接種に注意が必要な人について

ワクチンを受けられない不適当者が示されています (表 3)。

表 3. ワクチンの不適当者

- 発熱している者
- 重い急性疾患にかかっている者
- ワクチンの成分に対し、アナフィラキシーなど重度の過敏症の既往歴のある者
- 上記以外で予防接種を受けることが不適当な状態にある者

また、ワクチン接種に注意が必要な要注意者として以下が示されています (表 4)。

表 4. ワクチンの要注意者

- 過去に免疫不全の診断を受けた人、近親者に先天性免疫不全症の方がいる者
- 心臓、腎臓、肝臓、血液疾患や発育障害などの基礎疾患のある者
- 過去に予防接種を受けて、接種後 2 日以内に発熱や全身性の発疹などのアレルギーが疑われる症状が出た者
- 過去にけいれんを起こしたことがある者
- ワクチンの成分に対して、アレルギーが起こるおそれがある者
- 抗凝固療法を受けている人、血小板減少症または凝固障害のある者 (筋肉内注射のため接種後の出血に注意が必要)

アナフィラキシーの診断と対応として、通常はワクチン接種後少なくとも 15 分間、過去に重いアレルギー反応を起こしたことがある人や、ワクチンや医薬品で即時型アレルギー反応を起こしたことがある人は、ワクチン接種後少なくとも 30 分間観察することが望ましいとされています。

- 接種を受ける際の同意について

COVID-19 の発症予防のためにワクチンの接種が勧められていますが強制ではありません。ワクチン接種による感染症予防の効果と副反応のリスクについてしっかり情報提供を行ったうえで、患者さん自身の同意がある場合に限り、接種が行われます。

参考情報

- 厚生労働省「新型コロナワクチンについて」

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html

- NEJM のワクチン Q&A: Covid-19 Vaccine Resources: Your Questions Answered

<https://www.nejm.org/covid-vaccine/faq#Clinicians>

日本感染症学会「COVID-19 ワクチンに関する提言」

https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=43

- 日本アレルギー学会「新型コロナウイルスワクチン接種にともなう重度の過敏症（アナフィラキシー等）の管理・診断・治療」

https://www.jsaweb.jp/modules/about/index.php?content_id=81

- 日本医学会連合「COVID-19 ワクチンの普及と開発に関する提言」

<https://www.jmsf.or.jp/uploads/media/2021/03/20210322164324.pdf>

Q3:COVID-19 ワクチンを免疫介在性中枢神経疾患患者さんに接種を推奨するか？

A:上記の設問に対する推奨は、受けている免疫療法によって異なります。主な免疫介在性中枢神経疾患として、多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMOSD)、自己免疫性脳炎(Autoimmune encephalitis/encephalopathy, AE)を取り上げます。いずれの疾患においても、無治療の場合は接種を推奨します。免疫治療を受けている場合でも接種を推奨しますが、接種の時期は主治医と患者でよく相談することが望ましいです。上記 3 疾患に共通して、ステロイドパルス療法を受けている場合は、最終ステロイド投与から 5 日後以降にワクチンを接種します。MS でフィンゴリドやシポニドを新規に開始する場合は、ワクチン接種後 4 週以降に開始することが望ましいです。MS でオファツムマブ(2021 年 3 月 23 日承認)を治験延長期間で投与を受けている場合や新規に投与を開始する場合は、投与前後 4 週間を開けてワクチンを接種することが望ましいですが、オファツムマブ投与間隔が開くことで MS の再発のリスクが増えないよう主治医と患者はよく相談することが不可欠です。また NMOSD や AE でリツキシマブの投与を受けている場合や NMOSD でイネビリズマブ(2021 年 3 月 23 日承認)の投与を受けている場合は、最終投与から 12 週以降に接種することが望ましいです。NMOSD でサトラリズマブを投与している場合は、ワクチン接種はサトラリズマブ投与 3 週後に実施することが望ましいです。いずれの場合も再発のリスクが増えないようよく相談することが大切です。具体的には表 5 と、巻末の付記をご参照いただきたいと思います。

表 5. 医療保険で承認されている薬剤と治験等で使用されている薬剤

免疫療法の機序	薬剤等	対象疾患	回答	付記 (22 ページ)
無治療	なし	MS	接種を推奨	1.1.
		NMOSD	接種を推奨	2.1.
		AE	接種を推奨	3.1.
免疫調整療法	インターフェロンベータ, グラチラマー酢酸塩	MS	接種を推奨	1.2.

免疫抑制療法	テクフィデラ, アザチオプリン, ネオーラル, シクロスポリン, シクロホスファミド, ステロイド 少量持続	MS	接種を推奨	1.3.
		NMOSD	接種を推奨	2.2.
		AE	接種を推奨	3.2.
T 細胞のリンパ 節へのトラッピ ング	フィンゴリモド・シポニモド	MS	接種を推奨(治療薬を新規開始 の際は, ワクチン接種を終えて 4 週後に開始)	1.4.
T 細胞の中樞 神経への浸潤 阻害	ナタリズマブ	MS	接種を推奨	1.5.
抗 B 細胞抗体	オフアツムマブ, リツキシマ ブ, イネビリズマブ	MS	接種時期に注意し可 (オフアツムマブ投与前後 4 週を 避けて接種)	1.6.
		NMOSD	接種時期に注意し可 (リツキシマブ, イネビリズマブ最 終投与から 12 週以降に接種)	2.3.
		AE	接種時期に注意し可 (リツキシマブ最終投与から 12 週以降に接種)	3.3.
抗補体療法	エクリズマブ	NMOSD	接種を推奨	2.4.
抗サイトカイン 療法	サトラリズマブ	NMOSD	接種時期に注意し可 (最終サトラリズマブ投与3週後に 接種)	2.5.

ステロイドパルス療法	メチルプレドニゾロン	MS	接種時期に注意し可 (最終ステロイド投与から5日後以降に接種を受ける)	1.7.
		NMOSD	接種時期に注意し可 (時期は同上)	2.6.
		AE	接種時期に注意し可 (時期は同上)	3.4.
血液浄化療法	単純血漿交換, 免疫吸着, 二重濾過血漿分離交換	MS	接種を推奨	1.8.
		NMOSD	接種を推奨	2.7.
		AE	接種を推奨	3.5.
免疫グロブリン 大量静注(免疫調節, マクロファージ機能制御等)	免疫グロブリン	視神経炎 (NMOSD等含む)	接種を推奨	2.8.
		AE	接種を推奨	3.6.

Q4:COVID-19 ワクチンの副反応は, 免疫介在性中枢神経疾患患者さんで問題になるか？

A: 日本で現在使用可能, もしくは近く使用可能になるであろう mRNA, ウイルスベクターCOVID-19 ワクチンにおいて, MS 患者が健常人に比べ, 副反応のリスクが高いというデータはありません¹⁶⁾. また, ワクチン接種により MS が増悪するというデータもありません¹⁶⁾. ワクチン接種(特に2回目の接種)による発熱で, 一時的に MS の症状が悪化する可能性はありますが, ワクチンをしないことによる COVID-19 に罹患するリスクの方を重視すべきです. NMOSD および AE においても同様と考えられます.

Q5:COVID-19 ワクチンを免疫介在性末梢神経疾患患者さんに接種を推奨するか？

A: 免疫介在性末梢神経疾患とは、ギラン・バレー症候群 (GBS)、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)、多巣性運動ニューロパチー (MMN)をはじめ、何らかの自己免疫機序により生じた末梢神経疾患のことを意味しています。

米国の疾病管理予防センター (CDC) の提言によれば¹⁷⁾、他の病気や薬剤が原因で免疫力が低下している患者は、重症 COVID-19 に対する (罹患する) リスクが高くなる可能性があります。現時点では、免疫介在性末梢神経疾患の患者における COVID-19 ワクチンの安全性と有効性に関するデータはありませんが、これらの患者は免疫調整療法によって免疫力が低下して COVID-19 重症化のリスクが高い可能性があり、COVID-19 ワクチンを接種することが推奨されています¹⁸⁾。ただし、免疫系統に作用して予想できない影響の出る可能性もあり、今後のデータの集積が必要です。

以前 GBS を患ったことがある患者も COVID-19 ワクチンを接種しても構いません。現在まで、mRNA ワクチンの臨床試験参加者にワクチン接種後に発症した GBS の症例は報告されていません。ジョンソン・エンド・ジョンソン/ヤンセン・ワクチンの臨床試験のワクチン接種を受けた参加者で GBS が 1 例報告されましたが、プラセボを受けた群でも 1 例発症しています。予防接種に関する独立諮問委員会 (ACIP) のベストプラクティスガイドラインにおいても、ワクチン予防接種の事前注意として GBS の既往があることは含まれていません。Peripheral Nerve Society のメンバーであり、GBS や CIDP 等の診療、研究を専門とするエキスパート達も共通のコメントとして、「私たちは、GBS のようなまれな病気が予防接種期間中に偶然にかつ必然的に発生することを理解し、そして数十億の人口においては予防接種と GBS 発症との時間的関連性が多くの人にみられたとしても、ワクチン接種が原因とする十分な根拠にはならないことを理解する必要がある」と述べています¹⁹⁾。現時点では、GBS のような免疫介在性末梢神経疾患の発症を恐れて COVID-19 ワクチンの接種を避ける必要はないと言えます。

GBS、CIDP、MMN の国際的患者支援組織である GBS/CIDP Foundation International (GBS / CIDP 国際財団) の Global Medical Advisory Board (医療諮問委員会) からの提言 (2021 年 1 月 21 日) によれば²⁰⁾、米国の CDC および食品医薬品局 (FDA) も、CIDP または MMN の患者に COVID-19 ワクチン接種を避けることを推奨していません。COVID-19 ワクチンは使用されるようになってから十分な期間が経っておらず、CIDP または MMN でのワク

チンの長期的な副反応に関する科学的声明を出すには時期尚早と考えられています²⁰⁾。長期的なデータはまだありませんが、現時点ではCOVID-19ワクチンがCIDPまたはMMNの病態を悪化させることを示す知見はありません。

イタリア末梢神経協会 (the Italian Peripheral Nervous System Association, ASNP) が免疫介在性末梢神経障害に対するCOVID-19ワクチン接種に関して発表した声明を以下に記します¹⁸⁾。

「慢性炎症性ニューロパチーの患者におけるCOVID-19ワクチンの接種は、疾患の寛解期に行うことが望まれる。自己免疫疾患患者に実施されたワクチン接種研究のほとんどは、寛解期の患者で行われていたためである。再発中の慢性炎症性ニューロパチー患者のワクチン接種は、臨床的寛解まで、または再発の活動性が無くなるまで遅らせるべきである。

COVID-19ワクチン接種は、可能な限りステロイド療法開始の少なくとも2週間前に行われる必要がある。ステロイド療法を必要とする慢性炎症性ニューロパチー患者では、ワクチン接種のために治療を遅らせたり中断したりすることは推奨されない。免疫抑制療法として長期ステロイド療法を受けている患者では、2回目のワクチン接種の2週間後に抗体検査でセロコンバージョン(抗体陽性となること)をモニターすることを勧める。毎月(月1回)のメチルプレドニゾロン静注療法(IVMP)は免疫抑制治療とは見なされないため、IVMP治療の2週間後にワクチンを接種することができる。

COVID-19ワクチン接種は、可能な限り、経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)、または皮下注免疫グロブリン療法(SCIg)開始の少なくとも2週間前に行われる必要がある。IVIgまたはSCIg療法を要する慢性炎症性ニューロパチーの患者では、ワクチン接種のために治療を遅らせたり中断したりすることは推奨されない。IVIg治療を受けている患者では、可能な限りIVIg投与の少なくとも2週間前、または8週間後にワクチン接種を行う必要がある。それが不可能な場合は、ワクチンは2サイクルの中間で接種されることが望ましい。IVIgまたはSCIg治療を受けている患者では、2回目のワクチン接種から2週間後にセロコンバージョン(抗体陽性化)をモニタリングすることが推奨される。SCIg治療中の患者では、普段SCIgを投与される部位とは異なる注射部位にCOVID-19ワクチンを接種することを勧める。

血漿交換療法中の炎症性ニューロパチー患者へのワクチン接種に関して、血漿交換療法後も防御抗体価(病原体に対する抗体価)が低下しないという報告もあれば、肺炎球菌、ヘモフィルス多糖類、はしかの抗原に対する抗体は大幅に減少し、防御閾値を下回る場合があるという報告もある。現時点で、慢性的に行われる血漿交換が防御抗体価に及ぼす影響は不明である。COVID-19 ワクチン接種の有効性を最大限に高めるために、可能な限り血漿交換療法の開始前にワクチン接種を行う必要がある。

メトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、またはシクロホスファミド治療を行う場合、COVID-19ワクチンの接種は、可能な限り治療開始の少なくとも2週間前に行うべきである。これらの薬剤を用いた治療を要する慢性炎症性ニューロパチーの患者では、ワクチン接種のためにその治療を遅らせたり中断したりすることは推奨されない。シクロホスファミド静注療法中の患者では、2度のシクロホスファミド投与の間に2回のCOVID-19ワクチン接種を行う必要がある。これらの患者では、2回目のワクチン接種から2週間後にセロコンバージョン(抗体陽性化)をモニタリングすることを勧める。

リツキシマブによる治療を受けている患者では、COVID-19ワクチンの有効性が十分ではない可能性がある。リツキシマブによる治療を要する慢性炎症性ニューロパチーの患者では、ワクチン接種のために治療を遅らせたり中断したりすることは推奨されない。このような患者では、2回目のワクチン接種から2週間後にセロコンバージョンをモニタリングすることを勧める。

2回接種のCOVID-19ワクチンについては、2回目の接種から1～2週間で予防接種の予防効果が最大になる。規制当局によってまだ検討されていなくても、セロコンバージョンを示さない免疫抑制療法中の患者では、理論的に3回目のワクチン追加接種の可能性を検討することができる。

結論として、免疫介在性末梢神経障害または自己免疫疾患のある人々における過去のワクチン接種の経験から、これらの患者群へのワクチン接種はほとんどの場合安全で効果的であると言える。」

以前にベル麻痺(特発性顔面神経麻痺)を患ったことがある人も、COVID-19 ワクチンを接種することが可能です¹⁷⁾。COVID-19 ワクチンの臨床試験の参加者にワクチン接種後にベル麻痺を生じた例が報告されました。しかしながら、FDA は、これらが一般集団に期待される発症率を超えているとは考えておらず、ベル麻痺がCOVID-19 ワクチン接種によって引き起こされたと結論付けてはいません。

Q6:COVID-19 ワクチンの副反応は, 免疫介在性末梢神経疾患患者さんで問題になるか?

A: COVID-19 ワクチンは使用されるようになってから十分な期間が経っておらず, CIDP または MMN でのワクチンの長期的な副反応に関する科学的声明を出すには時期尚早と考えられています²¹⁾. 臨床試験の結果では比較的安全性は高いと思われますが, 本当に安全かどうかはより多くの症例について数年にわたる観察が必要です²²⁾. 注意すべき副反応としては, アナフィラキシーショック, 原疾患の悪化があると考えます. ただしファイザー・ワクチンでアナフィラキシーショックが免疫介在性末梢神経疾患患者さんで増えるという報告はありません²²⁾.

Q7:COVID-19 ワクチンを免疫介在性筋疾患患者さんに接種を推奨するか？

A:COVID-19 ワクチンの臨床試験に参加された被験者における副反応は軽度で一過性のため、接種による利益の方が副反応よりも大きいとみなされています。この点において、免疫介在性筋疾患患者さんが一般の被験者と異なると示唆する証拠はありません²³⁾。Q8 に対する回答で述べるように、理論的にはワクチン接種により免疫病態が惹起される可能性は否定できないものの極めて低いと考えられます。したがって、ワクチン接種の禁忌がない免疫介在性筋疾患患者さんは、COVID-19 ワクチンを接種することができます。免疫調整薬/免疫抑制薬によりワクチンの効果が弱まるかどうかは未だ不明です²³⁾。しかし、ワクチン接種が無意味というわけではありません。なお、ワクチン接種後もマスク着用や手洗い、ソーシャルディスタンスなどの感染予防措置を続けることが重要です。

Q8:COVID-19 ワクチンの副反応は、免疫介在性筋疾患患者さんで問題になるか？

A:現時点において免疫介在性筋疾患患者さんにおける COVID-19 ワクチンの安全性・有効性に関するエビデンスはありません。したがって、COVID-19 ワクチンが免疫介在性筋疾患患者さんに特異的な影響をもたらすか、疾患活動性の悪化リスクに関するデータはありません²⁴⁾。

以下はあくまで理論的な考察になりますが、COVID-19 の 11%で筋痛や高 CK 血症が報告されており、骨格筋障害自体はまれではないようです²⁵⁾。しかしこれがウイルスの直接感染によるものか、免疫介在性のメカニズムによるものなのかは解明されていません。COVID-19 に GBS 発症例もあることを考えると、補体介在性の病態による筋障害の可能性は否定できません。またI型インターフェロン介在性筋炎を発症した症例報告もあります²⁶⁾。しかし、こうした補体介在性あるいはI型インターフェロン介在性筋炎の病態がワクチン接種により再現されるかどうかは不明です。可能性は極めて低いと思われますが、免疫介在性筋疾患患者さんではワクチン接種後に慎重に経過を観察する必要があると考えます。

こうしたワクチン接種により惹起される免疫反応に起因する問題以外に、重症筋無力症など神経筋疾患患者さんでは全身倦怠感などの一般的な副反応の影響が大きくなる可能性にも注意しておく必要があります。

Q9:神経筋疾患で筋萎縮が著明な患者では、COVID-19 ワクチンをどのように接種しますか？

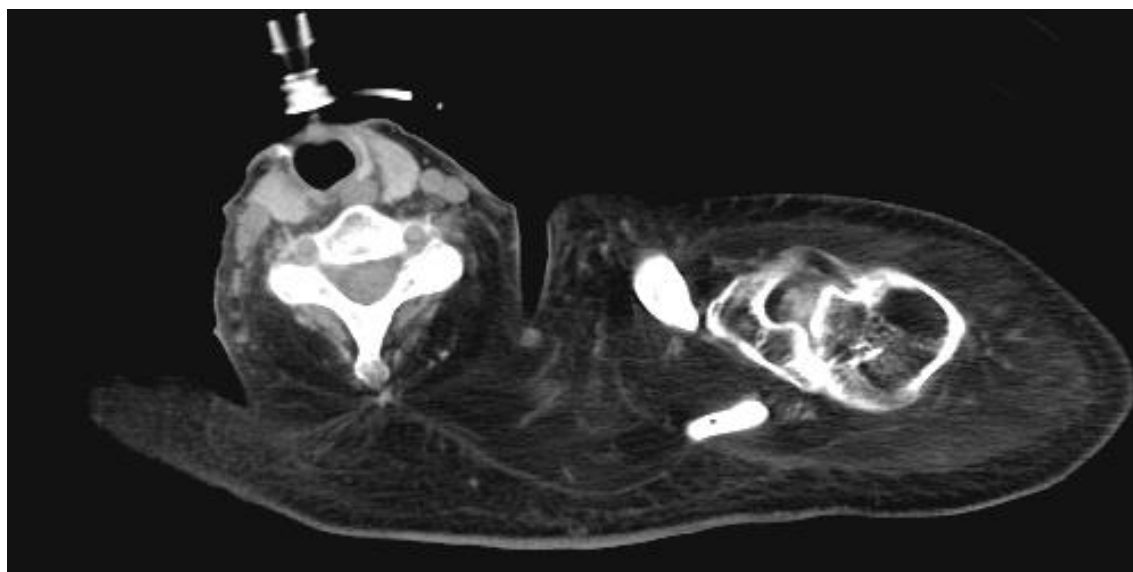
A: COVID-19 ワクチンの適正投与法は筋肉内注射(筋注)とされています。一般的にワクチンの皮下注射は、皮下脂肪層に血管が貧弱で抗原の動員や処理に時間を要するため、筋注に比べて有効性が低く、副反応の発現も多いと言われています²⁷⁾。COVID-19 ワクチンでも肥満により皮下注射となった症例で、副反応が強く生じた症例が報告されています²⁸⁾。また、これまでの治験は筋注で実施されており、皮下注射でのエビデンスはありません。このことから、神経筋疾患患者さんにおいても COVID-19 ワクチンの接種は筋注を原則とすべきです。重症神経筋疾患患者さんでは筋萎縮が著明で、筋注の実施可能性について懸念される方も多いと思います。しかし、筋線維が著明に萎縮・減少していても一定のボリュームを保っていることが多く(図1)、ほとんどの患者さんでは筋注が実施可能です。萎縮筋でも血管組織は保たれていることから(図2,3)、皮下注射に比べれば安全性・有効性は高いと思われます。このため、国内外の学会や患者会の推奨において、筋萎縮を理由にワクチン接種を勧めないとするものは、渉猟した限り認められません。

一般的に、筋注は小児では大腿前外側部、成人では三角筋外側中央部で行われています。これらの部位のうしろが高度で接種不能な場合は、全身のどの筋肉でも良いので接種できる筋肉を探します。ただし、普段筋注を行わない筋肉においては、血管や神経の走行に注意が必要です。また高度に萎縮した筋肉の場合、拘縮にも注意が必要になるため、エコーでの検索を行った上で接種することを勧めます。

万一、エコーでも筋肉がまったく同定できない場合、ワクチン接種を受ける機会を維持するための選択肢として皮下注が考えられます(ただし適用外使用です)。この場合、通常よりも効果が得にくく、副反応が強く出る可能性があること、エビデンスが無いことについて、患者さん・ご家族にこれらの情報をお伝えし、よく議論した上で、shared decision making を行うことになります。

また上述の通り、重症神経筋疾患患者さんに対するワクチンの有効性についてはエビデンスが存在しませんので、ワクチン接種後の抗体価および安全性を評価する臨床研究が望まれます。

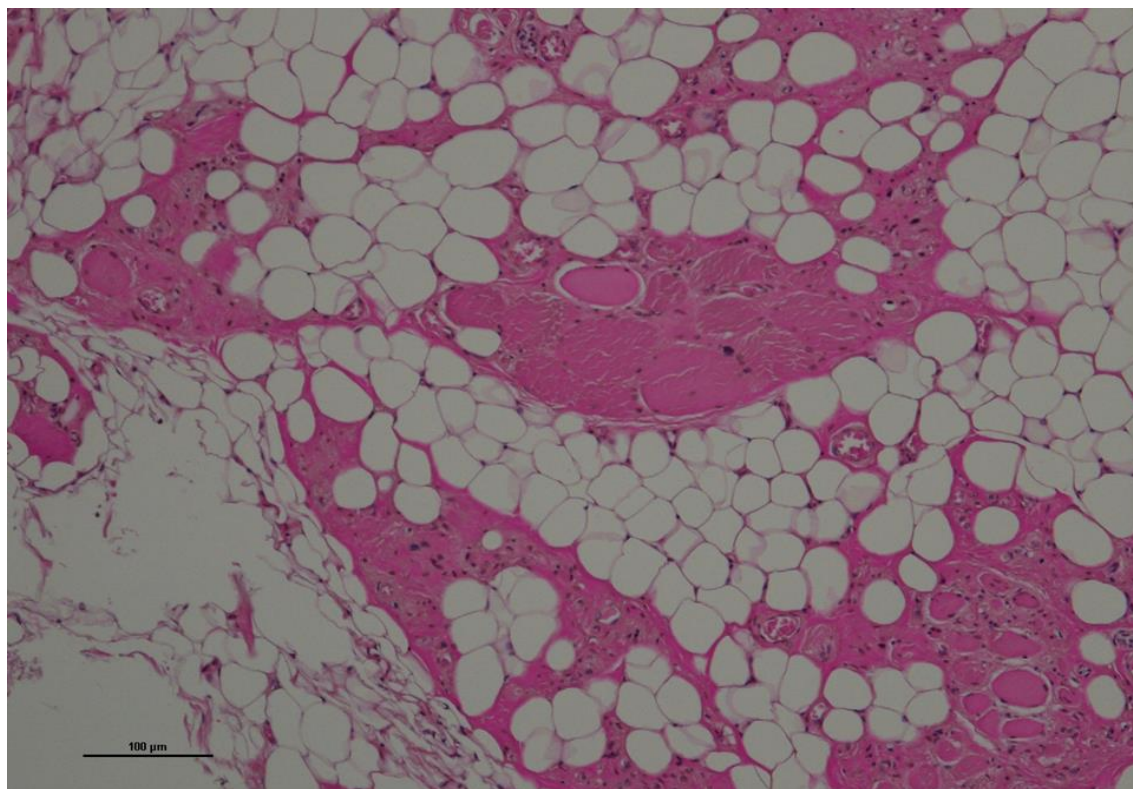
図1. 40 歳デュシェンヌ型筋ジストロフィー



気管切開にて呼吸管理, ADL 全介助, 肩関節自動運動不能.

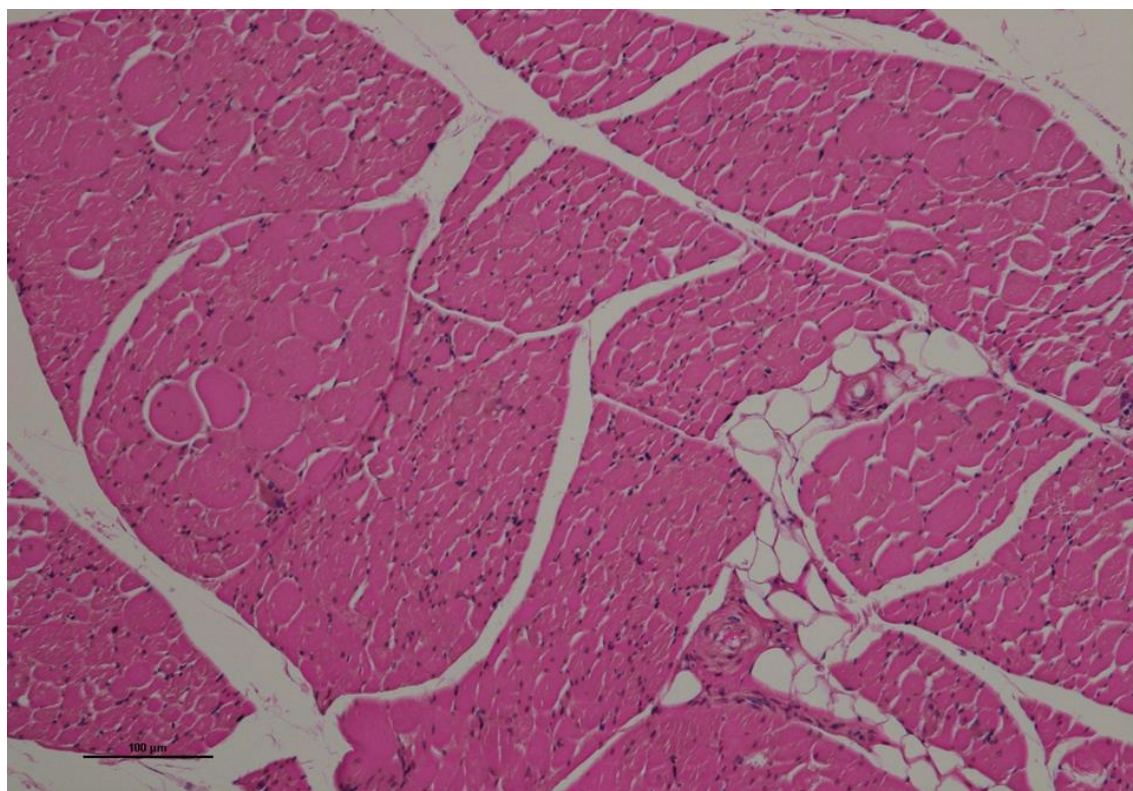
著明な脂肪置換を認めるも一定の筋ボリュームは存在する.

図2. 42 歳デュシェンヌ型筋ジストロフィー剖検例 腸腰筋



著明な脂肪変性を認めるが, 筋線維も一部残存, 血管組織は保存される.

図3. 85 歳 ALS (2 年以上 total locked in stage) 剖検例 腸腰筋



萎縮は顕著も筋線維残存しており血管系も保存される.

Q10: アストラゼネカ・ワクチンの効果と接種時の注意点はどのようなものですか？

A: 新型コロナウイルスのデルタ変異株の感染が拡大するなか、厚生労働省はアストラゼネカのワクチンについて、原則 40 歳以上を予防接種法に基づく接種対象とすることを決めました。同ワクチンは今年 5 月に承認されましたが、極めて稀に生じる血小板減少に伴う血栓症の副反応が海外で報告されていたことから、公的な予防接種には使用されてきませんでした。しかし、接種が進んでいない 40 代や 50 代の重症者が東京都を中心に増えていること、英国でも 40 歳未満には他のワクチンを推奨したうえで公的な接種に使用していること、また、国内の関連学会が 6 月に血小板減少に伴う血栓症の診断と治療の手引きを公開したことなどから、COVID-19 予防とその重篤な合併症の予防において、40 歳以上は接種によるベネフィットがリスクを上回ると判断されました。この年齢制限について、英国は 40 歳以上、フランスは 55 歳以上に限って接種を推奨していますが、オーストリアやクロアチア、アジアの多くはワクチン接種の年齢制限を設けていません。ご検討に際しては下記の情報を参考にしてください。

1. ワクチンの特徴と接種方法について

- 国内で COVID-19 の感染が急拡大する中、厚生労働省はアストラゼネカ・ワクチンを公的予防接種に加えることを決め、8 月下旬より開始されることになりました。アストラゼネカ・ワクチン(バキスゼブリア筋注)はウイルスベクターワクチンであり、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質のアミノ酸配列をコードする遺伝子を複製不能チンパンジーアデノウイルスに組み込んだ製剤です。
- 接種対象者は、原則 40 歳以上の方ですが、個別事案として、mRNA ワクチンに使用されている含有成分にアレルギーがあり mRNA ワクチンを接種出来ない方、海外で本ワクチンを 1 回接種済みの日本在住の方も対象者とされる見込みです。
- 本ワクチンは 2 回接種が必要であり、1 回目から 4～12 週空けて 2 回目を接種します。なお、最大の効果を得るためには、8 週以上の間隔をおいて接種することが望ましいとされています。
- なお、本ワクチンの接種不適当者には、従来の項目(Q2 参照)のほかに、以下の 2 項目が追加されました(表 1)。

表 1. ワクチンの不適合者(追加項目)

- SARS-CoV-2 ワクチン接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を起こしたことがある人
- 毛細血管漏出症候群の既往歴のある人

2. アストラゼネカ・ワクチンの有効性について

- アストラゼネカ・ワクチン臨床試験では接種群と対照群の COVID-19 発症率の比較により、70.4%の有効率が示されています⁴⁾.
- 変異株に対する効果としては、イギリス変異株 B.1.1.7(アルファ株)に対しては従来株と同等の効果が認められたのに対して²⁹⁾、インド変異株 B.1.617.2(デルタ株)については発症予防効果が60%に低下したという報告がされています³⁰⁾.
- 一方で、英国における実際の接種後の状況に基づく研究結果では、発症予防効果に係るワクチン有効率は、アルファ株で約74.5%、デルタ株で約67.0%と報告され(ファイザー・ワクチン有効率:アルファ株93.7%、デルタ株約88.0%)³¹⁾、また、英国公衆衛生庁のプレスリリースでは、デルタ株による入院予防効果は約92%と報告されていることから、デルタ株に対しても一定の防御効果を示す可能性があると考えられています³²⁾.

3. アストラゼネカ・ワクチンの安全性について

● 副反応の種類と頻度

主な副反応として、局所反応では、疼痛(63%)、熱っぽさ(18%)、内出血(18%)、かゆみ(13%)があり、全身症状として、疲労(52%)、頭痛(51%)、倦怠感(44%)、筋肉痛(44%)、発熱感(34%)、悪寒(31%)、関節痛(27%)、吐き気(21%)が見られていますが、ほとんどの項目の発現頻度は2回目の方が減少します³³⁾.

● アナフィラキシーショックの頻度

アストラゼネカ・ワクチンにおいても製造販売後の使用経験において、重篤なアナフィラキシーが報告され、英国において発症頻度は約16.5件/100万回接種相当とされています。一定の頻度で副反応やアナフィラ

キシーショックがありますが、本ワクチンに期待されるベネフィットは、既知の副反応をはるかに上回っていると評価されています。なお mRNA ワクチンにおけるアナフィラキシーショックの原因物質として関与が考えられたポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) はアストラゼネカ・ワクチンには含まれていません。

- 血小板減少症を伴う血栓症

本ワクチン接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症 (Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS) が認められており、この中には、脳静脈血栓症や内臓静脈血栓症等の非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれています。英国の集計では、1 回目の接種後は 100 万回あたり 14.8 件、2 回目では 100 万回あたり 1.9 件の割合で報告され、TTS の多くは接種後 28 日以内に発現しており、致死性の転帰の症例も報告されています (2021 年 7 月 14 日時点、総報告数 411 件、死亡 71 件)³⁴⁾。また欧州の状況として、TTS 症例の大部分は 60 歳未満の女性であり、ワクチン接種後 2 週間以内に発症したことが報告されています³⁵⁾。そのため、疑われる症状 (表 2) が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるように指導する必要があります。TTS の診断には、画像診断、全血算 (血液像を含む)、凝固線溶検査、抗血小板第 4 因子抗体が必要であり、診断の手順と治療にあたっては、『アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第 2 版 2021 年 6 月 (日本脳卒中学会、日本血栓止血学会)』を参照すること³⁶⁾、血栓止血の専門家に相談することが勧められています。また、SARS-CoV-2 ワクチン接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を起こしたことがある人に対しては、本剤の接種を行わないことになっています。

表 2. TTS に関連して特に本剤接種の 4~28 日後に注意すべき症状

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">● 重度もしくは持続的な頭痛、視覚異常 (霧視)、錯乱、痙攣発作● 息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛● 接種部位以外の皮膚の内出血、点状出血● 脳卒中の初期症状 (複視、片側顔面麻痺、半身の運動麻痺や感覚障害、言語障害および半側空間無視等) |
|---|

- 毛細血管漏出症候群

本剤との関連性は確立されていませんが、本剤接種後に非常にまれに、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群が報告され、これらの報告の中には、毛細血管漏出症候群の既往歴のある症例、致死的な転帰をたどった症例が含まれています。そのため、毛細血管漏出症候群の既往歴のある人に対しては、本剤の接種を行わないことになっています³⁷⁾。

- Guillain-Barré 症候群

本剤との関連性は確立されていませんが、本剤接種後に、非常にまれに Guillain-Barré 症候群 (GBS) が報告されています。英国ではアストラゼネカ・ワクチン接種後の 358 件の症例報告があり (2021 年 7 月 14 日時点, 約 4,750 万回分接種)³⁴⁾、EU/EEA からは 227 例の報告があります (2021 年 6 月 20 日時点, 約 5,140 万回分接種)³⁸⁾。いずれの報告も、ワクチンとの因果関係を否定も肯定もできていません。

また、GBS に関連した両側顔面神経麻痺が報告されています。英国からは、アストラゼネカ・ワクチンの接種後 3 週間以内に GBS の亜型である両側顔面神経麻痺 (異常感覚を伴う) が 4 例発生したことが報告されました³⁹⁾。また、インドからの報告では、インド・ケララ州の 3 地区で COVID-19 ワクチン接種を受けた約 150 万人 (うち 80% 以上がアストラゼネカ・ワクチン) の集団において、2021 年 3 月中旬～4 月中旬の 4 週間に、初回接種から 2 週間以内に発症した GBS 7 例が認められました⁴⁰⁾。この頻度は、COVID-19 ワクチン接種のない一般人口において予想される頻度とあまり変わらないものの、7 例全例で重症かつ両側顔面神経麻痺を認め、7 人のうち 6 人が四肢麻痺を呈し、人工呼吸器を要しました。いずれも因果関係は不明ですが、ワクチン接種後の両側顔面神経麻痺・GBS に注意を払う必要があるとしています。

4. mRNA ワクチンと組み合わせた接種について

国内では、1 回目にアストラゼネカ・ワクチンを接種した場合は、2 回目も必ず同じワクチン接種を受けることになっています。海外では、1 回目と 2 回目に異なる種類のワクチンを接種について検証されています⁴¹⁾。スペインからの報告では、1 回目にアストラゼネカ・ワクチンを接種し、2 回目にファイザー・ワクチンを接種したところ、十分な免疫反応が得られ、従来からの副反応が認められましたが、重篤な有害事象は確認されませんでした⁴²⁾。アストラ

ゼネカ・ワクチンとファイザー・ワクチンを組み合わせて異種と同種とのスケジュールで比較した英国からの報告では、アストラゼネカ・ワクチンの同種スケジュールのグループより、アストラゼネカ・ワクチンとファイザー・ワクチンの異種スケジュールのグループの方が2回目接種28日後のSARS-CoV-2 抗スパイク IgG 濃度が高く免疫反応が高いことが示されました⁴³⁾。今後、異種対同種プライムブーストスケジュールの安全性と免疫原性について、さらなる検証結果が示されると思われます。

参考情報

- 厚生労働省:アストラゼネカ社の新型コロナワクチンについて

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_astrazeneca.html

- 厚生労働省:新型コロナワクチン Q&A

<https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/>

文献

- 1) American Academy of Neurology Position Statement on COVID-19 Vaccination. <https://www.aan.com/policy-and-guidelines/policy/position-statements/aan-position-statement-on-covid-19-vaccination/>
- 2) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-2615.
- 3) Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-416.
- 4) Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99-111.
- 5) Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021. doi: 10.1126/science.abg3055. Online ahead of print.
- 6) Muik A, Wallisch AK, Sanger B, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 2021;371:1152-1153.
- 7) Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, et al. The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *medRxiv*, 2021. doi: 10.1101/2021.01.26.21250543
- 8) Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384:80-82.
- 9) Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2101765. Online ahead of print.
- 10) コミナティ筋注 添付文書.
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_631341DA1025_1_02
- 11) First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring — United States, December 14, 2020–January 13, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 70, 2021.

- 12) Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70(2):46-51, 2021
- 13) Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 70(4):125-129, 2021
- 14) McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. J Allergy Clin Immunol 2016; 137:868-878.
- 15) 厚生労働省 新型コロナワクチンの副反応疑い報告について.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou-utagai-houkoku.html
- 16) 多発性硬化症国際連合 (MSIF) 「MS, the coronavirus and vaccines – updated global advice」(3 月 5 日改訂版), 及び COVID-19 Vaccine Guidance for People Living with MS (一部日本に関係ない箇所は削除)
- 17) CDC のホームページ(2021 年 3 月 12 日) :<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html>
- 18) Doneddu PE, Spina E, Briani C, et al. Acute and chronic inflammatory neuropathies and COVID-19 vaccines: Practical recommendations from the task force of the Italian Peripheral Nervous System Association (ASNP). J Peripher Nerv Syst. 2021;1–7. <https://doi.org/10.1111/jns.12435>
- 19) Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: let’s not leap to associations. Brain 2021;144; 357–371.
- 20) GBS/CIDP Foundation International : <https://www.gbs-cidp.org/2021/01/21/covid-19-vaccines-and-the-gbscidp-community/>
- 21) GBS/CIDP Foundation International : <https://www.gbs-cidp.org/2021/01/21/covid-19-vaccines-and-the-gbscidp-community/>
- 22) 一般社団法人日本感染症学会 ワクチン委員会. COVID-19 ワクチンに関する提言
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/2012_covid_vaccine.pdf

- 23) Covid-19 and people with neuromuscular disorders: World Muscle Society advice-Vaccines.
<https://www.worldmusclesociety.org/news/view/covid-19-and-people-with-neuromuscular-disorders-world-muscle-society-advice-vaccines>
- 24) Zivkovic SA, Narayanaswami P. Doctor—Should I get the COVID-19 vaccine? Infection and immunization in individuals with neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2021;63:294-303.
- 25) Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683-690.
- 26) Manzano GS, Woods JK, Amato AA. Covid-19-Associated Myopathy Caused by Type I Interferonopathy. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2389-2390.
- 27) Zuckerman JN. The importance of injecting vaccines into muscle. *Br Med J*. 2000; 321: 1237–1238.
- 28) Gyldenløve M, Skov L, Hansen CB, et al. Recurrent injection-site reactions after incorrect subcutaneous administration of a COVID-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May 12. doi: 10.1111/jdv.17341.
- 29) Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, et al; COVID-19 Genomics UK consortium; AMPHEUS Project; Oxford COVID-19 Vaccine Trial Group. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10282):1351-1362. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00628-0.
- 30) Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C; Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021;397(10293):2461-2462. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01358-1.
- 31) Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;NEJMoa2108891. doi: 10.1056/NEJMoa2108891.
- 32) Public Health England. Vaccines highly effective against hospitalisation from Delta variant. GOV.UK. 2021 June 14. <https://www.gov.uk/government/news/vaccines-highly-effective-against-hospitalisation-from-delta-variant>
- 33) バキスゼブリア筋注添付文書. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000815908.pdf>

- 34) MHRA: Coronavirus Vaccine – summary of Yellow Card reporting – July 22, 2021.
<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
- 35) European Medicines Agency. AstraZeneca’s COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- 36) 日本脳卒中学会, 日本血栓止血学会: アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第2版.
https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20210601_tts2_3.pdf
- 37) バキスゼブリア筋注適正使用ガイド. https://www.azcovid-19.jp/content/dam/azcovid/ja/pdf/AZ_C19_HCP_Guide.pdf
- 38) European Medical Agency: COVID-19 vaccine safety update Vaxzevria– July 14, 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-14-july-2021_en.pdf
- 39) Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, et al. Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol*. 2021;90(2):315-318. doi: 10.1002/ana.26144.
- 40) Maramattom BV, Krishnan P, Paul R, et al. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol*. 2021;90(2):312-314. doi: 10.1002/ana.26143.
- 41) Shaw RH, Stuart A, Greenland M, et al; Com-COV Study Group. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2043-2046. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01115-6.
- 42) Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, et al; CombiVacS Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021 Jul 10;398(10295):121-130. doi:

10.1016/S0140-6736(21)01420-3.

- 43) Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, et al; Com-COV Study Group. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021 Aug 6:S0140-6736(21)01694-9. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01694-9.

付記

1 に対する回答の解説

(1) MS

1.1. 無治療の MS

進行型 MS の方, 60 歳以上の方, 男性, 身体障害度が高い方(たとえば総合障害度(EDSS)6.0 以上の方), 肥満・糖尿病・心疾患・肺疾患をお持ちの方などは, 新型コロナウイルスに感染した場合に重症化のリスクが上昇する. 一方, 想定されているワクチンの副作用リスクより COVID-19 のリスクの方が高いため, **COVID-19 ワクチンは接種可能となったら速やかに接種**すべきである. 加えて, 患者さんと同居する方や身近に接する方も可能な限り早くこれら COVID-19 ワクチンを接種すべきである. 以上より, **無治療の MS の患者には, 接種が奨められる**.

1.2. 免疫調節療法

インターフェロンベータ, グラチラマー酢酸塩は COVID-19 に悪影響を及ぼさないと考えられる. インターフェロンベータは, COVID-19 による入院のリスクを軽減させる可能性が示唆されている. 以上より, **インターフェロンベータ, グラチラマー酢酸塩を使用している MS の患者には接種**が奨められる.

1.3. 免疫抑制療法

低用量の経口ステロイド製剤であるプレドニゾロン(プレドニン®)の維持療法が行われる場合があるが, 低用量プレドニゾロン使用によるワクチンの免疫反応への影響は明らかでなく, **接種が奨められる**. まれにその他の免疫抑制剤が使用される場合があるが, MS に特化したワクチンの影響を示した報告はなく, 下記に示す NMOSD に準じ, **接種が奨められる**.

出典:National MS Society ウェブサイト <https://www.nationalmssociety.org/>, Guthy-Jackson 慈善財団ウェブサイト
<<https://guthyjacksonfoundation.org/nmosd-covid-19-faqs/vaccination/>>

1.4. フマル酸ジメチル(テクフィデラ®)・フィンゴリモド(イムセラ®, ジレニア®)・シポニモド(メーゼント®)

フマル酸ジメチルによるワクチンの免疫反応への影響は明らかでなく、接種が奨められる。また、フマル酸ジメチルの新規導入も、ワクチン接種のタイミングによらず可能である。

フィンゴリモド、シポニモドは、共にスフィンゴシン-1-リン酸受容体調節薬である。フィンゴリモドやシポニモドを使用中の患者においても、接種が奨められる。ただし、フィンゴリモド、シポニモドともワクチンの効果を減弱する可能性があるため、フィンゴリモドやシポニモドをこれから開始する場合には、2～4週前に接種を終えてから始めることが望ましい。

出典: National MS Society ウェブサイト<<https://www.nationalmssociety.org/>>

1.5. ナタリズマブ

ナタリズマブによるワクチンの免疫反応への影響はないと考えられ、接種が奨められる。

出典: COVID-19 Vaccine Guidance for People Living with MS; NMSS; updated March 1, 2021.

1.6. オファツムマブ

接種が奨められる。但し、ワクチンの有効性が減弱する可能性があるため、可能であればオファツムマブ投与前後4週間を避けてワクチン接種を行うことを主治医と患者はよく相談することが望ましい。

出典: COVID-19 Vaccine Guidance for People Living with MS; NMSS; updated March 1, 2021.

1.7. ステロイドパルス療法(ソル・メドロール®)

ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン大量静注療法)には強い抗炎症作用と強い免疫抑制作用があり、ワクチンの効果に影響し得る。ステロイドの最後の投与から5日後以降にワクチンの接種を受けることが奨められる。

出典: National MS Society ウェブサイト<<https://www.nationalmssociety.org/>>

1.8. 血液浄化療法

血漿浄化療法は血液中の自己抗体を含む蛋白質を除去する治療法である。新型コロナウイルスを中和する可能性のある有益な抗体や、治療中の抗体製剤も除去してしまう可能性がある。血漿浄化療法後にワクチンを再接種する必要はないと思われるが、抗体製剤の再開時期については主治医と患者はよく相談する必要がある。血漿浄化療法後のワクチン接種については影響ないと考えられる。

(2) NMOSD

2.1. 無治療の NMOSD

現時点で NMOSD が COVID-19 の重症化のリスクになるという傾向は認められていない。また、新型コロナウイルスに感染することで NMOSD の再発が誘発されやすいという報告もないが、一般的に感染症によって免疫反応が高まり、NMOSD の再発リスクが増す可能性は指摘されている。COVID-19 ワクチンが NMOSD の再発を招く可能性は否定できないが、新型コロナウイルス感染を予防することの方が重要と考える。抗アクアポリン4抗体陽性の NMOSD は、未治療であれば感染の有無に関わらず再発のリスクは非常に高く、何かしらの再発予防を行い、病態が安定している状態で早めにワクチンを接種することが奨められる。

出典: Guthy-Jackson 慈善財団ウェブサイト<<https://guthyjacksonfoundation.org/nmosd-covid-19-faqs/vaccination/>>

2.2. プレドニゾロン(プレドニン®)少量持続投与

プレドニゾロンは経口の副腎皮質ステロイド剤で NMOSD の再発予防に最もよく用いられている。通常用いられる内服量でワクチンの免疫反応を阻害する可能性は低いと考えられる。COVID-19 の重症化のリスクも報告されていないが、できるだけ早くワクチンを接種することが奨められる。

出典：Guthy-Jackson 慈善財団ウェブサイト<<https://guthyjacksonfoundation.org/nmosd-covid-19-faqs/vaccination/>>

2.2. アザチオプリン(イムラン®, アザニン®)

アザチオプリンは免疫抑制剤である。一般的にワクチンに対する免疫反応にはあまり影響しないと考えられているが、服用している患者は COVID-19 の重症化のリスクが高い可能性がある。治療を中断することなく、できるだけ早くワクチンを接種することが奨められる。

出典：Guthy-Jackson 慈善財団ウェブサイト<<https://guthyjacksonfoundation.org/nmosd-covid-19-faqs/vaccination/>>

2.3. リツキシマブ(リツキシサン®), イネビリズマブ(ユプリズナ®)

リツキシマブは CD20 に対するモノクローナル抗体製剤、イネビリズマブは CD19 に対するモノクローナル抗体製剤で、いずれも B 細胞を標的とする生物学的製剤である。リツキシマブやイネビリズマブ治療をこれから開始しようとしている場合は、2 回目のワクチン注射がリツキシマブまたはイネビリズマブを開始する 4 週間以上前に終わられるように計画することが奨められる。リツキシマブの投与を受けている場合は、最後の投与から 12 週間以上経過してからワクチン注射を受けることが奨められる。可能であれば、2 回目のワクチン接種から 4 週間以上経過してからリツキシマブの投与を再開するのが奨められる。ただし、必ずしもこの通りに実施する必要はなく、ワクチン接種のスケジュールを優先させても構わない。

出典：National MS Society ウェブサイト<<https://www.nationalmssociety.org/>>

2.4. エクリズマブ(ソリリス®)

エクリズマブは補体 C5 に対するモノクローナル抗体製剤(生物学的製剤)であるが, この薬剤は体内における抗体産生を阻害しない. COVID-19 ワクチンのいずれにおいても効果に影響を与えることはないと考えられる.

出典: Guthy-Jackson 慈善財団ウェブサイト <<https://guthyjacksonfoundation.org/nmosd-covid-19-faqs/vaccination/>>

2.5. サトラリズマブ(エンズプリング®)

サトラリズマブはサイトカインの一種の IL-6 の受容体に対するモノクローナル抗体製剤であるが, 同じ作用をもつシリズマブと同様, 古典的なワクチンの効果を阻害しないと考えられている. ワクチンはサトラリズマブの投与1週間前(サトラリズマブ投与3週後)に実施することが奨められるが, かならずしもそうである必要はなく, ワクチン接種のスケジュールを優先させて構わない.

出典: Guthy-Jackson 慈善財団ウェブサイト <<https://guthyjacksonfoundation.org/nmosd-covid-19-faqs/vaccination/>>

2.6. ステロイドパルス療法(ソル・メドロール®)

ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン大量静注療法)には強い抗炎症作用と強い免疫抑制作用があり, ワクチンの効果に影響し得る. ステロイドの最後の投与から 5 日後以降にワクチンの接種を受けることが奨められる.

出典: National MS Society ウェブサイト <<https://www.nationalmssociety.org/>>

2.7. 血漿浄化療法

血漿浄化療法は血液中の自己抗体を含む蛋白質を除去する治療法である. 新型コロナウイルスを中和する可

能性のある有益な抗体や、治療中の抗体製剤も除去してしまう可能性がある。血漿浄化療法後にワクチンを再接種する必要はないと思われるが、抗体製剤の再開時期については主治医と患者はよく相談する必要がある。血漿浄化療法後のワクチン接種については影響ないと考えられる。

出典：Guthy-Jackson 慈善財団ウェブサイト <<https://guthyjacksonfoundation.org/nmosd-covid-19-faqs/vaccination/>>

2.8. 免疫グロブリン製剤(ベニロン®*)

免疫グロブリン大量静注療法によるワクチンの免疫反応への影響はないと考えられ、接種間隔に特段の規定は設けられていない。

* 献血ベニロン-Iの適応症:「視神経炎の急性期(ステロイド剤が効果不十分な場合)」

(3) 自己免疫性脳炎(Autoimmune Encephalitis, AE)

自己免疫性脳炎では特異的な自己抗体の存在が確認される場合、あるいは疑われる場合、抗体介在性の自己免疫疾患に準じた治療が推奨されている。第一選択免疫療法としてステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注、血漿交換療法が挙げられる。海外からはこれらに抵抗性を示す難治例に対してシクロホスファミド大量静注療法やリツキシマブなど生物学的製剤の第二選択免疫治療が推奨され始めている。

出典:飯塚高浩. 自己免疫性脳炎およびその類縁疾患における最近の進歩. 臨床神経. 2019; 59: 491-501.

Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol. 2011;10:63-74.

Abboud H, Probasco J, Irani SR, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021: jnnp-2020-325302.

Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021: jnnp-2020-325300.

Panariello A, Bassetti R, Radice A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. Brain Behav Immun. 2020;87:179-181.

Khoo A, McLoughlin B, Cheema S, et al. Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91:1013-1014.

Zambreanu L, Lightbody S, Bhandari M, et al. A case of limbic encephalitis associated with asymptomatic COVID-19 infection. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91:1229-1230.

Manganotti P, Furlanis G, Ajčević M, et al. Intravenous immunoglobulin response in new-onset refractory status epilepticus (NORSE) COVID-19 adult patients. J Neurol. 2021 Mar 11:1–5. doi: 10.1007/s00415-021-10468-y.

Burr T, Barton C, Doll E, et al. N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler. Pediatr Neurol. 2021;114:75-76.

3.1. 無治療の自己免疫性脳炎

自己免疫性脳炎は急性疾患あるいは救急疾患として診断・治療に即対応されることが多いので無治療の状態はあまりないを考える。一方で、COVID-19に関連した自己免疫性脳炎が疑われる患者の報告がなされている。NMDAR 抗体脳炎、脳幹脳炎、辺縁系脳炎、new-onset refractory status epilepticus と診断されている症例があり、中には小児症例もある。これらの症例から直ちに自己免疫性脳炎と COVID-19 との直接的な関連があると結論することはできないが、ウイルス感染によって免疫反応が高まって発症している可能性はある。自己免疫性脳炎症例では初発時の治療寛解後に無治療となり、その後に再発に至るケースがある。COVID-19 ワクチンが自己免疫性脳炎の再発を招来する可能性は否定できないが、COVID-19 を予防することのほうが重要と考える。自己免疫性脳炎初発時の治療寛解後、無治療となっている患者でも COVID-19 ワクチンを接種することが奨められる。

3.2. 免疫抑制療法

自己免疫性脳炎症例における COVID-19 ワクチンに関しては国内外で一定の見解が得られていない。現時点では、ステロイド治療、免疫抑制薬、生物学的製剤を受けている方が、新型コロナウイルスにかかり易くなるという

データはない。患者の状況に応じた対応が必要であるが、自己免疫性脳炎の病態が安定している状態で早めにワクチンを接種することが奨められる。

シクロホスファミド、経口プレドニゾロン(プレドニゾロン換算で 5mg/日以上)、生物学的製剤のいずれかを使用中の患者は、他の人たちよりも優先して接種した方がよいとされている。人によって重症化リスクは異なり、感染リスクも感染の流行によって変動するため、担当医とよく相談したうえで接種の可否を判断することが望ましい。

出典:飯塚高浩. 自己免疫性脳炎およびその類縁疾患における最近の進歩. 臨床神経. 2019; 59: 491-501.

米田誠. 自己免疫性脳炎の診断と治療. 日内会誌. 2013; 102: 2060-2064.

日本リウマチ学会ウェブサイト<https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/covid-19_2/>

3.3. 抗 B 細胞抗体

リツキシマブは CD20 に対するモノクローナル抗体製剤、イネビリズマブは CD19 に対するモノクローナル抗体製剤で、いずれも B 細胞を標的とする生物学的製剤である。リツキシマブやイネビリズマブ治療をこれから開始しようとしている場合は、2 回目のワクチン注射がリツキシマブまたはイネビリズマブを開始する 4 週間以上前に終わられるように計画することが奨められる。リツキシマブの投与を受けている場合は、最後の投与から 12 週間以上経過してからワクチン注射を受けることが奨められる。可能であれば、2 回目のワクチン接種から 4 週間以上経過してからリツキシマブの投与を再開するのが奨められる。ただし、必ずしもこの通りに実施する必要はなく、ワクチン接種のスケジュールを優先させても構わない。

出典:National MS Society ウェブサイト<<https://www.nationalmssociety.org/>>

3.4. ステロイドパルス療法

ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン大量静注療法)には強い抗炎症作用と強い免疫抑制作用があり、ワクチンの効果に影響し得る。ステロイドの最後の投与から 5 日後以降にワクチンの接種を受けることが奨められる。

出典: National MS Society ウェブサイト<<https://www.nationalmssociety.org/>>

3.5. 血液浄化療法

血漿浄化療法は血液中の自己抗体を含む蛋白質を除去する治療法である。新型コロナウイルスを中和する可能性のある有益な抗体や、治療中の抗体製剤も除去してしまう可能性がある。血漿浄化療法後にワクチンを再接種する必要はないと思われるが、抗体製剤の再開時期については主治医と患者はよく相談する必要がある。血漿浄化療法後のワクチン接種については影響ないと考えられる。

出典: Guthy-Jackson 慈善財団ウェブサイト<<https://guthyjacksonfoundation.org/nmosd-covid-19-faqs/vaccination/>>

3.6. 免疫グロブリン大量静注

免疫グロブリン大量静注療法によるワクチンの免疫反応への影響はないと考えられ、接種間隔に特段の規定は設けられていない。

一般社団法人 日本神経学会

代表理事 戸田達史

担当理事 下畑享良, 西山和利

神経感染症セクション

○中嶋秀人, 綾部光芳, 大原義朗, 高嶋 博, 坪井義夫, 水澤英洋, 吉田一人

免疫性神経疾患セクション

○吉良潤一, 磯部紀子, 荻野美恵子, 海田賢一, 神田 隆, 桑原 聡, 清水 潤, 中島一郎, 中辻裕司, 中根俊成, 中原 仁, 新野正明, 村井弘之

末梢神経疾患セクション

○楠進, 安東由喜雄, 池田修一, 海田賢一, 神田 隆, 桑原 聡, 小池春樹, 園生雅弘, 高嶋 博

筋疾患セクション

○砂田芳秀, 青木正志, 尾方克久, 久留 聡, 清水 潤, 高橋正紀, 戸田達史, 西野一三, 林由起子, 松村 剛
(○はセクションチーフ)

改訂履歴

第2版(2021年5月7日) 付記2.8 免疫グロブリンに関する記載の変更.

第3版(2021年6月24日) Q9の追加.

第4版(2021年8月26日) Q10の追加.