

JSHCT monograph Vol.54

造血細胞移植 ガイドライン 予防接種 (第3版)

2018年4月

日本造血細胞移植学会

The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

目 次

はし) めに	1
造血	血細胞移植後のワクチン接種スケジュール例(予防接種第3版要旨)	2
Ι.	造血細胞移植後の免疫不全状態と免疫再構築 1. 自然免疫と獲得免疫の回復 2. 移植前治療や移植細胞源による免疫回復の差異 3. 免疫回復のバイオマーカーと予防接種	3
II.	造血細胞移植後のウイルス抗体価の推移	4
III.	予防接種要注意者としての臓器・骨髄移植患者	5
IV.	予防接種実施の具体的方法	5
	2. 予診について	6
	3. 予診票の各項目の目的	6
	4. ワクチン接種の際の一般的注意5. 予防接種不適当者及び予防接種要注意者	
	5. 予防接種不適当者及び予防接種要注意者	
	7. 造血細胞移植患者におけるワクチンの接種量と接種回数、接種順序 ····································	
	8. 移植後のワクチンの選択と接種スケジュール	
	9. ワクチン接種後の抗体価による評価	
V.	各種予防接種の概要と造血細胞移植患者での実施報告	17
	1. ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオ混合ワクチン(DPT-IPV)、ジフテリア・	
	百日咳・破傷風混合ワクチン(DPT)、ジフテリア・破傷風混合ワクチン(DT)	17
	2. 麻しんワクチン	19
	3. 風しんワクチン	21
	4. 日本脳炎ワクチン	21
	5. インフルエンザワクチン	22
	6. おたふくかぜワクチン	23

7.	B型肝炎(HB)ワクチン	24
8.	水痘ワクチン	25
9.	肺炎球菌ワクチン	26
10.	インフルエンザ菌 b型ワクチン (Hib ワクチン)	28
11.	ポリオワクチン	29
12.	BCG ワクチン ·····	29
13.	A型肝炎ワクチン ····································	30
14.	狂犬病ワクチン	30
15.	ヒトパピローマウイルスワクチン(HPV ワクチン)	31
16.	ロタウイルスワクチン	31
17.	髄膜炎菌ワクチン	32
18.	サイトメガロウイルス (CMV) ワクチン	32
予	防接種の副反応と救済措置	33
2.	副反応への対応と救済制度	34
1	マ肝拉廷間実計入してのよれます	0.77
2.	予防接種法の制定とその主な改正の概要	37
-2.	悪性疾患の患者に対する予防接種の公式文書での記載	38
1.	予防接種問題検討小委員会報告書	38
2.	日本小児科連絡協議会予防接種専門委員会による予防接種ガイドライン	38
·3.	各ウイルス感染症の概要	40
1.	ワクチン対象疾患	40
2.	造血細胞移植患者で問題となる市中ウイルス感染症の診断と治療	44
りし	て	46
献		46
	8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 1. 2. 1.	2. 副反応への対応と救済制度 1. 予防接種関連法令とその主な改正 1. 予防接種関連法令とその制度変更 2. 予防接種法の制定とその主な改正の概要 -2. 悪性疾患の患者に対する予防接種の公式文書での記載

はじめに

造血細胞移植後の二次性免疫不全状態においては種々の感染症に罹患する頻度が高く、時にその治療に難渋する場合も多い。とりわけ移植後は移植前に自然感染や予防接種によって得られた免疫能が経年的に低下もしくは消失するために予防接種によって発症の予防または症状の軽減が期待できる場合はその実施が推奨される。健常者への予防接種と異なり、副反応に対する注意が必要であるがその実施に際しては個々の症例に応じて地域性、緊急性などを考慮に入れて対応する必要がある。また移植後の予防接種は各実施施設の責任において施行するものとし、かつその副反応に関して周知することが重要である。造血細胞移植後に予防接種を実施することにより感染症罹患の危険性が低下し、ひいては移植成績のさらなる向上が認められることを期待する。

2008年の初版¹⁾、2014年の第2版²⁾に引き続いて第3版を発行する運びとなった。これは、わが国での感染症動向の変化や新しいワクチンが市販されたため内容の一部改訂が必要となったためである。第3版作成の参考として、European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)、Center for Disease Control and Prevention (CDC)、Infectious Diseases Society of America (IDSA)、American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) の予防接種ガイドラインがある。しかし、わが国と欧米ではvaccine-preventable disease (VPD) の発生頻度や予防接種内容が異なるのでわが国の予防接種ガイドラインが必要である。

わが国の移植後ワクチン接種率については、予防接種を施行する移植施設は2002年全国調査では18%にとどまった。初版と第2版の利用状況に関する全国調査は行っていないが、日本造血細胞移植学会での発表からはインフルエンザワクチンの接種率は比較的高いものの、その他のワクチンの接種率はまだ高くはないようである。そこで、予防接種スケジュール表を使い易くするとともに、ワクチン接種後の免疫学的指標などについても改訂した。移植が成功してもVPDに罹患すると生活の質が低下するのでVPD対策が肝要である。この第3版を利用してワクチン接種率が向上することを期待する。

最後に、本ガイドラインは一般的な医療行為として移植後のワクチン接種をどのように行なうのかを医療者に伝えて患者のQOLを良くすることを主眼としており、ガイドラインの推奨内容がそのまま全ての患者に適用できるとは限らないことに留意すべきである。診療に際し、各医療機関がそれぞれの責任において十分な説明と同意(インフォームドコンセント)を得た上で、より良い治療選択を実践されることを期待する。

造血細胞移植後のワクチン接種スケジュール例(予防接種第3版要旨)

- 1) 開始基準:不活化ワクチンは移植後6ないし12カ月を経過して慢性移植片対宿主病 GVHD の増悪がないこと(下記注記を参照)。生ワクチンは移植後24ヵ月を経過し、慢性 GVHD を認めず、免疫抑制剤の投与がなく、輸血や通常量のガンマグロブリン製剤の投与後3ヵ月、大量のガンマグロブリン製剤あるいは抗CD20 抗体の投与後6ヵ月を経過していること。
- 2)接種順序:原則的に不活化ワクチンから開始し、生ワクチンへと進める。不活化ワクチンでは一般的に DPT-IPV(ジフテリア、百日咳、破傷風、不活化ポリオ)から開始するが、冬季のインフルエンザ流行時期 が迫っている場合には、適宜インフルエンザワクチンを優先する。生ワクチンは、副作用の頻度が少なく 抗体獲得が評価しやすい麻しん(麻しん風しん混合ワクチン)から開始するのが望ましいが、周囲の感染症 流行状況から他の生ワクチンを優先することも考慮する。

表1. 造血細胞移植後のワクチン接種の時期

	不活化ワクチン初回	回接種日*:2017/4/1								
	病原体	商品名	備考	移植≥12か月後*					移植≥24か月後**	
	州原平		1/用号	初回	1か月後	2 か月後	4か月後	10か月後	初回	1か月後
不活化ワ	ジジフテリア,百 日咳,破傷風,不 活化ポリオ(DPT- IPV)	クアトロバック®,	0.5 ml を3回	2017/4/1		2017/5/31	2017/7/30			
クチン	インフルエンザ菌 b型(Hib)	アクトヒブ®	0.5mlを3回	2017/4/8		2017/6/7	2017/8/6			
	肺炎球菌	プレベナー13 [®] , ニューモバックス [®]	0.5mlを3回 0.5mlを1回	2017/4/15		2017/6/14	2017/8/13	2018/1/28		
	インフルエンザウ イルス	各社から	13歳未満また は最初の冬前	•	•				I	
			13歳以上かつ 2回目以降	•						

	生ワクチン初回接種日**:2018/4/1									
	病原体	商品名	備考	移植≥12ヵ	移植≥12か月後*					2月後**
	州 原平		1胂号	初回	1か月後	2 か月後	4か月後	10か月後	初回	1か月後
生ワクチン	麻しん,風しん	ミールビック®, 乾 燥弱毒生麻しん風 しん混合ワクチン®, はしか風しん混合 生ワクチン®							2018/4/1	2018/5/1
	水痘	乾燥弱毒生水痘ワ クチン®	1歳以上:0.5 ml を2回						2018/5/31	2018/6/30
	流行性耳下腺炎	乾燥弱毒生おたふ くかぜワクチン®, おたふくかぜ生ワ クチン®							2018/7/30	2018/8/29

造血細胞移植後はその種類を問わず同一のスケジュールでワクチン接種する。記入例として2017.4.1からワクチン接種を開始する場合の接種時期スケジュールを示した。所定のエクセルの初回接種日(E5及びE21)に接種日を代入することによって、それ以降の予防接種予定日の目安を概数で表示することができる。表1に収載されていない他のワクチン(表3を参照)については状況に応じてその接種を考慮する。エクセルで作成したワクチン接種スケジュールのテンプレートは学会ホームページからダウンロードでき、接種者によるカスタマイズも可能である。(エクセル形式のテンプレートはこちらからダウンロードください)

- 注1)接種後に抗体価陽性化が得られなければ、あるいはハイリスク症例では、追加接種を考慮する。同日接種は混注せず、部位を違えて接種する。日を異にする場合は、干渉を避けるため、不活化ワクチン接種後1週間、生ワクチン接種後4週間は、次の接種は行わない。
- 注2)*不活化ワクチンが接種可能な条件:慢性GVHDが増悪していないこと。
- 注3)*早期接種:不活化ワクチンは以下の条件が無ければ,移植後6か月またはそれ以降に繰り上げ接種を考慮できる。抗腫瘍薬の投与中である,抗CD20抗体の最終投与から6か月未満である,中等度または重度のGVHDを認める。
- 注4)**生ワクチンが接種可能な条件:移植後2年以上が経過,慢性GVHDの増悪なし,免疫抑制剤が終了し 免疫回復している。

I. 造血細胞移植後の免疫不全状態と免疫再構築

造血細胞移植後の免疫回復は以後の生存に影響し、免疫回復が遅延すると感染症や原疾患再発などの重篤な合併症が増加する。免疫回復に影響する因子には患者年齢(胸腺機能、ホルモン)、移植細胞源、移植前治療の種類、急性や慢性GVHDの有無、移植前治療での抗胸腺細胞免疫グロブリン(以下、ATG)使用の有無、ウイルス感染症の有無など複数あり、これらが複合的に免疫回復に影響する³-6°。例えば、年齢因子では、胸腺機能の回復が早い小児と遅れる成人では免疫回復速度は異なる。また、ATG投与により生体内でT細胞が除去されてGVHDや拒絶が予防可能となるが、その後の免疫回復が大きく遅延する。

1. 自然免疫と獲得免疫の回復

免疫回復に関する報告の多くは後方視的研究であり、また前方視的研究であっても多人数での免疫回復バイオマーカーの詳細データは不足している 5)。自然免疫細胞(単球、樹状細胞、自然リンパ球、 $\gamma\delta$ T細胞)は移植後数週間から数ヶ月で回復するが、獲得免疫細胞(T細胞、Natural Killer T (NKT)細胞、B細胞)の回復は数ヶ月から1年~数年かかる(図1)。獲得免疫の回復には胸腺の再構築が重要であり、小児は成人より早く回復する(図1)。胸腺は胸腺皮質と髄質からなる胸腺上皮スペース(以下、TES)と非上皮性の傍血管スペースで構成される。胸腺は生後早期より機能低下が始まり、70歳ではTESは小児の10%以下となるがT細胞産生は持続する 7)。新しいT細胞が造られるTESは中年まで<3%/年の割合で減少(萎縮)し、中年以降は<1%/年の割合で減少するので計算上は105歳までには胸腺機能は消失すると想定されている 8)。高齢者での移植後のワクチン接種の報告は乏しいが、胸腺機能が回復してくればワクチン接種に反応する細胞が増加して予防接種効果が期待できる 5)。

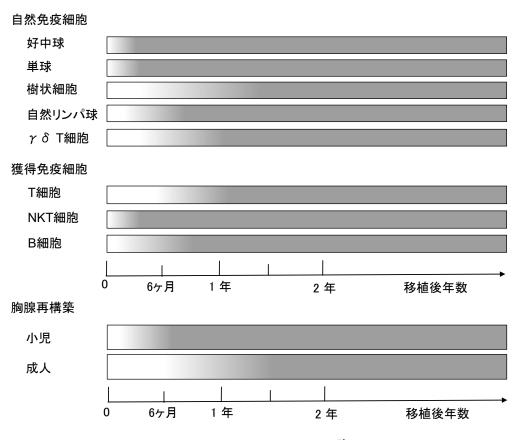


図1. 造血細胞移植後の免疫回復(文献5)より引用改変)

2. 移植前治療や移植細胞源による免疫回復の差異

免疫学的回復は移植前処置法や移植源によっても異なる 5 。いずれも後方視的研究が多く、前方視的研究であっても症例数が充分でない。骨髄非破壊的移植での免疫学的回復は骨髄破壊的移植と比較して、リンパ球サブセットで差がなく、T細胞レクチンに対する反応性は骨髄非破壊的移植で良好である 9 。HLAハプロ半合致造血細胞移植 (haplo-HCT) での免疫回復の報告は少ないが通常のBMT と同様であるとされている 10 。最近、T細胞除去を行わないhaplo-HCTで移植後シクロフォスファミド投与 (PTCY) が行われており免疫回復の経過がどのようであるか興味深い 11 。

非血縁者間臍帯血移植 (uCBT) では臍帯血リンパ球数とその未熟性により他の移植細胞源より免疫回復が遅れると当初は予想されたが、他の細胞源と同等以上に迅速に免疫機構が再構築されることが分かってきた。即ち、uCBT では骨髄移植 (BMT) と比較して全T細胞とNK細胞の回復は同等であるが、ヘルパーT細胞 (Th)、調節性T細胞 (Treg)、B細胞の回復はBMTや末梢血幹細胞移植 (PBSCT) よりも早い。また、CD8 陽性細胞傷害性T細胞 (CTL) はBMTで早いが、ウイルス特異的CTL はuCBTで早い。このようにuCBTではより広範なT細胞レセプターレパートリーを獲得できる 12 。しかし、ATG を使用するとuCBTではBMTに比べてT細胞とB細胞の回復が遅れる 13 。

以上述べてきたように多様な移植条件の差異により免疫回復は異なるが、それぞれの移植でのワクチン効果についての情報は充分ではない。そこで、充分な追加情報が得られるまでは、後述のように同一の予防接種スケジュールを推奨することとする⁵⁾。

3. 免疫回復のバイオマーカーと予防接種

従来からフローサイトメータ解析が行われてきた。しかし、多くの報告は日常診療レベルの解析 (T, B, NK) にとどまり、各細胞の詳細なサブセット解析や機能解析は殆どされていないため 免疫回復の詳細な過程は不明である $^{5)}$ 。更に、解析時期も移植後 $1\sim3$ ヶ月の報告が多く、それより 早期あるいは後期のデータが不足している。免疫学回復の良い指標と考えられている胸腺回復レベル を測定する方法としては CD4+CD45RA+CD45RO-ナイーブT 細胞測定など数種類あり、ナイーブT 細胞測定が簡便である $^{5)}$ 。

予防接種時に日常診療で使用されているバイオマーカーとしてリンパ球数、CD4陽性細胞数、CD4/8比、免疫グロブリン値、T細胞機能を測定するリンパ球幼弱化検査 (PHA) などがあり、これらは胸腺依存性および胸腺非依存性の免疫回復を反映している。胸腺が回復してくる移植後 $6 \circ \beta$ 降 $(3 \sim 18 \circ \beta)$ は抗原提示細胞やナイーブT細胞も回復してワクチン接種に反応すると考えられるが、現時点では予防接種時の指標として提案可能な多数例での報告は無いこと及び実地診療での簡便性を考慮して予防接種第3 版にはワクチン接種時の指標となるバイオマーカーの数値を提示していない。しかし、免疫回復が早い症例では早期から予防接種が可能であるなど個別対応が可能と考えられる。免疫回復や移植後の免疫現象を示すバイオマーカーの標準的解析法の確立が期待される。

Ⅱ.造血細胞移植後のウイルス抗体価の推移

造血細胞移植前に予防接種もしくは感染によって免疫の得られた種々のウイルス抗体価の移植後の推移についての報告によれば移植前に有していた抗体価は移植後に次第に減衰するとされている。これは患者の抗体産生細胞である形質細胞が移植後消失するに伴い抗体の供給が途絶えるためと考えられる。Ljungmanら¹⁴⁾によるEBMTでの調査では麻しん、流行性耳下腺炎の抗体を移植前に有する患者において移植後の抗体価の推移を観察した結果、共に10年で抗体価保有率は10%程度に減少することを示し、とりわけ麻しんの抗体価は予防接種者の場合、罹患者と比較してより早く減衰し4年ほどで0%になるとしている。そしてその抗体陰性化の危険因子としては患者が若年であること、罹

患歴がなく予防接種実施者であること、およびII度以上の急性GVHDであることであった 15 。急性GVHDの主要な標的臓器は皮膚、腸管、肝臓であるが、骨髄ニッチも標的となることが最近報告され骨髄GVHDと名付けられている 16,17 。骨髄ニッチを構成する細胞の中には形質細胞が含まれており、GVHDによって骨髄ニッチの形質細胞の移植後消失の促進に働いている可能性がある。また流行性耳下腺炎においても移植後の抗体価陰性化に関しては移植前のドナー、患者、もしくは双方の抗体価の有無によらず麻しんと同様の傾向であることが示されている。しかしながら自家移植後ではやや状況は異なっている。Pauksenらは骨髄破壊的前処置後に自家骨髄移植を施行した成人及び小児においてウイルス抗体価の推移を調査した結果、移植前に罹患した成人患者においては移植後の各ウイルス抗体価消失率は麻しんで 26 0%,風しんで 15 1%,流行性耳下腺炎で 10 0%であるのに対して罹患歴がなく予防接種を施行した小児での抗体価消失率はそれぞれ 67 0%, 40 0%と高く、特に麻しんにおいては成人と比較して有意に高率であった 18 0。

Ⅲ. 予防接種要注意者としての臓器・骨髄移植患者

悪性腫瘍の患者や臓器・骨髄移植患者に対する予防接種に関しては、厚生労働省のホームページ上で以下のような記載がなされている。

厚生労働省のホームページに掲載されている財団法人予防接種リサーチセンター¹⁹⁾による「予防接種ガイドライン」では「予防接種の判断を行うに際し、注意を要する者(予防接種要注意者)」として「①心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患及び発育障害などの基礎疾患を有することが明らかな者」につき「以下は行政として接種を勧奨しているものではなく情報提供である。」と前書きをおいて以下の記載がなされている(抜粋)。

ウ 悪性腫瘍の患者

日本小児血液学会(現 日本小児血液・がん学会)の見解(2006年3月)によれば、原則として、完全寛解期に入って、細胞性免疫能が回復した時点で接種を行う。維持療法中でも必要性の高い麻しん、水痘などについては、積極的に免疫能チェックを実施し、時期をみて接種を行う。

(中略)

キ その他基礎疾患がある者

上記(ア〜カ)以外の基礎疾患のある者及び臓器・骨髄移植患者においては、以下の事項を基本条件としてその疾患の主治医と接種医が可能と認めれば接種する。

- ・基礎疾患の診断がついていること
- ・抗体産生能に異常が考えられないこと
- ・基礎疾患が疾病として安定期にあること

上記のように悪性腫瘍の患者および臓器・骨髄移植患者においても「予防接種要注意者」としながらも必要な場合は接種の妥当性を認めていることが確認できる。

IV. 予防接種実施の具体的方法²⁰⁻²²⁾

1. 個別接種の原則

予防接種には個別接種と集団接種があるが、造血細胞移植患者においてはすべて個別接種となる。 個別接種を実施する医師は、予防接種の対象者が他の患者から感染を受けないように十分配慮しなければならない。

2. 予診について

それぞれの予防接種の目的と必要性、効果、副反応については本ガイドライン「各種予防接種の概要と造血細胞移植患者での実施報告」をもとに説明し、予防接種について保護者又は本人が理解したことを確認する。これらの確認に加えて、予防接種不適当者又は予防接種要注意者に該当しないか、当日の体調がよいかなどを判断するためには予診票の活用が不可欠であり、造血細胞移植患者用に作成された本ガイドラインの予診票を用いて各項目について確認する。

問診事項は安全に当該予防接種が接種可能であるかを判定する重要な資料である。未成年者の場合は保護者の協力を得て十分に把握する。右側の医師記入欄には追加問診によって知り得た必要事項を記載する。

対象者の接種前診察(視診及び聴診)は全員に実施する。健康被害の大部分は不可避的に生ずるものであるため、これによってすべての健康被害の発生を予見できるものではないが、予見できる確率を高めるために接種を受ける者の体調を確認することが求められる。

保護者又は本人の理解、問診及び診察において問題点があれば、安全のためその日は接種を中止し、最良と思われるタイミングを発見するよう保護者又は本人と話し合い、接種機会の確保が図られるよう努力することが必要である。保護者又は本人の予防接種実施に関する同意が無ければ、接種を行うことはできないので注意すること。

3. 予診票の各項目の目的

予診票の各項目のチェック方法については以下のとおりである。

1) 体温

体温は医療機関(施設)に設置した体温計で測定し、37.5℃(腋窩温又はこれに相当するもの)以上を指す者は明らかな発熱者として接種を見合わせる。

2) 説明の事前確認

保護者あるいは本人が当日受ける予防接種の効果及び副反応並びに必要性を理解しているかを確認するためのものである。「はい」あるいは「いいえ」の場合には本ガイドライン「各種予防接種の概要と造血細胞移植患者での実施報告」の該当項目を参照。

3) 当日の体の具合

どのように具合が悪いかを記入する。病気の種類により、医師の判断で接種を見合わせるか否かを判断する。

4) 造血細胞移植歴

造血細胞移植後に予防接種が可能な免疫能の回復速度は患者ごとに異なるものの、移植後経過期間に大きく依存するため、移植日を確認して免疫能回復の目安とする。

5) 免疫抑制剤の内服の有無

シクロスポリン(ネオーラル®)、タクロリムス(プログラフ®、グラセプター®)、アザチオプリン(イムラン®)、副腎皮質ステロイド(プレドニン®など)などの免疫抑制剤の投与中は、生ワクチンの接種が禁忌とされている。但し、CDCの予防接種ガイドラインではプレドニンを必要とする疾患であっても予防接種を必ずしも禁忌とはしておらず、プレドニンは投与量および投与期間が一定内(20 mg/day あるいは2 mg/kg を 14 日間以下なら可能)であれば予防接種可能としている 23)。 また、日本小児感染症学会のガイドラインでは、低用量ステロイド内服中のワクチン接種について、ワクチン接種による有用性が不利益を上回ると考えられる場合には接種を考慮する、との記載がある 25)。

6) 進行性の慢性 GVHD の有無

慢性GVHDの増悪期には免疫能回復が遅延するため、自覚症状として把握しやすい皮膚、粘膜 所見を確認する。

7) 最近1カ月以内の病気

造血細胞移植後に麻しん、風しん、水痘、おたふくかぜなどの急性疾患に罹患した場合には、主要症状の消失後も免疫学的に回復不十分な可能性がある。罹患した疾病の種類によって免疫能の低下や続発疾患の可能性が考えられる場合には、治癒後2~4週間を一応の目安として間隔をあける。

8) 家族や遊び仲間の病気

身近な人から感染し潜伏期間にあるかどうかを調査し、ワクチンの副反応と誤らないようにするためのもので、疾病の種類によって接種時期を設定する。

9)1カ月以内の予防接種

予防接種の種類を確認し、以前に受けた予防接種が生ワクチンであった場合には27日以上、不活化ワクチンの場合には6日以上の間隔をあける。

10) 生まれてから今までにかかった病気

病気の種類を知り、接種についての対応を決めるものである。継続して治療を受けている場合には、原則としてその疾患の主治医から当該予防接種の実施に対する意見書又は診断書をもらってくるように指導する必要がある。病状が安定しており、主治医が接種可能と判断していれば、接種医の判断で接種を行う。

11) ニワトリの卵あるいはその加工品のアレルギー

インフルエンザワクチン接種の際は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対するアレルギー歴を 確認する。

12)薬や食品による蕁麻疹や体調の変化

ワクチンに含まれる成分と関係ないものは心配ない。「はい」の場合には医師記入欄に具体的内容を記載する。

13) 予防接種による副反応

以前に予防接種による副反応の既往があれば、ワクチン名を知ることにより添加物を含め実施 しようとするワクチンとの共通性のチェックも必要である。

14) 家族に予防接種を受けて具合の悪くなった者がいるか

体質が似ていることが多いので、その状況を知り注意する。

15) 過去の輸血、ガンマグロブリンの投与

過去の輸血又はガンマグロブリンの投与などは、生ワクチンの効果を減衰させる可能性がある ため、注意を要する。

16) 医師記入欄

医師は予診票をチェックし、必要に応じて追加質問し、さらに診療した上で接種の可否に関する診断をし、保護者に説明する。サインは医師の直筆で行う。ゴム印などで記名した場合は医師の押印を行う。

17) 使用ワクチン名、接種量、実施場所などの欄

万一副反応が出た場合などに備え、ワクチン名とロットNo.を明らかにする。接種量は年齢や 問診の結果で変更されることがあるので記入する。実施場所、医師名などの欄はゴム印でよい。

4. ワクチン接種の際の一般的注意

1) 副反応の観察

不活化ワクチン接種後1週間、生ワクチン接種後4週間は副反応の出現に注意し、観察しておく必要がある。

2)入浴

予防接種当日の入浴は差し支えない。生活環境の整備によって、入浴時に接種部位又は全身性の感染を受ける可能性は極めて低くなっており、即時型アレルギーが予想される注射後1時間を

経過すれば、入浴は差し支えないと考えられる。

3)運動、飲酒

過激な運動、深酒は、それ自体で体調の変化をきたす恐れがあるので、ワクチン接種後24時間 及び生ワクチンによる副反応が出現した時は治癒するまで避けるべきである。

4)接種の季節

予防接種の接種季節に関する規定については廃止されている。各地域の気温、病気の流行状況をみて、副反応と区別をすることが紛らわしい疾患(例えば無菌性髄膜炎)の流行がある時には、季節に関係なく見合わせたり、必要に応じて注意を喚起し、主治医(接種医)の裁量により接種を検討すべきである。

5) 小手術

抜歯、扁摘手術、ヘルニア手術など、緊急性のない場合には、予防接種後一定期間(生ワクチンは1ヶ月、不活化ワクチンなら2週間)は紛れ込み事故を考慮に入れ、原則として避けることが望ましい。しかし、緊急性の高い手術、周囲に流行する病気の状況によっては必ずしもこの限りではない。

5. 予防接種不適当者及び予防接種要注意者

予防接種不適当者とは、予防接種を受けることが適当でない者を指し、これらの者には接種を行ってはならない。予防接種要注意者とは、予防接種の判断を行うに際して注意を要する者を指し、この場合、接種を受ける者の健康状態及び体質を勘案し、注意して接種しなければならない。予防接種不適当者及び予防接種要注意者は、予診を行うことにより把握する。

1) 予防接種を受けることが適当でない者(予防接種不適当者)

- (1) 予防接種実施規則第6条に規定する接種不適当者は以下のとおり。
 - ①明らかな発熱を呈している者
 - ②重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
 - ③当該疾病に係る予防接種の接種液の成分によって、アナフィラキシーを呈したことが明らかな者
 - ④麻しん及び風しんに係る予防接種の対象者にあっては、妊娠していることが明らかな者
 - ⑤その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

(2)各項目の考え方

①明らかな発熱を呈している者

明らかな発熱とは、通常37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関(施設)で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。

②重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

重篤な急性疾患に罹患している場合には、病気の進行状況が不明であり、このような状態において予防接種を行うことはできない。接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるので、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。

③当該疾病に係る予防接種の接種液の成分によって、アナフィラキシーを呈したことが明らか な者

百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、ジフテリア破傷風混合ワクチン、日本脳炎ワクチンなど、繰り返し接種を予定している予防接種により、アナフィラキシーを呈した場合には、同じワクチンの接種を行わない。また、鶏卵、鶏肉、カナマイシン、エリスロマイシン、ゼラチンなどでアナフィラキシーショックを起こした既往歴のある者は、これを含有するワクチンの接種は行わない(ワクチン使用説明書参照)。

この規定は、予防接種の接種液の成分により、アナフィラキシーを呈した場合には、接種

を行ってはならないことを規定したものである。一般的なアレルギーについては、予防接種 要注意者の項を参考にされたい。

④麻しん及び風しんに係る予防接種の対象者にあっては、妊娠していることが明らかな者 一般に生ワクチンは、胎児への影響を考慮して、全妊娠期間を通じて接種は行わない。風 しんでは接種後2カ月間は避妊が求められている。麻しん及び風しんでは、接種を受けた者 から周囲の感受性者にワクチンウイルスが感染することはないと考えられるので、妊婦のい る家庭の小児に接種しても心配はない。

なお、不活化ワクチン、トキソイドの接種が胎児に影響を与える確証はないため、これら は予防接種を受けることが適当でない者の範囲には含められていない。

⑤その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

①~④までに掲げる者以外の予防接種を行うことが不適当な状態にある者について、個別ケースごとに接種医により判断されることとなる。

2) 予防接種の判断を行うに際し、注意を要する者(予防接種要注意者)

- (1) 予防接種要注意者は以下のとおり
 - ①心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患及び発育障害などの基礎疾患を有すること が明らかな者
 - ②以前の予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者、又は全身性発疹などのアレルギーを 疑う症状を呈したことがある者
 - ③過去にけいれんの既往のある者
 - ④過去に免疫不全の診断がなされている者
 - ⑤接種しようとする接種液の成分に対して、アレルギーを呈する恐れのある者

6. 予防接種の接種間隔

1) 違う種類のワクチンを接種する場合の間隔

あらかじめ混合されていない2種以上のワクチンを接種する場合は、不活化ワクチンの場合は、1週間経てばワクチンによる反応がなくなるため1週間以上をあけて、生ワクチン接種の場合は、ウイルスの干渉を防止するため4週間以上間隔をあけて次のワクチンを接種する。

- ・不活化ワクチン(ジフテリア、百日咳、破傷風を含むDPTとDT、不活化ポリオIPV、DPT-IPV、肺炎球菌、インフルエンザ菌b型、B型肝炎、インフルエンザなど表3参照)の次に不活化ワクチンあるいは生ワクチン:1週間以上あける(不活化ワクチンを接種した日から、次の接種を行う日までの間隔は6日間以上置く)。
- ・生ワクチン(麻しん、風しん、おたふくかぜ、水痘)の次に不活化ワクチンあるいは生ワクチン:4週間以上あける(生ワクチンを接種した日から、次の接種を行う日までの間隔は27日間以上置く)。

ただし、あらかじめ混合されていない2種以上のワクチンについて、医師が必要と認めた場合には、同時に接種を行うことができる。なお、同じ種類のワクチンを何回か接種する場合はそれぞれ定められた期間を守ること。

2)疾病罹患後の間隔

麻しん、風しん、水痘及びおたふくかぜなどに罹患した場合には、全身状態の改善を待って接種する。標準的には、個体の免疫状態の回復を考え麻しんに関しては治癒後4週間程度、その他(風しん、水痘及びおたふくかぜなど)の疾病については治癒後2~4週間程度の間隔をあけて接種する。その他のウイルス性疾患(突発性発疹、手足口病、伝染性紅斑など)に関しては、治癒後1~2週間の間隔をあけて接種する。しかし、いずれの場合も一般状態を担当医が判断し、対象疾病に対する予防接種のその時点での重要性を考慮し決定する。また、これらの疾患の患者と接触し、潜伏期間内にあることが明らかな場合には、患者の状況を考慮して接種を決める。

7. 造血細胞移植患者におけるワクチンの接種量と接種回数、接種順序

国内外を問わず、造血細胞移植患者に対するワクチン接種で健常者への場合と明らかに異なる接種量を用いた報告はない。それぞれのワクチンの接種量については、健常者に対する接種において免疫獲得が期待できる力価に調整されており、造血細胞移植患者においても免疫能の回復状況を把握した上での接種であることから、通常の接種量を用いることは妥当と考えられる。

接種回数についても通常の接種に準じ、抗体獲得や局所反応などの副作用に応じて個々の症例で変更の必要性を検討すべきであろう。

接種順序については、原則的に不活化ワクチン(DPT-IPV、インフルエンザなど)から開始し、生ワクチン(麻しん、風しんなど)の接種に移行するが、感染症の流行状況によって適宜変更することは差し支えない。

8. 移植後のワクチンの選択と接種スケジュール

ワクチンはその投与方法により粘膜ワクチン (経口ワクチンと経鼻ワクチン)と非経口ワクチン (皮膚注射、筋肉注射)に分けられ、また病原体の生存の有無により不活化ワクチン (inactivated vaccine)と生ワクチン (live-attenuated vaccine、弱毒化生ワクチン)に分類される。不活化ワクチンは体内で増殖しないため造血細胞移植後は生ワクチンよりも安全に投与可能である。このため免疫回復の早期 (移植後6~12ヶ月以降)に投与される。不活化ワクチンは更に3種類に分類され、1)不活化ポリオウイルスワクチンなどの全粒子ワクチン、2)インフルエンザ HA、肺炎球菌、インフルエンザ菌、B型肝炎などのサブユニット、コンポーネント、リコンビナントワクチン、3)破傷風などのトキソイド (不活化外毒素) がある。1)と2)は液性免疫 (B細胞)と細胞性免疫 (CD4⁺T細胞)を誘導し、3)は液性免疫のみを誘導する 24 。生ワクチンは免疫原性が高く、液性免疫、細胞性免疫 (CD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の両者)、局所免疫 (IgA) の誘導に有効である 25 。

造血細胞移植後のワクチン接種スケジュールは以下のようになる。

1) 開始基準

不活化ワクチンは移植後6ないし12カ月を経過して慢性GVHDの増悪がないこと(下記注記を参照)。生ワクチンは移植後24ヵ月を経過し、慢性GVHDを認めず、免疫抑制剤の投与がなく、輸血や通常量のガンマグロブリン製剤の投与後3ヵ月、大量のガンマグロブリン製剤あるいは抗CD20抗体の投与後6ヵ月を経過していること。

2)接種順序

原則的に不活化ワクチンから開始し、生ワクチンへと進める。不活化ワクチンでは一般的に DPT-IPV(ジフテリア、百日咳、破傷風、不活化ポリオ)から開始するが、冬季のインフルエンザ流行時期が迫っている場合には、適宜インフルエンザワクチンを優先する。生ワクチンは、副作用の頻度が少なく抗体獲得が評価しやすい麻しん(麻しん風しん混合ワクチン)から開始するのが望ましいが、周囲の感染症流行状況から他の生ワクチンを優先することも考慮する。

表2. 造血細胞移植後のワクチン接種の時期

	病原体	商品名	備考	移植≥12カ	△月後*		移植≥24か月後**			
	州原件	阿加伯)/H ² 5	初回	1か月後	2か月後	4か月後	10か月後		1か月後
不活化ワク	日咳, 破傷風, 不	クアトロバック®,	0.5 ml を 3 回	•		•	•			
チン	インフルエンザ菌 b型(Hib)	アクトヒブ [®]	0.5mlを3回	•		•	•			
	肺炎球菌	プレベナー13 [®] ,	0.5mlを3回	•		•	•			
		ニューモバックス®	0.5mlを1回					•		
	インフルエンザウ イルス	各社から	13歳未満または最初の冬前	•	•					
			13歳以上かつ 2回目以降	•						

	病原体	商品名	備考	移植≥12ヵ	·月後*				移植≥24か月後**	
			1 加考	初回	1か月後	2 か月後	4か月後	10か月後	初回	1か月後
生ワクチン	麻しん、風しん	ミールビック®, 乾燥弱毒生麻しん風 位ん混合ワクチン®, はしか風しん混合 生ワクチン®							•	•
	水痘	乾燥弱毒生水痘ワ クチン®	1歳以上:0.5 ml を2回						•	•
	流行性耳下腺炎	乾燥弱毒生おたふ くかぜワクチン®, おたふくかぜ生ワ クチン®							•	•

表1の日付の省略版。造血細胞移植後はその種類を問わず同一のスケジュールでワクチン接種する。この表に収載されていない他のワクチン(表3を参照)については状況に応じてその接種を考慮する。

- 注1)接種後に抗体価陽性化が得られなければ、あるいはハイリスク症例では、追加接種を考慮する。同日接種は混注せず、部位を違えて接種する。日を異にする場合は、干渉を避けるため、不活化ワクチン接種後1週間、生ワクチン接種後4週間は、次の接種は行わない。
- 注2)*不活化ワクチンが接種可能な条件:慢性GVHDが増悪していないこと。
- 注3)*早期接種:不活化ワクチンは以下の条件が無ければ,移植後6か月またはそれ以降に繰り上げ接種を考慮できる. 抗腫瘍薬の投与中である,抗CD20抗体の最終投与から6か月未満である,中等度または重度のGVHDを認める。
- 注4)**生ワクチンが接種可能な条件:移植後2年以上が経過,慢性GVHDの増悪なし,免疫抑制剤が終了し 免疫回復している。
- 3) 各ワクチンの接種量および接種スケジュール(表3)
 - (1) 不活化ワクチン

①インフルエンザHA 0.5~3歳未満:0.25mLを2回皮下注(2~4週間隔)

3歳以上13歳未満:0.5mLを2回皮下注(2~4週間隔) 13歳以上:0.5mLを1回または2回(1~4週間隔) ②DPT-IPV 第1期 初回免疫: 0.5mLを3週間以上の間隔で3回皮下注

(左右の腕を交替に同一部位を避ける)

追加免疫:0.5mLを6カ月以上の間隔で1回皮下注

第2期(11,12歳) DTワクチン0.1mLを1回皮下注

③不活化ポリオワクチン 初回免疫: 0.5mLを3週間以上の間隔で3回皮下注

追加免疫:0.5mLを6カ月以上の間隔で1回皮下注

④日本脳炎 標準的には3歳以降で接種開始するが感染リスクの高い場合は

生後6ヶ月から定期接種が可能。1期は90ヶ月までに接種する

が任意接種の場合はこの限りでない。

第1期 初回免疫として、6ヶ月~3歳未満:0.25mLを6~28日間隔で

2回接種。3歳以上では0.5mLを6-28日間隔で2回接種。 追加免疫として、約1年後に(6ヶ月以上あけて3年以内に)

0.5mLを1回接種(3歳未満では0.25 mL)

第2期 9-12歳時に0.5mLを1回接種

⑤23価肺炎球菌多糖体ワクチン(PPSV23)

2歳以上のみ: 0.5 mLを1回

13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)

初回免疫:1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔

で皮下注(添付文書では高齢者は筋注)。追加免疫:1回0.5mLを1回皮下注。ただし、3回目接種から60

日間以上の間隔をおく。

⑥インフルエンザ菌b型ワクチン(Hib)

初回免疫:1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔

で皮下注。追加免疫:1回0.5mLを1回皮下注。ただ

し、3回目接種から7か月以上の間隔をおく

⑦B型肝炎ワクチン 10歳未満:0.25mLを4週間隔で2回、20~24週経過後0.25mL

追加;10歳以上:0.5 mLを同様に接種

(2) 生ワクチン

①麻しん1歳以上: 0.5mLを2回②風しん1歳以上: 0.5mLを2回③流行性耳下腺炎1歳以上: 0.5mLを2回④水痘1歳以上: 0.5mLを2回

⑤MR(麻しん、風しん2種混合) 定期接種年齢を考慮して接種(合計2回) ⑥BCGワクチン 移植後の全ての時期で接種しない。

生ワクチンの接種は原則として2回とする。なお造血細胞移植が上記の年齢以降に実施された 場合は予防接種の実施時期はこの限りでない。

(注) 不活化ワクチンの開始時期に関しては、EBMTによる造血幹細胞移植後に予防接種ガイドライン 26 では移植後 6 ~ 12 ヵ月とし、CDCの造血細胞移植後の感染予防ガイドライン 27 0では移植後 12 1ヶ月としていたが、 2009 年欧米合同ガイドライン(EBMT + CDC) 27 0では不活化ワクチンは移植後 6 0~ 12 1ヵ月に接種するのを基本としているが、PCVは移植後 3 0~ 6 1ヵ月、HBVワクチンは移植後 4 0~ 6 1ヵ月と少し接種時期を早めている。弱毒化生ワクチンについては移植後 24 1ヵ月以上を経過して免疫抑制剤が中止され、慢性GVHDを認めない場合に個々の症例で考慮すべきとしている 27 1。尚、欧米合同ガイドラインでは髄膜炎菌ワクチンも推奨しているが、わが国では頻度が極めて少ないため個々の症例で考慮すべきである。

表3. 造血細胞移植後の予防接種一覧

	ワクチン名	年齡別接種量	接種時期目安		
不活化	インフルエンザHA	0.5~3歳未満:0.25mLを2回	移植後6~12ヵ月以		
ワクチン		3歳以上13歳未満:0.5mLを2回	降かつ慢性GVHD増		
		13歳以上:0.5mLを1または2回	悪なし		
	DPT-IPV	0.5mLを3回。年齢とリスクに応じて 追加接種を考慮。			
	不活化ポリオ (IPV)	0.5mLを3回。年齢とリスクに応じて 追加接種を考慮。			
	日本脳炎ワクチン	第1期(基礎免疫)の初回免疫として、 3歳以上では0.5mLを6-28日間隔で2 回接種。追加免疫として、約1年後に 0.5mLを1回接種(いずれも6ヶ月~3 歳未満では0.25mL)			
	23 価肺炎球菌多糖体 ワクチン (PPSV23)	2歳以上のみ: 0.5mLを1回			
	13価肺炎球菌結合型 ワクチン(PCV13)	0.5mLを3回。リスクに応じて追加接 種を考慮。			
	インフルエンザ菌 b型ワクチン(Hib)	0.5mLを3回。リスクに応じて追加接 種を考慮。			
	B型肝炎ワクチン	10歳未満:0.25mLを4週ごとに2回、 20~24週経過後0.25mL追加 10歳以上:0.5mLを同様に			
	髄膜炎菌ワクチン	1回,0.5mLを筋肉内接種(2歳未満の小 児等に対する安全性及び有効性は確 立していない)			
	ヒトパピローマウイ ルスワクチン	随意			
生ワクチン	麻しん	1歳以上:0.5mLを2回	移植後24ヵ月以降、		
	風しん	1歳以上:0.5mLを2回	免疫抑制剤なく、慢		
	麻しん風しん混合ワク	第1期:1歳児の1年間	性GVHDなし		
	チン(MRワクチン)	第2期:小学校入学前の1年間			
	流行性耳下腺炎	1歳以上:0.5mLを2回			
	水痘	1歳以上:0.5mLを2回			
	BCGワクチン	接種しない			
	ロタウイルスワクチン	推奨しない			

欧米ガイドライン $^{27)}$ などを参考にして、わが国で現在使用可能なワクチンを提示した。なお造血 細胞移植が上記の年齢以降に実施された場合は予防接種の実施時期はこの限りでない。

9. ワクチン接種後の抗体価による評価^{28, 29)}

感染予防には液性免疫だけではなく細胞性免疫や局所の粘膜免疫も働くため、発症予防抗体価(後述)よりも低い抗体価でも発症しないことがあり、抗体価だけで発症予防を判断することは困難なことがある 30 。つまり、抗体価は免疫学的指標(Correlates of Protection,以下CoP)の一つと考え、単に抗体価の数字にとらわれることなく免疫能全体で臨床的判断をすることが大切である 30 。しかし、ワクチンに対する細胞性免疫能の測定よりも抗体価は容易に測定できるため、一般的には抗体測定によって免疫保有状態の検索が行われている 29 。

ワクチンの抗体価検査の選択と評価については下記の表4と表5を参考にして、ワクチン接種後4週間以降に抗体価検査を実施する。感染症ごとに、また抗体測定方法ごとに抗体陽性抗体価、発症予防抗体価、感染予防抗体価は異なっている(表4)²⁹⁾。感染予防抗体価とは感染したウイルスの増殖を抑制する抗体価であり、病態的には二次免疫応答を誘導させない抗体価である。全身性ウイルス感染症では、感染予防抗体価の方が発症予防抗体価よりも高値である。ワクチン予防可能疾患(VPD)における発症予防抗体価が報告されている(表5)^{24,29)}。尚、この抗体価は多くの人の発症を予防する抗体価であり、曝露されたウイルス量が多いと発症予防のためにはこの抗体価よりも高い抗体価が必要である。また、抗体価が高いほど発症予防効果は優れている。

個々の評価法については $^{28)}$ 、麻しん、風しん、流行性耳下腺炎および水痘に関してCF法はすべて評価に値しない。麻しんのHI法はワクチン世代の年長児や成人では感度不足となるため避けるべきであり、NT法が基本となるが手技が煩雑のため近年はPA法が代わって実施されている。風しんはHI法が優れている。水痘はIAHAが最適であるが一部の検査センターでしか実施されていないためELISA/IgG法が推奨される。流行性耳下腺炎はELISA/IgG法でのみ評価可能。百日咳ではELISA法のPT/FHAが適している。ELISA法は免疫の有無は判定できるが感染予防可能な免疫の評価には適さない。また風しん以外のHI法は感度が悪く、免疫があっても陰性になることもあるので検査法としては選択しない。

ワクチン接種後は最初から抗体価が上昇しない一次性ワクチン不全 (primary vaccine failure、PVF) と上昇後に低下・消失する二次性ワクチン不全 (secondary vaccine failure、SVF) をきたすことがあるので接種後も年1回程度の抗体価測定が望ましい 31)。尚、欧米合同ガイドラインでは麻しん、破傷風、ジフテリア、ポリオ、HBV については $4\sim5$ 年に一回 (BIII)、肺炎球菌については最初の4年間は2年ごとの測定を推奨している (BIII) 27 。抗体価が低下もしくは消失した場合は再接種が必要と考えられるがまだ充分なデータがない。

表⊿	抗体測定方法別の抗体価比較	(麻しん)	風しん)	(文献 29) より引用改き	亦)
2X T.	加州烈龙刀 从川公加州山心权		風しん)		タ /

	単位	陽性抗体価	発症予防抗体価	感染予防抗体価
麻しん	国際単位(mIU/ml)		120 - 200	500 - 1000
	中和法NT(倍)	2	4	32
	粒子凝集法PA(倍)	16	64	256
	酵素免疫法ELISA(価)	4.0	4.0	16.0
	赤血球凝集抑制法HI(倍)	8	8	16
風しん	国際単位(IU/ml)	4	10	15 – 25
	ラテックス凝集法LA (IU/ml)	4	10	15 - 25
	酵素免疫法ELISA(価)	4.0	5.0	12.5
	赤血球凝集抑制法HI(倍)	8	16	32

表5. ワクチン予防可能疾患の発症予防抗体価 (文献²⁹⁾より引用改変)

ワクチン	抗体測定法	発症予防抗体価
ジフテリア	毒素中和	0.01 - 0.1 IU/mL
百日咳*	ELISA(毒素)	5単位
破傷風	毒素中和	0.1 IU/mL
ポリオ*	中和	4-8倍
日本脳炎*	中和	10倍
インフルエンザ菌b型(Hib)	ELISA	O.15 ug/mL
肺炎球菌	ELISA	O.25 — 0.35 ug/ml (小児)
	オブソニン化貪食作用	8倍
インフルエンザ*	HI	40倍
B型肝炎*	ELISA	10 mIU/mL
流行性耳下腺炎(ムンブス)*		未決定
水痘・帯状癌疹ウイルス (VZV) *	ELISA (糖蛋白抗体)	5 IU/mL
ヒトパピローマ		未決定

^{*}検査会社で保険診療内で測定可能(破傷風抗体とジフテリア抗体は測定可能だが保険適用外)、それ以外は研究目的で測定

Γ

〕予防接種予診票

				多祭 則 の) 体温	皮	分
住所							
受ける人の氏名	男	生年	昭和・平成	年	月	日生	
保護者氏名	女	月日	(満	歳	ヵ月)		

質問事項	口	答欄	医師記入欄
今日受ける予防接種について、主治医から説明を受けましたか。	はい	いいえ	
今日体に具合の悪いところはありますか。 具体的な症状を書いて下さい。()	はい	いいえ	
あなたが受けた造血細胞移植からどのくらい経ちましたか。			
移植を受けた日(平成 年 月 日)	年	カ月	
免疫抑制剤(ネオーラル®やプログラフ®等)は内服していますか。	はい	いいえ	
皮膚の異常、眼や口腔の乾燥など慢性 GVHD の症状が重くなっていますか。	はい	いいえ	
最近 1 ヵ月以内に病気にかかりましたか。 病名 ()	はい	いいえ	
1ヵ月以内に家族、同僚、友人に麻しん、風しん、水痘、おたふくかぜなどの病気の方はいましたか。病名()	はい	いいえ	
1 ヵ月以内に予防接種を受けましたか。 予防接種の種類 ()	はい	いいえ	
造血細胞移植で治療した疾患以外に、先天性異常、心臓、腎臓、肝臓、脳神経、その他の病気にかかり、医師の診察を受けていますか。 病名(はい	いいえ	
その病気を診てもらっている医師に今日の予防接種を受けてよいといわれましたか。	はい	いいえ	
ニワトリの卵やその加工品を食べてじんましんが出たり、具合が悪くなったことがありますか。	はい	いいえ	
薬で体に発しんが出たり、具合が悪くなったことがありますか。	はい	いいえ	
これまでに予防接種を受けて具合が悪くなったことがありますか。 予防接種の種類 ()	はい	いいえ	
近親者に予防接種を受けて具合が悪くなった人はいますか。	はい	いいえ	
6ヵ月以内に輸血、ガンマグロブリン、抗 CD20 抗体の注射を受けましたか。	はい	いいえ	
今日の予防接種について質問がありますか。	はい	いいえ	
医師記入欄 以上の問診、診察の結果、今日の予防接種は(可能・見合わせる)医師署	署名		

予診の結果を聞いて今日の予防接種を受けますか(はい・見合わせる)本人・保護者自署

使用ワクチン名	接種量	実施場所・医師名・接種年月日
ワクチン名 Lot No.	(皮下接種)	実施場所 医師名
	ml	接種年月日 平成 年 月 日

(注) ガンマグロブリンは血液製剤の一種で、A型肝炎などの感染症の予防目的や重症の感染症の治療目的で注射されることがあり、この注射を $3\sim6$ ヵ月以内に受けた方は麻しんなどの予防接種の効果が十分に出ないことがあります。

V. 各種予防接種の概要と造血細胞移植患者での実施報告

予防接種の必要性は造血細胞移植患者を取り巻く生活環境によって異なるため、当該感染症の流行地域や流行時期によって個別に予防接種の適応を検討し、患者本人の免疫能の回復程度を考慮に入れて実施すべきである。インフルエンザのような不活化ワクチンについては移植後6ヵ月以内でも、冬期の流行時期に免疫の獲得が間に合うように検討すべきである。わが国においては麻しんの流行が散発的に見られ、麻しんワクチンの必要性は諸外国と比べて高いため、移植後24ヵ月以内であっても免疫能の回復程度によっては早期接種を検討することは妥当である。まず確認すべきは造血細胞移植患者の家族の当該感染症罹患歴、予防接種歴であり、感受性を有する家族においては移植患者の退院前に予防接種を済ませることが推奨される。下記の各予防接種におけるエビデンスは主としてEBMTの評価を記載したが、CDCのガイドラインとは一部異なる評価もあるので欧米合同ガイドラインに準拠した。またエビデンスレベルの設定は表6および表7に記載。日本の定期・任意予防接種スケジュールが提示されており320、接種時は貼付文書も併せて参照すること。

1. ジフテリア・百日咳・破傷風・不活化ポリオ混合ワクチン(DPT-IPV)、ジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン(DPT)、ジフテリア・破傷風混合ワクチン(DT)

1) 概要

ジフテリア菌及び破傷風菌の産生する毒素を精製無毒化したジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドを含む液と、百日咳菌から分離・精製した感染防御抗原を含む液にアルミニウム塩を加え、不溶化した不活化ワクチンである。DTトキソイドはジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドを混合した不活化ワクチンであり、百日咳既罹患者及び第2期の定期接種に使用する。2012年11月よりDPTに置き換わって不活化ポリオIPVを加えたDPT-IPVが定期接種に導入された。

- 2) 通常の接種方法:通常小児に対しては以下のように接種する。
 - a) 第Ⅰ期定期接種:生後90ヶ月未満はDPT-IPVを接種

I期初回接種:生後3ヶ月から12ヶ月の者にDPT-IPVを3から8週間の間隔で3回、1回0.5mL ずつ皮下注射

Ⅰ期追加接種:初回接種終了後6ヶ月以降、通常12~18ヶ月後に1回0.5mL皮下注射。

ただし生後90ヶ月以上で初めて接種を受ける場合は任意接種としてDTを以下のように接種する。

- 10 歳 未 満:初回接種は20日から56日の間隔で0.5mLずつ2回、追加接種はその12~18ヶ月後に1回0.5mLを接種する。
- 10歳以上:初回接種として第1回量を0.1mLとし、副反応がなければ第2回以降適宜増量
- b) 第Ⅱ期定期接種:標準として12歳時にDTを0.1mL皮下注射する。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

ジフテリアに対する血清中の抗毒素は一定量に保たれ、予防効果は約10年間持続するとされている。百日咳ワクチンは家族内で百日咳が発生したときの発症防止効果は90%以上であったことが確認されているが、発症阻止に必要な抗体レベルはいまだ不明である。破傷風トキソイドによる免疫効果は著明で、初回接種、追加接種で一定量以上の血中抗毒素量が得られ、追加接種後の抗毒素産生能は10年以上続くといわれる。DPT-IPVおよびIPVでポリオウイルス(1, 2, 3型)の中和抗体価は充分に上昇する。

4) 健常者へ接種時の副反応

DPT ワクチン接種後の副反応は、発赤・腫脹、硬結など局所の反応が最も多く、次いで発熱である。初回接種1回目では接種後7日目までに8.8%、初回2回目接種後7日までに21.9%、初回3

回目接種後7日までに21.5%に発赤・腫脹、硬結が見られた。局所反応は数日で自然に治まるが、硬結は縮小しながらも数カ月持続することがあり、まれに肘を越えて腕全体が腫脹することもある。接種後7日までの37.5℃以上38.5℃未満の発熱は初回1回目接種後、初回2回目接種後、初回3回目接種後でそれぞれ1.2%、2.0%、3.7%に認め、同様に接種後7日までの38.5℃以上の発熱は初回1回目接種後、初回2回目接種後、初回3回目接種後でそれぞれ1.6%、2.5%、3.1%に認めた。(予防接種後健康状況調査集計報告書平成16年前期分³³)以下「健康状況調査報告H16前期」という)。DPT-IPVに関しても国内第III相臨床試験ではDPT対照群と比較して副反応出現の差は無かった。尚、治験以外の一般小児でのデータはまだ報告されていない。

5)接種時の一般的注意事項

(1) ジフテリア・百日せき・破傷風混合(DPT) ワクチン

第1期初回接種を確実に行い、基礎免疫を作っておくことが大切である。スケジュールどおり受けていない場合でも、はじめからやり直すことはせず、規定の回数を超えないように接種する。例えば、第1期初回接種の1回目と2回目の間隔が8週間を超えた場合でも、2回目と3回目を3~8週間隔で接種すれば、第1期初回接種を終了したものと考えてよい。第1期追加接種は、第1期初回接種後12~18月の間に行うことが望ましいが、18月以上経過した場合には、速やかに追加接種を行うことが望ましい。なお、感染症サーベイランスのデータでは、2歳未満の百日せき患者が約半数を占めているので、DPTワクチンの接種はなるべく早期に実施することが望ましい。DPTワクチンの第1期初回接種を行う時は、接種部位を左右交互に行い、また、なるべく皮下深く接種することが局所の硬結を予防する上でも大切である。

(2) ジフテリア・破傷風混合(DT)トキソイド

第1期の基礎免疫が不十分な場合は、専門医又は予防接種センターに相談する。

(3)破傷風トキソイド

破傷風トキソイドを含むワクチンである。沈降破傷風トキソイドの基礎免疫 $(3 \sim 8$ 週間隔で各々 0.5 加上ずつ 2 回皮下接種する。 $6 \sim 18$ カ月後にさらに 1 回 0.5 加上接種)が行われていれば、その後の外傷時に追加接種 (0.5 加上)を行うと十分な免疫効果が得られる。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

- a)接種時期:移植後6-12ヶ月以降
- b)接種量および接種回数:接種量は0.5mL。ジフテリアおよび破傷風に関してはこれまでの海外の報告では1回のみの接種では不十分で3回の接種にて高率に抗体の保有が得られているため、確実な抗体価を得るためには3回接種することが望ましい。なお百日咳に関しては従来小児の疾患との印象が強いがハイリスクの成人での接種の必要性も説かれている³⁴⁾。
- c)エビデンスレベル:

ジフテリア: BII 百日咳: CIII 破傷風: BII 不活化ポリオ: BII

d)過去の報告例:

- i)ジフテリアおよび破傷風トキソイド: イタリアにおいて $5\sim17$ 歳のサラセミア23症例に対して移植後3回のDTを接種した結果、防御に十分な抗体価がジフテリアトキソイドに対しては86% (接種前は17%)、破傷風トキソイドに対しては100% (接種前は48%)の症例に得られた 35 。
- ii)破傷風トキソイド:スウェーデンにおいて主に血液悪性腫瘍の42例に対して移植後に破傷風トキソイドを移植後3回接種し、内21例は1回目と2,3回目の間隔を1年以上とし、他の21例は1ヶ月間隔で3回接種した結果、全例に有効な抗体価が得られたが接種1年後の抗体価は後者で高かった¹⁴⁾。またフィンランドにおいて主に血液悪性腫瘍の成人45例に対して破傷風トキソイドを移植後6ヶ月または18ヶ月からそれぞれ3回接種した結果両方法共

に全例に有効な抗体価の上昇がみられた36)。

以上の海外からの報告のいずれも接種に伴う副反応については記載されていない。なお国内ではDPTあるいはDTワクチンとして接種されているが、破傷風、ジフテリアの抗体が保険診療で測定できないために学会への報告はない。尚、研究目的で一部の検査会社で測定可能。

2. 麻しんワクチン

1) 概要

弱毒化した麻しんウイルスを凍結乾燥した生ワクチンであり、添付の溶解液(局方蒸留水)で溶解し使用する。高温や紫外線に弱い生ワクチン株を使用しているので保管に注意する(5℃以下の冷蔵庫、できれば冷凍庫に保管)。

2) 通常の接種方法

定期の予防接種は、生後12月から生後24月に至るまでの間にある者及び小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある5歳以上7歳未満の者に対し1回0.5mLを複数回皮下注射する。かつてはMMR (Measles, Mumps, Rubella) ワクチンとして接種されたが副反応のため中止となり、2006年4月からはMR (Measles, Rubella) の2種混合ワクチンの2回接種がすすめられている。また麻しん単独の接種も可能である。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

麻しんワクチンの効果は非常に高く、各社の接種試験成績によれば、麻しんワクチン接種により、被接種者の95%以上が免疫を獲得する。ワクチンによる免疫はこれまでのところ長期にわたり持続すると考えられているが、ワクチン接種を受けた者の中で、その後に麻しんに罹患する者が数%ある。その多くは接種そのものの効果が得られなかったPVFと考えられている。

4) 健常者へ接種時の副反応

現行のワクチンの中では発熱率が比較的高く、接種後 $0\sim28$ 日の間に22.7%に発熱が見られ、38.5°C以上に至ったのが14.3%であった。接種後6日までに8.4%、接種後 $7\sim13$ 日に9.4%に発熱が出現した。接種後 $0\sim28$ 日の間に9.8%に発疹が見られ、接種後6日までに出現したのが3.0%、接種後 $7\sim13$ 日に出現したのが5.3%であった。(健康状況調査報告H16前期)。発熱の持続期間は通常 $1\sim2$ 日で、発疹は少数の紅斑や丘疹から自然麻しんに近い場合もある。また、発熱に伴う熱性けいれん(約300人に1人)をきたすことがあり、その他、脳炎・脳症($100\sim150$ 万人に1人以下)、亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の発症 (100万人に $0.5\sim1.0$ 人) が知られている。

またワクチン添加物により接種直後(30分以内)に接種部位の発赤・腫脹、蕁麻疹、クインケ浮腫、アナフィラキシーショックなどのアレルギー症状を呈することがあり、接種後1日以内に全身、四肢などの一部に発疹(アルザス型アレルギー反応)を生じることがある。

5)接種時の一般的注意事項

潜伏期に接種してしまった場合には、野生株による発症がみられる場合があるが、ワクチンのために重症化することはない。接種前3カ月以内に輸血またはガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、本剤の効果が得られないおそれがあるので、3カ月以上過ぎるまで接種を延期すること。また、200mg/kg以上のガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、6カ月以上(麻しん感染の危険性が低い場合は11カ月以上)過ぎるまで接種を延期すること。自然麻しん患者と接触した者はその後72時間以内に麻しんワクチン接種を行えば、発症を阻止できる可能性がある。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

造血細胞移植後の患者が麻しんに罹患すると重症化することは時折報告されているため注意が必要である。国内では2005年度まで幼児期の1回接種のみであったことおよびMMR3種混合ワクチンの接種中止などの理由により数年ごとに流行が認められている。移植前の罹患歴がある場合や予防接種歴がある場合のいずれも移植後は経年的に抗体価が低下するため感染の危険が高い場合は予防接種が勧められる。

- a)接種時期:原則として造血細胞移植後2年を経て免疫学的回復が得られた時期
- b)接種量および接種回数:0.5mLを2回(抗体上昇が得られない場合は追加接種検討)
- c)エビデンスレベル:BII
- d)過去の報告例:
 - i)同種造血細胞移植後の小児および成人20例にMMRの接種なされ、13例中10例で抗体陽性化し、副反応はみられなかった³⁷⁾。
 - ii)同種造血細胞移植後の小児22例にMMRの接種がなされ、17例(77%)で抗体価が陽性化し 副反応はみられなかった³⁸⁾。
 - iii) 同種、自家移植後の小児79例にMMRを接種し、16/35 (46%) で抗体陽性化が得られ、副反応は発疹の1例のみであった。また移植後15ヶ月以上に接種した場合に有意な抗体価の上昇が見られた³⁹⁾。
 - iv)サンパウロでの麻しん流行時接種:同種造血細胞移植後の患者8名が罹患し全員治癒したがシクロスポリンとステロイド投与中の1名は間質性肺炎を発症した。同時期に61例の小児および成人の同種移植患者(移植後中央値12ヶ月)に緊急接種を行い、副反応は5名で筋肉痛、1名で発熱がみられたが接種前抗体価陰性の9名(内6名はステロイド投与中)全例で抗体価の上昇がみられた40。
 - v)国内での報告:服部らの報告⁴¹⁾によれば移植後1年を経過した同種骨髄移植を施行した小児33例において18例(55%)が1回の接種で抗体を獲得し、再接種した4例中3例で抗体が獲得され、これらの抗体獲得例ではその後の自然罹患を認めていない。副作用としては一過性の発熱、発疹が1例、および一過性の発熱を1例に認めた。宮川らの報告⁴²⁾では小児の同種移植例において初回接種で10例中5例が抗体を獲得し、初回接種無効例5例すべてが再接種で抗体価の上昇がみられた。また自家移植例では15例中8例が初回接種で抗体価の上昇がみられ、初回接種無効例4例中3例が再接種で抗体価の獲得が得られた。
 - vi)国内における造血細胞移植後の麻しん感染症の実態調査:2001年に国内で麻しんが流行し た際に造血細胞移植後の患者に与えた影響を調査する目的で日本小児血液学会・造血細胞 移植委員会から日本骨髄バンク認定施設(科)に麻しん発症に関する調査票を2002年5月に 送付した⁴³⁾。アンケート回収率は98% (170/174施設) でありわが国の移植後麻しん発症の 頻度をほぼ反映していると推定される。このアンケートの結果、21施設(科)で合計37例 の麻しん発症があり、34例は軽快し、3例(8.1%)が死亡したことが判明した。麻しん罹患 時の症状は発熱と発疹(95%)、発熱のみ(5%)、間質性肺炎(21%)、中耳炎(3%)、意識障 害 (3%) であり、3例の死因は間質性肺炎 (間質性肺炎の3/8名=38%) であった。治療は免 疫グロブリン、抗生物質、ステロイドパルス(間質性肺炎)などの対症療法が行われていた。 移植から発症までの期間では、全症例では移植後平均3.2年で発症(6ヶ月~10年1ヶ月) であったが、3例の死亡例(同種移植2例、自家移植1例)はそれぞれ移植後7ヶ月、18ヶ 月、28ヶ月で死亡していた。年齢分布は20歳未満と20歳以上の比率は2:1で成人発症も 多いことが分かり、成人での死亡例も1例認められた。慢性GVHD合併に関しては広汎性 GVHDで1例死亡例があったが、複数の免疫抑制剤(ステロイドとタクロリムスなど)を服 用中であっても軽快している症例もあった。予防接種を施行している施設は18%であった。 移植後の麻しん感染による死亡率が健康人のそれより100~300倍高率であることから、第 25回日本造血細胞移植学会(2002年)で移植後麻しんのワークショップが開催され、予防可 能な感染症に対する予防接種の必要性について討論された^{43,44)}。2015年3月にWHO西太平 洋地域事務局により、日本が麻しんの排除状態にあると認定されたが、その後も渡航歴の ある患者やその接触者からの患者の発生も散見されている。造血細胞移植後の免疫不全状 態においては死亡率が高いことから麻しんワクチンの接種が必要と考えられる。

3. 風しんワクチン

1) 概要

弱毒化した風しんウイルスを凍結乾燥した生ワクチンであり、添付の溶解液(局方蒸留水)で溶解し使用する。高温や紫外線に弱い生ワクチン株を使用しているので、保管に注意する(5℃以下の冷蔵庫又は冷凍庫に保管)。

2) 通常の接種方法

定期の予防接種は、生後12月から生後24月に至るまでの間にある者及び小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある5歳以上7歳未満の者に対し1回0.5mLを複数回皮下注射する。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

風しんワクチンは、各社とも接種を受けた者の95%以上に風しんHI抗体の陽転が見られる。HI 抗体価の上昇は自然罹患より低いが、20年近く抗体が持続し、自然感染による発症を防御しうる。

4) 健常者へ接種時の副反応

接種後0~28日に11.6%に発熱を認め、38.5℃以上に至ったのが6.9%であったが、高熱を呈した77%が1歳児であった。発疹は2.4%に、リンパ節腫脹は0.3%に認めた(健康状況調査報告H14後期分 45)。成人女性に接種した場合、1~2週間後に関節炎が認められることがあるが、数日から1週間で治癒する。重篤な副反応の報告はほとんどないが、約100万人に1人の血小板減少性紫斑病がみられる。

5)接種時の一般的注意事項

風しんの既往の記憶はあてにならないことが多く、流行時に罹患した人以外はワクチン接種をすることが望ましい。抗体陽性の人にワクチン接種をしたとしても特別な副反応は起こらず、抗体価の低い人においては追加免疫効果がある。妊娠の可能性のある年代の女性に接種する場合は、胎児への感染を防止するため妊娠していないことを確かめ、ワクチン接種後最低2カ月間の避妊が必要である。ガンマグロブリン投与後のワクチン接種に関しては麻しんの場合と同様に考える。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

これまで造血細胞移植後に風しんに罹患して重症化した報告はないが移植後に妊孕性を有する女子においては先天性風疹症候群を予防する目的で接種することが勧められる。

- a)接種時期:原則として移植後2年を経て免疫学的回復が得られた時期
- b)接種量および接種回数:0.5mLを2回(抗体価が得られない場合は追加接種検討)
- c)エビデンスレベル:BIII
- d)過去の報告例:

MMRの報告を引用する。松本ら⁴⁶⁾によれば移植後接種による抗体陽転率は73%であった。また宮川らの報告⁴²⁾では同種移植例において初回接種で4例中2例が抗体を獲得し、再接種された1例でも抗体価が得られた。自家移植例では8例中7例が初回接種で、また再接種した1例で抗体価が得られた。

4. 日本脳炎ワクチン

1) 概要

日本脳炎ウイルス(北京株)をマウス脳内に接種し、増殖したウイルスを精製し、ホルマリンで不活化した後、更に精製したワクチンである。国内では予防接種によるADEM(亜急性散在性脳脊髄炎)発症との因果関係が否定できないため2005年5月30日以降積極的勧奨接種が中止され、その後従来施行されていた第III期接種が廃止された。その後、細胞培養日本脳炎ワクチンの導入を経て、2010年4月1日より段階的に勧奨再開が進められた。

2) 通常の接種方法

第1期定期接種:生後6~90ヶ月

初回接種:6日から28日間隔で0.5mLずつ2回皮下注射(3歳未満は1回0.25mLを2回接種) 追加接種:初回接種後12ヶ月後に0.5mLを1回皮下注射(3歳未満は1回0.25mLを1回接種) 第2期定期接種:9~12歳に0.5mL皮下注射

3) 健常者へ接種時の免疫効果

抗体産生は良好で、台湾やタイでの大規模な野外接種試験では日本脳炎ワクチン2回接種群は 80%以上の有効率を示し、非接種群に比して自然感染に対する優れた防御能を示した。

4) 健常者へ接種時の副反応

初回1回目接種後に発熱、局所反応、蕁麻疹、その他の発疹が見られたのは、それぞれ8.0% (38.5°C以上は4.6%)、2.8%、1.4%、1.0%で、初回接種2回目に発熱、局所反応、蕁麻疹、その他の発疹が見られたのは、それぞれ7.6%、5.1%、0.6%、1.0%であった47。神経症状としては脳炎、脳症、けいれんなども少数例報告されている。また急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) を起こしたとの報告が極めてまれにある (1000 万接種あたり2.3) が、ワクチンとの因果関係は明らかではない。

5)接種時の一般的注意事項

初めて受けるときは、基礎免疫(初回接種は6日から28日間隔で2回、概ね1年後に1回)をつけることが重要である。追加免疫を4~5年間隔で行う。

日本脳炎の第1期(基礎免疫)が規定どおり接種できなかった場合は以下の要領により接種を行う。

- (1)第1期初回接種1回だけで1年経過した場合 2回接種するか、1回接種して翌年に1回接種する。
- (2) 第1期初回接種1回のみで数年経過した場合 2回接種し、翌年1回接種する。(この場合、1回は任意接種となる)
- (3)第1期初回接種2回完了後2年以上経過した場合 1回接種する。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

現在までのところ、造血細胞移植患者に対して日本脳炎ワクチンを接種した成績に関するまとまった報告はないが、流行地への移動の際には接種することが望ましい。

5. インフルエンザワクチン

1) 概要

インフルエンザHAワクチンは、高度に精製されたウイルス粒子にエーテルを加えてウイルス 粒子を分解し、HA成分を採取し、ホルマリンで不活化したワクチンである。インフルエンザワク チンに含まれるウイルス株はインフルエンザの流行状況を考え年ごとに決定される。

2) 通常の接種方法

(1) 定期接種

- a)接種対象:65歳以上の高齢者、60歳以上65歳未満で一定の心臓、腎臓、もしくは呼吸器の機能またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能の障害を有する高齢者(2001年11月健発第1058号健康局長通知)
- b)接種方法:インフルエンザHAワクチンをごと年度0.5mL、1回皮下注射する。

(2)任意接種

- a)接種対象:感染の機会の多い小児から成人、基礎疾患のある小児および慢性疾患を有する成人。但し低年齢層では効果は弱いが生後6ヶ月を超えていれば接種可能
- b)接種方法:インフルエンザHAワクチンをごと年度1~2回皮下注射する。接種量は13歳 以上0.5mLを1~2回、3歳以上13歳未満0.5mLを2回、0.5~3歳未満0.25mLを2回

3) 健常者へ接種時の免疫効果

厚生科学研究費による「インフルエンザワクチンの効果に関する研究の報告によると、65歳以上の健常な高齢者については約45%の発病を阻止し、約80%の死亡を阻止する効果があったとしている。また、同じく厚生科学研究費による「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に対する研究では、発熱を指標とした場合1歳以上で6歳未満の幼児では約20~30%の発病を阻止する効果があり、1歳未満の乳児では対象症例数も少なく、効果は明らかでなかったとしている。

4) 健常者へ接種時の副反応

発赤・腫脹、疼痛などの局所反応、発熱、悪寒、頭痛、全身倦怠感などの全身症状があらわれる場合がある。これらの症状は通常2~3日で消失する。現行ワクチンにおける副反応の発生頻度は、他のワクチンに比して多くはない。インフルエンザウイルスの培養には発育鶏卵が使用されており、鶏卵成分は精製段階で除去されているものの、卵アレルギーがある場合に即時型アレルギーが誘発される危険性は否定できない。

まれに急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を引き起こすことがある。接種後数日から2週間以内に、 発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害などが現れた場合はADEMの可能性がある。

5)接種時の一般的注意事項

インフルエンザウイルスの増殖にはふ化鶏卵を用いるので、卵アレルギーが明確なもの(食べるとひどい蕁麻疹、発しんが出たり、口腔内がしびれる者)に対しての接種には注意が必要である。鶏卵、鶏肉にアナフィラキシーがあるものは、接種を受けることができない。なお、予防接種法によるインフルエンザ予防接種を行う場合には、別途「インフルエンザ予防接種ガイドライン」を参照すること。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

- a)接種時期:移植後6ヶ月以上を経た初冬期(10~12月)
- b)接種量および接種回数:接種量は健常人と同量でごと年1回接種(ただし移植後最初の冬は2回接種が望ましい。)なお13歳未満は年2回接種を推奨。
- c)エビデンスレベル:AII
- d)過去の報告:
 - i)移植後にインフルエンザを接種する場合、移植後6ヶ月未満の症例では抗体価の上昇は得られず、2年以上の症例では60%に抗体価の上昇が得られた480。
 - ii)移植後6ヶ月以上を経た19例に接種し2例が発症したのに対して非接種の24例では12例発症し、前者で有意に予防効果があった49。
 - iii)1回接種と2回接種の効果を比較するためRCTが行われたが、2回接種による抗体価の有意な上昇は認められなかった 50 。
 - iv)接種による副反応は通常軽微であるが血小板減少性紫斑病を発症したとの報告がある⁵¹⁾。 なお、基本的に移植患者ではワクチン接種効果は劣るためインフルエンザ罹患者に接触し ないことが重要であり、流行期には移植患者の家族、面会者、および移植病棟の医療従事 者への接種が強く勧められる。

6. おたふくかぜワクチン

1) 概要

ムンプスウイルスを弱毒化したあと凍結乾燥した生ワクチンであり、添付の溶解液(局方蒸留水)で溶解後使用する。高温に弱い生ワクチン株を使用しているので保管に注意する(5℃以下の冷蔵庫又は冷凍庫に保管する)。

2) 通常の接種法

現在は任意接種として位置づけられており、生後12ヶ月以上の本症未罹患の児に対して0.5mLを皮下接種する。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

わが国で市販されているのは鳥居株、星野株、宮原株の3株である。

4) 健常者へ接種時の副反応

接種者の2~3%に接種後2~3週に一過性の耳下腺腫脹や発熱がみられる。またMMRワクチン開始後に無菌性髄膜炎の発生が報告されるようになったがその頻度はワクチン株によって異なり、1/6000から1/13000である。

5)接種時の一般的注意事項

おたふくかぜ(流行性耳下腺炎)流行中の接種は差し支えない。おたふくかぜワクチンにより時に無菌性髄膜炎を発症することがあるが、自然のおたふくかぜに罹患した場合に比較して頻度は少ない。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

- a)接種時期:移植後2年を経て免疫学的回復が得られた時期
- b)接種量及び接種回数:0.5mLを1~2回
- c)エビデンスレベル:CIII
- d)過去の報告例:
 - i)血縁者間同種骨髄移植を施行した小児22例に対してMMRワクチンを骨髄移植施行後2年経て接種した結果、抗体陽性率は接種前の31%から87%に上昇し、副反応は認められなかった³⁸⁾。
 - ii) 同種もしくは自家骨髄移植を施行した小児30例に対して移植後2年を経てMMRワクチンを接種した結果、12ヶ月後のムンプス抗体価陽性率は36%に留まり、2回接種の必要があるとされた。また接種による副反応は認められなかった520。
 - iii)国内の小児に対する報告⁴²⁾によれば移植後1年を経過した33例中19例(58%)が1回の接種で抗体を獲得し、抗体価上昇の得られなかった3例に対して再接種が行われたが抗体が陽性となった例はなかった。ワクチン接種による明らかな副作用は認めていない。

7. B型肝炎(HB)ワクチン

1) 概要

HBs ウイルス DNA の HBs 抗原粒子の遺伝子 (S蛋白領域) をプラスミドに組み込み、酵母に導入して HBs 抗原粒子を産生させ、精製の後にワクチンとして用いられる。2016年秋に定期接種化された。

2) 通常の接種法

1ヶ月の間隔で2回、さらにその6ヵ月後に1回の計3回0.5mLずつ皮下注射する(10歳未満は0.25mL)。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

健常人では3回の接種にて85~90%の抗体産生が得られるが抗体産生が得られなかった場合は追加接種にても抗体価の上昇がみられないことが多い。また接種後上昇した抗体価も成人では7年以内に50%は検出できなくなるが感染防御効果は持続する。本予防接種に関する評価は厚生省によって1985年6月から開始されたB型肝炎母子感染防止事業で可能であり、母子感染によるHBVキャリア率は事業開始前の0.26%から、事業開始9年後には0.024%と10分の1に低下したものと推算されている。

4) 健常児へ接種時の副反応

これまで局所反応の他にほとんど副反応の報告はない。

5)接種時の一般的注意事項

一般的には母子感染の防止あるいは医療従事者などのハイリスク者の感染防止を目的に使用されるが造血細胞移植後のような免疫不全状態にある場合にも接種が勧められる。ワクチン接種後、

HBs 抗体の測定により免疫を獲得したことを確認しておくことが望ましい。人により免疫反応が低いもの (low responder) や抗体反応をみないもの (non-responder) が存在する。必要に応じ追加接種をする。母親がHBs 抗原陽性の場合は、健康保険適応となっている。

6) 造血細胞移植患者での実施報告例

- a)接種時期:移植後12ヶ月
- b)接種量及び接種回数:1ヶ月の間隔で2回、さらにその6ヵ月後に1回の計3回0.5mLずつ皮下 注射する(10歳未満は0.25mL)
- c)エビデンスレベル:BII
- d)過去の報告例:
 - i)骨髄移植前にHBV抗体価陽性の20例のサラセミア患者に対して移植後2回、もしくは3回のB型肝炎ワクチンを接種した結果、全例に感染防御効果のある抗体価の上昇が得られた。その抗体価の上昇は移植前HBV既感染者において移植前ワクチン接種者より顕著であった⁵³⁾。
 - ii) 自家骨髄移植を施行したHBV抗体価陰性の48例の小児および成人悪性疾患に対して本ワクチンを接種した結果、1回もしくは2回の接種で33例に抗体価の上昇が見られ、副反応もみられなかったがその後11例で抗体価が陰性化した⁵⁴⁾。
 - iii) HBs 抗原陽性あるいはHBc 抗体陽性の移植後患者ではワクチン接種によりB型肝炎の再活性化 (reverse seroconversion) が減少するので移植後のワクチン接種が推奨される ^{27,55)} (BII)。 尚、B型肝炎の再活性化の自然経過が報告されており、50例のHBs 抗原陰性/HBc 抗体陽性移植患者で長期観察中にHBs 抗原陽性となったのは13% (1年)、22% (5年) であり、HBe 抗原陽性の慢性肝炎に移行した ⁵⁶⁾。HB ウイルスは母子感染あるいは性感染するウイルスと考えられがちだが、HBs 抗原あるいはHBc 抗体陰性の患者でも家族内感染あるいは集団生活 (保育園、学校、運動部など) での体の触れ合いによりうつる水平感染の可能性があることから ⁵⁷⁾、2012年にわが国では多くの国と同様にユニバーサルワクチン接種 (全員接種) が日本小児科学会から推奨され、2016年秋に定期接種化された。尚、日本のHB ウイルスキャリア数は90万人と推定されており、最近は急性肝炎では海外から持ち込まれたと考えられる遺伝子型A が急増しており、遺伝子型B およびC と比べて慢性化しやすい ⁵⁸⁾。

8. 水痘ワクチン

1) 概要

弱毒化した水痘帯状疱疹ウイルスを凍結乾燥した生ワクチンであり、添付の溶解液(局方蒸留水)で溶解し使用する。高温や紫外線に弱い生ワクチン株を使用しているため、保管に注意する(5℃以下の冷蔵庫または冷凍庫)。自然水痘に罹患すると重篤化する可能性の高い白血病患児などの免疫不全症患者を主たる対象として開発されてきたワクチンであるが、健康児への接種も差し支えない。2014年秋に定期接種化された。不活化帯状疱疹ワクチンShingrix は、カナダで承認取得された(2017年10月13日にグラクソ・スミスクラインが発表)。米国FDAでも承認見込みである。日本では、ジャパンワクチン株式会社が、2017年4月18日に製造販売承認申請を行っている。

2) 通常の接種方法

定期の予防接種は、生後12か月から生後36か月に至るまでの間にある者を対象として1回0.5mLを2回皮下注射する。1回目の接種は生後12か月から生後15か月に至るまでの間にある者、2回目の接種は1回目の接種終了後3か月以上の間にある者を対象とする。

3) 健常者および白血病などの患児での効果

健康小児に対しては98%の抗体陽転率であり、白血病、固型腫瘍などの悪性疾患でも90%以上の症例に抗体価の上昇が認められる。また、水痘患児と接触した場合の感染防御効果は80%である。

4) 健常者および非造血細胞移植患児へ接種時の副反応

健常小児、成人ではほとんど認められない。白血病などの患児では接種後14~30日後に発熱を伴った丘疹、水疱性発疹が約20%にみられる。またワクチン接種患児から水痘既往のない家族への感染も報告されているので注意が必要である。

5)接種時の一般的注意事項

- i)ハイリスク患者への接種:本ワクチンは本来急性リンパ性白血病患児の水痘罹患によって起こりうる重篤な合併症予防を目的として開発されてきた。化学療法施行中の急性白血病患児に対して接種する場合の条件として完全寛解後3~6ヶ月経過し、末梢リンパ球数500/mm³以上、維持療法中は6メルカプトプリン(ロイケリン®)以外の薬剤の中止後6日以降であるべきとされている 59,60 。
- ii) その他の注意事項:自然水痘罹患患者と接触後72時間以内にワクチン接種を行えば予防は可能であり、もし発症したとしても軽症で終わることが多い。またヒト免疫グロブリン製剤投与後はワクチンの免疫効果を損なう可能性があるのでワクチンの接種を3ヶ月以上延期する。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

- a)接種時期:移植後2年を経て免疫学的回復が得られた時期
- b)接種量及び接種回数:0.5mLを2回(抗体価が得られない場合は追加接種検討)
- c)エビデンスレベル:CIII(CDCの造血細胞移植後の感染予防ガイドラインでは移植後2年以内はEIII)

d) 過去の報告例:

- i)15例の自家および同種骨髄移植を施行した小児例で移植後12~23カ月に接種したところ、副反応を認めず、抗体が陰性であった9例中8例で抗体価が陽性となり、接種した全例で2年間水痘および帯状疱疹の発症を認めなかったとしている⁶¹⁾。
- ii)国内では宮川らが同種移植例において初回接種で5例中5例が抗体を獲得し、自家移植例では10例中7例が初回接種で、再接種を行った5例中5例が抗体を獲得したと報告している⁴²⁾。

9. 肺炎球菌ワクチン

1) 概要

肺炎球菌は移植後の重症細菌感染症の起炎菌の一種であり、乳幼児や移植後は莢膜多糖体に対 する抗体産生が得られにくい。とりわけ造血細胞移植の感染時の死亡率は20%に及ぶため62、そ の感染予防は重要である。80種類以上ある肺炎球菌の中で感染する頻度の高い23種類の肺炎球菌 を型別に培養し、殺菌後各々の型から抽出精製された莢膜多糖体を混合したワクチンが販売され ている (PPSV23、ニューモバックス NP®)。この23 価多糖体ワクチンは国内の流行菌の約80%を カバーしているが本ワクチンの接種後の免疫反応はT細胞を介さないため免疫記憶ができにくく、 健常人でも2歳未満の場合および造血細胞移植後早期の症例では抗体価の上昇が得られにくい。そ のためキャリア蛋白(ジフテリア毒素)との結合型7価ワクチン(7-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV7、プレベナー®) が発売された。2009年の欧米合同ガイドラインではPCV7が移植患 者において有効性と安全性が確認されているとして推奨されたが27、わが国では2013年11月よ りこの7つの血清型に加えて新たに6種類の血清型が追加された13価のプレベナー13®(PCV13) に置き換わった。これはプレベナー®に加えて新たに6種類の血清型(1、3、5、6A、7F、19A) が追加されたものであり、世界的に増加傾向が認められ薬剤耐性の比率が高い血清型19Aも含 まれている。PCV7導入時の日本における小児期侵襲性肺炎球菌感染症に対する血清型カバー率 は約70%と考えられている⁶³⁾。わが国でPCVワクチン導入後に侵襲性肺炎球菌感染症が劇的に 減少する一方でワクチンカバー率が低下傾向にあると報告されている44。最近の国内からの報告 によると、成人における侵襲性肺炎球菌感染症カバー率(2013年~2014年度)はPCV13が46%、 PPSV23が66%まで低下してきている 64 。また国内の小児におけるPCV13の侵襲性肺炎球菌感 染症カバー率は2012年の48%から2014年は29%まで低下してきている 65 。尚、欧米では移植後 PCV13接種の臨床試験が進行中でありその結果はまだ報告されていないが、PCV7が発売中止となるのでPCV13が推奨された 65 。

2) 通常の接種法

PPSV23:1回0.5mLを筋肉内(成人)または皮下注射する。再接種を行う場合には、再接種の必要性を慎重に考慮した上で、前回接種から5年以上の接種間隔をあけて接種する。

PCV13: 本ワクチンは2ヶ月齢から5歳までの乳幼児に接種し、免疫不全状態にある者を除いて5歳以上には接種を勧められていない。

標準接種スケジュールは接種開始年齢2ヶ月以上7ヶ月未満で初回免疫3回+追加免疫1回の計4回

- a)初回免疫:4~8週間の間隔で3回皮下に注射(医師が必要と認めた場合は3週間の間隔で接種可能)
- b)追加免疫:初回免疫終了後、60日以上の間隔をおいて生後12月に至った日以降において1回 皮下注射

3) 健常者へ接種時の免疫効果

PPSV23の有効率は約 $60\sim80\%$ で、その効果は人によって異なるが、5年から8年ほど持続するとされている。そのためハイリスク患者において抗体価が低下した場合は数年もしくは10年後に再接種が勧められている66-68。

4) 健常者への接種時の副反応

注射局所の発赤、腫脹、疼痛が見られる程度であり、全身反応は極めてまれである。成人で PPSV23の13ヶ月以内の再接種は局所反応が強くなるが4年以上経過した場合、再接種時の副反 応は初回接種時と同様などとされている。

5)接種時の一般的注意事項

PPSV23は2歳未満では抗体価の上昇が得られにくい。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

- a)接種時期:現時点では移植患者での抗体価上昇率は必ずしも高くないが移植後の重症感染症を 回避する目的で移植後1年をめどに接種することが望ましい。また接種年齢は2歳以上が望ま しい。
- b)接種量および接種回数: PPSV23 0.5mLを1回(ハイリスク症例では追加接種を考慮)。PCV13 0.5mLを3回(ハイリスク症例では追加接種を考慮)。肺炎球菌血清型疫学に対応して、PCV13+PPSV23の接種も考慮する。両者の組み合わせについてはいくつかの報告がある。Carpenterらは造血細胞移植患者ではPCV13を3回終了後6ヶ月(PCV13終了後少なくとも2ヶ月後、通常は6-12か月後と記載)で1回のPPSV23を推奨している⁶⁹⁾。日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会⁷⁰⁾からは基礎疾患の有無などの状況により、定期接種の対象年齢以外でも接種を奨めた方が良いワクチンとして、PCV13接種歴の無い5歳以上の侵襲性肺炎球菌感染症ハイリスク者に対してPCV13を1回接種後8週間以上あけてPPSV23接種を推奨している。米国予防接種諮問委員会(ACIP)は65歳以上ではPCV13とPPSV23の間隔は1年以上としている⁷¹⁾。

c)エビデンスレベル:BII

d)過去の報告例:

- i)同種骨髄移植後1年以上を経て14価肺炎球菌ワクチンを接種した結果、29例中18例において抗体価が上昇したが、慢性GVHD症例では8例中2例に不十分に抗体産生が得られたのみであった 72 。
- ii) 小児の同種、自家骨随移植後の53 例に23 価肺炎球菌ワクチンを接種した結果、接種時期が骨髄移植後2年以降の症例では全例抗体価上昇したのに対してそれ未満の場合は抗体価上昇が軽度もしくは認められなかった⁷³⁾。
- iii) 小児の血縁および非血縁者間同種造血細胞移植43例に対して7価 conjugate vaccine を接種

した結果、93%に防御効果が得られるレベルの抗体価上昇が認められた⁷⁴⁾。

iv) 国内から同種移植後1年以上を経た患者に対する23価肺炎球菌ワクチン接種の前方視研究の 結果が報告された⁷⁶⁾。対象は成人患者30名(年齢中央値54歳)で、ワクチン接種に伴う問題 となる副作用はなく、接種1年後においても約半数の症例で有効抗体価を維持していた。

10. インフルエンザ菌b型ワクチン(Hibワクチン)

1) 概要

インフルエンザ菌は肺炎球菌と同様に莢膜多糖体を有するため乳幼児や移植後早期は抗体産生が得られにくく重症感染症の起炎菌となりうる。本ワクチンはこのインフルエンザ菌のaからfまでの6種の菌型の内、臨床的に重要なb型菌の夾膜多糖体とキャリア蛋白(破傷風トキソイド)とを結合させてより抗原性を高めた結合型ワクチンである。Hibワクチン(アクトヒブ®)は2008年12月に発売された。

2) 通常の接種法

本剤の接種は2か月齢以上6歳未満の間にある者あるいは65歳以上の高齢者に行う標準接種スケジュールは接種開始年齢2ヶ月以上7ヶ月未満で初回免疫3回+追加免疫1回の計4回

- a)初回免疫:4~8週間の間隔で3回皮下に注射(医師が必要と認めた場合は3週間の間隔で接種 可能
- b) 追加免疫:初回免疫終了後、おおむね1年の間隔をおいて1回皮下注射

3) 健常者へ接種時の免疫効果

本ワクチンが米国にて1988年に認可されて以来、5歳未満のインフルエンザ菌b型感染症は1993年には1987年と比較して95%の減少となり、小児の重症感染症予防に極めて効果的であると評価されている。わが国でHib ワクチン導入後に侵襲性Hib 感染症が減少していると報告されている 63 。

4) 健常者への接種時の副反応

わが国での臨床試験の結果では局所反応として発赤、腫脹、硬結、疼痛があり、全身反応として発熱、不機嫌などの症状がみられた。副反応のほとんどは接種後2日までに発現し、複数回の接種においても副反応の発現率が上昇することはなかった。

5) 造血細胞移植患者に対する接種

- a)接種時期:移植後6~12ヶ月以降で1~3ヶ月ごと
- b)接種量及び接種回数:0.5mLを3回
- c)エビデンスレベル:BII
- d)過去の報告例:
 - i)小児および成人の同種および自家骨髄移植患者に対して移植後3ヶ月から4回接種、6ヶ月から3回接種、12ヶ月から2回接種の3群に分けて抗体価の上昇を測定した結果、いずれの群においても24ヶ月後には80%以上の症例において感染防御効果のある抗体価の上昇が確認できたため移植後12ヶ月から2回接種する方法が推奨されるとした750。
 - ii) 同種及び自家移植が実施された43 例の小児及び成人に対して本ワクチンを移植後24ヶ月に1回接種した群では18 例中10名 (56%) に、また12ヶ月と24ヶ月後の2回接種した群においては15 例中12 例 (80%) において感染防御効果のある抗体価の上昇が認められた 76 。
 - iii) 同種移植が実施された127例の小児及び成人に対して(平均年齢23歳)、移植後1.1年で結合型の7価肺炎球菌およびインフルエンザ菌b型ワクチンを接種して抗体価の上昇が認められたのは、肺炎球菌では64%(小児88%、成人45%、p<0.001)、インフルエンザ菌b型では86%であった 77 。

11. ポリオワクチン

1) 概要

わが国では2012年8月に不活化ポリオワクチン (inactivated polio vaccine: IPV) が発売された。単剤 (イモバックスポリオ®) と DPT との混合ワクチン (DPT-IPV; テトラビック®、クアトロバック®、スクエアキッズ®) がある。前二者はセービン株ポリオウイルスを不活化した IPV を使用しており (日本独自のワクチン)、スクエアキッズ®は、ソークワクチン (イモバックスポリオ®) と DPT の混合ワクチンである。

2) 通常の接種法

IPVの初回免疫については、標準として生後3か月から12か月まての者に3~8週間の間隔で1回0.5mLずつを3回、追加免疫については、標準として初回免疫終了後12か月から18か月を経過した者に1回0.5mLを皮下に注射する。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

初回免疫の3回目接種後のポリオウイルス1型、2型、3型に対する発症防御レベル(8倍)以上の 抗体保有率は、いずれも100%であった。

4) 健常者へ接種時の副反応

20%以上に紅斑、易刺激性などが出現した。

5)接種時の一般的注意事項

1975~1976年生まれの年代はI型とIII型の抗体保有率が低いため追加接種が勧められる。

6) 造血幹細胞移植患者における予防接種

海外ではIPVが移植後に有効と報告されており、接種後10年を経てもI型、II型、III型のそれぞれに対して90%以上の抗体価が保持されている。しかし10歳未満の小児および慢性GVHD発症者は抗体の消失率が高い 15 。

12. BCG ワクチン

1) 概要

牛型結核菌弱毒株を継代培養した後に凍結乾燥したもので、1 mgあたり約 10^7 個の生菌が含まれている。

2) 通常の接種方法

生後1歳までにBCGを経皮接種法(スタンプ法)にて皮内接種する。平成25年4月より定期のBCG接種は、「生後6カ月に達するまで」から「生後1歳に達するまで」に行うことに変更された。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

諸外国でのBCG接種による結核発病予防効果は50-80%程度とされている。

4) 健常者へ接種時の副反応

BCG接種後10日頃から個々の針痕部位に小さな発赤や膨隆が生じ、化膿することがあり、この変化は接種後1カ月頃で最も強い。その後痂皮が生じ、3カ月頃までには落屑して小さな瘢痕を残すのみとなる。結核既感染者に接種した場合には、接種後1~10日以内に発赤・腫脹、さらに化膿を生じることがある(コッホ現象)。また接種後1カ月前後から接種側の腋窩リンパ節が腫大することがある(健康状況調査報告0.7%)。ときに複数個又は腋窩以外の部位(鎖骨上窩、側頚部など)に拡大したり、ごくまれに腫大したリンパ節が化膿性変化を来たし、皮膚に穿孔し、排膿することがある(接種例の0.02%)。その他の副反応としては皮膚結核様反応、骨炎(骨膜炎、骨髄炎など、同0.4例)、さらにまれに全身性BCG炎(全身播種)が報告されている。

5) 造血細胞移植患者での接種

本生ワクチンを造血細胞移植後には接種しない。

13. A型肝炎ワクチン

1) 概要

A型肝炎ウイルス(KRM003株)を培養細胞(GL37)で増殖させ、それを精製、不活化、凍結乾燥したワクチンである。アジュバントやチメロサールは含まない。

2) 通常の接種方法

1回0.5mLを2~4週間隔で2回、皮下もしくは筋注する。WHOは1歳以上に推奨している。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

新しいワクチンで十分なデータはないが、2回の接種でほぼ100%の接種者に抗体価の上昇がみられ、合計3回の接種で5~10年間は効果が得られるとされている。

4) 健常者へ接種時の副反応

成人における副反応は接種者の6%に認められ、その内訳は全身倦怠感(2.8%)、局所の疼痛(1.6%)、局所の発赤(1%)、発熱(0.6%)、頭痛(0.5%)などである。小児における副反応出現率は1.8%で、その内訳は発熱(0.6%)、局所の発赤(0.6%)、全身倦怠感(0.4%)、頭痛(0.4%)である。いずれも軽微で、重篤なものはない(新医薬品承認審査概要(SBA)No.4)。

5) 造血細胞移植患者での実施報告例

これまで造血細胞移植患者に対する実施報告例はないが流行地域へ移動の場合は接種することが望ましい。(エビデンスレベル: CIII)

14. 狂犬病ワクチン

1) 概要

狂犬病は狂水型と麻痺型があり発症すればいずれも死亡率は100%である。本ウイルスを有する宿主は犬のみならずこうもりなどの多くの動物も知られており、感染後の治療法はないため予防接種が唯一の予防法である。本ワクチンは狂犬病ウイルスを凍結乾燥した不活化ワクチンで、添付の溶解液(局方注射用水)で溶解し使用する。チメロサールなどの防腐剤が含まれていないため、溶解後直ちに使用し、残液を保存して再使用してはならない。

2) 通常の接種方法

暴露前免疫は、1回量1.0mLを4週間間隔で2回皮下接種し、さらに6~12カ月後1.0mL追加する。暴露後免疫は、1回量1.0mL、0日を第1回目として、以後3日、7日、14日、30日及び90日の計6回皮下接種する。

小児の場合にも成人と同量接種する。

以前に暴露後免疫を受けた者は、6カ月以内の再咬傷の場合はワクチン接種の必要はない。暴露 前免疫を受けた後6カ月以上たって咬傷を受けた人は、初めて咬まれた場合と同様に接種を行う。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

2回接種すれば100%抗体が陽転することもあるが2回接種していても咬傷後は5回の接種が勧められている。

4) 健常者へ接種時の副反応

約10%に一過性に接種局所の発赤、腫脹、疼痛などが認められるが、全身反応は極めてまれである。

5)接種時の一般的注意事項

ブタ皮膚由来のゼラチンを含むため、ゼラチン含有製剤またはゼラチン含有食品に対して、アレルギー症状があるものは、接種要注意者に該当し、アナフィラキシーがあれば「接種不適格者」に該当する。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

国内での造血細胞移植患者に対する実施報告例はないが流行地域への移動の場合は接種するこ

とが望ましい。

15. ヒトパピローマウイルスワクチン(HPV ワクチン)

1) 概要

子宮頸癌や尖圭コンジローマ発症の最大リスク因子は粘膜型ヒトパピローマウイルス (HPV) の感染であり、感染後の治療法はないため予防接種が唯一の予防法である。本ワクチンは2価 (HPV-16型および18型; サーバリックス®) あるいは4価 (HPV-6, -11, -16型および18型; ガーダシル®) の組換えL1カプシドたん白質抗原を含有する水性混濁液である。

2) 通常の接種方法

10歳以上の女性に、通常、1回0.5mLを0,1,6ヵ月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

HPV持続感染及び組織病変に対する有効性を認めた。

4) 健常者へ接種時の副反応

10%以上に一過性に接種局所の発赤、腫脹、疼痛などが認められ、全身反応としては注射部位に限局しない四肢痛や失神・血管迷走神経反応を認めた(発生機序および頻度不明)。

5)接種時の一般的注意事項

ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

国内外での造血細胞移植患者に対するまとまった実施報告例はない。

16. ロタウイルスワクチン

1) 概要

ロタウイルス胃腸炎の重症化を予防することが目的のワクチンである。ロタウイルスワクチンには1価経口弱毒生ワクチン(ロタリックス®)と5価経口弱毒生ワクチン(ロタテック®)の2種類がある。

2) 通常の接種方法

乳児に通常、4週間以上の間隔をおいて3回経口接種し、接種量はごと回1.5mL(ロタリックス®) または2mL(ロタテック®)とする。

3) 健常児へ接種時の免疫効果

ロタウイルス胃腸炎に対するワクチン予防効果は約80%。

4) 健常者へ接種時の副反応

5%以上に易刺激性を認めた。

5)接種時の一般的注意事項

本剤の接種が開始される生後6週時点においては免疫不全症の診断は困難であり、ヒト免疫不全ウイルス感染症以外の免疫不全者に対して、本剤の有効性及び安全性の臨床データはない。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

本生ワクチンを造血細胞移植後に接種することは望ましくない。国内での造血細胞移植患者に対する実施報告例はない。

17. 髄膜炎菌ワクチン

1) 概要

髄膜炎菌 (Neisseria meningitidis) は荚膜多糖体の抗原により13種類の血清群が確認されているが、髄膜炎菌感染症を発症する血清型はA、B、C、Y、W-135の5つである。現在本邦では髄膜炎菌性髄膜炎の発生はほとんどみられず1990年以降は年間一桁台と激減しているが、世界的には流行地とともに米国等の先進国でも散発的な患者の発生がみられる。髄膜炎菌ワクチンの接種を推奨する者は、髄膜炎菌感染の流行地域へ渡航する者と侵襲性髄膜炎菌感染症のハイリスク者である。髄膜炎菌の流行地域とは、髄膜炎ベルトといわれるサハラ以南のアフリカである。侵襲性髄膜炎菌感染症のハイリスク者は、無脾症や脾臓を摘出された者、補体欠損症(特にC3、C5-C9の欠損)の者である。また、発作性夜間血色素尿症の治療薬である抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤エクリズマブを開始する患者や、HIV感染者等の免疫抑制患者なども髄膜炎菌ワクチンの接種が推奨される。

本邦で承認されているワクチンは、多糖体ワクチンよりも獲得される髄膜炎菌に対する抗体価が高くより持続的である結合型ワクチンMeningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV4-D) (メナクトラ®) である。本項は本ワクチンについて概説する。本剤は髄膜炎菌血清型A,C,Y及びW-135の培養液から分離精製した多糖体をジフテリアトキソイドタンパク質とそれぞれ共有結合させた原液に、無菌のリン酸緩衝液生理食塩液を加えて精製化したものである。なお、本剤は製造工程でウシ乳由来成分(酸加水分解カゼイン)を使用している。

2) 通常の接種方法

一回、0.5mLを筋肉内接種する。

3) 健常者へ接種時の効果

2~55歳の健常者において本剤一回投与でA,C,Y及びW-135各血清型に対し90%前後の有効な 抗体保有率(SBA-BR抗体価が1:128以上)が得られている。

4) 健常者への接種時の副反応

他のワクチン接種と同様の副反応が見られるが、通常は一時的なものであり、多くは数日で消失する。国内で行われた $2\sim56$ 歳を対象とした試験では接種部の痛み(30.9%)、筋肉痛(24.7%)、倦怠感(15.5%)、頭痛(11.3%)などの副反応がみられた。重篤なものとしてアナフィラキシーショック、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、ギラン・バレー症候群、横断性脊髄炎、けいれん等がみられることがあるが、いずれも頻度は不明である。

5)接種時の一般的注意事項

2歳以下では抗体反応が悪く、効果が期待できないため、2歳以上の小児に接種する。56歳以上の高齢者に対する有効性及び安全性は確立されていない。血清型B等の、A,C,Y及びW-135以外の侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできない。また、すでに発症している髄膜炎菌感染症に対する治療効果はみられない。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

現在の所、造血細胞移植患者に対して髄膜炎菌ワクチンを接種した成績に関するまとまった報告はないが、健常者においても罹患した場合の致死率は約10%と高く、また、生還した場合でも約15%に神経学的後遺症を残す重篤な疾患であることを考慮すれば、概要に記述したような髄膜炎菌の流行地域へ渡航する者や侵襲性髄膜炎菌感染症のハイリスク者については接種を考慮すべきであると思われる。

18. サイトメガロウイルス(CMV)ワクチン

造血細胞移植後のCMVワクチン(二価DNAワクチン)接種の臨床第3相試験(NCT01877655)が行われているが、試験結果が得られるまではその詳細については日本造血細胞移植学会サイトメガロウイルス感染症ガイドラインに委ねる。

表 5	Fyidence-based	rating system	rused to de	termine stre	ngth of re	ecommendations ²³⁾
×0.	EVIGOTIOG DUGGU	Tuching by ocon	i acca co ac		115 611 01 1	00011111101144410110

Category	Definition	Recommendation	
A	Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit	Strongly recommended	
В	Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit	Generally recommended	
С	Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible adverse consequence (e.g., drug toxicity or interactions)	Optional	
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome	Generally not recommended	
Е	Strong evidence against efficacy or of adverse outcome	Never recommended	

ガイドラインの推奨度レベルの強弱を示しており、カテゴリーAが強く推奨されるものである。 表6と合わせて使用する。

表6. Evidence-based rating system used to determine quality of evidence supporting recommendation ²³⁾

Category	Definition
I	Evidence from at least one well-executed randomized, controlled trial
II	Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

推奨する根拠の質を示しており、カテゴリーIは推奨レベルが高い。 表5と表6を使用して、推奨レベルAIやBIIなどと記載する。

VI. 予防接種の副反応と救済措置

1. 予防接種後の反応

予防接種後の一定期間に異常副反応を疑う症状がみられた場合、これを健康被害と呼んでいる。健康被害の起きる要因としては、予防接種そのものによる副反応の場合のほか、偶発的に発症又は発見された疾病が混入することがある(紛れ込み事例)が、この両者を区別することは困難な場合が多い。ワクチンの品質が向上した現在でも、予知できない重篤な副反応や後遺症は起こりうるため、予防接種に携わる者は副反応とその対策に関する知識を持つことが必要である。

1) ワクチンによる副反応

(1) 不活化ワクチンによる場合

局所反応として注射部位の発赤、硬結、疼痛などがみられる。全身反応としては、アナフィラ

キシーショック、蕁麻疹などのアレルギー反応、発熱及びそれに伴う熱性けいれん、脳症などがあげられる。不活化ワクチンによる全身反応は、注射直後から24時間以内、おそくとも48時間以内に発現する。

(2) 生ワクチンによる場合

接種後24時間以内に発熱などが起きることは極めてまれである。副反応としては、弱毒化した ウイルスによる感染症状を呈する。例えば麻しんワクチンによる発熱又は麻しん様発しんを呈す る場合である。

2) 他の病気との関係

予防接種後に、ある疾患が偶然発見されたり、発病することがある。このような偶発的な疾患は、予防接種そのものによる副反応との鑑別が困難なことが多いが、鑑別のためには接種前に予診票を利用し、さらに問診又は診察によって確認しておくことが大切である。

3) 各ワクチンによる副反応

「V. 各種予防接種の概要と造血細胞移植患者での実施報告」に記載

2. 副反応への対応と救済制度

1) 通常見られる反応に対する対策

(1)局所発赤・腫脹、硬結

一般に発赤・腫脹は3~4日で消失するが、熱感、発赤のひどいときには局所の冷湿布を行う。 硬結は次第に小さくなり、1カ月後でもなお残る場合もあるが放置してよい。前回の接種で局所反 応が出現した場合、次回からの接種はなるべく皮下深く接種する。

(2)発熱

発熱の対策は一般的処置として冷却、アセトアミノフェンなどの解熱剤を投与する。他の原因による発熱も考えられるので観察が重要である。

(3)発疹

麻しんワクチンでは、ワクチン接種後5~14日後に5.9%に麻しん様の発疹がみられ、時には 発熱も伴うが通常は放置にて改善する。

2) 通常見られない副反応に対する対策

(1) DPTワクチン接種後の上腕全体に及ぶ腫脹

前腕にまで及ぶ高度の発赤・腫脹が2~3日後をピークとしてみられることがあるが、局所の保存的な治療(冷湿布、ステロイドホルモン剤や抗ヒスタミン剤の塗布など)で消退し後遺症はない。接種液に対するアレルギー、過敏症が考えられるため、以後の接種については保留し専門医又は予防接種センターに相談する。

(2) おたふくかぜワクチン接種後の耳下腺腫脹、無菌性髄膜炎

接種後2~3週に耳下腺腫脹がみられることがあるが、一側性の場合が多く両側性でも程度は軽く一過性で消退する。無菌性髄膜炎の場合は入院加療を行う。

3) 予防接種後に起こりうる重篤な副反応

嘔吐、蕁麻疹、自律神経性ショック、アナフィラキシーショック、けいれんなどがある。あらかじめ救急医療品セット、気道確保に必要な器具一式、酸素吸入用具などの準備を行い、一般の救急治療に準じて行う。アナフィラキシーショックは通常30分以内に起こることが多いので、この間は接種施設で被接種者の状況を観察するか、又は被接種者が直ちに医師と連絡をとれるようにしておくことが望ましい。

4) 健康被害発生時の対応

予防接種による健康被害又はその疑いのある患者を診察した場合、医師は次の事項に注意する。

①患者又は家族から詳しく問診し、病歴に確実に記載しておく。

②主要症状について確実に把握し、詳細に記載しておく。また、接種局所の変化(発赤・腫脹、

化膿など)の有無及び程度について必ず観察し、記載をする。

③予防接種法及び結核予防法に基づく予防接種による副反応発生時は、直ちに「予防接種後副反 応報告書」を用い、市町村長へ報告する。夜間の対応については、事前に市町村と調整する。 なお、健康被害者の個人情報の取扱いには十分配慮すること。

また、予防接種法及び結核予防法によるよらないに関わらず、医薬品による重篤な副作用については、別途、薬事法上の届出の必要がある。

5) 予防接種健康被害調査委員会

予防接種法及び結核予防法に基づく予防接種による健康被害発生に際し、市町村には予防接種健康被害調査委員会が設置され、同委員会において、当該事例の疾病の状況及び診療内容に関する資料収集、必要と考えられる場合の特殊な検査又は剖検の実施についての助言が行われる。

6) 救済措置の内容

予防接種法及び結核予防法に基づく予防接種による健康被害救済に関する請求について、当該 予防接種と因果関係がある旨、厚生労働大臣が認定した場合、市町村長は健康被害に対する給付 を以下のように行う。なおその補償は定期接種のA類およびB類疾病と任意接種(ムンプス、水痘、 肺炎球菌のワクチンの他、定期接種該当ワクチンであっても定期接種の期間を過ぎた場合など)に よって異なる。

(1)A類疾病

A類疾病は予防接種法に基づいて対象者に予防接種を受ける努力義務を課している疾病で、百日咳、ジフテリア、破傷風、ポリオ、麻しん、風しん、日本脳炎、Hib感染症、小児の肺炎球菌感染症、B型肝炎およびヒトパピローマウイルス感染症が含まれる。

- ①医療費:予防接種による健康被害について要した医療費の自己負担について給付する。
- ②医療手当:予防接種による健康被害について医療を受けた場合、月を単位として支給される。
- ③障害児養育年金:予防接種により障害の状態となり、一定の障害を有する18歳未満の者を養育する者に対して給付する。
- ④障害年金:予防接種により障害の状態となり、一定の障害を有する18歳以上の者に対して給付する。
- ⑤死亡一時金:予防接種を受けたことにより死亡した場合に給付する。
- ⑥葬 祭 料:葬祭を行った者に対して給付する。
- ⑦介護加算:障害児養育年金、障害年金受給者のうち、在宅の1、2級の者に介護加算を行う。

(2)B類疾病

B類疾病は予防接種法で対象者に予防接種を受ける努力義務を課していない疾病で、高齢者におけるインフルエンザが含まれる。

- ①医療費: 予防接種による健康被害について要した医療費の自己負担について給付する。ただし、 その医療は、病院又は診療所に入院を要すると認められる程度の医療とする。
- ②医療手当:予防接種による健康被害について医療を受けた場合、月を単位として支給される。
- ③障害児養育年金:予防接種により障害の状態となり、一定の障害を有する18歳未満の者を養育する者に対して給付する。現行制度上は、B類疾病に係る障害児養育年金の適用はない。
- ④障害年金:予防接種により障害の状態となり、一定の障害を有する18歳以上の者に対して給付する。
- ⑤遺族年金:予防接種を受けたことにより死亡した者が、生計維持者の場合、その遺族に対して給付する。ただし、支給は10年間を限度とする。
- ⑥遺族一時金:予防接種を受けたことにより死亡した者が、生計維持者でない場合、その遺族に対して給付する。
- ⑦葬祭料:葬祭を行った者に対して給付する。

7) 予防接種法及び結核予防法以外の予防接種健康被害救済制度

任意接種によって健康被害が生じた場合は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による被害

救済の対象とる。健康被害の内容、程度などに応じて、薬事・食品衛生審議会(副作用被害判定部会)での審議を経た後、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金、遺族一時金などが支給されるが、この場合でも厚生労働大臣の判定が必要である。造血細胞移植後の患者へのワクチン接種の殆どが任意接種となるので、救済処置および補償については任意接種における対応を述べる。

(1)独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医薬品医療機器総合機構の主な業務は「健康被害救済業務」「審査関連業務」「安全対策業務」の3つであり、ワクチンの健康被害が発生した場合には「健康被害救済業務」として健康被害を受けた人に対する医療費、障害年金、遺族年金などの給付をおこなっている。実際的なフローは図2に示す。

(2)補償

すべての健康被害が対象となるのではなく、一定の重篤度が給付の対象となっている。医療費(副作用による疾病の治療費から健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分)や医療手当(治療に伴う医療費以外の費用への給付)への給付の対象となるのは、疾病が入院治療を必要とする程度である場合の治療とされている。障害年金(18歳以上の人の生活保障などのための給付金)や障害児養育年金(18歳未満の障害児を養育する人に対しの給付金)は、症状が固定し治療の効果が期待できない状態又は症状が固定しないまま副作用による疾病について初めて治療を受けた日から1年6ヶ月を経過した後の状態の人で、障害の状態が一定の重篤度(政令で定める1級又は2級)に達している場合に対象となる。

(3)請求方法

任意接種により健康被害が生じた場合には、医薬品医療機器総合機構法に基づき手続を行う。 手続は、健康被害を受けた者又は家族が必要な書類を揃え、独立行政法人医薬品医療機器総合機 構救済制度相談窓口(〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞ケ関ビル 電話03-3506-9411)に請求する。(医薬品医療機器総合機構:医薬品副作用被害救済制度²¹⁾を参照)

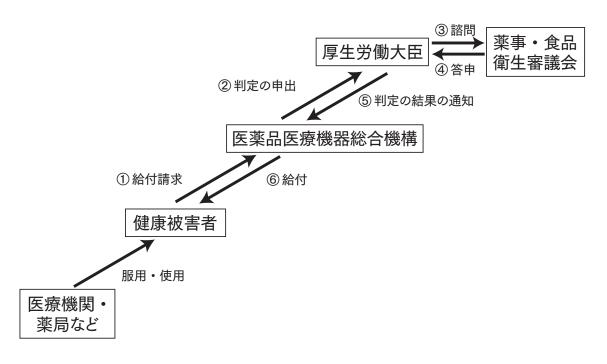


図2. 医薬品副作用被害救済制度の仕組み

一定の重篤度を示す健康被害が救済制度の対象となっている

資料 1. 予防接種関連法令とその主な改正

1. 予防接種関連法令とその制度変更

これまで予防接種全般に関して規定されている法律の種類を表1に示す。それには法律(予防接種法)、政令(予防接種施行令)、省令(予防接種法施行規則、予防接種実施規則)、通知(事務次官通知、局長通知、課長通知)がありそれぞれ具体的に接種方法や救済方法等が示されている。

		法令	内容
法	律	予防接種法	法大綱、市町村長が実施、対象疾病など
政	令	予防接種法施行令	接種年齢の期間、救済の内容など
省	令	予防接種法施行規則	医師の協力、救済の請求など
		予防接種実施規則	医師の協力、接種方法
通	知	事務次官通知	
		予防接種法及び結核予防法の一部を	
		改正する法律の施行について	
		局長通知	
		予防接種の実施について	
		予防接種実施要領	
		課長通知	具体的な接種方法、注意事項

予防接種法を基本法として、これを適切に運用するために各種の法令がある(予防接種の手引き、第 9版より引用)

2. 予防接種法の制定とその主な改正の概要 78,79)

予防接種に関する法律の主な制度変更を以下に示す。1948年に制定された予防接種法のその後の大きな変更点としてはとりわけ1976年の予防接種禍に伴う健康被害に対する救済制度の策定と1994年の集団接種から勧奨個別接種への変更がある。

- 1) 1948年予防接種法の制定
- 2) 1951年結核予防法の制定
- 3) 1958年の予防接種法改正:百日咳ジフテリア混合ワクチンの開始、個々の予防接種方法規則を 制定、その後ポリオ、DPTが定期接種となる。麻しん不活化ワクチン接種後の異型麻しん、百 日咳ワクチン(全菌体ワクチン)による副反応、種痘後脳炎などが問題化
- 4) 1976年の予防接種法改正:予防接種による健康被害の救済制度を制度化。定期接種(麻しん、風しん、ポリオ、種痘、百日咳、ジフテリア)、および臨時接種(インフルエンザ、日本脳炎、ワイル病)の制定、その後1980年種痘定期接種の廃止
- 5) 1987年水痘生ワクチンの開始
- 6) 1989年MMR ワクチン(麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン)開始、その後無菌性髄膜炎が 問題化し1993年には一時接種見合わせ。1992年に「予防接種健康被害の集団訴訟」で国が敗訴
- 7) 1994年の予防接種法改正:
 - (a) 集団接種から勧奨個別接種へ移行:予防接種は国民の努力義務とする。

- (b) 健康被害救済の充実: 勧奨接種へ移行後の国による救済、年金増額
- (c) 対象疾病の見直し:定期接種、救済制度の対象を定めた(麻しんなどの7種及びBCG)
- (d) 予診の充実: 予診を十分に行い不的確者を除外。「禁忌」という表現を「定期の予防接種の対象とならない者」とした。接種に際し注意を要する者は予防接種実施要領(保健医療局通知)に定める。
- (e) 情報提供の徹底:厚生省監修による「予防接種ガイドライン」の配布
- (f) 副反応報告:保護者、医師より副反応の報告を受けるシステムの制定
- 8) 2003年の予防接種法改正:小学校1年生と中学校1年生のツベルクリン反応検査を中止
- 9) 2005年日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨の差し控え
- 10) 2006年の予防接種法改正:麻しんと風しんの同時2回接種開始(MRワクチン)
- 11) 2012年の子宮頸がんなどワクチン接種緊急促進事業の一部改正、不活化ポリオおよびDTP-IPV4 種混合ワクチン開始
- 12) 2013年の予防接種法改正: Hib 感染症、小児の肺炎球菌感染症、ヒトパピローマウイルス感染症 の定期接種への追加
- 13) 2013年の予防接種法改正: DTP-IPV4種混合ワクチンなど一部のワクチンについて接種間隔の上限の撤廃、接種間隔の下限の明確化、過剰接種の防止
- 14) 2013年の予防接種法改正:定期のBCG接種は、「生後6カ月に達するまで」から「生後1歳に達するまで」に行うことに変更された。
- 15) 2014年の予防接種法改正:定期の予防接種の対象疾病の追加について、水痘をA類疾病(人から人へ伝染する疾病)に、高齢者の肺炎球菌感染症をB類疾病(個人の発病またはその重症化を防止する疾病)に、それぞれ追加
- 16) 2014年の予防接種法改正:ヒトパピローマウイルス感染症について、平成25年6月14日以降に 定期の予防接種の積極的な勧奨の差し控えを行っているがその接種に当たっての留意点
- 17) 2016年の予防接種法改正:定期の予防接種の対象疾病について、B型肝炎をA類疾病に追加、 定期接種化

資料2. 悪性疾患の患者に対する予防接種の公式文書での記載

Ⅲで述べたように悪性疾患の患者に対する予防接種に関しては予防接種リサーチセンターによる「予防接種ガイドライン」に「接種要注意者」として記載がなされているがその前段階でのガイドラインおよび他の公式文書での記載につき述べる。

- 1. 予防接種問題検討小委員会報告書(公衆衛生審議会感染症部会 平成11年7月5日):
 - 本報告書においては「その3. 今後の予防接種対策の具体的推進」の
 - (1)対象疾患及び対象者の②水痘の項にて(前略)・・この水痘に対するワクチンは、当初、ネフローゼ患児や白血病罹患児などの水痘に罹患した場合の高危険群の感染予防を目的として開発され、我が国では1987年以降、任意の予防接種として用いられてきている。・・・・とあり、国内で開発された水痘ワクチンが任意ではあるが白血病罹患児に対して用いられていることが確認されている。
- 2. 日本小児科連絡協議会予防接種専門委員会による予防接種ガイドライン(監修 厚生 省保健医療局エイズ結核感染症課、1994年作成、1998年改編):

本ガイドラインにおいてはその「第7 接種不適当者及び接種要注意者」の「2 接種の判断を行

うに際し、注意を要する者(接種要注意者)」の指定及びそれらに対する指針として以下のような記載がなされている(抜粋)。

①心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患及び発育障害などの基礎疾患を有することが 明らかな者

(前略)

- イ 腎臓疾患を有する者:日本小児腎臓運営委員会答申(昭和60年)では接種をしてはならない者は以下のとおりとされている。
 - ・副腎皮質ホルモン剤もしくは免疫抑制剤使用中止後6ヶ月以内の者

(中略)

また水痘ワクチン研究班のネフローゼ症候群への水痘ワクチン接種基準は以下のとおりであり、他のワクチンへも適用できる。

- ・寛解期に接種するのを原則とするが、少なくとも病初期及びプレドニゾロンの投与量が 2mg/kg以上の時は接種してはいけない。
- ・細胞性免疫が保たれていること(リンパ球芽球化反応、ツ反、PHA皮内テストなどで確認)
- ウ 悪性腫瘍:原則として、完全寛解期に入って、細胞性免疫能が回復した時点で接種を行う。 維持療法中でも必要性の高い麻しん、水痘などについては積極的に免疫能チェックを実施 し、タイミングをみて接種を行う。
- エ HIV感染者: HIV感染者及びエイズ患者においてはポリオ及びBCGの予防接種を行ってはならないが、DPT、麻しん、風しん、日本脳炎及びインフルエンザの予防接種を行うことはできる

(中略)

- キ その他基礎疾患がある者:以下の事項を基本条件として主治医と接種医が可能と認めれば 接種する。
 - ・基礎疾患の診断がついていること
 - ・抗体産生能に異常が考えられないこと
 - ・基礎疾患が疾病として安定期にあること

(中略)

- ④過去に免疫不全の診断がなされている者
 - ア 免疫産生異常をきたすおそれのある疾病を有する者:白血病や悪性リンパ腫などに対しては、生ワクチンはワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性があるので、接種は避けたほうがよいが、予防接種の対象疾患罹患のおそれが大きいときはむしろ予防接種がすすめられる。
 - イ 免疫産生異常をきたすおそれのある治療を受けている患者:放射線治療を受けている患者、 長期又は大量の副腎皮質ステロイド剤、抗腫瘍剤などを使用中の患者及びこれらの中止後 6ヶ月以内の者には予防接種を行わない。
 - ウ 無ガンマグロブリン血症、先天性胸腺形成不全などの患者には、接種を行ってはならない。・・・と記載されている。

資料3. 各ウイルス感染症の概要80-82)

1. ワクチン対象疾患

1) 麻しん

【病因・概念】

強い感染力を有する急性熱性発疹性疾患であり、ヒトを自然宿主とする。原因ウイルスである麻しんウイルスは Paramyxovirus 科 Morbillivirus 属に属し、直径 $100 \sim 250$ nm のエンベロープを有する一本鎖 RNA ウイルスである。ウイルスは熱、紫外線、酸 (pH < 5)、アルカリ (pH > 10)、エーテル、クロロホルムによって速やかに不活化される。空気中や物体表面では生存時間は短い (2 時間以下)。

【感染様式·潜伏期間】

飛沫を介するヒトからヒトへの感染で、飛沫核感染(空気感染)も重要な感染経路である。感染性は非常に高く、感受性のある人(免疫抗体を持たない人)が暴露を受けると90%以上が感染する。 伝染力が強く、初感染時には不顕性感染はなく必ず発症する。

潜伏期間は10~12日とばらつきがほとんどない。

患者の気道からのウイルス分離は、前駆期(カタル期)の発熱時に始まり、発疹出現時を最高として次第に減少し、第5~6発疹日以後(発疹の色素沈着以後)は検出されない。この間に感染力が存在し、必要な隔離期間は発疹出現後5日までとされている。また、麻しんは学校保健法による第二種伝染病に分類され、出席停止期間の基準は、解熱した後3日を経過するまでである。

【臨床症状】

<前駆期(カタル期)>

38℃前後の発熱が2~4日間続き、上気道炎症状(咳嗽、鼻汁)と結膜炎症状(結膜充血、眼脂)が現れ次第に増強する。乳幼児では下痢、腹痛などの消化器症状を伴うことが多い。発疹出現の1~2日前頃に頬粘膜の臼歯対面に、やや隆起し紅暈に囲まれた約1mm径の白色小斑点(コプリック斑)が出現する。コプリック斑は特異的診断価値があり、発疹が出現する約2日前に出現し発疹出現後2日目の終わりまでに急速に消失する。また口腔粘膜は発赤し、口蓋部には粘膜疹がみられ、しばしば溢血斑を伴うこともある。

<発疹期>

カタル期の発熱が1℃くらい下降した後、半日くらいのうちに再び高熱(多くは39.5℃以上)が出る(2峰性発熱)とともに、特有の発疹が耳後部、頚部、前額部より出現し、翌日には顔面、体幹部、上腕におよび、2日後には四肢末端にまでおよぶ。発疹出現は、ウイルス曝露のおよそ14日後である。発疹が全身に広がるまで、発熱(39.5℃以上)が3~4日間続く。発疹ははじめ鮮紅色扁平であるが、まもなく皮膚面より隆起し融合して不整形斑状(斑丘疹)となる。指圧によって退色し、一部には健常皮膚を残す。融合性があり、発疹は次いで暗赤色となり、出現順序により退色する。発疹期にはカタル症状は一層強くなり、特有の麻しん様顔貌を呈する。

<回復期>

発疹出現後3~4日間続いた発熱も回復期にはいると解熱し、全身状態が改善してくる。発疹は 退色し色素沈着がしばらく残り、僅かの糠様落屑がある。カタル症状も次第に軽快する。7~10 日後には合併症のないかぎり回復する。

【合併症】

(1) 肺炎: 麻しんの二大死因は肺炎と脳炎であり、注意を要する。

<ウイルス性肺炎>

病初期に認められ、胸部レ線上、両肺野の過膨張、瀰漫性の浸潤影が認められる。また片側 性の大葉性肺炎の像を呈する場合もある。

<細菌性肺炎>

発疹期を過ぎても解熱しない場合に考慮すべきである。原因菌は一般的な呼吸器感染症起炎菌

である Streptococcus pneumoniae、Haemophilus influenzae、Streptococcus pyogenes、Staphylococcus aureus であることが多い。

<巨細胞性肺炎>

成人の一部あるいは特に細胞性免疫不全状態時にみられる肺炎である。肺で麻しんウイルスが持続感染した結果生じるもので、予後不良であり、死亡例も多い。発疹は出現しないことが多い。本症では麻しん抗体は産生されず長期間にわたってウイルスが排泄される。発症は急性または亜急性である。胸部レントゲン像では、肺門部から末梢へ広がる線状陰影がみられる。

- (2) 中耳炎:麻しん患者の約5~15%に合併する最も多い合併症の一つである。細菌の二次感染により生じ、乳様突起炎を合併することがある。
- (3) クループ症候群:喉頭炎および喉頭気管支炎は合併症として多い。麻しんウイルスによる炎症と細菌の二次感染による。
- (4) 心筋炎:心筋炎、心外膜炎をときに合併することがある。麻しんの経過中に一過性の非特異的な心電図異常が半数以上に見られるとされる。
- (5)角膜潰瘍:ビタミンA欠乏で合併するもので、失明の原因となる。経口摂取不可能になった場合にはビタミンA投与などの予防処置が必要である。
- (6) 中枢神経系合併症:1000例に0.5~1例の割合で脳炎を合併する。発疹出現後2~6日頃に発症することが多い。髄液所見としては、単核球優位の細胞増多を認め、蛋白レベルの中など度上昇、糖レベルは正常かやや増加する。
- (7) 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE): 麻しんウイルスに感染後、特に学童期に発症することのある中枢神経疾患である。知能障害、運動障害が徐々に進行し、ミオクロニーなどの錐体・錐体外路症状を示す進行性の予後不良疾患である。発生頻度は麻しん罹患者の10万例の1人、麻しんワクチン接種者100万人に1人である。発病までの期間は、麻しん罹患例で平均7年を要する。麻しんウイルスの中枢神経系細胞における持続感染により生じるが、本態は不明である。診断は、麻しんの既往歴があること、血清中の麻しん抗体価(HI、CF 抗体価)の異常高値(>1:1280)、髄液中の麻しん抗体の存在で行うが、造血細胞移植患者の髄液中に抗体が証明できるというデータはない。

【治療・発症予防】

麻しんに有効な抗ウイルス薬は開発されていない。保温、安静、水分補給に努め、細菌感染合併例では抗生剤投与が行われる。ビタミンAの全身投与が行われることもある。

麻しん患者と接触して6日以内であれば筋注用 γ グロブリン $20\sim50$ mg/kgの投与で発症抑制ないし軽症化が可能である。血小板減少のために筋注が不可能な場合には、静注用ガンマグロブリン50mg/kgの投与でも同様に効果がある。

2)風しん

【病因・概念】

風しん (rubella) は、発熱、発疹、リンパ節腫脹を特徴とするウイルス性発疹症である。風しんウイルスは Togavirus 科 Rubivirus 属に属する直径 $60 \sim 70$ nm の一本鎖 RNA ウイルスで、エンベロープを有する。

【感染様式·潜伏期間】

上気道粘膜より排泄されるウイルスが飛沫を介して伝播されるが、その伝染力は麻しん、水痘よりは弱い。潜伏期間は $14\sim21$ 日(平均 $16\sim18$ 日)である。

ウイルスの排泄期間は発疹出現の前後約1週間とされているが、解熱後にはウイルス量の排泄は 激減し、急速に感染力が消失する。出席停止期間は発疹消失までとされている。

【臨床症状】

発熱、発疹、リンパ節腫脹(ことに耳介後部、後頭部、頚部)が主症状であるが、発熱は風しん 患者の約半数にみられる程度で1~3日間に止まり、通常は全身状態も冒されない。3徴候が揃わ ないこともあり、その場合の臨床診断は困難である。発疹は $2\sim5$ mmの淡い紅斑で、皮膚面よりやや隆起し、融合することはない。通常色素沈着や落屑はみられず、3日前後で消退する。リンパ節は発疹の出現する数日前より腫れはじめ、 $3\sim6$ 週間位持続する。カタル症状を伴うが、これも麻しんに比して軽症である。

【合併症・予後】

基本的には予後良好な疾患であり、血小板減少性紫斑病 $(1/3000 \sim 5000 \, \text{人})$ 、急性脳炎 $(1/4000 \sim 6000 \, \text{人})$ などの合併症をみることもあるが、これらの予後もほとんど良好である。しかし脳炎を発症することもある。

風しんに伴う最大の問題は、妊娠前半期の妊婦の初感染により、風しんウイルス感染が胎児におよび、先天異常を含む様々な症状を呈する先天性風しん症候群 (congenital rubella syndrome) が高率に出現することにある。先天異常としては、心疾患、難聴、白内障が3主徴である。

【治療・発症予防】

合併症のない場合には特に治療を要さない。γグロブリンによる発症予防については報告がない。

3) 水痘

【病因・概念】

水痘は、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus; VZV) によって起こる急性の伝染性疾患である。水痘帯状疱疹ウイルスはヘルペスウイルス科のα亜科に属する DNA ウイルスであり、他のヘルペスウイルスと同様に初感染の後、知覚神経節に潜伏感染する。

【感染様式·潜伏期間】

水痘ウイルスの自然宿主はヒトのみであるが、世界中に分布し、その伝染力は麻しんよりは弱いが、ムンプスや風しんよりは強いとされ、家庭内接触での発症率は90%と報告されている。空気感染で拡大し、発疹出現の $1\sim2$ 日前から出現後 $4\sim5$ 日、あるいは痂皮化するまで伝染力がある。潜伏期間は2週間程度 $(10\sim21$ 日) であるが、免疫不全患者ではより長くなることがある。

【臨床症状】

発疹は全身性で掻痒を伴い、紅斑、丘疹を経て短時間で水疱となり、痂皮化する。通常は最初に 頭皮、次いで体幹、四肢に出現するが、体幹にもっとも多くなる。数日にわたり新しい発疹が次々 と出現するので、急性期には紅斑、丘疹、水疱、痂皮のそれぞれの段階の発疹が混在することが特 徴である。健常小児においては臨床経過は一般的に軽く、倦怠感、掻痒感、38度前後の発熱が2~ 3日間続く程度であることが大半である。成人ではより重症で、合併症の頻度も高く、細胞性免疫 不全患者では死に至ることもある。

【合併症・予後】

皮膚の二次性細菌感染、肺炎、中枢神経合併症などがある。中枢神経合併症としては無菌性髄膜炎から脳炎まで種々ありうる。脳炎では小脳炎が多く、小脳失調をきたすことがあるが予後は良好である。急性期にアスピリンを服用した小児では、ライ症候群が起こることがある。

【治療・発症予防】

健常児では石炭酸亜鉛化リニメント (カチリ) などの外用が行われ、二次感染をおこした場合には抗生物質の外用、全身投与が行われる。抗ウイルス剤としてアシクロビル (ACV) があり、重症水痘、および水痘の重症化が容易に予測される免疫不全者などでは第一選択薬剤となる。この場合、15mg/kg/日を1日3回に分けて静脈内投与するのが原則である。一方、免疫機能が正常と考えられる者の水痘についても、ACV の経口投与は症状を軽症化させるのに有効であると考えられており、その場合、発症 48 時間以内に $50\sim80mg/kg/$ 日を $4\sim5$ 日間投与するのが適当であるとされている。

4) 流行性耳下腺炎 (ムンプス)

【病因・概念】

ムンプスウイルスはParamyxovirus科に属し、大きさは $100\sim600$ nm、表面にエンベロープを有する1本鎖RNAウイルスである。片側あるいは両側の唾液腺の腫脹を特徴とするウイルス感染症であり、通常 $1\sim2$ 週間で軽快する。

【感染様式・潜伏期間】

接触、あるいは飛沫感染で伝搬するが、その感染力はかなり強い。ただし、感染しても症状が現れない不顕性感染もかなりみられ、 $30\sim35\%$ とされている。潜伏期間は $2\sim3$ 週間(平均18日前後)とされている。

唾液中からのウイルス分離は症状出現の7日前から出現後9日頃まで認められ、髄液中からは症状出現後5~7日くらいまで分離が可能である。学校保健法による登校基準は、耳下腺の腫脹がある間はウイルスの排泄が多いので、腫脹が消失するまで出席停止とする。

【臨床症状】

臨床経過は一般的に軽症で、唾液腺の腫脹・圧痛、嚥下痛、発熱を主症状として発症し、通常 1~2週間で軽快する。唾液腺腫脹は両側、あるいは片側の耳下腺にみられるが、顎下腺、舌下腺にも起こることがあり、通常48時間以内にピークとなる。鑑別を要するものとして、コクサッキーウイルス、パラインフルエンザウイルスなどによる耳下腺炎、(特発性)反復性耳下腺炎などがある。

【合併症・予後】

無菌性髄膜炎は軽症ではあるが頻度が高く、ムンプス患者の62%に髄液細胞数増多がみられ、そのうち28%に中枢神経症状を伴っていたという報告もある。思春期以降では、男性で約 $20\sim30\%$ に睾丸炎、女性では約7%に卵巣炎を合併する。また、国内における小児の報告では1000例に1例程度に難聴(ムンプス難聴)を合併し、無菌性髄膜炎より頻度が高い($6\sim13$ 倍、前述のおたふくかぜワクチンの項を参照) 85 。日本耳鼻咽喉科学会による $2015\sim2016$ 年の2年間の全国調査で336名(約1/3が成人)のムンプス難聴が確認され、補聴器が必要になるなど日常生活に支障をきたす例があることが報告された 86 。その他、稀ではあるが膵炎も合併する。

【治療・発症予防】

流行性耳下腺炎およびその合併症の治療は基本的に対症療法であり、発熱などに対しては鎮痛解熱剤の投与を行い、髄膜炎合併例に対しては安静に努め、脱水などがみられる症例では輸液の適応となる。効果的に予防するにはワクチンが唯一の方法である。接種後の抗体価を測定した報告では、多少の違いがあるが、概ね90%前後が有効なレベルの抗体を獲得するとされている。

5) インフルエンザ

【病因・概念】

インフルエンザはインフルエンザウイルスによる急性気道感染症であるが、一般の「かぜ症候群」に比して臨床経過が重症であり、感染力が強いことから市中ウイルス感染症でももっとも注意すべき疾患の一つである。インフルエンザウイルスにはA、B、Cの3型があり、流行的な広がりを見せるのはA型とB型である。A型とB型ウイルス粒子表面には赤血球凝集素 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) という糖蛋白があり、HA およびNA には抗原性の異なる亜型が存在し、これらの様々な組み合わせを持つウイルスが、ヒト以外にもブタやトリなどその他の宿主に広く分布している。現在はA型である香港型 (H3N2)、ソ連型 (H1N1) およびB型の3種のインフルエンザウイルスが世界中で流行している。

【感染様式・潜伏期間】

気道分泌物にウイルスが存在し、接触あるいは飛沫感染による。気道分泌物中のウイルスはA型では臨床症状の発現後7日まで、B型では2週まで検出される。潜伏期間は1~3日と短い。

【臨床症状】

突然出現する高熱(通常38℃以上)、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛・関節痛から始まり、咳、鼻汁などの上気道炎症状がこれに続き、約1週間の経過で軽快するが、一般的に全身症状が強い。咽頭所見では粘膜の潮紅が強いものの、白苔など滲出物を伴わないのが特徴である。種々の迅速診断キットが市販されており、10分ないし20分で結果が得られるため、日常臨床で有用である。検査感度は咽頭ぬぐい液よりも後鼻腔(鼻咽頭)ぬぐい液の方が高いことが知られている。鼻腔ぬぐい液は綿棒を鼻孔から中鼻道に進めて数回擦過して採取する。

【合併症・予後】

小児では中耳炎の合併、熱性痙攣や気管支喘息を誘発することがある。高齢者、糖尿病などの基礎疾患を有する場合、免疫機能が低下している患者では、二次性細菌感染症で入院や死亡の危険が増加する。幼児を中心とした小児において、急激に悪化する急性脳症の合併が問題となっている。厚生労働省「インフルエンザ脳炎・脳症の臨床疫学的研究班」による調査では、ごと年50~200人のインフルエンザ脳症患者が報告されており、その約10~30%が死亡している。

【治療・発症予防】

抗ウイルス剤としてA型およびB型インフルエンザに有効なリン酸オセルタミビル (タミフル®)、ザナミビル水和物 (リレンザ®)、ラニナミビル水和物 (イナビル®)、ペラミビル (ラピアクタ®) がある。タミフルは4mg/kg/日を分2で5日間内服させるが、乳児での安全性は確立していない。リレンザは5歳未満小児での適応はなく、成人では1回10mgを1日2回、5日間吸入する。リレンザとイナビルは吸入薬 (リレンザは5日間吸入、イナビルは1回吸入) であり、ラピアクタは点滴注射薬である。タミフルなどの抗ウイルス薬は初回投与後の異常行動の報告があり、観察を怠らないようにする。

発症予防としては、タミフルに対し、成人および13歳以上の小児を対象に効能が追加され、予防効果は82%と報告されている。この際、(1)インフルエンザを発症している患者と同居する高齢者などハイリスク患者を対象とする、(2)医療保険の給付対象とならない、(3)医師の処方を要する、などの条件となる。予防投与の場合の用法・用量は1日1回75mg (7日間~10日間)である。リレンザの予防投与は5歳以上、(1)0mgを1日1回吸入、(1)0日間。

解熱剤ではアスピリンとライ症侯群との関係が推測されており、小児への使用は原則禁忌である。また、インフルエンザ脳症の悪化因子として、非ステロイド系解熱剤のうちジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸が指摘されている。解熱剤が必要な場合は、なるべくアセトアミノフェンを使用する。

2. 造血細胞移植患者で問題となる市中ウイルス感染症の診断と治療

1) RS ウイルス

【病因・概念】

一般的には2歳未満の乳幼児にみられる呼気性喘鳴、呼吸障害を来たし、急性細気管支炎を発症する。RSウイルスはエンベロープを有するRNAウイルスでA、Bの2つのサブタイプに分かれ、これらが短期間の感染の反復に関わっている。

【感染様式·潜伏期間】

気道分泌物を介する飛沫感染が主な感染様式であるが、衣服やおもちゃなどを介した接触感染も少なくない。排泄されたウイルスは温度や湿度環境によって異なるが、0.5時間から1日以上感染力が持続する。潜伏期間は3ないし7日で4、5日がもっとも多い。

【臨床症状】

発熱はないかあっても軽度で、咳嗽、鼻汁に始まり、下気道に感染が進展すると多呼吸、喘鳴、 陥没呼吸などの呼吸窮迫症状を呈する。典型的には急性細気管支炎の病態をとり、細気管支の内 腔狭窄によってair trappingが起こる。閉塞が生じると無気肺となり、胸部レントゲンでは過膨脹 と無気肺が混在する。ウイルス学的診断として、インフルエンザと同様に鼻腔ぬぐい液を用いた 迅速診断キットを用いて正確に行うことができる。

【合併症・予後】

呼吸器以外の合併症はほとんどない。極・超低出生体重児の慢性肺疾患合併例、先天性心疾患例で重症化することが知られているが、急性白血病患者や造血細胞移植患者においても重症化あるいは致命的な経過をとることがある。

【治療・発症予防】

加湿、輸液、酸素投与が一般的な治療で、気管支拡張剤の効果は一定しない。ウイルス特異的治療としては、欧米ではリバビリン(吸入)が承認されているが、その効果は一定せず、国内では極・超低出生体重児の慢性肺疾患合併例および血行動態異常を伴う先天性心疾患のみに抗RSVモノクローナル抗体であるパリビズマブの予防投与が保険適応となっている。ワクチンは存在しない。鼻咽頭中のウイルスは乳幼児では1~2週、学童や成人では3~7日排泄されるため、手洗いやマスク、おもちゃのアルコール清拭などが重要である。

2) アデノウイルス

【病因・概念】

アデノウイルスはエンベロープを有さない2本鎖DNAウイルスで、51の血清型に分かれ、主に呼吸器、消化器に感染を起こす。夏季に流行するのは3型が多いが、重症型の報告がある7型は季節性がない。

【感染様式·潜伏期間】

気道分泌物、眼脂、糞便にウイルスが排泄され、接触、飛沫あるいは糞便-経口感染による。 潜伏期間は2ないし14日

【臨床症状】

アデノウイルスは代表的な上気道感染の原因ウイルスであるが、結膜炎、滲出性咽頭炎、気管支炎、肺炎、腸炎などを起こす。白血球増多、CRPの上昇を伴うため、細菌感染症との異同が問題となる。造血細胞移植患者においては、アデノウイルス11型が出血性膀胱炎の原因ウイルスとして重要である。ウイルス学的診断として咽頭ぬぐい液を用いた迅速診断キットが市販されており、 $70\sim90\%$ の感度、100%近い特異度が得られている。迅速診断キットでは血清型の判別はできない。

【合併症・予後】

基礎疾患のない場合には通常軽症、self-limitedであるが、中耳炎、脱水、熱性痙攣、肺炎の合併が見られることがある。7型ではウイルス関連血球貪食症候群の報告もある。造血細胞移植患者においては重症の出血性膀胱炎、出血性腸炎、間質性肺炎などが合併しうる。

【治療・発症予防】

国内ではアデノウイルスに対する抗ウイルス剤は市販されていないが、文献的にはアデノウイルスによる出血性膀胱炎に対してリバビリンが有効であったという報告や、シドフォビルが有効であったという報告がある。気道分泌物中のウイルスは臨床症状の発現2日前から発現後8日まで、眼脂では2週まで、糞便では症状出現3日前から下痢の停止後5日まで(まれに2~3ヶ月まで)検出されうるため、手洗いやマスクの着用を行う。

3) 伝染性紅斑(りんご病)

【病因・概念】

伝染性紅斑 (Erythema infectiosum) は第5病 (Fifth disease) とも呼ばれ、ヒトパルボウイルス B19を原因とし、両頬部を中心とする紅斑が特徴の流行性発疹性疾患である。ヒトパルボウイルス B19 はエンベロープを有さない単鎖 DNA ウイルスで、もっとも小さなウイルスであり、熱や消

毒剤に比較的安定である。レセプターは赤血球膜表面にあるP抗原で、P抗原保有細胞、特に赤芽球前駆細胞に感染し、増殖する。

【感染様式·潜伏期間】

主に気道分泌物を介して飛沫感染するが、家庭内での二次感染率は $30\sim50\%$ と高くはない。飛沫感染以外にはおもちゃやドアノブなどを介した接触感染や、血液あるいは血液製剤を介した感染経路も存在する。気道分泌物でのウイルスの検出は皮疹の出現の $7\sim10$ 日前に $1\sim6$ 日間検出されるとされているが、通常は気づかれずに経過してしまう。皮疹の出現は特異的抗体の産生を意味しており、その時点では感染の心配はない。潜伏期間は $4\sim14$ 日、長い報告で28日というものもある。実験的には感染から皮疹の出現まで $17\sim18$ 日であった。感染から無造血発作までの期間は $6\sim8$ 日とされている。

【臨床症状】

両頬部を中心に顔面から体幹、上肢に網状あるいはレース状の紅斑をきたし、頭痛、倦怠感、筋肉痛、関節炎などを伴う場合がある。診断は流行状況をもとに、典型的な皮疹による。通常発熱はないか、あっても軽度である。

【合併症・予後】

先天性球状赤血球症などの慢性溶血性疾患の患者に、無造血発作を起こすことが知られているが、造血細胞移植後の患者においては慢性持続性感染を起こし、赤芽球癆や汎血球減少を起こすことが報告されている。

【治療・発症予防】

抗ウイルス剤として有効なものはない。造血細胞移植後の造血障害にガンマグロブリンが有効であったとする報告がある。前述したように皮疹の出現前に感染力を有するので、感染状況から手洗い、マスクなどで防禦するしかない。

おわりに

初版ガイドライン(2008年) および第2版(2014年) は予防接種ガイドライン部会員(東 英一、加藤剛二、矢野邦夫、矢部普正) により作成され、第3版(2017年) は予防接種ガイドライン部会員(東 英一、澤田明久、長谷川大一郎、平山雅浩、川上恵基) により作成された。また、独立行政法人国立病院機構・三重病院・副病院長・菅 秀氏(日本小児科学会予防接種・感染症対策委員、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作成委員、厚生労働省予防接種審議会参考人) に御校閲を頂きましたことを深謝いたします。尚、序文「はじめに」の記載に際し、日本医療機能評価機構が運営しているウェブサイト87)を参考にした。

(東 英一)

文 献

- 1. 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会. 造血細胞移植後の予防接種ガイドライン http://www.jshct.com/guideline/pdf/2008yobousesshu.pdf. 2008.
- 2. 東 英一. 造血細胞移植後の予防接種 第2版. 造血細胞移植学会ガイドライン 第1巻 小林良二 (編集)大阪, 医薬ジャーナル社 2014:162-224.
- 3. 東英一. 造血細胞移植後の免疫能. 日本小児血液学会雑誌 2005:19:566-77.

- 4. 東 英一, 加藤剛二, 矢部普正, 矢野邦夫, 他. 同種造血幹細胞移植後の免疫再構築 造血細胞移植後の予防接種ガイドライン(解説). 臨床血液 2009;50:542-651.
- 5. 東英一. 造血細胞移植後の免疫再構築と予防接種. 日本造血細胞移植学会雑誌 2016;5:138-47.
- 6. de Koning C, Plantinga M, Besseling P, Boelens JJ, Nierkens S. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:195–206.
- 7. Taub DD, Longo DL. Insights into thymic aging and regeneration. Immunol Rev 2005;205:72–93.
- 8. Lynch HE, Goldberg GL, Chidgey A, Van den Brink MR, Boyd R, Sempowski GD. Thymic involution and immune reconstitution. Trends Immunol 2009;30:366–73.
- 9. Morecki S, Gelfand Y, Nagler A, et al. Immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation in recipients conditioned by low intensity vs myeloablative regimen. Bone Marrow Transplant 2001;28:243–9.
- 10. Azevedo RI, Soares MV, Albuquerque AS, et al. Long-term immune reconstitution of naive and memory t cell pools after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:703–12.
- 11. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. J Clin Oncol 2013;31:1310-6.
- 12. Renard C, Barlogis V, Mialou V, et al. Lymphocyte subset reconstitution after unrelated cord blood or bone marrow transplantation in children. Br J Haematol 2010;152:322–30.
- 13. Chiesa R, Gilmour K, Qasim W, et al. Omission of in vivo T-cell depletion promotes rapid expansion of naive CD4+ cord blood lymphocytes and restores adaptive immunity within 2 months after unrelated cord blood transplant. Br J Haematol 2012;156:656-66.
- 14. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarstrom V, et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1994;84:657–63.
- 15. Ljungman P, Aschan J, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, Winiarski J, Ringden O. Long-term immunity to poliovirus after vaccination of allogeneic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2004;34:1067–9.
- 16. Shono Y, Ueha S, Wang Y, et al. Bone marrow graft-versus-host disease: early destruction of hematopoietic niche after MHC-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2010;115:5401-11.
- 17. Szyska M, Na IK. Bone Marrow GvHD after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Front Immunol 2016;7:118.
- 18. Pauksen K, Duraj V, Ljungman P, et al. Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992;9:427–32.
- 19. 予防接種リサーチセンターhttp://www.yoboseshu-rc.com/.
- 20. 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美. 予防接種の手びき 「第9版」 近代出版. 2003.
- 21. 厚生労働省ホームページ http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/guideline/1.html.
- 22. 厚生労働省ホームページ http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1k.html.
- 23. CDC ホームページ http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm.
- 24. Woodrow KA, Bennett KM, Lo DD. Mucosal vaccine design and delivery. Annu Rev Biomed Eng 2012;14:17-46.
- 25. Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. Pediatr Infect Dis J 2001;20:63-75.

- 26. Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant 2005;35:737-46.
- 27. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1143–238.
- 29. 庵原俊昭. 抗体検査:目的・結果・次にすることは. 小児感染免疫 2011;23:89-95.
- 30. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. Clin Vaccine Immunol 2010;17:1055–65.
- 31. Inaba H, Hartford CM, Pei D, et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2011;156:109–17.
- 32. 国立感染症研究所ホームページ http://www.nih.go.jp/niid/images/vaccine/schedule/2016/ JP20161001.png. 2016.
- 33. 厚生労働省ホームページ http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/s1020-3.html.
- 34. Kochethu G, Clark FJ, Craddock CF. Pertussis: should we vaccinate post transplant? Bone Marrow Transplant 2006;37:793-4.
- 35. Li Volti S, Mauro L, Di Gregorio F, et al. Immune status and immune response to diphtheria-tetanus and polio vaccines in allogeneic bone marrow-transplanted thalassemic patients. Bone Marrow Transplant 1994;14:225-7.
- 36. Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, et al. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant 1997;19:933-8.
- 37. Ljungman P, Fridell E, Lonnqvist B, et al. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. J Infect Dis 1989;159:610–5.
- 38. King SM, Saunders EF, Petric M, Gold R. Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1996;17:633-6.
- 39. Shaw PJ, Bleakley M, Burgess M. Safety of early immunization against measles/mumps/rubella after bone marrow transplantation. Blood 2002;99:3486.
- 40. Machado CM, Goncalves FB, Pannuti CS, Dulley FL, de Souza VA. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in Sao Paulo, Brazil. Blood 2002;99:83-7.
- 41. 服部欽哉, 松本正栄, 矢部みはる, 他. 造血細胞移植後の麻疹生ワクチン接種の試み. 第25回日本造血細胞移植学会総会抄録 2002:149.
- 42. 宮川広実, 指原淳志, 天羽清子, 他. 造血細胞移植後の生ワクチン接種に関する検討. 第25回日本造血細胞移植学会総会抄録 2002:149.
- 43. 東英一. 造血細胞移植後の麻疹. 第25回日本造血細胞移植学会抄録、148 2002.
- 44. Nashida Y, Kumamoto T, Azuma E, et al. Development of a dendritic cell vaccine against measles for patients following hematopoietic cell transplantation. Transplantation 2006;82:1104–7.
- 45. 厚生労働省ホームページ http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0330-7.html.
- 46. 松本正栄, 矢部みはる, 矢部普正, 他. 小児の化学療法, 造血幹細胞移植後の生ワクチンの検討. 臨床血液 2002;43:156.
- 47. 厚生労働省 http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/s1020-3.html.
- 48. Engelhard D, Nagler A, Hardan I, et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. Bone Marrow Transplant 1993;11:1-5.

- 49. Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, Boas LS, Dulley FL, Pannuti CS. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2005;36:897–900.
- 50. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. Br J Haematol 2005;130:96–8.
- 51. Ikegame K, Kaida K, Fujioka T, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination in a bone marrow transplantation recipient. Bone Marrow Transplant 2006;38:323-4; author reply 4-5.
- 52. Spoulou V, Giannaki M, Vounatsou M, Bakoula C, Grafakos S. Long-term immunity to measles, mumps and rubella after MMR vaccination among children with bone marrow transplants. Bone Marrow Transplant 2004;33:1187-90.
- 53. Li Volti S, Di Gregorio F, Romeo MA, et al. Immune status and the immune response to hepatitis B virus vaccine in thalassemic patients after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1997;19:157–60.
- 54. Nagler A, Ilan Y, Adler R, et al. Successful immunization of autologous bone marrow transplantation recipients against hepatitis B virus by active vaccination. Bone Marrow Transplant 1995;15:475–8.
- 55. Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, et al. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:1226–30.
- 56. Vigano M, Vener C, Lampertico P, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2011;46:125-31.
- 57. 佐賀県ホームページ http://www.kansen.pref.saga.jp/kisya/kisya/hb/houkoku160805.htm.
- 58. 国立感染症研究所ホームページ http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/321-hepatitis-b-intro.html.
- 59. Hattori A, Ihara T, Iwasa T, et al. Use of live varicella vaccine in children with acute leukaemia or other malignancies. Lancet 1976;2:210.
- 60. Izawa T, Ihara T, Hattori A, et al. Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases. Pediatrics 1977;60:805-9.
- 61. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1997;20:381-3.
- 62. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. Br J Haematol 2002;117:444–50.
- 63. 菅 秀, 庵原俊昭, 浅田和豊. ワクチン導入後の侵襲性Hib 感染症, 侵襲性肺炎球菌感染症の変化. 小児科 2014;55:333-9.
- 64. Suga S, Chang B, Asada K, Akeda H, Nishi J, Okada K, Wakiguchi H, Maeda A, Oda M, Ishiwada N, Saitoh A, Oishi T, Hosoya M, Togashi T, Oishi K, Ihara T. Nationwide population-based surveillance of invasive pneumococcal disease in Japanese children: Effects of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 2015;33:6054-60,.
- 65. Ljungman P, Small TN. Update to vaccination guidelines. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:1608-9.
- 66. Konradsen HB, Pedersen FK, Henrichsen J. Pneumococcal revaccination of splenectomized children. Pediatr Infect Dis J 1990;9:258-63.
- 67. Rao SP, Rajkumar K, Schiffman G, Desai N, Unger C, Miller ST. Anti-pneumococcal antibody levels three to seven years after first booster immunization in children with sickle cell disease, and after a second booster. J Pediatr 1995;127:590-2.
- 68. ACIP. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on

- Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997;46:1-24.
- 69. Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. Blood 2016;127:2824-32.
- 70. 日本小児科学会ホームページ http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20160919teiki.pdf.
- 71. CDC ホームページ http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6434a4.htm. 2015.
- 72. Hammarstrom V, Pauksen K, Azinge J, Oberg G, Ljungman P. Pneumococcal immunity and response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients: the influence of graft versus host reaction. Support Care Cancer 1993;1:195-9.
- 73. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. J Clin Immunol 1995;15:137–44.
- 74. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, et al. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2007;109:2322-6.
- 75. Vance E, George S, Guinan EC, et al. Comparison of multiple immunization schedules for Haemophilus influenzae type b-conjugate and tetanus toxoid vaccines following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998;22:735-41.
- 76. Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. Transplantation 1994;57:677-84.
- 77. Pao M, Papadopoulos EB, Chou J, et al. Response to pneumococcal (PNCRM7) and haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:1022–30.
- 78. 総務省電子政府ホームページ http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23F03601000036.html.
- 79. 総務省電子政府ホームページ http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S33/S33F03601000027.html.
- 80. 国立感染症研究所ホームページ http://www.nih.go.jp/niid/ja/.
- 81. Leigh B. Infection control in the child care center and preschool. Sixth edition. Lippincott Williams & Willkins, Philadelphia. 2003.
- 82. 別所文雄編著. 小児医療の知識, 新興医学出版社, 東京. 2006.

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 予防接種 (第3版)部会

*東 英一 (三重大学医学部小児科・細胞移植)

澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)

長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院小児がん医療センター血液・腫瘍内科)

平山 雅浩 (三重大学医学部小児科)

川上 恵基 (三重県厚生連鈴鹿中央総合病院血液・腫瘍内科)

*部会長•執筆者

編集

平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

(任期:平成30年2月~)

* 宮本 敏浩 (九州大学大学院医学研究院・病態修復内科学)

池亀 和博 (兵庫医科大学血液内科)

上村 智彦 (原三信病院血液内科)

鬼塚 真仁 (東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科)

加藤 光次 (九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科)

小林 光 (長野赤十字病院血液内科)

笹原 洋二 (東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野)

澤 正史 (安城更生病院血液・腫瘍内科)

澤田 明久 (大阪母子医療センター血液・腫瘍科)

長谷川大一郎 (兵庫県立こども病院血液腫瘍内科)

增子 正義 (新潟大学医歯学総合病院高密度無菌治療部)

*委員長

日本造血細胞移植学会 予防接種(第3版)

発行日 平成 30 年 4 月 10 日 発行者 日本造血細胞移植学会