

A large, abstract graphic in the center of the cover. It consists of a large, rounded, diamond-like shape with a gradient from light pink at the top to bright orange at the bottom. To the right of this shape, there are three orange spheres of increasing size from top to bottom. To the left and below the shape, there are four green spheres of increasing size from top to bottom. The background is a light blue gradient.

造血細胞移植 ガイドライン 予防接種 (第4版)

2023年12月

一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会
Japanese Society for Transplantation and Cellular Therapy

目 次

はじめに	1
要旨 (造血細胞移植後のワクチン接種スケジュール例)	1
I. 造血細胞移植後の免疫不全状態と免疫再構築	3
1. 自然免疫と獲得免疫の回復	3
2. 移植前治療や移植細胞源による免疫回復の差異	4
3. 免疫回復のバイオマーカーと予防接種	5
II. 造血細胞移植後のウイルス抗体価の推移	5
III. 予防接種要注意者としての臓器・造血細胞移植患者	6
IV. 予防接種実施の具体的方法	6
1. 個別接種の原則	6
2. 予診について	6
3. 予診票の各項目の目的と対応	7
4. ワクチン接種の際の一般的注意	10
5. 予防接種不適合者及び予防接種要注意者	10
6. 予防接種の接種間隔	11
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	12
8. 移植後のワクチンの選択と接種スケジュール	12
9. ワクチン接種後の抗体価による評価	15
10. 造血細胞移植後の抗体価低下/消失に対するワクチン再接種の助成制度	17
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	19
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)	19
2. 麻しんワクチン	21
3. 風しんワクチン	25
4. 日本脳炎ワクチン	25
5. インフルエンザワクチン	26
6. おたふくかぜワクチン	28
7. B型肝炎 (HB) ワクチン	29
8. 水痘ワクチン	31
9. 帯状疱疹ワクチン	32
10. 肺炎球菌ワクチン	33

11. インフルエンザ菌b型ワクチン (Hib ワクチン)	36
12. ポリオワクチン	37
13. BCG ワクチン	37
14. A型肝炎ワクチン	38
15. 狂犬病ワクチン	38
16. ヒトパピローマウイルスワクチン (HPV ワクチン).....	39
17. ロタウイルスワクチン	40
18. 髄膜炎菌ワクチン	40
19. サイトメガロウイルス (CMV) ワクチン	41
20. 新型コロナウイルスワクチン (SARS-CoV-2 ワクチン)	41
VI. 予防接種の副反応と救済措置	46
1. 予防接種後の反応	46
2. 副反応への対応と救済制度	47
資料1. 予防接種関連法令とその主な改正	50
1. 予防接種関連法令とその制度変更	50
2. 予防接種法の制定とその主な改正の概要	51
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	52
1. 予防接種問題検討小委員会報告書	52
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	52
資料3. 各ウイルス感染症の概要	53
1. ワクチン対象疾患	53
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	58
おわりに	60
参考文献	61

はじめに

造血細胞移植 (hematopoietic cell transplantation: HCT) 後の続発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HCT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時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。また、予防接種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。HCT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。わが国のHCT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～第3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・免疫細胞療法学会 (JSTCT) 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。移植が成功してもワクチンで予防可能な疾患 (vaccine-preventable disease: VPD) に罹患すると生活の質 (QOL) が低下するのでVPD対策が肝要である。

2008年の初版¹⁾、2014年の第2版²⁾、2018年の第3版³⁾に引き続いて第4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利用可能となったため内容の一部改訂が必要となったからである。とりわけ、2019年末よりSARS-CoV-2による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックがあり、移植医療・細胞療法にも大きな影響を及ぼしている。更に、COVID-19の変異株が今後どのように経過していくのかまだ見通せない状況にある。医療のガイドラインは一般的に感染が収束した後で検証して策定するものであるが、この第4版では新型コロナウイルスワクチン (SARS-CoV-2ワクチン) を追加するとともに、感染症流行状況によっては不活化ワクチンの接種開始時期を早めてHCT後3ヶ月 (種別により6ないし12カ月) とした。第4版作成の参考として、European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)、American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)、Center for Disease Control and Prevention (CDC)、American Society of Hematology (ASH)、Infectious Diseases Society of America (IDSA) 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。

最後に、本ガイドラインは一般的な医療行為としてHCT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。

要旨 (造血細胞移植後のワクチン接種スケジュール例)

- 1) 開始基準：不活化ワクチンは移植後3ヶ月 (種別により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ヶ月を経過し、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ヶ月、大量のガンマグロブリン製剤あるいは抗B細胞抗体薬 (抗CD20抗体リツキサン[®] など) の投与後6ヶ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 (15歳未満はジフテリア、百日咳、破傷風、不活化ポリオの四種混合ワクチン；15歳以上は三種混合ワクチンおよび不活化ポリオワクチン) から開始するが、周囲の感染症流行状況により肺炎球菌ワクチンなど表1の不活化ワクチンのいずれかを優先しても良い。例えば、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。また、新型コロナウイルスワクチン(SARS-CoV-2ワクチン)は、流行状況を考慮して適宜SARS-CoV-2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接種日		2023/4/1								
病原体	商品名	備考	移植≥12か月後*					移植≥24か月後**		
			初回	1か月後	2か月後	4か月後	10か月後	初回	1か月後	
不活化ワクチン	ジフテリア, 百日咳, 破傷風, 不活化ポリオ (DPT-IPV)	15歳未満はテトラビック®, クアトロバック®, スクエアキッズ®; 15歳以上はトリビック®およびイモバックスポリオ®	15歳未満は0.5mlを3回; 15歳以上は各々0.5mlを3回	● 2023/4/1		● 2023/5/31	● 2023/7/30			
	インフルエンザ菌b型 (Hib)	アクトヒブ®	0.5mlを3回	● 2023/4/8		● 2023/6/7	● 2023/8/6			
	肺炎球菌	プレベナー13®; 成人ではバクニューバンス®も使用可能	0.5mlを3回	● 2023/4/15		● 2023/6/14	● 2023/8/13			
		ニューモバックス®	0.5mlを1回					● 2024/1/28		
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	●	●						
			●							

生ワクチン初回接種日** :		2023/4/1								
病原体	商品名	備考	移植≥12か月後*					移植≥24か月後**		
			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®	1歳以上: 0.5mlを2回						● 2023/4/1	● 2023/5/1
	水痘	乾燥弱毒生水痘ワクチン®	1歳以上: 0.5mlを2回						● 2023/5/31	● 2023/6/30
	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®	1歳以上: 0.5mlを2回						● 2023/7/30	● 2023/8/29

造血細胞移植後はその種類、年齢を問わず同一のスケジュールでワクチン接種する。例として、2023.4.1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に記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。

注) 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。日を異にする場合の接種間隔は、注射生ワクチン同士は4週間あける。それ以外のワクチンの組み合わせでは、前のワクチン接種からの間隔にかかわらず、次のワクチンの接種を受けることができる⁴⁾。ただし、SARS-CoV-2ワクチンを接種する場合は、現時点で安全性に関する十分な知見が得られていないため、対応が以下のように少し異なる⁵⁾。SARS-CoV-2ワクチンとインフルエンザワクチンとの同時接種は可能であるが、インフルエンザワクチン以外のワクチンは、SARS-CoV-2ワクチンと同時に接種はできない。しかし、互いに、片方のワクチンを受けてから2週間後に接種できる⁵⁾。なお、創傷時の破傷風トキソイド等、緊急性を要するものに関しては、例外として2週間を空けずに接種することが可能である⁵⁾。

* 不活化ワクチンの早期接種：不活化ワクチンは以下の条件が無ければ、感染流行状況によっては移植後3ヶ月(種別により6ないし12カ月)に繰り上げて早期接種を考慮できる。その条件とは、抗腫瘍薬の投与中である、抗B細胞抗体薬(抗CD20抗体リツキサン®など)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、などである。なお、感染症がよくコントロールされた社会環境下であれば移植後6~12ヶ月待つことが望ましい(一般的には、移植後の経過期間が長ければ長いほどワクチン接種に対する免疫反応は良く、移植後12ヶ月経過するとより良い効果が得られる)。

** 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。

*** 予防接種ガイドライン(第4版)に関するご質問やご指摘などがございましたら、学会ホームページ(<https://www.jstct.or.jp/>)からご連絡下さい。個別の回答は差し控えさせていただくことを予めご了承ください。

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^{6,7,8,9)}。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⁸⁾。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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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⁸⁾。

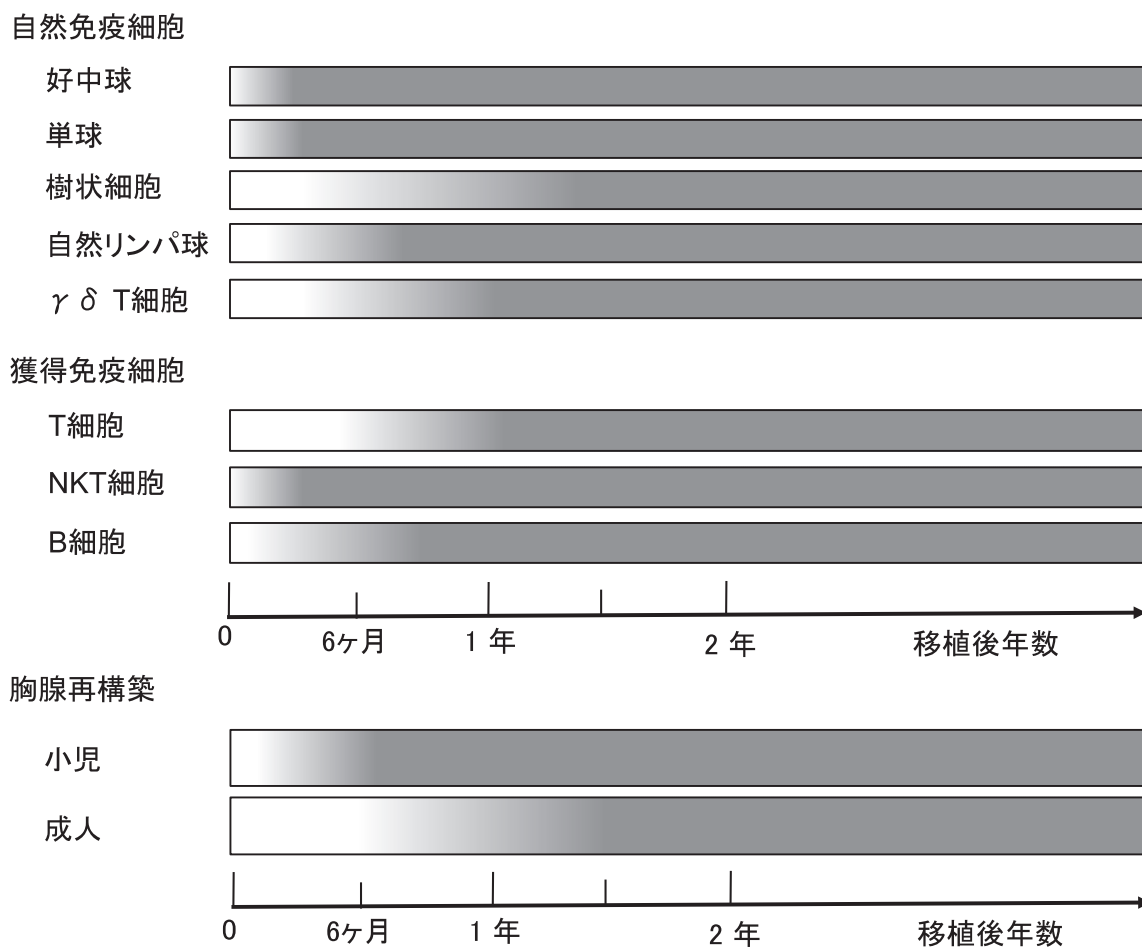


図1. 造血細胞移植後の免疫回復 (文献⁸より引用改変)

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⁸⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。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、HLA適合移植と比べてCD4陽性T細胞の回復が遅れる以外は免疫回復は良好との報告があるが¹⁴⁾、まだデータは充分ではない。

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、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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

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、十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⁸⁾。

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細胞)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⁸⁾。更に、解析時期も移植後1~3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⁸⁾。

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ヶ月以降(3~18ヶ月)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4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。米国移植・細胞療法学会(ASTCT)は、麻疹ワクチンなどの生ワクチンの早期接種に関する免疫学的基準(バイオマーカー、免疫抑制剤の使用条件など)を2019年に公表した(後述、表6)¹⁷⁾。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¹⁸⁾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¹⁹⁾。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報告され、骨髄GVHDと名付けられている^{20,21)}。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2%、風しんで15%、流行性耳下腺炎で10%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%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²²⁾。

Ⅲ. 予防接種要注意者としての臓器・造血細胞移植患者

悪性腫瘍の患者や臓器・造血細胞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²³⁾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る者」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疹、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^{24, 25)}

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、予防接種不适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免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と対応

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°C(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) 最近の体の具合

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。出血傾向に関しては、血小板減少(<5万/ μ L)があれば、皮膚注射が可能なワクチンを考慮する²⁶⁾。IDSAガイドラインによれば、血小板数3~5万/ μ Lであれば、筋肉注射が必要なワクチンは、23ゲージ以下の注射針を使用して接種後に局所の2分間の圧迫を行う²⁷⁾。

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。一般的には、移植後の経過期間が長ければ長いほどワクチン接種に対する免疫反応は良く、通常は移植後12ヶ月経過するとより良い効果が得られる²⁶⁾。しかし、COVID-19パンデミックなどの周囲の感染症流行状況から早期接種を考慮することは妥当である。不活化ワクチンは移植後3ヶ月(種別により6ないし12ヵ月)に繰り上げ接種を考慮できる。

5) 免疫抑制剤の内服の有無

免疫抑制剤として、シクロスポリン(ネオーラル[®])、タクロリムス(プロGRAF[®]、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)などが使用されている。GVHDとそれに対する免疫抑制療法(IS)はワクチン接種に対する免疫反応に影響し、移植施設によってはGVHDがあればワクチン接種を延期しているが²⁸⁾、活動性の慢性GVHDがあっても不活化ワクチン接種が可能であるとする報告や²⁹⁾、ISの強度レベルによってワクチン接種が可能とする報告もある(例、プレドニン0.5mg/kg未満または免疫抑制剤2剤など)³⁰⁾。一般的には、GVHDがあれば個別対応が必要と考えられ、慢性GVHDが増悪していないことが望ましい。生ワクチン接種については、IS中は禁忌とされている。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生ワクチン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(20mg/day未満あるいは2mg/kg未満を14日間以下なら可能)であれば予防接種可能としている³¹⁾。

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、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、注射生ワクチンどうしを接種する場合は27日以上あけるが、その他のワクチンの組み合わせについては、一律の日数制限はない。ただしSARS-CoV-2ワクチンを接種する場合、インフルエンザワクチンとの同時接種は可能だが、他のワクチンは2週間あける。

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が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、抗B細胞抗体薬(抗CD20抗体リツキサン[®]など)の投与、CD19を標的としたCAR-T療法やブリナツモマブ(ビーリンサイト点滴静注[®])など。

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。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の投与後6ヵ月を経過していること。リツキサン[®]はワクチンによる抗体反応を低下させるので、最終投与から6か月以上経過していることが望ましい³²⁾。

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。

() 予防接種予診票

診察前の体温 度 分

住所				
受ける人の氏名		男	生年	昭和・平成・令和(西暦) 年 月 日生
保護者氏名		女	月日	(歳 ヲ月)

質問事項	回答欄		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	
最近、体に具合の悪いところがありますか。 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・令和(西暦) 年 月 日)		年 ヲ月	
免疫抑制剤(ネオール®やプログラフ®など)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、友人に麻疹、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(リツキサソ®)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、筋肉内) mL	実施場所 医師名 接種年月日 令和(西暦) 年 月 日

* 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3~6ヵ月以内に受けた方は麻疹などの予防接種の効果が十分に出ないことがあります。

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、扁桃手術、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. 予防接種不相当者及び予防接種要注意者

予防接種不相当者とは、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。予防接種不相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(予防接種不相当者)

(1) 予防接種実施規則第6条に規定する接種不相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つては、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°C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つては、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まれていない。

- 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

2020年10月1日から、異なるワクチンの接種間隔について、注射生ワクチンどうしを接種する場
合は27日以上あける制限は維持しつつ、それ以外のワクチンの組み合わせでは、前のワクチン接種
からの間隔にかかわらず、次のワクチンの接種を受けることができることになった⁴⁾。ただし、新型
コロナウイルスワクチン(SARS-CoV-2ワクチン)を接種する場合は、現時点で安全性に関する十分
な知見が得られていないため、対応が以下のように少し異なる⁵⁾。SARS-CoV-2ワクチンとインフル
エンザワクチンとの同時接種は可能であるが、インフルエンザワクチン以外のワクチンは、SARS-
CoV-2ワクチンと同時に接種はできない。しかし、互いに、片方のワクチンを受けてから2週間後に
接種できる⁵⁾。なお、創傷時の破傷風トキソイド等、緊急性を要するものに関しては、例外として2
週間を空けずに接種することが可能である⁵⁾。

- 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：一律の日数制限は設けない。
- 生ワクチン(麻しん、風しん、おたふくかぜ、水痘)の次に生ワクチン：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。

2) 疾病罹患後の間隔

麻疹、風疹、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疹に関しては治癒後4週間程度、その他(麻疹、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(麻疹、風疹など)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、nonlive vaccine)と生ワクチン(live vaccine、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3～12ヶ月以降)に投与される。不活化ワクチンは更に分類され、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) mRNA ワクチン、4) ウイルスベクターワクチン、5) 破傷風などのトキソイド(不活化外毒素)などがある。1)と2)は液性免疫(B細胞)と細胞性免疫(CD4陽性T細胞)を誘導し、3)と4)は液性免疫、細胞性免疫(CD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞の両者)を誘導し³³⁻³⁶⁾、5)は液性免疫のみを誘導する³⁷⁾。生ワクチンは免疫原性が高く、液性免疫、細胞性免疫(CD4陽性T細胞とCD8陽性T細胞の両者)、局所免疫(IgA)の誘導に有効である³⁸⁾。

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3ヶ月(種別により6ないし12ヶ月)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ヶ月を経過し、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ヶ月、大量のガンマグロブリン製剤あるいは抗B細胞抗体薬(抗CD20抗体リツキサ[®]など)の投与後6ヶ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 (15歳未満はジフテリア、百日咳、破傷風、不活化ポリオの四種混合ワクチン；15歳以上は三種混合ワクチンおよび不活化ポリオワクチン) から開始するが、周囲の感染症流行状況により肺炎球菌ワクチンなど表2の不活化ワクチンのいずれかを優先しても良い。例えば、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。また、新型コロナウイルスワクチン (SARS-CoV-2 ワクチン) は、流行状況を考慮して適宜SARS-CoV-2 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か月後*					移植≥24か月後**	
				初回	1か月後	2か月後	4か月後	10か月後	初回	1か月後
不活化ワクチン (inactivated vaccine; nonlive vaccine)	ジフテリア, 百日咳, 破傷風, 不活化ポリオ (DPT-IPV)	15歳未満はテトラビック®, クアトロバック®, スクエアキッズ®; 15歳以上はトリビック®およびイモバックスポリオ®	15歳未満は0.5mlを3回; 15歳以上は各々0.5mlを3回	●		●	●			
	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®; 成人ではバクニューバンス®も使用可能	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か月後*					移植≥24か月後**	
				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 (live vaccine)	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®	1歳以上: 0.5mlを2回						●	●
	水痘	乾燥弱毒生水痘ワクチン®	1歳以上: 0.5ml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®	1歳以上: 0.5mlを2回						●	●

表1の日付の省略版。造血細胞移植後はその種類、年齢を問わず同一のスケジュールでワクチン接種する。この表に記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) 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。日を異にする場合の接種間隔は、注射生ワクチン同士は4週間あける。それ以外のワクチンの組み合わせでは、前のワクチン接種からの間隔にかかわらず、次のワクチンの接種を受けることができる⁴⁾。ただし、SARS-CoV-2 ワクチンを接種する場合は、現時点で安全性に関する十分な知見が得られていないため、対応が以下のように少し異なる⁵⁾。

SARS-CoV-2ワクチンとインフルエンザワクチンとの同時接種は可能であるが、インフルエンザワクチン以外のワクチンは、SARS-CoV-2ワクチンと同時に接種はできない。しかし、互いに、片方のワクチンを受けてから2週間後に接種できる⁵⁾。なお、創傷時の破傷風トキソイド等、緊急性を要するものに関しては、例外として2週間を空けずに接種することが可能である⁵⁾。

*不活化ワクチンの早期接種：不活化ワクチンは以下の条件が無ければ、感染流行状況によっては移植後3ヶ月(種別により6ないし12カ月)に繰り上げて早期接種を考慮できる。その条件とは、抗腫瘍薬の投与中である、抗B細胞抗体薬(抗CD20抗体リツキサン®など)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、などである。なお、感染症がよくコントロールされた社会環境下であれば移植後6～12ヶ月待つことが望ましい(一般的には、移植後の経過期間が長ければ長いほどワクチン接種に対する免疫反応は良く、移植後12ヶ月経過するとより良い効果が得られる)。

**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)

I. 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)
2. DPT-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か月以上の間隔で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か月以上の間隔で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0.25mL)
第2期	9-12歳時に0.5mLを1回接種
5. 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) 初回免疫：1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間隔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60日間隔以上の間隔をおく。なお、2023年4月より成人には15価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV15；バクニューバンス®、1回0.5mLを筋肉内に接種)も使用可能となっている。
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日間隔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
7. B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：0.5mLを同様に接種
8. 帯状疱疹ワクチン 50歳以上：0.5mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種

II. 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 |
| 5. MR (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) |
| 6. BCG 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³⁹⁾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⁴⁰⁾では移植後12ヶ月としていた。2009年欧米合同ガイドライン (EBMT + CDC)⁴¹⁾では不活化ワクチンは移植後6～12ヵ月に接種するのを基本としているが、PCVは移植後3～6ヵ月、HBVワクチンは移植後4～6ヵ月と少し接種時期を早めている。新型コロナウイルスワクチン (SARS-CoV-2 ワクチン) は感染流行状況を考慮して移植後3ヶ月以降から接種可能である (詳細はSARS-CoV-2 ワクチンを参照のこと)。生ワクチンについては移植後24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^{26, 41)}。なお、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。

9. ワクチン接種後の抗体価による評価^{44, 45)}

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⁴⁶⁾。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⁴⁶⁾。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⁴⁵⁾。

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)⁴⁵⁾。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、感染予防抗体価のほう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)^{37, 45)}。なお、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。麻疹、風疹、流行性耳下腺炎に関し、がん患者の中でも造血幹細胞移植患者は有意に抗体価が低く、移植後に測定した抗体価は徐々に減衰することが知られている⁴⁷⁾。吉田らの報告でも、移植前の抗体陽性率が麻疹82.7%、流行性耳下腺炎86.8%、風疹84.2%、水痘94.3%と高かったが、移植2年後には麻疹71.5%、流行性耳下腺炎51.8%、風疹48.2%、水痘60.7%と低下していることを示している⁴⁸⁾。鈴木らの報告によると、臍帯血移植患者では移植後の抗体価が低い傾向があり、特に水痘への抗体価は骨髓移植患者より有意に低かった⁴⁹⁾。麻疹・風疹・流行性耳下腺炎ワクチン再接種前後での抗体価測定が不要という考えもある⁵⁰⁾。しかし、接種後も抗体価は経年低下するのでその後どう対応するのかについての方針は未決定であるため、現状では可能な限り抗体価を測定することが望ましい。

表3. 造血細胞移植後の予防接種一覧

欧米ガイドライン^{26,41-43)}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。

	ワクチン名	年齢別接種量	接種時期目安
不活化ワクチン (inactivated vaccine; nonlive vaccine)	インフルエンザHA	0.5～3歳未満：0.25mLを2回	移植後3ヶ月(種別により6ないし12ヵ月)かつ慢性GVHD増悪なし。(注：一般的には、移植後の経過期間が長ければ長いほどワクチン接種に対する免疫反応は良く、通常は移植後12ヶ月経過するとより良い効果が得られる)
		3歳以上13歳未満：0.5mLを2回	
		13歳以上：0.5mLを1または2回	
	DPT-IPV	0.5mLを3回。年齢とリスクに応じて追加接種を考慮。	
	DPT	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。	
	15価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV15)	成人に適応あり、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と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		
帯状疱疹ワクチン	50歳以上の成人に0.5mLを2ヵ月間隔で2回、筋肉内に接種。また、18歳以上の免疫不全者には、0.5mLを2回、通常、1～2ヵ月の間隔をおいて、筋肉内に接種。		
新型コロナウイルスワクチン(SARSCoV-2ワクチン)	コミナティ筋注 [®] 、スパイクバックス筋注 [®] 、ノババックス筋注 [®] は年齢やリスク因子によって接種量と回数が異なる。		
生ワクチン (live vaccine)	麻しん	1歳以上：0.5mLを2回	移植後24ヵ月以降、免疫抑制剤なく、慢性GVHDなし
	風しん	1歳以上：0.5mLを2回	
	麻しん風しん混合ワクチン(MRワクチン)	第1期：1歳児の1年間	
		第2期：小学校入学前の1年間	
	流行性耳下腺炎(ムンプス)	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		

個々の評価法については⁴⁴⁾、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。

新型コロナウイルスワクチン(SARS-CoV-2ワクチン)の効果判定には、液性免疫を測定する方法と細胞性免疫を測定する方法があるが、一般的には簡便な抗体測定が使用される。ワクチンへの反応性は抗スパイク抗体(抗S抗体、抗S1抗体、抗S2抗体、抗受容体結合ドメイン抗体すなわち抗RBD抗体、抗S1-RBD抗体など)を各社の検査キットを使用して化学発光酵素免疫測定法、ELISA法、イムノクロマト法などの方法によって迅速に測定できる⁵¹⁻⁵⁵⁾。その他、抗ヌクレオカプシド抗体(抗N抗体)はSARS-CoV-2の感染確認に利用されている。なお、現時点では抗体検査キットは体外診断用医薬品としては本邦では承認されておらず、疫学調査に用いられている。また、感染防御の良いバイオマーカーである中和抗体の測定法は複数あり比較的簡便な方法もある^{56,57)}。これらの中で、生ウイルス(SARS-CoV-2)およびその感受性細胞を使用する測定法は抗体測定のゴールドスタンダードであるが、測定にはレベル3(BSL3)の設備と～7日の日数が必要である^{53-55,58)}。中和抗体価は抗スパイク抗体と相関性が高いが⁵⁵⁾、全ての抗スパイク抗体が中和活性を示すわけではないので中和抗体の測定が重要である。中和抗体の測定時にWHO国際単位(WHO international units)に基づいてキャリブレーションを行っている報告は限られている⁵⁹⁾。偽ウイルス(pseudovirus)を利用するウイルス中和試験(生ウイルスは使用せず、測定日数は2～3日)でWHO国際単位に基づいて測定し、mRNAワクチン接種後の50%中和力価(NT50)が10、100、1000の時に、ワクチン予防効果はそれぞれ78%、91%、96%であったことから、NT50が免疫学的指標(CoP)となることが示された⁵⁷⁾。尚、これらの抗体検査についてのASH-ASTCTの見解として、研究プロトコールの下で行われたい限り、抗体検査を定期的に行うことは推奨していない⁶⁰⁾。

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⁶¹⁾。なお、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4～5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)⁴¹⁾。ワクチン接種後に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、再接種の十分なデータがない。

10. 造血細胞移植後の抗体価低下/消失に対するワクチン再接種の助成制度

移植前に接種した定期予防接種の免疫が消失するためワクチン再接種が必要となる。しかし、再接種は定期接種とならないため、本ガイドラインで推奨するワクチンは任意接種となり、全額自己負担が必要で高額となる。また、再接種の参考とする抗体価測定が保険診療とならないことがある。このような現状に対して、自治体によるワクチン再接種の助成制度が進められている。厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会によれば⁶²⁾、2018年7月1日の時点で全国1741の市区町村のなかで助成事業を行っている自治体は全自治体の5.1%、実施予定は5.0%、実施を検討は14.4%であった。再接種実施自治体の対象年齢の規定では20歳未満が多いが、規定がない自治体は22.5%を占めていた。抗体価低下/消失は小児も成人も同じなので、年齢規定のない自治体では対象年齢を幅広くとって再接種の対象に成人が含まれている可能性もあるが詳細は不明である。このため、ワクチン再接種の際は、助成制度について各自自治体に問い合わせることが必要である。

造血細胞移植後のワクチン再接種は、A類疾病(予防接種を受ける努力義務を課している疾病、集

団予防に重点、定期接種)におけるまん延予防というよりはB類疾病(予防接種を受ける努力義務を課していない疾病、個人予防に重点、任意接種)として個人の感染予防の観点が強いとする議論がある⁶²⁾。しかし、造血細胞移植後などの続発性免疫不全者が感染すると病原体を排除できず、ウイルスが1年半以上持続感染したという報告、持続感染に対して抗ウイルス剤で治療中に薬剤耐性が出現したという報告、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の持続感染中にスパイク蛋白の複数のアミノ酸置換が生じてウイルスが変異したという報告⁶³⁻⁶⁵⁾などがある。このような持続感染者は周囲へのまん延をきたす可能性があるため、造血細胞移植後の抗体価低下/消失の状況においては個人予防と集団予防(まん延予防)を明確に区別することは困難である。また、もし造血細胞移植患者が予防接種を受けなければ集団予防に穴が開くことになり、健常者の感染リスクが高まることになる。一方、

表4. 抗体測定方法別の抗体価比較(麻しん、風しん)(文献⁴⁵⁾より引用改変)

	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IA (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⁴⁵⁾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	0.15 ug/mL
肺炎球菌	ELISA	0.25-0.35 ug/ml (小児)
	オプソニン化貪食作用	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(ムンプス)*		未決定
水痘・帯状疱疹ウイルス(VZN)*	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

他の続発性免疫不全症と比較して、平等原則という観点から造血細胞移植患者だけを再接種の対象に取り上げるには合理的な説明が必要とするという議論もある⁶²⁾。造血細胞移植後以外の続発性免疫不全症(小児がんに対する化学療法を終了後や臓器移植での免疫抑制薬の長期投与など⁶⁶⁾)でも抗体が低下する場合があります、特にワクチン接種者では自然感染者に比べて低下しやすい。このような続発性免疫不全症でもワクチン再接種が必要となる。その他の多くの続発性免疫不全症(糖尿病や全身性エリテマトーデスなど)でも免疫低下する場合もあるが、それらは基本的には原疾患の治療により免疫が回復することが多い。しかし、造血細胞移植患者では、原疾患の治療(全身照射や抗がん剤など)は終了しているものの移植後に抗体産生細胞が減少/消失するため、ワクチン再接種以外にワクチンで予防可能な感染症(VPD)に対する免疫を回復させる方法がない。

本ガイドラインでは移植の種類(自家移植、同種移植)や年齢(小児、成人)を問わず、全ての造血細胞移植後にワクチン再接種を推奨しているが、特に再接種対象に成人を含めることは重要である。それは移植症例の約80%を20歳以上の成人が占めていることと⁶⁷⁾、小児期に造血細胞移植を受けて成人になった症例も再接種が必要となるからである。ワクチン再接種(定期接種化)への積極的な公的支援が期待される。

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ヵ月以内でも移植後3ヶ月経過していれば、冬期の流行時期に免疫の獲得が間に合うようにワクチン接種を考慮する。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⁶⁸⁾、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。日本小児科学会は四種混合ワクチンの年齢の上限を設定しており、15歳未満はジフテリア、百日咳、破傷風、不活化ポリオの四種混合ワクチン(DPT-IPV)；15歳以上は三種混合ワクチンと不活化ポリオを接種する。2023年3月にはDPT-IPVにHibワクチンが加わった5種混合ワクチン(DPT-IPV-Hib)が承認された。

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回以降適宜増量する。

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。参考として、国内では販売されていないGSK社のacellular pertussis vaccine (aP)の含有量は幼児用DTPの1/3で、このaPを使用した以下の国外の報告がある。百日咳ワクチンは15～65歳の2781名の健常者におけるRCTで92%の予防効果を示し⁶⁹⁾、最近の839例でのネステッドケースコントロール研究ではワクチン効果は52%と報告されている⁷⁰⁾。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)の中和抗体価は十分に上昇する。

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⁷¹⁾)。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。なお、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

i) 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いき、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。

ii) 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。

iii) 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(3~8週間隔で各々0.5mLずつ2回皮下接種する。6~18カ月後にさらに1回0.5mL接種)が行われていれば、その後の外傷時に追加接種(0.5mL)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3-12ヶ月以降(種別により6ないし12カ月)

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⁷²⁾。

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5~17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⁷³⁾。また、同種HCTを受けた成人患者(n=106)を対象とした報告(接種中央値は移植後12.4カ月)では、ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ、インフルエンザ菌b型、B型ウイルス肝炎ワクチンを含む6価(n=91)または5価ワクチン(n=15)を1ヶ月間隔で3回接種し、1年後にブースター接種を行なった。いずれの多価ワクチンも本邦では販売されていない。接種からの中央値5.3か月と23.1か月の時点での防御抗体価獲得割合はそれぞれ、破傷風で97.8%(91/93例)と100%(44/44例)、ジフテリアで94.6%(88/93)と90.9%(40/44)であったことより、それぞれに対する防御抗体価の高い持続率が達成されていた。破傷風とジフテリアの抗体価に影響する因子として、基礎疾患、幹細胞ソース、慢性移植片対宿主病、および体外フォトフェレーシスは3回の投与後に異なる影響を与えたが、長期(24ヶ月)では影響しなかった⁷⁴⁾。

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⁷⁵⁾。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⁷⁶⁾。

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。なお、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ため保管に注意する(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

定期的予防接種は、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0～28日の間に22.7%に発熱が見られ、38.5℃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7～13日に9.4%に発熱が出現した。接種後0～28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7～13日に出現したのが5.3%であった⁷¹⁾。発熱の持続期間は通常1～2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(100～150万人に1人以下)、重急性硬化性全脳炎(SSPE)の発症(100万人に0.5～1.0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。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¹⁸⁾。

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⁷⁷⁾。

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⁷⁸⁾。
- 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79。HCT後2年未満の麻しんワクチンの投与に関するデータはほとんどないが、有効性と安全性が認められるとする報告がある。4つの研究126名の患者(HCT後2年未満)における麻しんワクチン接種研究のレビューでは1回接種で33-100%、2回接種で100%の抗体価が陽性化したことが報告されている。1例で一過性の皮疹と発熱が報告されているが、麻しんを示唆する症例はなかった⁸⁰⁾。
- iv) 国外でのアウトブレイク時のワクチン接種報告：サンパウロでの麻しん流行時接種では、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⁸¹⁾。2015年から2019年にかけて米国カリフォルニア州のデイズニーランドから始まり、ニューヨーク市など米国の数カ所で麻疹クラスター・アウトブレイクが発生したため、米国の移植・細胞療法学会(ASTCT)は麻疹ワクチンなどの生ワクチンの早期接種に関する見解を2019年に表明した¹⁷⁾。市中麻疹のクラスター・アウトブレイクがある場合、同種HCT、自家HCT、CAR-T細胞療法後の早期麻疹ワクチン接種を考慮する条件が提示された(表6)。

表6. MMRワクチンの早期接種基準(ASTCT 2019)

基準	同種HCT	自家HCT	CAR-T細胞療法
時期	>1年	>1年	>1年 但し、クラスターやアウトブレイクがあれば6ヶ月後であっても考慮する
免疫抑制剤	単剤：タクロリムスのトラフ値<5 ng/mL、またはシクロスポリンのトラフ値<120ng/mL、またはシロリムスのトラフ値<2ng/mL	移植後の化学療法なし。レナリドミドまたはボルテゾミブの維持療法は除く。リツキシマブなどではリスクあり。	CAR-T療法後の化学療法なし。イブルチニブなどの新規薬のデータはない。リツキシマブなどではリスクあり。
ステロイド	プレドニン≤5 mg/日(二次性副腎不全対策であってGVHD対策ではない)	プレドニン≤5 mg/日(二次性副腎不全対策)	プレドニン≤5 mg/日(二次性副腎不全対策)
リンパ球数	総リンパ球数≥1×10 ³ μL または、CD4>200/μL 且つCD19>20/μL	総リンパ球数≥1×10 ³ μL または、CD4>200/μL 且つCD19>20/μL	総リンパ球数≥1×10 ³ μL または、CD4>200/μL 且つCD19>20/μL
免疫グロブリン	補充療法なしでIgG>400mg/dLかつIgA>6 mg/dL	補充療法なしでIgG>400mg/dLかつIgA>6 mg/dL	補充療法なしでIgG>400mg/dLかつIgA>6mg/dL
その他	免疫抑制剤の局所療法を超える免疫抑制が必要な活動性全身性GVHDがないこと		CAR-T療法の前に同種/自家HCTを受けている場合は、その基準にも合致する必要がある。

- v) 多発性骨髄腫に対する自家移植後レナリドミドもしくはボルテゾミブの維持療法中の患者136名に移植後中央値25カ月でワクチンを接種したところ、発熱2名、皮疹6名(2名は帯状疱疹、2名は蕁麻疹様、2名は非特異的皮疹)、上気道感染18名で、麻疹感染を示唆する患者はいなかった⁸²⁾。
- vi) 国内での報告：服部らの報告⁸³⁾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⁸⁴⁾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。河村らの後方視的研究では、同種HCTを受けた成人患者(n=45)においてワクチンを接種しない場合、移植6年後に防御抗体価を保持している割合は麻疹44%未満、風疹36%未満、ムンプス10%未満と推定された⁸⁵⁾。その後、河村らは、成人の同種HCT(n=135)後に麻疹、風疹、ムンプスの抗体価を測定し、陰性化した25名にMMRを1回接種した⁸⁶⁾。麻疹、風疹、ムンプスに対する抗体価は、血清陽性率はそれぞれ64%、72%、36%と陽転した。この結果より、免疫を失った患者では、移植後2年以上でMMRワクチンを1回接種した後の陽転率は最適ではないとした。青木らは、成人の造血細胞移植後に麻疹、風疹、ムンプス、水痘帯状疱疹ウイルスの抗体価を測定し、陰性であった同種HCT(n=74)中29名、自家HCT(n=39)中8名に生ワクチンを接種した⁸⁷⁾。麻疹、風疹、ムンプスに対する抗体価は、ワクチンの2回接種後に有意に増加し、血清陽性率はそれぞれ19%、30%、27%と陽転した。なお、3人の患者(8.1%)には軽度の有害事象があったがすぐに回復し、血清陰性の成人に安全に投与された。

- vii) 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⁸⁸⁾。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^{88, 89)}。

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(この年の年間発生数35名)。しかし、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が報告され、2019年には744名まで増加したが、2020年には13名に激減した⁹⁰⁾。この理由は明らかではないが、他のウイルス感染症も激減していることから、COVID-19パンデミックが影響している可能性がある(ウイルス干渉など)。COVID-19流行下における国内小児の麻しん風しん混合(MR)ワクチン接種率が低下しており⁹¹⁾、今後の感染拡大が懸念される。造血細胞移植後の免疫不全状態においては本邦での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ため、保管に注意する(5°C以下の冷蔵庫又は冷凍庫に保管)。

2) 通常の接種方法

定期的な予防接種は、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、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°C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%に認められた(健康状況調査報告H14後期分)。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⁹²⁾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⁸⁴⁾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。鈴木らの報告では、移植後の生ワクチン接種後の有効抗体価獲得割合が、臍帯血移植患者で高い傾向が示されたが、特に風疹ワクチンで有意に高いことが示されている⁴⁹⁾。成人HCTにおける風しんワクチンについては、青木ら⁸⁷⁾および河村ら⁸⁶⁾の報告を麻しんワクチンの国内の報告例にまとめて記載したので参照のこと。

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急性散在性脳脊髄炎(ADEM)

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、続いて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℃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⁹³⁾。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。また、mRNAインフルエンザワクチンが開発されており、複数の第1相、第2相臨床試験が進行中である⁹⁴⁾。2023年2月、弱毒化生ワクチンである経鼻インフルエンザワクチン(LAIV；フルミスト点鼻液[®])が本邦で承認された。対象は2歳から19歳で、1回の経鼻接種となる。ただし、HCT後のLAIVの安全性と有効性に関するデータは無いため、HCT後にLAIVは使用すべきではない。

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1～2回皮下注射する。
接種量は6ヵ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

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13歳以上では、年1回または2回接種する接種する。ただし移植後最初の冬やワクチン効果が期待しづらい状況下(移植後6ヵ月未満、活動性GVHDやリンパ球減少など)では2回接種が望ましい³²。なお国内では6ヶ月以上13歳未満は年2回接種が推奨されている。
- 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ワクチンを接種する場合、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⁹⁵⁾。インフルエンザワクチンに対する抗体価測定は赤血球凝集阻害(HI)法で測定されてきたが、欧州医薬品庁(EMA)

- は高感度のウイルス微量中和 (VMN) 法などを推奨している。Millerらの報告では、移植後中央値78.5日における3価ワクチンの接種前後でHI法とVMN法で測定した防御抗体価を有する割合は、両検査法ともに変化は見られず、ワクチンによる抗体応答は認めなかった⁹⁶⁾。
- 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⁹⁷⁾。
 - iii) 同種移植後の呼吸器ウイルス感染症患者136名の検討では、インフルエンザ感染のリスク因子解析結果(多変量解析)としてインフルエンザワクチン接種(オッズ比0.39, 95%信頼区間0.18-0.8, $P = .01$)が有意にリスクを下げることを示された⁹⁸⁾。
 - iii) 1回接種と2回接種の効果比較については相反するいくつかの報告がある。以前の報告では、同種HCT患者($n=65$)で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⁹⁹⁾。このRCTでは、年齢の中央値は40歳(4-68歳)、移植からワクチン接種までの中央値は0.9年(0.2-19.7)であった。最近の報告では、同種HCTを受けた小児($n=33$)に4価インフルエンザワクチンを1回または2回接種し、1回で50%、2回で100%と抗体保有率が有意に上昇した¹⁰⁰⁾。また、同種HCTを受けた成人患者($n=135$)は、2回のワクチン接種後に、健常者に対する1回の接種後と同等の反応を示した¹⁰¹⁾。
 - v) 国内の報告 深津らは移植後中央値4.3年(1.0~10.1年)での3価ワクチンの接種で70%(19/27名)に少なくとも一つの血清型での有効抗体価を獲得したことを報告している¹⁰²⁾。
 - vi) 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¹⁰³⁾。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ため保管に注意する(5°C以下の冷蔵庫又は冷凍庫に保管する)。なお、ワクチン接種後の発症予防抗体価(中和抗体)などの免疫パラメーターはまだ報告されていない¹⁰⁴⁾。

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1回皮下接種する。本邦ではMRワクチンは2回定期接種されているが、欧米ではMMRワクチンとして2回接種するのが一般的である。わが国で市販されているのは弱毒生ムンプスウイルスの鳥居株、星野株、宮原株の3株であり、それぞれ販売会社により異なる。

3) 健常者へ接種時の免疫効果(接種回数の影響)

MMRワクチンの1回接種で78%のワクチン効果(10年以上持続)があり、MMRワクチンの2回接種(15年以上持続)では88%に増加する^{105, 106)}。また、3回接種についての報告もある。米国北東部の宗教団体で、MMRワクチンの2回接種率が高いにもかかわらずムンプスのアウトブレイクが発生したため、学生(小学6年生~高校3年生)に対してMMRワクチンの3回目接種が行われた¹⁰⁷⁾。これにより、ムンプスの発病率は接種対象年齢層で他の年齢層に比べて有意に減少した(96.0%減少)。これは、ムンプスの発生を制御するための3回目のMMRワクチン投与の効果を評価する最初の研究であるが、その後も大学内でのムンプスのアウトブレイク発生時に3回接種の有効性を示す報告がある¹⁰⁸⁾。このアウトブレイクのリスク因子として、発症13年以上前にMMRワクチンの2回目の接種を受けたことが指摘されている。

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⁷⁸⁾。
- 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¹⁰⁹⁾。
- iii) 国内の小児に対する報告⁸⁴⁾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。成人HCTにおけるおたふくかぜワクチンについては、青木ら⁸⁷⁾、河村ら⁸⁶⁾などの報告を麻疹ワクチンの箇所にまとめて記載したので参照のこと。

7. B型肝炎(HB)ワクチン

1) 概要

HBウイルスは母子感染あるいは性感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、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。なお、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、最近で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¹¹⁰⁾。B型肝炎(HB)ワクチンは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、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ずつ皮下または筋肉内に注射する (10歳未満は0.25mLを皮下に注射する)

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¹¹¹⁾。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¹¹²⁾。同種HCTを受けた患者(n=52)に対して、初回で有効抗体価を獲得できなかった症例も、接種を繰り返すことで抗体価が獲得できることも示されている¹¹³⁾。また、別の報告¹¹⁴⁾では42名の同種移植患者における3回の接種により53%で10mIU/mL以上の抗体価を獲得した(うち5名がHBc抗体も陽性)。一方、1~2回の接種で100mIU/mLを超える抗体価が上昇し、1年以上継続した反応良好群もあった。この報告では慢性GVHDが効果の低下のリスク因子として抽出されている。

ii) ワクチン接種によるB型肝炎の再活性化予防 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^{115, 41)} (BII)。なお、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、HBc抗原陽性の慢性肝炎に移行した¹¹⁶⁾。菅内らの報告ではHBs抗原陰性患者でも移植後に10.7% (3/28例) にB型肝炎の再活性化が見られたことが報告されている¹¹⁷⁾。台湾からの報告では445人のHBs抗原陰性、HBc抗体陽性の同種移植後患者において、移植3年および5年後の累積再活性化率はそれぞれ8.7%、10.5%であった。再活性化した患者の19%では劇症肝炎を発症した¹¹⁸⁾。西川らの前方視的研究では、HBs抗原陰性、HBc抗体陽性患者27人に移植12ヵ月後に3回のワクチン接種をしたところ2年間の累積HBV再活性化率は22.2% (うち同種移植22名では27.3%) であった。再活性化した6人中4人のHBs抗体は陽転化しており、HCT後のワクチン接種によるHBV再活性化は、血清抗HBsが保護レベルを超えて維持されているにもかかわらず発生する可能性がある¹¹⁹⁾。HBs抗原陰性、HBc抗体陽性の患者136人の後方視的研究では、ワクチン接種者と非接種者で同種HCT後2年の累積再活性化率はそれぞれ2.9%、10.0%、4年後は6.6%、26.5%とワクチン接種により再活性化を抑制することが示されている。HBVの再活性化は、同種HCT前のHBs

抗体が低いレシピエントにおける後期合併症であった¹²⁰⁾。

- iii) ワクチン接種回数 3年以内に3回のHBVワクチン接種済みの25歳以下の同種移植後患者118名に対する移植後の再接種(移植後中央値14.3か月で接種)の抗体陽転化割合は82%であった¹²¹⁾。一方、抗体陰性者にはワクチン接種の4回目が追加され、陰性の場合には更に2回追加されて、合計6回の接種では1名の患者(0.8%)のみが抗体陰性のままであった。

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(VZV:Varicella Zoster Virus)を凍結乾燥した生ワクチン(乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」[®])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°C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。定期接種化後、定期接種対象年齢であった1~4歳と、間接効果として0歳の報告数が減少した¹²²⁾。尚、この水痘ワクチンの力価(約30000 pfu)は、米国で使用されている水痘ワクチンの力価よりもかなり高く、带状疱疹生ワクチンZOSTAVAX[®]の力価(18700~60000 pfu)に匹敵しているため、国内では小児用の水痘ワクチンがそのまま50歳以上の带状疱疹予防にも用いられている¹²³⁾。尚、ZOSTAVAX[®]は米国では2020年11月より带状疱疹予防には用いられなくなり、それに代わって組換えサブユニットワクチン(シングリックス[®])が用いられている¹²⁴⁾。

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^{125, 126)}。
- 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ためワクチンの接種を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¹²⁷⁾。
 - 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⁸⁴⁾。青木らの小児の後方視的研究¹²⁸⁾では、同種移植患者31例への1回接種により18例(58.1%)で陽転した。生ワクチンの接種基準として、移植後2年以上経過していることに加えて、リンパ球数やCD4陽性細胞数などの免疫学的パラメーターを予め定めていた。しかし、移植2年以内であっても周囲に感染が広まっている時は免疫学的パラメーターの基準に適合していれば接種した。約半数に移植2年以内に接種したが、移植後2年経過例との抗体陽性率に差はなかった。また、観察期間中央値4.8年の経過観察で接種13日目に野生型の水痘罹患患者が1名いたものの、それ以外の感染は無く安全性に問題はなかった。青木らの成人の後方視的研究⁸⁷⁾では、同種移植後、2回目の弱毒生水痘ワクチン接種から4-12週後の抗体価測定で、接種前に抗体価が陰性だった6名中3名で陽性化した。
 - iii) 帯状疱疹生ワクチンとしての水痘ワクチン 多発性骨髄腫に対する自家移植後レナリドミドもしくはボルテゾミブの維持療法中の患者70名に移植後中央値25カ月に帯状疱疹生ワクチン(ZOSTAVAX®：国内で50歳以上に承認されている乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®と同等の力価のワクチン)を接種したところ(接種時には抗ウイルス薬は中止)、2例で非特異的な皮疹、1例で発熱があったが帯状疱疹が疑われた症例はなかった。接種前に帯状疱疹後神経痛があった1名で、症状の悪化が見られた⁸²⁾。韓国からの前方視的研究¹²⁹⁾では、50歳以上のHCT患者(同種移植+自家移植)で、HCT2-5年後の26名および5年以降の15名への接種(ZOSTAVAX®)での免疫応答は同等で、問題となる副反応や経過観察中の帯状疱疹発症も見られなかった。この結果よりHCT後2年経過すれば安全に接種可能であるとした。

9. 帯状疱疹ワクチン

1) 概要

本邦において、50歳以上のほとんどの人は体内に抗体を保有しており、既に水痘帯状疱疹ウイルスに感染していると考えられ、帯状疱疹を発症する可能性がある。小児用の水痘ワクチンがそのまま帯状疱疹予防にも用いられるが(50歳以上の成人)、これは生ワクチンであるため造血細胞移植後に接種するときは移植後2年経過する必要がある。しかし、免疫不全患者は帯状疱疹のハイリスク群であることを考えると、予防接種の必要性が高い。この場合、不活化ワクチンとしてのサブユニットワクチンが有効である。ウイルス表面タンパクの一部を抗原とした組換えサブユニットワクチン(シングリックス®)が利用可能であり、2～8℃の暗所で保存する。添付の溶解液で溶解し使用する。本邦においては、2018年3月に50歳以上の成人に対する帯状疱疹の予防を効能・効果として承認され、2023年6月には、18歳以上の免疫不全者に適応拡大された。米国では2020年より二次的免疫不全症などでは19歳より接種可能となっている¹²⁴⁾。なお、本剤を予防接種法に基づく水痘の予防接種に転用することはできない。

2) 通常の接種方法

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、50歳以上の成人に0.5mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する。18歳以上の免疫不全者には、0.5mLを2回、通常、1～2か月の間隔において、筋肉内に接種する。免疫不全者では1回目の接種から2回目の接種までの間隔を1か月まで短縮すること

ができる。

3) 健常者に対する接種の効果

健常者では、50歳以上を対象とした国際共同第III相臨床試験では有効性97%であった(エビデンスレベル:AII)¹³⁰⁾。また、帯状疱疹の既往歴がある50歳以上の成人を対象として液性免疫応答を評価した試験では、2回目接種後1ヶ月の時点のワクチン応答率は90.2%であった¹³¹⁾。

4) 造血細胞移植患者での実施報告例

海外の自家造血細胞移植後の国際共同第III相臨床試験によれば¹³²⁾、18歳以上の成人に対して1回目のワクチン接種は移植後50～70日、2回目はそれから1～2ヶ月後に接種すると、帯状疱疹の発症とヘルペス後神経痛の発生が有意に抑制された(エビデンスレベル:AII)。なお、同種造血細胞移植の報告は限定的であるが、単一施設前向き観察コホート研究による安全性に関する報告があり、免疫の関与が疑われる疾患(Potential immune-mediated disorders: pIMD)¹³³⁾としてのGVHDの悪化は認めなかった¹³⁴⁾。同種造血細胞移植での第III相臨床試験の結果はまだ報告されていない。また、造血細胞移植患者に対して、本邦ではまだ未承認である。

5) 健常者および造血細胞移植患者へ接種時の副反応

50歳以上の成人(国際共同第III相臨床試験の日本人部分集団)および自家造血細胞移植後の国際共同第III相臨床試験では、グレード3以上(通常の日常生活を行えない程度の有害事象)の副反応はほとんど認められない^{130, 132)}。また、これらの研究ではpIMDはプラセボ群と差が無かった。

10. 肺炎球菌ワクチン

1) 概要

肺炎球菌は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¹³⁵⁾、その感染予防は重要である。HCT後の侵襲性肺炎球菌感染症の発生率について、国内レジストリデータでは22514件の同種移植で43人が49回の侵襲性肺炎球菌感染症を発症したと報告されているが、レジストリ上自由記載項目の集計のため過小評価の可能性がある¹³⁶⁾。一方、小西らの報告によると同種移植後の後方視的研究(n=1091)で、11人が13回の侵襲性肺炎球菌感染症を発症した。侵襲性肺炎球菌感染症の発生頻度は1008/10万移植と頻度が高く、多くはワクチン未接種者の感染であり、発症までの中央値が移植後約2年と晩期の発症が多いことが示されている¹³⁷⁾。

肺炎球菌ワクチンはキャリア蛋白の有無により2種類に大別される。100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、国内の成人における侵襲性肺炎球菌感染症のカバー率は約60%(2014-18年)である¹³⁸⁾。PPSV23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HCT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⁴¹⁾、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。PCV13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¹³⁹⁾。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おり¹⁴⁰⁾、国内の成人における侵襲性肺炎球

菌感染症(2014-18年)のPCV13による2016-18年のカバー率は、2014-15年より10%以上低下して約30%となっている¹³⁸⁾。2021年に米国ではPCV15(MSD)とPCV20(ファイザー)が承認され、本邦でも2023年4月より成人にPCV15(バクニュバンス[®]、MSD社)が使用可能となっている(米国では小児にも承認済)。PCV15はプレベナー13にさらに血清型22F、33Fが追加されている。最近の報告では国内の成人における22F、23FのIPDに占める割合は5-10%程度とされる^{141,142)}。成人におけるPCV20の侵襲性肺炎球菌感染症に対する血清型カバー率は2018-19年でも約60%と高く、これらのワクチンの効果が期待される¹⁴³⁾。PCV15、PCV20、PPSV23の投与方法についてCDCより以下の提言がある¹⁴⁴⁾：PCVの接種歴がない、または接種歴が不明な65歳以上の成人は、PCV20またはPCV15を1回接種する。PCV15を使用した場合は、その後PPSV23(MSD)を接種する。PCVの接種歴がない、または接種歴が不明な19~64歳の成人で、特定の基礎疾患やその他のリスク因子を有する場合も65歳の成人と同様とする。本邦では、日本呼吸器学会、日本感染症学会、日本ワクチン学会が合同で、「ハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方」を以下のように提言している¹⁴⁵⁾。造血幹細胞移植後の成人ではワクチン非接種者としてワクチンを接種し直すことが推奨されており、小児と同様にPCV13の3回接種も推奨される。PCV13接種開始時期として、移植後3ヶ月後と9ヶ月後の効果を比較したランダム化試験では両群の効果に有意差が見られなかったため、移植後3~6か月後にワクチン接種を開始することが可能と考えられている¹⁴⁶⁾。

世界の肺炎球菌ワクチン開発状況として、血清型がより多く含まれる肺炎球菌結合型ワクチンの開発が進んでいる。国外では、18歳以上を対象としたPCV20(ファイザー社)は米国FDAに承認されている¹⁴⁷⁾。更に、24価肺炎球菌結合型ワクチン(NCT05266456)や25価肺炎球菌結合型ワクチン(NCT05540028)も開発され、第I~III相臨床試験が進行中である。現時点で、本邦で使用可能なワクチンで判明していることとして、HCT後のPCV13の免疫原性は高いが、PPSV23に対する免疫原性は限定的であることである^{148,149)}。よって、現状では本ガイドラインはPCV13(成人ではPCV15も接種可能)を3回接種後に追加免疫(ブースター)としてPPSV23を1回接種することを推奨しているが、PCVの開発状況によってはPPSV23ブースターの位置付けは次期ガイドラインでの検討課題となる。

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、前回接種から十分な間隔を確保して行う。

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60~80%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^{150,151,152)}。国内の65歳以上におけるワクチン血清型肺炎球菌性肺炎に対して、PPSV23は低~中程度の有効性を示し、すべての肺炎球菌性肺炎に対して27.4%、PPSV23血清型に対して33.5%であった¹⁵³⁾。オランダでの65歳以上の成人(n=84496)におけるRCTで、PCV13の市中肺炎、侵襲性肺炎球菌感染症に対するワクチン効果はそれぞれ45.0%、75.0%と報告されていて、その有効性は試験期間全体(平均追跡期間、3.97年)を通じて持続した¹⁵⁴⁾。

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PCV13は移植後3ヶ月(6ないし12カ月)に繰り上げ接種が可能である(移植後12ヶ月経過するとより良い効果が得られる)。
- b) 接種量および接種回数：PPSV23の0.5mLを1回(ハイリスク症例では追加接種を考慮)。PCV13の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⁵⁰⁾。日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会¹⁵⁵⁾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¹⁵⁶⁾。
- c) エビデンスレベル：B II
- d) 過去の報告例：
 - i) 同種骨髄移植後1年以上を経て14価肺炎球菌多糖体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¹⁵⁷⁾。沖中らの報告では同種移植1年以降(中央値756日)で30名の成人にPPSV23を接種したところ、接種1年後の有効抗体価獲得割合はIgGで43%、オプソニン活性(opsonophagocytic assay)抗体価で55%の効果が報告されている¹⁴⁸⁾。
 - ii) 小児の同種、自家骨髄移植後の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¹⁵⁸⁾。
 - 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¹⁵⁹⁾。
 - iv) Garcia Garridoらは、成人の同種HCT患者(n=89)における肺炎球菌ワクチン5回投与の接種スケジュールの免疫原性を調査した¹⁴⁹⁾。この前向きコホート研究では、同種HCTの4~6ヶ月後に開始して、PCV13を4回、PPSV23を1回接種した。24のワクチン血清型すべてについてIgGレベルを測定し、ワクチン血清型のIgG濃度が1.3µg/ml以上ある場合を抗体保有率(seroprotection)と定義した。免疫抑制療法を受けていない患者では47%(15/32)であったのに対し、免疫抑制療法を受けた患者では24%(11/46)であった(p=0.03)。抗体保有率は、PCV13血清型で高く(それぞれ78%と54%; p=0.03)、PPSV23固有の血清型で低かった(それぞれ28%と13%; p=.1)。PCV13血清型の免疫原性は高かったが、PPSV23血清型に対する反応が乏しいため、同種HCT患者の肺炎球菌ワクチン接種に対する全体的な反応は不十分であった。
 - v) オーストラリアの単施設報告によると、PPSV23のみの接種とPCVを組み合わせた接種(時期によりPCV10またはPCV13)では、侵襲性肺炎球菌疾患の発生割合が1000移植当たりPPSV23のみの接種で38.5件からPCVを組み合わせた接種で4.0件へと大幅に減少したことが示されている¹⁶⁰⁾。また、PCV(PCV7またはPCV13)とPPSV23を組み合わせた接種では同種移植後中央値9.3年(1.7-40年)で半数の症例で3種のワクチンに共有されるPCV7の7つの血

- 清型に対する有効抗体価を有していたことが報告されている¹⁶¹⁾。
- vi) 同種HCT後の肺炎球菌ワクチン接種の最適なスケジュールは依然として議論の余地がある。より効果の高いワクチンスケジュールとして、PCV3回接種半年後にもう1回PCVを追加するスケジュールの効果が期待されたが^{149, 162)}、冲中らによる従来PCV3回接種群と4回接種群の比較研究では4回接種群による十分な上乗せ効果は示されなかった¹⁶³⁾。肺炎球菌感染症の発症頻度や重篤度を考えると、不活化ワクチンの中で臨床的に最も重要なのは肺炎球菌ワクチンであるとして、最優先すべきであるとする意見もある。

11. 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型菌の莢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。特別の事情(免疫不全状態など)で接種できなかった場合、特別の事情がなくなった日から2年まで、かつ、10歳に至るまでであれば定期接種の対象となる。尚、添付文書上は、接種年齢の上限はない¹⁶⁴⁾。

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¹³⁹⁾。

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¹⁶⁵⁾。
- 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¹⁶⁶⁾。

- 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¹⁶⁷⁾。

12. 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。日本小児科学会は四種混合ワクチンの年齢の上限を設定しており、15歳未満はテトラビック[®]、クアトロバック[®]、スクエアキッズ[®]を使用し、15歳以上はDPTワクチンであるトリビック[®]と不活化ポリオワクチンであるイモバックスポリオ[®]を使用する¹⁶⁴⁾。

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か月までの者に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¹⁹⁾。

13. 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、1mgあたり約107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、側頸部など)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。その理由として、有用性に対するエビデンスが乏しいことと、局所性BCG炎あるいは全身性BCG炎など播種性感染症のリスクがあるためである。なお、BCGワクチン接種の明らかな必要性が認められる場合、免疫回復が確実である場合、移植チーム内での承認が得られている、などの特別な状況下ではBCGワクチン接種を許容する移植施設もある¹⁶⁸⁾。

14. 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)

15. 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カ月以上たつ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。

16. 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。造血細胞移植後には女性器に子宮頸癌などの二次がんが発症する^{169,170)}。本ワクチンは2価(HPV-16型および18型; サーバリックス®)、4価(HPV-6, 11, 16, 18型; ガーダシル®)、9価(HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58型; シルガード9®)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(サーバリックス®、2013年4月より定期接種)、9歳以上の女性(シルガード9®)、9歳以上の男女(ガーダシル®、女性で2013年4月より定期接種)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。欧米では9価ワクチンが主流であり、本邦では9価ワクチンも2023年4月より定期接種となった。

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

非盲検第1相試験として、同種造血細胞移植を受けた女性患者44例に対して移植後90日以降に4価HPVワクチンを投与して中和抗体価を測定した¹⁷¹⁾。全例が臨床的に安定していて、その中で約50%が免疫抑制剤を服用していたが、全例でコントロール群と同等の中和抗体上昇を認めた。(エビデンスレベル：BII)

17. 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。2020年10月より定期接種となった。

2) 通常の接種方法

乳児に通常、4週間以上の間隔を置いて3回経口接種し、接種量は1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。

18. 髄膜炎菌ワクチン

1) 概要

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) は莢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2～56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。

19. サイトメガロウイルス(CMV)ワクチン

同種造血細胞移植後のCMVワクチン(二価DNAワクチン)接種の臨床第II相試験でCMV血症の発症や再発が抑制されたという結果¹⁷²⁾に引き続いて、国際共同臨床第III相試験(NCT01877655)が行われた。18歳以上の成人501名に対するランダム化試験では、移植前に1回、移植後14日以降で移植後6ヶ月以内に4回の合計5回のワクチン接種を行った。主要評価項目(全死亡数とCMV感染症の発現率からなる複合評価項目)および副次評価項目のいずれの評価項目についてもプラセボと有意差を認めなかった¹⁷³⁾。

20. 新型コロナウイルスワクチン(SARS-CoV-2ワクチン)

1) 概要

造血細胞移植後にCOVID-19を発症すると全生存率は25-30%低下するので^{174, 175)}、治療法や予防法の確立が重要である。SARS-CoV-2ワクチンは世界で51種類が承認されており¹⁷⁶⁾、評価中のワクチンも多数ある¹⁷⁷⁾。本邦で薬事承認されて予防接種法に基づいて接種できるワクチンは2023年6月の時点でmRNAワクチンと組換えタンパクワクチンである¹⁷⁸⁾。mRNAワクチンとしてコミナティ筋注®

(BNT162b2; Pfizer and BioNTech、ファイザー社)、スパイクバックス筋注[®](mRNA-1273; Moderna/武田社)が認可されている。組換えタンパクワクチンではノババックス筋注[®](ヌバキソビッド、武田社)が認可されている。なお、ウイルスベクターワクチンであるバキスゼブリア筋注[®](ChAdOx1 nCoV-19 vaccine; アストラゼネカ社)は2022年9月末に供給が終了となった。2023年1月、米国食品医薬品局(FDA)は、複数のタイプのワクチンがある状況や、追加接種するタイミングが複雑になっていることを挙げ、接種する時期をわかりやすくし、どの変異株に対応するかを定期的に更新する必要があると指摘し、(季節性インフルエンザワクチンと同様に)年1回接種の提案を行った¹⁷⁹⁾。即ち、高齢者を除く健康な成人や、新型コロナのワクチン接種を2回以上済ませた小児は年1回の接種を、高齢者や病気などで免疫が十分でない状況の人や2回未満の接種の小児は年2回の接種を提案している。2023年2～3月、本邦においては高齢者や基礎疾患を有する重症化リスクの高い人および医療従事者はオミクロン対応2価ワクチンを年2回の接種、全世代対象は秋～冬に年1回の接種が予定されている¹⁸⁰⁾。一方、2023年4月FDAは、今後使用するワクチンをファイザー社とモデルナ社のオミクロン対応2価ワクチンに統一し、起源株対応1価ワクチンは使用取りやめとした¹⁸¹⁾。2023年6月FDAは、今後は現在の流行株であるXBB変異株対応の1価ワクチンを使用することを決定した¹⁸²⁾。尚、本邦ではいずれのワクチンも薬価基準未収載であり、保険給付の対象とはならないが、これらのワクチンの接種によって健康被害が生じた場合には、国による予防接種健康被害救済制度が適用される。

2) 通常の接種方法

以下のワクチンはいずれも本邦で特例承認されたものであり、承認時における情報は限られているので厚生労働省などからの最新の情報を随時参照すること¹⁷⁸⁾。コミナティ筋注[®]は生後6ヶ月以上が対象(6か月～4歳用、5～11歳用、12歳以上用、および追加接種用のオミクロン株対応2価ワクチン)で、生理食塩液にて希釈し、1回0.3mLを合計2回、通常、3週間の間隔で筋肉内に接種する。追加接種は3ヶ月以上の間隔をあけて1回0.3mLを接種する。スパイクバックス筋注[®]は12歳以上が対象で、1回0.5mLを2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。スパイクバックス筋注[®](追加接種用のオミクロン株対応2価ワクチン)は初回(1・2回目)接種を完了した12歳以上で接種する。追加接種は3ヶ月以上の間隔をあけて接種する。バキスゼブリア[®]は原則として40歳以上が対象で、1回0.5mLを4～12週間の間隔において(最大の効果を得るためには8週以上の間隔において接種することが望ましい)2回筋肉内に接種する。ただし、mRNAワクチンにアレルギーがあるため接種できない場合は、18歳以上40歳未満でもバキスゼブリアの接種が可能となっていたが、2022年9月末で供給は終了している¹⁷⁸⁾。ノババックス筋注は12歳以上以上が対象で、1回0.5mLを2回、3週間の間隔において、筋肉内に接種する。追加接種(3回目以降の接種)は18歳以上となっている¹⁷⁸⁾。小児においても、基礎疾患のある場合は重症化すること、遷延化する場合があること、川崎病に類似した小児COVID-19関連多系統炎症性症候群(multisystem inflammatory syndrome in children: MIS-C)を発症する症例があること、国内に20歳未満(0歳～19歳)の死亡例が62例あること(基礎疾患の無い症例が約60%、死因では急性脳症などの中枢神経系の異常によるものが一番多く約40%)などにより¹⁸³⁻¹⁸⁷⁾、本邦においても生後6か月以降の低年齢層に拡大されている。回数については、ブレイクスルー感染がワクチン完了後に時間が経つと認められることから¹⁸⁸⁾、3回目の追加接種(ブースター)が2回目から約3～6ヶ月以降に行われており、感染予防に有効である¹⁸⁹⁾。本邦でも2021年12月より追加接種が開始されているが、年齢や感染リスクにより対応が異なるので接種時は厚生労働省のホームページを参照のこと¹⁸⁰⁾。

3) 健常者へ接種時の免疫効果

コミナティ筋注[®]¹⁹⁰⁾及びスパイクバックス筋注[®]¹⁹¹⁾のワクチン有効性は約95%、バキスゼブリア[®]筋注¹⁹²⁾は74%、ノババックス筋注[®]は約90%であった¹⁹³⁾。これらは接種後3～4ヶ月間の短期間で評価されている。しかし、接種後6～12ヶ月後に実施された比較的長期間の研究では、重篤な疾患に対する防御は維持されていたが、軽度の疾患に対する防御は維持されていないことが判明した。

COVID-19 mRNA ワクチンは、液性および細胞性免疫の強力な誘導にもかかわらず、オミクロン変異株を即座に除去するために必要なヒトの気道における十分なレベルの粘膜免疫 (IgA) を誘発しない。このため、オミクロン株は粘膜中和抗体の防御を突破して感染を引き起こすことができるが、ブレークスルー感染中にワクチンによって誘導されたメモリーT細胞の動員は、さらなるウイルスの拡散を抑制し、その後の重篤な疾患の発症を防ぐことを可能にする¹⁹⁴⁾。このことから、潜伏期間の短い粘膜感染症である SARS-CoV-2 に対するワクチンの場合、重篤な疾患からの保護が唯一の合理的で達成可能な目標となる¹⁹⁵⁾。

4) 健常者への接種時の副反応¹⁹⁶⁾

健常者への接種時の副反応があるが、利点が欠点 (副反応) を上回るのでワクチン接種が推奨される¹⁹⁷⁾。重篤で深刻なアレルギー反応は、アナフィラキシーである。接種100万回あたり2.5~4.7回と見積もられている¹⁹⁸⁾。mRNA ワクチンに含まれているポリエチレングリコール (PEG) にアレルギーのある人は、他のタイプの SARS-CoV-2 ワクチンを考慮する。PEG との交差反応性が懸念されているポリソルベートを含んでいるワクチンには、アストラゼネカ社や武田社 (ノババックス) の新型コロナウイルスワクチンなどがある¹⁹⁹⁾。mRNA ワクチンによる心筋炎/心膜炎の全発生率は10万人あたり1.76人、16~19歳男性では10万人あたり13.73人である。COVID-19による重篤な心筋炎とは異なり、mRNA ワクチンによる心筋炎の多くは軽症であるが、接種後の競争的運動はしばらく控えることが推奨される²⁰¹⁻²⁰⁴⁾。ノババックス筋注[®]においても心筋炎の発症がある²⁰⁵⁾。血小板減少症を伴う血栓症 (一部には出血が伴う) がバキスゼブリア[®]で認められていて¹⁹²⁾、多くは接種後28日以内に発症する。血小板抗原PF4に対する自己抗体が血栓形成に関与すると考えられている²⁰⁶⁾。

5) 接種時の一般的注意事項

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、接種後は過激な運動は避ける。

6) 造血細胞移植患者に対する接種

- a) 接種時期：移植後3ヶ月以降 (感染症がよくコントロールされた社会環境下であれば移植後6~12ヶ月待つことが望ましい)。しかし、COVID-19が流行している状況下では、効果は限定的となるが、最短で移植後3か月後が経過すればワクチン接種が可能である²⁰⁷⁾。造血細胞移植やキメラ抗原受容体T細胞療法 (CD19-directed chimeric antigen receptor T cell: CAR-T) を受けた人は多くの場合、前処置薬、免疫抑制薬、維持療法、低ガンマグロブリン血症、GVHD など様々な理由で免疫低下状態にある。ゆえに免疫反応が乏しく、ワクチンの効果にもマイナスの要因となる。しかし SARS-CoV-2 に感染すれば、COVID-19は重篤化し致死的となるリスクがある。ワクチン接種には有害事象があるが、利点がリスクを上回ると考えられる⁶⁰⁾。

造血細胞移植やCAR-T治療を受けた人において、細胞障害的な薬剤やB細胞障害を狙った薬剤の投与は、ワクチン接種後少なくとも2週が経過するのを待ちたい。なぜならmRNA ワクチン接種の2回目後7~14日で中和抗体がピークとなるからである (BII)²⁰⁸⁾。またB細胞の機能が低下している場合、グロブリン製剤が経静脈的に投与 (IVIG) されることがある。IVIGがワクチン抗原をマスクして免疫反応を弱める懸念も理論的にはありえるが、IVIGを受けていても遅滞なくワクチンを接種することが推奨されている⁶⁰⁾。続発性免疫不全がありワクチン前にCOVID-19を発症した場合、回復すれば接種を勧めてよい²⁰⁷⁾。COVID-19感染後、体調が回復して接種を希望する際には、その治療内容や感染からの期間にかかわらずワクチンを接種することが可能で、モノクローナル抗体や血漿療法による治療を受けた場合も、必ずしも一定期間を空ける必要はない²⁰⁹⁾。ワクチン接種1回目と2回目の間でCOVID-19に罹患した場合、症状が消失し隔離も終了となれば、2回目の接種を勧めてよい⁶⁰⁾。それは、接種によりVAED (vaccine-associated enhanced disease; ワクチン関連疾患増悪: ワクチン接種を受けた人が当該感染症を発症した場合

に、接種を受けていない人より症状が重篤になる現象)を惹起することも重大な有害事象を増加させることもないからである。

SARS-CoV-2 ワクチン接種は、暴露後の予防または治療のために SARS-CoV-2 に対する回復期血漿またはモノクローナル抗体治療を受けた後に延期しない⁶⁰⁾。また造血細胞移植や CAR-T 治療を受けた人がワクチン接種した後も、COVID-19 に罹患すれば、米国 EUA (Emergency Use Authorization; 緊急使用承認) では抗 SARS-CoV-2 単クローン抗体製剤や COVID-19 回復期の患者血清の投与の適応があるとしている。なお一般人の COVID-19 罹患における中和抗体の高値は、罹患後 30 日までに得られ、罹患後 5 か月まで維持された (BII)²¹⁰⁾。しかし抗体価と COVID-19 重症化の相関は不明である。

SARS-CoV-2 ワクチンの他のワクチンとの接種間隔については、本邦では 2020 年 10 月 1 日から、不活化ワクチン同士や、不活化ワクチンと生ワクチンとの接種間隔の制限がなくなった。ただし、注射生ワクチンの後に注射生ワクチンを接種する場合は 27 日以上あける制限は残っている。この規定変更にかかわらず、SARS-CoV-2 ワクチンの他のワクチンとの接種間隔については、現時点で安全性に関する十分な知見が得られていないため、本邦では以下のように対応する⁵⁾。SARS-CoV-2 ワクチンとインフルエンザワクチンとの同時接種は可能であるが、インフルエンザワクチン以外のワクチンは、SARS-CoV-2 ワクチンと同時に接種はできない。しかし、互いに、片方のワクチンを受けてから 2 週間後に接種できる。ただし、創傷時の破傷風トキソイド等、緊急性を要するものに関しては、例外として 2 週間を空けずに接種することが可能である⁵⁾。なお、これらの接種間隔に関する対応は欧米とは少し異なる。米国 CDC では他のワクチンと同時接種が可能としており (ただし Mpox ワクチンが先行している時は SARS-CoV-2 ワクチンは 4 週間あける)²¹¹⁾、EBMT は、インフルエンザは同時接種可能で、その他のワクチンは前後 7 日間を空けることを推奨している²⁰⁷⁾。

b) 接種量及び接種回数：上記 2) の通常の接種方法に従う。

c) エビデンスレベル：BII

d) 過去の報告例

- i) 造血細胞移植や CAR-T 治療を受けた人の、mRNA ワクチンにおける抗体獲得の情報は限られている。同種造血細胞移植を受けた 117 名の成人 (移植後 3 ヶ月以上経過し、活動性 GVHD の無い症例) に mRNA ワクチンの 1 回接種で 54%、2 回接種すると 83% で抗スパイク抗体が陽性となった。抗体が陽性化しないリスク因子は、ハプロ移植、リンパ球減少、ワクチン接種時の免疫抑制剤や化学療法剤の使用、移植後 1 年以内であった。移植後 1～2 年以上経過すると、より抗体レベルが上昇した。(BII)²¹²⁾。
- ii) 同種造血細胞移植を受けた 63 名の成人 (移植後 3～150 ヶ月) では、mRNA ワクチンによる抗スパイク抗体の陽性率は 76% であった。抗スパイク抗体上昇に関して年齢や移植後月数で検討された。年齢では 60 歳以上で低くなる傾向があったが、年齢による有意差は無かった。移植後月数では、移植後 6 ヶ月経過した方が抗体は上昇していて、6 ヶ月未満と比べると有意差があった。しかし、注目すべきは 6 ヶ月未満でも十分に抗体が上昇している症例がいることである。また、2 種類の mRNA ワクチン間に抗スパイク抗体上昇の差はなかった (BII)⁵¹⁾。
- iii) 米国における臓器移植を受けた 658 例での抗スパイク抗体の上昇は、mRNA ワクチン接種 1 回後で 8%、2 回後で計 65% だった²¹³⁾。英国でも抗スパイク抗体の獲得は、1 回後の固形腫瘍で 38%、血液腫瘍で 18% (健常者コントロールで 94%) と低く、2 回後でようやくそれぞれ 95%、60% に達した (BII)²¹⁴⁾。造血細胞移植や CAR-T 治療を受けた人の、mRNA ワクチン接種後の抗体価測定の意義は不明である。よって実地臨床では抗体価のルーチン的な測定は推奨しない。臨床試験プロトコル、あるいは実地臨床でも望ましい場合には、測定を考慮してよい⁶⁰⁾。
- iv) 造血細胞移植または CAR-T 治療を受けた人では、COVID-19 発症抑制や重症化抑制の効果はまだよく分かっていない。参考として、一般人口に対して mRNA ワクチンは接種を受けた人の 90% 以上で COVID-19 発症の予防効果と重症化の予防効果を示す (AII)^{190, 191)}。

v) 変異株での有効性情報はさらに乏しい。参考として、一般人口に対する mRNA ワクチン BNT162b2 の、COVID-19 の発症予防はアルファ変異株 (B.1.1.7) およびベータ変異株 (B.1.351) に対しそれぞれ 89.5%、75.0% と多少劣っていたが、重症化予防はいずれも 97.4% だった (AII)²¹⁵⁾。ワクチン接種後のブレイクスルー感染は感染性の強いデルタ株などで報告されているが、ワクチンは重症化や入院を抑制している²¹⁶⁾。オミクロン株は 2022 年 1 月から本邦で主流の流行株となっているが、1 年経った今も同じオミクロン株の亜系統である BA.5 が主流であり²¹⁷⁾、オミクロン株の別の亜系統が増加している。オミクロン株対応 2 価ワクチンによる追加接種については、感染からの期間にかかわらずワクチンを接種することができる²⁰⁹⁾。それは、オミクロン株に感染した人は同じオミクロン株にしばらくは感染しにくいからである²¹⁸⁾。HCT 症例などにおいて、これらの変異株の拡大状況、再感染のリスクなどについての情報は乏しい。

e) 造血細胞移植後 mRNA ワクチンの有害事象

mRNA ワクチンにおける安全性の情報は乏しい。これまでの臨床試験では造血細胞移植や CAR-T 治療を受けた人を除外していたからである。重大な有害事象は、接種早期には一般的には 0.5~1.5% に見られるが、ワクチン接種は利点が欠点を上回るであろう⁶⁰⁾。情報は限られているが、血液腫瘍患者での mRNA ワクチンの安全性は、健常人と変わりなさそうである²⁰⁷⁾。

健常人では mRNA ワクチンが CD4+ および CD8+ T 細胞応答を誘発し、TH1 細胞応答とインターフェロン γ や IL-2 産生の増加を誘導することから、ワクチン接種後の炎症反応が GVHD、血球貪食性リンパ組織球症、および移植関連血栓性微小血管症のリスクを高める可能性があるとして綿密な監視が推奨される⁶⁰⁾。多くの研究では GVHD の増加は認めていないが、前方視的^{219, 220)}あるいは後方視的研究²²¹⁾で、同種 HCT で COVID-19 ワクチン接種後に GVHD を誘発または悪化させるリスクが報告されている。これらの有害事象はほとんどが軽度で一過性のものではあったが、今後もワクチン接種後の炎症反応 (TH1 細胞応答) が関係する可能性のある早期および晩期の有害事象について注意深くモニタリングされるべきである²⁰⁷⁾。

SARS-CoV-2 に既感染かどうか不明であってもワクチン接種の安全性に問題はない。がん既往の人や HIV 感染がコントロールされている人を含み、抗 SARS-CoV-2 抗体が既に陽性である人を含んでいる研究で、ワクチン関連疾患増悪 (VAED) のリスクは上昇してはいなかった^{222, 223)}。

f) ワクチン接種後の留意点

造血細胞移植や CAR-T 治療を受けた人、医療スタッフ、介護者、家族、同居者は、ワクチン接種後もマスクをつけ、フィジカルディスタンスをとり、地域の行動制限に従うべきである。なぜなら現行のワクチンを接種していれば、COVID-19 の重症化を抑制することは分かっているが、SARS-CoV-2 感染を受けること自体を予防できるのか、SARS-CoV-2 の伝搬を媒介することはないのかについては十分に分かっていないからである⁶⁰⁾。また mRNA ワクチン接種後に抗体価が陽性であることと臨床的な予防効果は等価でないからである²⁰⁷⁾。なお、「ワクチン接種後の抗体価による評価」の中で記載したように、ウイルス中和試験で 50% 中和力価 (NT50) が免疫学的指標 (CoP) となることが示された^{57, 224)}。この検査法の有用性が確認されて一般的に利用されるようになれば、NT50 測定により臨床的予防効果が推定可能になると考えられる。

表5. Evidence-based rating system used to determine strength of recommendations⁴⁰⁾

Category	Definition	Recommendation
A	Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit	Strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit	Generally recommended
C	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
E	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 recommendation⁴⁰⁾

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

①DPT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する。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する給付金)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⁹³⁾)

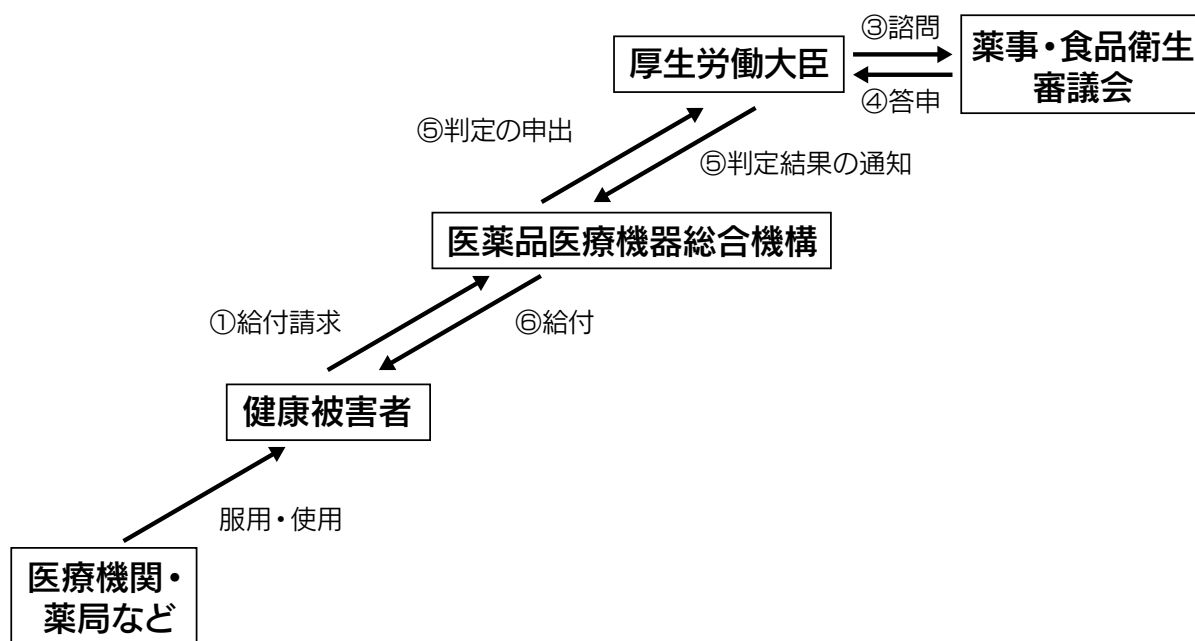


図2. 医薬品副作用被害救済制度の仕組み

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(予防接種法施行令)、省令(予防接種法施行規則、予防接種法実施規則)、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などが示されている。

	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 予防接種法実施規則	医師の協力、救済の請求など 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^{225, 226)}

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、ウイルス病)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
- 18) 2020年の予防接種法改正：ワクチンの接種間隔の規定変更²²⁷⁾
- 19) 2021年 医薬品医療機器等法に基づく新型コロナウイルスワクチンの特例承認
- 20) 2022年 新型コロナウイルスワクチンの追加接種
- 21) 2023年 新型コロナウイルスワクチンは、高齢者ら重症化リスクの高い人は年2回の接種、全世代対象は年1回の接種

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2 mg/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ため、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高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^{228, 229)}

1. ワクチン対象疾患

1) 麻疹

【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疹ウイルスはParamyxovirus科Morbillivirus属に属し、直径100～250nm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、麻疹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日前頃に頬粘膜の白歯対面に、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、頸部、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°C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、一部には健康皮膚を残す。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、ミオクローニーなどの錐体・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10万人に1人である。発病までの期間は、麻しん罹患者例で平均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20～50mg/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60～70nm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14～21日(平均16～18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、頸部)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2～5mm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、3～6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(1/3000～5000人)、急性脳炎(1/4000～6000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重科に属する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1～2日前から出現後4～5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(10～21日)であるが、免疫不全患者ではより長くなることもある。

【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50～80mg/kg/日を4～5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100～600nm、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1～2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播するが、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、30～35%とされている。潜伏期間は2～3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20～30%に睾丸炎、女性では約7%に卵巣炎を合併する。また、20,000例に1例程度に難聴を合併し、頻度は少ないが永続的な障害となるので重要な合併症のひとつである。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°C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、正確な診断が可能となった。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®)およびパロキサビル(ゾフルーザ®)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、10mgを1日1回吸入、10日間。

解熱剤ではアスピリンとライ症候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(RSV)

【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、呼吸障害を来し、急性細気管支炎を発症する。高齢者やリスク因子を持つ患者ではRSV感染症で死亡することがある²³⁰⁾。RSウイルスはエンペロープを有する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。また、2019年に保険適応となったマルチプレックスPCR法も診断に有用である。

【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。国内での保険適応はないが、経口リバビリンも有効とされ、吸入リバビリンと治療成績に大きな差はないという報告もある²³¹⁾。予防には、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。RSVワクチン開発の歴史は長いが実用化されていなかった。2023年2月、60歳以上の成人に対するRSV注射ワクチン(遺伝子組換えRSウイルスF糖タンパク質)の国際共同臨床第3相試験(n=24966)の結果が報告され、重篤なRSV下気道感染症に対するワクチン効果(vaccine efficacy)は94.1%と良好な結果であり、有害事象はプラセボと有意差を認めなかった²³²⁾。

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。稲本らによる日本のレジストリーデータ研究では同種移植後1年のアデノウイルス感染症累積発症率は小児で1.52% (95% CI 1.30~1.80), 成人で2.99% (95% CI 2.80~3.20)であった²³³⁾。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、70~90%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。2019年に保険適応となった鼻咽頭ぬぐい液でのマルチプレックスPCR法は気道感染時の診断に有用である。

* マイクロアレイ法 (定性) によって20種類の呼吸器感染症病原体 (鼻腔咽頭拭い液中のインフルエンザウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、ヒトメタニューモウイルス、アデノウイルス、RSウイルス、ヒトライノウイルス/エンテロウイルス、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミジア・ニューモニエ、百日咳菌の核酸検出を同時に行った場合) を高精度・短時間に同定する検査が2019年11月から保険適用となっており、この検査は基準を満たした施設で実施可能である²³⁴⁾。

【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30～50%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7～10日前に1～6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4～14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17～18日であった。感染から無造血発作までの期間は6～8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。

4) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 全般については、別途ガイドラインを参照すること。

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(2018年)および第4版(2023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。また、豊橋市民病院・小児科部長 伊藤 剛氏に臨床的助言を頂いたこと、国立がん研究センター病院・福田隆浩氏および国立がん研究センター東病院・沖中敬二氏に貴重なご提案を頂いたことを感謝いたします。

予防接種ガイドライン部会員に開示すべき利益相反はありません。

(予防接種ガイドライン第4版に関するご質問やご指摘などがございましたら、学会ホームページ <https://www.jstct.or.jp/> からご連絡下さい。個別の回答は差し控えさせていただくことを予めご了承ください)

(東 英一)

参考文献

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 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 https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/04m_vaccinationpdf 2014:162-224.
3. 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会. 予防接種 https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_05_vaccination_ver03.pdf 2018.
4. 厚生労働省. ワクチン接種間隔の規定変更 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou03/rota_index_00003.html (Accessed Dec 1, 2020). 2020.
5. 厚生労働省. 新型コロナワクチンとインフルエンザワクチンとの同時接種 <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0037.html> (Accessed on Jan 5, 2023). 2022.
6. 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 (6):566-577. (In 日本語) (<http://search.jamas.or.jp/link/ui/2006081676>).
7. 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.
8. 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;5:138-147.
9. 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 (2):195-206. (In eng).
10. Taub DD, Longo DL. Insights into thymic aging and regeneration. *Immunol Rev* 2005;205:72-93. (In eng) (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15882346).
11. Lynch HE, Goldberg GL, Chidgey A, Van den Brink MR, Boyd R, Sempowski GD. Thymic involution and immune reconstitution. *Trends Immunol* 2009;30 (7):366-73. (In eng).
12. 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 (3):243-9. (In eng). DOI: 10.1038/sj.bmt.1703118.
13. 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 (5):703-12. (In eng). DOI: S1083-8791 (13) 00053-0 [pii] 10.1016/j.bbmt.2013.01.017.
14. McCurdy SR, Luznik L. Immune reconstitution after T-cell replete HLA-haploidentical transplantation. *Semin Hematol* 2019;56 (3):221-226. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2019.03.005.
15. 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 (3):322-30. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08409.x.
16. 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 (5):656-66. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08994.x.
17. Pergam SA, Englund JA, Kamboj M, et al. Preventing Measles in Immunosuppressed Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Patients: A Position Statement by the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25 (11):e321-e330.

- DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.034.
18. 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 (2) :657-63. (In eng) .
 19. 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 (12) :1067-9. (In eng) .
 20. 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 (26) :5401-11. DOI: 10.1182/blood-2009-11-253559.
 21. Szyska M, Na IK. Bone Marrow GvHD after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2016;7:118. (In eng) . DOI: 10.3389/fimmu.2016.00118.
 22. 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 (6) :427-32. (In eng) .
 23. 公益財団法人予防接種リサーチセンター. 予防接種リサーチセンターホームページ www.yoboseshu-rc.com/ (Accessed Dec 1, 2021) .
 24. 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.
 25. 厚生労働省. 予防接種基本計画 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/kihonteki_keikaku/index.html (Accessed Dec 1, 2021) .
 26. de la Camara R. Vaccinations. In: th, Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH) 2019:207-219.
 27. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58 (3) :e44-100. DOI: 10.1093/cid/cit684.
 28. Miller PDE, de Silva TI, Skinner R, et al. Routine vaccination practice after adult and paediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplant: a survey of UK NHS programmes. *Bone Marrow Transplant* 2017;52 (5) :775-777. DOI: 10.1038/bmt.2016.362.
 29. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44 (8) :521-6. (In eng) . DOI: bmt2009263 [pii] 10.1038/bmt.2009.263.
 30. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine* 2011;29 (16) :2825-33. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.02.018.
 31. CDC. Altered Immunocompetence <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html> (Accessed on Dec 1, 2021) . 2021.
 32. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) . *Lancet Infect Dis* 2019;19 (6) :e200-e212. DOI: 10.1016/S1473-3099 (18) 30600-5.
 33. Wadhwa A, Aljabbari A, Lokras A, Foged C, Thakur A. Opportunities and Challenges in the Delivery of mRNA-based Vaccines. *Pharmaceutics* 2020;12 (2) . DOI: 10.3390/pharmaceutics12020102.
 34. Oberhardt V, Luxenburger H, Kemming J, et al. Rapid and stable mobilization of CD8 (+) T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Nature* 2021;597 (7875) :268-273. DOI: 10.1038/s41586-021-03841-4.
 35. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, et al. Author Correction: T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med* 2021;27 (6) :1116. DOI: 10.1038/s41591-021-01363-0.

36. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med* 2021;27 (2) :270-278. DOI: 10.1038/s41591-020-01194-5.
37. Woodrow KA, Bennett KM, Lo DD. Mucosal vaccine design and delivery. *Annu Rev Biomed Eng* 2012;14:17-46. (In eng) . DOI: 10.1146/annurev-bioeng-071811-150054.
38. Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20 (1) :63-75. (In eng) .
39. 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 (1) :96-8. (In eng) .
40. CDC. Opportunistic Infections www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm Accessed Dec 1, 2021. 2000.
41. 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 (10) :1143-238. (In eng) .
42. EBMT. COVID-19 vaccines <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt> Accessed Dec 1, 2021. 2021.
43. 米国血液学会-米国造血・免疫細胞療法学会 (ASH-ASTCT) . COVID-19 vaccines. <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients> (Accessed on Jan 5, 2023) . 2022.
44. 宮津光伸. 予防接種. *日本小児科医会会報* 2008;35:65 - 72.
45. 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.
46. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17 (7) :1055-65. (In eng) .
47. Marquis SR, Logue JK, Chu HY, et al. Seroprevalence of Measles and Mumps Antibodies Among Individuals With Cancer. *JAMA Netw Open* 2021;4 (7) :e2118508. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18508.
48. Yoshida S, Fujii N, Kamoi C, et al. Analysis of Immunity against Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Zoster in Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience. *Acta Med Okayama* 2022;76 (3) :247-253. DOI: 10.18926/AMO/63718.
49. Suzuki T, Kawada JI, Nishikawa E, et al. Association between graft source and response to live-attenuated vaccination in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients: a single-center retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2020;55 (9) :1872-1874. DOI: 10.1038/s41409-020-0867-8.
50. Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood* 2016;127 (23) :2824-32. DOI: 10.1182/blood-2015-12-550475.
51. Mamez AC, Pradier A, Giannotti F, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2021;56 (12) :3094-3096. DOI: 10.1038/s41409-021-01466-9.
52. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2021;385 (13) :1244-1246. DOI: 10.1056/NEJMc2111462.
53. Loubet P, Wittkop L, Tartour E, et al. A French cohort for assessing COVID-19 vaccine responses in specific populations. *Nat Med* 2021;27 (8) :1319-1321. DOI: 10.1038/s41591-021-01435-1.
54. CDC. Antibody testing <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html> Accessed Dec 1, 2021. 2022.
55. 国立感染症研究所. COVID-19 抗体測定 https://www.niid.go.jp/niid/images/plan/kisyo/2_suzuki.pdf (Accessed Dec 1, 2021) . 2021.

56. Tan CW, Chia WN, Qin X, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nat Biotechnol* 2020;38 (9):1073-1078. DOI: 10.1038/s41587-020-0631-z.
57. Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott AB, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. *Science* 2022;375 (6576):43-50. DOI: 10.1126/science.abm3425.
58. Muruato AE, Fontes-Garfias CR, Ren P, et al. Author Correction: A high-throughput neutralizing antibody assay for COVID-19 diagnosis and vaccine evaluation. *Nat Commun* 2021;12 (1):4000. DOI: 10.1038/s41467-021-24287-2.
59. Zhu F, Althaus T, Tan CW, et al. WHO international standard for SARS-CoV-2 antibodies to determine markers of protection. *Lancet Microbe* 2021. DOI: 10.1016/S2666-5247 (21) 00307-4.
60. ASH-ASTCT. COVID-19 Vaccination for HCT and CAR T Cell Recipients version 5.0 <https://www.hematology.org/covid-19/ash-astct-covid-19-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients> (Accessed on Jan 5, 2023). 2022.
61. 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 (1):109-17. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08913.x.
62. 厚生労働省. ワクチン再接種 <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000588418.pdf> Accessed Dec 1, 2021. 2018.
63. Pinsky BA, Mix S, Rowe J, Ikemoto S, Baron EJ. Long-term shedding of influenza A virus in stool of immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2010;16 (7):1165-7. DOI: 10.3201/eid1607.091248.
64. van der Vries E, Stittelaar KJ, van Amerongen G, et al. Prolonged influenza virus shedding and emergence of antiviral resistance in immunocompromised patients and ferrets. *PLoS Pathog* 2013;9 (5):e1003343. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003343.
65. Borges V, Isidro J, Cunha M, et al. Long-Term Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Patient with Non-Hodgkin Lymphoma. *mSphere* 2021;6 (4):e0024421. DOI: 10.1128/mSphere.00244-21.
66. 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(p74). 2014.
67. 日本造血細胞移植データセンター. 年齢別移植件数 <http://www.jdchct.or.jp/data/report/2020/2-5.pdf> (Accessed Dec 1, 2021). 2021.
68. 国立感染症研究所. 予防接種スケジュール https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/schedule/2021/JP20210802_02.pdf Accessed Dec 1, 2021. 2021.
69. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353 (15):1555-63. DOI: 10.1056/NEJMoa050824.
70. Liu BC, He WQ, Newall AT, et al. Effectiveness of Acellular Pertussis Vaccine in Older Adults: Nested Matched Case-control Study. *Clin Infect Dis* 2020;71 (2):340-350. DOI: 10.1093/cid/ciz821.
71. 厚生労働省. 予防接種後健康状況調査 <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/s1020-3.html> Accessed Dec 1, 2021. 2004.
72. Kochethu G, Clark FJ, Craddock CF. Pertussis: should we vaccinate post transplant? *Bone Marrow Transplant* 2006;37 (8):793-4. (In eng).
73. 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 (2):225-7. (In eng).

74. Conrad A, Perry M, Langlois ME, et al. Efficacy and Safety of Revaccination against Tetanus, Diphtheria, Haemophilus influenzae Type b and Hepatitis B Virus in a Prospective Cohort of Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26 (9) :1729–1737. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.05.006.
75. Ljungman P, Wiklund-Hammarsten M, Duraj V, et al. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1990;162 (2) :496–500. (In eng).
76. 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 (9) :933–8. (In eng) . DOI: 10.1038/sj.bmt.1700768.
77. 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 (4) :610–5. (In eng) .
78. 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 (4) :633–6. (In eng) .
79. Shaw PJ, Bleakley M, Burgess M. Safety of early immunization against measles/mumps/rubella after bone marrow transplantation. *Blood* 2002;99 (9) :3486. (In eng) .
80. Groeneweg L, Loeffen YGT, Versluys AB, Wolfs TFW. Safety and efficacy of early vaccination with live attenuated measles vaccine for hematopoietic stem cell transplant recipients and solid organ transplant recipients. *Vaccine* 2021;39 (25) :3338–3345. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.04.049.
81. Machado CM, Goncalves FB, Pannuti CS, Dullely FL, de Souza VA. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in Sao Paulo, Brazil. *Blood* 2002;99 (1) :83–7. (In eng) .
82. Pandit A, Leblebian H, Hammond SP, et al. Safety of live-attenuated measles-mumps-rubella and herpes zoster vaccination in multiple myeloma patients on maintenance lenalidomide or bortezomib after autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018;53 (7) :942–945. DOI: 10.1038/s41409-018-0112-x.
83. 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.
84. 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.
85. Kawamura K, Yamazaki R, Akahoshi Y, et al. Evaluation of the immune status against measles, mumps, and rubella in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Hematology* 2015;20 (2) :77–82. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000174.
86. Kawamura K, Wada H, Nakasone H, et al. Immunity and Vaccination Against Measles, Mumps, and Rubella in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Cell Ther* 2021;27 (5) :436 e1–436 e8. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.02.027.
87. Aoki T, Kamimura T, Yoshida S, et al. Safety and Seropositivity after Live Attenuated Vaccine in Adult Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25 (8) :1576–1585. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.04.006.
88. 東英一. SCT後の麻疹. 第25回日本造血細胞移植学会抄録、148 2002.
89. 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 (8) :1104–7. (In eng) .
90. 国立感染症研究所. 国立感染症研究所 麻しん <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/measles/2021pdf/meas21-39.pdf> Accessed Dec 1, 2021. 2021.
91. 国立感染症研究所. COVID-19流行下における国内小児の麻しん風しん混合(MR)ワクチン接種状況 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2528-related-articles/related-articles-487/9874-487r08.html>. 2020.

92. 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.
93. 医薬品医療機器総合機構. 医薬品副作用被害救済制度 https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/general01.html (Accessed on Jan 5, 2023).
94. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=mRNA+influenza+vaccines>. 2022.
95. 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) :1-5. (In eng).
96. Miller PDE, de Silva TI, Leonard H, et al. A comparison of viral microneutralization and haemagglutination inhibition assays as measures of seasonal inactivated influenza vaccine immunogenicity in the first year after reduced intensity conditioning, lymphocyte depleted allogeneic haematopoietic stem cell transplant. Vaccine 2019;37 (3) :452-457. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.11.061.
97. 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 (10) :897-900. (In eng).
98. Pinana JL, Perez A, Montoro J, et al. Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cross-sectional, Prospective, Observational Study. Clin Infect Dis 2019;68 (11) :1894-1903. DOI: 10.1093/cid/ciy792.
99. Karras NA, Weeres M, Sessions W, et al. A randomized trial of one versus two doses of influenza vaccine after allogeneic transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19 (1) :109-16. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.015.
100. Kang KR, Kim YJ, Ahn MB, et al. Shorter duration of protection and lower geometric mean titers against A/H3N2 antigen of the quadrivalent influenza vaccine in children post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2022;57 (10) :1620-1622. DOI: 10.1038/s41409-022-01768-6.
101. Linnik J, Syedbasha M, Kaltenbach HM, et al. Association of Host Factors With Antibody Response to Seasonal Influenza Vaccination in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. J Infect Dis 2022;225 (8) :1482-1493. DOI: 10.1093/infdis/jiab391.
102. Fukatsu Y, Nagata Y, Adachi M, Yagyu T, Ono T. Serum IgM levels independently predict immune response to influenza vaccine in long-term survivors vaccinated at >1 year after undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol 2017;105 (5) :638-645. DOI: 10.1007/s12185-016-2163-3.
103. 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(4):323-4; author reply 324-5. (In eng).
104. CDC. Mumps serology <https://www.cdc.gov/mumps/lab/overview-serology.html#neutralizing> Accessed Dec 1, 2021. 2021.
105. CDC. MMWR Recomm Rep. 2013 Jun 14;62 (RR-04) :1-34. 2013.
106. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS, Centers for Disease C, Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2013;62 (RR-04) :1-34.
107. Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. Pediatrics 2012;130 (6) :e1567-74. DOI: 10.1542/peds.2012-0177.
108. Cardemil CV, Dahl RM, James L, et al. Effectiveness of a Third Dose of MMR Vaccine for Mumps

- Outbreak Control. *N Engl J Med* 2017;377 (10) :947–956. DOI: 10.1056/NEJMoa1703309.
109. 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 (12) :1187–90. (In eng) .
110. 国立感染症研究所. B型肝炎 www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/321-hepatitis-b-intro.html Accessed Dec 1, 2021. 2013.
111. 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 (2) :157–60. (In eng) . DOI: 10.1038/sj.bmt.1700635.
112. 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 (3) :475–8. (In eng) .
113. Shalabi RA, Worst MA, Hughes TE, et al. Haematopoietic stem cell transplant patients have a high initial failure rate to hepatitis B vaccination that can be overcome with subsequent vaccination series. *Br J Haematol* 2022;196 (6) :1404–1407. DOI: 10.1111/bjh.17991.
114. Piekarska A, Wisniewski P, Lewandowski K, et al. Immune Status Against Hepatitis B in Patients After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation—Factors Affecting Early and Long-Lasting Maintenance of Protective Anti-HBs Titers. *Front Immunol* 2020;11:586523. DOI: 10.3389/fimmu.2020.586523.
115. 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 (11) :1226–30. (In eng) .
116. Viganò M, Vener C, Lampertico P, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46 (1) :125–31. (In eng) .
117. Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, et al. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol* 2011;83 (3) :412–8. DOI: 10.1002/jmv.21995.
118. Liu JH, Liao XW, Chen CH, et al. Adoptive donor immunity protects against resolved hepatitis B virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in the world's largest retrospective cohort study. *Br J Haematol* 2019;186 (1) :72–85. DOI: 10.1111/bjh.15884.
119. Nishikawa K, Kimura K, Kanda Y, et al. A prospective trial of vaccine to prevent hepatitis B virus reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2020;55 (7) :1388–1398. DOI: 10.1038/s41409-020-0833-5.
120. Hammond SP, Ho VT, Marty FM. Hepatitis B Virus Vaccination after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Prevents Post-Transplantation Hepatitis B Virus Reactivation. *Transplant Cell Ther* 2022;28 (7) :402 e1–402 e5. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.04.004.
121. Chaichotjinda K, Anurathapan U, Boonsathorn S, et al. Immune responses to hepatitis B vaccination after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric and young adult patients. *Clin Transplant* 2020;34 (10) :e14024. DOI: 10.1111/ctr.14024.
122. 国立感染症研究所. 水痘発生動向 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrs/7620-varicella-20171020.html> (Accessed on Jan 5, 2023) . 2017.
123. 国立感染症研究所. 帯状疱疹ワクチンの導入について <https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2433-related-articles/related-articles-462/8236-462r08.html>. 2018.
124. CDC. Herpes zoster <https://www.cdc.gov/shingles/vaccination.html> Accessed on January 10, 2023. 2020.
125. Hattori A, Ihara T, Iwasa T, et al. Use of live varicella vaccine in children with acute leukaemia or other malignancies. *Lancet* 1976;2 (7978) :210. (In eng) . DOI: S0140-6736 (76) 92397-7 [pii].

126. 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 (6) :805–9. (In eng) .
127. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20 (5) :381–3. (In eng) . DOI: 10.1038/sj.bmt.1700909.
128. Aoki T, Koh K, Kawano Y, et al. Safety of Live Attenuated High-Titer Varicella-Zoster Virus Vaccine in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22 (4) :771–775. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.12.025.
129. Chun JY, Kim K, Lee MK, et al. Immunogenicity and safety of a live herpes zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2021;21 (1) :117. DOI: 10.1186/s12879-021-05806-4.
130. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372 (22) :2087–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1501184.
131. Godeaux O, Kovac M, Shu D, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults \geq 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13 (5) :1051–1058. DOI: 10.1080/21645515.2016.1265715.
132. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322 (2) :123–133. DOI: 10.1001/jama.2019.9053.
133. Tavares Da Silva F, De Keyser F, Lambert PH, Robinson WH, Westhovens R, Sindic C. Optimal approaches to data collection and analysis of potential immune mediated disorders in clinical trials of new vaccines. *Vaccine* 2013;31 (14) :1870–6.
134. Baumrin E, Izaguirre NE, Bausk B, et al. Safety and reactogenicity of the recombinant zoster vaccine after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* 2021;5 (6) :1585–1593. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003749.
135. 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 (2) :444–50. (In eng) . DOI: 3457 [pii].
136. Okinaka K, Inoue Y, Uchida N, et al. Clinical characteristics and risk factors of pneumococcal diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants in the late phase: A retrospective registry study. *J Infect Chemother* 2023;29 (7) :726–730. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.04.015.
137. Konishi T, Sekiya N, Otsuka Y, et al. Changes in vaccination strategies contribute to the development of invasive pneumococcal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a retrospective study for promoting vaccination. *Int J Hematol* 2021;114 (2) :263–270. DOI: 10.1007/s12185-021-03146-2.
138. Chang B, Tamura K, Fujikura H, et al. Pneumococcal meningitis in adults in 2014–2018 after introduction of pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Sci Rep* 2022;12 (1) :3066. DOI: 10.1038/s41598-022-06950-w.
139. 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;55:333–339.
140. Suga S CB, 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;33:6054–6060,.

141. Maeda H, Gopal Dhoubhadel B, Sando E, et al. Long-term impact of pneumococcal conjugate vaccines for children on adult pneumococcal pneumonia in Japan: Two multicenter observational studies from 2011 to 2020. *Vaccine* 2022;40 (37) :5504–5512. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.07.041.
142. Iwata S, Hanada S, Takata M, et al. Risk factors and pathogen characteristics associated with unfavorable outcomes among adults with pneumococcal meningitis in Japan, 2006 to 2016. *J Infect Chemother* 2023;29 (7) :637–645. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.03.003.
143. Tamura K, Chang B, Shimbashi R, et al. Dynamic changes in clinical characteristics and serotype distribution of invasive pneumococcal disease among adults in Japan after introduction of the pediatric 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 2013–2019. *Vaccine* 2022;40 (24) :3338–3344. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.04.062.
144. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71 (4) :109–117. DOI: 10.15585/mmwr.mm7104a1.
145. 日本ワクチン学会. 肺炎球菌ワクチン https://www.jrs.or.jp/activities/guidelines/file/haien_kangae_2023.pdf Accessed (Accessed on March 29, 2023). 2023.
146. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48 (10) :1392–401. DOI: 10.1086/598324.
147. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clin Infect Dis* 2022;75 (3) :390–398. DOI: 10.1093/cid/ciab990.
148. Okinaka K, Akeda Y, Kurosawa S, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective single-center study. *Microbes Infect* 2017;19 (11) :553–559. DOI: 10.1016/j.micinf.2017.08.005.
149. Garcia Garrido HM, Haggenburg S, Schoordijk MCE, et al. Immunogenicity of a 5-dose pneumococcal vaccination schedule following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2022;97 (5) :592–602. DOI: 10.1002/ajh.26493.
150. Konradsen HB, Pedersen FK, Henrichsen J. Pneumococcal revaccination of splenectomized children. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9 (4) :258–63. (In eng) .
151. 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 (4) :590–2. (In eng) . DOI: S0022-3476(95)70119-2 [pii].
152. ACIP. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) . *MMWR Recomm Rep* 1997;46 (RR-8) :1–24. (In eng) .
153. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017;17 (3) :313–321. DOI: 10.1016/S1473-3099 (17) 30049-X.
154. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372 (12) :1114–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544.
155. 日本小児科学会. 定期接種 www.jpeds.or.jp/uploads/files/20160919teiki.pdf Accessed Dec 1, 2021. 2021. 2016.
156. CDC. PCV13 PPSV23 www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6434a4.htm (Accessed Dec 1, 2021) . 2015.

157. 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 (4) :195–9. (In eng) .
158. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *J Clin Immunol* 1995;15 (3) :137–44. (In eng) .
159. 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 (6) :2322–6. (In eng) .
160. Roberts MB, Bak N, Wee LYA, et al. Clinical Effectiveness of Conjugate Pneumococcal Vaccination in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26 (2) :421–427. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.10.006.
161. Robin C, Bahaud M, Redjoul R, et al. Antipneumococcal Seroprotection Years After Vaccination in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2020;71 (8) :e301–e307. DOI: 10.1093/cid/ciz1168.
162. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study. *Clin Infect Dis* 2015;61 (3) :313–23. DOI: 10.1093/cid/civ287.
163. Okinaka K, Akeda Y, Inamoto Y, et al. Immunogenicity of three versus four doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients: a multicentre, randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2023;29 (4) :482–489. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.12.007.
164. 日本小児科学会. 予防接種キャッチアップスケジュール https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/catch_up_schedule20230331.pdf (Accessed on April, 28 2023) . 2023.
165. 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 (8) :735–41. (In eng) . DOI: 10.1038/sj.bmt.1701424.
166. Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 1994;57 (5) :677–84. (In eng) .
167. 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 (9) :1022–30. (In eng) .
168. Hospital BCs. Immunisation <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/04/immunisation-schedule-in-children-following-haematopoietic-stem-cell-transplantation.pdf> Accessed Jan 18, 2022. 2018.
169. Shanis D, Anandi P, Grant C, et al. Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study. *Bone Marrow Transplant* 2018;53 (1) :78–83. DOI: 10.1038/bmt.2017.210.
170. Chang HA, Armenian SH, Dellinger TH. Secondary Neoplasms of the Female Lower Genital Tract After Hematopoietic Cell Transplantation. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16 (2) :211–218. DOI: 10.6004/jnccn.2018.7005.
171. Stratton P, Battiwalla M, Tian X, et al. Immune Response Following Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination in Women After Hematopoietic Allogeneic Stem Cell Transplant: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6 (5) :696–705. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6722.

172. Kharfan-Dabaja MA, Boeckh M, Wilck MB, et al. A novel therapeutic cytomegalovirus DNA vaccine in allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12 (4) :290–9. DOI: 10.1016/S1473-3099 (11) 70344-9.
173. Ljungman P, Bermudez A, Logan AC, et al. A randomised, placebo-controlled phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of ASP0113, a DNA-based CMV vaccine, in seropositive allogeneic haematopoietic cell transplant recipients. *EClinicalMedicine* 2021;33:100787. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100787.
174. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol* 2021;8 (3) :e185–e193. DOI: 10.1016/S2352-3026 (20) 30429-4.
175. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, et al. COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *Leukemia* 2021;35 (10) :2885–2894. DOI: 10.1038/s41375-021-01302-5.
176. UNICEF. COVID-19 Vaccine Market <https://www.unicef.org/supply/covid-19-market-dashboard> Accessed (Accessed on Jan 5, 2023). 2023.
177. WHO. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (Accessed on Jan 5, 2023).
178. 厚生労働省. 接種できるワクチン <https://v-sys.mhlw.go.jp/about/> (Accessed on Jan 5, 2023). 2022.
179. FDA. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-january-26-2023-meeting-announcement> (Accessed on Jan 28, 2023). 2023.
180. 厚生労働省. 新型コロナワクチン接種 <https://www.mhlw.go.jp/content/001068244.pdf>. 2023.
181. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-changes-simplify-use-bivalent-mrna-covid-19-vaccines>. 2023.
182. FDA. Recommendation for the 2023–2024 Formula of COVID-19 vaccines in the U.S. (Accessed on June 26, 2023). 2023.
183. 日本小児科学会. 5～11歳小児への新型コロナワクチン接種 http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=404 (Accessed Jan 20, 2022). 2022.
184. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health* 2021;5 (10) :708–718. DOI: 10.1016/S2352-4642 (21) 00198-X.
185. CDC. COVID-19 vaccines <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html> Accessed Dec 1, 2021. 2021.
186. 日本小児科学会. 小児 MIS-C http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20210916_mis-c_c_s.pdf Accessed Dec 1, 2021. 2021.
187. 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2559-cfeir/11727-20.html> (Accessed on Jan 5, 2023).
188. Hacısuleyman E, Hale C, Saito Y, et al. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N Engl J Med* 2021;384 (23) :2212–2218. DOI: 10.1056/NEJMoa2105000.
189. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. *N Engl J Med* 2021;385 (26) :2421–2430. DOI: 10.1056/NEJMoa2115926.
190. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383 (27) :2603–2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
191. 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 (5) :403–416. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389.

192. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;385 (25) :2348–2360. DOI: 10.1056/NEJMoa2105290.
193. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* 2022;386 (6) :531–543. DOI: 10.1056/NEJMoa2116185.
194. Tang J, Zeng C, Cox TM, et al. Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 after mRNA vaccination. *Sci Immunol* 2022;7 (76) :eadd4853. DOI: 10.1126/sciimmunol.add4853.
195. Offit PA. Bivalent Covid-19 Vaccines – A Cautionary Tale. *N Engl J Med* 2023. DOI: 10.1056/NEJMp2215780.
196. 厚生労働省. 疾病・障害認定審査会 https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-shippei_127696_00001.html (Accessed on Jan 5, 2023). 2023.
197. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines) (Accessed on Jan 5, 2023). 2022.
198. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA* 2021;325 (8) :780–781. DOI: 10.1001/jama.2021.0600.
199. 厚生労働省. 新型コロナワクチン <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0004.html> (Accessed on Jan 5, 2023).
200. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med* 2021;385 (23) :2132–2139. DOI: 10.1056/NEJMoa2110737.
201. Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of Myocarditis from COVID-19 Infection in People Under Age 20: A Population-Based Analysis. *medRxiv* 2021. DOI: 10.1101/2021.07.23.21260998.
202. CDC. COVID-19 myocarditis and pericarditis <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html> Accessed Dec 1, 2021. 2021.
203. Law YM, Lal AK, Chen S, et al. Correction to: Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144 (6) :e149. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001011.
204. Law YM, Lal AK, Chen S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144 (6) :e123–e135. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001001.
205. Twentyman E, Wallace M, Roper LE, et al. Interim Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Novavax COVID-19 Vaccine in Persons Aged ≥ 18 years – United States, July 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71 (31) :988–992. DOI: 10.15585/mmwr.mm7131a2.
206. Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021;384 (23) :2202–2211. DOI: 10.1056/NEJMoa2105385.
207. EBMT. COVID-19 vaccines. Version 8 <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2022-01/COVID%20vaccines%20version%208.3%20-%202022-01-03.pdf> (Accessed on Jan 5, 2023). 2022.
208. Walsh EE, Frenck RW, Jr., Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 2020;383 (25) :2439–2450. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906.
209. 厚生労働省. 新型コロナワクチン <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0028.html> (Accessed on Jan 5, 2023).
210. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol* 2020;58 (11). DOI: 10.1128/JCM.02107–20.

211. CDC. Use of COVID-19 Vaccines <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#timing-spacing-interchangeability> (Accessed on Jan 5, 2023). 2023.
212. Le Bourgeois A, Coste-Burel M, Guillaume T, et al. Safety and Antibody Response After 1 and 2 Doses of BNT162b2 mRNA Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. *JAMA Netw Open* 2021;4 (9) :e2126344. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26344.
213. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021;325 (21) :2204-2206. DOI: 10.1001/jama.2021.7489.
214. Monin L, Laing AG, Munoz-Ruiz M, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2021;22 (6) :765-778. DOI: 10.1016/S1470-2045 (21) 00213-8.
215. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, National Study Group for C-V. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med* 2021;385 (2) :187-189. DOI: 10.1056/NEJMc2104974.
216. CDC. Breakthrough infection <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/why-measure-effectiveness/breakthrough-cases.html> (Accessed on March 25, 2023). 2023.
217. CoVariants. <https://covariants.org/> (Accessed on Jan 5, 2023).
218. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Protective Effect of Previous SARS-CoV-2 Infection against Omicron BA.4 and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med* 2022;387 (17) :1620-1622. DOI: 10.1056/NEJMc2209306.
219. Bergman P, Blennow O, Hansson L, et al. Safety and efficacy of the mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 in five groups of immunocompromised patients and healthy controls in a prospective open-label clinical trial. *EBioMedicine* 2021;74:103705. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103705.
220. Ram R, Hagin D, Kikozashvili N, et al. Safety and Immunogenicity of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients after Allogeneic HCT or CD19-based CART therapy-A Single-Center Prospective Cohort Study. *Transplant Cell Ther* 2021;27 (9) :788-794. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.06.024.
221. Ali H, Ngo D, Aribi A, et al. Safety and Tolerability of SARS-CoV2 Emergency-Use Authorized Vaccines for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Cell Ther* 2021;27 (11) :938 e1-938 e6. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.07.008.
222. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2020;586 (7830) :594-599. DOI: 10.1038/s41586-020-2814-7.
223. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. Publisher Correction: COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2021;590 (7844) :E17. DOI: 10.1038/s41586-020-03102-w.
224. Gilbert PB, Donis RO, Koup RA, Fong Y, Plotkin SA, Follmann D. A Covid-19 Milestone Attained - A Correlate of Protection for Vaccines. *N Engl J Med* 2022;387 (24) :2203-2206. DOI: 10.1056/NEJMp2211314.
225. 総務省. 総務省電子政府ホームページ <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S23/S23F03601000036.html> Accessed Dec 1, 2021.
226. 総務省. 総務省電子政府ホームページ <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S33/S33F03601000027.html> Accessed Dec 1, 2021.
227. 厚生労働省. 定期接種実施要領の改訂 <https://www.yoboseshu-rc.com/files/libs/609/20200917103006251.pdf> Accessed Dec 1, 2020. 2020.
228. Leigh B. Infection control in the child care center and preschool. Sixth edition. Lippincott Williams

- & Willkins, Philadelphia. 2003.
229. 別所文雄編著. 小児医療の知識、新興医学出版社、東京. 2006.
230. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005;352 (17) :1749-59. DOI: 10.1056/NEJMoa043951.
231. Foolad F, Aitken SL, Shigle TL, et al. Oral Versus Aerosolized Ribavirin for the Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2019;68 (10) :1641-1649. DOI: 10.1093/cid/ciy760.
232. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388 (7) :595-608. DOI: 10.1056/NEJMoa2209604.
233. Inamoto Y, Takeda W, Hirakawa T, et al. Adenovirus disease after hematopoietic cell transplantation: A Japanese transplant registry analysis. *Am J Hematol* 2022;97 (12) :1568-1579. DOI: 10.1002/ajh.26723.
234. 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T191101S0010.pdf> (Accessed on Jan 5, 2023).

利益相反の開示

「予防接種 (第4版)」の利益相反の開示

〈日本造血・免疫細胞療法学会利益相反開示項目／基準〉

開示項目※	開示基準
1) 企業・組織や営利を目的とした団体の役員、顧問職にある事実および報酬額	1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
2) 企業の株の保有とその株式から得られる利益	1つの企業の1年間の利益が100万円以上または当該株式の5%以上を保有
3) 企業への出資金またはストックオプション(新株予約権)の有無	1つの企業への出資額が100万円以上 ストックオプションは予定の一株あたり株値に予定数量を乗じた金額が100万円以上
4) 企業・組織や営利を目的とした団体から支払われる特許権などの使用料	1つの特許使用料が年間100万円以上
5) 企業・組織や営利を目的とした団体より会議の出席(発表、助言など)に対し支払われた日当、講演料、指導料などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの講演料が年間合計50万円以上
6) 企業・組織や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料	1つの企業・組織や営利を目的とした団体からの原稿料が年間合計50万円以上
7) 企業・組織や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など)	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から、医学系研究(共同研究、受託研究、治験など)に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
8) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄付金	1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた金額が100万円以上
9) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する寄附講座	企業などからの寄附講座に所属している場合
10) 企業・組織や営利を目的とした団体が提供する研究とは直接無関係な、旅行、贈答品などの報酬	1つの企業・組織や営利を目的とした団体から受けた報酬が年間5万円以上

※診療ガイドライン策定にかかる参加者または参加候補者については、7)および8)については、自らの研究内容に関連して、所属する組織・部門(研究機関、病院、学部あるいはセンターなど)の長が受け入れている研究費が1,000万円以上の場合および奨学(奨励)寄附金が200万円以上の場合、所属する組織・部門の利益相反情報としてそれぞれ申告しなければならない。

下記に、本診療ガイドラインの作成に当たった委員の利益相反事項を開示します。

〈利益相反事項の開示〉申告対象期間：2020年1月1日～2022年12月31日

予防接種 (第4版)

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
東 英一					
澤田 明久					
長谷川大一郎					
平山 雅浩					
川上 恵基					

令和4学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

氏名	利益相反開示項目				
	項目 1)	項目 2)	項目 3)	項目 4)	項目 5)
	項目 6)	項目 7)	項目 8)	項目 9)	項目 10)
宮本 敏浩					大塚製薬 (株) MSD (株) 第一三共 (株) ノバルティスファーマ (株) ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株) ヤンセンファーマ (株) アステラス製薬 (株) 協和キリン (株) アヅヴィ (同) アムジェン (株)
			中外製薬 (株) 協和キリン (株)		
長谷川大一郎					
上村 智彦					ヤンセンファーマ (株) 小野薬品工業 (株) 武田薬品工業 (株)

澤 正史					サノフィ(株) ヤンセンファーマ(株)
梅田 雄嗣					
村松 秀城					
内田 直之					ノバルティスファーマ(株) 大塚製薬(株)
		朝日生命保険相互会社*	中外製薬(株) 住友ファーマ(株) 協和キリン(株)		
杉田 純一					ファイザー(株) 協和キリン(株) ヤンセンファーマ(株) アステラス製薬(株)
			協和キリン(株)		
賀古 真一					中外製薬(株)
錦織 桃子					ヤンセンファーマ(株) 中外製薬(株) エーザイ(株)
		シンバイオ製薬(株)			
南谷 泰仁					
福原 規子					シンバイオ(株) 中外製薬(株) HUYA Bioscience ブリistol・マイヤーズ スクイブ(株)
		ジェンマブジャパン(株) インサイト・バイオサン エンシズ・ジャパン(同) ブリistol・マイヤーズ スクイブ(株) 中外製薬(株) バイエル薬品(株) アヅヴィ(同) Chordia Therapeutics(株) 協和キリン(株) Loxo Oncology 武田薬品工業(株) Incyte Corporation			

*印は当該委員の所属する組織・部門におけるCOI開示項目

日本造血・免疫細胞療法学会 組織 COI

1) 学会の事業活動に関連して、資金(寄付金等)を提供した企業
中外製薬(株) 協和キリン(株) アステラス製薬(株) セルジーン(株) ブリistol・マイヤーズスクイブ(株) ノバルティスファーマ(株) 大塚製薬(株) 住友ファーマ(株) 富士製薬工業(株) 日本新薬(株) アッヴィ(同)
2) 診療ガイドライン策定に関連して、資金を提供した企業名
なし

日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会 予防接種（第4版）部会

- * 東 英一（鈴鹿医療科学大学・臨床病態学）
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）
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

令和4学会年度日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン委員会

（任期：令和4年4月～）

- * 宮本 敏浩（金沢大学医薬保健研究域医学系・血液内科学）
長谷川大一郎（兵庫県立こども病院・血液腫瘍内科）
上村 智彦（原三信病院・血液内科）
澤 正史（安城更生病院・血液・腫瘍内科）
梅田 雄嗣（京都大学大学院医学研究科・発達小児科学）
村松 秀城（名古屋大学大学院・小児科学）
内田 直之（国家公務員共済組合連合会虎の門病院・血液内科）
杉田 純一（社会医療法人北楡会札幌北楡病院・血液内科）
賀古 真一（自治医科大学附属さいたま医療センター・血液科）
錦織 桃子（京都大学大学院医学研究科・血液腫瘍内科学）
南谷 泰仁（東京大学医科学研究所・造血病態制御学分野）
福原 規子（東北大学病院・血液内科）

* 委員長

日本造血・免疫細胞療法学会 予防接種（第4版）

発行日 令和5年12月25日

発行者 日本造血・免疫細胞療法学会