ISSN 1344-5898

JSHCT
monograph

造血細胞移植
ガイドライン
予防接種

2008年7月

日本造血細胞移植学会
The Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT)

造血細胞移植ガイドライン
予防接種

目　次

緒　言 ……3
Ⅰ．造血細胞移植後の免疫不全状態 ……4
Ⅱ．造血細胞移植後のウイルス抗体価の推移……7
Ⅲ．予防接種要注意者としての臓器・骨髄移植患者 ……8
Ⅳ．予防接種実施の具体的方法……9
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 …… 18
1．ジフテリア・百日咳・破傷風混合（DPT）ワクチン …… 18
2．麻しんワクチン…… 20
3．風しんワクチン…… 21
4．日本脳炎ワクチン …… 22
5．インフルエンザワクチン …… 23
6．おたふくかぜワクチン …… 24
7．B型肝炎ワクチン…… 25
8．水痘ワクチン …… 26
9．肺炎球菌ワクチン …… 26
10．インフルエンザ菌b型ワクチン …… 27
11．経口生ポリオワクチン …… 28
12．BCG …… 29
13．A型肝炎ワクチン…… 29
14．狂犬病ワクチン…… 30
Ⅵ．予防接種の副反応と救済措置 …… 34
資料1．予防接種関連法令とその主な改正 …… 38
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…… 40
資料3．各ウイルス感染症の概要 …… 42

緒　言

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

Ⅰ．造血細胞移植後の免疫不全状態

造血細胞移植後の免疫学的回復は多数の因子によって影響を受けることが明らかとなっている[1)]。患者の移植前の臨床経過、移植前処置の種類、移植細胞の種類、移植後の移植片対宿主病（GVHD）や免疫抑制治療などの影響が複合的に免疫学的回復に関与すると考えられている[2)]。免疫系には自然免疫系と獲得免疫系があり、造血細胞移植後には自然免疫系が先に移植後6ヶ月で回復し、そのあと獲得免疫系がおおむね移植後1年かけて回復していく。

1. **自然免疫系の回復**：自然免疫系には好中球、単球、マクロファージ、樹状細胞、NK細胞がある。いずれも、移植後6ヶ月までの移植後早期に機能が回復する。樹状細胞は移植後7日目に既に出現し、14日でその末梢血中の比率は正常化するが、絶対数の正常化は遅れて6ヶ月以上かかる[2)]。樹状細胞の回復は骨髄破壊的前処置後では迅速であるが、骨髄非破壊的前処置ではその回復は遅延しており少なくとも移植後最初の6ヶ月は補助刺激分子やHLAクラスⅡ分子の発現が低下しているためアロ抗原刺激性も低下している。NK細胞の回復は既に移植後7日からみられ、その陽性率は3ヶ月で正常化するが、この時点での絶対数は正常の約半分である。

2. **獲得免疫系の回復**：獲得免疫系にはT細胞とB細胞がある。リンパ球の移植後の免疫学的回復は新生児期から生後1年までのリンパ球発達過程に沿って回復する。T細胞数は移植後3ヶ月は少なく、特にCD4陽性T細胞の増加が遅くCD8が早く増加するためにCD4/CD8比は逆転する。多様化されたT細胞レパートリーの再構築は同種移植後6ヶ月から開始するが、細胞性免疫が完全に回復するには更に年単位の時間がかかる[3)]。CD4陽性T細胞数は移植後6－12ヶ月は低値であり、9ヶ月まではオリゴクローナルである。移植後第1波として最初に出現するのはCD45RO陽性CD25陽性T細胞であるがこれらはドナー由来の成熟T細胞が末梢で増加したものである。9ヶ月になると第2波として胸腺由来のCD45RA陽性ナイーブT細胞が出現してレパートリーの多様化が始まる。CD4陽性T細胞は免疫グロブリンのクラススイッチや多様化を補助する。このような免疫学的回復は患者年齢に影響され、成人ではCD4陽性T細胞の回復が遅く日和見感染症が多いが、小児では免疫学的回復が早く感染症も少ない[4)]。このように免疫回復は患者年齢と逆相関することが報告されているが、これは年齢が高いほど胸腺機能が低下するためと考えられている[5)]。

3. **液性免疫の回復**：液性免疫ではB細胞数は移植後1－3ヶ月で回復してくるが、しばしば未熟B細胞（CD19陽性CD10陽性TdT陽性）の形質を示す[6)]。T細胞と同様にGVHD存在下で減少する。骨髄非破壊的移植では小児での免疫学的回復は成人とは異なる[7)]。小児ではB細胞数は6週間で回復するが、成人では1年と遅れる。IgMとIgG量は同種移植後1年で回復するもののこれらはオリゴクローナルであり液性免疫が低下した状態が持続し、ポリクローナルとなって特異的免疫能が回復するには1年以上かかる[8),9)]。移植後1年経過しても約40％の患者ではIgMレパートリーの低下がありオリゴクローナルである[10)]。一方、IgGに関しては回復はIgMより早く、この時期には80-90％の患者では健康人と同程度にポリクローナルである。興味あることに、HLA一致同胞移植よりもHLA一致非血縁者間移植の方がレパートリーの回復が早い。これは後者でより感染症が多いことに関連している[11)]。

4. **移植前処置や移植細胞による免疫学的回復の差異**：免疫学的回復は移植前処置法や移植ソースによっても異なる。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[11)]。小児での免疫学的回復は成人とは異なり、成人ではT細胞の完全キメラ化は移植後6ヶ月以内に完了するが、小児では免疫回復は早いものの混合キメラ状態が6ヶ月以上続く[7)]。患者リンパ球、特にT細胞が移植後3－6ヶ月残存するためにドナーリンパ球と併せると総合的なリンパ球回復は

早いことが報告されており[12]、感染症対策上の有益性と抗白血病効果が期待されている。骨髄非破壊的移植では、移植後100日でのCMV感染症は骨髄破壊的移植と比較して有意に低かったが、これはCMV感染症の発症が2－3ヶ月遅れただけであって、移植後1年でのCMV感染症の出現率は骨髄破壊的移植と差はなかった[12]。このことから骨髄非破壊的移植では移植後100日を経過してもCMVモニタリングが必要であり、抗ウイルス剤の予防投与が必要と考えられた[12]。一方、骨髄非破壊的移植でかえって細菌やウイルス感染症が高率であったという報告もあり[13]、感染症合併に関しての見解は一致していない。これは後方視的研究が多いのと骨髄非破壊的移植と称する移植前処置法が多彩なためかも知れない。前方視的研究が待たれる。また、小児での骨髄非破壊的移植の結果については多数例での報告は無く詳細は不明である。

臍帯血移植では移植後早期にはリンパ球回復が遅いが、それ以降はリンパ球回復は迅速である[14]。リンパ球は移植後60-90日以降では臍帯血移植の方が逆転して回復が早くなり、200日で正常域に到達した後も増加し続けるのに対して、骨髄移植では最初の1年間は低値のままであった。最初の1年間のリンパ球数は全感染症罹患率と細菌感染症発症率に逆相関しており、リンパ球数が1000/mm3以下の場合は感染症発生率は8.6倍であった。成人での臍帯血移植では、HLA一致非血縁者間骨髄移植と比較して、好中球の早期回復（29日対14日）とリンパ球の早期回復が遅延し感染症合併が増加した。移植後50日までは臍帯血移植でグラム陽性菌を主とした細菌感染症の発生が多かった。ウイルス感染症や真菌感染症は骨髄移植と差がなかった。これらの事実は臍帯血リンパ球の増殖性は骨髄に比べて良好であるが、最初の1－3ヶ月は絶対数が少ないので感染症への対応が重要であることを示している[14]。

末梢血幹細胞移植の方が骨髄移植よりもリンパ球の回復が早くて（17対41日）移植後1年での生存率も高かった[15]。自家移植ではCD4陽性T細胞の回復は同種移植と同様に遅延する[16]。

文　献

1. 東　英一, 造血細胞移植後の免疫能. 日本小児血液学会雑誌 2005; 19:566-577.
2. Chklovskaia, E., et al., Reconstitution of dendritic and natural killer-cell subsets after allogeneic stem cell transplantation: effects of endogenous flt3 ligand. Blood 2004; 103: 3860-3868.
3. Roux, E., et al., Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. Blood 2000;96: 2299-2303.
4. Small, T.N., et al., Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell-depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. Blood 1999; 93: 467-480.
5. Mackall, C.L. and R.E. Gress, Thymic aging and T-cell regeneration. Immunol Rev 1997; 160: 91-102.
6. Foot, A.B.M, Potter, M.N, Donaldson C, Cornish, J.M, Wallington, T.B, Oakhill, A, and Pamphilon, D.H. Bone Marrow Transplant. 1993; 11: 7-13
7. Savage, WJ et al. Lymphocyte reconstitution following non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation follows two patterns depending on age and donor/recipient chimerism. Bone Marrow Transplant 2001; 28: 463-471.
8. Storek, J. et al. Reconstitution of B cell immunity following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1992; 9: 395-408.
9. Nasman, I. et al. Evidence for oligoclonal diversification of the VH6-containing immunoglobulin repertoire during reconstitution after bone marrow transplantation. Blood 1996; 87: 2795-2804.
10. Bjork, I.N., et al., Long-term persistence of oligoclonal serum IgM repertoires in patients treated

with allogeneic bone marrow transplantation (BMT). Clin Exp Immunol, 2000; 119: 240-249.

11. Morecki, S. et al. Immune reconstitution following allogeneic stem cell transplantation in recipients conditioned by low intensity vs myeloablative regimen. Bone Marrow Transplant 2002;28: 243-249.
12. Junghanss, C. et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. Blood 2002; 99: 1978-1985.
13. Mohty, M. et al. High rate of secondary viral and bacterial infections in patients undergoing allogeneic bone marrow mini-transplantation. Bone Marrow Transplant 2000; 26: 251-255.
14. Hamza, NS. et al. Kinetics of myeloid and lymphocyte recovery and infectious complications after unrelated umbilical cord blood versus HLA-matched unrelated donor allogeneic transplantation in adults. Br J Haematol 2004;124: 488-498.
15. Pavletic, Z. S. et al. Lymphocyte reconstitution after allogeneic blood stem cell transplantation for hematologic malignancies. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 33-41.
16. Kalwak K, et al. Immune reconstitution after haematopoietic cell transplantation in children: immunophenotype analysis with regard to factors affecting the speed of recovery. Br J Haematol 2002; 118:74-89.

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plasma cell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[1]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[2]。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[1]。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[3]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 。

文　献

1. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarstrom V, Aschan J, Brandt L, Bolme P, Lonnqvist B, Johansson N, Ringden O, Gahrton G. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. Blood. 1994; 84: 657-663.
2. Ljungman P, Aschan J, Barkholt L, Broliden PA, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, Lofgren C, Winiarski J, Ringden O. Measles immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of donor type, graft type, intensity of conditioning, and graft-versus host disease. Bone Marrow Transplant. 2004; 34: 589-593.
3. Pauksen K, Duraj V, Ljungman P, Sjolin J, Oberg G, Lonnerholm G, Fridell E, Smedmyr B, Simonsson B. Immunity to and immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1992; 9: 427-432.

Ⅲ．予防接種要注意者としての臓器・骨髄移植患者

悪性腫瘍の患者や臓器・骨髄移植患者に対する予防接種に関しては財団法人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2008年3月改訂版（http://idsc.nih.go.jp/vaccine/2008vaguide/index.html）に「予防接種要注意者」としての「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等の基礎疾患を有することが明らかな者」については「以下は予防接種ガイドライン等検討委員会による、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。

（前略）

ウ．悪性腫瘍の患者

日本小児血液学会の見解（平成18年3月）によれば、原則として、完全寛解期に入って、細胞性免疫能が回復した時点で接種を行う。維持療法中でも必要性の高い麻しん、水痘等については、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

日本小児感染症学会によれば上記（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が認められていることが確認できる。

Ⅳ．予防接種実施の具体的方法 [1),2),3)]

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と。これらの確認に加えて、予防接種不適当者又は予防接種要注意者に該当しないか、当日の体調がよいか等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表（17頁参照）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。保護者の協力を得て十分に把握する。右側の医師記入欄には追加問診によって知り得た必要事項を記載する。
対象者の接種前診察（視診及び聴診）は全員に実施する。健康被害の大部分は不可避的に生ずるものであるため、これによってすべての健康被害の発生を予見できるものではないが、予見できる確率を高めるために接種を受ける者の体調を確認することが求められる。
保護者又は本人の理解、問診及び診察において問題点があれば、安全のためその日は接種を中止し、最良と思われるタイミングで実施するよう保護者又は本人と話し合い、接種機会の確保が図られるよう努力することが必要である。保護者又は本人の予防接種実施に関する同意が無ければ、接種を行うことはできないので注意すること。

3．予診票の各項目の目的

予診票の各項目のチェック方法については以下のとおりである。

1）体温

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

2）説明の事前確認

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

3）当日の体の具合

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

4）造血細胞移植歴

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

5）免疫抑制剤の内服の有無

シクロスポリン（商品名；ネオーラル）、タクロリムス（同；プログラフ）、アザチオプリン（同；イムラン）、副腎皮質ステロイド（同；プレドニン等）などの免疫抑制剤の投与中は、生ワクチンの接種が禁忌とされている。但し、CDCの予防接種ガイドラインではプレドニンを必要とする疾患であっても予防接種を必ずしも禁忌とはしておらず、プレドニンは投与量および投与期間が一定内（20 mg/dayあるいは2 mg/kgを14日間以下）であれば予防接種可能としている。[4)]

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

8）家族や遊び仲間の病気

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

9）1カ月以内の予防接種

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

10）生まれてから今までにかかった病気

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

11）ニワトリの卵あるいはその加工品のアレルギー

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

12）薬や食品による蕁麻疹や体調の変化

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

13）予防接種による副反応

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

14）家族に予防接種を受けて具合の悪くなった者がいるか

体質が似ていることが多いので、その状況を知り注意する。

15）過去の輸血、ガンマグロブリンの投与

過去の輸血又はガンマグロブリンの投与等は、ポリオとBCGを除く生ワクチンの効果を減衰させる可能性があるため、注意を要する。

16）医師記入欄

医師は予診票をチェックし、必要に応じて追加質問し、さらに診療した上で接種の可否に関する診断をし、保護者に説明する。サインは医師の直筆で行う。ゴム印等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、実施場所等の欄

万一副反応が出た場合等に備え、ワクチン名とロットNo.（これでワクチンメーカー名は確認できる）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、医師名等の欄はゴム印でよい。

4. ワクチン接種の際の一般的注意

1）副反応の観察

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

2）入浴

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

3）運動、飲酒

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

4）接種の季節

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

5）小手術

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

5. 予防接種不適当者及び予防接種要注意者

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

1）予防接種を受けることが適当でない者（予防接種不適当者）

(1) 予防接種実施規則第6条に規定する接種不適当者は以下のとおり。

①明らかな発熱を呈している者
②重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
③当該疾病に係る予防接種の接種液の成分によって、アナフィラキシーを呈したことが明らかな者
④麻しん及び風しんに係る予防接種の対象者にあっては、妊娠していることが明らかな者
⑤その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

(2) 各項目の考え方

①明らかな発熱を呈している者

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

②重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

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

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

百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、ジフテリア破傷風混合ワクチン、日本脳炎ワクチン等、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、ゼラチン等でアナフィラキシーショックを起こした既往歴のある者は、これを含有するワクチンの接種は行わない（ワクチン使用説明書参照）。
この規定は、予防接種の接種液の成分により、アナフィラキシーを呈した場合には、接種を行ってはならないことを規定したものである。一般的なアレルギーについては、予防接種要注意者の項を参考にされたい。

④麻しん及び風しんに係る予防接種の対象者にあっては、妊娠していることが明らかな者
一般に生ワクチンは、胎児への影響を考慮して、全妊娠期間を通じて接種は行わない。風しんでは接種後2カ月間は避妊が求められている。麻しん及び風しんでは、接種を受けた者から周囲の感受性者にワクチンウイルスが感染することはないと考えられるので、妊婦のいる家庭の小児に接種しても心配はない。
なお、不活化ワクチン、トキソイドの接種が胎児に影響を与える確証はないため、これらは予防接種を受けることが適当でない者の範囲には含められていない。

⑤その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者
①～④までに掲げる者以外の予防接種を行うことが不適当な状態にある者について、個別ケース毎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等の基礎疾患を有することが明らかな者（骨髄移植患者については前章に既述）
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、又は全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
③過去にけいれんの既往のある者
④過去に免疫不全の診断がなされている者
⑤接種しようとする接種液の成分に対して、アレルギーを呈する恐れのある者

6. 予防接種の接種間隔

1）違う種類のワクチンを接種する場合の間隔

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

- 生ワクチン（麻しん、風しん、おたふくかぜ、水痘）の次に不活化ワクチンあるいは生ワクチン：4週間以上あける（生ワクチンを接種した日から、次の接種を行う日までの間隔は27日間以上置く）。

- 不活化ワクチン（DPT、DT、ジフテリア、破傷風、日本脳炎、インフルエンザ、B型肝炎、肺炎球菌、A型肝炎、狂犬病）の次に不活化ワクチンあるいは生ワクチン：1週間以上あける（不活化ワクチンを接種した日から、次の接種を行う日までの間隔は6日間以上置く）。

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

2）疾病罹患後の間隔

麻しん、風しん、水痘及びおたふくかぜ等に罹患した場合には、全身状態の改善を待って接種する。標準的には、個体の免疫状態の回復を考え麻しんに関しては治癒後4週間程度、その他（風しん、水痘及びおたふくかぜ等）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主治医が判断し、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、患児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あるいはDT、インフルエンザ、日本脳炎）から開始し、弱毒化生ワクチン（麻しん、風しん、流行性耳下腺炎）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. 造血細胞移植患者におけるワクチンの接種スケジュール

造血細胞移植後のワクチン接種のスケジュールをまとめると、以下のようになる。

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

2）接種順序：原則的に不活化ワクチンから開始し、弱毒化生ワクチンへと進める。不活化ワクチンでは一般的にDPT（DT）から開始するが、冬季のインフルエンザ流行時期が迫っている場合には、適宜インフルエンザワクチンを優先する。弱毒化生ワクチンは、副作用の頻度が少なく抗体獲得が評価しやすい麻しんより開始するのが望ましいが、周囲の感染症流行状況から風しん、流行性耳下腺炎のいずれかを優先することも考慮する。

3）各ワクチン毎の接種量および接種スケジュール

Ⅰ．不活化ワクチン

1．インフルエンザHA　6ヶ月～1歳未満　：1回0.1ml
　　1～6歳未満　：1回0.2 ml（3-6週間隔で2回接種）
　　6～13歳未満　：1回0.3 ml（3-6週間隔で2回接種）
　　13歳以上　：0.5 mlを1回
　　但し発育障害がある場合は0.012㎎/kgとして必要量を算出する。
　　6歳以上で20kg未満：1回0.3mlを2回
　　20kg-30kg未満　：1回0.4mlを2回
　　30kg以上　：0.5mlを1回

2．DPT　Ⅰ期　0.5 mlを20-56日間隔で3回
　　（左右の腕を交替に同一部位を避ける）
　　12～18カ月後（少なくとも6ヶ月以降）に0.5 ml追加する。
　　Ⅱ期（11, 12歳）DTワクチン0.1 mlを1回接種

3. 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。Ⅰ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。

Ⅰ期（基礎免疫）　6ヶ月～3歳未満　：0.25mlを6-28日間隔で2回接種
3歳以上　：0.5mlを6-28日間隔で2回接種
約1年後（6ヶ月以上あけて3年以内に）0.5mlを1回接種
Ⅱ期　9-12歳時に0.5mlを1回接種

Ⅱ．弱毒化生ワクチン

1. 麻しん　1歳以上：0.5mlを1回
2. 風しん　1歳以上：0.5mlを1回
3. 流行性耳下腺炎　1歳以上：0.5mlを1回
4. 水痘　1歳以上：0.5mlを1回
5. MR（麻しんと風しん）2種混合　1歳以上：0.5mlを1回

その他のワクチン

1. 肺炎球菌ワクチン（23価多糖体ワクチン）2歳以上のみ：0.5mlを1回
2. インフルエンザ菌b型ワクチン　0.5mlを3回
3. B型肝炎ワクチン　HBs抗原陽性キャリアのいる家族、婚約者が対象
   10歳未満：0.25mlを4週間隔で2回、20～24週経過後0.25 ml追加
   10歳以上：0.5mlを同様に接種
4. BCG　移植後の全ての時期で接種しない。
5. ポリオワクチン　国内では生ワクチンのため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1回のみ（但し低年齢層では2回）とし、接種後8週以降に抗体価を適切に測定して陰性の場合には追加接種を考慮する。
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の予防接種ガイドライン[5]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[6]では移植後12ヶ月としており、弱毒化生ワクチンについては両ガイドライン共に移植後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。
接種に当たっては末梢血リンパ球数、血清IgGや、可能であればCD4陽性細胞数、PHAによるリンパ球幼若化検査などのT細胞機能を測定しておくことが望ましい。

9. ワクチン接種後の抗体価による評価[7]

ワクチンの抗体価検査の選択とその評価については表1を参考に実施する。麻しん、風しん、ムンプス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。ムンプスは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。

表1．抗体検査の評価基準

陽性基準	麻しん	風しん	ムンプス	水痘	百日咳
HI	8倍以上*	**M：16倍以上** **F：32倍以上**	8倍以上*	―	ELISA
NT	**4倍以上**	―	―	4倍以上*	PT抗体 10EU/ml以上 FHA抗体 5EU/ml以上
PA	**128～256以上**	―	―	―	
ELISA/IgG	8.0以上*	8.0以上*	**6.0以上**	**6.0以上**	
IAHA	―	―	―	**2倍以上**	

表の太字部分は抗体価の評価につき有用と考えられる検査方法および陽性と判定できる検査値であり、＊印は参考となる検査方法とその値である。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。

文　献

1. 予防接種ガイドライン（予防接種ガイドライン等検討委員会、（財）予防接種リサーチセンター，http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/guideline/1.html）.
2. 予防接種　間違い防止の手引き（ http://mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1k.html ）.
3. 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.
4. General recommendations on immunization.（http://www.cdc.gov/MMWR/PDF/RR/RR5102.pdf ）.
5. Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R, Ribaud P, Ward K, Cordonnier C; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT.　Bone Marrow Transplant. 2005; 35: 737-46.
6. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients.（http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4910.pdf）.
7. 宮津光伸，日本小児科医会会報　35:65-72，2008.

表2．造血細胞移植後の予防接種一覧

	ワクチン名	年齢別接種量	接種時期目安
不活化ワクチン	インフルエンザHA	1～6歳未満：1回0.2mlを2回	移植後6～12ヵ月以降かつ慢性GVHD増悪なし
		6～13歳未満：1回0.3mlを2回	
		13歳以上：0.5mlを1回	
	DPT	0.5mlを3回	
弱毒化生ワクチン	麻しん	1歳以上：0.5mlを1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1回	
	MR 2種混合（麻しん、風しん）	1歳以上：0.5mlを1回	
	流行性耳下腺炎	1歳以上：0.5mlを1回	
	水痘	1歳以上：0.5mlを1回	
その他のワクチン	肺炎球菌ワクチン	2歳以上のみ：0.5mlを1回	移植後6～12ヵ月以降かつ慢性GVHD増悪なし
	インフルエンザ菌b型ワクチン	0.5mlを3回	
	B型肝炎ワクチン（HBs抗原陽性キャリアの家族、婚約者）	10歳未満：0.25mlを4週毎に2回、20～24週経過後0.25ml追加 10歳以上：0.5mlを同様に	
	BCG	接種しない。	
	ポリオワクチン	国内では生ワクチンのため接種しない。	

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。

[　　] 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　　年　　月　　日生
保護者氏名		女	月日	（満　　歳　　ヵ月）

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

（注）ガンマグロブリンは血液製剤の一種で、A型肝炎などの感染症の予防目的や重症の感染症の治療目的で注射されることがあり、この注射を３～６ヵ月以内に受けた方は麻しんなどの予防接種の効果が十分に出ないことがあります。

Ⅴ．各種予防接種の概要と造血細胞移植患者での実施報告

予防接種の必要性は造血細胞移植患者を取り巻く生活環境によって異なるため、当該感染症の流行地域や流行時期によって個別に予防接種の適応を検討し、患者本人の免疫能の回復程度を考慮に入れて実施すべきである。インフルエンザのような不活化ワクチンについては移植後6ヵ月以内でも、冬期の流行時期に免疫の獲得が間に合うように検討すべきである。わが国においては麻しんの流行が散発的に見られ、麻しんワクチンの必要性は諸外国と比べて高いため、移植後24ヵ月以内であっても免疫能の回復程度によっては早期接種を検討することは妥当である。まず確認すべきは造血細胞移植患者の家族の当該感染症罹患歴、予防接種歴であり、感受性を有する家族においては移植患者の退院前に予防接種を済ませることが推奨される。下記の各予防接種におけるエビデンスは主としてEBMTの評価を記載したがCDCのガイドラインとは一部異なる評価もある。またエビデンスレベルの設定は表3および表4を参照。

1．ジフテリア・百日咳・破傷風混合（DPT）ワクチン およびジフテリア・破傷風混合（DT）トキソイドワクチン

1）概要

ジフテリア菌及び破傷風菌の産生する毒素を精製無毒化したジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドを含む液と、百日咳菌から分離・精製した感染防御抗原を含む液にアルミニウム塩を加え、不溶化した不活化ワクチンである。DTトキソイドはジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドを混合した不活化ワクチンであり、百日咳既罹患者及び第Ⅱ期の定期接種に使用する。

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ヶ月未満は下記のようにDPTの初回接種及び追加接種を施行。

Ⅰ期初回接種：生後3ヶ月からDPTワクチンを20日から56日の間隔で3回、毎回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。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。

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http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/s1020-3.html。以下「健康状況調査報告H16前期」という)。

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行い、基礎免疫を作っておくことが大切である。スケジュールどおり受けていない場合でも、はじめからやり直すことはせず、規定の回数を超えないように接種する。例えば、第1期初回接種の1回目と2回目の間隔が8週間を超えた場合でも、2回目と3回目を3～8週間隔で接種すれば、第1期初回接種を終了したものと考えてよい。第1期追加接種は、第1期初回接種後12～18ヶ月の間に行うことが望ましいが、18ヶ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Ⅰ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6-12ヶ月以降

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

c)エビデンスレベル

ジフテリア:BII

百日咳:CIII

破傷風: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[2)]。

ⅱ)破傷風トキソイド:スエ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[3)]。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[4)]

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、ジフテリアの抗体価の測定ができないために学会への報告はない。

2. 麻しんワクチン

1）概要

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

2）通常の接種方法

生後12ヶ月以上90ヶ月未満の者に対して1回0.5mlを皮下注射する。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。このMRワクチンは定期接種としては1期（1歳児の1年間）、2期（小学校入学前の1年間）にそれぞれ1回0.5mlを接種する。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primary vaccine failure（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。（健康状況調査報告H16前期）。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）、亜急性硬化性全脳炎（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等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、四肢等の一部に発疹（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ヶ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ヶ月以上）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MMRワクチンの接種中止等の理由により数年毎に流行が認められている。移植前の罹患歴がある場合や予防接種歴がある場合のいずれも移植後は経年的に抗体価が低下するため感染の危険が高い場合は予防接種が勧められる。

a）接種時期：原則として造血細胞移植後2年を経て免疫学的回復が得られた時期

b）接種量および接種回数：0.5mlを1回（抗体上昇が得られない場合は再接種）

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(5)。

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[6]。

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[7]。

iv)サンパウロでの麻しん流行時接種:同種造血細胞移植後の患者8名が罹患し全員治癒したがCsA+Pred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名に筋肉痛、1名に発熱がみられたが接種前抗体価陰性の9名(内6名はPred投与中)全例で抗体価の上昇がみられた[8]。

v)国内での報告:服部らの報告[9]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[10]では小児の同種移植例において初回接種で10例中5例が抗体を獲得し、初回接種無効例5例すべてが再接種で抗体価の上昇がみられた。また自家移植例では15例中8例が初回接種で抗体価の上昇がみられ、初回接種無効例4例中3例が再接種で抗体価の獲得が得られた。

vi)国内における造血細胞移植後の麻しん感染症の実態調査

2001年に国内で麻しんが流行した際に造血細胞移植後の患者に与えた影響を調査する目的で日本小児血液学会・造血細胞移植委員会からJMDP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。アンケート回収率は98%(170/174施設)であり本邦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(8例、21%)、中耳炎(3%)、意識障害(3%)であり、3例の死因は間質性肺炎であった。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FK506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。[9),10),11)]

3. 風しんワクチン

1)概要

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

2)通常の接種方法

生後12ヶ月以上90ヶ月未満の者に0.5mlを1回皮下注射する。

3)健常者へ接種時の免疫効果

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

しうる。

4）健常者へ接種時の副反応

接種後0～28日に11.6％に発熱を認め、38.5℃以上に至ったのが6.9％であったが、高熱を呈した77％が1歳児であった。発疹は2.4％に、リンパ節腫脹は0.3％に認めた[12]。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しん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1回（抗体価が得られない場合は再接種）

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[13]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[10]では同種移植例において初回接種で4例中2例が抗体を獲得し、再接種された1例でも抗体価が得られた。自家移植例では8例中7例が初回接種で、また再接種した1例で抗体価が得られた。

4. 日本脳炎ワクチン

1）概要

日本脳炎ウイルス（北京株）をマウス脳内に接種し、増殖したウイルスを精製し、ホルマリンで不活化した後、更に精製したワクチンである。国内では予防接種によるADEM（亜急性散在性脳脊髄炎）発症との因果関係が否定できないため2005年5月30日以降積極的勧奨接種が中止され、その後従来施行されていた第Ⅲ期接種が廃止された（http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/05/tp0530-1.html）。

2）通常の接種方法

第Ⅰ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Ⅱ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[14]。神経症状としては脳炎、脳症、けいれん等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Ⅰ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毎年決定される。

2）通常の接種方法

1. 定期接種
   a）接種対象：65歳以上の高齢者、60歳以上65歳未満で一定の心臓、腎臓、もしくは呼吸器の機能またはヒト免疫不全ウイルスによる免疫機能の障害を有する高齢者（2001年11月健発第1058号健康局長通知）
   b）接種方法：インフルエンザHAワクチンを毎年度0.5ml、1回皮下注射する。
2. 任意接種
   a）接種対象：感染の機会の多い小児から成人、基礎疾患のある小児および慢性疾患を有する成人。但し低年齢層では効果は弱いが生後6ヶ月を超えていれば接種可能
   b）接種方法：インフルエンザHAワクチンを毎年度1回皮下注射する。（13歳未満は1-4週間隔で2回接種）
   接種量は13歳以上0.5ml、6歳以上13歳未満0.3ml、1歳以上6歳未満0.2ml、1歳未満0.1ml

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」（http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tp1107-1e.html）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毎年1回接種（ただし移植後最初の冬は2回接種が望ましい）。なお13歳未満は毎年2回接種を推奨。

c）エビデンスレベル：AII

d）過去の報告

i）移植後にインフルエンザを接種する場合、移植後6ヶ月未満の症例では抗体価の上昇は得られず、2年以上の症例では60％ に抗体価の上昇が得られた[15]。

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[16]。

iii）1回接種と2回接種の効果を比較するためRCTが行われたが、2回接種による抗体価の有意な上昇は認められなかった[17]。

iv）接種による副反応は通常軽微であるが血小板減少性紫斑病を発症したとの報告がある[18]

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

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

2）通常の接種法

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

3）健常者へ接種時の免疫効果

わが国で市販されているのは鳥居株、星野株、宮原株の3株である。

4）健常者へ接種時の副反応

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

5）接種時の一般的注意事項

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

6）造血細胞移植患者に対する接種

a）接種時期：移植後2年を経て免疫学的回復が得られた時期

b）接種量及び接種回数：0.5mlを一回

c）エビデンスレベル：CIII

d）過去の報告例

ⅰ）血縁者間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。[19)]

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[20)]。

ⅲ）国内の小児に対する報告[10)]によれば移植後1年を経過した33例中19例（58％）が1回の接種で抗体を獲得し、抗体価上昇の得られなかった3例に対して再接種が行われたが抗体が陽性となった例はなかった。ワクチン接種による明らかな副作用は認めていない。

7. B型肝炎ワクチン

1）概要

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

2）通常の接種法

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

3）健常者へ接種時の免疫効果

健常人では3回の接種にて85-90％の抗体産生が得られるが抗体産生が得られなかった場合は追加接種にても抗体価の上昇がみられないことが多い。また接種後上昇した抗体価も成人では7年以内に50％は検出できなくなるが感染防御効果は持続する。本予防接種に関する評価は厚生省によって1985年6月から開始されたB型肝炎母子感染防止事業で可能であり、母子感染によるHBVキャリアー率は事業開始前の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等のハイリスク者の感染防止を目的に使用されるが造血細胞移植後のような免疫不全状態にある場合にも接種が勧められる。ワクチン接種後、HBs抗体の測定により免疫を獲得したことを確認しておくことが望ましい。人により免疫反応が低いもの（low responder）や抗体反応をみないもの（non responder）が存在する。必要に応じ追加接種をする。母親がHBs抗原陽性の場合は、健康保険適応となっている。

6）造血細胞移植患者に対する接種

a）接種時期：移植後12ヶ月以降

b）接種量及び接種回数：1ヶ月の間隔で2回、さらにその6ヵ月後に1回の計3回0.5mlずつ皮下注射する（10歳未満は0.25ml）

c）エビデンスレベル：BII

d）過去の報告例

ⅰ）骨髄移植前にHBV抗体価陽性の20例のサラセミア患者に対して移植後2回、もしくは3回のB型肝炎ワクチンを接種した結果、全例に感染防御効果のある抗体価の上昇が得られた。その抗体価の上昇は移植前HBV既感染者において移植前ワクチン接種者より顕著であった[21)]。

ⅱ）自家骨髄移植を施行したHBV抗体価陰性の48例の小児および成人悪性疾患に対して本ワクチンを接種した結果、1回もしくは2回の接種で33例に抗体価の上昇が見られ、副反応もみられなかったがその後11例で抗体価が陰性化した[22)]。なお性的活動がある場合は積極的な接種が勧められる。

8. 水痘ワクチン

1）概要

弱毒化した水痘帯状疱疹ウイルスを凍結乾燥した生ワクチンであり、添付の溶解液（局方蒸留水）で溶解し使用する。高温や紫外線に弱い生ワクチン株を使用しているため、保管に注意する（5℃以下の冷蔵庫または冷凍庫）。自然水痘に罹患すると重篤化する可能性の高い白血病患児等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。

2）通常の接種方法

通常1歳以上で水痘の既往のない場合に0.5mlを1回皮下注射する。

3）健常者および白血病等の患児での効果

健康小児に対しては98％の抗体陽転率であり、白血病、固型腫瘍等の悪性疾患でも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）健常者および白血病等の患児への接種時の副反応

健常小児､成人ではほとんど認められない。白血病等の患児では接種後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/mm^3以上、維持療法中は6MP以外の薬剤の中止後6日以降であるべきとされている[23),24)]。

ⅱ）その他の注意事項：自然水痘罹患患者と接触後72時間以内にワクチン接種を行えば予防は可能であり、もし発症したとしても軽症で終わることが多い。またヒト免疫グロブリン製剤投与後はワクチンの免疫効果を損なう可能性があるのでワクチンの接種を3ヶ月以上延期する。

6）造血細胞移植患者に対する接種

a）接種時期：移植後2年を経て免疫学的回復が得られた時期

b）接種量及び接種回数：0.5mlを1回

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カ月に接種した結果、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[25)]。

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[10)]。

9. 肺炎球菌ワクチン

1）概要

肺炎球菌は移植後の重症細菌感染症の起炎菌の1種であるが、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後に感染した場合の死亡率は20％に及ぶため[26)]、その感染予防は重要である。本ワクチンは80種類以上ある肺炎球菌の中で感染する頻度の高い23種類の肺炎球菌を型別に培養し、殺菌後各々の型から抽出精製された莢膜多糖体（ポリサッカライド）を混合したワクチンである。この23価多糖体ワクチンは国内の流

行菌の約80％をカバーしているが本ワクチンの接種後の免疫反応はT細胞を介さないため免疫記憶ができにくく、健常人でも2歳未満の場合および造血細胞移植後早期の症例では抗体価の上昇が得られにくい。そのためキャリアー蛋白との結合型7価ワクチン（conjugate vaccine）が海外では既に使用されているが国内では未発売である。なお本ワクチンはペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）感染に対しても予防効果がある。

2）通常の接種法

1回0.5mlを筋肉内（成人）または皮下注射する。通常は23価多糖体ワクチンの追加接種はしない。

3）健常者へ接種時の免疫効果

有効率は約60～80％で、その効果は症例によって異なるが、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[27),28),29)]。但し、本邦の添付文書には「再接種禁忌」の記載がある。

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等とされている。

5）接種時の一般的注意事項

2歳未満では抗体価の上昇が得られにくい。

6）造血細胞移植患者に対する接種

a）接種時期：現時点では移植患者での抗体価上昇率は必ずしも高くないが移植後の重症感染症を回避する目的で移植後1年をめどに接種することが望ましい。また接種年齢は2歳以上が望ましい。

b）接種量および接種回数：0.5mlを1回（ハイリスク症例では追加接種を考慮）

c）エビデンスレベル：BII

d）過去の報告例：

i）同種骨髄移植後1年以上を経て14価肺炎球菌ワクチンを接種した結果、29例中18例において抗体価が上昇したが、慢性GVHD症例では8例中2例に不十分に抗体産生が得られたのみであった[30)]。

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が上昇したのに対して2年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[31)]。

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[32)]。

10．インフルエンザ菌b型ワクチン（Hibワクチン）

1）概要

インフルエンザ菌は肺炎球菌と同様に莢膜多糖体を有するため乳幼児や移植後早期は抗体産生が得られにくく重症感染症の起炎菌となりうる。本ワクチンはインフルエンザ菌のaからfまでの6種の菌型の内、臨床的に重要なb型菌の夾膜多糖体とキャリア蛋白（破傷風トキソイド）とを結合させてより抗原性を高めた結合型ワクチンである。本邦では2007年1月にアクトヒブ（ActHIB）が認可され2008年中に発売見込みである。

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。

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回である。

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、小児の本感染症予防に極めて効果的であると評価されている。

4）健常者への接種時の副反応

本邦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、不機嫌等の症状がみられた。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ヶ月毎

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。[33)]

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。[34)]

11．経口生ポリオワクチン（OPV）

1）概要

国内で接種されている生ポリオワクチンは弱毒ポリオセービン株由来のウイルス（Ⅰ型，Ⅱ型，Ⅲ型）を型別に培養して混合した3価ワクチンである。国内では1961年以来この生ワクチンのみであるが諸外国では不活化ワクチン（IPV）が主流である。

2）通常の接種法

凍結（-20℃以下）されているワクチンを常温で融解し、添付されている小ピペットで0.05ml吸い取り、口腔内に滴下する。接種時期は生後3ヶ月から90ヶ月未満の者に対して6週間以上の間隔をおいて2回経口接種する。

3）健常者へ接種時の免疫効果

本ワクチンの2回接種によってⅠ型、Ⅱ型で90％以上、Ⅲ型で80％以上の抗体価上昇がみられ、その中和抗体価は年余にわたって持続する。

4）健常者へ接種時の副反応

本生ワクチンでは450万人に接種して1人の頻度で、接種から4～35日（平均15日）に、弛緩性麻痺（vaccine associated paralytic polio VAPP）を生じる。被接種者から排泄されたワクチンウイルスの感染によって被接種者周辺に発症したポリオ（contact case）の存在も知られ、その割合は約550万人に1人である[35)]。また短期的にはポリオワクチン接種後2日以内に4～5％の頻度で下痢、発熱、嘔吐がみられる（健康状況調査報告）。

5）接種時の一般的注意事項

被接種者は接種後6週間便よりウイルスを排泄するため周辺に未接種者がいる場合は同時に接種することが望ましい。また接種予定者が下痢の場合は治癒後に接種する。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対する予防接種

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。

海外では不活化ワクチン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。[36)]

12. BCG

1）概要

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

2）通常の接種方法

生後6ヵ月までにBCGを経皮接種法（スタンプ法）にて皮内接種する。

3）健常者へ接種時の免疫効果

諸外国でのBCG接種による結核発病予防効果は50-80％程度とされている。

4）健常者へ接種時の副反応

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

5）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。

13. A型肝炎ワクチン

1）概要

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

2）通常の接種方法

国内では16歳以上を対象としており、1回0.5mlを2-4週間隔で2回、皮下もしくは筋注する。

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％）等である。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）造血細胞移植患者に対する接種

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

14. 狂犬病ワクチン

1）概要

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

2）通常の接種方法

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

小児の場合にも成人と同量接種する。

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

3）健常者へ接種時の免疫効果

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

4）健常者へ接種時の副反応

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

5）接種時の一般的注意事項

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

6）造血細胞移植患者に対する接種

オランダにて19例の小児非腫瘍性疾患に対する自家骨髄移植の前後に本ワクチンを接種した結果、17例において抗体価の上昇が認められたとの報告がある。[37]

国内では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。

表3. Evidence-based rating system used to determine strength of recommendations [38]

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

表4. Evidence-based rating system used to determine quality of evidence supporting recommendation [38)]

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

文　献

1. Kochethu G, Clark FJ, Craddock CF. Pertussis: should we vaccinate post transplant? Bone Marrow Transplant. 2006; 37:793-794.
2. Li Volti S, Mauro L, Di Gregorio F, Romeo MA, Lupo L, Pizzarelli G, Mangiagli A, Giammanco G, Russo G. Immune status and immune response to diphtheria-tetanus and polio vaccines in allogeneic bone marrow-transplanted thalassemic patients. Bone Marrow Transplant. 1994; 14:225-227.
3. Ljungman P, Wiklund-Hammarsten M, Duraj V, Hammarstrom L, Lonnqvist B, Paulin T, Ringden O, Pepe MS, Gahrton G. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. J Infect Dis. 1990; 162:496-500
4. Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, Vuontela K, Volin L, Eskola J, Ruutu P. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant. 1997; 19:933-938.
5. Ljungman P, Fridell E, Lonnqvist B, Bolme P, Bottiger M, Gahrton G, Linde A, Ringden O, Wahren B. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. J Infect Dis. 1989; 159:610-615.
6. King SM, Saunders EF, Petric M, et al, Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 1996; 17:633-636.
7. Shaw PJ, Bleakley M, Burgess M. Safety of early immunization against measles/mumps/rubella after bone marrow transplantation. Blood. 2002; 99:3486.
8. Machado CM, Goncalves FB, Pannuti CS, et al. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in Sao Paulo, Brazil. Blood. 2002; 99:83-87.
9. 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.
10. 宮川広実、指原淳志、天羽清子他。造血幹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
11. Nashida Y, Kumamoto T, Azuma E, Hirayama M, Araki M, Yamada H, Dida F, Iwamoto S, Tamaki S, Ido M, Ihara T, Komada Y. Development of a dendritic cell vaccine against measles for patients following hematopoietic cell transplantation. Transplantation. 2006; 82:1104-1107.
12. 予防接種後健康状況調査集計報告書平成14年後期分http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/03/s0330-7.html

13. 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
14. 予防接種後健康状況調査集計報告書平成16年前期分http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/s1020-3.html
15. Engelhard D, Nagler A, Hardan I, Morag A, Aker M, Baciu H, Strauss N, Parag G, Naparstek E, Ravid Z, et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. Bone Marrow Transplant. 1993; 11:1-5.
16. Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, Boas LS, Dulley FL, Pannuti CS. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005; 36:897-900.
17. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. Br J Haematol. 2005; 130:96-98.
18. Ikegame K, Kaida K, Fujioka T, Kawakami M, Hasei H, Inoue T, Taniguchi Y, Yoshihara S, Hayashi S, Kurata Y, Ogawa H. Idiopathic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination in a bone marrow transplantation recipient. Bone Marrow Transplant. 2006; 38:323-324
19. King SM, Saunders EF, Petric M, Gold R. Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 1996; 17:633-636.
20. Spoulou V, Giannaki M, Vounatsou M, Bakoula C, Grafakos S. Long-term immunity to measles, mumps and rubella after MMR vaccination among children with bone marrow transplants. Bone Marrow Transplant. 2004; 33:1187-1190.
21. Li Volti S, Di Gregorio F, Romeo MA, Cannella A, Pizzarelli G, Sciacca A, Russo G. Immune status and the immune response to hepatitis B virus vaccine in thalassemic patients after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1997; 19:157-160.
22. Nagler A, Ilan Y, Adler R, Or R, Naparstek E, Shouval D, Slavin S. Successful immunization of autologous bone marrow transplantation recipients against hepatitis B virus by active vaccination. Bone Marrow Transplant. 1995; 15:475-478.
23. Izawa T, Ihara T, Hattori A, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Takahashi M. Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases. Pediatrics. 1977; 60:805-809.
24. Hattori A, Ihara T, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Izawa T, Takahashi M. Use of live varicella vaccine in children with acute leukaemia or other malignancies. Lancet. 1976; 24;2（7978）:210.
25. Sauerbrei A、Prager J、Hengst U、et al. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1997; 20:381-383.
26. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, Dekker AW, Prentice HG, Gustavsson A, Nurnberger W, Ljungman P; Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation（IDWP-EBMT）. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. Br J Haematol. 2002; 117:444-450.
27. Konradsen HB, Pedersen FK, Henrichsen J. Pneumococcal revaccination of splenectomized children. Pediatr Infect Dis J. 1990; 9:258-263.
28. Rao SP, Rajkumar K, Schiffman G, Desai N, Unger C, Miller ST. Anti-pneumococcal antibody levels three to seven years after first booster immunization in children with sickle cell disease, and after a second booster. J Pediatr. 1995; 127:590-592.
29. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices（ACIP）. MMWR 46（RR-08）1997; 1-24
30. Hammarstrom V, Pauksen K, Azinge J, Oberg G, Ljungman P. Pneumococcal immunity and

response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients: the influence of graft versus host reaction. Support Care Cancer. 1993; 1:195-199.

31. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Pignatti P, Marconi M, Comoli P, Bonetti F, De Stefano P, Locatelli F. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. J Clin Immunol. 1995; 15:137-144.
32. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, Schubert R, Gruhn B, Strauss G, Beutel K, Groll AH, Duffner U, Blutters-Sawatzki R, Holter W, Feuchtinger T, Gruttner HP, Schroten H, Zielen S, Ohmann C, Laws HJ, Dilloo D; Impfung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation (IKAST) Study Group. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2007; 109:2322-2326.
33. Vance E, George S, Guinan EC, Wheeler C, Antin JH, Ambrosino DM, Molrine DC. Comparison of multiple immunization schedules for Haemophilus influenzae type b-conjugate and tetanus toxoid vaccines following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1998; 22:735-741.
34. Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, Lee MC, Weinstein HJ, Sallan SE, Parsons SK, Wheeler C, Gross W, McGarigle C, et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. Transplantation. 1994; 57:677-684.
35. ワクチン最前線，木村三生夫，高橋理明編，医薬ジャーナル社．1989，113-126.
36. Ljungman P, Aschan J, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, Winiarski J, Ringden O. Long-term immunity to poliovirus after vaccination of allogeneic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2004; 34:1067-1069.
37. Brinkman DM, Jol-van der Zijde CM, ten Dam MM, te Boekhorst PA, ten Cate R, Wulffraat NM, Hintzen RQ, Vossen JM, van Tol MJ. Resetting the adaptive immune system after autologous stem cell transplantation: lessone from responses to vaccines. J Clin Immunol. 2007; 27:647-58
38. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4910.pdf

Ⅵ. 予防接種の副反応と救済措置

1. 予防接種後の反応

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

（1）ワクチンによる副反応

①不活化ワクチンによる場合

局所反応として注射部位の発赤、硬結、疼痛等がみられる。全身反応としては、アナフィラキシーショック、蕁麻疹等のアレルギー反応、発熱及びそれに伴う熱性けいれん、脳症等があげられる。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時間以内に発熱等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や、ポリオワクチンによる脊髄前角症状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ものの放置してよい。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等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等）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ポリオワクチン投与後の麻痺

ワクチン接種後4～35日間に発症する麻痺性ポリオで、発熱、かぜ症状の後に上下肢等の弛緩性麻痺が見られることがあるが、この場合には専門の医療機関で検査及び治療を受ける。

③BCGワクチン

(1) 接種後早期の強い局所反応(コッホ現象)

局所を清潔に保つだけで通常2～3週間で治癒するため治療は不要である。ただし、結核感染・発病について精査をするため、ただちに適切な医療機関を受診させる必要がある。

(2) BCG接種局所の強い反応

接種後3カ月以内に複数の針痕が融合したり、湿潤やびらんが生じた場合は局所の清潔を保てばよいが、3カ月後まで遷延する、あるいはいったん瘢痕化したのちに再燃するような場合には一般抗生剤が奏功することが多い。ケロイドについては皮膚科受診を勧める。

(3) BCG接種後の腋窩リンパ節腫大

リンパ節腫大については特別の措置は不要である。また、その化膿性の変化についても局所の清潔だけでよい。

④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、けいれん等がある。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、酸素吸入用具等の準備を行い、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、化膿等)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一類および二類疾病と任意接種(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) 一類疾病

一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) 二類疾病

二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、二類疾病に係る障害児養育年金の適用はない。

④障害年金

予防接種により障害の状態となり、一定の障害を有する18歳以上の者に対して給付する。

⑤遺族年金

予防接種を受けたことにより死亡した者が、生計維持者の場合、その遺族に対して給付する。ただし、支給は10年間を限度とする。

⑥遺族一時金

予防接種を受けたことにより死亡した者が、生計維持者でない場合、その遺族に対して給付する。

⑦葬祭料

葬祭を行った者に対して給付する。

(7) 予防接種法及び結核予防法以外の予防接種健康被害救済制度

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

救済の対象とる。健康被害の内容、程度等に応じて、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、遺族年金等の給付をおこなっている。実際的なフローは図1に示す。

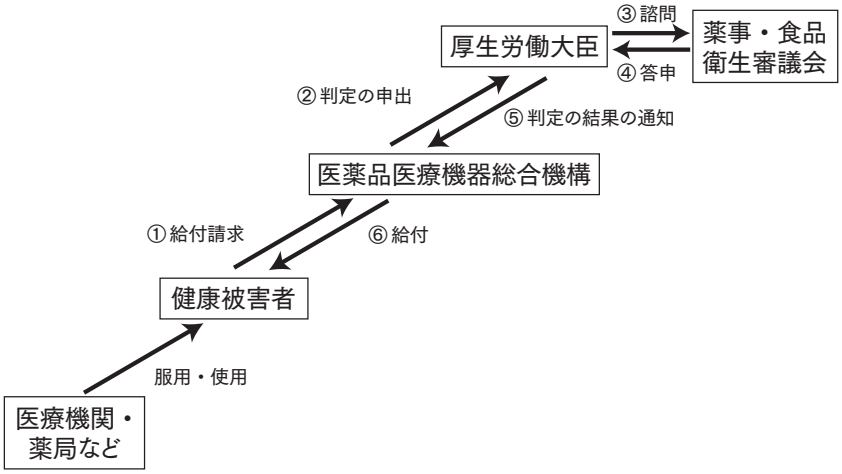
2) 補償

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

3) 請求方法

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

図1. 医薬品副作用被害救済制度の仕組み
[救済給付業務の流れ]



文　献

1. 予防接種ガイドライン等検討委員会(財)予防接種リサーチセンター　予防接種ガイドライン http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/guideline/1.html

資料1．予防接種関連法令とその主な改正

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

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

（予防接種の手引き、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

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、種痘後脳炎等が問題化

4）1976年の予防接種法改正：予防接種による健康被害の救済制度を制度化。定期接種（麻しん、風しん、ポリオ、種痘、百日咳、ジフテリア）、および臨時接種（インフルエンザ、日本脳炎、ワイル病）の制定、その後1980年種痘定期接種の廃止

5）1987年水痘生ワクチンの開始

6）1989年MMRワクチン（麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン）開始：その後無菌性髄膜炎が問題化し1993年には一時接種見合わせ。1992年に「予防接種健康被害の集団訴訟」で国が敗訴

7）1994年の予防接種法改正：

a）集団接種から勧奨個別接種へ移行：予防接種は国民の努力義務とする。

b）健康被害救済の充実：勧奨接種へ移行後の国による救済、年金増額

c）対象疾病の見直し：定期接種、救済制度の対象を定めた（麻しん等の7種及びBCG）

d) 予診の充実：予診を十分に行い不適格者を除外。「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）

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等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等の基礎疾患を有することが明らかな者

（前略）

イ）腎臓疾患を有する者：日本小児腎臓運営委員会答申（昭和60年）では接種をしてはならない者は以下のとおりとされている。

・副腎皮質ホルモン剤もしくは免疫抑制剤使用中止後6ヶ月以内の者

（中略）

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

・寛解期に接種するのを原則とするが、少なくとも病初期及びプレドニゾロンの投与量が2mg/kg以上の時は接種してはいけない。

・細胞性免疫が保たれていること（リンパ球芽球化反応、ツ反、PHA皮内テスト等で確認）

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、水痘等については積極的に免疫能チェックを実施し、タイミングをみて接種を行う。

エ）HIV感染者：HIV感染者及びエイズ患者においてはポリオ及びBCGの予防接種を行ってはならないが、DPT、麻しん、風しん、日本脳炎及びインフルエンザの予防接種を行うことはできる

（中略）

キ）その他基礎疾患がある者：以下の事項を基本条件として主治医と接種医が可能と認めれば接種する。

・基礎疾患の診断がついていること

・抗体産生能に異常が考えられないこと

・基礎疾患が疾病として安定期にあること

（中略）

④過去に免疫不全の診断がなされている者

ア）免疫産生異常をきたすおそれのある疾病を有する者：白血病や悪性リンパ腫等に対しては、生ワクチンはワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性があるので、

接種は避けたほうがよいが、予防接種の対象疾患罹患のおそれが大きいときはむしろ予防接種がすすめられる。

イ）免疫産生異常をきたすおそれのある治療を受けている患者：放射線治療を受けている患者、長期又は大量の副腎皮質ステロイド剤、抗腫瘍剤等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等の患者には、接種を行ってはならない。（後略）

資料3. 各ウイルス感染症の概要

1. ワクチン対象疾患

1）麻しん

【病因・概念】

強い感染力を有する急性熱性発疹性疾患であり、ヒトを自然宿主とする。原因ウイルスである麻しんウイルスは*Paramyxovirus*科*Morbillivirus*属に属し、直径100～250nm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、麻しんは学校保健法による第二種伝染病に分類され、出席停止期間の基準は、解熱した後3日を経過するまでである。

【臨床症状】

＜前駆期（カタル期）＞

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

＜発疹期＞

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

＜回復期＞

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

【合併症】

（1）肺炎：麻しんの二大死因は肺炎と脳炎であり、注意を要する。

＜ウイルス性肺炎＞

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

＜細菌性肺炎＞

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

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

＜巨細胞性肺炎＞

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

(2) **中耳炎**：麻しん患者の約5～15%に合併する最も多い合併症の一つである。細菌の二次感染により生じ、乳様突起炎を合併することがある。

(3) **クループ症候群**：喉頭炎および喉頭気管支炎は合併症として多い。麻しんウイルスによる炎症と細菌の二次感染による。

(4) **心筋炎**：心筋炎、心外膜炎をときに合併することがある。麻しんの経過中に一過性の非特異的な心電図異常が半数以上に見られるとされる。

(5) **角膜潰瘍**：ビタミンA欠乏で合併するもので、失明の原因となる。経口摂取不可能になった場合にはビタミンA投与などの予防処置が必要である。

(6) **中枢神経系合併症**：1000例に0.5～1例の割合で脳炎を合併する。発疹出現後2～6日頃に発症することが多い。髄液所見としては、単核球優位の中等度細胞増多を認め、蛋白レベルの中等度上昇、糖レベルは正常かやや増加する。

(7) **亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis：SSPE）**：麻しんウイルスに感染後、特に学童期に発症することのある中枢神経疾患である。知能障害、運動障害が徐々に進行し、ミオクロニーなどの錐体・錐体外路症状を示す進行性の予後不良疾患である。発生頻度は麻しん罹患者の10万例の1人、麻しんワクチン接種者100万人に1人である。発病までの期間は、麻しん罹患例で平均7年を要する。麻しんウイルスの中枢神経系細胞における持続感染により生じるが、本態は不明である。診断は、麻しんの既往歴があること、血清中の麻しん抗体価（HI、CF抗体価）の異常高値（＞1：1280）、髄液中の麻しん抗体の存在で行うが、造血細胞移植患者の髄液中に抗体が証明できるというデータはない。

【治療・発症予防】

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

麻しん患者と接触して6日以内であれば筋注用γグロブリン20～50mg/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γ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、頚部）が主症状であるが、発熱は風し

ん患者の約半数にみられる程度で1～3日間に止まり、通常は全身状態も冒されない。3徴候が揃わないこともあり、その場合の臨床診断は困難である。発疹は2～5mm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（1/3,000～5,000人）、急性脳炎（1/4,000～6,000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：CRS）が高率に出現することにある。先天異常としては、心疾患、難聴、白内障が3主徴である。

【治療・発症予防】

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

3）水痘

【病因・概念】

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

【感染様式・潜伏期間】

水痘ウイルスの自然宿主はヒトのみであるが、世界中に分布し、その伝染力は麻しんよりは弱いが、ムンプスや風しんよりは強いとされ、家庭内接触での発症率は90%と報告されている。空気感染で拡大し、発疹出現の1～2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がある。

【臨床症状】

発疹は全身性で掻痒を伴い、紅斑、丘疹を経て短時間で水疱となり、痂皮化する。通常は最初に頭皮、次いで体幹、四肢に出現するが、体幹にもっとも多くなる。数日にわたり新しい発疹が次々と出現するので、急性期には紅斑、丘疹、水疱、痂皮のそれぞれの段階の発疹が混在することが特徴である。健常小児においては臨床経過は一般的に軽く、倦怠感、掻痒感、38℃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）ムンプス（流行性耳下腺炎）

【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搬するが、その感染力はかなり強い。ただし、感染しても症状が現れない不顕性感染もかなりみられ、30～35%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もっとも注意すべき疾患の一つである。インフルエンザウイルスにはA、B、Cの3型があり、流行的な広がりを見せるのはA型とB型である。A型とB型ウイルス粒子表面には赤血球凝集素（HA）とノイラミニダーゼ（NA）という糖蛋白があり、HAおよびNAには抗原性の異なる亜型が存在し、これらの様々な組み合わせを持つウイルスが、ヒト以外にもブタやトリなどその他の宿主に広く分布している。現在はA型である香港型（H3N2）、ソ連型（H1N1）およびB型の3種のインフルエンザウイルスが世界中で流行している。

【感染様式・潜伏期間】

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

【臨床症状】

突然出現する高熱（通常38℃以上）、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛・関節痛から始まり、咳、鼻

汁などの上気道炎症状がこれに続き、約1週間の経過で軽快するが、一般的に全身症状が強い。咽頭所見では粘膜の潮紅が強いものの、白苔など滲出物を伴わないのが特徴である。種々の迅速診断キットが市販されており、10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、毎年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）がある。リン酸オセルタミビルは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。ザナミビル水和物は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。リン酸オセルタミビルは初回内服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、リン酸オセルタミビルに対し、成人および13歳以上の小児を対象に効能が追加され、予防効果は82%と報告されている。この際、(1) インフルエンザを発症している患者と同居する高齢者などハイリスク患者を対象とする、(2) 医療保険の給付対象とならない、(3) 医師の処方を要する、などの条件となる。予防投与の場合の用法・用量は1日1回75mg（7日間～10日間）である。ザナミビルの予防投与は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

【病因・概念】

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

【感染様式・潜伏期間】

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

【臨床症状】

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

【合併症・予後】

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

あるいは致命的な経過をとることがある。

【治療・発症予防】

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

2）アデノウイルス

【病因・概念】

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

【感染様式・潜伏期間】

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

【臨床症状】

アデノウイルスは代表的な上気道感染の原因ウイルスであるが、結膜炎、滲出性咽頭炎、気管支炎、肺炎、腸炎などを起こす。白血球増多、CRPの上昇を伴うため、細菌感染症との異同が問題となる。造血細胞移植患者においては、アデノウイルス11型が出血性膀胱炎の原因ウイルスとして重要である。ウイルス学的診断として咽頭ぬぐい液を用いた迅速診断キットが市販されており、70～90％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。

【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、腎障害などを合併しうる。

【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】

遺伝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。

文　献

1. Leigh BG. Infection control in the child care center and preschool. Sixth edition. Lippincott Williams & Willkins Philadelphia 2003.
2. 別所文雄編著　小児医療の知識　新興医学出版社　東京 2006.
3. 小児の感染症　国立感染症研究所感染症情報センター　http://idsc.nih.go.jp/disease/children.html

日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会

東　　英一[*]　（三重大学医学部　小児科）
池亀　和博　（兵庫医科大学　血液内科）
恵美　宣彦　（藤田保健衛生大学　血液化学療法科）
岡村　　純　（国立病院機構九州がんセンター　臨床研究部）
加藤　剛二[*, **]（名古屋第一赤十字病院　小児医療センター　血液腫瘍科）
坂巻　　壽　（都立駒込病院　血液内科）
豊嶋　崇徳　（九州大学病院　遺伝子・細胞療法部）
星　　順隆　（東京慈恵会医科大学附属病院　輸血部）
室井　一男　（自治医科大学附属病院　輸血・細胞移植部、無菌治療部）
森　慎一郎　（国立がんセンター中央病院　幹細胞移植療法科）
矢野　邦夫[*]　（県西部浜松医療センター　感染症科）
矢部　普正[*]　（東海大学医学部　基盤診療学系再生医療科学）

（五十音順）
*：予防接種ガイドライン部会員
**：ガイドライン委員会委員長

以上の他、独立行政法人国立病院機構・三重病院・臨床研究部　国際保健医療研究室長・中野貴司氏（日本小児感染症学会・予防接種委員）、三重病院・名誉院長・神谷　齊氏（日本ワクチン学会・理事）および名鉄病院予防接種センター長　宮津光伸氏に御校閲をいただきましたことを深謝いたします。

日本造血細胞移植学会
造血細胞移植ガイドライン　予防接種

発行日　平成平成 20 年 7 月 31 日
発行者　日本造血細胞移植学会
印　刷　名古屋大学消費生活協同組合

日本造血細胞移植学会