

A Universal Preemptive Therapy for Cytomegalovirus Infections in Children After Live-Donor Liver Transplantation

Akihiko Saitoh,^{1,3} Seisuke Sakamoto,² Akinari Fukuda,² Takanobu Shigeta,² Toshihiko Kakiuchi,² Shinya Kamiyama,¹ Tomohiro Katsuta,¹ Kensuke Shoji,¹ Chikara Ogimi,¹ and Mureo Kasahara²

Background. Cytomegalovirus (CMV) infection remains the most common and critical viral infection that occurs after liver transplantation (LT). The current set of guidelines recommends prophylaxis over a preemptive therapy for pediatric LT; however, the data regarding the optimal approach after LT in children are limited.

Methods. We conducted a universal preemptive therapy for CMV infection in 113 children (median: 16 months) after live-donor LT at the largest pediatric LT center in Japan between November 2005 and August 2009. CMV-pp65 antigenemia was monitored weekly regardless of the subjects' CMV serostatus after LT, and ganciclovir therapy was initiated when CMV-pp65 antigenemia was positive.

Results. The overall success rate of LT was 91.7%. CMV-pp65 antigenemia became positive in 37 (33%) recipients, and the positivity with their CMV serostatus was as follows: donor (D)+/recipient (R)-: 62%, D+/R+: 36%, D-/R+: 11%, and D-/R-: 8%. Among the D+/R- (n=29) and D+/R+ (n=44) recipients, 38% (n=11) and 64% (n=28) recipients were able to avoid the use of ganciclovir, respectively. Human CMV disease was documented in six (5%) recipients, and they were successfully treated with ganciclovir without any sequelae.

Conclusions. A universal preemptive therapy for CMV infection after live-donor LT was successful for reducing the use of antiviral agents and for controlling CMV infection and disease in children.

Keywords: Cytomegalovirus, Liver transplantation, Children, Preemptive therapy, Ganciclovir.

(*Transplantation* 2011;92: 930–935)

Cytomegalovirus (CMV) remains the most common infection that occurs after liver transplantation (LT) in children (1). Human CMV (HCMV) can cause various diseases affecting different organs, and it may contribute to

This work was supported, in part, by grants from the Scientific Research Fund of the Ministry of Education and by a Research Grant for Immunology, Allergy and Organ Transplant from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (No. 21591403) and the Foundation for Growth Science, Japan. This study was also supported, in part, by a grant from the National Center for Child Health and Development (21A-2 to A.S., 21-04 and 21-042 to M.K.).

The authors declare no conflicts of interest.

Presented, in part, at the 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, Taipei, Taiwan, September 2010.

¹ Division of Infectious Diseases, Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

² Division of Transplant Surgery, Department of Surgery, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

³ Address correspondence to: Akihiko Saitoh, M.D., Ph.D., F.A.A.P., 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan.

E-mail: saito-aki@ncchd.go.jp

A.S., S.S., A.F., T.S., and M.K. participated in the research design; A.S., S.S., C.O., and M.K. participated in the writing of the manuscript; A.F., T.S., Tos.K., S.K., Tom.K., K.S., M.K. participated in the performance of the research; and A.S., S.S., and M.K. participated in data analysis.

Received 25 March 2011. Revision requested 10 April 2011.

Accepted 12 July 2011.

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN 0041-1337/11/9208-930

DOI: 10.1097/TP.0b013e31822d873d

rejection (2), fungal infections (3), and the risk for the Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative disorders (4). However, recent advances in preventive strategies for CMV have led to a significant decrease in the incidence of HCMV disease (5).

There have been two major approaches to control CMV infection after LT: universal prophylaxis and preemptive therapy. Universal prophylaxis provides antiviral therapy for subjects with a high risk of developing HCMV disease, such as seronegative recipients receiving seropositive grafts, for certain period of time (e.g., 2–14 weeks) (6, 7). In contrast, a preemptive approach provides antiviral therapy for subjects who have positive results for routine monitoring of CMV antigenemia or polymerase chain reaction (PCR). Previous studies have shown the effectiveness of preemptive therapy for solid organ transplant recipients, primarily in adults (7–10), but little data are available for children after LT (11, 12). Furthermore, no study has evaluated a preemptive therapy for children with the highest risk of developing a CMV infection (e.g., donor (D)+/recipient (R)-). Children are at a higher risk of developing a CMV infection because pediatric organ recipients have a higher chance of being seronegative for CMV compared with adult recipients. Thus, more information is necessary to elucidate the importance of preemptive therapy to prevent and treat HCMV infections and disease.

TABLE 1. The clinical outcome in recipients based on the donor's and recipient's cytomegalovirus serologic status

D/R CMV serologic status		N (%)	Age median month (IQR)	Number of recipients with CMV-pp65 Ag positive (%)	Number of recipients with CMV diseases (%)	Number of recipients with acute rejection (%)
Donor	Recipient					
+	-	35 (31%)	19 (9-52)	22 (63%)	4 (11%)	22 (42%)
+	+	53 (47%)	8 (14-103)	20 (38%)	1 (2%)	10 (29%)
-	+	9 (8%)	8 (5-10)	1 (11%)	0 (0%)	2 (9%)
-	-	16 (14%)	30 (10-60)	1 (6%)	1 (6%)	5 (31%)
Total		113 (100%)	16 (8-66)	44 (39%)	6 (5%)	39 (5%)

D, donor; R, recipient; CMV, cytomegalovirus; Ag, antigen; IQR, interquartile range.

The pediatric LT program at the National Center for Child Health and Development, Tokyo, is the largest pediatric LT program in Japan. The program has performed a universal preemptive therapy monitoring CMV-pp65 antigenemia weekly for CMV prevention for all recipients regardless of their CMV status since November 2005. We herein report the impact of preemptive therapy on the incidence and clinical outcome of HCMV infection and disease in children after live-donor LT.

RESULTS

Patient Characteristics

We performed 113 live-donor LT at our institution between November 2005 and December 2009, and the clinical course and outcome of these patients were monitored for at least 6 months after LT. The baseline information of the 113 children who received live-donor LT is summarized in Table 1. The median age of the recipients was 16 months (range: 1 month-21 years). The most common indication for live-donor LT was biliary atresia ($n=49$, 43%), followed by metabolic diseases ($n=26$, 23%), acute liver failure ($n=20$, 18%), liver cirrhosis ($n=10$, 9%), vascular abnormalities ($n=5$, 4%), and hepatic tumors ($n=3$, 3%). Eleven patients (9.7%) died after live-donor LT during the first year after LT, and the reasons for their deaths were not directly related to HCMV disease.

CMV Serostatus and CMV-pp65 Antigenemia Positivity

The CMV serostatus of the donors and recipients is presented in Table 1. The median time to become positive for CMV-pp65 antigenemia was 33 days postoperatively (interquartile range [IQR]: 17.5 days, range: -8 to 115 days). Of note, two cases were CMV-pp65 antigenemia positive before LT, and both patients were treated with ganciclovir (GCV) pre and postoperatively. The median CMV-positive cells were 3 of 50,000 cells (IQR: 8/50,000 cells, range: 1-201/50,000 cells). The highest CMV-pp65 antigenemia positivity was observed in 63% (22/35) of patients in the D+/R- group, followed by 38% (20/53) in the D+/R+ group. In the D-/R+ and D-/R- groups, only one recipient in each group was positive for CMV-pp65 antigenemia (Table 1). As expected, the proportion of recipients who remained negative for CMV-pp65 antigenemia for the 6 months after LT was significantly affected by the CMV serostatus of the donors and recipients (Figure 1).

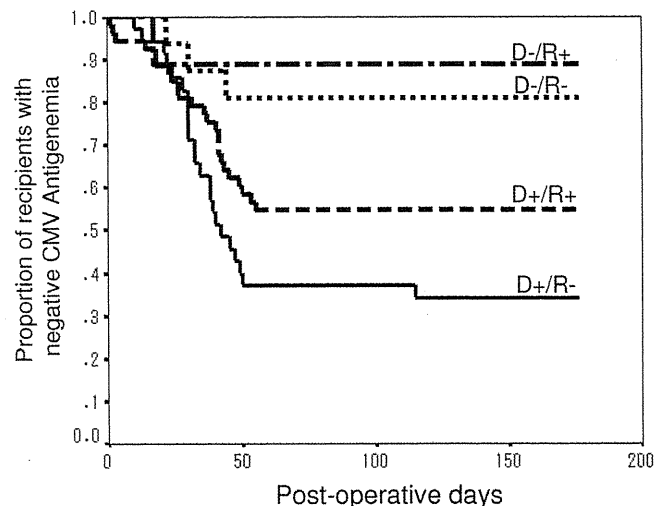


FIGURE 1. A proportion of patients were negative for cytomegalovirus antigenemia based on cytomegalovirus serostatus for the first 180 days after live-donor liver transplantation. D, donor; R, recipient.

Treatment for CMV-pp65 Antigenemia

During the observational period, 44 (39%) recipients had positive tests for CMV-pp65 antigenemia. Among the 44 patients, 38 (86%) patients received intravenous (IV) GCV as an initial therapy. The median duration of GCV therapy was 14 days (range: 6-24 days). IV foscarnet was given to four (9%) recipients when infection by GCV-resistant strains was suspected after GCV induction therapy; however, no GCV resistant strain was identified by the sequence analyses. GCV was switched to valganciclovir for three (8%) recipients after successful GCV induction therapy when valganciclovir became available in 2009. Neutropenia (absolute neutrophil counts $<500/\mu\text{L}$) was observed in three (7%) recipients, but their neutropenia resolved after discontinuation of therapy. Retreatment with GCV was required for four (9%) recipients. Of note, six (14%) recipients who had positive CMV-pp65 antigenemia after LT did not require antiviral treatment because repeated CMV-pp65 antigenemia in the same week became indeterminate or negative when the patients' immunosuppressive therapy was decreased. Four patients were treated with IV immunoglobulin to control HCMV disease.

Treatment of Recipients at High Risks for CMV

Among the highest risk group for CMV (D+/R-), 20 of 35 (57%) recipients required GCV due to positivity for CMV-pp65 antigenemia, with a median duration of 14 days (IQR: 3.8 days). Two (6%) patients did not receive GCV because the repeated CMV-pp65 antigenemia evaluation in the same week dropped to within an indeterminate range. In contrast, 15 of 35 (43%) recipients were able to avoid the use of GCV. Similarly, among the patients in the D+/R+ group, 16 of 53 (30%) recipients required GCV therapy for positive CMV-pp65 antigenemia, with a median duration of 14 days (IQR: 3.0 days). Four patients (8%) did not receive GCV because the repeated CMV-pp65 antigenemia evaluation in the same week was negative or within an indeterminate range. In contrast, 37 of 53 (70%) recipients were able to avoid the use of GCV that they would have received if they were on universal prophylaxis.

Comparison Between Recipients Positive for CMV-pp65 Antigenemia and Those Negative for CMV-pp65 Antigenemia

We compared the baseline characteristics of recipients who were positive for CMV-pp65 antigenemia and those who were negative for CMV-pp65 antigenemia (Table 2). No differences were found between the two groups in age or sex. Recipients who received LT for acute liver failure tended to have a higher rate of positive CMV-pp65 antigenemia (70%, 14/20), in contrast, recipients with cholestatic liver diseases tended to have a lower rate of positive CMV-pp65 antigenemia (20%, 10/49). Among patients with positive CMV-pp65 antigenemia, 95% of recipients (42/44) were in either D+/R- or D+/R+ groups.

TABLE 2. The baseline characteristics of recipients determined by CMV-pp65 antigenemia status

Variables	CMV-pp65 antigenemia negative (N = 69)	CMV-pp65 antigenemia positive (N = 44)	P
Median age, mo (IQR)	16 (8–81)	17 (7–56)	0.48
Gender, male, N (%)	28 (41)	24 (55)	0.15
Baseline diseases, N (%)			
Biliary atresia	39 (57)	10 (23)	<0.001
Metabolic diseases	14 (20)	12 (27)	0.39
Acute liver failure	6 (9)	14 (32)	0.002
Cirrhosis	5 (7)	5 (11)	0.45
Tumor	3 (4)	0 (0)	0.28
Vascular	2 (3)	3 (7)	0.38
CMV serologic status, N (%)			
D+/R-	13 (19)	22 (50)	<0.001
D+/R+	33 (48)	20 (45)	0.80
D-/R+	8 (12)	1 (2)	0.09
D-/R-	15 (22)	1 (2)	0.004

D, donor; R, recipient; CMV, cytomegalovirus.

Clinical Outcome

All patients were successfully treated with GCV for 2 to 4 weeks, and their symptoms and signs resolved and CMV-pp65 antigenemia became negative when the treatment was completed. Overall, only 6 of 113 (5%) recipients developed HCMV disease including CMV syndrome (n=3), hepatitis (n=1), enterocolitis (n=1), and pneumonitis (n=1). No complications or sequelae were noted in these four recipients with HCMV disease. Seven (6%) recipients were retreated with GCV when CMV-pp65 antigenemia became positive after the completion of the initial GCV therapy.

Acute rejection was observed in 39 (35%) recipients after LT. The median duration from LT to the time when the diagnosis of acute rejection was made was 12 days (range: 6–50 days) postoperatively. No significant difference was found between the time for acute rejection and the CMV serostatus; 11.5 days (range: 7–50 days) in the D+/R- group, 12 days (range: 6–37 days) in the D+/R+ group, 22.5 days (range: 13–32 days) in the D-/R+ group, and 16 days (range: 8–30 days) in the D-/R- group ($P=0.39$). In addition, no association was found between the incidence of acute rejection and CMV-pp65 antigenemia; among 39 patients positive for CMV-pp65 antigenemia, 17 patients (44%) developed acute rejection, whereas 27 of 74 (36%) of the patients negative for CMV-pp65 antigenemia after LT developed acute rejection ($P=0.46$). Only two patients (both were D+/R+) developed acute rejection subsequent to positive CMV-pp65 antigenemia.

Overall, 11 of 113 (9.7%) patients died after the live-donor LT due to sepsis (n=5, 45%), graft failure (n=5, 45%), and tumor recurrence (n=1, 10%). Among children with graft failure, no recipients had positive CMV-pp65 antigenemia after LT. Therefore, no recipients died due to HCMV infection or disease.

DISCUSSION

This is the first study to demonstrate that a universal preemptive therapy was effective to prevent the development of HCMV disease in children after LT, notably in children with the highest risk for HCMV disease (e.g., D+/R-). This universal approach was successful to target therapy to the recipients who developed early evidence of CMV reactivation and thereby decrease drug costs and toxicity for patients who do not need the treatments.

Reviewing the current guidelines proposed by the Transplantation Society International CMV Consensus Group (13), the administration of GCV for 12 weeks is the recommended regimen for any D+/R- transplants and R+ liver transplants, and no preemptive approach is recommended. The only recommendation by some experts for a preemptive approach is 2 to 4 weeks of prophylaxis, followed by preemptive therapy as an alternative therapy (14). No current recommendation is available with respect to a universal preemptive approach for pediatric LT recipients (15).

The major advantage of preemptive therapy is to limit the periods of antiviral treatment in children in whom antivirals are necessary for preventing HCMV disease. Gerna et al. (12) demonstrated equal efficacy of universal prophylaxis and preemptive therapy in 21 pediatric liver transplant recipients for preventing HCMV diseases, although the duration of

antiviral therapy was significantly shorter in the preemptive group compared with the universal prophylaxis group (18 vs. 30 days). Madan et al. (11) demonstrated the usefulness of a combination of a short course of antiviral prophylaxis (≥ 14 days) for high-risk patients (D+/R-) and preemptive monthly CMV PCR monitoring in children after LT. With this approach, 12 subjects (9.8%) developed HCMV disease, and there were no mortalities secondary to CMV. This approach spared a total of 39% of the patients from the use of antiviral medications beyond their initial postoperative prophylactic period. In this study, we were able to avoid the use of GCV in 13 of 35 (37%) recipients in the D+/R- group and 37 of 53 (70%) recipients in the D+/R+ group. In addition, the long-term use of GCV or valganciclovir for the treatment or prevention of CMV in children is a concern. The major toxicities in patients receiving GCV are bone marrow suppression and renal toxicity (16). Additionally, animal studies have suggested that GCV may cause gonadal toxicity (17) or carcinogenicity (18). Finally, the long-term use of antivirals is costly and may increase the chance of developing GCV-resistant virus strains after prolonged exposure (19). The major advantages of universal prophylaxis are that there is no need for virologic monitoring for CMV infection after LT. Regular monitoring of CMV-pp65 antigenemia or CMV-DNA PCR is costly and labor intensive; however, a few studies suggested that the cost of the preemptive approach is actually lower than the cost of universal prophylaxis in adults (20, 21). In preemptive approach, a delayed response to the test results may delay the treatment for patients, thus resulting in increased diseases and higher costs of treatment.

Given the challenge of characterizing the recipient serostatus in those less than 18 months of age, any CMV seropositive recipient who is less than 18 months of age should be considered to be seronegative, as maternal antibodies may account for this finding. Therefore, CMV urine culture or nucleic acid amplification testing for all seropositive recipients is recommended (13). However, negative tests do not exclude the exposure to CMV, because negative tests may result from the intermittent shedding of the virus. In this study, not all recipients less than 18 months of age with positive CMV antibodies were tested for CMV-pp65 antigenemia at baseline; therefore, we analyzed the data solely using their CMV serostatus. In this study, 28 (53%) patients among the 53 D+/R+ patients were less than 18 months of age, and we assumed that the majority of patients were seronegative (D+/R-). This assumption favors the use of a preemptive approach because it allows for the inclusion of more recipients with the highest risk (D+/R-) of developing CMV reactivation.

Oral valganciclovir was used for three patients after successful GCV induction therapy. Valganciclovir has excellent oral bioavailability, resulting in systemic drug levels that are comparable with IV GCV in patients after LT (22). The oral bioavailability of valganciclovir in neonates and infants has also been confirmed by other studies (23). However, the current guideline does not recommend preemptive therapy using oral valganciclovir for LT recipients (15) due to the absence of adequate pharmacokinetics and efficacy data. In addition, one study indicated that the incidence of HCMV disease was higher in the patients receiving valganciclovir

compared with GCV in the subgroup analysis of CMV D+/R- solid organ transplant recipients (24). Because CMV infection usually becomes apparent approximately 3 weeks after LT, the majority of recipients can tolerate oral valganciclovir by that time, and the option of using oral medication is practical and reasonable. Further studies to compare these two medications are needed to demonstrate the effectiveness of valganciclovir in children after LT.

There are a few limitations to this study. First, because of the study design, we had a limited number of recipients after LT and were unable to directly compare universal prophylaxis and a universal preemptive therapy for HCMV disease in children. Second, we have used the cutoff for a positive CMV-pp65 antigenemia as $\geq 5/50,000$ cells, but this is not the standardized value. Further studies are necessary to determine the optimal cutoff value of CMV-pp65 antigenemia and to compare it with the results of CMV-DNA PCR. Third, this study included only subjects who received live-donor LT, which requires less immunosuppression compared with cadaveric LT; therefore, caution is required when this approach is used for the patients who receive a cadaver liver for the LT. Finally, judicious use of IV sodium was not performed in four recipients. Sodium was initiated when CMV-pp65 antigenemia persistently increased after more than 2-week course of GCV induction therapy; however, the event of delayed antigenemia decrease after appropriate treatment with GCV without GCV resistant virus has been clearly documented (25, 26).

In conclusion, a universal preemptive therapy in children after live-donor LT was safe and successful at the largest pediatric LT center in Japan. A further prospective study is necessary to identify the best approach to preventing and treating HCMV disease in children after LT.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

The study subjects comprised 113 children who received live-donor LT at the National Center for Child Health and Development in Tokyo, the largest pediatric LT center in Japan, between November 2005 and December 2009. This study was a retrospective evaluation of the standard protocol, which has been performed at our institution. The following information was extracted from the medical record database; age, gender, and HCMV serostatus of the donors and recipients, baseline diseases, reasons for LT, the first postoperative date positive for HCMV-pp65 antigenemia, antiviral treatment and its duration, HCMV disease, clinical outcome, and mortality.

Monitoring of CMV-pp65 Antigenemia

CMV-pp65 antigenemia was measured by a direct immunoperoxidase technique using a horseradish peroxidase-conjugated F(ab')₂ fragment of human monoclonal (humab C7), designated horseradish peroxidase-C7 (27). The measurements were performed weekly for the first 3 months postoperatively, while the recipients were hospitalized, then monthly in an outpatient setting until 6 months after LT. We determined that the presence of more than 5 CMV antigen-positive cells/50,000 cells indicated that the patient was positive, and 1 to 5 positive cells/50,000 cells were considered to be an indeterminate result. Once the result was positive, a repeated CMV-pp65 antigenemia was performed within the same week in some of the patients, particularly when the value was close to the cutoff. The test results were returned to the primary care physicians less than 48 hr after the sample was taken and then were used to select the patients' treatment strategies.

Immunosuppressive and Antiviral Therapies

After LT, standard immunosuppression consisted of corticosteroids and tacrolimus. The corticosteroid was started intraoperatively (10 mg/kg/dose) and continued with tapering for the first 3 months after LT (1.0 mg/kg/day IV [days 1–3], 0.5 mg/kg/day IV [days 4–6], 0.3 mg/kg/day IV [day 7], 0.3 mg/kg/day orally (PO) [days 8–28], 0.1 mg/kg/day PO [days 29–90]). Tacrolimus was also started 1 day before surgery, and the dose was adjusted to maintain a trough level of 10 to 15 mg/L for the first 2 weeks, followed by 8 to 10 mg/L (days 15–28 after LT), 6 to 8 mg/L (days 29 to 90), and 4 to 6 mg/L (after day 91). If CMV-pp65 antigenemia was noted to be positive, then a dosage of tacrolimus was reduced down to 75% of the regular dosage, and IV GCV (5 mg/kg/dose, every 12 hr) was initiated for the first 2 weeks, followed by a maintenance dose of IV GCV (5 mg/kg/dose, every 24 hr), and the treatment continued until CMV-pp65 antigenemia became negative. If CMV-pp65 antigenemia was indeterminate, immunosuppressive therapy was reduced as far as possible, and CMV-pp65 antigenemia was reevaluated twice a week. We also switched from GCV to valganciclovir (16 mg/kg/dose PO every 12 hr, available from August 2008), which is an oral tablet that was crushed and dissolved in syrup and used as a maintenance therapy when recipients (1) were able to tolerate to oral medication and (2) demonstrated a trend of decrease in CMV-pp65 antigenemia after GCV induction therapy. The dosing of valganciclovir in maintenance was based on the study performed for controlling HCMV disease in infants (23, 28). Sodium (100 mg/kg/dose, every 24 hr) was empirically used when CMV-pp65 antigenemia did not improve after decreasing the dose of immunosuppressants and administering a 2- to 3-week course of GCV induction therapy. When sodium was empirically started for possible GCV-resistant CMV, the UL97 genetic sequencing or by an analysis of other known genetic sequences related to resistance was examined (29). IV immunoglobulin was used when HCMV disease was not able to be controlled by GCV or sodium.

CMV Serostatus of the Donor and Recipient

The CMV serostatus of donors and recipients was determined by the CMV IgG determined by preoperative enzyme immunoassay. Patients were defined as seropositive if the antibody titer was $\geq 1:4$ and negative if the antibody titer was less than 1:4.

Diagnosis of Acute Rejection and Treatment

Acute rejection was clinically diagnosed on the bases of an increase in liver enzymes (more than three times the upper limit of normal range or an increase of more than 50% over the previous record) with or without histological evidence. Histological diagnosis and grading of acute rejection were performed according to the standardized criteria (30). Graft biopsies were considered when other etiologies other than rejection were suspected in clinical course. All the rejection episodes were treated with a corticosteroid bolus injection. Steroid-resistant rejection was treated with additional immunosuppressants, such as mycophenolate mofetil.

Outcome Measures

The primary endpoint of this study was the proportion of recipients with event-free survival 6 months after LT. Events were defined as the occurrence of CMV infection based on the CMV-pp65 antigenemia, active HCMV disease, or death from any cause. HCMV disease was defined when recipients developed the following diseases with positive CMV-pp65 antigenemia; CMV syndrome without any evidence of acute rejection, enterocolitis, pneumonitis, and meningitis.

Statistical Analysis

We used the SPSS 15.0 software package (SPSS, Inc., Chicago, IL) for all analyses. The χ^2 test and Fisher's exact test were used to compare categorical variables between the groups. The Mann-Whitney *U* test and the Kruskal-Wallis test were used to compare continuous variables between two groups and more than three groups, respectively. *P* values were calculated as two tailed and were considered to be significant if *P* less than 0.05.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge Dr. Naoki Inoue at the National Institute of Infectious Diseases for sequencing CMV genes and Yayoi Nakasato, the coordinating nurse at the National Center for Child Health and Development, for dedication to the families and ensuring that the children received the best treatment possible.

REFERENCES

1. Fridell JA, Jain A, Reyes J, et al. Causes of mortality beyond 1 year after primary pediatric liver transplant under tacrolimus. *Transplantation* 2002; 74: 1721.
2. Gupta P, Hart J, Cronin D, et al. Risk factors for chronic rejection after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1098.
3. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. *Am J Med* 1997; 103: 106.
4. Kim JM, Lee SK, Kim SJ, et al. Risk factors for posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients with cytomegalovirus antigenemia. *Transplant Proc* 2010; 42: 895.
5. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: A systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 2005; 365: 2105.
6. Small LN, Lau J, Snyderman DR. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: A meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 869.
7. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, et al. Meta-analysis: The efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med* 2005; 143: 870.
8. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, et al. Efficacy of valganciclovir administered as preemptive therapy for cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: Impact on viral load and late-onset cytomegalovirus disease. *Transplantation* 2005; 79: 85.
9. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, et al. Valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus in cytomegalovirus-seronegative liver transplant recipients of cytomegalovirus-seropositive donor allografts. *Liver Transpl* 2008; 14: 240.
10. Diaz-Pedroche C, Lumbreras C, San Juan R, et al. Valganciclovir preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in high-risk seropositive solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2006; 82: 30.
11. Madan RP, Campbell AL, Shust GF, et al. A hybrid strategy for the prevention of cytomegalovirus-related complications in pediatric liver transplantation recipients. *Transplantation* 2009; 87: 1318.
12. Gerna G, Lilleri D, Callegaro A, et al. Prophylaxis followed by preemptive therapy versus preemptive therapy for prevention of human cytomegalovirus disease in pediatric patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 163.
13. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 779.
14. Martin JM, Danziger-Isakov LA. Cytomegalovirus risk, prevention, and management in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 229–236.
15. Cytomegalovirus. *Am J Transplant* 2004; 4(suppl 10): 51.
16. Biron KK. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res* 2006; 71: 154.
17. Faqi AS, Klug A, Merker HJ, et al. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short-term exposure. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16: 505.
18. Marshall BC, Koch WC. Antivirals for cytomegalovirus infection in neonates and infants: Focus on pharmacokinetics, formulations, dosing, and adverse events. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 309.
19. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, et al. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 2000; 356: 645.
20. Kusne S, Grossi P, Irish W, et al. Cytomegalovirus PP65 antigenemia monitoring as a guide for preemptive therapy: A cost effective strategy

- for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 68: 1125.
21. Seehofer D, Meisel H, Rayes N, et al. Prospective evaluation of the clinical utility of different methods for the detection of human cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1331.
 22. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2811.
 23. Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008; 197: 836.
 24. Paya C, Humar A, Dominguez E, et al. Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 611.
 25. Gerna G, Lilleri D, Zecca M, et al. Rising antigenemia levels may be misleading in pre-emptive therapy of human cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica* 2005; 90: 526.
 26. Gerna G, Sarasini A, Lilleri D, et al. In vitro model for the study of the dissociation of increasing antigenemia and decreasing DNAemia and viremia during treatment of human cytomegalovirus infection with ganciclovir in transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1639.
 27. Sano K, Tanaka K, Uemoto S, et al. Cytomegalovirus infection in living related liver transplantation: Rapid diagnosis by human monoclonal antibody staining of blood leucocytes. *Transplant Sci* 1994; 4: 105.
 28. Shoji K, Ito N, Ito Y, et al. Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr* 2010; 157: 331.
 29. Scott GM, Isaacs MA, Zeng F, et al. Cytomegalovirus antiviral resistance associated with treatment induced UL97 (protein kinase) and UL54 (DNA polymerase) mutations. *J Med Virol* 2004; 74: 85.
 30. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. *Hepatology* 1997; 25: 658.

III. 話題の既成ワクチンの最新動向と展望

Hib(インフルエンザ菌b型)ワクチン

勝田 友博 齋藤 昭彦

Haemophilus influenzae type b vaccine

Tomohiro Katsuta, Akihiko Saitoh

Division of Infectious Diseases, Department of Medical Specialties,
National Center for Child Health and Development

Abstract

Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine has been included in the national Immunization Program in more than 120 countries around the world and its effectiveness and safety have been confirmed. In Japan, Hib vaccine was recently licensed in December 2008. Because it has included in the category of voluntary vaccine and the burden of out-of-pocket expense is a major concern for caregivers, payment coverage through the local government funded by the temporal national budget has been initiated since November 2010. It is important to make an effort to fill the “vaccine gap” between Japan and other developed countries and increase a vaccine coverage rate including Hib vaccine to decrease vaccine preventable diseases in Japanese children.

Key words: *Haemophilus influenzae* type b vaccine, invasive diseases, voluntary vaccine, vaccine coverage rate, vaccine gap

はじめに

インフルエンザ菌b型(*Haemophilus influenzae* type b: Hib)は特に5歳未満の小児における細菌性髄膜炎、菌血症などの重症感染症の主な原因菌である。世界では年間40万人以上の小児がHib感染症により死亡しており、World Health Organization (WHO)は、‘Hibワクチンは安全性と有効性が十分証明されたワクチンであり、すべての乳児に対して定期接種化すべき’、としている¹⁾。実際、Hibワクチンは既に120カ国近くで導入されているが²⁾、我が国では米国から約20年遅れて、2008年12月によ

く任意接種ワクチンとして接種可能となった。この遅れに代表される日本と諸外国とのワクチンギャップは、大きな社会問題にまで発展している。その後2011年には、国の臨時予算を財源に、多くの地方自治体で公費負担がなされるようになったが、依然として定期接種化は実現しておらず、十分なワクチン接種率に到達していない。

1. Hibとは

インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)はグラム陰性小桿菌であり、莢膜の有無により2つのグループに大別される。莢膜を有する群

国立成育医療研究センター 内科系専門診療部 感染症科

は polyribosylribitol phosphate (PRP) と呼ばれる莢膜多糖体を産生し、それらは抗原性の違いから更に a～f の 6 種類に分類される。Hib とは血清型が b 型であるインフルエンザ菌のことであり、Hib ワクチン導入以前は、インフルエンザ菌による重症感染症の 95% が Hib によるものであったとされている³⁾。Hib はヒトに対する病原性が強く、組織侵襲性も高いため、髄膜炎、肺炎、喉頭蓋炎、敗血症、骨髄炎、関節炎、蜂窩織炎、心外膜炎などの侵襲の強い全身感染症の原因となり、特に髄膜炎はその半数以上を占める⁴⁾。一方、菌血症を伴わない肺炎や気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎などの原因菌は無莢膜型であることが多いため、Hib ワクチンでは予防できない。

Hib ワクチンが導入される直前の 2007-08 年に我が国で行われた細菌性髄膜炎の調査では、髄膜炎の原因菌の 57% がインフルエンザ菌であったとされており、その多くが Hib であると推測される⁵⁾。Hib による髄膜炎は、適正な治療がなされた場合であっても致死率が約 5%、てんかん、難聴などの後遺症発生率が約 20% とされる疾患であることから、Hib ワクチン接種による予防が重要視されている。

2. Hib ワクチン開発の経緯と、世界と日本の現状

Hib ワクチンを接種しても、Hib 全身感染症を完全に予防できるわけではないが、理論上は莢膜多糖体の構成成分である PRP に対する抗体があれば、Hib が体内に侵入した場合、速やかにその排除が可能である。実際、米国においては、1980 年代前半から、まずは莢膜多糖体ワクチン (polysaccharide vaccine) が導入され、一定の効果を得ることに成功した。しかし、このワクチンは T 細胞非依存性であるため、Hib 髄膜炎の好発年齢である生後 3 カ月～1 歳児に対する免疫原性が低い点や、追加免疫効果が認められないことなどが課題とされた。そこで米国では 1988 年に結合型 Hib ワクチンが乳児期～幼児期に導入され、1991 年には 2 カ月以上のすべての児に対して接種が推奨されるようになった。

その結果、米国においては 1996 年までに 5 歳以下における髄膜炎や敗血症などの重症感染症を 99% 以上減少させることに成功した⁶⁾。

我が国においては、インフルエンザ菌による全身感染症は、その 7 割が髄膜炎であり、その発生年齢は 0-2 歳未満が全体の 74% を占めるとの報告がある⁷⁾。インフルエンザ菌による髄膜炎患者数に関しては、1996-2003 年にかけて、一定の道県を対象にした報告が複数なされており⁸⁻¹⁰⁾、それらによると我が国におけるインフルエンザ菌による髄膜炎患者数は、5 歳未満小児 10 万人に対し 6.1-8.6 人であったとされており、年間 400-500 人の小児が罹患していることになる。その後、2005 年に千葉県で行われた調査報告によると、5 歳未満小児 10 万人に対し 11.7 人まで増加傾向を示している⁷⁾。このように、Hib が原因菌と考えられる髄膜炎の発生報告は我が国でも行われているが、全都道府県を対象にした全数把握調査はなされておらず、このような適正なサーベイランスが行われていなかったことが、我が国における Hib ワクチン導入停滞の一因となった可能性がある。

我が国では、2008 年 12 月によりやく PRP に破傷風トキソイドを結合させた PRP-T (ActHIB[®]) が任意接種ワクチンとして導入されたが、保護者の費用負担やワクチン啓発活動不足に加え、最近では改善傾向にあるがワクチンの供給が不安定であったことなど様々な問題が存在し、十分に Hib ワクチンが普及するに至っていない。

また、Hib は乳幼児の咽頭、鼻腔などに常在化することが知られており、American Academy of Pediatrics (AAP) は、髄膜炎などの播種性 Hib 感染患者が発生した家族において、4 歳以下の Hib ワクチン未接種、または不完全接種者がいた場合は、家族全員に対する rifampin による予防投与を推奨している¹¹⁾。著者らの施設においても曝露後の rifampin 予防内服を行っているが、我が国のように、Hib ワクチンの接種率が低く、Hib 保菌者の多い国では、rifampin による予防効果には理論上、限界があり、個人に対する Hib 重症感染症防止の観点に加え、社会全体から Hib を排除するためにも、Hib ワクチン接種

表1 Hib ワクチンの接種スケジュール

初回接種年齢	接種方法
2カ月齢～7カ月齢未満	総投与回数 4回 初回免疫 3回：いずれも4-8週間の間隔で皮下注射。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種可能 追加免疫 1回：初回免疫後、おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下注射
7カ月齢以上～12カ月齢未満	総投与回数 3回 初回免疫 2回：いずれも4-8週間の間隔で皮下注射。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種可能 追加免疫 1回：初回免疫後、おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下注射
1歳以上5歳未満	総投与回数 1回

対象児の接種率を上げ、集団免疫効果(herd immunity)を構築することが重要である。

3. 実際の接種方法

a. 接種スケジュール

実際の接種スケジュールを表1に示す。日本におけるHibワクチン接種対象年齢は生後2カ月齢以上5歳未満の間にある者とされているが、Hib重症感染症の多くが生後3カ月～1歳代で発症していることから、出生2カ月を超えた時点で速やかに初回接種を行うことが重要である。

2カ月齢以上7カ月齢未満で接種を開始した児においては、初回免疫として、いずれも4-8週間の間隔で計3回皮下接種を行う。ただし、添付文書上では‘医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる’とされており、これは同時期に接種されることが多い三種混合ワクチンとの同時接種を想定しているものと考えられる。その後、追加免疫として初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、追加接種を行う。

やむを得ず接種開始年齢が7カ月齢以上12カ月齢未満となってしまった場合は、初回免疫として通常2回を4-8週間の間隔で皮下接種し、同様に初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、追加接種を行う。

接種開始年齢が1歳以上5歳未満となってしまった場合は、1回の皮下接種のみを行う。

b. 同時接種

Hib ワクチン接種年齢は、肺炎球菌ワクチン

や三種混合ワクチン、BCG、Polio、場合によってはB型肝炎ワクチン(ユニバーサルワクチン、水平感染予防のため)など、同時期に接種すべきワクチンが多数存在する。それぞれのワクチンを単独で接種することは現実的ではなく、同時接種が現実的である。ただし、その際は複数のワクチンを同一のシリンジに混合して接種することは、免疫原性の低下が懸念されるため¹²⁾避け、それぞれのワクチンを異なる部位に別々に接種する。同時接種による有害事象、副反応の増加や、免疫原性の低下は証明されていない。

c. 皮下接種と筋肉内接種

日本におけるHibワクチン接種は皮下注射とされているが、世界標準としては筋肉内接種が主流であり、今後、我が国でも検討すべき事項である。筋肉内注射では局所反応が少なく、また、免疫原性は同等かそれ以上である¹³⁾。

4. Hib の費用対効果

神谷らは、Hib ワクチン接種とHib髄膜炎に対する疾病負担を分析した結果、1人に4回のHibワクチンを接種した場合、疾患にかかる児の入院、後遺症に対する医療費、保護者の生産損失など、年間約82億円の費用削減効果があるとしている¹⁴⁾。また、近年のHibワクチンの経済効果に対するreviewにおいても、Hib導入による経済効果が報告されている¹⁵⁾。

5. Hib による有害事象

米国における非常にまれな報告として、Hib

ワクチン接種後の横断性脊髄炎, Guillain-Barré 症候群, 血小板減少症, 乳児突然死, アナフィラキシーの発症などが報告されたが, 後の review において, いずれも明らかな因果関係は確認されず¹⁶⁾, AAP も Hib ワクチンは安全なワクチンであるとしている¹¹⁾. 我が国における調査¹⁴⁾においても, 接種局所の発赤などは指摘されたものの, 重篤な全身性の有害事象は, 米国など欧米の報告と大差を認めなかった.

我が国においては, 2010 年, Hib ワクチンの一部の lot にシリンジ製造過程における異物混入が確認されたが, 既に原因は判明し回収が終了している. そのほか, 2011 年 3 月, Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンや三種混合ワクチンとの同時接種患者における接種翌日~7 日以内の原因不明の死亡報告が相ついで 7 例報告され, 一時的に Hib ワクチンおよび肺炎球菌ワクチン接種を控える事態にまで発展したが, その後の詳細な評価の結果, 同年 3 月 24 日に医薬品等安全対策部会安全対策調査会より, ‘現時点では, 小児用肺炎球菌ワクチンおよび Hib ワクチ

ンの接種と死亡例との間に, 直接的な明確な死亡との因果関係は認められない’, との見解が報告され, 4 月 1 日より接種が再開された. Hib ワクチンは, 世界的には既に 20 年以上の使用実績があって, 他のワクチンとの同時接種が行われており, 安全性が十分確認されているワクチンである.

おわりに

小児期における Hib 重症感染症においては, その頻度は低いものの, 一度罹患した場合の生命予後の悪さや高い合併症の発生率から, その予防こそが最も重要である. そのための最も有効な手段である Hib ワクチンは, その安全性および効果が海外の諸外国で既に確認済である. 今日の我が国においては, 個人に対する Hib 重症感染症予防の観点に加え, herd immunity を構築することが重要である. 今後, 定期接種化による早急なワクチンの普及と接種率の向上が望まれる.

参考文献

- 1) World Health Organization: WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. (Replaces WHO position paper on Hib vaccines previously published in the Weekly Epidemiological Record). Wkly Epidemiol Rec **81**: 445-452, 2006.
- 2) Morris SK, et al: Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. Lancet Infect Dis **8**: 435-443, 2008.
- 3) Wenger JD, et al: Invasive Haemophilus influenzae disease: a population-based evaluation of the role of capsular polysaccharide serotype. Haemophilus Influenzae Study Group. J Infect Dis **165** (Suppl 1): S34-35, 1992.
- 4) Peltola H: Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev **13**: 302-317, 2000.
- 5) Sunakawa K, et al: [Childhood bacterial meningitis trends in Japan from 2007 to 2008]. Kansenshogaku Zasshi **84**: 33-41, 2010.
- 6) Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children—United States, 1998-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep **51**: 234-237, 2002.
- 7) 石和田稔彦ほか: インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. 日小児会誌 **111**: 1568-1572, 2007.
- 8) 加藤達夫ほか: わが国における全身型 Hib (Haemophilus Influenza B 型) 感染とワクチン導入の必要性 わが国における Hib 髄膜炎の発生状況 1996~1997 年のプロスペクティブ調査結果. 小児感染症疫 **10**: 209-214, 1998.
- 9) 坂田 宏: 北海道における 1999 年から 2003 年までの小児細菌性髄膜炎. 感染症誌 **79**: 680-687, 2005.

- 10) Nakano T, et al: Incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Mie prefecture, Japan. *Pediatr Int* **43**: 323-324, 2001.
- 11) Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed, American Academy of Pediatrics, 2009.
- 12) Eskola J, et al: Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet* **348**: 1688-1692, 1996.
- 13) Carlsson RM, et al: Studies on a Hib-tetanus toxoid conjugate vaccine: effects of co-administered tetanus toxoid vaccine, of administration route and of combined administration with an inactivated polio vaccine. *Vaccine* **18**: 468-478, 1999.
- 14) 神谷 齊ほか：インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. *日小児会誌* **110**: 1214-1221, 2006.
- 15) Griffiths UK, Miners A: Economic evaluations of *Haemophilus influenzae* type b vaccine: systematic review of the literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* **9**: 333-346, 2009.
- 16) Stratton KR, et al: Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* **271**: 1602-1605, 1994.

特集

予防接種の現状と期待

米国の予防接種制度から学ぶこと

新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児科学分野
齋藤 昭彦

はじめに

日本の予防接種制度が諸外国に比べ大きな遅れをとっていることは、“ワクチン後進国”“ワクチンギャップ”という言葉で比喻されるように、現在、いろいろな形で話題になっている。ここでは、筆者が小児感染症専門医として働いてきた経験を基に米国の予防接種制度を紹介し、日本の制度との対比から、日本の現状とその課題について述べていきたい。

米国の予防接種制度について

概要

2011 年度版の米国の 0～6 歳に対する予防接種スケジュールを図 1 に示す。そのスケジュールには、効果、安全性が確認され、米国の子どもたちに利点があると考えられたワクチンが次々に組み込まれ、また一方で、市販後問題の生じたワクチンは除かれ、また、投与時期、間隔などが変更され、刻々と変化を遂げてきたものである。また、そのスケジュールには、ワクチン専門家の諮問機関、ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices, 後述) の意向がその方針に大きく

Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 Through 6 Years—United States · 2011
For those who fall behind or start late, see the catch-up schedule

ワクチン ▼ 年齢 ▶	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19-23 months	2-3 years	4-6 years
B 型肝炎	HepB	HepB				HepB					
ロタウイルス			RV	RV	RV ²						
3 種混合			DTaP	DTaP	DTaP	<i>see footnote³</i>	DTaP				DTaP
インフルエンザ菌 b 型			Hib	Hib	Hib ⁴	Hib					
肺炎球菌			PCV	PCV	PCV	PCV					PPSV
不活化ポリオ			IPV	IPV		IPV					IPV
インフルエンザ						Influenza (Yearly)					
麻疹, おたふくかぜ, 風疹						MMR		<i>see footnote⁸</i>			MMR
水痘						Varicella		<i>see footnote⁹</i>			Varicella
A 型肝炎						HepA (2 doses)					HepA Series
髄膜炎菌											MCV4

図 1 米国における 0～6 歳の予防接種スケジュール 2011

反映されている。予防接種を国策として、ワクチンで予防できる病気（Vaccine Preventable Diseases：VPD）を減らしていこうという絶え間ない努力の結果が、現在のスケジュールであるといえる。

米国と日本のワクチンスケジュールの違い

米国では、特にリスクのない 0～6 歳児に対して、計 10 のワクチンが推奨されている（図 1）。全てのワクチンは横一線のレベルで推奨されている。接種者の費用負担は限られており、ワクチン接種率を上げるために大きな役割を果たしている。一方で、日本ではワクチンが主に定期接種（予防接種法に定められ、経費は原則国が負担）と任意接種（予防接種法には定められておらず、費用は、原則実費、一部地方自治体による負担）に分けられている。2011 年 11 月末現在の米国と日本の予防接種スケジュールを比較すると、日本で定期接種、任意接種に定められていないものが、髄膜炎菌、不活化ポリオワクチンの 2 つである。一方で、日本で任意接種ワクチンと規定されているものが、B 型肝炎、ヒブ、肺炎球菌（結合型）、インフルエンザ、おたふくかぜ、水痘、A 型肝炎、ロタウイルスの計 8 つである。BCG は、米国では推奨されていない。一方で、米国のスケジュールには、7 歳より 18 歳までの児に対する別のスケジュールがあるが、2007 年より 11～12 歳時に新しい 3 つのワクチンが開始された。それらは、百日咳予防の三種混合ワクチン（Tdap）、ヒトパピローマウイルスワクチン（HPV）、髄膜炎菌ワクチンである。

ACIP とは

前述したが、米国には、ACIP と呼ばれる国の予防接種政策の諮問委員会が存在する。ACIP は、既に 40 年以上の歴史を持つ機関で、15 名のワクチン領域の専門家が中心メンバーとなり、それに複数の政府、専門団体の代表などが加わり、さらに下部組織である 10 を超える Work Group が実働部隊となり、その活動を行っている。そこでの意見を国の連邦保健省、疾病管理予防センター（Center for Disease Control and Prevention：

CDC）に反映させ、国の予防接種政策の決定に大きな役割を果たしている。その目的は、VPD の発生頻度を減少させ、ワクチンとそれに関連する生物製剤（免疫グロブリンなど）の安全使用を推進することにある。具体的な仕事の内容としては、年 3 回の定期的な会合の中で、小児、成人におけるワクチン接種の年齢、回数、間隔、注意点、禁忌などを書面（MMWR：Morbidity and Mortality Weekly Report）にて発表すること、ワクチンの適応と接種スケジュールの決定、安全性と効果の確認、現在の推奨の成果と実施のしやすさ、ワクチン供給の平等性、コスト（医療費など）の評価、他の学会（米国小児科学会、米国家庭医学学会など）の指針との統一などである。会合は、全て公開され、その内容は、インターネットで閲覧可能である。ACIP の活動は、必要であると考えられるワクチンを早期にスケジュールに導入すること、そして、一度導入したワクチンの効果、安全性を継続的に監視していくことに大きな役割を果たしている。

今後日本で早期の導入が期待されるワクチン

不活化ポリオワクチン（IPV：Inactivated Polio Vaccine）

現在日本で使用されている経口生ワクチン、Oral Polio Vaccine（OPV）は、全世界からポリオ患者の減少に大きな貢献を果たしたが、接種後、生のウイルスを便中に排出するので、それが感染源となり、ワクチン関連ポリオ麻痺（VAPP、Vaccine Associated Paralytic Poliomyelitis）をまれにはあるが起こすことが知られている。その頻度は、最近のデータの集積では国内の報告で約 100 万接種あたりに 1.4 例の割合である。接種者周辺における感染（Vaccine Contact Case：VCC）も我が国では 530 万投与あたり 1 例みられると報告されている¹⁾。本年に入って、国内でも、ワクチン未接種の乳児が麻痺症状を呈し、ワクチン株のウイルスが検出されたことは、記憶に新しい。OPV を使用し続ける限り、頻度は低いものの VAPP、並びに VCC は発生し続けるわけである。国内では、この影響から、OPV の接種率が低下しており、ポリオワクチン未接種の児が増加してい

る。ポリオ蔓延国が未だ存在する中、この状態は危険な状態であり、未接種者をなくす必要がある。2012年度にIPVと三種混合ワクチンの国内産のCombinationワクチンがようやく承認、販売予定であるが、その1日も早い導入が待たれる。

現在任意接種で、定期接種への移行が望まれるワクチン

現在、国の特別予算で、ヒブ、肺炎球菌、ヒトパピローマウイルスワクチンに対して、公費助成が2012年度までの限定措置として行われている。これらのワクチンの重要性は、同誌の別項に譲るとして、それ以外の任意接種に分類されているワクチンについて、ここでは述べることにする。

水痘ワクチン

水痘は、極めて感染力の強いウイルスで、空気感染を起こす。また、合併症の頻度が高いことが知られており、皮膚常在菌による細菌の2次感染は、100例で1~4例、Reye症候群は、10万人中3~4例、急性小脳失調症は、4000人に1例、髄膜炎は、4万人に1例、死亡例は、5万人に1例と報告されている³⁾。この頻度は、免疫不全患者で高まり、感染を起こすと重症化、時に致死的となりうる。現代の医学において、多くの患者が化学療法や免疫抑制剤を服用し、ワクチンを接種できない小児が存在する。その子どもたちを守るためにも、社会全体がワクチン接種をし、守られるべき子どもたちを守らなくてはならない。水痘ワクチンは、日本で開発されたワクチンであり、諸外国では、その導入と高い接種率で、疾患をほぼ制圧している。

おたふくかぜワクチン

以前は、MMRワクチンに含まれていたが、1990年代前半に起こったワクチンによる無菌性髄膜炎の原因としてムンプスのワクチン成分が除かれ、現在は単独のワクチンとして接種されている。流行性耳下腺炎は、通常自然軽快する疾患であるが、難聴、膵炎、睾丸炎、卵巣炎などの重篤な合併症の頻度は高く、子ども、成人の長期的な予後に影響を与えかねない疾患である。したがっ

て予防の重要な疾患である。

Universal B型肝炎ワクチン (HBV: Hepatitis B Virus)

日本の小児においては、HBs抗原陽性の母親から生まれた児を対象に接種(Selective)を行っているが、諸外国では、Universal B型肝炎ワクチンが標準的である。これは、HBVが母子感染だけではなく、水平感染(性的感染、家族内感染、血液感染)を起こすためである。これらを予防するためには、全ての子どもたちに接種を行うUniversalワクチンが必要である。日本は、HBV感染者の頻度の高い国々と地理的にも近く、また、慢性化しやすい遺伝子型Aの感染が増加していることもあり、そのワクチンの重要性はますます増えていくものと考えられる。

思春期における百日咳予防を目的とした三種混合ワクチン(Tdap: Diphtheria, Tetanus, Pertussis)

諸外国では、スケジュールは各国によって異なるものの、ジフテリアの量を減らしたTdapと呼ばれるワクチンを用い、破傷風だけでなく、近年増加している成人の百日咳予防を行っている⁴⁾。この最終的な目的はワクチンを十分に受けていない新生児、乳児を百日咳から守ることである。我が国においても、百日咳患者数は増加の傾向にあり、今後、十歳代をターゲットとしたワクチンの導入が望まれる⁵⁾。国内では、現行のDPTワクチンを0.2mlに減量して接種した治験が行われ、その効果が確認されている。

ロタウイルスワクチン (RV: Rotavirus Vaccine)

ロタウイルスは、乳幼児における急性下痢症の重要な原因ウイルスである。これに対する生ワクチンが開発され、2種類のワクチンが現在世界各国で使用されている。米国、ヨーロッパ諸国が主導したいくつかの臨床試験でこのワクチンの効果は確認されており、米国では、入院患者数の減少、発展途上国では、ロタウイルス感染症による死亡率の低下に寄与している。我が国においても、冬季における乳幼児のロタウイルス感染症のインパクトは大きく、乳幼児のロタウイルス感染症を減

小さくさせるためにもこのワクチンの導入が早期に期待される。国内では、2011 年 10 月現在、RV1 (Rotarix®) が承認されたが、生後 6 週から 6 ヶ月までの間に最低 4 週間あけて、計 2 回の接種が必要である。また、RV5 (Rotateq®) は、来年度に承認、販売となる予定だが、このワクチンは生後 6 週から 8 ヶ月までの間に最低 4 週間あけて、計 3 回の接種が必要である²⁾。いずれのワクチンも、乳児早期に限られた時期に接種を行わなくてはならないので、他のワクチンとの同時接種が基本となる。

筋肉内注射と皮内注射について

1970 年代に大腿四頭筋拘縮症の患者が国内で約 3700 名以上報告された⁶⁾。この原因として、頻回の抗菌薬や解熱剤の筋肉内投与が指摘され、日本小児科学会は、筋肉内注射を制限する声明を発

表した。それ以来、国内では、ワクチンは原則皮下注射を基本としている。しかしながら、皮下注射による局所反応は、筋肉内注射に比べ、高いことが知られている⁷⁾。また、免疫原性の差はなく、筋肉内注射のほうが高いという報告もある⁸⁾。国外では、生ワクチンを除くすべてのワクチンは原則筋肉内注射である。また、複合ワクチン、アジュバント入りワクチンなどは、筋肉内注射が原則であり、今後、新しいワクチンが順次導入されていく過程において、筋肉内注射は避けられない手技であると考えられる。実際、心疾患を持つ児や、未熟児に対する RS ウイルス感染症予防のためのパリビズマブ筋肉内投与によって、筋拘縮症が発生したという報告はない。今後、現在の日本の小児科で浸透していない手技をどのように普及させていくかが課題である。

種類	乳児期						幼児期					学童期						
	2か月	3か月	4か月	5か月	6~8か月	9~11か月	12か月	15か月	18か月	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳以上
インフルエンザ菌b型(ヒブ)	①	②	③				④											
肺炎球菌(PCV7)	①	②	③				④											
B型肝炎(HBV) <small>(注1)</small>	①	②			③													①②③(注2)
三種混合(DPT)		①	②		③		④(注3)						(7.5歳まで)					
BCG	生		①															
ポリオ	生			①				②					(7.5歳まで)					
麻疹, 風疹(MR)	生							①				②						③④中1, 高3での接種(注4)
水痘	生						①						②(注5)					
流行性耳下腺炎	生						①						②(注5)					
日本脳炎	不活化									①	②	③	(7.5歳まで)	(注6)			④9~12歳	(注6)
インフルエンザ	不活化																	毎年(10月, 11月など)に①, ②
二種混合(DT)	不活化																	11~12歳①
ヒトパピローマウイルス(HPV)	不活化																	①②③

定期接種の推奨期間
 任意接種の推奨期間
 定期接種の接種可能な期間
 任意接種の接種可能な期間
 添付文書には記載されていないが、小児科学会として推奨

図 2 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール (2011 年 6 月 19 日版 日本小児科学会)

同時接種について

新しい有効なワクチンが開発され、そのスケジュールは、年々複雑化しているが、海外では、同じ日に複数のワクチンを接種する同時接種は、標準的な医療行為として受け入れられている。そのメリットとして、疾患から早期に守られること、接種率の上昇、接種される側並びに接種する側の負担の減少などがあげられる。デメリットとしては、接種者の同日に被る痛みの回数が増えることがあげられるが、合計の痛みの回数には変わりはない。複数のワクチンを同時に接種して、免疫原性が低下したり、副反応、有害事象が増えるという報告はない。同時接種する際の接種場所、接種方

法をしっかりと明示すれば、国内でも一般的な医療行為になりうると考えるし、また、最終的に子どもたちを早期に VPD から守るためには、必要な医療行為であることに間違いはない。

日本小児科学会推奨の予防接種スケジュール (図 2, 3)

このような様々な現状を受けて、日本小児科学会は、日本の子どもたちを早期に VPD から守るために、2011 年 1 月に同時接種に対する考え方を発表し、また、2011 年 5 月に日本小児科学会推奨の予防接種スケジュールを発表した⁹⁾。このスケジュールは、現時点で国内で接種可能なワクチンを用いて、世界標準のスケジュールに限りなく近

■ 定期接種 □ 任意接種

ワクチン	種類	標準的接種期間	注意事項
インフルエンザ 菌b型(ヒブ)	不活化	①-②-③の間はそれぞれ3~8週あける ③-④の間はおおむね1年あける	7か月~11か月で初回接種:①, ②の後の1年後に追加③ 1歳~4歳で初回接種:①のみ
肺炎球菌(PCV7)	不活化	①-②-③の間はそれぞれ27日以上あける ③-④の間は60日以上あけて, 1歳から1歳3か月で接種	7か月~11か月で初回接種:①, ②の接種後60日以上あけて1歳以降に追加③ 1歳~23か月で初回接種:①, ②を60日以上あける 2歳~9歳以下初回接種:①のみ
B型肝炎(HBV)	不活化	①-②の間は4週間隔 ①-③の間は20-24週経過後 [ただし, B型肝炎母子感染対策事業による接種スケジュール (生後2, 3, 5か月)に準じてよい]	(注1) B型肝炎抗原(HBsAg)陽性の母親から出生した児に対するB型肝炎 母子感染対策事業による接種スケジュール(生後2, 3, 5か月)に準ずる 接種時期に関しては, 今後更なる検討が必要 (注2) 乳児期に接種していない児の水平感染予防のための接種
三種混合(DPT)	不活化	①-②-③の間はそれぞれ20~56日までの間隔(注3)③-④の間は 6か月以上あけ, 標準的には③終了後12~18か月の間に接種	予防接種法では, 生後3か月から生後90か月(7.5歳)未満の児が対象
BCG	生	生後3か月から6か月未満に接種	やむを得ない事情を有する場合のみ1歳まで定期接種可能
ポリオ	生	①, ②: 生後3か月から18か月 ①と②の間は41日以上あける	予防接種法では, 生後3か月から生後90か月(7.5歳)未満の児が対象, 不活化ポリオワクチンへの移行が望まれる
麻疹, 風疹(MR)	生	①: 1歳以上2歳未満 ②: 5歳以上7歳未満で小学校就学前の1年間にあるもの ③: 中学1年生相当年齢の者 ④: 高校3年生相当の者	①は, 1歳の出来るだけ早期に接種 (注4) ③と④は2008年度から2012年度の限定措置4月から6月の間に接種を 促すこと 2011年5月20日~2012年3月31日までの間, 高校2年生相当の年齢の者 (17歳となる年度)を追加, 運用については実施要領 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/teiki-yobou/07.html を参照
水痘	生	①: 1歳以上 ②: 5歳以上7歳未満	(注5) ワクチン接種によって自然感染によるブースターがなくなると, 2回 接種が必要
流行性耳下腺炎	生	①: 1歳以上 ②: 5歳以上7歳未満	(注5) ワクチン接種によって自然感染によるブースターがなくなると, 2回 接種が必要
日本脳炎	不活化	①, ②: 3歳, ①-②の間は6~28日までの間隔 ③: 4歳 ④: 9歳	(注6) 2005年5月からの積極的推奨の差し控えを受けて, 初回免疫からの接種 を行う場合のスケジュール初期からの接種を行う場合のスケジュール 予防接種法では, 生後6か月から生後90か月(7.5歳)未満(第1期), 9歳以 上, 13歳未満(第2期)が対象 なお, 日本脳炎の第1期, 第2期の接種が行われていない可能性のあるもの に対しての具体的な接種については実施要領 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/teiki-yobou/07.html を参照
インフルエンザ	不活化	①-②の間は4週間(1~4週)	13歳未満: 2回, 13歳以上: 1回
二種混合(DT)	不活化	①11歳から12歳まで	予防接種法では11歳以上13歳未満 百日咳患者の増加から, DPTへの移行を検討中
ヒトパピローマ ウイルス(HPV)	不活化	10歳以上の女児 ①-②の間は1か月, ①-③の間は6か月あける	筋肉内注射(上腕三角筋)

図 3 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール 標準的接種期間と注意事項 (2011 年 6 月 19 日版 日本小児科学会)

づけたものとなっており、いくつかの特徴がある。その特徴とは、1) 同時接種を前提としたスケジュールであること、2) 定期接種のワクチン、任意接種のワクチンの区別なく、ワクチンが接種する順番で並んでいること、3) ユニバーサル B 型肝炎ワクチンを提唱していること、そして、接種していない児の 10 代前半での接種を推奨していること、4) 水痘、ムンプスワクチンの追加接種を推奨していること、などである。このスケジュールを国内で実施するためには多くのハードルが存在するが、そのハードルをまず認識し、そしてそれを低くするための継続的な努力がそれぞれの立場で必要であると考ええる。

結 語

国内に導入されるべきワクチン、既に導入されているが接種率を向上させなくてはならないワクチンは多数存在する。日本の子どもたちを VPD から守るためにも、海外での有効性、安全性が確認されているワクチンに対しては、国内での審査、承認を早急に行い、速やかに国のワクチンプログラムに導入するシステムの構築が必要である。また、現行の任意接種の枠には、非常に重要なワクチンが多数あり、接種費用が高額であることが大きな障害になっていることを考えると、定期接種、任意接種の枠を取り払った、予防接種法の抜本的改革が急務である。一方で、ワクチンに関する教育が、国民のみならず、医療従事者にも必要であろう。ワクチンの有害事象、副反応のみに目が行き、その後ろにある効果について目を向けた継続的な教育活動が、一般市民、並びに医療従事者に対して望まれる。最後に、米国の ACIP に代表されるようなワクチン政策を国策として考える専門

家の集団による諮問委員会の設置が必要であると考ええる。

文 献

- 1) 国立感染研究所：Infectious Disease Weekly Report, 感染症の話. 2001 年第 26 週 (6 月 25 日～7 月 1 日) 掲載.
- 2) Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Weekly Rep, 58 : 1-25, 2009.
- 3) Committee on Infectious Diseases : The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. Pediatrics, 91 : 674-676, 1993.
- 4) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adolescents : Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines. MMWR Weekly Rep, 55 : 1-34, 2006.
- 5) <http://idsc.nih.gov/iasr/29/337/tpc337-j.html>
- 6) 日本小児科学会：筋拘縮症に関する報告書. 日本小児科学会雑誌, 87 : 1067-1105, 1982.
- 7) Carlsson, R-M., et al : Studies on a Hib-tetanus toxoid conjugate vaccine : effects of co-administered tetanus toxoid vaccine, of administration route and of combined administration with an inactivated polio vaccine. Vaccine, 18 : 468-478, 1999.
- 8) Mark, A., et al : Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. Vaccine, 17 : 2067-2072, 1999.
- 9) 日本小児科学会ホームページより
http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110427.pdf

ワクチンにみる髄膜炎予防の考え方—■

ヒブワクチン

齋藤昭彦

新潟大学大学院 医歯学総合研究科 小児科学分野 教授

Summary

インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b ; Hib, ヒブ) に対するヒブワクチンは、米国で 1987 年に最初に導入されたのをきっかけに、その高い有効性と安全性が確認され、世界の多くの国々のワクチンプログラムに導入されてきた。日本では、米国から約 20 年以上遅れて、2008 年 12 月ようやく導入されたが、依然、任意接種のカテゴリーに含まれるワクチンである。日本の子どもたちをヒブによる重症感染症から守るためには、ヒブワクチンの定期接種化が必要である。

Key words

髄膜炎, 重症感染症, ヒブ, ヒブワクチン, 乳幼児

はじめに

インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b ; Hib, ヒブ) は、肺炎球菌と並んで、特に 5 歳未満の小児における細菌性髄膜炎、並びに種々の重症感染症の主な原因菌である。世界ではいまだに年間 40 万人以上の子どものヒブ感染症により死亡していると報告されており、また、日本においても、ワクチン接種が開始される前までは、年間約 600 例のヒブによる細菌性髄膜炎症例が報告されている。ヒブワクチンは安全性とその有効性が確実に証明されたワクチンであり、世界保健機関 (WHO) は、全ての乳児に対し

て国のワクチンプログラムに取り入れられ接種されるべきワクチンとしている¹⁾。

① ヒブ感染症について

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) はグラム陰性小桿菌であり、莢膜の有無により 2 つのグループに大別される。莢膜を有する群は polyribosylribitol phosphate (PRP) と呼ばれる莢膜多糖体を有し、その抗原性の違いからさらに a~f の 6 種類に分類される。*Haemophilus influenzae* type b は、血清型が b 型であるインフルエンザ菌のことであり、ヒブワクチン導入以前は、インフルエンザ菌

による重症感染症の約95%がヒブによるものであったとされている。ヒブは、特に乳幼児に対して、髄膜炎、肺炎、喉頭蓋炎、敗血症、骨髄炎などの重症感染症の原因菌であり、特に髄膜炎は重症感染症の半数以上を占める²⁾。一方、菌血症をともしない肺炎、中耳炎、副鼻腔炎などの原因菌は無莢膜型であることが多いため、ヒブワクチンでは予防できない。

ヒブワクチンが導入される直前の2007～2008年に日本で行われた細菌性髄膜炎の調査では、その原因菌の57%がインフルエンザ菌であり、その多くがヒブであることが想定される³⁾。ヒブによる髄膜炎は、適正な治療が適切な時期に開始された場合であっても死亡率が約5%、てんかん、難聴などの神経学的遺症が約20%に起こるとされる疾患であり、予後の悪い疾患である。

② ヒブワクチン開発の経緯とその成功

ヒブワクチンは、米国で1985年、莢膜多糖体ワクチン(polysaccharide vaccine)が導入され、一定の効果を得ることに成功したが、このワクチンはT細胞に依存しないため、ヒブ髄膜炎の好発年齢である乳幼児期(特に2歳未満)に対する免疫原性が低く、ブースター効果が認められないことなどが課題とされた。そこで米国では1987年にPRPに破傷風トキソイドを結合させたPRP-T(ActHIB[®])、結合型ヒブワクチンが乳幼児期に導入され、1991年には2ヵ月以上の全ての児に接種が推奨されるようになった。その結果、米国においては1996年までに5歳以下におけるヒブの重症感染症を99%以上減少させることに成功した⁴⁾。このワクチンによる成功は、

その後の米国の予防接種に対する考え方を大きく変えたとも言われており、その後に関与された新しいワクチンの導入、そして接種率の上昇に大きな役割を果たした。

③ ヒブワクチンの日本での現状

ヒブワクチンは世界の120ヵ国近くで導入されているが¹⁾、日本では、1987年の米国における導入から約20年以上遅れて、2008年12月ようやく接種可能となった。しかしながら、任意接種の範疇のワクチンであり、その費用負担は大きく(約8,000円×4回接種=32,000円)、接種率は上がらない現状があった。しかしながら、2010年11月に、国の臨時予算を財源に、ヒトパピローマウイルスワクチン、肺炎球菌ワクチンとともに、全額または一部公費負担がなされるようになり、その接種率上昇が期待されたが、2011年3月に報告されたヒブワクチンを含むワクチンの同時接種後に7例の死亡例があり、接種が約3週間見合わされた。その影響は実際の臨床の現場で極めて大きく、2011年11月現在も、ヒブワクチンを含む同時接種への安全性に懸念が持たれている現状である。

また、ヒブは乳幼児の咽頭、鼻腔などに常在するが、AAP(American Academy of Pediatrics)は、髄膜炎などの播種性ヒブ感染者が発生した家族、または、近い接触があった個人に対して、4歳以下のヒブワクチン未接種者、または不完全接種者がいた場合は、家族全員へのリファンピン、並びにシプロフロキサシン(シプロキサ[®])の予防投与を推奨している⁵⁾。日本においては、ヒブワクチンの接種率が低く、ヒブ保菌者が多く、リファンピン〔日本では、リファンピシン(リ

表1 ヒブワクチンの接種スケジュール

初回接種年齢	接種方法
2カ月齢～7カ月齢未満	総投与回数 4回 初回免疫 3回：いずれも4～8週間の間隔で皮下注射。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種可能。 追加免疫 1回：初回免疫後、おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下注射。
7カ月齢以上～12カ月齢未満	総投与回数 3回 初回免疫 2回：いずれも4～8週間の間隔で皮下注射。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種可能。 追加免疫 1回：初回免疫後、おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下注射。
1歳以上5歳未満	総投与回数 1回

(添付文書より作表)

ファジン®)]による予防効果には限界がある。したがって、個人防衛だけではなく、社会全体からヒブを減らす(鼻腔内の常在化を減らす)ためにも、ワクチン接種率を上げ、集団免疫(herd immunity)を構築することが最も重要である。

4 実際の接種方法

●接種スケジュール

ヒブワクチンの接種スケジュールを表1に示す。ヒブワクチン接種対象年齢は生後2カ月以上5歳未満の間とされているが、ヒブ重症感染症の多くが乳児期後半から早期幼児期に発症していることから、出生2カ月を超えた時点で速やかに初回接種を行うことが重要である。その後、4～8週間の間をおいて、計3回の初回免疫を完了する。また、追加免疫の前には、その抗体価が減少しており、ブースターを確実に接種することが重要である。国内では、初回免疫後、おおむね1年経過してからとされているが、海外では、1

歳時に他のワクチンと同時接種を行う。

接種開始年齢が7カ月齢以上12カ月齢未満の場合は、初回免疫として2回の接種を4～8週間の間隔で行い、同様に初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、追加接種を行う。

接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合は、1回の接種を行う。尚、米国では、12～15カ月での接種に限り、2回接種を推奨している。

5 同時接種の必要性

ヒブワクチンの接種年齢は、早期乳児期と1歳時であるが、早期乳児期には、ユニバーサルB型肝炎ワクチン、肺炎球菌ワクチン、三種混合ワクチン、BCG、ポリオなど、そして、1歳時には、MRワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチン、そして追加接種として、肺炎球菌ワクチン、三種混合ワクチン、ポリオなど、決められた時期に多くのワクチンを接種しなくてはならない。それぞれのワクチンを単独で接種し、一定の間隔を空けて次のワクチンを接種し続けることは困難であ