

『同種造血幹細胞移植患者に対する優先度の高い公的予防接種の再接種に関する研究』

分担課題名： 同種造血幹細胞移植患者におけるV P Dの疾病負荷及びワクチン再接種の必要性

研究分担者	四柳 宏	東京大学医科学研究所	感染症分野	教授
研究協力者	高橋 聡	東京大学医科学研究所	附属病院	血液腫瘍内科 特任教授
研究協力者	小沼 貴晶	東京大学医科学研究所	附属病院	血液腫瘍内科 准教授
研究協力者	加藤 せい子	東京大学医科学研究所	附属病院	血液腫瘍内科 助教
研究協力者	古賀 道子	東京大学医科学研究所	感染症分野	講師

研究要旨

同種造血幹細胞移植患者のワクチンで予防可能な疾病（vaccine preventable disease）抗体価と他の免疫機能異常患者の抗体価を比較することを目的とした。

東京大学医科学研究所附属病院に通院中の同種造血幹細胞移植後患者を対象にした前向き観察研究を遂行し、2025年3月末までに同意の得られた16名の臨床情報と麻疹、風疹、水痘带状疱疹、ムンプスウイルス抗体価（EIA/IgG）をまとめた。更に同意取得された3名のデータを追加する。

他の免疫機能異常者として、東京大学医科学研究所附属病院に通院中の①悪性リンパ腫・多発性骨髄腫など非移植血液疾患患者127名と、②HIV感染症患者563名を対象とした後方視的研究を施行した。臨床情報と同抗体価を解析した。①年齢中央値68歳、悪性リンパ腫70%、抗体製剤使用（抗CD20抗体等）11%、同抗体価の陽性率は、83%、80%、90%、46%、抗体価中央値（IQR）は、11.9（5.2-27.6）、11.0（4.8-27.6）、9.7（6.5-18.9）、3.5（2.1-7.3）であった。②年齢中央値50歳、CD4数中央値599/ μ l、同抗体価の陽性率は、90%、84%、97%、56%、抗体価中央値（IQR）は、14.1（7.2-25.8）、17.1（7.6-34.9）、16.1（9.8-26.3）、4.5（2.7-7.3）であった。

移植後患者で追加ワクチン未接種者と比較すると、非移植血液疾患患者の抗体陽性率は高く、HIV感染症患者はさらに高い傾向が確認された。多数の移植後患者を対象とした同抗体陽性率との比較、同様に抗体価の比較が必要と考えられた。

A. 研究目的

他の免疫機能異常患者と比較し、同種造血幹細胞移植後患者は移植前の獲得免疫が失われる特殊な状況であることを抗体価測定により明らかにする。

B. 研究方法

1) 同種造血幹細胞移植後患者のワクチン接種後抗体陽性率に関する研究

① 研究の種類

東京大学医科学研究所附属病院に通院中の同種造血幹細胞移植患者を対象にした前向き観察研究である。

② 対象

1. 同種造血幹細胞移植後で、2023年6月1日～2024年6月31日に麻疹・風疹・水痘带状疱疹（リコンビナント、生）・ムンプスワクチンのいずれかを接種した患者。

2. 18歳以上。

③ 収集する検体・情報

- 1. 通常診療のために施行した採血の残余血清
- 2. 性別、年齢、原疾患、移植種類、移植回数、慢性移植片対宿主病（graft-versus-host-disease, GVHD）の有無、併存疾患、接種したワクチンの種類、接種回数、最終移植日から初回ワクチン接種日までの日数、ワクチン最終接種日から抗体測定日までの日数、抗体測定日のGVHD予防内服の有無、抗体測定日の白血球数およびリンパ球数。

④ 研究の方法

- 1. 麻疹、風疹、水痘带状疱疹、ムンプスウイルス抗体価（EIA/IgG）
- 2. 詳細な臨床情報との関与

⑥ 研究実施期間

2024 年 11 月 14 日～2026 年 3 月 31 日

⑦ 目標症例数

対象者は、20症例

⑧ 研究実施体制

研究分担者 四柳宏が、研究スキームについて検討総括を行った。研究協力者 高橋聡・小沼貴晶・加藤せい子が対象者への説明・同意取得を行い、研究協力者 古賀道子が、血清を外部委託会社（SRL）に提出し抗体価を得た。同時に、古賀が、臨床情報を診療録から取得し表にまとめた。2025年2月から4月にかけて3回実施した研究班会議を経て本報告書にまとめた。

2) 免疫機能異常者の定期接種ワクチン抗体陽性率に関する研究

① 研究の種類

東京大学医科学研究所附属病院に通院中の免疫機能異常者の余剰血清を使用した後方視的研究である。

② 対象

- 2020年2月～2021年10月に同病院に通院中の
 - 1. 悪性リンパ腫・多発性骨髄腫など非造血幹細胞移植の血液疾患患者 127名
 - 2. HIV感染症患者 563名

③ 収集する検体・情報

- 二次利用の了解が得られている他の研究で収集した以下の検体と情報を使用した
- 1. 通常診療のために施行した採血の残余血清
 - 2. 年齢、性別、原疾患、治療薬、抗体測定日の白血球数およびリンパ球数。

④ 研究の方法

- 1. 麻疹、風疹、水痘带状疱疹、ムンプスウイルス抗体価（EIA/IgG）の抗体陽性率、抗体価の評価
- 2. 年齢別の解析

⑤ 研究実施期間

2024 年 11 月 14 日～2026 年 3 月 31 日

⑥ 研究実施体制

研究分担者 四柳宏が、研究スキームについて検討総括を行った。研究協力者 古賀道子が、血清を外部委託会社（SRL）に提出し抗体価を得た。同時に、古賀が、臨床情報を診療録から取得し解析を施行した。2025年2月から4月にかけて3回実施した研究班会議を経て本報告書にまとめた。

<倫理面への配慮>

東京大学医科学研究所倫理審査委員会にて承認を得ている。（同種造血幹細胞移植患者のワクチン接種後ウイルス抗体獲得率に関する疫学研究：2024-63-1114）。

C. 研究結果

1) 同種造血幹細胞移植後患者のワクチン接種後抗体陽性率に関する研究

3月末の時点で同意取得できた16人について、結果を表に示す。1名はワクチン接種後に再移植となり、対象から除外した。使用した水痘带状疱疹ワクチンは、全てリコンビナントワクチンであった。ワクチン接種後は抗体価の上昇がみられている症例が多かった。2025年4月の時点で、対象患者に、移植後に接種したワクチン種を再確認中である。

同種移植患者 (n=16) の患者背景

Baseline characteristic		All patients		Vaccination	
		N=16		Vaccine	
Age (year) *		49	(43-60)	MR	2 (13%)
Male sex		6	(37.5%)	recombinant zoster vaccine	after one vaccination 3 (19%)
				after two vaccination	11 (69%)
Underlying diseases				Days from final transplant to vaccination*	634 (763-3013)
Myeloid		9	(56%)	Sampling	
Lymphoid		3	(19%)	Days from final vaccination to sampling*	242 (117-443)
MDS		3	(19%)	GVHD prophylaxis	0
aplastic anemia		1	(6%)	WBC (μl) *	7195 (6280-8568)
Donor type †				Lymphocyte (μl) *	2377 (1985-3074)
CB		11	(69%)		
BM		5	(31%)		
Chronic GVHD		3	(19%)		
Number of transplants					
1		13	(70%)		
2		3	(30%)		
Comorbidity					
hyperlipidemia		7	(44%)		
hypertension		4	(25%)		
diabetes		2	(13%)		
chronic heart failure		1	(6%)		
CKD		1	(6%)		

*median(interquartile range: IQR)
† Most recent type of transplant

同種移植患者 (n=16) のウイルス抗体価IgG(EIA)

HSCt-No.	age	sex	Days from final transplant to vaccination	Days from final vaccination to sampling	measles	rubella	varicella-zoster	mumps
1	63	F	3259	473	7.7	98.4	24.1	6.1
2	52	M	284	35	<2	40.3	8	<2
3	45	F	514	364	6	2.4	2.7	<2
4	45	F	2275	154	6.6	13.6	39.6	2.9
5	61	F	5054	259	45.3	54	38.8	<2
6	58	M	532	469	2.2	<2	2.4	<2
7	46	M	476	203	16.2	<2	61.2	<2
8	51	M	532	238	7.1	<2	41.3	<2
9	73	F	6686	357	9.5	13.8	8.5	3.5
10	43	F	389	168	3	<2	10.3	3.2
11	53	F	438	497	2.4	2.2	5.2	<2
12	43	F	735	70	5.1	4.6	68.8	<2
13	40	M	459	245	10.7	7.6	11.7	4.2
14	31	M	1362	105	4.8	13.6	13.6	<2
15	21	F	1558	98	8.6	15.2	9.8	4.6
16	62	F	6258	666	<2	<2	6.4	<2
positivity					69%	56%	88%	19%
median(IQR)					6.85(4.9-9.3)	13.6(6.1-27.8)	11.7(8.3-35.2)	3.9(3.3-4.5)

Post-vaccination is noted in bold, especially underlined after two doses.

2) 免疫機能異常者の定期接種ワクチン抗体陽性率に関する研究

1. 悪性リンパ腫・多発性骨髄腫など非造血幹細胞移植の血液疾患患者 n=127

年齢中央値68歳、男性54%、基礎疾患は悪性リンパ腫が70%、抗体製剤使用(抗CD20抗体等)11%、採血日の白血球数中央値5135/ μ l, リンパ球数中央値1545/ μ lであった。麻疹、風疹、水痘带状疱疹、ムンプスウイルス抗体価の陽性率は83%, 80%, 90%, 46%、抗体価中央値(IQR)は11.9(5.2-27.6), 11.0(4.8-27.6), 9.7(6.5-18.9), 3.5(2.1-7.3)であった。

2. HIV感染症患者 n=563

年齢中央値50歳、男性96%、AIDS歴有24%、抗HIV薬治療期間中央値10年、HIV-RNA定量<50コピー/ml 95%、採血日の白血球数中央値5620/ μ l, リンパ球数中央値1950/ μ l、CD4数中央値599/ μ l、CD4<200 1.6%であった。麻疹、風疹、水痘带状疱疹、ムンプスウイルス抗体価の陽性率は90%, 84%, 97%, 56%、抗体価中央値(IQR)は14.1(7.2-25.8), 17.1(7.6-34.9), 16.1(9.8-26.3), 4.5(2.7-7.3)であった。

D. 考察

1) 同種造血幹細胞移植後患者のワクチン接種後抗体陽性率に関する研究

接種していないワクチン抗体価は低い傾向が見られ、一方、接種したワクチンは抗体価が上昇している傾向が見られた。ムンプスワクチンは抗体価が低い傾向があり、ワクチン固有の特性(有効性獲得及び維持期間の問題)が考えられた。残りの3症例の抗体価・臨床情報も追加する予定である。

2) 免疫機能異常者の定期接種ワクチン抗体陽性率に関する研究

対象者のワクチン接種歴は不明なものの、1)移植後患者のワクチン未接種者と比較すると、非移植後血液疾患患者の抗体陽性率は高く、HIV感染症患者はさらに高い傾向が確認された。抗体価に関しては、非移植後血液疾患患者よりHIV感染症患者は高い傾向があった。

1)2)共通する考察として、抗体陽性率と同様に抗体価の比較が必要と考えられた。加えて、ムンプスワクチンはいずれの群でも低い傾向にあった。

今後、健常人との比較や更に詳細な解析を追加する予定である。

また対象群の中央値年齢が群間で異なっており、我が国では、定期接種化導入の時代変遷があり、対象群の年齢別解析も必要であろう。留意して解析を進める予定である。

E. 結論

移植後患者の麻疹、風疹、水痘带状疱疹、ムンプス抗体陽性率は、非移植後血液疾患患者や、HIV感染症患者と比較し、低い可能性が高い。

F. 研究発表

【1】論文発表

- 1) Oda Y, Kato S, Monna-Oiwa M, Andoh S, Nannya Y, Takahashi S, Konuma T. G-CSF-combined conditioning in allogeneic transplantation for non-remission acute myeloid leukemia with inv(3)(q21;q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2). Blood Cell Ther. 2025 Feb 25;8(1):181-185. doi: 10.31547/bct-2024-035. PMID: 40061178; PMCID: PMC11883520.
- 2) Takahashi H, Yamaguchi N, Okayama N, Nishioka M, Mahbub MH, Hase R, Suehiro Y, Yamasaki T, Takahashi S, Tojo A, Tanabe T. Relationship Between an Interleukin 6 SNP and Relapse After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. J Clin Med. 2025 Jan 13;14(2):476. doi: 10.3390/jcm14020476. PMID: 39860482; PMCID: PMC11765773.
- 3) Isobe M, Kato S, Suzuki M, Nannya Y, Takahashi S, Konuma T. Disseminated Fusarium

- keratoplasticum Infection with Myocardial Involvement in an Adult Cord Blood Transplant Recipient. *Mycopathologia*. 2024 Oct 29;189(6):95. doi: 10.1007/s11046-024-00900-y. PMID: 39470913; PMCID: PMC11522059.
- 4) Jo T, Inoue K, Ueda T, Iwasaki M, Akahoshi Y, Nishiwaki S, Hatsusawa H, Nishida T, Uchida N, Ito A, Tanaka M, Takada S, Kawakita T, Ota S, Katayama Y, Takahashi S, Onizuka M, Hasegawa Y, Kataoka K, Kanda Y, Fukuda T, Tabuchi K, Atsuta Y, Arai Y. Machine learning evaluation of intensified conditioning on haematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia patients. *Commun Med (Lond)*. 2024 Nov 25;4(1):247. doi: 10.1038/s43856-024-00680-y. PMID: 39587218; PMCID: PMC11589779.
 - 5) Konuma T, Monna-Oiwa M, Kato S, Andoh S, Isobe M, Nannya Y, Takahashi S. Levels of C-Reactive Protein and Body Temperature Elevation During Neutropenia Predict Engraftment and Non-Relapse Mortality for Unrelated Single-Unit Cord Blood Transplantation in Adults. *Transplant Cell Ther*. 2024 Nov;30(11):1104.e1-1104.e14. doi: 10.1016/j.jtct.2024.09.008. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39270934.
 - 6) Konuma T, Hamatani-Asakura M, Monna-Oiwa M, Kato S, Andoh S, Yokoyama K, Nannya Y, Takahashi S. Recipient IL-17A polymorphism rs2275913 is associated with acute graft-versus-host disease after single-unit cord blood transplantation. *Transpl Immunol*. 2024 Oct;86:102096. doi: 10.1016/j.trim.2024.102096. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39067490.
 - 7) Fukuda A, Koga M, Tanaka T, Ishizaka A, Hosaka T, Yotsuyanagi H. Psychological support for people with hemophilia and HIV who suffer from cancer: A first national survey. *Glob Health Med*. 2025 Feb 28;7(1):39-48. doi: 10.35772/ghm.2024.01076. PMID: 40026854
 - 8) Koga M, Fukuda A, Nojima M, Ishizaka A, Itoh T, Eguchi S, Endo T, Kakinuma A, Kinai E, Goto T, Takahashi S, Takeda H, Tanaka T, Teruya K, Hanai J, Fujii T, Fujitani J, Hosaka T, Mita E, Minami R, Moro H, Yokomaku Y, Watanabe D, Watanabe T, Yotsuyanagi H. Non-acquired immunodeficiency syndrome defining malignancies in people living with haemophilia and human immunodeficiency virus after direct-acting antiviral era. *Glob Health Med*. 2024 Oct 31;6(5):316-323. doi: 10.35772/ghm.2024.01036.
- 【2】学会発表
- 1) M. Koga, T. Tsutsumi, H. Yotsuyanagi. HAV co-infected in people with HIV, Japan-Taiwan Joint Symposium on HIV/AIDS. December 7, 2024. Yokohama, Japan
 - 2) A. Ishizaka, M. Koga, T. Mizutani, T. Matano, H. Yotsuyanagi, Escherichia coli extracellular vesicles promote Candida albicans hyphal formation in people with HIV, Japan-Taiwan Joint Symposium on HIV/AIDS. December 7, 2024. Yokohama, Japan.
 - 3) A. Ishizaka, M. Koga, T. Mizutani, H. Yotsuyanagi, Relationship Between Gut Microbiome and Candida in PWH: Role of Bacterial Extracellular Vesicles, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2025) March 9-12, 2025. San Francisco, California, USA.
 - 4) M. Koga, M. Nojima, R. Uraki, K. Iwatsuk-Horimoto, S. Yamayoshi, M. Imai, K. Kobiyama, T. Burcu, K. Sonoda, K. Ishii, Y. Kawaoka, F. Nagamura, H. Yotsuyanagi, Safety and Immunogenicity of Booster Vaccination Against COVID-19 with Whole-SARS-CoV-2-Virion Inactivated Vaccine KD-414: A Phase 1 Trial in Japan, Infectious Disease Week (ID week2024) Oct. 16-19, 2024. Los Angeles, USA.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
- 【1】特許取得
該当事項なし。
- 【2】実用新案登録
該当事項なし。
- 【3】その他
該当事項なし。

『同種造血幹細胞移植患者に対する優先度の高い公的予防接種の再接種に関する研究』

分担課題名：ジフテリア・百日咳・破傷風・インフルエンザ菌b型の疾病負荷及びワクチン効果

研究分担者 宮入 烈 浜松医科大学 小児科学講座
研究協力者 戒能 明 東北大学医学部 小児科
松井俊大 国立成育医療研究センター 感染症科

研究要旨

同種造血幹細胞移植患者におけるジフテリア・百日咳・破傷風・インフルエンザ菌b型(DPT-Hib)の疾病負荷、DPT-Hib含有ワクチンの効果・副反応、および諸外国におけるDPT-Hib含有ワクチンの推奨内容についてPubmedおよび文献レビューを行った。

(ア)ジフテリア・百日咳・破傷風・インフルエンザ菌b型の疾病負荷。

(Pubmed 検索 74 件中 7 件、ハンドサーチ 2 件を参照)

- ・ 移植後の頻度の情報は限られたが、罹患時に患者に与える影響が大きいことが示唆された。
- ・ 小児移植患者(米国、9591 人)を対象とした調査で移植後 5 年間の発生率(調査期間 2010～2018)は、Hib 感染症:33 例 (0.34%、自家 7 例 0.23%、同種 26 例 0.39%)、百日咳:1 例 (同種 0.02%)であった。
- ・ 症例報告として、百日咳 4 例 (重度発作の成人例あり)、破傷風 1 例 (死亡例)が確認された。

(イ)DPT-Hib含有ワクチンの効果・副反応。

(Pubmed 検索 74 件中 7 件、ハンドサーチ 2 件を参照)

- ・ 混合ワクチンあるいは Hib ワクチン 3 回接種後の各抗原に対する抗体陽性率は高く、数年は維持される。
- ・ 単回の接種、抗原量の少ない Td もしくは Tdap を用いた接種の免疫原性は不十分であった。国内で接種できる DTaP の反応割合が Tdap より良い可能性が示唆されている
- ・ 移植後特有の有害事象報告はなく、忍容性は良好とされる。

(ウ)各国におけるDPT-Hib含有ワクチンの推奨内容。(2017年以降4か国+欧州の5ガイドライン参照)

- ・ 移植後6～12か月以降に混合ワクチンを1～2か月間隔で3回接種する。一部追加接種(4回目)を推奨するガイドラインもあった。
- ・ 国内で現在使用可能な混合ワクチンは、DPT+Hib (3種混合ワクチンとHibワクチン)、DPT-IPV+Hib (4種混合ワクチン*およびHibワクチン*)、DPT-IPV-Hib (5種混合ワクチン*)であるが、使用可能な年齢や製造販売状況に応じて、対応する必要がある。(*対象は小児となっている)

A. 研究目的

造血幹細胞移植後等の医学的な理由による免疫不全状態では、予防接種により獲得したVPDに対する免疫を失うことがあり、このような患者に対する公的予

防接種の再接種の在り方について検討するがある。本研究においては、DPT-Hib含有ワクチンを優先して再接種を行うべき対象者について検討するため、同種造血幹細胞移植患者における以下の3点を明らかに

する目的で文献レビューを実施する。

(ア)ジフテリア・百日咳・破傷風・インフルエンザ菌b型感染症の疾病負荷。

(イ)DPT-Hib含有ワクチンの効果・副反応。

(ウ)各国におけるDPT-Hib含有ワクチンの推奨内容。

B. 研究方法

1) 文献レビュー

①Pubmedでの検索。

(ア) 疾病負荷について2024年12月27日に以下の検索式を用いて検索した。加えてハンドサーチを行った。

((("Diphtheria"[MeSH] OR "Corynebacterium diphtheriae"[MeSH]) OR ("Pertussis"[MeSH] OR "Whooping Cough"[MeSH] OR "Bordetella pertussis"[MeSH]) OR ("Tetanus"[MeSH] OR "Clostridium tetani"[MeSH]) OR ("Haemophilus Infections"[MeSH] OR "Haemophilus influenzae"[MeSH] OR "Haemophilus influenzae type b"[MeSH])) OR ("vaccine preventable disease"[All Fields] OR "vaccine-preventable diseases"[All Fields] OR "immunization preventable diseases"[All Fields] OR "vaccine preventable infections"[All Fields] OR "vaccine preventable illnesses"[All Fields] OR "preventable diseases"[All Fields])) AND ("hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR "stem cell transplantation"[All Fields] OR "HSCT"[All Fields] OR "bone marrow transplantation"[All Fields] OR "stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR "hematopoietic transplantation"[All Fields] OR "cord blood transplantation"[All Fields] OR "CBT"[All Fields]))

(イ) ワクチンの有効性および持続性について2024年12月1日に以下の検索式を用いて検索した。加えてハンドサーチを行った。

("Stem Cell Transplantation" [majr] OR "Bone Marrow Transplantation" [majr]) AND (vaccination [majr] 69 HCT CQ2 造血細胞移植患者への 予防接種 2 OR "Vaccine Development" [majr] OR vaccines [majr]) AND (child [mesh] OR infant [mesh]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 0000:2022/07

[dp]

("Stem Cell Transplantation" [majr] OR "Bone Marrow Transplantation" [majr]) AND (vaccination [majr] OR "Vaccine Development" [majr] OR vaccines [majr]) AND (english [la] OR japanese [la]) AND 0000:2022/07 [dp]

②2024年12月に医学図書館協会への検索委託。(Pubmed、Cochrane Library、医中誌Webでの検索を依頼。)

(ア)以下の情報をもとに2024年11月までの文献収集を依頼した。

CQ：造血細胞移植患者における(ジフテリア

・百日咳・破傷風・インフルエンザ菌b型)の疾病負荷はどの程度か？

PECO:

・ P:Hematopoietic stem cell transplant recipients" OR "stem cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "graft versus host disease" OR "transplant recipient"

・ E ① : diphtheria OR "Corynebacterium diphtheriae"

・ E②: pertussis OR pertusses OR "whooping cough" OR "Bordetella pertussis"

・ E③: tetanus OR "Clostridium tetani"

・ E ④ : "Haemophilus influenzae type b" OR "Haemophilus influenzae" OR "Hib"

・ O: "Prevalence rate" OR "Mortality rate" OR "Disease Burden" OR "Incidence" OR "Prevalence" OR "Morbidity" OR "Epidemiology" OR "Mortality" OR "hospitalization"

・ 造血幹細胞移植、造血細胞移植、移植片対宿主病

・ ジフテリア、百日咳、破傷風、インフルエンザ菌b型

・ 有病率、死亡率。

含むべき文献：

1) Florax A, Ehlert K, Becker K, Vormoor J, Groll AH. Bordetella pertussis respiratory infection following hematopoietic stem cell transplantation: time for universal vaccination? Bone Marrow Transplant. 2006

Nov;38(9):639-40. doi: 10.1038/sj.bmt.1705495. Epub 2006 Sep 11. PMID: 16964268.

2) Kendra JR, Halil O, Barrett AJ, Selwyn S. Tetanus after allogeneic bone-marrow transplantation. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Nov 13;285(6352):1393-4. doi: 10.1136/bmj.285.6352.1393-a. PMID: 6814571; PMCID: PMC1500390.

3) Feldman S, Gigliotti F, Shenep JL, Roberson PK, Lott L. Risk of *Haemophilus influenzae* type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 1990 May;161(5):926-31. doi: 10.1093/infdis/161.5.926. PMID: 2324541.

4) Lee AC, Lam SY. Life threatening acute epiglottitis in acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002 Mar;43(3):665-7. doi: 10.1080/10428190290012254. PMID: 12002778.

5) Dana Danino, Joseph R Stanek, Hemalatha Rangarajan, Monica I Ardura. Hospitalizations for vaccine-preventable infections among pediatric hematopoietic cell transplantation recipients in the first 5 years after transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Nov;56(11):2656-2663. doi: 10.1038/s41409-021-01373-z. Epub 2021 Jun 21.

(イ) 以下の情報をもとに2024年11月までの文献収集を依頼した。(症例報告は除外した。)

CQ: 造血細胞移植患者において(百日咳含有ワクチン、破傷風含有ワクチン、ジフテリア含有ワクチン、Hib含有ワクチンワクチン)は有効で安全性か?

PECO:

P: "Hematopoietic stem cell transplant recipients" OR "stem cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "transplant recipient"

I: Received (pertussis containing vaccine OR tetanus containing vaccine OR diphtheria containing vaccine OR Hib containing vaccine)

C: Did not receive vaccines

O: Vaccine efficacy, immunogenicity, all-cause mortality, side effect etc.

P: 造血幹細胞移植レシピエント,

I: 様々な種類の百日咳含有ワクチン、破傷風含有ワクチン、ジフテリア含有ワクチン、Hib含有ワクチン

C: ワクチン接種なし

O: ワクチン効果、抗体価、30日全死亡、副反応など含むべき文献:

1) Inaba H, Hartford CM, Pei D, et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2012;156(1):109-117. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08913.x [PMID: 22017512]

2) Conrad A, Perry M, Langlois ME, et al. Efficacy and Safety of Revaccination against Tetanus, Diphtheria, *Haemophilus influenzae* Type b and Hepatitis B Virus in a Prospective Cohort of Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(9):1729-1737. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.05.006 [PMID: 32428736]

3) Sattler C, Hoffmann P, Herzberg PY, et al. Primary vaccination in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - A single center retrospective efficacy analysis. *Vaccine*. 2021;39(33):4742-4750. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.04.052 [PMID: 34049733]

4) Vance E, George S, Guinan EC, et al. Comparison of multiple immunization schedules for *Haemophilus influenzae* type b-conjugate and tetanus toxoid vaccines following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(8):735-741. doi: 10.1038/sj.bmt.1701424 [PMID: 9827969]

5) Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, *Haemophilus influenzae* type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell

transplantation. Clin Infect Dis. 2007;44(5):625-634. doi: 10.1086/511641 [PMID: 17278051]

6) Gouveia-Alves F, Gouveia R, Ginani VC, et al. Adherence and immune response to revaccination following hematopoietic stem cell transplantation at a pediatric onco-hematology reference center. Transpl Infect Dis. 2018;20:e12903. doi: 10.1111/tid.12903 [PMID: 29668078]

i. Ljungman P, Wiklund-Hammarsten M, Duraj V, et al. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. J Infect Dis. 1990;162(2):496-500. doi: 10.1093/infdis/162.2.496 [PMID: 2197342]

ii. Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, et al. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant. 1997;19(9):933-938. doi: 10.1038/sj.bmt.1700768 [PMID: 9156269]

iii. Small TN, Zelenetz AD, Noy A, et al. Pertussis immunity and response to tetanus-reduced diphtheria-reduced pertussis vaccine (Tdap) after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(2):1538-1542. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.018 [PMID: 19896077]

(ウ) 以下の情報をもとに2024年11月までの文献収集を依頼した。(症例報告は除外した。)

CQ: 造血細胞移植患者において(百日咳含有ワクチン、破傷風含有ワクチン、ジフテリア含有ワクチン、Hib含有ワクチンワクチン)による免疫はいつまで持続するか?

PECO:

・ P: "Hematopoietic stem cell transplant recipients" OR "stem cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "transplant recipient"
I: Received (pertussis containing vaccine OR tetanus containing vaccine OR diphtheria containing vaccine OR Hib containing vaccine)
・ O: "antibody duration" OR "seroprevalence" OR "longitudinal" OR "long-term"

キーワード

- ・造血幹細胞移植
- ・ジフテリア
- ・百日咳
- ・破傷風
- ・インフルエンザ菌b型
- ・抗体持続期間

含むべき文献:

- 1) Inaba H, Hartford CM, Pei D, et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2012;156(1):109-117. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08913.x [PMID: 22017512]
- 2) H. Colton, D.M. Greenfield, J.A. Snowden, P.D.E. Miller, N.J. Morley, J. Wright, et al. Long-term survivors following autologous haematopoietic stem cell transplantation have significant defects in their humoral immunity against vaccine preventable diseases, years on from transplant. Vaccine, 39 (2021), pp. 4778-4783
- 3) Einarsdottir S, Sverrisdottir I, Vaht K, Bergström T, Brune M, Andersson PO, Wenneras C, Ljungman P. Long-Term Immunity Against Tetanus and Diphtheria after Vaccination of Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. Transplant Cell Ther. 2023 Apr;29(4):275.e1-275.e5. PMID: 36720458

2) 研究実施体制

CQ1を松井俊大が担当し、CQ2, 3を戒能明が担当した。それぞれPubmedやハンドサーチでの検索を行い、結果を突合した。作成した文献一覧を用いて2024年12月末にレビューを実施し、その結果を松井、戒能の他、研究分担者の梅田雄嗣、沖中敬二、宮入烈、研究協力者の南條由佳と関谷紀貴ともに確認、修正した。2025年1月上旬に医学図書館協会からの検索結果を得て、未検索文献を追加した。2025年2月から4月にかけて3回実施した研究班会議を経て本報告書にまとめた。

<倫理面への配慮>

本研究は既に発表されている文献のレビューであり、倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

(ア) ジフテリア、百日咳、破傷風、インフルエンザ菌 b 型の疾病負荷

Pubmed検索で74論文を抽出し、7文献を参照した。ハンドサーチでの2文献も追加して参照した。(文献7と8はハンドサーチによる参考文献)。

① ジフテリア

ジフテリアは、ジフテリア毒素を産生する *Corynebacterium diphtheriae* による急性気道感染症である。造血細胞移植レシピエントにおけるジフテリア発症に関する大規模な研究や症例報告は認めなかった。

② Pertussis

百日咳は、*Bordetella pertussis* による特有の咳発作(痙咳発作)を特徴とする急性気道感染症である。

百日咳は依然として日本だけでなく世界的に罹患率の高い感染症であるが、造血細胞移植レシピエントにおける百日咳の発症についての大規模な研究は限られている。米国の2010年から2018年に造血細胞移植が行われた小児患者9591人(自家移植2989(31%)、同種移植6602(69%))における入院を要したワクチンで予防可能な感染症(vaccine-preventable diseases, VPD)に関する後方視的データベース研究では、百日咳は同種移植後1例(prevalence 0.02%)であった⁴¹。ただし、本研究登録患者における移植後百日咳ワクチン接種率や、罹患者の百日咳ワクチン接種の有無について記載がないため、罹患率は過小評価されている可能性があることに留意する必要がある。

造血細胞移植レシピエントにおける百日咳の症例報告は4編(4症例)認めた⁴²⁻⁴⁵。患者の年齢は10-61歳で、基礎疾患は全例造血器腫瘍で、同種骨髄移植を受けていた。移植後から発症までに百日咳含有のワクチンは全例が接種していなく、移植後12日-31か月に重度な咳嗽で発症し、肺炎を呈していた患者もいた。同様の症状を呈する患者との明らかな接触がない例も認められた。また、適切な抗菌薬投与がさ

れるも、2週間から2か月間咳嗽症状の改善が認められなかった。

③ 破傷風:

破傷風は、偏性嫌気性グラム陽性有芽胞桿菌である *Clostridium tetani* が産生する神経毒素

(tetanospasmin)による致死的な神経疾患である。造血細胞移植レシピエントにおける破傷風罹患については症例報告が1編(1症例)あるのみで⁴⁶、その罹患に関する大規模な研究は行われていない。症例報告では、慢性骨髄性白血病に対して非血縁同種骨髄移植を受けた30歳の男性患者において、移植後54日目に破傷風が発症したことを報告している⁴⁶。移植から発症までに予防接種は行っていなかった。破傷風の症状は、顎関節硬直、発作性の筋痙攣、構音障害、嚥下困難といった特徴的な症状で、臨床的に破傷風と診断された。治療にはジアゼパム、ベンジルペニシリン、抗破傷風免疫グロブリンの投与が行われ、呼吸不全に対して補助換気も要したが、急性腎不全と持続的な低酸素症を伴い、発症から14日後に死亡した。患者は移植前に開放骨折の既往があったが、剖検では骨折部位やプレート周囲から破傷風菌の芽胞は検出されなかった。感染源については明らかではないものの、移植前の開放骨折部に潜伏した破傷風菌芽胞が、移植後の免疫抑制や放射線療法により再活性化した可能性が考察されている。

④ インフルエンザ菌 b 型 (Hib)

インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) は、主に中耳炎や副鼻腔炎、肺炎などの呼吸器系感染症の原因となる細菌であるが、稀に菌血症や細菌性髄膜炎等の侵襲性インフルエンザ菌感染症 (invasive haemophilus disease, IHD) を引き起こすことがある。特に、血清型 b 型インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae* type b, Hib) は小児における髄膜炎など IHD の起因菌として重要である。本邦では2013年に Hib ワクチンの定期接種化後、Hib による IHD は劇的に減少した。しかし、本邦においても Hib による髄膜炎の報告は Hib 定期接種化後も報告されており予防接種の重要性に変わりはない^{55, 56}。

造血細胞移植レシピエントを対象とした Hib 感染症に関する大規模な研究は限られている。小児がん

患者における Hib 感染症の罹患リスクに関する報告では、小児白血病患者では一般集団よりも有意に年間発症率が高いことが示されているが(606/100,000 vs. 90/100,000)、造血細胞移植による影響については検討されていない⁵⁷。米国の2010年から2018年に造血細胞移植が行われた小児患者9591人(自家移植2989(31%)、同種移植6602(69%))における入院を要したVPDに関する後方視的データベース研究では、Hib感染症が33例(prevalence 0.34%[95% CI 0.24-0.48])で、うち自家7例(prevalence 0.23%[95% CI 0.10-0.48])、同種26例(prevalence 0.39%[95% CI 0.26-0.58])であった⁴¹。これは、VPDの中でインフルエンザ(3.89%)、水痘(1.14%)、IHD(1.05%)、ロタウイルス感染症(0.52%)に次ぎ5番目に高い罹患率であった。また、Hib感染症は他のVPDと併発するケースもあり、肺炎球菌感染症と同時に発生した例が4件、水痘との併発例が1件認められた。また、Hib感染症発症までの期間について詳細は記載されていないが、移植入院中～移植後5年まで罹患者が認められている。ただし、米国では1988年からHibワクチンが導入されており、集団免疫効果により国内のIHDが激減した後のデータであること、本研究登録患者における移植後Hibワクチン接種率や、Hib感染症を発症した患者のHibワクチン接種の有無について記載がないため、罹患率は過小評価されている可能性があることに留意する必要がある。症例報告は該当するものが得られなかった。

(イ) DPT-Hib含有ワクチンの効果・副反応

有効性に関しては、Pubmed検索で103件中6件、ハンドサーチ3件を参照した。加えて、医学図書館協会検索結果から2文献を追加で参照した。持続性に関しては、Pubmed検索で396件中1件、ハンドサーチ1件を参照した。

1) ジフテリア

ジフテリアトキソイドは混合ワクチンでの検討が多いが、2012年のInabaらアメリカの小児同種造血幹細胞移植後患者210名を対象とした調査では¹⁰、DTaPでは接種前抗体陽性率/抗体価がそれぞれ39.3%/0.13 IU/mlであり、接種後5年後の抗体陽性率は94.1%、5年以降の抗体陽性率/抗体価はそれぞれ100%/1.16 IU/mlであり長期抗体維持を達成して

いるのに対し、Tdでは接種前抗体陽性率/抗体価がそれぞれ60.8%/0.42 IU/mlから接種後3年の抗体陽性率は72.4%、5年以降の抗体陽性率/抗体価はそれぞれ48.6%/0.27 IU/mlであり、長期で抗体の維持が出来ていないことが判明した。また、2023年のXuらアメリカの造血幹細胞移植患者43名(うち同種移植が17名、自己移植が26名)を対象とした調査では、DTaPとTdapの効果を比較している¹¹。単回接種ではいずれも十分な抗体応答が得られなかったが、3回接種後1年でDTaPを接種した患者はTdap接種患者よりも有意に高い抗体価を示し、十分な免疫応答を示す割合もDTaPが70%に対し、Tdapは20%であった。本研究でワクチン接種による重篤な副反応は生じなかった。国内のワクチン製剤のジフテリアトキソイド含有量はTdの ≤ 2 Lf (Limit of flocculation) に対して、DPTあるいはDTは4Lf以上となっている。このことから、移植後患者においては抗原量を減らしていないDTaP若しくはDTの接種が望まれる。

2020年のConradらフランスの18歳以上の成人同種造血幹細胞移植後患者106名を対象に、DTaP-IPV-Hib3回を接種した前方視的研究では¹²、接種前抗体陽性率/抗体価がそれぞれ36.5%/0.05 IU/ml、接種後抗体陽性率/抗体価がそれぞれ94.6%/1.09 IU/ml、接種後23.1か月後の抗体陽性率/抗体価がそれぞれ90.9%/0.85 IU/mlであり、長期の抗体維持を達成していると共に、安全性の検討では、5.7%に軽微な有害事象(微熱や局所疼痛)を認めたのみで、重篤な有害事象は無かった。

DTaP-IPV-Hibに関しては、2021年にドイツでSattlerらが成人(中央値49歳)の同種造血幹細胞移植後患者84人について研究しており¹³、接種後抗体陽性率が接種後232日(22-1503日)で88%、抗体価:0.1-1.0 IU/mlは44.6%、抗体価:1.0 IU/ml以上は43.4%であり、同様に抗体価の上昇を認めた。

2) 破傷風

破傷風トキソイドは、多くの臨床研究で有効性が示されている。接種スケジュールは複数回接種が基本である。1990年のLjungmanらのアメリカの研究では、骨髄移植後患者48人に対して、再接種回数ごとの抗体陽性率を比較した¹⁴。3回接種で接種時抗体価陰性患者の100%が2年後に陽転化した。一方で1回接種では1年後抗体価陽性率は50%で、再接種なし

では2年後の陽性率は0%であった。

接種時期に関しては、移植後3か月、6か月、12か月、18か月のいずれでも全例で有効な抗体獲得が見られた^{15,16}。1997年のParkkaliらのフィンランドの研究では¹⁵、16歳以上のHLAの一致するきょうだいの骨髄移植を受けた45人の患者において、早期群(移植後6, 8, 14か月 23人)、後期群(18, 20, 26か月 22人)に分けて破傷風トキソイドを接種した。接種前抗体陽性率/抗体価は早期群でそれぞれ96%/0.50 IU/ml、後期群でそれぞれ77%/0.19 IU/mlであり、接種後抗体陽性率/抗体価は早期群100%/3.01 IU/ml、後期群で77%/4.34 IU/mlに上昇し、22か月後には早期群後期群共に100%になった。1998年のVanceらアメリカの研究では¹⁶、同種自己骨髄移植患者112人に対して、破傷風・Hibワクチンを接種し、移植後3か月(3, 6, 12, 24か月)、6か月(6, 12, 24か月)、12か月(12, 24か月)の3群に分けて比較した。移植後6か月時の抗体価は3か月群で26.9 µg/ml、6か月群で25.2 µg/mlであり、全ての患者が発症予防抗体価0.43 µg/mlを接種前に上回っていた。12か月時点での抗体価は、3か月群が26.6 µg/ml、6か月群が7.89 µg/ml、12か月群が4.10 µg/mlであり、3回目接種から12か月後、24か月後の抗体価は3か月群でそれぞれ143 µg/ml・260 µg/ml、6か月群で81.9 µg/ml・272 µg/ml、12か月群で4.69 µg/ml・195 µg/mlであり、いずれの群においても抗体価は陽転化し、長期抗体を維持していることが分かった。但し、6か月から12か月の間に抗体が低下する傾向があるので早期3か月から接種することが抗体安定化に有効であることも示唆された。

ワクチン効果が長期に渡り持続することも示されている。2023年のEinarsdottirらスウェーデンの研究では、移植後中央値8か月にDTワクチン接種を受けた同種造血幹細胞移植患者146人の抗体価を追跡した。DTワクチン接種後中央値14年(8-40年)で、破傷風抗体価が0.5 IU/ml以上の高い抗体価を有する移植後患者は68%、0.01-0.5 IU/mlの部分的な保護を有する患者は32%で、計100%が長期間にわたりワクチンで破傷風から保護されていることを示した¹⁷。

DTaP-IPV-Hibワクチンにおける破傷風ワクチンの有効性を示した研究もある^{12,13}。2020年のConradらフランスの前方視的研究では¹²、接種前抗体陽性率/抗

体価がそれぞれ75.2%/0.26 IU/ml、接種後抗体陽性率/抗体価が97.8%/1.45 IU/ml、接種後23.1か月後の抗体陽性率/抗体価が100%/2.31 IU/mlであった。2021年のSattlerらのドイツの研究では¹³、接種後抗体陽性率が接種後232日(22-1503日)で95.2%、抗体価:0.1-1.0 IU/mlは39.8%、抗体価:1.0 IU/ml以上は55.4%であり、いずれの研究でもDTaP-IPV-Hibワクチンにおける破傷風抗体価の上昇を認めた。

3) 百日咳

百日咳ワクチンは、アメリカでは7歳以上の小児や成人については副反応の観点からDTaPではなく、抗原量を減らしたTdapを使用している。しかし、移植後患者にはTdapでは免疫原性が低く、効果が十分でないことが、2009年のSmallらから報告されている¹⁸。この研究は成人(中央値45.1歳)の自己末梢血幹細胞移植後患者28人に対し、Tdap(百日せき毒素:PT百日咳2.5 µg)を接種し、接種前後の抗体価陽性率を比較した。接種前抗体陽性率は23.0%で、接種後1-7か月で抗体価が2倍以上になった患者はわずか7%であった。百日せき毒素の量が不十分であることが示唆された。

一方、同じアメリカで2012年にInabaらが行った研究ではDTaPの効果が示されている¹⁰。7歳以下の同種造血幹細胞移植後患者63人にDTaPを接種した。接種前抗体陽性率14.3%から、移植後5年後抗体陽性率は31.3%であり、ある程度長期抗体を維持していることが示された。2023年には同じアメリカからXuらが、DTaPがTdapよりも接種効果が高い報告を行っている¹¹。造血幹細胞移植患者43名(うち同種移植が17名、自己移植が26名)を対象とし、単回接種ではいずれも十分な抗体応答が得られなかったが、3回接種後1年でDTaPを接種した患者はTdap接種患者よりも有意に高い抗体価を示した。十分な免疫応答を示す割合もDTaPが60%に対し、Tdapはわずか10%であった。本研究でワクチン接種による重篤な副反応は生じなかった。

ドイツのSattlerらは2021年に、成人(18.6-70.6歳)の同種造血幹細胞移植後患者84人に対し、DTaP-IPV-Hibを3回接種した後の抗体陽性率・抗体価を測定した¹³。接種後232日(22-1503日)で68.3%が陽性、抗体価40-100 IU/mlは14.6%、(100 IU/ml以上は53.7%であった。この混合ワクチンでの研究では、百日咳ワクチンに応答した患者の98.2%が破傷風

ワクチンにも、96.4%がジフテリアワクチンにも、100%がHibワクチンにも、応答した。このことから、百日咳ワクチンに対する陽性応答は全般的なワクチン応答性の指標として利用できる可能性が示された。

4) Hib

Hibワクチンの小児ならびに成人の同種・自家造血幹細胞移植後患者に対する免疫原性は高いと報告されている。1998年のVanceらのアメリカの研究では、2歳以上の同種・自己骨髄移植後患者112人に対して、移植後3か月から4回接種（3, 6, 12, 24か月）、移植後6か月から3回接種（6, 12, 24か月）、移植後12か月から2回接種（12, 24か月）の3群に分けて抗体価の上昇を検討した¹⁶。移植後12か月目の抗体陽性率/抗体価は、それぞれ3か月群で53%/0.843 µg/ml、6か月群で46%/0.412 µg/ml、12か月群で27%/0.152 µg/mlであり、接種12か月後と24か月後の抗体陽性率/抗体価はそれぞれ、3か月群が2.62 µg/mlから80%/15.1 µg/mlへ、6か月群が1.72 µg/mlから89%/18.7 µg/mlへ、12か月群が0.273 µg/mlから80%/14.8 µg/mlへと上昇した。移植後早期の接種は短期的な抗体価上昇に寄与するが、最終的には接種スケジュールで差はなく、全ての患者が同等の保護を得られることが示された。

2007年のPatelらのイギリスの研究では、1-18歳の小児の同種・自己造血幹細胞移植後患者38人にDTaP-IPV-Hibワクチンを3回接種し、抗体上昇を検討した¹⁹。抗体陽性率/抗体価は、接種前はそれぞれ19%（1.0 µg/ml以上）/0.34 µg/ml（95%CI: 0.21-0.57）であったのが、接種後は100%（1.0 µg/ml以上）/8.4 µg/ml（95% CI: 7.6-9.3）に上昇し、86%の患者の抗体価が4倍以上になった。最終接種から9か月の抗体価は5 µg/ml（95% CI: 3.5-7.2）であり、長期抗体も維持されていた。

2008年のPaoらのアメリカの研究は、Hibワクチンの免疫応答は小児がより高い応答を示すことを報告した²⁰。中央値23歳（0-64歳）の同種造血幹細胞移植を受けた患者127人を対象に、Hibワクチン3回接種後の免疫応答を調べた。移植後中央値1.1年でワクチン接種を受け、接種後中央値3.0か月（2-12か月）での免疫応答は18歳未満の小児が96%に対し、成人は79%であった。なお、この研究で重篤な副反応は生じなかった。

DTaP-IPV-Hib ワクチンによる検討は前述の 2020

年のConradらフランス¹²と2021年のSattlerらドイツ¹³でも検討されている。Conradらの研究では、8歳以上の成人同種造血幹細胞移植後患者106名を対象に、DTaP-IPV-Hib 3回を接種し、前方視的に抗体陽性率と抗体価を測定した。接種前の抗体陽性率/抗体価が34.4%/0.76 µg/mlであり、接種後には抗体陽性率/抗体価が96.6%/5.75 µg/mlに上昇し、接種後23.1か月後の抗体陽性率/抗体価は93%/5.09 µg/mlであり、長期の抗体維持を達成していた。同時に安全性の検討も行われており、5.7%に軽微な有害事象（微熱や局所疼痛）が生じたのみで、重篤な有害事象は発生しなかった。Sattlerらの研究では、成人（中央値49歳）の同種造血幹細胞移植後患者84人を対象に、抗体陽性率が接種後232日（22-1503日）で97.5%、抗体価：0.1-1.0 mg/mlは12.7%、抗体価：1.0 mg/ml以上は84.8%であり、同様に高い陽性化率および抗体価の有意な上昇を認めた。

（ウ）各国におけるDPT-Hib含有ワクチンの推奨内容

2017年以降4か国+欧州の5ガイドライン参照した。造血幹細胞移植後患者は移植前に獲得していた免疫記憶が消失していることが多く^{10,12,17,19}、様々な感染症に罹患しやすく、重篤化する危険性が高い。そのため各国で移植後のDPT-Hib含有ワクチンの接種が推奨されている。

Xuらは、ジフテリア、破傷風、百日咳の全てにおいて、DTaPワクチン単回接種では抗体価が上昇しない一方で、3回接種後には全てで抗体価の上昇することを示し、特にジフテリア、百日咳では約60-70%の患者が強い免疫を示すことを報告した¹¹。また、Ljungmanらの研究で、破傷風トキソイド3回接種では2年後陽性率が100%である一方で、1回接種では1年後陽性率50%であることが示された¹⁴。各国ガイドラインでも3回の接種を推奨している(a-f)。移植後の免疫不全状態にある患者のワクチン接種回数を健常人よりも少なくする妥当性はないと考えられる。

接種するワクチンは混合ワクチンを推奨する。これらは不活化ワクチンであり、ワクチン接種が原因でこれらの疾患を発症する可能性はない。有害事象も発熱や局所疼痛などのワクチン接種行為自体による軽症がわずかに報告されているのみで^{12,21}、造血幹細胞移植後患者に対するDPT/Hibワクチン接種は

安全と言える^{11,19}。また、単独ではなく混合ワクチン接種によることでの有害事象発生の報告もない。逆に混合ワクチンにすることで効接種果が弱まることもない。以上から本邦で通常使用されている混合ワクチン接種（小児患者に対してはDPT-IPV-Hib（5種混合ワクチン）、成人患者に対してはDPT（3種混合ワクチン））を推奨する。

但し、慢性GVHDの増悪がある場合はワクチン接種を延期すべきである。アメリカ¹⁰、ドイツ¹³、ブラジル²¹の各国の研究で、慢性GVHD状態ではワクチン効果が減弱すると報告されている。

以上より、造血幹細胞移植後患者に対するDPT、Hib含有ワクチン接種は有効であり、且つ安全と言えるため、慢性GVHDの増悪が無ければ、本邦で使用している混合ワクチンを移植後6-12か月から3回接種することを推奨する。

各国のガイドラインより抜粋

推奨国・年	DPT	Hib
日本 2023 a)	移植後 3-12 カ月以降 DTaP を 3 回 特にジフテリアと百日咳は 3 回推奨	移植後 6-12 か月以降 1-3 か月ごとに計 3 回
ア メ リ カ 2024 b), 2024 c)	(b) 移植後 6-12 か月以降 Tdap 若しくはDTaP を 3 回 その後、DT 若しくは Td を 2 回 追加接種は必要。特にジフテリアで。	(c) 移植後 6-12 か月以降 3 回
ヨーロッパ 2017 d)	移植後 6 か月以降 百日咳ワクチン付 Td を 1-2 か月間隔で計 3 回	DPT-Hib ワクチンを移植後 6 か月以降に 3 回 Hib ワクチン単独であれば、移植後 3 か月以降に 1 か月間隔で計 3 回
イ ギ リ ス 2023 e)	移植後 6 か月以降 百日咳ワクチン付 Td を 1-2 か月間隔で計 3 回	移植後 6-12 か月以降に 3 回
オーストラ	移植後 6 か月以降	移植後 6, 8, 12 か

リ ア 2023 f)	に、1-2 か月間隔で 3 回 10 歳未満は DTPa, 10 歳以上は dTap	月に計 3 回
-------------	--	---------

参照文献リスト

(ア) ジフテリア、百日咳、破傷風、インフルエンザ菌 b 型の疾病負荷

掲載年	著者	デザイン	PMID
Pubmed			
2021 ⁵⁸	Danino D	後方視的データベース研究 2010/1-2018/12	34155358
2003 ²	Suzuki N	症例報告	14562002
2006 ³	Florax A	症例報告	16964268
2006 ⁴	Kochethu G	症例報告	16518430
2016 ⁵	Yacoub A	症例報告	27218794
1982 ⁶	Kendra JR	症例報告	6814571
1990 ⁹	Feldman S	症例報告	2324541

Hand Search

2023 ⁷	Furuichi M	後方視的データベース研究 2019-2021	36525391
2021 ⁸	Otaki Y	症例報告	34376350

(イ) ジフテリア、百日咳、破傷風、インフルエンザ菌 b 型の効果・副反応

掲載年	著者	デザイン	PMID
Pubmed			
2012 ¹⁰	Inaba H	前方視的単施設研究 1990-2005 年の間に同種造血幹細胞移植を受けた患者を対象にした、2007 年からの前向き長	22017512

		期フォローアップ研究	
2020 ¹²	Conrad A	前方視的単施設研究 2014/4-2018/3 の間に同種造血幹細胞移植を受けた患者を対象にした、2019/5 までの前向きにフォローアップ研究	32428736
2021 ¹³	Sattler C	前方視的単施設研究 2008/1-2015/11 の間に同種造血幹細胞移植を受けた患者を対象にした、前向きにフォローアップ研究	34049733
1998 ¹⁶	Vance E	前方視的多施設研究 1990/4-1993/8 の間に同種造血幹細胞移植もしくは自家骨髄移植を受けた患者を対象にした、前向きフォローアップ研究	9827969
2007 ¹⁹	Patel SR	前方視的単施設研究 2002/10-2004/9 造血幹細胞移植を受けたことがある 1-18 歳の患者を対象	17278051
2018 ²¹	Gouveia-Alves F	前方視的多施設研究 2009/1-2012/6 造血幹細胞移植後 3 年以上経過した患者を対象	29668078
ハンドサーチ			
1990 ¹⁴	Ljungman P	前方視的研究	2197342

1997 ¹⁵	Parkkali T	前方視的単施設研究 1985/1-1989/11 の間に骨髄移植を受けた 16 歳以上の患者を対象に、ワクチン接種を早期と後期に分け前向きにフォローアップ	9156269
2023 ¹⁷	Einarsdottir S	前方視的・後方視的多施設研究 1980-2013 に造血幹細胞移植を受けた患者を対象にした、後ろ向き＋一部前向きのハイブリット型観察研究	36720458
2009 ¹⁸	Small TN	後方視的単施設データベース研究 2000/1-2007/6	19896077
医学図書館協会			
2023 ¹¹	Xu B	後方視的単施設データベース研究 2012-2020	37365676
2008 ²⁰	Pao M	後方視的単施設データベース研究 2002/1-2005/12	18721765

引用文献

疾病負荷

- 1) Danino D, Stanek JR, Rangarajan H, Ardura MI. Hospitalizations for vaccine-preventable infections among pediatric hematopoietic cell transplantation recipients in the first 5 years after transplantation. Bone Marrow Transplant 2021;56:2656-63.
- 2) Suzuki N, Mizue N, Hori T, Hatakeyama N, Kudoh T, Tsutsumi H. Pertussis in adolescence after

unrelated cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:967.

- 3) Florax A, Ehlert K, Becker K, Vormoor J, Groll AH. Bordetella pertussis respiratory infection following hematopoietic stem cell transplantation: time for universal vaccination? *Bone Marrow Transplant* 2006;38:639-40.
- 4) Kochethu G, Clark FJ, Craddock CF. Pertussis: should we vaccinate post transplant? *Bone Marrow Transplant* 2006;37:793-4.
- 5) Yacoub A, Nanjappa S, Janz T, Greene JN. Infectious Disease Report: Bordetella pertussis Infection in Patients With Cancer. *Cancer Control* 2016;23:163-6.
- 6) Kendra JR, Halil O, Barrett AJ, Selwyn S. Tetanus after allogeneic bone-marrow transplantation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:1393-4.
- 7) Furuichi M, Yaginuma M, Shinjoh M, Ohnishi T, Takahashi T, Iwata S. Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Escherichia coli in Neonates and Listeria monocytogenes in Young Children with Bacterial Meningitis in Japan. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2023;12:165-8.
- 8) Otaki Y, Ogawa E, Higuchi T, et al. Invasive Haemophilus influenzae type b infection in a patient with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2021;27:1756-9.
- 9) Feldman S, Gigliotti F, Shenep JL, Roberson PK, Lott L. Risk of Haemophilus influenzae type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1990;161:926-31.

有効性と副作用

- 10) Inaba H, Hartford CM, Pei D, et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors

after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2012;156(1):109-117. doi:

10.1111/j.1365-2141.2011.08913.x [PMID: 22017512]

- 11) Xu B, Gordillo CA, Delille EM, et al. Improved serologic responses to DTaP over Tdap vaccination in adult hematopoietic cell transplant recipients. *Eur J Haematol.* 2023;111(3):499-505. doi:10.1111/ejh.14033 [PMID: 37365676]
- 12) Conrad A, Perry M, Langlois ME, et al. Efficacy and Safety of Revaccination against Tetanus, Diphtheria, Haemophilus influenzae Type b and Hepatitis B Virus in a Prospective Cohort of Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(9):1729-1737. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.05.006 [PMID: 32428736]
- 13) Sattler C, Hoffmann P, Herzberg PY, et al. Primary vaccination in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - A single center retrospective efficacy analysis. *Vaccine.* 2021;39(33):4742-4750. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.04.052 [PMID: 34049733]
- 14) Ljungman P, Wiklund-Hammarsten M, Duraj V, et al. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect Dis.* 1990;162(2):496-500. doi: 10.1093/infdis/162.2.496 [PMID: 2197342]
- 15) Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, et al. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(9):933-938. doi: 10.1038/sj.bmt.1700768 [PMID: 9156269]
- 16) Vance E, George S, Guinan EC, et al. Comparison of multiple immunization schedules for Haemophilus influenzae type b-conjugate and tetanus toxoid vaccines

- following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1998;22(8):735-741. doi: 10.1038/sj.bmt.1701424 [PMID: 9827969]
- 17) Einarsdottir S, Sverrisdottir I, Vaht K, Bergström T, Brune M, Andersson PO, Wenneras C, Ljungman P. Long-Term Immunity Against Tetanus and Diphtheria after Vaccination of Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. Transplant Cell Ther. 2023 Apr;29(4):275.e1-275.e5. doi: 10.1016/j.jtct.2023.01.023. Epub 2023 Jan 28. [PMID: 36720458]
 - 18) Small TN, Zelenetz AD, Noy A, et al. Pertussis immunity and response to tetanus-reduced diphtheria-reduced pertussis vaccine (Tdap) after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(2):1538-1542. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.07.018 [PMID: 19896077]
 - 19) Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2007;44(5):625-634. doi: 10.1086/511641 [PMID: 17278051]
 - 20) Pao M, Papadopoulos EB, Chou J, et al. Response to Pneumococcal (PNCRM7) and Haemophilus Influenzae Conjugate Vaccines (HIB) in Pediatric and Adult Recipients of an Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (alloHCT). Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(9):1022-1030. doi:10.1016/j.bbmt.2008.06.012 [PMID: 18721765]
 - 21) Gouveia-Alves F, Gouveia R, Ginani VC, et al. Adherence and immune response to revaccination following hematopoietic stem cell transplantation at a pediatric onco-hematology reference center. Transpl Infect Dis. 2018;20:e12903. doi: 10.1111/tid.12903 [PMID: 29668078]
- ガイドライン
- a) 造血細胞移植ガイドライン 予防接種 第4版 (https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_05_vaccination_ver04.pdf)
 - b) Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline (https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.0032?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
 - c) CDC: Vaccines & Immunizations: Altered Immunocompetence (https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-best-practices/altered-immunocompetence.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html)
 - d) Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) [PMID: 30744963]
 - e) Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA) [PMID:36400155]
 - f) Australian Government, Department of Health and Aged Care; Vaccination for people who are immunocompromised (<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-who-are-immunocompromised#haematopoietic-stem-cell-transplant-recipients>)

D. 考察

造血細胞移植後患者のジフテリア・百日咳・破傷風・Hib感染症は症例報告による報告が中心で、罹患率等の解析の報告は乏しい。これは、ワクチンの世界的な普及によって疾患の流行が制御されていることを反映していると考えられた。一方で、Hibについては健常児における発生がほぼ皆無となっているな

か、小児移植患者で移植後 5 年間の発生が 33/9591 例（調査期間 2010～2018）報告されていることは、特筆すべきである。また、重症化した百日咳や破傷風で死亡に至った症例もあり、罹患時の患者に与える影響が大きいことが示唆された。

造血幹細胞移植後患者を対象とした臨床的なワクチン効果を評価した研究は調査した範囲では存在しなかった。これは疾患の発生率が低いことが要因であり、有効性の評価は免疫原性で行うことが妥当と考えられた。免疫原性で評価された検討は複数存在し、混合ワクチンあるいは Hib ワクチン 3 回接種後の各抗原に対する抗体陽性率は高く、数年は維持されることが確認された。

一方で、単回の接種、抗原量の少ない Td もしくは Tdap を用いた接種の免疫原性は不十分であり、国内で接種できる DTaP の反応割合が Tdap より良い可能性を示唆する報告が複数あり、移植患者においては、他の免疫不全症と異なり、追加接種ではなく再接種（打ち直し）が必要となる根拠が示された。移植後特有の有害事象報告はなく、忍容性は良好とされる。

以上から、多くの国で移植後 6～12 か月以降に混合ワクチンを 1～2 カ月間隔で 3 回接種することが推奨されている。一部追加接種（4 回目）を推奨するガイドラインもあった。

現在国内では 3 種混合ワクチン、4 種混合ワクチン、5 種混合ワクチンが承認されているが、4 種混合ワクチンと 5 種混合ワクチンは小児のみが適応となっている。具体的な接種スケジュールについては、これらを加味して考案する必要がある。

E. 結論

ア) ジフテリア・百日咳・破傷風・Hib 感染症の疾病負荷。

造血幹細胞移植後の患者におけるジフテリア・百日咳・破傷風・Hib 感染症は、健常者の発生が少ないなかでも報告があり、また罹患時に重症化することが示唆された。

イ) DPT-Hib 含有ワクチンの効果・副反応。

造血幹細胞移植後患者を対象としたワクチン効果を評価した研究は乏しく、免疫原性で評価されたものが多い。3 回の投与による再接種が必要であることが確認された。造血幹細胞移植後に問題となる特有の有害事象報告はなく、ワクチンの良好な忍容性が示されている。

ウ) 各国における DPT-Hib 含有ワクチンの推奨内容。
移植後 6～12 か月以降に、1-2 ヶ月間隔で 3 回接種する。

F. 研究発表

【1】論文発表

該当事項なし。

【2】学会発表

該当事項なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

【1】特許取得

該当事項なし。

【2】実用新案登録

該当事項なし。

【3】その他

該当事項なし。

『同種造血幹細胞移植患者に対する優先度の高い公的予防接種の再接種に関する研究』

分担課題名：麻疹・風疹・ムンプスの疾病負荷及びワクチン効果

研究分担者 梅田雄嗣 京都大学大学院医学研究科 発達小児科学・准教授
研究協力者 南條由佳 宮城県立こども病院 血液腫瘍科
松井俊大 国立成育医療研究センター 感染症科

研究要旨

同種造血幹細胞移植患者における麻疹・風疹・ムンプスの疾病負荷、麻疹・風疹・ムンプスワクチンの効果・副反応、および諸外国における麻疹・風疹・ムンプスワクチンの推奨内容についてPubMedおよび文献レビューを行った。

（ア）麻疹・風疹・ムンプスの疾病負荷

（PubMed 検索 156 件中 13 件を参照）

・造血幹細胞移植後の報告症例数は非常に少なく、他の免疫不全者との頻度の比較は困難だが、罹患時の重症例報告が散見される。

・ブラジルでのアウトブレイク報告では同種造血幹細胞移植後の発症 8 例中 1 例の麻疹肺炎による重症例が報告され、韓国でも同種造血幹細胞移植後の麻疹肺炎による死亡例報告があり、患者へ与える影響が大きい。

（イ）麻疹・風疹・ムンプスワクチンの効果・副反応

（PubMed 検索 101 件中 14 件、ハンドサーチ 1 件参照）

・海外で使用されているMMRワクチン1回接種後の抗体価陽性率は概ね高く、風疹90%以上、麻疹46-100%、ムンプス 50-87%と報告されている。

・本邦の報告では成人造血幹細胞移植患者の移植後 2 年の麻疹抗体価陽性率は 60.6%であった。抗体価が陰性であった 25 例に麻疹ワクチンを 1 回接種したところ、接種後の抗体価陽転率は 64%であった。同様に移植後 2 年の風疹抗体価陽性率は 52.2%であった。抗体価が陰性であった 25 例に風疹ワクチンを 1 回接種したところ、接種後の抗体価陽転率は 72%であった。移植後 2 年のムンプス抗体価陽性率は 39.7%で、抗体価が陰性であった 25 例にムンプスワクチンを 1 回接種したところ、接種後の抗体価陽転率は 36%であった。本邦小児造血幹細胞移植患者に MR ワクチンを 1 回接種後の抗体価陽性率は麻疹 62.8%、風疹 67.6%、ムンプスワクチンを 1 回接種後のムンプス抗体価陽性率は 12.5%であった。

・1 回の接種で抗体陽転化が得られなかった場合でも 2 回接種で獲得できたことも報告されている。

・非常に稀にワクチン株による麻疹のみ発症報告があるものの、治療による回復が報告され、忍容性は良好とされる。

（ウ）各国における麻疹・風疹・ムンプス（MMR）ワクチンの推奨内容（2019年以降5か国+欧州の7ガイドラインを参照）

移植後 24 カ月以降で、GVHD をみとめず、免疫抑制剤の使用がない造血幹細胞移植患者に対して、MMR ワクチンを 2 回接種することを推奨する。

本邦では現時点では MMR ワクチンは接種不可能であるため、移植後 24 カ月以降で、GVHD をみとめず、免疫抑制剤の使用がない造血幹細胞移植患者に対して、MR ワクチン、ムンプ

A. 研究目的

造血幹細胞移植後等の医学的な理由による免疫不全状態では、予防接種により獲得したワクチン予防可能疾患（VPD:Vaccine Preventable Disease）に対する免疫を失うことがあり、このような患者に対する公的予防接種の再接種の在り方について検討するがある。本研究においては、麻疹・風疹・ムンプスワクチンを優先して再接種を行うべき対象者について検討するため、同種造血幹細胞移植患者における以下の3点を明らかにする目的で文献レビューを実施した。

（ア）麻疹・風疹・ムンプスの疾病負荷

（イ）麻疹・風疹・ムンプスワクチンの効果・副反応

（ウ）各国における麻疹・風疹・ムンプスワクチンの推奨内容

B. 研究方法

1) 文献レビュー

①Pubmedでの検索

（ア）2024年12月27日に以下の検索式を用いて検索した。加えてハンドサーチを行った。

((("Measles"[All Fields] OR "Rubeola"[All Fields] OR "Measles virus"[All Fields] OR "Measles"[MeSH Terms]) OR ("Rubella"[All Fields] OR "German measles"[All Fields] OR "Rubella virus"[All Fields] OR "Rubella"[MeSH Terms]) OR ("Mumps"[All Fields] OR "Epidemic parotitis"[All Fields] OR "Mumps virus"[All Fields] OR "Mumps"[MeSH Terms])) OR ("vaccine preventable disease"[All Fields] OR "vaccine-preventable diseases"[All Fields] OR "immunization preventable diseases"[All Fields] OR "vaccine preventable infections"[All Fields] OR "vaccine preventable illnesses"[All Fields] OR "preventable diseases"[All Fields]))

AND ("hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR "stem cell transplantation"[All Fields] OR "HSCT"[All

Fields] OR "bone marrow transplantation"[All Fields] OR "stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR "hematopoietic transplantation"[All Fields] OR "cord blood transplantation"[All Fields] OR "CBT"[All Fields])

（イ）2025年1月5日に以下の検索式を用いて検索した。
((("MMR vaccine" [All Fields]) OR ("MMR vaccines" [All Fields]) OR ("MMR vaccination" [All Fields]) OR ("measles vaccine" [All Fields]) OR ("rubella vaccine" [All Fields]) OR ("mumps vaccine" [All Fields])) AND ((("hematopoietic stem cell transplantation" [All Fields]) OR ("bone marrow transplantation" [All Fields]) OR ("hematopoietic transplantation" [All Fields]) OR ("stem cell transplantation" [All Fields]) OR ("HSCT" [All Fields]) OR ("cord blood transplantation" [All Fields])))

（ウ）2025年1月5日にハンドサーチにて検索した。

②2024年12月に医学図書館協会への検索委託（Pubmed、Cochrane Library、医中誌Webでの検索を依頼。）

（ア）以下の情報をもとに2024年11月までの文献収集を依頼した。（症例報告は除外した。）

CQ：造血幹細胞移植後の麻疹・風疹・ムンプスの疾病負荷はどの程度か。

Keyword：Hematopoietic stem cell transplant recipients、Measles、Rubella、Mumps、Prevalence rate、Mortality rate、造血幹細胞移植、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、有病率、死亡率。

含むべき文献：

1. Yan-Ling Ge, et al. Measles outbreak in pediatric hematology and oncology patients in Shanghai, 2015. Chinese Medical Journal. 2017;130(11):1320-1326. PMID: 28524832
2. Lee DG, et al. A fatal case of measles pneumonia complicating an adult recipient of hematopoietic stem cell transplantation during the nationwide

epidemic in Korea. Int J Infect Dis. 2006;10(5):410-1. PMID: 16762580

3. Machado CM, et al. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. Blood. 2002;99(1): 83-87. PMID: 11756156

4. Bakshi N, Fatal mumps meningoencephalitis in a child with severe combined immunodeficiency after bone marrow transplantation. J Child Neurol. 1996;11(2): 159-62. PMID: 8881994

(イ) 以下の情報をもとに2024年11月までの文献収集を依頼した。(症例報告は除外した。)

CQ: 造血幹細胞移植後の麻疹・風疹・ムンプスワクチンの効果・副反応はどの程度か。

P: "Hematopoietic stem cell transplant recipients" OR "stem cell transplantation" OR "bone marrow transplantation" OR "hematopoietic cell transplantation" OR "transplant recipient"

E: Received (Measles containing vaccine OR Mumps containing vaccine OR Rubella containing vaccine)

I: Did not receive vaccines

O: Vaccine efficacy, immunogenicity, all-cause mortality, side effect etc.

P: 造血幹細胞移植レシピエント

I: 様々な種類の麻疹含有ワクチン、風疹含有ワクチン、ムンプス含有ワクチン

C: ワクチン接種なし

O: ワクチン効果、抗体価、30日全死亡、副反応など

含むべき文献:

1. Inaba H, et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.

Br J Haematol. 2012;156(1):109-117. PMID: 22017512

2. Kawamura K, et al. Immunity and Vaccination Against Measles, Mumps, and Rubella in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients.

Transplant Cell Ther. 2021;27(5):436.e1-436.e8. PMID: 33775586

3. Spoulou V, et al. Long-term immunity to measles, mumps and rubella after MMR vaccination among

children with bone marrow transplants. Bone Marrow Transplant. 2004;33(12):1187-90. PMID: 15077129

4. Wang M, et al. Measles, mumps, and rubella revaccination in children after completion of chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation: a single-center prospective efficacy and safety analysis. World J Pediatr. 2023; 19(11): 1062-1070. PMID: 37087716

5. Chang SY, et al. Vaccine-Associated Measles in a Hematopoietic Cell Transplant Recipient: Case Report and Comprehensive Review of the Literature. Open Forum Infect Dis. 2021;8(8):ofab326. doi: 10.1093/ofid/ofab326. eCollection 2021 Aug. PMID: 34377725

2) 研究実施体制

研究分担者 梅田雄嗣と研究協力者 松井俊大、南條由佳がそれぞれPubmedやハンドサーチでの検索を行い、結果を突合した。作成した文献一覧を用いて2024年12月末にレビューを実施し、その結果を梅田、松井、南條の他、研究分担者の宮入烈、研究協力者の戒能明とともに確認、修正した。2025年1月上旬に医学図書館協会からの検索結果を得て、未検索文献を追加した。2025年2月から4月にかけて3回実施した研究班会議を経て本報告書にまとめた。

<倫理面への配慮>

本研究は既に発表されている文献のレビューであり、倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

(ア) 麻疹・風疹・ムンプスの疾病負荷

Pubmed検索で156論文を抽出し、13文献を参照した。

① 麻疹

麻疹は、パラミクソウイルス科に属する1本鎖RNAウイルスである麻疹ウイルスによって引き起こされる。最も感染力の強いヒト病原体の1つであり、感受性のある人における感染率は90%に達する⁵⁹。感染者は発症数日前から感染性を有し、発症後数日の間感染性を維持する。このため、発症前の感染者からの感染の伝播、医療機関への受診の遅れ、診断の遅れが、特にワクチン接種率の低い地域での感染拡大の原因となる。麻疹の持続的な感染拡大を防ぐため

には、ワクチン接種率を 95%以上に維持する必要があるが¹、ワクチン接種率の低下により罹患者数は世界的に急増している¹。

造血幹細胞移植患者における麻疹の発生率や重症化率に関する報告は限られている。1970 年台に行われた 6 か月以上生存した同種移植患者 89 人を対象とした感染症に関する単施設研究では、麻疹が 2 例認められたが詳細は不明である²。1997 年のブラジルにおける麻疹アウトブレイク時の造血幹細胞移植患者 156 例についての報告では、感受性者 54 例中 8 例 (14.8%) が麻疹を発症し、うち 1 例 (12.5%) が重症化して間質性肺炎を発症したが、中枢神経系の合併症や死亡例は認めなかった³。発症時期は 2 例が移植後 1 年未満、6 例が移植後 1 年以上であった。臨床症状は、全例で感冒様の前駆症状が見られ、発熱 (38.5℃以上) と発疹もほぼ全例で確認されたが、発疹は非典型的で軽度なことが多かった。本研究での麻疹の診断は臨床所見とセロコンバージョン (特異的 IgM 抗体の出現または特異的 IgG 抗体 4 倍上昇) によって定義されているが、造血幹細胞移植患者の多くはセロコンバージョンを起こさない可能性がある。そのため、本研究では麻疹の症状や徴候があってもセロコンバージョンしていなかった患者は麻疹ではない患者とみなされている。セロコンバージョンしなかった患者の免疫能は、セロコンバージョンした患者の免疫能よりも低下していた可能性があるため、造血幹細胞移植患者における麻疹の発生率はより高く、重症化率はより高かった可能性がある。従って、罹患率や重症化率については過小評価されている可能性があることに留意する必要がある⁴。また、同種移植 242 例の感染症合併症に関する韓国からの報告で、移植後 22 か月が経過した患者 1 例が呼吸不全で死亡後の肺の剖検で核内好酸球封入体を伴う多核巨細胞が認められ、麻疹肺炎の診断であった (頻度 0.41%)^{5,6}。本症例が死亡したのは 2000-2001 年の麻疹アウトブレイク時であった。なお、本研究で報告されている症例と類似した症例が同様の著者から報告されているが⁵、同一患者であるかは言及されていない。また、当該症例報告ではアウトブレイク中に 16 人の麻疹を疑う患者を経験したと記載されているが詳細な記載はない⁵。中国上海でのアウトブレイク時の報告では、小児造血幹細胞移植患者と小児がん患者合わせて 23 例が麻疹と診断され、うち 2 例が造血幹細胞移植患者であった⁷。1 例目は 14 歳

女子、MDS に対する造血幹細胞移植後で、発熱 (10 日間)、咳嗽、皮疹を認めた。2 例目は 13 歳女子、再生不良性貧血に対する造血幹細胞移植後で、発熱 (3 日間)、咳嗽、結膜炎、皮疹を認めた。2 例中 1 例が肺炎を合併したが、人工呼吸器管理は要さなかった。いずれも、移植後の発症時期に関する記載はなく、2 例とも麻疹ワクチン 2 回接種歴があるが、接種タイミングが移植後か記載がないため詳細は不明である。造血幹細胞移植患者の麻疹症例が日本から小児 2 例 (9 歳、10 歳) 報告されており、発症時期は移植後 1 年 4 か月、2 年 11 か月であり、2 例とも移植後麻疹ワクチン接種歴はなかった⁸。両症例ともに肺炎を合併したが、いずれも生存している。

麻疹封入体脳炎 (measles inclusion body encephalitis (MIBE)) は、免疫不全者において麻疹罹患から 1 年以内に発症する予後不良な合併症 (死亡率 76%) で、生存者は全例重篤な神経学的後遺症が認められる⁹。造血幹細胞移植患者における MIBE の症例報告では、慢性肉芽腫症に対して HLA 適合非血縁者間同種造血幹細胞移植を受けた 13 歳男子が移植後 38 日目に左手の焦点発作を契機に、痙攣が全般化し、脳生検の結果野生型麻疹ウイルスによる MIBE の診断となった。治療の甲斐なく神経学的所見は増悪し、移植後 92 日目に死亡した⁹。

日本国内では土着の麻疹ウイルスは排除されたものの、移植成績の向上に伴い、造血幹細胞移植患者が流行国へ仕事や学業、旅行へ訪れる機会も増加している。更に、近年の訪日外国人観光客の増加により流行国から潜伏感染中の麻疹患者が本邦を訪れる潜在的な機会も増加している。また、コロナ禍以降の麻疹ワクチンの接種率低下に伴う集団免疫効果の低下は、造血幹細胞移植患者における麻疹感染症のリスクへ影響を与える可能性があり、造血幹細胞移植患者本人に対して接種可能となったタイミングで速やかにワクチン接種を経済的負担なく行うことの意義は非常に大きくなっていると考ええる。

② 風疹

風疹は、トガウイルス科に属する 1 本鎖 RNA ウィルスである風疹ウイルスが生じる感染症で、本邦では 2018~2019 年にかけて大規模な流行がみられた。風疹は、先天性免疫異常症患者において難治性の肉芽腫性病変を生じることが知られているが、造血幹細胞移植患者における風疹罹患に関する研究は非常

に限られている。急性または慢性のステロイド不応性/依存性 GVHD を有する成人造血幹細胞移植患者 25 例を対象とした血漿中の metagenomics NGS 解析では、ワクチンで予防可能な感染症で同定されたものは風疹のみで、2 例（ワクチン株 1 例、野生株 1 例）であった。野生株が同定された患者は、31 歳中国人男性で急性骨髄性白血病に対して同種造血幹細胞移植が行われた。消化管および肝臓の GVHD を発症し、移植後 9-11 か月間免疫抑制薬の投与を受けたが消化管穿孔により死亡した。死亡の 1 か月前から複数の血症サンプルで低ウイルス量の中国由来の野生型風疹ウイルスが検出されていた。なお、移植前の風疹抗体は陽性であった¹⁰。

③ ムンプス（流行性耳下腺炎、おたふくかぜ）

ムンプスは、パラミクソウイルス科の 1 本鎖 RNA ウイルスであるムンプスウイルスによる感染症である。造血幹細胞移植患者におけるムンプス罹患に関する大規模研究は限られている。1970 年台に行われた 6 か月以上生存した同種移植患者 89 人を対象とした感染症に関する単施設研究では、ムンプスは 1 例認められたが詳細は不明である⁶⁰。また、米国の 2010 年から 2018 年に造血幹細胞移植が行われた小児患者 9591 例（自家移植 2989 例（31%）、同種移植 6602 例（69%））における入院を要した VPD に関する後方視的データベース研究では、ムンプスは自家移植で 1 例（罹患率 0.03%）であった¹¹。発症時期は移植後+181～+364 日の間であったが、リスク因子などその他の詳細は解析されていない。また、本研究登録患者における移植後ムンプスワクチン接種率や周囲の流行状況、罹患者のムンプスワクチン接種の有無について記載がないため、罹患率は過小評価されている可能性があることに留意する必要がある。

造血幹細胞移植患者におけるムンプス罹患に関する症例報告は 2 編（2 例）あり、いずれも致死経過をたどっていた^{12,13}。1 例目は 1 歳 4 か月の男児、重症複合型免疫不全症（SCID）に対して母からの T 細胞除去ハプロ一致骨髄移植が施行された。SCID と診断される前（移植 5 か月前）にムンプス含有ワクチンの接種歴があった。移植 1 週間前に無熱性の全身強直性痙攣を認めたが、髄液細胞数上昇なし、頭部 MRI 異常なかった。しかし、移植後 3 日に右側痙攣、発熱を認め、髄液検査で細胞数上昇なし、頭部 MRI で両側性に広範な高信号域を認めた。経過中に耳下

腺炎や精巣炎は認めなかった。髄膜脳炎の診断で支持療法を行うも神経学的所見は増悪し、2 か月後に死亡した¹²。後日、剖検脳組織を用いた PCR 検査でムンプスウイルスが同定され、脳組織の病理像もムンプスウイルス感染に合致していた。本症例は、SCID と診断される以前にムンプス含有ワクチンの接種歴があり、明らかな接触歴も認めていなかったため、ワクチン株ムンプスウイルスによる髄膜脳炎の可能性が考えられているが、ウイルスの遺伝子型に関する検討の有無は記載されていない。2 例目は、19 歳の男性で、複合型免疫不全に対して HLA 一致非血縁間末梢血幹細胞移植が施行された¹³。特に GVHD なく移植後 5 カ月で免疫抑制薬は終了となっていた。移植後ワクチン接種歴はない状況で、移植後 24 か月に右肩から手指に放散する感覚異常を自覚した。数週間後に左側にも症状が広がり、MRI で脊髄炎を示唆された。その後、右側部分発作を起こし、全身けいれんへ進展した。支持療法を継続するも、神経学的所見は増悪し、移植後 2 年 3 か月に緩和ケアに移行し死亡した。剖検で得られた脊髄組織の PCR 検査で野生型ムンプスウイルスが同定され、同組織の病理像でもムンプスウイルス感染に合致する所見であった。

ムンプスの移植後罹患は、小児および成人においても致死結果をたどることがあることが示唆される。これらの致死症例では、ムンプス感染が移植後の免疫抑制状態や移植後ワクチン接種が行われないことと関連している可能性がある。造血幹細胞移植患者におけるムンプスの報告は限られているが、ムンプスに対する唯一の予防方法である予防接種を移植後適切なタイミングで接種することの重要性は高いと考える。

（イ） 麻疹・風疹・ムンプスワクチンの効果・副反応

Pubmed 検索で 101 論文を抽出し、14 文献を参照した。加えて、ハンドサーチを行い 1 文献を追加で参照した。

【効果】

① 麻疹

海外では主に使用されている MMR ワクチンの報告が大半を占めている。オーストラリアでは、同種、自家移植後の小児 79 例に対し、移植後 13 ヶ月を中央値として MMR を接種したところ、抗体価陽性率は 46%で、移植後 15 ヶ月以降に接種した場合は 78%であった¹⁴。

近年の各国のガイドラインでは、生ワクチンは移植後 24 カ月以降の接種が推奨されている。米国で小児同種造血幹細胞移植患者に、移植後 24 カ月以降に MMR ワクチンを接種したところ、接種前の抗体価陽性率は 30%であったが、MMR ワクチン 1 回接種後の抗体価陽性率は 66.7%であった。抗体価陽性率を下げるリスク因子として CD3 陽性細胞数低値が挙げられた¹⁵。

中国では同種造血幹細胞移植後、免疫抑制剤中止後 1 年以降かつ、IgG、T 細胞サブセットの正常化を確認した後に 62 例の小児に MMR ワクチンを接種した。接種前の抗体価陽性率は 18%であったが、MMR ワクチン 1 回接種後の抗体価陽性率は 100%であり、免疫能回復後にワクチン接種を行うと抗体価陽性率が高くなると考えられた。同様に免疫能の回復を確認後に MMR ワクチン接種を行ったところ、接種後の抗体価陽性率が高かったことが、米国、トルコから報告されている^{16,17}。

MMR ワクチン 2 回接種後の抗体価についても報告されている。フィンランドで 23 例の小児自家、同種造血幹細胞移植患者に移植後 24 カ月と 84 カ月に MMR ワクチンを 2 回接種したところ、抗体価陽性率は 83%であった¹⁸。また、米国で自家、同種造血幹細胞移植後の成人 187 例に移植後 24 カ月以降かつ免疫抑制剤中止後 1 年以降に MMR ワクチンを接種したところ、抗体価陽転は 69%であった。1 回目の接種後に抗体価陰性で、2 回目接種を行った患者は全例抗体価が陽転した¹⁹。MMR ワクチン 1 回接種で抗体価が陽性化しない場合は 2 回目接種が推奨される。

近年、造血幹細胞移植の種類は多様化しており、移植の内容によっても免疫能の回復や、ワクチンの効果は異なる可能性が考えられるが、現時点では十分なデータはない。臍帯血移植を施行された小児、成人 計 63 例に対し、MMR ワクチンを接種したところ、接種前の抗体価陽性率は 32%であったが、接種後の抗体価陽性率は 65%であった²⁰。また、ハプロ移植を施行された小児 21 例に、移植後 2 年以上経過し、慢性 GVHD がいないことを確認後、MMR ワクチンを接種したところ、接種前の抗体価陽性率は 8%であったが、MMR ワクチン 1 回接種の抗体価陽性率は 70%で、2 回目接種後には 86%で抗体価が陽性となり、HLA 一致ドナーからの移植と同等であったと報告されている²¹。

本邦の報告では、成人同種造血幹細胞移植患者の移植後 2 年の抗体価陽性率は 60.6%であった。抗体価が陰性であった 25 例に麻疹ワクチンを 1 回接種した

ところ、接種後の抗体価陽転は 64%であった²²。本邦小児造血幹細胞移植患者の報告では、移植後 MR ワクチン接種後の抗体価陽性率は 62.8 %であった²³。長期的に抗体価が維持されるかについても、複数の報告がある。米国で同種造血幹細胞移植を施行した小児 154 例に対し、移植後 24 カ月以降に MMR ワクチンを施行ところ、接種 1 年後の抗体価陽性率は 66.7%で、5 年後も維持されていた¹⁵。中国の同種造血幹細胞移植後に MMR ワクチンを施行した小児の報告では、抗体価はワクチン接種後 6 カ月をピークに、12 カ月では低下しはじめており、定期的な抗体価のフォローアップやブースター接種が推奨されている²⁴。

② 風疹

米国で小児同種造血幹細胞移植患者に、移植後 24 カ月以降に MMR ワクチンを接種したところ、接種前の抗体価陽性率は、44.4%であったが、MMR ワクチン 1 回接種後の抗体価陽性率は 92.3%であった¹⁵。

また、米国で自家、同種造血幹細胞移植後の成人 187 例に移植後 24 カ月以降、免疫抑制剤中止後 1 年以降に MMR ワクチンを接種したところ、抗体価陽転は 97%であった。1 回目の接種後に抗体価陰性で、2 回目接種を行った患者は全例抗体価が陽転した²⁵。

臍帯血移植やハプロ移植後の患者においても、MMR 1 回接種後の抗体価陽性率は 90%以上であった^{20,21}。

本邦の報告では成人同種造血幹細胞移植患者の移植後 2 年の抗体価陽性率は 52.2%であった。抗体価が陰性であった 25 例に風疹ワクチンを 1 回接種したところ、接種後の抗体価陽転率は 72%であった²²。本邦小児造血幹細胞移植患者の報告では、移植後 MR ワクチン接種後の抗体価陽性率は 67.6 %であった²³。

長期的な抗体価については、米国で同種造血幹細胞移植を施行した小児 154 例に対し、移植後 24 カ月以降に MMR ワクチンを施行ところ、接種 1 年後の抗体価陽性率は 93.3%であり、5 年後も 92.3%が陽性を維持していた¹⁵と報告されている。中国の同種造血幹細胞移植後に MMR ワクチンを施行した小児の報告では、抗体価はワクチン接種後 6 カ月をピークに、12 カ月では低下しはじめており、定期的な抗体価のフォローアップやブースター接種が推奨されている²⁴。

③ ムンプス

海外では主に使用されている MMR ワクチンの報告が大半を占めている。米国で小児同種造血幹細胞移植患者に、移植後 24 カ月以降に MMR ワクチンを接種したところ、接種前の抗体価陽性率は、29.7%であったが、MMR ワクチン 1 回接種後の抗体価陽性率は 61.5%であった。抗体価陽性率を下げるリスク因子として IgG 低値が挙げられた¹⁵。

中国では同種造血幹細胞移植後、免疫抑制剤中止後 1 年以降かつ、IgG、T 細胞サブセットの正常化を確認した後に 62 例の小児に MMR ワクチンを接種した。接種前の抗体価陽性率は 13%であったが、MMR ワクチン 1 回接種後の抗体価陽性率は 80%であり、免疫能回復後にワクチン接種を行うと抗体価陽性率が高くなると考えられた²⁴。同様に免疫能の回復を確認後に MMR ワクチン接種を行ったところ、接種後の抗体価陽性率が高かったことが、トルコから報告されている¹⁶。

Lin らの報告では、米国で自家、同種造血幹細胞移植後の成人 187 例に移植後 24 カ月以降かつ免疫抑制剤中止後 1 年以降に MMR ワクチンを接種したところ、56%で抗体価の陽転がみられた。1 回目の接種後に抗体価陰性で、2 回目接種を行った患者は全例抗体価が陽転した²⁴。MMR ワクチン 1 回接種で抗体価が陽性化しない場合は 2 回目接種が推奨される。

臍帯血移植を施行された小児、成人 計 63 例に対し、MMR ワクチンを接種したところ、接種前の抗体価陽性率は 30%であったが、接種後の抗体価陽性率は 50%とやや低かった²⁰。

本邦の報告では成人同種造血幹細胞移植患者の移植後 2 年の抗体価陽性率は 39.7%であった。抗体価が陰性であった 25 例にムンプスワクチンを 1 回接種したところ、接種後の抗体価陽転は 36%であった²²。Aoki らの報告では、同種造血幹細胞移植を施行された成人の造血幹細胞移植後の抗体価陽性率は 5.4%で、抗体価が陰性であった 30 例にムンプスワクチンを接種したところ、抗体価陽転率は 27%であった²⁶。本邦小児造血幹細胞移植患者の報告では、移植後ムンプスワクチン接種後の抗体価陽性率は 12.5 %と低かった²³。本邦では MMR ワクチン接種後の無菌性髄膜炎発症が問題とされ、1990 年代に MMR ワクチン接種が中止され、国内で開発されたムンプス単独ワクチンを接種しており、用いられているムンプスワクチン株が異なっていることが抗体価陽性率の違いと関連している可能性が考えられる。ムンプス単独ワ

クチンについては接種時期、接種回数の検討が必要であるとする。

長期的な抗体価維持については、米国で同種造血幹細胞移植を施行した小児 154 例に対し、移植後 24 カ月以降に MMR ワクチンを施行ところ、MMR 接種 2 年後の抗体価陽性率は 50%強で、接種 5 年の抗体価陽性率は 61.5%であったと報告されている¹⁵。中国の同種造血幹細胞移植後に MMR ワクチンを施行した小児の報告では、抗体価はワクチン接種後 6 カ月をピークに、12 カ月では低下しはじめており、定期的な抗体価のフォローアップやブースター接種が推奨されている²⁴。

【副反応】

ワクチン株による造血幹細胞移植後の麻疹罹患は 2 例症例報告されている。造血幹細胞移植を施行された 5 歳の小児が、移植の 3 年後に MMR ワクチン接種した。接種 6 日目から発熱、発疹、咳をみとめ、精査の結果、ワクチン株による麻疹と診断された。転帰は記載されていない²⁷。また、急性リンパ性白血病に対し、同種造血幹細胞移植を施行された 22 歳男性が、麻疹の流行のため、移植後 1408 日（免疫抑制剤中止 73 日後）に MMR ワクチンを接種したところ、接種後 9 日目から発熱、発疹をみとめ、精査の結果、ワクチン株による麻疹と診断された。免疫グロブリンの単回投与で症状は速やかに改善したと報告されている²⁸。造血幹細胞移植後の予防接種によるワクチン株の風疹やムンプス罹患の報告は文献を検索した限りみつからなかった。

その他の副作用としては発熱、発疹、リンパ節腫脹、局所の痛みの報告はあるが、重篤な副作用の報告はない。オーストラリアでは、同種、自家移植後の小児 79 例に対し、移植後 13 ヶ月を中央値として MMR を接種したが、副反応は発熱と発疹をみとめた 1 例のみであった。中国で同種造血幹細胞移植後、免疫抑制剤中止後 1 年以降かつ、IgG、T 細胞サブセットの正常化を確認した後に 62 名の小児に MMR ワクチンを接種したところ、副作用は局所の痛み 1 名のみで、重篤な副作用は認めなかった²⁴。Aoki らは、自家あるいは同種造血幹細胞移植を施行された成人のうち、抗体価が陰性であった 30 名に MR ワクチン、ムンプスワクチンを接種したところ、1 名にリンパ節腫脹、2 名に発熱、軽度の発疹をみとめたが、重篤な副作用はみられなかったと報告している²⁶。

非常に稀にワクチン株による造血幹細胞移植後の麻疹罹患の報告はあるが、適切な時期にMMRワクチン接種を施行した場合の抗体価陽転率は概ね高く、重篤な副作用は認めなかった。麻疹、風疹、ムンプスいずれにおいても、1回のワクチン接種では抗体価が陽性化しない場合があり、2回接種、接種後の抗体価測定、長期的な抗体価測定が推奨される。

(ウ) 各国における麻疹・風疹・ムンプスワクチンの推奨内容

2019年以降5カ国及び欧州の6ガイドラインをハンドサーチで検索し参照した。

造血幹細胞移植後には、移植前に自然感染、もしくは予防接種によって得られた麻疹、風疹、ムンプスに対する免疫能が経年的に低下、もしくは消失するとされている。麻疹は最も感染力の強いヒト病原体の一つであり、ワクチン接種率の低下により麻疹の罹患患者数が増加することが懸念¹されること、移植患者の重症麻疹による死亡例が報告されている^{5,6}こと等から予防接種が推奨される²⁹⁻³⁴。

各国のガイドラインでは移植後24カ月以降経過し、免疫抑制剤の使用なく、GVHDを認めない時期にMMRワクチン接種を推奨するという点は共通している。多くの国では免疫抑制剤終了後の期間が規定されていないが、英国では免疫抑制剤終了12カ月以降、カナダでは3カ月以降とされている。本邦のガイドラインには免疫抑制剤が終了し免疫回復していると記載されているが、免疫能回復の基準は示されていない。MMRワクチン接種回数については、多くの国で2回接種が推奨されているが、接種間隔は4週間以上や6カ月以上など様々である。1回接種の場合は接種後の抗体価測定が推奨されている。ワクチン接種後抗体価が陽転しない場合は追加接種が推奨される。

本邦では現時点ではMMRワクチンは接種不可能であるため、移植後24カ月以降で、GVHDをみとめず、免疫抑制剤の使用がない造血幹細胞移植患者に対して、MRワクチン、ムンプス単独ワクチンをそれぞれ2回接種することが推奨される。

各国のガイドラインより抜粋

推奨国・年	接種時期	接種回数
日本 2023 ²⁹	移植後2年以上、慢性GVHDの増悪なし、免疫抑制剤が	4週間以上間をあけて2回接種、抗体価陰性であれば

	終了し免疫回復している、輸血や通常量の免疫グロブリン製剤の投与後3カ月、大量の免疫グロブリン製剤の投与後6カ月を経過している 抗CD20抗体投与から6か月以上経過している	追加接種考慮
欧州 2019 ³⁰	移植後24カ月以降、慢性GVHDなし、免疫抑制剤投与なし、原病が寛解、免疫グロブリン投与なし	成人は1回、小児は2回接種
英国 2023 ³¹	移植後24カ月以降、活動性のGVHDなし、免疫抑制剤投与が12カ月以内になし、3カ月以内に免疫グロブリン投与なし	6カ月以上あけて、2回接種
米国 2023 ³²	移植後24カ月以降、免疫抑制剤なし、GVHDなし、免疫グロブリン投与8カ月以上なし	4週間以上の間隔をあけて2回接種
カナダ 2024 ³³	移植後24カ月以降、免疫抑制剤中止後3カ月以上、GVHDなし、免疫グロブリン投与8カ月なし	2回接種後抗体価測定
オーストラリア 2024 ³⁴	移植後24カ月以降、免疫抑制剤なし、慢性GVHDなし	1回接種後に抗体価測定、陰性であれば2回目接種 2回接種後に抗体価陰性であれば専門家に相談

参照文献リスト
(ア) 麻疹・風疹・ムンプスの疾病負荷

掲載年	著者	デザイン	PMID
Pubmed			
2019 ⁵⁸	Pergam SA	後方視的単施設研究 1973/8-1977/12	31394271
1979 ²	Atkinson K	単施設後方視的コホート研究 1970-1976	34408
2002 ³	Machado CM	単施設後方視的コホート研究 1997	11756156
2002 ⁴	Storek J	Correspondence	11949628
2006 ⁵	Lee DG	症例報告	16762580
2004 ⁶	Yoo JH,	単施設後方視的コホート研究 1998-1999	15286689
2017 ⁷	Ge YL	単施設後方視的コホート研究 2015	28524832
1996 ⁸	Nakano T	症例報告	8741308
2004 ⁹	Freeman AF	症例報告	15520095
2021 ¹⁰	Zanella MC	単施設前向きコホート研究、血漿中の metagenomics NGS 2016-2019	33487167
2021 ¹¹	Danino D	後方視的データベース研究 2010/1-2018/12	34155358
1996 ¹²	Bakshi N	症例報告	8881994
2013 ¹³	Eyre TA	症例報告	23485346

(イ) 麻疹・風疹・ムンプスワクチンの効果・副反応

掲載年	著者	デザイン	PMID
Pubmed			
2002 ¹⁴	Shaw PJ	後方視的単施設研究	12001909
2012 ¹⁸	Oikinoura H	後方視的単施設研究 2001/6～2004/1	22537137

2012 ¹⁵	Inaba H	前方視的単施設研究 1990-2005	22017512
2016 ²⁰	Shah GL	後方視的単施設研究 2005/10～2012/2	26271191
2019 ²⁶	Aoki T	後方視的多施設研究	30959161
2021 ¹⁶	Haynes AS	後方視的単施設研究 2007/1～2017/12	33836875
2021 ²²	Kawamura K	後方視的単施設研究 2008-2016	33775586
2022 ²⁵	Lin RY	後方視的単施設研究 2008/2～2021/9	36880572
2023 ¹⁹	Punchhi G	後方視的単施設研究 2016～2019	37652820
2023 ²⁴	Wang M	後方視的単施設研究 2017/3～2019/7	37087716
2023 ¹⁷	Askan O	後方視的単施設研究 2011/4～2016/12	36044327
2023 ²¹	Kondolot M	後方視的単施設研究 2016～2018	36323399
2013 ²⁸	Hau M	症例報告	23531102
2021 ²⁷	Chang SY	症例報告	34377725
ハンドサーチ			
2014 ²³	Aoki T	後方視的単施設研究	

引用文献

1. Pergam SA, Englund JA, Kamboj M, et al. Preventing Measles in Immunosuppressed Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Patients: A Position Statement by the American Society for Transplantation and Cellular

- Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(11):e321-30. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.034. [PMID: 31394271]
2. Atkinson K, Storb R, Prentice RL, et al. Analysis of late infections in 89 long-term survivors of bone marrow transplantation. *Blood* 1979;53(4):720-31. [PMID: 34408]
 3. Machado CM, Goncalves FB, Pannuti CS, Dulley FL, de Souza VA. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in Sao Paulo, Brazil. *Blood* 2002;99(1):83-7. doi: 10.1182/blood.v99.1.83. [PMID: 11756156]
 4. Storek J. Measles in bone marrow transplant recipients. *Blood*. 2002;99(8):3070. doi: 10.1182/blood-2002-01-0036. [PMID: 11949628]
 5. Lee D-G, Yoo J-H, Choi J-H, et al. A fatal case of measles pneumonia complicating an adult recipient of hemopoietic stem cell transplantation during the nationwide epidemic in Korea. *Int J Infect Dis* 2006;10(5):410-1. doi: 10.1016/j.ijid.2005.09.007. [PMID: 16762580]
 6. Yoo JH, Lee DG, Choi SM, et al. Infectious complications and outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Korea. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(6):497-504. doi: 10.1038/sj.bmt.1704636. [PMID: 15286689]
 7. Ge YL, Zhai XW, Zhu YF, et al. Measles Outbreak in Pediatric Hematology and Oncology Patients in Shanghai, 2015. *Chin Med J (Engl)* 2017;130(11):1320-6. doi: 10.4103/0366-6999.206358. [PMID: 28524832]
 8. Nakano T, Shimono Y, Sugiyama K, et al. Clinical features of measles in immunocompromised children. *Acta Paediatr Jpn*. 1996 Jun;38(3):212-7. doi: 10.1111/j.1442-200x.1996.tb03472.x. [PMID: 8741308]
 9. Freeman AF, Jacobsohn DA, Shulman ST, et al. A new complication of stem cell transplantation: measles inclusion body encephalitis. *Pediatrics* 2004;114(5):e657-60. doi: 10.1542/peds.2004-0949. [PMID: 15520095]
 10. Zanella MC, Cordey S, Laubscher F, et al. Unmasking viral sequences by metagenomic next-generation sequencing in adult human blood samples during steroid-refractory/dependent graft-versus-host disease. *Microbiome*. 2021;9(1):28. doi: 10.1186/s40168-020-00953-3. [PMID: 33487167]
 11. Danino D, Stanek JR, Rangarajan H, Ardura MI. Hospitalizations for vaccine-preventable infections among pediatric hematopoietic cell transplantation recipients in the first 5 years after transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(11):2656-63. doi: 10.1038/s41409-021-01373-z. [PMID: 34155358]
 12. Bakshi N, Lawson J, Hanson R, Ames C, Vinters HV. Fatal mumps meningoencephalitis in a child with severe combined immunodeficiency after bone marrow transplantation. *J Child Neurol*. 1996;11(2):159-62. doi: 10.1177/088307389601100218. [PMID: 8881994]
 13. Eyre TA, Pelosi E, McQuaid S, et al. Mumps virus encephalomyelitis in a 19-year old male patient with an undefined severe combined immunodeficiency post-haematopoietic bone marrow transplantation: a rare fatal complication. *J Clin Virol*. 2013;57(2):165-8. doi: 10.1016/j.jcv.2013.02.003. [PMID: 23485346]

14. Shaw PJ, Bleakley M, Burgess M. Safety of early immunization against measles/mumps/rubella after bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;99(9):3486. doi: 10.1182/blood-2002-01-0212. [PMID: 12001909]
15. Inaba H, Hartford CM, Pei D, et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2012;156(1):109-17. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08913.x [PMID: 22017512]
16. Haynes AS, Curtis DJ, Campbell K, et al. An Immune Recovery-Based Revaccination Protocol for Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Revaccination Outcomes Following Pediatric HSCT. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(4):317-26. doi: 10.1016/j.jtct.2021.01.017. [PMID: 33836875]
17. Askan O, Ozden TA, Karasu Tezcan G, et al. Vaccine Adherence and Postvaccination Serological Status of Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Single-center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2023;45(3):e370-7. doi: 10.1097/MPH.0000000000002535. [PMID: 36044327]
18. Olkinuora H, Käyhty H, Davidkin I, et al. Immunity after (re)vaccination of paediatric patients following haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Paediatr*. 2012; 101(8):e373-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2012.02710.x. [PMID: 22537137]
19. Punchhi G, Negus R, Saif H, et al. Real-world challenges in eligibility for MMR vaccination two years after autologous and allogeneic HSCT. 2023;41(41):5936-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.06.075. [PMID: 37652820]
20. Shah GL, Shune L, Purtill D, et al. Robust Vaccine Responses in Adult and Pediatric Cord Blood Transplantation Recipients Treated for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21(12):2160-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.08.010. Epub 2015 Aug 10. [PMID: 26271191]
21. Kondolot M, Yilmaz E, Erdogan Sahin N, et al. Antibody Response against Vaccine Antigens in Children after TCRalpha-beta-Depleted Haploidentical Stem Cell Transplantation: Is It Similar to That in Recipients with Fully Matched Donors? *Cell Ther*. 2023; 29(2):128.e1-9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.10.019. Epub 2022 Oct 30. [PMID: 36323399]
22. Kawamura K, Wada H, Nakasone H, et al. Immunity and Vaccination Against Measles, Mumps, and Rubella in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Cell Ther*. 2021; 27(5):436.e1-8. doi: 10.1016/j.jtct.2021.02.027. [PMID: 33775586]
23. 青木孝浩, 康 勝好, 川野 豊, 他. 症に同種造血細胞移植患者に対する弱毒生ワクチンの安全性と有効性. *日本造血・免疫細胞療法学会雑誌* 3:86-92, 2014
24. Wang M, Yuan Q, Deng PF, et al. Measles, mumps, and rubella revaccination in children after completion of chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation: a single-center prospective efficacy and safety analysis. *J. World J Pediatr*. 2023;19(11):1062-70. doi: 10.1007/s12519-023-00721-x. [PMID: 37087716]
25. Lin RY, Anderson AD, Morris MI, et al. Successful restoration of protective immunity against measles, mumps, and rubella following

- MMR vaccination in adult hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2023; 25(2):e14043. doi: 10.1111/tid.14043. [PMID: 36880572]
26. Aoki T, Kamimura T, Yoshida S, et al. Safety and Seropositivity after Live Attenuated Vaccine in Adult Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(8):1576-1585. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.04.006. [PMID: 30959161]
27. Chang SY, Bisht A, Faysman K, et al. Vaccine-Associated Measles in a Hematopoietic Cell Transplant Recipient: Case Report and Comprehensive Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis.* 2021; 8(8):ofab326. doi: 10.1093/ofid/ofab326. [PMID: 34377725]
28. Hau M, Kevin L Schwartz, Crystal Frenette, et al. Local public health response to vaccine-associated measles: case report. *BMC Public Health.* 2013; 13(269) doi: 10.1186/1471-2458-13-269. [PMID: 23531102]
29. 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会. 予防接種 第4版. (2023)
(https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_05_vaccination_ver04.pdf)
30. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) [PMID30744963]
31. Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA) [PMID36400155]
32. Vaccination in children with hematopoietic malignancies and those receiving hematopoietic stem cell transplant or cellular therapies [PMID37436808]
33. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide
(<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>)
34. Vaccination for people who are immunocompromised
(<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-who-are-immunocompromised#haematopoietic-stem-cell-transplant-recipients>)

D. 考察

造血幹細胞移植後の患者における、麻疹、風疹、ムンプスの報告は症例報告が中心であり、大規模な研究は乏しい。しかし、特に、感染力が非常に強く、免疫正常者でも致死感染となる麻疹については、各国でのアウトブレイクに関連した造血幹細胞移植患者の罹患報告があり、一部の患者では肺炎や脳炎などの重症化例、死亡例を認めていることから、これらの感染症罹患時の造血幹細胞移植患者への影響が大きいことがわかる。風疹については報告が乏しく、評価が疾病負荷や造血幹細胞移植患者に与える影響としての評価は困難であった。ムンプスも報告は少ないが、症例報告で髄膜脳炎が疑われた2例の死亡例が報告されており、重症化が懸念される。なお、いずれのウイルスに対しても特異的な抗ウイルス薬は存在しなく、移植前に予防接種していたとしても造血幹細胞移植後の特異的免疫の減衰・喪失、細胞性免疫の免疫再構築に年単位での時間を要すること等を考えれば、可能になったタイミングで早期にこれらの疾患に対する予防接種の再接種を行うことは非常に重要であると考えられる。

麻疹、風疹、ムンプスにおいては同種造血幹細胞移植後患者を対象としたワクチン効果

(Efficacy/Effectiveness) を評価した研究の報告はなく、免疫原性 (Immunogenicity) で評価されたものが多い。非常に稀にワクチン株による麻疹の発症が報告されているが、治療により回復している。造血幹細胞移植後の予防接種によるワクチン株の麻疹、ムンプス罹患の報告は検索した限りではみつからなかった。その他重篤な副作用は報告されておらず、忍容性は良好とされる。

MMR ワクチン 1 回接種後、麻疹は抗体価陽性率 90% 以上、麻疹は 46-100%、ムンプスは 50-87% と概ね高いが、本邦のムンプス単独ワクチンの場合 12.5-36% と低く、接種時期や接種回数の検討が必要である。本邦のムンプス単独ワクチンは海外の MMR ワクチンと使用しているワクチン株が異なることが、抗体価陽性率が低いことと関連している可能性が考えられる。現在、新規のムンプスワクチンが承認申請中であり、承認された場合は移植後患者への安全性や有効性の情報の蓄積が望まれる。麻疹、風疹、ムンプス共に、2 回接種を行うと抗体価陽性率が上昇するため、2 回接種、接種後の抗体価測定が推奨される。

E. 結論

(ア) 麻疹・風疹・ムンプスの疾病負荷

麻疹、風疹、ムンプスのいずれも造血幹細胞移植患者における感染症としては、頻度は高くはないものの、罹患者の重症化が報告されている。特に、麻疹は地域でのアウトブレイクに関連する報告が散見され造血幹細胞移植患者における罹患頻度は 0.41-14.8% であった。死亡率は 0-100% と幅があるが、重症肺炎を合併する報告も多い。風疹は報告が少なく、評価が困難であった。ムンプスも文献は少ないが、死亡例が報告されている。

(イ) 麻疹・風疹・ムンプス (MMR) ワクチンの効果・副反応

麻疹、風疹、ムンプスにおいては同種造血幹細胞移植後患者を対象としたワクチン効果

(Efficacy/Effectiveness) を評価した研究の報告はなく、免疫原性 (Immunogenicity) で評価されたものが多い。麻疹、風疹の免疫原性は概ね良好であるが、本邦のムンプス単独ワクチンは免疫原性が低い傾向がある。非常に稀にワクチン株による麻疹の

発症が報告されているが、その他重篤な副作用は報告されておらず、忍容性は良好とされる。

(ウ) 各国における麻疹・風疹・ムンプスワクチンの推奨内容

各国のガイドラインでは移植後 24 カ月以降で、GVHD をみとめず、免疫抑制剤の使用がない造血幹細胞移植患者に対して、MMR ワクチンを 2 回接種することが推奨されている。

本邦では現時点では MMR ワクチンは接種不可能であるため、移植後 24 カ月以降で、GVHD をみとめず、免疫抑制剤の使用がない造血幹細胞移植患者に対して、MR ワクチン、ムンプス単独ワクチンをそれぞれ 1-2 ヶ月間隔で 2 回接種することが推奨される。

F. 研究発表

【1】論文発表

該当事項なし。

【2】学会発表

- 1) 第 66 回 日本小児血液・がん学会学術集会 小児造血細胞移植患者の生ワクチン接種後抗体価陽性化に関連する因子の検討 南條由佳、佐藤篤、他

G. 知的財産権の出願・登録状況

【1】特許取得

該当事項なし。

【2】実用新案登録

該当事項なし。

【3】その他

該当事項なし。

『同種造血幹細胞移植患者に対する優先度の高い公的予防接種の再接種に関する研究』

分担課題名：・水痘・帯状疱疹の疾病負荷およびワクチン効果
・同種造血幹細胞移植前後のウイルス抗体価の推移

研究分担者 森 有紀

虎の門病院 輸血・細胞治療部、造血細胞移植後長期フォローアップセンター

研究協力者 小倉 翔 虎の門病院 臨床感染症科

松井 俊大 国立成育医療研究センター 感染症科

研究要旨

① 同種造血幹細胞移植患者における水痘・帯状疱疹の疾病負荷、水痘ワクチンの効果・副反応、および各国における水痘ワクチンの推奨について、PubMed および文献レビューを行った。

(ア) 水痘・帯状疱疹の疾病負荷

(PubMed 検索 143 件中 12 件、ハンドサーチ 7 件、医学図書館協会検索 6 件を参照)

・様々な免疫不全集団の中でも造血幹細胞移植におけるリスクが最も高い(移植 42.4-95.6/1000 人年 vs 免疫正常者 4.47/1000 人年)。また、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)感染後の帯状疱疹後神経痛(PHN)や播種性帯状疱疹のリスクが高い。

・抗ウイルス薬の予防投与を行わない場合の VZV 感染症の発症率は 30～50%を超え、ほとんどが移植後 1 年以内の発症であった。

・抗ウイルス薬の予防投与下で、VZV 感染症の発症率は有意に低下するが、投与終了後に発症率は増加する。

(イ) 水痘・帯状疱疹ワクチンの効果・副反応

(PubMed 検索 86 件中 6 件、ハンドサーチ 2 件を参照)

・同種を含む骨髄移植後小児患者 15 例に対して、移植後 12～23 ヶ月後(中央値 18 ヶ月)に、弱毒生水痘ワクチン(低力価)を 1 回接種した研究では、血清陰性患者 9 例中 8 例が抗体陽性化し、全例で接種後 2 年間水痘および帯状疱疹の発症を認めなかった。

・国内の弱毒生水痘ワクチン(高力価)や弱毒生帯状疱疹ワクチンを接種した研究では、1 回もしくは 2 回の接種後に 50%以上の患者が血清陽性を示し、健常人と比較しても同等の体液性および細胞性免疫応答を示した。

・重篤な有害事象の報告はなく、忍容性は良好と考えられる。

(ウ) 各国における水痘ワクチンの推奨

(2019 年以降、5 か国＋欧州の 7 ガイドラインを参照)

・水痘生ワクチンは各国のガイドラインで推奨されている。ただし、海外では水痘生ワクチンとしては低力価ワクチンを使用することが前提であり、本邦で使用可能な高力価の水痘生ワクチンとは異なる。

・国内で使用されている弱毒生水痘ワクチン(高力価)は、移植後 2 年以上経過し、GVHD や免疫抑制剤の内服がないなどの条件のもとに、1 ヶ月以上あけて 2 回の接種が推奨されている。

② 同種造血幹細胞移植患者における、移植前、移植 1 年後および 2 年後の VZV、麻しんウイルス、風しんウイルス、ムンプスウイルスの抗体価(ELISA/IgG)の推移を評価したところ、いず

れも移植後の抗体価は移植前と比較して有意に減少した。

A. 研究目的

造血幹細胞移植等の医学的要因による免疫不全では、ワクチンで予防できる病気（Vaccine-preventable disease: VPD）に対して、自然感染や予防接種によって得られた免疫能が、時間と共に低下または消失することが知られている。また、高度の免疫抑制下においては、一旦発症すると治療に難渋することも稀ではないため、発症の予防または症状の軽減を目的とした予防接種が推奨される。同種移植後の予防接種はワクチンの種類及び接種回数が多く、煩雑かつ高額なため、移植患者のVPDのリスクおよび予後の更なる改善を目指すには、公的予防接種の再接種の在り方についても検討する必要がある。

本研究では、まず、造血幹細胞移植後の予防接種の重要性を確認・提示すべく、同種移植で最も発症リスクの高い水痘・帯状疱疹ウイルス（Varicella-Zoster virus: VZV）感染症に焦点をあてて、

- （ア） 水痘・帯状疱疹の疾病負荷
- （イ） 水痘・帯状疱疹ワクチンの効果・副反応
- （ウ） 各国における水痘ワクチンの推奨

に関する文献レビューを行った。

また、同種移植後で特に公的予防接種の再接種が重要となる背景を明らかにすべく、移植前後のVZV、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、およびムンプスウイルスの抗体価の経時的推移を評価した。

B. 研究方法

1) 文献レビュー

① PubMedでの検索

（ア）2025年1月27日に以下の検索式を用いて検索した。加えてハンドサーチを行った。

（"varicella zoster"[All Fields] OR "herpes zoster"[All Fields]）AND "hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] AND （"prevent"[All Fields] OR "preventability"[All Fields] OR "preventable"[All Fields] OR "preventative"[All Fields] OR "preventatively"[All Fields] OR "preventatives"[All Fields] OR "prevented"[All Fields] OR "preventing"[All Fields] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR （"prevention"[All Fields] AND "control"[All

Fields]） OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] OR "prevention s"[All Fields] OR "preventions"[All Fields] OR "preventive"[All Fields] OR "preventively"[All Fields] OR "preventives"[All Fields] OR "prevents"[All Fields] OR （"prevention and control"[MeSH Subheading] OR （"prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]） OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] OR "prophylaxies"[All Fields] OR "prophylaxy"[All Fields]））

（イ）2025年1月27日に以下の検索式を用いて検索した。加えて、ハンドサーチを行った。

（"varicella zoster"[All Fields] OR "herpes zoster"[All Fields]）AND "hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] AND （"vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "vaccinable"[All Fields] OR "vaccinal"[All Fields] OR "vaccinate"[All Fields] OR "vaccinated"[All Fields] OR "vaccinates"[All Fields] OR "vaccinating"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccination s"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccine s"[All Fields] OR "vaccined"[All Fields] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccins"[All Fields]）

（ウ）2025年1月27日にハンドサーチにて検索した。

② 2024年12月に医学図書館協会への検索委託（PubMed、Cochrane Library、医中誌Webでの検索を依頼）

（ア）以下の情報をもとに2024年11月までの文献収集を依頼した（症例報告は除外した）。

CQ: 造血幹細胞移植後の帯状疱疹の疾病負荷はどの程度か。

Keyword: Hematopoietic stem cell transplant recipients, Varicella, Zoster, Shingles, Prevalence

rate、Mortality rate、造血細胞移植レシピエント、水痘、带状疱疹、有病率、死亡率

含むべき文献：

- 1: McKay SL et al. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. Clin Infect Dis 2020 Oct 23;71 (7) :e125-134. [PMID: 31677266]
- 2: Yanni EA, et al. Burden of herpes zoster in 16 selected immunocompromised populations in England: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink 2000-2012. BMJ Open. 2018 Jun 7;8 (6) :e020528. [PMID: 29880565]
- 3: Imafuku S, et al. Risk of herpes zoster in the Japanese population with immunocompromising and chronic disease conditions: Results from a claims database cohort study, from 2005 to 2014. J Dermatol. 2020 Mar;47 (3) :236-244. [PMID: 31953880]
- 4: Doki N, et al. Visceral varicella zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2013 Jun;15 (3) :314-318. [PMID: 23551634]
- 5: Leung TF, et al. Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2000 Jan;25 (2) :167-72. [PMID: 10673675]
- 6: Styczynski J, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant. 2009 May;43 (10) :757-770. [PMID: 19043458]

2) 同種移植前後のウイルス抗体価の解析

2010年4月～2022年7月に虎の門病院で初回の同種造血幹細胞移植を実施し、2024年3月までに、少なくとも1回以上の弱毒生ワクチンの接種を受けた18歳以上の患者を対象として、移植前、移植1年後および2年後のVZV、麻しんウイルス、風しんウイルス、ムンプスウイルスの抗体価（ELISA/IgG）の推移を後方視的に解析した。なお、移植後2年以内に、これらのウイルスによる感染症を発症した症例については、発症の時点で打ちきりとした。またVZV抗体価の解析に

あたって、移植後2年以内に、組換え带状疱疹ワクチンを接種した症例については、接種の時点で打ち切りとした。

<研究実施体制>

1) 文献レビュー

研究協力者の小倉翔が、PubMedやハンドサーチでの検索を行い、結果を突合した。作成した文献一覧を用いて2024年12月末にレビューを実施し、その結果を研究分担者の森有紀とともに確認/修正した。2025年1月上旬に医学図書館協会からの検索結果を得て、未検索文献を追加した。2025年2月から4月にかけて3回実施した研究班会議を経て、森と研究協力者の松井俊大とともに確認/修正し、本報告書にまとめた。

2) 同種移植前後のウイルス抗体価の解析

研究分担者の森有紀が、虎の門病院の倫理審査を経た臨床研究である「造血細胞移植患者におけるワクチン接種の有効性と安全性の評価・検討」の一部として、同種移植前後のウイルス抗体価のデータ収集および解析を行った。

<倫理面への配慮>

文献レビューについては、既に発表されている報告の再調査であり、倫理面の問題がないと判断した。ウイルス抗体価の解析については、個人情報の保護に関する法律、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針および関連する法令・規定等を遵守して実施した。

C. 研究結果

1) 文献レビュー

(ア) 水痘・带状疱疹の疾病負荷

PubMed検索で143論文を抽出し、12文献を参照した。ハンドサーチでの7文献も追加して参照した。医学図書館協会検索結果から6文献を追加で参照した。

造血幹細胞移植後のVZV感染症は、既感染患者では潜伏感染しているVZVの再活性化による带状疱疹、未感染者では水痘の形態をとる。

带状疱疹は、一般集団における発症率は4～7/1000人年、ワクチン接種を行わない場合の生涯リスクは20～30%だが、免疫不全患者の発症率およびリスクは一般人口より高く、特に造血幹細胞移植患者は最も発症リスクが高い集団である^{1,2}。移植前処置、免疫抑

制剤の使用やリツキシマブ等の移植後治療、poor engraftment、移植片対宿主病（Graft-versus-host disease: GVHD）の合併などによる免疫再構築の遅延がリスクの増加につながる³。免疫不全患者の帯状疱疹の発症率については、英国の医療データベースを用いた後方視的研究では、免疫不全のないコホートの6.21（/1000人年）に対して、免疫不全コホートでは7.77で、中でも造血幹細胞移植における発症率は41.70と最も高かった⁴。国内のレセプトデータ等を用いた後方視的観察コホート研究においても、造血幹細胞移植における発症率は151.68と、全体の発症率（4.92）の約30倍で最も高い⁵。

また、造血幹細胞移植後のVZV再活性化では、帯状疱疹後神経痛（Postherpetic neuralgia: PHN）や内臓播種性を含む播種性帯状疱疹のリスクが高い。スペインのバレンシア州における医療データベースを用いた後方視的研究では、PHNやその他の帯状疱疹関連合併症の発症率（10万人年）は、全体の3.63および免疫不全コホートの14.36に対し、造血幹細胞移植においては300.77と非常に高かった⁶。国内における同種移植後のPHNに関する報告では、263例中48例でVZV感染症を発症し（全例が抗ウイルス薬予防投与終了後）、そのうち14例（29.2%）でPHNを合併した⁷。また、国内における同種移植後の内臓播種性帯状疱疹に関する報告では、移植後100日を超えて生存した2411例中20例（0.8%）で発症を認め、致死経過を辿った4例（20%）では、全例が発症9日以内に劇症肝炎と多臓器不全を認めた⁸。

このように、造血幹細胞移植後のVZV感染症は、発症率自体もさることながら、PHNや内臓播種性を含む播種性帯状疱疹の頻度も高く、移植アウトカムやQOLに影響を及ぼすため、抗ウイルス薬の予防投与が検討される。予防投与を行わない場合のVZV感染症の発症率に関する報告も幾つかあり、米国の後方視的研究によれば、造血幹細胞移植後少なくとも6ヶ月以上生存しかつ10ヶ月以内の再発を認めない成人/小児患者計89例（コホート1； ≥ 21 歳が28例、 ≤ 20 歳が61例）中41例（46.1%）で、フォローアップ期間（中央値：29.5（8-89）ヶ月）中にVZV感染症の発症を認めた⁹。またコホート1のVZV感染症発症41例に、発症したがコホート1の選択基準を満たさなかった51例を加えた計92例（コホート2）を解析したところ、限局性帯状疱疹が55例（59.8%）、播種性帯状疱疹が22例（23.9%）、水痘が15例（16.3%）で、82例（89.1%）

が移植後12ヶ月以内の発症であり、7名（8%）で移植後9ヶ月以内の死亡を認めた⁹。国内では、同種または自家骨髄移植（Bone marrow transplantation: BMT）を受けた血液悪性腫瘍または固形腫瘍小児患者を対象とした後方視的研究において、移植後の帯状疱疹の発症は107例中35例（33%）で、31例（89%）は限局性であり、播種性が4例あったが内臓播種はみられなかった¹⁰。移植から発症までの期間の中央値は96日で、89%が移植後365日以内の発症であった。一方、臍帯血移植（Cord blood transplantation: CBT）後の成人患者を対象とした国内の研究では、40例中25例で発症を認め、移植から発症までの期間の中央値は5（1.7-26）ヵ月で、移植後30ヵ月の累積発症率は80%であった¹¹。カナダからのCBTおよびT細胞除去BMT後の小児患者を対象とした比較研究では、移植後3年のVZV感染症の累積発症率は、CBT群で46%およびBMT群で31%と、CBT群で高かった¹²。以上より、小児および成人移植患者共に、抗ウイルス薬の予防投与を行わない場合は、30～50%を超える非常に高いVZV感染症発症率が報告されており、ほとんどの発症が移植後1年以内にみられることが分かった。

一方、造血幹細胞移植後の水痘の発症に関しても幾つかの報告がある。香港からの小児移植患者109（自家13/同種96）例を対象とした報告では、33例（31%）でVZV感染症を発症し、移植から発症までの期間の中央値は181（1-1058）日で、帯状疱疹が27例（うち内臓播種性が3例）、水痘が6例であった。水痘発症例はいずれも同種移植患者で、移植から水痘発症までの期間の中央値は544（157-1058）日であり、移植から帯状疱疹発症までの期間（中央値124日）とで有意差を認めなかった（ $P=0.066$ ）¹³。また、移植後6週間と短期のアシクロビル（acyclovir, ACV）予防投与を行った韓国からの後方視的研究では、フォローアップ期間（中央値25（1-59）ヵ月）中、同種移植後の小児患者217例中、33名（15.2%）のVZV感染症を認め、そのうち水痘は8例であった¹⁴。移植からVZV感染症発症までの期間の中央値は5（2-41）ヵ月で、ACV予防投与下の発症はなく、移植後1年未満で23例（69.7%）、移植後2年未満で32例（97.0%）の発症を認めた。

現在、造血幹細胞移植患者においては、抗ウイルス薬の長期予防投与が、移植後のVZV再活性化を防ぐためのプラクティスの一つとなっており、このプラクティスは帯状疱疹のリスクを効果的に減少させる

ことが報告されている¹⁵。国際ガイドラインにおいては、全ての移植前VZV抗体陽性患者に対して、移植後少なくとも1年間の抗ウイルス薬による予防が推奨されている^{16,17}。

2017年に発表された同種および自家移植患者計3,420例を対象とした、6件の観察研究が分析されたシステマティックレビュー/メタアナリシスによると、带状疱疹の全発症率は抗ウイルス予防投与群で7.8%およびコントロール群で25.6%であり、プールされた相対リスクは0.31であった¹⁸。また、2019年に発表された同種移植患者計2265名を対象とした、7件の研究（ランダム化比較試験3件、前方視的研究1件、後方視的研究3件）が分析されたシステマティックレビュー/メタアナリシスによると、ACV群および非ACV群の発症率は、3.3%および19.7%で、リスク比は0.17であった¹⁹。これらの結果は、抗ウイルス薬予防投与が造血幹細胞移植後の带状疱疹のリスクを大幅に減らすことができることを示している。

しかし、抗ウイルス薬の長期予防投与が行われた場合でも、投与中の発症リスクは有意に減少するものの、投与中止後の長期的なリスクは依然として高い^{15,20}。これまでのランダム化比較試験や後方視的研究では、ACV予防中止後の带状疱疹の発症率は、予防が行われなかった場合とほぼ同等であったと報告されている^{15,21}。同種移植患者を対象とした移植後1年のACV（1600mg/日）の長期予防投与に関するランダム化比較試験によれば、VZV感染症の発生率は移植後1年では5%であったが、移植後2年、3年および5年では各々21%、29%、37%であった²¹。同種移植患者を対象とした免疫抑制剤終了までのACV（400mg/日）の長期予防投与に関する国内の単施設後方視的研究では、移植からACV中止までの期間の中央値は152日で、ACV中止後に17例中5例でVZVの再活性化を認め、ACV中止後1年におけるVZV再活性化の累積発生率は29%であった²²。同じく同種移植患者を対象に、ACV（200mg/日）の予防投与を少なくとも移植後1年かつ免疫抑制剤終了まで継続した国内の単施設後方視的研究では、ACV中止後に57例中15例でVZVの再活性化を認め、ACV中止から再活性化までの期間の中央値は147（5-415）日で、累積発生率は32.1%であった²³。また、同種移植患者を対象に少なくとも移植後1年かつ免疫抑制剤終了までのACV（200mg/日）の予防投与を評価した、別の国内単施設後方視的研究においても、ACVを中止した39例中13例（33.3%）でVZV感染症

を発症し、ACV中止から発症までの期間の中央値は163（44-784）日で、累積発症率は、1年で28.4%（95%CI 14.6-44.0%）、2年目で38.0%（95%CI 20.1-55.8%）であった²⁴。更に、CBT患者における抗ウイルス薬の長期予防投与を評価した後方視的研究では、90%以上が予防投与を継続していた移植後1年までの累積発症率は1.8%であったが、予防投与の使用が減少した1年以降は発症率が増加し、2年では11%で、5年目には26%に達した²⁵。慢性GVHDの持続や免疫抑制剤の継続中は、予防投与期間の延長を考慮することが推奨されているが^{16,17}、それでもなお投与終了後の带状疱疹の発症が問題となるため^{15,25}、VZV特異的免疫を惹起するワクチンによる予防が検討される。

（イ）水痘・带状疱疹ワクチンの効果・副反応

PubMed検索で86論文を抽出し、6文献を参照した。ハンドサーチでの2文献も追加して参照した。

国内においては、水痘または带状疱疹ワクチンとして弱毒化したVZVを凍結乾燥した高力価の弱毒生水痘ワクチン（乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」[®]）と、带状疱疹ワクチンとしてウイルス表面蛋白の一部を抗原とした組換えサブユニットワクチン（シングリックス[®]）が利用可能である。一方海外では、水痘ワクチンとして低力価の弱毒生水痘ワクチン（Varivax[®]やVarilrix[®]）、带状疱疹ワクチンとして高力価の弱毒生带状疱疹ワクチン（ZOSTAVAX[®]）や組換え带状疱疹ワクチンが用いられている。わが国の水痘ワクチン（乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」[®]）の力価は製剤基準としては1回接種量0.5mLあたり1,000 PFU以上とされているが実際には13,000～32,000 PFUと報告されており、これは海外で通常使用されている水痘ワクチン（Varivax[®]: 1,350 PFU以上、Varilrix[®]: 2,000 PFU以上）の力価よりも高く、海外で使用されている弱毒生带状疱疹ワクチン（ZOSTAVAX[®]: 18,700～60,000 pfu）の力価と同等である²⁶。そのため、本邦では、小児用の水痘ワクチンがそのまま高齢者の带状疱疹予防にも用いられている。

弱毒生水痘ワクチン（低力価）については、血清陽性の自家移植後成人患者9例に対して移植後3～4ヵ月に弱毒生水痘ワクチン（低力価）の1回接種を行ったpilot studyにおいて、接種後の細胞性免疫応答の増強傾向が確認された²⁷。2名で接種部位の水疱形成を伴う局所反応を認めたが、全身性副反応の出現

はなく、抗ウイルス薬の治療を要した患者もなかった。1名で接種3ヶ月後に带状疱疹を発症したが、軽症でありACVの経口投与で治療可能であった。また、自家移植後の成人患者19例に対して、弱毒生水痘ワクチン（低力価）を、移植4.5ヶ月後および6.5ヶ月後の2回接種し、体液性免疫応答と安全性を評価した研究では、初回接種から2ヶ月後に2例で、2回目接種から1.5ヶ月後に1例で有意な免疫応答がみられた²⁸。重篤な有害事象は認めなかったが、43日間のフォローアップ期間中に3例で水痘様皮疹を認めた。同種移植における弱毒生水痘ワクチン（低力価）に関する報告は乏しいが、同種移植を含む骨髄移植後の小児患者15名に対して移植後12～23ヵ月後（中央値18ヶ月）に弱毒生水痘ワクチン（低力価）を1回投与した研究がある。血清陰性患者9例中8例が陽性となり、全例で接種後2年間水痘および带状疱疹の発症を認めず、ワクチン接種の副反応もなかった²⁹。

一方、国内の弱毒生水痘ワクチン（高力価）や、弱毒生带状疱疹ワクチンに関するエビデンスは少ない。弱毒生水痘ワクチン（高力価）については、国内の同種移植後小児患者を対象とした後方視的研究において、一定の接種基準を満たした31例に1回接種を行ったところ、18例（58.1%）で陽転化を認めた。1例で予防接種後13日目に野生型VZVによる水痘の発症を認めたが、フォローアップ期間（中央値：4.8年）中に带状疱疹の発症はなく、その他の安全性についても問題はなかった³⁰。同種/自家移植後の成人患者を対象とした後方視的研究では、やはり所定の接種基準（移植後2年以上経過し活動性GVHDがなく免疫抑制治療を受けていないなど）を満たした場合に、弱毒生水痘ワクチン（高力価）の2回接種を行い、2回目の接種から4～12週間後にウイルス抗体価の測定を行った。接種前に血清陰性であった6例中3例で陽性化がみられ、重篤な有害事象はなく、安全性に問題はみられなかった³¹。

弱毒生带状疱疹ワクチンについては、韓国からの前方視的研究において、50歳以上の同種/自家移植後患者（移植後2～5年：26例、移植後5年以上：15例）に1回接種したところ、体液性および細胞性免疫応答は健常ボランティア群と比較してほぼ同等であり、問題となる副反応や経過観察中の带状疱疹の発症もみられなかった³²。また、移植後2年経過し、GVHD、免疫抑制剤の使用、予防的抗ウイルス薬の継続がない、造血幹細胞移植患者110例（同種58例、自家52例）

に対して、弱毒生带状疱疹ワクチンの単回接種を実施した研究では、フォローアップ期間（中央値9.5（2～28）ヵ月）中、108例（98.2%）では臨床的に明らかな有害事象は認めず、2例で接種後42日以内に皮疹の出現を認めたが、抗ウイルス薬の内服投与で改善した³³。

（ウ）各国における水痘ワクチンの推奨

2019年以降に発表された5か国＋欧州の合計7つのガイドラインを参照した。

水痘生ワクチンは各国のガイドラインで推奨されている。ただし、海外では水痘生ワクチンとしては低力価を使用することが前提であり、本邦で使用可能な高力価の水痘生ワクチンとは異なることに留意する必要がある³⁴。海外の弱毒生带状疱疹ワクチンを推奨する国はみられず、禁忌として記載している国もある。

各国のガイドラインにおいて、移植後24ヵ月以上経過し、活動性のGVHDを認めず、免疫抑制剤が終了し、免疫グロブリン最終投与から数ヵ月経過後に、水痘ワクチン接種を推奨するという点は共通している。ただし、免疫抑制剤中止後の期間は3ヵ月から1年以上、免疫グロブリン投与後の期間も3～8ヵ月など各国により様々である。米国臨床腫瘍学会（ASCO）の成人に対するガイドラインでは、水痘の既往がないことや血清陰性であることが³⁷、英国のガイドラインでも成人と小児ともに血清陰性であることが接種の条件となっている（英国の成人の場合はまず組換え带状疱疹ワクチンの接種が推奨され、血清陰性であれば接種を検討）³⁵。接種後の抗体価測定に関しては、本邦やカナダのようにワクチン接種後の抗体価測定を推奨する国や（本邦は血清陰性であれば追加接種を検討）^{26,38}、オーストラリアのように検査感度の低さや偽陰性の問題から抗体価測定を推奨しない国もある³⁹。

接種の条件に細かな違いはあるものの、本邦以外の国では弱毒生水痘ワクチン（低力価）を1～2ヵ月の間隔をあけて2回接種することが推奨されており、本邦においては弱毒生水痘ワクチン（高力価）を1ヵ月以上あけて2回接種が推奨されている。

各国のガイドラインより抜粋

推奨国・年	接種時期	接種回数
日本・2023 ³⁴	移植後2年を経て免疫学的回復が得	4週間以上間をあけて2回接種（抗体

	られた時期（慢性GVHDを認めない、免疫抑制剤の投与がない、輸血や通常量の免疫グロブリン製剤の投与後3ヵ月、大量の免疫グロブリン製剤の投与あるいは抗B細胞抗体薬〔抗CD20抗体など〕の投与から6ヵ月以上経過している）	価が得られない場合は追加接種を検討）
欧 州 ・ 2019 ³⁵	移植後24ヵ月以降、慢性GVHDなし、免疫抑制剤投与なし、原病が寛解、過去数ヵ月間の免疫グロブリン投与なし	成人：1回投与を検討（移植前に血清陰性もしくはVZV感染歴がない場合は2回目の追加も検討可） 小児：2回接種
英 国 ・ 2023 ³⁶	移植後24ヵ月以降、活動性のGVHDなし、免疫抑制剤投与が12ヵ月以内になし、3ヵ月以内に免疫グロブリン投与なし 成人：移植後24ヵ月にVZV抗体価を確認し（組換え帯状疱疹ワクチン接種者も含む）、血清陰性かつ上記の接種基準を満たす場合 小児：血清陰性の場合	2ヵ月あけて2回接種
米 国 ・ 2023 ³⁷	移植後24ヵ月以降、慢性GVHDなし、免疫抑制剤なし、免疫グロブリン投与8ヵ月以上なし	小児：4週間以上の間隔をあけて2回接種
米 国 ・ 2024 ³⁸	移植後24ヵ月以降、GVHDなし、免	成人：1ヵ月の間隔をあけて2回接種

	疫抑制剤中止後1年以上、免疫グロブリン投与8～11ヵ月なし、血清陰性で水痘の既往なし	
カナダ ・ 2024 ³⁹	移植後24ヵ月以降、慢性GVHDなし、免疫抑制剤中止後3ヵ月以上、再発なし、免疫グロブリン投与8～11ヵ月なし、移植専門医が適格と判断	2回接種 接種後の抗体価測定を推奨
オーストラリア ・ 2024 ⁴⁰	移植後24ヵ月以降、慢性GVHDなし、免疫抑制剤中止後3ヵ月以上、専門医が適格と判断	4週間以上の間隔をあけて2回接種 接種後の抗体価測定は推奨しない

参考文献リスト

（ア）水痘・帯状疱疹の疾病負荷

掲載年	著者	デザイン	PMID
PubMed			
2018 ³	Lee CJ	Review	29653205
2009 ⁷	Onozawa M	後方視的多施設 2005/4-2007/3	19450757
2017 ¹⁴	Han SB	後方視的単施設 2009/4-2013/3	28383421
2007 ¹⁵	Erard V	後方視的単施設 1996/1-2003/12	17515400
2017 ¹⁸	Seo HM	Systematic review meta-analysis	28132866
2019 ¹⁹	Wada-Shimosato Y	Systematic review meta-analysis	30756465
2005 ²⁰	Thomson KJ	後方視的単施設 1998/1-2002/12	15806119
2000 ²¹	Boeckh M	単施設RCT	16282339
2001 ²²	Kanda Y	後方視的単施設 1996/1-2000/3	11704792
2000 ²³	Asano-Mori Y	後方視的単施設	18266207

		1995-2006	
2014 ²⁴	Kawamura K	後方視的単施設 2007/6-2012/6	24211377
2021 ²⁵	Xue E	後方視的単施設 2006-2016	32150265
Hand Search			
2023 ¹	Sullivan KM	Review	36460534
2020 ⁶	Muñoz-Quiles C	後方視的コホート 2009-2014	33256624
1980 ⁹	Atkinson K	後方視的単施設 1970/7-1976/12	6245486
1996 ¹⁰	Kawasaki H	後方視的単施設 1982/9-1993/6	8774503
2003 ¹¹	Tomonari A	後方視的単施設 1998/8-2002/7	12930392
2008 ¹²	Vandenbosch K	後方視的単施設 1996/1-2003/12	18640569
2009 ¹⁶	Tomblyn M	ガイドライン	19747629
医学図書館協会			
2020 ²	McKay SL	Systematic Review	31677266
2018 ⁴	Yanni EA	後方視的コホート 2000/1-2012/3	29880565
2020 ⁵	Imafuku S	後方視的コホート 2005/1-2014/12	31953880
2013 ⁸	Doki N	後方視的多施設 1994/1-2005/6	23551634
2000 ¹³	Leung TF	後方視的単施設 1991/2-1998/6	10673675
2009 ¹⁷	Styczynski J	ガイドライン	19043458

(イ) 水痘ワクチン・带状疱疹の効果・副反応

掲載年	著者	デザイン	PMID
PubMed			
2003 ²⁷	Ljungman P	Pilot study	13680325
2014 ²⁸	Sasadeusz J	Open, single group study 2003/9-2007/9	25272081
2016 ³⁰	Aoki T	後方視的単施設 2000-2011	26748161

2019 ³¹	Aoki T	後方視的多施設	30959161
2021 ³²	Chun JY	前方視的単施設 2017/7-2018/8	33499826
2014 ³³	Issa NC	後方視的単施設 2011/7-2013/9	24269706
Hand Search			
1997 ²⁹	Sauerbrei A	後方視的単施設	9339753
2012 ²⁶	Ozaki T	非盲検比較試験	

引用文献

35. Sullivan KM, Farraye FA, Winthrop KL, Willer DO, Vink P, Tavares-Da-Silva F. Safety and efficacy of recombinant and live herpes zoster vaccines for prevention in at-risk adults with chronic diseases and immunocompromising conditions. *Vaccine*. 2023 Jan 4;41 (1) :36-48 [PMID: 36460534]
36. McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes Zoster Risk in Immunocompromised Adults in the United States: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* 2020 Oct 23;71 (7) :e125-134. [PMID: 31677266]
37. Lee CJ, Savani BN, Ljungman P. Varicella Zoster Virus Reactivation in Adult Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation: How Do We Best Protect Our Patients?. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Sep;24:1783-1787. [PMID: 29653205]
38. Yanni EA, Ferreira G, Guennec M, El Hahi Y, El Ghachi A, Haguinet F et al. Burden of herpes zoster in 16 selected immunocompromised populations in England: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink 2000-2012. *BMJ Open*. 2018 Jun 7;8 (6) :e020528. [PMID: 29880565]
39. Imafuku S, Dormal G, Goto Y, Jégou C, Rosillon D, Matsuki T. Risk of herpes zoster in the Japanese population with immunocompromising and chronic disease conditions: Results from a claims database cohort study, from 2005 to 2014. *J Dermatol*. 2020 Mar;47 (3) :236-244. [PMID: 31953880]
40. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A.

- Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations: a population-based study using health system integrated databases, 2009–2014. *BMC Infect Dis.* 2020 Nov 30;20 (1) :905. [PMID: 33256624]
41. Onozawa M, Hashino S, Haseyama Y, Hirayama Y, Iizuka S, Ishida T et al. Incidence and risk of postherpetic neuralgia after varicella zoster virus infection in hematopoietic cell transplantation recipients: Hokkaido Hematology Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Jun;15:724–729. [PMID: 19450757]
 42. Doki N, Miyawaki S, Tanaka M, Kudo D, Wake A, Oshima K et al. Visceral varicella zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013 Jun;15 (3) :314–318. [PMID: 23551634]
 43. Atkinson K, Meyers JD, Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Varicella-zoster virus infection after marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *Transplantation* 1980;29 (1) :47–50. [PMID: 6245486]
 44. Kawasaki H, Takayama J, Ohira M. Herpes zoster infection after bone marrow transplantation in children. *J Pediatr.* 1996 Mar;128 (3) :353–6. [PMID: 8774503]
 45. Tomonari A, Iseki T, Takahashi S, Ooi J, Takasugi K, Shimohakamada Y et al. Varicella-zoster virus infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. *Br J Haematol.* 2003 Sep;122 (5) :802–805. [PMID: 12930392]
 46. Vandenbosch K, Ovetchkine P, Champagne MA, Haddad E, Alexandrov L, Duval M. Varicella-zoster virus disease is more frequent after cord blood than after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Aug;14 (8) :867–871. [PMID: 18640569]
 47. Leung TF, Chik KW, Li CK, Lai H, Shing MM, Chan PK et al. Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Jan;25 (2) :167–72. [PMID: 10673675]
 48. Han SB, Kim SK, Lee JW, Lee DG, Chung NG, Jeong DC et al. Varicella zoster virus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children using a relatively short duration of acyclovir prophylaxis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* . 2017 Apr;96 (14) :e6546. [PMID: 28383421]
 49. Erard V, Guthrie KA, Varley C, Heugel J, Wald A, Flowers ME et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood.* 2007 Oct 15;110 (8) :3071–3077. [PMID: 17515400]
 50. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Oct;15 (10) :1143–1238. [PMID: 19747629]
 51. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2009 May;43 (10) :757–770. [PMID: 19043458]
 52. Seo HM, Kim YS, Bang CH, Lee JH, Lee JY, Lee DG et al. Antiviral prophylaxis for preventing herpes zoster in hematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review and metaanalysis. *Antiviral Res.* 2017 Apr;140:106–115. [PMID: 28132866]
 53. Wada-Shimosato Y, Tanoshima R, Hiratoko K, Takeuchi M, Tsujimoto SI, Shiba N et al. Effectiveness of acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell

- transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2019 Jun;21 (3) :e13061. [PMID: 30756465]
54. Thomson KJ, Hart DP, Banerjee L, Ward KN, Peggs KS, Mackinnon S. The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005 Jun;35 (11) :1065-1069. [PMID: 15806119]
 55. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood.* 2006 Mar 1;107 (5) :1800-1805. [PMID: 16282339]
 56. Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M et al. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Oct;28 (7) :689-692. [PMID: 11704792]
 57. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Hematol.* 2008;83 (6) : 472-476. [PMID: 18266207]
 58. Kawamura K, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Sakamoto K, Ashizawa M et al. Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Infect Dis.* 2014 Feb;19:26-32. [PMID: 24211377]
 59. Xue E, Xie H, Leisenring WM, Kimball LE, Goyal S, Chung L et al. High Incidence of Herpes Zoster After Cord Blood Hematopoietic Cell Transplant Despite Longer Duration of Antiviral Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2021 Apr 26;72 (8) :1350-1357. [PMID: 32150265]
 60. 尾崎隆男, 西村直子, 後藤研誠, 舟橋恵二. 現在使用されている水痘ワクチンの力価の必要性. *感染症学雑誌.* 2012 Nov;86(6):749-754.
 61. Ljungman P, Wang FZ, Nilsson C, Solheim V, Linde A. Vaccination of autologous stem cell transplant recipients with live varicella vaccine: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2003 Nov;11 (11) :739-741. [PMID: 13680325]
 62. Sasadeusz J, Prince HM, Schwarzer A, Szer J, Stork A, Bock HL et al. Immunogenicity and safety of a two-dose live attenuated varicella vaccine given to adults following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014 Dec;16 (6) :1024-1031. [PMID: 25272081]
 63. Sauerbrei A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997 Sep;20 (5) :381-383. [PMID: 9339753]
 64. Aoki T, Koh K, Kawano Y, Mori M, Arakawa Y, Kato M et al. Safety of Live Attenuated High-Titer Varicella-Zoster Virus Vaccine in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Apr;22 (4) :771-775. [PMID: 26748161]
 65. Aoki T, Kamimura T, Yoshida S, Mori Y, Kadowaki M, Kohno K et al. Safety and Seropositivity after Live Attenuated Vaccine in Adult Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Aug;25 (8) :1576-1585. [PMID: 30959161]
 66. Chun JY, Kim K, Lee MK, Kang CK, Koh Y, Shin DY et al. Immunogenicity and safety of a live herpes zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplant recipients. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 26;21 (1) :117. [PMID: 33499826]
 67. Issa NC, Marty FM, Leblebjian H, Galar A, Shea MM, Antin JH et al. Live attenuated varicella-zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Feb;20 (2) :285-7. [PMID: 24269706]
 68. 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会. 造血

細胞移植ガイドライン 予防接種 第4版. (2023年12月)

69. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019 Jun;19(6):e200-e212. [PMID: 30744963]
70. Miller P, Patel SR, Skinner R, Dignan F, Richter A, Jeffery K et al. Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA). *J Infect.* 2023 Jan;86(1):1-8. [PMID: 36400155]
71. Neemann KA, Sato AI. Vaccination in children with hematopoietic malignancies and those receiving hematopoietic stem cell transplant or cellular therapies. *Transpl Infect Dis.* 2023 Nov;25 Suppl 1:e14100. [PMID: 37436808]
72. Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, Dunleavy K, Fueger A, Jones L et al. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2024 May 10;42(14):1699-1721. [PMID: 38498792]
73. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#a19>)
74. Vaccination for people who are immunocompromised (<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-who-are-immunocompromised/secondary-acquired-immunodeficiency-due-to-medical-conditions#haematopoietic-stem-cell-transplant-recommendations-for-v>

accination)

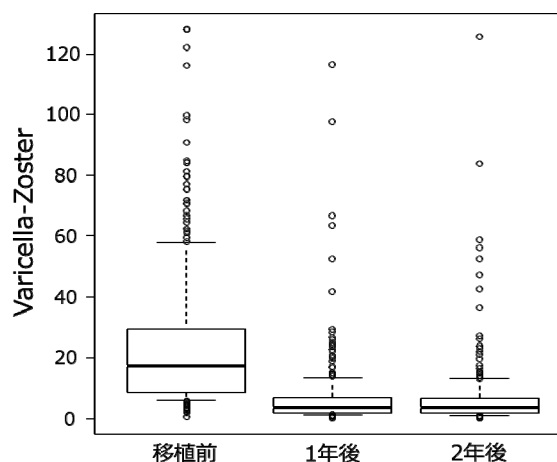
2) 同種移植前後のウイルス抗体価の解析

本研究の対象は342（男性192、女性150）例で、移植時年齢の中央値は50.5（18-73）才であり、臍帯血移植が262例、骨髄移植58例、末梢血幹細胞移植22例であった。7例で移植後2年以内に組換え帯状疱疹ワクチンの接種を行った。麻疹、風しん、おたふくかぜの発症は認めず、帯状疱疹については、4例で移植後1年以内、23例で移植後2年以内の発症を認めた。図1に、移植前、移植1年後および2年後の、各ウイルスの抗体価の推移を示す。

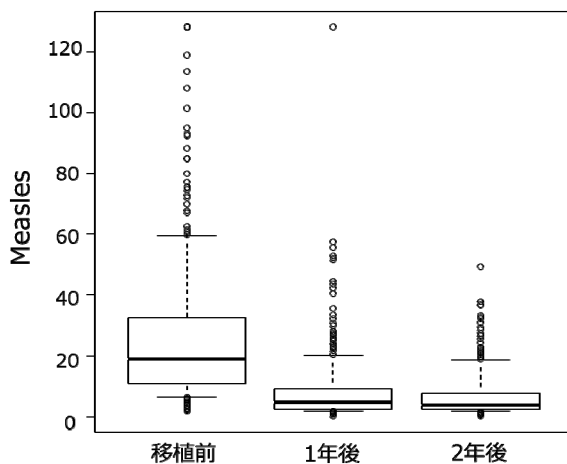
移植前のVZV、麻疹ウイルス、風しんウイルス、ムンプスウイルスの抗体価の中央値は、17.0（<2 - >128）、19.0（<2 - >128）、18.7（<2 - >128）、4.1（<2 - >74）であるのに対し、移植後1年では 3.6（<2 - >116）、4.6（<2 - >128）、3.6（<2 - >128）、<2（<2 - >21.6）といずれも有意な減少を認め（各 $P < 0.01$ ）、移植後2年では3.5（<2 - >128）、3.8（<2 - >49.4）、2.8（<2 - >128）、<2（<2 - >18.8）と更なる減少傾向を示した。

図1

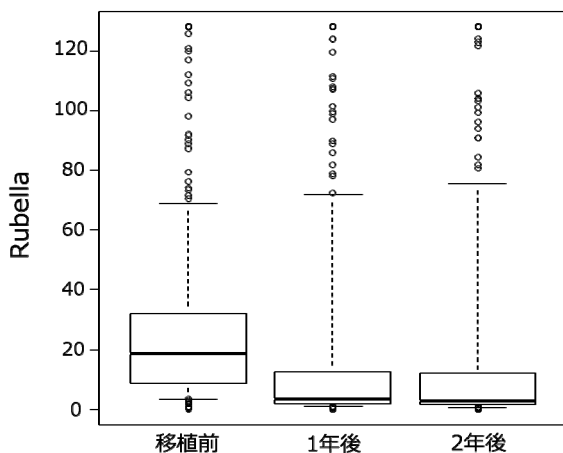
(1) VZV



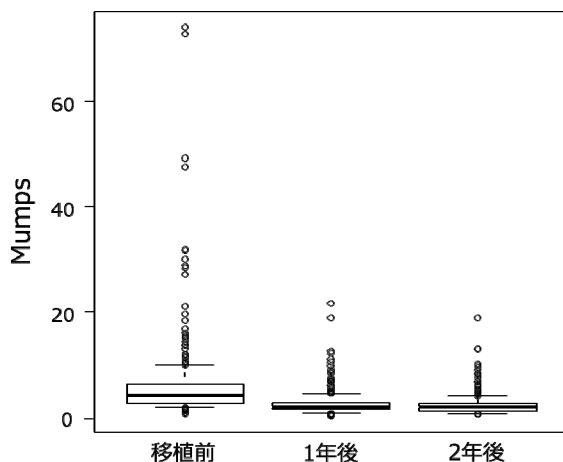
(2) 麻疹ウイルス



(3) 風しんウイルス



(4) ムンプスウイルス



また、CBTと、成人ドナーからのBMT/末梢血幹細胞移植 (Peripheral blood stem cell transplantation: PBSCT) とで、移植前後の抗体価の推移を比較したと

ころ、CBTにおいては、BMT/PBSCTと比較して、移植後の抗体価の減衰が顕著であった (表1, 各 $P < 0.01$)。

表1. 臍帯血移植と骨髄/末梢血幹細胞移植の比較

		CBT	BMT/PBSCT	P値
VZV	移植前	16.7 ($<2 - >128$)	17.6 ($<2 - >128$)	0.56
	移植後1年	2.9 ($<2 - 66.6$)	6.3 ($<2 - 116$)	<0.01
	移植後2年	5.2 ($<2 - 59$)	9.4 ($<2 - 126$)	<0.01
麻疹	移植前	19.3 ($<2 - >128$)	17.5 ($<2 - >128$)	0.43
	移植後1年	4.2 ($<2 - 57.4$)	7.9 ($<2 - >128$)	<0.01
	移植後2年	3.6 ($<2 - 49.4$)	4.8 ($<2 - 37.9$)	0.10
風しん	移植前	18.6 ($<2 - >128$)	18.8 ($<2 - >128$)	0.54
	移植後1年	2.9 ($<2 - >128$)	8.6 ($<2 - >128$)	<0.01
	移植後2年	2.4 ($<2 - >128$)	4.9 ($<2 - >128$)	<0.01
ムンプス	移植前	4.0 ($<2 - 74.0$)	4.4 ($<2 - 47.6$)	0.45
	移植後1年	<2 ($<2 - 18.8$)	2.3 ($<2 - 21.6$)	<0.01
	移植後2年	<2 ($<2 - 12.9$)	2.0 ($<2 - 18.8$)	<0.01

D. 考察

1) 文献レビュー

造血細胞移植後のVZV感染症の発症率は、大規模データを用いた複数の報告・解析により、免疫不全患者の中でも最も高いことが示唆されており、免疫正常者と比較すると10倍以上となっている。また、特に同種移植患者においては、PHNや内臓播種性を含む播種性帯状疱疹の発症頻度も高く、後遺症や致死的経過を辿るケースも散見され、移植アウトカムやQOLに多大な

影響を及ぼす。

造血幹細胞移植患者におけるVZV感染症予防として、抗ウイルス薬の長期予防投与が広く行われ、有効性を示唆する質の高いエビデンスがあることから、国際ガイドラインにおいても、移植後少なくとも1年間の予防投与が推奨されている。しかしながら、予防投与中はリスクが有意に減少するものの、投与中止後にVZV感染症の発症が増加することが複数の文献で示されており、予防投与群の投与中止後の発症率は非投与群と変わらないとする報告もある。

抗ウイルス薬の長期予防投与の有効性は高いながらも限定的であることから、VZV特異的免疫を惹起するワクチン接種の必要性が考慮される。予防接種によるVZV感染症予防については、水痘予防としては、弱毒生水痘ワクチン一択だが、带状疱疹予防においては、海外では組換え带状疱疹ワクチン（シングリックス®）が広く用いられるようになり、弱毒生ワクチンを使用する機会は少なくなっている。国内で使用されている水痘ワクチン（乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®）の力価は、海外の水痘ワクチン（Varivax®やVarilrix®）よりも高く、海外の弱毒生带状疱疹ワクチン（ZOSTAVAX®）とほぼ同等とされ、带状疱疹予防としても使用されている。一方、同種移植における水痘ワクチンや弱毒生带状疱疹ワクチンの有効性や副反応を評価したデータは少ない。しかし、いずれも小規模ながら、血清陰性例において1回～2回接種後に50%以上が陽性を示すことや、健常人とほぼ同等の体液性および細胞性免疫応答を示したなど有効性を示唆する結果が得られており、重篤な副反応はほぼ報告されていない。同種移植後の带状疱疹予防として、組換え带状疱疹ワクチンが普及しつつある海外において、弱毒生带状疱疹ワクチンを推奨する国は検索した範囲ではなく、生ワクチンを用いる場合は、より力価の低い水痘ワクチンが推奨されている。

2) 同種移植前後のウイルス抗体価の解析

同種移植後は、移植前に自然感染や予防接種によって獲得された免疫能が、時間と共に低下・消失するとされているが、これに関する国内のまとまったデータは少ない。本研究では、300例を越える母集団で、移植前後の抗体価の推移を評価したところ、VZV、麻しんウイルス、風疹ウイルスおよびおたふくかぜウイルスの抗体価はいずれも移植前に比べて移植後1年の時点で著減し、移植後2年では更なる低下傾向を認める

ことが明らかとなった。このことは、同種移植患者において、公的予防接種の再接種が必要であるとする議論を十分に裏付けるものと考えられた。

E. 結論

1) 文献レビュー

（ア）水痘・带状疱疹の疾病負荷

同種移植患者は、様々な免疫不全集団の中で最もVZV感染症のリスクが高く、かつPHNや内臓播種性を含む播種性带状疱疹、重症化のリスクも高い。抗ウイルス薬の予防投与を行わない場合の発症率は30～50%を超え、ほとんどが移植後1年以内の発症である。従って抗ウイルス薬の長期予防投与が広く行われるが、投与中の発症率は有意に低下するものの、中止後に発症率が増加することが強く懸念される。

（イ）水痘ワクチン・带状疱疹の効果・副反応

同種移植患者に対する水痘ワクチンの有効性と副反応を評価した研究は少ないが、一定の有効性と安全性が示唆されている。同種を含む骨髄移植後小児患者に対して弱毒生水痘ワクチン（低力価）を1回投与した研究では、血清陰性患者9例中8例が陽性となり、接種した全例で接種後2年間にわたり水痘および带状疱疹の発症を認めなかった。また、弱毒生水痘ワクチン（高力価）や弱毒生带状疱疹ワクチンを投与した研究では、1回もしくは2回の接種後に血清陰性患者の50%以上が陽性となり、健常人とほぼ同等の体液性および細胞性免疫応答を示した。

（ウ）各国における水痘ワクチンの推奨

- ・水痘生ワクチンは各国のガイドラインで推奨されている。ただし、海外では水痘生ワクチンとしては低力価を使用することが前提であり、本邦で使用可能な高力価の水痘生ワクチンとは異なることに留意する必要がある。

- ・国内で使用されている弱毒生水痘ワクチン（高力価）は、移植後2年以上経過し、GVHDや免疫抑制剤の内服がないなどの条件のもとに、1ヵ月以上あけて2回接種が推奨されている。

- ・海外で使用されている弱毒生水痘ワクチン（低力価）は、移植後2年以上経過し、GVHDや免疫抑制剤の内服がないなどの条件のもとに、1～2ヵ月あけて2回接種が推奨されている。

- ・海外で使用されている弱毒生带状疱疹ワクチンの接

種は推奨されていない。

2) 同種移植前後のウイルス抗体価の解析

VZV、麻疹ウイルス、風しんウイルスおよびおたふくかぜウイルスの抗体価は、同種移植後1年で著減し、その後も経時的に減少傾向を辿る。

F. 研究発表

【1】論文発表

該当なし。

【2】学会発表

該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

【1】特許取得

該当事項なし。

【2】実用新案登録

該当事項なし。

【3】その他

該当事項なし。

『同種造血幹細胞移植患者に対する優先度の高い公的予防接種の再接種に関する研究』

分担課題名： 肺炎球菌の疾病負荷及びワクチン効果

研究分担者 冲中 敬二 国立がん研究センター東病院 感染症科
研究協力者 関谷 紀貴 東京科学大学 感染症センター
宮入 烈 浜松医科大学 小児科学講座
松井 俊大 国立成育医療研究センター 感染症科

研究要旨

同種造血幹細胞移植患者における肺炎球菌感染症の疾病負荷、肺炎球菌ワクチンの効果・副反応、および諸外国における肺炎球菌ワクチンの推奨内容についてPubmedおよび文献レビューを行った。

(ア)肺炎球菌感染症の疾病負荷。

(Pubmed 検索 89 件中 14 件、ハンドサーチ 1 件、医学図書館協会検索 1 件を参照)

・移植後 1-2 年が発症中央値で、発症時の寄与死亡率は 1-2 割と高いことが国内外でのケースシリーズ等で報告されている。

・基礎疾患の中でも同種造血幹細胞移植のリスクが最も高い(健常者 10/10 万人・年、同種造血幹細胞移植 812/10 万人・年、自家造血幹細胞移植 694/10 万人・年、固形臓器移植 465/10 万人・年)ことがメタ解析で示されている。

(イ)肺炎球菌ワクチンの効果・副反応。

(Pubmed 検索 113 件中 25 件、医学図書館協会検索 1 件参照)

・同種移植後の患者においても、PPSV (polysaccharide vaccine, ポリサッカライドワクチン) よりも PCV (conjugate vaccine, 結合型ワクチン) の方が免疫原性に優れる。

・PPSV 単独よりも PCV 複数回を併用した方が免疫原性に優れることが複数の研究で示されてきた。オーストラリアでは 2010 年まで PPSV 単独接種が推奨されてきたが、2010 年以降は PCV と PPSV の接種が推奨されるようになり侵襲性肺炎球菌感染症が 1/10 に減少したことが報告されている。

・同種移植後の PCV15 接種後の免疫原性は PCV13 に劣ることなく、新たな血清型の抗体価を追加獲得できていることがランダム化比較試験で報告されている。

・移植後特有の有害事象報告はなく、忍容性は良好とされる。

(ウ) 各国における肺炎球菌ワクチンの推奨内容。(2018年以降6か国+欧州の11ガイドラインを参照)

①一次接種

移植後 3~6 か月以降に PCV (PCV15 もしくは PCV20) を 1-2 ヶ月間隔で 3 回接種する。(GVHD の有無は問わない)

②ブースター接種

移植後 12 ヶ月以降もしくは、3 回目の PCV 接種から 6 ヶ月以降に PCV20 もしくは PPSV をブースター接種する(慢性 GVHD がある場合は PCV を優先する)

A. 研究目的

造血幹細胞移植後等の医学的な理由による免疫不全状態では、予防接種により獲得したVPDに対する免疫を失うことがあり、このような患者に対する公的予防接種の再接種の在り方について検討するがある。本研究においては、肺炎球菌ワクチンを優先して再接種を行うべき対象者について検討するため、同種造血幹細胞移植患者における以下の3点を明らかにする目的で文献レビューを実施する。

(ア) 肺炎球菌感染症の疾病負荷。

(イ) 肺炎球菌ワクチンの効果・副反応。

(ウ) 各国における肺炎球菌ワクチンの推奨内容。

B. 研究方法

1) 文献レビュー

①Pubmedでの検索。

(ア) 2024年12月1日に以下の検索式を用いて検索した。加えてハンドサーチを行った。

("pneumococcal infections"[All Fields] OR "pneumococcal disease"[All Fields] OR "Streptococcus pneumoniae infections"[All Fields] OR "pneumococcal diseases"[All Fields] OR "pneumococcal infections"[MeSH Terms]) AND ("hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR "stem cell transplantation"[All Fields] OR "HSCT"[All Fields] OR "bone marrow transplantation"[All Fields] OR "stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR "hematopoietic transplantation"[All Fields])

(イ) 2024年12月1日に以下の検索式を用いて検索した。加えてハンドサーチを行った。

("pneumococcal vaccines"[All Fields] OR "pneumococcal vaccine"[All Fields] OR "pneumococcal vaccination"[All Fields] OR "Streptococcus pneumoniae vaccine"[All Fields] OR "pneumococcal vaccines"[MeSH Terms]) AND

("hematopoietic stem cell transplantation"[All Fields] OR "stem cell transplantation"[All Fields] OR "HSCT"[All Fields] OR "bone marrow transplantation"[All Fields] OR "stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR "hematopoietic transplantation"[All Fields])

(ウ) 2024年12月1日にハンドサーチにて検索した。

②2024年12月に医学図書館協会への検索委託。(Pubmed、Cochrane Library、医中誌Webでの検索を依頼。)

(ア)以下の情報をもとに2024年11月までの文献収集を依頼した。(症例報告は除外した。)

CQ：造血幹細胞移植後の肺炎球菌感染症の疾病負荷はどの程度か。

Keyword：Hematopoietic stem cell transplant recipients、Pneumococcal diseases、Invasive pneumococcal diseases、Prevalence rate、Mortality rate、造血幹細胞移植、肺炎球菌感染症、侵襲性肺炎球菌感染症、有病率、死亡率。

含むべき文献：

1: van Aalst M, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2018 Jul-Aug;24:89. PMID: 29860151

2: Engelhard D, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey.. Br J Haematol. 2002;117(2):444. PMID: 11972532

3: Okinaka K, et al. Clinical characteristics and risk factors of pneumococcal diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants in the late phase: A retrospective registry study. J Infect Chemother. 2023;29(7):726. PMID: 37088144

(イ) 以下の情報をもとに2024年11月までの文献収集を依頼した。(症例報告は除外した。)

CQ：造血幹細胞移植後の肺炎球菌ワクチンの効果・副反応はどの程度か。

PECO：

P: Hematopoietic stem cell transplant recipients

I: Received pneumococcal vaccines

C: Did not receive pneumococcal vaccines

O: Vaccine efficacy, immunogenicity, all-cause mortality, side effect etc.

P：造血幹細胞移植レシipient

I：肺炎球菌ワクチン接種あり

C：肺炎球菌ワクチン接種なし

O：ワクチン効果、30日全死亡など

含むべき文献：

1: Cordonnier C, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2009 May 15;48(10):1392. PMID: 19368505

2: Wilck M, et al. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients (PNEU-STEM). Clin Infect Dis. 2023;77(8):1102. PMID: 37338158

3: Robert MB, et al. Clinical Effectiveness of Conjugate Pneumococcal Vaccination in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Feb;26(2):421. PMID: 31627016

2) 研究実施体制

研究分担者 沖中敬二と研究協力者 関谷紀貴がそれぞれPubmedやハンドサーチでの検索を行い、結果を突合した。作成した文献一覧を用いて2024年12月末にレビューを実施し、その結果を沖中、関谷の他、研究分担者の宮入烈、研究協力者の松井俊大とともに確認、修正した。2025年1月上旬に医学図書館協会からの検索結果を得て、未検索文献を追加した。2025年2月から4月にかけて3回実施した研究班会議を経て本報告書にまとめた。

<倫理面への配慮>

本研究は既に発表されている文献のレビューであり、倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

(ア) 肺炎球菌感染症の疾病負荷

Pubmed検索で113論文を抽出し、14文献を参照した。ハンドサーチでの1文献も追加して参照した。加えて、医学図書館協会検索結果から1文献を追加で参照した。

1970年代の報告では、同種造血幹細胞移植後（同種移植）7カ月以上生存した26人中7人（小児及び成人、27%）が移植後中央値283.5日で8回の肺炎球菌感染症に罹患し、2例（29%）が髄膜炎及び肺炎で

死亡し、その頻度や重症度の高さから予防の重要性が指摘された⁵⁸。1973-1997年の単施設報告（小児及び成人）でも同種移植患者における移植10年目の肺炎球菌による敗血症の頻度は7%、寄与死亡率も23%と非常に高いことが報告された⁶¹。1990年代を中心とした欧州（1994-1997年、小児及び成人）からの報告では1000件の同種移植あたりの侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal diseases, IPD）が8件、米国（1989-2005年、小児及び成人）では肺炎球菌感染症が9件とその頻度は減少したが、死亡率は前者で20%、後者で13%と依然高いことが示された^{62,63}。英国（1986-1990年、自家移植818人、同種移植1007人）でのアンケート調査では、15件の肺炎球菌感染症が報告され、5名（33%）が死亡したとの報告もある⁶⁴。2000年以降ではカナダ（1995-2004年、成人）での同種移植後IPDが590件/10万人・年、オーストラリア（2001-2011年、成人）での同種移植後IPDが956件/10万人・年と報告され、寄与死亡率は13-14%と報告されている^{65,66}。

国内（2005-2018、成人）では同種移植1000件当たりのIPDが10.1件と報告され、寄与死亡率は0%と報告された⁶⁷。一方、国内レジストリデータ（2001-2011）における自由記載欄情報の解析では、同種移植後の肺炎球菌感染症が2件、65件/10万人・年と過小評価である可能性が考えられたが、報告された症例の寄与死亡率は14%と高かった²⁹。

2017年以前の報告のメタ解析では、免疫不全者におけるIPDの頻度は同種移植が812/10万人と報告され、健常人の頻度（10/10万人）よりも高かった³⁰。同種移植におけるIPDの頻度は免疫不全者の中で最も高く、自家造血幹細胞移植（自家移植、696/10万人）や固形臓器移植（465/10万人）よりも高く、同様の結果は同様の結果は過去の報告でも示されている^{41,61-63,65,68,69}。

2020年のRobertsらの報告によると、2010年までのPPSVのみの推奨から、PCVとPPSVを組み合わせた推奨に変更したところ、IPDの発症率が約1/10（移植1000件あたり38.5件が4.0件、同種移植は58.3件が5.6件）に減少したと報告されている³⁶。スペインでの移植後血流感染症の検討（2006-2013年、成人）では、400件の移植のうち13件と肺炎球菌は2番目に多い起因菌（同種移植50/1000件、自家移植21/1000件）で、うち12件が生着後（移植後中央値594日）の検出であった⁷⁰。

オランダ（2016-2019 年、成人）での血液腫瘍患者を対象とした市中肺炎の検討では、病原体の 9%を肺炎球菌が占め、肺炎球菌肺炎は最も高い重症化リスク因子（調整オッズ比 10.27、95%信頼区間 3.48-30.1）と報告されている。加えて、同種移植は最も市中肺炎合併リスクが高く、15,206/10 万人・年と一般人口の 55.3 倍、他の血液疾患との比較でも 4.54 倍高かった。また、オランダ（2006-2014 年）の同種移植後の細菌性髄膜炎の頻度は 70/10 万人・年と報告され一般人口より 52 倍高く、11 例中 10 例の起炎菌が肺炎球菌であった⁷¹。

米国での小児移植後 IPD のデータベース研究（2010-2018 年）では移植後 5 年間の IPD は 1.05%と報告され、ワクチン予防可能疾患（VPD）のうちインフルエンザ（3.89%）、水痘（1.14%）に次いで 3 番目に多かったことが報告されている⁴¹。オーストラリアの同種移植後成人を対象としたアンケート調査（2000-2012 の移植患者）では、41.7%が VPD 罹患を報告し、インフルエンザ様疾患（38.4%）、帯状疱疹（7.9%）、pap スメア異常（9.8%）に次ぎ、5.1%が肺炎球菌感染症に罹患したことを報告している⁵¹。

肺炎球菌感染症は移植後 1-2 年を中央値として発症し、寄与死亡率は 0~30%と報告されているが、多くの研究では 10-20%と報告されている^{29, 41, 58, 61-63, 65-68}。国内のレジストリデータ研究でも²⁹、43 例中肺炎球菌感染症により死亡した 6 例の発症時期中央値は 1512.5 日（範囲 682-2283）と、移植後晩期に発症しており、うち 4 例は発症 1 週間以内に死亡している。このため、移植後長期にわたる予防が重要と考えられる。

（イ）肺炎球菌ワクチンの効果・副反応

Pubmed検索で89論文を抽出し、31文献を参照した。加えて、医学図書館協会検索結果から1文献を追加で参照した。

文献レビューの結果、免疫原性（Immunogenicity）についての報告が中心でワクチン効果（Efficacy/Effectiveness）を評価した研究は乏しい。

1980 年代から PPSV の免疫原性を評価する研究報告が複数あり、移植後 1 年以内の接種でもステロイド投与がない場合などでは反応があったとする報告^{72, 73}や、移植 2 年後以降であれば効果があったの報告

^{74, 75}があるものの、多くの研究では移植後 1-2 年前後では十分な免疫原性が得られないことが報告されている⁷⁶⁻⁸²。これらの報告では有害事象の情報は乏しい。

2000 年以降 PCV の免疫原性を評価する報告があり、2007 年の Patel らは移植 15 か月以降（小児、20 例）の PPSV23 の 1 回接種では防御抗体価獲得割合が 17%と低かったが、PCV7 の 2 回接種では 85%と高いことを報告した³⁴。Meerveld-Eggink らは同種移植後平均 15 か月後（成人、26 例）に PCV7 を 2 回、およびその半年後に PPSV23 を接種したところ 6B 以外のすべての血清型で有効抗体価を獲得した報告した⁸³。

Olkinuora らは PCV 7 の 2 回接種+PPSV23 の 1 回接種と、PPSV23 の 2 回接種では前者の免疫原性の方が高いことを示した⁸⁴。MacIntyre らは移植 3 ヶ月後（成人、31 例）からの PCV7 接種では PPSV23 接種のみよりも IgG 抗体価は高かったが、opsonophagocytic assay (OPA)では有意差がないことを報告した⁸⁵。この研究では PCV7 の 2 回接種と 3 回接種でも比較を行っているが明らかな差は見られなかった。一方、Meisel らは同種移植 6~9 か月後（小児、53 例）からの接種で PCV7 の 2 回接種後より 3 回接種後の方が抗体価は高いことを示した³⁷。その後移植 3-12 か月後から PCV を 3 回接種するレジメンの高い免疫原性が複数報告されるようになった^{35, 86-91}が、これらの報告でワクチン関連の重篤な有害事象を報告しているものはない。

2009 年に Cordonnier らが同種移植 3 か月後（早期群）と 9 か月後（後期群）から PCV7 を 3 回接種し、その後 PPSV23 を 1 回接種するレジメンを比較した RCT（小児、成人 158 例）では PCV7 の 3 回目接種 1 か月後の両群の抗体価に有意差は示されなかった³⁸。この結果を受けて、現在まで多くのガイドラインで PCV は同種移植 3 か月後からの接種が可能とされている。また、移植 12 ヶ月もしくは 18 か月後の PPSV23 接種でも抗体価の上昇が示された⁹²。Cordonnier らはこの研究の 30 人の抗体価を 10 年後に評価しているが、長期的な抗体価維持の観点では後期群が優れていた⁹³。最近の Cheplowitz らの後方視的検討（成人、129 例）でも、同種移植 3 ヶ月後と 6 ヶ月後に接種を開始した場合の PCV13 の 3 回接種後の効果に差がなかったことが報告されている⁹⁴。Roberts らのワクチン効果について評価した報告によると、2010 年までの PPSV のみ 2 回（その後 5 年ごとの再接種）推

奨から、PCV3 回接種後 PPSV 接種の推奨に変更した前後で、IPD の発症率が約 1/10 (移植 1000 件あたり 38.5 件が 4.0 件、同種移植は 58.3 件が 5.6 件) に減少した³⁶。

Cordonnier らは 2015 年に PCV13 を 3 回接種半年後に PCV13 を 1 回追加接種するレジメンの前向きコホート研究 (小児、成人 251 例) を報告し、4 回接種後に 13 の血清型すべてで有意な抗体価上昇を示した³⁹。この研究では 4 回目接種後と、1 から 3 回目接種後の有害事象の頻度は同等であった。重篤な有害事象としてワクチンに関連した死亡報告はないが、ワクチンとの関連が否定できない 6 名の重篤な有害事象が報告されている。(PCV13 の初回接種から 14 日後の顔面神経麻痺、PCV13 の 2 回目の接種から 1 日後の注射部位紅斑および発熱、自己免疫性溶血性貧血 (同一患者が 2 回 ; PCV13 の 3 回目接種から 18 日後および PCV13 の 3 回目接種から 116 日後)、ギラン・バレー症候群 1 例 (PCV13 の 4 回目接種から 29 日後、PPSV23 の接種から 1 日後)、蜂巣炎 1 例 (PPSV23 の接種から 2 日後)、1 例の両側肺炎球菌肺炎 (PCV13 の 3 回目接種から 36 日後、ワクチン効果不足と判断³⁹。Garcia Garrido らも 4 回目接種の高いブースター効果を報告しているが、この研究ではワクチン関連の重篤な有害事象報告はなかった⁹⁵。Okinaka らの PCV13 の 3 回接種群と 4 回接種群の RCT (小児、成人 72 例) では、PCV13 の 4 回接種群では 4 回接種後にブースター効果はみられるものの、その後の PPSV では効果がみられず (接種間隔が 1 か月と短いことに起因すると考えられた)、最終的な抗体価は 3 回接種群と同等だった。ワクチンに起因する重篤な有害事象も見られなかった⁹⁶。

Wilck らは 2023 年に PCV13 と PCV15 の RCT (小児、成人 274 例) を報告し、PCV13 の血清型では同等の免疫反応を示すことに加え、PCV15 によって新たにカバーされる 22F および 23F では PCV15 接種群が高い効果を示した。重篤な有害事象は PCV15 群で 2 名報告があり、PCV15 の 2 回目投与から 36 日後に免疫性血小板減少性紫斑病による試験中止、PPSV23 投与翌日から高熱が 2 日間続き入院した例が報告されたが、いずれも合併症なく回復した。なお、GVHD の新規発症もしくは増悪患者は PCV15 群で 28.1%、PCV13 群で 40.0%と増加は指摘されておらず、良好な忍容性と判断された⁴⁰。

(ウ) 各国における肺炎球菌ワクチンの推奨内容

2018 年以降 6 カ国及び欧州の 11 ガイドラインをハンドサーチで検索し参照した。

同種造血幹細胞移植後のワクチン予防可能疾患の中でも侵襲性肺炎球菌感染症は頻度が高く⁵¹、かつ移植後 1-2 年が発症中央値と報告されているようにリスクの高い期間が長期に及ぶ²⁹。このため、ワクチンによる予防が重要であり効果も示されているが、同種造血幹細胞移植患者特有の有害事象報告は少ない^{38-40, 96}。

移植後 3-6 ヶ月以降に PCV を 1-2 か月間隔で 3 回接種し、移植後 12 ヶ月以降にカバーする血清型を広げる目的で PPSV のブースター接種が推奨されてきた。活動性の慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host-disease, GVHD) があると、PPSV の効果が期待できないため、その場合のブースター接種には PCV が推奨される^{52, 54, 97-104}。

PPSV に近い血清型カバー率の PCV20 が米国で 2023 年に承認されると、米国 ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) は PCV20 の 3 回接種後のブースター接種として PPSV の代わりに PCV20 を用いることを Option A、従来の PCV15 の 3 回接種および PPSV23 を用いたブースター接種を Option B として推奨している⁵³。

しかし、現時点では造血幹細胞移植後患者への PCV20 接種の効果・安全性に関する情報は十分に蓄積されておらず、長期的な効果についても不明であり、今後、PCV20 に関するさらなる研究成果や、各国における接種に関する推奨が更新される可能性がある。

推奨国・年	一次接種	ブースター接種
日本 2023 ⁹⁷ , 2023 ⁹⁸	3-6 ヶ月後から PCV13 or PCV15 を 3 回接種	1 年後 PPSV23 を 1 回接種*
欧州 2019 ⁵² , 2024 ⁹⁹	3 ヶ月後から PCV を 3 回接種	12 ヶ月後 or PCV3 回目から 6 ヶ月以降 PPSV23 を 1 回接種* PCV と PPSV23 の間は 8 週間以上
米国 2023 ⁵³ , 2024 ¹⁰⁰	A: PCV20 使用可 の場合 3-6 ヶ月後から	12 ヶ月後 or PCV3 回目から 6 ヶ月以降 A: PCV20 使用可の場合

2024 ¹⁰¹	PCV20 を 3 回接種 B: PCV15 使用可 の場合 3-6 カ月後から PCV15 を 3 回接種	PCV20 を接種 B: PPSV23 使用可の場合 PPSV23 を接種 慢性 GVHD があれば PCV15
カナダ 2024 ¹⁰²	3-9 か月後から PCV20 を 3 回接種	12-18 か月後に PCV20 を 1 回接種
英国 2023 ⁵⁴	6 カ月後から PCV を 3 回接種	18 か月後に PPSV23 を 1 回接種※
オース トラリ ア 2024 ¹⁰³	6, 8, 12 カ月後 に PCV を 3 回接種	24 カ月後に (かつ 4 歳以 上) PPSV23 を 1 回接種 PPSV23 再接種は最低 5 年 以上空けて接種
ドイツ 2018 ¹⁰⁴	3-6 カ月後から PCV13 を 3 回接種	最終の PCV13 から最低 8 週間あけて PPSV23 を 1 回接種

※慢性移植片対宿主病がある場合は PCV 接種とする

参考文献リスト

(ア) 肺炎球菌感染症の疾病負荷

掲載年	著者	デザイン	PMID
Pubmed			
1979 ⁵⁸	Winston	後方視的単施設研究 1973/8-1977/12	42335
1994 ⁶⁴	Hoyle	アンケート調査研究 1986-1990	7994240
2000 ⁶¹	Kulkarni	後方視的単施設研究 1973-1997	1084589 7
2001 ⁶⁸	Schutze	後方視的多施設研究 1993/9-1998/12	1138948 9
2002 ⁶²	Engelhard	前方視的多施設研究 1994/7-1997/12	1197253 2
2007 ⁶³	Youssef	後方視的単施設研究 1989/1-2005/12	1743558 7
2008 ⁶⁵	Kumar	前方視的データベース研究 1995/1-2004/12	1817661 4
2014 ⁶⁶	Torda	後方視的多施設研究 2001/1-2011/12	2504063 3

2019 ⁵¹	Dyer	アンケート調査研究 2000/1-2012/12	3058567 3
2021 ⁶⁷	Konishi	後方視的単施設研究 2005/4-2018/12	3384696 0
2021 ⁴¹	Danino	後方視的データベース研究 2010/1-2018/12	3415535 8
2022 ⁶⁹	Certan	後方視的 2 施設研究 2016/1-2019/12	3519571 6
2023 ²⁹	Okinaka	後方視的多施設研究 2001-2011	3708814 4
2018 ³⁰	van Aalst	Systematic review	2986015 1
Hand Search			
2016 ⁷¹	van Veen	前方視的多施設研究 2006/3-2014/10	2737645 1
医学図書館協会			
2014 ⁷⁰	Gudiol	後方視的単施設研究 2006/1-2013/8	2466242 0

(イ) 肺炎球菌ワクチンの効果・副反応

掲載年	著者	デザイン	PMID
Pubmed			
1983 ⁷²	Winston	前方視的単施設 (研究期間記載なし)	6351777
1986 ⁷⁶	Giebink	前方視的単施設 (研究期間記載なし)	3528315
1992 ⁷⁷	Lortan	前方視的単施設 (研究期間記載なし)	1606736
1993 ⁷⁸	Hammarstrom	前方視的多施設 1982/6-1986/10	8193881
1994 ⁷⁹	Guinan	前方視的単施設 1988/7-1990/12	8140632
1995 ⁷⁴	Avanzini	前方視的単施設 1986/1-1993/5	7559916
1996 ⁷³	Parkkali	単施設 RCT 1985/1-1989/11	8932852
1999 ⁸⁰	Parkkali	単施設 RCT 1985/1-1989/11	1049073 5
2000 ⁸¹	Spoulou	前方視的単施設	1095079

		(研究期間記載なし)	9
2001 ⁸²	Parkkali	単施設 RCT 1985/1-1989/11	1128139 2
2003 ⁸⁶	Molrine	多施設 RCT 1995/12-1998/12	1239373 2
2007 ³⁴	Patel	前方視の単施設 2002/10-2004/9	1727805 1
2007 ³⁷	Meisel	前方視の多施設 2003-2006	1709065 0
2008 ³⁵	Pao	後方視の単施設 2002/1-2005/12	1872176 5
2009 ⁸³	Meerveld -Eggink	前方視の単施設 2005/8-2008/1	1989607 5
2009 ³⁸	Cordonnier	多施設 RCT 2001/12-2004/12	1936850 5
2010 ⁹²	Cordonnier	多施設 RCT サブ解析 2001/12-2004/12	2011726 9
2015 ⁸⁷	Shah	後方視の単施設 2005/10-2012/2	2627119 1
2015 ³⁹	Cordonnier	多施設 RCT 2010/1-2013/5	2587032 9
2015 ⁹³	Cordonnier	後方視の多施設 2012/5-2013/12	2586765 2
2017 ⁷⁵	Okinaka	前方視の単施設 2012/4-2013-4	2896593 7
2018 ⁸⁵	MacIntyre	単施設 RCT 2006/4-2007/10	2846697 5
2019 ⁸⁸	Langedijk	後方視の多施設 2009-2017	3050207 1
2020 ⁸⁹	Robin	後方視の単施設 2018/1-2019/1	3179497 5
2020 ³⁶	Roberts	後方視の単施設 2004/1-2015/12	3162701 6
2021 ⁹¹	Janssen	前方視の単施設 2012/12-2018/3	3441756 8
2021 ⁹⁰	Haynes	後方視の単施設 2007/1-2017/12	3383687 5
2022 ⁹⁵	Garcia Garrido	前方視の多施設 23018/8-2021/8	3514723 8
2023 ⁴⁰	Wilck	多施設 RCT 2018/9-2021/11	3733815 8
2023 ⁹⁶	Okinaka	多施設 RCT	3650311

		2013/4-2019/3	4
2024 ⁹⁴	Cheplowitz	後方視の単施設 2012/1-2020-7	3694588 1
医学図書館協会			
2012 ⁸⁴	Olkinuora	単施設前向き 2001/6-2004/1	2253713 7

- 1 Machado, C. M., Goncalves, F. B., Pannuti, C. S., Dulley, F. L. & de Souza, V. A. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in Sao Paulo, Brazil. *Blood* **99**, 83-87 (2002).
- 2 Lee, D. G. *et al.* A fatal case of measles pneumonia complicating an adult recipient of hemopoietic stem cell transplantation during the nationwide epidemic in Korea. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* **10**, 410-411 (2006).
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.09.007>
- 3 Kawamura, K. *et al.* Immunity and Vaccination Against Measles, Mumps, and Rubella in Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Transplant Cell Ther* **27**, 436 e431-436 e438 (2021).
<https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.02.027>
- 4 Aoki, T. *et al.* Safety and Seropositivity after Live Attenuated Vaccine in Adult Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **25**, 1576-1585 (2019).
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.04.006>
- 5 Punchhi, G. *et al.* Real-world challenges in eligibility for MMR vaccination two years after autologous and allogeneic HSCT. *Vaccine* **41**, 5936-5939 (2023).

- <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.075>
- 6 Hau, M. *et al.* Local public health response to vaccine-associated measles: case report. *BMC Public Health* **13**, 269 (2013).
<https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-269>
 - 7 Chang, S. Y. *et al.* Vaccine-Associated Measles in a Hematopoietic Cell Transplant Recipient: Case Report and Comprehensive Review of the Literature. *Open Forum Infect Dis* **8**, ofab326 (2021).
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofab326>
 - 8 Croce, E. *et al.* Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine* **35**, 1216–1226 (2017).
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.048>
 - 9 Yanni, E. A. *et al.* Burden of herpes zoster in 16 selected immunocompromised populations in England: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink 2000–2012. *BMJ Open* **8**, e020528 (2018).
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020528>
 - 10 Onozawa, M. *et al.* Incidence and risk of postherpetic neuralgia after varicella zoster virus infection in hematopoietic cell transplantation recipients: Hokkaido Hematology Study Group. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **15**, 724–729 (2009).
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.03.003>
 - 11 Doki, N. *et al.* Visceral varicella zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* **15**, 314–318 (2013).
<https://doi.org/10.1111/tid.12073>
 - 12 Umezawa, Y. *et al.* Clinical features and risk factors for developing varicella zoster virus dissemination following hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* **16**, 195–202 (2014).
<https://doi.org/10.1111/tid.12181>
 - 13 Curran, D. *et al.* Natural History of Herpes Zoster in the Placebo Groups of Three Randomized Phase III Clinical Trials. *Infect Dis Ther* **11**, 2265–2277 (2022).
<https://doi.org/10.1007/s40121-022-00689-7>
 - 14 Atkinson, K., Meyers, J. D., Storb, R., Prentice, R. L. & Thomas, E. D. Varicella-zoster virus infection after marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *Transplantation* **29**, 47–50 (1980).
<https://doi.org/10.1097/00007890-198001000-00010>
 - 15 Kawasaki, H., Takayama, J. & Ohira, M. Herpes zoster infection after bone marrow transplantation in children. *The Journal of pediatrics* **128**, 353–356 (1996).
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70280-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70280-9)
 - 16 Tomonari, A. *et al.* Varicella-zoster virus infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. *British journal of haematology* **122**, 802–805 (2003).
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04496.x>
 - 17 Vandenbosch, K. *et al.* Varicella-zoster virus disease is more frequent after cord blood than after bone marrow transplantation. *Biology of blood and*

- marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **14**, 867-871 (2008).
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.05.006>
- 18 Kanda, Y. *et al.* Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* **28**, 689-692 (2001).
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703214>
- 19 Thomson, K. J. *et al.* The effect of low-dose aciclovir on reactivation of varicella zoster virus after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation* **35**, 1065-1069 (2005).
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704959>
- 20 Boeckh, M., Kim, H. W., Flowers, M. E., Meyers, J. D. & Bowden, R. A. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* **107**, 1800-1805 (2006).
<https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3624>
- 21 Erard, V. *et al.* One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* **110**, 3071-3077 (2007).
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-077644>
- 22 Asano-Mori, Y. *et al.* Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American journal of hematology* **83**, 472-476 (2008).
<https://doi.org/10.1002/ajh.21152>
- 23 Kawamura, K. *et al.* Prophylactic role of long-term ultra-low-dose acyclovir for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* **19**, 26-32 (2014).
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.09.020>
- 24 Seo, S. *et al.* Human rhinovirus detection in the lower respiratory tract of hematopoietic cell transplant recipients: association with mortality. *Haematologica* **102**, 1120-1130 (2017).
<https://doi.org/10.3324/haematol.2016.153767>
- 25 Wada-Shimosato, Y. *et al.* Effectiveness of acyclovir prophylaxis against varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* **21**, e13061 (2019).
<https://doi.org/10.1111/tid.13061>
- 26 渡辺大輔. 新規帯状疱疹サブユニットワクチン. *IASR* **39**, 142-144 (2018).
- 27 Sauerbrei, A., Prager, J., Hengst, U., Zintl, F. & Wutzler, P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation* **20**, 381-383 (1997).
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700909>
- 28 Chun, J. Y. *et al.* Immunogenicity and safety of a live herpes zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplant recipients. *BMC infectious diseases* **21**, 117 (2021).
<https://doi.org/10.1186/s12879-021-05806-4>

- 29 Okinaka, K. *et al.* Clinical characteristics and risk factors of pneumococcal diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants in the late phase: A retrospective registry study. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy* **29**, 726–730 (2023).
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.04.015>
- 30 van Aalst, M. *et al.* Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* **24**, 89–100 (2018).
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.05.016>
- 31 Maeda, H. *et al.* Long-term impact of pneumococcal conjugate vaccines for children on adult pneumococcal pneumonia in Japan: Two multicenter observational studies from 2011 to 2020. *Vaccine* **40**, 5504–5512 (2022).
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.041>
- 32 Garcia Quesada, M. *et al.* Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. *The Lancet infectious diseases* **25**, 445–456 (2025).
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00588-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00588-7)
- 33 Kumar, D. *et al.* A randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **45**, 1576–1582 (2007).
<https://doi.org/10.1086/523583>
- 34 Patel, S. R. *et al.* Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **44**, 625–634 (2007).
<https://doi.org/10.1086/511641>
- 35 Pao, M. *et al.* Response to pneumococcal (PNCRM7) and haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant* **14**, 1022–1030 (2008).
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.06.012>
- 36 Roberts, M. B. *et al.* Clinical Effectiveness of Conjugate Pneumococcal Vaccination in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **26**, 421–427 (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.10.006>
- 37 Meisel, R. *et al.* Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **109**, 2322–2326 (2007).
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-032284>
- 38 Cordonnier, C. *et al.* Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **48**, 1392–1401 (2009).
<https://doi.org/10.1086/598324>

- 39 Cordonnier, C. *et al.* Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **61**, 313-323 (2015).
<https://doi.org/10.1093/cid/civ287>
- 40 Wilck, M. *et al.* A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients (PNEU-STEM). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **77**, 1102-1110 (2023).
<https://doi.org/10.1093/cid/ciad349>
- 41 Danino, D., Stanek, J. R., Rangarajan, H. & Ardura, M. I. Hospitalizations for vaccine-preventable infections among pediatric hematopoietic cell transplantation recipients in the first 5 years after transplantation. *Bone marrow transplantation* **56**, 2656-2663 (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41409-021-01373-z>
- 42 Suzuki, N. *et al.* Pertussis in adolescence after unrelated cord blood transplantation. *Bone marrow transplantation* **32**, 967 (2003).
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704250>
- 43 Florax, A., Ehlert, K., Becker, K., Vormoor, J. & Groll, A. H. Bordetella pertussis respiratory infection following hematopoietic stem cell transplantation: time for universal vaccination? *Bone Marrow Transplant.* **38**, 639-640 (2006).
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705495>
- 44 Kochethu, G., Clark, F. J. & Craddock, C. F. Pertussis: should we vaccinate post transplant? *Bone Marrow Transplant.* **37**, 793-794 (2006).
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705318>
- 45 Yacoub, A., Nanjappa, S., Janz, T. & Greene, J. N. Infectious Disease Report: Bordetella pertussis Infection in Patients With Cancer. *Cancer Control* **23**, 163-166 (2016).
<https://doi.org/10.1177/107327481602300211>
- 46 Kendra, J. R., Halil, O., Barrett, A. J. & Selwyn, S. Tetanus after allogeneic bone-marrow transplantation. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)* **285**, 1393-1394 (1982).
<https://doi.org/10.1136/bmj.285.6352.1393-a>
- 47 Inaba, H. *et al.* Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology* **156**, 109-117 (2012).
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08913.x>
- 48 Conrad, A. *et al.* Efficacy and Safety of Revaccination against Tetanus, Diphtheria, Haemophilus influenzae Type b and Hepatitis B Virus in a Prospective Cohort of Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **26**, 1729-1737 (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.05.006>
- 49 Sattler, C. *et al.* Primary vaccination in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - A single center retrospective efficacy analysis. *Vaccine* **39**, 4742-4750 (2021).

- <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.052>
- 50 Xu, B. *et al.* Improved serologic responses to DTaP over Tdap vaccination in adult hematopoietic cell transplant recipients. *European journal of haematology* **111**, 499–505 (2023).
<https://doi.org/10.1111/ejh.14033>
- 51 Dyer, G. *et al.* A survey of infectious diseases and vaccination uptake in long-term hematopoietic stem cell transplant survivors in Australia. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* **21**, e13043 (2019).
<https://doi.org/10.1111/tid.13043>
- 52 Cordonnier, C. *et al.* Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* **19**, e200–e212 (2019).
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30600-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30600-5)
- 53 Kobayashi, M. *et al.* Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep* **72**, 1–39 (2023).
<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7203a1>
- 54 Miller, P. *et al.* Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: Prepared on behalf of the British society of blood and marrow transplantation and cellular therapy (BSBMTCT), the Children's cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA). *The Journal of infection* **86**, 1–8 (2023).
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.11.005>
- 55 Furuichi, M. *et al.* Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Neonates and *Listeria monocytogenes* in Young Children with Bacterial Meningitis in Japan. *JPediatric Infect Dis Soc* **12**, 165–168 (2023).
<https://doi.org/10.1093/jpids/piac135>
- 56 Otaki, Y. *et al.* Invasive *Haemophilus influenzae* type b infection in a patient with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Journal of Infection and Chemotherapy* **27**, 1756–1759 (2021).
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.07.023>
- 57 Feldman, S., Gigliotti, F., Shenep, J. L., Roberson, P. K. & Lott, L. Risk of *Haemophilus influenzae* type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine. *J. Infect. Dis.* **161**, 926–931 (1990).
<https://doi.org/10.1093/infdis/161.5.926>
- 58 Winston, D. J. *et al.* Pneumococcal infections after human bone-marrow transplantation. *Annals of internal medicine* **91**, 835–841 (1979).
- 59 Pergam, S. A. *et al.* Preventing Measles in Immunosuppressed Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Patients: A Position Statement by the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **25**, e321–e330 (2019).
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.034>
- 60 Atkinson, K. *et al.* Analysis of late infections in 89 long-term survivors of bone marrow transplantation. *Blood* **53**, 720–731 (1979).
<https://doi.org/10.1182/blood.V53.4.720>
- 61 Kulkarni, S. *et al.* Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in

- recipients of bone marrow transplants. *Blood* **95**, 3683-3686 (2000).
- 62 Engelhard, D. *et al.* Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* **117**, 444-450 (2002).
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03457.x>
- 63 Youssef, S. *et al.* Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989-2005. *Medicine (Baltimore)* **86**, 69-77 (2007).
<https://doi.org/10.1097/md.0b013e31803eb176>
- 64 Hoyle, C. & Goldman, J. M. Life-threatening infections occurring more than 3 months after BMT. 18 UK Bone Marrow Transplant Teams. *Bone marrow transplantation* **14**, 247-252 (1994).
- 65 Kumar, D. *et al.* Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant* **41**, 743-747 (2008).
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705964>
- 66 Torda, A. *et al.* Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* **16**, 751-759 (2014).
<https://doi.org/10.1111/tid.12268>
- 67 Konishi, T. *et al.* Changes in vaccination strategies contribute to the development of invasive pneumococcal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a retrospective study for promoting vaccination. *Int. J. Hematol.* **114**, 263-270 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s12185-021-03146-2>
- 68 Schutze, G. E. *et al.* Pneumococcal infections in children after transplantation. *Clin Infect Dis* **33**, 16-21 (2001). <https://doi.org/10.1086/320875>
- 69 Certan, M. *et al.* Incidence and Predictors of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Hematological Cancers Between 2016 and 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **75**, 1046-1053 (2022).
<https://doi.org/10.1093/cid/ciac005>
- 70 Gudiol, C. *et al.* Etiology, clinical features and outcomes of pre-engraftment and post-engraftment bloodstream infection in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* **49**, 824-830 (2014).
<https://doi.org/10.1038/bmt.2014.37>
- 71 van Veen, K. E., Brouwer, M. C., van der Ende, A. & van de Beek, D. Bacterial meningitis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a population-based prospective study. *Bone Marrow Transplant* **51**, 1490-1495 (2016).
<https://doi.org/10.1038/bmt.2016.181>
- 72 Winston, D. J. *et al.* Pneumococcal vaccination of recipients of bone marrow transplants. *Archives of internal medicine* **143**, 1735-1737 (1983).
- 73 Parkkali, T. *et al.* A comparison of early and late vaccination with Haemophilus influenzae type b conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines after allogeneic BMT. *Bone marrow transplantation* **18**, 961-967 (1996).
- 74 Avanzini, M. A. *et al.* Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *Journal of clinical immunology* **15**, 137-144 (1995).

- 75 Okinaka, K. *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a prospective single-center study. *Microbes Infect* **19**, 553–559 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2017.08.005>
- 76 Giebink, G. S., Warkentin, P. I., Ramsay, N. K. & Kersey, J. H. Titers of antibody to pneumococci in allogeneic bone marrow transplant recipients before and after vaccination with pneumococcal vaccine. *The Journal of infectious diseases* **154**, 590–596 (1986).
- 77 Lortan, J. E., Vellodi, A., Jorges, E. S. & Hugh-Jones, K. Class- and subclass-specific pneumococcal antibody levels and response to immunization after bone marrow transplantation. *Clinical and experimental immunology* **88**, 512–519 (1992).
- 78 Hammarstrom, V., Pauksen, K., Azing, 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* **1**, 195–199 (1993).
- 79 Guinan, E. C. *et al.* Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation* **57**, 677–684 (1994).
- 80 Parkkali, T. *et al.* IgG subclasses and avidity of antibodies to polysaccharide antigens in allogeneic BMT recipients after vaccination with pneumococcal polysaccharide and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Bone Marrow Transplant* **24**, 671–678 (1999). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701967>
- 81 Spoulou, V., Victoratos, P., Ioannidis, J. P. & Grafakos, S. Kinetics of antibody concentration and avidity for the assessment of immune response to pneumococcal vaccine among children with bone marrow transplants. *J Infect Dis* **182**, 965–969 (2000). <https://doi.org/10.1086/315798>
- 82 Parkkali, T., Vakevainen, M., Kayhty, H., Ruutu, T. & Ruutu, P. Opsonophagocytic activity against Streptococcus pneumoniae type 19F in allogeneic BMT recipients before and after vaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Bone marrow transplantation* **27**, 207–211 (2001). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702779>
- 83 Meerveld-Eggink, A. *et al.* Antibody response to polysaccharide conjugate vaccines after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **15**, 1523–1530 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.020>
- 84 Olkinuora, H. *et al.* Immunity after (re)vaccination of paediatric patients following haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Paediatr* **101**, e373–377 (2012). <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02710.x>
- 85 MacIntyre, C. R. *et al.* The immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in adult bone marrow transplant patients. *British journal of haematology* **181**, 860–863 (2018). <https://doi.org/10.1111/bjh.14725>
- 86 Molrine, D. C. *et al.* Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **101**, 831–836 (2003). <https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0832>
- 87 Shah, G. L. *et al.* Robust Vaccine Responses in Adult and Pediatric Cord Blood Transplantation Recipients Treated for

- Hematologic Malignancies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* **21**, 2160–2166 (2015).
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.08.010>
- 88 Langedijk, A. C. *et al.* Long-term pneumococcal vaccine immunogenicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vaccine* **37**, 510–515 (2019).
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.053>
- 89 Robin, C. *et al.* Antipneumococcal Seroprotection Years After Vaccination in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **71**, e301–e307 (2020).
<https://doi.org/10.1093/cid/ciz1168>
- 90 Haynes, A. S. *et al.* An Immune Recovery–Based Revaccination Protocol for Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Revaccination Outcomes Following Pediatric HSCT. *Transplant Cell Ther* **27**, 317–326 (2021).
<https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.01.017>
- 91 Janssen, M. J. M. *et al.* Predictive factors for vaccine failure to guide vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation* **56**, 2922–2928 (2021).
<https://doi.org/10.1038/s41409-021-01437-0>
- 92 Cordonnier, C. *et al.* Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine* **28**, 2730–2734 (2010).
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.01.025>
- 93 Cordonnier, C. *et al.* Long-term persistence of the immune response to antipneumococcal vaccines after Allo-SCT: 10-year follow-up of the EBMT-IDWP01 trial. *Bone marrow transplantation* **50**, 978–983 (2015).
<https://doi.org/10.1038/bmt.2015.42>
- 94 Cheplowitz, H. *et al.* Vaccine response after pneumococcal vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* **30**, 15–18 (2024).
<https://doi.org/10.1177/10781552231165733>
- 95 Garcia Garrido, H. M. *et al.* Immunogenicity of a 5-dose pneumococcal vaccination schedule following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American journal of hematology* **97**, 592–602 (2022).
<https://doi.org/10.1002/ajh.26493>
- 96 Okinaka, K. *et al.* Immunogenicity of three versus four doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation recipients: a multicentre, randomized controlled trial. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **29**, 482–489 (2023).
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.007>
- 97 /日本感染症学会ワクチン委員会/日本ワクチン学会・合同委員会, 日. 結. 6 歳から 64 歳までのハイリスク者に対する肺炎球菌ワクチン接種の考え方 第2版,
<https://www.kansensho.or.jp/uploads/fi>

- [les/guidelines/64haenlinenashi_240507.pdf](https://doi.org/10.1185/09545794.2023.240507)> (2023).
- 98 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会. 予防接種 第4版. (2023).
- 99 Anna Sureda, Selim Corbacioglu, Rafaella Greco, Nicolaus Kröger & Carreras, E. *EBMT Handbook*. (2024).
- 100 Kamboj, M. *et al*. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* **42**, 1699–1721 (2024).
<https://doi.org/10.1200/JCO.24.00032>
- 101 *Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections*,
<https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf> (2024).
- 102 *Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide*,
<<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>> (2025).
- 103 *Vaccination for people who are immunocompromised*,
<<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-who-are-immunocompromised#haematopoietic-stem-cell-transplant-recipients>> (2024).
- 104 Rieger, C. T. *et al*. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* **29**, 1354–1365 (2018).
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy117>

D. 考察

同種移植の肺炎球菌感染症はケースシリーズによ

る報告が中心で、大規模データ解析の報告は乏しい。過去の報告のメタ解析による IPD の頻度は一般人口と比較して約80倍と免疫不全患者の中で最も高く³⁰、同種移植後の VPD の中で3-4番目に多い⁵¹。IPD は寄与死亡率が1-2割と高く、発症後1週間以内に死亡するような急激な経過を辿ることも少なくない。加えて、同種移植後の IPD の発症中央値は抗菌薬の予防投与が終了していることも多い移植後1-2年と長期経過後の発症が多い²⁹。同種移植後は免疫システムがドナーの造血幹細胞由来のシステムに置き換わるため、移植前に獲得した様々な病原体への免疫力を失うことから、ワクチンによる予防の重要性が他の免疫不全患者よりも高い。

一方、同種移植後の肺炎球菌ワクチンのワクチン効果 (Efficacy/Effectiveness) を評価した研究は乏しく、2020年オーストラリアの Roberts らの報告のみである³⁶。2010年前後で推奨を PPSV のみから、PCV+PPSV に変更したところ、IPD の発症率が約1/10に減少した。あくまで前後比較研究であり、小児への PCV 定期接種による集団免疫効果などのバイアスも考えられる。しかし、免疫原性 (Immunogenicity) で評価された研究は多く、同種移植後でも良い効果が示されている。PCV は PPSV よりも免疫原性が高く、移植後早期からの接種も可能とされる。同種移植後に問題となる特有の有害事象報告はなく、ワクチンの良好な忍容性が示されている^{38-40,96}。

以上から、多くの国で移植後の PCV と PPSV の接種が推奨されている。2024年に PCV20 が国内で承認され、PPSV23に近い市中 IPD の血清型カバー率の PCV が利用できるようになった。同種移植後の PCV20 の研究報告はないが、PCV7/13/15の研究を参考に、米国では PCV20 の4回接種が推奨され、PCV20 が利用できない場合は PCV15 の3回接種および PPSV23 の1回接種の併用が推奨されている。現在国内で承認申請中の PCV21 が承認され、また PCV21 の情報が集積された際には推奨内容が更新される可能性もある。

(現在国内では PCV15、PCV20、PPSV23 が承認されており、PCV21 が承認申請中である。2018-2020年の国内における成人肺炎球菌肺炎 104例におけるそれぞれのワクチンのカバー率は PCV15 43.3%、PCV20 59.6%、PPSV23 59.6%と報告されている³¹。なお、小児への PCV の接種が導入されている国では、PCV21 の侵襲性肺炎球菌感染症のカバー率は80%を超えるとの報告がある³²。

E. 結論

ア)肺炎球菌感染症の疾病負荷。

同種造血幹細胞移植後の患者における侵襲性肺炎球菌症の頻度は一般と比較して約 80 倍と、免疫不全患者の中で最も高く、VPD の中でも 3-4 番目の頻度とされる。ワクチンの普及によりその頻度は減少しているとの報告もある。侵襲性肺炎球菌感染症は急激な経過を辿ることも多いことが知られ、寄与死亡率が 1-2 割と高い。

イ) 肺炎球菌ワクチンの効果・副反応。

造血幹細胞移植後患者を対象としたワクチン効果 (Efficacy/Effectiveness) を評価した研究は乏しく、免疫原性 (Immunogenicity) で評価されたものが多い。PCV の方が PPSV よりも免疫原性に優れることが報告されている。造血幹細胞移植後に問題となる特有の有害事象報告はなく、ワクチンの良好な忍容性が示されている。

ウ) 各国における肺炎球菌ワクチンの推奨内容。

以下の①および②の接種を行うことが推奨される。

①一次接種：移植後 3～6 か月以降に、PCV (PCV15 もしくは PCV20) を 1-2 ヶ月間隔で 3 回接種する

②ブースター接種：移植後 12 ヶ月以降もしくは、PCV 接種から 6 ヶ月以降に PCV20 もしくは PPSV をブースター接種する。(慢性移植片対宿主病がある場合は PCV を優先する。)

F. 研究発表

【1】論文発表

1) なし

【2】学会発表

- 1) 第98回日本感染症学会学術講演会 第72回日本化学療法学会総会 P-342 がん患者へのワクチン接種に関する患者アンケート調査研究 相野田祐介, 冲中敬二

G. 知的財産権の出願・登録状況

【1】特許取得

該当事項なし。

【2】実用新案登録

該当事項なし。

【3】その他

該当事項なし。

『同種造血幹細胞移植患者に対する優先度の高い公的予防接種の再接種に関する研究』

分担課題名：同種移植後のワクチン接種に関する全国調査

研究分担者 黒澤彩子 伊那中央病院 診療部 腫瘍内科 部長

研究要旨

造血幹細胞移植後のワクチン再接種の在り方について、推奨度や優先度、費用助成に関する施策提言につなげることを目的として、本邦の移植施設における造血幹細胞移植後のワクチンに関する実態把握のための全国アンケート調査を行った。
移植領域そして感染症領域のエキスパートである研究分担者・協力者らにより調査項目を検討し、調査項目を設定した。
全国の対象施設あてに調査研究の目的と概要等を説明する資料を送付し、回答方式は Google フォームとした。調査期間は 2024 年 12 月 17 日から 4 月 21 日とした。
222 施設(回答率:成人 86%、小児 85%)より回答が得られた。今後詳細な分析を行い、同研究班研究者によるアウトカムと併せ、本邦の造血幹細胞移植後のワクチン再接種に関する推奨と施策提言につなげる。

A. 研究目的

本邦の移植認定施設における造血幹細胞移植後の予防接種(以下、ワクチン)に関する方針と実態、また移植後のワクチンにより予防可能な疾病(Vaccine-Preventable Disease: VPD)の経験について把握する

本調査により得られた知見をもとに、造血細胞移植後のワクチン再接種の在り方について、推奨度や優先度、費用助成に関する施策提言につなげることを目的とする

B. 研究方法

① 研究の種類

医療施設を対象としたアンケート調査

② 対象

日本造血・免疫細胞療法学会認定移植施設（もしくはそれに準ずる施設）
（263診療科：成人185、小児78）

③ 収集する情報

医療チームによる回答

主な調査項目は下記

- 1) 造血細胞移植後ワクチン再接種の必要性に関する施設ごとの認識
- 2) 移植後ワクチン再接種に関する施設における統一した方針の有無
- 3) 推奨するワクチンの種類
- 4) 施設において接種可能なワクチンの種類
- 5) ワクチンを推奨しない場合の理由
- 6) 他施設へワクチンを依頼する際の患者への説明と他施設との情報共有
- 7) 移植後長期フォローアップ外来の役割や患者手帳の活用
- 8) 水痘・帯状疱疹ワクチンの種類選択と予防内服終了のタイミング
- 9) VPDの発症例・死亡症例の経験
- 10) HPV関連二次がん症例の経験
- 11) 移植後ワクチン接種率向上に寄与する要因

④ 研究の方法

- 1) 対象施設へ研究の意義、目的と概要を説明し、協力を呼びかける文書とともに、GoogleフォームのQRコ

ードとURLを付記した資料と調査項目を記載した用紙を郵送する

2) 回答方式はGoogleフォームとする

⑥ 研究実施期間

2024 年 12 月 17 日～2025 年 4 月 21 日

⑦ 目標回答数

200 診療科

対象施設 263 診療科のうち約 80%の回答を目標とする

※同研究事務局による同対象施設全国調査における回答率が 90%であったことより

⑧ 研究実施体制

研究代表者/研究事務局

伊那中央病院 腫瘍内科

〒396-0015 長野県伊那市小四郎久保1313-1

TEL：0265-72-3121/FAX：0265-78-2248/e-mail:

skurosaw@inahp.jp

担当 黒澤 彩子

研究協力者

福田 隆浩（研究班代表者）

国立がん研究センター中央病院

四柳 宏

東京大学

宮入 烈

浜松医科大学

梅田 雄嗣

京都大学

森 有紀

虎の門病院

冲中 敬二

国立がん研究センター東病院

高橋 聡

東京大学医科学研究所附属病院

小沼 貴晶

東京大学医科学研究所附属病院

加藤せい子

東京大学医科学研究所附属病院

古賀 道子

東京大学

小倉 翔

虎の門病院

関谷 紀貴

東京科学大学

松井 俊大

国立成育医療研究センター

南條 由佳

宮城県立こども病院

戒能 明

東北大学 小児科

熱田 由子

日本造血細胞移植データセンター

大引真理恵

日本造血細胞移植データセンター

< 倫理面への配慮 >

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

伊那中央病院研究倫理審査委員会の審査、承認を経て行われた。

C. 研究結果

（2025年4月21日時点）

回答施設数：222施設（成人156施設、小児66施設）

回答率：85%（成人86%、小児85%）

D. 考察

今後、詳細な解析を経て考察を行う。

E. 結論

造血幹細胞移植後のワクチン接種に関する全国調査を行い、移植認定施設における85%が回答した。

移植の医療現場における移植後ワクチンに関する明確な推奨とそれをサポートするエビデンスへのニーズ、そして患者へ必要な免疫獲得を推奨するための経済的保障に対するニーズが窺われた。

F. 研究発表

【1】論文発表

該当事項なし。

【2】学会発表

該当事項なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

【１】特許取得
該当事項なし。

【２】実用新案登録
該当事項なし。

【３】その他
該当事項なし。