

『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』

研究責任者 福田 隆浩 国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科 科長

研究要旨

本研究では、治療や疾患により一度獲得した免疫を喪失する患者に対する公的予防接種の再接種について、優先すべき対象者やワクチンを明らかにすることを目的とした。優先すべき対象者の同定においては、同種造血幹細胞移植（以下、同種移植）を受けた患者、抗がん剤治療を受けた非移植血液疾患患者、HIV 感染症患者の 3 群を対象とし、治療や病態に関連する抗体価の推移を比較した。さらに、再接種するワクチンの優先順位付けの検討においては、ワクチンで予防可能な疾患（VPD）の疾病負荷、ワクチンの有効性・安全性に関する国内外の科学的知見を収集・レビューし、国内レジストリデータの解析や移植認定施設へのアンケート調査も併せて実施した。

この結果として、再接種する優先度が高い患者については、同種移植を受けた 342 例（臍帯血移植が 77%）において、麻疹・風疹、水痘・带状疱疹の抗体価について、移植前と比較して同種移植 2 年後にはウイルス抗体価は大きく低下し、著明な低抗体価を認めていた。一方、非移植血液疾患患者（127 例）や HIV 感染症患者（563 例）では比較的高い抗体価を認めていたことから、同種移植患者は治療によって特に抗体価の著明な低下を呈するため、他の疾患や他の治療を受けた患者に優先して、予防接種の再接種を検討すべき対象であることが示された。

また、再接種するワクチンの優先順位付けの検討については、現在、本邦における定期接種の対象となっている主な VPD である「麻疹・風疹、水痘・带状疱疹、肺炎球菌、ジフテリア・破傷風・百日咳及びインフルエンザ菌 b 型（Hib）」のそれぞれについて、同種移植後の患者における疾病負荷及びワクチンの効果を、既に同種移植後の予防接種再接種が一般化している海外における文献を中心にレビューし、同種移植後の再接種の有効性・安全性を国内外のガイドラインや研究から確認した。また、国内レジストリデータを用いた解析では、同種移植後の水痘・带状疱疹は 2,331 件（うち水痘 28 件）、肺炎球菌感染症は 213 件（うち侵襲性肺炎球菌感染症 70 件）であり、高い疾病負荷を認めた。さらに、全国 222 施設からのアンケート回答では、成人移植施設の 84% が带状疱疹、61% が肺炎球菌感染症を同種移植後に経験していたこと、また、VPD の中で、Hib は同種移植患者における疾病負荷は比較的小さかったが、麻疹・風疹やジフテリア・百日咳・破傷風は同種移植患者における発症頻度は低いものの重症例や死亡例の報告があり、特に、これらの疾患が同種移植患者へ与える影響が大きいことが明らかになった。

また、ワクチンの再接種に関して、国内外の科学的知見において推奨されている用法・用量と、現状における本邦の薬事承認状況には大きな齟齬はなかった。

以上より、治療や疾患により一度獲得した免疫を喪失する患者に対する公的予防接種について、同種移植患者を対象とした、麻疹・風疹、水痘・带状疱疹、肺炎球菌、ジフテリア・破傷風・百日咳ワクチンの再接種を優先して行うことの価値が高いと結論付けられた。

1. 研究目的

我が国における予防接種法に基づく定期接種は、ワクチンで予防可能な疾病（Vaccine-Preventable Disease: VPD）の発生・まん延防止及び個人における発病やその重症化予防の観点から重要である。基本的に、我が国では、個人が、公的な予防接種プログラム（予防接種法に基づく接種）を通じて、公衆衛生上重要な VPD に対する免疫を獲得している。しかし、治療や疾患そのものによって一度獲得した免疫を失うことのある患者に対する公的

予防接種の再接種のあり方については、なお検討の必要がある。

こうした予防接種の再接種に関しては、国内外の関連学会等から診療ガイドラインが示されており、加えて、国の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会等でも議論が行われてきた。しかし、ガイドラインに基づく推奨を既存の制度の枠組みの中で実現するには、対象となる疾病やワクチンの種類が多岐にわたること、患者の臨床経過が多様であること、国内で利用可能なワクチンの薬事承認や薬価収載の状況など、さまざまな要因が複雑に

絡み合い、具体的な優先順位付けは明らかにされていない。

本研究においては、治療や疾患そのものによって一度獲得した免疫を失うことのある患者のうち、特に、患者由来の免疫細胞が消失してドナーの造血幹細胞に由来する新たな免疫細胞に入れ替わる同種造血幹細胞移植（以下、同種移植）を受けた患者、免疫細胞の量的減少を認める抗がん剤治療を受けた血液疾患患者（非移植血液疾患患者）及び免疫細胞の機能不全を認めるHIV感染症患者といった、免疫を失う機序が異なる3種類の患者群を対象とした。その上で、本研究の目的は、これらの患者の臨床検体を用いて抗体価を評価することで、予防接種の再接種に関する優先度の高い対象者を特定することとした。加えて、同種移植患者におけるVPDの疾病負荷、ワクチンの有効性・安全性といった国内外の最新の科学的知見の収集や網羅的なレビューを行い、さらに同種および自家造血幹細胞移植（以下、自家移植）患者に対する国内のレジストリデータ調査や移植認定施設へのアンケート調査を実施した。さらに、これらの科学的知見に加え、ワクチンの薬事承認状況等も勘案することで、公的予防接種の再接種として優先度の高いワクチンを特定することとした。

2. 研究方法

研究代表者（担当：福田）と研究事務局担当者（担当：冲中）が研究計画全体を統括し、各研究計画のコアとなる役割を担った。本邦における定期接種の対象となっている主なVPDである、麻疹・風疹（・ムンプス）、水痘・帯状疱疹、肺炎球菌、ジフテリア・破傷風・百日咳及びHibのそれぞれについて、疾病負荷やワクチン効果、自家移植後の患者など他の免疫不全状態との比較について、研究計画書において立案した内容を踏まえ、研究分担者（担当：四柳、宮入、梅田、森、冲中）を中心に文献のレビューと国内外学会での最新情報収集を行った。各パートに若手研究者を含む成人及び小児の血液内科医・感染症医が研究協力者として参画した。さらに得られた知見を取りまとめ、ワクチンの薬事承認に関するエビデンス等も勘案した上で、公的に予防接種の再接種を実施する優先度の高い対象者及び接種優先度の高いワクチンを特定した。

氏名	所属施設
研究代表者	

福田 隆浩（移）	国立がん研究センター中央病院
研究分担者	
四柳 宏（感）	東京大学医科学研究所
宮入 烈（感）	浜松医科大学
梅田 雄嗣（血・移）	京都大学
森 有紀（血・移）	虎の門病院
黒澤 彩子（血・移）	伊奈中央病院
冲中 敬二（血・移・感）	国立がん研究センター東病院
研究協力者	
関谷 紀貴（感）	東京科学大学
小倉 翔（感）	虎の門病院
松井 俊大（感）	国立成育医療研究センター
南條 由佳（移）	宮城県立こども病院
戒能 明	東北大学
古賀 道子（感）	東京大学医科学研究所
高橋 聡（移）	東京大学医科学研究所
小沼 貴晶（血・移・感）	東京大学医科学研究所
加藤 せい子（血・移）	東京大学医科学研究所

血：血液専門医、移：日本造血・免疫細胞療法学会認定医、感：感染症専門医

(1) 同種造血幹細胞移植後の VPD・ワクチンについて
文献レビュー・学会情報収集

同種移植後のワクチン接種に関する疾病負荷やワクチン効果等の実態を把握するために、麻疹・風疹（・ムンプス）、水痘・帯状疱疹、肺炎球菌、ジフテリア・破傷風・百日咳及び Hib のそれぞれについて、成人診療科と小児診療科の立場から文献レビューと国内外の学会で最新情報を収集した。分担研究報告書に記載した定義を用いて PubMed 検索及び医学図書館協会へ依頼し（PubMed、Cochrane Library、医中誌 Web での検索）、網羅的な文献レビューを行った。

A) 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及びワクチン効果（主担当：梅田、協力者：森、小倉、南條、松井）

B) 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及びワクチン効果（主担当：森、協力者：梅田、小倉、松井）

C) 同種造血幹細胞移植患者における肺炎球菌の疾病負荷及びワクチン効果（主担当：冲中、協力者：宮入、

関谷、松井)

D) 同種造血幹細胞移植患者におけるジフテリア・破傷風・百日咳等の疾病負荷及びワクチン効果(主担当:宮入、協力者:沖中、関谷、戒能、松井)

(2) 同種造血幹細胞移植患者等における検体情報を用いたワクチン再接種の必要性の評価
(主担当:四柳、協力者:森、古賀、高橋、小沼、加藤、沖中、宮入)

予防接種の再接種に関する優先度の高い対象者の特定を行うため、医療機関における患者検体を用いた抗体価測定や文献レビュー等を行った。治療や疾患そのものによって一度獲得した免疫を失うことのある患者のうち、その機序を踏まえて、同種移植患者、非移植血液疾患患者及びHIV感染症患者の3種類の患者群を対象とし、予防接種の再接種を要する状態であるかどうかを評価した。

(3) 国内レジストリデータを用いた VPD の疾病負荷に関する調査

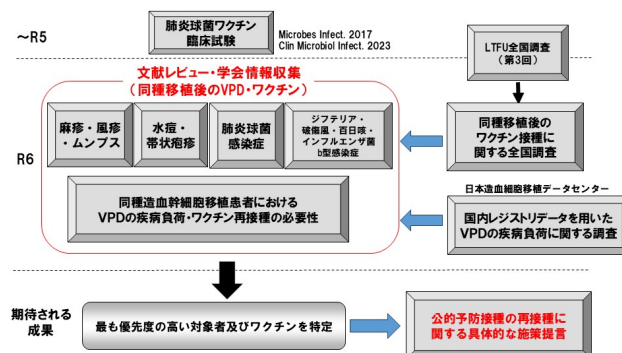
日本造血細胞移植データセンターのレジストリデータ(移植登録一元管理プログラム、Transplant Registry Unified Management Program: TRUMP®)を用いて後方視的に情報を取得することで、同種及び自家移植後に問題となる VPD の疾病負荷について調査した(担当:福田)。調査対象は同種及び自家移植後の VPD(麻疹、風疹、ムンプス、水痘・帯状疱疹、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型(以下、Hib)、百日咳、ジフテリア、破傷風、ポリオ、髄膜炎菌)とし、調査項目は VPD 発症者の転帰、ドナーソース、移植片対宿主病(GVHD)などの合併症に関する情報とした。

(4) 同種造血幹細胞移植後等のワクチン接種に関する全国調査

同種及び自家移植後のワクチン接種に関する実態を把握するために日本造血・免疫細胞療学会(JSTCT)の認定移植診療科を対象としたアンケート調査を行った(担当:黒澤)。近年、移植後長期フォローアップ(Long-Term Follow-Up: LTFU)外来を開設する施設が増加しておりワクチン接種が推奨されているが、実際にどの程度の国内施設でワクチン接種を行っているかの詳細は不明である。成人診療科と、自治体等による公的助成の対象となる場合が多いため予防接種の再接種を

する患者が多いとされている小児診療科に分けて、ワクチン接種対象者と各ワクチンについて、施設の方針と現状について追加調査を行った。また疾病負荷の参考情報として、各診療科において同種及び自家移植後に VPD を発症した患者の経験についても調査を行った。

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



3. 結果

(1) 同種造血幹細胞移植後の VPD・ワクチンについて文献レビュー・学会情報収集

A) 麻疹・風疹(・ムンプス)

海外の報告では麻疹・風疹・ムンプス混合ワクチン(MMR ワクチン)による報告が中心だが、国内ではムンプスを含まない麻疹・風疹混合ワクチン(以下、MR ワクチン)、麻疹、風疹単独のワクチン及びムンプス単独のワクチンがそれぞれ薬事承認を得ているのみである。ムンプスワクチンは国内で定期接種の対象とはなっておらず、公的予防接種の再接種の在り方について検討する本研究の目的と合致していないため、本項では記載を省略する。

【疾病負荷】

Pubmed 検索 156 件中 13 件を参照した。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発症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時における報告では、同種造血幹細胞移植後の患者 156 例のうち、麻疹の IgG 抗体価が低かった 54 例中、発症が 8 例、その中で 1 例の麻疹肺炎による重症例が報告され¹、韓国では同種移植後の麻疹肺炎による死亡例が報告されており²、移植患者へ与える影響が大きい。

【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 件を参照した。

・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%と報告されている。

・本邦の報告では、成人の同種移植患者の移植 2 年後の麻疹の抗体価陽性率は 60.6%であった。抗体価が陰性であった同種移植患者 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 2 年後の風疹の抗体価陽性率は 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³。別の国内報告では、移植後抗体陰性者に対する MR ワクチン接種で麻疹(30 例)、風疹(20 例)の抗体陽性率はそれぞれ 19%、30%であった⁴。また 1 回の MR ワクチン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⁵。

・非常に稀にワクチン株による麻疹の発症報告があるものの、治療による回復が報告され^{6,7}、忍容性は良好とされる⁸。

【各国での推奨】

2019 年以降に発行された、5 か国+欧州の 6 ガイドラインを参照した。共通した接種戦略は、同種移植後 24 カ月以上経過しており、慢性 GVHD を認めず、免疫抑制剤の使用がない同種移植後の患者を対象として、麻疹及び風疹を含む生ワクチンを、複数回接種すること、である。これら以外の点において、本邦及び各国の推奨状況は以下の通りである。

推奨国・年	接種時期	接種回数
日本 2023 ⁹	・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	MR ワクチンを、4 週間以上間をあけて、2-3 回接種。
欧州 2019 ¹⁰	・原病が寛解 ・免疫グロブリン投与なし	MMR ワクチンを 1-2 接種
英国 2023 ¹¹	・免疫抑制剤投与が 12 カ月以内に なし、3 カ月以内に	MMR ワクチンを、6 カ月以上あけて、2 回接種。

	免疫グロブリン投与なし	
米 国 2023 ¹²	・免疫グロブリン投与 8 カ月以上なし	MMR ワクチンを 4 週間以上あけて、2 回接種。
カナダ 2024 ¹³	・免疫抑制剤中止後 3 カ月以上 ・免疫グロブリン投与 8 カ月なし	MMR ワクチンを 2 回接種。
オーストラリア 2024 ¹⁴		MMR ワクチンを、1 回以上接種。

(注)MR ワクチン・MMR ワクチンはいずれも、1 回 0.5mL を皮下注射。

B)水痘・帯状疱疹

【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 件を参照した。

・様々な免疫不全者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)¹⁵。

・内臓播種性水痘や出血性水痘など免疫不全者における重症水痘の報告がある。

・診断に重要な皮疹の出現が遅れ早期診断が難しいことも多く、時に脳出血を合併するような致死的な内臓播種性帯状疱疹の発症が国内から報告されている¹⁶⁻¹⁸。

・移植後に帯状疱疹を発症すると非常に強い疼痛をきたし、QOL に大きな影響を及ぼす帯状疱疹後神経痛の頻度が高い¹⁹。抗ウイルス薬の予防投与を行わない場合の帯状疱疹ウイルス(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²⁰⁻²³。

・抗ウイルス薬の予防投与下で、VZV 感染症の発症率は 3-8%と、非投与時の 20-30%と比較して有意に低下するが、投与終了後における VZV 再活性化の累積発症率は、1 年で約 30%、2 年で約 40%と増加する²⁴⁻³¹。

【ワクチンの効果・副反応】

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®は、弱毒生帯状疱疹ワクチン(高力価):ZOSTAVAX®と本質的に同じワクチンであることに基づき、帯状疱疹に対する予防効果は医学薬学上公知であるとして、「50 歳以上の者に対する帯状疱疹予防」の効能追加が 2016 年 3 月に認められた³²。このため、本項では両ワクチンの報告について記載する。リコンビナントワクチン(Shingrix®)も海外では推奨され広く用いられているが、国内では令和 7 年度か

ら定期接種化されることから、次年度の検討とする。

PubMed 検索 86 件中 6 件、ハンドサーチ 2 件を参照した。

・同種を含む移植後の小児患者 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 例が陽性化し、全例で接種後 2 年間水痘や帯状疱疹の発症を認めなかった³³。

・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^{4,34}。

・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。

【各国での推奨】

2019 年以降、5 か国＋欧州の 7 ガイドラインを参照した。

・海外で使用されている弱毒生帯状疱疹ワクチン(低力価)の接種は、本邦では推奨されていない。

共通した接種戦略は、同種移植後 24 カ月以上経過しており、GVHD を認めず、免疫抑制剤の使用がない同種移植後の患者を対象として、弱毒水痘生ワクチンを、複数回接種すること、である。これら以外の点において、本邦及び各国の接種体制の比較は以下の通りである。

推奨国・年	接種時期	接種回数
日本・2023 ⁹	・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。	4週間以上の間隔をあけて、2回接種。
欧州・2019 ¹⁰	・原病が寛解 ・過去数ヵ月間の免疫グロブリン投与なし	1-2回接種
英国・2023 ¹¹	・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。	8週間あけて2回接種。

	・血清抗体価が陰性(成人は移植後24ヵ月後以降に限る)	
米国・2023 ¹²	・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 ³⁵	・免疫抑制剤中止後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	(成人) 4週間の間隔をあけて2回接種
カナダ・2024 ¹³	・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。
オーストラリア・2024 ¹⁴	・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。

(注)水痘帯状疱疹生ワクチンはいずれも、1回0.5mLを皮下注射(欧州は筋注でも使用可能。)

C) 肺炎球菌

【疾病負荷】

Pubmed 検索 89 件中 15 件、ハンドサーチ 1 件、医学図書館協会検索 1 件を参照した。

・移植 1-2 年後が発症中央値で、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³⁶。

・基礎疾患の中でも同種移植患者における侵襲性肺炎球菌感染症(Invasive pneumococcal vaccine: IPD)の罹患頻度が最も高い(健常者 10/10 万人・年、同種移植 812/10 万人・年、自家移植 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³⁷。

【ワクチンの効果・副反応】

Pubmed 検索 113 件中 37 件、医学図書館協会検索 1 件を参照した。

(現在国内では結合型ワクチン(PCV)である PCV15、PCV20 とポリサッカライドワクチン(PPSV)である 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³⁸⁾。なお、小児への PCV の接種が導入されている国では、PCV21 の IPD の血清型カバー率は 80%を超えるとの報告がある。

³⁹⁾

- ・同種移植後の患者においても、PPSV よりも PCV の方が免疫原性に優れる⁴⁰⁻⁴²⁾。
- ・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^{41,42)}。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 IPD が 1/10 に減少したことが報告されている⁴³⁾。
- ・PCV の 3 回以下の接種回数における効果を比較した大規模ランダム化比較試験はないが、PCV7 を用いた Meisel らの研究⁴⁴⁾では 7 つの血清型で有効抗体価を獲得した割合が 2 回接種で 55.8%、3 回接種で 74.4%であった。また、Cordonnier らの 2 研究^{45,46)}では PCV の接種を繰り返すとともに抗体価が漸増していた。
- ・同種移植後の PCV15 接種による免疫原性は 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⁴⁷⁾。
- ・移植患者に特有の有害事象報告はなく、忍容性は良好とされる。

【各国での推奨】

2018 年以降、本邦及び英米豪加の計 11 ガイドラインを参照した。共通した接種戦略は、移植後 3 ヶ月以上経過しており、慢性 GVHD が増悪していない状況下において、結合型肺炎球菌ワクチン(PCV13/15/20)を複数回接種すること、ブースター接種として結合型肺炎球菌ワクチンもしくは PPSV23 を 1 回接種すること、である。

推奨国・年	一次接種	ブースター接種
日本 2023 ⁹⁾ , 2023 ⁴⁸⁾	移植後 3 カ月後以降、 PCV (13,15)を最大 3 回接種	最終の PCV13 から 2 ヶ月以上後に、 PPSV23 を 1 回接種
欧州 2019 ¹⁰⁾ , 2024 ⁴⁹⁾	移植後 3 ヶ月後以降、 PCV を最大 3 回接種	最終の PCV から 6-12 月後に PPSV23 を 1 回接種
米国 2023 ⁵⁰⁾ ,	移植後 3 カ月後以降、	最終の PCV から 6-12 月後に

2024 ³⁵⁾ , 2024 ⁵¹⁾	PCV(15,20)を最大 3 回接種	PCV(15,20)あるいは PPSV23 を 1 回接種。
カナダ 2024 ¹³⁾	移植後 3 カ月後以降、 PCV20 を最大 3 回接種	最終の PCV から 12-18 カ月後に、 PCV20 を 1 回接種
英国 2023 ¹¹⁾	移植後 6 カ月後以降、 PCV を最大 3 回接種	最終の PCV から 18 カ月後に PPSV23 を 1 回接種
オーストラリア 2024 ¹⁴⁾	移植後 6 カ月後以降、 PCV を最大 3 回接種	最終の PCV から 24 カ月後に PPSV23 を 1 回接種
ドイツ 2018 ⁵²⁾	移植後 3 カ月後以降、 PCV13 を最大 3 回接種	最終の PCV13 から 2 ヶ月以上後に PPSV23 を 1 回接種

(注)PCV 製剤はいずれも、1 回 0.5mL を筋注。PPSV23 はいずれも、1 回 0.5mL を筋注または皮下注。

D) ジフテリア、百日咳、破傷風、インフルエンザ菌 b 型

3 種混合ワクチン(DPT ワクチン)は本邦において唯一、小児に加え、成人でも薬事承認を得ている。海外では、DPT ワクチンの他、同じく 3 種混合ワクチンである、Tdap も承認を得ている。Hib については、単味の Hib ワクチンが成人及び小児に薬事承認を得ている。

【疾病負荷】

Pubmed 検索 74 件中 7 件、ハンドサーチ 2 件を参照した。移植患者における報告数は非常に少なく、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。

- ・米国での小児の同種移植 6,602 件のうち 1 例の百日咳が報告されている他⁵³⁾、国内外でのケースレポートも数報あり、成人での重症例報告もある⁵⁴⁻⁵⁷⁾。また、同種移植後の成人における破傷風による死亡例報告もある⁵⁸⁾。
- ・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。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(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、うち同種移

植後が 26 例 (prevalence 0.39%[95% CI 0.26-0.58])であった⁵³。症例報告は該当するものが得られなかった。ただし、米国では 1988 年から Hib ワクチンが導入されており、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。

【ワクチンの効果・副反応】

Pubmed 検索 103 件中 6 件+ハンドサーチ 7 件を参照した。

・同種移植後の患者において、DPT ワクチン接種後の百日咳の抗体陽転率は約 30～70%、ジフテリア、破傷風の抗体陽転率は 70～100%であり、24 か月以上、高抗体価を維持できることが報告されている⁵⁹⁻⁶²。

・移植患者に特有の有害事象報告はなく、忍容性は良好とされる。

【各国での推奨】

2017 年以降 4 か国+欧州の 5 ガイドライン参照した。共通した接種戦略は、移植後 6 ヶ月以上経過しており、慢性 GVHD が増悪していない状況下において、3 種混合ワクチンを複数回接種すること、である。

推奨国・年	百日咳・ジフテリア・破傷風	Hib
日本 2023 ⁹	・移植後 3-12 か月以降 ・DPT を 3 回	移植後 6-12 か月以降に単味 Hib を 1-3 か月ごとに計 3 回
アメリカ 2024 ³⁵ , 2024 ⁶³	・移植後 6-12 か月以降。 ・Tdapもしくは DPT を 3 回以上。 その後、2 種混合ワクチンを 2 回。	移植後 6-12 か月以降に Hib 抗原含有ワクチンを 3 回。
ヨーロッパ 2017 ¹⁰	・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 か月以降に DPT-Hib を 3 回あるいは移植後 3 か月以降に単味 Hib を 1 か月間隔で計 3 回
イギリス 2023 ¹¹	・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 Hib 抗原含有ワクチンを 3 回
オーストラリア 2023 ¹⁴	・移植後 6 か月以降に、DPT (10 歳未満)あるいは Tdap	移植後 6, 8, 12 か月に Hib 抗原含有ワクチンを計 3 回

	(10 歳以上)を 1-2 か月間隔で 3 回	
--	-------------------------	--

(注)3 種混合ワクチン、単味 Hib、Hib 抗原含有ワクチンはいずれも、1 回 0.5mL を皮下注射。

(2) 同種造血幹細胞移植患者等における検体情報を用いたワクチン再接種の必要性の評価

<1>同種移植前後のウイルス抗体価の推移

虎の門病院で同種移植を受けた 342 例(臍帯血移植 262 例、骨髓移植 58 例、末梢血幹細胞移植 22 例)において、麻疹・風疹、水痘・帯状疱疹ウイルスに関する移植前・移植 2 年後抗体価を評価した。対象患者において麻疹、風疹、水痘の発症は認めず、4 例で移植後 1 年以内、23 例で移植後 2 年以内の帯状疱疹の発症を認めた(移植後 2 年以内に発症した 7 例で組換え帯状疱疹ワクチンを接種していた)。

・移植前の水痘・帯状疱疹ウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルスの抗体価の中央値は、17.0、19.0、18.7であるのに対し、移植 2 年後では 3.5、3.8、2.8 と抗体価の減少を示した (各 $P < 0.01$)。

<2>同種移植患者、及び他の免疫不全者として非移植血液疾患患者、HIV 感染症患者のウイルス抗体価

1) 同種移植患者のワクチン接種後抗体陽性率に関する研究

・対象:2023 年 6 月 1 日～2024 年 6 月 31 日に東京大学医科学研究所病院で同種移植を受けた後に、麻疹・風疹・水痘帯状疱疹 (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 16 人。

・有効抗体価獲得割合は麻疹 69%、風疹 56%、水痘・帯状疱疹 88%と高かったが、現在各患者にどのワクチンを接種していたかの確認中である。

・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。

2) 移植患者以外の免疫機能異常者のウイルス抗体陽性率に関する研究

・対象:2020 年 2 月～2021 年 10 月に同病院に通院中の

①非移植血液疾患患者 127 名

②HIV 感染症患者 563 名

・結果(表1):

・①の患者における麻疹、風疹、水痘帯状疱疹ウイルス抗体価の陽性率は 83%, 80%, 90%, 46%、抗体価中央値 (四分位範囲: Interquartile range) は 11.9(5.2-27.6),

11.0(4.8-27.6), 9.7(6.5-18.9)であった。

- ・②の患者における麻疹、風疹、水痘带状疱疹ウイルス抗体価の陽性率は90%, 84%, 97%、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)であった。
- ・対象者のワクチン接種歴は不明なものの、虎の門病院で同種移植を受けた患者と比較すると、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。

表1:同種造血幹細胞移植後およびその他の免疫不全者におけるウイルス抗体価中央値の比較

VPD	虎の門病院		東京大学医科学研究所附属病院	
	同種移植前 (342例)	移植2年後 (342例)*	非移植血液疾患 *** (127例)	HIV*** (563例)
VZV	17.0	3.5	9.7	16.1
麻疹	19.0	3.8	11.9	14.1
風疹	18.7	2.8	11.0	17.1

※うち7名は移植後2年以内にリコンビナント带状疱疹ワクチンの接種を実施した。4例で移植後1年以内、23例で移植後2年以内の带状疱疹発症を認めた。(移植後2年以内はMRワクチンや水痘生ワクチンの接種は原則実施されない。)

※※ワクチン接種率に関する情報は現在収集中。
VPD: vaccine preventable disease; VZV: varicella zoster

(3)国内レジストリデータを用いた VPD の疾病負荷に関する調査

TRUMP に収集された、JSTCT・日本造血細胞移植データセンターが実施する「造血細胞移植および細胞治療の全国調査」の年次固定データを使用した。既登録症例の中で、①移植年が1990年～2022年である患者、②自家移植または同種移植を施行した患者(同系造血細胞移植は含まない)、③造血細胞移植後100日以上生存した患者のいずれも満たす患者を対象とした。

- ・VPDとして、水痘・带状疱疹、肺炎球菌、麻疹、風疹、ムンプス、破傷風、百日咳、ジフテリア、ポリオ、Hib、髄膜炎菌を対象とした。
- ・対象の自家移植症例は41,849症例(年齢中央値54歳)、同種移植症例は65,848症例(年齢中央値42歳)

であった。

- ・造血幹細胞移植後の VPD 件数と死亡例について、同種移植(表2)と自家移植(表3)に分けて示す。
- ・症例数が限られている感染症もあるが、同種移植後に感染症を呈した患者のうち、当該感染症の罹患後に死亡した患者の割合が多い疾患は、特に、水痘・带状疱疹、肺炎球菌、麻疹、百日咳及びジフテリアであった。これらの疾患は同種移植後における疾病負荷が比較的大きいと推測できる。

表2:同種造血幹細胞移植後の VPD 件数・死亡例

同種移植	感染報告件数 (Episode 数)	死 亡 例	感染 症 死
水痘・带状疱疹 うち水痘	2,331(2,343) 28	872 (37.4%)	35 (1.5%)
肺炎球菌 うち IPD	213(229) 70	62 (29.1%)	19 (8.9%)
Hib	39(40)	9 (23.1%)	1 (2.6%)
麻疹	6	2 (33.3%)	1 (16.7%)
ムンプス	3	1 (33.3%)	0 (0%)
風疹	0		
百日咳	1	1 (100%)	0 (0%)
ジフテリア	2	1 (50%)	0 (0%)
髄膜炎菌	1	0 (0%)	
破傷風	0		
ポリオ	0		

IPD: 侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases)、
Hib: インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b)

表3:自家造血幹細胞移植後の VPD 件数・死亡例

自家移植	感染報告件数 (Episode 数)	死 亡 例	感染 症 死
水痘・带状疱疹 うち水痘	799 10	304 (38.0%)	4 (0.5%)
肺炎球菌	50(53)	22	2

うち IPD	15	(44.0%)	(4.0%)
Hib	13	6 (46.2%)	2 (15.4%)
麻疹	1	1 (100%)	1 (100%)
ムンプス	2	1 (50%)	0
風疹	0		
百日咳	1	1 (100%)	0
ジフテリア	0		
髄膜炎菌	0		
破傷風	0		
ポリオ	0		

IPD: 侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases)、
Hib: インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b)

(4) 同種造血幹細胞移植後等のワクチン接種に関する全国調査

- ・対象: JSTCT 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)
- ・2025 年 4 月 21 日までの回答施設数: 222 施設 (成人 156 施設、小児 66 施設) 回答率: 85% (成人 86%、小児 85%)
- ・同種移植患者へのワクチン再接種の必要性和重要性については、ほぼすべての施設 (98%) で認識しており、77% の施設が「同種移植後の方針をおよそ統一している」と回答した。一方、自家移植患者に対しては、ワクチン接種の必要性に関する認識が低く、統一した方針も少なかった。
- ・7 割以上の施設が同種移植後に推奨するワクチンの種類としては肺炎球菌 (PCV20、PPSV23)、Hib、MR、おたふくかぜ、水痘、インフルエンザウイルスが挙げられた。成人と小児で推奨率に差があるものとして、新型コロナウイルスと帯状疱疹リコンビナントワクチンは成人施設で推奨率が高く、5 種混合、B 型肝炎、HPV ワクチンは小児施設で推奨率が高かった。
- ・同種移植後の実際の接種率について、半数以上の対象者に接種しているという回答が多かったのは、成人・小児施設ともにインフルエンザウイルスと肺炎球菌であった。小児施設では一般的に接種率が高く、水痘・帯状疱疹、MR、おたふくかぜ、百日せき抗原含有ワクチン (3/4/5 種混合ワクチン) は 75% 以上で接種されていた。
- ・今後、移植後ワクチン接種率向上に寄与する要因として、ワクチンの保険収載や費用助成が最も多く、他に

LTFU 体制の強化や説明資材の開発が挙げられた。

・研究参加施設における VPD 発症例・死亡例の経験について表 4 にまとめた。同種移植後の新型コロナ、インフルエンザ、帯状疱疹、肺炎球菌については成人施設の 6~9 割が発症例を経験しており、死亡例は新型コロナ、肺炎球菌、内臓播種型帯状疱疹の順で多かった。小児施設においては、死亡例経験施設数は成人よりも少なかったが、発症例は新型コロナ、インフルエンザ、帯状疱疹は約 8 割前後の施設が経験した。次いで RS ウイルスの経験が多かった。

・この結果から、同種移植後における侵襲性肺炎球菌感染症を含む肺炎球菌感染症の発症や死亡を経験した施設の割合が高く、また、水痘及び播種性帯状疱疹を含む帯状疱疹を経験した施設の割合が高いことが示され、これらによる疾病負荷が大きいことが示唆された。他方、侵襲性 Hib 感染症では発症例及び死亡例を経験した施設は認められず、同種移植後における疾病負荷が小さいことが示唆された。

表 4: 施設における VPD 発症例/死亡例の経験割合

VPD	同種移植 成人 / 小児 (%)	自家移植 成人 / 小児 (%)
新型コロナ	92/78	80/45
死亡例	33/3	14/1
インフルエンザ	88/85	83/64
死亡例	11/1	5/1
RS ウイルス	43/52	14/31
死亡例	7/3	0/6
肺炎球菌	61/31	30/4
死亡例	6/1	2/0
IPD	36/24	10/0
死亡例	15/3	0/0
侵襲性 Hib 感染症	0/0	0/0
水痘	19/19	6/15
死亡例	0/0	0/0
帯状疱疹	84/79	72/42
死亡例	0/0	1/0
播種性帯状疱疹	70/51	37/13
死亡例	13/4	1/0

IPD: 侵襲性肺炎球菌感染症 (invasive pneumococcal diseases)、
Hib: インフルエンザ菌 b 型 (*Haemophilus influenzae* type b)

4. 結果のまとめ/考察

<結果のまとめ>

【VPD による疾病負荷に関する科学的知見のまとめ】

米国での小児患者における移植後 VPD のデータベース研究(2010-2018 年 9,591 人中 684 人が VPD に罹患)では移植後 5 年間の VPD の頻度はインフルエンザ 3.89%(同種 4.12%、自家 3.38%)、水痘 1.14%(同種 1.30%、自家 0.77%)、侵襲性肺炎球菌感染症 1.05%(同種 1.14%、自家 0.87%)と報告され、いずれも同種移植の頻度が自家移植より高い⁵³。オーストラリアの成人同種移植患者 441 人を対象としたアンケート調査(2000-2012 年の移植患者)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%)、肺炎球菌感染症(5.1%)が多かった⁶⁴。

1990 年～2022 年に同種移植を受け、100 日以上生存した患者 65,848 例を対象とした国内レジストリデータ調査では、水痘・帯状疱疹 2,331 件(水痘 28 件)と肺炎球菌感染症 213 件(侵襲性肺炎球菌感染 70 件)の頻度が高かった。

JSTCT 認定移植施設 263 診療科を対象としたワクチン接種に関する全国調査(222 診療科より回答、以下はそれぞれの VPD を経験した施設の割合)では、各診療科において造血幹細胞移植後に経験した VPD についても情報収集を行い、疾病負荷の参考情報が得られた。同種移植後に最も高頻度に経験する VPD としては新型コロナウイルス感染症(成人 92%、小児 78%)、インフルエンザ(成人 88%、小児 85%)であった。次いで、成人診療施設では帯状疱疹 84%(播種性 70%、水痘 19%)、肺炎球菌感染症 61%(IPD36%)の頻度が高い。小児診療施設では帯状疱疹 79%(播種性 51%、水痘 19%)、RS ウイルス感染症 52%、肺炎球菌感染症 31%(IPD24%)の頻度が高かった。また、百日咳及びジフテリアについては、罹患患者数は少なかったものの死亡率が高かった(百日咳 100%、ジフテリア 50%)。レジストリデータでは移植後長期フォロー患者の情報が過小評価になりやすく、施設の経験ベースの調査ではあるが、本邦の同種移植患者においても水痘・帯状疱疹、肺炎球菌感染症の疾病負荷が極めて大きいと考えられ、また、百日咳及びジフテリアも、死亡率の高さから疾病負荷が大きいと考えられた。

【ワクチン再接種の必要性のある対象者についてのまとめ】

虎の門病院で行われた研究で、同種移植を受けた 342 例(そのうち、臍帯血移植が 77%)の移植前後のウイルス抗体価の推移を評価した。一方、東京大学医科学研究所附属病院で行われた研究で、移植を行っていない血液疾患患者 127 例と、HIV 感染症患者 563 例を対象にウイルス抗体価が評価した。両研究における VZV、麻疹、風疹に対する抗体価中央値を比較した。

同種移植患者においては、水痘・帯状疱疹ウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルスの抗体価は、移植前(それぞれ 17.0/19.0/18.7)と比較して同種移植 2 年後には大きく低下していた(それぞれ 3.5/3.8/2.8)。一方、非移植血液疾患患者(それぞれ 9.7/11.9/11.0)や HIV 感染症患者(それぞれ 16.1/14.1/17.1)では比較的高い抗体価を認めていた。同種移植後の免疫喪失が顕著であることが本邦の大規模データにより示され、これを鑑みると、予防接種を再接種する上では、非移植血液疾患患者や HIV 感染症患者と比べて、同種移植患者を優先する必要があると考えられた。

【主な VPD について、同種移植後における予防接種の再接種に関する科学的知見のまとめ】

○麻疹・風疹

疾病負荷:同種移植後の報告症例数は少なく、他の免疫不全者との発症頻度の比較は困難ではあるものの、同種移植後に罹患した場合に重症化するとされており、国内のレジストリデータでの評価では、同種移植後に麻疹を 6 例報告し、うち 2 例(33.3%)が死亡に至ったと報告している。また、海外では麻疹肺炎による重症例や死亡例が複数報告されている。一度発症すると死亡に至る割合が高い疾患であり、患者の生命予後に与える影響が大きいことが懸念されている。

国内外における現状の認識:本邦の 7 割以上の移植施設で同種移植後の MR ワクチン再接種が推奨されている。同種移植後の患者は、麻疹・風疹に対する免疫が低下し、罹患した場合に重症化するリスクが報告されている。海外では移植後の麻疹による死亡例も報告されており、ワクチンの再接種による予防が重要であり、必要があると国内外において認識されている。

有効性:本邦の報告では、成人の同種移植患者の移植 2 年後の麻疹の抗体価陽性率は 60.6%であった。抗体価が陰性であった同種移植患者 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。同様に移植 2 年後の風疹の抗体価陽性率は 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³。海外の報告では、同種移植後患者へのMMRワクチン 1 回接種により、風疹で 90%以上、麻疹で 46～100%と高い抗体陽性率が示されている。抗体がない患者にワクチンを 1 回接種した際の抗体獲得率は報告によって差があるものの、1-2 回目の接種で抗体を獲得できると報告されている。

安全性: ワクチンの副反応は稀で、安全性は高いとされている。

本邦を含む各国のガイドラインでの推奨: 共通して、「同種移植後 24 カ月以上が経過し、慢性 GVHD (移植片対宿主病) がなく、免疫抑制剤を使用していない患者」を対象に、日本では MR (麻疹・風疹混合) ワクチンを、海外では MMR (麻疹・風疹・ムンプス混合) ワクチンを用いて、1 回以上の接種を行うのが標準的な考え方とされ、推奨されている。

○水痘・带状疱疹

疾病負荷: 同種移植後の VPD の中で特に疾病負荷が大きい疾患である。国内レジストリデータでは、同種移植後に 2,331 件の発症が報告され、感染に関連する死亡が 872 例 (37.4%) と非常に高率であった。移植施設への調査でも、成人施設の 84%、小児施設の 79% が带状疱疹の発症例を経験しており、また、国外での報告においても、様々な免疫不全者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)¹⁵。また、移植後に带状疱疹を発症すると非常に強い疼痛をきたし、QOL に大きな影響を及ぼす带状疱疹後神経痛の頻度が高いとされている¹⁹。同種移植後の発症率と死亡リスクが高いことから、疾病負荷の高い点が懸念されている。

国内外における現状の認識: 本邦の 7 割以上の移植施設で同種移植後の水痘・带状疱疹ワクチンの再接種が推奨されている。带状疱疹の発症予防には、抗ウイルス薬の予防投与も有効とされるが、その効果は一時的であり、投与終了後における VZV 再活性化の累積発症率は、1 年で約 30%、2 年で約 40% と増加すると報告されている²⁴⁻³¹。そのため、国内外においてワクチンの再接種による予防が重要であると認識されている。

有効性: 本邦の報告では、移植後の小児患者 15 例に対して、弱毒生水痘ワクチンを 1 回接種することで、血清陰性患者 9 例中 8 例が陽性化し、全例で接種後 2 年間水痘や带状疱疹の発症を認めなかったとしている³³。また、別の報告ではワクチンの 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と報告している^{4,34}。

安全性: 水痘・带状疱疹ワクチンの副反応は稀で、安全性は高いとされている。

本邦を含む各国のガイドラインでの推奨: 共通して、「同種移植後 24 カ月以上が経過し、GVHD がなく、免疫抑制剤を使用していない患者」を対象に、弱毒生水痘ワクチンを 4 週間以上の間隔をあけて 1 回以上の接種を行うのが標準的な考え方とされ、推奨されている。

○肺炎球菌

疾病負荷: 水痘・带状疱疹と並び、同種移植後の患者において疾病負荷が極めて大きい疾患であり、国内レジストリデータでの評価では、同種移植後に 213 件の感染が報告され、うち 62 例 (29.1%) が死亡、19 例 (8.9%) が肺炎球菌感染症を直接の死因としている。侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) に限定すると、死亡リスクはさらに高まり、成人移植施設の 6 割以上が発症例を、15% が IPD による死亡例を経験している。また、海外の報告では、同種移植の IPD 罹患リスクが健常人の約 80 倍と、ほかの疾患と比較しても高い (健常者 10/10 万人・年、同種移植 812/10 万人・年、自家移植 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³⁷。

国内外における現状の認識: 本邦の 7 割以上の移植施設で同種移植後の肺炎球菌ワクチンの再接種が推奨されている。移植 1-2 年後が発症中央値で、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³⁶。そのため、国内外においてワクチンの再接種による予防が重要であると認識されている。

有効性: 同種移植後の患者において、PPSV よりも PCV の方が免疫原性に優れ、特に 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⁴⁰⁻⁴²。PPSV 単独接種から PCV と PPSV の接種が推奨されるようになったことで、IPD の発症率が 1/10 に減少したことも報告されている⁴³。また、PCV の接種を繰り返すとともに抗体価が漸増したことも報告されている^{45,46}。

安全性: 移植後特有の有害事象報告はなく、忍容性は良好とされている。

本邦を含む各国のガイドラインでの推奨: 共通して、「同種移植後、3 ヶ月以上経過しており、慢性 GVHD が増悪していない患者」を対象に、結合型肺炎球菌ワクチンを

1 回以上接種すること、ブースター接種として結合型肺炎球菌ワクチンもしくは PPSV23 を 1 回接種することが標準的な考え方とされている。

○ジフテリア、百日咳、破傷風、インフルエンザ菌 b 型

疾病負荷: 同種移植後において、ジフテリア・百日咳・破傷風・Hib の発症は稀であるが、発症した場合の死亡割合が高い疾患であり、国内レジストリデータでは、百日咳は報告された 1 例が、ジフテリアは 2 例中 1 例が死亡と関連していることが指摘されている。海外の報告でも、同種移植後の破傷風や百日咳による死亡例が報告されており、患者の生命予後に与える影響が大きいことが懸念されている。他方、Hib については、国内レジストリデータでは 39 件の発症が報告されたが、移植施設への調査では侵襲性 Hib 感染症の発症・死亡例の経験は報告されなかった。小児期の Hib ワクチン導入によって同感染症は激減し、国外において Hib による同種移植後の疾病負荷を示した報告は限定的であることから、Hib は他の VPD と比較して同種移植後における疾病負荷は比較的小さいと考えられている。

国内外における現状の認識: 本邦の 7 割以上の移植施設で同種移植後の Hib ワクチンの再接種が推奨されており、小児移植施設の 75% 以上で百日せき抗原含有ワクチンが接種されている。同種移植後の発症は稀であるが、発症した場合の死亡割合が高いことから、国内外において、百日せき抗原含有ワクチン (3 種混合ワクチンや Hib を含む 4 種混合ワクチン) の再接種による予防が重要であると認識されている。

有効性: 同種移植後の患者において、3 種混合ワクチンを接種すると、ジフテリアと破傷風では 70~100%、百日咳でも 30~70% と高い確率で抗体を獲得でき、その効果は 2 年以上持続することが示されている。

安全性: 移植患者に特有の副反応は報告されていない。

本邦を含む各国のガイドライン: 共通して、「同種移植後、6 ヶ月以上経過しており、慢性 GVHD が増悪していない患者」を対象に、百日せき抗原含有ワクチン及び Hib ワクチンを複数回接種することが標準的な考え方とされている。

< 同種移植後における予防接種の再接種に関する考察 >

本調査で対象とした麻疹・風疹、水痘・帯状疱疹、肺炎球菌、ジフテリア・破傷風・百日咳及び Hib に対するワクチンは、いずれも国内外において同種移植後に再接種されている主なワクチンである。本邦においてこれらのワクチンは定期接種として位置付けられており、まん延防止および個人の発症や重症化予防の観点から重要性が高いと認識されている。

これらに関して、同種移植後において、国内外での現状、再接種による有効性・安全性及び国内外のガイドラインにおける記載を踏まえると、いずれのワクチンも臨床現場における必要性が高いものと認識されていた。他方、Hib は同種移植後における疾病負荷の大きさを示す報告に乏しく、同種移植後の再接種における優先度は比較的低いと考えられた。これらを踏まえ、麻疹・風疹、水痘・帯状疱疹、肺炎球菌及びジフテリア・破傷風・百日咳のワクチンは、同種移植後の再接種を優先して行うことの価値が高いと結論付けられた。

また、別添に示すとおり、MR ワクチン、水痘・帯状疱疹ワクチン、肺炎球菌ワクチンおよび DPT ワクチンについて、予防接種の再接種として推奨されている製剤の用法用量等と、本邦における製剤の薬事承認状況を比較した。いずれのワクチンにおいても、国内外における最新の科学的知見に基づき推奨されている各ワクチンの同種移植後再接種における用法・用量と、本邦の薬事承認に矛盾は認められなかった。

(別添)

同種移植後における予防接種の再接種として推奨されている製剤の用法用量等と、本邦における各ワクチン製剤の薬事承認状況の整理

麻疹・風疹、水痘・帯状疱疹、肺炎球菌及びジフテリア・破傷風・百日咳のワクチンについて、本邦及び諸外国のガイドラインにおいて推奨されている効果効能・用法用量等と、各製剤が本邦において取得している薬事承認条件を整理した。

A) 麻疹・風疹

・国内における麻疹、風疹の生ワクチンの抗体陽性化率は 50~60% という報告³がある一方、2~3 割という報告もある⁴。

・非常に稀にワクチン株による麻疹の発症報告があるものの、治療による回復が報告され^{6,7}、忍容性は良好とされる⁸

・同種移植後の再接種に関して、本邦及び諸外国のガ

イドライン等において、共通して、MR ワクチンあるいはMMRワクチンを、1回あたり0.5mLを皮下注射することを推奨している。

- ・接種において注意すべき事項としては、同種移植後24カ月以上経過しており、慢性GVHDを認めず、免疫抑制剤や免疫グロブリン製剤等の使用がない患者が対象である点である。
- ・本邦で薬事承認を得ている、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチンについて、薬事承認を得た効能又は効果、用法及び用量等は、本邦及び諸外国のガイドラインにおいて推奨されているもの及び整理を行った科学的知見と一致している。

(参考)乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン:ミールビック®添付文書より抜粋

- ・効能又は効果:麻しん及び風しんの予防
- ・用法及び用量:0.5mLを1回皮下に注射する。
- ・任意の予防接種:
任意接種として、性、年齢に関係なく接種できる。

B) 水痘・帯状疱疹

- ・国内で使用されている高力価の弱毒生水痘ワクチンは、同種移植患者においても健常人と同等の免疫原性を示したという報告がある^{4,34}。
- ・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。
- ・同種移植後の再接種に関して、本邦及び諸外国のガイドラインにおいて、共通して、水痘ワクチンを、1回あたり0.5mLを皮下注射することを推奨している。必要に応じて複数回繰り返すことが推奨されている。
- ・接種において注意すべき事項としては、同種移植後24カ月以上経過しており、GVHDを認めず、免疫抑制剤や免疫グロブリン製剤等の使用がない患者が対象である点である。
- ・本邦で薬事承認を得ている、乾燥弱毒生水痘ワクチンについて、薬事承認を得た効能又は効果、用法及び用量は、本邦及び諸外国のガイドラインにおいて推奨されているもの及び整理を行った科学的知見と一致している。

(参考)乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®添付文書より抜粋

- ・効能又は効果:水痘の予防、50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防
- ・用法及び用量:0.5mLを1回皮下に注射する。
- ・接種対象者:接種の対象となるのは、生後12月以上の

水痘既往歴のない者及び下記7.1.1～・・・に該当する者である。

7.1.1. <水痘予防>水痘の罹患が特に危険と考えられるハイリスク患者(急性白血病などの悪性腫瘍患者及び治療により免疫機能に障害をきたしている患者及びそのおそれのある者)

C) 肺炎球菌

- ・移植患者に特有の有害事象報告はなく、忍容性は良好とされる。
- ・同種移植後の再接種に関して、本邦及び諸外国のガイドラインにおいて、共通して、PCVを、1回あたり0.5mLを筋注し、複数回繰り返すことが推奨されている。
- ・接種において注意すべき事項としては、同種移植後3カ月以上経過しており、GVHDが増悪していない点である。
- ・本邦で薬事承認を得ている、PCV15、PCV20について、薬事承認を得た効能又は効果、用法及び用量は、本邦及び諸外国のガイドラインにおいて推奨されている及び整理を行った科学的知見と一致している。

(参考)

沈降 15 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV15) (バクニューバンス®)添付文書より抜粋

- ・効能又は効果:高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者における肺炎球菌(血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F)による感染症の予防
- ・肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者とは、以下のような状態の者を指す。

基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者

- ・用法及び用量:
<高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者における肺炎球菌による感染症の予防>1回 0.5mLを筋肉内に注射する。
<肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳未満の者における肺炎球菌による感染症の予防>1回 0.5mLを皮下又は筋肉内に注射する。

沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV20) (プレバナー20®)添付文書より抜粋

- ・効能又は効果:高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者
肺炎球菌(血清型 1、3、4、5、6A、6B、7F、8、9V、10A、

11A、12F、14、15B、18C、19A、19F、22F、23F 及び 33F)による感染症の予防

・肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる者とは、以下のような状態の者を指す。

基礎疾患若しくは治療により免疫不全状態である又はその状態が疑われる者

・用法及び用量:

＜高齢者又は肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 6 歳以上の者:肺炎球菌による感染症の予防＞1 回 0.5mL を筋肉内に注射する。

＜肺炎球菌による疾患に罹患するリスクが高いと考えられる 6 歳未満の者:肺炎球菌による感染症の予防＞1 回 0.5mL を皮下又は筋肉内に注射する。

D) ジフテリア・百日咳、破傷風

・3 種混合ワクチン接種後の百日咳の抗体陽転率は約 30～70%、ジフテリア、破傷風の抗体陽転率は 70～100% であり、長期維持されることが報告されている

59-52

・移植患者に特有の有害事象報告はなく、忍容性は良好とされる。

・同種移植後の再接種に関して、本邦及び諸外国のガイドラインにおいて、共通して、3 種混合ワクチンを、1 回あたり 0.5mL を皮下注射し、複数回接種することが推奨されている。

・接種において注意すべき事項としては、同種移植後 6 カ月以上経過しており、GVHD が増悪していない点である。

・本邦で薬事承認を得ている、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンについて、薬事承認を得た効能又は効果、用法及び用量は、本邦及び諸外国のガイドラインにおいて推奨されている及び整理を行った科学的知見と一致している。

(参考)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン:トリビック®添付文書より抜粋

・効能又は効果: 百日せき、ジフテリア及び破傷風の予防

通常、初回免疫後 6 か月以上の間隔において、0.5mL を 1 回皮下に注射する。以後の追加免疫には、通常、1 回 0.5mL を皮下に注射する。

・接種対象者・接種時期: 以後の小児への追加接種においては、標準として 11 歳以上 13 歳未満の者に 0.5mL を 1 回接種すること。また、成人への追加接種は、通常、

1 回 0.5mL を接種すること。

【文献レビューで引用した論文リスト】

- 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 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)
10. Vaccination of haematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7) [PMID30744963]
11. 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]
12. Vaccination in children with hematopoietic malignancies and those receiving hematopoietic stem cell transplant or cellular therapies [PMID37436808]
13. 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>)
14. 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>)
- 15 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>
- 16 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>
- 17 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>
- 18 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>
- 19 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>
- 20 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>
- 21 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)

- 22 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>
- 23 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>
- 24 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>
- 25 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>
- 26 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>
- 27 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>
- 28 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>
- 29 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>
- 30 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>
- 31 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>
- 32 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).
- 33 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>
- 34 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>
- 35 Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, Dunleavy K, Fueger A, Jones L *et al.* Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin*

[PMID: 38498792]

- 36 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>
- 37 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>
- 38 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>
- 39 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)
- 40 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>
- 41 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. *Clin Infect Dis* **44**, 625–634 (2007). <https://doi.org/10.1086/511641>
- 42 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>
- 43 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>
- 44 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>
- 45 Cordonnier, C. *et al.* Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **48**, 1392–1401 (2009). <https://doi.org/10.1086/598324>
- 46 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. *Clin Infect Dis* **61**, 313–323 (2015). <https://doi.org/10.1093/cid/civ287>
- 47 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>
- 48 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/files/guidelines/64haienlinenashi_240507.pdf> (2023).
- 49 Anna Sureda, Selim Corbacioglu, Rafaella Greco, Nicolaus Kröger & Carreras, E. *EBMT Handbook*. (2024).
- 50 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>
- 51 *Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections*,
 <https://www.nccn.org/professionals/p_hysician_gls/pdf/infections.pdf> (2024).
- 52 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>
- 53 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>
- 54 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>
- 55 Florax, A., Ehler, K., Becker, K., Vormoor, J. & Groll, A. H. Bordetella pertussis respiratory infection following hematopoietic stem cell transplantation: time for universal vaccination? *Bone marrow transplantation* **38**, 639–640 (2006).
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705495>
- 56 Kochethu, G., Clark, F. J. & Craddock, C. F. Pertussis: should we vaccinate post transplant? *Bone marrow transplantation* **37**, 793–794 (2006).
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705318>
- 57 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>
- 58 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>
- 59 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>
- 60 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>

- 61 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>
- 62 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>
- 63 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)
- 64 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>

5. 結論

本研究では、予防接種の再接種を考える上で最も優先度の高い対象者及びワクチンを特定することを目的として、ワクチンで予防可能な疾病 (Vaccine-Preventable Disease: VPD) の疾病負荷、ワクチンの有効性・安全性、ならびに国内の接種実態等の検討に加え、ワクチンの薬事承認状況等も勘案し多面的に検討を行った。この結果、同種移植患者は他の患者と比較して、麻疹・風疹、水痘・帯状疱疹、肺炎球菌、ジフテリア・破傷風・百日咳に対するワクチンについて、治療後の再接種の必要性が高いことが明らかとなった。

予防接種の再接種の対象者としては、同種移植を受けた 342 例(臍帯血移植が 77%)において、移植前と比較して同種移植 1 年後にはウイルス抗体価は有意に低下し、時間経過とともに減少が顕著であったことが確認された。一方で、移植を行っていない非移植血液疾患患者 (127 例) や HIV 感染症 (563 例) では比較的高い抗体価が維持されていたことから、同種移植患者を他の疾患・病態の患者に比較しても優先的に再接種の対象とする必要性が示された。

予防接種の再接種の対象とするワクチンとしては、国

内レジストリデータを用いた同種及び自家移植患者の VPD の疾病負荷に関する解析では、同種移植後の水痘・帯状疱疹は 2,331 件 (うち水痘 28 件)、肺炎球菌感染症は 213 件 (うち侵襲性肺炎球菌感染症 70 件) であり、いずれも自家移植例と比較して頻度・重症度ともに高かった。さらに、全国 222 施設からのアンケート回答では、成人移植施設の 84% が帯状疱疹、61% が肺炎球菌感染症を経験していた。VPD の中で、Hib については同種移植後における高い疾病負荷を認めなかったものの、一方で、麻疹・風疹やジフテリア・百日咳・破傷風は同種移植患者における発症頻度は低いものの重症例や死亡例の報告があり、これらの疾患は同種移植患者へ与える影響が大きいことが明らかになった。

同種移植後の各ワクチンの効果についても良好な免疫原性と安全性が、国内外から多数報告されている。また、各ワクチンの薬事承認状況を鑑みると、いずれのワクチンにおいても、薬事承認を得た効能又は効果、用法及び用量は、本邦及び諸外国のガイドラインの推奨さや及び整理を行った科学的知見と一致していることが明らかとなった。

従って、同種移植患者等の免疫不全状態における VPD の疾病負荷、ワクチンの有効性・安全性といった国内外の最新の科学的知見の収集や網羅的なレビュー、国内のレジストリデータ調査や移植認定施設へのアンケート調査、ワクチンの薬事承認状況等を踏まえ、定期接種のワクチンの再接種を考えたときに最も優先度の高い対象者は同種移植患者であり、再接種の優先度の高いワクチンは、水痘・帯状疱疹ワクチン、肺炎球菌ワクチン、MR ワクチン、DPT ワクチンと結論づける。また、国内外の最新の科学的知見等に基づき推奨されている、各ワクチンの移植後再接種における用法・用量等は、各ワクチンが本邦で薬事承認を得ている用法・用量及び効能・効果の条件に矛盾しないことが明らかになった。

以上より、治療や疾患により一度獲得した免疫を喪失する患者に対する公的予防接種について、同種移植患者を対象とした、麻疹・風疹、水痘・帯状疱疹、肺炎球菌、ジフテリア・破傷風・百日咳ワクチンの再接種を優先して行うことの価値が高いと結論付けられた。

6. 研究発表

【1】論文発表

- 1) 沖中 敬二. 成人造血幹細胞移植患者に推奨されるワクチン. 臨床血液 in press.

【2】学会発表

- 1) 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.

2) 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.

3) 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.

4) Kurosawa S, Fukuda T, et al. Current Status and Needs of Long term Follow up Clinics for Hematopoietic Cell Transplant Survivors in Japan: Comparison with the Results from a 2018 Nationwide Survey. 2025 Tandem BMT Meetings, Honolulu, USA.

5) 黒澤彩子, 福田隆造, ほか. 移植後LTFU外来現状把握のための全国調査より: 診療対象と時期、移行に関する現状. 第47回日本造血・免疫細胞療法学会総会. 大阪, Feb 2025.

7. 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。