

## 造血細胞移植後の予防接種

加藤 剛 二

Key words : Vaccination, Stem cell transplantation, Side effect, Antibody response

### 1. 造血細胞移植の予防接種の必要性

造血細胞移植後は種々の理由にて二次性免疫不全状態が長期化し、感染症に罹患する危険性が高い。さらに移植後は移植前に自然感染もしくは予防接種によって得られた免疫記憶が経年的に低下もしくは消失するために予防接種によって移植後に新たに感染する危険性のある疾患のみならず移植前に免疫能が得られていた疾患に対しても予防接種を行うことによってその発症を予防することが望ましい。この造血細胞移植患者に対する接種は健康者への予防接種と異なるためその実施に際しては個々の症例に応じて地域性、緊急性等を考慮に入れて対応する必要がある。また移植後の予防接種は各実施施設の責任において施行するものとし、かつその副反応に関して周知することが必要である。造血細胞移植後に予防接種を実施することにより感染症の発症頻度が低下し、結果的に移植成績の向上が期待されると考える。

### 2. 造血細胞移植後の二次性免疫不全および獲得免疫能の低下

造血細胞移植の二次性免疫不全状態の理由としては血球数回復の遅れ、移植前の抗Tリンパ球グロブリンの投与、急性もしくは慢性移植片対宿主病（Graft-versus-Host Disease, GVHD）の発症予防および治療があり、また移植細胞およびドナーの種別によってその程度も異なると考えられる。またこれまでに造血細胞移植後は移植前に獲得した免疫能が低下あるいは消失することが知られており、EBMT（European Group for Blood and Marrow Transplantation）の Infectious Working Party の Ljungman<sup>1)</sup>らは麻疹に対する抗体を移植前に保有する患者において造血細胞移植後の抗体価の推移を観察した結

果、移植後10年で抗体価保有率は10%程度までに減少することを示した。とりわけその抗体価は移植前の予防接種施行例においては罹患例と比較してより早く減衰し、4年ほどで0%になるとしている（Fig. 1）。しかしながら自家移植後ではやや状況は異なっており、Pauksenらは骨髄破壊的前処置後に自家骨髄移植を施行した成人及び小児において麻疹、風疹、流行性耳下腺炎の抗体価の推移を調査した結果、移植前に罹患した成人患者より予防接種を施行した小児での抗体価消失率がより高いことを示した<sup>2)</sup>。この成人と小児の差は自然罹患と予防接種による免疫記憶の程度の違いによるものと考えられているがいずれにしても造血細胞移植特に同種移植後は既感染ウイルスに対する抗体価が減衰もしくは消失するために移植後に予防接種を行うことが望ましい。

### 3. 予防接種に関する法令および予防接種要注意者に対する接種

一般的に国民に対する予防接種に関しては1948年に予防接種法が制定され、この時点では国民は「何人もこの法律に定める予防接種を受けなければならない。」とされ、罰則付きの義務規定であった。しかしその後予防接種による健康被害が社会問題化し、1976年に健康被害救済制度が制定されると共に罰則なしの義務規定になり、さらに1994年には予防接種は勧奨接種すなわち努力義務「受けるように努めなければならない。」とされた。またこの時点で日本小児科連絡協議会予防接種専門委員会が作成した予防接種ガイドラインに悪性疾患患者は「予防接種要注意者」として規定され、「行政として接種を勧奨しているものではなく、情報提供である。」との前書き付で「骨髄移植患者については基礎疾患の診断がついていること、抗体産生能に異常が考えられないこと、および基礎疾患が疾病として安定していることを条件に主治医と接種者が可能と認めれば接種する。」と

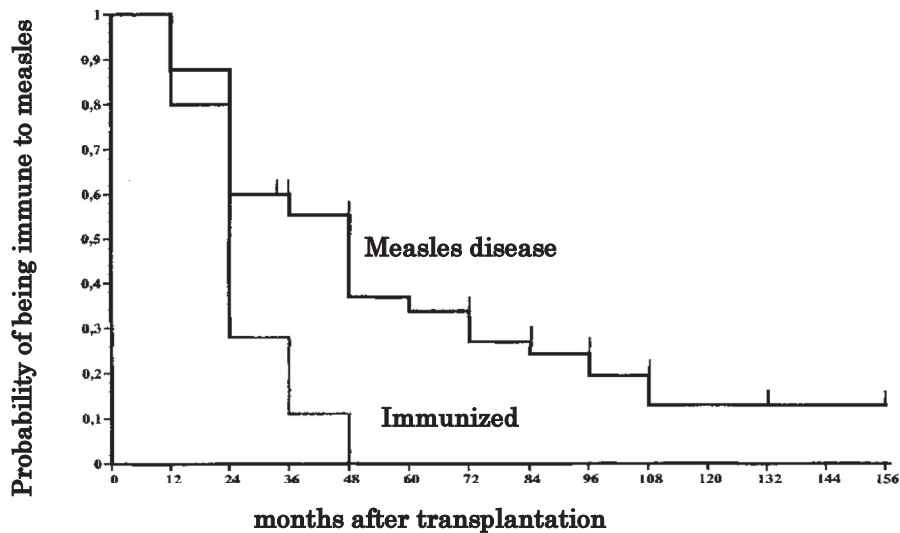


Fig. 1 Measles antibody titer after stem cell transplantation

記載されている。さらに同ガイドラインには「過去に免疫不全の診断がなされている者」に対しては日本小児感染症学会の見解（平成 15 年 5 月）」として「白血病や悪性リンパ腫等に対しては・・・中略・・・予防接種の対象疾患の罹患のおそれ大きいときはむしろ予防接種が勧められる。」、また「放射線治療を受けている患者、長期又は大量の副腎皮質ステロイド剤、抗腫瘍剤等を使用中の患者及びこれらの治療中止後 6 か月以内の者には予防接種を行わない。」と記載されている。このため造血細胞移植患者に対する接種は主治医判断による任意の接種であることを理解する必要がある。

#### 4. 予防接種の種類と接種時期および接種スケジュール

造血細胞移植後の予防接種の時期とその接種スケジュールは様々な方式があるが概ね以下の原則に準じて個々の症例および施設毎に決定することが望ましい。

##### 1) ワクチンの種類による接種時期

- a) 不活化ワクチン（ジフテリア、百日咳、破傷風、インフルエンザ菌 b 型、肺炎球菌、インフルエンザ、ポリオ等）

移植後 6～12 ヶ月を経過して慢性 GVHD の増悪がないこと。ただ EBMT の予防接種ガイドライン<sup>3)</sup>では移植後 3～6～12 ヶ月、CDC の感染予防ガイドライン<sup>4)</sup>では移植後 12 ヶ月としている。なお不活化ワクチン接種後は次の接種までに 1 週間以上（6 日間）空ける。

- b) 弱毒化生ワクチン（麻疹、風疹、水痘、ムンプス）

移植後 24 ヶ月を経過し、慢性 GVHD を認めず、免疫抑制剤の投与がなく、輸血や通常量のガンマグロブリン製剤の投与後 3 ヶ月、大量のガンマグロブリン製剤の投与後 6 ヶ月を経過していること。なお欧米では移植後 24 ヶ月以上を経過して免疫抑制剤が中止され、慢性 GVHD を認めない場合に個々の症例で考慮すべきとしている。なお生ワクチン接種後は次の接種までに 4 週間以上（27 日間以上）空けることとする。なお造血細胞移植後の患者に対して BCG、ポリオ（生ワクチン）およびロタウイルスワクチンの接種は勧められていない。

##### 2) 接種順序

原則的に不活化ワクチンから開始し、弱毒化生ワクチンの接種に移行するが、感染症の流行状況によっては適宜変更することも考慮する。

##### 3) 接種スケジュール

複数の予防接種を計画的に行うためにはあらかじめ全体の接種スケジュールを決めておくことが望ましい。同日に複数の接種を行うことも可能であり、Table 1 に文献的に報告された複数の実施例を示す<sup>5～7)</sup>。この表からも明らかなように予防接種の種類、回数、および接種時期は国や施設において異なっている。そのためその実施にあたっては各施設で基本的なスケジュールを立て、個々の症例に応じて改変することが現実的と考えられる。

##### 4) 接種前の問診等

通常の予防接種の際に実施するように接種前に患者に対して問診を行い、患者の状態を把握すると共に、予防

Table 1 Vaccination schedule

Country	Type or Donor of Transplantation	Months after transplantation							
		6	9	12	15	18	21	24	30
England <sup>5)</sup>	Autologous/sibling			DTaP, IPV, Hib, MCC, ×3	PCV7×2	MMR		MMR, Pn-PS23	
	Other donors					DTaP, IPV, Hib, MCC, ×3	PCV7×2	MMR	MMR, Pn-PS23
Germany <sup>6)</sup>	Adults	[DTaP, IPV, Hib, HB, PCV] ×3				DTaP, IPV, Hib, HB, PCV			
	Children	[DTaP, IPV, Hib, HB, PCV] ×3				DTaP, IPV, Hib, PCV		MMR×2	
USA <sup>7)</sup>	Children	Hib	Hib	DTaP, Td, HB, IPV, Hib, Pn	DTaP, Td, HB, IPV,	DTaP, Td, HB, IPV		MMR	

DTaP: diphteria, tetanus, acellular pertussis, Td: tetanus, diphteria, IPV: inactivated polio vaccine, Hib: Haemophilus influenzae type b, MCC: Meningococcal conjugate, HB: Hepatitis B vaccine, MMR: measles-mumps-rubella, Pn-PS23: 23-valent Pneumococcal vaccine, PCV7: 7-valent Pneumococcal conjugate

接種の効果および副反応につき説明する必要がある。問診については予診票を用いて行い、その項目としては体温、造血細胞移植歴、免疫抑制剤の服用内容、GVHDの有無および程度、最近の感染症罹患の有無、1ヶ月以内の予防接種施行歴、薬物アレルギーの有無、過去の予防接種実施時の副反応、6ヶ月以内のガンマグロブリン投与歴、等である。

### 5. 各予防接種の概要と造血細胞移植患者に対する接種

以下に造血細胞移植後に実施することが望ましいと考えられる予防接種5種につき記載する。

#### 1) 肺炎球菌ワクチン

##### a) 概要

肺炎球菌は造血細胞移植後の重症感染症の起炎菌として知られており、2002年のEBMTの調査では罹患頻度は12.2/1,000で感染した場合の死亡率は20%と報告されている<sup>8)</sup>。このため予報接種が推奨されるが従来実施されていた23価ワクチン（ニューモバックス<sup>®</sup>）は国内の起炎菌の約80%をカバーしているものの感染予防効果は必ずしも十分ではなかった。その後国内では2010年に結合型7価ワクチン（プレベナー<sup>®</sup>）が発売され、より免疫効果を高めることが可能になった。このワクチン接種開始時期に関しては種々の報告があり、EBMTでは移植後3ヶ月と9ヶ月とでランダムイズ試験を行って比較した結果、同等の結果が得られた<sup>9)</sup>。また欧米では7価ワクチン接種

後に23価ワクチンを接種する予防接種スケジュールもある。

#### b) 造血細胞移植患者に対する接種

##### i) 接種時期

移植後の重症感染症を回避する目的で移植後1年をめぐりに接種することが望ましいがEBMTでは移植後3~6ヶ月での接種も実施されており、本邦でも今後その実施時期につき検討すべきと考えられる。

##### ii) 接種量および接種回数

0.5 mlを1ヶ月間隔で3回、その1年後に追加接種0.5 mlを1回接種。

#### c) 過去の接種報告例

上記の他、小児の血縁および非血縁者間同種造血細胞移植53例に対して7価ワクチンを接種した結果、93%に感染防御効果が得られるレベルの抗体価上昇が認められたと報告されている<sup>10)</sup>。

#### 2) インフルエンザ菌b型ワクチン

##### a) 概要

インフルエンザ菌は肺炎球菌と同様に莢膜多糖体を有するため乳幼児や移植後早期は抗体産生が得られにくく重症感染症の起炎菌となりうる。本ワクチンはインフルエンザ菌のaからfまでの6種の菌型の内、臨床的に重要なb型菌（Haemophilus influenzae type b, Hib）の莢膜多糖体とキャリア蛋白（破傷風トキソイド）とを結合させてより抗原性を高めた結合型ワクチン

ンである。本邦ではアクトヒブ® (ActHIB) の商品名で発売されている。

b) 造血細胞移植患者に対する接種

i) 接種時期

移植後 6~12 ヶ月以降

ii) 接種量及び接種回数

0.5 ml を 2 ないし 3 回

c) 過去の接種報告例

i) 小児および成人の同種および自家骨髄移植患者に対して移植後 3 ヶ月から 4 回接種, 6 ヶ月から 3 回接種, 12 ヶ月から 2 回接種の 3 群に分けて抗体価の上昇を測定した結果, 前 2 者において 12 ヶ月時接種後の時点での感染防御効果のある抗体価の上昇が認められた<sup>11)</sup>, ため欧米では移植後 6 ヶ月時点での接種開始が実施されている。

ii) 同種及び自家移植が実施された 43 例の小児及び成人に対して本ワクチンを移植後 24 ヶ月に 1 回接種した群では 18 例中 10 名 (56%) に, また 12 ヶ月と 24 ヶ月後の 2 回接種した群においては 15 例中 12 例 (80%) において感染防止効果のある抗体価の上昇が認められた<sup>12)</sup>ため 2 回以上の接種が望ましい。

3) インフルエンザウイルスワクチン

a) 概要

インフルエンザウイルスは急性上気道炎から時に下気道感染を引き起こし, 造血細胞移植患者においても時に重症化する例がみられる。このインフルエンザウイルスには従来の季節型およびその変異型である 2009 年から世界的に流行した新型 (2009 Influenza A/H1N1) にそれぞれの特徴があるが後者においては季節性インフルエンザと比較して死亡率は同等であったものの下気道感染および低酸素血症が高率であり<sup>13)</sup>, 高齢であることが下気道感染, 呼吸管理, および死亡率に有意に影響していたと報告されている<sup>14)</sup>。

b) 造血細胞移植患者への予防接種

i) 接種時期

移植後 6 ヶ月以上経た初冬期

ii) 接種量および接種回数

接種量は健常人と同量で 4 週間間隔で 2 回接種

c) 過去の接種報告例

造血細胞移植患者 82 例に対して新型インフルエンザワクチンを接種した結果, 51% に抗体価上昇がみられたが移植後年数が長いほど高い抗体価の上昇が認められた。またリツキシマブ投与例では免疫能獲得が不良であった<sup>15)</sup>。予防接種後の有意な抗体価上昇のため

には 2 回の接種が必要と報告されている<sup>16)</sup>。

4) 麻疹

a) 概要

麻疹は発熱, 発疹およびカタル症状を呈しながら時に巨細胞性肺炎や脳炎を併発して重篤化することもあり, 未だに治療薬が存在しないため予防接種が唯一の感染防御の手段である。国内では数年から 10 年毎に大流行があり, 国内での 2001 年の流行時には移植施設に対して調査を行った結果, 174 施設で 37 例が麻疹に罹患し, 内 3 例が間質性肺炎で死亡したと報告された<sup>17)</sup>。

b) 造血細胞移植患者への予防接種

i) 接種時期

原則として移植後 2 年を経て免疫学的回復が得られた時点

ii) 接種量および接種回数

0.5 ml を 1 回 (抗体価上昇が得られない場合は再接種)

c) 過去の接種報告例

i) 同種および自家移植後の小児 79 例に対して MMR (麻疹, 風疹, おたふくかぜ) の予防接種を施行した結果, 46% で抗体価が上昇し, 移植後 15 ヶ月以上経た症例において有意な抗体価の上昇が確認された<sup>18)</sup>。

ii) ブラジルのサンパウロでの麻疹流行時造血細胞移植後の 8 例が罹患したが全員治癒したとしている。またこの際, 移植後の 61 例に対して緊急接種を施行した結果, 接種前に抗体価陰性であった 9 例全例において抗体価の上昇が見られた<sup>19)</sup>。

5) ジフテリア, 百日咳, 破傷風, 不活化ポリオワクチン

a) 概要

従来のいわゆる「三混」と呼ばれるジフテリア・百日咳・破傷風の三種混合ワクチン (DPT) に加えて新たに不活化ポリオワクチン (IPV, イモバックスポリオ®) が 2012 年に認可されると同時にそれを加えた四種混合ワクチンが上梓された (DPT-IPV, テトラビック®, クアトロバック®)。

b) 造血細胞移植患者への接種

i) 接種時期

三混に関しては移植後 6~12 ヶ月以降に初回接種を行い, その後約 1 ヶ月間隔で 2 回接種する。不活化ポリオワクチンは国内では導入後間もないでの造血細胞移植患者への接種経験が少ないが欧米では移

**Table 2** Evaluation of antibody response after vaccination<sup>22)</sup>

Method	Measles	Rubella	Mumps	Zoster	Perstusis
HI	≥×8*	Male: ≥×16	≥×8.0*	—	ELISA PT≥10EU/ml FHA≥5EU/ml
		Female: ≥×32			
NT	≥×4	—	—	≥×4*	
PA	≥×128-×256	—	—	—	
ELISA/IgG	>8.0*	≥8.0*	≥6.0	≥6.0	
IAHA	—	—	—	≥×2	

Bold letters shows the valuable titers for the prevention of infection and \* shows the advisory titer

植後6～12ヶ月後に約1ヶ月間隔で3回接種されている。

ii) 接種量

三混は0.5 mlを皮下注し、10歳以上では初回0.1 mlとするが副反応がなければ以降は適宜増量する。イモバックスの投与量は0.5 mlである。

上記を混合した四混に関しても同様に接種経験が少ないので健常児に対する接種状況にて判断する。副反応に関しては三混および不活化ポリオワクチンでは局所症状や発熱が主であるが後者では稀にギランバレー症候群やADEM (acute disseminated encephalomyelitis) が認められる。

c) 過去の接種報告例

ジフテリアおよび破傷風トキソイド：イタリアにおいて5～17歳のサラセミア患者23例に対して造血細胞移植後に3回の接種を施行した結果、防御に十分な抗体価がジフテリアトキソイドに対しては86%（接種前は17%）、破傷風トキソイドに対しては100%（接種前は48%）の症例に得られた<sup>20)</sup>。また不活化ポリオワクチンを成人造血細胞移植の45例に対して3回接種した結果、ほぼ全例に防御可能な抗体価が得られたと報告されている<sup>21)</sup>。

**6. 接種前後の抗体価の判定**

予防接種を行うにあたってはその前後で抗体価の測定を行うことが望ましい。この抗体価の評価方法に関しては必ずしも一定の見解がないが日本造血細胞移植学会の予防接種ガイドラインではTable 2に示すように予防接種の種類ごとに測定法と共にその値が記されている<sup>22)</sup>。なおその測定法としてELISAでは免疫の有無は測定できるものの感染防御の判定には適さない。またHIは風疹以外では感度が悪く免疫があっても陰性になる場合もあるため検査法として選択しない。

**7. 接種後の副反応および健康被害に対する救済措置**

予防接種の副反応については個々の製剤の添付文書を参考にすべきであるが基本的に弱毒生ワクチンでは接種したワクチン株による感染症状が主体であり、不活化ワクチンにおいては接種部位の局所症状およびアレルギー反応の頻度が高い。いずれにしてもこれまで造血細胞移植患者に接種した場合に重篤な副反応が出現したという報告は文献的には明らかではないが個々の症例に応じて適切に対応することが求められる。

なお基本的に現行の予防接種法においては予防接種による健康被害に対する救済（補償）がなされるのは9種の定期接種（BCG、ポリオ、ジフテリア、破傷風、百日せき、麻しん、風しん、日本脳炎、インフルエンザ）のみであるが、定期接種以外の予防接種、例えば造血細胞移植後の接種のようにいわゆる予防接種要注意者に対する接種は任意接種であり、重篤な副反応が出現した場合は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）法による「医薬品副作用被害救済制度」（[http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/fukusayo\\_dl/](http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/fukusayo_dl/)）による救済の対象となる可能性がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarström V, et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1994; **84**: 657-663.
- 2) Pauksen K, Duraj V, Ljungman P, et al. Immunity to and

- immunization against measles, rubella and mumps in patients after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1992; **9**: 427-432.
- 3) Ljungman P, Engelhard D, de la Cámara R, et al. Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2005; **35**: 737-746.
  - 4) U.S. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. (<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4910.pdf>). Accessed 2013 July 3.
  - 5) Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis.* 2007; **44**: 635-642.
  - 6) Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine.* 2011; **29**: 2825-2833
  - 7) 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**: 109-117.
  - 8) Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation (IDWP-EBMT). Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol.* 2002; **117**: 444-450.
  - 9) Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009; **48**: 1392-1401.
  - 10) Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *J Clin Immunol.* 1995; **15**: 137-144.
  - 11) 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**: 735-741.
  - 12) Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant patients. *Transplantation.* 1994; **57**: 677-684.
  - 13) Choi SM, Boudreaault AA, Xie H, Englund JA, Corey L, Boeckh M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2011; **117**: 5050-5056.
  - 14) Ljungman P, de la Camara R, Perez-Bercoff L, et al. Infectious Diseases Working Party, European Group for Blood and Marrow Transplantation; Infectious Complications Subcommittee, Spanish Group of Haematopoietic Stem-cell Transplantation. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica.* 2011; **96**: 1231-1235.
  - 15) Issa NC, Marty FM, Gagne LS, et al. Seroprotective titers against 2009 H1N1 influenza A virus after vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; **17**: 434-438.
  - 16) de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica.* 2011; **96**: 307-314.
  - 17) 東英一. 造血細胞移植後の麻疹発症に関する全国調査 全年齢層で急増する麻疹による高い死亡率 [抄録]. 第 25 回日本造血細胞移植学会抄録集. 2002; 148.
  - 18) Shaw PJ, Bleakley M, Burgess M. Safety of early immunization against measles/mumps/rubella after bone marrow transplantation. *Blood.* 2002; **99**: 3486.
  - 19) Machado CM, Gonçalves FB, Pannuti CS, Dulley FL, de Souza VA. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. *Blood.* 2002; **99**: 83-87.
  - 20) Ljungman P, Aschan J, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, Winiarski J, Ringdén O. Long-term immunity to poliovirus after vaccination of allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2004; **34**: 1067-1069.
  - 21) Parkkali T, Stenvik M, Ruutu T, et al. Randomized comparison of early and late vaccination with inactivated poliovirus vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1997; **20**: 663-638.
  - 22) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン 予防接種 (<http://www.jshct.com/guideline/pdf/2008yobousesshu.pdf>). Accessed 2013 July 3.