

HIV感染者のための ワクチンガイドライン

ver.1

2023年7月

一般社団法人 日本エイズ学会
ワクチン接種勧奨のためのガイドライン作成委員会

目次

1.	COVID-19	5
2.	インフルエンザ	12
3.	肺炎球菌	14
4.	A型肝炎	17
5.	B型肝炎	20
6.	ヒトパピローマウイルス (HPV)	24
7.	带状疱疹	26
8.	水痘	30
9.	麻疹	33
10.	風疹	36
11.	流行性耳下腺炎	39
12-1.	<海外渡航時のワクチン> コレラ	41
12-2.	<海外渡航時のワクチン> 腸チフス	43
12-3.	<海外渡航時のワクチン> 黄熱 (Yellow Fever)	45
12-4.	<海外渡航時のワクチン> 狂犬病	47
12-5.	<海外渡航時のワクチン> 髄膜炎菌	50
13.	<小児 HIV 感染者のワクチン(1)> 不活化ワクチン	52
14.	<小児 HIV 感染者のワクチン(2)> 弱毒生ワクチン	56
15.	エムボックス	60

序文

かつては致死的であった HIV 感染症は、1997 年以降の抗ウイルス治療（ART: Anti-retroviral therapy）の劇的な進歩により生命予後が劇的に改善している。適切な ART を継続的に行う事で免疫機能の回復・維持が得られるため、現在では生命予後はもちろんの事、非 HIV 感染者とほとんど変わらない日常生活を送る事ができる「慢性疾患」に位置づけられるに至っている。

一方で、長期間の ART を行っても、HIV 感染により損なわれた免疫能は、感染前と完全に同程度まで回復するわけではなく、ART 後の CD4 陽性 T 細胞数の回復の程度により、非 HIV 感染者と比較した免疫能は、依然として脆弱な状態である。その点を鑑みると、HIV 感染者の長期予後を考える上では、ART による免疫能の回復のみならず、その後の適切な時期に利用可能なワクチン接種を積極的に行う事で、各種病原体に対する特異的免疫を強化する事が非常に重要であるといえよう。しかしながら、これまで我が国において、HIV 感染者に対するワクチン接種が十分積極的に行われてきたかと問われるならば、「不十分であった」と評価されるべきかもしれない。

このような現状を踏まえ、この度、日本エイズ学会で「ワクチン接種勧奨のためのガイドライン作成委員会」が発足され、「HIV 感染者のためのワクチンガイドライン」を作成する事になった。特にこの数年で、COVID-19 やエムボックスなど、新たに大きな問題となった感染症に対しては HIV 感染者の抵抗性が脆弱である可能性があるため、現時点でのエビデンスは不十分である事を認識しつつも、今回のガイドラインの項目として取り上げる事とした。

今回は初版であり、かつ迅速性を重んじて現時点ではエビデンス不十分な項目も取り上げた事もあり、項目によっては今後大きな改定を要する部分が多々あるかと考えている。是非、本ガイドラインをご一読いただき、読者からのご批判、ご指摘などをいただいた上で、今後も適宜、必要な改訂を行っていきたいと考えている。

本ガイドラインが臨床現場において活用され、HIV 感染者のワクチン接種が積極的に行われ、HIV 診療に少しでも貢献する事ができれば、作成委員会の委員一同の望外の喜びである。

2023 年 7 月

一般社団法人日本エイズ学会

ワクチン接種勧奨のためのガイドライン作成委員会

委員長 照屋 勝治

●推奨度とエビデンスレベルの設定基準

推奨の強さ	推奨のエビデンスの質
A: 強く推奨	I: 臨床的エンドポイントおよび / または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が 1 件以上
B: 中程度の推奨	II: 適切にデザインされた非無作為化試験、長期の臨床成績を追跡した観察コホート研究、相対的生物学的使用能・同等性試験、もしくは無作為化された薬剤変更比較試験からのデータ
C: 任意	III: 専門家の見解

一般社団法人日本エイズ学会
ワクチン接種勧奨のためのガイドライン作成委員会

- 委員長
照屋 勝治 (国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター)
- 副委員長
渡邊 大 (大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部)
- 委員 (五十音順)
金澤 晶雄 (順天堂大学医学部 総合診療科学講座)
木内 英 (東京医科大学病院 臨床検査医学分野)
古賀 道子 (東京大学医科学研究所附属病院 感染免疫内科)
武内 世生 (高知大学教育研究部 医療学系 医学教育部門)
田中 瑞恵 (国立国際医療研究センター病院 小児科)
谷口 俊文 (千葉大学医学部附属病院 感染症内科・感染制御部)
内藤 俊夫 (順天堂大学医学部 総合診療科学講座)
中本 貴人 (国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター)
水島 大輔 (国立国際医療研究センター病院 エイズ治療・研究開発センター)
吉村 幸浩 (横浜市立市民病院 感染症内科)

(作成委員会の利益相反)

日本エイズ学会利益相反規程に基づき、企業・組織・団体から何らかの報酬を得たかを申告した。

対象期間は過去 3 年間(2020 年 1 月 1 日～2022 年 12 月 31 日)以内とした。

照屋勝治は塩野義製薬株式会社、ヴィーブヘルスケア株式会社から講演料を受けている。

渡邊大はヴィーブヘルスケア株式会社から講演料を受けている。

2023 年 7 月 一般社団法人日本エイズ学会

COVID-19

Executive summary

- ・ ワクチン接種は国内の最新のガイドラインや推奨に従う形で行う (AIII)。
- ・ 推奨されるワクチンの種類や接種間隔などが数か月単位で変化するため、常に国内の最新のガイドラインを参照すべきである (AIII)。
- ・ HIV 感染は COVID-19 の独立した重症化リスクである。HIV 感染者では抗 HIV 療法 (ART)の有無や、CD4 数、HIV ウイルス量にかかわらず、COVID-19 ワクチンの積極的接種が推奨される (AII)。
- ・ HIV 感染者における COVID-19 ワクチンの効果は非 HIV 感染者と比較して低い可能性がある(AII)。特に ART によるウイルス抑制が得られていない症例や、CD4<500/ μ L の低値例で、その可能性が示唆されている。
- ・ mRNA ワクチンの心筋炎、心外膜炎リスクの絶対リスクは自然感染と比較しても非常に低いが、ファイザーワクチンと比較したモデルナワクチンの本有害事象の相対リスクは、特に 40 歳未満の男性で有意に高い。供給状況によりワクチンの選択が可能な場合には、本リスクに関する十分な情報提供を行う事を推奨する (CIII)。
- ・ 3 回目接種以降の booster 接種についても、CD4 数や HIV ウイルス量にかかわらず、特に CD4 が低値の免疫不全宿主については有益性が高い可能性がある。現時点で、少なくとも 4 回目 (2nd booter)までの接種を推奨する (AIII)。
- ・ HIV 感染小児における COVID-19 ワクチンについても、重症化阻止効果が期待できる可能性がある (BIII)。

Literature review

1. 日本の COVID-19 ワクチンの接種状況

COVID-19 ワクチンは日本においては 2021 年 2 月 17 日より接種が開始され、2023 年 6 月 25 日時点で、全人口の 77.54% (65 歳以上の 92.50%) が 2 回接種を完了し、全人口の 68.73% (65 歳以上の 91.39%) は booster 接種 (3 回目) およびそれ以上の接種が完了している¹⁾。

このワクチン接種が国内における疾患負担をどの程度軽減したかを試算した報告²⁾では、確定症例 (2021 年 3 月 3 日～11 月 30 日) および COVID-19 関連死亡例 (2021 年 3 月 24 日～11 月 30 日) について分析を行い、主にデルタ波による第 5 波において、ワクチン接種が SARS-CoV-2 感染を 564,596 例 (95%CI : 477,020-657,525)、死亡を 18,622 人 (6522-33,762) 減少させたと推定している。

このような高いワクチン接種率にも関わらず、ワクチンで誘導される中和抗体からの逃避能を持つ変異株へ優勢株が次々に変化してきている事、血中の中和抗体価は接種後数か月の単位で急速に減弱する事、日本国内では自然感染による免疫獲得者が欧米諸国と比較して少ない事などの複数の要因が考えられるが、本稿執筆の 2023 年 6 月時点でも発症者の急増が見られており、地域により差はあるが医療逼迫のリス

クをもたらしている。一方で、発症者の急増にも関わらず、COVID-19 関連の重症者数および死亡者数については、低値で維持できている点からは、ワクチン接種の有効性 (重症化阻止) が示されていると考えられる。

これまでの日本国内におけるワクチン接種は主として、当初はファイザーワクチン (BNT162b2) およびモデルナワクチン (mRNA-1273) の 2 種の mRNA ワクチンのみで行われてきたが、その後にウイルスベクターワクチン 2 種 (アストラゼネカ ChAdOx1-nCoV-19、ヤンセン ファーマ AD26. COV2.S) および組み換え蛋白質ワクチン (ノババックス NVXCoV2373) が使用可能になっている。これに加え、booster 接種のみを接種対象として、2022 年 9 月 12 日に 2 種の BA.1 対応 2 価ワクチン (ファイザー、モデルナ)、BA.4/5 対応 2 価ワクチンもファイザー (2022 年 10 月 5 日)、モデルナ (2022 年 11 月 1 日) が承認された。

2023 年 6 月現在で、日本国内において 5 種のワクチン開発が進められており³⁾、今後も新規ワクチンが登場してくると見込まれている。有害事象や有効性を含むワクチンに関する新知見や、今後の流行変異株の変化によって、ワクチン戦略はこれからも大きく変化する可能性がある。常に最新のガイドライン⁴⁾を参照する事が重要である。

2. HIV 感染者における COVID-19 の臨床的予後について

HIV 感染者の非感染者と比較した COVID-19 罹患後の臨床的予後については、変わらないとする報告から予後不良であるとする報告までであるが、抗 HIV 療法(ART)の有無や、ウイルス学的治療成功の有無、流行地域における医療水準や医療アクセスの違い、経済水準の違いなど複数の交絡因子があるため、HIV 感染症単独のリスクの評価が難しいためと思われる。パンデミック初期のケースシリーズでは、HIV 感染者の予後は非感染者と変わらないとする報告が多かったが、その後は HIV 感染者、特に CD4 低値例における予後不良を示す報告が多くなってきており、現時点では HIV 感染者は予後不良因子である事でコンセンサスが得られつつある。

24 か国のデータを含む、WHO の Global Clinical Platform における大規模試験において、HIV 感染は COVID-19 の重症化の独立したリスク因子であったと報告されている⁵⁾。2021 年 4 月 29 日時点における、HIV 感染状況および COVID-19 症例の臨床情報が得られたデータから、入院患者の 9.2%(15,522/168,649)が HIV 感染者で、そのうち 96.1%はアフリカ地域の症例であった。平均年齢は 45.5 歳で 37.1%が男性であり、91.8%で ART による治療が行われていた。入院時に重症(severe/ critical)だったのは 36.2%で、severe 症例の 89.8%が 65 歳以下の比較的若年者であった。解析の結果、HIV 感染は aOR 1.13(1.09-1.17)で独立した重症化(severe/ critical)のリスク因子であり、入院後の死亡率についても HIV 感染は独立したリスク因子となっていた(aOR 1.30, 1.24-1.36)。

米国で行われた多施設検討⁶⁾では、2020 年 4 月 1 日から 7 月 1 日の期間に診断された HIV 感染合併 COVID-19 患者 286 例が解析され、CD4>500/ μ L の患者と比較した ICU 管理、人工呼吸器管理、死亡の複合エンドポイントのリスクは、CD4<200/ μ L の患者では 3 倍程度有意に高く、その関連は ART により治療成功している場合でも認められていた。

HIV 感染者の COVID-19 については、パンデミックの初期より抗 HIV 薬の抗 SARS-CoV-2 に対する効果の有無についての議論があった。現時点までの検討では、抗 HIV 薬の COVID-19 治療薬としての有用性については否定的な結果となっている。しかしながら、TDF 内服者は TAF やその他の核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)内服者よりも COVID-19 による入院リスクが低いとする観察研究がある⁷⁾。Veterans Aging Cohort Study において、2020 年 2 月から 2021 年 10 月の間に、18 歳以上かつウイルス学的コントロールが良好で、過去 12 カ月以内に CD4 や HIV ウイルス量(VL)の測定がなされており、過去の COVID-19 の罹患やワクチン接種歴のない 20,494 人の患者を対象としたコホート研究を行い、ART レジメン別に SARS-CoV-2 感染、COVID-19 関連入院および関連 ICU 入院の比較を行った。その結果、TAF/FTC と比較した SARS-CoV-2 感染の 18 カ月推定リスク比(95%CI)は、TDF/FTC が 0.65(0.43-0.89)、ABC/3TC が 1.00(0.85-1.18)、その他の NRTIs が 0.87(0.70-1.04)だった。入院リスクはそれぞれ 0.43(0.07-0.87)、1.09(0.79-1.48)、

1.21(0.88-1.62)、ICU 入室リスクも TDF/FTC で最も低かったが、推定値の算出は出来なかった。以上の結果は、TDF/FTC の重症化阻止作用を示唆するものである。しかしながら、本検討は RCT ではなく、baseline の腎機能が TDF/FTC 群のほうが他の群よりも有意に保たれている事が、重要な交絡因子になっている可能性がある点に注意が必要である。

3. HIV 感染を含む免疫不全者における COVID-19 ワクチンの有効性

CD4 数が減少している HIV 感染者においては、理論的にあらゆるワクチンについて免疫賦与効果の減弱が予想され、COVID-19 ワクチンである mRNA ワクチンに対する反応性についても、非感染者と比較して低い可能性が高い。

HIV 感染者の mRNA ワクチンの効果を検討した報告⁸⁾では、単回投与で誘導される中和抗体価は個人差が大きく、特に CD4<200/ μ L の症例で減弱していた。しかし、ART で治療成功している 14 例(5 例ファイザー、9 例モデルナ)に対して 2 回接種を行った検討⁹⁾では、誘導された抗 RBD 抗体は非感染者と同等のレベルだった。12 人の HIV 感染者と 17 人の非 HIV 感染者のファイザーワクチン 2 回投与の反応性を見た検討¹⁰⁾でも、両群の中和抗体価と T 細胞応答性は同等だったと報告されている。

HIV 感染者および非感染者の各群 90 人を対象とした、ファイザーワクチン 2 回接種後の抗 spike 抗体価を比較した検討¹¹⁾では、両群で年齢、BMI、併存疾患の有意差はなく、HIV 感染者群は全例 ART が行われていた。86%が VL<50 copies/mL、CD4 数の中央値は 565/ μ L(280-723)で、49%の症例が ART 前の nadir CD4<200/ μ L だった。接種前に既感染だった症例等を除外した抗体陽転化率は HIV 感染者群で 98.7%(78/79)、非 HIV 感染者群で 100%(82/82)であり、抗体価の比較でも有意に非 HIV 感染者群が高値だった(1613 vs 2192 IU/mL, p=0.0012)。接種時の VL \leq 50 copies/mL(n=69)の患者では、VL>50 copies/mL(n=10)よりも抗 spike 抗体価は有意に高値(p=0.048)であり、接種時の CD4 数、ART 期間、併存疾患、BMI、CD4/8 比では差は見られなかった。ワクチン接種後の VL の blip は 1 例も見られなかった。

ワクチン接種後のブレイクスルー感染リスクを比較した検討でも、HIV 感染者が非 HIV 感染者と比較して、ワクチンによる免疫賦与効果が若干劣り、その効果が CD4 数依存性である事が示唆されている。2021 年 6 月 30 日までにワクチン 2 回接種済みの HIV 患者を、年齢、人種/民族、性別、ワクチン接種日でマッチさせた 2~3 人の非 HIV 患者と比較し、ブレイクスルー感染を主要アウトカムとして 2021 年 12 月 31 日まで観察した大規模な検討¹²⁾がある。対象患者数は 113,994 人で、そのうち HIV 患者 33,029 人、非 HIV 患者が 80,965 人であった。その結果、ブレイクスルー感染リスクは HIV 患者で有意に高く(aHR 1.28, 95%CI 1.19-1.37)、モデルナワクチン接種はファイザーワクチン接種と比較してリスクの低下と関連していた(aHR 0.66, 0.57-0.77)。ファイザーワクチン

による booster 接種はブレイクスルー感染を低下させていた (aHR 0.71, 0.58–0.88)。CD4>500/ μ L はブレイクスルー感染リスクの低さと関連しているという結果だった。

一方で、ART により CD4 数の一定の回復が得られている場合には、ワクチン応答性が非感染者とほぼ同等まで回復している可能性も示唆されている。Woldemeskel らは、mRNA ワクチンを 2 回接種した 41~60 歳の 8 例の HIV 患者(全例 BNT162b2)と、21~60 歳の 25 例の非 HIV 患者(1 例の mRNA-1273、残りは BNT162b2)について、投与 2 週間および 6 か月後の抗 S 抗体価と T 細胞応答性を比較検討した¹³⁾。その結果、6 か月時点で各抗体価の経時的減少が見られたものの、T 細胞応答性は保たれており、その動態はいずれも両群で全く差はなく、ワクチン効果の持続期間も同等である可能性が示唆された。ただし本検討における HIV 患者群は全例 ART が成功しており、CD4 数も全例が高値(中央値 1044/ μ L, range 468–1420)であることから、全 HIV 患者に本エビデンスを一般化する事は出来ない点には注意が必要である。HIV 感染者と非 HIV 感染者の比較はアデノウイルスベクターワクチン(アストラゼネカ)でも検討¹⁴⁾されており、ここでも検討対象となった HIV 感染者の CD4 数の中央値は 694/ μ L と高値例が対象となっているが、6 か月時点の中和抗体価および T 細胞応答性は両群で同等という結果であった。

HIV 以外の他の免疫不全患者でも、mRNA ワクチンの効果が減弱しているという報告が複数ある。関節リウマチ(RA)患者においては、メトトレキサート(MTX)が投与されている患者での抗体誘導能の低下が報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。その効果減弱は高齢患者においてのみ認められ、ワクチン接種後 10~14 日のみ MTX を中断する事で、効果を回復させる事が報告されている^{18,19)}。Booster 接種後の抗 RBD 抗体も MTX 投与群では有意に低値だった²⁰⁾。炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎など)を有する 280 人の booster 接種後の効果を 72 人の健常人と比較した報告²¹⁾では、多変量解析で幾何学平均 RBD 抗体濃度比は抗 TNF 抗体製剤である infliximab 使用者が 0.15(95%CI 0.11–0.21)、JAK 阻害薬である tofacitinib 使用者が 0.52(0.31–0.87)、thiopurine 使用者が 0.69(0.51–0.95)で有意に低く、抗 IL-12/23 抗体である ustekinumab 使用者(0.64, 0.39–1.06)や $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体である vedolizumab 使用者(0.84, 0.54–1.30)では有意な差はなかった。

HIV を含む免疫不全者に対するワクチン効果の複数の検討は、中和抗体価や T 細胞応答性などの指標において、健常人と比較して低下している可能性を示唆している。一方で、最も重要な臨床的有効性としての、重症化率や死亡率減少効果などの検討はまだ十分に行われているとはいえない。各種ワクチンによる免疫獲得率が低い事が既知である透析患者において、ワクチン接種が重症化リスクを低下させたという報告がある。香港の電子カルテデータを用い、透析患者を含む推定 CCr<60mL/min/1.73m² の患者を対象に、ファイザーワクチン 2 回接種群 27,129 人、CoronaVac(シノバック、不活化全粒子ワクチン(日本未承認))2 回接種群 47,640 人、非ワク

チン接種群 28,374 人を対象とした後ろ向きコホート研究が行われた²²⁾。その結果、ファイザーワクチンおよび CoronaVac はそれぞれ、入院リスクを 64%、44%、死亡リスクを 86%、70%有意に低下させたという結果だった。

以上、現時点までの検討結果を合わせて総合的に考えると、特に CD4 数低値例におけるさらなる知見が求められるものの、HIV 感染者であっても ART による治療が成功している場合には、2 回のワクチンシリーズと必要なタイミングでの booster 接種を継続して免疫を維持する事で、非 HIV 感染者とほぼ同等のワクチン効果を得られる可能性は十分に高いと考えられ、少なくとも 4 回目(2nd booster)までの接種を推奨する(AIII)。

4. 若年男性で高い mRNA ワクチンの心筋炎の有害事象について

mRNA ワクチンであるモデルナワクチンおよびファイザーワクチンは両者ともに心筋炎、心外膜炎、心筋心外膜炎の有害事象がある事が知られているが、そのリスクは前者で有意に高い。British Columbia COVID-19 Cohort の 300 万人以上を対象とした、2 回目のワクチン接種後 21 日以内の入院または救急受診時の心筋炎、心膜炎、心筋炎の診断を比較した大規模検討²³⁾では、100 万接種あたりのモデルナワクチン vs ファイザーワクチンは、心筋炎が 35.6 vs 12.6、心外膜炎が 22.9 vs 9.4 であり、モデルナワクチンのファイザーワクチンと比較した aOR は心筋炎が 2.78(95%CI : 1.67–4.62)、心外膜炎が 2.42(1.31–4.46)、心筋心外膜炎が 2.63(1.76–3.93)といずれも有意に高かった。サブグループ解析ではこの両者の差異は、40 歳未満(18~39 歳)あるいは男性の場合でのみ有意という結果だった。

一方で、心筋炎はワクチン以外の多彩な原因でも起こっており、バックグラウンドの発生率と比較した場合の絶対リスクは高くない。ワクチンの初回接種から 28 日間の心筋炎リスクの推定値は、100 万回接種につき、アストラゼネカワクチンで 2 件、ファイザーワクチンで 1 件、モデルナワクチンで 6 件の増加であり、モデルナワクチン 2 回接種後 28 日間ではさらに 10 件の増加が見られたが、SARS-CoV-2 の自然感染後 28 日間の心筋炎リスクは 100 万人につき 40 人だったという報告がある²⁴⁾。ただし、ここでも年齢別のサブグループ解析では、mRNA ワクチンによる心筋炎リスク増加は 40 歳未満のみで認められるという結果だった。

Booster 接種後の心筋炎リスクについても報告が出始めており²⁵⁾、ファイザーワクチン 100 万回接種あたりのリスクは、初回接種で 1.52(1.24–1.85)、2 回接種で 1.57(1.28–1.92)、booster 接種で 1.72(1.33–2.22)であり、booster 接種におけるリスクの有意な上昇あるいは低下は見られていなかった。モデルナワクチン接種後の心筋炎リスクは 2 回接種後が最も高く(11.76, 7.25–19.08)、booster 接種後のリスク上昇も見られていたが 2 回目と比較した上昇は見られていなかった(2.64, 1.25–5.58)。一方で、ワクチン接種前後の SARS-CoV-2 感染による心筋炎リスクはそれぞれ 11.14(8.64v14.36)、5.97(4.54–7.87)であり、ワクチン接種

後には自然感染による心筋炎発症リスクの有意な低下が見られていた。Booster 接種においても、40 歳未満の男性ではモデルナワクチン booster 接種は自然感染よりも心筋炎リスクが高く(97 vs 16)、女性の場合には同等(7 vs 8)という結果となっていた。この結果は、ワクチンによる心筋炎リスクは SARS-CoV-2 への自然感染と比較すると低く、特に 40 歳以上の場合には、ワクチン接種のメリットがはるかに大きい事を示していると思われる。

以上の知見を踏まえた上で、日本国内における HIV 感染者には若年男性のグループを多く含むことも考慮し、本ガイドラインでは、特に 40 歳未満の男性においてワクチン種が選択可能な場合には、本リスクに関する十分な情報提供を行う事を推奨する(CIII)。ただし、モデルナワクチンであっても、SARS-CoV-2 の自然感染と比較した心筋炎発症の絶対リスクは低い。HIV 感染者において特にワクチン接種後の心筋炎の有害事象が多いというデータも現時点で存在しない点に留意する。

5. 追加接種(booster 接種)について

SARS-CoV-2 は感染伝播を繰り返しながら spike 領域を中心に変異を繰り返し、登場する新たな変異株は従来型で作成されたワクチンによる誘導中和抗体を逃避するため、感染予防効果の減弱が見られている。ところが重症化阻止効果については、現時点でもかなりの程度で保たれている事も分かっている。

米国の退役軍人健康管理局での治療歴のある集団を対象に、ワクチンの初回接種と追加接種(booster 接種)後における重症 COVID-19 関連疾患の発生率を評価した、後ろ向きコホート研究²⁶⁾がある。解析対象は約 160 万例であり、男性が 91.8%、68.4%が 65 歳以上で年齢の中央値は 71 歳(IQR 61-76)だった。Booster 接種後の入院または死亡の発生率は、ファイザーワクチン 3 回、モデルナワクチン 3 回、ヤンセンワクチン 2 回の 3 群で全く差が見られなかった。一方で、免疫不全宿主の場合には、booster 接種後でも非免疫不全宿主より重症化率が有意に高く、その傾向はどのワクチンの組み合わせでも同等に見られた。これは免疫不全宿主における、3 回以上の booster 接種が有用性を示唆していると考えられる。

2nd booster(4 回接種)の有用性についても、シンガポールの高齢者集団を対象とした検討²⁷⁾で示されている。同国は 2022 年 7 月には BA.5 が優勢株となったために患者数の再増加が見られていた。2022 年 4 月より 1st booster を終了した 80 歳以上や高齢者施設居住者、重症化リスクを持つ人を対象にファイザーワクチンあるいはモデルナワクチンによる 2nd booster が開始された。比較対照(n=39,936)は 4 回目の接種を受けていない 3 回接種者(1st booster のみ)とし、年齢、性別、民族、住居形態に基づいて 1 対 1 の割合でマッチングさせ、2nd booster 接種者(n=40,030)と比較された。その結果、2nd booster を受けた群は 1st booster のみの群よりも、症候性 SARS-CoV-2 感染、COVID-19 関連入院、および重症化のリスクが有意に低く、予防効果の推定値はそれぞれ 22.2%(95% CI 19.6-24.7)、55.0%(51.8-58.3))および

63.0%(56.3-68.5)と推定された。その効果は 2 か月間では減弱傾向を認めなかった。

オミクロン株に対する booster 接種の効果について、2021 年 1 月から 2022 年 7 月の間に米国の複数の病院、救急部、または緊急医療センターで COVID 様疾患の治療を受けた約 90 万人の成人の CDC データを用いた報告²⁸⁾がある。1st booster 接種後の 4 か月間は COVID-19 関連入院に対する予防効果は 86%以上に上昇したが、6 か月後には 40%を下回っていた。この低下はすべてのサブグループで見られていたが、特に免疫不全宿主で顕著であった。4 回接種(2nd booster)後は、入院に対する VE は 50~64 歳で 57%、65 歳以上では 73%まで回復していた。

これまでに得られている結果からは、少なくとも従来株の mRNA ワクチンを用いた場合、65 歳以上や免疫不全宿主においては、1st booster 接種の 6 か月後程度で 2nd booster を接種する事の有用性を支持していると考えられる。米国 CDC は中等度以上の免疫不全者は COVID-19 の重症化や死亡のリスクが高いとし、ワクチン接種完了後の booster 接種を推奨しており、mRNA ワクチンを用いる場合 1st booster は 2 回目接種から 4 か月以上、2nd booster は 3 回目接種から 2 か月以上の間隔での接種を推奨している。ただし、HIV 感染者では、CD4<200/ μ L、AIDS 指標疾患発症者、有症状の進行例がこれに該当するとしている²⁹⁾。

以上より、本ガイドラインでは全 HIV 感染者について、少なくとも 4 回目(2nd booster)までの接種を推奨する(AIII)。

6. 小児における COVID-19 ワクチン接種について

一般に小児の COVID-19 の重症化リスクは低いが、米国では 2022 年 11 月時点で 1800 人以上の小児が死亡しており、うち約 600 人が 5 歳未満であると報告されている³⁰⁾。HIV 感染小児の重症化リスクに関する検討はまだないが、非感染小児よりも重症化リスクは高いと想定するのが妥当であると考えられる。HIV 感染小児における COVID-19 ワクチンについても、重症化阻止効果が期待できる可能性がある(BIII)。

感染規模が拡大した場合には、小児の感染リスクは、集団生活の機会の多さや感染対策遵守の難しさを考慮すると、関連リスクは成人よりも高い可能性があり、重症化リスクは無視できるレベルとは考えにくい。

小児のワクチンの有効性については、2022 年 11 月時点で十分なエビデンスがあるとは言えないが、現時点までの報告では従来型 mRNA ワクチンの場合にはファイザーおよびモデルナとも、感染予防効果は限られている一方で、重症化阻止効果は保たれているという結果になっている。

生後 6 か月から 5 歳の小児を対象に、28 日間隔でモデルナワクチン 25 μ g を 2 回投与した検討³¹⁾では、成人への 100 μ g の 2 回投与と同等の中和抗体価の上昇が確認され、オミクロン株に対する感染予防効果は 2~5 歳で 36.8%(95%CI 12.5- 54.0)、6~23 か月で 50.6%(21.4-68.6)だった。カタールで行われたオミクロン株に対するファイザーワクチンの予防効果の検討³²⁾では、12~14 歳の感染予防効果は 35.6%、15~17 歳ではわずか 20.9%という結果

だった。モデルナワクチンについても³³⁾、オミクロン株に対する小児の感染阻止効果は2~5歳で36.8%、6~23か月児で50.6%と従来株と比較して明らかな低下が見られていた。

ただし、従来型ワクチンの2回接種でも、オミクロン株感染に対する重症化阻止効果については、やはり高値で保たれている可能性が高い。5~11歳児におけるオミクロン株に対するファイザーワクチンの有効性について、シンガポールにおける全国規模のコホート研究が報告されている³⁴⁾。2022年1月21日から2022年4月8日までの期間で5~11歳の小児におけるオミクロン株に対するファイザーワクチンの部分接種(1回)および完全接種(2回)の有効性を推定した。対象は255,936例(ワクチン未接種20%、一部接種12%、完全接種68%)だった。対象期間中に53,429件の感染例、288件の入院例があり、死亡例はなかった。PCR陽性感染確定に対するワクチンの予防効果は、部分接種で24%、完全接種で65%だった。入院に対する予防効果は、完全接種が83%、部分接種が42%であり、その差は有意だった。一方で、感染予防効果は完全接種後7~14日で49%から、60日後には26%と急速な減弱が見られていた。

小児特有の重篤な合併症であるMIS-C(小児COVID-19関連多系統炎症性症候群)の予防効果についても、5~18歳を対象とした検討³⁵⁾において、従来型ファイザーワクチンが、5~11歳で78%、12~18歳で90%減少させ、株別ではデルタ株で94%、オミクロン株で78%の減少が見られたと報告されている。

引用文献

- 1) デジタル庁、新型コロナワクチンの接種状況 available at URL: <https://info.vrs.digital.go.jp/dashboard/>
- 2) Taishi Kayano, Misaki Sasanami, Tetsuro Kobayashi, Yura K Ko, Kanako Otani, Motoi Suzuki 2, Hiroshi Nishiura. Number of averted COVID-19 cases and deaths attributable to reduced risk in vaccinated individuals in Japan. *Lancet Reg Health West Pac* . 2022 Nov;28:100571. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100571. Epub 2022 Aug 11.
- 3) 厚生労働省、開発状況について、available at URL: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-nitsuite/bunya/0000121431_00223.html
- 4) 日本感染症学会、COVID-19 ワクチンに関する提言 available at URL: https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=43
- 5) Global Clinical Platform for COVID-19, Clinical features and prognostic factors of COVID-19 in people living with HIV hospitalized with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection. 15 JULY 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342697/WHO-2019-nCoV-Clinical-HIV-2021.1-eng.pdf>
- 6) Dima Dandachi, Grant Geiger, Mary W Montgomery, Savannah Karmen-Tuohy, Mojgan Golzy, Annukka A R Antar, Josep M Llibre, Maraya Camazine, Alberto Díaz-De Santiago, Philip M Carlucci, Ioannis M Zacharioudakis, Joseph Rahimian 9, Celestine N Wanjalla, Jihad Slim, Folasade Arinze, Ann Marie Porreca Kratz, Joyce L Jones, Shital M Patel, Ellen Kitchell, Adero Francis, Manoj Ray, David E Koren, John W Baddley, Brannon Hill, Paul E Sax, Jeremy Chow. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients With Human Immunodeficiency Virus and Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 73:e1964-e1972: 2021.
- 7) Guilin Li, Lesley S Park, Sara Lodi, Roger W Logan, Emily J Cartwright, Lydia Aoun-Barakat, Juan P Casas, Barbra A Dickerman, Christopher T Rentsch, Amy C Justice, Miguel A Hernán. Tenofovir disoproxil fumarate and coronavirus disease 2019 outcomes in men with HIV. *AIDS* 36:1689-1696: 2022.
- 8) Jake A Ruddy, Brian J Boyarsky, William A Werbel, Justin R Bailey, Andrew H Karaba, Jacqueline M Garonzik-Wang, Dorry L Segev, Christine M Durand. Safety and antibody response to the first dose of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 messenger RNA vaccine in persons with HIV. *AIDS* 35:1872-1874: 2021.
- 9) Jake A Ruddy, Brian J Boyarsky, Justin R Bailey, Andrew H Karaba, Jacqueline M Garonzik-Wang, Dorry L Segev, Christine M Durand, William A Werbel. Safety and antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in persons with HIV. *AIDS* 35:2399-2401.: 2021.
- 10) Bezawit A Woldemeskel, Andrew H Karaba, Caroline C Garliss, Evan J Beck, Kristy H Wang, Oliver Laeyendecker, Andrea L Cox, Joel N Blankson. The BNT162b2 mRNA Vaccine Elicits Robust Humoral and Cellular Immune Responses in People Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin Infect Dis* 74:1268-1270: 2022.
- 11) Xinling Xu, Jan Vesterbacka, Soo Aleman, Piotr Nowak, COVAXID Study Group. High seroconversion rate after vaccination with mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 among people with HIV - but HIV viremia matters?. *AIDS* 36:479-481: 2022.
- 12) Sally B Coburn, Elizabeth Humes, Raynell Lang, Cameron Stewart, Brenna C Hogan, Kelly A Gebo, Sonia Napravnik, Jessie K Edwards, Lindsay E Browne, Lesley S Park, Amy C Justice, Kirsha S Gordon, Michael A Horberg, Julia M Certa, Eric Watson, Celeena R Jefferson, Michael J Silverberg, Jacek Skarbinski, Wendy A Leyden, Carolyn F Williams, Keri N Althoff, Corona-Infectious-Virus Epidemiology Team (CIVETs) of the NA-ACCORD of IeDEA. Analysis of Postvaccination Breakthrough COVID-19 Infections Among Adults With HIV in the United States. *JAMA Netw Open* 5:e2215934: 2022.
- 13) Bezawit A Woldemeskel, Andrew H Karaba, Caroline C Garliss, Evan J Beck, Tihitina Y Aytenfisu, Trevor S Johnston, Oliver Laeyendecker, Andrea L Cox, Joel N Blankson. Decay of coronavirus disease 2019 mRNA vaccine-induced immunity in people with HIV. *AIDS* 36:1315-1317: 2022.

- 14) Ane Ogbe, Matthew Pace, Mustapha Bittaye, Timothy Tipoe, Sandra Adele, Jasmini Alagaratnam, Parvinder K Aley, M Azim Ansari, Anna Bara, Samantha Broadhead, Anthony Brown, Helen Brown, Federica Cappuccini, Paola Cinardo, Wanwisa Dejnirattisai, Katie J Ewer, Henry Fok, Pedro M Folegatti, Jamie Fowler, Leila Godfrey, Anna L Goodman, Bethany Jackson, Daniel Jenkin, Mathew Jones, Stephanie Longet, Rebecca A Makinson, Natalie G Marchevsky, Moncy Mathew, Andrea Mazzella, Yama F Mujadidi, Lucia Parolini, Claire Petersen, Emma Plested, Katrina M Pollock, Thurkka Rajeswaran, Maheshi N Ramasamy, Sarah Rhead, Hannah Robinson, Nicola Robinson, Helen Sanders, Sonia Serrano, Tom Tipton, Anele Waters, Panagiota Zacharopoulou, Eleanor Barnes, Susanna Dunachie, Philip Goulder, Paul Klenerman, Gavin R Screaton, Alan Winston, Adrian Vs Hill, Sarah C Gilbert, Miles Carroll, Andrew J Pollard, Sarah Fidler, Julie Fox, Teresa Lambe, John Frater. Durability of ChAdOx1 nCoV-19 vaccination in people living with HIV. *JCI Insight* 7:e157031: 2022.
- 15) Feuchtenberger M, Kovacs MS, Eder A, et al. Methotrexate significantly reduces the humoral vaccination response against SARS-CoV-2 in older but not younger patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 42:959-966: 2022.
- 16) Haberman RH, Herati R, Simon D, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 80:1339-1344: 2021.
- 17) Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 80:1317-21:2021.
- 18) Araujo CSR, Medeiros-Ribeiro AC, Saad CGS, et al. Two-Week methotrexate discontinuation in patients with rheumatoid arthritis vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 81:889-97:2022.
- 19) Abhishek A, Boyton RJ, Peckham N, et al. Effect of a 2-week interruption in methotrexate treatment versus continued treatment on COVID-19 booster vaccine immunity in adults with inflammatory conditions (VROOM study): a randomised, open label, superiority trial. *Lancet Respir Med* 10:840-50:2022.
- 20) David Stahl, Carola Tho Pesch, Carolin Brück, Ruth L Esser, Jan Thiele, Veronica Di Cristanziano, David M Kofler. Reduced humoral response to a third dose (booster) of SARS-CoV-2 mRNA vaccines by concomitant methotrexate therapy in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* 8: e002632. 2022.
- 21) James L Alexander, Zhigang Liu, Diana Muñoz Sandoval, Catherine Reynolds, Hajir Ibraheim, Sulak Anandabaskaran, Aamir Saifuddin, Rocio Castro Seoane, Nikhil Anand, Rachel Nice, Claire Bewshea, Andrea D'Mello, Laura Constable, Gareth R Jones, Sharmili Balrajah, Francesca Fiorentino, Shaji Sebastian, Peter M Irving, Lucy C Hicks, Horace R T Williams, Alexandra J Kent, Rachel Linger, Miles Parkes, Klaartje Kok, Kamal V Patel, Julian P Teare, Daniel M Altmann, James R Goodhand, Ailsa L Hart, Charlie W Lees, Rosemary J Boyton, Nicholas A Kennedy, Tariq Ahmad, Nick Powell, VIP study investigators. COVID-19 vaccine-induced antibody and T-cell responses in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease after the third vaccine dose (VIP): a multicentre, prospective, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7:1005-1015: 2022.
- 22) Franco Wing Tak Cheng, Min Fan, Carlos King Ho Wong, Celine Sze Ling Chui, Francisco Tsz Tsun Lai, Xue Li, Eric Yuk Fai Wan, Sydney Chi Wai Tang, Esther Wai Yin Chan, Ian Chi Kei Wong. The effectiveness and safety of mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) COVID-19 vaccines among individuals with chronic kidney diseases. *Kidney Int* 102: 922-925:2022.
- 23) Zaeema Naveed, Julia Li, James Wilton, Michelle Spencer, Monika Naus, Héctor A Velásquez García, Jeffrey C Kwong, Caren Rose, Michael Otterstatter, Naveed Z Janjua, Canadian Immunization Research Network (CIRN) Provincial Collaborative Network (PCN) Investigators. Comparative Risk of Myocarditis/Pericarditis Following Second Doses of BNT162b2 and mRNA-1273 Coronavirus Vaccines. *J Am Coll Cardiol* 80: 1900-1908, 2022.
- 24) Martina Patone, Xue W Mei, Lahiru Handunnetth, Sharon Dixon, Francesco Zaccardi, Manu Shankar-Hari, Peter Watkinson, Kamlesh Khunti, Anthony Harnden, Carol A C Coupland, Keith M Channon, Nicholas L Mills, Aziz Sheikh, Julia Hippisley-Cox. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 28:410-422:2022.
- 25) Martina Patone, Xue W Mei, Lahiru Handunnetthi, Sharon Dixon, Francesco Zaccardi, Manu Shankar-Hari, Peter Watkinson, Kamlesh Khunt, Anthony Harnden, Carol A C Coupland, Keith M Channon, Nicholas L Mills, Aziz Sheikh, Julia Hippisley-Cox. Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation* 146:743-754: 2022.
- 26) J Daniel Kelly, Samuel Leonard, Katherine J Hoggatt, W John Boscardin, Emily N Lum, Tristan A Moss-Vazquez, Raul Andino, Joseph K Wong, Amy Byers, Dawn M Bravata, Phyllis C Tien, Salomeh Keyhani. Incidence of Severe COVID-19 Illness Following Vaccination and Booster With BNT162b2, mRNA-1273, and Ad26.COV2.S Vaccines. *JAMA* 328:1427-1437: 2022.
- 27) Celine Y Tan, Calvin J Chiew, Vernon J Lee, Benjamin Ong, David Chien Lye, Kelvin Bryan Tan. Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 mRNA Vaccine Against Omicron Variant Among Elderly People in Singapore. *Ann Intern Med* . 2022 Sep 13;M22-2042.doi:

- 10.7326/M22-2042. Online ahead of print.
- 28) Jill M Ferdinands, Suchitra Rao, Brian E Dixon, Patrick K Mitchell, Malini B DeSilva, Stephanie A Irving, Ned Lewis, Karthik Natarajan, Edward Stenehjem, Shaun J Grannis, Jungmi Han, Charlene McEvoy, Toan C Ong, Allison L Naleway, Sarah E Reese, Peter J Embi, Kristin Dascomb, Nicola P Klein, Eric P Griggs, I-Chia Liao, Duck-Hye Yang, William F Fadel, Nancy Grisel, Kristin Goddard, Palak Patel, Kempapura Murthy, Rebecca Birch, Nimish R Valvi, Julie Arndorfer, Ousseny Zerbo, Monica Dickerson, Chandni Raiyani, Jeremiah Williams, Catherine H Bozio, Lenee Blanton, Ruth Link-Gelles, Michelle A Barron, Manjusha Gaglani, Mark G Thompson, Bruce Fireman. Waning of vaccine effectiveness against moderate and severe covid-19 among adults in the US from the VISION network: test negative, case-control study. *BMJ* . 2022 Oct 3;379:e072141. doi: 10.1136/bmj-2022-072141.
 - 29) CDC, COVID-19 Vaccines for People Who Are Moderately or Severely Immunocompromised. available at URL; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>
 - 30) Demographic Trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. available at URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>
 - 31) Evan J Anderson, C Buddy Creech, Vladimir Berthaud, Arin Piramzadian, Kimball A Johnson, Marcus Zervos, Fredric Garner, Carl Griffin, Khozema Palanpurwala, Mark Turner, Jeffrey Gerber, Richard L Bennett, Kashif Ali, Madhavi Ampajwala, Gary Berman, Jennifer Nayak, Carey Chronis, Barbara Rizzardi, William J Muller, Christopher A Smith, George Fuchs, Daniel Hsia, Joanne E Tomassin, Dianne DeLucia, Caroline Reuter, Barbara Kuter, Xiaoping Zhao, Weiping Deng, Honghong Zhou, Daniela Ramirez Schrempp, Kelly Hautzinger, Bethany Girard, Karen Slobod, Roderick McPhee, Rolando Pajon, Anne Aunins, Rituparna Das, Jacqueline M Mille, Sabine Schnyder Ghamloush, KidCOVE Study Group. Evaluation of mRNA-1273 Vaccine in Children 6 Months to 5 Years of Age. *N Engl J Med* 387:1673-1687: 2022.
 - 32) Hiam Chemaitelly, Sawsan AlMukdad, Houssein H Ayoub, Heba N Altarawneh, Peter Coyle, Patrick Tang, Hadi M Yassine, Hebah A Al-Khatib, Maria K Smatti, Mohammad R Hasan, Zaina Al-Kanaani, Einas Al-Kuwari, Andrew Jeremijenko, Anvar H Kaleeckal, Ali N Latif, Riyazuddin M Shaik, Hanan F Abdul-Rahim, Gheyath K Nasrallah, Mohamed G Al-Kuwari, Hamad E Al-Romaihi, Adeel A Butt, Mohamed H Al-Thani, Abdullatif Al-Khal, Roberto Bertollini, Laith J Abu-Raddad. Covid-19 Vaccine Protection among Children and Adolescents in Qatar. *N Engl J Med* 387:1865-1876: 2022.
 - 33) Evan J Anderson, C Buddy Creech, Vladimir Berthaud, Arin Piramzadian, Kimball A Johnson, Marcus Zervos, Fredric Garner, Carl Griffin, Khozema Palanpurwala, Mark Turner, Jeffrey Gerber, Richard L Bennett, Kashif Ali, Madhavi Ampajwala, Gary Berman, Jennifer Nayak, Carey Chronis, Barbara Rizzardi, William J Muller, Christopher A Smith, George Fuchs, Daniel Hsia, Joanne E Tomassini, Dianne DeLucia, Caroline Reuter, Barbara Kuter, Xiaoping Zhao, Weiping Deng, Honghong Zhou, Daniela Ramirez Schrempp, Kelly Hautzinger, Bethany Girard, Karen Slobod, Roderick McPhee, Rolando Pajon, Anne Aunins, Rituparna Das, Jacqueline M Miller, Sabine Schnyder Ghamloush, KidCOVE Study Group. Evaluation of mRNA-1273 Vaccine in Children 6 Months to 5 Years of Age. *N Engl J Med* 387:1673-1687: 2022.
 - 34) Sharon H X Tan, Alex R Cook, Derrick Heng, Benjamin Ong, David C Lye, Kelvin B Tan. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 387:525-532: 2022.
 - 35) Laura D Zambrano, Margaret M Newhams, Samantha M Olson, Natasha B Halasa, Ashley M Price, Amber O Orzel, Cameron C Young, Julie A Boom, Leila C Sahni, Aline B Maddux, Katherine E Bline, Satoshi Kamidani, Keiko M Tarquinio, Kathleen Chiotos, Jennifer E Schuster, Melissa L Cullimore, Sabrina M Heidemann, Charlotte V Hobbs, Ryan A Nofziger, Pia S Panaraj, Melissa A Cameron, Tracie C Walker, Stephanie P Schwartz, Kelly N Michelson, Bria M Coates, Heidi R Flori, Elizabeth H Mack, Laura Smallcomb, Shira J Gertz, Samina S Bhumbra, Tamara T Bradford, Emily R Levy, Michele Kong, Katherine Irby, Natalie Z Cvijanovich, Matt S Zinter, Cindy Bowens, Hillary Crandall, Janet R Hume, Manish M Patel, Angela P Campbell, Adrienne G Randolph, Overcoming COVID-19 Investigators. BNT162b2 mRNA Vaccination Against COVID-19 is Associated with Decreased Likelihood of Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children Ages 5-18 Years. *Clin Infect Dis* . 2022 Aug 4;ciac637. doi: 10.1093/cid/ciac637. Online ahead of print

インフルエンザワクチン

Executive summary

- すべての成人 HIV 感染者への年 1 回のインフルエンザワクチン接種を推奨する (AI)。
- 成人 HIV 感染者のインフルエンザワクチンの 2 回目追加接種は一律には推奨しない (BII)。

Literature review

1. HIV 感染者とインフルエンザ発症、重症化リスク

HIV 感染者のインフルエンザの重症化率や死亡率は ART 療法の普及とともに減少傾向であるが、依然健常者に対して高い^{1, 2)}、という報告と重症化率について健常者との有意差は認めないというデータがある³⁾。

2. インフルエンザワクチンの効果と接種方法

日本国内では 4 価不活化インフルエンザワクチン、経鼻弱毒生ワクチンが使用可能である。経鼻弱毒生ワクチンは HIV 感染者への安全性の検証は十分ではなく、HIV 感染者への接種は推奨されない。

4 価不活化インフルエンザワクチンは HIV 感染者においては 60 歳以上 65 歳未満で免疫の機能に重度の障害がある (身体障害者手帳 1 級) または 65 歳以上の成人が定期接種の対象となっている。

HIV 感染者におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体価上昇は健常者と比べて差がないとする報告⁴⁾も一部あるが、研究間の母集団の CD4 数に大きく依存すると考えられている。他の免疫原性を比較した研究で HIV 感染者はインフルエンザワクチン接種後の抗体反応の低下を認めており^{5, 6)} CD4 低値の症例や AIDS 発症者でその傾向は顕著であった⁷⁾。

臨床効果の検討では HIV 感染者における 3 価インフルエンザワクチンの RCT では接種により 75.5% の罹患予防効果を得られた⁸⁾。またメタアナリシスでも HIV 感染者へのインフルエンザワクチン接種後のインフルエンザ発症の相対リスク減少は 66% と推定されている⁹⁾。国内の報告ではインフルエンザワクチン接種後感染者の非接種 HIV 感染者と比較した相対リスクは 0.29 であった¹⁰⁾。

免疫応答が得られにくい HIV 感染者において接種方法や投与量の調整による最適な接種方法についても検討されている。HIV 感染者においてインフルエンザワクチンの 2 回目の追加接種を検討した研究では、1 回目接種で抗体上昇を得られなかった感染者の中で追加接種の効果に乏しかった¹¹⁾。現時点では HIV 感染のみを根拠としたインフルエンザワクチンの 2 回目接種は推奨されていない。HIV 感染者へのランダム化比較試験においては高容量インフルエンザワクチンは低用

量インフルエンザワクチンに対して臨床的に有意な抗体価上昇は認めなかったという報告⁶⁾と、有効性を認める報告⁷⁾が相反しており、結論はついていない。またインフルエンザワクチンの皮内注射 (承認外の投与方法) と筋肉注射を比較したランダム化比較試験では皮内注射における抗体反応の有意な上昇は認めなかった¹²⁾。

海外ガイドラインでは U.S. Department of Health and Human Services¹³⁾、European AIDS clinical society (EACS)¹⁴⁾ がそれぞれ、インフルエンザワクチンの年 1 回の接種を推奨している。インフルエンザワクチン接種による抗体獲得まで 2 週間程度の期間が推定されるため、冬季に流行する日本においては遅くとも 11 月中に接種を完了しておくことが望ましい。

引用文献

- 1) Cohen C, Moyes J, Tempia S, Groom M, Walaza S, Pretorius M, Dawood H, Chhagan M, Haffejee S, Variava E, Kahn K, Tshangela A, von Gottberg A, Wolter N, Cohen AL, Kgomong B, Venter M, Madhi SA. Severe influenza-associated respiratory infection in high HIV prevalence setting, South Africa, 2009-2011. *Emerg Infect Dis.* 19:1766-74, 2013.
- 2) Cohen C, Simonsen L, Sample J, Kang JW, Miller M, Madhi SA, Campsmith M, Viboud C. Influenza-related mortality among adults aged 25-54 years with AIDS in South Africa and the United States of America. *Clin Infect Dis* 55:996-1003, 2012.
- 3) Peters PJ, Skarbinski J, Louie JK, Jain S; New York City Department of Health Swine Flu Investigation Team; Roland M, Jani SG, Finelli L, Brooks JT. HIV-infected hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (pH1N1)—United States, spring and summer 2009. *Clin Infect Dis* 52 Suppl 1:S183-8, 2011.
- 4) Huang KL, Ruben FL, Rinaldo CR Jr, Kingsley L, Lyter DW, Ho M. Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. *JAMA* 257:2047-50, 1987.
- 5) Amoah S, Mishina M, Praphasiri P, Cao W, Kim JH, Liepkalns JS, Guo Z, Carney PJ, Chang JC, Fernandez

- S, Garg S, Beacham L, Holtz TH, Curlin ME, Dawood F, Olsen SJ, Gangappa S, Stevens J, Sambhara S. Standard-Dose Intradermal Influenza Vaccine Elicits Cellular Immune Responses Similar to Those of Intramuscular Vaccine in Men With and Those Without HIV Infection. *J Infect Dis* 220:743-751,2019.
- 6) Hakim H, Allison KJ, Van de Velde LA, Tang L, Sun Y, Flynn PM, McCullers JA. Immunogenicity and safety of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine compared to standard-dose vaccine in children and young adults with cancer or HIV infection. *Vaccine* 34:3141-3148,2016.
 - 7) McKittrick N, Frank I, Jacobson JM, White CJ, Kim D, Kappes R, DiGiorgio C, Kenney T, Boyer J, Tebas P. Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons: a single-center, parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 158:19-26,2013.
 - 8) Madhi SA, Maskew M, Koen A, Kuwanda L, Besselaar TG, Naidoo D, Cohen C, Valette M, Cutland CL, Sanne I. Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus: double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety. *Clin Infect Dis* 52:128-37,2011.
 - 9) Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 9:57-61,2008.
 - 10) Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M, Kikuchi Y, Takahashi T, Kimura S, Oka S; HIV/Influenza Vaccine Study Team. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39:167-73,2005.
 - 11) Miotti PG, Nelson KE, Dallabetta GA, Farzadegan H, Margolick J, Clements ML. The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine. *JAMA* 262:779-83,1989.
 - 12) Garg S, Thongcharoen P, Praphasiri P, Chitwarakorn A, Sathirapanya P, Fernandez S, Rungrojcharoenkit K, Chonwattana W, Mock PA, Sukwicha W, Katz JM, Widdowson MA, Curlin ME, Gibbons RV, Holtz TH, Dawood FS, Olsen SJ. Randomized Controlled Trial to Compare Immunogenicity of Standard-Dose Intramuscular Versus Intradermal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in HIV-Infected Men Who Have Sex With Men in Bangkok, Thailand. *Clin Infect Dis*. 62:383-391,2016.
 - 13) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Available at URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en>
 - 14) EACS Guidelines ver11.1, October 2022. available at URL: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>

肺炎球菌

Executive summary

- ・成人 HIV 感染者は全例において肺炎球菌ワクチン接種が推奨される (AI)。
- ・CD4 数に関わらず、PCV13/PCV15 を初回接種に選択する PCV13/PCV15-PPSV23 連続接種が望ましい (AI)。
- ・追加接種は 8 週以上間隔をあけて PPSV23 接種を行う。(AI)ただし CD4 \leq 200/ μ L の HIV 感染者では CD4 $>$ 200/ μ L までの上昇を確認してから追加接種を検討してもよい(BIII)。
- ・条件を満たした 65 歳以上の感染者においては公費助成を利用した PPSV23 接種を検討する (CIII)。
- ・PPSV23 既接種者では、日本感染症学会と日本呼吸器学会の合同委員会の「65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方」も参考してワクチン接種のスケジュールを検討する (CIII)。

Literature review

1. HIV 感染者と肺炎球菌リスク

市中肺炎は HIV 感染症の細菌感染症の中で最も頻度が高く、CD4 低値、血中ウイルス量高値が発症リスクとなり^{1,2)}、HIV 感染者の死亡原因の 20%³⁾、院内死亡の 50%を占めている⁴⁾。特に肺炎球菌は市中肺炎の重要な起因菌である。ART の普及により肺炎球菌感染症の罹患率、重症化率は低下傾向にあるものの、HIV 感染者の肺炎球菌疾患リスクは未感染者に比べて 10~60 倍のリスクがあり、CD4 \geq 500/ μ L の感染者においても発生率は有意に高い⁵⁾。また、死亡率は最大 25%程度と報告されている⁶⁾。

同様に、ART 療法の普及により HIV 感染者の侵襲性肺炎球菌感染症は減少傾向にある⁷⁾。しかしながら、ART 療法中の HIV 感染者における侵襲性肺炎球菌感染症は一般人口に対して 4.5 倍の発生率を認め⁸⁾、再発率は 8%-25%と報告されている⁹⁾。

2. 肺炎球菌ワクチンと接種方法

肺炎球菌は血清型のサブタイプは 90 種以上あり、そのうち 23 種類に対して予防効果がある 23 価肺炎球菌莢膜多糖類ワクチン (PPSV23: 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, ニューモバックス®) とそれぞれ 13 種類、15 種類に対して効果がある 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13: 13-valent Pneumococcal conjugate vaccine, プレベナー®)、15 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV15: 15-valent Pneumococcal conjugate vaccine, バクニューバンス®) が国内で使用可能である。

HIV 感染者への臨床的な PPSV23 の有効性は報告により相反している。これは感染者の免疫状態の異質性が最も影響していると考えられる。HIV 感染者において PPSV23 接種後

の下気道感染症が優位に減少したという報告や¹⁾、肺炎球菌感染症の予防的な効果を認めた複数の研究^{2,10,11)}の一方で、予防効果を認めなかったという報告もある^{12,13)}。ウガンダの研究では PPSV23 接種後の侵襲性肺炎球菌感染症の減少は認めなかった一方で、調整後の全肺炎の罹患率が増加した¹⁴⁾。ただし、結果の解釈として交絡因子の影響の可能性が指摘されている。また PCV7 は HIV 感染者の肺炎球菌感染の 2 次予防においてワクチン血清型による再発を 74%予防した¹⁵⁾。

肺炎球菌ワクチン追加接種の研究の多くは免疫原性を評価している。PCV が PPSV に優先して接種が優先されている背景として PCV の免疫原性が PPSV に比して高いと推定されていることが挙げられる。

PCV7 初回接種 4 週後の PPSV23 の追加接種群 PPSV23 の単回接種群を比較した RCT では、追加接種群が有意に高い血清抗体上昇を得られた¹⁶⁾。一方 HIV 感染者への PCV13 接種後の PPSV23 の追加接種のコホート研究でも有意な血清抗体上昇を認めたものの、感染防御への十分な抗体産生を得られた HIV 感染者は少数であった¹⁷⁾。HIV 感染者の PCV7 と PPSV23 の免疫原性を比較したケースコントロールスタディでは有意に PCV7 接種群で血清抗体価の上昇がみられた¹⁸⁾。

PCV15-PPSV の HIV 感染者への連続接種の研究では大部分が ART 療法によってコントロールされている HIV 感染者において PCV15 は PCV13 と同様の忍容性があり、15 種類の血清型についての抗体化の上昇が確認された¹⁹⁾。

海外ガイドラインでは U.S. Department of Health and Human Services²⁰⁾は肺炎球菌ワクチン接種歴のないすべての感染者へ PCV13/PCV15 の接種を推奨している。また CD4 \geq 200/ μ L の HIV 感染者においては最低 8 週間の間隔をあけて PPSV23 の追加接種を推奨している。CD4 $<$ 200/ μ L の HIV 感染者では CD4 \geq 200/ μ L までの上昇を確認してか

ら追加接種を検討してもよいとしている。また 65 歳未満の成人では PPSV23 の初回接種から 5 年以上経過しており、生涯 3 回以上の接種がない場合は、PPSV23 の再接種を検討するとしている。

欧州エイズ学会 (EACS : European AIDS clinical society) ²¹⁾ のガイドラインでは PPSV23 の接種済みの感染者も含めたすべての HIV 感染者に PCV13/PCV15 の接種を推奨している。EACS では追加接種についての推奨はないが、欧米の一部のガイドラインでは PCV13/PCV15 の接種 2 か月後に PPSV23 の接種を推奨していると言及がある。国内では PPSV23 の定期接種を基軸とした接種案が提唱されているが、免疫不全者についての詳細な接種スケジュールについては言及されていない ²²⁾。

PPSV23 は日本では 65 歳以上 (5 の倍数の年齢時) または 60 歳から 65 歳で基礎疾患がある感染者において定期接種を 1 度だけ公費助成で受けることが可能となっている。経済的な理由から肺炎球菌ワクチンに消極的である HIV 感染者でも、上記の条件に該当する場合は積極的に活用を検討する。

また今後国内でも、HIV 感染者においては PCV13→PCV15 に置き換わると考えられる。

引用文献

- 1) Lamas CC, Coelho LE, Grinsztejn BJ, Veloso VG. Community-acquired lower respiratory tract infections in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: predictors in a contemporary cohort study. *Infection* 45:801-809,2017.
- 2) Rodriguez-Barradas MC, Goulet J, Brown S, Goetz MB, Rimland D, Simberkoff MS, Crothers K, Justice AC. Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study. *Clin Infect Dis* 46:1093-100,2008.
- 3) Kim JH, Psevdo G Jr, Gonzalez E, Singh S, Kilayko MC, Sharp V. All-cause mortality in hospitalized HIV-infected patients at an acute tertiary care hospital with a comprehensive outpatient HIV care program in New York City in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Infection*. 41:545-51,2013.
- 4) Báez-Saldaña R, Villafuerte-García A, Cruz-Hervert P, Delgado-Sánchez G, Ferreyra-Reyes L, Ferreira-Guerrero E, Mongua-Rodríguez N, Montero-Campos R, Melchor-Romero A, García-García L. Association between Highly Active Antiretroviral Therapy and Type of Infectious Respiratory Disease and All-Cause In-Hospital Mortality in Patients with HIV/AIDS: A Case Series. *PLoS One* 10:e0138115,2015.
- 5) Garcia Garrido HM, Mak AMR, Wit FWNM, Wong GWM, Knol MJ, Volvaard A, Tanck MWT, Van Der Ende A, Grobusch MP, Goorhuis A. Incidence and Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease and Community-acquired Pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals in a High-income Setting. *Clin Infect Dis* 71:41-50,2020.
- 6) van Aalst M, Lötsch F, Spijker R, van der Meer JTM, Langendam MW, Goorhuis A, Grobusch MP, de Bree GJ. Incidence of invasive pneumococcal disease in immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 24:89-100,2018.
- 7) Grau I, Pallares R, Tubau F, Schulze MH, Llopis F, Podzamczar D, Liñares J, Gudiol F; Spanish Pneumococcal Infection Study Network (G03/103). Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 165:1533-40,2005.
- 8) Kirwan PD, Amin-Chowdhury Z, Croxford SE, Shepard C, Fry N, Delpech VC, Ladhani SN. Invasive Pneumococcal Disease in People With Human Immunodeficiency Virus in England, 1999-2017. *Clin Infect Dis* 73:91-100,2021.
- 9) Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, Hopewell PC. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med* 117:314-24,1992.
- 10) Gebo KA, Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 173:857-62,1996.
- 11) Breiman RF, Keller DW, Phelan MA, Sniadack DH, Stephens DS, Rimland D, Farley MM, Schuchat A, Reingold AL. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 160:2633-8,2000.
- 12) Veras MA, Enanoria WT, Castilho EA, Reingold AL. Effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine among HIV-infected persons in Brazil: a case control study. *BMC Infect Dis* 7:119,2007.
- 13) Barry PM, Zetola N, Keruly JC, Moore RD, Gebo KA, Lucas GM. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990-2003. *AIDS* 20:437-44,2006.
- 14) French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, Moore M, Antvelink D, Mulder D, Janoff EN, Whitworth J, Gilks CF. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 355:2106-11,2000.
- 15) French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H, Mwaiponya M, Zijlstra EE, Molyneux ME, Gilks CF. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *Malawi Med J* 28:115-122,2016.
- 16) Lesprit P, Pédrone G, Molina JM, Goujard C, Girard PM, Sarrazin N, Katlama C, Yéni P, Morineau P, Del-fraissy JF, Chêne G, Lévy Y; ANRS 114-Pneumovac Study Group. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS* 21:2425-34,2007.
- 17) Garcia Garrido HM, Schnyder JL, Haydari B, Volvaard AM, Tanck MWT, de Bree GJ, Meek B, Grobusch MP,

- Goorhuis A. Immunogenicity of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in people living with HIV on combination antiretroviral therapy. *Int J Antimicrob Agents* 60:106629,2022.
- 18) Lu CL, Hung CC, Chuang YC, Liu WC, Su CT, Su YC, Chang SF, Chang SY, Chang SC. Serologic response to primary vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine is better than with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Hum Vaccin Immunother* 9:398-404,2013.
- 19) Mohapi L, Pinedo Y, Osiyemi O, Supparatpinyo K, Ratanasuwana W, Molina JM, Dagan R, Tamms G, Sterling T, Zhang Y, Pedley A, Hartzel J, Kan Y, Hurtado K, Musey L, Simon JK, Buchwald UK; V114-018 (PNEUWAY) study group. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. *AIDS* 36:373-382,2022.
- 20) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Available at URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en>
- 21) EACS Guidelines 11,1 Available at URL: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
- 22) 一般社団法人日本呼吸器学会、65 歳以上の成人に対する肺炎球菌ワクチン接種に関する考え方 (第 4 版). Available at URL: <https://www.jrs.or.jp/>

A 型肝炎

Executive summary

- ・ A 型肝炎に対して免疫がない HIV 感染者に A 型肝炎ワクチンの接種を推奨する (A II)。
- ・ A 型肝炎ワクチンの接種前後に IgG 型 HAV 抗体価を測定する (B II)。
- ・ A 型肝炎のリスクが低い者 (女性または小児、性的活動性なし、海外渡航予定なし、危険ドラッグ使用なしが全て該当) には、ワクチン接種をせずに他の予防法についても考慮する (C III)。

Literature review

1. A 型肝炎の疫学

A 型肝炎の流行は、国内外で繰り返し生じている。最近の国内流行は 2018 年に生じており¹⁾、報告された 822 例のうち 91%が男性だった。感染経路は経口感染 (37%) よりも性的接触 (51%) が多かった。男性における性的接触の割合が 56%で、女性における性的接触の割合 (4%) を大きく上回っていた。特に、男性間性的接触は全体の 44%を占めた。A 型肝炎は糞口感染が主な感染経路とされているが、今回は性感染症として流行したことになる。国内における HIV 感染症の感染経路も男性間性的接触 (67%)、異性間性的接触 (14%) であり²⁾、両疾患は同様の感染経路で伝播していることになり、リスクが重複している。また海外では、危険ドラッグ使用も A 型肝炎のリスクに挙げられている^{3,4)}。

A 型肝炎は、年齢の上昇とともに重症度が増し、40 歳以上においては罹患時に入院のリスクがより高いとされている³⁾。HIV 感染者が A 型肝炎を発症した際には、HIV 非感染者と比較して重症化しやすいことは示されていないが^{5,6)}、ベースラインに肝疾患があると (とくに C 型肝炎) 肝不全に陥る危険が高い^{5,7)}。一方で臨床的には、HIV 感染者においてビリルビンが高いとする報告や、ALT が低いとする報告、肝酵素正常化までの期間がより長いとする報告などがあるが、一定しない^{4,5,7,8)}。また、HIV 感染者では A 型肝炎ウイルス血症持続期間が長く、周囲への感染拡大をより起こしやすい可能性が示唆されている^{7,8)}。

2022 年現在、63 歳以下の日本人における A 型肝炎ウイルス (HAV) に対する抗体保有率はほぼゼロと推定される¹⁰⁾。同性間性的接触男性 (MSM) の HIV 感染者においては、国内の単一施設のデータとして HAV 抗体保有率は 16.9%との報告がある¹¹⁾。したがって、国内の若年者は HIV 感染者もふくめて A 型肝炎に対する免疫保有が乏しく、昨今の海外からの人流増加などを考慮すると、国内の HIV 感染者が A 型肝炎に罹患するリスクは高いと判断される。

一方で、国内における A 型肝炎の患者数が多くないことを

考えると、リスクが非常に低い者 (女性または小児、性的活動性なし、海外渡航予定なし、危険ドラッグなしが全て該当) に対しては、井戸水や貝類の非加熱での摂取を控え、偶発的な性的接触時には感染予防に努めるなどのワクチン以外の予防も考慮される (C III)。

2. A 型肝炎ワクチン

エイムゲンは国内で承認されている唯一の A 型肝炎ワクチンで、アジュバント非含有で HAV 抗原を 0.5 μ g 含んでいる¹²⁾。一方、海外で主に用いられているのはアジュバント含有のワクチンである⁴⁾。エイムゲンは、1 回 0.5ml を 2~4 週間間隔で 2 回、初回接種後 24 週間で 1 回それぞれ筋肉注射または皮下注射するのが標準である (3 回接種で 1 シリーズ)。海外のワクチンは、接種回数や接種間隔が異なるので注意する。また、エイムゲンと海外のワクチンの互換性は確認されていないが、交接種によって HAV 抗体価の有意な上昇が得られたとする報告はある¹³⁾。

3. A 型肝炎ワクチンの効果

海外のワクチンでは、ニューヨークの一般小児に対する無作為化比較試験では 100%の予防効果が¹⁴⁾、またタイの一般小児に対する大規模試験においては 94%の予防効果が¹⁵⁾、それぞれ確認されている。

HIV 感染者に対する A 型肝炎ワクチンの発症予防効果についての研究は少ないが、2015 年に台湾で生じたアウトブレイク下において曝露前接種を行った報告がある¹⁶⁾。1533 名の HIV 感染者のうち 1001 名に A 型肝炎ワクチン (HAVRIX または VAQTA) を 6 か月間隔で 2 回接種を行ったところ、非接種者に対する発症予防効果は 96.3%だった。また同研究における HA-IgG 陽転化は、同ワクチン 2 回接種後に 94.5% (per protocol 解析) で、多変量解における抗体陽転化と有意に関連する因子は「若年齢」と「ワクチン接種時血中 HIV-RNA 量未検出」だった。また 2006 年のメタ解析では、458 名の HIV 感染者の A 型肝炎接種後の抗体獲得率は 64%だったが

17)、それ以降の海外の報告においては、80～82%と高い傾向にある¹⁸⁻²⁰⁾。エイムゲンを使用した国内の報告では、免疫獲得率は96～97%と安定して高かった²¹⁻²³⁾。以上より、A型肝炎に対して免疫がないHIV感染者にA型肝炎ワクチンの接種を推奨する(AII)。

HIV感染者では非HIV感染者と比較してワクチンに対する免疫応答が低い可能性があるため、1シリーズのワクチン接種完了後1か月をあけて血中HAV抗体価を測定することが勧められる(BII)。抗体陽転化が得られなければ、ワクチンをもう1シリーズ追加接種することを考慮する^{3,24)}。

なお、感染防御に必要なIgG型HAV抗体価は10 mIU/mL以上とされている^{3,25)}。国内の検査センターで測定できる抗体価はchemiluminescent immunoassay (CLIA)法であり、感染防御に必要な抗体価は明らかでない。

4. 副反応

A型肝炎ワクチンは、世界的に成人・小児とも安全性は非常に高いとされている⁴⁾。局所反応と軽度の全身反応が主な副反応であり、アナフィラキシーなどの重篤な副反応は稀である。HIV感染者のデータは少ないが、非HIV感染者と比較して同頻度でかつ重症度も変わりがなかったという海外の報告がある¹⁸⁾。エイムゲンにおいても、臨床試験において10歳以上の健康人に接種したところ、6.0%に副反応が認められ、主な副反応は全身倦怠感76例(2.8%)、局所の疼痛43例(1.6%)と、安全性に大きな問題は認めなかった。HIV感染者におけるエイムゲンの副反応に関する報告はみられなかった。

5. 効果持続期間

海外では、A型肝炎ワクチン2回接種で陽転化したHIV感染者は5年後において76～88%が陽性^{26,27)}、6～10年後において85%が陽性²⁸⁾だったと報告されている。また、国内の報告では、ワクチン3回接種後中央値3年フォローで80%が陽性を維持していた²²⁾。一旦免疫を獲得した後に抗体価が低下した例への対応はエビデンスが少ないが、低い免疫状態においてA型肝炎に罹患した例の報告がある^{29,30)}。1～2年毎など定期的に抗体価をチェックし、低値の場合にはワクチンの追加接種を考慮する。

6. 小児、妊婦

米国では、1歳以上のHIV陽性小児にA型肝炎ワクチン接種が推奨されている³⁾。ARTによって免疫が回復した後のほうがワクチンへの反応が良いため、差し迫ったリスクが小さければ抗レトロウイルス療法開始後のワクチン接種を考慮する。エイムゲンも、小児への適応が認められている。HIV陽性小児に対するエイムゲン接種の成績は報告が見当たらないが、国内で接種する際は同ワクチンを標準量で3回投与することが妥当と判断される。

HIV陽性妊婦に対しても、米国ではワクチン接種が推奨されている³⁾。HIV陽性妊婦に対するエイムゲン接種成績の報告は見つからない。エイムゲンの添付文書は「妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可

能性のある婦人には接種しないことを原則とし、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。」となっており、流行地への渡航などリスクが高い場合に接種を検討する(CIII)。

引用文献

- 1) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 2012年第1週から2018年第42週までの感染症発生動向調査におけるA型肝炎の報告. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/hepatitis-a-m/hepatitis-a-idwrs/8423-hepa-181120.html>. 22/9/2 アクセス
- 2) 厚生労働省エイズ動向委員会. 令和2(2020)年エイズ発生動向 - 概要 -. <https://apinet.jfap.or.jp/status/japan/data/2020/nepo/r02gaiyo.pdf>. 22/9/2 アクセス
- 3) Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recomm Rep* 69:1-38, 2020.
- 4) World Health Organization (WHO). Immunological Basis for Immunization Series Module 18: Hepatitis A [Internet]. WHO. Retrieved from: <https://www.who.int/publications/i/item/97892516327>. 22/9/3 アクセス.
- 5) Lin KY, Chen GJ, Lee YL, Huang YC, Cheng A, Sun HY, Chang SY, Liu CE, Hung CC. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World J Gastroenterol*. 23:3589-3606, 2017.
- 6) Gallego M, Robles M, Palacios R, Ruiz J, Nuño E, Márquez M, Andrade R, Santos J. Impact of Acute Hepatitis A Virus (HAV) Infection on HIV Viral Load in HIV-Infected Patients and Influence of HIV Infection on Acute HAV Infection. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 10:40-42, 2011.
- 7) Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, Ferraro T, Concia E. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 338:286-290, 1998.
- 8) Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, Yasuoka A, Kimura S, Oka S. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis*. 34:379-385, 2002.
- 9) Chen NY, Liu ZH, Shie SS, Chen TH, Wu TS. Clinical characteristics of acute hepatitis A outbreak in Taiwan, 2015-2016: observations from a tertiary medical center. *BMC Infect Dis*. 17:441, 2017.
- 10) Kiyohara T, Sato T, Totsuka A, Miyamura T, Ito T, Yoneyama T. Shifting seroepidemiology of hepatitis A in Japan, 1973 - 2003. *Microbiol Immunol*. 51:185-191, 2003.
- 11) Koibuchi T, Koga M, Kikuchi T, Horikomi T, Kawamura Y, Lim LA, Adachi E, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Prev-

- alence of Hepatitis A Immunity and Decision-tree Analysis Among Men Who Have Sex With Men and Are Living With Human Immunodeficiency Virus in Tokyo Clin Infect Dis 2020 71(3):473-479,2020
- 12) エイムゲン添付文書. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631340GD1030_4_02/. 2022/9/10 アクセス.
 - 13) Fukushima S, Kiyohara T, Ishii K, Nakano T, Hamada A. Immunogenicity of aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine (Havrix®) administered as a third dose after primary doses of Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine (Aimugen®) for Japanese travelers to endemic countries. *Vaccine*. 35:6412-6415, 2017.
 - 14) A. Werzberger, B. Mensch, B. Kuter, L. Brown, J. Lewis, R. Sitrin, W. Miller, D. Shouval, B. Wiens, G. Calandra, J. Ryan, P. Provost and D. Nalin. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med*. 327:453-457, 1992.
 - 15) Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA, Suntayakorn S, Suknuntapong T, Safary A, Tang DB and Boslego WJ. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA*. 271:1328-1334, 1994.
 - 16) Lin KY, Hsieh SM, Sun HY, Lo YC, Sheng WH, Chuang YC, Cheng A, Pan SC, Chen GJ, Hung CC, Chang SC. Serologic responses and effectiveness of hepatitis A vaccination among human immunodeficiency virus-positive individuals during the outbreak of acute hepatitis A. *Hepatology*. 2018 Jul;68(1):22-31, 2018.
 - 17) Shire NJ, Welge JA, Sherman KE. Efficacy of inactivated hepatitis A vaccine in HIV-infected patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Vaccine*. 24:272-279, 2006.
 - 18) Tseng YT, Chang SY, Liu WC, Sun HY, Wu CH, Wu PY, Lu CL, Hung CC, Chang SC. Comparative effectiveness of two doses versus three doses of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected men who have sex with men. *Hepatology*. 57:1734-1741, 2013.
 - 19) Mena G, García-Basteiro AL, Llupià A, Díez C, Costa J, Gatell JM, García F, Bayas JM. Factors associated with the immune response to hepatitis A vaccination in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*. 31:3668-3674, 2013.
 - 20) Fritzsche C, Bergmann L, Loebermann M, Glass A, Reisinger EC. Immune response to hepatitis A vaccine in patients with HIV. *Vaccine*. 37:2278-2283, 2019.
 - 21) Koga M, Senkoji T, Kubota M, Ishizaka A, Mizutani T, Sedohara A, Ikeuchi K, Kikuchi T, Adachi E, Saito M, Koibuchi T, Hosomichi K, Ohashi J, Kawana-Tachikawa A, Matano T, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Predictors associated with a better response to the Japanese aluminum-free hepatitis A vaccine, Aimugen®, for people living with HIV *Hepatology Res*. 52(3):227-234, 2022
 - 22) 萩原 剛, 村松 崇, 原田侑子, 宮下竜伊, 上久保淑子, 一木昭人, 近澤悠志, 備後真登, 関谷綾子, 四本美保子, 天野景裕, 福武勝幸, 木内英. HIV感染者に対するA型肝炎ワクチンの長期的効果と免疫機能の検討. *日本エイズ学会誌*. 22: 429; 2020.
 - 23) 田中聡司, 清木祐介, 西本奈穂, 早田菜保子, 宮崎哲郎, 岩崎哲也, 石原朗雄, 長谷川裕子, 赤坂智史, 榊原祐子, 中水流正一, 石田 永, 三田英治. HIV感染者に対するA型肝炎ワクチン接種効果の検討. *肝臓*. 61 suppl. 1: A441, 2020.
 - 24) Huang SH, Huang CH, Wang NC, Chen TC, Lee YT, Lin SP, Lin TY, Lin CY, Lee YL, Lee CH, Chen CP, Lin KY, Chen GJ, Liu CE, Cheng SH, Lu PL, Yang CJ, Hung CC; Taiwan HIV Study Group. Early Seroreversion After 2 Doses of Hepatitis A Vaccination in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients: Incidence and Associated Factors. *Hepatology*.:465-475, 2019.
 - 25) Nalin DR, Kuter BJ, Brown L, Patterson C, Calandra GB, Werzberger A, Shouval D, Ellerbeck E, Block SL, Bishop R, Wiens B., Schwartz SW., Lewis JA, Sitrin RD, Provost PJ., Miller WJ., Ryan JL. Worldwide experience with the CR326F-derived inactivated hepatitis A virus vaccine in pediatric and adult populations: an overview. *J Hepatol*. 18 Suppl 2:S51-55, 1993.
 - 26) Cheng A, Chang SY, Sun HY, Tsai MS, Liu WC, Su YC, Wu PY, Hung CC, Chang SC. Long-term Durability of Responses to 2 or 3 Doses of Hepatitis A Vaccination in Human Immunodeficiency Virus-Positive Adults on Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2015: :606-613, 2017
 - 27) Jabłonowska E, Kuydowicz J. Durability of response to vaccination against viral hepatitis A in HIV-infected patients: a 5-year observation. *Int J STD AIDS*. 25:745-750, 2014.
 - 28) Crum-Cianflone NF, Wilkins K, Lee AW, Grosso A, Landrum ML, Weintrob A, Ganesan A, Maguire J, Klopfer S, Brandt C, Bradley WP, Wallace MR, Agan BK; Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Long-term durability of immune responses after hepatitis A vaccination among HIV-infected adults. *J Infect Dis*. 203:1815-1823, 2011.
 - 29) Lee MJ, Douthwaite S, Kulasegaram R. Acute hepatitis A infection after hepatitis A immunity in a HIV-positive individual. *Sex Transm Infect*. 94:30-31, 2018.
 - 30) Yoshimura Y, Horiuchi H, Miyata N, Kondo M, Tachikawa N. Hepatitis A virus infection in an HIV-positive man with previously confirmed immunity against hepatitis A virus. *Clin J Gastroenterol*. 13:844-846, 2020.

B型肝炎

Executive summary

- ・ B型肝炎に対して免疫がない HIV 感染者に B型肝炎ワクチンの接種を推奨する (A II)。
- ・ 1 シリーズのワクチン接種完了後 1-2 か月に HBs 抗体価をチェックし、10 mIU/mL 以下の際にはもう 1 シリーズの追加接種を行う (B II)。
- ・ HBs 抗体上昇後は定期的に検査し、10 mIU/mL 以下に低下した際は追加接種を検討する (B III)。
- ・ HBc 単独陽性かつ血中 HBV-DNA 陰性の場合には、ワクチン接種を考慮する (C III)。
- ・ 小児への B型肝炎ワクチン接種を推奨する (A I)。
- ・ リスクのある妊婦への B型肝炎ワクチン接種を推奨する (A III)。

Literature review

1. HIV 感染者の B型肝炎 (HB) 罹患リスク

HIV と B型肝炎ウイルス (HBV) は、精液や血液、体液を介してヒトからヒトへ伝播し、両者は同様な感染経路を有している¹⁾。世界的には、HIV 感染者の約 10% が HBV にも共感染している^{1,2)}。日本では、HIV に感染している同性間性的接触男性 (MSM) の 5~10% は HBs 抗原陽性と報告されている³⁾。また、その 5~10 倍の既感染者が存在する。国内における HBV 単独感染者では genotype は C が 90% 以上だが、HIV との重複感染者では、genotype A が 70% 以上を占める。2015 年における国内の HBV 感染者数は 110 万人前後で、そのうち 59~84% は未診断または診断されているが診療を受けていない状態と推定されている⁴⁾。したがって HBV に対する免疫がない HIV 感染者は、現在も国内において HBV 感染のリスクが高いと判断される。

2. HIV 感染者における HB

HIV 感染が合併すると、HBs 抗原が陰性化しにくくなり、肝臓の線維化が速く進行する⁵⁾。またカナダの多施設共同研究では、非 HIV 感染者と比較して 10 歳以上若年で肝細胞癌を発症していた⁶⁾。さらに、HB を合併した HIV 感染者は、致死率が有意に上昇すると報告されている^{7,8)}。

3. HB ワクチン

国内で認可されているのは酵母由来組換え沈降 B型肝炎ワクチンで、KM バイオロジクス株式会社の製造する「ビームゲン」と MSD 株式会社が製造する「ヘプタボックス」の 2 種類がある^{9,10)}。「ビームゲン」は genotype C 由来、「ヘプタボックス」は genotype A 由来であり、いずれも成人 1 回あたりの抗原量は 10 μg である (欧米で承認されている HB ワクチンの多くは 20 μg 含有)。アジュバントとして両者ともア

ルミニウムを含有しており、ビームゲンにのみメロサルが含まれている。遺伝子型が異なるワクチンを使用した場合であっても交差反応が認められていることから、いずれのワクチンを接種しても両方の遺伝子型に有効性が期待される¹¹⁾。日本では 2016 年 10 月 1 日より、小児に対して定期接種化され、ユニバーサルワクチネーションが導入された¹²⁾。

4. HIV 感染者に対する HB ワクチン

HBV 感染予防に必要な HBs 抗体価は 10 mIU/mL 以上とされている¹³⁾。HIV 感染者に HB ワクチンを 3 回接種した後の HBs 抗体獲得率は 17.5%~55% と、報告によって差がある¹⁴⁻¹⁶⁾。日本においては、ワクチン 3 回接種による抗体獲得率は 43~50% と報告されている^{17,18)}。一方で、国内看護学生に対してビームゲンを 3 回接種したときの抗体獲得率は 97.8% と¹⁹⁾、海外における一般成人対象の組み換え HB ワクチン (抗原量 20 μg) 3 回接種時の抗体獲得率は 71~81% とそれぞれ報告され²⁰⁻²²⁾、いずれも非 HIV 感染者の方が HIV 感染者と比較して抗体獲得率が高い傾向にある。しかしワクチン接種によって HBV 感染を予防する意義は大きく、免疫がない HIV 感染者には HB ワクチンの接種を強く推奨する (A II)。そして最終接種後 1~2 か月に HBs 抗体価を測定する。

海外のアルミニウム含有組み換えワクチンを用いた研究では、抗体獲得率はより若い方が、皮下注射と比較して筋肉注射の方がそれぞれ有意に高かった²³⁾。またワクチンの副反応も筋肉注射の方が皮下注射より少ないとされており²⁴⁾、HB ワクチンの投与経路は筋肉注射を推奨する。

HIV 感染者における HB ワクチン接種による免疫獲得と有意に関連する因子としては、CD4 数が高いことや血中 HIV-RNA 量が低下していることが挙げられている^{14,25)}。しかし HBV 感染のリスクが高い者に関しては、抗レトロウイルス療

法 (ART) によってウイルス量が下がり、CD4 数が高くなるまでワクチンの接種を待つ必要は必ずしもないと考えられる。

5. ワクチン低反応に対する対応

HIV 感染者は抗体獲得率が低いことから、これを改善するために様々な取り組みがなされている。海外においては、組み換えワクチン 0-1~2 か月の倍量 (40 μ g) を 3 回投与したところ、20 μ g と比較して抗体獲得率が 51% から 72% に上昇したという研究や²⁶⁾、低用量 (4 μ g) 皮内接種 4 回投与によって標準接種法と比較して抗体獲得率が 66% から 77% に上昇した研究など²⁷⁾、多数の報告がある。また、新しいアジュバントを使用したワクチン (2023 年 5 月現在、国内未発売) を用いると、HIV 感染者対象で初回のワクチン 2 回接種後に 79%、以前にワクチン接種して抗体獲得しなかった例に対して 2 回接種後に 84%、それぞれ有意な抗体が獲得されていた²⁸⁾。国立感染症研究所のファクトシートは、ワクチン低反応者に対しては「追加接種、高用量接種、接種方法変更 (皮内接種) などで対応する」と述べているが²⁹⁾、高用量接種や皮内接種は国内の添付文書上は適応外であり、一般の医療としては行うことができない。したがって、1 シリーズ (3 回) の接種で抗体獲得に至らなかった HIV 感染者に対しては、もう 1 シリーズの HB ワクチンを試みるのが、国内の一般医療として行うことができる唯一の方法となる (BII)。1 シリーズの HB ワクチンで免疫獲得に至らなかった同性間性的接触男性に対してもう 1 シリーズの追加接種を行ったところ、50% に有意な抗体上昇が得られたとする報告がある³⁰⁾。2 シリーズのワクチン接種で免疫獲得できなかったときの追加接種についてはデータが乏しく、ワクチン接種以外の予防強化を考慮する。

6. HBc 抗体単独陽性者へのワクチン

HBc 抗体単独陽性 (HBs 抗原陰性、HBs 抗体陰性) の HIV 感染者は、HBV に感染した後に HBs 抗体が低下した状態と考えられている³¹⁾。この状態では免疫低下時の再燃や HBV の再感染の可能性があり、血中 HBV-DNA が陰性であれば、HB ワクチンの接種が考慮される (CIII)^{1,32)}。

7. 効果持続期間

HIV 感染者においては、非感染者と比較して HBs 抗体価の減衰が速い。例えば、メリーランドの医療従事者 159 人に血漿由来または組み換え HB ワクチン 3 回接種後 10~21 年後の HBs 抗体を測定すると、77% が有意な抗体価を保有していた³³⁾。一方 HIV 感染者においては、イタリアの研究では、1 シリーズのワクチン接種終了後 12 ヶ月および 24 か月後の HBs 抗体保持率はそれぞれ 71%、33% であった³⁴⁾。また別の報告では、HBs 抗体が 10 mlU/mL 未満まで低下する平均期間は、1 シリーズ接種後の HBs 抗体価が 10~100 mlU/mL、101~1000 mlU/mL、1001 以上 mlU/mL の群においてそれぞれ 2.0 年、3.7 年、4.4 年となっていた³⁵⁾。抗体価が高いほど長期間維持される傾向は、前述のイタリアの研究でもみられた。

米国の疾病管理予防センターは、一旦免疫獲得した健康成人は、時間が経過して HBs 抗体が低下してもワクチンの追加接種は不要としている¹³⁾。一方で HIV 感染者に対しては、HBV 曝露のリスクがあるときには年 1 回の HBs 抗体チェックおよびワクチン追加接種を考慮するとしている。これを裏付けるデータは乏しいが、前述のように HIV 感染者が HBV 感染を合併すると予後が悪化すること、また健常人であっても HBs 抗体 96 IU/l 以下では肝炎を発症しなくても HBV 感染を生じることが報告されている³⁶⁾。以上を踏まえて本ガイドラインは、免疫獲得後に HBs 抗体価 10 mlU/mL 未満に低下していないかを定期的にチェックし、低下した際には HB ワクチンの追加接種を考慮することを推奨する (BII)。

8. 副反応

現在国内で使用可能な HB ワクチンの副反応は倦怠感や頭痛、注射部位反応が中心であり、低頻度かつ軽度である^{9,10)}。HIV 感染者に対する B 型肝炎ワクチンの安全性は、非 HIV 感染者と変わらないと海外では報告されているが³⁷⁾、国内の報告は見当たらない。

9. 小児、妊婦

HIV 陽性児の HB ワクチンに対する反応は HIV 陰性児と比較して低く、35~78% と報告されている^{38,39)}。したがって、成人と同様に HB ワクチンの標準的な接種を 1 シリーズ行い、完了後 1~2 か月後の HBs 抗体価のチェックを行うべきである (AI)。HBs 抗体が 10 mlU/mL 未満のときは、標準的な接種をもう 1 シリーズを行うことが推奨される。ART を開始して免疫が回復するとワクチンへの反応が改善することが示されており⁴⁰⁾、1 シリーズで抗体獲得ができなかったときは、これを考慮して追加接種時期を検討する。小児においてもワクチンの効果を高める目的で投与量を倍量にするなどの試みがなされているが^{41,42)}、国内では一般診療として行うことはできない。ビームゲンおよびヘプタバックスは小児にも承認されており、10 歳未満の者には 1 回 0.25 mL (抗原量 5 μ g) を接種する。

妊婦について、ビームゲンおよびヘプタバックスの添付文書では「予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること」と記載されている。HIV 陽性妊婦に対する HB ワクチンの効果をみた報告は見当たらないが、妊娠 3 期に組み換え HB ワクチンを 2 回接種して 84% が抗体獲得したとの報告があり、母児への安全性も問題はみられなかった⁴³⁾。HIV 陽性妊婦では、HIV 陰性者と比較して抗体獲得率は低下することが予想されるが、複数の性的パートナーを有する者や静注薬物使用者など感染のリスクが高い妊婦には HB ワクチンを推奨する (AIII)。

引用文献

- 1) National Institutes of Health. HIV and Opportunistic Infections, Coinfections, and Conditions. <https://hiv-info.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-and-hepatitis-b#:~:text=Both%20HIV%20and%20HBV%20spread,condom%20and%20injection%20>

- drug%20use.. 2022/8/17 アクセス.
- 2) Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology*. 49:Suppl:S138-S145, 2009.
 - 3) 四柳宏. 肝炎ウイルス・HIV 重複感染症の現状と対策. *日本内科学会雑誌*. 106: 1975-1978, 2017.
 - 4) Tanaka J, Kurisu A, Ohara M, Ouoba S, Ohisa M, Sugiyama A, Wang ML, Hiebert L, Kanto T, Akita T. Burden of chronic hepatitis B and C infections in 2015 and future trends in Japan: A simulation study. *Lancet Reg Health West Pac*. 22:100428, 2022.
 - 5) Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol*. 44(1 Suppl):S65-70, 2006.
 - 6) Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, Trikha A, Sherman M, Sulkowski MS, Dieterich DT, Rigsby MO, Wright TL, Hernandez MD, Jain MK, Khatri GK, Sterling RK, Bonacini M, Martyn CA, Aytaman A, Llovet JM, Brown ST, Bini EJ; North American Liver Cancer in HIV Study Group. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol*. 47:527-537, 2007.
 - 7) Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, Duan Z, Chen L, El-Serag HB, Kanwal F. Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 60:1871-1878, 2014.
 - 8) Thornton AC, Jose S, Bhagani S, Chadwick D, Dunn D, Gilson R, Main J, Nelson M, Rodger A, Taylor C, Youssef E, Leen C, Gompels M, Kegg S, Schwenk A, Sabin C; UK Collaborative HIV cohort (UK CHIC) steering committee. Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals. *AIDS*. 31:2525-2532, 2017.
 - 9) ビームゲン添付文書. <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00063122.pdf>. 2022/9/2 アクセス
 - 10) ヘプタバックス添付文書. <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00067433.pdf>. 2022/9/2 アクセス.
 - 11) Hamada-Tsutsumi S, Iio E, Watanabe T, Murakami S, Isogawa M, Iijima S, Inoue T, Matsunami K, Tajiri K, Ozawa T, Kishi H, Muraguchi A, Joh T, Tanaka Y. Validation of cross-genotype neutralization by hepatitis B virus-specific monoclonal antibodies by in vitro and in vivo infection. *PLoS One*. 10:e0118062, 2015.
 - 12) 厚生労働省健康局健康課予防接種室. B型肝炎ワクチンの定期接種について. *IASR*. 37:156-157, 2016.
 - 13) Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 67:1-31, 2018.
 - 14) Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 41:1045-1048, 2015.
 - 15) Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, Wendling MJ, Vetter D, Nicolle M, Kempf-Durepaire G, Lang JM. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 18:1161-1165, 2000.
 - 16) Wilson CM, Ellenberg JH, Sawyer MK, Belzer M, Crowley-Nowick PA, Puga A, Futterman DC, Peralta L; Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high-risk HIV uninfected adolescents in the REACH cohort. Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health. *J Adolesc Health*. 29(3 Suppl):123-129, 2001.
 - 17) HIV感染者に対するB型肝炎ワクチンの有用性. 武内世生, 岡崎亜希子, 岡崎雅史, 小松直樹, 竹内麻子, 北村聡子, 中村美保, 小野正文. *日本エイズ学会誌*. 16:37-40, 2014.
 - 18) HIV感染症におけるウイルス性肝炎感染状況とA・B型肝炎ワクチンの効果に関する研究. 西田 恭治, 山元 泰之, 香川和彦, 天野景裕, 鈴木隆史, 篠澤圭子, 尾形享一, 内田泰斗, 高明志, 大瀧 学, 加藤宏基, 清田育男, 福武勝幸. *日本エイズ学会誌*. 9:30-35, 2007.
 - 19) 青野淳子, 四柳 宏, 森屋恭爾, 小池和彦: 看護学生に対するB型肝炎ワクチン接種の評価. *日本環境感染学会誌* 27:253-258, 2012.
 - 20) Halperin SA, Ward B, Cooper C, Predy G, Diaz-Mitoma F, Dionne M, Embree J, McGeer A, Zickler P, Moltz KH, Martz R, Meyer I, McNeil S, Langley JM, Martins E, Heyward WL, Martin JT. Comparison of safety and immunogenicity of two doses of investigational hepatitis B virus surface antigen co-administered with an immunostimulatory phosphorothioate oligodeoxyribonucleotide and three doses of a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 18-55 years of age. *Vaccine*. 30:2556-2563, 2012.
 - 21) Heyward WL, Kyle M, Blumenau J, Davis M, Reisinger K, Kabongo ML, Bennett S, Janssen RS, Namini H, Martin JT. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared to a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 40-70 years of age. *Vaccine*. 31:5300-5305, 2013.
 - 22) Jackson S, Lentino J, Kopp J, Murray L, Ellison W, Rhee M, Shockey G, Akella L, Erby K, Heyward WL, Janssen RS; HBV-23 Study Group. Immunogenicity of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant compared with a licensed hepatitis B vaccine in adults. *Vaccine*. 36:668-674, 2018.
 - 23) Edelman R, Deming ME, Toapanta FR, Heuser MD, Chrisley L, Barnes RS, Wasserman SS, Blackwelder WC, Handwerker BS, Pasetti M, Siddiqui KM, Sztein MB. The SENIEUR protocol and the efficacy of hepatitis B vaccination in healthy elderly persons by age, gender, and vaccine route. *Immun Ageing*. 17:9, 2020.

- 24) Cook IF. Evidence based route of administration of vaccines. *Hum Vaccin*. 4:67-73, 2008.
- 25) Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramírez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Res Ther*. 3:9, 2006.
- 26) Vargas JI, Jensen D, Martínez F, Sarmiento V, Peirano F, Acuña P, Provoste F, Bustos V, Cornejo F, Fuster A, Acuña M, Fuster F, Soto S, Estay D, Jensen W, Ahumada R, Arab JP, Soza A, Fuster F. Comparative Efficacy of a High-Dose vs Standard-Dose Hepatitis B Revaccination Schedule Among Patients With HIV: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 4:e2120929, 2021.
- 27) Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel ML, Piroth L, Rey D, Colin de Verdière N, Slama L, Martin K, Lortholary O, Carrat F; ANRS HB03 VIH/VAC-B Trial. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA*. 305:1432-1440, 2011.
- 28) Schnittman SR, Zepf R, Cocohoba J, Sears D. Brief Report: Heplisav-B Seroprotection in People With HIV: A Single-Center Experience. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 86:445-449, 2021.
- 29) 国立感染症研究所. B型肝炎ワクチンに関するファクトシート (平成22年7月7日版) .
<https://www.mhlw.go.jp/stf2/shingj2/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqf.pdf>.
2022/9/10 アクセス.
- 30) Hadler S. C., Francis D. P., Maynard J. E., Thompson S. E., Judson F. N., Echenberg D. F., Ostrow D. G., O'Malley P. M., Penley K. A., Altman N. L., Braff E., Shipman G. F., Coleman P. J., Mandel E. J. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med*. 315:209-214, 1986.
- 31) Piroth L, Launay O, Michel ML, Bourredjem A, Mialhes P, Ajana F, Chirouze C, Zucman D, Wendling MJ, Nazal D, Carrat F, Rey D, Binquet C; ANRS HB EP03 CISOVAC Study Group. Vaccination Against Hepatitis B Virus (HBV) in HIV-1-Infected Patients With Isolated Anti-HBV Core Antibody: The ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. *J Infect Dis*. 213:1735-1742, 2016.
- 32) Moretto F, Catherine FX, Esteve C, Blot M, Piroth L. Isolated Anti-HBc: Significance and Management. *J Clin Med*. 9:202, 2020.
- 33) Gara N, Abdalla A, Rivera E, Zhao X, Werner JM, Liang TJ, Hoofnagle JH, Rehermann B, Ghany MG. Durability of antibody response against hepatitis B virus in healthcare workers vaccinated as adults. *Clin Infect Dis*. 60:505-513, 2015.
- 34) Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Lanza A, Gomma M, Nardi S, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. *Vaccine*. 27:17-22 2009.
- 35) Lopes VB, Hassing RJ, de Vries-Sluijs TE, El Barzouhi A, Hansen BE, Schutten M, de Man RA, van der Ende ME. Long-term response rates of successful hepatitis B vaccination in HIV-infected patients. *Vaccine*. 31:1040-1044, 2013.
- 36) Stramer SL, Wend U, Candotti D, Foster GA, Hollinger FB, Dodd RY, Allain JP, Gerlich W. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med*. 364:236-247, 2011.
- 37) Mena G, García-Basteiro AL, Bayas JM. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review. *Hum Vaccin Immunother*. 11:2582-2598, 2015.
- 38) Zuin G, Principi N, Tornaghi R, Paccagnini S, Re M, Massironi E, Ragni MC. Impaired response to hepatitis B vaccine in HIV infected children. *Vaccine*. 10:857-860, 1992.
- 39) Rutstein RM, Rudy B, Codispoti C, Watson B. Response to hepatitis B immunization by infants exposed to HIV. *AIDS*. 8:1281-1284, 1994.
- 40) Lao-Araya M, Puthanakit T, Aurpibul L, Taecharoenkul S, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective level of hepatitis B antibody 3 years after revaccination in HIV-infected children on antiretroviral therapy. *Vaccine*. 29:3977-3981, 2011.
- 41) Flynn PM, Cunningham CK, Rudy B, Wilson CM, Kapogiannis B, Worrell C, Bethel J, Monte D, Bojan K; Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions (ATN). Hepatitis B vaccination in HIV-infected youth: a randomized trial of three regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 56:325-332, 2011.
- 42) Bose D, Chandra J, Dutta R, Jais M, Ray S, Gupta RA, Seth A, Kumar P. Immune Response to Double Dose Hepatitis-B Vaccine using Four Dose Schedule in HIV Infected Children. *Indian J Pediatr*. 83:772-776, 2016.
- 43) Ayoola EA, Johnson AO. Hepatitis B vaccine in pregnancy: immunogenicity, safety and transfer of antibodies to infants. *Int J Gynaecol Obstet*. 25:297-301, 1987.

ヒトパピローマウイルス(HPV)

Executive summary

- ・ ヒトパピローマウイルス (Human papilloma virus : HPV) は、子宮頸癌、肛門癌、咽頭癌等の原因ウイルスであり、HIV 感染者ではこれらの癌のリスクが非 HIV 感染者より高い。
- ・ 世界的には、男女ともに性交渉開始前の HPV ワクチン接種が推奨されつつある。
- ・ HPV ワクチン未接種の 27 歳未満の対象には、HPV ワクチンが推奨される (BII)。
- ・ HPV 感染のリスクがある 27 歳以上の対象では、リスク・ベネフィットを医療者・対象者で話し合い接種の判断を決定することが推奨される (CI)。

Literature review

1. 背景

ヒトパピローマウイルス (Human papilloma virus : HPV) は、性行為で感染する DNA ウイルスであり、子宮頸癌や肛門癌、外陰癌、陰癌、口腔咽頭癌の原因となるが、予防可能な癌原ウイルスである。HPV の高リスク型ジェノタイプ 16 および 18 が子宮頸癌のそれぞれ 50%、10~15%を¹⁻³⁾、咽頭癌においてはジェノタイプ 16 が 9 割以上を⁴⁾、低リスク型ジェノタイプ 6 および 11 が肛門及び性器の尖圭コンジローマの約 9 割を占めており¹⁻³⁾、これらは、現在普及しているワクチンで予防可能である。

特に、HIV 感染者においては、一般人口と比して、HPV 関連癌のリスクは著しく高く、特に CD4 陽性リンパ球数の低下との関連性が知られている。抗 HIV 療法の普及以降も、これらの HPV 関連癌の罹患率は一般人口と比較して高く⁵⁾、HIV 感染者では、特に留意すべきである。現在、海外で主に使用されている HPV ワクチンには、9 価ワクチン (ジェノタイプ 6、11、16、18、31、33、45、52、58) と 4 価ワクチン (ジェノタイプ 6、11、16、18) がある。

欧米豪においては、男女ともに、性交渉開始前の若年期に HPV ワクチン接種を受けることが推奨される流れにあるが、国内では、2020 年に 4 価ワクチンの接種が男性に適応拡大されたものの、男子を含めた公費負担によるワクチン接種に至っていないのが現状である。

本項の主な対象となる成人 HIV 感染者に関しては、HPV 感染の既往がある可能性が高く、接種の適応に関して個別の状況に応じた対応が求められるが、HPV ワクチンは性交渉を開始する前に男女に接種することが極めて重要であり、本邦における HPV 関連癌予防の喫緊の課題である。

2. 接種対象者⁶⁾

9 歳以上の者 (9 価ワクチンの場合、国内の適応は女性に限定される)

3. 接種不適當者⁶⁾

明らかな発熱を呈している者、重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者、上記の掲げるもののほか、予防接種を行うことが不適応な状態にある者

3. 接種方法⁶⁾

9 歳以上の者に、一回 0.5mL を合計 3 回、筋肉内に注射する。通常、2 回目は初回接種の 2 か月後、3 回目は 6 か月後に同様の用法で接種する。

4. 効果

海外の 4 価ワクチンにおけるランダム化二重盲検比較試験を含む複数の研究で、幅広い年齢層の HIV 感染者において血清抗体価の高い陽転化率が認められた⁷⁻⁹⁾。

5. 副反応

海外の 4 価ワクチンにおけるランダム化二重盲検比較試験を含む複数の研究で、幅広い年齢層の HIV 感染者において安全性が認められた。ワクチンと関連する最も多い副反応は、注射部位の疼痛だった⁷⁻⁹⁾。

6. その他

国内の HIV 感染者の多くは成人の男性間性交渉者 (men who have sex with men : MSM) であり、すでに、HPV の既感染者である可能性が高い。東京近郊の MSM におけるハイリスク型 HPV の肛門感染の有病率は約 70%と報告されている¹⁰⁾。HPV ワクチンは新規感染を予防するが既に感染している HPV の消失およびその関連腫瘍の改善への効果は期待されない。

米国 ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) は、27 から 45 歳までの HPV ワクチン未接種で HPV

感染のリスクがあると考えられる対象に関しては、臨床上のリスク・ベネフィットを対象者と話し合い接種の判断を決定することを推奨している¹¹⁾。本ガイドラインでは、性交渉開始前の27歳未満を接種の推奨とした。しかし、特にMSM等では27歳以上であってもHPV感染リスクの高い対象は少ないと考えられる。年齢による区別は参考にしつつも、個別の状況に応じた柔軟な対応が求められる。

HPVワクチンの免疫原性に関して、抗HIV療法によりウイルス抑制が達成されているHIV感染者では、ウイルス抑制されていない者と比較し、HPV4価ワクチン接種後の抗体価が有意に上昇したことが報告されている¹²⁾。その臨床的意義は明らかではないが、抗HIV療法開始前の対象者は、性行為を控えるよう指導されていることを想定すると、抗HIV療法によるウイルス抑制後に、HPVワクチンを接種することが合理的かもしれない。ACIPは、ガーダシル(9価ワクチン)に関して15歳未満の男女では2回接種を推奨しているが、HIV感染者においては年齢にかかわらず3回接種を推奨している。

参考資料

- 1) Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 10: 321-322, 2009.
- 2) Schiffman M, Clifford G, Buonaguro F: Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer.* 4:8, 2009.
- 3) PE Castle: The evolving definition of carcinogenic human papillomavirus. *Infect Agent Cancer.* 4:7, 2009.
- 4) Saraiya M, Unger E, Thompson D, Lynch C, Hernandez B, Lyu C, Steinau M, Watson M, Wilkinson E, Hopenhayn C, Copeland G, Cozen W, Peters E, Huang Y, Saber M, Altekruze S, Goodman M; HPV Typing of Cancers Workgroup: U.S. assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 107(6):djv086, 2015.
- 5) Hernandez-Ramirez RU, Shiels M, Dubrow R, Engels E: Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV.* 4: e495-e504, 2017.
- 6) 医薬品インタビューフォーム ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ筋注. 2021年8月改訂(第10版)
- 7) Wilkin R, Chen H, Cespedes M, Leon-Cruz J, Godfrey C, Chiao E, Bastow B, Webster-Cyriaque J, Feng Q, Dragavon J, Coombs R, Presti R, Saah A, Cranston R: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis.* 67: 1339-1346, 2018.
- 8) Kojic E, Kang M, Cespedes M, Umbleja T, Godfrey C, Allen R, Firnhaber C, Grinsztejn B, Palefsky M, Webster-Cyriaque J, Saah A, Aberg J, Cu-Uvin S: Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. *Clin Infect Dis.* 59: 127-35, 2014.
- 9) T. Wilkin, Lee J, Lensing S, Stier E, Goldstone S, Berry JM, Jay N, Aboulafia D, Cohn D, Einstein M, Saah A, Mitsuyasu R, Palefsky J: Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis.* 202: 1246-53, 2010.
- 10) Shiojiri D, Mizushima D, Takano M, Watanabe K, Ando N, Uemura H, Yanagawa Y, Aoki T, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S: Anal human papillomavirus infection and its relationship with abnormal anal cytology among MSM with or without HIV infection in Japan. *Sci Rep.* 11(1):19257, 2021.
- 11) CDC. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (s ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 68: 698-702, 2019.
- 12) Money D, Moses E, Blitz S, Vandriel S, Lipsky N, Walmsley S, Loutfy M, Trottier S, Smaill F, Yudin M, Klein M, Harris M, Cohen J, Wobeser W, Bitnun A, Lapointe N, Samson L, Brophy J, Karatzios C, Ogilvie G, Coutlée F, Raboud J; HPV in HIV Study Group . HIV viral suppression results in higher antibody responses in HIV-positive women vaccinated with the quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Vaccine* 34: 4799-806, 2016.

带状疱疹

Executive summary

- ・国内では、遺伝子組換え带状疱疹ワクチン (Recombinant zoster vaccine: RZV) と弱毒生水痘ワクチン (Zoster vaccine live: ZVL) が带状疱疹の予防のために利用可能である。
- ・生ワクチン特有の問題が回避できることに加え、50 歳以上の一般集団を対象とした臨床試験で高い有効性を示したこと、带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上に対して承認されていること、HIV 感染者でも強力な細胞性免疫を誘導したこと、HIV 感染者では带状疱疹の罹患率が高いことから、18 歳以上の HIV 感染者に対して RZV であるシングリックスの接種が推奨される (AIII)。
- ・局所および全身の副反応の頻度は少ないため、十分な説明とともに 2 回接種を完了させる。
- ・自治体が行っている費用補助の有無を確認する。
- ・国内では 50 歳以上に限定されていたが、带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の成人についても追加承認された。

Literature review

1. 带状疱疹の疫学

带状疱疹は、宿主の細胞性免疫の低下により水痘带状疱疹ウイルス (VZV) が再活性化して発症する。QOL を考慮すると带状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia: PHN) は重要な合併症の 1 つである。成人のほとんどが VZV に既感染で、80 歳までに 3 人に 1 人が带状疱疹を発症すると推定されている¹⁾。抗 HIV 療法により HIV 感染者での带状疱疹の罹患率は低下したが、それでも一般人口の 3 倍の罹患率であったと推測されている²⁻⁴⁾。また、免疫再構築症候群との関連性も示唆されており、抗 HIV 療法を開始直後の 6 ヶ月間で带状疱疹の罹患率が増加することが報告されている³⁾。

2. 带状疱疹ワクチン

2-1. 带状疱疹ワクチンの分類

带状疱疹の予防のためのワクチンとして、遺伝子組換え带状疱疹ワクチン (Recombinant zoster vaccine: RZV) と弱毒生水痘ワクチン (Zoster vaccine live: ZVL) があげられる。国内ではいずれのワクチンも任意接種の扱いである。

2-2. 弱毒生水痘ワクチン (ZVL)

米国では 2006 年 5 月に ZVL である ZOSTAVAX® (日本未承認) が承認された。60 歳以上の約 4 万人を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が行われ、約 3 年の追跡期間中、带状疱疹の発症はプラセボ群に対して ZVL 群で 51.3% 減少し、PHN の発症は 66.5% 減少した⁵⁾。50~59 歳を対象とした臨床試験においても带状疱疹の予防効果は 69.8% であった⁶⁾。高齢者では予防効果の持続期間が短かつ

たものの、長期の観察から予防効果は 8 年持続した⁷⁻⁹⁾。両試験とも HIV 感染者を含む免疫能が低下した患者は対象から除外されていた。国内で使用されている乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」(力価は約 30,000 pfu) と ZOSTAVAX® (力価は 18,700~60,000 pfu) は岡株を起源としたワクチンであり、両者のウイルス力価に大きな差を認めないことから、欧米のデータを基に公知申請が行われ、2016 年 3 月に 50 歳以上を対象とした带状疱疹の予防が効能又は効果に追加された^{1, 5, 10)}。乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」の添付文書 (2022 年 1 月改訂第 3 版) では、水痘の予防とは異なり、带状疱疹の予防に対しては明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者に接種してはならないと記載されている。

2-3. 遺伝子組換え带状疱疹ワクチン (RZV)

米国では 2017 年 10 月に RZV であるシングリックスが承認された。VZV 粒子の表面に存在する glycoprotein E (VZV-gE) の組換え蛋白とアジュバント AS01B から構成されるサブユニットワクチンである。第 III 相臨床試験では高い有効性を示し、約 3 年間の带状疱疹の発症予防効果は 50 歳以上で 97.2%、70 歳以上で 89.8% であった^{11, 12)}。発症予防効果は 10 年持続することが報告された¹³⁻¹⁵⁾。日本人サブグループ解析もグローバルと同様の結果であった¹⁶⁾。両試験とも HIV 感染者を含む免疫能が低下した患者は対象から除外されていた。日本国内では 2018 年 3 月に承認され、2020 年 1 月に販売開始となった。当ワクチンは 50 歳以上を対象として、2 ヶ月 (最長 6 ヶ月) の間隔を空けて 2 回の筋肉注射にて接種を行う。带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる

18歳以上の者には、通常、1～2ヵ月の間隔をおいて2回の筋肉注射にて接種を行う。水痘の予防接種に転用することができないことに留意すべきである。

3. HIV感染者での臨床試験

3-1. HIV感染者でのRZVの臨床試験

HIV感染者でのRZVの安全性と有効性を確認するために、18歳以上のHIV感染者を対象に第I/IIa相無作為化単盲検プラセボ対照比較試験が行われた¹⁷⁾。CD4陽性Tリンパ球数が200/μL以上である抗HIV療法中の患者94例、CD4陽性Tリンパ球数が50～199/μLである抗HIV療法中の患者14例、CD4陽性Tリンパ球数が500/μL以上の治療未経験者15例が組み込まれた。症例は無作為にRZV群とプラセボ群に3:2に割り付けられ、RZVもしくは生食が3回(month 0, month 2, month 6)投与された。VZV-gE特異的活性化CD4陽性Tリンパ球の割合は、RZVを2回接種した1ヶ月後(month 3)にピークに達し、3回目接種によるピークの上昇は観察されなかった。VZV-gE特異的細胞性免疫の誘導は、試験終了時であるmonth 18(最終接種から1年後)まで持続していた。RZVによる細胞性免疫が誘導された症例の割合は、month 3で85.7%、month 18で64.5%であり、強力な細胞性免疫が誘導された。CD4陽性Tリンパ球数が500/μL以上の治療未経験者で細胞性免疫の誘導が最も弱く、解析症例数は5例と少なかったものの、month 18にはベースラインまで低下していた。RZV群の注射部位に関連した局所の副反応では疼痛(98.6%)が最も多かった。全身反応は、倦怠感(75.3%)、筋肉痛(74.0%)、頭痛(64.4%)と続いた。RZV群では約6人に1人がgrade3の疼痛や倦怠感を示したが、ワクチン接種に関連した重篤な有害事象はなかった。血中HIV-RNA量とCD4陽性Tリンパ球数への影響は一過性であった。研究期間中にRZV群の1例が带状疱疹を発症した。RZV初回投与から83日目に発症したが、RZVの投与は1回のみであった。

3-2. HIV感染者でのZVLの臨床試験

ZVLの安全性と有効性については、複数の臨床試験(加熱処理したZVLを含む)が行われた¹⁸⁻²⁰⁾。測定系の違いのため試験間の直接比較は困難であるが、いずれの臨床試験も強力な細胞性免疫は誘導されなかった。ZOSTAVAX®を被験薬とした臨床試験では、抗HIV療法を継続しCD4陽性Tリンパ球数が200/μL以上の症例が対象となり、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験として実施された²⁰⁾。VZV血清反応陽性の症例もしくは組み入れ1年以上前に带状疱疹を発症した症例が適格基準に含まれた。安全性に加え、液性免疫と細胞性免疫について評価が行われた。ZOSTAVAX®は米国の承認内容(1回接種)と異なり、6週後に追加接種が行われた。注射部位に関連した局所反応はプラセボ群(12%)よりもZVL群(42%)で高かったが、grade3の有害事象やワクチン接種に関連した重篤な有害事象の発生率については両群で統計学的有意な差を認めなかった。12週における液性免疫はプラセボ群と比較しZVL群で統計学的有意な上昇を認めたものの、細

胞性免疫は両群で有意な差を認めなかった。

4. HIV感染者に対する带状疱疹ワクチンの推奨度

4-1. 本ガイドラインでのHIV感染者に対する推奨

生ワクチン特有の問題が回避できることに加え、50歳以上の一般集団を対象とした臨床試験で高い有効性を示したこと、带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上に対して承認されていること、HIV感染者でも強力な細胞性免疫を誘導したこと、HIV感染者では带状疱疹の罹患率が高いことから、18歳以上のHIV感染者に対してRZVであるシングリックスの接種が推奨される(AIII)。局所および全身の副反応の頻度は少なくないため、十分な説明とともに2回の接種を完了させる。また、自治体が行っている費用補助の有無を確認する。一方で、RZVの免疫原性は示されたものの、HIV感染者の带状疱疹の予防効果を示したデータはなく、有効性の持続期間のデータも存在しない。ウイルス抑制に至っていない症例やCD4陽性Tリンパ球数が200/μL未満の症例での接種の適切なタイミングも明らかではない。米国保健福祉省(DHHS)のガイドラインではウイルス学的に抑制されるまで(CIII)、またはCD4陽性Tリンパ球数が回復するまで(CIII)、RZV接種を遅らすことを提案している²⁰⁾。また、DHHSのガイドラインでは、带状疱疹の既往や過去のZVLの接種の有無に関係なくRZVの接種が推奨されること、带状疱疹の急性期にRZVを接種すべきではないことも言及している²¹⁾。

4-2. RZVの接種対象者の拡大の動向

まず、米国の動向について紹介する。米国疾病予防管理センターの予防接種の実施に関する諮問委員会(Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP)は、第III相臨床試験にHIV感染者が組み込まれなかったことを理由に、2017年の時点ではHIV感染者に対するRZV接種の推奨を行わなかった²²⁾。その後、造血幹細胞移植を含めた免疫不全者でのエビデンスの蓄積とともに、19歳以上のHIV感染者を含む免疫不全者に対するRZV接種の推奨を発表した²³⁾。DHHSのガイドラインは2022年9月6日に改訂され、RZVの推奨(AIII)を50歳以上のHIV感染者から18歳以上のHIV感染者に変更した²¹⁾。2022年6月には、日本において带状疱疹の発症リスクが高い18歳以上の成人への接種対象者拡大の承認申請が行われ、2023年6月26日に追加承認された²⁴⁾。

引用文献

- 1) 国立感染症研究所: 带状疱疹ワクチン ファクトシート 平成29(2017)年2月10日。
- 2) Ku HC, Tsai YT, Konara-Mudiyanselage SP, Wu YL, Yu T, Ko NY: Incidence of Herpes Zoster in HIV-Infected Patients Undergoing Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Med* 10: 2300, 2021.
- 3) Grabar S, Tattevin P, Selinger-Leneman H, de La Blanchardiere A, de Truchis P, Rabaud C, Rey D, Daneluzzi V, Ferret S, Lascaux AS, Hanslik T, Costagliola D, Lounay O; for the French Hospital Database on HIV

- (FHDH-ANRS CO4 Cohort): Incidence of herpes zoster in HIV-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Clin Infect Dis* 60: 1269-1277, 2015.
- 4) Gilbert L, Wang X, Deiss R, Okulicz J, Maves R, Schofield C, Ferguson T, Whitman T, Kronmann K, Agan B, Ganesan A: Herpes Zoster Rates Continue to Decline in People Living With Human Immunodeficiency Virus but Remain Higher Than Rates Reported in the General US Population. *Clin Infect Dis* 69: 155-158, 2019.
 - 5) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL, Shingles PSG: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352: 2271-2284, 2005.
 - 6) Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su SC, Zhao Y, Li X, Chan IS, Annunziato PW, Parrino J: Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 54: 922-928, 2012.
 - 7) Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, Morrison VA, Gelb L, Guatelli JC, Harbecke R, Pachucki C, Keay S, Menzies B, Griffin MR, Kauffman C, Marques A, Toney J, Keller PM, Li X, Chan IS, Annunziato P, Shingles PSG: Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* 55: 1320-1328, 2012.
 - 8) Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, Bialek S, Hechter RC, Jacobsen SJ: Declining Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged ≥ 60 Years. *J Infect Dis* 213: 1872-1875, 2016.
 - 9) Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, Betts R, Gelb L, Guatelli JC, Harbecke R, Pachucki C, Keay S, Menzies B, Griffin MR, Kauffman CA, Marques A, Toney J, Boardman K, Su SC, Li X, Chan IS, Parrino J, Annunziato P, Oxman MN, Shingles PSG: Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 60: 900-909, 2015.
 - 10) 神谷 齋, 浅野喜造, 尾崎隆男, 馬場宏一, 熊谷卓治, 永井崇雄, 白木公康: 水痘ワクチンの力価と流通時のワクチン力価の安定性. *感染症誌* 85: 161-165, 2011.
 - 11) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Poder A, Puig-Barberà J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC, ZOE-50 SG: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 372: 2087-2096, 2015.
 - 12) Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhaney JE, Puig-Barberà J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC, ZOE-70 SG: Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 375: 1019-1032, 2016.
 - 13) Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Catteau G, Lal H, Heineman TC: Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine* 34: 863-868, 2016.
 - 14) Boutry C, Hastie A, Díez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, Andrews C, Beytout J, Caso C, Cheng HS, Cheong HJ, Choo EJ, Curiac D, Di Paolo E, Dionne M, Eckermann T, Esen M, Ferguson M, Ghesquiere W, Hwang SJ, Avelino-Silva TJ, Kosina P, Liu CS, Markkula J, Moeckesch B, Murta de Oliveira C, Park DW, Pauksens K, Pirrotta P, Plassmann G, Pretswell C, Rombo L, Salaun B, Sanmartin Berglund J, Schenkenberger I, Schwarz T, Shi M, Ukkonen B, Zahaf T, Zerbini C, Schuind A, Cunningham AL, Zoster-049 SG: The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis* 74: 1459-1467, 2022.
 - 15) Strezova A, Díez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, Mwakwingwe-Omari A, Zoster-049 SG: Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis* 9: ofac485, 2022.
 - 16) 池松秀之, 山下 信行, 小川正之, 平野元規, Martina Kovac, 渡辺大輔: 新規アジュバント添加带状疱疹サブユニットワクチンの日本人における 50 歳以上及び 70 歳以上の有効性, 安全性及び免疫原性. *感染症誌* 92: 103-114, 2018.
 - 17) Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, El Idrissi M, Oostvogels L, Heineman TC: Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 211: 1279-1287, 2015.
 - 18) Weinberg A, Levin MJ, Macgregor RR: Safety and immunogenicity of a live attenuated varicella vaccine in VZV-seropositive HIV-infected adults. *Hum Vaccin* 6: 318-321, 2010.
 - 19) Mullane KM, Winston DJ, Wertheim MS, Betts RF, Poretz DM, Camacho LH, Pergam SA, Mullane MR, Stek JE, Sterling TM, Zhao Y, Manoff SB, Annunziato PW: Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. *J Infect Dis* 208: 1375-1385, 2013.

- 20) Benson CA, Andersen JW, Macatangay BJC, Mailliard RB, Rinaldo CRJ, Read S, Bozzolo DR, Purdue L, Jennings C, Keefer MC, Glesby M, Tebas P, Russell AF, Martin J, Annunziato P, Popmihajlov Z, Lennox JL: Safety and Immunogenicity of Zoster Vaccine Live in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults With CD4+ Cell Counts >200 Cells/mL Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 67: 1712-1719, 2018.
- 20) Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association, and the Infectious Disease Society of America. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>. (米国 DHHS, Apr 13, 2023).
- 21) Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, Harpaz R: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67: 103-108, 2018.
- 22) Anderson TC, Masters NB, Guo A, Shepersky L, Leidner AJ, Lee GM, Kotton CN, Dooling KL: Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 71: 80-84, 2022.
- 23) GSK: Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare accepts Shingrix regulatory submission to prevent shingles in at-risk adults aged 18 years and older. Available at <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/japan-s-ministry-of-health-labour-and-welfare-accepts-shingrix-regulatory-submission-to-prevent-shingles-in-at-risk-adults-aged-18-years-and-older/>. Accessed on May 6, 2023.

水痘

Executive summary

- ・特に水痘に感染するリスクの高い職種（医療従事者、空港勤務者、児童福祉施設勤務者、教員など）でワクチン接種歴（1歳以上で2回）がない場合、水痘抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行うことを勧める（A-II）。
- ・CD4 \geq 200/ μ LでART実施中、ウイルス量が抑制されている場合、ワクチン接種は安全である（A-I）。
- ・CD4 $<$ 200/ μ Lであれば、ワクチン接種は禁忌である（A-II）。
- ・水痘や帯状疱疹患者と接触があり、ワクチン接種歴・罹患歴なし、もしくは水痘抗体陰性者は、曝露後予防のために、重症水痘の発症予防を目的として、1) 曝露後96時間以内のなるべく早期に免疫グロブリンの静脈内注射、2) 曝露後7～10日目から抗ウイルス薬の7日間内服を考慮する。水痘の感受性を有するまま曝露を受けた比較的免疫機能が保たれているHIV感染者に対しては、3日以内（遅くとも5日以内）に水痘ワクチンの接種を検討する（A-I）。ただし、曝露後水痘発症予防のための免疫グロブリン投与・抗ウイルス薬投与・水痘ワクチン接種は、すべて健康保険適応外（自費）である。

Literature review

1. 緒言

水痘は水痘帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus：VZV）の初感染の病態である。空気、飛沫、接触感染の経路で人から人に伝搬し、感染力が極めて強い。水痘患者からの感染のみならず、帯状疱疹患者から感染でも起こる。発熱と全身性の水疱性発疹（様々な段階の発疹が混在）が主症状であるが、多くの合併症（皮膚の二次性細菌感染、肺炎、髄膜炎、脳炎、小脳失調など）があり、成人や、特に免疫不全者等は重症化のリスクが高い。また、水痘罹患後、脊髄後根神経節等に潜伏感染したVZVが再活性化することで帯状疱疹を発症する^{1,3)}。

水痘はワクチンで予防可能な疾患である。

水痘ワクチン(Oka株)は1974年に日本で開発された弱毒生ワクチンで、1987年から任意接種として接種が始まり、2014年10月から定期接種対象となった。ワクチン接種後の水痘罹患(breakthrough varicella: BV)を発症するリスクを低減させるため、2回接種が必要である^{1,3,4)}。

水痘は世界中で発生しているが、麻疹・風疹ワクチンと異なり、水痘ワクチンはWHOによるExpanded Program on Immunization (EPI)に含まれず、多くの国（特にアジア・アフリカ諸国）で定期予防接種プログラムの対象となっていないため、対象国への渡航時、及び対象国からの渡航者の水痘感染には注意を要する¹⁾。

HIV感染者で、ARTによりウイルスが抑制されており、CD4 \geq 200/ μ Lの場合、安全性と免疫原性が示されている⁵⁾。

我が国の水痘ワクチンの力価は、米国で使用されている水痘ワクチンの力価よりも高く、ZOSTAVAX®の力価に匹敵し

ているため、水痘ワクチンがそのまま帯状疱疹予防にも用いられている。（本ガイドライン「帯状疱疹」の項を参照のこと）

2. 疫学

2014年10月から1-3歳で2回定期接種となり、小児での報告数は顕著に減少している。2014年9月より、24時間以上の入院を要した水痘患者は全数感染症発生届出対象となっており、2021年入院を要した水痘患者数のうち20歳以上が80.4%となっている。海外から免疫のない感受性者の流入により外国人のアウトブレイクの報告がある¹⁾。

一般成人での初感染は、1～4歳の子供に比較し25倍高い死亡率をもたらす⁶⁾こと、HIV感染者での重症化の報告もあることから、感染する機会の高いHIV感染者は、ワクチン接種歴（1歳以上で2回）がない場合、水痘抗体価を測定し、陰性ならワクチン接種を行うことを勧める。

3. 日本でのワクチン接種状況¹⁾

2008年以前生まれ：ワクチン接種なし
2009年から2012年生まれ：1回の定期接種(特例措置)
2012年生まれ：2回の定期接種

4. 抗体保有状況

2017年における20歳以上の抗体保有率は95.2%であった¹⁾。

5. HIV 感染者のワクチン接種に関する勧告

① HIV 感染者が水痘に罹患すると重症化する可能性があるため、水痘に感染するリスクの高い職種（医療従事者、空港勤務者、児童福祉施設勤務者、教員など）や、海外渡航、特にアジア・アフリカ諸国などへの渡航前には水痘抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行うことを勧める。

② 成人 HIV 感染者の水痘ワクチン接種に関する免疫学的なデータは乏しく、接種によって獲得される免疫原性は低い可能性がある。2018 年無作為化臨床試験にて ART によりウイルスが抑制されており、CD4 \geq 200/ μ L の場合で、安全性と免疫原性が示された³⁾。

③ 予防接種により、水痘を発症した場合、アシクロピルの投与にて治療可能である^{1,3)}。

④ 水痘や帯状疱疹患者と接触があり、ワクチン接種歴・罹患歴なし、もしくは水痘抗体陰性者は、曝露後予防のために、重症水痘の発症予防を目的として（いずれも健康保険適応外）、1) 曝露後 96 時間以内のなるべく早期に免疫グロブリンの静脈内注射、2) 曝露後 7~10 日目から抗ウイルス薬の 7 日間内服を考慮する。水痘の感受性を有するまま曝露を受けた比較的免疫機能が保たれている HIV 感染者に対しては、3 日以内（遅くとも 5 日以内）に水痘ワクチンの接種を検討する⁷⁾。

⑤ 弱毒生水痘ワクチンは、2016 年に、「50 歳以上の帯状疱疹予防」も効能・効果に追加された。しかし、HIV 感染者は、特別な理由を除き、帯状疱疹予防には、2018 年に承認された不活化サブユニットワクチンを使用する。（詳細は帯状疱疹ワクチン項目を参考）

⑥ 近年の小児における水痘ワクチンの定期接種化により、ウイルスに自然感染することによるブースター効果が減弱することが指摘されている。また、高齢化が進行していることから、帯状疱疹患者が増加すると指摘されており、水痘ワクチンと同様、帯状疱疹ワクチン接種の推進が重要である。

6. 水痘抗体陰性者に対する CD4 数および ART による勧告^{2,8-10)}

① CD4 \geq 200/ μ L で ART 実施中：ワクチン接種を受けてよい。

② CD4 \geq 200/ μ L で ART 未実施：ワクチン接種を延期すべきである。ART によりワクチン効果が増強することが期待される。

③ CD4 $<$ 200/ μ L：ワクチン接種後にウイルスを抑制できないため禁忌である。ART で CD4 が上昇してから接種する。

7. 接種上の注意

安全性、免疫原性、および効果について不明な点があるため、生ワクチンの同時接種は推奨しない。4 週間の間隔を空けて接種すべきである。

2 回接種が必要である。2 回目は 6~12 か月後が推奨されているが、3 ヶ月以上あけていればよい^{1,3)}。

8. 効果

我が国で施行された開発段階での臨床試験では、院内感染

制御目的に水痘ワクチンを緊急接種し、被接種者において VZV 感染を防ぐことが可能でかつ VZV 特異的液性免疫応答が得られたことで有効性を証明している。その後欧米でいくつかの二重盲検プラセボコントロール試験が行われ、90~100%程度の水痘ワクチン防御効果が報告されている。その後の市販後調査結果でも、Varivax[®](Merck), Varilrix[®](GSK)共に全ての水痘患者におけるワクチン感染防御効果は 80%程度で、重症水痘予防の観点からは 96~99%の非常に高い重症化防御効果が示されている。その後、1 回ではワクチン接種後罹患患者の増加が認められ、2 回接種が推奨されることになった。米国で 1 回目接種の感染防御効果が 86%であったのに対して 2 回接種の場合 98%であった³⁾。

9. HIV 感染者への効果

HIV 感染者へ Zostavax[®](Merk)を 2 回皮下注射した二重盲検プラセボコントロール試験では、ART を 3 ヶ月以上変更せず HIV-RNA75 コピー/mL 未満に抑制され、CD4 \geq 200/ μ L、VZV 抗体陽性もしくは水痘既往が 1 回以上ある 395 人を対象とし、安全性及び、接種後 12 週での有効性も確認されている⁵⁾。HIV 感染者はワクチン接種によって水痘に対して免疫を獲得することができるが、ワクチン効果の減弱などが推測され、データが不十分である。

10. 副反応^{3,11)}

① 健康な人に接種した場合、接種後 1~3 週間ごろ、ときに発熱、発疹が発現することがあるが、一過性で、通常、数日中に消失する。

② 免疫不全者に本剤を接種した場合、接種後 14~30 日に発熱を伴った丘疹、水疱性発疹が発現することがある。又、帯状疱疹が生じることがあるが、その発生率は自然水痘に感染したワクチン非接種患者に比べて同等ないしは低率である。

③ 無菌性髄膜炎(頻度不明)の報告がある。なお、接種数年後にも、帯状疱疹に伴う無菌性髄膜炎があらわれた症例が報告されている。

引用文献

- 1) 国立感染症研究所 IASR Vol.39, No.8 (No.462)August 2018 水痘・帯状疱疹の動向とワクチン。
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-vol39/8241-idx462.html>
- 2) British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. 2015 British HIV Association. <https://www.bhiva.org/vaccination-guidelines>
- 3) 吉川哲史, 村上宏起, 森 康子: 水痘ワクチン (日本ワクチン学会編)ワクチン基礎から臨床まで, 東京, 朝倉書店, pp158-166
- 4) Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, Seward JF: Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. N Engl J Med 356:11219, 2007.
- 5) Benson CA, Andersen JW, Macatangay BJC, Mailliard RB, Rinaldo CR Jr, Read S, Bozzolo DR, Purdue L, Jen-

- nings C, Keefer MC, Glesby M, Tebas P, Russell AF, Martin J, Annunziato P, Popmihajlov Z, Lennox JL: Safety and Immunogenicity of Zoster Vaccine Live in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults With CD4+ Cell Counts >200 Cells/mL Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 67:1712-1719, 2018.
- 6) Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M: Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 182:383-90, 2000.
 - 7) Clinical info HIV.gov, Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV, Varicella-Zoster Virus Disease. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/varicella-zoster?view=ful>
 - 8) Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, Colasanti JA, Jain MK, Short WR, Singh T, Aberg JA: Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 73: e3572-e3605 2021.
 - 9) EACS guideline, version 11/0 October 2021, https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
 - 10) Centers for Disease Control (CDC). Chickenpox/Varicella Vaccination. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/varicella/index.html>
 - 11) 一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチン委員会.医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版. [http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccineguideline_03\(3\).pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccineguideline_03(3).pdf)

麻疹

Executive summary

- ・ HIV 感染者の多くは抗体陽性と考えられるため、一律にワクチン接種を勧める必要はない (B-II)。
- ・ 海外渡航、特にアフリカ・東地中海・南東アジア諸国への渡航前には麻疹抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行う (B-II)。
- ・ 麻疹に感染するリスクの高い職種 (医療従事者、空港勤務者、児童福祉施設勤務者、教員など) には麻疹抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行う (A-II)。
- ・ 麻疹予防のためのワクチンには、風疹予防の観点も考慮し、原則として MR ワクチンを用いる (A-III)。
- ・ CD4 \geq 200/ μ L で ART 実施中であれば、ワクチン接種は安全である (B-II)。
- ・ CD4 $<$ 200/ μ L であれば、ワクチン接種は禁忌である (A-II)。

Literature review

1. 緒言

麻疹の主な症状は、発熱、発疹、およびかぜ症状である。約 3 割の患者に合併症を引き起こす。具体的には、肝炎 (60 %)、下痢 (8 %)、中耳炎 (7 %)、肺炎 (1-6 %)、脳炎 (0.1 %) など を合併し、肺炎や脳炎を合併した場合には先進国でも 500 人に 1 人が死亡する¹⁾。また、稀だが感染してから 10 年位後に 予後不良の亜急性硬化性全脳炎を引き起こすことがある。麻疹は免疫不全者にとって病原性が高く、進行した HIV 感染者にとって麻疹は生命を脅かす疾患であり、死亡率は 40%である²⁻⁴⁾。麻疹は、飛沫感染、接触感染、および空気感染し、感染力は極めて高い。WHO は 2019 年の全世界の死者を約 20 万人と推計している⁵⁾。ただ、免疫を持っていない人が感染するとほぼ 100%発症し、一度感染して発症すると一生免疫が持続するため、排除可能な感染症と考えられている。

2. 疫学

2007~2008 年に 10~20 代を中心に大きな流行がみられ 2008 年の届け出数は 11,013 例であった⁶⁾。その後、ワクチン接種により患者数は減少し、2015 年に日本は WHO から麻疹の排除状態にあると認定された。しかし、海外からの輸入例を発端とした集団感染が増加し、2019 年には 744 例が届出された。2020 年には 12 例と大きく減少したが、新型コロナウイルス感染症の影響と考えられる⁵⁾。世界的に見ても、2019 年には 1996 年以降の最多となる 87 万症例が報告され、特にアフリカ・東地中海・南東アジア諸国では麻疹は流行している^{6,7)}。

3. 日本でのワクチン接種状況

- 1972 年以前生まれ：ワクチン接種なし
- 1972 年から 1990 年生まれ：1 回の定期接種
- 1990 年から 2000 年生まれ：特例措置を加えて 2 回の定期接種
- 2000 年以降生まれ：2 回の定期接種

4. 抗体保有状況

- 2020 年における 2 歳以上の抗体保有率は 98 %であった⁵⁾。

5. HIV 感染者のワクチン接種に関する勧告

- ① HIV 感染者が麻疹に罹患すると重症化する可能性があるため、ワクチン接種の閾値は低くすべきである¹⁾。しかし、HIV 感染者の多くは抗体陽性と考えられるため、一律にワクチン接種を勧める必要はない。
- ② 海外渡航、特にアフリカ・東地中海・南東アジア諸国への渡航前には麻疹抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行うことを勧める。
- ③ 麻疹に感染するリスクの高い職種 (医療従事者、空港勤務者、児童福祉施設勤務者、教員など) には麻疹抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行うことを勧める。
- ④ 麻疹予防のためのワクチンには、風疹予防の観点も考慮し、原則として MR ワクチンを用いる⁸⁾
- ⑤ 麻疹患者と接触があり、麻疹抗体陰性かつ CD4 \geq 200/ μ L の場合、曝露後予防のために、重症麻疹の発症予防を目的として、曝露後 72 時間以内のなるべく早期に麻疹含有ワクチンの緊急接種を考慮する (保険給付の対象外)。もしくは、曝露後 72 時間以上を経過し 6 日以内の場合や麻疹ワクチンが使用

できない場合は免疫グロブリンの静脈内注射（保険給付の対象外）を考慮するが、効果は限定的である^{1,7)}。保険給付の対象であるのは筋注製剤のみであるが、疼痛が強い。

6. 麻疹抗体陰性者に対する CD4 数および ART による勧告

- ① CD4 \geq 200/ μ L で ART 実施中：
ワクチン接種を受けてもよい^{1,9)}。免疫応答は健康人に劣るかもしれないが、安全であることが示されている¹⁰⁻¹²⁾。
- ② CD4 \geq 200/ μ L で ART 未実施：
ワクチン接種を延期すべきである¹⁾。ART によりワクチン効果は回復するため¹²⁻¹⁷⁾。
- ③ CD4 $<$ 200/ μ L：
ワクチン接種後にウイルスを抑制できないため禁忌である^{1,9)}。CD4 細胞数が少ない患者に対する麻疹ワクチン接種後に麻疹肺炎を発症して死亡した報告がある^{18,19)}。ART で CD4 が上昇してから接種する¹⁾。

7. 接種上の注意

安全性、免疫原性、および効果について不明な点があるため、生ワクチンの同時接種は推奨しない。4 週間の間隔を空けて接種すべきである¹⁾。

2 回接種が必要、2 回目は 1 か月後以降ならいつでもよい¹⁾。授乳中も接種可能である¹⁾。

8. 効果

健康人に対する 1 回接種後の抗体保有率は約 95%、2 回接種後の抗体保有率は約 99%である²⁰⁾。

9. HIV 感染者への効果

1990 年代からのいくつかの研究によると、ワクチン接種を受けた HIV 感染者の 90~95 %は麻疹に対する抗体を獲得し、抗体価は CD4 細胞数の影響を受けず、進行した HIV 感染者でも免疫を獲得できると考えられていた²¹⁻²³⁾。しかし最近では、抗体獲得率は 70%程度と言われており、HIV 陽性者では、ワクチン効果は減弱している^{10,11,13,23,24)}。

10. 副反応

局所の発赤・腫脹：2~3 日で消失、下痢・嘔吐・関節痛・リンパ節腫脹：数日で消失、軽度の発疹：10%に出現する²⁰⁾。1 回目接種の 7~12 日後を中心に約 20%に発熱・上気道症状が見られるが、1~3 日で消失する。2 回目接種では上記症状の頻度は約 10%と低い。100 万人に 1 人以下で脳炎を合併するが、麻疹に罹患すると 1000 人に 1 人が脳炎を発症する。まれにアレルギー反応、アナフィラキシー様症状、およびショックが認められる。ワクチン接種により一時的に HIV-RNA が上昇するとの報告がある。しかし、ワクチンの利益と合わせて考える必要があり、上昇するからと言ってワクチン接種を排除してはいけない¹⁾。

引用文献

- 1) British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. 2015 British HIV Association. Available at: <https://www.bhiva.org/vaccination-guidelines>
- 2) Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 267: 1237-41, 1992.
- 3) Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ, et al. Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: report of 2 cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. *Clin Infect Dis* 16: 654-60, 1993.
- 4) Moss WJ, Fisher C, Scott S, Monze M, Ryon JJ, Quinn TC, Griffin DE, Cutts FT. HIV type 1 infection is a risk factor for mortality in hospitalized Zambian children with measles. *Clin Infect Dis*. 46: 523-7, 2008.
- 5) 麻疹 2021 年 7 月現在. *Infectious Agents Surveillance Report (病原微生物検出情報)* 42: 177-179, 2021
- 6) 国立感染症研究所：麻疹：<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ma/measles.html>：2022 年 8 月 9 日現在
- 7) Mahase E. Measles cases rise 300% globally in first few months of 2019. *BMJ* 365:1810, 2019.
- 8) 麻疹含有ワクチン接種のガイドライン 第一版 国立感染症研究所 感染症疫学センター 平成 31 年 4 月 Available at: https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/measles/guideline/MCVguideline_20190423.pdf
- 9) Immunizations for Preventable Diseases in Adults and Adolescents Living with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/immunizations>
- 10) Stermole BM, Grandits GA, Roediger MP, Clark BM, Ganesan A, Weintrob AC, Crum-Cianflone NF, Ferguson TM, Macalino GE, Landrum ML. Long-term safety and serologic response to measles, mumps, and rubella vaccination in HIV-1 infected adults. *Vaccine* 29:2874-2880, 2011.
- 11) Scott P, Moss WJ, Gilani Z, Low N. Measles vaccination in HIV-infected children: systematic review and meta-analysis of safety and immunogenicity. *J Infect Dis* 204 Suppl 1:S164-178, 2011.
- 12) Sprauer MA, Markowitz LE, Nicholson JK, Holman RC, Deforest A, Dales LG, Khoury NK. Response of human immunodeficiency virus-infected adults to measles-rubella vaccination. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) 6:1013-6, 1993.
- 13) Berkelhamer S, Borock E, Elsen C, Englund J, Johnson D. Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin Infect Dis* 32:1090-4,2001.
- 14) Farquhar C, Wamalwa D, Selig S, John-Stewart G, Mabuwa J, Majiwa M, Sutton W, Haigwood N, Waruiwa G,

- Lohman-Payne B. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and revaccination. *Pediatr Infect Dis J* 28:295-9, 2009.
- 15) Aурpibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Persistence of measles, mumps, and rubella protective antibodies 3 years after revaccination in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 50: 1415-8, 2010.
 - 16) Abzug MJ, Qin M, Levin MJ, Fenton T, Beeler JA, Bellini WJ, Audet S, Sowers SB, Borkowsky W, Nachman SA, Pelton SI, Rosenblatt HM; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1024 and P1061s Protocol Teams. Immunogenicity, immunologic memory, and safety following measles revaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 206:512-22, 2012.
 - 17) McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal. Wkly Rep* 62: 1-34, 2013.
 - 18) Centers for Disease Control and Prevention. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1996;45(28):603-606. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8676852>.
 - 19) Angel JB, Walpita P, Lerch RA, et al. Vaccine-associated measles pneumonitis in an adult with AIDS. *Ann Intern Med* 129:104-106, 1998.
 - 20) 一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチン委員会. 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版. Available at: [http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03\(3\).pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03(3).pdf)
 - 21) Wallace MR, Hooper DG, Graves SJ, Malone JL. Measles seroprevalence and vaccine response in HIV-infected adults. *Vaccine* 12:1222-1224,1994.
 - 22) Kemper CA, Gangar M, Arias G, Kane C, Deresinski SC. The prevalence of measles antibody in human immunodeficiency virus-infected patients in northern California. *J Infect Dis* 178:1177-1180,1998.
 - 23) Kemper CA, Zolopa AR, Hamilton JR, Fenstersheib M, Bhatia G, Deresinski SC. Prevalence of measles antibodies in adults with HIV infection: possible risk factors of measles seronegativity. *AIDS* 6:1321-1325, 1992.
 - 24) Belaunzarán-Zamudio PF, García-León ML, Wong-Chew RM et al. Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. *Vaccine* 27: 7059-64, 2009.

風疹

Executive summary

- ・ 1962年から1979年生まれの男性は、定期接種制度を利用して抗体検査を実施すべきである (A-II)。
- ・ 東地中海地域やアフリカ地域等ワクチンが導入されていない国に渡航する前には風疹抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行う (B-II)。
- ・ 挙児希望時には妊娠前に風疹抗体を測定し、抗体陰性で妊娠していなければ、MR ワクチンまたは風疹ワクチン接種を行う (B-III)。
- ・ 妊婦健診で風疹抗体陰性が判明した妊婦は、出産後に風疹ワクチン接種を行う (A-III)。
- ・ 風疹に感染するリスクの高い職種 (医療従事者、空港勤務者、児童福祉施設勤務者、教員など) には風疹抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行うことを勧める (A-II)。
- ・ CD4 \geq 200/ μ L で ART 実施中であれば、ワクチン接種は安全である (B-II)。
- ・ CD4 $<$ 200/ μ L であれば、ワクチン接種は禁忌である (A-II)。

Literature review

1. 緒言

風疹の主な症状は、発熱、発疹、およびリンパ節腫脹であり、70%の成人女性は関節痛を合併する¹⁾。妊娠 20 週頃までに妊婦が感染すると、先天性風疹症候群の児が出生する可能性がある。HIV 感染者で風疹が重症化するという報告はない¹⁾。風疹は飛沫感染および接触感染する

2. 疫学

2012年に全国的な流行があり、45例の先天性風疹症候群が報告²⁾された。2018～2019年に成人男性を中心に大規模流行が発生し、6例の先天性風疹症候群が報告された。この流行では、感染者の95%が成人で80%が男性であった。また、最も感染者が多かった年齢層は、男性では40～44歳、女性では25～29歳であった³⁾。そして、主にワクチン接種歴のない人を中心に患者が発生していると考えられた。世界的には風疹の排除が進んでいるが、東地中海地域やアフリカ地域ではワクチンが導入されていない国があり、これらの国々の流行状況は不明瞭である⁴⁾。

3. 国内のワクチン接種状況

- 1962年以前生まれ：ワクチン接種なし
- 1962年から1979年生まれの男性：ワクチン接種なし
(2019年から、抗体検査を前提に定期接種を実施中)
- 1962年から1979年生まれの女性：1回の定期接種
(接種率高い)
- 1979年から1990年生まれ：1回の定期接種
(接種率低い)

1990年から2000年生まれ：特例措置を加えて2回の定期接種 (接種率低い)

2000年以降生まれ：2回の定期接種 (接種率高い)

4. 抗体保有状況

2021年度の調査では、1962年から1979年生まれの男性の抗体保有率は87～89%と、上昇傾向である⁵⁾。妊娠可能な20代後半から30代前半の女性の約30%では、抗体価が低い。

5. ワクチン接種に関する勧告

- ① 1962年から1979年生まれの男性で、2022年5月時点で抗体検査を受けた人は27%である。対象男性に対しては、定期接種制度を利用して抗体検査を実施すべきである。
- ② 東地中海地域やアフリカ地域等ワクチンが導入されていない国に渡航する前には風疹抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行うことを勧める。
- ③ 先天性風疹症候群の予防が風疹ワクチン接種の最大の目的である⁶⁾。挙児希望時には妊娠前に風疹抗体を測定し、抗体陰性で妊娠していなければ、MR ワクチンまたは風疹ワクチン接種を勧める。接種後は2か月の避妊が必要である。
- ④ 妊婦健診で風疹抗体陰性が判明した妊婦は、出産後に風疹ワクチン接種を受けるべきである⁷⁾。
- ⑤ 風疹に感染するリスクの高い職種 (医療従事者、空港勤務者、児童福祉施設勤務者、教員など) には風疹抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行うことを勧める。

6. 風疹抗体陰性者に対する CD4 数および ART による勧告

- ①CD4 \geq 200/ μ L で ART 実施中：
ワクチン接種を受けてもよい^{1,7)}。免疫応答は健康人に劣るかもしれないが、安全であることが示されている^{8,9)}
- ②CD4 \geq 200/ μ L で ART 未実施：
ワクチン接種を延期すべきである(1)。ART によりワクチン効果は回復するため¹⁰⁻¹⁵⁾。
- ③CD4 $<$ 200/ μ L：
ワクチン接種後にウイルスを抑制できないため禁忌である^{1,7)}。ART で CD4 が上昇してから接種する¹⁾。

7. 接種上の注意

安全性、免疫原性、および効果について不明な点があるため、生ワクチンの同時接種は推奨しない。4 週間の間隔を空けて接種すべきである¹⁾。

2 回接種が必要、2 回目は 1 か月後以降ならいつでもよい¹⁾。授乳中も接種可能である¹⁾。

8. 効果

健康人に対する 1 回接種後の抗体保有率は約 95%、2 回接種後の抗体保有率は約 99%である¹⁶⁾。

9. HIV 感染者への効果

HIV 感染者はワクチン接種によって風疹に対して免疫を獲得することができるが、健康人に比較しワクチン効果が減弱、ワクチン効果の持続期間が短い可能性が示唆されている^{1,8,9,17,18)}。

10. 副反応

局所の発赤・腫脹：2~3 日で消失、下痢・嘔吐・関節痛・リンパ節腫脹：数日で消失、軽度の発疹：10%に出現する¹⁶⁾。1 回目接種の 7~12 日後を中心に約 20%に発熱・上気道症状が見られるが、1~3 日で消失する。2 回目接種では上記症状の頻度は約 10% と低い。100 万人に 1 人以下で脳炎を合併するが、風疹に罹患すると 4000 人に 1 人が脳炎を発症する。まれにアレルギー反応、アナフィラキシー様症状、およびショックが認められる¹⁾。ワクチン接種により一時的に HIV-RNA が上昇するとの報告がある。しかし、ワクチンの利益と合わせて考える必要があり、上昇するからと言ってワクチン接種を排除してはいけない¹⁾。妊娠中のワクチン接種は先天性風疹症候群への理論的な危険性から禁忌である。しかし、偶発的に本ワクチンが接種された妊婦において、先天性風疹症候群の増加は報告されていない¹⁹⁾。このことから、偶然に妊娠中や妊娠直前に接種が行われた場合にも、妊娠を中断する積極的な理由にはならない⁶⁾。

引用文献

- 1) British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. 2015 British HIV Association. Available at: <https://www.bhiva.org/vaccination-guidelines>
- 2) 国立感染症研究所：風疹：
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ha/rubella.html>：2022 年 8 月 16 日現在
- 3) 風疹・先天性風疹症候群 2020 年 7 月現在. Infectious Agents Surveillance Report (病原微生物検出情報) 41: 153-154, 2020
- 4) 海外の風疹と先天性風疹症候群の状況. Infectious Agents Surveillance Report (病原微生物検出情報) 41: 165-166, 2020
- 5) 国立感染症研究所 感染症疫学センター: 風疹に関する疫学情報：2022 年 7 月 27 日現在 Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/rubella/2022/rubella220727.pdf>
- 6) 青木 眞: レジデントのための感染症診療マニュアル 第 4 版, 東京、医学書院, 2020
- 7) Immunizations for Preventable Diseases in Adults and Adolescents Living with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/immunizations>
- 8) Stermole BM, Grandits GA, Roediger MP, Clark BM, Ganesan A, Weintrob AC, Crum-Cianflone NF, Ferguson TM, Macalino GE, Landrum ML. Long-term safety and serologic response to measles, mumps, and rubella vaccination in HIV-1 infected adults. *Vaccine* 29:2874-80,2011.
- 9) Sprauer MA, Markowitz LE, Nicholson JK, Holman RC, Deforest A, Dales LG, Khoury NK. Response of human immunodeficiency virus-infected adults to measles-rubella vaccination. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988) 6:1013-6, 1993.
- 10) Berkelhamer S, Borock E, Elsen C, Englund J, Johnson D. Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin Infect Dis* 32:1090-4, 2001.
- 11) Farquhar C, Wamalwa D, Selig S, John-Stewart G, Mubuka J, Majiwa M, Sutton W, Haigwood N, Wariua G, Lohman-Payne B. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and revaccination. *Pediatr Infect Dis J* 28:295-9, 2009.
- 12) Aupibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Persistence of measles, mumps, and rubella protective antibodies 3 years after revaccination in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 50: 1415-8, 2010.
- 13) Scott P, Moss WJ, Gilani Z, Low N. Measles vaccination in HIV-infected children: systematic review and

- meta-analysis of safety and immunogenicity. *J Infect Dis* 204 Suppl 1:S164-178,2011.
- 14) Abzug MJ, Qin M, Levin MJ, Fenton T, Beeler JA, Bellini WJ, Audet S, Sowers SB, Borkowsky W, Nachman SA, Pelton SI, Rosenblatt HM; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1024 and P1061s Protocol Teams. Immunogenicity, immunologic memory, and safety following measles revaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 206:512-22, 2012.
 - 15) McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal. Wkly Rep* 62(RR04): 1-34, 2013.
 - 16) 一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチン委員会. 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版. Available at: [http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03\(3\).pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03(3).pdf)
 - 17) Belaunzarán-Zamudio PF, García-León ML, Wong-Chew RM, Villasís-Keever A, Cuellar-Rodríguez J, Mosqueda-Gómez JL, Muñoz-Trejo T, Escobedo K, Santos JI, Ruiz-Palacios GM, Sierra-Madero JG. Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. *Vaccine* 27:7059-64,2009.
 - 18) Wallace MR, Hooper DG, Graves SJ, Malone JL. Measles seroprevalence and vaccine response in HIV-infected adults. *Vaccine* 12:1222-1224, 1994.
 - 19) Centers for Disease Control (CDC). Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971-1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 38:289-93,1989.

流行性耳下腺炎

Executive summary

- ・ 流行性耳下腺炎に感染するリスクの高い職種 (医療従事者、空港勤務者、児童福祉施設勤務者、教員など) にはムンプスウイルス抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行うことを勧める (A-II)。
- ・ 感染するリスクが低い患者には今後も流行する可能性および脳炎や難聴などの合併症について説明し、その結果接種を希望した患者には抗体検査を実施する (C-III)。
- ・ $CD4 \geq 200/\mu L$ で ART 実施中であれば、ワクチン接種は安全である (B-II)。
- ・ $CD4 < 200/\mu L$ であれば、ワクチン接種は禁忌である (A-II)。

Literature review

1. 緒言

流行性耳下腺炎は小児の代表的な感染症である。耳下腺の腫脹・疼痛、発熱を主訴とし、一般的に予後良好である。30%が不顕性感染だが、年齢が高くなると顕性が多くなり、4歳以上では90%が発症するという報告もある¹⁾。無菌性髄膜炎の合併は多いが(1~10%)、持続する神経学的後遺症はまれである²⁾。感音性難聴は予後不良で、0.1~0.25%に合併し頻度も高く小児のみならず成人にも認められる³⁾。成人では約20%に精巣炎を合併するが、不妊症になることは極めてまれである⁴⁾。まれに脳炎(0.02~0.3%)や膵炎を合併する場合があり、脳炎の致死率は1.4%である⁵⁾。流行性耳下腺炎は唾液を介した飛沫感染および接触感染で伝播する。感染力は風疹や水痘と同程度で、麻疹より弱い。流行を抑制するために必要な集団免疫は75~93%である⁶⁾。流行性耳下腺炎がHIV感染者で重症化するという報告はない²⁾。

2. 疫学

日本では任意接種のため、ワクチン接種率は低く、国内では4-5年ごとに流行が発生している。近年、10歳以上の患者割合が増加傾向である。不顕性感染があるため、発症者の隔離では流行を阻止することができない。

3. ワクチン接種

1981-1989年：流行性耳下腺炎単独ワクチン任意接種

1989-1993年：麻疹・風疹・流行性耳下腺炎ワクチン定期接種

1993年から：流行性耳下腺炎単独ワクチン任意接種

近年の接種率は30~40%である⁷⁾。

4. 抗体保有状況

70%程度であり流行を防ぐために必要な集団免疫率には達していない⁶⁾。

5. HIV感染者のワクチン接種に関する勧告

① 流行性耳下腺炎に感染するリスクの高い職種 (医療従事者、空港勤務者、児童福祉施設勤務者、教員など) にはムンプスウイルス抗体を測定し、陰性ならワクチン接種を行うことを勧める。

② 感染するリスクが低い患者には、今後も流行する可能性および脳炎や難聴などの合併症について説明し、その結果接種を希望した患者には抗体検査を実施すべきである。

③ 流行性耳下腺炎ワクチンの曝露後緊急接種の予防効果は低い¹⁾。

6. 流行性耳下腺炎抗体陰性者に対するCD4数およびARTによる勧告

① $CD4 \geq 200/\mu L$ で ART 実施中：

ワクチン接種を受けてもよい^{2,8)}。免疫応答は健常人に劣るかもしれないが、安全であることが示されている⁹⁾。

② $CD4 \geq 200/\mu L$ で ART 未実施：

ワクチン接種を延期すべきである²⁾。ARTによりワクチン効果は回復するため¹⁰⁾。

③ $CD4 < 200/\mu L$ ：

ワクチン接種後にウイルスを抑制できないため禁忌である^{2,8)}。ARTでCD4が上昇してから接種する²⁾。

7. 接種上の注意

安全性、免疫原性、および効果について不明な点があるため、生ワクチンの同時接種は推奨しない。4週間の間隔を空けて接種すべきである²⁾。

2回接種が必要、2回目は1か月後以降ならいつでもよい²⁾。授乳中も接種可能である²⁾。

8. 効果

接種後の抗体陽転率は92~100%で、ワクチンによる感染予防効果は94.3%である¹¹⁾。

9. HIV 感染者への効果

HIV 感染者は、ワクチン接種によって流行性耳下腺炎に対して免疫を獲得することができるが、健康人に比較しワクチン効果が減弱、ワクチン効果の持続期間が短い可能性が示唆されている^{2,9, 12)}。

10. 副反応

局所の発赤・腫脹は2~3日で消失する¹³⁾。1回目の接種2~3週間ごろ発熱・耳下腺等を認めることがあるが、軽度で一過性である。まれに難聴、精巣炎を認める。1.62/100,000で無菌性髄膜炎が発生するが、重症度は自然感染例と変わらず、予後は良好である^{5,11,14)}。まれにアレルギー反応、アナフィラキシー様症状、およびショックが認められる。免疫不全者に対する流行性耳下腺炎ワクチンによる重篤な有害事象は報告されていない²⁾。ワクチン接種により一時的にHIV-RNAが上昇するとの報告がある。しかし、ワクチンの利益と合わせて考える必要があり、上昇するからと言ってワクチン接種を排除してはいけない²⁾。

引用文献

- 1) 国立感染症研究所. 流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) 2016年9月現在. Infectious Agents Surveillance Report (病原微生物検出情報) 37: 185-186, 2016
- 2) British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV-positive adults 2015. 2015 British HIV Association. Available at: <https://www.bhiva.org/vaccination-guidelines>
- 3) 日本耳鼻咽喉科学会福祉医療・乳幼児委員会, 2015~2016年のムンプス流行時に発症したムンプス難聴症例の全国調査, 日本耳鼻咽喉科学会会報, 121, 1173-1180, 2018.
- 4) 青木 真: レジデントのための感染症診療マニュアル 第4版, 東京、医学書院, 2020
- 5) 国立感染症研究所. おたふくかぜワクチンについて. Infectious Agents Surveillance Report (病原微生物検出情報) 37: 201-202, 2016.
- 6) 国立感染症研究所. 2010-2011年の流行性耳下腺炎の流行前後における抗体保有状況の変化. Infectious Agents Surveillance Report (病原微生物検出情報) 37: 199-201, 2016
- 7) 国立感染症研究所. 近年における「おたふくかぜワクチン」の接種歴調査の結果について—2015年度感染症流行予測調査より. Infectious Agents Surveillance Report (病原微生物検出情報) 37: 198-199, 2016
- 8) Immunizations for Preventable Diseases in Adults and Adolescents Living with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Available at: [tions/immunizations](https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infec-

</div>
<div data-bbox=)

- 9) Stermole BM, Grandits GA, Roediger MP, Clark BM, Ganesan A, Weintrob AC, Crum-Cianflone NF, Ferguson TM, Macalino GE, Landrum ML. Long-term safety and serologic response to measles, mumps, and rubella vaccination in HIV-1 infected adults. *Vaccine* 29:2874-80, 2011.
- 10) Aurrpibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Persistence of measles, mumps, and rubella protective antibodies 3 years after revaccination in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 50: 1415-8, 2010.
- 11) Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 25:570-6, 2007.
- 12) Belaunzarán-Zamudio PF, García-León ML, Wong-Chew RM, Villasís-Keever A, Cuellar-Rodríguez J, Mosqueda-Gómez JL, Muñoz-Trejo T, Escobedo K, Santos JI, Ruiz-Palacios GM, Sierra-Madero JG. Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. *Vaccine* 7:7059-64, 2009.
- 13) 一般社団法人 日本環境感染症学会 ワクチン委員会. 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版. Available at: [http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03\(3\).pdf](http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03(3).pdf)
- 14) 庵原俊昭, 落合仁. ムンプスワクチン: 定期接種化への流れ. *臨床とウイルス* 42: 174-182, 2014.

海外渡航時のワクチン コレラ

Executive summary

- ・ コレラへの曝露のリスクが高い HIV 陽性の成人（通常、特定の旅行を通じて）には、一般的な適応に従って、CD4 細胞数、ART の使用、ウイルス量にかかわらず、ワクチン接種を行うことを推奨する (A I)。
- ・ 一次接種として、非複製 WC/rBS ワクチンを 1~6 週間間隔で、曝露の少なくとも 1 週間前に、2 回経口投与することを推奨する。投与間隔が 6 週間以上経過した場合は、一次接種を再開する必要がある (A I)。
- ・ 継続的な保護が必要な場合は、2 年後に 1 回のブースター投与を推奨する。一次接種終了後 2 年以上経過した場合は、全コースを再接種すること (A I)。

Literature review

1. 感染と疾患

コレラは、小腸に定着する非浸潤性で毒素を分泌するグラム陰性細菌である。リポ多糖の O 抗原の有無により、200 以上の血清群に分類される。コレラの流行は、O-1 型によって引き起こされ、最近では、南アジアや東南アジアで O-139 型によって引き起こされている。感染は主に、汚染された水や食べ物を摂取することによって起こる。この病気は、突然発症する大量の水様性下痢が特徴で、治療は水分と電解質の補給療法が中心となるが、重症例は症状発現後 6~8 時間以内に血圧低下と死亡に至ることがある。感染者の約 80%は軽度の下痢を起こすか、無症状である。

2. 疫学

大規模な集団感染は、通常、汚染された水源によって引き起こされる。先進国では、旅行者の感染例が散発的に報告されており、そのリスクは、すべての渡航先で 10 万人あたり 5 件とされている¹⁾。日本では 2004 年には 86 名の報告があるものの、2012 年以降の報告数は 10 名以下となっている²⁾。コレラは、日本の旅行者ではまれであるが、長期滞在者や、未処理の水を飲んだり、不十分な調理や生の魚介類を食べたり、病気の流行地で不衛生な環境で生活している人（災害救助や難民キャンプで働く援助者、遠隔地を旅行する冒険好きなバックパッカーなど）にはリスクが高まる¹⁾。現在のところ、入国条件としてコレラに対するワクチン接種の証明を要求する国はない。しかし、現地当局がワクチン接種の証明書を要求することはある。

3. HIV 陽性者のコレラ

コレラの流行地域では、HIV 感染はコレラのリスク上昇と関連している³⁾。免疫不全により、重症化するリスクが高まる可能性がある。

4. コレラワクチン

国際的にはいくつかの非複製経口コレラワクチンがあるが、日本では承認されておらず、輸入ワクチンとしてトラベルクリニックで自費診療として接種が可能である。

日本のトラベルクリニックで入手可能な WC/rBs ワクチンは主に Dukoral®と Shanchol®である。Dukoral®は不活化した O-1 型(数種の株を含む)とコレラ毒素組換え B サブユニット(無毒性)(CTB)とを組み合わせたものである。1~6 週間の間隔で 2 回経口投与されたコレラワクチンは、2 回目の投与の 10 日後から最大 2 年間、65~86%の予防効果を発揮する。しかしながら Dukoral®は、O-139 型に対する有効性がない。Shanchol®はコレラ毒素の組換え B サブユニットが含まれていないタイプで O-1 型と O-139 型に有効性を示す。

5. 一般的な適応

コレラワクチンは、ほとんどの旅行者には適応されないが、コレラの高度な流行地や流行地において十分な予防措置を講じることができない人々には適応される。

災害救助や難民キャンプでの支援者、医療へのアクセスが制限され、流行が見られる遠隔地への訪問者。本ワクチンは、経口ワクチンと併用は避けなければならない

6. HIV 陽性の成人におけるコレラワクチン

モザンビークのベイラで実施された研究では、約 25%の HIV 陽性者を含む集団で 72%の防御率を示した⁴⁾。CD4<100/ μ L の HIV 陽性成人は、経口コレラワクチンへの反応が悪いと予想されるが、CD4 \geq 100/ μ L の人は、2 回の投与で反応が改善される^{5,6)}。腸管免疫原性は維持されるかもしれない⁷⁾。免疫の持続期間は不明である。HIV 陽性者におけるワクチンの忍容性は良好である⁴⁻⁸⁾。

Shanchol®の安全性と免疫反応は、ハイチの25名のHIV感染成人を対象に臨床評価された⁹⁾。HIV感染者のCD4+ T細胞数(個/ μ L)の中央値は433(interquartile range, 344-574)であった。HIV感染者では、ワクチン接種後にベースラインから4倍以上の有効性の増加が、小川血清型に対して65%、稲葉血清型に対して74%の割合で認められた。本試験の結果から、本ワクチンは中等度のHIV感染でも免疫を獲得できる可能性が示唆された。また、ワクチン接種に関連する有害事象は報告されていない。

引用文献

- 1) Hill, D. R., Ford, L. & Lalloo, D. G. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infect Dis* 6: 361-373, 2006.
- 2) 感染症発生動向調査年別報告数一覧(全数把握 一類~三類) - 2020 - . <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/10066-report-ja2020-10.html>.
- 3) von Seidlein, L. et al. Is HIV infection associated with an increased risk for cholera? Findings from a case-control study in Mozambique. *Trop Med Int Health* 13: 683-688, 2008.
- 4) Lucas, M. E. S. et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N Engl J Med* 352: 757-767, 2005.
- 5) Lewis, D. J. et al. Immune response following oral administration of cholera toxin B subunit to HIV-1-infected UK and Kenyan subjects. *AIDS* 8: 779-785, 1994.
- 6) Westrop, S. J. et al. CCR5 antagonism impacts vaccination response and immune profile in HIV-1 infection. *Mol Med* 18: 1240-1248, 2012.
- 7) Eriksson, K. et al. Intestinal antibody responses to oral vaccination in HIV-infected individuals. *AIDS* 7: 1087-1091, 1993.
- 8) Ortigão-de-Sampaio, M. B. et al. Increase in plasma viral load after oral cholera immunization of HIV-infected subjects. *AIDS* 12: F145-150, 1998.
- 9) Ivers, L. C. et al. Immunogenicity of the Bivalent Oral Cholera Vaccine Shanchol in Haitian Adults With HIV Infection. *J Infect Dis* 212: 779-783, 2015.

海外渡航時のワクチン 腸チフス

Executive summary

- ・ チフス菌に曝露されるリスクが認められている地域に旅行する予定の HIV 陽性患者には、親用の ViCPS ワクチンを提供することを推奨する (A I)。
- ・ 友人や親戚の訪問者、長期旅行者、不衛生な環境にさらされる可能性が高い人など、特に曝露リスクが高い人にワクチン接種を提供するよう努力すべきである (B I)。
- ・ これらの患者は、曝露が予想される少なくとも 2 週間前に 1 回のワクチン接種を受けるべきである (B I)。
- ・ リスクが残っている人には、3 年ごとにブースターワクチンを接種することを推奨する (C I)。

Literature review

1. ワクチン

国際的に利用可能なワクチンには、注射用非複製 Vi 莢膜多糖体ワクチン (ViCPS)、経口複製生弱毒 Ty21a ワクチン、注射用非複製腸チフス結合型ワクチン (TCV: Typhoid Conjugate Vaccine) 10-12 があるが、日本ではいずれも承認されていない。トラベルクリニックでは自費診療として ViCPS (Typhim[®]) や TCV (Typbar[®]) が利用できる。

ViCPS は、健常者では 1 回の接種で 38~80% の予防効果があり^{1,2,4)}、リスクのある人には 3 年ごとのブースターが推奨されている。流行国・非流行国の健常者における ViCPS ワクチンの安全性には大きな懸念はない¹⁻⁴⁾。注射部位反応は ViCPS 接種者の最大 7% に発生し、通常 48 時間以内に消失する。頭痛や発熱などの全身反応は、それぞれ最大でワクチン接種者の 20% と 1% に起こる。アナフィラキシーやその他の重篤な副反応はまれである。

2. HIV 陽性の成人における腸チフス

HIV 陽性の患者は、サルモネラ菌に感染するリスクが高く、免疫不全により菌血症、抗生物質耐性、再発性疾患、持続性感染になりやすい⁵⁻¹¹⁾。流行国、特にアフリカの住民では、病気は *S. typhi* ではなく、非チフス性サルモネラ (NTS) が主な原因となっている。HIV 陽性の成人における NTS の負担は、ART の普及に伴い減少している¹²⁾。HIV 陽性者における腸チフスの病状が、HIV 陰性者に見られるものと大きく異なるかどうかは不明である。

3. HIV 陽性の成人における腸チフスワクチン

HIV 陽性者では、特に $CD4 < 200/\mu L$ の患者では、抗体の誘導が損なわれている¹³⁾。HIV 陽性者では、感染予防の持続期間も短くなる可能性がある。いずれにせよ、投与量や投与間隔の変更に関するエビデンスはない。ViCPS ワクチンは HIV 陽

性者にも安全である。HIV 感染者における TCV は経験がまだ限られている¹⁾。Ty21a ワクチンの安全性については大きな懸念はなく、HIV 陽性患者には有害事象の報告はないが¹⁴⁾、WHO は 5 歳未満の場合は CD4 率が 25% 以上、5 歳以上の場合は $CD4 \geq 200/\mu L$ の場合に投与することが可能としている¹⁵⁾。

引用文献

- 1) Date, K. A., Bentsi-Enchill, A., Marks, F. & Fox, K. Typhoid fever vaccination strategies. *Vaccine* 33: Suppl 3, C55-61, 2015.
- 2) MacLennan, C. A., Martin, L. B. & Micoli, F. Vaccines against invasive Salmonella disease: current status and future directions. *Hum Vaccin Immunother* 10: 1478-1493, 2014.
- 3) Bhutta, Z. A. et al. Immunogenicity and safety of the Vi-CRM197 conjugate vaccine against typhoid fever in adults, children, and infants in south and southeast Asia: results from two randomised, observer-blind, age de-escalation, phase 2 trials. *Lancet Infect Dis* 14: 119-129, 2014.
- 4) Anwar, E. et al. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD001261, 2014.
- 5) Biggs, H. M. et al. Invasive Salmonella infections in areas of high and low malaria transmission intensity in Tanzania. *Clin Infect Dis* 58: 638-647, 2014.
- 6) Hochberg, N. S. et al. International travel by persons with medical comorbidities: understanding risks and providing advice. *Mayo Clin Proc* 88: 1231-1240, 2013.
- 7) Nga, T. V. T. et al. The decline of typhoid and the rise of non-typhoid salmonellae and fungal infections in a changing HIV landscape: bloodstream infection trends over 15 years in southern Vietnam. *Trans R Soc Trop*

- Med Hyg 106: 26–34, 2012.
- 8) Gordon, M. A. et al. Invasive non-typhoid salmonellae establish systemic intracellular infection in HIV-infected adults: an emerging disease pathogenesis. *Clin Infect Dis* 50: 953–962, 2010.
 - 9) Feasey, N. A. et al. Typhoid fever and invasive non-typhoid salmonellosis, Malawi and South Africa. *Emerg Infect Dis* 16: 1448–1451, 2010.
 - 10) Gordon, M. A. Invasive nontyphoidal Salmonella disease: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis* 24: 484–489, 2011.
 - 11) Gordon, M. A. Salmonella infections in immunocompromised adults. *J Infect* 56: 413–422, 2008.
 - 12) Feasey, N. A. et al. A reduction in adult blood stream infection and case fatality at a large African hospital following antiretroviral therapy roll-out. *PLoS One* 9: e92226, 2014.
 - 13) Kroon, F. P., van Dissel, J. T., Ravensbergen, E., Nibbering, P. H. & van Furth, R. Impaired antibody response after immunization of HIV-infected individuals with the polysaccharide vaccine against Salmonella typhi (Typhim-Vi). *Vaccine* 17: 2941–2945, 1999.
 - 14) Banda, R. et al. Safety of live, attenuated oral vaccines in HIV-infected Zambian adults: oral vaccines in HIV. *Vaccine* 30: 5656–5660, 2012.
 - 15) Typhoid vaccines: WHO position paper - March 2018. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/whio-wer9313>.

海外渡航時のワクチン 黄熱 (Yellow Fever)

Executive summary

- ・ 60歳未満でCD4細胞数が200個/ μ Lを超えるHIV陽性者で、YFVへの曝露リスクが認められている国へ旅行する予定がある人には、ワクチン接種することを勧める(AI)。
- ・ CD4細胞数が高く、ARTでウイルス量が抑制されていることがワクチン接種の安全性と有効性を最大化する可能性が高いことを強調し、曝露リスクとの関連でワクチン接種の利点とリスクについて患者がカウンセリングを受けることを推奨する(BI)。
- ・ 海外渡航の要件と真の曝露リスクだけがワクチン接種の理由でない場合、免除証明書を発行することができる(国によっては免除証明書を受け付けない場合がある)(BI)。
- ・ 渡航の少なくとも2週間前に1回の接種を推奨する。ワクチン接種を受けた人は、接種後、注意深く観察する必要がある(AI)。
- ・ 接種者が60歳未満、 $CD4 \geq 200/\mu L$ であり、リスク評価とカウンセリングを行った上で、リスクが継続する場合には10年後にブースター接種を推奨する(BI)。
- ・ ワクチンの安全性についてより多くのデータが得られるまで、 $CD4 < 200/\mu L$ または60歳以上のHIV陽性の成人および妊婦はYFVワクチン接種を受けるべきではなく、感染のリスクが高い目的地への渡航を控えることを推奨する(BI)。

Literature review

1. 感染と疾病

黄熱ウイルス(YFV)は、感染したアカイエカに刺されることで感染するフラビウイルスである。重症度は様々であり、ほとんどの感染症は無症状か、非特異的で自己限定的なインフルエンザ様疾患を引き起こす。重症例は、肝炎、黄疸、出血を特徴とし、流行地域に旅行した免疫のない成人では、最大50%の死亡リスクを伴う¹⁻³⁾。利用可能な特定の抗ウイルス治療はない。またHIV感染によって、黄熱病の臨床経過が変化するかどうかはわかっていない。

2. 疫学

YFVは、アフリカと南米の熱帯・亜熱帯地域で流行しており、断続的に流行する。アジアでは発生しない。南米では、森林地帯やその周辺での職業性曝露の結果として、ほとんど散発的に感染が起こる。アフリカでは、YFVは主に西・中央アフリカの湿ったサバンナ地帯で、特に雨期後半から乾期前半(7月~10月)に感染する。流行地への旅行者がYFVに感染するリスクは、旅行者100万人あたり0.4~4.3件と推定される。世界保健機関(WHO)の規定により、ヒトスジシマカが息巻く国や地域に渡航する人は、ワクチン接種または予防接種の国際証明書を取得する必要がある、これらの地域のいくつかの国への入国は義務付けられている。この証明書は、一次接種後10日目から10年間有効であり、再接種直後も有効である²⁷⁾。

3. 黄熱ワクチン

黄熱ワクチンは弱毒生製剤であり、皮下または筋肉内への深部注射により単回投与される。健常者では黄熱ワクチンの単回投与は、10日後に90%、30日後に99%の予防効果を発揮する²⁵⁾。予防効果は少なくとも10年間持続し(この期間、ワクチン接種証明書は有効)、その後もリスクがある場合はブースターが必要となる。

黄熱ワクチンは、特定の地域への渡航者に提供される。ワクチン接種は、WHOの国際保健規則で定められた指定接種センターでのみ行うことができる。日本では主にいくつかの検疫所や特定のトラベルクリニックでのみ接種できる。

4. ワクチンの安全性

副反応は一般的に軽度で、頭痛、筋肉痛、微熱、注射部位の痛みなどが10~30%の人に起こる。より重篤な有害事象は主に蕁麻疹、気管支痙攣、アナフィラキシー(130,000~250,000回のワクチン接種につき1回発生)で、ワクチン中の卵タンパク質に対する反応に関連していると思われる。黄熱ワクチン関連神経向性疾患(YEL-AND)の推定発症率は全体で10万人あたり0.4~0.8人で、60歳以上の高齢者(10万人あたり1.4~1.8人)で高くなる²⁷⁾。発熱と頭痛で発症してその後、錯乱、局所神経障害、昏睡、ギラン・バレー症候群へと進行するが、臨床的に完全に回復することが一般的である。黄熱病ワクチン関連内蔵疾患(YEL-AVD)は2001年に

初めて報告され、推定発生率は10万人あたり0.4人で、60歳以上では10万人あたり1~2.3人に増加する³⁻⁵⁾。臨床的にも病理学的にも自然発症の黄熱と類似しており、多臓器病変と50%の死亡リスクを特徴とする。黄熱ワクチンに関連するこれらの稀な有害事象の原因および危険因子を明らかにするための研究が行われている。胸腺機能障害の既往は、危険因子である可能性がある。

5. 禁忌

ワクチンが禁忌とされる成人の主なグループは以下の通り；

- ・重度の卵アレルギーを持つ人、または以前の YF ワクチンやワクチンの成分に対して過去にアナフィラキシー反応を起こしたことがある人
- ・胸腺に障害のある人
- ・病気や治療による免疫不全のある人

これらの症状のある方は、渡航前に免責証明書を取得することができるが、国によっては免責証明書を受け付けられない場合がある。高齢者は、黄熱ワクチンに関連した神経疾患や内臓疾患を発症するリスクが高いと認識されているため、高齢の旅行者は通常、ワクチン接種を受けず、感染の絶対リスクが低い場合に免除証明書を受け取ることが推奨される。妊娠中及び授乳中の女性は、予防接種に関連する潜在的なリスクよりも、避けられない曝露のリスクの方が大きい場合、慎重にリスク評価を行った上で、選択された個別のケースにおいて、予防接種を提供することができる。

6. HIV 陽性の成人における黄熱ワクチン

コクランレビューで、HIV 陽性患者における黄熱ワクチン接種のリスクとベネフィットが評価された⁶⁾。このレビューには3つのコホート研究⁷⁻⁹⁾が含まれ、ワクチン接種はHIV 陽性者において、免疫原性はHIV 陰性者より低いものの、保護レベルの中和抗体を産生できることが報告された。そのうちの1つの研究では、ワクチン接種後1年の黄熱ウイルス中和抗体価 (NT) は、HIV 陽性者の83%が防御的であったのに対し、HIV 陰性者では97%であった⁸⁾。HIV 陽性者では、中和抗体価は有意に低く、追跡調査中により急速に低下した。別の研究では、予防接種後1年間はNTが高く(98%)、10年後にはわずかに低下した(92%)ことが示された⁹⁾。CD4 \geq 200/ μ L、ワクチン接種時のウイルス量が少ないことが、中和抗体価と主に関連していた。コクランレビューは、レビューに含まれる484人のHIV 陽性者のうち、ワクチン接種の結果、重篤な有害事象が発生した者はいなかったと報告した⁶⁾。CD4 \geq 200/ μ L、ARTでウイルス量が抑制されているHIV 陽性患者における黄熱ワクチン接種の安全性を慎重に支持するデータである。対象患者数が少ないため、結論には限界があり、特に、CD4<200/ μ Lにおける安全性のデータは限られている。黄熱17D ワクチン接種後に死亡したという報告が、症候性 HIV 感染で CD4 細胞数が 108/ μ L のタイ人男性で 1 件あり、おそらく YEL-AND によるものと思われる¹⁰⁾。

引用文献

- 1) Lang, J. et al. Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. *Am J Trop Med Hyg* 60: 1045-1050, 1999.
- 2) Staples, J. E., Gershman, M., Fischer, M., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 59: 1-27, 2010.
- 3) Monath, T. P. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines* 11: 427-448, 2012.
- 4) Khromava, A. Y. et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 23: 3256-3263, 2005.
- 5) Martin, M. et al. Advanced age a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. *Emerg Infect Dis* 7: 945-951, 2001.
- 6) Barte, H., Horvath, T. H. & Rutherford, G. W. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD010929, 2014.
- 7) Sibailly, T. S. et al. Poor antibody response to yellow fever vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 16: 1177-1179, 1997.
- 8) Veit, O. et al. Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 48: 659-666, 2009.
- 9) Pacanowski, J. et al. Plasma HIV-RNA is the key determinant of long-term antibody persistence after Yellow fever immunization in a cohort of 364 HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 59: 360-367, 2012.
- 10) Kengsakul, K., Sathirapongsasuti, K. & Punyagupta, S. Fatal myeloencephalitis following yellow fever vaccination in a case with HIV infection. *J Med Assoc Thai* 85: 131-134, 2002.

海外渡航時のワクチン 狂犬病

Executive summary

渡航者に対する曝露前予防

- ・ 旅行による狂犬病曝露のリスクがある HIV 陽性の成人には、曝露前予防措置についてカウンセリングを行い、適応に応じて細胞培養由来ワクチンの接種を行うことを推奨する (B I)。
- ・ 3 回のワクチン投与を 0 日目、7 日目、28 日目に筋肉内投与することを推奨する。3 回目の接種を 21 日目に早めることは、免疫反応を抑制する可能性があるため推奨されない (A I)。
- ・ 渡航に関連した曝露のリスクが再発した場合、一次接種終了後 1 年後に最初のブースターを提供し、その後のブースターは、3~5 年ごとに提供されることを推奨する (B I)。
- ・ ワクチン接種によって、創傷管理や曝露後のワクチン接種の必要性がなくなるわけではないことを、旅行者に伝えることを推奨する (A III)。

曝露後予防

- ・ 軽度の免疫不全の患者でも狂犬病ワクチン接種に対する反応が低下することがあるため、専門家の助言に従って各症例を個別に評価することを推奨する (B I)。
- ・ 以下の患者を非免疫とみなし、細胞培養由来のワクチンを 0、3、7、14、30 日の 5 回筋肉内投与し、HRIG (ヒト抗狂犬病免疫グロブリン) を併用することを推奨する (A I)。

ワクチン未接種

部分的なワクチン接種を受けたことがある (3 回未満)。

完全なワクチン接種 (3 回) を受けたが、十分な抗体反応を示す血清学的証拠を得られなかった。

ワクチン接種歴が不明である

CD4<500/ μ L で、安定的に抑制された ART を受けていない。

- ・ 以前に完全なワクチンコース (3 回) を受けた後に十分な抗体反応の血清学的証拠を得た患者、およびワクチン接種時およびその後のフォローアップ時に CD4 \geq 500/ μ L で安定したウイルス量抑制 (>6 ヶ月) ART を受けている患者は、HRIG なしで 0 日と 3~7 日に 2 回のワクチン筋肉内投与とする (B I)。
- ・ ワクチン接種に対する応答を決定するために、すべての患者が最後のワクチン投与の 2 週間後に血清学的検査を受けることを推奨し、非応答者には、それに応じてワクチンの二重投与および/またはより頻繁な投与を提供し (C II)、皮内および皮下の複合二重投与ワクチンの投与を検討する (C II)。

Literature review

1. 感染と疾病

狂犬病は、古典的な狂犬病ウイルス遺伝子型 1 およびその他の関連ウイルス (例えば、European bat lyssaviruses [EBLV] および Australian bat lyssavirus [ABLV]) を含むリッサウイルス属のウイルスによって引き起こされる。狂犬病は、一般に咬まれたり引っかかれたりした結果、狂犬病の動物に接触することで感染する。感染した動物の唾液やエアロ

ゾル化した分泌物などの感染性物質が粘膜や擦れた皮膚と接触した場合にも感染し、まれにウイルスを含むエアロゾルを吸入することによっても感染する。狂犬病は、古典的には急性脳脊髄炎として発症し、あまり一般的ではないが、上行性浮動性麻痺を呈する¹⁾。どちらの形態でも、昏睡と死亡がほとんど必ず起こるが、生存した例もいくつか報告されている²⁾。狂犬病の臨床経過が HIV 感染によって変化するかどうかは不明である。

2. 狂犬病ワクチン

ヒト用狂犬病ワクチンは不活化ワクチンである。日本で一般に入手可能なワクチンは、細胞培養をベースとした、精製ニワトリ胚細胞ワクチン (PCECV) であるが、トラベルクリニックでは輸入された精製ペロ細胞狂犬病ワクチン (PVRV) などが用いられることもある。組織培養不活化狂犬病ワクチン (KM バイオロジクス) の投与スケジュールは 0、28 日で 2 回皮下注射し、更に、6～12 箇月後 3 回目を接種する。ラビピュール筋注用 (GSK) は、0、7、28 (または 21) 日に 3 回のワクチン投与を行う。狂犬病曝露前予防では、細胞培養ベースのワクチンを筋肉内投与することで、約 95% に十分な抗体反応を引き起こす。

3. 血清学的検査

世界保健機関のガイドラインではワクチン接種後の狂犬病中和抗体レベルは 0.5 IU/mL 以上が適切とされている³⁾。前回のワクチン投与で重篤な反応を示した場合、定期的かつ継続的に狂犬病に曝露されている人や HIV 陽性の人を含むワクチン免疫原性が低下する可能性のある人などに対して、ワクチン使用のガイダンスとして血清学的検査が行えることが望ましいが、日本ではヒトを対象にした商業的な抗体検査は承認されていない。

4. 曝露前予防の一般的適応症

以下のカテゴリーに対して、曝露前狂犬病予防接種が実施される。

継続的な曝露の危険性がある：実験室勤務者

頻繁に曝露される危険性がある場合：コウモリ取扱者、輸入動物を定期的に取り扱う者、動物管理および野生動物従事者、狂犬病発生地域を定期的に旅行する獣医スタッフまたは動物学者、狂犬病発生地域の保健所職員で、狂犬病が確定または推定されている患者の体液または組織への直接曝露の危険性がある者 (3 回のワクチン接種、1 年後にブースターワクチン接種、その後 3～5 年ごとにブースターワクチン接種、または入手し次第血清検査が可能であれば、その結果に基づいてワクチン接種を実施する)。

時々曝露の危険がある場合：狂犬病発生地域への旅行者、特に旅行先での曝露後の医療や狂犬病生物製剤が不足している場合、自転車やランニングなどのリスクの高い活動を行う場合、1 カ月以上居住または滞在する場合 (3 回のワクチン接種、リスクが再発する場合は一次接種後 10 年にブースター投与を検討、一般に血清検査は実施しない)。

5. 曝露後予防

曝露後のマネジメントは、創傷の治療と適切な狂犬病 PEP のためのリスク評価からなり、関与した種における狂犬病の地域発生率および人の免疫状態などの曝露の状況を考慮する。頭頸部への咬傷については、報告から 12 時間以内に治療を開始するのが理想的であり、その他の部位への曝露については、24 時間以内に治療を開始するのが理想的である。狂犬病の潜伏期間は長くなる可能性があるため、曝露からの間隔に

かかわらず、治療を考慮する必要がある。早期に PEP を開始できれば、狂犬病の予防はほぼ 100% 有効であるが、治療の遅れや不完全さは、しばしば頭部や手指付近の重度の病変に関連して、人の死亡をもたらす。

狂犬病ワクチンは狂犬病 PEP の主役である。ワクチン接種歴のない人、あるいはワクチン接種歴が不完全または不明な人には、0、3、7、14、30 日の 5 回のワクチン接種を行う。細胞培養ベースのワクチンの一次接種をすべて受けた人には、0 日と 3～7 日目に 2 回のワクチン接種を行う。ヒト狂犬病免疫グロブリン (HRIG) は、特定のケースで使用され、通常、曝露前に完全なワクチン接種を受けていない個人には、狂犬病ワクチン接種後 7 日以内に投与される。HRIG の全量 (20 IU/kg) は、解剖学的に可能であれば、曝露部位とその周辺に浸透させ、残りの溶液は、ワクチンに使用した部位とは別の部位に筋肉内投与される。HRIG の反応としては、局所疼痛や微熱があるが、重篤な副作用は報告されていない。

6. HIV 陽性の成人における狂犬病ワクチン

HIV 陽性患者における曝露前または曝露後の予防のための狂犬病ワクチンの免疫原性と臨床的有効性についてのデータは限られている。利用可能な証拠は、ワクチンの免疫原性が CD4 細胞数とウイルス量に影響されることを示しており、CD4 細胞数が 200～250/μL 未満⁴⁻⁸⁾、あるいは CD4 ≥ 500/μL の患者でも抗体反応が低くないことが報告されている⁹⁾。有効な ART はワクチン接種に対する抗体反応を回復させることが示されている¹⁰⁾。安定的に抑制的な ART を受けている (6 ヶ月) CD4 > 450 μL の被験者の約 88% が、細胞培養ベースのワクチンの 3 回の投与に対して防御レベルの抗体応答を発現する¹¹⁾。抗体反応の持続期間は、HIV 陰性の人と比べて短く、ART の中止によって影響を受ける^{10, 11)}。許容できる抗体反応が得られない HIV 陽性患者に対する管理方法として、ワクチンの高用量 (2 倍) ・高頻度投与や、皮内・皮下複合投与が提案されているが、データは限られている¹²⁾。皮内投与が筋肉内投与よりも HIV 陽性患者の免疫反応に有効であるかどうかは、まだ不明である¹³⁾。

引用文献

- 1) Fooks, A. R. et al. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet* 384: 1389-1399, 2014.
- 2) de Souza, A. & Madhusudana, S. N. Survival from rabies encephalitis. *J Neurol Sci* 339: 8-14, 2014.
- 3) Rabies vaccines: WHO position paper - April 2018. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-wer9316>.
- 4) Thisyakorn, U. et al. Safety and immunogenicity of preexposure rabies vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 30: 218, 2000.
- 5) Pancharoen, C. et al. Failure of pre- and postexposure rabies vaccinations in a child infected with HIV. *Scand J Infect Dis* 33: 390-391, 2001.
- 6) Jaijaroen, W., Tantawichien, T., Khawplod, P., Tepsumethanon, S. & Wilde, H. Postexposure rabies vac-

- ination in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 28: 913-914, 1999.
- 7) Tantawichien, T., Jaijaroensup, W., Khawplod, P. & Sitprija, V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. *Clin Infect Dis* 33: E122-124, 2001.
 - 8) Thisyakorn, U., Pancharoen, C. & Wilde, H. Immunologic and virologic evaluation of HIV-1-infected children after rabies vaccination. *Vaccine* 19: 1534-1537, 2001.
 - 9) Rabies post-exposure treatment: management guidelines. GOV.UK <https://www.gov.uk/government/publications/rabies-post-exposure-prophylaxis-management-guidelines>.
 - 10) Gelinck, L. B. S. et al. Restoration of the antibody response upon rabies vaccination in HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS* 23: 2451-2458, 2009.
 - 11) Azzoni, L. et al. Antiretroviral therapy interruptions result in loss of protective humoral immunity to neoantigens in HIV-infected individuals. *AIDS* 26: 1355-1362, 2012.
 - 12) Conroy, N. et al. Using Serology to Assist with Complicated Post-Exposure Prophylaxis for Rabies and Australian Bat Lyssavirus. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 7: e2066, 2013.
 - 13) Sirikwin, S. et al. Antibody response to an eight-site intradermal rabies vaccination in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Vaccine* 27: 4350-4354, 2009.

海外渡航時のワクチン 髄膜炎菌

Executive summary

- ・ HIV 陽性の成人は、髄膜炎菌ワクチン接種の一般的な適応に従い、適応があればワクチン接種を受けることを推奨する (B I)。
- ・ 25 歳未満で過去に髄膜炎菌ワクチン接種を受けていない、もしくはワクチン接種歴が不明 (B I)。
- ・ 機能的もしくは解剖学的な無脾症、または持続的な補体欠損症がある (A I)。
- ・ 旅行による曝露のリスクがある (B I)。
- ・ 居住、旅行、社会的交流など疫学的シナリオでアウトブレイクによる曝露のリスクがある (B I)。
- ・ HIV 陽性の患者には、免疫原性を高めるために 2 ヶ月の間隔で 2 回のワクチン接種を行うことを推奨する (B I)。
- ・ メンクアッドファイ®筋注 (MenACWY) を接種した者が、旅行や基礎疾患のために継続的なリスクがある場合、5 年ごとにブースター接種を推奨する (C II)。
- ・ 髄膜炎菌感染症の濃厚接触者である HIV 陽性の成人に、抗菌薬による化学的予防と適切なワクチン接種を行うことを推奨する (B I)。

Literature review

1. 感染と疾患

Neisseria meningitidis はグラム陰性の細菌である。臨床的に重要な A、B、C、Y および W135 を含む少なくとも 12 の莢膜群が存在する。成人の約 5~11% が、症状のない鼻咽頭でこの細菌を保有している。感染は、濃厚接触があった際に呼吸器系を経由して起こり、多くの場合、密な環境と関連している。*N. meningitidis* は、小児および若年成人における髄膜炎および敗血症の一般的な原因であり、死亡または後遺症のリスクが高いとされる。致死率は全体で 10% 未満であり、心筋炎、心内膜炎、心膜炎、関節炎、結膜炎、尿道炎、咽頭炎、子宮頸管炎など、あまり一般的ではない症状も報告されている。解剖学的または機能的な無脾症の患者および補体欠損の患者は、本疾患のリスクが有意に高い。

2. 疫学

国立感染症研究所の報告によると侵襲性髄膜炎菌感染患者由来の髄膜炎菌血清群の 2013 年 4 月~2017 年 10 月までの 160 症例の解析では Y 群が 75 例 (46.9%) を占めてもっとも多かった。次いで B 群の 15 例、C 群の 13 例、W 群が 5 例となっている¹⁾。日本ではメンクアッドファイ®筋注 (破傷風トキソイド結合体; MenACWY-TT) が承認されており、B 群に対するワクチンはトラベルクリニックなどで輸入ワクチンでの対応となる (メナクトラ筋注 (ジフテリアトキソイド結合体; MenACWY-D) は日本では供給停止となった)。渡航先では髄膜炎菌の血清群が様々であり、リスクに応じて接種する

ワクチンを選択すべきである。

3. HIV 陽性の成人における髄膜炎菌

最近のデータでは、HIV 陽性患者は、ART 時代においても侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) のリスクが高いことが示されている²⁻⁴⁾。HIV 患者における IMD の相対リスクは全体で 10.0 (95%CI 7.2-14.1) であり、CD4<200/μL でウイルス量が 400 コピー/mL 以上の患者で増加した³⁾。南アフリカで行われた観察研究でも同様の結果が得られており、HIV 感染者は死亡リスクが 2 倍であることが示されている²⁾。HIV 感染のみでは、現在、髄膜炎菌ワクチン接種は適応となっていない。

4. 髄膜炎菌ワクチン

メンクアッドファイ® (MenACWY) は、それぞれ C 群、A 群、C W 群、Y 群を対象としている。その他に B 群を対象とするワクチンがあるが、日本では承認されてない。ワクチンの選択は、年齢、疫学的状況、および過去のワクチン接種歴などに基き検討する。髄膜炎菌ワクチンは高い免疫原性と有効性を有し、血清群特異的な防御をもたらす。発熱と注射部位の反応が最も一般的な有害事象として報告されているが、より重篤な合併症は非常に稀である。

5. 一般的な適応症

日本では髄膜炎菌ワクチンは自費診療でのみ接種可能である。医学的な適応として、補体欠損症、脾臓欠損、C5 阻害剤 (エ

クリズマブなど) 使用者での接種が推奨されている。またイスラムの大巡礼 (Hajj) やアフリカの髄膜炎菌ベルトなど渡航先で接種が要求されている場合がある。

6. HIV 陽性の成人における髄膜炎菌ワクチン

髄膜炎菌ワクチン接種に対する十分な血清反応に関するいくつかの報告があり、一般に HIV 感染症が進行していない人の方が、反応が良く大きな副作用はないことが示されている⁵⁻⁹⁾。HIV 陽性の小児および若年成人 (2~24 歳) における MenACWY-D の免疫原性および安全性は、米国での P1065 試験から報告されている⁶⁻⁸⁾。P1065 試験では、1 回のワクチン投与に対する有効率は、異なる血清群間で 55% から 86% と幅があり、より若い小児や CD4 細胞数が多くウイルス量の少ない小児で有効率が高かった。有効率は 2 回目のワクチン接種で上昇した。これらの研究では、有害事象はまれであり、HIV 陰性の被験者の研究と互換性があった。メンクアッドファイ®筋注 (MenACWY-TT) の免疫応答や副反応の関してはまだ十分なデータがないが、MenACWY-D と比べて非劣性を示しており^{10, 11)}、遜色ないとされる。

7. 曝露後予防法

髄膜炎菌感染症が確認された患者の濃厚接触者には、抗菌薬の予防投与 (例: シプロフロキサシン) とワクチン接種が行われる。

引用文献

- 1) IASR 39(1), 2018【特集】侵襲性髄膜炎菌感染症 2013 年 4 月~2017 年 10 月. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/bac-meningitis-m/bac-meningitis-iasrtpc/7784-455t.html>.
- 2) Cohen, C. et al. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa. *AIDS* 24: 1351-1360, 2010.
- 3) Miller, L. et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Ann Intern Med* 160: 30-37, 2014.
- 4) Simon, M. S., Weiss, D. & Gulick, R. M. Invasive meningococcal disease in men who have sex with men. *Ann Intern Med* 159: 300-301, 2013.
- 5) Rubin, L. G. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 58: e44-100, 2014.
- 6) Siberry, G. K. et al. Phase I/II, open-label trial of safety and immunogenicity of meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 29: 391-396, 2010.
- 7) Lujan-Zilbermann, J. et al. Immunogenicity and safety of 1 vs 2 doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in youth infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 161: 676-681.e2, 2012.
- 8) Siberry, G. K. et al. Safety and immunogenicity of

- quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 2- to 10-year-old human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 31: 47-52, 2012.
- 9) Bertolini, D. V., Costa, L. S., van der Heijden, I. M., Sato, H. K. & Marques, H. H. de S. Immunogenicity of a meningococcal serogroup C conjugate vaccine in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *Vaccine* 30: 5482-5486, 2012.
- 10) Áñez, Germán., et al. Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of a Quadrivalent Meningococcal Tetanus Toxoid-Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) in Adolescents and Adults: A Phase III Randomized Study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 16:1292-1298, 2020.
- 11) Esteves-Jaramillo., et al. Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Tetanus Toxoid-Conjugate Vaccine (MenACYW-TT) in ≥6-Year-Olds: A Phase III Randomized Study. *Vaccine* 38:4405-4411, 2020.

小児 HIV 感染者のワクチン(Ⅰ)：不活化ワクチン

Executive summary

- ・ 全ての不活化ワクチンは、免疫力が低下している場合であっても安全に投与することができる (A I)。
- ・ 免疫力が低下している子どもに不活化ワクチンが適応される場合、通常の投与量とスケジュールが推奨される (A I)。
- ・ しかし、ワクチン接種の効果は不十分である可能性がある (A II)。

Literature review

1. 緒言

HIV 感染児は、ワクチンで予防可能な病気から予防されるべきである。定期接種として推奨されているワクチンのほとんどは、HIV 曝露児や HIV 感染児に安全に投与することができる。

すべての不活化ワクチンは、全粒子ワクチンであっても、組み換えワクチン、サブユニット、トキソイド、多糖類、多糖類タンパク質結合体ワクチンであっても、免疫力が低下している子どもに安全に投与することができる。免疫力が低下している人に不活化ワクチンが適応される場合、通常の投与量とスケジュールが推奨される^{1,2)}。

図 1 に日本で推奨されているワクチン接種スケジュールを記載する(生ワクチンも含む)。

しかし、HIV 感染小児におけるワクチン接種後の血清反応不良やワクチン失敗の報告は、抗原処理段階での欠陥、免疫学的記憶のためのプライミングの失敗、最初のプライミング後の免疫学的記憶喪失を原因としている可能性が示唆されている。さらに、これらの欠陥は協調して作用し、抗原によって異なる可能性もある⁴⁾。

2. 13 価肺炎球菌ワクチン(PCV13)

PCV は、5 歳以下のすべての HIV 感染児に推奨される⁵⁾。23 ヶ月以下の小児は、通常の PCV スケジュールに従って接種する必要がある。生後 2 ヶ月以降に接種を開始する小児の接種間隔については、前述の日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール³⁾を参照のこと。我が国の定期接種としては、生後 24 ヶ月以上 5 歳未満では、1 回の接種としているが、CDC ガイドライン⁶⁾では、HIV 感染児に対しては生後 24 ヶ月から 59 ヶ月の未接種の子供には、PCV を少なくとも 8 週間間隔で 2 回接種する。過去に PCV を 3 回接種している子どもは 1 回追加で十分であると記載されている。5 歳以上であっても HIV 感染児に PCV を投与することは推奨されるが、日本では任意接種となるので、注意が必要である。PCV13 未

接種の場合、6 歳以上であっても接種を行うことが望ましい。

CDC のガイドラインでは、2 歳以上であれば、1 回以上の 23 価肺炎球菌ワクチン(PPCV23)の追加を推奨している⁶⁾。HIV 感染児に対しては、より多くの血清型の IPD に対する予防が可能となるため、① PCV13 接種後、8 週間以上の間隔をあけて、PPSV23 接種を推奨する⁶⁾。② PPSV23 については、最終接種から 5 年以上経過した段階で 2 回目の接種を行う。③ PPSV23 を 1 回以上接種している者に対しては、最後の PPSV23 接種から 8 週間以上あけて PCV13 の接種を行う。PPSV1 回既接種の者に PCV13 を接種した場合には、2 回目の PPSV23 接種は初回の PPSV23 接種から 5 年以上あける。

PCV13 血清型侵襲性肺炎球菌感染症に対する 2 回以上の PCV13 の有効性は、HIV 非感染児の 11 症例対照群で 85% (95%CI 37-96)、HIV 感染児の 3 症例対照群で 91% (-35-100) であった。HIV 非感染小児 26 例のケースコントロール群における PCV13 の有効性は、全血清型侵襲性肺炎球菌疾患に対して 52% (95%CI -12-79)、血清型 19A に対して 94% (44-100) であった⁷⁾。

PCV13 の後に PPSV23 を順次接種した場合の免疫原性データは得られていない。連続接種に関する免疫原性のデータはないが、7 価肺炎球菌ワクチン(PCV7)の後に PPSV23 を順次接種に関する研究では、PPSV23 が PCV7 と共通の 7 種類の血清型に対して強固なブースター反応が得られることが実証されている⁸⁾。

ワクチン	種類	乳児期											幼児期					学童期/思春期								
		生直後	6週	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月	7か月	8か月	9か月	11か月	12か月	15か月	16か月	18か月	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳以上	
インフルエンザ菌b型 (ヒブ)	不活化			①	②	③							④(注1)													
肺炎球菌 (PCV13)	不活化			①	②	③							④													(注2)
B型肝炎	ユニバーサル			①	②						③															(注3)
	母子感染予防	①	②								③															
ロタウイルス	1価			①	②						④(注4)															
	5価			①	②	③					④(注5)															
4種混合 (DPT-IPV)	不活化			①	②			③					④(注6)													(7.5歳まで)
3種混合 (DPT)	不活化			①	②			③					④(注6)													(7.5歳まで)
2種混合 (DT)	不活化																									⑤(注7)
ポリオ (IPV)	不活化			①	②			③					④(注6)													(7.5歳まで)
BCG	生							①																		⑤(注9)
麻疹・風疹混合 (MR)	生												①													②(注10)
水痘	生												①		②											(注11)
おたふくかぜ	生												①													②(注12)
日本脳炎	不活化																	①	③							(7.5歳まで)
インフルエンザ	不活化																									④ 9~12歳
ヒトパピローマウイルス(HPV)	不活化																									毎年 (10、11月などに) ①②
																										13歳より①
																										(注13) 小6 中1 中2~高1 (注15)

①②③
(注14)

定期接種の推奨期間
 定期接種の接種可能な期間
 任意接種の推奨期間
 任意接種の接種可能な期間
 添付文書には記載されていないが小児科学会として推奨する期間
 健康保険での接種時期

図1 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール³⁾より抜粋

3. Hib ワクチン

Hib ワクチンは、6歳未満のすべての小児に定期的に接種することが推奨される^{1,6)}。我が国の定期接種については、日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュールを参照のこと³⁾。

定期接種スケジュールから逸脱した場合⁶⁾は、
生後12ヶ月から59ヶ月

ワクチン未接種または生後12ヶ月までに1回しか接種していない場合は、8週間間隔で2回接種。

生後12ヶ月までに2回以上接種している場合、前回の接種から8週間以上あけて1回接種。

5~18歳のワクチン未接種者の場合1回接種

南アフリカで有効性を検討された論文では、1歳未満の小児におけるHib接種ワクチンの有効性は、HIV非感染児では、ワクチンに含まれる血清型による侵襲性肺炎球菌疾患の初回エピソード発生率を83% (95%信頼区間、39-97、対照群17例、接種者群3例) 減少させた。HIV感染児では、有効性は65%だった (95%信頼区間、24-86、それぞれ26例、9例)。HIV-1感染者では非感染者より効果が低かったが、HIV感染の有無にかかわらず、ワクチン型および抗生物質耐性の侵襲性肺炎球菌疾患の発症を減少させた⁹⁾。

ヒト免疫不全ウイルス陽性の母親から生まれた生後18カ月以上の感染児56例と非感染児44名を対象に、Hibワクチン

および肺炎球菌に対する抗体反応を測定したところ、非感染児は100%、感染児は86%が防御価を獲得した (P=0.008)。年齢等を調整した後の抗Hib多糖類抗体の幾何平均増加率は、非感染児では感染児の7.6倍 (95%信頼区間、3.5-16.3、P=0.0001) であった。両ワクチンとも、後天性免疫不全症候群の小児で反応が悪くなる有意な傾向が見られたが、年齢調整済みCD4数との相関は認められなかった。また、副反応は感染児1例のみみられ、局所反応のみだった¹⁰⁾。

4. B型肝炎ウイルス(HepB)

B型肝炎ワクチンを接種していない小児には、年齢に応じた一連のHepBワクチンを接種する必要がある^{1,6)}。

HIV感染児には検査が推奨され、一連のワクチンの最終投与から1~2ヵ月後に、抗HBs抗体価が10mIU/mL以上であることを確認する。一次接種後の抗HBs抗体価が10mIU/mL未満の小児は再接種が必要である。適切なスケジュールで3回接種し、3回目の接種後1~2ヵ月後に抗HBs抗体検査を行う⁵⁾。

HIV感染児では、ブースター接種の必要性については、決まっていない。継続的な曝露リスクがある人においては、毎年抗HBs抗体検査を行い、抗HBs抗体レベルが10mIU/mL未満に低下したときにブースター投与を行うことを、検討すべき

である¹¹⁾。

イタリアの報告で、HIV 感染児 (HIV 群) 18 名と非感染児 (SR 群) 33 名を対象として B 型肝炎ワクチン (Engerix B, 20 μ g) 接種を行った検討では、HIV 群では 18 人中 4 人 (22%) が 10mIU/mL 未満で十分な抗体を獲得できなかったのに対し、SR 群では 33 人中 1 人 (3%) が抗体を獲得できなかった ($p < 0.05$)。HIV 感染者では、SR 感染者より有意に低い反応であった¹²⁾。

英国の思春期児を対象にした報告では、REACH (Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health) コホートにおいて、前方視的および後方視的に B 型肝炎ワクチンの接種状況および、HBsAg、HBsAb、HBcAb について検討された。REACH コホート登録時点では 61 名の被験者が 3 回接種のワクチンコースを受けていた。HIV 非感染者は HIV 感染者に比べて血清検査による奏効率が有意に高かった (70% vs 41.1%, $\chi^2 = .05$, RR = .586, 95% CI: .36-.96)。年 1 回の診察までに 43 人の被験者が 3 回のワクチン接種を受け、少なくとも 1 回は研究期間中に受けていた。このコホートでは、HIV 感染群と非感染群で奏効率は同等であった (37.1% vs. 37.5%)。HIV 感染見込み群 (N = 35) における単変量および多変量解析では、CD8+/CD38+/HLA-DR+ T 細胞の上昇と HBV ワクチン反応性の欠如との間に関連が認められた (6.7% vs. 60%; $\chi^2 = .03$; RR = .12, 95% CI: .02-.55)¹³⁾。

5. 3 種混合ワクチン

ジフテリアの予防接種に対する血清学的反応は HIV-1 感染児では、非感染児に比べてジフテリアワクチン接種に対する血清反応は低く、18~76% が防御抗体を獲得している。

しかし、ブースター接種後 6~36 カ月に有効な抗体濃度を維持するのはわずか 50% であり、このことは保護機能が時間の経過とともに低下している可能性を示唆している¹⁴⁾。

HIV-1 感染小児における破傷風トキソイドの奏効率は、一次接種後 60~100%、ブースター接種後 75~90% である。有効な濃度は、大多数でワクチン接種後 6~30 カ月間維持されるようである¹⁵⁾。

平均年齢 45 カ月の HIV-1 感染児を対象として百日咳ワクチンの免疫原性について検討した研究では、12 人中 6 人 (50%) にすべての抗原に対する抗体反応が認められたが、抗体価は HIV-1 非感染児よりも低かった。抗体価の上昇は、免疫前の CD4+T 細胞数と相関があり、3 回目の接種から 4 カ月後には有効な抗体価を検出することができた¹⁶⁾。

6. 不活化ポリオワクチン (IPV)

全 IPV または全経口ポリオワクチン (OPV) シリーズを受けた小児では、3 回目の接種が 4 歳以上であれば、4 回目の接種は必要ない。OPV と IPV の両方をシリーズで接種した場合は、現在の年齢に関係なく、最終接種から 6 カ月以降に合計 4 回接種する必要がある^{2,6)}。

43 名の HIV 感染児を対象に、強化弱毒化ポリオワクチン (IPV) に対する免疫性反応を 32 (15~48) カ月間追跡した調査で、IPV を 2 回投与した結果、88% の小児が 3 種類のポリ

オウイルス血清型に対して 4 倍以上の中和抗体価を有し、少なくとも 2 種類のポリオ株に対して 100% の中和抗体価を有していた。HIV 感染児と HIV 陰性の児では、中和抗体陽性率、抗体価ともに統計学的に有意な差は認められなかった。最も反応が悪かったのは、CD4 が 1000/ μ L 以下、PWM (Pokeweed Mitogen) の幼若化刺激に対する反応が低下している被験者であった。また、1 次サイクル終了後、1 年後にワクチンのブースター投与を受けた 16 例では、感染者も非感染者も同程度に反応した。興味深いことに、1 次サイクル終了後の数ヶ月間に中和抗体力価の著しい低下を示した HIV 感染児に対しても、再接種では高い中和抗体力価を誘導することができた¹⁷⁾。

引用文献

- 1) Andrew T. Kroger, MD, William L. Atkinson, MD, Edgar K. Marcuse, MD : General Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 55(RR15):1-48, December 1, 2006
Available at : <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5515a1.htm>
(2023 年 5 月 18 日閲覧)
- 2) A Working Group of the NIH Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC): Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. the Clinicalinfo website : Oct. 25, 2019.
Available at : <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new> (2023 年 5 月 18 日閲覧)
- 3) 公益社団法人 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会:日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュールの変更点.日本小児科学会 HP:4 月 1 日,2023.
Available at : 20230413_vaccine_schedule.pdf (jpedis.or.jp) (2023 年 5 月 18 日閲覧)
- 4) S K Obaro, D Pugatch, and K Luzuriaga : Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children.Lancet Infect Dis 4: 510-18, 2004.
- 5) Lynne M. Mofenson, MD, Michael T. Brady, MD, Susie P. Danner:Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. MMWR 58(Early Release):1-166, August 26, 2009 .
Available at :<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr58e0826a1.htm>
- 6) Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule by Medical Indication; Recommendations for Ages 18 Years or Younger, United States, 2022.
- 7) Cohen C, von Mollendorf C, de Gouveia L, et al. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in South African children: a case-control study. The Lancet Global Health. 5(3):e359-e369,2017.
- 8) O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D. Combined

- schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? *The Lancet Infectious Diseases*. 7(9):597-606, 2007.
- 9) Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*.:349(14):1341-1348, 2003.
 - 10) Gibb D, Spoulou V, Giacomelli A, et al. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* vaccines in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*.14(2):129-35, 1995.
 - 11) A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States—Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents.Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, December 23, Vol 54, 2005.
Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5416.pdf> (2023年5月18日閲覧)
 - 12) Zuin G, Principi N, Tornaghi R, et al. Impaired response to hepatitis B vaccine in HIV infected children. *Vaccine*. 10(12):857-860, 1992.
 - 13) Wilson CM, Ellenberg JH, Sawyer MK, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high-risk HIV uninfected adolescents in the REACH cohort. *Journal of Adolescent Health*. 29(3):123-129, 2001.
 - 14) Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. *The Lancet Infectious Diseases*. 4(8):510-518, 2004.
 - 15) LaRussaM.D.K.Krasinski MDWBDCJSDSGMDP. Antibody responses to bacterial toxoids in children infected with human immunodeficiency virus. *The Journal of Pediatrics*. 110(4):563-566,1987.
 - 16) Dewan KK, Linz B, DeRocco SE, et al. Acellular Pertussis Vaccine Components: Today and Tomorrow. *Vaccines (Basel)*. 8(2), 2020.
 - 17) Barbi M, Bardare M, Luraschi C, et al. Antibody response to inactivated polio vaccine (E-IPV) in children born to HIV positive mothers. *Eur J Epidemiol*. 8(2):211-216,1992.

小児 HIV 感染者のワクチン②：弱毒生ワクチン

Executive summary

免疫状態にかかわらず治療開始されていることが望ましい¹⁾ (AI)。

	CD4<15%もしくは<200/μL	CD4≥15%かつ≥200/μL
麻疹・風疹	推奨されない (AII)	通常スケジュール通りの接種が推奨される (AII)
ムンプス	推奨されない (AII)	通常スケジュール通りの接種が推奨される (BII)
水痘	推奨されない (AII)	通常スケジュール通りの接種が推奨される (AII)
ロタウィルス	効果がリスクを上回ると判断されれば可能 (BII)	
BCG	原則禁忌 (AII)	未治療は禁忌 (AII) 既治療でも慎重な検討が望ましい。(CIII)

Literature review

1. 麻疹・風疹・ムンプスワクチン

1歳と4歳時にMMRワクチンを接種した、7～15歳のHIV感染児428人(3ヶ月以上ART投与)と非感染児221人(HIV感染妊婦よりの出生)を対象にした調査では、抗体陽性率は、それぞれ麻疹57% [95% confidence interval {CI}, 52%–62%] vs.99% [95% CI, 96%–100%]、風疹65% [95% CI, 60%–70%] vs 98% [95% CI, 95%–100%]、ムンプス59% [95% CI, 55%–64%] vs 97% [95% CI, 94%–99%]であり、HIV感染児の抗体陽性率が有意に低いことが示された。ART継続下にあつては、麻疹とムンプスの抗体陽性率はCD4%と有意に相関していた²⁾。

途上国では乳児の麻疹感染率が高いことから、WHOガイドラインでは生後6か月から麻疹ワクチンの接種が推奨されている³⁾。Pre-HAART時代ではあるが、生後6か月の接種について、米国で1) HIV感染で6、12か月の2回投与、2) 非感染で6、12か月の2回投与、3) 感染児で12か月時1回投与、4) 非感染で12か月時1回投与、の4群比較したランダム比較試験が行われており、6か月時の先行ワクチンで抗体価の上昇は見られなかったが、6か月時点でのワクチン投与で重篤なCD4変動や重篤な有害事象を認めなかった⁴⁾。マラウウィのHIV感染児61例と非感染児223人を対象とした前向き研究では、1回目接種の6か月時の麻疹抗体陽性率はそれぞれ59% vs. 64%、2回目接種の9か月では、64% vs. 94%と、HIV感染児でのbooster効果の低さが示された⁵⁾。

HIV感染児に対する麻疹ワクチンの39研究を解析したメタアナリシス⁶⁾では、CD4≥200/μLの生後6、9、12か月児を対象とした麻疹ワクチン接種での抗体陽性率は非HIV感

染児より2～3割ほど低いものの有効性が示され、接種月齢が高いほど抗体陽性率が高くなる傾向がみられた。ワクチン関連の重篤な有害事象は認められなかった。別のメタアナリシス(文献7)でも、生後6、9、12、15か月で麻疹ワクチンの抗体陽性率は、いずれもHIV感染児は非感染児の80%前後で、有意差を認めていない。副作用についても、麻疹ワクチンに関連した重篤な有害事象や、ワクチン株による麻疹発症は報告されていない。

CD4<15%もしくは<200/μLのHIV感染児については、スタディが行われておらず、ワクチンの有効性と安全性が認められていない。

おたふくかぜワクチンについては、欧米ではJeryl-Lynn株が広く用いられているが、日本ではかつて占部-AM9株が用いられたMMR接種で無菌性髄膜炎が多発したことから、定期接種対象とはなっていない⁸⁾。現在は、占部株は用いられておらず、鳥居・星野・宮原株が用いられており、無菌性髄膜炎のリスクは0.05%程度とかなり低いことが示されている⁹⁾がJL株との比較データはない。HIV感染児への効果と安全性はJL株のデータが大半であり、国内使用株のデータはない。

2. 水痘

PACTG 265 studyでは1～8歳のCD4≥15%かつ≥200/μLのHIV感染児112人を対象に水痘ワクチンを接種させたところ、免疫カテゴリーに関わらず79%で抗体陽性となり、1年後でも83%が抗体陽性であった。またワクチン接種部位の発赤・疼痛・発熱以外の重篤な有害事象を認めなかった¹⁰⁾。

全米で HIV 感染児 432 人と HIV 妊婦からの非感染児 221 人の水痘ワクチン接種後の抗体価持続率を比較したところ、3 年以内はいずれも 100%、3～7 年後は 73% vs. 100%、7 年後以降は 77% vs. 97% であった。また、ART 開始後 3 ヶ月以上で水痘ワクチン 2 回接種と単回接種を、ART 未導入+ワクチン接種児と比較したところ、抗体陽性オッズ比はそれぞれ 14.0, 2.8 であった。また、3 年後の抗体陽性率は ART 年数に比例して増加した (オッズ比 1.29; ART 1 年ごと) ¹¹⁾。

全米の HIV 感染児のうち、水痘ワクチン導入前 (64 例) と導入後 (19 例) の水痘および帯状疱疹罹患率を比較したところ、ワクチン導入後は導入前に比べて水痘は 82% 減少し、帯状疱疹は 100% 減少した ¹²⁾。

3. ロタウィルスワクチン

ロタウィルス腸炎は途上国を中心に 5 歳未満の乳幼児の重大な死因となっており、年間 61 万人が死亡すると推定されている ¹³⁾。一方、欧米やアフリカの HIV 感染児を対象としたロタウィルスワクチン臨床研究のレビューでは、ザンビア ⁸⁾ やマラウィ ⁹⁾ の比較的大規模な研究を含めて、HIV 感染児と非感染児の間でロタウィルス検出率に差がみられていない ¹⁴⁾。

マラウィの研究では、HIV 感染児 336 人と非感染児 850 人のうち、感染率はそれぞれ 30% と 41% で、有意に HIV 感染児で低かった ($p=0.0007$) が、死亡率は HIV 感染児 11/50 (22%) に対して非感染児は 0/61 (0%) であった ($p<0.001$)。ワクチン後のウィルス排出については、HIV 感染児が 6/29 (21%) に対して非感染児 2/45 (4%) だが、いずれも下痢症状を伴うことはなかった ¹⁵⁾。

南アフリカでの RV1 (1 価ワクチン: Rotarix) を用いた RCT (HIV 感染児 100 人) では、ワクチン投与群でロタウィルス抗体陽性が 57.1% に対し、placebo 群が 18.2% で有意な免疫原性を示した。CD4 数の有意な変動は見られず、重篤なワクチン関連下痢症も認められなかった。ワクチンウィルス排出が遷延したのは 1 例のみだった ¹⁶⁾。治験参加のうち 7 例の死亡例があったが、6 例が肺炎、1 例が AIDS であった ¹⁷⁾。腸重積の報告はなかったが、想定される腸重積発生率に比べて例数が少なく、リスク推定は困難である。

アフリカ 4 ヶ国における RV5 (5 価ワクチン: Rota Teq) を用いた第二相試験では、HIV 感染児 76 人 (ART 導入済み) と HIV 非感染児 126 人において、両群とも RV5 投与群で placebo より有意にロタ抗体価が高かった。また 5 種類のロタ serotype 別中和抗体は、HIV 感染児において、非感染児と同等か高かった。ワクチンウィルス排出は HIV 感染児 1 例で認めたが、重篤な有害事象も観察されなかった ¹⁸⁾。腸重積は報告されていないが、例数が少なくリスク比較は困難である。

HIV 感染児におけるロタウィルス感染リスクは非感染児と同等であり、ワクチンによる抗体陽性率も同等である。一方、ワクチンウィルスの排出が HIV 感染児で遷延する傾向にあること、腸重積リスクが十分に評価されていないこと、などの懸念も残る。HIV 感染児では、効果とリスクのバランスが非感染児と同じとはいえず、CDC ガイドラインでは「効果がリスクを上回るときに考慮」という推奨にとどまっている。接種にあ

たっては効果とリスクを検討したうえで行うことが望ましい。

4. BCG

現在、欧米先進国では乳児に対する BCG 接種が行われていないことから、CDC ガイドラインでも、小児 BCG に関する記載はない ¹⁾。

乳児への BCG ワクチンの目的は小児の粟粒結核や結核性髄膜炎の予防にあり、成人での感染予防効果はない。よって BCG の有効性は、小児の結核感染リスク (結核蔓延度) によって大きく異なる。日本における結核感染率は 2000 年に 31.0/10 万人であったが、徐々に低下して 2021 年には 9.2/10 万人となり、「低蔓延国」となった ¹⁹⁾。0～14 歳の小児結核例が 1965 年では年間 44,100 例であったが、2011 年では 84 例 (うち粟粒結核 1 例、結核性髄膜炎 1 例) に減少した ²⁰⁾。一方、平成 17 年に BCG ワクチン推奨年齢が 4 歳未満から 6 ヶ月未満とされて以降、BCG 骨炎・骨髄炎が増加したことから、現在では 5 か月以上 8 か月未満が接種推奨月齢となっている。本邦では結核蔓延度が低下するなか、より高い BCG の安全性が求められており、慎重な議論が続けられている。

未治療の HIV 感染児への BCG ワクチンにおける、disseminated BCG のリスクは、スタディによって大きく異なる ²¹⁾。南アフリカの大規模スタディでは 3226 例の HIV 推定感染児の BCG 接種例のうち 32 例 (992/10 万人) で播種性 BCG を発症した ²²⁾。別の南アフリカのスタディでも 122～369/10 万人の発生率であった ²³⁾。一方、ブラジルの HIV 確定診断例 66 例では播種性 BCG は 0 例であった ²⁴⁾。

一方、治療が開始されている HIV 感染児での disseminated BCG の発症率は、南アフリカの 2 研究において、0/417 例 (0/10 万人) ²⁵⁾、1/352 例 (284/10 万人) ²⁶⁾、タイの研究で 0/153 例 (0/10 万人) ²⁷⁾ であり、スタディによって差があるが、未治療児に比べて顕著に低い可能性が示唆されている。

南アフリカの後方視調査では、BCG disease 25 例のうち、disseminated BCG 例は 8 例で、うち 6 例が HIV 感染、2 例が原発性免疫不全であり、6/8 例で CD4<15%、2/8 例で CD4≥15% であった ²⁸⁾。免疫不全は Disseminated BCG のリスク因子であるが、CD4 がある程度あっても発症リスクが残ることが示唆されている。

Local BCG disease については、ブラジル研究で 3/66 例 ²³⁾、南アフリカの 2 研究で 35/417 例 ²⁵⁾ と 20/352 例 ²⁶⁾、タイで 2/153 例 ²⁷⁾ に認められ、その大半が免疫再構築症候群であった。BCG 接種する場合は、数か月以上前に ART を開始して、ウィルス抑制を達成しておく必要性が示唆された。

日本においては、結核蔓延度が低下して BCG の予防効果が低下する一方、健常児でも骨炎・骨髄炎などが懸念されている。未治療の HIV 感染児では、播種性 BCG や ART 導入後の IRIS が報告されており、BCG は推奨されない。一方、既治療児での播種性 BCG は少ないと思われるが、CD4≥15% でも播種性 BCG のリスクはゼロではない。BCG 接種については、

国内の結核蔓延度や感染児の感染リスク・生活環境（アジア人家庭、高齢者との同居など）を考慮し、効果とリスクを慎重に検討すべきである。

引用文献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule by Medical Indication; Recommendations for Ages 18 Years or Younger, United States, 2022
- 2) Siberry GK, Patel K, Bellini WJ, Karalius B, Purswani MU, Burchett SK, Meyer WA 3rd, Sowers SB, Ellis A, Van Dyke RB; Pediatric HIV AIDS Cohort Study (PHACS); Pediatric HIV AIDS Cohort Study PHACS. Immunity to Measles, Mumps, and Rubella in US Children With Perinatal HIV Infection or Perinatal HIV Exposure Without Infection. *Clin Infect Dis* 61:988-95,2015.
- 3) Measles vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 92:205-228,2017.
- 4) Scott P, Moss WJ, Gilani Z, Low N. Measles vaccination in HIV-infected children: systematic review and meta-analysis of safety and immunogenicity. *J Infect Dis* 204 Suppl 1:S164-78, 2011.
- 5) Chandwani S, Beeler J, Li H, Audet S, Smith B, Moye J, Nalin D, Krasinski K; PACTG 225 Study Team. Safety and immunogenicity of early measles vaccination in children born to HIV-infected mothers in the United States: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) protocol 225. *J Infect Dis* 204 Suppl 1:S179-89,2004.
- 6) Helfand RF, Witte D, Fowlkes A, Garcia P, Yang C, Fudzulani R, Walls L, Bae S, Strebler P, Broadhead R, Bellini WJ, Cutts F. Evaluation of the immune response to a 2-dose measles vaccination schedule administered at 6 and 9 months of age to HIV-infected and HIV-uninfected children in Malawi. *J Infect Dis* 198:1457-65, 2008.
- 7) Mehtani NJ, Rosman L, Moss WJ. Immunogenicity and Safety of the Measles Vaccine in HIV-Infected Children: An Updated Systematic Review. *Am J Epidemiol* 188:2240-2251, 2019.
- 8) 国立感染症研究所：おたふくかぜの自然感染とワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生について (IASR Vol. 34 p. 230-231: 2013年8月号)
- 9) Nagai T, Okafuji T, Miyazaki C, Ito Y, Kamada M, Kumagai T, Yuri K, Sakiyama H, Miyata A, Ihara T, Ochiai H, Shimomura K, Suzuki E, Torigoe S, Igarashi M, Kase T, Okuno Y, Nakayama T. A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* 25:2742-7,2007.
- 10) Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Song LY, Fentin T, Nowak B; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 265 Team. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J Infect Dis* 194:247-55, 2006.
- 11) Purswani MU, Karalius B, Yao TJ, Schmid DS, Burchett SK, Siberry GK, Patel K, Van Dyke RB, Yogeve R; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS); Lurie RH, Yogeve R, Sanders MA, Malee K, Hunter S, Shearer W, Paul M, Cooper N, Harris L, Purswani M, Baig M, Cintron A, Puga A, Navarro S, Garvie P, Blood J, Burchett S, Karthas N, Kammerer B, Wiznia A, Burey M, Nozyce M, Dieudonne A, Bettica L, Adubato S, Chen J, Bulkley MG, Ivey L, Grant M, Knapp K, Allison K, Wilkins M, Acevedo-Flores M, Rios H, Olivera V, Silio M, Jones M, Sirois P, Spector S, Norris K, Nichols S, McFarland E, Katai A, Dunn J, Paul S, Scott G, Bryan P, Willen E. Prevalence and Persistence of Varicella Antibodies in Previously Immunized Children and Youth With Perinatal HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis* 62:106-114,2016.
- 12) Son M, Shapiro ED, LaRussa P, Neu N, Michalik DE, Meglin M, Jurgrau A, Bitar W, Vasquez M, Flynn P, Gershon AA. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis* 201:1806-10, 2010.
- 13) Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhoea. *Emerg Infect Dis* 12:304-6, 2006.
- 14) Oshitani H, Kasolo FC, Mpabalwani M, Luo NP, Matsubayashi N, Bhat GH, Suzuki H, Numazaki Y, Zumla A, DuPont HL. Association of rotavirus and human immunodeficiency virus infection in children hospitalized with acute diarrhea, Lusaka, Zambia. *J Infect Dis* 169:897-900,1994.
- 15) Cunliffe NA, Gondwe JS, Kirkwood CD, Graham SM, Nhlane NM, Thindwa BD, Dove W, Broadhead RL, Molyneux ME, Hart CA. Effect of concomitant HIV infection on presentation and outcome of rotavirus gastroenteritis in Malawian children. *Lancet* 358:550-5, 2001.
- 16) Levin MJ, Lindsey JC, Kaplan SS, Schimana W, Lawrence J, McNeal MM, Bwakura-Dangarembizi M, Ogwu A, Mpabalwani EM, Sato P, Siberry G, Nelson M, Hille D, Weinberg GA, Weinberg A. Safety and immunogenicity of a live attenuated pentavalent rotavirus vaccine in HIV-exposed infants with or without HIV infection in Africa. *AIDS* 31:49-59,2017.
- 17) Steele AD, Madhi SA, Louw CE, Bos P, Tumbo JM, Werner CM, Bicer C, De Vos B, Delem A, Han HH. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 30:125-30, 2011.
- 18) Steele AD, Cunliffe N, Tumbo J, Madhi SA, De Vos B, Bouckenoghe A. A review of rotavirus infection in and vaccination of human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis* 200 Suppl 1:S57-62, 2009.
- 19) 厚生労働省：2021年 結核登録者情報調査年報集計結果
- 20) 厚生労働省：厚生科学審議会感染症分会予防接種部会 結核部会参考資料 (平成24年11月)
- 21) Azzopardi P, Bennett CM, Graham SM, Duke T. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-in-

- fected children: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 13:1331-44, 2009.
- 22) Hesseling AC, Johnson LF, Jaspan H, Cotton MF, Whitelaw A, Schaaf HS, Fine PE, Eley BS, Marais BJ, Nuttall J, Beyers N, Godfrey-Faussett P. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Organ* 87:505-11, 2009.
 - 23) Fernandes RC, de Araújo LC, Medina-Acosta E. Reduced rate of adverse reactions to the BCG vaccine in children exposed to the vertical transmission of HIV infection and in HIV-infected children from an endemic setting in Brazil. *Eur J Pediatr* 168:691-6, 2009.
 - 24) Hesseling AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PE, Godfrey-Faussett P, Beyers N. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine* 25:14-8, 2007.
 - 25) H Rabie, A Violari, S Madhi, DM Gibb, J Steyn, R van Niekerk, D Josipovic, S Innes, E Dobbels and MF Cotton for the CHER team. Complications of BCG vaccination in HIV-infected and -uninfected children: (Children with HIV Early AntiRetroviral Therapy) CHER study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, USA: CHER, 200
 - 26) Nuttall J J, Davies M A, Hussey G D, Eley B S. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine-induced complications in children treated with highly active antiretroviral therapy. *Int J Infect Dis* 12: e99-105, 2008.
 - 27) Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 25: 53-58, 2006.
 - 28) Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, Gie RP, Cotton MF, van Helden PD, Warren RM, Beyers N. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis* 42:548-58, 2006.

エムポックス

*本項目は2023年6月20日に日本エイズ学会のホームページ(<https://jaids.jp/>)に先行公開したものである。本項目の改訂は必要に応じて、ホームページ上で行われる予定であるため、最新版をご確認の上、参照されたい。

HIV 感染者および非 HIV 感染者への エムポックスワクチンに関するガイドライン ver. 1

2023年6月13日

一般社団法人日本エイズ学会 ワクチン接種勧奨のためのガイドライン作成委員会

1. はじめに

感染症法で4類感染症に指定されているエムポックス(旧称サル痘)は、中央アフリカから西アフリカにかけて見られていた感染症であり、最近まで、その他の地域ではこれら流行地への渡航歴のある人からの散発例が見られるのみだった。

ところが、2022年5月以降より流行地への渡航歴のないエムポックス罹患者が世界各地で報告されるようになり、このアウトブレイクを受けて、2022年7月に世界保健機構(WHO)は緊急事態を宣言するに至った。日本国内では2022年7月に海外渡航歴のある最初の症例が報告されて以降、月0-2例程度の散発的な発生が報告されてきたが、2023年1月以降より報告例の急増が見られており、3月に70例、4月に27例、5月(～6月4日)に48例(累計175例)が報告されている(厚生労働省サル痘報道発表資料2023年6月9日時点)。2023年1月以降の167例中165例(98.8%)は渡航歴のない国内感染例であり、これから社会活動が急速に回復していく中で、大規模な国内流行が懸念される事態であると考えられる。

以上の状況を鑑み、エムポックス感染拡大防止のための、政府による「早急かつ積極的な施策整備の取り組み」を要望する。これには、感染リスクの高い集団に対する啓発活動、安全性および有効性の高い予防ワクチンの整備、患者急増に備えた診断・治療のための検査および治療体制の確立、重症化リスクの高い未診断のHIV感染者を早期発見するためのより積極的な検査実施体制等が含まれると考えられる。本稿において、「日本エイズ学会ワクチン接種勧奨のためのガイドライン委員会」として、エムポックスワクチンに対する現時点での考え方を提言する事とした。ただし、現時点(2023年6月13日時点)では、日本でエムポックスに対して接種が承認されているワクチンは、乾燥細胞培養痘そうワクチンLC16「KMB」®

(LC16m8)のみであり、二又針を用いた接種であるため接種手技の指導および習得が必要であり、限られた医療機関において、研究の形で対象を限定して接種が行われているのが状況である。免疫不全者も含め、エムポックスの発症予防の有効性と安全性のエビデンスが蓄積されているワクチンは、海外ですでに大量の接種実績をもち、皮下注射あるいは皮内注射での接種が可能なMVA-BNであるが、これは日本では未承認であり、現時点では使用する事ができない。本稿は、海外での使用実績から得られたMVA-BNに関するエビデンスをまとめるとともに、現在、日本で使用可能なLC16m8をどのように使用していくかについて、ガイドライン委員会で討議して専門家の意見をまとめ、緊急に臨床現場での対応のヒントとなる提言となる事を目指した。

以上のような経緯から、本稿は現時点での暫定解に過ぎない。今後の知見の集積および状況の変化により、柔軟に修正していく方針である事を理解していただければ幸いである。

●推奨度とエビデンスレベルの設定基準

推奨の強さ	推奨のエビデンスの質
A: 強く推奨	I: 臨床的エンドポイントおよび/または妥当性確認済みの検査評価項目を設定した無作為化臨床試験が1件以上
B: 中程度の推奨	II: 適切にデザインされた非無作為化試験、長期の臨床成績を追跡した観察コホート研究、相対的生物学的利用能・同等性試験、もしくは無作為化された薬剤変更比較試験からのデータ
C: 任意	III: 専門家の見解

2. HIV 感染者へのエムポックスワクチン

Executive summary

- ・ HIV 感染者で本人およびその性的パートナーがエムポックスに罹患する可能性がある場合は曝露前予防として、ワクチン接種が推奨される (AⅢ)。
- ・ HIV 感染者で小児期に痘そうワクチン接種既往がある場合でも、感染リスクがあると判断される場合は、曝露前のワクチン接種が推奨される (AⅢ)。
- ・ HIV 感染者がエムポックス罹患者との性的接触等により、発症リスクがあると考えられる場合には、禁忌事項がない限り、曝露後予防としてのワクチン接種を強く推奨する (AⅢ)。
- ・ 明らかなエムポックスの既往がある HIV 感染者は、罹患後短期間に再感染したとしても発症するリスクは低いため、一般的にワクチン接種は推奨しない (BⅢ)。ただし、HIV 感染者の免疫状態によっては主治医と相談の上、ワクチン接種を検討して良い (BⅢ)。
- ・ HIV 感染者に対して推奨されているエムポックスワクチンは、MVA-BN である (AⅡ)。ただし、日本では未承認ワクチンである。そのため、接種後に健康被害が生じた場合にも「医薬品副作用被害救済制度」や「予防接種健康被害救済制度」の適用とはならない。
- ・ MVA-BN は、HIV 感染者において免疫状態によらず、その他の禁忌がない限り接種可能である (AⅢ)。ただし、CD4<100/ μ L でのワクチン応答性のエビデンスは現時点では限られている。
- ・ 国内承認ワクチンである LC16m8 は、CD4 \geq 200/ μ L かつ血中 HIV 量の抑制が得られている場合に、接種を検討して良い。ただし、HIV 感染者における有効性および安全性のエビデンスはないため、接種前にワクチン接種のリスクおよびメリットについて十分な説明を行う必要がある (B/AⅢ, 注 1)。
- ・ LC16m8 は、CD4<50/ μ L の HIV 感染者には接種しないことを推奨する (AⅢ, 注 2)。
- ・ LC16m8 は、CD4 数が 50~199/ μ L の HIV 感染者に接種する際には CD4 数に応じたリスクベネフィットを考慮し接種を話し合う (B/CⅢ, 注 3)。
- ・ LC16m8 は、慢性皮膚疾患や心血管疾患を有する HIV 感染者において接種する際にはリスクベネフィットを考慮し接種を話し合う (B/CⅢ, 注 4)。
- ・ エムポックス罹患リスクが継続している場合、前回接種ワクチンに応じて適切な期間をあけての追加接種を検討する (BⅢ)。

注 1：ガイドライン作成委員のうち、A 推奨 5 人/ B 推奨 7 人/ C 推奨 0 人

注 2：ガイドライン作成委員のうち、A 推奨 11 人/ B 推奨 1 人/ C 推奨 0 人

注 3：ガイドライン作成委員のうち、A 推奨 1 人/ B 推奨 7 人/ C 推奨 4 人

注 4：ガイドライン作成委員のうち、A 推奨 1 人/ B 推奨 6 人/ C 推奨 5 人

Literature review

・エムポックスの世界の現状と日本の現状

エムポックスはオルソポックス属エムポックスウイルス [Mpox virus (MPXV)、旧称サル痘ウイルス (Monkeypox virus)] による急性発疹性疾患である¹⁾。1970 年にコンゴ民主共和国 (旧ザイール) でヒトへの感染が報告された。本疾患は中央から西アフリカで発生し、非流行国では主に渡航関連疾患として散発的な症例が報告されていた²⁾。MPXV が感染していたげっ歯類をペット用にガーナから輸入した米国のペットショップにおいて、どの輸入げっ歯類からプレーリードッグのコロニーに PMXV の感染が広がり、そのプレーリードッグから人が感染するという流行が米国で発生したこともある^{3,4)}。日本では感染症発生動向調査において集計が開始された 2003 年以降 2021 年まで報告はなかった⁵⁾。

しかし 2022 年 5 月にこれまで非流行地域だったヨーロ

ッパでの流行国未渡航者症例発生を皮切りに⁶⁾、それが世界的に流行拡大した⁷⁾。2022 年 7 月 23 日 WHO は公衆衛生上の緊急事態 (PHEIC) を宣言したが⁸⁾、世界的には患者数が減少したため、2023 年 5 月 11 日に PHEIC は解除された⁹⁾。このアウトブレイクでの特徴として、ほとんどの症例が men who have sex with men (MSM) であり、HIV 感染者はそのうちの約 4~5 割を占めている点が挙げられる⁷⁾。これを受け、天然痘ワクチンのエムポックスに対する有効性が疫学データから示唆されていたことから¹⁰⁾、今回の流行において一部の国では高リスク群への天然痘ワクチン接種が開始された。その後、世界的に症例数は減少し、世界的には散発的に認めるのみとなっている¹¹⁾。一方で、日本では、2022 年 7 月に渡航歴のあるエムポックス症例が報告され、以降は散発的に症例を認めていたが¹²⁾、2023 年 2 月から渡航歴のない患者

数が増加している状況である¹³⁾。流行が大規模拡大する前に、ハイリスク群に対して、有効なワクチン接種を迅速に行う事が、日本における現在の喫緊の課題となっている。

・ HIV 感染者におけるエムポックスについて

2022年5月以降に国際的に流行したエムポックスは、それまでの流行と異なり感染経路として性的接触が強く示唆され、ほとんどの症例がMSMである⁷⁾。そのため今回のアウトブレイクではHIV感染者が全患者の30~50%を占めている^{7,14,15)}。ただしHIV感染症自体がエムポックス罹患を高めるかどうかは不明であるが、HIV感染者は罹患後の入院率が高く、特にCD4数の低下したHIV感染者においてエムポックス重症化リスクが高い可能性が示唆されている¹⁶⁾。症例シリーズ報告であるが、CD4数100/μLの患者では300/μL以上の罹患者と比較して重篤な合併症（壊死性皮膚病変、呼吸器系病変、二次感染、敗血症）のリスクが有意に高く、CD4<200/μLで特に高HIV量の患者で死亡リスクが高いという報告がなされた¹⁷⁾。そのためアメリカではHIV感染者の場合、特にCD4<350/μLや血中HIV量が抑制されていない罹患患者では抗MPXV薬を考慮する事が推奨されている¹⁵⁾。抗MPXV薬は、本邦では特定臨床研究の枠組みでのみ経口Tecovirimatが使用可能である¹⁸⁾。本剤は特定の抗HIV薬（ドラビリンやリルピピリンなど）との相互作用があるが、最新のガイドラインでは用量調整不要と記載されている¹⁹⁾。抗HIV治療を受けていないHIV感染者では早期の抗HIV薬開始が重要であるが、CD4<350/μLの未治療あるいは治療中断中のHIV感染者におけるエムポックス症例において、抗HIV薬を開始もしくは再開したところ、85例中21例（25%）で免疫再構築症候群が疑われる病態の悪化が起り、21例中12例（7%）死亡したとの報告があり、エムポックス罹患後の適切な抗HIV薬開始時期はまだ明確ではない¹⁷⁾。

・ エムポックスに対する予防接種

リスク者への天然痘ワクチン接種には、曝露前予防(Pre-exposure prophylaxis : PrEP)とエムポックス罹患者との接触後に緊急で接種する曝露後予防 (Post-exposure prophylaxis : PEP) がある。

現在エムポックスに対して使用可能なワクチンとして欧米ではMVA-BNとACAM2000が、日本ではLC16m8がある²⁰⁾。LC16m8は天然痘ワクチンとして開発された。現在の日本ではテロ事件発生にそなえた対策として備蓄されており²¹⁾、添付文書の効能効果は「痘そうの予防」とされていたが、2022年8月にサル痘予防効果が追加され「痘そう及びサル痘の予防」に改訂された²²⁾。現在まで臨床研究として、エムポックスを診療する可能性のある医療従事者に対するPrEPと、特定臨床研究として保健所の疫学調査で濃厚接触と判定された人に対するPEPが行われている^{23,24)}。1970年代に約5万人の小児を対象とした大規模接種臨床試験で安全性については確認されているが²⁵⁾、免疫不全宿主への接種における安全性などのエビデンスに乏しいのが現状である。

アメリカではPrEP対象者として、職業的曝露リスクが高い

人、MSMで過去6か月以内に1つ以上の性感染症が診断された場合や、複数の性交渉パートナーを有する人、過去6か月以内に性風俗産業従事者との性交渉や地域イベント関連で性交渉を行った者、前述のリスクを有する人が性的パートナーである人、HIV感染症またはその他の免疫抑制がありエムポックス罹患者に曝露する機会がある人が挙げられている²⁶⁾。またPEP対象者としては、衛生当局による疫学調査でエムポックスとの接触が特定された人だけでなく、過去14日以内の性交渉パートナーがエムポックスと診断されたことを知っている人、MSMで過去14日以内に複数パートナーと性交渉を行ったり商業施設やイベントでの性交渉があった人も適応としている²⁶⁾。PEPは曝露後4日以内、無症候性の場合は14日以内の接種を推奨している²⁶⁾。

公的機関の疫学調査では、感染経路の特性上濃厚接触者の抽出に限界があるため、アウトブレイク時には日本においても諸外国に準じた幅広いPrEPやPEP適応が望ましいと考えられる。

MVA-BN (JYNNEOS®/IMVAMUNE®/IMVANEX®) は第3世代の天然痘ワクチンで、第1世代の天然痘ワクチン (Vaccinia virus-Ankara) を基に開発された。特異的な開発プロセスによりMVAはニワトリ線維芽細胞以外の動物細胞における増殖性が極度に低下しており、非複製ワクシニアウイルス(天然痘ワクチン)となった²⁶⁾。非増殖性ということもあり、免疫原性が比較的弱く、2回接種が必要とされている。アメリカ、カナダ、EUではエムポックスに対する予防として承認されているが、日本では承認されていない²⁸⁾。生ワクチンであるがゲノムの約15%を欠失した結果、ヒト細胞での複製能を喪失している。そのため免疫不全者や慢性皮膚疾患を有する人でも安全に接種できる²⁹⁻³¹⁾。今回のアウトブレイク発生時では欧米で本ワクチンを用いた大規模接種が行われた。その結果、現時点では本ワクチンの有効性や免疫不全者における安全性と有効性に関するエビデンスも集積された状況であると言える。4週間間隔で2回皮下注射が原則であるが、1回でもある程度エムポックスに対する有効性が得られるという報告が複数なされている^{32,33)}。またアウトブレイク時には、限られたワクチン供給量でより多くの人へ接種を行うことを目的として、少量(1/5量)皮下投与方法が行われたが、その結果、本投与方法が皮下注射と同等の免疫原性を持つことも判明した^{34,35)}。ただしアメリカでは皮下投与は緊急承認で18歳以上の適応となっている³⁵⁾。以上により、日本においても、本ワクチンが入手可能であれば、有効性や免疫不全宿主を含む安全性のエビデンスからは、本ワクチンが第一に推奨されるべきであると考えられる。

LC16m8はLC16m8株を用いたワクチンであり、天然痘ワクチンの有害事象低減目的に日本で開発された。LC16m8も第3世代天然痘ワクチンで、第1世代天然痘ワクチンLister株からウサギ腎臓細胞で継代培養を繰り返すことで作製されたワクチンである²⁵⁾。日本で備蓄されている乾燥細胞培養痘そうワクチン®は接種には二又針を用いる²¹⁾。1975年に種痘が中止されるまで、約5万例の小児への投与実績があり²⁵⁾、その後は臨床研究として2000年代に3000例以上に

投与され安全性と MPXV に対する免疫原性が確認されている^{36,37)}。LC16m8 被接種者において後述の第 2 世代天然痘ワクチン ACAM2000 接種に基づく心筋炎の発症はなかった^{38,39)}。しかし、LC16m8 は HIV 陽性者を含む免疫不全者における有効性と安全性が調べられていないことから、添付文書上「明らかに免疫機能に異常のある疾患を有するもの」は禁忌になっている²²⁾。HIV 感染者への投与の安全性に関するエビデンスはない。ただ動物実験では免疫不全マウスでの LC16m8 の安全性は示されている⁴⁰⁾。天然痘対策指針では HIV 感染症は禁忌とされており¹²⁾、厚生労働省厚生科学審議会(感染症部会)での協議内で、製造元から HIV 感染者は臨床試験のデータはなく接種は禁忌とのコメントがなされている⁴¹⁾。これに関し、当委員会では麻疹、風疹等の他の生ワクチンが CD4 \geq 200/ μ L で接種が可能である事も踏まえた上で、「CD4 \geq 200/ μ L かつ血中 HIV 量の抑制が得られている HIV 感染者では『明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者』に当てはまらない」とした。

ACAM2000 は第 2 世代天然痘ワクチンで、第 1 世代天然痘ワクチン(ワクシニアウイルス)を基に細胞培養で増殖させて製造させたワクチンである²⁷⁾。アメリカで使用可能だが、Mpox に対して緊急使用承認はされておらず、調査用新薬(Investigational New Drug: IND)としてのみ使用可能である⁴²⁾。第 1 世代天然痘ワクチンである Dryvax[®]がエムポックスに対し有効との報告⁴³⁾と MPXV に対する免疫原性の報告⁴⁴⁾をもとに痘瘡ウイルスを含めたオルソポックスウイルスによる感染予防のためのワクチンとして推奨されていた。ただ MVA-BN と比較して禁忌や有害事象も多く、心筋炎のリスクもあることから、MVA-BN が使用できず禁忌でない場合に限定されている。アメリカでは今回のエムポックスアウトブレイク時における本ワクチンの禁忌項目として、HIV 感染症(免疫状態にかかわらず)、心血管疾患リスク因子 3 つ以上、等をあげている²⁶⁾。ただしアメリカの天然痘曝露後臨床ガイダンスでは、ACAM2000 は、CD4 $<$ 50/ μ L は禁忌、CD4 数 50~199/ μ L は MVA-BN が推奨されるが明らかな痘瘡ウイルス曝露がある場合には投与可能、との記載もある⁴⁵⁾。専門家の意見として、CD4 $<$ 500/ μ L での接種は推奨されないとしている。

なお小児期に天然痘ワクチンを定期接種した既往のあるものはエムポックスの重症化を予防するとの報告があるが⁴⁶⁾、予防としてはエビデンス・質とも不十分と考えられ、現時点では今回のアウトブレイクで第 3 世代ワクチンの予防接種が推奨されている²⁶⁾。

現時点では MPXV に再感染しても発症することは稀であり⁴⁷⁾、エムポックス罹患後に再感染予防のための予防接種は推奨されていない²⁷⁾。ただし、再感染による発症例の報告はあるため、症例によっては罹患歴があっても感染リスクを考慮してワクチン接種を検討して良いと考えられる。

・ HIV 感染者におけるエムポックス予防接種の有効性

現在、欧米では HIV 感染者に臨床で使用可能となっているワクチンは MVA-BN のみである。現在日本で利用できず、輸入の目途もたっていない。LC16m8 に関しては上述の通りデ

ータはない。

MVA-BN の有効性に関して、HIV 感染症がどの程度臨床的に影響するか現時点では十分に明らかにはなっていない。しかし今回のアウトブレイク前の研究で、CD4 \geq 350/ μ L の場合は非 HIV 感染者と同等の免疫原性が示された⁴⁸⁾。しかし CD4 $<$ 350/ μ L の場合は非 HIV 感染者と比較して免疫原性の低下が示唆されている⁴⁹⁾。ただし AIDS 既往があり抗 HIV 療法を受けている場合、20%が CD4 $<$ 200/ μ L だったが 2 回投与で 100%中和抗体が産生されている⁵⁰⁾。いずれも安全性に大きな問題はないことから、2 回接種が望ましいと考える。

・追加接種について

MPXV や天然痘ウイルスに継続的に曝露するリスクがある人、例えば職業的曝露(ウイルス研究者やエムポックス流行地での医療従事者など)がある場合は追加接種が推奨される。ただしエムポックスが定期的に流行している地域でなく、今回の非流行地でのアウトブレイクが終焉するならば、追加接種は不要と考える。

なお米国では、感染リスクが継続する場合、MVA-BN は 2 年毎、ACAM2000 は 3 年毎の追加接種を提案している²⁵⁾。LC16m8 の追加接種についてデータはない。LC16m8 が定期接種は 1 回のみだったが、それ以前の種痘は 1 歳、6 歳、12 歳の 3 回接種だったこと、ACAM2000 が 3 年毎との推奨から、3~5 年毎の追加接種を検討してもよいかもしれない。

・病名について

エムポックスは、国際的に monkeypox と呼称されていたが、媒介動物はげっ歯類であり、今回のアウトブレイク時に偏見をもたらすことを考慮して、WHO は 2022 年 11 月にその呼称を Mpox に変更した⁵¹⁾。本邦でも 2023 年 2 月に厚生労働省の専門部会で協議され、エムポックスへ変更する方針となり⁵²⁾、2023 年 5 月 26 日エムポックスに感染症法上の名称が変更された¹³⁾。今回はそれに則りエムポックスと記載した。

3. 非 HIV 感染者へのエムボックスワクチン

Executive summary

- ・ 非 HIV 感染者でエムボックスに罹患する可能性ある者は曝露前予防として予防接種が推奨される (AⅢ)。
- ・ 非 HIV 感染者でエムボックスに対する予防接種が推奨される場合、その接種条件は HIV 感染者と同様である (AⅢ)。
- ・ 非 HIV 感染者でエムボックスに対する予防接種が行われる場合、定期的な HIV スクリーニング検査がなされていなければ、接種前に HIV スクリーニング検査を行う (AⅢ)。
- ・ LC16m8 を接種する場合、未診断の HIV 感染症による重度免疫不全の可能性を除外するために、接種前に HIV スクリーニング検査を行う事を強く推奨する (AⅢ)。

Literature review

・ HIV 感染高リスクについて

エムボックスの 30~50%が HIV 陽性者であり、罹患リスク因子の大部分は重複していると考えられる。アメリカでのエムボックス予防接種推奨者に加えて、HIV-PrEP 利用者 (既往を含む)、HIV-PEP 既往者も推奨されると考える。HIV-PrEP では、開始数か月は淋菌感染症やクラミジア感染症の割合が高まる事が報告されており、エムボックスに対しても感染リスクが高まる可能性がある⁵³⁾。

・ HIV-PrEP と HIV-PEP について

「日本における HIV 感染予防のための曝露前予防 (PrEP) 利用の手引き【第 1 版】」や「日本における HIV 感染予防のための曝露前予防 (PrEP) —利用者ガイド—【第 1 版】」に詳細が記載されている⁵⁴⁾。エムボックスに対する予防接種時には、HIV-PrEP や HIV-PEP に関する情報を提供することも検討すべきである⁵⁵⁾。

・ 予防接種前の HIV スクリーニング検査について

現在世界的には、エムボックスワクチンとして HIV 感染者でも安全性が証明されている MVA-BN が主流であり、予防接種時の HIV スクリーニング検査については各国のガイドラインでは明言されていない。ただし、エムボックス予防接種の際には性感染症予防を含めた sexual health について話す良い機会となるため、HIV スクリーニング検査を提案することが望ましい。HIV スクリーニング検査間隔についてはデータが不十分だが、PrEP 利用者では 3 か月毎⁵⁴⁾、アメリカでは高リスクな場合 3~6 か月毎が推奨されていることから[54]、直近 3 か月で HIV スクリーニング検査歴がなければ積極的に提案する。

HIV 感染者における LC16m8 ワクチンの有効性と安全性に関するデータがかけているため、本ワクチン接種時には HIV スクリーニング検査が必須と考える。

2023 年 6 月 13 日

一般社団法人日本エイズ学会 ワクチン接種勧奨のためのガイドライン作成委員会

金澤晶雄、木内英、古賀道子、武内世生、田中瑞恵、谷口俊文、内藤俊夫、中本貴人、吉村幸浩、水島大輔、渡邊大(副委員長)、照屋勝治(委員長)

利益相反自己申告

照屋勝治は塩野義製薬株式会社、ヴィーブヘルスケア株式会社から講演料を受けている。

渡邊大はヴィーブヘルスケア株式会社から講演料を受けている。

Reference

- 1) McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(2):260-7. doi: 10.1093/cid/cit703. Epub 2013 Oct 24. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2014 Jun;58(12):1792. PMID: 24158414.
- 2) Reynolds MG, Damon IK. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. *Trends Microbiol*. 2012 Feb;20(2):80-7. doi: 10.1016/j.tim.2011.12.001. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22239910.
- 3) Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ, Wegner MV, Kazmierczak JJ, Stratman EJ, Li Y, Fairley JA, Swain GR, Olson VA, Sargent EK, Kehl SC, Frace MA, Kline R, Foldy SL, Davis JP, Damon IK. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med*. 2004 Jan 22;350(4):342-50. doi: 10.1056/NEJMoa032299. PMID: 14736926.
- 4) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Jul 11;52(27):642-6. PMID: 12855947.
- 5) 国立感染症研究所. サル痘とは. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansenohanashi/408-monkeypox-intro.html>
- 6) European Centre for Disease Prevention and Control. Monkeypox cases reported in UK and Portugal. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/monkeypox-cases-reported-uk-and-portugal>
- 7) Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison LB, Palich R, Nori A, Reeves I, Habibi MS, Apea V, Boesecke C, Vandekerckhove L, Yakubovsky M, Sendagorta E, Blanco JL, Florence E, Moschese D, Maltez FM, Goorhuis A, Pourcher V, Migaud P, Noe S, Pintado C, Maggi F, Hansen AE, Hoffmann C, Lezama JI, Mussini C, Cattelan A, Makofane K, Tan D, Nozza S, Nemeth J, Klein MB, Orkin CM; SHARE-net Clinical Group. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries - April-June 2022. *N Engl J Med*. 2022 Aug 25;387(8):679-691. doi: 10.1056/NEJMoa2207323. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35866746.
- 8) World Health Organization. News. Second meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR) Emergency Committee on the Multi-Country Outbreak of monkeypox. [https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr\)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox](https://www.who.int/news/item/23-07-2022-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr)-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox)
- 9) World Health Organization. News. Fourth meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR) Emergency Committee on the Multi-Country Outbreak of monkeypox (mpox). <https://www.who.int/news/item/11-05-2023-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-%282005%29-%28ihr%29-emergency-committee-on-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox-%28mpox%29>
- 10) Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd Smith JO, Kitalu NK, Kinkela TL, Blumberg S, Thomassen HA, Pike BL, Fair JN, Wolfe ND, Shongo RL, Graham BS, Formenty P, Okitolonda E, Hensley LE, Meyer H, Wright LL, Muyembe JJ. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 14;107(37):16262-7. doi: 10.1073/pnas.1005769107. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20805472; PMCID: PMC2941342.
- 11) World Health Organization. 2020-23 Mpox (Monkeypox) Outbreak: Global Trends. https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/
- 12) 厚生労働省. 報道・広報. 報道発表資料. サル痘の患者の発生について. https://www.mhlw.go.jp/stf/new-page_27036.html
- 13) 厚生労働省. 政策について. 分野別の政策一覧. 健康・医療. エムポックス痘について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/monkeypox_00001.html
- 14) Philpott D, Hughes CM, Alroy KA, Kerins JL, Pavlick J, Asbel L, Crawley A, Newman AP, Spencer H, Feldpausch A, Cogswell K, Davis KR, Chen J, Henderson T, Murphy K, Barnes M, Hopkins B, Fill MA, Mangla AT, Perella D, Barnes A, Hughes S, Griffith J, Berns AL, Milroy L, Blake H, Sievers MM, Marzan-Rodriguez M, Tori M, Black SR, Kopping E, Ruberto I, Maxted A, Sharma A, Tarter K, Jones SA, White B, Chatelain R, Russo M, Gillani S, Bornstein E, White SL, Johnson SA, Ortega E, Saathoff-Huber L, Syed A, Wills A, Anderson BJ, Oster AM, Christie A, McQuiston J, McCollum AM, Rao AK, Negrón ME; CDC Multi-national Monkeypox Response Team. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Monkeypox Cases - United States, May 17-July 22, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Aug 12;71(32):1018-1022. doi: 10.15585/mmwr.mm7132e3. PMID: 35951487; PMCID: PMC9400536.
- 15) Centers for Disease Control and Prevention. Mpox. Healthcare Professionals. Clinical Guidance. Clinical Considerations for Treatment and Prophylaxis of Mpox Infection in People Who are Immunocompromised. <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/clinicians/people-with-HIV.html>
- 16) Curran KG, Eberly K, Russell OO, Snyder RE, Phillips EK, Tang EC, Peters PJ, Sanchez MA, Hsu L, Cohen SE, Sey EK, Yin S, Foo C, Still W, Mangla A, Saafir-Calaway B, Barrineau-Vejjajiva L, Meza C, Burkhardt E, Smith ME, Murphy PA, Kelly NK, Spencer H, Tabidze I, Pacilli M, Swain CA, Bogucki K, DelBarba C, Rajulu DT, Dailey A, Ricaldi J, Mena LA, Daskalakis D, Bachmann LH, Brooks JT, Oster AM; Monkeypox, HIV,

- and STI Team. HIV and Sexually Transmitted Infections Among Persons with Monkeypox - Eight U.S. Jurisdictions, May 17-July 22, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Sep 9;71(36):1141-1147. doi: 10.15585/mmwr.mm7136a1. PMID: 36074735; PMCID: PMC9470220.
- 17) Mitjà O, Alemany A, Marks M, Lezama Mora JI, Rodríguez-Aldama JC, Torres Silva MS, Corral Herrera EA, Crabtree-Ramirez B, Blanco JL, Girometti N, Mazzotta V, Hazra A, Silva M, Montenegro-Idrogo JJ, Gebo K, Ghosn J, Peña Vázquez MF, Matos Prado E, Unigwe U, Villar-García J, Wald-Dickler N, Zucker J, Paredes R, Calmy A, Waters L, Galvan-Casas C, Walmsley S, Orkin CM; SHARE-NET writing group. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *Lancet.* 2023 Mar 18;401(10380):939-949. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00273-8. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36828001.
 - 18) iRCT. 臨床研究棟提出・公開システム. 特定臨床研究. 天然痘とサル痘に対する経口テコビルマット治療の有効性および安全性を検討する多施設共同非盲検二群間比較試験. <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031220169>
 - 19) Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, Lehmann C, Springer SA, Sax PE, Thompson MA, Benson CA, Buchbinder SP, Del Rio C, Eron JJ Jr, Günthard HF, Molina JM, Jacobsen DM, Saag MS. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2023 Jan 3;329(1):63-84. doi: 10.1001/jama.2022.22246. PMID: 36454551.
 - 20) World Health Organization. Vaccines and immunization for monkeypox: Interim guidance, 16 November 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Immunization>
 - 21) 厚生労働省. 「国内の緊急テロ対策関係」ホームページ. 天然痘対応指針 (第5版). <https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/j-terr/2004/0514-1/index.html>
 - 22) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 乾燥細胞培養痘そうワクチン. <https://www.pmda.go.jp/Pmda-Search/iyakuDetail/GeneralList/631340K>
 - 23) 内閣官房. サル痘に関する関係省庁対策会議. サル痘に関する関係省庁対策会議. 第2回資料. https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/sarutou/taisaku_kaigi/dai2/gijishidai2.pdf
 - 24) jRCT. 臨床研究等提出・公開システム. 特定臨床研究. サル痘における曝露後予防としての痘そうワクチンの有効性及び安全性を検討する非盲検単群試験. <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031220137>
 - 25) 橋爪壮. 新しい弱毒痘苗株 LC6m8 の基礎. *臨床とウイルス* 3: 229-35, 1975.
 - 26) Centers for Disease Control and Prevention. Mpox. Vaccination. <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/interim-considerations/overview.html>
 - 27) Poland GA, Kennedy RB, Tosh PK. Prevention of monkeypox with vaccines: a rapid review. *Lancet Infect Dis.* 2022 Dec;22(12):e349-e358. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00574-6. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36116460; PMCID: PMC9628950.
 - 28) U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Monkeypox Update: FDA Authorizes Emergency Use of JYN-NEOS Vaccine to Increase Vaccine Supply. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/monkeypox-update-fda-authorizes-emergency-use-jynneos-vaccine-increase-vaccine-supply>
 - 29) O'Shea J, Filardo TD, Morris SB, Weiser J, Petersen B, Brooks JT. Interim Guidance for Prevention and Treatment of Monkeypox in Persons with HIV Infection - United States, August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Aug 12;71(32):1023-1028. doi: 10.15585/mmwr.mm7132e4. PMID: 35951495; PMCID: PMC9400540.
 - 30) GOV.UK. Monkeypox vaccination resources. Guidance. Protecting you from monkeypox: information on the smallpox vaccination. <https://www.gov.uk/government/publications/monkeypox-vaccination-resources/protecting-you-from-monkeypox-information-on-the-smallpox-vaccination>
 - 31) Government of Canada. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Statements and publication. NACI Rapid Response: Updated interim guidance on Imvamune in the context of ongoing monkeypox outbreaks. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/rapid-response-updated-interim-guidance-ivmune-monkeypox-outbreaks.html>
 - 32) Wolff Sagy Y, Zucker R, Hammerman A, Markovits H, Ariei NG, Abu Ahmad W, Battat E, Ramot N, Carmeli G, Mark-Amir A, Wagner-Kolasko G, Duskin-Bitan H, Yaron S, Peretz A, Arbel R, Lavie G, Netzer D. Real-world effectiveness of a single dose of mpox vaccine in males. *Nat Med.* 2023 Mar;29(3):748-752. doi: 10.1038/s41591-023-02229-3. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36720271; PMCID: PMC9930701.
 - 33) Ogoina D, Strub-Wourgaft N. Can a single dose of Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic vaccine protect against mpox? *Lancet Infect Dis.* 2023 Mar 13;S1473-3099(23)00115-9. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00115-9. Epub ahead of print. PMID: 36924788; PMCID: PMC10010738.
 - 34) Frey SE, Wald A, Edupuganti S, Jackson LA, Stapleton JT, El Sahly H, El-Kamary SS, Edwards K, Keyserling H, Winokur P, Keitel W, Hill H, Goll JB, Anderson EL, Graham IL, Johnston C, Mulligan M, Roupheal N, Atmar R, Patel S, Chen W, Kotloff K, Creech CB, Chaplin P, Belshe RB. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. *Vaccine.* 2015 Sep 22;33(39):5225-34. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.075. Epub 2015 Jul 2.

- PMID: 26143613; PMCID: PMC9533873.
- 35) Brooks JT, Marks P, Goldstein RH, Walensky RP. Intra-dermal Vaccination for Monkeypox - Benefits for Individual and Public Health. *N Engl J Med*. 2022 Sep 29;387(13):1151-1153. doi: 10.1056/NEJMp2211311. Epub 2022 Aug 31. PMID: 36044621.
 - 36) Kennedy JS, Gurwith M, Dekker CL, Frey SE, Edwards KM, Kenner J, Lock M, Empig C, Morikawa S, Saijo M, Yokote H, Karem K, Damon I, Perloth M, Greenberg RN. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. *J Infect Dis*. 2011 Nov;204(9):1395-402. doi: 10.1093/infdis/jir527. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21921208; PMCID: PMC3218648.
 - 37) Saijo M, Ami Y, Suzuki Y, Nagata N, Iwata N, Hasegawa H, Ogata M, Fukushi S, Mizutani T, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. LC16m8, a highly attenuated vaccinia virus vaccine lacking expression of the membrane protein B5R, protects monkeys from monkeypox. *J Virol*. 2006 Jun;80(11):5179-88. doi: 10.1128/JVI.02642-05. PMID: 16698998; PMCID: PMC1472157.
 - 38) Saito T, Fujii T, Kanatani Y, Saijo M, Morikawa S, Yokote H, Takeuchi T, Kuwabara N. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. *JAMA*. 2009 Mar 11;301(10):1025-33. doi: 10.1001/jama.2009.289. PMID: 19278946.
 - 39) Nishiyama Y, Fujii T, Kanatani Y, Shinmura Y, Yokote H, Hashizume S. Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture "LC16-KAKETSUKEN": Post-marketing surveillance study on safety and efficacy compliant with Good Clinical Practice. *Vaccine*. 2015 Nov 9;33(45):6120-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.067. Epub 2015 Oct 9. PMID:26455406.
 - 40) Yokote H, Shinmura Y, Kanehara T, Maruno S, Kurahara M, Matsui H, Hashizume S. Safety of attenuated smallpox vaccine LC16m8 in immunodeficient mice. *Clin Vaccine Immunol*. 2014 Sep;21(9):1261-6. doi: 10.1128/CVI.00199-14. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24990910; PMCID: PMC4178579.
 - 41) 厚生労働省. 厚生科学審議会(感染症部会). 第67回厚生科学審議会感染症部会 議事録. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_28357.html
 - 42) U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Monkeypox Update: Key Facts About Vaccines to Prevent Monkeypox Disease. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/key-facts-about-vaccines-prevent-monkeypox-disease>
 - 43) Jezek Z, Grab B, Szczeniowski MV, Paluku KM, Mutombo M. Human monkeypox: secondary attack rates. *Bull World Health Organ*. 1988;66(4):465-70. PMID: 2844429; PMCID: PMC2491159.
 - 44) Petersen BW, Harms TJ, Reynolds MG, Harrison LH. Use of Vaccinia Virus Smallpox Vaccine in Laboratory and Health Care Personnel at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Mar 18;65(10):257-62. doi: 10.15585/mmwr.mm6510a2. PMID: 26985679.
 - 45) Petersen BW, Damon IK, Pertowski CA, Meaney-Delman D, Guarnizo JT, Beigi RH, Edwards KM, Fisher MC, Frey SE, Lynfield R, Willoughby RE. Clinical guidance for smallpox vaccine use in a postevent vaccination program. *MMWR Recomm Rep*. 2015 Feb 20;64(RR-02):1-26. PMID: 25695372.
 - 46) van Ewijk CE, Miura F, van Rijckevorsel G, de Vries HJ, Welkers MR, van den Berg OE, Friesema IH, van den Berg PR, Dalhuisen T, Wallinga J, Brandwagt D, van Cleef BA, Vennema H, Voordouw B, Koopmans M, van der Eijk AA, Swaan CM, Te Wierik MJ, Leenstra T, Op de Coul E, Franz E; Dutch Mpox Response Team; Members of the Dutch Mpox Response Team. Mpox outbreak in the Netherlands, 2022: public health response, characteristics of the first 1,000 cases and protection of the first-generation smallpox vaccine. *Euro Surveill*. 2023 Mar;28(12):2200772. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.12.2200772. PMID: 36951783; PMCID: PMC10037659.
 - 47) Musumeci S, Najjar I, Boffi El Amari E, Schibler M, Jacqueroz F, Yerly S, Renzoni A, Calmy A, Kaiser L. A case of mpox reinfection. *Clin Infect Dis*. 2023 Mar 11:ciad147. doi: 10.1093/cid/ciad147. Epub ahead of print. PMID: 36905148.
 - 48) Greenberg RN, Overton ET, Haas DW, Frank I, Goldman M, von Krempelhuber A, Virgin G, Bädeker N, Vollmar J, Chaplin P. Safety, immunogenicity, and surrogate markers of clinical efficacy for modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*. 2013 Mar 1;207(5):749-58. doi: 10.1093/infdis/jis753. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23225902; PMCID: PMC3611764.
 - 49) Overton ET, Stapleton J, Frank I, Hassler S, Goepfert PA, Barker D, Wagner E, von Krempelhuber A, Virgin G, Meyer TP, Müller J, Bädeker N, Grünert R, Young P, Rösch S, Maclennan J, Arndtz-Wiedemann N, Chaplin P. Safety and Immunogenicity of Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic Smallpox Vaccine in Vaccinia-Naive and Experienced Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: An Open-Label, Controlled Clinical Phase II Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2015 May 5;2(2):ofv040. doi: 10.1093/ofid/ofv040. Erratum in: *Open Forum Infect Dis*. 2016 Jan;3(1):ofv183. PMID: 26380340; PMCID: PMC4567089.
 - 50) Overton ET, Lawrence SJ, Stapleton JT, Weidenthaler H, Schmidt D, Koenen B, Silbernagl G, Nopora K, Chaplin P. A randomized phase II trial to compare safety and immunogenicity of the MVA-BN smallpox vaccine at various doses in adults with a history of AIDS. *Vaccine*. 2020 Mar 4;38(11):2600-2607. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.058. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32057574.

- 51) World Health Organization. News. WHO recommends new name for monkeypox disease. <https://www.who.int/news/item/28-11-2022-who-recommends-new-name-for-monkeypox-disease>
- 52) 厚生労働省. 厚生科学審議会 (感染症部会). 第 67 回厚生科学審議会感染症部会 議事録. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_32234.html
- 53) Traeger MW, Guy R, Asselin J, Patel P, Carter A, Wright EJ, Grulich A, McManus H, Fairley CK, Chow EPF, McNulty A, Finlayson R, Bell C, Owen L, Marshall L, Russell D, O'Donnell D, Donovan B, Hellard ME, Stoové MA; Australian Collaboration for Coordinated Enhanced Sentinel Surveillance of Sexually Transmissible Infections and Blood Borne Viruses (ACCESS) Study Group. Real-world trends in incidence of bacterial sexually transmissible infections among gay and bisexual men using HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in Australia following nationwide PrEP implementation: an analysis of sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2022 Aug;22(8):1231-1241. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00175-X. Epub 2022 May 25. PMID: 35643090.
- 54) 日本エイズ学会. PrEP 利用の手引き・利用者ガイドについて <https://jaids.jp/news/prep%E5%88%A9%E7%94%A8%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D%E3%83%BB%E5%88%A9%E7%94%A8%E8%80%85%E3%82%AC%E3%82%A4%E3%83%89%E3%81%AB%E3%81%A4%E3%81%84%E3%81%A6/>
- 55) Pittalis S, Mazzotta V, Orchi N, Abbate I, Gagliardini R, Gennaro E, Faticoni A, Piselli P, Rozera G, Cicalini S, Maggi F, Girardi E, Vaia F, Antinori A, Puro V. Results of an interventional HIV testing programme in the context of a mpox (formerly monkeypox) vaccination campaign in Latium Region, Italy, August to October 2022. *Euro Surveill.* 2022 Dec;27(48):2200890. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.48.2200890. PMID: 36695459; PMCID: PMC9716645.