

一般社団法人 日本環境感染学会

医療関係者のためのワクチンガイドライン

第2版

追補版 髄膜炎菌ワクチン・破傷風トキソイド

一般社団法人 日本環境感染学会
ワクチンに関するガイドライン改訂委員会



一般社団法人

日本環境感染学会

JAPANESE SOCIETY FOR INFECTION PREVENTION AND CONTROL

医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版 追補版の公開にあたって

日本環境感染学会では、平成21年5月に「院内感染対策としてのワクチンガイドライン 第1版」を、平成26年9月に「医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版」を発表して参りましたが、この度「医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版」の追補として「髄膜炎菌ワクチン」および「破傷風トキソイド」を作成いたしましたので、各施設における感染対策立案時のご参考にしていただければと存じます。本ガイドラインについては、ワクチンに関するガイドライン改訂委員会で審議の後、パブリックコメントを経て、理事会でも審議され発表に至ったものです。

さらなるご意見等がございましたら、学会事務局 (jsipc@kankyokansen.org) までいただければ幸いです。

2017年7月25日

日本環境感染学会ワクチンに関するガイドライン改訂委員会

岡部 信彦	川崎市健康安全研究所 (委員長)
荒川 創一	三田市民病院
岩田 敏	国立がん研究センター中央病院 感染症部
白石 正	山形大学医学部附属病院 薬剤部
多屋 馨子	国立感染症研究所 感染症疫学センター
中野 貴司	川崎医科大学総合医療センター 小児科
藤本 卓司	耳原総合病院 救急総合診療科
三嶋 廣繁	愛知医科大学病院 感染症科
安岡 彰	市立大村市民病院

医療関係者のためのワクチンガイドライン 追補

髄膜炎菌ワクチン

髄膜炎菌は、容易にヒト-ヒト伝播をきたすため、医療施設では曝露後予防投与の対応に追われることもしばしば経験する。したがって、個人防衛ならびに伝播予防のためにワクチン接種が推奨されるが、本邦での髄膜炎菌感染の疫学状況を考えると、麻しん、風しん等とは異なり、現時点では、日本環境感染学会として全医療機関に髄膜炎菌ワクチンを積極的に推奨するものではない。

破傷風トキソイド

医療施設における破傷風菌のアウトブレイク事例は現状ではほとんど認められないが、破傷風菌は土壌中などに広く存在し、災害医療に従事する医療関係者は感染の機会が高くなる。いったん破傷風を発症すると予後も悪いため、災害医療に従事する医療関係者では、個人防衛のためにワクチン接種が推奨される。しかし、本邦での破傷風の疫学的状況を考えると、麻しん、風しん等とは異なり、現時点では、日本環境感染学会として全医療機関に積極的に破傷風トキソイドを推奨するものではない。

4 4価結合型髄膜炎菌ワクチン（血清型 A、C、Y および W）

Recommendation

- ・髄膜炎菌は容易にヒトからヒトへと感染する。医療関連施設で働くものは個人の感染予防に加え、他者に伝播させないためにワクチン接種が推奨される。
- ・通常は 0.5 mL を 1 回接種する。
- ・過去 5 年以内に髄膜炎菌結合体ワクチンを接種していない場合で、検査室や研究室で髄膜炎菌を扱う可能性がある臨床検査技師や微生物研究者には 0.5 mL を 1 回接種することがことに推奨される。
- ・過去 5 年以内に髄膜炎菌結合体ワクチンを接種していない場合で、無脾症、脾臓摘出、持続性補体欠損症、HIV 感染などの疾患を有する者は 0.5 mL を 2 回接種する。2 回目は初回接種から 8 週以上の間隔をあけて接種する。
- ・侵襲性髄膜炎菌感染症の発症頻度の高い地区（髄膜炎ベルト等の海外）へ訪れる者には 0.5 mL を 1 回接種する。
- ・追加免疫は 5 年毎に 0.5 mL を 1 回追加接種する。

1. 背景

侵襲性髄膜炎菌感染症は髄膜炎菌による全身感染症で、世界では毎年 30 万人が髄膜炎菌感染症を発症し、3 万人が死亡していると推定されている^{1,2)}。

侵襲性髄膜炎菌感染症には、髄膜炎、菌血症、敗血症、髄膜脳炎等がある。副腎出血や全身のショック状態を呈する Waterhouse-Friderichsen 症候群は、きわめて重症の侵襲性髄膜炎菌感染症の 1 つである。

また、侵襲性感染症ではないが、肺炎や尿路感染症を発症する場合もある。

髄膜炎菌性髄膜炎の主な症状は高熱、頭痛、嘔気、羞明、項部硬直、点状出血、紫斑等である。また髄膜炎菌性菌血症は多くの場合、点状出血や紫斑を伴う。特徴的的症状は発症後約 12 時間以内に出現する。

重症例では発症から 24~48 時間以内に病状が進行し、適切な治療を行っても、侵襲性髄膜炎菌感染症全体の致命率は 7~19%、髄膜炎菌性菌血症の致命率は 18~53%と報告されている。

サハラ以南アフリカの髄膜炎ベルトと呼ばれる地域では、髄膜炎菌感染症が流行しているが、米国、英国等の先進国でも年間 1,000 人以上の発生が報告されている。

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) はグラム陰性

双球菌で、健康なヒトの鼻咽頭にも低頻度ながら存在し、飛沫あるいは分泌物によりヒトからヒトへ感染する。

髄膜炎菌の病原性に関係しているのは莢膜で、今日までに莢膜多糖体は少なくとも 13 血清型 (A、B、C、Y、W、D、X、Z、E、H、I、K、L) が同定されており、このうち血清型 A、B、C、Y、および W が主な髄膜炎菌感染症の原因となっている。

髄膜炎菌ワクチンには多糖体ワクチンと結合体ワクチンがあるが、現在、海外で主に使用されているのは結合体ワクチンで、わが国でも 4 価結合体ワクチンが平成 27 年 (2015 年) 5 月 18 日に発売された。発売された髄膜炎菌ワクチンは、澄明又はわずかに混濁した液状製剤で、髄膜炎菌血清型 A、C、Y および W に対する 4 価の抗原を含み、ジフテリアトキソイドを共有結合した結合型ワクチンである。

4 価結合体髄膜炎菌ワクチンは、既に世界 55 の国と地域で接種が行われている。

2. 接種対象者

以下に該当する 55 歳以下の医療関係者³⁾

- ・検査室や研究室で髄膜炎菌を扱う可能性がある臨床検査技師や微生物研究者^{3,4)}
- ・無脾症、脾臓摘出、持続性補体欠損症、HIV 感

染などの疾患を有する者

- ・ 侵襲性髄膜炎菌感染症の発症頻度の高い地区（髄膜炎ベルト等の海外）へ訪れる者
（上記全て過去5年以内に髄膜炎菌結合体ワクチンを接種していない場合に接種を検討する）

※2009年米国にて、患者に対し気道確保を行い職業上接触のあった警察官および病院にて患者の気道吸引と気管挿管を行った呼吸療法士が、無防備での呼吸器エアロゾルまたは分泌物への曝露により感染した事例があり、患者と濃厚接触が予想される医療従事者（救急、小児科、歯科・口腔外科、ICU等）も事前の予防接種を考慮する⁵⁾。

3. 接種不相当者

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない⁶⁾。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分又はジフテリアトキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適當な状態にある者

4. 接種方法

- ・ 1バイアルの、全量 0.5 mL を 1 回筋肉内に接種する⁶⁾。

医薬品医療機器等法上の年齢制限はない。

国内臨床試験は 2~55 歳を対象として実施されていることから、国内における 2 歳未満の小児等に対する安全性および有効性は確立していない。2~55 歳以外の年齢層の者に対する接種については各施設で判断されたい。

5. 効果

国内臨床試験結果⁶⁾

- ① 2~55 歳までの日本人被験者を対象に本剤 0.5 mL を単回接種した。接種後の抗体保有率（SBA-BR 抗体価が 1 : 128 以上*）は成人、思春期末成年、小児被験者ともにいずれの血清型に対しても高かった。
- ② 20 歳以上発作性夜間ヘモグロビン尿症患者対象試験

エクリズマブ投与を予定している発作性夜間ヘモグロビン尿症日本人患者（20~55 歳：11 名、56 歳以上：10 名）を対象に本剤 0.5 mL を単回接種した。接種後の抗体保有率（SBA-BR 抗体価が 1 : 128 以上*）は 20~55 歳、56 歳以上それぞれ血清型 A に対しては 100%、100%、血清型 C に対しては 90.9%、60.0%、血清型 Y に対しては 72.7%、80.0%、血清型 W に対しては 72.7%、80.0% であった。

* : SBA-BR (Serum Bactericidal Assay using Baby Rabbit complement)

抗体価幼若ウサギ補体を用いた抗体価測定法（血清殺菌活性測定法）。WHO Report で、英国での髄膜炎菌感染症流行時（1999-2000 年）に血清型 C1 価ワクチンの有効性を評価した際に SBA-BR 抗体価が 1 : 128 以上であるということは“感染防御効果が期待できる”との記載がある。

6. 副反応

- ・ 2~55 歳を対象にわが国で実施された国内第 III 相臨床試験によると、成人における接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛 30.9%、紅斑（発赤）2.6%、腫脹 1.0%、特定全身反応の発現率は筋肉痛 24.7%、怠感 15.5%、頭痛 11.3%、発熱 1.5% であった⁶⁾。

7. 参考資料

- 1) 高橋英之 大西 真：2005~2012 年までの髄膜炎菌性髄膜炎の起炎菌の血清学および分子疫学的解析 (IASR Vol. 34 p. 363-364 : 2013 年 12 月号) 国立感染症研究所ホームページ <http://www.nih.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2258-iasr/related-articles/related-articles-406/4144-dj4061.html>
- 2) 予防接種に関する Q & A 2016 岡部信彦、多屋馨子 p256-257 一般社団法人日本ワクチン産業協会
- 3) CDC. Immunization of Health-Care Personnel Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR November 25, 2011 60 (RR07) : 1-45
- 4) CDC. Fatal Meningococcal Disease in a Laboratory Worker — California, 2012 MMWR September 5, 2014 63 (35) : 770-772.
- 5) CDC. Occupational Transmission of Neisseria meningitidis — California, 2009 MMWR November 19, 2010 59 (45) : 1480-1483
- 6) 医薬品インタビューフォーム メナクトラ筋注 2015 年 5 月作成 (第 4 版) p. 29

5 破傷風トキソイド

Recommendation

- ・破傷風菌は土壌中などに広く存在し、いつでもどこでも感染の機会があり、創傷などから感染するまた、受傷後の発症予防のために接種される。
 - ・外傷などを被る危険性が高い医療関係者、災害医療に従事する可能性が高い医療関係者、必要に応じて、過去の予防接種歴から破傷風トキソイドを含むワクチンを接種していない医療従事者もしくは規定量・回数の接種が行われていない医療関係者も対象となる。
 - ・小児期に DPT-IPV、DPT ワクチン（DPT ワクチンは平成 26 年（2015 年）3 月にて製造中止、平成 28 年 7 月 15 日で全て有効期限切れ）または DT ワクチンの接種を受けていない場合には、通常、沈降破傷風トキソイド 0.5 mL を 3 回（初回、3～8 週後、12～18 か月後。3 回目は 2 回目接種から 6 か月以上の間隔を開ければ接種可）皮下または筋肉内に接種する。その後は、抗体の減衰を考慮して 10 年毎に 1 回沈降破傷風トキソイドの追加接種を行う。
 - ・小児期に DPT-IPV、DPT ワクチンまたは DT ワクチンの接種を受けている場合には、原則として、沈降破傷風トキソイドを使用する（DT を用いる場合の 1 回接種量は、局所反応出現の可能性を考慮して 1 回 0.1 mL とする）。抗体の減衰を考慮して 10 年毎に 1 回破傷風トキソイドの追加接種を行う。
1. 3 回のワクチン接種を完了した者には、10 年毎に再追加免疫として、通常、1 回 0.5 mL を皮下又は筋肉内に注射する。なお、再追加免疫の接種間隔は職種、スポーツ等の実施状況を考慮する。
 2. 小児期に 2 回以下のワクチン接種しか受けていない場合には、総接種回数が 3 回となるように接種する。この場合、2 回目と 3 回目の接種間隔は 6 か月以上開ける。3 回の接種が完了した後は、約 10 年毎に追加接種を行う。
 3. 3 回のワクチン接種を完了した者、または再追加免疫を受けた者（合計 4 回以上のワクチン接種を完了した者）で、破傷風感染のおそれのある負傷を受けたときは直ちに沈降破傷風トキソイド 0.5 mL を 1 回皮下または筋肉内に注射する。最終接種からの経過年数や創による破傷風発症のリスクによっては、抗破傷風人免疫グロブリンの併用も検討する。

1. 背景

破傷風は、破傷風菌 (*Clostridium tetani*) が産生する破傷風毒素により発症する感染症で、3～21 日間程度の潜伏期を経て、開口障害や痙攣、嚥下困難等の症状で発症する¹⁾。重篤な場合は後弓反張や、強直性けいれん、呼吸筋麻痺による呼吸困難や窒息死に至ることがある。破傷風菌は土壌中に芽胞の形で存在しており、傷口から侵入した芽胞はその後発芽、増殖して破傷風毒素を産生する。また世界中どこであってでも感染の可能性がある。

破傷風は、感染症法に基づく感染症発生動向調査

では五類感染症全数把握疾患で、すべての医師に診断後 7 日以内に届け出ることが義務づけられている。わが国では、平成 23 (2011) 年の東日本大震災の際の受傷をきっかけとして、10 人が破傷風を発症したが、そのほとんどは高齢者で破傷風ワクチンを受けている世代での発症ではなかった。現在も国内で昭和 43 (1968) 年より以前のワクチン未接種世代を中心に年間 100 人以上の患者発生があり、定期接種としてのきちんとしたワクチン接種は重要であり、定期接種年齢外でもハイリスク者の場合には接種しておくことが必要である。外傷後に破傷風を発

症するか否かを予想することは困難であり、わが国では破傷風トキソイドおよび抗破傷風ヒト免疫グロブリン（TIG）の投与基準は明確なものがないのが現状である。しかし、報告例の中には軽微な創傷により発症している例や、感染経路が不明の例もあり注意が必要である。米国では American College of Surgeons（ACS）が破傷風をおこす可能性があるか否かを判定できるように、創部の性状から基準を作成している。その基準によると破傷風をおこす可能性の高い創傷は、受傷後時間が経過しているもの、創面に異物などを認め、壊死組織や感染徴候のあるもの、創の深さが1 cmを越えるもの、神経障害や組織の虚血を合併しているものなどとなっている。人間や動物の唾液にも芽胞化した破傷風菌が存在することがあるので注意が必要である。外傷を受けた際に破傷風トキソイドやTIGを投与するかどうかは、創部の状態に加えて受傷者が破傷風に対する抗体を有するかどうかを合わせて考慮する必要がある。破傷風抗毒素抗体価は約10年で発症防御レベルを下回るといわれているため、過去の破傷風トキソイド含有ワクチン接種の有無、最後の接種時期を確かめることが重要である。過去の接種から10年以上経過している場合は破傷風トキソイドの追加接種が必要となる。米国では上で述べた創傷分類と過去の接種の回数を組み合わせて、破傷風トキソイド、TIGの投与を行うか判断することが推奨されている。通常沈降破傷風トキソイド0.5 mLを筋肉内に、TIGは250単位を製剤によって筋肉内または静脈内投与する。筋肉内投与の場合、上腕二頭筋がもっともよく用いられるが、破傷風トキソイドとTIGはそれぞれ別の腕に投与する²⁾。

また、米国では注射による薬物依存者に破傷風患者が報告され、芽胞に汚染された薬物、その溶解液や注射器からの感染の可能性が指摘されている。日本国内でも震災時や漬物石による外傷後に発症し膿汁より破傷風菌が分離された破傷風の事例が報告されており、薬物乱用者の増加も懸念されていることから、今後注意が必要である^{3,5)}。

2. 接種対象者

- ・外傷などを被る危険性が高い医療関係者
- ・災害医療に従事する可能性が高い医療関係者
- ・必要に応じて、過去の予防接種歴から破傷風トキソイドを含むワクチンを接種していない医療

従事者もしくは規定量・回数接種が行われていない医療関係者も対象とする

3. 接種不相当者⁶⁾

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患に罹患していることが明らかなる者
- (3) 当該ワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかなる者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

4. 接種方法

①小児期にDPT-IPV、DPTワクチン（DPTワクチンは平成26年（2014年）3月にて製造中止、平成28年7月15日で全て有効期限切れ）またはDTワクチンの接種を受けていない場合
通常、沈降破傷風トキソイド0.5 mLを3回（初回、3～8週後、12～18か月後。3回目は2回目接種から6か月以上の間隔を開ければ接種可）皮下または筋肉内に接種する。その後は、抗体の減衰を考慮して10年毎に沈降破傷風トキソイドの1回追加接種を行う。

②小児期にDPT-IPV、DPTワクチンまたはDTワクチンの接種を受けている場合

- ・原則として、沈降破傷風トキソイドを使用する（DTを用いる場合の1回接種量は、局所反応出現の可能性を考慮して1回0.1 mLとする）。（抗体の減衰を考慮して10年毎に1回追加接種を行う）

1. 3回のワクチン接種を完了した者には、10年毎に再追加免疫として、通常、1回0.5 mLを皮下又は筋肉内に注射する。なお、再追加免疫の接種間隔は職種、スポーツ等の実施状況を考慮する。
2. 小児期に2回以下のワクチン接種しか受けていない場合には、総接種回数が3回となるように接種する。この場合、2回目と3回目の接種間隔は6か月以上開ける。3回の接種が完了した後は、約10年毎に追加接種を行う。
3. 3回のワクチン接種を完了した者、または再追加免疫を受けた者（合計4回以上のワクチン接

種を完了した者)で、破傷風感染のおそれのある負傷を受けたときは直ちに沈降破傷風トキソイド 0.5 mL を 1 回皮下または筋肉内に注射する。最終接種からの経過年数や創による破傷風発症のリスクによっては、抗破傷風人免疫グロブリンの併用も検討する。

5. 効果

発症防御抗体レベルは 0.01 IU/mL と考えられており、上記接種で発症防御抗体レベルを超えることができると考えられている。

6. 副反応⁴⁾

重大な副反応

ショック、アナフィラキシー (0.1%未満) ショック、アナフィラキシー (全身発赤、呼吸困難、血管浮腫等) があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

その他の副反応

1. 全身症状 (頻度不明)

発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、下痢、めまい、関節痛等を認めることがあるが、いずれも一過性で 2~3 日中に消失する。

2. 局所症状 (頻度不明)

発赤、腫脹、疼痛、硬結等を認めることがあるが、いずれも一過性で 2~3 日中に消失する。ただし、局所の硬結は 1~2 週間残存することがある。また、2 回以上の被接種者には、ときに著しい局所反応を呈することがあるが、通常、数日中に消失する。

7. 参考資料

- 1) 予防接種に関する Q & A 2016 岡部信彦、多屋馨子 p56~79 一般社団法人日本ワクチン産業協会
- 2) 国立感染症研究所ホームページ 病原微生物検出情報 IASR Vol. 23 No. 1 January 2002 p 4~5 山根一和 八木哲也 高橋元秀 荒川宜親: 外傷後の破傷風予防のための破傷風トキソイドワクチンおよび抗破傷風ヒト免疫グロブリン投与と破傷風の治療 <http://idsc.nih.gov.jp/iasr/23/263/dj2632.html>
- 3) 国立感染症研究所ホームページ 破傷風とは 国立感染症研究所細菌第二部 福田 靖 岩城正昭 高橋元秀 <http://www.nih.gov.jp/niid/ja/kansennohanashi/466-tetanus-info.html>
- 4) IDWR 2012 年第 45 号<速報>東日本大震災に関連した破傷風 (東日本大震災関連の破傷風症例についての報告)、<http://www.nih.gov.jp/niid/ja/tetanus-m/tetanus-idwrs/2949-idwrs-1245.html>
- 5) 柳井真知、竹村 弘、高木妙子、國島広之、大柳忠智、積田奈津希: 漬物石による外傷後に発症し膿汁より破傷風菌が分離された破傷風の一例、IASR Vol. 36 p. 113-114: 2015 年 6 月号。
- 6) 沈降破傷風トキソイド「生研」添付文書 2016 年 9 月改訂 (第 18 版)

一般社団法人 日本環境感染学会
医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版
追補版 髄膜炎菌ワクチン・破傷風トキソイド

2017年7月25日発行

一般社団法人 日本環境感染学会
ワクチンに関するガイドライン改訂委員会
委員長：岡部信彦
委員：荒川創一、岩田 敏、白石 正、多屋馨子、
中野貴司、藤本卓司、三嶋廣繁、安岡 彰

無断転載を禁ず