

今週の話題：

<Hib ワクチンについての声明書、2013 年 7 月>

* 序文：

WHO は、加盟国に対し健康政策上の指針を提供するという任務に従い、世界規模で公衆衛生に影響を及ぼすと考えられる疾患に対してのワクチンや、ワクチンの配合についての声明書を定期的に更新している。声明書は主として大規模予防接種プログラムでのワクチンの使用に関するものである。声明書では疾病や予防接種についての基本的な背景情報を要約し、ワクチン使用に関する最新の WHO の指針を提示している。

声明書は外部の専門家と WHO スタッフが審査し、SAGE により再度見直され最終的に承認される。WHO が用いるグレード手法は体系的にエビデンスの質を評価できる。ワクチンに関する声明書の更新についてはインターネット上でも閲覧できる。

声明書は主に世界各国の公衆衛生担当の職員や予防接種計画管理担当者が利用するために立案される。世界的な保険会社、ワクチン製造会社、医療団体、科学系メディア、また一般市民もこの内容に関心を寄せている。

Hib ワクチンに関する声明書は 2006 年に更新されて以来であり、この分野における最近の発展事項を要約している。Hib ワクチンの推奨は SAGE が 2013 年 4 月の会議において論じている。会議で述べられたエビデンスについてもインターネットで閲覧可能である。

* 背景：

・疫学：

資源の乏しい国々に Hib ワクチンが普及する以前の 2000 年には、Hib により 1~59 ヶ月の子供のうち少なくとも 813 万人が重症化し、371,000 人が死亡した。当時、62 の加盟国が国家の予防接種スケジュールに基づき Hib ワクチンを接種したと報告している。2008 年までに、136 の加盟国がワクチンを導入し、Hib 感染による 60 ヶ月未満児の死亡は推定で 203,000 人となった。

Hib は鼻咽腔の分泌物の飛沫感染でヒトからヒトに伝播し、咽頭部湿潤粘膜に運ばれる。保菌者のうちごく一部の人だけが発症するが、咽頭部での Hib 保菌者が細菌の伝播において非常に重要になる。鼻咽頭保菌者の割合は年齢、居住地、人口密度、社会経済の要因、そして予防接種率によって様々である。予防接種が普及する以前には、先進国において未就学の健康小児のうち 3~5% が Hib の不顕性保菌者であり、その割合は年齢とともに減少した。アジア諸国のワクチン未接種集団に対して行った研究においては、5 歳未満の保菌者の割合は、台湾や香港の結果 (0.6~1.3%) のような極めて少ないものから、インドやタイの 6-8% という割合まで、かなりのばらつきがあった。

Hib 感染と発症は鼻咽頭での定着とともに始まり、続いて細菌が以下のように全身に散布し感染症を引き起こす。

- (i) 血流感染により体内で二次感染を起こし、髄膜炎、肺炎、さらに敗血症性関節炎、骨髄炎、心膜炎、蜂巣炎、咽喉口蓋などの侵襲性 Hib 感染症と称される重症疾患を引き起こす。
- (ii) 接触感染により副鼻腔や中耳に定着し、副鼻腔炎や中耳炎を引き起こす。

ワクチン未接種集団においては、Hib は 12 ヶ月未満の子供の非流行性細菌性髄膜炎の主要因となっている。また、密集した住環境、換気の悪い住宅、室内の空気汚染も含めた環境煙への曝露は Hib 感染症リスクの増加と関係している。

Hib 感染症は年齢を問わず発症し得るが、侵襲性 Hib 感染症の 90% 以上は 5 歳未満児で発症している。Hib 髄膜炎は、5 歳未満児の発症例のうち 59% (98%CI:55~62%) が 12 ヶ月未満の幼児である。死亡率の低い地域やヨーロッパでは、12 ヶ月未満児の発症例の割合は 37~46% であるが、その一方でアフリカやアジアなど死亡率の高い地域では、80% 近くになる。その他の地域では 68~86% 程度である。6 ヶ月未満児の Hib 髄膜炎の発症割合は 20% (95%CI:18~23%) とされているが、この数値にもかなりのばらつきがある。死亡率の低い地域やヨーロッパでは、6 ヶ月未満児の発症率は 9~13% で、他の地域では 20~46% となっている。

Hib 感染症の発症率は、生後 2 ヶ月間では比較的 low、これは母親からの経胎盤免疫を獲得することによるものと考えられる。24 ヶ月以降の健康児では、通常 Hib 感染時に強固な免疫反応を示す。そのため、罹患率に最も格差が出るのは 4~18 ヶ月となるが、格差のピークとなる年齢にはかなりのばらつきがある。このパターンの例外が HIV 罹患児ではみられ、この場合さらに年齢が上で Hib 感染症に罹患すると考えられる。南アフリカにおける研究では、細菌性肺炎を併発した HIV 罹患児の約 25% は 2 歳以上であった。同様の結果が Hib 髄膜炎でもみられる。

さらに、HIV 罹患児は非 HIV 罹患児の 5.9 倍 (95%CI:2.7~12.6) 侵襲性 Hib 感染症罹患リスクが高い。HIV 罹患児は、Hib 髄膜炎よりも細菌性 Hib 肺炎を併発しやすい。非 HIV 罹患児と比べて、HIV 罹患児の Hib 髄膜炎の併発リスクはわずかに上回る程度だが、重症度においては、重度の神経性後遺症に至るリスクは、非 HIV 罹患児が 33% であるのに対し、HIV 感染児の生存ケースでは 71% にまで上昇する。

また、Hib 髄膜炎併発の HIV 罹患児は、肺炎の併発率が高く、中耳炎、乳突炎、副鼻腔炎といった局所感染も併発しやすい。

・予防接種の効果：

結合型 Hib ワクチンは 1990 年代初期から使われるようになり、Hib ワクチンの予防接種は公衆衛生上高い効果を上げている。2013 年 3 月までに、184 カ国（うち 95%は WHO 加盟国であり、2012 年に出生した子供のうち 81%の子供がこの国々での出生である）で、国による予防接種プログラムに結合型 Hib ワクチン接種が組み込まれている。国家の予防接種プログラムに Hib ワクチンを組み込んでいる国においては、侵襲性 Hib 感染症の 90%以上減少という劇的な効果を示している。

結合型 Hib ワクチンの使用による集団的な予防効果が得られたという結果の一つとして、Hib ワクチン接種率が高い集団においては、Hib の鼻咽頭部への定着は、かなり減少していた。

・病原菌について：

ヘモフィルスインフルエンザはグラム陰性桿菌で、莢膜型と無莢膜型が存在し、どちらも感染症の原因となる。無莢膜型は一般に鼻咽頭部から感染拡大し中耳炎や副鼻腔炎を引き起こす。一方、血流感染による二次感染は通常莢膜型によるものである。

莢膜型は多糖体莢膜の化学成分の違いによって分類される。6 つの血清型（タイプ a~f）が確認されている。このうち、血清型 b がヘモフィルスインフルエンザ感染による全侵襲性疾患の 95%を占める原因である。その他の血清型や無莢膜型は小児における中耳炎を引き起こし、成人や易感染性の集団においても感染症の原因となる。

Hib 莢膜はポリリボシル・リビトールリン酸（PRP）のポリマーから成り、細菌の毒性性に関係する主要因である。Hib は莢膜構造により貪食を免れることができ、血流感染を容易にする。このため、PRP 莢膜は侵襲性感染症の病因を決定するのに重要となる。莢膜に対する特定の抗体は疾患からの防御と関係している。他の細菌由来の多糖体のように、PRP は T 細胞非依存性抗体反応を誘発する。18 ヶ月未満の小児では、生体反応としての多糖類抗原による強固な免疫反応が起こらないため、侵襲性 Hib 感染症に罹患しやすくなる。

・疾患：

侵襲性 Hib 感染症で最も頻度の高いものは髄膜炎（侵襲性 Hib 感染症のうち約 50~65%を占める）であるが、細菌性肺炎、菌血症、蜂窩織炎、咽口蓋炎、敗血症性関節炎、骨髄炎、さらに心膜炎なども引き起こす。

細菌の鼻咽頭部からの直接的な拡散により引き起こされる感染症は通常非侵襲性であり、非細菌性肺炎、中耳炎、副鼻腔炎や結膜炎などがそれにあたる。潜伏期間は 2~10 日ほどである。

細菌性髄膜炎は種類が多く、Hib 髄膜炎は臨床試験だけでは他の細菌性髄膜炎と区別できない。主な症状は、急性発熱、頭痛、痙攣、さらに次に示す症状のうち一つ以上である（頸部硬直、意識障害、その他の髄膜炎症状（羞明など））。6 ヶ月未満児では徴候や症状は非特異的ではあるが、大泉門の膨隆を認める場合もある。十分な治療を施したとしても、Hib 髄膜炎の子供の 5%が死亡し、死に至らなかった場合でも患児の 20~40%が失明、難聴、学習障害のような重度の後遺症に苦しむ。資源の乏しい地域では、死亡率はさらに高く 20~60%とされる。

Hib 細菌性肺炎は、臨床上也の細菌性肺炎と区別できる。症状は、咳嗽、発熱、頻呼吸（40 回以上/分）、胸壁の陥没などである。

急性咽頭蓋炎は喉頭蓋とその周辺組織の腫脹と炎症で、急性の気道閉塞を引き起こす。この Hib 感染症は、予防接種が普及する以前には欧米に住む年齢の高い子供に多かった。一方 Hib 感染症が低年齢の子供に多かった発展途上国ではこの疾患の報告は稀である。症状は、高熱、咽頭痛、嚥下困難や異常呼吸音（Strider）などである。

・診断：

臨床上新たに疑われる Hib 髄膜炎の診断は、髄液培養から Hib を分離する方法、ラテックス凝集反応陽性、PCR 法による Hib 分離、血液培養からの Hib の分離同定などの方法で行われる。他の部位への感染は、Hib そのものや Hib に特徴的な構成要素が罹患した個体の体液や組織中で確認される事で診断される。しかしながら、培養液への抗生物質添加は細菌の分離を妨げることから、Hib 培養には特定の栄養や発育の条件が必要となる。

肺炎の原因細菌を判別するのは困難である。血液培養は肺炎の病因が細菌性であることを判別する精密な方法であるが、前述の通り、血液培養は Hib 肺炎を含む細菌性肺炎症例のうちわずかな場合でしか有効でない。胸水の培養も正確な方法ではあるが、侵襲性の問題からほとんど実施されていない。

・治療：

Hib 感染症には適切な抗生物質療法、対症療法、後遺症に対する支持療法が必要である。治療法の選択は、Hib 感染症の状態やその地域での抗生物質への耐性のパターンによって決定される。最近、抗生物質の耐性化が問題になってきている。Hib の抗生物質耐性株の発見は 1972~1974 年の間にヨーロッパ

と米国で始めて報告され、最近では分離株の20~30%がアンピシリン耐性株である。今日では耐性菌は世界中に拡大している。

肺炎は、重症度に応じて治療法が異なる。2~59 ヲ月の易感染状態の小児で肺炎を呈する場合は経口アモキシリン投与が行われる。この年齢で重篤な肺炎を呈する患児には、非経口のアンピシリン、ゲンタマイシン投与が推奨される。HIV 感染などで免疫不全状態の患児では、肺炎の重症度に関係なく後者の治療法が推奨される。ファーストラインが有効でない場合、セカンドライン治療としてセフトリアクソンが重症肺炎患児に使用される。

髄膜炎は必ず非経口治療が行われる。ほとんどの場合、アンピシリンか第三世代セファロスポリン系（セフトリアキソン、セフォタキシム）が適用される。低酸素血症を呈する場合には、酸素投与を行う。

咽頭蓋炎は緊急治療を要する。咽頭蓋炎症状を呈する小児には抗生物質治療と気道確保が必要である。

* ワクチン：

年長の子供や成人での Hib 感染症の発生率が低いことと、彼らが持つ Hib 莢膜多糖体の PRP に対する殺菌性血清抗体の存在が明らかになった事で、b 型莢膜多糖体由来のワクチンが開発された。1977 年、この Hib PRP ワクチンはフィンランドで年長の子供において防御作用を示した。しかしながら、このワクチンは 18 ヲ月未満児には有効性が示されなかった。若年者における多糖体抗原の抗原性の弱さや、免疫記憶誘導不全といった二つの免疫学的特性から、幼児や小児への使用には限りがあった。PRP ワクチンの使用の限界を、PRP と T 細胞依存性蛋白抗原との共有結合を用いて克服しようとする中で、より有効性の高いワクチンが開発された。キャリア蛋白と結合したときに、T 細胞依存性 B 細胞免疫が PRP に反応し、免疫記憶を誘導する仕組みである。

・現在の製剤：

Hib 感染症に対する使用が認可された全てのワクチンは結合型ワクチンであるが、蛋白の運搬、化学結合の方法、多糖体のサイズ、アジュバントに違いがあり、これらの違いからそれぞれのワクチンに免疫学的特性を生み出している。PRP-D、PRP-T、PRP-CRM197、PRP-OMP という 4 つのキャリアタイプが認可され Hib ワクチンに利用されている。PRP-D は 18 ヲ月未満児においては他の結合体よりも免疫原性が低く、使用されなくなった。

Hib ワクチンは様々な接種方法が可能である。例えば、液体性結合型 Hib ワクチン（一価）、DTP との併用、B 型肝炎ワクチンとの併用などである。他には、細菌性髄膜炎抗体との併用、凍結乾燥結合型 Hib ワクチンの生理食塩水希釈（一価）、凍結乾燥結合型 Hib ワクチンと液体 DTP ワクチンとの併用、さらに DTP や他の不活化ポリオワクチンや B 型肝炎ワクチンなどの併用などがある。

全ての Hib 含有ワクチンは 2~8℃の環境下に保管されることが望ましい。液化 Hib ワクチンは凍結禁止である。凍結乾燥ワクチンは形状を戻すまでは凍結管理が可能である。しかしながら、再構成のために最もよく使用される液化ワクチンは DTP 配合の液化ワクチンであり、これは凍結禁止であることから、凍結乾燥した Hib ワクチンも 2~8℃の環境下で管理する事が望ましい。製造側の推奨する保管方法は製品の性状により様々であり、添付文書に具体的に明記することが望ましい。

・製造側が推奨する投与方法と投与スケジュール

結合型 Hib ワクチンは筋肉注射によって大腿前外側部に投与するか、年長の子供であれば三角筋に投与する。基準投与量は 0.5 mL である。

添付文書によれば、Hib ワクチンは 2 回か 3 回の初回接種が必要であり、生後 6 週目以降早期に初回接種を行う。接種の間隔は少なくとも 4 週間必要である。初回接種は 6 ヲ月までに終了していることが望ましい。

接種スケジュールの種類には、追加接種なしの 3 回の初回免疫 (3p+0)、8 週間隔で初回免疫 2 回と追加接種 1 回 (2p+1)、3 回の初回免疫と 1 回の追加接種 (3p+1) がある。

ほとんどの製薬会社が、追加接種は 12~18 ヲ月に様々な投与方法で投与することを明記している。ある製薬会社では、追加接種の推奨年齢は 5 歳としている。

製薬会社は、Hib ワクチンは国家の予防接種プログラムに含まれるような定期接種のものと同時投与しても安全上問題なく効果もあることを示している。もし Hib ワクチンを他のワクチンと同時に、別の注射で投与する場合は他の部位に投与する事を推奨している。バイアルやシリンジ内で他のワクチンと混合することは避けるべきである。

・免疫原性、効能、有効性：

抗 PRP IgG の動物実験や臨床試験で、侵襲性 Hib 感染症の短期予防に必要なレベルは 0.15 μ g/mL とされた。臨床研究により、侵襲性 Hib 感染症の長期予防に必要な抗体価は 1 μ g/mL 以上とし、初回投与から 1 ヲ月程度で定着するとしている。その後の研究により、免疫記憶の誘発は長期の感染予防のマーカーとしては適切であり、アイソタイプやサブクラスの成分に関する追加データ、血清の殺菌活性を含む抗体の結合活性や機能活性とともにワクチンの臨床的評価に使用され続けている。

近年使用されている結合型 Hib ワクチンは、キャリア蛋白により異なる免疫原性プロファイルを有す

る。PRP-OMP は抗 PRP 抗体の臨界値レベルを $0.15 \mu\text{g/mL}$ 以上か、他の結合型 Hib ワクチン接種よりも 1 回投与後の子供の割合が多いところでは $1 \mu\text{g/mL}$ 以上、と定めている。この理由から、PRP-OMP は初期発症の可能性が高い集団に使用されている。しかしながら、PRP-T と PRP-CRM197 は 3 回の初回免疫で高レベルの抗 PRP 抗体を誘発する。PRP-OMP 投与に続く追加投与の場合、PRP-T や PRP-CRM197 と比較すると反応は弱まるが、全ての Hib 共役ワクチンは追加接種時に強いブースター反応を誘発する。

一価と結合タイプでの Hib 共役ワクチンの免疫反応の違いの決定的なエビデンスはない。しかしながら、DTwP-Hib や個別投与の DTaP と Hib 共役ワクチンとの組み合わせにおける Hib 結合よりも、DTaP-Hib との組み合わせにおける Hib 共役ワクチンの方が、より低い抗体反応を示したといういくつかのエビデンスはある。

Hib ワクチンの導入により、使用した国々においては、国の開発レベルや経済状況に関わらず、劇的に Hib 感染症が減少したと報告されている。

髄膜炎、肺炎、その他の侵襲性 Hib 感染症に対する Hib ワクチンの臨床的有効性に関する無作為化対照試験 (RCTs) や観察研究では、ワクチンの予防効果が示された。

結合型 Hib ワクチンの導入により鼻咽腔内の Hib コロニー保有率のかなりの低下も確認されている。このことは、ワクチンの普及拡大は結果的に集団予防につながることを示している。

・予防接種のスケジュール：

確立したエビデンスによれば、ワクチンの高い効能と有効性を得るためには少なくとも 3 回接種が必要とされている。それには、3 回の初回免疫に、追加接種なしに 1 回の追加接種の組み合わせ (3p+0 または 3p+1)、もしくは 2 回の初回免疫に 1 回の追加接種の組み合わせ (2p+1)、の方法がある。観察データと RCT 両方のシステマティックレビューでは、2 回もしくは 3 回の初回免疫で、短期の感染予防のレベルと同様の効果が得られることが分かっている。しかしながら、ある RCT の結果では、2 回の初回免疫と 1 回の追加接種の組み合わせで抗 PRP 抗体が $1 \mu\text{g/mL}$ 以上となった接種者の割合は、3 回初回免疫の方法よりも多かった。

3 回初回免疫と 1 回の追加接種の組み合わせ (3p+1) と、2 回の初回免疫と 1 回の追加接種の組み合わせ (2p+1) を比較した RCT では、同様の免疫反応が得られたとしている。

3 回初回接種と 1 回追加接種の組み合わせ (3p+1) と、3 回初回免疫と追加接種なし (3p+0) とを比較した RCT では、前者の方が高い臨界値を示した。

3p+0 での結合型 Hib ワクチン接種では 5 年後も、小児の髄膜炎発症数は継続して減少しているという事実が複数の発展途上国で確認されている。4 つの南米の国々での評価では、Hib 髄膜炎の割合は、予防接種が導入され、追加接種が行われた国々やそうでない国々も含めて、6~10 年後も同様であったとしている。

・予防接種を受ける年齢：

免疫原性やワクチンの有効性において、どの年齢でワクチンをうけるかというのは重要な問題である。英国の子供に対して行われた研究では、PRP-T に対するブースター反応は、年齢とともに上昇した。6 つのコホート研究では、より上の年齢で予防接種を始めることで、侵襲性 Hib 感染症に対しより高いワクチンの有効性が得られることを示している。しかし、これには、発症年齢時期とそのピークとのバランスが考慮される必要がある。

・予防効果の持続期間：

Hib ワクチンを受けた集団のうち、抗体価が規定値より高いままの割合は、経時的に減少するというエビデンスはあるが、この減少が臨床疾患の上昇と関係しているというエビデンスは限られている。3 回初回免疫の方法で Hib 感染症を完全にコントロールした後、数カ国では患者の発生率のわずかな上昇が報告されたが、予防接種導入前と比較するとはるかに少ない。しかしながら、Hib のコントロール達成 10 年後に侵襲性 Hib 感染症例が英国で報告されており、追加接種の必要性が考えられる。

追加接種の必要性の是非を決定するうえで情報が不足しており、これには現地の疫学、併用ワクチン、さらに他の要因と同様に自然ブースターが起きる可能性に影響される。これらのことは Hib 感染症に対する質の高いサーベイランスの継続の必要性を強調している。

・接種の間隔：

システマティックレビューは、4 週などの短い間隔と 8 週などの長い間隔での 3 回の初回免疫では、免疫原性の期間や疾患の発生に一貫性や臨床的な差はなかったとしている。しかしながら、2+1 の方法での予防接種計画の評価研究においては、初回免疫の間隔には少なくとも 8 週は必要である、という事実が示された事は特筆すべきことである。

・特に罹患リスクの高い集団：

(主に南アフリカにおける) 限られたエビデンスによれば、HIV 罹患児は初回投与の回数や抗レトロウイルス療法の実施の有無に関係なく、追加投与が有益である。

HIV 以外の病因で免疫抑制状態にある者は、インフルエンザ菌非莢膜保有株による感染リスクが非常

に高いことが示唆されている。Hib 感染症の発症の明らかなリスクが何かというエビデンスが十分でないため、このような集団に対し追加投与を行うべきかどうかは結論が出ていない。

・有害事象：

注射部位の反応は一般的な有害事象で、接種者の 20~25%が注射部位の疼痛や圧痛を 24 時間以内に経験している。この割合に注射部位による違いはない。またこのような反応は通常軽度で一時的であり、3 日以内に自然に軽快する。発熱は 2%の割合でみられる。

投与後の重篤な有害事象については、一価性ワクチンか他の抗原との組み合わせのワクチンかに依らず、稀にしか起こらないため、Hib ワクチンは最も安全性の高いワクチンの一つとされている。4,000 人以上の幼児を対象に行った研究では、結合型 Hib ワクチン投与とプラセボ投与との間で重篤な有害事象の種類や頻度に違いはなかった。アナフィラキシーは認可前の臨床試験での報告はなく、市販後のサーベイランスでもごくわずかであった。

・対費用効果：

対費用効果に関する研究レビューでは、14 カ国での Hib ワクチン使用の対費用効果を評価する 17 の論文を検討した。Hib ワクチンにかかる毎年のコストと疾患の減少の達成との比較や、QALY の延長毎の費用の調査といった評価に様々な手法を用いたため、国同士の比較は不可能である。しかし、ほとんどの研究が、Hib ワクチン予防接種は高い対費用効果があると結論付けている。

このような結果の論文が発表されてから、市場に製薬メーカーがさらに参入したことを受け、Hib ワクチンの価格は実質的に引き下げられている。低所得者集団における髄膜炎の後遺症による実質的な生産性損失という新たなエビデンスに加えて、そのようなより低価格のワクチンに基づいた地域的な Hib ワクチンの対費用効果の評価研究では、ワクチンの使用により低中所得国すべてにおいて、コスト削減か高い対費用効果のいずれかが得られると結論付けた。

* WHO の見解：

Hib ワクチンの安全性や有効性の論証結果に基づき、WHO では結合型 Hib ワクチンを全ての幼児に対する予防接種プログラムに組み込むことを推奨する。予防接種は、Hib 感染症の予防において唯一の効果的な方法であるが、Hib の抗生物質抵抗性の拡大につながる可能性も有する。

Hib ワクチンの使用は、肺炎のコントロールにおいて、6 ヶ月間の完全母乳育児、石けんでの手洗い、上水道供給と下水設備の向上、家庭内の空気汚染の減少、さらに地域や医療施設レベルにおける症例管理を含む包括的な対策方法の一つとなることが望ましい。

WHO は 3p+0 か 2p+1、もしくは 3p+1 のいずれかの接種スケジュールを推奨する。

月齢の早い幼児に重篤な Hib 感染症の発症ピークがあたるような国においては、出来るだけ早い時期に 3 回接種を行うことでより高い効果が得られると考えられる。

罹患率と死亡率のピークがより遅い月齢にある地域や、疾患数の減少が Hib ワクチンの定期接種施行後に十分に続かない状況などの条件下では、2p+1 もしくは 3p+1 の予防接種スケジュールによる追加接種が有効である。

初回投与の年齢や何回初回投与が必要かといったことは、その地域の疫学的な問題や、ワクチンの投与方法（一価か他の抗体との組み合わせか）、さらに定期接種スケジュールのどの時期に組み込むべきか、といったことの検討の後に決定される事が望ましい。Hib 感染疾患は 4~18 ヶ月の子供に最も発生しやすいため、予防接種は 6 週から、もしくはできるだけ早く開始することが望ましい。

接種の間隔は、初回免疫が 3 回接種の場合は少なくとも 4 週間隔で、2 回接種では 8 週間隔で実施することが望ましい。その場合、初回免疫終了後少なくとも 6 ヶ月後に追加投与を行うべきである。

一連のワクチン投与が中断された場合は、既に実施したものは繰り返さずに再開すべきである。接種開始が遅かったが 12 ヶ月未満の子供であれば、一連のものは全て実施した方が良い（例えば、3 回初回免疫か、2 回初回免疫+1 回追加投与など）。12 ヶ月以降に初回免疫を行った場合は、1 回投与が望ましい。5 歳以降の健康な小児に対してはワクチン接種は必須ではない。

ワクチンの構成成分に対し何らかのアレルギーを持つ人には Hib 共役ワクチンは禁忌である。その他の禁忌事項や使用上の注意はない。

Hib 感染症における質の高いサーベイランスの確立とその維持は、経時的な影響や疾患の疫学上の変化のモニタリングのために重要である。サーベイランスは、予防接種対象の年齢集団に対してだけでなく、追加投与の必要性やそのタイミングを確認するためには、さらに上の年齢集団をもカバーして実施すべきである。

いくつかの国では、ワクチンの導入から数年後に疾患の発生率上昇が確認されたが、ワクチン導入による Hib 感染症症例数の全体の減少と比較すると取るに足らないものである。Hib 症例の発生率上昇は敏速に調査すべきであり、症例ごとの年齢、Hib ワクチン接種状況、最終接種日、HIV の感染状況の記録もあわせての公表が必要である。

（吉満彩子、松尾博哉、森正弘）