

今週の話題：

<破傷風ワクチン：WHO 見解文書、2017年2月>

* 序論：

加盟国に対して健康政策事項に関する指針を規定するように指示が出たのに合わせて、WHO は国際的に公衆衛生上の影響がある疾病に対するワクチンの情報を定期的に見解文書として発行している。これらの見解文書はそれぞれの疾病やワクチンに関する重要な情報についてまとめられており、世界的に用いられているワクチンに関する、現時点での見解文書として結論づけているため、大規模な予防接種の実施において特に参考にされている。

この見解文書は外部の専門家と WHO スタッフによって検討され、さらに予防接種の専門家で構成された戦略諮問グループ (SAGE) によって、審査および承認されている

(<http://www.who.int/immunization/sage/en>)。エビデンスの評価は、GRADE 法という方法を用いている。ワクチン見解文書の決定までの過程についての記述は以下のアドレスから参照できる。:

http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

WHO が出している見解文書は、主に国家公衆衛生当局や予防接種プログラムへの適用を意図している。また、国際的な機関、ワクチンの諮問機関、ワクチン製造業者、医学業界、科学メディア、一般の人々にも向けられている。

この見解文書は破傷風トキソイド (TT) ワクチンに関する 2006 年に発行された WHO の見解文書を更新するものである。これは破傷風予防の領域における最近の進展を取り入れ、推奨されている破傷風ワクチン投与の最適な時期に関する改訂指針を提供する。TT 含有ワクチン (TTCV) の使用に関する勧告は、2016 年 10 月 SAGE によって議論された。この会議において提示された証拠は以下のアドレスからアクセスできる。:

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/presentations_background_docs/en/

* 背景：

・疫学

破傷風は急性の致命的となりうる病気で、破傷風菌 *Clostridium tetani* (*C. tetani*) が産生した神経毒によって引き起こされる。破傷風菌の胞子は地理的位置に関係なく環境中に存在し、汚染された皮膚創傷や穿刺創を含む組織傷害を介して体内に入る。病気はどの年齢でも発生する可能性があり集中治療が可能な場合でも死亡率は高く、医学的介入がなければ致死率は 100% に近づく。予防接種プログラムが最適でない世界の多くの地域、特に低所得国の最も発展していない地区において破傷風は重要な公衆衛生問題である。報告された破傷風症例の大半は出産と関連しており、低所得国での不衛生な分娩や中絶、出生後の衛生管理や臍帯処置の後に、予防接種を受けていない母親や新生児で発生する。新生児破傷風は、非滅菌器具を使用して臍帯を切断する場合や汚染された器具を使用して臍帯断端を覆う場合に発生する。汚染された場所や清潔でない手でなされた分娩もリスクを伴う。予防接種による母子破傷風 (MNT) の負担を縮小した国でも、小児や成人の傷害により破傷風がかなり発生する。

多くの国では破傷風の病気の監視は十分に確立されておらず、その発生率は正確には分かっていない。歴史的に、サーベイランスシステムは医療施設における新生児破傷風症例の検出に焦点を当ててきた。しかし、多くの症例は医療システムの範囲外で発生し報告されていない。WHO は 2015 年に約 34,000 人の新生児が新生児破傷風で死亡したと推定している。これは 1988 年以来 96% の減少を示しており、国内の各地区において出生数 1,000 例に対して新生児破傷風が 1 例未満を目指す母子破傷風掃滅 (MNTE) の重要な進展を示している。母親の破傷風を含めて 5 歳以上の破傷風の死亡は世界的に推定されていない。

破傷風は、世界中の日常的な幼児期予防接種プログラムに含まれる TTCV による予防接種によって予防され、多くの国の妊産婦ケアで投与される。衛生的な医療行為は、衛生的な分娩や出産後の臍帯ケアならびに外科および歯科処置のための適切な創傷ケアを含む破傷風疾患を予防することもできる。数十年間にわたりプログラムが TTCV の高い普及率を維持している国では破傷風発生率は非常に低い。つけ加えると、ワクチン接種を受けていないか十分な免疫がない人において破傷風症例が発生する傾向がある。MNT のリスクが高い地域では、TTCV は 15~49 歳のすべての生殖年齢 (WRA) の女性を対象としたキャンペーンの取り組みによって提供されることが多い。

2015 年には破傷風症例の報告感度が低く、真性疾患発生率が不確実であることを反映して、WHO/UNICEF 合同報告書を通じて 3,551 の新生児症例を含む 10,301 の破傷風症例が報告された。大部分の加盟国で予防接種と監視システムが機能している欧州連合 (EU) では、2006 年以来 49~167 件の破傷風症例が確認されており減少傾向が見られる。2014 年に EU で報告された破傷風発生率は 100,000 人あたり 0.01 であり、症例の 65% が 65 歳以上であった。2001~2008 年までの米国 (USA) における平均年間発生率は、100,000 人あたり 0.01 であった。この期間中、報告された症例の 30% が 65 歳以上、60% が 20-64

歳、10%が20歳未満の患者であり、破傷風による死亡リスクは65歳以上の患者で5倍高かった。

定期的な予防接種プログラム、特に子供および妊婦を対象としたTTCVの提供に多大な努力がなされている途上国では近年破傷風の発生率が低下している。1回のcPAD投与技術のような革新的な方策は、最も軽んじてこられた住民での予防接種を容易にするように設計されている。

TTCVの高い普及率が達成されていない状況では、特に生殖年齢の女性(WRA)において、それゆえに周産期破傷風から保護されていない新生児では免疫の欠落が存在する。この免疫の欠落は途上国におけるMNT負担の継続に寄与する。幼児期になされる最初の主要な予防接種に続いて追加用量を受けなかった人々のうち、低所得国の青年および成人男性においてもワクチン接種の欠落が認識されている。例えば、アフリカの14の優先国における1100万を超える自発的な医療的な割礼(VMMC)において、13の破傷風症例が2012~2016年に報告された。アフリカ10カ国からの文献調査では、入院した非新生児破傷風症例のうち平均71%が男性であることが示された。3つのアフリカ諸国(ケニア、モザンビーク、タンザニア連合共和国)の病院への入院と血清学的データから、MNTEの取り組みの焦点ではない男女の若者と成人男性のかなりの割合が破傷風から保護されていないことが示唆されている。

・病原体

破傷風菌は、グラム陽性の孢子形成性の厳密な嫌気細菌である。孢子は特に温かくて湿った場所の土壌に広く存在し、ヒトおよび動物の腸管および糞便中にも存在する。肥料処理された土壌は多数の孢子を含むことがある。破傷風菌は、汚染された創傷または組織の損傷(不衛生な出産、火傷、外科手術、抜歯から生じるものを含む)によって人体に侵入する。侵入部位は、場合によっては不明な症状の発症時にはわからなくなっている。破傷風は人から人に伝わらない。適切な嫌気的環境下において、失活したあるいは壊死した組織や不衛生な創傷などで芽胞は毒素を産生する状態の活性型の破傷風桿菌となる。破傷風菌の最も重要な毒素は、非常に強力なテタノスパスミン(tetanospasmin)である。この毒素は中枢神経系に流れていき、全身破傷風に運動ニューロンの活動亢進、筋緊張亢進、筋痙攣を引き起こす。テタノスパスミンは、重量でもっとも有力な有毒性毒物の1つである(人間の致死量2.5ng/kgと推定される)。

・疾患

非新生児破傷風の潜伏期間は通常感染後3~21日である。病原体の侵入から症状が現れる時期の間隔の中央値は7日間であるが、破傷風は感染後178日までに発症する可能性がある。一般に中枢神経系からの損傷部位が遠いほど潜伏期間が長くなる。潜伏期間が短いと死亡率が高くなる。新生児破傷風では症候の90%において症状は出生後通常3~14日、平均7日で出現する。

3つの臨床症状は破傷風感染の特徴である:限局性、頭部および全身破傷風。米国の1972~2009年に報告された破傷風症例の研究では、736例に臨床症状が報告されており、そのうち12%が限局性、1%が頭部、88%が全身破傷風である。

限局性破傷風はまれで、傷害部位と同じ領域の筋肉の持続的な収縮を特徴とする。限局性破傷風の症例死亡率は1%未満である。

頭部破傷風は、耳感染(中耳炎)または頭部病変に関連する疾患のまれな形態である。それは臨床的に脳神経麻痺として提示される。この形態の破傷風は、わずか1~2日間の短い潜伏期間と15~30%の死亡率を有する。頭部破傷風は全身破傷風に進行する可能性があり、その場合には同様に予後不良である。

全身破傷風は80%を超える症例で起こり全身痙攣性疾患として現れる。疾患発症の特徴は、開口障害や口が開けられないこととして知られる早期の顎の筋肉痙攣である。顔の筋肉の痙攣は、強制的な笑顔に似た独特の顔の表情である瘻笑(*risus sardonius*)を作り出す。その後、背中の筋肉の持続的な痙攣は、頭部、頸部および脊椎の後方の弓状突起、突発的な発作様の痙攣に至る。声門の痙攣は突然死を引き起こす可能性がある。新生児破傷風では吸啜や母乳摂取ができず、全身痙攣の前に過度の泣き声が行先する。全身破傷風の全体的な重症度や死亡率は非常に変化しやすい。致死率は患者の治療、年齢および一般的な健康状態に応じて10~70%まで変化する。集中治療を受けていない最年少および最年長の患者では死亡率は100%に等しい。集中治療室が利用できる環境では、新生児および高齢者の両方において致命率を10~20%に低下させることができる。

・診断

破傷風の診断は主に臨床的特徴に基づいており、検査室の確認に依存しない。確定された新生児破傷風症例のWHO定義は、生まれて最初の2日間は正常に吸啜し泣くことができるが、生後3~28日の間にこの能力を失い不動や痙攣を引き起こす。成人破傷風のWHO定義には以下の徴候の少なくとも1つが必要である:開口障害、瘻笑;または痛みを伴う筋肉収縮。この定義は傷害や創傷の病歴を必要とするが、破傷風は特定の創傷や傷害を想起できない患者でも起こり得る。

柔らかい器具で咽頭の後壁に触れることに応答して、顎の反射痙攣によって破傷風が診断される臨床検査、「spatula試験」を行うことができる。この試験は高い特異性(100%)と感度(94%)を有する。

- ・治療

破傷風症例の管理

破傷風ヒト免疫グロブリン (TIG) の投与は、未結合の破傷風毒素を除去することによって疾患のさらなる進行を防止するために推奨されるが、既存の病状に影響を及ぼす可能性は低い。できるだけ早く1回筋肉内投与をすることが推奨される。ヒトやウマのTIGが利用できない場合、静脈内免疫グロブリン (IVIg) を使用してもよい。ウマの破傷風抗毒素は重篤なアレルギー反応に関連しており、過敏症検査を実施した後に1回の大量投与でのみ使用すべきである。

また、抗生物質はさらなる疾患の進行を予防し得る。好ましい抗生物質は、メトロニダゾールやペニシリンGである。

反射的な痙攣発作の危険性を減らすために暗くて静かな環境に患者を保つこと、新生児のための経鼻栄養補給を含む支援的なケアが提供されるべきである。

ベンゾジアゼピンは筋痙攣を制御するのに好ましい治療法である。過度の鎮静や換気低下なしで痙攣の制御を達成するために、用量を調整すべきである。筋痙攣が発生している場合は気道を確保することが重要である。機械換気が利用できない場合は、呼吸不全を回避しながら痙攣や自律神経機能不全を最小限にするために患者を注意深く監視する必要がある。

破傷風予防のための創傷管理

損傷後に必要とされる破傷風予防のタイプは、病変の性質や患者の予防接種歴による。汚染された創傷または組織損傷後の破傷風の発症を防ぐために、すべての創傷をすばやく適切に洗浄し切除する必要がある。

ワクチン接種が不完全な人や不確実なワクチン接種歴を有する人の汚れた創傷の場合には、ヒトのTIGを用いた受動免疫が推奨される。予防接種が不完全である人には、年齢に適したTTCV追加用量を推奨する。破傷風から長期的に保護するため、基本スケジュールの全ての用量を受けていない人々のために、できるだけ早く完全な予防接種スケジュールを完了しなければならない。

- ・自然獲得免疫

破傷風に対する自然獲得免疫はなく、能動免疫や受動免疫によってのみ獲得することができる。破傷風の病気からの回復は免疫を与えない。免疫は抗体媒介性であり、破傷風特異的抗体のテタノスパスミンを中和する能力に依存する。疾患を引き起こすのに十分な微量の破傷風毒素は抗体産生を刺激するのに十分ではない。乳児は、胎盤から胎児に伝達される母体破傷風抗体によって保護することができる。十分な母体ワクチン接種は、スケジュールに示されているように新生児期の乳児を保護する。

- * 破傷風トキソイドワクチン：

TTワクチンは1924年に初めて生産され、第二次世界大戦中に初めて兵士の間で広く使用された。それ以来、TTCVを用いた予防接種プログラムは、MNTならびに傷害関連破傷風の予防において非常に成功している。

- ・ワクチンの特徴、構造、調剤、投与、保管

従来のTTCV産生は、毒素産生に好都合な液体培地中での破傷風菌の毒素産生菌の増殖、濾過による毒素収穫、ホルムアルデヒドによる毒素の不活性化、いくつかの精製や滅菌工程を含む。免疫原性を高めるためにトキソイドはアジュバントに吸着される。単離された懸念とは対照的に、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (HCG) やHCG誘導体は破傷風ワクチンの製造に一度も使用されていない。

TT効力は国際単位 (IU) で表され、破傷風毒素による攻撃後の免疫化モルモットやマウスの生存を評価することによって決定される。WHOの仕様書によると、小児に与えられる破傷風ワクチンの効力は1用量あたり40IU以上でなければならない。TTCVが年長の子供たちや成人の追加免疫のために意図されている場合、最低効能の指定は低くてもよく、関連規制当局の承認を受けるべきである。TTCVの標準用量は0.5mlである。これは、乳幼児の前側大腿部や年長グループの三角筋に筋肉内注射される。

多くの異なるTTCVが世界中で認可されている。最も一般的なワクチンの準備は以下に要約されている。各用量は通常アルミニウムかカルシウム塩アジュバント、塩化ナトリウム、100 μ g以下の残留ホルムアルデヒドを含む。いくつかの製剤では、チメロサルは製造プロセスの残留物として、または多回投与製剤の保存料 (1用量あたり10~50 μ g) として微量 (用量当たり0.5 μ g未満) で存在する。いくつかの併用ワクチンについては、チメロサルではなくフェノキシエタノールが防腐剤として使用される。

TTは単一抗原ワクチンとして、また、ジフテリア、百日咳、ポリオ、B型肝炎、インフルエンザb型 (Hib) によって引き起こされる病気を含む、他のワクチンで予防可能な疾患を予防するために混合ワクチンとして利用可能である。ジフテリア、破傷風、百日咳、HibおよびB型肝炎 (DTP-Hib-HepB) から保護する5価ワクチンは世界中で最も一般的に使用されている小児ワクチンであるが、他の5価 (DTaP-IPV/Hib) および6価 (DtaP-IPV/Hib-HepB) の組み合わせも利用可能である。追加投与の場合、より低い濃度のジフテリア抗原 (d) と破傷風-ジフテリアの組み合わせが利用可能である。ジフテリアト

キソイドと TTCV の組み合わせの使用は強く推奨されており、可能な場合はいつでも単一抗原ワクチンを中止して、高ジフテリアや高破傷風免疫を生涯を通じて維持するのを助けるべきである。TT はまた、Hib、髄膜炎菌 (A、C、ACYW および C-Hib、CY-Hib の組み合わせ)、肺炎球菌 (PCV)、腸チフス (TCV) の結合ワクチンを含むいくつかの結合ワクチンの担体タンパク質としても使用される。

WHO は TTCV の品質、安全性および有効性に関する一連の勧告を作成した。

小児ジフテリア・破傷風 (DTP) およびジフテリア・破傷風 (DT) 製剤は、生後 6 週からの使用が認可されており、製造業者は初回投与に 3 回、投与の間に少なくとも 4 週間の間隔を勧めている。製造業者はまた、製品に応じて様々な追加用量を推奨する。

次の年齢での予防接種を含む小児科の 3 回のワクチン投与で、異なる国別スケジュールが使用されている：6 週、10 週、14 週；2 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月；3 ヶ月、4 ヶ月、5 ヶ月；2 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月。主に北欧諸国で使用されている 2 回投与の基本スケジュールには、2 ヶ月と 4 ヶ月または 3 ヶ月と 5 ヶ月のワクチン接種が含まれる。追加投与量の変動もある。

破傷風-ジフテリア (Td、低用量ジフテリアトキソイド) 製剤および破傷風-ジフテリア-無菌性百日咳 (Tdap) 製剤は、それぞれ 5 歳からと 3 歳からの使用が認可されている。成人での一次免疫の場合メーカーは 3 回の投与を推奨し、最初の 2 回の投与は 1~2 ヶ月間隔で行い、3 回目の投与は 2 回目の投与から 6~8 ヶ月後に投与するべきであると述べている。一部の国では最低 1 ヶ月間あけて 3 回の投与を推奨している。

コンパクトな cPAD 注入システムに含まれたものを含む TTCV は 2~8°C で保存する必要があり、凍らせてはならない。

・免疫原性、効果および有効性

破傷風の予防の明確な免疫学的相関はない。ほとんどの場合、破傷風に対する免疫を確実にする血中抗体の最小量は分析特異性がある。0.01 IU/ml を超える濃度は通常保護的だとみなされるが、標準的な ELISA 技術を使用する場合少なくとも 0.1~0.2 IU/ml の抗体濃度が保護的であると定義される。しかしながら、これらの閾値を超える抗体濃度を有する人において破傷風の症例が報告されているので、正常な防御抗体濃度はあらゆる状況において免疫を保証するものではない可能性がある。生涯を通じて高い抗体濃度を維持することが目的である。

最初のワクチン接種後に防御が不完全であるのに対して、少なくとも 4 週間間隔で 2 回接種した大多数のワクチンでは短期間の抗体防御濃度が達成される。2 回目の投与後 2~4 週間で破傷風抗体の平均レベルは通常保護閾値を超えるが、免疫は時間とともに低下する。ワクチン接種から 1 年後保護されていない人の割合が 20% に増加し、平均力価が保護閾値に低下する可能性がある。第 3 回目の投与は、ワクチン接種した人のほぼ 100% において防御免疫を誘導する。小児では、DTP の 3 回投与の一次シリーズはいくつかの研究で報告されているように、0.2 IU/ml を上回る平均レベルで、最小保護閾値を超える抗体力価を誘発する。

以前に破傷風の予防接種を受けていない妊婦の研究では、妊娠中に 2 回投与された患者の 78% が 3 年後に保護閾値を上回る破傷風特異的抗体レベルを示した。次善のレベルの破傷風特異的抗体で母親が産んだ幼児は破傷風の危険性がある。したがって、TTCV の 3 回目の投与は、その後の妊娠中または最初の 2 回の投与後少なくとも 6~12 ヶ月間に行うべきである。

TTCV 投与の間の最小間隔は、破傷風特異的抗体レベルの増加で十分な免疫応答を誘導するのに必要である。投与間隔を 2 ヶ月に延長すると免疫応答がより大きくなる。3 回目の投与後少なくとも 1 年間間隔において追加投与すると、破傷風特異的抗体レベルが上昇し免疫期間が延長する。間隔が長くなるほど免疫反応の規模と期間が長くなるが、特に妊婦では予防接種を遅らせるべきではない。実際には、初めて保健センターを訪れる時にはすでに妊娠が進んでいることの多い発展途上国の妊婦には、投与間隔を長くすることは実現できない可能性がある。

TTCV に対する免疫応答は、年齢とともに低下する傾向がある。比較研究は、小児が成人よりも高い抗体レベルを産生する傾向があることを示唆している。しかし、力価の低下にもかかわらず、大部分のワクチン接種された成体は、破傷風特異的抗体の保護レベルを達成し維持する。以前にワクチン接種していない成人では、最初の 2 回の投与から 6~12 ヶ月後の 3 回目の投与は高レベルの持続性破傷風特異的抗体の産生を誘導する。

TTCV の有効性は、第二次世界大戦以来の使用中に経験されている。しかし、非新生児破傷風に対する TTCV の有効性を評価するランダム化比較試験の現在の基準を満たす正式な臨床試験は実施されていない。新生児破傷風を予防するために妊婦や WRA に TTCV を接種した有効性試験の結果は、TTCV が非常に効果的な介入であり、以下に示される証拠とみなすことができる。

妊娠中の母親の TT 予防接種が新生児破傷風を予防する能力は、1959 年にニューギニアの非無作為化比較試験で最初に研究された。アジュバントが添加されていない TT のワクチン有効性は 3 回の投与で 94%、2 回の投与で 65%、1 回の投与に対しては効果がない。観察研究は、破傷風ワクチン接種によっ

て付与される防御が増分であり、1回の TTCV の投与後に最適でないゼロコンバージョンが起こることを一貫して示している。母体破傷風ワクチン接種や WRA のワクチン接種の有効性を研究する無作為化比較試験では、1回の TTCV の投与が新生児破傷風に対する防御効果を有していないことが一貫して報告されている。2つの最近の体系的レビューは、WRA や妊婦に投与されたミョウバン吸着 TTCV の使用を評価し、同様の結果を示した。これらのレビューの1つは、メタアナリシスによって、新生児破傷風死亡率に対して2回以上適切なタイミングで TT が投与された妊婦や WRA は 94% (95%CI : 80-98%) であると結論づけられた。

新生児破傷風の予防は母親の破傷風予防接種によって決まり、特異的 IgG 抗体産生や発達中の胎児に対する抗体の経胎盤移入につながる。母系由来の破傷風特異的 IgG によって新生児は一時的に保護される。抗体の経胎盤移入は一般的に非常に効率的であるため、乳児は通常、出生時に母親のそれ以上の血清破傷風抗体濃度を有する。

時折、新生児破傷風を予防するための母親の予防接種の失敗が報告されている。これらの症例の中には、不正確な予防接種歴、不適切な予防接種スケジュール、低効力ワクチンの使用、ワクチンの不適切な保管、母体免疫応答の乏しさ、抗体の不適切な胎盤移入によって説明できないものがある。経胎盤抗体輸送は、送達前の TTCV の最終投与 (14 日未満) の間の短い間隔、未熟児、母体 HIV 感染、マラリアや慢性胎盤マラリア感染の状況における高ガンマグロブリン血症などの状態で有意に減少することがある。TTCV に対する免疫応答に影響を及ぼす因子のシステムティックレビューからの証拠は、マラリア感染が TT に対する免疫応答を低下させ、マラリアの化学予防がそれを増強し得ることを示唆している。しかし、破傷風特異的抗体の経胎盤移入への胎盤マラリア感染の影響に関する研究結果は様々である。

・小児における予防期間と追加接種の必要性

抗体集積、親和性と予防期間はワクチン接種年齢、ワクチン接種回数およびそれらの間隔を含む様々な因子に依存する。血清学的研究のデータによると乳幼児期におけるプライマリーシリーズの TTCV3 回の接種に加えて生後 2 年の間における追加接種によって 3-5 年の予防をもたらすとされている。さらなる追加免疫接種 (例えば、小児期早期における) は青年期に対し予防効果をもたらし、そして青年期における追加免疫は成人期の多くを通して続く免疫を誘導するとされており、それゆえ出産適齢期を通して女性を保護する。

予防持続期間の抗体レベルと薬効のある破傷風ワクチンの接種スケジュールを比較するための十分なエビデンスはない。専門家の中では、小児期における 5 回の服用が、長期的に十分な予防効果をもたらすとされており、これは先進国において破傷風患者の多くがワクチン未接種もしくは TTCV の投与が 5 回未満の場合であるという調査結果に基づいたものである。いくつかの国では、代替のプライマリーおよび追加接種スケジュールとともに、生涯を通じた TTCV 投与を 5 回のみ短縮させた。

破傷風ワクチン接種の既往歴を研究しても、易感染性である個人や破傷風に対する免疫の人口的レベルを十分に把握することはできない。これらの研究デザインにおける限界としては、破傷風症例の記憶における偏りやサンプルサイズが小さいこと、先進国において破傷風は稀な疾患であるということがあげられる。

乳幼児期における TTCV の 3 回のプライマリー接種の後の破傷風抗体レベルが高値を示しても、時間とともに低下する。生後 2 年における追加接種は抗体レベルを急速に増加させる。米国における血清学的研究のエビデンスによると 2、4、6 ヶ月時点でのプライマリー接種に続いて 18 ヶ月時点における追加接種は、学校入学までの保護効果を誘導する。オランダでは、小児期において TTCV の 6 回の投与スケジュールで 8 歳で最後の投与をおこなった結果、破傷風免疫は 6 回目の接種より少なくとも 20 年間は、幾何平均抗体価 (GMT) が 30-34 歳において 0.44IU/ml に維持されることが示されている。この血清学的データの回帰分析によって防御抗体レベルは 90 歳まで GMT は 0.22IU/ml に維持されることが予測されている。6 回目の TTCV 投与後 20-30 年間維持される防御免疫がいくつかの研究において示唆されている。

近年のシステムティックレビューでは、幼児期において 2 回のプライマリー接種を受けた場合、3 回のプライマリー接種を受けた場合と比較して、破傷風抗体価が大幅に低値を示すことが報告されている。さらに 2 回目と 3 回目の接種の間隔が 6 ヶ月以上空いていることで生後 2 年における高い抗体価を示す。生後 2 年における 3 回投与のプライマリーシリーズ後の追加ワクチン接種は破傷風特異的抗体価を大幅に上昇させる。

その他のシステムティックレビューでは、様々な研究において 6 価混合ワクチン (DTPa-HepB-IPV/Hib) および比較ワクチンの免疫原性と保護効果を評価した。抗体保有率は生後 2 年における 2 回目もしくは 3 回目のプライマリーシリーズの接種に加えて追加ワクチンに続く全てのワクチンにとって高値を示しており、また TTCV を 4 回接種した 4-6 歳の子供の免疫持続性を評価した 2 つの研究において、75%および 76%の子供が追加接種後約 3.5 年後まで血清防御抗体レベルが維持され続けた。これらの研究の中の一つにおいて、更にワクチン接種を受けていない 7-9 歳の子供の 65%が 5-6

歳の時点で追加接種を受けている子供の 100%と比較して有効な破傷風特異的抗体価を有していたと報告している。

- ・ 青年期、成人期における保護期間と追加接種の必要性

ブースター効果は 25-30 年以降まで誘発され、免疫学的記憶の持続を証明している。血清学的調査データによると青年期と成人期における追加接種は数十年間抗体レベルを高値で維持するのに重要であるとされている。青年期直前もしくは青年期における追加接種もまた、プログラムの実現可能でありヒトパピローマウイルス (HPV) 予防接種のスケジュールと一致する。米国における近年の研究成果と青年期における免疫政策に基づくエビデンスより、青年期や成人期における Tdap もしくは Td の追加接種はすべてのワクチン抗体に対し強い液性免疫反応を誘導すると示唆されている。免疫獲得後 10 年間は破傷風抗体レベルが免疫獲得前レベルを上回り、青年期や成人期の 97%以上において保護レベル (≥ 0.10 IU/ml) が維持されていた。

Immunity gap (免疫空白の世代) が、免疫衰退やワクチン非接種のために高齢者、特に女性において認められる。(男性高齢者は一般的に兵役中にワクチン接種を受けている。) さらなる研究によって、高齢者において破傷風免疫期間の評価の充実が必要である。

- ・ ワクチン安全性

単独もしくは多剤混合で使用する場合の TT は非常に安全であるとされている。軽度の局所反応は TTCV 投与後において一般的に認められる。しかしながら、より深刻な反応は稀にしか起こらない。その割合と重症度は、前回の投与回数、追加接種前の抗体レベル、アジュバンドの種類と量、および保存剤などのその他の物質の存在によって決定される。

TTCV は、追加ワクチン接種を受けた患者の 50-80%において、疼痛や紅斑などの局所的な反応を引き起こす。追加注射後のワクチンの 0.5-10%において、発熱、疼痛、倦怠感を含む軽度の全身反応が生じる。時には、結節が発生し、また非常に稀に無菌膿瘍が DTP 投与回数 100 万回あたり 6-10 回の割合で報告されている。局所のおよび全身的反応の両方の程度および頻度は、過去のワクチン接種の数が増加するにつれて増加していく傾向にある。例えば、注射部の発赤は、プライマリーシリーズにおける DTaP の第 1 回、第 2 回および第 3 回投与後のワクチン接種者における 12.2%、16.2%および 19.4%、追加投与量を含む何らかの投与を受けたのちで 31.4%において報告されている。既存の破傷風抗体レベルが既に高値である場合、過剰に TT を投与するリスクもあり、局所的な反応速度が上昇する可能性がある。したがって、TTCV が適応されているかどうかもしくは十分な投与量を受けているかどうかを評価するためには、ワクチン接種歴を調査することが重要である。

上腕神経炎のような重篤な全身性有害事象は極めて稀である。末梢神経障害、特に腕神経叢神経炎はワクチン接種後数時間から数週間で生じることが報告されている。米国における受動的サーベイランスではワクチン接種後 0-60 日に生じた上腕神経炎の症例数は、1000 万回の投与例あたり 0.69 例であったと報告されている。ギランバレー症候群 (GBS) は、TT ワクチン接種後には滅多に報告されないが、人口レベルでの研究結果によると TT ワクチン接種と GBS との関連は支持されていない。TTCV に対するアナフィラキシー反応は稀である。近年の受動的サーベイランスデータは、投与された Td 投与 100 万回あたり 1.6 回のアナフィラキシー事象のアナフィラキシー率を示す。

いずれの併用ワクチンも個々の成分で観察されていない有害事象は生じなかった。近年のシステマティックレビューでは、DTaP-HepB-Hib と DTwP-HePB-Hib の双方について、併用ワクチンを使用した場合と個々にワクチンを使用した場合では、重篤な有害事象の発生率は増加しなかったが (RR 0.94, 95% CI: 0.58-1.53)、発赤 (RR 1.09, 95% CI: 1.01-1.18)、疼痛 (RR 1.09, 95% CI 1.02-1.16) などの軽度の反応においてわずかに頻度が増加した。

ワクチン成分あるいは TTCV の事前投与後に重度のアナフィラキシー反応は TTCV 接種において禁忌である。重度の急性疾患は予防接種を遅延させるが、軽度もしくは中等度の疾患においては遅延すべきではない。

- ・ 特殊リスク群

TTCV は妊婦にとって安全であるとされている。TTCV による妊娠期におけるワクチン接種からの胎児への有害な妊娠アウトカムもしくはリスクに関するエビデンスはなく、MNT を予防する戦略として妊娠中の女性にはワクチン接種が推奨されている。

TTCV は HIV 感染者および免疫不全者における使用に適していると考えられている。他のワクチンと同様に、TTCV に対する抗体応答は HIV/エイズを患う小児において障害される。しかしながら、周産期に HIV に感染した小児では、TT に対する十分な抗体応答が生後 2 年間のうちに得られている。HIV に感染した成人では、TT に対する抗体応答は、特に病気の進行に伴い、非感染者の反応よりも低くなり可能性があるが、抗体濃度は十分でありワクチン接種に対して陽性反応を示す。

- ・ ワクチンの同時投与

複数の不活性化および弱毒化ワクチンの同時投与は安全であり許容されている。PCV、IPV、OPV、MCV、

髄膜炎菌結合体、ロタウイルスおよび水痘ワクチンのようなその他の小児用ワクチンと最初の 3 回の TTCV 同時投与に関するデータによると、プライマリーシリーズの接種または追加接種期間のどちらかにおいて、これらの他の抗原のいずれかに対する反応または TT 抗原に対する免疫反応を障害することはないと報告されている。また、HPV および髄膜炎菌結合体ワクチンなどの青年期に投与される他のワクチンと TTCV 追加接種を同時投与することもエビデンスにより支持されている。さらに全細胞性百日咳ワクチンとの併用は、全細胞性百日咳成分のアジュバント特性を原因としてジフテリアおよび破傷風トキソイドに対する血清学的応答を増強することが示されている。

・ワクチン接種前免疫の影響

キャリアタンパク質として TT を用いていくつかの多糖類-タンパク質結合型ワクチンが開発されている。DT ワクチンと同時に投与される Hib 莢膜多糖 TT/結合型 (PRP-T) ワクチンは、ジフテリア・破傷風トキソイドワクチン単独と同等以上の破傷風抗体応答を誘導することが示されている。PRP-T および DT ワクチンの双方が提案される防御閾値 0.01IU/ml を超える抗体レベルを誘導したが、PRP-T に対する抗体応答は DT と比較して低値を示した。それゆえ、PRP-T ワクチンは TTCV の代替をすることはできない。さらに、フィリピンおよび英国 (UK) のデータから、破傷風菌抗体応答を増強し、追加接種として作用するためにキャリアタンパク質として TT を含む結合型ワクチンの可能性が示された。

髄膜炎菌 TT (PsA-TT) に結合した莢膜多糖類 (PsA) は、アフリカ諸国やインドにおいて 12 ヶ月から 35 歳にワクチン接種を受けた個人の破傷風抗体レベルを顕著に上昇させることが明らかになった。対照として TT 単回投与を用いた 18-25 歳の成人に関する 1 つの研究では、抗体応答は PsA-TT と TT との間で著しくは異ならないことが示された。PsA-TT ワクチンは TT ワクチンに代わるものではないが、アフリカ髄膜炎などが流行している国での使用は TT の過剰な追加接種の追加効果をもたらす可能性があるとの結論づけられた。

公表された研究において、破傷風-ジフテリアワクチン接種前において、肺炎球菌または髄膜炎菌の結合型ワクチンに対する免疫反応を増強または抑制することができることを示唆しており、これは carried-induced epitopic suppression (該エピトープ抑制) と呼ばれる現象である。DT または Td を結合型ワクチンの 1 ヶ月前に投与した場合、髄膜炎菌の C-TT 結合型ワクチンに対する免疫反応の低下が観察されたが、抗体レベルは依然として防御閾値を上回っていた。PCV13 の 3-4 週間前の Tdap の投与は、抗体レベルが防御閾値を上回ったままであったが、成人における 13 の肺炎球菌血清型のうち 6 つに対する抗体反応を顕著に低下させた。

母体由来の抗体は、同じワクチン抗原とジフテリア毒素変異体 (CRM) または TT に結合した抗原を用いた初回免疫に対する乳幼児の応答を障害する可能性がある。近年の研究から、高い反応に対する免疫学的メカニズムは不明であるが、母親の TT 免疫が TT に対する乳幼児の反応を増強し、ワクチンをキャリアタンパク質として TT と共役させるというエビデンスもある。Tdap/IPV を伴う母体免疫は、一次免疫化後に TT および TT 結合型ワクチン (Hib、髄膜炎菌 C) に対する乳幼児免疫反応を増強した。対照的に、多くの乳幼児が一次免疫化後において防御抗体レベルを有しているが、ジフテリアおよび CRM 結合型ワクチン (PCV13、髄膜炎菌 C) に対する抗体は、母親が妊娠中に破傷風ジフテリア含有ワクチンを受けなかった乳幼児の歴史的コホート研究と比較して有意に低かった。免疫化前のジフテリア抗体と免疫化後の反応との間には逆相関があり、PCV13 血清型ではなく髄膜炎菌 C-CRM では明らかであったが、潜在的に異なるメカニズムが示唆されている。

* 費用対効果 :

新生児破傷風予防のための TTCV の使用は、定期的な出生前訪問や補充免疫活動 (SIAs) 中に提供された場合、非常に費用対効果が高いことが報告されている。Td-10 用量、TT-10 用量、および TT-20 用量についての 2016 年の 1 用量当たりのワクチン加重平均価格は、それぞれ 0.12 米ドル、0.10 米ドル、および 0.07 米ドルと推定された。ユニセフは、2016 年以降、3 ラウンドの SIA 提供に伴うワクチン接種された女性 1 人当たりの費用 (3 回分) は 3 米ドルと推定している。この価格は、ワクチンや注射装置、清潔な配達と宣伝、予防接種カード、および運用コストを考慮したものだ。

サハラ以南のアフリカでは、妊産婦の TT ワクチン接種は費用対効果の高い日常的な妊産婦介入と見なされている (費用対効果比は障害調整生命 1 年につき 22 ドル減額された)。パキスタンでの費用対効果の研究では、高負荷環境における SIA3 ラウンドの費用効果が高いことが報告されている (1 死亡当り 117 ドル、障害調整生命 1 年につき 3.61 ドル減額された)。通常の TTCV 被覆率が高くなったか、キャンペーン後に通常の被覆率が上昇した場合、SIA の費用対効果はさらに良好になった (DTP3 被覆率 80%、障害調整生命 1 年ごとに 2.65 ドル減額された)。これらの結果は、MNT を撲滅し、撲滅が達成された後の広範な破傷風予防を維持するために定期的な予防接種率の重要性を強調する。

2009 年の米国における定期的な幼児期予防接種プログラムで使用されたワクチンの経済的影響分析において、非新生児破傷風症例 1 件に関連する費用は、入院 1 回につき 90,635 米ドルと推定されている。日常的な予防接種によって 1 人の出生コホートに DTP を接種することによって、破傷風 169 例およ

び死亡 25 例を予防する可能性が推定された。1 人の出生コホートでされた省かれた直接経費と社会的費用は、それぞれ 1, 200 万ドルと 4, 500 万ドルと推定された。

* WHO の見解：

破傷風予防接種の目的は、

- (1) MNT の世界的な撲滅を達成すること
- (2) 定期的な小児期の予防接種スケジュールを通して TTCV の 6 用量（3 回のプライマリーと 3 回の追加接種）の高い被覆率を達成し維持することによって、全人における破傷風に対する生涯防御を確実にすること

である。

以下の推奨事項は、年齢および人口集団に応じて、プライマリーおよび追加接種のワクチン接種スケジュールに関する最新ガイダンスを提供している。世界中のすべての子供は、破傷風に対して予防接種を受けるべきだ。すべての国は、生後 6 週より開始した早期かつ適時の乳幼児の予防接種を達成し、青年期前に完全に 3 用量プライマリーシリーズと 3 用量追加シリーズの被覆率を高く維持するよう努めなければならない。MNT がまだ達成されていない国、および MNT が公衆衛生上の懸念事項のある地域では、WRA の予防接種を確実にするために特別な注意が必要である。しかしながら 6 歳児の小児期および青年期の破傷風スケジュールの高い被覆率が実現されると、WRA の将来のコホートは、生殖年齢およびそれ以降の間、破傷風から保護される。

新生児の保護を確保するための最低限の戦略として、全国予防接種プログラムの排除状況やパフォーマンスとは無関係に、すべての妊婦は最初の妊産婦ケア交流で破傷風予防接種歴を再評価すべきであり、また、支持されているように、欠落している接種に関してはその交流時もしくはその後の交流時において提供すべきである。

投与された TTCV 投与量の正確な記録および記録の長期保存は、破傷風予防接種歴を確認できるように保償されるべきである。

WHO ガイドラインに従った清潔な創傷ケアや標準的な外科的プロトコールに従う重要性に関する個人および地域への教育を含む、すべての年齢および男女にとって、その他の破傷風予防努力は必要である。

・小児におけるプライマリーワクチン接種と追加接種

TTCV の 3 用量のプライマリーシリーズが推奨され、最初の接種は生後 6 週から投与される。その後の投与は、投与間隔は 4 週間の最小間隔で投与されるべきである。可能であれば、プライマリーシリーズの 3 回目の接種は 6 ヶ月までに完了させるべきである。プライマリーシリーズの開始または終了のいずれかが遅れている場合には、投与間隔 4 週間の最小間隔において早期に欠落している投与を与えるべきである。3 回投与のプライマリーシリーズは、破傷風に対する生涯免疫を構築するための基盤である。多くの国で過去の低い被覆率を考慮すると、乳幼児期にこれらの投与を逃した子供のためのプライマリーシリーズを提供する全ての機会は、あらゆる年齢において十分に利用させるべきである。

予防接種プログラムは、3 つの TTCV の追加接種、すなわち合計 6 回の接種を確実に行うべきであり、望ましいのは青年期および成人期を通して防御機構が提供されるために小児期より接種し青年期までに完了させることである。3 回の TTCV 追加接種は、生後 12-23 ヶ月、4-7 歳および 9-15 歳で投与する必要がある、理想的なのは、追加投与間隔が少なくとも 4 年間あることだ。

全国ワクチン接種スケジュールは、上記の年齢制限内で、プログラムが、地域疫学、予防接種プログラムの目的、特定のプログラム上の問題に基づいてスケジュールを調整し、破傷風ワクチン接種に伴うその他のワクチンの免疫学的要件（特に、百日咳およびジフテリア）と子供との交流機会の改善できるように調整させることができる。代替 PCV スケジュール 2 +1、MCV 第 2 回接種、および髄膜炎菌 A 含有ワクチンならびに HPV ワクチン接種を含む青年期前および青年期における接触のために生後 2 年時点で破傷風予防接種の機会が得られる可能性がある。

世界中の学校に通う少年少女の割合が増加するにつれて、学校就学児童を対象とした予防接種プログラムがますます重要になってきている。これは、TTCV の追加投与に特に関連し、2 回目の追加投与は初等教育入学前後に実施され、3 回目の追加投与は初等教育の修了または中等学校の開始と重複して実施される。教育省庁と協力し、破傷風予防接種を受けるべき学校の階級と年齢集団を決定する際には、入学率を考慮する必要がある。入学時のワクチン接種状況のスクリーニングを行うことで、欠落した予防接種を指摘し、学校におけるワクチンにより予防可能な病気の流行リスクを軽減する効果的な仕組みを提供することもできる。学校ベースの予防接種アプローチは、小児および青年に対するその他の重要な健康介入に関連している可能性がある。

・青年と成人のキャッチアップスケジュール

追加接種の未実施下で加齢に伴う血清防御の低下を示す血清学的調査のデータは生涯にわたる防御を提供するためには、男女ともに追加接種を行うことの必要性を示している。小児期に予防接種を受けていない、または十分に予防接種を受けていない人のために、十分な TTVC シリーズを提供するか、ま

たは完了させる機会が与えられるべきである。

機会の遅れを取り戻すには、青年期の女兒のため、または軍事サービスへの定期的な参加中における HPV ワクチン接種のような他のワクチン接種とともに TTCV を供給することが含まれる可能性がある。

遅れを取り戻すもう一つの機会として、青少年や成人男性に VMMC サービスを提供している国にある。TTCV 投与は、国の状況に応じて、従来の外科手術による男性の割礼時またはその前に追加することができる。男性の割礼方法のもう一つの機会は、フォローアップ訪問時である可能性がある。遅れを取り戻すための投与が 3 回目の TTCV 投与である場合、2 回目と 3 回目の投与の間に少なくとも 6 ヶ月の間隔が必要であり、このワクチン接種のための医療施設への紹介を伴う可能性がある。ワクチン接種記録/カードを管理するために、個人に提供され、教育を受けるべきである。弾性カラー圧縮法を用いた割礼は、従来の手術と比較して破傷風の高リスクを考慮すると、器具を配置する前に、TTCV によって患者が破傷風から十分に保護されている場合にのみ、行われるべきである。過去に免疫下されていない患者では、2 回の TTCV を少なくとも 4 週間間隔で投与し、2 回目の投与は、機器配置の少なくとも 2 週間前に行うべきである。あるいは患者が、乳幼児期に 3 回、または成人期に 1 回の投与の証明を文書化していれば、機器配置の少なくとも 2 週間前に追加投与する。

青年期または成人期に破傷風予防接種を開始する場合、生涯防御を得るためには、合計 5 回を適切な間隔で投与する必要がある。

・妊婦の予防接種

妊娠中の女性および新生児は、母親が小児期に TTCV6 回投与、もしくは生殖年齢の前の青年期/成人期（カード、予防接種登録および/または履歴によって記録されている）において最初に接種して 5 回投与を受けている場合には、出生関連破傷風から保護される。現在の妊娠で TTCV 投与が必要かどうかを判断するために、予防接種歴を確認する必要がある。

MNT を公衆衛生上の問題として抱えている国では、以前の破傷風予防接種に関する信頼できる情報が入手できない妊婦には、投与間隔は少なくとも 4 週間あり出生後から少なくとも 2 週間で 2 回目の投与を受けるべきである。最低 5 年間の保護を確実にするためには、少なくとも 6 ヶ月後に 3 回目の投与を行うべきである。生涯保護を確実にするためには、少なくとも 1 年間隔で、またはその後の妊娠で 4 回目および 5 回目の投与を行うべきである。

小児期に TTCV を 3 回投与していない妊婦は、投与間隔を最低 4 週間空け、出生前 2 週間に 2 回目の投与とともに、妊娠中にできるだけ早い時期に 2 回投与する必要がある。1 回の追加用量で抗体が急速に増加するが、幼児期に 3 回投与のプライマリーシリーズのみを受けた女性の破傷風特異的抗体のレベルは、予防接種後 15 年目の免疫化していない女性のレベルに類似している。したがって、供給前に合計 5 回の投与を確保するためには 2 回の投与が推奨される。小児期または成人期前に 4 回の TTCV 投与を受けた女性は、最初の機会に与えられるべき 1 回の追加投与しか必要としない。いずれのシナリオにおいても、生涯保護を提供するためには、5 回目の投与から少なくとも 1 年後に 6 回目の投与が必要となる。

MNTE の状態に達していない国（すべての地区で出生 1,000 人あたりの新生児破傷風症例が 1 例未満）では、「ハイリスク」アプローチは撲滅戦略の一部であるべきである。このアプローチは、危険性の高い地区のすべての WRA を対象とし、過去のワクチン接種状況とは無関係に、1 回目と 2 回目の間隔で少なくとも 4 週間、2 回目と 3 回目の間隔で少なくとも 6 ヶ月間隔を伴う、3 回の TTCV を提供する 3 回のキャンペーンスタイルのワクチン接種ラウンドで構成されている。清潔な供給と臍帯ケアの実践を確実にすることは、母親および新生児破傷風を予防する重要な補完的活動である。十分な保護のために必要な投与を全て受けている、すなわち、小児期に 6 回の TTCV 投与を受けている場合もしくは青年期/成人期において最初の予防接種を受け 5 回の投与を受けている場合のいずれかに該当するという証明が文書化されている女性は、局所反応増加のリスクを避けるために妊娠中にさらにワクチンを接種すべきではない。

・創傷の場合の予防接種

適切なワクチン接種は破傷風に対する十分な防御を提供するが、医師は傷害が重篤な場合または患者の以前の破傷風予防接種歴が信頼できない場合には包括的な創傷管理の一部として他の予防措置に加えて、TTCV、できれば Td を投与する可能性がある。生涯保護のために必要な TTCV の全接種を受けていない人のために、できるだけ早く予防接種スケジュールを完了させなければならない。さらに、不完全な免疫状態の患者の汚染創傷の場合には予防のために、好ましくはヒト由来の TIG を使用する受動免疫が必要とされる可能性がある。TIG は、破傷風症例の治療および予防に不可欠であり、すべての国で容易に利用可能であるべきである。

・混合ワクチンの選択

WHO は、単一抗原 TT の使用から、ジフテリアトキソイドを含む組み合わせ、すなわち TT および DT / Td ワクチン間の無視できる価格差にもかかわらず、まだ多くの国で実施されていない DT または Td ワ

クチンへの移行を勧告している。国やパートナーは、この移行を加速するための手段を取ることが求められる。母親の Td 免疫感作がジフテリアワクチンおよび一部の CRM 結合抗原に対する幼児の反応を制限する可能性が示されているが、この抑制作用を媒介する免疫学的メカニズムは明らかではなく、その臨床的および公衆衛生上の重要性は不明である。高ジフテリア免疫を維持する利点を上回るエビデンスは不十分である。したがって、WHO は、継続的そして改善されたサーベイランスが依然として不可欠である一方で、母性免疫に対する Td の使用を引き続き支持している。アクセスが制限され、ワクチン接種者の能力が限られている環境では、コミュニティワーカーによってアクセスすることができない集団へのワクチン接種を容易にするために、現在 Td 製剤において入手できない cPAD 注射装置を使用し、単一抗原として TT が推奨されている。

生活習慣および男女にとって破傷風およびジフテリア免疫の両方を提供し維持するためには、破傷風およびジフテリアトキソイドの年齢に応じた組み合わせを使用すべきである。7 歳未満の子供の場合、DTwP または DTaP の組合せを使用することができる。4 歳以上の小児では、Td を使用でき好ましい。7 歳からは、Td の組み合わせのみを使用する必要がある。低用量のジフテリア抗原を含む百日咳ワクチンを含む年齢に適した組み合わせも利用可能である。

- ・特殊リスク群

TTCV は、HIV 感染個体を含む免疫無防備状態の人に使用することができるが、免疫応答は、完全に免疫が保たれている人よりも低い可能性がある。すべての HIV 感染小児は、一般集団に対するワクチンの推奨に従って、破傷風に対するワクチン接種を受けなければならない。

- ・ワクチンの同時投与

他の小児ワクチンとともに最初の TCV の 3 回の投与に関するデータは、プライマリーまたは追加ワクチン接種後のこれらの他の抗原に対する反応の障害とならないことを示している。年齢に適合し、過去の小児予防接種歴と一致するすべてのワクチンは、同じ時点で投与することができる。特に、TTCV は、HPV、IPV、OPV、PCV、ロタウイルス、MCV および髄膜炎菌結合体ワクチンと同時投与することができる。キャリアタンパク質が特定のキャリア結合型ワクチンの前に投与された場合、キャリア誘導性エピトープ特異的抑制の可能性を考慮して、PRP-T および PsA-TT などの TT 結合型ワクチンを TTCV と併用またはそれより以前に投与する必要がある。2 回以上のワクチンが同じ訪問中に投与された場合、それらは異なる肢に注射することができる。3 種類のワクチンが投与された場合、2 種類は同じ肢に注射することができ、3 つ目は他の肢に注射する必要がある。同じ脚の注射は、少なくとも 2.5cm 離れていなければならないため、局所的な反応を区別することができる。ワクチン接種時に疼痛を和らげる効果的な方法がある。

- ・医療従事者

保健医療従事者は、一般的に破傷風の特別なリスクはない。一般集団に対するワクチンの推奨に従うべきである。

- ・旅行者

旅行者は一般的に破傷風の特別なリスクはない。しかし、一般集団に対するワクチンの推奨に従い、怪我をした場合の破傷風予防のため、旅行前に破傷風予防接種を受けていることを確認する必要がある。

- ・サーベイランス

地区レベルのデータ分析による改善された国家サーベイランスおよび報告システムは、MNTE を支援するハイリスクアプローチを含む予防接種の合理的な計画に不可欠である。改善されたサーベイランスシステムの必要性は、非新生児破傷風症例および母体破傷風を含む死亡の信頼できる全世界推定がないことによって強調されている。

(布目千裕、福田章真、野田和恵、中西泰弘、亀岡正典)