

## 血液凝固異常症患者に対するワクチン接種

### Immunization of patients with bleeding disorders

M. Makris, C. P. Conlon and H. G. Watson

Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield; Nuffield Department of Medicine, John Radcliffe Hospital, Oxford; and Department of Haematology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK

**要約:** 血液凝固異常症患者におけるワクチン接種は、他の一般母集団におけるワクチン接種とは異なり、ワクチン接種部位に血腫が形成されるリスクや、過去に投与された血液製剤と関連する特異的感染症リスクを伴う。ほとんどのワクチンは皮下投与可能であり、この投与経路が優先的に用いられるべきである。小児に対してルーチンに行われるワクチン接種はすべて適切な時期に実施されなければならない。

また、血液凝固異常症患者にはすべて A 型・B 型肝炎ウイルスに対するワクチンを接種するべきである。なお、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性の血液凝固異常症患者については、インフルエンザワクチンは毎年接種するべきであるが、経口ポリオワクチン、経口チフスワクチン、BCG および黄熱ワクチンの接種は避けるべきである。

**Key words:** 血液凝固異常症, 血友病, ワクチン接種

### 緒言

感染症を予防するためのワクチン接種は広く一般に実施されている。しかし、先天性血液凝固異常症および特定の後天性血液凝固異常症を有する患者にワクチンを接種する場合は、以下の点に関して特別な注意が必要である。

- ① 出血傾向のある個体へのワクチン接種。
- ② 将来的に血液製剤を用いた治療により感染リスクが増大する危険性があるために必要とされるワクチン接種。

- ③ これまでに血液製剤を介して発生した感染症 [特に HIV や C 型肝炎ウイルス (HCV)] およびその関連疾患を考慮した接種基準の確立。

### ワクチンの接種

新生児に重大な血液凝固異常症が疑われた場合は、まず最初に確定診断を行うべきであり、これより以前に如何なるワクチンの筋肉内接種も行っていない。また、重症血友病新生児の 1/3 は血友病の家族歴がなく、筋肉内接種後に筋肉内血腫が認められた男児には、診断を検討することが肝要である。

### ワクチンの投与経路

血液凝固異常症患者の多くはワクチン接種時の出血リスクが高い。このような患者に対するワクチンの投与経路を検討する場合は、創傷を最小限に抑えることと、最大の有効性を得ることの両者をバラン

Correspondence: Dr M Makris, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, UK.  
E-mail: m.makris@sheffield.ac.uk

スよく考慮することが重要である。血友病症例に対する筋肉内接種が特に合併症を引き起こすこともなく無事に実施された報告もあるが<sup>(1)</sup>、一般には血液凝固異常症患者に対する筋肉内注射は禁忌である。利用可能なワクチンのほとんどは皮下投与が可能であり (Table 1)、このような患者には皮下投与が推奨される。しかし、皮下投与した場合は通常の2倍の時間にわたって注射部位を圧迫する必要がある。

筋肉内接種が必須であると考えられた場合には、凝固因子製剤かデスマプレシン (DDAVP) を投与して凝固因子レベルを0.50 U/mL以上とするなどの治療を最初に行うべきである。

ある研究では、有効性という点で筋肉内接種の方が優れていることが示唆されている<sup>(2)</sup>。通常であれば筋肉内接種されるワクチンが血液凝固異常症患者

に皮下投与された場合、筋肉内注射した場合と同等の有効性が得られない可能性もあり、より頻回の反復投与が必要になる可能性もある。

### 誰がワクチンを投与するべきか？

ワクチン接種はすべて経験豊富な専門家が行うべきである。血友病医療施設は、ルーチンに行われる小児期予防接種、旅行時の予防接種および肝炎に対する予防接種を誰が行うかに関する方針を明確にしておくべきである。また、血友病医療施設とプライマリーケア医との間で事前にワクチン接種の段取りについて合意が得られていなければならない。

### ワクチン接種の記録

投与したワクチンおよびその投与日をすべて記録しておくことは重要である。血友病医療施設についていえば、特にA型・B型肝炎ワクチン接種に関する記録の維持・更新は必須である。ワクチン接種の記録を包括的に維持する上で最も好ましい環境にあるのはプライマリーケア医であると我々は考えている。血友病医療施設で肝炎ワクチンの接種が行われる場合には、ワクチンのタイプおよび接種日に関する情報が明確にプライマリーケア医に伝達されるべきである。

### 小児に対するルーチンのワクチン接種

血液凝固異常症を有する患児には、各国で一般母集団に推奨されているすべてのワクチンを推奨されている年齢で接種するべきである。具体的推奨事項は国によって異なっているが、一例として英国のガイドラインを Table 2 に示した。

弱毒生ワクチンの接種後は、稀に血小板減少症が

**Table 1.** Available vaccines, preferred mode of administration in patients with bleeding disorders and type of vaccine.

Vaccine	Preferred administration route	Type of vaccine
<i>Common vaccines</i>		
Diphtheria	Subcutaneous	Inactivated
Haemophilus influenzae type b	Subcutaneous	Conjugated subunit
Hepatitis A	Subcutaneous	Subunit
Hepatitis B	Subcutaneous	Subunit
Hepatitis A + B combined	Subcutaneous	Subunit
Influenza	Subcutaneous	Inactivated
Measles, mumps, rubella (MMR)	Subcutaneous	Live attenuated
Meningococcal A&C	Subcutaneous	Subunit
Meningococcal C	Subcutaneous	Conjugated subunit
Meningococcal ACWY	Subcutaneous	Subunit
Pertussis	Subcutaneous	Inactivated
Pneumococcal	Subcutaneous	Subunit
Poliomyelitis (oral)	Oral	Live attenuated
Poliomyelitis	Subcutaneous	Inactivated
Rubella	Subcutaneous	Live attenuated
Tetanus	Subcutaneous	Inactivated
Tuberculosis (BCG)	Intradermal	Live attenuated
Typhoid	Subcutaneous	Inactivated
Typhoid (oral)	Oral	Live attenuated
Varicella-zoster virus	Subcutaneous	Live attenuated
Yellow fever	Subcutaneous	Live attenuated
<i>Rare vaccines</i>		
Anthrax	Subcutaneous	Inactivated
Cholera	Subcutaneous	Inactivated
Japanese encephalitis	Subcutaneous	Inactivated
Rabies	Subcutaneous	Inactivated
Tick-borne encephalitis	Intramuscular	Inactivated

**Table 2.** The UK recommended child immunization schedule.

2 months	1st dose (DTP, polio, Hib, MenC)
3 months	2nd dose (DTP, polio, Hib, MenC)
4 months	3rd dose (DTP, polio, Hib, MenC)
12-18 months	MMR
4-5 years (before school)	Boosters (DT, polio and MMR)
10-14 years (girls)	Rubella (unless already had MMR)
10-14 years (at school)	BCG
15-18 years (school leavers)	Booster (Td and polio)

DTP, Diphtheria, tetanus, pertussis; Hib, Haemophilus influenzae type B; MenC, Meningitis C; MMR, Measles, mumps, rubella; Td, Tetanus and diphtheria. (The adult diphtheria vaccine contains a much lower dose of diphtheria antigen than the children's vaccine).

発生する。しかし、ワクチンに関連する出血の程度は各患児が有する既存の血液凝固異常症の程度により異なるため、両者は区別されるべきである。

## 血液製剤の投与と関連するリスクのために必要とされるワクチン接種

現在市販されている血漿由来製剤は極めて安全性が高いが、既知の血液伝播性感染症のリスクに対して完全に安全とは言い切れず、血液凝固異常症患者にはすべてA型・B型肝炎ワクチンを接種するべきであると我々は考えている。これについては、遺伝子組換え型製剤のみを投与している、または今後投与する予定の患者も例外ではなく、その理由はこれらの製剤の供給が将来的に完全に保証されているわけではないことと、これらの患者がいつの日か血漿由来製剤を使用する可能性もあるからである。一方、軽症 von Willebrand 病 (VWD) 患者における出血症状では、通常の場合は DDAVP が用いられるが、タキフィラキシーが発生する可能性や、術後には凝固因子レベルを長時間高く維持しなければならないことなどを考慮すると、一部の大量投与療法では血漿由来製剤と他の血液製剤を組み合わせる必要に迫られると考えられる。これらの理由から、我々はすべての血液凝固異常症患者に対してA型・B型肝炎ワクチンが接種されるべきであると考えられるわけである。また、在宅療法を施している両親または配偶者、さらに第VIII因子 (FVIII) レベルまたは第IX因子 (FIX) レベルの低い保因者についてもこれらのワクチン接種が提供されるべきである。

### ワクチン接種前の肝炎免疫検査

患者の中には、市中感染や、ウイルス不活化処理がなされていない凝固因子製剤の投与、あるいは他の何らかの媒体を通じてA型またはB型肝炎ウイルスに感染し、既に免疫を有する者も存在する。ワクチン接種前にA型・B型肝炎の免疫検査を行う必要があるか否かは、患者が既に免疫を有している可能性や、治療を通じた感染または市中感染により免疫を有している可能性、検査コスト、接種コストおよび有害事象の発生リスクに左右される。英国において

我々は、ウイルス不活化処理がなされていない凝固因子製剤の投与を受けたことのある患者に対してのみ、ワクチン接種前のA型・B型肝炎の免疫検査を行うよう推奨している。

### A型肝炎

A型肝炎の感染経路はほとんどが糞-口感染である。しかし、以下に述べる2つの理由から、血漿由来凝固因子製剤の投与を受けている、あるいは受ける可能性のある患者にはワクチンの接種が推奨される。

- ウイルス汚染されたFVIII製剤が投与された患者の間で過去数回にわたってA型肝炎が蔓延した<sup>(3)</sup>。
- 慢性C型肝炎患者がA型肝炎に重複感染した場合、重症(非代償性)肝疾患を引き起こす可能性がある<sup>(4)</sup>。

A型肝炎ワクチンは1歳以上の患児にのみ使用が許可されている。また、A型肝炎が8～10歳未満で発症した場合、症状が出ることは稀である。したがって、英国においては患児が1歳になるまで血漿由来製剤が投与される可能性が低い場合は、患者が1歳の誕生日を迎えるまでは接種を控えることが望まれるとともに、できれば混合(A型・B型肝炎)ワクチンを用いて、A型・B型の両肝炎に対して同時にワクチンを接種することが理想的とされている。

通常の場合はA型肝炎ワクチンに対する反応を検査する必要はないが、血友病医療施設は、患者が抗HAV IgGを有することをすべての患者について一度確実にし、すべての患者にワクチン接種歴があること、そしてワクチンが実際に効果を示していることを確認しておく必要がある。さらに、接種経路が筋肉内接種ではなく皮下接種であることも確認しておく必要がある。

### B型肝炎

欧州の多くの国々では、小児期にB型肝炎ワクチンを一様に接種することが既に推奨されている。英国では今のところこの制度は採用されていないが、血液凝固異常症患者にはすべてワクチンを接種するべきである。血液凝固異常症と診断された場合は、B型肝炎ワクチンはいつでも投与可能である。また、HBs抗原陽性患者の家族に対してもe抗原の有無とは無関係にB型肝炎ワクチンの接種を薦めるべきである。

新生児ではB型肝炎の自然史が異なるため、高リスクの新生児（母親がHBs抗原陽性）にはできるだけ早期にワクチンを接種するようにする。また、一部の新生児ではB型肝炎免疫グロブリンが必要になることもあり、この場合は専門家に助言を求めなければならない。

B型肝炎ワクチンを接種した患者については、そのすべてに対して接種3か月後に抗HBs抗体力価を測定し、ワクチンに対する反応を確認しなければならない。

**抗B型肝炎抗体力価モニタリングとブースター注射：**現在、抗HBs抗体力価のモニタリングおよびB型肝炎ワクチンのブースターの必要性について議論されている。患者にワクチンを接種し、良好な反応（抗HBs抗体力価 > 100 IU/L）が得られた場合、その患者はB型肝炎ウイルスへの曝露に伴って高力価の抗HBs抗体を産生するために急速に増加する記憶B細胞を十分に有していると考えられる。したがって、これらの患者ではブースターの必要性はないと提唱されている。

血液凝固異常症患者で、初回接種後に100 IU/L以上の抗HBs抗体力価が達成された場合、これらの患者には以降5年ごとにB型肝炎ワクチンのブースター接種を行うようにすべきであるが、投与前に抗体力価の再検査を行う必要はない。

一方、良好な反応が得られない患者（力価が10～100 IU/L）には、ブースター投与を単回行い、再度検査を行う。以降も検査およびワクチン接種を行うか否かは、抗HBs抗体力価が100 IU/L以上に達するか否かによって決定する。

**B型肝炎ワクチンに不応性の患者：**一部の研究では男性および喫煙習慣はワクチン接種に対する不良な反応と関連していることが示唆されているが、免疫原性の主な決定因子は年齢と免疫部位である。一方、男性であることと喫煙とは不良反応の原因となることがいくつかの試験で示されている。

B型肝炎ワクチンの単回投与で反応が得られなかった患者（抗HBs抗体力価が10 IU/L未満）については、これらすべての患者に対して、初回接種に用いたものとは異なるワクチン（他の製造業者の製品）を用いて再接種を3回行う。

これら2回の接種コースでも反応がみられない患者には、4回目のブースター投与および再検査を実施することも可能であるが、これ以上のワクチン接種は無意味である。こうした患者には、免疫が得られていない可能性が高いことを伝達し、記録に残すべきである。これらの患者では後に重大なウイルス曝露が起こった場合は、B型肝炎免疫グロブリンの投与が必要になると考えられる。

現時点では未だ認可されていないが、近い将来、プレS抗原を含む新規B型肝炎ワクチンが利用可能になると考えられる。しかし、初回接種および不応性患者に対するこのワクチンの役割については未だ明確にされていない。

## HIV 陽性患者に対するワクチン接種

HIV感染患者に対するワクチン接種は、時にHIVウイルス量の増加やCD4陽性リンパ球数の減少を伴うことが示されている<sup>(5)</sup>。しかし、これらの変化は起こったとしても大きな変化ではないことに加え一過性であり、ほとんどの場合は臨床的に重要ではない。接種後6週間はCD4陽性T細胞数およびHIVウイルス量の測定は避けることが望ましい。

免疫低下患者では他の健常者に比べてワクチンの効果が低く、効果の持続期間も短いと考えられる。一般的に、患者がアンチレトロウイルス薬を服用しているか否かにかかわらず、CD4陽性T細胞数が高いほど反応は良好である。

## 生ワクチン

生ワクチンを投与すると、ワクチン株が無制限に複製して播種性BCG（結核ではない）などの合併症を引き起こす可能性があるため、一般的に禁忌である。また、黄熱ワクチンの場合は脳炎などの有害事象をもたらすこともある。一方、不活化ワクチンおよびサブユニットワクチンはHIV陽性患者においてもリスクはない。現時点で利用可能なワクチンの詳細をTable 1にまとめた。

**麻疹・流行性耳下腺炎・風疹ワクチン：**以前、麻疹・流行性耳下腺炎・風疹（MMR）ワクチンは弱毒生ワクチンであるにもかかわらず、HIV感染患児に

推奨されていた<sup>(6)</sup>。しかし、MMR ワクチンを接種したHIV陽性患者が重症の麻疹肺炎を発症して死亡して以来<sup>(7)</sup>、この推奨事項は改善されることとなった。この死亡報告、そして重症免疫不全患者ではこのワクチンに対する反応が弱いことを考慮して、新しい推奨事項では、対象症例が重症免疫不全患者でない場合に限ってMMR ワクチンの投与が可能であるとされている。なお、重症免疫不全の定義はCD4陽性T細胞数に基づいており、1歳未満の小児では $750 \times 10^6/L$ 未満、1～5歳児では $500 \times 10^6/L$ 未満、6歳以上の小児では $200 \times 10^6/L$ 未満である<sup>(8)</sup>。

**ポリオ：**最も一般的に使用されている経口ポリオワクチン（OPV）は弱毒生ワクチンである。稀にはあるが、ワクチン株が腸内で複製する際に野生型への復帰変異が起こることもあるため、ワクチン未接種の個体が糞便に曝露され、ポリオを発症する可能性もある。したがって、ワクチン未接種者や免疫低下患者は、過去6週以内にOPVを接種した乳児のオムツ交換には関わらないようにすることが理想的である。しかし、これは現実的ではないことに加え、感染リスクも極めて低いことから、丁寧にそして頻繁に手を洗うようにすることが適切であろう。非経口ポリオワクチンの使用も可能である。

HIV陽性患者ではワクチンウイルスの排泄が長期化するに加え、野生型への復帰変異が発生するリスクが高いことから、OPVの使用は避けるべきである。これらの患者では、皮下投与可能なウイルス不活化非経口ワクチンを代用すべきである。

**インフルエンザ：**免疫低下患者におけるインフルエンザウイルスへの感染は時に重大であり、場合によっては致命的結果となり得る。HIV感染患者ではインフルエンザワクチンに対して不十分な免疫応答しか得られないこともあるが、全体的には極めて多数の患者で良好な反応が得られる。インフルエンザワクチンの接種後にHIVの複製が一時的に増大したという報告もあるが、この複製の増加とHIV関連疾患の進展との間に関連は認められていない<sup>(9)</sup>。なお、アンチレトロウイルス療法により血中ウイルス量が検出限界未満となった患者では、このような複製の増加はみられないようである<sup>(10)</sup>。

HIV陽性患者 36,050 例を対象とした多施設縦断

的レビューでは、これらの患者のうちの40%がインフルエンザワクチンの接種を受けたが、ワクチン接種とCD4陽性T細胞数およびHIV RNAレベルとの間に長期的関連は認められず、また、後天性免疫不全症候群(AIDS)への進展や死亡との関連も認められなかった<sup>(11)</sup>。したがって我々は、HIV陽性患者については毎年インフルエンザワクチンの接種を実施することを推奨する。

**肺炎球菌：**HIV感染患者では肺炎球菌感染は一般的である。HIV陰性者と同等のレベルまでとはいかないが、ワクチンの接種により特異的抗体のレベルを上昇させることが可能であることが示されている。米国で行われた後方視的研究では、コーカサス系HIV陽性成人患者では侵襲性肺炎球菌感染症に対するワクチンの接種が有効であるが、アフリカ系米国人患者では有効ではないことが示唆されている<sup>(12)</sup>。一方、最近行われた前方視的無作為化二重盲検プラセボ比較試験では、HIV-1感染ウガンダ人成人患者に23価肺炎球菌多糖体ワクチンを投与した結果、肺炎球菌感染による死亡率に対してワクチンの効果は認められなかったことに加え、ワクチンの接種を受けた患者の方が肺炎球菌肺炎の罹患率が高かった<sup>(13)</sup>。このような相反する研究結果、そしてHIV感染患者に有効であることを示す十分な証拠が得られていないことを考慮すると、現時点では肺炎球菌ワクチンのルーチンの接種は強く推奨できるものではない。

**水痘：**水痘は免疫低下患者にとって重大疾患となり得る。

最近英国において弱毒生ワクチンが認可されたが（米国および日本では広く使用されている）、HIV陽性患者への使用は避けるべきである。

免疫低下患者が水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）感染者に曝露される様々な臨床状況では、VZV高免疫グロブリンを用いた受動免疫が適応となる。以下に該当する者が水痘ウイルスまたは帯状疱疹ウイルスに相当量曝露された場合は、VZV免疫グロブリンを投与すべきである。

- 抗VZV抗体を有していない（VZV IgG陰性）。
- CD4陽性T細胞数が $200 \times 10^6/L$ 未満で、HIV感染による症状が認められ、VZV IgG陰性である。VZV免疫グロブリンを使用する際は、高用量の筋肉

内注射のみを用いる。また、血液凝固異常症患者では、凝固因子製剤あるいはDDAVPで治療した後に筋肉内注射を行うか、静注用ヒト免疫グロブリン0.2 g/kgを投与して同等の抗VZV抗体を得るようにする。なお、VZV免疫グロブリンは静注してはならない(訳者コメント:筋注用のグロブリン製剤を静注してはならないのであり、費用の高い静注用のグロブリンを想定していない。我が国では筋注用の免疫グロブリンは水痘予防には使用されておらず、VZV high titer静注用グロブリンも保険適応がない)。

**黄熱:**黄熱ワクチンは生ワクチンであるため、投与は避けるべきである。しかし、多くの国々では入国時にこのウイルスに対するワクチン接種の証明書が必要とされていることから、これらの患者が海外へ渡航する際には特例証明書を発行するべきである。

## 海外へ渡航する際のワクチン接種

海外旅行者数が年々増加する中、血液凝固異常症患者の海外渡航も増加しており、海外へ渡航する際に必要とされるワクチン接種に関する情報が以前にも増して必要とされている。推奨されるワクチンは渡航先によっても異なることに加え、各国関係機関の推奨事項も国により異なっている。これらの推奨事項の詳細については本稿の主旨から若干外れてしまうため、ここでの詳述は避けさせていただくが、インターネットで最新の情報を入手することが可能である<sup>(14, 15)</sup>。

ワクチンが生ワクチンでない限り、皮下投与が可能である。

ワクチンの防御効果は完全ではなく、その持続期間は製造業者が提示する程度であることを患者に理解してもらうことも重要である。非経口腸チフスワクチン(Typhim Vi)は安全で経口ワクチンよりも信頼でき、血液凝固異常症患者も含めて第一選択のワクチンといえる。また、このワクチンは皮下深部の注射も可能である。経口ワクチンは1つの選択肢ではあるが、HIV感染患者には使用すべきではない。

## 他の利用可能なワクチン

本稿では一般的なワクチンについて主に述べてきた

が、他の稀なワクチンも多数利用可能である。投与経路について、およびHIV陽性者に対しては生ワクチンの使用は避けるべきであることについては既に一般的ワクチンに関する節で述べてきたが、これらの原則は“稀な”ワクチンについても適用されるべきである。これらのワクチンは利用頻度が低いため、使用に当たっては個別の情報・助言を得ることが賢明である。

## 推奨事項のまとめ

- 小児期にルーチンに実施されるワクチン接種については、すべて適切な時期に行うようにする。
- ほとんどのワクチンは皮下投与可能であり、この投与経路は筋肉内注射よりも優れている。
- 血液凝固異常症患者には、すべてA型およびB型肝炎ワクチンを接種するようにする。
- ウイルス不活化処理がなされていない凝固因子製剤による治療を受けたことのある患者については、A型およびB型肝炎ワクチンの接種を行う前に感染の有無を明確にする。
- B型肝炎ワクチンの接種で応答が得られなかった患者に対しては、他の製造業者のワクチンを再投与する。
- HIV陽性患者には毎年インフルエンザワクチンの接種を行うべきであるが、経口ポリオワクチン、経口腸チフスワクチン、BCGおよび黄熱ワクチンの接種は避けるべきである。

## References

- 1 Evans DIK, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990; 300: 1694-5.
- 2 Zuckerman J. The importance of injecting vaccines into muscle. *BMJ* 2000; 321: 1237-8.
- 3 Richardson LC, Evatt BL. Risk of hepatitis A virus infection in persons with haemophilia receiving plasma derived products. *Transfus Med Rev* 2000; 14: 64-73.
- 4 Vento S, Garofano T, Renzini C *et al.* Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-90.
- 5 Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS *et al.* Effect of immunisation with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996; 334: 1222-30.

- 6 American Academy of Pediatrics. Measles. In: Peter GRed Book. *Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th edn.* Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997: 348–50.
- 7 Centre for Disease Control and Prevention. Measles pneumonitis following measles–mumps–rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR, Morbidity and Mortality Weekly Report* 1996; **45**: 603–6.
- 8 American Academy of Pediatrics. Measles immunization in HIV-infected children. American Society of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS. *Pediatrics* 1999; **103**: 1057–60.
- 9 Fuller JD, Craven DE, Steger KA, *et al.* Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA and determinants of antibody response. *Clin Infect Dis* 1999; **28**: 541–7.
- 10 Macias J, Pineda JA, Leal M *et al.* HIV-1 plasma viraemia is not increased in patients receiving highly active antiretroviral therapy after influenza vaccination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; **20**: 46–8.
- 11 Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS, Jones JL, Ward JW. Adult and adolescent spectrum of HIV disease investigators. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV infected persons. *AIDS* 2000; **14**: 2781–5.
- 12 Breiman RF, Keller DW, Phelan MA *et al.* Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for the HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 2633–8.
- 13 French N, Nakiyingi J, Carpenter LM *et al.* 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1 infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet* 2000; **355**: 2106–11.
- 14 NHS Travel Advice. Website:<http://www.doh.gov.uk/traveladvice/tables.htm>.
- 15 Scottish NHS Travel Advice Website:<http://www.fitfortravel.scot.nhs.uk>.