

水痘ワクチンに関するファクトシート
(平成22年7月7日版)

国立感染症研究所

目次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 対象疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染の割合	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ その他(病原体の生態、免疫学等)	
(2) 我が国の疫学状況	6
① 患者数(性年齢階級別、経年変化、地域分布等)	
② 重症者数、死亡者数等	
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	8
① 重症水痘の予防	
② 先天性水痘症候群及び新生児水痘の予防	
(2) 公共経済学的な観点	10
① 入院に伴う医療費の実態	
② 諸外国における水痘ワクチンの費用対効果の検討結果	
③ 日本における費用対効果の解析結果	
④ 公費助成の効果	
(3) 各国の状況	11
① WHO	
② 米国・カナダ	
③ ヨーロッパ	
④ その他の国々	
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) 2の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況	18
① 現在使用されている水痘ワクチンについて	
② わが国の水痘ワクチン接種状況	
③ 免疫増強及び帯状疱疹防止を目的としたワクチン	
(2) ワクチン製剤の特性	21
① 水痘ワクチン製剤の生物学的特性	
② 水痘ワクチン製剤の有効性	
③ 水痘ワクチン製剤の安全性	
④ 免疫の持続性	
⑤ キャッチアップの必要性等	
⑥ 接種スケジュールと多価ワクチンについて(国外のケース)	
⑦ ワクチン接種と帯状疱疹リスクの関連性	
(3) 需要と供給の見込み	36

1. 対象疾患

(1) 対象疾患の特性

① 臨床症状等

水痘は、ヘルペスウイルス科のα亜科に属する水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) の初感染により引き起こされる伝染性疾患である。空気感染、飛沫感染、接触感染により広がり、その潜伏期間は感染から2週間程度 (10~21日) である。自然感染による水痘では発疹の出現する1-2日前から70%程度の患者が発熱し、一部の患者では40℃以上となり、この際に熱性痲疹を合併する場合がある。典型的な症例では、皮疹は紅斑から始まり、水疱を形成し、その後膿疱から最終的に痂皮化して終了する。皮疹出現後4日目までは、次々と皮疹が出現するため、紅丘疹、水疱、膿疱など様々なステージの発疹が混在するのが水痘の特徴である。治療を行わなければその数は増加し、全身の皮疹数として平均的には250~300個となる。皮疹数50個以下は軽症、500個以上は重症に分類され、重症になると入院治療が必要となる場合が多くなる。皮疹は躯幹や顔面に好発するが、日焼けやオムツかぶれなど皮膚炎症部があれば、そこに密集する傾向がある。皮疹は掻痒感を伴う場合が多い。皮疹がすべて痂皮化するのに1週間から10日かかり、痂皮が完全に脱落して水痘が治癒したとされる。家族内二次感染の場合は、接触が濃厚で曝露ウイルス量が多くなるため皮疹数も増加する¹⁾。

水痘に自然感染した水痘ワクチン未接種者 400 人に 1 人以上が入院を要する。日本での入院事例は、小児では肺炎、気管支炎、熱性痲疹、細菌感染症といった合併症によるものが多く、成人では水痘そのものが重症化する²⁾。水痘ワクチン未接種の罹患者 100 万人に 20 人が死亡するとされるが、1~14 歳で 10 万人当たり約 1 例、15~19 歳では 2.7 例、30~49 歳では 25.2 例と成人で重症化する。137 名の健康乳児の自然水痘について重症度スコアを用いて調査した結果では、生後 4 ヶ月以下は比較的軽症、7 ヶ月以上がむしろ重症となり、移行免疫による水痘の軽症化が示唆されている³⁾。合併症として頻度の高いものは、肺炎と A 群溶連菌や黄色ブドウ球菌感染など細菌性二次感染症であり、まれに蜂窩織炎や化膿性リンパ節炎、劇症型 A 群溶連菌感染症などを発症することもある。中枢神経系の合併症としては、水痘罹患 1 万例に 10 人以下だが、第 3~8 病日を中心に急性小脳失調症や髄膜炎/脳炎、横断性脊髄炎などの神経合併症が現れる。その 80%は治癒するが、20%は後遺症が残るか死亡に至る。広範な脳炎は稀で 1 万例に 2.7 人程度とされる⁴⁾。過去には、Reye 症候群を合併するとされてきたが、サリチル酸系製剤の使用と Reye 症候群の関連が疑われ注意喚起が強化されて以降、その頻度は激減している⁵⁾。

水痘はTORCH症候群のひとつとして、妊婦が妊娠初期に感染すると、発生頻度は 2%で胎児・新生児に重篤な障害を起こす可能性が高く (先天性水痘症候群ともいう)、人工妊娠中絶に至る場合もある^{6,7)}。先天性水痘症候群の症状として四肢低形成、癩痕性皮膚炎、眼球異常、精神発達遅滞などがある。妊娠5ヶ月以降で水痘罹患した妊婦の児では、帯状疱疹が早期に発症するとされている。また出産5日前~出産2日後に妊婦が水痘を発症した場合、抗ウイルス薬治療が行われないと新生児は生後5~10日頃水痘を発症し約30%が死亡する。特に、母親に水痘罹患歴のない生後6ヶ月未満の乳児および新生児では、移行免疫による軽症化効果が期待されず、むしろ重症になる危険性がある。

悪性腫瘍 (特に化学療法・放射線療法中の白血病)、ネフローゼ、免疫抑制状態など細胞性免疫機能が低下した者が水痘に感染すると、重篤化する。これらの患児では、ウイルス血症が長期化する。治療を受けなかった悪性腫瘍患児の致死率は 7~17%と報告されている⁸⁾。

② 不顕性感染の割合

不顕性感染は極めて稀と考えられる。例えば、15 家族でワクチン接種歴がなく抗体陰性であった 19 人全員が、発症者と家族構成員の接触から 10-33 日後に水痘を発症した⁹⁾。また、発症児の兄弟に水痘ワクチンもしくはプラセボを接種した各群 13 人では、ワクチン群で 4 人が軽度の水痘を発症したのに対し、プラセボ群のうち 12 人 (92%) までが中程度から重度の水痘を発症した¹⁰⁾。

③ 鑑別を要する他の疾患

天然痘の初期臨床像が水痘と似ていることや天然痘患者を診た経験をもつ医師が減少してきているため、バイオテロ対策の観点から迅速診断が必要となる場合がある。米国 CDC が発表しているバイオテロ対策用フローの中で水痘検査に關与するものを図 1 (次ページ) に示した。水痘の国内発生をワクチンにより可能な限り抑制することにより、鑑別の労力を減少させることができる。

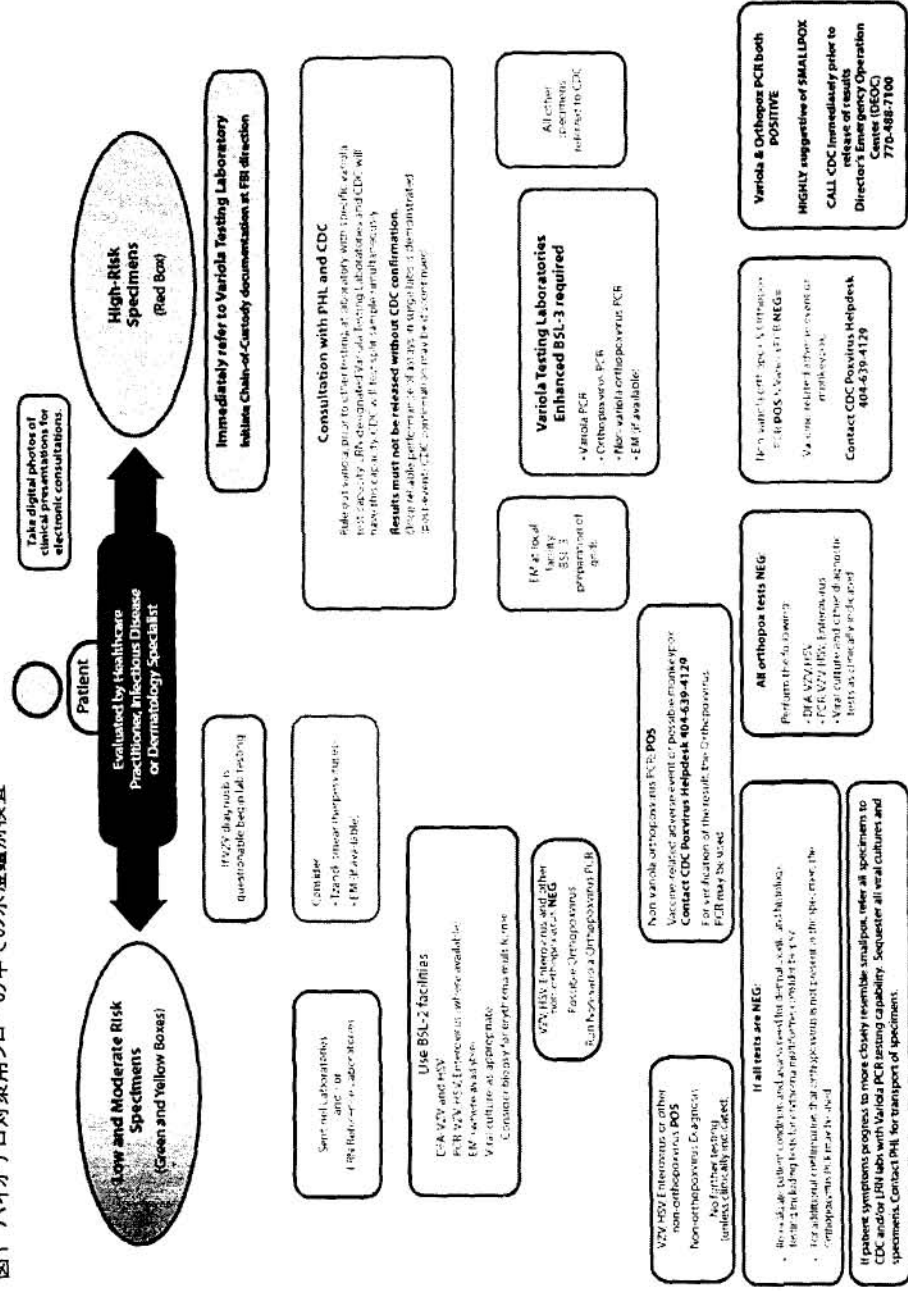
④ 検査法

水痘は発疹の特徴から臨床的に鑑別が容易であるが、軽症の場合 (特にワクチン接種者での水痘発症) や皮膚色が濃く発疹が見逃される場合には、実験室診断が必要になる。また、ハイリスク児では、より早期に診断することで重症に至る前に治療を行うことが可能となる。

ウイルス分離もしくはウイルス DNA の検出が最も直接的な検査・診断法で、通常多数の感染性ウイルスが存在する水疱内容物を用いて行う。ウイルス DNA の検出だけを目的とする場合には、PCR 法・LAMP 法などが迅速検査として便利である。水疱擦過物のスメア (Tzanck smear) 染色標本上で多核巨細胞を検出する方法もあるが、単純ヘルペスウイルス感染との鑑別ができないため、VZV に対するモノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法が薦められる。感度は PCR に比べ落ちるが、迅速である。発疹出現 5 日前ころから 1~2 日後までであれば、PCR 法などを用いて末梢血単核球中にウイルスを検出することも可能である。なお、ワクチン接種後の水痘発症などでワクチン株と野生株を判別するには、PCR-RFLP 法¹¹⁾など各種、LightCycler を用いた Tm 解析法¹²⁾、株特異的プライマーを用いた LAMP 法¹³⁾などが有用である。

血清学的診断には種々の方法が用いられ、感染細胞からウイルス糖蛋白を濃縮し ELISA の抗原とする gpELISA 法を始め、市販の ELISA・EIA キットなどがある。また、感染細胞を用いて細胞膜抗原を検出する蛍光抗体法 FAMA は簡便であり、一定の熟練があれば容易に判定が行える。これ以外にも、免疫粘着赤血球凝集反応法 (IAHA) や中和抗体測定法 (NT) などを用いることができる。IAHA 法は迅速であるが、EIA 法などと比べると感度が低く、また、時として擬陽性結果が出る。急性期と回復期で IgG 抗体の有義な上昇を確認するか、IgM 抗体を検出すること

図1 バイオテロ対策用フローの中での水痘鑑別検査



により診断がなされる。なお、安価で頻用される補体結合反応 (CF) は、感度・特異性に問題があるため、その使用は推奨できない。EIA などの血清学的診断は、コマニシャルラボで対応できる。

VZV 感染歴や VZV に対する細胞性免疫能を評価する方法として、水痘皮内抗原を用いた皮内テストがある。この方法では、市販の「水痘抗原」液を皮内注射し、24～48 時間後に出現する発赤を元に VZV に対する細胞性免疫を評価する。

⑤ 治療法

重症水痘、および重症化が予測される免疫不全者などに対する治療薬としては、抗ヘルペスウイルス薬のアシクロビル (ACV) とバラシクロビル (VACV) が主に投与される (総説として文献 14 など参照)。なお、VACV は ACV のプロドラッグとして肝臓で ACV に変換される。発疹出現から 24 時間以内であれば、ACV の投与効果が大きいことが臨床試験で示されている¹⁵⁻¹⁷⁾。ACV 投与量は、20mg/kg、1日4回、5日間である。VACV で治療する場合は、小児では 25mg/kg/回を 1日3回、成人と体重 40kg 以上の小児では 1,000mg/回を 1日3回経口投与する。重症水痘であれば通常は ACV (5mg/kg/回) を 1日3回点滴静注するが、10mg/kg/回を投与する場合もある。なお、免疫機能が正常な者の水痘の軽症化に ACV などの経口投与が有効ともされるが、軽症まで含めたすべての水痘患者に対してルーチンに投与する必要はないとして、米国小児科学会 (AAP) 感染症部会をはじめ米国及び英国でのガイドラインは、抗ウイルス薬投与対象を明確に限定したものとなっている^{4,18)}。その理由のひとつとして、ACV の副作用は少なく耐性ウイルスの出現頻度も低いものの、耐性株が一度出現した場合に使用できる薬剤が毒性の強いフォスカルネットなどに限られているため、不必要かつ広範な ACV 使用は避けたいという背景がある。なお、ワクチン接種した後に免疫抑制のため帯状疱疹を発症した患児で、水痘ワクチン株が ACV 耐性となった症例も確認されている¹⁹⁾。

我が国においても、健康小児に対するアシクロビル、バラシクロビルの臨床効果は文献的にも経験的にも確認されており^{20,21)}、水痘ワクチンの定期接種が行われていないという現状から、保育園児や幼稚園児を中心とした幼少児の水痘患者が毎年多数発生しており、両薬剤はかなりの数で使用されているのが実態である。特に就労中の母親からの重症化への懸念と出席停止日数の短縮への意識は大変強く、抗ヘルペスウイルス薬使用への希望と期待は非常に高いといえる。

⑥ 予防法 (ワクチン以外も含め)

水痘の積極的な予防法の主体は水痘ワクチンであることは、後述のように米国における universal immunization などの結果からみて明らかである。さらに、水痘は結核と並び空気感染をする典型的な感染症として院内感染の最たるものであるため、水痘既往歴がない及び抗体保有がない医療関係者に対するワクチン接種がその対策のひとつとしても必須である。

水痘はヒト-ヒト感染によるため、コミュニティとしての予防策には未感染者と感染者との時間的・空間的な接触を断つことが重要であり、院内での感染拡大を避けるために感染患者を他の患者から離れた個室などに移動することや職員の休職、教育機関での感染拡大を避けるため学校保健安全法第 2 種感染症として、校長が「出席を停止」させることができる。

水痘のアウトブレイクが見られる施設や家族内での曝露後の発症予防としては、

感染後3日以内であればワクチン接種が発症防止及び症状の軽症化に効果がある。これは、皮下注射でワクチンウイルスを投与するため、野生株に比べ免疫誘導が早く、発症5日前ごろからの第2次ウイルス血症をワクチンによる免疫誘導により、抑制できるためと考えられている。しかしながら、アウトブレイクが継続している場合には、いつ感染が起こったかが分からない場合も多く、このような場合の曝露後予防には、抗ヘルペスウイルス薬であるACVや日本での販売はないが水痘・帯状疱疹免疫グロブリン(Varicella zoster immune globulin: VZIG)も使われる。ACVを用いる場合には、潜伏期間後半(感染から8-14日目まで)に40mg/kg/dayで投与する。この場合、予防投与終了2ヶ月後ぐらいにVZV特異的抗体価を測定し、獲得免疫を確認し、必要に応じて水痘ワクチン接種を行うようにしたほうがよい。VZIGの適用については米国ガイドラインを参考にすることができる²⁴⁾。なお、ハイリスク児の治療にはVZIGが欠かせないため、日本での認可と供給を求める意見も多い。

⑦ その他(病原体の生態、免疫学等)

VZVは宿主特異性が高く、チンパンジーなど一部類人猿への人為的な感染を除いては、ヒトのみに感染する。VZVは、通常気道粘膜から侵入し、鼻咽頭の侵入部位と所属リンパ節にて増殖した後、感染後4~6日で第1次ウイルス血症を起こす。これによりウイルスは他の器官、肝臓、脾臓などに広がり、そこで増殖した後、第2次ウイルス血症を起こし、全身に広がり、皮膚に水疱を形成する。初感染(水痘)後、VZVは水疱部位の知覚神経末梢から求心性に脊髄後根神経節に侵入し、終生継続する潜伏感染を成立させる。そして、VZVに対する細胞性免疫が低下すると、再活性化され、炎症を伴いながら知覚神経から遠心性に皮膚へ到達し、帯状疱疹を発症させる。帯状疱疹は、痛みを伴い局在性かつ片側性に知覚神経の神経支配領域に出現する帯状の水疱疹が特徴であるが、全身性播種性に広がる場合もある。発疹は数日から数週間続く。帯状疱疹は、どの年齢でも起こるが、50歳以上になり細胞性免疫が低下すると発症しやすくなる。また悪性腫瘍、臓器移植、膠原病など免疫不全や免疫異常を来す疾患で頻発する。10年間の累計での人口1000人当り患者数は4.15という宮崎県での結果²⁵⁾などからみても、その頻度は大きい。合併症としては、発疹消失後に長期にわたり神経痛が残ることで、その出現率と年齢には相関がある。なお、帯状疱疹からの水痘2次感染は、水痘からの水痘2次感染に比して稀である。

(2) わが国の疫学状況

① 患者数(年齢階級別、経年変化、地域分布等)

水痘は、感染症法に基づく5類感染症であり、その疫学状況は、全数把握ではなく、感染症発生動向調査の小児科定点により把握されている。ワクチン導入後も全国約3000箇所の小児科定点からだけでも毎年25万人前後の患者が報告されており(図2、図3)、わが国全体として見た場合には、この数倍に当たる約100万人の患者発生が推定されている。

VZVは感染力が非常に高く、90%以上の人が10歳までに発症する。過去の報告では発症年齢のピークは4~5歳とされてきたが、最近では働く母親の増加に伴う乳児期からの保育所などでの集団生活機会の増加により発症の低年齢化の傾向が見られる²⁶⁾。流行状況は毎年同様で、冬場に最も流行し、夏場に減少する傾向が全体としてはある。地域別にみると、北海道・東北・北陸では2峰性の流行パター

ンを示すのに対し、関東以南の地域においては、ピークがはっきりしないかあるいは1峰性の流行パターンを示した。九州・沖縄では1峰性でかつ患者が多い時期と少ない時期の報告数の差が他の地域に比して大きい²⁵⁾。

図2: 発生動向調査の年次及び季節変化(感染症発生動向調査)

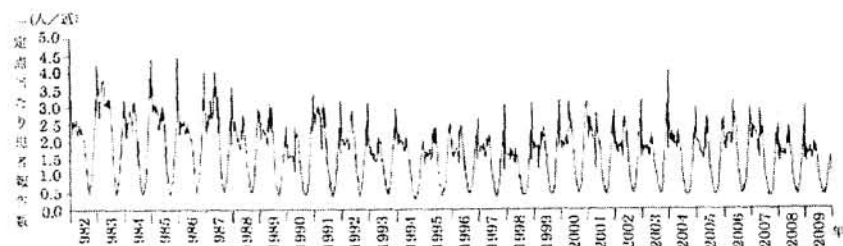
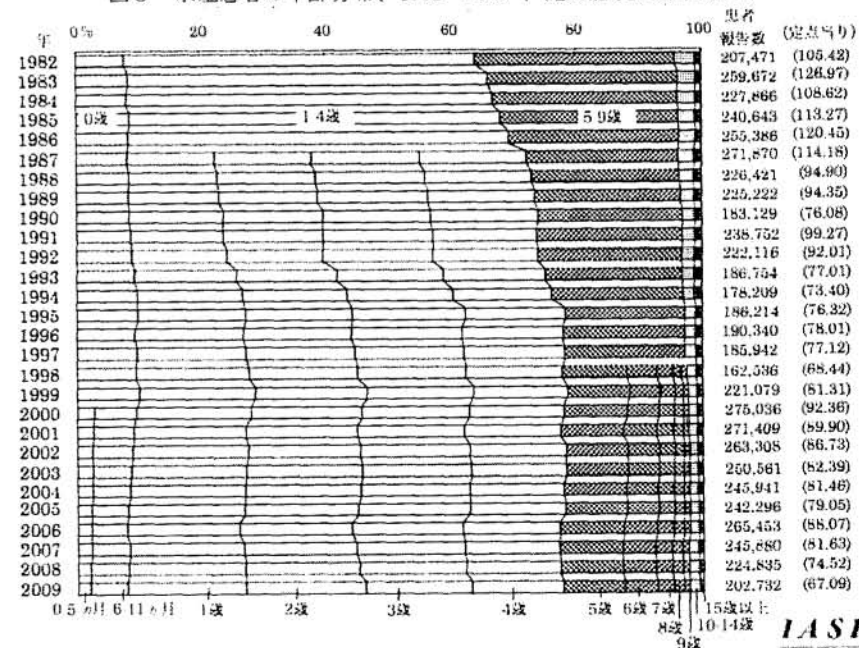


図3 水痘患者の年齢分布、1982~2009年(感染症発生動向調査)



② 重症者数、死亡者数等

厚生科学研究補助金新興・再興感染症研究事業岡部班による全国調査中間報告によれば、回収率41%の時点で、重症化により入院を必要とする者は、平成16年度単年度を例にとると1年間で1,655人、死亡者は7人把握されており、重症化