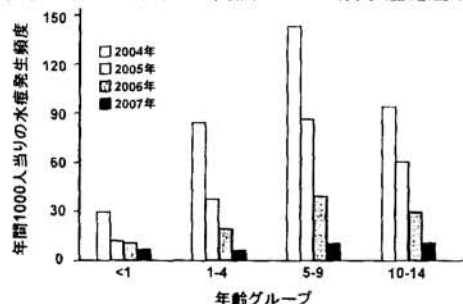


イタリアの水痘発症は、年間15歳以下の小児10万人当たり5300人と推定されている。2001年に水痘ワクチンが認可され、2003年からシチリア地域では定期接種化となり、15ヶ月時点でMMRワクチンとMerckの水痘ワクチンVARIVAXが同時接種されている。また、12歳までのキャッチアップ接種が設定されている。

イタリアでは、ワクチン接種を主にワクチン接種センター(VC)が行うが、386あるシチリアのVCから接種状況が地区健康局に報告される。2003年から2007年に225,642人が接種をうけた。2007年における接種率は、2005年出生児で87.5%、キャッチアップ対象の1995-96年出生の児童で90.2%まで増加している。一方、水痘発症の頻度については、844の小児科定点(それぞれ800-1000人の小児をカバー)のうち30を選んで解析が行なわれ、2004年に年間1000人当たり95.7例あった水痘発症が、2007年には9.0例まで激減している⁵⁵⁾(図6)。水痘発症のピークが5-9歳であったところに、15ヶ月でのワクチン接種を実施していることが激減に繋がったと考察されている。

図6 イタリア・シチリアの年齢グループ別水痘発症率の変化



④ その他の国々

ウルグアイでは、1999年にワクチンが接種スケジュールに組み込まれ、2004年には接種率が94%に達している。この国では、GSK社の水痘ワクチン(Varilrix)が主に流通している。1997年から2005年の公的な中核病院での入院患者情報及び2つの民間保険団体による健康サーベイランス情報を解析した結果、ワクチン導入後15歳以下の罹患者数及び水痘に伴う入院患者数が80%程度減少していた⁵⁶⁾。

サウジアラビアでは、2003年の厚生省疾病統計で70,884人(10万人当たり322例)が水痘に罹患しているとしている。リヤドの病院での2001年から2003年に行われた調査から、水痘患者3802人中78人が入院が必要で、50人が合併症を伴い、死亡者数は2例であった。成人水痘は、全体の22%であった。この調査をもとに、国レベルでの水痘の疫学状況は、年間入院数1973人、合併症1467人、死亡者50人の規模であると報告されている⁵⁷⁾。アラブ首長国連邦では、水痘は全例報告疾病である。人口475,000人のオアシス都

市Al-Ain市の2000-04年の統計では年間罹患率10万人当たり373-790例で、同市の病院単位のサーベイランスと医療記録から、入院数・合併症が算出され、欧米と一致した頻度となっている⁵⁸⁾。イスラエルも同様な疾病頻度である⁵⁹⁾。

韓国では、1988年より水痘ワクチンの使用が始まり、1993年までは輸入によっていた。国民健康保険の情報に基づき、2003-08年の期間で見ると18-25万人の水痘罹患が推定されており、年出生数の40-50%程度となっている。2005年には水痘ワクチンが定期接種に組み込まれ、category IIの指定感染症となり、2007年には接種率も80%程度となっている。67人の乳幼児を対象とした小規模な調査ではワクチン接種後の抗体陽転率がFAMA法では83.6%であったが、ELISA法では41.8%にすぎず、接種後の抗体価があまり上昇していない⁶⁰⁾。韓国では複数の製剤が流通しており特定の製剤によるかどうかは現在検討されている。

台湾では、国民健康保険制度が1995年に設立されて以降95%以上の病院の治療など医療費に関するデータが蓄積されている。2004年に全国での無料接種が実施されるまでは、台北など特定地域のみで無料接種が実施され、有料地域と比べ2倍程度水痘罹患率に差があった。2000年から2005年に707,627人の水痘患者が登録されており、このデータの解析から、4-5歳が発症のピークで、年間の水痘罹患患者頻度は人口1000人に60人程度、入院は罹患患者1000人に60人程度であった⁶¹⁾。

オーストラリアでは、病院でのサーベイランスや薬局での処方箋情報の解析から、年間出生数に相当する24万人の水痘罹患があると推定されており、入院記録データベースから水痘罹患患者10万人当たり5.5例の入院者があったとされる。また、積極的なサーベイランス調査により、10万出生児当り先天感染が0.8例、新生児水痘が5.8例となっている。水痘ワクチンは推奨されていたが2005年までは接種率は16-48%にとどまっていた⁶²⁾。2005年11月に公費助成が開始され、2007年には接種率は78.4%まで上昇した(www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3302c.htm)。

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

① 現在使用されている水痘ワクチンについて

世界で唯一、ワクチン生産用として評価が定まり、わが国のみならず欧米でもワクチン生産用に用いられている水痘に対するワクチンは弱毒生ワクチン（岡株）である。このワクチンは、岡という名前の水痘患児の水疱液からヒト胎児細胞により分離されたウイルス株を、34℃でヒト胎児肺細胞 11代、モルモット胎児細胞 12代継代後、ヒト2倍体細胞のWI-38に3代、MRC-5に2代継代したものをマスターシードとしている⁴¹⁾。この弱毒生水痘ワクチン（岡株）は、シードロット管理が採用された日本最初のワクチンである。わが国では阪大微生物病研究会（微研会）が製造し、田辺三菱製薬から発売されている。開発当初は有効な抗ウイルス薬がなく、1987年に認可された時点では、水痘が致命的となる白血病などの免疫不全のハイリスク患児で生後12ヶ月の感染及び重症化の防止を主目的にしていた。その後、健康小児も接種対象に加えられ、2004年には、免疫能が低下した高齢者を接種対象にして細胞性免疫の増強にも適用可能とされた。

乾燥弱毒生ワクチンの製剤としての製造は、弱毒ウイルス岡株を感染させたヒト2倍体細胞を超音波処理し、その遠心上清をワクチン原液としている。これを、小分けしたものを凍結乾燥したものである。ワクチンには接種0.5ml当り1,000PFU以上の感染性ウイルス粒子が含まれている。凍結乾燥によりウイルス力価の低下を防いでいるが、もともとVZVは熱に極めて弱く、コールドチェーンをきっちりしたとしても製造から接種するまでの間にウイルス力価が減少する可能性も考慮し、実際には少なくとも1万PFUのウイルスが含まれている。市販ワクチンの我国における流通実態とワクチン力価の流通ルートにおける安定性に問題ないことはすでに検証されている⁴²⁾。

なお、後述のように、ゼラチンフリーワクチンが1999年5月に認可され、ゼラチンおよびゼラチン加水分解物はロットVZ-11から除去されている。

② わが国の水痘ワクチン接種状況

現在、わが国では水痘ワクチンの接種対象として、生後12カ月以上の水痘既往歴のない者をはじめ、ハイリスク群患者やその家族、医療関係者などを挙げている。当初は、ハイリスク群患者を対象としたが、現在の対象はほとんどが健康小児である。わが国での水痘ワクチン接種率は低かったが、徐々に向上し、微研会の調査によれば、地域差はあるものの30%~40%程度までになってきている（図7）。

地域の保健福祉及び教育関係者の協力を得て国立感染症研究所感染症情報センター・NPO法人大阪新興再興感染症対策協議会が平成17年度に行った保育園・幼稚園・小学校の児童保護者に対する全国アンケート調査（約2万通の回答）の結果でも、水痘ワクチンの接種率は極めて低く、小学校入学までに接種を行っているのは20%程度であり、各施設で毎年流行が繰り返されていることが明らかになっている⁴³⁾（図8）。

図7 2005年度及び2006年度の水痘ワクチン接種率

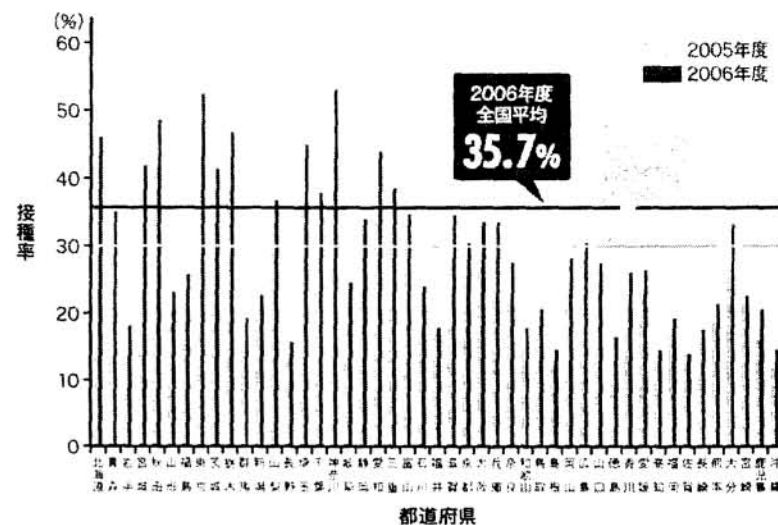
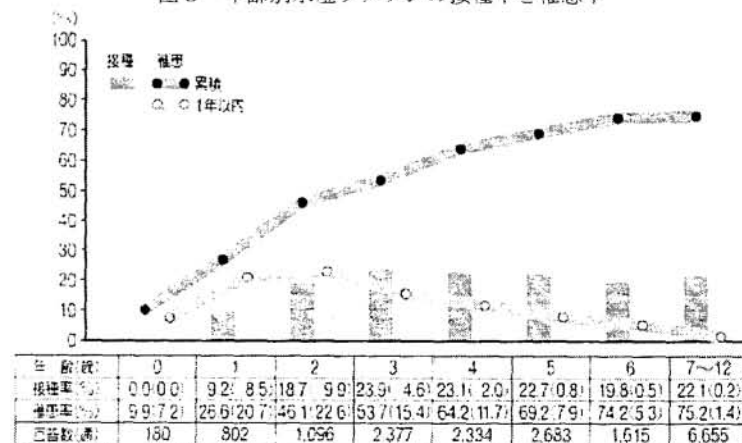


図8 年齢別水痘ワクチンの接種率と罹患率



注1) 内は1年以内の接種・罹患率

③ 免疫増強及び帯状疱疹防止を目的としたワクチン

成人・高齢者では、細胞性免疫が低下した場合などに、潜伏感染しているVZVが帯状疱疹を発症させる危険性がある。水痘ワクチンが、VZVに対する細胞性免疫の低下防止に用いることができるかが臨床的研究により検討されている。例えば、50歳以上の127人を対象に微研会製の水痘ワクチンを接種し、皮内抗原に対する反応による細胞性免疫の評価、LAHA法及びgpELISA法による抗体価測定を行ったところ、当初、免疫能の低下に伴い抗体陽性ではあるが皮内反応が陰性となっていた42人について、ワクチン接種6週後に38人(90.5%)に陽転が認められた。また、当初、皮内反応が陰性もしくは弱陽性だった67人について解析しても、皮内反応の有意な増加や抗体価の2倍以上の上昇が見られ、ワクチン接種により免疫能が増強される結果が得られている⁶⁶⁾(表4)。従って、水痘ワクチンは、成人・高齢者の細胞性免疫の強化に有効であり、これが帯状疱疹後神経痛の予防につながる事が期待される。

表4 成人・高齢者に対する水痘ワクチンの免疫増強効果

水痘皮内抗原テスト	年齢	人数	水痘抗原皮内反応 (平均長径mm)		抗体価			
			接種前	接種後	IAHA法		gpELISA法	
					接種前	接種後	接種前	接種後
陰性及び弱陽性	50-59	26	3.3	15.3	35.2	62.8	3474	9872
	60-69	20	3.5	12.4	39.4	64.0	4365	8710
	70-79	21	3.1	8.6	27.2	39.9	3331	6036
中程度及び強陽性	56-59	18	16.3	19.3	29.9	97.0	4897	9120

米国では、メルク社が水痘ワクチンと同じ岡株を用いて、ウイルス力価が同社の水痘ワクチンVARIVAXの約10倍を含む帯状疱疹ワクチンを開発した。この帯状疱疹ワクチンのウイルス力価は、微研会製の水痘ワクチンと大差はない。メルク社製帯状疱疹ワクチンによる帯状疱疹予防効果は、約4万名を対象とした大規模な無作為化二重盲検プラセボ対照試験により明らかにされている⁶⁷⁾。この臨床試験では、60歳以上を対象に、ワクチン接種後の帯状疱疹、疱疹後神経痛の発生に対する効果を平均3.12年追跡し、帯状疱疹発症頻度としてワクチン群がプラセボ群に比して51.3%減少、疱疹後神経痛も66.5%減少、重症度も61.3%減少したとしている。この結果を受けて、米国FDAは、メルク社製帯状疱疹ワクチンを2006年に認可した。わが国でも、2004年に微研会製水痘ワクチンを免疫増強に適用可能とした。

水痘ワクチンを用いた帯状疱疹の発症抑制を検証する前提となる帯状疱疹と細胞性免疫の関係を明らかにするために、現在、小豆島で大規模な臨床的な検討が行われている。2009年12月までに1万2522人の登録者数で、臨床診断で58人の帯状疱疹発症者を確認し、年間発症率は米国とほぼ同じ1.1%であることが推定されている⁶⁸⁾。

生ワクチンを造血幹細胞移植などの患者に適用することはできないため、GSK社は、生ワクチンではない帯状疱疹ワクチン GSK 1437173Aを開発し、ヨーロッパにおいて第2相臨床試験(NCT00920218)を行っている。

VZVはもともと細胞フリーのウイルス粒子が回収しづらく、ウイルス調製液中の粒子数は、感染性を有する粒子の1万倍以上存在する。水痘ワクチン製剤でも、ウイルス粒子数をゲノムDNAのコピー数で算出して、感染性粒子数と比較すると10⁷倍以上存在する。このため、現在使用されている生ワクチンを熱不活化して、移植患者に接種する試みも行われている⁷⁰⁾。

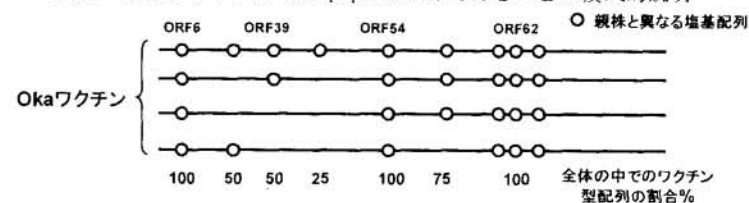
(2) ワクチン製剤の特性

① 水痘ワクチン製剤の生物学的特性

弱毒水痘ワクチン岡株は親株や野生株と比して、若干の温度感受性とモルモット胎児細胞での15-20倍程度高い増殖力等の性質を有する⁷¹⁾。また、ヒト皮膚片を移植したSCID-huマウスモデルで、ワクチン株は皮膚組織での増殖性が低下していることが明らかとなっている⁷²⁾。自然感染の場合、発疹出現前後数日間は高率に血液中の単核球中から水痘ウイルスが分離されるが、水痘ワクチン(岡株)接種者では、発疹が現れないのみならず単核球中からウイルスは検出されない⁷³⁾。これは、ワクチンウイルスは局所のリンパ節で増殖し、第1次ウイルス血症は起こるが、肝臓、脾臓での増殖はほとんどなく、第2次ウイルス血症は起こらないためと推測されている。

遺伝子レベルでは、岡ワクチン株とその親株の間には全ゲノム中に42塩基配列置換、内アミノ酸置換が20ある⁷⁴⁾。こうした置換部位の一部では、完全に単一の塩基配列を有しておらずワクチン型と親株型の両配列が存在する。特定部位を含むDNA断片のクローニングなどから、水痘ワクチンは、ワクチンに特有な配列を有しつつも一部は親株の配列であるようないくつかの株が混合したmixed population(図9に模式的に表現した)であることがわかっている。このため、適切な製造条件が遵守されないと、このmix population内の構成要素の比率が変化し、結果として臨床試験と同じ安全性・有効性が確保できない可能性がある。しかしながら、製剤の承認からこの約25年間に日本で流通したワクチン製剤の遺伝子的構成に変化はなく、シードロットシステムが適正に運用されていることが確認されている⁷⁵⁾。

図9 水痘ワクチンがmix populationであることの模式的説明



② 水痘ワクチン製剤の有効性

(ア) 水痘ワクチンの有効率については多くの報告があるが、軽症まで含めると80~85%、中等度及び重症者でみると95-100%となっている⁷⁶⁾。わが国でのワクチン市販後の2,000人を越える調査成績では、抗体陽転率は健康小児で約92%と良好で、ハイリスク群患者でも良好な抗体反応が認められている。尾崎らの結果⁷⁷⁾では、抗体陽性率は93.6%であるが、11歳以上の陽転率が75%程度まで下がっている(表5)。

米国での1回接種者のワクチン有効率に関する17論文を整理してみると、軽症まで含むすべての水痘罹患でみると平均84.5%(44-100%)、重症のみを見ると100%であったと報告されている^{78,79)}。

表5 接種時年齢別ワクチンによる陽転率

年齢	陽転%	陽転者数/対象数	平均IAHA抗体価(log2)
1	96.0	312/325	4.04
2	94.3	216/229	4.04
3	92.2	142/154	3.88
4	96.6	56/58	3.96
5	73.3	22/30	3.86
6	95.2	21/22	3.62
7-8	93.8	15/16	4.23
9-10	90.0	9/10	2.44
11-12	77.8	7/9	3.43
≥13	71.4	5/7	3.00
Total	93.6	805/860	3.97

(イ) 保育園・学校施設などでの水痘のアウトブレイクの解析などから、ワクチンの有効率の解析がなされてきた。例えば、金沢市では認可保育所での感染症流行把握事業を実施しており、2003年10月~12月の3カ月間に水痘のアウトブレイクを把握し、その終息後全園児の半数以上が水痘に罹患した2つの保育所の保護者を対象に罹患状況、ワクチン接種状況等のアンケート調査が行われ、250名の子どもについて回答が得られた。ワクチン接種19名中今回のアウトブレイク時に発症した者が3名で、罹患率15.7%であったのに対し、未接種231名中220名、罹患率95.2%であった。従って、有効率は83%であった。この集団発生で園児1名が罹患した場合の欠席日数(祝日は含まない)は平均5.93日で、約6割の家庭で母親が看護のために仕事を休んでいた。大阪府堺市での同様な保育施設での調査では、ワクチン接種者が全体の13.4%にしかすぎないこと、その年度の罹患率をみるとワクチン接種者962名中238名が罹患したのに対して、未接種者6197名中3922名の罹患から、ワクチンの有効率は61%であった⁸⁰⁾。また、平成3年から7年に水痘ワクチンを接種した2657例について、10年に及ぶ追跡調査がされ、回収された704通の調査結果

を平成15年にまとめた結果では、80.2%に当たる水痘罹患の無かった565人のうち、50.1%に水痘罹患患者との接触があった。一方、19.2%にあたる135人が水痘に罹患し、その半数近くが保育・教育施設での罹患患者との接触によるものであった⁸¹⁾。

(ウ) こうしたワクチン接種者における水痘(breakthrough水痘と以下記載)罹患は問題であるが、breakthrough水痘の特徴は、発疹数が少ない、水疱形成にまで至らない、発熱を伴わない、痒みが少ない、経過が短い、などで軽症水痘であり、重症化防止という点では水痘ワクチンはほぼ100%の有効性がある^{82,83)}。三重県で2000-2005年に報告されたbreakthrough水痘患者256例について、その症状を検討したところ、半分以上の症例が軽症であることが明らかになっている⁸⁴⁾(表6)。

表6 三重県でのbreakthrough水痘の臨床症状

罹患時年齢	水痘罹患時の症状				合計	(%)
	極軽症	軽症	普通	不明		
1歳		6	1	6	13	(5.1)
2歳	2	15	2	21	40	(15.6)
3歳	1	31	1	18	51	(19.9)
4歳	4	25	1	20	50	(19.5)
5歳	6	13	2	16	37	(14.5)
6-9歳	3	20	3	22	48	(18.8)
10歳以上		2	1	6	9	(3.5)
不明		2		6	8	(3.1)
合計	16	114	11	115	256	(100)
(%)	(6.3)	(44.5)	(4.3)	(44.9)		

(エ) しかしながら、breakthrough水痘は、発疹数が少ないこともあり程度は低いものの依然として次の水痘の感染源となることが知られており、水痘のアウトブレイクを防止するという公衆衛生学的観点からは問題である⁷⁹⁾。

(オ) Breakthrough水痘の発生リスクについては、ワクチンの接種年齢、ワクチン接種後の経過年数、喘息歴などが各報告で挙げられているが、各報告で統一的な結果が見られるわけではない。例えば、14ないし15ヶ月以前の年齢で接種した場合にbreakthrough水痘の頻度が高いとされたが^{85,86)}、差はないとする報告も出てきている⁸⁷⁾。また、免疫が10年程度の長期間で時間とともに低下するwaningが原因であるとする報告と無いとする報告の両方がある⁸⁸⁾。こうした中で、ひとつの要因としてbreakthrough水痘の発生とワクチン接種6週後のVZVに対する抗体価との負の相関が、米国(図10)及び日本(表7)の研究でそれぞれ指摘されている^{89,90)}。