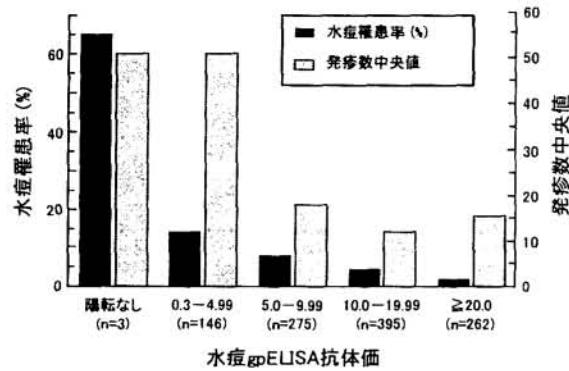


図10 ワクチン接種後の抗体価と水痘罹患率及びその平均発疹数



現時点では、ワクチン接種後の breakthrough 水痘を起こさない感染防御の指標（例えば ELISA で言えば cut-off に相当するもの）が、血清学的方法においては明確ではなく、接種の有効性を breakthrough 水痘が発生するよりも早期に予測できるような方法論の開発が液性免疫・細胞性免疫両面から必要とされている<sup>21)</sup>。

表7 ワクチン接種4-6週後の抗体価と breakthrough 水痘罹患率

接種後抗体価	罹患なし	水痘	带状疱疹	合計	水痘罹患率 (%)
<2	22	10	0	32	31.3
2	5	2	0	7	28.6
4	36	20	0	56	35.7
8	95	34	1	130	26.2
16	128	37	1	166	22.3
32	119	22	1	142	15.5
64	62	3	0	65	4.6
128	14	1	0	15	6.7
256	1	0	0	1	0.0
>256	5	1	0	6	16.7
合計	487	130	3	620	21.0

\*1名是水痘罹患後に带状疱疹にも罹患

### ③ 水痘ワクチン製剤の安全性

#### (ア) 接種そのものにおける安全性

ワクチン接種による重篤な副反応を合併することは殆どない。1986年から1992年にかけて行われた徹研会による市販後調査結果では、健康児など8429人を対象として詳細な観察が行われ、544人(6.9%)に軽微な発熱(37.5℃以上)・発疹及び局所の発赤・腫脹が認められたが、発疹数

500以上で39.5℃以上の発熱などの重篤な副反応は無かった(表8)。副反応の内訳を表9に示す。その他に、じんましんなどの過敏反応が見られた。なお、この市販後調査結果は、MMRワクチンの副反応が社会問題となった1989年を挟んでいるため、前半の4年と後半の2年で副反応発生頻度が異なり、数量的客観的に判定できる発熱や発疹では発生頻度には差がないが、主観的な要因が入り込む余地のある局所での副反応は、後半2年で有意に増加している(表10)。

表8 市販後調査結果

	副反応発生頻度				有意差
	健康人	ハイリスク児	基礎疾患児	合計	
接種対象者別	6.9% (544/7923)	4.3% (2/46)	7.4% (34/460)	6.9% (580/8429)	3群の間には有意差なし (P>0.05)
性別	男	6.6% (255/3842)	3.8% (1/26)	7.8% (21/268)	いずれも有意差なし (P>0.05)
	女	7.1% (289/4081)	5.0% (1/20)	6.8% (13/192)	
年齢別	0~5	7.0% (477/6810)	5.6% (2/36)	7.2% (30/418)	健康人は6~10歳と21歳以上群との間に有意差あり (P<0.01) ハイリスク児は有意差なし (P>0.05) 基礎疾患児は0~5と21歳以上群、11~20と21歳以上群との間に有意差あり (P<0.05) P=0.01では各群に有意差なし (P>0.01) 合計では6~10歳と21歳以上群との間に有意差あり (P<0.05) P=0.01では各群に有意差なし (P>0.01)
	6~10	4.9% (29/593)	0% (0/8)	9.7% (3/31)	
	11~20	6.7% (16/238)	0% (0/2)	12.5% (1/8)	
	21~	10.0% (22/220)	-	0% (0/1)	
	不明	0% (0/62)	-	0% (0/2)	

表9 市販後調査で発生した副反応の内訳

	健康人	ハイリスク児	基礎疾患児	合計
発熱	2.8% (220/7923)	2.2% (1/46)	3.5% (16/460)	2.8% (237/8429)
発疹	1.7% (134/7923)	4.3% (2/46)	3.5% (16/460)	1.8% (152/8429)
接種部位発赤・腫脹	3.2% (256/7923)	0% (0/46)	0.9% (4/460)	3.1% (260/8429)
その他 (口内炎・リンパ節腫大)	0.03% (2/7923)			0.02% (2/8429)

表 1 0 局所の副反応判定における限界

		前半	後半	有意差
副反応症例率		4.7% (191/4074)	8.9% (389/4355)	あり
内訳	発熱	2.7% (109/4074)	2.9% (128/4355)	なし
	発疹	1.9% (78/4074)	1.7% (74/4355)	なし
	局所発赤・腫脹	0.7% (28/4074)	5.3% (232/4355)	あり

水痘ワクチンを接種した 973 人の健康人に行った尾崎らの調査では、接種後 2 日以内の発熱 (37.5°C 以上) 3.0%、接種部位での発疹・水疱 5.4%、それ以外の部位での発疹・水疱 2.4%、7-20 日で発熱 10.6%、接種部位での発疹・水疱 0.1%、それ以外の部位での発疹・水疱 4.8%と報告している<sup>70)</sup>。

ハイリスク患者に接種した場合には、接種 14-30 日後に発熱・発疹が出現することがあるが、こうしたハイリスク患者が野生株に自然感染した場合に比べ、頻度も低く、症状も軽症である。1994 年ごろからワクチン接種に伴う重篤なアレルギー反応やアナフィラキシーとワクチンに含まれるゼラチンとの因果関係が判明し<sup>71)</sup>、1999 年にゼラチンフリーの水痘ワクチンが認可され使用されるようになると、ワクチン接種に伴う副反応が激減した。即ち、1994-1999 年に約 140 万ドーズ接種で重篤なアナフィラキシー 30 例、じんましんなどの非特異的副反応 148 例であったものが、ゼラチンフリーとなった 2000-2005 年では、約 130 万ドーズで重篤例なし、非特異的副反応 5 例となっている。ゼラチンフリーとそれ以前のワクチン製剤を比較して、ワクチン接種後の平均抗体価及び抗体陽性率に変化がないこと、ゼラチンフリー製剤の接種 3 日以内の局所反応や皮疹出現頻度も有意に低いことも証明されている<sup>72)</sup>。2000 年以降、健康児へのワクチン接種で重篤な副反応は発生していない。

定期接種を行う米国では、市販後 10 年間に当る 1995-2005 年に 47,733,950 ドーズが流通し、ワクチン副反応報告システム (VAERS) に 25,306 人に副反応があったとして報告された。そのうち重大事象は 1276 件であった<sup>73)</sup>。なお、1995 年市販直後に 10 万ドーズ当り 5.8 報告があったが、2005 年には 1.4 まで報告数は減少しているが、Weber 効果と呼ばれる新商品への報告熱意により市販直後に極めて軽微な副反応も報告された可能性が高く、こうしたサーベイランスシステムの限界のひとつと著者らは考察している。また、主に MMR とであるが他のワクチンと同時に接種したものが 10,526 件を占めており、他のワクチンとの同時接種でのほうが重大事象も 798 件で単独に比べ、高率であった。表 1 1 に主な副反応を示した。10 年全体での死亡数は 60 人で、先天異常などを除きワクチン接種との因果関係が明確であったのは 1 件のみであった。この症例では NK 細胞の機能が欠損していた。

表 1 1 市販後 10 年間で米国 VAERS に報告された副反応

	報告数(重篤)	水痘単独	10万人当り
発疹	8,262 (197)	5,288	17.3
発熱	5,451 (464)	2,474	11.4
局所反応	3,291 (76)	1,235	6.9
じんましん	1,047 (44)	375	2.2
帯状疱疹	981 (52)	696	2.1
けいれん	852 (313)	155	1.8
嘔吐・吐き気	763 (152)	341	1.6
咽頭炎	516 (59)	306	1.1

メルク社が行った市販後調査では、5570 万ドーズ販売に対して、3192 人がワクチン接種後 42 日以内に水痘を発症した<sup>74)</sup>。このうちの 130 例を解析し、79 例に VZV が同定され、さらにワクチン株によるものは 37 例であった。従って、ワクチン接種後 42 日以内にワクチン株によって水痘を発症した人数は、5570 万ドーズに対して 1000 人程度と推定される。

米国メルク社製の水痘ワクチン VARIVAX は、接種 42 日までの発熱 (39°C 以上) 14.7%、接種部位での発疹 3.4%、それ以外の部位での発疹 3.8%、局所の発赤・腫脹など 19.3%と添付文書に記載されているように、日本で製造されている微研会のワクチンに比して、軽微ではあるが副反応の頻度が高い<sup>81)</sup>。なお、この差は VARIVAX の 1 ドーズに含まれる感染性ウイルス量が 2900-9000PFU であり微研会製品の半分以下しかないことから、感染性ウイルス量によるものではない。水痘 Oka ワクチン株は、mixed population であることから、培養条件が異なると同じワクチン株から出発しても、population の構成要素の割合が変化しえる。実際、メルク社と微研会製品のワクチンで遺伝子レベルでの差がある<sup>75)</sup>ため、こうした差が軽微な副反応の頻度に関与している可能性はある。しかし、VZV が感染し病原性を評価できる動物モデルなどは実質的に無いため、検証することは困難である。

(イ) ワクチン接種による発ガンの可能性

分類学的には VZV とは異なる γ 亜科に属するがヘルペスウイルス科のウイルスである EB ウイルスなどが発ガンと関連するため、当初ワクチン接種による発ガンのリスクが懸念されたことがあった。しかしながら、水痘ワクチン株のみならず野生型 VZV 株を感染させたヒト胎児肺細胞とハムスター胎児細胞を混合培養しても、VZV DNA をハムスター胎児細胞に遺伝子導入しても VZV による細胞の癌化は観察されなかった<sup>77)</sup>。また、動物実験でも発ガン性は証明されていない。462 人の神経膠腫 (glioma) 患者と 443 人の性別・年齢・人種がマッチした健康人を、水痘及び帯状疱疹履歴及び VZV に対する血清学的指標と比較しても、VZV 感染と何らの関係も検出できなかった<sup>78)</sup>。同様に、神経芽腫 (neuroblastoma) 患者 538 人と健康対照 540 人の水痘罹患歴を比較しても関連性は認められなかった<sup>79)</sup>。また、毛様細胞性星膠腫 (pilocytic astrocytoma) 34 症例及び無関係な死亡者 10 人の小脳中の VZV DNA の検出頻度を比較したが、頻度その

ものが低く両群間に有意な差は無かった<sup>10)</sup>。さらに、今までに水痘ワクチン接種により発ガンした症例報告もなければ、臨床治験においてワクチン接種群で癌患者の頻度が増えたという報告もない。

(ウ) ワクチン接種者からの2次感染

健常なワクチン接種者が発症した breakthrough 水痘や帯状疱疹から、野生株ではなくワクチン株が2次感染した例はほとんど無く、現在までに水痘4例及び帯状疱疹2例の index case から合計で2次感染による水痘発症が7例報告されているのみである(表12)。なお、症例6については、2次感染水痘発症者がすでにワクチン接種していたこともあり、因果関係は明瞭ではない。従って、ワクチン接種した医療関係者が帯状疱疹を起こし、ハイリスク患者へ2次感染させる可能性も極めて低い。

表12 ワクチン接種者からの2次感染例

症例	Index case			Secondary case			文献			
	年齢	診断	発症(接種から)	年齢	診断	発症(接触から)				
						関係				
						備考				
1	1歳	水痘	24日後	30歳	水痘	16日後	母	妊娠5-6週	Salzman, et al. J Ped, 1997	
2	1歳	水痘	14日後	4ヵ月	水痘	19日後	弟		Galea, et al. JID, 2008	
3	1歳	水痘	17日後	35歳	水痘	17日後	父		Galea, et al. JID, 2008	
4	16歳	水痘	15日後	施設入所者	12歳	水痘	19日後	施設入所者	同じ介護者	Grossberg, et al. J Ped, 2006
5				(複数感染)	39歳	水痘	21日後	介護職	"	
6	3歳	帯状疱疹	5ヵ月後	不明	水痘	14日後	兄弟	ワクチン接種済	Brunell, et al. Ped, 2000	
7	3歳	帯状疱疹	2年後	2歳	水痘	19日後	弟		Otsuka, et al. EID, 2009	

④ 免疫の持続性

現在までに約20年の追跡調査がなされ、感染防御効果、液性免疫、細胞性免疫の持続性などは表13のように、良好であると報告されている<sup>10)</sup>。

表13 水痘ワクチンの免疫持続性

	IgG抗体(FAMA)	皮内反応
7~10年後	陽性率 37/38 (97%) 平均値 1:9	37/38 (97%) 13mm
20年後	陽性率 25/25 (100%) 平均値 1:19	26/26 (100%) 25mm

また、米国で1回ないし3ヵ月後に2回目のワクチン接種の後、10年間の追跡調査を行い防御に十分と思われるVZV特異抗体価(gpELISA抗体価5以上)の持続性が検討されている(表14)。その結果、a)ワクチン接種後に陽転した者は継続的に抗体陽性を持続する(持続率)、b)1回接種者の15%

程度で不十分な抗体上昇しか得られない、c)しかし、2回接種することにより、これらのグループにも十分な抗体を獲得させることができることが明らかにされている<sup>10)</sup>。なお、1回接種でも1年以降に抗体価が上昇しているのは、自然曝露によるブースター効果などによるものと思われる。水痘ワクチン単独ではなくMMRVを3ヶ月間隔の2回接種しても、接種6週後に同様な抗体上昇の成績が得られている<sup>10)</sup>。また、2回接種により、抗体のみならず細胞性免疫も増強されることが、VZV特異的リンパ球増殖試験を用いて示されている<sup>10)</sup>。

表14 ワクチン接種後の抗体持続性

接種後期間	1回接種				2回接種			
	N	持続率 (%)	抗体価≥5の陽性率%	平均抗体価	N	持続率 (%)	抗体価(≥5)の陽性率%	平均抗体価
6週	881	NA	85.7	12.5	768	NA	99.6	142.8
1年	657	100	86.9	20.8	588	99.8	97.4	32.0
2年	384	100	90.9	23.6	318	100	95.0	24.6
3年	458	99.8	93.2	44.7	398	100	98.2	50.9
4年	452	99.6	92.0	45.3	395	100	92.9	36.8
5年	400	100	95.5	50.3	376	100	98.1	44.3
6年	399	99.7	93.7	49.5	392	100	96.7	49.7
7年	424	100	94.3	54.2	392	100	96.2	54.2
8年	381	100	94.5	56.5	347	99.1	96.0	52.8
9年	277	99.6	95.3	57.8	237	99.6	97.0	61.0

ワクチン接種者を接種後8年間程度追跡し、アウトブレイク時にワクチン非接種者と比較して水痘罹患頻度を調査した米国での臨床的研究では、接種後1年で有効率97%であったものが、2年目では84%程度で、それ以降はほぼ一定に持続していることが報告されている<sup>10)</sup>。

すでに3(2)②項で記載したように、breakthrough 水痘とワクチン接種6週間後の抗体価に負の相関が認められている。こうしたことから、ワクチン接種により誘導した免疫の長期持続性というよりは、接種後に抗体陽転しても、感染防御に十分な抗体価まで上昇しなかったグループが、家族内や保育園・学校などでVZVに曝露された場合に、軽症ではあるがbreakthrough 水痘を発症すると考えられる。しかし、水痘ワクチンによる感染防御能の形成の詳細について完全に理解が進んでいるわけではないので、今後、水痘に対する細胞性免疫などの研究の推進が求められる。

⑤ キャッチアップの必要性等

低年齢でのワクチン接種が高率になると未接種者の水痘発症が高年齢で起こることが予想される。思春期以降成人での水痘発症は重篤化するため、こうした未接種者を残さないためにキャッチアップを目的とした複数回接種の必要性がある。また、すでにワクチンの有効率の項で記載したように、breakthrough 水痘が軽症ではあるが一定の頻度で出ることから、水痘ワク

チンの有効率は期待されたよりも低い80%程度と見られ、breakthrough水痘が依然として感染源となり得ることも、複数回接種の必要性に繋がっている。

大阪大学医学部附属病院で水痘ワクチン1回接種6-8週後に抗体反応あるいは水痘皮内抗原による細胞性免疫反応のいずれかにおいて陽転が認められず、水痘ワクチンを再接種した73名についての解析では、抗体が陽転しなかった1例と1回接種後に既に抗体陽性でその後の上昇が認められなかった2例を除き、2回目接種により抗体価の上昇がみられた<sup>105)</sup>。また、皮内テストは2回目接種前に30例が陰性であったが、2回接種後は2例を除いて陽転した。11例に水痘患者との明らかな接触があったが、水痘に罹患した症例はなかった。

米国では、水痘患者の減少に伴い、breakthrough水痘の比率が高くなってきており、1996年に1%であったが、2000年には18%、2004年には60%まで増加している<sup>106)</sup>。そして、発症年齢のピークも6-12歳へと移行していること、健康な感受性者の予防接種による抗体陽転率は思春期以降に低下すること、13歳以上の年齢で罹患した場合に重症化したり合併症を伴う頻度が増加することから、13歳以上で確実な罹患歴がなくかつ未接種の場合は、免疫を確実に付与するために2回接種の対象とするように2006年以降になっている。しかしながら、2008年時点では、2回目の接種までの完了は34.1%にとどまっている<sup>107)</sup>。

#### 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）

2009年時点でWHOが掌握している各国での接種スケジュールの情報（WHO website）にヨーロッパ諸国の状況<sup>54, 108, 109)</sup>を加えたものを表16（次々ページ）にまとめた。米国では、水痘ワクチンの1回目を12-15ヶ月、2回目を4-6歳という数年あけたスケジュールで2回接種しているが、ドイツでは1回目11-14ヶ月、2回目15-23ヶ月と連続した2回接種法を採用している。なお、ドイツではMMRワクチンに水痘ワクチンを加えた4価のMMRVワクチンを推奨している。

米国では、breakthrough水痘が2回接種によりどこまで減少できるかを学校での水痘アウトブレイクに基づき解析しつつあり、すでに2件の事例が報告され、表15に示すように罹患率が2回接種で低いことが報告されている<sup>106, 111)</sup>。

表15 2回接種によるbreakthrough水痘の減少

	Arkansas, 2006			Philadelphia, 2006		
	人数	罹患者数	罹患率(%)	人数	罹患者数	罹患率(%)
未接種				6	5	83.3
1回接種	316	46	14.6	99	43	43.4
2回接種	211	22	10.4	187	9	4.8

複数回接種のスケジュールを考慮する際には、a) 1回目接種後に、感染防御に必要な免疫がどの程度の割合の小児に成立するのか、b) 自然感染による曝露がどの程度存在するのか、c) 感染年齢の中心がどこにあるのか、d) 他のワクチンの接種スケジュール等と調整可能か、といった要因により、ドイツのように2回を短い間隔で接種し、1回接種で防御には不十分な免疫しか獲得しなかった小児をbreakthrough水痘から救うと同時に感染源を減少させるのか、米国のように2回を数年という間隔で接種することにより免疫増強とキャッチアップ対策を優先するのかを選択することとなる。

いずれにしても、他のワクチンとは独立に水痘ワクチンを2回接種しようとする接種率の低下・コストの上昇などの問題が発生する。解決策としては、a) 水痘を含む多価ワクチンを用いる、もしくは b) 複数のワクチンを、部位を変えて同時に接種することとなる。

日本においては、現在、研究班ベースで、MR ワクチンと水痘ワクチンを同時に接種する小規模な臨床研究が開始され、5例がこれまでに接種をうけ、有害事象は発生していない<sup>112)</sup>。しかしながら、5例中1例で、水痘に対する抗体の陽転が起こっていない。接種対象数を増やした検討が必要と思われる。