

表 16 各国における水痘ワクチン接種

国	定期	健康小児に推奨	リスクグループ	接種回数	接種スケジュール	コメント	ソース
オーストラリア	○				18ヶ月, 10-13歳		WHO
ドイツ	○			2	11-14, 15-23ヶ月, catch-up	MMRVを使用	WHO
ギリシャ	○			2	12-18ヶ月, 4-6歳		WHO
サウジアラビア	○			2	1, 4-6歳		WHO
スイス	○			2	11ヶ月-1歳, +1ヶ月		WHO
米国	○			2	12-18ヶ月, 4-6歳, catch-up	感受性のある成人も	WHO
カナダ	○			1	12ヶ月	感受性のある年長児・青少年・成人に推奨	WHO
韓国	○			1	12-15ヶ月		WHO
カタール	○			1	12ヶ月		WHO
ウルグアイ	○			1	12ヶ月		WHO
イタリア	△		○	1		ハイリスクグループ, シシリアのみ定期化	WHO
キプロス	△			1	13-18歳	公立学校ではハイリスクグループのみ対象, 私立では全員投与	WHO
リトアニア	△					定期化が推奨されるも, まだスケジュールに組み込まれていない	文献
マルタ	△					定期化をMMRと組合せ行うことを検討中	文献
ラトビア	x	○		1	15ヶ月	小児及び感受性のある大人に推奨	WHO 文献
ポーランド	x	○				小児及び感受性のある大人に推奨	文献
スペイン	x	△	○	2	12-18ヶ月, 3-4歳, catch-up	Madridでのみ定期接種 ハイリスクグループ	WHO
ベルギー	x	△	○	1or2	1-24ヶ月, 4-6歳	ハイリスクグループ, 患者ごとに対応, 健康児には1回接種, 年長児には2回接種	文献
スロベニア	x	△	○	1		リスクグループ, 両親が養育する健康児	WHO 文献
英国	x		○	2	最初の接触, 11-2ヶ月	感受性のある患者の家族や看護, 医療関係者, 患者ごとに対応	WHO 文献
アルゼンチン	x		○	1		リスクグループ	WHO
オーストリア	x		○	1		ハイリスクグループ, 医療従事者, 教師, VZV感染歴のないハイリスク児家族	文献
バレーン	x		○	1		ハイリスクグループ	WHO
バルバドス	x		○	1		医療従事者	WHO
ブラジル	x		○	1	12ヶ月	特定のグループ	WHO
イスラエル	x		○	1		リスクグループ	WHO
アラブ首長国連合	x		○	1		リスクグループ	WHO
チェコ	x		○			ハイリスクグループ	文献
フランス	x		○			ハイリスクグループ, 医療従事者, 教師, VZV感染歴のないハイリスク児家族	文献
スロバニア	x		○			ハイリスクグループ	文献
スウェーデン	x		○			ハイリスクグループ	文献
コスタリカ				1	15ヶ月		WHO
パナマ				1	12ヶ月	アウトブレイク後	WHO
サンマリノ				1			WHO
フィンランド	x					患者ごとに対応	文献
ハンガリー	x					患者ごとに対応	文献
エストニア	x			x			文献
ブルガリア	x			x			文献
クロアチア	x			x			文献
デンマーク	x			x			文献
アイスランド	x			x			文献
アイルランド	x			x			文献
オランダ	x			x			文献
ノルウェー	x			x			文献
ポルトガル	x			x			文献
ルーマニア	x			x			文献

文献 Saizot-Devaux et al. JID 197 S185 2008 Sengupta et al. Eur J Pediatr 167 47 2008 Bonnan et al. BMC Med 7 26 2009

表 17 (次ページ)に、論文として報告されている水痘と MMR に対するワクチンを何らかの形で組合せて検討した治験をまとめた。

まず、米国では MMR ワクチン接種 6 週後に水痘ワクチンを接種する群 (MMR +V) と両ワクチンを同時接種した群 (MMR+V) での比較が行われ、接種 6 週後の VZV に対する抗体は両群ともに 100% 近くとなり、抗体価は別接種のほうが若干高かった。その後 5 年間のフォローアップが行われ breakthrough 水痘の頻度からワクチンの有効性が検討され、両群ともに 90% 程度で差はなかった¹¹⁾ (表 17 治験 B)。欧米では、MMR ワクチンに水痘ワクチンを加えた 4 価の MMRV ワクチンの開発には長い歴史がある。当初は MMRV ワクチン接種で VZV に対する十分な抗体価が誘導されなかったが¹¹²⁾、MMRV 中の水痘ワクチン力価を高くすることで問題が解決された (表 17 治験 D)。高力価の水痘ワクチンを含む MMRV 製剤の有効性と安全性は、いくつかの臨床治験で検討された。こうした結果を受けて、米国 FDA は 2005 年に 12 カ月~12 歳の小児に対し、MMRV ワクチンを認可した。また、MMRV との比較対照として、MMR ワクチンと水痘ワクチンを同時接種する (MMR+V) 方法も検討されてきた。表 17 の H, I, J の 3 治験を平均した成績を表 18 に示す。また、MMRV ワクチンや麻疹ワクチンが生後 9 ヶ月から接種される国も出てきていることから、1 回目接種を 9 ヶ月時点で、2 回目接種を 90 日後の 12 ヶ月で行うことも検討された (表 17 治験 K)。こうした多岐の治験全体を通して言えることは、a) 2 回接種をすれば、いずれの接種法をとっても水痘に対し高い抗体価を得ることができる、b) 1 回接種を行った場合及び 2 回接種の 1 回目では、MMR+V に比して MMRV において発熱などの副反応頻度が若干高い傾向がある。

ACIP は、MMR ワクチン接種との間をあけて水痘ワクチンを接種するような複雑な接種スケジュールを避け、より接種率を向上させることも目的として、2007 年に MMRV の使用を推奨した¹¹³⁾。しかしながら、市販後調査の中間報告でメルク社の MMRV ワクチン ProQuad では、MMR ワクチンと水痘ワクチンを同時に接種した場合に比べ熱性痙攣の頻度が有意に高い (約 2.3 倍) こと、熱性痙攣を起こした 166 人中 26 人 (16%) が入院したがこと判明し、この推奨を一旦撤回した¹¹⁴⁾。その後、2009 年には第 2 回目接種を含めた数万人規模の成績の検討結果が CDC¹¹⁵⁾ とメルク¹¹⁶⁾ が援助する研究からそれぞれ提出され (表 19)、MMRV で熱性痙攣の頻度が 2 倍程度高いことが確認された。この結果を受けて、ACIP は、「第 1 回目の接種では MMRV ワクチンのリスクを説明した上で、MMRV ワクチンでも MMR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種のいずれでも構わないが、CDC としては、保護者が MMRV ワクチンを希望しない限り、MMR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種を推奨する。第 2 回目接種や 2 歳以上の第 1 回目接種では MMRV ワクチンの方が同時接種より一般的には好ましい。しかし、どのような病因の痙攣であれ、本人及び家族に病歴がある場合には、一般的には同時接種を行うべきだ。」とする見解を 2010 年 5 月 7 日に示した¹¹⁷⁾。

表 17 水痘と MMR を含む多価ワクチンの臨床治験

治験 ID	国	接種回数	第1回接種時年齢	接種間隔	ワクチン(回目-2回目)	人数	文献
A	オーストラリア	1	12ヶ月		MMRV	79	Nojan et al. 2002
					MMR+V	77	
					MMR	77	
B	米国	1	12ヶ月-6歳		V	1154	Shinefield et al. 2002
					MMR[V	276	
					MMR+V	299	
C	フィリピン	1	12-24ヶ月		V	98	Gatchalian et al. 2004
					MMR	98	
					MMR+V	94	
D	NCT00986232 米国	2	15-23ヶ月	~90日	MMRV(V3019PFU)→MMRV	336	Shinefield et al. 2005
					MMRV(V9333PFU)→MMRV	343	
					MMRV(V17738PFU)→MMRV	346	
					MMR+V	370	
E	NCT00915507 米国	2	12-23ヶ月	90日	MMRV→MMRV	310	Shinefield et al. 2005
					MMR+V	157	
F	NCT00865153 米国・カナダ	1	15-75ヶ月		MMRV	2915	Lieberman et al. 2006
					MMR+V	1012	
G	フィンランド	2	~2歳	任意	MMRV→MMRV	48	Vesikari et al. 2007
					MMR→MMRV	45	
H	NCT00406211 ドイツ・オーストリア	2	12-18ヶ月	6-8週	MMRV→MMRV	371	Knuf et al. 2006
					MMR+V→MMR	123	
I	NCT00126997 ドイツ・フィンランド・ギリシャ・ポーランド	2	11-21ヶ月	6-8週	MMRV→MMRV	1225	GSK
					MMR+V→MMR	213	
J	NCT00127023 ドイツ	2	11-20ヶ月	6週	MMRV→MMRV	732	Schuster et al. 2008
					MMR+V→MMR	238	
K	シンガポール	2	9-10ヶ月	90日	MMRV→MMRV	136	Goh et al. 2007
					MMR+V→MMR+V	136	
L	NCT00353288 ドイツ・フランス・イタリア	2	15ヶ月-2歳 or 2-6歳	6-8週	MMRV→V	238	Gillet et al. 2009
					MMR+V→V	240	
M	NCT00352898 カナダ・イタリア	2	15-75ヶ月	任意	MMR[V→MMRV	195	Halperin et al. 2009
					MMR[V→MMR+V	195	

MMRV 4価ワクチン
MMR+V 3価ワクチンと水痘ワクチン同時(部位別)
MMR+V 3価ワクチン+水痘ワクチン同時
MMR[V 3価ワクチンと水痘別時期

表 18 臨床治験 H, I, J (表 17) の成績のまとめ

		第1回		第2回	
		MMRV	MMR+V	MMRV	MMR
平均抗体価(陽転率%)		97.5 (97.2%)	97.9 (96.6%)	2587.8 (99.8%)	95.2 (98.0%)
4日以内局所発赤%	全体	27.02	27.35	31.02	19.65
	重度	0.23	0	3.36	0.18
4日以内局所腫脹%	全体	8.43	8.01	12.29	6.37
	重度	0.32	0	0.92	0
14日以内発熱%	全体	61.15	45.82	29.27	31.68
	重度	11.2	7.49	3.13	3.72

表 19 MMRV の熱性痙攣リスク

	ワクチン安全性データリンク(VSD)	メルク社が後援した研究
発表論文	Klein et al. Pediatrics in press	Jacobsen et al. Vaccine 2009
対象数	MMRV: 83,107 MMR+V: 376,354	MMRV: 31,298 MMR+V: 31,298
年齢	12-23ヶ月	12-23ヶ月(全体の99%)
接種1-2週	7-10日	5-12日
相対的リスクRR	2.0 (95%信頼区間1.4-2.9)	2.2 (95%信頼区間1.0-4.7)
1万人当りのリスクAR	4.3 (95%信頼区間2.6-5.6)	3.8 (95%信頼区間0.3-7.4)
接種1-6週	0-42日	0-30日
相対的リスクRR	1.5 (95%信頼区間1.1-1.9)	1.1 (95%信頼区間0.7-1.7)
1万人当りのリスクAR	6.2 (95%信頼区間2.0-9.5)	1.3 (95%信頼区間-4.5-7.0)

⑦ ワクチン接種と帯状疱疹リスクの関連性

水痘ワクチン接種後、ワクチンウイルスは自然感染と同じように潜伏するか、また将来再活性化し帯状疱疹を起こすのか、を明らかにするには長期間の観察が必要である。しかし、急性白血病患者では水痘罹患後早期に帯状疱疹を発症することが多いことが知られている。そこで水痘ワクチン接種後の急性白血病患者を観察することによって、ワクチン接種と帯状疱疹の発症との関係がかなり明らかになってきた。わが国で水痘ワクチンの接種を受けた急性白血病患者 330 人について、接種後発疹(水疱)の見られた小児 83 人と見られなかった 247 人について帯状疱疹発症を数年追跡調査すると、前者では 17%であり、後者で 2%と有意に前者の方が高かった^{120, 121)}。米国でもほぼ同様の結果が報告されている¹²²⁾。これらの事実は、VZV が皮膚で増殖し発疹(水疱)を呈し、水疱中の VZV が末梢神経を介して知覚神経節に達することと帯状疱疹の発症に相関があることを示唆している。健康人にワクチン接種しても通常発疹(水疱)がみられず、かつウイルス血症も検出されないことから、ワクチン接種者ではワクチンウイルスが知覚神経節に潜在する可能性は少なく⁷³⁾、さらに、ワクチン株は神経細胞には感染できるが遺伝子発現が野生株に比べ低下している^{123, 124)}ことなどから、将来帯状疱疹を発症する頻度は自然感染で発症した人の場合に比べ少ないだろうというのが専門家間での一般的な認識である⁷⁴⁾。

一方、社会全体がワクチン接種により、自然感染からの曝露による持続的な免疫増強が低下するために、帯状疱疹頻度が上がるのではないかとする議論がある。Universal immunization を行って 10 年以上が経過する米国における帯状疱疹の頻度の変化の有無が科学的な検証法と言えるが、現時点では水痘のアウトブレイクがまだあるなど曝露機会が消失したわけではないという点で限界もあるが、変化がなかったという報告^{125, 126)}と増加しているとする報告^{127, 128)}がある。

いずれにしても、帯状疱疹ワクチンとして水痘ワクチンが利用できることが明らかになってきているので、帯状疱疹頻度が予想に反して増加することが遠い将来に起こる場合には、帯状疱疹ワクチンを活用することができる。

(3) 需要と供給の見込み等

微研会は、現在国内向けに年間 47 万ドーズを供給するとともに海外輸出も行っている。製造能力は年間に原液で 400 万ドーズ・小分け製品で 200 万ドーズあり、さらなる生産能力の増強も計画中であるため、2 回接種による定期接種化を行っても十分に対応可能である。

微研会とのライセンス契約に基づきメルク社など海外メーカーが同じ岡株から水痘ワクチン製剤を製造しているが、最終小分け製品中に含まれるウイルス株の遺伝子的構成はメーカーにより微妙に異なっているため、まったく同一の岡株ワクチンとして扱うことはできない。また、海外の一部では、研究用として ATCC に寄託された岡ワクチン株を長期培養し、結果として遺伝子的構成が変化した非ライセンス製品が「岡株ワクチン」と称して市場に流通している。

接種率が上がるにつれて、breakthrough 水痘の頻度が一時的に高くなることが予想される。水痘の流行把握のうえで、breakthrough 水痘として臨床的に診断されたものが VZV によること、水痘ワクチンの復帰株ではないこと、breakthrough の頻度を明確にすることを目的として、定点でのサーベイランスのみならず病原体サーベイランスの強化を行い、定期接種における水痘ワクチンの有効性を実証的に明らかにしていく作業が必要となると思われる。病原体サーベイランスに対する地方衛生研究所などでの体制づくりをどうするか、他のワクチンとの接種スケジュールをどのように調整して接種率を確実なものにしていくのか、といった問題について早めの議論と方針の明確化が求められる。

参考文献

- 1) Dunkle et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Eng J Med* 325(22):1539-44, 1991.
- 2) 多屋馨子,他 水痘・帯状疱疹の重症化例調査、厚生科学研究補助金新興・再興感染症研究事業（主任研究者：岡部信彦）「水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」（以下岡部班と省略）、平成 17 年度分担研究報告書
- 3) 永井崇雄,他 健康小児の自然水痘重症度に関する臨床的検討-II.乳児例について-小児科臨床 50:453-8, 1997.
- 4) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 91:674-6, 1993.
- 5) 医薬品等安全情報 No.151 平成 10 年 12 月厚生省医薬安全局
- 6) Trlifajová et al. Effect of maternal varicella-zoster virus infection on the outcome of pregnancy and the analysis of transplacental virus transmission. *Acta Virol* 30:249-55, 1986.
- 7) Enders et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 343(8912):1548-51, 1994.
- 8) Feldman & Lott. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 80:465-72, 1987.
- 9) Asano et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 59:3-7, 1977.
- 10) Arbeter et al. Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics* 78: 748- 56, 1986.
- 11) Takayama et al. Application of long PCR method of identification of variations in nucleotide sequences among varicella-zoster virus isolates. *J Clin Microbiol* 34:2869-74, 1996.
- 12) Loparev et al. Rapid genotyping of varicella-zoster virus vaccine and wild-type strains with fluorophore-labeled hybridization probes. *J Clin Microbiol* 38:4315-9, 2000.
- 13) Higashimoto et al. Discriminating between varicella-zoster virus vaccine and wild-type strains by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 46:2665-70, 2008.
- 14) Arvin. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Ped Infec Dis* 13:12-21, 2002.
- 15) Balfour et al. Controlled trial of acyclovir for chickenpox evaluating time of initiation and duration of therapy and viral resistance. *Ped Infec Dis J* 20:919-26, 2001.
- 16) Manfred & Chiodo. Acyclovir therapy for immunocompetent children with chickenpox. Acyclovir-chickenpox Italian Study Group. *Clin Infec Dis* 24:1261-2, 1997.
- 17) Wallace et al. Treatment of adult varicella with oral acyclovir. A randomized, placebo- controlled trial. *Ann Intern Med* 117:358-63, 1992.
- 18) Ogilvie. Antiviral prophylaxis and treatment in chickenpox. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the