

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 免疫増強及び带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 ワクチン接種と带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<sup>1)</sup>。

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ことが多く、成人では水痘そのものが重症化する<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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<sup>6,7)</sup>。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ヶ月目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<sup>8)</sup>。

#### 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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

#### 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関与するものを図 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。

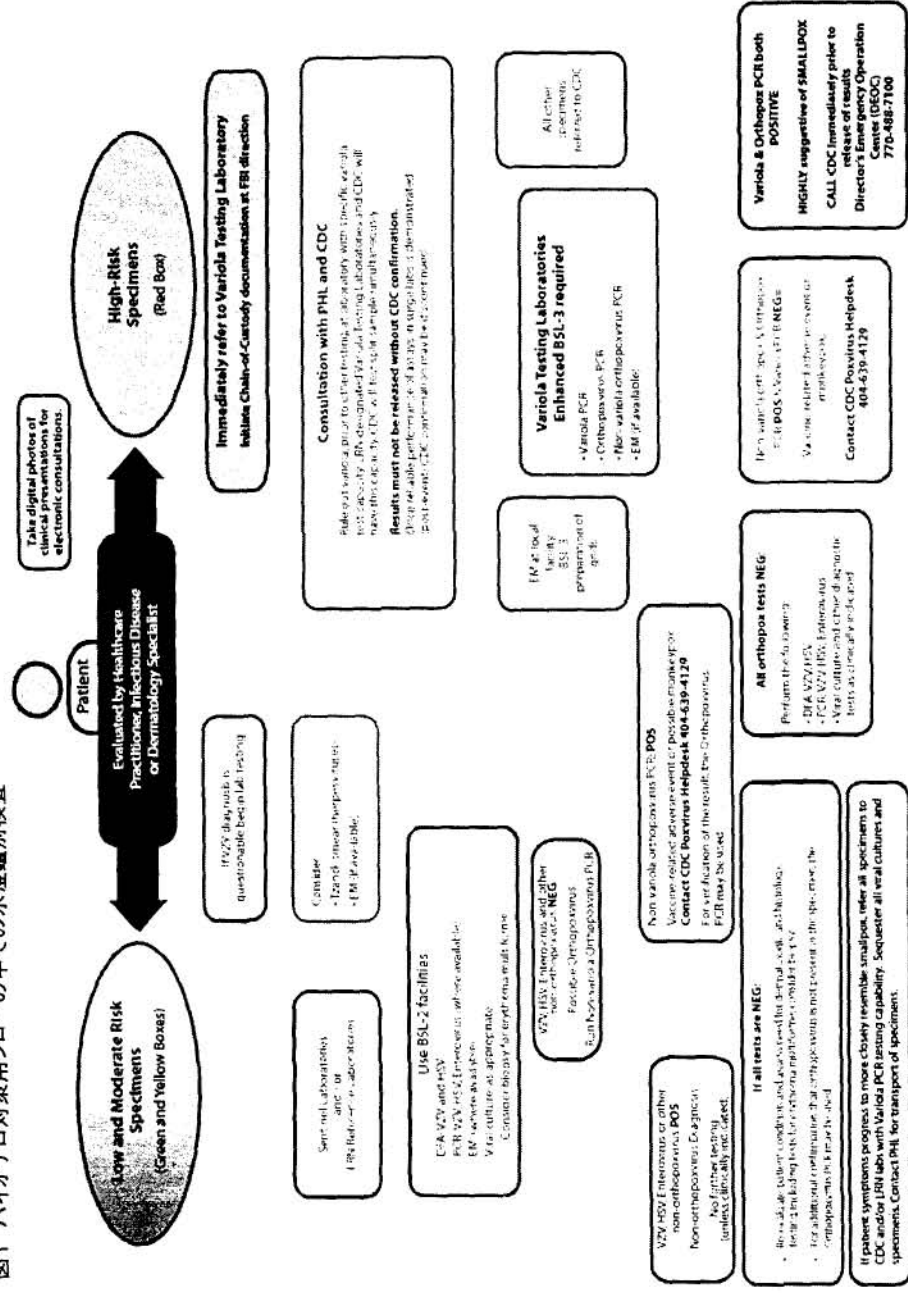
#### ④ 検査法

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<sup>11)</sup>など各種、LightCycler を用いた Tm 解析法<sup>12)</sup>、株特異的プライマーを用いた LAMP 法<sup>13)</sup>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) なども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 抗体の有意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<sup>15-17)</sup>。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<sup>4,18)</sup>。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<sup>19)</sup>。

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<sup>20,21)</sup>、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、保育園や幼稚園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。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<sup>24)</sup>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<sup>25)</sup>。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<sup>25)</sup>。

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)

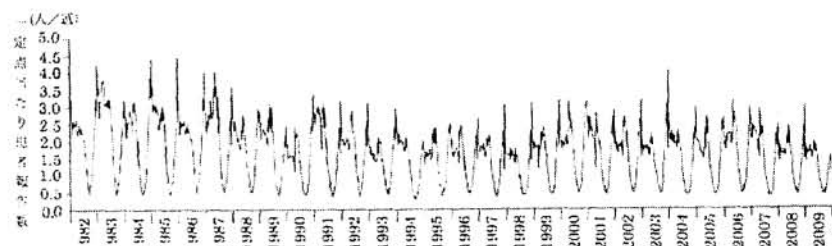
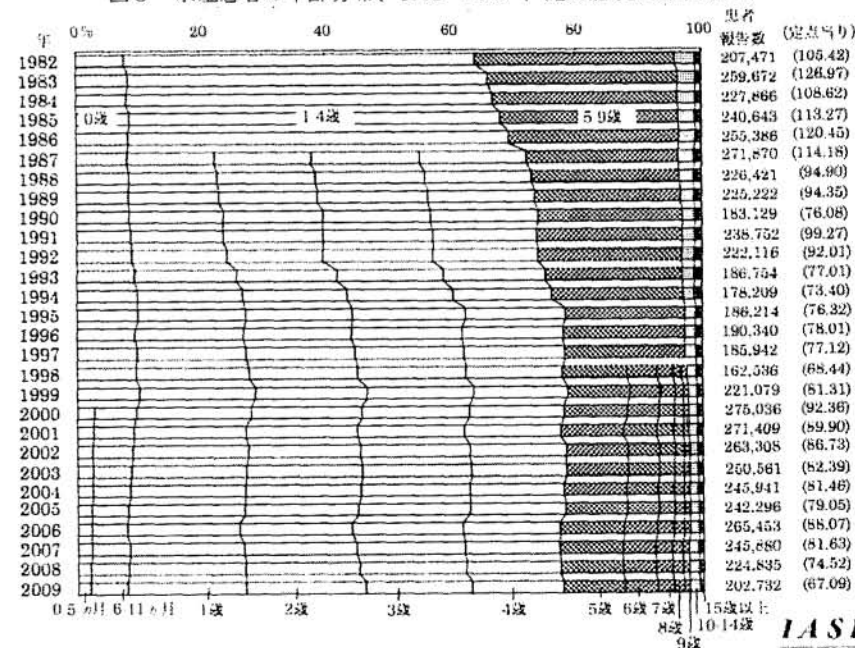


図3 水痘患者の年齢分布、1982~2009年(感染症発生動向調査)



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

することも少なくないことが確認されている<sup>2)</sup>。平成17年度においても、回収率37.3%で水痘に伴う入院1276人、死亡3人となっている<sup>4)</sup>。従って、年間罹患数100万人程度に対し、最低でも4000人程度が重症化により入院し、20人の死亡者数が出る<sup>5)</sup>と推定できる。この頻度は、米国でワクチン導入以前に年間罹患患者数400万人に対して約100人の死亡者数があったことと一致している。

上記調査の入院者のうち37.5%が小児で、その半数が水痘に合併症を伴うものであったのに対し、62.5%を占める成人では、ほとんどが水痘単独であり、死亡者7人のうち4人は成人(2人には基礎疾患なし)であった。水痘の好発年齢が小児期であることを考慮すると、成人の水痘は小児に比較して水痘そのものとして重症化しやすいと言える。合併症の上位5疾患は、熱性痙攣、肺炎、気管支炎、肝機能異常、皮膚細菌感染症と報告されている。

平成19年・20年に発生した医原性免疫不全宿主における水痘あるいは帯状疱疹重症化例の全国アンケート調査によれば、返送され解析可能な686施設(50.2%)の報告に対して8症例に重症化が見られ、患者情報が明確な7例中、1例が播種性水痘で死亡、水痘脳炎3例、肺炎、腎不全、播種性血管内凝固症候群(DIC)が各1例であった<sup>7)</sup>。

## 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

#### ① 重症水痘の予防

小児期の水痘の予防接種を定期予防接種として高い接種率を確保すれば、成人やハイリスク児の重症水痘を含めた水痘の予防が可能になり、我が国において推定で年間に罹患患者100万人・重症化に伴う入院者4000人・死亡者20人という規模の疾病に対する感染症対策となる。

#### ② 先天性水痘症候群及び新生児水痘の防止

妊娠20週以前に妊婦が水痘に罹患した場合、2%程度の頻度で奇形など胎児・新生児に重篤な障害を起し、最悪の場合人工妊娠中絶に至ることもある。また、出産間際及び直後に妊産婦が水痘に感染した場合、新生児が重篤な水痘を発症しやすいことが知られている。このような水痘を予防し、次世代を水痘罹患の危険性から守るために、予防接種により先天性及び新生児期の感染を防止することができる。

### (2) 公共経済学的な観点

#### ① 入院に伴う医療費の実態

現在、水痘を発症し重症化した場合、アシクロビル(ACV)などの抗ウイルス薬が治療に用いられており、水痘の治療に要する医療費は低廉とは言い難いものとなっている。平成6-10年愛知県ウイルス感染対策事業の調査結果では、対象とした一般的感染症のうち水痘による入院は、結核・百日咳について3番目である平均日数7.7日で、ひとり平均約20万円という高額な医療費を要していた<sup>8)</sup>。

#### 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

論文発表された研究内容を比較・評価するmeta-analysisにより、2002年までに発表された合計19の論文が検討され<sup>9)</sup>、さらにそれ以降2007年末までの22論

文が別途検討された<sup>30)</sup>。これらの中で解析された定期接種に関する内容に、それ以降に発表された報告<sup>31,32)</sup>を加え、表1にまとめた。以下の事柄が明らかになっている。

(ア) 評価の対象を直接医療費(水痘罹患時や予防接種の際の副反応の治療に実際にかかる医療費)と予防接種に関する費用(ワクチン代、技術料、管理費等)のみに限定する医療保険・公衆衛生的視点に立つと、「罹患に伴う費用/予防接種に伴う費用」の比は、多くの場合1以下となり、医療費の方が予防接種費用よりも安価である。

(イ) しかしながら、直接医療費や予防接種に関する費用に加えて、家族が罹患時や副反応の際に看護で日常生活を中断することによって生じる負担、死亡あるいは重篤な後遺症による損失を加えて評価する「機会費用」を考慮する社会的視点が政策決定には重要であるが、このような機会費用を含めた「罹患に伴う費用/予防接種に伴う費用」の比は、多くの報告ではるかに1を越え、罹患に伴う費用よりも予防接種に関する費用の方が安価であり、定期予防接種を推進することが社会的視点からは優れていることが明らかにされている。医療保険・公衆衛生的視点では支持されず、社会的視点では支持されるのは、水痘が非常に感染力の高い疾患であり患者数も多く、また医療そのものよりもむしろ家族による看護が相対的に重要であるという疾患の特徴に帰因している。

(ウ) 2回接種を実施しても、増加する接種費用に対して、2回目接種により有効率が上昇することにより、依然として機会費用を含めた「罹患に伴う費用/予防接種に伴う費用」の比は、1回接種の場合と同程度となる。

(エ) 留意点としては、ほとんどの報告が水痘ワクチン単独での接種に基づき解析しているが、MMRワクチンと水痘ワクチンが異なる機会に接種されるよりも、麻疹・ムンプス・風疹・水痘(MMRV)ワクチンなどの多価ワクチンやMMRワクチンと水痘ワクチンの同時接種により、一般論としては接種に伴う費用を全体としては減少させることができると思われる。

表1 水痘罹患とワクチン定期接種に伴う費用対効果

文献	国	接種スケジュール*	接種率*	有効率*	罹患に伴う費用/予防接種に伴う費用の比	
					直接費用のみ	機会費用を含む
Preblud et al. (1985)	米国	15ヶ月	90	90	0.3	6.9
Huse et al. (1994)	米国	15ヶ月		95		2.38
Lieu et al. (1994)	米国	6歳以下	97	90	0.9	5.4
Beutels et al. (1996)	ドイツ	15ヶ月	70	90	0.82	4.6
		15ヶ月+12歳			0.92	4.72
Diez Domingo et al. (1999)	スペイン	15ヶ月	95	90	0.54	1.61
Scuffham et al. (1999)	ニュージーランド	15ヶ月	80	95	0.67	2.79
Hudeckova et al. (2000)	スロベニア			90		1.45
Banz et al. (2003)	ドイツ	1-1.5歳	85	88	1.75	4.12
		11-12歳			1.13	8.44
		1-1.5歳+11-12歳			1.7	4.1
Brisson et al. (2003)	英国	12-15ヶ月	90	93	0.26	0.49
		11歳			0.28	1.88
		12-15ヶ月+11歳			0.22	0.61
Hsu et al. (2003)	台湾	15ヶ月	95	95	0.34	2.06
Coudeville et al. (2004)	イタリア	1-2歳	90	97	1.18	3.5
Ginsber et al. (2004)	イスラエル	1歳	94	87.6	1.63	19.33
		12歳			0.65	18.8
		1歳+12歳			1.36	18.8
Jean-Jasmin et al. (2004)	シンガポール	15ヶ月		90		2.25
Coudeville et al. (2005)	フランス	19ヶ月	90	97	1.08	3.42
		19ヶ月+2-11歳			<1	3.42
Coudeville et al. (2005)	ドイツ	19ヶ月	90	97	2.35	3.49
		19ヶ月+2-11歳			2.35	3.49
Gialloreti et al. (2005)	イタリア	乳児期+11歳	90			1.8
Tseng et al. (2005)	台湾	12-18ヶ月	80	85	0.54	1.45
Lenne et al. (2006)	スペイン	1-2歳	97.15	97	0.91	3.67
		1-2歳+2-11歳			0.88	3.77
Hammerschmidt et al. (2007)	ドイツ	11-23ヶ月+2-17歳	90	95	1.08	2.56
Zhou et al. (2008)	米国	12-15ヶ月	95	80	1	4.37
		12-15ヶ月+4-6歳		93	0.61	2.73
Banz et al. (2009)	スイス	1-2歳	20-70		0.3	1.29
		1-2歳+11-15歳	20-70	95	0.27	1.22

\*+は2回目接種、\*算出する基礎とした接種スケジュール・予想接種率・ワクチンの有効率

### ③ 日本における費用対効果の解析結果

人口8万人の地方都市で2004年6月から1年間に小児科施設のほぼ全てにおいて医師及び家庭への調査により、水痘発症に伴い直接医療費12,752円と家族看護に伴う機会費用48,406円、合計61,158円が平均的に支出されていることが報告されている。年間罹患数を84万人と仮定すると513億円が日本全体での外来における疾病負担と推定され、さらに入院及び後遺症に伴う負担総額3.9億円と4.7億円を加えて、水痘による年間の総疾病負担が522億円と見積もられている。ワクチンの有効率を80%として、予防接種費用をひとり8,000円として「罹患に伴う費用/予防接種に伴う費用」の比が平均4.4と算定された。これは諸外国並の高い数値であり、予防接種の勧奨・公費補助の根拠を与える結果となっている<sup>33)</sup>。上記の解析では、重症化しやすい成人水痘による医療費などが算入されていないため、こうした要因を加えると更に費用対効果値は予防接種の勧奨・公費補助を支持する結果となる。

### ④ 公費助成の効果

2009年度においては、33自治体接種費用の一部または全額の助成を行っている。2010年には新たに26自治体において助成を開始する予定であり、増加傾向にある。しかしながら、助成開始が最近で接種率が不十分であったり、接種率や水痘発症数の把握が市町村レベルでは困難であったりなどの理由から、公費助成と水痘発症頻度の関係を統計学的に明確にしていくには、さらにいくつかの課題を解決する必要があると思われる<sup>34)</sup>。香川県観音寺市・三豊市では、助成により水痘ワクチンの接種率が急増していることが報告されている<sup>35)</sup>。

岡部班で行った保護者の意識調査(KAP study)やアンケート調査のなかで、水痘ワクチンの接種が進んでいない理由として、a)水痘ワクチンのことをよく知らなかった、b)水痘ワクチンが予防接種手帳に載っていない、c)接種費用が高い、などの回答が多かった<sup>36,37)</sup>。水痘ワクチンが我が国同様に推奨であるが公費助成でなかった時期のオーストラリアで、家庭医600人に対して調査したところ、ワクチン接種がされない理由として、接種費用の問題と水痘が軽症な疾病であるという誤った認識によることが明らかになっている<sup>38)</sup>。

### (3) 各国の状況(注:本節では、「2回接種による」と明記しない限り、すべてのワクチン接種に関する情報は1回接種に基づく内容が記載されている)

#### ① WHO

日本で開発された岡株水痘生ワクチンは、1984年にヨーロッパでハイリスクの子供を対象に認可され、1986年には国内でも認可された。その後韓国や米国などでも認可されるようになり、その有効性および安全性からみて世界保健機関(WHO)によってもっとも望ましい水痘生ワクチンであると認められている<sup>39)</sup>。WHOは、1998年に発表した「水痘ワクチンの予防接種プログラム導入に関する方針説明書(WHO Position on Varicella Vaccines)」<sup>40)</sup>において以下のように述べている。(ア) 発展途上国においては、社会の疾病負担から考えるとB型肝炎ワクチン、インフルエンザ菌b型ワクチン、そして肺炎球菌ワクチンの方が通常優先されるべきであり、水痘ワクチンを定期予防接種プログラムに組み入れることは現時点では推奨しない。

(イ) 温帯にある先進国では、すべての子供が感染する可能性および疾患による社会的なコストの高さからみると、水痘は比較的重要な疾患である。水痘ワクチンを子供への定期予防接種に組み入れることは費用対効果の点からも支持される。

(ウ) すべての子供を対象とした定期予防接種への導入は、疾患の疫学に大きく影響する。持続して高い接種率が得られれば水痘は長期的には根絶されるかもしれない。もし接種率が高くなければ、患者の年齢を押し上げ、年長児や大人の重症患者の増加につながるかもしれない。よって、子供への定期予防接種とする場合は、持続して高い接種率が得られることを目指すべきである。

## ② 米国・カナダ

水痘の疫学とワクチンの使用状況によるその変化に関しては米国から多くの報告がある。米国におけるワクチン導入前の水痘による疾病負担は、後述のように特定地区のサーベイランス・入院記録・医療保険会社の支払記録など様々な形で解析され、年間患者数約400万人、平均入院数10,500-13,000人、そして年間死亡数100-150例にのぼると推定されている<sup>14)</sup>。水痘ワクチンは、1995年に生後12ヶ月以上のすべての小児を対象に認可され、翌年米国予防接種諮問委員会 (ACIP) は定期接種スケジュールに組み入れ、2008年には1回接種では推定90.8%と非常に高い接種率に至っている<sup>15)</sup>。なお、後述のようにACIPは2006年には2回接種を推奨している。

1995年から水痘の強化サーベイランスを行っているカリフォルニア州AV、ペンシルベニア州WPの2地域では、2005年までに19-35ヶ月児の接種率は、それぞれ92%と94%に達し、水痘患者数はそれぞれ89.8%と90.4%と大幅に減少している<sup>16)</sup>。

米国全体の1993年から2001年の年間640-750万人分の入院患者情報が登録されたデータベースNISを用いた解析から、水痘の発生頻度減少だけでなく、水痘に関連した侵襲性A群溶血性レンサ球菌感染症、入院や医療費、死亡率も水痘ワクチン導入後に減少しているとの報告がなされた<sup>17)</sup>。水痘に伴う救急搬送や入院も、ワクチン導入前の1994年に10万人当たり120.3であったものが、ワクチン接種が80%を越える2004年には14.2と激減している<sup>18)</sup>。また、全米の死亡記録の解析から、水痘ワクチン接種が導入される以前の1990年から1994年の人口100万人当たりの年間水痘関連死0.41が、ワクチン開始後の1999年から2001年には0.14と66%減少した<sup>19)</sup>。さらに、水痘罹患に伴う直接的医療費の総額が94年-95年の平均8,490万ドルから2002年の2,210万ドルまで減少したと報告されている<sup>21)</sup>。ワクチン導入5年前の1990年から2回接種化前の2005年の変化を図4に示した。

図4 米国での100万人当りの水痘罹患数・入院数・死亡数のワクチン導入後の変化

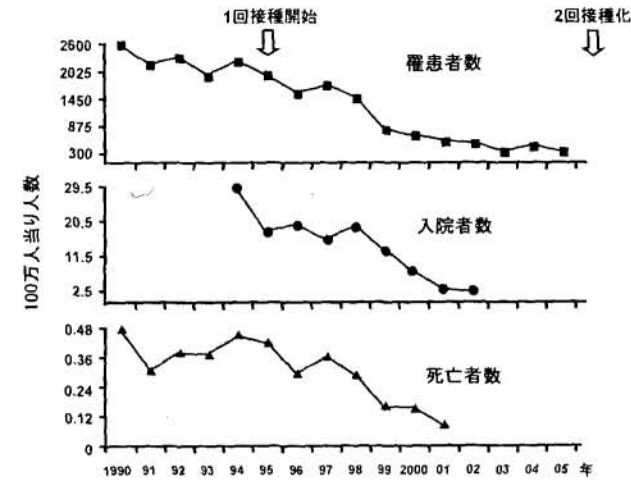


表2 カナダ・オンタリオ州における年10万人当りの入院・救急外来・外来患者数

年齢	入院		救急外来		外来	
	1992-98	2005-06	1992-98	2005-06	1992-98	2005-06
<1	39.4	18.6	252.9	147.4	2092.1	870.8
1-4	26.7	10.2	307.3	128.2	3816.8	1278.6
5-9	12.7	5.2	214.8	84.7	2878.5	1090.4
10-19	2.3	1.0	46.4	17.2	564.6	230.7
20-49	1.3	0.6	17.2	8.5	216.2	99.5
50+	0.8	0.6	3.1	4.0	43.0	43.4
全体	4.0	1.7	50.3	22.3	624.7	246.0

カナダでは、1998年にワクチンが認可され、当初は任意接種であったが、2000年以降順次各州において公費助成が行われるようになった。人口1200万人のオンタリオ州で水痘ワクチンが2004年に導入された前と後での疫学状況の違いが、カナダ健康統計データベースに登録された5885人の入院患者・68846人の救急外来患者・828,731人の外来患者情報から解析されている。2004年から2006年までの短期間で、水痘発症に伴う入院・救急外来・外来患者数のいずれをとっても半数程度まで減少している<sup>22)</sup> (表2)。

## ③ ヨーロッパ

最近の総説<sup>23)</sup>にまとめられたヨーロッパの疫学状況を、表3に示した。ヨーロッパ諸国の水痘ワクチン接種率は、ドイツなど一部の国を除き様々な理由から米国・カナダなどに比して低い。従って、表3の各国の罹患患者数・入院患者数・合併症・

死亡者数などは、日本の現状や米国でのワクチン導入以前の状況とほぼ一致している。

ドイツでは、2004年に11-14ヶ月の小児に対し水痘ワクチン接種が導入された。また、18歳までのキャッチアップ接種が設定されている。当初、接種費用は健康保険でカバーされなかったが、2006年より掛かった費用が払戻されるようになった。2006年には、MMRVワクチンPriorix-Tetraによる2回接種が認可され、2008年には、メルク社・GSK社の両水痘ワクチンの2回接種スケジュールが認可された。水痘発症のピークが1-4歳と比較的低年齢であることも考慮に入れて、1回目から4-6週以上あけて15-23ヶ月で2回目接種を行うスケジュールが推奨されている。約1000人の小児科医(全国の15%相当)と家庭医(全国の1%相当)の参加のもと、毎月年齢別水痘発症とワクチンの接種状況を報告する定点サーベイランスから、2005年から2009年の4年程度の間、定点あたりの水痘発症頻度が半分程度まで減少したことが明らかにされた<sup>24)</sup>(図5)。また、2006年にMMRVワクチンが認可後、2008-9年にはMMRVワクチンが水痘ワクチン単独に比べ2.5倍程度使われるようになってきた。ドイツの医療健康情報を検索できるDas Informations system der Gesundheitsberichterstattung des Bundes(www.gbe-bund.de)によれば、ワクチン導入前の1994年から2004年には年平均2000人の水痘罹患に伴う入院者数(小児10万人当たり14人程度)があったが、2006年から2008年で1565人、1269人、1050人と減少を続けている。

図5 ドイツの年齢別水痘発症率の変化

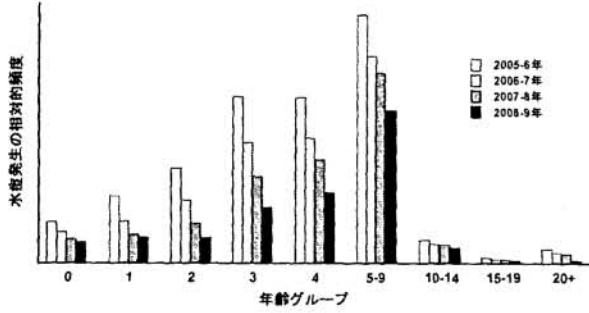


表3 ヨーロッパの水痘疫学状況

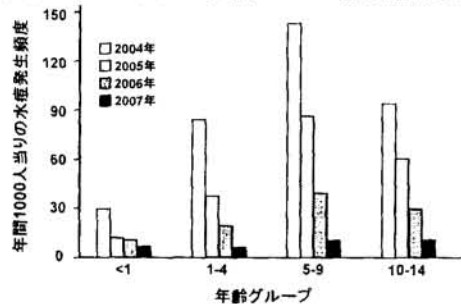
国	研究対象	水痘発症	人口基調	自覚症	文献	
オーストラリア	全人口(1997年)に対する水痘ワクチン接種率(1990-99)の調査。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	全人口(1997年)に対する水痘発症率(1990-99)の調査。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	全人口(1997年)に対する水痘発症率(1990-99)の調査。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	全人口(1997年)に対する水痘発症率(1990-99)の調査。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	全人口(1997年)に対する水痘発症率(1990-99)の調査。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	McIntyre et al., 2002
フランス	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	Moreau et al., 2005
ドイツ	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	Moreau et al., 2005
イタリア	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	Moreau et al., 2005
オランダ	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	Moreau et al., 2005
スペイン	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	Moreau et al., 2005
スウェーデン	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	Moreau et al., 2005
米国	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。1997-2002年の間に水痘発症率が増加した。	Moreau et al., 2005



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<sup>55)</sup>(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<sup>56)</sup>。

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<sup>57)</sup>。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<sup>58)</sup>。イスラエルも同様な疾病頻度である<sup>59)</sup>。

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<sup>60)</sup>。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<sup>61)</sup>。

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<sup>62)</sup>。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](http://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<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>（図8）。

図7 2005年度及び2006年度の水痘ワクチン接種率

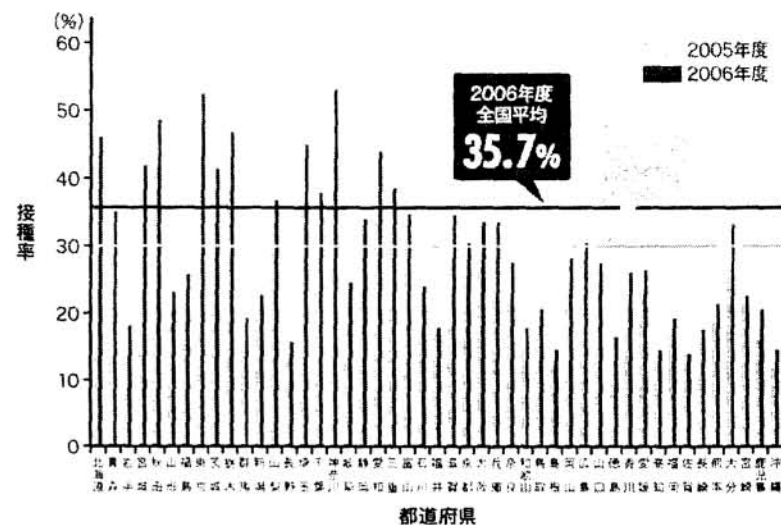
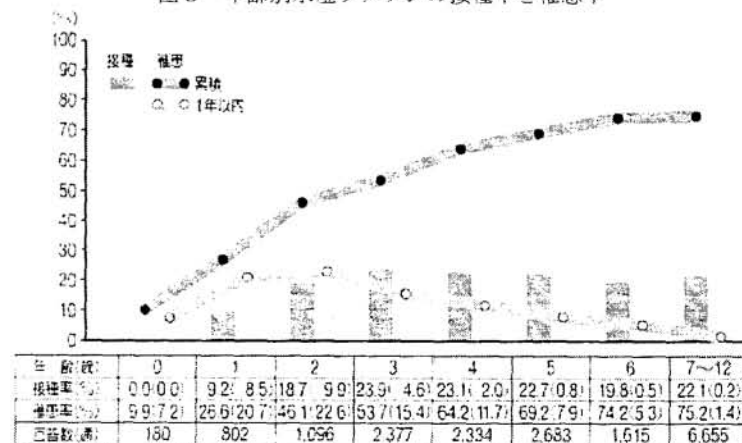


図8 年齢別水痘ワクチンの接種率と罹患率



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<sup>66)</sup>(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<sup>67)</sup>。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<sup>68)</sup>。

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10<sup>7</sup>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<sup>70)</sup>。

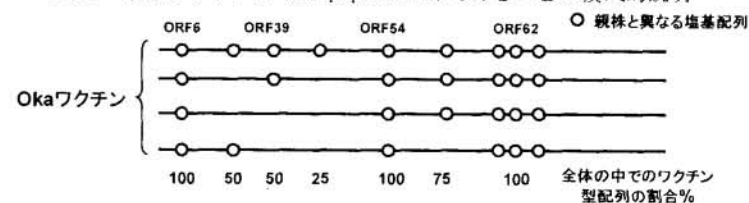
## (2) ワクチン製剤の特性

### 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<sup>71)</sup>。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<sup>72)</sup>。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<sup>73)</sup>。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<sup>74)</sup>。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<sup>75)</sup>。

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<sup>76)</sup>。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<sup>77)</sup>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<sup>78,79)</sup>。

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<sup>80)</sup>。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<sup>81)</sup>。

(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<sup>82,83)</sup>。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<sup>84)</sup>(表6)。

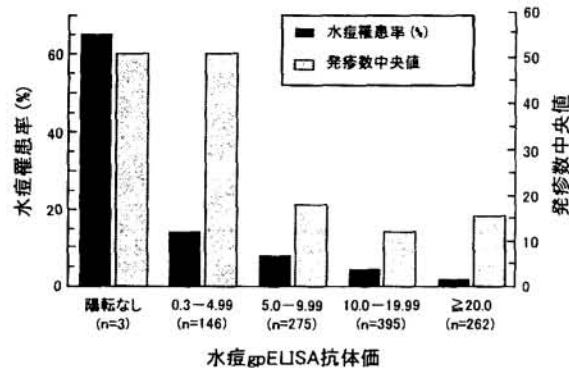
表6 三重県でのbreakthrough水痘の臨床症状

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<sup>79)</sup>。

(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<sup>85,86)</sup>、差はないとする報告も出てきている<sup>87)</sup>。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<sup>88)</sup>。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<sup>89,90)</sup>。

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なかった(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				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。



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, 私立では全員接種	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 Bonanni et al. BMC Med 7 26 2009

表 1 7 (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<sup>11)</sup> (表 1 7 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<sup>12)</sup>、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 1 7 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 1 7 の H, I, J の 3 治験を平均した成績を表 1 8 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 1 7 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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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 CDC<sup>15)</sup> とメルク<sup>16)</sup> が援助する研究からそれぞれ提出され (表 1 9)、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<sup>17)</sup>。

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<sup>120, 121)</sup>。米国でもほぼ同様の結果が報告されている<sup>122)</sup>。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<sup>73)</sup>、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<sup>123, 124)</sup>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<sup>74)</sup>。

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すが、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<sup>125, 126)</sup>と増加しているとする報告<sup>127, 128)</sup>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

- Study of Infection. *J Infection* 36 suppl 1:31-8, 1998.
- 19) Levin et al. Development of resistance to acyclovir during chronic infection with the Oka vaccine strain of varicella-zoster virus, in an immunosuppressed child. *J Infect Dis* 188: 954-9, 2003.
  - 20) 神谷 斎, 他 アシクロビル顆粒剤の健康小児水痘に対する治療薬としての検討 *感染症学雑誌* 68:234-241, 1994.
  - 21) 浅野喜造 塩酸バラシクロビル下流の小児水痘に対する臨床評価 *臨床医薬* 23: 183-200, 2007.
  - 22) CDC. A new product (VariZIG) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol. *MMWR* 55:209-10, 2006.
  - 23) 外山望, 宮崎県皮膚科医会: 宮崎県下における帯状疱疹の集計 (1997年~2000年) *西日皮膚* 66: 631, 2004: 第101回宮崎地方会
  - 24) Ueno-Yamamoto et al. The changing seroepidemiology of varicella in Japan: 1977-1981 and 2001-2005. *Ped Infect Dis J*. 印刷中
  - 25) 特集 *IASR* 25:318-20, 2004.
  - 26) 多屋馨子, 他 水痘・帯状疱疹・ムンプス入院例に関する検討~全国アンケート調査第二報, 第10回日本ワクチン学会学術集会
  - 27) 浅野喜造 水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研究 岡部班平成20年度分担研究報告書
  - 28) 浅野喜造 水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研究 岡部班平成15年度分担研究報告書
  - 29) Thiry et al. Economic evaluations of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 21:13-38, 2003.
  - 30) Rozenbaum et al. Cost-effectiveness of varicella vaccination programs: an update of the literature. *Expert Rev Vaccines* 7:753-82, 2008.
  - 31) Zhou et al. An economic analysis of the universal varicella vaccination program in the United States. *J Infect Dis* 197 Suppl 2:S156-64, 2008.
  - 32) Banz et al. Economic evaluation of varicella vaccination in Swiss children and adolescents. *Hum Vaccin* 5:847-57, 2009.
  - 33) 菅原民枝, 他 水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析 *感染症誌* 80:212-9, 2006.
  - 34) 山本久美 我が国における水痘ワクチン導入前後での血清疫学の変化と自治体における公費助成の取り組み *東北大学学位論文* 2010.
  - 35) 大日康史, 他 水痘予防接種に対する公費補助制度の政策評価 *感染症学雑誌* 84(2): 159-64, 2010.
  - 36) 安井良則, 他 堺市の保育施設における水痘、ムンプスワクチンの定期接種化に向けた検討 岡部班平成15-17年度総合報告書.
  - 37) 越田理恵, 他 地域での流行状況、保育所内でのアウトブレイク、医療機関や保護者のワクチン接種に対する認識より、今後のワクチン行政を考える 岡部班平成15-17年度総合報告書.
  - 38) Marshall et al. Varicella immunisation practice: Implications for provision of a recommended, non-funded vaccine. *J Paediatr Child Health* 45:297-303, 2009.
  - 39) WHO. Requirements for varicella vaccine, WHO technical report series 725, 1995.
  - 40) *Weekly Epidemiological Record* 73: 241-248, 1998.
  - 41) Meyer et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 182:383-90, 2000.
  - 42) Ratner. Varicella-related hospitalizations in the vaccine era. *Ped Infect Dis J* 21:927-31, 2002.
  - 43) Galil et al. Hospitalizations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Ped Infect Dis J* 21:931-4, 2002.
  - 44) Seward et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 287:606-11, 2002.
  - 45) CDC. National, state, and local area vaccination coverage among children aged 19-35 months-United States, 2008. *MMWR* 58(33):921-6, 2009.
  - 46) Guris et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites-United States, 1995-2005. *J Infect Dis* 197 suppl 2:S71-75, 2008.
  - 47) Patel et al. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr* 144: 68-74, 2004.
  - 48) Davis et al. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics* 114:786-92, 2004.
  - 49) Shah et al. Decline in varicella-related ambulatory visits and hospitalizations in the United States since routine immunization against varicella. *Ped Infect Dis J* 29:199-204, 2010.
  - 50) Ngyuen et al. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Eng J Med* 352:450-8, 2005.
  - 51) Zhou et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 294(7):797-802, 2005.
  - 52) Kwong et al. Impact of varicella vaccination on health care outcomes in Ontario, Canada: effect of a publicly funded program? *Vaccine* 26:6006-12, 2008.
  - 53) Bonanni et al. Varicella vaccination in Europe-taking the practical approach. *BMC Med* 7: 26, 2009.
  - 54) Siedler & Arndt. Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany. *Euro Surveill* 15(13) 2010 Apr 1.
  - 55) Giammanco et al. Universal varicella vaccination in the Sicilian paediatric population: rapid uptake of the vaccination programme and morbidity trends over five years. *Euro Surveill* 14(35) 2009 Sep 3.
  - 56) Quian et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child* 93:845-50, 2008.
  - 57) Almuneef et al. Chickenpox complications in Saudi Arabia: Is it time for routine varicella vaccination. *Int J Infect Dis* 10:156-61, 2006.
  - 58) Uduman et al. Pattern of varicella and associated complications in children in Unite Arab Emirates: 5-year descriptive study. *East Mediterr Health J* 15:800-6, 2009.
  - 59) Maharshak & Somekh. Hospitalization for varicella in central Israel. *Acta Paediatr* 88: 1279-83, 1999.
  - 60) Kim et al. Seroprevalence rate after one dose of varicella vaccine in infants. *J Infect* 印刷中
  - 61) Lin et al. Disease burden and epidemiological characteristics of varicella in

- Taiwan from 2000 to 2005. *J Microbiol Immunol Infect* 42:5-12, 2009.
- 62) Macartney & Burgess. Varicella vaccination in Australia and New Zealand. *J Infect Dis* 197 Suppl 2:S191-5, 2008.
- 63) Takahashi. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 2:1288-90, 1974.
- 64) 神谷齊 水痘生ワクチンのウイルス力価の現状と安定供給法 *臨床とウイルス* 36: 2: S86, 2008.
- 65) 小児期の予防接種モニタリングシステム構築の試み-平成 17 年度アンケートによる接種率・罹患率試行調査のまとめ *日本医事新報* 4283, 64-69, 2006.
- 66) Takahashi et al. Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA. gpELISA antibody assay. *Vaccine* 21: 3845-53, 2003.
- 67) Oxman et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352:2271-84, 2005.
- 68) 山西弘一 带状疱疹ワクチン開発のための疫学研究 厚生労働科学研究費補助金政策創薬総合研究事業平成 20 年度報告書
- 69) 四国新聞社 12 月 10 日記事
- 70) Hata et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Engl J Med* 347(1):26-34, 2002.
- 71) Hayakawa et al. Biologic and biophysical markers of a live varicella vaccine strain (Oka): identification of clinical isolates from vaccine recipients. *J Infect Dis* 149:956-63, 1984.
- 72) Moffat et al. Attenuation of the vaccine Oka strain of varicella-zoster virus and role of glycoprotein C in alphaherpesvirus virulence demonstrated in the SCID-hu mouse. *J Virol* 72:965-74, 1998.
- 73) Asano et al. Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients. *J Infect Dis* 152:863-8, 1985.
- 74) Gomi et al. Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *J Virol* 76: 11447-59, 2002.
- 75) 井上直樹 動物由来物質を除いた水痘生ワクチン製造法の開発に関する研究: 水痘生ワクチンの品質管理 厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業 (主任研究者 田代眞人) 平成 17-19 年度総合報告書
- 76) Takahashi. Effectiveness of live varicella vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 4:199-216, 2004.
- 77) Ozaki et al. Experience with live attenuated varicella vaccine (Oka strain) in healthy Japanese subjects: 10-year survey at pediatric clinic. *Vaccine* 18:2375-80, 2000.
- 78) Seward et al. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis* 197 Suppl 2:S82-9, 2008
- 79) Schmid & Jumaan. Impact of varicella vaccine on varicella-zoster virus dynamics. *Clin Microbiol Rev* 23:202-17, 2010.
- 80) 安井良則他 保育施設における水痘ワクチン接種率と水痘の流行状況-堺市 *IASR* 25:324-326, 2004.
- 81) 神谷齊 水痘ワクチン *日本臨床* 64:321-5, 2006.
- 82) Bernstein et al. Clinical survey of natural varicella compared with breakthrough varicella after immunization with live attenuated Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 92:833-7, 1993.
- 83) 水痘ワクチン前方視的調査全国集計 (第 7 報) 厚生省予防接種研究班、予防接種リサーチセンター 平成 10 年 7 月
- 84) 神谷齊 水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌感染症の臨床とワクチンに関する研究 岡部班平成 17 年度分担研究報告書
- 85) Galil et al. Younger age at vaccination may increase risk of varicella vaccine failure. *J Infect Dis* 186:102-5, 2002
- 86) Vazquez et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 291:851-5, 2004.
- 87) Black et al. Lack of association between age at varicella vaccination and risk of breakthrough varicella, within the Northern California Kaiser Permanente Medical Care Program. *J Infect Dis* 197 suppl 2 S139-41, 2008.
- 88) Bayer et al. Meta-analysis of vaccine effectiveness in varicella outbreaks. *Vaccine* 25: 6655-60, 2007.
- 89) Li et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 21:337-42, 2002.
- 90) 尾崎隆男 水痘ワクチン *小児科* 45:876-82, 2004.
- 91) Breuer et al. Use and limitations of varicella-zoster virus-specific serological testing to evaluate breakthrough disease in vaccinees and to screen for susceptibility to varicella. *J Infect Dis* 197 suppl 2 S147-51, 2008.
- 92) Kumagai et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate- and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 100:130-4, 1997.
- 93) 阪大徹研会市販後調査成績
- 94) Ozaki et al. Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan. *Vaccine* 23:1205-8, 2005.
- 95) Chaves et al. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995-2005. *J Infect Dis* 197: S170-7, 2008.
- 96) Galea et al. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review. *J Infect Dis* 197 S165-9, 2008.
- 97) Gelb & Dohner. Varicella-zoster virus-induced transformation of mammalian cells in vitro. *J Invest Dermatol.* 83(1 Suppl):77s-81s, 1984.
- 98) Wrensch et al. Prevalence of antibodies to four herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol* 154:161-5, 2001.
- 99) Menegaux et al. Day care, childhood infections, and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 159:843-51, 2004.
- 100) Neves et al. Detection and quantitative analysis of human herpesvirus in pilocytic astrocytoma. *Brain Research* 1221:108-14, 2008.
- 101) Asano et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 94:524-6, 1994.
- 102) Kuter et al. Ten year follow-up of healthy children who received one or two

injections of varicella vaccine. *Ped Infect Dis J* 23:132-7. 2004.

103) Shinefield et al. Evaluation of a quadrivalent measles, mumps, rubella and varicella vaccine in healthy children. *Ped Infect Dis J* 24:665-9. 2005.

104) Watson et al. Humoral and cell-mediated immune responses in healthy children after one or two doses of varicella vaccine. *Clin Infect Dis* 20:316-9. 1995.

105) 宮川広美,他 水痘ワクチン2回接種の有効性 *IASR* 25:329-30. 2004.

106) Chaves et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 356:1121-9. 2007.

107) CDC. National, state, and local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years-United States, 2008. *MMWR* 58(36):997-1001. 2009.

108) Sadzot-Delvaux et al. Varicella vaccination in Japan, South Korea, and Europe. *J Infect Dis* 197:S185-90. 2008.

109) Sengupta et al. Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme? *Eur J Pediatr* 167:47-55. 2008.

110) Gould et al. An outbreak of varicella in elementary school children with two-dose varicella vaccine recipients-Arkansas, 2006. *Pediatr Infect Dis J* 28:678-81. 2009.

111) Nguyen et al. Incremental effectiveness of second dose varicella vaccination for outbreak control at an elementary school in Philadelphia, Pennsylvania, 2006. *Ped Infect Dis J* 印刷中.

112) 成人感染が問題となりつつある小児感染症への対応に関する研究 厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 (研究代表者 加藤達夫) 平成21年度総括報告書

113) Shinefield et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. *Ped Infect Dis J* 21:555-61. 2002.

114) White et al. Measles, mumps, rubella, and varicella combination vaccine: safety and immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. Measles, Mumps, Rubella, Varicella Vaccine Study Group. *Clin Infect Dis* 24:925-31. 1997.

115) Marin et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 56 RR-4. 2007.

116) CDC & ACIP. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR* 57: 258-60. 2008.

117) Klein et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010. 印刷中

118) Jacobsen et al. Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine* 27:4656-61. 2009.

119) Marin et al. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 59:RR-3. 2010.

120) Takahashi et al. A live varicella vaccine. *Adv Exp Med Biol* 278:49-58. 1990.

121) 高橋理明 水痘ワクチン ワクチンハンドブック, 202-6. 1994.

122) Hardy et al. The incidence of zoster after immunization with live attenuated

varicella vaccine. A study in children with leukemia. Varicella Vaccine Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 325:1545-50. 1991.

123) Quinlivan & Breuer. Molecular studies of varicella zoster virus. *Rev Med Virol* 16: 225-50. 2006.

124) Grinfeld et al. Genome-wide reduction in transcriptomal profiles of varicella-zoster virus vaccine strains compared with parental Oka strain using long oligonucleotide microarrays. *Virus Genes* 38:19-29. 2009.

125) Jumaan et al. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J Infect Dis* 191:2002-7. 2005

126) Insinga et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* 20:748-53. 2005.

127) Yih et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health* 5:68. 2005.

128) Goldman. Cost-benefit analysis of universal varicella vaccination in the U.S. taking into account the closely related herpes-zoster epidemiology. *Vaccine* 23:3349-55. 2005.

<作成>

国立感染症研究所ウイルス第一部	倉根 一郎 (部長)
同 ウイルス第一部	井上 直樹 (室長) (取りまとめ)
同 感染症情報センター	多屋 馨子 (室長)

<協力>

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター	浅野 喜造 (特任教授)
藤田保健衛生大学医学部小児科	吉川 哲史 (教授)
予防接種推進専門協議会	