



2014年5月28日放送

「新たに定期接種化されるワクチン～水痘ワクチン」

江南厚生病院 こども医療センター顧問
尾崎 隆男

水痘と水痘の合併症

水痘の起因病原体は、ヘルペスウイルス科に属している水痘・帯状疱疹ウイルスです(表1)。その初感染像が水痘で、ほとんどが6歳以下の乳幼児期に罹患する子どもの感染症です。水痘罹患の際にウイルスは知覚神経節に潜伏し、免疫の低下などの原因で、再活性化して起こる病像が帯状疱疹です。水痘は、一般的に丘疹、水疱、痂皮の順で、1週間ほどで自然に治癒する疾患ですが、白血病やステロイド投与中のネフローゼ症候群など免疫抑制状態にある子どもが罹患すると重症化し、場合によっては致命的となります。また、水痘の合併症として最も多いのは、皮膚の細菌性二次感染で、膿痂疹(図1)、蜂窩織炎、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群などを起こします。原因菌はA群溶連菌やブドウ球菌によることが多く、子どもの劇症型A群溶連菌感染症の15~30%が、水痘の合併症として発生します。成人での罹患は重症化傾向があり、特に肺炎を合併し易いこ

表1 ヒトヘルペスウイルスと疾患

亜科	種類	主な疾患
α	HSV-1 (HHV-1)	歯肉口内炎、疱疹性湿疹、性器ヘルペス
	HSV-2 (HHV-2)	性器ヘルペス
	VZV (HHV-3)	水痘、帯状疱疹
β	CMV (HHV-5)	先天性巨細胞封入体症、CMV単核症、肝炎
	HHV-6B	突発性発疹症
	HHV-7	突発性発疹症(主に2度目)
γ	EBV (HHV-4)	伝染性単核球症
	HHV-8	カポジ肉腫

図1 水痘に合併したブドウ球菌性膿痂疹(1歳・健常児)



とが知られています。神経合併症としては水痘脳炎（1/50,000）、急性小脳失調症（1/4,000）などがあり、さらにインフルエンザ同様、ライ症候群への関与も指摘されています。さらに、母体が妊娠20週までの初期に水痘に罹患しますと、生まれた子供の約2%が、皮膚癒痕、骨と筋肉の低形成、白内障、眼奇形、小頭症、精神発達遅延などを呈する先天性水痘症候群を発症します。

弱毒生水痘ワクチン岡株

このような水痘を予防するために、1974年に大阪大学微生物病研究所の高橋理明先生（2013年12月16日死去）によって開発されたのが、弱毒生水痘ワクチン岡株です。岡株は、岡という姓の水痘患児から分離された水痘・帯状疱疹ウイルスを、ヒト胎児肺細胞、モルモット胎児細胞およびヒト2倍体細胞で何代も継代して弱毒化したものです。水痘ワクチンが世界で最初に認可されたのは1984年で、欧州数カ国においてハイリスク小児を対象に認められました。1985年には、WHOから岡株が弱毒生水痘ワクチンとして最も望ましい株であると認められ、現在、世界中で年間約3,200万人に使用されている水痘ワクチンは、全て岡株由来のワクチンです。わが国では、1987年3月から「乾燥弱毒生水痘ワクチン『ビケン』」の販売名で市販されています。今の所、水痘ワクチンは保護者または本人の希望により接種する任意接種ワクチンで、接種費用は基本的に個人負担となっています。

接種対象は1歳以上の水痘既往歴の無い者で、0.5mlを1回皮下注射します。感染暴露後の緊急接種により発症を阻止することも可能ですが、水痘患者との接触後72時間以内に、ワクチンを接種することが必要です。急性白血病や悪性固形腫瘍患者、ステロイド使用中のネフローゼ患者など、ハイリスクの患者にも接種可能で、接種基準となる検査成績は添付文書に記載されています。また、高齢者へのワクチン接種で、水痘・帯状疱疹ウイルスに対する液性および細胞性免疫の増強が認められています。添付文書に「水痘ウイルスに対する免疫能が低下した高齢者は接種対象となる」と記載されていますので、高齢者にも接種は可能です。

水痘ワクチンは、安全性の高いワクチンです。われわれが行った

表2 接種前IAHA抗体陰性者の抗体反応と副反応

	接種後0*~2日			接種後7~20日		
	計	抗体陽性	抗体非陽性	計	抗体陽性	抗体非陽性
	n=213	n=184	n=29	n=213	n=184	n=29
発熱 ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)	10 (4.7)	8 (4.3)	2 (6.9)	55 (25.8)	45 (24.5)	10 (34.5)
発疹 (注射部位)	19 (8.9)	18 (9.8)	1 (3.4)	5 (2.3)	5 (2.7)	0 (0)
発疹 (他の部位)	8 (3.8)	8 (4.3)	0 (0)	18 (8.5)	18 (9.8)	0 (0)

*接種後0日はワクチン接種日
抗体陽性群 vs 抗体非陽性群: 全ての項目で有意差なし(χ²検定)
アナフィラキシー、全身痒疹、全身虚脱など重篤な副反応の発生なし

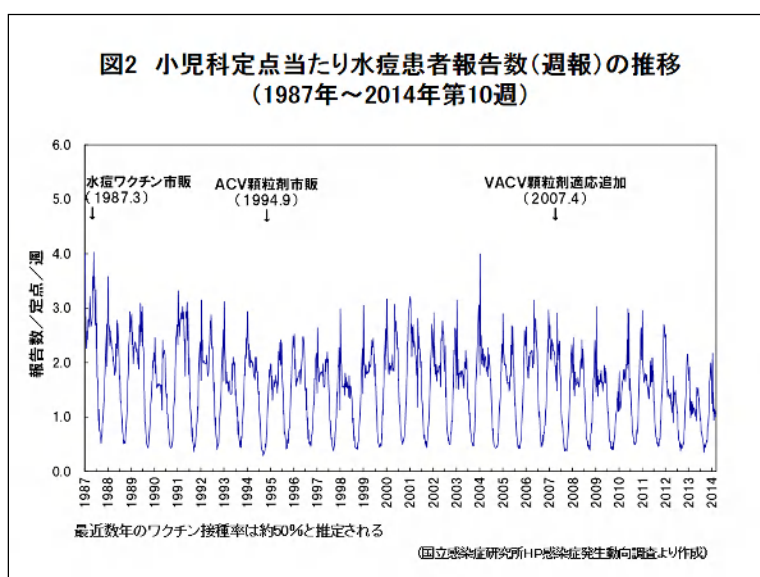
(見崎:臨床とウイルス 38, 2010)

これまでの接種成績においても、接種後の発熱（ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ）や接種部位の局所反応が一部にみられたものの、アナフィラキシー、全身蕁麻疹、全身痙攣など重篤な副反応の発生はみられませんでした（表 2）。

水痘ワクチンの予防効果

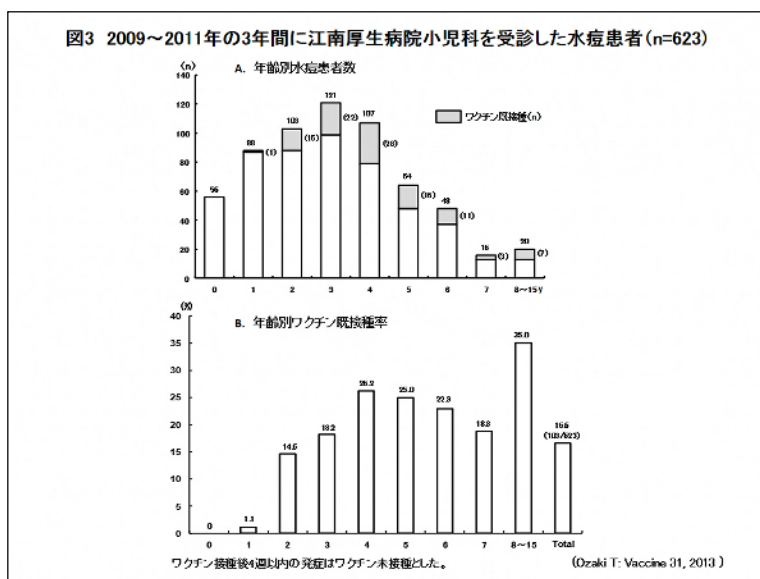
水痘ワクチン 1 回接種の予防効果は、これまでの国内外の報告から、軽症を含む全ての水痘に対しては約 80%、通常から重症の水痘に対しては 90% 台後半と考えられています。また、水痘による外来受診や入院治療を減らすことから、水痘ワクチンの医療経済上の効果も非常に高いことが指摘されています。ただ、ワクチン接種者が、その後水痘に罹患することのあることは開発当初から認められ、その頻度が他の生ワクチンより少し多いことはよく知られています。私達が行った市販後の調査では、接種者の 21% にみられ、その多くが接種後 4 年以内に発症していました。わが国における接種後罹患率は 20~30% と思われませんが、そのほとんどが軽症に経過します。

わが国における水痘の発生の現状は、全国約 3,000 ヲ所の小児科定点からの報告数で把握されています。日本では今もなお水痘流行が常在し、小児科定点から毎年 25 万人前後の患者が報告されています。毎年、8~10 月に患者が著しく減少し、その後冬から初夏にかけて増加するというパターンを繰り返し、1987 年の水痘ワクチン



市販後も、患者数の有意な減少がみられていません（図 2）。水痘は全数把握疾病ではないので正確な患者数は分かりませんが、厚生省は年間 100 万人前後が水痘に罹患し、年間約 4,000 人が入院し、約 20 人が死亡していると推定しています。最近 3 年間に当院の小児科を受診した水痘患者の集計では、年齢分布は全国の定点からの報告と大きな違いはなく、3 歳をピークに 0~6 歳の乳幼児が中心でした（図 3-A）。ワクチン接種後罹患も認められ、全水痘患者におけるワクチン接種後罹患率は 17%、4~6 歳児では各年齢毎に 20% 台を呈しました（図 3-B）。ちなみに、1996 年に水痘ワクチンが定期接種化された米国では、減少する自然水痘に代わって接種後罹患が次第に増加し、定期接種化後 8 年経った 2004 年には、接種後罹患が水痘患者の過半数を占めるに至りました。

水痘の流行抑制には、予防接種率を約 90%で維持することが必要と考えられています。わが国の接種率は、最近になってようやく 50%程度になったものの、それまでは 20~30%台にすぎず、今の所水痘患者数の有意な減少がみられていません(図 2)。現在は任意接種ワクチンですので接種費用は基本的に個人負担で、そのことが接種

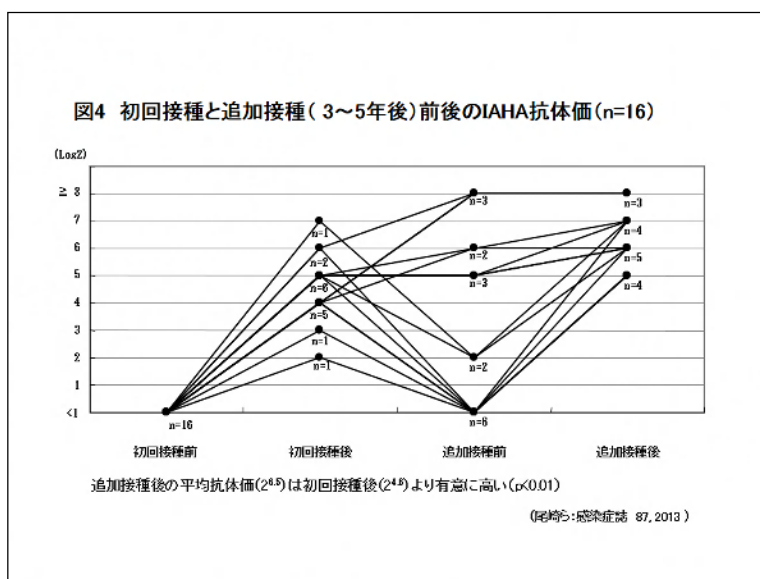


率向上の大きな妨げになっています。その問題の解消のため、日本各地の自治体で接種費用の助成が行われていますが、助成額は接種費用の半額程度が多く、実施している自治体数は、2014年1月現在、全自治体数の14%にすぎません。

定期接種化

日本政府は、2013年12月24日、水痘ワクチンを予防接種法に基づいて接種する定期接種に加えることを決めました。定期接種化は、政府が水痘ワクチンの接種の必要性を真に認めたことであり、大変喜ばしいことと考えます。政令が改正され、「A類疾病」の定期接種に位置づけられることとなります。接種対象は1~2歳で、3カ月以上の間隔で2回接種する2回接種法が用いられ、その実施は、2014年秋からが予定されています。ほとんどの自治体が無料で実施する定期接種となりますので、接種率向上を妨げている接種費用の問題が解消され、接種率の大幅な向上が期待できると思います。

定期接種化に併せて2回接種法が導入されます。2回接種により水痘ワクチンの特徴でもある接種後罹患も大幅に減少することは、2006年に2回接種法



を導入した米国で実証されています。われわれも、2回接種に関する臨床試験を行っています。水痘ワクチンの初回接種による抗体陽転とその後の水痘未罹患が確認された16名を対象に、接種間隔3～5年で水痘ワクチンの追加接種を施行しました。追加接種前の抗体価は、50%が初回接種後より有意に低下し、38%が陰転化していました。追加接種後の抗体陽性率は100%で、追加接種後の平均抗体価は初回接種後の抗体価より有意に高く ($p<0.01$)、追加接種によるブースター効果と考えられました(図4)。

2回接種の副反応調査では、追加接種後0～2日において注射部位の発赤が56%に認められ、初回接種後の発生率(13%)より少し高かったのですが($p<0.05$)、その他の副反応の発生率は初回接種と追加接種の間で差を認めませんでした。また、重篤な全身性副

表3 初回接種と追加接種(3～5年後)の副反応(n=16)

	接種後0*～2日		接種後7～20日	
	初回接種	追加接種	初回接種	追加接種
発熱(≥37.5℃)	1(6.3%)	2(12.5%)	2(12.5%)	3(18.8%)
注射部位の発赤・腫脹	2(12.5%)	9(56.3%)	1(6.3%)	0
他の部位の発疹	1(6.3%)	0	0	2(12.5%)

*接種後0日はワクチン接種日
 アナフィラキシー、全身蕁麻疹、全身痙攣など重篤な副反応の発生なし (尾崎ら:感染症誌 87, 2013)

反応は、初回接種群および追加接種群の双方で認められませんでした(表3)。水痘ワクチン初回接種後3～5年での追加接種は、安全で免疫原性が高いことが示されました。

水痘流行が常在しているわが国の現状では、初回接種後のかなり早い時期に接種後罹患を起こしており、2歳までに2回接種を実施するとした、今回の厚労省の方針決定には妥当性があると思われます。また、接種機会を増やすことにより接種率の更なる向上も期待できると考えます。ただ、水痘ワクチンの接種率が高くなった場合には水痘の流行がかなり抑制され、現状の様な接種後早期での接種後罹患が減少してきます。その時には、既に1歳と小学校入学の前年度(5～6歳)の2回接種法となっているMRワクチンと同期させる方が、利便性が高いように思われます。2回目の接種時期については固定せず、今後の水痘疫学の変化に併せて検討していく必要があると考えています。