

# Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2014年3月17日放送

## 「水痘ワクチン定期接種化を見据えて」

江南厚生病院 こども医療センター顧問  
尾崎 隆男

### はじめに

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自治体を実施する定期接種に加えることを決めました。政令が改正され、ほとんどの自治体が無料で実施している「A類」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ます。これまで接種費用が原則個人負担の任意接種であった水痘ワクチンは、多くの自治体で無料で受けられる見通しとなりますが、その実施は、2014年秋からを目指すこととなりました。今回、水痘ワクチンについて、何故、定期接種化が必要で、何故、2回接種法が採用されたのかを中心に述べたいと思います。

### 水痘という病気

まず、水痘という病気について概説します。水痘の起病病原体は、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)。その初感染の病像が水痘で、低年齢の小児が罹患の中心です。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。水痘の主な症状は軽い発熱と全身の水疱疹です。発疹数は通常250~500個で、体幹に多く、顔面、四肢に少ないこと、また、丘疹、水疱、痂皮の順序で治癒していきますが、同一部位に各過程の発疹が混在することが特徴です(図1)。

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



一般には1週間くらいで自然に治癒する疾患ですが、悪性腫瘍、ネフローゼ症候群など、抗癌剤やステロイド投与中の免疫抑制状態にある患児は重症化することが知られています（図2）。また、分娩前5日～分娩後2日の約1週間に母体が水痘に罹りますと、生まれてきた子供は、症状の重い新生児水痘を起こします。

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す。起因菌はA群溶連菌やブドウ球菌によることが多く、膿痂疹（図3）、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。また、小児の劇症型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と共にライ症候群への関与も指摘されています。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、皮膚瘢痕、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。

### 水痘ワクチン

続いて、本題である水痘ワクチンについて解説します。水痘予防のための弱毒生水痘ワクチン（岡株）は、1974年に、阪大微研の故・高橋理明先生（2013年12月逝去）によって日本で開発されました。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あります。その後、わが国および欧米諸国で広範囲に試験された結

果、水痘ワクチン（岡株）の安全性・有効性の評価が固まりました。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1986年9月に認可され、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、ハイリスク患者にも接種可能で、接種基準となる検査成績が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、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。高齢者にも接種は可能なのですが、現状では接種希望者はそれほど多くありません。

水痘ワクチンは、安全性の高いワクチンです。われわれが行ったこれまでの接種成績において、接種後の発熱（ $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ）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認められておりません

（表2）。かつて、水痘ワクチン接種後のアナフィラキシーの報告が散見されたことがあり、安定剤として含まれていたゼラチンに対するアレルギー反応が原因と分かりました。ゼラチンを含まない製剤に変更された2000年以降には、重篤なアナフィラキシーの報告はみられていません。

水痘ワクチンの抗体測定法として、日本では主に免疫粘着赤血球凝集反応（IAHA；immune adherence hemagglutination）法が用いられ、米国では主に酵素免疫測定法（gpELISA；glycoprotein-based enzyme-linked immunosorbent assay）が用いられています。IAHA抗体価は抗体測定法の標準とされる中和抗体価と概ね一致しますので、水痘ワクチンの抗体測定法としてIAHA法は有効と思われます。ワクチン接種後のIAHA抗

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	抗体陽転	抗体非陽転	計	抗体陽転	抗体非陽転
	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  
抗体陽転群 vs 抗体非陽転群: 全ての項目で発生率に有意差なし  
アナフィラキシー、全身蕁麻疹、全身痙攣ほど重篤な副反応の発生なし

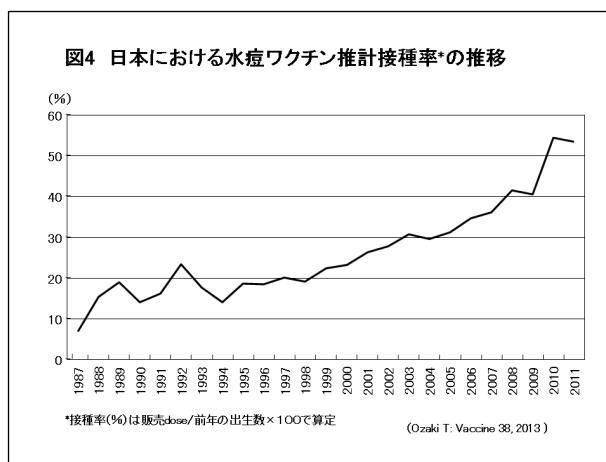
(尾崎:臨床とウイルス 38, 2010)

体陽転率が 80%台~90%台とするこれまでの報告から、水痘ワクチンは免疫原性の良好なワクチンと考えられます。しかし、免疫原性の低下には留意し、今後も継続的なモニタリングが必要と考えます。

水痘ワクチン接種後に水痘に罹患す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、そのほとんどは軽症に経過します。これまでの国内外の報告から、水痘ワクチン 1 回接種の予防効果は、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。

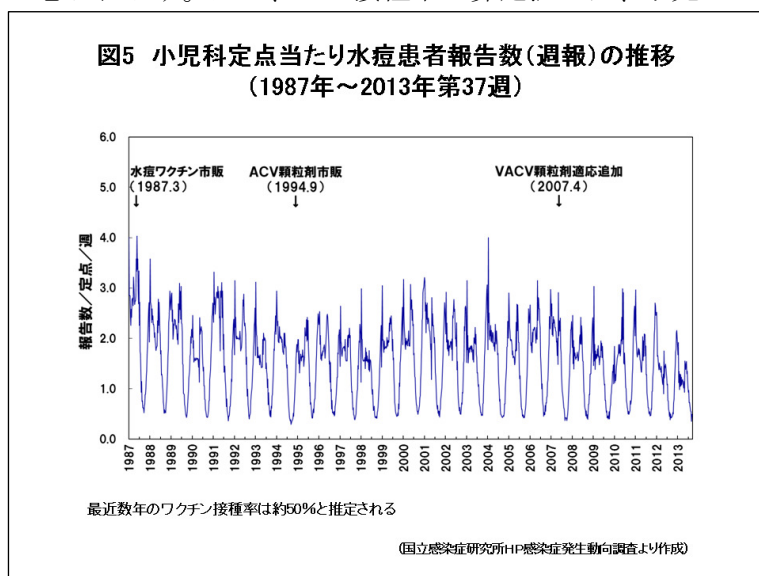
### ワクチンの接種率と水痘の発生状況

わが国における水痘ワクチンの接種率は正確には算定されていませんが、これまで、その年度の販売本数を前年の出生数で割った%を推計接種率として検討してきました(図4)。1987年の水痘ワクチン市販後の約15年間は20%前後で推移したものの、その後は徐々に上昇し、最近の数年間は50%台となっています。ここ数年間の上昇には、全国各地で始まった地方自治体による



による接種費用助成が影響したと思われます。ただ、この接種率の算定法では、小児への

1 回接種以外の接種、例えば、2 回目の接種、医療従事者や海外渡航成人への接種、高齢者への接種などによる接種本数が除かれていないので、過大評価されている懸念があります。現行の接種率算定法に代わる、より合理的で正確な算定法の確立が望まれます。ちなみに、わが国での市販開始から 8 年後の 1995 年に、水

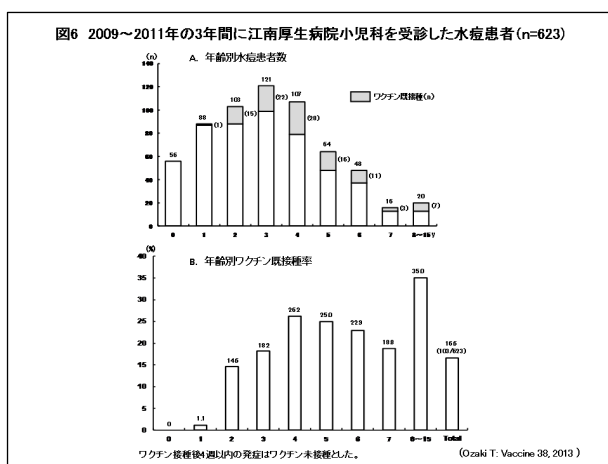


痘ワクチンを定期接種で導入した米国では、接種率は CDC によってかなり正確に算定され、1 歳半～3 歳までの小児における 1 回以上の接種率は 2004 年以降、約 90% で維持されています。

わが国における水痘の発生状況は、全国約 3,000 ヶ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 5)。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、水痘罹患のほとんどが小児期に起こることから、出生数からワクチン接種数を引いた数に近い約 70 万人が、今の日本の年間水痘患者数と推計されます。また、厚労省は年間約 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 6-A)。1 歳以上の小児にワクチン接種後罹患が認められ、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

年齢毎に 20% 台を呈しました (図 6-B)。ちなみに米国では、1995 年の水痘ワクチン導入後、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、導入後 9 年経った 2004 年には、症状の軽い接種後罹患が水痘患者の過半数を占めるに至っております。

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 5)。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。約 90% の接種率の達成には、水痘ワクチンを接種費用の個人負担が無い定期接種にすることが必要です。日本政府が水痘ワクチンの必要性を認め、本年秋に定期接種化の実施を宣言した事は大変喜ばしいことです。定期接種化によって、大幅な接種率の向上が期待できると思います。



## 2 回接種の妥当性

定期接種化に併せて 2 回接種法の導入が望ましいと考えます。2 回接種で水痘ワクチンの特徴でもある接種後罹患が減少することは、2006 年に 2 回接種法を導入した米国で実証されています。われわれは以前、水痘ワクチンの初回接種で IAHA 抗体非陽転で

あった一次性ワクチン不全 (PVF : primary vaccine failure) に対し、水痘ワクチンを追加接種してブースター効果と思われる高い抗体価が得られたことを報告しております (表 3)。さらに、2 回接種に関する別の臨床試験も行いました。水痘ワクチンの初回接種によって IAHA 抗体陽転とその後の水痘未罹患が確認されている 16 名を対象に、接種

表3 接種前IAHA抗体陰性者の抗体陽転率と平均抗体価

	IAHA陽転率 (%)	IAHA平均抗体価* (log2)
1回接種群	192/223 (86.1)	4.74
追加接種群**	21/22 (95.5)	5.95***

\* 抗体陽転者  
 \*\* 抗体非陽転者に対し、83~237日(中央値142.5日)後に追加接種  
 \*\*\* p<0.01 vs 1回接種群

(尾崎:臨床とウイルス 38, 2010)

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 IAHA 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。一方、25%は抗体価の有意上昇を認めており、初回接種後の不顕性感染によると思われました。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 7)。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%) より高かったが (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 4)。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。

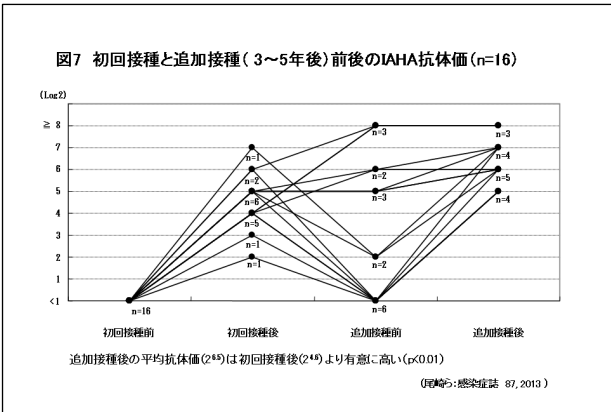


表4 初回接種と追加接種 (3~5年後) の副反応 (n=16)

	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、全身性麻疹、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)

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。また、接種機会を増やすことによる水痘ワクチンの接種率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ます。

最後のまとめです。細菌性皮膚炎、肺炎、脳炎などの多彩な合併症、重篤化するハイリスク児の罹患や新生児水痘、先天性水痘症候群などを予防する水痘ワクチンの接種は必要です。水痘ワクチンは、1974年に日本で開発されたワクチンで、極めて安全性の高いワクチンです。本年秋に実施予定の水痘ワクチンの定期接種化と2接種法の導入により、水痘ワクチンの高い接種率が得られ、水痘患者数の著しい減少が期待できると思います。