

ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチンに  
 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・保菌	
③ 早期診断および鑑別診断	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ 病原体の生体、免疫等	
(2) 我が国の疫学状況	5
① 患者(感染者)数	
② 重症者数、死亡者数等	
③ 国外での状況	
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	11
(2) 公共経済学的な観点	12
(3) 諸外国等の状況	13
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) Hib ワクチンの種類等	14
① 2010 年現在、日本国内での承認済 Hib ワクチン	
② 未承認の日本国内 Hib ワクチン導入開発製剤	
③ 海外の Hib ワクチン	
(2) Hib ワクチンの特性	16
① 特性	
② 有効性	
③ 副反応	
④ 安全性	
(3) 需要と供給	22
① 供給について	
② 需要について	
(4) 接種スケジュール	22
① 日本における接種スケジュール	
② 海外における接種スケジュールの例	
③ キャッチアップの必要性	

## 1. 対象疾患の基本的知見

### (1) 対象疾患の特性

*Haemophilus influenzae* type b (Hib)が引き起こす侵襲性疾患は多くの器官に及ぶ。Hib感染症の多くは、肺炎、潜在性熱性菌血症、髄膜炎、喉頭蓋炎、化膿性関節炎、蜂巣炎、中耳炎、化膿性心膜炎として発症し、稀なものとしては心内膜炎や骨髄炎等が認められる<sup>1</sup>。感染経路は、呼吸器分泌物の吸引または直接接触によるヒト-ヒト感染である<sup>2</sup>。潜伏期間は不明である<sup>2</sup>。米国CDCは、3-6%が死亡し、生存患児の20%までが永続的な聴覚障害またはその他の長期的後遺症を残すと報告している<sup>1</sup>。

#### ① 臨床症状等

##### (ア) 髄膜炎

我が国において、小児化膿性髄膜炎で同定可能であった原因菌の第一位は*H. influenzae*であり、*H. influenzae*髄膜炎のほとんどが*H. influenzae* type b (Hib)によるものである。Hib髄膜炎の好発年齢は乳幼児期であり、臨床経過としては、感冒様症状に続き、発熱、嘔吐、易刺激性からけいれん、意識障害へと進行する。項部硬直などの髄膜刺激症状ははっきりしないことも多い<sup>3</sup>。

##### (イ) 菌血症

臨床症状としては、発熱あるいは低体温、非特異的的症状（不活発、傾眠、不機嫌、哺乳不良、発汗、嘔吐、易刺激性など）があげられる。菌血症の初期には発熱以外の症状が乏しく潜在性菌血症(occult bacteremia)と呼ばれる。潜在性菌血症の原因の15%程度がHibによるものと報告されている<sup>4</sup>。日本の小児科開業医からは、Hib菌血症10症例において、初診時に重篤な症状がみられた2症例、および、重篤な症状がみられず抗菌薬の静脈投与を受けた8症例のうち3症例で、髄膜炎が続発したと報告された<sup>5</sup>。菌血症では、髄膜炎等の合併に留意することが重要である<sup>3</sup>。

##### (ウ) 急性喉頭蓋炎

小児急性喉頭蓋炎の多くはHibによるものであり、Hib全身感染症としては、髄膜炎について頻度の高い疾患である。発熱、摂食障害、唾液が飲み込めない、急激に進む呼吸困難、頭部を前方に突き出す姿勢などが特徴的な臨床症状とされる<sup>3</sup>。

##### (エ) 化膿性関節炎

血行性に散布し、膝、肘、股関節などの大関節が侵されやすい。乳幼児に多く、局所所見の出現の前に上気道炎や中耳炎が先行するのが特徴である。局所症状としては、罹患関節の腫脹、発赤、疼痛、可動域制限、跛行などを認める。乳幼児では、おむつ替えの時に泣く、四肢を動かさないなどの症状で気づかれる事もある<sup>3</sup>。

#### ② 不顕性感染・保菌

無症候性に*H. influenzae*を鼻咽頭に保菌することは多い。米国では、無荚膜株が子供の鼻咽腔から分離されるのは40-80%、Hibワクチンを導入

する前にはHibが2-5%の子供から分離され、Hibワクチン導入により子供のHibの保菌率は減少していると報告されている<sup>2</sup>。英国では、Hibワクチン接種群と非接種群でのHib保菌率を比較し、接種群1.5%、非接種群6.3%であり、統計学的に有意(P=0.04)であると報告している<sup>6</sup>。日本における検討では、小児気道感染例の気道由来検体から分離された*H. influenzae*菌株のうち、7.4%がHibであったと報告され、患者周囲の保菌者が感染源となっている可能性が示された<sup>7</sup>。

#### ③ 早期診断および鑑別診断

細菌性髄膜炎、特にHib髄膜炎を発熱早期に診断することは困難である。髄膜炎では、肺炎球菌等の他の細菌による化膿性髄膜炎との鑑別診断が必要となる。

#### ④ 検査法

##### (ア) 髄膜炎

乳幼児で食欲減退、嘔吐、けいれんや髄膜刺激徴候が認められ、細菌性の髄膜炎が疑われる場合は、直ちにCT検査により脳や髄腔の他の疾患を否定した後、腰椎穿刺を行う。髄液沈渣塗抹標本のグラム染色所見で、白血球の増加とともにグラム陰性の小桿菌が認められれば、*H. influenzae*による髄膜炎も疑う。新生児の場合は、B群連鎖球菌、大腸菌、乳児以降の場合は、肺炎球菌などによる髄膜炎が鑑別対象になるため、髄液直接塗抹標本のグラム染色とともに菌の分離・同定が重要である<sup>8</sup>。髄液培養からのHib分離が確定診断となる。髄液直接塗抹標本のグラム染色は早期診断に有用であり、グラム陰性の短桿菌として観察される。また、髄液からHibの荚膜多糖体抗原を特異抗体感作ラテックス粒子とのラテックス凝集反応により検出することで診断することも可能である<sup>3</sup>。

##### (イ) 髄膜炎以外の全身性疾患

髄膜炎以外の全身性疾患の場合には、血液培養からの*H. influenzae*の分離が確定診断となる。

##### (ウ) 気管支肺感染症

気管支肺感染症の診断に関しては、滅菌生理食塩水で洗浄することにより口腔内細菌の混入を減らした喀痰（洗浄喀痰）の培養が、診断に有用である。*H. influenzae*が単独で分離される場合や、他菌に比べ優位に多く検出された場合に原因菌と考える<sup>3</sup>。

##### (エ) 血清型について

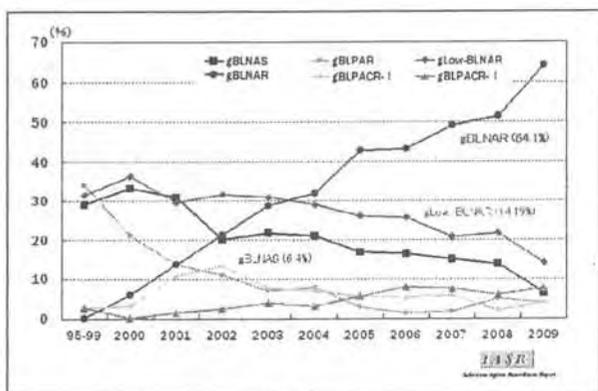
わが国では、*H. influenzae*の分離・同定までの検査を行うものの、血清型まで検査しない医療機関が多く存在するという指摘があり、*H. influenzae*ではあるがHibであるかが不明である場合が多いとの報告がある<sup>9</sup>。

⑤ 治療法

髄膜炎の治療としては、セフトリアキソン、メロペネム等の抗菌薬による化学療法が行われる。薬剤耐性菌；β-lactamase-producing (BLP)、β-lactamase-nonproducing ampicillin-resistant (BLNAR)、β-lactamase-producing amoxicillin / clavulanate-resistant (BLPACR)に対して感受性が良好な薬剤選択が必要となる<sup>3</sup>。2000年以降の約10年間に調査された化膿性髄膜炎由来 *H. influenzae* の耐性化傾向は、gBLNAR (g: 遺伝子学的検討による表記) が近年急速に増加し、2009年には60%を超え、その他のgBLPACRのような耐性型の菌と合わせると90%に達していると報告されている<sup>10</sup>。このような耐性菌株分離の増加は、日本の医療現場における抗菌薬の頻用多用による結果と考えられる。

一方、デキサメタゾンを併用することが、難聴などの後遺症を軽減させるとされている<sup>3</sup>。

資料1-1 化膿性髄膜炎由来インフルエンザ菌の経年的耐性化状況 (n=1,248) 生方公子, 病原微生物検出情報2010; 31:8-99.



⑥ 予防法

Hib ワクチンは世界の多くの国々で現在使用されており、その結果、Hib による髄膜炎は激減している<sup>3</sup>。CDCは1990年代からのHib ワクチンの定期的使用により、5歳未満の子供のHib 感染症は99%減少し、10万人に1人より少ない発生率であると報告している<sup>1</sup>。Hib 髄膜炎を発症した患児の周囲では、Hib の保菌率が高いという報告があり、二次発症予防目的に患者家族のHib 保菌の有無を調べ、除菌を行う。方法としては、リファンピシンの投与による除菌率が高く有効とされる<sup>3</sup>。しかしながら、同一保育施設でのHib 髄膜炎連続発症例では、抗菌薬投与によるHib 除菌が容易ではないことが報告された<sup>11</sup>。

⑦ 病原体の生態、免疫等

*H. influenzae* は、通性嫌気性グラム陰性桿菌であるが、フィラメント状・球菌状なども呈し、多形性を示す。芽胞や鞭毛を持たない。インフルエンザの原因菌として分離されたが、その後、否定された。ヒト以外の動物では自然宿主はなく、一般自然界から検出されることはほとんどない。発育因子として、X因子(プロトポルフィリンIXあるいはプロトヘム)とV因子(NADあるいはNADP)の両方が必要である<sup>12</sup>。莢膜の有無により有莢膜株と無莢膜株に分けられ、有莢膜株はa-fの6つの血清型に分類される。一般に有莢膜株の方が無莢膜株に比べ病原性が強く、その中でも特にb型(Hib)株がもっとも病原性が高いとされている。Hibを中心とした有莢膜株は、上気道に定着した菌が血中に侵入し、菌血症から全身に散布し、髄膜炎、喉頭蓋炎、関節炎などの全身感染症を惹起する<sup>3</sup>。

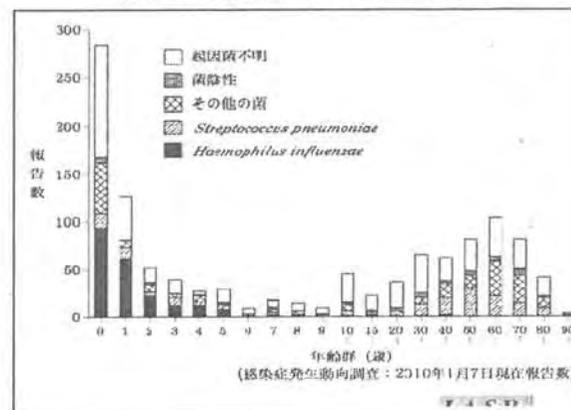
Hib に関しては、莢膜多糖体であるポリリボシルリビトールリン酸(polyribosylribitol phosphate, PRP)に対する抗体が感染防御に不可欠とされる。抗PRP抗体価は乳児期には低値であるが、Hibは大腸菌などの他の細菌と交差抗原性を有することから、年齢を経るに従い上昇する。従ってHib 感染症は乳幼児が主体になる<sup>3</sup>。日本の100例の小児において血清中抗PRP抗体価を調べた検討では、44例において感染防御に十分な抗体価が認められず、特に2歳未満の40例では24例(60%)において抗体価が低かったと報告された<sup>13</sup>。

(2) 我が国の疫学状況

① 患者(感染者)数

感染症発生動向調査では、細菌性髄膜炎は、2006年から2009年には、年間350-484症例の報告があった。起因菌は半数近くが不明であるが、分離同定されたものでは、インフルエンザ菌と肺炎球菌が多く、5歳以下ではインフルエンザ菌による髄膜炎症例が多い<sup>14</sup>。

資料1-2 細菌性髄膜炎と診断された患者の年齢(2006年-2008年) 病原微生物検出情報2010;31:92-93.



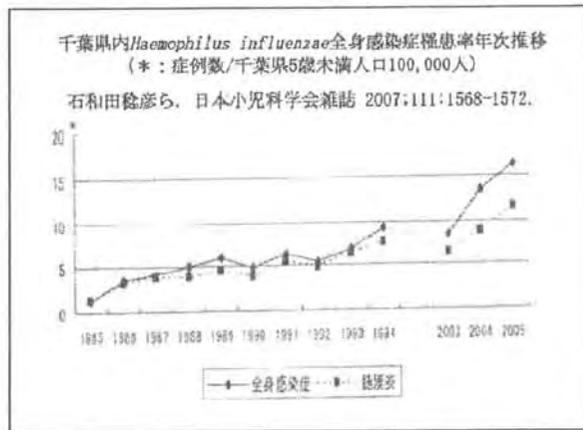
Hib 侵襲性感染症の疫学情報としては、特に Hib 髄膜炎を中心に、いくつかの都道府県における調査結果が報告されている。

(ア) 1996 年 2 月から 1 年間、北海道、千葉県、神奈川県、愛知県、三重県、鳥取県において行われた調査では、Hib 髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は 7.5、血清型が確定されなかった 5 株による感染例と抗原検査陰性であった 1 株による感染例を加えると、8.6 であった<sup>15</sup>。

(イ) 三重県で行われた 1997 年から 1998 年にかけて 2 年間の検討では、5 歳未満小児人口 10 万人あたり Hib 髄膜炎罹患率は、6.1 と報告された<sup>16</sup>。

(ウ) 千葉県における 2003 年から 2005 年までの Hib 髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2003 年、2004 年、2005 年がそれぞれ 6.1、8.7、11.7 と増加傾向が認められ<sup>17</sup>、1980 年代からの調査結果<sup>18</sup>とあわせると、罹患率の急激な上昇が認められたと報告された<sup>17</sup>。この千葉県での検討では、髄膜炎を含む Hib 全身感染症（髄膜炎、喉頭蓋炎、蜂巣炎、菌血症、肺炎）についての調査がなされており、5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2003 年、2004 年、2005 年がそれぞれ 8.3、13.4、16.5 であり、髄膜炎症例を中心に増加していることが注目された<sup>17</sup>。

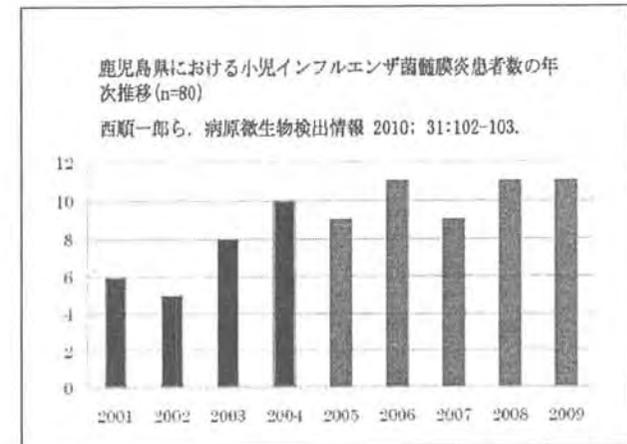
資料 1-3



(エ) 鹿児島県では、2001 年から 2006 年まで後方視的に、2007 年から 2009 年まで前方視的に、Hib 髄膜炎の罹患率の調査が行われた。年平均 8.9 人で、2004 年までは漸増傾向が認められたと報告された。2007 年から 2009 年 3 年間の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり Hib 髄膜炎罹患率は 13.3 であり、後述の「ワクチンの有用性向上のためのエビデ

ンスおよび方策に関する研究」における他県からの報告と比較すると高かったと報告された<sup>19</sup>。

資料 1-4



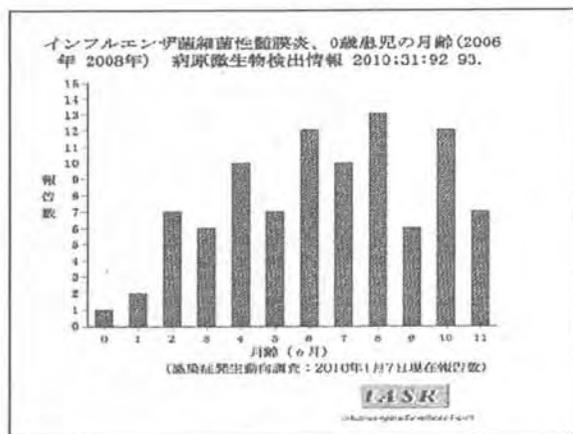
(オ) 2007 年からは、厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」において、Hib 侵襲性感染症のサーベイランス調査が開始された。本研究班では、北海道、福島、新潟、千葉、三重、岡山、高知、福岡、鹿児島、さらに 2008 年からは沖縄が加わり、1 道 9 県における調査が行われた。2010 年 5 月 4 日における集計では、Hib 髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ、5.0、8.3、7.1 であった。また、Hib 非髄膜炎の 5 歳未満小児人口 10 万人あたり罹患率は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ 1.1、3.8、5.2 であった（病原微生物検出情報 2010:31:95-96<sup>20</sup>の追加情報）。本データから人口比率より算出された推計患者発生数（人/年）は、2007 年、2008 年、2009 年においてそれぞれ Hib 髄膜炎が、271 例、452 例、386 例で、Hib 非髄膜炎が、58 例、209 例、386 例であった（病原微生物検出情報 2010:31:95-96<sup>20</sup>の追加情報）。

資料1-5 Hib 侵襲性感染症の罹患率および人口比率で算出した患者発生数(2007年は1道8県、2008年、2009年は1道9県における調査結果で、北海道は髄膜炎のみが対象) 神谷齊、中野貴司、病原微生物検出情報 2010;31:95-96 の追加情報より改編

		2007年	2008年	2009年
Hib 髄膜炎	罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)	5	8.3	7.1
	人口比率で算出した患者発生数 (人/年)	271	452	386
Hib 非髄膜炎	罹患率 (5歳未満人口10万人当たり)	1.1	3.8	5.2
	人口比率で算出した患者発生数 (人/年)	58	209	283

年齢分布は、国立感染症研究所感染症情報センターホームページ <http://idsc.nih.go.jp/disease/hib/hib-db.html> へのウェブ登録によって作成している Hib 感染症発生データベースによると、2009年5月-2010年1月までの9ヶ月間に登録された200症例において、0歳が71例(36%)、1歳が61例(31%)、2歳が33例(17%)、3歳4歳がそれぞれ13例(6.5%)、5歳が4例(2%)、6歳、9歳、13歳、15歳がそれぞれ1例で、0-2歳で84%を占め、0歳の月齢では7ヶ月以上が70%弱であった<sup>14</sup>。

資料1-6



千葉県における2007年から2009年までの調査でも、2歳未満の症例が全体の73%を占めていた<sup>21</sup>。

## ② 重症者数、死亡者数等

国立感染症研究所感染症情報センターホームページ Hib 感染症発生データベースによると、2009年5月から2010年1月までの9ヶ月間に登録された200症例のうち重症例はすべて髄膜炎症例であり、聴覚障害が6例、軽度の後遺症(脳波、CT、MRIなどの異常所見のみ)が22例、中等度の後遺症(日常生活には支障のない程度)が3例、重度の後遺症(発達・知能・運動障害など)が5例、死亡が3例であった。致死率は登録された症例では1.5%であり、髄膜炎症例(128例)では、2.4%であった<sup>22</sup>。1996年-1997年の選定地域による前方視的な検討では、認められた Hib 髄膜炎症例43例のうち、死亡例が2例(4.6%)、後遺症が認められた症例が10例で、27.9%が予後不良であったと報告された<sup>15</sup>。千葉県における2003年から2005年までの調査では、検討されたインフルエンザ菌全身感染症95症例のうち、10例(10.5%)が後遺症を残し、1例(1.2%)が死亡していた。後遺症は、すべて髄膜炎による神経学的後遺症であり、精神運動発達遅滞3例、運動麻痺2例、運動麻痺と知覚障害1例、硬膜下血腫1例、難聴1例、けいれん1例、脳波異常1例であった<sup>17</sup>。

「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」において、Hib 侵襲性感染症のサーベイランス調査結果では、予後が報告された Hib 髄膜炎症例244例においては、治癒216例(88.5%)、後遺症27例(11.1%)、死亡1例(0.4%)であり、Hib 非髄膜炎においては、治癒99例(99.0%)、後遺症1例(1.0%)であった(病原微生物検出情報 2010;31:95-96<sup>20</sup>の追加情報)。

## ③ 国外での状況

Watt らによる文献レビューから集計された Hib 感染症例は、世界で8,130,000例と報告され、5歳未満小児における371,000例が、Hib 感染症が原因で死亡したと報告された<sup>20</sup>(資料1-6)。Watt らにより計算された世界全体での2000年の5歳未満小児人口10万人あたりの Hib 髄膜炎の罹患率は31であり<sup>23</sup>、Peltola により示された国別の Hib ワクチン導入前の罹患率(資料1-7)とほぼ一致する。ワクチン導入前と比較してワクチン導入後に明らかな Hib 髄膜炎罹患率の低下が認められた<sup>24</sup>。

## 資料 1-7

文献レビューから集計された Hib 感染症罹患率と死亡率(2000 年)  
Watt JP et al. Lancet 2009;374:903-911. より抜粋改編

	Global	Africa	Americas	Eastern Mediterranean	Europe	Southeast Asia	Western Pacific
Hib 侵襲性感染症全体							
罹患率*	1342	1778	544	1417	304	1822	1142
症例数	8130000	1970000	286000	899000	129000	3340000	1500000
死亡率*	60	162	11	76	17	53	21
Hib 髄膜炎							
罹患率*	31	46	25	24	16	27	34
症例数	173000	51300	8000	15400	5200	49700	43800
致死率	43%	67%	28%	44%	27%	44%	22%
死亡率*	13	31	5	11	4	12	7

\*5 歳未満小児人口 10 万人あたり

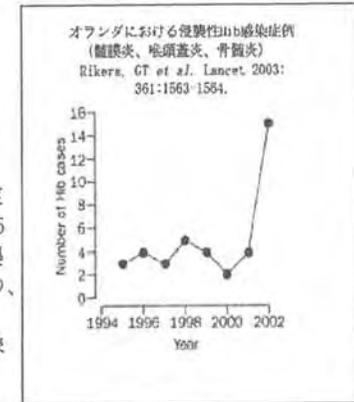
## 資料 1-8

ワクチン導入前と導入後の Hib 髄膜炎 5 歳未満人口 10 万人あたり 国別罹患率  
Peltola H. Clin Microbiol Rev 2000;13:302-317 より抜粋改編

地域	ワクチン導入前の罹患率		ワクチン導入後の罹患率	
	罹患率*	調査年	罹患率*	調査年
Europe				
Scandinavia	31	1970	<1	1995
Austria, Vienna	11	1991	<1	1993-96
Germany	23	1989	0.9	1993-95
The Netherlands	22~40	1970	0.3	1993-94
Spain	14	1993-95	- 0	1997
Switzerland	26	1976-90	8	1991-93
United Kingdom	24	1991-92	0.6	1993-94
The Americas				
United States	54	1987	<1	1995
Brazil, Curitiba	22	1988-96	10	1997
Chile	40	1995	<2	1998
Uruguay	17~22	1992-93	1	1995
Asia				
Israel	18	1989-92	<1	1995
Oceania				
Australia	25	1991-92	6	1993-94

\*5 歳未満小児人口 10 万人あたり

Hib ワクチンの有効性は評価されているものの、いくつかの国から、ワクチン導入後における vaccine failure 事例が報告されるようになった。オランダでは、1993 年に Hib ワクチンが定期接種に組み込まれたが、2002 年に Hib による髄膜炎症例および喉頭蓋炎症例が増加したことが報告された<sup>25</sup>。2005 年と比較すると、2006-2007 年では侵襲性 Hib 感染症発症率は低下したものの、ワクチン導入後のレベルにはもどっていなかった<sup>26</sup>。オランダにおける本現象の原因は解明されていないが、分離菌株の遺伝子的構造変化が一端を担っている可能性も指摘されている<sup>27</sup>。



ワクチン導入後 (1996 年-2006 年) のヨーロッパ 14 カ国におけるインフルエンザ菌による侵襲性感染症の調査では、無莢膜株による感染症例が 44%、Hib 株による感染症例が 28%、莢膜株非 b 型による感染症例が 7%であったと報告された<sup>28</sup>。本検討では、無莢膜株による感染は Hib 感染と比較して、特に 1 歳未満の小児で致死率が高く、ワクチン導入後においては無莢膜株による感染についても十分な注意が必要であるとされた<sup>28</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

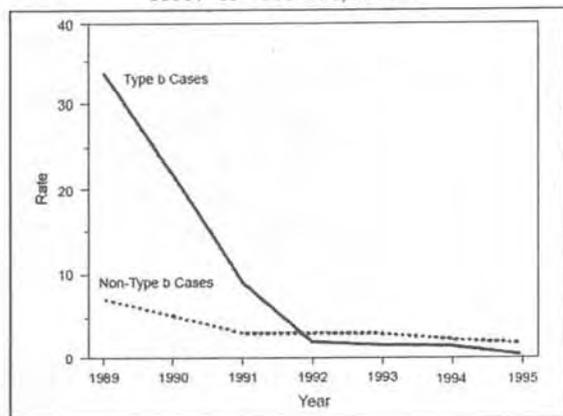
上述のように、本菌によってこれまで健康であった小児において、年間数百例の髄膜炎が発生していると考えられ、これらは一旦発症すれば、現在の先進工業国における医療レベルをもってしても、致死率は 5%前後、20~30%が後遺症を残すという決して予後は楽観できない疾患である。このようなことから、本疾患では、治療にもまして予防が重要となる。

すなわち、本ワクチンを導入することの大きな目的は、患者数、本疾患による後遺症、さらに、死亡者数を減少させることである。実際、本ワクチンの有効性は、以下の項目に述べられているように、接種者において感染防御に十分な抗体を誘導し、実際の臨床試験においても接種者における髄膜炎あるいは侵襲性感染症を予防する効果は高い。これらのことから、本ワクチンの導入により、髄膜炎を含む侵襲性の Hib 感染症を減少することが期待される。

過去にワクチンを導入してきた英国では、1990-92 年の間に 575 症例認められた髄膜炎が、1992 年に Hib ワクチンが導入されて以来減少し 1994-96 はわずか 21 症例しか認められなかった<sup>29</sup>。スウェーデンでは、1992 年に Hib ワクチンを導入、その後の 2 年で症例数が 92%減少した。この間のワク

チン接種率は導入1年目が48.8% (93年)、2年目が63% (94年)であった<sup>30</sup>。また米国では、資料2-1に示すように、5歳未満における侵襲性Hib感染症は10万人当たり34例(1989年)から0.4例(1995年)へと99%減少した<sup>31</sup>。

資料2-1 5歳以下人口10万人あたり侵襲性 *Haemophilus influenzae* type b 感染症と non type B 感染症報告数の推移、米国、1989-1995。CDC. MMWR 1996; 45: 901-936, 1996<sup>31</sup>。



上記のように、ワクチンが導入された国々では、侵襲性Hib感染症の明らかな減少が認められたが、前述のようにいくつかの国からは vaccine failure 事例が報告されている<sup>25</sup>。

## (2) 公共経済学的な観点

本菌による侵襲性感染症は基本的に重症であることから、これらを減少させることにより、患者治療費、および後遺症や死亡によって発生する社会的な費用と予防接種にかかわる費用とのバランスを考慮することになる。神谷らは、日本においてHibワクチンを導入することにより、年間82億円の費用削減が期待されると報告している<sup>32</sup>。

資料2-2 日本国内におけるHibワクチンの費用対効果分析結果  
神谷ら、日本小児科学会雑誌 2006;110: 1214-1221<sup>32</sup>。

	Hibワクチン		差
	導入していない場合	導入した場合	
<b>効果関連</b>			
Hib髄膜炎患者数	478人	56人	-422人
後遺症発生数	67人	8人	-59人
死者数	22人	3人	-19人
<b>費用関連</b>			
疾病負担	414億円	49億円	-365億円
予防接種費用	0円	283億円	+283億円
総費用	414億円	332億円	-82億円

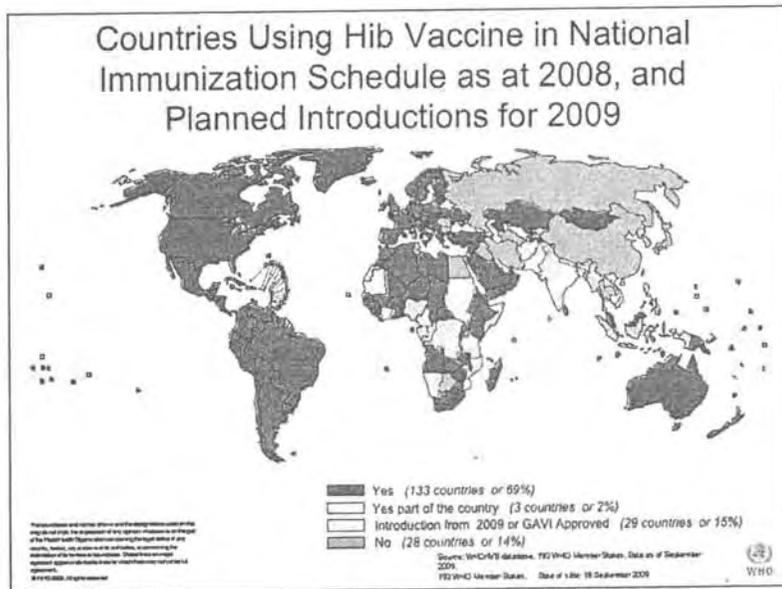
(注) 対象は2003年の新生児数(1,123,610人)とし、これまでの研究報告結果よりそれぞれのパラメータ (Hib髄膜炎の罹患率5歳未満人口10万人あたり8.5人、永続的な後遺症14%、致死率47%、Hibワクチン接種率90%、有効率98%、Hibワクチン接種費用は4回接種で28,000円、Hib髄膜炎急性期医療費は1,058,710円、後遺症による生涯にわたる疾病負担は541,040,240円、死亡による生産損失210,612,200円)を設定して費用対効果分析を行った。

現在Hibワクチンは任意接種であるが、鹿児島市は2008年度から宮崎市とともに全国で初めてHibワクチンの一部公的補助を開始した。また2009年からは、伊佐市が全額補助を開始し、2009年、2010年からは近隣の市でも補助が開始された。このような市町村の公的補助が接種率向上につながるかと報告されている<sup>33</sup> <http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/group/kansen/kansen6.htm>。

## (3) 諸外国等の状況

WHO IVB データベース<sup>34</sup>によると、2008年時点でWHO加盟193カ国中、136カ国(70%)において、Hibワクチンを国家予防接種スケジュールに導入しており、29カ国が2009年から導入あるいはすでにGlobal Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI)にて承認されている。この時点でまだ導入しておらず、導入の予定の立っていない国は、28カ国で全WHO加盟国の14%にあたり、日本はここに含まれている。

資料 2-3 2008 年までに国家予防接種スケジュールにおいて Hib ワクチンを使用している国と 2009 年に予定している国  
WHO/IVB <http://www.who.int/nuvi/hib/en/>



### 3. ワクチン製剤の現状と安全性

#### (1) Hib ワクチンの種類等

*Haemophilus influenzae* 血清型 b 型へのワクチンが製造されており、細菌の他の血清型に対するワクチンは無い。

#### ① 2010 年現在、日本国内での承認済 Hib ワクチン

名称：乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）

厚生労働省告示第十一号（平成十九年一月二十六日）

薬食監麻第 0126009 号（平成 19 年 1 月 26 日、公布日）

において、生物学的製剤基準へ追加、官報に掲載

商品名：アクトヒブ

製造販売所：サノフィパスツール第一三共ワクチン株式会社

種類：単味ワクチン

#### ② 未承認の日本国内 Hib ワクチン導入開発製剤

現在、未承認ではあるが、新たな Hib ワクチンの国内導入を目指して開発段階にあるものとして Hib ワクチン・ジフテリア毒素変異体 CRM<sub>197</sub> 結合体（海外での商品名 Vaxem）がある。Hib 輸入 Hib ワクチンと国産 DTP やポリオワクチンとのコンビネーションによる多種混合ワクチンも視野に入れた開発がなされている。

（製造所 Web サイト：[http://www.takeda.co.jp/press/article\\_34370.html](http://www.takeda.co.jp/press/article_34370.html)）。

#### ③ 海外の Hib ワクチン

Hib ワクチン自体には、日本で開発、製造されているものは無く、全て輸入製剤である。Hib 単味ワクチンには、次項に示すキャリア蛋白が異なる複数の Hib ワクチンがある。また、ジフテリア、破傷風、百日咳（以下、DPT）の三種混合ワクチンと Hib ワクチンが同包されている四種ワクチン（コンボワクチンとも称される）、さらに B 型肝炎（HepB）や不活化ポリオ（IPV）を加えた五種以上の多種混合ワクチン<sup>35</sup>がある。WHO の資料として、諸国における乳幼児の Hib ワクチン接種率（資料 3-1）、ならびに使用されている Hib ワクチンの種類（単味、四種混合、ならびに五種混合以上のワクチン、資料 3-2）ならびに各国における使用状況検索サイト

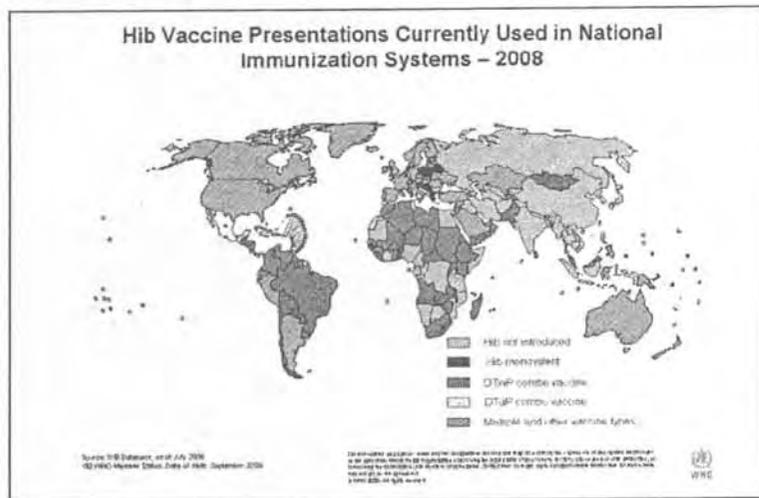
（[http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm)）を示す<sup>36</sup>。

#### 資料 3-1 乳幼児における Hib ワクチンの接種率（2008）

出典 [http://www.who.int/nuvi/hib/decision\\_implementation/en/index1.html](http://www.who.int/nuvi/hib/decision_implementation/en/index1.html)



資料3-2 国家予算接種システム(2008年)で使用されている Hib ワクチン。  
 出典 [http://www.who.int/nuvi/hib/decision\\_implementation/en/index1.html](http://www.who.int/nuvi/hib/decision_implementation/en/index1.html)



一方、Hib ワクチンを含めた多種混合ワクチン等の製造には、新興工業国(インド、ベトナム)等を中心としたワクチン製造のための技術サポートネットワーク Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) により安価でワクチンを製造、供給する流れがある。GAVI における Hib ワクチン製造においては、Hib 莢膜抗原とキャリア蛋白を別の国で製造した後に Hib-破傷風トキソイド結合体などの製造を行なう場合もある。GAVI については、Hib initiative サイト <http://www.hibaction.org/index.php> 参照<sup>37)</sup>。

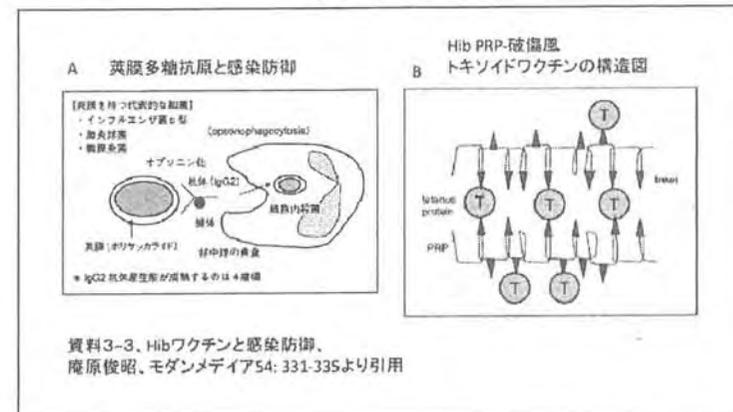
(2) Hib ワクチンの特性(特性、有効性、副反応、安全性)

① 特性

(ア) 乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)の特性  
*Haemophilus influenzae* 血清型 b 型の莢膜多糖のポリサッカライドであるポリリボシルリビトールリン酸 (PRP) が抗原となる。莢膜は、細菌が好中球による貪食を免れるのに役立つ。しかし、莢膜に対する抗体があると、莢膜-抗体複合体に、さらに補体が結合し、補体によって活性化された好中球によって細菌は貪食される。多糖に対する抗体は IgG2 であるが、母から子への移行時には、成人の 60%と少なく (IgG1 は 1.6 倍濃縮される)、移行抗体は生後 3 ヶ月頃に消失する。IgG2 クラスの抗体産生量は、乳幼児では低く、4 歳を過ぎると多くは成熟する。また、B 細胞が未熟な乳幼児では、莢膜多糖単独での免疫原性が弱い。そこで、T 細胞を介する

免疫記憶細胞および免疫実行細胞の誘導が必要であり、そのため、PRP とキャリア蛋白の結合体をワクチン抗原とする(資料3-3)<sup>38)</sup>。Hib 抗原である PRP とキャリア蛋白が結合体となっているもののみが抗原として働き、遊離した PRP がワクチンに含まれていても抗原としては働かない。

資料3-3



資料3-3、Hib ワクチンと感染防御。  
 摩原俊昭、モダンメディア54: 331-335より引用

(イ) キャリア蛋白

キャリア蛋白として使用されているのは、現在、主に以下の3種類である。

- ・ 破傷風毒素を不活化(無毒化)したトキソイド(TT)
- ・ ジフテリア毒素の遺伝子変異体 CRM<sub>197</sub> (遺伝子変異株が産生する毒素活性のないジフテリア毒素蛋白)
- ・ 髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis* 血清型 B) の外膜蛋白複合体 (OMP)

国内承認 Hib ワクチン、アクトヒブの組成等を資料3-4に示す。

資料3-4

資料3-4、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)の製法の概要および組成(アクトヒブ添付文書より抜粋)

本剤は、インフルエンザ菌b型(1462株)の培養液から抽出精製した莢膜多糖体(ポリリボシルリビトールリン酸: PRP)と、破傷風菌(Harvard株)の培養液から分離精製した毒素をホルマリンで無毒化した破傷風トキソイドを共有結合した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖の原液に、精製白糖、トコメタモールを含む緩衝液を加えて希釈した後、凍結乾燥したものである。なお、本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カゼイン加水分解物、カゼイン/インクレチン消化物、トリプトファン、カゼインペプチドN3、スキムミルク)、ウシの血液由来成分(ヘミン)、ブタの皮由来成分(ペプトン)、ウシの肝臓および臍由来成分(肉エキス)、ウシの心臓(心臓浸出液)および骨格筋由来成分、羽毛由来成分(L-チロシン)、ウマの血液由来成分(脱線種血液)を使用している。

有効成分  
 破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖多糖の量として  
 10μg

② 有効性

ヒトの血中抗 PRP 抗体価測定において、最少感染阻止レベルは 0.15µg/ml 以上、長期感染阻止レベルは 1µg/ml 以上とされている。  
乳幼児：国内臨床試験結果において、長期感染阻止レベル保有率は、初回免疫3回のみでは、61.5%で、追加免疫後に100%とある(資料3-5)、最長持続期間についての記載は無い。海外での報告では、Hib ワクチン3回接種後で生後7ヶ月時の1µg/ml以上の抗体価保有者率は、Hib-破傷風トキソイド結合型ワクチン接種において最も高く、78-97%である<sup>39,40</sup>。

③ 副反応

Hib ワクチンは、国内では皮下接種、海外の多くで筋肉内注射と接種ルートの違いがある。国内で行われたアクトヒブ導入に向けた第 III 相臨床試験の結果を資料3-5に示す。また、同試験についての富樫らの報告によれば、全身症状有りが1回目接種後(38.5%)、2回目接種後(33.9%)、3回目接種後(22.3%)であり、内訳は、例えば3回接種後の副反応は、37.5度以上の発熱(4.1%)、不機嫌(10.7%)、食欲不振(4.1%)、嘔吐(5.8%)、下痢(6.6%)、不眠(4.1%)、傾眠(2.5%)、その他(3.3%)。局所反応有りは、1回目接種(50.8%)、2回目接種(51.2%)、3回目接種(47.9%)であった。総じて、接種7日後までに発現した副反応は、主に局所反応であり、一過性で程度は軽く重篤なものとは認めなかったと報告されている<sup>41</sup>。

資料3-5

資料3-5、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)の国内臨床試験成績 (アクトヒブ添付文書より抜粋)

国内臨床試験 国内19施設で2~6カ月前の健康乳児122例を対象に、本剤を初回免疫として4週間隔で3回、初回免疫終了1年後の追加免疫として1回、合計4回皮下に接種した。

(1) 有効性(免疫原性)血清の抗PRP抗体価を測定した結果、0.15µg/ml(感染予防レベル)以上の抗体保有率、1µg/ml(長期感染予防レベル)以上の抗体保有率およびGMT(抗PRP抗体価の幾何平均)は表1のとおりであった。(表1参照)

(2) 安全性各接種7日後までの副反応発現率は、1回目接種では70.5%(86/122例)、2回目接種では61.2%(74/121例)、3回目接種では57.0%(69/121例)、4回目接種では55.1%(85/118例)であり、接種を重ねても上昇することはなかった。副反応のほとんどは、接種2日後までに発現し、持続期間は3日以下で、処置を必要としなかった。また、接種中止となった副反応や重篤な副反応はなかった。主な副反応の発現率(%)は表2のとおりであった。

採血時(評価回数)	初回免疫	2回目免疫	3回目免疫	追加免疫	合計
0.15µg/ml以上の抗体保有率(%)	15.4	39.2	90.5	100	
1µg/ml以上の抗体保有率(%)	2.5	32.4	61.2	100	
GMT (µg/ml)	0.06	0.08	1.54	117	

接種時(評価回数)	初回免疫	2回目免疫	3回目免疫	追加免疫	合計
局所反応					
発赤	45.9	45.5	43.0	42.4	44.2
腫脹	20.5	9.9	23.1	21.2	18.7
硬結	13.9	16.5	21.5	19.5	17.8
疼痛	7.4	9.1	3.3	2.5	5.6
全身反応					
発熱	1.6	2.5	4.1	1.7	2.5
不機嫌	23.0	16.5	10.7	5.5	14.7
異常好動	4.0	2.5	3.0	3.8	3.5
食欲不振	10.7	13.2	4.1	6.8	8.7
嘔吐	7.4	6.3	5.8	3.8	5.6
下痢	7.4	10.7	6.6	6.8	7.9
不眠	14.8	15.7	4.1	4.2	9.8
傾眠	8.2	4.1	2.5	1.7	4.1

Hib 国内導入後の2009(平成21)年4月-2010(平成22)年2月までに1768名のHib ワクチン接種者を対象に行われた健康状態調査においては、全身反応の出現頻度は咳・鼻汁(18.0%)、発熱(13.5%)、嘔吐・下痢(7.4%)、その他(1%)で、その他には、熱性痙攣4例(うち2例が突発性発疹と診断)、局所反応については、反応有りでは、発赤(27.6%)、腫脹(17.4%)、硬結(9.4%)との報告がある(資料3-6ならびに資料3-7)<sup>41</sup>。

資料3-6

表1. 年齢別接種分布

	1回目	2回目	3回目
0~6ヶ月	409	217	135
7~11ヶ月	606	330	202
1~5歳	676	635	19
6歳以上	2	0	0
計	1998	1082	438

IASR  
Active Agent Health Report

表2. 同時接種 510 29.4%

	1回目	2回目	3回目
3種混合	457	210	124
MR	15	7	2
肺炎	1	1	
水痘	2	2	
ムンプス	3	3	
日本脳炎	1	1	
麻疹	5	5	
計	518	235	138

IASR  
Active Agent Health Report

資料3-6、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)国内導入後の健康調査結果1、富樫武弘(2010)。Hibワクチン接種者の健康状況と副反応調査、病原微生物検出情報(IASR) 31, 99-100より引用

資料3-7

図1. 全身反応の出現頻度

図2. 局所反応

図3. 局所反応

局所反応	発現率(%)
発赤	27.6
腫脹	17.4
硬結	9.4
疼痛	5.6

資料3-7、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)国内導入後の健康調査結果2、富樫武弘(2010)。Hibワクチン接種者の健康状況と副反応調査、病原微生物

#### ④ 安全性

Hib ワクチンは臨床試験等において重篤な副反応が少ないという結果が示された。Hib ワクチンの安全性を確保するためには、臨床試験で用いられたワクチン製剤と安全性ならびに有効性において同質の製剤が毎ロット供給されることが必須であり、そのための品質管理においては、ワクチンの特性に基づく以下のような点が重要である。

##### (ア) アクトヒブの安全性に直結する成分

- 破傷風トキソイド：キャリア蛋白としての破傷風トキソイドがロット毎に問題なく無毒化されていることが重要である。無毒化の確認のために、生物学的製剤基準は「無毒化試験」と「特異毒性試験」の実施を濃縮破傷風トキソイド液段階で定めている（これらの試験は国家検定項目には含まれていない）。参考までに沈降百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンにおいては、「破傷風毒素無毒化試験」は小分製品の段階で国家検定が実施される。
- エンドトキシン：*H. influenzae* は、グラム陰性菌であり、細胞壁に含まれるリポポリサッカライドはエンドトキシンである。Hib ワクチン抗原である荚膜多糖は、細胞壁の外側に存在する糖であり、荚膜多糖精製時のエンドトキシン混入が既定値以下のレベルであることをロット毎に管理する必要がある。国内導入時の承認前試験での検討結果から<sup>42</sup>、小分製品におけるエンドトキシン試験についても国家検定が実施される。

##### (イ) 有効性管理の課題と Hib 免疫原性への干渉

有効性管理においては課題があり、Hib ワクチンの力価測定系が確立されていない。生物学的製剤基準には PRP 抗原含有量に関する試験項目とキャリア蛋白との結合確認試験のみで、力価測定や免疫原性試験は無い。また、Hib 免疫原性への干渉という特性がある。過去の Hib 感染者数の再増加事例として以下のものがある。

英国において 1992 年に始まった初回免疫のみの単味 Hib ワクチン接種の導入によって Hib 感染患者数が激減する中、1999 年以降、2000-2001 年と Hib 感染患者数のゆるやかな増加が認められた。原因のひとつとして DPT-Hib 四種混合ワクチン導入による影響を示す疫学データが得られた。本疫学データを検証するため、National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) において行われたラットを用いた免疫原性実験の結果、Hib に対する免疫原性（抗 PRP 抗体価）は、ある製造所の Hib ワクチン（論文では Hib-破傷風トキソイド (TT)-A）において、接種時に Hib ワクチンと以下のものを混合して接種することで有意な低下が示唆された。混合により低下を誘導したものは、DPT ワクチン、破傷風トキソイド、FHA ならびに PT（百日咳ワクチン成分）、Al(OH)<sub>3</sub>（水酸化アルミニウム、アジュバント成分）であった。一方、一匹のラットの別部位に同時接種することでは低下が起きなかった<sup>43, 44</sup>。これらの論文では、別の製造所の Hib ワクチン Hib-TT-B を用いた場合、Hib に対する免疫原性低下は見られなかった。この免疫原性の干渉の原因として、以下の 2 つの可能

性が考えられると 2 つの論文を引用して議論されている。1) アジュバント成分である水酸化アルミニウムによる触媒作用で PRP ポリマーの加水分解が起きてキャリア蛋白から遊離した、2) フリー (PRP に非結合) 状態のキャリア蛋白が PRP 特異的 B 細胞への PRP-キャリア蛋白複合体の結合を競合的に阻害する。

全ての Hib と他種混合ワクチンで免疫干渉が起こるわけではなく、世界で使用されているのも事実である。とはいえ、Hib ワクチンの力価評価系が無いこと、免疫原性の干渉が起こりうることから、その有効性についての品質管理には課題が残されており、Hib 感染症発生動向等疫学調査などにより監視していくことが重要である。日本における現行の Hib ワクチンは、単味で承認されたものであり、DPT と同時接種する際には、混合接種をせずに別部位接種することがアクトヒブの添付文書に盛り込まれている。NIBSC 同様の動物系で免疫原性を検討した結果、アクトヒブならびに国内市販 DPT ワクチン同時接種時の Hib 免疫原性の低下は認められなかった<sup>45</sup>。

なお、英国における Hib 感染患者数は、2003 年以降に開始されたキャッチアップキャンペーンならびに 2006 年以降の追加免疫により以前のレベルまで減少した（英国グリーンブック<sup>46</sup> [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_108819.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_108819.pdf)）。

##### (ウ) キャリア蛋白として使用されている破傷風トキソイドの管理

もう一つの特徴は、Hib ワクチン成分のキャリア蛋白が、例えばアクトヒブ（乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン、破傷風トキソイド結合体）においては、DPT ワクチン抗原である破傷風トキソイドと基本的に同じ製法で作られるということである。アクトヒブ承認時の動物を用いた試験において、破傷風トキソイドの免疫原性は、Hib (PRP) 抗原との結合による影響がないことが示されている

([http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070118/65027400\\_21900BZY00009\\_H100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070118/65027400_21900BZY00009_H100_1.pdf))。こうした成分自体の特性から、Hib ワクチンのキャリア蛋白（破傷風トキソイドあるいはジフテリア毒素変異体 CRM<sub>197</sub>）は、それぞれ破傷風トキソイドあるいはジフテリアトキソイドとしての免疫原性があると予想され、毎ロットの品質管理も含めた Hib ワクチンにおける破傷風トキソイド等の力価管理が必要だと考えられる。アクトヒブ添付文書には、破傷風トキソイド成分量の記載は無く、現行の生物学的製剤基準にも、キャリア蛋白についての管理項目が無い。動物（マウス）におけるアクトヒブ単回接種時には、アクトヒブ単独で国内市販 DPT と同等あるいはそれ以上の破傷風トキソイド力価を示した<sup>47</sup>。一方、ヒトにおいては、母体からの抗破傷風トキソイド抗体価の高低にかかわらず、アクトヒブによる抗 Hib 抗体価が上昇すると報告された<sup>48</sup>。また、DPT・B 型肝炎・ポリオワクチンに加えて異なる 3 種類の Hib ワクチン (Hib-TT, Hib-OMP, HbOC (Hib-CRM<sub>197</sub>)) 接種群において、生後 6, 10, 14 週目の 3 回の初回免疫終了時には変化が無いものの、37 週目以降の追加免疫接種後において Hib-破傷風トキソイド結合型ワクチン (Hib-TT) 接種群のみに抗破傷風抗体価上昇が認め

られ、Hib-TT ワクチンの破傷風トキソイド成分の、それ以前に接種された DPT へのブースター効果について言及している報告もある<sup>49</sup>。日本においては、現在、アクトヒブの市販後臨床試験が、抗破傷風トキソイド抗体価解析も含めて行われており、初回免疫ならびに追加免疫終了者における解析が行なわれているが、結果は、現時点で公表されていない。

### (3) 需要と供給

国内承認 Hib ワクチン、アクトヒブは、発売前の調査時と比較して認知度が急激に上昇し、需要が予想を大きく上回ったことから供給が需要に追いついていない。製造販売者は、登録された接種希望施設からの希望連絡票による需要を把握している。

#### ① 供給について

製造販売業者によると、出荷本数は、2009 年度 90 万本（実績）、2010 年度約 230 万本（計画）である。

#### ② 需要について

製造販売業者によると 2010 年 4 月時点の希望に対して出荷できない、所謂、積み残しは、約 60 万本であった。  
一方、臨床現場からは、2008 年 12 月 7 日 Hib ワクチン発売以降、2009 年までの約 1 年間の千葉県における Hib ワクチン接種率は、10.8%と報告されている<sup>21</sup>。

### (4) 接種スケジュール

#### ① 日本における接種スケジュール

アクトヒブの接種については、添付文書の記載を資料 3-8 に示した。  
資料 3-8

資料3-8、アクトヒブ(国外承認済Hibワクチン)の成分ならびに接種スケジュール (アクトヒブ添付文書より抜粋)	
<p><b>用法及び用量</b></p> <p>初回免疫: 通常、3回、いずれも4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。</p> <p>追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔において、1回皮下に注射する。</p>	<p><b>用法及び用量に関する接種上の注意</b></p> <p>1. 接種対象者: 接種時期本剤の接種は2ヵ月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始すること。 また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。 ○接種開始時が7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満の場合初回免疫: 通常、2回、4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔において、1回皮下に注射する。 ○接種開始時が1歳以上5歳未満の場合通常、1回皮下に注射する。</p> <p>2. 他のワクチン製剤との接種間隔生ワクチンの接種を受けた者は、通常、21日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、8日以上間隔において本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。</p>

Hib ワクチンは、2ヶ月齢から5歳未満に接種する。

標準接種スケジュール:

- ・ 接種開始月齢: 2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満  
(初回免疫3回+追加免疫1回: 計4回)、  
初回免疫は、4~8週間の間隔で3回皮下接種。ただし、医師が必要と判断した場合には、3週間間隔での接種も可能。  
追加免疫は、初回免疫終了後、おおむね1年の間隔において1回皮下接種

#### ② 海外における接種スケジュールの例

英国(UK)

Hib ワクチンの接種は、初回免疫を生後2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月で、追加免疫を生後1年でなう(資料3-9)<sup>50</sup>。

資料3-9 英国における小児ワクチン定期接種スケジュール

[http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh\\_114119.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh_114119.pdf)

Routine childhood immunisations from Spring 2010 <span style="float: right;">NHS</span>			
When to immunise	Diseases protected against	Vaccine given	Immunisation site
Two months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and Haemophilus influenzae type b (Hib); Pneumococcal infection	DTaP/IPV/4inb (Pediafect); PCV (Prevenar 13)	Thigh
Three months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and Haemophilus influenzae type b (Hib); Meningitis C	DTaP/IPV/4inb (Pediafect); MenC (Meningitec or Bexsero C)	Thigh
Four months old	Diphtheria, tetanus, pertussis, polio and Haemophilus influenzae type b (Hib); Meningitis C Pneumococcal infection	DTaP/IPV/4inb (Pediafect); MenC (Meningitec or Bexsero C); PCV (Prevenar 13)	Thigh (2.5cm from Pediafect injection); Opposite thigh
Around 12 months old	Hib/4inC	Hib/4inC (Meningitec)	Thigh
Around 13 months old	Measles, mumps and rubella; Pneumococcal infection	MMR (Prox or MMR VaxPro); PCV (Prevenar 13)	Thigh
Three years four months to five years old	Diphtheria, tetanus, pertussis and polio; Measles, mumps and rubella	dTaP/IPV (Boostrix or Gardasil) (Inactivated-IPV); MMR (Prox or MMR VaxPro) (check first dose has been given)	Upper arm
One year 12 to 13 years	Cervical cancer caused by human papillomavirus types 16 and 18	Cervax	Upper arm
Thirteen to 18 years old	Tetanus, diphtheria and polio	Td/PV (Boostrix) and chert MVA status	Upper arm

米国 (U. S. A.)

Hib ワクチンの接種は、初回免疫を生後 2 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月で、追加免疫を生後 12-15 ヶ月後に行なう。追加免疫は高リスク群を除く全ての子供を対象とする<sup>51</sup> (資料 3-10)。

資料 3-10

Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 Through 6 Years—United States • 2010												
For those who fall behind or start late, see the catch-up schedule												
Vaccine	Age	Birth	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	12 months	15 months	18 months	2-3 years	4-6 years
Hepatitis B <sup>1</sup>		HepB		HepB				HepB				
Polio <sup>2</sup>			IPV	IPV	IPV <sup>3</sup>			IPV				
Diphtheria, Tetanus, Pertussis <sup>2</sup>			DTaP	DTaP	DTaP			DTaP				DTaP
Haemophilus influenzae type b <sup>4</sup>			Hib	Hib	Hib <sup>4</sup>			Hib				
Pneumococcal <sup>5</sup>			PCV	PCV	PCV			PCV				PCV
Inactivated Poliovirus <sup>2</sup>			IPV	IPV				IPV				IPV
Influenza <sup>6</sup>								Influenza (trivalent)				
Meningococcal <sup>7</sup>								MMN		see below <sup>8</sup>		MMN
Hepatitis A <sup>9</sup>								Varicella		see below <sup>8</sup>		Varicella
Hepatitis A <sup>10</sup>								HepA (2 doses)				HepA Series
Meningococcal <sup>11</sup>												MCV

The schedule includes recommendations in effect as of December 16, 2009. Any dose not administered at the recommended age should be administered as indicated, when indicated and feasible. The use of a combination vaccine generally is preferred over separate injections of its separate or component vaccines. Considerations should include possible adverse events, patient preference, and the potential for adverse events. Providers should consult the Advisory Agency.

Consult the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) recommendations at <http://www.cdc.gov/vaccines/imz/updates/acip-45.htm>. Clinically significant adverse events that follow immunization should be reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) at <http://www.cdc.gov/vaers> or by telephone: 800-822-7961.

資料3-10、U.S.A.における0-6歳児におけるワクチン定期接種スケジュール  
出典<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm>

米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) 発行の罹患率と死亡率に関する疫学週報 (Morbidity and Mortality Weekly Report: MMWR) に掲載されたワクチン接種に関する諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP) から勧告を引用する。Hib ワクチンならびに DPT-Hib 四種混合ワクチン使用勧告が 1993 年に出されている<sup>50</sup>。最近では、Hib ワクチンの供給不足により 2007 年 12 月から見合わせていた 12-15 ヶ月齢の追加免疫を再開する勧告を 2009 年 6 月に出した。それによると、A 製造所の単味 Hib ワクチンならびに Hib-B 型肝炎二種混合ワクチン製造一時中止による供給不足により滞っていた Hib 追加免疫は、B 製造所の Hib 単味ワクチンならびに DPT-不活化ポリオ-Hib 五種混合ワクチンの供給により行なうこと、その際、DPT 免疫をすでに 4 回終了した者については、Hib 単味ワクチンによる免疫を行なうこと等が記されている<sup>52</sup>。

### ③ キャッチアップの必要性

国内導入後の被接種対象者における接種率を高めることが当面の目標であるためか、国内でのキャッチアップの必要性についての記載は、調べた中では見当たらない。

Hib ワクチン接種開始が遅れた者、所謂、接種もれ者に対しては、以下のような接種回数が添付文書に記載されている (資料 3-8)。

・接種開始年齢が 7 カ月齢以上 12 カ月齢未満の場合

初回免疫：通常、2 回、4-8 週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には 3 週間の間隔で接種することができる。  
追加免疫：通常、初回免疫後おおむね 1 年の間隔をおいて、1 回皮下に注射する。

・接種開始年齢が 1 歳以上 5 歳未満の場合通常、1 回皮下に注射する。

### 参考文献

1. CDC. Haemophilus influenzae Serotype b (Hib) Disease. [http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/haeminfluserob\\_t.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/haeminfluserob_t.htm)
2. Haemophilus influenzae infections. American academy of pediatrics, Red book 26th edition 293-301, 2003
3. 石和田稔彦. インフルエンザ菌感染症. 小児内科 40 増刊号:1008-1012, 2008
4. 西村龍夫, 吉田均, 深澤満. 小児科開業医が経験した occult bacteremia 23 例の臨床的検討. 日本小児科学会雑誌 2005:623-629, 2005
5. 西村龍夫, 深澤満, 吉田均. b 型インフルエンザ菌血症・髄膜炎の発症頻度. 日本小児科学会雑誌 112:1373-1378, 2008
6. Barbour ML, Mayon-White RT, Coles C, et al. The impact of conjugate vaccine on carriage of Haemophilus influenzae type b. J Infect Dis 171:93-98, 1995
7. 石川信泰, 会沢治朗. 気道感染症におけるインフルエンザ菌 b 型の分離状況. 日本省に呼吸器疾患学会雑誌 18:137-141, 2007
8. 荒川宜親. インフルエンザ菌. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:94-95, 2010
9. 上原すゑ子. インフルエンザ菌 b 型 (Hib) 検査の現状. 平成 21 年度予防接種に関する医師研修会研究発表資料 2010
10. 生方公子. わが国における侵襲性感染症由来インフルエンザ菌の薬剤耐性化動向. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:98-99, 2010
11. 阿部克昭, 石和田稔彦, 星野直, et al. 乳児保育施設で 3 ヶ月の期間において連続発症した同一株による Haemophilus influenzae type b 髄膜炎の 2 症例. 日本感染症学会雑誌 81:72-75, 2007

12. 本田武司. ヘモフィルス属菌と感染症. 標準微生物学 第8版:201-202, 2002
13. Ishiwada N, Fukasawa C, Inami Y, *et al.* Quantitative measurements of *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide antibodies in Japanese children. *Pediatr Int* 49:864-868, 2007
14. 特集. Hib (インフルエンザ菌 b 型) 侵襲性感染症と Hib ワクチン. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:92-93, 2010
15. 加藤達夫, 上原すゞ子, 神谷齊, *et al.* わが国における Hib 髄膜炎の発生状況. *小児感染免疫* 10:209-214, 1998
16. Nakano T, Ihara T, Kamiya H, *et al.* Incidence of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Mie prefecture, Japan. *Pediatr Int* 43:323-324, 2001
17. 石和田稔彦, 黒崎知道, 寺嶋周, *et al.* インフルエンザ菌による小児全身感染症罹患状況. *日本小児科学会雑誌* 111:1568-1572, 2007
18. 上原すゞ子, 中村明, 鈴木宏, *et al.* 千葉県における小児インフルエンザ菌感染症の実態(1985~1991). *日本小児科学会雑誌* 97:2330-2331, 1993
19. 西順一郎. 鹿児島県における小児インフルエンザ菌髄膜炎の現況と Hib ワクチン安全性調査. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:102-103, 2010
20. 神谷齊, 中野貴司. 小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:95-96, 2010
21. 石和田稔彦. 千葉県におけるインフルエンザ菌全身感染症の現況と Hib ワクチン接種状況. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:101-102, 2010
22. 大日康史, 菅原民枝, 多屋馨子, *et al.* 「Hib (b 型インフルエンザ菌) 感染症発生データベース」による Hib 感染症の動向. 病原微生物検出情報 <http://idsc.nih.go.jp/iasr.index-j.html> 31:97-98, 2010
23. Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, *et al.* Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 374:903-911, 2009
24. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 13:302-317, 2000
25. Rijkers GT, Vermeer-de Bondt PE, Spanjaard L, *et al.* Return of *Haemophilus influenzae* type b infections. *Lancet* 361:1563-1564, 2003
26. Ulanova M, Tsang RS. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: changing epidemiology and host-parasite interactions in the 21st century. *Infect Genet Evol* 9:594-605, 2009
27. Schouls L, van der Heide H, Witteveen S, *et al.* Two variants among *Haemophilus influenzae* serotype b strains with distinct *bcs4*, *hcsA* and *hcsB* genes display differences in expression of the polysaccharide capsule. *BMC Microbiol* 8:35, 2008
28. Ladhani S, Slack MP, Heath PT, *et al.* Invasive *Haemophilus influenzae* Disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis* 16:455-463, 2010
29. Hargreaves RM, Slack MP, Howard AJ, *et al.* Changing patterns of invasive *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales after introduction of the Hib vaccination programme. *BMJ* 312:160-161, 1996
30. Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H, *et al.* Epiglottitis in Sweden before and after introduction of vaccination against *Haemophilus influenzae* type b. *Pediatr Infect Dis J* 18:490-493, 1999
31. CDC. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children--United States, 1987-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45:901-906, 1996
32. 神谷齊, 宮崎千明, 中野貴司, *et al.* インフルエンザ菌 b 型髄膜炎の疾病負担と Hib ワクチンの費用対効果分析. *日本小児科学会雑誌* 110:1214-1221, 2006
33. 西順一郎. 小児細菌性髄膜炎の疫学研究. <http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ped/group/kansen/kansen6.htm>
34. WHO. New and under-utilized vaccine implementation (NUVI). <http://www.who.int/nuvi/hib/en/>
35. White C, Halperin SA and Scheifele DW. Pediatric combined formulation DTaP-IPV/Hib vaccine. *Expert Rev Vaccines* 8:831-840, 2009
36. WHO. Immunization schedules by antigen, selection centre. [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/scheduleselect.cfm)
37. Gloval Alliance for Vaccines and Immunisation. The Hib initiative, taking action prevent childhood pneumonia & meningitis. <http://www.hibaction.org/aboutdisease.php>
38. 庵原俊昭. インフルエンザ菌感染症とインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン. *モダンメディア* 54:331-335, 2008
39. CDC. Recommendations for use of *Haemophilus b* conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus b*

- vaccine. Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 42:1-15, 1993
40. 岡田賢司. 今後導入のワクチンとその期待される効果. *日本小児科学会雑誌* 112:1335-1346, 2008
  41. 富樫武弘. インフルエンザ菌 b 型ワクチン(Hib ワクチン、DF-098)の第三相臨床試験. *小児感染免疫* 14:241-245, 2002
  42. Ochiai M, Kataoka M, Toyozumi H, *et al.* Endotoxin content in *Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Jpn J Infect Dis* 57:58-59, 2004
  43. Mawas F, Newman G, Burns S, *et al.* Suppression and modulation of cellular and humoral immune responses to *Haemophilus influenzae* type B (Hib) conjugate vaccine in hib-diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis combination vaccines: a study in a rat model. *J Infect Dis* 191:58-64, 2005
  44. Mawas F, Dickinson R, Douglas-Bardsley A, *et al.* Immune interaction between components of acellular pertussis-diphtheria-tetanus (DTaP) vaccine and *Haemophilus influenzae* b (Hib) conjugate vaccine in a rat model. *Vaccine* 24:3505-3512, 2006
  45. 新谷三春, 佐々木裕子, 加藤はる, *et al.* ラットを用いたヘモフィルス b 型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)の免疫原性試験. 第11回日本ワクチン学会総会 2007
  46. Green book  
[http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_108819.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_108819.pdf)
  47. 福田靖, 岩城正昭, 小宮貴子, *et al.* ヘモフィルスインフルエンザ b 型ワクチンに含まれる破傷風トキソイドの免疫原性の検討. 第9回日本ワクチン学会学術集会 2005
  48. Kurikka S, Olander RM, Eskola J, *et al.* Passively acquired anti-tetanus and anti-*Haemophilus* antibodies and the response to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 15:530-535, 1996
  49. Nohynek H, Gustafsson L, Capeding MR, *et al.* Effect of transplacentally acquired tetanus antibodies on the antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate and tetanus toxoid vaccines in Filipino infants. *Pediatr Infect Dis J* 18:25-30, 1999
  50. National Health Service.  
[http://www.immunisation.nhs.uk/Immunisation\\_Schedule](http://www.immunisation.nhs.uk/Immunisation_Schedule).
  51. CDC. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedule/child-schedule.htm>.
  52. CDC. Updated recommendations for use of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine: reinstatement of the booster dose at ages 12-15 months. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:673-674, 2009

<作成>

国立感染症研究所	細菌第二部	荒川直親 (部長)
	細菌第二部	加藤はる (室長)
	細菌第二部	佐々木裕子 (主任研究官)
	細菌第二部	木村幸司 (主任研究官)
	感染症情報センター	谷口清州 (室長)
	感染症情報センター	神谷 元 (研究員)

<協力>

国立感染症研究所	細菌第二部	新谷三春 (客員研究員)
千葉大学医学部附属病院小児科		石和田稔彦
国立病院機構三重病院		神谷 齊、中野貴司

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 「ワクチンの有用性向上のためのエビデンスおよび方策に関する研究」研究班 (神谷班)  
予防接種推進専門協議会

肺炎球菌コンジュゲートワクチン（小児用）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	
(2) わが国の疫学状況	3
① 罹患率	
② ワクチンのカバー率	
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) ワクチン接種率に対する直接効果	5
(2) ワクチン接種率拡大による直接および間接効果	6
(3) 医療経済効果	8
(4) その他に期待される効果	8
(5) 各国の状況	8
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) ワクチンの種類	9
(2) ワクチンの特性（7価コンジュゲートワクチン）	9
① 成分	
② 安全性	
③ キャッチアップの必要性	
(3) 需要と供給の見込み	11
① 供給について	
② 需要について	

1 **1. 対象疾患の基本的知見**

2 **(1) 対象疾患の特性**

3 肺炎球菌コンジュゲートワクチンにより予防可能な疾患として、ワクチンに  
4 含まれている血清型の肺炎球菌に起因する侵襲性感染症(本来であれば菌が存  
5 在しない血液、髄液、関節液などから菌が検出される病態)、肺炎、中耳炎が  
6 ある。

7 **① 臨床症状等**

8 肺炎球菌は、特に乳幼児においては、血液中に侵入し、菌血症を起こすこ  
9 とがある。菌血症では発熱が主症状である。菌血症から敗血症に進展すると、  
10 血圧低下、DIC、臓器不全などの重篤な症状を呈する。菌血症から髄膜炎を  
11 きたすと、発熱、頭痛、意識障害、項部硬直、痙攣などが見られる。髄膜炎  
12 が治癒した場合でも、難聴、精神発達遅滞、四肢麻痺、てんかんなどの重度  
13 の後遺症が残ることがある。抗菌療法の発達した現代においても肺炎球菌性  
14 髄膜炎の予後に改善はみられず、治癒 88%、後遺症 10%、死亡 2%であったと  
15 報告されている<sup>1)</sup>。

16 **② 不顕性感染の割合**

17 無症状のまま上咽頭に菌が存在している場合がある。健診時の調査では、  
18 3-4ヶ月健診時で17.6%、6-7ヶ月健診時で27.1%、9-10ヶ月健診時で36.5%  
19 に肺炎球菌の不顕性感染があったとの報告がある<sup>2)</sup>。保育園などの集団生活  
20 が始まると、入園後数か月でほとんどの児が肺炎球菌を保菌することになる。  
21 この菌が何らかのきっかけで血液中に入った場合、菌血症から敗血症や髄膜  
22 炎を起こす。また、直接進展すると肺炎などの下気道感染症や中耳炎を起こ  
23 す。

24 **③ 鑑別を要する他の疾患**

25 他の細菌による菌血症/髄膜炎、ウイルス性髄膜炎

26 **④ 検査法**

27 培養、抗原検査、PCR (キット化されたPCR 体外診断薬は無い)

28 **⑤ 治療法**

29 全身管理、抗菌薬投与(実際に臨床現場で投与されている抗菌薬の種類に  
30 ついては文献3参照)。近年、ペニシリン耐性株やマクロライド耐性株が増  
31 加しており、治療困難な症例が増加している。

32 **⑥ 予防法**

33 肺炎球菌コンジュゲートワクチン

1 **(2) わが国の疫学状況**

2 **① 罹患率<sup>1,4)</sup>**

3 5歳未満人口10万人当たり・年

4 髄膜炎以外の侵襲性感染症 18.8 (2008年) 21.0 (2009年)

5 髄膜炎 2.9 (2008年) 2.6 (2009年)

6 人口比率で算出した国内の年間患者発生数(人)

7 髄膜炎以外の侵襲性感染症 1022 (2008年) 1139 (2009年)

8 髄膜炎 155 (2008年) 142 (2009年)

9  
10  
11 髄膜炎以外の侵襲性感染症(主として菌血症)については、血液培養を積極  
12 的に行っている県では罹患率が高いため<sup>1)</sup>、実数より過少見積もりされている  
13 可能性がある。発熱で受診した乳幼児の約0.2%に菌血症がみられたとの報告  
14 もある<sup>5)</sup>。

15 **② ワクチンのカバー率**

16 肺炎球菌には93種類の血清型があり、ワクチンは、そのうちの一部の血  
17 清型に対して効果がある。

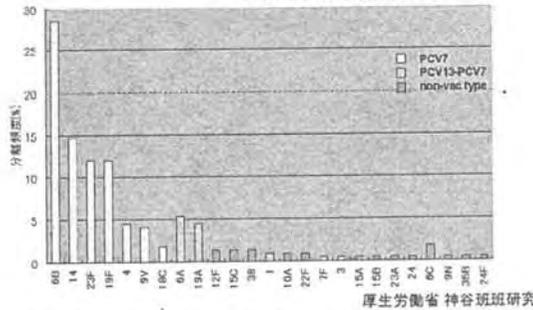
18 図1に2007/7-2010/1までの期間に、9県(福島、新潟、千葉、三重、  
19 岡山、高知、福岡、鹿児島、沖縄[2009/4-2010/1])における全例調査で見  
20 られた小児侵襲性感染由来肺炎球菌の血清型を示す<sup>1)</sup>。

1

図 1

小児慢性感染由来肺炎球菌の血清型 (n=224症例)  
(2007/7-2010/01)

カバー率: PCV7 77.8% (incl. 6A, 83.1%)  
PCV13 89.3% (incl. 6C, 91.1%)



7 価コンジュゲートワクチンのカバー率は 77.8%、7 価コンジュゲートワクチンに含まれている 6B と交差免疫性を示す 6A を算入した場合のカバー率は 83.1%であった。

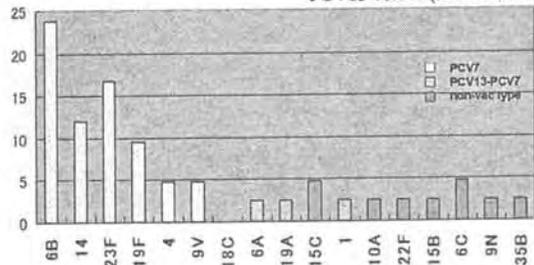
図 2 に上記 9 果で起きた髄膜炎から分離された菌の血清型を示す<sup>1)</sup>。

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

図 2

小児髄膜炎由来肺炎球菌の血清型 (n=42症例)  
(2007/7-2010/01)

カバー率: PCV7 71.4% (incl. 6A, 73.8%)  
PCV13 78.5% (incl. 6C, 83.3%)



7 価コンジュゲートワクチンのカバー率は 71.4%、6A を算入した場合のカバー率は 73.8%であった。

9  
10  
11  
12  
13  
14

## 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

### (1) ワクチン接種状況に対する直接効果

米国カリフォルニア州で行われた 37,868 人の小児に対する二重盲検試験の結果を表 1 に示す(文献 6、Table 1 より編集)。

表 1 7 価コンジュゲートワクチンによる侵襲性感染の予防効果

解析法	コントロール群	ワクチン接種群	効果 (%) (95%信頼区間)	P
PP 解析 3 回以上接種(16 ヶ月未満小児)または 3 回+追加接種 1 回(16 ヶ月以上小児)群での比較	39	1	97.4 (82.7-99.9)	<0.001
ITT 解析 1 回以上の接種群での比較	49	3	93.9 (79.6-98.5)	<0.001

7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

PP 解析による比較では、ワクチンに含まれる血清型肺炎球菌による侵襲性感染を 97.4%減少させることができた。ワクチン接種群で見られた 1 例は、4 回接種後に見られた血清型 19F 肺炎球菌による肺炎、菌血症であった。

ITT 解析による比較では、ワクチンに含まれる血清型肺炎球菌による侵襲性感染を 93.9%減少させることができた。ワクチン接種群で見られた 3 例の血清型は、上記の 19F、急性骨髄性白血病でみられた 19F、ワクチン 1 回接種後の 6B であった。

ワクチンに含まれない血清型を含め、いずれかの血清型の肺炎球菌が分離された症例数は、コントロール群：ワクチン接種群で 55：6、効果 89.1% (95%信頼区間 73.7-95.8%)、 $P < 0.001$  であった。

この治験における、血清型ごとの分離症例数の比較を表 2 に示す(文献 6、Table 2 より編集)。

表2 血清ごとの症例数の比較

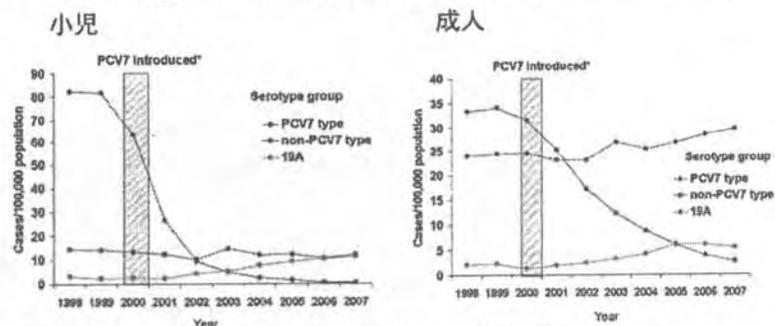
血清型	コントロール群	ワクチン接種群	効果(%) (95%信頼区間)
19F	13	2	84.6 (32.0-98.4)
14	11	0	100 (60.2-100)
18C	9	0	100 (49.3-100)
23F	6	0	100 (15.1-100)
6B	7	1	85.7 (-11.2-99.7)
9V	3	0	100 (-142-100)
4	0	0	

血清型 19F および 6B の肺炎球菌は、ワクチン接種群からそれぞれ 2 例、1 例分離されたために、ワクチンの効果は 84.6%、85.7%となった。しかし、他の血清型肺炎球菌は、ワクチン接種群からは分離が見られず、高いワクチンの効果が示された。血清型 4 はワクチン群からもコントロール群からも分離されなかった。

(2) ワクチン接種率拡大による直接および間接効果

米国においては 7 価コンジュゲートワクチンの接種率は 93%に達する。この高い接種率により、ワクチン接種をした小児のみならず、ワクチン接種を行っていない成人の侵襲性感染の減少が見られている<sup>7</sup> (図 3)。

図 3 米国における小児及び成人の侵襲性感染症罹患率の経年変化



PCV7, 7 価コンジュゲートワクチン、non-PCV7 type の中には 19A は含まれていない

7 価コンジュゲートワクチンに含まれる血清型による 5 歳未満小児の侵襲性感染罹患率は、ワクチン導入前には 81.9 人/10 万人・年であったものが、2006-2007 年には 0.4 人/10 万人・年にまで減少した。しかし、ワクチンに含まれない血清型による侵襲性感染罹患率の上昇が見られ、中でも 19A によるものが 2.6 人/10 万人・年から 11.1 人/10 万人・年と増大している。

また、65 歳以上高齢者の侵襲性感染罹患率は、60.1 人/10 万人・年から 37.9 人/10 万人・年と減少が見られている。これは 7 価コンジュゲートワクチンに含まれる血清型による侵襲性感染が減少したためである。ワクチン接種を受けた小児の上咽頭に存在する肺炎球菌が減少し、その結果、高齢者の感染も減少したと考えられている (集団免疫効果)。

米国以外の国でも接種率拡大・定期接種化により肺炎球菌侵襲性感染の減少が見られている (表 3)。

表 3 7 価コンジュゲートワクチン定期接種化前後の侵襲性感染の変化

国名	定期接種導入年	接種率	調査年効果	文献
オーストラリア	2001 (先住民子供) 2005 (すべての子供)	84.6% (先住民子供) 91.2% (先住民以外の子供)	2002 vs. 2006 2 歳未満の全血清型侵襲性感染が 75%減少 2-14 歳の全血清型侵襲性感染が 65%減少	8
カナダ アルバータ州 カルガリー	2002	91% (3 回接種) 84% (4 回接種)	1998-2001 vs. 2003-2007 6-23 ヶ月の全血清型侵襲性感染が 77%減少 6-23 ヶ月のワクチン型侵襲性感染が 86%減少	9
フランス	2006	56% (3 回接種として出荷数から算出)	2001-2002 vs. 2006 2 歳未満のワクチン型菌血症 64%減少 2 歳未満のワクチン型髄膜炎が 81%減少	10
ドイツ	2006	<80% (4 回接種として出荷数から算出)	1997-2003 vs. 2007-2008 2 歳未満の全血清型侵襲性感染が 56%減少	11
ノルウェー	2006	約 80% (3 回接種)	2004-2005 vs. 2007 2 歳未満の全血清型侵襲性感染が 52%減少 1 歳未満のワクチン型侵襲性感染症が 92%減少	12

7 価コンジュゲートワクチンには、侵襲性感染防止効果に加え、肺炎、中耳炎に対する効果も見られている<sup>5, 13, 14, 15, 16</sup>。フィンランドで実施された 1,662 人の乳幼児を対象とした二重盲検試験において 7 価コンジュゲートワクチン

はワクチン含有血清型による中耳炎を57%減少している<sup>15</sup>。一方、米国では7価コンジュゲートワクチンの導入後(2001-2004年)に小児における肺炎球菌性肺炎による入院が導入前(1997-1999年)と比較して65%減少し、また18-39歳の成人においても30%減少している<sup>16</sup>。

### (3) 医療経済効果

7価コンジュゲートワクチン接種率を100%、接種回数を4回とした場合、わが国におけるワクチン接種の総費用は296億円、ワクチン接種により削減される費用は、髄膜炎、菌血症、肺炎、中耳炎でそれぞれ34億円、29億円、14億円、610億円、総額687億円と計算されている<sup>17</sup>。また、米国と同様の集団免疫効果を期待した場合、肺炎による入院医療費削減は5年間で613億円と計算されている<sup>17</sup>。

### (4) その他に期待される効果

細菌性髄膜炎は生命に関わるため、小児の初期診療において見逃せない疾患である。発熱した児に対しては、潜在的に細菌性髄膜炎などの重症感染症への不安があるため、医師においては抗菌剤の過剰投与につながり、患者家族においては時間外救急受診へとつながる。7価コンジュゲートワクチンとHibワクチンが広く普及することにより、抗菌剤使用の削減、耐性菌の減少、時間外救急受診の減少が期待される。

### (5) 各国の状況

各国の状況を図4に示す。

図4 7価コンジュゲートワクチンの各国での使用状況



■ : 発売国    ■ : 定期接種導入国    □ : 発売準備国

製造販売会社資料

7価コンジュゲートワクチンは世界101カ国で承認、98カ国で販売、45カ国で定期接種化されている(2010年2月)。北米、ヨーロッパの多くの国、および東南一東アジア地域では香港、シンガポールで定期接種化されている。

## 3. ワクチン製剤の現状と安全性

### (1) ワクチンの種類

7価コンジュゲートワクチンは2010年2月から販売されている。わが国では、ワクチンに含まれている血清型肺炎球菌に起因する侵襲性感染症が効能・効果として承認されているが、肺炎、中耳炎に対する効能・効果は承認されていない。わが国で、今後、10価コンジュゲートワクチン、13価コンジュゲートワクチンの承認申請が行われると予想されている。海外では、欧州各国、米国、フィリピン、韓国で13価コンジュゲートワクチンが承認されている。

### (2) ワクチンの特性 (7価コンジュゲートワクチン)

#### ① 成分

7種類の血清型ポリサッカライド(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)各々にキャリアたん白としてCRM<sub>197</sub>(遺伝子改変により毒性をなくしたジフテリア毒素由来たん白)を結合させたもので、アルミニウムをアジュバントとして含む。

#### ② 安全性

副反応に関する情報を表4および表5に示す。

表4 国内臨床試験において観察された副反応率(添付文書より記載)

	1回目接種 181例	2回目接種 177例	3回目接種 174例	4回目接種 169例
注射部位紅斑	80.7%	79.7%	75.3%	71.0%
注射部位硬結・腫脹	71.8%	74.0%	68.4%	64.5%
発熱(37.5℃以上)	24.9%	18.6%	24.7%	22.5%
易刺激性	20.4%	18.1%	14.9%	11.2%
傾眠状態	21.5%	13.0%	15.5%	10.7%
注射部位疼痛・圧痛	12.7%	16.9%	7.5%	13.6%

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンの副反応(注射部位発赤26.2%、注射部位腫脹23.1%)と比べ、局所反応は高率に見られる。しかし、脳炎、脳症、痙攣、運動障害、神経障害といった重篤な副反応は観察されなかった。

1 表5 海外臨床試験における副反応率<sup>6</sup>（ワクチン投与群 18,927 例、各接種回  
2 数の例数は不明）。

	1回目接種	2回目接種	3回目接種	4回目接種
注射部位紅斑	11.0%	11.6%	13.8%	10.9%
注射部位紅斑(>3 cm)	0.3%	0.0%	0.2%	0.6%
注射部位腫脹	9.8%	12.0%	10.4%	12.1%
注射部位腫脹(>3 cm)	0.1%	0.4%	0.5%	0.6%
発熱(≥38°C)	15.1%	23.9%	19.1%	21.0%
発熱(>39°C)	0.9%	2.5%	1.7%	1.3%
注射部位疼痛・圧痛	17.9%	19.4%	14.7%	23.3%

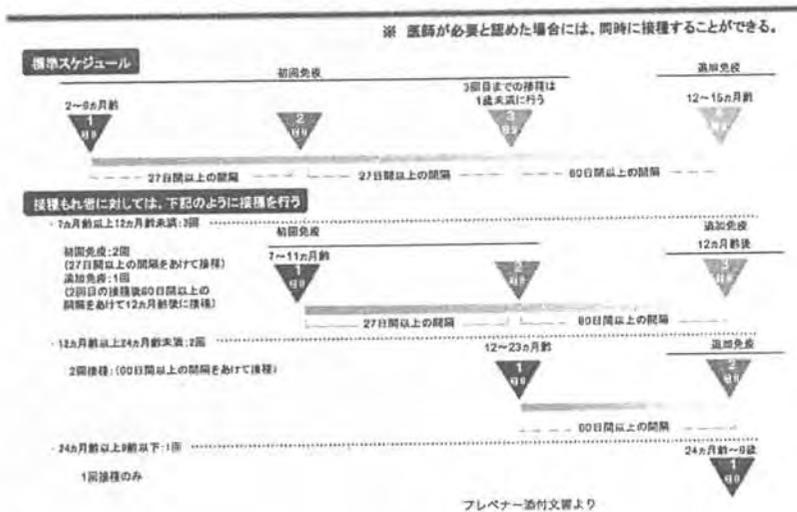
3 国内外での注射部位局所反応の出現率の差は投与方法（国内、皮下注射；  
4 海外筋肉内注射）の差によるものが考えられる。

5 この治験では、7価コンジュゲートワクチンと髄膜炎菌ワクチン接種群での  
6 副反応の比較を行っているが、無呼吸発作（7価コンジュゲートワクチン  
7 5例/髄膜炎菌ワクチン0例）を除き、両群で差は見られていない。両群と  
8 も三種混合ワクチンとの同時接種が行われている<sup>6</sup>。

9 接種スケジュールを図5に示す。

10 図5 7価コンジュゲートワクチンの接種スケジュール

## 11 プレベナーの接種スケジュール



1 標準：

2 初回免疫を2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で開始し、27日間以上の間隔で3  
3 回接種した後、追加免疫を通常、12～15ヵ月齢の間に1回接種を行う。  
4 計4回接種。いずれも皮下注射。

5 標準時期に接種開始できなかった場合：

6 7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満で接種を開始した際には合計3回、1歳～2歳  
7 未満では合計2回、2歳以上9歳以下は1回の接種を行う。いずれも皮  
8 下注射。

### 9 ③ キャッチアップの必要性

10 千葉県における全例調査では肺炎球菌による侵襲性感染171例のうち2歳  
11 以上5歳未満の症例が30.4%（52/171症例）、5歳以上の症例が7.6%（13/171  
12 症例）であったとの報告がある<sup>18</sup>。また、2005-2006年の細菌性髄膜炎の全国  
13 調査でも、肺炎球菌性髄膜炎48症例の内訳は、0歳（24例）、1歳（10例）、  
14 2歳（4例）、3歳（3例）、4歳（3例）、8歳（1例）、9歳（1例）、11歳（2  
15 例）と、2歳以上5歳未満の症例が20.8%（10/48症例）、5歳以上の症例が  
16 8.3%（4/48症例）を占めた<sup>3</sup>。2-4歳および5歳以上の未接種者に対するワ  
17 クチン接種（キャッチアップ）を考慮する必要がある。

### 18 (3) 需要と供給の見込み

#### 19 ① 供給について

20 製造販売業者に確認中。

#### 21 ② 需要について

22 需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討  
23 が必要である。

### 24 参考文献

- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32 1. 厚生労働省科学研究費補助金 ワクチンの有用性向上のためのエビデンスお  
33 よび方策に関する研究（研究代表者 神谷齊）平成 21 年度総括・分担研究報告  
34 書
- 35 2. 大塚岳人：インフルエンザ菌 b 型・小児用肺炎球菌ワクチン定期接種導入  
36 前後の重症感染症リスクの把握 — 佐渡島出生コホート研究 —。聖ルカ・ラ  
37 イフサイエンス研究所 平成 21 年度研究助成研究報告書
- 38 3. 砂川慶介ほか：本邦における小児細菌髄膜炎の動向（2005～2006）。感染症  
39 学雑誌 82:187-197, 2008.
- 40 4. 神谷齊, 中野貴司 小児における侵襲性細菌感染症の全国サーベイランス調  
41 査 病原微生物検出情報 31:95-96, 2010.
- 42 5. 西村龍夫ほか：小児科外来で経験した肺炎球菌 occult bacteremia 症例の臨

1 床疫学の検討. 日本小児科学会雑誌 112:973-980, 2008.

2 6. Black S et al.: Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent  
3 pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*  
4 19:187-195, 2000.

5 7. Pilishvili T et al.: Sustained reductions in invasive pneumococcal  
6 disease in era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 201:32-41, 2010.

7 8. Roche PW et al.: Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. *Commun*  
8 *Dis Intell* 32:18-30, 2008.

9 9. Kellner JD et al.: Changing epidemiology of invasive pneumococcal  
10 disease in Canada, 1998-2007: update from Calgary-area *Streptococcus*  
11 *pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis* 49:205-212, 2009.

12 10. Lepoutre A et al.: Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive  
13 pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 28:13, 2008.

14 11. Rukinger S et al.: Reduction in the incidence of invasive pneumococcal  
15 disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate  
16 vaccine in Germany. *Vaccine* 27:4136-4141, 2009.

17 12. Vestrheim DF et al.: Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal  
18 conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among  
19 children in Norway. *Vaccine* 26:3277-3281, 2008.

20 13. Black SB et al.: Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate  
21 vaccine in children younger than five years of age for prevention  
22 pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 21:810-815, 2002.

23 14. Fireman B et al.: Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis  
24 media. *Pediatr Infect Dis J* 22:10-16, 2003.

25 15. Eskola J et al.: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against  
26 acute otitis media. *N Engl J Med* 344:403-409, 2001.

27 16. Grijalva CG et al.: Decline in pneumonia admissions after routine  
28 childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA:  
29 a time-series analysis. *Lancet* 369:1179-1186, 2007.

30 17. 神谷 齊ほか:小児用7価肺炎球菌結合型ワクチンの医療経済効果:小児  
31 科臨床 61:84-94, 2008.

32 18. 石和田 稔彦ほか:インフルエンザ菌、肺炎球菌全身感染症罹患状況(2007  
33 -2009) 日本小児科学会雑誌  
34  
35

1 <作成>  
2 国立感染症研究所 細菌第一部 常 彬 主任研究官  
3 同 細菌第一部 和田昭仁 室長  
4 同 細菌第一部 大西真 部長  
5 同 感染症情報センター 谷口清州 室長  
6  
7 <協力>  
8 予防接種推進専門協議会

肺炎球菌ポリサッカライドワクチン（成人用）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	
(2) わが国の疫学状況	3
① 死亡率	
② ワクチンのカバー率	
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) ワクチン接種による効果	4
① 二重盲検試験	
② オープンラベル無作為比較試験	
③ 後ろ向きコホート研究	
④ 前向きコホート研究（インフルエンザワクチンとの併用効果）	
(2) 医療経済効果	7
(3) 各国および国内の状況	8
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) わが国で現在利用できるワクチン	8
(2) 製剤の特性（23価ポリサッカライドワクチン）	8
① 成分	
② 効能・効果	
③ 安全性	
④ 接種	
⑤ 再接種	
(3) 需要と供給の見込み	9
① 供給について	
② 需要について	

## 1. 対象疾患の基本的知見

### (1) 対象疾患の特性

成人用肺炎球菌ワクチンにより予防可能な疾患として、ワクチンに含まれる血清型肺炎球菌による感染症（侵襲性感染[本来であれば菌が存在しない血液、髄液、関節液などから菌が検出される病態]と肺炎の両方を含む）がある。

#### ① 臨床症状等

肺炎により食思不振、咳漱、喀痰、発熱、呼吸困難などが見られるが、特に高齢者では、これらの症状がはっきりと現れない場合がある。菌血症/敗血症では発熱を主症状とするが、感染増悪にともない血圧低下、DIC、臓器不全にいたる場合もある。

#### ② 不顕性感染の割合

高齢者では 3.1%・5.5%の割合で上咽頭に菌が存在しているという報告がある<sup>1</sup>。この菌が何らかのきっかけで、直接下気道に進展すると、気管支炎、肺炎などの下気道感染を起こす。

#### ③ 鑑別を要する他の疾患

他の細菌による呼吸器感染、他の細菌による菌血症

#### ④ 検査法

培養、尿中抗原検査、PCR（体外診断薬としてキット化されたものは無い）

#### ⑤ 治療法

全身管理、抗菌薬の投与。近年ペニシリン耐性株やマクロライド耐性株が増加しており、治療困難例も増加している。

#### ⑥ 予防法

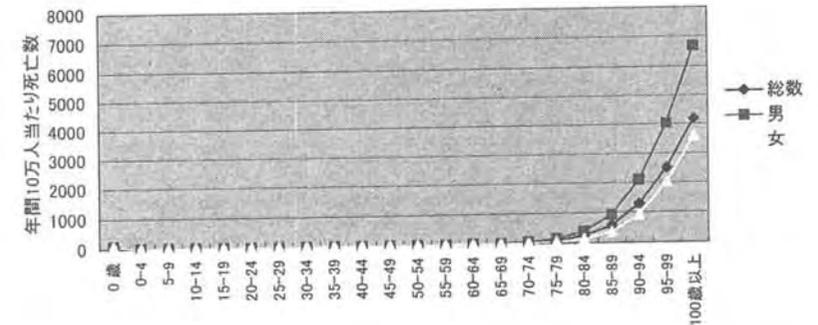
肺炎球菌ワクチン

## (2) わが国の疫学状況

### ① 死亡率

わが国の 10 万人当たり年齢層別の肺炎による死亡率を図 1 に示す(2006 年人口動態統計)。

図1 年齢層別肺炎による死亡率



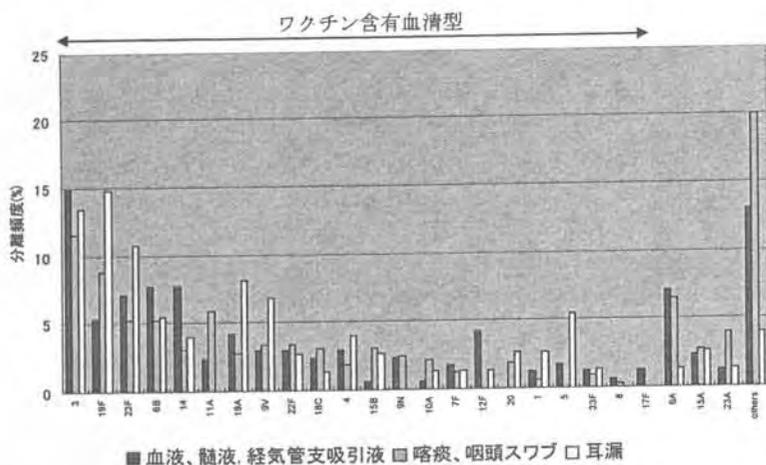
全年齢層で、肺炎は日本人の死亡率の第 4 位をしめる。75 歳を超えてから肺炎による死亡率は男女ともに急激な増加が見られて、とくに、男性の死亡率では、80-84 歳の第 3 位(919.7 人/10 万・年)、85-89 歳の第 2 位(2097.7 人/10 万・年)、90 歳以上の第 1 位(4037.1-9850.0 人/10 万・年)を占める。肺炎球菌による肺炎は、このうち 1/4・1/3 と考えられている<sup>2,3</sup>。

### ② ワクチンのカバー率

肺炎球菌には 93 種類の血清型があり、ワクチンはそのうちの一部の血清型多糖を含む (3. (2)参照)。

1980 年から 3 年かけて国内で収集された通常であれば無菌である検体、呼吸器由来検体、耳漏検体から検出された肺炎球菌の中で、血清型別にみた分離頻度を、検体別に図 2 に示す<sup>4</sup>。

図2 検体別の血清型分布



ワクチンのカバー率は、血液/髄液/経気管支吸引液由来株で 76.2% (128/160)、喀痰/咽頭スワブ由来株で 66.9% (218/326)、耳漏由来株で 90.5% (67/74)であった。また、2001-2003年の肺炎球菌性呼吸器感染症の全国調査では市中肺炎患者由来肺炎球菌 114 株のうち 82.5%がワクチンに含まれる血清型であった<sup>5</sup>。2006-7年に全国で分離された成人の侵襲性感染症由来の肺炎球菌 301 株の血清型分布の調査では、85.4%がワクチンに含まれる血清型であった<sup>6</sup>。

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) ワクチン接種による効果

① 二重盲検試験

わが国で、1006 人の高齢者介護施設入所者 (平均 85 歳) を無作為に肺炎球菌ワクチン接種群(502 人)と非接種群(504 人)に割り付け、3 年間の肺炎、肺炎球菌性肺炎の発症および死亡について比較検討した結果を表 1、表 2 に示す(文献 3 Table 2, 3 より編集)。本研究の背景として、わが国の高齢者介護施設における肺炎球菌性肺炎の発症頻度が 40.7/1000/年と高いことが注目される。両群ともほぼ 100%インフルエンザワクチンの接種が行われている。

表 1 肺炎球菌ワクチンによる肺炎防止効果

	ワクチン接種群	ワクチン非接種群	減少率(%)(95%信頼区間)	P 値
すべての肺炎	55	91	44.8 (22.4-60.8)	0.0006
肺炎球菌性肺炎	12	32	63.8 (32.1-80.7)	0.0015

表 2 肺炎球菌ワクチンによる、肺炎を原因とする死亡に対する減少効果

	ワクチン接種群	ワクチン非接種群	減少率(%)	P 値
すべての肺炎による死亡	13	26	50	0.0006
肺炎球菌性肺炎による死亡	0	13	100	0.0015

この試験では、肺炎球菌性肺炎の診断に喀痰培養、血液培養に加え、尿中抗原検査を用いている。これにより、肺炎球菌による肺炎を高感度に診断している。分離肺炎球菌の血清型別はおこなわれていないため、どのような血清型の菌に対して効果が見られたかは不明であるが、肺炎球菌性肺炎の重症度、死亡率はワクチン群で有意に低下している。

② オープンラベル無作為比較試験

わが国で、786 人の 65 歳以上の高齢者を肺炎球菌ワクチン接種群 (391 人) と非接種群 (387 人) に割り付け、2 年間のすべての肺炎による入院について比較検討した<sup>7</sup>。両群とも全例でインフルエンザワクチンの接種が行われている。この試験では、肺炎球菌性肺炎の診断は不明であるが、肺炎球菌ワクチンによる 75 歳以上、歩行困難者のカテゴリにおけるすべての肺炎による入院頻度の有意な減少効果が示されている (表 3、文献 7 より編集)。なお、両群のすべての肺炎による死亡には差を認めなかった。

表 3 65 歳以上の高齢者における肺炎球菌ワクチンのすべての肺炎による入院の減少効果 (2 年間)

	ワクチン接種群	ワクチン非接種群	減少率(%)(95%信頼区間)	P 値
65 歳以上	60	76	41.2 (2.7-65.5)	0.183
75 歳以上	47	67	41.5 (2.7-65.5)	0.039
歩行困難者	17	42	62.7 (25.7-82.1)	0.005

③ 後ろ向きコホート研究

米国において、47,365 人の 65 歳以上高齢者(26,313 人がワクチン接種者、21,052 人が非接種者)を 3 年間にわたり観察し、市中肺炎による入院、外来で治療した肺炎、菌血症を伴う肺炎を指標に、肺炎球菌ワクチンの効果を検討した結果を表 4 に示す(文献 8、Table 2 より編集)。

表 4 肺炎球菌ワクチンによる効果

	ワクチン 接種群	ワクチン 非接種群	調整後のハザード比 (95%信頼区間)	P 値
入院を必要とした市中肺炎	11.8	10.4	1.14 (1.02-1.28)	0.02
外来で治療した肺炎	25.7	23.2	1.04 (0.96-1.13)	0.31
すべての血清型肺炎球菌による菌血症	0.38	0.68	0.56 (0.33-0.93)	0.03
退院時肺炎と診断された入院	19.9	18.8	1.06 (0.98-1.16)	0.16
すべての原因による死亡	42.0	50.1	0.96 (0.91-1.02)	0.19

1000 人・年あたりの数

肺炎球菌ワクチンは、肺炎球菌による菌血症を 0.68/1000 人・年から 0.38/1000 人・年に 44%減少させる効果は見られたが、肺炎による入院、外来で治療した肺炎に対する効果は見られなかった。この研究では、肺炎球菌性肺炎の診断には尿中抗原検査を用いていない。しかし、細菌性肺炎全体の中で肺炎球菌性肺炎が 1/4-1/3 を占めることを考慮すると、肺炎球菌ワクチンには、肺炎球菌性肺炎を防止する効果はみられないと文献の中で考察されている。

④ 前向きコホート研究 (インフルエンザワクチンとの併用効果)

スウェーデンで行われた 65 歳以上の高齢者を対象とした前向きコホート研究で、インフルエンザワクチン単独接種群(29,346 人)、肺炎球菌ワクチン単独接種群(23,249 人)、両方接種群(72,107 人)、両方とも非接種群(134,045 人)における、インフルエンザによる入院、肺炎による入院、すべての血清型の肺炎球菌による侵襲性感染症による入院の数を比較した結果を表 5 に示す(文献 9、Table 3 より編集)。

表 5 ワクチン接種状態による 10 万人あたりの入院数の比較

診断	インフルエンザ ワクチン単独接 種群	肺炎球菌ワクチ ン単独接種群	両方接種群	非接種群
インフルエ ンザ	150 0.74(0.54-1.03) <0.1	142 0.70(0.49-1.03) <0.1	128 0.63(0.5-0.81) <0.001	201
肺炎	2140 0.94(0.86-1.02) <0.2	2082 0.91(0.82-1.00) <0.06	1607 0.71(0.65-0.75) <0.0001	2283
肺炎球菌性 侵襲性感染	14 0.42(0.15-1.21) <0.1	9 0.27(0.06-1.14) <0.06	18 0.56(0.3-1.05) <0.06	32

10 万人当たり入院数の下にワクチン非接種群に対するオッズ比、95%信頼区間、P 値を示している。

肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの両方を接種することにより、肺炎による入院の減少が見られている。

(2) 医療経済効果

国内で実施したオープンラベル無作為比較試験において得られた肺炎球菌ワクチンのワクチン費用を含むすべての肺炎による直接医療費の削減効果を表 6 に示す(文献 7 より編集)。65 歳以上の高齢者において、肺炎球菌ワクチンは、全症例における 1 年間のすべての肺炎による直接医療費を有意に削減した。75 歳以上、歩行困難者のカテゴリーでは、さらに大きな直接医療費の削減効果が認められた。

表 6 65 歳以上の高齢者における肺炎球菌ワクチンのすべての肺炎による直接医療費の削減効果 (1 年間)

	ワクチン 接種群	ワクチン非 接種群	削減額 (円) (95%信頼区間)	P 値
65 歳以上	64,922	140,898	76,015 (1,955-149,960)	0.027
75 歳以上	76,103	200,189	124,085 (15,649-232,530)	0.018
歩行困難者	155,805	619,472	283,705 (91,770-475,755)	0.004

国内におけるワクチンのコスト、肺炎治療に必要な医療費、入院により失われる生産性をもとに、モンテカルロシミュレーションを当てはめワクチンの経済効果を算出した文献がある<sup>10</sup>。ワクチン接種を行った場合、65 歳以上の高齢者 100,000 人のコホートシミュレーションの結果、非接種に比して延長される余命 1 年あたりにかかる費用効果比(CER)がインフルエンザワクチン単独だと 516,332 円でインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンを併用すると 459,874 円に減少するという結果となった。この計算には文献 9 で示さ

れたワクチンの効果が用いられている。

### (3) 各国および国内の状況

2010年現在、世界61カ国で承認されており、米国、カナダでは65歳以上のすべての高齢者に接種を推奨、EUでも多くの国で60歳または65歳以上の高齢者に接種が推奨されている。

国内では、2010年5月28日時点で、全国257市町村で接種費用の一部公費負担が行われている。2000年以降の累積出荷量を2010年推計の65歳以上高齢者で割って算出した接種率は7.8%となる。

## 3. ワクチン製剤の現状と安全性

### (1) わが国で現在利用できるワクチン

23価ポリサッカライドワクチン（2歳以上、主として高齢者）

当初14価ワクチンとして1980年代に開発され、その後、23価ワクチンとしてわが国で1988年に承認された。2006年には新製法によるワクチンが承認された。

### (2) 製剤の特性（23価ポリサッカライドワクチン）

#### ① 成分

23種類のポリサッカライド(1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)各25 µg/doseを含有する注射剤であり、0.25w/v% フェノールを含む。

成分であるポリサッカライドは、T細胞非依存性の抗体産生を惹起する。

#### ② 効能・効果

投与対象：2歳以上で肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険が高い次のような個人および患者

脾摘患者における肺炎球菌による感染症の発症予防（保険適用）

肺炎球菌による感染症の予防

鎌状赤血球疾患、あるいはその他の原因で脾機能不全である患者

心・呼吸器の慢性疾患、腎不全、肝機能障害、糖尿病、慢性髄液漏等の基礎疾患のある患者

高齢者

免疫抑制作用を有する治療が予定されている者で治療開始まで少なくとも14日以上余裕のある患者

小児には肺炎球菌コンジュゲートワクチンが利用可能であるため、このワクチンは、主として65歳以上の高齢者を対象としたワクチンとなっている。

#### ③ 安全性

安全性に関する情報を表7に示す。

表7 国内臨床試験で見られた副反応の頻度（添付文書記載）

	65例
注射部位疼痛	72.3%
注射部位発赤	26.2%
注射部位腫脹	23.1%
頭痛	6.2%
腋下痛	4.6%
注射部位掻痒感	3.1%

重大な副反応としてアナフィラキシー様反応、血小板減少、知覚異常、ギランバレー症候群等の急性神経根症状、蜂巣炎、蜂巣炎様反応（いずれも頻度不明）が自発報告あるいは海外において認められている（添付文書記載）。

#### ④ 接種

1回 0.5 mLを筋肉内または皮下に注射する。

#### ⑤ 再接種

米国ACIPは65歳未満で肺炎球菌ワクチンを接種し、その後5年経過した場合には再接種を推奨している<sup>11)</sup>。日本では、再接種が禁忌とされていたが、2009年10月添付文書が以下のように改訂され、再接種が可能となった。

「過去5年以内に、多価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチンを接種されたことのある者では、本剤の接種により注射部位の疼痛、紅斑、硬結等の副反応が、初回接種よりも頻度が高く、程度が強くと報告されている。本剤の再接種を行う場合には、再接種の必要性を慎重に考慮した上で、前回接種から十分な間隔を確保して行うこと。」

国内での再接種による抗体価上昇、副反応に関しては、文献12にレビューされている。

### (3) 需要と供給の見込み

#### ① 供給について

製造販売業者によると、供給量は、2009年度77.7万本（実績）、2010年度約150万本（見込み）である。

#### ② 需要について

需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討が必要である。

1 参考文献

- 2
- 3 1. Flamaing J et al.: Pneumococcal colonization in older persons in a  
4 nonoutbreak setting. *J Am Geriatr Soc* 58:396-398, 2010.
- 5 2. 斉藤若奈ほか: 慢性呼吸器疾患患者における 23 価肺炎球菌ワクチン接種前  
6 後の血清型特異抗体濃度の検討. *日本呼吸器学会誌* 43:277-281, 2005.
- 7 3. Maruyama T et al.: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in  
8 preventing pneumonia and improving survival in nursing home  
9 residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ, E*  
10 *pub*, 2010.
- 11 4. 福見秀雄ほか: 肺炎球菌ワクチンの臨床応用に関する研究—わが国におけ  
12 る血清型分布— *感染症学雑誌* 58:39-53, 1984.
- 13 5. Oishi K et al.: Drug-resistant and serotypes of pneumococcal strains of  
14 community-acquired pneumonia among adults in Japan. *Respirology*.  
15 11:429-436, 2006.
- 16 6. Chiba N, et al.: Serotype and antibiotic resistance of isolates from  
17 patients with invasive pneumococcal disease in Japan. *Epidemiol Infect.*  
18 138:61-68, 2010.
- 19 7. 厚生労働省科学研究費補助金 (新興・再興感染症事業)「予防接種で予防可  
20 能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」(研究代表者  
21 岡部信彦)平成 20 年度総括・分担研究報告書
- 22 8. Jackson L et al.: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in  
23 older adults. *N Engl J Med* 348:1747-1755, 2003.
- 24 9. Christenson B et al.: Additive preventive effect of influenza and  
25 pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur Respir J* 23:363-368,  
26 2004.
- 27 10. Cai L et al.: Cost-effectiveness analysis of influenza and pneumococcal  
28 vaccinations among elderly people in Japan. *Kobe J Med Sci* 52:97-109,  
29 2006.
- 30 11. Center for Disease Control. Prevention of pneumococcal diseases:  
31 Recommendation of Advisory Committee on Immunization Practice.  
32 *MMWR* 46:1-23, 1997.
- 33 12. 厚生労働省科学研究費補助金 ワクチンの有用性向上のためのエビデンスお  
34 よび方策に関する研究 (研究代表者 神谷齊)平成 21 年度総括・分担研究報  
35 告書

36  
37 <作成>

38 国立感染症研究所	細菌第一部	前川純子	主任研究官
39 同	細菌第一部	和田昭仁	室長
40 同	細菌第一部	大西真	部長
41 同	感染症情報センター	谷口清州	室長

42  
43 <協力>

44 予防接種推進専門協議会

ヒトパピローマウイルス (HPV) 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	2
(1) 疾患の特性	
① 臨床症状：潜伏期間、主症状、重篤度、合併症、後遺症等	
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 (及び諸外国に於ける状況、国内との比較) . . .	5
① 患者数 (性年齢階級別、経年変化、地域分布等)	
② 死亡者数	
③ HPV 遺伝子型の分布	
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 . . . . .	13
(2) 公共経済学的な観点 . . . . .	13
(3) 各国の状況 . . . . .	14
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 . . . . .	14
(2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール (国外のケース)、キャッチアップの必要性等 . . . . .	15
① 海外での有効性評価	
② 有効性の持続時間	
③ 我が国での有効性評価	
④ ワクチン型以外に対する効果	
⑤ 副反応	
⑥ 接種スケジュール	
(3) 需要と供給の見込み . . . . .	17
① 供給について	
② 需要について	

## 1. 対象疾患の基本的知見

### (1) 疾患の特性

ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) の感染は、子宮頸がん (扁平上皮がん、腺がん) 及びその前駆病変 [cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 及び 3]、尖圭コンジローマ等の発症原因である。HPV ワクチンは、HPV 感染を予防することで、これらの疾患の発症を予防する。

#### ① 臨床症状：潜伏期間、主症状、重篤度、合併症、後遺症等

パピローマウイルス科 (Papillomaviridae) には、約 8,000 塩基対の環状 DNA をゲノムとする直径 50-55 nm の小型ウイルスが属している。ほ乳類を宿主とする様々なウイルスがあり、宿主の名前をつけてヒトパピローマウイルスのように名付けられている。宿主域は厳格で、HPV はヒト以外の動物に感染しない。主要キャプシド (L1) 遺伝子の塩基配列の相同性に基いて、これまでに 100 以上の遺伝子型に分類されている<sup>1)</sup>。約 40 種の遺伝子型は粘膜の病変から、60 種は皮膚の病変から分離され、それぞれ粘膜型 HPV、皮膚型 HPV と呼ばれる。

粘膜型のうち少なくとも 15 種 (HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73、82) は子宮頸がんから DNA が検出され、高リスク型 HPV と呼ばれている<sup>2)</sup>。高リスク型 HPV のうち、HPV16/HPV18 が海外の約 70% の子宮頸がん発生に関わっていると推定されている<sup>3)</sup>。また高リスク型 HPV 感染は、海外において少なくとも 90% の肛門がん、40% の膣がん・外陰部がん・陰茎がんに関わると推定されている<sup>4)</sup>。粘膜型 HPV のうち低リスク型 HPV (特に HPV6、11) は、男性・女性の生殖器にできる良性のいぼ (尖圭コンジローマ) の原因となる。

粘膜型 HPV は性行為を介して生じる表皮の微小なキズから、生殖器粘膜の基底細胞に侵入し、ゲノムが核内エピゾームとして維持される潜伏状態となる<sup>5)</sup>。感染細胞の分裂時にはゲノムも複製し、娘細胞に分配される。潜伏感染細胞が表皮形成の分化を始めると、分化終盤でウイルス増殖が起こる。子宮頸部の移行帯 (扁平上皮と円柱上皮が接する境界) は細胞増殖が速く、HPV の潜伏・持続感染が頸管部で起こると、HPV 増殖時に CIN1 と呼ばれる病変が生じる。CIN1 は大部分が自然に治癒するが、稀に HPV ゲノムが染色体に組み込まれた細胞が生じて、高い増殖能を持つことがある。このような異常細胞が上皮内で占める割合が上昇することで子宮頸がんの前駆病変 (CIN2、CIN3) が生じ、さらに悪性形質を獲得して基底膜から真皮へ浸潤すると浸潤がんに進化する。

一方、子宮頸部病変を HPV 増殖による一連の変化と捉えて、扁平上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion: SIL) とする細胞診ベセスダシステムでは、病変の進行に応じて low-grade SIL (LSIL) と high-grade SIL (HSIL) に分類する。LSIL には HPV 増殖による細胞変化と CIN1 が相当し、HSIL には CIN2 及び 3 が相当する。

子宮頸がんでは、細胞 DNA へ組み込まれた高リスク型 HPV の E6/E7 がん遺伝子が恒常的に高発現している。E6 蛋白質は p53 蛋白質の分解を誘導し、E7 蛋白質は Rb 蛋白質の機能を阻害して、細胞の不死化をもたらすが、これ

だけでは細胞はがん化せず、子宮頸がん発生の必要条件となるが十分条件ではない。がん化するには、他の共役因子 (喫煙、HLA 型など) が関与すると考えられている。

初期の子宮頸がんでは通常ほとんど自覚症状がない。がんが進行すると不正性器出血、性行為の際の出血、異常な帯下などがみられる。

#### ② 不顕性感染の割合

海外においては性活動を行う女性の 50% 以上が、生涯で一度は HPV に感染すると推定されている<sup>6)</sup>。子宮摘出術を受けた女性からも HPV DNA が検出されることから、HPV は子宮頸部以外の膣部や外陰部など女性生殖器全体に感染することが示されているが<sup>7)</sup>、ウイルス増殖がない HPV 潜伏感染細胞は病変を作らず、また頸管部以外で HPV 増殖が起こっても、目立つ病変を形成することは少ない。頸管部における HPV の一過性増殖に起因する CIN1 は自然治癒することが多く (若い女性 CIN1 の 90% が 3 年以内に消失することが報告されている<sup>8)</sup>)、治癒に伴って HPV DNA も検出されなくなることから、婦人科医の多くは「HPV 感染は一過性で短期間の後に排除される」と考えている。しかし、高齢女性で二次的に HPV 検出率が上昇すること<sup>9)</sup>、HPV 既感染者にワクチンを接種しても HPV DNA が検出され続けること<sup>10)</sup>などから、HPV の潜伏・持続感染はかなりの長期に渡ることが推定される。頸部以外での潜伏・持続感染で生じた HPV が頸部に感染することに留意する必要がある。潜伏感染細胞の消長、潜伏感染細胞から HPV の増殖が起こる頻度、増殖するウイルス量などの正確な情報は無い。

#### ③ 鑑別を要する他の疾患

子宮頸部細胞診分類のベセスダシステムでは、SIL 診断上のグレーゾーンとして ASC (atypical squamous cells) という領域を設定している。ASC は細胞異型が腫瘍性病変の基準に満たないものや、採取や固定などの過程で生じた検体の変化で判定不能のものを示す。ASC は、ASC-US (undetermined significance、LSIL を否定できない) と ASC-H (HSIL を否定できない) に二分される。ASC は化生上皮が原因の局所病変であり、HPV とは無関係の非腫瘍性病変と HPV が関連する腫瘍性病変に区別される。HPV 関連の病変のうち尖圭コンジローマは、低リスク型 HPV (主に HPV6/HPV11) の感染・増殖によるものである。

#### ④ 検査法 (迅速検査、検診、確定診断等)

##### (ア) 子宮頸部への HPV 感染の診断

臨床検体から HPV を分離できる細胞や、HPV に対する血清学的診断法がないため、HPV 感染を確定診断する唯一の方法は、検体中の HPV DNA の検出である。HPV DNA の検出には研究領域では、PCR 法、サザンブロット法、ドットブロット法、in situ ハイブリダイゼーション法が用いられる。PCR 法は感度・特異性が高く、最もよく用いられる。in situ ハイブリダイゼーション法は、組織中での HPV DNA の局在を知ることができるが、

1 感度・特異性が低い欠点がある。子宮頸部からの細胞採取では、HPV が潜  
2 伏する基底細胞を確実に採取することが出来ないため、HPV DNA が検出さ  
3 れなくても HPV 感染を完全には否定できない<sup>11)</sup>。

4 臨床現場での HPV DNA 検査のための体外診断用医薬品として、現在我  
5 が国で認可されている市販キットに、ハイブリッドキャプチャー法  
6 (Digene) とアンプリコ法 (Roche) がある。ハイブリッドキャプチャー  
7 法は米国 FDA で承認を受け、世界の多くの国で使用されている。ただ  
8 し、これらは 13 種類の高リスク型 HPV をまとめて検出するもので、個々  
9 の HPV 遺伝子型の判定 (HPV タイピング) は出来ない。

10 HPV タイピングには、PCR/シークエンシング法、PCR/制限酵素消化断片  
11 多型法、PCR/リバースプロットハイブリダイゼーション法 (PCR/RBH 法)  
12 などがあり、PCR/RBH 法を用いた市販キットとしてリニアアレイ法  
13 (Roche) がある。PCR/RBH 法は HPV 複合感染を高感度に検出できるが、  
14 PCR/シークエンシング法と PCR/制限酵素消化断片多型法は複合感染の判  
15 定が難しい。

16 これらの HPV DNA 検査・タイピングは、厳密な実験室設備と試薬管理を  
17 必要とするため、病院・保健所・衛生研究所での一般的な診断法として  
18 使用されていない。通常は臨床検査会社が受託する形で実施されている。  
19 我が国では ASC-US を対象にした高リスク型 HPV をまとめて診断する HPV  
20 DNA 検査が、平成 22 年度の診療報酬改定において保険収載されたが、そ  
21 の実施は施設基準を満たした医療機関に限られている。

#### 22 (イ) 子宮がん検診\*

23 子宮頸部から採取された擦過細胞中の、異常な細胞の有無を検査す  
24 る。子宮頸部の移行帯を含む領域から採取した細胞を、スライドグラ  
25 ス上に塗抹・固定し、顕微鏡観察を行う。2005 年に子宮頸がん検診の対  
26 象年齢が 30 歳以上から 20 歳以上に引き下げられ、厚生労働省では子  
27 宮頸がんの早期発見のために 2 年に一度の検診を推奨している。一方、  
28 近年米国・英国では塗抹細胞診に代わり、プラスチック製のはけを用  
29 いて子宮腔部と頸管部の細胞を一括して採取し、固定液中に回収した  
30 後、装置を用いて均一で単層の細胞標本を作製する液状処理細胞診が  
31 取り入れられている。

32 細胞診で異常細胞が認められた場合、コルポスコープ (腔部拡大鏡)  
33 を用いた精密検査が行われる。コルポスコープで子宮頸部粘膜表面を  
34 拡大して、病変部位を細かく観察する。また疑わしい部位から組織を  
35 採取し、組織標本を作成して病理観察を行い、病変部位の病理診断を  
36 下す。

37 ※ 子宮がん検診とは、子宮頸部の細胞診に加え、問診により子宮体がんの有症状  
38 者に子宮体部の細胞診を行うもの。

#### 39 ⑤ 治療法

40 子宮頸がんの治療法には外科療法、放射線療法、化学療法がある。CIN3  
41 や早期がんに対しては、凍結療法、高周波療法、レーザー療法により、局  
42

1 所のがん細胞を破壊することが行われる。また、子宮頸がんを物理的に除  
2 去する外科手術として、子宮頸部円錐切除術、単純子宮全摘出術、広汎子  
3 宮全摘出術などがあり、病変のステージに応じて術式が選択される。放射  
4 線療法はステージに応じて単独または外科手術と組み合わせで行う。化学  
5 療法は主として進行性のがんに適用される。なお、既に感染した HPV を排  
6 除する治療薬は開発されていない。また、子宮頸がんに対するがん治療ワ  
7 クチンは実用化されていない。

8 尖圭コンジローマに対しては、治療薬としてイミキモド (ベセルナクリ  
9 ーム: 持田製薬) が開発・使用されている。

#### 10 ⑥ 予防法

11 HPV ワクチンは、HPV16/18 の感染を防御することで、HPV16/18 による  
12 CIN2/3、子宮頸がん (扁平上皮がん、腺がん) を予防する。また、四価の  
13 HPV ワクチンは、HPV6/11 の感染を防御することで、HPV6/11 による尖圭コ  
14 ンジローマも予防する。HPV 感染で起こる CIN2/3 及び子宮頸がんの早期発  
15 見治療には、子宮頸部細胞診でのスクリーニングが有効である。

#### 16 ⑦ その他 (病原体の生態、免疫学等)

17 潜伏感染状態では HPV 抗原は殆ど産生されず、免疫系から逃れている。  
18 分化に連動する HPV 増殖でも、作られるウイルスは微量で粘膜表面に限定  
19 されることから、やはり免疫系を強く刺激することは無い。そのため感染  
20 者の血清中の抗 HPV 抗体価は一般に低い<sup>12)</sup>。HPV は男性生殖器にも感染する  
21 が、感染部位や生態は明らかにされていない。

#### 22 (2) わが国の疫学状況 (および諸外国における状況、国内との比較)

##### 23 ① 患者数 (性年齢階級別、経年変化、地域分布等)

##### 24 (ア) 子宮頸がん

25 高リスク型 HPV の持続感染は子宮頸がん発生の最大リスク因子であり、  
26 ほぼ 100% の子宮頸がんが高リスク型 HPV DNA が検出される。2007 年の世  
27 界保健機関 (WHO) の報告では、全世界で年間約 50 万人に子宮頸がんが  
28 発生し、約 27 万人が死亡していると推定されている<sup>13)</sup>。子宮頸がんの発  
29 生頻度は、アフリカ、南アジア、東南アジア、中南米、カリブ海沿岸地  
30 域で高い (図 1)。欧米や日本などの先進諸国では、子宮頸がん検診によ  
31 る細胞診スクリーニングの導入により、前がん病変の除去治療が可能で  
32 あり、発展途上国と比べて子宮頸がんの患者数は比較的 low 抑えられて  
33 いる。

1

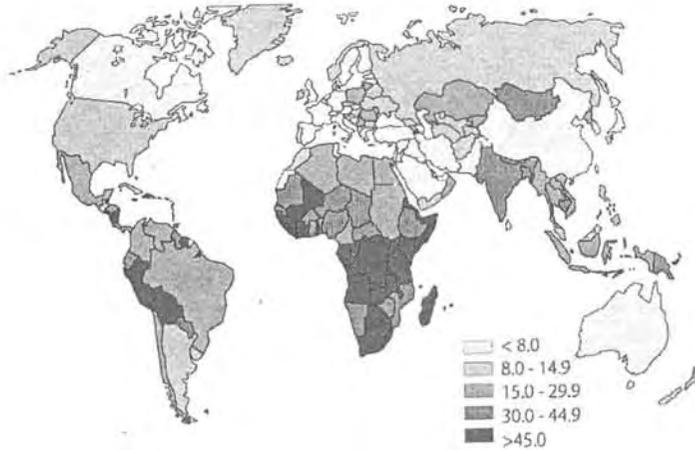


図1 全世界の子宮頸がん患者数（全年齢女性 10万人対）（2005年）<sup>13)</sup>

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36

我が国の子宮がんの罹患者数は年間 17,476 人（子宮頸がん：8,474 人、子宮体がん：8,189 人、どちらか不明ながん：813 人）と報告されている（全国がん罹患モニタリング集計<sup>10)</sup>、2005 年、上皮内がんを除く）。なお子宮体がんは HPV 感染が原因ではない。年齢別にみた子宮頸がん罹患率は、20 歳代後半から 40 歳前後まで増加した後、横ばいになる（図 2）。

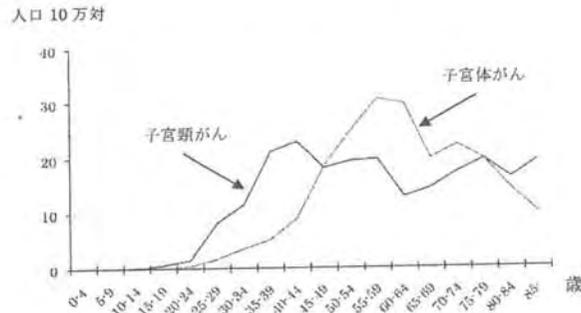


図2 年齢階級別子宮がん罹患率（2005年）  
（国立がんセンターがん対策情報センター）

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36

近年の我が国の子宮がん罹患者数の推移では、39 歳以下での罹患者数の増加が認められる（図 3）。なお子宮体がんの大部分は 40 歳以降に発生し、39 歳以下の子宮がんのほとんどは子宮頸がんである（図 2）。また 39 歳以下では、子宮頸がんは乳がんの次に罹患率が高い（図 4）

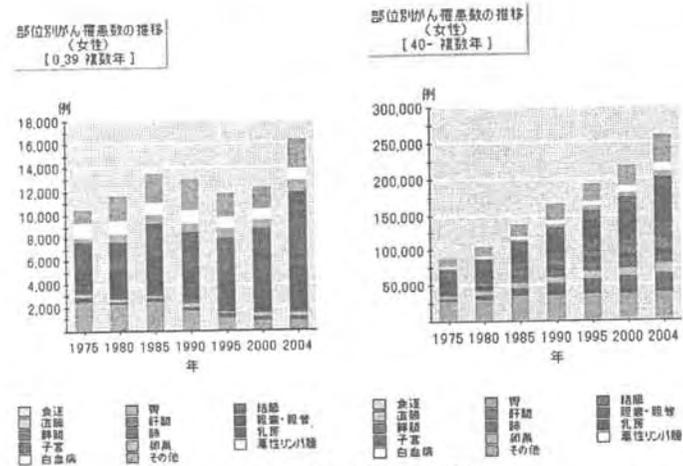


図3 部位別がん罹患数の推移  
（国立がんセンターがん対策情報センター）

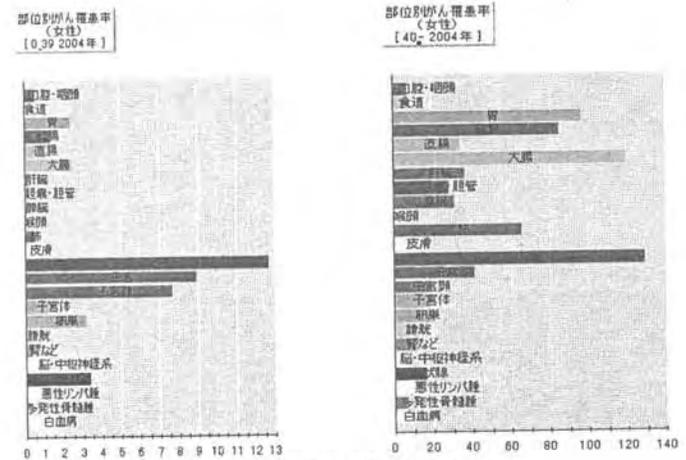


図4 部位別がん罹患率（2004年）  
（国立がんセンターがん対策情報センター）

2004年と1985年と比較すると、40歳代以下の年齢層で子宮がん罹患率が増加している(図5)。これには性交渉開始時期の低年齢化が関係していると考えられる。また、通常の細胞診による子宮頸部のがん検診では、扁平上皮がん及びその前がん病変に比べて、腺がん及びその前がん病変の検出率が低く、検診の普及にも関わらず近年世界的に腺がんは増加傾向にある<sup>15)</sup>。

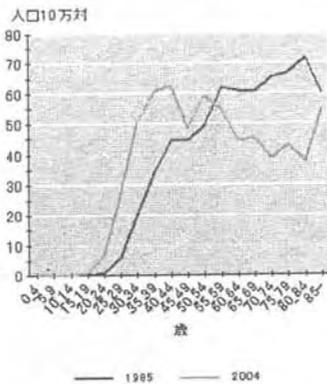


図5 年齢階級別罹患率の比較(国立がんセンターがん対策情報センター)

(イ) 尖圭コンジローマ

感染症法の5類感染症である尖圭コンジローマの定点当たり報告数は、男女ともに2000~2005年に増加傾向が見られていたが、2006年以降は減少している。2009年の定点当たり報告数は、5.49人/年(男性3.10人/年、女性2.39人/年)であった(図6、2010年1月15日現在)<sup>16)</sup>。2007年の患者数は、5.5万人(95%信頼区間:5.2~5.7万人)と推計されている<sup>17)</sup>。

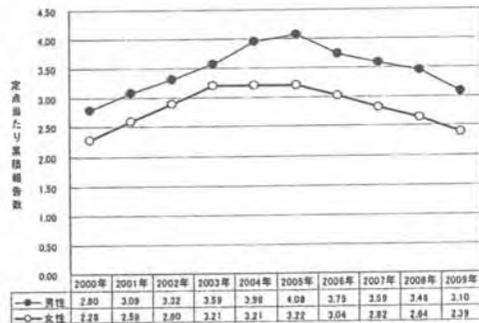


図6 尖圭コンジローマの定点当たり報告数の年次推移<sup>16)</sup>

② 死亡者数

我が国の子宮がんによる死亡数は年間5,709人、(子宮頸がん:2,486人、子宮体がん:1,720人、どちらか不明ながん:1,503人)と報告されている(図7、2008年)<sup>18)</sup>。年齢別では30歳代後半からの死亡率の増加が認められる(図8)。

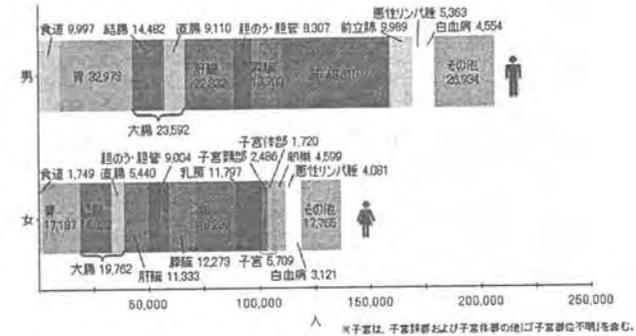


図7 日本人の部位別がん死亡数(2008年)  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

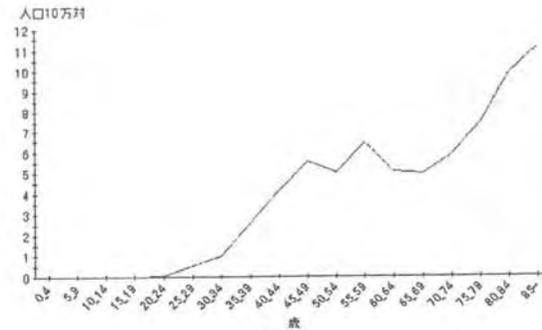


図8 日本の子宮頸がん年齢別死亡率(2008年)  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

子宮頸がんの予防対策として、我が国で1982年の老人保健法制定により国からの公費補助を受ける形で導入された子宮頸部のがん検診と、治療成績の向上により、子宮頸がんによる死亡率はこの30年間で著しく減少した(図9)。しかし、欧米と比較して子宮頸部のがん検診受診率は約20%と低く(図10)、米国・英国と比較すると死亡率の低下は横ばい状態となっている(図11)。

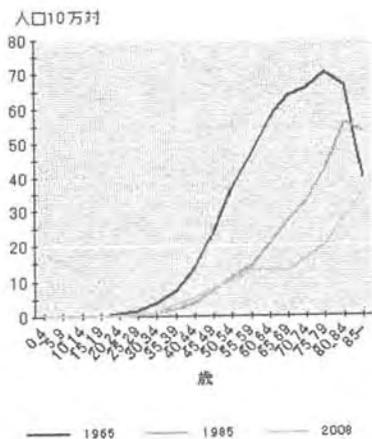


図9 年齢階級別子宮頸がん死亡率推移  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

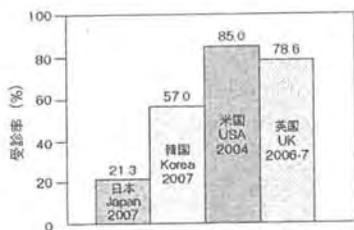


図10 子宮頸部のがん検診受診率の国際比較  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

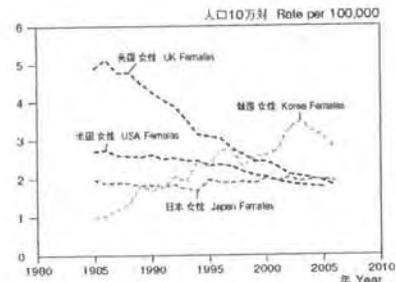


図11 子宮頸がん死亡率の国際比較  
(国立がんセンターがん対策情報センター)

③ HPV 遺伝子型の分布

(ア) 海外での分布

海外の子宮頸がん(25カ国、3607例)で検出されるHPV遺伝子型を、PCR法で調べた症例対照研究<sup>3)</sup>では、96%の検体でHPV DNAが検出され、HPVの検出頻度は上位から、HPV16、18、45、31、33、52、58、35、59、56、39、51、73、68、66であった。HPV16/HPV18は全体の約70%を占めた。また、世界の地域別に子宮頸がんのHPV型分布を調べたメタアナリシス<sup>19)</sup>では、HPV16(46-63%)とHPV18(10-14%)が共通して上位を占めたが、それ以外の型には地域間で違いが認められ、特にアジアではHPV58(6%)とHPV52(4%)の頻度が他地域より高かった。

(イ) 我が国での分布

我が国の子宮頸部細胞診正常女性(3249例)と子宮頸がん患者(356例)を対象にした、PCR/シーケンシング法によるHPV遺伝子型の調査<sup>20)</sup>では、HPV陽性率は細胞診正常女性では10.2%、子宮頸がん患者では87.4%であった。HPV型別の頻度は、細胞診正常女性では上位からHPV52(12.0%)、HPV51(8.4%)、HPV35(8.1%)であり、子宮頸がん患者では上位からHPV16(42.4%)、HPV33(9.0%)、HPV58(8.0%)、HPV18(7.7%)、HPV52(7.1%)であった(図12)。なお同グループの別の報告<sup>21)</sup>では、CIN患者でのHPV陽性率は76.1%、HPV型別の頻度は上位からHPV16(17.5%)、HPV52(15.0%)、HPV51(11.0%)、HPV31(6.3%)、HPV58(3.8%)であった。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35

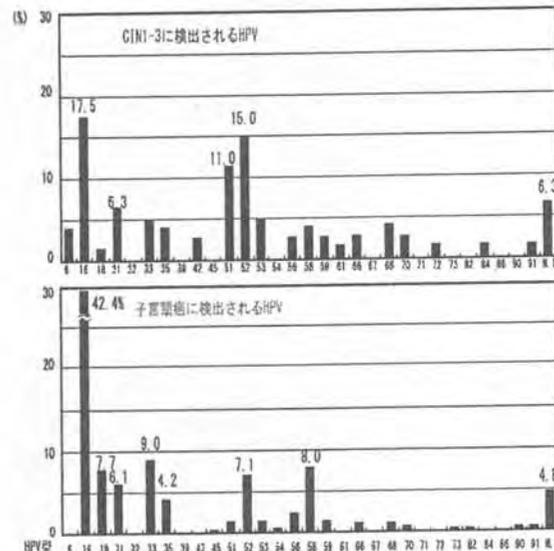


図 12 日本の CIN 患者と子宮頸がん患者に検出される HPV 遺伝子型分布<sup>20, 21)</sup>

PCR/制限酵素消化断片多型法を用いた報告<sup>22)</sup>では、細胞診正常女性 (1517 例)、CIN 患者 (CIN1:318 例、CIN2/3:307 例)、子宮頸部浸潤がん (140 例) を対象に HPV 型別頻度を調査し、HPV 陽性率は細胞診正常女性で 22.5%、CIN1 患者で 88.3%、CIN2/3 患者で 94.8%、浸潤がん患者で 93.4% であった。HPV 型別の頻度は、浸潤がんでは上位から HPV16 (40.5%)、HPV18 (24.4%)、HPV52 (8.4%)、HPV58 (3.1%)、HPV33 (3.1%) であった。

サザンブロッティング法を用いた子宮頸部扁平上皮がん (294 例) での HPV 型調査<sup>23)</sup>では、上位から HPV16 (31.3%)、HPV58 (10.9%)、HPV52 (8.2%)、HPV31 (2.7%) であった。この報告では子宮頸部腺がんが含まれていないため HPV18 の頻度が低い (0.1%)。

我が国の子宮頸がん検出される HPV 型別分布は、報告ごとに成績が異なっている。現在の HPV ワクチンの対象となっている HPV16/HPV18 の割合には 50-70% の幅がある。PCR による核酸増幅過程を含む診断手法で信頼される成績を得るには、試薬や器具のバリデーションが不可欠であるが、これらの調査を行った大学施設等が診断ラボの基準を満たしているかどうか不明である。

2006 年に WHO は、HPV 実験室診断法を標準化するためのラボラトリーネットワークを構築して、HPV タイピング方法の標準化を進めている。感度と特異性が明確な標準方法を用いることで、国際的に比較可能な HPV 型別分布のデータが、今後得られることが期待される。

## 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

海外での臨床試験の成績から、HPV 感染予防ワクチンは HPV16/HPV18 の感染を防御して、HPV16/HPV18 が関連する子宮頸部前がん病変 (CIN2/3) および子宮頸がん (扁平上皮がん、腺がん) の発生を予防し、子宮頸がん患者数・死亡数を減少させると考えられている。近年、我が国の 20-30 歳代の女性における子宮頸がんの罹患率および死亡率が増加傾向にあることから、思春期前の女兒への HPV ワクチンの接種促進を求める声が上がっている。一方、HPV 感染から子宮頸がん発生まで 10 年以上が必要であり、海外で HPV ワクチンの接種が開始されたのが 2006 年であることから、実際に HPV ワクチン導入が全人口レベルでの子宮頸がん患者・死亡者の減少につながるかは、今後の長期に渡る調査・検証が必要である。

水痘や麻疹等は、感染局所で一時増殖したウイルスが血流を介して全身に広がり、さまざまな臓器で増殖し、感染者が発症する。治癒すれば体内からウイルスは一掃され、強い病後免疫が残る。これらのウイルスに対するワクチンによって、ヒトに予め免疫記憶を与えておけば、一時増殖に呼応して速やかに免疫系が立ち上がり、ウイルスの全身への拡大を止めて発症を防ぐ。一方、HPV は感染すると一時増殖を経ずに潜伏・持続感染の状態となるので、ワクチンで誘導された抗体は常に生殖器粘膜に存在して、感染を防がなければならない。つまり、多くのウイルスワクチンが発症予防をめざすのに対し、HPV ワクチンは感染予防をめざす。従って、ワクチンによって誘導された抗 HPV 抗体のレベルが長期間維持されることが重要である。血清中の抗 HPV 抗体が生殖器粘膜に滲出することで HPV 感染を阻害すると考えられているが、接種から 20-30 年後の 40-50 歳代の女性での抗 HPV 抗体の滲出状態も含めて、感染防御に必要な抗体のレベルは現時点では不明である。血中の HPV 抗体価の推移をモデリング法により推定することで、二価ワクチンで最低 20 年間<sup>24)</sup>、四価ワクチンで 30 年間<sup>25)</sup>の抗体価の維持が推定されているが、実際の接種から 5-7 年しか経過していないことから、有効な抗体価と継続期間についてデータが得られるのはこれからである。

### (2) 公共経済学的な観点

費用対効果分析には、ワクチンによる免疫維持期間が重要な因子となる。この因子が明らかでないため、正確な解析は難しいが、これまでの調査期間の抗体減衰度から推定して、10 年以上の効果があるとの前提で計算されている。

海外での費用対効果分析では、12 歳女兒での定期接種と 18 歳までのキャッチアップ接種を組み合わせることが、英国では最も費用対効果が高いと報告されている<sup>26)</sup>。また米国での解析では、12 歳女兒での接種のみで \$43,600/QALY (quality-adjusted life year)、12 歳女兒での接種および 18 歳までのキャッチアップ接種で \$97,300/QALY が見積もられている<sup>27)</sup>。

海外での子宮頸がんでの HPV16/HPV18 の検出率 70% を用いて、我が国での HPV ワクチン導入の費用対効果を数学的モデルで試算した結果では、12 歳女

1 子全員にワクチン接種した場合（ワクチン費用を 36,000 円/1 人と仮定）、  
2 子宮頸がんの罹患率・死亡率が約 70%減少し、増分費用効果比 180 万円/QALY  
3 が見積もられている<sup>28)</sup>。

4 しかし、我が国の子宮がん罹患患者数および死亡数のデータには、子宮頸  
5 がんか子宮体がんかが不明のがんが含まれており、正確な子宮頸がんの罹患  
6 患者数および死亡数は把握されていない。また、子宮頸がんに検出される  
7 HPV16/HPV18 の正確な割合も確定していない。そのため現時点では我が国での  
8 HPV ワクチン導入の費用対効果の正確な評価は難しい。

### 9 (3) 各国の状況

10 WHO は 2009 年 4 月の position paper<sup>29)</sup>において、発展途上国を含めた世界  
11 全体での HPV ワクチンの使用を推奨し、国のワクチン接種プログラムに導入  
12 すること、およびその財政的基盤を作ることの重要性を強調している。また  
13 WHO は、各国の政策立案者に向けた HPV ワクチン導入のためのガイドラインを  
14 示している<sup>13)</sup>。

## 14 3. ワクチン製剤の現状と安全性

### 15 (1) 2 の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況

16 2010 年 5 月の時点で、世界で使用されている HPV 感染予防ワクチンには、  
17 二価ワクチンと四価ワクチンがあり、両者とも組換え DNA 技術を用いて HPV  
18 の L1 キャプシド蛋白質を発現させ、ウイルス様粒子 (virus-like particles:  
19 VLP) に再構成したものを抗原として用いている。VLP にはウイルス DNA は含  
20 まれていないので、ワクチン自体には感染性はない。ワクチンは感染予防を  
21 目的とするもので、既感染者から HPV を排除する効果は認められない。

22 二価ワクチンは製品名「サーバリックス」(グラクソ・スミスクライン社)  
23 で、我が国で 2009 年 10 月に承認され、12 月から販売が開始されている。パ  
24 キューウイルス/昆虫細胞で発現・精製した HPV16/18 の VLP を抗原としてい  
25 る。一回接種量 (0.5 mL) 中に、HPV16 VLP 20 μg、HPV18 VLP 20 μg、モノ  
26 フォスフォリルリピッド A 50 μg および水酸化アルミニウム 500 μg を含む。  
27 チメロサルや抗生物質、安定化剤は含まない。モノフォスフォリルリピ  
28 ド A は、サルモネラ菌細胞壁成分のリポポリサッカライドから加水分解にて  
29 調整した新規アジュバントである。我が国では 10 歳以上の女性が接種対象で、  
30 0、1、6 ヶ月の三回、筋肉内接種する。

31 四価ワクチンは製品名「ガーダシル」(メルク社/万有製薬)で、我が国で  
32 は 2010 年 5 月の時点で承認されていない。酵母細胞で発現・精製した  
33 HPV6/11/16/18 の VLP を抗原としている。一回接種量 (0.5 mL) 中に、HPV6 VLP  
34 20 μg、HPV11 VLP 40 μg、HPV16 VLP 40 μg、HPV18 VLP 20 μg、およびアル  
35 ミニウム 225 μg を含む。チメロサルや抗生物質、安定化剤は含まない。  
36 HPV6/11 VLP を含むことで、尖圭コンジローマに対する予防効果もある。米国  
37 では 9-26 歳の女性が接種対象で、0、2、6 ヶ月の三回、筋肉内接種する。

38 サーバリックスとガーダシルはともに、一回使用量 (0.5 mL) が充填され

39 たシリンジとして供給され、2-8℃の冷蔵保存 (凍結不可)、これまでに世界  
40 100 カ国以上で承認・販売されている。

### 41 (2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケ 42 ジュール (国外のケース)、キャッチアップの必要性等

#### 43 ① 海外での有効性評価

44 HPV 感染から子宮頸がんの発生まで 10 年以上かかることと、発がんをエン  
45 ドポイントとするのは倫理上の問題があるため、ワクチンの有効性を検  
46 討する臨床試験は前がん病変 (CIN2、CIN3) の発生をエンドポイントとし  
て実施された。大規模な第三相無作為化二重盲検試験が、ガーダシル (15-26  
歳の 12167 人)、サーバリックス (15-25 歳の 18644 人) を対象に行われた。  
ワクチンに含まれる HPV 型の未感染女性に対して 1 回目の接種から 36 ヶ月  
の時点で、ワクチン投与群とプラセボ投与群とを比較して、HPV16/18 によ  
る CIN2 に対して 100%、CIN3 に対して 97%、上皮内腺がん (AIS) に対して  
100%の予防効果が認められた (ガーダシル、表 1)<sup>30)</sup>。また 1 回目の接種か  
ら 34.9 ヶ月の時点で、HPV16/18 による CIN2 以上の病変に対して 98.1%、  
CIN3 以上の病変に対して 100%の予防効果が認められた (サーバリックス、  
表 2)<sup>31)</sup>。

47 表 1 ガーダシルの有効性試験<sup>30)</sup>

	N	n	有効性 (95%信頼区間)	
HPV16/18 による CIN2	ワクチン群	5,305	0	100% (86 to 100)
	プラセボ群	5,260	28	
HPV16/18 による CIN3	ワクチン群	5,305	1	97% (79 to 100)
	プラセボ群	5,260	29	
HPV16/18 による AIS	ワクチン群	5,305	0	100% (<0 to 100)
	プラセボ群	5,260	1	

48 表 2 サーバリックスの有効性試験<sup>31)</sup>

	N	n	有効性 (96.1%信頼区間)	
HPV16/18 による CIN2+	ワクチン群	7,344	1	98.1% (88.4 to 100)
	プラセボ群	7,312	53	
HPV16/18 による CIN3+	ワクチン群	7,344	0	100% (36.4 to 100)
	プラセボ群	7,312	8	

49 さらに上の年齢層の HPV 未感染女性 (24-45 歳、3819 人) を対象にした  
50 臨床試験では、ワクチン投与群とプラセボ投与群とを比較して、  
51 HPV6/11/16/18 の持続感染および子宮頸部病変に対して 90.5% (95%信頼区  
52 間 73.7-97.5) の予防効果が認められた (ガーダシル)<sup>32)</sup>。16-23 歳と比較  
53 して、これらの年齢層の女性はワクチン接種による抗 HPV 抗体産生が若干  
54 低い、ワクチン接種は HPV 感染防御に有効と考えられる。

55 一方、HPV16/18 既感染女性 (18-25 歳、2189 人) に対してサーバリッ  
56 スを接種した臨床試験では、接種後 6、12 ヶ月の時点の HPV DNA の検出頻

度はワクチン投与群とプラセボ投与群とで差がなく、HPV ワクチンにはウイルスを排除する効果がないことが示された<sup>40)</sup>。

### ② 有効性の持続期間

HPV に対する感染防御機構は中和抗体による液性免疫が主と考えられている。どちらのワクチンも、ワクチンに含まれる HPV 型の未感染女性に3回接種することで、ほぼ全ての女性で血清中の抗 HPV IgG 抗体が陽性になる。これまでの臨床試験では、3回接種後に上昇した抗 HPV 抗体価は徐々に減少し、5-6.4年後まで維持される<sup>33, 34)</sup>。さらに長期に渡る抗体価の推移は不明である。また、9-14歳の若い女性の方が、それより上の年齢層の女性(15-26歳)よりも抗体産生応答が高いとされるが、その理由はわからない。子宮頸部粘液中に血清 IgG が滲出することで感染防御されると考えられるが、HPV 感染阻害に必要な血中の抗 HPV 抗体価については不明である。

ワクチン接種の長期に渡る効果をフォローアップした報告では、ワクチン型 HPV の未感染女性(16-23歳、552人)への接種から5年の時点で、HPV6/11/16/18によるCIN1-3とコンジローマに対して95.8%(95%信頼区間83.8-99.5)の予防効果が示された(ガーダシル)<sup>39)</sup>。またワクチン型の未感染女性(15-25歳、1113人)への接種から6.4年の時点で、HPV16/18の新規感染に対して95.3%(95%信頼区間87.4-98.7)、HPV16/18の持続感染(12ヶ月間隔で同じ HPV DNA が検出)に対して100%(95%信頼区間81.8-100)、HPV16/18によるCIN2以上の病変に対して100%(95%信頼区間51.3-100)の予防効果が認められた(サーバリックス)<sup>31)</sup>。これらの成績から、接種から少なくとも5-6.4年後までは、ワクチン型 HPV による子宮頸部前がん病変の発生を予防する効果が持続すると考えられる。

### ③ 我が国での有効性評価

サーバリックスを用いた我が国での第二相無作為化二重盲検試験(20-25歳、1040人)の中間解析<sup>35)</sup>では、最初の接種から13.6ヶ月の時点で、ワクチン投与群ではプラセボ投与群と比較して、HPV16/18の持続感染(6ヶ月間隔で同じ型の HPV DNA が検出)に対する100%(99%信頼区間20.5-100)の予防効果が認められた。また、ワクチン三回目接種から6ヶ月の時点で、ワクチン投与群で自然感染時の97倍(HPV16)、60倍(HPV18)の血中抗 HPV 抗体価が検出されている。

### ④ ワクチン型以外に対する効果

ワクチンに含まれる型以外の HPV に対するクロスプロテクションについては、HPV31とHPV45に対するある程度の感染予防効果がサーバリックス<sup>36, 37)</sup>及びガーダシル<sup>38)</sup>で報告されている。しかし一般にL1 VLP による免疫で得られる抗 HPV 抗体は型特異性が高いことから、クロスプロテクションの正確な評価には、今後の長期的な臨床試験の成績が必要である。第二世代の HPV ワクチンの候補として、HPV のもう一つのキャプシド蛋白質であり、型共通エピトープを持つ L2 蛋白質を抗原とした型共通ワクチンの開発が、

海外および我が国で進められている。

### ⑤ 副反応

HPV ワクチンに含まれる VLP は非感染性の蛋白質抗原であり、その安全性は B 型肝炎ワクチンなどの蛋白質サブユニットワクチンと同等と推定される<sup>39)</sup>。米国 CDC によるガーダシルの市販後副作用調査報告<sup>40)</sup>では、2006年6月から2008年12月までの2,300万回の接種から772件の副作用情報が得られ、失神、接種部位の局所反応、めまい、吐き気、頭痛などが報告されているが、これらの副作用はバックグラウンドレベルと同等であると結論されている。我が国でのサーバリックスの臨床試験では、A 型肝炎ワクチン接種のプラセボ群と比較して、局所反応(疼痛、発赤、腫脹)、関節痛、疲労感、頭痛、筋肉痛が報告されているが、重篤な副作用は認められない<sup>41)</sup>。

### ⑥ 接種スケジュール

HPV ワクチンは性交渉を開始する前の女兒を接種対象としており、多くの国で10-14歳の女性を優先的な接種推奨年齢としている。幾つかの国では、この年齢を過ぎた女性に対してはキャッチアップ接種を推奨している。米国 ACIP (the Advisory Committee on Immunization Practices) のガーダシルに対するリコメンデーション<sup>42)</sup>では、11-12歳の女兒が定期接種対象として推奨され、13-26歳の未接種者がキャッチアップ接種対象として位置づけられている。またその中で、HPV ワクチン接種は子宮頸がん細胞診に置き換わるものではなく、ワクチン被接種者も引き続き細胞診スクリーニングを行う必要があることが示されている。

海外ではガーダシルは26カ国(2010年5月28日現在)、サーバリックスは欧米を中心に26カ国(アジアではマレーシア)で、接種が公費負担されている。

我が国では、日本産婦人科学会、日本小児科学会、日本婦人科腫瘍学会、日本産婦人科医会などから、11-14歳の女兒での接種が推奨されている。また15-45歳の女性が次の接種対象として推奨されている。

### (3) 需要と供給の見込み

#### ① 供給について

製造販売業者によると、2009年度国家検定合格数量は、53.3万シリンジである。

#### ② 需要について

需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討が必要である。

1 参考文献

- 2  
3 1. de Villiers, E.M., et al., Classification of papillomaviruses.  
4 Virology, 2004. 324(1): p. 17-27.  
5 2. Munoz, N., et al., Epidemiologic classification of human  
6 papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med,  
7 2003. 348(6): p. 518-527.  
8 3. Munoz, N., et al., Against which human papillomavirus types shall  
9 we vaccinate and screen? The international perspective. Int J Cancer,  
10 2004. 111(2): p. 278-285.  
11 4. Parkin, D.M. and F. Bray, Chapter 2: The burden of HPV-related cancers.  
12 Vaccine, 2006. 24 Suppl 3: p. S3/11-25.  
13 5. zur Hausen, H., Papillomaviruses and cancer: from basic studies to  
14 clinical application. Nat Rev Cancer, 2002. 2(5): p. 342-350.  
15 6. Baseman, J.G. and L.A. Koutsky, The epidemiology of human  
16 papillomavirus infections. J Clin Virol, 2005. 32 Suppl 1: p. S16-24.  
17 7. Castle, P.E., et al., Human papillomavirus prevalence in women who  
18 have and have not undergone hysterectomies. J Infect Dis, 2006.  
19 194(12): p. 1702-1705.  
20 8. Moscicki, A.B., et al., Regression of low-grade squamous  
21 intra-epithelial lesions in young women. Lancet, 2004. 364(9446):  
22 p. 1678-1683.  
23 9. Herrero, R., et al., Population-based study of human papillomavirus  
24 infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. J Natl Cancer  
25 Inst, 2000. 92(6): p. 464-474.  
26 10. Hildesheim, A., et al., Effect of human papillomavirus 16/18 L1  
27 viruslike particle vaccine among young women with preexisting  
28 infection: a randomized trial. JAMA, 2007. 298(7): p. 743-753.  
29 11. Woodman, C.B., S.I. Collins, and L.S. Young, The natural history of  
30 cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer, 2007.  
31 7(1): p. 11-22.  
32 12. Ochi, H., et al., Neutralizing antibodies against human  
33 papillomavirus types 16, 18, 31, 52, and 58 in serum samples from  
34 women in Japan with low-grade cervical intraepithelial neoplasia.  
35 Clin Vaccine Immunol, 2008. 15(10): p. 1536-1540.  
36 13. Cervical cancer, human papillomavirus (HPV), and HPV vaccines - key  
37 points for policy-makers and health professionals. WHO/RHR/08.14  
38 Geneva, Switzerland: WHO Press, 2007.  
39 14. 全国がん罹患モニタリング集計 (2005年罹患数・率報告) .  
40 15. Vinh-Hung, V., et al., Prognostic value of histopathology and trends  
41 in cervical cancer: a SEER population study. BMC Cancer, 2007. 7:  
42 p. 164.

- 1 16. 岡部信彦他, 感染症発生動向調査から見たわが国の STD の動向. 厚生労働  
2 科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 「性感染症の効果的な  
3 蔓延防止に関する研究」 (研究代表者 小野寺昭一) 平成 21 年度総括研  
4 究報告書, 17-42.  
5 17. 永井正規他, 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 「国  
6 際的な感染症情報の収集・分析、提供機能および我が国の感染症サー  
7 イランスシステムの改善・強化に関する研究」 (研究代表者 谷口清州)  
8 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, p43-60.  
9 18. 人口動態統計 (2008 年) .  
10 19. Clifford, G.M., et al., Human papillomavirus types in invasive  
11 cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer, 2003. 88(1):  
12 p. 63-73.  
13 20. Asato, T., et al., A large case-control study of cervical cancer risk  
14 associated with human papillomavirus infection in Japan, by  
15 nucleotide sequencing-based genotyping. J Infect Dis, 2004. 189(10):  
16 p. 1829-1832.  
17 21. 前濱俊之他, 日本婦人科腫瘍学会雑誌, 2007. 25(2): p. 92-97.  
18 22. Onuki, M., et al., Human papillomavirus infections among Japanese  
19 women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical  
20 cancer. Cancer Sci, 2009. 100(7): p. 1312-1316.  
21 23. Matsukura, T. and M. Sugase, Human papillomavirus genomes in squamous  
22 cell carcinomas of the uterine cervix. Virology, 2004. 324(2): p.  
23 439-449.  
24 24. David, M.P., et al., Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18  
25 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical  
26 cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. Gynecol  
27 Oncol, 2009. 115(3 Suppl): p. S1-6.  
28 25. Fraser, C., et al., Modeling the long-term antibody response of a  
29 human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16  
30 prophylactic vaccine. Vaccine, 2007. 25(21): p. 4324-4333.  
31 26. Jit, M., Y.H. Choi, and W.J. Edmunds, Economic evaluation of human  
32 papillomavirus vaccination in the United Kingdom. BMJ, 2008. 337:  
33 p. a769.  
34 27. Kim, J.J. and S.J. Goldie, Health and economic implications of HPV  
35 vaccination in the United States. N Engl J Med, 2008. 359(8): p.  
36 821-832.  
37 28. Konno, R., et al., Cost-effectiveness analysis of prophylactic  
38 cervical cancer vaccination in Japanese women. Int J Gynecol Cancer,  
39 2010. 20(3): p. 385-392.  
40 29. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol  
41 Rec, 2009. 84(15): p. 118-131.  
42 30. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent

1 high-grade cervical lesions. N Engl J Med, 2007. 356(19): p.  
2 1915-1927.

3 31. Paavonen, J., et al., Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18  
4 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer  
5 caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a  
6 double-blind, randomised study in young women. Lancet, 2009.  
7 374(9686): p. 301-314.

8 32. Munoz, N., et al., Safety, immunogenicity, and efficacy of  
9 quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant  
10 vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial.  
11 Lancet, 2009. 373(9679): p. 1949-1957.

12 33. Villa, L.L., et al., High sustained efficacy of a prophylactic  
13 quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like  
14 particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer, 2006.  
15 95(11): p. 1459-1466.

16 34. Romanowski, B., et al., Sustained efficacy and immunogenicity of the  
17 human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis  
18 of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet,  
19 2009. 374(9706): p. 1975-1985.

20 35. Konno, R., et al., Efficacy of human papillomavirus 16/18  
21 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years:  
22 interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled  
23 trial. Int J Gynecol Cancer, 2010. 20(3): p. 404-410.

24 36. Harper, D.M., et al., Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent  
25 L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types  
26 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet, 2006.  
27 367(9518): p. 1247-1255.

28 37. Paavonen, J., et al., Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent  
29 L1 virus-like-particle vaccine against infection with human  
30 papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis  
31 of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet,  
32 2007. 369(9580): p. 2161-2170.

33 38. Brown, D.R., et al., The impact of quadrivalent human papillomavirus  
34 (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on  
35 infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in  
36 generally HPV-naive women aged 16-26 years. J Infect Dis, 2009.  
37 199(7): p. 926-935.

38 39. Schiller, J.T., et al., An update of prophylactic human  
39 papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results.  
40 Vaccine, 2008. 26 Suppl 10: p. K53-61.

41 40. Slade, B.A., et al., Postlicensure safety surveillance for  
42 quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA, 2009.

1 302(7): p. 750-757.

2 41. Konno, R., et al., Immunogenicity, reactogenicity, and safety of  
3 human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese  
4 women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized  
5 controlled trial at month 7. Int J Gynecol Cancer, 2009. 19(5): p.  
6 905-911.

7 42. Markowitz, L.E., et al., Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine:  
8 Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices  
9 (ACIP). MMWR Recomm Rep, 2007. 56(RR-2): p. 1-24.

10

11 <作成>

12 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター  
13 室長 柗元 巖  
14 理化学研究所 新興・再興感染症研究ネットワーク推進センター  
15 チームリーダー 神田 忠仁

17

18 <協力>

19 国立感染症研究所 感染症情報センター  
20 室長 多田 有希  
21 予防接種推進専門協議会

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 免疫増強及び帯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 ワクチン接種と帯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 $\alpha$ 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、この際に熱性痙攣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、水泡を形成し、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、水泡、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、熱性痙攣、細菌感染症といった合併症によるものが多く、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率 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、サリチル酸系薬剤の使用と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。

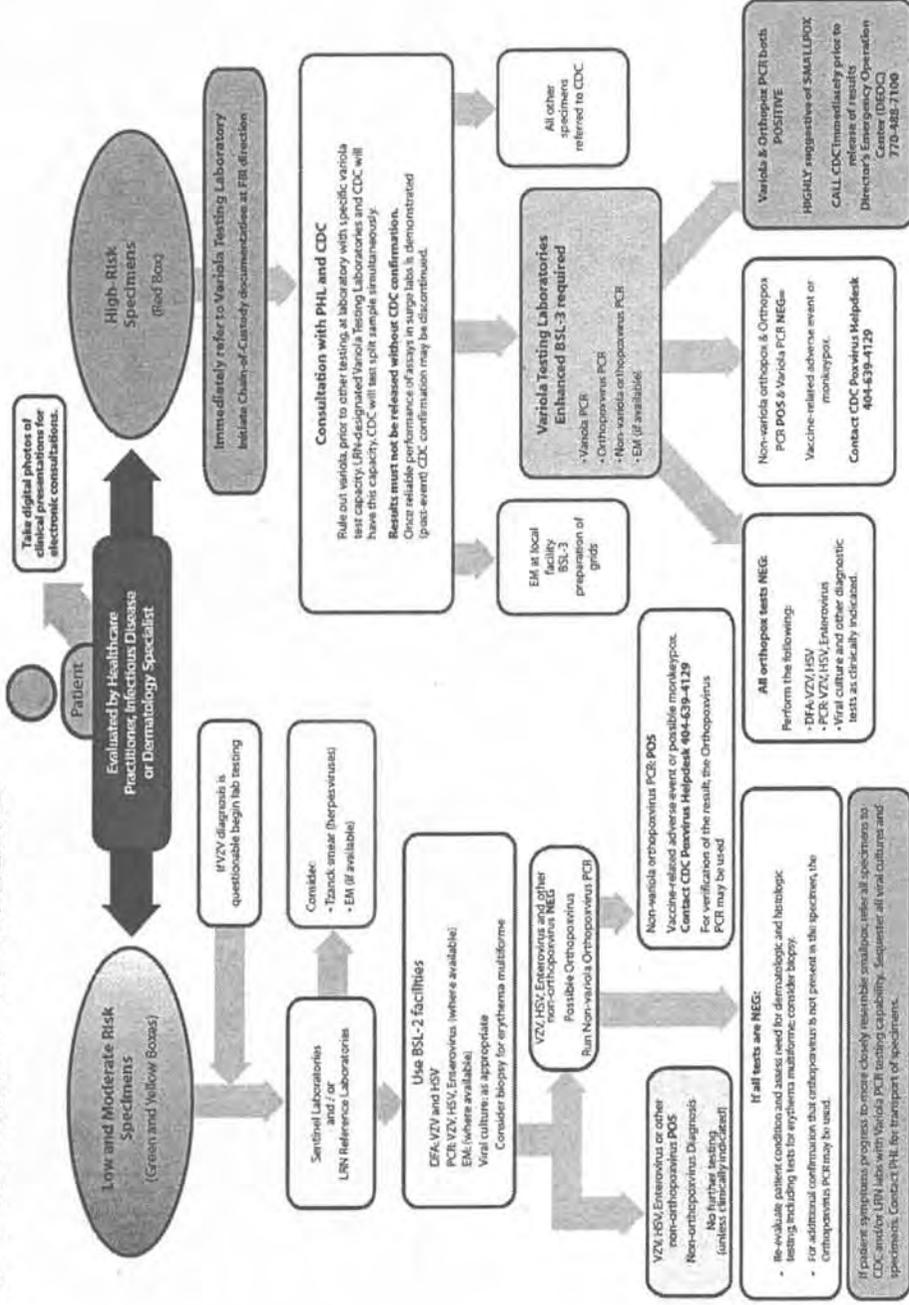
#### ④ 検査法

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泡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。水泡擦過物のスメア (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) などを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、コマー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、保育園児や幼稚園児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つてよい。

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<sup>22)</sup>。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端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>23)</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>24)</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)

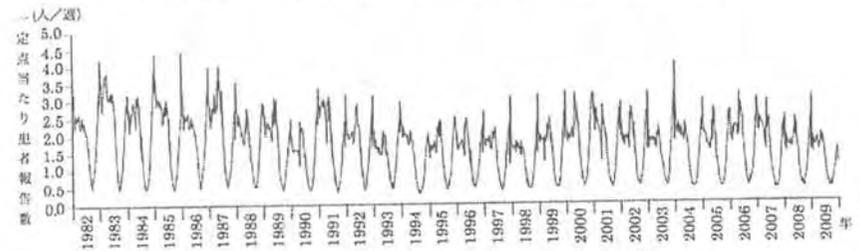
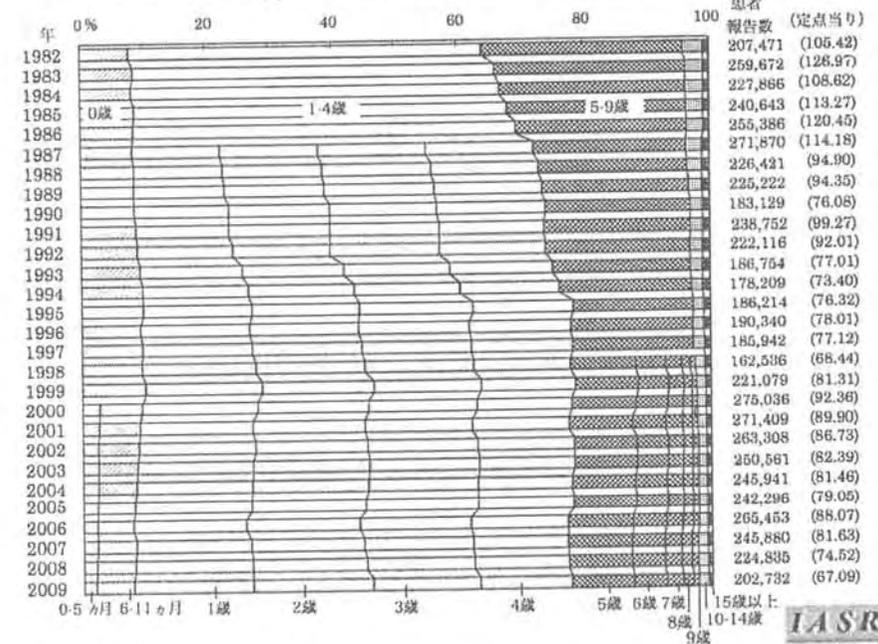


図3 水痘患者の年齢分布、1982~2009年(感染症発生動向調査)



### 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年度単年度を例に取ると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>26)</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>27)</sup>。

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、多くの報告ではかたして 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。

## 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こし、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>29)</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>29)</sup>、さらにそれ以降 2007 年末までの 22 論

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
Hudecova et al. (2000)	スロベニア			90		1.45
Banz et al. (2003)	ドイツ	1-15歳	85	86	1.75	4.12
		11-12歳			1.13	8.44
		1-15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	16.8
		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
Gialloreú et al. (2005)	イタリア	乳児期+11歳	90			1.9
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。水痘ワクチンの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>41-44)</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>45)</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>46)</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、水痘に関係した侵襲性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>47,48)</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>49)</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>50)</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>51)</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

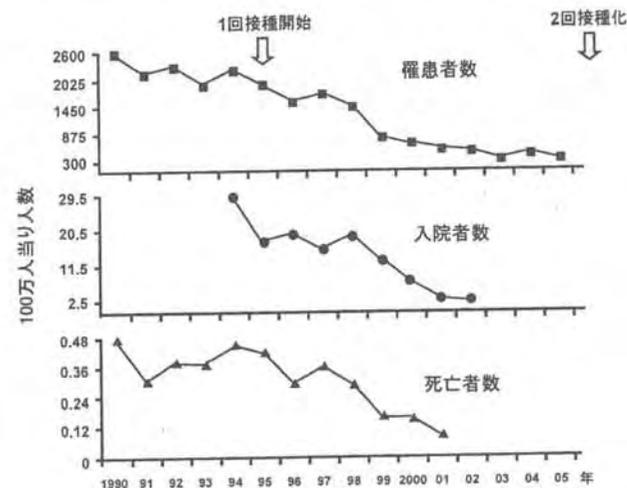


表2 カナダ・オンタリオ州における年10万人当りの入院・救急外来・外来患者数

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>52)</sup> (表2)。

## ③ ヨーロッパ

最近の総説<sup>53)</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の各国の罹患者数・入院者数・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>54)</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

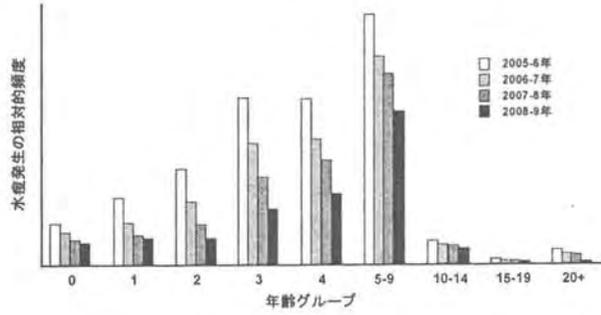


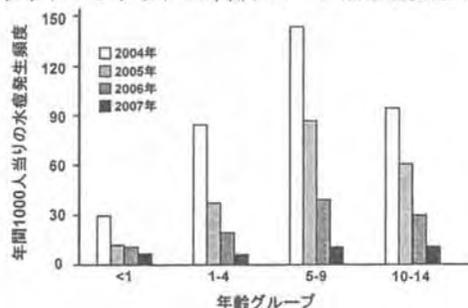
表3 ヨーロッパの水痘疫学状況

国	研究対象	水痘発症		入院患者		疫学	文献
		全体	年齢区分	全体	年齢区分		
オランダ	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
フランス	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	Bonnamy et al., 2003
ドイツ	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
イタリア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ギリシャ	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
スペイン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ポランド	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ハンガリー	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
スロバキア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
チェコ	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
スウェーデン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
フィンランド	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
エストニア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
リトアニア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ラトビア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
バルト三国	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
スロベニア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
クロアチア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
セルビア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
モンテネグロ	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ボスニア・ヘルツェゴビナ	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
マケドニア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
アルバニア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ギリシャ	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
トルコ	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
イスラエル	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ロシア	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ウクライナ	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ベラルーシ	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
カザフスタン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
キルギスタン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
タジキスタン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
トルクメニスタン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ウズベキスタン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
カザフスタン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
キルギスタン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
タジキスタン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
トルクメニスタン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002
ウズベキスタン	全年齢層のサーベイランス(1996-2004)、年齢による入院記録(1997-2002, N=1119)	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	年10万人あたり125.8 0-4歳:11.9%	van de Ven et al., 2002

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>56)</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者率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者が推定されており、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44.8%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や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倍程度水痘罹患者率に差があった。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、年間の水痘罹患者頻度は人口1000人に60人程度、入院は罹患者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24万人の水痘罹患者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、10万出生児当たり先天感染が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>61)</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当たり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、ゴ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>61)</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>62)</sup>(図8)。

図7 2005年度及び2006年度の水痘ワクチン接種率

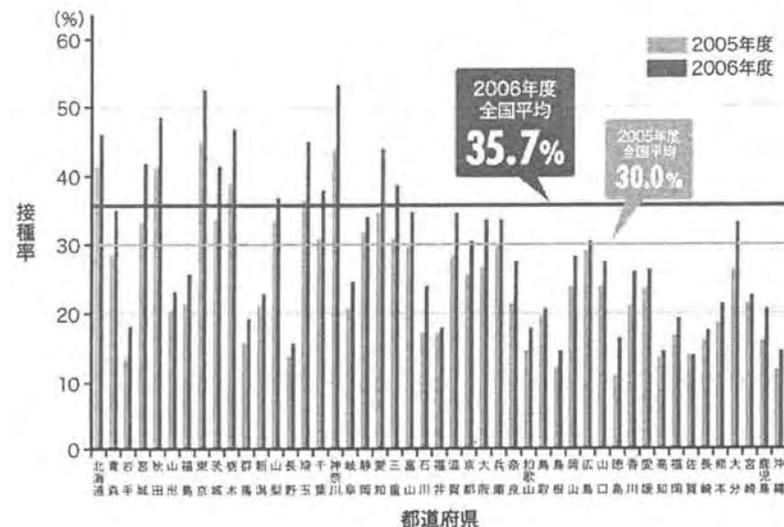
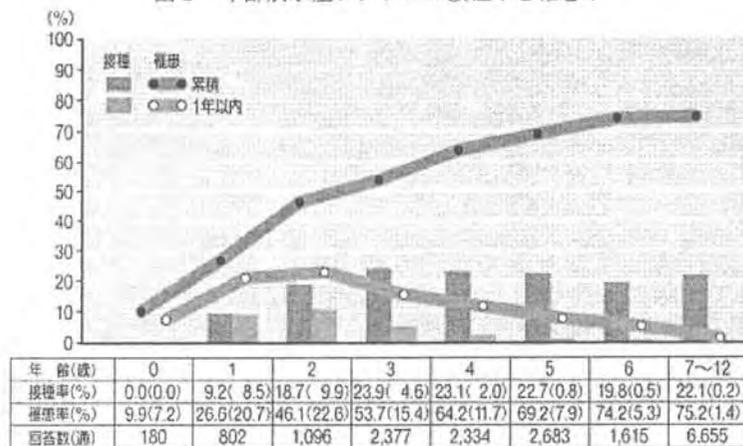


図8 年齢別水痘ワクチンの接種率と罹患率



※( )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、IAHA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>68)</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>68,69)</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>。

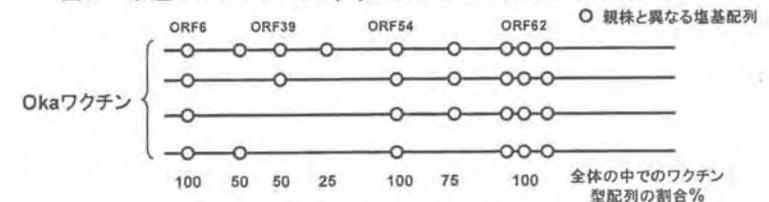
## (2) ワクチン製剤の特性

### 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次ウイルス血症はおこるが、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)。

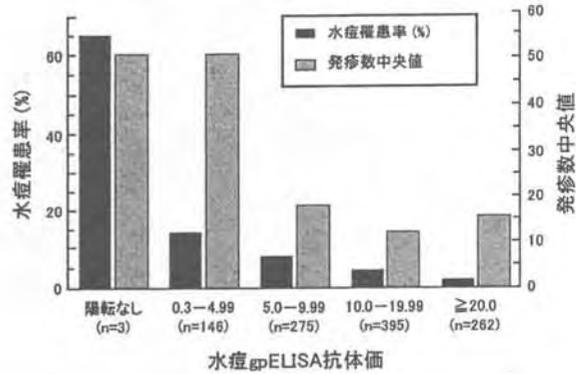
表6 三重県でのbreakthrough水痘の臨床症状

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	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)	(100)	

(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>31)</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	帯状疱疹	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名は水痘罹患後に帯状疱疹にも罹患

### 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微研会による市販後調査結果では、健常児など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)	6.7% (277/4136)	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)	7.1% (303/4293)	
年齢別	0~5 7.0% (477/6810)	5.8% (2/36)	7.2% (30/418)	7.0% (509/7264)	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)	5.1% (32/632)	
	11~20 6.7% (16/238)	0% (0/2)	12.5% (1/8)	6.9% (17/248)	
	21~ 10.0% (22/220)	-	0% (0/1)	10.0% (22/221)	
	不明 0% (0/62)	-	0% (0/2)	0% (0/64)	

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℃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>77)</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>78)</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>79,80)</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>81)</sup>。なお、1995 年市販直後に 10 万ドーズ当たり 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>82)</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℃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>83)</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いないことから、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>84)</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>85)</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で比較しても、VZV 感染と何らの関係も検出できなかった<sup>86)</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>87)</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>100)</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)			
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カ月	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 同介護者	Grossberg, et al. J Ped, 2006
5				施設入所者	39歳	水痘	21日後	介護職	"
6	3歳	帯状疱疹	5カ月後	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>101)</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>102)</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>103)</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>104)</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≥25の陽性率%	N	持続率 (%)	抗体価(25)の陽性率%
6週	881	NA	85.7	768	NA	99.6
1年	657	100	86.9	588	99.8	97.4
2年	384	100	90.9	318	100	95.0
3年	458	99.8	93.2	398	100	98.2
4年	452	99.6	92.0	395	100	92.9
5年	400	100	95.5	376	100	98.1
6年	399	99.7	93.7	392	100	96.7
7年	424	100	94.3	392	100	96.2
8年	381	100	94.5	347	99.1	96.0
9年	277	99.6	95.3	237	99.6	97.0

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>96)</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

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>53, 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>110, 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, 私立では全員対象	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, +4-8週	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, 年長者には2回接種	文献
スロベニア	x	△	○	1		リスクグループ, 両親が要求する健康児	WHO/文献
英国	x		○	2	最初の接種, +1-2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
バーレーン	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
スロバキア	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: Sadzot-Delvaux et al. JID 197:5185, 2008; Sengupta et al. Eur J Pediatr 167:47, 2008; Bonnani 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<sup>113)</sup> (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<sup>114)</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 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 ヶ月~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、MMR 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)。こうした多数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煩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>115)</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%) が入院したことが判明し、この推奨を一旦撤回した<sup>116)</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>117)</sup> とメルク<sup>118)</sup> 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<sup>119)</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1回目→2回目	人数	文献
A		オーストラリア	1	12ヶ月		MMRV MMR/V MMR	79 77 77	Nolan et al. 2002
B		米国	1	12ヶ月-6歳		V MMR/V MMR+V	1154 276 299	Shinefield et al. 2002
C		フィリピン	1	12-24ヶ月		V MMR MMR+V	98 98 94	Gatchalian et al. 2004
D	NCT0088232	米国	2	15-23ヶ月	~90日	MMRV(V3019PFU)→MMRV MMRV(V9333PFU)→MMRV MMRV(V17738PFU)→MMRV MMR+V	336 343 346 370	Shinefield et al. 2005
E	NCT00875507	米国	2	12-23ヶ月	90日	MMRV→MMRV MMR+V	310 157	Shinefield et al. 2005
F	NCT00885153	米国・カナダ	1	15-75ヶ月		MMRV MMR+V	2915 1012	Lieberman et al. 2008
G		フィンランド	2	~2歳	任意	MMRV→MMRV MMR→MMRV	48 45	Vesikari et al. 2007
H	NCT00406211	ドイツ・オーストラリア	2	12-18ヶ月	6-8週	MMRV→MMRV MMR+V→MMR	371 123	Kruef et al. 2006
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 MMR+V→MMR	1225 213	GSK
J	NCT00127023	ドイツ	2	11-20ヶ月	6週	MMRV→MMRV MMR+V→MMR	732 238	Schuster et al. 2008
K		シンガポール	2	9-10ヶ月	90日	MMRV→MMRV MMR+V→MMR+V	138 136	Goh et al. 2007
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 MMR+V→V	238 240	Gillet et al. 2009
M	NCT00352898	カナダ・イタリア	2	15-75ヶ月	任意	MMR/V→MMRV MMR/V→MMR/V	195 185	Halperin et al. 2009

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mix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の熱性痲痺リスク

	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0.4-5.7)

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、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>79)</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>79)</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<sup>125,126,128)</sup>と増加しているとする報告<sup>127,129)</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: 宮崎県下における带状疱疹の集計 (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・带状疱疹・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 水痘带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 水痘带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 Infec* 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カ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 田代真人) 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) 阪大微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) 宮川広実,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