

今週の話題：

＜水痘と帯状疱疹ワクチン WHO 声明書 2014 年＞

* 序章：

医療政策事項において、加盟国に指針を提供する使命によって、WHO は、国際的な公衆衛生上の影響を与える病気に対するワクチンやワクチンの組み合わせに関する声明書を定期的に更新して発行している。これらの声明書は、大規模な予防接種プログラムでのワクチンの使用に主に関係している。それらは、病気やワクチンに不可欠な基礎的な情報をまとめ、世界的なワクチンの使用に関する WHO の立場を結論づけている。

それらの声明は、外部の専門家や WHO のスタッフによって再評価されており、予防接種に関する WHO 専門家戦略諮問グループ（SAGE）によっても再評価され推奨されている（<http://www.who.int/immunization/sage/en>）。GRADE 方法論は、利用可能な根拠の質を評価するために系統的に使用されている。ワクチンに関する声明書の開発に続くプロセスの説明は、以下の URL に示されている。（http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf）

声明書は、主に国家公衆衛生当局および予防接種プログラムの管理者によって使用されることを企図している。それらはまた、国際的な資金提供機関、ワクチン諮問グループ、ワクチン製造業者、医学界、科学メディア、公衆にも興味深い内容になるかもしれない。

今回更新した水痘と帯状疱疹ワクチンに関する声明書は、前の 1998 年の WHO の水痘ワクチンに関する声明書に代わるもので、その分野における最近の動向をまとめたものである。これは、安全性、免疫原性、有効性、水痘と帯状疱疹ワクチンの有効性、ワクチンの有効期間、費用対効果を考慮した上で、水痘と帯状疱疹の世界的な有病率および疾病負担に関連する新しい情報を統合している。水痘と帯状疱疹ワクチンの使用に関する勧告は、2014 年 4 月に SAGE で議論され、この会議で発表された根拠は以下の URL に示されている。（<http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>。）

* 背景：

・疫学

水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）は、小児期に水痘、老年期に帯状疱疹となるような、非常に伝染性の高いヘルペスウイルスである。VZV は世界的に存在し、水痘ワクチン接種プログラムが存在しない場合、ほとんどの人が成人の半ばで感染する。多くの熱帯地域でより頻繁に観察される晩期性感染の発生とともに、VZV 感染症が発生する年齢においていくつかの地理的変異がある。VZV ウイルスは水痘や帯状疱疹の発疹に直接接触することによって人から人へ伝播され、また患者の気道分泌物からのエアロゾル液の吸入によっても伝播するが、皮膚病変の水疱液からのエアロゾル液の吸入によって伝播されることは稀である。ウイルスは上気道あるいは結膜を介して宿主に入る。水痘帯状疱疹ウイルスへの感染後、ウイルスは知覚神経節に潜伏し、後に再活性化して帯状疱疹を引き起こす。

水痘：水痘の疫学上の集団ベースのデータは、大抵は高所得国からのものであり、低～中所得国からのデータは限られている。ワクチン接種が始まる以前の時代、温帯の高所得国では、90%以上の感染は、思春期以前に発生し、5%未満しか未感染者はいなかった。この疾患は小児よりも成人で、より深刻な症状を示す。ほとんどの熱帯地域では、もっと年齢が高くなってから水痘に感染する、すなわち、若年成人が高い感染率を示す。その違いの理由は十分に理解されておらず、VZV の性質や、気候、人口密度、曝露のリスクに関連すると考えられる。

水痘の発生率は、温帯と多くの熱帯地域で強い季節性を示し、温帯においては冬から春にかけて、熱帯においては最も涼しく、最も乾燥した時期にピークが起こる。定期的な大流行は、2～5 年のサイクルで発生している。

島の人口集団と南アジアの熱帯の国々における血清陽性率の研究では、ヨーロッパや北アメリカでの陽性率と比較すると、より高い年齢での水痘感染が多いことで一致している。低い血清陽性率は、農村部と都市部との比較において注目されている。南インドでの研究によって以下のことが分かった。熱帯地方での医療従事者は、院内水痘感染に対して脆弱であり、他の易感染性を呈する小児や大人と同様に、易感染性を呈する入院患者に、さらに感染を伝播している可能性がある。感染症の伝播及び感染の高リスク要因として、温帯で雇用されている熱帯地方出身の医療従事者が挙げられる。医療従事者や学生における血清陽性率の研究では、血清反応陰性率は、アメリカ 5%未満、サウジアラビア 14%–19%、インド 26%、スリランカ 50%であった。アフリカにおける水痘の疫学的データは非常に限られているが、重要な疾病負荷として、HIV 感染児と同様に成人の水痘も注目されている。

水痘の疾患特異的死亡率の推定される負担は、麻疹、百日咳、ロタウイルス、侵襲性肺炎球菌疾患のような他の主要な感染症に比べてかなり低い。水痘による世界的な負担は、年間、420 万人の重篤な合併症の発病と 4200 人の死亡が含まれる。麻疹や百日咳ワクチンの定期接種にもかかわらず、2010 年における年齢標準死亡率（10 万人あたり）は、水痘 0.1（95%CI：0.0 から 0.7）、麻疹 1.7（95%CI：0.6 ～4.1%）、百日咳 1.1（95%CI：0.0～5.5）であった。高所得先進国のワクチン接種が始まる以前の時

代は、麻疹は千人あたり 1~3 人に比して、水痘による致死率は、10 万人あたり 3 人であった。ワクチンによって予防可能な他の疾患が上手くコントロールされているように、水痘はヘルスケアおよび社会コストの点で、かなりの回避可能な疾病負担を呈している疾患かもしれない。疾患重症度に影響を与える要因は、乳幼児、妊娠中の女性、HIV 感染を含む免疫低下状態での有病率、および医療へのアクセスと適切な治療が考えられる。健康な小児では、水痘は通常自己限定性の疾患である。

带状疱疹：带状疱疹の重症度や発生率は、加齢による細胞性免疫の低下に伴って、年齢を重ねるごとに増加する。特に 50 才以上で著しく増加する。しかし、低い発生率ではあるが带状疱疹は小児でも発病する。85 歳以上の成人においては、その約半数は带状疱疹に少なくとも 1 回は感染していると推定されている。疾病負担において利用可能な带状疱疹の疫学情報は、高所得患者におけるものである。カナダ、イスラエル、日本、台湾、アメリカにおける研究によると、带状疱疹の発生率は、千人あたり 3.4~5.0 人、65 歳以上では千人あたり 8~11 人である。ヨーロッパの 27 カ国における調査によると、明確な地理的な傾向は見られなかったが、带状疱疹の発生率は、千人あたり国によって 2.0~4.6 人であった。带状疱疹の危険因子は、細胞性免疫の衰退と加齢を除いて、ほとんど知られていない。すべての人々や状況には当てはまらないが、エビデンスは、自然に循環するウイルスへ継続して集団暴露することが、外因的に免疫力を押し上げ、带状疱疹の発生を制限するかもしれないという仮説を支持している。

・病原体

水痘と带状疱疹の原因病原体は、VZV と言われるヘルペスウイルス科に属する二本鎖 DNA ウイルスである。1 つのみの血清型が知られており、自然界において VZV はヒトのみに感染する。VZV は熱に不安定である。宿主細胞の外では、ウイルスは数時間しか外部環境に生存できず、さらに容易に脂質溶媒、洗剤、プロテアーゼによって不活性化される。

・疾患

水痘：水痘は免疫応答性の小児においては一般に良性で自己限定性の疾患であるが、成人ではしばしば深刻な症状が出現する。水痘の発疹は通常、VZV への曝露後 14~16 日（10~21 日の範囲）で発症する。発疹が出る前に、発熱、倦怠感、食欲不振、頭痛、そしてときおり軽度の腹痛が、発疹出現の 1~2 日前に発生することがあり、発疹の発症後 2~4 日以内に通常は消失する。水痘の病変は、多くの場合、頭皮、顔、胴体上で最初に表れる。初期の発疹は、丘疹期にかけて真皮層に浅く位置し透明な液体で満たされた小胞を形成する掻痒性紅斑で構成されている。続く病変のクロスト形成は、24~48 時間後に生じる。初期病変がクロスト形成される一方で、新たな病変が約 5~7 日で形成される。様々な段階の病変が同時に存在することが水痘の特徴である。発疹の分布は、主に胴体および近位四肢に集中している。病気は通常、5~7 日間持続する。

水痘の感染は通常、生涯に渡る免疫を付与する。免疫応答性の人ではまれであるが水痘の再感染が報告されているものの、無症状の場合が一般的である。

水痘は通常自己限定性であるが、VZV や二次的細菌感染を媒介として、重篤な合併症と関連している。中枢神経系に影響を与える皮膚外の合併症は、通常予後の良い小脳失調（約 4 千人に 1 人）から予後の悪い脳炎（3 万 3 千~5 万人に 1 人）まで存在する。合併症による死亡はまれであるが（4 万人に約 1 人）、免疫不全患者では死に至ることもある。小児で最も一般的な合併症は、細菌の二次感染である。一方、成人で最も一般的な合併症はウイルス性肺炎である。重篤な合併症になるリスクが高いのは、新生児、乳児、妊婦、および免疫不全患者である。新生児では、母親が出産前の 5 日~出産後 2 日以内に水痘を発症した場合は特に生命を脅かすことがある。

先天性水痘症候群（皮膚の瘢痕、四肢、脳、目の異常、および低出生体重）は、妊娠 28 週まででの発病も少ないながら報告されているものの、妊娠 20 週目以内に VZV に感染した母親から生まれた小児の 0.4~2% でみられた。母親が妊娠中に水痘にかかった幼児は、1 歳になる前に带状疱疹を発症するリスクが高い。

带状疱疹：带状疱疹の臨床症状は、一側性の水疱性発疹であり、通常は神経痛を伴い特徴的に単一の皮膚分節に限定される。患者は数週間あるいは数か月、重症例では数年続くかなりの痛みや不快感を受けるため QOL は低下する。带状疱疹が皮膚の発疹なしに発生することは稀である。带状疱疹の最も一般的な重篤な合併症は、ヘルペス後神経痛（PHN）であり、急性期水疱性発疹の範囲を超えて持続性の痛みが生じる。

・臨床診断

水痘と带状疱疹の臨床診断は、水疱性病変の出現と分布に基づいている。水痘の場合、病変が体幹と四肢に生じる。带状疱疹の場合、病変は単一の皮膚分節に制限される（発疹が複数の皮膚分節にまたがることもときにある）。

水痘や带状疱疹の研究室における同定は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を用いて VZV DNA の検出、または水疱液、痂皮、唾液、脳脊髄液、他の標本から細胞培養で VZV を単離する。直接免疫蛍光法は PCR より感度が低い、迅速検査に使用される。VZV 特異的血清 IgM 抗体の検出は、PCR よりも感度が低い

ため、水痘を確認する最適の方法ではない。血清 IgM および PCR 法の検出は、带状疱疹の確認において限られた価値しかない。IgG 抗体の血清学的スクリーニングは、ワクチン接種を受けていない人や医療従事者において、水痘に対する免疫や感受性の有無を評価するために使用されている。ワクチン接種後は、検出可能な抗体が存在しなくても予防効果があり、さらに市販の検査は低レベルの抗体を検出できないので、IgG が検出できなくてもワクチン接種を受けた人に免疫が存在しないことを必ずしも意味しない。

・治療

水痘：健康な人でない場合、費用と最小限の臨床的有効性を考慮すると、抗ウイルス薬や免疫グロブリンによる治療および曝露後予防は、播種性水痘の患者および重篤な水痘のリスクが高い人々にのみ推奨される。免疫不全者や重篤な合併症を持つ患者は、一般的に抗ウイルス薬の静脈内投与で治療している。経口アシクロビルによる曝露後予防は、免疫不全の小児の二次水痘の予防にとって安全かつ効果的である。VZV 免疫グロブリンは、重篤な水痘のリスクが高い人で疾患の重症度を軽減するための曝露後予防に有効であるが、高コストであり世界中で使用できる訳ではない。

带状疱疹：速やかな抗ウイルス療法は、健康でない人や、免疫不全患者に推奨される。経口抗ウイルス療法は、発疹の出現から 72 時間以内の可能な限り早期に開始する必要がある。免疫不全者や重篤な合併症を持つ患者は、一般的に抗ウイルス薬の静脈内投与で治療している。带状疱疹と関連する疼痛の管理は複雑であり、強力な鎮痛薬の使用がしばしば必要とされる。非ステロイド系抗炎症薬を使用して良いが、重度の疼痛の場合にはコルチコステロイドやオピオイドなども使用される。

* ワクチン：

・現在の製剤および投与

水痘と带状疱疹の両方に対するワクチンは弱毒生 VZV (Okazaki 株) に基づいている。それらはワクチン用量及び接種物あたりのプラーク形成ウイルス単位の数が異なっている。

水痘ワクチン：ワクチンは、弱毒生 VZV (Okazaki 株) 23 に基づいて開発され、開発と臨床試験は 1970 年代～1980 年代に行われた。最初 1984 年にドイツ、スウェーデンで認可された。現在、冷蔵保存と凍結保存の双方の組成の弱毒生凍結乾燥水痘ワクチン製剤が使用可能である。ワクチンは、単味（水痘のみ）のものと、はしか、おたふく風邪、風疹（MMR）ワクチンとの組み合わせたものがある。

WHO は、ワクチン用量あたりのプラーク形成単位（PFU）の最小数を指定していないが、ワクチンを承認する各国の規制当局が指定する必要があるとしている。各国での承認には、ワクチン中のウイルスカ価が安全かつ有効であることが臨床試験によって示される必要があることを考慮すべきである。さらに、ワクチン濃度を滴定するための WHO の国際規格は存在しない。したがって、異なった単味ワクチン間、異なった混合ワクチン間、異なった水痘と带状疱疹ワクチン間で、許容可能なワクチンカ価にはばらつきがある。

すべてのワクチンは、12 か月以上の年齢で使用が許可されているが、国によっては単味及び混合ワクチンは、生後 9 ヶ月からの使用が許可されている。筋肉内投与が安全かつ有効であるとするデータは限られており、ワクチンは皮下に投与される。水痘ワクチン接種は水痘の予防のみに認可されており、带状疱疹の予防を企図していない。現在認可されている水痘ワクチンの保証力価は、1,000～17,000 PFU の間でさまざまである。

带状疱疹ワクチン：带状疱疹ワクチンは水痘ワクチンで使用されている VZV (Okazaki 株) と同じ成分を持つ 1 つのみが認可されている。ワクチンは以前に水痘に感染している人を対象として、最少でも 19400 PFU の力価を有している。带状疱疹ワクチンは、最初 2006 年に認可されて以来、60 カ国以上で 50 歳以上を対象として皮下単独投与の用法で認可されている。凍結乾燥冷蔵保存ワクチンも凍結ワクチンも、免疫応答性を有する 50 歳以上を対象に認可されている。

・メーカー推奨の管理法とスケジュール

水痘ワクチン：用量と投与間隔の推奨事項は、メーカーによって異なる。小児では単味ワクチン（皮下注射でそれぞれ 0.5ml）は 1～2 回接種することができる。2 回接種は、13 歳以上のすべての人に推奨される。2 回接種する場合、接種間の推奨最小間隔は小児（生後 12 ヶ月～12 歳）の場合 6 週間または 3 ヶ月、青年および成人（13 歳以上）の場合 4 週または 6 週のいずれかである。ワクチンは製品によって、皮下または筋肉内注射のいずれか、あるいは皮下注射のみと接種方法が指定されている。

混合ワクチンは、生後 9 ヶ月から 12 歳の小児に投与することができる。MMR と水痘（MMRV）の混合ワクチンを 2 回投与する場合、投与間の最小間隔は 4 週間である。2 回目の投与は、初回投与後 6 週間から 3 か月の間、あるいは 4～6 歳で投与することが望ましい。

带状疱疹ワクチン：ワクチンは、带状疱疹、PHN、疾病負担（国によって異なる）の防止のために 50 歳以上の免疫応答性を有する人に使用され、一回 0.65ml が皮下注射で投与される。

・免疫原性、有効性および効果

水痘ワクチン：ワクチン接種後 1 カ月以内には、健康な小児のほとんどで IgG 抗体反応が検出される。

防御抗体レベル（gp-ELISA のカットオフ値 ≥ 5 単位/ mL に基づいて）は、単味水痘ワクチンを 1 回接種した小児の 85%–89% で、さらに 2 回接種した小児では 99% 以上にみられる。研究では、細胞性免疫および体液性免疫の両方がワクチンによる防御に関与していると示唆されている。水痘ワクチンの入った混合ワクチンの免疫原性は、水痘ワクチンのみのものと比べても非劣性である。

4 つのランダム化比較試験（RCT）は、水痘ワクチンの 1 回接種は、健康な小児の水痘症の予防に非常に有効であることを示している。ある試験では、17,000 PFU の水痘ワクチンを使用することで、9 カ月後に 100%、2 年後に 98% の有効性が示唆されている。また別の試験では、10,000 または 15,850 PFU のワクチンを使用すると、平均で約 29 ヶ月後に 88% の有効性が得られると評価している。7 年間追跡研究では、ワクチン接種者の 95% は水痘にかかっていないことがわかった。ワクチンの有効性は、また別の臨床試験によると、（10,000 PFU ワクチンの場合）12 カ月後では 90.8%（95%CI: 88.7%–95%）であった。最近の RCT によれば、単味ワクチンの 1 回接種は、重度の水痘に対しては 65.4%、通常の水痘に対しては 90.7% 有効であった。混合ワクチンの 2 回接種では、重度の水痘に対しては 94.9%、通常の水痘に対しては 99.5% 有効であった。

このエビデンスに関するシステマティックレビューとして、ワクチンの効果を評価する、40 の研究と集団発生調査があった。1 回接種のワクチンは、生後 9 ヶ月から 12 歳までの小児における疾患の重症度のどの段階に対してもおよそ平均 83%（20–100% 範囲）の、中等度または重度の疾患の予防には 95%、重度の疾患の予防には 100% の有効性を示した。多くのワクチンに関する研究数は限られているものの、ワクチンの有効性は製品間で類似している。

5 つの研究は、小児に対する単味水痘ワクチンの 2 回接種後の有効性を評価している。全般に、ワクチンの 2 回接種は、水痘のどの重症度においても 1 回接種（中央値 95%）よりも優れた予防効果を示している。

小児に比べて免疫原性が低いものの、水痘ワクチンは感受性のある健康な成人に有益であることが明らかになった。ワクチン接種の数年以上に抗体レベルが衰退するため、gp-ELISA が 90% 以上に達するためには、ワクチンの 2 回接種が必要となる。

曝露後：曝露の 3–5 日以内に水痘ワクチンを 1 回接種することは中程度または重度の疾患（79%–100%）の予防に非常に有効であることが証明されている。しかし、いかなる重症度の水痘も対象とした場合の有効性の推定値は様々である（9%–93%）。

健康及び免疫不全の小児（HIV 感染や急性白血病による）への 15 年を超える研究によって、さらなる長期的なフォローアップは必要であるが、水痘ワクチンは带状疱疹も予防することが実証されている。

带状疱疹ワクチン：60 歳を超える約 38,500 人において行われた臨床試験によると、带状疱疹ワクチンの带状疱疹に対する有効性は 51.3% であり、PHN の予防への有効性は 66.5% であることが明らかになった。サブグループ解析では、70 歳以上の高齢者への有効性は 37% に比して、60–69 歳では 64% と、带状疱疹予防に高い有効性が示された。他の臨床試験は、50–59 歳でさらに高い有効性（69.8%）を示した。

認可後のデータによると、ワクチンによる带状疱疹全般の予防に関する有効性は 55% であったが、眼の带状疱疹の予防は 63%、带状疱疹による入院の予防は 65% と、より高い有効性を示した。65 歳以上の 766,330 人における大規模コホート研究による認可後のデータは、带状疱疹の罹患に対する有効性は 48%、PHN に対する有効性は 59%、白血病、リンパ腫、または HIV 感染による免疫低下の患者に対するワクチンの有効性は 37%（95%CI: 6%–58%）であることを示した。

・ 予防期間

水痘ワクチン：健康な小児における水痘ワクチン 1 回接種後の抗体の長期的な持続性は、アメリカと日本における 4 つの研究によって実証された。しかしこれらの研究は、野生型 VZV がまだコミュニティ内を循環している間に行われた。そのため、経時的な抗体力価の増加あるいは持続は、野生型ウイルスへの曝露による外部からのブースティングの効果の可能性があり、結果の解釈を困難にしている。

疫学的エビデンスによると、1 度のみのワクチン接種では、ワクチン誘導性免疫および有効性は衰退するとする研究もそうでないものもある。メタ分析は水痘の疫学及び曝露、感染力の危険性の変化は考慮していないが、ワクチンの 1 度投与後に免疫は減退する（ワクチン接種後時間が経つにつれ、有効性の減少を示した 4 研究に基づいて）と結論付けている。

10 年間の追跡調査によって、ワクチン（2,900–9,000 の PFU）の 1 回接種と 2 回接種を比較すると、それぞれの有効性は 94.4% と 98.3%（ $P < 0.001$ ）であることが示された。ワクチン接種後 7–10 年間では 1 回接種者には発病がみられ続ける一方で、2 回接種者にはみられなかった。

带状疱疹ワクチン：その開発と認可以降の時間がまだ限られているため、带状疱疹ワクチンによる長期的有効性に関するデータは限られている。60 歳以上の成人の場合、带状疱疹予防ワクチンの有効性は、ワクチン接種後 0–4.9 年と比較して 3.3–7.8 年では、51% から 40% に減少している。ワクチン接種後の 7–10 年間の追跡調査（追跡期間平均 3.9 年）によると、带状疱疹の発症率は 21%（95%CI: 11–30%）、

PHN の発症率は 35% (95%CI : 9-56%) と推定された。統計的に有意ではないが、PHN に対するワクチンの有効性は同期間で 67%から 60%に低下した。

・水痘と帯状疱疹ワクチンの安全性

水痘ワクチン：水痘ワクチンの安全性に関する根拠のシステマティックレビューは、単味水痘ワクチンは良好な耐容性があると結論付けている。健康な小児へのワクチン接種後に報告された副作用はほとんどが軽微であり、軽度の圧痛、発赤、注射部位での発疹を含む。11,000 人を超える小児を含む認可前臨床試験では、被験者の 19%が注射部位の疼痛、6%が水痘様発疹の局在、そして 15%が発熱したことが報告された。1 回接種と 2 回接種での安全性を比較すると、2 回接種後の方が注射部位反応はわずかに増加を示した（一方、発熱、水痘型発疹の発生率は 1 回投与と比して 2 回投与の方がわずかに減少した ($P=0.009$ と 0.008)）。米国からの受動監視システムの認可後データによると、報告された有害事象の発生率は 100,000 件あたり 52.7 件であり、そのうち重篤な有害事象の発生率は 100,000 件あたり 2.6 件であった（約 4800 万件実施）。ヨーロッパにおける市販後調査では（約 330 万件実施）、100,000 件あたり 30 件で有害事象が報告された。これらの報告された有害事象の 88%は、非重篤であった。VZV 岡株によって引き起こされるまれな合併症として、免疫不全あるいはワクチン接種時には診断されていなかった他の重篤な疾患を有する患者に主に発症する、肺炎、肝炎、帯状疱疹性髄膜炎、再発性帯状疱疹、重度の発疹および二次感染がある。

2010 年までの水痘ワクチンの有害事象に関する、疫学的、臨床的、および生物学的根拠の系統的再評価は、5 つのまれあるいは非常にまれな有害事象の因果関係が根拠づけられたと結論付けた。1 つ目は、ワクチン株ウイルスは臓器が関与することなく伝播されること（例えば水痘様発疹が最初の注射の後、皮膚分節まで延びる）。2 つ目は、ワクチン株ウイルスは、免疫不全者の臓器障害（例えば、肺炎、髄膜炎など）の臓器に播種されること。3 つ目は、臓器が関与せずにワクチン株ウイルスが再活性化されること（帯状疱疹）。4 つ目は、臓器病変を伴うワクチン株ウイルスの再活性化、最後にアナフィラキシーショックが挙げられる。

MMR と水痘 (MMRV) 混合ワクチンの認可前の臨床試験では、発熱の発生率は、MMR と水痘ワクチンを別々の注射剤として接種された小児に比べ、MMRV 混合ワクチンを受けた 1 歳以上 2 歳未満の小児で有意に高かった（ワクチン接種後 0-42 日）。より最近の MMRV 混合ワクチン認可後の安全性再評価によると、MMR と水痘ワクチン接種を別々に受けた場合と比して、1 歳以上 2 歳未満の小児において MMRV 混合ワクチン接種は熱性けいれんの新たな危険因子となることが確認された。熱性けいれんの発症率はワクチン接種後 5-12 または 7-10 日間で、単味水痘ワクチンと MMR を受けた小児と比較して、MMRV の投与を受けた小児は 2 倍であった ($RR\ 2.0$; 95%CI : 1.4-2.9, $RR\ 2.2$; 95%CI : 1.0-4.7)。つまり、MMRV の投与を受けた小児は、MMR と水痘ワクチンを別々に摂取した小児より、接種を受けた小児 2300-2700 人につき一人の割合で多く熱性けいれんを発症する。2 回目の MMRV 接種を 4-6 歳で行った小児と生後 2 年目に接種した小児の間に、ワクチン接種後 42 日以内の発熱などの全身反応に有意な差は認められなかった。

帯状疱疹ワクチン：帯状疱疹ワクチンは、免疫応答性の成人に対して、RCT ならびに認可後試験において安全性が確認されている。大規模 RCT の 38500 人の被験者において、ワクチン接種の 42 日後に、1 つ以上の重篤な有害事象の発生率はワクチン群とプラセボ群の両方において 0.1%未満であった。有害事象には、帯状疱疹のような発疹、紅斑、疼痛/圧痛、注射部位の腫れが含まれていた。注射部位の腫れは、ワクチン接種者の 26-35%で報告され、帯状疱疹様発疹は 0.1%で報告された。より詳細なワクチン有害事象についてのサブ研究では、ワクチン接種後 42 日以内に重篤な有害事象が起こる危険性は、ワクチン接種者で 1.9%、プラセボ群で 1.3% ($p=0.038$) であった。死亡率は、ワクチン群とプラセボ群両方で 4.1%と同じであった。同様の安全性データは、他の研究からも報告されている。

・水痘および帯状疱疹ワクチンと他のワクチンとの同時投与

水痘ワクチン：一価の水痘ワクチンは三種混合ワクチン、四種混合ワクチン、弱毒生インフルエンザワクチン、Hib ワクチン、Hib/B 型肝炎ワクチン、麻疹-流行性耳下腺炎-風疹 (MMR) ワクチンのような小児期のワクチンとの同時投与されるときに、非劣勢の免疫原性を持ち安全であることが分かった。さらに、四種混合ワクチンや三種混合-B 型肝炎-不活化ポリオワクチン、四種混合と Hib/B 型肝炎ワクチン、A 型肝炎ワクチンとの麻疹-流行性耳下腺炎-風疹-水痘瘡 (MMRV) ワクチンの同時投与も非劣勢の免疫原性を持ち安全であることが分かった。出生 12 ヶ月時の四価髄膜炎菌結合型ワクチンや髄膜炎菌 ACWY-TT 結合型ワクチンとの MMRV ワクチンの同時投与もまた安全であることが分かった。七価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV-7) または十価肺炎球菌莢膜非保有インフルエンザ菌蛋白 D 結合型ワクチンとの MMRV 同時投与は両方の場合で安全であるという特性を示した。MMRV と B 群血清型髄膜炎菌ワクチン (4CMenB) の同時投与は免疫原性を持つが反応源性の増加に関わる。(4CMenB の投与により発熱を高い割合で示す。) 水痘瘡と黄熱ワクチンとの同時投与に関するデータはない。

帯状疱疹ワクチン：50 歳以上の成人における帯状疱疹 (HZ) ワクチンと不活化インフルエンザワクチンの同時投与はどちらのワクチンに対しても免疫原性の低下をもたらさない。HZ ワクチンとインフルエ

ンザワクチンを同時投与もしくは4週間おきに投与しても抗体反応は同等であった。HZ ワクチンと肺炎球菌多糖体ワクチンの同時投与に関する研究で水痘、帯状疱疹ウイルス (VZV) 抗体価を著しく減少することが分かっているにもかかわらず、76,000 人以上のワクチン受容者に対する後ろ向きコホート研究では HZ ワクチンが肺炎球菌多糖体ワクチンの同時投与による影響を受けていないことが示された。

・免疫不全者と特別リスクのあるグループ

水痘と HZ は急性白血病を含む先天的もしくは後天的に細胞性免疫が欠如している人や化学療法、放射線療法、高用量のステロイドを受けている患者などの免疫不全者において非常に高い罹病率と死亡率を引き起こす。

1 つの水痘ワクチンは特定の免疫不全者に対して使用出来る許可がおりているが、別のワクチンはこれらの人々に対して許可がおりていない。HZ ワクチンは全ての免疫不全者に対して禁忌である。

いくつかの研究は癌を持つ小児、急性リンパ芽球性白血病、特に化学療法を受けている小児の間での水痘の重要性に注目している。水痘はまた一般の人々よりも重症または中程度の免疫不全である HIV 感染者で非常に高い罹病率と死亡率を引き起こす。しかしながら、重症な水痘と HIV に感染した小児の死亡のリスクは白血病の小児ほど高くない。白血病では一般の健康な小児よりも病態が広範囲に渡り、長く続くそしてより頻繁に再発する。一方で HIV に感染した小児では水痘による死亡や重症な合併症は通常発生しない。HIV に感染した小児で VZV 感染の重要な点は HZ による病態を示すことである。それは一般の人々よりも 10-25 倍も高いリスクがあるためである。そのリスクは水痘初期感染時の CD4 陽性 T 細胞数によって測定される免疫抑制のレベルと直接的に関わっている。

水痘ワクチン：過去の認可された安全実験で水痘ワクチンは健康な小児と比べると細胞免疫が欠如した小児では時として重症化する有害事象の発生リスクがより高いことが示された。化学療法を受けている白血病小児の 50% はワクチン接種により発疹を頻発し、その発疹の 40% はアシクロビルの高用量の経口もしくは静脈内投与が必要なほど重症であった。2 回目投与後の発疹はまれであり、化学療法を受け続けている小児の 10% においてのみ発症した。

少なくとも 1 年間寛解を維持している白血病小児に関する研究では水痘ワクチン接種後の抗体陽転率は 1 回で 82%、2 回で 95% であった。1 回の水痘ワクチンを接種した尿毒症の小児では腎移植が優先され、87% が抗体陽転した。他の研究では腎不全小児のうち 62% がワクチン接種 1 年後に防御性の抗体を持ったと推測した。

免疫不全の小児における水痘ワクチンの効果もしくは 2 回投与の有効性に関するデータはいくつかの研究によって統一された。そのワクチンは白血病の小児で 86% が有効で、腎移植後では 73% が有効であった。重度の免疫抑制を受けていない HIV 感染の小児では、水痘ワクチンは水痘を防ぐのに 82% が有効で HZ を防ぐのに 100% 有効であった。HIV に感染した小児における研究で重度の免疫抑制 (CD4 陽性 T 細胞 < 15%) を受けている小児に関するものはなかった。CD4 陽性 T 細胞 ≥ 15% の小児で重篤なワクチン関連の症状は報告されていなかった。免疫状態に関わらず、少なくとも VZV 特異的免疫 (抗体由来の免疫、細胞性免疫のいずれは、または両者) の 1 つの指標は 2 回投与後でワクチン受給者の 83% で検出される。全ての HIV 陽性小児の 50% 以上を反映する二つの研究によると、1 回投与後で 5-20% が、2 回投与後では 3%-12% が局所反応を示した。WHO 世界的ワクチン安全諮問委員会 (GACVS) による報告では水痘ワクチンは CD4 陽性 T 細胞数 15% 以上の HIV 感染小児に対して有効かつ安全であると結論付けた。

ヘルスケアの現場における VZV の伝播は、医学と公衆衛生の問題として十分に認識されている。密接な接触により、患者と医療従事者間での VZV 感染は高いリスクがある。重篤な VZV 感染が病態のリスクを増加させる患者 (未熟児、妊婦、免疫抑制療法もしくは悪性疾患による免疫不全患者) に対する特別な配慮が必要である。水痘ワクチンは妊婦には禁忌である。しかしながら、17 年間もの妊婦の記載データの報告において妊娠中に水痘ワクチンを不注意により投与された血清抗体価陰性の女性達の子供 157 人中もしくは記載された子供 735 人の中で先天的な水痘症状もしくは一連の先天異常は見られなかった。それにもかかわらず、これらのデータは感染リスクの高い時期に感染にさらされた血清抗体価陰性の女性の 4% が先天的な水痘症状をもつ子供を生むという理論上のリスクを排除することは出来ない。

帯状疱疹ワクチン：HZ ワクチンは高濃度の生ワクチンであるため、製造者によって明記される通り、後天的、先天的、医原性、病態に基づくものによる免疫抑制を受けているものへの接種は禁忌である。従って、免疫不全者への HZ ワクチン接種の安全性と有効性はいくつか規模の小さい認可後研究においてのみ評価された。そのワクチンは一般的には安全であるが、免疫不全状態にある限られた集団に対しては免疫原性を持つことが示された。

・ワクチン接種の影響

水痘ワクチン：限られた数の産業国が小児の予防接種プログラムに水痘ワクチンを導入している。それにより水痘に関する罹病率および死亡率を減少させている。アメリカでワクチンがない時期では、平均 400 万件もの水痘が年間発生した。そのうち 41-50 人が入院し、100 万対 0.4 から 0.6 人の死亡率で

あった。1995年に定期小児プログラムとして1回の水痘ワクチンを導入後、5年以内に19-35ヶ月の小児に対して80%までワクチン投与したコミュニティで症例の発生を70%減少させた。その著しい疾患の減少は限られた年代のグループであったが、ワクチン接種の対象でない大人や幼児を含む全ての年代のグループで発生件数を減少させた。これはワクチン接種の対象とした年代のグループを越えた重要な集団予防である。死亡、入院、発生件数は減少し続け、特に小児間で極めて低いレベルに達した。高齢者における水痘の症例数や死亡数は増加しなかった。アメリカで2006年にワクチンの2回投与を導入してから、発生件数は1年間で1,000人に対して2人まで減少し、ワクチンを2回接種した小児で水痘に罹患した者はいなかった。

より多くの小児に水痘ワクチン接種を導入する重要性が高まり、その年代のVZVにさらされる機会が減少し、それにより高齢者の発生件数を低く維持することにつながった。合併症の割合は小児よりも大人の方が高いため、全体の発生件数は減少したにも関わらず、感染の発症年齢が上昇し罹病率は若干上昇した。アメリカでは、水痘の発生がワクチン接種が必要な幼少期において不釣り合いに減少しており、ワクチン単回接種の広い年齢層への導入によって疾病発生年代の変化が観察された。しかしながら、高学年の小児や大人における水痘の発症はワクチンが導入されていない時代よりも充分に下回ったまま維持されている。

大規模な予防接種プログラム導入後、感染時の年齢変化に与える影響の可能性を評価するためのモデルが構築された。高所得国では、30%以下もしくは80%以上のワクチン接種率のどちらでも長年安定して投与されると予測される感染の年代の変化による罹病率のリスクはほとんど増加しない。しかしながら、中程度（30%から70%）のワクチン接種率の場合で長年に渡って投与されると感染の年代による変化が水痘に関する罹病率や死亡率を増加させるかもしれない。低所得または中所得の国でのモデルでは、水痘ワクチンプログラム導入後に感染する年代の変化によるリスクが増加し罹病率も増加する。ある分析はさまざまな水痘の血清有病率と地理学的に異なる地域を表す国々で施行された。その国は南アジアでインド、スリランカ、東アジアでマレーシア、シンガポール、タイ、ラテンアメリカとカリブ海でボリビア、ブラジル、セントルイス、そしてアフリカでケニア、ナイジェリアであった。中程度もしくは高度の血清陽性である低所得もしくは中所得国は1回のワクチン接種率が20%から80%で長期に渡る場合、感染する年代の変化のリスクが高く、このシナリオは死亡率を増加させる。血清陽性率が低く病気による負担が最も高い低所得もしくは中所得国は感染する年代の変化がほとんどもしくは全く起きないとされる。しかし、中程度のワクチン接種率では水痘に関する罹病率や死亡率は減少する。そのモデルの予測ではほとんどの低所得もしくは中所得国のワクチン接種率は実質的な罹病率の減少をもたらすには60%以上でなければならないと示した。

定期的水痘の予防接種の実施の重要性の上昇は自然界を伝播するVZVによる外因性の追加免疫を減少することでHZの発症を増加させるかもしれない。現在あるデータは矛盾が生じており、いくつかの研究は定期小児ワクチン接種によるHZ病態での低いVZV伝播の影響はないもしくは少ないものだと示し、一方で他の研究は外因性の水痘にさらされることは潜在的に感染した大人においてHZを防ぐとも示されていた。多くの先進国（オーストラリア、カナダ、日本、スペイン、イギリス、アメリカ）で行われたHZの感染率に関する複数の研究は、その大部分がHZの発生数の増加傾向を示した。しかしながら、水痘ワクチン接種プログラムのある国でHZ発症の増加はワクチンが導入される前に始まっており、原因は分かっていない。最近のアメリカの分析では水痘ワクチンの導入前後でHZ発症率において増加の傾斜に違いは見つからなかった。HZの発症数の増加は小児の水痘ワクチン接種プログラムのない国でも見られている。

カナダ、フィンランド、イングランド、ウェールズ、ベルギーの影響モデリングの比較調査研究は非常に類似した動態を示した。それはすなわち、外因性の追加免疫が欠落するとHZ発生数が増加すると推測し、定期小児水痘ワクチン接種の導入後50年ほどHZ発生数は増加するというものであった。その同じモデルはもし接種率が十分な場合、水痘ワクチン接種プログラムは導入後50年以上に渡ってHZ発生数を減少すると一致した予測をしている。長期のワクチンの有効性やHZの発症件数水痘を規定する曝露性外因性の追加免疫の程度や近年のデータが存在しないことなどの重要な不確定事項は依然として解決されていない。2013年に行われた、水痘患者にさらされることによるHZリスク低減に関する系統的学際的文献レビューにおいて、外因性の追加免疫の研究（広域水痘ワクチン接種後のHZ発生の13の研究、再感染後のVZV免疫に関する4つの縦断的研究、9つの疫学的リスク因子研究、7つの数学的モデリング研究および7つのその他の研究）に関する発表が分析された。すべての患者や状況ではないにしても外因性の追加免疫は存在すると結論されたが、その重要度は今後のフィールドワークで適切に確認されていくであろう。

带状疱疹ワクチン：ほんのわずかな国で定期HZワクチンが導入されている。HZ発生に関する大規模なHZワクチン接種プログラムの影響は継続的な調査により保証される。

・費用対効果

水痘ワクチン：小児水痘ワクチン接種の費用対効果に関する 41 の研究の報告があった。これらの研究のほとんどはヨーロッパと北アメリカ（ドイツ、スペイン、スイス、イギリス、アメリカ）で、台湾から 2 つ、イスラエルとシンガポールから 1 つであった。ほとんどの研究には、コミュニティの予防への影響の説明ができたり、水痘ワクチン接種の影響が過小評価されるような動態モデルは含まれていなかった。しかしながら、研究の質はさまざまであるが、その結果はおおよそ一致するものであった。小児水痘ワクチン接種プログラムは社会的には経費節約であり、HZ 発生による潜在的な影響を排除した場合は健康保険料払込者の視点でも費用対効果のあるもので、HZ 発生のこれまでの歴史を振り返ると費用対効果のないものであることが分かった。影響の重要性については、ほとんどの研究が費用対効果の有無は HZ 発生に依存するものだと示した。水痘ワクチン接種後の地域社会における予防を説明できるモデル作り、ワクチンによる予防期間の不確定さ、HZ 発生に対する水痘ワクチン接種の影響を根拠にすれば、これらの研究から得られた結果は間接的なものであった。

低所得や中所得の国の定期小児水痘ワクチン接種の費用対効果に関するデータはなく、既存するモデル分析の潜在的な疫学、混合パターン、ワクチンの価格、ヘルスケアコストなどのパラメーターは高所得国から得られたものである。これらのモデルから低所得もしくは中所得の国における費用対効果に関しての仮説は作り得ない。

带状疱疹ワクチン：高所得国のみから得られた費用対効果に関する研究では HZ ワクチン接種はワクチンがおおよそ 65-75 歳の年代に接種された質調整生存年（QALY）で 11 の国のうち 10 の国で費用対効果があった。しかしながら、最近の試験結果が長期の予防効果が減衰する可能性を示したためワクチン接種による免疫期間に関する不確定さは解決されていない。

* WHO の見解：

水痘と HZ による深刻な病態や死亡率の問題は、ワクチン接種により予防可能な麻疹、百日咳、ロタウイルス、侵襲性肺炎球菌感染症などのワクチン接種前の状況より低いにも関わらず、VZV による罹病率および死亡率を低下させるワクチン接種の公衆衛生上の意義は特に感染に対して脆弱な人々に対して非常に良く確立されている。

・水痘ワクチン接種

国が定期小児予防接種プログラムに水痘ワクチンの導入を決める前に、ワクチン接種導入後の継続した調査の準備をしつつ、水痘による病的問題を調査するために十分な病態調査を行わなければならなかった。

水痘が重要な公衆衛生問題である国では定期小児予防接種に水痘ワクチン接種の導入を考慮出来た。しかしながら、医療資源はワクチン接種率 80%以上を満たすため十分に確保されていなければいけなかった。ワクチン接種率が長期に渡り 80%未満では特定の地域で水痘感染が高齢者へと推移するとされ、それは症例件数が全体として減少しているにもかかわらず罹病率および死亡率の増加をもたらす。小児の水痘ワクチン接種の導入にはまた HZ への影響という考慮すべき事項を含んでいる。

定期小児水痘ワクチン予防接種の導入を決めた国では 12-18 ヶ月時に 1 回の投与がなされた。推奨される投与回数はワクチン接種プログラムのゴールによって異なる。1 回の投与で水痘の罹病率や死亡率を減少するには十分である。しかし、限定的なウイルスの伝播や流行を防ぐには不十分である。2 回の投与はより効果的で、死亡率や罹病率を減少させるに加えて、さらに症例数や流行を減らすという計画目標を持つ国には推奨される。製造者が推奨する 2 回投与の最低間隔は 4 週間から 3 ヶ月である。

一価もしくは組み合わせ MMRV ワクチンのどちらかが利用できる国では、MMRV ワクチンの初回投与後に発生する熱性痙攣の高いリスクを十分に考慮して、安全性と効果の全体像を捕える必要がある。（熱性痙攣は、MMRV ワクチンの初回投与が 12-18 ヶ月時になされた場合の 2 回目投与時には発生しない）。感染しうる年代が高く、その年代に感染しやすい患者の割合が多い国では水痘に対する免疫を持たない若者や大人に対して代替となるワクチン接種政策を考慮し、2 回投与が政策として必要とされる。

・特別な人々における禁忌と警戒

水痘ワクチンは一般的に先天的もしくは後天的な免疫不全患者には禁忌である。しかしながら、特定の免疫不全患者において水痘感染の深刻度が増したため、水痘ワクチンの 2 回接種が考慮された。これらの人々における一価のワクチンの使用は水痘に特異的な抗ウイルス療法がすぐに実施可能かつそのワクチンの専門医師がいる医療施設においてのみ考慮されるべきである。MMRV に関しては試験がされておらず免疫不全者に対しては禁忌である。

2 回の水痘ワクチン接種は CD4 陽性 T 細胞数が 15%以上で HAART 治療を受けている患者を含む臨床的に安定した HIV 感染小児や大人に対しては考慮されるかもしれない。HIV 試験は水痘ワクチン接種時に必須ではない。そのワクチンの CD4 陽性 T 細胞数が 15%未満もしくは臨床的かつ免疫学的に安定でない者に対する研究はなく、そのような場合には使用すべきではない。

化学療法に成功した場合や再発した場合の急性リンパ性白血病（ALL）や特定の固形腫瘍を患った既往歴を持つ患者などの感染しやすい患者は化学療法が完全に終了してから最低 3 ヶ月後以降にワクチン

接種が可能である。

維持化学療法中のワクチン接種時期のプロトコールによれば、副腎皮質ホルモンを含む化学療法を中断してワクチンを投与する場合、ワクチン接種前後で最低許容リンパ球数と血小板数をたどる必要がある。

免疫抑制を起こしうる治療を受けているもしくは受けた患者においてワクチン接種を考慮する場合、その分野における専門家と相談しなければいけない。低グロブリン血症、無ガンマグロブリン血症などの抗体産生物が個別に欠損している患者でも安全にワクチン接種が受けられる。HIV や ALL や固形腫瘍を除く、細胞内免疫欠損や細胞内免疫異常によって抗体産生物が欠損する患者はワクチン接種は受けられない。

定期 VZV ワクチン接種を導入している国で、未熟児や白血病もしくは固形腫瘍を持つ小児などの深刻な病気に罹患するリスクが高い免疫不全者と接触する家族は製造者が推奨する最低限の間隔で水痘ワクチンの二回接種を考慮すべきである。一回接種の定期小児プログラムの国でも、免疫不全者と接触する家族は高い効果を発揮するために 2 回投与が推奨される。

感染にさらされて 3-5 日以内のワクチン接種は発症を防ぐのに効果的であり、水痘ワクチン接種が定期的な計画で実施される場所の設定を考えるべきであろう。

妊娠中における水痘ワクチンは禁忌であり、ワクチン接種後 4 週間はあけて妊娠するべきである。しかしながら、不注意にも妊娠中にワクチン接種を受けた女性から生まれた新生児に関する限られたデータは先天的な水痘症状を持つという症例を示さなかった。ワクチン接種が妊娠中に不注意に行われたとしても妊娠中絶の必要性を意味するわけではない。ワクチン接種の際に妊娠の有無を規則として研究的な記録として残すことは推奨されていない。定期プログラムに水痘ワクチン接種を導入している国では、妊娠中の感染を防ぐために妊娠前分娩後の両方で免疫のない女性への助言やワクチン接種の努力が必要である。

・他のワクチンとの同時投与

水痘ワクチンは他の定期小児予防接種プログラムに含まれるワクチンとの同時投与が可能である。その他の生ウイルスワクチン（はしか、MR、MMR）の場合を除いては、28 日間の最低間隔を空けて投与されるべきである。

・旅行者におけるワクチン接種

一般の人と比べると旅行者が水痘、HZ に感染もしくは媒介者となるリスクは高くない。旅行者の国で水痘、HZ の定期ワクチン接種がおこなわれていない場合でも、旅行者の水痘、HZ のワクチン接種は特に推奨はされていない。

・医療従事者のワクチン接種

水痘ワクチンが定期予防接種に含まれていない場合、医療従事者が水痘患者と直接接触し深刻な水痘症状のリスクが高い施設では、国はワクチン接種していないまたは水痘の既往歴のない感染の可能性のある医療従事者の 2 回投与ワクチン接種を考慮しなければいけない。経済的な理由で感染しやすい医療従事者のワクチン接種が妨げられている場合では、重度の免疫不全患者や 28 週未満で生まれた早産児や 1,000g 未満の低出生体重児などの重度の水痘合併症を発症するリスクの高い患者と近しく接する医療従事者に対して優先的にワクチン接種しなければならない。これは地域、国基準で明示されており、水痘疫学の局所的因子に多大な影響を与えている。

・带状疱疹ワクチン接種

多くの国で HZ の問題についてはよく知られておらず、この比較的新しいワクチンに関するデータが不十分なため、WHO は現時点で定期 HZ ワクチンの使用に関する推奨を行っていない。

HZ ワクチン接種による免疫期間に関するデータは不十分で、近年、経時的にワクチンの防御効果が薄れていくと云った初期報告がなされている。同様にワクチン接種の最適な年齢や潜在的な追加免疫の働きに関しても不確定である。特に高齢社会や人口統計学的に高齢化に変化している国では、HZ 感染症が重要な問題であって、ワクチン接種計画の福利が勘案されるならば、定期 HZ ワクチン接種の導入を決定すべきであろう。

これらの国が HZ ワクチン接種プログラムの継続を決める場合、HZ ワクチン接種の最適年齢や回数は年齢による感染症の問題、ワクチンの効果、免疫期間、費用対効果について考慮しなければならない。

（高坂綾香、眞武紀史、三浦靖史、關戸啓子、グライナー智恵子、柱本照）