

# 水痘ワクチン作業チーム報告書

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

水痘ワクチン作業チーム

## 「ファクトシート追加編」

### (1) 水痘ワクチンの社会経済的影響と費用対効果

#### ① 水痘の社会経済的影響

水痘は学校保健安全法で第二種の学校感染症に挙げられ、すべての発疹が痂皮化するまで学校への出席を停止とするよう定められている。そのため、水痘がもたらす社会経済的影響には、治療に必要な医療費のほかに、家族が看護や付添で仕事や家事を休むことによる負担（生産性損失）が考えられる。

治療に必要な医療費のうち、外来診療費は平成 16-18 年に某地方都市（人口 8 万人）で行われた質問紙調査から 1 人平均 12,752 円<sup>1)</sup>、入院診療費は平成 6-10 年愛知県ウイルス感染対策事業調査から 1 人平均 270,080 円<sup>2)</sup>であったと報告されている。

#### ② 水痘ワクチンの費用対効果推計

##### ア 文献レビュー

水痘に対する施策として水痘ワクチンの皆接種制度（定期接種化）を導入した場合の費用対効果を評価する研究が行われている。PubMed に収載された最近 10 年間に先進諸国で行われた研究を表 1 に示した。費用対効果は、罹患に係る負担（医療費、QOL [quality of life, 生活の質] への影響、家族の看護の負担など）の減少と予防接種に係る費用（ワクチン接種費用、家族の付添の負担など）の増加を比較して、「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比や 1 QALY [quality-adjusted life year, 質調整生存年] 獲得費用（ICER [incremental cost-effectiveness ratio, 増分費用効果比] という）などにより評価する。その際、分析の視点は、1) 支払者の視点（保健医療費のみで評価する）と 2) 社会の視点（保健医療費と非保健医療費と生産性損失の合計で評価する）に分けられる。イギリスの研究を除いて、いずれの研究とも、社会の視点の分析で「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比が 1 より大きく、水痘ワクチンは費用対効果に優れているという結果であった。イギリスの研究は帯状疱疹を含めて評価している点が他とは異なる。水痘ワクチンが帯状疱疹におよぼす影響は十分明らかにされておらず、水痘ワクチンの費用対効果を必ずしも否定する結果とは言えない。

表1 水痘ワクチンの費用対効果に関する研究結果

国 筆頭著者, 年	ワクチン 接種スケジュール	ワクチン 接種単価	分析期間	罹患接種費用比 ①支払者の視点 ②社会の視点
アメリカ Zhou F, 2008 <sup>3)</sup>	MMRV または水痘ワクチン 12-15 ヶ月 + 4-6 歳	5,284- 11,720 円	生涯	① 1.00 ② 4.37
イタリア Coudeville L, 2006 <sup>4)</sup>	水痘ワクチン 1-2 歳	4,971 円	30 年間	① 1.3 ※ ② 3.5
スペイン Lenne X, 2006 <sup>5)</sup>	水痘ワクチン 1-2 歳	3,719 円	50 年間	① 1.05 ② 3.67
ドイツ Banz K, 2006 <sup>6)</sup>	水痘ワクチン 1-1.5 歳、11-12 歳	6,395 円	30 年間	① 1.75 ② 4.12
イギリス Brisson M, 2003 <sup>7)</sup>	水痘ワクチン 12-15 ヶ月、12 歳	3,958 円	80 年間	① 0.28 ※ † ② 0.49 ※ †
カナダ Brisson M, 2002 <sup>8)</sup>	水痘ワクチン 1 歳、12 歳	4,910 円	30 年間	① 0.59 ② 5.09
カナダ Getsios D, 2002 <sup>9)</sup>	水痘ワクチン 12 ヶ月	5,411 円	70 年間	① 0.62 ※ ② 1.69 ※
オーストラリア Scuffham P, 2000 <sup>10)</sup>	水痘ワクチン 1 歳、12 歳	4,483 円	30 年間	① 0.25 ※ ② -
ニュージーランド Scuffham P, 1999 <sup>11)</sup>	水痘ワクチン 約 15 ヶ月	6,698 円	30 年間	① 0.67 † ② 2.79 †
日本 菅原, 2006 <sup>12)</sup>	水痘ワクチン 1 歳	5,000- 12,000 円	生涯	① - ② 1 < †

ワクチン接種単価：ワクチン代と接種代を合わせた接種1回あたりに掛かる費用

(平成22年10月4日時点の外国為替レートで日本円に換算した)

罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

※文献から得られた数値をもとに計算した

† 調査時点の接種状況との比較 ‡ 帯状疱疹を含めた評価

## イ 厚生労働科学研究班による分析

厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班長 池田俊也）は、「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従い、水痘ワクチンの定期接種化の費用対効果を評価した。この研究では、平成21年0歳人口による出生コホート（107.8万人）を対象に、水痘ワクチンを任意接種で実施した場合と定期接種で実施した場合に生じ得る、水痘に係る損失 QALY および費用、ならびに予防接種に係る損失 QALY および費用を推計した。定期接種の接種スケジュールは1) 1歳時に1回接種した場合と2) 1歳時と5歳時に2回接種した場合を検討した。

疫学データ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）「予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究（平成9-12年度、研究代表者 竹中浩治）」「安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究（平成13-15年度、研究代表者 竹中浩治）」（新興・再興感染症研究事業）「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（平成15-17年度、研究代表者 岡部信彦）」「予防接種で予防可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（平成18-20年度、研究代表者 岡部信彦）」研究報

告書と関連の論文を参照した。定期接種化以前の任意接種での接種率は平成 17 年の大阪府 20 市町村の調査結果に基づき設定した<sup>13)</sup>。定期接種化以後の定期接種での接種率は平成 20 年の麻疹ワクチンの接種実績に基づき、1 歳時 94.3%、5 歳時 91.8%とした。水痘に係る損失 QALY のうち後遺症による損失分は、細菌性二次感染症や中枢神経合併症による長期障害について検討したが、発生率のデータを得られず、たとえ考慮しても費用対効果に有意な影響を与えないと考えられたことから、ゼロとして計算した（後遺症による損失を考慮しないことは予防接種にとってはむしろ控えめな評価になる）。水痘に係る医療費は前述の金額を診療報酬改定率で平成 22 年水準に補正した金額（外来診療費 1 人 12,270 円、入院診療費 1 人 250,780 円）、ワクチン接種費用はワクチン代（希望小売価格 4,500 円）と接種代（初診料 2,700 円、手技料 180 円、乳幼児加算 750 円、生物製剤加算 150 円）に消費税 5%を加えた金額として 1 回 8,694 円とした。生産性損失は平成 21 年賃金構造基本統計調査の一般労働女性の賃金平均月額 228,000 円を基に、罹患時の看護に 7 日、接種時の付添に 0.5 日を費やすと仮定して計算した。割引率は費用効果とも年率 3%とした。

基本条件での推計結果を表 2 に示した。予防接種費 1 回 8,694 円で 2 回接種した場合にも、社会の視点の分析で罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわり、費用対効果に優れているという結果であった。

費用対効果への影響が大きいワクチン接種費用と割引率に関する感度分析を表 3 に示した。予防接種費 1 回 10,000 円で 2 回接種した場合にも、社会の視点の分析で罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわり、費用対効果に優れているという結果であった。

なお、予防接種費や出生数などの条件が今後も不変であると仮定した場合、定期接種化により 2 回接種し将来において定常状態となった状態では、予防接種費の増分は年間約 149.2 億円であるが、予防接種費以外の保健医療費は年間約 110.7 億円減少し、さらに家族等の生産性損失が年間約 400.7 億円減少することから、社会の視点では 1 年あたり約 362.3 億円の費用低減が期待できると推計された。（注：単年度の費用推計の場合には、割引は適用しない。）

表2 水痘ワクチンの費用対効果－基本条件での推計結果

	任意接種	定期接種	
		1回接種	2回接種
罹患数	1,027,838	347,788	152,061
死亡数	7	2	2
後遺症数	0	0	0
水痘に係る損失 QALY	210	63	63
水痘に係る総費用(万円)	6,245,054	2,131,586	967,710
保健医療費	1,206,705	411,267	193,137
生産性損失	5,038,349	1,720,319	774,572
接種数	284,895	1,014,133	2,000,530
副反応数	0	0	0
予防接種に係る損失 QALY	0	0	0
予防接種に係る総費用(万円)	333,685	1,230,171	2,293,213
保健医療費	232,195	856,007	1,595,757
生産性損失	101,490	374,164	697,456
費用効果分析(支払者の視点)			
増分費用(万円)	-	-171,626	349,994
罹患接種費用比	-	1.28	0.74
ICER(万円/QALY)	-	優位※	2,387.1
費用比較分析(社会の視点)			
増分費用(万円)	-	-3,216,982	-3,317,816
罹患接種費用比	-	4.59	2.69

基本条件：予防接種費 1回 8,694 円、割引率 年率 3%

罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

※罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわり優位であるため、ICER を計算しなかった

表3 予防接種費と割引率に関する感度分析

予防接種費	割引率		1回接種		2回接種	
			支払者の視点	社会の視点	支払者の視点	社会の視点
8,694円	3%	増分費用(万円)	-171,626	-3,216,982	349,994	-3,317,816
		罹患接種費用比	1.28	4.59	0.74	2.69
	0%	増分費用(万円)	-233,241	-3,573,996	384,176	-3,623,017
		罹患接種費用比	1.37	4.92	0.74	2.69
	5%	増分費用(万円)	-136,359	-3,008,369	330,305	-3,137,989
		罹患接種費用比	1.22	4.39	0.74	2.69
5,000円	3%	増分費用(万円)	-436,678	-3,482,034	-229,371	-3,897,181
		罹患接種費用比	2.22	6.51	1.29	3.82
	0%	増分費用(万円)	-502,621	-3,843,377	-249,580	-4,256,772
		罹患接種費用比	2.38	6.99	1.29	3.82
	5%	増分費用(万円)	-398,478	-3,270,489	-217,312	-3,685,606
		罹患接種費用比	2.12	6.24	1.29	3.83
10,000円	3%	増分費用(万円)	-77,918	-3,123,274	554,827	-3,112,984
		罹患接種費用比	1.11	4.15	0.65	2.44
	0%	増分費用(万円)	-138,002	-3,478,758	608,238	-3,398,955
		罹患接種費用比	1.19	4.46	0.65	2.44
	5%	増分費用(万円)	-43,687	-2,915,698	523,913	-2,944,381
		罹患接種費用比	1.06	3.98	0.65	2.44

罹患接種費用比：「罹患費用減少額／予防接種費用増加額」比  
 増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

## 参考文献

- 1) 大日康史, ほか. 水痘予防接種定期接種化の費用対効果分析. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「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(主任研究者 岡部信彦)」平成15-17年度総合研究報告書: p127-143, 2006.
- 2) 浅野喜造, 吉川哲史. 水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研究. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「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(主任研究者 岡部信彦)」平成15年度総括分担研究報告書: p16-24, 2004.
- 3) Zhou F, et al. An economic analysis of the universal varicella vaccination program in the United States. J Infect Dis 2008; 197 Suppl 2: S156-164.
- 4) Coudeville L, et al. Varicella vaccination in Italy: an economic evaluation of different scenarios. Pharmacoeconomics 2004; 22(13): 839-855.
- 5) Lenne X, et al. Economic evaluation of varicella vaccination in Spain: results from a dynamic model. Vaccine 2006; 24(47-48): 6980-6989.
- 6) Banz K, et al. The cost-effectiveness of routine childhood varicella vaccination in Germany. Vaccine 2003; 21(11-12): 1256-1267.

- 7) Brisson M, et al. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. Arch Dis Child 2003; 88(10): 862-869.
- 8) Brisson M, et al. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. Vaccine 2002; 20(7-8): 1113-1125.
- 9) Getsios D, et al. Instituting a routine varicella vaccination program in Canada: an economic evaluation. Pediatr Infect Dis J 2002; 21(6): 542-547.
- 10) Scuffham PA, et al. The cost-effectiveness of varicella vaccine programs for Australia. Vaccine 1999; 18(5-6): 407-415.
- 11) Scuffham P, et al. The cost-effectiveness of introducing a varicella vaccine to the New Zealand immunisation schedule. Soc Sci Med 1999; 49(6): 763-779.
- 12) 菅原民枝, ほか. 水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析. 感染症学雑誌 2006; 80(3): 212-219.
- 13) 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. 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 2006; 4283: 64-69.

厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班

赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)

◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)

五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)

小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)

佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)

白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)

○須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)

杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)

田倉 智之 (大阪大学 医学部)

種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)

平尾 智広 (香川大学 医学部)

和田 耕治 (北里大学 医学部)

(◎班長、○水痘ワクチン担当)

## 1. 予防接種の導入により期待される集団免疫効果

ウルグアイでは、1999年に12か月児を対象とする定期接種が導入された。導入の効果によって水痘の患者数は減少したが、接種推奨年齢以外の年齢層でも患者数が減少した<sup>1)</sup>。

また、米国のカリフォルニア、ペンシルバニア、テキサスの3地域において、19～35ヶ月児の接種率が2002年までに81%に向上し、その結果、全年齢層での水痘患者数の減少、とくに1～4歳の水痘患児が入院例も含め著明に減少していることが明らかとなった。この3地域で1995年と2000年の水痘患者数を比較すると、2000年には71～84%の水痘患者の減少が認められている<sup>2)</sup>。

## 参考文献

- 1) Quian et al. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997- 2005. Arch Dis Child 93:845-50, 2008. (ファクトシート (7月7日版) 文献56の再掲)
- 2) Guris et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites-United States,1995-2005. J Infect Dis 197 suppl 2:S71-75, 2008. (ファクトシート (7月7日版) 文献46再掲)



## 「評価・分析編」

※以下の文章中に含まれる図表の番号と引用文献番号は、水痘ワクチンに関するファクトシート中の図表番号あるいは参考文献番号である。

### 1 対象疾病の影響について

#### (1) 臨床症状

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小児に好発する感染性疾患である。その潜伏期間は感染から2週間程度（10～21日）である。発疹出現の1-2日前から発病初期にかけて70%程度の患者が発熱し、一部の患者では40℃以上となる場合がある。典型的な症例では、皮疹は紅斑から始まり、水疱を形成後、膿疱化し痂皮化して終了する。皮疹は掻痒感を伴い皮疹出現後4日目までは、次々と皮疹が出現するため、紅丘疹、水疱、膿疱など様々なステージの発疹が混在するのが特徴である。皮疹がすべて痂皮化するのに1週間から10日かかり、皮疹がすべて痂皮化して水痘が治癒したとされる。集団生活における他者への感染拡大を防ぐために作られた、学校保健安全法の出席停止期間も「水痘の発疹がすべて痂皮化するまで」と定義されている。

多くの感染者は典型的な症状を呈し、自然感染した水痘ワクチン未接種者の診断は、臨床症状により比較的容易である。しかし水痘ワクチン接種者においては、その症状は極めて軽症で非典型的であることが多く、臨床診断が難しい場合が多い。

なお重症例における症状は、小児では合併症によるものが多い、成人では水痘そのものによるものが多い。

妊婦が妊娠初期に感染すると、発生頻度は2%で胎児・新生児に四肢低形成、癍痕性皮膚炎、眼球異常、精神発達遅滞などの重篤な障害を残す先天性水痘症候群を起こす可能性があり人工妊娠中絶に至る場合もある。また妊娠5ヶ月目以降で水痘に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。出産5日前～出産2日後に妊婦が水痘を発症した場合には、抗ウイルス薬治療が行われない場合、新生児は生後5～10日頃水痘を発症し重症化することが多く、約30%が死亡する。また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が感染すると、移行免疫による軽症化効果が期待されず、重症になる危険性がある。平成22年5月17日（月）～5月21日（金）にスイス国ジュネーブで開催された第63回世界保健総会（63rd World Health Assembly）において、防止可能な出生時のさまざまな障害を減少させることを目的とした国連決議（Resolution63.17）が承認され、加盟国に対して可能な施策を早急に立てることを求めている。対応すべき感染症の項目中には、風疹をはじめTORCH症候群のひとつとして先天性水痘感染の減少が盛り込まれている。

悪性腫瘍（特に化学療法・放射線療法中の白血病）、ネフローゼ症候群、ステロイド薬内服などによる免疫抑制状態など、細胞性免疫機能が低下した者が水痘を発症した場合も、重篤化することが多い。

#### (2) 疫学状況

##### ① わが国におけるまん延の状況

##### ➤ 患者数

水痘は、感染症法に基づく5類感染症定点把握疾患であり、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毎年25万人前後の患者が報告されており（水痘ワクチンに関するファクトシート（以下、ファクトシート）7頁：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。

#### ➤ 不顕性感染の感染者数

不顕性感染は極めて稀と考えられる。例えば、ワクチン接種歴がなく抗体陰性であった15家族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%）が中程度から重度の水痘を発症した<sup>10)</sup>。

#### ➤ 死亡者数（致命率）

厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「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（平成15-17年度）（研究代表者：岡部信彦）」（岡部班）による全国約20,000の内科、泌尿器科、皮膚泌尿器科、皮膚科、小児科、産科・産婦人科、耳鼻咽喉科を対象としたアンケート調査によると（回収率40.9%）、重症化により入院を必要とする者は、平成16年度単年度を例にとると1年間で1,655人、死亡者は7人把握されており、重症化することも少なくないことが確認されている<sup>2)</sup>。平成17年度においても、回収率37.3%で水痘に伴う入院1,276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人程度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。

#### ➤ 重症者数（重症化率）、後遺症

上記岡部班の調査では、入院患者のうち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。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。

同じく上記岡部班の調査では、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。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>。

## ② 感染源・感染経路

#### ➤ 感染力（基本再生産数）

VZVは空気感染、飛沫感染、接触感染により広がり、感染力が非常に強く、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>。

### (3) 対象疾病の治療法

治療法の多くはその症状を緩和するための対症療法であり、痒みに対しては抗ヒスタミン薬の内服および外用薬としてフェノール亜鉛華リニメント(カチリ)が用いられる。発熱に対しては、必要があればアセトアミノフェン、イブプロフェンの投与が行われ、アスピリンなどのサリチル酸製剤は、Reye 症候群発症との因果関係から使用しない。また皮膚の二次感染に対しては抗菌薬の内服、外用などが用いられる。

重症水痘、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)などがあり、発疹出現から24時間以内であれば、その投与効果が大きいことが臨床試験で示されている。免疫機能が正常な者の水痘の軽症化にもACV, VACVなどの経口投与が有効とされるが、軽症例まで含めた水痘患者に投与する必要はないとして、米國小児科学会(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。その理由のひとつとして、ACV, VACVは副作用が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ことが背景にある。

しかし日本においては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乳幼児の水痘患者が毎年多数発生しており、重症化予防と症状出現期間短縮を目的としたACV, VACVの投与はかなりの数で使用されているのが実態である。

## 2 予防接種の効果・目的・安全性等について

### (1) 水痘ワクチンについて

世界で唯一、ワクチン産生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産生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。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。わが国では一般財団法人阪大微生物病研究会が製造し、田辺三菱製薬株式会社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ヶ月以上の感染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。

### (2) 水痘ワクチンの効果について

#### ① 重症化防止効果

米国の水痘ワクチン定期接種導入前後の疫学成績を見ると、水痘ワクチン導入に伴い水痘関連の劇症型A群溶連菌感染症や、水痘関連入院症例数、死亡率の減少（ファクトシート13頁：図4）が明らかになっている<sup>47）、48）</sup>。

## ② 感染防止効果

水痘ワクチンの抗体陽転率は約90%と良好である。有効性については様々な報告があるが、水痘罹患の防止を基準にすると80～85%程度の値が示されており、重症化の防止という基準で見ると100%とされている。また、ワクチン接種後の水痘罹患（breakthrough水痘）が6～12%に認められるが、一般に症状は軽い。

## ③ 集団免疫効果

本ワクチンの集団免疫効果は、ファクトシート2(3)③に記載した図5が如実に示している。ドイツにおける水痘ワクチンの接種年齢は1回目が11-14か月、2回目が15-23か月、キャッチアップ接種が18歳までであるが、20歳以上群を含めたすべての年齢群で水痘発症率が減少している。

また、米国のカリフォルニア、ペンシルバニア、テキサスの3地域において、19～35ヶ月児の接種率が2002年までに81%に向上し、その結果、全年齢層での水痘患者数の減少、とくに1～4歳の水痘患児が入院例も含め著明に減少していることが明らかとなった。この3地域で1995年と2000年の水痘患者数を比較すると、2000年には71～84%の水痘患者の減少が認められている<sup>46）</sup>。

更に、ウルグアイでは、1999年に12か月児を対象とする定期接種が導入された結果、水痘の患者数は減少したが、接種推奨年齢以外の年齢層でも患者数が減少した<sup>56）</sup>。

## ④ 帯状疱疹患者の減少ならびに症状軽減効果

水痘ワクチンは野生株による自然感染後に比べ、帯状疱疹の発症や重篤度を軽減できる効果が期待できる。その根拠は、ファクトシート3(2)①及び3(2)⑦に記載されている以下の知見にある。1) ヒト皮膚片移植動物モデルにおいて、野生株に比べ水痘ワクチン株は皮膚組織での増殖性が低下している、2) 水痘発症後、血液中に水痘ウイルスが高率に同定検出されるのに対して、ワクチン接種では検出されない、3) 皮膚でウイルスが増殖した結果として呈される発疹（水疱）の程度と帯状疱疹の発症及びその重篤度に相関がある、4) 健常者より水痘罹患後早期に帯状疱疹を発症することが知られる急性白血病患児において、自然感染に比べワクチン接種による帯状疱疹出現頻度は低い。

一方、ワクチン接種者が増加することにより患者数が減少し、その結果として、感染曝露機会が減少することで自然感染による免疫増強が得られない状況となり一時的に帯状疱疹患者数が増加するのではないかと懸念もある。しかし、1) 定期接種が実施されている米国でも帯状疱疹の増加は発生していない、2) 免疫を増強させるために、水痘ワクチン（米国では帯状疱疹ワクチンとして承認済）による追加免疫という方策があるため、自然曝露機会が減少しても、それを解決するための方法が存在する。従って、長期的観点からみれば、水痘ワクチンの定期化接種により、水痘に加え帯状疱疹の減少を図る効果も期待できる。

## ⑤ 予防接種効果の持続期間

本邦の成績では、ワクチン接種 20 年後まで有効な免疫が持続することが確認されている。しかしながら、定期接種化に伴い患者数が減少しブースター効果が期待できなくなることにより、初回ワクチン接種後の免疫減衰が著明となる。よって、米国では既にワクチン接種後の水痘罹患（breakthrough 水痘）症例の増加が問題となり、水痘ワクチンの 2 回接種が推奨され、実施に移されている。

### （3）水痘ワクチンの目的について

水痘は、既にワクチンが定期接種化されている麻疹に比べると疾患重症度は低い。しかし、麻疹同様感染力は強いいため、毎年多数の小児が水痘に罹患して治療を受けなければならない。1(1)③に記載したように、現在は抗ウイルス薬投与にかかる医療費が大きく、その削減のためにも水痘ワクチン定期接種化の意義は高い。さらに、一部症例において前記のような重篤な合併症があるうえ、昨今増加している移植など医原性の免疫不全宿主においては致死的な経過をたどる症例もあることから、ワクチンによる水痘予防の意義は高い。一般に隔離解除の目安となる皮疹の痂皮化には 5～6 日間を要し、その間患児看護のために保護者が仕事を休まざるを得ない。最近では共働きの家庭も多く、この場合看護に伴う保護者の経済的損失も問題となるため、このような観点からも水痘ワクチンの必要性は高いと考えられている。

VZV 再活性化に伴う帯状疱疹も今後高齢化社会が進むにつれさらに患者数が増加し、VZV 感染に伴う disease burden としての重要性が増すと考えられる。米国では既に高齢者の帯状疱疹予防に水痘ワクチンと同じ岡株が水痘ワクチンとは別に「帯状疱疹ワクチン」として使用されており、今後わが国でも帯状疱疹予防としての帯状疱疹ワクチンの重要性も増すと考えられる。

### （4）水痘ワクチンの安全性について

本邦で開発され、現在世界各国で使用されている岡株弱毒生ワクチンの効果、安全性は極めて高い評価をうけている。当初、ステロイド治療を受けているネフローゼ症候群や白血病の患児などの水痘感染を防ぐ目的で開発された経緯からも安全性は十分に考慮されており、現在わが国で製造されている水痘ワクチン接種に伴う副反応は健康者においては極めて稀であると考えてよい。さらに、ファクトシート 25 頁：表 9 に市販後調査の結果が示されているが、健康人だけでなくハイリスク児においても副反応の頻度が低いことがわかる。

### （5）水痘ワクチンの費用対効果について

水痘に対する施策として水痘ワクチンの皆接種制度（定期接種化）を導入した場合の費用対効果を評価する研究が行われている。費用対効果は、罹患に係る負担（医療費、QOL [quality of life, 生活の質] への影響、家族の看護の負担など）の減少と予防接種に係る費用（ワクチン接種費用、家族の付添の負担など）の増加を比較して、「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比や 1 QALY [quality-adjusted life year, 質調整生存年] 獲得費用（ICER [incremental cost-effectiveness ratio, 増分費用効果比] という）などにより評価する。家族が看護や付添で仕事や家事を休むことによる負担（生産性損失）を含めた「社会の視点」の分析結果はいずれも、「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比が 1 より大きく、水痘ワクチンは医療経済性に優れているという結果であった。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評

価」研究班（班長 池田俊也）が「ワクチン接種の費用対効果推計法」に基づいて分析した結果からも、定期接種化により1歳時と5歳時に2回接種した場合、社会の視点では1年あたり約362億円の費用低減が期待でき、予防接種費1回10,000円で1歳時と5歳時に2回接種した場合にも、社会の視点の分析で罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわると推計された。総じて、水痘ワクチンの皆接種制度（定期接種化）は水痘に対する施策として費用対効果に優れており、医療経済的観点から導入の根拠があると考えられた。

### 3 予防接種の実施について

#### (1) 予防接種の目的を果たすためにどの程度の接種率が必要か

##### ① 対象疾患の感染力

家族内、保育・教育現場、病院内などで、水痘罹患歴もしくはワクチン接種歴のない水痘感受性者に起こったアウトブレイクの解析から、不顕性感染は極めて稀であり、その感染力は麻疹に次いで強いことが明らかになっている。このため、コミュニティとしての予防策として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陰圧個室などに移動することや職員の休職、教育機関での感染拡大を避けるため学校保健安全法第二種学校感染症として、校長が「出席を停止」させることができるようになっている。

##### ② 予防接種の感染拡大防止効果

ファクトシートに実例が示されているが、多数のアウトブレイクなどの事例から、ワクチン接種者と非接種者における水痘発症率をもとにワクチンの有効率を求めると、完全に発症しない条件で60-80%、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。症状の指標である水疱数が次の感染拡大の指標ともなるため、水痘ワクチン1回接種により少なくとも80%程度までの感染拡大防止効果があるといえる。

ファクトシート取りまとめ後に発表された数理統計モデルを用いた解析(Brissonら、Vaccine 28:3385-97)によれば、1)接種率70-90%で、1回接種(5及び9歳でキャッチアップ)を行うと最初の10年間に急激に水痘発症を減少することが可能である、2)しかし、その時点で未接種者やワクチンで免疫が獲得されなかった接種者が一定数に達するため一旦アウトブレイクが起こる、3)その後は野生株による水痘発生はワクチン導入時の10分の1以下に減少し、一方で水痘全体の80%程度がワクチン接種者で発生する軽症水痘となる、としている。また、2回接種を導入するとワクチン接種者での水痘が減少するため90%の接種率で72-97%の水痘発生の減少が期待できるとしている。

従って、低年齢で1回目接種を開始し、90%近い接種率を確保した後、他のワクチンとの接種スケジュール調整や同時接種の安全性・有効性の確認などを踏まえ速やかに2回目接種を導入することにより、90%前後の水痘をなくすことができると考えられる。

##### ③ 予防接種の効果の持続期間

日米での10-20年間に及ぶ長期追跡調査の結果から、1)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>95%)、2)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ため、このグループの小児がワクチン接種にも関わらず水痘罹患する、3)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などが誘

導され水痘に対する防護免疫が獲得され、長期予防効果が得られることが明らかにされている。このため、米国・ドイツなどでは、すでに2回接種が導入されている。

## (2) ワクチンは導入可能か

### ① 供給状況

#### ア 国内/海外で承認されているワクチンの有無

世界中で現在用いられている水痘ワクチンは、もともとわが国で開発されたものであり、国内はもちろんライセンス契約により米国・欧州などでもメルク社やGSK社により承認・販売されている。但し、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ことや、安定化剤などの要素も加わり、少なくともメルク社製品を接種した場合に発熱などの副反応が起こる頻度は、国内メーカーのもの比べると有意に高い。国外では、MMRに水痘を加えたMMRVワクチンが開発され、承認されている。しかしながら、MMRワクチンと水痘ワクチンを同時接種した場合に比べMMRVワクチンを接種した場合に、熱性痙攣などの副反応頻度が高いことから、米国ACIPは、第1回目の接種に当ってはMMRVワクチンを積極的には推奨しないことを最近発表している。

#### イ 供給体制（需要見込み、国内の供給状況等）

国内メーカーの一般財団法人阪大微生物病研究会は、現在国内向けに年間45万ドーズを供給するとともに100万ドーズ以上を海外に輸出している。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、250万ドーズ程度を要する2回接種による定期接種化を行っても十分に供給可能である。

### ② 推奨される具体的な接種スケジュール等

#### ア 対象者（定期およびキャッチアップ）： 国内水痘ワクチン添付文書より抜粋

国内の水痘ワクチンの接種対象者は、「生後12月以上の水痘既往歴のない者及び下記(1)～(6)に該当するもの」であり、免疫機能が低下している者に対しても一定の基準を設けて接種可能としている唯一の生ワクチンである。

(1)水痘の罹患が特に危険と考えられるハイリスク患者（急性白血病などの悪性腫瘍患者及び治療により免疫機能に障害をきたしている者及びそのおそれのある者） 1) 急性リンパ性白血病患者の場合には、I) 完全寛解後少なくとも3カ月以上経過していること。II) リンパ球数が500/mm<sup>3</sup>以上であること。III) 原則として遅延型皮膚過敏反応テストすなわち精製ツベルクリン（PPD）、ジニトロクロロベンゼン（DNCB）又はフィトヘモアグルチニン（PHA、5μg/0.1mL）による反応が陽性に出ること。IV) 維持化学療法としての6-メルカプトプリン投与以外の薬剤は、接種前少なくとも1週間は中止し、接種後1週間を経て再開すること。V) 白血病の強化療法、あるいは広範な放射線治療などの免疫抑制作用の強い治療を受けている場合には、接種を避けること。 2) 悪性固形腫瘍患者の場合には、摘出手術又は化学療法によって腫瘍の増殖が抑制されている状態にある症例に接種する。その場合の条件は白血病に準ずる。 3) 急性骨髄性白血病、T細胞白血病、悪性リンパ腫の場合には、原疾病及び治療薬によって一般に続発性免疫不全状態にあり臨床反応が出やすく抗体価の上昇も悪いので、本剤の接種は推奨されない。

(2) ネフローゼ、重症気管支喘息などで ACTH、コルチコステロイドなどが使用されている場合は、原則として症状が安定している症例。薬剤などによる続発性免疫不全が疑われる場合には、細胞免疫能遅延型皮膚過敏反応テスト等で確かめた後に接種を行う。

(3) 緊急時（例えば感受性白血病人が水痘患者と密に接触した場合等）で、带状疱疹免疫グロブリンが利用できない場合には、上記(1)、(2)に該当しなくても、接触後 72 時間以内に接種を行う。ただし、このような場合においても、免疫機能が特に障害を受けていると思われる場合（例えばリンパ球数  $500/\text{mm}^3$  以下）は接種を避けること。（過去の成績では本剤の副反応の程度に比較して自然水痘に罹患した場合の症状がより重篤で危険性が高いものと判断されている。）

(4) 上記(1)～(3)のハイリスク患者の水痘感染の危険性を更に減じるために予防接種を受けたハイリスク患者と密に接触する感受性者。ハイリスク患者の両親、兄弟などの同居者及び各患者の医療に関係する者が該当する。

(5) 水痘に感受性のある成人、特に医療関係者、医学生、水痘ウイルスに対する免疫能が低下した高齢者及び妊娠時の水痘罹患防止のため成人女子（妊娠中は接種不相当者）。

(6) 病院の病棟若しくは学校の寮など閉鎖共同体における感受性対象者の予防または蔓延の終結ないしは防止目的の使用。

## イ 用量・用法

本ワクチンは凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日本薬局方注射用水）0.7mL で溶解し、その内 0.5mL を皮下に接種する。

## ウ 接種スケジュール

わが国では定期接種に導入されていないこともあって接種率は低いが、12 ヶ月以上で接種が行われている。

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、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>。

## エ 接種間隔（最短間隔、同時接種可能なワクチン 等）

不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて接種すること。接種前 3 ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、3 ヶ月以上すぎるまで接種を延期する。他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常 27 日以上の間隔を置いて接種すること。

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、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。

米国など海外においては MMR ワクチンとの同時接種や MMRV ワクチン接種が進められている。日本においては、現在、厚生労働科学研究班（研究代表者：加藤達夫、研究分担者：吉川哲史）で、麻疹風疹混合（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、有害事象は発生していない<sup>112)</sup>。

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とは接種率の低下・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。

同時接種は医師が特に必要と認めた場合は可能であり、いずれのワクチンも水痘ワクチンと同時接種可能である。

### (3) 実施する際の留意点

以下の項目に該当する場合は、接種禁忌者(接種不相当者)であり、接種不可である。

- (1) 明らかな発熱を呈している者(通常、接種前の体温が 37.5℃以上の場合)
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (4) 妊娠していることが明らかな者
- (5) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

水痘ワクチンは元々、白血病等の免疫機能が低下した子どもたちを水痘罹患による重症化から守るために開発されたワクチンであり、生ワクチンの中ではこれらの基礎疾患を有する者に対しても接種が可能な安全なワクチンである。ただし、14 頁 (2) ② 勧奨される具体的な接種スケジュール等 の ア 対象者(定期およびキャッチアップ)に記載した(1)~(6)に該当していても、接種後 2 週間以内に治療等により末梢血リンパ球数の減少あるいは免疫機能の低下が予想される場合は、播種性の症状を呈するなどワクチンウイルスの感染を増強させる可能性があるため接種を避けなければならない。

## 4 総合的な評価

### (1) 結論

一刻も早く、わが国も、水痘ワクチンの定期的な接種を推進し、キャッチアップ接種を含めて、生後 1 歳以降の子どもたちから接種する必要があると考える。

#### ※ 結論を導いた 5 つのポイント

**【1】** 水痘は小児の軽症疾患と考えられる傾向にあるが、実際には重症化に伴う入院患者数が多く、適切な感染症対策が必要とされている。

〈根拠〉 毎年 100 万人以上が罹患、4 千人程度が重症化に伴い入院、有効な抗ウイルス薬が開発されている現在においても死亡者が 20 人前後発生している。

**【2】** 水痘ワクチン(岡株)は、わが国で開発された有効かつ安全なワクチンである。

〈根拠〉 ① 安全性は、国内で 25 年、海外で 15 年以上の期間に、1 億人以上が接種を受け、副反応が極めて低いことから実証されている。

- ② 有効性は、米国・ドイツなど水痘ワクチンが定期接種化された諸国では水痘罹患者・重症化患者・死亡者のすべてが激減していることから実証されている。

**【3】水痘ワクチンの定期接種化は、集団免疫の観点からも必要性が高い。また、国際的にも予防接種で予防すべき疾患とされているものであり、先天性水痘感染の減少が求められている。**

- 〈根拠〉 ① ワクチン接種を受けたくても受けることのできない基礎疾患を有する接種不適合者（禁忌）の命を守り、妊婦の水痘罹患による先天性水痘（次世代の後遺症）を防ぐためには、集団感染防御以外に有効な方法がない。妊婦の罹患を防ぐためには、定期接種化により小児の接種率を上げ、まず国内の水痘流行そのものを抑制する必要がある。
- ② 2010年開催の第63回世界保健総会において、防止可能な出生時の様々な障害を減少させることを目的とした国連決議が承認された。定期接種化により高い接種率が確保されれば、水痘に対する免疫を獲得した状態で妊娠を迎えることになり、危惧される先天性水痘感染の心配もなくなる。
- ③ 中途半端な接種率は水痘罹患年齢を上昇させ、結果として重症化を招くため、定期接種化し高い接種率を確保する必要がある。
- ④ 実際にわが国の入院例の多くを成人例が占めている。

**【4】水痘ワクチンは、定期接種化による医療経済性に優れている。**

- 〈根拠〉 予防接種費1回1万円で2回接種した場合にも、看護による生産性損失を減少させる効果等により、社会の視点の分析で罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を大きく上まわる。

**【5】水痘ワクチンは、水痘のみならず帯状疱疹に対しても患者数減少、重症化軽減の効果が期待できる。**

- 〈根拠〉 ① 帯状疱疹は治癒後も耐え難い神経痛を残し、QOLを大きく損なうが、水痘ワクチン接種により患者数の減少ならびに重症化の軽減が期待できる。
- ② なお、水痘罹患者数の減少により一時的に自然感染による免疫増強効果が得られにくい時代を迎えたとしても、将来的に水痘ワクチン（帯状疱疹ワクチン）により追加免疫が行われることが期待される。

**(2) 検討すべき課題**

定期接種化に際しては、高い接種率を確保するための受けやすい環境作りが重要である。

他のワクチンとの接種スケジュールを調整するとともに、可能な限り breakthrough 水痘の発症を減少させ、感染拡大を防止するためには、2回接種の実施が望ましい。

作成担当者(五十音順)

氏名	所属・職名
井上 直樹	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長
大西 浩文	札幌医科大学 医学部 公衆衛生学講座 講師
須賀 万智	東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授
○ 多屋 馨子	国立感染症研究所 感染症情報センター 室長
峯 真人	社団法人日本小児科医会 理事・予防接種委員会担当
吉川 哲史	藤田保健衛生大学医学部小児科 教授

○ とりまとめ担当