

免疫正常者であった。同様の対応は多くの施設で採用されており、今回の調査で2次発症が発生した誘因を考察することは困難であると考えられる。

E. 結論

水痘ワクチン接種率の上昇が水痘発症予防の基本である。今後、医療資源の過剰な使用を避けつつ、2次発症率を低下させるためには、院内水痘発生対応策に対するエビデンスを更に集積し、最終的には統一したガイドラインを構築する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 大規模小児医療施設における院内水痘発症状況. 日本小児科学会雑誌; 115(3);647-652,2011

2. 学会発表

1) The 8th east asian conference on infection control and prevention(EACIC) Bed Control Simulation for Varicella Based on Patient's Immune Status and Past Medical History - Preparing for Varicella Outbreak in a Pediatric Tertiary Care Hospital in Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1) 勝田友博, 中村幸嗣, 鶴岡純一郎, et al. 大規模小児医療施設における院内水痘発症状況. 日本小児科学会雑誌 2011;115:647-52.

表 1. 施設の概要

施設数		14
病床数	床 (%)	
～50 床未満		1(7.15)
50～100 床未満		3(21.4)
100～200 床未満		4(28.6)
200～300 床未満		3(21.4)
300～400 床未満		1(7.15)
400 床以上		2(14.3)
陰圧個室	施設 (%)	
あり		10(71.5)
なし		4(28.5)
陰圧個室数		3 (1-22)
中央値 (range)		
病棟数		4 (1-22)
中央値 (range)		
年間入院件数	施設 (%)	
～500 人未満		0(0)
500 人以上～1000 人未満		1(7.1)
1000 人以上～1500 人未満		1(7.1)
1500 人～2000 人未満		2(14.3)
2000 人～2500 人未満		3(21.5)
2500 人以上		7(50)
過去 3 年の院内水痘発症	施設 (%)	
あり		14 (100)
なし		0(0)
発生件数の平均値 (range)		3.3 (1-13)

表2 水痘院内発生状況

院内発症例		43
発端者	人 (%)	
入院患者		38 (88.4)
医療従事者		1 (2.3)
看護学生		1 (2.3)
二次発症		1 (2.3)
その他		2 (4.7)
発端者における事前水痘ワクチン接種歴	人(%)	
あり		12 (27.9)
なし		21 (48.9)
不明		10 (23.2)
病棟閉鎖	施設(%)	
あり		15 (34.9)
なし		27 (62.8)
不明		1 (2.3)
発端者からの2次水痘発生	例(%)	
なし		39 (90.7)
あり		2(4.7)
不明		2(4.7)

図1. 院内水痘発端者、及び院内曝露者に対する免疫グロブリンの適応

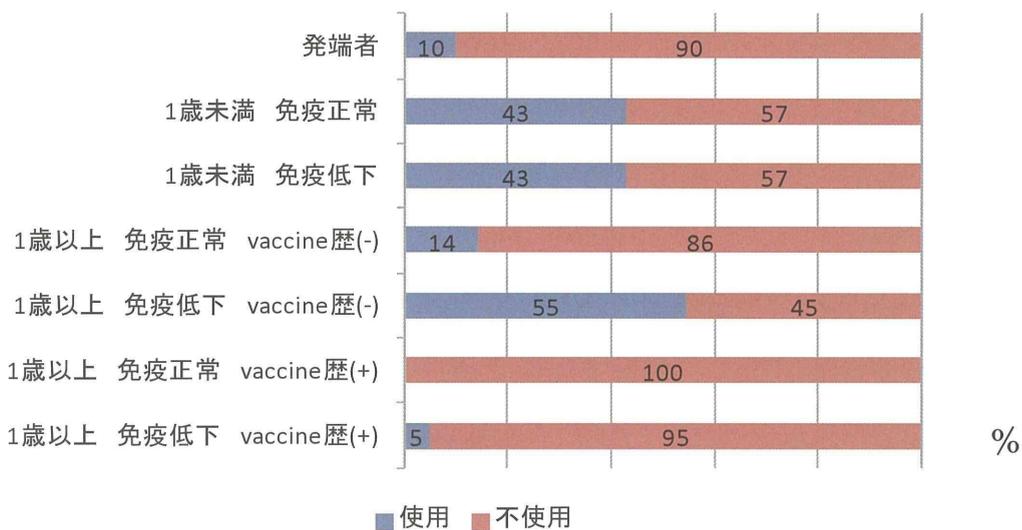


図2. 院内水痘発端者、及び院内曝露者に対するアシクロビル静注の適応

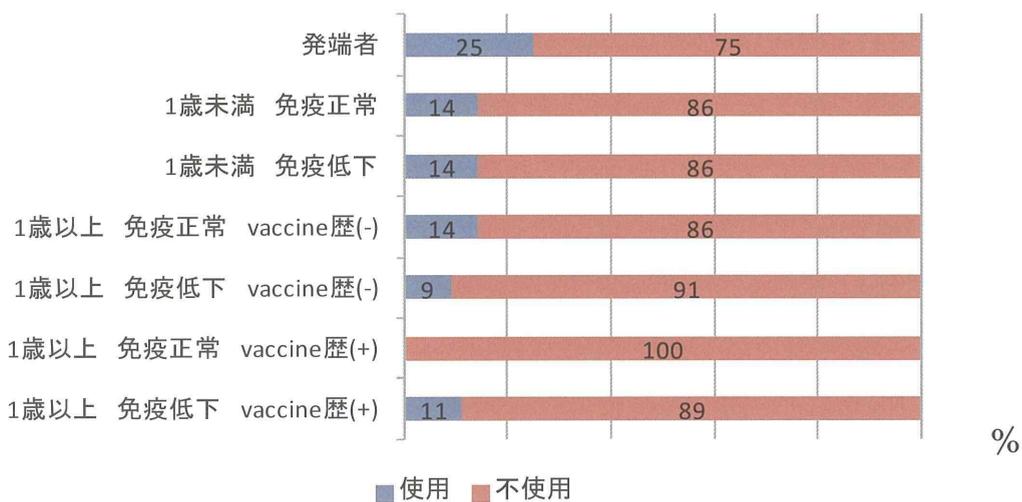


図3. 院内水痘発端者、及び院内曝露者に対するアシクロビル内服の適応

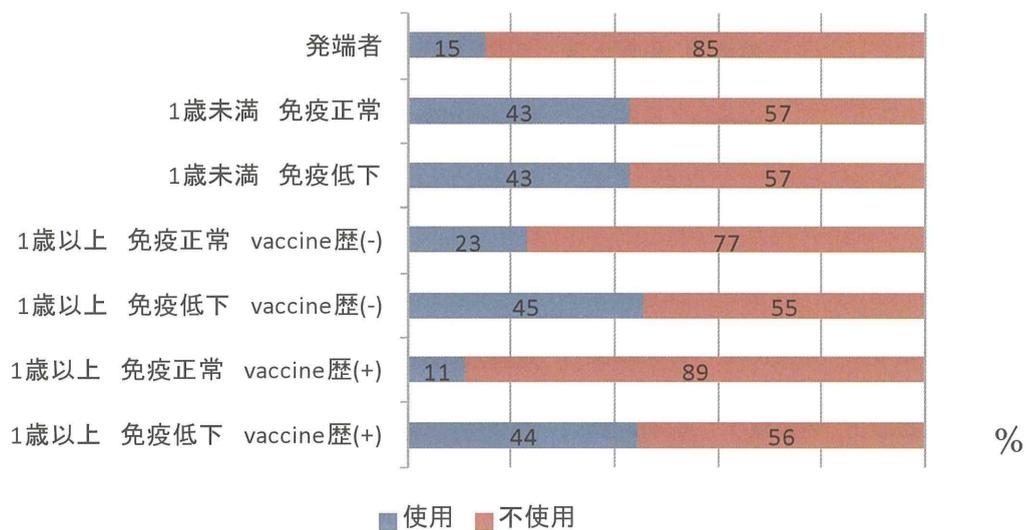


図4. 院内水痘発端者、及び院内曝露者に対するバラシクロビル内服の適応

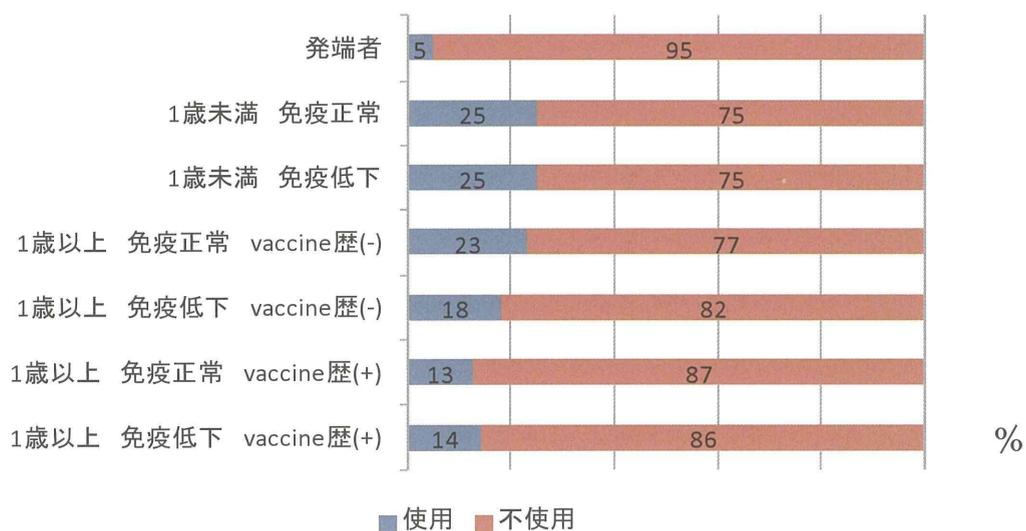
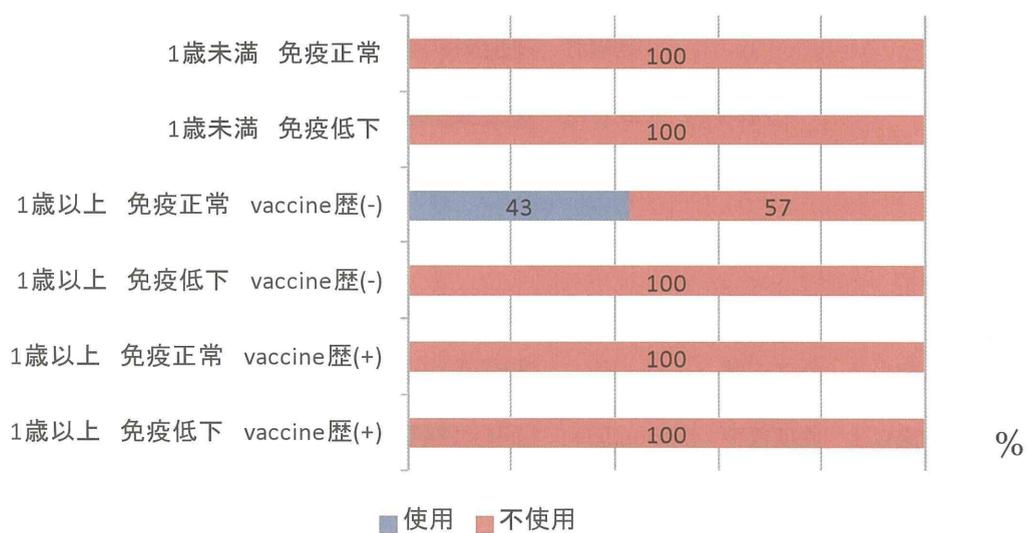


図 5. 院内曝露者に対する緊急水痘ワクチン接種の適応



2. 分担研究者：吉川哲史、研究協力者：大橋正博、森康子、尾崎隆男、西村直子、加藤伴親は、

「MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の効果ならびに安全性に関する検討」を行った。

研究要旨

MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の有効性、安全性を評価することを目的として、本学ならびに豊川市民病院の予防接種外来を1期MR ワクチン接種で受診した58名を対象に、MR ワクチンと水痘ワクチンを同時接種し抗体価測定と副反応調査を実施した。また、年齢性別をマッチさせたMR ワクチンまたは水痘ワクチン単独接種者に対して同様の検査と副反応調査を実施し比較した。接種後抗体価は、両群間で有意な差は認められず、同時接種群の抗体陽転率は麻疹100%、風疹98.2%、水痘86.0%であった。特に問題となる副反応もなかった。同時接種群の接種後1年間におけるbreakthrough varicellaは10%であった。水痘罹患がなかった同時接種者のうち3名に水痘ワクチン追加接種を実施し、副反応もなく安全に接種でき、有効な水痘抗体価の上昇も確認できた。

A. 研究目的

我が国の小児予防接種を欧米先進国レベルに引き上げるため、現行の定期接種ワクチンに加え任意接種ワクチンを定期接種化し、より多くの接種可能なワクチンを効率的に投与してゆく必要がある。そのような状況下では、複数ワクチンの同時接種は極めて有用な手段である。欧米ではワクチン同時接種が一般的に実施されているが、我が国ではなじみが薄く、その効果、安全性に関する基礎的なデータが求められている。そこで本研究では、現時点で最も実現の可能性が高く、かつ臨床現

場でのニーズが高いと考えられるMR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種について、その効果、安全性を評価することを目的とした。MR ワクチン水痘ワクチン同時接種群と水痘ワクチン単独接種群間で、抗体反応、副反応について比較し、さらに、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）感染制御に重要な役割を果たすと考えられている、VZV 特異的細胞性免疫反応を評価するため、被検児の末梢血単核球（PBMCs）を用いてELISPOT アッセイを実施した。

水痘・MR ワクチン同時接種者には接種後1年経過した時点で水痘罹患状況調査を行い、未罹患者には水痘ワクチンの追加接種も実施し、接種前後の抗体反応を評価した。

B. 研究方法

1. 対象

大学病院および豊川市民病院小児科へMR ワクチン接種（第1期）を希望して来院した患児の中で、水痘ワクチン同時接種に同意した58名。接種前、接種後（1か月後）にヘパリン加血5mlと血清1mlを採取。副反応については、記録用紙を保護者へ渡し1ヶ月間記録。また対照群として水痘ワクチンまたはMR ワクチン単独接種者についてもウイルス抗体価と副反応を調査した。

2. 方法

- ① 血清中VZV抗体価測定
- ② 血清中麻疹ウイルス、風疹ウイルス抗体価測定
- ③ 末梢血単核球（PBMCs）を用いてELISPOTアッセイ実施（医薬基盤研）

*PBMCsは採取後セルバンカーに浮遊し液体窒素保存。まとめてドライアイス詰めて、医薬基盤研へ輸送。コントロール用の健康成人PBMCも同様に採取し同時発送。

- ④ 副反応調査：記録用紙を保護者へ渡し、接種後1か月間観察。ポスト採血時に回収。調査項目：体温測定、発疹の有無など。
- ⑤ 接種1年後水痘罹患調査：往復はがきによる調査（図1）。調査項目：罹患時期、発疹数、発熱の有無、感染源、治療の有無。

（倫理面の配慮）

以下のような対策を講じ、本学倫理審査委員会で本研究計画は承認された（No.09-070）。

- ① プライバシー保護：登録された患者の個人情報、名前が特定される形では公表されない。連結可能匿名化により個人情報を保護する。対照表は暗号化した上で、パスワードにて管理されたエクセルファイルにて管理する（分担研究者吉川哲史教授室内で施錠管理されたコンピューター：管理責任者：吉川哲史教授）。検体輸送に際し、検体ラベルにはコード番号のみを記載し、別に保管した対照表を基に主任研究者のみ連結が可能となるような形をとる。
- ② 予想される利益と不利益：被験患児に対する利益としては、VZVに対する免疫の付与がある。不利益及び危険性：MR ワクチン、水痘ワクチンとも実際に臨床現場で使用されているものであり、危険性はない。また、欧米では両ワクチン同時接種の実績もあるため、これらワクチンの同時接種についても危険性はないと予測される。不利益としては、接種前後に抗体反応、細胞性免疫能評価のため採血されることがあげられる。
- ③ 利益相反：本研究において利益相反はない。使用する水痘ワクチンは研究費で購入し被験者へ無償供与される。研究費は厚生労働科学研究費を使用する。
- ④ 説明と同意：本研究の実施に際しては、別紙のような保護者への説明文書に従い説

明を行い、自由意志に基づく同意が得られた上で行なう。

- ⑤ 検体の再利用：本研究以外に検体の使用はしない。研究終了後廃棄する。

C. 研究結果

58名の被験者に、1期MRワクチン接種時に同時に水痘ワクチンを接種した。抗体価の有意上昇が確認された例は麻疹100%、風疹98.2%、水痘86.0%であった。水痘特異的細胞性免疫能の評価は、7名について実施され、71.4%に細胞性免疫が獲得されていた。特に問題となる副反応はなかった。

1. 麻疹・風疹抗体価水痘ワクチン・MR ワクチン同時接種群における接種後麻疹（中和法）、風疹（HI法）平均抗体価 $2n$ （平均値±標準偏差）はそれぞれ 5.3 ± 1.4 、 5.8 ± 1.7 であり、MR 単独接種群と有意な差は認めなかった。抗体陽転率は麻疹100%、風疹98.2%であった。なお麻疹NT抗体価 ≥ 2 を陽性（+）、 < 2 を陰性（-）とし、風疹HI抗体価 ≥ 8 で陽性（+）、 < 8 で陰性（-）とした。（表1）

2. 水痘抗体価

gp-ELISA法、IAHA法によるワクチン接種後水痘平均抗体価で同時接種、単独接種群間で有意差は認めなかった。同時接種群の抗体陽転率はgp-ELISA法で86.0%、IAHA法で80.0%であった。（表2）

3. 同時接種後の副反応

水痘ワクチン・MR ワクチン同時接種群（ $n=58$ ）で副反応について調査した結果、重篤な副反応は認めず、主だった副反応は発熱、発疹、咳嗽、鼻汁、接種部発赤や腫脹であった。またMR単独接種群（ $n=50$ ）と比較しても発熱（水痘・MR: 25.9% v.s. MR: 28.0%, $p=$

0.97)、発疹 (12.1%v.s.12.0%, $p=0.78$)、咳嗽 (12.1%v.s.12.0%, $p=0.78$)、鼻汁 (20.7%v.s.20.0%, $p=0.88$)、接種部発赤 (3.4%v.s.6.0%, $p=0.86$)、接種部腫脹 (1.7%v.s.2.0%, $p=0.54$) と両群間に有意差は認めなかった。

4. 同時接種後 1 年間における breakthrough varicella (BV) の発生状況：

往復はがきによる調査において 30 名から返信があり、水痘罹患者 (BV) は 3 例 (10%) であった。罹患時期は全例接種 7 カ月以降であり、発熱はなく、発疹数 100 個未満と軽症であった。感染元は兄弟 2 例、保育所 1 例であった。

5. 水痘ワクチンの追加接種成績

水痘ワクチン・MR ワクチン同時接種者の中で希望者に 1 回目接種から 1 年経過時に 2 回目の水痘ワクチンを接種し抗体反応を評価した。5 名に対し実施し、現段階で 3 名の結果がそろっている。

IAHA 法ではワクチン接種 1 か月後に 3 例中 2 例で陽性であった抗体は、1 年後には陰性化し 3 例全例陰性を示した。Case 1 では接種後抗体価が 32 倍と十分高値であったが、1 年後には陰性化していた。追加接種後は平均価は 64 倍 ($2n=6.0\pm 1.0$) と 1 回接種後平均抗体価を大きく上回った。

一方、gp-ELISA 法では 1 年後でも抗体価は比較的保たれていた。Case 2 では、この間水痘発症の病歴はないものの 2 回目接種前検査で抗体が陽転化を示していた。3 例とも追加接種で高値の gp-ELISA 値を示し、接種後平均抗体価は 3.3 ± 1.4 (10 n) であった。

(表 3)

水痘ワクチン追加接種後 4 週間にわたり副反応調査を行った。症例数が少ないものの全例とも特に副反応は示さなかった。

D. 考察

58 名の被験者に、1 期 MR ワクチン接種時に同時に水痘ワクチンを接種した。麻疹は全例で抗体価の有意上昇が確認されたが、風疹は 1 名で抗体価上昇が認められず、抗体陽転率は 98.2%であった。また、MR ワクチン単独の成績に比べても水痘・MR ワクチン同時接種での麻疹、風疹平均抗体価に有意な差はみられなかった。

水痘については、gp-ELISA 法では 7 名抗体価上昇が認められず、抗体陽転率は 86.0%であった。IAHA 法では抗体陽転率は 80.0%であった。ともに水痘単独と比較し接種後平均抗体価に有意差はなかった。今回の MR と水痘同時接種者 58 名では、特に問題となる副反応はなかった。接種後 1 年間で breakthrough varicella は 30 例中 3 例 (10%) にみられた。いずれも軽症水痘であった。これは以前報告されている水痘単独接種の breakthrough varicella 成績と同等と考えられた。

以上から、MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種は、安全かつ有効なことが示唆された。また、3 例の水痘ワクチン追加接種例の結果が得られ、1 回目接種における 1 年後の IAHA 抗体価は著しく低下するものの、gp-ELISA 法では低下率がわずかであった。追加接種により著しい抗体上昇を示したが、今後適切な追加接種時期を決定するためには研究対象数を増す必要があると考えられた。また、水痘ワクチン単独接種後の水痘ワクチン追加接種成績にも興味もたれる。

E. 結論

MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種は、安全に実施可能で、かつ十分な抗体反応が得られることが示唆された。しかしながら対象数が少なく、今後症例の蓄積が必要と思われた。MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種後

の水痘ワクチン追加接種は安全で有効な手段であると考えられた。追加接種時期についてはさらに症例数を増やし検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 第 52 回日本臨床ウイルス学会 6 月 11、12 日 2011 年 津
- 2) 第 15 回日本ワクチン学会 12 月 10、11 日 2011 年 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

図 1

Breakthrough varicella の状況把握

MR・水痘ワクチン接種後水痘
(みずぼうそう)にかかった。 いいえ はい

いつ頃:	<input type="checkbox"/> ワクチン接種後1カ月未満 <input type="checkbox"/> 接種後1カ月以上～6カ月以内 <input type="checkbox"/> 接種後7カ月以上
発疹の数	<input type="checkbox"/> 10個未満、 <input type="checkbox"/> 10 - 100個 <input type="checkbox"/> 100個以上
発熱(38.0℃以上)	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
感染源	<input type="checkbox"/> 兄弟、 <input type="checkbox"/> 保育所 <input type="checkbox"/> その他() <input type="checkbox"/> 不明
医療機関受診:	<input type="checkbox"/> 受診した <input type="checkbox"/> 受診せず
水痘の薬:	<input type="checkbox"/> 服用した。 <input type="checkbox"/> 服用せず <input type="checkbox"/> 塗り薬のみ使用

表 1 麻疹・風疹抗体価

抗体の種類	抗体測定法	接種前抗体陰性者	抗体陽転率 (%)	接種後平均抗体価 2 ⁿ *	接種前抗体陰性者	抗体陽転率 (%)	接種後平均抗体価 2 ⁿ *	p 値
麻疹	中和法	50	100.0	5.3±1.4	51	100.0	5.3±1.3	0.58
風疹	HI 法	56	98.2	5.8±1.7	51	96.1	5.7±1.7	0.59

* (平均値±標準偏差)

表 2 水痘抗体価

接種方法	検査方法	接種後平均抗体価 (平均値±標準偏差)	陽転率	p 値 (Mann-Whitney U-test)
VZV 単独	gp-ELISA 法	2.3±0.5*	36/ 42 (85.7%)	p=0.51
VZV・MR		2.3±0.5*	43/ 58 (86.0%)	
VZV 単独	IAHA 法	3.4±2.4**	31/ 43 (72.1%)	p=0.58
VZV・MR		3.6±2.2**	44/ 55 (80.0%)	

* 2ⁿを表記、** 10ⁿを表記

表 3 水痘ワクチン追加接種成績

	1 回目接種				2 回目接種				
	接種前		接種後		接種前		接種後		
Case	IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA	IAHA	gp-ELISA	1-2 回目接種間隔
1	<2	<50	32	218	<2	211	128	30954	1y3m
2	<2	<50	<2	<50	<2	250	32	3182	1y2m
3	<2	<50	8	204	<2	198	64	5012	1y4m

3. 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：中島夏樹、勝田友博は、「全国の保育所における水痘発生の実態と職員の水痘および水痘ワクチンに対する意識に関する研究」を行った。

研究要旨

全国の保育所で水痘アンケート調査を行った。水痘の集団発生を数年以内に経験している園が72%にのぼり、水痘に対する認識は、絶対に罹患を避けるべきが6%、可能な限り避けるべきが48%であったが、子供のうちに罹患すべきとの意見も41%あった。水痘ワクチンの接種率が上がらない理由としては、接種費用が高いとの意見が多数を占め、定期接種すべきとの意見が42%、任意接種のまま費用を援助すべきとの意見も50%あった。

A. 研究目的

水痘は、有効なワクチンが開発された現在でも、わが国では接種率が低く、乳幼児が集団生活を送る保育施設などでは毎年のように流行をくり返している。そこで保育現場での水痘流行の実態、水痘および水痘ワクチンに対する意識を調査し、水痘流行の実態および水痘ワクチン接種率低迷の原因を調査する。

B. 研究方法

全国の保育園に対し、

- 1) 水痘の発生数
- 2) 流行状況
- 3) 集団発生の有無
- 4) 水痘に対する意識
- 5) 水痘ワクチンに対する意識
- 6) 水痘ワクチン定期接種化に対する意見
- 7) 医療情報の入手法
- 8) 水痘発生時の対応

についてアンケート調査を行った。

C. 研究結果

全国643施設から回答を得た。その結果、

- 1) 保育園における水痘患者の約8割が3歳以下だった。
- 2) 保育者の41%が、水痘は子供のうちに自然罹患しておくべきと考えている。
- 3) ワクチン低接種率の原因は費用である。
- 4) 70%の保育園で5年以内に水痘の集団発生を経験している。
- 5) ワクチンの必要性にはある程度理解があるが、定期接種化を求める意見は42%に留まっている。

D. 考察

全国の保育園において、水痘は毎年流行をくり返し、患児のみならず、保育者、保護者の大きな負担となっている。水痘ワクチンの接種率が低迷している原因は任意接種のため接種費用が大きな負担となっているためと思われる、一刻も早く水痘ワクチンの定期接種化が必要と思われるが、保育者の中にさえ、水痘を自然罹患すべきとの意見があり、啓発が必要と思われた。

MR・水痘ワクチン

1. 研究分担者：庵原俊昭、研究協力者：菅 秀、浅田和豊、長尾みづほ、二井立恵、伊佐地真知子、加藤孝、落合仁、渡辺正博、松田正、川崎肇、竹内宏一、馬場宏一は「今後の麻疹・風疹・水痘対策と同時接種の安全性の検討」を行った。

研究要旨

麻疹・風疹はMRワクチン2回の定期接種により流行はよく抑制されているが、水痘は流行が持続している。水痘もワクチン予防可能疾患であり、いくつかの先進国で水痘流行抑制のために水痘ワクチンの定期接種化が図られている。水痘ワクチンは、初回接種では単独接種またはMRワクチンとの同時接種に関わらず抗体反応が低く、他の先進国と同様2回接種が必要なこと、初回接種後の期間による2回目接種時の抗体価および2回目接種後の抗体反応から、2回目の接種時期は初回接種1年後頃が適切と判断された。

BCG、インフルエンザ菌b型(Hib)、肺炎球菌ワクチン(PCV)、DPTワクチン、経口ポリオワクチン(OPV)等の同時接種の検討では、同時に接種したワクチンの組み合わせに関わらず、PCVを含めたワクチン接種時の発熱率は高かったが、PCVを除いた他のワクチンの組み合わせでは発熱率の上昇は認められなかった。また、PCVを含めた同時接種による発熱率は、PCV単独接種時の発熱率と有意差はなく、他のワクチンを同時に接種することによる発熱率の増加も認められなかった。以上の結果から、今までのところ、いずれの組み合わせでも同時接種により安全性は低下しないことが示唆された。

A. 研究目的

わが国はMRワクチン2回の定期接種により麻疹と風疹の流行はよくコントロールされ、結果としてわが国から土着の野生株は消失し、近年は外国由来株による散発的な流行が見られる状況になっている。一方、水痘はワクチン予防可能疾患であるが任意接種のため接種率が低く、毎年各地で流行している。水痘の流行を抑制するためには2回接種による水痘ワクチンの定期接種が必要であるが、定期接種をするにあたっては、1回目および2回目の接種時期の検討が必要である。今回水痘ワクチンの免疫原性の面から水痘ワクチンの接種時期について検討を行った。

近年わが国で接種できるワクチンの種類が増加している。ワクチン接種の目的は、当該疾患が流行するまでに、副作用が少ない時期に、また公的補助で接種できる時期に、安全にワクチン接種を受け、ワクチン予防可能疾患の発症予防、重症化予防を図ることである。この様な観点に立つと、生後6ヶ月までに、BCGを1回、OPVを1回、DPTワクチンを3回、Hibワクチンを3回、PCVを3回接種する必要がある。これらのワクチンを単独接種で接種すると生後6ヶ月までに接種を完了させることが困難なため、わが国でも先進国にならって同時接種を進める意見がある。しかし、わが国では他の先進国では行われていないBCGとOPVが定期接種に含まれており、これらのワクチンを含めた同時接種の安全性については十分に検討されていない。今回、BCGおよびOPVを含め、各種ワクチン同時接種の安全性について検討を行った。

B. 研究方法

(1) 水痘ワクチンとMRワクチン同時初回接種の免疫原性と安全性の検討

対象はMRワクチン1期の時期に、MRワ

クチンと水痘ワクチンの同時接種を行った 60 例と、MR ワクチン接種後に水痘ワクチンの単独接種を行った 3 例である。保護者の同意を得たあと接種前、接種 4 週後に血清を採取した。安全性の検討は観察記録用紙を渡し、接種後 4 週間観察した。

(2) MR ワクチン 2 期接種時における水痘ワクチン同時接種の免疫原性と安全性の検討

対象は MR ワクチン 2 期接種時に水痘ワクチンを同時に接種した 42 例、MR ワクチンだけを接種した 5 例である。保護者の同意を得たあと接種前、接種 4 週後に血清を採取した。安全性の検討は観察記録用紙を渡し、接種後 4 週間観察した。

(3) 水痘ワクチン 2 回目接種時の免疫原性と安全性の検討

対象は水痘ワクチン接種歴があり、水痘発症の既往がなく、2 回目の水痘ワクチン接種を行った 86 例（平均 3.6 ± 2.1 歳、中央値 4.5 歳、範囲 1~10 歳）であり、初回接種から 2 回目接種までの期間は、平均 28.0 ± 23.7 ヶ月（中央値 22 ヶ月、範囲 1~104 ヶ月）である。保護者の同意を得たあと接種前、接種 4 週後に血清を採取した。安全性の検討は観察記録用紙を渡し、接種後 4 週間観察した。

(4) 同時接種による安全性の検討

対象は、平成 23 年 1 月から 6 月までの 6 ヶ月間に、BCG、OPV、DPT ワクチン、Hib ワクチン、PCV、日本脳炎ワクチンなどの同時接種または単独接種の安全性の調査に同意を得た保護者 1219 人である。接種後 1 週間は観察記録用紙で症状を記録し、その後 28 日までは症状が出現したときに記録を依頼した。

(5) 抗体測定方法

麻疹、風疹、水痘抗体価は EIA 法（デンカ生研）にて測定した。また、血清抗体価は対数に変換すると正規分布するので、ワクチン接種前後の抗体価は、2 を底とする対数に変換後平均抗体価 (2^n) を算出し、統計学的検討をおこなった。

(6) 統計学的検討

統計学的検討は、関連する t 検定、Student's t 検定、カイ 2 乗検定、多重ロジスティック回帰解析を用いて行った。

C. 研究結果

(1) 水痘ワクチンと MR ワクチン同時初回接種の免疫原性と安全性の検討

MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種を行った 60 例の接種前の抗体保有状況は、麻疹では陰性 54 例 (90%)、判定保留 6 例 (10%)、風疹では全例陰性、水痘では陰性 58 例 (96.7%)、判定保留 2 例 (3.3%) と、多くの例は移行抗体が消失していた。また、水痘ワクチン単独接種を行った 3 例も接種前の抗体価は陰性であった。

MR ワクチン、水痘ワクチン 1 期接種前後の平均抗体価を表 1 に示した。麻疹、風疹、水痘ともに、ワクチン接種により抗体価は有意に上昇していた。1 期接種後の平均抗体価は、麻疹、風疹、水痘の順であった。水痘ワクチン接種後の抗体価をみると、MR ワクチンとの同時接種群と水痘ワクチン単独接種群との間には有意な差は認められなかった。また、水痘ワクチン 1 回接種後の最大抗体価は 14.24 ($2^{3.83}$) EIA 価であった。安全性の検討ではワクチンが直接関係する重篤な有害事象は認められなかった。

(2) MR ワクチン 2 期接種時における水痘ワクチン同時接種の免疫原性と安全性の検討

2 期に MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種を行った群と、MR ワクチン単独接種を行った群の接種前後の平均抗体価を表 2 に示した。同時接種を行った群では麻疹、風疹、水痘ともに抗体価の有意上昇を認めた。また、接種後の麻疹および風疹抗体価では、同時接種群と MR ワクチン単独群との間には有意な差を認めなかった。なお、安全性の検討ではワクチンが直接関係する重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 水痘ワクチン 2 回目接種時の免疫原性と安全性の検討

初回接種時の年齢および初回接種から 2 回目接種までの期間に関わらず、2 回目の水痘ワクチンを接種した 86 例では、接種前の平均抗体価が 2.09 ± 1.73 (2^n) であったが、接種後は 4.42 ± 1.51 (2^n) に有意に上昇していた ($P < 0.0001$)。

結果 (1) で示したように、水痘ワクチン 1 回接種後の最大抗体価は 14.24 (23.83) EIA 価であったことから、水痘ワクチン 2 回目接種前の抗体価が 16 EIA 価以上を示した場合、自然ブースタによる血清抗体価上昇と定義した。2 回目接種前の抗体価が 16 EIA 価以上を示した割合は、接種後 1~11 ヶ月では 27 例中 0 例、12~23 ヶ月では 18 例中 2 例 (11.1%)、24~35 ヶ月では 5 例中 0 例、36~47 ヶ月では 11 例中 2 例 (18.2%)、48~59 ヶ月では 21 例中 7 例 (33.3%) と、接種後の年数が経過するにつれ自然ブースタがかかる割合が増加していた。

1 期を 1 歳時に接種し、かつ自然ブースタがかかっていない 56 例を対象に、1 回目の接種後の期間ごとに 2 回目の接種後の平均抗体価を比較検討した (表 3)。初回接種 1 ヶ月後

(平均抗体価 3.34 ± 1.14 (2^n)) と初回接種 48~59 ヶ月後 (平均抗体価 3.53 ± 1.36 (2^n)) に 2 回目を接種した群は平均抗体価が低く、初回接種 12~23 ヶ月後に接種した群 (平均抗体価 5.64 ± 0.94 (2^n)) 平均抗体価が最も高値であった。

安全性の検討では、ワクチンが直接関係する重篤な有害事象は認められなかった。

(4) 同時接種による安全性の検討

接種ワクチンの組み合わせごとに認めた全身症状を表 4 に、局所症状を表 5 に示した。発熱に関与する因子を検討したところ、1 歳以上 (有意確率 (P) = 0.005、オッズ比 = 1.893 (95%信頼区間 : 1.210~2.962))、男性 (有意確率 (P) = 0.002、オッズ比 1.996 (95%信頼区間 1.289~3.096))、PCV 接種 (有意確率 (P) = 0.002、オッズ比 = 2.641 (95%信頼区間 : 1.430~4.878)) が有意な因子として抽出された。同時接種が PCV 接種による発熱率に影響を及ぼしているかを検討するために、単独接種群と同時接種群の発熱率を比較したところ、単独接種群 77 例中 8 例 (10.4%)、2 種以上の同時接種群 790 例中 88 例 (11.1%) と、両群の間には有意な差を認めなかった ($P = 0.841$)。

接種部位の異常は、DPT ワクチン接種部位 487 例中 36 例 (7.4%)、Hib ワクチン接種部位 1024 例中 99 例 (9.7%)、PCV 接種部位 867 例中 114 例 (13.2%) と、PCV 接種部位の異常が有意に高率であった (DPT に対して $P = 0.0012$ 、Hib ワクチンに対して $P = 0.01705$)。同時接種が PCV 接種部位の異常に影響を及ぼしているかを検討するために、単独接種群と同時接種群の接種部位の異常を比較したところ、単独接種群 77 例中 9 例 (11.7%)、2 種以上の同時接種群 790 例中 105 例 (13.3%) と、両群の間には有意な差は認めなかった ($P = 0.6912$)。

D. 考察

MR ワクチン 2 回の定期接種により、わが国の麻疹および風疹患者数は激減し、わが国由来の野生株は消失した。近年、任意接種である水痘ワクチンおよびムンプスワクチンの定期接種化を進める動きがある。水痘ワクチンを定期接種にしている米国やドイツでは 2 回接種をしているが、2 回目の接種時期は、米国では MR ワクチンの 2 回目と同じ時期の 4~6 歳であり、ドイツでは初回接種後 4~12 ヶ月と異なっている。水痘ワクチンを定期接種にするに当たっては、①移行抗体の消失時期から見た初回接種時期、②MR ワクチンとの同時接種による免疫原性と安全性、③初回接種による免疫原性から見た 2 回目接種時期の検討が必要である。

今回の検討で 1 歳時に MR ワクチンと同時接種を行った 60 例では、接種前の水痘抗体価は全例陰性か判定保留であり、陽性例 1 例も認めなかった。また、判定保留 2 例も水痘ワクチン接種により抗体の陽転化を認めた。以上の結果から、水痘ワクチンは MR ワクチンと同様に 1 歳早期に接種しても効果的な免疫が誘導できると判断された。

水痘ワクチンの初回接種においては、接種を受ける子どもや家族の利便性を考えると、MR ワクチンとの同時接種が有用である。米国やドイツでは水痘ワクチン 1 期は MMR ワクチンと同時接種が行われている。今回の検討では MR ワクチンと水痘ワクチンの同時接種により、麻疹、風疹、水痘ともに有意な抗体上昇が認められ、特別な有害事象は認められなかった。以上の結果から MR ワクチンと水痘ワクチン 1 期同時接種は有用な接種方式と考えられた。

水痘ワクチン 2 回目の接種時期に関しては、今回の検討で、水痘ワクチン接種による抗体反応が麻疹や風疹よりも低いこと（表 1）、接

種 36 ヶ月以降に自然ブースタ例が増加していること、保育園で水痘が流行したとき、水痘ワクチン接種後 1~2 年の園児でも比較的高い顕性感染率が認められたと報告されていること、等から、MR ワクチンの 2 期接種時期まで水痘ワクチンの 2 回目接種を待つと、多数のワクチン不全例が発症する危険性が示唆された。また、今回の検討では、1 回目接種後 12~23 ヶ月群での 2 回目接種後の平均抗体価が高かったことが示されている。以上の結果から、初回接種 1 年後頃に 2 回目を接種するのが適切と考えられた。

同時接種の安全性に関しては、米国では同時接種時には各ワクチンの副反応出現率に応じて副反応は出現するが、同時接種によって副反応出現率が増加することはないとしている。今回の検討でも PCV の発熱率の高さと局所反応率の高さが示されたが、いずれも単独接種時と同じ割合であり、同時接種による副反応の増加は認められなかった。また、例数は少ないが、多くの先進国では使用されていない BCG と OPV の同時接種についても検討したが、BCG・Hib ワクチン・PCV（30 例）の同時接種、Hib ワクチン・PCV・OPV（55 例）の同時接種の安全性も認められた。

E. 結論

わが国の水痘対策を効果的に行うためには、水痘ワクチンの 2 回接種が必要であり、1 回目は 1 歳早期の MR ワクチンとの同時接種、2 回目は小学校就学 1 年前ではなく、初回接種 1 年後の接種が効果的と考えられた。また、同時接種に関しては、PCV の発熱率、局所反応出現率の高さが認められたが、他のワクチンとの同時接種による副反応出現率の増加は認められず、BCG と他のワクチン、OPV と他のワクチンとの同時接種の安全性も認められた。

F. 健康危険情報

特記することなし。水痘ワクチン定期接種化にあたっては2回接種が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 庵原俊昭：ウイルス感染症と疫学・臨床像：麻疹．小児科臨床ピクシス 25:76-81, 2011
- 2) 庵原俊昭：成人の麻疹対策．感染炎症免疫 41:143-145, 2011
- 3) 庵原俊昭：麻疹、風疹、水痘、ムンプスの患者に接触したときの感染予防措置はどうすればよいですか．小児内科 43:s559-601, 2011

2. 学会発表

- 1) 庵原俊昭、菅 秀、神谷 齊、二井立恵、伊佐地真知子：妊婦の麻疹風疹水痘抗体価と児への移行に関する検討．第114回日本小児科学会学術集会 2011.8.12-14 東京
- 2) 庵原俊昭、二井立恵、伊佐地真知子、加藤孝、落合 仁：MR ワクチン2期・3期・4期接種時にMR抗体価が有意上昇する閾値の検討．第15回日本ワクチン学会学術集会 2011.12.7-8 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記することなし。

(表 1) 1 期接種前後の麻疹風疹水痘抗体価

ウイルス	接種方法	例数	平均抗体価 (2 ⁿ EIA 価)		P value
			接種前	接種後	
麻疹	同時	60	0.22±0.44	4.78±1.29	<0.0001
風疹	同時	60	0.00±0.00	2.96±1.22	<0.0001
水痘	同時	60	0.18±0.33	2.27±0.77	<0.0001
	単独	3	0.95±0.23	2.00±0.78	0.0981

(表 2) 2 期接種前後の麻疹風疹水痘抗体価

ウイルス	接種方法	例数	平均抗体価 (2 ⁿ EIA 価)		P value
			接種前	接種後	
麻疹	同時	42	3.69±1.13	5.54±0.79	<0.0001
風疹	同時	42	3.30±1.31	4.55±1.02	<0.0001
水痘	同時	42	2.09±2.04	4.25±1.77	<0.0001
麻疹	MR	5	3.17±1.65	5.42±0.77	0.0291
風疹	MR	5	2.84±1.72	4.04±1.11	0.1739

(表 3) 初回接種後の月数による水痘ワクチン 2 回目接種前後の水痘抗体価*

接種後月数 (月)	例数	平均抗体価 (2 ⁿ EIA 価)	
		接種前	接種後
1	21	1.90±0.90	3.34±1.14
3 ~ 11	5	1.47±1.27	4.15±1.12
12 ~ 23	8	1.47±0.87	5.64±0.94
24 ~ 35	3	1.38±0.71	4.29±0.99
36 ~ 47	5	1.16±1.20	4.83±1.36
48 ~ 59	14	0.80±0.64	3.53±1.31

*1 歳時に初回接種し、2 回目接種前の抗体価が 16 EIA 価未満の症例

(表 4) 接種ワクチン組み合わせ別副反応出現率 (全身症状)

接種ワクチン	合計	発熱(%)	嘔吐(%)	下痢(%)	咳鼻汁(%)	ひきつけ(%)
BCG・Hib・PCV	30	1(3.3)	0	1(3.3)	7(23.3)	0
DPT・Hib	259	10(3.9)	6(2.3)	9(3.5)	27(10.4)	0
DPT・Hib・PCV	118	12(10.2)	2(1.7)	7(5.9)	20(17.0)	0
DPT・Hib・PCV・OPV	16	1(6.3)	1(6.3)	2(12.5)	2(12.5)	0
DPT・PCV	94	7(7.5)	3(3.2)	4(4.3)	9(9.6)	0
HB・Hib	1	0	1(100)	0	0	0
HB・PCV	1	0	0	0	0	0
Hib	70	3(4.3)	2(2.9)	3(4.3)	6(8.6)	0
Hib・Flu	1	0	0	0	0	0
Hib・JE	7	2(28.6)	1(14.3)	0	2(28.6)	0
Hib・PCV	453	59(13.0)	16(3.5)	21(4.6)	47(10.4)	0
Hib・PCV・OPV	55	6(10.9)	2(3.6)	2(3.6)	6(10.9)	0
Hib・OPV	14	0	0	0	0	0
Flu・PCV	1	0	0	0	0	0
JE・PCV	8	1(12.5)	0	0	1(12.5)	0
PCV	77	8(10.4)	1(1.3)	3(3.9)	7(9.1)	0
PCV・OPV	14	1(7.1)	0	1(7.1)	3(21.4)	0
合計	1219	111(9.1)	35(2.9)	53(4.3)	137(11.2)	0

Hib : インフルエンザ菌 b 型ワクチン、PCV : 肺炎球菌結合型ワクチン、DPT : ジフテリア・百日咳・破傷風三種混合ワクチン、OPV : 経口ポリオ生ワクチン、HB : B 型肝炎ワクチン、Flu : インフルエンザワクチン、JE : 日本脳炎ワクチン、

(表5) 接種ワクチン組み合わせ別副反応出現率 (接種部位の異常：発赤・腫脹)

接種ワクチン	合計	DPT	Hib	PCV	BCG	JE	HB	Flu
BCG・Hib・PCV	30		3	1	0			
DPT・Hib	259	14	14					
DPT・Hib・PCV	118	14	14	20				
DPT・Hib・PCV・OPV	16	1	1	4				
DPT・PCV	5			10				
HB・Hib	1		0				0	
HB・PCV	1			0			0	
Hib	70		4					
Hib・Flu	1		0					0
Hib・JE	7		0			0		
Hib・PCV	453		57	58				
Hib・PCV・OPV	55		6	8				
Hib・OPV	14		0					
Flu・PCV	1			0				0
JE・PCV	8			3		1		
PCV	77			9				
PCV・OPV	14			1				
合計	1219	36	99	114	0	1	0	0

Hib：インフルエンザ菌 b 型ワクチン、PCV：肺炎球菌結合型ワクチン、DPT：ジフテリア・百日咳・破傷風三種混合ワクチン、OPV：経口ポリオ生ワクチン、HB：B 型肝炎ワクチン、Flu：インフルエンザワクチン、JE：日本脳炎ワクチン、

接種部位の異常出現率：DPT=7.4% (36/487)、Hib=9.7% (99/1024)、PCV=13.2% (114/867)、JE=13.3% (1/15)