

平成28年度
感染症危機管理研修会
2016年10月13日 10:10-10:40

水痘ワクチンの定期接種化と 導入前後の水痘発生動向

国立感染症研究所
感染症疫学センター 第三室
森野 紗衣子

本日の内容

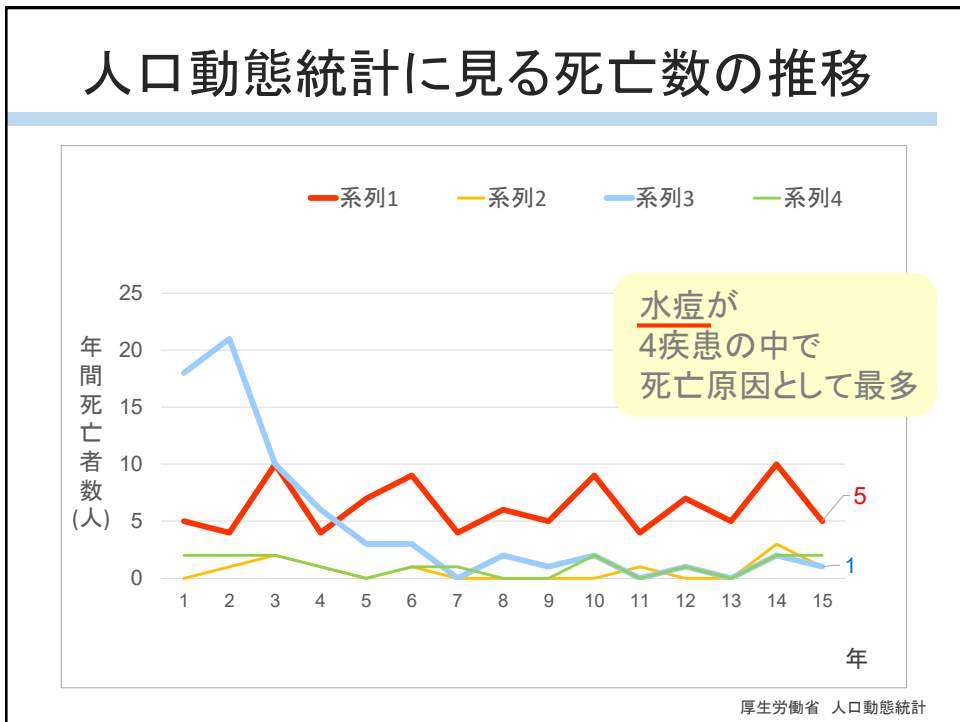
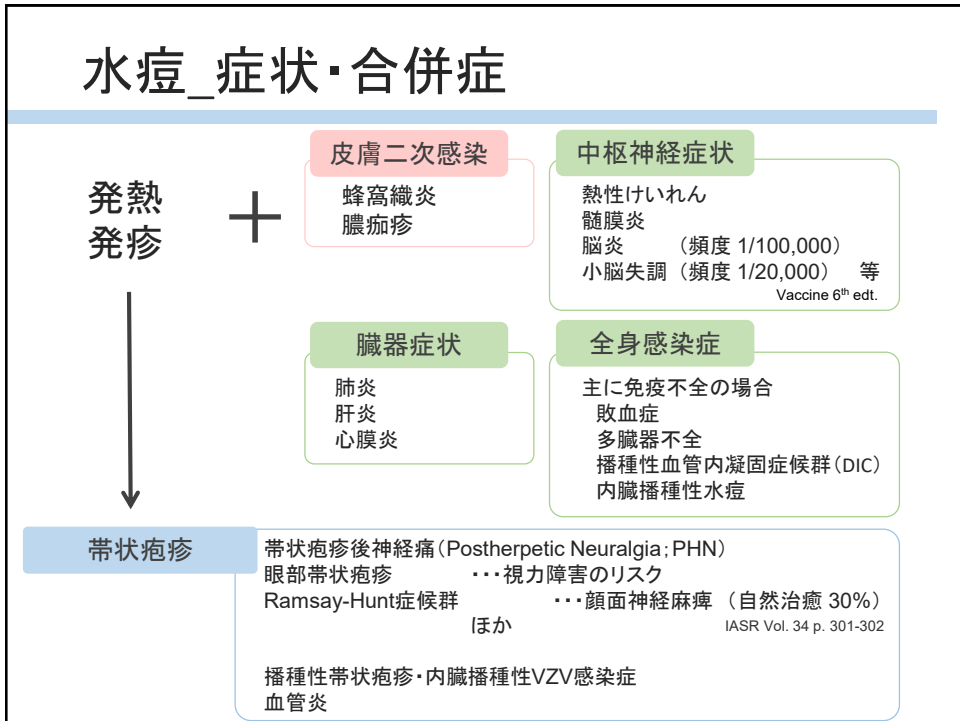
1. 水痘・帯状疱疹ウイルスと水痘の臨床像
2. 水痘ワクチン
3. 国内の水痘の疫学
4. 感染対策

水痘帯状疱疹ウイルス _Varicella Zoster virus (VZV)

- ヘルペスウイルス科
 - Human α Herpes virus 3
 - 二本鎖DNAウイルス
 - エンベロープあり
- ヒトのみに感染
- 気道粘膜からの侵入
- 感染経路
空気感染、飛沫感染、接触感染

水痘_臨床症状

- VZVの初感染の病態
- 主に小児期に罹患
- 潜伏期間: 約2週間(10~21日間)
免疫不全者の場合は長くなることがある(28日間)
- 主な症状: 発熱・全身性の発疹
 - 紅斑→丘疹→水疱→痂皮 様々な段階の発疹
 - 掻痒・紅暈を伴う発疹
 - 頭部→体幹→四肢へと広がる(被髪頭部にも認める)
 - 通常 250~500個
 - 重症 500個以上



重症化のリスク

成人(15歳以上)

・・・致命率:
 1～14歳 1 / 10万対
 15～19歳 2.7 / 10万対
 30～49歳 25.2 / 10万対
 =4,000人に1人

免疫不全者

・・・播種性水痘 致命率 5-10%
 内臓播種性水痘: IASR 34(6) 290-292
 激しい腹痛・腰背部痛
 病初期に発疹を認めないこともある

妊娠中の女性

・・・肺炎を合併し、時に致命的
 「先天性水痘症候群」
 胎児死亡, 発達遅滞, 種々の神経障害,
 眼異常, 四肢形成不全, 皮膚瘢痕など
 頻度: 0.4-2%程度 (<28週)

新生児

・・・特に出産の5日前～2日後
 に母体が発症した場合、母体からの
 移行抗体がないために特に重症化
 致命率 ～30%

Control of Communicable Diseases manual 19th edt.

病原体診断

ウイルス学的検査

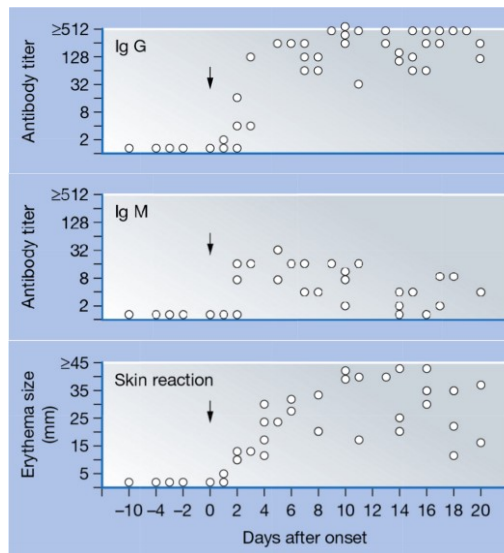
- 分離・同定
- PCR
- 蛍光抗体法
 [・ ツァンクテスト; 単純ヘルペスとの鑑別には蛍光抗体法を要する]

血清診断

- 抗VZV-IgG抗体 ペア血清
 - 抗VZV-IgM抗体
- IgG, IgMともに帯状疱疹(再活性化)でも上昇することがある
 - IgGの病初期陰性 に加えて、IgGペア血清の有意な(血清を階段希釈して測定する測定法では4倍、EIA法では2倍)上昇が
 水痘と(播種性)帯状疱疹の鑑別に有用

抗VZV抗体の推移

- 測定法
 - EIA法
 - IAHA法
- IgG
 - 発症1週間以内に上昇
 - 2～4週間後にピーク
 - その後減少・維持
 - ペア血清が重要
- IgM
 - 1週間以内に上昇
 - 2か月以内に減衰
 - 偽陰性もある



Vaccines. 6th ed. Plotkin.

水痘_感染性が高い

- 感染性が高い
 - 基本再生産数 8～10?

Vaccines. 6th ed. Plotkin.

基本再生産数:

1人の患者が100%感受性者の集団に入ってきたときに
その患者から感染する人の平均人数

- 感染可能期間:
発疹の出現の2日前～すべての発疹が痂皮化するまで
→学校保健安全法 施行規則
出席停止期間:すべての発疹が痂皮化するまで
;5～7日間程度

水痘の予防_ワクチン

- 高橋博士らにより開発された日本発のワクチン
 - 弱毒生ワクチン「Oka株」

- 対象:1歳以上

2014年10月1日～
水痘ワクチン
定期接種化

2回接種 推奨

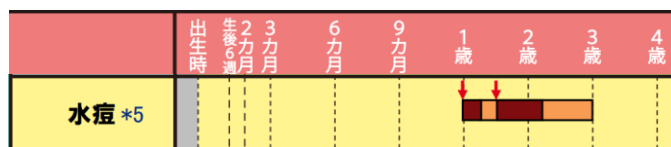
- 予防効果
 - 1回目 水痘全体 87% (95%CI:60-97%)
 - 2回目 水痘全体 97% (95%CI:80-100%)

Hum Vaccin Immunotherapy. 2013 May;9(5):1172-6.

- 接種後副反応 局所症状が主

定期接種ワクチンスケジュール

- 定期接種対象:1～2歳
 - 1歳の誕生日の前日から3歳の誕生日の前日まで
- 回数:2回
 - 1回目 生後12か月から生後15か月までの間
 - 2回目 1回目の接種から3か月以上経過してから接種する
- 間隔:3か月以上
 - 標準的には1回目接種後6か月から12か月後
 - 流行状況によっては早めの接種が行われるが、
 - 接種後の免疫獲得は3か月より12か月あけた方が良い
 - (Yoshikawa T, et al.Vaccine. 2016 ;34(16):1965-70.)



Breakthrough Varicella

- ワクチン接種後42日以降に発症した水痘

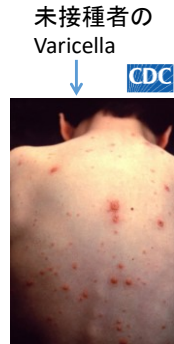
- 発疹 < 50個
- 発熱もないことも多い
- 非典型的

- 合併症減少
(5% vs 12%)

Plotkin. Vaccines. 6th ed.



Breakthrough Varicella
皮疹少ない



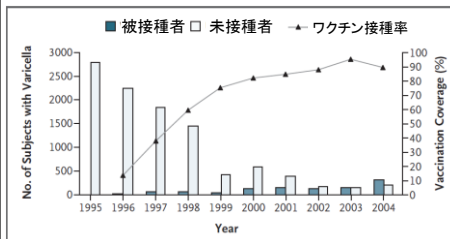
未接種者の
Varicella

CDC

CDC

水痘ワクチンも2回接種を

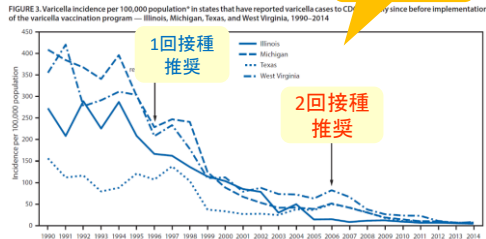
ワクチン接種率



米国 1回の定期接種が開始されて大きく減少したが、一部ワクチン1回接種後の発症者が見られるようになった

N Engl J Med 2007;356:1121-9.

水痘発生率



平均97.4%
減少*

1回接種
推奨

2回接種
推奨

米国 2006年から2回接種が推奨されるようになって再度発症頻度は減少

*1993–1995 vs 2013–2014 (range = 92.9–97.9%)

MMWR 2016; 65: 902–905

- 1回のみの接種の場合、15–20%の人が十分な免疫を獲得できていないことがある
- 2回の予防接種による確実な予防が重要

水痘に関するサーベイランス

- 感染症法 5類感染症

感染症発生動向調査

1. 小児科定点報告

全国約3,000か所の小児科定点における症例

2. 全数報告 _水痘(入院例に限る。)

2014年9月19日(第38週)開始

—成人例、臨床症状、検査、予防接種歴、感染経路

水痘入院例の届出基準

- 水痘・帯状疱疹ウイルスの初感染による感染症のうち
- 24時間以上入院を必要とするもの

他疾患で入院中に水痘を発症し、かつ、水痘発症後24時間以上経過した例を含む。

届出に必要な臨床症状

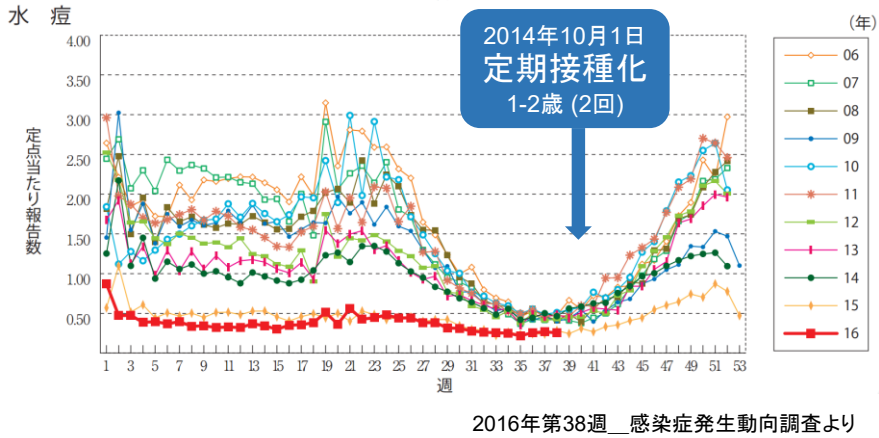
- ア 全身性の紅斑性丘疹や水疱の突然の出現
- イ 新旧種々の段階の発疹(丘疹、水疱、痂皮)が同時に混在すること

届出に必要な病原体診断

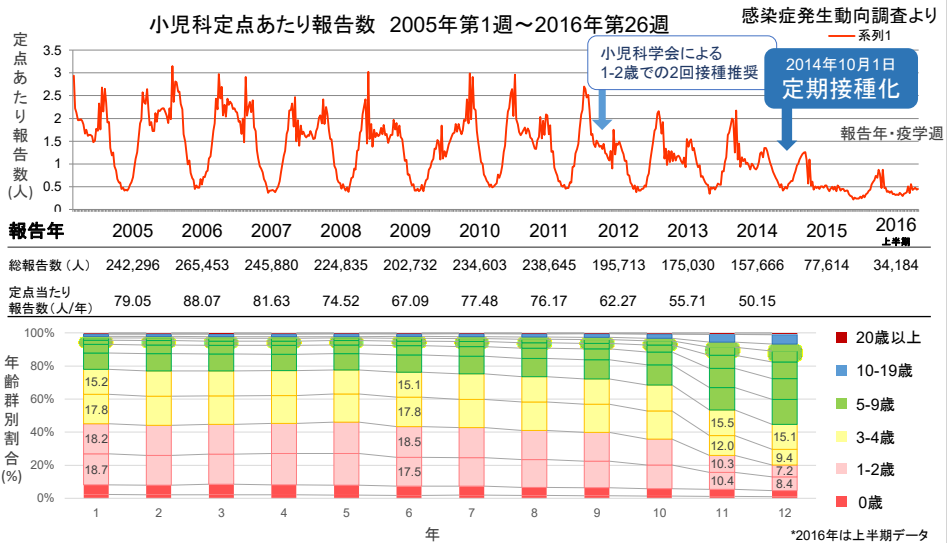
検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	水疱内容液、咽頭拭い液、末梢血リンパ球、血液、髄液
蛍光抗体法による病原体の抗原の検出	水疱内容液、水疱基底部分拭い液(水疱内剥離感染細胞)
検体から直接のPCR法による病原体の遺伝子の検出	水疱内容液、咽頭拭い液、末梢血リンパ球、血液、髄液、痂皮
抗体の検出(igM抗体の検出、ペア血清での抗体陽転又は抗体価の有意の上昇)	血清

小児科定点 報告例の推移

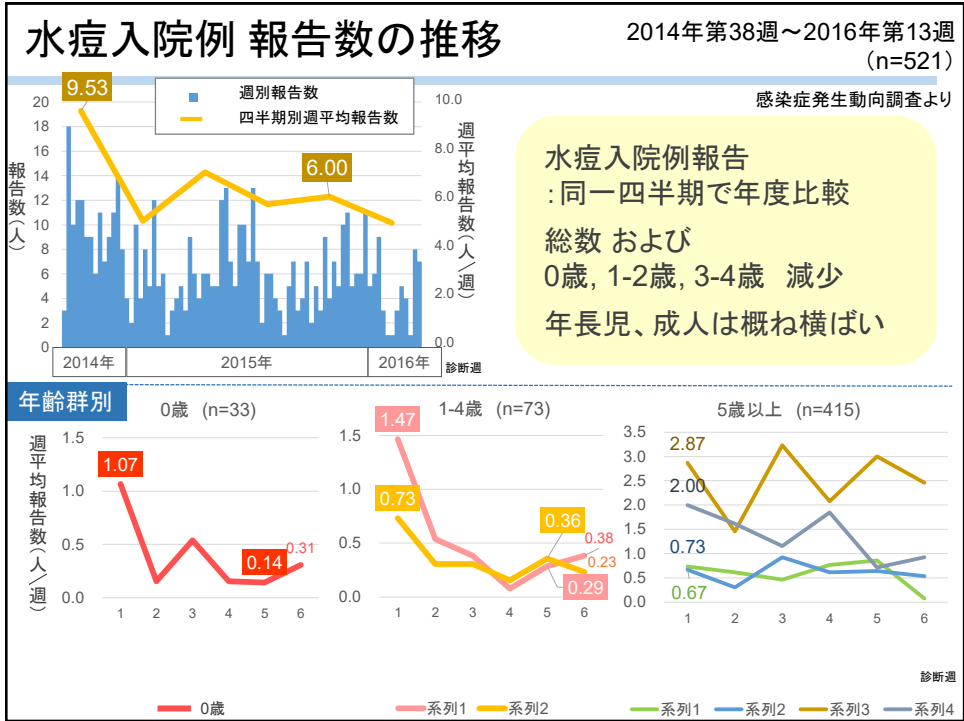
水痘ワクチン定期接種化後、報告数が大きく減少し、2016年も維持
年齢分布は4歳以下の割合が減少



小児科定点報告の年齢群別の変化



定期接種化以降、1-4歳の割合が減少 ; 2016年上半期 40.1%

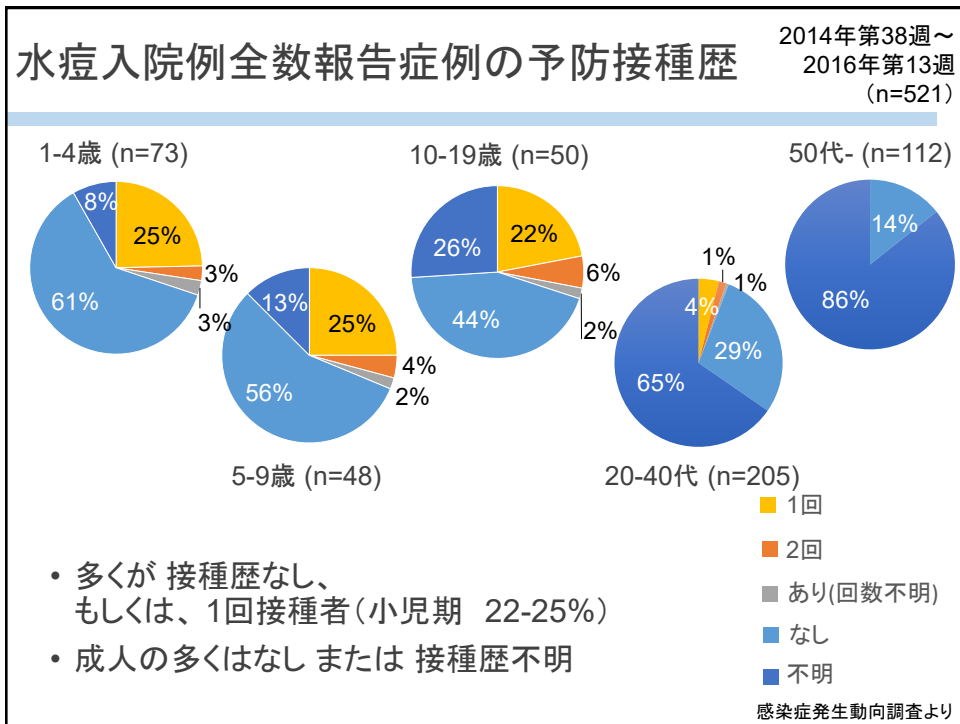
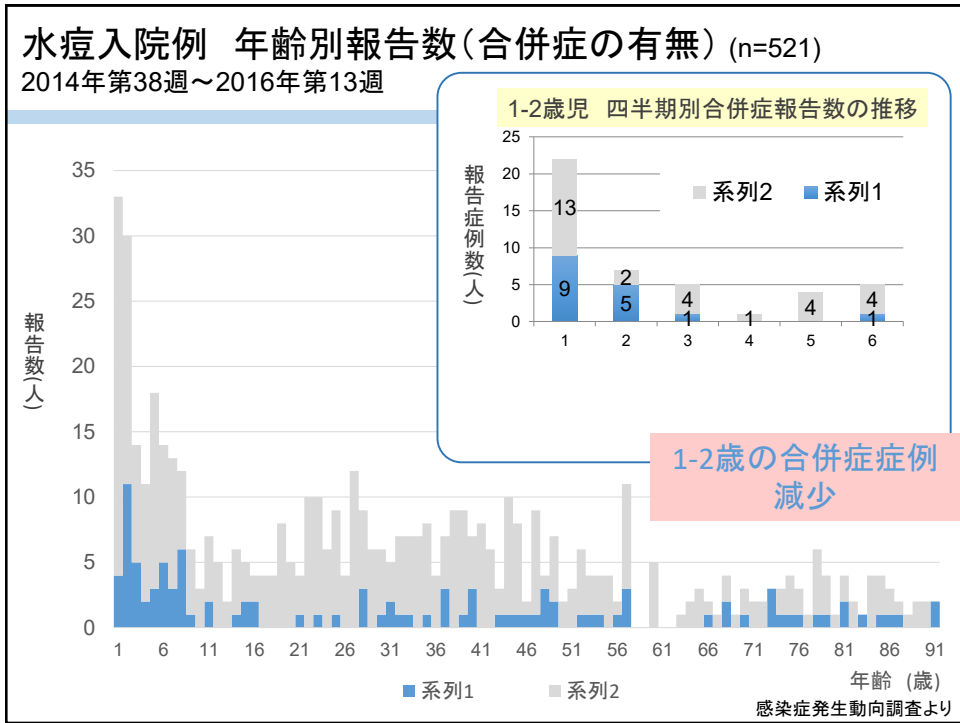


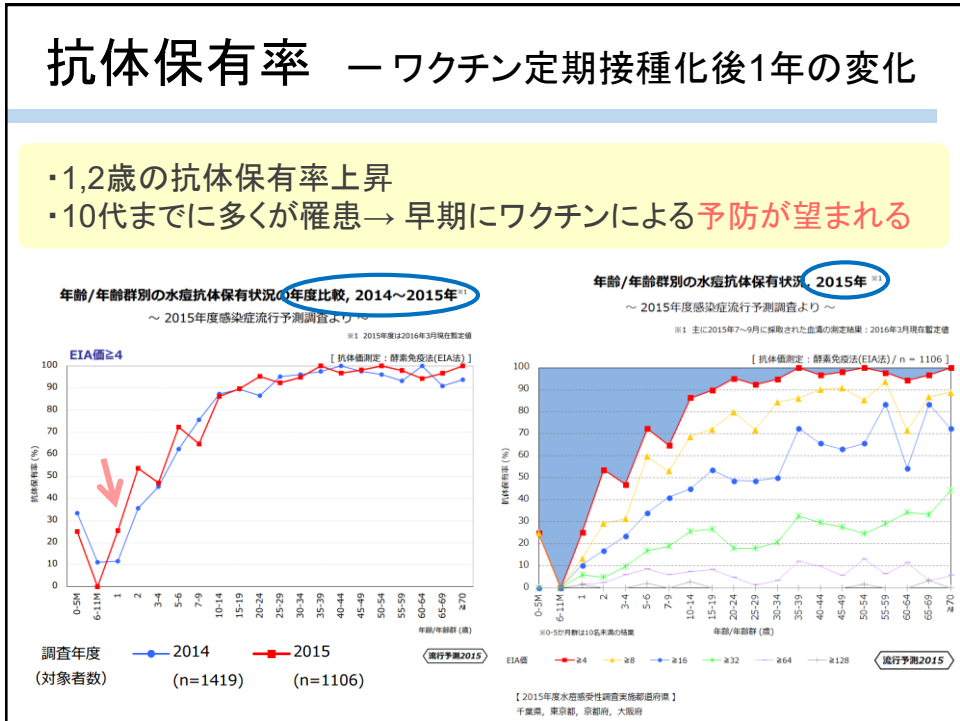
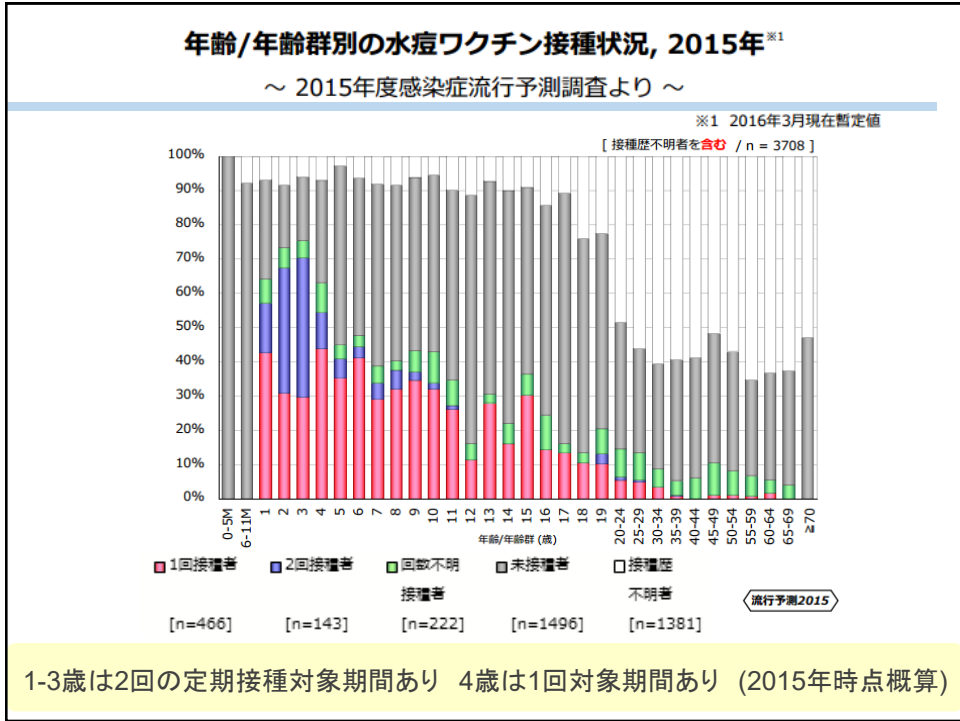
水痘入院例全数報告症例の合併症

2014年第38週～2016年第13週 (n=521)
感染症発生動向調査より

全報告数 (人)	521	妊婦水痘 (人)	9
合併症あり (人)	103 (20.1%)	免疫不全	17
死亡例 (人)	3	他疾患入院中	42
合併症のべ報告数 (件)	136		

症状名	報告数	症状名	報告数	症状名	報告数
膿痂疹	26	熱性けいれん	14	急性腎不全	2
蜂窩織炎	1	脳炎・髄膜炎・髄膜炎	20	敗血症	6
肺炎・気管支炎	22	小脳失調	2	DIC	8
肝炎	22	ADEM	2	多臓器不全	5
血小板減少	2	根神経炎	1	内臓播種性水痘	2
その他 (顔面神経麻痺, 多形滲出性紅斑, 肝障害(薬剤性の可能性))	3				





2014年第38週～
2016年第13週
(n=521)

感染症発生動向調査より

水痘入院例全数報告例の感染経路

推定された感染源の内訳 (不明以外 n=192)の内訳

推定感染源	n	推定感染源	n
家族内	92	友人	5
同胞・従兄弟 (水痘)	33	友人	3
同胞 (带状疱疹)	3	友人家族	2
子	22	保育所・幼稚園・学校	46
甥姪・孫	2	園内・クラス内での流行	46
母子感染	3	職場	14
親(全員带状疱疹)	15	職場での接触 (介護職・医療機関勤務・保育士・教職・家庭教師・空港)	12
祖父母(水痘・带状疱疹)	4	職場の同僚(水痘・带状疱疹)	2
家族内不明 (水痘・带状疱疹)	8	その他	
入所施設	2	その他 (子の習い事、プレスクール、外出先などでの接触、海外など)	10
入所施設	2		
院内感染	23		

感染対策と接触後予防 緊急接種

水痘患者 発生時

- 水痘・播種性带状疱疹: 空気感染対策が必要
+ 接触感染対策, 標準予防策
*発症の1~2日前から感染力あり
- 水痘患者: 入院の場合、陰圧個室, 手袋・ガウン
- 接触者: 感受性者でワクチン接種が可能な場合には、
ワクチン緊急接種(72時間以内)*により
発症を予防、軽症化できる可能性がある

接触後予防策

ワクチン接種が困難で重症化リスクがある場合

- _ 免疫不全者
- _ 妊婦
- _ 出生5日前～出生後2日までに水痘罹患母体と接触した新生児
- _ 母体が水痘の免疫がない早産児
- _ 28週未満・1,000g未満の早産児 など（米国小児科学会）

- 静注用免疫グロブリン投与
 - 96時間以内に投与開始
 - 米国CDCは10日目までは推奨（MMWR. 2013; 62: 574-576）
- 抗ウイルス薬（アシクロビル・バラシクロビル）
 - 報告は限られているが、有効性を示す報告あり
 - 接触から7日目から7日間
 - 現在、添付文書上の予防適応の記載はない

平時の対応

「医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版」

医療機関のみならず、
小児や不特定多数の人と接触する可能性がある職場では平時の対応の徹底が望まれる

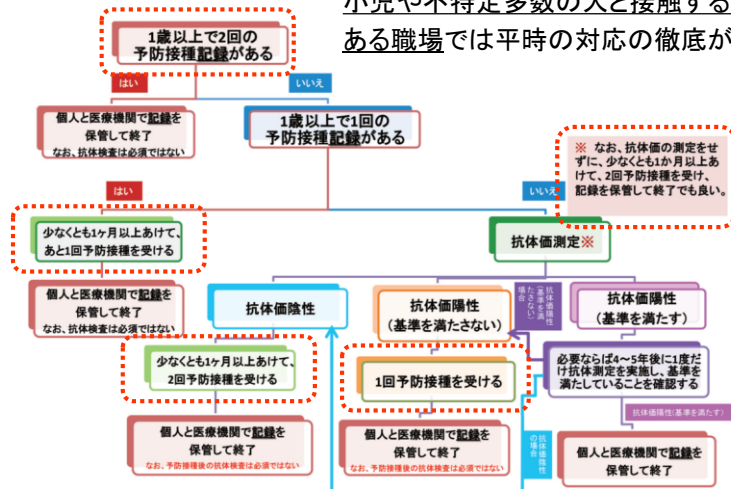


図2 麻疹・風疹・流行性耳下腺炎・水痘ワクチン接種のフローチャート

日本環境感染学会

平時の対応 「医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版」

表1 抗体価の考え方

疾患名	抗体価陰性	抗体価陽性 (基準を満たさない)	抗体価陽性 (基準を満たす)
麻疹	EIA法(IgG):陰性 あるいはPA法:<1:16 あるいは中和法:<1:4	EIA法(IgG):(±)~16.0 あるいはPA法:1:16,32,64,128 あるいは中和法:1:4	EIA法(IgG):16.0以上 あるいはPA法:1:256以上 あるいは中和法:1:8以上
風疹	HI法:<1:8 あるいはEIA法(IgG):陰性	HI法:1:8,16 あるいはEIA法(IgG):(±)~8.0	HI法:1:32以上 あるいはEIA法(IgG):8.0以上
水痘	EIA法(IgG):<2.0※ あるいはIAHA法:<1:2※ あるいは中和法:<1:2※	EIA法(IgG):2.0~4.0※ あるいはIAHA法:1:2※ あるいは中和法:1:2※	EIA法(IgG):4.0以上※ あるいはIAHA法:1:4以上※ あるいは中和法:1:4以上※ あるいは水痘抗原皮内テストで陽性(5mm以上)
流行性 耳下腺炎	EIA法(IgG):陰性	EIA法(IgG):(±)	EIA法(IgG):陽性

(4疾患とも補体結合反応(CF法)では測定しないこと)

(麻疹と流行性耳下腺炎は赤血球凝集抑制法(HI法)では測定しないこと)

(※ 水痘については、平成25年度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「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究(研究代表者:大石和徳)」庵原分担報告書より引用し、改定した。)

まとめ

- 2014年10月からの定期接種化後、感染症発生動向調査で対象年齢に相当する1-4歳と、0歳児の報告数が減少した。
- 感染症流行予測調査では定期接種化後の、対象年齢の水痘ワクチン接種率、抗体保有率の上昇が示唆された。
- 若年成人も、家族内感染や職場において感染のリスクがあり、また重症化の可能性もある。
- 定期接種対象年齢以上の小児、成人の感受性者においても平時からの予防が望まれる。