

2. 水痘ワクチン

浅野 喜造

藤田保健衛生大学医学部小児科

1974年に岡株水痘ワクチンの成績がLancet誌に公表され30年以上が経過した。米国では同ワクチンを定期接種化し10年以上が経過し、接種率は約90%に到達しており、水痘が過去の疾患になりつつある。しかるに水痘ワクチンの開発国である我が国では未だ任意接種のままで接種率は40%を超えたものの水痘の流行は以前のままである。水痘ワクチンの定期接種化は小児のみならず国民すべてに有益であり、公衆衛生学的にも医療経済学的にも意義の高いことは同ワクチンが世界中で用いられていることから明らかであろう。

はじめに

水痘は水痘帯状疱疹ウイルス、varicella-zoster virus (VZV)の初感染による疾患でVZVに対する抗ウイルス薬がない時代、急性白血病、悪性固形腫瘍や免疫抑制剤投与中の患児など免疫不全者にとって水痘は致命的な疾患であった。1974年、阪大微研の高橋理明らは世界に先駆け水痘生ワクチンを開発、ステロイド薬服用中の患児が多く入院する病棟で水痘が発生した際に水痘既往歴のない入院患児に同ワクチンを緊急接種し、水痘の院内流行を阻止したことを報告した¹⁾。すなわち免疫不全者の水痘をワクチンで予防可能であることを示す成績であった。その後、多くの有効性と安全性を示す成績が報告され水痘ワクチンはWHOが認める世界で唯一のワクチンになり、2006年には80カ国で小児を中心とした約1600万人が恩恵をこうむるまでになった。さらに同ワクチンは帯状疱疹の予防にも用いられるようになっていく。本稿では水痘ワクチンの現状と我が国における定期接種化の必要性などを含め将来の展望を概説する。

水痘ワクチンの性状

水痘ワクチンに含まれる、VZV岡株は、水痘患児（児の姓を岡という）の水疱液からヒト胎児肺細胞により分離し、ヒト胎児肺細胞で34℃11代、モルモット胎児細胞で37℃12代継代後、ヒト二倍体細胞のWI-38で3代、MRC-5で2代継代したものである。弱毒ワクチン株は温度感受性（高温で増殖しにくい）と宿主域（モルモット細胞で増殖しやすい）の点で野生株と異なる生物学的特徴を持つ。

岡ワクチン株と原株を比較すると、20アミノ酸置換を伴う42塩基の置換があり、このうち8アミノ酸置換を伴う15塩基置換がgene 62領域に存在し、同部位はウイルス弱毒化に重要な領域であることが示唆されている²⁾。また岡ワクチン株のgene 62領域の解析から、現行の水痘ワクチンは少なくとも8種類の異なるクローンの混合体であることも判明した³⁾。同部位の塩基置換を利用した分子学的手法によりワクチン株を原株や野生株と区別することも可能である。感染ルートの違いもあるが、弱毒ワクチン株を人体に投与しても水痘の臨床症状、所見が認められないか、少ないことは弱毒化の直接的な証拠と考えられる。

現在、岡株は世界で唯一、ワクチン産生用として評価されており、わが国のみならず欧米でも広く用いられている。弱毒ウイルス岡株感染ヒト二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する。わが国では（財）阪大微生物病研究会が製造、田辺三菱製薬から発売されている。接種0.5ml当たり弱毒ウイルス1,000PFU以上（1,000個以上の感染性ウイルス粒子が含まれている）含有するよう定められている。

連絡先

〒470-1192

愛知県豊明市沓掛町田楽が窪1-98

藤田保健衛生大学医学部小児科

TEL : 0562-93-9251

FAX : 0562-95-2216

E-mail : yasano@fujita-hu.ac.jp

表1 1996年に水痘ワクチンの定期接種を導入した米国における水痘に関連する現象の変化

- ◆水痘の流行が減少し、水痘の疫学が変化した⁵⁾
- ◆水痘に関連する死亡が減少した⁶⁾
- ◆水痘の外來受診者数が減少した⁷⁾
- ◆水痘による入院の減少と、入院に要する費用が減少した⁸⁾
- ◆水痘の関係する合併症が減少した⁹⁾
- ◆自然水痘の著明な減少により水痘ワクチン接種を受けた者の水痘再罹患が相対的に増加し、同ワクチンの2回接種が導入された¹⁰⁾

表2 水痘ワクチン定期接種化へ向けての日本小児科学会からの要望

<p>日本小児科学会からの要望 (平成17年7月24日)</p> <p>水痘ワクチンの定期接種化は小児のみにとどまらず、国民全てに有益であり、公衆衛生的、医療経済的にも意義が高く、定期接種化を強く要望する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 水痘流行の減少・排除 2. 関連死亡・合併症の防止・減少 3. 医療費の減少などによる良好な対費用効果 4. 水痘罹患後の帯状疱疹発症防止も期待できる <p style="text-align: right;">日本小児科学会HPより</p>

1994年頃からワクチン接種後の重篤なアレルギー反応もしくはアナフィラキシーが報告され、種々のワクチンに含まれるゼラチンが原因であることが判明した。この結果、各種ワクチンからのゼラチン除去が加速され、水痘ワクチンも1999年5月にゼラチンフリーが認可、ゼラチン及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。1994-1999年のゼラチン含有ワクチンでは、重篤なアナフィラキシーが28人、非特異的副反応が139人みられたが、1999-2000年のゼラチンフリーワクチンでは、重篤なものではなく、非特異的な副反応が5人報告されたに過ぎない。ワクチン接種後、IAHAとgpELISAによる平均抗体価及び抗体陽転率はゼラチン含有ワクチンとゼラチンフリーワクチンとの間で有意差を認めなかった。またゼラチンフリーワクチンはゼラチン含有ワクチンに比較し、接種2日以内の局所反応と皮疹出現頻度が有意に低く、有効性のみならず安全性においてもさらに十分であることが判明している⁴⁾。

我が国における水痘ワクチン

本ワクチンは1987年認可され、接種が開始された。任意接種である。開発当初はハイリスク患者の発病防止を目的としていたが、1990年後半の添付文書からは、接種者が殆ど健康小児であることから接種対象者の記載がハイリスク者に加え、生後12ヵ月以上の水痘既往歴のない者を含めた内容に変更されている。現在では抗ウイルス薬もあることからハイリスク者には接種しなくなっている。その他、病棟、寮などの閉鎖集団内における流行阻止を目的として緊

急接種も認められている。2008年の接種率は41.6%にまで上昇しているが水痘の流行状況は変わっていないと見てよい。

米国における水痘ワクチン

1996年、米国はほとんどの州において生後12ヵ月以上の全ての小児に対して水痘ワクチン接種を導入、即ち定期接種化し、現在では水痘が過去の疾患になりつつある。水痘の流行がなくなり医学医療面と医療経済学的にも大きな変化を生じた(表1)⁵⁻¹⁰⁾。2005年9月には麻疹・ムンプス・風疹・水痘(Measles-Mumps-Rubella-Varicella: MMRV)ワクチンが認可され、免疫維持と再罹患防止のため2回接種が推奨されている(1回目12-15ヶ月、2回目4-6歳)。

水痘ワクチン定期接種化の必要性

我が国では現時点でも未だに水痘ワクチンの定期接種化はなされていない。定期接種化に関しては厚生労働省で複数回開催された予防接種に関する検討会(神谷齊座長)でも反対意見はなく、医学雑誌、感染症専門誌、小児科関係誌、新聞、一般雑誌などで多くの機会に早期導入の見解が述べられた。しかし未だに国は最終判断をしていない。表2に日本小児科学会から国への要望書を、表3に日本小児保健協会からのそれを示す。簡潔にまとめられており、これ以上の議論は必要ないものと思われる。また表1に示す米国の水痘ワクチン定期接種化の実績でも十分に証明されたと見てよい。国の最終決断が切に望まれる。

表3 水痘ワクチン定期接種化へ向けての日本小児保健協会からの要望

<p>日本小児保健協会からの要望 (平成17年8月13日)</p> <p>下記の理由により、できるだけ早期に予防接種法に基づく予防接種へ強く要望。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重症水痘が予防可能になること 2. 水痘発症の予防により医療費の軽減が図られること 3. 子育て支援として大きな意義があること 4. 次世代の子どもを守るために重要であること <p>妊娠20週以前に罹患：先天性水痘症候群（約2%） 出産前後に感染：新生児が重篤な水痘を発症しやすい</p> <p style="text-align: right;">日本小児保健協会HPより</p>

表4 水痘ワクチン接種後の水痘罹患率

報告者	ワクチン接種回数	ワクチン接種者数	ワクチン株	年間発生率 (%)										累積発生率 (%)
				1年目	2年目	3年目	4年目	5年目	6年目	7年目	8年目	9年目	10年	
Takayama et al. 1997年	1回	593	Oka/Biken	11.5	12.8	11.2	8.5	3.8	1.7	0.9	2.9	ND	ND	34.2
Ozaki et al. 2000年	1回	973	Oka/Biken	16	25.2	21	13.4	6.7	4.2	10.1				21.3
Vessey et al. 2001年	1回	1164	Oka/Merck	0.2	1.1	0.8	2.3	1.2	0.3	0.6	ND	ND	ND	6.5
Kuter B et al. 2004年	1回	1114	Oka/Merck	0.2	1.1	0.7	2.3	1.3	0.3	0.6	0.5	0.4	0.2	7.3
	2回	1102	Oka/Merck	0	0.3	0.3	0.4	0.8	0.4	0	0	0	0	2.2

表5 初発例のワクチン接種歴と皮疹数による家族内ワクチン未接種感染者の2次感染率

	初発例			
	ワクチン接種歴なし		ワクチン接種歴あり	
	50個以上	50個未満	50個以上	50個未満
初発例 (数)	654	434	15	39
接触者 (数)	907	592	23	47
2次感染者 (数)	669	402	15	11
2次感染率 (%)	73.8	67.9	65.2	23.4
RR (95% CI)	1	0.92 (0.86-0.99)	0.88 (0.65-1.20)	0.32 (0.19-0.53)

(文献15より引用、改変)

水痘 vaccine failure

水痘ワクチン接種後罹患は、breakthrough varicella (BV) と呼ばれている。わが国では、Takayamaら¹¹⁾、Ozakiら¹²⁾が多数の接種対象に基づき同様の病態を経験している(表4)。ともに接種3, 4年以内に好発し、最終的には前者で約1/3, 後者でも約1/5の累積発生率となって

いる。これに対し、米国メルク社の調査による年間発生率は1-2%程度で、最終的累積発生率も6.5%と低率である¹³⁾(表4)。この原因として、ワクチン含有ウイルス量や流行状況の相違などが推測されるが詳細は不明である。同様に約10年間における水痘ワクチン1回接種法と2回接種法の比較検討成績も報告されている¹⁴⁾(表4)。これによると、累積発生率は1回接種法7.3%に対し、2回接種法では

表6 小児期の水痘ワクチン接種が将来の帯状疱疹発症防止を示唆する報告

白血病人	
水痘自然感染後帯状疱疹	24/1000PYs
ワクチン接種後帯状疱疹	8/1000PYs
	(N Engl J Med 1991)
HIV 母児感染児	
水痘自然感染後帯状疱疹	17.4/1000PYs
ワクチン接種後帯状疱疹	4.5/1000PYs
	(Pediatrics 2008)

2.2%であり、前者の約1/3の頻度であった。ワクチン接種後罹患例の特徴として発疹数が少ない、痒みが少ない、水疱を形成しない、発熱を伴わない、経過が短いなどが挙げられ、軽症水痘といえることができる。このことは重症水痘が本ワクチンにより完璧に防御されることを示している。

BVの伝染力に関し Sewardらはワクチン接種歴と皮疹数により初発例を4群に分け、家族内2次感染例におけるBV患児からの感染率を調査している(表5)。全体としてワクチン接種者は未接種者の1/2の伝播性であったが、皮疹数が50個以上であれば未接種者と同等の伝播性であるのに対し、50個未満であればその1/3に過ぎないことが判明した¹⁵⁾。

Haddadらは小学校2校で水痘流行を経験し、ワクチンの効果、BVの重症度、危険因子を調査した¹⁶⁾。これによると、ワクチン効果は87%で、1人を除きワクチン接種者は軽症であること、BVの危険因子として湿疹、ワクチン接種後5以上経過、18ヵ月未満ワクチン接種歴などを挙げている。特にワクチン接種後5年以上経過例に限定すると、生後18ヵ月未満の被接種者は18ヵ月以上の対象者と比較し、BV罹患率は9.3倍であると報告した。

最近、Chavesらは米国における水痘ワクチン導入後10年間のサーベイランスを行い、BVの発生率調査をしている¹⁰⁾。期間中、BVは11,356人中1,080人(9.5%)に発症し、ワクチン接種後5年以上経過した8-12歳の小児は皮疹数50個以上の臨床像を示すと報告した。年間発生率は時間の経過とともに増加し、接種1年以内には1,000人年当たり1.6人、5年後には1,000人年当たり9.0人、9年後には1,000人年当たり58.2人で、1回接種法では流行阻止が困難であることを示している。BVの防止には現行ワクチンの力価低下防止とともに定期接種化の導入、接種率を95%以上に保ち、複数回接種することにより自然流行をなくすることが必要であろう。すなわち麻疹のelimination策と同様である。

小児への水痘ワクチン接種は 将来の帯状疱疹を減少させる

水痘ワクチンウイルスは弱毒化されているため体内での

増殖能は野生株に比べると低いことが示されており¹⁷⁾、実際に我が国では、小児に接種しても皮疹を生ずることはない。従って、ウイルスの潜伏機構から考えてもワクチン接種後、ワクチンウイルスが知覚神経節に潜伏する可能性は野生株よりは低いと考えるのが理論的である。この考えは表6に示されるように白血病人やHIV母児感染児で実際に報告されている^{18), 19)}。

水痘ワクチンによる帯状疱疹の予防

帯状疱疹は潜伏しているVZVの再活性化臨床象でVZVに対する細胞性免疫が低下した時に発症する。わが国では50歳以降、米国では60歳以降に増加する。従ってその予防にはVZVに対する細胞性免疫を人為的に賦活することが考えられ水痘ワクチンが登場した。Takahashiらは高齢者に対する水痘ワクチン接種はVZV細胞性免疫増強に効果的であると報告している²⁰⁾。

2005年、米国カリフォルニア大学のOxmanらは、VZVワクチン接種により高齢者における減弱した特異的細胞性免疫を賦活化し、帯状疱疹や帯状疱疹後神経痛(post herpetic neuralgia, PHN)の予防が可能か多施設二重盲検プラセボ対照試験成績(Shingles Prevention Study; SPS)を実施した²¹⁾。対象は水痘既往歴を持つ、もしくは米国に30年以上在住する60歳以上の高齢者38,546人(中央値69歳)で、弱毒生Oka/Merck VZVワクチン(帯状疱疹ワクチンと命名; 19,270人)、あるいはプラセボ(19,276人)を投与し、平均3.1年間、フォローアップを実施した。最終的に帯状疱疹患者957人(ワクチン群315人、プラセボ群642人)が効果判定に使用された。

試験結果は極めて印象的であった。即ち、帯状疱疹ワクチンは疾患の重症度を61.1%減少($p<0.001$)、また90日以上持続するPHNはワクチン群で66.5%減少した(ワクチン群27人; 0.46人/1,000人年、プラセボ群80人; 1.38人/1,000人年, $p<0.001$)。いずれも性別や年齢による有意差を示さなかった。更に帯状疱疹の発生率はワクチン群で51.3%減少した(ワクチン群; 5.4人/1,000人年、プラセボ群; 11.1人/1,000人年, $p<0.001$)。性差はない

ものの、60歳代は70歳以上よりも発症抑制効果が顕著であった(63.9% vs 37.6%, $p < 0.001$)。带状疱疹の疼痛持続期間はワクチン群で有意に短く(ワクチン群 21日, プラセボ群 24日, $p = 0.03$)、疼痛の重症度も低い傾向にあった($p = 0.008$)。

調査期間中、ワクチン接種42日以内を含め、死亡数及びワクチン関連性の重篤な副反応は両群間に有意差を認めなかった。ワクチン接種42日以内の接種部位の水痘様発疹は、ワクチン群の0.1%、プラセボ群の0.04%、全身性水痘様発疹はワクチン群の0.1%、プラセボ群の0.1%、带状疱疹様発疹はワクチン群の0.1%、プラセボ群の0.2%にみられた。

一部の対象者(ワクチン群 3,345人, プラセボ群 3,271人)については、より詳細な副反応調査が実施された。ワクチン接種から研究終了までの入院患者数や带状疱疹に関連した入院数は両群で有意差を認めなかった。接種42日以内の重篤な副反応や頭痛を含めたワクチン関連性の全身性副反応は、ワクチン群で若干多発する傾向がみられた。接種部位の局所反応は、ワクチン群に顕著(48.3% vs 16.6%)で、紅斑、疼痛/圧痛、腫脹、掻痒感などが多く認められた。

2006年5月25日、FDAは60歳以上の高齢者に対して带状疱疹ワクチン(Zostavax; Merck)を認可した²²⁾。ウイルス株は水痘ワクチン同様、Oka/Merck株であるが、0.65ml/ドース当たりの力価は、水痘ワクチン(Varivax; 3.13 log₁₀ PFU)の約14倍で、MMRVワクチン(ProQuad; 3.99 log₁₀ PFU)とほぼ同等のウイルス量(4.29 log₁₀ PFU)を含有する。現在のところ、米国予防接種諮問委員会(ACIP)は、带状疱疹既往に関係なく、また禁忌でなければ慢性腎不全、糖尿病、慢性関節リウマチ、慢性肺疾患などの慢性疾患患者にも接種を推奨している。60歳未満や水痘ワクチン接種者には勧めておらず、带状疱疹やPHNの治療に対する適応はない。原則としてゼラチンやネオマイシン等のワクチン含有成分に対してアナフィラキシー反応を有する者、先天性・後天性免疫不全者、妊婦もしくは接種4週間以内に妊娠を計画する者などは禁忌である。中等症もしくは重症の急性疾患患者は接種を延期するが、発熱の有無に関係なく、軽症の急性疾患患者は接種可能である。抗ヘルペス薬は少なくともワクチン接種前24時間中止とし、ワクチン投与後は14日間の使用を控える。血液製剤の投与は注意事項に含まれていない。製品は-15℃以下に冷凍保存し、日光を避け、溶解後30分以内に1回だけ皮下接種し、追加接種は認められていない。

LevinらはSPS中の1,395人を対象として、ワクチン接種6週、1年、2年、3年後のVZV特異免疫を評価している²³⁾。細胞性免疫はRCFとγインターフェロンELISPOT液性免疫はgpELISAにより測定した。細胞性免疫はワクチン接種6週後、著明に上昇し、1年後には低下したが、以

後3年間は持続効果がみられた。70歳以上の高齢者は60歳代に比較し、ワクチン接種6週後の免疫応答が弱い傾向にあった(PCF; $p < 0.001$, ELISPOT; $p < 0.001$)。一方、特異抗体もワクチン接種6週後、著明に上昇し、細胞性免疫と同様の推移を示したが、年齢による明確な差は認めなかった。

おわりに

岡株水痘ワクチンは世界各国で用いられ有効性、安全性が認められている。水痘の制御には同ワクチンの定期接種化が必須であることは米国で実証済みである。また小児期の水痘ワクチンが将来的に带状疱疹の発生頻度を低下させる調査成績が示され、さらに米国では同ワクチン接種による免疫賦活により高齢者の带状疱疹の予防にも用いられるようになった。水痘ワクチンはVZVの初感染ならびに再活性化を予防するという日本で開発されたユニークなワクチンで早期の定期接種化が望まれる。

文献

- 1) Takahashi M, Otsuka T, Okuno T, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* ii: 1288-1290, 1974.
- 2) Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, Nagaike K, Takahashi M, Yamanishi K. Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *J Virol* 76: 11447-11459, 2002
- 3) Gomi Y, Imagawa T, Takahashi M, Yamanishi K. Oka varicella vaccine is distinguishable from its parental virus in DNA sequence of open reading frame 62 and its transactivation activity. *J Med Virol* 61: 497-503, 2000
- 4) Ozaki T, Nishimura N, Muto T, Sugata K, Kawabe S, Goto K, Koyama K, Fujita H, Takahashi Y, Akiyama M. Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan. *Vaccine* 23: 1205-1208, 2005
- 5) Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, Maupin TJ, Goldman GS, Tabony LJ, Brodovicz KG, Jumaan AO, Wharton M. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 287: 606-611, 2002
- 6) Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 352:450-458, 2005
- 7) Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 294:797-802, 2005
- 8) Davis MM, Patel MS, Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics* 114:786-792, 2004
- 9) Patel RA, Binns HJ, Shulman ST. Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive

- group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr* 144:68-74, 2004
- 10) Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, Seward JF. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 356:1121-1129, 2007
 - 11) Takayama N, Minamitani M, Takayama M. High incidence of breakthrough varicella in healthy Japanese children immunized with live attenuated varicella vaccine (Oka strain). *Acta Paediatr Jap* 39: 663-668, 1997
 - 12) Ozaki T, Nishimura N, Kajita Y. Experience with live attenuated varicella vaccine (Oka strain) in healthy Japanese subjects; 10-year survey at pediatric clinic. *Vaccine* 18: 2375-2380, 2000
 - 13) Vessey SJR, Chan CY, Kuter BJ, Kaplan KM, Waters M, Kutzler DP, Carfagno PA, Sadoff JC, Heyse JF, Mattebews H, Li S, Chan IS. Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection, and vaccine efficacy. *J Pediatr* 139: 297-304, 2001
 - 14) Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, Reisinger K, Kim LL, Lupinacci L, Hartzel J, Chan I, The study group for Varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 23: 132-137, 2004
 - 15) Seward JF, Zhang JX, Maupin T, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases-a household contact study. *JAMA* 292: 704-708, 2004
 - 16) Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, Green CE, Jumaan AO, De AK, Rolfs RT. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002-2003. *Pediatrics* 115: 1488-1493, 2005
 - 17) Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, Hirose S, Ozaki T, Kuno K, Nagai T, Yazaki T, Yamanishi K, Takahashi M. Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients. *J Infect Dis* 152:863-868, 1985.
 - 18) Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. 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* 325:1545-1550, 1991
 - 19) Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP, Rutstein RM. Primary varicella and herpes zoster among HIV-infected children from 1989 to 2006. *Pediatrics* 121:e150-e156, 2008
 - 20) Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, Asada H, Kamiya H, Torigoe S, Asano Y, Ozaki T, Terada K, Muraki R, Higa K, Iwasaki H, Akiyama M, Takamizawa A, Shiraki K, Yanagi K, Yamanishi K. Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine* 21:3845-3853, 2003
 - 21) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352: 2271-2284, 2005
 - 22) Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR* 57: 1-30, 2008
 - 23) Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH, Johnson GR, Stanley H, Hayward AR, Caulfield MJ, Irwin MR, Smith JG, Clair J, Chan IS, Williams H, Harbecke R, Marchese R, Straus SE, Gershon A, Weinberg A; Veterans Affairs Cooperative Studies Program Shingles Prevention Study Investigators. Varicella-zoster virus - specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 197: 825-835, 2008

A live attenuated varicella vaccine

Yoshizo ASANO

Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine

E-mail : yasano@fujita-hu.ac.jp

The vaccine virus was isolated from a vesicle of a 3-year-old otherwise healthy boy called Oka (his family name) who had typical varicella. This virus was passaged through human embryonic lung cells, guinea pig embryonic cells at a low temperature, and human diploid cells (WI-38). It was then adapted to MRC-5 human diploid cells for vaccine preparation. The vaccine contains cell-free virus with a minimum of 1000 plaque forming units per dose and suitable stabilizers. In 1974 the vaccine was administered to hospitalized children immediately after the occurrence of an index varicella case because preventive methods, such as administration of VZV immune globulin, were unavailable at the time. The vaccine prevented the spread of varicella throughout the children's ward of the hospital. Subsequently, the vaccine was shown to be immunogenic, well tolerated, and efficacious even in high-risk children. The vaccine has been studied extensively with largely favorable results.

The vaccine was initially licensed in Japan in 1987 for high-risk children but was extended just after licensure to include normal children based on the needs of parents and physicians. Because varicella vaccination is not compulsory in Japan, only approximately 40% of Japanese children received the vaccine in 2008. This low level of coverage was not sufficient to alter the circulation of wild-type VZV, and the epidemiology of natural varicella has not changed since the vaccine was introduced. The most dramatic changes were reported in the USA after the introduction of a universal immunization strategy in 1996, causing vaccine coverage to increase to 89% in 2006. As a result, there have been substantial declines among both children and adults in the incidence of varicella, hospitalizations and ambulatory visits for varicella, mortality due to varicella, varicella-related complications, and overall expenditures for varicella-related illnesses. The vaccine is now commercially available worldwide and was administered to approximately 16 million individuals in approximately 80 countries in 2006. The universal immunization strategy should be introduced in Japan as soon as possible.

