

| | |
|---------|---|
| 氏名 | 服部文彦 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 甲第1146号 |
| 学位授与の日付 | 平成30年3月11日 |
| 学位論文題名 | Evaluating the effectiveness of the universal immunization program against varicella in Japanese children 「本邦小児における水痘ワクチン定期接種の発症防御効果」 Vaccine 35(37):4936-4941,2017.9 |
| 指導教授 | 吉川哲史 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 吉田俊治 副査 教授 八谷寛 教授 村田貴之 |

論文内容の要旨

【目的】

2014年10月から水痘ワクチンが定期接種化された。水痘ワクチン1回接種では30%程度の接種後罹患例(breakthrough varicella, BV)が認められるため、定期接種では2回接種が推奨されている。しかし、2回接種者でもまれに接種後罹患がみられ、接種者・保護者からのワクチン有効性に関する懸念が聞かれる。従って、水痘ワクチンによる発症防御効果の科学的エビデンス構築は、社会へ正確な情報を提供し接種を促進するうえで極めて重要である。本研究では、症例対照研究により水痘ワクチンの発症防御効果を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

対象は2015年9月～2016年9月の間に、愛知県内の関連施設(Nagoya-VZV study group)を受診した水痘疑い患児。水痘の診断は、水疱拭い液からdirect LAMP法により水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)DNAを証明することで確定した。Direct LAMP法でVZV DNAが検出されなかった場合は、DNA抽出後に再度LAMP法もしくはreal-time PCR法を施行した。水痘と診断された場合、年齢、性別をマッチさせた対照症例を登録し比較検討した。

【結果】

臨床的に水痘が疑われた225症例のうち183例でLAMP法またはreal-time PCR法によりVZV感染が証明された。1例でワクチン株が検出されたため182例について検討した。発熱の有無、有熱期間、初診時発疹数について水痘ワクチン未接種群(n=78)、1回接種群(n=86)、2回接種群(n=15)で比較検討した。発熱を認めたのはそれぞれ、27例(34.6%)、22例(25.6%)、2例(13.3%) (P=0.175)であり、有熱期間は 1.9 ± 1.4 日、 1.3 ± 0.5 日、2日であった。初診時発疹数は14(1-120)個、10(1-123)個、8(1-40)個(P=0.093)であった。1歳以上の水痘

患者における水痘ワクチン接種歴は、未接種67例(39.9%)、1回接種86例(51.2%)、2回接種15例(8.9%)であった。一方、305例の対照群における水痘ワクチン接種歴は、未接種41例(13.6%)、1回接種176例(58.5%)、2回接種84例(27.9%)と1回もしくは2回接種後の対象者が多かった(P<0.001)。条件つきロジスティック解析によるオッズ比(OR)をもとに算出した水痘ワクチンのvaccine effectiveness(VE)は、未接種に対し1回接種のVEが76.9%(95%CI 58.1-87.3)、2回接種のVEが94.7%(95% CI:86.0-98.0)であった。

【考察】

本研究における水痘ワクチン2回接種のVEは94.7%であり、約30年前から定期接種が開始されている米国で実施された研究と同様、高い発症防御効果が証明された。しかしながら、1回接種のVEは米国と比較して低く、一回のみ接種者を中心に欧米と比較してBVの頻度は高い。よって、本邦において水痘を完全に制御するためには、一回接種のみでは不十分で、現行の短い接種間隔でのワクチン2回接種を徹底することが重要である。

【結語】

ウイルス学的に証明された水痘患者と対照群を比較した結果、水痘ワクチン接種の発症防御効果が明らかとなった。本邦では、水痘の発症予防のために1回接種だけでは不十分であり、2回接種が重要であることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

Oka株水痘ワクチンは、接種後罹患が30%程度の接種者に認められることから、その有効性を疑問視する声もある。そこで、本研究ではそのような懸念を払拭するため、症例対照研究により同ワクチンのvaccine effectiveness(VE)を解析している。統計学的解析に十分な225症例をリクルートし、そのうち183例で水痘帯状疱疹ウイルス感染が証明された。1歳以上の水痘患者における水痘ワクチン接種歴は、未接種67例(39.9%)、1回接種86例(51.2%)、2回接種15例(8.9%)。一方、305例の対照群では、未接種41例(13.6%)、1回接種176例(58.5%)、2回接種84例(27.9%)と1回もしくは2回接種後の対象者が多かった(P<0.001)。本結果から算出した水痘ワクチンのVEは、未接種に対し1回接種のVEが76.9%(95%CI 58.1-87.3)、2回接種のVEが94.7%(95% CI:86.0-98.0)だった。この成績は、本邦においても1回接種では不十分だが、2回接種すれば十分な感染防御能が得られることを示しており、今後の我が国の予防接種施策に多大な貢献をする知見と考えられる。既にVaccine誌にも掲載されており、審査委員会での質疑応答にも問題がなかったことから、本研究論文は博士論文として十分に値すると評価した。