

## 私の歩んだ研究の道とそこからの教訓③—水痘ワクチン—

## 水痘生ワクチン（岡株）の開発と臨床応用\*

高橋 理 明\*\*

## はじめに

筆者は1954年大阪大学医学部を卒業し、1955年微生物病研究所に入り、感染病理学部(主任 釜洞醇太郎教授)でポックスウイルスの勉学研究を4年間行った。1959年、麻疹ウイルス部門に助手として採用され(主任 奥野良臣教授)、麻疹、ポリオ、ウイルスの弱毒化、ワクチンの開発研究を行った。1963年から2年間米国へ留学し、帰国後はアデノウイルス、単純ヘルペスウイルスによる培養細胞の生化学的研究や培養細胞のトランスフォーメーションを行ったが、並行して1971年頃より水痘ワクチンの開発研究を開始した。結局、その後は水痘ワクチン開発がライフワークのようになり、幸いに水痘ワクチンは実用化され、1991年定年退職後も財団法人阪大微生物病研究会理事として水痘ワクチンの生産改良や、同ウイルス遺伝子の解明にあたってきた。

筆者はもともと癌とヒトウイルスによる発癌との関連性に興味をもっており、アデノウイルスや単純ヘルペスウイルスの研究を行ってきたが、アデノ、単純ヘルペスウイルスはヒト細胞に対して腫瘍原性はないという結果を得、それが水痘ワクチン開発への大きな自信のようなものになった。したがって、本稿は水痘ワクチンの開発を主題としているが、それに至るまでの経過をどうしても理解していただきたいと思い、あえて大学院時代の研究から記載する。

## I. 大学院時代—微生物病研究所感染病理学部門におけるポックスウイルス研究

筆者は微生物病研究所(以下、微研)感染病理学部門で勉強を始めた。大学院生活が始まってみると感染病理学部という名ではあったが、実際にはウイルス学の研究、それも今から考えるとまさにウイルス学の揺籃期における勉学であった。まだ培養細胞のなかった当時、単細胞としてマウスのエールリッヒ腹水癌細胞が重用されており、まずその系を用いてエクトロメリアウイルス(マウスポックスウイルス)の増殖を調べることを手伝った。定量法はマウスの死亡率で測定するという、現在では考えられない大まかでドラスティックな方法であった。その封入体とウイルス抗原性との関係を知るために当時米国のCoons博士によって開発されたばかりの蛍光抗体法で調べるのが筆者に与えられたテーマであった。

ポックスウイルスには家兎粘液腫(myxoma)、線維腫があり、特に粘液腫は極めて致死性である。このウイルスを皮下に注射すると腫瘍ができるが、全身感染を起こして死亡する。当時、筆者はウイルスと腫瘍との関係を研究したいという気持ちをもっていたので、このウイルスについて研究を進めた。実際は家兎粘膜液腫は悪性腫瘍ではないことが後になってわかったが、このmyxoma-FL細胞(ヒト羊膜継代細胞)では封入体が形成されながら持続感染系となる。その封入体の抗原性を調べるのに当時開発されていた蛍光抗体法を応用した。ところが抗myxoma抗体を作るのに生

\* Development and clinical application of a live varicella vaccine (Oka strain)

\*\* 大阪大学名誉教授/(財) 阪大微生物病研究会理事 Michiaki Takahashi  
(〒565-0871 吹田市山田丘3-1)

きたウイルスでは家兎は死ぬし、不活化ウイルスでは強い免疫ができない。そこでウイルス液を紫外線で不活化し、その照射時間を10分、8分……と漸次短くして1週間ごとに注射すると $10^6$ の致死量を注射しても何の病変も起こさないほどの強い免疫ができた。その抗血清を用いると封入体の箇所鮮明な蛍光がみられた。

ところで、ポックスウイルスにはワクチニア、エクトメリアなどのグループと myxoma, fibroma のグループ、fowlpox のグループと大きく分けて3つのグループがあるが、どの文献を調べても共通抗原性はないと記されていた。筆者はどうか納得がいらず、幸い自分で作った抗 myxoma の強力な抗体があるので、それを用いてエクトメリア感染エールリッヒ細胞、ワクチニア感染細胞を染めてみた。いずれもB型封入体に一致して鮮明な蛍光がみられた。念のために補体結合反応で調べても明らかに交差陽性の成績が得られた。その結果を当時発刊されて間のない *Biken Journal* で発表した<sup>1)</sup>。早速ポックスウイルスの大家であるオーストラリアの Fenner 博士から非常に興味があるので、その血清を送ってほしいとの手紙が届いた。そのころ、筆者はすでに大学院を修了し麻疹部門に助手として採用されていたので、共通抗原については詳しい研究を続けることはできなかったが、Fenner 博士はわれわれの成績を確認し、共通抗原はウイルス粒子の核蛋白にあると発表した。そしてウイルスの分類に関する成書 (Andrewes CH: Classification of viruses, 1961) に、ポックスウイルス群に共通抗原の存在することがわれわれによって見出されたと記載された。それは大学院時代の仕事として筆者にとって大変嬉しかったことであった。同時にまた通説であっても必ずしも正確でないこともあり、ときには自分で慎重に調べる必要があるということも痛感した。

## II. 微研麻疹研究部時代—麻疹ワクチン、ポリオワクチン、そしてアデノウイルス、単純ヘルペスウイルスの発癌性の研究

1959年大学院を修了し、同じ微研の麻疹研究部に助手として採用された。奥野教授はその師、故

谷口腆二所長の後を継いで麻疹ワクチンの開発、特に発育鶏卵継代によるウイルスの弱毒化に全力を注いでおられたので、そのお手伝いをする事となった。

奥野教授は麻疹以外にもインフルエンザ、ポリオの生ワクチンの開発に意欲を注いでおられ、筆者は鶏胚細胞を用いたポリオウイルスの弱毒化の研究も行うことになった。結果的には当時すでにセービンの生ワクチンが開発され、世界的に実用化されようとしていた時期であったので、筆者のポリオ研究は実を結ぶことはなかった。しかし安定で、しかも弱毒マーカーのはっきりしたポリオウイルスの弱毒化の研究で貴重な経験を得ることができた。ポリオウイルスはニワトリ胎児細胞ではほとんど増えないが、感受性のあるサル腎細胞と交互継代すると、数代の継代で温度感受性などのマーカー、およびサルの脳内接種で著明な弱毒化が起こることを知った<sup>2,3)</sup>。いわゆる感受性の低い異種動物細胞を継代することにより容易に本来の宿主に対する病原性が低下するということである。このことはジェンナー以来いわれていたことであるが、弱毒化のマーカーのはっきりしているポリオウイルスであるからこのような明白な結果が得られたと筆者は驚きに似た強い感銘を受けた。これは後に筆者が水痘ワクチンを開発する際に大いに参考になった。

1963年10月からロックフェラー財団のフェローとして米国に留学することになった。ちょうどその前年アデノウイルス12型を哺乳ハムスターに注射すると腫瘍が発生するということが米国で報告され<sup>4)</sup>、癌とウイルス関係者にセンセーションをまき起こしていた。筆者は先に述べたように、ウイルスによる発癌、特にヒトウイルスと発癌の関係に興味をもっていたので、報告者のヒューストンの Baylor 医科大学の Trentin 博士の下に留学した。同じ Baylor 医科大学に当時ウイルス研究者として有名な Melnick 博士がウイルス学、疫学部門を主宰しておられた。そこに国立予防研究所(現国立感染症研究所)から留学しておられた北原典寛博士がSV40ウイルスの研究を Rapp 博士らとともに行っておられ、北原博士を通じて Rapp 博士と知り合う機会を得た。同

博士はその後、新設されたペンシルバニア州立大学医学部の微生物学部門の主任教授として赴任され、1990年に引退されるまで親交を結ぶこととなり、1969年よりわれわれの研究室から荻野武雄（現 広島市衛生研究所長）、山西弘一（現 医薬基盤研究所理事長）、白木公康（助手、助教授を経て現 富山大学教授）、早川安彦（助手、国立予防研究所病理部主任研究官を経て現 仙台市衛生研究所微生物課長）らの諸博士が次々と留学した。Rapp 博士からはヘルペスウイルスの専門家として、その後の筆者の水痘ワクチンの開発については多くの示唆をいただいた。

ヒューストンには1年滞在したが、縁あって2年目はフィラデルフィア、Temple 大学医学部の Fels 研究所所長の Weinhouse 博士の援助により、日本から留学しておられた山本信人博士の研究室でバクテリオファージの遺伝学を学んだ。Weinhouse 博士は癌の生化学研究で有名な人望の厚い方であった。たまたまこの研究室には名古屋大学小児科から古川宣博士（現 金沢医科大学微生物学名誉教授）が留学しておられ、机を並べて研究することとなった。そこに筆者は1年滞在した後帰国したが、古川博士はその後、ペンシルバニア大学 Wistar 研究所の Plotkin 博士の下でサイトメガロウイルスの研究に長期従事された。その縁で後に筆者が水痘ワクチン開発の研究を行うこととなったとき、風疹ワクチンを開発し小児科領域でのワクチンの権威者であった Plotkin 博士から多大の厚意を受けることができた。

1965年末帰国後、アデノウイルスによるトランスフォーメーションについての研究を始めた。当時アデノ12型は腫瘍原性、5型は非腫瘍原性の代表とされていた。この両ウイルスを調べてみるとヒト培養細胞ではどちらも増殖する。また、ハムスター細胞では5型は増殖するが、12型では増殖せず、ごく一部の細胞がトランスフォーメーションを起こす。そこで5型でもハムスター細胞で非増殖性にすればトランスフォーメーションを起こす可能性があると考え、5型ウイルスの温度感受性異株、宿主依存性変異株を多数分離した。予想どおりこれらの変異株はハムスターの継代細胞株 (Nil) でトランスフォーメーションを起こすこと

がわかった<sup>5)</sup>。その頃から制限酵素による DNA 解析が進み、5型、12型とも5'末端に EIA と称されるトランスフォーメーションに関連する遺伝子が証明された。しかしアデノ12型の腫瘍原性が証明された当初予想されたヒト癌との関係については、*in vivo* ではもちろん、ヒト培養細胞でもトランスフォーメーションは全く証明されず、また Trentin 博士らは Baylor 医科大学の隣にあった MD Anderson Hospital から多数の切除癌組織をもらってアデノウイルス特異的腫瘍抗原を調べていたが、すべて陰性であったことを聞いた。これらの結果から、アデノウイルスとヒト癌の関係は否定的となった。

1971年、先の Rapp 博士らが、紫外線で不活化した単純ヘルペスウイルスによってハムスター培養細胞のトランスフォーメーションが起こることを発表し<sup>6)</sup>、世界的な注目を集めた。当時単純ヘルペス2型ウイルスが子宮癌と関係があるのではないかと、その血清疫学が盛んに行われていた頃である。筆者はアデノウイルスでの成績からみて条件変異株を得れば、紫外線で不活化しなくてもトランスフォーメーションの研究が進められるのではないかと、そうすればヒト癌との関係の研究も進むのではないかと考えた。そこで大学院を終えていた山西弘一博士（後、大阪大学医学部長、現 医薬基盤研究所理事長）の協力を得て多数の単純ヘルペスウイルスの温度感受性変異株を分離した。そしてハムスター、ヒト培養を用いてトランスフォーメーションの研究を行ったが、アデノウイルス以上に困難であり、ハムスター培養細胞では辛うじてトランスフォーム細胞が得られたが、ヒト培養細胞では多大の努力をしてもついに継代できるトランスフォーム細胞は得られなかった<sup>7)</sup>。単純ヘルペスウイルスのヒト癌との関連性については現在は疑問視されている。

### III. 水痘ワクチン開発の動機

奥野良臣教授によるウイルス生ワクチンの開発研究は、麻疹ワクチンの後、ムンプス、風疹ワクチンと進められ、1970年頃はいずれも実用化のめどがついた状態となり、残された主要な小児の感染症でワクチンが望まれているのは水痘ではない

かと筆者は思った。水痘については筆者には格別の思いがあった。私事にわたって恐縮であるが、米国留学中、筆者の3歳の長男が水痘にかかり水疱が全身に拡がり高熱が3日間も続き、これは軽視できない病気だと思ったことがある。そのとき以来、水痘がワクチンによって予防できればとの思いは絶えず筆者の念頭にあった。小児科関係の成書には、水痘は一般に軽症であると書かれているが、ほとんどの小児がかかり、なかには重症もあることは身近にみていたのでワクチン開発への思いがつのっていた。

#### IV. 水痘ワクチン開発についての問題点

しかし水痘ウイルスは cell-associated の性質をもって、cell-free のウイルスを得にくいことはよく知られており、ワクチンの開発は容易ではないことは予想していた。もう一つの問題は、ヘルペスウイルスの一つとして latency の性質があり、水痘ウイルスの場合、将来の帯状疱疹の発病の可能性を考慮する必要があった。水痘ウイルスの最初の分離者である Weller 博士は『Viral and Rickettsial Diseases of Man』という当時有名な単行本のなかで、水痘ウイルスについて、潜在性のある問題があるので水痘ワクチン開発は困難であろうと述べていた。しかし、latency と関連して考えられる発癌性の問題も水痘ウイルスでは全く証明されていない。そして自らのアデノウイルス、単純ヘルペスウイルスの研究を含めて考えると、水痘ウイルスがヒトの癌と関連しているとは到底考えられず、もし水痘ワクチンが開発できれば、そのもたらす利益は極めて大きいであろうと強い信念をもって水痘ワクチンの開発を始めた。

#### V. 水痘ウイルスの不安定性と cell-associated の性質についての考察

水痘ウイルスが温度に対して不安定で失活しやすいことと、cell-associated の性質をもって、cell-free ウイルスを得にくいのは大きな問題点である。その理由はまだ明確とはいえないが、この数年間で次のような発表がなされており、注目されている。

1. 高解像走査電子顕微鏡で調べると他のヘル

ペス群ウイルスは表面膜構造がほぼ平滑であるのに比べ、水痘ウイルスは襞状の異質な膜構造を呈している<sup>8)</sup>。これが保たれなければ活性を失う、すなわち不安定性につながっているのかもしれない。

2. 水痘ウイルス感染培養細胞液中に感染性ウイルスはほとんど検出されない。にもかかわらず水痘、帯状疱疹患者の水疱液中には感染性ウイルスが存在し、それが周囲への感染源となっている。その矛盾点をいかに説明できるかが問題点である。

この点について Gershon らは培養細胞中のマンノース 6 リン酸受容体が関与していることを発表している<sup>9)</sup>。

マンノース 6 リン酸は cell-free ウイルスの細胞への感染を阻止することは知られているが、彼らは水痘ウイルスに感受性のある細胞株にマンノース 6 リン酸受容体アンチセンス cDNA を導入することによりマンノース 6 リン酸受容体欠損細胞を作った。そして水痘ウイルスを感染させた頃、感染性ウイルスが培養細胞液中に放出されたことを見出した。通常の細胞内ではウイルス粒子は 6 マンノース 6 リン酸受容体と結合し、late endosome に取り込まれ分解される。一方皮膚の表層上皮細胞ではマンノース 6 リン酸受容体は自然になくなっており、感染したウイルス粒子から上皮水疱内に放出されることを見出した。このようなメカニズムが感染培養細胞液からは cell-free ウイルスが得にくい理由であろうとして注目を集めている。

#### VI. 水痘ワクチン開発の経緯

麻疹のワクチン、ポリオワクチンなどの経験から、長期免疫を得るためには生ワクチンでなくてはならないと考え、その目的で水痘ウイルスを分離し、弱毒化を始めることにした。水痘ウイルスは当時大阪警察病院小児科部長をしておられた丸山義一博士に依頼し、典型的な患者の水疱液を採取してもらい、筆者自身が赴いてそれを受け取り、その患児が岡という姓であったので分離したウイルスを岡株と名付けた。1971年のことである。今やワクチン株として Oka strain は世界的に有名

となっているが、その当時は思いもしなかったことである。

ウイルスの弱毒化にはいろいろな方法がある。しかし実際にはヒトでの病原性を調べ得る実験動物系は、ポリオウイルス以外ではほとんどない。したがって従来の方で、しかも確率の高い方法を用いることとした。そのときにかつてのポリオウイルスの弱毒化の経験が役立った。水痘ウイルスは極めて宿主特異性が強く、ヒト、サル以外の動物細胞ではほとんど増殖しない。しかし、調べてみると、モルモットの胎児細胞では、ある程度増殖することがわかったので、モルモット胎児細胞を継代に用いることにした。岡株ウイルスを最初やや低温の34°Cでヒト細胞に11代継代した後、モルモット胎児細胞で12代継代した<sup>10)</sup>。継代後のウイルスは39°Cで、やや温度感受性であり、モルモット胎児細胞における増殖性が元の株や他の株より高まっていることがわかった<sup>11)</sup>。このような温度感受性と宿主依存性がどの程度であれば弱毒化として適当かはウイルスによって異なり、一定の基準を決めることは困難である。

幸いに、水痘ワクチン開発研究を始めた頃、「Varicella Zoster Virus」(1972年)という単行本が刊行され<sup>12)</sup>、それまでの水痘ウイルスに関する情報が詳しく集約されていた。そのなかに「Experimental Human Infections」との題目の下に、欧米で1920～1930年代に水痘、帯状疱疹の患者の水疱液を健康児に接種した成績が記されていた<sup>13～17)</sup>。その結果はunsuccessful(水疱がみられない)、あるいは水疱が26人中に2人出たなど、数編の論文が引用されていた。当時は、ウイルス量の測定は不可能であったと思われるが、野生株ウイルスでも皮下注射で接種すれば重症になることはなかったことが示唆されており、以後ワクチン候補株の臨床試験を実施するのに安全性の点で非常に参考になった。そして、それまでのいくつかのウイルスの弱毒化の経験を踏まえて、われわれの得ている継代株はほぼ適当な変異株であろうと推定した。

筆者はcell-freeウイルスをワクチンとして使えるほどの量を得るのに努力し、培養細胞へのウイルスの接種、細胞病変の進み具合、感染細胞の

採取の時期、方法、感染細胞のultrasonicationによる破碎、浮遊液の組成、ウイルスの力価測定法、保存法などを細かく検討して、1973年後半にはかなりの量のcell-freeのウイルスを得て安定に保つことができるようになった。

## VII. ワクチン候補株の臨床試験

### 1. 種々の安全試験の後健康児への試験接種

ワクチン候補株について培養細胞、実験動物を用いての種々の安全試験を行った。特に、モルモットの胎児細胞を継代しているのでモルモット由来の白血病ウイルス(C型粒子)の混入の有無を電子顕微鏡、逆転写酵素測定などにより綿密にチェックし、その陰性を確認した。そしてヒトへの臨床試験に進んでいった。

まずわれわれ自身の研究グループにおいて安全性を確かめた後、そして順次小規模からの健康児への接種を拡げていった。その結果は健康児に接種した場合には副作用は全くといっていいほどなく、免疫反応は良好な成績が得られた<sup>10)</sup>。

われわれの研究室で学んだ馬場宏一君(大阪大学小児科講師、現 開業)が大阪府公衆衛生研究所を経て大阪大学小児科に入り、藪内百治教授の英断の下に同小児科でワクチン外来が設けられ、ワクチン接種が行われ始めた。そのなかに水痘ワクチンも取り入れられ、種々の疾患児への接種が慎重に行われた。実際のワクチンの試作は阪大微生物病研究会観音寺研究所で大塚映真、高見沢昭久をはじめ多くの方々の努力により種々の困難を克服しながら進められた。

### 2. ネフローゼなどの入院児への緊急接種

水痘ワクチンの臨床試験を始めた頃、奥野教授の麻疹、風疹、ムンプスワクチン時代からの長い付き合いであった名古屋大学小児科の磯村思无博士が、「水痘ワクチンについて協力したい希望もっている」とわれわれの研究室に、若い一人の研究者を連れてこられた。それが浅野喜造博士である。同博士は緻密な計画性とすばらしい実行力で、水痘ワクチンの臨床応用を進めるについて非常に力強い協力者となった。

このようにして得られた水痘ワクチンに関する成績は、Lancetや米国の小児科誌などに発表さ

れ<sup>10,18~20)</sup>, 国内外で大きな反響を呼んだ. 特に最初の, 浅野博士らが中京病院でネフローゼ児の多い病棟で水痘患児が発生した際, ワクチンを緊急接種し, 続発患者なく接種者全員に免疫が得られたとの成績が1974年末 Lancet に発表された<sup>10)</sup>が, その反響は大きかった. 直ちに, New York 大学小児科の Brunell 博士 (当時 New York 大学準教授, Texas 大学教授, 後 NIH), Gershon 博士 (当時 New York 大学準教授, 同教授を経て現 Columbia 大学小児科感染症主任教授) から letter の形で同誌に強い反論が載った<sup>21)</sup>. それは弱毒されているとはいえ, 生ワクチンをネフローゼのようなハイリスク児に接種するのは危険であるという主旨であった. Brunell 博士ら<sup>22,23)</sup>は, ハイリスク児の水痘予防には帯状疱疹回復血清から得たグロブリン (zoster immunoglobulin : ZIG) が水痘の予防に安全有効である, との成績をそれまでに発表し主張していたので, 強い反論も当然であったかもしれない. 後になって Gershon 博士から ZIG では適切な予防は実際には難しい, 自分もワクチンには賛成であるので, ワクチン接種前後の血清を送ってほしいとの手紙を, Brunell 博士 (当時 Texas 大学小児科教授) から自分もワクチンを使ってみたいので送ってほしいとの手紙を受け取った. その間, 水痘ワクチンについては Brunell 博士<sup>22,23)</sup>の批判に対し, Sabin 博士<sup>24)</sup>, Wistar 研究所の Plotkin 博士<sup>25)</sup>, そして Colorado 大学の Kempe 博士<sup>26)</sup> (米国小児科感染症領域の権威者) が水痘ワクチンは受け入れられるべきだとの意見や反論の論文を発表し, 1977 年には米国で大きな論争が行われたが, 大勢は水痘ワクチンを支持する形となった. Gershon 博士および Brunell 博士とは, その後非常に親しくなり訪米時, 何度も両博士の私宅に泊めてもらった. 国内では1977 (昭和 49) 年厚生省医薬品試験調査委託費による水痘ワクチン協議会 (会長 大谷明 国立予防衛生研究所ウイルスリケッチャ部長) が発足し, 大谷博士指導の下で水痘ワクチン実用化に向けて本格的体制作りが始まった.

### 3. 小児白血病児への水痘ワクチンの接種

小児急性白血病が水痘に罹患すると重症化するし, ときには死に至ることは広く知られている.

しかし当時は白血病児は生ワクチンの禁忌対象者となっていた. 急性白血病を長年研究しておられた三重大学小児科の井澤道教授の指示の下で櫻井実助教授 (当時), 神谷齊講師 (当時) および若い研究者らが私共の研究室を訪ねて来られ, 早速水痘ワクチンを白血病児に接種する計画をたてられた. 計画は綿密に一步一步進められ, ある一定の基準の下に接種すれば重篤な副作用なしに接種でき, 有効であることが示された<sup>27,28)</sup>. この基準はその後欧米でも取り入れられ, ハイリスク児への水痘ワクチン接種の基準となっていく.

### 4. 水痘皮内反応抗原液の開発

神谷博士らの強い要請を受け, 水痘に対する感受性を調べる簡便な方法として水痘皮内抗原の開発, その応用も神谷博士<sup>29)</sup>, 馬場博士<sup>30)</sup>らにより並行して行われた<sup>31,32)</sup>. 私共の研究室で2年間基礎研究を行った浅野喜造博士 (中京病院小児科, 現藤田保健衛生大学小児科教授) の協力もあって, ウイルス糖蛋白を主成分とした改良皮内抗原が開発され<sup>31)</sup>, 1990 年に厚生省の認可を得て実用化されるに至っている. 水痘皮内抗原は当初は水痘感染に対する感受性を調べるのに用いられていたが, 最近では成人の帯状疱疹に対する感受性, すなわち水痘ウイルスに対する細胞性免疫 (メモリー TH 1, マクロファージを介する炎症反応を伴った反応とされている) (図 1) の程度を調べるのに簡便な方法である点が注目されており, 今後その有用性は高まっていくと思われる.

### 5. 米国における水痘生ワクチン (岡株) の導入

1979 年 2 月 ワシントンで NIH および FDA (Food and Drug Administration) 主催のヘルペスウイルスに関するワークショップが行われ, 筆者も招かれ約 1 時間発表した. このワークショップには米, 英国, カナダなどから約 150 名の基礎, 臨床の専門家が集まり 3 日間にわたって, 特に私共の開発した水痘ワクチンを米国で正式に取り上げるかどうか为主题で, 熱心な発表討論が行われた. そのなかで印象的であったのは, 最後の討論において故 Krugman 博士 (ニューヨーク大学名誉教授, Gershon 博士の恩師) が水痘ワクチンのこれまでの成績は高く評価されるものであり, 米

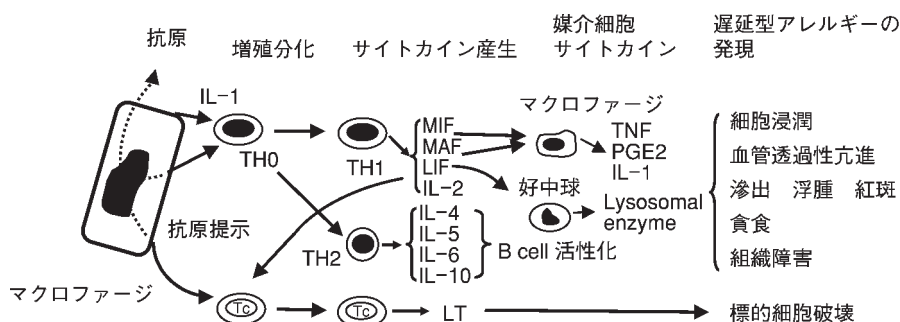


図 1 皮内反応（遅延型アレルギー反応）の発現機序（模式図）

IL-1：インターロイキン1 PGE2：プロスタグランジン E<sub>2</sub>（血管透過性亢進） MIF：マクロファージ遊走阻止因子 LT：リンホトキシン MAF：マクロファージ活性化因子  
TNF：Tumor Necrosis Factor LIF：白血球遊走阻止因子 IL-2：インターロイキン2

国でも正式にテストされるべきだと述べられたことである。Krugman 博士は B 型肝炎ウイルスに関する研究で世界的に知られた人であり、その温厚な人柄とともに米国で小児感染症領域では最高権威者の一人として尊敬を集めている人だけに、その発言の重みは大きかったと思う。その後、賛成発言が相次ぎ、その結論をもとにして米国で NIH の主導の下に水痘ワクチン研究グループが組織され、その主任に先の Gershon 博士になった。このときの発表は、筆者がそれまで、またそれ以後の多くの発表のなかで最も緊張を感じたものであり、水痘ワクチンが世界的に取り上げられるきっかけとなっただけに、筆者にとって終生忘れられない思い出である。

#### 6. わが国における厚生省科学研究費補助金による「水痘ワクチンの開発研究」の活動

わが国では 1981（昭和 56）年からは厚生省科学研究費補助金により「水痘ワクチンの開発研究班（班長 高橋理明）」が組織され、水痘ワクチン（岡株）実用化のための臨床試験が行われた（3 年間）。そのとき班員として活躍されたのは以下の方々である。

中尾亨（札幌医科大学小児科教授）、富樫武弘（北海道大学医学部小児科講師）、吉岡一（旭川医科大学小児科教授）、渡辺章（青森県立中央病院小児科医長）、横山雄（弘前大学医学部小児科教授）、今野多助（東北大学医学部小児科助教授）、

長沼雄峰（秋田組合総合病院小児科医長）、勝島矩子（山形市立病院済生館小児科医長）、内海治郎（新潟県立がんセンター新潟病院小児科医長）、鈴木仁（福島県立医科大学小児科教授）、南谷幹夫（東京都立駒込病院感染症科医長）、堀内清（東京慈恵会医科大学附属青戸分院小児科講師）、小佐野満（慶應義塾大学医学部小児科教授）、武内可尚（川崎市立川崎病院小児科医長）、平尾敬男（静岡県立こども病院アレルギー科長）、矢崎雄彦（名古屋保健衛生大学医学部小児科教授）、鈴木栄（名古屋大学医学部小児科教授）、桜井実（三重大学医学部小児科教授）、辻野儀一（大阪市立小児保健センター医長）、藪内百治（大阪大学医学部小児科教授）、牧淳（近畿大学医学部小児科教授）、小池通夫（和歌山県立医科大学小児科助教授）、岩垣克己（国立療養所西奈良病院院長）、田中陸男（倉敷中央病院小児科医長）、白井朋包（広島大学医学部小児科教授）、梶井正（山口大学医学部小児科教授）、布上董（九州大学医学部小児科、後 保健学科教授）、植田浩司（佐賀医科大学小児科）、木村三生夫（東海大学医学部小児科教授）、平山宗宏（東京大学医学部保健学科母子保健科教授）

この間に発表された論文報告（邦文を含めて）の主なものは文献 32～49 に記載されている。

これらの方々および他の研究協力者の成績を概略すると以下ようになる。

急性白血病人 330 名, うち薬剤投与中止群 251 名

〔臨床反応軽中度 46 名(18.1%), 免疫反応 229 名 (91.2%)〕

薬剤投与中止せず群 (緊急接種を含む) 79 名  
〔臨床反応軽症 37 名(46.8%), 免疫反応 76 名 (96.2%)〕

ネフローゼ症候群 77 名(臨床反応 軽度 3%, 免疫反応 92.2%)

その他の基礎疾患児 262 名 (臨床反応軽度 3%, 免疫反応 90.5%)

健康児 777 名(臨床反応軽度 1~2%, 免疫反応 97.4%)

〔免疫反応は主として IAHA (immune adherence hemagglutination) 反応による〕

これらの成績を基にして 1981 (昭和 56) 年 9 月ハイリスク児 (必要ならば健康児を対象として乾燥弱毒生ワクチンが認可された。認可に際しては木村三生夫博士(東海大学小児科教授), 堺春美博士 (当時同 助教授) が多大の貢献をされた。

そこに至るまでに 1983 年 11 月 14 日, 木村三生夫博士, 高橋理明を organizer として大阪で「A Live Varicella Vaccine (Oka-strain)」の国際シンポジウムが開かれ, 外国より Drs. Anne Gershon (New York University), Philip Brunell (Texas University, San Antonio), Francis André (RIT-SKF Belgium) など, 国内からは水痘ワクチン研究班の方々およびそれ以外の協力者の方々が参加され, それぞれの研究成果を発表し, その内容は Biken J<sup>50)</sup>に刊行されている。

#### 7. 水痘ワクチン (岡株) の国外への普及

その後の外国およびわが国における進展はメルク社が独自に水痘ワクチン株を開発していたが, 同社で比較試験の結果, 私共の岡ワクチン株のほうが副作用が少なく優れていることとして, 岡株を採用しワクチンが試作され, NIH 主導の下に Gershon 博士らの研究グループにより急性白血病人を対象に 3 年間にわたって試験接種が行われた。同じ頃, ヨーロッパでも同様にスミスクライン社が岡株ワクチンを試作し, ヨーロッパ数カ国で試験接種が行われた。その結果は私共の成績と

ほぼ同じであった。そこで 1983 年, WHO において水痘ワクチンに関する専門家会議が開かれ, 岡株が生ワクチンとして望ましい性質をもった唯一の株であると認められ, その製造基準が定められた<sup>51)</sup>。その際に WHO におられた蟻田功先生を訪ねたところ, このような重要な会議に日本人が招かれたことは少なかったと喜んで下さったことを覚えている。それをもとにして 1984 年ヨーロッパ数カ国でハイリスク児を対象に岡株水痘ワクチンが認可された。わが国では先に記したように 1986 年にハイリスク児および必要ならば健康児を対象に水痘ワクチンが認可され, 1988 年韓国でも同様に認可され多数の小児が接種を受けている。米国ではその後メルク社が健康児を対象に大規模な試験接種を続け, 1995 年に universal immunization として広く小児に接種することが認められた。現在では, ほぼ世界中で使用されるようになった。

#### VIII. 健康小児における水痘ワクチン接種による感染防禦効果

わが国で水痘ワクチンが健康児に接種されて以来 20 年近くを経過し, 400 万人以上が接種を受けている。副作用はほとんどなく, 極めて安全性の高いワクチンといわれている。ワクチンの有効率については多くの報告があるが, まとめると軽症まで含めると約 80%, 中等度および重症でみると約 90~95%と思われる<sup>52,53)</sup>。ワクチン接種後水痘の特徴は, 発疹数が少ない, 水疱形成にまで至らない, 発熱を伴わない, 経過が短い, などであり, 重症水痘はほぼこのワクチンにより防禦できるといえる。定期接種が実施され, 接種率が 80%前後に達している米国では水痘入院患者が小児のみならず年長者でも減少しており, 水痘に対する集団免疫が確立されつつあることが報告されている。わが国でも厚生労働省ワクチン検討委員会で水痘ワクチンの定期接種への採用が提言されており, 近い将来実現することが期待される。

#### IX. 小児期の水痘ワクチン接種による将来の帯状疱疹発症率減少の可能性

1984~1985 年, 尾崎, 浅野らは水痘の発症 (水



表 1-1 水痘ワクチン接種後の急性白血病人の発疹（水疱）の有無とその後の帯状疱疹の発生率との関係

ワクチン接種後	+	-	計
発疹の出現	83 人	247 人	330 人
うち帯状疱疹発生者数			
～1	7	3	10
1～2	5	2	7
2～3	0	0	0
3～4	0	0	0
4～5	1	0	1
計	13	5	18
帯状疱疹発生率	15.7%	2.0%	5.5%
のべ観察月数	3.217 月	10.894 月	
1年間 100 人	3.13 人	0.46 人	
当たりの発生率			

(文献 58) より引用

疱発現) 前後数日間 (特に発病前 2～3 日間に高率に水痘ウイルス血症が検出されるが, 水痘ワクチン接種者を 28 日間追跡調査しても血中から水痘ウイルスは検出されないことを発表した<sup>54-57)</sup>. これは, 水痘の発病, 潜在などを考えるうえで重要な事実と思われる.

水痘ワクチン接種後, ワクチンウイルスは自然感染と同じように潜在するか, そして将来ワクチンウイルスによる帯状疱疹が起こるのかについては長期間の観察が必要である. 急性白血病人は水痘罹患後早期に帯状疱疹を発症することが多いことが知られている. そこで水痘ワクチン接種後の急性白血病人を観察することによって, ワクチン接種と帯状疱疹の発症との関係がかなり明らかになってきた.

わが国で水痘ワクチンの接種を受けた急性白血病人 330 人について, ワクチン接種後発疹(水疱)のみられた小児 83 人と, みられなかった 247 人について, 帯状疱疹発症を数年追跡調査すると<sup>58)</sup>, 前者では 13/83 (15.7%) であり, 後者では 5/247 (2.0%) で前者のほうが有意に高かった (表 1-1). 米国でもほぼ同様の結果が報告されている<sup>59)</sup> (表 1-2).

これらの事実, 帯状疱疹の発症には, 以前に

表 1-2 急性白血病人の水痘ワクチン接種後の発疹（水疱）の有無とその後の帯状疱疹の発生率の比較

11/548 (2%) (帯状疱疹発症者数/ワクチン接種者数)	
帯状疱疹発症者内訳	
10 以前に VZV による発疹のあったケース	
{ 7 水痘ワクチン接種後間もなく現れた発疹	
{ 3 ワクチン接種者が水痘罹患後に現れた発疹	
1 水痘ウイルス (VZV) による皮膚の発疹のなかったもの	
帯状疱疹の発症数と以前に VZV による発疹の有無との関係	
以前に VZV による発疹のあったケース	以前に VZV による発疹のなかったケース
10/279 (4%)	1/269 (0.4%)

(文献 59) より引用

表 2 ワクチン接種者に将来帯状疱疹の発症が少ないと考えられる理由

1. ワクチン接種者には水疱の発生がほとんどみられない (末梢神経ルート)
2. ワクチン接種者にはウイルス血症はほとんどみられない (血行ルート)

水痘ウイルス感染による発疹 (水疱) があつたかどうかが密接に関連しており, また水疱中のウイルスが末梢神経を介して知覚神経節に達するのがウイルス潜在への主なルートであることも示唆している. ワクチン接種健康者には通常水疱形成がみられず, かつウイルス血症も検出されていない. また, ワクチン接種後罹患したケースでも水疱形成に至るものは極めて少ない. したがって, ワクチン接種者ではワクチンウイルスが知覚神経節に潜在する可能性は少なく, 将来帯状疱疹を発症する頻度は, 自然感染で発症した人の場合に比べて, 有意に少ないであろうと思われる (表 2).

## X. 遺伝子レベルでの岡ワクチン株と岡原株の相違

1998 年頃よりワクチン株ウイルスの遺伝子レベルでの解析が私共のグループで進められた. その結果, 岡ワクチン株と岡原株を遺伝子レベルで調べると, 全体で 42 の塩基配列の置換と, そのうち 20 にアミノ酸の置換があり, 20 のうち 8 つは

表 3 水痘ウイルス (岡 original) とワクチンウイルスの遺伝子のアミノ酸変異

gene	Oka parent	Oka vaccine	function
gene 6	A (Ser)	G (Pro)	helicase/primase complex
gene 9 A	T (Trp)	T/C (Trp/Arg)	unknown
gene 10	T (Ala)	T/C (Ala/Val)	transactivator, tegument protein
gene 21	C (Thr)	C/T (Thr/Ile)	latent associated protein
gene 31	A (Ile)	A/G (Ile/Val)	gB
gene 39	T (Met)	T/C (Met/Thr)	unknown
gene 50	T (Ser)	T/C (Ser/Gly)	HSV-1 gM homolog
gene 52	A (Ile)	A/G (Ile/Val)	helicase/primase complex
gene 55	G (Ala) T (Cys)	G/A (Ala/Thr) T/C (Cys/Arg)	helicase/primase complex
gene 59	A (Leu)	A/G (Leu/Pro)	uracil-DNA glycosylase
gene 62	A (Leu)	A/G (Leu/Ser)	IE 62, transactivator
	T (Ile)	C (Val)	
	A (Val)	G (Ala)	
	A (Arg)	C (Gly)	
	T (Ser)	C (Gly)	
	A (Val)	A/G (Val/Ala)	
	A (Leu)	A/G (Leu/Pro)	
gene 64	A (Gln)	A/G (Gln/Arg)	unknown

(文献 61) より引用)

immediately early gene 62 (IE 62 gene: 細胞内増殖で最初に始動する transactivator) に集中して存在していることがわかった<sup>60)</sup>(表 1)。同じ IE gene である 4, 61, 63 には変異がみられない。またワクチン株の gene 62 における変異は特異的であり、調べたほかの 9 つの野生株にはみられなかった。さらに gene 62 中のアミノ酸の置換 8 つの株と 5 つの株をクローニングして infectious center assay 法という方法で調べると、置換の多い株はヒト細胞での拡がりが遅く弱く、置換の少ない株でも親株と比べると遅く弱かった<sup>61)</sup>。これらの事実からワクチン株中の gene 62 のアミノ酸の置換がウイルスの増殖と細胞から細胞への拡がりに強く関連し、それがウイルスの弱毒に関連している可能性が大きいと思われる。

## XI. 高齢者への水痘ワクチン接種による帯状疱疹、帯状疱疹後神経痛の予防

現在の成人、高齢者には何らかの形で神経節に水痘ウイルスが潜在しており、水痘に対する細胞性免疫が低下した場合などにウイルスが再活性化され、末梢神経を介して皮膚に達し帯状疱疹を発症する危険性がある。50~70 歳代の成人、高齢者の水痘ウイルスに対する免疫状態を調べた結果が、抗体についてはほとんどすべての人が陽性であるが、水痘皮内反応は 50 歳代に比べると 60 歳代、70 歳代は有意に低下している。そこで皮内反応陰性 (径 < 5 mm) の人を主として水痘ワクチンを接種すると、水痘皮内反応は、全般に上昇しており (図 2)、陰性からの陽転は 50 歳代では 15/16 (93.8%)、60 歳代では 11/12 (91.7%)、70 歳代では 12/14 (85.7%) にみられており、抗体価 (IAHA, gpELISA) はほぼ 2 倍となっていた<sup>62)</sup>。

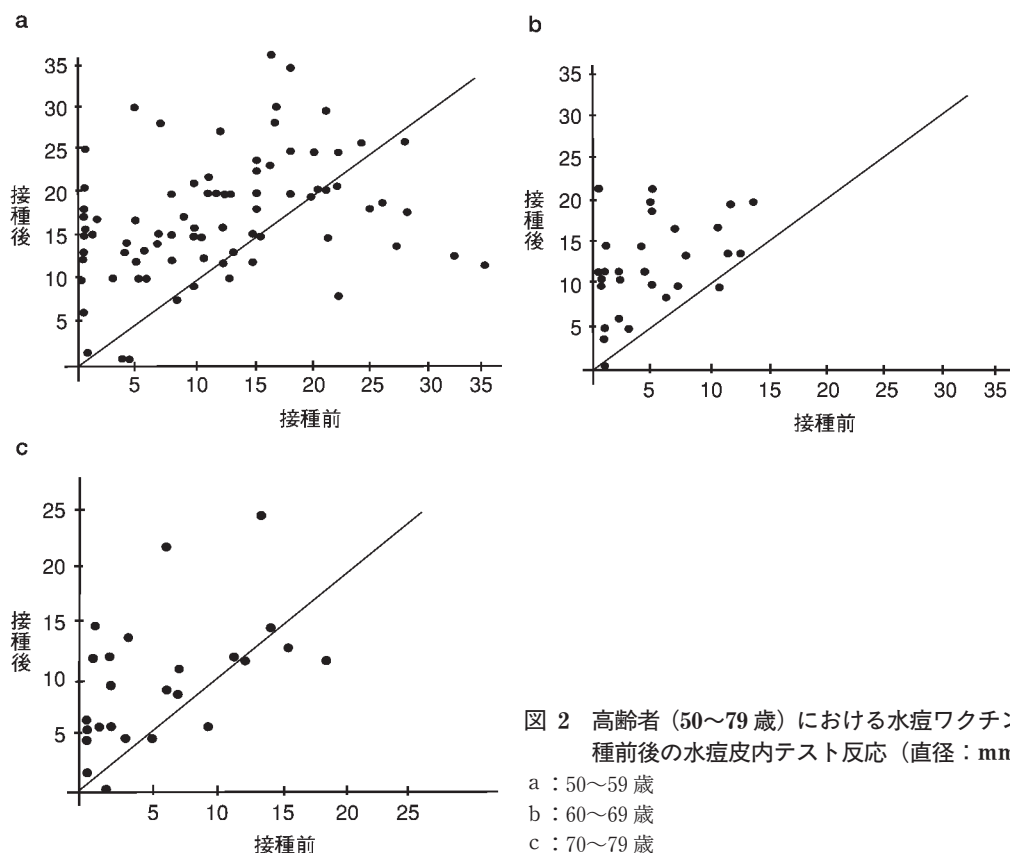


図 2 高齢者 (50~79 歳) における水痘ワクチン接種前後の水痘皮内テスト反応 (直径: mm)

a : 50~59 歳

b : 60~69 歳

c : 70~79 歳

これらの結果は、成人高齢者に水痘ワクチンを接種すると免疫、特に帯状疱疹の発症と関連のある細胞性免疫を賦活化させるのに有効であることが示された。これらの成績を取り入れ、2003年に水痘ワクチンの添付文書が改訂された。

米国では1999年頃から水痘ワクチンが帯状疱疹 (特に帯状疱疹後神経痛) の予防に有効かどうかを調べる大規模治験が全米20数施設で行われた。60歳以上の38,546人の約半分にワクチンを接種し、半分にプラセボを接種し、平均3.12年の観察期間後に統計処理し、その結果が2005年に発表された。ウイルス学的検査で確認された帯状疱疹患者は957名であり、そのうち315名がワクチン接種群、642名がプラセボ接種群であり、帯状疱疹後神経痛に移行していた107名の患者のうち27名がワクチン接種群であり、80名がプラセボ接種群であった。ワクチン接種により帯状疱疹の病的負担 (disease burden) が61.1% ( $p < 0.001$ ),

帯状疱疹後神経痛が66.5% ( $p < 0.001$ ) 減少し、高齢の成人へのワクチン接種は帯状疱疹の予防に顕著に有効であったことが示された<sup>63)</sup>。

米国でこれらの臨床試験に用いられたワクチン (岡株由来 Merck/Oka ワクチン) のウイルス力価は18,700~60,000 PFU (plaque forming units)/dose で平均の力価は24,600 PFU/dose であり、ワクチン接種者の90%以上は32,300 PFU/dose の接種を受けたことが報告されている。このウイルス量は米国で市販されている水痘ワクチンのウイルス含量の14倍とされており、それと区別して帯状疱疹予防用のワクチンを「Zostavax」と命名されている。Zostavax は2006年米国およびEU、カナダ、オーストラリアでも帯状疱疹予防用として認可された。

わが国の現行市販の水痘ワクチンの力価は30,000 PFU  $\geq$  /dose であり、そのまま成人高齢者に接種して米国におけるのと同様の帯状疱疹、帯

状疱疹後神経痛の予防効果が期待される。

### おわりに

水痘ワクチン(岡株)が開発されて30年を経過し、国内外で広く使用されるようになった。水痘帯状疱疹の予防への関心はさらに高まっていくと思われ、新たな水痘ワクチンの開発も1~2の研究グループ(米国)で進められている。しかし水痘ワクチンは他のワクチンに比べ収量性が低くかつ温度にも不安定であるなどの困難性は容易には克服できないと思われる。今後も水痘ワクチンについては製造、流通、保管の各段階で細心の注意が必要であると思われる。

### 文 献

- 1) Takahashi M, Kameyama S, Kato S, et al : The immunological relationship of the pox-virus group. *Biken J* 2 : 27-29, 1959
- 2) Takahashi M, Okabe S, Onaka M : Studies on attenuation of polio virus (type 3, Saukett strain) by modified passage in developing chick embryo and chick cell culture. *Biken J* 5 : 67-76, 1962
- 3) Takahashi M, Hamada S, Okabe S : Characteristics of attenuated type 3 poliovirus obtained by alternate passage in chick cell cultures and monkey kidney cell culture. *Biken J* 6 : 219-222, 1963
- 4) Trentin JJ, Yabe Y, Taylor G : The quest for human cancer viruses. *Science* 137 : 835-849, 1962
- 5) Takahashi M, Minekawa Y, Yamanishi K : Transformation of a hamster embryo cell line (Nil) with a host-dependent mutant of adenovirus type 5. *Virology* 57 : 300-303, 1974
- 6) Duff R, Rapp F : Oncogenic transformation of hamster cells after exposure to herpes simplex virus type 2. *Nature* 233 : 45-50, 1971
- 7) Takahashi M, Yamanishi K : Transformation of hamster and human embryo cells by temperature sensitive mutants of herpes simplex virus type 2. *Virology* 61 : 306-311, 1974
- 8) Palida JA, Nii S, Grose C : Imaging of the varicella zoster virion in the viral highways : comparison with herpes simplex viruses 1 and 2, cytomegalovirus, pseudorabies virus, and human herpes viruses 6 and 7. *J Med Virol* 70 : s 103-s 110, 2003
- 9) Chen JJ, Zhenglun Zhu, Gershon AA, et al : Mannose 6-phosphate receptor dependence of varicella zoster virus infection *in vitro* and in the epidermis during varicella and zoster. *Cell* 119 : 915-926, 2004
- 10) Takahashi M, Otsuka Y, Okuno Y, et al : Live varicella used to prevent the spread of Varicella in children in hospital. *Lancet* 2 : 1288-1290, 1974
- 11) Hayakawa Y, Torigoe S, Shiraki K, et al : Biological and biophysical markers of a live Varicella vaccine strain (Oka) : Identification of clinical isolates from vaccine recipients. *J Infect Dis* 149 : 956-963, 1984
- 12) Taylor-Robinson D, Caunt AE : *Varicella Virus in Virology Monographs* 12, Springer Verlag, Wien, New York, 1972, 1-88
- 13) Haas AF, Ungar LJ : A protective therapy for Varicella and a consideration of its pathogenesis. *Am J Dis Child* 16 : 34-38, 1918
- 14) King CA : Technik der Schutzimpfung gegen Varicella. *Berl Klin Wsch* 82 : 13-15, 1915
- 15) Gulácsy Z : Aktive Schutzimpfung gegen Varizellen. *Arch Kinderheilk* 100 : 75-80, 1933
- 16) Greenthal RM : The prophylaxis of varicella with vesicle fluid. *Am J Dis Child* 31 : 851-855, 1926
- 17) Bruusgard E : The mutual relation between zoster and varicella with vesicle fluid from zoster patients. *Brit J Derm Syph* 44 : 1-24, 1932
- 18) Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al : Protection against Varicella in family contacts by immediate inoculation with live Varicella vaccine. *Pediatrics* 59 : 3-7, 1977
- 19) Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al : Protective efficacy of vaccination in children in four episodes of natural varicella and zoster in the ward. *Pediatrics* 59 : 8-12, 1977
- 20) Asano Y, Takahashi M : Clinical and serologic testing of a live Varicella vaccine and two-year follow-up for immunity of the vac-

- inated children. *Pediatrics* 60 : 810-814, 1977
- 21) Brunell PA, Gershon AA : Live Varicella Vaccine. *Lancet* 1 : 98-99, 1975
  - 22) Brunell PA : Commentary : Protection against Varicella. *Pediatrics* 59 : 1-2, 1977
  - 23) Brunell PA : Brunell's brush-off. *Pediatrics* 59 : 954, 1977
  - 24) Sabin AB : Commentary : Varicella-zoster virus vaccine. *JAMA* 238 : 1731-1733, 1977
  - 25) Plotkin SA : Varicella vendetta : Plotkin's plug. *Pediatrics* 59 : 953-954, 1977
  - 26) Kempe CH, Gershon AA : Commentary : varicella vaccine at the crossroads. *Pediatrics* 60 : 930-931, 1977
  - 27) Hattori A, Ihara T, Iwasa T, et al : Use of live Varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignancies. *Lancet* 2 : 210, 1976
  - 28) Izawa T, Ihara T, Hattori A, et al : Application of a live Varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases. *Pediatrics* 60 (6) : 805-809, 1977
  - 29) Kamiya H, Ihara T, Hattori A, et al : Diagnostic skin test reaction with varicella virus antigen and clinical application of the test. *J Infect Dis* 136 : 784-788, 1977
  - 30) Baba K, Yabuuchi H, Okuni H, et al : Studies with live varicella vaccine and inactivated skin test antigen : protective effect of the vaccine and clinical application of the skin test. *Pediatrics* 61 : 550-555, 1978
  - 31) Asano Y, Shiraki K, Takahashi M, et al : Soluble skin test antigen of varicella-zoster virus prepared from the fluid of infected cultures. *J Infect Dis* 143 : 684-692, 1981
  - 32) Nakagawa H, et al : Use of live Varicella vaccine in children with acute leukemia. *Tohoku J of Experimental Medicine* 126 : 393-395, 1978
  - 33) 神谷 齊 : 水痘ワクチンの白血病児への接種. *臨床とウイルス* 7 : 15-20, 1979
  - 34) 岡 敏明, 他 : 小児白血病患児に対する水痘弱毒生ワクチンの接種成績と水痘皮内テスト. *日児誌* 83 : 784-789, 1979
  - 35) Kyungsae Ha, et al : Application of live Varicella vaccine to children with acute leukemia or other malignancies without suspension of anticancer therapy. *Pediatrics* 65 : 346-350, 1980
  - 36) 神谷 齊 : 水痘ワクチン—白血病児への接種. *小児科MOOK* : 145-157, 1982
  - 37) 浅野喜造, 他 : 水痘ワクチンの緊急接種による院内感染の防止およびネフローゼ患児への接種. *小児科MOOK* : 158-167, 1982
  - 38) 勝島矩子 : 水痘ワクチン. *臨床とウイルス* 10 : 31-33, 1982
  - 39) 庵原俊昭, 他 : 小児白血病および悪性固型腫瘍患児における水痘ワクチン接種の問題点. *臨床とウイルス* 10 : 26-30, 1982
  - 40) 神谷 齊 : 小児白血病患児への水痘ワクチン接種後の追跡と2~3の問題点について. *臨床とウイルス* 11 : 28-32, 1983
  - 41) 浅野喜造, 他 : ネフローゼを中心とした腎疾患患児に対する水痘ワクチン接種. *臨床とウイルス* 11 : 35-38, 1983
  - 42) 堀内 清 : 健康小児に対する水痘ワクチンの接種成績, ワクチンの反応, 免疫予防効果, そして副反応について. *臨床とウイルス* 11 : 42-46, 1983
  - 43) 勝島矩子 : ハイリスク児を含む緊急接種と追跡調査を中心に. *臨床とウイルス* 11 : 39-41, 1983
  - 44) 馬場宏一 : 水痘生ワクチンの試用成績 : 基礎疾患を有する児へ. *臨床とウイルス* 11 : 33-34, 1983
  - 45) 広瀬滋之, 他 : 水痘ワクチン (岡株) 接種児の長期 (約10年) 追跡調査. *臨床小児医学* 31 : 403-411, 1983
  - 46) 岡 敏明 : 小児白血病児に対する水痘ワクチンの接種成績—6年目の評価. *小児科臨床* 37 : 2775-2781, 1984
  - 47) 厚生省科学研究費補助金「水痘ワクチンの開発研究」昭和56年度研究報告書, 1982
  - 48) 厚生省科学研究費補助金「水痘ワクチンの開発研究」昭和57年度研究報告書, 1983
  - 49) 厚生省科学研究費補助金「水痘ワクチンの開発研究」昭和58年度研究報告書, 1984
  - 50) A live Varicella vaccine (Oka strain) : International Workshop on live Varicella vaccine, Osaka, Japan Nov. 14, 1983. *Biken J* 27 : 31-141, 1984
  - 51) World Health Organization : WHO Expert Committee on Biological Standardization.

- Requirements for Varicella Vaccine (Live) (Requirements for Biological Substances No. 36), Geneva, WHO, 1985, 102-133
- 52) 山本光興：水痘ワクチン被接種者の水痘罹患(前方視的調査)平成3年4月～平成14年9月. 予防接種に関する文献集 34 : 105-107,
- 53) 神谷 齊, 庵原俊昭, 他：全国19医療機関；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 水痘ワクチン前方視的全国集計 平成7年～15年度. 予防接種に関する文献集 34 : 108-109, 2004
- 54) Ozaki T, Ichikawa T, Matsui Y, et al : Viremic phase in nonimmunocompromised children with varicella. *J Pediatr* 104 : 85-87, 1984
- 55) Asano Y, Itakura N, Yabuuchi H, et al : Viremia is present in incubation period in immunocompromised children with Varicella. *J Pediatr* 106 : 69-71, 1985
- 56) Ozaki T, Ichikawa T, Tatsui Y, et al : Lymphocyte-associated viremia in varicella. *J Med Virol* 19 : 249-253, 1986
- 57) Asano Y, Itakura N, Hiroishi Y, et al : Viral replication and immunologic responses in children naturally infected with Varicella-zoster virus and in varicella vaccine recipients. *J Infect Dis* 12 : 863-868, 1985
- 58) Takahashi M, Baba K, Horiuchi K, et al : A live Varicella vaccine. *Adv Exp Med Biol* 278 : 49-58, 1990
- 59) Hardy IB, Gershon AA, Steinberg SP, et al and Varicella Vaccine Collaborative Study Group : The incidence of zoster after immunization with live attenuated vaccine. A study in children with leukemia. *N Engl J Med* 325 : 1545-1550, 1991
- 60) Gomi Y, Imagawa T, Takahashi M, et al : 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
- 61) Gomi Y, Sunamachi H, Mori Y, et al : Comparison of the complete DNA sequence of the Oka Varicella vaccine and its parental virus. *J Virology* 70 : 11447-11459, 2002
- 62) Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, et al : Enhancement of immunity against VZV by giving Varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine* 21 : 3845-3853, 2003
- 63) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al : A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352 : 2271-2284, 2005

\*

\*

\*