



2019年10月16日放送

「带状疱疹ワクチン」

藤田医科大学 小児科教授 吉川 哲史

带状疱疹とは

本日は、带状疱疹ワクチンについて、お話をしたいと思います。

最初に、带状疱疹というのは、水痘・带状疱疹ウイルスの再活性化によって起こりますので、まずそのあたりについてのご説明をさせていただいた後に、なぜこのワクチンが最近重要になってきたかということも交えながら带状疱疹ワクチンについてお話をさせていただきます。

带状疱疹は、水痘・带状疱疹ウイルス (varicella zoster virus、VZV) が初感染で水ぼうそう (水痘) を起こした後に、それぞれ人の脊髄後根神経節にウイルスが生涯潜伏感染し、免疫が低下したり、あるいは加齢によって全体の抵抗力が落ちたりすることによって、潜伏感染しているVZVが再活性化することによって起こってきます。

このウイルス感染症を防ぐために、もともと水痘ワクチンというものが開発されましたが、このワクチンは日本で開発され世界中で使われている唯一の水痘ワクチンです。岡株水痘ワクチンというワクチンですが、このワクチンは大阪大学の高橋先生たちが



水痘ワクチンの歴史

水痘ワクチン岡株
世界で唯一の水痘ワクチン株

1974 阪大微研高橋らが開発
Lancet誌に報告

1983 欧州諸国、製造、登録、販売
ハイリスク対象

1987 日本、製造承認、接種開始

1995 米国、製造承認、接種開始

1996 米国、ワクチンの定期接種開始

2014 日本、定期接種開始

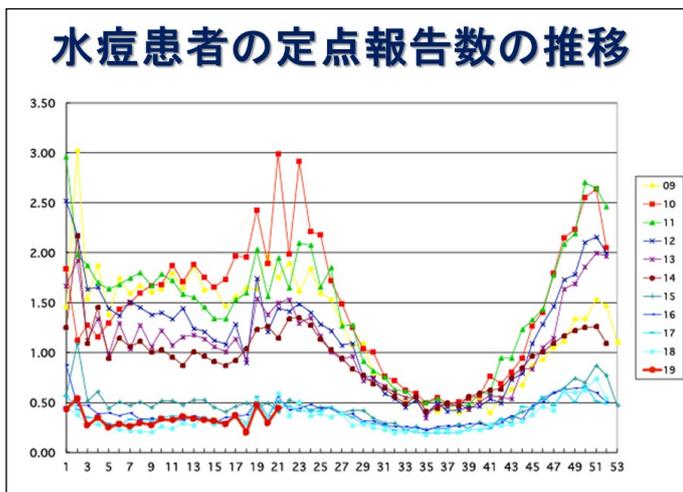
1928-2013 1944-2019

開発され、最初に日本で認可され接種が始まりましたが長年の間任意接種ワクチンでした。1996年から先に米国で定期接種が始まって、おかげで2014年から我が国でもこの水痘ワクチンが定期接種として子供たちに2回接種されるようになりました。

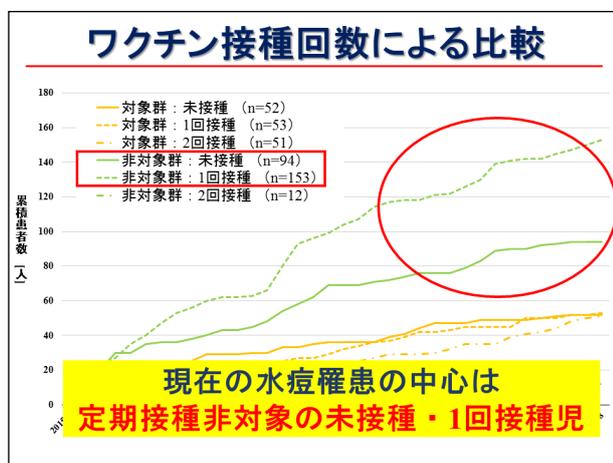
水痘ワクチンの定期接種化と患者数の推移

水痘ワクチンの定期接種が始まることによって、かつては水痘の患者さんがたくさん見えましたが、確かにワクチンがよくききますので最近では患者さんの数が減っています。

もともと、水痘は寒い冬の時期に流行し夏の暑い時期には患者さんが減るといった特徴的な季節性流行パターンをとっていましたが、最近の国立感染症研究所の調査報告を見ますと、そのような季節性の流行パターンが非常に不明瞭になり、現在は夏も冬もあまり変わりなく非常にわずかな患者さんの報告がされている状況です。



水痘患者さんの総数は明らかに減っていますが、その内訳を細かく見てみると、現在の流行の主体は定期接種の対象から外れた年長のお子さん、あるいはかなり成人に近いような人たちが主で、かつ水痘ワクチンを受けていない人、あるいは1回しか受けていない人の間で水痘が流行しているという状況です。まとめると、全体の水痘患者数は減っていますが、むしろ年長のお子さんの割合がふえているというのが現状です。



そして、この患者総数の減少が、現在帯状疱疹ワクチンの重要性が増してきていることの非常に重要なポイントとなります。この理由を考えると、どうして帯状疱疹が起こるのかというメカニズムを理解する必要があります。

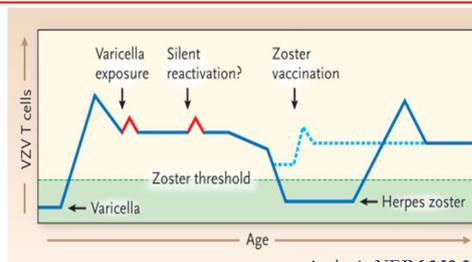
帯状疱疹が起こるメカニズム

これについては、かつて Hope Simpson という人が、数多くの水痘、帯状疱疹の患者さんを観察することによって、帯状疱疹の発症機序についての仮説を提唱しています。

初感染時に水痘を起こしたウイルスが生体内に潜伏感染し、そこでまたもう一度水痘の患者さんと接しVZVの暴露を受けることによって、その人のVZVに対する特異的細胞性免疫が再度上昇し、それによって潜伏感染しているウイルスの再活性化が抑制されるというものです。しかしながら、加齢あるいは免疫抑制剤の投与に伴って、そのようなVZV特異的な細胞性免疫能が低下することで潜伏感染していたウイルスを制御できなくなり、ウイルスが再活性化して帯状疱疹を起こすと考えられています。

つまり、これまでは、私たちは子供のころに水痘に罹患した後に、その後、何回も水痘の患者さんと接触する機会があったわけです。そうすることで、VZVに対する特異的細胞性免疫が賦活化され、かなり高齢になるまでその免疫能は維持されていました。よって、65歳あるいは70歳になってから帯状疱疹になると考えられていたわけですが、先ほど申し上げたように、水痘の患者さんと接触する機会が減りましたので、免疫学的な賦活、いわゆるブースター効果が得られなくなり、小児期の水痘罹患、あるいは水痘ワクチン接種により一度誘導されたVZVに対する特異的細胞性免疫応答が、以前より早く衰退してしまうと考えられるわけです。そのため、今後帯状疱疹の患者さんの年齢が若くなる、そして帯状疱疹の患者さん自体が増加していく可能性が懸念されています。

定期接種導入後の帯状疱疹増加、若年化の懸念



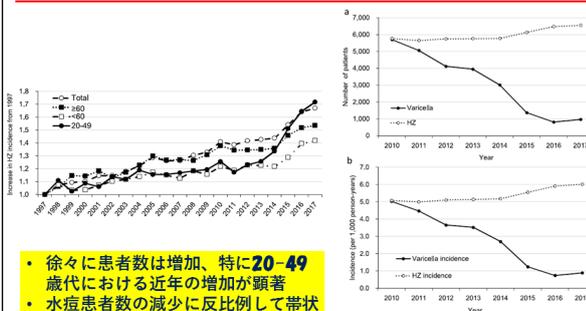
Arvin A, NEJM 352:2266, 2005

- ナチュラルブースター効果の消失
- 帯状疱疹患者の増加、若年化の可能性
- VZV再活性化に伴う神経系合併症増加の可能性

日本における帯状疱疹患者の推移

実際に日本のデータを見てみましょう。Miyazaki study といって、宮崎県の皮膚科の外山先生方が中心となって、宮崎県全体の帯状疱疹患者さんの推移が継続的に調査されています。それを見ますと、年とともに水痘の患者さんは確かに減っていますが、それに反して帯状疱疹の患者さんが増加しているということがわかっております。つまり、先の仮説を裏付けるようなデータが、この Miyazaki study

本邦における帯状疱疹患者の推移 (Miyazaki study)



- 徐々に患者数は増加、特に20-49歳代における近年の増加が顕著
- 水痘患者数の減少に反比例して帯状疱疹患者が増加

Toyama N, et al. J Dermatol Sci. 2018; 92(1):89-96.

の結果から見てとれるわけです。

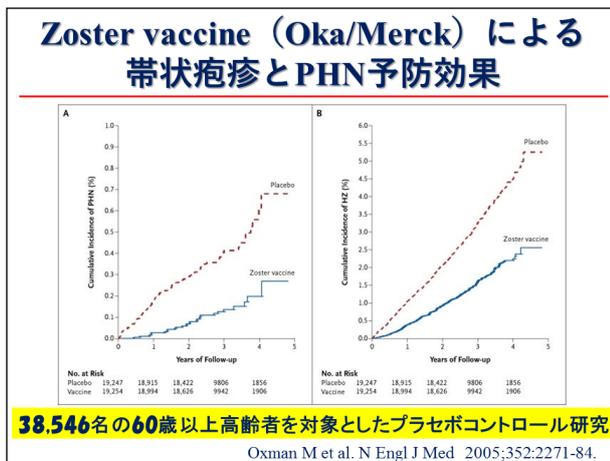
このような状況を打開して、何とか帯状疱疹の患者さんを減らすということを目的として、水痘患者と接触してVZV感染を受けるかわりに、帯状疱疹ワクチンを打つことでVZVに対する特異的細胞性免疫が再度賦活化されて維持されるということが期待されます。そのため、現在帯状疱疹ワクチンの重要性が非常に増しているということになります。



帯状疱疹ワクチン①水痘ワクチン

さて、帯状疱疹ワクチンですが、世界的には現在、二つのワクチンが使用可能になっています。後に述べます不活化ワクチンのほうは、日本においては今後使用可能になってくると思いますが、現在、既に臨床試験が終わり海外では使用されている国もありますので、それについてもお話をさせていただきます。

最初にお話しするのが、現在、私たちが水痘の予防に使っている岡株水痘ワクチンを使った帯状疱疹予防であります。それは既に、米国でゾスタバックス®という名前で、帯状疱疹ワクチンとして市販されていますし、日本でもこの岡株水痘ワクチンは帯状疱疹予防としての適応が認められています。これは、米国の二重盲検ランダム化比較試験のデータを見るとその効果が明らかになります。帯状疱疹ワクチン接種群とプラセボ群を比較した結果、ワクチン接種群が有意に観察期間中の帯状疱疹の発生頻度だけでなく、帯状疱疹で最も問題となる疱疹後神経痛の発生頻度が低かったことが示されています。ワクチンの帯状疱疹発生抑制効果が61%、帯状疱疹後神経痛の発生抑制効果が51%というデータが出ていますので、このデータを



Zostervax®研究成果のまとめ

- 95%以上の対象者が研究完了
- 平均観察期間は3.12年
- 957名の帯状疱疹患者(ワクチン接種:315名 対 プラセボ642名)
- 107名のPHN(ワクチン接種:27名 対 プラセボ80名)
- ワクチンの帯状疱疹発生抑制効果:61.1%(P<0.001)
- PHN発生抑制効果:51.3%(P<0.001)

Oxman M et al. N Engl J Med. 2005;352:2271-84.

もとにして、米国FDAが、このゾスタバックス®を带状疱疹ワクチンとして承認しました。

带状疱疹ワクチン②不活化ワクチン

それに対して、不活化の带状疱疹ワクチンが、現在、国際共同試験が終わって海外では使い始められています。これは、VZVの表面にあるgEという糖たんぱくに強力なアジュバントを加えた不活化サブユニットワクチンです。このワクチンのアドバンテージは、不活化されていますので、带状疱疹の発症リスクが高い免疫不全宿主にも接種が可能な

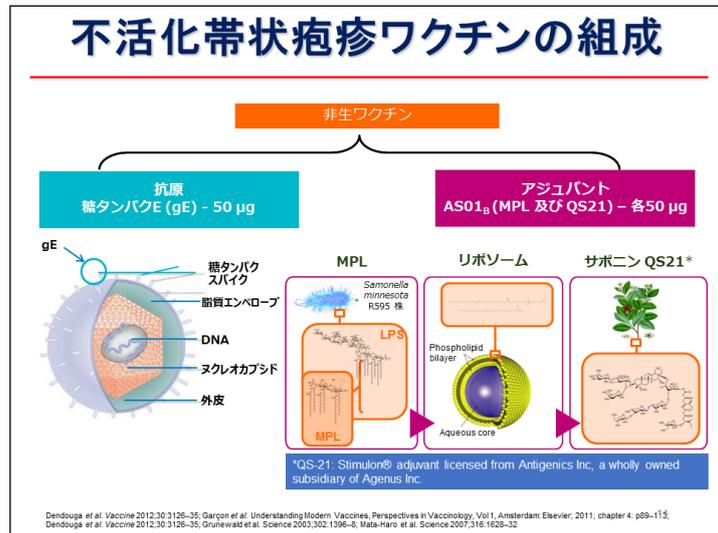
点です。さらに、この不活化ワクチンの臨床試験の結果をしてみると、先の弱毒生ワクチンに比べても、さらに優れた带状疱疹予防、あるいは带状疱疹後神経痛の予防効果があり、かつその効果がより長期間持続することがわかっています。

こういったデータをもとにして、米国のACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) は、

带状疱疹予防ワクチンとして弱毒生ワクチンよりもむしろこちらの不活化ワクチンを推奨しています。しかしながら、一方、この不活化ワクチンには強力なアジュバントが入っておりますので、接種局所の腫脹、疼痛が強いということが副反応として上げられていますので、今後日本で広く接種を進めてゆく際に注意してゆく必要があるかもしれません。

まとめ

带状疱疹ワクチンについてまとめてみますと、弱毒生ワクチン、こちらは既に子供の水痘ワクチンとして非常に長い歴史がありますので、安全性や有効性に関しては十分な



不活化ワクチンの有効性 70歳以上の成人

年齢範囲 (年齢)	HZ/suワクチン群 N = 8250		プラセボ群 N = 8346		VE (95% CI) †
	HZ症例数	HZ発症率 (1000人年当たり)	HZ症例数	HZ発症率 (1000人年当たり)	
全体 (≥70)	25	0.8	284	9.3	91.3 (86.8-94.5)
70-79	19	0.8	216	8.9	91.3 (86.0-94.9)
≥80	6	1.0	68	11.1	91.4 (80.2-97.0)

†P-value for all efficacy comparisons with placebo <0.001

Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. NEJM 2016;375:1019-1032

実績があります。ただ、免疫不全の方には接種ができないということと、効果の持続期間という点で不活化ワクチンに比べると、少し劣ると言われています。

それに対して、不活化ワクチンのほうは、効果、それからその持続期間も、弱毒生ワクチンに比べると優れています。一方で接種部位の局所反応、疼痛が非常に強いということが、このワクチンの問題点かなと思われまので、このあたりを考慮しながら今後のワクチンによる帯状疱疹予防を進めていくことが非常に重要になると思います。