



2023年5月8日放送

## 「带状疱疹ワクチン 最近の話題」

藤田医科大学 小児科教授 吉川 哲史

### VZV 感染症

はじめに、带状疱疹を起こす水痘带状疱疹ウイルス（VZV）感染症のおさらいをしたいと思います。

VZVは初感染で水痘を起こし脊髄後根神経節に潜伏感染した後、高齢者もしくは免疫不全宿主で再活性化し带状疱疹を起こします。水痘ワクチン定期接種化に伴って、水痘だけではなく、本日のテーマである带状疱疹の疫学も大きく変化してきています。

### 带状疱疹

带状疱疹は、米国では毎年約120万人の罹患者があり、30億ドルの医療費がかかると推計されています。带状疱疹罹患後の带状疱疹後神経痛が、患者さんのQuality of Lifeを非常に下げるということで問題になっていますが、最近のデータでは、脳梗塞やdementiaとの関連性も示唆されています。30%の人が一生に1回は罹患し、加齢に伴ってVZV特異的細胞性免疫能が低下することにより、高齢となるほど発症リスクが上昇します。さらに、高齢になるほど带状疱疹後神経痛のリスクも上昇します。

現在、世界的に増加傾向で、一般的に男性に比べて女性に多いとされています。リスクファクターとしては免疫不全、あるいは

### VZV感染症の疾病負担

 <p>自験例</p>	 <p>当院皮膚科症例</p>
<b>水痘罹患時</b> <ul style="list-style-type: none"><li>・直接医療費(水痘の治療等にかかる医療費)</li><li>・機会費用(家族が罹患時等の際に看護で日常生活を中断することによって生じる負担等)</li></ul>	<b>带状疱疹時</b> <ul style="list-style-type: none"><li>・直接医療費(带状疱疹の治療等にかかる医療費)</li><li>・PHNをはじめとした合併症、後遺症に伴うQOL低下</li></ul>

### 带状疱疹

- ・ 米国では毎年約120万人の罹患者、30億ドルの医療費(脳梗塞やdementiaへの関与)
- ・ 30%の人が一生に1回罹患
- ・ 加齢に伴うVZV特異的細胞性免疫能の低下により高齢となるほど発生リスクが上昇
- ・ 高齢になるほどPHNのリスクも上昇
- ・ 高齢になるほど入院例も増加
- ・ 世界的に増加傾向
- ・ 男性より女性に多い
- ・ 危険因子:免疫不全、自己免疫疾患、外傷、糖尿病、その他



当院皮膚科症例

米国での带状疱疹、PHNの年齢別発生頻度 (Harpaz R, et al. MMWR Recomm Rep 2008, 57(1))

Age group	Shingles (per 100,000)	PHN (per 100,000)
20-24	~0.5	~0.5
25-29	~1.0	~1.0
30-34	~2.0	~2.0
35-39	~4.0	~4.0
40-44	~8.0	~8.0
45-49	~15.0	~15.0
50-54	~25.0	~25.0
55-59	~40.0	~40.0
60-64	~60.0	~60.0
65-69	~80.0	~80.0
70-74	~100.0	~100.0
75-79	~120.0	~120.0
80-84	~140.0	~140.0
85-89	~160.0	~160.0
90-94	~180.0	~180.0
95-99	~200.0	~200.0

は自己免疫疾患、外傷、糖尿病などが挙げられています。

## 水痘ワクチンの開発の歴史

この帯状疱疹を防ぐ上で重要な鍵を握るワクチンですが、そのワクチンの1つには、現在使われている水痘ワクチンが使用されています。水痘ワクチンは、麻疹や風疹、ムンプスなど他の弱毒生ワクチンと異なり、我が国で開発された世界で唯一の水痘ワクチン株が使用されています。1974年、大阪大学の高橋先生らが開発し、私の師匠である浅野先生が臨床研究をされその成果をLancet誌等に報告して、世界中にその高い安全性と有効性が認められるようになりました。当初、1987年に日本で製造承認を受けたのですが、米国で先にFDAの認可を受け一般的なuniversal immunizationが始まっています。2014年、日本では遅れて定期接種化されて、子供たちに現在2回の水痘ワクチンが接種されています。

先にuniversal immunizationが始まった米国では、多くのワクチンの効果についての報告がなされています。このワクチンのuniversal immunizationにより、もちろん水痘患者の発生率は下がりますし、水痘患者の入院患者数も減ります。さらに、それに関連した死亡者数も減少するということが明確になっています。同じようなデータが日本からも報告されており、実際に日本でも子ども水痘患者数は激減しています。

このワクチンは、in-vitroの研究の結果から、野生の水痘ウイルスと同じように神経節には潜伏感染しますが、野生株に比べて非常に再活性化しにくいことが分かっています。このため、このワクチンの接種を受けた人の神経節には、野生の水痘ウイルスに感染した人と同じようにウイルスが潜伏感染すると思われませんが、そこか

### 水痘ワクチン開発の歴史

**白血病患者での帯状疱疹発症率はワクチン接種群で低い(再活性化の懸念を払しょく)**

**TABLE. Occurrence of Herpes Zoster Among Children With Leukemia Who Had Natural Infection or Who Received Vaccinia Vaccine**

Months since acquisition of both risk factors in children with natural infection	No. of Children at Risk at Beginning of Interval	No. of Cases of Herpes Zoster During Interval
0-12	88	1
13-24	75	4
25-36	56	7
37-48	38	0
49-60	16	0

Months since vaccine in vaccine recipients

Months since vaccine in vaccine recipients	No. of Children at Risk at Beginning of Interval	No. of Cases of Herpes Zoster During Interval
0-12	38	0
13-24	28	0
25-36	24	0
37-48	17	0
49-60	12	0

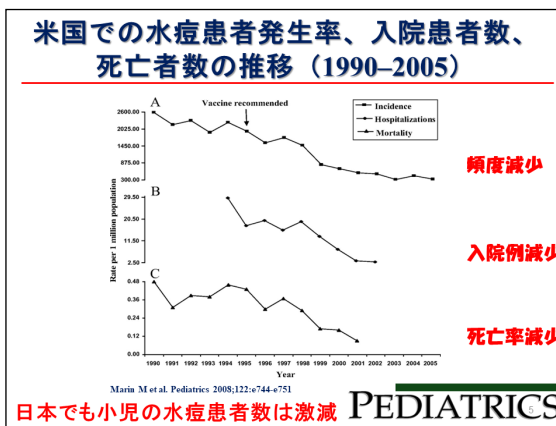
Brundell PA, et al. Pediatrics. 1986 Jan;77(1):53-6.



**水痘ワクチン岡株**

**世界で唯一の水痘ワクチン株**

- 1974 阪大徹研高橋らが開発  
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、FDA製造承認
- 1996 米国、ワクチンの定期接種開始
- 2014 日本、定期接種開始



### ワクチン株の再活性化頻度 (in-vitro解析)

Latencyには差はなし

**A**

**B**

**Table 2. Frequency of reactivation of VZV POKa or VOKa in sectors from microfluidic devices**

Reactivation	POKa		VOKa			
	-	+	-	+		
Experiment 1	8	1	11.1	9	0	0
Experiment 2	7	3	30.0	9	1	10.0
Experiment 3	8	2	20.0	9	1	10.0
Experiment 4	7	3	30.0	10	0	0
Total	30	9	23.1	37	2	5.1

Numbers indicate number of sectors from microfluidic device, with (+) or without (-) reactivation of VZV.

Oka親株(POKa)に比べワクチン株(VOKa)ではreactivationの頻度が低い

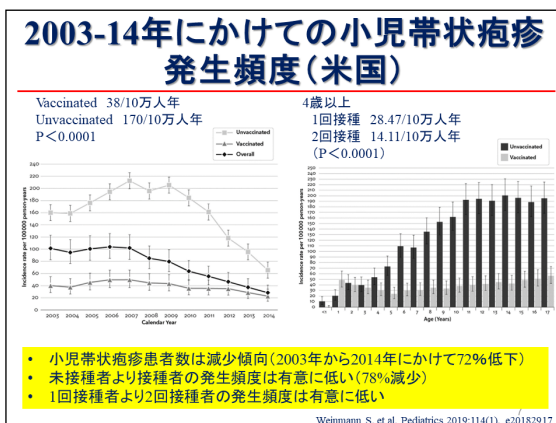
潜伏感染したneuronを抗NGF抗体添加によりreactivationを誘導

ワクチン株は親株同様潜伏感染するが、再活性化しにくい  
よって、ワクチン接種者は自然感染に比べ帯状疱疹のリスクは低い

Sadaoka T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Apr 26;113(17):E2403-12.

ら再活性化してくる頻度は非常に低い可能性がこの in-vitro 研究から示唆されています。従って、ワクチンを受けた人は、自然に水痘に罹患した人に比べて帯状疱疹のリスクは低いということになります。

実際に米国では、このワクチンを受けた子供たちの帯状疱疹の発生頻度が非常に低いことが既に報告されていますし、特に1回接種者より2回接種を受けた人のほうが有意に帯状疱疹の発生頻度が低いことも分かっています。

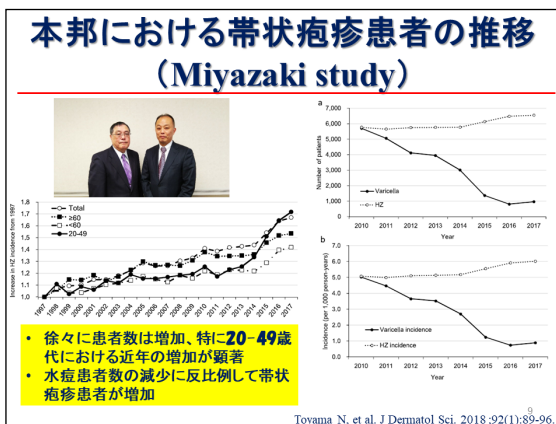
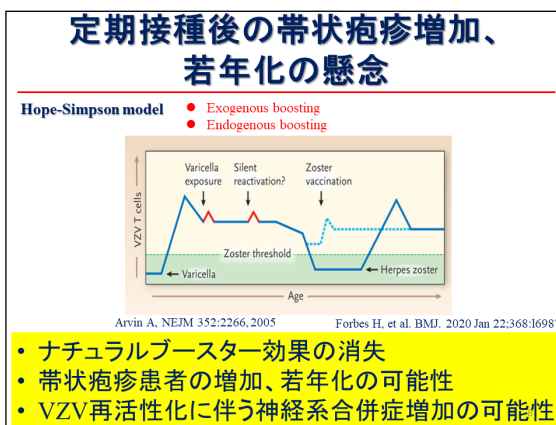


## 水痘患者減少と帯状疱疹患者増加の関係性

それでは、定期接種が始まって水痘の患者さんが減少し、それに伴ってどうして帯状疱疹が増えてきたのかということを中心に簡単に説明したいと思います。

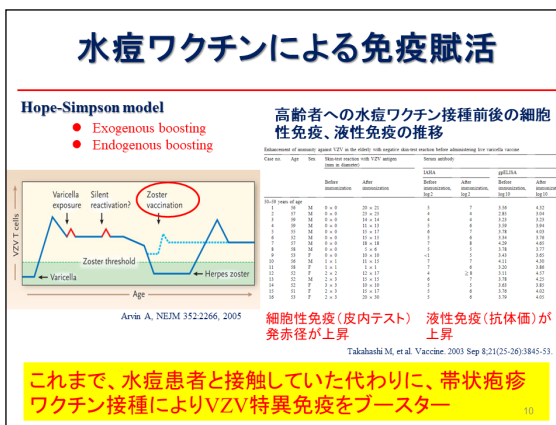
水痘に罹患する、あるいは水痘ワクチンを接種することに伴って、その感染者あるいはワクチン接種者の体の中でVZVに対する特異的な細胞性免疫能が誘導されます。その後、誘導された免疫能は時間の経過とともに徐々に低下していきませんが、かつては水痘の患者さんが周囲にたくさんいたので、VZVの暴露を再び受けるということになります。そのウイルスの暴露に伴い、一旦得られた細胞性免疫能がブースターを受けて再び上昇することで、高齢になるまでVZV特異的細胞性免疫能が長期間維持され帯状疱疹から守られていたこととなります。しかしながら、水痘の患者さんが減少すると、いわゆるその感染暴露の頻度が減りますので、子どもの頃に得られたVZV特異的細胞性免疫能が速やかに減衰してしまい、より若い頃から帯状疱疹になりやすくなってしまふことが推測されます。このようなメカニズムにより、水痘患者さんの減少に反比例して帯状疱疹の患者さんの発生頻度が上昇する、あるいは若い人でも帯状疱疹になってしまうというわけです。

実際に我が国では、宮崎スタディといっ



て宮崎県の皮膚科の先生方が中心となって、宮崎県全体の帯状疱疹の発生頻度をずっと経年的に追ってみえます。そのデータを見ても、年を経るごとに帯状疱疹の患者さんが増えていることが示されています。特に20代から49歳代の人たちで、近年の帯状疱疹の増加が顕著であるということが示されています。

このように水痘患者さんが減少することによってブースター効果が得られなくなってしまったため、人工的にブースター効果を付与する目的で帯状疱疹ワクチンが考案されてきました。実際に、既に2003年の時点で、高橋先生らが子どもに使用している水痘ワクチンを高齢者に接種することにより、接種を受けた高齢者でVZV特異的な細胞性免疫能が誘導されることが示されています。



## 帯状疱疹ワクチン

現在使われている帯状疱疹ワクチンには、先ほどから申し上げている水痘ワクチン、いわゆる弱毒生ワクチンと不活化サブユニットワクチンの2種類があります。これらのワクチンは帯状疱疹を予防する効果と、それに伴って起こってくる疱疹後神経痛を抑える効果が証明されています。

さらに、冒頭申し上げたように、このウイルスの再活性化に伴い脳梗塞を発症する可能性が示唆されています。よって、帯状疱疹ワクチン接種によりそのような神経合併症の抑制につながる可能性も考えられ、今後注意深く動向を見てゆく必要があると思います。

これら2つのワクチンのうち、弱毒生ワクチンは水痘ワクチンとしての長年の使用実績があります。ですので、非常に安全性は高いと考えていただいて良いと思います。しかしながら、弱毒生ワクチンですので帯状疱疹の発症リスクが高い免疫不全の患者さんには使用できません。また、免疫原性、効果の持続期間の点で、不活化サブユニットワクチンに比べると劣ることが明らかになっています。

一方、不活化サブユニットワクチンは、強い免疫原性や長い効果持続期間が証明されていますし、免疫不全宿主への接種も可能な点が長所として挙げられます。ただ

### 帯状疱疹ワクチン

- 弱毒生ワクチンと不活化サブユニットワクチン。
- 帯状疱疹予防効果、それによるPHNの抑制効果。神経合併症の抑制につながる可能性。
- 弱毒生ワクチンは水痘ワクチンとしての実績、ただし免疫不全宿主には使用不可、免疫原性、効果持続の点で問題。
- 不活化サブユニットワクチンは、強い免疫原性、長い効果持続期間、免疫不全宿主への接種も可能な点が長所。ただし、局所反応が強い。<sup>11</sup>



し、強力なアジュバントが入っているために、接種局所の局所反応が強いことが問題となっています。

この不活化サブユニット帯状疱疹ワクチンは、VZV 粒子の表面に存在する gE という糖たんぱくに強力なアジュバントを加えたサブユニットワクチンです。アドバンテージとしては、先ほど申し上げたように帯状疱疹の予防効果が非常に強いことと、免疫の持続効果が長いこと、それから、免疫不全宿主へも接種が可能であることが挙げられますが、ディスアドバンテージとしまして、2回接種が必要、強い接種局所反応があることが挙げられるかと思えます。

先ほど少し申し上げたように、VZV の再活性化に伴って脳梗塞の発症リスクが上がるのが最近注目されていますが、最近になってこの帯状疱疹ワクチン接種により脳梗塞の発症リスクが下がるというデータが幾つか出てきています。さらに、帯状疱疹ワクチン接種が dementia の発症を抑制するという報告も出てきており、このような他の VZV 再活性化と感染性が示唆されているより重症な神経合併症の減少について、今後詳細な調査が期待されます。

## まとめ

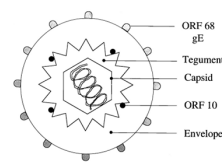
本日のお話をまとめたいと思います。

水痘ワクチン定期接種化に伴い、水痘患者数が減少した一方で感染暴露により得られていた免疫賦活作用が減弱し、帯状疱疹患者数は増加しています。そこに、新型コロナウイルスワクチン接種後、あるいは COVID-19 罹患後の帯状疱疹発症リスクが増えるということも言われていますので、それらが患者数の増加に拍車をかけている可能性もあります。

帯状疱疹ワクチンには、水痘ワクチンと同じ弱毒生ワクチンとアジュバントを加えた不活化サブユニットワクチンの2種類があります。それぞれの特徴を理解して接種を進

## 不活化サブユニット帯状疱疹ワクチン

VZV VIRION



gE + AS01B(強力な)アジュバント

- VZV感染時、最も大量に作られる糖蛋白
- ウイルス粒子の主要な構成要素
- 動物モデルでは神経病原性に寄与
- Cell-to-cell感染に必須
- 液性免疫反応の主要抗原
- CMI誘導のための抗原の一つ

### Advantages

- 高齢者の帯状疱疹予防効果
- 免疫持続性
- 免疫不全宿主への接種が可能

### Disadvantages

- 2回接種が必要
- 強い局所反応

演者作成 12

## 帯状疱疹後30日間の脳梗塞発症リスク

Study design: retrospective case-control study  
Period: January 2010 to January 2020  
Data source: Veterans Affairs' Corporate Data Warehouse  
2,165,505 patients including 71,911 zoster patients

Variable	OR	(95% CI)	P Value
Age	1.008	(1.004-1.01)	<0001
Male sex	1.34	(1.05-1.7)	.0165
★ Recombinant zoster vaccine	0.57	(.46-.72)	<.0001
★ Live zoster vaccine	0.77	(.65-.91)	.0020
PVD	0.79	(.66-.94)	.0092
CVA	35.3	(32.0-38.9)	<.0001
Dementia	1.29	(1.05-1.59)	.0148
Solid tumor	0.81	(.68-.98)	.0313
★ Zoster	1.93	(1.57-2.4)	<.0001

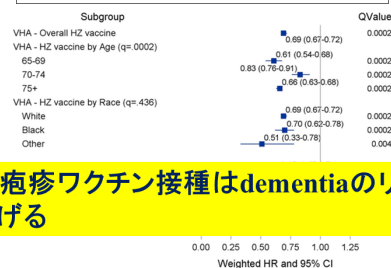
Abbreviations: CI, confidence interval; CVA, cerebrovascular accident; OR, odds ratio; PVD, peripheral vascular disease.

水痘ワクチンは帯状疱疹後30日間の脳梗塞発症リスクを下げる

Clin Infect Dis. 2022 Jul 7;ciac549. 13

## 帯状疱疹ワクチン接種がdementiaに与えるインパクト

VHA: Veterans Health Affairs medical records(2008-2019, n=136,016)  
MarketScan® commercial Medicare claims (2009-2018, n=172,790)



帯状疱疹ワクチン接種はdementiaのリスクを下げる

Schermer JF, Salsas J, Wiemken TL, Hoff DF, Jacobs C, et al. (2021) Impact of herpes zoster vaccination on incident dementia: A retrospective study in two patient cohorts. PLOS ONE 16(11): e0257485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257485>  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257485>

めていく必要があると思います。

帯状疱疹ワクチンは帯状疱疹発症を抑制するだけでなく、帯状疱疹後神経痛を抑えることもこれまで明らかなデータとして示されています。さらに最近になって、脳梗塞や、あるいは dementia のリスクを下げる報告もされてきていますので、今後注意して、これらのデータが果たして正しいデータかどうか見ていく必要があると考えています。

## 水痘ワクチンの最近の話題

- 水痘ワクチン定期接種化に伴い水痘患者数が減少した一方で、感染暴露で得られていた免疫賦活作用が減弱し、帯状疱疹患者数は増加している。新型コロナウイルスワクチン接種後、COVID-19罹患後の帯状疱疹発症リスク増もそれに拍車をかけている。
- 帯状疱疹ワクチンには水痘ワクチンと同じ弱毒生ワクチンとアジュバント加不活化サブユニットワクチンの2種類があり、それぞれの特徴を理解して接種をすすめる必要がある。
- 帯状疱疹ワクチン接種により、PHNだけでなく脳梗塞やdementiaのリスクを下げる報告がされてきており、今後注視してゆく必要がある。

番組ホームページは <https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/>です。

感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。