



2016年10月12日放送

「带状疱疹ワクチンの現状と展望」

愛知医科大学 皮膚科教授
渡辺 大輔

はじめに

带状疱疹はヘルペスウイルスの α 亜科に属する水痘・带状疱疹ウイルス（VZV）の再活性化によって起こる疾患です。初感染で水痘を発症させた後、VZVは三叉神経節や脊髄後根神経節に潜伏感染します。加齢、宿主の免疫低下、また精神的、肉体的ストレスなどによりウイルスが再活性化すると、ウイルスは神経節から知覚神経を順行性に移動した後、带状疱疹として片側の支配神経領域に一致した疼痛と、帯状の丘疹・小水疱病変を形成します

(図1)。また一部の患者では、皮疹治癒後に带状疱疹後神経痛（PHN）を発症し、治療に難渋する場合があります。本日は、わが国でもこの春に適応拡大となった水痘生ワクチンによる带状疱疹予防、また新規带状疱疹ワクチンについての話題を取り上げたいと思います。

図1 带状疱疹の臨床像

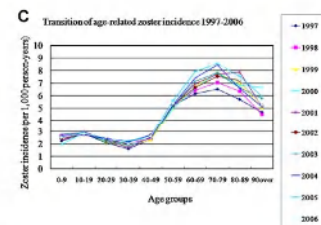


带状疱疹の疫学と免疫との関係

带状疱疹は水痘既感染者なら誰でも発症しうる疾患ですが、50歳をすぎるとその発症率は上昇します。米国の疫学調査では、带状疱疹患者の50%が50歳以上とされています。また日本皮膚科学会が行った皮膚科受診患者の多施設横断調査においても、

図2 带状疱疹の疫学

- 。米国では年間80-100万症例
- 。50%は50歳以上
- 。生涯罹患率1/3
- 。85歳以上では50%の発症率
- 。日本での患者数：70万人/年
- 。年間4.15人/1000人
- 。60歳を超えると発症率が上昇する
- 。1000人あたりの年間発症数は10年間で26%増加



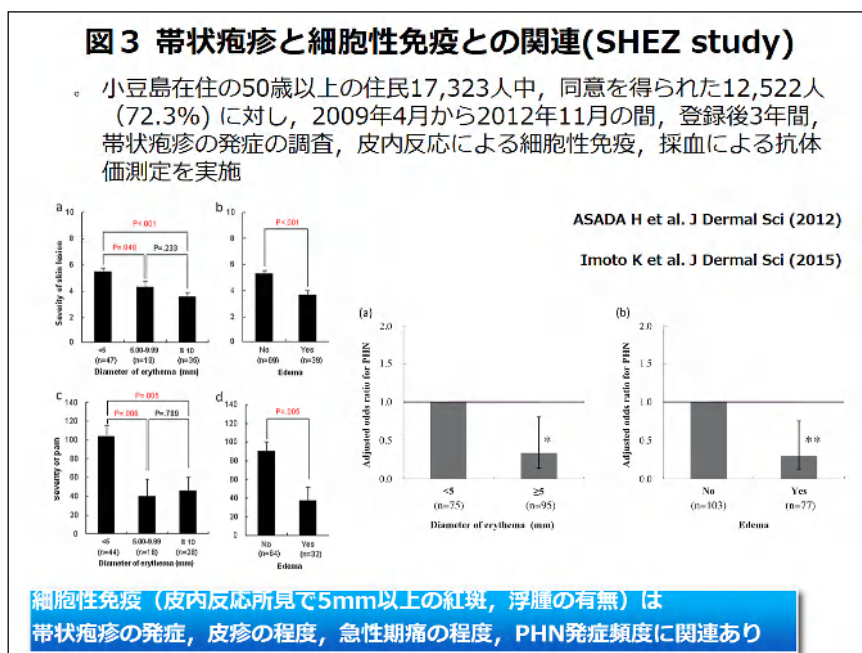
(Toyama N et al. J Med Virol, 2009)

55 歳以上で患者数の著明な増加がみられています。宮崎県での 1997 年から 2006 年の 10 年間にわたる大規模疫学調査では、10 年間に帯状疱疹発症数は 26%増加していましたが、その要因として、50 歳代以下での発症率がほとんど変わらない一方で、60 歳以降での発症率の顕著な増加があるためと考えられております (図 2)。

帯状疱疹に対しては、抗ヘルペスウイルス薬の早期投与が重症化の阻止や疼痛期間の短縮に効果があることが示されていますが、一部の患者は PHN を発症します。最近の日本の疫学調査では、外来で抗ヘルペスウイルス薬治療を受けた患者の 12.4%が 90 日後に、4.0%が 360 日後に疼痛が残存していたと報告しています。また、高齢者、初診時の皮疹や疼痛が重症な群では疼痛残存率が上昇する傾向にありました。

このように、高齢そのものが帯状疱疹や PHN の発症リスクのひとつにあげられますが、これは加齢とともに VZV 特異 T 細胞免疫が低下する事がその原因であると考えられています。実際に、小豆島在住の 50 歳以上の住民 17,323 人中、同意を得られた 12,522 人 (72.3%) に対し、2009 年 4 月から 2012 年 11 月の間、登録後 3 年間、帯状疱疹の発症

の調査、皮内反応による細胞性免疫、採血による抗体価測定を実施した研究 (SHEZ study) では、皮内反応所見で 5mm 以上の紅斑、浮腫の有無で評価した VZV 特異的細胞性免疫は、帯状疱疹の発症、皮疹の程度、急性期痛の程度や PHN 発症頻度との相関



を示しましたが、抗体価はそれらと相関しませんでした (図 3)。

水痘生ワクチンと帯状疱疹予防への応用

水痘ワクチンは 1974 年大阪大学微生物学研究所の高橋理明博士により開発されました。水痘患児より分離、継代された弱毒株から開発された生ワクチンであり、患児の名前から Oka 株と命名されました。現在 Oka 株は WHO が認める世界で唯一のワクチンであり、2006 年には小児を中心として 80 ヶ国で 1600 万人が接種を受けています。一方、わが国では 1987 年に、白血病などのハイリスク患児に対し任意接種が承認、その後、健康小児も接種対象に追加されましたが、長らく定期接種の対象にはされてきません

した。しかし、2014年10月1日から定期接種が開始されました。定期接種開始後から、わが国での水痘の定点観測数は低値で推移しており、ワクチンの効果を示すものとなっております（図4）。

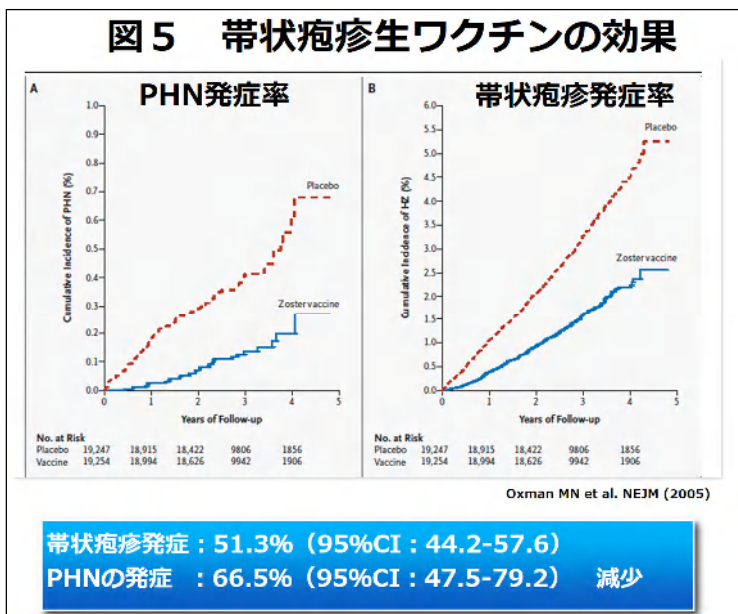
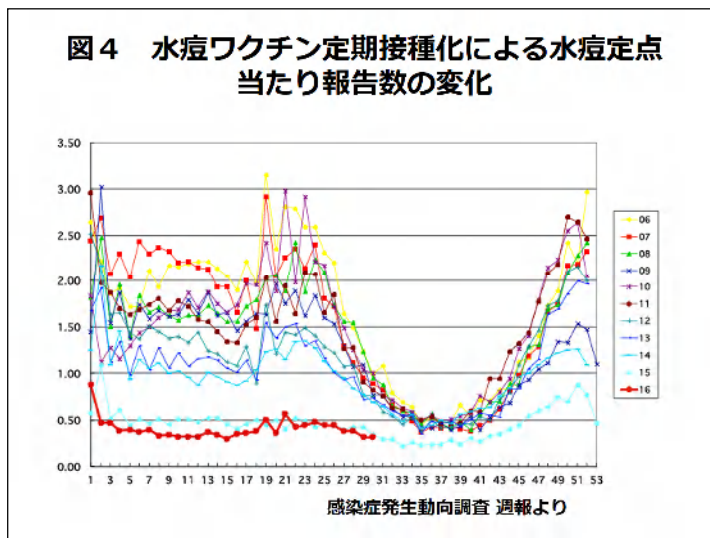
带状疱疹でも同様に、ワクチン接種により VZV に対する特異的細胞性免疫を賦活することで、発症の予防や重症化の阻止が期待できます。2005年

に発表された、米国での60歳以上の38,546名を対象とした大規模な無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、带状疱疹生ワクチン接種後平均3.12年の追跡期間中、带状疱疹発症頻度はワクチン群がプラセボ群に比して51.3%減少、PHNは66.5%減少、疾病負荷も61.3%減少したことが報告されました（図5）。

ワクチンの副反応は接種部の局所反応が主体

で、重篤なものは見られませんでした。また、その後のサブ解析で、60歳代接種群の方が70歳以上接種群に比べワクチン効果が高いことが明らかとなりました。米国では、2006年5月より、免疫能正常な60歳以上を対象として带状疱疹生ワクチンの接種が推奨されていましたが、2011年3月からはその年齢が50歳以上に引き下げられました。また、このワクチンは現在米国のみならず、EUなど30カ国以上で広く使われています。

わが国でも、水痘生ワクチンの带状疱疹予防への適応拡大を目的とし、国内第Ⅲ相臨床試験が行われました。50歳以上の健康成人を対象に、水痘ワクチンを0.5mL、皮下に1回接種した際の免疫原性および安全性を検討することを目的とした非盲検、非対照試験において、259例中131例（50.6%）に副反応が認められましたが、局所反応が主体であり、安全性が担保されたことから、2016年3月18日に「50歳以上の者に対する带状疱疹予防」として、製造販売承認事項の一部変更承認がなされ、水痘生ワクチンの帯



带状疱疹予防に対する使用が可能になりました。

带状疱疹生ワクチンの問題点

このように、带状疱疹ワクチンにより带状疱疹、PHN の発症を抑制することが可能です。しかし、米国の带状疱疹ワクチンは生ワクチンのため、妊婦、非寛解状態の血液がん患者、造血幹細胞移植後、固形がんで3か月以内に化学療法を施行した患者、免疫抑制療法施行中の患者やHIV患者などには禁忌です。また、臨床治験後の長期追跡調査により、このワクチンの予防効果は8年、疾病負荷に対する効果は10年で統計学的に有意な効果が消失することが判明しています。

わが国においても同様に、水痘ワクチンを带状疱疹予防に用いる場合、妊婦や、明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者がワクチンの「接種不適当者」とされており

図6 带状疱疹ワクチンにおける接種不適当者

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
4. 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者
5. 妊娠していることが明らかな者
6. 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

2016年3月改訂乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」添付文書

| 带状疱疹予防における【接種不適当者】4.の具体例 | |
|--|--|
| 接種後2週間以内の治療等により末梢リンパ球数の減少あるいは免疫機能の低下が予想される場合 | |
| 細胞性免疫不全状態の場合 | |
| 骨髄やリンパ系に影響を与える疾患 | 免疫抑制状態あるいは免疫不全状態にある場合 |
| HIV感染またはAIDS | |
| 悪性腫瘍の患者 | 免疫抑制状態あるいは免疫不全状態にある場合 |
| 急性骨髄性白血病、T細胞白血病、悪性リンパ腫、慢性白血病 | |
| 急性リンパ性白血病 | ① がん治療後3か月未満 ② リンパ球数が500/mm ³ 未満 ③ 経頭蓋造影検査で中枢神経系に浸潤性 ④ 放射線治療として6-MeVコバルトアリン酸 *以外の薬剤を照射後8-12週以内 ⑤ 強化学療法や広範囲な放射線治療などの免疫抑制作用の強い治療を受けている |
| 悪性固形腫瘍 | 手術手術又は化学療法によって腫瘍の増殖が抑制されていない場合 * 腫瘍の増殖が抑制されている状態で、急性リンパ性白血病が①-⑤に該当する場合 |
| 免疫抑制・化学療法を受けている | 腫瘍皮膚ステロイド類(注1)：糖コルチコイド類、免疫抑制剤：シクロスポリン(サンディイミューン)、タクロリムス(プロgraf)、アザチオプリン(イムラン)等により、明らかに免疫抑制状態である場合* |
| 上記以外の免疫抑制作用のある薬剤を使用している | 抗リウマチ剤や抗悪性腫瘍剤等により、明らかに免疫抑制状態である場合* |

とされており(図6)、欧米と同様、带状疱疹発症リスクが高いと思われる層に接種できないのが現状での最大の問題となっています。

新規带状疱疹ワクチンの開発

現在、新規の带状疱疹サブユニットワクチンの開発が進められています。サブユニットワクチンとは、生ワクチンや不活化ワクチンと違ってウイルス粒子そのものでなく、ウイルス蛋白の一部を免疫源とし、免疫賦活薬であるアジュバントを加えたものであり、免疫抑制患者にも接種可能なことが特徴としてあげられます。現在開発中の新規带状疱疹ワクチン候補 HZ/su は VZV の糖タンパク gE とアジュバント AS01B とから構成されるサブユニットワクチンです。AS01B は toll-like receptor (TLR)4 作動薬である monophosphoryl lipid A (MPL) と、植物抽出物から得られたサポニン構成要素である QS21 にリポソームが配合されており、強い液性および細胞性免疫誘導能を持ちます。このサブユニットワクチンは第 I、II 相試験で、高齢者での安全性と、少なくとも3年間の強い免疫誘導能が確認されています。HZ/su の第 III 相試験は、国際共同プラセボ

対照研究として、日本を含むアジア、アメリカ、ヨーロッパ 18 カ国の 50 歳以上の健康人

15,411 人を対照に行われました。平均 3.2 年間の追跡期間中、ワクチンによる帯状疱疹発症阻止効果は

図7 HZ/suのワクチン効果

Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.*

| Cohort and Age Group | HZ/su Group | | | | Placebo Group | | | | Vaccine Efficacy† |
|-----------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|---|---------------------|------------------------|-------------------------|---|-------------------|
| | No. of Participants | No. of Confirmed Cases | Follow-up Period‡ yr | Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr | No. of Participants | No. of Confirmed Cases | Follow-up Period‡ yr | Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr | |
| Modified vaccinated cohort | | | | | | | | | |
| All participants in cohort | 7344 | 6 | 23,297.0 | 0.3 | 7415 | 210 | 23,170.5 | 9.1 | 97.2 (93.7–99.0) |
| 50–59 yr | 3492 | 3 | 11,161.3 | 0.3 | 3525 | 87 | 11,134.7 | 7.8 | 96.6 (89.6–99.3) |
| 60–69 yr | 2141 | 2 | 7,007.9 | 0.3 | 2166 | 75 | 6,952.7 | 10.8 | 97.4 (90.1–99.7) |
| 70 yr or older | 1711 | 1 | 5,127.9 | 0.2 | 1724 | 48 | 5,083.0 | 9.4 | 97.9 (87.9–100.0) |
| Total vaccinated cohort | | | | | | | | | |
| All participants in cohort | 7698 | 9 | 25,584.5 | 0.4 | 7713 | 235 | 25,359.9 | 9.3 | 96.2 (92.7–98.3) |
| 50–59 yr | 3645 | 3 | 12,244.9 | 0.2 | 3644 | 95 | 12,162.5 | 7.8 | 96.9 (90.6–99.4) |
| 60–69 yr | 2244 | 5 | 7,674.1 | 0.7 | 2246 | 83 | 7,581.8 | 10.9 | 94.1 (85.6–98.1) |
| 70 yr or older | 1809 | 1 | 5,665.5 | 0.2 | 1823 | 57 | 5,615.6 | 10.2 | 98.3 (89.9–100.0) |

New Engl J Med. 372 2087-96 (2015)

97.2%(95%CI 93.7-99.0;P<0.001)と驚くべき結果が得られ、また年齢による効果の差も見られませんでした(図7)。プラセボに比べ副反応の発現率は高かったものの、多くは軽度から中程度であり一過性のものでした。Grade3の副作用はワクチン群で17.0%、プラセボ群で3.2%でしたが、重篤な副作用や死亡率などは二群間に差はみられませんでした。また、PHNの発症阻止率も90%程度あることも明らかになっています。長期的な効果については今後の更なる追跡調査が必要ですが、このサブユニットワクチンは免疫抑制患者での安全性、また高齢者での高い有効性を示していることから今後の認可が待たれます。