

1. 帯状疱疹ワクチン

渡辺 大輔

愛知医科大学 皮膚科

帯状疱疹はヘルペスウイルス属に属する水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) の再活性化による病態であり、片側の支配神経領域に一致した疼痛と小水疱の帯状の集簇を特徴とする。帯状疱疹は皮膚だけの疾患ではなく頭頸部領域に発症すると眼科合併症や Hunt 症候群を、また稀ではあるが脳炎や、髄膜炎をおこすこともある。皮疹治癒後も痛みが長期にわたって続く帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia: PHN) は患者の QOL を著しく低下させる。米国では 10 年以上前から帯状疱疹生ワクチンの接種が始まり、ヨーロッパやオーストラリアでも使用可能になっているが、2016 年 3 月から我が国でも水痘ワクチンの帯状疱疹予防目的での使用が可能となった。一方、水痘帯状疱疹ウイルス糖タンパク E と AS01B アジュバントを含む新規帯状疱疹サブユニット候補ワクチン (shingrix) は、2 つの大規模国際共同試験 (ZOE-50 及び ZOE-70) で帯状疱疹および PHN の発症を 90% 以上減少させることが報告された。本項では帯状疱疹の疫学、病態や合併症について述べるとともに、生ワクチンの現状の問題点、さらに最近わが国でも認可された新規サブユニットワクチンについて解説したいと思う。

帯状疱疹は水痘に罹患したことがあるものなら誰でも発症することのある疾患であるが、高齢者ほどその発症リスクは増大する。また、帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia: PHN) は帯状疱疹で最も頻度の高い合併症、後遺症であるが、同様に高齢者での発症リスクが高い。帯状疱疹は抗ヘルペスウイルス薬により治療可能な疾患である。しかし、現在でも高齢者を中心として、PHN の発症は抗ウイルス薬を投与しても完全に発症を抑制することはできない。また、PHN 以外にも運動神経麻痺の合併や、耳鼻科領域合併症である Hunt 症候群、三叉神経第 I 枝領域の帯状疱疹で起こる眼合併症、免疫抑制患者に起こりやすい脳髄膜炎などの中枢神経合併症も患者の ADL, QOL を損なうやっかいな後遺症である。欧米では 10 年以上前から生ワクチン (ZOSTAVAX) による帯状疱疹の予防が

可能になっているが、わが国でも 2016 年より水痘生ワクチンが帯状疱疹の発症予防に適応が拡大された。本稿では帯状疱疹の疫学、病態や合併症について述べるとともに、どうしてワクチンで帯状疱疹予防が可能なのか、ワクチンの現状の問題点、さらに最近わが国でも認可された新規サブユニットワクチンについて解説したいと思う。

帯状疱疹の病態とわが国における帯状疱疹の現状

帯状疱疹はヘルペスウイルス属に属する水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) の再活性化による病態であり、片側の支配神経領域に一致した疼痛と小水疱の帯状の集簇を特徴とする (図 1)。帯状疱疹は高齢者に多い疾患であるが、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、55 歳以上で患者数の著明な増加がみられた¹⁾。1997-2006 年までの宮崎県での 10 年間にわたる大規模疫学調査 (「宮崎スタディー」) では、帯状疱疹は女性に多く、年齢別構成では 20 歳前後での小さな患者数の増加と 50 歳以上での急増の二峰性があること、季節ごとの水痘と帯状疱疹の発症は鏡像関係で、冬に少なく夏に多いという季節性がある事などを明らかにしている。また、帯状疱疹患者数は 10 年間で 23% 増加していたが、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

連絡先

〒480-1195

愛知県長久手市岩作雁又 1 番地 1

愛知医科大学 皮膚科

TEL: 0561-62-3311 (内線 2161)

FAX: 0561-63-9914 (医局)

E-mail: dwatanab@aichi-med-u.ac.jp



図1 帯状疱疹の臨床像

があるためと考えられた²⁾。

帯状疱疹の発症に関わる因子

加齢以外にも、免疫状態や基礎疾患は帯状疱疹の発症と関連する(図2)³⁾。2001年から2007年における、17疾患、55,492人の患者の帯状疱疹発症の有無をカルテベースで検索した日本の単施設での解析報告では、観察期間中実際に帯状疱疹を発症したのは769名であり、悪性腫瘍、SLE、慢性関節リウマチ、糖尿病、高血圧、腎不全など14疾患が帯状疱疹発症のリスクが高かった⁴⁾。また、2001年から~2006年にかけてカリフォルニア州での保険会社のデータから、癌患者とその治療内容、帯状疱疹発症を調査した研究では14,670名の癌患者の追跡期間中(平均22ヶ月)、424名が帯状疱疹を発症し、特に血液癌では帯状疱疹発症リスクが高かった⁵⁾。

帯状疱疹の合併症

帯状疱疹の合併症は中枢神経系、血管系、末梢神経系、眼科系、耳鼻科系のものがあり、特に頭頸部の帯状疱疹では注意すべきである(表1)⁶⁾。合併症を疑った際には、原疾患である帯状疱疹の治療とともに、関連他科と連携して合併症の治療も行っていく必要がある。

中枢神経系合併症

帯状疱疹脳炎は帯状疱疹の稀な合併症である。皮疹出現後1~2週間で発症することが多いが、皮疹出現3~6週間前に発症する事もある。また皮疹の出現なく、脳炎を発症

する事もある。致死率は10%程度といわれている。時に抗ウイルス薬による脳症との鑑別が必要な場合があるが、画像診断や髄液検査によるウイルスDNAの検出とともに発熱や頭痛、髄膜刺激症状といった症状の有無が鑑別の手がかりとなる。脊髄炎はVZVの皮疹部知覚神経から脊髄への直接浸潤により発症する。胸部帯状疱疹で多く、皮疹出現後平均12日で発症する。また、免疫抑制患者、AIDS患者での発症が多い。臨床症状としては下肢の感覚障害を伴う排尿障害で初発する事が多く、中には後遺症を残す例もある。

血管系合併症

最近、帯状疱疹の合併症として脳血管障害が注目されてきている。イギリスでの帯状疱疹患者6584名のデータベース解析では、帯状疱疹発症後1~4週、5~12週、13~26週での発症リスク(IR)は、それぞれ1.63、1.42、1.23倍と上昇していた⁷⁾。特に眼部帯状疱疹では帯状疱疹発症後5~12週でのIRは3倍以上であった。抗ウイルス内服薬投与群では未治療群に比べIRの低下がみられ、抗ウイルス薬投与は脳血管障害発症の阻止にも働く可能性がある。

運動神経麻痺

三叉神経と頸神経、腰神経で問題となることが多い。最も罹患率の高い胸神経では、腹筋麻痺のため腹壁の膨隆を来すことがあるが、患者も医師も見過ごすことが多い。通常は3~6カ月の経過観察のみで症状はほぼ正常に回復する。S3-4領域の帯状疱疹では排尿、排便障害をきたす場

- VZV感染歴（水痘、ワクチン）
- 年齢> 50歳
- 免疫抑制状態
 - 免疫抑制剤の使用
 - HIV/AIDS
 - 骨髄・臓器移植
 - 悪性腫瘍
 - 長期のステロイド使用
- 精神的ストレス
- 外傷

図2 帯状疱疹発症の Risk factor（文献3より引用，改変）

表1 帯状疱疹の合併症（文献6より引用，改変）

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ◦ 中枢神経系 <ul style="list-style-type: none"> ◦ 脳髄膜炎 ◦ 脊髄炎 ◦ 血管系 <ul style="list-style-type: none"> ◦ 脳血管障害 ◦ 末梢神経系 <ul style="list-style-type: none"> ◦ 運動神経麻痺 ◦ 帯状疱疹後神経痛 | <ul style="list-style-type: none"> ◦ 眼科系 <ul style="list-style-type: none"> ◦ 眼瞼結膜炎 ◦ 角膜炎 ◦ ぶどう膜炎 ◦ 網膜炎 ◦ 耳鼻科系 <ul style="list-style-type: none"> ◦ 耳鳴 ◦ 目眩 ◦ 顔面神経麻痺 |
|--|---|

合がある。

眼科系合併症

帯状疱疹の眼科系合併症として眼瞼結膜炎，角膜炎，虹彩毛様体炎，網膜炎があり，視力低下などに注意が必要である。三叉神経第1枝領域の帯状疱疹で，鼻尖部，鼻背部にも皮疹が認められる場合，高率に眼科系合併症をきたす事が知られている（Huchinsonの法則）。

耳鼻科系合併症

耳鼻科系の合併症として Hunt 症候群が知られている。耳介の帯状疱疹，顔面神経麻痺，耳鼻科的症状（耳鳴，目眩，難聴）が三主徴であるが，すべてがそろわなかったり，時期がずれて出現する事も多い。耳介周囲のわずかな発赤や腫脹（左右差を注意深く観察する）耳痛・後頭部痛，味覚障害や舌の痺れなどを観察する事が診断に有用である。

帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹の合併症としてもっとも頻度の高いものは帯状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia: PHN）である。最

近の日本の疫学調査では，外来で抗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。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った⁸⁾。PHNに関わらず，帯状疱疹の痛みは患者QOLを低下させる。フランスでの9038名の帯状疱疹患者（急性期痛8013名，PHN935名）を Medical Outcome Study Short Form 36（MOS SF 36）を用いてQOLを調べた調査では，急性期痛，PHNとも様々な尺度でQOLの低下がみられた⁹⁾。

水痘ワクチンについて

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により開発された。水痘患児より分離，継代された弱毒株（生ワクチン）であり，患児の名前から Oka 株と命名された。高橋らは，ステロイド薬服用中やネフローゼ症候群の患児が多く入院する病棟で水痘が発症した時に，患児23名に Oka 株を緊急接種した。ワクチン接種したすべての患児で水痘抗体価の上昇を確認でき，水痘の院内流行を阻止できた¹⁰⁾。日本では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

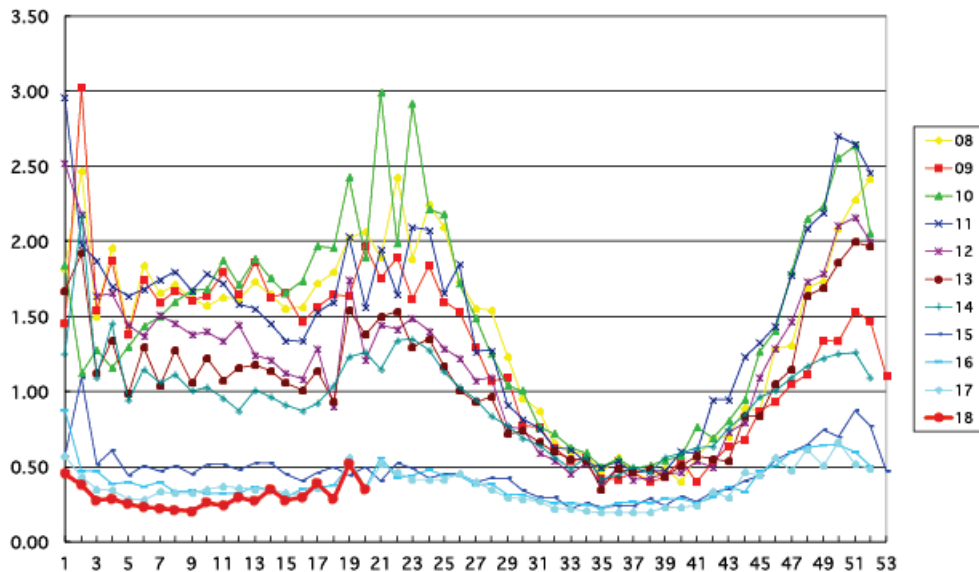


図3 年次別水痘発生動向

感染症疫学センター HP(<http://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc.html>) より

種対象に追加された。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る。

前述のように、Oka 株は水痘患児の水疱液からヒト胎児細胞により分離されたウイルス株を、34℃でヒト胎児肺細胞 11 代、モルモット胎児細胞 12 代継代後、ヒト 2 倍体細胞の WI-38 に 3 代、MRC-5 に 2 代継代したものをマスターシードとしている¹¹⁾。この株は親株や野性株と比較して、若干の温度感受性とモルモット胎児細胞での 15-20 倍高い増殖力を持つ。また発疹の出現が少なく、単核球中からウイルスが検出されず第 2 次ウイルス血症が起らないという特徴を持つ。ウイルスゲノムの解析結果から、ワクチン株と親株の間には全ゲノム中に 42 塩基配置置換、20 アミノ酸置換がある。ワクチン株は単一の株ではなく、少なくとも 8 種類の変異株が混合した mixed population であることが分かっている。日本のワクチンは接種 0.5ml 当たり 1,000PFU/dose 以上の弱毒ウイルスが含有するよう定められているが、実際には少 23,000~95,000PFU/dose のウイルスが含まれている。一方、米国で水痘予防用に使用される VARIVAX[®] の力価は 1,350PFU/dose、後述する带状疱疹ワクチン ZOSTAVAX[®] の力価は 19,400PFU/dose 以上とされている。

水痘ワクチンの定期接種化による带状疱疹疫学の変化

我が国でも 2014 年から水痘ワクチンは定期接種（2 回）

となった。定点観測のデータではあるが、定期接種開始後から水痘の報告数は激減し、季節変動も消失した（図 3）。米国では水痘ワクチン定期接種後から水痘患者数の減少が見られるとともに、高齢者の带状疱疹患者数の上昇が見られるが、それ以外にも 20 歳から 49 歳の比較的若年者の带状疱疹患者数の上昇、10 歳代の患者数の微増とともに 9 歳以下の带状疱疹患者数の減少が認められている（図 4）^{12,13)}。これは水痘患者の減少によりブースター効果も低下し、VZV に対する特異免疫の維持が高齢者を中心に困難になったことが原因と思われる一方、ワクチン接種者では带状疱疹の発症が少なくなっていることが考えられる。わが国でも超高齢化社会に加え、ワクチン接種による水痘患者数の減少により、将来的に带状疱疹患者が増加することが懸念される。実際、現在まで継続している「宮崎スタディー」の最近の結果では、水痘ワクチンの定期接種開始後、水痘流行は減少している一方、带状疱疹患者数は増加している。また、年齢別発症の 2 峰性の消失および季節性への消失がもたらされている¹⁴⁾。

なぜ水痘ワクチンで带状疱疹が予防できるのか？

带状疱疹は高齢者に多い疾患であるが、その理由として加齢による VZV 特異的細胞性免疫が低下することが考えられている。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、带状疱疹の発症の

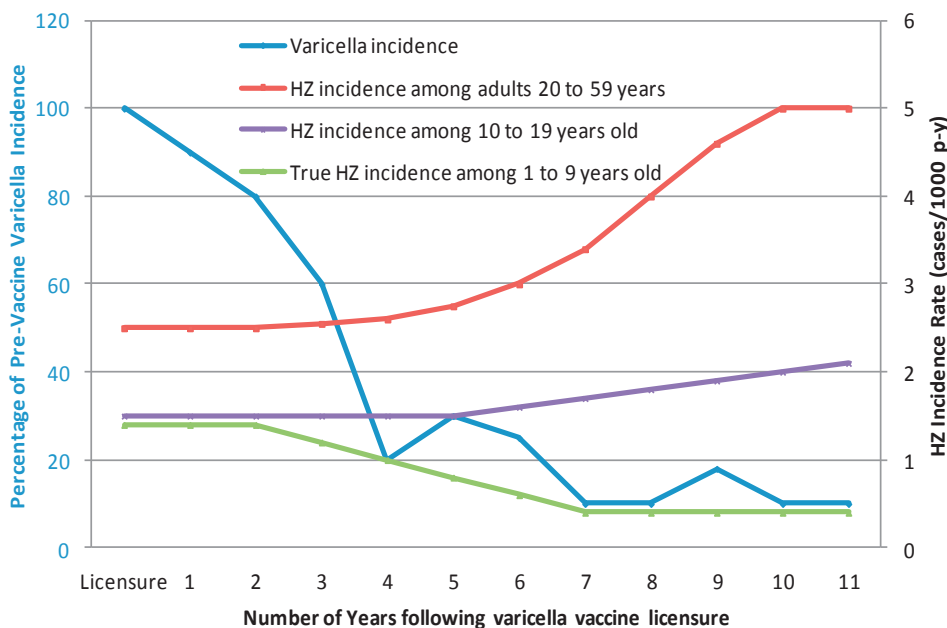


図4 水痘ワクチン定期接種後の帯状疱疹疫学の変化 (米国) (文献12より引用, 改変)

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疫学研究 (SHEZ study) では, 水痘皮内抗原反応は加齢に伴い減弱したが, 血清抗体価は増加傾向であった¹⁵⁾. 調査期間中に401名の帯状疱疹の発症が確認されたが, 水痘皮内反応が強いグループほど帯状疱疹発症リスクは低く, 紅斑直径10mm未満群と10mm以上群での帯状疱疹発症リスク比は0.27であったが (図5), VZV特異抗体価と発症の有無には有意な関係はなかった. また, 帯状疱疹を発症者の解析においても, 皮内反応が強かった群ほど皮疹重症度, 急性期及び亜急性期の疼痛重症度およびPHN発症リスクが低かったのに対し, 血清抗体価は皮疹, 疼痛重症度, PHN発症リスクと相関がなかった^{16,17)}. 一方, 水痘生ワクチンを高齢者に接種すると, VZV特異的細胞性免疫が増強することが知られており¹⁸⁾, このワクチン接種による細胞性免疫増強効果が帯状疱疹発症阻止に働いていると考えられる.

ワクチンによる帯状疱疹の予防効果

2005年に発表された, 米国での60歳以上の約4万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, 帯状疱疹ワクチン接種後平均3.12年の追跡期間中, 帯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, 重症度も61.3%減少したことが示された (図6)¹⁹⁾. 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なかった. また, その後のサブ解析で, 60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った²⁰⁾. 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帯状疱疹ワクチン (ZOSTAVAX[®]) の接種が推奨されていたが, 2011年3月からはその年齢が50歳以上に引き上げられている.

わが国では, 乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」は, ZOSTAVAX[®]と本質的に同じワクチンであることに基づき, 帯状疱疹に対する予防効果は医学薬学上公知であるとして, 「50歳以上の者に対する帯状疱疹予防」の効能追加が2016年3月に認められた.

生ワクチン接種の課題

臨床治験後の長期追跡調査により, ZOSTAVAX[®]のワクチン効果は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る²¹⁾. また生ワクチンのため, 妊婦, 非寛解状態の血液がん患者, 造血幹細胞移植後, 固形がんが3か月以内に化学療法施行の患者, 免疫抑制療法施行中の患者やHIV患者など帯状疱疹発症リスクが高いと思われる患者には禁忌であることが問題点としてあげられる. 図7にワクチン接種不適応者についてまとめた. 今後はハイリスク患者へのワクチン接種や長期有効性, 安全性の検証などが課題として挙げられる.

新規サブユニットワクチンの開発と効果

新規ワクチン候補として, VZVの糖タンパクgEとアジュバントAS01_Bとから構成されるサブユニットワクチンであるHZ/su (Shingrix[®])が開発された. アジュバント (Adjuvant) とは, ラテン語で「助ける」という意味を

紅斑長径	年間発症率 (%)	リスク比	95%信頼区間
10mm以上	0.55	0.27	0.19~0.39
10mm未満	2.05	1	-

図5 水痘抗原皮内反応と帯状疱疹発症リスク (文献14より引用, 改変)

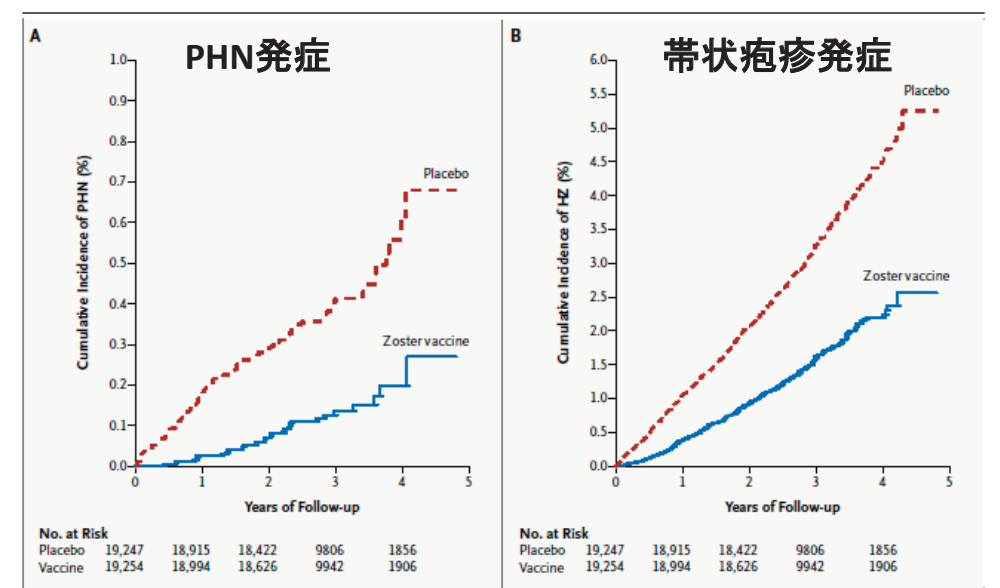


図6 ZOSTAVAXの効果 (文献17より引用, 改変)

もつ“adjuvare”という言葉の語源に持ち、ワクチンと同時に投与することでその効果(免疫原性)を増強する目的で使用される物質(因子)の総称である。本ワクチンに用いられているAS01_BはTLR4作動薬であるmonophosphoryl lipid A (MPL)とサポニン構成要素であるQS21(植物抽出物)にリポソームが配合されたアジュバントであり、強い液性、細胞性免疫誘導能を持つことが知られている。Shinglixは第I, II相試験で、HIV患者など免疫抑制患者での安全性と²²⁾、高齢者において少なくとも3年間の強い免疫誘導能が確認されている²³⁾。

Shinglix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、50歳以上の健康人(帯状疱疹の既往もしくはワクチン接種歴のあるものは除外)15,411人を対照に行われた(ZOE-50)²⁴⁾。平均3.2年間の観察期間中、ワクチンによる帯状疱疹発症阻止効果は97.2%と驚くべき結果が得られた(図8)。また年齢による効果の差も見られなかった。プラセボに比べ副反応の発現率は高かったが、軽度~中程度の者が多く、一過性のものであった。また、平行して行われた70歳以上の健康人での同じプロトコール試験(ZOE-70)

においても帯状疱疹発症阻止効果は89.8%であった²⁵⁾。2つの試験の70歳以上の被験者のプール解析(70歳以上、計1万6,596例)をしたところ、帯状疱疹に対するワクチン有効率は91.3%、帯状疱疹後神経痛への有効率は88.8%であり、PHNに対する高い有効性も証明された²⁵⁾。同臨床試験の日本人部分集団のデータ(ZOE-50; 561例およびZOE-70; 481例)においても効果や安全性のプロファイルはグローバルのデータと遜色ないものであった²⁶⁾。本ワクチンはすでに米国・カナダでは承認、使用されているが、わが国でも2018年3月に承認され、近い将来接種可能となる予定である。

2つのワクチンの位置づけは？

2017年10月25日、アメリカ疾病予防管理センター(CDC)の予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP)では、本サブユニットワクチンの、1)免疫能を有する50歳以上の成人を対象とした帯状疱疹および関連合併症の予防目的として、2)帯状疱疹生ワクチンの接種歴のある免疫能を有する成人を対象とした帯状疱疹および関連合併症の予防目的としての接種の推奨に加え、3)帯状疱疹および

<p>1. 明らかな発熱を呈している者</p> <p>2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>5. 妊娠していることが明らかな者</p> <p>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</p>		<p>带状疱疹予防における【接種不適当者】4.の具体例</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">接種後2週間以内に治療等により末梢血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</td> </tr> <tr> <td colspan="2">細胞性免疫不全状態の場合</td> </tr> <tr> <td>骨髄やリンパ系に影響を与える疾患</td> <td>免疫抑制状態あるいは免疫不全状態にある場合</td> </tr> <tr> <td>HIV 感染または AIDS</td> <td></td> </tr> <tr> <td>悪性腫瘍の患者</td> <td>免疫抑制状態あるいは免疫不全状態にある場合</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td></td> </tr> <tr> <td>急性リンパ性白血病</td> <td>①完全寛解後3か月未満 ②リンパ球数が500/mm³未満 ③遅延型皮膚過敏反応テストが陰性 ④維持化学療法としての6-メルカプトプリン投与以外の薬剤を接種前後1週間以内に使用 ⑤強化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</td> </tr> <tr> <td>悪性固形腫瘍</td> <td>摘出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の①～⑤に該当する場合</td> </tr> <tr> <td>免疫抑制・化学療法等を受けている</td> <td>副腎皮質ステロイド剤(注射剤、経口剤)：プレドニゾン等 免疫抑制剤：シクロスポリン(サンディミューン) タクロリムス(プログラフィ) 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*</td> </tr> <tr> <td>上記以外の免疫抑制作用のある薬剤を使用している</td> <td>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*</td> </tr> </table>	接種後2週間以内に治療等により末梢血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完全寛解後3か月未満 ②リンパ球数が500/mm ³ 未満 ③遅延型皮膚過敏反応テストが陰性 ④維持化学療法としての6-メルカプトプリン投与以外の薬剤を接種前後1週間以内に使用 ⑤強化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	摘出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の①～⑤に該当する場合	免疫抑制・化学療法等を受けている	副腎皮質ステロイド剤(注射剤、経口剤)：プレドニゾン等 免疫抑制剤：シクロスポリン(サンディミューン) タクロリムス(プログラフィ) 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*
接種後2週間以内に治療等により末梢血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完全寛解後3か月未満 ②リンパ球数が500/mm ³ 未満 ③遅延型皮膚過敏反応テストが陰性 ④維持化学療法としての6-メルカプトプリン投与以外の薬剤を接種前後1週間以内に使用 ⑤強化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	摘出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の①～⑤に該当する場合																					
免疫抑制・化学療法等を受けている	副腎皮質ステロイド剤(注射剤、経口剤)：プレドニゾン等 免疫抑制剤：シクロスポリン(サンディミューン) タクロリムス(プログラフィ) 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*																					

図7 水痘生ワクチン接種不適当者
2016年3月改訂乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」添付文書

コホートと年齢群	HZ/su接種群				プラセボ接種群				ワクチン効果 % (95% CI)
	被検者数	带状疱疹発症数	累積追跡期間 (人/年)	带状疱疹発症率 (人/年)	被検者数	带状疱疹発症数	累積追跡期間 (人/年)	带状疱疹発症率 (人/年)	
修正コホート									
被検者全数	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7-99.0)
50-59歳	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6-99.3)
60-69歳	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1-99.7)
70歳以上	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9-100.0)
全数コホート									
被検者全数	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7-98.3)
50-59歳	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6-99.4)
60-69歳	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6-98.1)
70歳以上	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9-100.0)

図8 Shingrix のワクチン効果 (文献21より引用, 改変)

関連合併症の予防目的としては、生ワクチンよりもサブユニットワクチンの方が望ましいとの声明を出した²⁷⁾。ただし我が国ではサブユニットワクチンはまだ販売開始前であり、両ワクチンの位置づけに関しては今後の議論を要する。

定期接種化に向けて

2017年2月に国立感染症研究所により「带状疱疹ワクチン

ファクトシート」²⁸⁾が作成され、これを受けて厚生科学審議会のワクチン評価に関する小委員会が審議された。今後、水痘ワクチン定期接種前からの高齢者の带状疱疹に関するベースラインデータや、ワクチン導入後の疾病負担の変化の評価などを整備した上で带状疱疹ワクチンの定期接種化に向け議論を進めていくことになっている。

おわりに

以上帯状疱疹の病態と発症のメカニズム、水痘生ワクチンの帯状疱疹予防効果ならびに新期サブユニットワクチンの開発の現状について解説した。わが国でも水痘ワクチンの定期接種が開始され、今後帯状疱疹患者数の増加、重症化が懸念される。帯状疱疹ワクチン接種によりこれらの問題は解決可能であるが、ワクチン効果の維持や、接種不適当者の存在、生ワクチンとサブユニットワクチンの使い分けなど課題は多数存在する。我が国でも今後長期効果を追跡しながら、将来的な定期接種化や公費補助などの議論につなげていきたい。

利益相反開示：本論文に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業として、マルホ株式会社から奨学研究費及び講演料を、田辺三菱株式会社より講演料を受領している。

参考文献

- 古江 増隆, 山崎 雙次, 神保 孝一, 土田 哲也, 天谷 雅行, 田中 俊宏, 松永 佳世子, 武藤 正彦, 森田 栄伸, 秋山 真志, 相馬 良直, 照井 正, 真鍋 求. 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査. 日皮会誌 2009; 119: 1795-809.
- Toyama N, Shiraki K; Society of the Miyazaki Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 2009;81:2053-8.
- Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:S130-5.
- Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y. Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection* 2011;39:537-44.
- Habel LA, Ray GT, Silverberg MJ, Horberg MA, Yawn BP, Castillo AL, Quesenberry CP Jr, Li Y, Sadier P, Tran TN. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:82-90.
- 渡辺大輔. グラフ 帯状疱疹の合併症のサイン 週間医事新報 2013;4672:18-20.
- Imafuku S, Nakayama J, Higa K, Furue M, Takahara M, Katayama I, Tani M. One-year follow-up of zoster-associated pain in 764 immunocompetent patients with acute herpes zoster treated with famciclovir (FAMILIAR study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:1716-22.
- Chidiac C, Bruxelles J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplège A, El Hasnaoui A, de Labareyre C. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. *Clin Infect Dis* 2001; 33:62-69.
- Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. *Clin Infect Dis* 2014;58:1497-503.
- Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974;2:1288-90.
- 浅野喜造. 水痘ワクチン. ウイルス 2009;59:249-56.
- Hales CM, Harpaz R, Joesoef MR, Bialek SR. Examination of links between herpes zoster incidence and childhood varicella vaccination. *Ann Intern Med* 2013;159:739-45.
- Goldman GS, King PG. Review of the United States universal varicella vaccination program: Herpes zoster incidence rates, cost-effectiveness, and vaccine efficacy based primarily on the Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project data. *Vaccine*. 2013; 31:1680-94.
- 外山望. 帯状疱疹大規模疫学調査「宮崎スタディー 1997-2017 アップデート」第 117 回日本皮膚科学会総会 (広島) 抄録集より.
- Okuno Y, Takao Y, Miyazaki Y, Ohnishi F, Okeda M, Yano S, Kumihashi H, Gomi Y, Maeda K, Ishikawa T, Mori Y, Asada H, Iso H, Yamanishi K; Shozu Herpes Zoster (SHEZ) Study Group. Assessment of skin test with varicella-zoster virus antigen for predicting the risk of herpes zoster. *Epidemiol Infect* 2013; 141:706-13.
- Asada H, Nagayama K, Okazaki A, Mori Y, Okuno Y, Takao Y, Miyazaki Y, Onishi F, Okeda M, Yano S, Kumihashi H, Gomi Y, Maeda K, Ishikawa T, Iso H, Yamanishi K; Shozu Herpes Zoster (SHEZ) Study group. An inverse correlation of VZV skin-test reaction, but not antibody, with severity of herpes zoster skin symptoms and zoster-associated pain. *J Dermatol Sci* 2013;69:243-49.
- Imoto K, Okazaki A, Onishi F, Miyazaki Y, Okeda M, Yano S, Takao Y, Gomi Y, Ishikawa T, Okuno Y, Mori Y, Iso H, Yamanishi K, Asada H; SHEZ study group. VZV skin-test reaction, but not antibody, is an important predictive factor for postherpetic neuralgia. *J Dermatol Sci* 2015; 79:235-40.
- Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, Asada H, Kamiya H, Torigoe S, Asano Y, Ozaki T, Terada K, Muraki R, Higa K, Iwasaki H, Akiyama M, Takamizawa A, Shiraki K, Yanagi K, Yamanishi K. Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine* 2003; 21:3845-53.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and

- postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271-2284.
- 20) Oxman MN, Levin MJ; Shingles Prevention Study Group: Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *J Infect Dis.* 2008;197 Suppl 2:S228-36.
 - 21) Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su SC, Zhao Y, Li X, Chan IS, Annunziato PW, Parrino J. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54:922-8.
 - 22) Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, El Idrissi M, Oostvogels L, Heineman TC; Zoster-015 HZ/su Study Group. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015; 211:1279-87.
 - 23) Chlibek R, Smetana J, Pauksens K, Rombo L, Van den Hoek JA, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Ledent E, Heineman TC. Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine* 2014; 32:1745-53.
 - 24) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Poder A, Puig-Barberà J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087-96.
 - 25) Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhaney JE, Puig-Barberà J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF1, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016; 375:1019-32.
 - 26) 池松 秀之, 山下 信行 小川 正之, 平野 元規, Martina Kovac, 渡辺 大輔. 新規アジュバント添加帯状疱疹サブユニットワクチンの日本人における 50 歳以上及び 70 歳以上の有効性, 安全性及び免疫原性. *感染症誌* 2018 ; 92:103-114.
 - 27) Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, Harpaz R,. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:103-108.
 - 28) 国立衛生研究所 帯状疱疹 ファクトシート 平成 29 (2017) 年 2 月 10 日 <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000151542.pdf>

Herpes Zoster Vaccine

Daisuke WATANABE

Department of Dermatology, Aichi Medical University
1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi, 480-1195, Japan
dwatanab@aichi-med-u.ac.jp

Herpes zoster, or shingles, results from the reactivation of latent varicella-zoster virus (VZV) in the dorsal-root or cranial-nerve ganglia, usually decades after primary infection. Herpes zoster is characterized by a vesicular rash with a unilateral and dermatomal distribution and is almost always accompanied by pain. Herpes zoster is not only skin disease, but also sometimes affects other organs, including central nerve system, eye, and facial nerve. The most common complications, such as postherpetic neuralgia (PHN), are more frequent, severe and impair patients' quality of life. For more than 10 years, in US, EU, and Australia, a live-attenuated vaccine against herpes zoster (Zostavax) containing the Oka VZV strain is licensed for use in adults who are 50 years of age or older. In Japan, a live attenuated varicella vaccine is also licensed for preventing herpes zoster in 2016. Two large randomized multinational efficacy trials (ZOE-50 and ZOE-70) showed that the novel herpes zoster subunit vaccine (shinglix) candidate containing varicella-zoster virus glycoprotein E (gE) and the AS01B adjuvant system reduced the risk of herpes zoster and PHN by more than 90%. This article aimed to review the epidemiology, pathophysiology and complications of herpes zoster and mention the efficacies and problems of the live-attenuated and the new recombinant herpes zoster vaccines.