

# マルホ皮膚科セミナー

2017年6月15日放送

「第80回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ⑤

皮膚疾患のポイント集5 帯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

## 帯状疱疹の疫学

本日は、帯状疱疹予防ワクチンについて、これまでの海外、日本での現状や現在開発中の新規ワクチン候補の話題も含めお話ししたいと思います。

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(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します。米国では年間80-100万症例の帯状疱疹が発症すると言われ、その50%は50歳以上です。また、帯状疱疹の生涯罹患率は三人に一人程度であり、特に85歳以上では50%の発症率があるとされています。

一方、我が国の帯状疱疹の患者数は年間70万人と推定され、発症率は人口1,000人あたり、1年間に4.15人とされていて、米国と同様60歳を超えると発症率が上昇する傾向にあります。宮崎県の疫学調査によると、帯状疱疹の年間発症数は近年増加傾向にあります。このように、加齢は帯状疱疹の最大のリスクファクターですが、それ以外にも免疫抑制剤やステ

## 帯状疱疹の疫学

- 。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)



ロイドの使用、HIV/AIDS、骨髄・臓器移植、悪性腫瘍、などの免疫抑制状態や、精神的ストレス、外傷といったものが発症のリスクを高めています。また、帯状疱疹は単に皮膚だけの病気ではありません。頭頸部の帯状疱疹では結膜炎やぶどう膜炎といった眼科的合併症、顔面神経麻痺や耳鼻科的症状を伴うハント症候群、また、脳炎や脊髄炎、さらに近年注目されている脳血管障害などの合併の危険性があります。運動神経麻痺を合併すると腹部膨満や握力の低下などにつながる場合もあります。さらに、最も多い合併症としては、皮疹消退後も長期間に渡り疼痛が持続する帯状疱疹後神経痛（PHN）があります。PHNは患者のQOL、ADLを低下させ、しばしば治療に難渋します。このように、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すが、合併症や後遺症が

### 帯状疱疹発症のRisk factor

- 。 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



Weinberg JM. J Am Acad Dermatol. 2007

### 帯状疱疹の合併症

- 。 **中枢神経系**
  - 。 脳髄膜炎
  - 。 脊髄炎
- 。 **血管系**
  - 。 脳血管障害
- 。 **末梢神経系**
  - 。 運動神経麻痺
  - 。 **帯状疱疹後神経痛**
- 。 **眼科系**
  - 。 眼瞼結膜炎
  - 。 角膜炎
  - 。 ぶどう膜炎
  - 。 網膜炎
- 。 **耳鼻科系**
  - 。 耳鳴
  - 。 目眩
  - 。 顔面神経麻痺



Weinberg JM. J Am Acad Dermatol. 2007

問題となります。

### 帯状疱疹と細胞性免疫との関連

帯状疱疹の発症、すなわち VZV の再活性化にはウイルス特異的な細胞性免疫の低下が大きな役割を果たすことがわかってきています。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、帯状疱疹の発症の有無、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、いわゆる SHEZ study では、調査期間中に401名が帯状疱疹と診断されました。この調査によると、水痘皮内抗原反応、すなわち紅斑の直径の大きさは加齢とともに減弱すること、水痘皮内反応が強い群は弱い群に比べて帯状疱疹発

### 帯状疱疹と細胞性免疫との関連(SHEZ study)

- 。 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

ASADA H et al. J Dermal Sci (2012)

Imoto K et al. J Dermal Sci (2015)

細胞性免疫（皮内反応所見で5~10mm以上の紅斑、浮腫の有無）は

帯状疱疹の発症 皮疹の程度 急性期痛の程度 PHN発症頻度	に関連あり
--	-------

※抗体価は有意な関連なし

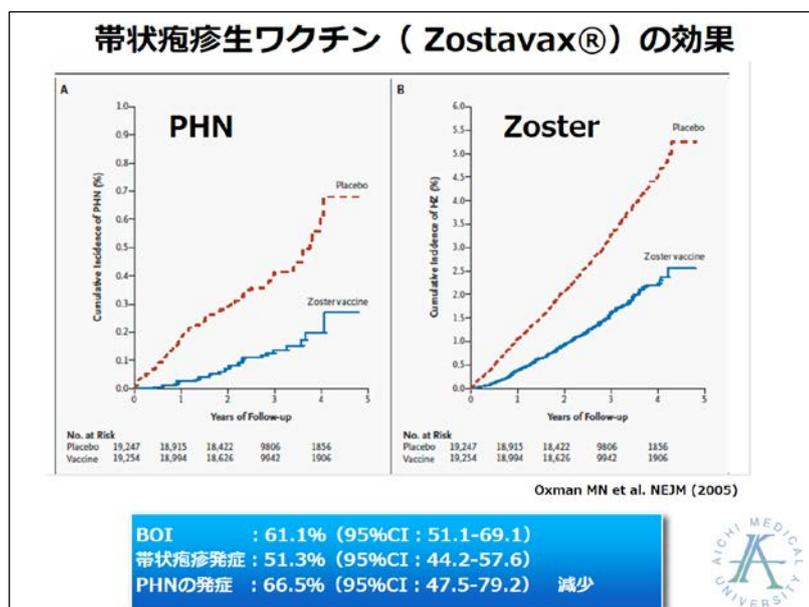
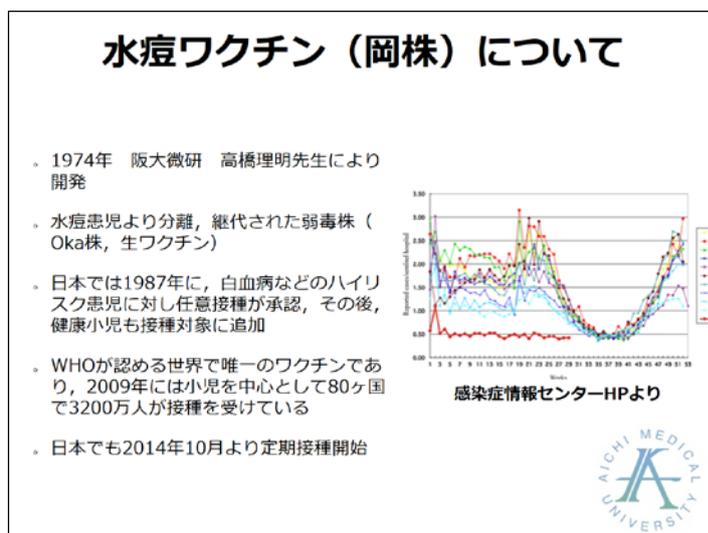


症リスク、重症化リスクに加え PHN 発症リスクが低下していたこと、また抗体価は発症頻度や重症化と全く関連がなかったことが判明しました。つまり、VZV 特異的細胞性免疫は帯状疱疹の発症のみならず、重症化や PHN 発症に関わっていることとなります。

## ワクチンの現在

VZV 感染症に関しては、すでにワクチンが存在しています。水痘ワクチンは、1974年に阪大微研の高橋理明先生により開発されました。水痘患児より分離、継代された弱毒株であり、患児の名をとって Oka 株と命名されています。WHO が認める世界で唯一のワクチンであり、2009年には小児を中心として80ヶ国で3200万人以上が接種を受けています。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、健康小児も接種対象に追加されましたが、2014年10月より定期接種が開始され、その結果水痘患者は激減しています。

水痘ワクチンを成人に接種することにより、減弱している VZV 特異的細胞性免疫が賦活化され、帯状疱疹の予防が可能になることが予想されます。2005年に発表された、米国での、水痘の既往があり、アメリカに30年間以上在住している60歳以上の免疫能正常な38,546名を対象とした生ワクチンを用いた多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、中央値3.12年の追跡調査中に957名の帯状疱疹、107名のPHNの発症が確認されました。この研究ではワクチン接種により重症化は61.1%、帯状疱疹の発症は51.3%、PHNの発症は66.5%減少することが判明し、米国ではこのワクチン Zostavax は2006年にFDAに承認され、アメリカ予防接種協会により免疫能正常な60歳以上の全ての人に推奨、また2011年には推奨年齢が50歳に引き下げられました。我が国で使用されている水痘生ワクチンは、この Zostavax に遜色ない力価を持っているため、



高齢者での安全性試験が行われたのち、2016年3月に、「50歳以上の帯状疱疹発症予防」の適応拡大がなされ、日本でも正式に帯状疱疹のワクチンによる予防が可能になりました。ただし、このワクチンの問題点としては、生ワクチンのため、先天性、後天性の免疫不全患者、白血病、リンパ腫、悪性固形腫瘍などの悪性腫瘍患者、また免疫抑制・化学療法中の患者などが接種不適当者とされており、帯状疱疹発症リスクの高い患者に接種できません。また、Zostavaxの治験後の追跡調査で、統計学的にこのワクチンは8年から10年で効果が消失してしまうことも分かってきました。

## 帯状疱疹生ワクチンの問題点

- 。生ワクチン=感染力あり
  - 。種々の接種不適当者の存在
    - 。免疫抑制状態、先天性、後天性の免疫不全
    - 。悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、悪性固形腫瘍）
    - 。免疫抑制・化学療法中
- 。ワクチン効果の持続
  - 。Zostavax臨床試験参加者6867名に対する電話調査で、帯状疱疹ワクチンの長期効果の調査（7-11年目）
  - 。統計学的にワクチン効果は8~10年で消失

(Morrison VA et al. Clin Infect Dis, 2015)



## 新規のワクチンの開発

現在、新規の帯状疱疹ワクチンの開発が進んでいます。この候補ワクチンである HZ/su は、ウイルスの糖蛋白である glycoprotein E と、アジュバント、すなわち免疫賦活剤である AS01B を混合したサブユニットワクチンです。AS01B は Toll-like receptor4 作動薬の MPL、サポニン抽出物 QS21 と liposome の混合物で、強い液性、細胞性免疫誘導能を持つことが知られています。この HZ/su は、第 I 相、II 相試験で、HIV 患者など免疫抑制患者での安全性と、高齢者において少なくとも 3 年間の強い免疫誘導能を有することが確認されています。

このサブユニットワクチンを用いた帯状疱疹予防の大規模臨床治験の結果が 2015 年の New England Journal of Medicine に掲載されました。この第 III 相試験には、日本を含む 18 カ国、50 歳以上の健常人 15,411 が参加し、2ヶ月間隔でワクチンもしくはプラセボを 2 回接種しました。平均追跡期間 3.5 年中、帯状疱疹は 216 例発症しましたが、驚くことに HZ/su は 50 歳以上の健常人に対し 97.2% の帯状

## HZ/suのワクチン効果

Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.<sup>a</sup>

Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy <sup>b</sup>
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Follow-up Period <sup>c</sup> , yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Follow-up Period <sup>c</sup> , yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
<b>Modified vaccinated cohort</b>									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 [95.7-99.0]
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]
<b>Total vaccinated cohort</b>									
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]

Lai H et al. New Engl J Med. 372 2087-96 (2015)

- HZ/suは50歳以上の健常人に対し97.2%の帯状疱疹阻止率を示した
- 年齢によるワクチン効果の差は見られなかった
- プラセボに比べ副反応率は高かったが、一過性で軽度～中程度であった

疱疹阻止率を示しました。また、年齢によるワクチン効果の差は見られませんでした。HZ/su 接種は、プラセボ接種に比べ副反応率は高かったですが、一過性で軽度～中程度のものであり、死亡を含む重篤な副反応に関してはプラセボと同程度でした。また、70 歳以上を対象とし、同様のプロトコールで行われた第 III 臨床試験を行ったもう一つの試験と、先ほどの試験結果とのプール解析では、70 歳以上の被験者計 1 万 6, 596 例において、带状疱疹に対するワクチン有効率は 91. 3%、PHN への有効率は 88. 8 という結果でした。接種後 7 日以内の注射部位及び全身反応は、ワクチン接種群が 79. 0%と、プラセボ群の 29. 5%に比べ高率でしたが、重篤な有害事象や、免疫が関与していると考えられる疾患、死亡については、両群で同等でした。この結果を受け海外ではすでに認可申請が始まっていましたが、我が国においてもつい先日、製造発売承認申請が開始されました。

## おわりに

本日の内容のまとめですが、带状疱疹の発症や重症化には VZV に対する細胞性免疫が関与しています。带状疱疹生ワクチンは欧米で既に認可されていましたが、日本でも昨年春に水痘ワクチンの带状疱疹予防への適応拡大がなされました。また、新規带状疱疹サブユニットワクチンが開発され、その効果の高さから早期の認可が待たれるところです。超高齢化社会が進んでいること、また小児への水痘ワクチンの定期接種が始まり、水痘発症数が激減したことから、今後我が国での带状疱疹患者の増加や若年化が懸念されます。ワクチン接種により带状疱疹の発症や重症化が阻止できることから、带状疱疹ワクチンの今後の普及拡大を期待したいと思います。

## まとめ

- 。 带状疱疹の発症や重症化にはVZVに対する細胞性免疫が関与している
- 。 水痘ワクチン定期接種化に伴い、带状疱疹患者数の増加が懸念される
- 。 带状疱疹生ワクチンは欧米で既に認可され、日本でも昨年水痘ワクチンの带状疱疹予防への適応拡大がなされた
- 。 新規带状疱疹サブユニットワクチンが開発され、その効果の高さから認可が待たれる

