

# マルホ皮膚科セミナー

2021年7月26日放送

「第36回日本臨床皮膚科医会 ⑨ シンポジウム31-1

大規模疫学研究から見えてきた帯状疱疹の予防戦略」

奈良県立医科大学 皮膚科  
教授 浅田 秀夫

## はじめに

本日は、「帯状疱疹の予防」について、お話をさせていただきます。

帯状疱疹という病気は、ご存じのように身体の左右どちらかに片側性に知覚神経の支配領域に、小水疱を伴う浮腫性紅斑が帯状に出現してくる病気で、痛みを伴うのが特徴です（図1）。この病気の原因は水痘帯状疱疹ウイルスというヘルペスウイルス科のウイルスです。英語では Varicella-Zoster Virus といいますの

図1



で、略して「VZV」と呼ばれています。このVZVは、初感染では水痘を起しますが、水痘が治ったあとは知覚神経節に隠れてしまいます。そしてまた加齢などで免疫が低下してくると活動を再開する、いわゆる再活性化を起こして帯状疱疹を生じます。

この疾患の治療については1980年代からアシクロビルをはじめとっていくつかの抗ヘルペスウイルス薬が登場し、治療成績が飛躍的に向上しました。しかし、今なお様々な合併症や神経痛などの後遺症で長期にわたって苦しんでいる患者さんは少なくありません。

そこでワクチンにより 帯状疱疹の発症を予防できる、あるいは発症しても軽く済ますことができれば、それに越したことはないと考えられます。わが国では、小児の水痘の予防に使用されてきた水痘生ワクチンが2016年から帯状疱疹の予防にも使えるようにな

り、さらに 2020 年から新規のサブユニットワクチン（Shingrix®）も使用できるようになりました。

ここでは、带状疱疹の予防戦略を考える上での基礎となる带状疱疹と免疫との関係について、小豆島での大規模疫学研究から得られた知見を交えて解説いたします。また、現在わが国で使用されている 2 種類の带状疱疹ワクチンの特徴についてもお話しいたします。

## 带状疱疹予防に関わる免疫機構

まず带状疱疹の予防に関わる免疫についてのお話をいたします。

带状疱疹は高齢者に多発することから VZV に対する免疫の低下が発症の誘因であろうと以前から考えられてきました。英国の Hope-Simpson 先生は、带状疱疹患者 192 例について詳細な疫学研究を行い、「水痘が流行すると带状疱疹が減少する」という傾向を見出しました。わが国においても、宮崎県の外山先生らが大規模な疫学調査を実施され、带状疱疹の発症パターンと水痘の流行パターンが、やはり「鏡に写したように正反対の関係にある」ことを報告されています。その理由として、水痘流行時には「高齢者が知らず知らずのうちに水痘患児と接触する機会があり、VZV に対する免疫が増強されて带状疱疹の発症が抑制されるのではないか」と考えられています。

私たちは、带状疱疹と免疫との関わりについてさらに詳しく調べたいと考え、小豆島で前向きな疫学研究を行いました。調査の方法ですが、小豆島在住の 50 歳以上の方 12,522 人を対象として 3 年間の前向きの大規模疫学研究を実施し、VZV に対する免疫の程度と带状疱疹の発症、重症度、带状疱疹後神経痛との関係について検討しました。この研究では、VZV 特異的細胞性免疫の検査には皮内テスト用の水痘抗原液を用いて皮内テストを行い、一方、液性免疫の検査としては VZV 特異的抗体価の測定を行いました。また带状疱疹の確定診断には PCR 法によるウイルス遺伝子検査を用いました。

さて、疫学研究の結果ですが、まず、带状疱疹の発症リスクと免疫との関係を調べた結果、VZV に対する皮内反応、すなわち細胞性免疫が強い人ほど、発症リスクが低いことが明らかになりました（図 2）。一方、VZV 特異的抗体価と発症リスクとの間には相関はみられませんでした。すなわち、「带状疱疹の発症予防には、抗体ではなく細胞性免疫が重要である」ということが明らかになりました。

次に、実際に带状疱疹にかかった人について、その重症度と免疫との関係を検討してみました。その結

図 2

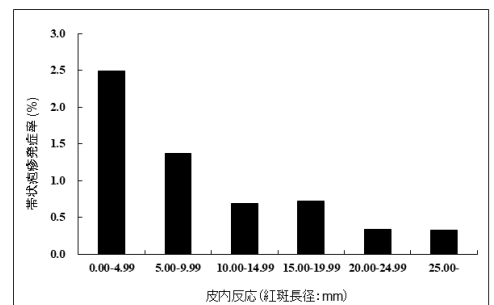
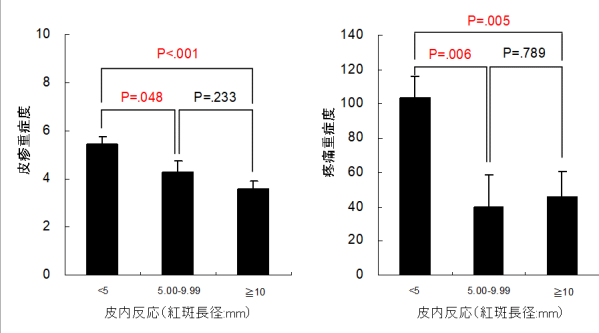


図 3

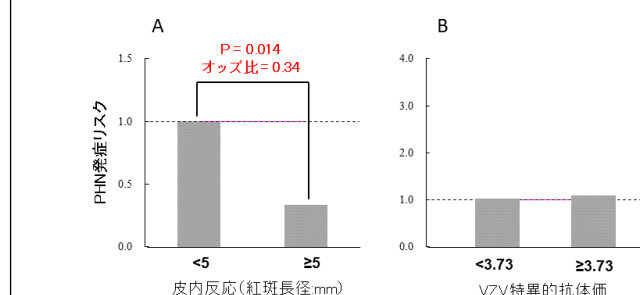


果、皮内反応が強いグループほど急性期の皮疹および疼痛の重症度が軽く（図3）、一方、抗体価と重症度との間には有意な相関はみられませんでした。すなわち「VZV 特異的細胞性免疫が帯状疱疹の発症予防だけではなく、重症化の抑制にも重要である」ということが明らかになりました。

やはり、「PHNの予防にもVZV特異的細胞性免疫が重要で、抗体は重要ではない」ということが分かりました（図4）。すなわち、帯状疱疹の発症、重症化、PHNの予防にはVZV特異的細胞性免疫のみが重要な役割を担っていることが明らかになりました。

ところで「はしか」や「風疹」などの「通常のウイルス発疹症では抗体がある程度予防に役立っている」ことが知られていますが、「帯状疱疹の場合には抗体は役に立っていない」という点が大きく異なります。そして、この点が帯状疱疹の予防戦略を考える上で重要なポイントとなります。すなわち、帯状疱疹の予防には抗体を上昇させるワクチンを作っても意味が無く、細胞性免疫を強めるワクチンが必要であることを意味しています。

図4



## ワクチンによる帯状疱疹の予防

そこで、次に「ワクチンによる帯状疱疹の予防について」のお話を致します。

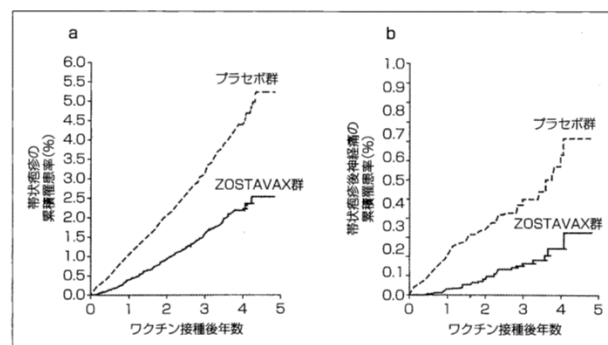
本邦では現在、帯状疱疹の予防に水痘生ワクチンとサブユニットワクチンの2種類が使用されています。それぞれのワクチンの特徴について解説いたします。

### ●水痘生ワクチン

このワクチンは、水痘患児の水疱から分離されたVZVの「Oka株というウイルス株」を弱毒化した生ワクチンで、1974年に大阪大学微生物病研究所の高橋理明先生によって開発されました。現在このOka株由来ワクチンは、WHOが推奨する唯一の水痘予防ワクチンとして全世界で使用され、高い有効性と安全性が示されています。2003年、高橋先生らは、この水痘生ワクチンを50歳～79歳の高齢者に接種すると、VZV特異的細胞性免疫が増強されることを示され、このワクチンが帯状疱疹の予防にも役立つ可能性を報告されました。

さらにカリフォルニア大学のOxman先生らは、Oka株由来ワクチンの(ZOSTAVAX®)を用いて、臨床試験を行い、その結果、ワ

図5

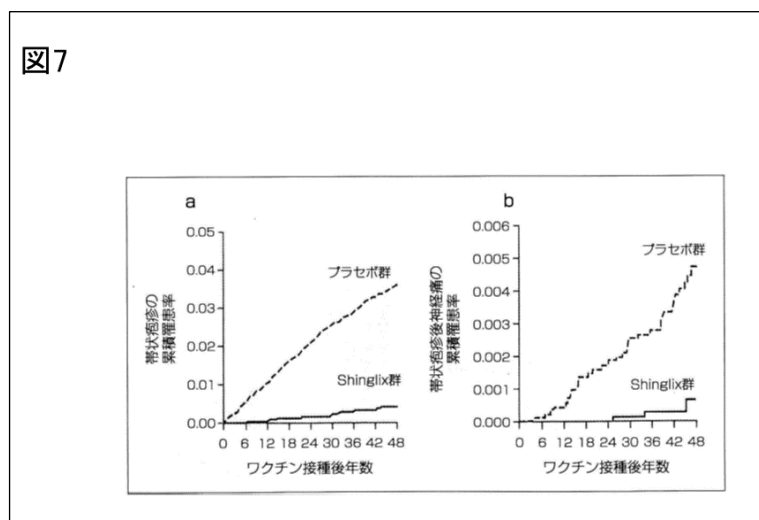
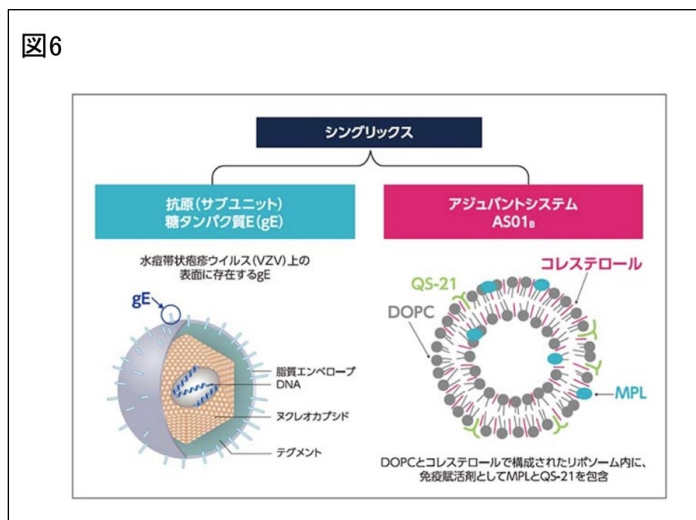


ワクチン接種群では帯状疱疹の発生率が約半分に減り、PHNの発生率も約1/3になることを明らかにされました（図5）。そしてわが国では、2016年から高齢者の帯状疱疹の予防にも、水痘生ワクチンを使用できるようになりました。

このワクチンは、小児の水痘予防ワクチンとして既に30年以上の歴史が有り、健常人に対する安全性は確立しています。但し、生ワクチンですので、白血病やHIV感染患者、抗がん薬や免疫抑制薬を使用している患者への接種は禁忌となっています。すなわち、「帯状疱疹のリスクが高い免疫抑制患者に使用できない点」が、本ワクチンの課題といえます。

### ● サブユニットワクチン（Shinglix®）

もう一つのワクチンは、VZVの糖タンパクとアジュバントを組み合わせた（Shinglix®）というサブユニットワクチンです（図6）。このワクチンは、生ワクチンを使用できない免疫抑制患者にも接種することができます。さらに50歳以上の健常人に対して97.2%という高い発症予防効果がみとめられています（図7）。



ただし、このワクチンにはアジュバントが入っていますので、強い炎症反応を惹起します。そのため局所の副反応は8割程度、また頭痛、悪寒、発熱、疲労などの全身の副反応も6割以上と、高率に見られますので、注意深いモニタリングが必要となります。

このように2つのワクチンには大きな違いがありますので、それぞれの特徴をよく理解して、患者さんの状態や、患者さんが何を望んでおられるのか、ということを考慮して選択する必要があると考えられます。

以上です。ご清聴いただきありがとうございます。

## 図の説明

### 図 1 帯状疱疹の臨床症状

図 2 水痘皮内反応と帯状疱疹発症との関係 (文献 1 より作図)。

図 3 水痘皮内反応と帯状疱疹重症度との関係 (文献 2 より引用、改変)。

図 4 水痘皮内反応および VZV 特異的抗体価と PHN との関係。

(A) 水痘皮内反応が 5mm 以上の群と 5mm 未満の群で PHN 発症リスクを比較。(B) VZV 糖蛋白抗原を用いた ELISA 法により測定した VZV 特異的抗体価を、中間値で低値群と高値群に分けて PHN 発症リスクを比較。(文献 3 より引用、改変)

図 5 ZOSTAVAX<sup>®</sup>による予防効果。ZOSTAVAX<sup>®</sup> (生ワクチン) 接種後の、帯状疱疹 (A) および PHN (B) の累積罹患率。(文献 4 より引用、改変)

図 6 サブユニットワクチン(Shinglix<sup>®</sup>)の構成

MPL: グラム陰性菌 *Salmonella minnesota R595* 株のリポ多糖の非毒性型誘導体である 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A。QS-21: 南米に自生する樹木 *Quillaja Saponaria Molina* の抽出液を精製して得られた精製キラヤサポニン。DOPC: ジオレオイルホスファチジルコリン。

図 7 Shinglix<sup>®</sup>による予防効果。Shinglix<sup>®</sup> (サブユニットワクチン) 接種後の、帯状疱疹 (A) および PHN (B) の累積罹患率。(文献 5 より引用、改変)

## 参考文献

- 1) 奥野良信、大西史剛、宮崎美行 ほか: 帯状疱疹疫学調査: 水痘抗原「ビケン」を用いた皮内検査による帯状疱疹および帯状疱疹後神経痛のリスク評価. 臨床医薬 30: 905-915、2014.
- 2) Asada H、Nagayama K、Okazaki A、et al: 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 69: 243-249、2013.
- 3) Imoto K、Okazaki A、Onishi F、et al: VZV skin-test reaction、but not antibody、is an important predictive factor for postherpetic neuralgia. J Dermatol Sci 79: 235-240、2015.
- 4) Oxman MN、Levin MJ、Johnson GR、et al.: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 352: 2271-2284、2005.
- 5) Cunningham AL、Lal H、Kovac M、Chlibek R、et al.: Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med 375: 1019-1032、2016.

