



2022年3月7日放送

## 「带状疱疹ワクチン update」

愛知医科大学 皮膚科教授 渡辺 大輔

本日は「带状疱疹ワクチン update」ということで、带状疱疹ワクチンの最新情報も含めお話いたします。

### 带状疱疹とその発生機序



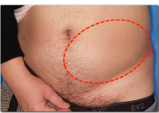
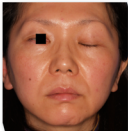
带状疱疹はヘルペスウイルス属に属する水痘・带状疱疹ウイルス (VZV) の再活性化による病態であり、片側の支配神経領域に一致した疼痛と小水疱の帯状の集簇を特徴とします (図1)。带状疱疹は皮膚だけの疾患ではありません。頭頸部領域に発症すると眼科合併症やハント症候群を、また稀ですが脳炎や、髄膜炎をおこすこともあります。皮疹治癒後も痛みが長期にわたって続く带状疱疹後神経痛 (PHN) は患者の QOL を著しく低下させます (図2)。带状疱疹は水痘に罹患したことがある人なら誰でも発症する可能性がありますが、高齢者ほどその発症リスクは増大します。加齢以外にも、免疫状態や基礎疾患は带状疱疹の発症と関連しています。

次に、带状疱疹の発症要因ですが、先程述べた

### 図1 带状疱疹の臨床像



### 図2 带状疱疹の合併症

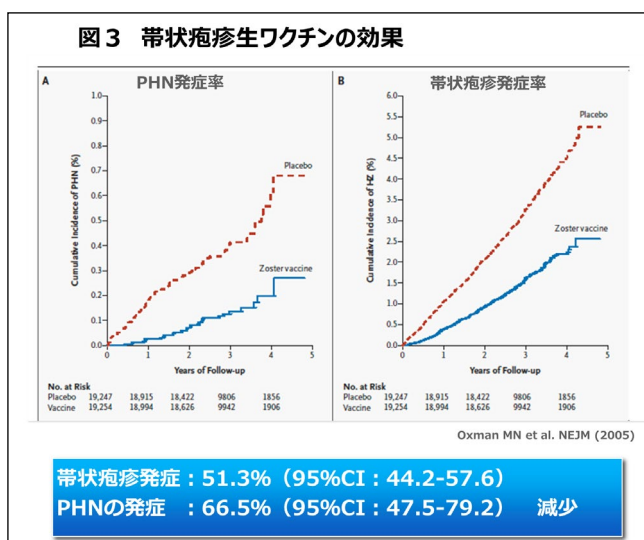
	<ul style="list-style-type: none"><li>・ <b>中枢神経系</b><ul style="list-style-type: none"><li>・ 脳髄膜炎</li><li>・ 脊髄炎</li></ul></li><li>・ <b>末梢神経系</b><ul style="list-style-type: none"><li>・ 運動神経麻痺</li><li>・ 带状疱疹後神経痛</li></ul></li><li>・ <b>血管系</b><ul style="list-style-type: none"><li>・ 脳血管障害</li></ul></li><li>・ <b>内臓系</b><ul style="list-style-type: none"><li>・ 肺炎</li><li>・ 肝炎</li><li>・ 食道炎</li><li>・ 心筋炎</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ <b>眼科系</b><ul style="list-style-type: none"><li>・ 眼瞼潰瘍</li><li>・ 角膜炎, 結膜炎, ぶどう膜炎</li><li>・ 視神経炎</li><li>・ 網膜壊死</li><li>・ 二次性緑内障</li></ul></li><li>・ <b>耳鼻科系</b><ul style="list-style-type: none"><li>・ 耳鳴</li><li>・ 目眩</li><li>・ 顔面神経麻痺</li></ul></li></ul>	
			

Weinberg JM. J Am Acad Dermatol. 2007 改変  
写真は自撮り

要因で VZV 特異的細胞性免疫が低下することが考えられています。小豆郡在住の 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ました。調査期間中に 401 名の带状疱疹の発症が確認されましたが、水痘皮内反応が強いグループほど带状疱疹発症リスクは低く、紅斑直径 10mm 未満群と 10mm 以上群での带状疱疹発症リスク比は 0.27 でした。一方、VZV 特異抗体価と発症の有無には有意な関係はありませんでした。また、带状疱疹を発症した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ありませんでした。このことから、VZV 特異的細胞性免疫は带状疱疹の発症や重症化に大きく関係しています。

### 带状疱疹生ワクチンとその問題点

さて、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、このワクチン接種による細胞性免疫増強効果が带状疱疹発症阻止に働くことが考えられます。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、带状疱疹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、重症度も 61.3% 減少したことが示されました



(図 3)。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 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ています。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ワクチン ZOSTAVAX 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ています。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、带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带状疱疹予防」の効能追加が 2016 年 3 月に認められました。

一方、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ます。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、固形がんで 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ます (図 4)。

## 図 4 水痘生ワクチンの接種不相当者

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

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	
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	免疫抑制状態あるいは免疫不全状態にある場合
悪性腫瘍の患者	①完全寛解後3か月未満 ②リンパ球数が500/mm <sup>3</sup> 未満 ③遅延型皮膚過敏反応テストが陽性 ④維持化学療法としての6-フルボ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
免疫抑制剤を使用している者	副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤を使用している タクロリムス (プロトピック) 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*

2020年10月改訂乾燥組換え水痘ワクチン「ピケン」インタビューフォーム

## 不活化ワクチン (乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来) : シングリックス®筋注用) について

次に、新規帯状疱疹ワクチンであるシングリックスについて説明します。シングリックスは、抗原として遺伝子組換え技術で作製した VZV の糖タンパク E (VZV gE) とアジュバント AS01<sub>B</sub> とから構成されるサブユニットワクチンです。抗原として用いられている VZV gE は、ウイルス感染細胞の表面に豊富に存在している糖タンパクであり、ウイルス感染時に重要な役割を果たし、宿主免疫応答のよい標的となります。AS01<sub>B</sub> 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 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ます。シングリックスは第

## 図 5 帯状疱疹サブユニットワクチンの効果

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>†</sup>
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Follow-up Period <sup>‡</sup> yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Follow-up Period <sup>‡</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 (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)
<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)

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

I、II 相試験で、日本人を含む健常人、HIV 患者など免疫抑制患者での安全性と、また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ます。

シングリックスの第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歳以上の健常人（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人を対照に行われました。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%と高いものでした（図5）。また年齢による効果の差も見られませんでした。プラセボに比べ副反応の発現率は高かったですが、軽度～中程度の者が多く、一過性でした。また、平行して行われた70歳以上の健常人での同じプロトコルの試験においても帯状疱疹発症阻止効果は89.8%でした。2つの試験の、70歳以上の被験者のプール解析、1万6,596例では、帯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%でした。追跡4年目の有効性は93.1%であり、帯状疱疹発症予防効果が維持されていました。また、その後に行われている長期試験で、ワクチン接種8年後の予防効果は84.0%以上に保たれていることが分かっています。

また、第III相試験では、主な局所性副反応は、疼痛78.0%、発赤38.1%、腫脹25.9%であり、これらの症状の持続期間の中央値は3.0日でした。主な全身性副反応は、筋肉痛40.0%、疲労38.9%、頭痛32.6%でした。また、死亡を含む重篤な副反応の発現率は、プラセボ群と差がありませんでした。

シングリックスの特徴は、生ワクチンでないため免疫抑制患者に対しても接種可能なことです。日本での適応はありませんが、実際に、18歳以上の自家造血幹細胞移植施行者を対象とし、移植後50~70日後にシングリックスの1回目接種を行う2回接種スケジュールで有効性、安全性および免疫原性を評価した第III相臨床試験では、世界28か国で1846名の被験者が登録されましたが、帯状疱疹に対する有効性は68.17%であり、50歳以上を対象とした部分集団解析の有効性は67.34%でした。また、すべての帯状疱疹関連合併症に対する有効性は77.76%であり、PHNに対する有効性は89.27%でした。ワクチンの安全性プロファイルは臨床的に容認できるものであり、副反応の所見は、これまでに行われた臨床試験の結果と一致していました。シングリックスは、米国、カナダではすでに使用されていますが、アメリカ予防接種諮問委員会(ACIP)では、i) 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に、帯状疱疹サブユニットワクチンの接種を推奨する。ii) 免疫能を有し、帯状疱疹生ワクチン接種歴がある成人を対象とした帯状疱疹および関連合併症の予防に、帯状疱疹サブユニットワクチンの接種を推奨する。iii) 帯状疱疹および関連合併症の予防には、帯状疱疹生ワクチンよりも帯状疱疹サブユニットワクチンが望ましい、とサブユニットワクチンの接種が推奨されています。わが国でもシングリックスは2018年3月に承認され、2020年1月に販売開始となっています。

現在、新型コロナウイルス感染症 COVID19 のパンデミックにより、ワクチンの重要性はますます高まり、また注目度も高くなっています。また近年、带状疱疹ワクチンを公費助成する自治体が少しずつ増加してきています（表1）。今後、生ワクチンとサブユニットワクチンの使い分けなども含め（表2）、わが国でも高齢者ワクチンの一つとして带状疱疹ワクチンの定期接種化に向けての議論が深まっていくことが期待されます。

**表1 国内における公費助成の状況（2021年10月時点）全国13自治体(著者作成)**

自治体名	対象年齢	公費助成				助成政策の開始時期
		自己負担額（円）		助成額（円）		
北海道幌延町	65歳以上	生ワクチン 1,000/回	不活化ワクチン (検討中)			2018年4月
秋田県能代市	65歳以上			生ワクチン 4,000 (1人1回のみ)	不活化ワクチン	2020年7月開始 (2021年6月： 不活化ワクチン追加)
秋田県三種町	65歳以上			生ワクチン 4,000 (1人1回のみ)	不活化ワクチン	2021年4月
秋田県八峰町	65歳以上			生ワクチン 4,000 (1人1回のみ)	不活化ワクチン	
秋田県藤里町	65歳以上			生ワクチン 4,000 (1人1回のみ)	不活化ワクチン	
東京都文京区	65歳以上	生ワクチン 4,000/回	不活化ワクチン (検討中)			
愛知県刈谷市	50歳以上			生ワクチン 3,000 (1人1回のみ)	不活化ワクチン	2021年8月
愛知県名古屋市長	50歳以上	生ワクチン 4,200/回	不活化ワクチン 10,800/回			2020年3月
岐阜県輪之内町	50歳以上			生ワクチン 4,000 (1人1回のみ)	不活化ワクチン	2021年4月
富山県上市町	50歳以上			生ワクチン 5,000/回	不活化ワクチン -	2021年度中
兵庫県佐用町	50歳以上	生ワクチン 4,000/回	不活化ワクチン 10,000/回			2021年4月
大分県国東市	50歳以上			生ワクチン 5,000 (1人1回のみ)	不活化ワクチン	2019年9月開始 (2020年1月： 不活化ワクチン追加)
鹿児島県十島村	50歳以上			生ワクチン 5,000/回	不活化ワクチン -	2020年7月開始～ 2024年8月31日まで

※不活化ワクチンの発売は2020年1月  
 ※生ワクチンは皮下注射（1回） 不活化ワクチンは筋肉注射（2回）

## 表2 2つの带状疱疹ワクチン

### ○ 生ワクチン

- 用法および用量：本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mLで溶解し、通常、その0.5mLを1回皮下に注射する
- 有効性：60歳以上で51.3% (n:38,546)
- 副反応発現率:58.1%<sup>文献2)</sup> (n:3,345)
- 小児では水痘の定期接種として使用されてきた
- 免疫抑制患者は接種不適当者に該当

### ○ サブユニットワクチン

- 用法および用量：抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、50歳以上の成人に0.5mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する
- 有効性：50歳以上で97.2%(n:15,411)、70歳以上で91.3% (n:29,305)
- 副反応発現率:局所性副反応発現率 80.8%、全身性（注射部位以外）副反応発現率 64.8% (n:4,876)
- 疼痛等の副反応の頻度が高く、程度の強いケースもあるので、被接種者への事前の説明が重要
- 免疫抑制患者は接種要注意者に該当

番組ホームページは <http://medical.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。