



Shozu Herpes Zoster (SHEZ) Study

浅田 秀夫 先生 奈良県立医科大学 皮膚科 教授

SHEZ Studyの概要

Shozu Herpes Zoster (SHEZ) Study¹⁾は、香川県小豆郡で実施された带状疱疹に関する前向き疫学調査である。本調査を実施した背景には、アメリカでの带状疱疹ワクチンの開発がある。アメリカでは带状疱疹予防のために水痘・带状疱疹ウイルス(Varicella-zoster virus ; VZV)に対するワクチンが既に使用されているが、本邦では承認されていない。そこで、本邦での带状疱疹予防ワクチン実用化の足掛かりとして、コミュニティベースでの带状疱疹発症率を調べるとともに、細胞性免疫や液性免疫の程度と带状疱疹の発症リスクや重症度との関係、背景因子等を前向きに調査した(表1)。

表1 SHEZ Studyの調査概要

対象

小豆島在住の50歳以上の住民17,323人中、調査への同意が得られた12,522人(72.3%)

調査内容

- ① 带状疱疹発症情報の確認
- ② 皮内反応および血液検査実施による細胞性免疫(登録時)、液性免疫の測定(登録時、1、2、3年後)

調査期間

2009年4月から2012年11月までの間で登録から3年間

方法

登録者全員にアンケートをし、带状疱疹発症の背景因子を調査した。また、4週間に1度電話にて带状疱疹の発症の有無を確認した。発症が疑われた登録者には指定医療機関への受診を促し、臨床診断やPCR検査、細胞性免疫検査*、液性免疫検査**を実施した。

- * IFN- γ ELISPOT法によりVZV特異的IFN- γ 産生T細胞数を測定した。
- ** gp-ELISA、免疫粘着赤血球凝集反応法(IAHA)、中和試験によりVZV特異的抗体価を測定した。

SHEZ Studyにおける带状疱疹の発症率

疫学調査は診断の精度が重要であり、带状疱疹では特に単純ヘルペスとの鑑別が問題となる。実際にSHEZ Studyで

も、臨床診断で带状疱疹とされていても、PCR法でVZV陰性、単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus ; HSV)陽性の症例や、VZVとHSVともに陽性の症例もみられた。調査の結果、登録者12,522例中、臨床症状から带状疱疹の発症が疑われた症例は438例であった。そのうち、PCR法にてVZV遺伝子が検出された症例は396例、PCR法でVZV陰性であったがVZV抗体価の上昇と典型的な带状疱疹症状を呈した症例が5例であった。最終的に401例が带状疱疹と確定診断され、50歳以上では年間100人に1人が带状疱疹を発症していた。

带状疱疹発症リスクと免疫との関係

水痘抗原による皮内反応によって生じる紅斑の長径をVZV特異的細胞性免疫のパラメーターとし、性別、年齢との関係を調べた。その結果、性差はみられなかったが、加齢に伴い皮内反応の減弱がみられた²⁾。

さらに、皮内反応の紅斑長径を5mm未満と5mm以上の2群に分けて带状疱疹発症リスクを比較すると、5mm未満群を1とした場合に5mm以上群は0.28であり、5mm以上群の発症リスクは5mm未満群の約1/4であった(図1)³⁾。一方、調査期間中に带状疱疹を発症しなかった人と带状疱疹発症者(発症後1日以内)のVZV特異的抗体価をgp-ELISA、IAHA、中和試験により比較したところ、両群間に差は認められなかった(Welch's T-test)。このように、水

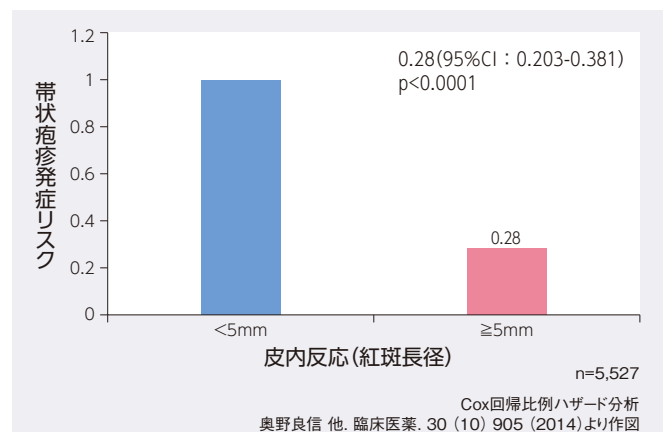


図1 皮内反応と带状疱疹発症リスクの関係

痘抗原に対する皮内反応が強いと発症リスクは低下したが、VZV特異的抗体価は発症リスクに影響しなかったことから、帯状疱疹発症リスクの予測には皮内反応が適している可能性がある。

帯状疱疹重症度と免疫との関係⁴⁾

次に、帯状疱疹の皮疹重症度および急性期・亜急性期の疼痛重症度と皮内反応の関係について検討した。皮疹重症度は神経分節における紅斑の面積比、水疱、膿疱、びらん、痂皮の数、融合水疱の有無、潰瘍の有無、皮疹が出現した神経分節数、汎発化の有無をもとにスコア化した。皮疹重症度のスコアを皮内反応の紅斑長径で5mm未満、5mm～9.99mm、10mm以上の3群に分けて比較すると、紅斑長径が長いほど皮膚症状が軽度である傾向が認められた(図2)。

急性期・亜急性期の疼痛重症度は、経時的に帯状疱疹の疼痛の程度をプロットした疼痛曲線における12週までの疼痛曲線下面積(AUC)を指標とした。疼痛重症度を皮内反応の紅斑長径で分けて比較すると、紅斑長径5mm未満群に比べ、5mm～9.99mm群、10mm以上群は急性期・亜急性期の疼痛重症度が有意に軽度であった(ANCOVA, $p < 0.01$) (図3)。

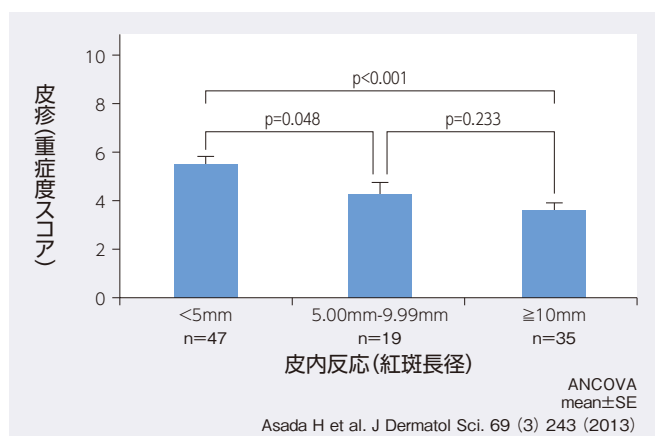


図2 皮内反応と皮疹重症度

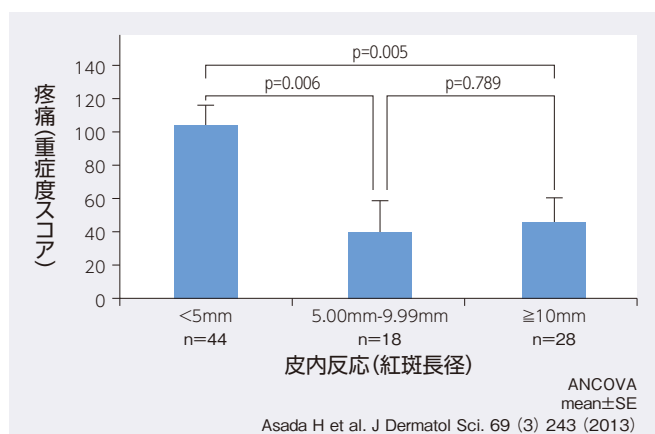


図3 皮内反応と急性期・亜急性期疼痛重症度

一方、VZV特異的抗体価が中間値よりも高い群と低い群に分け、皮疹重症度および疼痛重症度を比較したところ、ともに差は認められなかった(ANCOVA)。

以上のことから、VZV特異的抗体価は帯状疱疹の重症度に影響を与えないことがわかった。また、皮内反応が弱い、すなわち細胞性免疫能が低下していると、皮疹および疼痛が重症化しやすく、皮内反応から帯状疱疹の発症リスクに加えて重症化リスクも予測できると考えられた。

帯状疱疹後神経痛の発症リスクと免疫との関係

SHEZ Studyでは、帯状疱疹発症者の5人に1人にあたる79例/401例が帯状疱疹後神経痛(post-herpetic neuralgia; PHN)^{注)}を発症した。

PHN発症リスクは、紅斑長径5mm未満群を1とした場合に5mm以上群は0.34であり、5mm以上群の発症リスクは5mm未満群の約1/3であった。また、皮内反応における浮腫の有無で比べると、PHN発症リスクは浮腫がない群を1とした場合に浮腫がある群は0.30と、浮腫がある群の発症リスクは浮腫がない群の約1/3であった。一方、VZV特異的抗体価の高低によってPHN発症リスクに差は認められなかった。皮内反応が強いとPHN発症リスクも低下する結果が得られたことから、皮内反応からPHN発症リスクも予測できると考えられた。

注)PHNの定義は帯状疱疹発症後3ヵ月以上疼痛が持続するものとした。

最後に

SHEZ Studyにより、VZV特異的皮内反応(細胞性免疫)が帯状疱疹の発症や重症化の予測、PHN発症リスクの予測に役立つことが示された。この結果から、皮内反応がワクチン接種対象者を選別する指標として利用できる可能性が示唆された。また、皮内反応陰性の帯状疱疹ハイリスク者の細胞性免疫を賦活して、皮内反応を陽転化させるワクチンの開発が重要であることが明らかになった。

現在本邦で使用されている水痘ワクチンを高齢者に接種すると、皮内反応が陽転化することがすでに報告されており^{5,6)}、今回のSHEZ Studyの結果も踏まえると、本邦の既存の水痘ワクチンを帯状疱疹の予防に利用できる可能性が示唆された。

- 1) Takao Y et al. J Epidemiol. 22 (2) 167 (2012)
- 2) Okuno Y et al. Epidemiol Infect. 141 (4) 706 (2013)
- 3) 奥野良信 他. 臨床医薬. 30 (10) 905 (2014)
- 4) Asada H et al. J Dermatol Sci. 69 (3) 243 (2013)
- 5) Takahashi M et al. Vaccine. 21 (25-26) 3845 (2003)
- 6) 岡田伸太郎 他. 臨床医薬. 30 (11) 963 (2014)