



成人带状疱疹ワクチン 今後の展望

本田 まりこ 先生 東京慈恵会医科大学 皮膚科 客員教授/まりこの皮フ科 院長

带状疱疹の発症原因

水痘・带状疱疹ウイルス(Varicella-zoster virus; VZV)は、水痘を発症した後、知覚神経節に潜伏感染する。VZVは潜伏感染時にはウイルスDNAのORF(open reading frame)がコードするタンパク質を発現しており、VZV特異的細胞性免疫はこれらのタンパク質を監視している。しかし、何らかの原因でVZV特異的細胞性免疫能が低下すると、VZVが再活性化して带状疱疹を発症すると考えられている。ArvinらもVZV特異的細胞性免疫能の低下が带状疱疹発症に関係していると報告している¹⁾。水痘を発症するとVZV特異的メモリーT細胞数は急激に増加する。その後、水痘患者に接触した際に一時的にやや上昇するが、経時的に徐々に減少する。その経過中に潜伏感染したVZVが再活性化し、神経痛を生じることがあるが、VZV特異的メモリーT細胞数が閾値以下になるまで带状疱疹を発症することはない。一方で、閾値を超える前に带状疱疹ワクチンを接種するとVZV特異的メモリーT細胞数は増加・維持され、带状疱疹を予防できる可能性がある。

実際に带状疱疹の年齢別発症率について、26ヵ国130件のスタディをメタ解析した報告²⁾で、およそ50歳から発症率が急激に増加して70~80歳代にピークが認められることが示されている。また、VZV特異的メモリーT細胞数が減少する悪性腫瘍、糖尿病などの基礎疾患を有する患者、骨髄移植患者では带状疱疹の発症率が高いことが報告されている^{3,4)}。

带状疱疹に対する 水痘ワクチン接種の有効性

水痘ワクチンは、水痘罹患児の水疱内容液からヒト胎児肺細胞を用いてVZVを分離し、継代培養して弱毒化した生ワクチンで、採取した水痘患児の姓に基づいてOka株と呼ばれている。ワクチン株では親株と比べて42の塩基配列の置換がある。特にORF62に塩基置換が集中していることから⁵⁾、同部位を調べれば、ワクチン株と野生株

を区別できる。

水痘ワクチンには重篤な副作用がないことが確認されているものの、免疫能が著しく低下した骨髄移植患者や大量にステロイドを使用している患者では、弱毒性ワクチンでも水痘様疹を生じることがある。そのため、弱毒性ワクチンを加熱処理するなどして不活化した製剤が好ましいと考えられ、現在、不活化ワクチンの臨床試験が実施されている。

带状疱疹ハイリスク患者に対する水痘ワクチンの予防効果の報告を示す。急性白血病患児330名を対象に水痘ワクチンを接種した報告では、5年以内の带状疱疹発症率は5.5%(18/330例)と自然発症率の17.5~21.6%よりも低かったとされている⁶⁾。また、この報告では水痘ワクチン接種後に汎発疹を認めた患児の带状疱疹発症率が17.1%(12/70例)であったのに対し、汎発疹を認めなかった場合は2.3%(6/260例)と発症率が低かったとされている⁶⁾。これらについては、欧米でも同様の結果が報告されている⁷⁾。また、骨髄移植患者の带状疱疹の予防効果についても、水痘ワクチン接種群では非接種群に比べて带状疱疹発症率は低く⁸⁾、発症しても重症化を免れることが報告されている⁹⁾。

1998~2001年にOxmanらによってアメリカの水痘ワクチンの力価を高めた带状疱疹ワクチンの無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された¹⁰⁾。この試験では60歳以上の38,546名を対象に、ワクチン接種による带状疱疹および带状疱疹後神経痛の発症頻度や带状疱疹の重症度が検討された。その結果、ワクチン接種により带状疱疹は51.3%、带状疱疹後神経痛は66.5%減少した。この結果に基づいて、2006年にアメリカ食品医薬品局は60歳以上の高齢者に対して带状疱疹ワクチン(Zostavax[®])を接種することを認可した。2007~2009年に60歳以上の303,044名を対象に実施された調査でも、带状疱疹ワクチン接種群では带状疱疹発症率が低いことが示されている¹¹⁾。

水痘の発症率が低下するとVZVに曝露される機会が減少するため、带状疱疹の発症率は増加すると考えられる。アメリカでは1996年の水痘ワクチンの定期接種化以降、水痘の発症率は低下し、带状疱疹は増加傾向がみら

れている¹²⁾。しかしこれには、2007～2012年まで带状疱疹ワクチンが品不足で普及が十分ではなかったことも影響していると考えられる。

開発中の带状疱疹ワクチンの効果

本邦では带状疱疹ワクチンとして承認を得た薬剤はないが、乾燥弱毒生水痘ワクチンに带状疱疹予防の適応追加が認められる見込みである。海外ではZostavax[®]の他に、未承認であるが加熱処理したワクチンが重症の糖尿病患者や腎不全患者の带状疱疹の予防に使用されている。加熱処理した带状疱疹ワクチンを同種造血細胞移植患者、HIV患者などの免疫低下患者に接種し、その後の免疫状態を検討した試験では、インターフェロン- γ 産生VZV特異的末梢血単核細胞数やVZV抗体価は、基礎疾患によってばらつきはあるものの、全体的にあまり上昇しなかった¹³⁾。

2010年からアジュバントのAS01を添加した成分ワクチンであるVZV-糖タンパク質E (gE) 抗原/AS01製剤の臨床試験が実施されている。50歳以上の16,160名を対象とした第Ⅲ相試験の結果では、ワクチン接種群はプラセボ群に比べ、带状疱疹の発症を97.2%減少させたと報告されている。Oka株VZVワクチンと成分ワクチンの比較試験では、50歳以上におけるOka株VZVワクチン単独接種群のCD4⁺ T細胞は活性化がみられなかったが、成分ワクチン接種群では上昇が認められ(図1)、抗体反応もOka株

VZVワクチン単独接種群に比べて成分ワクチン接種群で大きく上昇したとされている¹⁴⁾。

成分ワクチンは第I相試験で抗gE抗体価や抗VZV抗体価が顕著に上昇することが確認されている¹⁵⁾。また、HIV患者を対象とした別の試験でもgEおよびVZV特異的CD4⁺ T細胞数や細胞性免疫応答、抗gE抗体価は上昇していることから¹⁶⁾、带状疱疹予防の承認取得が期待されている。

私が以前に带状疱疹の誘因について調査したところ、最も多いのは疲労・過労であった。VZV特異的メモリーT細胞を増やしても疲労は改善できないため、ワクチン接種により带状疱疹がどれくらい予防できるのか、今後の動向に注目したい。

- 1) Arvin A. N Engl J Med. 352 (22) 2266 (2005)
- 2) Kawai K et al. BMJ Open. 4 (6) e004833 (2014)
- 3) Insinga RP et al. J Gen Intern Med. 20 (8) 748 (2005)
- 4) Okamoto S et al. J Infect Dis. 200 (10) 1606 (2009)
- 5) Gomi et al. J Virol. 76 (22) 11447 (2002)
- 6) Takahashi M et al. Adv Exp Med Biol. 278 49 (1990)
- 7) Hardy I et al. N Engl J Med. 325 (22) 1545 (1991)
- 8) Hata A et al. N Engl J Med. 347 (1) 26 (2002)
- 9) Redman RL et al. J Infect Dis. 176 (3) 578 (1997)
- 10) Oxman MN et al. N Engl J Med. 352 (22) 2271 (2005)
- 11) Tseng HF et al. JAMA. 305 (2) 160 (2011)
- 12) Yih WK et al. BMC Public Health. 5 (2005)
- 13) Mullane KM et al. J Infect Dis. 208 (9) 1375 (2013)
- 14) Leroux-Roels I et al. J Infect Dis. 206 (8) 1280 (2012)
- 15) Lal H et al. Hum Vaccin Immunother. 9 (7) 1425 (2013)
- 16) Berkowitz EM et al. J Infect Dis. 2014 [Epub ahead of print]

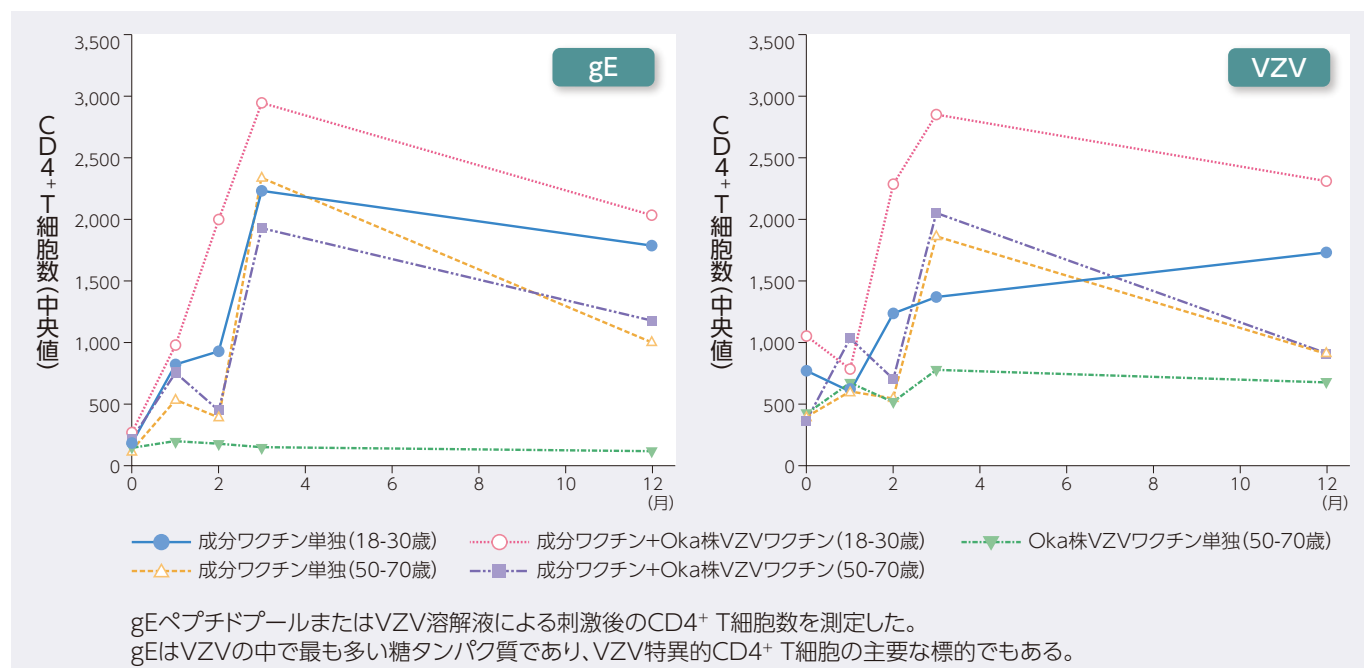


図1 Oka株VZVワクチンおよび成分ワクチンのCD4⁺ T細胞免疫応答