

特集

ワクチンによる带状疱疹予防

渡辺大輔*

内容紹介

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 (varicella-zoster virus : 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する。近年、ワクチンによる带状疱疹の予防が可能となった。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るが、接種不適当者の存在やワクチン効果持続期間が課題である。一方、アジュバントと VZV 抗原を混合したサブユニットワクチンは免疫抑制患者にも接種でき、その効果は高いが、副反応の発現にも注意が必要である。

はじめに

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する。带状疱疹は皮膚だけの疾患ではない。頭頸部領域に発症すると眼科合併症やハント症候群を、また稀ではあるが脳炎や、髄膜炎を起こすこともある。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 (postherpetic neuralgia : PHN) は患者の QOL を著しく低下させる。近年、带状疱疹もワクチンによる予防が可能となった。

本稿では2つの带状疱疹ワクチン(生ワクチン, サブユニットワクチン)について、予防メカニズムや可能性、問題点などについて解説したい。

I. 带状疱疹とその発生機序

带状疱疹は水痘に罹患したことがある者なら誰でも発症することのある疾患であるが、高齢者ほどその発症リスクは増大する。加齢以外にも、免疫状態や基礎疾患が带状疱疹の発症と関連する。

带状疱疹の発症要因としては、前述の要因により VZV 特異的細胞性免疫が低下することが考えられている。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月のあいだ、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たが、血清抗体価は増加傾向であった。調査期間中に401名の带状疱疹の発症が確認されたが、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であったが、VZV 特異抗体価と発症の有無には有意な関係はなかった。また、带状疱疹を発症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、急性期および亜急性期の疼痛

— Key words —

带状疱疹, 水痘・带状疱疹ウイルス, 不活化ワクチン, サブユニットワクチン

* Daisuke Watanabe : 愛知医科大学皮膚科学講座

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なかった¹⁾。

II. 帯状疱疹生ワクチンとその問題点

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帯状疱疹発症阻止に働くことが考えられる。

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、帯状疱疹ワクチン接種後平均 3.12 年の追跡期間中、帯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た²⁾。ワクチンの副反応は接種部の局所反応が主体で、重篤なものはみられなかった。また、その後のサブ解析で、60 代接種群のほうが 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た。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帯状疱疹ワクチン (ZOSTAVAX[®]: 本邦未承認) の接種が推奨されていたが、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る。

本邦では、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、帯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帯状疱疹予防」の効能追加が 2016 年 3 月に認められた。

一方、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る。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、固形がんが 3 カ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る。今後はハイリスク患者へのワクチン接種や長期有効性、安全性の検証などが課題としてあげられる。

III. 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

1. シングリックスの特徴

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 AS01B とから構成されるサブユニットワクチンである。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る。アジュバント (Adjuvant) とは、ラテン語で「助ける」という意味をもつ “adjuvare” という言葉を語源に持ち、ワクチンと同時に投与することでその効果(免疫原性)を増強する目的で使用される物質(因子)の総称である。本ワクチンに用いられている AS01B 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 (植物抽出物) 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る。シングリックスは第 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³⁾、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る⁴⁾。

2. シングリックスの臨床成績

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、米国、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者は除外) 15,411 人を対照に行われた (ZOE-50)⁵⁾。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% と高いものであった。また年齢による効果の差もみられなかった。プラセボに比べ副反応の発現率は高かったが、軽度～中程度の者が多く、一過性であった。また、並行して行われた 70 歳以上の健常人での同じプロトコール試験 (ZOE-70) においても帯状疱疹発症阻止効果は

89.8%であった⁶⁾。2つの試験の70歳以上の被験者のプール解析(70歳以上、計16,596例)をしたところ、帯状疱疹に対するワクチン有効率は91.3%、帯状疱疹後神経痛への有効率は88.8%であり、PHNに対する高い有効性も証明された⁶⁾。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わかっている⁷⁾。

一方、本邦で組み入れられた被験者(日本人集団)のサブ解析では、被験者はZOE-50では577例、ZOE-70では511例で、有効性の解析対象となったのは1,042例であった(それぞれ561例および481例)。50歳以上全体での帯状疱疹に対する有効率はZOE-50の561例で81.4%、70歳以上での帯状疱疹に対する有効率はZOE-50およびZOE-70を併合した608例で92.4%であった。PHNはワクチン接種群での発症者はみられず、有効率100%であった。4年間の試験期間を通じて、帯状疱疹およびPHNに対する有効率は高く維持されていた⁸⁾。

3. シングリックスの安全性と副反応

シングリックスの第Ⅲ相試験では、主な局所性(注射部位)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日であった。主な全身性(注射部位以外)副反応は、筋肉痛40.0%、疲労38.9%、頭痛32.6%であった⁶⁾。また、死亡を含む重篤な副反応の発現率は、プラセボ群と差がなかった。日本人集団サブ解析においても副反応プロファイルは国際共同臨床試験のものと同様の傾向を示した⁸⁾。

4. シングリックス接種の適応者

前述のように、シングリックスは臨床試験で良好な結果を示した。また、このワクチンの特徴は、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ある。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(南北アメリカ、欧州、アフリカ、アジアおよびオセアニアを含む世界28カ国で1,846名の被験者が登録)では、帯状疱疹に対する有効性は68.2%であり、50歳以上を対象とした部分集団解析の有効性は67.3%であった。また、すべての帯状疱疹関連合併症に対する有効性は77.8%であり、PHNに対する有効性は89.3%であった。

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た(本邦では適応なし)⁹⁾。シングリックスは、米国、カナダではすでに使用されているが、米国予防接種諮問委員会(ACIP)では、①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。②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。③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る¹⁰⁾。本邦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た。

おわりに

表1に2つの帯状疱疹ワクチンの特徴についてまとめた。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)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る。また近年、帯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る(表2)。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、本邦でも高齢者ワクチンのひとつとして帯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る。

表 1 2つの帯状疱疹ワクチン

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% ²⁾ (n：38,546)
副反応発現率：58.1% ²⁾ (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(不活化ワクチン)
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% ⁵⁾ (n：15,411), 70 歳以上で 91.3% ⁶⁾ (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% ⁵⁾ (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

(筆者作成)

表 2 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)

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

※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)

(筆者作成)

利益相反

筆者は本論文について、マルホ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、第一三共株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社に利益相反を有している。

文献

- 1) Asada H : VZV-specific cell-mediated immunity, but not humoral immunity, correlates inversely with the incidence of herpes zoster and the severity of skin symptoms and zoster-associated pain : The SHEZ study. *Vaccine* 2019 ; 37 : 6776-6781.
- 2) Oxman MN, et al : A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2271-2284.
- 3) Berkowitz EM, et al : Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults : a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015 ; 211 : 1279-1287.
- 4) Chlibek R, et al : Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults : a phase II , randomized, controlled study. *Vaccine* 2014 ; 32 : 1745-1753.
- 5) Lal H, et al : Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2087-2096.
- 6) Cunningham AL, et al : Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1019-1032.
- 7) Boutry C, et al : The adjuvanted recombinant zoster vaccine confers long-term protection against herpes zoster : Interim results of an Extension study of the pivotal phase III clinical trials (ZOE-50 and ZOE-70). *Clin Infect Dis* 2021 in press.
- 8) 池松 秀之ほか : 新規アジュバント添加帯状疱疹サブユニットワクチンの日本人における 50 歳以上及び 70 歳以上の有効性, 安全性及び免疫原性. *感染症誌* 2018 ; 92 : 103-114.
- 9) Bastidas A, et al : Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of Herpes zoster after Autologous stem cell transplantation : A randomized clinical trial. *JAMA* 2019 ; 322 : 123-133.
- 10) Dooling KL, et al : Recommendations of the Advisory committee on immunization practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR morb mortal wkly rep* 2018 67 : 103-108.