

带状疱疹予防のためのワクチンについて

带状疱疹(HZ)は、水痘・带状疱疹ウイルスによって引き起こされるウイルス感染症で、後根神経節や三叉神経及び脳神経節に潜伏感染している水痘・带状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化によって引き起こされる疼痛を伴う疾患です。水痘・带状疱疹ウイルスは通常小児期に初感染し水痘を発症させ、世界的には90%を超える成人が水痘・带状疱疹ウイルスにすでに感染しているといわれていますが、この潜伏感染している水痘・带状疱疹ウイルスが再活性化すると带状疱疹を発症します。带状疱疹の発症リスクは水痘・带状疱疹ウイルスに対する免疫低下により上昇することが知られています。我が国における带状疱疹の発生頻度は、宮崎県での疫学研究によると带状疱疹発症率は年間4.79人/1000人と報告され、発症率は加齢とともに増加する傾向がありました。小豆島の疫学研究では50歳以上の発症率は10.9人/1000人、釧路の疫学研究では60歳以上は10.2人/1000人と報告されています。また、女性の発症率がより高いことが多くの研究で示されています。典型例な带状疱疹では疼痛を伴う片側性の水疱病変が支配神経領域に発現し、1~2週間ほどで痂皮化し治癒していきます。一方、皮膚病変の治癒後も疼痛が残存する带状疱疹後神経痛(PHN)は最も多い带状疱疹合併症で、高齢者で多く、50歳以上の発症率は2.1人/1000人と報告されています。高齢化が進行している我が国においては今後ますます患者の増加が予想されています。

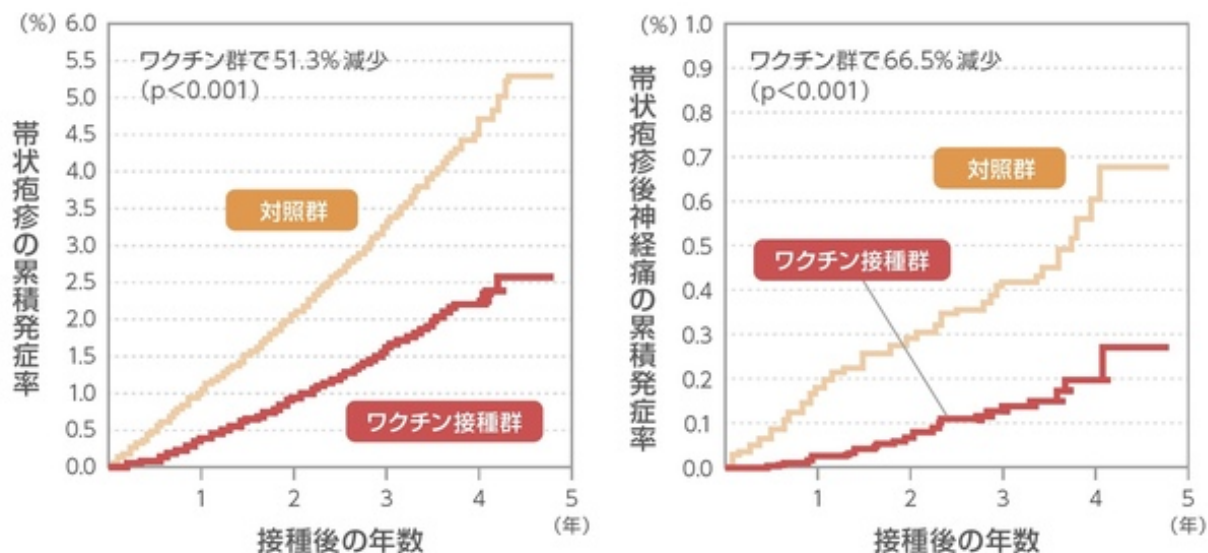
抗ヘルペスウイルス薬が登場して以降、带状疱疹の治療は容易となりましたが、さまざまな合併症や带状疱疹後神経痛の長引く疼痛によって患者の生活の質を低下させるため、ワクチンによる予防が重要視されています。本邦では2016年3月に、小児に使用されていた水痘ワクチンが50歳以上の者の带状疱疹の予防目的で使用できるようになりました。そこで今回は带状疱疹予防の観点から水痘ワクチンについての知見をまとめました。

○带状疱疹生ワクチンの効能効果追加の経緯

2005年に発表された、米国での60歳以上の約4万人を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、带状疱疹生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を接種した群がプラセボ群に比して51.3%減少、带状疱疹後神経痛は66.5%、重症度も61.1%減少したことが示された。その際の副反応は接種部位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歳代の接種群のほうが70歳代以上の接種群に比べてワクチン効果も高いことが明らかとなった。(図1)

米国では2006年5月から免疫能正常な60歳以上を対象として带状疱疹生ワクチンの接種が推奨されていたが、2011年3月からその対象年齢を50歳以上へ引き上げられている。このワクチンは現在米国のみならず、EUなど30か国以上で広く使用されている。わが国では水痘生ワクチンが2004年に「水痘ウイルスに対して免疫能が低下した高齢者」が接種対象者として追加されていたが、带状疱疹予防への適応拡大を目的として免疫能正常な50歳以上の健康成人を対象に国内第Ⅲ相臨床試験が行われ、2016年3月に「50歳以上の者に対する带状疱疹予防」の効能追加が認められた。わが国の水痘ワクチンの力価は、米国で使用されている带状疱疹ワクチンの力価と同等であるため、小児用の水痘ワクチンがそのまま带状疱疹予防に使用されている。

図1



○水痘生ワクチン接種の注意点

水痘ワクチンは生ワクチンであるため、带状疱疹予防に用いる場合、妊婦や明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者や免疫抑制をきたす治療を受けている者は「接種不相当者」とされている。しかしこれらの免疫抑制患者は带状疱疹のハイリスク群であることを考えると予防接種の必要性が高く、今後はこれらの免疫抑制患者に対してはサブユニットワクチンが選択肢となりえるものと考えられている。

接種後2週間以内に末梢血リンパ球の減少または免疫機能低下が予想される場合も不相当事例とされている。また、抗TNF α 抗体製剤、抗IL-6抗体製剤などの生物学的剤やメトトレキサートなどの添付文書では生ワクチンの接種を禁止する記載があり、抗がん剤や生物学的製剤の治療開始についても細心の注意が必要である。

(表1) 水痘生ワクチンの接種不相当者及び併用禁忌となる薬剤

【接種不相当者】	【併用禁忌となる薬剤】
<ol style="list-style-type: none"> 1. 明らかな発熱を呈しているもの 2. 重篤な急性疾患にかかっているもの 3. 本剤の成分にアナフィラキシーを呈するもの 4. 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有するもの 5. 免疫抑制をきたす治療を受けているもの 6. 妊娠しているもの 7. 上記以外に予防接種が不相当な状態にある者 	<ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド(プレドニゾロン等、経口・注射剤) ・免疫抑制剤 (シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン等) <p>* 組成に下記抗菌剤が含まれるため、この2剤にアナフィラキシーを呈した方は摂取不相当者となる</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カナマイシン ・エリスロマイシン

* 妊娠している時やその疑いのある時には接種することはできず、接種前1か月間と接種後2か月間は妊娠を避ける必要がある。

* 他の生ワクチンの接種後は27日以上、不活化ワクチン接種後は6日以上間隔を空ける必要がある。

* 輸血またはガンマグロブリン製剤の投与を受けたものは、3か月以上過ぎるまで接種を延期する。また、ガンマグロブリン製剤の大量療法において200mg/kg以上の投与の場合は6か月以上接種を延期することが望ましい。接種後14日以内にガンマグロブリン製剤を投与した場合は3か月以上経過後、再接種することが望

ましい。

*** 水痘生ワクチンの副反応**

带状疱疹予防を目的とした50歳以上の健康成人における国内の臨床試験では、1回接種50.6%(131/259人)に副反応が認められたが、その主なものは注射部位の紅斑・かゆみ・熱感・腫脹・疼痛・硬結、倦怠感、発疹であった。重大な副反応として、0.1%未満でアナフィラキシーおよび血小板減少性紫斑病、頻度不明で無菌性髄膜炎の報告がある。

○带状疱疹予防に対する水痘生ワクチンの効果持続期間

2004年～2015年の間に発表されたランダム化比較試験の6つの論文についてのシステマティックレビューによると、米国等で使用されているワクチンでは接種後3～11年で予防効果が減弱すると報告されている。長期的な予防効果に関する正確な評価はさらなる追跡評価が必要である。現在、ワクチンの定期接種化について審議が行われているが、带状疱疹発症については、加齢による細胞性免疫の低下だけでなく、带状疱疹ウイルスへの曝露状況も関連するため、水痘患者と頻回に接触する人は带状疱疹に罹患しにくいとの報告もある。既に带状疱疹ワクチンを推奨している国々でも、追加接種について決定されていない国も多い。

○新規带状疱疹予防サブユニットワクチン

日本国内でも带状疱疹予防サブユニットワクチンが2018年に承認、2020年1月に販売開始となった。サブユニットワクチンは、生ワクチンや不活化ワクチンとは異なりウイルスそのものではなく、ウイルス蛋白の一部を免疫源とし、免疫賦活薬であるアジュバントを加えたものであり、免疫抑制患者にも接種可能であることが特徴としてあげられる。臨床試験では50歳以上の健常人で97.2%の予防効果を示し、高い予防効果が大きな利点となっている。一方、国際共同第Ⅲ相試験では疼痛、発赤、腫脹など局所の副反応が80.8%で認められ、筋肉痛、疲労、頭痛、胃腸症状などの全身性副反応の発現率も64.8%と有害事象が多い。さらに、国内で使用可能となってから日も浅く、安全性について十分な注意が必要である。

(表2) 带状疱疹ワクチン2剤の比較

	水痘生ワクチン	サブユニットワクチン※
長所	・安全性が確立(健常人) ・1回接種(皮下注)	・免疫抑制者に接種可能 ・予防効果が高い
短所	・免疫抑制者に接種不可 ・予防効果は約50%	・副反応が比較的多い ・2回接種(筋注) ・費用が高額

※サブユニットワクチンは当院では現在取り扱い無し

参考文献: 国立感染症研究所 带状疱疹ワクチンファクトシート(2017年2月10日)

浅田秀夫: 带状疱疹ワクチンの導入について IASR Vol.39 2018年8月号

渡辺 大輔: 带状疱疹ワクチンの現状と展望 . 感染症 today 2016.10.12

池松 秀之: 新規アジュバント添加带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; 103114

带状疱疹サブユニットワクチンの実力は?

<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/bmj/201811/558632.html>

浅田 秀夫: 带状疱疹予防ワクチン 2 剤の特徴は? Medical tribune 2018年07月09日

乾燥弱毒性水痘ワクチンビケン添付文書 シングリックス添付文書

