

感染症予防の明日へつながる

# ワクチンの通

みち

BIKEN

2017.06 Vol. 01

創刊号

Close Up 第1回 带状疱疹

## 带状疱疹と細胞性免疫

～大規模疫学研究から見た関係性～

[監修] 福岡大学医学部皮膚科 教授 今福信一先生

## 「ワクチンの通」創刊のご挨拶

一般財団法人 阪大微生物病研究会 理事長 山西弘一

ワクチンはじめて物語 ①

水痘ワクチンの開発者 高橋 理明 みちあき



【Close Upウイルス】  
水痘・带状疱疹ウイルス

水痘・带状疱疹ウイルスは、ヘルペスウイルス科のα亜科に属するDNAウイルスであり、他のヘルペスウイルスと同様に初感染の後、知覚神経節に潜伏感染する。

今号の Close Up

## 带状疱疹と細胞性免疫

带状疱疹は、水痘・带状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化によって発症する疾患で、带状疱疹痛や带状疱疹後神経痛に悩む方は少なくありません。高齢になるに従って、発症率が上昇し、重症化しやすくなりますが、これにはVZV特異的細胞性免疫の低下が関係しています。また、水痘患者に接触すると細胞性免疫のブースター効果(免疫賦活効果)が期待されますが、水痘ワクチンの定期接種化による水痘患者数の減少によって、带状疱疹患者が増加する可能性もあります。海外における带状疱疹予防ワクチンに関する検討では、ワクチン接種が带状疱疹の重症率や、重症化を抑制したことが報告されています。

## 第1回 带状疱疹

## 带状疱疹と細胞性免疫

～大規模疫学研究から見た関係性～

带状疱疹は水痘・带状疱疹ウイルス(Varicella-zoster virus; VZV)の再活性化によって発症する疾患です。

現在では抗ウイルス薬による治療が確立し、治療成績が大幅に向上していますが、带状疱疹痛や带状疱疹後神経痛(post-herpetic neuralgia; PHN)に悩む方は少なくありません。

今回は、带状疱疹と細胞性免疫の関係について、疫学研究の成果を踏まえて解説します。



【監修】  
今福信一先生  
福岡大学医学部  
皮膚科 教授

### 带状疱疹の発症率は、 50歳以降急激に高まる

带状疱疹は、主に小児期の水痘感染により脊髄後根神経節細胞に潜伏したVZVが、免疫力の低下を誘因として、再活性化することで引き起こされる皮膚疾患です。带状疱疹は疼痛を伴う疾患で、皮膚症状が消失した後も約2割の方に带状疱疹後神経痛が発生し、生活の質が低下することが問題です。

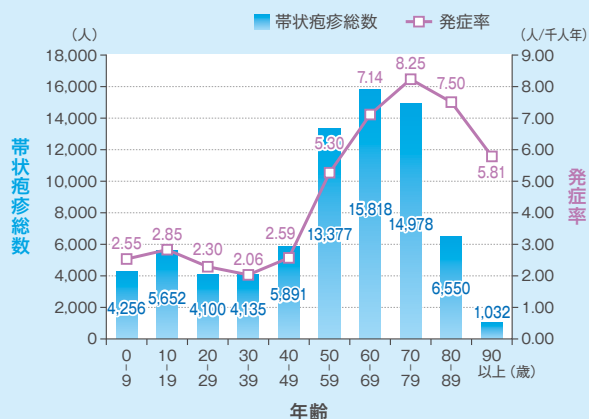
带状疱疹は、高齢者で発症しやすい疾患です。宮崎県皮膚科医会に属する皮膚科診療所および総合病院の皮膚科を受診した带状疱疹患者75,789例を対象とした大規模疫学研究「宮崎スタディ」では、男女ともに50歳代から带状疱疹発症率が急激に上昇し(図1)、全患者の約7割が50歳以上

と報告されています<sup>1)</sup>。この結果から、日本では80歳までに約3人に1人が带状疱疹を経験すると推定されています<sup>2)</sup>。

### 带状疱疹の発症・重症化には VZV特異的細胞性免疫が関連している

带状疱疹の発症には、VZVに特異的な細胞性免疫の低下が関わっていると考えられています。香川県小豆島の50歳以上の住民12,522人を対象とした前向き疫学研究「小豆島スタディ」では、水痘抗原に対する皮内反応が強いほど、すなわちVZV特異的細胞性免疫が強いほど带状疱疹の発症リスクが低かったと報告されています(図2)<sup>3)</sup>。また、皮内反応が強いほど、皮疹及び急性期・亜急性期疼痛の

図1 年代層別の带状疱疹総数および発症率【宮崎スタディ】

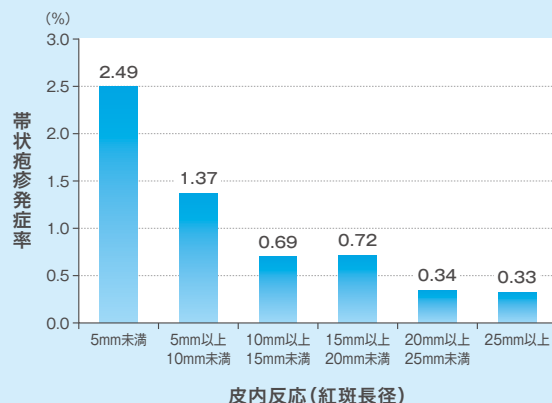


【対象・方法】

1997年から2011年までの期間で、宮崎県皮膚科医会に属する皮膚科診療所39施設と総合病院の皮膚科7施設を受診した带状疱疹患者75,789例のデータを解析した。

外山望:日本臨床皮膚科医会雑誌 2012;29(6):799-804より作成

図2 細胞性免疫(水痘皮内反応の紅斑長径)と带状疱疹発症率との関係【小豆島スタディ】



【対象・方法】

香川県小豆島に在住の50歳以上の住民を対象とした3年間の前向き疫学研究。水痘抗原を用いた皮内テストを行った5,683人のうち5,527人に紅斑長径の測定を実施した。

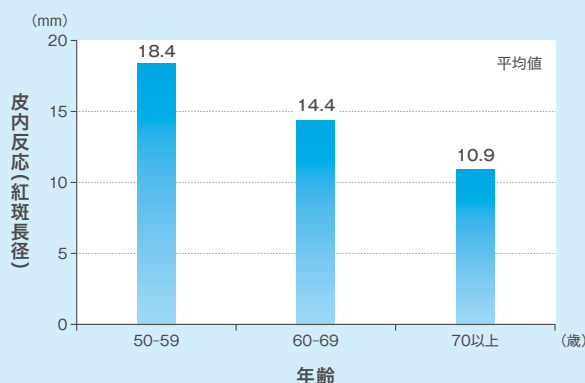
奥野良信,他:臨床医薬 2014;30(10):905-915より作成



重症度が低く<sup>4)</sup>、PHN\*の発症リスクも低いという結果でした<sup>5)</sup>。一方で、VZV特異的抗体価と発症リスクとの間には相関がみられなかったことから、液性免疫は発症予防に関与しないことが示唆されました<sup>4)</sup>。

VZV特異的細胞性免疫は、加齢に伴い減少するため(図3)<sup>3)</sup>、高齢者では帯状疱疹の発症・重症化のリスクが高いと考えられます。

**図3** 年齢と細胞性免疫(水痘皮内反応の紅斑長径)との関係【小豆島スタディ】



【対象・方法】

香川県小豆島に在住の50歳以上の住民を対象とした3年間の前向き疫学研究。水痘抗原を用いた皮内テストを行った5,683人のうち5,527人に紅斑長径の測定を実施した。

奥野良信, 他: 臨床医薬 2014;30(10):905-915より作成

## 水痘患者が減少すると帯状疱疹患者は増加する

前述の宮崎スタディでは、帯状疱疹の発症の推移は、水痘の発症率より変化が少ないですが、「鏡像関係」にあることが示されました(図4)<sup>1)</sup>。冬是水痘患者が増加しますが、帯状疱疹患者は減少します。反対に夏是水痘患者が減少し、帯状疱疹患者は増加します。夏の水痘患者の減少は、紫外線が強く、温度も高いことで、VZVの感染性が低下するためと考えられています<sup>6)</sup>。夏には水痘患者の接触機会が減少するために、VZV特異的細胞性免疫の「ブースター効果(免疫賦活効果)」が得られにくいために、帯状疱疹が増加すると考えられます。

## 水痘ワクチンの定期接種化により帯状疱疹患者の増加が危惧される

2014年10月にわが国でも1~2歳児を対象とした水痘ワクチンの定期接種が開始されました。その結果、小児科定点報告数は減少傾向にあり、2016年の報告では1~2歳児の報告数および割合の減少が確認されています<sup>7)</sup>。

しかし、水痘患者の減少は、VZV特異的細胞性免疫の

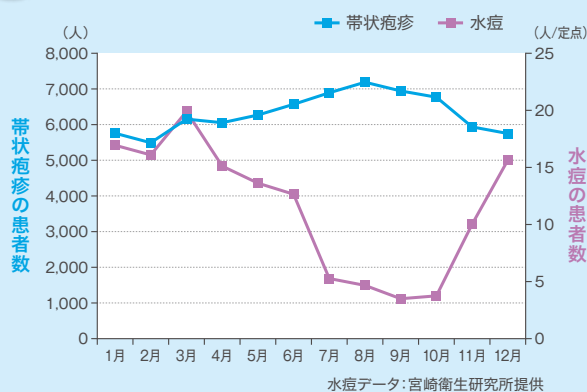
ブースター効果を得られる機会が減少することにつながります。米国では1995年に水痘ワクチンが定期接種化されていますが、マサチューセッツ州では1998年から2003年にかけて水痘発症率が減少する一方で、成人における帯状疱疹発症率が増加したと報告されています<sup>8)</sup>。そのため、わが国においても帯状疱疹患者数の増加が危惧されています。

## 海外の報告では帯状疱疹ワクチンが帯状疱疹・PHNの発症を抑制

米国の研究で帯状疱疹ワクチンが予防に有効であることが示されています。日本で分離されたウイルスであるOka株をもとに開発された帯状疱疹予防ワクチン(ZOSTAVAX<sup>®</sup>、本邦未承認)を使用し、60歳以上の成人38,546人を対象として、無作為二重盲検プラセボ対照群間比較試験が米国で実施されました。中央値3.12年の観察期間後に統計処理を行ったところ、ワクチン接種群ではプラセボ群と比べて、帯状疱疹の発症率は51.3%、PHNの発症率は66.5%減少し、帯状疱疹の重症度スコアに基づく疾病負荷も61.1%低下したことが報告されています<sup>9)</sup>。

今後わが国においては、高齢化のさらなる進展が予測されています。ワクチンによって帯状疱疹の発症を予防できることは、個人の健康を維持するという点のみならず、医療費の削減にも寄与するものと期待しています。

**図4** 帯状疱疹と水痘の患者数の季節変動【宮崎スタディ】



【対象・方法】

1997年から2011年までの期間で、宮崎県皮膚科医会に属する皮膚科診療所39施設と総合病院の皮膚科7施設を受診した帯状疱疹患者75,789例のデータを解析した。

外山望: 日本臨床皮膚科医会雑誌 2012;29(6):799-804より作成

\*: 帯状疱疹の診断から3カ月以上の疼痛の持続と定義

- 1) 外山望: 日本臨床皮膚科医会雑誌 2012;29(6):799-804
- 2) 外山望, 他: IASR 2013;34:298-300
- 3) 奥野良信, 他: 臨床医薬 2014;30(10):905-915
- 4) Asada H, et al. J Dermatol Sci 2013;69:243-249
- 5) Imoto K, et al. J Dermatol Sci 2015;79:235-240
- 6) Rice PS. Virol J 2011;8:189
- 7) IASR 2016;37:116-118
- 8) Yih WK, et al. BMC Public Health 2005;5:68
- 9) Oxman MN, et al. N Engl J Med 2005;352(22):2271-2284

## 『ワクチンの通』創刊のご挨拶

阪大微生物病研究会では、ワクチンや予防接種、感染症に関する情報を多くの方に提供するため、ホームページや各種資料によって情報発信に努めております。

この度、定期情報誌『ワクチンの通』を創刊いたしました。この『ワクチンの通』という名称は、水痘ワクチンの開発者である故・高橋理明博士のお名前から「みち」という響きを取り、また、ワクチンや予防接種、感染症に関する情報が広く通じるようにという思いから「通」という字を選びました。

「誠実是世界に通じる」、高橋博士が生前おっしゃられていた言葉を胸に、今後とも誠実さを忘れず、少しでも感染症予防に携わる皆さまのお役に立てるよう情報発信してまいりますので、末永くご愛読いただければ幸いです。

一般財団法人 阪大微生物病研究会  
理事長 山西 弘一



### ワクチンはじめて物語 1

現在、世界80カ国以上で使用され、多くの人が接種を受けている岡株水痘ワクチン。  
その開発には一人の日本人が深く関わっていました。  
今回は、水痘ワクチンを世界に先駆けて開発した大阪大学名誉教授 故・高橋理明博士の  
水痘ワクチン開発の軌跡についてご紹介します。

## 高橋理明 みちあき 水痘ワクチンの開発者

### 長男の水痘罹患を機に 水痘ワクチン開発の道へ

大阪大学医学部を卒業後、微生物病研究所麻疹ウイルス部門に入職した高橋理明は、麻疹やポリオウイルスの弱毒化などのワクチンの研究開発に励んでいました。1963年～65年の米国留学中に3歳の長男が水痘にかかり、全身に水疱が広がる高熱が3日間も続きました。水痘が重症化するケースがあることを身をもって経験したことで、「ワクチンによって水痘が予防できれば」との思いが募り、水痘ワクチン開発の道を歩み始めました。

### 困難の末に成功した ワクチン候補株「岡株」の継代

水痘ウイルスは細胞親和性が強くウイルスを得にくいこと、温度に対して不安定で失活しやすいこと、ヒト・サル以外の動物細胞ではほとんど増殖しないことなどの特性が水痘ワクチンの開発を困難にしていました。

ところが、研究を重ねるうちにモルモット胎児

細胞ではウイルスがある程度増殖することが分かったので、ヒト細胞とモルモット胎児細胞で継代培養し、弱毒化したものをワクチン候補株としました。継代に用いられたウイルスは、分離された患児の姓にちなみ、「岡株」と名付けられました。

### 世界へ広がる 「岡株」水痘ワクチン

臨床試験は、健康児だけでなく、ハイリスク児である白血病児やネフローゼ児に対しても実施されました。その後、着実に試験成績を積み重ね、高橋が水痘ワクチンの開発を始めてから13年、岡株はWHOから水痘ワクチン製造にふさわしい唯一の株として認められました。

岡株をもとにした水痘ワクチンは、日本だけでなく世界各国でも認可されました。米国では95年に定期接種化され、水痘は過去の疾患となりつつあります。2014年10月より日本でも定期接種化されたことから、以前の半数程度にまで患者数は減少しています。水痘ワクチンは、今後も水痘患者減少に寄与していくことでしょう。

【参考文献】 高橋理明、「水痘生ワクチン(岡株)の開発と臨床応用」小児感染免疫 2007; 19(4): 433-446.  
高橋理明、ワクチン今昔物語。共立出版、1989. 58-60.

ワクチンを接種する高橋博士