

感染症予防の明日へつながる

BIKEN

# ワクチンの通

2018.08 Vol.05

Close Up 第5回 水痘・带状疱疹

## 水痘ワクチン定期接種化の成果と 成人带状疱疹患者の現状

[監修] 医療法人外山皮膚科 院長 外山 望先生

### 水痘ワクチン開発から 带状疱疹予防までの歴史

ワクチンはじめて物語 ⑤

微生物学、免疫学の創始者 ルイ・パスツール



[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 $\alpha$ 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 — 水痘ワクチン定期接種化の成果と成人带状疱疹患者の現状

成人の带状疱疹患者の増加が懸念されています。大規模な带状疱疹疫学調査(宮崎スタディ)では、1997~2017年の間に带状疱疹の患者数および発症率は、それぞれ1.54倍、1.67倍に上昇しています。また、2014年の水痘ワクチン定期接種化の前後では、20~40歳代の若年層で带状疱疹の増加率が最も大きく、定期接種の影響を最も受けていることが示唆されます。従来、水痘患者からの自然感染によって、ブースター効果が得られ带状疱疹が抑えられていましたが、定期接種による水痘患者減少のため、その効果が少なくなり、带状疱疹発症率が上昇していると推察されます。





## 第5回 水痘・带状疱疹

# 水痘ワクチン 定期接種化の成果と 成人带状疱疹患者の現状

2014年10月より、わが国では水痘ワクチンの定期接種が開始され、それに伴い小児における水痘患者数は減少しました。

その一方で、同じ原因ウイルス(水痘・带状疱疹ウイルス(VZV))による带状疱疹は、近年増加傾向がみられています。

これは、定期接種に伴う水痘患者の減少により、自然感染のブースター効果\*を得る機会が減少したことが一因と考えられています。

今回は、水痘と带状疱疹に関する現状と、宮崎県で実施されている大規模な带状疱疹疫学調査(宮崎スタディ)について解説します。

\*ブースター効果:体内で一度作られた免疫機能が、再度抗原に接触することによって高まる(免疫の増強)こと。



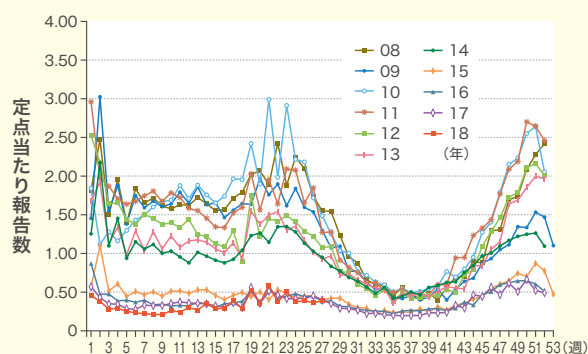
【監修】  
外山 望先生  
医療法人外山皮膚科  
院長

### 水痘ワクチンの定期接種化により 小児の水痘患者数が減少

わが国では、1986年に乾燥弱毒生水痘ワクチン(水痘ワクチン)が製造販売承認され接種が行われてきましたが、任意接種であったことからその接種率は30~40%程度に留まり、毎年推計100万人規模の水痘患者が発生していました。その後、2014年10月に生後12~36カ月の乳幼児を対象とした定期接種(2回接種)\*1が導入され、定期接種化後の2015年以降、小児の水痘患者数は減少しました<sup>1)2)</sup>(**図1**)。

\*1 2014年度は経過措置で生後36~60カ月の児にも1回接種。

図1 小児科定点当たりの水痘患者報告数  
(2008年~2018年 第27週)



国立感染症研究所. IDWR 2018; 20(27): 11.

### 水痘患者減少の一方で 带状疱疹患者が増加傾向

水痘ワクチンの定期接種化によって小児を中心に患者数が減少したことは大きな成果ですが、一方で成人の带状疱疹患者の増加が懸念されています。

定期接種化以前は、周期的に小児を中心とした水痘の流行が起こっていたため、水痘患者との接触によってブースター効果が得られていました。しかし、定期接種化後は、水痘患者の減少に伴いVZVへの曝露機会が少なくなるため、ブースターがかかりにくくなり、带状疱疹の発症リスクが高まると推測されます。

1997~1998年に英国で実施された16歳以上の免疫機能正常者を対象とした症例対照研究では、带状疱疹の発症は水痘患者との接触が3~4回の者でオッズ比0.26(95%CI 0.10-0.72)、5回以上の者でオッズ比0.29(同0.10-0.84)であり、水痘患者との接触回数が多い者は接触回数が無かった者に比べ带状疱疹の発症は少なかったことが報告されています<sup>3)</sup>。

### 米国における水痘定期接種化の影響

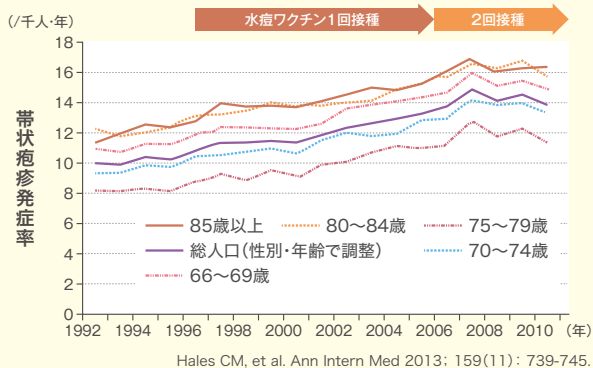
日本より約20年早く、米国では1996年に小児への水痘

ワクチン定期接種が開始されました。マサチューセッツ州で行われた带状疱疹の発症と水痘流行の関係についての調査によると、1998年と2003年の19～35カ月児に対する水痘ワクチン接種率は48%から89%に上昇し、1年あたりの水痘発症率は成人を除く全年齢層で16.5/千人から3.5/千人(21%)に低下しました。一方、全年齢層の带状疱疹発症率は1999年の2.77/千人から2003年の5.25/千人(190%)と上昇しています<sup>4)</sup>。

高齢者に関しても、1992～2010年のメディケア<sup>\*2</sup>受給者データを後ろ向きに調査したところ、66歳以上の284万8,765人において28万1,317件の带状疱疹患者報告があり、その1年あたりの発症率は1992年の10.0/千人から2010年には13.9/千人へと39%上昇していました<sup>5)</sup>(**図2**)。以上から、水痘ワクチン定期接種化による带状疱疹発症率への影響が示唆されました。

\*2 米国が管理する主に65才以上を対象とした高齢者と障害者のための医療保険。

**図2** 米国での水痘ワクチン定期接種化後の高齢者における带状疱疹発症数



Hales CM, et al. Ann Intern Med 2013; 159(11): 739-745.

## 日本における水痘定期接種化の影響

日本では、1997年より宮崎県皮膚科医会に属する33の皮膚科診療所と10の総合病院の皮膚科を受診した带状疱疹患者を対象とした大規模疫学調査「宮崎スタディ」が行われています。

宮崎県の人口は、1997年から2017年にかけて減少していますが、带状疱疹発症数、および発症率は増加しています<sup>6)</sup>(**表**)。一方、宮崎市での2013年からの補助事業や、2014年10月からの定期接種開始により、水痘の流行は減少しました。これに伴い、定期接種化後(2015年～2017年)では、20～40歳代(以下、若年層)で带状疱疹の増加率が最も大きくなっていることから、定期接種の影響を最も受けた世代は、若年層と推察されます。従来、若年層は、自然感染によるブースター効果によって带状疱疹の発症が抑えられていま

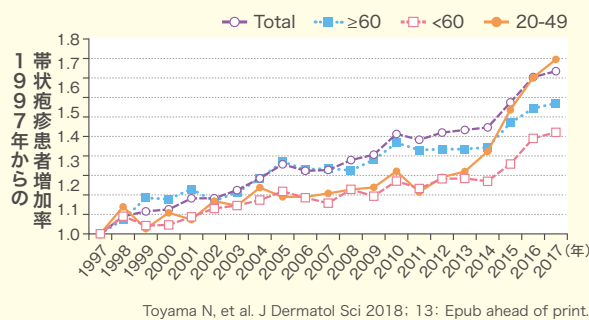
したが、定期接種によって水痘患者が減少したため、その効果が少なくなり、発症率が上昇していると推察されます(**図3**)。

**表** 1997年と2017年における带状疱疹発症数および発症率の比較

		1997年	2017年	1997年に対する2017年の割合
人口(人)		1,176,394	1,088,044	92.5%
発症数(人)	全年齢	4,243	6,555	154%
	60歳以上	1,833	3,941	215%
1年あたり発症率(人/千人)	全年齢	3.61	6.02	167%
	60歳以上	6.18	9.49	154%

Toyama N, et al. J Dermatol Sci 2018; 13: Epub ahead of print.より作表

**図3** 1997年の带状疱疹発症率を1とした各年の増加率(宮崎スタディ)



Toyama N, et al. J Dermatol Sci 2018; 13: Epub ahead of print.

## 今後の带状疱疹患者の抑制に向けて

国立感染症研究所感染症疫学センターの2017年度感染症流行予測調査のVZVに対する抗体保有率より、成人の約9割がVZVに既感染であると推測され、带状疱疹を発症するリスクを有していると考えられています<sup>7)</sup>。

宮崎スタディから、日本においても米国のように带状疱疹患者の増加が示唆されていることから、ワクチンも選択肢に入れた带状疱疹予防に意識を傾ける必要があります。

- 1) 国立感染症研究所. 带状疱疹ワクチン ファクトシート(平成29年2月10日). 厚生労働省, 2017.
- 2) 国立感染症研究所ウェブサイト. 水痘ワクチン定期接種化後の水痘発生動向の変化～感染症発生動向調査より・第3報～ (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrs/7620-varicella-20171020.html>)
- 3) Thomas SL, et al. Lancet 2002; 360(9334): 678-682.
- 4) Yih WK, et al. BMC Public Health 2005; 5: 68.
- 5) Hales CM, et al. Ann Intern Med 2013; 159(11): 739-745.
- 6) Toyama N, et al. J Dermatol Sci 2018; 13: Epub ahead of print. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.07.003>
- 7) 国立感染症研究所感染症疫学センター. 年齢/年齢群別の水痘抗体保有状況, 2017年～2017年度感染症流行予測調査より～ (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/8132-varicella-yosoku-serum-2017.html>)

## 水痘ワクチン開発から 帯状疱疹予防までの歴史



Oka株水痘ワクチンは、1974年、大阪大学微生物病研究所の高橋理明博士により開発され、2016年現在、世界80カ国以上で使用されています。日本と米国における水痘ワクチンの開発から帯状疱疹予防までの変遷について、年表形式でご紹介します。

	日 本	米 国
1974年	大阪大学微生物病研究所の高橋理明らが、水痘ワクチン(Oka株)を開発。	
1975年	主に免疫抑制状態の小児(ネフローゼ児、急性白血病児)を対象とした治験が行われる。	
1980年		Merck社へOka株をライセンスアウト。
1983年		WHOがOka株を最も望ましい水痘ワクチン製造株と認定。
1986年	水痘ワクチンの製造承認。	
1987年	水痘ワクチン任意接種(1回接種)を開始。	
1995年		Oka株を用いた水痘ワクチンの製造承認。
1996年		小児への水痘ワクチン定期接種(1回接種)を開始。
2003年	高橋らが50~70歳代の成人・高齢者42例に水痘ワクチンを投与し、VZV特異的細胞性免疫が増強することを確認(2004年に添付文書追記)。	
2005年		MMRVワクチンの製造承認。
2006年		小児への水痘ワクチン定期接種(2回接種)を開始。 Oka株を用いた帯状疱疹ワクチン(対象:60歳以上)の製造承認。
2011年		FDAが50歳以上の成人・高齢者へ帯状疱疹ワクチンの接種を承認。
2014年	小児への水痘ワクチン定期接種(2回接種)を開始。	
2016年	水痘ワクチンの効能・効果に「50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」を追加。	

FDA: 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)

【参考文献】 新村真人. 帯状疱疹・水痘—予防時代の診療戦略. メディカルトリビューン, 2016.

## ワクチンはじめて物語 5

微生物学、  
免疫学の創始者  
ルイ・パスツール



ルイ・パスツール

© Topham Picturepoint/amanaimages

今から130~140年前、細菌やウイルスが感染症の原因であるとまだ明らかにされていなかった時代に、ヒトや家畜に対するワクチンを次々に開発し、感染症予防の確固たる礎を築いたルイ・パスツール。  
今回は、ワクチン開発に寄与したパスツールの研究の一端についてご紹介します。

### ニワトリコレラ菌による弱毒生ワクチンの開発

1879年、当時ニワトリコレラを研究していたパスツールは、栄養補給を断られた状態で培養されたコレラ菌をニワトリに接種したところ発症しなかったこと、続けて強毒のコレラ菌を接種しても発症しないことを発見しました。このことから、病原性の低い、弱ったコレラ菌の接種によってコレラ菌に対する免疫を獲得できると考えました。こうしてパスツールは偶然にもコレラ菌の毒性を人工的に弱める方法を見つけ、弱毒株(生ワクチン)の開発に成功したのです。

### 弱毒生ワクチンの理論を炭疽菌にも応用

さらにパスツールは、当時家畜の伝染病として欧州で流行していた炭疽菌に対しても生ワクチンの理論を応用し、1880年に炭疽菌の弱毒生ワクチンの作成に成功しました。そして、翌年ヒツジやウシ、ヤギの半数にあらかじめワクチンを接種し、その後全頭に致死量の炭疽菌を接種するという実験で、炭疽菌に対するワクチンの効果を証明しました。

### ワクチンで狂犬病から人々の命を救う

19世紀末になり、パスツールは狂犬病ワクチンの開発を進めました。狂犬病は発症するとほぼ100%死亡する感染症で、当時は予防手段がないためヒトや家畜に大きな被害を与えていました。1885年、パスツールは実験により、狂犬病にかかったウサギの脊髄液を乾燥させるとウイルスの毒性が弱まることを発見し、その成果をもとに狂犬病ワクチンを作成しました。イヌでの予防効果を確認した後、狂犬病の犬にかまれ瀕死の重傷を負った少年に対する接種を行ったところ、一命を取り留めました。その後、狂犬病ワクチンは世界中に広まり、多くの人々を救うことにつながりました。

パスツールはあらかじめ免疫をつけて感染を予防することを「Vaccination」と呼びました。また、パスツールの功績をたたえ、命日である9月28日は、世界狂犬病デー(World Rabies Day)になっています。

【参考文献】

- 岡田晴恵. 感染症とたたかった科学者たち. 岩崎書店, 2013. 37-56.
- 小安重夫. 感染症と免疫学の戦いの歴史. 微研ミュージアム, 2010. 12.
- 高橋理明. ワクチン今昔物語. 共立出版, 1989. 5-10.

