

帯状疱疹とその予防に関する考察

¹⁾ 国立病院機構三重病院, ²⁾ 藤田保健衛生大学小児科, ³⁾ 富山大学医学部ウイルス学,
⁴⁾ 福岡大学医学部麻酔科学, ⁵⁾ 水痘ワクチンと帯状疱疹調査研究会

神谷 齊¹⁾⁵⁾ 浅野 喜造²⁾⁵⁾ 白木 公康³⁾⁵⁾
中野 貴司¹⁾⁵⁾ 比嘉 和夫⁴⁾⁵⁾

(平成 22 年 3 月 26 日受付)

(平成 22 年 9 月 21 日受理)

Key words: herpes zoster, varicella, vaccine, prevention

要 旨

わが国では帯状疱疹は年間 4.15 人/1,000 人で、50 歳以上での発症率は、5.23~7.84 人/1,000 人であり、80 歳までに、3 人に 1 人が経験するありふれた感染症である。本稿では、水痘と帯状疱疹の関係、水痘ワクチンによる帯状疱疹予防の意義、水痘ワクチンによる 60 歳以上の成人での帯状疱疹および帯状疱疹後神経痛予防の大規模臨床試験について考察した。また、帯状疱疹の予防という観点の研究は 1980 年代から行われてきた。そして、水痘患者との接触や水痘ワクチンの接種は、既感染者の水痘帯状疱疹ウイルスに対する免疫を賦活化できることが報告されてきた。これらの一連の研究に続いて、2005 年に Oxman らが、帯状疱疹予防ワクチン (ZOSTAVAX) により 60 歳以上の成人の帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛を予防できることを報告して、米国や欧州では、帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛の標準的な予防法となったので、それを紹介し、わが国の水痘ワクチンでの帯状疱疹予防の可能性についても考察した。

[感染症誌 84: 694~701, 2010]

はじめに

わが国で高橋理明らによって開発された水痘生ワクチンは、成人の水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus, VZV) の免疫を賦活することが多く報告されているが、Oxman らは、帯状疱疹予防ワクチン (ZOSTAVAX) が「60 歳以上の成人の帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛」を有意に減少させる効果を報告した¹⁾。それに伴い、米国では、ZOSTAVAX は 60 歳以上の成人の帯状疱疹予防ワクチンとして承認された。そして、その使用に関して、米国疾病予防センター (CDC) は、2008 年 6 月 6 日発行の MMWR 57 (05): 1-30 に、Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) から、「Prevention of Herpes Zoster, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)」として、60 歳以上の成人に対して、帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛の予防のために ZOSTAVAX (帯状疱疹予防ワクチン) の使用を推奨している²⁾。

米国では、わが国で開発された水痘ワクチンを水痘

予防用に VARIVAX と帯状疱疹予防用の ZOSTAVAX と、水痘ワクチンの力価によって使い分けている。

その後、Table 1にあるように、ZOSTAVAX は、各国で帯状疱疹予防ワクチンとして承認された。「ZOSTAVAX による帯状疱疹の予防」以外に、帯状疱疹発症・帯状疱疹後神経痛を予防する代替療法がないことと ACIP からの推奨などから、世界的な標準療法と位置付けられている。

この総説では、わが国での帯状疱疹の疫学、水痘による疫学的帯状疱疹予防効果などから、高橋らが開発した水痘ワクチンに免疫賦活、帯状疱疹の予防効果について考察し、Oxman らの行った臨床試験¹⁾について紹介し、わが国での水痘ワクチンによる帯状疱疹予防の必要性について検討した。

わが国における帯状疱疹の発生状況と帯状疱疹の増加

わが国の帯状疱疹の発生状況に関しては、外山らの宮崎県における帯状疱疹患者 48,388 人の報告が参考となる³⁾。その発生状況からは、全体として年間 4.15 人/1,000 人で、Fig. 1aのように、50 歳代から帯状疱疹

別刷請求先: (〒514-0125) 三重県津市大里窪田町 357 番地
国立病院機構三重病院 神谷 齊

Table 1 Countries Licensing ZOSTAVAX for preventing herpes zoster

United States of America
Canada
26 European Union countries (excluding Slovenia)
Australia
Switzerland
Norway
Puerto Rico
Virgin Islands

疹の発症頻度が高くなり、50歳以上での発症率は、5～8人/1,000人である。この疫学的なデータからは、80歳までに3人に1人が带状疱疹を経験することになる。これまでの带状疱疹の発症に関する報告は発症率と年齢は同様な傾向を示す。この外山らの報告はこれまでの世界の带状疱疹の疫学報告の中で、1,156万人・年で带状疱疹症例48,388人と疫学研究規模としては最大で、患者の捕捉率も高く、皮膚科専門医による診断も適切と考えられ、10年間の蓄積されたデータから再現性もあるので、带状疱疹の疫学としての信頼性も高い。带状疱疹の季節性に関しては、この研究により、夏に多いことが判明した (Fig. 1b)。これは、水痘の流行と鏡像にあることから、带状疱疹が夏に多く冬に少ないのは、水痘の流行が、冬に多く夏に少ないという水痘の流行のパターンに影響されていることも考えられる。带状疱疹の疫学からは、水痘に影響される部分は限られており、水痘の流行に影響される部分と影響されない2つの群が存在する。

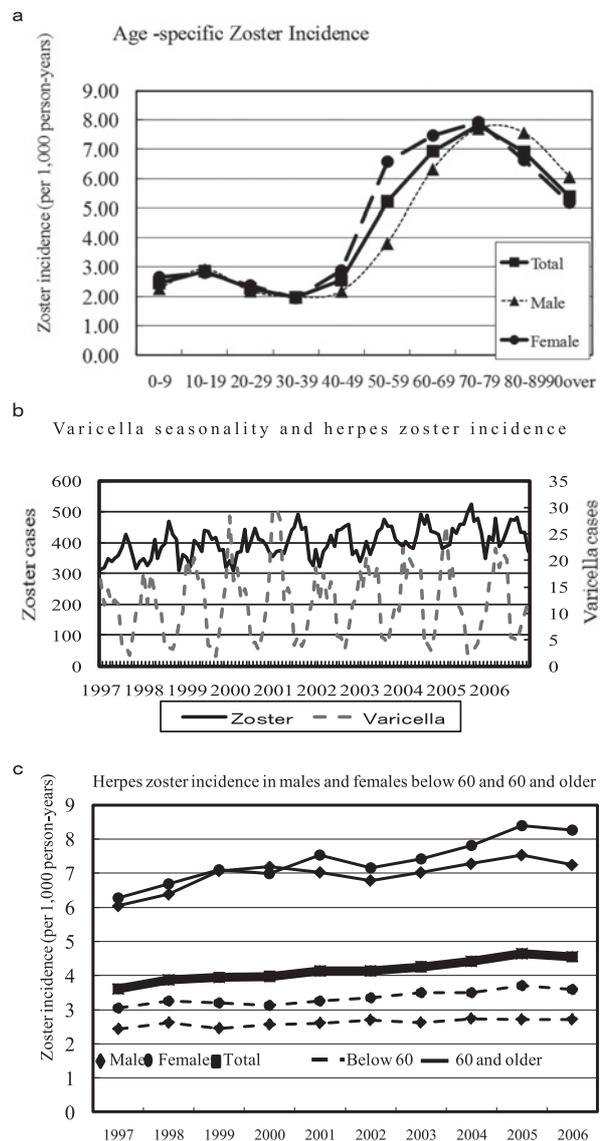
米国マサチューセッツで実施された1990～1992年の带状疱疹の調査では、30年前に比べ64%増加していると報告された⁴⁾。外山らの報告では、宮崎県の人口の変化はほとんどないが、带状疱疹は1997年に4,243人で、2006年には5,226人と10年間に23%増加している。60歳以下での変化はわずかであるが、60歳以上での増加が大きく、特に、60歳以上の女性での増加がその主体を占める (Fig. 1c)。高齢化率より带状疱疹の増加率のほうが高く、増加の理由に関しては、明確な背景は不明である。

带状疱疹の発症に関与する因子として知られているものとして、水痘患者との接触による発症抑制、一方、白血病や移植などの免疫不全状態、糖尿病⁵⁾、抗TNF-α抗体製剤の使用⁶⁾などが、带状疱疹発症のリスクを高めることが知られている。とくに、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者では、1,000人年あたり、29.4(HIV-seropositive)に対して、2.0(HIV-seronegative)⁷⁾と、非常に高い带状疱疹の発症のリスクを有している。

皮疹を伴わない再活性化 (zoster sine herpette)

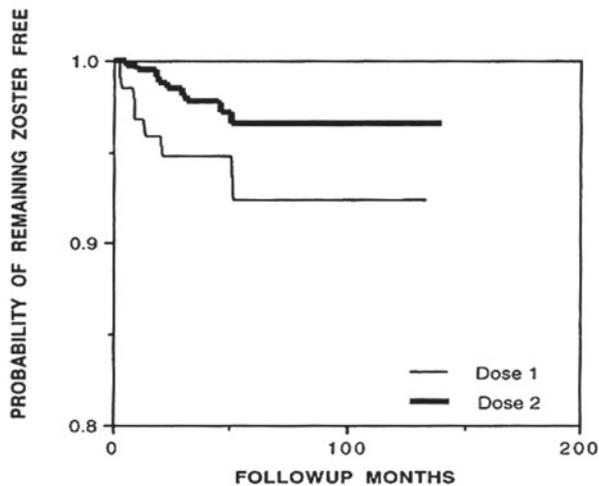
带状疱疹の発症前には、発症部位の皮膚に感覚異常

Fig. 1 Herpes zoster epidemiology in Japan³⁾



- a Herpes zoster incidence from 1997 to 2006 per 1,000 person-years in Miyazaki Prefecture by age and gender. Mean herpes zoster incidence was calculated as the mean from 1997 to 2006.
- b Herpes zoster prevalence seasonality and relationship to varicella prevalence, expressed as the number of infected per week at a mean fixed observation point from the national survey of infectious diseases provided by the Miyazaki Prefectural Institute for Public Health and Environment. Herpes zoster prevalence is expressed in monthly herpes zoster cases.
- c Population aging and herpes zoster incidence by age and gender between 1997 and 2006. Comparison of incidence changes among men and women younger than 60 and 60 and older. The increase in incidence in females age 60 and older was the most notable.

Fig. 2 Herpes zoster prevention by varicella vaccine and varicella infection in leukemic children³¹



Kaplan-Meier product limit analysis of probability of remaining free of zoster in children with leukemia vaccinated against varicella with 1 dose (134 children) or >1 dose of vaccine (377 children). Log rank $P = .048$; Wilcoxon $P = .03$.

や疼痛などの前駆期が3~5日間ある。VZVに対する免疫が十分に誘導されると、神経節で再活性化し、神経束に沿って下行するウイルスは免疫で排除されるため、ウイルスが皮膚に到達できない。そのため、臨床的に皮膚病変を伴わない顔面神経麻痺等を生じる無発疹性帯状疱疹 (zoster sine herpette) を発症すると考えられる。

健常人においても、注意深い観察によると、水痘患者との接触などVZVに対して免疫誘導の誘因がないが、VZVに対する免疫が誘導されていることが報告されている⁸⁾⁹⁾。以上のように、帯状疱疹のように皮膚病変を伴わないウイルスの再活性化が起こっていて、VZVに対して十分な免疫がない場合には、臨床的な帯状疱疹になると考えられる。したがって、帯状疱疹予防ワクチンによって、臨床的な帯状疱疹だけでなく、末梢性顔面神経麻痺の中で、zoster sine herpette よって生ずる顔面神経麻痺¹⁰⁾を含めて、予防できることが考えられる。

急性網膜壊死 (ARN: acute retinal necrosis) は、単純ヘルペスウイルス (HSV) とVZVの再活性化によって生じ、VZVによるARNは、HSVによる場合に比べ予後が悪いとされる¹¹⁾。このように、VZVの再活性化は、帯状疱疹だけでなく、顔面神経麻痺・Hunt症候群、急性網膜壊死等をおこす。したがって、帯状疱疹予防ワクチン接種によって、VZVに対して免疫が賦活化され、帯状疱疹だけでなくARNのような皮膚病変を形成しないVZVの再活性化 (帯状疱疹)の予防につながることも期待される。

水痘患者との接触は帯状疱疹を抑制

初めて帯状疱疹の疫学を報告したHope-Simpsonは、住民3,500のCirencesterで帯状疱疹の発症をもれなく192例を記録し、水痘との関係、季節、年齢などについて観察し、3.4人/1,000人年という発症頻度を報告している¹²⁾。そこでは、水痘が流行すると帯状疱疹が減少する傾向があることも記載している。またThomasらは、水痘あるいは子供との頻繁な接触が成人の帯状疱疹の発症を抑制することを報告している¹³⁾。子供が水痘に感染すると母親のVZV抗体の上昇を認めるように、成人が水痘に曝露され、VZVに対する免疫を増強して、帯状疱疹を抑制していると考えられる。逆に、米国で水痘生ワクチンを定期接種として導入することによって、1998年から2003年の間に、水痘は16.5から3.5/1,000と79%減少したが、帯状疱疹は2.77から5.25/1,000と90%増加している¹⁴⁾。以上のように、水痘患者との接触は帯状疱疹を抑制し、逆に水痘との接触が少なければ帯状疱疹発症のリスクが高くなるものと思われる。

水痘ワクチンによる免疫賦活化効果

小児科病棟で、白血病人が水痘に曝露され感染したことが疑われたため、馬場らは、母に対して水痘生ワクチンを接種して、母親から、VZVに対して免疫賦活化した血液の輸血を行った¹⁵⁾。水痘ワクチンを接種された成人のVZVに対する免疫の賦活化は5~7日後に皮内反応の増強で確認されて、その免疫増強された血液の輸血によって、輸血を受けた患児は皮内反応か抗体上昇によってVZVに対する免疫獲得を確認され、患児の水痘感染が顕性感染に終わったことを確認している。この研究は、VZVに免疫を有する成人に対して水痘生ワクチンを接種することにより、既存のVZVに対する免疫を賦活化できることを記載した最初の報告¹⁵⁾となった。

水痘生ワクチンによる成人の免疫賦活化が可能であることから、米国と欧州で生産された水痘ワクチンを用いて、成人の帯状疱疹予防を念頭に置いたVZVに対する免疫の賦活化を行う試みが、米国、欧州でなされ、それらワクチンの免疫賦活化効果が確認された^{16)~19)}。また、水痘生ワクチンによる免疫賦活化効果は、半減期54カ月で、接種ウイルス量 (3,000pfu程度)が多いと持続が長いと報告されている¹⁹⁾。

わが国でも、水痘ワクチンの開発者高橋理明らにより、成人高齢者を対象として、水痘ワクチンによる免疫の賦活化を水痘皮内反応の増強と抗体価の上昇で確認する方法を用いた研究が行われた²⁰⁾。この研究の成果は、Oxmanらのグループに伝えられ、計画中であった「水痘ワクチンによる帯状疱疹の予防」の研究を推進することとなった。一方、この基礎研究に基づき、

Fig. 3 Herpes zoster protection after Oka varicella vaccine immunization²³

a. Preventive varicella vaccine efficacy in leukemic children

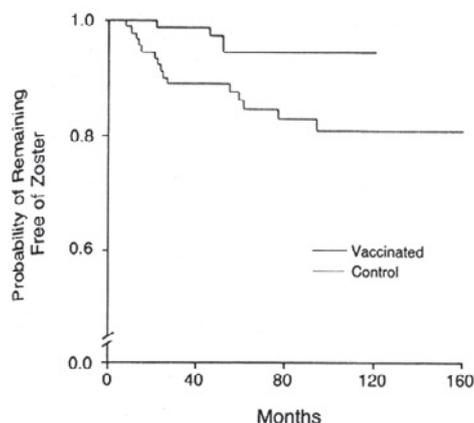


Figure 1. Kaplan-Meier Product-Limit Analysis of the Probability of Remaining Free of Zoster in 96 Children with Leukemia Who Received Varicella Vaccine and 96 Children with Leukemia Who Had Naturally Acquired Chickenpox before or after the Diagnosis of Leukemia.

b. Herpes zoster incidence after varicella vaccination

	Skin eruptions	No skin eruptions
vaccinees	268	280
Zoster incidence	11 (4.1%)	2 (0.7%)

p=0.02 (chi-square test with continuity correction)

わが国では高橋を班長として、平成12年度厚生科学研究費補助金・新興・再興感染症事業「带状疱疹神経痛の予防を目的とする成人高齢者への水痘ワクチン接種による免疫増強に関する研究」(H12-新興-34)が行われた。その研究で、带状疱疹のリスク因子であるVZVに対する免疫低下に対して、带状疱疹の予防のサロゲート(代用)マーカーであるVZVの免疫賦活が水痘ワクチンにより誘導されることが確認され、「免疫賦活効果」が水痘ワクチンの用法に追加された²⁰⁾。このように、わが国で使用されている水痘ワクチンにより、成人高齢者のVZVに対する免疫が賦活化できることが示された。

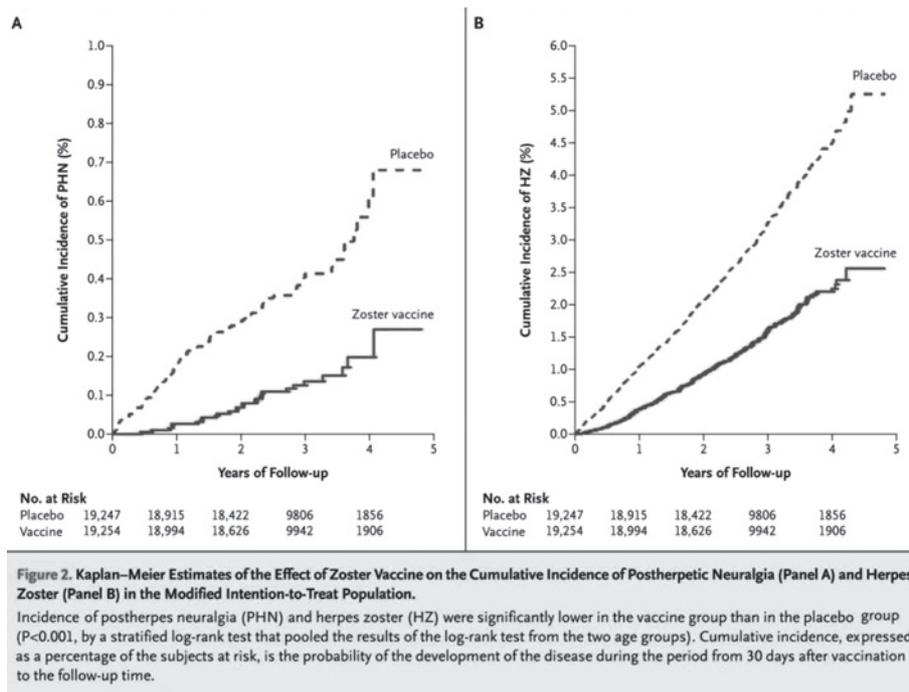
以上のように、米国¹⁸⁾¹⁹⁾、欧州¹⁶⁾¹⁷⁾、日本¹⁵⁾²⁰⁾で製造された岡株由来の水痘ワクチンは、いずれも、成人高齢者のVZVの免疫を賦活化できることがわかり、その結果がOxmanらの研究につながった。

尚、水痘皮内反応²¹⁾は、わが国で開発されたVZVに対する細胞性免疫の診断法である。VZV感染細胞

培養上清から作製され、主としてVZV糖タンパクを含む抗原液を皮内に接種し、ツベルクリン反応のように、発赤・硬結により、VZV特異的細胞性免疫を評価する皮内反応による診断法である。この簡便なVZVに対する細胞性免疫評価法は、VZVに対する免疫低下者のスクリーニング、すなわち、带状疱疹予防ワクチン接種の対象者を選択する重要な評価法になると考えられる。特に、带状疱疹経験者は、再発の頻度が、4%程度とされることから、一般に認められる带状疱疹頻度(宮崎県)の带状疱疹の頻度の約10倍のリスクを持つことになるので、带状疱疹ワクチンの接種対象と考えられる。再発までの期間は様々であるが、水痘皮内反応により、接種時期を判断できると考えられる。

水痘ワクチンによる白血病児の带状疱疹予防効果

米国において、白血病児への水痘ワクチンの水痘や带状疱疹予防効果を判定するなかで、511名の水痘生ワクチンを接種した白血病児に関して、水痘生ワクチンや水痘への曝露が带状疱疹の頻度を低下させた²²⁾。

Fig. 4 Herpes zoster prevention and postherpetic neuralgia¹

このように、白血病人は帯状疱疹を発症しやすいが、水痘ワクチン接種や水痘への曝露による追加免疫はVZVに対する免疫を賦活化して、帯状疱疹発症を抑えるということが明らかにされた。Fig. 2にあるように、水痘ワクチン2回接種グループは、1回接種グループより、有意に帯状疱疹に罹患しにくいことが報告された。水痘ワクチンも水痘感染者への曝露も同様に、白血病人の帯状疱疹発症を予防することが示された。

水痘ワクチン接種者での帯状疱疹の減少

水痘ワクチンを接種された白血病人では、水痘ワクチンウイルス株の体内での増殖が限られるので、野生株に感染した場合に比べて、帯状疱疹の頻度は低い²³⁾²⁴⁾。Fig. 3aにあるように、水痘ワクチン接種群では、対照群に比べ帯状疱疹になりにくく、また、Fig. 3bのように、水痘ワクチン接種後、皮疹が出現した場合に比べ、皮疹が出現しなかった場合には帯状疱疹の頻度は有意に低い²³⁾。当初、皮疹が出ないため、免疫獲得が弱いため帯状疱疹になりやすいと懸念されたが、弱毒化されている水痘ワクチン接種でも、十分な免疫は誘導され、皮疹が出現しなければ、帯状疱疹は極めて少ないことが分かる。HSVでは、マウスの三叉神経節の潜伏ゲノム数と再活性化が相関すると報告されており²⁵⁾、Fig. 3bのように、皮疹が出現した場合には、神経節内で増殖したウイルスロード（負荷量：viral load）が多いことが推定され、帯状疱疹発症につながると思われる。帯状疱疹の発症は、水痘発症時の免疫の獲得というより、HSVのように、神経節内

で増殖した viral load が関係すると考えられる。この点から、水痘ワクチンは、野生株感染に比べ皮疹を伴わず、体内増殖量を減少でき、ウイルスロードを少なくできるので、将来の帯状疱疹予防という観点からも推奨される。

水痘ワクチンによる帯状疱疹・帯状疱疹後神経痛の予防

上記のように、水痘生ワクチンの接種により免疫の賦活化が確認され、白血病人において帯状疱疹の予防効果が示された。これらの水痘ワクチンによるVZVに対する免疫賦活効果は、帯状疱疹発症予防のサロゲートマーカーであることが分かる。これらを発展させた形で、Oxmanらによって、「ZOSTAVAXによる帯状疱疹予防」の約4万人を対象とした、大規模臨床試験が行われた¹⁾。そして、ZOSTAVAXを接種し、VZVに対する免疫を賦活し、その結果、帯状疱疹および帯状疱疹後神経痛の頻度を下げることが明らかになった。

Oxmanらは、Fig. 4の様に、ZOSTAVAXの接種（18,700～60,000pfu）により、帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛の発症をZOSTAVAXグループで315名とプラセボワクチングループで642名と、60歳以上の成人の帯状疱疹を約半減し、帯状疱疹後神経痛の頻度を約3分の1に低下させた。また、年齢による有効性が異なることも明らかにした¹⁾。

Oxmanらの臨床試験中に、ZOSTAVAX・プラセボワクチン接種後42日以内にそれぞれ14名と16名

の死者が観察され、入院を要する重篤な有害事象が255名と254名観察されている。さらに、5年間の観察期間中、それぞれ793名と795名の死亡を認め、入院を要した重篤な有害事象が1,137名と1,115名観察されたが、これらはZOSTAVAXと独立した事象で、関連がないことが確認された¹⁾。この試験において帯状疱疹発症者は、ZOSTAVAXグループで315名とプラセボワクチングループで642名と、帯状疱疹発症者957名に対し、死者1,588名と死者の方が多く観察されている。このように、対象疾患患者より死者のほうが多いという高齢者を対象とする大規模臨床試験の困難さが示されている。しかし、このような大規模試験によって、高齢者特有の重篤な疾患や死亡例と独立して、ZOSTAVAXの効果の評価が可能となり、帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛の予防効果が示された。

ZOSTAVAXによって、帯状疱疹の頻度が約半分で、帯状疱疹後神経痛が約3分の1と有意($P<0.001$)に減少しているが、ZOSTAVAX接種にもかかわらず、発症を予防できていない。アシクロビルは無治療に比べ、ウイルス排泄を約1日、50%痂皮化を約1.5日短縮($P<0.001$)する²⁰⁾。このような帯状疱疹治療の標準治療法である抗ウイルス薬でも、治療期間を1~2日短縮する効果である。それに比べれば、ZOSTAVAX接種者の半数であっても、帯状疱疹が発症しないということは非常に大きな効果であると思われる。

帯状疱疹予防のための免疫賦活を 水痘ワクチンで行う根拠

前述したように、水痘患者との接触が、帯状疱疹が減少できることが明らかになり、さらに、水痘ワクチンでも、水痘に対する曝露でも、VZVに対する免疫が賦活化でき、帯状疱疹が予防できることが示された。

a. 帯状疱疹に罹患しても、帯状疱疹の2回発症が1~4%に認められ、帯状疱疹のような強力な免疫が誘導されても、減衰して再び、帯状疱疹を発症する。

b. 疫学的観察によると、水痘の流行や患者への曝露は帯状疱疹の発症を減少させる。

c. 水痘ワクチンによる免疫は、直後は野生株感染に比べ弱いと思われるが、若年者での帯状疱疹発症につながっていない。また、野生株による感染による免疫も、ワクチンによって得られた免疫も、高齢になるまで続かない。

d. 免疫低下者では、水痘ワクチン接種による免疫も、水痘患者への曝露による免疫も、同様に帯状疱疹を予防する。

e. 米国¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾ 欧州¹⁶⁾¹⁷⁾、わが国¹⁵⁾²⁰⁾で、製造された水痘ワクチンによって、成人・高齢者に免疫増強が可能である(平成12年度厚生科研、用法追加)。

以上の点から、VZVの感染によって、免疫が賦活化されれば、帯状疱疹の予防につながる事が理解される。したがって、免疫の賦活には、水痘患者への曝露でも、水痘ワクチンでも同様に有効である。わが国で開発された岡株水痘ワクチンは、現在、米国、欧州、日本で製造されているが、それらのいずれの国の水痘ワクチン接種によっても、VZVに対する免疫が賦活できることが報告^{15)~20)}された。したがって、水痘ワクチン接種者では水痘発症がなく、免疫誘導ができるなど、水痘ワクチンは安全に使用できる点から、帯状疱疹予防に使用する水痘ウイルス株としては、水痘ワクチン株が最善である。

つぎに、Oxmanらは、水痘(帯状疱疹)ワクチンのウイルス力価として、18,700~60,000pfuを使用しており、米国で水痘予防用に使用されるVARIVAXの力価1,350pfu以上²⁷⁾(MMWR July 12, 1996)をはるかに超えるウイルス量が使用された。Levinらによる水痘ワクチンによる免疫賦活試験でも、接種に使用される水痘ワクチン中のウイルス量が高力価のほうだが、免疫賦活効果が長期間持続することが示されている¹⁹⁾。これらの観点から、わが国で使用されている水痘生ワクチンの力価は、42,000~67,000PFU/doseであり²⁸⁾、OxmanらのZOSTAVAXの力価に匹敵する¹⁾。したがって、わが国で流通する水痘ワクチンによって、Oxmanらの結果と同等の帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛の予防効果と、それら効果の持続が期待される。

「水痘ワクチン接種者における帯状疱疹の 発症実態」に関するアンケート調査結果

「水痘ワクチンと帯状疱疹調査研究会」では、「水痘ワクチン接種者における帯状疱疹の発症実態」の調査を行った。アンケートに関しては、国立病院機構 三重病院の倫理審査を経て、免疫賦活化のために、水痘ワクチンが接種された方に関する調査を、平成21年1月から3月にアンケートによって行った。

水痘ワクチンを接種したことが想定される施設に対しアンケートによる調査を実施した結果、21名の医師から、131人の接種者に関する結果を得た。平成12年度厚生科学研究費補助金・新興・再興感染症事業「帯状疱疹後神経痛の予防を目的とする成人高齢者への水痘ワクチン接種による免疫増強に関する研究」(H12-新興-34)による研究時に接種された60名と、2004年に、「水痘ウイルスに対する免疫賦活化」が用法に追加されて以降のワクチン接種症例71名と合わせた131名となった。その中で、1名が帯状疱疹を発症していた。宮崎県の50歳以上の方の帯状疱疹発症率は、人口489,680人中10年の平均で年間3,201.4人であり、1,000人年当たり、6.54人であった。一方、ワ

クチン接種者の帯状疱疹頻度は、525.25人・年当たり、1名で、1,000人・年当たり1.9人と、宮崎県の帯状疱疹頻度の約3分の1であった。しかし、水痘ワクチン接種症例数と期間が限られているため、統計学的に有意に低下したと評価するには至らなかった。

ま と め

Hope-Simpsonによる水痘流行時に帯状疱疹が減少するという臨床的観察にはじまり、水痘ワクチンによるVZVに対する免疫の賦活化が確認され、Oxmanらによって、帯状疱疹の予防ができることが報告された。水痘ワクチンが帯状疱疹の唯一の予防手段であるため、ZOSTAVAXは、米国と欧州で承認され、米国では、60歳以上成人に対する帯状疱疹予防ワクチンとしてACIPから推奨されている。

わが国で、高齢者で帯状疱疹予防用のワクチンの治験を実施する際の種々の問題点も浮かび上がってきた。このような状況下で、わが国の水痘ワクチンの接種者での免疫賦活効果の確認と安全性が確認され(H12-新興-34)、水痘ワクチンに成人高齢者で免疫賦活効果の効能が追加された。日本で開発された水痘ワクチンはVZVの初感染ならびに再活性化を制御するというユニークなワクチンであり、「帯状疱疹の予防」を効能効果として添付文書へ記載できることが望まれる。

文 献

- 1) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, *et al.* : A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2271—84.
- 2) Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF : Prevention of herpes zoster : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008 ; 57 : 1—30 ; quiz CE32—34.
- 3) Toyama N, Shiraki K, Members of the Society of Miyazaki Prefecture Dermatologists : Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan : A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 2009 ; 81 : 2053—8.
- 4) Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R : The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 1605—9.
- 5) Heymann AD, Chodick G, Karpati T, Kamer L, Kremer E, Green MS, *et al.* : Diabetes as a risk factor for herpes zoster infection : results of a population-based study in Israel. *Infection* 2008 ; 36 : 226—30.
- 6) Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, *et al.* : Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis

- treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009 ; 301 : 737—44.
- 7) Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, Liu JY, O'Malley PM, Underwood R, *et al.* : Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 1153—6.
- 8) Ljungman P, Lonnqvist B, Gahrton G, Ringden O, Sundqvist VA, Wahren B : Clinical and sub-clinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1986 ; 153 : 840—7.
- 9) Arvin A : Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2266—7.
- 10) Morgan M, Moffat M, Ritchie L, Collacott I, Brown T : Is Bell's palsy a reactivation of varicella zoster virus? *J Infect* 1995 ; 30 : 29—36.
- 11) Kawaguchi T, Spencer DB, Mochizuki M : Therapy for acute retinal necrosis. *Semin Ophthalmol* 2008 ; 23 : 285—90.
- 12) Hope-Simpson RE : The nature of herpes zoster : a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965 ; 58 : 9—20.
- 13) Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ : Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults : a case-control study. *Lancet* 2002 ; 360 : 678—82.
- 14) Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, *et al.* : The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health* 2005 ; 5 : 68.
- 15) Baba K, Tsuda N, Yabuuchi H, Konishi S, Fujinami A, Tsujino G, *et al.* : Prevention of varicella in urgent cases by passive transfer of vaccine-induced immunity. *Biken J* 1980 ; 23 : 89—94.
- 16) Duchateau J, Vrijens R, Nicaise J, D'Hondt E, Bogearns H, Andre FE : Stimulation of specific immune response to varicella antigens in the elderly with varicella vaccine. *Postgrad Med J* 1985 ; 61 Suppl 4 : 147—50.
- 17) Berger R, Luescher D, Just M : Enhancement of varicella-zoster-specific immune responses in the elderly by boosting with varicella vaccine. *J Infect Dis* 1984 ; 149 : 647.
- 18) Levin MJ, Barber D, Goldblatt E, Jones M, LaFleur B, Chan C, *et al.* : Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older : duration of booster effect. *J Infect Dis* 1998 ; 178 Suppl 1 : S109—112.
- 19) Levin MJ, Murray M, Rotbart HA, Zerbe GO, White CJ, Hayward AR : Immune response of elderly individuals to a live attenuated varicella

- vaccine. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 253—9.
- 20) Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, Asada H, *et al.* : Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine* 2003 ; 21 : 3845—53.
- 21) Kamiya H, Ihara T, Hattori A, Iwasa T, Sakurai M, Izawa T, *et al.* : Diagnostic skin test reactions with varicella virus antigen and clinical application of the test. *J Infect Dis* 1977 ; 136 : 784—8.
- 22) Gershon AA, LaRussa P, Steinberg S, Mervish N, Lo SH, Meier P : The protective effect of immunologic boosting against zoster: an analysis in leukemic children who were vaccinated against chickenpox. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 450—3.
- 23) Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P : The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *Varicella Vaccine Collaborative Study Group. N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1545—50.
- 24) Kamiya H, Kato T, Isaji M, Torigoe S, Oitani K, Ito M, *et al.* : Immunization of acute leukemic children with a live varicella vaccine (Oka strain). *Biken J* 1984 ; 27 : 99—102.
- 25) Sawtell NM, Thompson RL, Stanberry LR, Bernstein DI : Early intervention with high-dose acyclovir treatment during primary herpes simplex virus infection reduces latency and subsequent reactivation in the nervous system in vivo. *J Infect Dis* 2001 ; 184 : 964—71.
- 26) Huff JC, Bean B, Balfour HH, Laskin OL, Connor JD, Corey L, *et al.* : Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988 ; 85 : 84—9.
- 27) Prevention of varicella : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) : Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1996 ; 45 : 1—36.
- 28) 神谷 齊, 浅野喜造, 尾崎隆男, 馬場宏一, 熊谷卓司, 永井崇雄, 白木公康 : 水痘ワクチンの力価と流通時のワクチン力価の安定性. 未発表

Herpes Zoster and Its Prevention

Hitoshi KAMIYA¹⁾⁵⁾, Yoshizo ASANO²⁾⁵⁾, Kimiyasu SHIRAKI³⁾⁵⁾, Takashi NAKANO¹⁾⁵⁾ & Kazuo HIGA⁴⁾⁵⁾

¹⁾National Mie hospital, ²⁾Department of Pediatrics, Fujita Health University,

³⁾Department of Virology, University of Toyama, ⁴⁾Department of Anesthesiology, Fukuoka University,

⁵⁾Research Committee on Varicella Vaccine and Herpes Zoster

The mean herpes zoster incidence in Japan was 4.15/1,000 person-years and was 5.23-7.84/1,000 person-years among those 50 years old and older. One in three persons experiences herpes zoster before age 80, indicating how common it is. The Oka varicella vaccine was developed to prevent varicella in healthy and immunocompromized children and is now used to prevent varicella in 20 million people worldwide. Contact with varicella patients and Oka varicella vaccine are reported to augment varicella-zoster virus immunity in adults and the elderly. Oxman *et al.* have shown that Oka varicella vaccine prevents herpes zoster and postherpetic neuralgia (PHN) in the elderly. Oka varicella vaccine is approved to prevent herpes zoster and PHN in the elderly in USA and Europe. We review the relationship between varicella/Oka varicella vaccine and herpes zoster, the study by Oxman *et al.*, and the need to introduce this new application of Oka varicella vaccine in Japan.