

〈成人への任意接種〉

带状疱疹ワクチン

宮津 光伸

Point

- ◎国内で入手可能な带状疱疹ワクチンとして、乾燥弱毒生水痘ワクチンと乾燥組換え（サブユニット）带状疱疹ワクチン「シングリックス®」があり、どちらも50歳以上を対象としている。
- ◎生ワクチンは、海外の同種ワクチンのデータで効果はせいぜい5年間、その効果は60歳台では64%、80歳以上では18%と低下する。シングリックス®は10年間以上有効とされ、50歳以上で97%、90歳台でも91%で、7.1年後のデータでも84%の有効性が提示されている。
- ◎シングリックス®は免疫機能の低下した自家造血幹細胞移植施行者およびHIV感染者においても安全性が評価されている（海外第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験 ZOSTER-001 試験、ZOSTER-015 試験）。
- ◎2017年10月25日、米国疾病管理予防センター（CDC）の予防接種の実施に関する諮問委員会（ACIP）の両ワクチンの位置付けとして、「带状疱疹および関連合併症の予防目的としては生ワクチンよりもサブユニットワクチン（シングリックス®）のほうが望ましい」と声明を出している。

キーワード | 带状疱疹予防、生ワクチン、乾燥組換えワクチン、筋注接種

水痘・带状疱疹ウイルス（varicella zoster virus：VZV）は、ヘルペスウイルス科 α ヘルペスウイルス亜科に属する。初感染時は水痘を発症する。潜伏期は2週間程度（10～21日）、紅斑丘疹が出現しその後水疱となる。通常は発熱を伴い全身に紅斑、丘疹、水疱、痂皮を経て3～4週間で治癒する。発症の2日前～1週間は感染力があるとされ、空気・飛沫・接触感染で感染力が強い。水痘は小児期に好発する予後良好な発熱発疹性疾患であるが稀に皮膚の二次性細菌感染、肺炎、髄膜炎、脳炎、小脳失調などが合併する。

VZVは感染後終生にわたり主として脊髄後根神経節（三叉神経節を含む知覚神経節）に

潜伏感染し、加齢や免疫能低下などにより再活性化する。再活性化したVZVは神経節支配領域の皮膚上皮細胞に到達し带状疱疹を発症する。約2/3は胸腹部などの体幹に発症する。带状疱疹の発症は50歳台から増加し、80歳までに約1/3が経験し、再発率も3～6%とされている。带状疱疹患者の水疱液や気道分泌物（唾液を含む）に含まれるVZVには感染性がある。带状疱疹の合併症である带状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia：PHN）は皮疹消失後3カ月以上疼痛が持続する状態で、加齢とともにリスクが増加し80歳台では約1/3に合併する^{1,2)}。当センターの抗体検査（2018年の50歳以上の健康成人

257 人) で 93.3% に水痘罹患歴があった。彼らは带状疱疹予備軍である。

2 種類の带状疱疹ワクチン

带状疱疹ワクチンとして国内で入手可能なワクチンは、「乾燥弱毒生水痘ワクチン『ビケン』(阪大微生物病研究会)」と「乾燥組換え带状疱疹ワクチン(シングリックス[®] 筋注用/グラクソ・スミスクライン)」の 2 種類である。

前者は、1987 年に認可され、2014 年に 1 歳以上 3 歳未満の幼児の定期接種としてその存在感を発揮している。安全性も高く、その有用性も立証されている。带状疱疹用としては「海外製の弱毒生带状疱疹ワクチン(Zostavax[®]/MSD)」とほぼ同等のワクチンとして 2016 年に認可された。

後者は、VZV 特異的なサブユニットをアジュバントで免疫能を高め、抗がん剤治療や HIV など免疫機能低下者にも安全に使用できるワクチンとして、国内では 2019 年認可、2020 年 2 月実用化された。

名古屋市では 2020 年 3 月から上記の両ワクチン接種に際して接種費用の助成を実施している。「ビケン」は 4,200 円(1 回のみ)、シングリックス[®] は 10,800 円/回(2 回接種で 21,600 円)どちらか 1 種類を選択する。対象は 50 歳以上の名古屋市民である。2021 年 9 月までの 18 カ月間の名古屋市の带状疱疹ワクチンの接種の経緯を報告して今後の改善点や問題点について考える。

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」

海外製の Zostavax[®] (MSD) は阪大微生物病研究会製の水痘生ワクチンと同じ岡株由来のワクチンで、その力価も 18,700~60,000 PFU/dose で、当時の水痘生ワクチンの力価

は 42,000~67,000 PFU/dose でほぼ同程度のワクチンとされている³⁾。そのため海外データの有効性と、国内での高齢者接種の安全性を評価して 2016 年に带状疱疹予防ワクチンとして認可された。

Zostavax[®] の添付文書によれば、その発症予防の有効率 (SPS 試験⁴⁾) は 60 歳台で 64%、70 歳台で 41%、80 歳台で 18% と年齢とともに低下している。別の治験 (ZEST 試験⁵⁾) では 50 歳台で 69.8% であった。

最長 5 年間 (平均 3.12 年) の検討ではプラセボ群に比して発症を 51.3% 減少し、PHN は 66.5% 減少している (SPS 試験)。带状疱疹予防ワクチンとしての位置付けでは高齢者にとっては多少不十分と思われる。しかし国産水痘生ワクチンは、幼児期の定期接種としてその安全性と有効性は確認されているし、高齢者に対する調査⁶⁾ でも局所反応は接種時痛 14.7%、発赤 44.0%、腫脹 17.0% であり、安全性は評価できる。50 歳台での带状疱疹対策としての初期接種には有効と考えるが、その効果もせいぜい 5 年間程度とされているので 2 回目以降の追加接種としては推奨しがたい⁷⁾。

乾燥組換え带状疱疹ワクチン(シングリックス[®] 筋注用)

国際共同第Ⅲ相試験での予防効果は、50 歳以上 (Z-006 試験⁸⁾) で 97.2%、70 歳以上 (Z-006/022 試験) で 91.3%、4 年目の有効率は 93.1% (Z-006 試験)、2020 年の学会発表では 7 年後も 84% と報告されている。

PHN についても 50 歳以上の Z-006 試験 (追跡 4.1 年) で減少率 100%、70 歳以上の Z-022 試験 (追跡 3.9 年) で 85.5% であった。带状疱疹発症予防効果、長期の予防効果、PHN 減少率とも Zostavax[®] に比して有効と考えられる。

表 1 シングリックス®の臨床試験での副反応の比較

シングリックス® 群の右側は日本人のデータ、水痘生ワクチンの高齢者での試験も比較のために併記した（文献8～11をもとに作成）。第Ⅲ相試験にもよるが、海外に比して日本人の副反応、特に局所反応が強い傾向にある。筋肉内接種が不適切で深度が浅いか、一部は皮下接種になっている可能性がある。

国際共同第Ⅲ相臨床試験：ZOSTER-022 試験、032 試験、006/022 試験；副反応比較

	プラセボ群	シングリックス® 群		シングリックス® 群		水痘生ワクチン n：259 発現率 (%)
		Z-022 試験 n：505 発現率 (%)	Z-006/022 試験 n：7884, 7876 発現率 (%)	Z-006/022 試験 n：186 日本人発現率 (%)	Z-032 試験 n：30 皮下接種群	
接種後 7 日間 (患者日誌部分集団)	局所性特定有害事象	9.9	74.1	(Grade 3)	100.0	93.3
	注射部位疼痛	8.5	68.7	78.0 (6.4)	93.3	90.0
	注射部位発赤	1.0	39.2	38.1 (2.9)	86.7	50.0
	注射部位腫脹	0.4	22.6	25.9 (1.0)	80.0	40.0
	全身性特定有害事象	25.1	53.0		80.0	70.0
	疲労	15.2	32.9	38.9 (4.5)	50.0 (4.8)	53.3
	筋肉痛	8.1	31.2	40.0 (4.5)	53.8 (3.2)	13.3
	頭痛	10.9	24.6	32.6 (2.9)	41.4 (1.9)	43.3
	悪寒	4.4	14.9	23.5 (3.7)	31.7 (3.8)	23.3
	発熱	2.6	12.3	17.9 (0.3)	24.2 (0.0)	23.3
接種後 30 日間 (全被験者)	胃腸症状	7.9	10.9	13.0 (1.0)	18.3 (1.1)	16.7
	特定外有害事象*	32.6	55.5		30.0	20.0
	重篤な有害事象	17.5	16.6		6.7	3.3
	死亡に至る重篤な有害事象	6.6	6.1		0.0	0.0
全試験期間 (全被験者)	免疫の関与が疑われる疾患	1.4	1.3		0.0	0.0

対象：帯状疱疹の既往、水痘または帯状疱疹ワクチン接種歴、免疫抑制状態などの 70 歳以上の男女 13,900 例（日本人 511 例）。

方法：多施設共同・無作為化・観察者盲検・プラセボ対照比較試験。被験者をシングリックス® 群とプラセボ群に割り付け、前者にはシングリックス® を 2 回、後者にはプラセボを 2 回、筋肉内注射（可能であれば利き腕と逆の腕の三角筋）した。両群とも 2 回目接種は、初回接種から約 60 日（2 カ月）の間隔をあけた。2 回目接種後 30 カ月以上追跡することとした。

主な重篤な有害事象として、肺炎がシングリックス® 群 70 例、プラセボ群 81 例、心不全がそれぞれ 51 例、57 例、心筋梗塞がそれぞれ 41 例、45 例に認められ、

主な死亡に至る重篤な有害事象として、心不全がそれぞれ 31 例、38 例、心筋梗塞がそれぞれ 24 例、26 例、肺炎がそれぞれ 24 例、38 例に認められた。

※特定外有害事象：局所性および全身性特定有害事象以外の有害事象

Grade 3：発熱 39℃以上、発赤腫脹は 100 mm 以上、その他は通常の日常生活に支障をきたす

承認時評価資料国際共同第Ⅲ相臨床試験 ZOSTER-022

【本研究は GSK Biological の資金により行われた。著者に GSK Biological の社員を含む。著者に GSK グループ会社およびジャパンワクチンからコンサルティング料などを受領した者を含む】

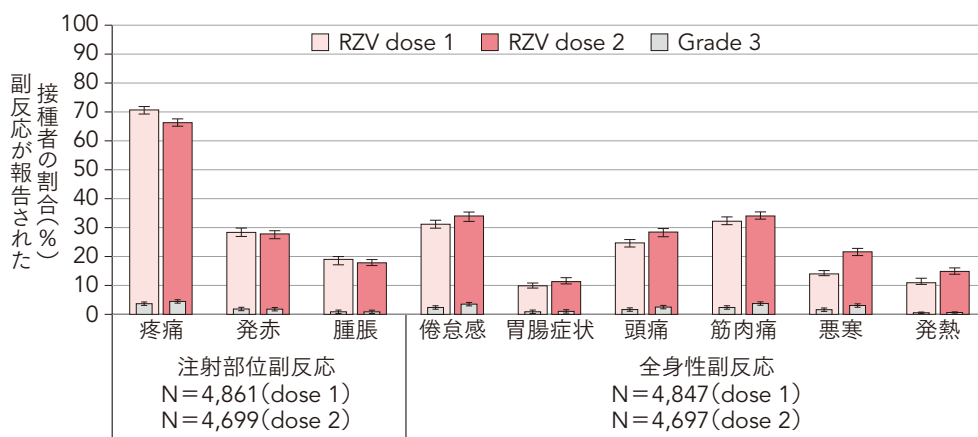


図 1 | シングリックス® 初回/2 回目接種後に報告された副反応 (文献 12 より改変)

注射部位副反応：

- 疼痛が最も高頻度、発赤と腫脹は初回/2 回目で類似。

全身性副反応：

- 倦怠感、筋肉痛が最も高頻度、胃腸症状と筋肉痛は初回/2 回目で類似。
- 倦怠感、頭痛、悪寒、発熱の割合は 2 回目のほうが高い (初回ワクチンから誘発された免疫記憶反応の関与と考える)。

副反応は Z-006/022 試験⁹⁾では、局所反応；接種時痛 78.0%，発赤 38.1%，腫脹 25.9%，全身反応；易疲労感 38.9%，筋肉痛 40.0%，頭痛 32.6%，発熱 17.9%，胃腸症状 13.0%であった。日本人だけの局所反応は、接種時痛 89.2%，発赤 75.3%，腫脹 64.5%と海外データに比して高率であった¹⁰⁾。日本人の治験で皮下接種と筋肉内接種での副反応を比較したデータ (それぞれ発赤；86.7%と 50.0%，腫脹；80.0%と 40.0%) からすれば、前出の日本人の局所反応のデータは皮下接種に近い数値であり¹¹⁾、深めの筋肉内接種の再確認が推奨される。副反応の程度も頻度も高いワクチンであり、接種時のきちんとした説明と同意そして副反応に対する対応が大切である (表 1)。

初回接種と 2 回目接種の副反応を比較すると、局所反応は疼痛が 70%と高頻度であるが発赤 29%，腫脹 19%も含め、初回と 2 回目で差はなかった¹²⁾。全身反応では倦怠感、頭痛、筋肉痛の頻度が高く、2 回目のほうがやや高い傾向がみられた (図 1)。

重篤な反応 (Grade 3 の副反応；疼痛：安静時に顕著な疼痛があり、通常の日常活動が行えない、発赤と腫脹：直径 100 mm 以上、発熱：39.0℃以上、その他：通常の日常活動が行えない) に関して 1 回目と 2 回目の傾向が評価されている。

1 回目 Grade 3 (5.2%) の局所反応だった人が 2 回目も同じ事象で Grade 3 になったものは 32.4%，Grade 0 (26.4%) の人が 2 回目に Grade 2 以上になった人は 28.6%であった。全身反応では同様に Grade 3 (4.8%) では 36.5%，Grade 0 (49.5%) では 30.0%であった。1 回目 Grade 3 だった人は 2 回目も約 1/3 の頻度で同程度の副反応が出ている。Grade 3 の反応も 2～3 日で軽減している。2 回目接種に際してはその傾向とその対策を伝えて慎重に接種することが大切である。

2020 年にその後の長期の有効性調査が報告されている。2 回目接種 1 カ月後から 7.1 年間で 90.9%，5 年後に追加延長した 2 年間の調査で 2 年後にも 80.4%の有効性が確認できた¹³⁾。

きちんと三角筋に深めの筋肉内接種をすることが重要であり、接種時痛と接種後2~3日間の副反应对策の説明とその理解を進めることで、より有効でより安全なワクチンとして位置づけられる。特に60歳以上ではシングリックス®が推奨される。

名古屋市での公費助成の経験

名古屋市では50歳以上の名古屋市民を対象に、全国に先駆けて2020年3月から2種類の带状疱疹ワクチン、「乾燥弱毒生水痘ワクチン『ビケン』」と「乾燥組換え带状疱疹ワクチン(シングリックス®筋注用)」の公費助成制度(半額助成)が始まっている。2020年3月開始時から2021年9月までの接種記録データ(2021年10月に名古屋市健康福祉局から提供)を基に、その実態と傾向を検討した。

当センターで接種した名古屋市以外の接種希望者も含めたシングリックス®接種者の傾向なども検討した。名古屋市以外ではすべて自費接種である。この間に水痘生ワクチンを希望して接種した人は4人のみであった。

2021年11月10日現在のシングリックス®の総接種本数は167本である。接種人数は98人で、2回接種が77人、2回目未接種は20人で、うち1人は別の施設で2回目接種が確認でき、78人が2回目を期限内(1回目から2カ月以上6カ月以内)に完了した。開始時年齢では、50歳台26人、60歳台36人、70歳台28人、80歳台5人で、50~88歳だった。住居地は名古屋市内が74.5%で、県内22人、県外も3人であった。

2回目未接種の理由では1回目の副反応が強く中止した人と、原疾患の経過観察中の人がそれぞれ1人(後日接種)、忘れていた人が7人、2回目の準備中が11人であった。カルテ記載上の副反応相談は2人で、1人(70

歳台)が2回目を中止した。接種時の副反応とその対応についての説明を丁寧にすれば、带状疱疹の発病とその後の神経痛の苦痛を考えて2回目の接種行動に繋がると考える。通常の副反応としては接種時痛と当日の微熱、2日間程度の筋肉痛と倦怠感であり、全身反応は新型コロナワクチンのコミナティ(ファイザー社)と同程度、接種時痛はより強いと思われる。

名古屋市提供資料解析： 2020年3月~2021年9月

接種本数は①水痘生ワクチン「ビケン」；10,900本(人)と②シングリックス®；14,964本で、1回目は8,524人で接種人数は①の78.2%。2回目接種は6,440人で2回接種完了率は75.6%。接種傾向は月別・年齢層別でもほぼ同じである。人数では①56.1%、②43.9%であった。累積接種率は50歳以上の対象者の約1.9%程度と推測する(図2)。

高齢者の新型コロナワクチンが始まると停滞していたが、ほぼ完了するにつれて7~9月には60~70歳台での積極的な接種行動がみられている。再開後の最新の9月の接種数では②1回目は1,025人、①は351人で、6月から逆転してきている。②1回目の年齢構成を見ても60歳台と70歳台で85~90%を占めており、この事業目的が名古屋市医師会の接種医を通して徐々に浸透してきているものと考えられる(図3)。

次に令和2年度(2020/04~2021/03)の名古屋市と16区ごとの接種率を比較した。名古屋市全体では①は8,026人(本)；59.4%、②の1回目は5,480人；40.6%、2回目は4,436人で、②は9,916本接種していた。区別でみると比較的環境が良く、ワクチンへの理解度や関心が高く、経済的に余裕がありそのような地域で接種率が高い傾向がみられた(図4)。

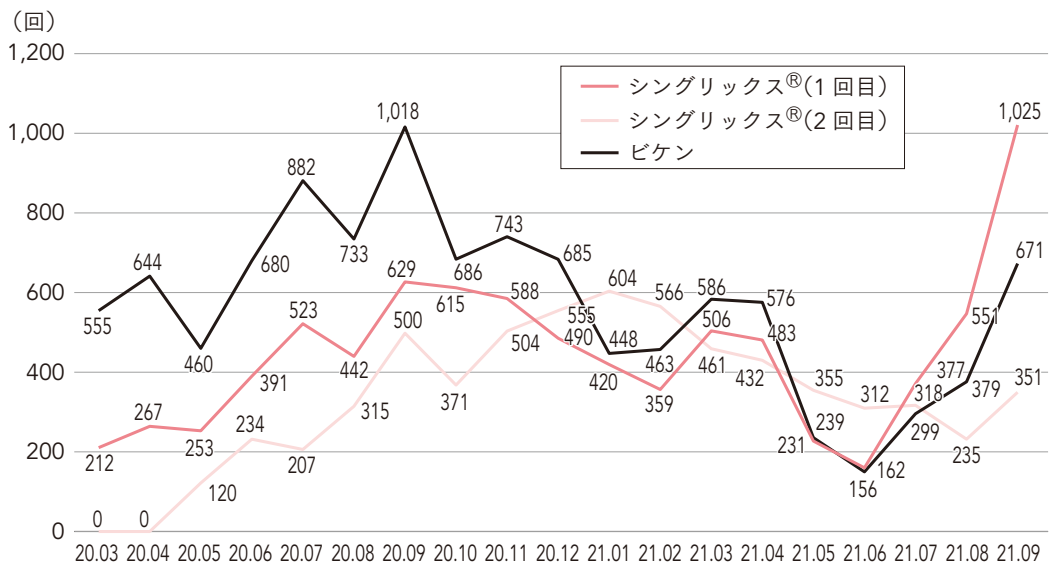


図2 带状疱疹ワクチン種類・回数別推移(2020年3月～2021年9月)

コロナワクチン接種で筋注に対する不安が解消されたのか7月からシングリックス®の接種が増えて、生ワクチンを逆転している。

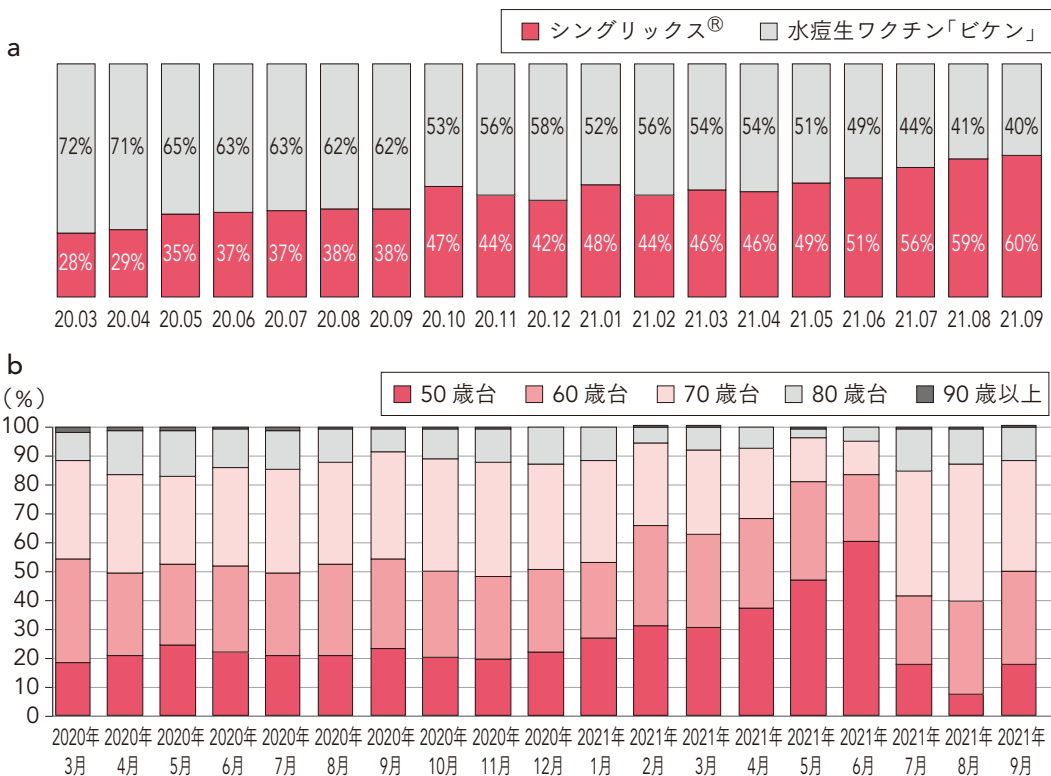


図3 名古屋市における带状疱疹ワクチン選択状況(a)とシングリックス®1回目年齢構成(b)

年齢層でも60～70歳台が増加し、接種医と市民への带状疱疹ワクチンの理解が浸透してきているのかもしれない。

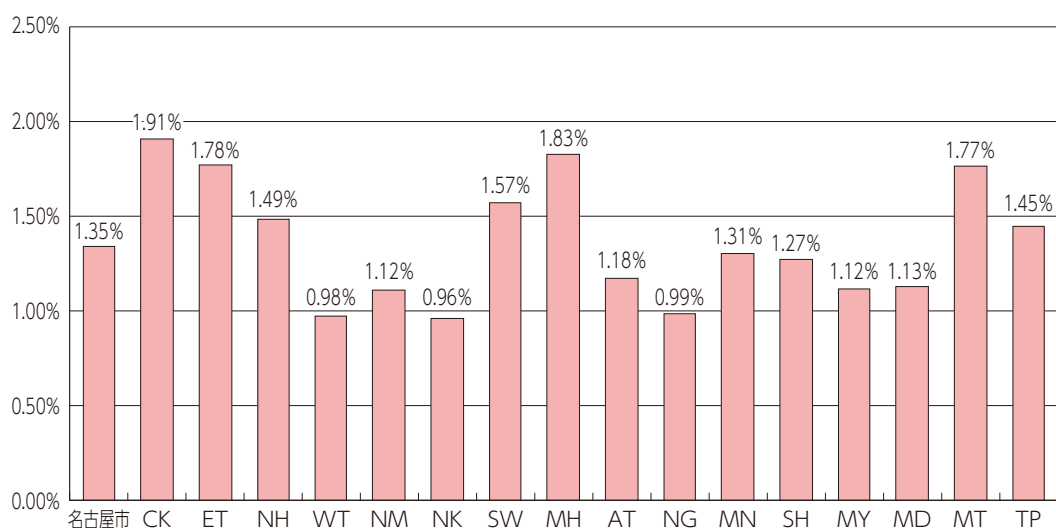


図4 名古屋市16区別の帯状疱疹ワクチン（水痘生ワクチンとシングリックス®）接種率〔令和2年度（2020/04～2021/03）〕

表2 各ワクチンの特徴

ワクチン名	水痘生ワクチン「ビケン」	Zostavax®	Shingrix®
製造会社	阪大微生物病研究会	MSD	グラクソ・スミスクライン
製剤	生ワクチン	生ワクチン	サブユニットワクチン
接種回数	1回	1回	2回〔2（～6）カ月間隔〕
追加接種	5～7年後	5～7年？	初回のみの予定
接種時痛	中等度（14.7％）	中等度	高度（89.2％）
全身副反応	1.5％	ほぼ同じ	発赤腫脹，筋肉痛 軽度 50％，高度 4％
有効性	Zostavax® に匹敵	発症 51.3％減少 PHN 66.5％減少	93％（50歳以上，4年） PHN 100％減少（同，3年）
接種費用	1回 7,000～8,000 円	国内販売なし 212 USD（2017）	1回 21,000 円（42,000 円） 140 USD（2019）
接種年齢	50 歳以上	50 歳以上	50 歳以上
推奨年齢 （筆者私見）	50～60 歳	60 歳以上	60 歳以上
妊婦	禁忌	禁忌	接種可能（希望あれば）
免疫能低下	禁忌	禁忌	接種可能
接種部位	三角筋部に皮下注	同様に皮下注	三角筋に筋注

それぞれの添付文書を参照して比較作表した。価格はメーカーに確認した。

結語

両ワクチンの治験時のデータをみると、生ワクチンは60歳台では有効率も期待でき、費用も安価で副反応も少なく50～60歳台前半では有用と思われる。60～70歳以上では带状疱疹発症と带状疱疹後神経痛に対する効果は明らかにシングリックス[®]が優位である。接種医と市民へのさらなる啓発活動が必要である。米国では带状疱疹予防はShingrix[®]のみが推奨対象となっている。

新型コロナワクチン接種後の有害事象として带状疱疹が散見されている¹⁴⁾。因果関係は不明であるが接種対象年齢も考慮して今後検討が必要である。表2に水痘生ワクチン「ビケン」とZostavax[®]とShingrix[®]の特徴を比較する。

●文献

- 1) 渡辺大輔：带状疱疹ワクチン。ウイルス 68；21-30, 2018
- 2) 外山 望：带状疱疹の疫学動向up-to-date. *Derma* 297：21-29, 2020
- 3) 神谷 齊，他：带状疱疹とその予防に関する考察。感染症誌 84：694-701, 2010
- 4) Oxman MN, et al；Shingles Prevention Study Group：A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*；352：2271-2284, 2005
- 5) Schmader KE, et al：Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 54：922-928, 2012
- 6) 岡田伸太郎，他：50歳以上の健康成人を対象としたBK1303（乾燥弱毒性水痘ワクチン）の免疫原性および安全性の検討。臨床医薬 30：963-974, 2014
- 7) Cunningham AL, et al：Herpes zoster vaccines. *J Infect Dis* 218 (supple 2)：S127-S133, 2018
- 8) Lal H, et al：Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 372：2087-2096, 2015
- 9) Cunningham AL, et al：Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 375：1019-1032, 2016
- 10) 池松秀之，他：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 92：103-114, 2018
- 11) Vink P, et al：Safety and immunogenicity of a Herpes Zoster subunit Vaccine in Japanese population aged ≥ 50 years when administered subcutaneously vs. intramuscularly. *Hum Vaccin Immunother* 13：574-578, 2017
- 12) Colindres R, et al；Post hoc analysis of reactogenicity trends between dose 1 and dose 2 of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother* 16：2628-2633, 2020
- 13) 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. *Clin Infect Dis*：ciab629, 2021 [Online ahead of print]
- 14) Noam B, et al；Safety of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med* 385：1078-1090, 2021