

## 2. 帯状疱疹の発症機構の考察と成分ワクチンについて

今 福 信 一

福岡大学医学部皮膚科学教室

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) は初感染では水痘, その後脳脊髄の神経節の細胞に潜伏感染し, 数年~数十年後に帯状疱疹を生じる. VZV はヒトに感染するヘルペスウイルスの中で唯一流行性に感染し, また唯一ワクチンで予防が可能なウイルスである. 帯状疱疹は造血幹細胞移植, 血液悪性腫瘍, Jak 阻害薬内服, SLE などをも有する患者と高齢者で顕著にその頻度が上昇する. 新たに登場した帯状疱疹の成分ワクチンはアジュバントと VZV 糖タンパク gE の混合物で, 高齢者でも高い予防効果がみられる. 本稿では水痘, 帯状疱疹の臨床的知見から発症機構を考察し, 成分ワクチンの臨床効果について主に臨床的な事実をまとめる.

### I 帯状疱疹の発症機構の考察

#### 1. はじめに

水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus, VZV) はヒトに感染する9個のヘルペスウイルスの中のひとつで, 皮膚, 粘膜と神経に親和性が高いことから単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus, HSV) と合わせて  $\alpha$  ヘルペス亜科に分類されている. 初感染で水痘を, また潜伏感染からの再活性化により帯状疱疹を生じる. 一度感染すると一生宿主に再活性化できる状態で潜伏感染するのはヘルペスウイルス属に共通した性質だが, VZV 以外のヒトヘルペスウイルスが粘膜の直接接触により近親者に感染して自分の子孫を増やす戦略を取っているのに対し, VZV は多数の個体に同時に空気感染する「流行病」という手段を取る. また, 他のヘルペスウイルスの多くは無症候でも再活性化を繰り返す事により, 既感染個体では明らかな再発がなくても抗体価, 即ち細胞性免疫が維持されるのに対して, VZV では帯状疱疹として多くは一生にほぼ一度だけという極めて低頻度で再活性化する仕組みのため, 成人

の抗 VZV 免疫は基本的には低下している. この免疫記憶の低下は発症の前提条件であり, この性質から帯状疱疹ワクチンで予防が可能であるという特徴を持つ. 水痘には弱毒生ワクチンが古くからあり, これにより帯状疱疹も予防できることが大規模臨床試験で示された. しかし, この生ワクチンでの帯状疱疹予防効果は限定的で, 十分とは言えないものであった. 新たに登場した成分ワクチンは VZV 表面の一つの糖タンパクのみを抗原とするにも関わらず, アジュバントの含有によって極めて高い予防効果がみられる. 帯状疱疹という内因性の再発感染がなぜワクチンで抑制できるのか? なぜ成分ワクチンが生ワクチンに効果で優るのか? 成分ワクチンの実臨床での効果はどうか? 筆者は皮膚科医なので, 本稿では臨床的に観察されるマクロな知見からこれらの疑問を考察してみたい.

#### 2. 水痘の臨床と抗体価

VZV の初感染は水痘で, 空気感染する. かつては冬ごとに小児に流行する疾患<sup>1,2)</sup> で, ワクチン普及以前の調査では7歳までに96%が罹患していた<sup>3)</sup>. 初感染は VZV に曝露後, およそ2週間の潜伏期間を経て発熱, リンパ節腫脹などの全身症状とともに中心臍窩を有する水疱が全身に多発する. その後 VZV に対する獲得免疫が成立して, 1~2週間で皮疹は痂皮化して自然治癒する. 通常2度は罹患しない. 発症後早期から VZV に対する細胞性免疫, および抗 VZV 抗体が誘導される. 最初は抗 VZV-IgM 抗体が出現し, 続いて IgG 抗体へとクラススイッチして量的に急速に増加する. IgM 抗体価は30日程度で低下, 消失し, IgG 抗体も1~2年で力価は低下して一定になり永続的に

#### 連絡先

〒814-0180

福岡県福岡市城南区七隈 7-45-1

福岡大学医学部皮膚科学教室

TEL: 092-801-1011

FAX: 092-861-7054

E-mail: dermatologist@mac.com



図1 Photolocalized varicella. 水痘は初感染でも、皮膚の状態によって水疱のできる密度が変化する。日光曝露部の皮膚には多数の水疱ができる。写真提供 安元慎一郎先生

低値陽性となる。つまり、基本的に成人の多くは抗 VZV-IgG 抗体は「低値陽性」である<sup>4)</sup>。

水痘の外因性の再感染が極めて稀であるのに対して帯状疱疹は高頻度に生じるという事実は、一般的な成人は VZV が再感染するのを防ぐのに十分な免疫を持っているが、その免疫では神経節からの内因性の再活性化である帯状疱疹は抑制できないことを示している。

### 3. 水痘の病態

水痘の病態・病原性は Arvin らの SCID-hu マウスへのヒト表皮を移植するモデルによって理解されている部分が多い<sup>5,6)</sup>。VZV は咽頭のリンパ組織から感染して、T 細胞に感染する。感染した T 細胞の一部は皮膚へのホーミング受容体を示しており、血管内皮細胞を通り越して表皮へ侵入、表皮細胞へ VZV の感染を媒介する。感染された表皮細胞では溶解感染が起きると同時に、周囲の表皮細胞は感染細胞から産生された IFN  $\alpha$  により抗ウイルス作用を發揮して抵抗する。しかし、時間をかけて徐々に VZV は

近隣の細胞に拡がり、ついには表皮に目に見える水疱を形成する。水痘の潜伏期はおよそ 2 週間であるが、この長い時間は表皮の抵抗に打ち克って水疱を形成するまでにかかる時間であるとされる。IFN  $\alpha$  産生能は潜伏期の長さと同様関係する<sup>7)</sup>。

ヒトの水痘でもこの表皮の自然免疫の抵抗が観察される。水疱は主に躯幹に散在性に形成されるのが一般的であるが、日焼けした皮膚により多くの水疱ができるという photolocalized varicella と呼ばれる現象<sup>8)</sup> が知られている(図1)。初感染において水疱ができる密度が事前の皮膚の状態(紫外線照射による日焼け)によって変化するということは、ヒト表皮には獲得免疫とは別に VZV の水疱形成に抵抗する生来備わった局所の免疫機構があり、それがウイルス増殖、即ち水疱形成に抵抗するためと考えられる。この局所の抵抗の特徴は生まれ付き備わった機構であり、かつ紫外線により減弱する点と言える。紫外線照射は皮膚の抗原提示を行う樹状細胞であるランゲルハンス細胞を著しく減少させ<sup>9)</sup> これ恐らく自然免疫の低下につながる

と考えられる。

#### 4. 帯状疱疹の臨床像と病理像

水痘に罹患した成人、即ち事実上現在のほとんどの成人が帯状疱疹に罹患する可能性がある。帯状疱疹では、初感染の後に脳脊髄の知覚神経節に潜伏感染していたVZVが再活性化してウイルス粒子を形成し、これが軸索流によって支配域の末梢へと運ばれ、その神経が支配する帯状の皮膚の領域（ダーマトーム）に感染する<sup>7)</sup>。帯状疱疹の病変部の病理組織では、VZVによる細胞変性効果（CPE）は病初期の紅斑期には毛嚢の細胞からみられ、時間の経過とともに表皮および毛嚢に接続する神経、周囲の小血管の内皮細胞などの間質の細胞にもみられるようになる<sup>10)</sup>。最終的には潰瘍が生じ、真皮の深部の血管に壊死性血管炎と出血、神経にも変性がみられ、線維化して収束する。帯状疱疹の病変はほぼ一生に一度の発症であり、宿主の不可逆的損傷を厭わない。

#### 5. 帯状疱疹の頻度と重症度

帯状疱疹は極めてありふれた疾患で、本邦の皮膚科の全外来患者のうち2.38%を占め<sup>11)</sup>。年齢別の患者の頻度は単純ヘルペスがほとんど変わらないのに対して、帯状疱疹が50歳から急に増加する。我々は保険診療請求のデータベースを基に帯状疱疹の発症率を基礎疾患毎に検討した<sup>12)</sup>。帯状疱疹の本邦での頻度は全年齢でみると約5/1,000人・年（以下、頻度は全て1000人・年で表す）だが、65歳以上では約12となる。併存する疾患群では帯状疱疹の高リスク集団は造血幹細胞移植後が152と飛び抜けて高く、次いで血液系悪性腫瘍が28.8であった。悪性以外の疾患で高くみられたのは全身性エリテマトーデス（SLE）の15.9であった。実臨床でもSLE患者では複数回の帯状疱疹をみることがある。一方で固形癌の患者は9.4、先天性の免疫不全症で6.3、一般的に免疫抑制があると言われる糖尿病患者では6.8と高齢者層全体よりも少ない結果であった。帯状疱疹のリスク集団は高齢、造血幹細胞移植を含めた血液系の悪性疾患とSLEであり、漠然とした「免疫不全」ではなく発症頻度に関与する特異的な機構があると推測される。

帯状疱疹は通常は自然治癒するが、一部の患者では帯状疱疹後神経痛（Post herpetic neuralgia, PHN）と呼ばれる長期間持続する痛みが残る場合がある。我々は通常の経口抗ウイルス薬治療を受けた患者のどれくらいに疼痛が残るのかを1年間追跡する調査を行った<sup>13)</sup>。そこでは、高齢になるほど、初診時の皮膚症状が重症なほど、初診時の痛みが強いほど、痛みが残りやすいことが判明した。帯状疱疹は時に全身に散布疹を伴う。散布疹は罹患神経の支配域外に水痘の様な紅色の丘疹、水疱としてみられ、数個の場合から多数出現する場合までさまざまであるが、重症と

判断される。病態は水痘の時と同様にウイルス血症が生じている。

#### 6. 帯状疱疹と抗体価

帯状疱疹を発症した後は抗VZV-IgG抗体価が再び上昇する<sup>4,14)</sup>。我々が帯状疱疹と単純ヘルペスの患者で血清のCF抗体価を集計、解析したところ、帯状疱疹を発症した後に皮膚科を受診した患者の血清CF抗体価は4倍またはそれ未満という低値が過半数を占め、高い値ほど少なくなる反比例の関係にあった<sup>4)</sup>。一方、単純ヘルペス、またはその疑いで受診した患者ではCF抗体価は16倍を中心に正規分布のような頻度がみられた<sup>15)</sup>。これは前述したように、VZVは感染後長期時間が経って、既に抗体価や細胞性免疫が低下した状態を背景、あるいは必要条件として発症することを示している。高力価の患者は帯状疱疹発症後遅れて受診し、十分に抗体価が上昇した者である。CF抗体価は約2年で陰性化しており<sup>4)</sup>、特異的な免疫の維持期間はこれくらいと考えられた。帯状疱疹の生ワクチンの臨床試験でも同様に1年程度で抗体価は低下し、遅れて細胞性免疫の低下がみられている<sup>16)</sup>。対照的にHSVは基本的に常時再発を繰り返しており、従って感染が終了すると陰性化する性質のCF抗体価が常に陽性で維持されている<sup>17)</sup>。HSVは無症候に複製を繰り返し、常に宿主の免疫との応酬を繰り返すことでCF抗体価が維持されている（感染が収束していない）。この既感染者での抗体価の分布の違いは、VZVは無症候性の再発をめったに来さないことを示していて、水痘から長い時間が経過して免疫が「十分に低下」していることは帯状疱疹を発症しやすい前提条件であると言える。またVZV-IgM抗体は本来ならば再感染であるので生じないはずだが、我々を含む各種調査では10~37%に出現し、観察される平均的な期間は4週間程度である<sup>18,19)</sup>。IgM抗体が誘導されるのは、散布疹を伴う例に多くみられる（論文執筆中）。既存のIgG抗体は低値で帯状疱疹の発症は抑制できないものの、ウイルス血症（散布疹の出現）は抑制していると考えられる。十分な中和IgG抗体がない場合に、新たなB細胞クローンが動員され、IgM抗体が再度産生される水痘と同様の病態を呈していると考えられる。

#### 8. 前向き研究でみる帯状疱疹の発症リスク因子分析

帯状疱疹の発症のリスクをより詳しくみた前向き研究、小豆島スタディ（SHEZ study）は、自治体全体を対照に行われた大規模前向き試験である<sup>20)</sup>。小豆島全体の協力してくれる住民を2年間追跡し、VZVの自然の発症率とその危険因子を検討したものである。一部の患者に抗体価およびVZV特異的な細胞性免疫を直接測定するインターフェロングamma-ELISPOT法<sup>21)</sup>、および水痘皮内反応が事前に行われた。水痘の皮内反応は水痘抗原液（希釈した岡株

VZV) を皮内注射して24時間後の紅斑の大きさを測定する。強く腫れる者は強いVZV特異的な免疫があると考えられる。この研究で、事前に行ったVZVの皮内反応が強かった患者は帯状疱疹の発症が少なく、かつ帯状疱疹後神経痛の発症が少ないことが判明した<sup>22)</sup>。つまり皮内のVZVに対して強い炎症反応を生じさせることができる患者は帯状疱疹を発症しにくく、発症しても重症化しにくいという特徴を持つ。皮内反応はインターフェロン(IFN) $\gamma$ ELISPOT法(VZV抗原に反応するTリンパ球のIFN $\gamma$ 産生能<sup>21)</sup>)と正の相関がある<sup>21)</sup>が、大部分が60歳以下の被験者でみると相関係数<sup>23)</sup>は0.251とあまり高くない。皮内反応は他の因子、即ち皮膚における自然免疫なども関係している可能性がある。

宮崎スタディは宮崎全県の皮膚科医が帯状疱疹の登録をする大規模観察研究で、そこでは水痘が増加する冬期に帯状疱疹が減少し、夏季はその逆となる季節性が明瞭に示されている<sup>2)</sup>。これは帯状疱疹が流行した集団ではVZVへの曝露が増加し、それによって免疫が活性化され帯状疱疹の再発が抑制される、一種の自然ワクチンと言える。継続的に行われている宮崎スタディでは年ごとの変化を検出できる。本邦では2014年からは水痘ワクチンが小児に定期接種化され、それにより水痘の流行は激減した。最新の宮崎スタディではワクチンを受けた小児での発症頻度の低下<sup>24)</sup>および成人での帯状疱疹の増加が確認されている。成人で帯状疱疹の頻度が増加したのは20-40歳のいわゆる子育て世代<sup>25)</sup>で、もともと発症率の高い高齢者の世代には有意な増加はみられなかった。これは予想外の結果であったが、再曝露してもVZVの免疫を抑制する作用が生じにくい、つまりワクチン効果が得られにくいという可能性が考えられる。事実、水痘生ワクチン接種による帯状疱疹の発症抑制は50%程度で、その効果は高齢になるほど低下する<sup>26)</sup>。

## 9. 潜伏感染と再活性化の機構～ウイルス学的知見

VZVが知覚神経節の神経細胞体にどのように潜伏感染し、そこからどのように再活性化するかの分子機構は未だ十分には解明されていないが、近年、iPS細胞やES細胞から神経細胞を分化させて培養し、そのニューロンにVZVを潜伏感染させた状態から再活性化が出来ることが報告されている<sup>27)</sup>。この*in vitro*モデルで神経成長因子nerve growth factor, NGFを抗体で中和するとVZVの再活性化が誘導できる。NGF受容体からのシグナル経路のひとつであるPI3K経路を阻害しても必ずしもVZVが再活性化につながらず<sup>28,29)</sup>、一方でJun amino terminal kinase (JNK)の抑制はVZVの再活性化を顕著に抑制した<sup>30)</sup>。神経細胞の各種キナーゼによるシグナル伝達経路はVZVの潜伏と再活性化に欠かせない役割を果たしていると考えられる。抗リウマチ薬であるJanus kinase (Jak)

阻害薬は特異的に帯状疱疹を増加させる事が知られており、これは免疫抑制作用よりもこれらの神経細胞内での何らかのJAK Signal Transducers and Activator of Transcription STAT経路がVZVの潜伏感染の維持に必要なのかもしれない。

## 10. 潜伏感染と再活性化の機構～免疫学的知見

水痘の再感染は極めて稀であるのに帯状疱疹は健常者にもしばしば発症することは、9節で述べたように再活性化の分子機構が働き始めた場合に免疫がそれを押しとどめることは難しいことが推測される。動物実験では、SCIDマウスに移植したヒト胎児神経節にVZVを感染させても、複製は自然に収束する<sup>31)</sup>。これは獲得免疫が必ずしもVZV感染の制御に必要でないことを示している。前述したように水痘で潜伏期の長短を決定するのは表皮細胞のIFN $\alpha$ 産生能と考えられ<sup>7)</sup>、VZVの増殖への抵抗はI型IFN、即ち予め備わった自然免疫も重要なものかもしれない。神経細胞自身は抗原提示もせずIFN $\alpha$ を産生しないが、神経節はいろいろな細胞から構成されており、特に衛星グリア細胞(satellite glial cell, SGC)は神経節特異的な細胞で、神経細胞の胞体全体を包み込み物理的に神経節の構成を支え、また神経節の抗原提示細胞としてToll like receptorなどのパターン認識受容体を発現して<sup>32)</sup>抗原提示の役割を果たしていると考えられる<sup>33)</sup>。抗原提示細胞はその後の獲得免疫への連動、どのようなタイプのT細胞を誘導するか、に最も重要な役割を果たす。帯状疱疹発症直後に死亡した剖検例から、SGCの抗原提示分子MHC-I, IIの発現が上昇していることが報告されている<sup>34)</sup>。このような剖検例では病理学的にいずれも神経節に出血や血管炎、壊死性の破壊像、多数のT細胞の浸潤がみられ、4節で述べたような皮膚の破壊性の変化と同様の所見がみられる。このようなT細胞の浸潤による感染細胞の破壊・除去はそれ以上の病変の拡大の制御には重要であろうが、再活性化の抑制につながるかどうかは不明である。

## 11. Jak阻害薬と帯状疱疹

近年、関節リウマチの治療薬であるJak阻害薬が帯状疱疹を高頻度に、用量依存性に増加させることが解ってきた<sup>35)</sup>。JakはI型サイトカイン受容体の細胞内ドメインに結合してSTATをリン酸化するキナーゼで、リン酸化されたSTATは二量体を形成して転写因子として働く。JakにはJak1, Jak2, Jak3およびTyk2の4つの種類があり、サイトカイン受容体にいずれかの2つが結合しており、受容体によりその組み合わせが異なる。Jak阻害薬内服者では健常者の数倍から数十倍の頻度で帯状疱疹が発症する<sup>35-37)</sup>。Jak阻害は免疫系のサイトカインシグナルをブロックすることでその作用を低下させることは間違いないが、現在までステロイドやシクロスポリンなど多くの免疫抑制薬が臨

床応用されている中で、帯状疱疹の頻度のみ極めて高くする薬剤は知られていなかった。従って Jak 阻害は VZV の潜伏感染を阻害して再活性化を誘導すると考えられる。

## 12. 帯状疱疹発症機構の考察

ここまで述べてきた通り、帯状疱疹の発症には潜伏と再活性化の細胞内の機構と、免疫が関与している。Jak 阻害薬の特異的な帯状疱疹誘導からは、神経細胞内あるいは SGC 内でのシグナル伝達阻害が潜伏感染を中断させ複製を開始する可能性が考えられる。免疫では、発症頻度は VZV 皮内反応の強さに反比例することが確認されていて、これは T 細胞の反応性に加え皮膚の自然免疫も反映している可能性が考えられる。以下に述べる通り、生ワクチンよりもアジュバントを含む成分ワクチンがより高い帯状疱疹予防効果をもたらすのは、自然免疫能を刺激するアジュバントそのものが、特に高齢者において重要なかもしれない。

## II 成分ワクチンによる帯状疱疹の予防

### 1. VZV の生活史から考える帯状疱疹ワクチン

Hope-Simpson が明らかにしたように VZV は、集団から水痘が消失してある程度時間が経過してから再活性化する性質を持つ<sup>38)</sup>。帯状疱疹という病態がなぜ VZV にあるかは、流行性疾患である水痘を再度流行させるためのウイルス供給源として存在していると考えられる。水痘が流行するとその強力な感染力で、ある集団の未感染の個体（主に小児）の大部分は既感染となる。集団が小規模の場合、その中では既に水痘が流行する余地は無い。しかし、数十年経って次世代の未感染者が増えているときに成人の一部に帯状疱疹が発症すれば、それが新たなウイルスの供給源となり再度流行させることができる<sup>39)</sup>。従って流行性である VZV が永続的にヒトを宿主とするために、帯状疱疹という病態は必須である。VZV は一生に一度の再発時期のセンサーとして、免疫が十分に低下したことを利用している。ワクチンによる免疫の活性化はこの条件を変更することができる。

### 2. 帯状疱疹を予防する臨床的意義

上記のように帯状疱疹は水痘の流行源としての役割を担っている。しかし帯状疱疹は現在の日本人の寿命では3人に1人が発症するものであり、流行源を消失させるにはほとんど全ての成人に接種する必要がある。それは現実的に難しい。帯状疱疹に対する予防接種は飽くまで接種個人の疾病負荷をなくす、あるいは軽減するという目的となる。前述したように帯状疱疹は宿主に不可逆な損傷をもたらすので、予防が最善の策となる。

### 3. 水痘生ワクチンと帯状疱疹

前述したように宮崎スタディでは水痘の流行が消失しても、高齢者の帯状疱疹の頻度に影響しなかった<sup>25)</sup>。従って流行による「自然のワクチン」に近いワクチンを打ってもその作用は高齢者では効果が出にくいことが予想される。Oka 株由来の帯状疱疹ワクチンとして認可された Zostavax<sup>®</sup> は、プラセボ群と比較して帯状疱疹の頻度を半分、重症度では約 1/3 に減少させた<sup>26)</sup>。この治験の成功によりこの生ワクチンは米国では 50 歳以上の成人に帯状疱疹予防として認可された。2016 年 3 月、本邦でも公知申請により水痘ワクチンが帯状疱疹のワクチンとして認可された。水痘ワクチンは感染力のある生ワクチンであるが 50 歳以上は帯状疱疹を半数しか抑制できなかった。これは水痘の再感染が極めて稀であるように、既感染の個体では低値ながら中和抗体が残っているため、ワクチン株は十分な複製ができない、また、高齢者では自然免疫が低下して、獲得免疫を再度刺激する効果が不十分であったと考えられる。また、生ワクチンであるため、帯状疱疹の発症しやすい免疫不全、免疫抑制者に接種できない欠点があった。従って、生ワクチンではない帯状疱疹予防ワクチンが期待されていた。

### 4. 帯状疱疹サブユニットワクチンの登場

そんな中でアジュバントを含む成分ワクチンの生産を手掛けるグラクソスミスクライン (GSK) 社は帯状疱疹の成分ワクチン、シングリックス<sup>®</sup> (Shingrix<sup>®</sup>, 以下 recombinant zoster vaccine, RZV) を開発した。RZV の帯状疱疹予防効果は大規模臨床試験で極めて高いことが証明され<sup>40)</sup>、しかも年齢に依存しない予防効果が得られた<sup>41)</sup>。大規模治験が二つ行われたが、両者とも予定より早期に終了となった。それは、二重盲検下で行われていたものの、予想の半分程度しか発症者がいないため、ワクチン群からは発症がほとんどないことが強く推測されたからである。

### 5. シングリックス<sup>®</sup>の組成

RZV は、VZV の表面に発現する糖タンパクとアジュバントを混合した成分ワクチンである<sup>42)</sup>。RZV は糖タンパクである gE を唯一の VZV 抗原として採用している。gE は VZV 粒子の表面で量的に最も多く発現している蛋白で、かつ増殖に必須である<sup>43)</sup>。gE は DNA 組換え技術を用いて Chinese hamster ovary (CHO) 細胞で産生したものをクロマトグラフィで精製し凍結乾燥したものである。

GSK 社は複数のアジュバントを混合したものをアジュバントシステム (AS) として開発している<sup>44)</sup>。AS01B はリポソーム基剤としてジオレオイルフォスファチジルコリン (DOPC) が用いられ、DOPC とコレステロールで作られたリポソーム内に免疫賦活剤としての QS-21 と MPL が包含されている。QS-21 は南米に自生する樹木 Quillaja

Saponaria Molina の抽出液を精製して得られた精製キラヤサポニン (キラヤ抽出液の 21 番目の分画) で, MPL はグラム陰性菌 *Salmonella minnesota* R595 株のリポ多糖 (LPS) の非毒性型誘導体である 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A である<sup>42)</sup>. MPL は LPS として TLR4 により認識され, 自然免疫を活性化する. マウスの実験では MPL は IFN  $\gamma$  産生の T 細胞を誘導しやすく, また IgG2a/c クラスの抗体を産生しやすくとされている. QS-21 は抗原特異的な抗体の産生と細胞障害性 CD8 陽性細胞を誘導しやすい. QS-21 は ASC-NLRP3 inflammasome を活性化することが示されている<sup>42)</sup>. これらの成分の組み合わせがマウスで実験されており, gE 抗原に加えてリポソーム, リポソーム+MPL, リポソーム+QS-21 よりも全てを含む AS01B が圧倒的に gE 特異的 CD4 陽性細胞の出現頻度が高いことが示されている<sup>45)</sup>. また, 接種回数では, gE 特異的 CD4 陽性細胞数は 2 ヶ月間隔で 2 回の接種後に著しく増加する<sup>46)</sup> ことも示され, これらが臨床での投与プロトコルの基本になっていると考えられる. AS01B は現在臨床試験が行われているマラリアのワクチンでも用いられている<sup>47)</sup>.

## 6. シングリックス®の臨床成績と接種の実際

RZV の臨床成績は 4 年間の試験期間である二つの大規模な二重盲検ランダム化比較試験で検証された. 50 歳以上を対象とした zoster-006 試験 (15,411 例) では有効性は 97.2%<sup>40)</sup>, 70 歳以上を対象とした zoster-022 試験 (13,900 例) でも有効性は 89.8%<sup>41)</sup> と高い予防効果を示した. また 70~79 歳と 80 歳以上で有効性に大きな差はみられなかった. この結果で 2017 年には米国で, 2018 年には日本と欧州で承認を得た. シングリックス®の効能効果は, 帯状疱疹の予防で, 対象者は 50 歳以上である. 接種上の注意は一般的なワクチンに記載されているものであるが, 生ワクチンにおける免疫抑制者は禁忌とは指定されていない. 投与経路は筋肉注射で, 上腕三角筋に 8 週間隔で 2 回注射する. 主な副反応は投与部位の疼痛, 発赤, 腫脹であり, 試験全体ではそれぞれ 78%, 38.1%, 25.9% と高率にみられている. そのうち重症とされるグレード 3 の副反応はそれぞれ 6.4%, 2.9%, 1.0% であった. それらの症状の持続日数の中央値は 3-4 日であった. 投与部位以外の全身性の副反応では筋肉痛, 疲労, 頭痛, 悪寒, 発熱, 胃腸症状などで, 40~13% にみられた. そのうちグレード 3 の頻度は 4.5~0.3% であった. 全身性の副反応の持続日数の中央値は 1~2 日であった (承認時資料より). アジュバントを含むワクチンでは 2 回目に強い副反応が出るとされるが, 投与部位および全身の副反応のいずれも 1 回目と 2 回目で頻度に差はみられなかった. 022 試験では副反応は 006 試験よりも少なく, 高齢者の方がワクチン副反応が少ないという一般的な傾向, 即ち高齢者では自然免疫の低下によりアジュバン

トを筋注しても炎症を生じにくいことが観察されている. 生ワクチンの効果が不十分であったのは, この高齢による自然免疫能の低下が大きいと推察される.

## 8. RZV の特定患者集団への効果

RZV が認可されると, 2018 年米国のワクチン推奨委員会 (ACIP) は生ワクチンよりも RZV を推奨する勧告を出した. また既に生ワクチンを接種した者にも RZV の接種を推奨した (ACIP ホームページ参照). RZV は先に発売された米国や欧州の一部の国で非常に大きな需要があり, 製造が間に合わないため本邦では実際の発売開始が 2020 年 2 月末と大きく遅れた. 2020 年, メルク社は Zostavax® の米国での販売を終了している.

RZV は免疫不全者の発症予防に大きな期待がされている. 前述したように, 帯状疱疹の高リスク集団は 1) 造血幹細胞移植後, 2) 血液系悪性腫瘍, 3) 全身性エリテマトーデス, および 4) JAK 阻害薬内服中, の患者などに多い<sup>12,48)</sup>. それらの集団に対する臨床試験が行われている.

造血幹細胞移植患者群では, リンパ腫, ホジキン病, 急性骨髄性白血病で自己造血幹細胞移植を受けた患者の抗体価, および細胞性免疫の上昇を検査した第 I/II 相試験でシングリックスの 3 回接種により両者の増強がみられ, この効果は 1 年間の持続した.<sup>49)</sup> 予防効果の追跡をするランダム化比較試験では, 1,846 例の自己造血幹細胞移植患者が登録され, 観察期間の中央値 21 ヶ月の間に 68.5% の帯状疱疹の予防効果がみられた<sup>50)</sup>. これらの患者での生活の質の向上も証明されている<sup>51)</sup>. 移植を伴わない血液悪性腫瘍患者でも免疫原性があることが確認された<sup>52)</sup>. 固形癌の患者を対象とした試験では, 抗癌化学療法の開始前または治療中に RZV またはプラセボを接種する試験が行われた<sup>53)</sup>. いずれの条件でも RZV 接種群はプラセボ群と比較して有意に液性, 細胞性免疫の上昇がみられ, その効果は 1 年間持続した. 関節リウマチなどの基礎疾患については, 前述 006 試験, 022 試験に参加した患者のうち関節リウマチなどの疾患を持つ患者を抜き出した post-hoc 解析で, 他の集団と安全性に問題ないことが報告されている (ポスター発表, ACR2019). また Jak 阻害薬内服中患者でも小規模な観察研究が行われており, 帯状疱疹の抑制効果と, 一般人と変わらない安全性がみられていが, まだ明らかに論文化されたものは無い. RZV は 50 歳以上が接種対象となっているが, 50 歳未満でも免疫抑制状態の患者において帯状疱疹の予防は重要となる. 現時点でそのような患者における情報は限られているが, Racine らは 18-49 歳の免疫抑制患者に対する RZV の臨床試験例を抜き出して集計した<sup>54)</sup>. それによると副反応や免疫原性に 50 歳以上と大きな差はみられなかった. 今後は接種対象の拡大が期待される.

## 10. 終わりに

水痘と帯状疱疹の臨床的知見をまとめ、そこから推察される帯状疱疹の機序と宿主の自然免疫、獲得免疫について考察した。また新しい成分ワクチンの効果とシングリックス®の実際を中心に解説した。

### 参考文献

- 1) Ohta A, Murakami Y, Hashimoto S *et al.* Epidemics of Influenza and Pediatric Diseases Observed in Infectious Disease Surveillance in Japan, 1999-2005. *J. Epidemiol.* 2007; **17**: S14-S22.
- 2) Toyama N, Shiraki K, Society of the Miyazaki Prefecture D. 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.
- 3) 齋藤 充, 春山 長, 大庭 初 *et al.* 水痘に関する血清疫学的調査研究. *感染症学雑誌* 1987; **61**: 783-8.
- 4) Miyachi M, Ihara H, Imafuku S. Incidence of serum antibody titers against varicella zoster virus in Japanese patients with herpes zoster. *J. Dermatol.* 2017; **44**: 656-9.
- 5) Moffat JF, Stein MD, Kaneshima H *et al.* Tropism of varicella-zoster virus for human CD4+ and CD8+ T lymphocytes and epidermal cells in SCID-hu mice. *J. Virol.* 1995; **69**: 5236-42.
- 6) Moffat JF, Zerboni L, Kinchington PR *et al.* Attenuation of the vaccine Oka strain of varicella-zoster virus and role of glycoprotein C in alphaherpesvirus virulence demonstrated in the SCID-hu mouse. *J. Virol.* 1998; **72**: 965-74.
- 7) Arvin AM, Moffat JF, Sommer M *et al.* Varicella-zoster virus T cell tropism and the pathogenesis of skin infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2010; **342**: 189-209.
- 8) Sakiyama M, Maeshima H, Higashino T *et al.* Photo-localized varicella in an adult. *Br. J. Dermatol.* 2014; **170**: 1195-6.
- 9) Dumay O, Karam A, Vian L *et al.* Ultraviolet AI exposure of human skin results in Langerhans cell depletion and reduction of epidermal antigen-presenting cell function: partial protection by a broad-spectrum sunscreen. *Br. J. Dermatol.* 2001; **144**: 1161-8.
- 10) 村木 良. 【帯状疱疹と帯状疱疹後神経痛の治療に迫る】帯状疱疹の皮膚病理 皮膚の血管や神経病変の推移を中心に. *痛みと臨床* 2007; **7**: 230-43.
- 11) 古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一 *et al.* 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査. *日本皮膚科学会雑誌* 2009; **119**: 1795-809.
- 12) Imafuku S, Matsuki T, Mizukami A *et al.* Burden of Herpes Zoster in the Japanese Population with Immunocompromised/Chronic Disease Conditions: Results from a Cohort Study Claims Database from 2005-2014. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019; **9**: 117-33.
- 13) Imafuku S, Nakayama J, Higa K *et al.* One-year follow-up of zoster-associated pain in 764 immunocompetent patients with acute herpes zoster treated with famciclovir (FAMILIAR study). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; **28**: 1716-22.
- 14) Otani N, Yamanishi K, Sakaguchi Y *et al.* Varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity in subjects with herpes zoster. *J. Immunol. Methods* 2012; **377**: 53-5.
- 15) Miyachi M, Imafuku S. Incidence of serum antibody titers against herpes simplex virus in Japanese patients. *J. Dermatol.* 2017; **44**: 47-51.
- 16) Levin MJ, Oxman MN, Zhang JH *et al.* Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J. Infect. Dis.* 2008; **197**: 825-35.
- 17) Miyachi M, Imafuku S. Incidence of serum antibody titers against herpes simplex virus in Japanese patients. *J. Dermatol.* 2017; **44**: 47-51.
- 18) Ihara H, Miyachi M, Imafuku S. Relationship between serum anti-varicella zoster virus antibody titer and time from onset of herpes zoster. *J. Dermatol.* 2018; **45**: 189-93.
- 19) Min SW, Kim YS, Nahm FS *et al.* The positive duration of varicella zoster immunoglobulin M antibody test in herpes zoster. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**: e4616.
- 20) Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M *et al.* Incidences of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Japanese Adults Aged 50 Years and Older From a Community-based Prospective Cohort Study: The SHEZ Study. *J. Epidemiol.* 2015; **25**: 617-25.
- 21) Sadaoka K, Okamoto S, Gomi Y *et al.* Measurement of varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity: comparison between VZV skin test and interferon-gamma enzyme-linked immunospot assay. *J. Infect. Dis.* 2008; **198**: 1327-33.
- 22) Okuno Y, Takao Y, Miyazaki Y *et al.* Assessment of skin test with varicella-zoster virus antigen for predicting the risk of herpes zoster. *Epidemiol. Infect.* 2013; **141**: 706-13.
- 23) Tang H, Moriishi E, Okamoto S *et al.* A community-based survey of varicella-zoster virus-specific immune responses in the elderly. *J. Clin. Virol.* 2012; **55**: 46-50.
- 24) Toyama N, Miyazaki Dermatologist S, Shiraki K *et al.* Universal varicella vaccination reduced the incidence of herpes zoster in vaccine recipients 1 to 4 years of age. *J. Dermatol. Sci.* 2018; **92**: 284-6.
- 25) Toyama N, Shiraki K, Miyazaki Dermatologist S. Universal varicella vaccination increased the incidence of herpes zoster in the child-rearing generation as its short-term effect. *J. Dermatol. Sci.* 2018; **92**: 89-96.
- 26) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR *et al.* A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; **352**: 2271-84.
- 27) Lee KS, Zhou W, Scott-McKean JJ *et al.* Human sensory neurons derived from induced pluripotent stem cells support varicella-zoster virus infection. *PLoS One* 2012; **7**: e53010.
- 28) Sadaoka T, Depledge DP, Rajbhandari L *et al.* In vitro system using human neurons demonstrates

- that varicella-zoster vaccine virus is impaired for reactivation, but not latency. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2016; **113**: E2403-12.
- 29) Cohrs RJ, Badani H, Baird NL *et al.* Induction of varicella zoster virus DNA replication in dissociated human trigeminal ganglia. *J. Neurovirol.* 2017; **23**: 152-7.
  - 30) Kurapati S, Sadaoka T, Rajbhandari L *et al.* Role of the JNK Pathway in Varicella-Zoster Virus Lytic Infection and Reactivation. *J. Virol.* 2017; **91**.
  - 31) Zerboni L, Ku CC, Jones CD *et al.* Varicella-zoster virus infection of human dorsal root ganglia in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005; **102**: 6490-5.
  - 32) Mitterreiter JG, Ouwendijk WJD, van Velzen M *et al.* Satellite glial cells in human trigeminal ganglia have a broad expression of functional Toll-like receptors. *Eur. J. Immunol.* 2017; **47**: 1181-7.
  - 33) van Velzen M, Laman JD, Kleinjan A *et al.* Neuron-interacting satellite glial cells in human trigeminal ganglia have an APC phenotype. *J. Immunol.* 2009; **183**: 2456-61.
  - 34) Steain M, Sutherland JP, Rodriguez M *et al.* Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia. *J. Virol.* 2014; **88**: 2704-16.
  - 35) Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR *et al.* Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res. Ther.* 2019; **21**: 89.
  - 36) Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T *et al.* Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J. Rheumatol.* 2019; **46**: 7-18.
  - 37) Fleischmann R, Pangan AL, Song IH *et al.* Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019; **71**: 1788-800.
  - 38) Hope-Simpson RE. THE NATURE OF HERPES ZOSTER: A LONG-TERM STUDY AND A NEW HYPOTHESIS. *Proc. R. Soc. Med.* 1965; **58**: 9-20.
  - 39) 今福 信. ウイルス感染症 (第1部) 単純ヘルペスと帯状疱疹. *西日本皮膚科* 2016; **78**: 401-7.
  - 40) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O *et al.* Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N. Engl. J. Med.* 2015.
  - 41) Cunningham AL, Lal H, Kovac M *et al.* Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N. Engl. J. Med.* 2016; **375**: 1019-32.
  - 42) Didierlaurent AM, Laupeze B, Di Pasquale A *et al.* Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2017; **16**: 55-63.
  - 43) 金井 亨, 山田 壮, 井上 直. 【ヘルペスウイルス (HHV1-8) のウイルス学】水痘帯状疱疹ウイルス (VZV). *ウイルス* 2010; **60**: 197-207.
  - 44) Garcon N, Chomez P, Van Mechelen M. GlaxoSmith-Kline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev Vaccines* 2007; **6**: 723-39.
  - 45) Dendouga N, Fochesato M, Lockman L *et al.* Cell-mediated immune responses to a varicella-zoster virus glycoprotein E vaccine using both a TLR agonist and QS21 in mice. *Vaccine* 2012; **30**: 3126-35.
  - 46) Chlibek R, Smetana J, Pauksens K *et al.* Safety and immunogenicity of three different formulations of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine in older adults: a phase II, randomized, controlled study. *Vaccine* 2014; **32**: 1745-53.
  - 47) Rampling T, Ewer KJ, Bowyer G *et al.* Safety and efficacy of novel malaria vaccine regimens of RTS,S/AS01B alone, or with concomitant ChAd63-MVA-vectored vaccines expressing ME-TRAP. *NPJ Vaccines* 2018; **3**: 49.
  - 48) Asahina A, Etoh T, Igarashi A *et al.* Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, phase 3 study. *J. Dermatol.* 2016; **43**: 869-80.
  - 49) Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM *et al.* A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2014; **124**: 2921-9.
  - 50) Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M *et al.* Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **322**: 123-33.
  - 51) Curran D, Matthews S, Rowley SD *et al.* Recombinant Zoster Vaccine Significantly Reduces the Impact on Quality of Life Caused by Herpes Zoster in Adult Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Randomized Placebo-Controlled Trial (ZOE-HSCT). *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019.
  - 52) Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS *et al.* Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2019; **19**: 988-1000.
  - 53) Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C *et al.* Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer* 2019; **125**: 1301-12.
  - 54) Racine E, Gilca V, Amini R *et al.* A systematic literature review of the recombinant subunit herpes zoster vaccine use in immunocompromised 18-49 year old patients. *Vaccine* 2020; **38**: 6205-14.

# Herpes zoster and subunit vaccine

**Shinichi IMAFUKU**

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Varicella-zoster virus (VZV) causes varicella (chickenpox) as primary infection, and latently infects neuronal cells in the dorsal root ganglia (DRG). Reactivation of VZV from DRG results in herpes zoster, often decades later. VZV is the only airborne human herpesvirus and the only herpesvirus whose symptoms (both varicella and herpes zoster) can be prevented by vaccination. Herpes zoster is significantly more common in patients with bone marrow transplants, hematological malignancies, oral Jak inhibitors, SLE, and the elderly. The brand new subunit vaccine, Shingrix<sup>®</sup>, for preventing herpes zoster is a mixture of adjuvant and recombinant VZV glycoprotein gE, which is highly effective in preventing zoster even in elderly people. In this review, the author discuss the onset mechanism of zoster from the clinical findings and summarize the result of clinical trials of the subunit vaccine.

