

带状疱疹ワクチン 開発のための疫学研究

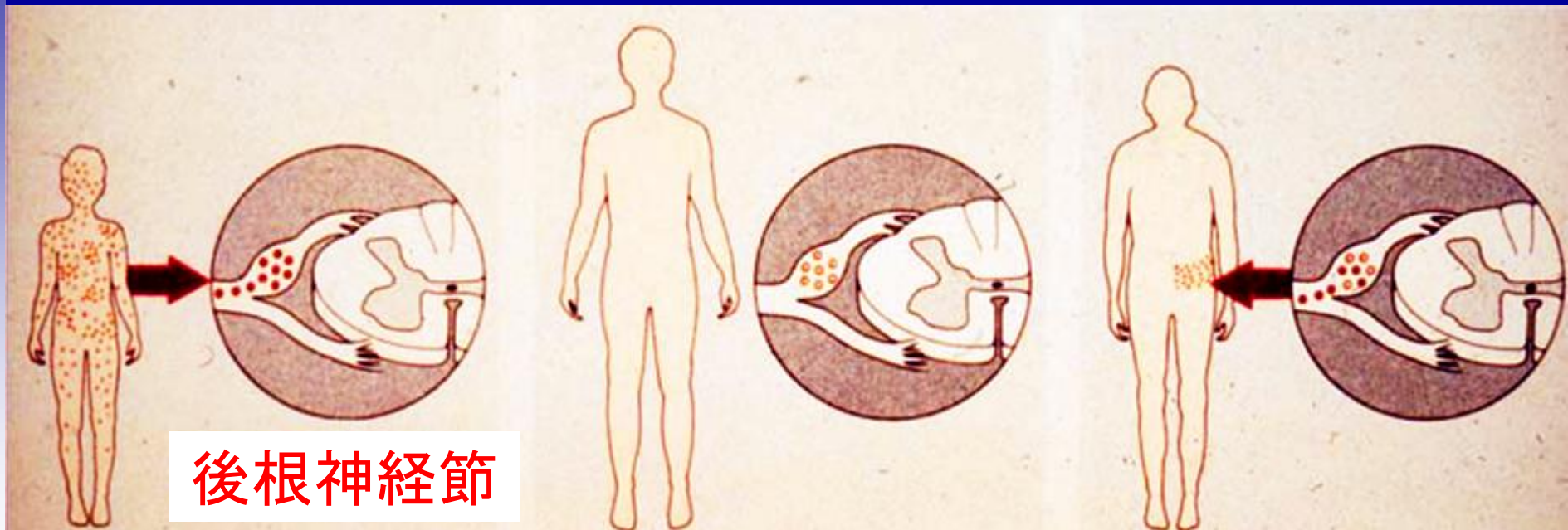
奥野 良信

(財)阪大微生物病研究会



帯状疱疹とは

- 初感染のあと神経節に潜伏感染していた**水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)**が**再活性化**することにより生じる疾患
- 高齢者、免疫機能の低下した時に発症し易い



帯状疱疹の典型例

神経痛様の疼痛につづいて、紅暈を伴う小水疱が集簇性に神経分布に一致して出現(通常片側性)。



帯状疱疹に関連した疼痛

急性期帯状疱疹痛

神経の炎症と皮膚の炎症の両方の痛み

PHN

皮膚の炎症が治癒した後の神経の変性による痛み

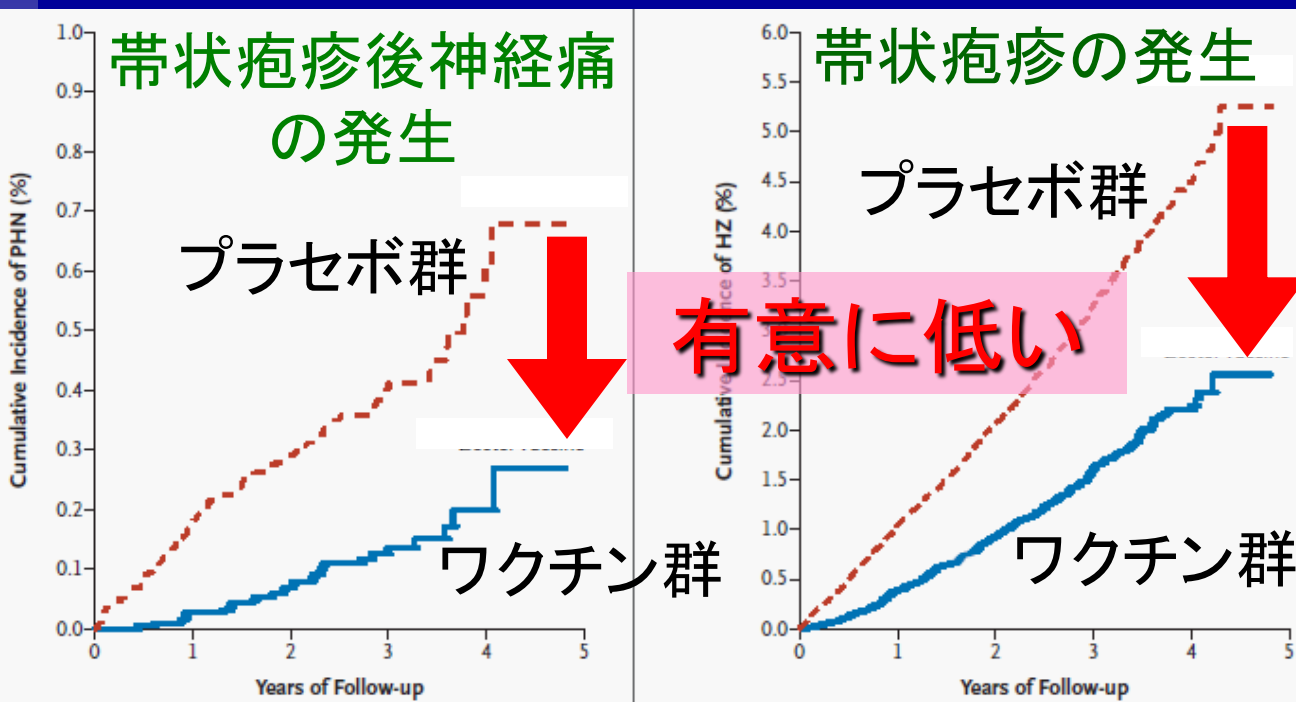


脊髄が痛みに対して過敏になり(興奮しやすくなり)、通常は痛くない刺激でも痛みが出たり痛みが続くことがある。

帯状疱疹後神経痛 (PHN) : 一般に帯状疱疹発症後3ヶ月を過ぎても残存する疼痛

米国での研究

■米国で、水痘ワクチンの力価を高めた带状疱疹ワクチンを用いて大規模臨床試験(無作為化二重盲検プラセボ対照試験)を行った。



ワクチンの効果

- 疾病負荷 61.1% 低下
- HZ発症率 51.3% 低下
- PHN発症率 66.5% 低下

(引用) M.N. Oxman (2005) A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults N Engl J Med. 2005 Jun 2;352(22):2271-84.

帯状疱疹の実態（過去の研究）

- 帯状疱疹の発症率は、様々な研究で解明されてきた
- 調査方法や対象者によって発症率は異なる

	Donahue	Insinga RP	Hope-Simpson	外山望	Oxman
10万人あたりの年間発症者数	215	320	340	415	ワクチン群 550 プラセボ群 1129
方法	健康維持機構 (HMO) データベース【後向き】	Medstat Market Scan データベース【後向き】	医療機関	宮崎県内 46医療機関	22医療機関での事前登録と電話調査(毎月)【前向き】
対象者	全年齢、約25万人	全年齢、約280万人	全年齢、3534人	全年齢、宮崎県10年間の平均 約117万人	60歳以上、38,546人
期間	1990-92	2000-01	1947-62	1997-2006	1998-2001
HZ確定方法	臨床診断	臨床診断	臨床診断	臨床診断	PCR、ウイルス分離、臨床評価委員会
国名	米国	米国	英国	日本	米国

目的

1. 帯状疱疹の発症率の解明
2. 帯状疱疹の痛みの程度と持続期間の検討
3. 帯状疱疹発症と背景因子の調査
4. VZVに対する細胞性免疫の程度と帯状疱疹発症の関係に関する検討
5. VZVに対する細胞性免疫と液性免疫の関係の調査
6. 免疫持続期間の調査

意義

開発

带状疱疹ワクチンの開発

応用研究(解析)

带状疱疹発症原因の追究・問題解決方法の模索

基礎研究(調査・データ収集)

【带状疱疹疫学調査】

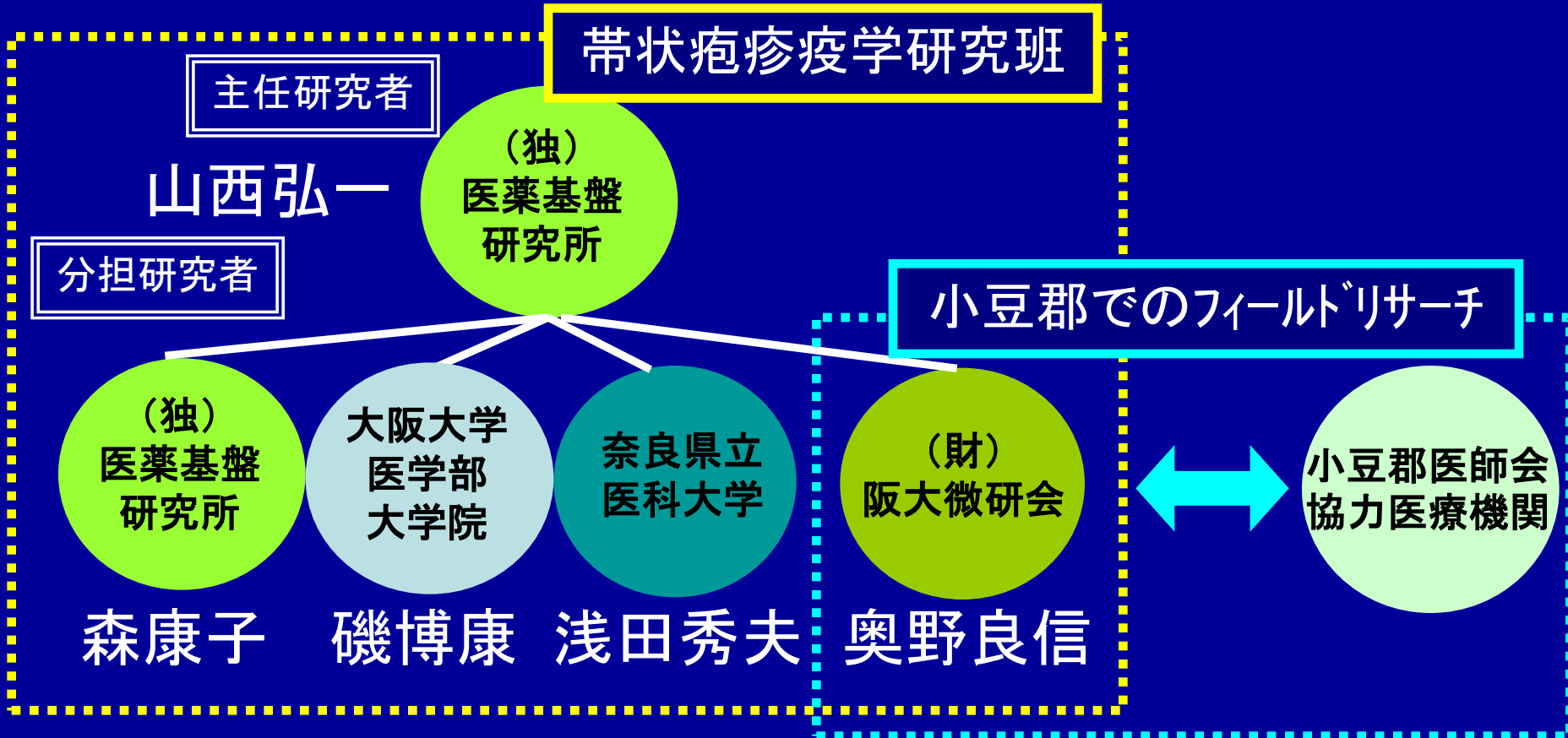
(コミュニティベースの前向き調査)

- * 带状疱疹の発症率調査
- * 免疫の程度と発症の関係についての調査 等

■ 世界で初めての試み

■ 正確な発症率を調査するには、最も効果的な方法

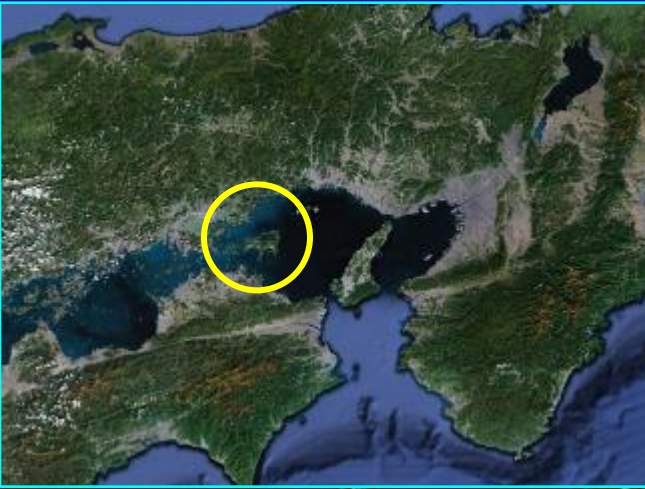
研究機関・協力機関



協力・支援

- * 小豆郡医師会
- * 小豆島町自治連合会
- * 平成20年度厚生労働科学研究費補助金政策創薬総合事業
- * 小豆島町
- * 土庄町自治会連絡協議会
- * 土庄町

研究フィールド



小豆島

50歳以上調査対象者数
17,323人

豊島



オリーブ

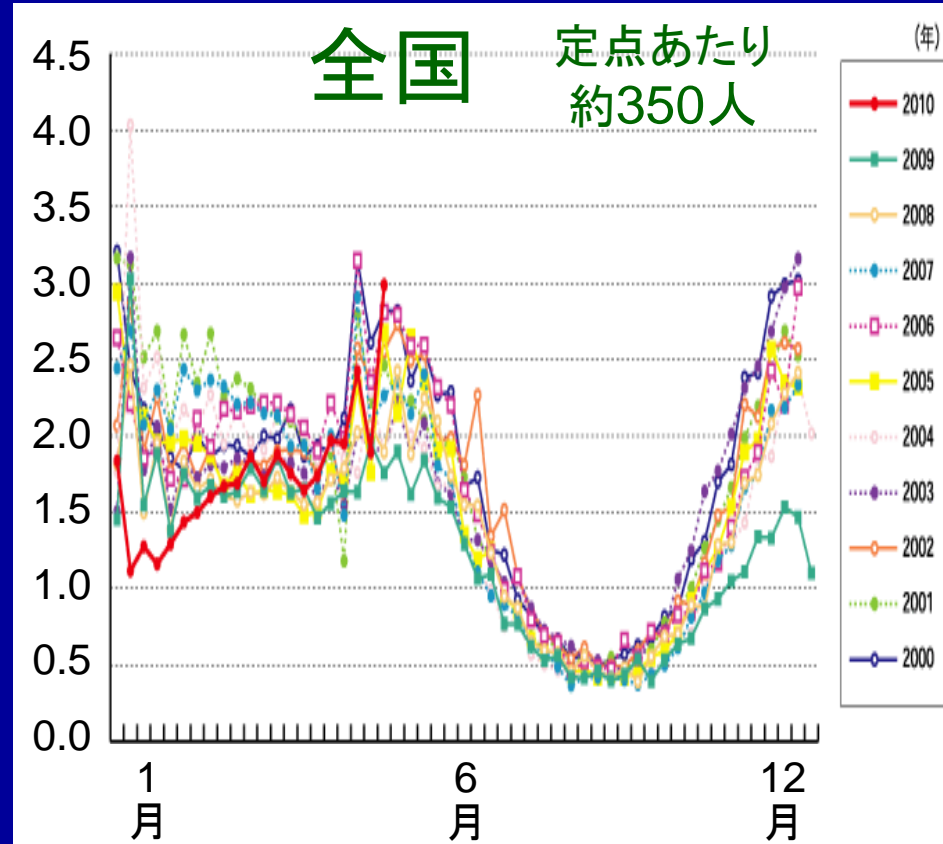
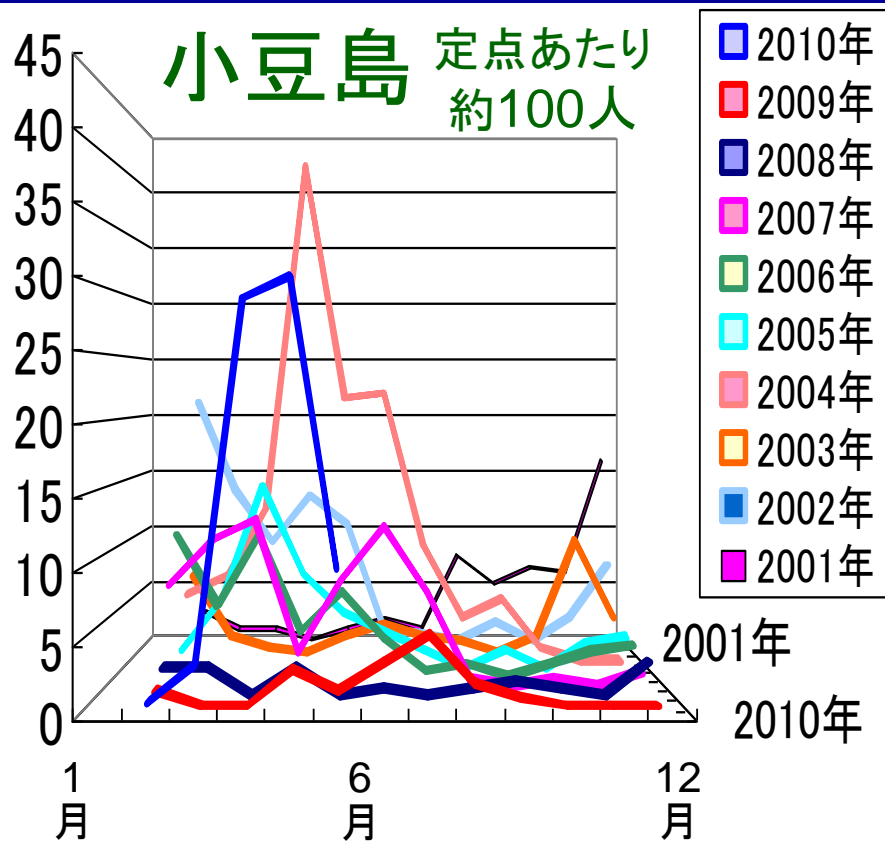


寒霞溪

二十四の瞳映画村



研究フィールドにおける 水痘の流行



定点当たり報告数

(引用: 国立感染症センター)

研究フィールドにおける 水痘ワクチン接種率

$$\text{水痘接種率(\%)} = \frac{\text{水痘ワクチン販売数}}{\text{前年出生数}}$$

水痘ワクチン
接種率
(2008年)

地域	接種率(%)
小豆島	53.8
東京	63.6
佐賀	15.7
全国	41.6

(全国最高)

(全国最低)

調査方法

対象者

小豆郡在住の50歳以上の人

期間

登録から3年間

方法

対象者のうち、調査について協力の意思のある者のみが参加する**プロスペクティブ調査**

1. **調査の種類***を選択する
2. 登録会にて登録を完了させる
3. 登録が完了した者から、月に一度の**電話調査***に協力する
4. 調査期間中、帯状疱疹が疑われる場合は、発症時の調査に協力する

調査の種類

A調査 6,837人



電話調査【1回／月】 12,522人

B調査 5,320人



皮内検査 +

- ①発疹の有無
 - ②疼痛の有無
 - ③水痘患者との接触
 - ④入院・入所の有無
- } 帯状疱疹の疑い
- 免疫賦活の可能性
- 健康状態の確認

C調査 365人(60歳以上)

皮内検査
血液検査



1年後

皮内検査
血液検査



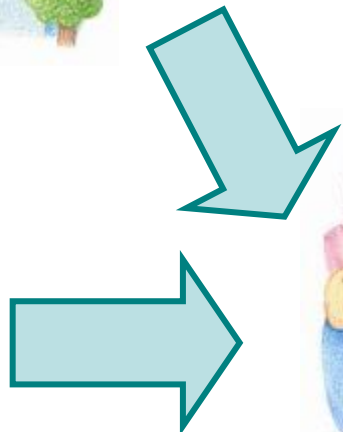
2年後

皮内検査
血液検査

発症者の情報入手方法

医療機関

带状疱疹の患者が受診した場合



事務局

協力医療機関にて
発症時の調査を開始

- 臨床診断
- 検査室診断

- PCR試験
- ELISPOT
- gp-ELISA
- IAHA
- 中和試験

登録者からの自発連絡

- 発疹と痛みがある場合
- 带状疱疹を疑う場合



電話調査

- 発疹と疼痛がある場合

細胞性免疫の程度と帯状疱疹発症の 関係に関する検討

対象者

B・C調査の登録者

方法

登録の際に実施する水痘皮内検査にて、
VZVに対する細胞性免疫を測定する

検査薬

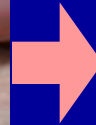
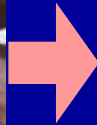
水痘抗原「ビケン」
水痘抗原0.1mLを皮内接種し、
48時間後に接種部位を測定する



検討方法

発症者と健常者の水痘皮内検査結果を比較し、
水痘皮内検査が、**帯状疱疹発症リスクを推測
するサロゲートマーカーとなるか**検討する

水痘皮内検査(接種)



手技を統一するため**専属の**
看護師2名が皮内接種を行った。

水痘皮内検査(判読)



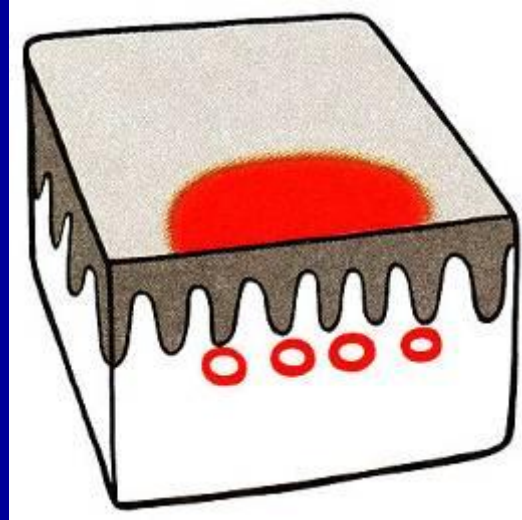
3人の測定担当者を設け、
浅田先生より測定方法を
習得した。

紅斑・浮腫

紅斑

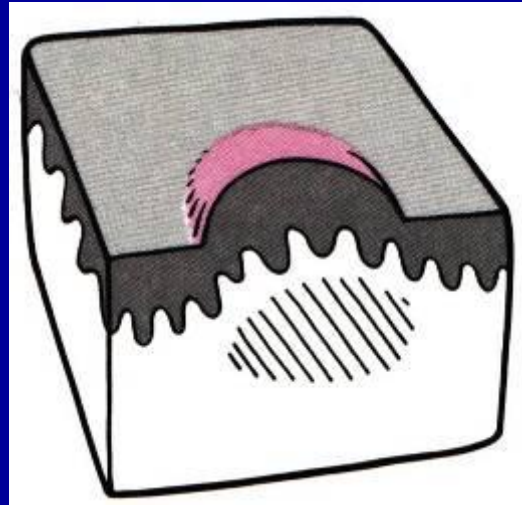
真皮上層の細小血管の充血による赤い斑

表面は隆起せず、赤みはほぼ一様



浮腫

主として液体成分の血管外漏出による腫れ




研究成果

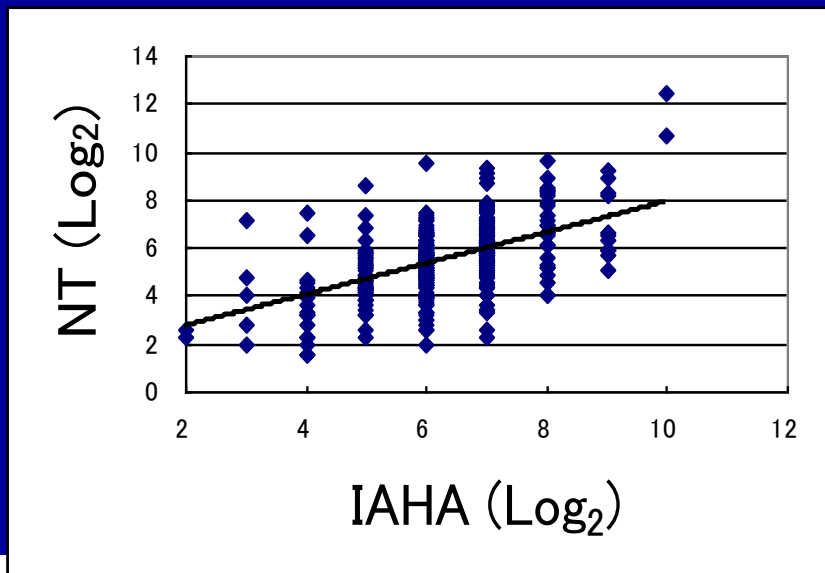
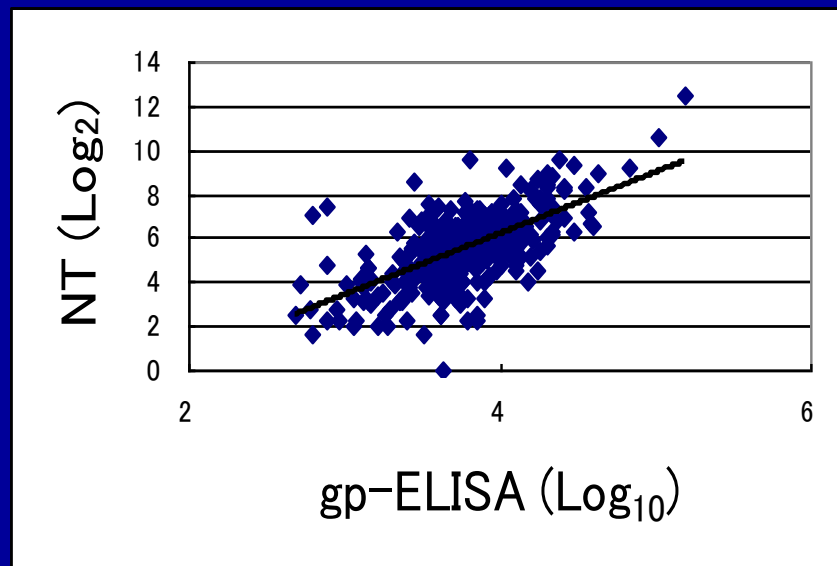
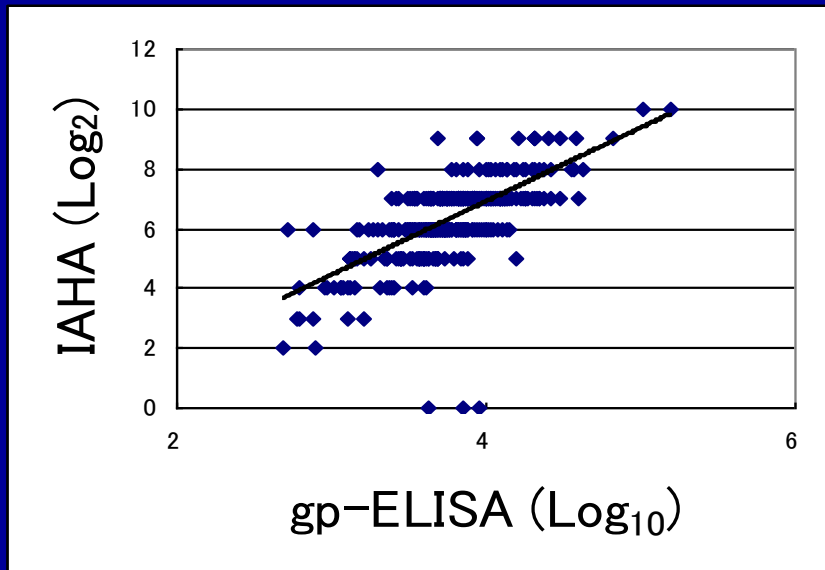


帯状疱疹発症状況

- 平均調査期間（2010.8.31時点）
406日（最長 620日、最短 305日）
- 医療機関で『HZ』と診断された人数
171人 発症率 1.24%
- PCR試験にて『VZV』が検出された人数
154人 発症率 1.11%

内訳	男性	57人	1.38倍		0.92%
	女性	97人			1.27%

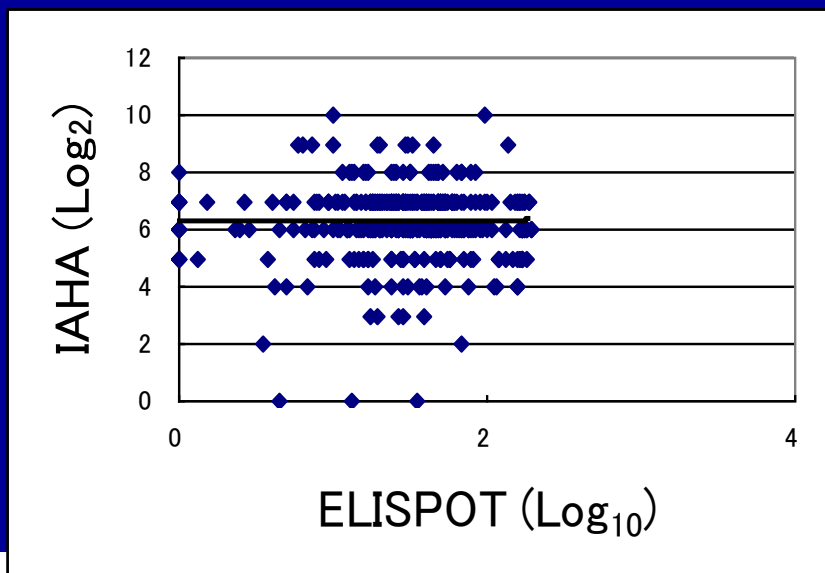
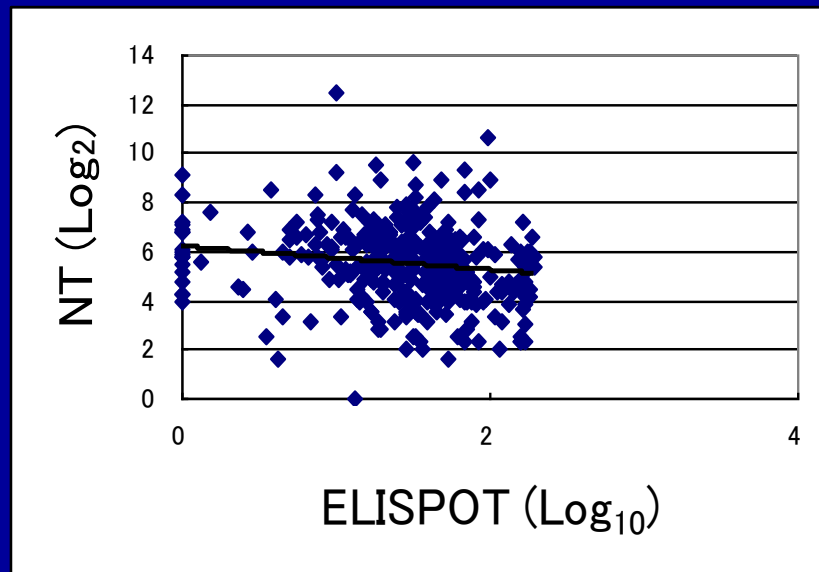
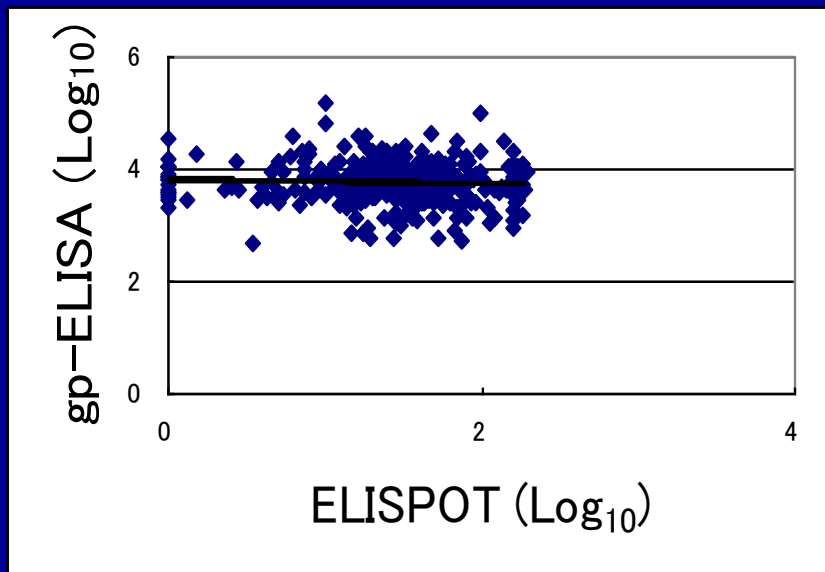
液性免疫



相関 r	gp-ELISA	IAHA	NT
gp-ELISA		0.76	0.83
IAHA			0.58
NT			

n=365

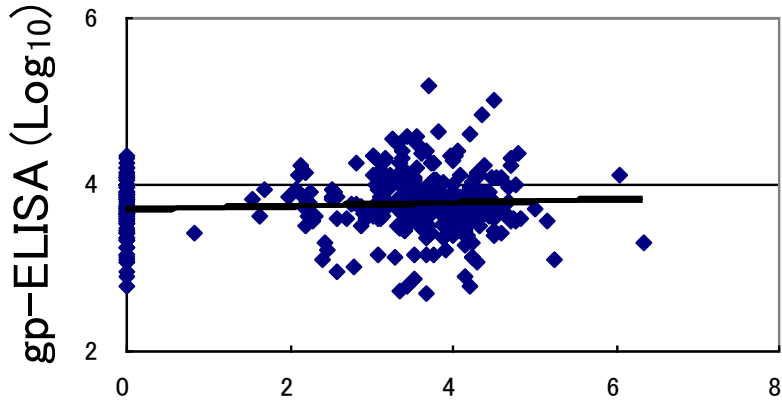
液性免疫と細胞性免疫 (ELISPOT)



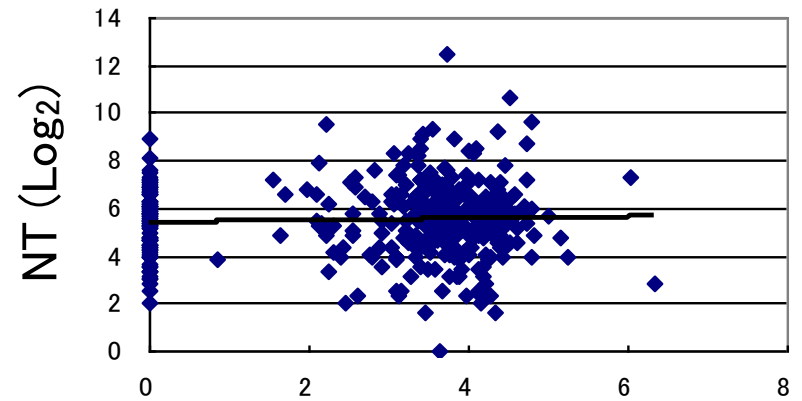
相関 r	gp-ELISA	IAHA	NT
ELISPOT	-0.06	0.02	-0.17

n=365

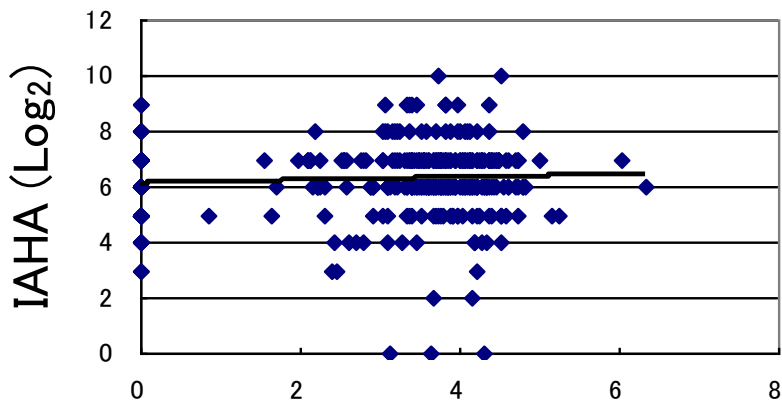
液性免疫と細胞性免疫（水痘皮内検査）



水痘皮内検査 (Log₁₀)



水痘皮内検査 (Log₁₀)

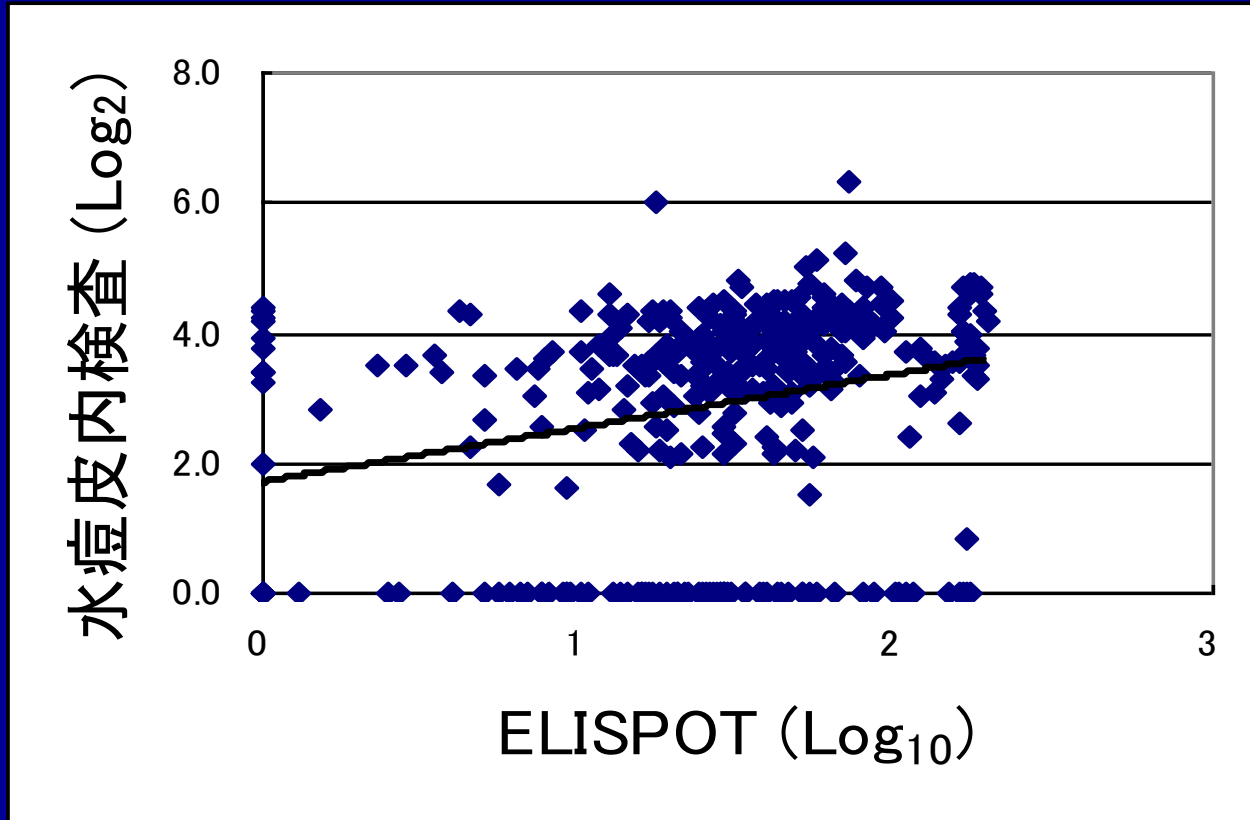


水痘皮内検査 (Log₁₀)

相関 r	gp-ELISA	IAHA	NT
水痘皮内検査	0.09	0.07	0.04

n=365

細胞性免疫



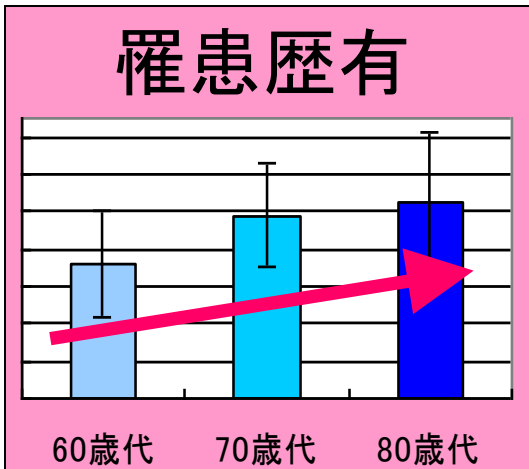
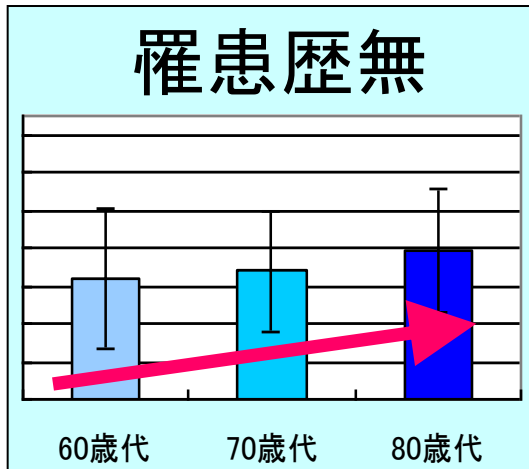
相関 r	水痘 皮内検査
ELISPOT	0.28

$n=365$

液性免疫（罹患歴の有無別）

gp-ELISA

gp-ELISA (Log₁₀)



有意差なし

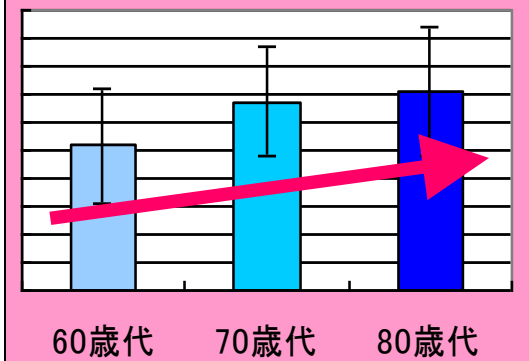
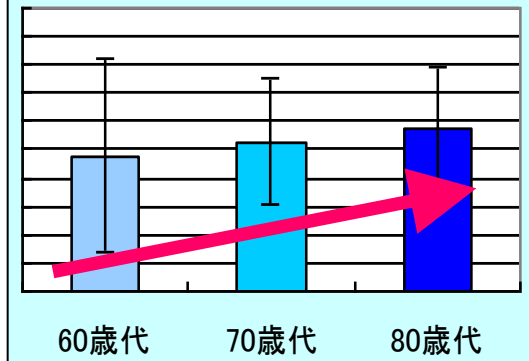
MW-U検定

- 60歳代 P=0.73
- 70歳代 P=0.55
- 80歳代 P=0.06

有意差あり

IAHA

IAHA (Log₂)



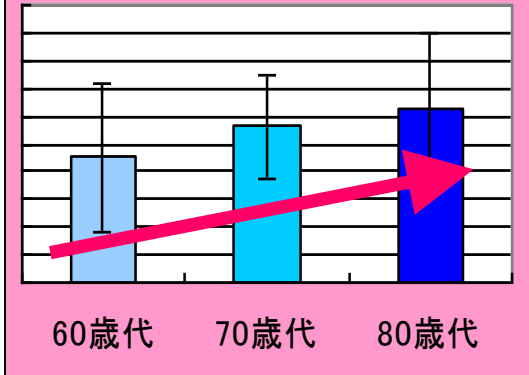
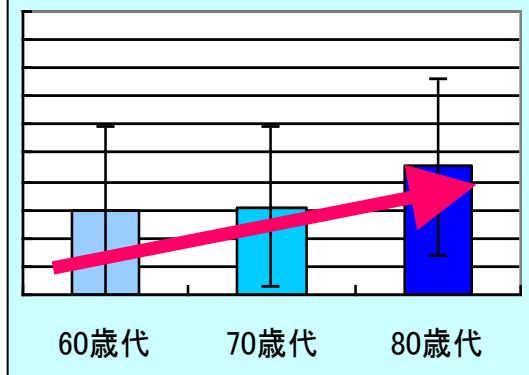
MW-U検定

- 60歳代 P<0.01
- 70歳代 P<0.01
- 80歳代 P<0.01

有意差あり

NT

NT (Log₂)

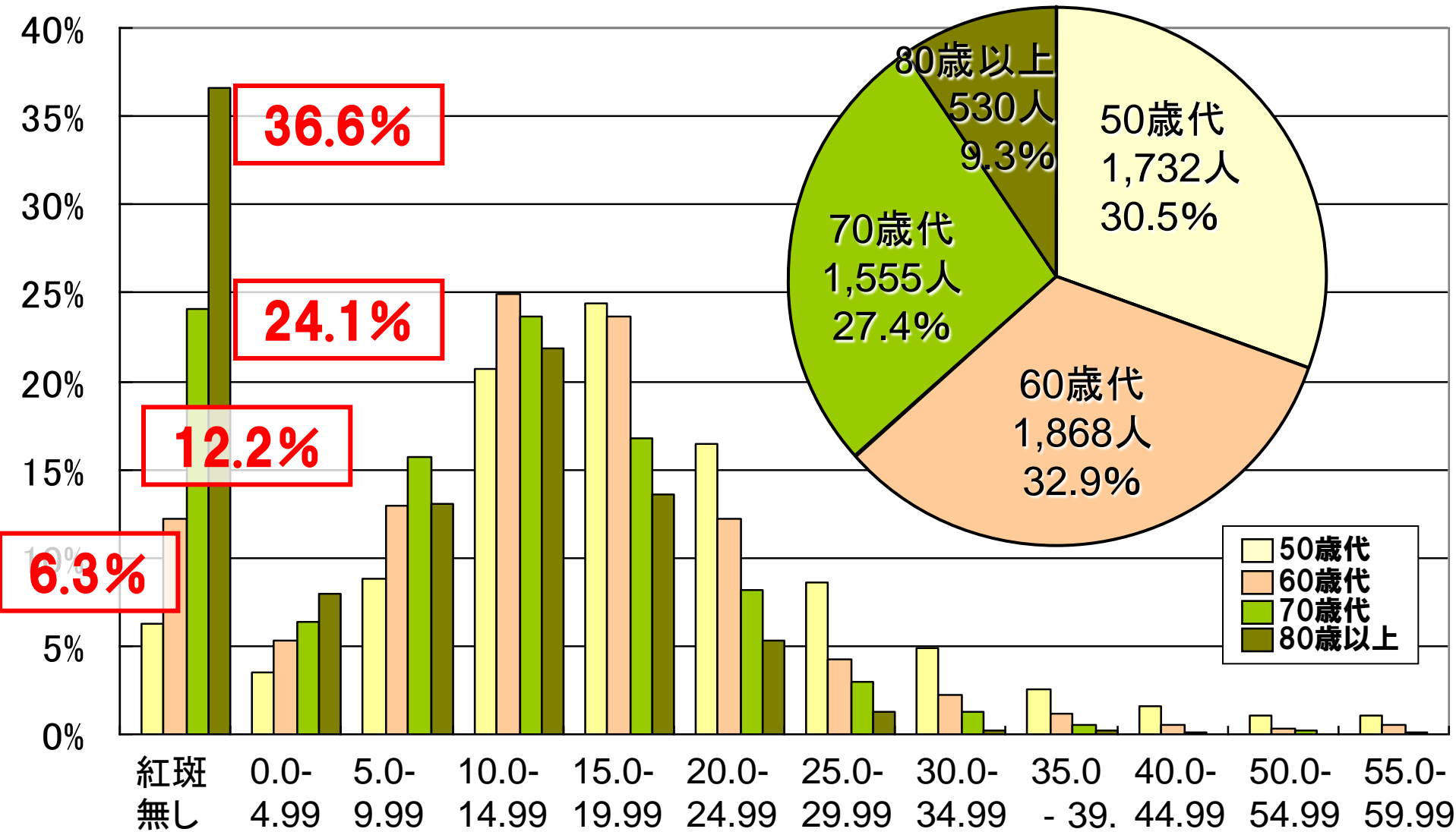


MW-U検定

- 60歳代 P<0.01
- 70歳代 P<0.01
- 80歳代 P=0.02

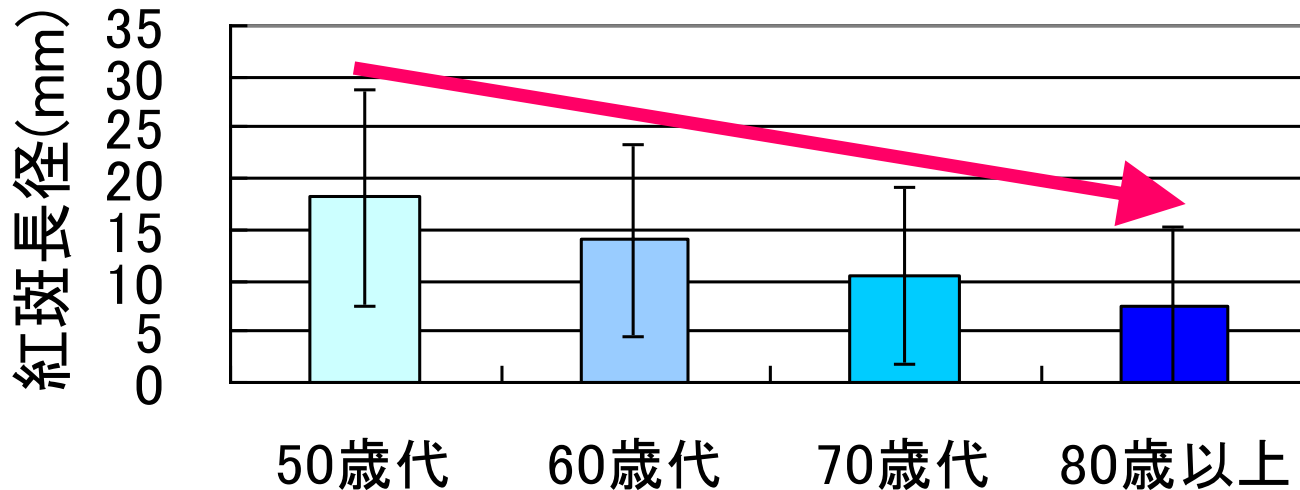
n=365

水痘皮内検査結果（年齢別分布）

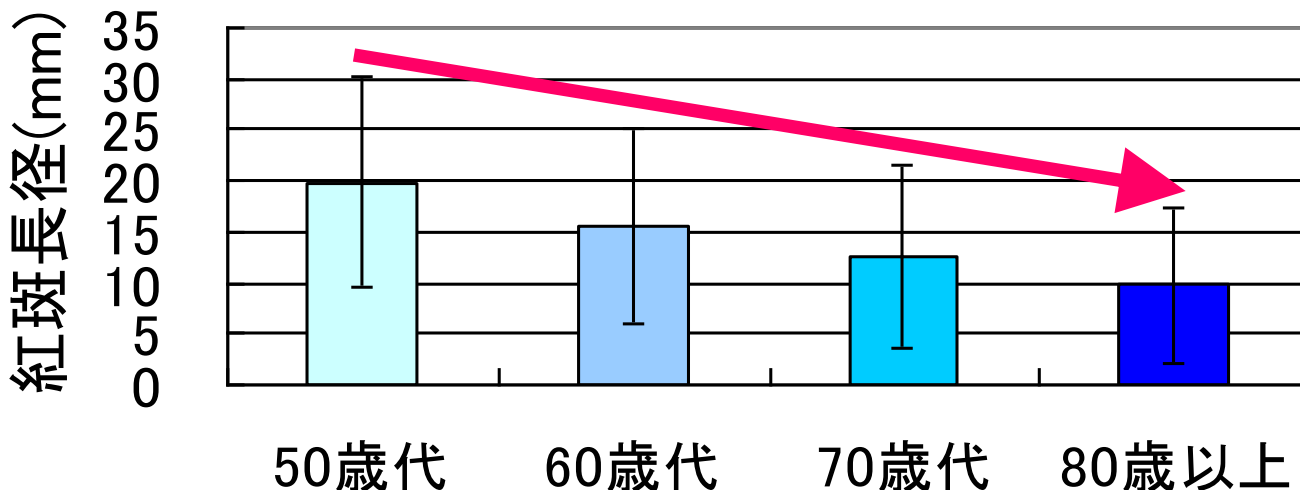


水痘皮内検査(罹患歴の有無別)

罹患歴無



罹患歴有



n=365

水痘皮内検査（罹患歴の有無別）

皮内検査	罹患歴無			罹患歴有			Mann-WhitneyのU検定 (連続補正無)
	n	平均値 (mm)	標準偏差	n	平均値 (mm)	標準偏差	
年齢							
50歳代	1,326	18.16	10.64	205	19.77	10.31	P<0.01
60歳代	1,613	13.97	9.40	346	15.54	9.57	P<0.01
70歳代	1,231	10.49	8.71	349	12.67	8.95	P<0.01
80歳以上	468	7.46	7.81	147	9.73	7.63	P<0.01

n=365

水痘皮内検査(紅斑)

【サロゲートマーカーの検討】

陽性基準	陽性			陰性			発症 リスク比 B/A
	登録者 (人)	発症者 (人)	発症率 (%) A	登録者 (人)	発症者 (人)	発症率 (%) B	
紅斑 長径 (mm)							
> 0	4,759	43	0.81	922	24	2.33	2.87
≧ 5	4,462	35	0.71	1,219	32	2.35	3.33
≧ 10	3,763	21	0.50	1,918	46	2.13	4.22
≧ 15	2,463	11	0.40	3,218	56	1.56	3.86
≧ 20	1,269	5	0.36	4,412	62	1.26	3.53

(2010.8.31時点)

水痘皮内検査(浮腫)

【サロゲートマーカーの検討】

陽性基準	陽性			陰性			発症 リスク比 B/A
浮腫 長径 (mm)	登録者 (人)	発症者 (人)	発症率 (%) A	登録者 (人)	発症者 (人)	発症率 (%) B	
> 0	3,955	25	0.57	1,728	42	2.14	3.75
≥ 5	3,635	20	0.50	2,048	47	2.04	4.10
≥ 10	2,135	5	0.21	3,548	62	1.57	7.41
≥ 15	659	1	0.14	5,024	66	1.18	8.61
≥ 20	171	0		5,512	67	1.09	

(2010.8.31時点)

水痘ワクチンを高齢者に接種する効果

■水痘ワクチンを高齢者に接種すると、VZVに対する細胞性免疫が増強されることが解明されている

水痘ワクチンは、50・60・70歳代における、細胞性免疫（水痘皮内検査）を、有意に上昇させた。
(50、60、70、P=0.0000、0.0001、0.0001)

表. 水痘皮内検査陰性者(5mm未満)への水痘ワクチン接種による陽転者数

年齢	陽性基準	
	5mm(%)	10mm(%)
50歳代(n=16)	15(93.8)	14(87.5)
60歳代(n=12)	11(91.7)	8(66.7)
70歳代(n=14)	11(78.6)	6(42.9)

引用: Takahashi M, et al.

Immunization of the elderly to boost immunity against varicella-zoster virus (VZV) as assessed by VZV skin test reaction.
Arch Virol Suppl. 2001;(17):161-72.

研究成果の展望

本疫学研究より

水痘皮内検査による带状疱疹発症率の比較

陽性者
0.50%

<

陰性者
2.13%

陰性者が
4.21倍多い

高橋先生の研究より

陽性基準: 紅斑10mm以上

水痘皮内検査陰性者に水痘ワクチンを接種すると
細胞性免疫が陽転する

陰性者
42人

水痘ワクチン

陰性→陽性 **28人**
陰性 **14人**

陽転率
66.7%

仮説

水痘皮内検査陰性者に水痘ワクチンを接種
することで带状疱疹発症予防効果がある

謝辞



小豆郡医師会

大森会長、八木副会長、富田前会長、三枝先生、鈴木先生、
外園先生、前田先生、森先生、田中先生、久保先生、三宅先生、
井上先生、岩井先生 他



小豆島町

塩田町長、竹内副町長、
坂下前町長、吉岡前副町長

小豆島町自治連合会

森前会長、山元前副会長
その他33自治会長



小豆島带状疱疹疫学研究プロジェクト



土庄町

岡田町長、千葉副町長

土庄町自治会連絡協議会

谷久会長、井上副会長
その他54自治会長

ご清聴ありがとうございました

