

【講演】

「带状疱疹ワクチン開発のための疫学研究」

一般財団法人阪大微生物病研究会理事・観音寺研究所長 奥野良信

倉田先生、ご紹介どうもありがとうございました。また、このように、私たちの研究を発表する機会を与えていただきまして、ありがとうございます。

私たちが今進めております带状疱疹の疫学研究は、まだ途中段階であり、もう少し最終報告まで時間がかかるものではありませんが、今回は中間報告という形でお話しさせていただきます。

まず、この带状疱疹という病気についてご説明します。これを起こすウイルスは水痘带状疱疹ウイルス（VZV）というもので、名前のおり、このウイルスにより水痘と带状疱疹という2つの病気を起こします。水痘は恐らく小さい子供のときにほとんどの人がかかるとは思いますが、その後にこのウイルスが後根神経節に潜伏感染し、これが何らかの機構によって再活性化されて発症するという病気です。どういう機構で再活性化するという事は、まだよくわかってないのですが、ただ、高齢者とか免疫機能の低下したときに発症しやすいということはわかっている病気です。

これが带状疱疹の患者の典型例で、一つの神経節に沿って、最初に痛みがあらわれます。その後で水疱が出てきます。これで気がつくことが多い疾患で、通常は片側性にあらわれます。この症状は、頭の前から足の裏までどこにでもあらわれる疾患です。

この带状疱疹が問題にされるのは、痛みです。痛みにも2種類あり、急性期の痛みと症状がおさまった後で出てくる痛みがあります。急性期の炎症期には、神経節に沿って痛みが出てきますが、治癒した後に頑固に長期間残る場合があります。これが患者さんにとっては非常に辛い疾患で、人によっては、夜も寝られないことがあります。日常生活に大きな障害を与えるというのが、この带状疱疹の特徴です。

今回、このように小豆島で疫学研究を始めたきっかけは、オックスマンという米国の研究者が、水痘ワクチンの力価を高めたものを带状疱疹の予防に使う大規模な調査研究を行い、それを報告したことによります。このときは、ワクチンを接種したグループと、していないプラセボ群を調べますと、有意に発症率あるいはPHN、すなわち带状疱疹後神経痛の発生の割合を下げるというこ

とが明らかになりました。それによって現在では、米国においてこのワクチンが带状疱疹の予防に使用されています。

带状疱疹がどの程度の発症率であるかということ調べたものを表にしたもので、調査方法は多くは臨床診断だけですが、全年齢、赤ちゃんから高齢者まで調べると、多くても10万人当たり415人で、ほぼ0.4%という数字が出てきております。オックスマンは60歳以上を調べており、プラセボ群では1129人ということで、1年間で約1%の発症があるという結果になっています。この調査では、PCRやウイルス分離を行って確定診断したデータであります。ただ、日本ではまだこういう調査は行われておりませんので、その実態を知りたいということで調査を始めたわけです。

今回の調査の目的は、まず带状疱疹の発症率を明らかにすること。そして、带状疱疹の痛みの程度とその持続期間を検討する。それから、带状疱疹発症と背景因子の調査も行いました。さらに、VZVに対する細胞性免疫の程度と带状疱疹発症の関係も調べました。VZVに対する細胞性免疫と液性免疫の関係、そして、免疫持続期間の調査も行いました。これら6つを目的として調査したのですが、その中で一番我々が興味を中心に置いているのは、1番と4番です。これらについて今回、ご報告させていただきます。

この研究の意義についてまとめてみました。基礎研究として带状疱疹疫学研究を実施し、基礎データを集めます。この特徴は、コミュニティーベースの前向き調査で、恐らく世界でも初めての調査だと思います。これは最も有効率を見るのに効果的な方法であろうと考えております。そして、この基礎研究をもとにして応用研究を行い、带状疱疹がなぜ発症するかという原因を追究し、問題解決の方法を模索します。最終的には带状疱疹ワクチンの開発につなげたいと考えております。

この調査は、平成20年度から3年間にわたり、ヒューマンサイエンス財団から配分された研究費によって行われています。

これが組織図で、山西弘一先生が主任研究者となり、森康子先生が基礎研究、磯博康先生が疫学、浅田秀夫先生が臨床、そして我々が小豆島でのフィールドリサーチを担当して実施しています。

小豆島といいますのは、瀬戸内海の中では一番大きな島で、オリーブの島として有名です。紅葉で有名な寒霞渓や、『二十四の瞳』の映画村といった観光地もあり、結構人の出入りは多い島じゃないかと思っております。

この島の人口は約3万人近くだったと思いますが、そのうちの50歳以上の全人口が1万7,000人を超え、かなり高齢化社会の島です。

このフィールドにおきましても、水痘の流行は当然起こり、全国と小豆島を比較しますと、流行のピークは春先に多く、同じような傾向が見られます。小豆島特有の流行ということは見受けられなかったです。

それから、水痘ワクチンの接種率ですが、2008年は全国で41%の接種率ですが、小豆島は50%を超えておりますので、全国平均で比べれば、少し高いというデータが得られています。

調査方法ですが、対象者は小豆郡在住の50歳以上の住民で、登録してからきっちりと3年間調査することになりました。対象者に希望を聞いて、調査に協力してくれる意思のある人だけに参加してもらいました。調査の種類を選択してもらい、すべての対象者に電話調査をするところが、この調査の特徴かと思えます。

調査方法は、大きく3つに分けられます。A調査というのは、登録してから3年間毎月、電話で、帯状疱疹になったことがありますかというようなことを聞きます。

B調査は5,300人ほどですが、電話調査と、登録時に皮内検査をします。この皮内検査により細胞性免疫の程度を調べることになります。

そして、数は少ないのですが、C調査も行います。これには365人の方に登録していただきましたが、対象者は60歳以上としました。この調査では、電話調査に加えて、皮内検査と血液検査も行います。血液を採取し、細胞性免疫の1種類でありますELISPOTアッセイ、そして抗体検査をします。これらの検査は、1年間隔で3年間続けて行い、免疫の変動を調査します。

全部で1万2,500人の方に登録していただきました。50歳以上が小豆島全体で1万7,000人ですから、多くの方に協力していただいたということで、非常にありがたいと思っております。

発症者の情報入手方法について説明します。この帯状疱疹疫学研究のために、小豆島に事務局を設置しました。基本的には、登録者が発症した場合には、自発的に事務局に連絡してもらい、事務局員と一緒に医療機関へ行くことになっておりますが、中には直接医療機関に行かれる方もいます。この場合には、医療機関から事務局に連絡してもらいます。あるいは電話調査で、この1カ月間に帯状疱疹を疑う症状があったと返事された登録者の場合には、事務局員が調

査に向かうことになっています。

発症時には臨床診断を地域のお医者さんにやっていただき、同時に患部から水疱液や皮膚片という検査材料を採取し、PCRを行って確定診断を行います。また血液を採取し、細胞性免疫を調べるためのELISPOT試験、抗体検査としてのgp-ELISA、IAHA、中和試験も行います。

B・C調査の登録者には皮内テストを行いました。使用するのは微研製の水痘皮内抗原で、これを皮内に0.1ミリリットル接種し、48時間後に接種部位の反応を調べます。これで我々が期待しているのは、水痘皮内検査が帯状疱疹発症のリスクを推測するサロゲートマーカーにならないかということです。

実際に皮内検査を行っている現場で、看護師さん2名が5,000何人分すべての皮内テストを行いました。これらの看護師さんは、非常に上手に皮内テストを行っていたので、精度の高い結果が得られたと思っています。

皮内接種してから2日後に反応の大きさを測定しますが、浅田先生の指導のもとに測定方法をきっちりと習った3人が判定することとし、測定誤差ができるだけ小さくなるようにしました。

測定したのは紅斑と浮腫の大きさです。紅斑は血管が充血して赤くなっている所で、この長径と短径を調べます。液体成分が血管外に漏出した場合に浮腫となりますので、その大きさも調べます。ただ、これは見ただけではわからないので、きっちりと指先でさわって、その大きさを測定することが必要です。

研究成果の概要を紹介します。登録会は昨年の4月から始め、11月に終了しました。今年の8月31日現在で、平均調査期間は406日となりました。その間で帯状疱疹と臨床診断された人数は171人で、発症率は1.24%となりました。ただ、確定診断で単純ヘルペスとか、別の発疹を帯状疱疹として診断されていることがありますので、それらを除きますと、PCRで確定診断された発症率は1.11%で、オックスマンの報告と非常に近い数字が出ております。男性・女性の性差による発症率を比較しますと、女性のほうが1.38倍多く発症していることがわかりました。

液性免疫ですが、C調査におきまして、gp-ELISA、IAHA、中和試験の相関を見ますと、ある程度高い相関が得られました。抗体価の相関ですので、当然の結果とは思いますが。

ただ、液性免疫と細胞性免疫のELISPOT試験の間には、全く相関はありませんでした。

また、皮内検査による長径の大きさと抗体価の間には、全くと言っていいほど相関はしていませんでした。

細胞性免疫であるELISPOTと皮内検査の長径の相関ですが、これには若干の相関は見られました。しかし、かなり弱い相関しかなかったという結果になりました。

C調査の登録者で、帯状疱疹にかかった人とかかってない人に分けて抗体価を比較しました。60、70、80歳代と年齢が上がるほど抗体価が上昇していました。そして、罹患歴のない人よりも、罹患歴がある人の方が有意に高いという結果が、IHAと中和試験では認められました。

ところが、B、C調査における水痘皮内検査の紅斑の成績では、年代が上がるほど、陰性の人が多くなっていました。紅斑長径のピークは10ミリから15ミリにありました。年齢が高いほど皮内検査で陰性の人が多くなるということで、抗体検査とは反対の結果が出ました。

それをまとめたのがこのグラフと次の表で、罹患歴のない人とある人を比較すると、どちらも高齢になるほど、紅斑の長径が小さくなっていることがわかります。それを罹患歴のあるなしでの見ますと、明らかに罹患歴のある人のほうが平均値は高くなっているという結果も得られました。

この表が、現在得られたデータの一番の目玉です。紅斑の長径を、さまざまな基準で陽性、陰性に分類しました。例えば10ミリ以上の人を陽性、9ミリ以下であれば陰性ととりますと、10ミリ以上は3,700人ほどで、21人が発症しておりますし、陰性の場合には1,900人で46人発症しているということになりました。発症リスクを調べますと、陰性の方は4.22倍、陽性の人よりも発症しやすいという結果になりました。10ミリを基準にした場合に最も発症リスク比が大きくなり、この値がサロゲートマーカーとして適当ではないかと考えております。

これを浮腫で見ますと、さらに大きなリスク比が出ました。10ミリを陽性、陰性の基準に取りますと、リスク比は7.41ということになりました。浮腫9ミリ以下の方は、10ミリ以上の人よりも、7.41倍発症しやすいという結果が得られたということです。

これは高橋（理明）先生の論文です。高橋先生は、水痘ワクチンを高齢者に接種し、皮内反応の結果を報告されています。これは、皮内検査の陰性者に水痘ワクチンを接種した成績を示しています。例えば50歳代で、10ミリを陽

性基準とした成績では、87.5%の人が陽性になっています。すなわち、9mm以下の陰性の人の87.5%が10ミリ以上になったという結果が得られています。年代が上がるにしたがって、少し陽性率は下がりますが、水痘ワクチンを打つことによって、皮内テストによる陽性者が増加するということが明らかになりました。すなわち、水痘ワクチン接種によって、細胞性免疫が増強できるという研究成果が報告されています。

そして、これが結論で、今回の研究により、帯状疱疹患者は皮内テスト陰性者のほうが4.21倍多い。そして、高橋先生の研究より、水痘ワクチンを接種することで66.7%の陽転率が得られる。これらは間接的な証拠ではありますが、水痘皮内検査陰性者に水痘ワクチンを接種することで、帯状疱疹発症を予防できるのではないかという結論が出たと考えております。

これが最後のスライドです。この研究成果は、多くの方々の協力によって成されたものです。私はその代表として報告させていただきましたが、その中心となっているのは、大森（茂）先生を会長とする小豆郡の医師会の先生方、地元の小豆島町と土庄町の自治会の方々、そして専従で調査にかかわっている10名ほどの小豆島事務局の職員です。これから二、三年はかかるとは思いますが、最終的なデータが出た時には、あらためて報告をさせていただきたいと考えています

ご清聴ありがとうございました。以上です。（拍手）