

Clinical question 2014年6月23日
JHOSPITALISTnetwork

水痘・带状疱疹の予防



筑波大学附属病院 総合診療グループ

PGY9 舩本 祥一

監修 五十野 博基

ある日の外来で、以下のような患者さんが続けていらっしやいました

症例1

7歳男児

昨日より皮疹が出現した。水痘の予防接種は受けている。

BT 36.8°C, 頭部・体幹に丘疹、水疱、痂皮など、新旧混在する皮疹を認める
市内の小中学校では水ぼうそうが流行っているとのこと。

症例2

70歳女性

2週間前から右顔面三叉神経第一枝領域に限局した片側性の発疹が出現。帯状疱疹の診断でFamciclovirを7日間内服し、発疹は残存しているが、痛みは改善傾向。

BT 36.8°C, 身体所見異常なし

Clinical Question

1. 水痘

✓水痘ワクチンの水痘発症予防効果はどのくらいか？

2. 帯状疱疹

✓水痘ワクチンに帯状疱疹の予防効果はあるのか？

水痘と帯状疱疹

- 水痘は、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の初感染による疾患で、感染症法に基づく5類感染症
- 定点報告対象であり、全国約3,000カ所の小児科医療機関が週単位で届出る
- 学校保健安全法による第2種学校感染症である。
→全ての発疹が痂皮化するまで出席停止
- 水痘発症後、VZVは神経節に潜伏し、免疫低下に伴い再活性化し、帯状疱疹を発症する

水痘ワクチンに期待される効果

1. 重症化防止効果
2. 感染防止効果
3. 集団免疫効果

水痘ワクチンの日米比較

	日本	アメリカ
推奨	任意接種 (2014年6月時点) 2014年10月から定期接種の予定！	定期接種 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendation (2010)
接種ワクチン	乾燥弱毒生水痘ワクチン(岡株) 接種量は毎回0.5mL	<ul style="list-style-type: none">Single-antigen varicella vaccine (VARIVAX, Merck)Combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine (ProQuad, Merck)
接種方法	生後12カ月から36カ月を対象年齢とし、3カ月以上の間隔をあけて2回皮下接種	2回接種を推奨(2006年から) <ul style="list-style-type: none">1st dose at age 12-15 months2nd dose at age 4-6 years

水痘ワクチンの効果 in USA

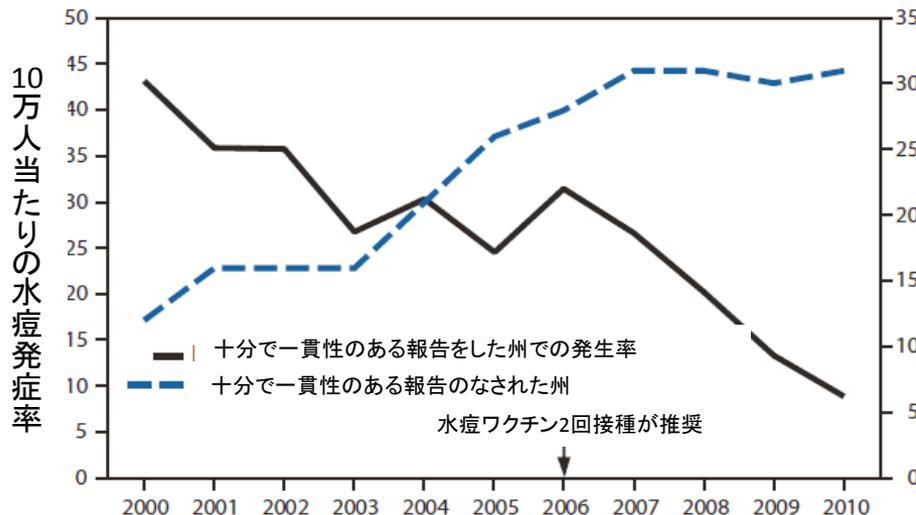
- 1回の接種で85%の発症予防効果、100%の重症化予防効果

Seward et al. J Infect Dis 2008;197 Suppl 2: S282

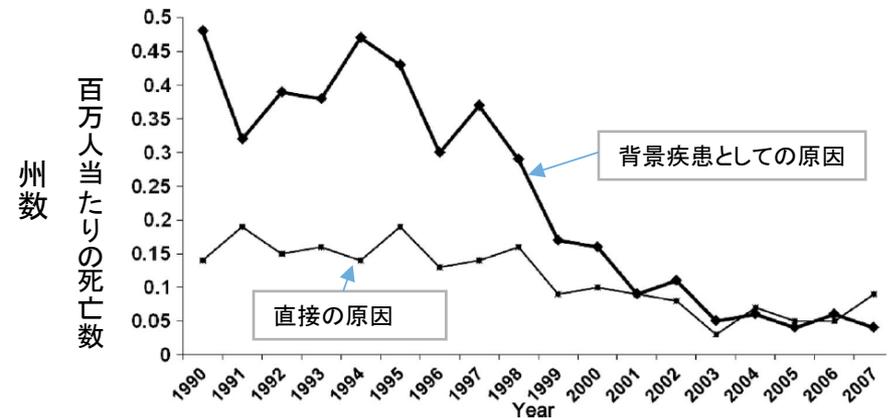
- 米国では水痘ワクチンの全例接種により水痘罹患率、水痘による入院患者数、死亡率は劇的に低下した

Zhou et al. JAMA.2005;294(7):797-802

Nguyen et al. N Engl J Med. 2005;352(5):450-458



米国での水痘発症率の推移(2000-2010)



米国での水痘関連死亡率の推移(1990-2007)

水痘ワクチンの効果 in Japan

- 1987年～1993年に水痘ワクチンを接種された139万人の調査
 - 8429例のワクチン接種者で580例(7%)の発症
 - 抗体陽転率92%
 - 岡株のVZVに対する免疫能は20年以上持続すると報告されている

Asano et al, J Infect Dis. 1996;174 Suppl 3:S310

IASR Vol. 34 p. 287-288: 2013年10月号

- 日本国内において、毎年推定100万人が発症、最低でも4000人程度が重症化により入院し、毎年20人弱が死亡していると推定されている
- ワクチン接種率は任意接種のため正確に把握されていないが、全国平均で30-40%程度(2005年度30.0%、2006年度35.7%)

水痘ワクチンに関するファクトシート: 国立感染症研究所



ワクチン接種の効果が見込まれるのに、接種率が十分でなかった

水痘ワクチン2回接種のメリット

1回接種ではBreakthrough Varicellaのriskが高くなる

- Breakthrough Varicellaとはワクチンを接種したにもかかわらず、野生株の水痘ウイルスに暴露された後に、比較的軽症の水痘を発症することである。
- 水痘ワクチン1回接種後では、年1-3%の割合で、軽症の水痘に罹患する可能性がある。Breakthrough Varicellaは、症状は軽いが、感染性はあるため、水痘の感染防止において重要である。
- 10年の観察で、Breakthrough varicellaの発症率は1回接種群で7.3%、2回接種群で2.2%であった。

Kuter et al. Pediatr Infect Dis J 2004;23:132-7



Breakthrough varicellaのリスクを低下させるため、1回接種より2回接種が望ましい。
(2回目の接種時期に関しては各国で差がある)

带状疱疹ワクチンが必要である背景

- 带状疱疹に関連した疼痛や不快感は長期間続き、Quality of life (QOL) の低下につながる。
- 細胞性免疫の低下に伴い、高齢者では带状疱疹の発症率、重篤化の危険度、神経痛の発症率などが増加する。
- 带状疱疹に罹患した高齢者では約50%で合併症を伴い、带状疱疹後神経痛は最も頻繁に起こりうるものである。
- 抗ウイルス薬による治療は、带状疱疹の重症度の軽減と、期間の短縮には寄与するが、带状疱疹後神経痛の発症の防止効果はない。

米国での帯状疱疹ワクチン接種の推奨

- 弱毒生ワクチン (Zostavax)
- FDA は50歳以上の免疫能正常の成人に対して、帯状疱疹予防に対する帯状疱疹ワクチンの接種を認可している
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), American Academy of Family Physicians (AAFP), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), and American College of Physicians (ACP) recommend zoster vaccine for all adults ≥ 60 years old unless contraindicated
- 5年間は帯状疱疹発症リスクの減少効果がみられる

Schmader et al, Clin Infect Dis 2012; 55: 1320-8

带状疱疹ワクチンの有用性を検討した大規模臨床試験

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 2, 2005

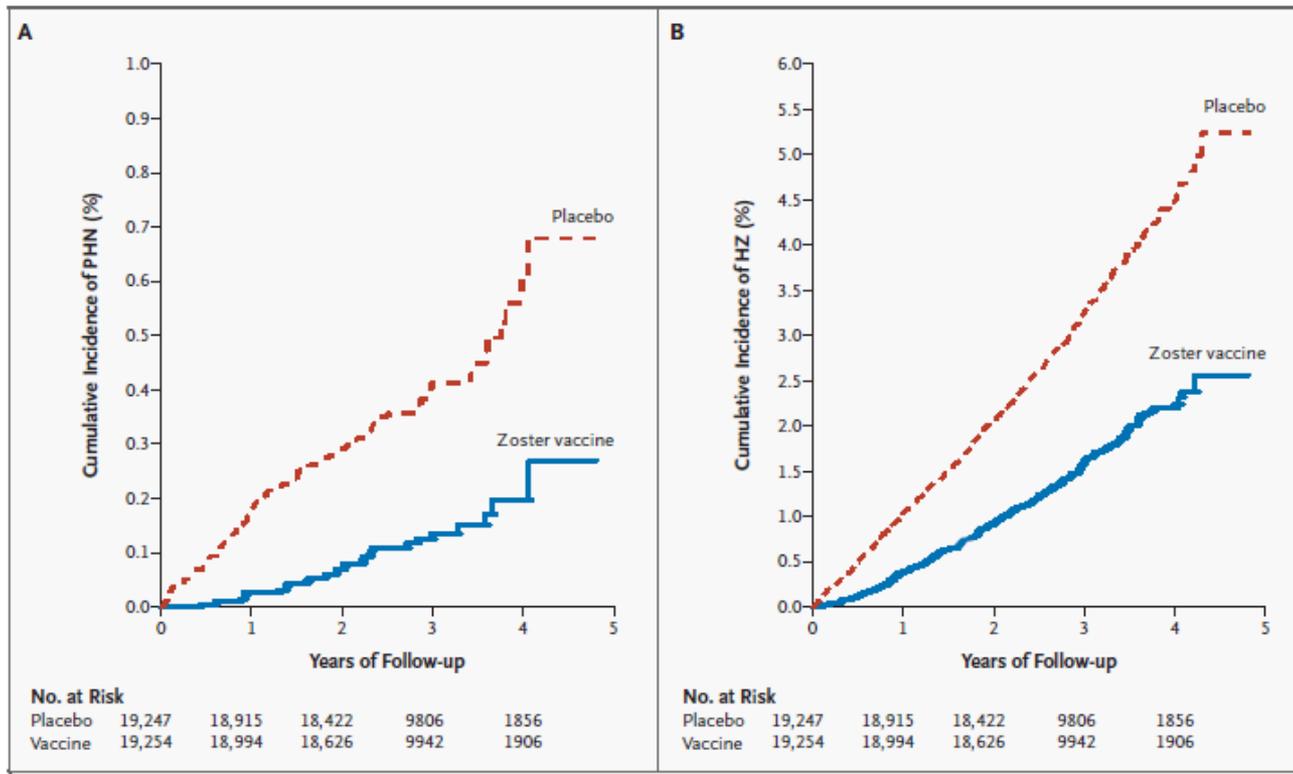
VOL. 352 NO. 22

A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic
Neuralgia in Older Adults

PICO	多施設、RCT, ITT, Double-blinded
P	60歳以上で水痘に罹患したことがあるか、米国に30年以上居住している者38,546名
I	弱毒生ワクチンであるOka/Merck带状疱疹ワクチンを0.5ml皮下注射
C	プラセボの0.5ml皮下注を受けた群
O	Primary: 带状疱疹による疾病負荷(発症率、重症度、疼痛と不快感) Secondary: 带状疱疹後神経痛の発症率

Oxman et al, A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352: 2271-84

带状疱疹ワクチンの有用性を検討した大規模臨床試験



A: 带状疱疹後神経痛(PHN)の累積発症率
 B: 带状疱疹(HZ)の累積発症率

いずれもlog-rank検定にてワクチン接種群はプラセボ群と比較し有意に発症低下を認めた。

- 带状疱疹の疾病負荷(Burden of illness): 61.1%の減少
- 带状疱疹発症率: 51.3%の減少 (NNT 59)
- 带状疱疹後神経痛発症率: 66.5%の減少(NNT 364)
- 重篤な合併症は2群間で差なし

帯状疱疹ワクチンの有用性に関するメタアナリシス

- 8つのRCT (n=52,269)を解析
- ワクチン接種群で帯状疱疹発生率の減少
 - relative risk [RR] 0.49, 95% CI 0.43-0.56, NNT 50
 - 60-69歳:
RR 0.36, 95%CI 0.30-0.45
 - 70歳以上:
RR 0.63, 95%CI 0.53-0.75

注意点

- 弱毒生ワクチンなので免疫不全ではワクチン接種は不可(以下禁忌)
 - 妊娠中
 - 非寛解状態の血液癌
 - 造血幹細胞移植後
 - 他の固形癌で3カ月以内に化学療法を行った患者
 - 免疫抑制療法中(prednisone 20mg/日以上で2週以上、生物製剤使用中)の場合
 - HIVでCD4が200以下、あるいは全リンパ球の15%未満

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

- インフルエンザワクチンとの同時接種可

J Am Geriatr Soc 2007; 55: 1499-507

- Pneumovax 23との同時接種は帯状疱疹ワクチンの効果を減弱させる可能性がある

Hum vaccine 2010; 6(11): 894-902

- 帯状疱疹罹患後でも免疫正常者は接種可能。しかし、再発率は低く、ワクチンを接種しなくても変わらないかもしれない

J infect Dis 2012; 206 (2): 190-196

費用対効果

- 帯状疱疹ワクチンの問題は費用である(\$219/1回)
- Cost-effectivenessに関しては結論は出ていない

Ann Intern Med 2006 Sep 5;145(5):317

Pharmacoeconomics 2013 Feb;31(2):125-36

- 接種は年齢を考慮すべきで、60歳未満や80歳以上ではcost-effectivenessの面で問題があるかもしれない

Clin Infect Dis 2007 May; 44(10):1280-8

水痘ワクチンの帯状疱疹予防への応用について

- “米国の臨床試験で使用された帯状疱疹ワクチンの力価は、1万8700～6万（平均2万4600）PFUとされている。現在日本で水痘の予防目的で小児に接種している乾燥弱毒生水痘ワクチンの力価も約3万PFUあることから、それを成人に投与することで、細胞性免疫を高めることが期待できる。”

（2009年8月の日経メディカルの記事）



効果を検証した質の高い研究は存在しない

CQに対しての解答

- 水痘

- 2回接種により90%程度の発症予防効果があると見込まれる。

- 帯状疱疹

- 日本の水痘ワクチンには帯状疱疹予防の適応はない
- 日本の水痘ワクチンの力価は比較的高力価であり、帯状疱疹発症予防効果が期待されるが、それを証明した質の高い試験は存在しない

Take home message

- 水痘ワクチンは2回接種で高い水痘予防効果があり、日本でも定期接種化により、水痘罹患率、重症化、死亡率の減少が期待される。
- 帯状疱疹ワクチンは60歳以上の帯状疱疹発症率の低下に寄与し、米国では60歳以上の高齢者に対して帯状疱疹ワクチンの接種が推奨されている。
- 日本では帯状疱疹ワクチンの認可はされておらず、現時点では使用できない。また、水痘ワクチンの使用も帯状疱疹の予防には適応がない。超高齢社会の日本においては、医療経済的にもbenefitがある可能性が高く、帯状疱疹ワクチンの導入は積極的に検討すべきと考えられる。