

## 話題の感染症

# 带状疱疹の宮崎スタディ

## Miyazaki Study of Herpes zoster

しら き きみ やす と やま のぞむ  
 白 木 公 康<sup>1)</sup> : 外 山 望<sup>2)</sup>  
 Kimiyasu SHIRAKI Nozomu TOYAMA

## はじめに

水痘带状疱疹ウイルス (VZV) は初感染で小児に水痘を起こす。水痘はウイルスが口腔・眼・気道粘膜で感染増殖し、感染後約14日間の潜伏期を経て、全身の皮膚・粘膜で丘疹・水疱・膿疱・痂皮などの病変を形成し、水痘を発症する。水痘時に単純ヘルペスウイルス (HSV) と同様に、皮膚粘膜で増殖したウイルスは、皮膚病変領域の知覚神経終末から、三叉神経節や脊髄後根神経節などの知覚神経節に至り、そこで潜伏感染する。この潜伏したウイルスは、带状疱疹発症の原因ウイルスとなり、加齢、ストレス、疲労、手術などを誘因として、再活性化により神経線維束内の細胞で増殖し、神経支配領域の神経分布に従って、末梢に至り、神経支配領域の皮膚に、紅斑や水疱を伴う带状疱疹を発症する。带状疱疹の特徴に痛みがあるが、一部の患者は皮疹治癒後も長期間痛みに苦しめられることがあり、带状疱疹後神経痛 (PHN) として知られている。

わが国の带状疱疹の発生状況に関しては、宮崎県における带状疱疹の疫学、「宮崎スタディ」がある。1997年から2006年までの带状疱疹患者48,388人の発症頻度は年間4.15人/1,000人で、図1のように、50歳代の女性から年齢に従い带状疱疹の発症頻度が高くなる<sup>1)</sup>。このような带状疱疹の年齢依存性、水痘と带状疱疹の鏡像関係などを明らかにした。「宮崎スタディ」は現在も進行中の疫学調査であるが、その後も带状疱疹の再発、発症部位、水痘生ワクチンの定期接種化が带状疱疹に与える影響などについても明らかにしてきている。そして、新しい作用機

序の抗ヘルペス薬ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬の浸透と、今後の带状疱疹予防ワクチンで、带状疱疹の発症数の減少等が予想される。本稿では最近の带状疱疹に関する知見をまとめてみた。

## I. 带状疱疹と痛みの発症機序

带状疱疹は通常痛みを伴うが、小児では少ないとされる。带状疱疹の皮疹出現前3～5日に、75%に胸部痛や腰痛・頭痛などの各所の前駆症状を伴う<sup>2)</sup>。前駆痛が1週間に及ぶ場合には、免疫不全が背景にあることがある。带状疱疹患者1,669名の18%に30日以上神経炎を認め、年齢とともに持続は長くなる<sup>3)</sup>。带状疱疹の回復による痛みの軽減と消失も認められるが、50歳以上では、50%以上で皮疹回復後も痛みが残る。PHNは带状疱疹患者の9～19%に生じ、その頻度は年齢に依存し、50歳未満のリスクは2%と低く、50歳を超えると～20%で、80歳を超えると～35%とされる<sup>4)</sup>。Oxmanらが実施した水痘ワクチンによる带状疱疹の予防の大規模臨床試験では、約2万人のプラセボ群の60～69歳中の带状疱疹発症者334名中PHN患者は6.9%で、70歳以上は308名中18.5% (PHNは90日以上) であった<sup>5)</sup>。

HSVによる口唇ヘルペスや性器ヘルペスも、神経節の潜伏ウイルスの再活性化で带状疱疹に似た病変を形成するが、带状疱疹のように、独特の痛みを伴うことはない。そこで、带状疱疹特有の機序が考えられた。HSVは三叉神経節や後根神経節などの神経細胞で再活性化して、神経線維の中を順行性軸索輸送によって、神経終末に至り、皮膚粘膜で散在

1) 千里金蘭大学  
 ☎565-0873 吹田市藤白台5-25-1

2) 医) 外山皮膚科  
 ☎887-0001 宮崎県日南市油津2-6-7-2

1) Senri Kinran University  
 (5-25-1 Fujishirodai, Suita, Osaka)

2) Toyama Dermatologic Clinic  
 (2-6-7-2 Aburatsu, Nichinan City, Miyazaki)

宮崎県の带状疱疹48,388例(97~06年)の年齢別頻度  
宮崎スタディ(世界で最大の症例数の疫学調査)

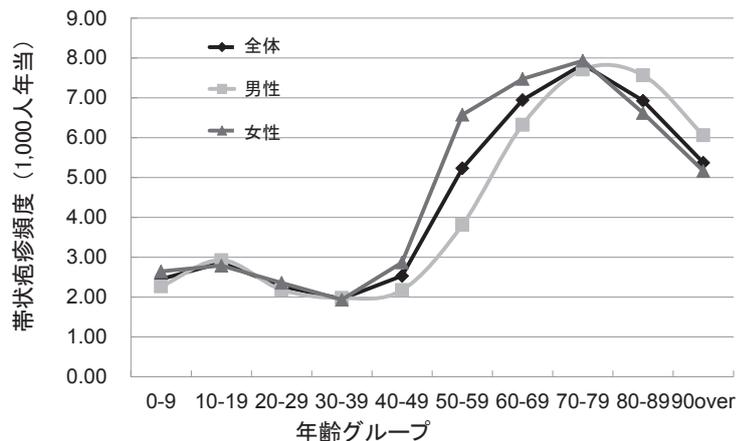


図1 宮崎県の带状疱疹の年齢性別分布 (1997年～2006年)

宮崎スタディは1997年から始まる世界最大の带状疱疹の疫学調査であり、1997年から2006年までの年齢・男女別の带状疱疹の分布を示している。带状疱疹の年齢別頻度(年間1,000人あたり)2人から8人で、20、30歳代が谷になっている。これは水痘ワクチンの定期化によって、子育て世代が水痘患児との接触によるVZVに対する免疫賦活により带状疱疹頻度が低下していることが明らかになった。そして、50歳代女性が男性より早く带状疱疹頻度が上昇するのは、出産と授乳に関係するデルマトームの带状疱疹が多いことに起因することが明らかになった。带状疱疹の頻度は、1997年に比べ2006年では23%増加しており、2017年には1.5倍に増加しており、年間2%ずつ増加していることが分かった。男女比は男性:女性=3.67:4.58(頻度)=1.00:1.25と有意に女性が多く、2回発症では1.00:1.45と、さらに女性が多くなっている。PCR法と带状疱疹治療薬の使用頻度から、宮崎スタディの患者捕捉率は85%で正診率は98%であった。(文献1)より

性の病変を形成する。したがって、神経の傷害は限られる。一方、带状疱疹特有の機序として、知覚神経節内で再活性化したVZVは神経節のサテライト細胞などに感染し、神経節から皮膚や粘膜までの神経線維束(三叉神経、肋間神経など)の中で、神経線維束内のSchwann細胞などに感染しながら皮膚・粘膜に至る。そのため、その神経束の支配領域(デルマトーム)に帯状に皮疹を生じる。このように、VZVでは神経線維束にウイルス感染により損傷するが、動物は坐骨神経を結紮した神経損傷モデルで研究されているように、痛覚過敏(アロディニア)を生ずる。带状疱疹で見られる感覚異常には、いつも感じる痛みをさらに強く感じる「痛覚過敏」と触るだけで痛みを感じる(刷毛で撫でる)「アロディニア」がある。アロディニアとは、熱いものを触って指先が赤くなっている時に、触るだけで、痛く感じる感覚のことであり、多くの人が経験したことのある感覚である。

坐骨神経損傷モデルのように、带状疱疹発症前には、その領域に神経損傷があるため、その支配領域皮膚にアロディニアを感じる。図2のように、帯

状疱疹後神経痛患者の剖検例では、脊髄後角の脱髄なども認められることから、後根神経節の双極性から、皮膚粘膜だけでなく、脊髄後角にもウイルスが広がり、脊髄後角、脊髄後根神経節、神経線維束に感染し、傷害を生じ脊髄や頭蓋内でもウイルス増殖に伴う髄膜炎が生じている。この髄膜炎は、免疫応答を伴わないためか、带状疱疹の経過とともに回復するようである。したがって、顔面の带状疱疹ではこのような髄膜炎の痛みが加わっているかもしれない。図3に示したように、带状疱疹に伴う痛み(痛覚過敏とアロディニア)に関しては、脳由来神経栄養因子(BDNF)が関与しており<sup>6)</sup>、皮膚での炎症や神経損傷への修復のために、BDNFが産生され、また神経細胞の損傷で漏れたATPを認識して脊髄後角に集ったミクログリアからBDNFが分泌され、BDNFが脊髄後角に作用して、痛覚過敏やアロディニアを誘導して、带状疱疹特有の痛みを生じていると考えられる。このことは、ヒトの皮膚病変の危機を痛みによって知らせる防御機構の一つかもしれない。

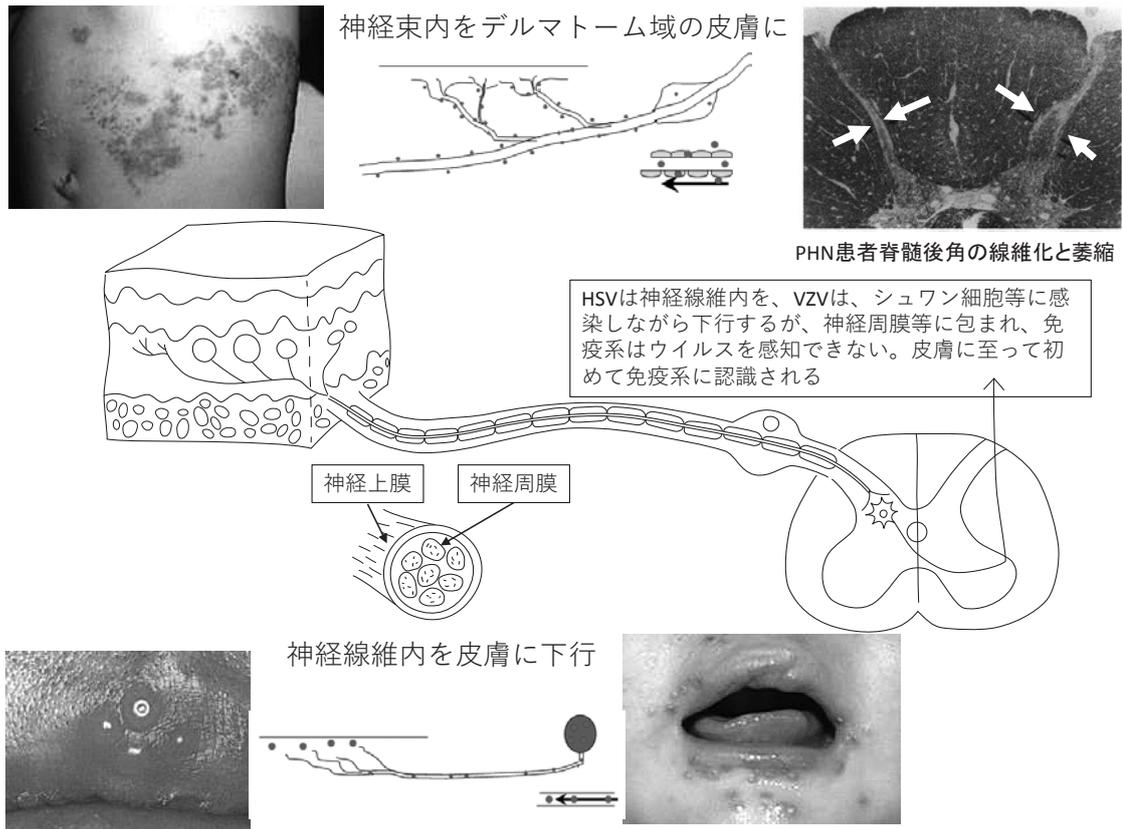


図2 知覚（後根）神経節からのウイルスの皮膚への下行機構と带状疱疹と単純ヘルペスの皮膚病変の違い

知覚神経は双極性で、皮膚粘膜と脊髄後角へ向かう神経線維からなるので、再活性化したウイルスは、皮膚粘膜に至り、紅斑や水疱やびらんを形成する。また、带状疱疹ではウイルスが後角に至りそこで増殖し、右上図の左側後角のように、後角の萎縮と線維化を生じる。带状疱疹急性期には末梢の炎症による神経成長因子（NGF）による神経節からの脳由来神経栄養因子（BDNF）の産生、神経損傷による細胞からのATP漏出により集合したミクログリアからのBDNFにより、痛覚過敏やアロディニアを生じる。

神経節で再活性化したHSVは、神経線維内を軸索輸送に従って下行して皮膚に至り、増殖して皮膚病変を形成する。VZVは、神経束内のシュワン細胞などに感染しながら、肋間神経や三叉神経の神経束内の細胞に感染しながら下行するので、その神経の支配領域（デルマトーム）の領域の皮膚全域で増殖して、デルマトームの領域で紅斑や水疱など带状疱疹を発症させる（左上図）。このように、HSVもVZVも知覚神経節から神経束の中を経由して皮膚粘膜に至るため、免疫によって皮膚粘膜への移行は阻止できない。皮膚に至って、増殖するウイルスに免疫担当細胞と初めて接触する。したがって、十分な免疫があれば、発症は阻止できる。HSVでは紫外線等によって局所の免疫の低下により、3日後ほどに、再発性病変（左下図）を生じる。初感染（右下図）では、種々のステージの病変が混在するが、再発では病変は一時的な局所の免疫低下のため、病変は同期して経過していく。

## Ⅱ. 宮崎県の带状疱疹の疫学 「宮崎スタディ」について

宮崎県では外山医師らを中心に、1997年より宮崎県皮膚科医会による带状疱疹の調査が始まった。この带状疱疹の疫学、「宮崎スタディ」の带状疱疹患者の捕捉率は85%で正診率は98%で、年間約5,000名を捕捉して、20年を超える世界最大の带状疱疹の疫学である。1997年から2006年までの带状疱疹患者48,388人の発症頻度は年間4.15人/1,000人で、女性は男性より有意に多く、図1のように、50歳代の女性から年齢に従い带状疱疹の発症頻度

が高くなる<sup>1)</sup>。このような带状疱疹の年齢依存性の中で、子育て世代の20～49歳のところが浅い谷を形成していた。この谷は2014年10月からの水痘ワクチン定期接種化で消失した<sup>7)</sup>。带状疱疹は女性に有意に多いこと、水痘は夏に少なく冬に多く、逆に、带状疱疹は夏に多く冬に少ないという「水痘と带状疱疹の鏡像関係」などが明らかになった。

1997年から10年間で带状疱疹が23%増加していたが、1997年から2017年までの21年間では、带状疱疹患者数も発症頻度も、年間2%ずつ増加し、1997年の1.5倍に増加した。70～79歳の带状疱疹頻度は1997年から2006年の7.71から2016年は10.86/1,000人年に増加している<sup>1,7)</sup>。この原因に関して不明で

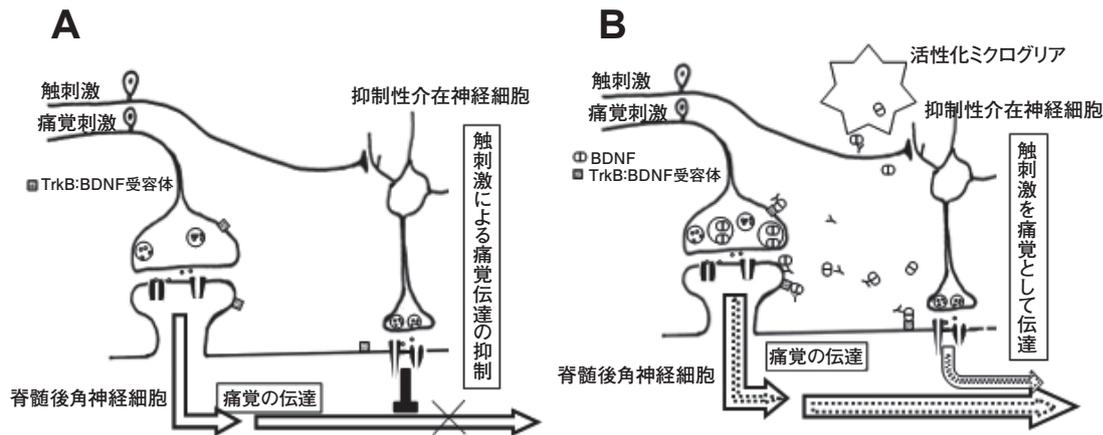


図3 帯状疱疹の痛覚過敏とアロディニアと BDNF

**A.** 痛覚刺激によって、痛覚は末梢神経を通して後根知覚神経細胞から脊髄後角神経細胞へ伝達され中枢へ痛覚として伝達される。そこに、触刺激によって抑制性介在神経細胞からのシグナルによって、痛覚伝導が抑制されるので、痛い時に撫でること（触刺激）により痛みは軽減される。

**B.** 帯状疱疹により、VZVが末梢への神経線維束、後根神経節や脊髄後角に感染し、損傷が生ずる。末梢で産生されたNGFは、後根神経細胞でBDNFを産生させ、BDNFはlarge dense-cored vesicleとして後角に運ばれ放出される。また、後角の神経細胞の障害により、ATPが漏出し、ミクログリアが活性化され、神経細胞の保護修復のため、BDNFなどの因子が放出される。このように、脊髄後角に放出されたBDNFは、シナプスにあるレセプターTrkBに結合し、痛覚の伝導を促進するとともに、触刺激に対して抑制性介在神経細胞からの刺激により、痛覚伝導を抑制しないで、触刺激を痛覚として伝導するアロディニア（触るだけで痛い）を生ずる。このように、帯状疱疹による神経損傷により、BDNFが脊髄後角に産生され、BDNFはシナプスのBDNFの受容体TrkBに結合することにより痛覚過敏を生じ、脊髄後角神経細胞を活性化し、樹状突起の発達を促進する。さらに、BDNFと交差する抗IE62抗体が加わることによって、痛覚過敏を誘導するBDNFの活性をさらに増強することにより、痛覚過敏のネットワークを形成し、痛覚過敏とアロディニアを特徴とする帯状疱疹特有の痛みを生じることになる。

あるが、世界的にも、帯状疱疹は増加の傾向にある。水痘ワクチンの定期接種化で、子育て世代の帯状疱疹は50歳代までと同じ発症頻度に増加したが、水痘ワクチン接種を受けた小児では帯状疱疹は減少している。高齢者での帯状疱疹ワクチンの接種が進むと、さらに帯状疱疹の疫学は変化すると思われる。

### Ⅲ. 帯状疱疹の発症部位の特徴： 50歳代女性の帯状疱疹と 出産・授乳との関連

帯状疱疹は50歳を超えると発症頻度は上昇し、女性の方が男性より多い。従来、その発症部位の分布の特徴は明らかでなかったが、発症部位と性別・年齢との関係が明らかになった。PCR法で確認した2,508例の帯状疱疹のデルマトームの分布（図4A）を、三叉神経（V）、頸髄（C）、胸髄（T）、腰髄（L）、仙髄（S）と年齢分布でみると、胸髄は全体では割合が高かった<sup>8)</sup>。特に20歳代までは、主たる発症部位は図のように胸髄領域で、胸部の比率は0～29歳の方が30歳以上より有意に高かった（ $P<0.001$ ）。

胸部領域は0～29歳のときの66%から年齢とともに42%に減少し、三叉神経および腰仙部領域が増加している。高齢になるにつれ、胸髄の割合は低下して、他の領域が増加している。そこで、変動が少ない0～29歳に比べ、それ以降の年齢の各領域は約4倍の発症頻度があり、三叉神経領域の増加は著しく、約11倍の増加を認め、特に第1枝が際立った。この増加に男女差はなかった。次に、性別で差異を認めたのは、女性の50～69歳で頻度が男性に比べ有意に高く、部位別ではその年齢の胸髄・腰髄・仙髄領域で有意に高かった。男女の年齢別の個々のデルマトーム分布（図4C）を比較すると、見かけ上50～69歳では女性が多く領域で多く見えるが、男女の人口比から、有意の変化ではなかった。しかし、図4C-1, 2に示したように、帯状疱疹が50～59歳のT5とT6とL1とL2、60～69歳のT11とL3で女性の分布が有意に多かった。この領域については、図4C-3の右図のように、産科麻酔の領域と重なり、陣痛の痛みはT10-L1と分娩の痛みS2-S4の領域に一致していた。このことから、50歳代の女性で、有意に増加していたのは、授乳、陣痛、

分娩に関わる領域であり、20～30代の出産と授乳に関連した部位で、授乳、陣痛、分娩は、その神経支配領域の痛覚等の後根神経節への刺激が後根神経節への刺激として残り、20年の潜伏期を経て带状疱疹を発症したと考えられる。50歳代の女性での出産・授乳に関わる带状疱疹の増加が、带状疱疹全体の年齢に伴う発症頻度の増加の中で、**図1**の女性の増加につながっていると思われる。

#### IV. 带状疱疹の2回発症は女性 および60歳代に多い

皮膚科医は带状疱疹の2回発症の患者が稀ではないことは経験してきているが、明確な発症頻度については明らかになっていなかった。再発性带状疱疹の発症頻度と、初回および再発性带状疱疹の関係なども明らかではなかった。2009年6月から2015年11月までの間に、43の診療所で34,877人が登録され、10診療所の16,784人の患者のうち、1,076人(6.41%)が再発患者であった<sup>9)</sup>。再発は9,821人の女性患者の765人(7.79%)に認められ、これは6,963人の男性患者の311人(4.47%)に認められたものよりも有意に高かった( $P < .001$ )。再発回数では、49人に2回の再発(計3回発症)、および、3人に3回(計4回発症)が観察された。带状疱疹の初回の発症頻度は(5.45/1000人年)は、带状疱疹経験者集団における再発の発症率(1.73/1000人年)よりも有意に高かった( $P < .001$ )。再発の带状疱疹の重症度は興味があるところであるが、再発までの期間の長短があり、抗ウイルス薬治療の開始時期などにより影響を受けることから、明確ではない。しかし、水痘ワクチン接種後に発症しても軽減されていることから、再発までの期間が短い場合には軽症であろうと推測される。

発症間隔については、初発から2か月と短い症例から、数十年後という症例まで幅広く認められる。1,125例の初発と再発の間隔は、2か月から73年の範囲で、平均期間は $13.71 \pm 10.96$ 年で、3～11年でピークに達し、その後時間とともに徐々に減少していた。再発間隔は、男性と女性で同様の傾向を示した。異なる発症部位でも同様の傾向を示した。同じデルマトームの再発は16.3%の患者で観察され、より頻繁に左側に認められた( $P=0.027$ )。ただし、8

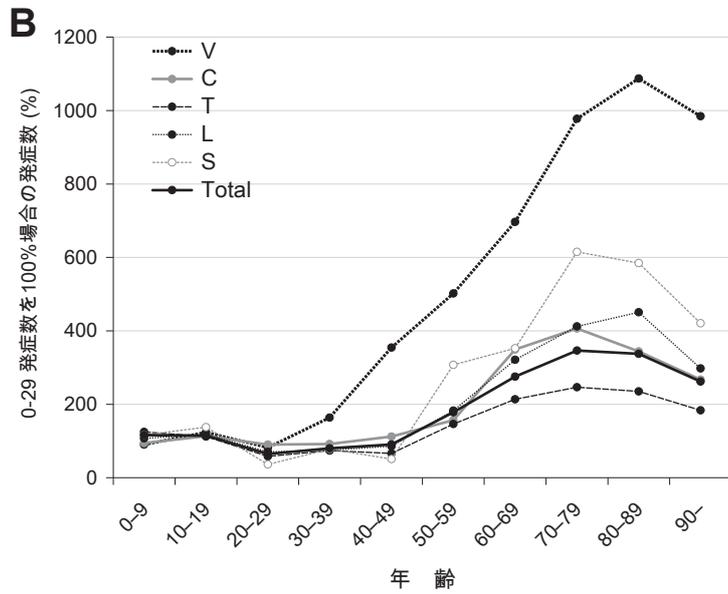
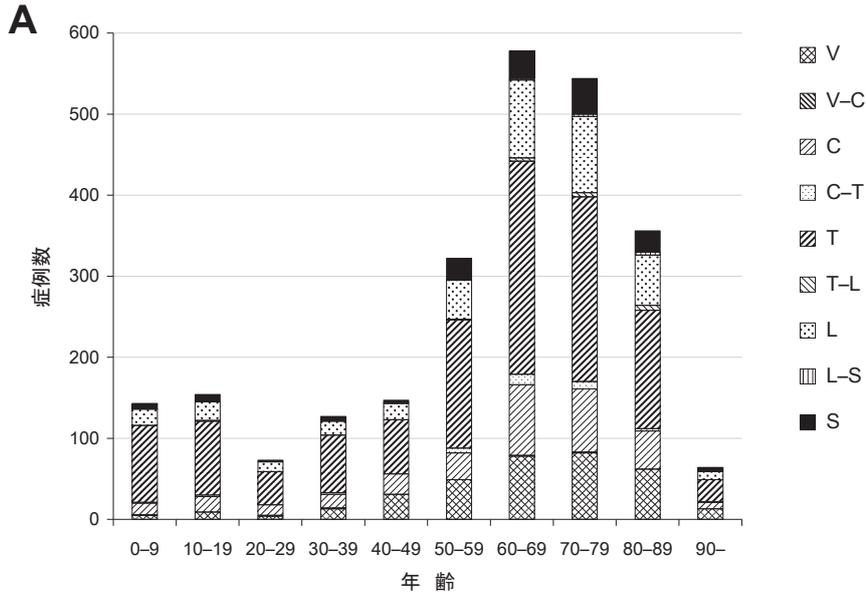
年以内のエピソードは、同じデルマトーム(53/183、29.0%)よりも異なるデルマトーム(361/942、38.3%)でより有意に多かった( $P=0.016$ )。初回発症が60歳以降では平均7.6年(中央値6年)で、50歳以上の発症間隔は、50歳未満より有意に短くなっていた。

带状疱疹が再発する患者の基礎疾患については、当初は悪性腫瘍、血液疾患、免疫疾患の患者が多いことを予想していた。しかし、宮崎県の各疾患の人口比が無いので正確にはわからないが、再発の患者の基礎疾患に特に上記疾患が多かったわけではなく、糖尿病、高血圧、高脂血症などが多く、血液疾患、悪性腫瘍、成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-1, ATL)のキャリアなどは多くなかった。これは再発までの平均期間が13.7年ということからも、これら疾患がこのように長期に及ばないためと、各疾患での管理が適切に実施されているため、免疫不全で带状疱疹を発症していないためと思われる。

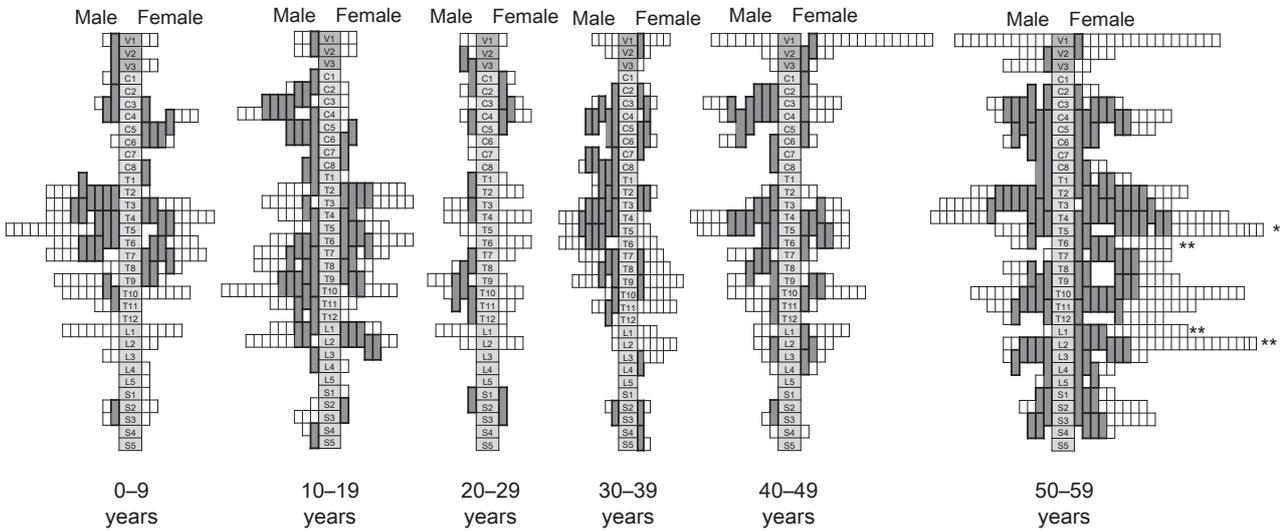
带状疱疹の再発について整理すると、「再発は带状疱疹の6.4%で、外来の20名に1人程度になる。再発までに、期間は2か月から始まり、平均13年の間隔で、同部位は16%であり、带状疱疹は再燃というより、独立して再発すると思われる。ただ、誘因が明確でないため、同部位は16%に見られるが、同じ誘因が関連するかもしれない」。また、带状疱疹は人口の3分の1が80歳までに経験するありふれた疾患であることも明らかになった<sup>9)</sup>。

#### V. 水痘生ワクチン定期接種の 带状疱疹疫学への影響

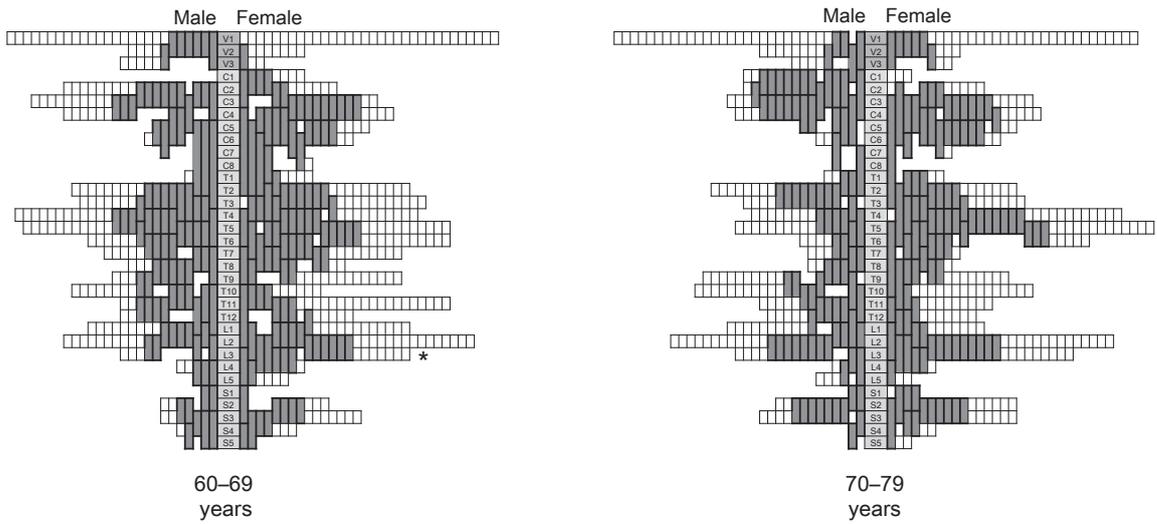
Hope-Simpson<sup>10)</sup>は、英国 Cirencester で住民3,500人の1947～1962年の観察期間に、带状疱疹症例を見落とすことなく、192例を記録し、水痘との関係、季節、年齢などについて観察し、3.4人/1,000人/年という带状疱疹の疫学を報告した。そこでは、水痘が流行すると带状疱疹の減少を観察している。そのことから、水痘患者との接触や水痘に感染しうる子供との接触が多いと、带状疱疹の頻度が低いということが疫学的に検証されている<sup>11,12)</sup>。**図1**にあるように、20～49歳の带状疱疹の頻度が谷のようになっている。これは、おそらく子育て世代の親たちが水痘と接触しているために、带状疱疹の頻度が低くなっていると推測される。水痘ワクチン定期接種の



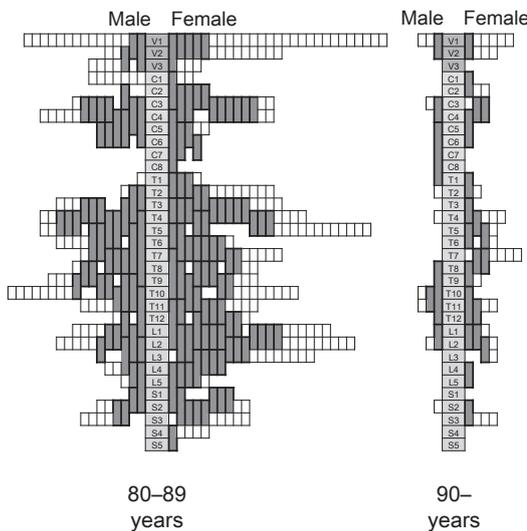
**C-1**



C-2

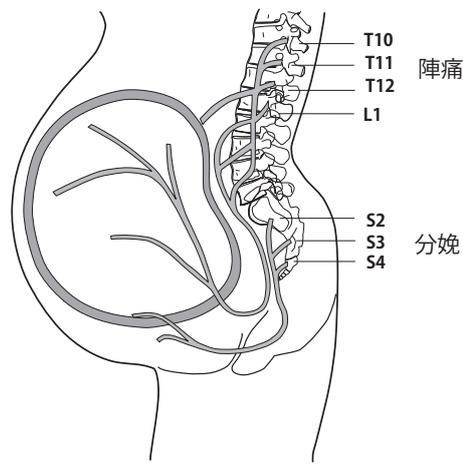


C-3



女性特有の子育て授乳  
女性で有意に多い部位  
Th5,6 乳房→授乳

産科麻酔の標的領域  
th 10-L 1→陣痛  
sacral 2-4 →分娩



Obstetrical Anesthesia  
by Dr Lindsey Pattersonを参考に作成

図 4

- A.** 宮崎県における带状疱疹2,508例の年齢依存性の発症皮膚病変 (デルマトーム) の分布。  
三叉神経 (V)、頸部 (C)、胸部 (T)、腰椎 (L)、仙骨 (S) の領域で、各領域の総数 (率) はそれぞれ、351 (13.6%)、383 (14.8%)、1,241 (48.1%)、432 (16.7%)、173 (6.7%)。若年では胸部が多く、年齢に従い、他の部位の割合が増加している。V-C、C-T、T-L、L-Sは領域をまたいだ場合を示す。
- B.** 带状疱疹の年齢依存性および皮膚領域依存性発生率の増加。各年齢層の発生率は、0~29歳の年齢層の発生率を基準 (100%) として表示。  
三叉神経 (V)、頸部 (C)、胸部 (T)、腰椎 (L)、仙骨 (S)。0~29歳の10,000人の人口あたりの症例数と発生率：Vは20例と0.664、Cは51と1.693、Tは231と7.667、Lは56と1.859、Sは18と0.597であった。三叉神経領域の増加が顕著であり、80歳代では約11倍に増えている。
- C.** 带状疱疹発症デルマトームに年齢別・男女別の分布。  
0歳から10歳ごとの带状疱疹の発症デルマトームの分布。灰色は複数デルマトームにわたったもので、それぞれの分布を三叉神経V1から仙髄S5まで男性 (Male) と女性 (Female) に分けて示した。高齢で女性が多く見えるが、人口の割合も高い。その中で、男女で有意に多いデルマトームに、\*P<0.05と\*\*P<0.01を付した。50歳代で女性に有意に多い部位は、陣痛・分娩と授乳に関係する部位であった。  
(文献8) より

導入によって、図5-Aのように、水痘が減少して、帯状疱疹がわずかに増加している。図5-Bのように水痘ワクチンの定期接種でこの谷が平坦になっていることにより水痘の帯状疱疹減少という影響が確認できる。水痘ワクチンの定期接種化は米国で導入されたが、帯状疱疹の継続的疫学が無かったため、帯状疱疹への影響は明らかにできなかった。「宮崎スタディ」では、水痘ワクチンの定期接種化前とその後の帯状疱疹の疫学調査があるので、それを用いて、水痘ワクチン定期接種化の影響について明らかにした。

水痘ワクチン接種の定期接種は2014年10月から

であるが、宮崎県の自治体によって先取りする形で始まったので、水痘の減少は定期化導入前から始まり、水痘ワクチン接種の帯状疱疹への影響も徐々に現れてきていた。図5に示されるように、全年齢で帯状疱疹は約2%増加しているの、影響を見る際に、全年齢のように見えるが、注意が必要である。明確なのは、20～49歳の子育て世代の帯状疱疹の増加による浅い谷が消失したことは、水痘ワクチン定期接種の影響といえる。また、水痘ワクチン定期接種により水痘は減少したが、5～9歳の帯状疱疹は増加し、0～4歳の帯状疱疹は減少した<sup>7, 13)</sup>。

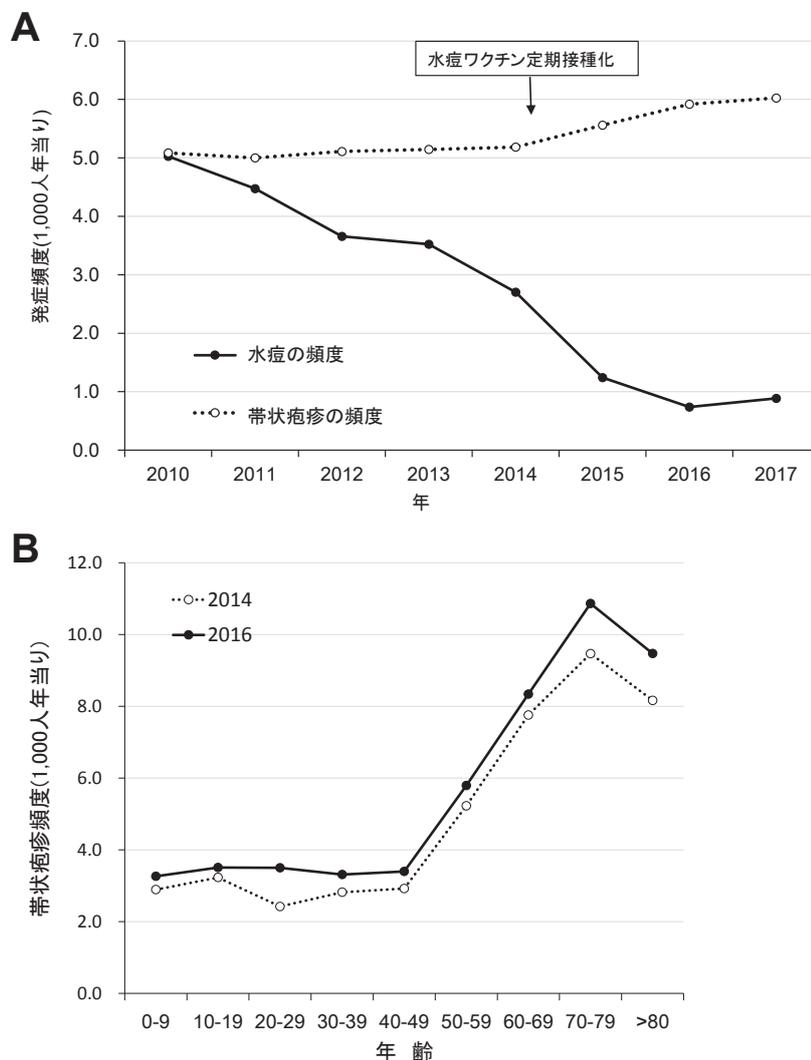


図5 水痘と帯状疱疹の2010年から2017年までの発症率（1,000人年当たり）

A. 水痘と帯状疱疹の発症率は、それぞれ、黒丸の実線と白丸の点線で示している。

B. 2014年と2016年間の年齢依存性帯状疱疹発症率の比較。総人口における帯状疱疹発症率の有意な増加が確認された2014と2016年の年齢依存性帯状疱疹発症率を比較しました。帯状疱疹発症率の増加はすべての世代で観察され、特に、子育て世代の20～49歳および70歳以上の人口で認められた。子育て世代の帯状疱疹の増加で図1に見られた小さな谷は無くなり、0～49歳までが平坦になった。（文献7）より

## Ⅵ. 水痘ワクチン定期接種化による 水痘ワクチン接種児の 帯状疱疹の減少

水痘の感染率は高いとされるが、家族内感染、兄弟の間の濃厚接触でも、感染率は70～80%程度であり、通常の水痘患者との接触での水痘の免疫の獲得は限られると思われる。

水痘ワクチン接種白血病患児の帯状疱疹発症頻度(0.80/100人年)は、野生株感染患児(2.46/100人年)より有意に低く、水痘ワクチン接種後、皮疹が出なかった患児(0.7%)は、皮疹が出た患児(4.1%)より、帯状疱疹発症が有意に少ないなどの報告<sup>14)</sup>がある。水痘ワクチンを接種された白血病患児では、体内での増殖が限られ総ウイルス量(viral load)が少なく、潜伏ウイルス量も少なくなり、またウイルスの弱毒性のため、野生株に感染した場合に比べて、帯状疱疹の頻度は低い<sup>14,15)</sup>。さらに、皮疹が出ない場合は、出た場合に比べ体内での総ウイルス量が少なく、再活性化するウイルスも少ないためと思われる。

水痘ワクチン開発時には、ワクチンでは皮疹が出ないため、野生株の感染に比べ、免疫獲得が弱いため、十分な免疫が得られないことが懸念され、水痘の再感染や、帯状疱疹発症の増加が懸念された。しかし、これらの懸念は白血病患児の観察やワクチン接種者での観察から、水痘の再感染や帯状疱疹発症に関する懸念は払しょくされた。

図6は、1997年から2017年までの帯状疱疹患者の変化を示したもので、この間に帯状疱疹は年間約2%ずつ増加し、この間に約1.5倍に増加している。その中で、2014年から2017年にかけて、20～49歳の帯状疱疹の増加が良くわかる<sup>7)</sup>。

図5では、水痘患者数の減少と、帯状疱疹の軽い増加を認めている<sup>13)</sup>。そして、2014年と2016年の帯状疱疹の年齢別発症のパターンの変化から、20～39歳の子育て世代の帯状疱疹の増加がわかる。また、この間の全年齢での帯状疱疹の増加も確認される。図7は、10歳以下の各年齢の水痘の減少が良くわかる。興味深いのは、0歳児はワクチン接種対象ではないが、周辺の水痘が減ったために、水痘感染から守られるという集団免疫(Herd immunity)効果が認められた。そしてワクチン接種の接種率は

ほぼ100%で、水痘感染免疫保持者数は増えたが、帯状疱疹患者は減少しており、ワクチン接種者の帯状疱疹減少を意味している。そして米国でも観察されたが、ワクチン接種者の上の年齢の帯状疱疹の発症頻度の増加が認められている。このように小児の水痘は減少し、0～4歳の帯状疱疹も減少する一方、5～9歳の帯状疱疹は増加した。

## Ⅶ. 帯状疱疹で注意すべき合併症

帯状疱疹では、特に注意すべき合併症として、髄膜炎などの神経系合併症や間質性肺炎がある。そのほか、めまい、耳鳴り、難聴、顔面神経麻痺を伴うHunt症候群、PHN、そして、帯状疱疹の領域に痛みではなく搔痒感を残すPostherpetic itchなどがある。

免疫不全患者の重症帯状疱疹では、咳や痰がなく、呼吸困難で始まる間質性肺炎がある。動ける場合には労作性呼吸困難で見つけられるかもしれない。しかし、入院中で、免疫不全等が基礎にある重症帯状疱疹の場合には、肺合併症が無いことを確認することが重要と思われる。

外耳道や耳介や口腔内に出現し、膝神経節の浮腫による顔面神経麻痺を伴うRamssay-Hunt症候群がある。ただ、皮疹が回復する時期に、顔面神経麻痺が遅れて生じる場合がある。皮膚病変は血液中の免疫担当細胞で回復するが、神経系内での炎症のピークが遅れるので、皮疹回復中に、神経束の腫脹が神経管の骨に圧迫され、時間差による顔面神経麻痺を生じるとと思われる。

## Ⅷ. 帯状疱疹の前駆痛と 無疱疹性帯状疱疹

帯状疱疹の前駆痛とは、帯状疱疹の数日前から皮疹出現までに、その領域での痛みやアロディニアを生じることをいう。この特徴はウイルスが知覚神経後根から皮膚に向かって下行し、数日かけて深部から皮膚に向かってくるので、その痛みの変化がわかるようである。肋間神経痛や、腰痛と皮膚の違和感と経過で予想できると早期診断につながるようである。

前駆痛に少し似ているが、皮疹を生じない無疱疹性帯状疱疹(Zoster sine herpete)がある。皮疹の

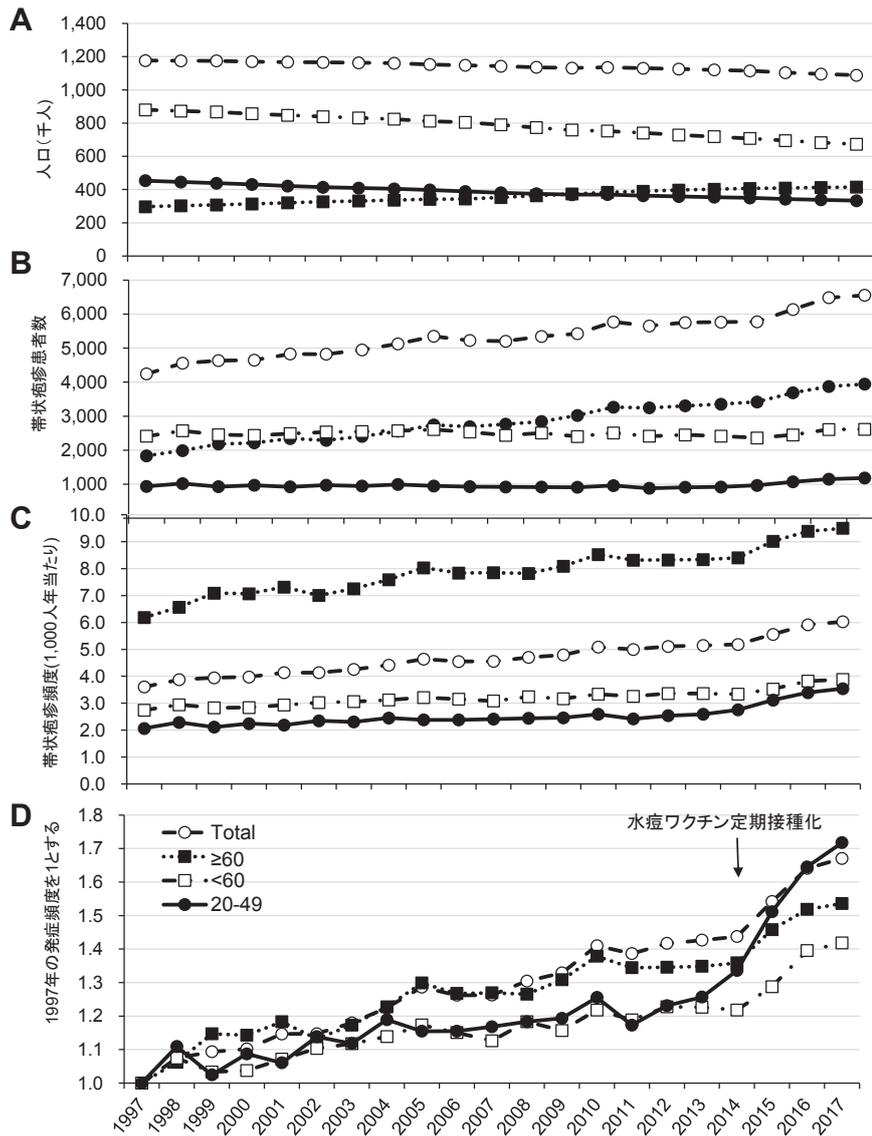


図6 1997年から2017年までの宮崎県における帯状疱疹患者の人口と帯状疱疹患者数およびその発生率

- A. 総人口 (白丸)、20歳から49歳 (黒丸)、>60 (黒四角)、および1997年から2017年の間に60未満 (白抜き正方形)。
  - B. 全人口、20歳から49歳 (黒丸)、>60 (黒四角)、および60未満 (白四角) の帯状疱疹患者数の推移 (1997年から2017年まで)。
  - C. 全人口 (白丸) における帯状疱疹発症率、20～49歳 (黒丸)、60以上 (黒四角)、および1997～2017年の60以下 (白四角)。
  - D. 全人口 (白丸)、20歳から49歳 (黒丸)、60歳以上 (黒四角)、および1997年度から2017年までの60歳未満 (白四角) の帯状疱疹発生率の比較 (1.0)。帯状疱疹発生率は、2014年から2017年にかけて20歳から49歳の人口が急激に増加した場合を除いて、すべての年齢層で徐々に直線的に増加した。
- (文献7)より

ない顔面神経麻痺の中には、顔面神経麻痺の病因検索の過程で、VZVの抗体価上昇で Hunt 症候群と診断される。皮膚科というより耳鼻科や神経科で判明することが多い無疱疹性帯状疱疹もある。

### Ⅸ. 新しい帯状疱疹の治療薬

帯状疱疹の治療薬は、ノーベル賞を受賞した Elion 博士が開発したアシクロビルから本格的な抗

ウイルス療法が始まった。そして、核酸誘導体として、現在では、アシクロビル、バラシクロビル、ファミシクロビルが使用されている。これらの薬剤は腎排泄性のために、腎臓を通過すると薬剤濃度が下がり、1日複数回の服薬が必要である。新しく開発されたヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬 (HPI) は、DNA合成の際に2本鎖を1本鎖にほぐし (ヘリケース)、図8のような replication fork を形成して、5'→3'方向に伸長する。DNA鎖 (leading 鎖) はそのまま

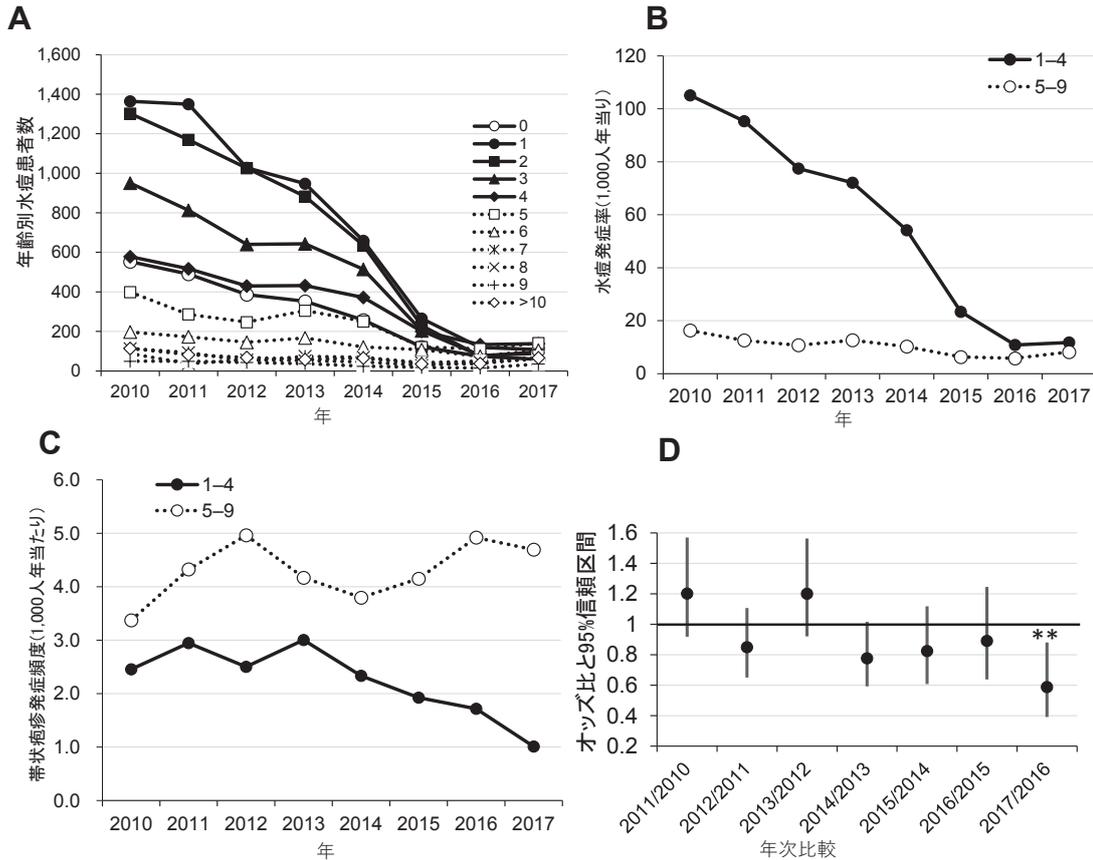


図7 10歳以下の水痘と帯状疱疹とそれらへの水痘ワクチン定期接種化の影響

水痘および帯状疱疹患者の数と、2010年から2017年までの期間の0歳から9歳の人口におけるそれらの発生率の分析。Aは0歳から9歳の年齢別水痘患者数の推移、Bは、行き接種の対象となる1～4歳および5～9歳の年齢グループの水痘の発症頻度(1,000人年当り)、Cは、帯状疱疹の発症頻度(1,000人年あたり)。Dは、1～4歳のグループにおける2010年から2017年までの帯状疱疹発生率の年間変化を示し、95%の信頼区間(CI)のオッズ比で表した。

**A.** 水痘患者の数はすべての年齢で減少し、2010年の0～4歳の子供の約75%を占める減少は、5～9歳の子供よりも顕著であった。

**B.** 2017年に1歳から4歳のグループは、水痘ワクチン定期接種の影響を直接受け、水痘の発生率は5歳から9歳のグループと比較して減少した。

**C.** 1～4歳のグループの帯状疱疹発生率は、2010年の2.45から2017年の1000人年あたりの1.01(41.2%)に徐々に減少したが、5～9歳のグループの帯状疱疹発生率は、2010年の3.37から、1,000人年あたり4.69に増加した(2017年の139%)。

**D.** 1歳から4歳のグループにおける2010年から2017年までの帯状疱疹発生率の年次変化を示した。2010年から帯状疱疹発生率の減少は、2016年から2017年の比較ではオッズ比0.59で統計的に有意であった。(95%CI 0.39-0.88;  $P < 0.01$ )。

\*\*は $P < 0.01$ を示す。帯状疱疹発生率を2013年と2017年の間で比較した場合、帯状疱疹発生率の減少は有意であり、オッズ比0.34(95%CI 0.23-0.49;  $P < 0.001$ )となる。

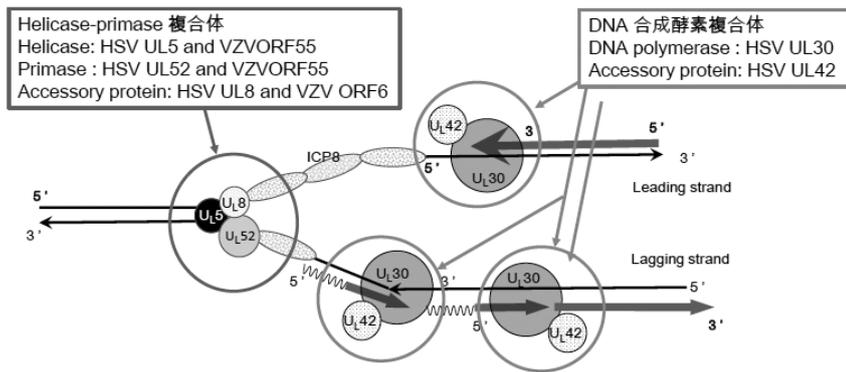
(文献13)より

DNA合成できるが、3'→5'方向に伸長するDNA鎖(lagging鎖)は、プライマーという短いRNAができ(プライマーゼ)、そこに、短いDNA(岡崎フラグメント)ができて繋がって2本鎖DNAが合成される。この活性を阻害するのがHPIで、アメナメビルはアシクロビルとは違った機序でDNA合成を阻害する<sup>16)</sup>。そのため、アシクロビルなどの耐性株にも有効で、アシクロビルと併用すると動物では併用効果を認める。アメナメビルは70～80%が肝臓から排泄されるので、1日1回の服用で24時間血

中有効濃度が保たれる。したがって、腎機能を考慮することなく、小さな錠剤で投与が可能である。バラシクロビルとの比較試験では非劣性が示されている<sup>17)</sup>。2017年に帯状疱疹治療薬として発売され、約90万人に使用され、標準的治療薬の1つになっている。既存薬に加え、治療の選択肢が広がっている。

抗ウイルス薬は、帯状疱疹発症後できるだけ早く服用することで、病変の広がりを最小限にでき、軽く済ませることができる。水痘の場合には、潜伏期は14日であるが「免疫不全者ではウイルスの感染細

## ヘルペスウイルスのDNA合成時のHelicase-primaseとDNA合成酵素の関係



Reproduced with permission from Drugs of Today 2017, 53(11): 573-584.  
DOI: 10.1358/dot.2017.53.11.2724803. Copyright©2017 Clarivate.

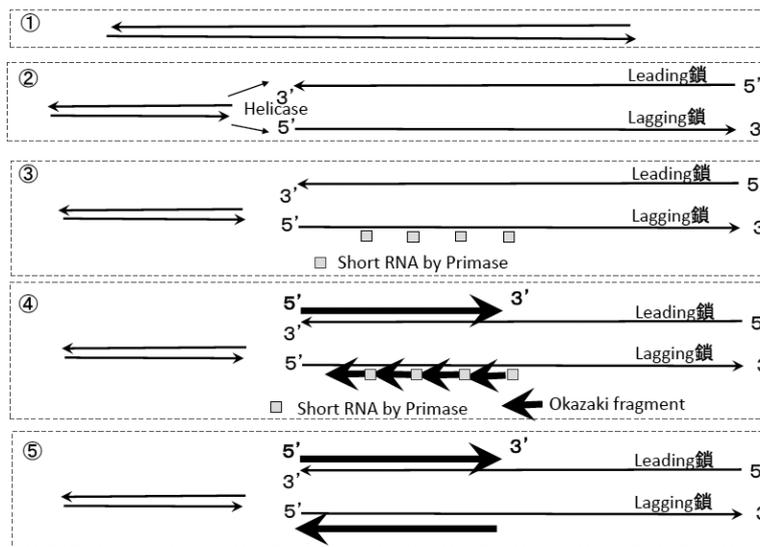


図8 ヘリカーゼ-プライマーゼ (HP) の作用

HPの作用部位とDNA合成酵素の作用部位の違いを明確にするため、作用部位の概要を示した(A)。DNA合成が5'→3'方向に合成するLeading鎖では、DNAの伸長方向と合成方向が一致するので、そのままDNA合成酵素が作用できる。一方、DNA合成が伸長方向とは逆の3'→5'になるLagging鎖では、短い5'→3'のDNA (Okazaki断片) を合成して、その短いDNAを結合させて、3'→5'のDNAを完成する。①は、ヘリカーゼが2本鎖DNAを1本鎖DNAに分離する。②Lagging鎖に分離されたDNAに、プライマーゼが短いRNAを合成する。③短いRNAをプライマーとして5'→3'のDNA (Okazaki断片に相当) が合成される。④合成されたDNA断片が結合されて、Lagging鎖のDNA合成が完結する。アメナメビルはヘリカーゼ活性とプライマーゼ活性の両者を阻害する。また、HP阻害薬の低感受性ウイルスは、ヘリカーゼの変異株と、プライマーゼの変異株が存在し、作用部位からも、アメナメビルによる両酵素の阻害を裏付けている。

胞や抗原に対する免疫応答が遅れ、潜伏期が1か月程度に伸びることがある。」このように、ウイルスに対する免疫応答が遅れることがある。帯状疱疹についても同様で、皮疹出現にすぐに対応できる免疫を有する人と、免疫応答が遅れる人がいる。すなわち、免疫応答が遅れる人の場合には、皮疹出現後1～2日後に免疫が強くなる、ピークに至る場合がある。抗ヘルペス薬の治験のデータによると、抗ウイルス薬服用により、ウイルスの新たな感染を防いで、病変を限定できるが、免疫応答のピークが遅れ

てくると、薬剤服用後に、炎症が強くなるため、見かけ上悪くなったように見える。このように、抗ヘルペス薬の治療を開始しても、翌日に回復を認めず、それ以降に回復を感じるケースが約30%ある。

細菌性の病変は、抗菌薬で細菌が死滅すると炎症の対象が無くなるので、その日のうちに、炎症は収まり始める。しかし、帯状疱疹の場合、抗ヘルペス薬は新たな感染細胞は防ぐが、既に感染してしまいうイルスを産生している細胞には効果が限られる。したがって、治療開始後も、感染細胞とウイルス抗

原は残るため、炎症は続くことになる。このような感染細胞の広がりを最小限にできるように、早期投与して、軽症化することが大切である。

## X. 帯状疱疹予防ワクチン

水痘患児との接触による免疫賦活により、帯状疱疹の減少が認められたことから、水痘ワクチンにより VZV に対する免疫賦活が可能であることが確認された<sup>18,19)</sup>。そして、米国では高力価水痘ワクチン (Zostavax) の接種により帯状疱疹の頻度を半減し、PHN を 3 分の 1 に減少させた<sup>5)</sup>。そして、米国や欧州では 50 歳以上を対象として帯状疱疹予防ワクチンとして広く使われてきている。わが国でも水痘ワクチンの適応拡大として、帯状疱疹予防効果が効能追加され、帯状疱疹予防ワクチンとして使用されている。

VZV のエンベロープや感染細胞表面に分布して、主要糖蛋白質である gE を含む帯状疱疹予防ワクチン (Shingrix) は、帯状疱疹発症を 97% 抑制するワクチンとして開発された<sup>20)</sup>。米国では帯状疱疹ワクチンとしては Shingrix が推奨されているが、わが国でも、既に新たな帯状疱疹ワクチンとして使用され始めている。これら 2 つの帯状疱疹予防ワクチンの普及で今後、帯状疱疹の発症数の減少が期待される。

## おわりに

帯状疱疹の痛み、帯状疱疹の疫学、帯状疱疹の発症部位や再発の特徴、抗ヘルペス薬、帯状疱疹予防ワクチンについてまとめてみた。帯状疱疹の再発は約 6% で、意外に多いことが分かった。40 歳を超えると、三叉神経領域の帯状疱疹が増加して、0 ~ 29 歳までに比べ 11 倍まで増加していることは、発症部位からも予防が望ましいと感じられた。50 歳代女性の帯状疱疹の中で、出産・授乳に係る部位の帯状疱疹が多いことは、驚きであった。20 ~ 30 歳代に産後と授乳が、20 年の潜伏期で帯状疱疹を発症する要因であることは意外であった。このような特徴を持つ帯状疱疹であるが、帯状疱疹ワクチンの普及によって、高齢者の帯状疱疹が減少していくことが期待される。また、水痘ワクチンを受けた小児では、帯状疱疹が減少しているため、この年齢の成

長に伴い若年者の帯状疱疹は減少するであろう。また、わが国のみで実用化されたヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬は、治療の選択肢を広げた意味では特記されることと思われる。

## 謝 辞

「宮崎スタディ」の集計に協力頂いた宮崎県皮膚科医学会の先生方および水痘データを提供頂いている宮崎県衛生研究所の職員の皆様に深謝します。

## 文 献

- 1) Toyama N, Shiraki K. 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 Dec; **81**(12): 2053-2058. PubMed PMID: 19856466. Epub 2009/10/27. eng.
- 2) Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 1; **44** Suppl 1: S1-26. PubMed PMID: 17143845.
- 3) Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc.* 2007 Nov; **82**(11): 1341-1349. PubMed PMID: 17976353.
- 4) Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract.* 2002 Oct; **19**(5): 471-475. PubMed PMID: 12356697. Epub 2002/10/03. eng.
- 5) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2; **352**(22): 2271-2284. PubMed PMID: 15930418. Epub 2005/06/03. eng.
- 6) Hama Y, Shiraki K, Yoshida Y, Maruyama A, Yasuda M, Tsuda M, et al. Antibody to varicella-zoster virus immediate-early protein 62 augments allodynia in zoster via brain-derived neurotrophic factor. *J Virol.* 2010 Feb; **84**(3): 1616-1624. PubMed PMID: 19923188. Pubmed Central PMCID: 2812341. Epub 2009/11/20. eng.
- 7) Toyama N, Shiraki K, the Miyazaki Dermatologist Society. 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. Epub <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.07.003>.
- 8) Shiraki K, Toyama N, Shiraki A, Yajima M, Miyazaki Dermatologist S. Age-dependent trigeminal and female-spe-

- cific lumbosacral increase in herpes zoster distribution in the elderly. *J Dermatol Sci*. 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29395575.
- 9) Shiraki K, Toyama N, Daikoku T, Yajima M, Miyazaki Dermatologist S. Herpes Zoster and Recurrent Herpes Zoster. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Winter; **4**(1): ofx007. PubMed PMID: 28480280. Pubmed Central PMCID: PMC5414100.
  - 10) Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965 Jan; **58**: 9-20. PubMed PMID: 14267505. Pubmed Central PMCID: 1898279. Epub 1965/01/01. eng.
  - 11) Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis*. 2004 Jan; **4**(1): 26-33. PubMed PMID: 14720565. Epub 2004/01/15. eng.
  - 12) Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet*. 2002 Aug 31; **360** (9334): 678-682. PubMed PMID: 12241874. Epub 2002/09/21. eng.
  - 13) Toyama N, Miyazaki Dermatologist S, Shiraki K, Miyazaki Dermatologist S. Universal varicella vaccination reduced the incidence of herpes zoster in vaccine recipients 1 to 4 years of age. *J Dermatol Sci*. 2018 Dec; **92**(3): 284-286. PubMed PMID: 30551916.
  - 14) Kamiya H, Kato T, Isaji M, Torigoe S, Oitani K, Ito M, et al. Immunization of acute leukemic children with a live varicella vaccine (Oka strain). *Biken J*. 1984 Sep; **27**(2-3): 99-102. PubMed PMID: 6100066. Epub 1984/09/01. eng.
  - 15) Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *Varicella Vaccine Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*. 1991 Nov 28; **325**(22): 1545-1550. PubMed PMID: 1658650. Epub 1991/11/28. eng.
  - 16) Shiraki K. Helicase-primase inhibitor, Amenamevir, for herpesvirus infection. *Toward practical application for treating herpes zoster*. *Drugs of today*. 2018; in press.
  - 17) Kawashima M, Nemoto O, Honda M, Watanabe D, Nakayama J, Imafuku S, et al. Amenamevir, a novel helicase-primase inhibitor, for treatment of herpes zoster: A randomized, double-blind, valaciclovir-controlled phase 3 study. *J Dermatol*. 2017 Nov; **44**(11): 1219-1227. PubMed PMID: 28681394. Pubmed Central PMCID: PMC5697646.
  - 18) Takahashi M, Kamiya H, Asano Y, Shiraki K, Baba K, Otsuka T, Hirota T, Yamanishi K. Immunization of the elderly to boost immunity against varicella-zoster virus (VZV) as assessed by VZV skin test reaction. *Archives of Virology*. 2001 2001; (Suppl)17: 161-172.
  - 19) Takahashi M, Kamiya H, Asano Y, Shiraki K, Baba K, Otsuka T, 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): 161-172. PubMed PMID: 11339545. Epub 2001/05/08. eng.
  - 20) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015 May 28; **372**(22): 2087-2096. PubMed PMID: 25916341.