

# 帯状疱疹ワクチン ファクトシート

平成 29 (2017) 年 2 月 10 日

国立感染症研究所

## 帯状疱疹ワクチン ファクトシートの要約

### 疾病の特徴

帯状疱疹は、水痘帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus、以下 VZV という）の初感染後、脊髄後根神経節（知覚神経節）、脳神経節に潜伏感染している VZV が再活性化することによって、神経支配領域（皮膚デルマトーム）に、時に疼痛を伴う水疱が集簇して出現する疾患である。VZV の再活性化には VZV に対する特異的な細胞性免疫の低下が関与している。予防接種法に基づく感染症流行予測調査によると、成人の VZV に対する抗体保有率（酵素抗体法による）は 90%以上であり、成人のほとんどが VZV に既感染で、帯状疱疹の発症リスクを有している。また、85 歳の人の約半数が帯状疱疹を経験していると報告されており、80 歳までに 3 人に 1 人が帯状疱疹を経験すると推定されている。

帯状疱疹は外来で治療される場合が多いが、国内の前方視的観察研究では 3.4%（27 人/800 人）が入院を要した。帯状疱疹の合併症の一つとして帯状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia : PHN）がある。発症頻度は年齢や症例定義、報告によって異なるが、PHN は帯状疱疹患者の 10-50%で生じるとされている。加齢は PHN の重要なリスク因子である。また、帯状疱疹発症時の疼痛の程度、皮疹の数も関与するとされる。国内外の疫学調査において、壮年層における帯状疱疹では発症から 3 ヶ月以上持続する疼痛が 10~20%に認められる。また、Ramsay Hunt 症候群、眼合併症、髄膜炎・脳炎、血管炎・脳梗塞、横断性脊髄炎・運動神経炎、内臓播種性 VZV 感染症など様々な合併症が存在する。免疫不全を有する者では、帯状疱疹の発症および重症化のリスクが高まる。さらに、水疱病変には VZV が存在することから感染源となり、感受性者は水痘を発症する可能性がある。

帯状疱疹の患者では、抗ウイルス薬の投与により、ウイルス排出期間の短縮、新規皮膚病変の出現抑制、皮膚病変の治癒の促進効果、疼痛期間の短縮と重症度の低減効果、PHN の発症頻度を減少させる効果が認められる。抗ウイルス薬は皮疹出現後 3 日以内に投与がなされることが望ましく、遅くとも 5 日以内に投与を開始する。PHN は知覚神経の損傷によることから、より早期に抗ウイルス薬投与を開始することが PHN を予防するためにも重要である。

2016年3月に、一般財団法人阪大微生物病研究会（以下、阪大微研）の乾燥弱毒生水痘ワクチンの効能効果に、50歳以上の者に対する帯状疱疹予防が追加され、国内で帯状疱疹ワクチンとして接種できるようになった。

### 疫学の状況（国内及び海外）

国内で実施された大規模疫学調査として、宮崎スタディ（1997~2011 年）および SHEZ スタディ（2009~2012 年）がある。宮崎スタディにおける帯状疱疹の罹患率は全体で 4.38/千人・年であり、年齢別・性別の罹患率は男女とも 50 歳未満は 3.0/千人・年以下であるが、50 代で上昇し、70 代（男女ともに約 8.0/千人・年）でピークを示した。50 歳以上の成人を対象とした SHEZ スタディでは、罹患率は 10.9/千人・年であった。帯状疱疹患者の 19.7%が PHN を発症し、年齢別では 80 代で 32.9%、60 代で 13.6%であった。PHN の罹患率（/千人・年）は全体で 2.1（男性 1.7、女性 2.4）であり、男女に有意差はなかった。

イタリアでは、人口 10 万人あたりの入院率（/10 万人・年）は、50 歳未満、50 代、60 代、70 代、

80 代以上で、それぞれ 1.31、3.83～5.28、7.19～10.31、14.07～16.99、20.48～21.55 であった。スペインでは、50 歳未満、50 代、60 代、70 代、80 代以上の入院率は、それぞれ 0.57～1.56、2.17、4.53、9.58、15.74/10 万人・年であった。いずれの研究でも加齢にともなって入院率が上昇していた。ドイツで行われた死亡率に関する調査では、50 歳以上で帯状疱疹に関連した死亡例は年間に平均 66 人で、その死亡率は 0.21/10 万人・年と報告された。また、オーストラリアでは 50 歳以上の死亡例で帯状疱疹が診断名として記録されていたのは 129 人であり、死亡率は 0.27/10 万人・年と報告されている。スウェーデンの調査では、50 歳以上の死亡率は男性で 0.26/10 万人・年、女性で 0.67/10 万人・年であった。

## 予防接種の導入により期待される効果、安全性、医療経済学的評価等

### (効果)

帯状疱疹ワクチン接種の目的は帯状疱疹の発症率を低減させ、重症化を予防することである。国内で認可・使用されている帯状疱疹ワクチンは、阪大微研の乾燥弱毒生水痘ワクチンであり、その有効性等については、同じ Oka 株を元に作製された ZOSTAVAX<sup>®</sup>で示されている有効性と同等であると考えられる。60 歳以上の 38,546 人を対象に行った ZOSTAVAX<sup>®</sup>の帯状疱疹発症予防効果を調べた研究では、接種後 3.12 年のサーベイランス期間において、帯状疱疹発症、PHN 発症、疾病負荷が、それぞれ 51.3%、66.5%、61.1%減少したと報告されている。また、50～59 歳の 22,439 人を対象とした別の研究では、ワクチン接種群の帯状疱疹発症阻止効果は 69.8%であった。

### (持続性)

ZOSTAVAX<sup>®</sup>接種後の発症阻止効果の持続性については、接種後 4～7 年間では帯状疱疹発症と PHN 発症が、それぞれ 39.6%、60.1%減少し、疾病による死亡や損失した生活の質を示す疾病負荷は 50.1%減少することが明らかにされた。また、接種後 7～11 年間では、帯状疱疹発症と PHN 発症が、それぞれ 21.1%、35.4%減少し、疾病負荷が 37.3%減少したと報告されている。さらに、60 歳以上の 176,078 人を対象とした研究では、ワクチン接種後 1 年以内の帯状疱疹発症阻止効果はワクチン非接種者と比較して 68.7%で、接種 8 年目ではその効果は 4.2%であったと報告されている。

### (安全性)

帯状疱疹ワクチンの安全性について特段の懸念は報告されていないが、50 歳以上を対象とした国内臨床試験では、ワクチン接種後 6～8 週までの副反応の発現割合は 50.6% (5%以上 [注射部位の発赤、そう痒感、熱感、腫脹、疼痛、硬結]、1～5%未満 [発疹、倦怠感]、1%未満 [紅斑、そう痒、関節痛、筋骨格痛、動悸、疼痛]) であった。60 歳以上を対象とした大規模研究では、ワクチン接種群はプラセボ群と比較して接種後の有害事象に有意差は認められなかった。

北米と欧州で行われた 50～59 歳を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較研究では、ワクチン群で 63.9% (うち重度のものは 0.7%) に局所反応が認められた。また、全身反応では頭痛がもっとも多く (うちワクチン関連と考えられたものは 3%未満)、頭痛を除外したワクチン関連の全身反応は、プラセボ群と比較し有意な差は認められなかった。

帯状疱疹ワクチン接種に関連した有害事象は稀である。また、米国 VAERS による調査では、帯状

疱疹ワクチン被接種者では破傷風トキソイド含有ワクチン被接種者と比較して関節炎、脱毛症の発症率が高かった。

带状疱疹の既往のある 50 歳以上の者に带状疱疹ワクチンを接種した場合、局所反応発生率はプラセボ群より多いものの、重篤な有害事象は認められなかった。また、2 回接種法による検討でも、重篤な有害事象の増加は認められなかった。

#### （医療経済学的評価）

増分費用効果比（Incremental Cost-effectiveness Ratio, ICER）が 1 QALY あたり 50,000～100,000 ドル以内であれば費用対効果が良好と判断されることが一般的であることから、この基準を適用するならば、带状疱疹ワクチン接種の費用対効果は概ね良好と判断される。但し、各研究の分析モデル、ワクチン効果の持続期間、割引率、症状発現時の QOL 値、ワクチン価格、割引率等の設定が異なっており、ワクチンの効果が長期（7.5 年～生涯）にわたり継続するという前提のもとで分析を行っている研究も多い。ワクチン効果の持続期間をより短期間とした場合には費用対効果が悪化することに留意する必要がある。

#### （諸外国での導入状況）

米国・カナダ・オーストラリアでは带状疱疹ワクチンが推奨されており、費用補助も実施されている。一方で、2016 年 10 月現在、EU 加盟 27 カ国のうち带状疱疹ワクチン接種を推奨しているのは、オーストリア、チェコ、英国、フランスの 4 カ国である。そのうち、オーストリアとチェコは 50 歳以上の人に接種を推奨するものの、公的補助はない。WHO は 2014 年 6 月の週報において、「ほとんどの国では带状疱疹の疾病負担がはっきりせず、この比較的新しいワクチンの使用に関する十分なデータもないことから、WHO は現時点で带状疱疹ワクチンの定期接種化に関して推奨をするものではない」とした上で、「しかしながら、高齢者人口を抱える国や高齢化にシフトしている国々では、疾病負担の重要性が認識され、かつプログラムを有効と考えるならば、带状疱疹ワクチンの定期接種化の導入を決めてもよいだろう。带状疱疹ワクチンプログラムを推進しようとする国々では、最適な接種年齢と接種スケジュールを決めるに際し、年齢依存的な疾病負担およびワクチン有効性、防御期間、費用対効果を考慮するべきである。」との見解を示している。

# 目次

1. 帯状疱疹の基本的知見	
(1) はじめに	1
(2) 疾患の特性	2
① 臨床症状	2
② 鑑別を要する他の疾患	8
③ 検査法	9
④ 治療法	10
⑤ 予防法	12
(3) 国内の疫学状況（及び諸外国の状況、国内との比較）	13
① 患者数および罹患率	13
② 重症者数、死亡者数等	19
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性	21
(1) 接種の目的	21
(2) 使用可能な製剤（研究開発中の製剤や、国内既承認薬等も含む）	21
① 認可・使用されている製剤	21
② 開発中の製剤	22
(3) 有効性の観点	22
① 免疫原性	22
② 疾病抑制効果	22
③ 持続性	23
(4) 安全性の観点（副反応の頻度、重篤な副反応等）	23
① 接種に係る安全性	23
② 帯状疱疹の既往のある者に対する安全性	27
③ 免疫抑制剤使用中の患者に対する安全性	27
④ 接種方法の違いによる安全性	28
⑤ サブユニットワクチンの安全性	28
(5) 医療経済学的な観点	29
(6) 諸外国の導入状況	35
3. 引用文献	38
4. 執筆担当者	52

# 1. 帯状疱疹の基本的知見

## (1) はじめに

水痘帯状疱疹ウイルス (Varicella-Zoster virus、以下VZVという) は初感染後、生涯にわたって脊髄後根神経節 (知覚神経節)、脳神経節に潜伏感染する。潜伏感染細胞は主に神経細胞であるが、一部サテライト細胞にも潜伏する。潜伏感染しているVZVが、加齢、疲労、ストレス、悪性腫瘍、免疫抑制状態等をきっかけとして再活性化し、帯状疱疹を引き起こす<sup>1,2)</sup>。VZVの再活性化には様々な研究成果が発表されているが、VZVに対する特異的な細胞性免疫の低下が関与し、VZV特異的液性免疫は帯状疱疹の発症や重症化の予防、帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia : PHN) の発症には関与していないと報告されている<sup>3,4)</sup>。

水痘罹患歴のある人では約10~30%が生涯に一度は帯状疱疹を発症する<sup>5,6)</sup>。また、85歳の人の約50%が帯状疱疹を経験しているという報告もある<sup>7)</sup>。1997~2011年に宮崎県で実施された帯状疱疹の大規模調査では、80歳までに3人に1人が帯状疱疹を経験すると推定された<sup>8)</sup>。

性差に関しては、同等<sup>1)</sup>という報告もあるが、一般的に女性の罹患率が高い<sup>7)</sup>。50歳以上の成人を対象として2008~2009年に日本で実施された疫学研究では、帯状疱疹全体の罹患率は10.9/千人・年であるが、男性の罹患率8.5/千人・年に対して、女性の罹患率は12.8/千人・年と高く、年齢、帯状疱疹の既往を調整したハザード比は1.5 (95%信頼区間 (confidence interval : CI) 1.2-1.8)<sup>9)</sup>と報告されている。

日本では1987年に水痘ワクチンが製造販売承認され、2014年10月に予防接種法に基づく定期接種に導入されたが、定期接種導入前の接種率は30~40%程度で、毎年100万人規模の水痘の流行を繰り返してきた。予防接種法に基づく感染症流行予測調査によると、成人のVZVに対する抗体保有率 (酵素抗体法 : EIA法による) は90%以上と報告され (図1)<sup>10)</sup>、成人のほとんどがVZVに既感染で、帯状疱疹の発症リスクを有している。水痘ワクチンの定期接種化により2015年以降、小児の水痘患者数が大きく減少している (図2)。今後VZVへの曝露頻度が減少することで、帯状疱疹患者が増加すると推測されている<sup>11)</sup>。

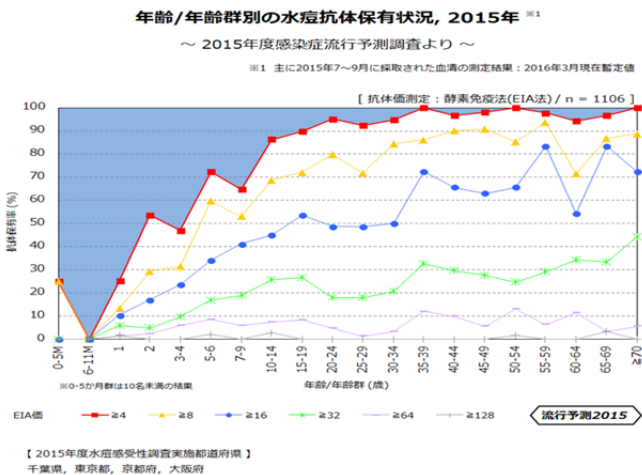


図1. VZV に対する抗体保有率

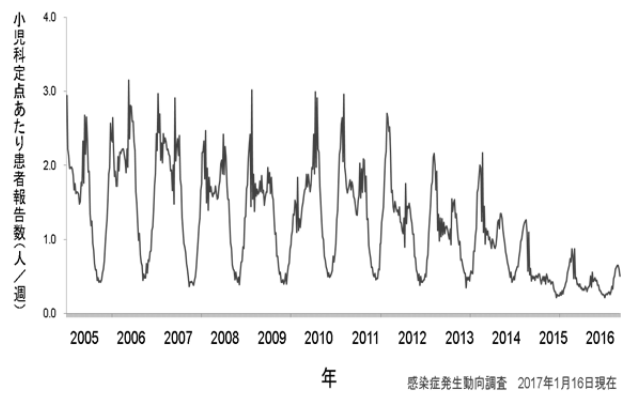


図2. 小児科定点あたり水痘患者報告数の推移  
 2005年第1週~2016年第52週(2017年1月16日現在)

## (2) 疾患の特性

### ① 臨床症状

#### 1) 潜伏期間

VZV 初感染から水痘発症までの潜伏期間は2週間程度(10~21日)であるが、VZV 初感染から帯状疱疹発症までの期間は一定ではない。加齢は帯状疱疹の重要なリスク因子とされ<sup>7)</sup>、50歳以上になると発症頻度が高まり、70歳以上で更に高くなる<sup>9)</sup>。

年齢と細胞性免疫の関連に関して、細胞性免疫の指標として水痘抗原皮内テストを用いて検討された報告がある<sup>12)</sup>。gpELISA法で抗体陽性が判明している50~70代の成人129人において、高齢であるほど皮内テストへの反応性は減衰しており、陰性者の割合は50代で20.3%(16/79)、60代で48.0%(12/25)、70代では56.0%(14/25)と年齢とともに増加していた<sup>12)</sup>。その他、50歳以上を対象とした国内の帯状疱疹に関する大規模調査でも、水痘抗原皮内テストにおける反応性は年齢とともに有意に減衰しており、加齢によるVZVに対する細胞性免疫の低下が示唆された。さらに1年以内に帯状疱疹を発症した者における水痘抗原への反応性は、発症しなかった群に比較して有意に低かった。一方、同検討では液性免疫の指標としてのgpELISAやIAHA法による抗体価は年齢とともに上昇しており、水痘抗原皮内テストとの相関はなかった<sup>13,14)</sup>。

一方、1歳未満で水痘に罹患した場合、小児期に帯状疱疹を発症する頻度が高まる<sup>15,16)</sup>。また妊娠中に妊婦が水痘を発症すると経胎盤経路で胎児がVZVに感染する場合があることから、生後水痘の罹患歴がなくても、乳幼児期に帯状疱疹を発症することがある<sup>17)</sup>。

#### 2) 主症状

帯状疱疹の特徴は、片側性の神経支配領域(皮膚デルマトーム)に、時に疼痛を伴う集簇した水疱を形成することである。皮疹の出現領域は通常、中心線をまたがず限局的であるが、免疫抑制状態の程度が強い場合には、皮疹が全身に広がり播種性(汎発性)帯状疱疹となることがある。

通常、痒みもしくは痛みが皮疹出現2~3日前から出現する。新規の皮疹が3~5日間にわたって出現し、痂皮化には10~15日ほど必要で、皮膚所見が正常に戻るまでには1か月ほどを要する<sup>18)</sup>。免疫不全患者における発症頻度は健常者のそれより高く<sup>19)</sup>、2週間以上にわたって新規の皮疹が出現することもある。一方、神経痛のみで皮疹が出現しない、無疱疹性帯状疱疹(zoster sine herpete)も存在する<sup>7)</sup>。第3胸髄~第2腰髄(T3~L2)レベルの神経支配領域の発症頻度が高い(表1)<sup>17)</sup>。

表 1. 帯状疱疹の出現した解剖学的部位別頻度 (文献 17 より翻訳)

	右	左	計	発生率
<b>脳神経</b>				
V1	11	5	16	2.8
V2	1	4	5	0.9
V3	1	3	4	0.7
VII	1	1	2	0.35
<b>頸髄</b>				
1	—	—	—	—
2	1	4	5	0.9
3	3	4	7	1.2
4	2	2	4	0.7
5	2	1	3	0.5
6	2	0	2	0.35
7	1	3	4	0.7
8	1	0	1	0.2
<b>胸髄</b>				
1	1	1	2	0.35
2	2	1	3	0.5
3	4	4	8	1.4
4	4	1	5	0.9
5	8	8	16	2.8
6	5	7	12	2.1
7	4	5	9	1.6
8	2	8	10	1.8
9	8	4	12	2.1
10	5	6	11	1.9
11	1	0	1	0.2
12	3	4	7	1.2
<b>腰髄</b>				
1	4	4	8	1.4
2	5	4	9	1.6
3	2	2	4	0.7
4	—	—	—	—
5	1	2	3	0.5
<b>仙髄</b>				
1	1	1	2	0.35
2	1	1	2	0.35
3	0	2	2	0.35
4	—	—	—	—
5	—	—	—	—

疼痛は、時に皮疹出現より 7~100 日以上先行する事がある。また皮膚所見の改善後も疼痛が残存し、通常疼痛の消失に 4~6 週間を要する<sup>1)</sup>。これらの急性期の疼痛は発症機序別に組織の損傷による侵害受容性疼痛に分類され、後述する PHN とは発症機序が異なる<sup>20)</sup>。これらをあわせて帯状疱疹関連疼痛と呼ばれている。

再発率はシステマティックレビューによると 1-6%の範囲の報告があり、その中でも長期観察研究においては 5-6%とより高い傾向にあった<sup>21)</sup>。

### 3) 重篤度

北海道釧路市で実施された前方視的観察研究 (2013~2015年) によると、60歳以上の帯状疱疹患者のうち3.4% (27人/800人) が入院を要したと報告されている<sup>22)</sup>。また、帯状疱疹に関する26か国130の研究についてまとめたシステマティックレビュー<sup>21)</sup>、およびスペイン<sup>23)</sup>、スウェーデン<sup>24)</sup>で行われた研究によると、帯状疱疹による入院率または死亡率は、高齢者ほど高率であった。

また、T細胞性免疫不全を有する造血幹細胞移植や臓器移植後の患者、免疫抑制治療中、リンパ腫、白血病、HIV感染症などの基礎疾患を有する患者は帯状疱疹発症のリスクが高く、また、重篤となるリスクも高い<sup>1)</sup>。

2003~2013年にMadrid市民 (スペイン) を対象として実施された疫学調査では、帯状疱疹による入院例2,039人の入院期間の中央値は6日間であった。また、この入院例の32.8%は基礎疾患に悪性腫



瘍や臓器移植後、AIDSなどを有する免疫不全患者であった。その他に糖尿病15.0%、慢性閉塞性肺疾患8.1%、リウマチ性疾患4.7%などが基礎疾患として認められた<sup>23)</sup>。

#### 4) 合併症・後遺症

皮膚病変からの細菌による二次感染、後述する様々な急性期合併症、さらに長期に持続する PHN 等、の合併症、後遺症がある。また帯状疱疹の発症部位によって特徴的な合併症を生じる (表 2)。

表 2. 帯状疱疹の合併症 (文献 7 より翻訳、一部改変)

合併症	症状	VZVの再活性部位
皮膚細菌性二次感染	溶連菌感染症、ブドウ球菌性蜂窩織炎など	いずれの知覚神経節でも発生しうる
帯状疱疹後神経痛 (PHN)	皮疹改善後も持続する疼痛	いずれの知覚神経節でも発生しうる
眼合併症	角膜炎、上強膜炎、虹彩炎、結膜炎、ブドウ膜炎、急性網膜壊死、視神経炎、緑内障	第2脳神経(Ⅱ)、第3脳神経(Ⅲ)、第5脳神経第一枝(V1)
無菌性髄膜炎	頭痛、髄膜刺激症状	第5脳神経(V)
血管炎(脳炎)	脳血管炎、昏迷、痙攣、一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞	第5脳神経(V)
Bell麻痺	片側性顔面神経麻痺	第7脳神経(VII)
Ramsay Hunt症候群	耳痛、外耳道水疱、舌前方のしびれ、顔面神経麻痺	第7脳神経(VII) 膝神経節と第8脳神経(VIII)への拡大
聴覚障害	難聴	第8脳神経(VIII)
運動神経炎	筋力低下、横隔神経麻痺、神経因性膀胱	いずれの知覚神経節でも発生しうる
横断性脊髄炎	麻痺、知覚麻痺、括約筋障害	脊髄神経節

スウェーデンにおけるコホート研究に基づく合併症の頻度を示した (表 3)<sup>24,25)</sup>。

表 3. 帯状疱疹と関連する合併症の頻度と割合 (文献 24, 25 より翻訳、一部改変)

	Sweden, 2008-2010 <sup>*1</sup>				Sweden, 2006-2010 <sup>*2</sup> (入院例中の合併率)					
	男性		女性		合計		男性		女性	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
帯状疱疹(HZ)	5,328	(100)	7,968	(100)	13,296	(100)				
HZ+PHN	121	(2.27)	157	(1.97)	278	(2.09)				
HZ+眼合併症	218	(4.09)	325	(4.08)	543	(4.08)	33	(8.6)	16	(6.1)
HZ+脳炎	13	(0.24)	26	(0.33)	39	(0.29)	10	(2.6)	5	(2.1)
HZ+髄膜炎	11	(0.21)	8	(0.10)	19	(0.14)	7	(1.8)	5	(2.1)
播種性帯状疱疹	19	(0.36)	24	(0.30)	43	(0.32)	9	(2.4)	7	(2.9)
その他の帯状疱疹合併症	69	(1.30)	89	(1.12)	158	(1.19)	37	(9.7)	16	(6.1)

\*1 文献 25 より \*2 文献 24 より

※登録された国際疾病分類第 10 版の病名コードに基づく集計。

また表4には、帯状疱疹の診断後1年以内に発症した心血管系疾患(CVD: coronary vascular disease)、脳梗塞、敗血症、Bell 麻痺の発症頻度について示した。一般人口に比較して、これらの疾患の発症率が高いことが示唆された<sup>25)</sup>。

表4. 帯状疱疹診断後1年以内に発症した疾患の性別年代別罹患率比 (Incidence rate ratio : IRR)  
(文献25より翻訳、一部改変)

	CVD (心血管系疾患(脳梗塞を除く))		脳梗塞		敗血症		Bell 麻痺	
	n	IRR <sup>a</sup> (95%CI)	n	IRR <sup>a</sup> (95%CI)	n	IRR <sup>a</sup> (95%CI)	n	IRR <sup>a</sup> (95%CI)
全症例	64	1.82 (1.42-2.33)	111	1.34 (1.12-1.62)	37	1.47 (1.06-2.03)	71	10.6 (8.33-13.4)
性別								
男性	26	1.62 (1.10-2.38)	49	1.30 (0.98-1.72)	15	1.23 (0.74-2.05)	43	15.7 (11.6-21.3)
女性	38	1.99 (1.45-2.74)	62	1.38 (1.08-1.77)	22	1.68 (1.11-2.56)	28	6.99 (4.80-10.2)
p値 <sup>b</sup>		0.41		0.75		0.36		< 0.01
年齢(歳)								
0-39	0		4	10.3 (3.87-27.6)	3	9.10 (2.93-28.3)	15	23.4 (14.0-38.9)
40-49	1	1.15 (0.16-8.16)	0		3	9.42 (3.02-29.3)	1	2.62 (0.37-18.6)
50-59	12	3.51 (1.99-6.19)	2	0.44 (0.11-1.76)	0		6	7.23 (3.23-16.2)
60-69	21	2.68 (1.75-4.12)	13	1.12 (0.65-1.92)	3	0.79 (0.25-2.44)	17	9.09 (5.61-14.7)
70-79	16	1.37 (0.84-2.25)	35	1.47 (1.05-2.04)	6	0.79 (0.35-1.76)	13	7.69 (4.42-13.4)
80+	14	1.29 (0.76-2.18)	57	1.38 (1.07-1.80)	22	1.82 (1.19-2.77)	19	14.4 (9.03-23.0)
p値 <sup>c</sup>		0.06		< 0.01		< 0.01		0.01

a. 年齢・性別にて補正

b. Wald test(帯状疱疹と性別間の相互作用より)

c. Wald test(帯状疱疹と年齢間の相互作用より)

### ・帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia : PHN)

PHNは帯状疱疹の代表的な合併症で、皮膚病変が治癒した後に残存する神経障害性疼痛である。皮疹消失後3か月以上にわたって疼痛が持続する場合を指す。痛みは数か月から数年にわたる。

患者によって痛みの症状や程度は異なるが、「焼けるような」「締め付けるような」持続性の痛みや、「ズキンズキンとする」痛みを訴えることが多く、睡眠や日常生活を障害するほど重篤な場合がある。軽く触っただけでも強い疼痛を感じることがあり、アロディニアと呼ばれる。

発症頻度は年齢や症例定義、報告によって異なるが、帯状疱疹症例の10-50%でPHNを生じると報告されている。加齢はPHNの重要なリスク因子である。また、年齢の他、帯状疱疹発症時の疼痛の程度、皮疹の数も関与するとされている<sup>7)</sup>。

北海道釧路市における60歳以上の帯状疱疹に関する観察研究では、90日以上疼痛の持続が9.2% (95%CI, 6.6-12.4 (38/412人)) の症例で認められた<sup>22)</sup>。同様に、イタリアの108施設 (2009-2010年) で実施された帯状疱疹関連疼痛に関するコホート研究では、413人の50歳以上の帯状疱疹患者のうち、370人 (89.6%) が帯状疱疹関連疼痛 (急性期の疼痛を含む) を発症し、一般的なPHNの疼痛持続期間の定義とされる3か月後、6か月後の時点で疼痛を認めていた患者は、それぞれ20.6%、9.2%であった<sup>26)</sup>。

また、van Wijckらの報告では、566人（年齢中央値66歳：範囲58～75歳）の帯状疱疹患者において、発症後4年間にわたって疼痛の有病率が調べられており、発症から時間が経過するほど、疼痛が自然に消失する割合は減少することが示されている（図3）<sup>27)</sup>。

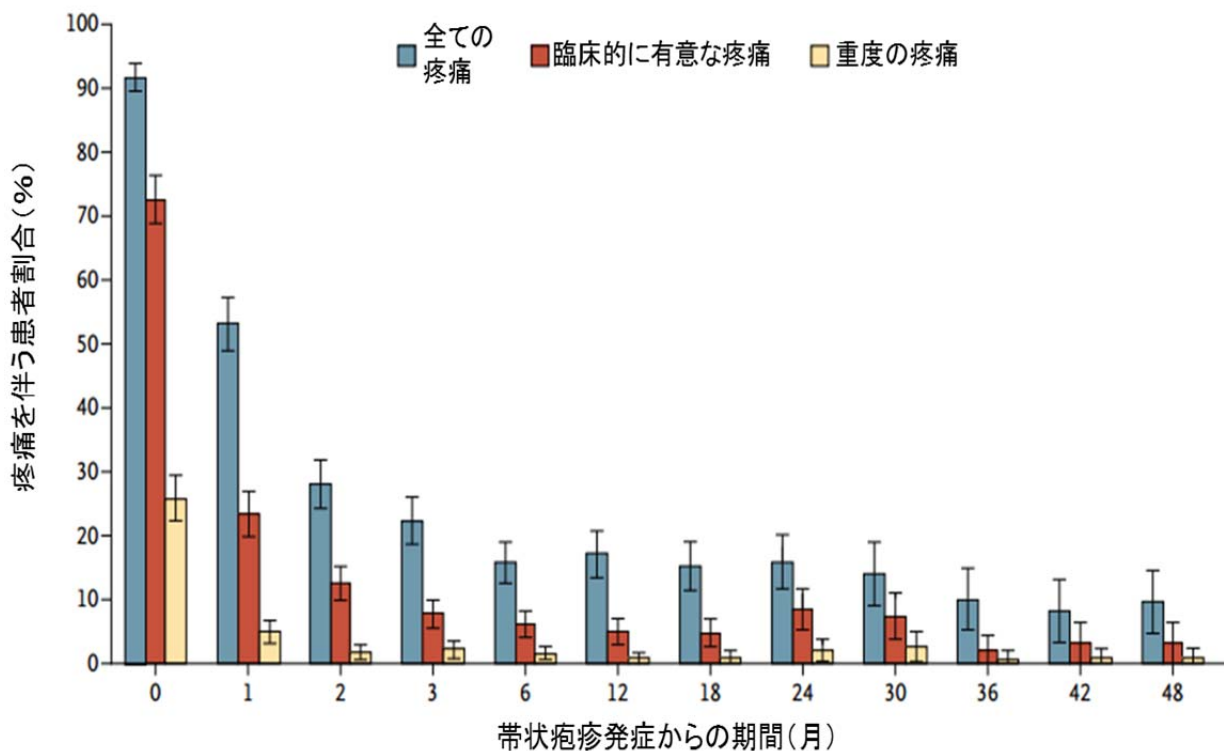


図 3. 帯状疱疹発症からの期間と疼痛を伴う患者割合（文献 27 より翻訳）

#### ・三叉神経第一枝（第 5 脳神経第一枝：眼神経）領域の帯状疱疹

頭部の帯状疱疹の場合、多くの場合病変は第5脳神経（三叉神経）領域に生じ、特に第一枝（眼神経）領域に生じることが多い<sup>17)</sup>。三叉神経第一枝領域の帯状疱疹では眼合併症を伴うことが多く、その頻度は帯状疱疹発症者の1.5%<sup>22)</sup>、4%<sup>25)</sup>との報告がある。その他にも、結膜炎や角膜炎を併発し、稀に急性網膜壊死（acute retinal necrosis; ARN）を生じて失明に至ることもある。臨床的な特徴的所見として、鼻尖部や鼻背部に帯状疱疹を認めた際は、眼合併症を認めることが多いため、速やかに眼所見の確認、治療を要する。

進行性網膜外層壊死（progressive outer retinal necrosis ; PORN）は疼痛なしに突然の失明、網膜剥離をきたす眼合併症で、CD4 陽性細胞数が  $10 / \text{mm}^3$  未満の AIDS 患者で認められることがある<sup>1)</sup>。

#### ・Ramsay Hunt 症候群

顔面神経（第 7 脳神経）膝神経節領域の帯状疱疹により、耳介と外耳道の帯状疱疹に加えて、片側の末梢性顔面神経麻痺、さらに聴神経症状（聴力低下、めまいなど）を伴うことがある（Ramsay Hunt 症候群）。舌前 3 分の 2 の領域に水疱を認めることもある。

帯状疱疹に伴う末梢性顔面神経麻痺は、特発性の末梢性顔面神経麻痺に比べて重症であり、後遺

症を残しやすい。日本で実施された単一施設での顔面神経麻痺症例の後方視的検討(1976～1996年)では、顔面神経麻痺症例のうち小児では16.7% (52/311人)が、成人では18.1% (319/1,765人)が Ramsay Hunt 症候群と診断されていた<sup>28)</sup>。皮疹に先行して顔面筋の麻痺を発症する症例もある。また、皮疹のない末梢性顔面神経麻痺の中に皮疹のない Ramsay Hunt 症候群が存在することも示唆されている<sup>29)</sup>。

#### ・血管炎・梗塞

VZVによる脳脊髄炎、髄膜炎の多くは、VZV血管炎を伴う。さらにVZVの再活性化が原因で小血管の炎症が梗塞性病変を引き起こし、皮質、皮質下(特に深部白質、脳室周囲上衣)の梗塞と卵形の壊死性、脱髄性病変を生じることがある。帯状疱疹後に一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞が認められる場合がある<sup>30)</sup>。症状として、急性の片麻痺や頭痛以外に、意識変容、失語症、失調、片側知覚障害、半盲や片眼の盲が見られることがある。頻度は高くないが、動脈瘤やクモ膜下出血、脳出血、頸動脈解離を起こすこともある<sup>31)</sup>。

英国で self-controlled case series method により実施された、急性の心血管系疾患発症リスクの増大に関する研究では、65歳以上の帯状疱疹患者で帯状疱疹発症直後1週間における虚血性脳梗塞の罹患率は2.4倍 (Incidence rate (IR) 2.37, 95% CI 2.17-2.59)、心筋梗塞の罹患率が1.7倍 (IR 1.68, 95% CI 1.47-1.92)に増大していた<sup>32)</sup>。また、スウェーデンにおけるコホート研究報告では、帯状疱疹診断から1年以内は、脳梗塞のリスクが0～39歳の若年者において大きく増大することが示されている (Incidence rate ratio (IRR) 10.3 (95%CI 3.87-27.6)) (表4)<sup>25)</sup>。

VZVによる血管炎は免疫不全者の帯状疱疹患者でより多く認められる<sup>30)</sup>。また、脳脊髄液中の抗VZV-IgG抗体とPCR法によるVZV DNAの両方、もしくは片方の検出に基づいてVZV血管炎と診断された30人について調べた研究では、37%において帯状疱疹の皮疹を認めなかったと報告されている<sup>33)</sup>。

#### ・髄膜炎・脳炎

帯状疱疹に関連する中枢神経合併症として髄膜炎が最も頻度が高いが、脳炎は比較的稀である。その罹患率は1/10万人・年以下であるが<sup>25)</sup>、帯状疱疹入院例の2%前後を占めたとの報告もある<sup>24)</sup>。

#### ・運動神経炎

時に、帯状疱疹に関連した神経麻痺の症状として、顔面神経麻痺、横隔神経麻痺、上肢、下肢の麻痺、排尿障害(尿閉)・排便障害が見られることがある。

#### ・横断性脊髄炎

帯状疱疹に合併する横断性脊髄炎(VZV脊髄症)には、VZVの脊髄への直接感染により急性期に発症する場合と治癒後に発症する場合と2つの発症機序がある。帯状疱疹発症後数日から数週間後に一相性に痙性麻痺をきたす。HIV感染症や免疫抑制剤による治療中の症例などでは致命的となる場合がある<sup>34)</sup>。

## ・内臓播種性 VZV 感染症

白血病や悪性腫瘍、臓器移植後、ネフローゼ症候群、膠原病など、基礎疾患やその治療の影響による免疫不全患者においては、水痘もしくは播種性帯状疱疹の初発症状として皮疹出現に先行して体内臓器での感染が原因で激しい腹痛や腰背部痛が出現する内臓播種性VZV感染症の場合があり、致命率が高い<sup>35,36)</sup>。帯状疱疹に伴う肺炎、肝炎も重篤な合併症である。

同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) 後の患者における調査 (日本, 1994年1月～2005年6月) では、2,411人中20人 (0.8%) で内臓播種性VZV感染症を発症し、そのうち17人 (85%) が免疫抑制剤投与中の患者であった。VZVに対する抗体検査を実施された症例のうち、12/17人 (70%) が移植前の時点で抗体陽性であった。移植から発症までの中央値は273日 (範囲: 103-800日) で、初発症状は80%が腹痛、15%が意識障害、1人は無症状で、18人 (90%) に皮疹が出現した。皮疹出現までの期間は初発症状から0～13日 (中央値3日) であった。全体の致命率は20%であった<sup>36)</sup>。

## 5) 感染性

帯状疱疹患者の水疱中には VZV が存在することから、VZV に対する感受性者への感染源となり得る。水痘の家族内二次感染率は、71.5%<sup>37)</sup>や、61～100%<sup>38)</sup>と報告されている。一方、帯状疱疹の場合の感染性は、水痘の場合に比較すると低いものの、家族内感染の場合には、感受性者への二次感染率は20%とされている<sup>38)</sup>。

免疫機能に異常を認めない帯状疱疹患者において、唾液中にVZV DNAが検出されることが示されている<sup>39-41)</sup>。また、基礎疾患のない帯状疱疹症例の唾液から感染性を有するVZVが分離された例も報告されている<sup>41)</sup>。主な感染経路は接触感染とされているが、帯状疱疹患者が滞在した部屋の空気中からVZV DNAが検出されることから<sup>42)</sup>、帯状疱疹患者からも空気感染が生じることが示唆される。顔面の帯状疱疹の場合や、免疫不全を有する帯状疱疹患者、播種性帯状疱疹の場合の感染性はより高い。局所的な帯状疱疹の場合には病変部が被服等に覆われていると感染性は低くなる<sup>2)</sup>。

以上のことから、帯状疱疹患者は病変部が乾燥・痂皮化するまでは、感受性者、特に重症水痘となるリスクが高い者 (妊娠中の女性、VZV に対する免疫を持たない母親から生まれた新生児、母親の免疫状態にかかわらず妊娠 28 週未満あるいは体重 1000 グラム未満の乳児、全年齢層の免疫不全の者) との接触は避けるべきとされている<sup>2)</sup>。

## ② 鑑別を要する他の疾患

一般的に帯状疱疹は臨床症状が特徴的なことから診断が比較的容易である。単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus、以下 HSV という) の再活性化による単純疱疹、接触皮膚炎、虫刺症、丹毒<sup>43)</sup>など、様々な皮膚疾患が鑑別疾患として挙げられる。皮疹の分布、水痘の既往歴、基礎疾患などの患者背景を考慮し、ウイルス学的な検査が必要な場合がある。

水痘と播種性帯状疱疹との鑑別は、水痘の既往歴が不明である場合、臨床症状のみでは難しい場合が多い。帯状疱疹の場合にも水痘と同様に抗 VZV-IgM 抗体が陽性になることがあるが、陽性化しない場合もある。ペア血清で抗 VZV-IgG 抗体の有意上昇を認めることがあるが、急性期から既に抗 VZV-IgG 抗体が高い場合は、回復期の抗 VZV-IgG 抗体の上昇を確認できないことがある。急性期から抗 VZV-IgG 抗体が陽性である場合は VZV に既に感染している蓋然性が高いことから、そのよう

な場合、水痘ではなく播種性帯状疱疹である可能性がある。

水痘ワクチン接種後に帯状疱疹を発症することは稀であるが、急性白血病患児など免疫不全を有する患者（帯状疱疹発症リスクが高い）では、水痘ワクチン接種後に帯状疱疹を発症することがある。水痘ワクチン既接種者が帯状疱疹を発症した場合、帯状疱疹の原因となった VZV が野生株かワクチン株かを調べる必要がある。その鑑別は水疱内容液から検出される VZV の性状を解析することで可能である<sup>44)</sup>。

帯状疱疹の場合、皮疹出現に先行して、あるいは皮疹を認めずに帯状疱疹による疼痛、搔痒、臓器障害などの症状が出現したり、播種性となって皮疹が単一の神経支配領域にとどまらない分布となったりすることがある。その場合、帯状疱疹と早期に診断することが困難である。帯状疱疹には前述のようにさまざまな合併症があり、特に免疫不全患者においては重篤化したり致命的となったりすることがあるため、早期診断と抗ウイルス薬治療の早期開始が重要である。

### ③ 検査法

ウイルス学的な検査法について記述する。

**1) ウイルス分離・ウイルス DNA 検出：**ウイルス分離もしくは VZV DNA の検出は、最も直接的な検査法である。感染性ウイルスが存在する水疱内容物を検体とする。VZV DNA の検出には、PCR 法<sup>45)</sup>、LAMP 法<sup>46)</sup>及びリアルタイム PCR 法<sup>44,47,48)</sup>などが用いられる。近年、帯状疱疹発症前の患者の唾液中に VZV DNA が検出されることが明らかとなり、帯状疱疹の診断に有用な可能性があることが示された<sup>40,49)</sup>。VZV DNA 検出（定量的検出を含む）は民間の検査機関で実施されているが、健康保険適用はなされていない。また、ワクチン株と野生株を判別するには、PCR-RFLP 法<sup>44,50)</sup>、LightCycler を用いた Tm 解析法<sup>51)</sup>、株特異的プライマーを用いた LAMP 法<sup>52)</sup>、TaqMan allelic discrimination assay による方法<sup>53)</sup>などが有用である。また、病変から分離されたウイルスや直接採取されたサンプルから open reading frame (ORF\*) 62 遺伝子を PCR 法で増幅し、その塩基配列を決定することでより確実に判別できる。\*ORF：タンパク質に転写・翻訳される DNA 配列

**2) ウイルス抗原検出：**VZV 抗原に対するモノクローナル抗体（市販の FITC 標識モノクローナル抗体など）を用いた直接蛍光抗体法<sup>54)</sup>は、HSV と区別して VZV を検出することができ、感度は PCR より落ちる（十分な検体量が必要）ものの迅速に結果を得ることができる。民間の検査機関で実施され、健康保険適用もなされている。HSV による水疱性病変を鑑別することが必要な場合には、迅速 HSV 抗原検出法<sup>55)</sup>による検査を行う必要がある。

水疱擦過物スミア（Tzanck smear）の染色標本により多核巨細胞を検出する方法（Tzanck test）<sup>56)</sup>を用いると、迅速に結果を得ることが可能である。しかし、この方法で陽性結果が得られたとしても帯状疱疹と HSV 感染症との鑑別が不可能である。また、自己免疫性水疱症、特に尋常性天疱瘡との鑑別も必要である。

**3) 血清学的検査：**抗体価の測定による検査法も帯状疱疹の診断に役立つ。発症初期および回復期のペア血清を用いて抗体価の有意な上昇を確認したり、発症初期（急性期）の IgM 抗体を検出（IgM 抗体陽性）したりすることにより、診断の一助となる<sup>57)</sup>。

抗体を検出する方法として酵素抗体法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）には、VZV に対する IgG 抗体を定量的に検出する VZV IgG-ELISA と IgM 抗体を定量的に検出する IgM-ELISA などのキットが市販されている。また、感度に優れる、膜蛍光抗体法（fluorescent antibody to membrane antigen, FAMA）<sup>58)</sup>や感染細胞からウイルス糖蛋白を濃縮し ELISA の抗原とした gpELISA <sup>12,59)</sup>も使用される。FAMA は、gpELISA と同等以上の感度を有するが、正確な検査結果を得るには熟練を要する。そのため、VZV 感染 Vero 細胞をテラサキプレートに添加して FAMA を簡便にした方法 <sup>60)</sup>や A549 細胞\*を用いた間接蛍光抗体法（indirect immunofluorescent assay, IFA）も報告されている <sup>61)</sup>。

なお、補体結合反応（complement fixation, CF）<sup>62)</sup>は、感度・特異性（HSV との交差反応）が低く、それを用いても帯状疱疹の診断に参考となる検査成績を得ることは難しいとされている。血清学的検査は、ほとんどが民間の検査機関で対応でき、健康保険適用されている。

\*A549 細胞：D. J. Giard らによって樹立されたヒト肺胞基底上皮腺癌由来細胞

**4) 細胞性免疫検査：**帯状疱疹の発症には VZV に対する細胞性免疫が重要な役割を果たしている。VZV に対する細胞性免疫能を評価する方法としては、インターフェロンガンマを測定する方法 <sup>63)</sup>や、ELISPOT 法 <sup>64)</sup>が用いられる。また、日本においては、水痘皮内抗原を用いた皮内テストを利用することも可能である <sup>65)</sup>。皮内テストでは、市販の「水痘抗原」液を皮内注射し、24～48 時間後に出現する発赤の径の長さにより VZV に対する細胞性免疫の程度を評価する。発赤径が 5 mm 以上あれば陽性と判定される。なお、高齢、栄養不良、胸腺の発育不全症、ウイルス感染症、悪性腫瘍、薬剤（免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン剤、制癌剤等）の投与中の人では、VZV に対する細胞性免疫が低下していることがあるので、VZV に対する細胞性免疫の程度を評価する上で考慮が必要である。

## ④ 治療法

### 1) 抗ウイルス薬による治療

ウイルス由来のチミジンリン酸化酵素でリン酸化されることにより抗ウイルス活性を発揮する薬剤であるアシクロビル、バラシクロビル（アシクロビルのプロドラッグで消化管から吸収されるとアシクロビルとなる）、ファムシクロビル（ペンシクロビルのプロドラッグで消化管から吸収されるとペンシクロビルとなる）の全身投与で治療する。

通常成人には、アシクロビル（800 mg/回、1 日 5 回経口投与、7 日間）、バラシクロビル（1000 mg/回、1 日 3 回経口投与、7 日間）、ファムシクロビル（500 mg/回、1 日 3 回経口投与、7 日間）で治療する。小児には、通常、アシクロビル（20 mg/回（ただし 1 回最高用量は 800 mg）、1 日 4 回経口投与、7 日間）、バラシクロビル（25 mg/回（ただし 1 回最高用量は 1000 mg）、1 日 3 回経口投与、7 日間）で治療する。

尚、日本では認可されていないが、ブリブジン（125 mg/回、1 日 1 回、7 日間）による治療でも効果が認められ、いくつかの国で使用が認められている。

上記の抗ウイルス薬（アシクロビル <sup>66-71)</sup>、バラシクロビル <sup>72)</sup>、ファムシクロビル <sup>73-75)</sup>、ブリブジン <sup>76)</sup> 等）投与による治療により、ウイルス排出期間の短縮、新規皮膚病変の出現抑制、皮膚病変の治癒の促進効果が得られる。また、これらの抗ウイルス薬による治療を行うことで疼痛期間の短縮と重症度の低減効果が得られることが明らかにされている。すなわち、QOL の向上にも繋がる。

ファムシクロビルの帯状疱疹の治療効果を調べる研究<sup>75)</sup>では、治療群とプラセボ群における疼痛が治まるまでの期間が、それぞれ63日と119日であったと報告されている。バラシクロビルにもファムシクロビルと同様にPHN予防効果が認められ、その効果はアシクロビルのそれよりも高いと報告されている<sup>72)</sup>。

抗ウイルス薬による治療効果を得るには、投与開始は発症初期ほど効果が高いため、皮疹出現後3日(72時間)以内の早期投与がなされることが望ましい<sup>20)</sup>。遅くとも5日以内に投与を開始する。発症後5日以降であっても新規病変が出現している場合、皮膚以外の合併症(運動神経、中枢神経、眼病変など)を伴う場合、PHN発症リスクが高い場合には抗ウイルス薬投与が考慮されるべきである<sup>20)</sup>。PHNは知覚神経の損傷により引き起こされることから、より早期に抗ウイルス薬投与を開始することがPHNを予防するためにも重要である。

アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルは安全で有効な薬剤であるが、腎臓から排出される薬剤であるため腎機能不全患者やクレアチニンクリアランス(Ccr)が低下している高齢者においては投与方法において注意を要する。Ccrに応じて投与間隔、投与量を調節する必要がある。尚、日本で認可されていないブリブジンによる治療においては細心の注意が必要であり、それはブリブジン投与により5FUの排出が阻害され、5FUの血中濃度が高まり、それによる副作用が増強されることがあることである。5FU投与を受けている患者にブリブジンを投与してはならない<sup>77,78)</sup>。

バラシクロビルおよびファムシクロビルによる帯状疱疹に対する効果はアシクロビルのそれよりも高く、バラシクロビルおよびファムシクロビルの場合1日の投与回数が3回とアシクロビルのそれよりも少ない。ファムシクロビルはアシクロビルに比べてVZV感染細胞内でのペンシクロビル三リン酸の半減期が10倍以上長いと報告されている<sup>20)</sup>。

## 2) 重症帯状疱疹の治療

通常、重症帯状疱疹に対しては、アシクロビルの点滴静注療法がなされる。アシクロビル静注投与方法は以下の通りである。

- (ア) 通常、成人にはアシクロビルとして1回体重1kgあたり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長・増量が可能である。ただし、投与量の上限は1回体重1kgあたり10mgまでである。
- (イ) 通常、小児には、アシクロビルとして1回体重1kgあたり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。なお、必要に応じて増量できるが、上限は1回体重1kgあたり20mgまでである。さらに、脳炎・髄膜炎においては、投与期間の延長も可能である。
- (ウ) アシクロビルは腎臓から排泄されることから、腎機能不全患者や高齢者においては投与方法において注意を要する。本剤への曝露量が増加した場合に、精神神経症状や腎機能障害が発現する危険性が高いため、腎機能不全患者や高齢者では投与間隔、投与量を調節して慎重に投与する。

また、臓器移植患者(造血幹細胞移植を含む)や抗腫瘍薬による治療、免疫抑制剤投与を受けている帯状疱疹患者、PHNの発症リスクが高い帯状疱疹患者、皮膚以外の合併症(中枢神経系合併症、末梢神経系合併症、Ramsay Hunt症候群、運動神経麻痺等)を認める帯状疱疹患者、三叉神経第一枝領域の帯状疱疹患者は入院加療が考慮されることがある<sup>20)</sup>。



合併症を認める場合は、病態に対する治療の必要性から、関連する診療科とともに治療が行われる。例えば、脳炎、脳脊髄炎、眼合併症、顔面神経麻痺（Ramsay Hunt 症候群）、三叉神経領域の帯状疱疹、末梢神経合併症（胸髄神経領域に発症した場合の腹筋麻痺、仙髄神経領域に発症した場合の排尿障害や排便障害、頸神経に合併した場合の上肢麻痺など<sup>20</sup>）、PHN などが挙げられる。眼部帯状疱疹患者は直ちに眼科専門医の診察を受けながら、抗ウイルス薬療法を実施することが必要である。

### 3) 補助療法

#### (ア) コルチコステロイドの経口投与

経口コルチコステロイド投与には、抗ウイルス薬による治療と合わせて投与すると、症状の低減効果が認められると報告されているが、PHN の発症予防効果は認められない<sup>79,80</sup>。コルチコステロイドを投与する場合には、50 歳以上の患者を対象としたり、糖尿病などを基礎疾患として罹患している患者へ投与したりする場合には、より細心の注意を払う必要がある。

#### (イ) 鎮痛剤投与

鎮痛剤投与は初期から積極的にアセトアミノフェンや、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）による治療がなされることが多い。ただし、高齢者に投与する場合や、NSAIDs の投与には副作用についての考慮が必要である。

疼痛のコントロールが困難な場合には、必要に応じてオピオイド系鎮痛剤の投与がなされる場合がある。なお、各製剤による重篤な副作用には注意が必要であり、併用禁忌・併用注意の薬剤が複数存在するため、使用に際しては十分な注意が必要である。

#### (ウ) 三環系抗うつ薬

一部の三環系抗うつ薬の投与により、PHN の軽減効果が認められている<sup>81</sup>。

#### (エ) 神経ブロック

神経ブロックを実施することで、PHN を軽減する効果が得られるが、薬物療法の補助的療法として適応を考える。特に激しい PHN は神経ブロックによる治療で軽減化される<sup>82</sup>。

### 4) 帯状疱疹に関する教育

患者に対して帯状疱疹に関する基本的事項、VZV の他者への感染予防法、適切な治療計画などについて適切に説明することが大切である。皮膚病変の細菌性二次感染症を予防するための病変の適切なケア（病変を乾燥させるなど）などの詳細な治療法についても説明する必要がある。さらに、PHN などの合併症により比較的長い治療期間を要する場合があることから、帯状疱疹患者への精神的なサポートも大切である。

### ⑤ 予防法

現行の水痘ワクチンを帯状疱疹ワクチンとして接種することが、帯状疱疹を予防（発症率を低減させ、重症化を予防）することのできる有効な予防法と考えられている。

免疫不全患者に接種する際の、より高い安全性を求めて水痘ワクチンを処理した不活化ワクチンや、VZV 膜糖蛋白 E（glycoprotein E ; gE）をアジュバントと共に免疫するサブユニットワクチン等について、実用化に向けた臨床試験が行われている<sup>83-85</sup>。これらの製剤については後述する。

### (3) 国内の疫学状況（及び諸外国の状況、国内との比較）

#### ① 患者数および罹患率

帯状疱疹は感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）に基づく届出対象疾患に含まれておらず、国内における患者の発生状況については限定された地域で実施された疫学調査の報告に限られる。60歳以上を対象とした Sato K らの前方視的観察研究（2013～2015年）では、帯状疱疹の罹患率は 10.2/千人・年（95%CI, 9.4-11.0）と報告された<sup>22)</sup>。多くの報告は小規模調査の結果であるが、以下に宮崎県（宮崎スタディ）および香川県小豆郡（The Shozu Herpes Zoster : SHEZ スタディ）で実施された大規模疫学調査の結果について示す。

#### 1) 宮崎スタディ

宮崎スタディ<sup>8,86)</sup>においては、県下の皮膚科 46 施設（総合病院皮膚科 7 施設、皮膚科診療所 39 施設）を 1997～2011 年に受診した患者の診療録に基づく帯状疱疹患者が対象である。この 15 年間の患者総数は 75,789 人であり、性別内訳は男性（31,565 人）と比較して女性（44,224 人）でより多かった。年齢別・性別の患者数については男女とも 10 代に小さなピークがあり、20～30 代でやや下がるが、50 代で急上昇し、60 代で最も大きなピークがみられた（図 4 中段）。罹患率（/千人・年）は全体で 4.38、男性 3.87、女性 4.82 であった。年齢別・性別の罹患率は男女とも 50 歳未満は 3.0 以下であるが、50 代（男性：約 4.0、女性：約 7.0）で上昇し、70 代（男女ともに約 8.0）でピークを示した（図 4 下段）。また、15 年間で宮崎県の人口は、約 4.5 万人（3.8%）減少していたが、調査期間中の患者数は年々増加の傾向がみられ、1997 年の 4,243 人から 2011 年の 5,654 人で 33.3%の増加、罹患率は 1997 年の 3.61 から 2011 年の 5.00 に上昇し、38.5%の増加がみられた（図 5）。この傾向は主に 50 歳以上の人で明らかであるが、この増加に関する背景因子は不明であり、水痘の発生動向や高齢化では説明できないとしている。

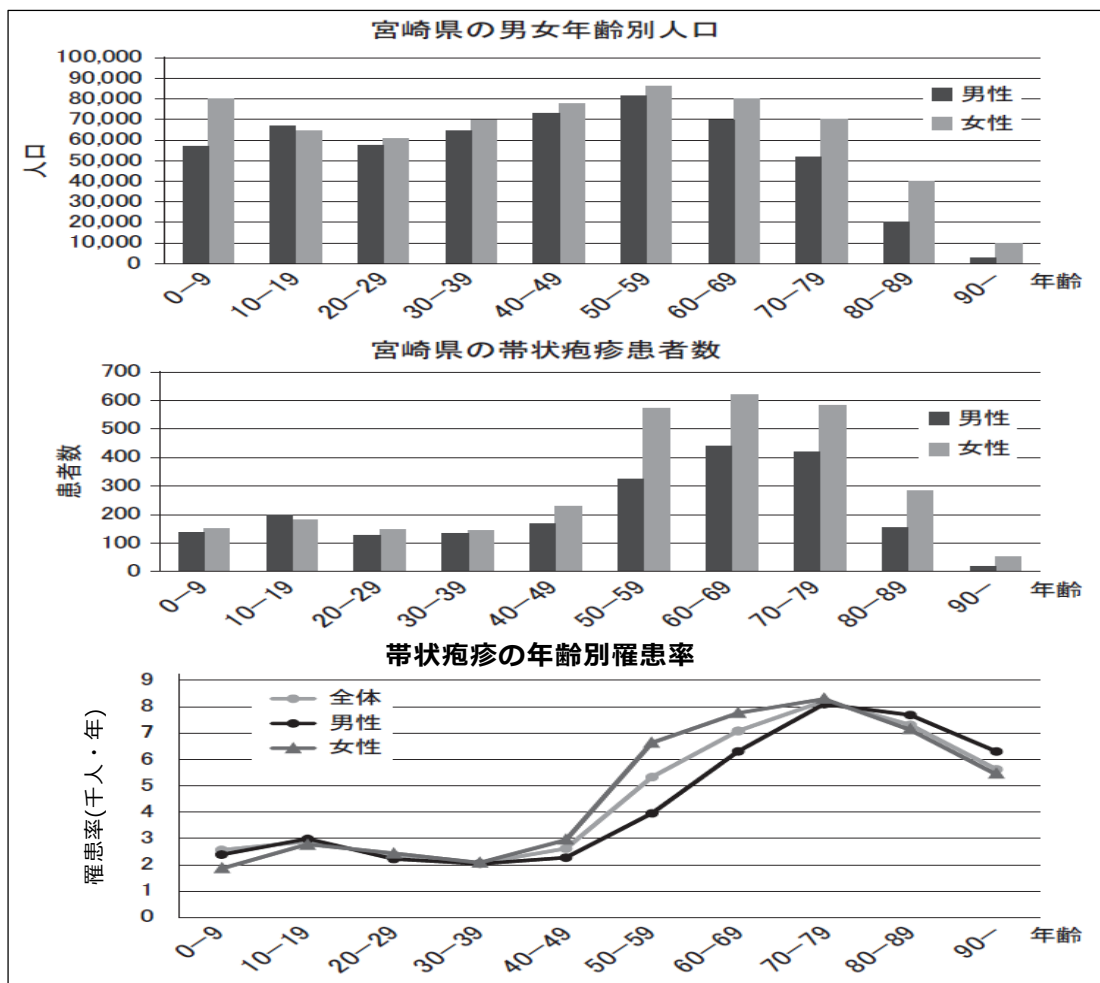


図4 年齢群別宮崎県の人口、带状疱疹患者数と罹患率（1997～2011年の平均）（文献8より引用）

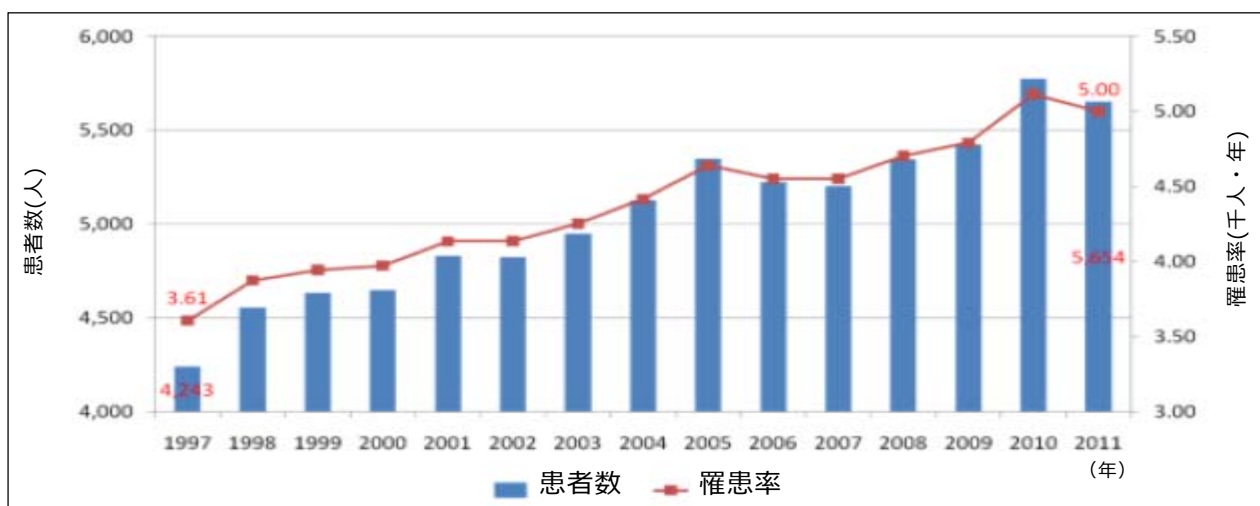


図5 带状疱疹患者数と罹患率の年次別推移（1997～2011年）（文献86より引用、一部改変）

## 2) SHEZ スタディ

SHEZ スタディ<sup>9)</sup>は、2009～2012年にかけて行われた香川県小豆郡（小豆島）に住む50歳以上の者を対象とした community-base の前向きコホート研究である。調査対象の12,522人（男性5,587人、女性6,935人）のうち、調査期間中に帯状疱疹と診断されたのは401人（うち97.8%はVZV DNAの検出による診断）であり、罹患率（/千人・年）は10.9であった。年齢別の罹患率は70代（12.9）で最も高く、次いで80歳以上（12.6）で高かった。それぞれ50代（罹患率9.2）と比較すると、70代（ハザード比1.4、95%CI 1.1-1.8）、80代（同1.3、同1.0-1.8）ともに有意であった。また、罹患率には性差（男性8.5、女性12.8）がみられ、ハザード比は1.5（95%CI 1.2-1.8）と女性が有意に高かった。年齢別の性差においては50代（ハザード比1.6、95%CI 1.0-2.5）と60代（同1.9、同1.3-2.8）で女性の罹患率が有意に高かった（表5上段）。

表5. 帯状疱疹および帯状疱疹後神経痛（PHN）の性別、年齢別罹患率（文献9より翻訳、一部改変）

年齢	男性			女性			男女計			ハザード比 (95%CI)	
	人・年	症例数	罹患率 (千人・年)	人・年	症例数	罹患率 (千人・年)	人・年	症例数	罹患率 (千人・年)	対男性 <sup>a</sup>	対 50-59歳群 (HZ) 対 50-69歳群 (PHN) <sup>b</sup>
帯状疱疹 (HZ)											
50-59	4,547	32	7.0	5,110	57	11.2	9,656	89	9.2	1.6 (1.0-2.5) <sup>d</sup>	基準
60-69	5,527	36	6.5	5,950	74	12.4	11,477	110	9.6	1.9 (1.3-2.8) <sup>e</sup>	1.1 (0.80-1.4)
70-79	4,247	48	11.3	5,744	81	14.1	9,990	129	12.9	1.3 (0.87-1.8)	1.4 (1.1-1.8) <sup>d</sup>
≥80	2,120	23	10.8	3,687	50	13.6	5,807	73	12.6	1.3 (0.78-2.1)	1.3 (1.0-1.8) <sup>c</sup>
合計	16,441	139	8.5	20,490	262	12.8	36,931	401	10.9	1.5 (1.2-1.8) <sup>f</sup>	
帯状疱疹後神経痛 (PHN)											
50-59	4,592	7	1.5	5,188	7	1.3	9,781	14	1.4	1.0 (0.46-2.0)	基準
60-69	5,570	7	1.3	6,059	8	1.3	11,629	15	1.3		
70-79	4,313	6	1.4	5,843	20	3.4	10,156	26	2.6	1.6 (0.86-3.0)	2.4 (1.5-3.8) <sup>f</sup>
≥80	2,142	8	3.7	3,740	16	4.3	5,882	24	4.1		
合計	16,617	28	1.7	20,831	51	2.4	37,448	79	2.1	1.3 (0.81-2.1)	

<sup>a</sup> 年齢および帯状疱疹罹患歴で調整, <sup>b</sup> 性別および帯状疱疹罹患歴で調整

<sup>c</sup> p<0.10, <sup>d</sup> p<0.10, <sup>e</sup> p<0.10, <sup>f</sup> p<0.10

## 3) 海外での状況

国内状況との比較として、海外における帯状疱疹の罹患率について代表的な報告を以下に示す。

○韓国<sup>87)</sup>：2011年の医療保険のデータ（全年齢、約5,100万人分、国際疾病分類第9版および国内使用のコードにより帯状疱疹を抽出）を用いて行った調査である。帯状疱疹の罹患率（/千人・年）は全体で10.4であり、男性と女性の罹患率はそれぞれ8.3と12.6であった。女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は0歳から40代まで加齢とともに徐々に上昇し、さらに50代で17.4と急上昇し、60代で22.4とピークがみられ、以降70代で21.8、80歳以上で16.5に低下した（図6）。

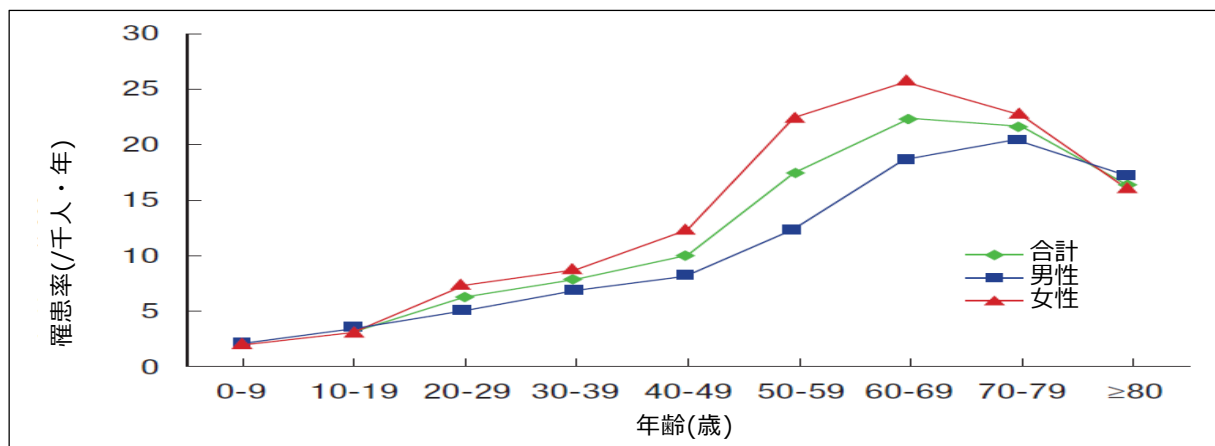


図 6. 年齢別・性別の帯状疱疹罹患率 (文献 87 より 翻訳)

○イタリア<sup>88)</sup>: 2003~2005 年の診療録データ (15 歳以上、国人口の約 30%をカバー、国際疾病分類第 9 版のコードにより帯状疱疹および関連合併症を抽出) を用いた調査である。帯状疱疹の罹患率 (/千人・年) は男性の 3.82 と比べて女性は 4.75 で、女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は加齢にともない上昇し、75~79 歳でピークがみられた (図 7)。50 歳以上の罹患率は 6.65 であった。

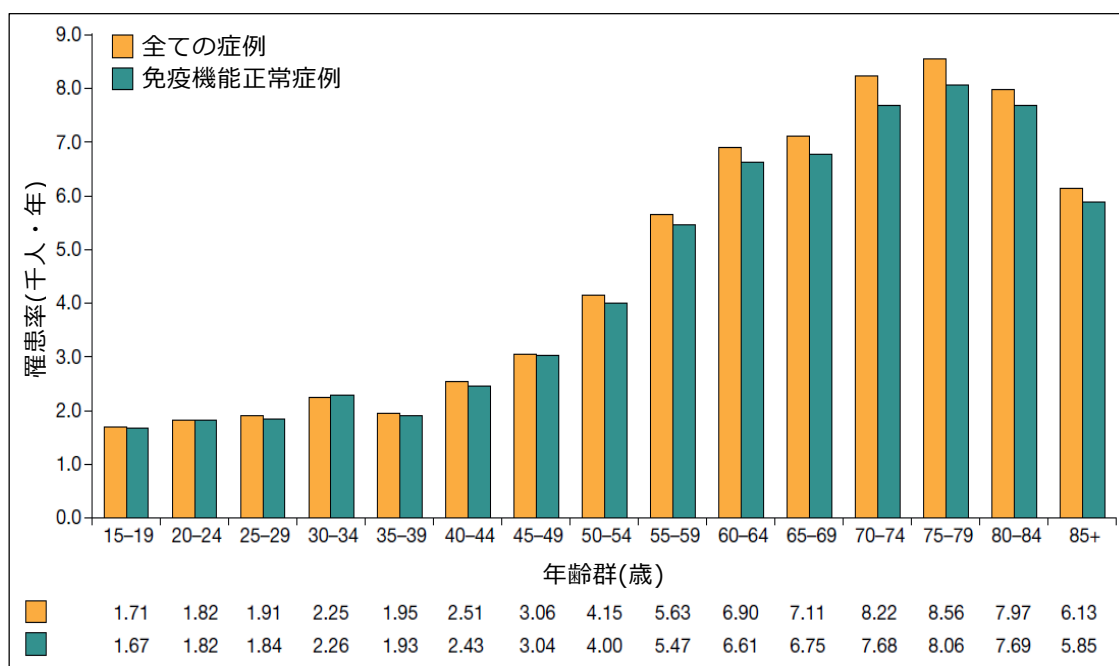


図 7 症例全体および免疫機能正常症例の年齢別帯状疱疹罹患率 (文献 88 より翻訳)

○米国<sup>19,89)</sup>: 2005~2009 年の健康保険のデータ (18 歳以上、約 5,100 万人分、国際疾病分類第 9 版のコードにより帯状疱疹および関連合併症等を抽出) を用いて行った調査によると、全体の帯状疱疹罹患率 (/千人・年) は 4.82 であった。罹患率の男女比が 1.39 (95%CI 1.38-1.40) と女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は 18~49 歳、50~59 歳、60~64 歳、および、65 歳以上で、それ

ぞれ 3.37、6.43（18～49 歳との比 1.91、95%CI 1.90-1.92）、7.71（同 2.29、同 2.27-2.31）、および、8.43（同 2.50、同 2.48-2.52）であり、加齢により有意な上昇がみられた。

また、2011 年の調査（全年齢、国際疾病分類第 9 版のコードにより帯状疱疹を抽出）における帯状疱疹の罹患率（/千人・年）は全体で 4.47 であり、男性と女性の罹患率はそれぞれ 3.66 と 5.25 で、女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は 19 歳以下で 0.86 と最も低く、以降、加齢とともに上昇し、80 歳以上は 12.78 であった。

○スペイン<sup>90)</sup>：バレンシア州における 2007～2010 年の診療録データ（全年齢、州人口の 98%以上をカバー、国際疾病分類第 9 版のコードにより帯状疱疹および関連合併症を抽出）を用いた解析の結果、帯状疱疹の罹患率（/千人・年）は全体で 4.60 であり、男性と女性の罹患率はそれぞれ 3.86 と 5.32 で、女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は加齢により上昇がみられ、70 代でピーク（男性 9.41、女性 11.55）を示した。15 歳以上および 50 歳以上の罹患率は、それぞれ 5.02 と 8.60 であった。

○ドイツ<sup>91)</sup>：2007～2008 年の健康保険のデータ（50 歳以上、国人口の 52～69%をカバー、国際疾病分類第 10 版のコードにより帯状疱疹および関連合併症を抽出）を用いた調査の結果、帯状疱疹の罹患率（/千人・年）は、2007 年が 9.66、2008 年は 9.85 であった。50 歳以上の全人口により補正した罹患率は全体で 9.60 であり、男性と女性の罹患率はそれぞれ 7.80 と 11.12 で、女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は 50～54 歳の 6.21 から 90 歳以上の 13.19 まで加齢による上昇がみられた。

○フランス<sup>92)</sup>：2005～2008 年の定点医療機関からの患者データ（全年齢、臨床的に急性の疼痛を伴う皮膚分節に分布する水疱性発疹により帯状疱疹と診断）を用いた調査である。帯状疱疹の年間罹患率（人口 10 万人あたり）は全体で 382 であった。男性に対する女性の相対リスクは 1.15 で、有意に女性で高かった。年齢別の年間罹患率は 0～14 歳から 35～44 歳では 200 未満（157～184）であったが、45～54 歳の 416 から 95 歳以上の 1,437 まで加齢とともに上昇した。

#### 4) 国内および海外の疫学調査による帯状疱疹の罹患率

前述の国内および海外の疫学調査における帯状疱疹の罹患率について表 6 にまとめた。

罹患率は地域や調査期間により差がみられるが、女性の罹患率は男性それより高く、年齢別の罹患率は 50 歳未満より 50 歳以上で高くなる傾向はすべての調査で共通していた。

表6 国内および海外の疫学調査による帯状疱疹の罹患率

地域	調査期間	調査対象	帯状疱疹罹患率 (/千人・年) ※1				
			全体	男性	女性	<50歳	≥50歳
宮崎県 <sup>8,86)</sup>	1997-2011年	全年齢	4.4	3.9	4.8	2.1-2.9	5.3-8.3
香川県 <sup>9)</sup>	2009-2012年	≥50歳	10.9	8.5	12.8	—	9.2-12.9
韓国 <sup>87)</sup>	2011年	全年齢	10.4	8.3	12.6	2.0-10.2	16.5-22.4
米国 <sup>19)</sup>	2005-2009年	≥18歳	4.8	女性/男性 1.39 ※2		3.4	6.4-8.4
米国 <sup>89)</sup>	2011年	全年齢	4.5	3.7	5.3	0.9-4.5	6.7-12.8
イタリア <sup>88)</sup>	2003-2005年	≥15歳	—	3.8	4.8	1.7-3.1	4.2-8.6
スペイン <sup>90)</sup>	2007-2010年	全年齢	4.6	3.9	5.3	2.0-2.9※3	5.9-9.8※3
ドイツ <sup>91)</sup>	2007-2008年	≥50歳	9.6※4	7.8※4	11.1※4	—	6.2-13.2※4
フランス <sup>92)</sup>	2005-2008年	全年齢	382※5	女性/男性 1.15※2		157-184※5	416-1437※5

※1 罹患率は小数第一位までの表示とした（小数第二位を四捨五入）

※2 米国（2005-2009年）とフランスの性別罹患率は罹患率の比（女性/男性）を示した

※3 スペインの年齢別罹患率は2010年の値を示した

※4 ドイツの罹患率は人口による補正值を示した

※5 フランスの罹患率は人口10万人あたりの値を示した

また、<50歳の罹患率は0~44歳の値、≥50歳の罹患率は45~95歳以上の値を示した

## 5) 帯状疱疹の罹患率と水痘の流行との関係

マサチューセッツ州で行われた帯状疱疹の罹患率と水痘の流行との関係に関する調査によると、1998年から2003年に水痘ワクチンの接種率は上昇（19~35か月児の接種率が48%から89%に上昇）し、水痘の罹患率は全年齢層で16.5/千人から3.5/千人に低下した。一方、全年齢層における帯状疱疹の罹患率は1999年の2.77/千人から2003年の5.25/千人に上昇したと報告されている<sup>93)</sup>。

また、1997~1998年にロンドンで行われた16歳以上の免疫機能が正常な者を対象とした症例対照研究では、帯状疱疹の発症は水痘患者との接触が3~4回の者でオッズ比0.26（95%CI 0.10-0.72）、5回以上の者でオッズ比0.29（同 0.10-0.84）であり、水痘患者との接触回数が多い者では接触がなかった者と比較して帯状疱疹の発症が少なかったと報告されている<sup>94)</sup>。

季節変動については、水痘が冬に増加し、夏に減少するのに対して、帯状疱疹は逆に冬に減少し、夏に増加する傾向が認められ、かつ、調査した15年間でこの傾向は変わらなかったとの報告（宮崎スタディ）<sup>8,95)</sup>や、季節的な変動がみられなかったとの韓国の報告<sup>87)</sup>もある。

## 6) 免疫機能が低下した者における帯状疱疹の発症頻度

免疫機能が低下した者における帯状疱疹の発症頻度に関する研究では、白血病、悪性リンパ腫、小細胞肺癌、骨髄移植後の者では25%以上、腎移植を受けた者では15%、HIV感染症患者（抗体

陽転から12年以内)では20%との報告がある<sup>1,96)</sup>。また米国で2005～2009年に行われた調査によると、造血幹細胞移植後の者、臓器移植後の者、HIV感染症患者、全身性エリテマトーデス患者、リウマチ患者、がん患者の帯状疱疹の罹患率(/千人・年)は、それぞれ43.03、17.04、17.41、15.19、12.24、11.70であり、いずれも全体の罹患率4.82(/千人・年)の2倍以上の値であった<sup>19)</sup>。

## ② 重症者数、死亡者数等

### 1) 全国調査

厚生労働科学研究(新興・再興感染症研究事業)における研究班(水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究:主任研究者 岡部信彦/水痘、流行性耳下腺炎重症化例に関する全国調査:分担研究者 多屋馨子、神谷齊、浅野喜造、堤裕幸)により全国の入院施設を有する内科、泌尿器科、皮膚科(回答率29.1%、1,336/4,587科)および小児科、産婦人科、耳鼻咽喉科(回答率35.5%、912/2,570科)を対象に行われた調査<sup>97)</sup>によると、2005年の1年間に「1人以上の帯状疱疹入院患者を認めた」診療科は15.0%の割合でみられ、3,497人(うち4人の死亡)の入院患者が報告されている。

また、日本医師会、日本小児科医会、日本小児科学会の3団体により合同で実施された調査<sup>98)</sup>(全国の入院施設を有する19,921施設(うち回答率19%)を対象)によると、2009～2011年の帯状疱疹の入院例は3年間で18,091人(帯状疱疹による入院15,820人、入院中の帯状疱疹発症2,271人)であり、性別では男性8,168人(帯状疱疹による入院7,133人、入院中の帯状疱疹発症1,035人)、女性9,923人(同8,687人、同1,236人)であった。同調査における帯状疱疹罹患後の死亡者は、59歳男性(基礎疾患:肺癌/帯状疱疹に罹患し、播種性帯状疱疹となり死亡)、80歳男性(基礎疾患:慢性肺気腫/帯状疱疹に罹患し、肺梗塞を起こして死亡)、90歳男性(基礎疾患:腎癌、腎不全、心不全、高血圧/帯状疱疹に罹患し、持病が悪化し死亡)の3人と報告されている。

### 2) PHN 罹患率

加齢はPHNの重要なリスク因子であり、香川県で行われたSHEZスタディ<sup>9)</sup>によると、帯状疱疹患者401人のうち79人(19.7%)がPHNを発症した。性差(男性20.1%、女性19.5%)はみられず、年齢別では80代の割合は32.9%で最も高く、60代(13.6%)で最も低かった。また、PHNの罹患率(/千人・年)は全体で2.1であり、男性と女性の罹患率はそれぞれ1.7と2.4であった。男女間のハザード比は1.3(95%CI 0.81-2.1)とその差は有意ではなかった(表5下段)。年齢別のPHN罹患率は80代(4.1)で最も高く、70歳以上の罹患率を50～60代のそれと比較すると、ハザード比は2.4(95%CI 1.5-3.8)と有意に高かった(表5下段、表7)。

また、米国、ドイツ、オーストラリアでの調査におけるPHNの罹患率(/千人・年)は、それぞれ1.38、0.43-1.33、1.45で、年齢群別のPHN罹患率は高齢ほど高かった(表7)。



表 7. PHN の発生頻度. (文献 9 より翻訳、改変)

国名	HZ: 帯状疱疹 PHN: 帯状疱疹後神経痛	性別	罹患率 (千人・年)	年齢(歳)								
				50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94
日本 *1 (SHEZ study)	HZ	男女	10.9	9.2		9.6		12.9		12.6		
	PHN	男女	2.1	1.4		1.3		2.6		4.1		
米国 *2	HZ	男女	11.12			10.79		11.50				
	PHN	男女	1.38			0.74		2.13				
ドイツ *3	HZ	男女	9.60 <sup>a</sup>	6.21 <sup>a</sup>	7.59 <sup>a</sup>	8.94 <sup>a</sup>	10.70 <sup>a</sup>	11.34 <sup>a</sup>	12.15 <sup>a</sup>	12.53 <sup>a</sup>	12.58 <sup>a</sup>	13.19 <sup>a</sup>
	PHN	男女	0.43-1.33	0.05-0.50	0.22-0.76	0.26-0.98	0.35-1.39	0.37-1.70	0.78-2.19	0.96-2.63	0.97-2.39	1.02-2.51
オーストラリア *4	HZ	男女	9.67 <sup>a</sup>	6.52 <sup>a</sup>		8.58 <sup>a</sup>		14.50 <sup>a</sup>		15.61 <sup>a</sup>		
	PHN	男女	1.45 <sup>a</sup>	0.73 <sup>a</sup>		1.21 <sup>a</sup>		2.35 <sup>a</sup>		3.16 <sup>a</sup>		

a. 国勢調査からの推定データ

\*1 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.

\*2 M.N. Oxman, M.D., M.J. Levin, M.D., G.R. Johnson, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. N Engl J Med. 2005; 352: 2271-84.

\*3 Ulsch, B., Siedler, A., Rieck, T. et al. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. BMC Infect Dis. 2011; 11: 173.

\*4 Stein, A. N., Britt, H., Harrison, C. et al. Herpes zoster burden of illness and health care resource utilisation in the Australian population aged 50 years and older. Vaccine. 2009; 27: 520-9.

### 3) 入院率

釧路市(北海道)で実施された60歳以上における前方視的観察研究(2013~2015年)<sup>22)</sup>によると、帯状疱疹の罹患率は10.2/千人・年(95%CI, 9.4-11.0)であり、入院を要した帯状疱疹患者は全体の3.4%(27人/800人)で、男性と女性の入院率はそれぞれ4.8%と2.7%であった。

また、帯状疱疹の入院率(/10万人・年)についてイタリアで行われた調査によると、50歳未満、50代、60代、70代、80代以上で、それぞれ1.31、3.83~5.28、7.19~10.31、14.07~16.99、20.48~21.55であった<sup>88)</sup>。同じくスペインで行われた調査によると、50歳未満、50代、60代、70代、80代以上の入院率(/10万人・年)は、それぞれ0.57~1.56、2.17、4.53、9.58、15.74であった。いずれの研究においても加齢にともなって入院率が上昇していた<sup>90)</sup>。また、オーストラリアで実施された調査では年間10万人あたりの入院率は50代、60代、70代前半、70代後半、80代以上で、それぞれ6.1~8.5、13.4~20.4、38.6、60.0、95.8であった<sup>99)</sup>。スウェーデンで行われた調査では50~60代の入院率は男女とも10未満であったが、70代では男女とも約20、80代以上では男性で約50、女性で約60であり、加齢とともに入院率は上昇している(図8左)<sup>24)</sup>。

### 4) 死亡率

ドイツで行われた調査では50歳以上で帯状疱疹に関連した死亡例は年間に平均66人であり、人口あたりの死亡率は0.21/10万人・年と報告されている<sup>91)</sup>。また、オーストラリアでは1997~2004年に50歳以上で帯状疱疹の診断記録があった死亡例は129人あり、年間10万人あたりの死亡率は0.27と報告されている<sup>99)</sup>。スウェーデンで行われた調査では性差についての報告があり、50歳以上の10万人あたりの年間死亡率は男性の0.26に対し、女性は0.67であった(図8右)<sup>24)</sup>。

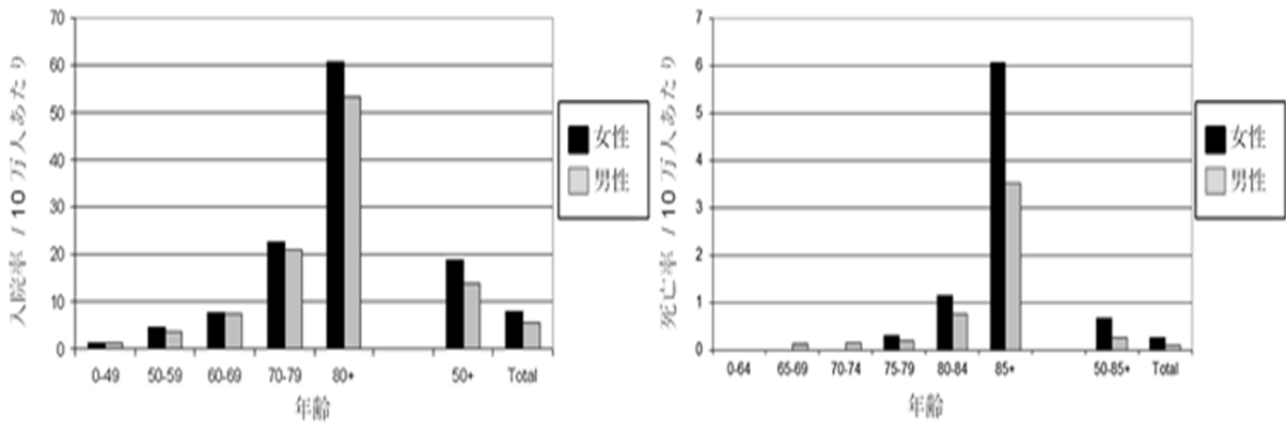


図8. 左 年齢群別の帯状疱疹による人口10万人あたりの年間入院率  
 右 年齢群別の帯状疱疹による人口10万人あたりの年間死亡率  
 (文献24より翻訳)

## 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

### (1) 接種の目的

帯状疱疹の治療は、VZVの増殖を抑制する抗ウイルス薬（アシクロビルやペンシクロビル）投与による。また、合併症としてのPHNに対する治療も重要となる。抗ウイルス薬による治療を適切に行うことで帯状疱疹の治癒は促進され、また、PHNの罹患頻度が低下することが報告されている。高齢化社会を迎えた現在、帯状疱疹患者は益々増加することが予想される。また、水痘ワクチンの定期接種化で帯状疱疹患者の増加が推測されている<sup>11)</sup>。帯状疱疹ワクチン接種の目的は帯状疱疹の発症率を低減させ、重症化を予防することである。

### (2) 使用可能な製剤

#### ① 認可・使用されている製剤

現在、認可・使用されている帯状疱疹ワクチンは、国内では一般財団法人阪大微生物病研究会（以下、阪大微研という）の乾燥弱毒生水痘ワクチンと、海外ではMerck社の弱毒生ワクチンであるZOSTAVAX<sup>®</sup>（阪大微研の乾燥弱毒生水痘ワクチンと同じOka株を元に作製されている）がある。

阪大微研の乾燥弱毒生水痘ワクチンは、2004年に、薬効薬理として細胞性免疫の増強が認められる<sup>12)</sup>ことが添付文書に明記された。その後、同じOka株を元に作製されたZOSTAVAX<sup>®</sup>が多くの国で承認されていること、また様々な臨床研究等<sup>100,101)</sup>により、乾燥弱毒生水痘ワクチンの帯状疱疹に対する効果が医学的に公知であること及び国内第Ⅲ相臨床試験による安全性試験の結果を踏まえて、日本において2016年3月から、50歳以上の人に対する帯状疱疹の予防効果が効能として追加されている。

ZOSTAVAX<sup>®</sup>は、2006年に帯状疱疹及びPHNを予防する帯状疱疹ワクチンとして米国で承認された。ZOSTAVAX<sup>®</sup>には、水痘発症予防のための弱毒生水痘ワクチンVARIVAX<sup>®</sup>の約10倍の力価のウイルスが含まれるワクチンである。このZOSTAVAX<sup>®</sup>のウイルス力価は、阪大微研の乾燥弱毒生水痘ワクチンのウイルス力価と大きな差はない<sup>102)</sup>。ZOSTAVAX<sup>®</sup>による帯状疱疹予防効果は、Oxmanらによる約

4万人を対象とした大規模な無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験<sup>103)</sup>やその後の研究<sup>104,105)</sup>により明らかにされている。ヨーロッパやオーストラリアでも承認され、現在では60カ国以上で使用されている。

## ② 開発中の製剤

臨床治験段階まで進んでいるワクチンとして、細胞から細胞へのウイルス伝播に必須であり VZV 特異的免疫誘導の主要な標的である VZV 膜糖蛋白 E (glycoprotein E, gE) にアジュバント AS01 が添加された、GSK 社のサブユニットワクチン (HZ/su, GSK1437173A) 及び Merck Sharp & Dohme Corp の熱不活化ワクチン (V212-inactivated) がある。

GSK 社の HZ/su は、第 I/II 相臨床治験 (NCT00492648, NCT00492648) において、CD4 陽性 T 細胞の活性化及び抗 gE 抗体価の上昇が認められた<sup>106)</sup>。その後 2010 年から、世界規模 (18 カ国、日本含む) の第 III 相臨床治験 (NCT01165177) が行われた。50 歳以上の 16,160 人を対象とした第 III 相臨床治験の結果では、ワクチン接種群はプラセボ群に比べ、帯状疱疹の発症が 97.2%減少したと報告された<sup>84,107)</sup>。また、HIV 感染症患者を対象とした試験でも gE および VZV 特異的 CD4 陽性 T 細胞数や細胞性免疫応答、抗 gE 抗体価の上昇が認められた<sup>108)</sup>。さらに、日本における第 I 相臨床治験においても安全性と抗 gE 抗体価の上昇が確認された<sup>109)</sup>。

生ワクチンのウイルス株を熱処理により不活化した不活化ワクチンの開発研究が報告されている<sup>110,111)</sup>。また前述した熱不活化ワクチン (V212-inactivated) に関する臨床治験が行われた (NCT00535236)。しかしながら、熱処理して作製された帯状疱疹ワクチンを同種造血細胞移植患者、HIV 感染症患者などの免疫低下患者に接種し、その後の免疫状態を検討した試験では、インターフェロンガンマ産生 VZV 特異的末梢血単核球細胞数や VZV 抗体価は、基礎疾患によってばらつきはあるものの、全体的に顕著な上昇は認められなかった<sup>83)</sup>。

## (3) 有効性の観点

### ① 免疫原性

水痘ワクチン接種後の免疫応答の増強に関する研究によると、gpELISA 法で VZV に対する抗体陽性が判明している 50~70 代の 129 人において、水痘抗原皮内テストが陰性であった者に水痘ワクチンを接種したところ、50 代、60 代、70 代で皮内テストの陽転化が認められた割合は、それぞれ 93.8% (15/16)、91.7% (11/12)、78.6% (11/14) であった。また、皮内テストが弱陽性であった者に水痘ワクチンを接種した場合に反応性の増強がみられた者の割合は、50 代、60 代、70 代で、それぞれ 100% (10/10)、100% (8/8)、71.4% (5/7) であった。全体では 50 代、60 代、70 代で、それぞれ 96.2% (25/26)、95.0% (19/20)、76.2% (16/21) であった。この結果から水痘ワクチン接種により細胞性免疫が増強することが、また、70 代での効果は 50~60 代のそれより低いことも示された<sup>12)</sup>。

### ② 疾病抑制効果

60 歳以上の 38,546 人を対象に行った ZOSTAVAX<sup>®</sup> の帯状疱疹発症予防効果を調べるためのプラセボ対照、無作為化二重盲検群間比較試験の報告では、接種後 3.12 年間のサーベイランスにおいて帯状疱疹発症が 51.3%減少、PHN 発症が 66.5%減少、疾病負荷が 61.1%減少した<sup>103)</sup>。50~59 歳の 22,439

人を対象とした別のプラセボ対照、無作為化二重盲検群間比較研究の報告では、帯状疱疹発症阻止効果は 69.8%であった<sup>104)</sup>。ワクチン効果を年齢別に解析すると、60 代の被接種者における帯状疱疹の発症阻止効果は 70 代以上のそれより高かった。一方で PHN 発症阻止効果、及び疾病負荷については両年齢間に違いはなかった<sup>103)</sup>。

### ③ 持続性

ZOSTAVAX<sup>®</sup>接種後の発症阻止効果の持続性も調べられている。接種後 4～7 年間では帯状疱疹発症と PHN 発症が、それぞれ 39.6%、60.1%減少し、疾病による死亡や損失した生活の質を示す疾病負荷は 50.1%減少することが明らかにされた。また、接種後 7～11 年間では、帯状疱疹発症と PHN 発症が、それぞれ 21.1%、35.4%減少し、疾病負荷が 37.3%減少したと報告されている<sup>112,113)</sup>。さらに、60 歳以上の 176,078 人を対象とした研究では、ワクチン接種後 1 年以内の帯状疱疹発症阻止効果はワクチン非接種者と比較して 68.7%減少したが、接種 8 年目ではその効果は 4.2%に低下した<sup>114)</sup>。

## (4) 安全性の観点（副反応の頻度、重篤な副反応等）

### ① 接種に係る安全性

#### 1) 国内臨床治験<sup>115-117)</sup>

帯状疱疹の予防を目的に、50 歳以上の健康成人 259 人に対して国内臨床試験が実施された（阪大微研乾燥弱毒生水痘ワクチン国内臨床試験：CTD5.3.5.2-1：BKHZ1 試験）。接種から 6～8 週間までに発現した有害事象の発現割合は 56.0%（145/259 人）で、副反応は 50.6%（131/259 人）に認められた<sup>117)</sup>。このうち、2%以上に認められた有害事象及び副反応発現の割合を示す（表 8）<sup>117)</sup>。

表 8 2%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）（文献 117 より引用）

事象名	N=259				
	有害事象		副反応		
	n	%	n	%	
注射部位	注射部位紅斑	114	44.0	114	44.0
	注射部位そう痒感	71	27.4	71	27.4
	注射部位熱感	48	18.5	48	18.5
	注射部位腫脹	44	17.0	44	17.0
	注射部位疼痛	38	14.7	38	14.7
	注射部位硬結	35	13.5	35	13.5
注射部位以外	鼻咽頭炎	9	3.5	0	0.0

N: 解析対象数、n: 発現例数

国内臨床試験において、1 回接種 259 人中 131 人（50.6%）に認められた副反応は、表 8 に示した症状に加えて、倦怠感 4 人（1.5%）、発疹 4 人（1.5%）であった<sup>115)</sup>。重篤な有害事象（喘息）が 1 人

で認められたが、治験薬との因果関係は否定された<sup>116)</sup>。1%未満と非常に稀ではあるが、関節痛、筋骨格痛、動悸、疼痛が報告された（表9）。

**表9 帯状疱疹予防を目的とした対象（50歳以上の健康成人）における副反応発現割合（国内臨床治験）（n=259）：ワクチン添付文書より**

	5%以上	1～5%未満	1%未満
局所症状（注射部位）	発赤、そう痒感、熱感、腫脹、疼痛、硬結	—	—
皮膚	—	発疹	紅斑、そう痒
筋・骨格系	—	—	関節痛、筋骨格痛
その他	—	倦怠感	動悸、疼痛

なお、帯状疱疹予防に阪大微研乾燥弱毒生水痘ワクチンを接種する場合（水痘予防を目的として使用する場合を除く）、明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する人（先天性および後天性免疫不全状態の人：急性および慢性白血病、リンパ腫、骨髄やリンパ系に影響を与えるその他疾患、HIV感染またはAIDSによる免疫抑制状態、細胞性免疫不全など）および薬剤などによる治療を受けており、明らかに免疫抑制状態である人は接種不相当者（禁忌）である。

## 2) 海外での状況

比較的多くの調査で、帯状疱疹ワクチン接種による局所反応が報告<sup>103,104,118-121)</sup>されたが、ワクチン関連の重篤な有害事象はみられなかった<sup>104,120-127)</sup>。

60歳以上の成人を対象とした帯状疱疹ワクチンの大規模研究(The Shingles Prevention Study; SPS)では、ワクチン関連の重篤な有害事象はプラセボ群と比較し有意な差はなかった<sup>103)</sup>。SPS参加者の一部を対象とした有害事象の調査では、帯状疱疹ワクチンによる全身反応は6.3%、局所反応は48.3%に認められた（表10）<sup>103)</sup>。

表 10. 帯状疱疹ワクチン接種 42 日後までの有害事象 (文献 103 より翻訳)

	ワクチン群 人(%)		プラセボ群 人(%)		リスク差(%)		95%CI	
<b>SPS 研究</b>								
全参加者	19,270	(100)	19,276	(100)				
ワクチン 関連の 重篤な有 害事象	2	(<0.1)	3	(<0.1)				
	ワクチン群 人(%)		プラセボ群 人(%)		リスク差(%)		95%CI	
<b>有害事象調査</b>								
対象者	3,345	(100)	3,271	(100)				
接種によ る全身反 応	209	(6.3)	160	(4.9)	1.4	0.3,	2.5	p<0.05
接種部位 の局所反 応	1,604	(48.3)	539	(16.6)	31.7	28.3,	32.6	p<0.05
発赤	1,188	(35.8)	227	(7.0)	28.8	26.9,	30.6	p<0.05
疼痛	1,147	(34.5)	278	(8.5)	26.0	24.1,	27.9	p<0.05
腫脹	871	(26.2)	147	(4.5)	21.7	20.1,	23.4	p<0.05
掻痒感	237	(7.1)	33	(1.0)	6.1	5.2,	7.1	p<0.05
熱感	57	(1.7)	11	(0.3)	1.4	0.9,	1.9	p<0.05
血腫	53	(1.6)	46	(1.4)	0.2	-0.4,	0.8	
発疹	10	(0.3)	3	(0.1)	0.2	0.0,	0.5	

ワクチン群とプラセボ群の接種部位の水痘様発疹 (varicella-like-rash) 出現率は、それぞれ 0.11%と 0.04%であり、ワクチン群でより多くみられた。ただし、発疹部位からは野生株、ワクチン株いずれの VZV も検出されなかった。また、60~69 歳 と 70 歳以上の者での局所反応出現率は、それぞれ 56.6%と 39.2%であった (表 11) <sup>118)</sup>。

表 1 1. 60-69 歳と 70 歳以上の帯状疱疹ワクチン接種後の局所反応(文献 118 より翻訳)

	60-69 歳 人 (%)	70 歳以上 人 (%)	リスク 差(%)	95%CI	
対象者	1,726 (100)	1,600 (100)			
局所反応	977 (56.6)	627 (39.2)	16.4	13.1, 19.8	p<0.001
発赤	718 (41.6)	479 (29.4)	11.1	8.0, 14.3	p<0.001
腫脹	559 (32.4)	312 (19.5)	12.2	9.2, 15.1	p<0.001
疼痛	743 (43.0)	404 (25.3)	17.1	13.9, 20.2	p<0.001
発疹	12 (0.7)	8 (0.5)	0.2	-0.5, 0.8	
搔痒感	164 (9.5)	73 (4.6)	4.6	2.9, 6.4	p<0.001
血腫	23 (1.3)	30 (1.9)	-0.5	-1.5, 0.3	
腫瘍	22 (1.3)	8 (0.5)	0.8	0.2, 1.6	p<0.05
熱感	39 (2.3)	18 (1.1)	1	0.2, 2.0	p<0.05
その他	20 (1.2)	13 (0.8)	0.3	-0.4, 1.1	

北米と欧州で行われた 50～59 歳を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較研究では、ワクチン群で局所反応が認められたのは 63.9% (このうち重度の局所反応は 0.7%) であった (表 1 2)。また、最も多く認められた全身反応は頭痛であり、ワクチン群とプラセボ群で、それぞれ 9.4%と 8.2%で認められたが、ワクチン関連と考えられるのはそれぞれ～3%、～2%であった。頭痛を解析から除外すると、ワクチン群とプラセボ群でワクチン関連全身反応に有意差は認められなかった (リスク比 1.17 95%CI : 0.0-2.4) <sup>104)</sup>。

表 1 2 50～59 歳を対象とした帯状疱疹ワクチン接種 42 日後までの有害事象(文献 104 より翻訳)

	ワクチン群 人 (%)	プラセボ群 人 (%)	リスク差 (%)	95%CI
対象者	11,094 (100)	11,116 (100)		
1つ以上の有害事象	8,080 (72.8)	4613 (41.5)	31.3	30.1 32.6
局所反応	7,089 (63.9)	1596 (14.4)	49.5	48.4 50.6
全身反応	3,932 (35.4)	3,722 (33.5)	2.0	0.7 3.2
ワクチンに関連有害事象	7,213 (65.0)	1,988 (17.9)	47.1	46.0, 48.3
局所反応	7,089 (63.9)	1,596 (14.4)	49.5	48.4, 50.0
全身反応	746 (6.7)	526 (4.7)	2	1.4, 2.6
重篤な有害事象	69 (0.6)	61 (0.5)	0.1	-0.1, 0.3
ワクチン関連	1* (0.0)	0 (0.0)	0.0	0, 0.1
死亡**	1 (0.0)	3 (0.0)	0.0	0 0

\* ワクチン接種 15 分後のアナフィラキシー反応

\*\* 死亡者は全員ワクチン関連ではないと判断された

Tseng らは、帯状疱疹ワクチン接種後にワクチン株由来の帯状疱疹を発症した 68 歳女性例を報告した<sup>122)</sup>。この報告によると患者は比較的軽症で 10 日以内に治癒している<sup>122)</sup>。これは、1,600 万回以上の帯状疱疹ワクチンが投与された中で唯一のワクチン株由来の帯状疱疹の症例報告であり、ワクチン株による帯状疱疹の発症する確率は 0.06/千人・年以下 (95%CI 上限) となる。

帯状疱疹ワクチン接種後の自己免疫関連疾患の発症リスクを米国 Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) への報告を基に調査した結果、帯状疱疹ワクチン接種者では破傷風トキソイド含有ワクチン接種者と比較して、関節炎、脱毛症の発症率がそれぞれ 2.7 倍 (95%CI: 1.7-4.3,  $p<0.001$ )、2.2 倍 (95%CI: 1.2-4.3,  $p=0.015$ ) 多かったが、それらは生命予後には関わっていなかった<sup>123)</sup>。

Chacón らは、帯状疱疹ワクチン接種 2 週間後に水疱性類天疱瘡を発症した 72 歳男性症例を報告した<sup>128)</sup>。これは帯状疱疹ワクチン接種後に発症した自己免疫性皮膚疾患として初の報告である。ただし、その発症機序は解明されていない。

帯状疱疹ワクチンによる可能性のある重篤な有害事象として、Murray らの研究において接種 5 日後にブドウ膜炎発症した症例と接種 4 日後に坐骨神経痛を発症した 2 症例 (それぞれ 1 症例) が、また SPS 研究において 接種 3 日後にリウマチ性多発筋痛症を発症した症例と接種 2 日後に気管支喘息増悪が認められた症例 (それぞれ 1 症例) が報告されている<sup>129)</sup>。ただし、いずれの研究でも重篤な有害事象の発症率はプラセボ群と比較し統計学的有意差はなかった<sup>129)</sup>。

## ② 帯状疱疹の既往のある者に対する安全性

帯状疱疹の既往のある 50 歳以上の者に帯状疱疹ワクチンを接種した場合、局所反応発生率はプラセボ群より多いものの、全身反応発生率は増加せず、重篤な有害事象も認められなかった<sup>127)</sup>。60 歳以上を対象とした SPS 研究でも、帯状疱疹の既往のある者に接種しても重篤な有害事象は増加せず<sup>130)</sup>、帯状疱疹の既往の有無は帯状疱疹ワクチン接種による安全性に影響しなかった。

## ③ 免疫抑制剤使用中の患者に対する安全性

Zhang らは、生物学的製剤使用中の自己免疫関連疾患患者に帯状疱疹ワクチンを接種した場合にも、接種後 42 日以内の帯状疱疹の発症リスクは増加しなかったと報告している<sup>131)</sup>。ただし、一般的に生物学的製剤の使用中的生ワクチン接種は禁忌とされている。

一方、Cheetham らは、免疫抑制剤使用中の患者では、ワクチン接種 30 日前までに免疫抑制剤を中止した患者と比較し、帯状疱疹ワクチン接種後 42 日以内の帯状疱疹の発症リスクが増加する (免疫抑制剤を中止した患者群とのオッズ比 2.99, 95% CI: 1.58-5.70) と報告した<sup>132)</sup>。ただし、これはワクチン株由来の帯状疱疹ではなく、潜伏している野



生株の VZV 再活性化の可能性が高いとしている<sup>132)</sup>。

Russell らは、副腎皮質ステロイド全身投与（プレドニゾン換算 1 日 5-20 mg）中の患者に対する帯状疱疹ワクチン接種による有害事象について調査し、ワクチン接種による重篤な有害事象は増加しなかったと報告した<sup>133)</sup>。この報告では、接種 16 日後に眼部帯状疱疹を発症した 1 症例が認められたが、その病変から PCR 法で野生株 VZV DNA が検出された。

#### ④ 接種方法の違いによる安全性

##### <2 回接種法>

帯状疱疹ワクチンの 2 回接種については、60 歳以上の成人を対象とした 2 回接種（6 週間隔）<sup>134)</sup>と、70 歳以上の成人を対象とした 2 回接種（1 か月間隔と 3 か月間隔）<sup>135)</sup>の報告があり、いずれの報告でも重篤な有害事象の増加は認められなかった。ただし、いずれの研究でも 2 回接種と単回接種による抗体価の上昇は同程度であった。

##### <皮下接種と筋肉内接種>

帯状疱疹ワクチンの筋肉内接種による全身反応発生頻度は、皮下接種のそれと同等で、筋肉内接種による局所反応発生頻度は皮下接種群のそれより少なかったと報告されている（紅斑：15.8%対 52.8%，疼痛：25.6%対 39.5%，腫脹：13.6%対 37.3%）<sup>136)</sup>。

##### <他のワクチンとの同時接種>

帯状疱疹ワクチンを不活化インフルエンザワクチンと同時接種しても、ワクチン関連の重篤な有害事象は増加せず、かつ、VZV 抗体価の上昇も認められた<sup>137)</sup>。23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（Pneumovax®）と同時接種しても、ワクチン関連の重篤な有害事象、局所反応は増加しなかった。ただし、この同時接種の場合の VZV 抗体反応は同時接種しなかった場合のそれよりも低かった<sup>138)</sup>。

#### ⑤ サブユニットワクチンの安全性

Lal らは、50 歳以上の成人を対象とした、現在開発中の VZV の膜糖蛋白 E と AS01 アジュバントを含む HZ/su サブユニットワクチン（HZ/su ワクチン）の第Ⅲ相試験成績を報告した<sup>84)</sup>。この報告では、HZ/su ワクチン接種群では 17%（95%CI: 15.9-18.2）で、日常生活に支障をきたす有害事象が報告されたが、そのほとんどは一過性（平均 1-3 日間）であった。重篤な有害事象や免疫関連疾患の発症率はプラセボ群のそれと差はなかった<sup>84)</sup>。60 歳以上の成人を対象とした HZ/su ワクチン接種後 6 年間の追跡調査でも、ワクチン関連の重篤な有害事象は報告されなかった<sup>139)</sup>。

## (5) 医療経済学的な観点

帯状疱疹ワクチンの費用対効果に関する分析結果は海外において相次いで報告されており、de Boer (2014) は 14 件<sup>140)</sup>、Kawai (2014) は 15 件の文献を対象としたシステマティックレビューを行っている<sup>141)</sup>。このあと、さらに 1 件の費用対効果の分析 (Le and Rothberg, 2015) が報告された<sup>142)</sup>。

2007 年以降に報告された研究の結果を表 1 3 に示した。これらはすべて費用対効果の効果指標として質調整生存年 (QALY) を用いている。増分費用効果比 (Incremental Cost-effectiveness Ratio, ICER) が 1 QALY あたり 50,000~100,000 ドル以内であれば費用対効果が良好と判断されることが一般的である<sup>143)</sup>ことから、この基準を適用するならば、帯状疱疹ワクチン接種の費用対効果は概ね良好と判断される。但し、各研究の分析モデル、ワクチン効果の持続期間、割引率、症状発現時の QOL 値、ワクチン価格、割引率等の設定が異なっており、ワクチンの効果が長期 (7.5 年~生涯) にわたり継続するという前提のもとで分析を行っている研究も多い。ワクチン効果の持続期間をより短期間とした場合には費用対効果が悪化することに留意する必要がある。

表 1 3 帯状疱疹ワクチンに関する医療経済学的な観点からの研究結果一覧

	著者	論文	タイトル	発表年	分析国	結果		備考
						生産性損失なし	生産性損失あり	
1	Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ.	Vaccine.	Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.	2007	US	1)\$18,439/QALY 2)\$27,609/QALY	1)\$16,229/QALY 2)\$25,379/QALY	1)全体 2)免疫正常者のみ
2	Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ.	Clin Infect Dis.	Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.	2007	US	-	1)\$200,734/QALY 2)\$75,320/QALY 3)\$112,375/QALY 4)\$143,721/QALY 5)\$89,566/QALY 6)\$66,055/QALY 7)\$43,650/QALY 8)\$191,364/QALY 9)\$123,484/QALY	1)60-69 歳 2)70 歳以上 3)60 歳以上 4)接種 60 歳、男性 5)接種 60 歳、女性 6)接種 70 歳、男性 7)接種 70 歳、女性 8)接種 80 歳、男性 9)接種 80 歳、女性
3	Brisson M, Pellissier JM, Camden S, Quach C, De Wals P.	Hum Vaccine.	The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia.	2008	Canada	1)\$CAN50,644/QALY 2)\$CAN36,689/QALY 3)\$CAN33,152/QALY 4)\$CAN31,662/QALY 5)\$CAN45,790/QALY	-	1)50 歳 2)60 歳 3)65 歳 4)70 歳 5)80 歳

4	Najafzadeh M, Marra CA, Galanis E, Patrick DM.	Pharmacoeconomics.	Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada.	2009	Canada	1)\$CAN41,709/QALY 2)\$CAN35,357/QALY 3)\$CAN64,996/QALY	-	1)60歳以上 2)60-74歳 3)75歳以上
5	van Hoek AJ, Melegaro A, Gay N, Bilcke J, Edmunds WJ.	Vaccine.	The cost-effectiveness of varicella and combined varicella and herpes zoster vaccination programmes in the United Kingdom.	2009	UK	1)£26,705/QALY 2)£20,412/QALY 3)£15,146/QALY 4)£18,546/QALY	-	1)60歳 2)65歳 3)70歳 4)75歳
6	Annemans L, Bresse X, Gobbo C, Papageorgiou M.	J Med Econ.	Health economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster (shingles) and post-herpetic neuralgia in adults in Belgium.	2010	Belgium	1)€6,799/QALY 2)€7,168/QALY	3)€7,137/QALY	1)第三者支払機関の立場 2)ヘルスケアの立場 3)社会全体の立場

7	Moore L, Remy V, Martin M, Beillat M, McGuire A.	Cost Eff Resour Alloc.	A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK.	2010	UK	1)€13,272/QALY 2)€11,904/QALY 3)€10,984/QALY 4)€10,275/QALY 5)€13,105/QALY 6)€14,972/QALY 7)€19,992/QALY 8)€33,692/QALY 9)€49,672/QALY 10)€73,978/QALY 11)€103,082/QALY	1)€9,187/QALY 2)€8,919/QALY 3)€9,465/QALY 4)€10,033/QALY 5)€13,105/QALY 6)€14,972/QALY 7)€19,992/QALY 8)€33,692/QALY 9)€49,672/QALY 10)€73,978/QALY 11)€103,082/QALY	1)50-54 歳 2)55-59 歳 3)60-64 歳 4)65-69 歳 5)70-74 歳 6)75-79 歳 7)80-85 歳 8)86-89 歳 9)90-94 歳 10)95-99 歳 11)100 歳以上
8	van Lier A, van Hoek AJ, Opstelten W, Boot HJ, de Melker HE.	BMC Health Serv Res.	Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands.	2010	Neth erlan ds	-	1)€38,519/QALY 2)€31,228/QALY 3)€21,716/QALY 4)€24,336/QALY 5)€34,449/QALY	1)接種対象：60 歳、接種率 75% 2)接種対象：65 歳、接種率 75% 3)接種対象：70 歳、接種率 75% 4)接種対象：75 歳、接種率 75% 5)接種対象：80 歳、接種率 75%
9	Szucs TD, Kressig RW, Papageorgiou M, Kempf W, Michel JP, Fendl A, Bresse X.	Hum Vaccine.	Economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults in Switzerland.	2011	Switz erlan d	1)25,538CHF(23,646USD)/QALY 2)18,089CHF/QALY 3)26,083CHF/QALY 4)30,934CHF/QALY	1)28,544CHF(26,430USD)/QALY 2)19,998CHF/QALY 3)29,104CHF/QALY 4)34,543CHF/QALY	1)70-79 歳、接種率 20% 2)60-69 歳、接種率 20% 3)65 歳以上、接種率 20% 4)75 歳以上、接種率 20%

10	Bilcke J, Marais C, Ogunjimi B, Willem L, Hens N, Beutels P.	Vaccine.	Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in adults aged over 60 years in Belgium.	2012	Belgium	1)€444/QALY 2)€45,160/QALY 3)€1,580/QALY 4)€69,689/QALY 5)€3,380/QALY 6)€128,003/QALY 7)€4,927/QALY 8)€297,141/QALY 9)€1,251/QALY 10)€48,978/QALY 11)€2,294/QALY 12)€73,513/QALY 13)€3,988/QALY 14)€132,220/QALY 15)€5,498/QALY 16)€303,705/QALY	-	1)60歳、最も有利な設定、割引率0% 2)60歳、最も不利な設定、割引率0% 3)70歳、最も有利な設定、割引率0% 4)70歳、最も不利な設定、割引率0% 5)80歳、最も有利な設定、割引率0% 6)80歳、最も不利な設定、割引率0% 7)85歳、最も有利な設定、割引率0% 8)85歳、最も不利な設定、割引率0% 9)60歳、最も有利な設定、割引率：費用3%、効果1.5% 10)60歳、最も不利な設定、割引率：費用3%、効果1.5% 11)70歳、最も有利な設定、割引率：費用3%、効果1.5% 12)70歳、最も不利な設定、割引率：費用3%、効果1.5% 13)80歳、最も有利な設定、割引率：費用3%、効果1.5% 14)80歳、最も不利な設定、割引率：費用3%、効果1.5% 15)85歳、最も有利な設定、割引率：費用3%、効果1.5% 16)85歳、最も不利な設定、割引率：費用3%、効果1.5%
----	---	----------	--	------	---------	---	---	---

11	Bresse X, Annemans L, Preaud E, Bloch K, Duru G, Gauthier A.	Expert Rev Pharmacoeconomics Res.	Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost-effectiveness analysis.	2013	France	1)€9,513/QALY 2)€12,304/QALY 3)€14,198/QALY 4)€18,385/QALY	-	1)第三者支払機関の立場、70-79歳、接種率20% 2)第三者支払機関の立場、65歳以上、接種率20% 3)ヘルスケアの立場、70-79歳、接種率20% 4)ヘルスケアの立場、65歳以上、接種率20%
12	de Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ.	Vaccine.	Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands.	2013	Netherlands	-	1)€35,555/QALY 2)€35,146/QALY 3)€29,664/QALY 4)€29,887/QALY	1)60歳 2)65歳 3)70歳 4)75歳
13	Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O.	BMC Health Services Res.	Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany.	2013	Germany	1)€37,173/QALY 2)€32,480/QALY 3)€30,212/QALY 4)€30,807/QALY 5)€42,190/QALY 6)€55,171/QALY 7)€92,734/QALY	1)€30,901/QALY 2)€28,224/QALY 3)€28,146/QALY 4)€29,526/QALY 5)€41,942/QALY 6)€54,940/QALY 7)€92,541/QALY	1)接種対象：50歳、接種率20% 2)接種対象：55歳、接種率20% 3)接種対象：60歳、接種率20% 4)接種対象：65歳、接種率20% 5)接種対象：70歳、接種率20% 6)接種対象：75歳、接種率20% 7)接種対象：80歳、接種率20%
14	Le P, Rothberg MB.	Ann Intern Med.	Cost-Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine for Persons Aged 50 Years.	2015	US	-	1)\$323,456/QALY 2)\$487,010/QALY 3)\$230,389/QALY	1)男女 2)男性 3)女性

## (6) 諸外国の導入状況 (表 1 4)

米国 FDA は 2006 年に ZOSTAVAX<sup>®</sup> を帯状疱疹ワクチンとして認可した。同時期にオーストラリア、ヨーロッパでも ZOSTAVAX<sup>®</sup> が帯状疱疹ワクチンとして認可された。現在までに 60 を超える国々で販売が許可されている。

米国 FDA は、2006 年 10 月に ZOSTAVAX<sup>®</sup> 接種対象者を 50 歳以上の成人とすることを推奨したが、CDC の ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) は、2008 年に 60 歳以上の成人 (帯状疱疹ワクチン 1 回接種) を対象者に推奨した。公費負担や民間保険を通じて、80% を超える米国市民に 1 回のワクチン接種の費用補助がなされている。

カナダでは、2008 年 8 月に ZOSTAVAX<sup>®</sup> が帯状疱疹ワクチンとして認可され、60 歳以上を対象として帯状疱疹予防に使用されてきた。2010 年 1 月に NACI (National Advisory Committee on Immunization) が 60 歳以上の人を接種対象者に推奨した。また、50~60 歳の成人にも有効であるとしている<sup>144)</sup>。カナダ・オンタリオ州では、2016 年 9 月より、65~70 歳の人をに接種対象者として推奨し、かつ公費補助がなされている<sup>145)</sup>。カナダ・アルバータ州では、2009~2013 年まで 60 歳以上の人に対する帯状疱疹ワクチン接種を検討し、その利用率と費用負担に対する公費補助の厳しい状況について報告している<sup>146)</sup>。

オーストラリアでは、2006 年に ZOSTAVAX<sup>®</sup> が帯状疱疹ワクチンとして認可され、その後、60~79 歳の人にワクチン接種を推奨した。2016 年 11 月に、60 歳以上の人に接種を推奨するものの、公費補助は 70 歳の人を対象とすることになった。ただし、向こう 5 年間、71~79 歳のキャッチアップを予定している<sup>147)</sup>。

2016 年 10 月現在、ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) の公式ホームページによれば、EU 加盟 27 カ国のうち帯状疱疹ワクチン接種を推奨しているのは、オーストリア、チェコ、英国、フランスの 4 カ国である<sup>148)</sup>。

オーストリアとチェコは 50 歳以上の人に接種を推奨するものの、公的補助はない。オーストリアは 2007 年 1 月にヨーロッパ最初の帯状疱疹ワクチン推奨国となった。

英国は 2008 年に、JCVI (The UK Joint Committee on Vaccination and Immunization) が 70 歳以上の人への接種を念頭に置いた諮問グループを立ち上げた。2010 年 1 月には 70 歳代の人に接種するプログラムが開始された。2016 年 9 月より、70 歳の人への接種推奨とキャッチアップとしての 78 歳の人への接種プログラムに変更された。71、72、73 歳と 79 歳の成人も一定期間接種は可能である。帯状疱疹ワクチンは (National Health Service (NHS)) が提供している<sup>149)</sup>。

フランスは 2013 年より帯状疱疹ワクチンを国家的ワクチンスケジュールに加え、65~74 歳までの人に接種を推奨している。2016 年には 75~79 歳の人には 1 年間のキャッチアップが行われる。公費負担のあるプログラム導入国としてはヨーロッパでは英国に次ぐ 2 番目の国である<sup>150)</sup>。



2013年9月のEunetha (European Network for Health Technology Assessment) による報告によれば、スウェーデンは2011年にZOSTAVAX<sup>®</sup>に対して保険払い戻しを決めたヨーロッパ最初の国である。50歳以上の人が接種を受ける場合に補助がなされるが、ワクチン接種の推奨はしていない<sup>151)</sup>。

ドイツでは、2004年に水痘ワクチンが導入されたものの、带状疱疹ワクチンの定期接種化はなされていない。しかし、ワクチン効果に対する数理モデルによる予測研究やワクチンプログラムの費用対効果に関する研究がなされている<sup>152,153)</sup>。2010年以降、ザクセン州では50歳以上の人への带状疱疹ワクチン接種が推奨されている(2013年9月のEunethaの報告書による)<sup>151)</sup>。

また、ギリシャでは2012年に60歳以上のリスクの高い成人にのみ带状疱疹ワクチン接種を推奨している<sup>151)</sup>。

イスラエルでは、2013年から60歳以上の人に带状疱疹ワクチン接種が推奨されているが、費用負担はなされていない<sup>151)</sup>。

韓国ではZOSTAVAX<sup>®</sup>が2009年に带状疱疹ワクチンとして認可され、2012年に市販されるようになった。2011年に韓国FDAは50歳以上の人にZOSTAVAX<sup>®</sup>接種を推奨したが、2012年にKSID (Korean Society of Infectious Diseases) は60歳以上の人への接種を推奨し、50~59歳の人への接種も有効とした<sup>154)</sup>。

2014年3月の世界保健機関(WHO)に設置されているSAGE (Strategic Advisory Group of Experts) による带状疱疹ワクチンに関する報告書によれば、政策グループや医師会などによる定期接種の推奨はヨーロッパやアジアの各国で行われている。例として、上記の諸国以外にタイでも60歳以上の人に带状疱疹ワクチン接種が推奨されていることが記載されている<sup>155)</sup>。先進国や高齢化を迎えている多くの国々では、带状疱疹ワクチン推奨が検討されている。イタリア<sup>156)</sup>、スペイン<sup>157)</sup>、スイス<sup>158)</sup>、オランダ<sup>159)</sup>、ベルギー<sup>160)</sup>、中国<sup>161)</sup>、台湾<sup>124)</sup>などで、免疫効果や費用対効果などを考慮した研究が進められ、定期接種化が検討されている。

2014年6月のWHOからの週報で、WHOは「ほとんどの国では带状疱疹の疾病負荷がはっきりせず、この比較的新しいワクチンの使用に関しての十分なデータもないことから、WHOは現時点で带状疱疹ワクチンの定期接種化に関して推奨をするものではない」との見解を示している<sup>162)</sup>。さらに、WHOは「2014年時点では、带状疱疹ワクチンの防御効果の有効期間が不明で、経時的に防御効果が減衰するとの報告もあり、また、最適な接種年齢や繰り返し接種の効果もはっきりとしない。」とした上で、「しかしながら、高齢者人口を抱える国や高齢化にシフトしている国々では、疾病負荷の重要性が認識され、かつプログラムを有効と考えるならば、带状疱疹ワクチンの定期接種化の導入を決めてもよいだろう。带状疱疹ワクチンプログラムを推進しようとする国々では、最適な接種年齢と接種スケジュールを決めるに際し、年齢依存的な疾病負荷およびワクチン有効性、防御期間、費用対効果を考慮するべきである。」との見解を表明している<sup>162)</sup>。

表 1 4. 諸外国における带状疱疹ワクチン導入状況

国	推奨	推奨者の年齢	公費補助	引用文献
アメリカ	あり	60 歳以上	あり (一部メ ディケア) (個人加 入の健康保険に依 存)	155)
カナダ	あり	60 歳以上 (オンタ リオ州では 65-70 歳)	あり 2016 年 9 月 よりオンタリオ州 で	145)
オーストラリア	あり	60 歳以上 (2021 年まで、71-79 歳に キャッチアップ)	あり 70 歳のみ	147)
英国	あり	70 歳 (78 歳はキャ ッチアップ)	あり (71-73 歳, 79 歳に一定期間 接種可)	149)
フランス	あり	65-74 歳 (75-79 歳 は 2017 年までキ ャッチアップ)	あり	150)
オーストリア	あり	50 歳以上	なし	148)
チェコ	あり	50 歳以上	なし	148)
韓国	あり	60 歳以上	なし	154)
ギリシャ	あり	60 歳以上、リスク の高い人	なし	151)
スウェーデン	なし	50 歳以上	あり	151)
ドイツ (ザクセン州)	あり	50 歳以上	なし	151)
イスラエル	あり	60 歳以上	なし	151)

### 3. 引用文献

1. Arvin AM, Gilden D. Varicella-zoster virus. Fields Virology. Knipe DM et al ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2013; 2015-57.
2. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2008; 57(RR-5): 1-30.
3. 浅田秀夫. 带状疱疹とワクチン. *Derma* 2015; 233: 23-8.
4. 浅田秀夫. 带状疱疹の疫学と免疫学. *Derma* 2016; 241: 1-6.
5. Gnann JW Jr., Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347: 340-6.
6. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 197-213.
7. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 255-63.
8. 外山望, 白木公康. 宮崎県の带状疱疹の疫学(宮崎スタディ). *IASR* 2013; 34: 298-300.
9. Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, Onishi F, Yano S, Gomi Y, Ishikawa T, Okuno Y, Mori Y, Asada H, Yamanishi K, Iso H. 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(10): 617-25.
10. 国立感染症研究所 感染症疫学センター. 年齢/年齢群別の水痘抗体保有状況, 2015年. 2015年度感染症流行予測調査. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/y-graphs/6358-varicella-yosoku-serum2015.html>
11. 神谷齊, 浅野喜造, 白木公康, 中野貴司, 比嘉和夫. 带状疱疹とその予防に関する考察. *感染症学雑誌* 2010; 84: 694-701.
12. Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, Asada H, Kamiya H, Torigoe S, Asano Y, Ozaki T, Terada K, Muraki R, Higa K, Iwasaki H, Akiyama M, Takamizawa A, Shiraki K, Yanagi K, Yamanishi K. Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine* 2003; 21: 3845-53.
13. Okuno Y, Takao Y, Miyazaki Y, Ohnishi F, Okeda M, Yano S, Kumihashi H, Gomi Y, Maeda K, Ishikawa T, Mori Y, Asada H, Iso H, Yamanishi K; Shozu Herpes Zoster (SHEZ) Study Group. Assessment of skin test with varicella-zoster virus antigen for predicting the risk of herpes zoster. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 706-13.
14. Tang H, Moriishi E, Okamoto S, Okuno Y, Iso H, Asada H, Yamanishi K, Mori Y; Shozu Herpes Zoster Study group. A community-based survey of varicella-zoster virus-specific immune responses in the elderly. *J Clin Virol* 2012; 55: 46-50.
15. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ 3rd, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics*. 1985; 76(4): 512-7.

16. Wen SY. Epidemiology of pediatric herpes zoster after varicella infection: a population-based study. *Pediatrics* 2015; 135(3): e565-71.
17. Hope-Simpson RE. The Nature of Herpes Zoster: A Long-term Study and a New Hypothesis. *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 9-20.
18. Whitley RJ. Chickenpox and Herpes Zoster (Varicella-Zoster Virus). *Principles and Practice of Infectious Diseases* 8<sup>th</sup> ed. Bennett JE. ed. Elsevier. Philadelphia. 2015; 1731-7.
19. Chen SY, Suaya JA, Li Q. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection* 201; 42: 325-34
20. 監修 新村真人, 総編集 本田まりこ. 帯状疱疹・水痘ー予防時代の診療戦略. 株式会社メディカルトリビューン, 東京, 2016; pp1-211.
21. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. J. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open.* 2014; 4: e004833.
22. Sato K, Adachi K, Nakamura H. Burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults 60 years of age or older: Results from an observational, prospective, physician practice-based cohort study. *J Dermatol* 2016 doi: 10.1111/1346-8138.13639. [Epub ahead of print]
23. Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjón MF, Gil de Miguel Á, Astray-Mochales J, Blanco-Ancos LM, Gil-Prieto R. Characteristics of herpes zoster-associated hospitalizations in Madrid (SPAIN) before vaccine availability. *J Infect* 2016; 72: 70-9.
24. Studahl M, Petzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden--predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 586.
25. Sundström K, Weibull CE, Söderberg-Löfdal K, Bergström T, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke--a population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 488.
26. Bricout H, Perinetti E, Marchettini P, Ragni P, Zotti CM, Gabutti G, Volpi A, Franco E. Burden of herpes zoster-associated chronic pain in Italian patients aged 50 years and over (2009–2010): a GP-based prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 637.
27. Johnson RJ. Postherpetic Neuralgia. *N Engl J Med* 2014; 371:1526-33.
28. Hato N. Ramsay Hunt syndrome in Children. *Ann Neurol* 2000; 48: 254-6.
29. 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 標準的神経治療 : Bell 麻痺. <https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/bell.pdf>.
30. Nagel M.A. Varicella zoster virus vasculopathy: clinical features and pathogenesis. *J Neurovirol* 2014; 20: 157–63.
31. Gilden D. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8(8): 731-40.

32. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A self-controlled case series analysis in vaccinated and unvaccinated older residents of the United States. *PLoS Med* 2015; 12: e1001919.
33. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, Wellish MC, Forghani B, Schiller A, Safdieh JE, Kamenkovich E, Ostrow LW, Levy M, Greenberg B, Russman AN, Katzan I, Gardner CJ, Häusler M, Nau R, Saraya T, Wada H, Goto H, de Martino M, Ueno M, Brown WD, Terborg C, Gilden DH. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurol* 2008; 70(11): 853-60.
34. Nagel MA, Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 356-60.
35. 中野貴司. 免疫不全宿主の重症水痘—原因不明の激しい腹痛・腰背部痛には要注意. *IASR* 2013; 34: 290-2.
36. Doki N, Miyawaki S, Tanaka M, Kudo D, Wake A, Oshima K, Fujita H, Uehara T, Hyo R, Mori T, Takahashi S, Okamoto S, Sakamaki H; Kanto Study Group for Cell Therapy. Visceral varicella zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013; 15: 314-8.
37. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA* 2004; 292: 704-8.
38. Jumaan A, Lavanchy D. CHICKENPOX/HERPES ZOSTER. *Control of Communicable Diseases Manual*. Heymann, DL. ed. APHA 2008; 109-16.
39. Mehta SK, Tying SK, Cohrs RJ, Gilden D, Feiveson AH, Lechler KJ, Pierson DL. Rapid and sensitive detection of varicella zoster virus in saliva of patients with herpes zoster. *J Virol Methods* 2013; 193: 128-30.
40. Birlea M, Cohrs RJ, Bos N, Mehta SK, Pierson DL, Gilden D. Search for varicella zoster virus DNA in saliva of healthy individuals aged 20-59 years. *J Med Virol* 2014; 86: 360-2.
41. Mehta SK, Tying SK, Gilden DH, Cohrs RJ, Leal MJ, Castro VA, Feiveson AH, Ott CM, Pierson DL. Varicella-zoster virus in the saliva of patients with herpes zoster. *J Infect Dis* 2008; 197: 654-7.
42. Suzuki K, Yoshikawa T, Tomitaka A, Matsunaga K, Asano Y. Detection of aerosolized varicella-zoster virus DNA in patients with localized herpes zoster. *J Infect Dis* 2004; 189(6):1009-12.
43. 清水宏. 带状疱疹, 丹毒. あたらしい皮膚科学 第2版. 2011; 468-70, 490-1.
44. 国立感染症研究所. 病原体検出マニュアル「水痘・带状疱疹ウイルス」. [http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/vzv\\_2011.pdf](http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/vzv_2011.pdf)

45. Loparev VN, Argaw T, Krause PR, Takayama M, Schmid DS. Improved identification and differentiation of varicella-zoster virus (VZV) wild-type strains and an attenuated varicella vaccine strain using a VZV open reading frame 62-based PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3156-60.
46. Okamoto S, Yoshikawa T, Ihira M, Suzuki K, Shimokata K, Nishiyama Y, Asano Y. Rapid detection of varicella-zoster virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method. *J Med Virol* 2004; 74: 677-82
47. Heaton PR., Espy MJ, Binnicker MJ. Evaluation of 2 multiplex real-time PCR assays for the detection of HSV-1/2 and Varicella zoster virus directly from clinical samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 81: 169-70.
48. Maksyutov RA, Gavrilova EV, Shchelkunov SN. Species-specific differentiation of variola, monkeypox, and varicella-zoster viruses by multiplex real-time PCR assay. *J Virol Methods* 2016; 236: 215-20.
49. Gershon AA, Chen J, Gershon MD. Use of Saliva to Identify Varicella Zoster Virus Infection of the Gut. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 536-44.
50. Takayama M, Takayama N, Inoue N, Kameoka Y. Application of long PCR method of identification of variations in nucleotide sequences among varicella-zoster virus isolates. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2869-74.
51. Loparev VN, McCaustland K, Holloway BP, Krause PR, Takayama M, Schmid DS. Rapid genotyping of varicella-zoster virus vaccine and wild-type strains with fluorophore-labeled hybridization probes. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4315-9.
52. Higashimoto Y, Ihira M, Ohta A, Inoue S, Usui C, Asano Y, Yoshikawa T. Discriminating between varicella-zoster virus vaccine and wild-type strains by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2665-70.
53. Campsall PA, Au NH, Prendiville JS, Speert DP, Tan R, Thomas EE. Detection and genotyping of varicella-zoster virus by TaqMan allelic discrimination real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1409-13.
54. Coffin S. E., Hodinka R. L. Utility of direct immunofluorescence and virus culture for detection of varicella-zoster virus in skin lesions. *J Clin Microbiol* 1995;33:2792-5.
55. 早川潤, 早川謙一, 南八重子, 尾上泰彦, 古林敬一, 白木公康. 新しい単純ヘルペスウイルス迅速検出キットの性能評価. *日本性感染症会誌* 2012; 23: 119-23.
56. Solomon AR, Rasmussen JE, Weiss JS. A comparison of the Tzanck smear and viral isolation in varicella and herpes zoster. *Arch Dermatol* 1986; 122: 282-5.
57. Min SW, Kim YS, Nahm FS, Yoo DH, Choi E, Lee PB, Choo H, Park ZY, Yang CS. The positive duration of varicella zoster immunoglobulin M antibody test in herpes zoster. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4616.

58. Williams V, Gershon A, Brunell PA. Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by direct immunofluorescence. *J Infect Dis* 1974 ;130: 669-72.
59. Wasmuth EH, Miller WJ. Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for antibody to varicella-zoster virus using purified VZV glycoprotein antigen. *J Med Virol* 1990; 32: 189-93.
60. Baba K, Yoshida M, Tawa A, Yabuuchi H, Maeda K, Takahashi M. A simplified immunofluorescence technique for antibody to varicella-zoster membrane antigen (FAMA). *Biken J* 1984 ; 27:23-9.
61. Sauerbrei A, Färber I, Brandstädt A, Schacke M, Wutzler P. Immunofluorescence test for sensitive detection of varicella-zoster virus-specific IgG: an alternative to fluorescent antibody to membrane antigen test. *J Virol Methods* 2004;119:25-30.
62. Dobec M, Bossart W, Kaeppli F, Mueller-Schoop J. Serology and serum DNA detection in shingles. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 47-51
63. Otani N., Baba K., Okuno T. Interferon-gamma release assay: a simple method for detection of varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity. *J Immunol Methods* 2009; 351: 71-4.
64. Salem Fourati I, Grenier AJ, Jolette É, Merindol N, Ovetckine P, Soudeyns H. Development of an IFN-gamma ELISpot assay to assess varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity following umbilical cord blood transplantation. *J Vis Exp* 2014 ;(89). doi: 10.3791/51643.
65. Asano Y, Shiraki K, Takahashi M, Nagai H, Ozaki T, Yazaki T. Soluble skin test antigen of varicella-zoster virus prepared from the fluid of infected cultures. *J Infect Dis* 1981; 143: 684-92.
66. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 341-7.
67. Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 909-12.
68. Crooks RJ, Jones DA, Fiddian AP. Zoster-associated chronic pain: an overview of clinical trials with acyclovir. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991; 80: 62-8.
69. Huff JC, Drucker JL, Clemmer A, Laskin OL, Connor JD, Bryson YJ, Balfour HH Jr. Effect of oral acyclovir on pain resolution in herpes zoster: a reanalysis. *J Med Virol* 1993; Suppl 1:93-6.
70. Morton P, Thomson AN. Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice. *N Z Med J* 1989; 102: 93-5.

71. Harding SP, Porter SM. Oral acyclovir in herpes zoster ophthalmicus. *Current eye research* 1991;10 Suppl:177-82.
72. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1546-53.
73. Degreef H. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4(4): 241-6.
74. Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998; 178 Suppl 1: S76-80.
75. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, Jones T, Rea T, Boon R, Saltzman R. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 123: 89-96.
76. Wassilew SW, Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res* 2003; 59 :57-60.
77. Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O, Jiménez-Bárceñas R, Muriel-Cueto P. Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 55-8.
78. Rätz Bravo AE, Hofer S, Krähenbühl S, Ludwig C. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncol* 2009; 48: 631-3.
79. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW Jr, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, Schlepner CJ, Hayden F, Wolf J, Soong SJ. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 376-83.
80. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994; 330: 896-900.
81. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68(2-3): 217-27.
82. Kumar V, Krone K, Mathieu A. Neuraxial and sympathetic blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia: an appraisal of current evidence. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29(5):454-61



83. Mullane KM, Winston DJ, Wertheim MS, Betts RF, Poretz DM, Camacho LH, Pergam SA, Mullane MR, Stek JE, Sterling TM, Zhao Y, Manoff SB, Annunziato PW. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. *J Infect Dis* 2013; 208: 1375-85.
84. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, Levin MJ, McElhaney JE, Poder A, Puig-Barberà J, Vesikari T, Watanabe D, Weckx L, Zahaf T, Heineman TC; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087-96.
85. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, Godeaux O, Levin MJ, McElhaney JE, Puig-Barberà J, Vanden Abeele C, Vesikari T, Watanabe D, Zahaf T, Ahonen A, Athan E, Barba-Gomez JF, Campora L, de Looze F, Downey HJ, Ghesquiere W, Gorfinkel I, Korhonen T, Leung E, McNeil SA, Oostvogels L, Rombo L, Smetana J, Weckx L, Yeo W, Heineman TC; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016; 375: 1019-32.
86. 外山望. 地域皮膚科医コミュニティの連携が生んだ大規模帯状疱疹疫学調査報告 (宮崎スタディ) 75,789 例 (1997 年~2011 年). *日本臨床皮膚科医会雑誌* 2012; 29: 799-804.
87. Kim YJ, Lee CN, Lim CY, Jeon WS, Park YM. Population-based study of the epidemiology of herpes zoster in Korea. *J Korean Med Sci*. 2014; 29: 1706-10.
88. Giallorete LE, Merito M, Pezzotti P, Naldi L, Gatti A, Beillat M, Serradell L, di Marzo R, Volpi A. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 230.
89. Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta CJ. Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 502.
90. Morant-Talamante N, Diez-Domingo J, Martínez-Úbeda S, Puig-Barberá J, Alemán-Sánchez S, Pérez-Breva L. Herpes zoster surveillance using electronic databases in the Valencian Community (Spain). *BMC Infect Dis* 2013; 13: 463.
91. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 173.
92. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat C, Bonmarin I, Chosidow O, Blanchon T, Hanslik T. Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine* 2010; 28: 7933-8.

93. Yih WK, Brooks DR, Lett SM, Jumaan AO, Zhang Z, Clements KM, Seward JF. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health* 2005; 5: 68.
94. 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; 360: 678-82.
95. 外山 望. 本邦における帯状疱疹の大規模疫学調査. 宮崎県医師会医学会誌.2001. 35(1): 7-17
96. Gross G, Schöfer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, Pau HW, Malin JP, Wutzler P, Doerr HW. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol* 2003; 26: 277-89.
97. 多屋馨子, 神谷齊, 浅野喜造, 堤裕幸, 岡部信彦. 水痘, 流行性耳下腺炎重症化例に関する全国調査. 厚生労働科学研究(新興・再興感染症研究事業)水痘, 流行性耳下腺炎, 肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究. 平成 17 年度総括研究報告書.
98. 保坂シゲリ, 小森貴, 保科清, 峯真人, 細矢光亮, 五十嵐隆, 日本医師会・日本小児科医会・日本小児科学会合同調査委員会. ムンプスウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルス感染による重症化症例と重篤な合併症を呈した症例についての調査. 日本小児科医会会報 2012; 44: 182-6.
99. Stein AN, Britt H, Harrison C, Conway EL, Cunningham A, Macintyre CR. Herpes zoster burden of illness and health care resource utilisation in the Australian population aged 50 years and older. *Vaccine* 2009; 27: 520-9.
100. Hata A, Inoue F, Yamasaki M, Fujikawa J, Kawasaki Y, Hamamoto Y, Honjo S, Moriishi E, Mori Y, Koshiyama H. Safety, humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in subjects with diabetes mellitus. *J Infect* 2013; 67: 215-9.
101. Kumakura S, Shibata H, Onoda K, Nishimura N, Matsuda C, Hirose M. Seroprevalence survey on measles, mumps, rubella and varicella antibodies in healthcare workers in Japan: sex, age, occupational-related differences and vaccine efficacy. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 12-9.
102. 神谷齋, 浅野喜造, 尾崎隆男, 馬場宏一, 熊谷卓司, 永井崇雄, 白木公康. 水痘ワクチンの力価と流通時のワクチン力価の安定性. 感染症学雑誌 2011; 85: 161-5.
103. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA,

- Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan IS, Wang WW, Annunziato PW, Silber JL; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.
104. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su SC, Zhao Y, Li X, Chan IS, Annunziato PW, Parrino J. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 922-8.
105. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA* 2011; 305: 160-6.
106. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, Vandepapelière P, Vassilev V, Ledent E, Heineman TC. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis* 2012; 206: 1280-90.
107. Cunningham AL. The herpes zoster subunit vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2016; 16: 265-71.
108. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, Schürmann D, Kegg S, Stoll M, El Idrissi M, Oostvogels L, Heineman TC; Zoster-015 HZ/su Study Group. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015; 211: 1279-87.
109. Lal H, Zahaf T, Heineman TC. Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella zoster virus subunit candidate vaccine (HZ/su): a phase-I, open-label study in Japanese adults. *Human Vaccin Immunother* 2013; 9: 1425-9.
110. Sarkadi J, Jankovics M, Fodor K, Kis Z, Takacs M, Visontai I, Jankovics I, Gonczol E. High-level cellular and humoral immune responses in Guinea pigs immunized intradermally with a heat-inactivated varicella-zoster virus vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2015; 22: 570-7.
111. Levine MJ, Ellison MC, Zerbe GO, Barber D, Chan C, Stinson D, Jones M, Hayward AR. Comparison of a live attenuated and an inactivated varicella vaccine to boost the varicella-specific immune response in seropositive people 55 years of age and older. *Vaccine* 2000; 18: 2915-20.
112. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, Betts R, Gelb L, Guatelli JC, Harbecke R, Pachucki C, Keay S, Menzies B, Griffin MR, Kauffman CA, Marques A, Toney J, Boardman K, Su SC, Li X, Chan IS, Parrino J, Annunziato P, Oxman MN; Shingles Prevention Study Group. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 900-9.

113. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, Morrison VA, Gelb L, Guatelli JC, Harbecke R, Pachucki C, Keay S, Menzies B, Griffin MR, Kauffman C, Marques A, Toney J, Keller PM, Li X, Chan IS, Annunziato P; Shingles Prevention Study Group. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1320-8.
114. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, Bialek S, Hechter RC, Jacobsen SJ. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged  $\geq 60$  years. *J Infect Dis* 2016; 213: 1872-5.
115. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医薬品インタビューフォーム乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」: 日本標準商品分類番号: 876313. 2016年3月改訂(改訂第8版)
116. 岡田伸太郎, 片岡千鐘, 明地正晃. 50歳以上の健康成人を対象としたBK1303(乾燥弱毒生水痘ワクチン)の免疫原性および安全性の検討. 第Ⅲ相, 単施設, 非盲検, 非対照試験. *臨床医薬* 2014; 30: 963-74.
117. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書. 乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」平成28年2月8日  
[http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160316001/630144000\\_16100EZZ01324\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20160316001/630144000_16100EZZ01324_A100_1.pdf)
118. Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR, Oxman MN, Boardman KD, Williams HM, Levin MJ, Schmader KE, Gelb LD, Keay S, Neuzil K, Greenberg RN, Griffin MR, Davis LE, Morrison VA, Annunziato PW; Shingles Prevention Study Group. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152(9): 545-54.
119. Baxter R, Tran TN, Hansen J, Emery M, Fireman B, Bartlett J, Lewis N, Saddier P. Safety of Zostavax -- a cohort study in a managed care organization. *Vaccine* 2012; 30(47): 6636-41.
120. Arnou R, Fiquet A, Thomas S, Sadorge C. Immunogenicity and safety of ZOSTAVAX approaching expiry potency in individuals aged  $\geq 50$  years. *Hum Vaccines* 2011; 7(10): 1060-5.
121. Macaladad N, Marcano T, Guzman M, Moya J, Jurado F, Thompson M, Meechan C, Li D, Schlienger K, Chan I, Sadoff J, Schödel F, Silber JL. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine* 2007; 25(11): 2139-44.
122. Tseng HF, Schmid DS, Harpaz R, LaRussa P, Jensen NJ, Rivaller P, Radford K, Folster J, Jacobsen SJ. Herpes zoster caused by vaccine-strain varicella zoster virus in an immunocompetent recipient of zoster vaccine. *Clin Infect Dis* 2014; 58(8):1125-8.

123. Lai YC, Yew YW. Severe autoimmune adverse events post herpes zoster vaccine: A case-control study of adverse event in a national database. *J Drugs Dermatol* 2015; 14(7): 681-4.
124. Yao CA, Chen LK, Huang KC. The immunogenicity and safety of zoster vaccine in Taiwanese adults. *Vaccine* 2015; 33: 1515-7.
125. Tseng HF, Liu A, Sy L, Marcy SM, Fireman B, Weintraub E, Baggs J, Weinmann S, Baxter R, Nordin J, Daley MF, Jackson L, Jacobsen SJ; Vaccine Safety Datalink (VSD) Team. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *J Intern Med* 2012; 271(5): 510-20.
126. Sutradhar SC, Wang WW, Schlienger K, Stek JE, Xu J, Chan IS, Silber JL. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and in adults 60 years old or older. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(5): 646-52.
127. Mills R, Tyring SK, Levin MJ, Parrino J, Li X, Coll KE, Stek JE, Schlienger K, Chan IS, Silber JL. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subject with a history of herpes zoster. *Vaccine* 2010; 28(25): 4204-9.
128. Chacón GR, Sinha AA. Bullous pemphigoid after herpes zoster vaccine administration: association or coincidence? *J Drugs Dermatol* 2011; 10(11): 1328-30.
129. Murray AV, Reisinger KS, Kerzner B, Stek JE, Sausser TA, Xu J, Wang WW, Chan IS, Annunziato PW, Parrino J. Safety and tolerability of zoster vaccine in adults  $\geq 60$  years old. *Hum Vaccines* 2011; 7(11): 1130-6.
130. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, Schmader KE, Guatelli JC, Betts RF, Gelb LD, Pachucki CT, Keay SK, Menzies B, Griffin MR, Kauffman CA, Marques AR, Toney JF, Simberkoff MS, Serrao R, Arbeit RD, Gnann JW, Greenberg RN, Holodniy M, Keitel WA, Yeh SS, Davis LE, Crawford GE, Neuzil KM, Johnson GR, Zhang JH, Harbecke R, Chan IS, Keller PM, Williams HM, Boardman KD, Silber JL, Annunziato PW; Shingles Prevention Study Group. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis* 2013; 208: 559-63.
131. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, Saag KG, Baddley JW, Curtis JR. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012; 308(1): 43-9.
132. Cheetham TC, Marcy SM, Tseng HF, Sy LS, Liu IL, Bixler F, Baxter R, Donahue JG, Naleway AL, Jacobsen SJ. Risk of herpes zoster and disseminated varicella zoster in patients taking immunosuppressant drugs at the time of zoster vaccination. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(7): 865-73.
133. Russell AF, Parrino J, Fisher CL Jr, Spieler W, Stek JE, Coll KE, Su SC, Xu J, Li X, Schlienger K, Silber JL. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects on chronic/maintenance corticosteroids. *Vaccine* 2015; 33(27): 3129-34.

134. Vermeulen JN, Lange JM, Tying SK, Peters PH, Nunez M, Poland G, Levin MJ, Freeman C, Chalikonda I, Li J, Smith JG, Caulfield MJ, Stek JE, Chan IS, Vessey R, Schödel FP, Annunziato PW, Schlienger K, Silber JL. Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults  $\geq 60$  years of age. *Vaccine* 2011; 30(5): 904-10.
135. Vesikari T, Hardt R, Rümke HC, Icardi G, Montero J, Thomas S, Sadorge C, Fiquet A. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax) in individuals aged  $\geq 70$  years. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9(4): 858-64.
136. Diez-Domingo J, Weinke T, Garcia de Lomas J, Meyer CU, Bertrand I, Eymin C, Thomas S, Sadorge C. Comparison of intramuscular and subcutaneous administration of a herpes zoster live-attenuated vaccine in adults aged  $\geq 50$  years: a randomised non-inferiority clinical trial. *Vaccine* 2015; 33: 789-95.
137. Kerzner B, Murray AV, Cheng E, Ifle R, Harvey PR, Tomlinson M, Barben JL, Rarrick K, Stek JE, Chung MO, Schödel FP, Wang WW, Xu J, Chan IS, Silber JL, Schlienger K. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(10): 1499-507.
138. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, Parrino J, Campbell BV, Su SC, Pagnoni MF, Stek JE, Xu J, Annunziato PW, Chan IS, Silber JL. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults  $\geq 60$  years old. *Hum Vaccines* 2010; 6(11): 894-902.
139. Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, van Rijckevorsel G, Richardus JH, Plassmann G, Schwarz TF, Catteau G, Lal H, Heineman TC. Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine* 2016; 34: 863-8.
140. de Boer PT, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(7): 2048-61.
141. Kawai K, Preaud E, Baron-Papillon F, LARGERON N, Acosta CJ. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia: a critical review. *Vaccine* 2014; 32(15): 1645-53.
142. Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of herpes zoster vaccine for persons aged 50 Years. *Ann Intern Med* 2015; 163(7): 489-97.
143. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Summary Report February 24-25, 2010. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-feb10.pdf>
144. Immunize Canada. Herpes Zoster (Shingles). Available: <http://www.immunize.ca/en/diseases-vaccines/herpeszoster.aspx>
145. Ontario. Ontario Making Shingles Vaccine Free for Seniors. Available: <https://news.ontario.ca/mohltc/en/2016/09/ontario-making-shingles-vaccine-free-for-seniors.html>

146. Liu XC, Simmonds KA, Russell ML, Svenson LW. Herpes zoster vaccine (HZV): utilization and coverage 2009 - 2013, Alberta, Canada. *BMC Public Health* 2014; 14: 1098
147. Australian Government Department of Health. Shingles vaccine Zostavax® to be provided free for 70-79 year olds from November 2016. Available:  
<http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/news-20152307>
148. ECDC. Vaccine Schedule Available:  
<http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
149. Gov.UK. Shingles vaccination. Available:  
<http://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/Pages/shingles-vaccination.aspx>
150. PR Newswire. French National Health Authority Recommends Routine Vaccination with Zostavax® to Protect Seniors Against Shingles Available:  
<http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/french-national-health-authority-recommends-routine-vaccination-with-zostavax-to-protect-seniors-against-shingles-236331421.html>
151. National Health Care Institute. ZOSTAVAX for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia. Available:  
[https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/publications-in-english/2013/1309-zostavax-for-the-prevention-of-herpes-zoster-and-postherpetic-neuralgia/Zostavax+for+the+prevention+of+Herpes+Zoster+and+Postherpetic+Neuralgia+\(EUnetHTA\).pdf](https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/publications-in-english/2013/1309-zostavax-for-the-prevention-of-herpes-zoster-and-postherpetic-neuralgia/Zostavax+for+the+prevention+of+Herpes+Zoster+and+Postherpetic+Neuralgia+(EUnetHTA).pdf)
152. Horn J, Karch A, Damm O, Kretzschmar ME, Siedler A, Ultsch B, Weidemann F, Wichmann O, Hengel H, Greiner W, Mikolajczyk RT. Current and future effects of varicella and herpes zoster vaccination in Germany - Insights from a mathematical model in a country with universal varicella vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(7): 1766-76.
153. Préaud E, Uhart M, Böhm K, Aidelsburger P, Anger D, Bianic F, Largeron N. Cost-effectiveness analysis of a vaccination program for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in adults aged 50 and over in Germany. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 884-96.
154. Choi W. S. Herpes zoster vaccine in Korea. *Clin Exp Vaccine Res* 2013; 2: 92-6.
155. WHO. Herpes zoster vaccines. Available:  
[http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2\\_Background\\_document\\_Herpes\\_Zoster.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_Background_document_Herpes_Zoster.pdf)
156. Paganino C, Alicino C, Trucchi C, Albanese E, Sticchi L, Icardi G. Herpes zoster: the rationale for the introduction of vaccination in Italy. *J Prev Med Hyg* 2015; 56: E33-6.
157. Lopez-Belmonte JL, Cisterna R, Gil de Miguel A, Guilmet C, Bianic F, Uhart M. The use of Zostavax in Spain: the economic case for vaccination of individuals aged 50 years and older. *J Med Econ* 2016; 19: 576-86.

158. Szucs TD, Kressig RW, Papageorgiou M, Kempf W, Michel JP, Fendl A, Bresse X. Economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults in Switzerland. *Hum Vaccines* 2011; 7: 749-56.
159. de Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands. *Vaccine* 2013; 31: 1276-83.
160. Bilcke J, Marais C, Ogunjimi B, Willem L, Hens N, Beutels P. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in adults aged over 60 years in Belgium. *Vaccine* 2012; 30: 675-84
161. Li Y, An Z, Yin D, Liu Y, Huang Z, Xu J, Ma Y, Tu Q, Li Q, Wang H. Disease burden due to herpes zoster among population aged  $\geq 50$  years old in China: A community based retrospective survey. *PLoS One* 2016; 11: e0152660
162. WHO. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. Available: <http://www.who.int/wer/2014/wer8925/en/>



#### 4. 執筆担当者

国立感染症研究所	感染症疫学センター	センター長	大石和徳
同		室長	多屋馨子
同		研究員	佐藤 弘
同		研究員	森野紗衣子
同		協力研究員	川上千晶
国立感染症研究所	ウイルス第一部	部長	西條政幸
同		主任研究官	原田志津子
同		主任研究官	山田壮一
同		主任研究官	吉河智城
国際医療福祉大学	薬学部薬学科	教授	池田俊也