

解 説

痛い皮膚病～带状疱疹について～

浅 田 秀 夫

[要旨]

带状疱疹は、体内に潜伏感染していた水痘带状疱疹ウイルスが再活性化して生じるウイルス性皮膚疾患である。高齢者に好発し、神経痛様の疼痛に続いて、小水疱を伴う浮腫性紅斑が、神経分布に一致して、片側性、帯状に生じる。皮疹治癒後も、頑固な疼痛が持続する带状疱疹後神経痛が残りやすく、長期にわたり患者を苦しめる。治療は、抗ヘルペスウイルス薬をできるだけ早期に全身投与することが基本となる。近年、带状疱疹予防ワクチンが承認され普及しつつある。

キーワード： 带状疱疹、带状疱疹後神経痛、水痘带状疱疹ウイルス、抗ヘルペスウイルス薬、ワクチン

はじめに

带状疱疹は、水痘带状疱疹ウイルス(Varicella Zoster virus: VZV)によって引き起こされる痛みを伴う代表的な皮膚病で、皮膚症状が治ったあとも带状疱疹後神経痛(post-herpetic neuralgia: PHN)とよばれる頑固な痛みを残すことがある。高齢者に好発し、80歳までに約3人に1人が発症する。1980年代に抗ヘルペスウイルス薬が登場して以来、带状疱疹の治療成績は飛躍的に向上したが、現在でも様々な合併症やPHNで長期にわたり苦しむ患者は少なくない。近年、新規抗ヘルペスウイルス薬や予防ワクチンが登場し、带状疱疹診療を取り巻く状況が大きく変わってきた。本稿では、带状疱疹の疫学、治療、予防を中心に最新の情報を交えて解説する。

疾患の概要

带状疱疹は、ヘルペスウイルス科のVZVによって引き起こされる痛みを伴う代表的な皮膚病である。幼小児期にVZVに初めて感染すると水痘(水ぼうそう)を発症するが、水痘が治った後もVZVは生涯にわたって体内(知覚神経節)に潜伏感染する。潜伏感染の間は病気を起こさないが、加齢、疲労、ストレス、免疫低下などが誘因となり、潜んでいたVZVが再活性化する。再活性化したVZVは

知覚神経を伝わって皮膚に到達し、神経支配領域の表皮細胞に感染して皮膚病変を生じる。带状疱疹の症状は、まず神経痛様のピリピリ・チクチクとした痛みが先行し、次いで多数の小水疱を伴った浮腫性の紅斑が、知覚神経の分布に一致して出現する(図1)。皮疹の治癒に伴い痛みも軽快してくることが多いが、高齢者では、痛みや感覚異常が長期間残るPHNを発症することがある。PHNの疼痛は、電気が走るような、焼けつくような痛みとして表現されることが多く、しばしば治療に抵抗し、数か月から数年にわたり患者を苦しめる。



小水疱を伴った浮腫性紅斑が神経分布に一致して片側性、帯状にみられる。

図1 带状疱疹(カラーページ参照)

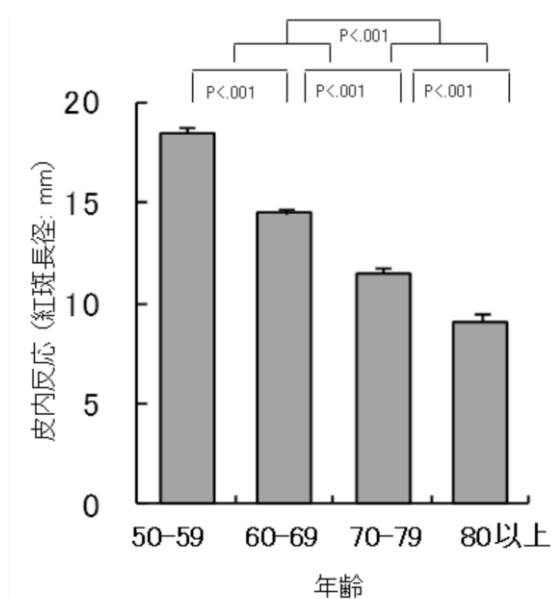


図2 水痘皮内反応と年齢との関係(小豆島スタディ)(文献1より引用・改変)。



図3 帯状疱疹発症数と発症率の年次推移(宮崎スタディ)(文献2より引用・改変)。

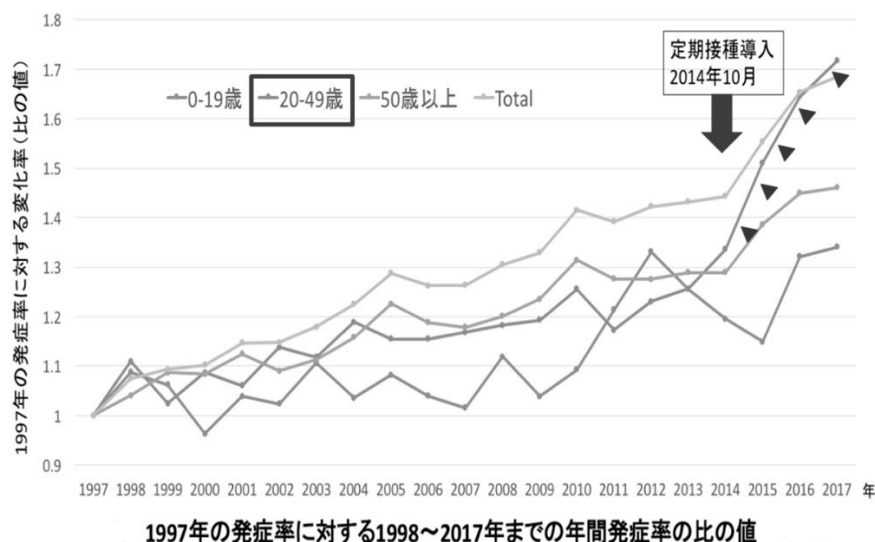


図4 水痘ワクチン定期接種が带状疱疹発症率に及ぼす影響(宮崎スタディ)(文献2より引用・改変)。

(カラーページ参照)

疫学

带状疱疹の発症率は加齢とともに増加する傾向があり、50歳を境に急激に上昇し、80歳までに約3人に1人が発症するポピュラーな病気である。VZVに対する細胞性免疫は加齢とともに減衰することが知られており、この免疫の低下が加齢に伴う带状疱疹の増加に関わっているものと考えられている(図2)¹⁾。宮崎県における大規模疫学調査(宮崎スタディ)では、調査が開始された1997年からの带状疱疹の発症数および発症率は、高齢者の増加に伴い年々上昇してきており、21年間に带状疱疹の年総数は54.5%増え、平均発症率も68.1%上昇したと報告されている(図3)^{2), 3)}。高齢化が進行しているわが国においては、今後も患者数の増加が予想される。

带状疱疹が近年増加してきている理由には、人口の高齢化に加え、小児への水痘ワクチンの定期接種化の影響も報告されている。わが国では、2014年10月から小児への水痘ワクチンの定期接種が開始されたが、それ以降、水痘の流行が激減し、一方、子育て世代の带状疱疹が増えてきている(図4)²⁾。すなわち、定期接種化以前は、子育て世代の人たちは、水痘の流行の度に患児との接触により知らず知らずにVZVに暴露され、免疫が賦活されていたが、定期接種化以降は水痘の流行が激減した

結果、免疫増強効果が得られなくなり带状疱疹に罹患しやすくなったものと推測されている。

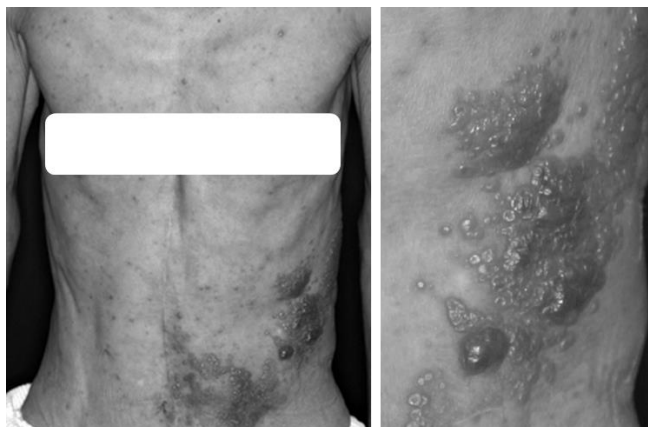
合併症

免疫能が低下している患者では、局所で増殖したウイルスが血液中に流れ、神経分布に一致した皮疹に加え、水痘様の散布疹が見られることがある(汎発性带状疱疹)(図5)。さらに、脳炎、髄膜炎、肺炎、肝炎などの重篤な内臓合併症をきたす場合もある。また、顔面の三叉神経第1枝領域の带状疱疹、特に鼻尖部・鼻背部に皮疹を認めた場合には、結膜炎・角膜炎などの眼病変の合併頻度が高くなる。さらに、耳介部の带状疱疹では顔面神経麻痺や、耳鳴り・難聴・めまいなどの内耳障害をきたすことがある(Hunt症候群)。

治療

治療目標として、皮疹や急性期疼痛を速やかに治癒させること、合併症を予防すること、PHNをなるべく残さないようにすることなどがあげられる。

実際には、まず原因ウイルスの活動を抑制するために、できるだけ早期に抗ヘルペスウイルス薬の全身投与を開始することが基本となる。免疫低下や合併症がない患者



胃癌術後。左側腹部の血疱を伴う帯状疱疹に加え、汎発疹がみられる。

図5 汎発性帯状疱疹(カラーページ参照)

の場合は、内服薬(バラシクロビル、ファムシクロビル、アメナメビル)を使用する。一方、免疫低下症例、合併症を伴う症例では、原則として入院の上、アシクロビルの点滴静注を行う。アメナメビル以外の抗ヘルペスウイルス薬は腎排泄性の薬剤であり、腎機能低下がある場合は、その程度に応じて投与量を減量する必要がある。

また疼痛に対しては、急性期の疼痛には、主にアセトアミノフェンや NSAIDs、疼痛が激しい場合には副腎皮質ステロイドや神経ブロックを併用する。但し、NSAIDs と抗ヘルペスウイルス薬との併用は抗ヘルペスウイルス薬の排泄遅延をきたすため、高齢者や腎機能低下患者では NSAIDs の代わりにアセトアミノフェンの使用が推奨される。PHN には NSAIDs は無効であり、プレガバリン、三環系抗うつ薬、オピオイドなどの神経障害性疼痛に効く薬剤を使用する。

予防

帯状疱疹の予防は、近年、ワクチンが登場し徐々に普及してきている。本邦で現在使用されているワクチンには、水痘ワクチンとサブユニットワクチンの2種類がある。以下に各ワクチンの特徴について解説する。

●水痘ワクチン(乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®)

このワクチンは小児の水痘予防に使用されている弱毒

生ワクチンであるが、それと同一のものが、2016 年から帯状疱疹の予防目的にも使用できるようになった。このワクチンは、水痘患児から分離された VZV (Oka 株) を弱毒化した生ワクチンで、1974 年に大阪大学微生物病研究所の高橋理明によって開発された⁴⁾。現在、この Oka 株由来ワクチンは WHO が推奨する唯一の水痘予防ワクチンとして世界中で使用されている。

2003 年、高橋らは水痘ワクチンを 50～79 歳の高齢者に接種すると、液性免疫(VZV 特異的抗体価)だけでなく VZV 特異的細胞性免疫も増強することを示し、このワクチンが帯状疱疹の予防にも役立つ可能性を指摘した⁵⁾。カリフォルニア大学の Oxman らは、Oka 株由来ワクチン(ZOSTAVAX®)を用いて、60 歳以上を対象とした大規模無作為二重盲検プラセボ対照試験を行い、ワクチン接種群では帯状疱疹の発生率が 51.3%減少、PHN の発生率が 66.5%減少、重症度は 61.1%低下することを報告した⁶⁾。

本ワクチンの副反応は、接種部位の紅斑、疼痛、腫脹がほとんどである。2005 年から 2015 年にかけて出荷された 947 万本について集計された有害事象は 351 例で、そのうち 6 例に重篤な副反応が見られたが、6 例全例が基礎疾患を有しており、そのうち 4 例は移植後などの明らかな免疫抑制状態を有する症例であった⁷⁾。従って本ワクチンの健常人に対する安全性はきわめて高い。但し、本剤は生ワクチンであるため、白血病、抗がん剤使用中、免疫抑制療法中、HIV 感染患者などの免疫不全患者への接種は禁忌となっている。すなわち、帯状疱疹のリスクが高い免疫不全患者に接種できない点が、本ワクチンの課題である。

●サブユニットワクチン(Shingrix®)

もう一つのワクチンは、VZV の糖タンパク gE とアジュバント AS01B を組み合わせたサブユニットワクチンである。

本ワクチンは、生ワクチンを接種できない免疫抑制患者にも使用できる。50 歳以上の健常人を対象に 2 回接種(筋注)による無作為化第Ⅲ相試験(ZOE-50)が実施された結果、ワクチン接種により帯状疱疹の発症が 97.2%

減少し、高い有効性が確認された⁸⁾。わが国では2019年から50歳以上を対象に使用されている。

本ワクチンは高い有効性と、免疫抑制患者にも使用できる点が大きな長所であるが、水痘ワクチンが1回接種であるのに対して、サブユニットワクチンは2回接種を必要とし、また、副反応として、筋肉痛、倦怠感、頭痛、発熱などの全身症状が高率(66.1%)に認められているため、注意深いモニタリングが必要である。

おわりに

近年、人口の高齢化、小児への水痘ワクチンの定期接種化に加え、免疫に影響及ぼす様々な分子標的治療薬が登場し、日常診療で帯状疱疹患者に遭遇する機会が急激に増えてきている。本症では、治療の遅れが合併症やPHNの発症に繋がり、長期に渡り苦しむ患者が少なくないため、できる限り早期に抗ヘルペスウイルス薬による治療を開始することが大切である。また、50歳以上ではワクチンによる予防が可能であり、今後、ワクチンが広く普及すれば、患者数の減少はもとより、高齢者医療費の削減にも役立つものと期待される。

文献

- 1) Okuno Y, Takao Y, Miyazaki Y, Ohnishi F, Okeda M, Yano S, et al: Assessment of skin test with varicella-zoster virus antigen for predicting the risk of herpes zoster. *Epidemiol Infect.* 2013; 141:706-713.
- 2) 外山望: 帯状疱疹大規模疫学調査「宮崎スタディ(1997-2017)」アップデート. *IASR*, 2018(8); 39 139-141. (2018年8月号)
- 3) Toyama N, Shiraki K, Miyazaki Dermatologist Society,

et al: 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.

4) Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet.* 1974; 2: 1288-1290.

5) Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, Asada H, et al: 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: 3845-3853.

6) 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; 352: 2271-2284.

7) Yoshikawa T, Ando Y, Nakagawa T, Gomi Y. Safety profile of the varicella vaccine (Oka vaccine strain) based on reported cases from 2005 to 2015 in Japan. *Vaccine.* 2016; 34(41): 4943-4947.

8) 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; 372: 2087-2096.

本稿は、令和5年4月1日「第1回かんさい感染症セミナー」で講演発表した内容を中心にまとめたものである。

(奈良県立医科大学皮膚科)

Painful Skin Disease – Herpes Zoster

Hideo Asada, MD, PhD

Department of Dermatology, Nara Medical University School of Medicine

Keywords: herpes zoster, postherpetic neuralgia, varicella-zoster virus, anti-herpesvirus drugs, vaccines