

厚生科学研究研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

帯状疱疹神経痛の予防を目的とする成人高齢者への水痘ワクチン

接種による免疫増強に関する研究

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高橋 理明

平成 13 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
帯状疱疹神経痛の予防を目的とする成人高齢者への 水痘ワクチン接種による免疫増強に関する研究 高橋 理明	1
II. 分担研究報告	
1. 成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／水痘皮内反応による スクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡 神谷 齊	3
2. 成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／水痘皮内反応による スクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究 浅野 喜造 (資料) 検査成績報告書	5
3. 成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／水痘皮内反応による スクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究 尾崎 隆男 (資料) 検査成績報告書	8
4. 成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／水痘皮内反応による スクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究 寺田 喜平	13
5. 成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／水痘皮内反応による スクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究 岡田伸太郎 (資料) 検査成績報告書	15
6. 成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／水痘皮内反応による スクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究 吉川 邦彦 (資料) 検査成績報告書	18

7. 成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／水痘皮内反応による スクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡 村木 良一 (資料) 検査成績報告書 22
8. 成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／水痘皮内反応による スクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡 比嘉 和夫 (資料) 検査成績報告書 26
9. 成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／水痘皮内反応による スクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡 岩崎 寛 28
10. 成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／水痘皮内反応による スクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡 大西 利夫 (資料) 検査成績報告書 30
11. ワクチン及び皮内抗原品質管理と VZV の弱毒マーカーの研究 柳 壹夫 36
12. 水痘ワクチンの細胞性免疫アジュバント作用の研究 白木 公康 39
Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷 40

厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

総括研究報告書

帯状疱疹神経痛の予防を目的とする成人高齢者への水痘ワクチン接種による免疫増強に関する研究

主任研究者 高橋 理明 財団法人阪大微生物病研究会

研究要旨

約 300 名の成人、高齢者を対象に varicella-zoster virus (VZV) に対する液性免疫 (IAHA 及び gpELISA 法による抗体価測定) が細胞性免疫 (VZV 皮内抗原テストによる発赤測定) を行った。血清抗体価は健康者では IAHA (Immune Adherence Hemagglutination) 法では 277/290 (=95.5%) が陽性であり、gpELISA (VZV glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay) 法では 196/196 (=100%) 陽性であった。基礎疾患を有するものでは 6/10 (=60%) が IAHA 法で陽性であり、健康者と比べかなり低かった。細胞性免疫については 21/142 (14.8%) が陰性であり、これらの人は帯状疱疹を発症する危険性が高いと考えられた。

分担研究者名

神谷 齊	国立療養所三重病院 院長
浅野 喜造	藤田保健衛生大学 医学部小児科学教室 教授
尾崎 隆男	愛知県厚生連昭和病院 小児科 教授
寺田 喜平	川崎医科大学 小児科 講師
岡田伸太郎	大阪大学医学部 小児科 教授
吉川 邦彦	大阪大学医学部 皮膚科 教授
村木 良一	国立霞ヶ浦病院 皮膚科 医長
比嘉 和夫	福岡大学医学部 麻酔科学教室 教授
岩崎 寛	旭川医科大学 麻酔・蘇生学教室 教授
大西 利夫	阪和第一泉北病院 内科 名誉院長
柳 壹夫	国立感染症研究所 ウイルス第一部 ヘルペスウイルス室 室長
白木 公康	富山医科薬科大学 医学部 ウイルス学講座

治癒後もひきつづいておこる帯状疱疹後神経痛である。この神経痛は持続性で且つ強烈なものもあり、現在いろいろな治療法が試みられているが適確なものはなく、患者にとっては大変な苦痛となっている。これらの神経痛は高齢者程多くあられ、70 才以上の高齢者では罹患者の約 50% に神経痛があらわれるとされている。先進国では高齢化が著しいが、高齢化とともに帯状疱疹の発症者は増加しており、神経痛に悩む人がふえている。そして帯状疱疹後神経痛には抗ウイルス剤も無効とされている。

帯状疱疹は水痘に対する免疫、特に細胞性免疫の低下時におこること及び、水痘生ワクチンは液性免疫、細胞性免疫ともに誘導することが知られている。私共は水痘皮内抗原を開発し、その皮内反応により細胞性免疫の程度を測定し、それらが 5mm 以上の陽性であれば水痘感染に抵抗性があることを発表している。又、帯状疱疹発病の初期には皮内反応が陰性で回復期には陽性となっている例が多いことが臨床の研究者により発表されている。最近私共は 50~60 才の成人 60 名に水痘皮内反応を行い、その陰性者 8 名を含め 37 名の希望者に水痘ワクチンを接種した。全員抗体は陽性であったが皮内反応は殆ど陽転し顕著な免疫効果がみられた。本研究に於いては帯状疱疹に関心が深い経験の豊富な臨床研究者 10 名が分担研究者となり、本年度は約 300 名の成人、高齢者を対象に先ず液性免疫、細胞性免疫の有

A. 研究目的

帯状疱疹で最も困難な症状は神経痛特に水痘

無、程度をしらべることにした。

B. 研究方法

各実施医療機関に於いて上記趣旨の研究を行うことに対し、倫理委員会の承認を得た。対象はほぼ50代～70歳代の男女としてインフォームドコンセントを得たのち採血して抗体測定を行うとともに同時に水痘皮内抗原(市販品)を0.1mlづつ皮内に接種し、24～48時間後の発赤の有無及びその径(mm)をしらべた。

C. 研究結果

血清抗体価は健康者ではIAHA (Immune Adherence Hemagglutination 法では277/290 (=95.5%) が陽性であり、gpELISA (VZV glycoprotein enzyme-linked immunosorbent assay) 法では196/196 (=100%) であり、基礎疾患を有するものでは6/10 (=60%) がIAHA法で陽性であった。細胞性免疫については成人高齢者(ほぼ50歳～70歳)のうち健康者では121/142 (=85.2%) がVZV皮内テスト陽性で21/142 (=14.8%) が陰性(径4mm以下)であった。一医療機関では22/29 (=75.8%) が陰性との結果であったが、これは皮内注射が皮下に漏出した可能性があるので上記の統計からは除外した。

又、国立感染症研究所ウイルス第一部ヘルペスウイルス室に於いて将来の水痘ワクチンの生産数量の増大に備えてウイルス力価、水痘皮内抗原の力価の測定についての改良研究が行われた。富山医科薬科大の白木により水痘ワクチンのモルモットにおける免疫原性特に遅延性過敏反応(DTH)及び糖蛋白gHの中和活性阻害能を有することが明らかにされた。

D. 考察

血清検査の結果は、我が国では殆どすべての人がVZV初感染を小児期に経験し、その後幾度もVZVの再感染を受け抗体が維持されていること及び基礎疾患を有する人は少数例ではあるが4/10は抗体陰性であることが示された。健康成人に於ける水痘皮内反応陰性者約15%は主任研究者高橋が予備的に行った試験結果の陰性者8/60 (=13.3%) とほぼ一致し、これらの人及び

弱陰性者(径5～9mm)17/98 (=17.5%)は、带状疱疹を発症する危険性が高いと思われる。又、基礎疾患をもった成人高齢者では皮内反応陰性者率が高く(7/11 = 63.6%)、これらの人のVZVに対する免疫を増強することは特に必要と考えられる。

E. 結論

1. 我が国の成人高齢者は殆どすべての人が小児期にVZV初感染を経験し、その後幾度もVZVの再感染をうけ抗体が維持されている。2. 水痘皮内抗原テストで調べたVZVに対する細胞性免疫は健康成人高齢者では約15%が陰性であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahasi M, Kamiya H, Asano Y, Shiraki K, Baba K, Otsuka T, Hirota T, Yamanishi K.

Immunization of the elderly to boost immunity against varicella-zoster virus (VZV) as assessed by VZV skin test reaction

Archives of Virology (2001) [suppl 1] 17:161-172

2. 学会発表

Takahasi M, Yamanishi K.

Immunization of the elderly to boost immunity against varicella-zoster virus (VZV).

International Conference on Immunity to and Prevention of Herpes Zoster. March 9-10, 1999
Osaka, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

成人高齢者のVZVに対する血清抗体価／
水痘皮内反応によるスクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究

分担研究者 神谷 齊 国立療養所三重病院
協力研究者 鳥越 貞義 四日市社会保険病院

研究要旨

成人高齢者の帯状疱疹の発症、特に重症神経痛の発症の予防を目的とし、成人高齢者を対象に希望者に水痘ワクチンを接種し、抗体測定および水痘皮内テストにより免疫特に細胞性免疫の強化を目指した。接種前後の抗体測定、及び接種前の皮内テストを実施した。今回は、50歳以上の成人17名で採血、水痘皮内テストおよび水痘ワクチン接種を行った。皮内反応の長径を用い解析した結果、全体の反応の大きさの範囲は0～15mmで平均は6.9±5.3mmであった。

A. 研究目的

本研究は、成人高齢者の帯状疱疹の発症、特に重症神経痛の発症の予防を目的とする。今回の研究は、まず成人高齢者を対象に希望者に水痘ワクチンを接種し、抗体測定および水痘皮内テストにより免疫特に細胞性免疫の強化を目指す、それが帯状疱疹の予防につながることを期待する。

B. 研究方法

50歳以上の成人にインフォームドコンセントを得て希望者を登録する。登録者から採血し且つ水痘皮内テストを行う。皮内テストの結果は24時間後および可能な限り48時間後にも測定する。皮内反応陰性者には全員、陽性でも希望者には水痘ワクチンを接種する。ワクチン接種者は4～6週間後に再度採血及び水痘皮内テストを行う。若し皮内反応が前陰性で陽転していないケースがあればワクチンの再接種を行い陽転化を確かめる。

C. 研究結果

今回の研究期間(平成13年2月～3月)において、成人高齢者17名が登録された。年齢は50歳から89歳までで、50歳代が8名、60歳代1名で70歳以上8名であり、男性5名女性12名であった。平均年齢は66.6歳であった。17名全員に採血、水痘皮内テストおよび水痘ワクチン接種が行われた。水痘抗体測定の結果はまだ不明である。水痘皮内テストの判

定は2名を除き24時間および48時間後に行った。2名は24時間後のみの判定であった。皮内反応の長径は48時間後の方が24時間後より大きいと同様であった。86歳女性は最近1年以内に帯状疱疹に罹患したが、皮内反応は陰性(0mm)であった。またもう1人の帯状疱疹罹患患者である54歳女性は4年前に罹患し、皮内反応は陽性(15mm)であった。最大の皮内反応の長径を用い解析した結果(付図)、全体の反応の大きさの範囲は0～15mmで平均は6.9±5.3mmであった。年齢別で見ると、50歳代8名は全員陽性で反応の大きさの範囲は5～15mmで平均は10.9、9±3.3mmであった。一方、60歳以上の9名の反応の大きさの範囲は0～12mmで、陰性が5名で全員0mmであった。反応の平均は3.4±4.5mmであった。50歳代と60歳代以上の2つのグループの皮内反応の長径には統計上有意な差が認められ($t=0.0015$, unpaired 2-tailed t -test)、50歳代の皮内反応の長径の方が大きかった。

D. 考察、E. 結論

今回の短期間の研究ではまだ十分な解析はできなかったが、今後多くのデータが得られる予定である。今回の少ないデータからも興味ある結果が得られている。すなわち、比較的若い50歳代では水痘皮内テストが全員陽性で、反応の大きさもより高齢者と比較すると有意に大きかった。一方、70歳以上の高齢者では、62.5%が水痘皮内テスト陰性で反応

が弱かった。この高齢者の陰性の水痘皮内テストを水痘ワクチンにより陽転することが可能か否か、継続させることができるか、そして带状疱疹を予防できるかなど、今後追跡調査が必要である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

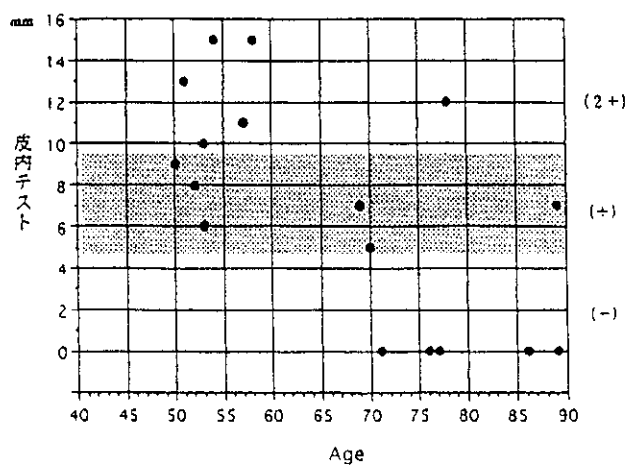
3. その他

なし

登録者リスト

番号	年齢	性別	皮内テスト		带状疱疹の罹患
			24時間	48時間	
1	71	M	0X0	0X0	なし
2	57	M	11X10	11X10	なし
3	89	F	5X5	7X5	なし
4	78	F	10X10	12X12	なし
5	77	F	0X0	0X0	なし
6	76	M	0X0	0X0	なし
7	89	M	0X0	0X0	なし
8	69	F	8X5	7X5	なし
9	86	F	0X0	0X0	あり 86歳
10	58	F	10X10	15X13	なし
11	51	F	3X4	13X10	なし
12	53	F	6X5		なし
13	54	F	15X12		あり 50歳
14	52	F	7X6	8X8	なし
15	70	F	3X3	5X5	なし
16	53	M	10X8	10X10	なし
17	50	F	5X2	9X7	なし

付図 水痘皮内テストと年齢との相関



厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

成人高齢者の VZV に対する血清抗体価/
水痘皮内反応によるスクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究

分担研究者 浅野 喜造 藤田保健衛生大学医学部小児科

研究要旨

52歳～79歳の高齢者15名の varicella-zoster virus (VZV) に対する特異的液性免疫と特異的細胞性免疫を調査した。IAHA 法による液性免疫評価では15名中13名(87%)が抗体陽性で抗体価は16～128に分布した。gpELISA 法による評価では15名中15名(100%)と1500～13000であった。VZV 皮内抗原に対する遅延型過敏反応は15名中11名(75%)が陽性で発赤長径は5～24mmに分布した。

A. 研究目的

市販水痘ワクチンを高齢者に接種し VZV に対する細胞性免疫を賦活し、帯状疱疹の発病防止を目的とする。今回は高齢者の VZV 免疫状態を把握し水痘ワクチンを接種した。

E. 結論

高齢者では VZV の液性免疫と細胞性免疫の乖離が認められ細胞性免疫の低下の比率は高い。水痘ワクチンを接種し VZV 細胞性免疫を賦活し帯状疱疹を防止する考えには合理性がある。

B. 研究方法

対象は52歳～79歳、女性8名、男性7名。抗体測定用採血と VZV 皮内テスト実施後、水痘ワクチンを接種。4週後、抗体測定用採血と VZV 皮内テスト実施。抗体価は IAHA 法と gpELISA 法を用い阪大微研で測定。

F. 健康危険情報

なし

C. 研究結果

IAHA 法による液性免疫評価では15名中13名(87%)が抗体陽性で抗体価は16～128に分布した。gpELISA 法による評価では15名中15名(100%)と1500～13000であった。VZV 皮内抗原に対する遅延型過敏反応は15名中11名(75%)が陽性で発赤長径は5～24mmに分布した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

D. 考察

今回の調査で gpELISA では100%に抗体が認められたことは同法の感度の良さとともに我が国では殆どが VZV 初感染を小児期に経験し、その後、幾度も VZV の再感染を受け抗体が維持されると考えられる。しかしながら VZV 細胞性免疫は75%の陽性率にとどまり水痘ワクチンによる同免疫の賦活の必要性を示している。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

検査成績報告書

検体名				水痘抗体価						備考
				LAHA	判定	gpELISA	判定			
1	N・S	M	52	32	+	4000	+		17	
2	N・H	F	53	<2	-	2700	+		19	
3	N・Y	M	54	16	+	1900	+		18	
4	M・M	M	56	64	+	5900	+		20	
5	O・S	M	52	32	+	4600	+		21	
6	F・Y	F	66	32	+	4200	+		10	
7	H・Y	M	68	16	+	2500	+		9	
8	S・S	F	73	32	+	3400	+		5	

検査成績報告書

検体名				水痘抗体価						備考
				IAHA	判定	gpELISA	判定			
1	S.A	F	79	128	+	13000	+			1
2	C.I	F	77	64	+	7700	+			2
3	K.S	M	76	32	+	1700	+			3
4	S.S	M	70	16	+	1500	+			6
5	T.S	F	69	32	+	3000	+			7
6	K.S	F	69	32	+	3100	+			8
7	Y.A	M	56	<2	-	3600	+			14

厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

成人高齢者の VZV に対する血清抗体価/
水痘皮内反応によるスクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究

分担研究者 尾崎 隆男 愛知県厚生連昭和病院副院長

研究要旨

带状疱疹の発生機序は、水痘に対する免疫の加齢に伴う低下と関連が深い。今回、水痘ワクチンを接種前における、わが国の一般高齢成人の対水痘液性免疫の保有状況を知ることを目的とした。対象とした 50 歳以上の一般健康成人において、血清中の水痘抗体は高く良好に保持されていることが明らかとなった。

A. 研究目的

带状疱疹の発生機序は、水痘に対する免疫の加齢に伴う低下と関連が深い。高齢者に対して水痘ワクチンを接種しその免疫が強化されることが証明されれば、水痘ワクチンによる带状疱疹予防効果の可能性が示唆されることになる。今回、水痘ワクチンを接種前における、わが国の一般高齢成人の対水痘液性免疫の保有状況を知ることを目的とした。

B. 研究方法

50 歳～67 歳の一般健康成人 82 名(男性 24 名、女性 58 名)から血液を採取し、その水痘抗体価を測定した。抗体測定法として、IAHA 法と、VZV 糖蛋白を抗原とした gpELISA を用いておこなった。IAHA 価 2 倍以上、gpELISA 価 50 以上を陽性と判定した。

C. 研究結果

全体の抗体陽性率は、IAHA で 98.8% (81/82)、gpELISA で 100% (82/82) であった。51 歳女性の 1 名が、IAHA 陰性で gpELISA 陽性(3,660)であった。全体の平均 IAHA 価(2ⁿ)は 5.0 で、50～54 歳(55 名)5.1、55～59 歳(21 名)4.8、60 歳以上(6 名)5.0 と年齢による差を認めなかった。

D. 考察

対象となった年齢の成人の抗体陽性率は、これまでの報告と同様非常に良好であった。今後は、

皮内テストによる細胞性免疫の状況を調査する必要がある。対象となった成人では抗体価の年齢による違いはなく、その平均 IAHA 価(2ⁿ)5.0 は、小児におけるワクチン接種のポスト平均抗体価 4.0 より高かった。

E. 結論

50 歳以上の成人における、水痘に対する良好な液性免疫の保有状況が明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

検査成績報告書

検体名				水痘抗体価				備考	
				IAHA	判定	gpELISA	判定		
1	K.O	M	60	64	+	6360	+		
2	T.O	M	53	32	+	8200	+		
3	Y.I	M	52	32	+	10600	+		
4	Y.K	M	52	64	+	12300	+		
5	S.I	M	52	16	+	11760	+		
6	T.N	M	50	32	+	2140	+		
7	M.I	M	53	128	+	8240	+		
8	M.Y	M	50	32	+	4460	+		
9	K.T	M	52	32	+	9600	+		
10	S.F	M	65	16	+	5920	+		
11	T.M	M	52	32	+	8000	+		
12	H.S	M	51	32	+	10900	+		
13	F.G	M	51	16	+	1560	+		
14	S.S	M	50	128	+	5360	+		
15	S.K	F	52	64	+	12800	+		
16	M.K	F	50	64	+	9600	+		
17	H.K	F	57	32	+	5080	+		
18	M.K	F	52	32	+	1380	+		
19	A.I	F	57	32	+	10600	+		
20	A.H	F	52	32	+	5340	+		
21	T.F	F	51	64	+	10800	+		
22	C.M	F	53	32	+	6160	+		
23	M.T	F	51	16	+	3900	+		
24	M.O	F	52	16	+	8400	+		
25	K.S	F	52	256	+	49000	+		
26	H.F	F	51	8	+	790	+		

検体名				水痘抗体価						備考
				IAHA	判定	gpELISA	判定			
27	K.O	F	57	16	+	9460	+			
28	M.S	F	52	32	+	8200	+			
29	S.O	F	51	16	+	4200	+			
30	M.Y	F	51	64	+	14400	+			
31	H.M	M	54	128	+	9000	+			
32	M.K	F	51	<2	-	3660	+			
33	T.I	M	50	16	+	4940	+			
34	K.H	M	51	128	+	27400	+			
35	K.S	M	51	64	+	13200	+			
36	Y.O	F	59	16	+	6640	+			
37	Y.K	M	60	16	+	6300	+			
38	M.O	F	50	32	+	8200	+			
39	K.U	M	54	64	+	5520	+			
40	T.M	F	54	64	+	17500	+			
41	Y.S	F	54	16	+	6280	+			
42	M.T	M	56	32	+	7800	+			
43	N.T	M	50	32	+	2440	+			
44	M.H	F	50	32	+	6920	+			
45	F.Y	F	53	64	+	7400	+			
46	K.O	F	56	16	+	1010	+			
47	S.I	F	56	64	+	4880	+			
48	Y.M	F	57	16	+	4080	+			
49	F.N	F	56	16	+	1440	+			
50	Y.F	F	57	4	+	1000	+			
51	A.M	F	58	8	+	700	+			
52	H.T	F	52	32	+	5560	+			

検体名				水痘抗体価						備考
				IAHA	判定	gpELISA	判定			
53	S.A	F	59	32	+	5600	+			
54	F.A	F	57	64	+	13320	+			
55	T.Y	F	54	32	+	4240	+			
56	K.M	F	54	32	+	4600	+			
57	K.H	F	51	32	+	4200	+			
58	M.Y	F	51	32	+	4240	+			
59	T.M	F	57	128	+	10000	+			
60	K.N	F	52	16	+	1600	+			
61	K.T	F	53	64	+	11600	+			
62	M.T	F	58	64	+	6080	+			
63	M.Y	F	51	8	+	7400	+			
64	J.I	F	59	32	+	14080	+			
65	M.I	F	53	16	+	4200	+			
66	Y.E	F	57	16	+	2800	+			
67	K.H	F	51	64	+	5320	+			
68	Y.A	F	53	32	+	7760	+			
69	K.Y	F	59	64	+	9400	+			
70	M.H	F	52	4	+	1080	+			
71	K.O	F	58	16	+	4200	+			
72	Y.K	F	55	64	+	7000	+			
73	S.I	F	53	64	+	3920	+			
74	J.K	F	53	16	+	4120	+			
75	S.N	F	52	64	+	9920	+			
76	S.N	F	50	8	+	1900	+			
77	I.M	F	53	8	+	1340	+			
78	O.S	F	54	32	+	1330	+			
79	M.K	F	68	64	+	3600	+			

検体名				水痘抗体価						備考
				LAHA	判定	gpELISA	判定			
80	K.T	F	64	32	+	2120	+			
81	H.Y	M	59	32	+	3520	+			
82	T.Y	F	67	32	+	2940	+			

厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

成人高齢者の VZV に対する血清抗体価／
水痘皮内反応によるスクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究

分担研究者 寺田 喜平 川崎医科大学医学部小児科講師

研究要旨

带状疱疹の発生機序は特異細胞性免疫の低下と関連が深く、水痘带状疱疹ウイルス(VZV)の再活性化によって発症する。そのため、水痘ワクチン接種によって免疫のブースターをはかり、带状疱疹の発生および带状疱疹後神経痛の予防あるいは軽症化を目的とする。今回、水痘ワクチン接種によって、50～60歳以上の高齢者において特異免疫のブースターが起こっているかを現在検討中である。

A. 研究目的

带状疱疹の発生機序は水痘带状疱疹ウイルス(VZV)に対する細胞性免疫が低下することによって VZV が再活性化をおこし発症すると考えられている。高齢者においては、水痘感染後時間とともに特異細胞性免疫が低下している。そのため水痘ワクチン接種によって再感染を起こし、免疫のブースターをかけることができれば特異細胞性免疫を賦活化できると考えられる。带状疱疹の発生予防や軽症化、特に带状疱疹後神経痛の軽症化ができると考えている。今回、高齢者の水痘ワクチン接種によって免疫の賦活化ができるか検討を行う。

B. 研究方法

対象は50～60歳以上、初回水痘抗体と水痘抗原皮内反応によって特異細胞性免疫を判定する。その後水痘ワクチン接種を行い、接種後4～6週間後に水痘抗体、水痘抗原皮内反応を実施し、免疫増強効果を判定する。

(倫理面への配慮)

川崎医科大学倫理委員会へ申請、審議の結果、承諾を得ている。

C. 研究結果

現在検討中

D. 考察

小児科医は水痘患者を頻回に診察することから

再感染を繰り返し、VZV に対する免疫は賦活化している。そのため、我々は小児科医の带状疱疹発症率は一般人より低いのではないかと推察の元に小児科医における带状疱疹発症率をアンケート調査で行った。その結果、小児科医の発症率は低く、水痘ワクチン接種によってブースターをかければ带状疱疹の予防につながるのではないかと考えた(寺田喜平他 小児科医における带状疱疹の発症率および带状疱疹患者における水痘接触歴と家族構成—水痘ワクチンによる带状疱疹予防効果の推測—感染症学雑誌 69: 907-12, 1995)。

さらに水痘ワクチン接種によって VZV-IgG 抗体、VZV 抗原に対するリンパ球幼若化反応の程度、水痘抗原皮内反応がどう変化するか、40 歳以上の中高年 15 名で検討した。その結果、リンパ球幼若化反応と VZV-IgG 抗体では有意な変化はなかったが、皮内反応が増強していた(河野祥二他 水痘ワクチンによる带状疱疹発症予防の可能性 感染症学雑誌 72: 714-9, 1998)。これらの preliminary data より水痘ワクチンによって特異免疫の増強された可能性が高く、規模を大きくして検討する必要があると考えられる。

E. 結論

現在検討中であり、まだ結論は得られていない。

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
分担研究報告書

成人高齢者の VZV に対する血清抗体価 /
水痘皮内反応によるスクリーニング及び水痘ワクチン接種及びその後の追跡研究

分担研究者 岡田伸太郎 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座
研究協力者 宮川 広実 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座
研究協力者 天羽 清子 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座

研究要旨

带状疱疹後神経痛の予防を目的とした水痘ワクチンの接種の有効性を検討する為に、健康成人における水痘带状疱疹ウイルス(VZV)に対する免疫を調べた。高齢者において細胞性免疫は低下している傾向にあり、水痘ワクチンによる免疫の増強が带状疱疹後神経痛予防に有効である可能性が予測された。

A. 研究目的

带状疱疹後神経痛の予防を目的とした水痘ワクチンの接種の有効性を検討する為に、健康成人における VZV に対する免疫を調べる。

B. 研究方法

40 歳以上の健康成人 23 人(男性 15 人、女性 8 人、40-49 歳 8 人、50-59 歳 12 人、60-69 歳 1 人、70-79 歳 2 人)において VZV に対する免疫を調べた。液性免疫に関しては、IAHA、gpELISA 法を用いて抗体価を測定し、細胞性免疫に関しては水痘皮内抗原液を用いた皮内テストにより判定した。IAHA 法は 2 以上を陽性とし、gpELISA は 50 以上を陽性とした。皮内テストについては 24 時間または、48 時間後に判定し、5mm 以上を陽性とした。

C. 研究結果

液性免疫は全例陽性であった。IAHA 法で測定した抗体価の年齢ごとの平均値は、40-49 歳 2^5 、50-59 歳 $2^{5.6}$ 、60-69 歳 2^5 、70-79 歳 2^5 であった。gpELISA は 680~20,000 で 3,000~7,000 が多かった。

細胞性免疫は、2 例(9.1%)が陰性、5-9mm の者が 7 名(30.4%)、10-19mm の者が 13 名(56.5%)、20mm 以上の者は 1 名(4.3%)のみであった。年齢ごとの平均値は、40-49 歳 9.75mm、50-59 歳 11.75mm、60-69 歳 6mm、70-79 歳 8mm であった。

D. 考察

今回の検討で水痘抗体を有している健康成人であっても、水痘に対する細胞性免疫は低下している症例があった。我々の小児に対する水痘ワクチンの接種経験では、水痘ワクチン接種後、液性免疫は獲得されても細胞性免疫が獲得されない症例に対し水痘ワクチン再接種を施行すると免疫増強効果が認められ細胞性免疫が獲得される。このことから、VZV に対する細胞性免疫が低下している成人に対しても水痘ワクチンを接種により細胞性免疫を高める効果が期待される。今後、症例を増やし、これらの成人に水痘ワクチンを接種し細胞性免疫が増強されることを確認して带状疱疹後神経痛発症予防に対する有効性を検討する予定である。

E. 結論

今回の検討で高齢者の中には水痘带状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫が低下しているものがあることが明かとなった。今後これらの症例を対象にワクチンを接種し、接種後の免疫検査にて水痘ワクチンの成人に対する有効性を確認したいと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

検査成績報告書

	イニシャル	性	年齢	水痘抗体価				皮内反応 (mm)		備考
				IAHA	判定	gpELISA	判定	ST 24h	ST 48h	
1	M.T	M	73	256	+	20000	+	5x8		
2	M.M	M	73	4	+	680	+	6x6		
3	Y.H	M	69	32	+	3800	+	6x6		
4	Y.S	M	59	32	+	3200	+	10x8		
5	Y.T	M	59	64	+	5900	+	8x16		
6	F.N	M	58	64	+	7600	+	24x18		
7	T.F	M	56	32	+	3800	+	10x8		
8	M.T	M	55	32	+	4900	+	5x5		
9	H.T	M	53	32	+	7100	+	19x18		
10	S.M	M	52	64	+	5800	+	5x5		
11	Y.S	M	52	32	+	3400	+	10x8		
12	T.O	M	51	64	+	4800	+	17x16		
13	H.M	M	50	64	+	14000	+	13x13		
14	T.H	M	45	64	+	7000	+	11x12		
15	Y.A	M	42	32	+	3600	+	2x2		
16	T.Y	F	53	64	+	6400	+	5x7		
17	C.N	F	52	64	+	5900	+	5x5		
18	K.H	F	49	8	+	880	+	10x12		
19	M.H	F	49	64	+	6500	+	8x8	15x15	
20	H.I	F	48	64	+	4000	+	0x0		
21	M.H	F	47	16	+	2300	+	17x16		
22	K.I	F	47	16	+	2300	+	8x10		
23	K.I	F	43	64	+	5800	+	10x10		