

带状疱疹ワクチン接種の有効性に関する疫学調査

大藤さとこ、松浦知香、加瀬哲男、福島若葉
外山望
近藤亨子

(大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学)
(外山皮膚科)
(大阪公立大学医学部附属病院事務局)

【研究要旨】

日本では、2016年に50歳以上の人への弱毒生ワクチン(乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」)の1回接種、2020年に組換え带状疱疹ワクチン(シングリックス)の2回接種が利用可能となったが、任意接種のためその接種率は低い。そこで、本研究では、市販後の带状疱疹ワクチン接種に関する発症予防効果を検討する。

宮崎県の皮膚科医療機関で構築していた4種のデータベースを用いて、後ろ向きコホート研究の手法により実施する。「①問診者データベース」は外来受診者を対象とした带状疱疹の認知に関する問診に基づいており、問診時年齢、性別、問診日、带状疱疹既往などの情報を含む。また、各ワクチン接種者のデータベース「②ビケンデータベース」「③シングリックスデータベース」には接種時年齢、性別、接種日、带状疱疹既往など、带状疱疹で外来受診した患者に関する「④带状疱疹データベース」では罹患年齢、性別、罹患年月、罹患部位などの情報を含む。2024年8月までの受診者に関するこれらデータベースをカルテ番号で連結して、各ワクチン接種の带状疱疹罹患に対する予防効果を検討する。接種者は、「②ビケンデータベース」「③シングリックスデータベース」から抽出し、非接種者は、「①問診者データベース」から、各接種者に対して接種日の前後3カ月以内に外来受診した患者のうち、性別・年齢(5歳階級)が合致する患者1人を抽出した。解析では、条件付きロジスティック回帰モデルによりワクチン接種の带状疱疹罹患に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。ワクチン有効率は $(1-OR) \times 100(\%)$ で算出した。

2020年から2023年12月までにシングリックスの接種を受けた612人について、年齢、性別、接種日/問診日が対応する非接種者612人を選定した。接種後/問診後の带状疱疹罹患を、接種者2人(0.3%)、非接種者13人(2%)に認めた($P < 0.01$)。シングリックス接種の带状疱疹罹患に対する調整OR(95%CI)は0.16(0.04-0.69)であり、ワクチン有効率は84%であった。

同様の方法により、ビケン接種の带状疱疹罹患に対する有効性も検討中である。

A. 研究目的

50歳以降になると带状疱疹を発症するリスクが高くなり、その罹患率は10.9/千人年に達する(1, 2)。また、带状疱疹は罹患後の後遺症として带状疱疹後神経痛のリスクがあり、それによってQOLに大きな影響を及ぼす。带状疱疹患者の約20%が带状疱疹後神経痛を発症するが、高齢になるほどそのリスクが高くなる(2, 3)。また、世界全体の動向として、带状疱疹の罹患率が年々上昇しているとの報告もあり(4)、その対策は重要である。

日本では、带状疱疹の予防として、2016年に50歳以上の人への弱毒生ワクチン(乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」)の1回接種、2020年に組換え带状疱疹ワクチン(シングリックス)の2回接種が認可され、利用可能である。しかし、任意接種であるため、その接種率は低い(5)。予防接種の健全な普及のためには、実臨床の現場でのワクチン有効性に関する情報が必要である。

そこで、本研究では、市販後の带状疱疹ワクチン接種に関するリアルワールドでの予防効果を検討す

ることを目的とした。

B. 研究方法

1. データベース

外山皮膚科では、日常診療の一環として、受診患者に対して、帯状疱疹の認知に関する問診を行っており、「①問診者データベース」として管理している。この「①問診者データベース」には、2019年2月から2024年8月までに8293人がリストされており、以下の情報を格納している。

「①問診者データベース」:カルテ番号、問診日、年齢、性別、帯状疱疹既往、既往年齢、罹患部位など

この問診時に、ワクチンに興味を示した人には、ワクチン接種に関する説明を行い、希望者に接種を行っている。2024年8月までに外山皮膚科で接種を受けた人は、乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」1792人、組換え帯状疱疹ワクチン(シングリックス)755人であり、それぞれの接種者について別々のデータベースで管理している。各接種者データベースで格納している情報は以下のとおりである。

「②ビケンデータベース」:カルテ番号、接種日、接種年齢、性別、帯状疱疹既往、既往年齢など

「③シングリックスデータベース」:カルテ番号、接種日、接種年齢、性別、帯状疱疹既往、既往年齢など

また、2014年から2024年8月の期間に、外山皮膚科で帯状疱疹の診断を受けた人のデータベースも構築し、以下の情報を格納している。

「④帯状疱疹データベース」:カルテ番号、罹患年齢、性別、発症年月、罹患部位

2. 研究デザイン

2024年8月までの受診者に関するこれら4つのデータベースを「カルテ番号」で連結して、後ろ向きコホート研究により帯状疱疹ワクチン接種の帯状疱疹罹患に対する予防効果を検討する。

3. 対象者

2019年以降に外山皮膚科を外来受診した患者を母集団とする。このうち、接種者は「②ビケンデータベース」と「③シングリックスデータベース」に格納されている患者とした。非接種者は、ビケン、シングリックスそれぞれの接種者に対して、1:1でマッチングを行い、「①問診者データベース」から選定した。マッチング因子は、年齢(5歳階級)、性別、接種日/問診日(±3ヵ月)、とした。接種者と非接種者の追跡期間を合わ

せるため、非接種者の問診日が、接種者の接種日の前後3ヵ月以内である者を、当該接種者に対応する非接種者として選定することとした。なお、接種者と非接種者の選定は、対象者のアウトカム発症状況を知らない研究者が独立して実施した。

4. 帯状疱疹の罹患の追跡

接種者の接種日、非接種者の問診日を追跡開始時点(ベースライン)として、2024年8月までの追跡期間中に「④帯状疱疹データベース」の記録がある場合を、帯状疱疹の罹患ありとみなした。なお、ベースラインとする接種日/問診日より以前に「④帯状疱疹データベース」の記録がある場合は、ベースライン時点で帯状疱疹の既往ありと考えた。帯状疱疹の既往は、「①問診者データベース」「②ビケンデータベース」「③シングリックスデータベース」のそれぞれに格納されていた帯状疱疹既往の情報により補完した。

追跡期間は、接種月/問診月(ベースライン)から帯状疱疹の罹患月(罹患患者)あるいは2024年8月(非罹患患者)とした。ベースライン月と追跡終了月が同じ場合は0.5ヵ月間の追跡とした。

5. 解析

接種者と非接種者の特性比較は、X二乗検定(カテゴリー変数)、Wilcoxon順位和検定(連続変数)により行った。

接種者と非接種者で、接種日/問診日以降の帯状疱疹罹患割合をX二乗検定により比較した。また、条件付きロジスティック回帰モデルにより、ワクチン接種の帯状疱疹罹患に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。また、追跡期間を考慮した比例ハザードモデルによる検討も行った。比例ハザードモデルでは、ワクチン接種の帯状疱疹罹患に対するハザード比(HR)および95%CIを算出した。ワクチン有効率(VE)は $(1-OR) \times 100(\%)$ あるいは $(1-HR) \times 100(\%)$ により算出した。これらの解析について、全対象者での検討に加えて、50歳以上、65歳以上、70歳以上の年齢層に限定した解析も行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施について、共同研究機関の外来にポスターを掲示することにより、情報公開+オプトアウトを行った。

当研究は、大阪公立大学医学系研究等倫理審査委員会(承認番号 2024-090、承認日 2024年8月9

日)の承認を得た。

C. 研究結果

外山皮膚科における各ワクチンの接種状況を、年別にまとめた(図1)。2020年までは毎年500人前後にビケンワクチンの接種が実施されていたが、シングリックスが承認された2020年以降は、年々、シングリックスの接種者数が増加し、2023年には接種者の約9割がシングリックス接種を受けていた。

はじめに、シングリックスの有効性を検討するため、2020年から2023年12月までにシングリックスの接種を受けていた612人について、年齢、性別、接種日/問診日が対応する非接種者612人を選定した。接種者と非接種者の特性比較を表1に示す。マッチング因子とした年齢、性別、接種日/問診日から算出した追跡期間は2群で同様であった。しかし、帯状疱疹の既往を有した者は、接種者の方が有意に多かった(16% vs 12%, $P=0.048$)。また、シングリックスの接種以前にビケンワクチンを接種していた者は、106人(17%)であった。

シングリックス接種者では、追跡期間中の帯状疱疹発症を0.3%に認め、非接種者の2%に比べて、有意に発症割合が低かった(表2)。非接種者に比べた接種者のOR(95%CI)は、単変量解析で0.15

(0.04-0.68)、帯状疱疹既往で調整したORは0.16

(0.04-0.69)であり、ワクチン有効率は84%であった。年齢別で検討したところ、50歳以上での有効率は84%、65歳以上で91%、70歳以上で90%といずれも有意なワクチン予防効果を示した。

追跡期間を考慮した比例ハザードモデルによる検討でも同様の結果であった(表3)。非接種者に比べた接種者のHR(95%CI)は、単変量解析で0.15(0.03-0.68)、年齢・性別・帯状疱疹既往で調整したHRは0.15(0.03-0.66)であり、ワクチン有効率は85%であった。年齢別の有効率は、50歳以上で85%、65歳以上で91%、70歳以上で91%といずれも有意なワクチン予防効果を示した。

シングリックス接種以前にビケンワクチンを接種していた106ペアを除外すると、シングリックス接種による帯状疱疹の発症予防効果はより顕著となった(表4、表5)。全体での有効率は92%、50歳以上で92%、65歳以上で91%、70歳以上で90%であった。

D. 考察

シングリックスの治験では、ワクチン接種者7344人、

非接種者7415人を平均3.2年追跡し、接種者の0.1%、非接種者の2.8%が、追跡期間中に帯状疱疹を発症し、帯状疱疹に対する有効率が97%(50歳以上)、98%(70歳以上)と報告されている(6)。本研究は市販後のリアルワールドデータに基づくものであるが、中央値1.7年間での追跡期間中の発症割合(接種者0.3%、非接種者2%)およびその有効率(84%)は治験データに匹敵するものと考えられた。本研究で治験データと比べて、若干有効率が低く検出された要因として、帯状疱疹発症は医師診断に基づいており、治験で実施されていたような全例でのPCR検査を行っていない点が考えられる。なお、市販後の観察研究として米国で実施された医療保険データを利用した検討では、帯状疱疹発症はICD-10コードでの診断名に基づいており(7-10)、これらの結果を統合したメタアナリシスでのワクチン有効率は79%と報告されていた(11)。本研究ではPCR診断には寄らないものの、これらの医療保険データに基づく観察研究よりも高い有効率が検出できた要因としては、帯状疱疹の発症が皮膚科専門医による診断に基づいているためアウトカムの誤分類が最小限となっていることが考えられる。

しかし、本研究には、以下の限界点がある。1点目として、院内で診療目的に作成していた既存のデータベースを用いた検討であるため、データベース内に格納されていない項目については考慮できていない。例えば、帯状疱疹後疼痛などの後遺症に関する有効性や免疫抑制剤治療のワクチン有効率への影響などは本研究で示すことはできなかった。2点目として、非接種者の中にはその後他院で接種した者が含まれているかもしれない。また、本研究の対象者の中には、帯状疱疹が軽症であったために医療機関を受診しなかったもの、あるいは帯状疱疹を発症した際に別の医療機関を受診したものがいるかもしれない。ただし、これらの曝露要因および結果指標の誤分類は、結果の過小評価に導くため、本研究結果の妥当性には影響しないと考えている。

E. 結論

組換え帯状疱疹ワクチン(シングリックス)接種者では、非接種者と比べて、帯状疱疹罹患に対する高い有効率を認めた。

参考文献

1) Toyama N, Shiraki K; Society of the Miyazaki

- Prefecture Dermatologists. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol.* 2009; 81: 2053-8.
- 2) 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, 617-625.
 - 3) Sato K, Adachi K, Nakamura H, et al. 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.* 2017; 44: 414-22.
 - 4) Jiang Y, Luo Y, Xiao X, et al. Global, regional, and national burdens of vaccine-preventable infectious diseases with high incidence among middle-aged and older adults aged 55-89 years from 1990 to 2021: Results from the global burden of disease study 2021. *Vaccine.* 2025; 49: 126786.
 - 5) Machida M, Fukushima S, Saitoh A, et al. Uptake among four indicated vaccines by adults aged 65 years and older in Japan, 2023. *Vaccine* 2024; 42: 125985.
 - 6) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087-96.
 - 7) Zerbo O, Bartlett J, Fireman B, et al. Effectiveness of recombinant zoster vaccine against herpes zoster in a real-world setting. *Ann Intern Med.* 2024; 177: 189-195.
 - 8) Izurieta HS, Wu X, Forshee R, et al. Recombinant zoster vaccine (Shingrix): real-world effectiveness in the first 2 years post-licensure. *Clin Infect Dis.* 2021; 73: 941-948.
 - 9) Sun Y, Jackson K, Dalmon CA, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine among Kaiser Permanente Hawaii enrollees aged 50 and older: A retrospective cohort study. *Vaccine.* 2021; 39: 3974-3982.
 - 10) Sun Y, Kim E, Kong CL, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine in adults aged 50 and older in the United States: a claims-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021; 73: 949-956.
 - 11) Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, et al. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2022; 3: e263-e275.
- 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
 - 1) 大藤さとこ、福島若葉：日本における組換え带状疱疹ワクチン接種の有効性：後ろ向きコホート研究、第 35 回日本疫学会学術総会.高知、2025.2.14
- H. 知的所有権の取得状況**
1. 特許の取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

図1. 外山皮膚科におけるワクチン接種の年次推移

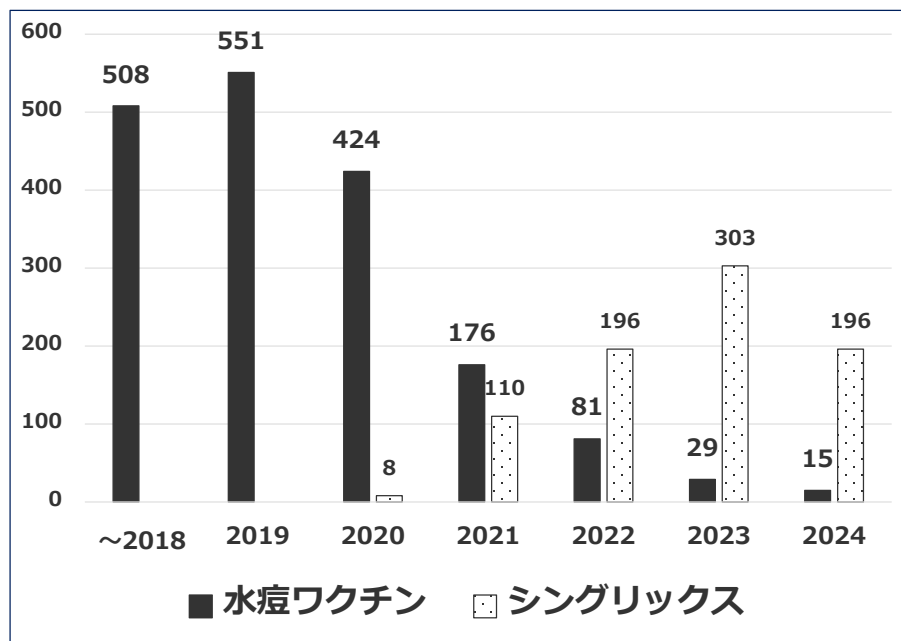


表1. シングリックス接種者と非接種者の特性比較

		シングリックス (N=612)	非接種 (N=612)	P*
年齢(歳)	中央値(範囲)	71 (41-93)	71 (40-88)	0.931
	< 49	3 (0.5%)	3 (0.5%)	1.00
	50~64	126 (21%)	126 (21%)	
	65~74	272 (44%)	272 (44%)	
	75+	211 (34%)	211 (34%)	
性別	男	216 (35%)	216 (35%)	1.00
帯状疱疹既往	あり	98 (16%)	74 (12%)	0.048
ビケンワクチン既往	あり	106 (17%)	0	
接種年/説明年	2020	8 (1%)	8 (1%)	1.00
	2021	110 (18%)	110 (18%)	
	2022	195 (32%)	200 (32%)	
	2023	299 (49%)	280 (46%)	
	2024	0 (0%)	14 (2%)	
追跡期間(年)	中央値(範囲)	1.7 (0.1-4.4)	1.7 (0.04-4.3)	0.610

* X 二乗検定または Wilcoxon 順位和検定で算出

表2. シングリックスの帯状疱疹(HZ)発症に対する有効性

		対象者数	HZ 発症	単変量 OR (95%CI)	帯状疱疹既往で調整 OR (95%CI)	ワクチン 有効率
全体	接種	612	2 (0.3%)	0.15 (0.04-0.68)	0.16 (0.04-0.69)	84%
	非接種	612	13 (2%)	1.00	1.00	
50 歳以上	接種	609	2 (0.3%)	0.15 (0.04-0.68)	0.16 (0.04-0.69)	84%
	非接種	609	13 (2%)	1.00	1.00	
65 歳以上	接種	483	1 (0.2%)	0.09 (0.01-0.70)	0.09 (0.01-0.72)	91%
	非接種	483	11 (2%)	1.00	1.00	
70 歳以上	接種	380	1 (0.3%)	0.10 (0.01-0.78)	0.10 (0.01-0.80)	90%
	非接種	380	10 (3%)	1.00	1.00	

条件付きロジスティック回帰モデル

表3. シングリックスの帯状疱疹発症に対する有効性

		対象者数	追跡期間 (人年)	HZ 発症	単変量 HR (95%CI)	年齢、性別、既往で調整 HR (95%CI)	ワクチン 有効率
全体	接種	612	1091	2 (0.3%)	0.15 (0.03-0.68)	0.15 (0.03-0.66)	85%
	非接種	612	1076	13 (2%)	1.00	1.00	
50 歳以上	接種	609	1089	2 (0.3%)	0.15 (0.03-0.68)	0.15 (0.03-0.66)	85%
	非接種	609	1073	13 (2%)	1.00	1.00	
65 歳以上	接種	483	868	1 (0.2%)	0.09 (0.01-0.70)	0.09 (0.01-0.67)	91%
	非接種	483	858	11 (2%)	1.00	1.00	
70 歳以上	接種	380	688	1 (0.3%)	0.10 (0.01-0.77)	0.09 (0.01-0.74)	91%
	非接種	380	678	10 (3%)	1.00	1.00	

比例ハザードモデル

表 4. シングリックスの帯状疱疹(HZ)発症に対する有効性(ビケンワクチン既往ありの 106 ペアを除く)

		対象者数	HZ 発症	単変量 OR (95%CI)	帯状疱疹既往で調整 OR (95%CI)	ワクチン 有効率
全体	接種	506	1 (0.2%)	0.08 (0.01-0.59)	0.08 (0.01-0.60)	92%
	非接種	506	13 (3%)	1.00	1.00	
50 歳以上	接種	503	1 (0.2%)	0.08 (0.01-0.59)	0.08 (0.01-0.60)	92%
	非接種	503	13 (3%)	1.00	1.00	
65 歳以上	接種	393	1 (0.3%)	0.09 (0.01-0.70)	0.09 (0.01-0.72)	91%
	非接種	393	11 (3%)	1.00	1.00	
70 歳以上	接種	308	1 (0.3%)	0.10 (0.01-0.78)	0.10 (0.01-0.80)	90%
	非接種	308	10 (3%)	1.00	1.00	

条件付きロジスティック回帰モデル

表 5. シングリックスの帯状疱疹発症に対する有効性(ビケンワクチン既往ありの 106 ペアを除く)

		対象者数	追跡期間 (人年)	HZ 発症	単変量 HR (95%CI)	年齢、性別、既往で調整 HR (95%CI)	ワクチン 有効率
全体	接種	506	944	1 (0.2%)	0.08 (0.01-0.58)	0.07 (0.01-0.55)	93%
	非接種	506	928	13 (3%)	1.00	1.00	
50 歳以上	接種	503	942	1 (0.2%)	0.08 (0.01-0.58)	0.07 (0.01-0.55)	93%
	非接種	503	926	13 (3%)	1.00	1.00	
65 歳以上	接種	393	739	1 (0.3%)	0.09 (0.01-0.70)	0.08 (0.01-0.65)	92%
	非接種	393	730	11 (3%)	1.00	1.00	
70 歳以上	接種	308	588	1 (0.3%)	0.10 (0.01-0.77)	0.09 (0.01-0.70)	91%
	非接種	308	579	10 (3%)	1.00	1.00	

比例ハザードモデル