

第 6, 7 回ワクチン評価に関する小委員会における論点ごとの現状整理

論点 1.

带状疱疹の疾病の特徴や带状疱疹後神経痛やその他の合併症等をどのように考えるのか。

○ ファクトシートの知見

- 加齢は带状疱疹の重要なリスク因子とされ、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。
- 带状疱疹の主症状は、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。
- PHN は带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。
- 带状疱疹症例の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、带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。

带状疱疹の発症部位によって特徴的な合併症を生じる（表）

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
带状疱疹後神経痛 (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

○ 第6回小委員会での主要な意見

- 合併症で最も多いのは、その後の神経痛である。改善しない例がある一定数あり、その方々が年余にわたって治療介入を要するという場合が問題ではないか。
- ペインクリニックで疼痛をどうコントロールしていくかについては、実態が分かっていないのではないか。

論点2.

国内の帯状疱疹の疫学状況について、帯状疱疹の罹患、帯状疱疹後神経痛、重症例、入院例、死亡症例の疾病負荷が十分に明らかとなっているか。

○ ファクトシートの知見

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)				
			全体	男性	女性	<50歳	≥50歳
宮崎県	1997-2011年	全年齢	4.4	3.9	4.8	2.1-2.9	5.3-8.3
香川県	2009-2012年	≥50歳	10.9	8.5	12.8	—	9.2-12.9

帯状疱疹後神経痛の罹患率

- 50歳以上の成人を対象とした SHEZ スタディでは、帯状疱疹後神経痛の罹患率 (/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。

帯状疱疹による入院率・死亡率

- 厚生労働科学研究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%の割合で見られ、3,497人 (うち4人の死亡) の入院患者が報告されている。
- 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) であった。
- 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22) 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。

- 第6回小委員会での主要な意見
 - 死亡を防ぐのも大切だが、年余にわたる疼痛がある方の率を下げることも、非常に重要な期待されるべき効果ではないか。
 - 一部の地域からの疫学調査の結果から、带状疱疹や带状疱疹後神経痛の罹患率が示されているが、日本全体での現状については十分に明らかとなっていない。
 - 带状疱疹はサーベイランスでカバーされていないのではないか。
 - 施策導入にあたり疾病を適切に把握できるようにしておくことが必要ではないか。
 - 研究班での入院サーベイランスが水痘で行われているが、高齢者の入院において、带状疱疹がどのくらい混ざっているのかというのは、現状ではまだ把握できていないのではないか。
 - サーベイランスでのより詳細な情報入手については、研究班で行うべきではないか。
- 第7回小委員会での主要な意見
 - 疾病負荷を、NDBのデータを使ってモニタリングしていくのが、一つのモデルケースになり得るのではないか。
 - 感染症発生動向調査の中でサーベイランスを導入することを検討すべきではないか。
 - 以前の検討では、带状疱疹の入院例は、水痘の入院例の約8倍程度であったと考えられる。
 - 水痘の患者さんが減ると、自然感染のブースター効果が働かなくなり、带状疱疹が増えるとも言われており、今後は、水痘と带状疱疹を両輪で予防を進めて行くことが必要ではないか。
 - NDBを用いた解析で、どこまでは分かるけれども、ここからは分からないということもお示しいただくことが必要ではないか。

論点3.

带状疱疹ワクチンの有効性について、带状疱疹の罹患や带状疱疹後神経痛へ期待される効果が十分に明らかになっているか。

論点4.

年齢依存的な罹患率やワクチンの有効性を踏まえた場合に、導入に最適な対象年齢が明らかとなっているか。

- ファクトシートの知見

疾病抑制効果

- 60歳以上の38,546人を対象に行ったZOSTAVAX®の带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带状疱疹発症が51.3%減少、PHN発症が66.5%減少、

疾病負荷が61.1%減少した。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。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。

持続性

- ZOSTAVAX®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。
- 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。

○ 第6回小委員会での主要な意見

- 適正使用を議論する場合には、各年齢ごとに罹患率や有効性、更にはワクチンの効果の持続期間といったものを考慮した上で検討していくべきではないか。
- ファクトシートの知見からは、10年後の発症阻止効果というのは著しく減弱していると推測されるのではないか。
- 帯状疱疹の発症頻度を減らすというところから始まっているところが多いため、これから10年、20年たったときにどうするかというところまでは、まだ結論が出ていない国が多いのではないか。

○ 第7回小委員会での主要な意見

- 水痘や神経痛などの発症が70歳ぐらいでピークになると言われている一方で、ワクチンの有効率は低めになる、あるいは有効の継続期間が1,2年で短いということがこれまでも挙がっていることから、慎重にターゲットの設定をすべきではないか。

論点5.

帯状疱疹ワクチンの安全性について、特に留意すべき点はあるか。

○ ファクトシートの知見

- 国内臨床治験の結果、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。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)。

表 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）

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
	注射部位搔痒感	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

なお、带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。

○ 第6回小委員会での主要な意見

- 局所反応の報告が多い以外に、重篤な全身反応の報告は国内外でほとんど認めなかったのではないか。

論点6.

国内で带状疱疹ワクチンを導入した場合の医療経済学的評価について、十分に明らかとなっているか。

○ ファクトシートの知見

- 带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 (140)、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 (141)。このあと、さらに 1 件の費用対効果の分析 (Leand Rothberg, 2015) が報告された。2007 年以降に報告された研究の結果を表 13 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 (143) 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。

○ 第6回小委員会での主要な意見

- 費用や罹患率などのいろいろなデータを組み入れ、接種率を変えた場合のシナリオ分析とか感度分析を行うことで日本での導入効果をみることができれば良いのではないか。
- ファクトシートの知見からは、10年後の発症阻止効果というのは著しく減弱していると推測されるのではないか。
- 帯状疱疹の発症頻度を減らすというところから始まっているところが多いため、これから10年、20年たったときにどうするかというところまでは、まだ結論が出ていない国が多いのではないか。

○ 第7回小委員会での主要な意見

- ペインクリニックの受診とか、疾病負荷、費用負担がどのくらいかといったところも分かれば明らかにしていきたい。
- NDBを用いた解析で、どこまでは分かるけれども、ここからは分からないということもお示しいただくことが必要ではないか。