

日本小児感染症学会若手会員研修会第5回福島セミナー

水痘・帯状疱疹の発症病理と予防 — 定期接種開始を前にして —

グループD ショートレクチャー

木村 宏*

I. 水痘・帯状疱疹の発症病理

水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) は、単純ヘルペスウイルス1型・2型と同じく、ヘルペスウイルス科のアルファヘルペスウイルス亜科に属する。アルファヘルペスウイルスは上皮系細胞に感染し、神経細胞に潜伏するという特徴をもつ。

VZV は空気感染により伝播し、熱性発疹疾患である水痘を発症する。かつては、マウスポックスの結果を基に、VZV は局所のリンパ節で増殖、血中に入り第一次ウイルス血症をきたし、その後、肝臓・脾臓などの網内系で増殖し二次ウイルス血症を起こし、全身の皮膚に散布されると考えられていた¹⁾。2段階の増殖を要することが、約14日間という水痘の潜伏期の長さを説明するとされていた。しかし近年では、SCID-hu マウスモデルを用いた実験結果に基づき、以下の説が有力となっている。VZV はワルダイエル扁桃輪中のメモリーT細胞に感染し、直ちに皮膚に到達し増殖を開始するが、正常皮膚細胞の産生する interferon α および NF κ B 経路の活性化により増殖が抑えられるため、水疱形成に至るまでに長期間を要するという²⁾。

VZV は初感染時に知覚神経に感染、逆行性の軸索流により脊髄後根・三叉神経節の細胞に流入し、そこで潜伏する。潜伏した感染細胞では、

VZV DNA は核内に存在し、細胞のDNAには組み込まれていない³⁾。後に細胞性免疫が減弱したり局所外傷を受けたりしたときに、しばしばVZVは活性化し、帯状疱疹として水疱性の皮膚病変と神経痛などの合併症をもたらす。

II. 水痘の臨床症状と合併症

曝露後10~21日(通常14~16日)の潜伏期の後に全身に水疱疹を呈し、しばしば発熱・軽度のカタル症状を伴う。通常、水痘は自然治癒傾向が高い良性疾患であるが、ときに細菌の二次感染、急性小脳失調症、髄膜脳炎、Reye症候群などを合併し、1/50,000が死に至る⁴⁾。水痘が重症化する因子として、年齢(乳幼児期後期、15歳以上、出産前5日から産後2日目に母体が感染)、家族内発症、妊娠、免疫不全が知られている。急性白血病、悪性腫瘍、免疫抑制剤を使用中等細胞性免疫が損なわれているとき、特に造血幹細胞・臓器移植患者では重症化に注意する。これらの免疫不全宿主では水痘に罹患すると重篤になりやすく、発疹の出ない水痘・内臓への散布例など異常経過となつて死亡することもある。また、免疫不全宿主では帯状疱疹の発生率も高い。一方、乳児期前半、ワクチン接種後の水痘は軽症に終わることが多い。

III. 水痘の治療

水痘の治療として、ヌクレオシドアナログであ

* 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

るアシクロビルと、その誘導体でバリン付加により腸管での吸収を改善したバラシクロビルが用いられている。いずれも感染細胞に取り込まれた後、VZVが産生するチミジンキナーゼによりリン酸化され、その後、宿主細胞のリン酸化酵素によって三リン酸化体となり、ウイルスDNAポリメラーゼの基質となり、ウイルスDNA合成を阻害する。水痘発症早期にアシクロビルが投与されると、有熱期間の短縮、水疱の減少が認められる。しかし、米国では抗ウイルス剤の健康小児へのルーチン投与は勧められていない。一方、わが国では、健康小児を含め水痘患者に一般的に広く用いられている。この是非については、第5回小児感染症夏季セミナーグループDの「健康小児水痘に抗ウイルス薬を使用すべきか？」を参照されたい。

IV. 水痘ワクチン定期接種化

水痘ワクチンは、1971年、わが国の高橋理明博士により臨床分離株（Oka株）を継代培養・弱毒化し作製された。そして、浅野喜造博士らによりネフローゼ患児へ緊急接種された⁵⁾。本ワクチンは、健康小児に対して用いた場合、抗体陽転率は90%に達する。一方、接種者の20%は水痘に罹患するが、多くは軽症に終わる。わが国では1986年に製造承認されたが、定期接種化には至らなかった。一方、米国では1995年に製造承認され、1996年からは12カ月以上の小児に接種勧奨開始（定期接種化）、2005年からは2回接種が推奨され、現在に至っている。定期接種前後の1997年では接種率が23~40%であったのに対して、2000年には74~84%まで上昇した⁶⁾。これに伴い、全年齢層における水痘罹患例も減少した。特に1~4歳代が著しく減少し、入院例も著明に減少した。さらにワクチン接種率が増すとともに、ブレイクスルー水痘（ワクチン接種後の水痘罹患）が増加したことが明らかとなり、水痘ワクチン2回接種必要性の根拠となっている⁷⁾。

わが国では長らく任意接種対象であったが、2014年7月の予防接種法の改正に伴い、水痘ワクチン2回定期接種が決定され、10月から実施された。生後12~36月の幼児を対象として、概ね生後12~15月に至るまでに初回接種を行い、追加接種は、初回接種終了後6~12月に至るまでの間隔において1回行う。同時に、定期ワクチン導入の評価の一つとして、水痘の入院症例を全数届出対象とし、重症例の発生動向を把握することになった。水痘ワクチン定期接種化を受け、今後、水痘の疫学・臨床像は劇的に変化していくものと考えられる。抗ウイルス剤の適応も、臨床像の変化（ワクチン接種例では軽症例が増える）に伴って大きく変わっていくであろう。

文 献

- 1) Grose C : Variation on a theme by Fenner : the pathogenesis of chickenpox. *Pediatrics* 68 : 735-737, 1981
- 2) Ku CC, et al : Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology : new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol* 79 : 2651-2658, 2005
- 3) 木村 宏 : 帯状疱疹の発症メカニズム. 水痘・帯状疱疹のすべて (浅野喜造編). メジカルビュー社, 東京, 2012, 58-68
- 4) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases : The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* 91 : 674, 1993
- 5) Takahashi M, et al : Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 304 : 1288-1290, 1974
- 6) Seward JF, et al : Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 287 : 606-611, 2002
- 7) Chaves SS, et al : Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 356 : 1121-1129, 2007