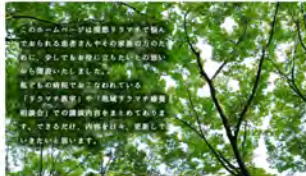


関節リウマチと帯状疱疹

リウマチよきようなら
金沢城北病院
リウマチ科

- はじめに
- プロフィール
- リウマチ教室
- 薬について
- ユニバーサルデザイン
- 診療案内

Q&A



最新情報



リウマチ教室

- 2024年4月19日（金）
- 第200回リウマチ教室
- 第201回リウマチ教室
- 第202回リウマチ教室

薬について

- 関節リウマチの薬物治療のしくみ
- リウマチの薬物治療の副作用とその対処法
- リウマチの薬物治療の最新動向

第200回城北リウマチ教室
2024.11.7

<http://www.jouhoku-rheumatism.com>

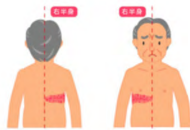
リウマチ教室の予定とこれまでの講義
内容が収録されています

城北病院リウマチ科
村山 隆司

带状疱疹とは

初期症状は

- ・皮膚の神経痛のような痛み
 - ・皮膚の違和感、かゆみ、しびれ、ピリピリ、ズキズキ、チクチク。焼けるような痛み
 - ・水ぶくれを伴う赤い発疹が、主に体の左右のどちらかにみられる
 - ・重症になると失明や顔面麻痺、難聴を引き起こすことがあります
- 原因は
- ・水痘（すいとう）・带状疱疹ウイルス



<http://healthil.jp/32774>



出典： <http://ganonrak.horikan.ehlon.co.net/en>



目の合併症のリスクが
高い・带状疱疹



带状疱疹による顔面神経麻痺

グラクソ・スミスクライン株式会社 パンフレット2019年11月より

愛知医科大学皮膚科 渡辺大輔先生ご提供

带状疱疹は小児期に罹患した水痘ワクチンが神経根に残り、加齢や薬剤により免疫機能が低下した際に出現します。

通常、神経に沿って水泡が出現しますので左右どちらか片側性で神経に沿って（胸腹部なら横に手足なら上下に）出現します。

眼に感染すると失明の危険性があり、顔面神経麻痺、難聴を呈することもあります。

水痘（水ぼうそう）と帯状疱疹の関係

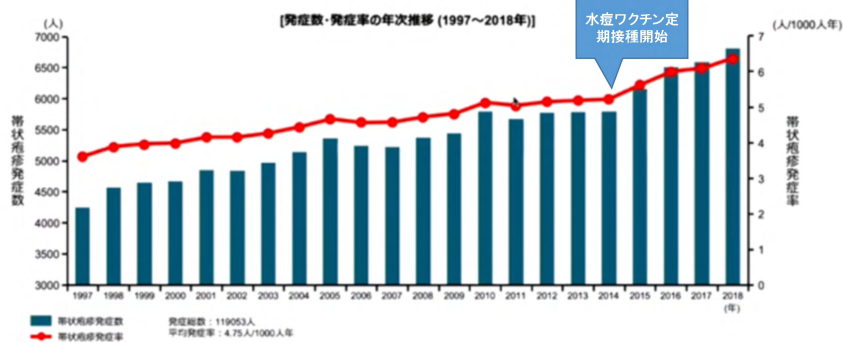


日本イーライリリー株式会社パンフレット2022年12月より

小児期に水痘に罹患すると神経節にウイルスが潜伏します。水痘に罹患するとウイルスに対する抗体ができるため、一度、水痘に罹患すると再度、発症することはありません。しかし、水痘のウイルスは神経節にとどまり潜伏期間に入ります。その後、高齢になったり、免疫抑制治療を受けたりするとウイルスが再活性化して帯状疱疹を発症します。

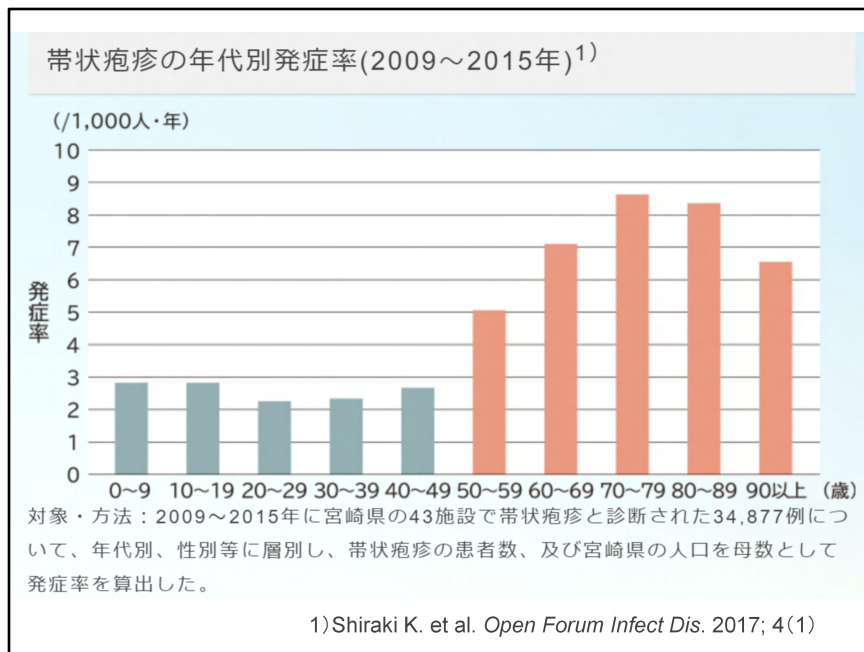
带状疱疹の発生数

宮崎スタディ



外山望、他 臨皮73(5増):186-189,2019

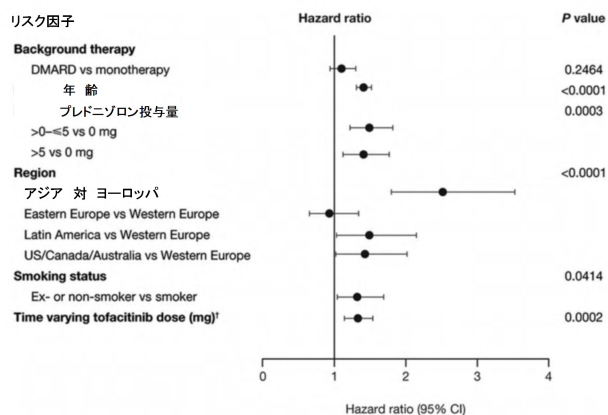
带状疱疹の発生数は小児に対する水痘ワクチンの定期接種が2014年より開始された後、急激に増加しています。



带状疱疹の年代別発症率をみてみますと、50代以降急激に増加してるのが判ります。

帯状疱疹はアジア人に多い

Herpes Zoster and Tofacitinib Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy



Kevin L. Winthrop et al. Arthritis Rheum 69(10) 1960–1968 , 2017

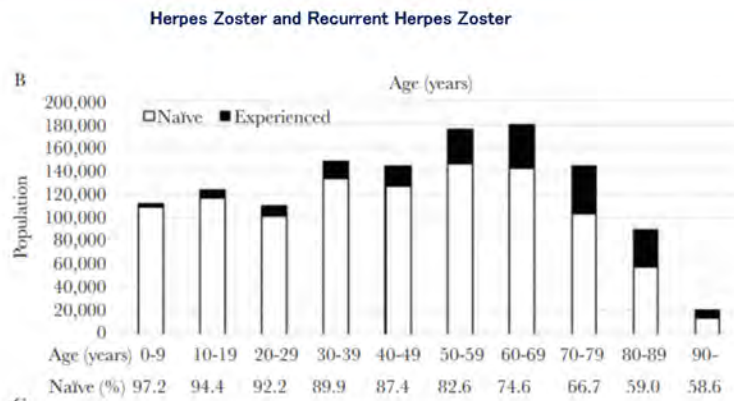
帯状疱疹発症のリスク因子をみてみますと、高齢者、グルココルチコイド（プレドニゾロン®）服用患者、そしてアジア人に多いことが判ります。なぜアジア人に多いのかは現時点ではわかっておりません。

国内データを含む海外データ [View all data](#)



7

帯状疱疹の再発率(宮崎study)



Herpes zoster-naïve and HZ-experienced populations are shown as open and closed columns, respectively. For each age group, the proportion (%) of HZ-naïve population is indicated below the age group. Recurrent HZ was observed in 6.41% of patients, with a higher incidence in women.

Open Forum Infect Dis 2017 28 4(19) ofx007

带状疱疹既往RA患者の带状疱疹発症率

The Safety Profile of Upadacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan

SELECT-SUNRISE, SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY

| | 日本人RA集団 | | 世界のRA集団 | |
|----------------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|
| | N | Hazard ratio (95% CI) | N | Hazard ratio (95% CI) |
| 带状疱疹の既往 | | | | |
| Yes | 51 | 6.28 (3.87–10.19) | 232 | 18.20 (14.06–23.55) |
| No | 320 | Ref | 3998 | Ref |

Yamaoka K, et al. Drug Safety 2021;44:711-22

過去に带状疱疹に罹患したRA患者は日本人でも日本人以外でも罹患したことのないRA患者より高頻度に带状疱疹の発生があります。
つまり、带状疱疹に一度、罹患すると再度、感染する危険が高いということです。

带状疱疹関連痛を訴えた患者の割合（釧路スタディ）

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

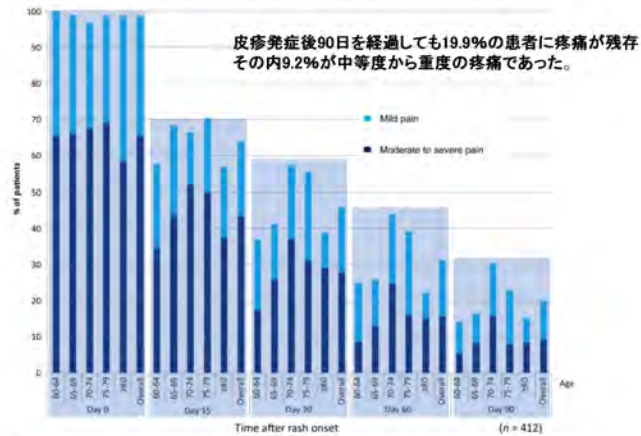


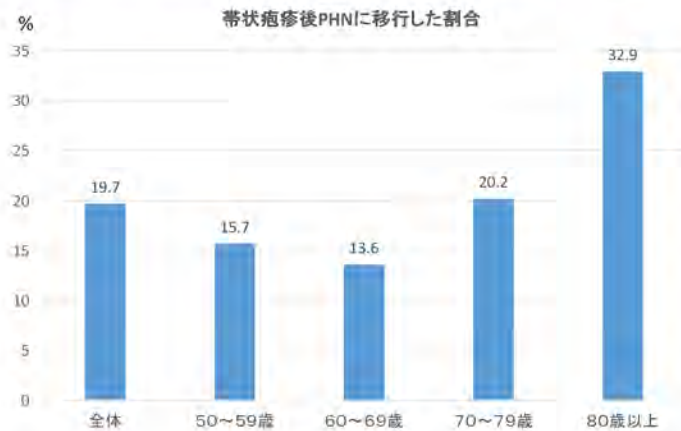
Figure 2. Proportion of HZ subjects who had HZ-related pain from onset of rash after 90 days (HZ-associated worst pain intensity in the last 24 h). HZ, herpes zoster; n, number of subjects.

Sato K, et al. Journal of Dermatology 2017; 44: 414-422

带状疱疹後の神経痛は一部の患者さんでは長期間に渡って神経痛をもたらし、患者さんを苦しめることになります。

年齢別帯状疱疹後神経痛(PHN)に移行した割合(小豆島スタディ)

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



Takao Y, et al. J Epidemiol 2015;25(10):617-625より作図

帯状疱疹に罹患した後、帯状疱疹後神経痛に罹患する割合は年齢が高くなるにしたがって増加します。

50歳以上では19.7%、80歳以上では32.9%が帯状疱疹後神経痛に移行しました。

帯状疱疹発生率(生物学的製剤とJAK阻害剤)

Real-World Comparative Risks of Herpes Virus Infections in Tofacitinib and Biologic-Treated Rheumatoid Arthritis Patients

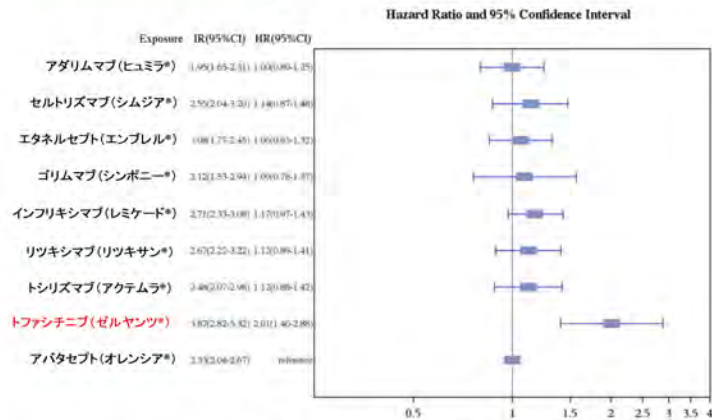


Figure 1. Incidence Rates and Adjusted* Hazard Ratios of Herpes Zoster among Tofacitinib and Biologic-Treated RA Patients

Curtis JR, et al. Ann Rheum Dis. 2016 October ; 75(10): 1843-1847

関節リウマチ治療薬の生物学的製剤、JAK阻害薬投与における帯状疱疹発生率をみてみますと、アダリムマブと比較してJAK阻害薬であるトファシチニブが2.01倍の発生率を示しています。他の生物学的製剤はほぼ、アダリムマブと同程度の発生率でした。

トファシチニブ以外のJAK阻害薬でも帯状疱疹が高頻度に発生することが知られています。

带状疱疹罹患による合併症

表 2. 带状疱疹の合併症（文献 7 より翻訳、一部改変）

| 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、ブドウ球菌性綿糸織炎など | 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、上瞼膜炎、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 |

7. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010; 51(2): 197-213.

国立感染症研究所 带状疱疹ワクチンファクトシート 2017年2月10日

带状疱疹に罹患されますと様々な合併症がみられます。無菌性髄膜炎による生命危機、眼疾患による失明の危機、ラムゼイ ハント症候群、ベル麻痺による顔面神経麻痺、聴力障害など重篤な合併症が带状疱疹後神経痛以外にも生じることがあります。

带状疱疹予防ワクチンの比較

| | 水痘生ワクチン | サブユニットワクチン |
|-----|--|--|
| 長 所 | <ul style="list-style-type: none"> ・安全性が高い(健康人) ・1回の摂取(皮下注) ・低コスト(7,000～10,000円) ・小児水痘ワクチンの定期接種の実績あり | <ul style="list-style-type: none"> ・免疫抑制者にも接種可能 ・予防効果が高い(約90%) |
| 短 所 | <ul style="list-style-type: none"> ・免疫抑制患者には接種不可 ・発症予防効果は約50% | <ul style="list-style-type: none"> ・副反応が比較的多い ・2回接種(筋注) ・費用は40,000円程度 |

水痘生ワクチン : ビケン®
 サブユニットワクチン : シングリックス®

带状疱疹ワクチンは2種類があります。水痘生ワクチンとサブユニットワクチンです。

サブユニットワクチンは、関節リウマチなど免疫抑制作用のある患者にも接種が可能で有効率が高いワクチンです。しかし、2回接種が必要で自治体の補助がないところでは高い接種費用が必要です。また、発熱、関節痛などの副反応もあります。

メトトレキサートなどの免疫抑制剤、生物学的製剤、JAK阻害薬など免疫を抑制する治療薬を受けているかたは、带状疱疹に罹患しやすくなっています。石川県内の自治体でもワクチン接種の一部助成する自治体が増えております。一度、問い合わせしてください。



帯状疱疹ワクチンシングリックス®は2か月以上の間隔をあけて2回、筋肉注射をします。

サブユニットワクチンなので副作用の発生頻度が多いですが、局所反応としては注射部位の疼痛、発赤、腫脹が2,3日持続します。頻度は低いですが、全身症状として筋肉痛、疲労感、頭痛、悪寒、発熱などが1,2日出現することがあります。

国際共同第Ⅲ相臨床試験: ZOSTER-006試験

50歳以上の各年齢層における带状疱疹予防効果

● 50歳以上のいずれの年齢層においても、带状疱疹予防効果を示した

带状疱疹の発症(主要評価項目)

評価対象: mTVC
追跡期間(中央値): 3.1年

| 年齢 | 带状疱疹発症例数 / 評価対象例数 | | 有効性※ [95%CI] |
|----------------|-------------------|-------------|-------------------------|
| | シングリックス群 | プラセボ群 | |
| 50歳以上 | 6 / 7,344 | 210 / 7,415 | 97.2%* [93.7, 99.0] |
| 年齢別 [50歳以上] | 50~59歳 | 3 / 3,492 | 96.6%† [89.6, 99.4] |
| | 60~69歳 | 2 / 2,141 | 97.4%† [90.1, 99.7] |
| | 70歳以上 | 1 / 1,711 | 97.9%† [87.9, 100.0] |

※: 有効性(%): $[1 - (\text{プラセボ群に対するシングリックス群の発症率の比})] \times 100$ (mTVCの有効性は年齢と地域で、年齢別の有効性は地域で調整)

*: 有効性あり(95%CIの下限値が25%超)
†: 有効性あり(95%CIの下限値が10%超)

対象: 带状疱疹の既往、水痘または带状疱疹ワクチンの接種歴、免疫抑制状態などのない50歳以上の男女15,411例(日本人5,790例)。
方法: 多施設共同・無作為・双盲・プラセボ対照比較試験。試験者をシングリックス群とプラセボ群に1:1に割り付け、観察にはシングリックスを2回、後者にはプラセボを2回、筋肉内注射(可能であれば左腕と右腕の別々に実施)した。両群とも同様のフォローアップ期間(約3か月)の観察を受けた。2回目接種後30か月以上追跡することとした。各群における带状疱疹の発症例数から、シングリックスの带状疱疹に対する予防効果(有効性)を算出した。

承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相臨床試験: ZOSTER-006
Lai H, et al: N Engl J Med. 372(22), 2015-2016, 2015
[本研究はZENE Biologicsの資金により行われた。書名にZENE Biologicsの社員を含む。]

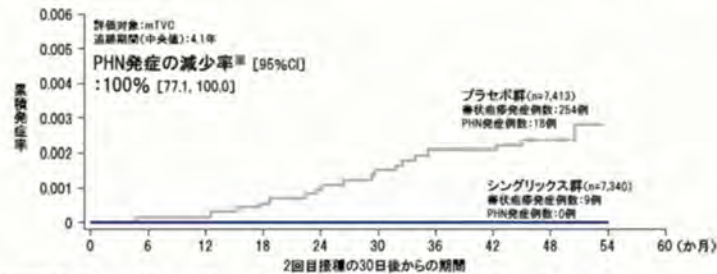
シングリックスの有効性は50歳以上で97.2%、50最上のいずれの年齢層においても、带状疱疹予防効果を示しています。

国際共同第Ⅲ相臨床試験: ZOSTER-006試験

参考情報: 50歳以上におけるPHNに及ぼす影響

● PHNの累積発症率〔副次評価項目〕

帯状疱疹後神経痛 (PHN)



| 対象 | シングリックス群 | 7,340 | 7,287 | 7,191 | 7,139 | 7,053 | 6,975 | 6,884 | 6,758 | 4,430 | 870 |
|-------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| ブラセボ群 | 7,413 | 7,343 | 7,251 | 7,187 | 7,116 | 7,043 | 6,913 | 6,814 | 6,704 | 4,430 | 854 |
| PHN | シングリックス群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発症例数 | ブラセボ群 | 0 | 1 | 1 | 4 | 7 | 11 | 16 | 15 | 17 | 18 |

※ 減少率(%)=[1-(ブラセボ群に対するシングリックス群の発症率の比)]×100(年齢と地域で調整)

対象: 帯状疱疹の既往、年齢または帯状疱疹ワクチンの接種歴、免疫抑制状態などのない50歳以上の男女15,411例(日本人5,776例)。
方法: 多施設多機関、無作為に割り付けられた2群間の比較試験。試験者はシングリックス群とブラセボ群に1:1に割り付け、観察にはシングリックスを2回、接種にはブラセボを2回、接種後30日(可能であれば)から試験開始の日の間を計測した。試験は2017年11月に開始された。2回目接種後30日(2か月)の追跡を始めた。2回目接種後30日(2か月)以上追跡することとした。各群における帯状疱疹後神経痛(PHN)の発症率から、ブラセボ群に対するシングリックス群のPHN発症の減少率を算出した。

承認時添付資料: 国際共同第Ⅲ相臨床試験: ZOSTER-006

シングリックスはプラセボ群に比べて、帯状疱疹発症例数も帯状疱疹後神経痛 (PHN) 発症も大幅に予防しています。

シングリックス®の効果持続

2つの臨床試験 (ZOSTER-006/022) の延長試験: ZOSTER-049 (第2回中間解析)



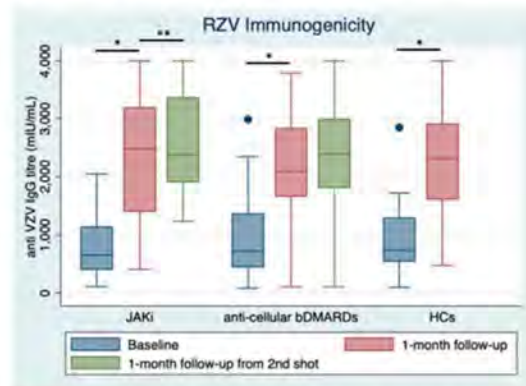
Boutry C. et al.: Clin Infect Dis. 74(8):1459-1467, 2022
 Strezova A. et al.: Open Forum Infect Dis. 9(10) Oct 2022; ofac485

シングリックス®の2回ワクチン注射による帯状疱疹予防効果を年次的に追跡しています。

結果は予防接種後10年を経ても73.2%の予防効果を認めておりました。

RA治療中のシングリックス®の有効性

Immunogenicity and Safety of Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients on Anti-Cellular Biologic Agents or JAK Inhibitors: A Prospective Observational Study



JAK阻害薬、生物学的製剤治療中でもシングリックス®による抗体価は上昇
シングリックス®により関節炎の悪化もなかった

Venerito V, et al Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 6967

JAK阻害薬、生物学的製剤を使用中にシングリックス®を投与しても対照群と同等の抗体価の上昇をみました。
また、シングリックス®投与後の関節リウマチの悪化も認めておりません。

带状疱疹ワクチンの公費助成制度のある北陸の自治体(2023.8.24現在)

| | | | | | |
|-----|-------|---------|-------|---------|----------------------|
| 富山県 | 舟橋村 | 2023年4月 | 50歳以上 | 生ワクチン | 5,000円上限×1回 |
| | | | | 不活化ワクチン | 5,000円上限×1回 |
| | 上市町 | 2022年4月 | 50歳以上 | 生ワクチン | 5,000円上限×1回 |
| 石川県 | 立山町 | 2022年4月 | 50歳以上 | 生ワクチン | 5,000円上限×1回 |
| | | | | 不活化ワクチン | 5,000円上限×2回 |
| | かほく市 | 2022年4月 | 50歳以上 | 生ワクチン | 3,000円上限×1回 |
| | | | | 不活化ワクチン | 6,000円上限×2回 |
| | 津幡町 | 2023年4月 | 50歳以上 | 生ワクチン | 2,000円上限×1回 |
| | | | | 不活化ワクチン | 6,000円上限×2回 |
| 福井県 | 宝達志水町 | 2023年4月 | 50歳以上 | 生ワクチン | 3,000円上限×1回 |
| | | | | 不活化ワクチン | 3,000円上限×1回 |
| | 中能登町 | 2023年4月 | 50歳以上 | 生ワクチン | 3,000円上限×1回 |
| | | | | 不活化ワクチン | 6,000円上限×2回 |
| 福井県 | 勝山市 | 2023年4月 | 50歳以上 | 生ワクチン | 1/2 (12,500円上限) × 1回 |
| | | | | 不活化ワクチン | 1/2 (12,500円上限) × 2回 |

2024.10現在(追加)

- ・小松市、白山市など
- ・満50歳以上の建設国保被保険者(石川県)

M

带状疱疹ワクチンの助成制度は各自治体で行われています。今、私が捕まえている情報はスライドのごとくです。他の市町村に住まわれている方は、一度、問い合わせてください。

また、申請方法も異なりますので問い合わせをお願いいたします。

