

関節リウマチと帯状疱疹

リウマチよさようなら
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
- 診察案内
- Q & A**



第200回城北リウマチ教室
2024.11.7

最新情報

リウマチ教室

2024年6月1日 (火)

- ・新規登録受付開始
- ・新規登録受付終了
- ・講義の内容
- ・質問の方法

過去の講義動画

過去の質問

薬について

- ・薬剤による副作用のリスク
- ・副作用の対応方法
- ・副作用の予防方法

<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

帯状疱疹とは

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神経麻痺、難聴を引き起こすことがあります

原因は

- ・水痘(すいとう)・帯状疱疹ウイルス



<http://healthil.jp/32774>



出典：<http://sonozaki-k-henkan.cbloz.so-net.ne.jp>



目の合併症のリスクが高い帯状疱疹



帯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

帯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。

帯状疱疹の発生数

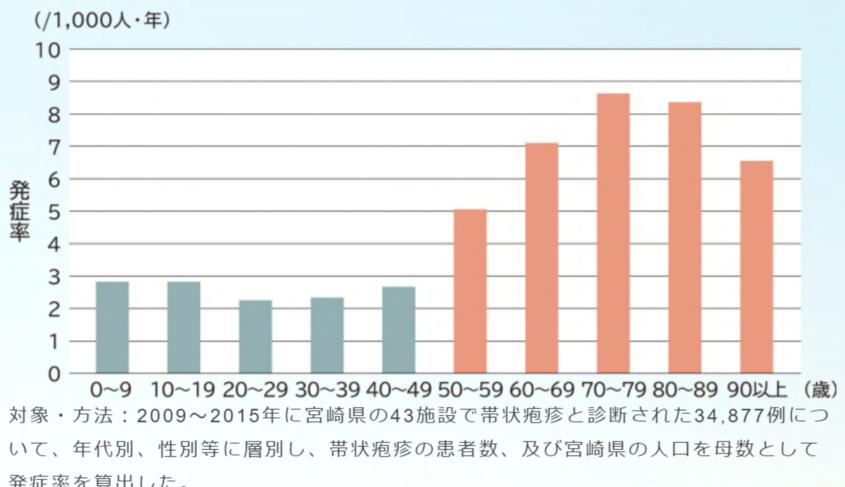
宮崎スタディ



外山望、他 臨皮73(5増):186-189,2019

帯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。

帯状疱疹の年代別発症率(2009～2015年)¹⁾

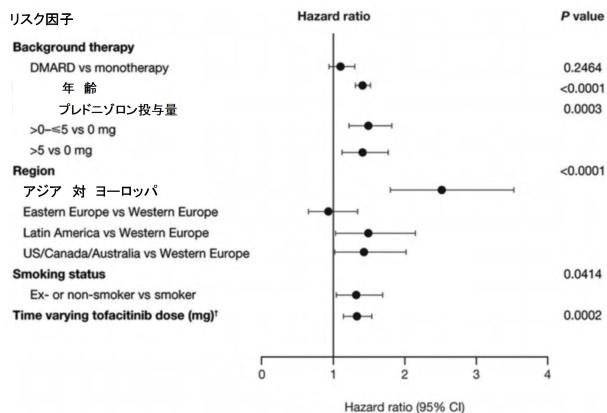


1) Shiraki K. et al. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4(1)

帯状疱疹の年代別発症率をみてみると、50代以降急激に増加しているのが判ります。

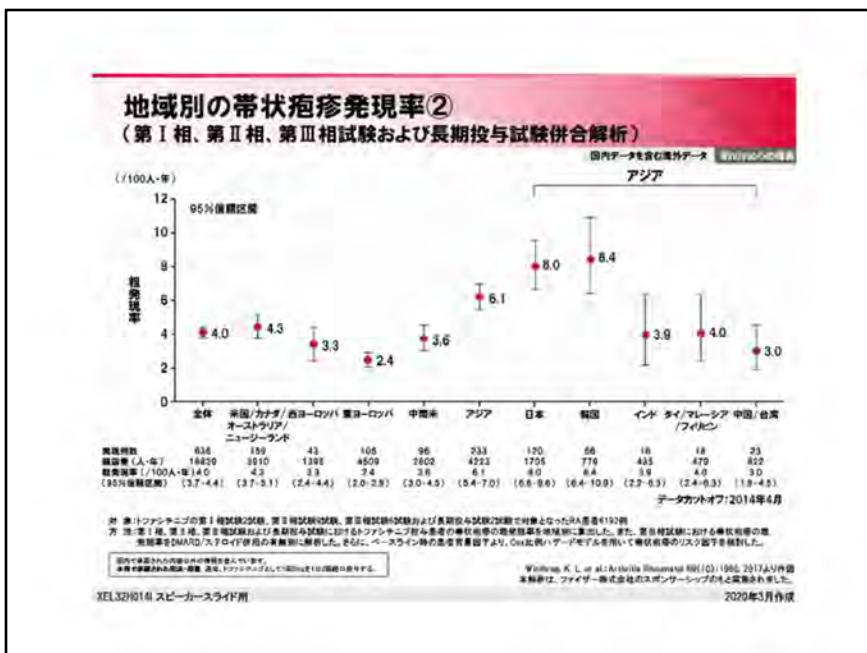
帯状疱疹はアジア人に多い

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



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

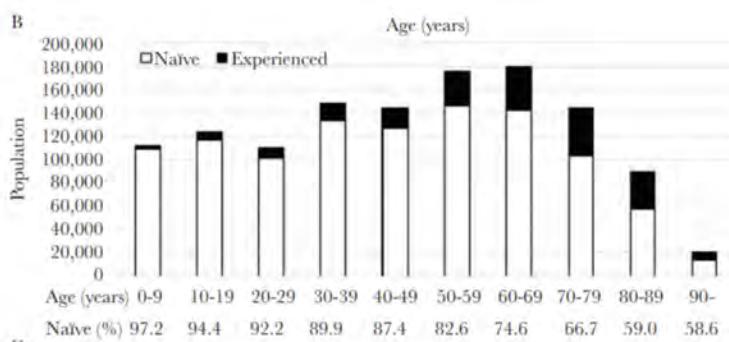
帯状疱疹発症のリスク因子をみてみると、高齢者、グルココルチコイド（プレドニゾロン®）服用患者、そしてアジア人に多いことが判ります。なぜアジア人に多いのかは現時点ではわかっておりません。



各国での帯状疱疹発現率を示しています。
アジア、特に日本と韓国で高い発現率を示しています。

帯状疱疹の再発率(宮崎study)

Herpes Zoster and Recurrent Herpes Zoster



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):ofx001

帯状疱疹既往RA患者の帯状疱疹発症率

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

SELECT-SUNRISE, SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY

帯状疱疹の既往	日本人RA集団		世界のRA集団	
	N	Hazard ratio (95% CI)	N	Hazard ratio (95% CI)
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

過去に帯状疱疹に罹患した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患者より高頻度に帯状疱疹の発生があります。
つまり、帯状疱疹に一度、罹患すると再度、感染する危険が高いということです。

帯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

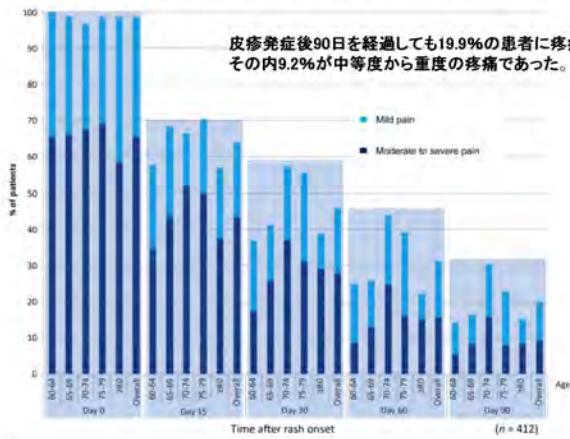
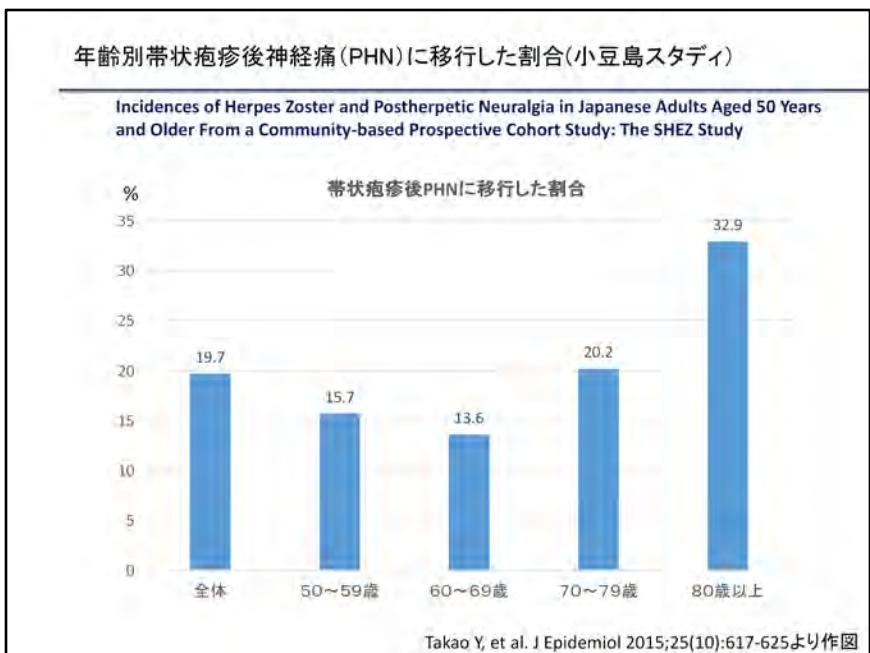


Figure 2. Proportion of HZ subjects who had HZ-related pain from onset of rash after 90 days (+HZ-associated worst pain intensity in the last 24 h). HZ, herpes zoster; n, number of subjects.

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

帯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。



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

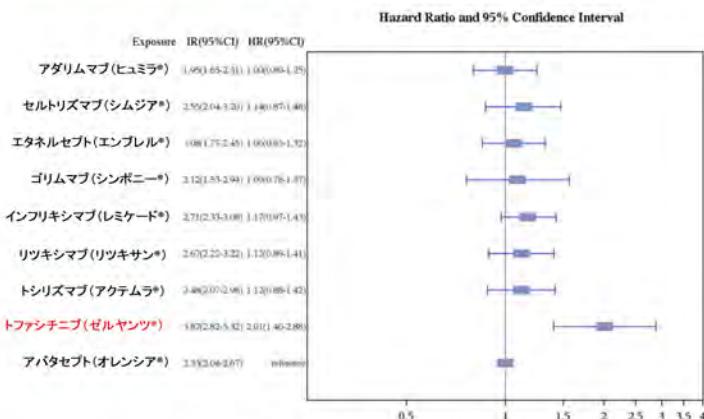


Figure 1. Incidence Rates and Adjusted^a Hazard Ratios of Herpes Zoster among Tofacitinib and Biologic-Treated RA Patients

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ると、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。

帯状疱疹罹患による合併症

表2. 帯状疱疹の合併症（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、ブドウ球菌性蜂窩織炎など	いずれの知覚神経節でも発生しうる
帯状疱疹後神経痛 (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、視神經炎、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、頸膜刺激症状	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、外耳道水瘻、舌前方のしづれ、 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
聽覚障害	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 帯状疱疹ワクチンファクトシート 2017年2月10日

帯状疱疹に罹患される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帯状疱疹後神経痛以外にも生じることがあります。

帯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 ; ピケン[®]
サブユニットワクチン : シングリックス[®]

帯状疱疹ワクチンは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、帯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。

シングリックスの使い方

筋肉内注射

- ※皮下、皮内および静脈内注射はしないでください

接種回数は2回

- ※2回目の接種は、1回目の接種から6か月後
- ※1回目の接種から2か月を超えた場合であっても、6か月後までに2回目の接種を行う

<シングリックスの接種スケジュール>

1回目
2回目
2か月
6か月

※ 例: 1回目の接種が10月10日の場合、12月9日から2回目の接種が可能

接種後7日間に報告された副反応の発現例数と持続日数

副反応の発現例数

副反応の発現部位	発現割合 (%)	
	累積割合	新規割合
皮膚	すべて 3,810 (78.0)	すべて 4,824例
筋肉	すべて 315 (1.6)	ブレード3 315 (1.6)
消化	すべて 1,863 (38.1)	ブレード3 1,863 (38.1)
頭部	すべて 1,267 (25.9)	ブレード3 1,267 (25.9)
その他	すべて 81 (1.7)	ブレード3 81 (1.7)
累積割合	4,945例 (95.9%)	
筋肉痛	すべて 1,549 (40.0)	
肥肉痛	すべて 218 (4.5)	
頭痛	すべて 1,895 (38.9)	
頭痛	すべて 218 (4.5)	
頭痛	すべて 1,895 (38.9)	
頭痛	すべて 1,448 (22.5)	
頭痛	すべて 181 (3.7)	
頭痛	すべて 872 (17.9)	
頭痛	すべて 113 (2.0)	
頭痛	すべて 636 (13.0)	
頭痛	すべて 48 (1.0)	

副反応の持続日数^a

副反応の持続部位	持続割合	
	累積割合	新規割合
皮膚	すべて 3.0	すべて 9,956例
筋肉	ブレード3 3.0	ブレード3 すべて
頭部	すべて 2.0	ブレード3 すべて
頭部	すべて 2.0	ブレード3 すべて
頭部	すべて 1.0	ブレード3 すべて
頭部	すべて 1.0	ブレード3 すべて
頭部	すべて 2.0	すべて 9,956例
筋肉痛	ブレード3 1.0	ブレード3 すべて
肥肉痛	すべて 2.0	ブレード3 すべて
頭痛	ブレード3 1.0	ブレード3 すべて

^a ブレード3の持続日数の中央値は、ブレード3以下になまでの日数

重複度の分類

ブレード1(重複度): 不快感がわざわざ強く、日常活動に支障を来さないもの、被験者が容認に耐えられる程度の副反応

ブレード2(中等度): 活動の日常生活に支障を来す程度の不快感がある副反応

ブレード3(重度): 通常の日常生活を行えない程度の副反応

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帯状疱疹予防効果**

● 50歳以上のいずれの年齢層においても、帯状疱疹予防効果を示した

帯状疱疹の発症(主要評価項目)

評価対象:mTVC
追跡期間(中央値):3.1年

年齢	帯状疱疹発症例数 / 評価対象例数		有効性※ [95%CI]
	シングリックス群	プラセボ群	
年齢別群 〔サブグループ群〕	50歳以上	6 / 7,344	210 / 7,415
	50～59歳	3 / 3,492	87 / 3,525
	60～69歳	2 / 2,141	75 / 2,166
	70歳以上	1 / 1,711	48 / 1,724

※ 有効性(%): $[1 - (プラセボ群に対するシングリックス群の発症率の比)] \times 100$ (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:多施設共同、無作為化、被験者盲検:プラセボ对照比較試験。被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、前者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(可観)であれば利き腕と逆の側の筋肉を使用した。両群とも2回目接種は、初回接種から約60日(2ヶ月)の間隔をあけた。2回目接種後30ヶ月以上追跡することとした。各群における帯状疱疹の発症割合から、シングリックスの帶状疱疹に対する予防効果(有効性)を検討した。

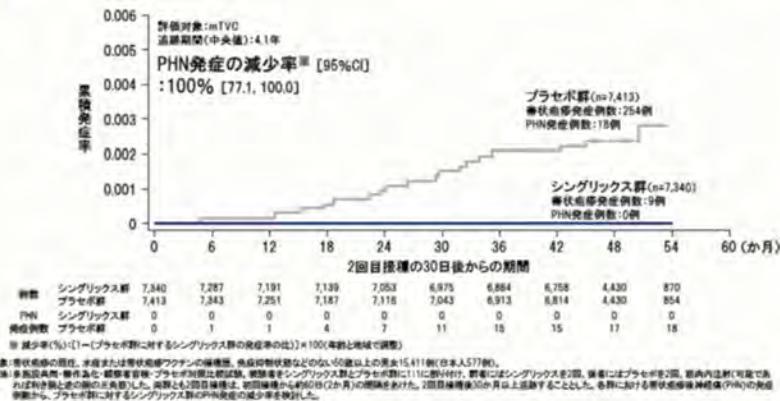
※型評価資料:国際共同第Ⅲ相臨床試験 ZOSTER-006
Lal H, et al: N Engl J Med. 372(22), 2087-2096, 2015
〔本研究は2015 Biologicsの資金により行われた。著者は2015 Biologicsの社員を含む。〕

シングリックスの有効性は50歳以上で97.2%、50歳上のいずれの年齢層においても、帯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)



参考時評価資料 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)



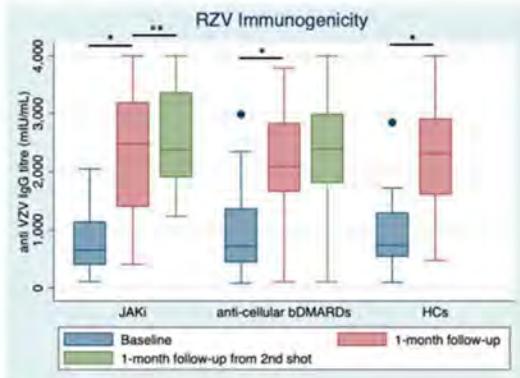
Boutry C. et al.: Clin Infect Dis. 74(8):1459-1467, 2022
Strezova A. et al.: Open Forum Infect Dis. 9(10) Oct 2022; ofac485

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。

帯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
				生ワクチン	5,000円上限×1回
石川県	上市町	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×1回
	立山町	2022年4月	50歳以上	生ワクチン	5,000円上限×1回
石川県				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
石川県	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
	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
福井県				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

帯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合せをお願いいたします。



次回の予告です

12月5日(木)PM 2時～3時

テーマ

関節リウマチ患者の高齢化