

# RA と帯状疱疹

生野リウマチ整形外科クリニック

生野 英祐

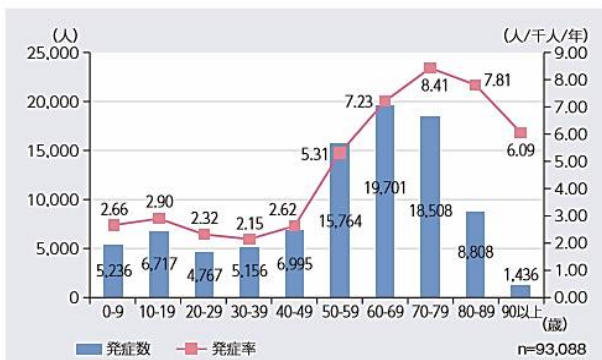
(2017年 第18回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) 治療の進歩と高齢患者の増加によって、RA 治療中に帯状疱疹を発症する患者を診る機会が増えている。帯状疱疹は、発症早期には典型的な皮疹が見られないことや、強い痛みがないことも多く、皮膚科ではなく、かかりつけ医に相談することも少なくない。そこで、RA 診療において必要となる帯状疱疹の知識について述べたい。

## 1. 帯状疱疹とは

帯状疱疹は、水痘帯状疱疹ウイルスによって生じる疾患である。水痘帯状疱疹ウイルスは、初感染時に水痘を発症した後、三叉神経節、脊髄後根神経節に潜伏感染の状態となる。その後、水痘帯状疱疹ウイルスは臨床症状を伴わない再活性化を繰り返しながら、潜伏を続ける<sup>1)</sup>。水痘帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫が、臨界閾値以下に低下した場合に、臨床症状を伴った帯状疱疹を発症する。

水痘帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫は加齢によって低下するため、50歳を境に発症率が急激に上昇することが報告されており(図1)、近年、増加傾向にある(図2)<sup>2)</sup>。また、悪性腫瘍に対する化学療法や放射線治療、免疫抑制薬の使用などでも細胞性免疫の低下による帯状疱疹の発症が問題となる<sup>3)</sup>。そのため、RA患者では、RAの治療によって免疫が低下し、帯状疱疹を発症しやすくなると考えられる。



(図1 年齢別の帯状疱疹発症数・発症率)



(図2 帯状疱疹発症数・発症率の推移)

## 2. RA 治療と帯状疱疹

各国でRA患者を対象とした帯状疱疹発症のリスク因子を検討した調査が行なわれており、これまでに、年齢や疾患活動性などの患者因子、ステロイド、MTX、生物学的製剤などの治療内容による因子が検討されている<sup>4-12)</sup>。生物学的製剤投与中の帯状疱疹発症率(7~20/1000人・年)は、一般成人の発症率(4~4.5/1000人・年)よりも高く、生物学的製剤は帯状疱疹発症のリスク因子であると結論づけている報告が多い。

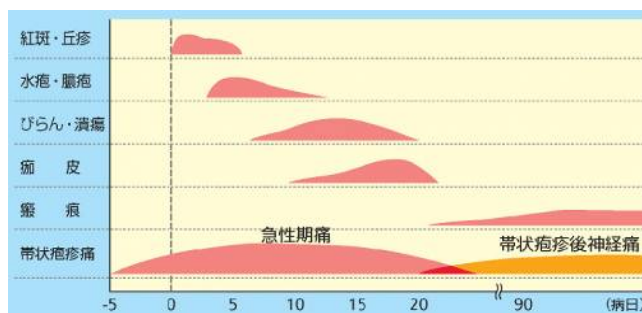
特に、JAK阻害薬では帯状疱疹の発症率が高く、既存の抗リウマチ薬の2~4倍に増加することが明らかになっており、注意が必要である<sup>13)</sup>。

## 3. 帯状疱疹の経過

帯状疱疹は、数日から1週間程度の前駆痛の後に発症することが多い。皮疹は紅斑や丘疹から始まり、水疱

や膿疱を形成し、びらんや潰瘍となった後、痂皮化し、治癒する。多くの患者で、皮疹が治癒するまでの間、侵害受容性の痛みが生じる（図3）<sup>14)</sup>。

一部の患者では、髄膜炎、角膜炎・網膜炎、ラムゼイハント症候群、脳梗塞、抜歯、麻痺・筋力低下、膀胱直腸障害、帯状疱疹後神経痛、腎機能障害などの合併症が生じることに注意が必要である。



(図3 帯状疱疹の経過)

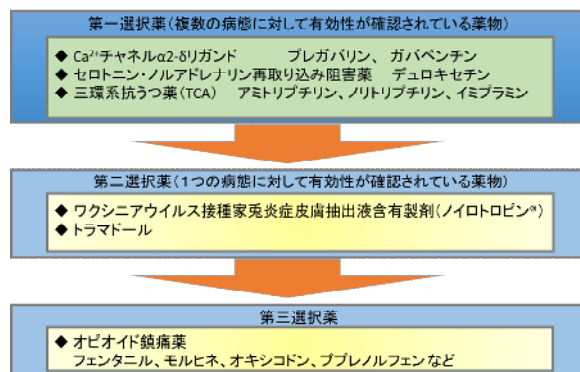
#### 4. 帯状疱疹の治療

帯状疱疹で最も重要なことは、早期発見・早期治療である。抗ウイルス薬を用いて、ウイルスの増殖を抑え、痛みの治療や合併症の治療を並行して行う。抗ウイルス薬の投与が遅れると、重症化し、合併症のリスクが高まる。抗ウイルス薬は発症から72時間以内に開始するべきである。現在、帯状疱疹に対して使用可能な抗ウイルス薬は、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルである。いずれの薬剤も腎機能障害患者では減量が必要であることを留意しておかなければならない。鎮痛薬としては、NSAIDsやアセトアミノフェンを用いるが、効果が不十分な場合には、オピオイドの使用や各種神経ブロックを検討する。

眼周囲に皮疹がある場合には、角膜炎や網膜炎を生じ、重症化すると失明する可能性があるため、眼科専門医の診察が必要である。耳介周囲に皮疹がある場合には、遅れて顔面神経麻痺を生じる可能性がある。顔面神経麻痺を生じた場合には、永続的な麻痺を防ぐために、早期にステロイド治療を開始しなければならないため、予め患者に麻痺の可能性について説明しておくべきである。四肢の帯状疱疹では、麻痺が出現することがある。麻痺が出現した場合には、帯状疱疹の治療と並行して、リハビリテーションが必要となる。陰部の帯状疱疹では、膀胱直腸障害が出現する可能性があることに注意が必要である。

#### 5. 帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後神経痛は、帯状疱疹の最も頻度が高い合併症である<sup>15)</sup>。帯状疱疹後神経痛は、帯状疱疹発症後の旧皮疹部に生じる慢性痛である。帯状疱疹後に帯状疱疹後神経痛に移行する頻度は、加齢とともに高くなる。60歳以上では、抗ウイルス薬を用いても、帯状疱疹発症6か月後に10～20%で残存している<sup>16,17)</sup>。治療には、神経障害性疼痛の治療ガイドラインに沿って、抗うつ薬や抗けいれん薬を用いる（図4）<sup>18)</sup>。



(図4 神経障害痛の治療ガイドライン)

## 6. 帯状疱疹の予防

帯状疱疹ワクチンは、帯状疱疹の発症を 51.3%減少し、帯状疱疹後神経痛を 66.5%減少すると報告されている<sup>19)</sup>。米国では 2006 年 10 月以降、60 歳以上の者に帯状疱疹ワクチンを接種することを推奨している。しかし、現在、使用可能なワクチンは生ワクチンであるため、免疫抑制剤や生物学的製剤を使用している RA 患者では、使用できない。

新しく開発された不活化ワクチンは、水痘帯状疱疹ウイルス上に存在するタンパク質である糖タンパク E と、抗原に対する免疫反応を促進することを目的としたアジュバント AS01 を組み合わせたアジュバント添加サブユニット (HZ/su) ワクチンである。第Ⅲ相臨床試験の途中経過として 97.2%の有効性が示されており<sup>20)</sup>、発売が期待されている。一方で、新規アジュバントである AS01 は、免疫を刺激する作用があるために自己免疫疾患の発症や増悪を誘発する懸念がある。RA 患者に対する有効性と安全性は、今後のエビデンスの集積が待たれる。

## 7. 結語

高齢化が進むわが国では、今後、帯状疱疹の予防や治療の重要性が増すと思われる。一方、免疫抑制剤や生物学的製剤を使用している RA 患者では、ワクチンを接種できず、帯状疱疹を予防することは困難である。RA 患者では、早期発見と早期治療による重症化や合併症の予防に努めるしかないのが現状である。RA 治療開始時には、帯状疱疹の前駆症状や皮疹の性状、早期治療の重要性、抗リウマチ薬の休薬について説明し、患者自身が帯状疱疹にすぐに気づくことができるようにしておくべきである。

### 文献

- 1) Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, et al. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin* 2008; 26: 675-97.
- 2) 外山 望. 宮崎県における帯状疱疹の大規模疫学調査 (宮崎スタディ). 第 7 回 HZ・S 研究会 2015 年 1 月 24 日.
- 3) 比嘉和夫, 生野慎二郎, 仁田原慶一. 帯状疱疹後神経痛. *麻酔* 2010; 59: 1342-1349.
- 4) Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, et al. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of disease characteristics and disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis care Res* 2015; 67: 1671-1678.
- 5) Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis care Res* 2015; 67: 731-736.
- 6) Segan J, Staples MP, March L, et al. Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Intern med* 2015; 45:310-318.
- 7) Nakajima A, Urano W, Inoue E, et al. Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Mod Rheumatol* 2015; 25:558-561.
- 8) Veetil BM Myasoedva E, Matteson EL, et al. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis care Res.* 2013; 65:854-861.
- 9) McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin infect dis* 2009; 48: 1364-1371.
- 10) Strangfeld A, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alfa agents. *JAMA* 2009; 301:737-744.

- 11) Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1431-1438.
- 12) Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology* 2006; 45: 1370-1375.
- 13) 山岡邦宏. 日本臨床免疫学会会誌 2016; 39: 181-189.
- 14) 新村真人. 感染・炎症・免疫 2001; 31; 295
- 15) Galil K, Choo PW, Donahue JG, et al. The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1209-13.
- 16) Higa K. Acute herpetic pain and post-herpetic neuralgia. *Eur J Pain* 1993; 14: 79-90.
- 17) Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S1-S26.
- 18) 日本ペインクリニック学会改訂版作成ワーキンググループ編：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版, 真興交  
易(株)医書出版部, 2016.
- 19) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-2284.
- 20) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087-96.