総 説

関節リウマチにおける抗リウマチ薬と帯状疱疹

山 岡 邦 宏

Relation between disease modifying anti-rheumatic drugs and herpes zoster in rheumatoid arthritis

Kunihiro YAMAOKA

Keio University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology

(Accepted April 5, 2016)

summary

Biologics have revolutionized the treatment of rheumatoid arthritis (RA). However certain amount of the patients cannot achieve goal of therapy. Recently, compounds targeting the intracellular kinase, Janus kinase (JAK) have demonstrated therapeutic effects resembling biologics. Tofacitinib is the only JAK inhibitor approved for RA and during the clinical trial, increased events of herpes zoster (HZ) was observed. Incidence rate was twice as much as patients treated with conventional anti-rheumatic drug and was especially increased in Japan that was four times as much. The risk factors were age and glucocorticoid that is identical to that of common RA patients and there was nothing specific for tofacitinib. Mechanism of increased incidence of HZ and the difference in ethnicity remains unknown. Analysis of clinical trials have identified that HZ do not correlate with further adverse events. Therefore, it is extremely important to accumulate clinical data with considerable amount of patients with long term follow up including the post marketing surveillance in Japan to reveal the significance of increased HZ in RA patients.

Key words—— Janus kinase; rheumatoid arthritis; herpes zoster; disease modifying anti-rheumatic drugs

抄 録

関節リウマチの治療は生物学的製剤の登場により飛躍的に発展したが、多くの患者では治療目標に到達できていない。近年、細胞内チロシンキナーゼである Janus kinase (JAK) を標的とした阻害薬が生物学的製剤に類似した治療効果を示し注目されている。現在、複数の新たな JAK 阻害薬の治験が進行中であるが、唯一抗リウマチ薬として承認されているトファシチニブにおいて帯状疱疹 (HZ) の発症率が既存の抗リウマチ薬と比較して約 2 倍に、特に本邦では約 4 倍に増加することが明らかとなっている。しかし、HZ 発症率上昇のメカニズムと人種差については明らかとなっていない。危険因子は年齢とステロイド投与が挙げられているが、これらは RA 患者における HZ 発症危険因子でもありトファシチニブに特有なものではない。また、HZ 発症自体がその後の有害事象を予測する因子でもないことが明らかとなっており、RA 患者における HZ 発症の意義については、本邦における市販後全例調査を含め、多数例の長期にわたる臨床データの集積が重要である。

はじめに

関節リウマチ (RA) の治療はサイトカインまたは細胞表面分子を標的とした生物学的製剤により飛躍的に進歩した。生物学的製剤間での治療効果に大きな違いは見られず、疾患活動性がない寛解状態となる患者は 3 割程度にとどまる。近年、サイトカインそのものではなく、サイトカインが細胞内で活性化するチロシンキナーゼである Janus kinase (JAK) を選択的に阻害する低分子化合物が高い治療効果を

示している。生物学的製剤が静脈内または皮下投与であるのに対して、内服薬で、生物学的製剤と類似した治療効果を示し、RA を対象とした最新の治験結果では抗リウマチ薬として初めて生物学的製剤に勝る治療効果が公表され、これまでの内服抗リウマチ薬とは一線を画する。このような薬剤の登場により抗リウマチ薬の分類の中に新たな項目が追加され、これまでの作用機序が明確でない、または非特異的阻害作用を有する薬剤をまとめて合成抗リウマチ薬 (synthetic DMARDs) とした分類の中に特定の分子を選択的に阻害標的とした薬剤として分子標的合成抗リウマチ薬 (targeted synthetic DMARDs) との呼

称で新たに分類されている¹⁾。その高い治療効果の一方で、自己免疫疾患治療薬の宿命とも言える感染症の副作用は解決できていないのが現状である。生物学的製剤と比較して感染症、重篤な感染症が増加する傾向はないが、帯状疱疹 (HZ) が生物学的製剤と比較して約2倍の頻度で特異的に増加することが明らかとなっている。HZはRA患者で一般人口と比べて増加することが知られているが、JAK阻害薬による顕著な増加の影響もあり、生物学的製剤使用時のHZの発症率や危険因子に関する論文が近年増えている。そこで本稿では、RAにおけるHZの現状とJAK阻害薬の影響について概説する。

一般人口における帯状疱疹

小児期に接触性の水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) 初感染後、上気道粘膜上皮細胞内で増殖し、扁桃を介したT細胞への感染から全身リンパ節に拡大し、広範な水疱性皮疹を呈する水痘として発症する。同時にVZVは逆行性に神経節へと移行し潜伏感染が成立する²⁾。また、この際に獲得免疫による免疫記憶により、以後、HZとしての発症が抑制される。しかし、加齢等の内的因子やストレスなどの外的因子によるVZVの再活性化によるHZが発症する。一般人口における発症率は4-4.5/1000人年であり、特に免疫記憶が減弱する50歳前後の時期を境にHZの発症率は人種差に関係なく上昇する^{3,4)}。本邦では、宮崎県で10年にわたりHZを発症した48388人弱を観察した結果では、4.15/1000人年の割合で発症し、50歳未満での発症率が1.96-2.86/1000人年に対して50歳以上では5.23-7.84/1000人年であった。40歳以上から加齢に伴い高くなる傾向が観察され、女性でより高い傾向であった⁵⁾。免疫低下状態が存在しない一般人口においては、10歳の加齢に伴いHZ発症の危険は10%増大するとされ、HZの40-50%は60歳以上で発症するとされている⁶⁾。これらの報告から、一般人口における発症率と加齢に伴うHZの増加は人種差に関係なく共通していると考えられる。一方、発症率を低下させる外的因子としては水痘を発症する小児期の子どもとの接触機会が多い職場や家庭環境が挙げられている^{7,8)}。

自己免疫疾患における帯状疱疹と細胞性免疫の重要性

HZ発症の危険因子として年齢だけでなく、免疫不全状態が挙げられる。そのため、種々の免疫療法

を行う自己免疫疾患患者では治療に伴うHZ発症の危険度が上昇する。代表的自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) では15-91/1000患者-年、ウェゲナー肉芽腫症 (GPA) では45/1000患者-年と報告され、3-20倍程度危険度が上昇するとされている。自己免疫疾患と健常人におけるVZV特異的に免疫機構の解析では、SLE患者ではVZV IgG抗体価は上昇しているが、特異的細胞性免疫が低下していることがHZ発症と関連する可能性が指摘されている⁹⁾。細胞性免疫の重要性は他の疾患病態においても示唆されている。例えば、無 γ グロブリン血症の患者ではVZV特異的抗体を産生することはできないが、HZの発症は抑制されている。また、移植治療時のVZVワクチンは抗体産生を誘導しないが、細胞性免疫を誘導することによりHZ発症を抑制している。また、健常人50歳以上でHZを発症した症例における皮疹と疼痛の重症度とVZV特異的抗体価、皮内試験を指標としたVZV特異的細胞性免疫との関連が検討された結果、細胞性免疫は皮膚病変、急性と亜急性の神経性疼痛と逆相関したが、抗体価との間に相関は見られなかった¹⁰⁾。これらのことから、HZ発症の抑制には液性免疫よりは細胞性免疫が重要な役割を果たしていると考えられる。

関節リウマチ患者における帯状疱疹

RA患者におけるHZ発症については、コホート研究に基づいた複数の報告がなされている (表1)。発症頻度は、様々であるがおよそ10-20/1000患者-年であり、前述の一般人口における発症率と比較すると高い傾向にあるが、治療として複数の免疫抑制剤の併用療法や多量のステロイド投与を行うSLEやGPAと比較すると少ないといえる。米国のミネソタ州、Olmsted Countyの住民コホートではRAと診断された住民はRAと診断されていない住民と比較してHZ発症率が有意に高かったと報告されている¹¹⁾。表1に示すように、報告の多くは欧米からのものであり本邦からはNakajima A., et al.に限られ、9.1/1000患者-年の発症率であり、目立った人種差はないと考えられる。共通したRA患者におけるHZ発症危険因子として、他の感染症と同様に年齢とステロイドが挙げられており、加齢にともなうimmunosenescenceとステロイド長期投与に伴う免疫抑制が関与しているものと考えられる¹¹⁻²⁰⁾。抗リウマチ薬の中でも、生物学的製剤投与がHZ発症に

表1 抗リウマチ薬投与下における HZ 発症率と危険因子

国	年齢 (mean ± SD)	治療内容	ステロイド使用	MTX 使用	発症率	危険因子	文献
アメリカ	58.14 ± 13.48	抗リウマチ薬	27.40%	38.65%	7.5/1000 患者-年	年齢, ステロイド	Pappas, D.A., et al., 2015
		TNF 阻害薬			6.9/1000 患者-年		
		TNF 阻害薬以外の生物学的製剤			6.8/1000 患者-年		
		合成抗リウマチ薬			10.5/1000 患者-年		
アメリカ	64.4 ± 13.0	TNF 阻害薬	69.70%	56.70%	1.97/100 患者-年	ステロイド	Yun, H., et al., 2015
		TNF 阻害薬以外の生物学的製剤					
オーストラリア	55.2 ± 11.4	TNF 阻害薬	53.60%	67.10%	15.9/1000 患者-年	年齢, TNF 阻害薬	Segan, J., et al., 2015
日本	58.5	抗リウマチ薬	47.60%	55%	9.1/1000 患者-年	年齢, ステロイド, MTX, 高疾患活動性	Nakajima, A., et al., 2015
アメリカ	55.9 ± 15.7	抗リウマチ薬	77.00%	58%	12.1/1000 患者-年	ステロイド, HCQ, 骨びらん, 関節手術	Veetil, B.M., et al., 2013
アメリカ	62.92 ± 12.4	抗リウマチ薬	59.80%	55%	9.96/1000 患者-年	年齢, ステロイド, 中～高疾患活動性 RA 治療薬, 併存疾患	McDonald, J.R., et al., 2009
		HCQ, SASP, Au, PC			8.00/1000 患者-年		
		MTX, LEF, AZA, CY, CsA, ANA			11.18/1000 患者-年		
		TNF 阻害薬			10.60/1000 患者-年		
ドイツ	53.8 ± 12.3	TNF 阻害薬	83.80%	N/A	10.1/1000 患者-年	年齢, ステロイド, TNF 阻害薬, 高疾患活動性	Strangfeld, A., et al., 2009
アメリカ	55.4 ± 12.2	抗リウマチ薬	23.40%	24.40%	9.83/1000 患者-年	ステロイド, 生物学的製剤	Smitten, A.L., et al., 2007
イギリス	63.9 ± 12.4	抗リウマチ薬	21.10%	N/A	10.60/1000 患者-年	ステロイド, 抗リウマチ薬	
アメリカ	60.1 ± 12.8	抗リウマチ薬	41.10%	56.70%	13.2/1000 患者-年	ステロイド, CY, AZA, LEF, NSAIDs	Wolfe, F., et al., 2006
アメリカ	61.4 ± 7.0	MTX	33.30%	100%	14.5/1000 患者-年	RF, 罹病期間	Antonelli, M.A., et al., 1991

NSAIDs; non-steroidal anti-inflammatory drugs, RF; rheumatoid factor, MTX; methotrexate, HCQ; hydroxychloroquine, SASP; salazosulfapyridine, Au; auranofin, PC; penicillamine, LEF; leflunomide, AZA; azathioprine, CY; cyclophosphamide, CsA; cyclosporinA, ANA; anakinra, GC; glucocorticoid, N/A; not available

与える影響は興味深い¹⁸が、危険因子として抽出されている報告とそうでないものに分かれており、発症率は約 7-20/1000 患者-年と報告により異なっている (表 1)。細胞性免疫に影響を与える可能性があるステロイドや抗リウマチ薬の投与により RA 患者における HZ 発症率が増加するが、炎症性サイトカインのみを抑制する生物学的製剤の追加では発症率の上昇は見られず、年齢などの患者背景の違いにより発症率に違いが見られている可能性がある^{15, 19)}。これらの報告に基づけば、一般人口における HZ 発症率と比較して RA 患者では治療内容に関わらず約 2-5 倍程度増加し、その主な危険因子は年齢とステロイド内服といえる。

JAK 阻害薬の治療効果と帯状疱疹

RA の治療において最も大きな変革と進展をもたらした生物学的製剤を用いても、寛解に至る患者の割合は約 3 割にとどまり、たとえ寛解が維持されていても休薬を行うことは難しいことが明らかとなってきた。近年、サイトカインそのものを標的とする生物学的製剤とは異なり、サイトカインが細胞内において活性化する JAK を標的とした低分子化合物が着目されている。JAK はサイトカインにより細胞内で活性化されるタンパク質であり、JAK1, JAK2, JAK3 と Tyk2 があり、様々なサイトカインにより活性化されることで homodimer または heterodimer の形成する。このうち、JAK1 と JAK3 を選択的に阻害するトファシチニブが既存の抗リウマチ薬で治療抵抗性 RA に対して初めて 2013 年 3 月に承認され、現在も唯一承認されているものである。RA 治療の要となるメトトレキサート (MTX) に治療抵抗性の RA 患者を対象とした治験では、TNF 阻害薬であるアダリムマブと類似した治療効果を示し (ORAL Standard 試験)²¹⁾、TNF 阻害薬に治療抵抗性であった患者を対象とした治験においても高い治療効果を示している (ORAL Step 試験)²²⁾。トファシチニブに続いて複数の JAK 阻害薬の治験が進行中であるが、中でも JAK1 と JAK2 を特異的に阻害するバリシチニブの効果は RA 治療に大きな変化をもたらす可能性があるものである。アメリカリウマチ学会 2015 において、MTX 治療抵抗性の RA 患者にバリシチニブ、アダリムマブまたはプラセボを追加投与した結果が報告された。MTX とバリシチニブを併用した群では、MTX とアダリムマブを併用した群と比較して有意に治療効果が高い結

果であった。この結果は、生物学的製剤に勝る抗リウマチ薬が初めて登場したことを意味することから、今後の RA 治療における JAK 阻害薬の位置付けに注目が集まっている。

他の抗リウマチ薬同様、トファシチニブでは治療効果が高い反面、感染症が増加することが指摘されている。主だったものは鼻咽頭炎、上気道感染、HZ、気管支炎であった。重篤な感染症の発症率は 3.09/100 患者-年であり、類似した治療効果を示す生物学的製剤と比較した検討では、感染症の発症率に違いは見られていない^{21, 23)}。また、既存の各生物学的製剤における重篤な感染症の発症率はアダリムマブ 5.1/100 患者-年²⁴⁾、リツキシマブ 3.9²⁵⁾/100 患者-年、トシリズマブ (Tcz) 4.7/100 患者-年²⁶⁾、エタネルセプト 3.8/100 患者-年²⁷⁾、アバタセプト 2.0-3.1/100 患者-年²⁸⁾、ゴリムマブ 5.09/100 患者-年²⁹⁾であることから、安全性は生物学的製剤と同等であると考えられている。しかし、承認される以前の治験中より HZ の発症率が増加していることが知られている。前述の ORAL Standard 試験では、アダリムマブ群で HZ 発症がみられなかったのに対して、トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回内服群における発症率は 2.1/100 患者-年であり、TNF 阻害薬と比較して有意に増加する結果であった (表 2)。また、トファシチニブ治験に参加した全症例 (n=4789) を解析したデータでは、239 例で発症が観察され、発症率は 4.4/100 患者-年であった。興味深いことに明確な人種差が見られおり、その内訳は、米国/カナダ/オーストラリア 3.3/100 患者-年 (総暴露量: 1216 患者-年)、西ヨーロッパ 2.7/100 患者-年 (450 患者-年)、東ヨーロッパ 3.0/100 患者-年 (1425 患者-年)、ラテンアメリカ 3.7/100 患者-年 (991 患者-年)、アジア 7.7/100 患者-年 (1388 患者-年) であった。アジア人種での発症率が際立っており、その内訳は日本/韓国 9.2/100 患者-年 (920 患者-年)、インド 8.9/100 患者-年 (90 患者-年)、タイ/マレーシア/フィリピン 2.2/100 患者-年 (137 患者-年)、中国/台湾 4.6/100 患者-年 (241 患者-年) であり、本邦と韓国にける発症率が際立っている³⁰⁾。表 2 に示すように、本邦で行われた治験における HZ 発症率が 7-8/100 患者-年であったの対して、本邦のデータを含めたグローバルにおける発症率は 4-5/100 患者-年であった。前述の一般人口における発症率が 4-4.5/1000 人年、RA 患者における発症率が約 7-20/1000 患者-年であったのに比較すると、その増加が

表2 トファシチニブ治療中のRA患者における帯状疱疹発症率

	対象国	年齢 (mean ± SD)	治療内容	発症率 (%) (/100PYs)		ステロイド	MTX	危険因子	論文/学会発表
				(%)	(/100PYs)				
1040 (第II相)	日本	53.3 ± 9.9	Tofa 1 mg BID	0.00%			0.00%		Tanaka, Y., et al., Mod Rheumatol, 2015; 25: 514-521 [38]
		52.8 ± 11.6	Tofa 3 mg BID	0.00%			0.00%		
		52.6 ± 10.9	Tofa 5 mg BID	1.90%	N/A	N/A	0.00%	N/A	
		54.7 ± 10.8	Tofa 10 mg BID	5.70%			0.00%		
		53.6 ± 12.5	Tofa 15 mg BID	1.90%			0.00%		
		53.3 ± 11.4	プラセボ	0.00%			0.00%		
1041 (長期継続)	日本	53.5 ± 11.2	Tofa 5 mg BID	N/A	7.1	67.20%	51.40%	N/A	Yamanaka, H., et al., Arth Res The, 2016; 18: 34 [41]
		49.3 ± 11.7	Tofa 10 mg BID		8.6	76.20%	24.80%		
		52.6 ± 11.4	Tofa 全例	19.30%	7.4	69.10%	45.70%		
1069 ORAL Start (第III相)	グローバル	50.3	Tofa 5 mg BID	3.50%		N/A	0.00%	N/A	Lee, E.B., et al., N Engl J Med, 2014; 370: 2377-2386
		49.3	Tofa 10 mg BID	4.50%			0.00%		
		48.8	MTX	1.10%			100.00%		
1024, 1041 (長期継続)	グローバル	53.2 ± 11.5	Tofa ± DMARDs		4.3				Wollenhaupt, J., et al., J Rheumatol, 2014; 41: 837-852
		52.8 ± 11.9	Tofa 5 mg BID ± DMARDs		4.2				
		53.4 ± 11.3	Tofa 10 mg BID ± DMARDs	N/A	4.5	N/A	N/A	N/A	
		53.4 ± 11.5	Tofa +DMARDs		3.8				
		52.8 ± 11.6	Tofa 全例		5.2				
ORAL Step (第III相)	グローバル	54 (19-86)*	Tofa 5 mg BID		2.1**		74%		Winthrop, K.L., et al., Arthritis Rheumatol, 2014; 66: 2675-2684 [55]
		54 (18-86)*	Tofa 10 mg BID		5.2**		74%		
		54 (18-82)*	プラセボ	N/A	1.3**	N/A	76%	年齢, アジア人種	
		54 (24-78)*	アザリムマブ		0**		97%		
		-	Tofa 全例	5%	4.4		N/A		
第II相, III相, 長期継続	Bio ナイーブ	52.0 ± 12.5	Bio ナイーブ		2				Schoeman, et al., Ann Rheum Dis, 2015; 0: 1-9
		52.6 ± 11.9	Tofa 5 mg BID		4				
		52.3 ± 11.6	Tofa 10 mg BID		4.4				
		54.0 ± 11.6	プラセボ	N/A	0	N/A	N/A	N/A	
		54.7 ± 11.1	Bio 治療抵抗性		5.4				
1039, 1040, 1044, 1041 (第II相, III相, 長期継続)	市販後調査	54.9 ± 10.9	Tofa 5 mg BID		5.4				Yamaoka, K., et al.: 2015, JCR
			Tofa 10 mg BID						
			Tofa 全例	21.60%	8	N/A	N/A	N/A	
			Tofa 全例	2.20%	N/A	N/A	N/A	N/A	
			Tofa 5 mg BID+DMARDs+GC		4.94	100.00%	N/A		
第I相, II相, III相, 長期継続	グローバル	53.4	Tofa 5 mg BID+DMARDs		3.59	0.00%	0.00%	地域 (アジア, 特に日本, 韓国), 治療開始時 GC 量, Tofa 投与量, 年齢, DMARDs, 非喫煙者	Winthrop, K., et al., 2015, EULAR
		51.1	Tofa 5 mg BID+GC		3.57	100.00%	0.00%		
		50.5	Tofa 5 mg BID	N/A	0.52	100.00%	0.00%		
		52.5	Tofa 10 mg BID+DMARDs		5.39	100.00%	0.00%		
			Tofa 10 mg BID+GC		4.46	0.00%	0.00%		
1024, 1041 (長期継続)	グローバル	53	Tofa 全例	11.00%	2.12	100.00%	0.00%		Wollenhaupt, J., et al., 2015, ACR
		53.4	Tofa 5 mg BID		4				
		52.9	Tofa 10 mg BID	12.20%	3.8	N/A	N/A	N/A	
		53.1	Tofa +DMARDs	10.40%	4.1				
		52.8	Tofa 単剤治療	11.40%	4.1				
1024, 1041 (長期継続)	グローバル	53.0 ± 11.7	Tofa 全例	10.30%	3.8		0.00%		Fleischmann, R., et al., 2015, ACR
		54.6 ± 11.6	Tofa 5 mg BID		3.6	45.60%	0.00%		
		52.3 ± 11.6	Tofa 10mg BID	N/A	4.4	56.20%	0.00%	N/A	
			Tofa 全例		3	40.90%	0.00%		
			Tofa 全例	10.30%	4	N/A	N/A	N/A	

BID: bis in die, DMARDs: disease modifying anti-rheumatic drugs, Tofa: Tofacitinib, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, MTX: methotrexate, GC: glucocorticoid, JCR: Japan College of Rheumatology, ACR: American College of Rheumatology, EULAR: The European League Against Rheumatism US: united states, N/A: not available, *Median (range) *Crude incidence rates of HZ by treatment exposure group within the pooled phase III tofacitinib studies in the first 3 months after start of treatment.

顕著であることが理解できる。一般人口と比較して、RA 患者全体で HZ 発症率は約 2–5 倍程度増加し、RA 患者全体における発症率と比較してトファシチニブ内服により約 2–7 倍増加する。日本ではその増加が顕著であり、RA 患者全体と比較すると 4–11 倍増加する。現在、治験中の他の JAK 阻害薬においても HZ の発症が報告されているが、観察期間が短いことから、発症率の増加がトファシチニブ特有のものであるか、JAK 阻害薬に一般的に観察されるものであるかは、今後の観察結果を待たなくてはならない。

HZ 発症の危険因子

一般人口における HZ 発症危険因子は加齢であり、RA 患者では加齢に加えてステロイドが危険因子である (表 1)。トファシチニブ投与下での HZ 発症危険因子に特有なものがあるのか、または、一般人口では見られていない人種差があるのかは興味深く、重要な課題である。トファシチニブの治験データに基づいた発症危険因子の解析の結果、RA 患者における危険因子と同様、高齢、ステロイド投与が挙げられ、加えて抗リウマチ薬投与歴が挙げられている。また、本邦と韓国における発症率上昇から、アジア人種であることも危険因子となっている。人種差を説明可能な解析結果は得られておらず、トファシチニブは RA 患者における HZ 発症リスクを細胞性免疫の抑制を介した作用で増大させている可能性がある。しかし、これらの治験では、トファシチニブの主だった作用点であるリンパ球、中でもウィルス感染に重要な役割を果たす CD8+T 細胞や NK 細胞の細胞数や機能に関する解析は行われていない。さらには、内服開始前における VZV に対する細胞性免疫と液性免疫の有無と活性についても不明である。これらの点については、今後行われる他の JAK 阻害薬の治験で検証されることで、JAK 阻害の VZV 特異的細胞性・液性免疫に対する影響や人種差が明らかにされることが期待される。

帯状疱疹ワクチン

顕著な HZ 発症率の増加から、投与開始前における HZ ワクチンが考慮される。HZ ワクチンは日本で開発された弱毒生ワクチンである岡株 (oka strain) が世界的に用いられており、米国ではその力価に応じて、低力価 (1350 pfu) であるものを水痘ワクチン VARIVAX[®] として、高力価 (18700–

60000 pfu) であるものを HZ ワクチン ZOSTAVAX[®] として用いている。水痘ワクチンは任意接種であったが、米国で 2010 年から、本邦では 2014 年から定期接種が開始されている。HZ ワクチンは、60 歳以上の HZ 後神経痛を有意に減少させる効果が報告されてから³¹⁾、米国では 2006 年に HZ と HZ 後神経痛の予防のために 60 歳以上での ZOSTAVAX[®] 接種が Center of Disease Control (CDC) により推奨されている。その後、予防効果が 60 歳以下でも証明され、2011 年には 50 歳以上に対象年齢が拡大されている。本邦で ZOSTAVAX[®] は承認されていないが、水痘ワクチンの力価が 42000–67000 pfu と米国の ZOSTAVAX[®] に匹敵していることから ZOSTAVAX[®] と同等の効果が期待される。50–79 歳 (N=129) に水痘ワクチンを接種したところ抗体価の上昇と皮内テストの陽性化を認めたことから、VZV 特異的に免疫の賦活化が可能と考えられている³²⁾。しかし、本邦では免疫抑制剤投与下における生ワクチン接種は禁忌となっている。RA 患者の多くでは MTX 等の免疫抑制剤に類する薬剤が投与されていることと、日本リウマチ学会によるトファシチニブ使用ガイドラインでは MTX 8 mg/週を超える用量でコントロール不良な症例とされていることから、現状で HZ に対するワクチン接種をトファシチニブ投与前に行うことは不可能である。一方、米国では CDC よりプレドニゾロン 20 mg 未満、MTX 0.4 mg/kg/週以下であれば生ワクチンは投与可能であるとされている。このような背景から、米国で MTX 治療にてもコントロール不良な 51 歳以上の RA 患者 (n=112) に ZOSTAVAX[®] 投与 2 週後にプラセボまたはトファシチニブ 5 mg 1 日 2 回に無作為割付を行い、VZV に対する特異的 IgG と特異的 T 細胞活性の測定により液性免疫と細胞性免疫の反応を評価する試験が行われた。結果、MTX 投与下における免疫反応は両者間に差が見られず、トファシチニブが特異的に VZV に対する免疫反応を減弱させてはいないと結論づけられている。しかし、ワクチンの効果は長期観察による HZ 発症抑制の有無を見極める必要がある。本試験中に当初より VZV に対する免疫を獲得していない 1 症例においてワクチン接種後 VZV 播種性感染が発症しており、特異的免疫を獲得していない症例における生ワクチン接種は控えるべきである³³⁾。

近年、VZV 不活化ワクチンの開発が進行しており、従来の VZV ワクチンと比較して効果が高いことが

証明されている³⁴⁾。本試験には本邦からの被験者も含まれており、免疫抑制剤使用下における将来的な使用が考慮されるものと期待したい。JAK 阻害薬は RA だけでなく、他疾患への治療応用も考えられるため、VZV ワクチンの使用方法や適応症例の研究・開発が期待される。

HZ 発症症例における有害事象

トファシチニブの治験に参加した RA 患者における HZ 発症率上昇でもっとも懸念されることは、HZ そのものもさることながら、細胞性免疫抑制に伴う他の有害事象である。特に、HZ 発症例における重篤な感染症や発がんが懸念される。トファシチニブ治験中に HZ 発症例と非発症例における重篤な感染症発症率 (/100 患者-年) は; 2.94 [2.01, 4.15] と 2.66 [2.40, 2.94] であり、発がん率 (/100 患者-年) は; 0.81 [0.37, 1.54] と 0.94 [0.79, 1.12] であり、HZ 発症例における特有の有害事象は見られていない³⁵⁾。本邦での HZ が多い点では日本人における HZ 発症例に着目した解析も注目されるが、十分な解析はおこなわれていない。トファシチニブは 2013 年 3 月に承認されて以降、全例市販後調査 (PMS) が続けられており、その結果を待たなくては詳細は明らかにならないと考えられる。

なぜトファシチニブ投与にて 帯状疱疹は増加するのか？

トファシチニブ治験では明確な HZ 発症率の増加が見られた。これは、内服抗リウマチ薬または生物学的製剤で治療中の RA 患者と比較して増加する点について人種差はなかった。つまり、既存の抗リウマチ薬にはない作用機序により抗リウマチ作用を発揮する反面として現れた有害事象ではないかと考えられる。トファシチニブの作用機序の一つとしてインターロイキン (IL)-6 のシグナル阻害と産生抑制が挙げられ³⁶⁾、IL-6 は炎症の増幅や細胞障害性 T 細胞の分化に働くことで生体防御機構としても重要であること、IL-6 のみを特異的に阻害する Tcz 投与中における重篤な HZ 症例の報告もあり³⁷⁾、IL-6 阻害に基づく HZ の増加の可能性もある。しかし、IL-6 のみを特異的に阻害するトシリズマブ (Tcz) では HZ 発症の増加が見られていないこと、Tcz 投与開始前より血清中 VZV ウイルス量を前向きに検討した報告ではウイルス量の増加は見られていない³⁸⁾。つまり、トファシチニブは JAK 阻害を介して単一

のサイトカイン阻害だけでなく多面的な免疫抑制作用を有することで治療効果と共に HZ 発症の有害事象をきたしていると考えられる。現時点で HZ 発症そのものが他の有害事象と関連することはないことは前記したとおりであるが、アジア人種、特に本邦と韓国における増加の原因は明らかになっていない。さらに、同じヘルペスウイルス属に属し、免疫抑制により再活性化や感染を来すサイトメガロウイルス (CMV) と EB ウイルス (EBV) はトファシチニブ治験中に増加していない点も疑問である。これらのウイルスに対する細胞性免疫の人種差や日本人と韓国人ではトファシチニブにより過度に抑制されやすい、または薬剤に対する感受性の違いなどいくつかの可能性は考えられる。しかし、薬物動態に人種差がないことは第 I 相試験時に明らかにされており、欧米との人種差が存在するのであれば他の免疫抑制剤においても同様の問題が見られるのではないかと推察されるが、免疫抑制作用に関して明らかにされている人種差はない。そこで、一つの可能性として医療制度による HZ 診断の感度に違いがある可能性があると考えられる。本邦では、皮疹や皮膚の違和感を自覚した患者は主治医を直接受診することが可能だが、国によってはかかりつけ医を介さなければ受診できず、HZ 発症を感知できていない可能性が考えられる。この点について明確にすることは不可能であり、長期の経過観察が行われなければ一定の結果は得られないため、本邦における市販後全例調査は大変重要である。

おわりに

RA における感染症は、その治療手段が免疫抑制であるがゆえに常に問題となる。生物学的製剤が普及し始めた当初の結核、市中肺炎、ニューモスチス肺炎に続き、新たな作用機序を有するトファシチニブにより HZ に焦点があてられ、発表される論文数も増加している。また、高齢化社会が進む中で高齢発症 RA が増加しており、これらの患者では HZ 発症危険度がより高い。このような背景の中で、HZ 発症が RA 患者でどの様な意味があるのか、その予防策、そして HZ を増加させる抗リウマチ薬をどの様な症例に投与するのが適切であるかを免疫学的側面と臨床医学的側面の両面から明らかにしなくてはならない。

文 献

- 1) Smolen, J.S., et al.: Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **73**: 3–5, 2014.
- 2) Gilden, D.H., et al.: Varicella-zoster virus DNA in human sensory ganglia. *Nature*. **306**: 478–480, 1983.
- 3) Yawn, B.P., and Gilden, D.: The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology*. **81**: 928–930, 2013.
- 4) Yawn, B.P., et al.: Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clinic Proceedings*. **86**: 88–93, 2011.
- 5) Toyama, N., et al.: Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *Journal of Medical Virology*. **81**: 2053–2058, 2009.
- 6) Bonanni, P., et al.: Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *BMC Medicine*. **7**: 26, 2009.
- 7) Thomas, S.L., et al.: Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet*. **360**: 678–682, 2002.
- 8) Terada, K., et al.: [Incidence of herpes zoster in pediatricians and history of reexposure to varicella-zoster virus in patients with herpes zoster]. Kansenshogaku zasshi. *The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. **69**: 908–912, 1995.
- 9) Rondaan, C., et al.: Altered cellular and humoral immunity to varicella-zoster virus in patients with autoimmune diseases. *Arthritis & Rheumatology*. **66**: 3122–3128, 2014.
- 10) Asada, H., et al.: An inverse correlation of VZV skin-test reaction, but not antibody, with severity of herpes zoster skin symptoms and zoster-associated pain. *J Dermatol Sci*. **69**: 243–249, 2013.
- 11) Veetil, B.M., et al.: Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis care & Research*. **65**: 854–861, 2013.
- 12) Smitten, A.L., et al.: The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis and Rheumatism*. **57**: 1431–1438, 2007.
- 13) Winthrop, K.L., et al.: Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *Jama*. **309**: 887–895, 2013.
- 14) Pappas, D.A., et al.: Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of disease characteristics and disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis care & Research*, 2015.
- 15) Yun, H., et al.: Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis care & Research*. **67**: 731–736, 2015.
- 16) Segan, J., et al.: Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Internal Medicine Journal*. **45**: 310–318, 2015.
- 17) Nakajima, A., et al.: Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Modern Rheumatology/The Japan Rheumatism Association*. 1–4, 2015.
- 18) McDonald, J.R., et al.: Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. **48**: 1364–1371, 2009.
- 19) Strangfeld, A., et al.: Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *Jama*. **301**: 737–744, 2009.
- 20) F. Wolfe, et al.: Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology*. **45**: 1370–1375, 2006.
- 21) van Vollenhoven, R.F., et al.: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. **367**: 508–519, 2012.
- 22) Burmester, G.R., et al.: Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. **381**: 451–460, 2013.
- 23) Cohen, S., et al.: Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. **66**: 2924–2937, 2014.
- 24) Schiff, M.H., et al.: Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US post-marketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **65**: 889–894, 2006.

- 25) van Vollenhoven, R.F., et al.: Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **72**: 1496–1502, 2013.
- 26) Schiff, M.H., et al.: Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Research & Therapy*. **13**: R141, 2011.
- 27) Gottlieb, A.B., et al.: Clinical trial safety and mortality analyses in patients receiving etanercept across approved indications. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. **10**: 289–300, 2011.
- 28) Schiff, M., et al.: Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **70**: 2003–2007, 2011.
- 29) Kay, J., et al.: Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **74**: 538–546, 2015.
- 30) Winthrop, K.L., et al.: Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. **66**: 2675–2684, 2014.
- 31) Oxman, M.N., et al.: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *The New England Journal of Medicine*. **352**: 2271–2284, 2005.
- 32) Takahashi, M., et al.: Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine*. **21**: 3845–3853, 2003.
- 33) Winthrop, K., et al.: Assessment of immunogenicity of live zoster vaccination (Zostavax®) in rheumatoid arthritis patients on background methotrexate before and after initiating tofacitinib or placebo. *Arthritis & Rheumatology*. **67**: <http://acrabstracts.org/abstract/assessment-of-immunogenicity-of-live-zoster-vaccination-zostavax-in-rheumatoid-arthritis-patients-on-background-methotrexate-before-and-after-initiating-tofacitinib-or-placebo/>. Accessed April 1, 2016, 2015.
- 34) Lal, H., et al.: Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *The New England Journal of Medicine*. **372**: 2087–2096, 2015.
- 35) Winthrop, K., et al.: Herpes Zoster during the Tofacitinib Clinical Development Program for RA: Characterization of Herpes Zoster Incidence and Evaluation of Whether Herpes Zoster Predicts Subsequent Serious Infections or Malignancy. *Arthritis Rheumatol*. **67**(suppl 10): 2050, 2015.
- 36) Migita, K., et al.: Influence of Janus kinase inhibition on interleukin 6-mediated induction of acute-phase serum amyloid A in rheumatoid synovium. *The Journal of Rheumatology*. **38**: 2309–2317, 2011.
- 37) Kubandova, Z., et al.: Serious herpes zoster in rheumatoid arthritis under anti-interleukin-6 receptor antibody. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme*. **77**: 623–624, 2010.
- 38) Mourgues, C., et al.: Monitoring of Epstein-Barr virus (EBV)/cytomegalovirus (CMV)/varicella-zoster virus (VZV) load in patients receiving tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme*. 2015.