

## 炎症性腸疾患患者に対する带状疱疹不活化ワクチン接種に関する情報提供 (炎症性腸疾患診療に従事する医師の皆様へ)

带状疱疹不活化ワクチン（シングリックス®）が、従来の「50歳以上の成人における带状疱疹の予防」に加え、2023年6月に、「带状疱疹の発症リスクが高いと考えられる18歳以上」を対象として、用法及び用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得しました。

炎症性腸疾患（以下IBD）患者は、その治療内容にかかわらず、带状疱疹に罹患するリスクが高いことが知られています(1)。さらに、治療薬によってはさらにそのリスクが高くなることもわかっています。带状疱疹は罹患後神経痛などを来すとQOLへの影響も少なくないため、とくに高齢者・高度の免疫抑制状態にある患者などを中心に、その予防が望まれます。

### ・带状疱疹のリスクとIBDについて

近年報告されたレビューによると、一般人口における带状疱疹のリスクは1000人年あたり1.2から4.9人とされています(2)。IBDではそのリスクは高くなり、1000人年あたり6.67から9.2人と報告されています。日本の保険診療データを用いた検討においても、IBDは造血細胞移植・血液腫瘍・SLEに次いで4番目に带状疱疹発症リスクが高い免疫疾患と報告されています(3)。IBD患者が带状疱疹を発症した際の重症化に関しては十分なデータはないものの、免疫抑制状態にある患者では播種性皮膚病変を呈する患者や、带状疱疹後神経痛などを呈する患者が多いと指摘されています(4)。さらに、2014年からの水痘ワクチンの定期接種化によって水痘を発症する患者が減少し、罹患率との接触によるブースター効果を得る機会が減少したのに伴い、20~40歳代で带状疱疹を発症する率が上昇していると報告されています。

### ・带状疱疹不活化ワクチン（シングリックス®）の有効性について

50歳以上の一般被験者を対象とした国際共同第III相臨床試験においては、観察期間（中央値3.1年）中の带状疱疹発症例数はシングリックス群（7,344例中6例）でプラセボ群（7,415例中210例）と比較し97.2%少なかったとされています。また、带状疱疹後神経痛の発症例数はプラセボ群では18例であったのに対し、シングリックス®群では0例であり、高い带状疱疹後神経痛の予防効果が示されました(5)。長期経過については接種10年間における本剤の有効性は89.0%であったことが報告されており、長期にわたる予防効果が期待できます(6)。

18歳以上の免疫抑制患者に対する臨床試験は自家造血細胞移植後・造血器腫瘍患者・化学療法実施固形腫瘍患者・腎移植患者を対象に行われ、本剤の有効性（プラセボ群と比較した带状疱疹発症阻止率）は68.2%（95%信頼区間：55.5-77.6）であったと報告されています。

IBD 患者においては、海外より多数例での後向き研究が複数報告されています(7)(8)。いずれも 50 歳以上の患者を対象としており、有効性が示されています。ただし、電子カルテデータを用いたアメリカの多施設研究(7)では、接種を行った患者においても健常人に比べ帯状疱疹リスクが約 3 倍と高かった(ワクチン未接種患者では約 6 倍)と報告されています。一方、18 歳～50 歳の IBD 患者を対象とした報告はありません。

#### ・帯状疱疹不活化ワクチン(シングリックス®)の安全性について

シングリックス®は不活化ワクチンであるため、各種免疫抑制療法を行っている場合でも、従来の生ワクチンと異なりワクチン株による感染症のリスクはありません。一方、副反応発現率は高く、臨床試験ではシングリックス®接種後 7 日間(接種当日を含む)の特定局所反応の発現率は、疼痛が 78.0%、発赤が 38.1%、腫脹が 25.9%であり、全身性副反応は筋肉痛が 40.0%、疲労が 38.9%、頭痛が 32.6%と報告されています(5)。IBD 患者においては、原疾患の再燃のトリガーとなる可能性も指摘されています。接種後の再燃に関するデータは少人数の前向きデータが報告されており、67 例にシングリックス®を接種し再燃は 1 例のみ(接種 3 日後に再燃)であったと報告されています。高齢 IBD 患者を対象とした後向き研究に於いて再燃の増加が明らかでなかったとする報告も見られますが(9)、若年症例を対象とした報告はありません。

#### ・海外・国内ガイドラインにおける推奨について

海外では、一部のガイドラインにおいて、50 歳以上の IBD 患者に対して帯状疱疹不活化ワクチンの接種が推奨されています(10)。しかし、2022 年 3 月に発行した「IBD 患者におけるワクチン接種 エキスパートコンセンサス」では、日本における IBD 患者への有効性を示唆するデータが十分でないこと、ワクチンが原則自費接種となることなどから、明確な推奨を示しませんでした。その後もいくつかの報告が見られるものの、費用負担や局所副反応の問題等から、現在も、一律の推奨は行っていません。

また、18 歳以上 50 歳未満の患者については、IBD 患者への接種に対する十分なエビデンスがない状況であり、海外の IBD 関連ガイドラインでも明確な推奨を行っているものではありません。

したがって、IBD 患者への帯状疱疹不活化ワクチン接種に当たっては、IBD 患者は帯状疱疹の発症リスクが高く、免疫抑制療法を行うことでさらにそのリスクが高くなること、帯状疱疹を発症すると罹患後神経痛などの合併症リスクも伴うこと、ワクチンを接種することによりこれらのリスクを低減できる一方、費用負担や副反応のリスクを伴うことなどについて、患者さんに十分な情報提供を行った上で、接種するかどうかを患者さんの意思を尊重して決定すること(Shared decision making)が重要と考えます。

#### 参考文献：

- (1) Khan N, Patel D, Trivedi C, et al. Overall and Comparative Risk of Herpes Zoster With Pharmacotherapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1919-1927.e3.
- (2) Guillo L, Rabaud C, Choy EH, et al. Herpes Zoster and Vaccination Strategies in Inflammatory Bowel Diseases: A Practical Guide. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):481-490.
- (3) Imafuku S, Dormal G, Goto Y, Jégou C, Rosillon D, Matsuki T. Risk of herpes zoster in the Japanese population with immunocompromising and chronic disease conditions: Results from a claims database cohort study, from 2005 to 2014. *J Dermatol*. 2020;47(3):236-244.
- (4) 水痘・帯状疱疹の動向とワクチン. 病原微生物検出情報 2018; 39(8):129-148.
- (5) 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(22):2087-2096.
- (6) Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, et al. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(10):ofac485. Published 2022 Oct 23.
- (7) Kochhar GS, Desai A, Caldera DO F, et al. Effectiveness of recombinant zoster vaccine (RZV) in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2021;39(30):4199-4202.
- (8) Khan N, Wang L, Trivedi C, et al. Efficacy of Recombinant Zoster Vaccine in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(7):1570-1578.e1.
- (9) Khan N, Trivedi C, Aberra F, Pernes T, Yang YX. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022;16(9):1505-1507.
- (10) Jones JL, Tse F, Carroll MW, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 2: Inactivated Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2021;4(4):e72-e91. Published 2021 Jul 29.

#### WGメンバー

石毛 崇（群馬大学医学部附属病院小児科）

長沼 誠（関西医科大学内科学第三講座）

渡辺憲治（富山大学炎症性腸疾患内科・IBDセンター）

清水泰岳（国立成育医療研究センター消化器科・小児炎症性腸疾患センター）

三上洋平（慶應義塾大学医学部内科学（消化器））

三好 潤（杏林大学消化器内科学）

横山陽子（兵庫医科大学消化器内科・IBDセンター）