

著者: Jeffrey I. Cohen, M.D., National Institute of Health,  
感染症研究所医療ウイルス部門、ベセスダ、米国

NEJM, July 18, 2013 に帯状疱疹の総説 (Clinical Practice) がありました。

よく遭遇する疾患ですのでまとめてみました。

冒頭症例は次のようです。さて、あなたならどうする？

「2 日前からの右前額部水疱と膿疱を主訴とする 65 歳男性、鼻尖と鼻右側にもいくつかの発疹あり、右眼の視力が少しぼやける (slight blurring)。

発疹に先立ち同部にヒリヒリ感 (tingling) があったが現在は痛みがある。

あなたのこの患者に対する評価と治療は？」

VZV (Varicella Zoster Virus) は水痘を発症してウイルス血症を起こした後、知覚神経節に播種、生涯潜伏します。

再活性化されると知覚神経に沿って皮膚分節 (dermatome) へ広がります。

今まで小生、免疫を獲得しているはずの老人に何で多いのだろうと、不思議に思っていました。加齢と共に T 細胞免疫レベルが減少する為なのだそうです。

ワクチン接種しないと 85 歳で帯状疱疹発症リスクはなんと 50% にもなります。

以前、外来に来た爺さんが「ホウジョウタイシン」になったと言っていました。

一瞬、「北条泰真？ そんな武将いたっけ？」と思いました。

家内の母方が伊勢家といって先祖に伊勢新九郎 (北条早雲) がいます。

西伊豆病院から下田への途中、箕作 (みつくり) というところがあり、ここに昔、深根城という城がありました。

北条早雲がこの深根城を攻め城内にいた 1000 人余りの兵士、女子供、僧侶に至るまで皆殺しにして全員の首を竹竿に刺し城の周囲に並べたとのこと。小生も寝首をかかれぬよう日々気を付けています。

帯状疱疹の予防に FDA は帯状疱疹弱毒生ワクチンを 50 歳以上で推奨しています。小生、今まで老人に勧めたことはありませんでした。皆さまは老人患者さんに勧められているのでしょうか？

ワクチンで最低 5 年間、罹患リスクは減少します。

なんと帯状疱疹に罹患した後でもワクチン接種した方がよいのだそうです。

しかし罹患後なら正常人は細胞免疫が高まるのでワクチンは 3 年位遅らせてもよいとのこと。

なお、弱毒生ワクチンですので免疫不全ではワクチン接種は不可です。

ワクチンが禁忌になるのは、血液癌で寛解していない場合や、3 カ月以内に化学療法を行った場合、T 細胞免疫不全 (HIV で CD4 が 200 以下、あるいは全リンパ球の 15%未満)、免疫抑制療法中 (prednisone 20mg/日以上で 2 週以上、 $\alpha$  TNF 療法中)などの場合です。

帯状疱疹は前駆症状としてヒリヒリ、痒み、痛みなどの単独、あるいはその組み合わせが 2, 3 日続いたあと発疹が出現します。

斑状疹、丘疹で始まり水疱、膿疱へと移行します。

発疹が多いのは三叉神経、頸椎、胸椎、腰椎皮膚分節です。

なんと疼痛のみで発疹が起こらぬ場合がありますこれを zoster sine herpete (無発疹性帯状疱疹)と言うそうです。発疹がないとなると診断は難しそうです。

Sine はラテン語で without、この反対は con で with です。

学生の時ギリシャに行って食堂で水を頼み「con gas か sin gas か」聞かれ意味が判らないので適当に返事をしたら con gas water (炭酸入りの水) が出てきました。味のないサイダーで、なんでこんなまずいものを飲むんだろうと思いました。ガスなしの水は sin gas water です。

Zoster sine herpete の確定には血中、髄液の PCR をやるとよいそうです。

小生のオーベンが昔飛行機に乗りスチュワーデスに「Tea or coffee?」と聞かれて「both」と答えたところ、しばらくして機長がやってきて「何か用か?」と聞かれたのだそうです。どうも both を boss と発音したようだとのことでした。

そう言えば以前、英語雑誌で「丁寧な英語表現」の特集があり、「Tea or coffee?」

と聞かれた時の模範解答が「A coffee would be nice.」でした。

こう答えればエコノミーに座っていてもきっと待遇がよくなりそうです。

帯状疱疹の疼痛の特徴は様々で次のようです。

- paresthesia(触ると異常知覚)
- dysesthesia(自発的異常知覚),
- allodynia(異痛症:疼痛刺激でなくても痛みを感じる),
- hyperesthesia (知覚過敏:疼痛刺激に対し痛みが誇張、持続する),
- pruritus (痒み)も多いそうです。

帯状疱疹で Ramsay Hunt 症候群だけでなく Bell 麻痺も起こすというのは意外でした。その他の神経合併症には横断性脊髄炎、TIA、脳卒中などがあります。

以前、右肩に帯状疱疹が出現した方が三角筋と上腕三頭筋麻痺を起こして肩が上がりなくなったのには驚きました。それまで帯状疱疹が運動麻痺を起こすことがあることを知りませんでした。

VZV は知覚神経節に潜みますが運動神経へ迷入することもあるようです。

この総説によるとなんと横隔膜麻痺、神経性膀胱炎なども起こすそうです。

当院に来られた研修の先生によると帯状疱疹で尿閉を起こした症例を経験したとのこと。今まで結構見過ごしていたのかも知れないと思いました。

この総説の冒頭症例のように鼻尖、鼻の横に発疹がある三叉神経第 1 枝 (V1) 病変 (Hutchinson sign) では眼科合併症を起こす可能性がありますので眼科コンサルトが必要です。眼科合併症としては角膜炎、上強膜炎、虹彩炎、ブドウ膜炎、網膜壊死、視神経炎、緑内障があります。網膜壊死なんて聞くからに恐ろしそうです。

東海道四谷怪談でお岩が毒薬を飲まされて顔半分が腫れあがった姿になるのは、この三叉神経第 1 枝の帯状疱疹がヒントになったのではあるまいかと思いました。

眼科的治療としては synechiae (癒着) 予防に散瞳。角膜炎、上強膜炎、虹彩炎には局所ステロイド。緑内障に眼圧降下剤。網膜壊死に硝子体内抗ウイルス治療などを行うそうです。

小生、今まで眼科合併症なんて高をくくっていて、角膜病変がなければいいだろう位にしか思ってなかったのですが、これを読んで急に恐ろしくなりました。必ず、眼科に相談しよっと。

免疫不全があると播種性皮膚病変、外層網膜壊死、ゆうぜい性皮膚病変を起こします。また免疫不全で acyclovir 抵抗性 VZV、肝炎、膵炎、多臓器病変を起こすことがあります。Acyclovir 抵抗性 VZV の場合、foscarnet (フォスカビル) を使うのだそうです。

VZV の診断は典型的症状なら臨床診断で可能ですが、非定型的発疹では水疱を剥がして VZV 抗原直接免疫蛍光法や PCR をやれとのこと。です。

やっぱり水疱内にウイルスが本当にいるんだあと知りました。

VZV 抗原免疫蛍光法の感度は 82%、特異度 76%、PCR の感度 95%、特異度 100% です。

今まで小生、帯状疱疹が他人に感染したのを見たことがなかったのですが、接触で水痘感染を起こしうるので病変はカバーせよとのこと。です。

また水痘の既往のない者、水痘ワクチン接種を受けてない者は患者の病変が完全に痂皮化するまで接触すべきでないそうです。

単純ヘルペスは皮膚分節に沿って再発することがあり帯状疱疹と間違ふことがあります。免疫不全で帯状疱疹再発した時や非定型的の場合は VZV と単純ヘルペスを同定せよとのこと。です。

VZV の中枢神経血管炎は髄液の PCR で確認。Zoster sine herpete は血中、髄液 PCR で。発疹のない帯状疱疹の肝炎、膵炎は血中 PCR で確定します。

抗ウイルス薬には acyclovir(ゾビラックス)、valacyclovir(バルトレックス)、famciclovir(ファムビル)の3つがありますが、腸管吸収 (bioavailability) や急性疼痛には acyclovir より valacyclovir、famciclovir が優れるのだそうです。

投与量、期間は日米変わりません。抗菌薬投与量は日米結構異なるのに、抗ウイルス薬は同じなんかいと不思議に思いました。

いずれも 1 週間投与しますが、国内の値段を調べたところバルトレックス (valacyclovir) が一番安いのです。一番安くて一番良く効くのなら、バルトレックスを使うしかないなと思いました。

- ・ バルトレックスは 500 mg/錠で 475.2 円、帯状疱疹に対し 1 回 1000 mg、3 回/日、7 日間使用すると計 19958.4 円。
- ・ ゾビラックスは 400 mg/錠で 379.5 円、帯状疱疹に対し 1 回 800 mg、5 回/日、7 日間使用すると計 26565 円。
- ・ ファムビルは 250 mg/錠で 476.3 円、帯状疱疹に対し 1 回 500 mg、3 回/日、7 日間使用すると計 20004.6 円。

どのような場合に抗ウイルス薬を使うのかというと免疫不全がある時は全例投与です。その他には 50 歳以上、中等症以上、激痛、合併症、顔面、眼病変などがあるときです。

抗ウイルス剤は病巣消退を速め新規病変を減らしウイルス放出を減らしますが、acyclovir 投与で新規病変 0.5 日、水疱消失 1.8 日、痂皮化 2.2 日短縮するそうです。薬は発疹出現 72 時間以内出来る限り早く開始し 7 日間使用です。

免疫不全や神経的合併症がひどい時は acyclovir 静注を使います。

Acyclovir(ゾビラックス)は 250 mg/A で 10 mg/kg 静注、8 時間毎 3 回/日、7 日から 10 日使用します。副作用に腎不全があります。

Acyclovir 抵抗性 VZV には foscarnet (フォスカビル)を使用します。

ステロイドは合併症のない帯状疱疹で使用の可否は不明ですが、ステロイドにより急性疼痛減少、ADL 改善、治癒促進が見られるとの報告があります。

ただしステロイドは抗ウイルス薬併用なしで使用してはなりません。

また老人の高血圧、消化性潰瘍、糖尿病、骨粗鬆症ではステロイドを避けます。

意外だったのは抗ウイルス薬、ステロイドともに帯状疱疹後神経痛 (PHN) 減少にはなんと効果がないのだそうです。

急性疼痛には NSAIDs、アセトアミノフェンを使用しますが、ひどい疼痛には oxycodone、tramadol、プレドニン、ガバペン、リリカ、ノリレン、リドカインパッチなどを使用します。各用量は以下の通りです。

•oxycodone

5mg4 時間毎必要に応じて、2 日毎、5 mg 4 回/日増量、最大量ははっきりしないが 120 mg/日を超えない。ただし専門家の意見があればこの限りでない。

副作用:眠気、めまい、便秘、吐気、嘔吐

(国内ではオキノーム:速放製剤 2.5mg、5mg、10mg 散、オキシコンチン:徐放製剤 5mg,10mg,20mg)

•tramadol

50 mg1 日1回から2回。2 日毎 50 から 100 mg増量、最大量 400 mg/日、75 歳以上では 300 mg/日。副作用は眠気、めまい、便秘、吐気、嘔吐。

(国内ではトラマール 25 mg/C, 50mg/C)

•Prednisone

Prednisone は 60 mg/日で 7 日後漸減、30 mg/日 7 日、15 mg/日 7 日。

•Gabapentin(ガバペン)

300 mg眠前または 100 から 300 mgを一日 3 回、2 日毎増量、最大 3600 mg/日。

副作用は傾眠、めまい、失調、末梢性浮腫。

国内ではガバペンは 200、300、400 mg/錠、てんかんに対し初日 600 mg、2 日目 1200 mg、3 日以降 1200 から 1800 mg、3 回分服、最大 2400 mg/日。

•Pregabalin (リリカ)

75 mg眠前または 75mg を 2 回/日、1 回分を 3 日毎 75 mg増量、最大 600 mg/日。

副作用は傾眠、めまい、失調、末梢性浮腫。

国内ではリリカは 25、75、150 mg/錠、末梢性神経障害性疼痛に対し 1 回 75 mg 2 回/日で開始、1 週以上かけて 300 mg/日まで漸増、最大 600 mg/日。

•Nortriptyline(ノリレン)

25 mg眠前、2、3 日毎 25 mg増量、最大 150 mg/日。

副作用は傾眠、口渇、霧視、体重増加、尿閉。

•リドカインパッチ

パッチ 1 枚を発疹のない皮膚のみに貼付 12 時間。

副作用は刺激、全身的に吸収されれば傾眠、めまい。

さて冒頭症例、

「2日前からの右前額部水疱と膿疱を主訴とする65歳男性、鼻尖と鼻右側にもいくつかの発疹あり、右眼の視力が少しぼやける(slight blurring)。

発疹に先立ち同部にヒリヒリ感(tingling)があったが現在は痛みを伴う。

あなたのこの患者に対する評価と治療は？」

この総説の著者の回答は次の通りです。

「抗ウイルス療法は帯状疱疹の合併症や合併症リスクの高い患者、即ち老人、免疫不全患者で有用であり発疹出現後、極力早く、可能なら72時間以内に開始すべきである。

Acyclovir(ゾビラックス)よりValacyclovir(バルトレックス)かfamciclovir(ファミビル)の方が、投与回数も少なく抗ウイルス活性も高いことから好まれる。

冒頭症例の患者は、経口で抗ウイルス薬、鎮痛剤(例えば麻薬、ガバペンチンを追加してもよい)の投与と、速やかな眼科紹介が必要である。

また水痘の既往のない者、水痘ワクチン接種を受けてない者は患者の病変が完全に痂皮化するまで接触すべきでない。

再発を避ける為、帯状疱疹ワクチンを著者は推奨する。

しかしこの患者のように健康な場合、今回の罹患で細胞免疫が腑活されるであろうからワクチン接種を約3年遅らせる。」

NEJM 総説、「帯状疱疹」の要点は以下の45点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

NEJM 総説 「帯状疱疹」要点

1. VZVは水痘を起こしウイルス血症後、知覚神経節に播種、生涯潜伏する。
2. 活性化されると知覚神経にそって皮膚分節(dermatome)へ広がる。
3. ワクチン接種しないと85歳で帯状疱疹発症リスクは50%。
4. 発症リスクは加齢で、加齢と共にT細胞免疫レベルが減少する。
5. T細胞免疫低下で重症化しやすい。
  
6. 疱疹後疼痛は50歳以上、初期から疼痛がひどい、広範囲の時に高リスク。
7. 帯状疱疹でベル麻痺、Ramsay Hunt、横断性脊髄炎、TIA、脳卒中おこる。
8. 眼は角膜炎、上強膜炎、虹彩炎、ブドウ膜炎、網膜壊死、視神経炎、緑内障。

9. 免疫不全で播種性皮膚病変、外層網膜壊死、ゆうぜい性皮膚病変。
10. 免疫不全で acyclovir 抵抗性 VZV、肝炎、膵炎、多臓器病変。
  
11. 発疹が多いのは三叉神経、頸椎、胸椎、腰椎皮膚分節。
12. 発疹に前駆しヒリヒリ、痒み、痛み、またはその組み合わせが 2, 3 日ある。
13. 発疹は 3 日から 5 日で出現、斑状疹、丘疹で始まり水疱、膿疱へ移行。
14. 発疹なく疼痛だけの時、無発疹性帯状疱疹 (zoster sine herpete) という。
15. 疼痛の性状は paresthesia, dysesthesia, allodynia, hyperesthesia, 痒み。
  
16. 非定型的発疹では水疱剥がして VZV 抗原直接免疫蛍光法や PCR。
17. VZV 抗原免疫蛍光法感度 82%、特異度 76%、PCR 感度 95%、特異度 100%。
18. 単純ヘルペスは皮膚分節に沿って再発することあり帯状疱疹と間違ふ。
19. 免疫不全で帯状疱疹再発、非定型的の場合、VZV と単純ヘルペス同定せよ。
20. VZV の中枢神経血管炎は髄液の PCR。
  
21. Zoster sine herpete は血中、髄液 PCR。
22. 発疹のない帯状疱疹の肝炎、膵炎は血中 PCR。
23. 抗ウイルス薬は免疫不全では全例に。
24. 抗ウイルス薬投与は 50 歳以上、中等度以上、激痛、合併症、顔面、眼病変。
25. 薬は acyclovir(ゾビラックス)、valacyclovir(バルトレックス)、famciclovir(ファミビル)。
  
26. 腸管吸収、急性疼痛には acyclovir より valacyclovir、famciclovir が優れる。
27. 抗ウイルス剤は病巣消退を速め新規病変減らしウイルス放出減らす。
28. acyclovir 投与で新規病変 0.5 日、水疱消失 1.8 日、痂皮化 2.2 日短縮。
29. 抗ウイルス薬、ステロイドは帯状疱疹後神経痛減少に効果なし。
30. 薬は発疹出現 72 時間以内出来る限り早く開始、7 日間使用。
  
31. 免疫不全、神経的合併症ひどい時は acyclovir 静注。
32. acyclovir 抵抗性 VZV に foscarnet (ホスカビル)使用。
33. ステロイドは合併症のない帯状疱疹で使用の可否は不明。
34. ステロイドで急性疼痛減少、ADL 改善、治癒促進。
35. ステロイドは抗ウイルス薬併用なしで使用してはならない。
  
36. 老人の高血圧、消化性潰瘍、糖尿病、骨粗鬆症ではステロイド避けよ。
37. 急性疼痛に NSAIDs、アセトアミノフェン。
38. ひどい疼痛に oxycodone, tramadol, PSL, ガバペン、リカ、リトレン、リカインパッチ。
39. 眼科治療は synechiae 予防に散瞳、角膜炎、上強膜炎、虹彩炎に局所ステロイド。
40. 緑内障に眼圧降下剤、網膜壊死に硝子体内抗ウイルス治療。

41. FDA は予防に帯状疱疹弱毒生ワクチンを 50 歳以上で推奨。
42. ワクチンで最低 5 年間、罹患リスクは減少する。
43. 罹患後、正常人は細胞免疫高まるのでワクチンは 3 年遅らせても可。
44. 免疫不全ではワクチン接種不可。
45. 帯状疱疹は接触で水痘感染起こしうるので病変はカバーせよ。

.....

帯状疱疹 Herpes Zoster (Clinical Practice) NEJM, July 18, 2013

H25. 7 西伊豆早朝カンファレンス 仲田和正

著者: Jeffrey I. Cohen, M.D., National Institute of Health,  
感染症研究所医療ウイルス部門、ベセスダ、米国

### 【症例】

2 日前からの右前額部水疱と膿疱を主訴とする 65 歳男性、鼻尖と鼻右側にもいくつかの発疹あり、右眼の視力が少しぼやける (slight blurring)。  
発疹に先立ち同部にヒリヒリ感 (tingling) があったが現在は痛みを伴う。  
あなたのこの患者に対する評価と治療は？

#### 1. The Clinical problem

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV: varicella-zoster virus) の初期感染は水痘 (chickenpox) を起こしウイルス血症 (viremia) とともに広範な発疹、複数の知覚神経節 (sensory ganglia) へ播種 (seeding) されそこでウイルスは生涯に亘って潜伏する。帯状疱疹は脳神経あるいは後根神経節の VZV 潜伏ウイルスが再活性化し知覚神経に沿って皮膚分節 (dermatome) へ広がる。

米国では 100 万例/年以上、1000 人当たり 3 例から 4 例の帯状疱疹の発生があり発生率は増加している。ワクチン接種してなくて 85 歳まで生きた場合、帯状疱疹のリスクが 50% ある。入院を要するのは 3% 位までである。

帯状疱疹の主リスクは加齢である。水痘感染後、加齢とともに VZV に対する T 細胞免疫レベルが減少し、これはウイルス特異性抗体レベルと異なり帯状疱疹防御と相関する。リスクは男性より女性、黒人よりも白人、帯状疱疹の家族歴がある場合に高い。

子宮内、あるいは幼児期初期、細胞性免疫が不十分な時期に水痘に感染すると小児期の帯状疱疹を起こす。T 細胞免疫が不十分な免疫不全、例えば臓器移植、血液幹細胞のレシピエント、免疫抑制療法、lymphoma、白血病、HIV 感染では帯状疱疹のリスクは増加し重症化しやすい。

帯状疱疹後神経痛、あるいは発疹が治まった後、持続する疼痛(発疹が始まってから90日経った後も持続する疼痛と定義されることが多い)は帯状疱疹の恐れられている合併症である。疼痛は数カ月から年余に亘り、睡眠、ADLを妨げる程の激痛のこともあり食欲不振、体重減少、疲労、抑鬱、引きこもり(withdrawal from social activities)、休業、独立した生計が営めないこともある。特に50歳以上で加齢と共に上昇し、また帯状疱疹の初期から疼痛がひどい場合、重症の発疹、範囲が広い場合は特にリスクが高い。

帯状疱疹と共に様々な神経学的合併症が起こり Bell's palsy、Ramsay Hunt syndrome、横断性脊髄炎、TIA、脳卒中などがある。

帯状疱疹の眼科合併症としては三叉神経 V1 分布で起こる角膜炎、強膜炎、ブドウ膜炎、急性網膜壊死がある。

免疫不全では播種性皮膚病変(disseminated skin disease)、急性あるいは進行性外層網膜壊死(progressive outer retinal necrosis)、ゆうぜい性皮膚病変を伴う慢性帯状疱疹、acyclovir 抵抗性 VZV なども起こる。

これらの患者では多臓器(肺、肝、脳、胃腸)も侵され発疹が起こる数日前から肝炎、膵炎を呈することもある。

## 2. 免疫正常者での帯状疱疹合併症(table 1 から)

- ・無菌性髄膜炎:症状は頭痛、髄膜刺激症状(meningismus)、VZV の再活性部位は Cranial nerve V。
- ・細菌重感染(super infection):連鎖球菌、ブドウ球菌蜂窩織炎、VZV 再活性部位はどの神経節でも
- ・ベル麻痺:片側顔面麻痺、Cranial nerve VII で再活性化
- ・眼球障害(herpes zoster ophthalmicus):角膜炎、上強膜炎、虹彩炎、急性網膜壊死、視神経炎、急性緑内障、Cranial nerve II, III, V(Ophthalmic V1)の活性化
- ・聴力障害:Cranial nerve VIII の活性化
- ・運動神経麻痺:筋力低下、横隔膜麻痺、神経性膀胱炎、どの知覚神経節でも
- ・帯状疱疹後神経痛(postherpetic neuralgia): 発疹がおさまった後で疼痛が続く。どの知覚神経節でも。
- ・Ramsay Hunt Syndrome: 耳痛、外耳道に水疱、舌前方のシビレ、顔面神経麻痺、Cranial nerve VII 膝神経節と VIII への波及。

- ・横断性脊髄炎: 対麻痺、知覚消失、括約筋障害、脊髄神経節での再活性化
- ・血管炎(脳炎): 脳血管炎、錯乱、てんかん、TIA、脳卒中、Cranial nerve V の再活性化

### 3. Strategies and Evidence

#### a. 症状

帯状疱疹の皮疹は皮膚分節(dermatome)に沿い正中を越えない。これは一つの後根神経節または脳神経節からの活性化として矛盾しない。

胸椎、三叉神経、腰椎、頸椎皮膚分節が最も発疹が多いが皮膚のどこにでも起こる。

正常人では皮膚分節より外側のいくつかの病変も見られないこともない。

発疹はヒリヒリ感(tingling)、痒み、痛み或いはこれらの組み合わせが2, 3日前駆することが多い。これらの症状は持続的なことも間欠的なこともある。

この前駆症状はその発生場所、重症度により誤診や高額の検査につながる。

発疹は斑状疹や丘疹ではじまり水疱、膿疱へと移行する。

発疹は3日から5日の間に出現し抗ウイルス治療をしても皮膚分節を埋めるようにして広がる。

発疹がなく疼痛だけのことがあり「zoster sine herpete (無発疹性帯状疱疹)と言ひ診断が難しく無用の検査につながる。

疫不全ではウイルス血症とともに播種性の発疹がおこり2週位まで新しい発疹が出現していくこともある。

帯状疱疹の疼痛の特徴は様々である。Paresthesia(しびれ: 燃えるような、ヒリヒリするような)、dysesthesia(触ると異常知覚あるいは痛み), allodynia(異痛症: 疼痛刺激でなくても痛みを感じる)、hyperesthesia(知覚過敏: 疼痛刺激に対し痛みが誇張、持続する)、また pruritus(痒み)も多い。

#### b. 診断

帯状疱疹のほとんどは臨床的に診断できるが、非定型的な発疹の場合は、水疱を剥がして病変の細胞からのVZV抗原直接免疫蛍光アッセイやPCRが必要である。

PCRとその他の検査の比較では、VZV DNAの検出にPCRは感度95%、特異度100%、VZV抗原の免疫蛍光法は感度82%、特異度76%であった。

帯状疱疹と間違いやすいのは単純ヘルペスであり皮膚分節に沿って再発することがある。従って免疫不全患者で帯状疱疹の再発や非定型的発疹の場合、VZVと単純ヘルペスの同定を行うとよい。

VZVは帯状疱疹患者の唾液でも見つかるが現在、そのようなテストは行われていない。

VZVによる中枢神経の血管炎では髄液のPCRアッセイが行われる。

髄液と血液の抗VZV抗体レベルの比がより鋭敏である。

免疫不全で発疹のない帯状疱疹による内臓病変、例えば肝炎や膵炎の場合、血中PCRアッセイが有用である。

また zoster sine herpete (無疱疹性帯状疱疹)の場合、血液、髄液VZVのPCRが行われる。

### c. 治療と予防

#### 1) 抗ウイルス療法

抗ウイルス療法は、免疫正常者では症例を選んで、免疫不全では全例に行うべきである。帯状疱疹の合併症のリスクが低くても抗ウイルス治療が役立つ患者もいる。

抗ウイルス治療の適応となるのは

- ・50歳以上
- ・中等度あるいは激痛の患者
- ・重症発疹
- ・顔面、眼が侵されている時
- ・帯状疱疹のその他の合併症
- ・免疫不全患者

帯状疱疹治療にFDAで承認されているのは3つのguanosine類似物、即ちacyclovir(ゾビラックス、ビクロックス等)、valacyclovir(バルトレックス)、famciclovir(ファムビル)である。

経口投与でのbioavailability(腸管からの吸収)はacyclovir(ゾビラックス、ビクロックス)5回/日よりもvalacyclovir(バルトレックス)やfamciclovir(ファムビル)3回/日の方が血中濃度がより高く定常的である。

このことはVZVはherpes simplexに比してacyclovir、valacyclovir、famciclovirに対する感受性が少ないので重要である。

これらの抗ウイルス剤は病巣の消退を速め、新規病変を減らしウイルス放出(viral shedding)を減らす。

帯状疱疹に対する acyclovir の最大規模、ランダムダブルブラインドのトライアルでは、発疹出現後 47 時間内での経口投与により、新規病変形成までの時間は 0.5 日、水疱消失 1.8 日、痂皮化までの時間が 2.2 日短縮できた。

他の大規模トライアルでは acyclovir (ゾビラックス等) はウイルス放出期間をプラセボと比し 0.8 日速めた。

いくつかのランダムコントロールトライアルのメタアナリシスで、抗ウイルス薬は帯状疱疹後神経痛 (PHN: postherpetic neuralgia) 減少には有意差がなかった。従って PHN 予防には FDA では認可されていない。

いくつかの研究で、帯状疱疹の疼痛の減弱には valacyclovir (バルトレックス)、famciclovir (ファムビル) は acyclovir よりも効果があった。

Valacyclovir と famciclovir は、急性疼痛減弱と治癒促進には同等の効果であり、acyclovir (ゾビラックス) と比して毎日の投与回数が少なく済むがより高価である。

使用量は欧米も日本も同じで下記の通り

- ・ バルトレックスは 500 mg/錠で 475.2 円、帯状疱疹に対し 1 回 1000 mg、3 回/日、7 日間使用すると計 19958.4 円。副作用は頭痛、吐気。
- ・ ゾビラックスは 400 mg/錠で 379.5 円、帯状疱疹に対し 1 回 800 mg、5 回/日、7 日間使用すると計 26565 円、副作用は悪寒。  
免疫不全患者ではゾビラックス 250 mg/A で 10 mg/kg 静注、8 時間毎 3 回/日、7 日から 10 日、副作用に腎不全あり。
- ・ ファムビルは 250 mg/錠で 476.3 円、帯状疱疹に対し 1 回 500 mg、3 回/日、7 日間使用すると計 20004.6 円) 副作用は頭痛、吐気。
- ・ Foscarnet (ホスカビル) は acyclovir 抵抗性 VZV に使用する。  
6000 mg/V で 40 mg/kg 静注で 8 時間毎 3 回/日、治癒するまで投与。  
副作用は腎不全、低 K、低 Mg、低 P 血症、吐気、下痢、嘔吐、貧血、顆粒球減少、頭痛。

コントロールトライアルでは治療は発疹出現後 72 時間以内に開始されたが、この時間内で出来る限り早く始めた方がよい。

しかし専門科 (エキスパート) の意見では発疹が新規に出現しているか帯状疱疹の合併症があるようなら初発後 3 日以上経っていても投与することを推奨している。

帯状疱疹の合併症がなければ普通 7 日間投与する。

免疫不全で入院を要する、あるいは神経学的合併症がひどい場合は、acyclovir 静注が勧められる (ゾ

ビラックス:250 mg/V)。

免疫不全で acyclovir 抵抗性の場合は foscarnet (ホスカビル:サイトメガロウイルスに使用する抗ウイルス剤)を使用する。

## 2) glucocorticoids

合併症のない帯状疱疹でステロイド使用の可否はいまだはっきりしない (controversial)。ランダムコントロールトリアルでは、prednisone 或いは prednisolone を漸減しながら使用することにより急性期疼痛の減少、ADL 改善、治癒促進、そして一つだけのトリアルではあったが完全治癒までの時間減少につながった。

抗ウイルス治療にステロイドを併用することにより帯状疱疹後神経痛 (PHN) の減少はない。

ステロイドは免疫抑制があることから抗ウイルス剤併用なしで使ってはならない。また高血圧、糖尿病、消化性潰瘍、骨粗鬆症患者では避けるべきであり、とくに老人では副作用が多いからとりわけ注意が必要である。

Prednisone は免疫不全のない帯状疱疹での中枢神経合併症、例えば血管炎、ベル麻痺の治療に使われる。

Prednisone は 60 mg/日で 7 日後、30 mg/日 7 日、15 mg/日 7 日。

## 3) 帯状疱疹での急性疼痛

帯状疱疹の急性疼痛に対する治療としては、軽度の疼痛には NSAIDs やアセトアミノフェンが使われる。疼痛がひどい場合、oxycodone (オキノーム、オキファスト) のような麻薬を用いる。

### •oxycodone

5mg4 時間毎必要に応じて、2 日毎、5 mg 4 回/日増量、最大量ははっきりしないが 120 mg/日を超えない。ただし専門家の意見があればこの限りでない。

副作用:眠気、めまい、便秘、吐気、嘔吐

(国内ではオキノーム:速放製剤 2.5mg、5mg、10mg 散、オキシコンチン:徐放製剤 5mg,10mg,20mg)

### •tramadol

50 mg1 日 1 回から 2 回。2 日毎 50 から 100 mg 増量、最大量 400 mg/日、75 歳以上では 300 mg/日。副作用は眠気、めまい、便秘、吐気、嘔吐。

(国内ではトラマール 25 mg/C, 50mg/C)

•Prednisone

Prednisone は 60 mg/日で 7 日後漸減、30 mg/日 7 日、15 mg/日 7 日。

•Gabapentin(ガバペン)

300 mg 眠前または 100 から 300 mg を一日 3 回、2 日毎増量、最大 3600 mg/日。

副作用は傾眠、めまい、失調、末梢性浮腫。

国内ではガバペンは 200、300、400 mg/錠、てんかんに対し初日 600 mg、2 日目 1200 mg、3 日以降 1200 から 1800 mg、3 回分服、最大 2400 mg/日。

•Pregabalin (リリカ)

75 mg 眠前または 75mg を 2 回/日、1 回分を 3 日毎 75 mg 増量、最大 600 mg/日。

副作用は傾眠、めまい、失調、末梢性浮腫。

国内ではリリカは 25、75、150 mg/錠、末梢性神経障害性疼痛に対し 1 回 75 mg 2 回/日で開始、1 週以上かけて 300 mg/日まで漸増、最大 600 mg/日。

•Nortriptyline(ノリレン)

25 mg 眠前、2、3 日毎 25 mg 増量、最大 150 mg/日。

副作用は傾眠、口渇、霧視、体重増加、尿閉。

•リドカインパッチ

パッチ 1 枚を発疹のない皮膚のみに貼付 12 時間。

副作用は刺激、全身的に吸収されれば傾眠、めまい。

帯状疱疹の疼痛に対する一つのランダムプラセボコントロールトリアルでガバペンチン(ガバペン)よりも麻薬がより効果的だった。

一つだけのコントロールトリアルでガバペンチンは帯状疱疹の疼痛を減じた。

帯状疱疹でのプラセボコントロールトリアルで lidocaine patch は除痛に有効だったが発疹のある皮膚でなく正常皮膚のみに貼るべきである。

三環系抗うつ剤は帯状疱疹の急性疼痛に対しランダムコントロールトリアルでは無効であったが麻薬が除痛に不十分な場合、使われてきた。

#### 4). 帯状疱疹に伴う眼疾患

三叉神経第 1 枝(V1)領域の帯状疱疹の場合(前額部、上眼瞼を含む)、または鼻尖、鼻の横のどちらかの病変、眼症状のある場合は眼科医による評価が必要である。

抗ウイルス治療に加えて瞳孔を開いて癒着 (synechiae) を防ぐため散瞳剤投与、角膜炎 (keratitis)、上強膜炎 (episcleritis)、虹彩炎に局所ステロイド投与、緑内障治療に眼圧降下剤、免疫不全患者の網膜壊死 (retinal necrosis) に硝子体内抗ウイルス治療などが行われる。

## 5) 帯状疱疹後神経痛

帯状疱疹後の神経痛は治療が難しい。

この治療の詳細は、本総説の範囲を超える。

帯状疱疹後疼痛の除痛のランダムトリアルで使用された薬剤は、局所リドカイン、抗てんかん薬 (gabapentin: ガバペン、pregabalin: リリカ)、麻薬、三環系抗うつ剤 (nortriptyline: ノリレン)、カプサイシンなどがある。

Gabapentin(ガバペン)と nortriptyline(ノリレン)の併用、麻薬と gabapentin(ガバペン)との併用は、単独療法よりもより効果的ではあったが副作用は大きくなる。

治療しても十分な除痛ができないこともあり専門家への紹介が有用である。

## 6) 帯状疱疹の予防

予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices) により、帯状疱疹と帯状疱疹後疼痛を含む合併症に対し弱毒生ワクチン (live attenuated vaccine) が 60 歳以上で勧奨されている。

最近の臨床トリアルに基づき FDA は 50 歳以上で帯状疱疹ワクチンを認可した。その予防効果は、50 歳から 59 歳で 70%、60 から 69 歳で 64%、70 歳以上で 38%であった。

しかし帯状疱疹後疼痛の予防効果は、60 歳から 69 歳で 66%、70 歳以上では 67%で減少しない。ワクチンの帯状疱疹予防効果は 70 歳以上では減少するが、高齢では重症化のリスクがあること、また帯状疱疹後疼痛予防に持続的効果があることから老人には接種が強く勧められる。

フォローアップ研究では、接種後、帯状疱疹予防効果は最低 5 年間リスクの減少が有意に見られたが時と共に効果は減少していく。

ワクチン接種者が帯状疱疹に罹患した場合、未接種者に比し、帯状疱疹後疼痛はその程度も期間も短かった。

ワクチンは帯状疱疹の既往者でも投与できる。

最近の研究ではワクチン接種による副作用は、帯状疱疹既往者(ワクチン接種前、平均 3.6 年)でも、

既往歴のない者でも同様であった。

帯状疱疹罹患後、いつワクチン接種すべきかははっきりしない。

帯状疱疹罹患後の再発は比較的低い。ワクチン後 VZV に対する細胞免疫は、帯状疱疹罹患後とかわりはないので、免疫正常患者で、帯状疱疹の診断が確実なら罹患後 3 年遅らせてもよいと思われる。

血液癌で寛解していない場合や、3 カ月以内に化学療法を行った場合、T 細胞免疫不全(HIV で CD4 が 200 以下、あるいは全リンパ球の 15%未満)、免疫抑制療法中(prednisone 20mg/日以上で 2 週以上、 $\alpha$  TNF 療法中)の場合はワクチンは禁忌である。

## 7) 感染コントロール

帯状疱疹は水痘よりも伝染性は少ないが感染して水痘を起こしうる。

免疫正常者で皮膚分節の帯状疱疹がある時、接触には注意が必要であり病変は可能な限りカバーすべきである。このような注意をしても伝染することはある。

播種性の病変や免疫不全患者での帯状疱疹では、全病変が痂皮化するまで空気伝染、接触に注意が必要である。

## 4. まだよくわからないこと

帯状疱疹の疼痛治療、疱疹後疼痛の予防には治療の改良が必要である。

どの患者が疱疹後疼痛のリスクが高くより積極的治療が必要なのかにはまだ研究が必要である。

免疫不全患者でのワクチン接種の安全性と効果にはまだ判らないことが多く、現在禁忌となっている。ワクチンの有効期間、ブースターの必要性もはっきりしない。

## 5. ガイドライン

帯状疱疹の治療のガイドラインは専門家や予防接種諮問委員会 (the Advisory Committee on Immunization Practices)により開発された。

本稿はこれらの推奨に沿ったものである。

## 6. 結論と推奨

さて冒頭症例

### 【症例】

2 日前からの右前額部水疱と膿疱を主訴とする 65 歳男性、鼻尖端と鼻右側にもいくつかの病変あり、右眼の視力が少しぼやける (slight blurring)。

発疹に先立ち同部にヒリヒリ感 (tingling) があつたが現在は痛みを伴う。

あなたのこの患者の評価と治療は？

帯状疱疹は健康若年者では軽症で済むが老人では疼痛、合併症、例えば疱疹後疼痛、眼合併症、運動麻痺、中枢神経合併症などのリスクが高い。

たいていの場合、診断は臨床的に可能である。

抗ウイルス療法は帯状疱疹の合併症や合併症リスクの高い患者、即ち老人、免疫不全患者で有用であり発疹出現後、極力早く、可能なら 72 時間以内に開始すべきである。

Acyclovir (ゾビラックス) より Valacyclovir (バルトレックス) か famciclovir (ファミビル) の方が、投与回数も少なく抗ウイルス活性も高いことから好まれる。

冒頭症例の患者は、経口で抗ウイルス薬、鎮痛剤 (例えば麻薬、ガバペンチンを追加してもよい) の投与と、速やかな眼科紹介が必要である。

また水痘の既往のない者、水痘ワクチン接種を受けてない者は患者の病変が完全に痂皮化するまで接触すべきでない。

再発を避ける為、帯状疱疹ワクチンを著者は推奨する。

しかしこの患者のように健康な場合、今回の罹患で細胞免疫が腑活されるであろうからワクチン接種を約 3 年遅らせる。

.....  
NEJM 総説 「帯状疱疹」要点

1. VZV は水痘を起こしウイルス血症後、知覚神経節に播種、生涯潜伏する。
2. 活性化されると知覚神経にそって皮膚分節 (dermatome) へ広がる。
3. ワクチン接種しないと 85 歳で帯状疱疹発症リスクは 50%。
4. 発症リスクは加齢で、加齢と共に T 細胞免疫レベルが減少する。
5. T 細胞免疫低下で重症化しやすい。

6. 疱疹後疼痛は 50 歳以上、初期から疼痛がひどい、広範囲の時に高リスク。
7. 帯状疱疹でベル麻痺、Ramsay Hunt、横断性脊髄炎、TIA、脳卒中おこる。
8. 眼は角膜炎、上強膜炎、虹彩炎、ブドウ膜炎、網膜壊死、視神経炎、緑内障。
9. 免疫不全で播種性皮膚病変、外層網膜壊死、ゆうぜい性皮膚病変。
10. 免疫不全で acyclovir 抵抗性 VZV、肝炎、膵炎、多臓器病変。
  
11. 発疹が多いのは三叉神経、頸椎、胸椎、腰椎皮膚分節。
12. 発疹に前駆しヒリヒリ、痒み、痛み、またはその組み合わせが 2, 3 日ある。
13. 発疹は 3 日から 5 日で出現、斑状疹、丘疹で始まり水疱、膿疱へ移行。
14. 発疹なく疼痛だけの時、無発疹性帯状疱疹(zoster sine herpette)という。
15. 疼痛の性状は paresthesia, dysesthesia, allodynia, hyperesthesia,痒み。
  
16. 非定型的発疹では水疱剥がして VZV 抗原直接免疫蛍光法や PCR。
17. VZV 抗原免疫蛍光法感度 82%、特異度 76%、PCR 感度 95%、特異度 100%。
18. 単純ヘルペスは皮膚分節に沿って再発することあり帯状疱疹と間違ふ。
19. 免疫不全で帯状疱疹再発、非定型的の場合、VZV と単純ヘルペス同定せよ。
20. VZV の中枢神経血管炎は髄液の PCR。
  
21. Zoster sine herpette は血中、髄液 PCR。
22. 発疹のない帯状疱疹の肝炎、膵炎は血中 PCR。
23. 抗ウイルス薬は免疫不全では全例に。
24. 抗ウイルス薬投与は 50 歳以上、中等度以上、激痛、合併症、顔面、眼病変。
  
25. 薬は acyclovir(ゾビラックス)、valacyclovir(バルトレックス)、famciclovir(ファムビル)。
26. 腸管吸収、急性疼痛には acyclovir より valacyclovir、famciclovir が優れる。
27. 抗ウイルス剤は病巣消退を速め新規病変減らしウイルス放出減らす。
28. acyclovir 投与で新規病変 0.5 日、水疱消失 1.8 日、痂皮化 2.2 日短縮。
29. 抗ウイルス薬、ステロイドは帯状疱疹後神経痛減少に効果なし。
30. 薬は発疹出現 72 時間以内出来る限り早く開始、7 日間使用。
  
31. 免疫不全、神経的合併症ひどい時は acyclovir 静注。
32. acyclovir 抵抗性 VZV に foscarnet (ホスカビル)使用。
33. ステロイドは合併症のない帯状疱疹で使用の可否は不明。
34. ステロイドで急性疼痛減少、ADL 改善、治癒促進。
35. ステロイドは抗ウイルス薬併用なしで使用してはならない。
  
36. 老人の高血圧、消化性潰瘍、糖尿病、骨粗鬆症ではステロイド避けよ。
37. 急性疼痛に NSAIDs、アセトアミノフェン。

38. ひどい疼痛に oxycodone, tramadol, PSL, ガバペン、リカ、ノトレン、リドカインパッチ。
39. 眼科治療は synechiae 予防に散瞳、角膜炎、上強膜炎、虹彩炎に局所ステロイド。
40. 緑内障に眼圧降下剤、網膜壊死に硝子体内抗ウイルス治療。
  
41. FDA は予防に帯状疱疹弱毒生ワクチンを 50 歳以上で推奨。
42. ワクチンで最低 5 年間、罹患リスクは減少する。
43. 罹患後、正常人は細胞免疫高まるのでワクチンは 3 年遅らせても可。
44. 免疫不全ではワクチン接種不可。
45. 帯状疱疹は接触で水痘感染起こしうるので病変はカバーせよ。