

マルホ皮膚科セミナー

2023年10月30日放送

「第122回 日本皮膚科学会総会 ⑤ 教育講演13-4

静岡スタディーからみえる帯状疱疹関連痛のリスク因子」

磐田市立総合病院
皮膚科部長 橋爪 秀夫

帯状疱疹関連痛（ZAP）と帯状疱疹後神経痛（PHN）

帯状疱疹は、水痘・帯状疱疹ウイルスの再感染によって生じる帯状の水疱の集簇を特徴とする疾患で、全人口の10～30%が罹患し、そのうちほとんどは疼痛を伴います。この疼痛を帯状疱疹関連痛(zoster-associated pain, ZAP)と呼びます。多くの人はこの疼痛は徐々に軽快し、消失しますが、これが残ってしまう人達があります。帯状疱疹罹患後3ヶ月以上経過しても残る場合は、これを帯状疱疹後神経痛(post-herpetic neuralgia, PHN)と呼んでいます。ZAPの原因は、剖検例の解析から、脊髄神経後根の神経炎によるものであり、PHNのある患者の罹患部位の神経には、後角の萎縮、感覚神経節の線維化を伴う細胞、軸索、ミエリンの消失がみられることがわかっています。急性に生じる痛みは、炎症によるものが主体であり、消炎鎮痛薬が効果的ですが、その後5～30%程度に遅れて生じるPHNは、あまり消炎鎮痛剤の効果がみられません。三環系抗うつ薬やプレガバリンやガバペンチンなどの末梢神経障害性疼痛薬が効果が高いといわれています。PHNは主に3つの特徴を持つと言われていています。すなわち、重症度が変動する背景痛、突然患部を襲う発作性疼痛、患部に無毒な刺激が加わると生じるアロニディアと言われる痛みです。2021年に改訂されたStudy of Pain委員会によると、痛みは常に主観的な体験であり、生物学的、心理学的、社会的な要因によってさまざまな影響を受けています。PHNも、炎症の程度のみならず、患者のもつ心理学的、社会的なパーソナルな要因も深く影響しています。PHNがあると、通常の作業能率が下がるだけでなく、人生における楽しみも障害されるという研究がありますし、PHNをもつものは、もたないものと比べて年間100万

円もの医療費がかかるというカナダの研究もあります。このように、PHNは罹患した個人自身、さらに社会に対しても悪影響を及ぼしていることは明らかです。

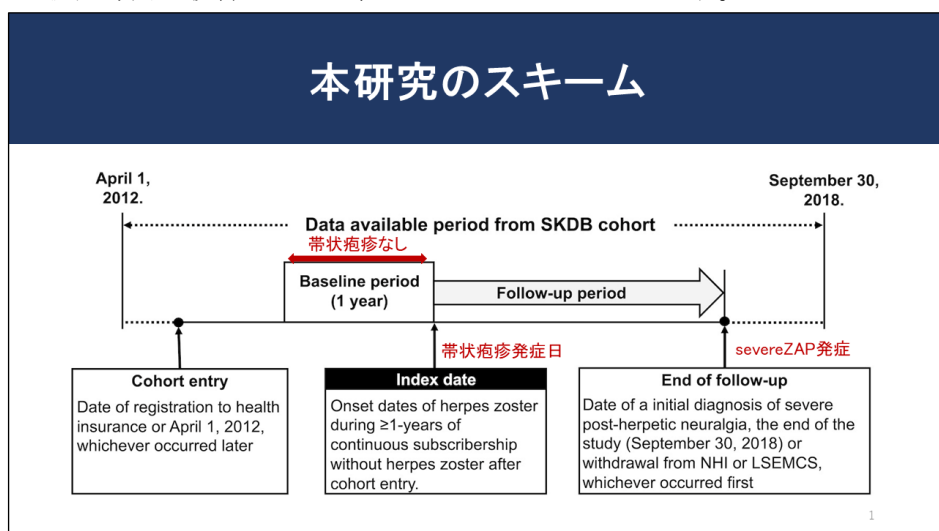
PHNの発症リスク

PHNをおこさないようにするためには、どうしたらよいのか。そのためには、PHNの発症リスクはなんであるかをはっきりさせることが必要になります。この問いに対して、多くの疫学調査やPHNを起こした患者の臨床データ解析が行われており、その特徴から、幾つかのリスク因子が推測されています。まず、疫学的には50~60歳以上に多く、女性に多いという報告が散見されます。合併症として、呼吸器疾患、糖尿病、免疫不全などがリスクとされています。歩行障害があるとリスクが高くなるという報告があります。社会学的な観点からは、雇用状態も関連が指摘されています。PHNを合併する患者は、前駆症状や皮疹の状態、痛みの強さがひどい傾向があります。また、特殊な検査としては、血中ビタミンC濃度、リンパ球の割合などの関連を示す報告もあります。PHNリスクを予測するバイオマーカーの探索も行われています。炎症性マーカーである血中のインターロイキン6および10値、髄液中のインターロイキン8値、血中ミエリンベースックプロテイン値、心理社会的プロファイルの指標である不安スコアなどが関連するという報告があります。このように、さまざまな試みはありますが、実臨床へ還元されるまでの道りはまだまだ遠い印象です。

静岡県国保データベース(SKDB)を用いたPHN予防の試み

さて私は、2021年静岡社会健康医学大学院大学に一期生として入学し、今年の春、MPHを修得しました。この大学院では、静岡県国保データベース(SKDB)を管理しており、これを用いた研究を行うことが可能です。このビッグデータベースは、223万人の国保のデータであり、この大学院の統計専門の教官によって、クリーニングされています。

本研究開始時点では、8年間でしたが、現在は10年間の膨大なデータとなっています。またこれは、特定健診データと介護申請データと紐づけられており、さまざまな解析が可能であることから、今後ますます活用されることが期待されています。私はこのSKDBを用いて、臨床に有用である



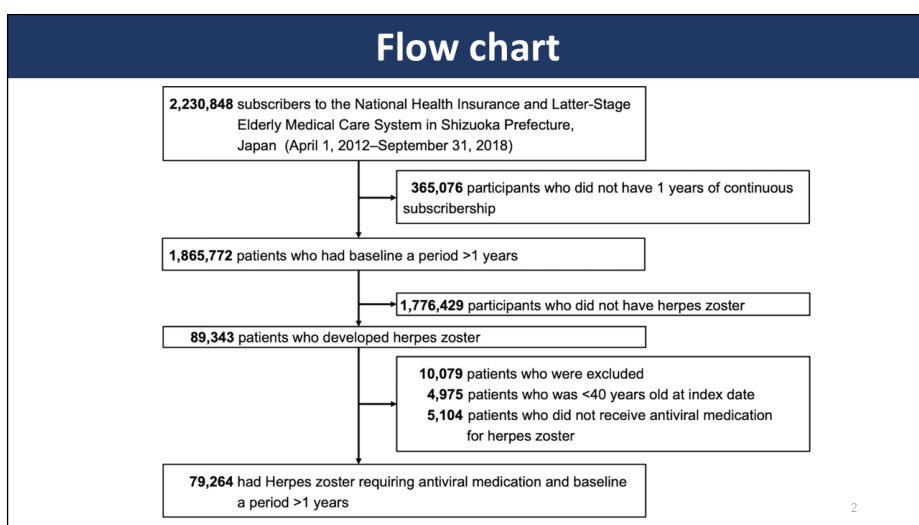
PHN リスク因子の探索を行うことにいたしました。ここでは、PHN 予防に向けた新しい試みを提供します。

本研究の目的は、SKDB を用いて、静岡県約 223 万人のデータを解析することによって、PHN 発症のリスク因子を探索することです。しかしながら、国保のクレームデータでは電子カルテ上に記載のある病名や薬剤名はわかるのですが、PHN の定義である 3 ヶ月以上という期間というデータを抽出することはできません。したがって、帯状疱疹患者は、1 年間のブランク期間において初めて発症したものに限り解析し、帯状疱疹の診断が既往にあるものは除きました。さらに便宜上、このなかで PHN という診断を受け、かつ消炎鎮痛薬を投与せず、末梢神経障害性疼痛治療薬を投与されているものを重症 ZAP

と定義し、PHN と等価と考えました。これらの患者を 2012 年 4 月から 2018 年 9 月までの 7.5 年間の SKDB データから抽出して、年齢、性別、帯状疱疹発症時期、併存疾患に関する重症 ZAP 発症のオッズ比を算出しました。併存疾患については、疫学統計でよく用いられるチャールソン併存疾患分類を用いました。最初に単変量解析を

を行い、有意差を認めるものに対し多重共線性を検討したのちに、多変量解析を行いました。ここでは、多変量解析についてお話しします。

年齢については、40 歳台を基準とすると、50 歳台が 1.33 倍、60 歳台が 1.62 倍、70 歳台が 2.42 倍、80 歳台が 3.06 倍、90 歳以上が 1.89 倍とおおよそ年齢が増加するほど、重症 ZAP の発症頻度が増加しました。男女差はありませんでした。帯状疱疹の発症時期を比べると、7 月から 9 月発症を 1 とした場合、4 月から 6 月に



結果 その1

		単変量解析			多変量解析		
		オッズ比	95% 信頼区間	P値	オッズ比 (β)	95%信頼区間	P値
年齢	1 year	1.02	1.02–1.03	<0.001	NA	NA	NA
年齢(40-50 years)	50-60 歳	1.37	1.03–1.82	<0.001	1.33 (0.29)	1–1.76	<0.001
	60-70 歳	1.75	1.37–2.24		1.62 (0.48)	1.27–2.07	
	70-80 歳	2.78	2.18–3.55		2.42 (0.88)	1.9–3.09	
	80-90 歳	3.51	2.75–4.47		3.06 (1.12)	2.39–3.91	
	≥ 90 歳	1.97	1.5–2.58		1.89 (0.64)	1.43–2.48	
性別(女性)	男	0.95	0.9–1.01	0.126	NA	NA	NA
発症時期	4-6月	0.88	0.81–0.96	<0.001	1.11 (0.10)	1.02–1.2	<0.001
	7-9月	1.0					
	10-12月	1.13	1.04–1.23		1.15 (0.14)	1.06–1.25	
	1-3月	1.10	1.01–1.19		0.89 (–0.12)	0.81–0.96	

発症する場合は 1.11 倍、10 月から 12 月が 1.15 倍、1 月から 3 月が 0.86 倍と冬に比較的多いことが判明しました。

さらに、併存疾患を調べてみると、リウマチ疾患が 1.51 倍、末梢血管疾患が 1.40 倍、胃潰瘍が 1.38 倍、慢性肺疾患および糖尿病が 1.21 倍、悪性腫瘍が 1.13 倍でした。一方、認知症は、0.56 倍と重症 ZAP になりにくいことが判明しました。

私たちはこれらのデータから、重症 ZAP 発症のスコアインデックス(Severity index of ZAP, SIZAP)を開発しました。すなわち、年齢、帯状疱疹の発症時期、併存疾患を点数化し、その和を SIZAP 値として、将来の PHN 発症予測因子としたのです。この点数に

結果 その2							
		単変量解析			多変量解析		
		オッズ比	95% 信頼区間	P 値	オッズ比 (β)	95% 信頼区間	P 値
併存疾患							
心血管疾患	有	1.35	1.26-1.45	0.006	1.10	1.02-1.19	0.149
悪性腫瘍	有	1.39	1.28-1.52	<0.001	1.13 (0.12)	1.03-1.24	0.009
認知症	有	0.70	0.61-0.81	<0.001	0.56 (-0.58)	0.49-0.65	<0.001
心筋梗塞	有	1.17	0.97-1.4	0.098	NA	NA	NA
腎疾患	有	1.34	1.16-1.54	<0.001	1.00	0.86-1.16	0.961
うっ血性心不全	有	1.31	1.21-1.41	<0.001	0.98	0.90-1.07	0.640
末梢血管疾患	有	1.77	1.64-1.92	<0.001	1.40 (0.34)	1.29-1.53	<0.001
慢性肺疾患	有	1.41	1.32-1.51	<0.001	1.21 (0.19)	1.12-1.29	<0.001
リウマチ疾患	有	1.80	1.6-2.02	<0.001	1.51 (0.41)	1.34-1.70	<0.001
胃潰瘍	有	1.69	1.58-1.81	<0.001	1.38 (0.32)	1.29-1.49	<0.001
肝疾患(軽症)	有	1.27	1.17-1.37	<0.001	1.07	0.98-1.16	0.133
肝疾患(中等症-重症)	有	1.28	0.78-2.09	0.331	NA	NA	NA
糖尿病(合併疾患なし)	有	1.35	1.12-1.63	0.002	0.96	0.79-1.17	0.710
糖尿病(合併疾患あり)	有	1.44	1.28-1.61	<0.001	1.21 (0.19)	1.07-1.36	0.003
麻痺	有	1.35	1.03-1.77	0.031	1.12	0.85-1.48	0.432
転移性悪性腫瘍	有	1.51	1.24-1.84	<0.001	1.21	0.98-1.50	0.079

Susceptibility Index of ZAP (SIZAP)=年齢 + 発症時期 + 併存疾患		
共変量		点数
年齢 (40-50 years)	50-60 歳	3
	60-70 歳	4
	70-80 歳	8
	80-90 歳	10
	≥ 90 歳	6
発症時期	4-6月	1
	7-9月	0
	10-12月	1
	1-3月	-1
併存疾患		
心血管疾患	有	1
悪性腫瘍	有	1
認知症	有	-5
末梢血管疾患	有	3
慢性肺疾患	有	2
リウマチ疾患	有	4
胃潰瘍	有	3
肝疾患(軽症)	有	1
糖尿病(合併疾患あり)	有	2
麻痺	有	1
転移性悪性腫瘍	有	2

ついて、詳しくは 2022 年、Journal of Dermatological Science に掲載された論文をご覧ください。これを用いて、ランダムに割り当てられたおよそ 2 万人のビッグデータを用いて、検証を行ったところ、ほぼ同じ点数分布を示しました。重症 ZAP 発症の感受性指数の C 統計量は 0.616 (95%CI、0.605-0.628) でした。この数値は十分に高い値とはいえませんが、ある程度 PHN のリスクを予測できるのではないかと考えています。特にこの SIZAP 値が 12 点以上であれば、1 割以上が、また 16 点以上であれば 2 割近くが重症 ZAP すなわち重症 PHN に移行する可能性を意味します。

さらに、本当に SIZAP が実臨床に応用可能であるのかどうか、私が勤務する磐田市立総合病院皮膚科に 2019 年 1 月から 2023 年 3 月までに診断された 40 歳以上の帯状疱疹の患者 309 名の診療録情報から、SIZAP 値を算出し、実際に PHN が出現したのかを調べてみました。その結果、SIZAP 値が 12 以上であると PHN が 1 年以上続く重症 PHN の患者さんの感受性指数の C-index 値は 0.639 (95%CI 0.532-0.747)であり、実臨床に側している結果と思います。

おわりに

本研究にはいくつかの限界があります。ひとつは、SKDB が情報源であるため、皮疹の詳細や併存疾患の重症度がわからないこと、社会的背景が不明であること、また静岡県特有の地域特性を反映している可能性が含まれます。しかしながら、本研究は、日本のビッグデータによる唯一の帯状疱疹後神経痛に関するコホート研究であり、現状の帯状疱疹患者を忠実に反映したリアルワールドデータ解析という強みがあります。SIZAP は、精度の点で改良の余地がまだありますが、日常臨床で使用しやすく、高リスク者に対する PHN 発症予防戦略として気軽に用いることができる点で広く皆さんに使用していただきたいと思っています。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/