

症例報告

トファシチニブ治療中の潰瘍性大腸炎患者に生じた帯状疱疹の一小児例

吉永 武史¹⁾ 日馬 由貴¹⁾ 高原 賢守²⁾

要旨 潰瘍性大腸炎に対してトファシチニブ投与中に帯状疱疹を発症した小児例を経験した。症例は12歳男児。難治性潰瘍性大腸炎と診断され、今回の受診の3か月前からトファシチニブが開始された。受診当日の朝より右前胸部から背部にかけて内部に水疱形成を伴う有痛性発赤を認め、帯状疱疹と診断され入院した。トファシチニブを中止し、アシクロビルを点滴静注したところ症状の改善を認め、入院4日目に治療をバラシクロビル内服へ変更し、退院した。抗ヘルペスウイルス薬は合計10日間投与し、トファシチニブを再開した。トファシチニブは潰瘍性大腸炎の成人例に対して保険適用を持つ唯一のJAK阻害薬である。成人では水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化によって帯状疱疹を生じることが知られているが、小児では帯状疱疹の発症報告はほとんどない。近年、小児期炎症性腸疾患に対する生物学的製剤は広く普及してきているが、JAK阻害薬などの分子標的薬に関するエビデンスは限られている。これらの薬剤を適正に使用していくために、小児における知見の集積が必要である。

はじめに

近年、生物学的製剤が小児期炎症性腸疾患において広く普及している¹⁾。生物学的製剤ではインフリキシマブにおける結核発症の増加など、感染症の副作用への配慮が必要であるが²⁾、これらの薬剤が開発されたことにより、小児期炎症性腸疾患の治療は大きな変革を遂げた。一方、分子標的薬は登場してからまだ日が浅く、小児におけるエビデンスは揃っていない。トファシチニブは本邦で2013年に関節リウマチ、2018年に潰瘍性大腸炎への使用が承認された経口ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬である。本剤は水痘・帯状疱疹ウ

イルス(VZV)の再活性化によって帯状疱疹が発症する頻度が増加することが成人領域では知られているが³⁾、小児における使用例に乏しく、帯状疱疹を発症した症例は世界的にもほとんど報告されていない。今回、われわれはトファシチニブ投与によって帯状疱疹を発症した症例を経験した。

I. 症 例

症例：12歳、男子

主訴：右前胸部から背部にかけての発赤および水疱

ワクチン接種・感染症罹患歴：生後7か月で水痘罹患歴あり。水痘ワクチン接種歴なし。

Key words：ヤヌスキナーゼ阻害薬、トファシチニブ、帯状疱疹、水痘・帯状疱疹ウイルス、再活性化

1) 兵庫県立尼崎総合医療センター小児科 小児総合診療科

2) 同 小児科 小児アレルギー科

連絡先：吉永武史 〒660-8550 尼崎市東難波町2丁目17-77 兵庫県立尼崎総合医療センター小児科

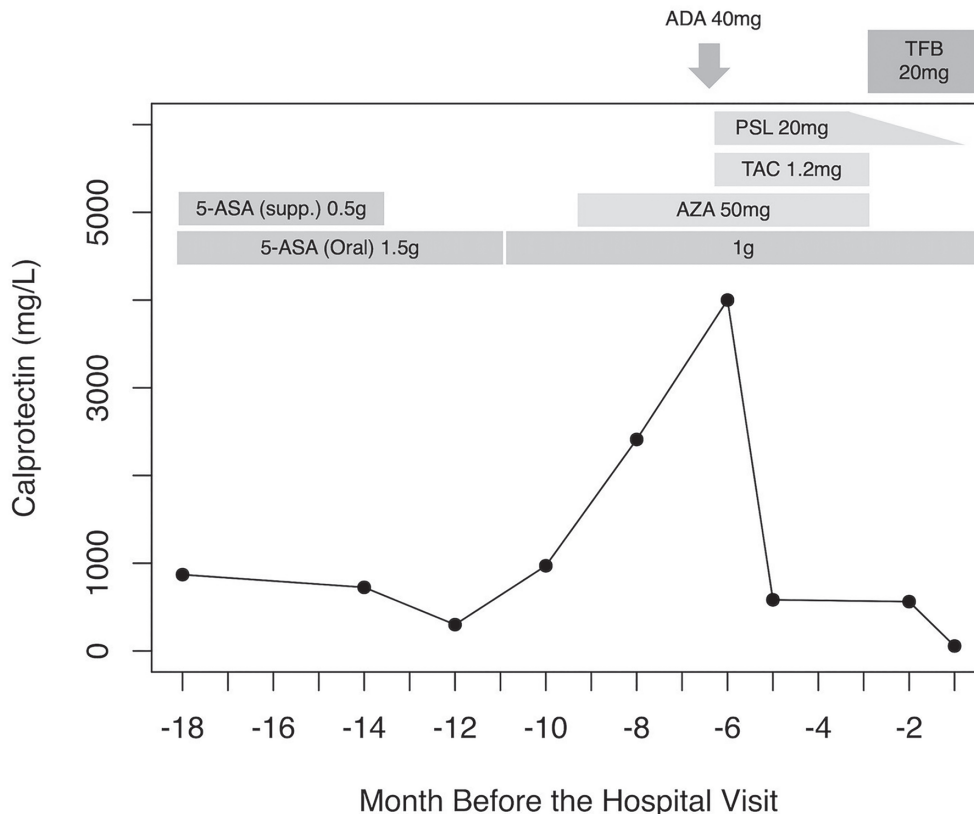


図 入院までの潰瘍性大腸炎治療経過

5-ASA : 5-aminosalicylic acid, ADA : adalimumab, TFB : tocilizumab, PSL : prednisolone, TAC : tacrolimus, AZA : azathioprine

生活歴 : アレルギーなし

既往歴 : 本児の潰瘍性大腸炎治療歴を図に示す。X-2年に血便が出現した。便秘症、痔核の診断で経過観察されていたが、X-18か月、血便の頻度が増加したため、当院の外來を受診した。注腸造影検査で直腸からS状結腸にかけて腸管壁の不整を認め、下部内視鏡検査で虫垂開口部近傍および上行結腸に複数の潰瘍を認めた。病理検査で病変部に炎症細胞浸潤を認め、潰瘍性大腸炎と診断した。メサラジンで加療を開始したが、X-9か月、症状が再燃したためアザチオプリン50mgを併用した。しかし、症状が増悪していたため、X-6か月、プレドニゾロン20mgと生物学的製剤としてアダリムマブ40mgを併用した。患者が注射による治療を拒否したため、X-3か月、トファシチニブ20mgが開始された。

現病歴 : 受診当日の朝から、右前胸部から背部にかけて内部に水疱形成を伴う有痛性の発赤を認め当院の救急外來を受診した。身体所見から帯状疱疹と診断され、加療目的に入院となった。

内服歴 : メサラジン 1,000mg 分2, トファシチニブ 10mg 分2

入院時身体所見 : 体温 37.1°C, 脈拍 107/分, SpO₂ 99%, 血圧 100/55mmHg, 活気良好, 右背部から前胸部にかけて水疱形成を伴う有痛性発赤あり, 心音整, 呼吸音清, 腹部平坦軟, 圧痛なし。

入院時血液検査 : WBC 5,200/ μ L (Neut 57.1%, Lympho 29.2%, Mono 8.7%), RBC 428万/ μ L, Hb 12.3g/dL, Hct 37.3%, Plt 23.8万/ μ L, AST 21U/L, ALT 11U/L, LDH 261U/L, γ -GTP 11U/L, CK 175U/L, BUN 10.5mg/dL, Cr 0.48mg/dL, Na 139mEq/L, K 3.8mEq/L, Cl 106

mEq/L, CRP 0.01 mg/dL.

治療経過:入院後, トファシチニブを中止し, アシクロビル 30mg/kg/日の点滴静注を開始した. その後, 徐々に皮疹部の疼痛, 発赤は改善し, 入院4日目にバラシクロビル 75mg/kg/日に内服変更し, 同日, 退院した. 抗ヘルペスウイルス薬は合計10日間投与後に終了し, 同日, トファシチニブを再開した.

II. 考 察

本症例は, 難治性潰瘍性大腸炎にトファシチニブを使用中, 帯状疱疹を生じた小児例である. トファシチニブは成人ではVZVの再活性化によって帯状疱疹を生じることが知られているが³⁾, 小児ではほとんど報告がない. トファシチニブは日本で承認されている5種類のJAK阻害薬の一種であり, 2021年11月時点で潰瘍性大腸炎に保険適用をもつ唯一のJAK阻害薬である(ただし, 保険適用は成人例においてのみ認められている). JAKはサイトカイン受容体をリン酸化することで, 細胞質内のシグナル伝達物質(signal transducers and activator of transcription; STAT)をサイトカイン受容体へ結合させ, 免疫反応を惹起する. この一連の反応経路をJAK-STATカスケードというが⁴⁾, JAK阻害薬はこのカスケードを阻害することで生体における過剰な免疫反応を抑える作用を持つ⁵⁾. 成人の潰瘍性大腸炎に対し, プラセボと比較して有意に投与後8週間後, 52週間後の寛解を達成したことが報告されており⁶⁾, 近年, 広く使用されている.

成人ではトファシチニブによるVZVの再活性化はよく知られており, 潰瘍性大腸炎の成人患者1,157名を対象としたトファシチニブの第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験では, 薬剤が投与されたうち65人(5.6%)に帯状疱疹を発症し, 投与から発症までの期間に一定の傾向はなかったと報告されている⁷⁾. 関節リウマチ患者を対象とした患者群における頻度は5.0%と報告されており⁸⁾, 疾患によって帯状疱疹の発生頻度は大きく変わらないと考えられる. また, 両研究ともアジア人であることが発症のリスク因子であった. 一方, 小児におけるトファシチニブによる帯状疱疹

発症のエビデンスは非常に限られている. 難治性潰瘍性大腸炎を対象とした21例の観察研究では, 帯状疱疹の発症はみられなかった⁹⁾. また, 多関節型若年性特発性関節炎を対象としたトファシチニブの第I相臨床試験では, 1例に足趾先端部に水疱を認めた患者がいたのみで帯状疱疹の発症はなかった¹⁰⁾. 一方, 2021年11月に本研究の第III相臨床試験が報告され, それによると, 多関節型若年性特発性関節炎でトファシチニブを使用した225例のうち2例(0.9%)に帯状疱疹が認められた¹¹⁾. 自然感染例が多い成人と比較して, 小児ではワクチン株が潜伏感染している例が多いと考えられ, この影響により帯状疱疹の発症頻度に差がある可能性がある. しかし, この説は検証されておらず, さらに疾患差や人種差の影響である可能性も考えられるため, 今後の研究の集積が必要である.

トファシチニブ投与中にVZVが再活性化する機序は不明である. トファシチニブによるインターロイキン-6(IL-6)の阻害は原因の一端と考えられているが, IL-6を特異的に阻害するトシリズマブで帯状疱疹の増加がないことから, それだけが要因ではないとされる¹²⁾. トファシチニブ投与中の再活性化はVZVのみにみられ¹³⁾, サイトメガロウイルスやEBウイルスでみられないことも興味深い点であるが, 原因は不明である.

小児でも低頻度ながらも帯状疱疹は発生しうるため, 帯状疱疹を意識した経過観察は必要であるが, 過去の報告では重症となった例は少ない. 本症例も, 抗ウイルス薬の投与とトファシチニブの中止のみで症状はすぐに改善を認めた. 帯状疱疹時にトファシチニブを中止すべきか否かについて, 現時点で明確な見解はない. 前述の成人潰瘍性大腸炎における検討では, 帯状疱疹を発症した65人のうち11例(全体の1.0%)が多皮節性, 6例(全体の0.5%)が播種性帯状疱疹であり, 播種性帯状疱疹のうち1例(全体の0.1%)が脳症を発症したことが報告されている⁷⁾. このうち, 投薬を中止しなければならなかった例は5例(全体の0.4%)のみであり, 小児でも投薬継続によって帯状疱疹が重症化するリスクは低いことが予想される. しかし, 現時点の添付文書には重篤

な感染症が出現した場合、感染症がコントロールされるまで投与を中止するよう記載されており、中止できる状態であれば一旦中止することが望ましいと考えられる。

近年、生物学的製剤と同様、分子標的薬が小児炎症性腸疾患に使用され始めている。これらの薬剤は小児におけるエビデンスが限られるため、使用に関する注意は成人のものが外挿されることが多い。しかしながら、疫学的・生理学的な感染症発症のリスク、自然・獲得免疫の状態など、分子標的薬の作用・副作用を考慮するうえで必要な事象については、小児と成人の差を考慮すべきものが多い。分子標的薬を適正に使用していくために、小児における知見の集積が必要不可欠である。

倫理的配慮 本症例におけるトファシチニブ投与は、兵庫県立尼崎小児医療センターの倫理委員会の審査を受けて承認されたうえで、小児に適応がない点について保護者に同意を取得し、行われた。また、本論文投稿にあたり、保護者には文書で同意を得た。

利益相反 日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はない。

文 献

- 1) Veres G, et al : Infliximab therapy in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Drugs* 67 : 1703-1723, 2007
- 2) Keane J, et al : Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 345 : 1098-1104, 2001
- 3) Clarke B, et al : The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 60 : ii24-30, 2021
- 4) Daniella M, et al : Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 12 : 25-36, 2016
- 5) Yamaoka K, et al : The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol* 5 : 253, 2004
- 6) Sandborn WJ, et al : Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 376 : 1723-1736, 2017
- 7) Winthrop KL, et al : Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 15 : 2258-2265, 2018
- 8) Winthrop KL, et al : Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 66 : 2675-2684, 2014
- 9) Moore H, et al : Tofacitinib therapy in children and young adults with pediatric-onset medically refractory inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 73 : e57-e62, 2021
- 10) Ruperto N, et al : Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis : results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J* 15 : 86, 2017
- 11) Ruperto N, et al : Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet* 398 : 1984-1996, 2021
- 12) 山岡邦宏 : 関節リウマチにおける抗リウマチ薬と帯状疱疹. *日本臨床免疫学会会誌* 39 : 181-189, 2016
- 13) Valenzuela F, et al : Effects of tofacitinib on lymphocyte sub-populations, CMV and EBV viral load in patients with plaque psoriasis. *BMC Dermatol* 15 : 8, 2015

A pediatric case of herpes zoster developed during administration of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis

Takeshi YOSHINAGA¹⁾, Yoshiki KUSAMA¹⁾, Tadamori TAKAHARA²⁾

- 1) *Division of General Pediatrics, Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center*
- 2) *Division of Pediatric Allergy, Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center*

We report a pediatric case of herpes zoster that developed during administration of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis. A 12-year-old male adolescent was diagnosed with refractory ulcerative colitis, and tofacitinib therapy was initiated 3 months prior to his visit. He observed painful reddish rash with multiple blisters across his right anterior chest and back, the morning of his visit. The patient received a diagnosis of herpes zoster based on the characteristic rash and was admitted to the hospital. Tofacitinib therapy was discontinued and intravenous acyclovir was administered, which led to improvement in symptoms. Intravenous acyclovir was switched to oral valacyclovir therapy on the fourth day of hospitalization, and the patient was discharged. Tofacitinib treatment was re-initiated after a 10-day course of antiherpetic therapy.

Tofacitinib is the only Janus kinase inhibitor approved for treatment of ulcerative colitis in adult patients under the health insurance scheme in Japan. Herpes zoster is known to occur following reactivation of the varicella-zoster virus in adults under the administration of tofacitinib; however, few reports have described herpes zoster in children. Molecular target drugs are used in the pediatric population in inflammatory bowel diseases in recent times; nevertheless, the evidence regarding the use of molecular target drug in these patients are limited. Accumulation of a greater number of reports is warranted to use these drugs appropriately in this patient population.

Key words : Janus kinase inhibitor, tofacitinib, shingles, varicella-zoster virus, reactivation

(受付 : 2021 年 12 月 20 日, 受理 : 2022 年 3 月 14 日, 受付 No. 992)

* * *