

帯状疱疹の急性期疼痛に対する ファミシクロビル（ファミビル[®]錠）の臨床効果の検討

医療法人すばる会 菅井皮膚科パークサイドクリニック*

菅井 順一

要 約

帯状疱疹患者37例を対象にファミシクロビル（ファミビル[®]錠，以下FCVと略す）の内服療法を行い，疼痛に関する評価を行うことにより日常診療での臨床的有用性を検討した。

今回の検討では，FCVの投与開始が皮疹出現から3日以上経過していた症例が40.5%含まれていたが，国内第Ⅲ相試験と同程度の疼痛残存率が認められた。FCV投与開始早期から疼痛が軽減し，平均疼痛VASスコアは投与開始14日後では11.5mmであり，この時点で疼痛が残存する場合においてもかなり疼痛の改善が確認された。また，本検討ではFCV単独で治療を開始し，疼痛に対する併用薬は再診日に希望した患者のみに投与したが，初診時に疼痛があった36例のうち，併用薬を必要とした症例は7例（19.4%）のみであり，約80%の患者はFCV単独での治療が可能であった。

FCVでは，鎮痛薬の併用なく疼痛の改善が多くの症例で認められることから，併用には症例毎の検討が必要と思われた。

Clinical Efficacy of Famciclovir (Famvir[®] Tab.) for Acute Pain of Herpes Zoster

Junichi SUGAI

Park Side Sugai Dermatology Clinic

*：〒321-0954 栃木県宇都宮市元今泉6-7-7

キーワード：帯状疱疹，疼痛，ファミシクロビル，抗ウイルス薬，鎮痛薬

はじめに

帯状疱疹は、水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV: varicella-zoster virus) による感染症であり、水痘治癒後に体内に潜伏感染したVZVが再活性化することで発症する。一般的には神経痛様の前駆痛から始まり、次いで皮疹と急性期疼痛が出現し、全経過にわたって疼痛を伴うのが特徴である。特に急性期の激しい疼痛は、患者の日常生活に大きな影響を与える¹⁾。また、一部の患者では、皮疹治癒後に帯状疱疹後神経痛 (PHN: post-herpetic neuralgia) と呼ばれる神経障害性の疼痛が残ることもある。そのため、急性期疼痛の軽減のみならずPHNを予防するという観点からも、一般的な治療法として、急性期より抗ウイルス薬に加え、NSAIDsなどの鎮痛薬の併用が行われている。

抗ウイルス薬には、外用薬、経口薬、注射薬と3つの剤形があるが、免疫不全患者などを除き、多くの症例で経口薬による外来治療が可能である。経口薬としては、1988年よりアシクロビル、2000年よりバラシクロビル塩酸塩 (以下VACVと略す) が使用され、その臨床効果が認められてきた。しかしながら、皮疹や同時に出現する疼痛に対しての効果は十分とは言えず、特に疼痛に関しては、皮疹改善後も残存する場合があります。患者の治療満足度が十分に得られていないのも現状である。2008年より、本邦でもファミシクロビル (ファミビル[®]錠、以下FCVと略す) が使用可能となったが、臨床効果に関する報告は皮疹出現後72時間以内にFCVを投与した国内第Ⅲ相試験のデータのみである²⁾。またこれまで、併用薬の必要性についての検討もなされていない。

FCVの発売後、当院でFCVを用いて加療した帯状疱疹患者11例をレトロスペクティブに検討したところ、鎮痛薬は患者が希望した時のみ処方することとした場合では、鎮痛薬を処方した患者はわずか1例であった。この結

果から、FCVを用いた帯状疱疹治療においては、必ずしもNSAIDsなどの鎮痛薬を必要とせず、むしろ併用率を減らせる可能性が考えられた。そこで、年齢、皮膚病変の重症度、皮疹出現からFCV投与開始までの日数、併用薬の必要性などとともに、皮膚症状および疼痛に対する改善度を評価することとした。皮膚症状は、「紅色丘疹」、「水疱」、「痂皮」、「びらん・潰瘍」の有無により、疼痛はVASスコアを用いて評価し、加えて鎮痛薬の必要性についても検討したので報告する。

I 対象および方法

1. 対象患者

2008年8月～2009年2月に当院を受診し、皮膚症状および疼痛により帯状疱疹と診断した患者を対象とした。なお、入院加療が必要な患者は対象から除外した。

2. 投与方法

FCVを1回500mg 1日3回、7日間経口投与した。他の抗ウイルス薬の併用は、外用薬も含めて行わなかった。初診日はFCVのみを開始し、3日以内の再診を指示した。疼痛に対しては再診日に希望のあった患者のみに、メコバラミン製剤、ロキソプロフェンナトリウム水和物製剤、メフェナム酸製剤のいずれか、または複数を必要に応じて併用することとした。

3. 観察日・観察項目・評価方法

観察日は、FCV投与開始日および再診日とした。

患者背景として、性別、年齢、皮膚病変の重症度、皮疹出現からFCV投与開始までの日数について調査した。なお、皮膚病変の重症度は、皮疹が発症皮膚分節の1/4以下を軽症、3/4以上を重症とし、その中間を中等症として分類³⁾した。

各観察日に皮膚症状を、「紅色丘疹」、「水疱」、「痂皮」、「びらん・潰瘍」の有無により判定した。疼痛および搔痒については、VASスコア

表 1 評価対象の患者背景 (n=37)

背景因子		症例数 (%)
性 別	男性	14 (37.8)
	女性	23 (62.2)
年 齢 (歳)	20~29	1 (2.7)
	30~39	6 (16.2)
	40~49	6 (16.2)
	50~59	9 (24.3)
	60~69	5 (13.5)
	70~79	10 (27.0)
	平均±S.D.	54.9±14.5
皮膚病変の重症度	軽症	13 (35.1)
	中等症	12 (32.4)
	重症	12 (32.4)
皮膚出現から FCV投与開始までの日数 (日)	1	5 (13.5)
	2	7 (18.9)
	3	10 (27.0)
	4	5 (13.5)
	5	2 (5.4)
	6	4 (10.8)
	7	3 (8.1)
	8	0 (0.0)
	9	1 (2.7)
	平均±S.D.	3.6±2.0

を用いて評価した。平均VASスコアは、FCV投与開始日、投与開始2日後(1~2日後)、4日後(3~5日後)、7日後(6~11日後)、14日後(12~18日後)、21日後(19~28日後)に集計した。VASスコアは、医師の言動が影響しないようにするため、診察前に看護師により評価することとした。各観察項目は、可能な限り症状消失まで経過観察した。また、検討期間を通して副作用について調査した。

II 結 果

1. 対象患者・患者背景

評価対象症例は、総投与症例40例のうち、

初診日以降来院しなかった3例を除いた37例とした。性別は男性14例(37.8%)、女性23例(62.2%)であった。平均年齢は54.9歳(25~76歳)であり、50歳以上が全体の64.9%(24/37例)を占めた。皮膚病変の重症度は、軽症13例(35.1%)、中等症12例(32.4%)、重症12例(32.4%)とほぼ同じ比率であった。皮膚出現からFCV投与開始までの日数は1~9日であり、3日以内に投与を開始できたのは59.5%(22/37例)であった(表1)。

2. 随伴症状の状況

評価対象症例37例における、帯状疱疹の随伴症状の有無および症状消失まで追跡できた

表2 随伴症状の状況 (n=37)

	症 状		症状消失 確認症例数	追跡不能症例数
	あり (%)	なし (%)		
紅色丘疹	29 (78.4)	8 (21.6)	25	4
水 疱	32 (86.5)	5 (13.5)	28	4
痂 皮	23 (62.2)	14 (37.8)	10	13
びらん・潰瘍	15 (40.5)	22 (59.5)	7	8
疼 痛	36 (97.3)	1 (2.7)	28	8
瘙 痒	16 (43.2)	21 (56.8)	8	8

表3 皮膚症状消失までの日数

	紅色丘疹 (n=25)	水疱 (n=28)	痂皮 (n=10)	びらん・潰瘍 (n=7)
消失までの日数(日) (min~max)	6.8±3.8 (2~16)	8.8±4.1 (2~19)	16.2±4.4 (12~24)	18.7±6.5 (11~29)

平均±S.D.

症例数を検討した。この結果、37例中36例(97.3%)で初診時に疼痛を認めた。また、疼痛の消失を確認できたのは28例(77.8%)であった(表2)。観察期間中に追跡不能であった8例のうち3例については、継続追跡により疼痛消失を確認した。

3. 皮膚症状に対する効果

症状消失まで確認できた症例について、FCV投与開始から皮膚症状消失までの日数を検討した。この結果、痂皮消失までの平均日数は、16.2日であった(表3)。

4. 疼痛に対する効果

1) 疼痛消失日数

評価対象症例のうち「初診時疼痛なし」1例を除く36例において、Kaplan-Meier推定法により経時的な疼痛残存率を検討した(図1)。疼痛消失までの日数の50%点は14日であった。

2) 平均疼痛VASスコアの推移

評価対象症例のうち「初診時疼痛なし」1

例を除く36例における、平均疼痛VASスコアの推移を解析した。FCV投与開始日の平均疼痛VASスコアは49.1mmであったが、投与開始4日後には30.7mmとなり、7日後には19.6mm、疼痛残存率が50%となった14日後には11.5mmまで低下した。さらに投与開始21日後には6.0mmと、非常に軽微な疼痛となった(図2)。

また、年齢、皮膚病変の重症度、皮疹出現からFCV投与開始までの日数、併用薬の有無別に集計した。この結果、重症度別の検討では、FCV投与開始2日後における重症患者の平均疼痛VASスコアは中等症患者に比べて有意に高値を示した(分散分析, $p < 0.05$)。また、皮疹出現からFCV投与開始までの日数別の検討では、FCV投与開始4日後における「3日以内に投与した群」の平均疼痛VASスコアは「4日以上経過してから投与した群」に比べて有意に高値を示した(Wilcoxonの順位和検定, $p < 0.05$)。各項目における疼痛に対するの推移は経時的に軽減し、それぞれの群

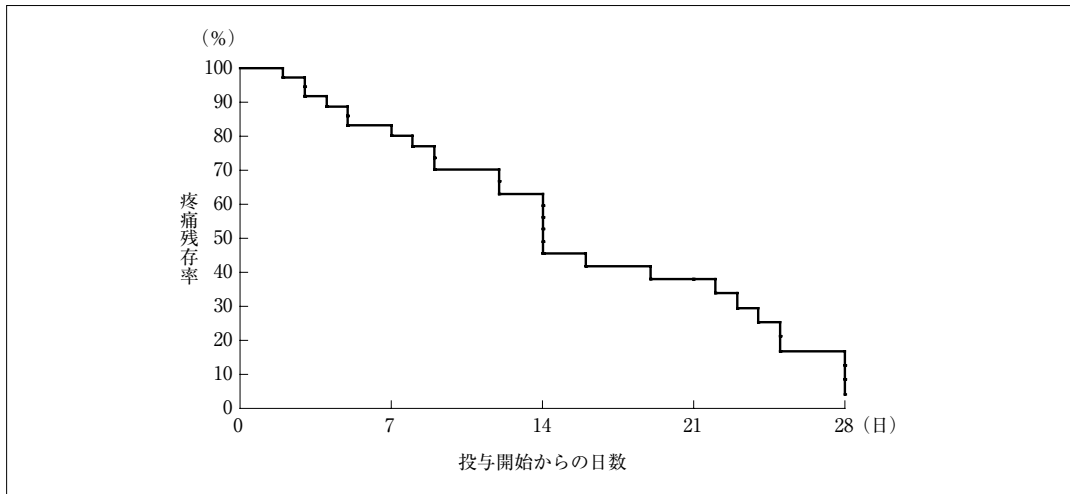


図1 疼痛が消失するまでの日数—Kaplan-Meier推定法— (n=36)

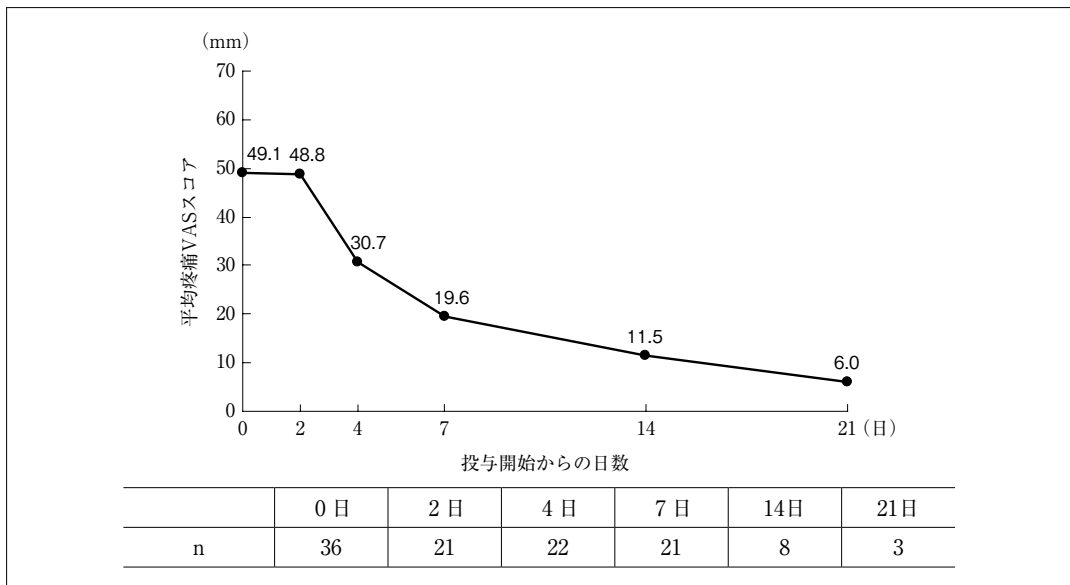


図2 平均疼痛VASスコアの推移

では投与開始7日後、14日後においては有意差は認めなかった〔図3(a)~(d)〕。

5. 痒痒に対する効果

評価対象症例のうち痒痒についてデータの得られた16例における、平均痒痒VASスコアの推移を解析した。平均痒痒VASスコアはFCV投与開始早期より低下したが、投与開始

7日後には再び増加し、その後徐々に低下する二峰性の推移を示した(図4)。

6. 疼痛に対する併用薬の有無

初診時に疼痛があった36例のうち、疼痛に対する処置として併用薬が必要であった症例は7例(19.4%)のみであり、その皮膚病変の重症度は重症5例、中等症2例であった。メ

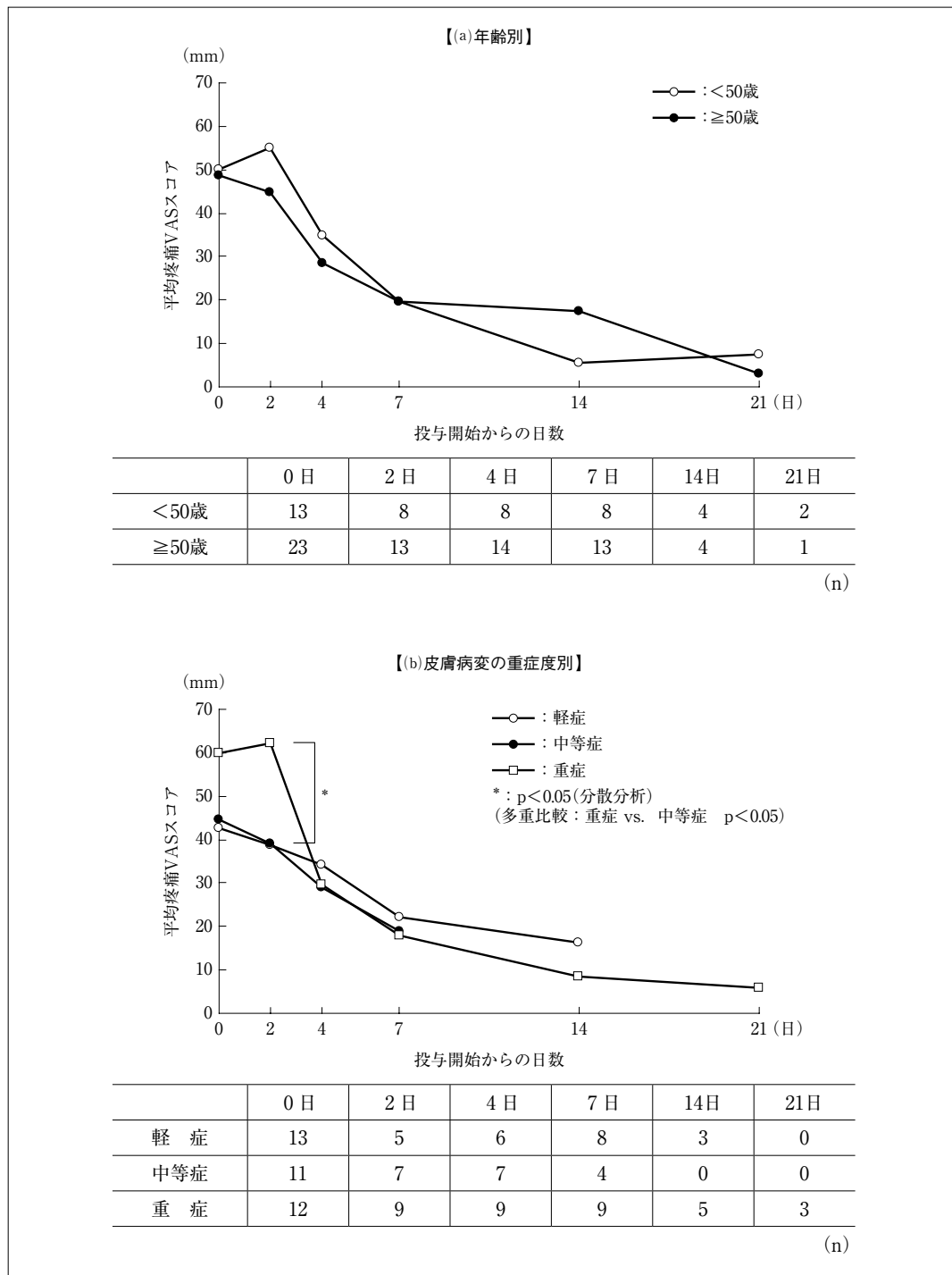


図3 患者背景別平均疼痛VASスコアの推移(1)

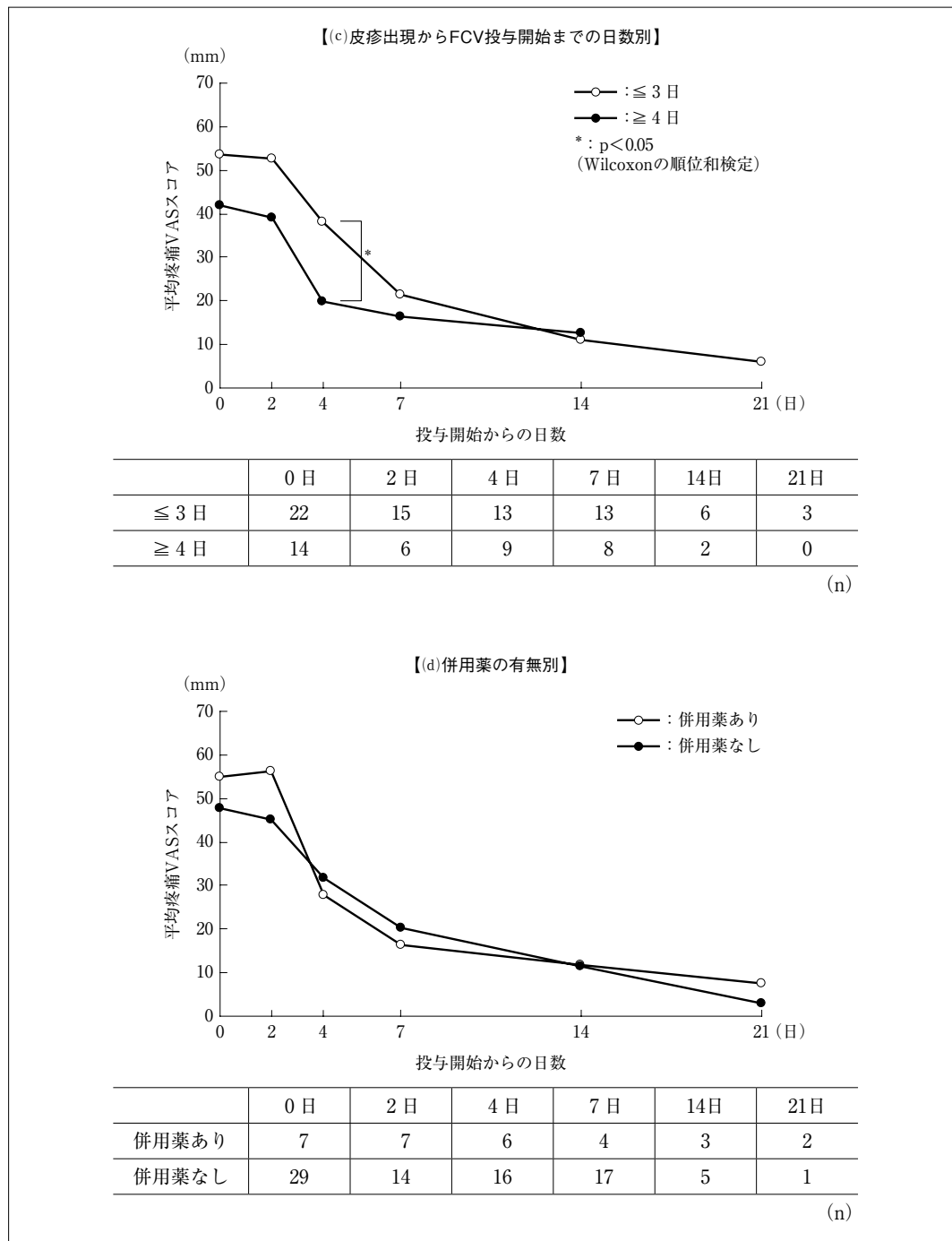


図3 患者背景別平均疼痛VASスコアの推移(2)

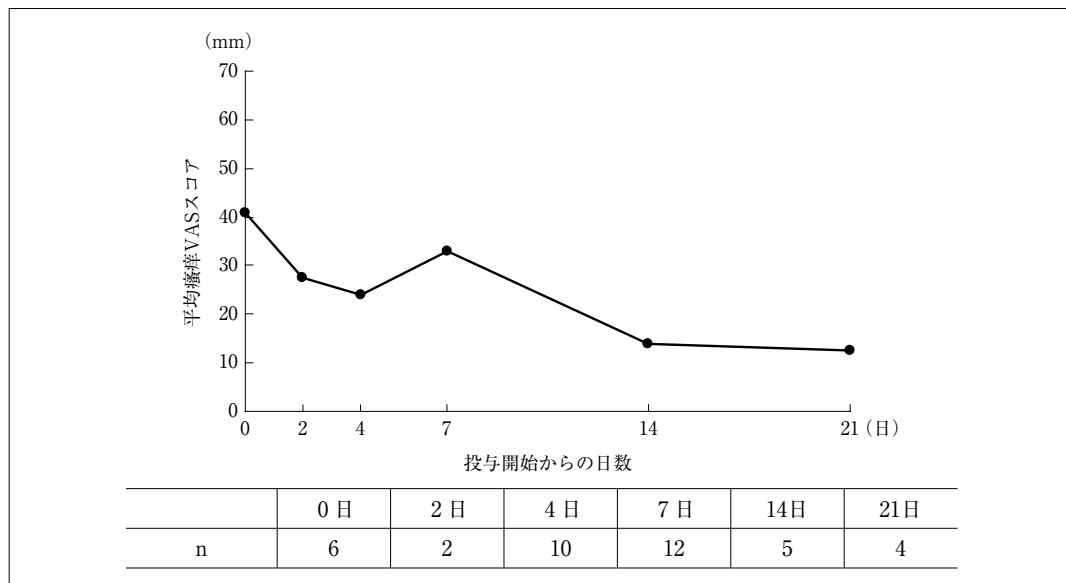


図4 平均痒痒VASスコアの推移

表4 皮膚重症度別併用薬の使用状況 (n = 7)

	症例数	併用薬		
		メコバラミン製剤	ロキソプロフェン ナトリウム水和物製剤	メフェナム酸製剤
軽症	0	0	0	0
中等症	2	2	1	0
重症	5	5	2	3

コバラミン製剤は7例全例に使用した(表4)。

7. 安全性

評価対象症例37例全例において、副作用は認められなかった。

III 考察

带状疱疹の皮膚症状および急性期疼痛に対するFCVの臨床的有用性をプロスペクティブに評価した。その結果、FCV投与開始から疼痛消失までの日数の50%点は14日であった。また、疼痛消失まで確認できた28例において、投与開始28日後に疼痛が残存していたのは1

例(3.6%)のみであった。FCVの国内第Ⅲ相試験における疼痛消失までの日数の50%点は15日であるが、この試験では皮疹出現後72時間以内にFCVの投与を開始できた患者を対象とし、また鎮痛薬としてアセトアミノフェンが66%の患者に使用されている²⁾。带状疱疹では、ウイルス増殖が活発な発症早期に抗ウイルス薬を投与することが望ましいとされているが、薬剤の効果が最も期待できる皮疹出現後72時間以内に投与を開始できる患者は4割程度に過ぎないとの報告⁴⁾もある。本検討で皮疹出現から3日以内にFCVの投与を開始できた患者は約60%であり、4日以降に投与開始

した患者が約40%含まれている。しかしながら、国内第Ⅲ相試験と同程度の疼痛残存率が認められており、日常診療における現状での帯状疱疹の皮膚症状や急性期疼痛に対するFCVの有用性が認められた。

疼痛残存率に加え、患者毎の疼痛の強さについてVASを用いて評価した。VASは主観的な評価方法であるため、患者の心理状態が大きく影響することが報告⁵⁾されている。しかし、疼痛に対する客観的な評価法は存在せず、疼痛の軽減は治療効果の判定に重要であることから、臨床で広く用いられ簡便な測定法であるVASを利用した。FCV投与開始日の平均疼痛VASスコアは49.1mmであったが、投与開始4日後には30.7mmまで低下し、早期からの疼痛軽減効果が確認された。その後も経時的に低下し、14日後には11.5mmと非常に軽微な疼痛となった。したがって、疼痛消失までの日数の50%点は14日であるが、この時点で疼痛が残存している患者でも、その程度はかなり軽いことが示された。疼痛VASスコアの推移は、村川ら⁴⁾による帯状疱疹患者を対象としたVACVの特定使用成績調査（軽症34%、中等症61%、重症5%）の報告によると、VACVで加療されたVASスコアは14日で18.7mm、21日で16.0mmであった。このデータでは、疼痛に対する薬物併用療法が92.1%の患者で行われていたにもかかわらず、投与開始から7日後までのVASスコアの低下度合いはFCVとほぼ同様であったが、14日後から21日後にかけての低下度合いはFCVの方が大きかった。

帯状疱疹の急性期には、その激しい疼痛のために高頻度で鎮痛薬が併用される。しかし、本検討で疼痛のために併用薬が必要であった症例は7例（19.4%）のみであり、約80%の患者はFCV単独で疼痛に対する十分な効果が認められた。日本では、鎮痛薬としてNSAIDsが使用されることが多いが、海外では推奨されていない⁶⁾。NSAIDsは腎血流量を低下させるため、腎排泄性の抗ウイルス薬と併用するこ

とにより、高齢者や腎機能低下患者では腎障害のリスクが高まることが懸念されている。このような安全性の面からも、FCV単独で治療する意義は大きいと考えられる。

FCVの急性期疼痛に対する優れた効果の理由は定かではないが、VZV感染細胞内の半減期が長いことなどが理由として考えられた。FCVは腸管から吸収後、肝臓でペンシクロビルに代謝され、血中から作用部位であるVZV感染細胞内に取り込まれる⁷⁾。ペンシクロビルはVZV感染細胞内で活性体のペンシクロビル3リン酸となり、抗ウイルス作用を発揮する⁸⁾⁹⁾。ペンシクロビル3リン酸のVZV感染細胞内における半減期は9.1時間であり、VACVの活性体であるアシクロビル3リン酸の0.8時間と比べて長いことから¹⁰⁾、血漿中の濃度（ $t_{1/2}$ ：約2時間）¹¹⁾が低下した後も、長時間にわたり抗ウイルス作用が持続すると考えられている。この点がVACVの作用点と異なるところと思われる。臨床的には、急性期の皮膚症状や疼痛の改善のみならず、プラセボに比べてPHNの期間を短縮する効果も確認されている¹²⁾。

一方で、NSAIDsなどの併用薬の使用は皮膚病変の重症度が高い患者で多く見られた（重症5例、中等症2例、軽症0例）。PHNのリスクには様々な要因が挙げられており、ヒト白血球型抗原（HLA：human leukocyte antigen）レベルにおいても特定のHLAタイピングはPHNを残しやすいことが指摘されている¹³⁾¹⁴⁾。しかしながら、重症皮疹はPHNのリスクファクターの1つであると言われていることから¹⁵⁾、重症例では発症早期からの疼痛対策が必要なことも示唆された。

FCVは海外で15年以上の使用実績がある抗ウイルス薬であり、帯状疱疹への効果が認められている。本邦では2008年7月よりFCVが使用可能となったが、その効果がどの程度かは明確でないのが現状であると思われる。このため、疼痛が認められた場合には直ちに内服鎮痛薬などが投与されている症例も多いか

と思われる。带状疱疹治療における鎮痛薬併用の必要性については、類薬も含めさらなる検討が必要である。

今回の検討での安全性に関しては、37例全例で副作用は認められなかった。FCVの市販直後調査(2008年7~12月)で認められた副作用は、推定使用患者48000例中70例、100件であり、主な副作用は頭痛、浮動性めまい、嘔吐などであった。また、使用成績調査(中間報告)1552例で認められた副作用は15例(0.97%)であった。なお、高齢者や腎機能障害患者で発現が懸念されている脳症や急性腎不全などの重大な副作用は認められておらず、FCVは安全性の高い薬剤であると考えられた。

带状疱疹の治療としてFCVの内服療法が可能になり、疼痛に対する効果の期待と共に、鎮痛薬の併用率を低く抑えられる可能性が示され、症例毎の対応が必要と思われた。

引用文献

- 1) 川津智是. 急性期带状疱疹患者のQOL. *LiSA*. 1998; **5**: 688-692.
- 2) 本田まりこほか. ファムシクロビル錠の带状疱疹に対する臨床効果—アシクロビル錠を対照薬とした追加第Ⅲ相二重盲検比較試験—. *臨床医薬* 2008; **24**: 825-848.
- 3) Higa K, et al. Severity of skin lesions of herpes zoster at the worst phase rather than age and involved region most influences the duration of acute herpetic pain. *Pain*. 1997; **69**: 245-253.
- 4) 村川和重ほか. 带状疱疹患者の疼痛の経過に及ぼすバラシクロビル塩酸塩(バルトレックス®)の効果. *臨床医薬* 2008; **24**: 321-335.
- 5) 奥田知規ほか. 带状疱疹における痛み定量評価の試み—Visual analogue scale: VASとの比較意義. *日皮会誌* 2005; **115**: 2373-2380.
- 6) Dworkin RH. Post-herpetic Neuralgia. *HERPES*. 2006; **13**: 21A-26A.
- 7) Vere Hodge RA, et al. Selection of an Oral Pro-drug (BRL42810: Famciclovir) for the Anti-herpesvirus Agent BRL39123 [9-(4-Hydroxy-3-Hydroxymethylbut-1-yl) Guanine: Penciclovir]. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; **33**: 1765-1773.
- 8) Earnshaw DL, et al. Mode of Antiviral Action of Penciclovir in MRC-5 Cells Infected with Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1), HSV-2, and Varicella-Zoster Virus. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; **36**: 2747-2757.
- 9) Vere Hodge RA, Perkins RM. Mode of Action of 9-(4-Hydroxy-3-Hydroxymethylbut-1-yl) Guanine (BRL39123) against Herpes Simplex Virus in MRC-5 Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; **33**: 223-229.
- 10) Bacon TH, et al. Inhibition of varicella-zoster virus by penciclovir in cell culture and mechanism of action. *Antivir Chem Chemother*. 1996; **7**: 71-78.
- 11) 工藤 忍ほか. Famciclovir単回および反復投与時のヒトにおける体内動態. *薬物動態* 1996; **11**: 547-555.
- 12) Tyring S, et al. Famciclovir for the Treatment of Acute Herpes Zoster: Effects on Acute Disease and Postherpetic Neuralgia A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 1995; **123**: 89-96.
- 13) Ozawa A, et al. HLA-A33 and-B44 and susceptibility to postherpetic neuralgia (PHN). *Tissue Antigens*. 1999; **53**: 263-268.
- 14) 武田昌子ほか. 带状疱疹後神経痛における遺伝的素因と免疫学的機構の解析. *慢性疼痛* 2004; **23**: 35-42.
- 15) Jung BF, et al. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*. 2004; **62**: 1545-1551.