

ファミシクロビル（ファミビル[®]錠250mg）の 帯状疱疹に対する臨床的有用性の検討

医療法人社団美久会 国分医院網走皮膚科クリニック*

川 嶋 利 瑞
國 分 純

要 約

帯状疱疹治療薬であるファミシクロビル（FCV）の臨床的有用性を、当院の外来帯状疱疹患者81例を対象に検討した。FCVは、1回500mg、1日3回、原則7日間投与し、皮膚所見および疼痛消失について調査した。その結果、「紅斑・丘疹」、「水疱・膿疱」、「びらん・潰瘍」、「痂皮」の各皮膚症状の消失が確認できた症例の平均消失日数は、それぞれ19.5日、7.2日、9.0日、10.1日であった。疼痛持続期間については、消失を確認できたのは51例であり、平均疼痛持続日数は20.5日、疼痛消失日数の50%点は17日であった。この疼痛消失日数の50%点について、年齢別にみたところ、60歳以上では19日、60歳未満では13日であり、年齢が疼痛消失までの日数に大きく影響を及ぼす因子であることが確認できた。また、疼痛が90日以上持続し、帯状疱疹後神経痛と判断した症例は1例のみであった。

安全性については、全例で有害事象は認められず、FCVは日常診療における帯状疱疹治療薬として有用であると考えられた。

Clinical Evaluation of Famciclovir (Famvir[®] Tablet 250mg) in Patients with Herpes Zoster

Toshimitsu Kawashima and Jun Kokubu

Abashiri Dermal Clinic, Hokkaido, Japan

*：〒093-0016 北海道網走市南6条西1-1

キーワード：帯状疱疹、皮膚症状、疼痛、ファミシクロビル、抗ヘルペスウイルス薬

はじめに

带状疱疹の治療は、一部の重症患者を除き経口抗ヘルペスウイルス薬とNSAIDsなどの鎮痛薬を併用するのが一般的である。しかし、これらの治療にもかかわらず、一部の患者では带状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia : PHN) に移行することもある。PHNは長期にわたり患者に苦痛を与えるため、带状疱疹の発症早期に治療を開始し、皮膚症状の改善とともにPHNを予防することが治療目標となる。

ファミシクロビル (ファミビル[®]錠250mg, FCV) は、本邦で2008年7月に販売が開始された新規経口抗ヘルペスウイルス薬であり、アシクロビルやそのプロドラッグであるバラシクロビル塩酸塩と同様の作用機序で水痘・带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) の増殖を抑制し、抗ウイルス活性を示す¹⁾²⁾。FCVは体内でペンシクロビルに変換されるプロドラッグであり、その活性本体であるペンシクロビル3リン酸がVZV感染細胞中に高濃度で維持される³⁾ という特徴を有している。FCVは海外では15年以上使用実績があり、バラシクロビル塩酸塩とともに、带状疱疹治療の第一選択薬として推奨されている⁴⁾ ものの、本邦におけるFCVの治療成績に関する報告は治験に関する報告^{5)~9)} を含めても限られている。そこで今回、外来带状疱疹患者を対象に、FCVの臨床的有用性を検討した。

I 対象と方法

1. 対象

平成20年7月~21年1月の期間に医療法人社団美久会国分医院網走皮膚科クリニックを受診し、皮膚所見および疼痛から带状疱疹と診断した外来患者を対象とした。

2. 投与方法

FCV 1回500mgを1日3回、原則7日間投与した。全例通常用量を投与し、減量は行わなかった。疼痛に対しては、初診日あるいは

再診日にロキソプロフェンナトリウム水和物、テプレノン、メコバラミン、プレドニゾロン等を症状に応じて投与した。

3. 患者背景

性別、年齢、皮疹出現部位、皮疹出現から初診までの日数、疼痛出現日を記録した。

4. 評価項目

(1) 皮膚所見

初診日および再診日に皮膚症状の有無を「紅斑・丘疹」、「水疱・膿疱」、「びらん・潰瘍」、「痂皮」、「瘢痕」に分けて評価した。

(2) 疼痛

初診日および再診日に疼痛の有無を調査した。

5. 安全性

安全性は、FCV投与後に発現した有害事象について、有害事象名、発現日、持続期間、転帰およびFCVとの因果関係を調査した。

6. 服薬状況

服薬状況は、再診時に患者に口頭にて確認した。

II 結 果

1. 患者背景

対象は、男性31例 (38.3%)、女性50例 (61.7%) の計81例であった。年齢は12~94歳で平均54.8歳であった。60歳以上の高齢者が半数以上 (56.8%) を占め、70歳以上の患者は24例 (29.6%) であった (図1)。

皮疹出現部位は頭部・顔面 (V1-3) 9例、頸部・上肢 (C2-7) 16例、上肢・胸背部 (Th1-8) 24例、腹背部 (Th9-12) 21例、腰臀部・下肢 (L1-S5) 11例であった (図2)。上肢・胸背部 (Th1-8) と腹背部 (Th9-12) を合わせた胸髄部の発症が半数以上を占めた。

皮疹出現から初診までの日数は、平均4.7日 (0~14日) であり、3日以内が30例 (37.0%)、4~5日が23例 (28.4%)、6日以降が28例 (34.6%) とほぼ同じ割合であった。皮疹出現部位別では、上肢・胸背部 (Th1-8) に発症

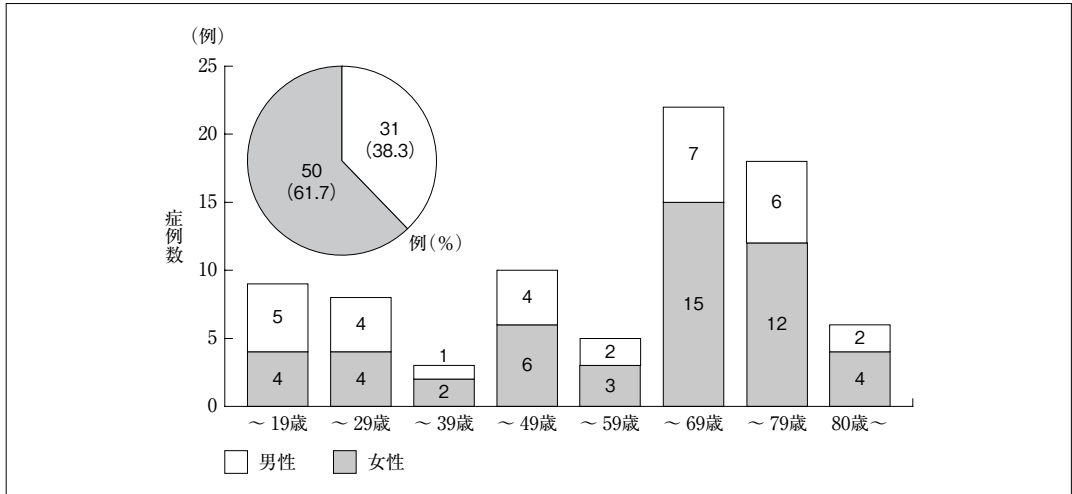


図1 対象患者の性別および年齢分布

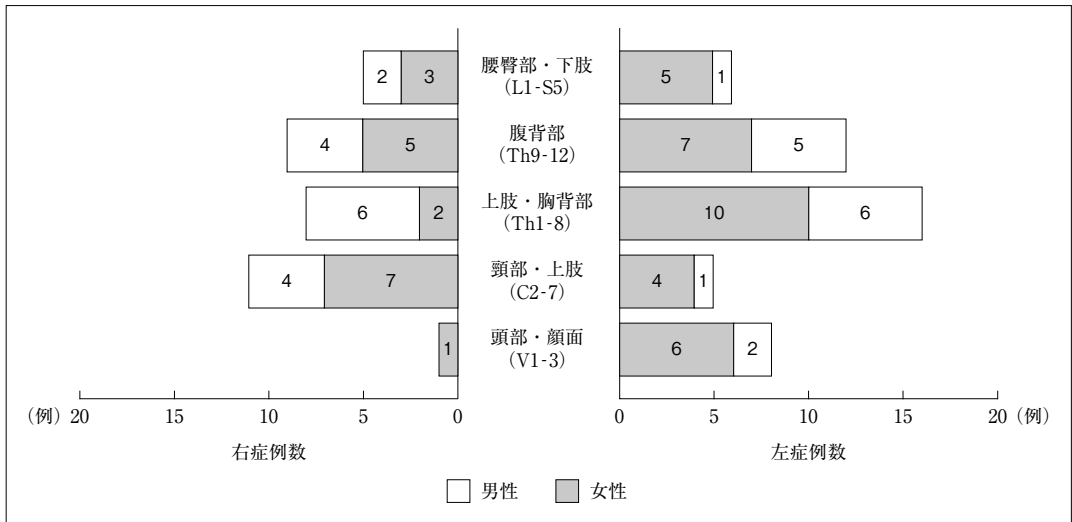


図2 部位別皮膚出現例数

した症例 (24例) の半数が、皮膚出現から初診まで6日以上経過していた (図3)。これは初診までに6日以上かかった症例 (28例) の4割以上を占めており、上肢・胸背部 (Th1-8) に皮膚が出現した症例の受診は遅れる傾向がみられた。

2. 皮膚所見

皮膚症状として「紅斑・丘疹」, 「水疱・膿

疱」, 「びらん・潰瘍」, 「痂皮」, 「癬痕」の有無を初診日および再診日に確認した。皮膚症状別の症例数, 消失確認例数および各皮膚症状の消失までの日数を表1に示した。皮膚症状消失までの日数 (平均±S.D.) は、「紅斑・丘疹」19.5±19.9日, 「水疱・膿疱」7.2±2.5日, 「びらん・潰瘍」9.0±3.4日, 「痂皮」10.1±6.6日であった。「癬痕」は4例確認したが、4例

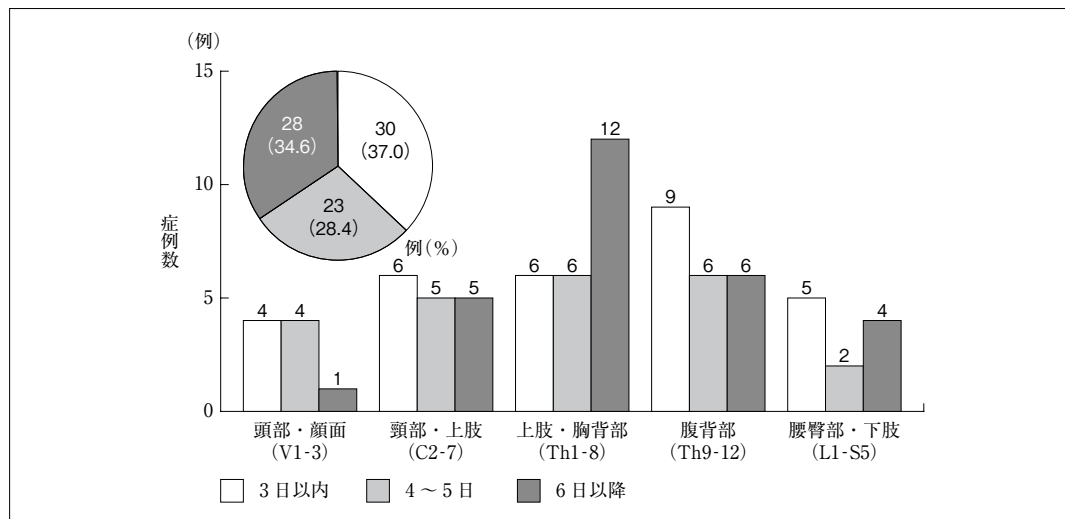


図3 皮疹出現から初診までの日数

表1 随伴症状の有無および消失までの日数

	なし (例)	あり (例)	症状消失 確認例数	症状消失 までの平均日数
紅斑・丘疹	3	78	40	19.5±19.9 [4~124]
水疱・膿疱	16	65	62	7.2±2.5 [3~14]
びらん・潰瘍	73	8	4	9.0±3.4 [7~14]
痂皮	9	72	41	10.1±6.6 [3~40]
瘢痕	77	4	0	-
疼痛	0	81	51	20.5±15.0 [3~74]

平均±S.D. [min.~max.]

とも消失を確認できなかった。

3. 疼痛

81例全例で疼痛が認められ、このうち消失が確認できたのは51例で、その平均疼痛持続日数(平均±S.D.)は20.5±15.0日(3~74日)となり(表1)、疼痛消失の50%点は17日であった。また、28日後の疼痛残存例数は7/51例(13.7%)であった。

疼痛を持続させる要因の1つである皮疹出現から初診までの日数および年齢で層別解析した。

皮疹出現から初診までの日数を5日以内および6日以降で疼痛の持続期間をみた結果、疼痛が7日以内に消失したのは皮疹出現から5日以内に来院した症例のみであり、受診が遅れるほど、疼痛消失までの期間が長くなる

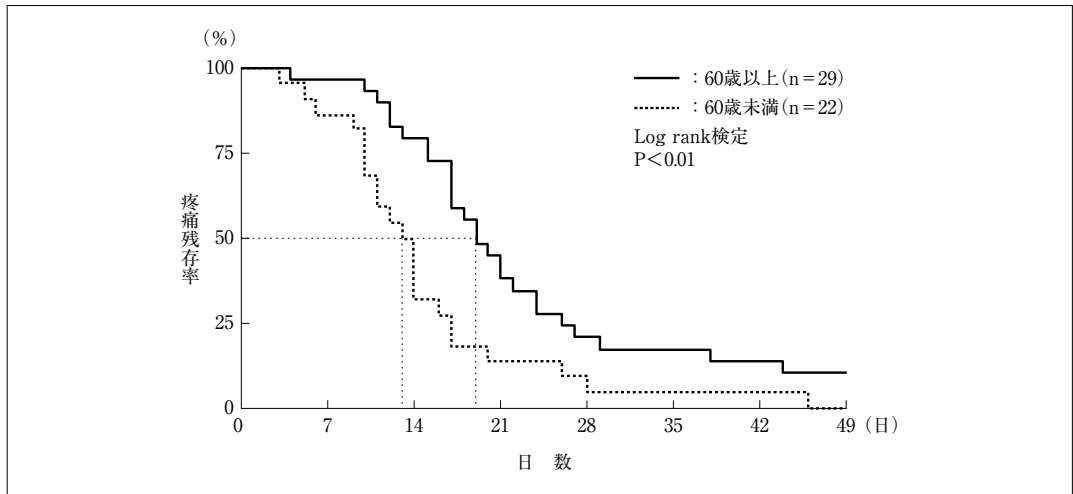


図4 年齢別の疼痛残存推移

傾向がみられた。

また、年齢で層別解析した結果、60歳以上(24.7±17.2日)は、60歳未満(14.8±9.2日)に比べ疼痛が有意(Log rank検定, P<0.01)に持続した。疼痛出現から消失までの日数の50%点は、60歳以上では19日、60歳未満では13日であった(図4)。

90日以上疼痛が持続し、PHNと判断した症例は1例のみであった。

4. 安全性

81例全例に有害事象は認められなかった。

5. 服薬状況

FCVを処方(7日処方79例, 3日処方1例, 6日処方1例)した81例のうち、7日処方した1例が1500mg(3回分)しか服薬していなかったが、他の症例は処方した薬剤を全て服薬していた。

III 考 按

帯状疱疹は、皮膚症状に加えその全過程にわたり疼痛を伴う疾患である。また、皮膚症状の治癒後も疼痛が残存しPHNに移行する患者も多いことから、抗ヘルペスウイルス薬による治療を早期に開始し、疼痛管理とともに

VZVによる神経変性を予防することが重要である。

抗ヘルペスウイルス薬の経口薬としては、これまでアシクロビルとそのプロドラッグであるバラシクロビル塩酸塩が使用されてきたが、2008年7月、新規経口抗ヘルペスウイルス薬としてFCVが登場した。

そこで今回、外来帯状疱疹患者を対象に、日常診療でのFCVの臨床的有用性を皮膚症状持続期間および疼痛持続期間から評価した。

その結果、FCVの添付文書に記載されている「皮疹出現後5日以内」に投与を開始できた症例は53例(65.4%)であり、このうち薬剤の効果が最も期待できる「皮疹出現後72時間以内」に投与を開始できた症例は30例(37.0%)であった。残りの約35%は「皮疹出現後6日以上」経過していた。

疼痛に関しては、60歳以上と60歳未満を比較すると、60歳以上の方が疼痛持続期間が長かった。また、年齢にかかわらず皮疹出現から初診までの日数が遅れるほど疼痛が長引く傾向がみられた。今回の検討では、皮疹出現後6日以上経過した患者が3割以上含まれていたにもかかわらず、治験時と同程度の疼痛

消失推移を示し、日常診療でもFCVの有効性は高かった。これらの結果は患者の服薬状況が良好であったことも寄与しているものと考えられ、薬剤の飲みやすさもコンプライアンスに影響を及ぼすものと思われた。

また、今回の検討では、81例全例において通常用量（1回500mg、1日3回）を原則7日間投与した。70歳以上の高齢者が24例（29.6%）含まれていたが、有害事象は1例も認められずFCVの安全性は高いものと考えられた。しかしながら、高齢者においてはNSAIDsなどの併用や腎機能が低下している可能性が高いので、腎排泄性のFCVを使用するにあたっては、減量が必要な症例もあると考えられる。

相互作用の観点から、FCVとの併用に注意すべき薬剤が現在のところプロベネシドのみである点は、高齢者が罹患することが多い帯状疱疹を治療するにあたり、非常に有益である。

以上の結果より、新たに帯状疱疹治療の選択肢に加わったFCVは、高い有効性と安全性が確認でき、日常診療においても有用であることが示唆された。

引用文献

- 1) Boyd MR, et al. Antiherpesvirus activity of 9-(4-hydroxy-3-hydroxy-methylbut-1-yl)guanine (BRL 39123) in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 ; 31 : 1238-1242.
- 2) Boyd MR, et al. Penciclovir : a review of its spectrum of activity, selectivity, and cross-resistance pattern. *Antivir Chem Chemother.* 1993 ; 4 : 3-11.
- 3) 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.
- 4) Dworkin RH, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007 ; 44 (Suppl. 1) : S1-26.
- 5) 新村真人ほか. ファムシクロビルの帯状疱疹に対する臨床効果—前期第Ⅱ相臨床試験—. 臨床医薬 1996 ; 12 : 3597-3611.
- 6) 新村真人ほか. ファムシクロビルの帯状疱疹に対する臨床効果—二重盲検比較試験による至適用量の検索—. 臨床医薬 1996 ; 12 : 3613-3634.
- 7) 川島 真ほか. ファムシクロビルの帯状疱疹に対する臨床効果—アシクロビルを対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験—. 臨床医薬 1996 ; 12 : 4015-4045.
- 8) 本田まりこほか. ファムシクロビル錠の帯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.
- 9) 菅井順一. 帯状疱疹の急性期疼痛に対するファムシクロビル（ファムビル[®]錠）の臨床効果の検討. 新薬と臨牀 2011 ; 60 : 497-506.