

Session 1 全体の活動のふりかえり

HZ・S研究会 8年の歩みと治療の変遷

山本 医薬品医療機器総合機構(PMDA)への副作用報告件数は、抗ヘルペスウイルス薬に限らず薬剤全体で増加傾向にあると考えられます。その中でファムビル[®]の報告件数は少し増えて30件ほどで推移していたと思いますが、これらの推移についてどのようにお考えでしょうか。

川島 PMDAへの副作用報告制度の変更により、医療機関や薬局等から確実に報告されるようになり、全体の報告件数が増えている影響もあると考えます。

山本 ご提示された神経障害性疼痛の治療薬のデータでメキシレチン塩酸塩*の処方が増えているように見えたのですが、何か考えられる理由はありますか。

渡辺 あまり使用する機会がないので詳細はわかりませんが、神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン(2011年)にて、第2選択薬に入っていることが理由のひとつではないでしょうか。

本田 私は第1選択薬であるプレガバリンで効果が得られにくい場合に、プレガバリンと併用で処方しています。

今福 帯状疱疹患者全体のうち、皮膚科で診療されている割合は現在どのくらいでしょうか。

川島 調査の仕方によって変わると思いますが、4割程度と半数に満たないのではないかと考えています。

白濱 皮膚科以外で診療される帯状疱疹や単純ヘルペス患者の多さを考えると、他科の医師に向けたメッセージも必要ではないでしょうか。

川島 おっしゃるとおりです。内科や小児科等、他科の医師に対しても、HZ・S研究会でこれまで発信してきたさまざまなメッセージを伝えていくべきであると考えています。抗ヘルペスウイルス薬を販売している製薬会社とともに啓発活動をしていく必要があると思います。

*承認外

Session 2 HZ・S研究会Update①

新CKD基準に基づく 抗ヘルペスウイルス薬の安全・適正使用

尾上 帯状疱疹の治療開始1週間後の採血結果から、無症候性の腎機能障害が生じていることが判明したとお話でしたが、通常診察している患者でも治療後に隠れた腎機能障害が発現している可能性があると考えてもよいのでしょうか。

岩月 通常、抗ヘルペスウイルス薬を投薬して1週ごとに血液・尿検査をモニターすることはないと思いますが、本例では検査の実施が可能でした。ご本人の自覚症状は全くありませんでしたが、検査データ上は明らかな腎機能障害がありました。幸い、1ヵ月後には正常化しました。同様の経過をとる症例は少なからず存在すると思われます。

伊東 私も腎機能が低下した症例を3例ほど経験しています。いずれも合併症がなく、抗ヘルペスウイルス薬とNSAIDsを併用していたことから、薬剤が原因であったと考えます。この経験から、特に抗ヘルペスウイルス薬とNSAIDsを併用する場合等はアセトアミノフェンを第一選択としてより注意深く確認して治療する必要があると感じています。

白濱 今回のお話で、腎機能を確認した上で抗ヘルペスウイルス薬を投与することの重要性を改めて認識しました。クレアチニンクリアランス値によって決められている各薬剤の投与量を忠実に守ることと、適度な飲水が大切ですね。

岩月 クレアチニンクリアランスの値を参考にすることが基本と思いますが、その値はあくまで計算上の指標で、思わぬピットフォールがあります。高齢者では、減量投与しても腎機能障害が発現する可能性もあるため、患者背景も考慮すべきと考えます。

安元 当院のようなクリニックでは検査を外部に委託するので結果の確認に時間を要します。そのため、初診時には減量投与等の判断が難しいのが現状です。治療方針の参考にできるよう、病歴や年齢、性別等の背景因子を重み付けしたチェックリストがあれば有用ではないかと考えています。

岩月 腎機能検査の数値がわからない場合でも、背景因子から注意が必要と考えられる患者には丁寧なモニタリング



が必要だと思えます。そのような患者の場合、投与開始日に腎機能検査をしたうえで抗ヘルペスウイルス薬を1日服用し、翌日再度受診してもらい治療方法を見直すことで、腎機能障害の発現を少しでも減らせるのではないかと考えます。背景因子等抗ヘルペスウイルス薬投与の際の気をつけるべきリストについては、将来的にガイドラインで明示されることが望ましいですね。

带状疱疹・単純ヘルペスの診断

今福 CF法で単純ヘルペス(Herpes simplex virus: HSV)抗体が陰性であればHSVの感染歴はないと考えてよろしいでしょうか。

本田 HSV-2による再発型性器ヘルペスの検査でCF法を用いる際には、CF法で陰性であってもEIA法では陽性となる可能性があることに注意が必要です。CF法が陽性であればHSV既感染の証明はできますが、陰性であってもHSV既感染の可能性があると考えています。

今福 CF法では陰性でもEIA法で陽性となる患者がいる理由としてどのようなものが考えられますか。

本田 CF法は抗体価に依存して補体結合反応をみるため感度が低いことが原因と考えられます。

川島 イムノクロマト法のような抗原検査による検出率が眼部ヘルペスや性器ヘルペスでは高く、口唇ヘルペス等の疾患で低いのはなぜでしょうか。

本田 その理由は明らかになっていません。検体を採取する部位が粘膜か皮膚かの違いかもしれませんが、水疱内容液から採取した検体でも検出されないことがあるのは不思議です。

川島 臨床の現場では、手軽に実施できてその場で結果が得られる抗原検査の活用が望まれていると感じますが、いかがでしょうか。

本田 そのように思いますが、より検出感度の高いPCR法を行うことが望ましいと考えています。

今福 PCR法の検査結果がすぐに得られれば非常に有用ですね。実際、带状疱疹、単純ヘルペスのいずれも疑診例に対する確定診断と治療内容の選択が難しいことがあります。

本田 性器ヘルペスは感染したウイルスの型によって再発頻

度が異なるため、PCR法による型判別は有用だと考えています。

川村 唾液中から水痘・带状疱疹ウイルス(Varicella-zoster virus: VZV)のDNAが検出されるとのお話でしたが、全身のどの部位に带状疱疹を発症しても検出されるのでしょうか。

本田 带状疱疹発症の際、VZVは神経節で再活性化した後T細胞に感染してウイルス血症を起こすため、発症部位にかかわらず唾液中からVZVのDNAが検出されると考えています。

山本 VZVはT細胞を介して扁桃組織に感染し、その上皮から唾液中にVZVのDNAが放出されると考えてよろしいのでしょうか。

本田 そのメカニズムは明らかになっていません。例えばサイトメガロウイルスの潜伏感染部位についてもさまざまな報告があり、血管内皮・上皮細胞とされています¹⁾、VZVも同様のメカニズムであるかは不明です。

浅田 当院では念のため、带状疱疹で入院した患者を非感染者から隔離していますが、唾液中からVZVのDNAが検出されるということは、唾液を介する感染の可能性があると考えてよいのでしょうか。

本田 そのように考えてよいと思います。アメリカでは带状疱疹は隔離が必要な疾患となっております。

1) 小杉伊三夫. ウイルス. 60 (2) 209 (2010)

带状疱疹および带状疱疹関連痛の治療

小野 自験例で、带状疱疹患者に抗ヘルペスウイルス薬とアセトアミノフェン1,800~2,400mg/日を1週間併用投与したところ、NRS(Numerical Rating Scale)の改善が2ないし3程度という結果が得られました。他にアセトアミノフェンの効果のみた報告はご存知でしょうか。

渡辺 把握している範囲では、大規模な試験結果の報告はなかったように思います。アセトアミノフェンを使用するメリットは、腎機能障害の副作用が生じにくいことに加え、胃粘膜に対する作用が穏やかなため就寝前にも投与できる点にあると思います。

小野 例えば海外のBPI(the Brief Pain Inventory)とZBPI(the Zoster Brief Pain Inventory)のように、带状疱疹関連痛(ZAP)を評価する際に同時にQOLを評価できる指標



があればいいと思っているのですがいかがでしょうか。

渡辺 現状では、運動時、静止時の痛みの有無や睡眠がとれているかを尋ねる等、問診での確認で判断していますが、おっしゃるようにZBPIのような評価指標の日本語版が作成され、定量的な評価ができるようになる必要があると思います。

岩月 帯状疱疹後神経痛(post-herpetic neuralgia: PHN)に対してオピオイド*を使う際はどのようにされていますか。

渡辺 モルヒネのような強オピオイド鎮痛薬*は腎障害を有する場合に使いづらいため、弱オピオイド鎮痛薬*で治療することが多いです。

今福 抗ヘルペスウイルス薬にNSAIDsを併用投与した患者に腎機能障害が見られることがありますが、今後、NSAIDsをどのように使用すればよいでしょうか。

渡辺 今後の課題ではありますが、年齢や腎機能等のファクターを考慮して使用区分を決めた方がよいと考えています。

白濱 最近、急性期痛に対してオピオイドとアセトアミノフェンを併用するという話を聞きますが、急性期から慢性期にわたってトラマドール/アセトアミノフェン配合薬*を使用してもよいのでしょうか。

渡辺 急性期疼痛に対してアセトアミノフェン単独で奏功しない場合は、トラマドール/アセトアミノフェン配合薬*への変更を検討しています。オピオイドとアセトアミノフェンは急性期痛の主体である侵害受容性疼痛に効果を示すため、治療初期から投与することも有効だと思います。しかし、アロディニアや電撃痛が認められる場合はプレガバリンが有効なこともあるため、痛みの性状に応じて治療薬を選択すべきだと思います。基本的には、急性期痛にはアセトアミノフェンやNSAIDs、PHNへの移行が疑われればプレガバリン、三環系抗うつ薬*、その後オピオイド*といった治療の流れを遵守すべきではないでしょうか。

*強オピオイド、弱オピオイドは、一部製品は承認外
トラマドール/アセトアミノフェン配合薬は、急性期疼痛に対しては承認外
三環系抗うつ薬は、一部製品は承認外

ヘルペス疑いの患者で、皮膚・粘膜病変がなく痛みや違和感のみが出現している場合、それが本当に性器ヘルペスによる症状なのか確かめる方法はありますか。また、そのような患者に再発抑制療法*を行っても痛みが引かない場合、何かよい治療法があれば教えていただけますか。

安元 当院にも同様の患者が来院されますが、まずはHSVの型判別を行うために抗体検査を行い、HSV-2への感染歴を確認した上で、痛みや症状にかかわらず再発抑制療法を行います。再発抑制療法が無効であったケースは今までにあまりありませんが、性器ヘルペス再発時の痛みを一種の神経障害性疼痛と捉えてプレガバリンを併用して反応をみることもあります。

松尾 外陰痛との鑑別が難しく、診断に苦慮することがありますがいかがでしょうか。

安元 確かに外陰痛との鑑別は難しいです。決め手はありませんが、婦人科に相談して意見を伺うことも重要と考えます。

白木 自験例ですが、外陰部に違和感のある数例についてスワブをPCR法にて検査したところ、HSVが検出されませんでした。この結果から、HSVによるものではないケースもありうると思います。

本田 陰部神経症の場合もありますし、身体表現性障害といった精神科への紹介が必要な疾患の場合もあるかと思えます。

今福 単純ヘルペスに対し他科で外用薬を処方され、患者が個人の判断で予防的に使用する等誤った使用方法が散見されます。他科との外用薬の使用方法に関する認識の違いについて、どのようにコンセンサスをとるべきでしょうか。

安元 外用薬は局所の皮膚病変に効果が限られるため、基本的に急性期には内服や点滴のような全身治療を行うべきと考えます。

本田 アメリカでは性器ヘルペスに対する外用薬の使用は推奨されていません。低濃度下にウイルスを長期間さらすことにより、耐性株の出現も懸念されます^{1,2)}。免疫力の低下している患者やバリア機能異常のある患者ではありますが、眼軟膏で治療する角膜ヘルペスにて、アシクロビル(ACV)耐性株が出現していることが報告されています^{3,5)}。

*本邦において性器ヘルペス(成人)の再発抑制療法の効能・効果を有するのはバラシクロビルのみである

Session 3 HZ・S研究会Update②

単純ヘルペスの治療と残された課題

松尾 検査でHSV-2既感染が判明している再発型性器へ



- 1) Field HJ et al. Antimicrob Agents Chemother. 17 (2) 209 (1980)
- 2) Shin YK et al. J Clin Microbiol. 39 (3) 913 (2001)
- 3) Gaudreau A et al. J Infect Dis. 178 (2) 297 (1998)
- 4) McLeish W et al. Am J Ophthalmol. 109 (1) 93 (1990)
- 5) Yao YF et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 234 (Suppl1) 126 (1996)

带状疱疹の疫学動向

今福 SHEZ Studyで带状疱疹の発症頻度はどのくらいでしたでしょうか。また、50歳までの間に1回発症、その後数十年の間に1回発症など、発症するまでの期間について検討されてはいますでしょうか。

浅田 带状疱疹は1年間で100人に1人の頻度で発症していました。初回発症から再発までの期間については調査しておりませんが、今回の調査で、带状疱疹の既往のある50歳以上の人が、再度带状疱疹を発症する頻度は、初発の場合と同じく、1年間で100人に1人程度であることがわかりました。

山本 带状疱疹ワクチンを接種しても、数年～十数年で予防効果が減弱するといわれており、また、例えば70歳以上といった高齢になるほど免疫力がつきにくく、予防効果が発揮されにくいと思います。高齢者への接種はどのように捉えればよろしいでしょうか。

浅田 带状疱疹ワクチンであるZostavax®(本邦未承認)は、アメリカで2006年に60歳以上の人での接種が可能となりましたが、2011年に50歳から接種可能となりました。70歳以上になると接種後の細胞性免疫を誘導する効果が低下しますので、できるだけ早いうちに1度接種して免疫を上げ、落ちてきたら2回目を接種すれば免疫能を維持できるのではないかと考えます。

Session 4 今後の展望

抗ヘルペスウイルス薬療法 今後の展望

伊東 性器ヘルペスの再発抑制効果は薬剤によって異なる*と思いますが、薬剤の血中濃度の維持される時間の違いか、それとも神経への薬剤の移行性の違いが影響するのでしょうか。

白木 まず、単純ヘルペスの再発については2つの考え方があります。1つは、全身の免疫能の低下によりHSVが再活性化して再発するという考え方。もう1つは、HSVは常に再活性化していて、皮膚の状態が悪い時に再発するという考え方です。後者で性器ヘルペスの再発抑制療法を行っている場合、顕微鏡でなければ確認できない程度の病変が生じて、通常は抑制療法の効果で発症には至りません。しかし、免疫能の低下が数日続く、あるいは、腸管等の状態により抗ヘルペスウイルス薬の吸収量が低下する状態が続くと、皮膚でウイルスが増殖し、皮膚症状として顕在化してしまうと考えられます。

ACVで再発抑制療法*を実施しているにもかかわらず再発する理由として、消化管の状態による血中濃度の一時的な低下が考えられます。したがってACVによる再発予防効果を高めるには、現状よりも高用量を服用し続け、高い血中濃度を維持する必要があると思いますが、実施は難しいのが現状です。今後、血中濃度が長時間維持できる薬剤の開発が期待されます。

今福 JAK3阻害薬やTNF- α 阻害薬など、免疫を抑制する作用を持つ薬剤を使用すると带状疱疹を発症しやすくなることが報告されています¹⁾。これらの薬剤がどのような分子に影響を与えることでVZVの再活性化を引き起こしているのか、見当はついているのでしょうか。

白木 現在のところ見当がついていないのではないかと思います。そのような薬剤を使用しても人によって带状疱疹を発症する場合としない場合に分かれることから、特定の薬剤が影響を与える1つの因子のみではなく、その他にも誘引となる発症因子があるのではないかと考えられます。

*本邦において性器ヘルペス(成人)の再発抑制療法の効能・効果を有するのはバラシクロビルのみである

1) Domm S et al. Br J Dermatol. 159 (6) 1217 (2008)