カポジ水痘様発疹症患者に対するファムシクロビル (ファムビル[®]錠250mg)の有効性および安全性の検討 (特定使用成績調査)

Watanabe Daisuke Yoshida Hisao Shingou Toshihiko Takeda Haruka
渡辺 大輔¹⁾, 吉田 寿雄²⁾, 新郷 敏彦²⁾, 竹田 遥²⁾,
Nakamura Keigo Kani Tsuyoshi Masunaga Yasushige
中村 圭吾³⁾, 可児 毅³⁾, 舩永 安繫³⁾

要 旨

カポジ水痘様発疹症 (KVE) に対する抗ヘルペスウイルス薬の有効性, 安全性を前向きに検討した報告は少ない. 本調査では, 過去にファムシクロビル (FCV) 投与歴のないKVE患者の有効性 (解析対象症例114例) と安全性 (解析対象症例131例) を検討した. FCV投与開始から投与終了後3週間 (21日目) を目安として全般改善度, 副作用発現頻度を評価したところ, 有効性解析対象症例において, 全般改善度が「著明改善」あるいは「改善」と判定された症例の割合 (改善率) は96.5%であり, 「悪化」と判定された症例はなかった. 完全痂皮化するまでの日数の50%点は7日, 治癒するまでの日数の50%点は8日であった. また, 安全性解析対象症例における副作用発現頻度は0.8%であった. これらの結果から, KVE患者に対するFCVの有効性および安全性が確認された. さらにKVE重症度別の治癒日数や, 基礎疾患として最も多いアトピー性皮膚炎の重症度および治療内容と皮疹改善との関連についても解析したので報告する.

Key words: カポジ水痘様発疹症 (*Kaposi's varicelliform eruption*), ファムシクロビル (*famciclovir*), 特定使用成績調査 (*special drug use-results survey*)

はじめに

カポジ水痘様発疹症 (*Kaposi's varicelliform eruption*; KVE) はオーストリアの皮膚科医 Moritz Kaposiにより10名の小児に生じた, 水疱膿疱を主体とする病変として1887年に初めて報告

された¹⁾. その後, 単純ヘルペスウイルス (*herpes simplex virus*; HSV) との関連が指摘されるようになった. 現在では, KVEはアトピー性皮膚炎 (*atopic dermatitis*; AD) をはじめとして, ダリエ病, 落葉状天疱瘡, 菌状肉肉症, セザリー症候群, 尋常性魚鱗癬, ヘイリーヘイリー病, また熱傷患者などの皮膚病変を持つ患者にみられる, HSVによる播種状で広範囲な皮膚感染症と定義される. 原因ウイルスはほとんどの場合がHSV-1であるが, まれにHSV-2やワクシニアウイルス, コクサッキーウイルスなどによることもある²⁾.

ファムシクロビル (ファムビル[®]錠250mg) (以下FCV) は, 本邦で2008年4月に「帯状疱疹」の効能で承認された後, 2013年2月に「単純疱疹」

渡辺 大輔¹⁾ Watanabe Daisuke, 吉田 寿雄²⁾ Yoshida Hisao,
新郷 敏彦²⁾ Shingou Toshihiko, 竹田 遥²⁾ Takeda Haruka,
中村 圭吾³⁾ Nakamura Keigo, 可児 毅³⁾ Kani Tsuyoshi,
舩永 安繫³⁾ Masunaga Yasushige

1) 愛知医科大学 皮膚科学講座

〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1

2) 旭化成ファーマ株式会社 薬事・信頼性保証センター
市販後調査部

〒101-8101 東京都千代田区神田神保町1-105

3) マルホ株式会社 安全管理部

〒531-0071 大阪府大阪市北区中津1-5-22

別刷請求先: 渡辺 大輔

愛知医科大学 皮膚科学講座

〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1

について効能追加された経口抗ヘルペスウイルス薬である。FCVの単純疱疹を対象とした追加第Ⅲ相比較試験において³⁾、50例（FCV使用25例）のKVE患者が登録、解析されたが、症例数が少なく、有効性と安全性に関する情報は十分に得られていなかった。そこで本調査では、KVE患者に対するFCVの有効性と安全性を製造販売後の特定使用成績調査として検討した。さらにKVEの重症度別の結果や基礎疾患として最も多いADの重症度や治療内容と皮疹改善との関連についても解析したので報告する。

対象と方法

本調査は、FCVの製造販売会社である旭化成ファーマ株式会社および販売会社であるマルホ株式会社の依頼のもと、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成16年12月20日厚生労働省令第171号）に則り実施された調査（調査期間：2013年8月から2015年2月）である。

1. 対象患者

本調査の契約が締結された51施設においてFCVを投与されたKVE患者のうち、過去にFCVを使用されていない患者を対象とした。

2. 調査方法

本調査は、担当医師がFCV投与開始後4日以内に登録センターに患者を登録する中央登録方式

として実施した。

3. 使用薬剤と投与方法

承認された用法・用量に従い、成人にはFCVとして1回250mgを1日3回、原則5日間経口投与した。

4. 調査項目

調査項目およびスケジュールについて図1に示す。観察終了日はFCV投与開始後3週間目を目安とした。

（1）患者背景

患者背景として、FCV投与開始時の年齢、性別、KVEの発症状況（前駆症状、皮膚病変出現日、皮膚病変発症部位、皮膚病変の程度、発症回数）、FCV投与開始時の臨床症状（発熱、全身倦怠感、リンパ節腫脹、違和感、疼痛、その他）の有無、ウイルス同定の有無、基礎疾患の状況（基礎疾患の種類、重症度および治療状況）、二次感染の有無、FCV投与開始時の合併症を評価した。

なお、前駆症状はKVE発症以前に起こった臨床症状と定義した。皮膚病変の程度の基準は、発症部位（頭部、顔面、頸部、上肢～胸背部、腹背部、腰臀部～下肢）におけるKVEの病変面積（発症部位が複数の場合は合算した面積）の割合に応じて軽症（発症部位における病変面積が1/4未満）、中等症（発症部位における病変面積が1/4以上1/2未満）、重症（発症部

図1 調査項目およびスケジュール

位における病変面積が1/2以上)の3段階とし、この皮膚病変の程度をKVEの重症度とした。

また、基礎疾患の重症度の基準は軽症(面積に関わらず、軽度の皮疹のみみられる)、中等症(強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%未満にみられる)、重症(強い炎症を伴う皮疹が体表面積の10%以上30%未満にみられる)、最重症(強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上にみられる)とした。なお、基礎疾患がADの場合、重症度は『アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2012』(一般社団法人日本アレルギー学会)⁴⁾に準じた。

(2) FCVの投与状況・観察期間

FCVの1日投与回数、1回投与量、処方日数、FCV投与開始から症状の経過観察を終了するまでの期間(観察期間)を記録した。

(3) 他剤の使用状況

治療に使用されたFCV以外の抗ヘルペスウイルス薬や観察期間中に使用された薬剤を記録した。

(4) 有効性

4) 全般改善度および改善率

全般改善度は、各担当医師がFCV投与開始時点と観察終了時点の皮膚症状の状況を総合的に勘案して「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の6段階で評価した。そのうち「著明改善」および「改善」を「改善症例」とし、「判定不能」を除く症例における改善症例の割合を改善率とした。

4) 症状の経過

臨床症状(発熱、全身倦怠感、リンパ節腫脹、違和感、疼痛、その他)についてFCV投与開始後の経過を調査し、症状が消失するまでの日数を算出した。また、皮膚症状(紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍、痂皮)についてFCV投与開始後の経過を調査し、症状が消失するまでの日数および完全痂皮化するまでの日数を算出した。完全痂皮化の定義は、①紅斑・丘疹、水疱・膿疱、びらん・潰瘍がすべて消失し、すべ

ての皮疹が痂皮化した状態(痂皮の下床は上皮化していなくても良い)、②粘膜部位等で痂皮を認めない場合は、びらん・潰瘍の上皮化が認められた状態、③水疱または膿疱の形成に至らなかった場合は、紅斑・丘疹がすべて消失した状態とした。

4) 治癒状況

観察終了時点での治癒状況について調査し、治癒するまでの日数を算出した。治癒の定義は、①皮疹がすべて消失し、痂皮の完全消失あるいは痂皮の下床の上皮化(軽度の刺激により剥がれる状態)が認められた状態、②粘膜部位等で痂皮が認められない場合は、びらん・潰瘍が上皮化した状態、③水疱または膿疱が認められない場合は、紅斑・丘疹がすべて消失した状態とした。

(5) 安全性

安全性に関しては、FCV投与開始後に発現した有害事象(疾患、症状など)の有無、事象名、発現年月日、転帰、重篤度、重篤と判断した理由、FCVとの因果関係、FCV以外の要因について記録した。

5. 統計学的解析

完全痂皮化するまでの日数、治癒までの日数はKaplan-Meier推定法により解析した。また、治癒するまでの日数の群間検定には、ログランク検定およびWilcoxon検定を用いた。なお、解析ソフトはSAS Release 9.3を用いた。

結 果

1. 患者背景

本調査の症例構成を図2に示す。2013年8月から2014年11月までに147例の登録があったが、登録を除外すべきだと判断された症例が1例(担当医師から登録後にKVEでないと判断したために登録取消依頼を受けた症例)あった。この1例を除いた146例の調査票が収集された。収集症例のうち、初診以降来院がなく、有害事象に関する情報が「不明」である症例が15例あり、この15例を除いた131例を安全性解析対象症例とした。また、安全性解析対象症例のうち有効性に関する情

図2 本調査の症例構成

報が得られなかった症例が1例、観察期間が本調査の目安である3週間を超えた29日以上のためFCVの効果判定が困難と考えられる症例が16例あり、これら17例を除いた114例を有効性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例131例の患者背景を表1に示す。性別は男性85例（64.9%）、女性46例（35.1%）と男性の方が多かった。年齢別では、20歳以上30歳未満および40歳以上50歳未満がともに33例（25.2%）と多かった（8～82歳、平均35.0±14.08歳）。65歳以上の高齢者は5例、15歳未満の小児は6例であった。

KVEの発症部位は、顔面が117例で最も多く、KVEの重症度は軽症（60例、45.8%）から中等症（56例、42.7%）までの症例が多くを占めていた。発症回数は初発89例（67.9%）、再発42例（32.1%）であった。前駆症状は110例（84.0%）に認められ、違和感が87例で最も多く、次いで疼痛が82例であった。また、FCV投与開始時に皮膚病変以外の臨床症状として違和感を有していた症例が95例で最も多く、次いで疼痛が82例であった。

基礎疾患は、ADが118例（90.1%）で最も多かった。AD以外の基礎疾患の内訳は、脂漏性皮膚炎（3例）、乾皮症、湿疹、尋常性毛瘡、日光皮膚炎、擦過傷（各1例）であった。基礎疾患の重症度は軽症（56例、42.7%）から中等症（56例、42.7%）までの症例が多くを占めていた。二次感染を起こしていた症例は20例（15.3%）であった。

表1 患者背景

項目	カテゴリ	症例数	構成比 (%)
合計		131	100.0
性別	男性	85	64.9
	女性	46	35.1
年齢（生年月） （一律15日生まれとして算出）	10歳未満	1	0.8
	10歳以上20歳未満	18	13.7
	20歳以上30歳未満	33	25.2
	30歳以上40歳未満	29	22.1
	40歳以上50歳未満	33	25.2
	50歳以上60歳未満	7	5.3
	60歳以上70歳未満	8	6.1
	70歳以上80歳未満	1	0.8
	80歳以上	1	0.8
	平均±標準偏差	35.0±14.08	
KVE発症部位 （重複集計）	頭部	8	
	顔面	117	
	頸部	26	
	上肢～胸背部	16	
	腹背部	2	
	腰部～下肢	3	
KVE重症度	軽症	60	45.8
	中等症	56	42.7
	重症	15	11.5
発症回数	初発	89	67.9
	再発	42	32.1
	1回目	3	2.3
	2回目	17	13.0
	3回目以上	20	15.3
	回数不明	2	1.5
前駆症状	無	21	16.0
	有	110	84.0
前駆症状種類 （重複集計）	発熱	23	
	全身倦怠感	36	
	リンパ節腫脹	36	
	違和感	87	
	疼痛	82	
	その他（そう痒感）	1	
初診時の臨床種類 （重複集計）	発熱	13	
	全身倦怠感	36	
	リンパ節腫脹	54	
	違和感	95	
	疼痛	82	
	その他（そう痒感）	1	
基礎疾患	無	5	3.8
	有	126	96.2
基礎疾患種類 （基礎疾患「有」のみ）	アトピー性皮膚炎	118	90.1
	その他	8	6.1
基礎疾患重症度 （基礎疾患「有」のみ）	軽症	56	42.7
	中等症	56	42.7
	重症	10	7.6
	最重症	3	2.3
	不明	1	0.8
二次感染の有無	無	111	84.7
	有	20	15.3
合併症 （腎疾患）	無	131	100.0
	有	0	0.0
合併症 （眼科的疾患）	無	121	92.4
	有	10	7.6

項目	カテゴリ	症例数	構成比 (%)
合併症 (重複集計)	免疫機能の低下を伴う疾患 細菌感染	1	
	眼科的疾患 眼部単純ヘルペス	3	
	細菌性結膜炎、結膜炎	各 2	
	アレルギー性結膜炎、 結膜充血、シェー グレン症候群	各 1	
合併症 (重複集計)	その他の疾患		
	喘息	4	
	膿痂疹	3	
	うつ病、アレルギー性鼻炎	各 2	
クレアチニン クリアランス (mL/min)	未測定	110	84.0
	測定	13	9.9
	20未満	0	0.0
	20以上40未満	0	0.0
	40以上60未満	0	0.0
	60以上	13	9.9
	算出不能	8	6.1

腎機能障害を有していた症例はなく、クレアチニンクリアランス値が算出可能であった13例はすべて60 mL/min以上であった。また、眼科的合併症を有していた症例は10例（7.6%）であった。

2. FCVの使用状況

安全性解析対象症例131例におけるFCVの使用状況を表2に示す。FCVの1日投与量は「1回250mg×3回/日」が130例（99.2%）、観察終了までの服薬日数は、5日が112例（85.5%）であり、添付文書に記載されている用法用量が概ね遵守されていた。FCVの1日投与量が「1回500 mg×3回/日」であった症例、および観察終了までの服薬日数が6日以上であった症例は、重症例もしくは症状残存による追加投与がなされた症例であった。症状悪化や有害事象の発生によるFCVの投与中止はなかった。皮膚病変出現からFCV投与開始までの日数は、2～4日が68例（51.9%）で最も多く、平均日数は3.2日であった。

3. 他剤の併用状況

安全性解析対象症例131例において、FCV以外

の抗ヘルペスウイルス薬、ステロイド薬、免疫抑制薬が併用された症例数を表3に、併用された各薬剤の内訳を表4に、二次感染が認められた症例で併用された抗生剤の内訳を表5に示す。

（1）抗ヘルペスウイルス薬

FCV以外の抗ヘルペスウイルス薬が併用された症例は32例（24.4%）であり、そのほとんどが外用薬の併用だった。

（2）ステロイド薬

ステロイド薬が併用された症例は51例（38.9%）であった。ほとんどが外用薬の併用だったが、内服薬が併用された2例の併用薬剤は、いずれもベタメタゾン・d-クロロフェニラミンマレイン酸塩配合剤であった。

（3）免疫抑制薬

免疫抑制薬が併用された症例は28例（21.4%）であった。タクロリムス（外用）が併用された症例は28例、シクロスポリン（内服）が併用された症例は1例であった。

表2 FCVの使用状況

項目	カテゴリ	症例数	構成比 (%)
合計		131	100.0
1日投与量	1回250mg×3回/日	130	99.2
	1回500mg×3回/日	1	0.8
観察終了までの服薬日数	1日	1	0.8
	2日	0	0.0
	3日	4	3.1
	4日	5	3.8
	5日	112	85.5
	6日	1	0.8
	7日	7	5.3
	8日以上	1	0.8
	平均±標準偏差	5.0±0.79	
皮膚病変出現からFCV投与開始までの日数	0～1日	31	23.7
	2～4日	68	51.9
	5日以上	30	22.9
	不明	2	1.5
	平均±標準偏差	3.2±2.58	

表3 本剤以外の抗ヘルペスウイルス薬、ステロイド薬、免疫抑制薬が併用された症例数および各薬剤の併用率

項目	症例数	併用率 (%)
抗ヘルペスウイルス薬	32	24.4
ステロイド薬	51	38.9
免疫抑制薬	28	21.4

表4 併用された薬剤の内訳（重複集計）

項目	薬剤名	投与経路	症例数
抗ヘルペスウイルス薬	ビダラビン	外用	22
	アシクロビル（眼科用）		8
	アシクロビル		4
	アシクロビル	注射	1
副腎ホルモン薬	ベタメタゾン・d-ークロルフェニラミンマレイン酸塩	内服	2
副腎皮質ホルモン薬	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	外用	18
	ヒドロコルチゾン酪酸エステル		7
	クロベタゾン酪酸エステル		6
	プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステル		5
	トリアムシノロンアセトニド		3
	デキサメタゾン吉草酸エステル		3
	アルクロメタゾンプロピオン酸エステル		3
	ジフルコルトロン吉草酸エステル		2
	ベタメタゾン吉草酸エステル		2
	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル		2
	ジフロラゾン酢酸エステル		2
	ジフルプレドナート		2
	デプロドンプロピオン酸エステル		2
	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル		1
	デキサメタゾン		1
	クロベタゾールプロピオン酸エステル		1
	アムシノニド		1
	デキサメタゾンプロピオン酸エステル		1
抗生物質及び 副腎皮質ホルモン混合薬	オキシテトラサイクリン塩酸塩・ヒドロコルチゾン配合剤	外用	2
	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩配合剤		1
眼科用コルチゾン薬	プレドニゾン酢酸エステル	外用	3
	プレドニゾン		1
免疫抑制薬	シクロスポリン	内服	1
	タクロリムス水和物	外用	27
	タクロリムス水和物（眼科用）		1

表5 二次感染が認められた症例で併用された抗生剤の内訳（n=18）（重複集計）

項目	薬剤名	投与経路	症例数
セフェム系抗生物質製剤	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	内服	6
	セフジトレン ピボキシル		3
	セフジニル		2
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	ファロペネムナトリウム水和物	内服	2
	ロキシシロマイシン		1
テトラサイクリン系抗生物質製剤	ミノサイクリン塩酸塩	内服	3
ピリドンカルボン酸系製剤	トスフロキサシントシル酸塩水和物	内服	1
外用抗生物質製剤	ゲンタマイシン硫酸塩	外用	4
化膿性疾患用剤	ナジフロキサシン	外用	4
抗生物質及び副腎皮質ホルモン混合製剤	オキシテトラサイクリン塩酸塩・ヒドロコルチゾン	外用	1
	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩		1
眼科用剤	オフロキサシン	外用	3
	レボフロキサシン水和物		1

（４）二次感染が認められた症例で併用された
抗生剤

二次感染が認められた20例のうち、抗生剤が

併用された症例は18例であり、セフェム系抗生
物質製剤が比較的多く併用されていた。

4. 有効性

以下、有効性解析対象症例114例における有効性を示す。

(1) 全般改善度および改善率

全般改善度を表6に示す。全般改善度が「判定不能」とされた症例はなく、「著明改善」、「改善」と判定された症例は、それぞれ81例(71.1%)、29例(25.4%)であり、改善率は、96.5%(110/114例)であった。「悪化」と判定された症例はなかった。

(2) 完全痂皮化するまでの日数

完全痂皮化するまでの日数を図3に示す。なお、観察期間を通じて痂皮が認められなかった15例は除外した。完全痂皮化するまでの日数の50%点(完全痂皮に至らない症例のうち50%の症例の症状が完全痂皮化するのに要した日数)は7日であった。

(3) 治癒するまでの日数

治癒するまでの日数を図4に示す。治癒するまでの日数の50%点(50%の症例が治癒するのに要した日数)は8日であった。

(4) KVE重症度別の治癒日数の比較

KVE重症度別(「軽症」、「中等症・重症」の2区分)の治癒日数を図5に示す。治癒するまでの日数の50%点は「軽症」で7日、「中等症・重症」で11日であったが、群間で有意差は認められなかった。

(5) 再発状況別の治癒日数の比較

再発状況別(「初発」、「再発」の2区分)の治癒日数を図6に示す。治癒するまでの日数の50%点は「初発」で10日、「再発」で7日であったが、群間で有意差は認められなかった。

表6 全般改善度および改善率

症例数	全般改善度					
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能
114	81 (71.1)	29 (25.4)	3 (2.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	110 (96.5)					

数字は症例数, () は%

図3 完全痂皮化するまでの日数 (Kaplan-Meier plot)

図4 治癒するまでの日数 (Kaplan-Meier plot)

図5 KVE重症度別の治癒日数 (Kaplan-Meier plot)

図6 再発状況別の治癒日数
(Kaplan-Meier plot)

5. 基礎疾患にADを有する患者群での解析

以下、基礎疾患として最も多かったADを有する患者群（安全性解析対象症例118例、有効性解析対象102例）での解析を試みた。

(1) KVE重症度とAD重症度との関係

KVE重症度とAD重症度との関係を表7に示す。ADが重症な症例ほど、KVEも重症である傾向がみられた。

(2) AD重症度別の治癒日数の比較

AD重症度別（「軽症」、「中等症・重症・最重症」の2区分）の治癒日数を図7に示す。治癒するまでの日数の50%点は「軽症」で7日、「中等症・重症・最重症」で11日であったが、群間で有意差は認められなかった。

(3) AD治療薬併用有無別の治癒日数の比較

AD治療薬（ステロイド薬、免疫抑制薬）併用有無別（「有」、「無」の2区分）の治癒日数を図8に示す。治癒するまでの日数の50%点は「有」で10日、「無」で7日であったが、群間で有意差は認められなかった。

6. 安全性

副作用発現症例の概要を表8に示す。安全性解析対象症例131例中1例（0.8%）に2件の副作用が認められた。副作用の内容は腹痛、軟便であり、いずれも非重篤であった。

表7 基礎疾患にADを有する症例におけるKVE重症度とAD重症度との関係

		AD重症度				総計
		軽症	中等症	重症	最重症	
KVE重症度	軽症	35	19	1	0	55
	中等症	17	28	3	1	49
	重症	0	6	6	2	14
総計		52	53	10	3	118

数字は症例数

図7 AD重症度別の治癒日数
(Kaplan-Meier plot)

図8 AD治療薬併用有無別の治癒日数
(Kaplan-Meier plot)

表8 副作用発現症例の概要

性別	年齢	事象名	重篤度	転帰	合併症
女性	40代	腹痛	重篤でない	回復	細菌性結膜炎/ 口唇炎
		軟便	重篤でない	回復	

考 察

KVE患者に対する抗ヘルペスウイルス薬の有効性、安全性を前向きに検討した報告は国内、海外を含め少ない。本調査では、過去にFCV投与歴のないKVE患者の有効性（解析対象症例114例）と安全性（解析対象症例131例）を前向きに検討した。

1. 患者背景について

KVEに関する詳細な疫学調査はない。多くはHSVの初感染で発症し、乳幼児に多発することが知られているが、近年の抗HSV抗体保有率の低下と重症型AD患者の増加に伴い、学童期～成人での発症が増加していると言われている。また、AD患者の7～10%にKVEや伝染性軟属腫の多発がみられるという報告もある⁵⁾。KVEの患者数については近年増加しているという報告もあるが、著明な変化はみられないとする報告もあり、一定の見解は得られていない⁶⁾。本調査では、KVEは男性に多く、平均年齢は35歳であった。乳幼児が少なかったのは調査施設が皮膚科であり、またFCVの小児への適応がないことが理由であると思われるが、20歳代から40歳代の比較的若年層の患者が多く、高齢者に少ないといった傾向は得られた。再発例が30%程度含まれており、成人のKVEでは再発がまれではないことが推察された。

2. FCVによる治療について

本調査における有効性解析対象症例を対象とした改善率は96.5%（110/114例）であった。皮疹の完全痂皮化および治癒するまでの日数の50%点は、それぞれ7日と8日であった。FCVの単純疱疹を対象とした追加第Ⅲ相比較試験における、KVE患者25例の解析では、治癒するまでの日数の50%点は6日であった³⁾。治験時と方法が異なるため直接比較できないものの、大きく異なる結果ではなかった。

KVEの臨床症状は発熱、リンパ節腫脹などの前駆症状とともに顔面、頸部を主体として多発性の小水疱が出現し、播種状に拡大し膿疱、びらんとなった後、痂皮を形成する。本調査では、前駆症状があったものは全体の約8割であった。また、

有効性解析対象症例におけるFCV投与開始後の各臨床症状が消失するまでの日数の50%点は、発熱2日、全身倦怠感5日、疼痛5日、違和感6日、リンパ節腫脹7日であり、前述の完全痂皮化および皮疹治癒の50%点と同程度の日数内に全身症状も改善していた。

一般にKVEではHSV初感染の場合は全身症状が強く、またびらん形成による局所の疼痛も強い。一方、再発の場合は初感染に比べ軽症となるのが一般的である²⁾。また、初発例や重症例では抗ヘルペスウイルス薬の増量や、点滴への剤形変更を試みる場合もあるが、治療変更に対する明らかなエビデンスは今のところ存在しない。本調査の解析における治癒するまでの日数の50%点による比較では、初発例が再発例に比べ、またKVE重症度別の解析では、中等症・重症群が軽症群に比べ若干延長する傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった。これはFCV通常量投与で初発例や中等症例でも十分に治療可能であることを示唆する結果であった。

また、KVEに細菌感染の合併が疑われる症例では、抗生剤の内服および外用の併用を行う。本調査では二次感染があった症例は全体の15%程度であり、ほとんどの症例で抗生剤の投与が行われていた。データには示さないが、二次感染の有無はKVEの臨床経過に影響を及ぼさなかった。

3. ADとの関連

KVEは、基礎疾患として65～91%がADを有していると報告されている^{7)～10)}。本調査でも、基礎疾患のうち9割以上がADであった。また、ADの重症度と、本調査で定義したKVEの重症度は相関する傾向がみられた。バリア機能が障害された皮膚ではHSVの播種状感染が起きやすい。一方急性期のADはTh2優位な免疫状態であり、Th2サイトカインであるIL-4、IL-13が過剰に産生されている¹¹⁾。また、AD患者の皮疹部ではIFN- α 、 β を産生する形質細胞様樹状細胞（pDC）¹²⁾や抗菌・抗ウイルス活性を持つLL-37¹³⁾ ¹⁴⁾、リポカイン2やその他防御因子¹⁵⁾が少ない状態であることから、HSVをはじめ種々の皮膚感染症を発症しやすい状態にあると考えられる。これらのこと

より、ADが重症である患者では、皮膚バリア機能の障害の程度が大きいことに加え、局所および全身の免疫状態も影響を与えることによりKVEも重症化しやすいことが推察される。

KVE発症時のADの治療はしばしば問題となる。ステロイド、タクロリムスといったAD治療外用薬は局所免疫を低下させ、KVE病変を拡大させる危険性がある。また、ステロイド、シクロスポリンの内服も免疫抑制によるKVE悪化の懸念がある。本調査では、AD治療薬の併用の有無による治癒日数には若干の差がみられたものの、統計学的な有意差は認められなかった。KVEによる入院患者1331名について、ステロイド内服、外用、カルシニューリン阻害薬外用の有無と入院日数との関連を分析した報告では、初日からのステロイド外用、入院中のカルシニューリン阻害薬外用使用は入院日数の延長と関連がなく、また、初日からアシクロビルを使用した群ではステロイド内服による入院延長の影響もなかった¹⁶⁾。このことから、抗ヘルペスウイルス薬を全身投与していればAD治療によるKVEの悪化の懸念は少ないと思われる、我々の結果もそれを支持するものであった。

4. 安全性について

安全性解析対象症例における副作用発現頻度は0.8% (1/131例)であり、内容は腹痛、軟便を発症した1例のみであった。これらのことから、FCVは通常使用で十分な忍容性を示すことが確認できた。

5. 結論

これらの結果から、KVE患者に対するFCVによる治療は、軽症から中等症に至るまで、通常量の使用で十分な効果を示し、また安全性も高いことが確認できた。基礎疾患であるAD治療に関しても、外用薬や内服薬をFCV内服の上で併用することで、KVEの治療経過に与える影響は少ないものと思われた。

利益相反

本内容は、ファムビル[®]錠250mgの製造販売会社である旭化成ファーマ株式会社と販売会社であるマルホ株式会社の依頼のもとで実施された、特

定使用成績調査の成績に関するものである。医学アドバイザーの渡辺大輔は、旭化成ファーマ株式会社からの委託に基づき、本調査の集計、纏め方に関する専門医の立場からの指導、助言および論文の執筆に関与した。吉田寿雄、新郷敏彦および竹田遥は旭化成ファーマ株式会社の社員である。中村圭吾、可児毅および舛永安繁はマルホ株式会社の社員である。

文 献

- 1) Kaposi M : Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. 5th ed. Berlin : Urban und Schwarzenberg, 1887.
- 2) 渡辺大輔 : 小児の単純ヘルペスウイルス感染症. MB Derma 164 : 73-79, 2010.
- 3) 川島 真ほか : ファムシクロビル錠の単純疱疹に対する臨床効果 バラシクロビル塩酸塩錠を対照薬とした第III相二重盲検比較試験. 臨床医薬29 : 285-307, 2013.
- 4) 一般社団法人日本アレルギー学会 : アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2012 ; 片山一朗, 河野陽一監, 協和企画, 東京, 2012, 25-28.
- 5) Wetzel S, Wollenberg A : Eczema herpeticum. Hautarzt, 55 : 646-652, 2004.
- 6) Wollenberg A et al : Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum : A retrospective analysis of 100cases. J Am Acad Dermatol 49 : 198-205, 2003.
- 7) 山崎雄一郎, 木花いづみ, 簗野倫 : カポジ水痘様発疹症の兄弟例. 皮膚臨床 28 : 858-859, 1986.
- 8) 八木沼健利, 本田まりこ, 新村真人 : アトピー性皮膚炎とカポジ水痘様発疹症. 皮膚病診療 9 : 1035-1038, 1987.
- 9) 渡辺瑞枝ほか : カポジ水痘様発疹症61例の統計. 皮膚臨床 37 : 399-402, 1995.
- 10) 松尾光馬 : 伝染性膿痂疹とカポジ水痘様発疹症の鑑別が困難なとき. MB Derma 101 : 131-137, 2005.
- 11) Leung DY, Soter NA : Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. J Am Acad

- Dermatol 44 : S1-S12, 2001
- 12) Wollenberg A et al : Plasmacytoid Dendritic Cells: A New Cutaneous Dendritic Cell Subset with Distinct Role in Inflammatory Skin Diseases. J Invest Dermatol 119 : 1096-1102, 2002.
- 13) Howell MD et al : Cytokine Milieu of Atopic Dermatitis Skin Subverts the Innate Immune Response to Vaccinia Virus. Immunity 24 : 341-348, 2006.
- 14) Ong PY et al: ENDOGENOUS ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND SKIN INFECTIONS IN ATOPIC DERMATITIS. N Eng J Med 347 : 1151-1160, 2002.
- 15) Guttman-Yassky E et al : Low Expression of the IL-23/Th17 Pathway in Atopic Dermatitis Compared to Psoriasis. J Immunol 181 : 7420-7427, 2008.
- 16) Aronson PL et al : Topical corticosteroids and hospital length of stay in children with eczema herpeticum. Pediatr Dermatol 30 : 215-221, 2013.

**Efficacy and safety of famciclovir (Famvir® tablets 250 mg)
in patients with Kaposi's varicelliform eruption (special drug use-results survey)**

Watanabe Daisuke¹⁾, Yoshida Hisao²⁾, Shingou Toshihiko²⁾,
Takeda Haruka²⁾, Nakamura Keigo³⁾, Kani Tsuyoshi³⁾, Masunaga Yasushige³⁾

1) Department of Dermatology Aichi Medical University

2) Post-Marketing Surveillance Dept. Regulatory Affairs and Reliability Assurance Center Asahi Kasei Pharma Corporation

3) Post Marketing Study Group Pharmacovigilance & PMS Dept. Maruho Corporation

There have been few prospective studies about the efficacy and safety of antiherpesvirus drugs for Kaposi's varicelliform eruption (KVE). In the present study, we investigated the efficacy (patients analyzed, n=114) and safety (patients analyzed, n=131) of famciclovir (FCV) in FCV-naïve patients with KVE. Assessment of overall improvement and the frequency of side effects during the approximate period from the start of FCV administration to three weeks after completion of administration (Day 21) showed that among patients analyzed for efficacy, the proportion of patients determined to have an overall improvement of "marked improvement" or "improvement" (improvement rate) was 96.5%, and none of the patients were determined to have an "exacerbation". The median number of days until complete crust formation was seven days, and the median number of days until healing was eight days. In addition, among patients analyzed for safety, the frequency of side effects was 0.8%. These results confirmed the efficacy and safety of FCV in patients with KVE. We also analyzed the relationships between the healing time and the severity of KVE, severity or treatment contents of atopic dermatitis, the most common underlying disease of KVE.