担癌患者の帯状疱疹

担癌患者に発生した帯状疱疹に対する
アシクロビル（ゾビラックス）の治験

石原 和之* 山崎 直也* 佐々木英也*

Summary

担癌患者に発生した帯状疱疹に対し、従来、1日3回、8時間毎にアシクロビル(ゾビラックス)を投与して優れた成績が報告されているが、今回、我々は主に外来患者を対象として1日1回500mgを投与し、その効果を検討した。対象とした患者の大多数が放射線療法、抗がん剤などの投与に関連して発生したもので免疫能の低下が予想され、一般の帯状疱疹より難治性と考えられた。しかし、全体的に発赤、水疱形成ならびに疼痛などの症状を抑制し、緩解を早めたと考えられた。

効果判定は投与2週目に行い、著明に改善したもの11例、改善したものの9例、やや改善したものの4例であった。副作用は特に認められなかった。

はじめに

アシクロビルは免疫機能の低下した患者（悪性腫瘍、自己免疫疾患など）に発症した単純疱疹、水痘、帯状疱疹に対し治療薬として認可され適用されている薬剤である。しかし、その用法として1日3回、8時間毎に1時間以上かけて点滴静注することが必要とされている。かかる投与法は外来患者に適用させることは不可能である。従って今回、1日1回投与として担癌患者の帯状疱疹に試み、その有効性の有無について検討した。

使用薬剤

一般的名称はアシクロビル（Aciclovir）でそ

* Kazuyuki ISHIHARA, Naoya YAMAZAKI, Hideya SASAKI 国立がんセンター 皮膚科

の化学構造式を図1に示した。使用した薬剤はアシクロビル250mgを1バイアル中に白色～微黄白色の塊状粉末として含有するゾビラックス（Zovirax, 日本ウエルカム株式会社製）である。

対象患者

担癌患者（成人）で外来通院中に発生した帯状疱疹を主たる対象とした。結果として24例中、21例が外来通院患者、3例が入院患者であった。

投与方法

患者はすべて成人であるので1律にアシクロビル500mg（1バイアルは250mg）を注射用蒸留水20mlに溶解し、主に5%ブドウ糖250mlにて希釈し、1時間以上かけて点滴静注を行った。以上は用時調製し連日5日から7日間（休日をはさむ場合を除く）投与を行った。腎または肝

一般名：アシクロビル (Aciclovir)
化学名：9-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル] グアニン
分子式： $C_8H_{11}N_5O_3$
分子量：225.21

図1. 化学構造式

機能障害のある患者には慎重に投与を行った。

効果判定

带状疱疹の効果判定はしばしば困難である。その病勢は皮膚の水疱、発赤と疼痛にあり、その緩解はそれらの症状の消褪と同時に発生する痂皮形成と乾燥化にあると考えられる。

従って皮膚の症状を発赤と丘疹、および水疱の消褪にしばり、かつ、本症の特徴である神経痛（疼痛）の軽減を加えて判定を行った。

さらにこれらの3症状の総合的経過を考慮し、効果および有用性の検討を行った。

紅斑と丘疹、および水疱については次のように症状の判定基準をおいた。

4：高度の症状 3：中等度の症状

2：軽度の症状 1：軽微の症状

0：症状の消失あるいは無し

疼痛に関しては次のように設定した。

4：強烈な疼痛 3：中等度の疼痛

2：疼痛は軽度だが継続的に続く

1：軽度の疼痛が時々発生

0：疼痛を訴えない

次に上記の症状の合計点数により次のように総合判定を行った。

著効：ほとんどの症状の消褪または消失。

有効：総合点数が4～6の改善があるもの。

やや有効：総合点数が2～3の改善があるもの。

不変：総合改善が-1～0～1のもの。

増悪：総合改善が-2以上のもの。

以上の効果判定は薬剤投与後2週目に施行した。なお、以上の効果と副作用の有無により次のように有用度を判定した。

著効+副作用なし→極めて有用

著効+副作用あり*→有用（1ランク下げる）
（*ただし、副作用は治療の継続に耐えうるもの）

以下それぞれ有用度を有用、やや有用、どちらともいえない、有用性なし、判定不能とした。

治療成績

全症例を表1にまとめた。その内容は症例No., 患者名, 性, 年齢, 体重, 入院・外来別, 合併症（悪性腫瘍）と治療, 罹患部位, 1回投与量と投与日数, 併用薬, 投与後評価（投与終了時, 終了後5日, 1週, 2週, 3週）, 効果（総合判定）, 有用度, 副作用である。

また、各症状の緩解として図2に紅斑・丘疹の推移, 図3に水疱の治癒（乾燥まで）の推移, 図4に疼痛の推移, 図5にそれぞれのGrade (Gr.と略)の合計と軽快への推移をまとめた。始めに総合的成績について記載し、次いで各症状のまとめ(図2～図5), さらに2症例について記載した。

1. 総合成績および背景

主に表1に一括掲示した。女性16例, 男性8例, 計24例である。年齢は最低41歳, 最高80歳で, 平均年齢は56.4歳である。

このうち、外来治療21例, 入院治療3例で合併症（基礎疾患）はいずれも悪性腫瘍でほとんどが進行期である。その内訳は子宮癌と乳癌が最も多く各5例, 悪性リンパ腫3例, 胃癌, 肺癌各2例, 肺・胃癌, 甲状腺・咽頭癌, 肺・子宮癌の重複癌各1例, 肝腫瘍, 皮膚癌, 下咽頭

表 1. 症例一覧表 (1)

No.	患者名	性	年 齢	体 重	入院 外来	合併症と治療	罹患部位	投与方法		併用薬	投与後					副作用	備考
								1 回 投与量	投与 日数		終了時 5 日	終了後 1W	終了後 2W	終了後 3W	効果		
1	F.S	♀	53	/	外来	子宮癌 化学療法	左 胸	500mg	5	ビタメジン 3cp ソランタール 6T	有効	有効	著効	著効	改善	極めて有用	
2	F.O	♀	60	48	外来	子宮癌 放射線療法	左肩～上肢	500mg	5	インダシン坐薬 ビタメジン 3cp ソランタール 6T	有効		著効		改善	有用	
3	S.K	♀	67	44	外来	肺癌・胃癌 化学療法	左 腰	500mg	5	ビタメジン 3cp ソランタール 6T セデス G1.0	有効	有効	有効	有効	改善	有効	
4	K.K	♀	52	/	外来	子宮癌 化学療法	右 胸	500mg	5	ソランタール 6T	有効		著効	著効	改善	極めて有用	
5	Y.H	♂	72	/	外来	肝腫瘍 化学療法	右 腰	500mg	7	インダシン坐薬	有効	有効	有効	著効	改善	有用	
6	K.T	♂	60	70	外来	胃癌 化学療法	右 腰	500mg	7	ビタメジン 3cp ソランタール 6T	有効	有効	著効	著効	改善	極めて有用	
7	R.A	♂	44	45	入院	肺癌・脳転移 化学療法	右 胸	500mg	5	インダシン坐薬 ビタメジン 3cp ナイキサン 6T	有効	有効	著効	著効	改善	極めて有用	
8	K.A	♀	54	49	外来	子宮癌 化学療法	左 胸	500mg	5	ビタメジン 3cp ソランタール 6T	有効	有効	有効	著効	改善	有用	
9	T.Y	♂	65	59	外来	皮膚癌 放射線療法	右 胸	500mg	5	ビタメジン 3cp ソランタール 6T	有効	有効	著効	著効	改善	極めて有用	
10	Y.Y	♀	48	48	外来	乳癌 化学療法	左 腰	500mg	7	ビタメジン 3cp ナイキサン 6T	不変	有効	有効	有効	改善	有効	
11	M.Y	♀	61	47	外来	子宮癌 放射線療法	右肩～上腕	500mg	7	ビタメジン 3cp ソランタール 6T	有効	有効	有効	有効	改善	有用	
12	M.A	♀	43	48	外来	乳癌 放射線療法	左 胸	500mg	5	ビタメジン 3cp ソランタール 6T	有効	有効	著効	著効	改善	極めて有用	
13	M.S	♂	62	56	外来	下咽頭癌 放射線療法	左上肢	500mg	5	ビタメジン 3cp ソランタール 6T	有効	有効	有効	著効	改善	有用	

*: 有用度 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. どちらともいえない 5. 有用なし 6. 判定不能

表 1. 症例一覧表 (2)

No.	患者名	性	年 齢	体 重	入院 外来	合併症と治療	罹患部位	投与方法		併 用 薬	投 与 後 評 価					副作用	備 考
								1 回 投与量	投与 日数		終了時 5 日	終了後 1 W	終了後 2 W	終了後 3 W	効 果		
14	M.M	♀	80	49	外来	尿道 癌 放射線療法	右側胸腹	500mg	5	ナイキサン3T, アクロ マジン, アズノール ビタメジン3cp, セデスG1.0	やや 有効	有効	有効	改善	有用	無	
15	H.M	♀	64	44.5	外来	肺癌・子宮癌 化学療法	右腹胸	500mg	5	ビタメジン3cp ナイキサン6T	不変	有効	有効	改善	有用	無	
16	M.M	♀	51	62	外来	悪性リンパ腫 化学療法	左 腰	500mg	7	インダジン坐薬	やや 有効	有効	有効	改善	極めて 有用	無	
17	T.O	♂	41	61	入院	胃癌 化学療法	左側胸腹	500mg	5	インダジン坐薬, ビ タメジン3cp, ソラン タール6T, アクロマ ジン, アズノール	やや 有効	有効	有効	改善	有用	無	
18	M.I	♀	42	58	外来	乳癌 化学療法	左 肩	500mg	5	ソランタール6T, ビ タメジン3cp, セデス G, スタデルム軟膏	不変	やや 有効	やや 有効	改善	やや 有用	無	疼痛残存
19	S.K	♂	50	60.5	外来	悪性リンパ腫 プレドニン 40mg	左 腰	500mg	7	ソランタール6T ビタメジン3cp スタデルム軟膏	有効	有効	有効	改善	極めて 有用	無	
20	E.K	♀	72	40	外来	乳癌進行期 ホルモン療法 化学療法	左体背	500mg	5	ソランタール6T セデスG ジルダザック軟膏	やや 有効	有効	有効	改善	極めて 有用	無	
21	T.Y	♀	47	42	外来	乳癌 化学療法 ホルモン療法	左肩胸	500mg	5	ソランタール6T, ビ タメジン, アクロマ ジン, アズノール	有効	有効	有効	改善	極めて 有用	無	臨床症状 としては 軽 度
22	E.A	♂	53	53	入院	肺癌 放射線療法	右背中	500mg	7	スタデルム軟膏 ソランタール6T セデスG	有効	有効	有効	改善	極めて 有用	無	
23	S.A	♀	70	43	外来	甲状腺癌 放射線療法	右 顔	500mg	5	ホルタレン6T ビタメジン3cp スタデルム軟膏	不変	有効	有効	改善	有用	無	症状軽症
24	M.E	♀	42	47	外来	リンフオーマ 化学療法 プレドニン	右 腰	500mg	5	ビタメジン3cp ソランタール6T	不変	やや 有効	やや 有効	改善	やや 有用	無	

*: 有用度 1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. どちらともいえない 5. 有用性なし 6. 判定不能

図 2. 紅斑・丘疹の推移 (投与開始日より記載)

図 3. 水疱の治癒 (乾燥まで) の推移 (治療開始日より記載)

図 4. 疼痛の推移 (治療開始日より記載)

図 5. 紅斑, 丘疹, 水疱, 疼痛の Gr. 合計の推移 (投与開始日より記載)

癌, 尿道癌各 1 例となっている。また, 放射線あるいは化学療法の治療中に帯状疱疹の併発せるもの 16 例, 4 週以内に治療のあったもの 8 例である。なお, 放射線療法施行例は 8 例, 化学療法施行例は 16 例であり, 化学療法剤の内容は doxorubicin (Adriacin) が最も多く, その他 vincristine, methotrexate, vindesine, prednisolone, cyclophosphamide などである。

罹患部位は胸腹部が最も多く 13 例, 腰部 7 例, 上肢 3 例, 顔 1 例となっている。

投与方法はすべて 1 回投与量 500mg/body とし, 1 日 1 回, 連日 (休日の場合のみ 1 日ずらす) 5～7 日間投与とした。5 日間 (総量 2,500 mg) 投与せるもの 17 例, 7 日間投与せるもの 7 例である。併用薬はビタメジン (1 カプセル中, ベンフォチアミン 34.58mg, 塩酸ピリドキシン 25 mg, シアノコバラミン 250 μ g) を 1 日 3 カプセル分 3 にて内服, 消炎鎮痛剤としてソラントール (塩酸チアラミド 1 錠中 100mg) 1 日 3～6 錠, あるいはナイキサン (1 錠中ナプロキセン 100 mg) 1 日 3～6 錠をいずれも 1 日分 3 にて内服させた。なお, 特に疼痛を訴えたもの (投与初期) にセデス G (1g 中アリルイソプロピルアセ

チル尿素 60mg, イソプロピルアンチピリン 150 mg, フェナセチン 250mg, 無水カフェイン 50mg), あるいはインダシン坐薬 (インドメタシン 50mg 含有) を使用した。従来, しばしば使用したモルヒネ含有シロップは投与しなかった。使用した軟膏は症例によって異なるが, ジルダザック軟膏 (ベンダザック 30mg を 1g 中に含有, 3%), スタデルム軟膏 (イブプロフェンピコノールを 1g 中 50mg 含有, 50%) あるいは自家製の 1% アクロマイシンとアズノール軟膏を等量混合したものを用いた。

投与後, 評価として投与終了時, 終了後 1 週, 2 週, 3 週に行い, 効果判定は 2 週時の状況により決定した。さらに有用度, 副作用を加えた。以上により 24 例中, 著明に改善したもの 11 例, 改善したもの 9 例, やや改善したもの 4 例で全例に効果をみた。

2. 各症状の経過

紅斑・丘疹, 水疱, 疼痛の 3 症状について図 2～5 にそれぞれの経過を掲示した。症例数は各 22 例で他の 2 例に症例報告のため別に記載した。なお, 各図において発疹発生を 0 とし投与開始日より表に記載した。なお, 発生部位別

に点線、実線、破線として表示した。

a) 紅斑・丘疹の推移 (図2)

図2に一括掲示した。1日目に投与開始したもの1例、2日目4例、3日目8例その他となっている。多くの症例は投与中に緩解の傾向を見せ、早期に投与した程、紅斑の消褪は著明となっている。なお、ほとんどの症例は紅斑が主なる症状である。

b) 水疱の治癒(乾燥まで)の推移 (図3)

水疱の効果判定は時に困難であるので水疱の乾燥化(痂皮形成を越えてその痂皮がほとんど脱落せるもの)を目安としたため若干治癒化が延長している。従って水疱の消失、痂皮形成時を効果判定とすればほとんどの症例では短縮する。早期に投与したもの程、消褪傾向が強く、水疱の発生も認められなくなっている。

なお、ビラン、潰瘍発生した場合はそれが完全に乾燥するまで水疱の治癒としなかった。

c) 疼痛の推移 (図4)

帯状疱疹にとって疼痛は最大の訴えであり治療上最も苦慮するところである。発疹発生後、早期に治療を開始した程、疼痛の緩解は著明である。6日目および7日目に治療を開始した2症例は緩解が遅れている。しかし、従来、モルヒネの内服剤がしばしば使用されたことがあるが、本治験ではかかることなく、普通の鎮痛剤で経過観察が可能であった。

d) 紅斑・丘疹、水疱、疼痛の各 Grade(Gr)の合計の推移 (図5)

それぞれの症状の合計を治療前から後にわたってその状況をまとめたものである。多くの症例が投与後2週以内に有効を示している。

3. 症例

症例を示して経過を記載する。

a) 女性、43歳(表1 No.12)

進行期乳癌にて術後、化学療法、放射線療法を反復し、再度施行した放射線療法中に発生した帯状疱疹である。左胸部の疼痛は発疹の出現前1週から認められ、発疹発生4日目に治療を開始した。写真1は左胸部の臨床像で紅斑、水

疱形成も著明で、疼痛もかなり強度(Grade 3~4)であった。投与開始後、疼痛は間もなく緩解に入り、投与終了時にはGrade 1(軽度の疼痛が時に発生)となり、また投与中に水疱の新生はなくなり、投与4日目より痂皮形成が始まり、漸時、黒色痂皮に変じ、投与開始10日目には乾燥してほとんど治癒状態となった(写真2)。本症例は著効であり、また、副作用も認められなかったことより極めて有用と判定した。全経過を図6に示した。

b) 男性、65歳(表1 No.9)

体背部に発生した巨大皮膚癌(有棘細胞癌)で化学療法後、放射線照射を施行したもので右胸部に強い疼痛と著明な水疱が発生し、水疱はビラン・潰瘍へと移行した(写真3)。

発疹発生後3日目から投与を開始したが、疼痛は速やかに軽減し、投与10日後には消失した。発疹は投与後、消褪し投与15日にはほとんど消褪した。写真4は投与10日目のものである。副作用はなく著効および極めて有用と判定した。全経過を図7に示した。

副 作 用

1回500mg投与は新しい試みであるため造血機能、胃腸障害、肝機能、腎機能、尿などについて検討したが特に治療に影響を与えるものはなかった。治療による白血球、赤血球、血小板の数の変動について図8にまとめて見た。化学療法により白血球3,000/mm³、赤血球280万/mm³、血小板13万/mm³の症例にも投与したが、本剤による影響は少なく十分治療に耐えることが出来た。

頭痛、食欲不振、悪心、嘔吐、発熱などの症状も見られなかった。

考 察

担癌患者における帯状疱疹の発生は非担癌患者のそれに比較し、疼痛、発赤、水疱形成など

写真 1. 女性, 43歳, 前胸部の帯状疱疹

写真 2. 投与後10日目

図 6. M. A. 女, 43歳 (乳がん)

写真 3. 男性, 65歳
前胸部に発生せる帯状疱疹

写真 4. 投与10日目

図7. T. Y. ♂, 65歳 (皮膚癌)

の症状が強く、かつ、治癒機転の延長が観察されている。その疼痛に対しては麻薬の使用も珍しくなく、日常生活もままならぬことがある。特に最近、癌治療として放射線照射や化学療法を外来通院で行うことが多く、かかる場合の帯

状疱疹の発症も少なくない。一方、従来のアシクロビルの治療方法として1日3回の点滴静注が原則となっている¹⁾²⁾。

外来患者を対象とした場合、1日3回の点滴静注は不可能である。また、外来患者に対する

図8. 治療による白血球、赤血球、血小板の数の変動

1日1回投与の文献も認められるが³⁾、担癌患者に関する1回投与の報告は余りないようである。我々が試みた24例の1日1回投与はdouble blindでもrandomized trialでもないので比較検討は出来ないが、従来の経験によれば臨床症状の改善と疼痛の緩解時間は短縮し、良好なる経過が得られたと思われる。また、発疹発生後、早期に投与すればする程、改善も早い結果が得られている。また、7回投与の7例は極めて有用が4例、有用が2例、やや有用が1例で、5回投与の17例はそれぞれ7例、7例、3例となり、7回投与の方がやや優っているが有意の差はない。副作用はいずれの場合も治療を中止する程の影響はなかった。

以上より本剤の1日1回投与は担癌患者の帯状疱疹の治療に有用であると考えられた。

ま と め

化学療法あるいは放射線療法を施行した担癌患者に発生した帯状疱疹24例に対しアシクロビ

ル1日1回500mg(点滴静注)を主に外来患者を対象として連日(休日を除く)5～7日間投与した。24例中、極めて有用が11例、有用9例、やや有用4例と全例に効果が認められた。以上は投与後2週間目で判定したものであるが、投与における副作用は全く認められなかった。以上よりアシクロビル500mg 1日1回、連日5～7回投与は外来通院中の患者に十分適用され、しかも効果を期待できると考えられる。

文 献

1. 草場公宏, 長沢浩平, 真弓武仁, 他: 免疫不全宿主の帯状疱疹に対するアシクロビルの治療効果, 臨牀と研究, 63: 240-244, 1986.
2. 金生英雄, 千葉純子, 藤田秀人, 他: Aciclovirによるヘルペス性皮膚疾患の治療成績, 薬理と治療, 14: 343-349, 1986.
3. 西川厚, 佐々木高二, 西村真紀子, 他: 免疫不全患者における Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster Virus 感染症に対する Aciclovir 治療効果の検討, 小児科臨床, 38: 638-644, 1985.