

悪性腫瘍患者に併発した帯状疱疹に対する Vidarabine(Ara-A) の 二重盲検比較試験成績

久 木 田 淳

東京大学医学部附属病院皮膚科

太 田 和 雄

愛知県がんセンター病院第二内科

佐 久 間 昭**

東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理

仁 井 谷 久 暢

日本医科大学附属病院臨床病理科

新 村 眞 人*

東京慈恵会医科大学附属病院皮膚科

古 江 尚

帝京大学医学部附属溝口病院内科

(昭和 59 年 7 月 27 日受付)

悪性腫瘍に併発した帯状疱疹に対し、Ara-A の有効性、安全性および有用性を検討する目的で Ara-A 高投与量群と低投与量群の比較による二重盲検試験を実施した。なお、投与量は Ara-A の有効量と考えられる 1 日 300 mg(Ara-A 高投与量群) に対し、その 1/6 量である 50 mg を低投与量群とし、用量・反応関係をみることにした。

Ara-A 高投与量群は低投与量群に比較して、皮疹改善度は投与終了後翌日、3 および 7 日目において改善した症例が多かった。神経症状も含めた全般改善度では投与終了後翌日より Ara-A 高投与量群は低投与量群に比べ、早期改善傾向が認められ、さらに試験薬剤投与終了後 7, 14, および 21 日目では Ara-A 高投与量群は低投与量群に比べ、有意に改善した。安全度は Ara-A 高投与量群と低投与量群との間で差は認められなかった。有用度は Ara-A 高投与量群が低投与量群より有意に優れていた。

以上のことより、Ara-A(300 mg/day, 5 日間投与) は、悪性腫瘍患者に併発した帯状疱疹に対する原因療法として有用な薬剤であると考えられた。

また、Ara-A は帯状疱疹の発症後早期に投与を開始することが適切であると考えられる。

帯状疱疹は通常 3 週間程で治療が認められ、予後は良好とされている。しかしながら、悪性腫瘍などに併発する帯状疱疹ではその経過が重篤化し、さらに予後が悪く、ヘルペス後神経痛などを残しやすい。このような帯状疱疹に対する治療としては早期に疼痛や合併症に対処するための的確な治療が重要であるが、現在のところ確立された原因療法がなく、原因療法と成りうる抗ウイルス剤の出現が期待されている。

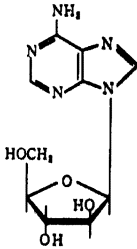
Ara-A(一般名 Vidarabine, Fig.1) は 1960 年 Lee ら¹⁾により合成された抗ウイルス剤で、DNA ウィルスである Herpes simplex virus type I, II および Varicella-zoster virus などに強い抗ウイルス活性を有する^{2,3)}。Ara-A の抗ウイルス活性を示す機序は主にウィルス DNA dependent DNA polymerase 活性を拮抗阻害することによると考えられている⁴⁻⁶⁾。

Ara-A の帯状疱疹に対する臨床的使用の試みは 1970 年代中頃より主に米国において進められ^{7,8)}、免疫抑制患者における重篤化しやすい帯状疱疹に対し、その有用

* 論文執筆担当者

** コントローラー

Fig. 1 Chemical structure of Ara-A



性が認められている。本邦においても、久木田ら¹⁾により、免疫抑制患者に発症した帯状疱疹に Ara-A を使用し、有用な薬剤と評価されている。

今回、このような重篤化しやすい悪性腫瘍患者に併発した帯状疱疹に対する Ara-A の有効性および安全性を確認するため、多施設二重盲検比較試験を実施し、良好な結果を得たので報告する。なお、Ara-A は水に難溶であり、placebo を作製することが困難であることおよび適当な対照薬剤が存在しないことより、試験は1バイアル中 Ara-A 300 mg を含有する高用量製剤と1バイアル中 Ara-A 50 mg を含有する低用量製剤(高用量製剤の 1/6 量)の比較による用量・反応試験とした。

試験は昭和 58 年 5 月より、昭和 59 年 4 月まで実施した。

I. 試験方法

1. 対象

悪性腫瘍患者に併発した帯状疱疹で、皮疹発現日を第 1 病日として、原則として 5 病日以内の患者を対象とした。ただし、次の患者は除外した。

- 1) 腎障害および重篤な肝機能障害を有するもの
- 2) 重篤な骨髄障害を有するもの
- 3) 膠原病を有するもの
- 4) 妊娠および妊娠の疑いのある婦人および授乳期間中の婦人
- 5) その他、医師が不相当と認めるもの

なお、試験の開始に先立ち、患者の了承を得た上で実施することとした。

2. 試験薬剤および資材

試験薬剤は 1 バイアル中 Ara-A 300 mg を含有する凍結乾燥製剤(高用量製剤)および 1 バイアル中 Ara-A 50 mg を含有する凍結乾燥製剤(低用量製剤)を使用した。

試験における識別不能性を確保するために、試験薬剤および資材は以下のものを使用した。

1) 試験薬剤

試験薬剤は褐色のバイアルに表面が灰色塩化ビニール

でコートされたものを使用した。

2) 資材

輸液は試験薬剤と同様、表面が灰色塩化ビニールでコートされた 500 ml の 5%ブドウ糖液または生理食塩液を使用した。

注射筒は白色の材料を用いて本試験用に作製したものをを使用した。

以上のことより、試験計画書で定められた投与方法および調製方法を行なう限り、試験薬剤ならびに薬剤の調製過程における識別不能性は保たれる。試験薬剤の識別不能性は星薬科大学製剤学教室(永井恒可教授)により確認された。

試験薬剤の包装は 6 バイアル(予備として 1 バイアルを含む)を 1 箱、1 症例分とし、1 箱ごとに薬剤番号を付した。さらに、4 症例を 1 組とし、1 組に Ara-A 高投与量群 2 症例、Ara-A 低投与量群 2 症例を割り付けた。

3. 投与量、投与方法および調製方法

投与量は Ara-A 300 mg/day (以下、Ara-A 高投与量群という)あるいは Ara-A 50 mg/day (以下、Ara-A 低投与量群という)とした。

試験薬剤は 1 日 1 回、1 バイアルを添付の注射筒を用い、添付の輸液に溶解し、2~4 時間の点滴静注により、5 日間投与した。

試験薬剤の調製は次のとおり行ない、調製過程における識別不能性は保たれた。

1) 添付の 500 ml 輸液瓶を 40°C 前後に加温する。なお、塩化ビニールコートが割れることがあるので 50°C 以上にはしないこと。

2) 添付の注射筒を用い、輸液瓶より約 10 ml を取り出し、試験薬剤に注入し、約 30 秒間激しく振り混ぜ、懸濁液を作製する。

3) 添付の注射筒により、バイアル中の懸濁液を輸液瓶に戻し、4~5 分間 40°C 前後に保ち、試験薬剤溶液を作製する。

4) 輸液瓶を約 1 分間振り、完全に溶解させる。

5) 輸液の灰色塩化ビニールコートのミシン目を切り、コートを除去して試験薬剤が輸液に完全に溶解したことを確認する。

なお、試験薬剤溶液への他剤の混注は、Ara-A が析出する恐れがあるので行なわないこととした。

4. 投与中止

下記の理由により、止むを得ず投与中止した場合、その理由などを調査表に記載することとした。

- 1) 明確に症状の悪化が認められ、試験薬剤の投与継続が困難な場合

2) 試験薬剤により副作用が認められ、投与継続が適当でない場合

3) その他、医師の判断により試験薬剤の投与継続が不可能な場合

5. 併用禁止薬剤・禁止療法

試験期間中は原則として他の抗ウイルス剤（インターフェロン、ガンマグロブリン製剤、アシクロビル、Ara-C、免疫血清など）は使用しないこととし、また、疼痛に影響のある神経ブロックも実施しないこととした。

さらに、消炎鎮痛剤等およびその他の薬剤についても、試験開始前より使用している薬剤は継続してもよいが、新たな薬剤の投与は原則として行なわないこととした。

なお、併用薬剤は帯状疱疹に対するものと悪性腫瘍に対するものに分け、調査表に記載することとした。

6. 試験期間

試験期間は試験薬剤投与終了後 21 日目までとした。

ただし、試験期間内に治癒した場合は治癒時点で試験終了とした。

7. 調査項目および調査時期

1) 背景因子

試験開始に際し、背景因子として、性別、年齢、入院・外来、帯状疱疹の重症度、Performance status (PS)、基礎疾患、悪性腫瘍に対する治療、帯状疱疹に対する治療および試験薬剤投与開始病日などを調査した。

なお、PS の区分は下記のとおりとした。

【Performance status】

0: 無症状で、社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等に振る舞える。

1: 軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。たとえば、軽い家事、事務など。

2: 歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが日中の 50% 以上は起居している。

3: 身の回りのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の 50% 以上は就床している。

4: 身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

2) 各症状の程度ならびに消失・発現時期

皮膚症状として、水疱発生前の紅斑、水疱・膿疱、びらん・潰瘍、痂皮および汎発疹を、また、神経症状としては疼痛およびしびれを調査項目とした。

調査は試験薬剤投与開始直前（1 日目）、試験薬剤投与中 2, 3, 4, 5 日目、試験薬剤投与終了後翌日、試験

薬剤投与終了後 3, 7, 14 および 21 日目に実施した。

3) 皮疹改善度評価

皮膚症状の調査 5 項目の経過を総合的に考慮し、投与開始前と比較して、治癒、著明改善、改善、不変および悪化の 5 段階に分類し、担当医師が評価した。

評価時期は試験薬剤投与中 2, 3, 4, 5 日目、試験薬剤投与終了後翌日、試験薬剤投与終了後 3, 7, 14 および 21 日目に実施した。

4) 全般改善度評価

全般改善度評価は皮膚症状ならびに神経症状を総合的に考慮し、投与開始前と比較して、著明改善（経過極めて良好）、改善、やや改善、不変および悪化（経過極めて不良）の 5 段階に分類し、担当医師が評価した。

評価時期は試験薬剤投与終了後翌日、試験薬剤投与終了後 3, 7, 14 および 21 日目に実施した。

5) 副作用

試験薬剤との関連性が否定できない随伴症状の悪化ならびに新たな出現を副作用とみなし、その種類、程度、発現・消失時期、処置および試験薬剤との関連性について調査した。

6) 臨床検査

試験薬剤投与前後に血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数および白血球数）、生化学的検査（GOT, GPT, LDH, 総ビリルビン、総蛋白、BUN およびクレアチニン）および尿検査（糖、蛋白）を実施した。

さらに、ウイルス学的検査として試験薬剤投与開始前に水疱よりウイルス培養用検体を採取し、Varicella-zoster virus (VZV) の分離・同定を実施した。さらに試験薬剤投与開始前と投与終了後 14 日目に採血し、VZV の血清抗体価（補体結合反応、免疫蛍光抗体間接法）を測定し、確定診断の参考とした。

7) 写真撮影および写真判定

確定診断を統一的行なう目的で、皮疹部の写真撮影を試験薬剤投与直前、投与終了後翌日、試験薬剤投与終了後 3, 7 および 21 日目に実施した。

写真は小委員会 (Table 1) により検討され、ウイルス分離状況および血清中 VZV 抗体価の上昇も併せて考慮した後、統一的に確定診断を下した。

8) 安全度評価

安全度評価は副作用および臨床検査値異常変動を考慮して、異常なし、異常はあったが治療継続可能、異常のため対症療法が必要および異常のため投与中止（すべきであった）の 4 段階に分類し、原則として試験薬剤投与終了後翌日に実施した。

9) 有用度評価

有用度評価は全般改善度および安全度を総合的に考慮し、極めて有用、かなり有用、やや有用、無用および有害の5段階に分類し、原則として試験終了翌日に実施した。

8. 小委員会判定ならびにデータ固定

Key open に先立ち、小委員会 (Table 1) を開催し、確定診断、データ固定、除外症例の検討および不完全症例の取り扱いについて協議し、決定した。

また、コントローラーにより、開封前のデータ検討として有用度と背景因子および他の改善度との関連性ならびに問題症例の呈示などが行なわれ、小委員会で検討の上、その取り扱いを決定した。

不完全データの取り扱いについては下記のとおりである。

【不完全データの取り扱い】

① 症状、改善度の判定日のズレ

投与終了後 1 日目……+1 日まで採用

投与終了後 3 日目……+1 日まで採用

投与終了後 7 日目……-1 日～+2 日まで採用

投与終了後 14 日目……±2 日まで採用

投与終了後 21 日目……±2 日まで採用

② 症状、改善度の途中欠測

欠測時点の前後をみて全症状のポイントと改善度評価が全く同じなら、症状、改善度を埋める。

③ 試験途中 (経過観察中) の退院による欠測

治癒退院であり、症状が“全くなし”、皮疹改善度“治癒”、全般改善度“著明改善”の場合、症状、改善度とも欠測を埋める。

④ 併用禁止薬剤 (抗ウイルス剤) の試験途中から投与の場合の症状、改善度の取り扱い

併用禁止薬剤 (抗ウイルス剤) 投与時からの症状、改善度は解析に用いない。

9. 解析方法

コントローラーによる Key open 後、各調査項目を Ara-A 高投与量群および Ara-A 低投与量群ごとに集計した。

解析は背景因子については、 χ^2 -test, U-test および STUDENT の t-test を実施した。皮疹改善度、全般改善度、安全度あるいは有用度については MANN-WHITNEY の U-test ならびに各カテゴリーごとの 2×2 分割表を FISHER の直接確率法にて検定した。各症状についてはその消失または発現時期をもとに KAPLAN-MEIER の方法でその生存率または未形成率を計算し、Generalized WILCOXON test および COX-MANTEL test により検定した。

なお、有意水準は比較あたり 5% 以下とし、図表中

では Ara-A 高投与量群を“Ara-A High”および Ara-A 低投与量群を“Ara-A Low”と表記し、参考として、確率を +: $P < 0.10$, *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ とし て表記した。

II. 試験結果

1. 解析対象症例

本試験の参加施設を Table 1 に示した。総症例数は Table 2 に示すとおり、Ara-A 高投与量群 61 例、Ara-A 低投与量群 66 例の計 127 例であった。

解析除外症例の内訳を Table 3, 4 に示した。有用度および安全度ともに不採用例は Ara-A 高投与量群 3 例および Ara-A 低投与量群 4 例の計 7 例であり、除外理由は投薬違反 (1 パイアル～3 パイアルのみ投与) が 6 例、対象疾患違反および基礎疾患が重篤なため安全性判定不能が 1 例であった。有用度のみ不採用例は Ara-A 高投与量群 7 例および Ara-A 低投与量群 9 例の計 16 例であった。除外理由は Ara-A 高投与量群で併用薬剤違反が 3 例、対象疾患違反が 2 例、基礎疾患違反が 2 例であった。投与開始病日違反は 2 例あったが、併用薬剤違反の 1 例と基礎疾患違反の 1 例に各々重複していた。Ara-A 低投与量群では投与開始病日違反が 5 例、対象疾患違反が 3 例、基礎疾患違反が 2 例で内 1 例は重複していた。有用度および安全度ともに採用された症例は Ara-A 高投与量群 51 例、Ara-A 低投与量群 53 例であり、解析除外症例数に差は認められなかった。

2. 背景因子

背景因子は Table 5 に示したとおり、Ara-A 高投与量群および Ara-A 低投与量群間に有意な偏りは認められなかった。

性別は Ara-A 高投与量群で男性 31 例 (61%)、女性 20 例 (39%) および低投与量群では男性 28 例 (53%)、女性 25 例 (47%) であった。年齢は両群ともに比較的高年齢の症例が多く、平均年齢は Ara-A 高投与量群 57 歳および低投与量群 55 歳であった。入院・外来の別は入院例が多く、両群とも約 80% を占めた。PS においては Ara-A 高投与量群の PS 4 の症例が 11 例 (22%) であったのに対し、低投与量群では 6 例 (11%) と若干 Ara-A 高投与量群に多かった。基礎疾患としての悪性腫瘍の種類には両群間に差は認められなかった。

試験薬剤の投与開始病日は 3～5 病日が多く、平均では Ara-A 高投与量群 3.7 病日、Ara-A 低投与量群 3.7 病日とはほぼ同時期であった。

試験薬剤投与開始時の帯状疱疹の重症度は Ara-A 高投与量群で重症 7 例 (14%)、中等度 35 例 (69%) および軽度 9 例 (18%) であったのに対し、低投与量群では重症 9 例 (17%)、中等度 29 例 (55%) および軽度 15

Table 1 Institutes and doctors

YŌSHŌ MIURA:	Department of Dermatology, Hokkaido University, School of Medicine
AKIRA WAKUI:	Department of Clinical Cancer Chemotherapy, the Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University
KIYOSHI MIWA:	Department of Surgery, Gunma Cancer Center, Tōmō Hospital
OSAMU TAKATANI:	The Third Department of Internal Medicine, National Defense Medical College
TOSHIRŌ OGATA:	The Second Department of Surgery, National Defense Medical College
SEIICHI YOSHIDA:	Department of Respiratory Internal Medicine, Saitama Cancer Center
KATSUJI OKUI:	The First Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University
HISASHI MAJIMA:	Chiba Cancer Center Hospital
TOMOHARU MATSUYAMA:	Department of Surgery, National Matsudo Hospital for Chest Diseases
KAZUYUKI ISHIHARA:	Department of Dermatology, National Cancer Center
∴ MICHIHITO NIIMURA:	Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine
∴ ATSUSHI KUKITA:	Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
∴ HISANOBU NIITANI:	Department of Clinical Pathology, Nippon Medical School
YASUNOBU SAKAI:	Department of Chemotherapy, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
OSAMU HONGŌ:	Department of Dermatology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
TAKEJI NISHIKAWA:	Department of Dermatology, School of Medicine, Keio University
YUKIO IMAMURA:	The First Department of Internal Medicine, National Medical Center Hospital
TADASHI KIMURA:	The Second Department of Surgery, National Medical Center Hospital
∴ KŌICHI HIROKAWA:	Department of Dermatology, National Medical Center Hospital
TATSUO SAITŌ:	Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
∴ HISASHI FURUE:	Department of Internal Medicine, Mizonokuchi Hospital, Teikyō University, School of Medicine
KEN HASHIMOTO:	Department of Dermatology, Mizonokuchi Hospital, Teikyō University, School of Medicine
MIZUHO YAMADA:	Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine
KIYOJI KIMURA	
YUTAKA HIROTA:	Department of Internal Medicine, National Hospital Nagoya Japan
TERUO AZUMI:	Department of Dermatology, National Hospital Nagoya Japan
YUZURU SUGAWARA:	The Second Department of Internal Medicine, Aichi Medical University
KENSHIRŌ SASADA:	Department of Dermatology, Aichi Medical University
∴ KAZUO ŌTA:	The Second Department of Internal Medicine, Aichi Cancer Center
SHŌ AKAI:	Department of Dermatology, Niigata Cancer Center, Niigata Hospital
TŌRU MASAOKA:	The Fifth Department of Internal Medicine, The Center for Adult Diseases, Osaka
TETSUO TAGUCHI:	Department of Surgery, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University
MASAHIRO FUKUOKA:	The Second Department of Internal Medicine, Osaka Prefectural Habikino Hospital
KIYOYUKI FURUSE:	The Second Department of Internal Medicine, National Kinki Central Hospital for Chest Diseases
TAKAO HATTORI:	Department of Surgery, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University
KAZUKATA NISHIO:	Department of Dermatology, University of Occupational and Environmental Health
HARUKUNI URABE:	Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University
MITSUO ŌTA:	Department of Surgery, National Kyushu Cancer Center Hospital
MASAAKI TASHIRO:	Department of Dermatology, School of Medicine Kagoshima University
KAZUO YUNOKI:	Department of Cancer Chemotherapy, Institute for Cancer Research, Faculty of Medicine, Kagoshima University
∴∴ AKIRA SAKUMA:	Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

∴ : Representative, ∴∴ : Subsidiary committee, ∴∴∴ : Controller.

Table 2 Patients studied

Patients	Ara-A High	Ara-A Low	Total
Total number of cases	61	66	127
Excluded from evaluations of both usefulness and safety	3	4	7
Evaluated only for safety	7	9	16
Violation of indicative disease	2	3 ¹⁾	5
Violation of underlying disease	2 ¹⁾	2 ²⁾	4
Violation of day of disease at the entry of study	2 ¹⁾³⁾	5	7
Violation of concomitant drugs	3 ³⁾	0	3
Evaluated for both usefulness and safety	51	53	104

1),2),3) : Duplicate

Table 3 Reasons for exclusion
(Excluded from evaluation of both usefulness and safety)

Drug	Drug No.	Doctor's judgement		Reasons for exclusion
		Usefulness	Safety	
Ara-A High	23-3	—	—	Violation of administration (1 day-administration)
	39-4	—	—	Violation of administration (2 day-administration) and concomitant drug (Acyclovir)
	42-2	—	—	Violation of indicative disease (Not zoster) with serious underlying disease (Lung cancer)
Ara-A Low	12-4	3	0	Violation of administration (3 day-administration)
	33-4	—	—	Violation of administration (1 day-administration)
	46-2	—	0	Violation of administration (1 day-administration)
	53-3	—	—	Violation of administration (2 day-administration)

Table 4 Reasons for exclusion
(Evaluated only for safety)

Drug	Drug No.	Doctor's judgement		Reasons for exclusion
		Usefulness	Safety	
Ara-A High	14-1	2	0	Violation of concomitant drug (Ara-C)
	21-3	1	0	Violation of indicative disease (Herpes simplex)
	39-2	3	0	Violation of day of disease at the entry of study (7th day) and concomitant drug (Acyclovir)
	43-1	1	0	Violation of indicative disease (Not zoster)
	46-1	2	0	Violation of concomitant drug (Ara-C)
	47-1	1	0	Violation of underlying disease (Gastric ulcer)
	49-2	2	0	Violation of day of disease at the entry of study (10th day) and underlying disease (No underlying disease)
	13-1	1	0	Violation of indicative disease (Herpes simplex) and underlying disease (No underlying disease)
Ara-A Low	21-1	1	0	Violation of indicative disease (Herpes simplex)
	26-1	1	0	Violation of day of disease at the entry of study (10th day)
	29-3	3	0	Violation of day of disease at the entry of study (8th day)
	30-1	—	0	Violation of underlying disease (No underlying disease)
	35-2	3	1	Violation of indicative disease (Not zoster)
	39-3	4	0	Violation of day of disease at the entry of study (9th day)
	40-4	2	0	Violation of day of disease at the entry of study (7th day)
	53-1	2	0	Violation of day of disease at the entry of study (7th day)

Table 5 Background characteristics

Items	Categories	Ara-A High	Ara-A Low	Total	Statistical results		
					χ^2 -test	U-test	
Total number of cases	—	51	53	104	—	—	
Sex	Male	31	28	59	N.S.	—	
	Female	20	25	45			
Age (yr)	~19	2	3	5	N.S.	N.S.	
	20~	2	2	4			
	30~	3	3	6			
	40~	5	10	15			
	50~	14	13	27			
	60~	17	10	27			
	70~	8	12	20			
	Mean \pm S.E.	57 \pm 2.2	55 \pm 2.3	56 \pm 1.6	N.S.		
In or outpatient	Inpatient	41	42	83	N.S.	—	
	Outpatient	10	11	21			
Performance status	0	4	3	7	N.S.	N.S.	
	I	15	20	35			
	II	11	14	25			
	III	10	10	20			
Underlying disease (Cancer)	Lymphoproliferative c.	12	13	25	N.S.	—	
	Other c.	39	40	79			
Chemotherapy and / or radiotherapy for cancers	Absent	27	32	59	N.S.	—	
	Chemotherapy	21	19	40			
	Radiotherapy	3	1	4			
	Both	0	1	1			
Day of disease at the entry of study	1st	3	2	5	N.S.	N.S.	
	2nd	6	7	13			
	3rd	15	14	29			
	4th	11	16	27			
	5th	13	11	24			
	6th	3	3	6			
	Mean \pm S.E.	3.7 \pm 0.18	3.7 \pm 0.17	3.7 \pm 0.12	N.S.		
Number of concomitant drugs for Herpes zoster	0	23	23	46	N.S.	N.S.	
	1	14	15	29			
	2	6	9	15			
	3	3	1	4			
	4	5	4	9			
	5	0	0	0			
	6	0	0	0			
	7	0	0	0			
	8	0	1	1			
Severity of Herpes zoster	Mild	9	15	24	N.S.	N.S.	
	Moderate	35	29	64			
	Severe	7	9	16			
Severity or presence of symptoms	Erythema	None	7	7	14	N.S.	N.S.
		Mild	14	12	26		
		Moderate	18	26	44		
		Severe	12	8	20		
		Unknown	0	0	0		
	Vesicle, Pustule	None	2	2	4	N.S.	N.S.
		Mild	15	14	29		
		Moderate	24	19	43		
		Severe	10	18	28		
		Unknown	0	0	0		
	Ulceration, Erosion	None	40	43	83	N.S.	N.S.
		Mild	9	4	13		
		Moderate	2	4	6		
		Severe	0	2	2		
	Crust formation	None	0	0	0	N.S.	—
		Present	41	47	88		
		Unknown	10	6	16		
	Dissemination of skin lesion	None	0	0	0	N.S.	—
		Present	45	44	89		
		Unknown	5	9	14		
	Pain	None	1	0	1	N.S.	—
		Present	10	8	18		
		Unknown	39	45	84		
	Number of infective dermatome	1	2	0	2	N.S.	N.S.
2		41	43	84			
3 ~		9	7	16			
Infective dermatome*	V	1	3	4	N.S.	—	
	C	7	7	14			
	Th	11	10	21			
	L	32	33	65			
	S	10	10	20			
Varicella-zoster virus isolation	Isolated	4	6	10	N.S.	—	
	No isolation	27	32	59			
	Not tested	17	16	33			
		7	5	12	—		

* Multiply counted

例(28%)とやや低投与量群に軽度の症例が多かった。

帯状疱疹の各症状の程度は水泡発生前の紅斑、水泡・膿疱、びらん・潰瘍、痂皮、汎発疹について両群間に差は認められなかった。両群ともに水泡発生前の紅斑および水泡・膿疱はほとんどの症例で試験薬剤投与開始時に認められている。また、びらん・潰瘍、痂皮および汎発疹は試験薬剤投与開始時には少なかった。疼痛は試験薬剤投与開始時両群ともに約80%の症例に認められている。

罹患神経節数、罹患神経節およびVZVウイルス分離において両群間に差は認められなかった。

3. 皮疹改善度評価

皮疹改善度評価はTable 6に示すとおり、U-testにおいては観察期間中有意な差は認められなかった。しかしながら、表には示していないが、各時期におけるカテゴリーごとの2×2分割表の反復検定を行なった結果、投与開始後2, 3, 4および5日目までは両群ともにほぼ同様の推移を呈したが、投与終了後翌日ではAra-A高投与量群の改善した症例が39例(81%)であったのに対してAra-A低投与量群のそれは32例(61%)、投与終了後3日目にはAra-A高投与量群の改善した症例が42例(93%)に対してAra-A低投与量群のそれは34例(72%)、さらに投与終了後7日目にはAra-A高投与

量群で悪化した症例は認められないのに対してAra-A低投与量群のそれは4例(8%)認められ、Ara-A高投与量群がAra-A低投与量群より改善した症例が多かった(FISHERの直接確率法 $P < 0.05$)。試験薬剤投与終了後14および21日目には顕著な差は認められなかった。

ただし、この種の反復検定での検定あたりの実質水準の解釈については問題なしとしないが、臨床的には十分に納得し得る結果と考える。

4. 全般改善度評価

皮疹の改善度に加えて神経症状も含めた全般改善度評価の結果をTable 7に示した。全般改善度評価では試験薬剤投与終了後7, 14および21日目においてAra-A高投与量群が低投与量群より有意に改善していた。

各時期におけるカテゴリーごとの2×2分割表の反復検定を行なった結果、Ara-A高投与量群の不変または悪化例が投与終了後翌日および3日目において、各々8例(17%)および3例(7%)であったのに対し、低投与量群のそれは18例(35%)および14例(30%)とAra-A高投与量群が低投与量群より、有意に少なかった(FISHERの直接確率法、投与終了後翌日 $P < 0.05$, 投与終了後3日目 $P < 0.01$)。

さらに、投与終了後7日目においては、Ara-A高投与

Table 6 Skin lesion improvement

Evaluation day	Treatment group	+++	++	+	-	×	Total	Unknown	U-test
2nd day of the treatment	Ara-A High	0	1	4	30	16	51	0	N.S.
	Ara-A Low	0	0	7	30	15	52	1	
3rd day of the treatment	Ara-A High	0	1	19	19	12	51	0	N.S.
	Ara-A Low	0	1	18	19	15	53	0	
4th day of the treatment	Ara-A High	0	5	25	12	8	50	1	N.S.
	Ara-A Low	0	2	26	11	13	52	1	
5th day of the treatment	Ara-A High	0	7	27	5	10	49	2	N.S.
	Ara-A Low	0	7	25	7	13	52	1	
1st day after the treatment	Ara-A High	3	7	29	4	5	48	3	N.S.
	Ara-A Low	2	9	21	8	11	51	2	
3rd day after the treatment	Ara-A High	5	12	25	1	2	45	6	N.S.
	Ara-A Low	2	16	16	6	7	47	6	
7th day after the treatment	Ara-A High	11	19	15	1	0	46	5	N.S.
	Ara-A Low	7	16	14	0	4	41	12	
14th day after the treatment	Ara-A High	20	15	7	0	0	42	9	N.S.
	Ara-A Low	15	17	7	1	1	41	12	
21st day after the treatment	Ara-A High	26	9	7	0	0	42	9	N.S.
	Ara-A Low	24	8	5	0	1	38	15	

+++ : Cure, ++ : Markedly improved, + : Improved, - : Unchanged, × : Aggravated.
N.S. : Not significant

Table 7 Evaluation of overall improvement

Evaluation day	Treatment group	+++	++	+	-	×	Total	Unknown	U-test
1st day after the treatment	Ara-A High	8	22	10	3	5	48	3	N.S.
	Ara-A Low	6	21	6	7	11	51	2	
3rd day after the treatment	Ara-A High	11	21	10	1	2	45	6	N.S.
	Ara-A Low	8	22	3	6	8	47	6	
7th day after the treatment	Ara-A High	23	17	5	1	0	46	5	•
	Ara-A Low	13	15	8	1	4	41	12	
14th day after the treatment	Ara-A High	32	9	1	0	0	42	9	•
	Ara-A Low	22	13	4	1	1	41	12	
21st day after the treatment	Ara-A High	33	8	1	0	0	42	9	•
	Ara-A Low	22	13	1	1	1	38	15	

+++ : Markedly improved, ++ : Improved, + : Slightly improved, - : Unchanged, × : Aggravated.

N.S. : Not significant

• : P<0.05

Table 8 Evaluation of clinical usefulness

Treatment group	+++	++	+	-	×	Total	U-test
Ara-A High (%)	15 (29)	22 (43)	7 (14)	7 (14)	0 (0)	51	•
Ara-A Low (%)	12 (23)	10 (19)	17 (32)	14 (26)	0 (0)	53	

+++ : Markedly useful, ++ : Moderately useful, + : Slightly useful,

- : Useless, × : Undesirable.

• : P<0.05

量群の著明改善および改善した症例が40例(87%)であったのに対し、低投与量群では28例(68%)とAra-A高投与量群が低投与量群に比較して多く(FISHERの直接確率法、投与終了後7日目 P<0.05)、投与終了後14日目および投与終了後21日目では著明改善した症例が多かった(FISHERの直接確率法、投与終了後14日目 P<0.05、投与終了後21日目 P<0.10)。

このように全般改善度におけるAra-A高投与量群と低投与量群の差は投与終了後翌日および3日目の早い時期では不変または悪化症例により、投与終了後7日目以降では改善した症例数の差が反映したものであり、Ara-A高投与量群の改善時期は低投与量群より早期に認められた。

5. 有用度判定

有用度判定はTable 8に示すとおり、Ara-A高投与量群において極めて有用15例(29%)、かなり有用22例(43%)、やや有用7例(14%)および無用7例(14%)に対し、Ara-A低投与量群では極めて有用12例(23%)、かなり有用10例(19%)、やや有用17例

(32%)および無用14例(26%)とAra-A高投与量群は低投与量群に比べ有用と評価された症例が有意に多かった(U-test, P<0.05)。また、Key code開封前の小委員会ではかなり有用以上をもって有用率を算出することにしたが、Ara-A高投与量群37/51例(73%)およびAra-A低投与量群22/53例(42%)とAra-A高投与量群が明らかに高い有用率を示した(FISHERの直接確率法 P<0.01)。

6. 各症状に及ぼす影響

皮膚症状として、水疱・膿疱およびびらん・潰瘍の消失時期、痂皮の発現時期の推移を、神経症状としての疼痛およびしびれを合わせた神経症状の消失時期および疼痛の軽減時期の推移をFig. 2に示した。

また、各症状の推移を帯状疱疹が重篤化する因子と考えられるPSおよび年齢により層別した結果をFig. 3, 4に示した。

1) 全体の比較

各皮膚症状の経過の推移には有意な差は認められなかったが、水疱・膿疱の消失では投与終了後7日目および

Fig. 2 Duration of various events for the two treatment groups

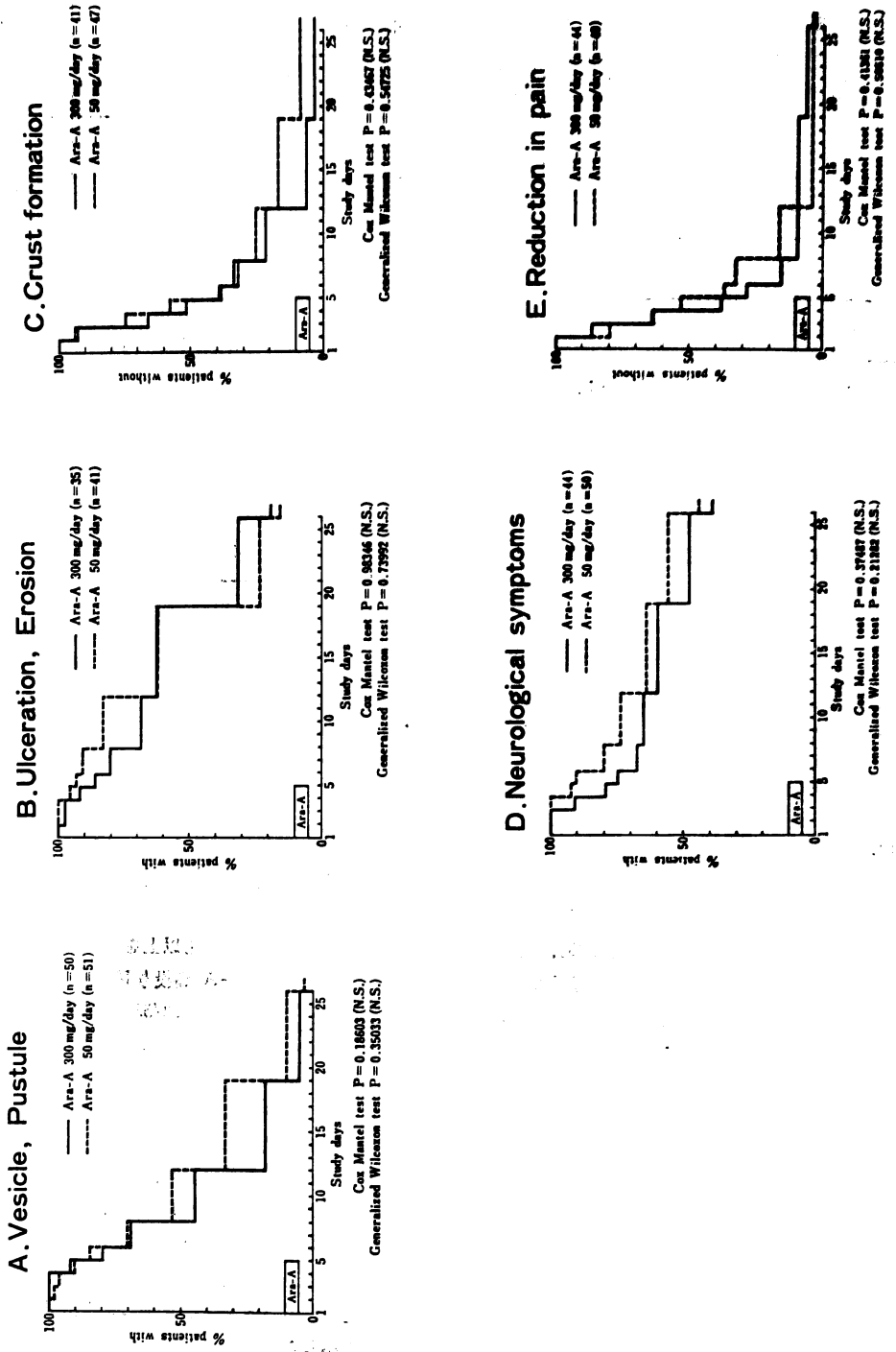
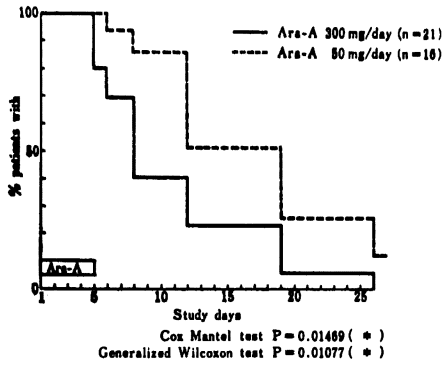
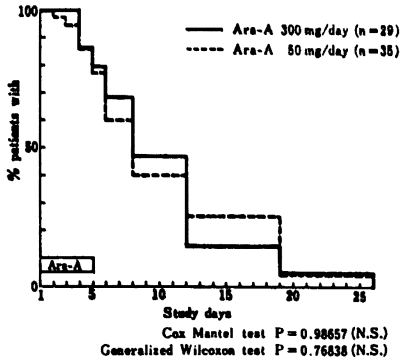


Fig.3(A~C) Duration of various events for the two treatment groups (Classified by performance status)

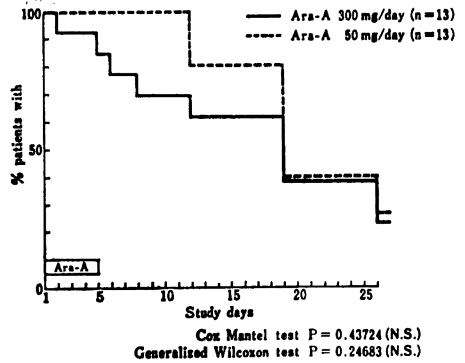
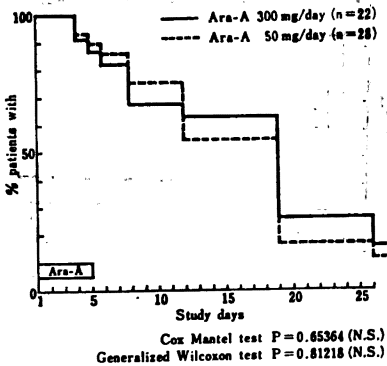
P.S. 0,1 and 2

P.S. 3 and 4

A. Vesicle, Pustule



B. Ulceration, Erosion



C. Crust formation

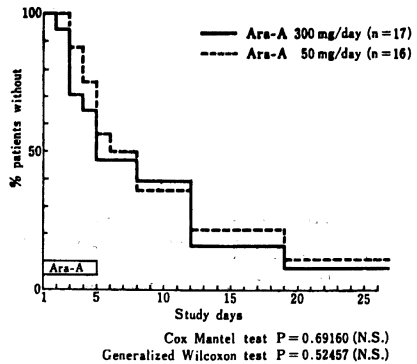
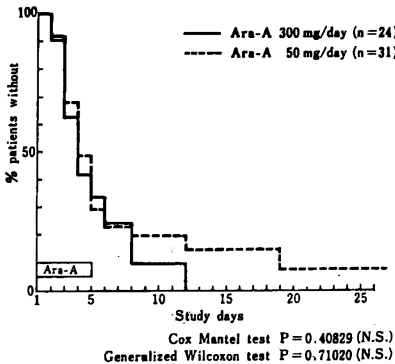
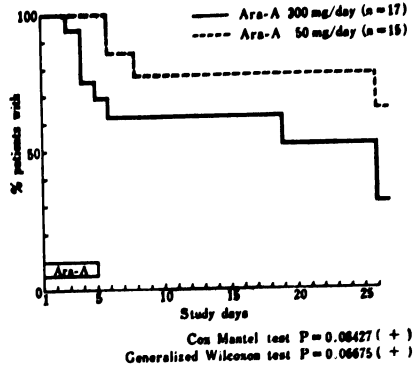
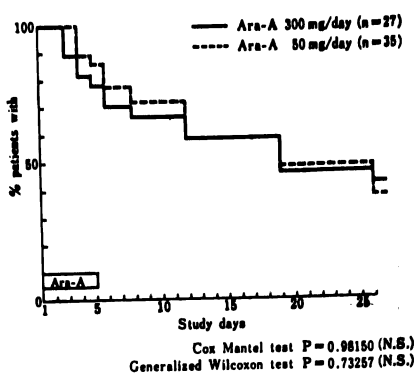
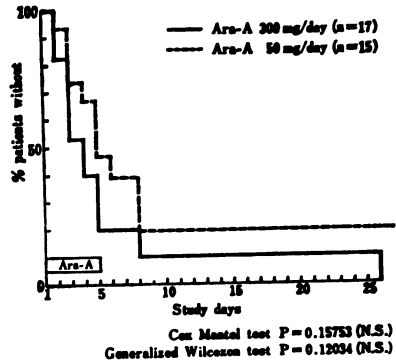
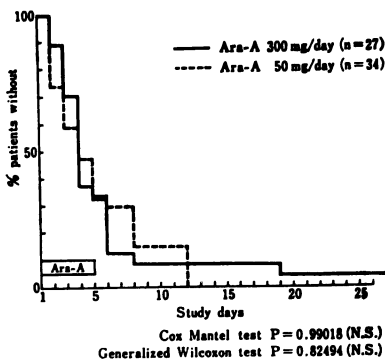


Fig. 3(D,E) Duration of various events for the two treatment groups (Classified by performance status)

D. Neurological symptoms



E. Reduction in pain



14 日目で低投与量群に比べ Ara-A 高投与量群では消失した症例の割合が多かった。びらん・潰瘍の消失では投与 3, 4, 5 日目および投与終了後翌日および投与終了後 3 日目に Ara-A 高投与量群と Ara-A 低投与量群に差がみられ、Ara-A 高投与量群で早期に改善が認められた。

なお、図には示していないが、水疱発生前の紅斑においては両群間に有意な差は認められなかった。

神経症状および疼痛については有意な差は認められなかったが、投与中および投与終了直後に Ara-A 高投与量群が Ara-A 低投与量群より、消失および軽減した症例が多かった。

2) PS による層別

PS で層別化した時、PS 2 以下の群においては皮膚の

各症状に顕著な差は認められなかった。PS 3 以上の群においては水疱・膿疱の消失時期の早まる症例が Ara-A 高投与量群に有意に多かった。びらん・潰瘍では初期に消失する症例の割合が Ara-A 高投与量群に多かったが、全体の推移に有意な差は認められなかった。痂皮の発現時期に関しても投与 3, 4 および 5 日目で Ara-A 高投与量群に痂皮の発現が早期に認められた症例が多かった。

PS 2 以下の群では神経症状の消失時期および疼痛軽減時期において Ara-A 高投与量群が低投与量群より、投与初期において消失する症例が多かったが、両群間に有意な差は認められなかった。

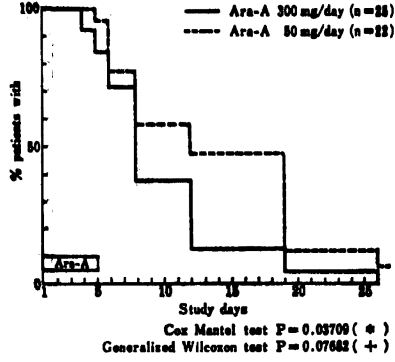
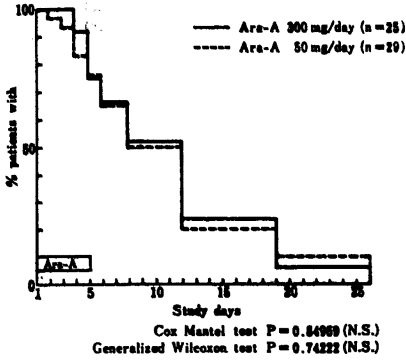
PS 3 以上の群における神経症状は Ara-A 高投与量群が Ara-A 低投与量群に比較して早く消失する症例の多

Fig. 4(A~C) Duration of various events for the two treatment groups (Classified by age)

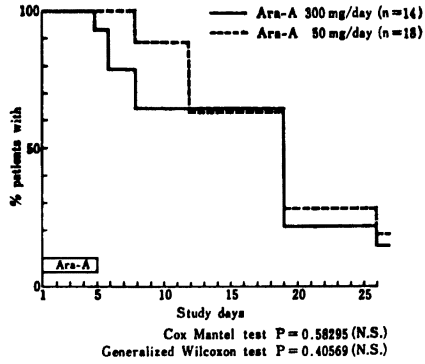
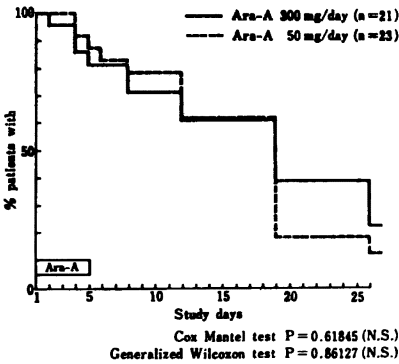
59-year-old or younger

60-year-old or older

A. Vesicle, Pustule



B. Ulceration, Erosion



C. Crust formation

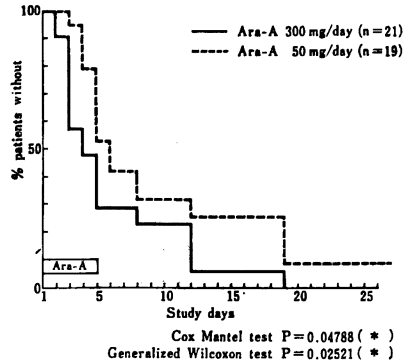
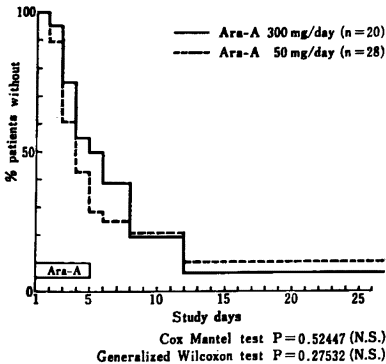
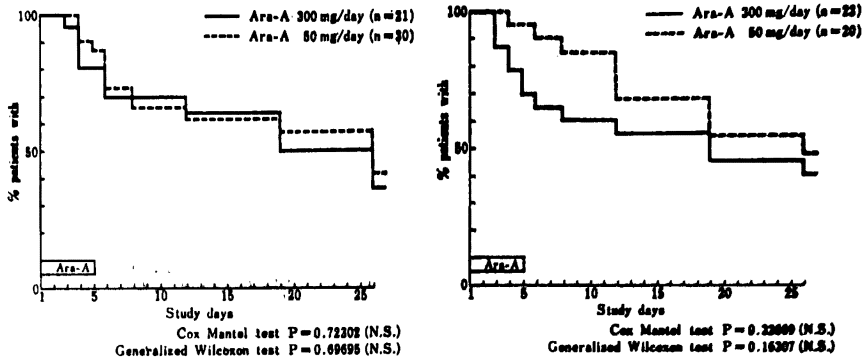
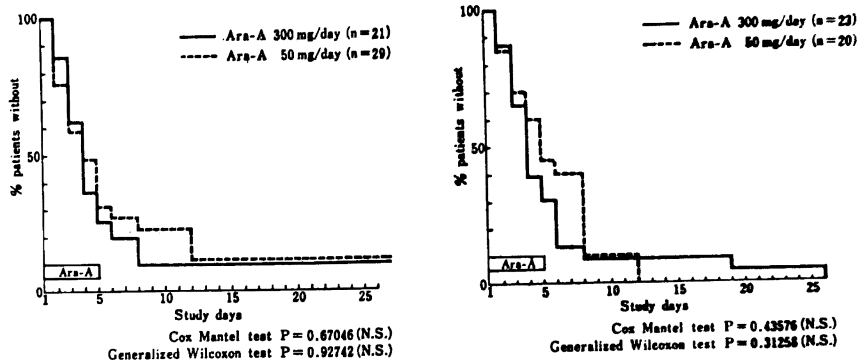


Fig. 4(D,E) Duration of various events for the two treatment groups (Classified by age)

D. Neurological symptoms



E. Reduction in pain



い傾向にあった。

3) 年齢による層別

年齢 59 歳以下の症例では水疱発生前の紅斑、水疱・膿疱、びらん・潰瘍の消失時期および痂皮の発現日にほとんど差は認められなかった。

年齢 60 歳以上の症例においては水疱・膿疱の消失および痂皮の発現時期が早くなった症例が有意に多かった。また、びらん・潰瘍においても投与 5 日目、投与終了後翌日および投与終了後 3 日目に Ara-A 高投与量群が Ara-A 低投与量群に比べて消失した症例が多かったが、全経過で見ると有意な差はなかった。

年齢 59 歳以下の症例では神経症状の消失において Ara-A 高投与量群と Ara-A 低投与量群間にほとんど差は認められなかったが、疼痛の軽減において Ara-A 高投与量群に早期に軽減する症例が多かった。

年齢 60 歳以上の症例では神経症状の消失時期が早く

なる症例が投与中より認められ、投与終了後 3 日目に最も差が開いたが、全経過では有意な差は認められなかった。また、疼痛の軽減時期に有意な差はなかったが、Ara-A 高投与量群で早期に消失する症例が多かった。

7. 副作用および臨床検査値異常

副作用および臨床検査値異常変動を Table 9 に、発現症例の一覧表を Table 10, 11 に示した。

副作用の発現した症例は Ara-A 高投与量群で 9 例 (16%) で、Ara-A 低投与量群においては 6 例 (10%) であり、有意な差は認められなかった。

副作用の内訳は、Ara-A 高投与量群で食欲不振 1 例、悪心・嘔吐 2 例、発熱 2 例、紅斑 1 例および耳下腺腫脹 1 例が認められた。Ara-A 低投与量群では悪心・嘔吐 3 例、発熱 2 例および腰痛 1 例が認められた。これらの内、試験薬剤に関連性があるとされた副作用は Ara-A 高投与量群で悪心 1 例、紅斑 1 例および耳下腺腫脹 1

Table 9 Summary of side effects

Items	Ara-A High	Ara-A Low	Total
Total cases	58	62	120
Case without side effects	49 (84)	56 (90)	105 (88)
Case with side effects	9 (16)	6 (10)	15 (13)
Total side effects	10 (17)	9 (15)	19 (16)
Anorexia	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Nausea and/or Vomiting	2 (3)	3 (5)	5 (4)
Fever	2 (3)	2 (3)	4 (3)
Erythema	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Parotid enlargement	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Lumber pain	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Elevation of GOT and/or GPT	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Renal function disorder	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Leukopenia	1 (2)	1 (2)	2 (2)
Increase of urine volume	1 (2)	0 (0)	1 (1)

Table 12 Evaluation of safety

Treatment group	-	×	×	×	Total	U-test
Ara-A High (%)	47 (81)	10 (17)	0 (0)	1 (2)	58	N.S.
Ara-A Low (%)	55 (89)	6 (10)	1 (2)	0 (0)	62	

- : No side effect

× : Continuous treatment with drug toxicity

×× : Necessity of some therapy against drug toxicity

××× : Discontinuance of treatment by drug toxicity

N.S. : Not significant

例, Ara-A 低投与量群では発熱1例および悪心・嘔吐1例であった。

副作用のため、投与中止した症例は Ara-A 高投与量群に1例認められた。本症例の副作用は紅斑が投与5日目に出現し、その程度は軽度であったが、患者の意志により投与中止したものであった。

臨床検査値に関しては、本試験の対象が悪性腫瘍患者であることおよび悪性腫瘍に対する化学療法または放射線治療を受けていることなどから、試験薬剤投与開始時より、異常値を呈する症例が多く、異常の出現と Ara-A との関連性を明確にすることは困難であった。担当医師が副作用として挙げた臨床検査上の異常は Ara-A 高投与量群で GPT 上昇1例、顆粒球減少1例および尿量増加1例、低投与量群では GOT および GPT の上昇、腎機能障害1例および白血球減少が1例であった。

8. 安全度評価

安全度評価は Table 12 に示したとおり、Ara-A 高投与量群では“異常無し”47例(81%)、“異常はあったが治療継続可能”10例(17%)、“異常のため対症療法が必要”0例および“異常のため投与中止”が1例(2%)であった。Ara-A 低投与量群では“異常無し”55例(89%)、“異常はあったが治療継続可能”6例(10%)、“異常のため対症療法が必要”1例(2%)および“異常のため投与中止”が0例であった。安全度評価は Ara-A 高投与量群と Ara-A 低投与量群間に有意な差は認められなかった。

III. 考 察

Ara-A は Herpes simplex virus type I および type II などの DNA ウイルスに強い抗ウイルス活性を有する抗ウイルス剤である^{2,3)}。Ara-A の抗ウイルス活性を

Table 10 Cases with side effects (Ara-A High)

Drug No.	Sex	Age	PS	Underlying disease	Symptoms	Duration of side effects		Severity of side effect	Continuation of treatment (1)	Related to treatment	Evaluation of safety (2)
						Onset day	Disappeared day				
8-2	M	72	IV	Lung cancer	Anorexia	2nd day of treatment	Unknown	Moderate	1	Unclear	X
20-1	M	62	I	Lung cancer	Fever	4th day of treatment	2nd day after treatment	Mild	1	Unclear	X
21-2	F	60	II	Lung cancer	Nausea	2nd day of treatment	3rd day of treatment	Mild	0	Yes	X
31-2	M	35	I	Malignant lymphoma	Erythema	5th day of treatment	5th day of treatment	Mild	3	Yes	X X X
35-1	F	59	III	Malignant lymphoma	Nausea	3rd day of treatment	5th day of treatment	Mild	2	Unclear	X
37-2	M	57	0	Malignant lymphoma	Elevation of GPT	1st day after treatment	3rd day after treatment	Mild	1	Yes	X
49-3	M	9	II	Acute lymphocytic leukemia	Fever	2nd day of treatment	5th day of treatment	Moderate	0	Unclear	X
50-1	M	35	II	Chronic myelogenous leukemia	Parotid enlargement	2nd day of treatment	11th day after treatment	Mild	1	Yes	X
					Increase of urine volume	1st day of treatment	2nd day of treatment	Mild	0	Unclear	
52-1	F	68	I	Lung cancer	Granulocytopenia	2nd day after treatment	14th day after treatment	Mild	1	Yes	X

Abbr.1) 0: Continued with disappearance of drug toxicity

1: Continued with persistence of drug toxicity

2: Continued with necessity of therapy against drug toxicity

3: Discontinued by drug toxicity

Abbr.2)

O: No side effect

X: Continuous treatment with drug toxicity

X X: Necessity of some therapy against drug toxicity

X X X: Discontinuance of treatment by drug toxicity

Table 11 Cases with side effects (Ara-A Low)

Drug No.	Sex	Age	PS	Underlying disease	Symptoms	Duration of side effects		Severity of side effect	Continuation of treatment 1)	Related to treatment	Evaluation of safety 2)
						Onset day	Disappeared day				
16-3	M	19	III	Rhabdomyosarcoma	Elevation of GOT · GPT	5th day after treatment	21st day after treatment	Severe	Unclear	Unclear	○
					Renal function disorder	5th day after treatment	21st day after treatment	Severe	Unclear	Unclear	
23-2	F	47	III	Mammary carcinoma (Post-operation) Bone metastasis	Fever	1st day of treatment	2nd day of treatment	Moderate	2	Yes	XX
					Fever	4th day of treatment	4th day of treatment	Moderate	2	Unclear	
					Nausea	2nd day of treatment	2nd day of treatment	Mild	1	Unclear	
29-2	M	63	I	Multiple myeloma	Lumber pain	2nd day of treatment	7th day after treatment	Mild	2	Unclear	○
35-2	F	54	I	Malignant lymphoma	Nausea	2nd day of treatment	3rd day of treatment	Moderate	1	Yes	X
					Vomiting	2nd day of treatment	2nd day of treatment	Moderate	1	Yes	
37-1	F	52	I	Mammary carcinoma (Post-operation) Metastasis of lymph nodes	Nausea, Vomiting	1st day of treatment	2nd day of treatment	Moderate	0	Unclear	X
					Fever	2nd day of treatment	3rd day of treatment	Moderate	0	Unclear	
47-2	F	78	IV	Lung cancer Bone metastasis	Leucopenia	4th day of treatment	9th day after treatment	Moderate	1	Yes	X

Abbr.1) 0 : Continued with disappearance of drug toxicity

1 : Continued with persistence of drug toxicity

2 : Continued with necessity of therapy against drug toxicity

3 : Discontinued by drug toxicity

Abbr.2)

○ : No side effect

X : Continuous treatment with drug toxicity

XX : Necessity of some therapy against drug toxicity

XXX : Discontinuance of treatment by drug toxicity

示す作用機序は主に DNA ウイルスの DNA dependent DNA polymerase を拮抗的に阻害することによるといわれている⁴⁻⁶。Herpes 属である Herpes simplex virus を用いた“単純ヘルペス脳炎”の動物実験モデルにおいて、Ara-A は動物の生存率を高める¹⁰など、有効であった。さらに、“単純ヘルペス脳炎”症例における比較試験においても^{11,12}、Ara-A 投与群は対照群より有意に後遺症を軽減し、その有効性が確かめられている。

今回、対象とした帯状疱疹は Herpes 属に属する Varicella-zoster virus (VZV) により発症する疾患である。現在、VZV による帯状疱疹の動物実験モデルは確立されていないが、Ara-A は *in vitro* 試験において VZV を抑制している⁹。

帯状疱疹は通常、ウイルスの増殖が発病初期に起こり、皮疹は5病日から7病日頃まで悪化し、以後治癒過程にはいる¹³。さらに一般には全経過が3週間程度で治癒する疾患である。しかしながら、今回の試験対象である悪性腫瘍患者に併発した帯状疱疹は通常の帯状疱疹より予後が悪く、基礎疾患のない場合に比べて重篤化しやすいといわれている¹⁴⁻¹⁹。その理由としては、免疫能の低下が考えられている。実際、WHITLEY らの報告⁹によれば、免疫の抑制されている患者における帯状疱疹での二重盲検試験で、placebo 投与群の皮膚症状の悪化のピークは試験開始後10日から11日(3病日以内に試験開始)にあり、これらの患者における帯状疱疹は通常の帯状疱疹に比べ遷延化し、治癒までの期間が長いことがわかる。

このような免疫能の低下した帯状疱疹患者に対する治療においても、通常の帯状疱疹の治療と同様に行なわれているのが現況である^{14,21}。すなわち、皮疹に対しては主に外用剤の塗布および疼痛に対しては非ステロイド系の消炎鎮痛剤の使用という対症療法以外に、ウイルスを抑制することにより、その悪化を抑える原因療法は確立されていない。したがって、原因療法となりうる抗ウイルス剤の出現が待たれるところである。一方、ウイルスによる症状の悪化は帯状疱疹の初期に起こり、それ以後は宿主による治癒過程に続く。したがって、抗ウイルス剤による治療は初期の悪化を抑えることが最も重要であり、治癒過程は宿主側に依存しているため、治癒期間の大幅な短縮は難しいと考えられている。それ故、抗ウイルス剤の評価は帯状疱疹の増悪を防ぐことおよび合併症の予防が重要な眼目となっている。

実際、WHITLEY らは⁹、免疫抑制された患者における帯状疱疹に Ara-A 10 mg/kg/day を5日間投与した二重盲検試験を実施し、Ara-A は帯状疱疹の皮膚症状の増悪を抑制し、初期のウイルス量を減少させ、内臓への侵

襲を食い止めると報告している。さらに副作用も少なく、Ara-A は免疫能が抑制された患者における帯状疱疹に有用な薬剤であると結論付けている。

さらに本邦では、久木田ら⁹が免疫能の低下している患者に発生した帯状疱疹に Ara-A を5~10 mg/kg/day、5日間投与し、皮疹の改善および疼痛の軽減などに有用であったと報告している。また、Ara-A 6.5 mg/kg/day 以上投与した群(平均 8.00 mg/kg/day)と 6.5 mg/kg/day 未満の群(平均 5.71 mg/kg/day)に分け、有効性および安全性を比較したところ、有効性に顕著な差は認められず、安全性にも差は認められなかったと報告している。

したがって、今回の二重盲検試験では対象を悪性腫瘍患者に併発した帯状疱疹とし、さらに、発症後5病日以内の患者を対象とし、帯状疱疹の初期の増悪を抑えることを Ara-A 投与の目的とした。また、Ara-A の投与量は久木田らの結果を踏まえ、約 5 mg/kg/day に相当する1日 300 mg が適当であると考えた。一方、対照薬を検討した結果、現在、適当な抗ウイルス剤が存在しないことおよび Ara-A が水に難溶なため Placebo を作製することが困難なことより、Ara-A の有効量と考えられる1日 300 mg に対しその 1/6 量である 50 mg を対照群とし、用量・反応関係をみることにした。試験方法としては Ara-A 高投与量群と低投与量群の2群をランダムに患者に割り付ける二重盲検試験とした。

本試験における対象は前述したとおり、極めて重篤化しやすい悪性腫瘍患者に併発した帯状疱疹とした。したがって、基礎疾患のない患者においては帯状疱疹の経過が異なるため、また、他の抗ウイルス剤などを投与した患者は効果判定が困難なため、さらに、発病後7日以上経過した患者においては帯状疱疹の初期増悪を抑えられないため、これらの症例を除外して解析を行なった。

今回の試験結果をみると、皮疹改善度において Ara-A 高投与量群は Ara-A 低投与量群より、投与終了後翌日および3日目に改善した症例が多く、投与終了後7日目においては悪化した症例が少なかったが、投与終了後14日目以後では差は認められなかった。また、皮疹の各症状も投与初期および投与終了後7日目まで Ara-A 低投与量群に比べ、Ara-A 高投与量群に早期改善が認められた。このことは Ara-A がウイルスの初期増殖を抑制した結果と考えられ、それにより、皮疹の改善が早期に認められたものと考えられる。したがって、免疫能の低下した患者における帯状疱疹で、皮疹の各症状を早期に改善したことは、抗ウイルス剤としての Ara-A の有効性の現われと考えられる。

また、帯状疱疹ウイルスに特異的な細胞性免疫能の低

下していると考えられる高年齢者¹⁰⁾および一般状態の悪い PS 3以上の患者などにおいて Ara-A 高投与量群は Ara-A 低投与量群に比べ、皮疹各症状の早期消失がより顕著に認められた。このことは免疫能の低下の著しい患者においても Ara-A は宿主の免疫能を低下させることなくウイルスの増殖を強く阻止しているものと考えられる。したがって、Ara-A は免疫能の低下の著しいほど患者にとって必要な薬剤であるといえる。なお、本試験では年齢と PS の間に相関性は無く、年齢と PS は帯状疱疹に対する risk factor として別個の因子であると考えられる。

通常の帯状疱疹における神経症状は、BURGOON らの報告¹¹⁾に示されているように 66% 程度に認められるに過ぎない。しかしながら、本試験では投与開始時(平均3.7 病日)において癌性疼痛と判別できない症例を除いても約 80% の症例に認められ、本試験の対象は帯状疱疹の経過が重篤な症例が多かったことを示唆している。神経症状の消失した患者の割合をみると全体でみてもやや Ara-A 高投与量群が Ara-A 低投与量群より早く消失した症例が多かったが、特に免疫能のより低下していると考えられる高年齢者および PS 3以上の患者などにおいては Ara-A 高投与量群と Ara-A 低投与量群の差は顕著であり、Ara-A 高投与量群に早期改善が認められた。Ara-A がこれらの患者の神経症状を早期に消失させることは臨床上大いに意義あることである。

皮疹改善度および神経症状を含めた全般改善度では Ara-A 高投与量群は低投与量群より、投与終了後 7, 14 および 21 日目において有意に改善していた。反復検定にはやや問題はあつたものの、各カテゴリーごとの分割表の検討では投与終了後翌日および投与終了後 3 日目は Ara-A 高投与量群が Ara-A 低投与量群に比べ、改善症例数の多いことを、投与終了後 7 日目は Ara-A 低投与量群に悪化症例数の多いことを、さらに投与終了後 14 日目および投与終了後 21 日目では Ara-A 高投与量群に著明改善した症例数の多いことを反映したものであつた。このことは Ara-A 高投与量群は帯状疱疹の初期では症状の悪化を抑制し、帯状疱疹の後期では治癒の促進を示したものと解釈してよからう。

今回の試験における副作用は Ara-A 高投与量群 16% および Ara-A 低投与量群 9% と比較的少なかった。また、投与中止した症例は 1 例認められたが、本症例の副作用は軽度の紅斑であるにもかかわらず患者の意志により、投与中止したものである。これらの副作用はすべて投与中または投与後に消失している。一方、Ross らの報告²²⁾によると帯状疱疹およびヘルペス感染症に Ara-A を使用した場合、20 mg/kg/day 以上投与された患者

では著明に副作用発現率が高く、神経症状(振せん)などの重篤な副作用が出現している。したがって、Ara-A 高投与量群での投与量約 5 mg/kg/day は極めて安全かつ適切な量であったと考える。なお、安全度評価は Ara-A 高投与量群で異常ありとされた症例が 19% であつたのに対し、低投与量群のそれは 12% であり、両群間に差は認められなかった。

有用度評価は、Key code 開封前のデータ検討において、皮疹改善度および全般改善度とよく相関していた。また、Ara-A 高投与量群は Ara-A 低投与量群より、有意に有用と評価された。Ara-A 高投与量群のかなり有用以上は 73% であつたのに対し、Ara-A 低投与量群のそれは 42% と有用率においても有意に Ara-A 高投与量群が Ara-A 低投与量群より、高かつた。

以上の結果より、Ara-A 300 mg/day 5 日間投与は免疫能の低下している悪性腫瘍患者に併発した帯状疱疹に対する原因療法として有効かつ安全な薬剤であると考えられた。また、Ara-A の作用および本試験の結果より考えて、Ara-A は帯状疱疹の発病初期に投与することが適切と考えられる。

文 献

- 1) LEE, W. W.; A. BENITEZ, L. GOODMAN & B. R. BAKER: Potential anticancer agents. XL. Synthesis of the β -anomer of 9-(D-arabinofuranosyl)-adenine. J. Am. Chem. Soc. 82: 2648~2649, 1960
- 2) MILLER, F. A.; G. J. DIXON, J. EHRlich B. J. SLOAN & I. W. MCLEAN: Antiviral activity of 9- β -D-arabinofuranosyladenine. I. Cell Culture Studies. Antimicrob. Ag. Chemother. 1968: 136~147, 1969
- 3) SHANNON, W. H.: Adenine arabinoside: antiviral activity *in vitro* in Adenine Arabinoside: An Antiviral Agent, ed. by PAVAN-LANGSTON D., BUCHANAN R. A. and ALFORD A. JR., Raven Press, New York, pp. 1~43, 1975
- 4) MÜLLER, W. E. G.; H. J. ROHDE, R. BEYER, A. MAIDHOF, M. LACHMANN & H. TASCHNER: Mode of action of 9- β -D-Arabinofuranosyladenine on the synthesis of DNA, RNA, and Protein *in vivo* and *in vitro*. Cancer Res. 35: 2160~2168, 1975
- 5) MÜLLER, W. E. G.; R. K. ZAHN, R. BEYER & D. FALKE: 9- β -D-Arabinofuranosyladenine as a tool to study herpes simplex virus DNA replication *in vitro*. Virology 76: 787~796, 1977
- 6) MÜLLER, W. E. G.; R. K. ZAHN, K. BITTLINGMAIER & D. FALKE: Inhibition of herpes virus DNA synthesis by 9- β -D-Arabi-

- furanosyladenine in cellular and cell-free systems. *Ann. New York Acad. Sci.* 34~48, 1977
- 7) WHITLEY, R. J.; L. T. CH' IEN, R. DOLIN, G. J. GALASSO, C. A. ALFORD, et al.: Adenine arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed. NIAID Collaborative antiviral study. *N. Engl. J. Med.* 294: 1193~1199, 1976
 - 8) WHITLEY, R. J.; S. J. SOONG, R. DOLIN, R. BETTS, C. LINNEMANN, C. A. ALFORD, et al.: Early vidarabine therapy to control the complication of herpes zoster in immunosuppressed patients. *N. Engl. J. Med.* 307: 971~975, 1982
 - 9) 久木田 淳, 古江 尚, 石原和之, 仁井谷久暢, 齋藤達雄, 山田瑞穂, 菅原 譲, 佐々田健四郎, 太田和雄, 正岡 徹, 西尾一方: 帯状疱疹に対する Ara-A の治療効果。皮膚, 投稿中
 - 10) 倉田 毅, 大谷杉士, 福島 繁, 林 皓三郎, 山本あつ子, 青山友三, 水谷裕迪: 実験的単純ヘルペスウイルス脳炎における Ara-A の治療効果—脳脊髄液および血清抗体価の推移と病理—。脳神経 35: 913~920, 1983
 - 11) WHITLEY, R. J.; S. J. SOONG, R. DOLIN, G. J. GALASSO, L. T. CH' IEN, C. A. ALFORD & collaborative study group: Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 297: 289~294, 1977
 - 12) 大谷杉士(代表), 単純ヘルペス脳炎研究会: Ara-A による単純ヘルペスウイルス脳炎治療の臨床試験成績。感染症学雑誌 56: 799~823, 1982
 - 13) BURGOON, C. F.; J. S. BURGOON: The natural history of herpes zoster. *JAMA* 164: 265~269, 1957
 - 14) 比嘉和夫, 檀 健二郎: 帯状疱疹。臨床と研究 59: 3946~3950, 1982
 - 15) SCHIMPF, S.; A. SERPICK, B. STOLER, et al.: Varicella-zoster infection in patients with cancer. *Ann. Intern. Med.* 76: 241~254, 1972.
 - 16) GOFFINET, D. R.; E. J. GLATSTEIN & T. C. MERIGAN: Herpes zoster-varicella infections and lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 76: 235~240, 1972
 - 17) WRIGHT, E. T. & L. H. WINER: Herpes zoster and malignancy. *Arch. Dermatol.* 84: 242~244, 1971
 - 18) SOKAL, J. E.; D. FIRAT: Varicella-zoster infections in Hodgkin's disease. *Am. J. Med.* 39: 452~463, 1965
 - 19) 上沖修三, 阿部力哉, 木村道夫, 石井 洋, 秋元実, 沢野 彰, 岩崎秀康: Herpes zoster と乳癌。最新医学 39: 124~129, 1984
 - 20) MILLER, A. E.: Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurol.* 30: 582~587, 1980
 - 21) 山口全一: 帯状疱疹の治療。医学と薬学 7: 677~683, 1982
 - 22) ROSS, A. H.; A. JULIA & C. BALAKRISHNAN: Toxicity of adenine arabinoside in humans. *J. Infect. Dis.* 133 (Supplement): A 192~A 198, 1976

MULTI-CENTER CLINICAL EVALUATION OF
VIDARABINE(ARA-A) IN TREATMENT OF HERPES ZOSTER
IN CANCER PATIENTS BY CONTROLLED,
DOUBLE BLIND TECHNIQUE

ATSUSHI KUKITA

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

KAZUO ŌTA

The Second Department of Internal Medicine, Aichi Cancer Center

AKIRA SAKUMA

Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University

HISANOBU NIITANI

Department of Clinical Pathology, Nippon Medical School

MICHIHITO NIIMURA

Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine

HISASHI FURUE

Department of Internal Medicine, Mizonokuchi Hospital,
Teikyō University, School of Medicine

A double blind study was made to assess the efficacy and safety of ara-A treatment for herpes zoster in cancer patients. The patients were randomly divided into two groups: one group treated with a high dose (300 mg/day) of ara-A for 5 days and the other with a low dose (50 mg/day) for 5 days.

Skin lesions improved in more patients of the high dose group than in the low dose group 1, 3 and 7 days after the end of treatment. The overall improvement including skin lesions and neurologic symptoms indicated a trend to early improvement in the high dose group, compared with the low dose group. Significant improvement was also recognized in the high dose group 7, 14 and 21 days after the end of treatment, as compared with the low dose group. There was no significant difference in the overall safety rating between the high dose and the low dose group. The average rating of clinical utility in the high dose group was significantly higher than in the low dose group.

We have drawn the conclusion that the treatment with ara-A, 300 mg/day for 5 days, when initiated early, is useful as an antiviral therapy for herpes zoster in cancer patients.