

## [原著論文]

腎機能低下患者へのボルテゾミブ投与時の帯状疱疹予防における  
アシクロビル隔日投与の有効性の検討

杉 富行<sup>\*1</sup> 三村 亘<sup>\*2</sup> 勝山 緑<sup>\*1</sup> 武笠 将也<sup>\*1</sup>  
才郷 博久<sup>\*1</sup> 花井 誉<sup>\*1</sup> 萩原 政夫<sup>\*3</sup> 高嶋 啓輔<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> 永寿総合病院薬剤科

<sup>\*2</sup> 明治薬科大学公衆衛生・疫学研究室

<sup>\*3</sup> 永寿総合病院血液内科

(2018年11月28日受理)

【要旨】 多発性骨髄腫の治療に用いられるボルテゾミブでは、帯状疱疹の副作用が知られている。これまでの研究で抗ウイルス薬であるアシクロビルを投与することにより、発現が抑制されることが報告されている。しかしながら、多発性骨髄腫患者に多く認められる腎機能低下例での用量を調節した報告はない。そこで永寿総合病院では、Ccr 30 mL/min 未満の症例に対しアシクロビルの 200 mg 隔日投与を行い、その有用性について検討を行った。その結果、アシクロビル非投与群と腎機能低下例のアシクロビル 200 mg 隔日投与群では、アシクロビル 200 mg 隔日投与群で帯状疱疹の発現（それぞれ 37%, 0%）を有意に低下させることが明らかになった ( $p = 0.0037$ )。以上の結果から、臨床の場において、ボルテゾミブを投与される腎機能低下例には帯状疱疹予防のためにアシクロビル 200 mg を隔日投与することを提案する。

キーワード：帯状疱疹、ボルテゾミブ、アシクロビル、多発性骨髄腫、腎機能低下

## 緒 言

ボルテゾミブ（以下、BOR）は、プロテアソーム阻害薬であり、骨髄腫細胞のアポトーシス誘導、細胞増殖抑制、血管新生抑制作用により抗腫瘍効果を発揮すると考えられている<sup>1)</sup>。BOR は現在、多発性骨髄腫の治療に対し、移植適応の有無にかかわらず、高い有効性を示す非常に重要な薬剤である。NCCN ガイドライン<sup>2)</sup>、本邦のガイドライン<sup>3)</sup>でも、第一選択薬の一つとして推奨されている。

BOR の代表的な副作用は神経毒性および血小板減少症であるが、帯状疱疹も多く報告されている<sup>4,5)</sup>。BOR 投与により帯状疱疹ウイルス再活性化の可能性があることから、造血管腫瘍ガイドラインにおいて、BOR 投与中の患者に対するアシクロビル（以下、ACV）の投与が、帯状疱疹の発生率を減少させるために推奨されている<sup>3)</sup>。そのため、BOR 投与中の患者には ACV の投与は必須で行う支持療法となっている。しかし、ACV の投与量に対する明確な基準は示されていない。ACV の長期投与による腎機能障害や神経障害の可能性もあるため、できるかぎり少量での投与が推奨されており、現在までに 400 mg/日<sup>6,7)</sup>、200 mg/日<sup>8)</sup> の予防投与の有効性に関する報告がされてい

る。しかし、ACV は腎排泄型の薬剤であり<sup>9)</sup>、多発性骨髄腫の病態として腎機能低下が多く認められるにもかかわらず、腎機能低下患者に対する投与量を検討した報告はない。

永寿総合病院（以下、当院）では、腎機能正常患者に対しては有効性のある ACV 200 mg/日投与を行い、腎機能低下患者（Ccr < 30 ml/min）に対しては副作用を考慮して経験的に ACV 200 mg/日の隔日投与を行っている。しかしながら、その有効性を証明した報告はなく、今回 BOR 投与患者への帯状疱疹の発現状況、ACV 予防投与状況を後方視的に調査し、ACV 200 mg/日の隔日投与の有効性を検討した。

## 方 法

## 1. 調査方法

2012年4月1日から2016年12月31日までに、当院血液内科で多発性骨髄腫に対して BOR が投与された症例を対象とした。

## 2. 除外基準

治療経過中に ACV 投与量を増減した症例。

## 3. 調査項目

以下に示す項目について、診療記録から後方視的に ACV 投与を行わなかった群（非投与群）、200 mg 連日投与を行った群（連日投与群）、200 mg 隔日投与を行った群（隔日投与群）に分けて調査を行った。BOR 開始時の年

問合せ先：杉 富行 〒110-8645 東京都台東区東上野 2-23-16  
公益財団法人ライフ・エクステンション研究所付属永寿総合病院  
薬剤科

E-mail : tomiyuki893@gmail.com

年齢, 性別, performance status (以下, PS), International Staging System (以下, ISS), M 蛋白型, BOR 投与レジメン, ステロイド併用の有無, BOR 投与回数, 前治療の有無, クレアチニンクリアランス (以下, Ccr), 帯状疱疹発症の発現およびその発現時期, ACV の副作用として精神神経症状, 下痢, 肝機能障害, 骨髄抑制 (白血球数, 血小板数, ヘモグロビン値) について, 各群間での比較検討を行った. 重症度判定は, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4.0, 日本語訳 JCOG/JSCO 版) に従って行った.

#### 4. 統計解析

3 群間の患者背景の比較には Fisher 正確検定, Steel Dwass 検定を用い, 帯状疱疹発現率については  $\chi^2$  検定を行った. 統計ソフトは JMP Pro 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い,  $p < 0.05$  であるとき有意と判断した.

#### 5. 倫理的事項

本研究は, 既存の情報を用いた後ろ向きコホート研究であり, 永寿総合病院倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: No.2016・28). また, 個人データは個人情報保護に十分配慮したうえで管理した.

## 結 果

### 1. 患者背景

表 1 に患者背景を示す. 対象症例 81 例, そのうち用量変更による除外症例は 5 例であった. 76 例のうち非投与群が 16 例, 連日投与群が 49 例, 隔日投与群が 11 例であった. 3 群間における患者背景は BOR 投与回数と腎機能で有意な差を認めたが, その他の項目では同様であった.

### 2. 帯状疱疹発現症例

帯状疱疹発現症例を表 2 に示す. 発現が認められたのは 6 例, その全例が非投与群であり, 非投与群での発現頻度は 37% であった. 発現までの期間の中央値は 45 日 (範囲 21 ~ 153 日) であった.

### 3. ACV 投与の有効性の検討

非投与群, 連日投与群, 隔日投与群の帯状疱疹発現率を比較した結果を図 1 に示す. 非投与群と連日投与群, 隔日投与群をそれぞれ比較した結果, ともに有意な差を認めた. 連日投与群と隔日投与群には有意な差を認めなかった.

### 4. 副作用

副作用を比較した結果を表 3 に示す. 血球減少や消化器症状など ACV に発現しやすい副作用において 3 群間に

表 1 患者背景

	非投与 ( $n = 16$ )		連日投与 ( $n = 49$ )		隔日投与 ( $n = 11$ )		p 値
	No.	%	No.	%	No.	%	
年齢中央値 (範囲)	72 (55-92)		72 (40-84)		80 (51-91)		1.000
< 60	2	13	7	14	1	9	
$\geq 60$	14	87	42	86	10	91	
男性/女性	7/9	44/56	21/28	43/57	4/7	36/64	0.556
PS 0,1	7	44	25	51	6	45	0.891
2,3	9	56	24	49	5	45	
ISS stage I	0	0	6	12	1	9	0.118
II	4	25	19	39	1	9	
III	12	75	24	49	9	82	
M 蛋白型 IgG	8	50	23	47	5	46	0.862
IgA	4	25	15	31	2	18	
IgD	0	0	3	6	1	9	
BJP	4	25	7	14	3	27	
非分泌	0	0	1	2	0	0	
投与レジメン BD	10	62	23	47	10	91	0.098
BOR	2	13	3	6	0	0	
CBD	2	13	13	27	1	9	
MPB	1	6	10	20	0	0	
PAd	1	6	0	0	0	0	
ステロイド併用	14	88	45	92	11	100	0.736
BOR 投与回数	13		18		16		0.023
中央値 (範囲)	(2-78)		(4-120)		(4-53)		
前治療有/無	12/4	75/25	16/33	33/67	2/9	18/82	0.003
Ccr $\geq 60$ mL/min	1	6	20	41	0	0	< 0.001
$30 \leq$ Ccr < 60	5	31	22	45	2	18	
Ccr < 30	10	63	7	14	9	82	

BD: BOR + デキサメタゾン, CBD: シクロホスファミド + BOR + デキサメタゾン, MPB: メルファラン + プレドニゾロン + BOR, PAd: BOR + ドキソリビシン + デキサメタゾン.

表 2 帯状疱疹発現症例

年齢	性別	PS	Ccr (mL/min)	病期 (ISS)	M 蛋白型	レジメン	BOR 投与回数	前治療歴	発現までの期間 (日)	発現までのコース数
80	女性	2	8.8	3	IgG	BD	40	なし	21	1
71	男性	3	17.7	3	IgG	BD	19	あり	25	1
78	男性	1	17.2	3	BJP	BD	28	なし	43	2
66	男性	1	75.2	2	IgG	CBD	33	なし	47	3
72	男性	2	23.2	3	BJP	CBD	78	あり	53	2
72	男性	1	11.0	3	IgA	BD	26	あり	153	4

表 3 副作用発現

	非投与 (n = 16)		連日投与 (n = 49)		隔日投与 (n = 11)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
精神神経症状	1 (6)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	5 (31)	0 (0)	25 (51)	2 (4)	3 (27)	1 (9)
肝機能障害	3 (19)	0 (0)	8 (16)	0 (0)	1 (9)	0 (0)
白血球減少	12 (75)	4 (25)	41 (84)	10 (20)	8 (73)	5 (46)
ヘモグロビン減少	14 (88)	7 (44)	41 (84)	16 (32)	8 (72)	4 (36)
血小板減少	13 (81)	5 (31)	46 (93)	14 (29)	9 (82)	5 (45)

数値は人数 (%) で表記。

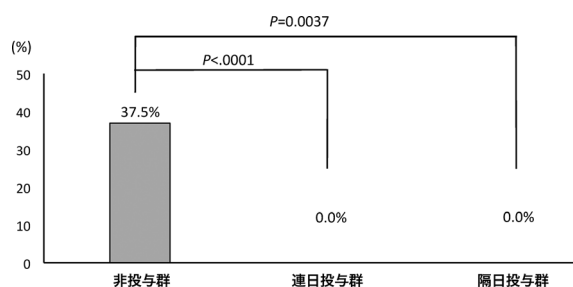


図 1 非投与群, 連日投与群, 隔日投与群における帯状疱疹発現率

大きな差は認めず, アシクロビル脳症などの, ACV に特徴的な副作用は認めなかった。

## 考 察

我々は, 多発性骨髄腫に対し BOR を投与された患者を対象に, 帯状疱疹の発現状況と, ACV の予防投与状況について調査を行った。その結果, 腎機能低下患者 (Ccr < 30 mL/min) への ACV 200 mg/日の隔日投与を行うことにより, 11 例と少人数の検討ではあるが, ACV 非投与の症例と比べ有意に帯状疱疹の発現を低下させることが明らかとなった。また, 腎機能正常例においては, 過去の報告と同様に ACV 200 mg を予防投与することにより帯状疱疹の発現を抑えられることを確認し, ACV による帯状疱疹予防の有効性を認めた。本研究の BOR 投与開始から帯状疱疹発現までの中央値は 45 日, ACV 非投与症例での発現率 37% と過去との報告と同様の結果であり<sup>4-7)</sup>, 治療開始時からの予防投与が必要であると考えられる。

帯状疱疹は, 潜伏感染している水痘帯状疱疹ウイルスが再活性化することにより引き起こされる。通常, 水痘帯状

疱疹ウイルスの再活性化は細胞性免疫によって制御されているが, 造血幹細胞移植や後天性免疫不全症候群, 免疫抑制薬などにより細胞性免疫不全が起こり, 再活性化を来すとされている<sup>10)</sup>。多発性骨髄腫も免疫機能を障害することが知られているが, 細胞性免疫よりも液性免疫を障害することから, 帯状疱疹のリスク増加と関連がないとされている<sup>11)</sup>。帯状疱疹は ACV やパラシクロビル, ファムシクロビルの投与によりほとんどの場合, 3 週間程度で治癒が可能である。しかしながら, 重症化を起した場合は, その後遺症である帯状疱疹後神経痛は数カ月から数年間持続することもあり, 有効な薬剤も乏しく, 患者の生活の質を著しく低下させる<sup>12-15)</sup>。そのため帯状疱疹を未然に抑えることが重要である。

多発性骨髄腫の治療に用いられる BOR は, 選択的かつ可逆的なプロテアソーム阻害薬である。BOR は本邦の多発性骨髄腫診療の指針<sup>16)</sup> や NCCN ガイドライン<sup>2)</sup> でも移植の有無にかかわらず第一選択薬の一つとして推奨されているが, 特徴的な合併症として帯状疱疹の発現があることが APEX 試験や VISTA 試験などで複数報告されている<sup>4, 5)</sup>。なお, BOR をはじめとするプロテアソーム阻害薬による帯状疱疹発症のメカニズムは明らかになっていないが, プロテアソーム阻害薬によるリンパ球数の減少や CD4 陽性細胞の低下, ウイルス感染防御機能を担うプラズマサイト樹状細胞の阻害などが原因と考えられている<sup>17, 18)</sup>。VISTA 試験では, ACV の予防投与をしなかった症例では 17.2% に発現したのに対し, 予防投与をした症例では 3.3% のみに減少しており, ACV の予防投与により帯状疱疹の発生を減少させることが示され<sup>5)</sup>, 本邦の造血器腫瘍ガイドラインや NCCN ガイドラインで抗ウイル

ス薬の予防投与を推奨している。

多発性骨髄腫は、その症状の一つとして腎機能障害があることが知られている。そのため、多発性骨髄腫患者の多くに腎機能低下がみられる。ACVは腎排泄型の薬剤で、腎機能低下を認める場合には用量の調節が必要であり、適切な用量調節が行われず腎不全や精神症状が発現した報告もある<sup>19, 20)</sup>。しかし、帯状疱疹の治療や造血幹細胞移植における単純ヘルペス感染症の発症予防については腎機能に応じた用量が明確に示されているものの、帯状疱疹予防でのACV低用量に対する明確な投与量については示されておらず、腎機能低下患者への投与量に関する報告もなく、明確な減量基準がないのが現状である。そこで当院では、利便性も考えてACVの減量基準を、BOR投与時にACVと同時に投与されるST合剤の減量と同タイミングで減量が行えるよう、Ccr 30 mL/min未満で200 mg/日の隔日投与にすることとしている。また、投与期間に関して明確に規定された報告はないが、非移植適応の多発性骨髄腫治療に対するIMWGからの推奨では、BOR投与中と投与終了後30日から60日まで投与することとしている<sup>21)</sup>。

本研究において、腎機能低下例に対するACV 200 mg/日の隔日投与の有効性と安全性が示された。これは、腎機能低下例における、ACV 200 mg/日よりさらに減量したACV 200 mg/日の隔日投与が、BOR投与時の帯状疱疹予防の有用性を示す最初の報告である。本研究の結果から、臨床の場において、BORを投与される腎機能低下例にはACV 200 mg/日の隔日投与することを提案する。それにより、BORを投与される患者にACVを適切な量で予防投与することで、帯状疱疹発現を未然に防ぎ、患者の生活の質を維持することが可能と考える。しかしながら、本研究ではST合剤に合わせてACV 200 mg/日の隔日へ減量する腎機能低下をCcr 30 mL/min未満と設定したが、細かい用量設定は行っておらず、今後は腎機能に応じたさらなる用量調節の必要性についても検討の余地があると考えられる。

利益相反： 開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2609-2617.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma, Version 3, 2017. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)
- 3) 一般社団法人日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン, 2018年版. 金原出版, 東京, 2018.
- 4) Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes Zoster events among bortezomib-treated patients

- in the phase III APEX study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(29): 4784-4790.
- 5) San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(9): 906-917.
- 6) Minarik J, Pika T, Bacovsky J, et al. Low-dose acyclovir prophylaxis for bortezomib-induced herpes zoster in multiple myeloma patients. *Br. J. Hematol.* 2012; 159: 104-119.
- 7) Kim SJ, Kim K, Do YR, et al. Low-dose Acyclovir is Effective for Prevention of herpes Zoster in Myeloma Patients Treated with Bortezomib: A Report from the Korean Multiple Myeloma Working Party Retrospective Study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2011; 41(3): 353-357.
- 8) Aoki T, Nishiyama T, Imahashi N, et al. Efficacy of Continuous, Daily, Oral, Ultra-low-dose 200 mg Acyclovir to Prevent Herpes Zoster Events Among Bortezomib-treated Patients: A Report From Retrospective Study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2011; 41(7): 876-881.
- 9) Laskin OL, Longstreth JA, Saral R, et al. Pharmacokinetics and tolerance of acyclovir, a new anti-herpesvirus agent, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 21(3): 393-398.
- 10) Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. *Viral. Immunol.* 2003; 16: 243-258.
- 11) Morison WL. Herpes simplex and herpes zoster in neoplasia. *Lancet* 1974; 1(7869): 1293.
- 12) Aunhachoke K, Bussaratid V, Chirachanakul P, et al. Herpes Zoster Study, Group, Measuring herpes zoster, zoster-associated pain, post-herpetic neuralgia-associated loss of quality of life, and healthcare utilization and costs in Thailand. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50: 428-435.
- 13) Song H, Lee M, Choi WS, et al. Burden of illness, quality of life, and healthcare utilization among patients with herpes zoster in South Korea: A prospective clinical-epidemiological study. *Int. J. Infect. Dis.* 2014; 20: 23-30.
- 14) Tsai TF, Yao CA, Yu HS, et al. Herpes zoster-associated severity and duration of pain, health-related quality of life, and healthcare utilization in Taiwan: A prospective observational study. *Int. J. Dermatol.* 2015; 54: 529-536.
- 15) Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, et al. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain* 2007; 128(1-2): 148-156.
- 16) Heider U, Rademacher J, Kaiser M, et al. Decrease in CD4+ T-cell counts in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010; 10: 134-137.
- 17) Berges C, Haberstock H, Fuchs D, et al. Proteasome inhibition suppresses essential immune functions of human CD4+ T cells. *Immunology* 2008; 124(2): 234-246.
- 18) 日本骨髄腫学会編. 多発性骨髄腫の診療指針, 第4版, 文光堂, 東京, 2016.
- 19) Almond MK. Aciclovir and valaciclovir neurotoxicity in patients with renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2680-2681.
- 20) Carlon R, Possamai C, Corbanese U, et al. Acute renal failure and severe neurotoxicity following valaciclovir. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 1593.
- 21) Antonio P, Vincent R, Jesus F, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(6): 587-600.

## Efficacy of Alternate-day Administration of Acyclovir for Prevention of Herpes Zoster in Bortezomib-treated Multiple Myeloma Patients with Impaired Renal Function

Tomiyuki SUGI,<sup>\*1</sup> Wataru MIMURA,<sup>\*2</sup> Midori KATSUYAMA,<sup>\*1</sup>  
Masaya MUKASA,<sup>\*1</sup> Hirohisa SAIGOU,<sup>\*1</sup> Homare HANAI,<sup>\*1</sup>  
Masao HAGIHARA,<sup>\*3</sup> and Keisuke TAKABATAKE<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Eiju General Hospital,  
2-23-16, Higashiueno, Taito-ku, Tokyo 110-8645, Japan

<sup>\*2</sup> Meiji Pharmaceutical University, Department of Public Health and Epidemiology,  
2-522-1, Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan

<sup>\*3</sup> Department of Hematology, Eiju General Hospital,  
2-23-16, Higashiueno, Taito-ku, Tokyo 110-8635, Japan

**Abstract:** Herpes zoster is the most common adverse event in multiple myeloma patients treated with bortezomib. Some clinical trials have been reported on the use of acyclovir, an antiviral drug, for prophylaxis of herpes zoster. However, assessment of the dose regulation in cases with impaired renal function found in multiple myeloma patients has not yet been reported. Therefore, we examined the usefulness of acyclovir 200 mg alternate-day dosage for patients with renal function ( $C_{cr} < 30$  mL/min). Result showed that the incidence of herpes zoster was significantly higher in the group that did not receive acyclovir prophylaxis (37.5%, 6 of 16 patients) than the group that received alternate-day dose of acyclovir 200 mg (0%, 0 of 11;  $p = 0.0037$ ). We suggest that it is important to administer acyclovir 200 mg on alternate days to patients with impaired renal function who are administered bortezomib for multiple myeloma treatment.

**Key words:** multiple myeloma, bortezomib, acyclovir, impaired renal function, herpes zoster