

原 著

再発性単純疱疹患者を対象とした 経口抗ヘルペスウイルス薬の5-day Treatmentから Patient Initiated Therapyへ変更した時の QOL変化の検討

早 川 潤¹
村 田 達 教²
福 田 博 章³

要 旨

背景：再発性単純疱疹（RHS）に対する経口抗ヘルペスウイルス薬のpatient initiated therapy（PIT）は，治療薬が手元にある安心感や早期治療による症状軽減の結果，再発後に治療を開始する従来の5日間投与（5-day）に比して再発時のQOL悪化を抑制できると推測されるが，実臨床における実態は明らかではない。本研究はRHS患者において，5-dayからPITに変更した場合のQOLへの影響を検討した。

方法：RHS患者に対し研究開始時に5-dayを行い，その後の再発はPITで治療した。再発時にはSkindex-16とDLQIを用いてQOLを評価し，Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9（TSQM-9）を用いて治療満足度を評価した。また，観察終了日にPITに関するアンケートを実施した。

結果：Skindex-16の変化量の比較では，3つのドメイン（症状，感情，機能）のうち，感情スコアがPIT1回目から5-dayに比して有意に改善され，PIT2回目からは合計スコアと機能スコアも有意に改善された。

治療満足度を評価したTSQM-9の変化では，利便性，全般満足度においては有意な差

1：医療法人聖和会早川クリニック

2：クレコンメディカルアセスメント株式会社

3：マルホ株式会社 メディカルアフェアーズ部

責任著者連絡先：マルホ株式会社 メディカルアフェアーズ部 福田博章

〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1 中津センタービル

キーワード：再発性単純疱疹，patient initiated therapy，quality of life，Skindex-16，TSQM-9

は見られなかったが、有効性ドメインにおいて5-dayに比して有意にスコアが高かった。

結論：PITは5-dayに比して再発時のQOL悪化を抑制するとともに、患者自身が有効性を実感していることが示された。再発時の違和感の認知後速やかに自らの意思で治療を開始できるPITは、再発による疾病負担の低減に貢献すると考えられる。

はじめに

単純疱疹は、単純ヘルペスウイルス（Herpes Simplex Virus：HSV）により、皮膚や粘膜に小水疱やびらんを主体とする病変が生じる疾患である¹⁾。HSVは、HSV-1およびHSV-2の2型に分類され、初感染後、近傍の知覚神経節に潜伏感染し、疲労、ストレス、外傷または強い紫外線等による宿主の免疫低下をきっかけに神経節内で再活性化する。再活性化したウイルスは知覚神経を下行して、HSV-1は三叉神経節を主な起点として顔面、特に口唇に、HSV-2は仙骨神経節を主な起点として下半身、特に性器周囲に病変を形成する²⁾。

再発性単純疱疹（RHS）は何度も再発を繰り返す上に、整容面の問題や痛み、痒みなどの不快感、あるいは周囲へ感染させてしまう恐怖感や羞恥心等により患者のQOLを著しく低下させる^{3)~5)}。

RHSの治療は、抗ヘルペスウイルス薬の内服が中心であり⁶⁾、日本において従来は皮疹出現後に抗ヘルペスウイルス薬を原則5日間服用する治療法（5-day treatment：5-day）が主であった。その後、2019年よりファムシクロビルに対し、再発時のビリビリ・チクチクとした違和感や神経痛様の疼痛である「初期症状」が出現した時点で予め処方されていた薬剤を患者の判断により服用し、2回の服用で治療を完結するpatient initiated therapy（PIT）の適応が追加になった⁷⁾。

再発性性器ヘルペスにおいては、約8割の患者が3回の再発中2回以上は初期症状を感じると答えている⁸⁾が、日本性感染症学会のガイドラインでは、発症してから1日以内に内服

治療を開始しなければ効果が得られないとしている⁶⁾。しかし、初期症状を認知してから速やかに受診し薬剤を服用することは困難な場合も存在する。

こうしたことからRHSの治療においては、PITが有する特性である「治療薬が手元にあることによる安心感」の獲得や「早期の治療開始による症状軽減」が見込め、再発によるQOL悪化が抑制され则认为られる。しかしPITの実臨床におけるQOLへの影響に関する実態は未だ明らかにされていない。

そこで、本研究は治療方法を経口抗ヘルペスウイルス薬の5-dayからPITへ変更した場合のQOLへの影響を探索的に調査・検討することを目的として、RHS患者を対象とした前向き観察研究を行った。

I 対象と方法

1. 対象

本研究は日本国内の5施設を対象とし、2021年10月から2023年12月にかけて実施した（登録番号：jRCT1031210377）。対象患者は、RHSと診断され以下の基準を満たす外来患者とした。また、患者本人の自由意思による研究参加の同意を得ることとした。

1) 選択基準

- ①同意取得時の年齢が20歳以上の日本人男女
- ②単純疱疹を年間概ね3回以上再発する可能性のある者
- ③単純疱疹再発の初期症状（患部の違和感、灼熱感、そう痒等）を正確に判断可能な者
- ④単純疱疹の初期症状または皮疹の出現か

ら72時間以内の者

- ⑤経口の抗ヘルペスウイルス薬を5日間処方され、次の単純疱疹の再発時からPIT処方の実施を希望している者

2) 除外基準

- ①研究対象薬の成分（ファムシクロビル）に対し過敏症の既往歴のある者
- ②造血幹細胞移植、臓器移植またはHIV感染による免疫機能の低下を伴う者
- ③単純疱疹または帯状疱疹のワクチンの臨床研究、治験または製造販売後臨床試験等に参加したことがある者
- ④同意取得日の前6カ月の間に単純疱疹または帯状疱疹の治療薬の臨床研究、治験または製造販売後臨床試験等に参加したことがある者
- ⑤③または④以外の他の臨床研究、治験または製造販売後臨床試験等に参加中または同意取得日の前4カ月以内に参加していた者
- ⑥妊婦または妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性
- ⑦同意取得時から観察期間の終了まで、研究対象者およびそのパートナーが適切な避妊を行うことに同意できない者
- ⑧同意取得日の前6カ月の間に単純疱疹の再発抑制療法を行ったことがある者
- ⑨その他、研究責任医師または研究分担医師が、研究対象者として不適格と判断する者

2. 方法

本研究の観察期間は、登録（同意取得）時から24週間とした。

担当医師は本研究への参加について、選択基準に合致し除外基準に抵触しない患者に対し文書で同意を取得後、Electronic Data Capture（EDC）にて患者を登録した。

登録時には経口抗ヘルペスウイルス薬の5-dayで治療し、その後の再発のためにRHSに対するPITとして承認されている用量（1回

1000mg、2回）のファムシクロビルを研究対象薬として併せて処方しておき、次回再発時の初期症状の認知後すぐに服用させ、後述の各評価時点におけるQOLを測定し、治療間の違いを前後比較にて評価した。

本研究ではSkindex-16を皮膚疾患特異的なQOLの評価に、治療満足度の評価にはTreatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 items（TSQM-9）を使用した。また、試験終了時にPITの認知度およびPIT実施前後の悩みの変化を評価する本研究独自のアンケートを実施した。Skindex-16の最小重要差（Minimally Important Difference：MID）の推定にDermatology Life Quality Index（DLQI）を用いた。本研究に用いた各質問票の概要は以下のとおりである。

3. 評価項目

1) Skindex-16⁹⁾

過去1週間における皮膚症状の悩みの頻度に関する自己回答式の質問票で、症状、感情、機能の3つのドメインで構成され、総質問数は16問である。回答者は、各質問を、0（まったく悩まされなかった）から6（いつも悩まされた）の7段階で評価する。合計スコアは、各ドメインのスコアを平均した値であり、0から100で評価され、スコアが高いほどQOLが低いと判定される（Table 1）。

2) DLQI¹⁰⁾¹¹⁾

過去1週間において皮膚の状態が生活に与える影響に関する自己回答式の10問で構成され、ドメインとして症状・感情、日常生活、レジャー、仕事・学校、人間関係、治療を有する。合計スコアは10問の回答結果の合計値であり最大30点満点である。スコアが高いほどQOLが低いと判定される（Table 2）¹⁰⁾¹¹⁾。

3) TSQM-9¹²⁾

自己回答式の9問で構成され、有効性、利便性、全般満足度のドメインが含まれている。評価はそれぞれのドメインで行われ、各ドメインの最大スコアを100点満点とし、スコア

Table 1 Skindex-16 日本語版

過去1週間に次のようなことによって悩まされることが、どのくらい頻繁にありましたか

1. 皮膚にかゆみがある
2. 皮膚に灼熱感（ヒリヒリする感じ）や、刺すような（チクチクする）感じがある
3. 皮膚に痛みがある
4. 皮膚に刺激感がある
5. 皮膚の症状が長引いたり、繰り返し悪くなったりすることがある
6. 皮膚の症状がもっと悪くなるのではないかと、もっと広がったり、あとが残るのではないかと、予測がつかない、などの心配がある
7. 皮膚の症状の見た目が気になる
8. 皮膚の症状に対していらだちや挫折感を感じる
9. 皮膚の症状を恥ずかしく思う
10. 皮膚の症状がうとうとし
11. 皮膚の症状のために憂うつな気分になる
12. 皮膚の症状のために人づきあいが変わった（例：家族、友人、親しい人など）
13. 皮膚の症状のため人の輪には入りづらい
14. 皮膚の症状のために愛情や好意をおもてに出すのがむずかしい
15. 皮膚の症状のため日常生活に支障がある
16. 皮膚の症状のために仕事や、余暇を楽しむことができない

項目1～4は症状、5～11は感情、12～16は機能に関する質問として分類される。
各項目につき0（まったく悩まされなかった）から6（いつも悩まされた）の7段階から選択。

日本語版著作権者：檜垣祐子（東京女子医科大学）。出版元：MPR®株式会社。

が高いほど治療満足度が高いと判定される（Table 3）¹²⁾。

本研究では登録時、再発時、定期観察時のそれぞれの時点でデータを取得し、登録時のデータを5-dayの評価に、再発時と定期観察時のデータをPITの評価に用いた。それぞれの時点において取得した項目はTable 4に示した。

患者背景として年齢、性別、皮疹出現の有無、単純疱疹の病型、単純疱疹の年間再発回数、PIT経験の有無を登録時に取得した。

登録時の再発における初期症状認知から7日後に、5-dayにおける単純疱疹発現時のQOLとしてSkindex-16およびDLQI、治療満足度としてTSQM-9を測定した。以降の再発に対しては初期症状認知とともにPITとしてファムシクロビルを服薬した日から7日後にPIT実施期間における再発時のデータとしてSkindex-16、DLQI、TSQM-9を測定し、初期

症状の認知からPITを服用するまでの時間を記録した。観察期間中の8週目、16週目、24週目では、PIT下における定期観察時のデータとしてSkindex-16、DLQIを測定した。また、最終観察日である24週目では、PITに関するアンケートを行った。

すべての評価尺度の測定には来院を必要とせず、電子患者報告アウトカム（electronic Patient Reported Outcomes：ePRO）を用いた。ePROへの回答が確認されなかった対象者に対しては、e-mailによってリマインドした。

研究期間中に発現したすべての有害事象は、研究責任医師が情報を入手した後速やかにEDCに記録した。

4. 統計解析

5-dayまたはPITを服用したすべての研究対象者を安全性評価対象集団とし、この集団から、登録後に適格性を満たさないことが判明した症例、研究対象薬を適切に服用しなかつ

Table 2 DLQI

		非常に	かなり	少し	全くない	この質問は私に当てはまらない
1	ここ1週間、皮膚にかゆみや痛み（ひりひり、ぴりぴり、ずきずきするような）を感じましたか	3	2	1	0	
2	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか	3	2	1	0	
3	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、買い物や家事、家の仕事をするのに支障がありましたか	3	2	1	0	0
4	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、服装に影響がありましたか	3	2	1	0	0
5	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか	3	2	1	0	0
6	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか	3	2	1	0	0
		非常に	かなり	この質問は私に当てはまらない		
	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強がまったくできないことがありましたか	3	0	0		
7	“いいえ”と答えた方のみにおうかがいします	かなり	すこし	全くない		
	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか	2	1	0		
		非常に	かなり	少し	全くない	この質問は私に当てはまらない
8	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、夫（あるいは妻）、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たちとの関係がうまくいかないことがありましたか	3	2	1	0	0
9	ここ1週間、皮膚の状態のせいで、性生活に支障がありましたか	3	2	1	0	0
10	ここ1週間、皮膚の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか	3	2	1	0	0

無断複製・配布はお控えください。

※DLQIは、個人の非営利目的の研究に使用する際は登録の必要がありません。

皮膚疾患のQOL評価DLQIに付随している「皮膚の状態に関するアンケート」をご使用下さい。

個人の非営利目的以外の使用については、Qualitest株式会社までお問い合わせください。

<https://www.qualitest.jp/>

Finlay AY, et al. Clin Exp Dermatol. 1994 ; 19 : 210-216.
Takahashi N, et al. Health Qual Life Outcomes. 2006 ; 4 : 46. より改変

Table 3 TSQM-9薬物治療の満足度に関する簡略質問票

アンケートの説明：この臨床試験で服用している薬に、あなたがどの程度満足しているか、または不満であるかについて考えてみてください。この2～3週間について、または最後に薬を服用してからの期間において、その薬の効果、利点や欠点について、あなたの評価を教えてください。それぞれの質問に対して、あなたの考えに最も近い回答を選択してください。

- あなたの病状の進行を防止する、または治療するための薬の効果について、どの程度満足していますか？ または、どの程度不満ですか？
①極めて不満である～⑦極めて満足している
- その薬が、症状をやわらげることができるかについて、どの程度満足していますか？ または、どの程度不満ですか？
①極めて不満である～⑦極めて満足している
- その薬の効果が出現するまでの時間について、どの程度満足していますか？ または、どの程度不満ですか？
①極めて不満である～⑦極めて満足している
- 現在の形状で薬を服用するのは、どのくらい容易ですか？ またはどのくらい難しいですか？
①極めて難しい～⑦極めて容易である
- 毎回いつ薬を服用するかを決めることは、どのくらい容易ですか？ または、どのくらい難しいですか？
①極めて難しい～⑦極めて容易である
- 指示どおりに薬を服用することは、どのくらい便利ですか？ またはどのくらい不便ですか？
①極めて不便である～⑦極めて便利である
- 総合的に考えて、この薬を服用することが、あなたにとって良いことであると、どの程度確信できますか？
①あまり確信していない～⑤極めて確信している
- この薬は、欠点よりも利点の方が勝っていると、どの程度確信できますか？
①あまり確信していない～⑤極めて確信している
- あらゆる点を考えて、あなたはこの薬にどの程度満足していますか？ または、どの程度不満ですか？
①極めて不満である～⑦極めて満足している

項目1～3は有効性、4～6は利便性、7～9は全般満足度に関する質問として分類される。

Bharmal M, et al. Health Qual Life Outcomes. 2009 ; 7 : 36.より改変

Table 4 調査・観察スケジュール

	5-day	PIT			
	登録時 (再発時)	再発時	定期観察時		
	初期症状 出現7日後 (±1日間)	初期症状 出現7日後 (±1日間)	8週後 (±5日間)	16週後 (±5日間)	24週後 (±5日間)
Skindex-16	○	○	○	○	○
DLQI	○	○	○	○	○
TSQM-9	○	○			
PITに関するアンケート					○
有害事象					

再発時だけでなく、定期観察時として再発と再発の間についてもQOLを測定した。
治療満足度を評価するTSQM-9は再発時に評価し、PITに関するアンケートは観察終了時に実施した。

た症例，治療後のQOLに関する評価が一度も実施されていない症例を除いた集団をQOL評価対象集団とした。単純疱疹の再発が定期観察日から遡って7日前までに発生した場合は，その定期観察のデータは再発時とみなして解析から除外した。

スコア変化量に対する統計学的有意差検定はペアワイズ削除 (pair-wise deletion) を用いて対応のあるt検定を実施した。統計学的有意差検定は両側5%未満の場合を，統計学的有意差ありとした。

統計上の差に留まらずQOLを基にした臨床的な意義の有無を評価するために，RHSのQOL評価として汎用されるSkindex-16のMIDによる評価を試みた。RHSにおけるSkindex-16のMIDはバリデートされた数値が存在しないため，皮膚疾患のMIDとして汎用されるDLQIの値を用いたアンカー法で探索的に推定した¹³⁾。アンカー法では，DLQIの合計スコアをアンカーとして，Skindex-16の登録時と全3回の定期観察時のスコアを平均したスコアの変化量がアンカーの基準値以上低下している場合を改善，基準値以上上昇している場合を悪化，それ以外を不変の3群に振り分けた。アンカーの基準値は，DLQIの場合，先行研究¹⁴⁾で報告されたMIDを参考に3とした。改善と不変のSkindex-16の平均変化量を改善方向のMID，悪化と不変のSkindex-16の平均変化量を悪化方向のMIDとして算出し，95%信頼区間が0を跨いでいない場合は，平均変化量に統計的な有意差があるとした¹⁵⁾。アンカーに用いた評価尺度とSkindex-16の合計スコアおよびドメイン別スコアとの相関を確認するためにスピアマン相関係数およびp値を算出し，スピアマン相関係数が0.3以上の場合を相関があるとした¹⁶⁾。また，Skindex-16の合計スコアおよびドメイン別スコアについては，アンカーに基づく方法を用いてそれぞれ算出したMID以上の変化が認められた患者数（割合）を算出した。

有害事象は，MedDRA/J（バージョン24.0）に基づき，重症度，および研究対象薬別，因果関係別に該当例数，全体に対するその割合，発現件数を集計した。

上記解析に加えて患者背景を基にした層別解析を実施した。層別因子として，年齢，性別，病型，年間再発回数，PIT経験の有無を用いた。年齢および年間再発回数は，対象者の中央値で2群に層別した。

すべての解析はSAS[®] ver. 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施した。

5. 倫理的事項

本研究は，ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則に則り，「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し，芝パレスクリニック倫理審査委員会にて審査・承認を得て実施した（承認番号：148055_rn-31203）。

Ⅱ 結 果

1. 対象集団の患者背景

安全性評価対象集団として88名，QOL評価対象集団として85名が特定された（Table 5）。

QOL評価対象集団の平均年齢は38.4歳，男性は18名（21.2%），女性は67名（78.8%）であり，単純疱疹の年間再発回数は4.0回（中央値）であった。病型は，口唇ヘルペスが26名（30.6%），性器ヘルペスが59名（69.4%）であった。登録時に単純疱疹の皮疹が現れたのは77名（90.6%）であった。

観察期間中の登録時を除いたPIT下の再発は延べ115回（PITを服用したかどうか不明と回答した3回を除く）発生し，うち95回（82.6%）が再発時にPITを服用していた。そのうちの88回において，再発時の初期症状発現からPIT服用までの時間は1.9時間（中央値）であり，最長72時間であった。

2. 評価尺度

Skindex-16における合計スコアの平均値は，登録時が38.1であった。再発時のスコアは，

Table 5 患者背景・観察期間アウトカム

項目		安全性評価対象集団	QOL評価対象集団
N		88	85
患者背景			
年齢（歳）	n	88	85
	Mean (S.D.)	38.3 (11.6)	38.4 (11.8)
	Median	37.0	37.0
性別			
男性	n (%)	18 (20.5)	18 (21.2)
女性	n (%)	70 (79.5)	67 (78.8)
皮疹出現			
あり	n (%)	80 (90.9)	77 (90.6)
なし	n (%)	8 (9.1)	8 (9.4)
単純疱疹の病型			
口唇ヘルペス	n (%)	26 (29.5)	26 (30.6)
性器ヘルペス	n (%)	62 (70.5)	59 (69.4)
単純疱疹の年間再発回数（回/年）	n	88	85
	Mean (S.D.)	4.6 (2.2)	4.6 (2.2)
	Median	4.0	4.0
PIT経験の有無			
あり	n (%)	22 (25.0)	22 (25.9)
なし	n (%)	66 (75.0)	63 (74.1)
観察期間アウトカム			
PIT処方下における再発時のPIT服用の有無*			
服用した再発	n (%)**	95 (82.6)	95 (82.6)
服用しなかった再発	n (%)**	20 (17.4)	20 (17.4)
再発時の初期症状発現から PIT服用までの時間（時間）	n**	88	88
	Mean (S.D.)	4.8 (9.7)	4.8 (9.7)
	Median	1.9	1.9
除外例			
除外基準に抵触していることが判明した		0	1
研究対象薬服薬規定に違反していた/ ファムシクロビルと他剤を併用していた		0	1
治療後のQOLに関する評価が一度も実施されていなかった		0	1

*：PIT服用が不明な患者は集計から除外

**：回数を集計

安全性評価対象集団の男性は20.5%、女性が79.5%であった。また、病型では口唇ヘルペスが29.5%で、性器ヘルペスが70.5%であった。QOL評価対象集団の患者背景は、安全性評価対象集団とほぼ同様であった。

PIT1回目が36.5, PIT2回目が23.7であり, 定期観察時のスコアは, 8週目で14.1, 16週目で12.5, 24週目で15.0となった (Table 6)。TSQM-9における有効性スコアの平均値は, 登録時が57.9, PIT1回目が62.7, PIT2回目が66.7であった。

次に, 再発が1回見られた39例, 2回見られた15例について, 登録時 (5-day下の再発) とPIT下の再発時のSkindex-16およびTSQM-9のスコア変化量の平均値を算出した。Skindex-16の合計スコアにおいて, PIT1回目の変化量は-6.2 ($p=0.117$), PIT2回目の変化量は-13.0 ($p=0.025$) であった (Figure 1)。下位尺度においては, PIT1回目は症状が-5.4 ($p=0.346$), 感情が-10.3 ($p=0.028$), 機能が-3.0 ($p=0.471$) であり, PIT2回目は症状が-4.4 ($p=0.362$), 感情が-20.8 ($p=0.038$), 機能が-13.8 ($p=0.014$) であった。以上のように, PITによる治療2回目から有意に変化し, 特に感情面におけるスコアは1回目から有意な改善が見られた。再発時のQOL悪化が抑制されたことが示唆された。

TSQM-9における有効性, 利便性, 全般満足度のスコアの変化量はPIT1回目でそれぞれ6.0 ($p=0.012$), -0.6 ($p=0.825$), 4.9 ($p=0.098$) であり, PIT2回目ではそれぞれ15.2 ($p=0.037$), -2.6 ($p=0.372$), 5.2 ($p=0.208$) であった (Figure 2)。以上のように, 有効性では有意差が見られたものの, 利便性, 全般満足度においては有意な差は見られなかった。

3. Skindex-16のMID

DLQIの合計スコアをアンカーとした場合のSkindex-16のMIDは, 25.7であった。Skindex-16の合計スコアとDLQIの合計スコアの相関係数は0.753であり, 相関が認められた。PITに変更した後の初回再発時にSkindex-16のMID以上を達成した患者の割合は, 35.9%であった (Table 7)。性別においては, 男性1名 (9.1%), 女性13名 (46.4%) であり, 女性の方がPITのメリットを実感して

いる傾向が見られた。

4. 有害事象

観察期間中に, 研究対象薬との因果関係が否定できない有害事象は2名 (2.3%) 11件で認められた。発現した有害事象はいずれも軽度で, 研究の中断や薬剤の変更などを要せず, 速やかに回復または軽快した。

5. PITに関するアンケート

最終観察日である24週目にPITに関するアンケートを実施し, 64名から回答が得られた (Table 8)。PITによる治療を知っていた患者は19名 (29.7%) おり, PITにより単純疱疹の再発に対する悩みが小さくなった患者は51名 (79.7%), 変わらなかった患者は13名 (20.3%) であり, 大きくなった患者はいなかった。悩みが小さくなった理由として「治療薬が常に手元にあると安心する」が39名 (76.5%) と最も多く, 「急いで受診する必要が無い」が7名 (13.7%), 「治療に半ばあきらめていたが, 自分に合う治療法だと思った」が5名 (9.8%) であった。

Ⅲ 考 察

本研究では20歳以上のRHS患者を対象に, 5-dayからPITに変更した場合のQOLの変化を評価した。

全体集団における登録時のSkindex-16合計スコアは平均で38.1であったが, これは大学病院での加療を必要とするような皮膚疾患患者におけるスコアと同等¹⁷⁾であり, 性別に関係なく再発のたびにQOLが強く障害されていることが確認された。

8週目, 16週目, 24週目の定期観察時は, 再発と再発の間であることから, いわゆる平常時と想定される。この時点のSkindex-16の合計スコアはいずれも登録時より低かった (12.5～15.0) もの, 健常人におけるSkindex-16の平均値が0から1程度であるとする報告⁹⁾を考慮すると, 健常人よりも高いと考えられる。ド

Table 6 各評価尺度の要約

項目			5-day	PIT	PIT	PIT	PIT	PIT
			登録時	1回目	2回目	定期観察 8週目	定期観察 16週目	定期観察 24週目
Skindex-16								
全体	合計	n	77	41	16	67	57	58
		Mean (S.D.)	38.1 (21.8)	36.5 (23.8)	23.7 (19.4)	14.1 (17.8)	12.5 (15.8)	15.0 (18.1)
		Median	39.3	33.2	17.5	7.3	6.0	8.8
	症状	n	77	41	16	67	57	58
		Mean (S.D.)	39.7 (27.1)	39.6 (30.7)	27.3 (23.8)	9.6 (15.2)	11.9 (15.1)	11.9 (19.7)
		Median	41.7	41.7	18.8	4.2	8.3	4.2
	感情	n	77	41	16	67	57	58
		Mean (S.D.)	50.9 (29.0)	48.1 (29.0)	33.3 (28.6)	22.3 (26.9)	18.8 (24.9)	24.6 (28.0)
		Median	52.4	50.0	22.6	11.9	7.1	14.3
	機能	n	77	41	16	67	57	58
		Mean (S.D.)	23.7 (22.7)	21.8 (26.1)	10.4 (14.9)	10.4 (19.5)	7.0 (13.7)	8.4 (13.8)
		Median	16.7	13.3	3.3	0.0	0.0	0.0
男性	合計	n	18	11	3	15	16	14
		Mean (S.D.)	38.1 (20.6)	41.6 (18.7)	29.2 (20.5)	10.1 (15.0)	11.0 (17.3)	6.1 (10.2)
		Median	40.3	40.1	19.4	0.0	0.7	0.0
	症状	n	18	11	3	15	16	14
		Mean (S.D.)	39.6 (25.7)	43.9 (36.8)	47.2 (19.2)	6.4 (12.3)	12.2 (19.3)	1.8 (3.1)
		Median	29.2	58.3	58.3	0.0	0.0	0.0
	感情	n	18	11	3	15	16	14
		Mean (S.D.)	51.1 (27.5)	53.9 (22.7)	29.4 (34.0)	16.7 (23.3)	14.4 (22.7)	12.6 (23.8)
		Median	57.1	52.4	21.4	0.0	0.0	0.0
	機能	n	18	11	3	15	16	14
		Mean (S.D.)	23.7 (22.1)	27.0 (29.7)	11.1 (19.2)	7.1 (11.9)	6.5 (12.4)	4.0 (7.1)
		Median	21.7	20.0	0.0	0.0	0.0	0.0
女性	合計	n	59	30	13	52	41	44
		Mean (S.D.)	38.1 (22.4)	34.6 (25.4)	22.4 (19.7)	15.3 (18.5)	13.1 (15.4)	17.8 (19.2)
		Median	39.1	30.3	14.9	8.2	6.0	11.2
	症状	n	59	30	13	52	41	44
		Mean (S.D.)	39.7 (27.7)	38.1 (28.8)	22.8 (22.9)	10.6 (15.9)	11.8 (13.5)	15.2 (21.7)
		Median	41.7	39.6	16.7	4.2	8.3	6.3
	感情	n	59	30	13	52	41	44
		Mean (S.D.)	50.9 (29.7)	46.0 (31.1)	34.2 (28.7)	23.9 (27.8)	20.4 (25.8)	28.5 (28.4)
		Median	52.4	50.0	23.8	11.9	7.1	19.0
	機能	n	59	30	13	52	41	44
		Mean (S.D.)	23.7 (23.0)	19.9 (25.0)	10.3 (14.7)	11.4 (21.2)	7.2 (14.3)	9.8 (15.2)
		Median	16.7	10.0	3.3	0.0	0.0	0.0

(表つづく)

(表のつづき)

項目			5-day	PIT	PIT
			登録時	1回目	2回目
TSQM-9					
全体	有効性	n	77	41	16
		Mean (S.D.)	57.9 (16.2)	62.7 (16.8)	66.7 (17.7)
		Median	61.1	66.7	66.7
	利便性	n	77	41	16
		Mean (S.D.)	62.6 (18.9)	65.0 (14.9)	58.0 (14.9)
		Median	66.7	61.1	55.6
	全般満足度	n	77	41	16
		Mean (S.D.)	63.8 (16.2)	69.0 (16.9)	64.3 (16.5)
		Median	64.3	71.4	57.1
男性	有効性	n	18	11	3
		Mean (S.D.)	58.6 (19.4)	55.1 (19.0)	81.5 (32.1)
		Median	63.9	61.1	100.0
	利便性	n	18	11	3
		Mean (S.D.)	64.2 (14.0)	70.2 (18.3)	48.1 (8.5)
		Median	66.7	66.7	50.0
	全般満足度	n	18	11	3
		Mean (S.D.)	65.1 (18.2)	66.2 (21.7)	59.5 (16.5)
		Median	67.9	71.4	50.0
女性	有効性	n	59	30	13
		Mean (S.D.)	57.6 (15.3)	65.6 (15.3)	63.2 (12.3)
		Median	55.6	66.7	66.7
	利便性	n	59	30	13
		Mean (S.D.)	62.1 (20.2)	63.1 (13.3)	60.3 (15.4)
		Median	66.7	61.1	61.1
	全般満足度	n	59	30	13
		Mean (S.D.)	63.4 (15.6)	70.0 (15.1)	65.4 (17.0)
		Median	64.3	71.4	64.3

登録時のSkindex-16の合計スコアは、男女とも平均38.1であった。PITに変更したあとは、全体で36.5, 23.7と推移した。定期観察時のSkindex-16の中央値は、男性で0.0～0.7であったのに対し、女性は6.0～11.2であった。

メイン別に集計した結果では、感情ドメインのスコアが最も高かったことから、再発を繰り返す単純疱疹患者が持つ再発に対する不安が、平常時においても感情ドメインのスコアに反映されている可能性が示唆された。また

男性の中央値が0.0であったのに対し、女性は7.1～19.0で推移したことから、特に女性はRHSの症状がない時期であっても常に再発への不安を有している可能性が示唆される。

全体集団における再発時のQOLの変化に

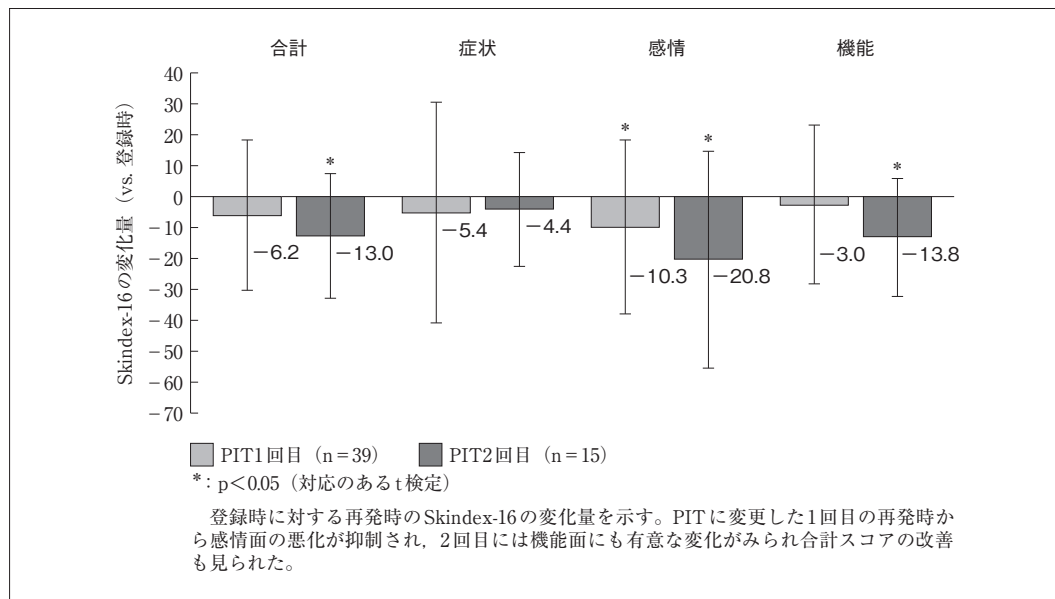


Figure 1 Skindex-16 変化量

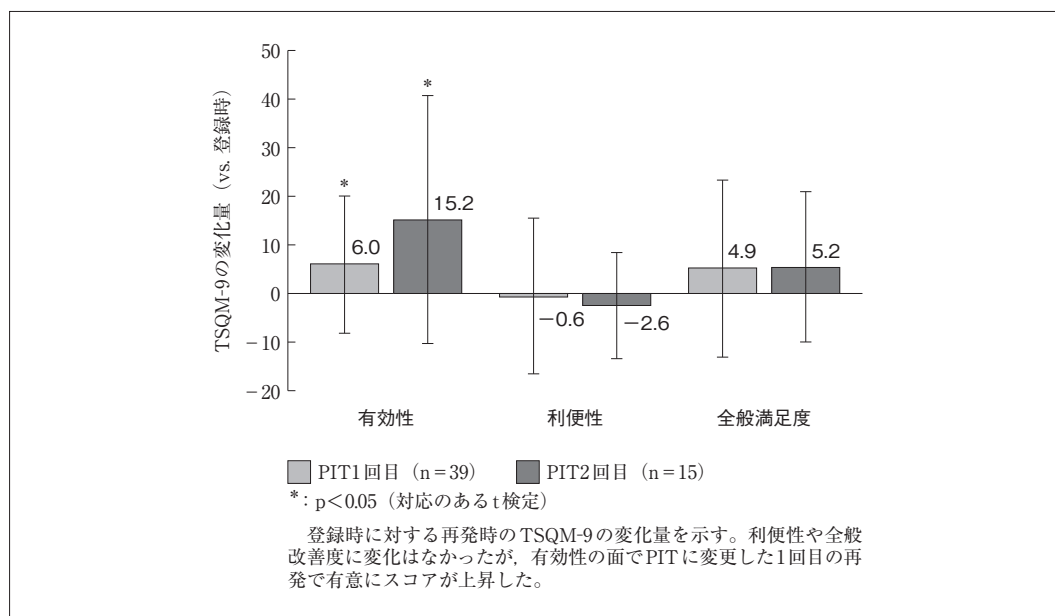


Figure 2 TSQM-9 変化量

については、Skindex-16 の合計スコアの平均値は登録時よりも PIT 処方後の再発時の方が小さかった。Skindex-16 のスコア差をドメイン別に集計した結果では、3 つのドメイン（症

状、感情、機能）のうち PIT1 回目では感情面で、PIT2 回目では感情面および機能面で有意に悪化が抑制されていた。PIT2 回目では、合計スコアの差においても有意差が認められ、

Table 7 PIT1回目にSkindex-16のMIDを達成した患者

項目	登録時とのスコア変化		
	全体	男性	女性
N	39	11	28
合計スコア	14 (35.9)	1 (9.1)	13 (46.4)
症状スコア	22 (56.4)	5 (45.5)	17 (60.7)
感情スコア	14 (35.9)	1 (9.1)	13 (46.4)
機能スコア	15 (38.5)	3 (27.3)	12 (42.9)

n (%)

PITに変更した1回目に、35.9%がSkindex-16においてMIDを達成した。性別ごとでは男性は9.1%であったが、女性は46.4%でMIDを達成し、QOLの改善を「実感」していた。

Table 8 PITに関するアンケート

PITを知っていましたか？	全体	男性	女性
知っていた	19 (29.7)	2 (12.5)	17 (35.4)
知らなかった	45 (70.3)	14 (87.5)	31 (64.6)
これまでPITを実施しなかった理由は何ですか？	全体	男性	女性
医師から提案されなかったから	7 (36.8)	1 (50.0)	6 (35.3)
PITの効果に不安があったから	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PITの服用方法が難しそうだったから	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
他の治療で満足していたから	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.9)
その他	11 (57.9)	1 (50.0)	10 (58.8)
ヘルペスの再発に対する悩みは、PITの実施前後（研究参加前と参加中）でどのように変化しましたか？	全体	男性	女性
悩みが小さくなった	51 (79.7)	15 (93.8)	36 (75.0)
変わらなかった	13 (20.3)	1 (6.3)	12 (25.0)
悩みが大きくなった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悩みが小さくなった人にお聞きします。それはどのような理由ですか？	全体	男性	女性
治療に半ばあきらめていたが、自分に合う治療法だと思ったから	5 (9.8)	4 (26.7)	1 (2.8)
急いで受診する必要が無いから	7 (13.7)	0 (0.0)	7 (19.4)
治療薬が常に手元にあると安心するから	39 (76.5)	11 (73.3)	28 (77.8)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)

24週目の観察期間終了時に実施したアンケートの結果、PITの認知度は29.7%に留まった。PITにより悩みが大きくなったと回答したのは0例であり、79.7%が悩みが小さくなったと回答した。その理由として、76.5%が「治療薬が常に手元にあると安心するから」を選択した。

これは感情面および機能面のスコアがPIT1回目よりもさらに改善したことが影響したと考えられる。再発時の合計スコアについて、直接比較は行っていないもののPIT1回目より2回目の方が合計スコア差がより大きくなったことから、PITを継続することで再発によるQOLの悪化を抑制できる可能性が示唆された。また、男女別のSkindex-16のスコア差においては、PIT1回目およびPIT2回目のうち、女性において感情面および機能面が有意に抑制され、男性では変化がなかったことから(data not shown)、女性においてよりQOL改善を実感しやすいと考えられる。

TSQM-9による治療満足度の評価では、有効性のドメインにおいて、PITは5-dayと比較した時のスコア差が有意に高かった。PITは、初期症状認知後、患者の意思で速やかに高用量での治療を開始でき、単純疱疹におけるHSVの挙動に合致した投与設計である。そのため、5-dayよりも有効性の高さを患者自身が実感できたことが有効性のドメインにおけるスコアの高さに反映されたものと考えられる。一方で、利便性のスコア差は5-dayとPITで差が認められなかった。5-dayに比べてPITは服薬回数および服薬日数が減少することや、再発後の速やかな受診を必要とせず服用開始のタイミングを自分で決められること等によって利便性が向上することも考えられたが、有意な変化はなかった。初めて経験する治療であるため服用タイミングを判断する難しさなどがあったためと考えられるが、本治療に慣れることで利便性の面の改善も期待される。

アンケートでは、PITによって再発に対する悩みが大きくなったと回答した患者の割合が0%であったのに対し、再発に対する悩みが小さくなったと回答した患者は79.7%に上り、再発の悩みが小さくなった理由として治療薬が常に手元にある安心感が主なものとして挙げられていた。

これまで、5-dayとPITの間での皮膚症状等

を対象とした有効性の比較に関する報告はないが、本研究の結果から、5-dayよりも有効性を実感できるだけでなく、治療薬が常に手元にある安心感がRHSに対する悩みを小さくさせ、RHS患者の感情面（心理面）における負担を軽減させた結果、5-dayに比べてQOL悪化を抑制する可能性が考えられた。

臨床研究においては一般的に、介入による臨床上的変化について、適切な統計処理を経て有意な差の有無を評価するが、Jaeschkeら¹⁸⁾は、これらの有意な変化には臨床的意義がほとんどないと指摘している。統計学的に有意な変化であったとしても、患者にとってその変化が実感できなければ臨床的意義はないという考えから、この「臨床的に意義のある差」をMIDの概念として定義している。本研究においてもPITへの変更に伴うQOLの変化が、患者にとって臨床的な意義を伴うかの評価を試みた。しかし、単純疱疹のQOL評価によく用いられるSkindex-16には、バリデートされたMIDの値がないため、本研究では皮膚疾患に広く用いられるQOL指標であり、バリデートされたMID値を持つDLQIも測定し、アンカー法を用いてSkindex-16におけるMIDの算出を試みた。その結果、登録時とPIT1回目のスコアが、MIDである25.7以上変化した患者の割合は35.9%であった。特に女性においては46.4%でQOLの改善を実感できたことが示されたことから、PITは速やかに導入すべき治療法であると考えられた。

本研究には以下に示す限界点が存在する。

1点目は、欠測データに関する限界点である。本研究では、PITのメリットを活かすため観察時の受診を求めず、再発時や定期観察時の報告はePROを用いたオンラインで行った。メール等によるリマインドの連絡は行ったものの、患者の回答忘れによる欠測が一定数存在した。しかし、RHSの症状は各質問への回答が著しく困難になるほど重篤ではないこと、本研究では各再発から7日後に症状が一定程

度安定してから回答するデザインであったことから、欠損の発生と健康アウトカムとの関連性は低かったと推察されるため、本研究の対象患者において認められた各傾向に対する欠測データの影響は小さいと考えられる。

2点目は、データ収集に関する限界点である。症例数における病型の差は、ある程度実態を表わしていると考えられるが、性別には偏りが見られた。また、PITを処方した患者のうち、再発時に実際にPITを実施した割合は82.6%だったため、本研究で得られたデータは、PITを実施しなかった17.4%の患者のデータも含まれていることに注意が必要である。

3点目として、本研究の観察期間は6カ月間であり、再発のエピソードを1～数回しか評価できておらず、新しい治療への適応期間として短い可能性がある。

以上のとおり、本研究にはいくつかの限界点が存在するものの、RHS患者に対する治療方法を経口抗ヘルペスウイルス薬の5-day treatmentからPITによる治療へ変更した場合にQOLの悪化を抑制しうることが示された。

結 論

現代の医学にRHSを完治させる方法はなく、患者は再発するたびにQOLが著しく損なわれるだけでなく、普段から再発への不安を抱えていることが指摘されている³⁾。本研究では、初めてRHS患者の「普段のQOL値」が示され、RHS患者が持続的な悩みと向き合っていることが確認された。

PITは、これまでの標準治療に比して有効性が高いと感じられるだけでなく、治療薬が常に手元にある安心感や自分の意思で治療を開始できるという特性から、RHS患者のQOLに対してポジティブな影響を与えることが推察された。RHS患者が生涯にわたり疾患と適切に向き合い、より豊かな人生を送るための治療方法としてPITは大きく貢献すると考えられる。

<Acknowledgement>

本研究にご理解とご協力をいただいた対象者の皆様、ならびに対象者の方々をご紹介くださり貴重なデータをご提供いただいた以下の医療機関の先生方に厚く御礼申し上げます。

浅井俊弥（医療法人社団浅井皮膚科クリニック）

菅井順一（医療法人すばる会菅井皮膚科パークサイドクリニック）

野村真康（医療法人皓真会野村クリニックなんば院）

平澤精一（医療法人社団医精会マイシティクリニック）

[敬称略，五十音順]

COI

早川 潤は、マルホ株式会社から研究費、講演料を受け取っている。村田達教は、クレコンメディカルアセスメント株式会社の社員である。福田博章は、マルホ株式会社の社員である。

Financial support

この研究およびメディカルライティングは、マルホ株式会社の資金提供により実施された。

文 献

- 1) World Health Organization. Herpes simplex virus.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus> (Accessed : February 8, 2024.)
- 2) 本田まりこ. α ヘルペスウイルス感染症の治療と予防. α ヘルペスウイルス感染症（皮膚科領域）に対する治療. 日本臨牀 2006 ; **64**(増刊号3) : 306-310.
- 3) 川島 眞. 再発型単純疱疹患者の患者背景およびQOLに関するアンケート調査. 臨床医薬 2013 ; **29**(2) : 137-149.
- 4) 檜垣祐子, 尾上泰彦, 余田敬子, 加茂登志子. 再発性性器ヘルペス患者のQOLに関する検討. 日本性感染症学会誌 2009 ; **20**(1) : 169-176.

- 5) Patel R, Boselli F, Cairo I, et al. Patients' perspectives on the burden of recurrent genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2001 ; **12**(10) : 640-645.
- 6) 日本性感染症学会 (編). 性感染症診断・治療ガイドライン2020. 診断と治療社 : 2020. p.136.
- 7) 川島 眞, 加藤俊之, 藤井千恵, 加藤るみこ. ファムシクロビルの再発型単純疱疹患者に対する早期短期治療 (1日治療) による第Ⅲ相臨床試験—ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較多施設共同試験—. 日臨皮会誌 2018 ; **35**(3) : 488-496.
- 8) 渡辺大輔, 大須賀 彩, 福田博章, 菊川義宣. 再発性性器ヘルペス患者の治療実態に関するアンケート調査～患者ニーズと医師 (皮膚科, 婦人科および泌尿器科) の診療実態～. 日臨皮会誌 2021 ; **38**(3) : 445-453.
- 9) Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, et al. The Japanese version of Skindex-16 : a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *J Dermatol*. 2002 ; **29**(11) : 693-698.
- 10) Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 ; **19** : 210-216.
- 11) Takahashi N, Suzukamo Y, Nakamura M, et al. Japanese version of the Dermatology Life Quality Index : validity and reliability in patients with acne. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 ; **4** : 46.
- 12) Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, et al. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 ; **7** : 36.
- 13) Mouysset JL, Freier B, van den Bosch J, et al. Hemoglobin levels and quality of life in patients with symptomatic chemotherapy-induced anemia : the eAQUA study. *Cancer Manag Res*. 2016 ; **8** : 1-10.
- 14) Shiklar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) : results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 ; **3** : 36.
- 15) Zeng L, Chow E, Zhang L, et al. An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases. *Support Care Cancer*. 2012 ; **20**(12) : 3307-3313.
- 16) Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2008 ; **61**(2) : 102-109.
- 17) 内 博史, 内 小保理, 樗木晶子, 古江増隆. アトピー性皮膚炎のQOL～DLQIとSkindex-16を用いて. 日本小児アレルギー学会誌 2012 ; **26**(1) : 59-66.
- 18) Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989 ; **10**(4) : 407-415.

Change in Quality of Life After Switching from 5-Day Treatment to Patient-Initiated Therapy with Antiherpetic Agents for Recurrent Herpes Simplex

Jun Hayakawa¹, Tatsunori Murata² and Hiroaki Fukuda³

1 : *Hayakawa Clinic, Seiwakai Healthcare Corporation, Osaka, Japan*

2 : *CRECON Medical Assessment Inc., Tokyo, Japan*

3 : *Medical Affairs Dept., Maruho Co., Ltd., Osaka, Japan*

Corresponding author : Hiroaki Fukuda
Medical Affairs Dept., Maruho Co., Ltd.
1-11-1 Nakatsu, Kita-ku, Osaka 531-0071, Japan

Abstract

Background : Patient-initiated therapy (PIT) with oral antiherpetic agents for recurrent herpes simplex (RHS) is thought to suppress the deterioration of quality of life (QOL) at the time of recurrence compared with conventional 5-day treatment (5-day) initiated after recurrence because of the security provided by having treatment drugs on hand and the symptom reduction caused by early treatment. However, the actual situation is not yet clear. Therefore, this study explored the impact on the QOL of switching from 5-day to PIT in patients with RHS.

Methods : Patients with RHS were treated with 5-day at the start of the study, while subsequent relapses were treated with PIT. At relapse, QOL was measured using the Skindex-16 and DLQI, treatment satisfaction was measured using the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 (TSQM-9). In addition, a questionnaire regarding PIT was administered on the last day of observation.

Results : A comparison of the change in the Skindex-16 between relapse under 5-day treatment and relapse under PIT showed that the emotion score was significantly improved at the first PIT, and the total and function scores were significantly improved at the second PIT. The TSQM-9 score change for relapse under PIT compared with relapse under 5-day treatment showed no significant differences in convenience and general satisfaction scores, but significantly higher scores in the efficacy domain compared to 5-day.

Conclusions : PIT suppressed the deterioration of QOL at the time of recurrence compared to 5-day treatment, and that patients themselves felt the effectiveness of PIT. PIT, which allows patients to start treatment at their own will promptly after the recognition of discomfort at the time of recurrence, is thought to contribute to reducing the burden of disease due to recurrence.

(受理日 : 2025年5月28日)