

バラシクロビルの投与により アシクロビル脳症を生じた腹膜透析患者

高柳 明夫, 前鼻 健志, 京田 有樹, 柳瀬 雅裕
砂川市立病院泌尿器科

NEUROTOXICITY OF VALACYCLOVIR IN A PERITONEAL DIALYSIS PATIENT

Akio TAKAYANAGI, Takeshi MAEHANA, Yuuki KYODA and Masahiro YANASE
The Department of Urology, Sunagawa City Medical Center

The patient was a 67-year-old man with a 2-year history of peritoneal dialysis for end-stage renal disease due to hypertensive nephropathy. He presented to a dermatologist with a complaint of pain in the right femoral region. He was diagnosed as having herpes zoster and valacyclovir, 1,000 mg/day, was prescribed. After 5 days of taking valacyclovir orally, he felt fretful and hallucinations appeared. He was admitted to our hospital and was hospitalized in our urology ward. We diagnosed his condition as neurotoxicity caused by an overdose of valacyclovir. As his general condition was stable, he was treated only by continuation of peritoneal dialysis. After 7 days of hospitalization, the neurotoxicity completely disappeared and he left the hospital. His serum acyclovir concentration at admission was 20.20 $\mu\text{g/l}$, and was reduced to 0.7 $\mu\text{g/l}$ when he left the hospital. This supported our diagnosis of valacyclovir-induced neurotoxicity. In this case, valacyclovir should have been reduced to 500 mg/day, considering his renal function. Although we could treat the patient only by continuation of peritoneal dialysis, hemodialysis seems to be an effective treatment method in the case of unstable general condition or severe adverse effects, because it can eliminate the serum acyclovir.

(Hinyokika Kyo 56 : 617-619, 2010)

Key words : Peritoneal dialysis, Valacyclovir, Acyclovir neurotoxicity, End-stage renal disease

緒 言

バラシクロビルはアシクロビルのプロドラッグであり、体内ではアシクロビルとして抗ウイルス作用を発揮する薬剤である¹⁾。アシクロビルはその大部分が腎で排泄されるため末期腎不全患者にバラシクロビルやアシクロビルを投与する際には減量が必要であることが広く知られている²⁾。今回バラシクロビルの投与によってアシクロビル脳症を来した腹膜透析症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 67歳, 男性
主訴 : 焦燥感, 幻覚

既往歴 : 高血圧のため近医にて20歳代から内服治療を受けていた。2004年からは狭心症のため当院循環器内科に通院中であった。

家族歴 : なし

現病歴 : 患者は高血圧性腎症のため2004年より当科に通院していた。徐々に腎機能の増悪を認めたため、2007年2月8日に腹膜透析カテーテル留置術を施行し、同日から腹膜透析を開始した。以後1.5%ブドウ

糖加灌流液 2.0l を1日4サイクル注入して計10時間の夜間自動腹膜透析を施行していた。2008年1月10日に右大腿裏に疼痛を伴う水疱が出現したため当院皮膚科を受診したところ帯状疱疹の診断を受け、バラシクロビル 1,000 mg/day (1回 500 mg, 1日2回内服)の処方を受けた。同日夕からバラシクロビルの内服を開始した。内服5日目の夕方に焦燥感, 幻覚が出現したため当科を受診した。

受診時現症 : 身長 153 cm, 体重 67.8 kg, 血圧 150/86 mmHg. 心拍数 78/min. 酸素飽和度 98%. 体温 36.2°C. 眼瞼結膜や眼球結膜に異常を認めなかった。胸部, 腹部所見に異常を認めなかった。右大腿部背側に疼痛を伴う水疱を認め、一部表皮剥離を認めた。焦燥感, 幻覚, 夜間不眠の訴えがあったが、会話の内容は明瞭で異常行動は認めなかった。採血では WBC 5,600/ μl , CRP 0.3 mg/dl と炎症反応は低値であった。また Hb 9.8 g/dl とやや貧血を認めたが、電解質異常は認めなかった (Na 143 mEq/dl, K 5.1 mEq/dl, Ca 8.7 mg/dl)。胸部写真では胸水貯留はなく肺野の異常陰影は認めなかった。心胸比は56.5%で前回結果と不変であった。臨床所見と経過からバラシクロビルの過剰投与によるアシクロビル脳症と診断して入院加

療を行うこととした。

臨床経過：入院後からバラシクロビルの内服を中止し、带状疱疹に対しては鎮痛薬とゲンタマイシン外用軟膏を使用して対症療法を行った。また、入院前と同様に1.5%ブドウ糖加漙液 2.0l を1日4サイクル注入して計10時間の夜間自動腹膜透析を連日施行した。入院2日目には幻覚が改善し、入院5日目には焦燥感が改善し、入院7日目には不眠も改善したため当科を退院となった。その後在宅で夜間自動腹膜透析を継続しているが、現在まで同様な症状の再発は認めていない。

患者の退院後にアシクロビルの血中濃度が判明した。入院時、入院3日目、入院6日目のアシクロビル血中濃度は20.20 $\mu\text{g/l}$ 、3.38 $\mu\text{g/l}$ 、0.70 $\mu\text{g/l}$ であった (Fig. 1)。後日に患者の残存腎機能や透析量に関して精査を行ったところ表の結果であった。また血清 β_2 ミクログロブリン値は19.98 mg/l であった。

考 察

バラシクロビルはアシクロビルの経口吸収性をあげたプロドラッグであり、体内で加水分解された後にアシクロビルとして抗ウイルス作用を発揮する¹⁾。アシクロビルはヘルペスウイルスの感染細胞内のみで活性化して作用するため、体細胞への安全性に優れており

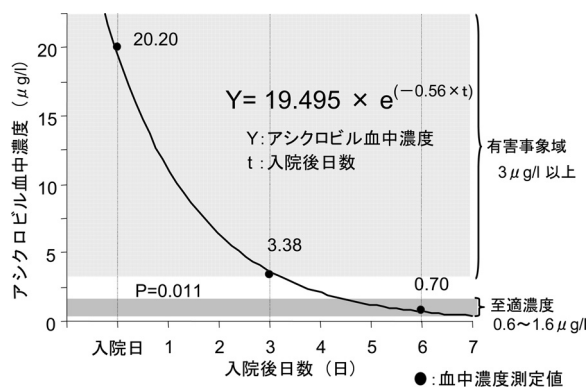


Fig. 1. Serum acyclovir concentration and the estimating equation of serum acyclovir concentration.

その有効性も確立されている³⁾。しかし、その代謝経路の約85%が腎排泄のため⁴⁾、腎機能障害患者では血中濃度半減期が延長し、アシクロビル脳症を含めた有害事象が生じる危険性が高くなる²⁾。そのため末期腎不全患者はもとより、高齢者や慢性腎臓病患者にバラシクロビルを投与する際には腎機能を考慮して投与量を減量することが必要である。また、腎移植患者や化学療法施行患者においては免疫能の低下によって带状疱疹を発症する危険性が高い。このような患者では少なからず腎機能は低下していることが多く、同様に腎機能を考慮して薬剤投与量の決定が必要である。一般的に腎機能正常者の带状疱疹ではバラシクロビルは3,000 mg/day の処方が行われるが、24時間クレアチニンクリアランス (Ccr) が10 ml/min 未満の末期腎不全患者の带状疱疹にバラシクロビルを投与する際には500 mg/day までの減量が推奨されている⁴⁾。

本邦では末期腎不全患者における腹膜透析施行率が3.4%と低い⁵⁾。そのため日本人の腹膜透析患者におけるバラシクロビルの体内動態についてのデータは限られている。本症例ではTable 1に示す残存腎機能、腹膜透析量を保っていたものの、総24時間 Ccr が10 ml/min 未満である点を考慮するとバラシクロビルを500 mg/day にまで減量する必要があったと考えられる。一方で、バラシクロビルを500 mg/day で投与した場合でも有害事象を認めた例も報告されているた

Table 1. Residual renal function and peritoneal dialysis dose

	腎機能	腹膜透析	合 計
Kt/V	0.60-0.71	1.46-1.47	2.07-2.17
Weekly Ccr (l/week)	25.3-30.7	52.7-53.0	78.0-83.7
除水量 (ml)	1,160-1,161	9-172	1,169-1,333
24時間 Ccr (ml/min)*	2.23-2.71	4.65-4.67	6.88-7.38

*：腹膜透析の透析効率を考慮する場合に通常24時間 Ccr は用いえないが、バラシクロビル投与量を考慮する際に必要のため換算して記載した。Kt/V：標準化透析量。Ccr：クレアチニンクリアランス。

Table 2. The reported cases with valaciclovir-induced neurotoxicity in end-stage renal disease patients in the literature

著 者	年齢 (歳)	性 別	投与量 (mg/day)	臨床症状
Linssen-Schuurmans, et al. ¹⁰⁾	58	男 性	3,000	見当識障害, めまい, 焦燥感
Rivkin, et al. ¹¹⁾	68	男 性	3,000	不安興奮, 錯乱, 振戦
野中ら ¹²⁾	65	女 性	3,000	意識障害, 焦燥感, 不随意運動
本田ら ¹³⁾	70	男 性	1,000	傾眠, 構音障害, 歩行障害
川本ら ¹⁴⁾	82	女 性	1,000	歩行障害, 構音障害, せん妄
Izzedine, et al. ⁶⁾	60	女 性	500	見当識障害, 焦燥感, 異常行動
Okada, et al. ⁷⁾	73	男 性	500	傾眠, 構音障害, 不随意運動
本症例	67	男 性	1,000	焦燥感, 幻覚, 不眠

め^{6,7)}, バラシクロビルを減量投与した場合でもその後の患者の全身状態には注意を払う必要があると考えられる。

今回のアシクロビル血中濃度からの推定では, 本症例におけるアシクロビルの半減期は29.7時間であり, 24時間でその43%が代謝される結果であった。過去の報告では腹膜透析患者における血中アシクロビルの半減期は平均 22.3 ± 16.8 時間, 24時間では平均65%のアシクロビルが代謝されると報告されており⁴⁾, 今回の結果もほぼ同様な結果であったと考えられる。

アシクロビル脳症では頭痛, めまい, しびれ, 不穏, 異常行動, 幻覚, 錯乱など多彩な精神神経症状が出現する可能性が報告されている (Table 2)。带状疱疹ウイルス感染症を治療する際のアシクロビルの血中濃度は $0.6 \sim 1.6 \mu\text{g/l}$ が効果的かつ中枢神経系の副作用を起こすことのない最適な濃度とされている⁴⁾。また過去の報告においては最高血中濃度がこれらの値を超えた $3 \mu\text{g/l}$ 以上となった場合に重篤なアシクロビル脳症が生じていることが多い^{8,9)}。本症例では図のようにアシクロビル血中濃度は明らかに高値の結果であり, 臨床経過から考えても焦燥感や幻覚, 夜間不眠はアシクロビル脳症による精神神経症状であったと考えられる。

本症例では患者の全身状態が安定していたため腹膜透析の継続のみで症状を改善することが可能であった。一方で, 血液透析患者では4時間の血液透析で約60%のアシクロビルが除去されると報告されている²⁾。本症例の様に全身状態が安定している患者では腹膜透析の継続のみでアシクロビル脳症の治療が可能であるが, 異常行動や錯乱など精神神経症状の程度が重篤な場合には血液透析を施行することで早期に症状の改善が可能と考えられる⁸⁾。そのためアシクロビル脳症の患者を治療する際には全身状態を的確に把握した上で血液透析の併用について決定する必要があると考えられる。

結 語

バラシクロビルの投与により精神神経症状を来した腹膜透析症例を報告した。腹膜透析患者に対してバラシクロビルを投与する際には 500 mg/day までの減量が必要である。精神神経症状の程度が軽度の場合は腹膜透析の継続のみで治療可能であるが, 重篤な場合には血液透析の併用について考慮すべきであると考えられる。

文 献

- 1) Soul-Lawton J, Seaber E, On N, et al.: Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother* **39**: 2759-2764, 1995
- 2) Laskin OL, Longstreth JA, Whelton A, et al.: Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. *Am J Med* **73**: 197-201, 1982
- 3) Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, et al.: The selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. reproduced from *Proc Natl Acad Sci USA* **74**: 5716-5720, 1977. *Rev Med Virol* **9**: 147-153, 1999
- 4) Stathouloupoulou F, Dhillon S, Thodis H, et al.: Evaluation of valaciclovir dosage reduction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Nephron* **91**: 164-166, 2002
- 5) 中井 滋, 政金生人, 重松 隆, ほか: わが国の慢性透析療法の現状. *透析会誌* **42**: 1-45, 2009
- 6) Izzedine H, Mercadal L, Aymard G, et al.: Neurotoxicity of valacyclovir in peritoneal dialysis: a pharmacokinetic study. *Am J Nephrol* **21**: 162-164, 2001
- 7) Okada T, Nakao T, Matsumoto H, et al.: Valacyclovir neurotoxicity in a patient with end-stage renal disease treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* **58**: 168-170, 2002
- 8) 高柳明夫, 橋本次朗, 安達秀樹, ほか: 抗ウイルス剤の過剰投与により精神神経症状をきたした透析症例. *臨泌* **60**: 581-583, 2006
- 9) Tilson HH: Monitoring the safety of antivirals. the example of the acyclovir experience. *Am J Med* **85**: 116-122, 1988
- 10) Linssen-Schuurmans CD, van Kan EJ, Feith GW, et al.: Neurotoxicity caused by valacyclovir in a patient on hemodialysis. *Ther Drug Monit* **20**: 385-386, 1998
- 11) Rivkin AM: Valacyclovir-induced seizures in end-stage renal disease. *Ann Pharmacother* **37**: 1913, 2003
- 12) 野中道夫, 湯浅博夫, 静川裕彦, ほか: Valaciclovir により aciclovir 脳症をきたした透析患者の1例. *内科* **93**: 578-580, 2004
- 13) 本田まりこ: 腎機能低下患者における抗ウイルス薬アシクロビル・バラシクロビルの使い方. *臨医薬* **20**: 579-586, 2004
- 14) 川本信也, CHEN Remy, 祝田 靖, ほか: 带状疱疹にバラシクロビルを血液透析患者推奨量で使用し神経症状を呈した1例. *透析会誌* **40**: 429-433, 2007

(Received on March 19, 2010)

(Accepted on July 9, 2010)