

Acyclovir (ゾビラックス®) 投与により重篤な 中枢神経症状をみた腎不全患者の1例

深川市立総合病院泌尿器科 (医長: 藤沢 真)

新堀 大介, 藤沢 真

深川市立総合病院内科 (医長: 浦崎政康)

松 崎 道 幸

SEVERE CENTRAL NERVOUS SYSTEM SYMPTOMS FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF ACYCLOVIR IN A PATIENT WITH CHRONIC RENAL FAILURE: A CASE REPORT

Daisuke Niibori and Makoto Fujisawa

From the Department of Urology, Fukagawa Municipal General Hospital

Michiyuki Matsuzaki

From the Department of Internal Medicine, Fukagawa Municipal General Hospital

A case of renal failure in a patient with severe central nervous system symptoms during oral acyclovir medication is reported. A 68-year-old man maintained on hemodialysis was given oral acyclovir 4,000 mg daily in divided doses because of herpes zoster affecting the left C3/5 dermatomes. He had vomiting and confusion 36 hours after administration. He had no focal neurological signs. The symptoms resolved 4 days after cessation of acyclovir administration and blood purification every day. Because of its high therapeutic index the use of acyclovir is associated with few side effects. In patients with renal failure the half-life of acyclovir is prolonged, this report indicates the importance of adhering to the dosage reductions in patients with renal failure.

(Acta Urol. Jpn. 39: 459-461, 1993)

Key words: Acyclovir, Renal failure, Central nervous system symptoms

緒 言

Acyclovir (ゾビラックス®) は抗ウイルス剤として広く用いられており, 安全性のきわめて高い薬剤といわれている¹⁾. しかしながら腎機能低下例ではときに重篤な中枢神経系の副作用を生じるとの報告が散見される^{1,2)}.

今回われわれは, 血液透析患者の帯状疱疹に対する acyclovir の経口投与により思わぬ副作用を経験した. しかしすみやかに血液浄化療法による処置をおこない, 短期間で症状の改善をみたので文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 68歳, 男性

主訴: 嘔吐, 意識障害

既往歴: SLE 腎症による慢性腎不全のため, 1989年11月から週3回の定期的な血液透析(HD)をおこなっていた. 他に腎性高血圧と心房細動の合併があった.

現病歴: 1992年9月30日から左上肢の軽度の疼痛を自覚していた. 10月4日(非HD日)になり左頸部から左上肢の疼痛部に一致して多発性の小水泡が出現した. 翌10月5日も非HD日であったため, 患者が近医皮膚科を受診した. その結果皮膚分節左C3-5領域の帯状疱疹と診断され acyclovir 4,000 mg/day の処方を受け同日より服薬を開始した. 10月6日, HDのため当院来院時は帯状疱疹については看過された状態で, 通常どおり5時間のHDを施行し帰宅した.

10月7日未明より悪心, 嘔吐, 不穏状態, 見当識障

害などが出現し、同日当科受診し入院となった。入院後、帯状疱疹の存在および acyclovir を総量 6,000 mg 服用していることが判明した。

入院時現症：瞳孔の不同はなく、対光反射も正常であった。呼名に対する反応は認めるも意味不明の言動が多く、著明な見当識障害を認めた。痙攣、振戦などはなかった。

入院時検査成績：血液所見；RBC $367 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 11.8 g/dl、Ht 35.7%、WBC $8,100/\text{mm}^3$ 、PLT $28.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ と軽度の貧血を認める以外正常でCRP も 0.5 mg/dl と異常なく明らかな炎症所見を認めなかった。生化学検査では、LDH が 604 W-U と高値を示したが、その他は腎不全に起因して BUN 59.8 mg/dl、CRE 7.6 mg/dl、Na 132 mEq/l、K 5.2 mEq/l、Cl 99 mEq/l と異常値を示す以外は正常であった。また、血清補体価 34.0 CH50 U/ml、抗核抗体 40倍と、ともに正常であった。動脈血ガス分析は、 O_2 5l 投与下で pH 7.447、 PO_2 148.6 mmHg、 PCO_2 37.0 mmHg、BE 2.3 mmol/l であった。頭部 CT 上は軽度の脳萎縮をみるのみで他の異常所見はなかった。脳脊髄液検査にも炎症、出血などの異常はなかった。

治療および経過：以上の所見を総合した結果、acyclovir の副作用が強く疑われたので acyclovir の内服を中止した。血中の acyclovir 除去を目的に入院当日ただちに血液濾過透析（HDF）を2時間行った。しかし悪心、嘔吐は消失したが中枢神経症状の明らかな改善はなかった。10月8日および9日は、おのおの2時間の吸着療法を併用した血液透析（HD+HP）をおこなった（吸着にはヘモソーバ CH350を使用した）。その結果、意識状態の改善がえられ軽度の見当識障害のみとなった。10月10日および11日は、おのおの2時間の HD をおこない見当識障害も

消失し正常の状態に回復した。その後は通常の定期 HD のみで経過を観察しているが、症状の再燃はない。

血漿中 acyclovir 濃度測定では（Table 1）、当初 $63.2 \mu\text{M}$ ときわめて高い値を示した。しかし連日の血液浄化療法により短期間で低値となり、症状の改善の程度ともよく一致した。

考 察

Acyclovir は単純疱疹、帯状疱疹の治療および骨髄移植時の単純ヘルペス感染症の予防に広く用いられている。従来帯状疱疹では、点滴静注による投与のみ認められていたが、1992年4月より内服剤の適用が追加され日常の臨床においてさらにその有用性は高まっている。

Acyclovir のもっとも重篤な副作用の一つとしては、精神症状および中枢神経症状が挙げられる。特に腎不全患者においては著明な体内蓄積を生ずるため、時にきわめて重篤な状態となることが報告されている²⁻⁴⁾。

自験例では、発症時 acyclovir の副作用以外にヘルペス脳炎、脳血管障害、SLE の増悪および慢性腎不全にもとづく病態などをも疑い検討した。しかし、脳脊髄液検査、脳 CT、血清補体価などにおいて著変を認めず、また慢性腎不全や SLE の状態も非常に安定していたことより、acyclovir の副作用である可能性がもっとも高いと考えられた。

健康成人に対する acyclovir 経口投与時の体内薬物動態は、800 mg 単回投与では投与の約1.3時間後に血漿中濃度 $4.17 \mu\text{M}$ でピークとなり血漿中濃度の半減期は約2.5時間であった⁵⁾。800 mg 1日5回投与では第4回投与後一定レベルに達しピーク時血漿中濃度は $8.97 \sim 10.27 \mu\text{M}$ であった⁵⁾。尿中には単回投与後6時間で投与量の66～67%が排泄された⁵⁾。自験例では入院時の血漿中 acyclovir 濃度は $63.2 \mu\text{M}$ で、健康人の場合と比較してきわめて高い値であった。

腎不全患者などにみられる acyclovir の体内蓄積に対しては、HD による除去が一般的に行われている。HD による除去率は60～65%と報告されており^{4,6)}、acyclovir の体外除去には有効な治療法と思われる。自験例の今回の血液浄化療法前後での血漿中 acyclovir 濃度測定では、除去率は34～63%であった。血液浄化の方法は Table 1 のごとくで、われわれは濾過透析や吸着療法も併用した。これは当初患者の症状のすみやかな改善のため、これらを併用することで acyclovir の除去効率をさらに高めることを期

Table 1. Change of serum acyclovir concentration during clinical course. HDF: hemodiafiltration, HD: hemodialysis HP: hemoperfusion

月 日	血液浄化の方法	血漿 acyclovir 濃度 ($\mu\text{MOL/l}$)		
		前	後	除去率 (%)
10月7日	HDF	63.2	36.0	43
10月8日	HD+HP	28.9	10.7	63
10月9日	HD+HP	15.4	7.9	49
10月10日	HD	7.9	4.4	44
10月11日	HD	4.7	3.1	34
10月12日	(-)	2.1		

待したためである。われわれは1回の体外循環時間を2時間と短くしたため、先の報告^{4,6)}の除去率よりやや低い傾向にあった。

Wade ら⁷⁾は acyclovir による中枢神経の障害は acyclovir それ自体だけでなく、その代謝産物も深く関与していると述べている。また Miranda ら⁸⁾は、腎機能障害を有する患者の場合 acyclovir の排泄の遅延とともに acyclovir の代謝産物が尿中で増加するとしている。これらのことより腎不全症例では acyclovir のみならず acyclovir の代謝産物が体内に蓄積することが副作用の原因であると推察される。いずれにしても腎不全を有する症例での acyclovir 投与はきわめて慎重に行わなければならない。Laskin ら⁶⁾は、腎不全患者に対し acyclovir を点滴静注投与する場合の投与量または投与間隔を変える方法を述べている。投与量を変える方法では、初回に常用量の37%を投与し、以後8時間ごとに常用量の14%を追加する。また投与間隔を変える方法は、初回に常用量を投与し、その後は48時間ごとに常用量を投与する。そして、いずれの場合も透析後には常用量の60~100%を追加投与するとしている。経口投与については減量の方法について明確に言及した報告はなく、点滴静注の場合に準じておこなうべきと思われる。

Acyclovir は内服剤の導入とともに今後外来投与も広く行われると思われ、腎機能障害例への使用に際しては投与方法、投与量の適切な変更と投与後の十分な経過観察が必要と考えられた。

結 語

血液透析患者への acyclovir 投与により、中枢神経系の著明な副作用を経験した。すみやかな血液浄化療法による対処により短期間で症状を改善することが

できた。

腎不全症例への acyclovir 投与においては投与方法、投与量を十分に考慮した上で行わなければならないと思われた。

文 献

- 1) 塩澤全司, 角田伸一: Acyclovir 脳症と腎障害. 神経内科治療 6: 309-312, 1989
- 2) Tomson CR, Goodship THJ and Rodger RSC: Psychiatric side-effects of acyclovir in patients with chronic renal failure. Lancet 17: 385-386, 1985
- 3) 江原 嵩, 山下公三郎, 中村立一, ほか: 人工透析者の帯状ヘルペスに対する acyclovir 治療中に発症した精神神経障害の1例. 神経内科治療 7: 57-59, 1990
- 4) 小粥雅明, 海老原全, 杉浦 丹, ほか: Acyclovir 投与中に重篤な中枢神経症状をみた腎不全患者の1例. 薬理と治療 17: 521-525, 1989
- 5) 笹 政史, 林威三郎: 抗ウイルス薬 acyclovir の高用量単回および多回服用時の薬物動態. 臨医薬 6: 427-439, 1990
- 6) Laskin OL, Longstreth JA, Whelton A, et al.: Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. Am J Med 73: 197-202, 1982
- 7) Wade JC and Meyers JD: Neurologic symptoms associated with parenteral acyclovir treatment after marrow transplantation. Ann Intern Med 98: 921-925, 1983
- 8) Miranda P and Blum MR: Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration. J Antimicrob Chemother 12 (Suppl B): 29-27, 1983

(Received on November 16, 1992)
(Accepted on January 19, 1993)