症例報告

acyclovir 脳症を呈した透析患者の2症例

阿部 貴弥 飛田 美穂 倉田 和久 武林 祥裕
 北村 真 平賀 聖悟 佐藤 威 仲 雷太*
 堺 秀人*

東海大学移植学教室 同第7内科学教室*

key words : 透析患者, 帯状疱疹, acyclovir脳症, ヘルペス脳炎, vidarabine

〈要旨〉

今日ヘルペスウイルス感染症の治療薬として, acyclovir が一般的に使用されている。しかし腎機能低下症例において, とくに重篤で多彩な神経症状を呈する acyclovir 脳症を生じるとの報告を散見する。

今回透析患者において, acyclovir を経口投与開始後, 多彩な中枢神経症状を呈し, acyclovir 脳症を疑われ, 血液浄化法の施行により症状の改善を認めた2症例を経験した。症例1は, 43歳, 男性。35歳時よりIgA腎症による慢性腎不全にてCAPD療法施行中, 帯状疱疹の診断にて acyclovir 4,000 mg/日経口開始。翌日より多彩な中枢神経症状を認め, 直接血液吸着の施行により症状の改善を認めた。症例2は, 48歳, 男性。38歳時より慢性腎不全にて血液透析施行中, 帯状疱疹の診断にて acyclovir 4,000 mg/日経口開始。2日後より多彩な中枢神経症状を認め, 血液濾過透析の施行により症状の改善を認めた。後日両症例とも acyclovir の血中濃度が $46.8 \mu\text{mol/l}$, $41.1 \mu\text{mol/l}$ と高値を示し, 確定診断がついた。なお症例2においてヘルペス感染症に対し, vidarabine を使用し, 重篤な副作用もなく, 軽快した。

透析患者に acyclovir を投与する際は, acyclovir 脳症の発現に十分な注意を要し, 不幸にも acyclovir 脳症を生じたときは, 早急に適切な血液浄化法を行う必要があり, 血液浄化法は有効な治療法であると思われた。また血液透析患者における vidarabine の投与方法として, 血液濾過透析を併用し, 通常使用量の半量, 約 6 mg/kg を血液濾過透析後に, 4時間をかけ持続点滴する方法で, 血中濃度の蓄積も認めず, 明らかな副作用も認めず, 使用することができ, 安全な方法と思われた。

Acyclovir encephalopathy in two dialysis patients

Takaya Abe, Miho Hida, Kazuhisa Kurata, Yoshihiro Takebayashi, Makoto Kitamura, Seigo Hiraga, Takeshi Satoh, Raita Naka*, Hideto Sakai*

Department of Transplantation, Internal Medicine VII*, Tokai University School of Medicine

Acyclovir is commonly used in the treatment of herpes virus infections. However, there have been sporadic reports of acyclovir encephalopathy with diverse neurological symptoms that have been especially severe in patients with renal impairment.

We recently encountered two dialysis patients with suspected acyclovir encephalopathy, who developed diverse neurological symptoms after starting oral therapy with this drug and who improved following blood purification.

Case 1 involved a 43-year-old man who was diagnosed as having herpes zoster and was treated with 4,000 mg/day of acyclovir orally. He had been on CAPD for chronic renal failure caused by IgA nephropathy since the

age of 35 years. Diverse central nervous system symptoms began to appear the next day. The symptoms were improved by direct hemadsorption therapy. Case 2 involved a 48-year-old man who had been on hemodialysis for chronic renal failure since 38 years of age. He received 4,000 mg/day of acyclovir after herpes zoster was diagnosed. Diverse central nervous system symptoms began to appear 2 days later, and these symptoms were improved by hemofiltration dialysis. Since both patients had high blood acyclovir concentrations (46.8 $\mu\text{mol/l}$ and 41.1 $\mu\text{mol/l}$, respectively), a diagnosis of acyclovir encephalopathy was made. Vidarabine was used to treat the herpes infection in case 2, and the symptoms improved without serious toxicity.

When a hemodialysis patient is treated with acyclovir, the patient should be closely monitored for the potential development of acyclovir encephalopathy. If acyclovir encephalopathy occurs, appropriate blood purification should be performed immediately, as this measure appears to be effective. Herpes infection in a hemodialysis patient was safely treated with vidarabine in combination with hemofiltration dialysis without any accumulation of the drug or overt toxicity when half the standard dose (about 6 mg/kg) was infused over 4 hours.

緒言

水痘・带状疱疹ウイルスに初感染を受けた患者では、治癒した後も DNA 核が後根神経節細胞内に不活性の形で潜伏感染し続ける。免疫状態が低下した時、とくに細胞性免疫が低下した時に、ウイルスの再活性化が起こり神経に沿って带状疱疹として発症する。腎不全患者、および透析患者は免疫能の低下した状態であり带状疱疹を発症する頻度が高く重症化しやすい。

今日带状疱疹に対する治療薬としては acyclovir (商品名：ゾビラックス® 以後 ACV と略す)、vidarabine (商品名：アラセナ-A® 以後 Ara-A と略す) が広く使用されており、とくに ACV は安全性が高いといわれている。しかしながら腎機能低下例においては、ときに重篤で多彩な神経症状を呈する ACV 脳症を生じるとの報告も散見する。

今回、透析患者において ACV の経口投与により ACV 脳症を生じた 2 症例を経験したので自験例を中心に若干の文献的考察を加え報告する。

症例

症例 1：43 歳，男性。

主訴：手指および口唇周囲のしびれ感，構語障害。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：24 歳時健診にて、蛋白尿を指摘され、その後も蛋白尿を指摘されていたが放置していた。

34 歳時腎機能の低下を認め、腎生検施行。IgA

腎症 (grade IV) と診断され、その後も徐々に腎機能の低下を認める。

35 歳時より CAPD 療法開始された。

現病歴：35 歳時 (1985 年 9 月) より CAPD 療法施行中、1993 年 4 月 20 日頃より右側腹部皮膚に有痛性で多発性の小水疱を認める。23 日に当院皮膚科外来受診。带状疱疹の診断にて、ACV を 4,000 mg/日経口投与開始される。24 日 20 時頃より手指および口唇周囲のしびれ感，構語障害 (ろれつが回らない)，一過性の眼前暗黒感，両下肢のミオクローヌス発作が出現し、症状増悪するために 26 日朝当院救命救急センター外来を受診，緊急入院となる。なおこの間 ACV の内服は継続されていた。

現症：身長 168 cm，体重 69 kg，体温 36.4℃，血圧 200/104 mmHg，脈拍 98/分，意識レベル JCS-1，眼瞼結膜に軽度の貧血を認める。心肺に異常所見なく，右側腹部に一部痂皮を伴った多発性の有痛性小水疱を認める。左側腹部に CAPD カテーテルと手術痕を認める。神経学的所見として，構語障害，口唇および手指のしびれ感，両下肢のミオクローヌス発作，右膝蓋腱反射の軽度亢進と右 Babinski 反射を認めたが，項部硬直や Kernig 徴候等の髄膜刺激症状は認めない。

入院時検査成績 (表 1)：血液一般検査において RBC $218 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb 5.6 g/dl，Ht 17.5 % と貧血を認める。血液生化学において UN 66.9 mg/dl，Cr 13.5 mg/dl と慢性腎不全状態を呈している。画像診断は頭部 CT にて白質内に多発性の小梗

表 1 入院時血液検査成績

症 例 1	血液一般		血液生化学			
	WBC	6,400/ μ l	UN	66.9 mg/dl	TP	5.9 g/dl
	RBC	218 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Cr	13.5 mg/dl	Alb	3.7 g/dl
	Hb	5.6 g/dl	Na	134 mEq/l	GOT	18 U/l
	Ht	17.5%	K	3.9 mEq/l	GPT	9 U/l
	Plt	17.9 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Cl	93 mEq/l	T-Chol	231 mg/dl
			Ca	4.8 mEq/l	TG	107 mg/dl
			IP	7.0 mg/dl	β_2 -MG	26.49 mg/l
			Mg	1.6 mEq/l	CRP	0.13 mg/dl
			Al	<1 μ g/dl	Fe	80 μ g/dl
症 例 2	血液一般		血液生化学			
	WBC	6,800/ μ l	UN	55 mg/dl	TP	6.7 g/dl
	RBC	358 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Cr	11.5 mg/dl	Alb	4.0 g/dl
	Hb	11.1 g/dl	Na	143 mEq/l	GOT	15 U/l
	Ht	33.6%	K	4.8 mEq/l	GPT	12 U/l
	Plt	22.4 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Cl	102 mEq/l	T-Chol	208 mg/dl
			Ca	5.1 mEq/l	TG	88 mg/dl
			IP	4.3 mg/dl	CRP	1.72 mg/dl
			Fe	91 μ g/dl

図 1 臨床経過表

塞を認めるも、明らかな責任病巣を認めず。脳 single photon emission computed tomography (SPECT) にて左側基底核に RI の defect を認め、同部位の血流の低下が示唆された。心電図上、心房細動や心室性期外収縮等脳虚血の原因を認められない。

入院後経過(図 1)：入院後の神経内科的所見として、手指失認、左右失認、失書、失算を認め、Gerstmann's syndrome 特有の症状を呈し、このような多彩な神経学的症状が認められたが、ECG 所見や臨床症状上、発熱、髄膜刺激症状、脳圧亢進症状を認めないこと、経過が ACV 内服後急激に発症していることなどを重視し、ACV 中毒による中枢神経症状と診断。26 日昼より ACV 内服中止。29, 30 両日に 2 度活性炭カラムを用いた直接血液吸着 (DHP) を 3 時間施行。1 度目の DHP 終了時には、神経学的症状は軽快し、2 度目の DHP 終了時には、口唇周囲・手指のしびれ感も改善した。

症例 2：48 歳、男性。
主訴：ふらつき感、傾眠傾向。
家族歴：特記事項なし。
既往歴：34 歳時高血圧を指摘されるも、放置していた。

37 歳時全身倦怠感、呼吸困難を自覚し、近医に入院。この時腎機能低下を指摘され、食事療法など保存的療法されるも、腎機能徐々に悪化。

38 歳時より血液透析導入となった(原疾患不詳)。

現病歴：38 歳時(1983 年 1 月)より週 3 回の維

表 2 アシクロビルの血中濃度と HDF による除去率

アシクロビル血中濃度 ($\mu\text{mol/l}$)	
11月19日 (HDF 前)	41.1
(HDF 後)	5.5
20日 朝	8.8
夕	7.1
21日 (HDF 前)	5.3
(HDF 後)	2.1

除去率 (HDF 条件: $Q_B=180\text{ ml/min}$ 4時間 サブプラット A 液 5 l 置換)	
19日 HDF	86.6%
21日 HDF	60.4%

図 2 ビダラビン, Ara-Hx の血中濃度

持血液透析施行中, 1994 年 11 月 15 日頃より左上眼瞼から前額部にかけて有痛性で多発性の小水疱を認める。16 日に近医受診。帯状疱疹の診断にて ACV を 4,000 mg/日経口投与開始される。18 日昼頃よりふらつき感を自覚。また次第に傾眠傾向を認めるようになったため同日夕方当院救命救急センター外来を受診, 緊急入院となる。

現症: 身長 158 cm, 体重 51.8 kg, 体温 38.3°C, 血圧 184/108 mmHg, 脈拍 130/分, 意識レベル JCS-1, 左上眼瞼から前額部にかけ多発性の小水疱を認める。眼瞼結膜に軽度の貧血を認める。心肺に異常所見なく, 臍左側, 左大腿部にケロイドを認める。神経学的所見として, 軽度の失見当識, 右下肢に Babinski 反射を認めたが, 項部硬直や Kernig 徴候等の髄膜刺激症状は認めない。

入院時検査成績(表 1): 血液一般検査において WBC 6,800/ μl , RBC 358 $\times 10^4$ / μl , Hb 11.1 g/dl, Ht 33.6%と貧血を認める。血液生化学において, UN 55 mg/dl, Cr 11.5 mg/dl と慢性腎不全状態を呈している。画像診断としては頭部 CT, MRI にて明らかな責任病巣を認めず。また心電図上心房細動や心室性期外収縮等認めず。髄液検査にて圧; 180 mmHg, 細胞数; 51/3 で軽度の細胞の増加を認めた。

入院後経過(図 1): 本症例は ACV 内服後急速に発症している臨床経過等より, まず第一に ACV 中毒による中枢神経症状と考えた。しかし発熱していること, 髄液検査にて細胞数; 51/3 で軽度の細胞の増加を認めていることなどよりヘルペス脳炎の中枢神経症状も完全には否定できない

ため ACV 脳症とヘルペス脳炎と考え, 両者に対する治療を施行した。まず ACV 脳症に対し, 入院後 ACV の投与を中止し, 維持透析日である翌 19 日に高性能膜 (PS 膜, 1.6 m²) を用いた血液濾過透析 (HDF) を 4 時間施行した。この時の ACV の除去率は(表 2), 4 時間の HDF にて (Q_B : 180 ml/min), 1 回目は 86.6%, 2 回目は 60.4%であった。12 月 2 日までの週 3 回の維持透析を HDF に変更した。次にヘルペス脳炎に対しては, ACV の経口投与を入院当日より中止し, γ -グロブリン製剤を投与。翌 19 日より Ara-A を 300 mg/日の持続点滴を開始した。この時の血中 Ara-Hx 濃度の変化は(図 2), 投与後の最高値は 8.44 $\mu\text{g/ml}$ であった。

21 日頃より傾眠傾向とふらつき感が改善され, 23 日にはすべての症状が消失した。

考察

ヘルペスウイルス感染症の治療は, 今日一般に ACV や Ara-A が用いられている。これらが開発される以前の未治療の単純ヘルペス脳炎の致死率は 70%以上であった。それが Ara-A の登場により 40%までに減少し, さらに ACV の登場により 19%にまで減少したとの報告¹⁾があり, これらは非常に有効な治療法である。両者の作用機序については, 両者ともグアニン誘導体で, 細胞に取り込まれたあとに, ACV はウイルス由来の thymidine kinase (TK) により一リン酸化され, その後宿主細胞由来の TK により三リン酸塩となり, ウイルスの DNA ポリメラーゼを阻害する。また Ara-A は宿主細胞由来の TK によりリン酸化され,

Ara-ATP となり DNA ポリメラーゼを阻害するというように作用機序の上で両者に違いが認められる。とくに ACV は非感染細胞に影響を与えることが少なく、このため安全性の極めて高い薬剤といわれている。

しかし、1981 年に Saral ら²⁾により多彩な中枢神経症状を呈する ACV 脳症が報告されてより、とくに腎機能低下症例においての報告が散見されるようになっていく。新堀ら³⁾はこれら腎機能低下症例に認められる ACV による中枢神経の障害は ACV 自体だけでなく、その代謝産物が体内に蓄積することが副作用の原因となると推察している。ACV の経口投与時の体内薬物動態は、48 時間以内に投与量の 12~25% が未変化体として尿中に排泄され⁴⁾、健常成人では、800 mg の 1 日 5 回投与により第 4 回投与後一定レベルに達し、ピーク時の血漿中濃度は、8.97~10.27 $\mu\text{mol/l}$ であった⁵⁾との報告があり、このことを自験例で照らしあわせてみると症例 1 は 46.8 $\mu\text{mol/l}$ 、症例 2 は 41.1 $\mu\text{mol/l}$ と両症例とも非常に高濃度であった。かつ ACV 投与を中止し、血液浄化法による ACV 除去により症状が極端に改善したことを考慮すると確定診断として ACV 脳症と考えたことは妥当であると思われる。

このように腎機能低下症例に対する ACV の投与は ACV 脳症誘発の危険性を有しており腎機能低下症例、とくに維持血液透析療法患者における ACV の使用法として、Laskin ら⁶⁾は、①初回に通常量の 37% を、以後 8 時間毎に通常量の 14% を追加投与する。②初回に通常量を投与し、以後 48 時間毎に通常量を追加投与するという二つの方法を提案しており、いずれの場合にも通常量の 60~100% を透析後に追加投与としている。また仲ら⁷⁾は CAPD 患者に対する投与法は血液透析患者に準じた投与法が妥当であると報告しているが、いまだ腹膜透析による ACV の除去の詳細は報告されていない。

実際、初診時に ACV 使用中で中枢神経症状を呈している症例に遭遇した時、これが ACV 脳症であるか、ヘルペスウイルス感染症の増悪であるか、他の器質的・代謝的疾患であるかを鑑別する

ことは容易ではない。ACV の血中濃度が高値であることを証明するには時間を要するので、血中濃度の測定は最終的な確定診断には必要であるが、緊急には目的を達し得ない。

診断上の特徴としては、① ACV 投与後早期の多彩な中枢神経症状、症例によれば 24 時間以内に呈することもある。② 中枢神経症状に比し、脳 CT、髄液所見等検査上の所見が乏しい(しかし脳波は全般性徐波を呈する症例や、脳 SPECT にて頭頂後頭葉に血流低下を認める症例が多い)。③ ACV 投与中止後に症状の改善を認める。などがあげられる。なお帯状疱疹の患者においては約半数に髄液検査のみ陽性のいわゆる無症候性髄膜炎を認めるため、ACV 脳症とヘルペス脳炎との鑑別には慎重を要する。

自験例(症例 2)では、ACV 内服後早期より多彩ではないが中枢神経症状が認められるが、血液検査に異常なく画像検査では、脳波にて diffuse に θ 波を認めることと、髄液検査上では軽度の細胞数の上昇を認める以外大きな所見がない。また ACV 投与を中止後早期に症状の改善が認められたので、以上のような臨床経過から ACV 脳症と考えて良いと思われる。なお髄液検査上細胞数の上昇は、ACV 脳症にヘルペス脳炎を合併したものと考えている。

自験例では ACV 脳症に対し、HDF を施行した。この時の ACV の除去率は、86.6%、および 60.4%であり、HD による除去率が 60~65%という報告^{8,9)}や、過去の当教室でのデータ(3 時間の DHP, Q_B : 100 ml/min 69.8% の除去率)と比較して、満足のいく結果であった。

また ACV 投与中止後、ヘルペス脳炎に対し Ara-A を使用した。Ara-A の体内薬物動態は、速やかに脱アミノ化され hypoxanthine 誘導体である Ara-Hx となり、Ara-A と同様の抗ウイルス作用を有するが、この作用は Ara-A に比し非常に弱い。また Ara-Hx は主として尿中に排泄されるが、腎機能低下患者において、この Ara-Hx の排泄が遅延しており、血液透析において Ara-Hx の約 50% が除去される特徴がある。

Aronoff ら¹⁰⁾は無尿の患者において Ara-Hx

の半減期は 4.7 hr であり、健常人の半減期が 3.5 hr であることと、

$$D_A = \frac{t_{1/2}(N)}{t_{1/2}(A)} D_N$$

D_A ：腎不全患者に対する投与量

D_N ：健常人に対する投与量

$t_{1/2}(N)$ ：健常人の半減期 (Ara-Hx)

$t_{1/2}(A)$ ：腎不全患者の半減期 (Ara-Hx)

より通常量の 75% を血液透析終了時に使用すると報告している。しかし本邦において腎機能低下症例への使用報告は少なく、血液透析患者への使用報告は、今回我々の検索できた範囲内では皆無であった。自験例では HDF を併用しながら、Aronoff らの報告を参考にし、通常一日 10~15 mg/kg のところ、50% 量の 6 mg/kg (一日量として 300 mg) で 4 時間をかけ DIV を行った。自験例の血中 Ara-Hx 濃度の最高値は 8.44 $\mu\text{g/ml}$ であり、健康な成人男子に 10 mg/kg を 3 時間かけて投与したところ、Ara-Hx は投与開始 2 時間後に 7.2 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示したとの報告と比較して満足のいく結果と思われた。また HDF (Q_B : 180 ml/min, 4 時間) による除去率は 65.4% であり、 Q_B : 200 ml/min による 6 時間 HD にて約 50% 除去されとの報告¹⁰⁾と比較し、これも満足のいく結果と思われた。

今回の自験例を通じて、Ara-A を血液透析患者に使用するときは、HDF を併用しながら 24 時間毎に通常量の 50% 量程度であれば副作用も少なく使用できると思われた。さらに今後連続投与時の蓄積等の検討が必要と思われる。

結語

1. 慢性腎不全患者に ACV 脳症を合併した 2 症例を経験した。

2. これらに対し、DHP, HDF を施行し、速やかな症状の改善を認め、有効であった。

3. 慢性腎不全患者に ACV, Ara-A を使用するときは、投与量に十分に注意する必要がある。

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) Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS: Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial in Bone-Marrow-Transplant Recipients. N Engl J Med 305: 63-67, 1981
- 3) 新堀大介, 藤沢 真, 松崎道幸: 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. 泌尿紀要 39: 459-461, 1993
- 4) 笹 征史, 内藤 寛: 抗ウイルス薬 Acyclovir の薬物動態. 臨床薬理 14: 471-479, 1983
- 5) 笹 征史, 林威三雄: 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, Rocco L, Lietman PS, Krasny HC, Keeney RE: Acyclovir kinetics in end-stage renal disease. Clin Pharmacol Ther 31: 594-601, 1982
- 7) 仲 雷太, 鈴木大輔, 仁科 良, 武村文夫, 田辺享史, 山内文夫, 中尾英一, 矢野直裕, 谷亀光則, 遠藤正之, 野本保夫, 堺 秀人: Acyclovir 経口投与中に様々な中枢神経症状をきたした CAPD 患者の一例. 日腎会誌 36: 1407, 1994
- 8) 小粥雅明, 海老原全, 杉浦 丹, 寺木祐一, 宮地邦彦: Acyclovir 投与中に重篤な中枢神経症状をみた腎不全患者の一例. 薬理と治療 17: 5127-5131, 1989
- 9) Laskin OL, Longstreth JA, Andrew Whelton Harvey C, Krasny, Ronald E. Keeney Laura Rocco, Lietman PS: Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. Am J Med 73: 197-202, 1982
- 10) Aronoff GR, Szwed JJ, Nelson RL, Marcus EL, Kleit SA: Hypoxanthine-arabinoside pharmacokinetics after adenine arabinoside administration to a patient with renal failure. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 18: 212-214, 1980