帯状疱疹脳炎を発症した CAPD の 1 例

中岡 明久 徳本 明秀
山陰労災病院内科

key words: 帯状疱疹脳炎, CAPD, acyclovir 血中濃度

〈要旨〉

帯状疱疹に引き続いて水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 脳炎を発症した 52 歳の腹膜透析 (CAPD) 男性患者を経験した。発症当時すでに acyclovir (ACV) の投与を受けていたため、ACV 脳症と VZV 脳炎の鑑別に苦慮したが、聴性脳幹反応や髄液所見の経過から VZV 脳炎を疑い ACV を投与したところ、2 か月後には後遺症を残さず軽快した。本症例は髄液中の VZV IgG が急性期から回復期にかけて上昇していることで、VZV 脳炎との確定診断に至った。文献検索上、CAPD 患者での VZV 脳炎の報告はこれまでになく、本例がその第 1 例目である。

なお本症例において ACV 投与時の血中濃度変化および腹膜透析液中排泄率を調べたところ、5 mg/kg の連日静脈内投与では血中濃度は高くなりすぎ、2.5 mg/kg の連日投与か 5 mg/kg の隔日投与が有効かつ安全と推測された。

CAPD patient with VZV encephalitis

Akihisa Nakaoka, Akihito Tokumoto

Department of Internal Medicine, San-in Rosai Hospital

We report a 52-year-old male undergoing CAPD who developed varicella-zoster virus (VZV) encephalitis. Because of the preceding herpes zoster, the patient was given acyclovir (ACV) per os, and thereafter disturbances of the central nervous system emerged. Thus, we had to distinguish between ACV encephalopathy and VZV encephalitis. However, based on the findings of Auditory-brainstem-response and lumbar puncture, we strongly suspected it as VZV encephalitis. Thus, intravenous ACV therapy was initiated again. One week later, the diagnosis of VZV encephalitis was confirmed by the evidence of rising anti VZV-IgG antibody titer in the cerebrospinal fluid. Two months later, the patient recovered completely from VZV encephalitis without any complications. There seem to have been no reports of VZV encephalitis in CAPD patients.

To clarify the pharmacokinetics of ACV in CAPD, 5 mg/kg of ACV was intravenously administered to this patient and the blood concentration of ACV was serially measured. This dose was considered too high for the CAPD patient. Thus, daily administration of 2.5 mg/kg or alternative day administration of 5.0 mg/kg was thought to be effective and safe for CAPD patients with VZV infection.

緒 言

ヘルペス群ウイルスは通常幼小児期に顕性あるいは不顕性に感染し、その後は体内に潜伏して不顕性に経過するが、単純ヘルペスウイルス (HSV) と水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) は時々回帰発症し皮膚に水疱形成をもたらす¹⁾。さらにこれらのウイルスにより脳炎

を発症することがあるが、その頻度は低く²⁾、特に VZV 脳炎は稀とされている³⁾。透析患者での VZV 脳炎発症報告は文献検索上、血液透析患者のわずか 4 例⁴⁻⁶⁾のみで、腹膜透析患者での報告はなかった。

今回我々は良好な CAPD 経過中に帯状疱疹に引き続いて VZV 脳炎を発症し、治癒した男性患者を経験したので、その臨床経過を報告する。さらに本症例での acyclovir (ACV) の血中濃度についても検討したの

表 1 入院時検査成績

血液一般検査		UN	85.7 mg/dl
RBC	236×10 ⁴ /μl	Cr	14.0 mg/dl
Hb	8.0 g/dl	UA	5.6 mg/dl
Plt	17.1×10 ⁴ /μl	Ca	12.0 mg/dl
WBC	6,700/μl	Pi	5.4 mg/dl
Ne	71%	Mg	2.6 mg/dl
Mo	9%	T.G	78 mg/dl
Ly	15%	T.Chol	230 mg/dl
Eo	4%	血清検査	
Ba	1%	CRP	0.14 mg/dl
血液生化学検査		Ferritin	131 ng/ml
TP	6.4 g/dl	β ₂ -MG	30.3 mg/l
Alb	3.9 g/dl	腰椎穿刺 (1月11日)	
TB	0.2 mg/dl	初 圧	150 mmH ₂ O
DB	0.1 mg/dl	採取量	8 ml
LDH	602 IU/l	終 圧	100 mmH ₂ O
GOT	24 IU/l	色 調	水様
GPT	12 IU/l	血 性	(-)
ALP	168 IU/l	微細浮遊物	(-)
LAP	32 IU/l	細胞数	9/3
γ-GTP	8 IU/l	Nonne-Apelt	(-)
Na	142 mEq/l	Pandy	(-)
K	3.9 mEq/l	総蛋白量	10 mg/dl
Cl	99 mEq/l	糖	99 mg/dl

表 2 脊髄液検査経過

	1月14日	1月21日
初 圧	210 mmH ₂ O	190 mmH ₂ O
採取量	7 ml	10 ml
終 圧	150 mmH ₂ O	140 mmH ₂ O
色 調	血性 (++)	血性 (++)
微細浮遊物	(+)	(-)
細胞数	106/3	158/3
	リンパ球 23%	リンパ球 17%
Nonne-Apelt	(++)	(-)
Pandy	(++)	(-)
総蛋白量	120 mg/dl	35 mg/dl
糖	108 mg/dl	81 mg/dl

で、あわせて報告する。

I. 症 例

患者：52 歳，男性。

主訴：せん妄。

既往歴：20 歳頃より慢性腎炎，1991 年 5 月慢性腎不全にて CAPD 導入。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1997 年 1 月 6 日頃左肋間に水疱群が出現したのに気付く，8 日より当院皮膚科にて帯状疱疹の診断で acyclovir (ゾピラックス® 1,600 mg/日) の経口投与を受け，10 日朝まで服用した。9 日夕方よりや

表 3 ウイルス学的検査

		1月11日	1月21日	
血清	VZV IgG	98.6	105.0	(2.0>)
	VZV IgM	0.11	0.52	(0.80>)
	HSV IgG	2.0>	2.0>	(2.0>)
	HSV IgM	0.18	0.28	(0.80>)
髄液	VZV IgG	2.0>	12.2	(2.0>)
	VZV IgM	0.04	0.03	(0.80>)
	HSV IgG	2.0>	2.0>	(2.0>)
	HSV IgM	0.17	0.36	(0.80>)
	HSV DNA	(-)	(-)	

抗体価：cut off index

図 1 聴性脳幹反応 (ABR) の変化。
回復傾向を認める。

や興奮状態であったが，特に異常言動はなかった。10 日午前より嘔気・嘔吐が出現し，夕方よりせん妄状態となったため，同夜当院へ緊急入院となる。

入院時現症：意識は軽度混濁，周期的に「くさい臭いがする」「赤い光が見える」などと幻嗅や視覚発作を訴えて，その都度体動が激しくなるもミオクローヌスけいれんや間代性けいれんは認めなかった。病的反射も認めないが，体動のため項部硬直の有無は不明であった。体温 36.7°C，血圧 220/140 mmHg，脈拍 96/分。

入院後経過：入院時検査所見 (表 1) では白血球 6,700/μl，CRP 0.14 mg/dl で炎症所見を認めず，また頭部 CT 所見でも high density area や low density area などの異常がなく，さらに入院翌日の髄液検査でも細胞数 9/3 で炎症所見を認めなかったことより

図2 頭部CT所見の変化(a:1月11日, b:1月14日, c:1月21日, d:1月28日). 脳浮腫の改善を認めている.

ACV 脳症を疑い、透析による除去を目的に3~4時間毎のPDバッグ交換を行い経過観察した。入院翌日の1月11日夕頃より興奮状態は改善するも、意識障害は増悪しIIのレベルとなったため、13日全誘導脳波検査および聴性脳幹反応検査(ABR)を施行した。脳波は突発性律動異常は認めないも基礎波は徐波化しており α 波に乏しい所見であること、ABRでも両耳交互刺激で全く反応を認めないことから、脳幹部を中心とした広範な脳炎の存在を疑い、同日よりACV 250 mg/日およびグリセオール® 200 ml $\times$ 2/日の静脈内投与を開始した。翌1月14日髄液検査にて血性髄液(細胞数106/3)を認め(表2)、さらに1月11日の髄液中抗VZV-IgG抗体価(ELIZA) cut off index 2.0未滿が21日には12.2へと著明に上昇していた(表3)ことと、21日のIgG index(IgG/albuminの髄液/血清比)⁷⁾が22.7と高値であることより、VZV 脳炎の確定診断

に至った。

意識障害は持続するも1月20日のABRにて反応が回復している(図1)こと、21日の頭部CTにて脳浮腫が改善している(図2)ことよりACVとグリセオール®の連日投与は22日で終了し、以後ACVは1月31日まで1~2日おきに計4回投与した。経過中、舌咬傷による出血やそれに引き続くDICなどを併発したが、2月中旬以降は意識も清明となり、リハビリを施行の上4月5日歩行退院となった(図3)。

ところでACVは腎排泄型であるため、腎機能の廃絶したCAPD患者ではその至適投与量を明らかにする必要がある。そこでこの患者の了解を得て、4月1日ACV 250 mg (5 mg/kg)を約1時間かけて点滴静注し、24時間の血中濃度変化およびPD排液中排泄率を測定した(図4)。図に示すようにACVの血中濃度は24時間後でも5.9 μ Mと比較的高値であった。一方、

図3 臨床経過

図4 アシクロビル 250 mg (5 mg/kg) 投与時の血中濃度

24 時間 PD 排泄率は 8.0% と低値であった。

II. 考 察

人に脳炎を引き起こすヘルペス群ウイルスは単純ヘルペスウイルス (HSV)、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、Epstein-Barr ウイルス (EBV) およびサイトメガロウイルス (CMV) の 4 種があり、前 2 者は神経細胞内に、後 2 者は造血細胞内に長期潜伏していて、何らかの誘因により再活性化され発症するとされている⁸⁾。しかしそれらの発症頻度は高くなく、VZV 脳炎も稀と報告されている³⁾。細胞性免疫能の低下した透析患者⁹⁾でも VZV 脳炎発症例報告は血液透析患者の 4 例のみで、腹膜透析患者では我々が検索する限り報告例はなかった。

今回我々は胸部帯状疱疹発症 4 日後より脳炎症状を呈した CAPD 患者を経験した。入院当初、炎症所見なく髄液検査も陰性であることおよび脳炎症状発現 2 日前から ACV の投与を受けていたことより、ACV 脳症を疑い ACV 除去目的で頻回の PD バッグ交換を行った。しかし経過とともに意識状態は悪化し、脳波およ

び ABR 検査にて広範な脳炎の存在が強く示唆されたことより、ACV の経静脈的投与を開始した。1 か月以上経て意識は回復し、その後神経学的後遺症を残さずに退院となった。

ヘルペス群ウイルスによる脳炎の中でも HSV や VZV によるものは治癒後に後遺症を残す症例や、重篤な場合死亡する症例もあり、早期の抗ウイルス剤投与による治療が必要となる⁸⁾。VZV 脳炎の特徴として、頭部の帯状疱疹に脳炎の合併が多く、皮疹出現から神経症状の発現まで平均 13 日で、神経症状は非特異的、髄膜刺激症状や髄液の炎症反応は軽い症例が多い⁷⁾ことや、水痘脳炎に比べて帯状疱疹脳炎の方が臨床症状が重篤でその持続も長い¹⁰⁾ことなどが報告されている。帯状疱疹のない VZV 感染症の報告⁸⁾もあるが、脳炎症状に先立つ帯状疱疹の存在は VZV 脳炎診断の大きな根拠となる。

VZV 脳炎に対する抗ウイルス剤は ACV と Ara-A がある⁷⁾が、ACV はウイルス特異性が高く HSV および VZV のみに対して有効で、しかもその有効率も高い¹¹⁾ことから ACV が第一選択薬とされている¹²⁾。しかし ACV は腎排泄型である¹³⁾ため、その蓄積による ACV 脳症は透析患者でも報告されており¹⁴⁻¹⁹⁾、本例のようにすでに ACV を投与されている場合は脳炎と ACV 脳症との鑑別が重要である。VZV 脳炎の確定診断には髄液中の ELISA 法による IgG 抗体価が急性期から回復期にかけて上昇することが有用である⁷⁾が早期診断には至らず、また ACV 血中濃度も迅速な測定ができない現状では、髄液所見で炎症反応が陰性の場合、まず ACV 脳症を疑いその除去を行うこととなる。本例も当初 ACV 除去目的で頻回の PD バッグ交換を行ったが、意識レベルの悪化や脳波・ABR 所見より VZV 脳炎を疑い、ACV 治療を開始。その後髄液所見

で確診に至った。

血液透析患者における ACV 体内動態はいくつか報告されている²⁰⁻²²⁾が、CAPD 患者における報告はわずか一編²³⁾のみであった。本例における ACV 血中濃度は 5 mg/kg 投与において、1 日 2,000 ml・4 回のバッグ交換下で 24 時間後も 5.9 μ M と VZV に対する ACV の ID₅₀ 値 (50% 阻止濃度) 1.6~5.05 μ M²⁴⁾を上回っており、この報告と同様の結果であった。また ACV 髄液中濃度は血中濃度のおよそ 50% と報告されている²⁵⁾ことも考慮すると、CAPD 患者に ACV を長期に経静脈投与する場合、2.5 mg/kg の連日投与か 5 mg/kg の隔日投与が有効かつ安全な投与量であることが推測された。なお ACV の経口投与の場合は、その吸収率は 20~25% と報告されている²²⁾ことも考慮して投薬量を決定すべきである。

さらに ACV 5 mg/kg 経静脈投与時における腎機能正常人の 24 時間尿中排泄率 67.3%²²⁾や、腎不全患者の 6 時間血液透析における 60~65% の除去率^{26,27)}と比べて、本例での投与 24 時間以内の PD 排泄率 8.0% は極めて低値であったことから、ACV 除去目的では腹膜透析でなく血液透析を使用すべきと考えられた。

透析患者においても VZV 脳炎は極めて稀ではあるが、带状疱疹は日常的に見られており、CAPD 患者に ACV を投与する際にはこれらの結果が参考になると考える。

文献

- 森 良一, 林 嘉信: ヘルペスウイルス科のウイルス, 臨床医 9: 862-864, 1983
- Whitley RJ: Herpes simplex virus infections of the central nervous system. Am J Med 85: 61-67, 1988
- 塩見正司, 杉田隆博, 大國英和: 水痘脳炎と带状疱疹脳炎. 総合臨床 33: 2473-2478, 1984
- 勝元栄一, 前久保邦昭, 川北幸男, 杉村武嗣: 带状疱疹ウイルス脳炎を併発した血液透析患者の一症例. 精神神経誌 93: 474, 1991
- Cheung WC, Yuen KY, Chang CM, Cheng KP: Herpes zoster associated encephalitis in dialysis patients. J Infect 23: 169-174, 1991
- 本多 弘, 沢田ちずこ, 大田 誠: 脳炎を合併した带状疱疹透析患者の 1 例. 島根医学 11: 260-263, 1991
- 小森隆司, 遠藤理有子, 本田政臣, 太田宏平, 小林逸郎, 竹宮敏子, 丸山勝一: ヘルペス群ウイルス脳炎の臨床像と診断. 東女医大誌 59: 599-614, 1989
- 黒岩義之, 東儀英夫: ヘルペス脳炎. 現代医療 21: 6-12, 1989
- 佐藤昌志, 朝倉裕士: 合併症への対策—感染症・免疫不全. 腎と透析 42: 797-800, 1997
- 木戸真二, 永井 秀, 矢沢 武, 花田直樹, ラーマン MM, 西川和夫, 森島恒雄: 水痘带状疱疹ウイルスによる中枢神経系感染症. 日児誌 93: 113-116, 1989
- 茂田士郎: 抗ヘルペス剤の現況と将来. 臨床と研究 64: 2105-2110, 1986
- Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong SJ and NIAID collaborative antiviral study group: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 314: 144-149, 1986
- de Miranda P, Whitley RJ, Blum MR, Keeney RE, Barton N, Cocchetto DM, Good S, Hemstreet GP, Kirk LE, Page DA, Elion GB: Acyclovir kinetics after intravenous infusion. Clin Pharmacol Ther 26: 718-728, 1979
- 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 1 例. 薬理と治療 17: 5127-5131, 1989
- 江原 嵩, 山下公三郎, 中村立一, 谷 美苗, 堤 重年: 人工透析者の带状疱疹ヘルペスに対する 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
- 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 1 例. 日腎会誌 36: 1407, 1994
- 児島一樹, 曾根靖貴, 野口享秀, 吉村 剛: acyclovir 投与中にせん妄がみられた慢性腎不全患者の 3 例. 精神科治療学 11: 157-161, 1996
- 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: acyclovir 脳症を呈した透析患者の 2 症例. 透析会誌 29: 1299-1304, 1996
- 大島直紀, 勝又広重, 江口豊寿, 稲土博右, 星野英章: 慢性血液透析患者のアシクロビル中毒の 1 例. 腎と透析 42: 419-423, 1997
- 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
- Krasny HC, Liao SHT, de Miranda P, Laskin OL, Whelton A, Lietman PS: Influence of hemodialysis on acyclovir pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. Am J Med Acyclovir Symposium: 202-204, 1982
- 青山清美, 鯉江淳子, 小松敏昭: 抗ウイルス剤 Acyclovir (アシクロビル) 一主として体内動態について—化学療法の領域 5: 481-488, 1989
- 藤村保夫, 楠本正明, 山田弘子, 森谷栄司: 腹膜透析患者におけるアシクロビルの体内動態. TMD 研究 7: 124-125, 1990
- Collins P: The spectrum of antiviral activities of acyclovir in vitro and in vivo. J Antimicrob

- Chemother 12 : 19-27, 1983
- 25) Blum MR, Liao S, de Miranda P : Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children. Am J Med Acyclovir Symposium : 186-192, 1982
- 26) Laskin OL, Longstreth JA, Whelton A, Krasny HC, Keeney RE, Rocco L, Lietman PS : Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. Am J Med 73 : 197-202, 1982
- 27) 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認めた腎不全患者の一例. 泌尿紀要 39 : 459-461, 1993