透析患者の amantadine hydrochloride 中毒における 血液浄化療法の経験

早川 和良^{*1} 伊東 祐二^{*1} 平野 良尚^{*1} 西田 佳雄^{*1}
縄田 万寿美^{*1} 高屋 忠丈^{*1} 安田 洋^{*1} 西山 裕二^{*2}
長屋 豊彦^{*2}
岐阜総合病院内科^{*1} 同臨床工学室^{*2}

key words : amantadine hydrochloride, 血液直接吸着 (DHP), 血液濾過 (HF), 慢性腎不全, 血液透析患者
〈要旨〉

Amantadine hydrochloride はパーキンソン病に広く用いられ, 近年は A 型インフルエンザウイルス感染症に対しても有効とされる薬剤であるが, 腎排泄性で透析性がほとんどないため, 腎不全患者においては投与に注意を要する. 今回われわれはパーキンソン症状を呈した透析患者の amantadine hydrochloride 中毒例を経験した. 症例は 82 歳男性で, 構音障害の増悪, 加速歩行, すくみ足の出現にて同剤を 150 mg/日処方され, その後不随意運動, 不穏, せん妄状態が出現した. 同剤による中毒と判断し, 除去目的にて血液直接吸着 (DHP), 血液濾過 (HF) を施行した. 患者はその後徐々に症状が軽快し回復した. DHP は吸着率 93.5% と高く, 同剤の除去に有効であると考えた. HF による除去の報告は今までにないが, 23.5% の血中濃度変化率を得た. DHP, HF 施行前後で明らかな精神症状の改善を認め, 臨床的に有用な除去手段の一つであることが示唆された.

The use of blood purification therapy to treat amantadine hydrochloride intoxication in a dialysis patient

Kazuyoshi Hayakawa^{*1}, Yuji Ito^{*1}, Yoshinao Hirano^{*1}, Yoshio Nishida^{*1}, Masumi Nawata^{*1},
Tadatake Takaya^{*1}, Yo Yasuda^{*1}, Yuji Nishiyama^{*2}, Toyohiko Nagaya^{*2}
Department of Internal Medicine^{*1}, Department of Clinical Engineering^{*2}, Gihoku General Hospital

Amantadine hydrochloride is not only widely used to treat Parkinson's disease, it has also been heralded in recent years as effective for treating influenza. However, given the fact that amantadine hydrochloride is eliminated by the kidneys and not dialysable, practitioners should pay attention to this medication for patients with renal failure. We have recently experienced a case of amantadine hydrochloride intoxication in a dialysis patient who demonstrated Parkinson's symptoms. The case was an 82-year-old male who was prescribed 150 mg/day of amantadine hydrochloride after exhibiting exacerbated articulation disorder, festination and frozen gait. The patient subsequently presented involuntary movement, uneasiness and delirium and was diagnosed with amantadine hydrochloride intoxication. We performed DHP and HF to eliminate the causative agent and the patient recovered completely. DHP exhibited effective removal capacity, with a 93.5% adsorption rate. While there are no reports of eliminating amantadine hydrochloride by using HF, this technique exhibited a removal rate of 23.5%, suggesting its possible efficacy.

緒 言

Amantadine hydrochloride (AH) は脳梗塞後遺症やパーキンソン病に使用されるドーパミン系賦活作用を持つ脳代謝改善剤の一つで、広く臨床的に使用されている。また、AH は近年 A 型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス性が認められ、さらにその使用機会は増えている。しかし、本薬剤は腎排泄性¹⁾で、しかも透析性がほとんどない²⁾ため、腎不全患者においては注意を要する。

今回われわれは維持血液透析患者の AH 中毒に対し、血液直接吸着療法 (DHP)、血液濾過療法 (HF) を施行した症例を経験したので、若干の文献的考察を踏まえて報告する。

I. 症 例

患者：82 歳，男性。

主訴：構音障害の増悪，加速歩行，すくみ足。

既往歴：慢性腎不全にて平成 8 年 4 月より週 2 回 3 時間の維持血液透析施行中。平成 9 年に脳梗塞があり、軽度の呂律難あり。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成 10 年 3 月中旬より構音障害が増悪し、加速歩行，すくみ足，振戦が出現し徐々に増強してきたため、脳血管性パーキンソン症候群と診断され、3 月 28 日当院内科にて AH 150 mg/日を投与開始された。3 月 31 日振戦，すくみ足等のパーキンソン症状の悪化のため入院となった。

入院時現症：身長 152 cm，体重 43.8 kg，体温 36.4°C，血圧 150/82 mmHg，脈拍 76/分，整。意識は清明，仮面様顔貌あり。結膜に貧血・黄疸なし。呼吸音正常強度，肺雑音認めず。心雑音認めず。腹部平坦・軟，表在リンパ節触知せず。下肢に浮腫軽度あり。左前腕に内シャントあり。神経学的所見として，四肢の筋強直，振戦を認めた。運動性言語障害あり。

入院後経過：入院時検査所見を表 1 に示す。腎性貧血と BUN，Cr の上昇を認める他は特記すべき異常を認めなかった。平成 9 年 10 月脳梗塞発症時および今回入院時の頭部単純 CT 写真を図 1 に示す。左側内包に陳旧性梗塞巣を認めるが，新たな梗塞巣や出血巣は認

表 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Blood chemistry	
RBC	285×10 ⁴ /μL	GOT	15 IU/L
WBC	5,500/μL	GPT	13 IU/L
Stab.	5 %	LDH	271 IU/L
Seg.	61 %	γ-GTP	8 IU/L
Lymph.	19 %	ALP	105 IU/L
Mono.	5 %	T. P.	5.8 g/dL
Hb.	9.5 g/dL	Alb.	66.6 %
Ht.	27.3 %	α1	2.4 %
Plt.	106×10 ³ /μL	α2	7.8 %
MCV	96.3 μm ³	β	7.2 %
MCH	33.3 pg	γ	16.0 %
MCHC	34.6 %	T. Bil	0.2 mg/dL
CRP	0.02 mg/dL	TC	134 mg/dL
		TG	48 mg/dL
		Glucose	84 mg/dL
		BUN	42.8 mg/dL
		Creatinine	8.8 mg/dL
		Na	137 mEq/L
		Cl	101 mEq/L
		K	4.8 mEq/L

1997 10/17

1998 4/3

図 1 Brain CT

図 2 Clinical course

めない。

臨床経過を図 2 に示す。3 月 31 日に入院後、一時的にパーキンソン症状は軽快傾向であったが、第 8 病日より両上肢の不随意運動が出現し不穏状態となり、徐々に幻視、せん妄状態を認めるようになり、歩行、嚥下不能となり中心静脈栄養を開始した。意識レベルも低下し JCS で 20～30 となった。当初はパーキンソン症状の増悪あるいは脳梗塞の再発を疑ったが、急速な症状の悪化にもかかわらず頭部 CT 上新たな所見を認めないことから、AH 中毒が最も考えられた。AH は腎不全においては、血中半減期が著明に延長し、また、ほとんど透析されない^{3,4)}ため、原因薬剤と考え第 13 病日に投薬を中止した。

しかし、諸症状の改善を認めず意識レベルも低下したままであったため、血液透析以外の方法による同剤の人工的な除去が必要と考え、DHP を第 16、17 病日の二日にわたり施行したところ、不穏や幻視がやや軽快した。当患者は慢性腎不全のため透析を必要とするため、ほとんど AH が除去されないとされている血液透析よりも、報告はされていないが HF の方が AH を除去しやすい可能性があると考え、第 18 病日に透析に替えて HF を施行した。HF 終了後には諸症状が他覚的に明らかに改善したため、HF は有効と判断し、その後も引き続き HF を第 18 から 31 病日に計 7 回、3 回/週で施行した。第 25 病日には中毒症状は完全に消失し、第 33 病日より血液透析に移行した。

血中 AH 濃度は第 16 病日 1,600 ng/mL、17 病日 1,700 ng/mL、18 病日 1,400 ng/mL、21 病日 1,100 ng/mL、23 病日 970 ng/mL、31 病日 410 ng/mL と図 2 のグラフに示すごとく推移した。

II. 考 察

AH は、分子量 187.7 の薬剤で経口的に投与され、消化管からはほぼ完全に吸収され、体内で代謝されずその 3 分の 2 が蛋白と結合し、血清中よりも組織中に多く分布する。排泄は正常人においてはほとんどが腎排泄で、投与後 24 時間で 60%、48 時間までに 70% が未変化体で尿中に排泄される^{1,2)}。また、血液透析では全く除去されない (4 時間の血液透析で除去率 5% 以下) とされている^{3,4)}。そのため透析患者においては代謝も排泄もされないため、半減期は著明に延長し、300 mg/日使用時は 7～10 日にも及ぶとされている⁵⁾。一般に血中濃度の有効域は 200～900 ng/mL とされ、1,500～2,000 ng/mL で中毒症状が出現するとされている⁶⁾。中毒症状は、向精神薬や他の抗パーキンソン薬の中毒症状と同様に、不随意運動、不穏、せん妄、痙攣、意識障害等である。

今回施行した DHP における本剤の吸着率を表 2 ①に示す。クラレ社製吸着器 DHP-1 を使用し、施行開始 30 分経過時の吸着器前と吸着器直後の血中濃度はそれぞれ 1,500 と 97 ng/mL で 93.5% と高い吸着率を示し、本剤の除去における有効性を認めた。

1 回目、2 回目の DHP における AH の血中濃度変化率を表 2 ②に示す。DHP は 3 時間施行したが、その前後で 1 回目は 1,600 から 1,700 ng/mL と上昇していた。これは先に示した吸着率を考えると矛盾した結果であるが、AH は組織移行性が高いためかなりの量が組織に蓄積されており、DHP により血中から除去されても組織から順次動員され逆に血中濃度が上昇したものと考えた。第 2 回目の DHP では下降し 23.5%

表 2

① Amantadine hydrochloride の DHP における吸着率
—吸着器 DHP-1® DHP 開始 30 分経過後—

吸着器前	吸着器後	吸着率
1,500 ng/mL	97 ng/mL	93.5%

② Amantadine hydrochloride の DHP における血中濃度
変化率

	DHP 開始前	DHP 終了後	血中濃度変化率
1 回目	1,600 ng/mL	1,700 ng/mL	-6.3%
2 回目	1,700 ng/mL	1,300 ng/mL	23.5%

③ Amantadine hydrochloride の HF における血中濃度
変化率—血液濾過器 PF-60® 置換液量 20 L—

HF 開始前	HF 終了後	血中濃度変化率
1,400 ng/mL	1,100 ng/mL	21.4%

の血中濃度変化率を得ている。蛋白と結合し組織に蓄積された同薬剤を除去することは困難であるが、血中から薬剤を除去することにより順次体内の薬物総量を減少できれば、有用であると考えた。臨床的には DHP 施行前後で明らかな精神症状の改善を認めたため、有用であると判断した。

本患者は慢性腎不全の維持透析患者であるため血液透析が必要で、AH が HF で除去されとの報告は今まで調べた限りではなかったが、AH 除去に期待できない HD よりも除去し得る可能性があると考え、HD に替えて血液濾過器 PF-60、置換液としてサブラット B を 20 L 使用し、HF を施行した。その際の血中濃度変化率を表 2 ③ に示す。開始前後で 1,400 から 1,100 ng/mL と 21.4% の血中濃度変化率を認め、臨床的にも明らかな症状の改善を確認し、有用であろうと考えた。その後も 6 回施行し、計 7 回 HF を施行した結果、AH の血中濃度は順調に低下し特に後遺症も残さず回復した。

今回は血中の薬物濃度のみの計測で、透析液や濾過液の薬物濃度計測は未施行である。そのため体内からの薬物の除去効率について考察するには不十分であり、また HD 時のダイヤライザー前後の血中濃度が計測未施行であるため、HF と HD の除去効率を比較することはできない。兵藤ら⁷⁾の報告から、維持血液透析患者に AH 100 mg を単回投与した 3 日目の HD 前後での血中濃度の変化率は平均 32.2% であり、今回の HF での変化率はこれを下回る。しかし、薬物の単回投与の状態と、組織に大量に薬物が蓄積した、中毒量を投与された状態とでは比較は困難であり、これをもってどちらの除去効率が優れるかは言及できない。また仮に DHP や HF を施行しなかった場合にも、自然経過で徐々に血中濃度が下降した可能性があり、定期的

な HD のみ施行していれば、果たして積極的に薬物の除去を図る必要があったか否かも問題となる。血液浄化間の AH 血中濃度が未測定のため、自然経過での下降はどの程度か不明であるが、半減期が 7~10 日⁵⁾とされていることから考えると微妙である。意識レベルの低下等、全身状態が深刻であれば、やはり早急の除去を考えたい。積極的に除去を試みるならば、DHP の連続施行で効果が期待できると判断したが、保険上実際には制限がある。今回、維持 HD を通常通り施行していても改善しなかった精神症状が、DHP や HF 施行により軽快を早めたと思われた。しかし、HD は週 2 回であったが、HF に変更してからは週 3 回に回数を増やしており、施行回数増加が薬物除去に有効であったとも考えられ、HF の有効性を論じるには残念ながら根拠不足と言わざるを得ず、機会があればさらに血液浄化前後の測定を密にし、検討を図りたい。今回は同薬剤の除去手段としての DHP と HF の結果を、可能性の一つとして報告した。

AH は A 型インフルエンザウィルスに対する効果から使用機会が増えているが、透析患者に対する投与量には十分な注意を要する⁷⁾。期せずして中毒患者を認めた場合には今回の経験から、DHP は有効な治療手段たり得ると考えられた。また、HF を HD の替わりに施行することは、AH の除去において有用である可能性があるが、HD と同程度とも考えられ、今回結論付けられなかった。さらに詳細な検討が待たれる。

結 語

パーキンソン症状を認めた透析患者の amantadine hydrochloride 中毒を経験した。同剤は腎不全患者においては代謝されず透析性もわずかで血中濃度が著明に延長するため、投与に細心の注意が必要である。また治療においては DHP がその血中からの除去に有用と思われた。HF を HD に替えて施行することは有用な手段の一つである可能性があるが、断定できず、今後の詳細な検討が待たれる。

なお当論文の要旨は第 44 回日本透析医学会にて発表した。

文献

- 1) 小林清隆, 宇野和夫, 中川 力, 峰松澄穂, 幡 直孝, 岡本恵美子: 健常人におけるシンメトレル錠の血中動態および尿中排泄について。薬理と治療 12: 195-203, 1984

- 2) 加地正英：抗 A 型インフルエンザ薬アマンタジン. 総合臨牀 49 : 289-293, 2000
- 3) Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD, Mcanalley BH, Garriott JC, Stephens MK, Prati RC, Brater DC : Pharmacokinetics of Amantadine Hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function. Ann Intern Med 94 : 454-458, 1981
- 4) Soung L-S, Ing TS, Daugirdas JT, Wu M-J, Gandhi VC, Ivanovich PT, Hano JE, Viol GW : Amantadine hydrochloride pharmacokinetics in hemodialysis patients. Ann Intern Med 93 : 46-49, 1980
- 5) Armbruster KFW, Rahn AC, Ing TS, Halper IS, Oyama JH, Klawans HL : Amantadine toxicity in a patient with renal insufficiency. Nephron 13 : 183-186, 1974
- 6) Aoki FY, Sitar DS : Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. Clin Pharmacokinet 14 : 35-51, 1988
- 7) 兵藤 透, 平良隆保, 横田眞二, 酒井 糾, 横田豊昭, 遠藤忠雄, 馬場志郎, 日台英雄：抗 A 型インフルエンザ製剤塩酸アマンタジンの血液透析患者での体内動態. 透析会誌 33 : 49-51, 2000