

帯状疱疹の加療中に急性腎不全、アシクロビル脳症を発症した1例

洛和会音羽病院 皮膚科

江川 裕美・清水 ちひろ・近藤 摂子

A Case of Herpes Zoster, Complicated by Acute Renal Failure and Acyclovir-related Neurotoxicity

Department of Dermatology, Rakuwakai Otowa Hospital

Yumi Egawa, Chihiro Shimizuhira, Setsuko Kondo

【要旨】

85歳女性。顔面帯状疱疹に対し、塩酸バラシクロビル（バルトレックス®）を推定クレアチニンクリアランス（Ccr）54ml/minから用量を決定し処方した。鎮痛のためロキソプロフェンNa（ロキソニン®）も併用した。5日後意識レベルが低下、強直性痙攣が出現し当院ER受診。急性腎不全およびアシクロビル脳症と診断され、血液透析により腎機能、意識状態とも元のレベルに改善した。

帯状疱疹ではほとんどの症例で鎮痛剤を要する。加療開始時に腎機能が正常であっても、高齢者では抗ウイルス剤と鎮痛剤の投与により急性腎不全を来すリスクがあるため用法・用量は慎重に決定すべきで、注意深く経過をみる必要がある。可能であれば入院加療が望ましいと考えられた。

【Abstract】

An 85 year-old woman with no history of renal disease developed herpes zoster on her face and was started on loxoprofen and valacyclovir 3,000mg/day according to her estimated creatinine clearance (Ccr). On day 5, she developed disturbance of consciousness and seizures and was brought to the emergency room. She was diagnosed as having acute renal failure and acyclovir-related neurotoxicity, which was reversed completely with hemodialysis.

As elderly patients have an increased chance of developing acyclovir toxicity while on NSAIDs, it is necessary to pay close attention to dosage and administration schedule.

Key words : Valacyclovir, neurotoxicity, renal failure, hemodialysis, herpes zoster

【緒言】

帯状疱疹の治療には、抗ウイルス薬であるアシクロビルに加え、近年経口吸収性を改善したプロドラッグであるバラシクロビル（バルトレックス®）が用いられている。バラシクロビルは腎排泄性で、腎機能低下患者ではアシクロビ

ルが蓄積し中枢神経症状などの副作用を来すことが知られている。今回われわれは腎障害の既往がなく、添付文書通りの容量でバラシクロビルを投与したにも関わらず、アシクロビル脳症を生じた1例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

【症 例】

主 訴：意識障害。

既往歴：パーキンソン病、うつ病。

現病歴：顔面右側に疼痛を伴う皮疹を生じ、当科受診。带状疱疹と診断した。同日施行した採血結果はBUN11.3mg/dl、cr0.6mg/dlと正常範囲内であった。推定クレアチニンクリアランスは54ml/minで、塩酸バラシクロビル（パルトレックス®）3,000mg/dayと鎮痛のためロキソプロフェン（ロキソニン®）を処方した。入院は希望されず、数日後の再診を勧めたが、同伴の家族の都合で1週間後に再診予約とした。

5日後の朝「網で捕えられている」など異常な言動がみられ、夜になり意識障害が出現したため当院ERに救急搬送された。

現 症：右頬と右上口唇の上に小水疱を伴う紅斑を認めた。右眼の結膜が赤く、眼脂が付着していた。救急搬送時の神経所見はGlasgow coma scale6点（E1開眼反応なし V1言語機能反応なし M4運動機能手足をひっこめる）で、呼びかけにわずかに反応する程度であった。浮腫や乏尿は認めなかった。

入院時検査所見：BUN55.6mg/dl、cr4.3mg/dlと上昇していた。尿中Na排泄率は2%で、急性腎性腎不全の所見を認めた。頭部CT、MRI、髄液検査では特に異常所見は認めなかった。

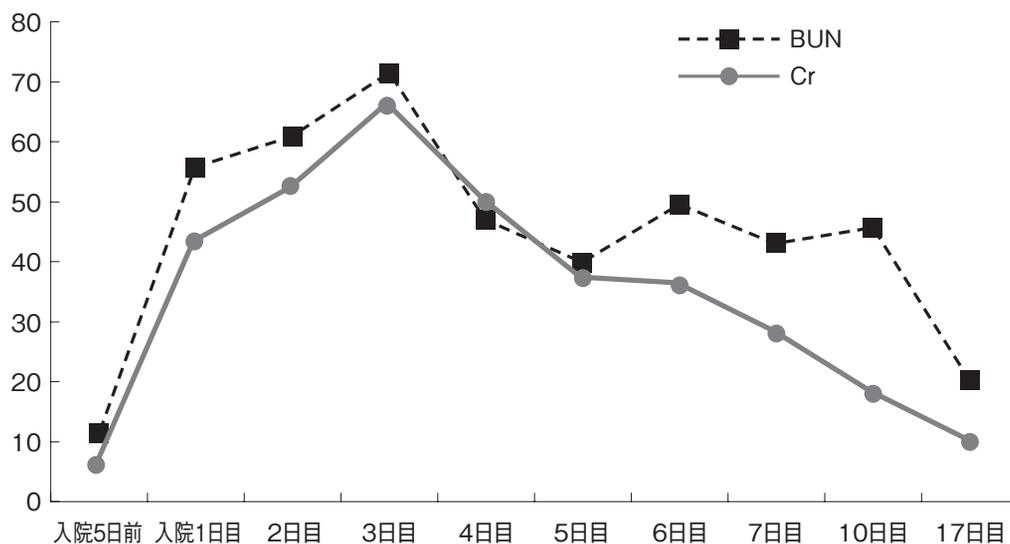
治療および経過：入院後バラシクロビルを中止し輸液を開始したが、搬送の2日後にBUN71.3mg/dl、cre6.6mg/dlとさらに上昇し、代謝性アシドーシスの進行もみられたため、血液透析を施行された。透析開始翌日には発語を認め、3日後には意識状態は元のレベルにもどった。3日間の透析と、点滴での電解質補充により16日後にはBUN20.2mg/dl、cre1.0mg/dlと腎所見も改善した。

【考 察】

アシクロビルは治療域と中毒域が接近しており、わずかな血中濃度の上昇でも中枢神経や腎臓に中毒症状を起こしえる¹⁾。

神経毒性の機序は不明であるが、最高血中濃度が $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以上になると神経症状が発現するという報告が多い²⁾。症状は多彩で、頭痛、嘔気、意識障害、振戦、ミオクローヌス、幻覚、構音障害、歩行障害などを呈すると報告されている³⁾。ヘルペス脳炎との鑑別がしばしば困難である。アシクロビルは腎排泄型であり、腎機能低下患者では高いアシクロビル血中濃度が持続するため発症しやすい。発症後の経過は比較的良好で、薬物中止により、あるいは血液透析、血液ろ過透析、血液吸着などの血液浄化法により症状は速やかに改善する^{1) 3) 4)}。

バラシクロビルはアシクロビルのプロドラッグで、経口



投与後、肝初回通過効果によりアシクロビルに加水分解される⁵⁾。生物学的利用率が54%⁶⁾と高いため、従来のアシクロビル製剤と比べて少ない投与回数で同等かそれ以上の効果をもつ⁷⁾。利便性は向上したが、血中濃度が上昇しやすく、中毒症状を起こしやすい。

腎毒性の機序は、尿細管閉塞による非乏尿性の腎機能障害である。アシクロビルの排泄経路は腎であり、糸球体からの排泄および尿細管からの分泌により尿中に排泄される。腎臓内では腎の尿濃縮機構によりアシクロビルの濃度は血清濃度に比較し約10倍高いという。脱水や過剰投与時に腎内で溶解度が低下すると尿細管が閉塞し、非乏尿性急性腎不全を呈するのである³⁾。腎障害の発症時期は比較的早く、投与後24～48時間であるが⁷⁾、自覚症状に乏しいことが多い。

急性腎不全の文献報告はほとんどが60歳以上の高齢者である。高齢者では渇きに対する欲求が低く、頻尿を恐れての飲水の抑制、腎臓でのNa保持能の低下、脱水症状を起こしやすく急性腎不全に至りやすい⁸⁾。経過は良好で、薬物中止のみ、または血液浄化法により症状は改善する。

本来バラシクロビルは腎機能が正常であれば常用量の内服では蓄積しないとされているが、本症ではアシクロビルによる腎障害により排泄が遅延され、神経障害が出現した。

NSAIDによる急性腎不全は多く報告されているが、腎血流低下による腎前性腎不全が多く、乏尿性であることから⁹⁾、本症例はバラシクロビルによる腎不全であったと考えている。

これまで本邦でもバラシクロビル内服によるアシクロビル脳症の報告はあるが、そのほとんどが腎不全患者で、腎機能障害の既往のない症例は少ない。しかし内服量や既往にかかわらず、アシクロビル脳症を起こす可能性があるため、投与前に予め患者や家族に脳症の具体的な症状を説明

し、水分摂取を促す必要がある。用法・用量は慎重に決定し、注意深く経過をみなければならない。特に高齢者では腎不全から脳症に至るリスクが高く、高齢者の带状疱疹は入院加療が望ましい。本症例は高齢者へのバラシクロビルとNSAIDの同時投与に対しての教訓的な症例であり、われわれの反省も込めて報告した。

【参考文献】

- 1) 小林治 他：アシクロビルによる急性腎不全の1例：透析と薬物動態の解析について. 日本小児腎不全学会雑誌 25：70-72, 2005.
- 2) 飯嶋睦 他：valaciclovirにより精神神経症状を呈した透析患者の1例. 神経内科58：327-329, 2003.
- 3) 青地聖子 他：valaciclovirによる神経症状と腎機能障害. 皮膚病診療27：1327-1330, 2005.
- 4) 多田真奈美 他：急性腎不全を呈しvalaciclovir投与による神経症状を疑った高齢患者の1例. Prog. Med 28：453-457, 2008.
- 5) Perry CM, et al：a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections. Drugs 52：754-772, 1996.
- 6) Ormrod D, et al：a review of its use in the management of herpes zoster. Drugs 59：1317, 2000.
- 7) 河久順志他：血清クレアチニン値が正常範囲内の高齢者がvalaciclovirを内服し意識障害を呈した1例. 内科101：387-390, 2008.
- 8) Sawyer M et al：acyclovir-induced renal failure. Am J Med 84：1067-1071, 1988.
- 9) 大野岩男：NSAIDによる腎障害. クリニカ31：69-73, 2004.