

症 例 短 報

アシクロビル脳症の1例—腎機能障害下での
アシクロビル投与に関する考察—松井 浩子¹⁾, 竹川 良介²⁾, 大西 光雄²⁾, 門脇 裕子¹⁾, 嶋津 岳士²⁾¹⁾大阪大学医学部附属病院薬剤部²⁾大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター

原稿受付日 2019年5月7日, 原稿受理日 2020年4月14日

緒 言

単純疱疹, 帯状疱疹の治療にはアシクロビル(以下ACV), もしくはACVのプロドラッグであるバラシクロビル(以下VACV)が主に使用される。

ACVは腎排泄型の薬剤であり, 腎機能障害者に使用する際には, 投与量・投与間隔を調節しなければならない。今回, 帯状疱疹治療で投与されたACVの投与方法に問題があり, ACV脳症をきたしたと考えられた症例を経験したので報告する。

本症例を報告するにあたり, 患者の家人からの同意は得られている(2019年1月24日)。

I 症 例

症 例: 48歳, 女性。身長147.2 cm, 体重56.1 kg(当院転院時)。

既往歴: 全身性エリテマトーデス(以下SLE), ループス腎炎, 慢性腎不全(非透析状態), 高血圧症, 甲状腺機能低下症など。

併用薬: プレドニゾロン, レボチロキシナトリウム, アムロジピンベシル酸塩, オルメサルタンメドキシミル, アゾセミドなど。

現病歴: 当院に上記診断で入院されていた。当

院来院6日前, 腰痛のためA医療機関を受診し, 腰椎圧迫骨折と帯状疱疹の診断を受け, 抗ウイルス薬の投与を開始された。第1, 第2病日はACV 250 mg×1回/dayの点滴投与を受けたが, 第3病日は休診のためACV錠400 mg×5回/dayの内服を処方された。第3病日の時点で意識変容が出現したため, 第4病日にB医療機関に入院となった。入院同日にACV 250 mg×1回/dayの点滴投与を受けたが, 進行性に意識状態が悪化したため, 第6病日に当院の腎臓内科に転院となった。

当院来院後経過: 採血や髄液検査, 頭部CTやMRI検査で意識障害の原因となる異常は認めなかった。ACVの血中濃度が高値の可能性を疑い, 血液透析を実施した。透析開始約15分後に突然の心肺停止に至ったが, 心停止73分後に自己心拍再開が得られ, 高度救命救急センターへ転棟となった。集学的治療にもかかわらず, 第38病日に死亡退院となった。病理解剖では, SLEから続発的に発生したと思われるアミロイドーシスが多臓器に認められ, SLEに伴う慢性の変化を脳・心臓・腎臓などに認めた。また, ウイルス性の脳炎や髄膜炎の所見はなかった。血清クレアチニン(以下Scr)(mg/dL), 推算クレアチニンクリアランス(以下Ccr)(mL/min)(Cockcroft-Gault計算式), 推算糸球体濾過量(以下eGFRcreat)(mL/min/1.73 m²)(日本腎臓学会計算式)の推移をFig. 1に示す。なお, 当院転院日の透析前のACV血中濃度は5.05 μg/

著者連絡先: 松井 浩子
大阪大学医学部附属病院薬剤部
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2番15号
E-mail: matsuhr@hosp.med.osaka-u.ac.jp

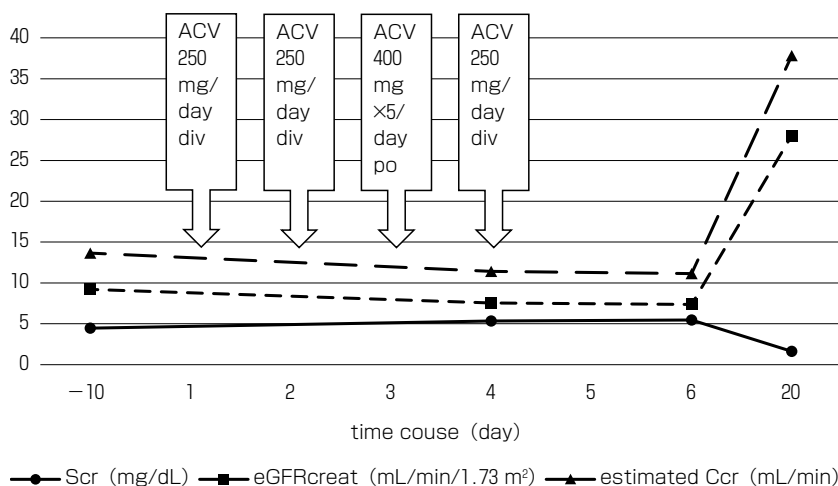


Fig. 1 The clinical and treatment course of the patient

She was treated with daily intravenous ACV 250 mg on days 1, 2 and 4 and 400 mg P.O.×5 on day 3. Her Scr, eGFRcreat and estimated Ccr levels were 4.46 mg/dL, 9.2 mL/min/1.73 m² and 13.66 mL/min 10 days before day 1, respectively.

Scr, serum creatinine ; eGFRcreat, estimated glomerular filtration rate derived from serum creatine ; Ccr, creatinine clearance ; ACV, acyclovir.

mLで、転院7日後は0.01 μg/mL未満であった。

II 考 察

ACVの中毒発生閾値は2.7 μg/mLとされている¹⁾。

ACVは腎排泄型薬剤であるため、腎機能障害時には減量が必要である。脱水や過剰投与時には、尿細管内での尿濃縮の際に、尿細管から集合管内でACVの結晶化が起こり、閉塞性腎障害を呈することがある²⁾。また、添付文書には、腎機能障害時の投与量が個別Ccr (mL/min)で記載されているものと、今回のACVのように標準化Ccr (mL/min/1.73 m²)で記載されているものがあり注意が必要である。ACVの内服の場合、『CKD診療ガイド2012』(日本腎臓病学会編)ではCcr (mL/min) >50 : 800 mg×5回/day, 10<Ccr<50 : 400~800 mg×2回/day, Ccr<10 : 体重に応じて400~800 mg×1回/day, 添付文書ではCcr (mL/min/1.73 m²) >25 : 800 mg×5回/day, 10<Ccr<25 : 800 mg×3回/day, Ccr<10 : 800 mg×2回/dayとなっている。つまり、本症例の標準化eGFRは9.2 mL/min/1.73 m²であったことから、引用文献を参考に計算すると添付文書投与量に体表面積/1.73をかけて補正し、1回量800 mg×1.48/1.73=684 mg×2/dayとなると考

えられ³⁾、内服薬は用法・用量において添付文書と異なる投与方法であった。

血中濃度について検討してみると、内服薬のインタビューフォームによれば「バイオアベイラビリティは10~20% (用量増加により低下)」とされ、点滴薬の添付文書によれば、「健康成人への5又は10 mg/kgを1時間点滴静注時の平均血漿中半減期は約2.5時間」であるのに対し、「重症腎機能障害者への2.5 mg/kgを1時間で点滴静注時の平均血漿中半減期は約19.5時間であった」となっている。これらのことより、1回投与量は適切量より少なかったが、1日5回と投与間隔が短かったために血中濃度が上昇した可能性が考えられた¹⁾。

ACV投与による急激な腎機能悪化が疑われる場合や脱水などの脳症のリスク因子が認められる場合には、投与開始後も腎機能の検査を実施し、投与量の調整や休薬を考慮する必要がある。万が一、ACVの排泄遅延による精神神経系症状が出現し、症状が遷延した場合には、血液透析は1つの治療選択肢となる。ACVは蛋白結合率も高くなく、体内分布容積も小さいため血液透析によるACVの除去効果は良好で、血液透析により血中濃度は6時間で60%低下するとされている¹⁾。

本症例では, 心停止直後に, 循環器内科にコンサルトしたが, 心停止の原因となるような心血管イベントが生じた可能性はなく, 採血検査, 頭部・体幹部 CT 検査, 心停止の原因および心停止と ACV との因果関係を解明することはできなかった。

結 語

腎機能障害のある患者の投薬においては, 個別 Ccr (mL/min) と標準化 Ccr (mL/min/1.73 m²) で記載されているものがあり注意が必要である。この点

に留意しつつ, ACV の投与量は投与開始時のみならず投与中も薬剤濃度のモニタリングと調節が必要である。

【文 献】

- 1) 平田純生, 古久保拓編著: 透析患者への投薬ガイドブック; 慢性腎臓病 (CKD) の薬物治療, 改訂第3版, じほう, 東京, 2017.
- 2) 大野岩男: 中毒性腎症 (薬物性腎障害, 化学物質による腎障害) シプロフロキサシン腎症, アシクロビル腎症, 日本臨牀別冊腎臓症候群 1997; 上巻: 556-9.
- 3) 平田純生: 特集 ピットフォール事例に学ぶ 腎機能に応じた投与設計, 月刊薬事 2019; 61: 2251-324.

Summary

A 48-year-old woman (147.2 cm, 56.1 kg) suffered acyclovir (ACV) neurotoxicity associated with renal dysfunction. She visited a clinic for lower back pain and was diagnosed as having herpes zoster virus infection. She developed altered mental status and was transferred to our hospital on post-diagnosis day 5. She had taken intravenous ACV 250 mg on days 1/2/4 and oral 400 mg ×5 on day 3. Admission serum ACV was 5.05 μg/mL. We diagnosed ACV neurotoxicity and initiated hemodialysis. She was successfully resuscitated after sudden car-

diopulmonary arrest during hemodialysis but died on day 38 from multiple organ failure. The appropriate oral ACV dose is 638 mg ×2/day. The frequency at which this patient took ACV increased the serum concentration. Clinicians must check which unit of creatinine clearance is used in dose recommendations on the drug packaging, mL/min or mL/min/1.73 m². ACV serum concentration monitoring is important in renal dysfunction patients.