

症例報告

Valacyclovir内服により acyclovir脳症を来した2例

筒井美緒*・旭 雄士・若杉雅浩・丹下大祐・岡澤成祐・奥寺 敬

Acyclovir-related neurotoxicity induced by valacyclovir

— two case report —

Mio TSUTSUI, Takashi ASAHI, Masahiro WAKASUGI, Daisuke TANGE,
Seisuke OKAZAWA, Hiroshi OKUDERA

Department of Emergency and Disaster Medicine, Faculty of Medicine, University of Toyama

要 旨

Valacyclovir (VACV) は帯状疱疹に対する有効な薬剤であるが、稀に副作用として精神神経症状を来すことがある。今回VACVによるACV脳症を2例経験したので、若干の文献的考察を加えここに報告する。症例1, 78歳, 女性。帯状疱疹に対しVACV 3000mg/day処方された。服薬開始6日目に意識障害にて来院し, VACVによる急性腎不全, ACV脳症を疑い入院となった。服薬中止にて徐々に症状改善, 腎機能も正常化した。症例2, 73歳, 男性。慢性腎不全にて週3回血液透析を受けていたが帯状疱疹に対しVACV 3000mg/day処方された。服薬開始2日目に精神症状が出現し来院, VACVによるACV脳症を疑い入院となった。服薬中止, 血液透析にて徐々に症状消失した。ACV脳症の症状は多彩であり, 早期の服薬中止により後遺症なく治癒する。早期診断の為にはVACVの副作用として精神神経症状を来す可能性もあることを留意しておくことが重要である。

Abstract

Valacyclovir (VACV) is a prodrug of acyclovir and well known as an effective medicine for the treatment of herpes zoster, however, acyclovir neurotoxicity rarely appears as a side-effect. We wish to report on two cases of neurotoxicity caused by oral VACV administration which they have dealt with, together with several bibliographical comments. Case 1 : A 78-year-old female patient, without renal failure, was prescribed VACV at a dose of 3000mg per day. Five days later, disturbance of consciousness appeared, and she came to our hospital the next day. Acyclovir neurotoxicity and acute renal failure were suspected, because disturbance of consciousness and renal failure completely improved within several days after discontinuation of VACV administration. Case 2 : A 73-year-old male patient, on hemodialysis third a week, was prescribed VACV at a dose of 3000mg per day. Two days later, psychiatric disorder appeared and he came to our hospital by ambulance. Acyclovir neurotoxicity due to overdosage was suspected. Administration of VACV was discontinued and hemodialysis was performed. A few days later, the symptoms were completely disappeared.

It is important to remind acyclovir neurotoxicity when patient has disturbance of consciousness or psychiatric disorder following administration of VACV.

Key words : valacyclovir, acyclovir, neurotoxicity, renal failure, herpes zoster

■はじめに

帯状疱疹の治療薬として, valacyclovir (VACV) は acyclovir (ACV) と同等か, それ以上に有効な薬剤として知られている。VACVはACVのL-valyl esterであり, 肝初回通過効果により速やかにACVに変換される

prodrugで, 体内動態はACVとして解析される (図1)。腎排泄型の薬剤で, 高齢者や腎機能障害のある患者では血中濃度が上がりやすく副作用が出やすいため, 慎重に投与されるべきであるとされており, 腎機能不全患者については減量法が添付文書に記載されている。稀

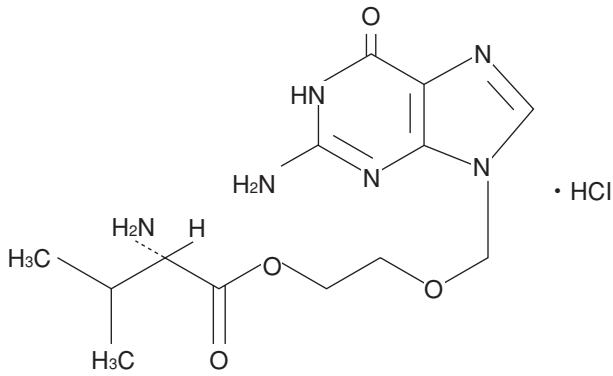


図1 バラシクロビル構造式

に、副作用として多彩な精神神経症状が出現することがあり、ACV脳症と言われている¹⁾。今回、救急外来にてVACVを通常量処方されていた高齢者、また腎不全透析患者において、ACV脳症を来した症例を2例経験したので報告する。

■症例

症例1：78歳、女性。アルツハイマー型認知症にて精神科通院中の患者で、左三叉神経第3枝領域の帯状疱疹に対し、近医皮膚科よりVACV 3000mg/day（通常量）が処方された。食事が漸減し、服薬5日目には食事・水分の経口摂取が不可能となり、6日目に呼びかけに対する反応が悪くなり当院救急外来を受診した。来院時の意識はJCS20。発語、自発的な四肢の動きは認めなかった。四肢の麻痺はなく、頭部CT上は脳萎縮以外、特記すべき所見は認めなかった。腎機能障害の既往はなかったが、来院時の血液検査ではBUN 43mg/dl, CRE 3.2mg/dlと上昇を認めた。TP 6.1g/dl, Alb 3.4g/dl, Hb 12.6g/dl, Ht 37.0%と高度な脱水の所見は認めなかったため、VACVによる急性腎不全と考えられた。意識障害を来すような低血糖、低酸素血症、電解質異常などは認めなかった。VACVの服薬に伴い症状が出現しているため副作用を疑い服薬中止とし入院となった。第2病日朝には自発的に四肢の動きが見られるようになり、同日夕からは発語を認めた。その後も徐々に意識状態、腎機能障害は軽快し、第15病日にはBUN 13mg/dl, CRE 0.5mg/dlと腎機能正常化し、意識も元の状態に改善し退院となった。服薬中止とともに症状の改善がみられたため、今回のエピソードはVACVの副作用によるものと思われた。

症例2：73歳、男性。慢性腎不全により週3回血液透析を受けていた。左第4胸髄神経根領域の帯状疱疹に対し、近医でVACV 3000mg/dayが処方された。服薬2日目に不穏状態となり幻覚が出現、自分が死ぬのではないかという不安にかられ、救急車で当院に来院した。来院時の意識はJCS1。やや興奮気味で、目を閉じると

様々な像が見え、目を開けるとまぶしいと訴えた。脳神経症状はなく、頭部CT上明らかな所見はなかった。VACVが明らかに過量投与されていることから、VACVの副作用による精神症状と考えられ入院となった。入院後VACVの服薬を中止し、第2病日には幻覚は消失していたが不穏状態が持続しており、血液透析施行された。第3病日、第4病日にも血液透析を行い徐々に症状改善を認め、第5病日には症状は消失した。

■考察

VACVはACVより経口吸収がよく、少ない服用回数で、帯状疱疹に対してACVより有用性が高いと言われている反面、種々の副作用に注意が必要である。特に腎機能障害患者ではACVの血漿中半減期は約5倍に延長すると言われており、症状が出やすい²⁻⁵⁾。VACVの添付文書にはクレアチニンクリアランス (CCr) を指標とする減量法が記載されている。帯状疱疹に対する治療としては、CCr>30ml/minでは1回1000mgを1日3回服用。15<CCr<30ml/minでは1回1000mgを1日2回服用。CCr<15ml/minでは1回1000mgを1日1回服用となっている。また、血液透析を受けている患者ではCCr<15ml/minと同じく1回1000mgを1日1回服用となっている。また高齢者に関しては、『精神神経系の副作用が現れやすいので、投与間隔を延長するなど注意すること』『腎機能が低下していることが多いため高いアシクロビルの血中濃度が持続するおそれがあるので、投与間隔を調節し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。』との記載がある。

ACVの副作用としての意識障害は通常、服用開始24～72時間以内に発症し、急性腎不全が先行して出てくるものがしばしばある。ACVの血中濃度は測定可能であるが、血中濃度のピークを過ぎてから24～48時間は意識障害が進行するため、血中濃度が治療域にあっても副作用による意識障害を否定することはできない⁷⁾。精神神経症状としては、意識障害、不穏、幻覚、構音障害、運動失調など多彩な症状が見られ、昏睡にまで至る可能性もある。VACVによるACV脳症は、1998年に最初の報告があり、現在までに渉猟し得た限りでは本症例を含め23例の報告がある。意識状態が低下する例が、不穏・興奮状態になるものより多くみられ、症例2でみられたような幻覚も頻度が高いが、羞明は本症例以前には1例しか報告はなかった(表1)^{3-5), 8-20)}。

症例1は腎機能障害のなかった高齢者、症例2は血液透析を受けている高齢の患者に通常量のVACVが処方されていた。症例2では明らかに過量投与のため、VACVの副作用による意識障害であると診断することは比較的容易であった。それに対し、症例1のような明らかな過量投与がない例では、器質的疾患、ヘルペス脳炎、髄膜

表1 VACVによるACV脳症の症状

	症例数 (n=23)	%
意識障害	19	83
幻覚	11	48
錯乱／興奮	9	39
構音障害	8	35
運動失調	7	30
振戦	4	13
羞明	2	9
ミオクローヌス	2	9

炎、精神疾患などとの鑑別のため、頭部CT・MRI、髄液検査などにより中枢神経疾患を否定する事が必要と思われる。また、発熱、頭痛、神経巣症状などを欠くことも、鑑別の手掛かりとなる⁴⁾。近年、ACV脳症の診断において、CMMG (9-carboxymethoxymethylguanine) の血中濃度の上昇を示すことが有用であるとの報告もあるが、まだ一般的には行われていない^{8), 9), 21)}。

副作用の予防には適切な用量を用いることが大切であるが、透析患者に適正用量のVACV 1000mg/dayを投与していたにも関わらずACV脳症を発症した例もあり、適正用量の再設定が必要ではないかとの報告もある⁸⁻¹²⁾。また、高齢者での副作用の出現は脱水が契機となることも多く、水分摂取の指導が大切となる⁴⁾。腎機能障害、精神神経症状が出現した場合は、早期に診断し服薬を中止することで通常、服薬中止後2～7日で後遺症なく治癒する⁷⁾。症例1では、症状の改善に約2週間を要したが、アルツハイマー型認知症があったために症状の発見が遅れ、服薬中止後も症状が遷延したと考えられた。早期発見のためには、腎機能障害のある患者や高齢者では減量と頻回のモニタリングが必須であり²²⁾、多彩な精神神経症状が副作用として出現する可能性があることを留意して診療にあたるのが大切である。

■結 論

VACVの副作用による精神神経症状をきたした2症例を経験したので報告した。予防には適切な用量を用いることが大切で、早期診断のためにハイリスク患者に処方する場合は頻回の経過観察が必要と思われる。VACVが処方されている高齢者、腎機能障害のある患者では用量の確認をし、多彩な精神神経症状が副作用として出現する可能性があることを留意して診療することが大切である。

文献

- 1) Adir JC., Gold M., Bond RE., et al. : Acyclovir neurotoxicity : clinical experience and review of the literature, *South Med J.* **87** : 1227-1231, 1994.
- 2) Tashin TW., Mathijs HB., Gisela T., et al. : Valacyclovir in the treatment of herpes simplex, herpes zoster, and other viral infections, *J Cutan Med Surg.* **7** : 372-381, 2003.
- 3) 野中道夫, 湯浅博夫, 静川裕彦ほか : Valaciclovirによりaciclovir脳症をきたした透析患者の1例. *内科***93** : 578-580, 2004.
- 4) 飛田泰斗史, 浦野芳夫, 辻雅士ほか : 塩酸バラシクロビルにより急性腎不全となった帯状疱疹の2例. *皮膚臨床* **44** : 1597-1600, 2002.
- 5) 飯嶋睦, 長谷川崇, 柴田茂ほか : Valacyclovir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.
- 6) 友利浩司, 五十棲一男, 本橋佐知子ほか : アシクロビルにより多彩な精神神経症状を呈したと考えられる急性脳炎の1例. *臨床神経***43** : 470-476, 2003.
- 7) Walter EH., Ronald AZS., Philipp W., et al. : Acyclovir-induced neurotoxicity : concentration-side effect relationship in acyclovir overdose, *Am J Med.* **94** : 212-215, 1993.
- 8) 本田まりこ : 腎機能低下患者における抗ウイルス薬アシクロビル・バラシクロビルの使い方. *臨床医薬***20** : 579-586, 2004.
- 9) 五十嵐正博, 香取秀幸, 高市憲明ほか : Valaciclovir中毒を発症した透析症例と添付文書の透析患者用投与量に関する考察. *Visual Dermatology* **4** : 292-295, 2005.
- 10) 古久保拓, 平田純生, 太田美由希ほか : 血液透析患者の帯状疱疹に対する塩酸バラシクロビルの適正投与法に関する検討. *医療薬学***30** : 547-552, 2004.
- 11) Hassane I., Lucile M., Guy A., et al. : Neurotoxicity of valacyclovir in peritoneal dialysis : a pharmacokinetic study, *Am J Nephrol.* **21** : 162-164, 2001.
- 12) Okada T., Nakao T., Matsumoto H., et al. : Valacyclovir neurotoxicity in a patient with end-stage renal disease treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Clin Nephrol.* **58** : 168-170, 2002.
- 13) Linsen-Schuermans CD., van Kan EJ., Feith GW., et al. : Neurotoxicity caused by valacyclovir in a patient on hemodialysis, *Ther Drug Monit.* **20** : 385-386, 1998.
- 14) Duane B. : Valacyclovir neurotoxicity : two case reports and a review of the literature. *Can J Hosp Pharm.* **55** : 123-127, 2002.
- 15) Jacqueline LO., Joseph LG. : Possible valacyclovir-related neurotoxicity and aseptic meningitis, *Ann Pharmacother.* **37** : 1814-1817, 2003.
- 16) Anastasia MR. : Valacyclovir-induced seizures in end-stage renal disease, *Ann Pharmacother.* **37** : 1913, 2003.
- 17) Strumia S., Mitri PD., Bionda E. : Neurotoxicity of acyclovir and valacyclovir in a hemodialyzed patient, *Eur J Neurol.* **11** : 68-69, 2004.

- 18) Riccardo C., Clemente P., Ulisse C. : Acute renal failure and severe neurotoxicity following valacyclovir, *Intensive Care Med.* **31** : 1593, 2005.
- 19) 青地聖子, 衛藤光 : Valaciclovirによる神経症状と腎機能障害. *皮膚病診療***27** : 1327-1330, 2005.
- 20) 合澤啓二, 馬場貴子, 陣上祥子ほか : 腎不全患者に対する服薬指導の重要性—塩酸バラシクロビル過量投与により透析導入となった腎不全患者一症例を経験して—. *日病薬誌***42** : 899-902, 2006.
- 21) Anders H., Ingegerd OC., Per D., et al. : High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effect : an observational study, *Nephrol Dial Transplant.* **18** : 1135-1141, 2003.
- 22) Edith O., Hagit M. and Ronni W. : The life-threatening complications of dermatologic therapies, *Clin Dermatol.* **23** : 182-192, 2005.