

48 透析患者におけるバラシクロビル投与によるアシクロビル中毒の経験例

長野県透析研究会 山崎祐樹*, 高橋潤, 玉置聡司, 原修, 土屋隆

要 旨

バラシクロビル (以下VACV) は、体内でアシクロビル (以下ACV) に変換され、単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに対し強力な抗ウイルス作用を示す。ACVは主として腎臓から排泄されるため、腎障害患者、腎機能が低下している患者、および高齢者ではACVの血中濃度が持続する可能性がある。当院では過去10年間に、透析患者に対して15例にVACVが処方された。そのうちACV中毒と思われる精神症状の副作用が3例経験したので報告する。

ACV中毒の経験例から、その用法・用量はいずれも異なっており、特に規則性は見出せなかった。その理由はACVの代謝に関連する二型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) の遺伝子タイプの変異とも考えられた。また、ACV中毒だと思われる精神症状は3例とも夜間に起きていた。この発現時間は透析患者におけるACVの最高血中濃度到達時間: 平均2.0時間よりも遅く、副作用が発現する時間にタイムラグがみられた。この要因として、血漿中のACVの蓄積や、血液・脳関門を通過し脳内へ移行する時間等の影響が考えられた。また上記の経験例以降、当院ではVACV投与量を250 mg/日へ減量し、その後ACV中毒は報告されていない。

I はじめに

VACVは、ACVの経口吸収性を改善したプロドラッグであり、経口投与後速やかに消化管より吸収された後、活性代謝物であるACVに加水分解され、単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに対し強力な抗ウイルス作用を示す。ACVは主として腎臓から排泄されるため、腎障害患者、腎機能が低下している患者、および高齢者ではACVの血中濃度が持続する可能性がある。

*別刷請求先: 山崎 祐樹 輝山会記念病院 薬局

〒399-8111 飯田市毛賀1707 (0265-26-8111)

例えば、高齢者 (65歳以上) におけるACVの薬物動態^{1) 2)}において、高齢者では同用量を投与した健康成人に比べ血漿中ACVのCmaxおよびAUCはそれぞれ15~20%および30~50%増加した。この変化は高齢者での加齢に伴う腎機能低下によるものと考えられる。

また、腎機能障害者におけるACVの薬物動態³⁾において、透析患者でのACVの血漿中半減期は健康成人と比較して延長し、AUC_{0-∞}は増加した。さらにACVの代謝に関連する二型アルデヒド脱水素酵素 (以下ALDH2) の遺伝子タイプ別にみると、ACVの血漿中半減期はALDH2 遺伝子タイプと有意に関連し、Wildtype、Hetero type、Homo typeの順に延長した。また、4時間の透析により血漿中のACVは約70%が除去された。

したがって、VACVの投与の際には患者の腎機能に応じて投与量・投与間隔を調整しなければならない。当院では2002年1月1日~2011年12月31日までの間に、透析患者に対して15例VACVが処方された。そのうちACV中毒と思われる精神症状の副作用が3例経験したので報告する。

II 症例

【症例1】男性 年齢59歳 体重56.3kg 透析歴25年10ヶ月。併用薬: テルミサルタン、アルファカルシドール、セベラマー塩酸塩、エチゾラム、アムロジピン、エポエチンベータ、グルコン酸Ca。

経過: 2月3日 (金) 午後、外来透析施行中、帯状疱疹の診断にてVACV1,000 mg/日1回夕食後の処方あり、同日から服用する。2月4日 (土) 朝、自宅にて早く良くなりたい一心でVACV1000 mg服用する。同日夕刻から、せん妄・幻覚症状が出現。VACVは服用せず。2月5日 (日) 朝、本人より電話連絡あり、外来にて診察を行う。両上肢の動き・握力は正常であるが、呂律不良の症状あり。ACV中毒と診断され、ACV除去目

的で緊急透析を施行する。透析終了後、特に問題となる症状は無し。2月6日(月)午後、通常の透析施行。回診時、問題は無かった。

【症例2】女性 年齢62歳 体重46.6kg 透析歴：4年11ヶ月。併用薬：アムロジピン、炭酸カルシウム、カルバゾクロルスルホンNa、エポエチンアルファ、シデフェロン。

経過：6月11日午後 病棟回診時、带状疱疹の診断にて、VACV500mg/1日1回夕食後の処方あり、当日から服薬開始する。6月12日透析施行、特に問題となる症状は無し。6月14日透析施行。施行中は特に問題なかったが、同日夜間から翌15日朝にかけて「目がぐるぐる回る」との訴えあり。同15日夕から服用中止した。計4日間服用。6月16日午後 回診時、改善傾向ではあるが、眠気・めまい・呂律不良はまだあるとのこと。6月17日透析施行。透析回診時、まだ意識状態に問題あり。6月19日透析施行。透析回診時、問題は無かった。

【症例3】男性 年齢69歳 体重50.7kg 透析歴：10年9ヶ月。併用薬：ファモチジン、レバミピド、プラバスタチンNa、アムロジピン、ドキサゾシンメシル塩酸塩、セベラマー塩酸塩、ダルベポエチン、マキサカルシトール。

経過：8月25日午後 透析施行時回診時、带状疱疹の診断にてVACV500mg/透析後 透析日のみの処方あり、同日から服用する。8月26日夜、「部屋の様子が変わったようで眠れなかった。眼を閉じた時におかしい。幻覚ではないと思うが、いつもと違う感じがした。昼間は仕事を普通にできた」とのこと。8月27日午後 透析施行中に、昨夜の症状を訴え、VACVの服用は中止となる。透析施行後は問題は無かった。

III 考察

当院のVACV投与によるACV中毒の経験例

から、その用法・用量はいずれも異なっており、特に規則性は見出せなかった。その理由はACVの代謝に関連するALDH2の遺伝子タイプの変異とも考えられた。

また、ACV中毒だと思われる精神症状は3例とも夜間に起きていた。この発現時間は透析患者におけるACVの最高血中濃度到達時間：平均2.0時間(1.0-4.0)³⁾よりも遅く、副作用が発現する時間にタイムラグがみられた。この要因として、血漿中のACVの蓄積や、血液・脳関門を通過⁴⁾し脳内へ移行する時間等の影響が考えられた。また上記の経験例以降、当院ではVACV投与量を250mg/日へ減量し、その後ACV中毒は報告されていない。

透析施行中の患者にVACVを投与する際には、1) 精神症状の副作用について、2) その副作用が起こりやすい時間帯、3) 起こった際の対処法、以上について患者に伝えることが必要である。

引用文献

- 1) Wang LH, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 80.
- 2) Weller S, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 595.
- 3) Hara K, et al. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 23: 306.
- 4) Blum MR, et al. *Am J Med* 1982; 73: 186.