

症例

水痘罹患時にバラシクロビルによると思われる 腎機能障害・精神神経症状を呈した一例

目黒美結、渡邊庸平、田山耕太郎、宇根岡紗希、酒井秀行、上村美季、渡邊浩司、大沼良一、千葉洋夫、久間木悟

国立病院機構仙台医療センター 小児科

抄録

バラシクロビル (VACV) はアシクロビル (ACV) のプロドラッグであり、副作用として腎機能の低下した高齢者などに腎機能障害や精神神経症状を引き起こすことが報告されている。一方、基礎疾患のない小児で VACV による腎機能障害と精神神経症状を呈したという報告は少ない。今回我々は、水痘罹患時に VACV によると思われる腎機能障害と精神神経症状を同時に呈した 7 歳男児例を経験した。患児は入院の 2 日前に体幹部に水疱が出現し、近医で水痘の診断を受け VACV が処方された。VACV 内服 2 回目から腹痛・嘔吐が出現し、活気不良、軽度の意識障害、水分摂取困難があり入院となった。入院時採血で BUN 38 mg/dl、creatinine (Cre) 1.17 mg/dl と腎障害を認めた。また、発熱や髄膜刺激症状はなく脳炎・脳症は否定的であったため VACV の副作用による腎機能障害、精神神経症状を疑い VACV の内服を中止した。さらに尿酸 10.9 mg/dl と脱水を認めたため補液を行った。入院後尿量は確保され、入院翌日には BUN 21 mg/dl、Cre 0.65 mg/dl と腎機能の改善が得られ、活気が出てきた。入院 5 日目には水疱が全て痂皮化し退院した。他に尿 β 2microglobulin (MG) 398 μ g/l、NAG 14.9 U/g・Cre と上昇を認めたが、3 週間後には共に正常化した。本症例は健常小児であったが、VACV の内服開始後早期に副作用と思われる精神神経症状と腎機能障害を呈し、さらに脱水が加わり ACV 排泄遅延を来したため症状が悪化したと推察された。VACV 投与中の活気低下、意識障害などの精神症状が見られるときは VACV の副作用を考慮することが重要である。

キーワード：バラシクロビル、アシクロビル、水痘、腎機能障害

(2021 年 1 月 14 日受稿、2021 年 2 月 16 日受理、連絡先：目黒美結・仙台医療センター 小児科)

はじめに

バラシクロビル (VACV) はアシクロビル (ACV) のプロドラッグであり、投与後、速やかに ACV に変換され抗ウイルス作用を発現する。経口生物学的利用率は ACV が 10 ~ 20 % であるのに対し、VACV は 54% と改良されており、血中半減期は約 5 倍で ACV よりも服用回数が少なく簡便である一方、血中濃度が上昇しやすい特徴を持つ¹⁾。VACV、ACV の副作用として、腎機能障害、精神神経症状

がある。VACV は活性代謝物である ACV に加水分解され、ACV のほとんどが尿細管から排出され、尿細管内で ACV が濃縮、結晶化し閉塞性障害を起こすことによって腎機能障害が発症するとされる²⁾。また ACV の一部が代謝され 9- カルボキシメトキシシメチルグアニン (CMMG) となり、蓄積すると精神神経症状をきたすと考えられ³⁾、重症例はアシクロビル脳症と言われている。副作用の多くは腎機能の低下した透析患者や高齢者で報告されてい

るが、その発症頻度は 5.1 ～ 10.5% と報告されている⁴⁾。また本邦において、アシクロビル脳症を発症した患者のうち 80% は 65 歳以上の高齢者で、著しい腎機能障害を併発していたとの報告がある⁵⁾。アシクロビル脳症による精神神経症状は多彩であり、呂律困難、振戦、幻視、幻聴、昏迷、昏睡、ミオクローヌスなどの症状を伴う意識障害を来すことが多いが、特異的な症状には乏しい。水痘帯状疱疹ウイルス髄膜脳炎との鑑別としては、VACV、ACV による副作用の場合は発熱や頭痛がなく、髄液所見や頭部 CT などの画像検査で異常が見られない場合が多い。

今回、基礎疾患のない小児で VACV によると思われる腎機能障害と精神症状を来した水痘の一例を経験したので報告する。

症例

症 例：7 歳、男児

主 訴：発疹、嘔吐、軽度意識障害

既往歴：特記すべき事項なし

予防接種歴：水痘ワクチン 2 回接種済み

現病歴：X-2 日から発疹が出現したため前医を受診し、水痘の診断で VACV 75mg/kg/ 日が処方された。X-1 日の朝に 2 回目の内服をした後から腹痛と頻回の嘔吐が出現した。X 日、起床後からぐったりとし発語が乏しいため精査加療目的に当科に紹介となった。

入院時現症：体温 36.9℃、血圧 99/58mmHg、体重 22.8 kg (病前体重 24 kg)。活気が低下し、発語も見られなかった。水痘疹は上腕、体幹に数個ある程度であった。眼瞼浮腫はなく、呼吸音清明、心雑音は聴取されなかった。腹部は平坦、軟で腸蠕動音は正常に聴取された。右上・下腹部に圧痛があったが、筋性防御や反跳痛は認めなかった。項部硬直はなく、Kernig's sign は陰性であった。

入院時検査所見：BUN 38 mg/dl、Cre 1.17 mg/dl、尿酸 10.9 mg/dl と高値であり、脱水と腎機能障害を認めた (表 1)。前医で施行した水疱液の水痘帯状疱疹ウイルス抗原検査は陽性であった。尿検査ではケトン 3+、NAG 6.4 U/g・Cre と軽度上昇しており、尿 β 2MG 398 μg/l と高値で、FENa 1.7 %

血液検査					
WBC	7.2	×10 ³ /μl	BUN	38	mg/dl
RBC	481	×10 ⁴ /μl	Cre	1.17	mg/dl
Hb	12.8	g/dl	尿酸	10.9	mg/dl
Plt	29.2	×10 ⁴ /μl	Na	140	mEq/l
TP	7.7	g/dl	K	4.9	mEq/l
Alb	4.5	g/dl	CRP	2.0	mg/dl
AST	37	IU/l			
ALT	19	IU/l	水痘帯状疱疹ウイルスIgG	46.7(+)	
LDH	269	IU/l	水痘帯状疱疹ウイルスIgM	<0.80(-)	
血糖	55	mg/dl	水痘帯状疱疹ウイルス抗原	(+)	

表 1. 入院時検査所見

尿一般		尿生化(随時尿)	
比重	1.012	NAG	6.4 U/g・Cre
pH	5.0	尿Cre	33.01 mg/dl
蛋白	(-)	尿Na	68 mg/dl
糖	(-)	尿K	30.9 mg/dl
ケトン体	(3+)	尿β2MG	398 μg/l
潜血	(-)	FENa	1.7 %
亜硝酸塩	(-)		
白血球反応	(-)		

表 2. 入院時尿検査所見

と 1 % 以上であった (表 2)。また腎臓超音波検査では腎腫脹や輝度の亢進は認めなかった。

入院後経過：水痘疹の程度が軽度であったこと、発熱や髄膜刺激症状がないことから水痘による中枢神経合併症の可能性は低いと考えた。また、FENa が 1% 以上であり腎機能障害は単に脱水だけによるものではないと考えられ、VACV による精神神経症状、腎機能障害を疑い VACV の内服を中止し補液のみを行った。X+1 日には意識清明となり、Cre 0.65 mg/dl と低下し、X+3 日には Cre 0.40 mg/dl と正

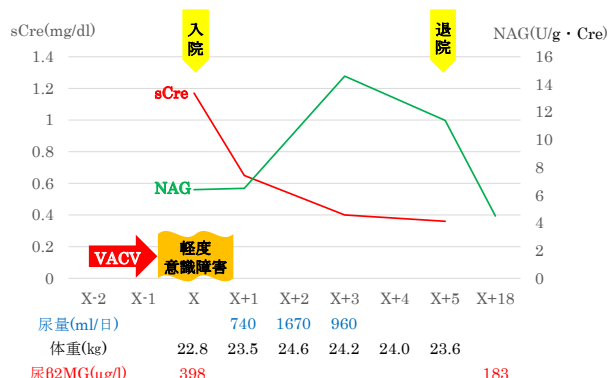


図 1. 入院後経過

X-2 日から VACV を内服し、X-1 日から軽度意識障害が出現した。X 日に VACV の内服を中止し、補液を行い尿量は確保され、Cre は速やかに低下し X+3 日には正常値となった。NAG、尿 β 2MG は退院後に正常値まで低下した。

常値となった(図1)。X+3日にNAGは14.9 U/g・Creとなったが、以降徐々に低下していった(図1)。X+5日には水疱が全て痂皮化し退院した。

考察

本症例では軽度意識障害があったが髄膜刺激症状や発熱がないことから水痘による中枢神経合併症の可能性は低いと考えられた。また腎性腎機能障害を呈していたことからVACVによる副作用を疑い服薬を中止したところ、精神神経症状、腎機能障害ともに速やかに改善した。これまでの報告ではACVによる尿細管障害は初回投与から12～48時間以内に発生するとされている⁶⁾⁷⁾。また腎機能障害、精神神経症状の副作用は投薬の中止で後遺症を残すことなく改善している⁸⁻¹¹⁾。本症例はVACV初回内服から12時間程度で腹痛と頻回の嘔吐が出現し、36時間前後には精神神経症状が認められた。これらの症状は過去の報告と同様にVACV服薬中止後に速やかに改善した。

一般的にACVの副作用は腎機能の低下、過剰投与、脱水などによりACV血中濃度が高値になった場合に出現するとされている。多くは高齢者で報告されているが、その理由として帯状疱疹の発症率が高く使用頻度が多いこと、また筋肉量の低下により血清Creが低下し腎機能が過大評価され過剰投与となってしまうことが挙げられる。小児ではそのようなことは起こりにくく投与量も体重当たりで計算されるため過剰投与になりにくいため副作用の発現率も低いと思われる。しかし、腎機能正常者での報告や基礎疾患のない小児での報告もいくつか見られ⁵⁾⁶⁾、健常者でも脱水などに伴いACVの血中濃度が急上昇する場合には副作用が出現しうると考えられた。特に小児は成人に比べ脱水になりやすいため投与の際には注意が必要である。

精神神経症状について腎機能正常者で精神神経症状を発症した31人中27人が腎機能障害を併発していたと報告されており¹⁾⁵⁾、VACV、ACVの副作用として腎機能障害と精神神経症状は併発しやすいと思われる。腎機能障害の併発の有無だけでは水痘帯状疱疹ウイルス髄膜脳炎との鑑別は困難だが、発熱や髄膜刺激症状を伴わずに活気の低下や意識障

害を認め、腎性腎機能障害を併発している場合は副作用の可能性も考慮することが大切である。

本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

参考文献

- 1) 福田結彩、山崎美保、濱崎浩一 他. 薬剤師の介入によりアシクロビル脳症の重篤化を防いだ1症例. 日本病院薬剤師学会誌 2020;56(6):663-7
- 2) 本田まりこ: 帯状疱疹. 総合診療 2006;55:1733-4
- 3) MR Blum, SHT Liaq, PD Miranda. Overview of Acyclovir Pharmacokinetic Disposition in Adults and Children. The American Journal of Medicine. 1982;73:186-92
- 4) RKB Richelsen, SB Jensen, H Nielsen. Incidence and predictors of intravenous acyclovir-induced nephrotoxicity. Eur J Microbiol Infect Dis. 2018;10:1965-71
- 5) 出雲明彦、酒井賢一郎、田村恭久. 高齢者におけるアシクロビル脳症の1例. Journal of Japanese Society for Emergency Medicine 2017;20:763-8
- 6) Suchitra R, Mark J, Phyllis CL et. al. Intravenous Acyclovir and Renal Dysfunction in Children: A Matched Case Control Study. The Journal of Pediatrics. 2015;166:1462-8
- 7) B N Becker, P Fall, C Hall et. al. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. Am J Kidney. 1993;4:611-5
- 8) 中村晋、内田大学、高橋良枝 他: 塩酸バラシクロビルにより急性腎不全となった糖尿病腎症2期の1例. 糖尿病 2006;49:805-8
- 9) 河久順志、野本優二、矢部正浩 他. 血清クレアチニン値が正常範囲内の高齢者がvalacyclovirを内服し意識障害を呈した1例. 内科 2008;101:387-90

- 10) 多田真奈美、中村太一、片桐大輔 他. 急性腎不全を呈し valacyclovir 投与による神経症状を疑った高齢患者の1例. Prog Med 2008;28:453-7
- 11) 筒井美緒、旭雄士、若杉雅浩 他. Valacyclovir 内服により acyclovir 脳症を来した2例. 富山大学誌 2007;17:33-6