

第1回 HZ 研究会

腎機能低下患者における 抗ヘルペスウイルス療法の 課題と対策

この記録集は、2009年1月24日に開催した第1回HZ研究会(带状疱疹に関する抗ヘルペスウイルス療法研究会)での発表内容および討議内容をまとめたものです。

日本で承認を受けている全身投与が可能な抗ヘルペスウイルス薬は、すべてプリン骨格を有する核酸誘導体であり、主要な排泄経路は腎となっています。そのため、腎機能の低下した患者さんに抗ヘルペスウイルス薬を投与する場合には、腎機能に応じた用法・用量の調節が必要とされています。従いまして、この研究会で議論された腎機能が低下した患者さんでの安全性の確保は、これら抗ヘルペスウイルス薬すべてに共通する課題です。今回の発表については、これまでアシクロビル製剤が広く使用されていたこともあり、症例集積の豊富なアシクロビル製剤についてのデータが中心となっています。あくまで、抗ヘルペスウイルス薬の適正使用のために提供された情報であり、特定の薬剤の問題点を取り上げたものではありません。



当番世話人

川島 眞 先生
東京女子医科大学 皮膚科学教授

浅田 秀夫 先生
奈良県立医科大学 皮膚科学教授



はじめに

今般、皮膚科医有志にて带状疱疹治療における抗ヘルペスウイルス療法をより有効に、より安全に行うことを目的とした「带状疱疹に関する抗ヘルペスウイルス療法研究会（HZ研究会）」を発足させ、記念すべき第1回の研究会を開催する運びとなりました。

带状疱疹の治療においては、まだ検討すべく残された課題がいくつかあります。その1つが、今回のテーマである腎毒性の問題であり、腎機能低下患者における適切な抗ヘルペスウイルス薬の使用の問題です。そこで本日は、腎臓の専門家や薬理の専門家にもご講義、ご討論いただきます。そして、我々が学んだことを広く皮膚科医に伝達し、適切な治療に貢献していきたいと思っています。

带状疱疹治療においては、この他にも、神経の疾患であるがための痛みや麻痺の問題、眼科や耳鼻科領域の合併症など、対処すべき問題が残されています。今後とも、そのようなテーマを取り上げ、それぞれの専門家のご意見を伺いながら取り組んでいきたいと考えています。

川島 眞

Contents

Session 1 腎機能と薬物排泄総論



座長

岩月 啓氏 先生 (岡山大学医学部 皮膚科学分野教授)

P1-2



慢性腎臓病 (CKD)、加齢と腎機能

内田 俊也 先生 (帝京大学医学部 内科学教授)

P3-4



腎機能と薬物排泄

両角 國男 先生 (名古屋第二赤十字病院 副院長)

Session 2 腎機能と抗ヘルペスウイルス薬



座長

本田 まりこ 先生 (東京慈恵会医科大学附属青戸病院 皮膚科教授)



座長

安元 慎一郎 先生 (久留米大学医学部 皮膚科学准教授)

P5-6



腎機能と抗ヘルペスウイルス薬の薬物動態

古久保 拓 先生 (仁真会 白鷺病院 薬剤科主任)

P7-8



腎機能障害患者におけるアシクロビル脳症の検討

武田 朝美 先生 (名古屋第二赤十字病院 第二腎臓内科部長)

P9-10



抗ヘルペスウイルス薬による急性腎障害

白濱 茂穂 先生 (聖隷三方原病院 皮膚科部長)

P11-14 **Discussion**



慢性腎臓病(CKD)、加齢と腎機能

内田 俊也 先生 帝京大学医学部 内科学教授

慢性腎臓病(CKD:Chronic Kidney Disease)の定義と3つのキーワード

CKDは2002年に米国腎臓財団が提唱した病態概念であるが、急速に世界中に広まり、我が国でも2007年に日本腎臓学会から『CKD診療ガイド』が刊行された。診療ガイドによるCKDの定義は図1に示す通りであり、蛋白尿による腎障害の存在と、推算糸球体濾過量(eGFR:estimated glomerular filtration rate)による腎機能の低下に基づいている。

図1 CKDの定義と日本人のGFR推算式

- ① 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか — 特に蛋白尿の存在が重要 —
- ② eGFR < 60mL/分/1.73m²
- ①、②のいずれか、または両方が3ヶ月以上持続する

$$eGFR(mL/分/1.73m^2) = 194 \times Age^{-0.287} \times Scr^{-1.094}$$

(女性は×0.739)

日本腎臓学会

表1 CKDのステージ分類

病期ステージ	重症度の説明	進行度による分類 eGFR(mL/分/1.73m ²)
	ハイリスク群	≥90 (CKDの危険因子*を有する状態で)
1	腎障害は存在するが、GFRは正常または亢進	≥90
2	腎障害が存在し、GFR軽度低下	60~89
3	GFR中等度低下	30~59
4	GFR高度低下	15~29
5	腎不全	<15

* 高血圧、糖尿病、生活習慣病など

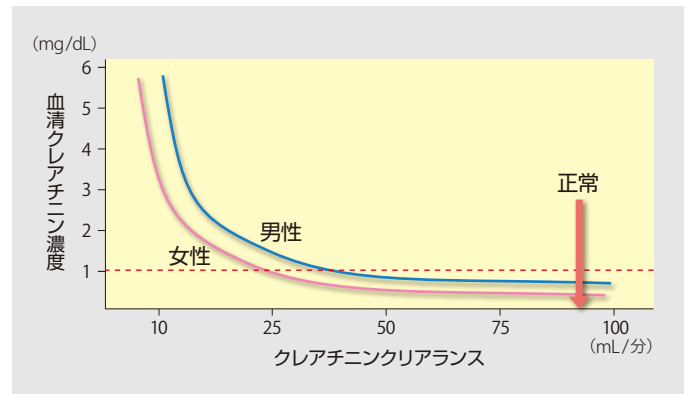
日本腎臓学会

腎機能評価の最も簡便な指標は血清クレアチニン濃度(Scr)であるが、これはクレアチンクリアランスが正常値の50%程度になるまでは上昇が認められず(図2)、CKD治療に求められる早期発見をかなえることはできない。特に、筋肉量の少ない女性や高齢者では血清クレアチニン濃度が低くでることが多いため、腎機能低下の判断は難しい。また、従来、使用されることの多かったクレアチンクリアランスは蓄尿できないケースもあること、クレアチンは糸球体濾過のみでなく尿細管から分泌される部分もあるため、最も精度の高いイヌリンクリアランスより3割ほど高値となり、腎機能を過大評価するリスクがあることなどの欠点があった。このため、2008年には日本人の臨床データから統計的に求められたGFR推算式が、日本腎臓学会から発表された(図1)。eGFRの計算式は複雑だが、CKD診療ガイドには早見表やノモグラムが掲載されており、年齢と性別、血清クレアチニン濃度から容易に求める

ことができるので、日常の診療にも活用できる。

現在、「Common、Harmful、Treatable」の3つのキーワードで、世界的なCKD撲滅キャンペーンが展開されている。キーワードに沿って解説を加える。

図2 血清クレアチニン濃度とクレアチンクリアランスの関係



Common—CKDはもはや国民病か

CKDはeGFRの値によって5つのステージに分類されている(表1)が、日本でCKDの定義に該当するステージ3以上の患者数はいまや1,100万人に達し、国民病ともいえる状態となっている。CKDの末期像である透析患者数もほぼ直線的に増加しており、2007年には27万人を超えて国民の500人に1人が透析に移行している計算となる。

腎不全進行のメカニズムは複雑であり、一度そのスイッチが入ると、様々な経路の悪循環により、坂道を転がるように悪化していくといわれている。腎不全進行の危険因子は、貧血や糖尿病、高脂血症など多々あるが、なかでも影響が大きいと考えられるのが、高血圧と蛋白尿(1g/日以上)である。高血圧については、9つの臨床試験のメタ解析において、血圧の上昇とGFRの年間低下率は相関することが示されている。血圧が正常であれば加齢によるGFRの低下は1mL/分/年程度であるが、血圧が130/85mmHgを超えると低下率が大きくなり、140/90mmHgでは6mL/分/年に達する(図3)。ただ、日本人では、加齢によるGFRの低下は0.36mL/分/年と報告されており、欧米人と比較すると腎機能の低下が緩やかであると推測される。

GFRの年間低下率に、血圧の上昇と、もう1つの危険因子である蛋白尿を加味したのが図4である。蛋白尿が0.25~<3g/日の範囲では、GFRの低下が認められるのは血圧が130/80mmHg相当を超えてからであるが、3g/日以上では125/75mmHg相当

を超えたところから急激に低下する。こうしたエビデンスを基に、CKD 診療ガイドでは降圧目標が130/80mmHg未満に、蛋白尿が1g/日以上の場合にはさらに低い125/75mmHg未満に設定されている。

蛋白尿によるCKD進展の機序は、基礎的な検討においても十分に解明されているわけではない。しかし近年では、高血圧があっても蛋白尿がなければ腎機能は保たれるともいわれており、CKDの危険因子としては、高血圧よりも蛋白尿のほうが重要であると提唱する研究者もいる。

図3 GFRの低下と平均血圧の関係

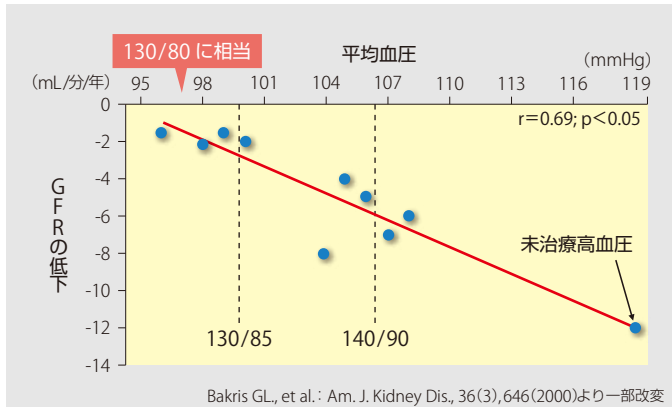
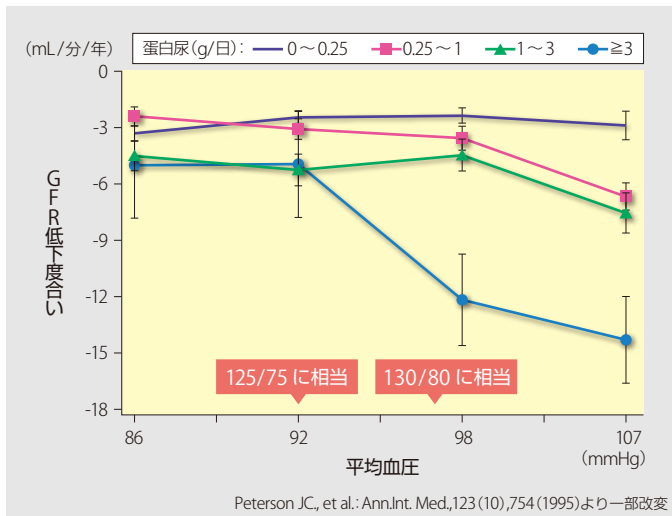


図4 GFR低下度合いと平均血圧、蛋白尿の関係



Harmful—CKDは心血管疾患の危険因子

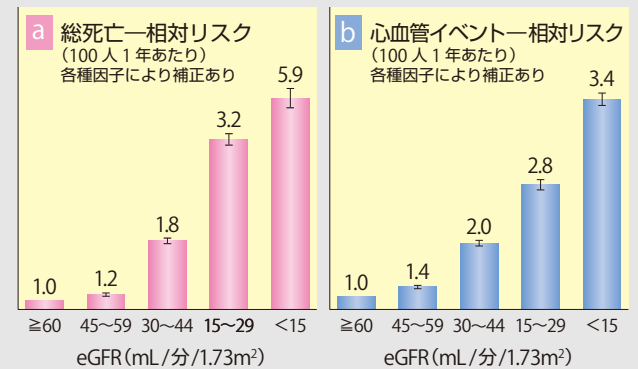
2004年は、心腎の相関を考えるうえで大きな進展をみせた年であった。それまでも両者の相関は報告されており、蛋白尿の存在とGFRの低下がそれぞれ心血管疾患のリスクを上昇させること、両者が重なった場合には相乗的に心血管疾患のリスクが高くなることが示されていた。特にインパクトが大きかったのは、2004年に報告された米国の大規模疫学調査の結果である。GFRで層別すると、総死亡、心血管イベントの発症ともに直線的にその相対リスクが高くなることが示された(図5)。また、心血管疾患による死亡と末期腎不全(透析移行もしくは腎移植)の頻度をGFRで層別した報告(Keith DS, et al.: Arch. Intern.

Med., 164(6), 659(2004))によると、GFRが30~59mL/分/1.73m²では末期腎不全は約1%であるが、心血管疾患による死亡は約25%と高かった。さらに、GFRが15~29mL/分/1.73m²では末期腎不全も20%に達するが、それ以上に心血管疾患による死亡は多く、45%を超えた。このことから、CKDの重症度に関わらず心血管疾患による死亡は末期腎不全に至るよりもはるかに多いことが分かり、CKDが心血管疾患の危険因子であることが世界中に認知された。日本でも、久山町研究(二宮利治ら: 総合臨床, 55(4), 1248(2006))をはじめとして、同様の結果を示すデータがいくつか報告されている。

この心腎相関の機序は、体液調節障害や血管内皮細胞の傷害に起因する動脈硬化などの複合的な関与が推測されているものの、十分に解明されているわけではない。

図5 腎機能別、死亡・心血管イベント発生の相対リスク

対象: 20歳以上の約112万人
(観察期間の中央値2.84年、平均年齢52歳、男女比9:11)
eGFR \geq 60を1.0とした場合のハザード比を算出した。



Treatable—早期に介入すれば治療可能

CKDの治療では、できるだけ早期に発見し介入することで、末期腎不全への進行と、心血管疾患の発症を予防することが重要となる。具体的には、原疾患の治療や主要な危険因子である高血圧と蛋白尿をはじめとした、腎不全進行の1つ1つの危険因子に対応する集学的な治療が必要とされる。その一方で、腎障害を進展させる因子を付与しないことも考慮すべきで、それには腎毒性のある薬剤投与の制限も含まれる。日常診療で血清クレアチニン濃度の急激な上昇をみることがあるが、その原因には、脱水や高血圧・蛋白尿の増悪などとともに薬剤による急性腎障害がある。CKDの急性増悪を引き起こす可能性のある薬剤としては、抗菌薬や抗ウイルス薬、NSAIDs、ACE阻害薬、ARB、アロプリノールなどがある。しかし、帯状疱疹治療では抗ヘルペスウイルス薬を投与するように、これら薬剤の投与が必要不可欠な疾患もあるため、その際は腎機能に応じて減量する必要がある。CKD診療ガイドには、付表として腎機能低下時の薬剤投与量が示されているので、参考にされたい。



腎機能と薬物排泄

両角 國男 先生 名古屋第二赤十字病院 副院長

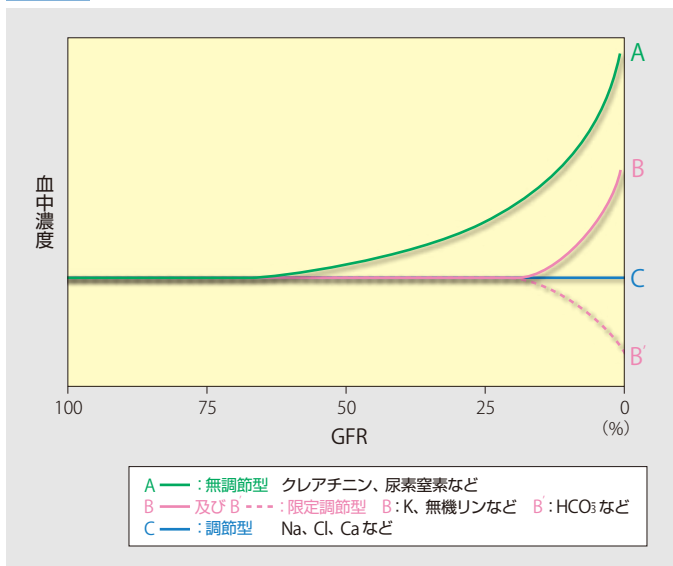
腎臓からの薬物排泄と薬物による腎障害

薬物はどのような投与経路であれ、まずは吸収され、その後アルブミンを中心とした蛋白と結合した結合型、あるいは非結合型のいずれかの形で組織や体液に分布する。その後、肝臓や消化管、腎臓などで生体内代謝を受け、主に尿あるいは胆汁に排泄される。なお、透析患者の主な薬物排泄経路は透析となる。これらの薬物排泄経路のうち、腎臓からの排泄と、それに影響を及ぼす腎機能について詳述する。

腎排泄性の薬物は、大前提として水溶性であり、分子量が比較的小さく、そして蛋白結合率が低い。腎臓を介する薬物排泄代謝の経路には、糸球体濾過と尿細管分泌、そして直接の排泄ではないが尿細管再吸収の3つがある。糸球体から濾過されるのは、糸球体の基底膜を通過できる分子量が小さな薬物のみであり、分子量が大きいアルブミンは基底膜を通過できないため、結合型で存在する薬物は濾過されない。尿細管分泌については、近年、尿細管の上皮細胞膜上にトランスポーターの存在が判明し、能動的に薬物を排泄することが明らかになった。

腎排泄性の薬物は、腎機能が低下すると排泄が滞るため、体内に蓄積されることとなる。糸球体濾過量(GFR)が50%を下回ると蓄積しはじめ、特にGFRが30%以下では蓄積量が指数関数的に増加する(図1)。このため、腎機能の低下が著しいほど、より慎重な用法・用量の調節が必要とされる。ここで注意すべきは、腎毒性を有する薬物の場合、その薬物の投与自体が腎機能の低下を引き起こす可能性があるため、投与前に腎機能

図1 GFRの低下と血清電解質などの変化



を評価したとしても、投与後にも腎機能を再評価しなければならないことである。

腎障害を発現させる薬物としては抗菌薬が全体の1/3と最も多く、以下、NSAIDs、抗腫瘍薬、抗リウマチ薬と続く。重要なポイントとして、腎排泄性の薬物には腎毒性を有するものが多いのは事実であるが、腎排泄性薬物だけが腎毒性を起こすわけではないことを知っておく必要がある。腎毒性と腎排泄性をひとまとめに考えてはならない。これは、腎毒性を有する薬物として代表的なシクロスポリンは脂溶性であり、腎排泄性ではないことを挙げれば理解しやすい。

薬物による腎障害を起こしやすい患者背景は、60歳以上、うっ血性心不全や肝硬変末期で循環血液量が減少している患者である。もちろん腎疾患の有無もあげられ、腎機能障害が高度であるほど腎障害を起こしやすくなる。

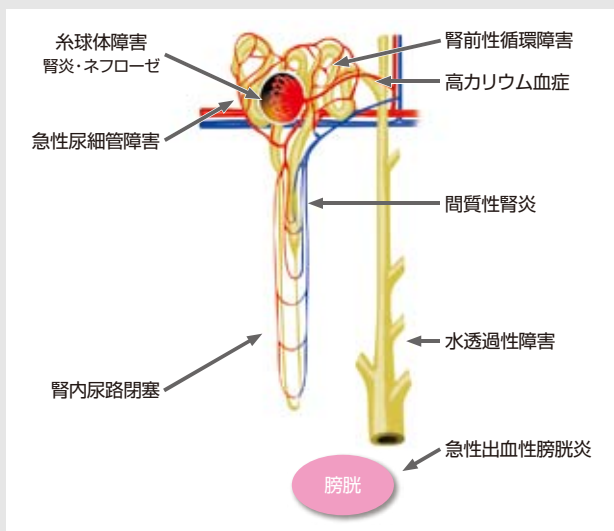
薬物による腎障害をその機序から分類すると、表1の3つに大別される。最も多いのは過量曝露による中毒性の腎障害である。必ずしも1回の大量投与により起こるのではなく、少量の継続的な投与による蓄積でも起こることを認識しておく必要がある。薬物アレルギーとしては、皮膚科医には薬疹が馴染み深いであろうが、これが腎臓に起こった場合は間質性腎炎となる。

表1 薬物性腎障害の分類と代表的な薬物

腎障害の種類	薬物
用量依存性(中毒性)腎障害	<ul style="list-style-type: none"> ●アミノ配糖体系抗菌薬 ●NSAIDs ●セフェム系抗菌薬 ●抗ウイルス薬
免疫機構を介して生ずる(免疫性)腎障害	<ul style="list-style-type: none"> ●金製剤 ●プロベネシド ●D-ペニシラミン等
薬剤過敏性(アレルギー性)腎障害	<ul style="list-style-type: none"> ●ペニシリン系抗菌薬 ●セフェム系抗菌薬 ●NSAIDs ●感冒薬

薬物による腎障害を出現部位別にみると図2のようになる。臨床像としては尿細管障害からの急性腎不全が最も多く、抗ヘルペスウイルス薬による腎障害もこれに該当する。

図2 薬物性腎障害の出現部位



障害部位	薬物
血管	<ul style="list-style-type: none"> ●シクロスポリンA ●マイトマイシンC ●造影剤
糸球体	<ul style="list-style-type: none"> ●金製剤 ●D-ペニシラミン ●ペニシリン
尿細管・ 間質尿細管壊死	<ul style="list-style-type: none"> ●アミノ配糖体系抗菌薬 ●NSAIDs ●アムホテリシンB ●シスプラチン ●シクロスポリンA ●造影剤
尿細管・ 間質性腎炎	<ul style="list-style-type: none"> ●β-ラクタム系抗菌薬 ●ニューキノロン系抗菌薬 ●リファンピシン ●NSAIDs ●フェナセチン ●リチウム
尿細管閉塞	<ul style="list-style-type: none"> ●メトトレキサート ●サルファ剤 ●変性テトラサイクリン ●アシクロビル

今田聰雄：医薬ジャーナル，29(2)，281(1993)より一部改変

腎機能と薬物の腎毒性に基づいた 用法・用量の調節

腎機能の低下が認められる場合、腎排泄性の薬物では用法・用量の調節が必要であり、適切な調節のためには腎機能を正確に評価することが第一である。外来での腎機能評価の基本は血清クレアチニン濃度であり、腎機能のスクリーニングには十分な指標である。ただし、高齢の女性は筋肉量が少ないため、血清クレアチニン濃度が正常範囲内であっても、腎機能がかなり低下していることが少なくない。そのため、50歳を超える患者では、推算糸球体濾過量 (eGFR) を指標とすることを推奨する。eGFRは、血清クレアチニン濃度と年齢、性別から算出されるため、極端に痩せている患者などでは、推算されたよりもさらに低下している可能性がある。そのため、標準から外れた体格の患者では、得られたeGFRに筋肉量や体型を加味して判断

する必要がある。なお、糸球体障害型の薬物では検尿異常が見られる場合もあるので、その点にも留意する。

腎機能を評価するための指標としては、GFRの他にクレアチニンクリアランスがある。現在、血清クレアチニン濃度は酵素法により測定されているが、Cockcroft-Gaultなどの海外のクレアチニンクリアランス換算式は、Jaffe法により測定した血清クレアチニン濃度が基となっている。Jaffe法による血清クレアチニン濃度は、酵素法よりも0.2mg/dL程度高いことを考えると、日本人の臨床データから求められたGFR推算式の方がより有用であると考えられる。

腎機能の低下度が明らかになったら、それに応じて用法・用量を調節する。ただし、腎機能の低下が軽度であっても、NSAIDsやビタミンD製剤、抗菌薬、抗ウイルス薬などの腎毒性を有する薬物では注意が必要であり、投与後も定期的な腎機能評価を行うことが重要である。また、脱水、発熱等の危険因子が共存すると腎機能の低下が著しくなるので、特に注意しなければならない。

用法・用量の調節にあたっては、以下の2つがポイントである。1つは、抗菌薬や抗不整脈薬など急速な効果を必要とする薬物は、初回投与量は通常量を用い、その後、検査結果を見ながら投与間隔や投与量の調節を行うことである。初回投与では、効果を得るために十分量を投与する必要がある。通常量では多いと考えられる場合は、その75%を目安としていただきたい。もう1つは、血中消失半減期 ($t_{1/2}$) が短い薬物では1回投与量で調節し、 $t_{1/2}$ が長い薬物では投与間隔を延長して調節することである。それにより薬物の過剰な蓄積を防ぐことができる。

投与量と投与間隔のどちらかを調節するにせよ、クリアカットな指標が示されていないのが現状である。腎機能障害時の薬剤使用のガイドブック(「透析患者への薬剤」,臨牀透析,11(5), (1995))には、薬物の腎排泄率や $t_{1/2}$ 、蛋白結合率などとともに、腎機能低下度に応じた用法・用量の調節法が記載されている。しかし、腎機能低下のレベルを、GFRが50mL/分以上、10~50mL/分、10mL/分未満で分けていることは現実的ではない。冒頭に述べたように、腎機能の低下による薬物の蓄積はGFRが50mL/分と10mL/分では大きく異なるため、10~50mL/分という区分では適切な用法・用量を決定できない。腎機能低下の区分をGFR 50mL/分ではなく30mL/分以上と未満で区切っている薬物もあり、より実際的ではあるが、それでも腎毒性を有する薬物では、まだその評価は大雑把である。残念ながら現時点では明確な指標がないため、腎機能の低下における薬物蓄積の特徴と、薬物の腎毒性による腎機能の低下の両方を理解して用法・用量の調節を行うこととなる。なお、透析患者では透析により薬物が除去されるため、その観点からは治療が容易になるが、透析導入前の患者では十分な注意が必要である。また、腎毒性のある薬物を使用する場合には、軽度の腎機能低下から用法・用量を調節し、定期的に腎機能を評価することが望ましい。



腎機能と抗ヘルペスウイルス薬の薬物動態

古久保 拓 先生 仁真会 白鷺病院 薬剤科主任

腎機能障害患者に対する 抗ヘルペスウイルス薬の適正使用推進を

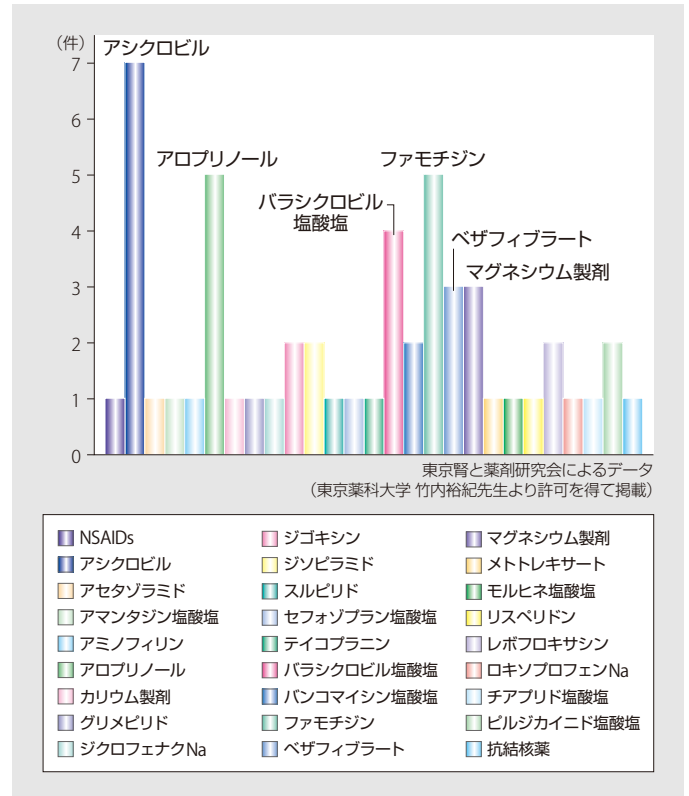
白鷺病院は、大阪市にある透析医療を中心とした腎・尿路系の専門病院であり、800名ほどの透析患者が通院している。透析患者は免疫抑制状態にあり、高齢者が多く、帯状疱疹を発症することも珍しくない。我々は、80歳の女性透析患者において、経口のアシクロビルを添付文書記載の用量の1/4である400mg/日(分2)に減量したにもかかわらず、精神神経系の副作用により入院を余儀なくされた症例を経験して以降、抗ヘルペスウイルス薬の適正使用について検討を行ってきた。

薬物排泄に主要な働きを示すのは肝臓と腎臓であるが、血清クレアチニン濃度やクレアチンクリアランス、糸球体濾過量など、薬物排泄機能を定量的に評価できる指標が存在するという点で、腎臓は肝臓と異なる。それぞれの指標の特徴を理解し、腎障害により体内動態が変化して毒性が出現しやすい薬物を投与する際には、正しく腎機能を評価することが重要である。

一般に、効果発現に必要な血中濃度は、腎機能により変わることはない。しかし、腎機能が低下すると、腎排泄性の薬物は排泄が遅延して血中濃度が高く維持される。副作用がなければ血中濃度が高くても問題ないともいえるが、無用な過量投与は避けるべきであり、毒性が問題になるような薬物であれば、当然のこととして減量が必要となる。

抗ヘルペスウイルス薬は腎臓から排泄される薬物であるため、腎機能低下患者では投与間隔を延長するなど、副作用の発現に留意して投与しなければならない。添付文書にも慎重に投与すべき患者として記載されている。しかし、薬剤師150名を対象に行ったアンケート結果によると、腎機能障害患者に過量投与した結果、副作用を経験した薬剤として抗ヘルペスウイルス薬は最も報告数が多い(図1)。また、透析患者における抗ヘルペスウイルス薬投与に起因した脳症(中毒)は、その存在がよく知られているにも関わらず、毎年のように学会で報告されている。以前の解析(古久保拓:日本透析医学会雑誌,41(3),175(2008))では、その半数は添付文書に記載されている用法・用量の調節が行われておらず、腎機能障害患者における過量投与の危険性が十分に周知されていない現状が指摘される。一方で、腎機能障害患者への減量法にもまだ改良の余地があることも事実であり、抗ヘルペスウイルス薬はその高い有効性を発揮させ、毒性を回避するためにも、それらの患者への適正使用を特に推進すべき薬物であるといえる。

図1 腎機能障害患者への過量投与で副作用を経験した薬剤～150名の薬剤師を対象としたアンケート～



透析施行の有無の確認と 個人差も考慮した用法・用量調節を

有効な薬物を適正に使用するためには、様々な方面からのアプローチが考えられるが、薬物を知ることもその1つである。例えばアシクロビルは、血中消失半減期($t_{1/2}$)が2～3時間であり、尿中排泄率が70～80%の腎排泄性の薬物である。アシクロビルの全身クリアランスは、クレアチンクリアランスと正の相関があることが1982年に報告され、クレアチンクリアランスを指標とした用法・用量の調節が添付文書に示された。

腎機能低下が高度な患者では、薬物排泄がかなり遅延していると推測され、実際、透析患者におけるアシクロビルの $t_{1/2}$ は10～30時間と延長し、個人差もあることが報告されている(Laskin, OL, et al.: Clin. Pharmacokinetics, 31(5), 594(1982))。また我々も、80歳以上の高齢透析患者では $t_{1/2}$ が40時間を超えることを報告している(古久保拓ら:大阪透析研究会会誌,22(2),153(2004))。これらの結果から、透析患者では薬物排泄の個人差が大きいことが示された。一方で、血液透析による薬物消失の個人差は小さく、1回の血液透析で約半分が除去される。

腎機能の低下による薬物動態の変化についてはファミシクロビル(体内での活性体はペンシクロビル)もほぼ同様であり、腎機能が低下するほど $t_{1/2}$ の延長が著しくなり、個人差も大きくなる事が報告されている(図2)。腎機能が中等度以上低下すると血中濃度が高く推移することも示され、それらのデータをもとにファミシクロビルでも腎機能の低下に応じた用法・用量の調節が示されている(表1)。

上記のデータや我々の経験から、高齢の透析患者では、添付文書で規定されている以上に減量が必要なケースもあると考えられる。抗ヘルペスウイルス薬投与時には、毒性を回避するために必ず腎機能障害や透析施行の有無を確認し、透析患者では個人差も考慮して用量調節を行うべきではないかと考える。

図2 腎機能障害によるペンシクロビルの体内動態変化

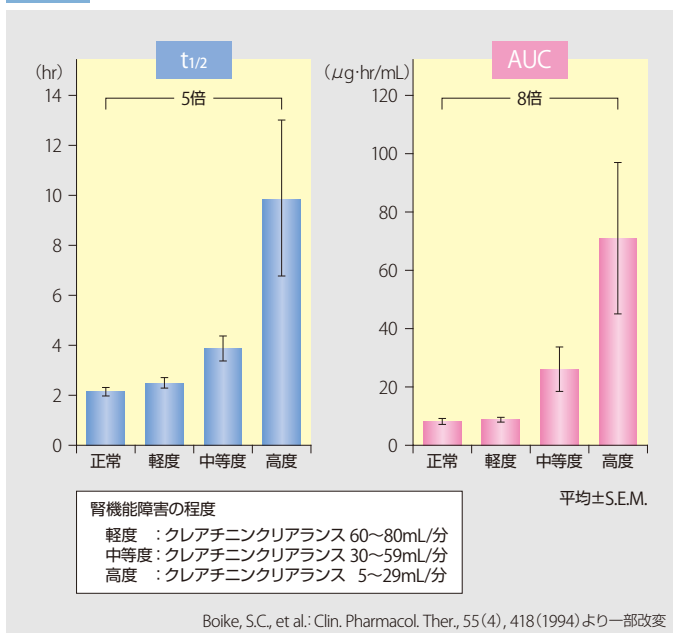


表1 腎機能障害患者におけるファミシクロビル減量の目安(注)

クレアチンクリアランス (mL/分)	調節した用法・用量
≥60	1回500mgを1日3回
40~59	1回500mgを1日2回
20~39	1回500mgを1日1回
<20	1回250mgを1日1回
血液透析患者	1回250mgを1日1回 (透析日のみ、透析後に投与)

注) 外国人における成績をもとに設定した。

少量分割投与方法よりも投与間隔延長法で精神神経系の副作用が減少

腎機能の低下に応じた薬物の減量を考えるとき、腎機能を評価するにはいくつかの指標があるが、どれを用いても、基本的には正常時に対する腎機能低下の比率から用量を算出する。

実際の減量方法としては、少量分割投与方法と投与間隔延長法の2つがある(図3)。腎機能低下患者では、1回量を減らして

も薬物排泄が遅延していることから徐々に蓄積し、ある段階で危険用量以上の濃度が維持されることになる。しかし、投与間隔を延長すれば血中濃度は十分に低下する。事実、当施設で両投与方法におけるアシクロビルの副作用発現頻度を比較した結果、投与間隔延長法の方が発現頻度が低いことが明らかとなった(図4)。また、少量分割投与方法では治療上重要な初期に有効血中濃度に達しないことも考えられるが、投与間隔延長法では十分な量を投与できる点もメリットとして挙げられる。

これらを考慮したうえで、抗ヘルペスウイルス薬の腎機能低下患者に対する減量の目安を添付文書で確認してみると、腎機能の低下に応じて基本的に投与間隔を延長することでの用法・用量調節が示されている。また、ファミシクロビルでは透析患者に対して透析日のみ、透析後の投与となっていることから(表1)、腎機能低下時の減量方法は適切に設定されている印象がある。今後、効果や副作用のモニタリングとともに、日本人患者における体内動態についてもデータが蓄積されていくことが望まれる。

図3 腎機能障害患者における抗ヘルペスウイルス薬の減量方法と血中濃度推移のイメージ図

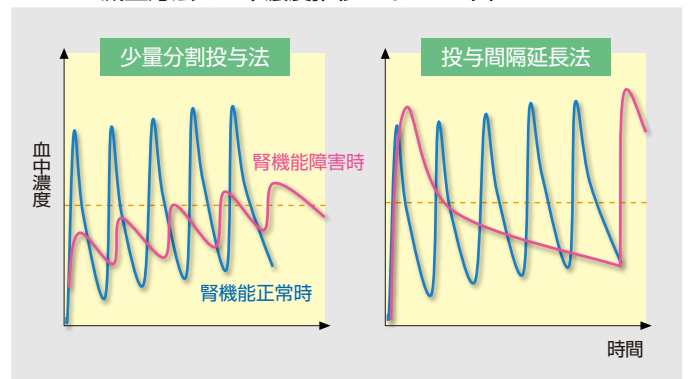
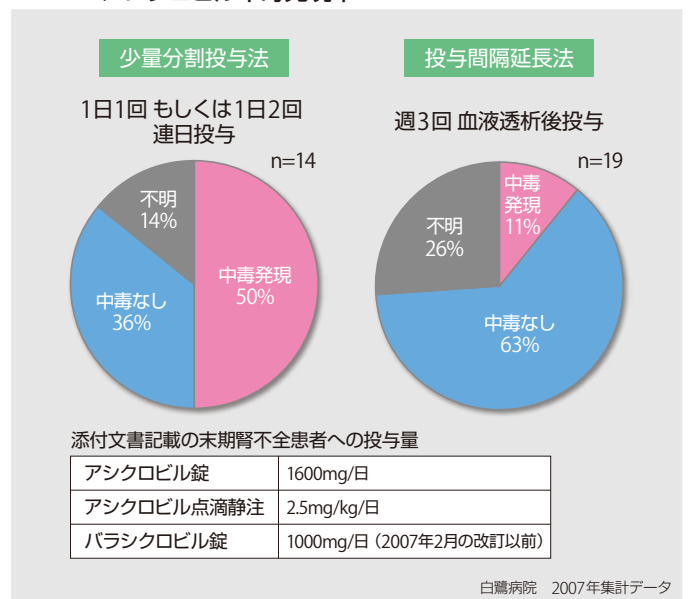


図4 透析患者における推奨用量以下でのアシクロビル中毒発現率





腎機能障害患者におけるアシクロビル脳症の検討

武田 朝美 先生 名古屋第二赤十字病院 第二腎臓内科 部長

バラシクロビルによる 精神神経症状(アシクロビル脳症)の発現

アシクロビルは、血中での蛋白結合率が低く、組織-体液間の移行が良好な薬物である。中枢にも移行し、脳脊髄液中のアシクロビル濃度は血中の約50%である。排泄は主に腎臓であり、糸球体濾過および尿細管分泌による。時に急性腎障害を起こすことがあるが、その機序は尿細管でのアシクロビルの結晶析出であると考えられている。腎機能正常者の血中消失半減期は2~3時間であるが、腎機能障害患者では排泄が遅延するため、用法・用量の調節が必要となる。

アシクロビルによる精神神経症状は「アシクロビル脳症」と称され、腎機能障害患者における稀な副作用とされている。症状としては、興奮・振戦・錯乱・幻覚・ミオクローヌスを呈し、重篤な場合には昏睡や死に至ることもある。透析患者では、少量のアシクロビル投与でも起こり得るとされ、特に腹膜透析においては、透析液中へのアシクロビルの排泄はほとんどないことから、より高頻度に発現するとされている。このため、重篤な精神神経症状を呈した場合には、アシクロビルを除去するために血液透析を施行する必要がある。

アシクロビル脳症の発現は稀であるが、腎機能障害患者や高齢者ではその発現に十分な注意が必要であるとされてきた。当院では、長年透析患者へアシクロビルを投与してきたが、1例の経験もなかった。

透析患者は免疫抑制状態にあることから感染症の発症リスクが高く、带状疱疹もまた数多く経験する合併症の1つである。治療においては抗ヘルペスウイルス薬の投与が基本となるが、アシクロビルのプロドラッグであるバラシクロビル塩酸塩(以下バラシクロビル)が登場して以降は、それまでのアシクロビル投与からバラシクロビル投与へとシフトする傾向にあった。これにより、アシクロビル使用下では経験することのなかった脳症を経験することとなった。

バラシクロビルは、肝臓で代謝を受けて体内ではアシクロビルとして薬理作用を呈する。アシクロビルよりも経口投与での吸収率が高くなったことで、腎機能障害患者において精神神経症状が発現しやすくなったと推察される。当院においてもバラシクロビル投与によるアシクロビル脳症を6例経験したため、透析患者ではバラシクロビルの用法・用量のさらなる調節が必要ではないかと感じ、詳細を検討した。

血液透析患者におけるアシクロビル脳症

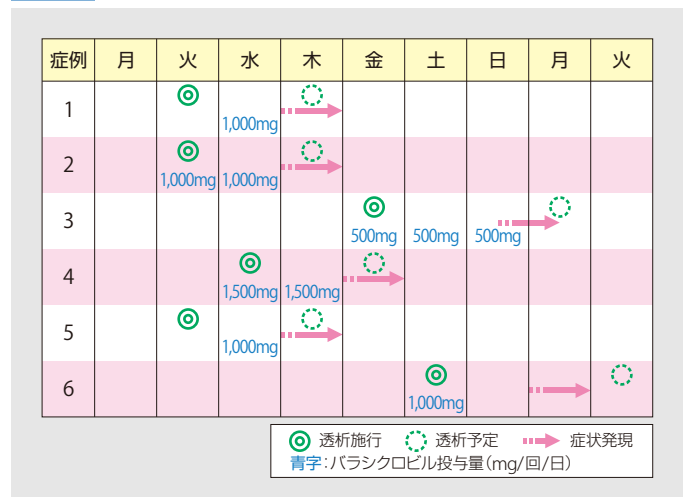
検討の対象としたのは、2001年から2006年に带状疱疹の診断のもとバラシクロビルが経口投与され、アシクロビル脳症を発現した6例の血液透析患者である(表1)。平均年齢は70.3歳、血液透析歴は4~14年、全例が無尿の外来血液透析患者であった。バラシクロビルの腎機能障害患者における減量の目安は2007年に改訂されているが、その改訂前の症例であるため、用法・用量は1,000mg/回/日が4例、500mg/回/日と1,500mg/回/日が1例ずつであった。内服回数は、500mg/回/日の1例が3回であった以外は1~2回であり、投与開始後のごく早期に精神神経症状が発現していた。

各症例における血液透析の施行とバラシクロビルの内服、精神神経症状発現のタイミングを図1にまとめた。バラシクロビルは血液透析後から投与されており、ほとんど排泄がない状態で

表1 アシクロビル脳症を発現した血液透析患者 症例一覧

症例	年齢(歳)	性別	体重(Kg)	バラシクロビルの投与量(mg/回/日)・内服回数	血中アシクロビル濃度(μg/mL)	精神神経症状	症状発現時期
1	74	女	42	1,000mg 1回	1.89	呂律困難 体幹失調	1日目
2	77	男	55	1,000mg 2回	-	呂律困難 幻覚	2日目
3	80	男	56	500mg 3回	2.54	失調性歩行 異常行動	2日目
4	67	女	43	1,500mg 2回	11.4	異常行動	2日目
5	75	男	54	1,000mg 1回	-	異常行動 幻覚	1日目
6	49	男	67	1,000mg 1回	16.28	異常行動 多幸感	2日目

図1 アシクロビル脳症発現までの経過



あった。また、精神神経症状の発現は急激で、全症例で次の透析前に認められた。全症例とも緊急血液透析の施行により精神神経症状の速やかな改善を認め、帯状疱疹もまた、バラシクロビル投与中止後も悪化なく経過し、回復が認められている。

今回の検討では、6例中4例で緊急血液透析の前にアシクロビルの血中濃度が測定されていた。薬物投与から測定までの時間も考慮すべきではあるが、測定値は1.89~16.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とバラツキが大きく、健康成人でのCmax(バラシクロビル1,000mg単回投与時のアシクロビルのCmax:5.84 \pm 1.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$)より血中濃度が低値でも精神神経症状が出現していた。アシクロビルの暴露量が増加したという背景のもとに精神神経症状は発現したと考えられるが、この結果からは、精神神経症状発現時の血中アシクロビル濃度とは相関が認められなかった。

腎機能の正しい評価、十分な減量、投与時期の検討が必要

今回検討対象とした患者の治療当時、血液透析患者におけるバラシクロビルの用法・用量は、「1,000mgを1日1回、透析日には透析後に投与する」であった(表2)。透析日は透析後に投与するものの、透析日以外も含めて連日1,000mgを投与していたことから、薬物排泄経路のない血液透析患者ではかなり薬物が蓄積されていたことが推測できる。2007年2月にバラシクロビルの添付文書が改訂され、腎機能障害患者における1日用量が減量された(表2)。血液透析患者においても、改訂前の1/2~1/4の用量となる250~500mgを1日1回投与となったが、透析日以外も含めた連日投与は変更されていない。また、添付文書の改訂後も、精神神経系の副作用を発現した透析患者の約60%は1日1,000mg以上を投与されていたことが開示されており(GSK, 2008年4月「バルトレックス®錠・顆粒 適正使用に関するお願い」)、未だに腎機能障害患者にバラシクロビルが過量投与されている実態のあることが危惧される。これまでの経験から、血液透析患者へのバラシクロビルの用法・用量は、24時間ごとの投与であれば1回250mg、血液透析日のみの投与であれば1回500mgが適当であると考えている。

また、透析患者以外でアシクロビル脳症を発現した1例を表3に示した。バラシクロビル1,000mg \times 3回/日を服用後、アシクロビルによる急性腎不全と脳症が疑われ、緊急血液透析が施行された。透析前の血中アシクロビル濃度は43.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とかなり高値であった。発症前の血清クレアチニン濃度は0.75mg/dLと正常であるが、年齢や体重からクレアチンクリアランスを推定すると34mL/分となり、腎機能がかなり低下していることがわかる。このように高齢者では、血清クレアチニン濃度が正常であってもクレアチンクリアランスがかなり低下していることがあるため、腎機能の正確な評価と、低下度に合わせた用法・用量の調節、十分な尿量の維持に配慮することが重要となる。また、無尿の透析患者においては、用量の調節とともに透析との関係を含めた投与時期にも注意が必要である。

今回、アシクロビルの血中濃度と脳症の発現には関連が認められなかったことから、用量調節だけではアシクロビル脳症の発現を完全には予防できず、何らかの発症機序が関与していることが推測された。最近、アシクロビルそのものよりもその代謝産物であるCMMG(9-carboxymethoxymethylguanine)が精神神経症状の発現に関わっているとの報告もあるが(A. Hellden, et al.: J. Antimicrob. Chemother., 57, 945 (2006))、詳細は不明であり、今後さらなる研究が期待される。

表2 腎機能障害患者におけるバラシクロビル減量の目安

2007年1月までの添付文書	
クレアチンクリアランス(mL/分)	帯状疱疹での用法・用量
>30	1回1,000mgを1日3回
15~30	1回1,000mgを1日2回
<15	1回1,000mgを1日1回
血液透析患者	1回1,000mgを1日1回 (血液透析日には透析後に投与)

↓

2007年2月改訂の添付文書	
クレアチンクリアランス(mL/分)	帯状疱疹での用法・用量
\geq 50	1回1,000mgを8時間毎
30~49	1回1,000mgを12時間毎
10~29	1回1,000mgを24時間毎
<10	1回500mgを24時間毎
血液透析患者	1回250~500mgを24時間毎 (血液透析日には透析後に投与)

表3 アシクロビル脳症を発現した非透析患者の1例

患者背景	86歳、女性 身長:145cm 体重:40kg 血清クレアチニン濃度:0.75mg/dL [→推定クレアチンクリアランス:34mL/分]
主訴	意識障害、乏尿
既往歴	85歳時に高血圧・心不全で入院。この時腎機能は正常であった。降圧治療を継続中であり、ADL(日常生活動作)はよく自立していた。
経過	4月4日:前胸部のヘルペス疹に気づき、近医にてバラシクロビル(1,000mg \times 3回/日)が処方。 4月5日:会話が減り、歩行がしにくくなった。 4月7日:全く動かず、つじつまの合わないことを話すようになった。食事や水も摂取できない状態となったが、バラシクロビルの内服は継続した。 4月8日:朝には嘔気があり乏尿で、意識レベルもさらに低下したため救急搬送となった。
救急外来受診後経過	血清クレアチニン濃度:5.8mg/dL BUN:56mg/dL ヘルペス脳炎は否定できないものの、発熱や頭痛はなく、アシクロビルによる急性腎不全と脳症を強く疑った。2回の緊急血液透析を施行後、血清クレアチニン濃度の低下、尿量の回復が認められた。
血中アシクロビル濃度	緊急血液透析前:43.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 3.5時間透析後:18.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$



抗ヘルペスウイルス薬による急性腎障害

白濱 茂穂 先生 聖隷三方原病院 皮膚科 部長

抗ヘルペスウイルス薬による急性腎障害は、文献や学会発表などで散見される。当院でもバラシクロビル塩酸塩（以下バラシクロビル）による急性腎障害を経験したので、興味深い症例を提示しながら検討を加える。

症例1—誤った腎機能評価によるバラシクロビルの過量投与

症例1（表1）は79歳の女性で、腎機能は正常であるとしてバラシクロビルが1,000mg×3回/日で投与されたところ、翌日から嘔吐が発現し、さらにその翌日には乏尿となり、ウイルス性髄膜炎の疑いで当院に救急搬送された。搬送時の血液所見から薬物による急性腎障害が疑われた。後日、アシクロビルの血中濃度が通常の6倍に上昇していたという検査結果が報告されてこの診断を裏付けた。幸い、透析導入することなく回復したが、本症例のバラシクロビルの用法・用量について考えてみる。

表1 症例1

患者背景	79歳、女性、体重51.3kg
主訴	嘔吐、乏尿
併用薬	ロキソプロフェン
経過	2月28日：近医内科にて带状疱疹と診断され、バラシクロビル(1,000mg×3回/日)が処方。 2月29日：3回嘔吐したが、食事はなんとかとれた。 3月 1日：数回嘔吐し、尿の出も悪くなった。 近医皮膚科を受診し、ウイルス性の髄膜炎を疑われ、当院に救急車で搬送された。 搬送時血液所見から、薬物による急性腎障害と考えられた。 血清クレアチニン濃度：4.23mg/dL BUN：42mg/dL

バラシクロビルは、クレアチニンクリアランスに基づいた腎機能評価に応じて用法・用量を調節するよう、添付文書に記載されている。本症例の初診時血清クレアチニン濃度は不明であるが、Cockcroft-Gaultの式を用いて、腎機能が改善した退院時の血清クレアチニン濃度1mg/dLと体重51.3kgからクレアチニンクリアランスを計算すると36.94mL/分となり、バラシクロビルの用法・用量は1,000mg×2回/日にまで減量すべきであったと推察される（表4）。

带状疱疹の診療は、かかりつけ医である開業医が携わることも多いが、そうしたプライマリ医に、高齢者では抗ヘルペスウイルス薬の用法・用量を考慮すべきである旨の情報が十分に伝わっていない可能性があり、さらなる啓発活動が必要と考えられた。

症例2—問診では主訴のなかった腎機能障害

症例2（表2）は87歳の女性で、バラシクロビルが1,000mg×2回/日で6日間投与されたものの、治療に対する反応が思わしくないとのことで当科に紹介された。4ヶ月前の血清クレアチニン濃度は0.69mg/dLであり、紹介受診時の問診では、尿量の減少はなく、悪心・嘔気などもないとのことで対症療法にて帰宅させた。しかし同日夕方、紹介元での最後の血液検査より、血清クレアチニン濃度が4.23 mg/dLに上昇していたことが判明し、急遽腎臓内科へ紹介入院となった。4ヶ月前の血清クレアチニン濃度をもとに計算するとクレアチニンクリアランスは29.9mL/分であり、バラシクロビルは1,000mg×1回/日にまで減量すべきであったと考えられた（表4）。

带状疱疹治療前には0.69mg/dLであった血清クレアチニン濃度が薬剤投与後に4.23mg/dLにまで上昇したことについては、薬剤による急性腎障害の影響が考えられた。そこで、入院後に尿沈査を調べたところ、針状の結晶が観察された。我々は種々の状況から、これはバラシクロビルの活性体であるアシクロビルの結晶であると判断した。また、尿沈査からはひも状に長く連なった像も観察され、尿管管中でアシクロビルの結晶が細長く集合したものが、利尿により排泄されたのではないかと推測された。

アシクロビルは、糸球体からの濾過および尿管管からの分泌によって尿中に排泄されるが、尿での溶解度は低く、また腎臓の尿濃縮機構により腎臓内濃度は血中濃度と比較して約10倍高くなる。腎臓内で濃縮され、尿管管から集合管内で結晶化し、閉塞性の腎障害を来したと考えられる。これまでも、アシクロビル投与により、尿中に結晶が観察されたとの報告がある（William J. M., et al.: N.Engl. J. Med., 358(13), e14(2008)）。

表2 症例2

患者背景	87歳、女性、体重33kg
主訴	なし
併用薬	メロキシカム（関節リウマチの治療で長期使用中）
経過	近医内科にて带状疱疹の診断のもと、バラシクロビル(1,000mg×2回/日)が6日間投与されたが、治療に対する反応が思わしくないとのことで当科紹介。受診時、尿は出ていた。 血清クレアチニン濃度 当科受診の4ヶ月前 : 0.69mg/dL 紹介元での最後の検査 : 4.23mg/dL

以上のことから、薬剤投与後の問診では特に問題がないように思われても、実際は腎障害を起こしている可能性があること、その障害は従来報告されてきたように腎臓でアシクロビルが結晶化した結果、結晶物質により尿細管障害が惹起されていることが考察された。本症例は、飲水が十分であったため大きな問題にはならなかったと考えられるが、抗ヘルペスウイルス薬投与時には適切な水分補給が重要である。高熱や下痢がある場合、高齢者など脱水症状を起こしやすい患者では、適切に水分を摂取するよう注意を促す必要がある。

症例3—NSAIDsの併用によるアシクロビルの排泄遅延

症例3(表3)は79歳の女性で、定期検査での血清クレアチニン濃度0.8mg/dL、体重47kgをもとにクレアチニンクリアランスを計算すると42.3mL/分であったことから、バラシクロビル1,000mg×2回/日が4日間処方された。投与開始から3日後に乏尿と気分不快があり、検査の結果、急性腎障害が認められた。バラシクロビルの用法・用量調節は適切であると考えられることから、本症例の腎障害は併用されたNSAIDs(ロキソプロフェン)の影響によるものと推測された。ロキソプロフェンは、プロスタグランジン(PG)の産生を抑制し、腎臓を含めた組織血流量を減少させるため、バラシクロビルの排泄遅延が生じたと考えられる。

表3 症例3

患者背景	79歳、女性、体重47kg
主訴	乏尿、気分不快
併用薬	ロキソプロフェン
経過	6月10日:血清クレアチニン濃度0.8mg/dL クレアチニンクリアランス41.9mL/分 9月4日:内科で带状疱疹と診断され、バラシクロビル(1,000mg×2回/日)が4日間処方。 9月7日:乏尿となり、気分不快であった。 血清クレアチニン濃度4.9mg/dL クレアチニンクリアランス7.6mL/分であり、急性腎不全を認めた。 9月10日:血清クレアチニン濃度1.6mg/dL クレアチニンクリアランス23.0mL/分

表4 腎機能障害患者におけるバラシクロビル減量の目安

クレアチニンクリアランス(mL/分)	带状疱疹での用法・用量
≥50	1回1,000mgを8時間毎
30~49	1回1,000mgを12時間毎
10~29	1回1,000mgを24時間毎
<10	1回500mgを24時間毎
血液透析患者	1回250~500mgを24時間毎 (血液透析日には透析後に投与)

考察

高齢者における带状疱疹治療では、腎機能を正しく評価したうえで抗ヘルペスウイルス薬の用法・用量を決定することが第一と考えられる。しかし、開業医では血液検査の結果がすぐには得られないため、どのように調節すべきかの判断に悩む医師が少なくない。しかし、70歳以上の高齢者では、通常量を投与すべき症例は少ないと考えられる。減量することを前提に、問診や日頃の診療結果、尿量などからその程度を判断し、結果が遅れても血液検査を行うようアドバイスしている。その上で、患者本人や家族に、服用時には十分な水分補給をするよう指導しなければならない。

带状疱疹の疼痛に対しては、鎮痛薬の併用が必要な場合が多い。今回紹介した3つの症例を振り返ってみると、全ての症例でNSAIDsが併用されていた。症例1は、抗ヘルペスウイルス薬の過量投与に加え、NSAIDsも併用されていたことから、より腎障害が発現しやすい状況であったと考えられる。症例2では、関節リウマチのために長年メロキシカムを服用していた。NSAIDsはアラキドン酸代謝経路でシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することにより、PGの産生を抑制し、抗炎症作用を示す。COX-2選択的阻害薬の1つであるメロキシカムは、かつては消化器系の副作用だけでなく、腎障害も少ないと考えられていた。しかし近年、COX-2は腎臓にも存在しており、腎臓でのPGの作用発現に深く関与しているため、腎臓への影響は従来のNSAIDsと変わりないと報告された。従って現在では、NSAIDs全般に関して使用には注意が必要であるといわれている。

带状疱疹の疼痛コントロールについては、特に高齢者では安全性に配慮し、当科ではアセトアミノフェンを選択している。アセトアミノフェンはPGに作用しないため、NSAIDs投与に伴う消化器症状や腎障害、血液凝固阻害作用などの副作用が現われにくく、鎮痛薬の中では比較的安全性の高い薬剤であるといわれている。

Discussion



腎機能評価—クレアチンクリアランスとGFR

川島 本日は、腎機能と薬物排泄について詳しくご講義いただきました。抗ヘルペスウイルス薬に限らず、全身投与の薬物による腎機能障害についてやや甘い考えをもっている医師に対して、警鐘を鳴らさなくてはならないと感じました。しかし、帯状疱疹治療における抗ヘルペスウイルス薬の投与は1時間でも早く始めたのが実情です。腎機能の評価と用法・用量の調節は、我々皮膚科医はいかに行うべきでしょうか？

内田 少なくとも血清クレアチン濃度だけは測定する必要があると思います。血清クレアチン濃度と年齢、性別からeGFRを求めることができますので、それに基づいて用法・用量の調節を行います。CKD診療ガイドには、付表として薬剤ごとにクレアチンクリアランスに応じた用法・用量の調節法が記載されています。ここで1つ注意してほしいことは、クレアチンクリアランスはGFRより30%程度過大に評価されますので、この表を活用する場合にはeGFRを1.4倍した上でクレアチンクリアランスと対比させ、用法・用量の調節に役立ててもらえればと思います。

岩月 クレアチンクリアランスも換算式によって容易に算出することができますが、今後はeGFRを用いた方がよいのでしょうか。

内田 クレアチンクリアランスに大きな問題があるわけではありません。ですが、今後は世界共通語としてeGFRが腎機能評価に広く用いられていくことと思います。

浅田 GFR推算式のパラメータは血清クレアチン濃度と年齢、性別でしたが、体重の影響はないのでしょうか。

内田 その点については日本腎臓学会でも問題になりましたが、体表面積での補正の中に身長と体重は含まれていると考えてください。

本田 体表面積補正の数値 1.73m^2 は欧米人の数値で、日本人には当てはまらないのではないかと質問を受けたことがあるのですが。

内田 日本人の体表面積を 1.48m^2 で標準化した時代もありましたが、私達の検討では、男性151例の平均値は $1.77\pm 0.17\text{m}^2$ 、女性104例の平均値は $1.50\pm 0.15\text{m}^2$ でした。標準的な体格であれば、日本人でもそれほど外れた値ではないと思います。ですが、標準から大きく外れた方では、身重・体重を考慮する必要があります。

安元 例えば、70歳の日本人男性の場合、平均のeGFRはどのくらいなのでしょう。

両角 70歳の男性であれば、eGFRは $50\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 程度にまで低下していますので、抗ヘルペスウイルス薬の投与には注意が必要になります。

渡邊 長期間、血圧のコントロールが不良の患者では、GFRも低下していると考えたほうがよいのでしょうか？

内田 通常は生体のオートレギュレーションにより輸入細動脈が収縮して、全身血圧が糸球体内圧には影響しないようになっていますので、血圧が高いだけでGFRが低下していることはありません。しかし、CKD患者ではそのオートレギュレーションが破綻しているため、全身血圧が糸球体内圧に影響して腎機能障害を進行させるのです。

渡邊 腎機能がどの程度まで低下していたら、専門医への紹介を考えるべきでしょうか。

内田 薬物の用法・用量の調節という意味であれば、血清クレアチン濃度から腎機能の評価し、CKD診療ガイドなどを参考に行うことができますので、専門医に紹介する必要はないと思います。ただ、蛋白尿と血尿が共に1+以上であれば、腎炎の可能性があるのでご紹介いただきたいと思います。

抗ヘルペスウイルス薬の用法・用量調節

浅田 抗ヘルペスウイルス薬の適切な使用法として、中枢毒性を避けるためには1回投与量の減量よりも投与間隔の延長を推奨するというお話でしたが、一時的に血中濃度が高くなることは安全性の面で問題はないのでしょうか。

両角 薬物治療では、効果が得られることが第一であり、安全性は効果とのバランスでみていくことになると思います。抗



ヘルペスウイルス薬の場合は、効果を得るために1回投与量を維持することは必要だと思います。

武田 添付文書通りに投与することにリスクを伴う患者がいることは事実です。古久保先生の所属する白鷺病院のホームページには、薬剤科による「透析患者に対する投薬ガイドライン」が掲載されていますので、この貴重な情報を参考にさせてもらっています。こうした情報と、投薬における患者個々の背景を、プライマリ医、皮膚科医、腎臓内科医が共有し、腎機能障害などの副作用を防ぐ努力が必要だと思います。

川島 投与間隔を延長することで最も懸念されるのは効果の低下ですが、古久保先生いかがでしょうか。

古久保 少なくともウイルス性脳炎に進展するなど重症化した症例はありませんでした。確かに経口のアシクロビルを大幅に減量した透析患者では帯状疱疹の増悪が認められることもあります。その場合には、次回透析後に点滴静注に切り替えています。ですので、それほど大きな問題はないと思います。

安元 透析患者に対して、ファムシクロビルは透析日のみの投与となっていますが、効果は十分に得られるのでしょうか。

浅田 つい先日、透析患者での帯状疱疹を経験し、ファムシクロビルを透析日のみ投与しましたが、効果は十分に得られました。透析患者での用法・用量はAUCをもとに設定されているということですが、今後、臨床的なデータが蓄積されていくことと思います。

小野 当院では年間200~300例の帯状疱疹患者を診療しており、ファムシクロビルの使用経験も重ねてきましたが、治療効果でも副作用でも大きな問題となった症例はありません。

尾上 腹膜透析患者の場合には、抗ヘルペスウイルス薬の用法・用量をどのように調節すればよいのでしょうか。

武田 抗ヘルペスウイルス薬は、腹膜透析による排泄はほとんどないといわれています。尿が200mLでも出ているのであれば、クレアチニンクリアランスが5あるいは10mL/分以下と考えて投与していただければよいかと思います。ですが、無尿の場合は、血液透析患者以上に投与間隔を延長し、慎重に投与することが必要です。

アシクロビル脳症— ウイルス性脳炎との鑑別と対処法

浅田 武田先生のデータでは、アシクロビル脳症発現時の血中アシクロビル濃度が大きくばらついていましたが、脳症の発現と血中濃度には相関がないと考えてよいのでしょうか。

本田 血中濃度は、最も高いと思われる投与2時間後の値で検討されるべきと考えます。今回の結果からは、相関については何ともいえないのではないのでしょうか。アシクロビルの血中濃度測定ですが、結果が出るまでに時間がかかり、臨床で活用できるような形では行えないのが実情です。

安元 アシクロビル脳症の発現には代謝産物であるCMMGが関与している可能性があるとのことでしたが、ファムシクロビルはどうなのでしょうか。

武田 ファムシクロビルは、ペンシクロビル以降の代謝産物は生じないと聞いています。

浅田 アシクロビル脳症は投与開始後の早い段階で起きるということでしたが、その際の対処法を教えてくださいませんか。

武田 アシクロビル脳症は透析患者での発現が多く、その場合には透析以外に対処法はありません。透析で症状が回復しなければ、ウイルス性脳炎を疑って治療を進めます。

松尾 透析を受けていない腎機能が正常な患者の場合の緊急血液透析を行う判断基準を教えてくださいませんか。

武田 乏尿、無尿になっており、急性腎不全を起こしていれば緊急血液透析が必要です。ある程度尿量がある場合には、まず補液で排泄を促します。それでも尿が十分に出ないようであれば、透析が必要です。特に高齢者では、心不全の合併症を防ぐためにも早急に透析を行うべきです。

浅田 アシクロビル脳症を疑う初期の症状は何かありますか。

武田 とにかく、「いつもと違う、おかしい」ということで、家族や患者本人が気づきます。

本田 最も注意しなければいけないのは、血清クレアチニン濃度が正常であった患者が急に吐き気を催した場合で、その際はアシクロビル脳症を疑う必要があります。



岩月 鑑別すべき疾患としてはヘルペス脳炎があると思いますが、VZV(水痘・帯状疱疹ウイルス)脳炎・髄膜炎の合併は考えられないのでしょうか。血中アシクロビル濃度がかかなり低い場合でも脳症が起こっているというのが不思議です。

渡邊 副作用としてみられる頭痛や吐き気は、帯状疱疹の症状としてもみられるものです。運動麻痺や乏尿がある患者を検査したところ、髄液中にウイルスのDNAが検出されたこともあります。アシクロビル脳症といわれている症例の中に、VZVが関与しているものもあるのではないのでしょうか。

岩月 ウイルス性と薬剤性の中枢神経症状の鑑別はできないのでしょうか。

武田 帯状疱疹の重症度を含めた全身状態から、精神神経症状だけが認められる場合にはアシクロビル脳症を疑います。本日提示した症例では、全例、神経内科で細胞数や蛋白の増加がないことを髄液所見で確認してから血液透析を行っています。ただ、常にウイルスの関与については気にかける必要があると思います。

NSAIDsの併用

安元 高齢者ではNSAIDsを併用せず、アセトアミノフェンを選択しているというご意見が多く聞かれました。

白濱 除痛効果と腎臓への負担のバランスをどう考えるかということになりますが、長期的な腎機能障害を避けるため、現在はアセトアミノフェンを使用しています。

安元 ただ、PHN(帯状疱疹後神経痛)を予防する観点から、現在では急性期から麻薬などを用いた除痛治療が推奨されていますよね。

白濱 アセトアミノフェンだけではなく、麻薬の併用や、麻酔科と相談して神経ブロックなども考慮しながら治療を進めています。

本田 ファムシクロビルの臨床試験においても、海外のガイドライン等も参考にしてNSAIDsは併用禁忌とし、疼痛にはアセトアミノフェンが併用薬として規定されました。当院ではバラシクロビルの臨床試験において、ロキソプロフェンの併用により急性腎不全を発症した症例を経験しており、高齢者だけでなく若年者においてもNSAIDsの併用は推奨されないと考えています。

内田 アセトアミノフェンの用量をいつも悩むのですが、どの程度投与すればよいのでしょうか。

白濱 通常、1回400mgを1日3回投与しています。

本田 最大用量は1回500mgを1日3回ですね。

古久保 鎮痛効果を得るためには、1日量として1,000~1,500mgは必要ではないかと思います。

川島 腎臓専門医の立場からはアセトアミノフェンに限定すべきと考えますか。

内田 少なくとも酸性NSAIDsの使用は避けるべきだと思います。COX-2選択的阻害薬でも、腎機能障害の発現を抑制する印象はあまりありません。従いまして、アセトアミノフェンか、もう1つの選択肢としてはスリダクがあります。重篤な腎障害のある患者にはスリダクも禁忌ですが、他のNSAIDsよりも腎機能障害が少ないとされており、実際、臨床で重篤な結果に陥ったことはありません。

両角 基本的にNSAIDsにはすべて腎毒性がありますが、帯状疱疹では疼痛のコントロールも必要です。併用する場合、腎障害の発現抑制には脱水を予防することが最も重要です。高齢者は水分摂取量が少なくなりがちですし、痛みがあるとさらにその傾向が強まりますので、悪条件が重なることで腎機能障害を発現しやすくなります。

白濱 脱水予防が重要だということですが、十分な水分補給というのは、具体的にどの程度なのでしょう。

内田 腎機能が正常であれば1時間に1L程度の水分処理が可能ですが、高齢者ではGFRも低下しますので、短時間に大量の水分を摂取することは勧められません。CKDにおいても十分な水分の確保が進行予防に寄与すると考えられていて、少し前までは多ければ多いほどよいといわれていましたが、最近では、水分の摂りすぎもCKDを進行させるという報告がでています。ですので現在は、1日に1.5~2.5Lが適当だろうと考えています。

両角 通常、尿量は1日1.5Lあれば問題ないわけですから、それに水分を追加して負荷するとしても、やはり2Lあれば十分だと思います。これを起床している時間で考えれば、飲水としては1時間に200mL程度です。ただ、薬物排泄に関していえば、血中濃度がピークになり、排泄を必要とする時間帯に十分な尿量が得られれば

いいわけです。そのため、薬物の服用3~4時間前から水分の負荷を開始して、その後半日かけてILを摂取すれば十分だと考えています。1度に多くの水分を摂取するのは大変ですので、何度かに分けて摂取するように指導します。

今後の研究課題

川島 今後、ファミシクロビルについてもeGFRと適正投与量についての検討が進められていくことを期待しますが、その点において、何かアドバイスはありますか。

内田 腎機能と薬物動態の詳細な検討はもちろんですが、尿中の結晶の観察も行ってほしいと思います。血中濃度あるいは腎機能の低下がどの程度になれば結晶が観察されるのか、pHの変化による溶解度の違いなど、臨床においても有益な情報ですし、学術的にも興味があります。

両角 モニタリングする上での指標は、薬物動態では血中濃度、腎機能では血清クレアチニン濃度、尿中に結晶が析出されるのであれば結晶の3つしかありません。いずれにせよ、抗ヘルペスウイルス薬は長期間投与する薬物ではありませんし、腎臓の変化は投与開始後の早い段階から生じていますので、投与開始から2~3日後の値というのが、情報として最も有用であると思います。

川島 Concentration(薬物濃度)とCreatinine(血清クレアチニン濃度)、Crystal(尿中の結晶)の3つのCについて、投与開始後2~3日目に測定するのがよいということですね。

白濱先生、尿沈渣の結晶については、その後も観察を続けているのでしょうか。

白濱 少しずつ症例を重ねています。多かれ少なかれアシクロビルの結晶化は起こっていて、腎機能が正常な患者であればそれは順調に排泄されているのですが、ある段階から蓄積が始まるのではないかと考えています。

本田 私も尿沈渣の検査を当院の検査部に依頼しているのですが、これまで針状結晶について報告を受けたことはないのですが。

両角 いわゆる分析機器では検出することができませんので、顕微鏡で観察する必要があります。

白濱 当院でも、腎臓内科医が顕微鏡で直接観察しています。

両角 結晶化しやすい薬物は、pHによって溶解度が変わるものが多くあり、そのほとんどは酸性が強くなるほど溶解度が低くなります。そうしたpHと溶解度の関係が明らかになれば、例えば予め重曹で尿をアルカリ化しておくなど、結晶化の予防に投与量の調節以外の別の方法が考えられるかもしれません。また、ファミシクロビルの腎障害の機序がアシクロビルと同様に尿細管での結晶化であることが分かれば、pHと溶解度の相関を比較することにより、毒性の違いが明らかになるかもしれません。今後の研究成果に期待したいと思います。

川島 本日は、先生方のご講義と様々な議論の中から、eGFRによる腎機能評価の普及と、ファミシクロビルの日本人における薬物動態などのデータの蓄積、特に尿中での結晶化や、pHによる溶解度の違いなどが課題として挙げられました。今後も研究を重ね、その成果を皮膚科医だけでなく帯状疱疹治療に携わるすべての医師に広めていきたいと思っています。

どうもありがとうございました。





おわりに

帯状疱疹の日常診療において、我々皮膚科医にとっては盲点ともいえる腎機能を中心としたお話をうかがい、腎臓や薬理の専門家と活発なディスカッションを行えたことは、非常に有意義であったと感じています。

昨日、大阪で開発された「まいど1号」という人工衛星が打ち上げられ、ニュースとなりました。本研究会も大阪から高く飛躍できるよう、皆様のご協力を改めてお願いしたいと思います。

浅田 秀夫



出席者

川島 眞 先生
東京女子医科大学 皮膚科学教授

本田 まりこ 先生
東京慈恵会医科大学附属青戸病院 皮膚科教授

岩月 啓氏 先生
岡山大学医学部 皮膚科学分野教授

浅田 秀夫 先生
奈良県立医科大学 皮膚科学教授

安元慎一郎先生
久留米大学医学部 皮膚科学准教授

内田 俊也 先生
帝京大学医学部 内科学教授

両角 國男 先生
名古屋第二赤十字病院 副院長

武田 朝美 先生
名古屋第二赤十字病院 第二腎臓内科部長

白濱 茂穂 先生
聖隷三方原病院 皮膚科部長

古久保 拓 先生
仁真会 白鷺病院 薬剤科主任

渡邊 大輔 先生
愛知医科大学 皮膚科学准教授

小野 文武 先生
久留米大学医学部 皮膚科学助教

松尾 光馬 先生
東京慈恵会医科大学 皮膚科講師

尾上 智彦 先生
東京慈恵会医科大学附属青戸病院 皮膚科

伊東 秀記 先生
立川皮膚科クリニック 院長

(順不同)

HZ 研究会概要

研究会名 帯状疱疹に関する抗ヘルペスウイルス療法研究会 (HZ 研究会)

目 的 帯状疱疹治療における抗ヘルペスウイルス療法の有効性および安全性の向上

世 話 人 川島 眞 先生 東京女子医科大学 皮膚科学教授
本田 まりこ 先生 東京慈恵会医科大学附属青戸病院 皮膚科教授
岩月 啓氏 先生 岡山大学医学部 皮膚科学分野教授
浅田 秀夫 先生 奈良県立医科大学 皮膚科学教授
安元慎一郎先生 久留米大学医学部 皮膚科学准教授 (順不同)

主 催 マルホ株式会社
〒531-0071 大阪市北区中津1-5-22

事 務 局 株式会社マッキャンヘルスケアワールドワイドジャパン
〒530-0004 大阪市北区堂島浜1-4-16 アクア堂島西館



発行日: 2009年4月25日
発行: 株式会社マツキャンヘルスケアワールドワイドジャパン
〒530-0004 大阪市北区堂島浜 1-4-16 アクア堂島西館
提供: マルホ株式会社
〒531-0071 大阪市北区中津 1-5-22