

バラシクロビルによる一過性の周期性同期性放電を伴う 薬剤性脳症をきたした高齢者例

中谷 光良¹⁾²⁾ 月野 光博³⁾ 高橋 良輔¹⁾ 池田 昭夫^{4)*}

要旨：81歳女性で高血圧、サルコイドーシス、慢性腎不全で透析中の患者。右胸背部に出現した皮疹に対し帯状疱疹と診断され、バラシクロビルの内服が開始された。3日後より見当識障害、歩行障害が出現し救急搬送された。意識障害、および下肢優位の左右対称の安静時ミオクローヌスを認めた。脳波検査で周期性同期性放電 (periodic synchronous discharges; PSDs) を認め、経過と所見よりバラシクロビルによる薬剤性脳症と診断した。保存的加療により意識レベルは改善し、脳波所見も軽快した。バラシクロビルは PSDs と薬剤性脳症をきたし、特に高齢者および腎機能障害患者では注意を要する。

(臨床神経 2016;56:504-507)

Key words：バラシクロビル, 脳症, 慢性腎不全, 脳波, 周期性放電

はじめに

慢性腎不全患者に対し、精神神経症状やけいれん発作を起こす薬物は、アマンタジン、イミペネム、アセタゾラミドなどがあるが、アシクロビル、バラシクロビル中毒による精神神経症状は適正内服量を正常腎機能患者に投与しても出現することがある¹⁾。症状は、呂律困難、幻視、幻聴、昏迷、昏睡、振戦などを伴う意識障害が代表的である。内服開始から72時間以内に症状が出現することが多く、適切な治療で4日以内に回復することが多い²⁾³⁾。バラシクロビル内服後3日後より意識障害を呈し、経過中周期性同期性放電 (periodic synchronous discharges; PSDs) を一過性に認めた81歳女性例を経験したので報告する。

症 例

症例：81歳、女性

主訴：歩行障害、構音障害、意識障害

既往歴：高血圧、慢性腎不全、サルコイドーシス。

家族歴：なし。

現病歴：サルコイドーシス (PSL 5 mg 内服中)、高血圧による慢性腎不全で血液透析中の患者。81歳時、2014年6月中

旬より、右胸背部に紅暈を伴った皮疹が出現したため、A病院皮膚科で帯状疱疹と診断され、バラシクロビル 500 mg/day の透析後の内服が開始となった。内服開始2日後の朝より見当識障害および歩行障害が出現したため、A病院に救急搬送された。画像上は急性期脳血管障害などは認めず、精査加療目的で入院となった。

入院時一般身体所見：身長 150.0 cm、体重 38.5 kg、体温 37.4°C、血圧 186/85 mmHg、脈拍 88 回/分・整、右胸背部に痲疹を伴う発疹を認めた。

入院時神経学的所見：意識レベル JCS II-30、GCS E2V2M5。痛み刺激でわずかに開眼するのみであった。瞳孔左右正円同大で対光反射は正常、頭位変換眼反射に異常はなかった。時折下肢優位の左右対称のミオクローヌス様の不随意運動を認めた。その他運動系、感覚系、反射系に明らかな異常なく、髄膜刺激徴候も認めなかった。

検査所見：血液検査で白血球 11,610/ μ l、CRP 2.39 mg/dl、Alb 3.1 g/dl、BUN 25 mg/dl、Cre 5.29 mg/dl と腎機能障害を認めたが、血液透析前の腎機能としては、通常程度であった。甲状腺機能、ビタミンB群、ACEは正常範囲内であった。脳脊髄液検査は患者不穏のため施行できなかった。頭部CTおよび頭部MRIでは大脳深部白質の慢性虚血性変化を認めるのみで急性の局在性所見は認めなかった。

*Corresponding author: 京都大学医学部医学科てんかん・運動異常生理学〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54〕

¹⁾ 京都大学医学部医学科臨床神経学

²⁾ 順天堂大学医学部医学科臨床神経学

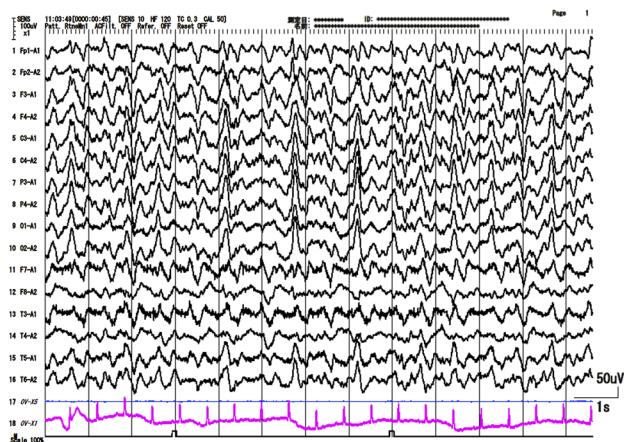
³⁾ 彦根市立病院呼吸器内科

⁴⁾ 京都大学医学部医学科てんかん・運動異常生理学

(Received April 5, 2016; Accepted May 27, 2016; Published online in J-STAGE on June 30, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurology-000892

(i) EEG in the acute critical period



(ii) EEG after clinical improvement

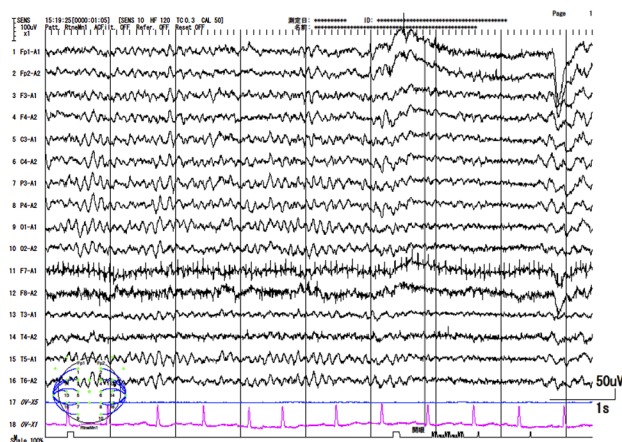


Fig. 1 EEG (electroencephalogram) during hospitalization.

An EEG (i) was recorded two days after admission when the patient was of JCS II-30. It showed the periodic synchronous discharges (PSDs) occurring every 1–2 sec almost continuously throughout the recording. An EEG (ii) was recorded after hemodialysis, when the consciousness improved. PSDs disappeared, and the posterior dominant rhythm of 7 Hz appeared.

入院後経過：意識レベルは入院数時間後にさらに JCS III-100 まで低下した。薬剤内服後 2 日後に症状が出現したことから、ウイルス性脳炎・脳症だけでなくむしろ薬剤性脳症の可能性も示唆された。バラシクロビルの内服を中止とし、血液透析を含めた保存的加療を開始とした。入院後 2 日後意識レベルが JCS II-30 の際に施行した脳波検査 (Fig. 1) では PSDs を認めた。本脳波所見は急性病態では無酸素脳症、比較的限られた薬剤中毒性で出現することから本剤との関連が示唆された。時折認める左右対称性の不随意運動に対して皮質性ミオクローヌスの可能性を考え、フェニトイン 250 mg を開始した。その後不随意運動に対してはクロナゼパム 0.5 mg を追加投与し、症状は軽減した。意識レベルは透析を施行することで徐々に元のレベルにまで改善し、第 43 病日にリハビリ施行目的に他院に転院となった。

考 察

本症例では、バラシクロビルによる PSDs を初めて報告した。バラシクロビルによる神経毒性は、1998 年 Linssen-Schuurmans らが最初に報告⁴⁾して以降も報告が散見される。高齢者や腎不全患者に生じることが多いとされるが、正常人に適正量の投薬でも症状をきたすことが知られており、今症例でも透析患者の内服量とされる用量の内服にも関わらず症状が出現した。Helldén らの 2006 年の報告では、アシクロビル、バラシクロビルの代謝産物である 9-carboxymethoxymethylguanine (CMMG) の CSF 中の濃度が副作用発現に感度・特異度の高い指標であることが指摘されており⁵⁾、至適投与量でも上昇することがあるとされる。しかし、専門施設でのみしか測定されておらず、本病態の surrogate maker があれば、その候補である PSDs を含めた脳

波検査は急性期の病態把握に迅速かつ簡便であると考えられた。

また、薬物有害反応を評価する際に用いられる Naranjo 有害事象因果関係判定スケール⁶⁾は 6 点と possible に該当し、薬剤による症状の可能性が示唆された。意識障害時に一過性に記録された PSDs は、本剤では初めての報告で薬剤内服中止および透析の継続により 2 回目の検査時には消失した。

脳波で周期性に出現する異常所見 (周期性パターン) は、Cobb らが 1950 年に提唱したのが最初で、その後 PSD のほかヘルペス脳炎などの急性破壊性病変でみられる PLEDs (periodic lateralized epileptiform discharges)、BiPLEDs (bilateral independent periodic lateralized epileptiform discharges)、非けいれん性発作重積状態で見られる LPDs (lateralized periodic discharges) や、肝性脳症で見られる三相波など様々なタイプがある⁷⁾。また周期性パターンの多くは、病態との高い相関が既に指摘されていて臨床的 surrogate marker とみなすことが確立しつつある。臨床症状を脳波所見に抱合することによるバイアスを避けるため、局在 (全般性、片側性、両側独立性、多焦点性)、および波形 (周期性発射、律動性 δ 活動、棘徐波・鋭徐波) に関する用語を組み合わせ Table 1 に示すように類似の用語を使用していくことが米国臨床生理学会より提唱されている。PSDs の原因としては、クロイツフェルト・ヤコブ病や SSPE、急速進行性の脳腫瘍/脳膿瘍、低酸素脳症などが挙げられ^{7,8)}、また炭酸リチウムやテオフィリン、セフェビームなどの薬物性も重要な原因である。このように特徴的な脳波所見は、早期診断に寄与し、また非けいれん性発作重積では死亡率に有意に寄与するとされる持続時間も短縮できる。今症例の如く脳波検査は病態把握のために早期に非侵襲的に行うことができ、また臨床経過の客観的指標として用いることも可能であり、意識障害患者では重要な検査と考える。

Table1 New EEG Terminology proposed by ACNS (American Clinical Neurophysiology Society) in 2005.

Terminology		Possible disease
Generalized PDs (GPDs) ↑ PDs (Periodic Discharges) ↓ Lateralized PDs (LPDs)	PSIDDs (periodic short-interval diffuse discharges) conventional PSD of 0.5-4s interval	CJD (Creutzfeldt-Jakob disease)
	PLIDDs (periodic long-interval diffuse discharges) conventional PSD of 4-30s interval	SSPE (subacute sclerosing panencephalitis)
	Triphasic Wave	Metabolic encephalopathies (particularly hepatic encephalopathy)
	Suppression-burst patterns	anoxia, toxic, drug overdose
Terminology		Possible disease
PLEDs (LPDs), BiPLEDs (BiPDs)		acute destructive lesion (Stroke, Hematoma), infection disease (Herpes encephalopathy), acute progressive brain tumor/abscess, metabolic encephalopathy, NCSE (non-convulsive status epilepticus), EPC (epileptic partial continua), etc

(This table is modified from Hirch LJ et al., J Clin Neurophysiol. 22(2): 128-35, 2005.)

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態に有る企業・組織や団体。
 報酬額：高橋良輔：大日本住友製薬（株）、（株）カン研究所
 講演料：高橋良輔：大日本住友製薬（株）、池田昭夫：グラクソ・スミスクライン（株）、大塚製薬（株）、UCB ジャパン
 研究費・助成金：高橋良輔：日本メジフィジクス株式会社、喫煙科学財団
 奨学（奨励）寄付：高橋良輔：グラクソ・スミスクライン（株）
 寄付講座：高橋良輔・池田昭夫：グラクソ・スミスクライン（株）、大塚製薬（株）、ユーシービー・ジャパン、日本光電工業（株）

文 献

- Kristen B, William K, Giorgio T, et al. Neurotoxicity associated with standard doses of valacyclovir in renal insufficiency. Hosp Pharm 2011;46:774-778.
- Asahi T, Tsutsui M, Wakasugi M, et al. Valacyclovir neurotoxicity: clinical experience and review of the literature. Eur J Neurol 2009;16:457-460.
- Kambhampati G, Pakkivenkata U, Kazory A, et al. Valacyclovir neurotoxicity can be effectively managed by hemodialysis. Eur J Neurol 2011;18:e33.
- Linssen-Schuurmans CD, van Kan EJ, Feith GW, et al. Neurotoxicity caused by valacyclovir in a patient on hemodialysis. Ther Drug Monit 1998;20:385-386.
- Helldén A, Lycke J, Vander T, et al. The acyclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during acyclovir and valacyclovir treatment. J Antimicrob Chemother 2006;57:945-949.
- Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. PLoS One 2011;6:e28096.
- Andraus ME, Andraus CF, Alves-Leon SV. Periodic EEG patterns: importance of their recognition and clinical significance. Arq Neuropsiquiatr 2012;70:145-151.
- Begum T, Ikeda A, Yoshioka A, et al. Rapid recovery from coma with multifocal PLEDs in a patient with severe dementia and transient hypoxemia. Intern Med 2006;45:823-826.

Abstract

Periodic synchronous discharge occurred in an elderly with acute valacyclovir-associated encephalopathy

Mitsuyoshi Nakatani, M.D.¹⁾²⁾, Mitsuhiro Tsukino, M.D., Ph.D.³⁾,
Ryosuke Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Akio Ikeda, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

²⁾Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Juntendo University

³⁾Department of Respiratory Medicine, Hikone Municipal Hospital

⁴⁾Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University

An 81-year-old woman suffering from sarcoidosis, chronic renal failure caused by hypertension was treated by valacyclovir 500 mg/day, for the diagnosis of herpes zoster of her right back. Her consciousness gradually became worse, and 3 days after taking the drug, she was sent to the emergency department of the hospital. Her conscious level was E2V2M5 (Glasgow Coma Scale) and myoclonus especially in her lower extremities occurred. Head CT and MRI show no obvious, acute abnormal findings other than chronic ischemic lesions, while an electroencephalogram (EEG) shows periodic synchronous discharges (PSDs) and disorganized background activity. Based on these findings, she was diagnosed as valacyclovir-associated acute encephalopathy. After conservative therapy of maintenance hemodialysis, her consciousness gradually improved, and PSDs disappeared accordingly and background activity of EEG became improved. In this case report, we presented valacyclovir-associated neurotoxicity with PSDs in EEG as potentially a surrogate marker. We should be cautious to use valaciclovir which may cause drug-induced encephalopathy especially in elderly or patients with renal failure even though the dose was adjusted in advance.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:504-507)

Key words: valacyclovir, encephalopathy, chronic renal failure, electroencephalogram (EEG), periodic synchronous discharges (PSDs)