

## 【症例報告】

## 常用量の famciclovir により異常な penciclovir 血中濃度上昇を示した高齢者の 1 例

井出 直仁<sup>1)</sup>・佐藤誠太郎<sup>1)</sup>・平野 茂子<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 掛川市・袋井市病院企業団立 中東遠総合医療センター薬剤部\*<sup>2)</sup> 医療法人社団 綾和会掛川東病院薬剤部

(平成 27 年 5 月 25 日受付・平成 27 年 7 月 22 日受理)

Famciclovir (FCV) は penciclovir (PCV) のプロドラッグであり、带状疱疹の治療薬として汎用されている。今回われわれは、常用量の FCV で異常な PCV 血中濃度上昇を示した高齢者の症例を経験した。本症例は 91 歳の女性で、食欲不振と全身倦怠感を主訴に当院を受診し、採血結果などから脱水と診断され入院となった。われわれは持参薬とお薬手帳の記録から FCV を 1 日量で 1,500 mg 服用していたことを確認し、その副作用として急性腎不全が生じたと考え、医師へ FCV の内服中止と PCV 血中濃度測定を提案した。測定の結果、PCV 血中濃度は 20.31  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と非常に高値であった。FCV は他の抗ヘルペスウイルス薬と同様に、主に腎臓で排泄されるため、高齢者に投与する際は腎機能が低下していることを念頭に置き減量し、かつ飲水を勧めるなど適切な水分摂取が必要と考えられる。

**Key words:** famciclovir, blood concentration, adverse reaction, acute renal failure

Famciclovir (FCV) は penciclovir (PCV) のプロドラッグであり、aciclovir (ACV) や valaciclovir (VACV) など従来の抗ヘルペスウイルス薬と同様に varicella-zoster virus (VZV) 感染細胞内でリン酸化されウイルス DNA に取り込まれることにより、ウイルス DNA 鎖伸長を阻害し効果を発揮する。FCV は、その活性化代謝物である PCV3 リン酸化体のウイルス感染細胞内での半減期が 9.1 時間と非常に長く効果の持続が期待できることや ACV と比べ併用注意薬が少ないことなどから汎用されている。しかし、FCV も ACV や VACV と同様に腎排泄型の薬剤であり高齢者や chronic kidney disease (CKD) 患者、透析患者など腎機能低下患者においては減量が必要となる。注意喚起がされているにもかかわらず ACV や VACV による脳症や腎障害など ACV 中毒の発生は後を絶たない<sup>1-5)</sup>。われわれは 91 歳と高齢にもかかわらず常用量の FCV が処方され急性腎不全を呈し入院した患者において、FCV による急性腎不全を疑い医師へ FCV の中止と PCV 血中濃度の測定を提案した。測定の結果、PCV 血中濃度は 20.31  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と通常の血中濃度と比べ異常高値を呈していた。以下に詳細を報告する。

## I. 症 例

年齢：91 歳。

性別：女性。

主訴：食欲不振、全身倦怠感。

既往歴：高血圧症。

副作用歴：なし。

現病歴：20XX 年 1 月 26 日に大腿部の発赤と疼痛を

主訴とし近医皮膚科を受診した。带状疱疹との診断で FCV 1,500 mg/day (1 回 500 mg, 1 日 3 回)、7 日分が処方された。1 月 29 日に食思不振、全身倦怠感を主訴とし袋井市立袋井市民病院 (現 中東遠総合医療センター) を受診した。

来院時所見：体重 34 kg, 体温 36.5°C, 血圧 105/68 mmHg, 脈拍 95/分。血液検査 (Table 1) にて BUN 89.0 mg/dL, Cr 2.26 mg/dL と上昇がみられ、脱水との診断にて入院となった。

入院後経過：1 月 29 日に入院し、脱水治療目的で乳酸リンゲル液 1,000 mL/day の点滴が開始された。1 月 30 日、38.0°C の発熱と尿混濁があり尿路感染症との診断でセフトリアム 2 g/day が開始となった。

週末の入院であったため、入院 3 日目の 1 月 31 日 (FCV 内服開始後 6 日目) に持参薬の内容を確認したところ、FCV 1,500 mg/day を服用していることを把握した。FCV は副作用に急性腎不全があり、高齢者や腎機能障害がある患者では投与間隔をあけて減量するよう添付文書に記載されている。しかし、本症例は 91 歳と超高齢にもかかわらず FCV が常用量で処方されていた。かつ、入院時の採血 (Table 1) では BUN と Cr が上昇しており、FCV 内服開始後 4 日目から現れた食欲不振や全身倦怠感などの症状は急性腎不全の症状と考えられ、他の持参薬は以前から変更なく継続服用していたことから FCV による急性腎不全の副作用を疑った。皮疹は痂皮化し带状疱疹は改善してきていたため、われわれは主治医

Table 1. Laboratory data of the patient at the time of hospitalization

White Blood Cell	7,800 count/ $\mu$ L
Red Blood Cell	$357 \times 10^3$ count/ $\mu$ L
Hemoglobin	10.9 g/dL
Hematocrit	32.7 %
Platelet	$23.5 \times 10^3$ count/ $\mu$ L
Total Protein	7.2 g/dL
Total Albumin	3.7 g/dL
Total Bilirubin	3.7 mg/dL
Aspartate Aminotransferase	114 IU/L
Alanine Aminotransferase	67 IU/L
Lactate Dehydrogenase	452 IU/L
Total Amylase	87 IU/L
Cholinesterase	200 IU/L
Creatine Phosphokinase	2,562 IU/L
Blood urea nitrogen	89.0 mg/dL
Serum creatinine	2.26 mg/dL
eGFR	16 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Sodium	134 mEq/L
Potassium	4.4 mEq/L
Chlorine	100 mEq/L
C-reactive protein	5.83 mg/dL

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate

へFCVの内服中止と活性代謝物であるPCV血中濃度測定を提案し、1月31日昼からFCVは中止された。PCV血中濃度測定はファルコバイオシステムズへ依頼した。凍結保存した血清で後日測定した結果、入院時1月29日の採血結果ではPCV血中濃度は20.31  $\mu$ g/mLと通常の血中濃度と比べ上昇していた。FCVの内服は継続していたが、乳酸リンゲル液の点滴にてPCV血中濃度は1月30日6.67  $\mu$ g/mL、1月31日4.41  $\mu$ g/mLと改善していた。Crも1月31日1.38 mg/dL、2月4日0.84 mg/dLと改善した(Fig. 1)。FCV中止後も、皮疹は順調に痂皮化し帯状疱疹の悪化はみられなかった。

薬物動態パラメーターの解析：1月31日朝までFCVの内服を継続していたが、入院後は乳酸リンゲル液の点滴が施行されたことでPCVの排泄が促進されたと考えられるため、薬物動態パラメーターの解析は入院時(1月29日)と、入院後(1月30日)に分けて行った。

入院時(1月29日)のFCV消失速度定数( $\lambda$ )をBoikeらの報告<sup>6)</sup>にある計算式を用いて算出した。CcrはCockcroft & Gault式から算出した。

$$\lambda = 0.052 + 0.0032 \cdot Ccr$$

$\lambda$ ：消失速度定数( $\text{hr}^{-1}$ )、Ccr：クレアチニンクリアランス(L/hr)

上記の計算で得られた $\lambda$ から入院時(連続投与時)の消失半減期( $T_{1/2}$ )、最高血中濃度(Cmax)を下記の方法で算出した。ファミル錠インタビューフォームの情報からバイオアベイラビリティ(F)を77.0%、分布容積(Vd)を85.3Lとして計算した。

$$T_{1/2} = 0.693/\lambda$$

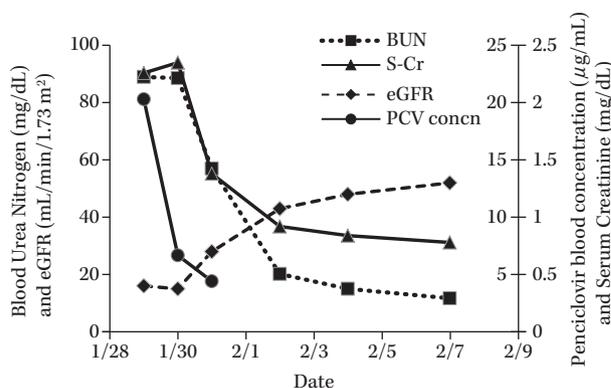


Fig. 1. Changes in penciclovir blood concentration and renal function during hospitalization.

$$C_{\max} = F \cdot D/Vd \times (1 - e^{-\lambda \cdot \tau})$$

$T_{1/2}$ ：消失半減期(hr)、 $\lambda$ ：消失速度定数( $\text{hr}^{-1}$ )、

Cmax：最高血中濃度(mg/L)、

F：バイオアベイラビリティ(%)、D：1回投与量(mg)、Vd：分布容積(L)、 $\tau$ ：投与間隔(hr)

FCVの体内動態は線形であり1コンパートメントモデルとして考えることができるため、1次反応式 $\ln C = \ln C_0 - \lambda \cdot T$ を用いて入院後(1月30日)の $\lambda$ 、 $T_{1/2}$ を算出した。

## II. 考 察

FCVはPCVのプロドラッグであり、VZV感染細胞内での半減期が約9.1時間と長くACVと比べ効果が持続が期待でき服用回数を減らすことが可能なため帯状疱疹治療剤として汎用されている。活性代謝物であるPCVは尿中に約60%が排泄されるため、腎排泄が主な排泄経路でありACV同様に、腎機能障害の程度に応じ減量するよう添付文書にも記載されているが、本症例は91歳と超高齢にもかかわらず常用量のFCVが処方されていた。Boikeらは高度腎機能障害者(Ccr：5~29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)へFCV 500 mgを単回投与した際のPCV血中濃度のCmaxを5.31  $\mu$ g/mLと報告しており<sup>6)</sup>、1回500 mgを8時間ごとに連続投与した場合のCmaxを計算すると8.19  $\mu$ g/mLとなる。本症例の入院時estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)は16 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であり同じく高度腎機能障害者と分類される。さらに、Boikeらの報告<sup>6)</sup>にある計算式を用いて入院時の $\lambda$ 、 $T_{1/2}$ 、連続投与時のCmaxを算出すると $\lambda$  0.08  $\text{hr}^{-1}$ 、 $T_{1/2}$  8.88 hr、Cmax 9.73  $\mu$ g/mLと計算される。しかし、実際には入院時採血でPCV血中濃度は20.31  $\mu$ g/mLと計算上のCmaxを大きく超えており、このような報告は過去にはない。入院後、FCVの服用を継続していたにもかかわらず乳酸リンゲル液を点滴することでPCV血中濃度は速やかに低下し腎機能も改善している。1次反応式に基づき入院後の $\lambda$ 、 $T_{1/2}$ を算出すると、 $\lambda$  0.19  $\text{hr}^{-1}$ 、 $T_{1/2}$  3.73 hrとなり入院時と比べPCVの排泄が促進されてい

ることがわかる。過去の報告例においても FCV 中止後の輸液投与や飲水強化にて腎機能が改善しており本症例と共通している。ACV の急性腎不全の原因として、尿細管での結晶化が原因と考えられており<sup>7)</sup>、溶解度を上げる目的で飲水を促すよう注意喚起がされている。Boike らの報告でも、FCV 内服開始 8 時間後まで 2 時間おきに 100 mL の水分摂取をしている。本症例は、入院時 PCV 血中濃度の異常高値や入院後の排泄速度定数の改善などから、急性腎不全発症原因は、腎機能低下による単なる PCV の排泄遅延だけでなく、飲水量の不足により PCV が結晶化したためと考えられる。ACV や VACV の添付文書には腎機能低下患者や高齢者においては適切な水分補給を促すよう記載がされている。しかし、飲水を促すといっても高齢者では日常での飲水量が少ないという報告もあり<sup>8)</sup>、また心不全などの既往がある患者では飲水量が制限されている場合もあるため、それらの指導だけで FCV による急性腎不全の副作用が回避されるとは考えにくい。実際に、過去の報告では年齢や腎機能に応じて FCV を減量しても急性腎不全が生じているように、十分な飲水が確保できなければそのような副作用が生じると考えられる。本症例は退院時でも eGFR 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> と腎機能の低下がみられていた。FCV 服用前の腎機能は不明だが、退院時の腎機能で考慮すると、本来ならば 1 回 500 mg を 1 日 2 回投与 (1,000 mg/day) へ減量して投与されるべきところが 1 回 500 mg で 1 日 3 回 (1,500 mg/day) と過量投与され、かつ飲水量が不足していたことが急性腎不全発症と PCV 血中濃度異常上昇の原因となったと考えられる。

帯状疱疹は疼痛を伴うことが多いため Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) が併用されやすいが、NSAID は腎血流量を低下させ腎障害を誘導する。そのため、抗ヘルペスウイルス薬の投与量が適切であったとしても、NSAID の併用はそれらの排泄を遅延させ副作用の発現頻度が高くなるおそれがある。ヘルペス感染症研究会でも、帯状疱疹における急性期の痛みにはアセトアミノフェンが推奨されており、NSAID は注意を要すると提言されている<sup>9)</sup>。本症例は幸い NSAID の使用はなかったが PCV 血中濃度上昇と急性腎不全が生じており、腎機能に応じた FCV の投与量調節と飲水量の確保が重要であると言える。

ACV 中毒の精神神経症状は ACV の代謝物である 9-carboxymethoxymethylguanine (CMMG) によるとされており、腎機能低下患者では CMMG の排泄が遅延し、脳

脊髄液内の CMMG 濃度が上昇し精神神経症状を引き起こすと考えられている<sup>10)</sup>。しかし、FCV は代謝物として CMMG を産生しないため精神神経症状の副作用が生じないのではないかと考えられる。本症例も PCV 血中濃度は 20.31 μg/mL と異常高値であったにもかかわらず精神神経症状の副作用はみられなかった。

今回経験した症例は、91 歳と超高齢にもかかわらず常用量の FCV が投与され、異常な PCV 血中濃度上昇を生じた。FCV を高齢者に投与する際は、腎機能が低下していることを念頭に置き減量し、かつ飲水を勧めるなど適切な水分摂取が必要であると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) 飛田泰斗史, 浦野芳夫, 辻 雅士, 上間健造, 一森敏弘, 佐川禎昭: 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 2002; 44: 1597-600
- 2) 河久順志, 野本優二, 矢部正浩, 山添 優, 堀 寧, 藤沢真奈美: 血清クレアチニン値が正常範囲内の高齢者が valaciclovir を内服し意識障害を呈した 1 例。内科 2008; 101: 387-90
- 3) 光井千慧, 速水淳史, 岡本佑之: アシクロビルによる急性腎不全と脳症を生じた正常腎機能者の帯状疱疹。臨皮 2010; 64: 228-30
- 4) 藤井弘子, 谷岡未樹, 松村由美, 宮地良樹, 松原 雄: バラシクロビルを投与された腹膜透析患者に生じたアシクロビル脳症の 1 例。皮の科 2007; 6: 372-5
- 5) 高柳明夫, 前鼻健志, 京田有樹, 柳瀬雅裕: バラシクロビルの投与によりアシクロビル脳症を生じた腹膜透析患者。泌紀 2010; 56: 617-9
- 6) Boike S C, Pue M A, Freed M I, Audet P R, Fairless A, Ilson B E, et al: Pharmacokinetics of famciclovir in subjects with varying degrees of renal impairment. Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 418-26
- 7) Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G: Antiviral drug-induced nephrotoxicity. Am J Kidney Dis 2005; 45: 804-17
- 8) 小松光代, 岡山寧子, 木村みさか: 日常生活行動の自立した在宅高齢者の飲水量 (飲水行動との関連)。日生理人類会誌 2004; 9: 25-30
- 9) 渡辺大輔, 浅野喜造, 伊東秀記, 川井康嗣, 川島 眞, 下村嘉一, 他: 帯状疱疹の診断・治療・予防のコンセンサス。臨医薬 2012; 28: 161-73
- 10) Hellden A, Odar-Cederlof I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson J O, et al: High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1135-41

## An elderly patient presenting with abnormal penciclovir blood concentration increased by famciclovir at the usual dose: a case report

Naohito Ide<sup>1)</sup>, Seitaro Sato<sup>1)</sup> and Shigeko Hirano<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Chutoen General Medical Center, 1-1 Shoubugaikae, Kakegawa, Shizuoka, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pharmacy, Kakegawa East Hospital

Famciclovir, a prodrug of penciclovir, has been widely used as an anti-herpesvirus drug. We experienced a case of an elderly female presenting with an abnormal rise in her penciclovir blood concentration with famciclovir at the usual dose. The patient was a 91-year-old woman who was admitted to the hospital for anorexia and general fatigue. She was diagnosed as having dehydration based on the results of her blood test. We examined the medications that the patient had brought with her and records of prescribed medications in her drug notebook. We found that the patient was receiving 1,500 mg of famciclovir per day and surmised that acute renal failure was an adverse reaction of the famciclovir treatment. We proposed to the physician in charge that the patient's penciclovir blood concentration should be measured immediately and that famciclovir should be discontinued. The penciclovir blood concentration at the time of hospitalization was 20.31  $\mu\text{g/mL}$ . Famciclovir is mainly excreted by the kidneys in the same manner as are other anti-herpesvirus drugs. Therefore, it is necessary to reduce the famciclovir dose and to advise the patient to drink sufficient water, when administering famciclovir to elderly patients and those with renal failure.