



薬剤性脳症の患者のケア



天保英明*
Amayasu Hideaki

兼子 直*²
Kaneko Sunao

はじめに

透析患者には、腎障害のみならずさまざまな身体的精神的症状が合併する。このような際には、その病態に見合った薬物治療が必要である。しかし、腎機能不全が存在すると、腎排出性の薬物やその代謝産物が体内に蓄積することがあり、結果として重篤な副作用を引き起こす可能性がある。

本稿では、腎不全における薬剤性脳症について、腎不全の治療中によく使用されるH₂ブロッカー、アシクロビル、エリスロポエチン(erythropoietin: EPO)、リチウム、睡眠薬と抗生物質との併用から生じる脳症などについて概説する。

薬剤性脳症とは

薬剤性脳症は、投与されている薬剤により出現する異常な中枢神経症状や精神症状であり、常用量あるいは長期使用による蓄積、とくに腎臓における排泄障害のために、体内に薬剤や代謝産物などが蓄積した結果、出現する中枢神経症状を中心とした副作用のことをいう¹⁾。

薬剤性脳症の原因

腎不全患者の体内における薬物動態には種々の変動要因が存在する。

薬物は吸収され血中に入ると大部分はタンパクと結合するが、作用部位に到達して作用を発揮するのは、タンパクと結合していない遊離型薬剤である。腎不全患者では、経口の場合には吸収力の低下が起こるが、代謝面で不活性化が低下し、活性型が増加したり、血漿タンパク低下により薬剤のタンパク結合率が低下して遊離

*弘前大学医学部神経精神医学教室助手 *2同教授
〒036-8562 青森県弘前市在府町5

表1 腎不全・透析患者に薬剤性脳症を起こす可能性のある薬剤（文献3より改変）

抗パーキンソン薬
抗不整脈薬
鎮痛薬
（モルヒネ、ペンタゾシンなど）
制吐薬
（スルピリドなど）
抗うつ薬
抗精神薬
抗結核薬
（エタンブトール、INH、サイクロセリン）
H₂ブロッカー
（シメチジン、ファモチジン、ランチジン）
ジギタリス
ステロイド
インターフェロン
抗生物質
（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系など）
抗ウイルス薬
（アシクロビルなど）
抗がん薬

型薬剤の血中濃度が上昇する。遊離型薬剤の増加は、透析によって除去される割合も多い反面、毒性も増すことになる。

一方、体内分布の面を考えると、浮腫や腹水があれば、薬剤の分布容積は増加し、血中濃度は低下するが、逆に脱水状態では、分布容積は減少し、薬剤の蓄積も起こる^{1, 2)}。

このような薬物動態ゆえに、投与された薬剤が通常とは異なる作用を起こし、結果として薬剤性脳症を引き起こすが、それぞれの薬剤がどのような機序で薬剤性脳症を引き起こすかの詳細は十分検討されていない。

現在、さまざまな薬剤が薬剤性脳症を引き起こす可能性があることが知られている。表1に腎不全・透析患者に薬剤性脳症を起こす可能性のある薬剤についてまとめた³⁾。

表2 H₂ブロッカーが引き起こす精神症状（文献1より改変）

1. 精神症状
不隠、異常行動、幻覚、うつ状態
パラノイド状態、せん妄状態
2. 意識障害
健忘、失見当、興奮、不安、傾眠、昏睡
3. 神経症状
言語障害、振戦、痙攣、ミオクローヌス
錐体路症状、錐体外路症状、脳幹症状、小脳症状

各種薬剤による脳症

1) H₂ブロッカーによる脳症

H₂ブロッカーのシメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジンの排泄経路はおもに腎臓であり、これらの薬剤で精神錯乱、幻覚、不穏、抑うつ、せん妄、などの精神症状や失見当識、傾眠、昏睡などの意識障害、言語障害、振戦、ミオクローヌス、痙攣などの中枢神経症状が出現することがある⁴⁾。また、これらの症状以外にも錐体路、錐体外路、小脳症状など多彩な症状が出現する。宮島らが調査したH₂ブロッカーによる精神神経症状を表2にあげた¹⁾。これらの症状は薬剤投与後2日以内に60%が出現する。また投与中止2日以内に2/3の症例で消失する⁵⁾。

その原因として、ヒスタミン受容体抗体を用いた成績では、視床、視床下部、脳幹網様体、海馬、尾状核など脳内にもH₂受容体が存在するとの報告があり⁶⁾、ヒスタミンH₂受容体を介した反応で症状が出現する可能性が考えられているが結論は定かではない。

2) アシクロビルによる脳症

ヘルペスウイルス感染症の治療薬として使用されているアシクロビル (acyclovir: ACV) により、脳症および精神神経症状が出現する、意識障害、見当識障害、錯乱、不随意運動、痙攣などである。アシクロビル治療中にみられるせん妄状態を始めとする多彩な精神症状や振戦、頭痛、痙攣、髄膜刺激症状は一括してアシクロビル脳症と呼ばれている⁷⁾。

その特徴として、①アシクロビル投与後早期に多彩な中枢神経症状、症例によっては24時間以内に呈することもある。②中枢神経症状に比し、脳CT、髄液所見等の検査上の所見が乏しい (しかし脳波は全般性徐波を呈する症例や脳SPECTで頭頂後頭葉に血流低下を認める症例が多い)。③アシクロビル投与中止後に症状の改善を認めるなどがあげられる⁸⁾。

アシクロビルは中枢神経系にも速やかに移行し、髄液の濃度は血液中の約半分である。しかし、血液濃度の低下速度より髄液濃度の低下速度のほうがより緩徐であるため、血液中でアシクロビルの濃度がいったん異常に上昇した場合、中枢神経系では長時間高濃度の状態が続き、アシクロビル脳症の危険性を高める⁷⁾。

3) エリスロポエチン (EPO) による脳症

EPOの透析患者への臨床応用が始まったのは1990年ごろからである。遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) は腎性貧血に効果があるが、一方で、高血圧や頭痛が副作用として懸念された。これらは投与量などの工夫で解決されつつあるが、幻視が報告されている⁹⁾。シュタインバーグらは、身体的合併症をもたない5例のEPO使用中の透析患者の幻視を報告

した¹⁰⁾ が、いずれもEPOの投与中止や減量で消失している。患者は幻視を不快に感じたわけではないので、頻度はもう少し多い可能性があることを指摘し、リスクファクターとして、糖尿病性腎症のあること、視力を失っているか失いつつあること、EPOの投与量、白人より黒人に多いといった人種・高齢などの要因が関連するという特徴をあげている。

EPOは今後、その使用頻度はいっそう増加することが予想されるので、この薬剤による精神症状の出現には十分な注意が必要である。

4) リチウムによる脳症

リチウムは代謝されず、タンパク結合もされず、汗や糞便への排泄はごく微量で、大部分が腎臓を介して尿へ排泄される。したがって腎障害のある患者には投与禁忌となっている。治療域は血中濃度で0.8~1.2mEq/L程度であるが、2.0mEq/L以上になると、中毒症状があらわれる。初期症状としては、嘔吐、腹痛、下痢、激しい振戦、ねむけ、運動失調、昏睡、痙攣などがある。

中毒時の対応として、服用直後であれば胃洗浄、活性炭の投与、補液、電解質の補正などを行い、重篤な症状が見られる場合や血中濃度が4.0mEq/L以上の場合は、リチウムの血中濃度が非中毒域になるか、あるいは中毒症状が消失するまで6~10時間ごとに血液透析を行う¹⁶⁾。

5) 睡眠薬と抗生物質併用による脳症

睡眠導入薬であるベンゾジアゼピン系薬剤で幻覚、せん妄、妄想、不安、興奮、まれに痙攣、抑うつ状態が出現することがあり、とくに急な減量や中止で出現しやすい¹¹⁾。

抗生物質では、ペニシリン系、セフェム系、

カルバペネム系の抗菌薬でミオクロヌス、痙攣、意識障害、幻視、眼振などが出現する。

キノロン系およびニューキノロン系の抗菌薬でも、めまい、ふらつき、頭痛、不眠、興奮、抑うつ、視覚障害および痙攣などの中枢神経症状が出現する。これらの発生機序として、ペニシリン系では血中におけるNaの過剰負荷、キノロン系では中枢神経系で抑制神経伝達物質であるGABAが受容体に結合できにくくなるためと考えられている²⁾。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬と抗生物質は、それぞれ単独でも脳症の危険性があるが、これらが同時に併用されていたときにはさらに複雑な事態が生じる。われわれは、トリアゾラムを服用中の透析患者にエリスロマイシンを投与し、幻視を引き起こした症例を経験した¹²⁾。

症 例

症例は63歳の男性で、過去3年間にわたり腎透析を受けていた。アルコール依存や機能性精神病、脳器質障害などの既往歴はない。症例は肺炎のため入院し、不眠を訴えたため、トリアゾラム0.25mgを眠前に投与された。翌日エリスロマイシン600mgの投与が開始された。その翌日、症例は幻視を訴えた。目を開けると幻視は消えるが目を閉じると見え、症例は目を閉じること恐怖感を抱いた。また、自分の体から抜け出て浮遊し、再度自分の体に戻ってくるような奇妙な体験を訴えた。トリアゾラムをニトラゼパム5mgに置き換えても幻視や体感幻覚は消失せず、逆にその期間が長くなった。そのためハロペリドール2mgを投与したところ、

幻覚は完全に消失した。

透析患者では、薬物の動態が健常者とは大きく異なり、本例のように身体的合併症のある患者では、さらに複雑な影響を与えたものと考えられる。また、エリスロマイシンの投与が本症例における幻覚の大きな原因となっている。

エリスロマイシンは、トリアゾラムやニトラゼパムの代謝を担う肝臓の酵素CYP3A4の働きを阻害するため、トリアゾラムやニトラゼパムの血中濃度が上昇する¹³⁾。このような薬物の併用による障害には十分な注意が必要である。ちなみにH₂ブロッカーであるシメチジンは、CYP3A4を阻害し、トリアゾラムやニトラゼパムなど多くのベンゾジアゼピン系薬剤の代謝を阻害する。表3にP-450^{注)}のおもな分子種とその代謝促進薬と阻害薬を示した^{13, 14)}。

なお、エリスロマイシンと同系列であるマクロライド系抗菌剤のクラリスロマイシンによる幻視の報告もある。シュタインマンは56歳の腹膜透析（CAPD）中の男性患者にクラリスロマイシン500mgを投与したところ、24時間後に突然幻視を訴えた症例を報告している¹⁵⁾。彼らは、尿毒症によって脳血管関門の透過性に変化が起これり、脂溶性の高いクラリスロマイシンの代謝産物が中枢神経系に高濃度に蓄積し、結果として幻視を引き起こした可能性を指摘している。

薬剤性脳症の発見と対応

透析患者に意識障害、痙攣などの中枢神経症

注 チトクロームP-450のこと。肝臓での脂質代謝や薬物代謝に大きな役割を果たす酵素。チトクロームP-450には微妙に構造の違う多数のイソ酵素がある

表3 P-450のおもな分子種とその代謝促進薬と阻害薬（文献13, 14より改変）

分子種	基 質	代謝促進薬	代謝阻害薬
CYP2C19	ジアゼパム	リファンピシン	オメプラゾール バルプロ酸
CYP3A4	アルプラゾラム トリアゾラム ミダゾラム ジアゼパム クロナゼパム ニトラゼパム	カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン	フルボキサミン エリスロマイシン クラリスロマイシン ケトコナゾール イトラコナゾール ジルチアゼム ペラパミル シメチジン グレープフルーツジュース
CYP1A2	アルプラゾラム ジアゼパム	喫煙	フルボキサミン キノロン系抗生剤 シメチジン
Glucuronyl-transferase	ロラゼパム オキサゼパム	カルバマゼピン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン 経口避妊剤	バルプロ酸

状，せん妄，抑うつなどの精神症状，硬直，無動，不随意運動，パーキンソン様症状などの錐体外路症状，運動失調，聴力障害，めまい，ふらつき，不眠，眠気，頭痛，吐気，複視などが見られた場合，ほかに原因が見当たらない場合，使用している薬剤による副作用の可能性を考える必要がある．鑑別する疾患として①尿毒症性脳症などの代謝性脳症，②透析不均衡症候群などの透析関連疾患，③高血圧性脳症などの脳血管性障害，④不整脈性心疾患などがある．

薬剤性脳症が疑われるときには，原則としてただちに薬剤の投与を中止する．多くは36～48時間で症状が改善もしくは消失する．

タンパク結合率の低い透析性のある薬剤は透析を実行したり，活性炭カラムによる直接血液吸着法やプラズマフェレーシスなどによる体液

の浄化も薬剤除去に有効である^{1, 2)}．

おわりに

腎透析中の患者では，薬物の体内動態が大きく変化している．また，腎障害をもつ患者はさまざまな身体合併症や精神的合併症をもつことが少なくない．そのような場合に投与する薬物の動態や併用による負の効果について十分に注意することが大切である．また，精神神経症状の発現を見た場合，薬剤性脳症についてもその可能性について留意する必要がある．

参考文献

- 1) 宮島真之ほか．透析患者の薬剤性脳症．臨床透析．5, 1989, 357-66.

- 2) 原田孝司ほか. 薬剤性脳障害. 腎と透析臨時増刊号. 2000, 616-8.
- 3) 春木繁一. 腎不全・透析に伴う症状性精神障害. 臨床精神医学講座10: 器質・症状性精神病. 三好功峰ほか編. 東京, 中山書店, 1997, 437-461.
- 4) 桑門大ほか. 治療薬剤による精神障害と治療. 臨牀透析. 15, 1999, 1261-8.
- 5) Sonnennblick,M.et.al.Neurological and psychiatric side effects of cimetidine-Report of 3 cases with review of the literature.Postgrad.Med.J. 58, 1982, 415-8.
- 6) 赤木正明ほか. 脳内Histamine receptorの局在に関する研究. 第4回ヒスタミンレセプター研究会. 東京, Excerpta Medica, 1984, 70-5.
- 7) 児島一樹ほか. acyclovir投与中にせん妄がみられた慢性腎不全患者の3例. 精神科治療学. 11 (2), 1996, 157-161.
- 8) 阿部貴弥ほか. acyclovir脳症を呈した透析患者の2症例. 透析会誌. 29 (9), 1996, 1229-304.
- 9) 春木繁一. 人工透析と幻覚ムリエゾン精神医学の立場から. 臨床精神医学. 27, 1998, 923-33.
- 10) Steinberg,H.et.al.Erythropoietin and Visual Hallcination in Patient on Dialysis.Psychosomatics, 37, 1996, 556-63.
- 11) Lloveras,J. et.al. Amiodarone metntoclopramide and renal failure. Lancet. 1979, 981-2.
- 12) Tokinaga,N. et.al. Hallucinations after a therapeutic dose of benzodiazepine hypnotics with co-administration of erythromycin. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 50, 1996, 337-9.
- 13) 近藤毅. 抗不安薬の相互作用. 臨床精神薬理. 1 (7), 1998, 709-9.
- 14) 天保英明ほか. 日常診療における不眠の対応. 治療. 82 (6), 2000, 1693-8.
- 15) Steinman,MA. et.al. Clarithromycin-Associated Visual Hallucination in a Patient With Chronic Renal Failure on Ambulatory Peritoneal Dialysis. A.J.Kidney Disease. 27, 1996, 143-6.
- 16) 神庭重信ほか. 精神科薬物ハンドブック第2版. 東京, 医学書院MYW, 1997, 152-2.