

維持透析患者の帯状疱疹

外山勝英

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 腎臓・高血圧内科・透析療法部

key words：帯状疱疹，透析，腎不全

要 旨

帯状疱疹とは、神経節に潜伏感染している水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化によって生じるウイルス感染症である。透析患者では免疫機能は低下しており、帯状疱疹に罹患しやすく、しかも重篤化する恐れもある。症状は通常、皮疹出現に前後して疼痛・違和感がみられ、その後水疱化し約3週間で痂皮化する。この間は伝染する可能性があるため、十分な手洗いの遂行等の院内感染対策が必要となる。汎発性帯状疱疹に進展すると重症化し生命をも脅かすこととなる。したがって、早期診断・治療が重要である。抗ヘルペス薬としてアシクロビル・塩酸バラシクロビルが用いられるが、使用に際しては減量が必要である。同中毒症状としてアシクロビル脳症が挙げられ、脳炎との鑑別が必要となることがある。減量投与しても中毒症状がみられることもあり、投与量においては我が国独自のマニュアル作成が必要である。

はじめに

近年における透析技術の進歩は目覚ましい。日本透析医学会統計調査委員会¹⁾によると、2004年12月31日現在わが国で慢性透析療法を実施している患者数は約24万8千人であり、前年度より約1万人増加している。わが国の透析人口は調査開始以来この数年間はほぼ直線的に増加している。一方で、年間の死者数も

経年的に増加を示しており、死亡原因は、心不全、感染症、脳血管障害の順となっている。注目されることは、導入患者の死亡原因は感染症23.6%で、例年に比べて心不全に代わり第1位となったことである。透析患者において感染症はきわめて重要な合併症である。

感染微生物に対し生体は種々の免疫防御機構を備えているが、透析患者ではこれらの免疫機構が種々の段階で破綻しており、compromised hostの状態にある。透析患者の免疫異常の特徴は、好中球をはじめとする貪食細胞の機能異常と細胞性免疫の低下である^{2,3)}。したがって、透析患者においては帯状疱疹になりやすい。帯状疱疹は水疱・疼痛を伴う特徴的な皮疹に加え、時に多彩な全身症状を呈することがある。皮膚科医をはじめ眼科医、耳鼻科医、麻酔科医など他科との密なる連携が重要である。

1 病 因^{4,5)}

水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus; VZV) はヘルペス科のDNAウイルスで、2~8歳に初感染を受け水痘として発症する。この時に主に皮膚に生じた発疹からVZVは神経細胞の軸索を上行し後根神経節に潜伏する。宿主になんらかの誘因があると潜伏感染したVZVは再活性化されは軸索内を逆行し、その神経が支配する皮節に病変を起こす。回復するとウイルスは再び潜伏感染をする。

個人の一生のうち帯状疱疹が起こる確率は約2割と

推定されている。健常人でも、日光暴露、過労、風邪などを契機に発症するが、高齢者や免疫不全患者に多い。免疫学的に VZV 特異的細胞障害性 T 細胞（サブレッサー T 細胞）数の減少によって生じると言われている。透析患者ではリンパ球数の減少、T 細胞の機能低下がみられ、帯状疱疹を発症する頻度は高く、重症化もしやすい。

2 症状

通常、片側性で、好発部位は、肋間神経領域、頸部、顔面（三叉神経領域）、腰部の順である。皮膚知覚神経支配領域に一致した部位での知覚異常、疼痛、違和感、かゆみに続き、その後数日で疼痛を伴った発疹（紅斑→丘疹→水疱）が生じる（表 1）。発疹は、はじめは数ヶ所に集簇して生じ、進行すると癒合する。通常 2 週間程度で痂皮化する。水疱が痂皮化するまでは伝染の可能性があるため、十分な手洗い等の院内感染対策が必要である。

3 合併症

1) 眼部帯状疱疹

(herpes zoster ophthalmicus)^{6, 7, 8)}

三叉神経第 1 枝領域の帯状疱疹は、眼部帯状疱疹とも呼ばれ、約半数に結膜炎、強膜炎、角膜炎、光彩毛様体炎、緑内障、網膜脈絡膜炎、視神経炎、外眼筋麻痺など多彩な眼合併症を発生する。鼻尖部は鼻毛様体神経の支配を受けているが、同神経は眼球、結膜にも分布しており、鼻尖部に皮疹が生じると眼合併症の頻度が高くなる（Hutchinson の法則）。眼科医との連携が必要である。

2) Ramsey-Hunt 症候群⁹⁾

耳性帯状疱疹 (herpes zoster oticus) とも呼ばれ、耳介・口腔咽頭の帯状疱疹、末梢性顔面神経麻痺、難聴・耳鳴・めまいなど第 8 脳神経症状を 3 主徴とする。

表 1 帯状疱疹の一般経過

| |
|-------------------------------|
| 1. 知覚異常、疼痛、違和感、かゆみ（数日～1 週間続く） |
| 2. 紅斑 |
| 3. 丘疹 |
| 4. 水疱 |
| 5. びらん、潰瘍 |
| 6. 痂皮（約 2 週間） |
| 7. 痂皮の脱落（約 3 週間） |

顔面神経膝神経節に潜伏した VZV の再活性化により発症する。耳介・外耳道に疼痛を伴う水疱が形成される。Ramsey-Hunt 症候群において顔面神経麻痺は、Bell 麻痺と比較して麻痺の程度が高度であることが多く治癒率も不良である¹⁰⁾。

3) 膀胱障害¹¹⁾

仙髄領域の帯状疱疹、すなわち外陰部領域の帯状疱疹では膀胱直腸障害がみられ尿閉を起こすことがある。そのほかに便秘症、インポテンツなどが発症すると報告されている。また、排尿痛、尿意頻数、血尿などの膀胱炎症状を呈することもある。

4) 汎発性帯状疱疹

帯状限局性病変に続いて 4, 5 日頃に全身に疱疹が散発することがある。これを汎発性帯状疱疹と言うが、ウイルスが血中に侵入し全身に播種するため水痘と同じ症状がみられる。汎発疹の個疹は大きく全身に多数みられる。帯状疱疹の重症型であり重篤化し予後不良である。

5) 中枢神経系合併症

① 脳炎^{12, 13)}

一般にウイルス性脳炎の大部分は単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus; HSV) 1 型によるものであり、VZV 脳炎は非常に稀で、帯状疱疹の 0.2～0.5 % の頻度である¹⁴⁾。耳介部、頸部など顔面に近い部位に発症した帯状疱疹に併発しやすい。通常、皮疹出現後 3～8 日で発症する。発症のメカニズムの詳細は不明であるが VZV が血液脳関門を通過して直接浸潤するため脳炎を惹起するものと考えられている。すでに抗ウイルス薬の治療開始後に発症した場合、アシクロビル脳症（後述）との鑑別が必要となる。また、帯状疱疹患者の約半数に髄液検査のみが陽性の無症候性髄膜炎が一過性にみられる。

② 肉芽腫性血管炎

眼部帯状疱疹に続発し、対側の片麻痺がみられることがある。VZV の血管壁への直接浸潤が原因と考えられている。CT や MRI で脳梗塞様の所見が認められる。

4 検査所見

1) Tzanck test

水疱内容の Tzanck test は診断に有用である。水疱に切開を加え水疱内面や底面をスライドグラスに塗抹しギムザまたはライト染色を行う。球状変性細胞 (ballooning cell) や多核巨細胞がみられる。しかし、HSV と VZV の鑑別はできない。

2) モノクロナール抗体を用いた上皮細胞中水痘ウイルス抗原精密測定

水疱底部の基底細胞を検体とする。蛍光標識した抗 VZV モノクロナール抗体と反応させ蛍光顕微鏡で判定する。特異性は高いが一般的ではない。

3) ウイルス血清検査

補体結合反応 (complement fixation test; CF) や蛍光抗体法は簡便であり広く行われている。しかし、感度がやや劣り、抗体価の上昇をペア血清で確認せねばならず、時間がかかりすぎる難点がある。ELISA 法によるウイルス特異抗体測定はより鋭敏である。VZV-IgM 抗体は急性期に、やや遅れて VZV-IgG 抗体が出現する。いずれにせよ、ウイルス血清検査は迅速診断には適さない。診断の確認のために用いられることが多い。

4) その他

脳炎・髄膜炎では髄液中 VZV polymerase chain reaction (PCR) が陽性となる。

5 治療

薬物療法の中心は抗ヘルペス薬 (アシクロビル、塩

酸バラシクロビル、ビダラビン) である。皮膚病変出現後 72 時間以内にアシクロビルを投与すると病状を緩和できると言われる。

1) 抗ヘルペス薬 (表 2)

① アシクロビル (ゾビラックス®)

i) 薬理

アシクロビルは、HSV あるいは VZV が感染した細胞内に入ると、ウイルス性チミジンキナーゼによりリン酸化された後、細胞性キナーゼによりリン酸化され活性型 aciclovir-GTP に変換される。これがチェーンターミネーターとしてウイルス DNA 合成を阻害することによって作用を発揮する。正常細胞ではこの変換は進行せず、選択的抗ウイルス作用を有する。

アシクロビルは主に腎で排泄される。したがって、透析患者では排泄遅延を起こすため投与に際しては減量が必要であることは言うまでもない。アシクロビルの精神神経症状の発症頻度は振戦、ミオクローヌス、混迷、錯乱、傾眠、幻覚、錐体外路症状、意識混濁、構語障害の順に多く、アシクロビル脳症¹⁵⁾と呼ばれ、しばしば脳炎との鑑別を要する。アシクロビルの透析性は良く、血液透析によって脳症は通常速やかに改善する。

ii) 投与方法

一般には重症度に応じて点滴静注、経口を選択するが、透析患者では重症化しやすく点滴静注が望ましい。添付文書によると、透析患者においては 2.5 mg/kg を 24 時間毎または透析終了後点滴静注と記されている。しかし、同投与量に減量してもアシクロビル脳症の併発を示す報告が散見される^{16, 17)}。古久保ら¹⁸⁾は透析患者におけるアシクロビルの投与量を精神神経系の有害作用発現を考慮して詳細に検討した結果、1 回

表 2 透析患者に対する抗ヘルペス薬の用法・用量

| | 添付文書における用法・用量 | 最近の検討により推奨される用法・用量 |
|-------------|-------------------------|--|
| アシクロビル | | |
| ゾビラックス®錠 | 1 回 800 mg を 1 日 2 回 | 1 回 800 mg を 1 日 1 回 ²³⁾ 注 1) |
| ゾビラックス®点滴静注 | 1 回 2.5 mg/kg を 1 日 1 回 | 3.5 mg/kg (週 3 回, 透析後) ¹⁸⁾ 注 2) |
| 塩酸バラシクロビル | | |
| バルトレックス®錠 | 1 回 1,000 mg を 1 日 1 回 | 500 mg (週 3 回, 透析後) ¹⁹⁾ |

注 1) 体重 55 kg 以上のとき 800 mg 1 日 1 回, 40 kg < 体重 < 50 kg のとき 600 mg 1 日 1 回, 体重 < 40 kg のとき 400 mg 1 日 1 回。

注 2) 初回 5 mg/kg, 以後週 3 回透析後に 5 mg/kg 投与も推奨されている²³⁾。

3.5 mg/kg, 週3回透析後投与, と設定している. 内服においては添付文書では1回800 mg, 1日2回投与とされているが, 少量投与(400 mg/日)にもかかわらず高齢透析患者で中毒発現に至った報告¹⁵⁾もみられる.

② 塩酸バラシクロビル (バルトレックス®)

アシクロビルのプロドラッグであり, 経口投与後主に肝初回通過効果によりアシクロビルに加水分解され, アシクロビルとして抗ウイルス作用を発現する. 透析患者では1日1回1,000 mg, 透析日は透析後に投与, と添付文書には記されているが, 中毒発現を考慮し古久保ら¹⁹⁾は週3回透析後に500 mgの投与を推奨している.

③ ビダラビン (アラセナ A®)

ウイルスのDNAポリメラーゼに選択的に作用し, ヘルペスウイルス群(HSV 1型, 2型, VZV)に有効である. アシクロビル耐性のウイルスにも有効であるが, 本剤は主として腎臓より排泄されるため, 高齢者や腎機能低下症例では減量が必要である. 透析患者に使用した報告も少なく, 現時点では注射による全身投与は奨められない. 軽症の場合3%軟膏(クリーム)を1日1~4回塗布またはガーゼにのぼして貼布する.

2) 疼痛対策

皮膚病変消退後神経痛様の痛みがしばらく残存することがあり, postherpetic neuralgia (PHN) と呼ばれる. 通常急性期の痛みは4週間程度で消失するが, 透析患者では3カ月程度持続することも珍しくない. 痛みは我慢させずに積極的に鎮痛薬を併用する. 非ステロイド鎮痛薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID)が使用されることが多いが, 透析患者では投与量の減量が必要であることは言うまでもない. しかし, NSAID単独での疼痛コントロールは困難なことも多く, 三環系抗うつ薬(保険適応外)も用いられる. 疼痛が激しい場合は副腎皮質ホルモンも使用される. Ramsey-Hunt症候群, 動眼神経麻痺などの予防にも有効である. その他, 局所の疼痛に関してはリドカインや外用副腎皮質ホルモンを適宜外用する. 神経ブロックが施行されることもある. 三叉神経および頸神経領域の場合, 星状神経節ブロックを行う.

最近, 米国神経学会は, PHNの治療法に関する新たなガイドラインを発表した²⁰⁾. ガイドラインはエビ

デンスに基づき, 効果がないと思われる薬剤, 従来行われていたがエビデンスが十分でない治療法, 避けなければならない治療法などをリストアップしている. 三環系抗うつ薬のアミトリプチン(トリプタノール®), ノルトリプチン(ノリトレン®), マポロチリン(ルジオミール®)のほか, 抗痙攣薬のガバペンチン・プレガバリン(ともにわが国では未発売), 局所麻酔薬のリドカインの局所パッチ, オピオイドはPHNをコントロールできると結論している. 一方, カプサイシンクリームは有用性が低いことが示されている. しかし, いかなる治療法もその長期的効果に関しては不明であると述べられている. わが国の透析医療の現場において, PHN対策にはNSAIDに加え積極的に三環系抗うつ薬のアミトリプチン(トリプタノール®)を併用する事が適切であろう.

3) 日常生活の指導²¹⁾

病初期は安静を保つことが大切である. 安静が保てない場合は重症化, 汎発化を招く恐れがある. 入浴については, シャワーは差し支えないが, 紅斑, 水疱の時期は局所の摩擦は避ける. びらん, 潰瘍の時期には皮膚をバイオフィーム剤などで覆うと良い. また, アルコール摂取は局所の血流量を増加させるため避けるよう指導する.

おわりに

以上, 透析患者における帯状疱疹について述べた. わが国の透析患者は高齢化しており, 帯状疱疹の患者数は今後も増加することが予想される. 本症は重篤化することもあり, 帯状疱疹が疑われた場合は躊躇することなく抗ヘルペス薬の投与を行うべきである. 抗ヘルペス薬の投与量においては慎重に投与する事は言うまでもないが, 添付文書の用量は欧米人を対象にしたものであるため, 投与量に際してはわが国独自のマニュアル作成が待たれる. 各種薬剤の投与量に当たっては今一度成書^{22), 23)}を参照されたい.

謝辞

貴重なご助言を頂きました聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院薬剤部主査林宏行氏に深謝いたします.

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会:わが国の慢性透析療法の現状(2004.12.31.現在);日本透析医学会,2004.
- 2) 島津偉一,外山勝英,大湊政之,他:血液透析患者における好中球活性酸素産生能に関する研究.聖マリアンナ医大誌,29;259-267,2001.
- 3) 中西 功:透析患者の免疫能と感染症対策.腎疾患診療のジレンマ;飯田嘉俊,湯浅繁一,椿原美治編,金芳堂,京都,pp.337-340,1998.
- 4) 人見重美:带状疱疹.内科学;杉本恒明,小俣政男,杉野美邦編,朝倉書店,東京,p.360,2003.
- 5) 本田まりこ,新村真人:带状疱疹.腎と透析,49(増刊号);866-868,2000.
- 6) 寺西千尋:人工透析患者に発症した重症眼部带状疱疹の1例.あたらしい眼科,7;105-108,1990.
- 7) 村田博史,秋山和英,太田昌孝,他:人工透析を受けていた高齢者の急性網膜壊死の1例.眼科,45;2011-2014,2003.
- 8) 壇健二郎,濱田孝光,堀浩一郎:耳・頭部顔面の带状疱疹の痛み. JOHNS, 15; 1548-1552, 1999.
- 9) 中尾善亮,今里 滋,海江田純彦,他:透析患者に発症した顔面神経麻痺の2症例. Facial N Res Jpn, 7; 99-102, 1987.
- 10) 古田 康,大谷文雄:耳性带状疱疹.耳喉頭頸,75;517-522,2003.
- 11) 小山雄三,翁長朝浩,宮里朝矩,他:带状疱疹により尿閉を来した生体腎移植の1例.移植,31;531-536,1996.
- 12) 松本順子,中島重矢子,諏訪 昭,他:脳炎を伴う汎発性帯状ヘルペス感染症をきたすも救命し得た microscopic polyangiitis の一例.リウマチ,43;703-709,2003.
- 13) 本多 弘,沢田ちづこ,太田 誠:脳炎を合併した带状疱疹透析患者の1例.島根医学,11;260-263,1991.
- 14) Hokkanen L, Launes J, Poutiainen E, et al.: Subcortical type cognitive impairment in herpes zoster encephalitis. J Neurol, 244; 239-245, 1997.
- 15) Wade JC, Hints JD, McGuffin RW, et al.: Treatment of cytomegalovirus pneumonia with high-dose acyclovir. Am J Med, 73(Suppl); 249-256, 1982.
- 16) 古久保拓,平田純生,長末京子,他:短期間経口投与で acyclovir 中毒をきたした透析症例.臨床薬理,33;277-279,2002.
- 17) Kitching AR, Fagg D, Hay NM, et al.: Neurotoxicity associated with acyclovir in end stage renal failure. N Z Med J, 110; 167-169, 1997.
- 18) 古久保拓,平田純生,和泉 智,他:透析患者におけるアシクロビル体内動態と精神神経系の有害作用発現の関連性.大阪透析研究会会誌,22;153-157,2004.
- 19) 古久保拓,平田純生,太田美由希,他:血液透析患者の带状疱疹に対する塩酸バラシクロビル適性投与法に関する検討.医療薬学,30;547-552,2004.
- 20) Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, et al.: Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology. Neurology, 63; 959-965, 2004.
- 21) 村木良一:带状疱疹. Derma, 69; 54-60, 2002.
- 22) 平田純生,和泉 智,古久保拓,他:改良版透析患者への投薬ガイドブック;平田純生編,株式会社じほう,東京,2003.
- 23) 和泉 智,古久保拓,太田美由希,他:腎不全と薬の使い方 Q & A; 平田純生編,株式会社じほう,東京,2005.