

Acyclovir併發急性腎衰竭及意識改變於原發性中樞神經系統淋巴瘤

高雄榮民總醫院 血液腫瘤科 陳苓萍醫師

簡介

Acyclovir作用機轉為藉由病毒的胸腺嘧啶核苷激酶 (thymidine kinase) 而磷酸化，磷酸化的acyclovir會增強抑制病毒DNA聚合酶(DNA polymerase)效果，進而阻斷DNA合成及控制病毒複製，而valacyclovir則是acyclovir的前驅藥物，兩者可用於治療或預防疱疹、水痘及Epstein Barr病毒的感染。

無論是注射劑型的acyclovir或口服劑型的valacyclovir都可能引起急性腎衰竭[1]，特別是高劑量、快速滴注、體液不足、年紀大、腎功能異常或併用其他腎毒性藥物者，容易因原形排出的acyclovir結晶阻塞腎小管而引起急性腎衰竭。此外，神經毒性則是另一個acyclovir可能產生的嚴重副作用，常因藥物濃度過高所導致，好發於腎功能異常患者，表現症狀則包含頭痛、嗜睡、震顫、運動失調、發音困難、意識混亂甚至昏迷。[2]

個案報告

一位66歲男性病人，5年前因意

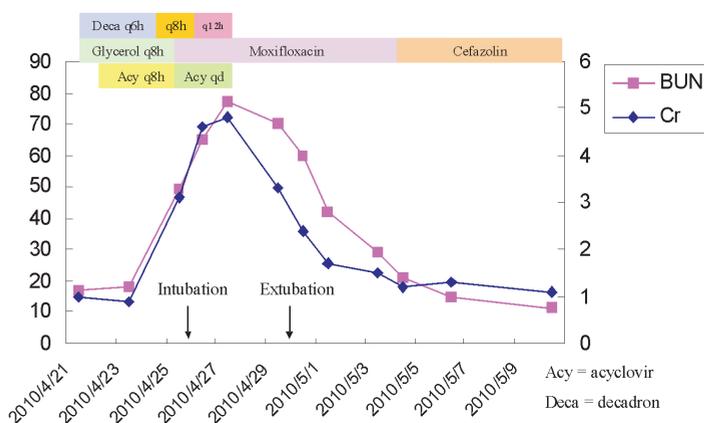
識混亂及左側肢體無力經切片確診為原發性中樞神經系統淋巴瘤，病理分類屬於瀰漫性大型B細胞淋巴瘤。病患經14次高劑量methotrexate治療後完全緩解，但2年前切片證實復發，切片當時併發顱內出血而接受手術移除血塊，後續又接受4次高劑量methotrexate及放射線治療，追蹤至入院前3個月腦部核磁共振掃描並無復發跡象。

入院前一週病患開始出現咳嗽及輕微發燒，入院前三天開始有食慾減退、倦怠及意識不清的現象，因而被送至本院急診。初始生命徵象為體溫37.6°C、呼吸30/min、心跳134/min、血壓165/110 mmHg，身體檢查發現左側肢體較無力。血液檢查數據為WBC: 8210 /cumm, Hb: 15.6 g/dl, PLT: 222 /cumm, GPT: 68 U/L, BUN: 17 mg/dl, Cr: 1.0 mg/dl, Na: 143 mmol/l, K: 3.8 mmol/l, Ca: mg/dl, Ammonia: 15 mcg/dl, Glucose: 224 mg/d, Lactate: 70.3 mg/dl (隔天降為18.3 mg/dl)，胸部X光片及尿液檢查正常。腦部電腦斷層顯示陳舊出血及多處腦軟化(encephalomalacia)，但無新

病灶。之後腰椎穿刺腦脊髓液數據為 WBC: 7 /cumm, RBC: 1 /cumm, Protein: 145 mg/dl, Sugar: 111 mg/dl, Lactate : 34.5 mg/dl, 因無法排除病毒性腦膜炎, 病患開始接受acyclovir 750mg (10 mg/kg) q8h、glycerol 250cc q8h、decadron 10 mg q6h及輸液1000 ml/day, 而後病患意識逐漸恢復, 但所有血清學及腦脊髓液病原檢查均為陰性, 腦部核磁共振同樣無特殊發現。

入院後第三天, 病患意識再度變差, 四肢水腫, BUN: 49 mg/dl, Cr: 3.1 mg/dl, 無尿液結晶, 下腹部超音波正常, 診斷為非寡尿性急性腎衰竭並先給予利尿劑。稍晚因右下肺浸潤合併呼吸衰竭, 經氣管內管插管後轉送加護病房, 同時使用抗生素moxifloxacin。之後感染控制, 腎功能及意識逐漸恢復, 4天後成功拔管。肺炎療程結束時, 因泌尿道大腸桿菌感染變更抗生素為cefazolin, 最終病患康復出院。

圖一、病患用藥、腎功能變化及臨床病程



討論

Acyclovir併發急性腎衰竭的致病機轉除結晶引起阻塞性腎病變外, 急性間質性腎炎也是其中一個機制。[3] 此外, 過去也曾報告腎臟切片完全正常的案例, 因此推斷部分急性腎衰竭起源於腎臟血管阻力增加導致腎絲球過濾減少, 而病毒感染可能是誘導血管阻力增加的因素之一。[4] 因acyclovir併發腎衰竭的比率約12至48%, 常發生於用藥後24至48小時, 診斷上可經由偏光顯微鏡檢驗尿液白血球中的針狀結晶或檢測血中濃度。治療方式則需給予大量輸液、停藥或改為famciclovir(口服後轉變為活性藥物panciclovir)、ganciclovir或foscarnet。[5, 6] 38至50%的病患腎功能可在停藥後完全恢復, 只有極少數需考慮血液透析[7], 此外, 即使曾因acyclovir發生急性腎衰竭, 之後只要補充足夠輸液, 用藥很少再次併發腎衰竭。

至於acyclovir所引起的神經毒性, 多發生於用藥後24至72小時, 臨床確診困難, 需與疱疹病毒性腦炎、急性腎衰竭引起的腦病變作鑑別診斷, 而神經學症狀則通常在停藥後4至15天完全恢復。研究發現藥物血清濃度與神經毒性並非完全同步, 神經毒性通常在尖峰濃度過後24至48小時出現, 因此測量acyclovir的代謝產物CMMG

(9-carboxymethoxymethylguanine)或是計算藥物濃度曲線下面積 (area under the concentration-time curve) 為較佳指標，另外，嚴重型病患腦波圖可能出現異常。[1]一般單次血液透析約清除60%的acyclovir，同時可加速神經症狀的恢復，因此若患者已接受透析2至3次，但臨床症狀未顯著改善，則須重新考慮病毒性腦炎或其他器質性腦病變。[8]

在報告案例中，病人原先腎功能正常，攝食尚可（入院前兩天分別進食1044及897克），每天給予輸液1000ml，但藥物輸注速度回溯困難，而glycerol或許是誘發因子但文獻中未有相關討論，因此acyclovir併發急性腎衰竭的機轉很難斷定。至於患者後來的意識變化，因臨床上無淋巴瘤復發或病毒性腦炎的直接證據，同時病患為非寡尿性腎衰竭，腎功能最差為BUN:77 mg/dl, Cr: 4.8 mg/dl，因急性腎衰竭引起腦病變的可能性小。雖然無藥物血清濃度或腎臟切片佐證，但配合臨床病程演變，最後合理推論起因於acyclovir引起的神經毒性或是感染造成的代謝性腦病變。

結論

癌症病患因免疫缺損為疱疹病毒復發的高危險群，臨床醫師使用acyclovir或valacyclovir應提高警覺，特別是使用高劑量注射劑型時，需依照病患腎功能調整劑量、注意藥物間交互作用、給予大量輸液（維持尿量75

ml/hour以上）、提醒護理人員滴注時間不可過短（1至2小時）、並固定監測腎功能及臨床症狀，以避免嚴重副作用的產生。

參考文獻

- [1]Asahi T, Tsutsui M, Wakasugi M, Tange D, Takahashi C, Tokui K, Okazawa S, Okudera H. Valacyclovir neurotoxicity: clinical experience and review of the literature. *Eur J Neurol* 2009;16(4):457-460.
- [2]Ernst ME, Franey RJ. Acyclovir- and ganciclovir-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother* 1998;32(1):111-113.
- [3]Rashed A, Azadeh B, Abu Romeh SH. Acyclovir-induced acute tubulo-interstitial nephritis. *Nephron* 1990;56(4):436-438.
- [4]Bassioukas K, Katopodis K, Christophorou N, Takouli L, Dimou S, Hatzis J. Acute renal failure induced by intravenous acyclovir. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(9):1151-1152.
- [5]Htwe TH, Bergman S, Koirala J. Famciclovir substitution for patients with acyclovir-associated renal toxicity. *J Infect* 2008;57(3):266-268.
- [6]Liu DT, Lee VY, Lam PT, Lam DS. Acyclovir-induced nephrotoxicity in a patient with acute retinal necrosis. *Hong Kong Med J* 2007;13(2):155-156.
- [7]Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45(5):804-817.
- [8]Bradley J, Forero N, Pho H, Escobar B, Kasinath BS, Anzueto A. Progressive somnolence leading to coma in a 68-year-old man. *Chest* 1997;112(2):538-540.