

透析患者におけるアシクロビル代謝物 CMMG の アシクロビル脳症への関与

東川竜也^{1,3}, 古久保 拓¹, 佐藤みのり¹, 松永千春¹, 和泉 智^{*1},
 山川智之², 杉岡信幸³, 高田寛治³
 仁真会白鷺病院薬剤科¹, 同診療部²
 京都薬科大学薬物動態学教室³

Association between Acyclovir Metabolite CMMG and Neuropsychiatric Adverse Reactions during Acyclovir Treatment in Dialysis Patients

Tatsuya Togawa^{1,3}, Taku Furukubo¹, Minori Satoh¹, Chiharu Matsunaga¹, Satoshi Izumi^{*1},
 Tomoyuki Yamakawa², Nobuyuki Sugioka³ and Kanji Takada³
 Department of Pharmacy Service, Shirasagi Hospital¹
 Department of Medicine, Shirasagi Hospital²
 Department of Pharmacokinetics, Kyoto Pharmaceutical University³

[Received December 26, 2006]
 [Accepted April 25, 2007]

The administration of acyclovir (ACV) sometimes causes neurotoxicity in patients with renal failure and recent research suggests that it is caused by 9-carboxymethoxymethylguanine (CMMG), the main metabolite of ACV, rather than ACV itself. In this study, therefore, we determined whether such neurotoxicity in dialysis patients was associated with serum levels of ACV or CMMG. Between December 2000 and August 2006, we obtained serum samples from dialysis patients who had been treated with ACV for herpes zoster infections, and who had adequate data for assessment. The patients were divided into two groups: with neurotoxicity (Group A) and without neurotoxicity (Group B). Serum concentrations of ACV and CMMG were measured by HPLC and compared between the 2 groups. CMMG/ACV ratios were also compared. There were 9 subjects in Group A and 18 in Group B and subject backgrounds were similar. ACV serum concentrations were not significantly different between the two groups—median (range) 6.6 (1.1–9.9) $\mu\text{g/mL}$ and 3.6 (0.5–12.1) $\mu\text{g/mL}$ respectively ($P=0.26$). However, serum CMMG concentrations were significantly higher in Group A than in Group B—median (range) 10.4 (6.6–17.2) $\mu\text{g/mL}$ and 2.4 (0.0–11.8) $\mu\text{g/mL}$ respectively ($P<0.001$). The serum CMMG/ACV ratio was also higher in Group A than in Group B—median (range) 2.17 (0.75–10.20) and 0.64 (0.00–3.16) respectively ($P<0.01$). These results suggest that the development of neurotoxicity is associated with the accumulation of CMMG in the serum. The monitoring of serum CMMG concentrations could be therefore be useful for predicting neurotoxicity during ACV treatment in patients with renal failure.

Key words — acyclovir, metabolite, 9-carboxymethoxymethylguanine, CMMG, neurotoxicity, dialysis patient

緒 言

現在、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV: varicella-zoster virus)感染症の治療には抗ウイルス薬であるアシクロビル(ACV)および、そのプロドラッグであるバラシクロビル(VACV)が主に用いられている。VACVはACVに比べ吸収率が高く、吸収後は肝初回通過効果にて速やか

に、また、ほぼ完全にACVに変換される。ACVは腎排泄型薬物であるため、腎機能に応じて投与量を減らすべき薬物として認識されているが、ACV製剤投与時の精神神経系の副作用(ACV脳症)の多くは、透析患者を含む腎不全患者に発現していることが知られている¹⁾。一方で、ACV脳症は、単に血清ACV濃度だけでは評価できない場合もあることから²⁾、その他の要因も考えられる。このような状況下、近年は、主代謝物である9-

* 大阪市東住吉区杭全 7-11-23; 7-11-23, Kumata, Higashisumiyoshi-ku, Osaka-shi, 546-0002 Japan

carboxymethoxymethylguanine(CMMG)のACV脳症への関与を示唆した報告がなされている^{3,4)}。腎不全患者は、ACVの尿中排泄経路が障害されているため、全身クリアランスにおいて相対的にCMMGへの代謝経路の寄与が高くなるという報告⁵⁾もあり、CMMGの蓄積が発生しやすい病態であると思われる。

わが国におけるACV製剤の添付文書には腎機能に応じた減量方法が参考として掲載されているものの、それらはすべて外国人における成績を根拠としたものである。日本人においては、たとえ添付文書通りに減量したとしても、ACV脳症の発現報告が多数なされているという現状⁶⁻⁸⁾があり、適切な用量設定に関する検討は十分でないと思われる。さらには、わが国において、ACV脳症発現への関与が示唆されているCMMGの血清濃度とACV脳症との関連を評価した報告はこれまでにない。

よって、今回は慢性維持透析患者を対象に、ACVおよびCMMG血清濃度の同時測定法を構築し、それらの血清濃度とACV脳症発現との関係について検討を行った。

対象および方法

1. 対象

2000年12月から2006年8月に、帯状疱疹の治療目的にACVまたはVACVを投与され、血清ACV濃度測定を行った31例のうち、投与量および投与回数、患者背景に関する情報が不十分であった症例を除き、27例の維持透析患者〔血液透析(HD)患者26例、腹膜透析(PD)患者1例〕を対象とした。対象患者は、ACV脳症発現が認められた、あるいは疑われた群(A群)とACV脳症を発現しなかった群(B群)に分類した。なお、A群はウイルス性脳症が否定的であり、ACV製剤を投与後に精神神経症状が発現あるいは悪化し、その症状がHD施行により消失または軽快した例と定義した。また、検体すべてが治療上必要なACV濃度測定のために採取されたものであり、研究にのみ用いるものではないとともに、今回の検討については当院倫理委員会の許可を得た。

2. 濃度測定法

血清ACV濃度、血清CMMG濃度はHPLC法により測定した。採血後-80℃で保存していた血清より、すでに報告されている固相抽出法⁹⁾を用い、ACVおよびCMMGを抽出し、抽出液20μLをHPLCに注入した。ACV、CMMGともに、定量は検量線法を用い、ピーク高さ、ピーク面積より求めた各濃度の平均値をそのポイントにおける濃度とした。また、血清ACV濃度および血清CMMG濃度が1μg/mL、5μg/mL、10μg/mLとなる標準液を作製し、測定法の妥当性を評価した。なお、

ACV原末はWako(生化学用)を用い、CMMG原末はGlaxoSmithKline社より提供された。HPLC法による測定条件を以下に示す。

HPLC: LC-10 A((株)島津製作所), 検出器: SPD 10-A((株)島津製作所), 前処理固相抽出用カラム: Sep-Pak® Light C18 cartridge (日本ウォーターズ(株)), 分離カラム: Atlantis® dC18 3μm 4.6×150 mm (日本ウォーターズ(株)), 移動相: 50 mM リン酸緩衝液(pH=2.8), 流速: 1.0 mL/min, カラム温度: 40 度, 検出波長: 254 nm

3. 体内動態の検討

両群とも、1症例につき、HD直後を除く1~2ポイントにおける血清ACV濃度および血清CMMG濃度を比較検討に用いたところ、A群は9例で10ポイント、B群は18例で28ポイントだった。また、A群ではすべてがACV脳症に関連した症状を発現しているポイントで採血されたものであり、症状が消失した時点のポイントは解析に含めなかった。非HD時半減期(非HD時 $t_{1/2}$)は、投与直後およびHD直後のポイントを除く、連続した2点以上のポイントで採血された症例において算出した。みかけのHD時 $t_{1/2}$ は、HD前後のデータが得られた症例において算出した。

4. 統計解析

血清ACV濃度、血清CMMG濃度、CMMG/ACV血清濃度比は中央値(範囲)で示し、有意差検定はMann-Whitney's U-testを用いた。その他においては、平均値±標準偏差で示し、有意差検定はunpaired t-testを用いた。また、性別、投与製剤の有意差検定についてはChi-square for independence testを用いた。これらの検定における有意水準は5%とした。なお、統計解析にはエクセル統計(Statcel®((有)オーエムエス出版))を用いた。

結 果

1. 定量法について

今回の測定法で定量されたACVの保持時間は約13分、CMMGの保持時間は約12分であり、両者は完全に分離された(図1)。標準液より求めた検量線の相関係数(R^2 値)は、ACVおよびCMMGのピークの高さ、面積ともに0.90以上であった。さらに、ACVおよびCMMGの各濃度の標準血清を除蛋白、抽出操作した後のそれぞれの回収率(検出濃度/添加濃度×100)は、1μg/mL~10μg/mLの範囲において、ACVで98.4~107.0%、CMMGで97.4~103.8%であり、変動係数はACV、CMMGともに、いずれの標準液においても5%以下であった。

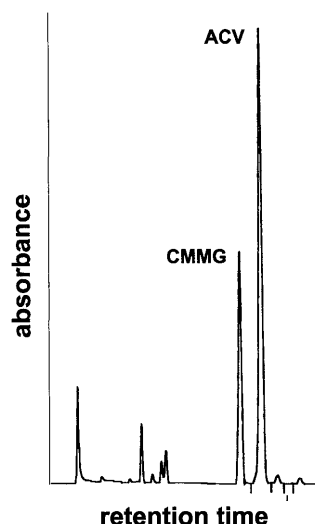


図1. 標準液のHPLCクロマトグラム

2. 患者背景

A群(ACV脳症発現群)9例, B群(ACV脳症非発現群)18例が対象となった。A群に認められた症状は、構音障害(発語困難, 呂律困難)7例, 異常言動, 振戦, めまいがそれぞれ3例, 意識障害2例などであり, 構音障害の発現率が最も高く, その他に随伴する症状として脱力感, 傾眠傾向, 手のしびれなどを認めた。年齢, 性別, 体重, 透析歴といった患者背景については両群間に有意差を認めなかった。また, ACVの投与量については, 経口製剤(VACVを含む)および点滴静注製剤が混在しているため, 正確な比較は困難であったが, 経口製剤の使用率がA群においては89%であり, B群の44%と比べ, 有意に高かった($P=0.033$)(表1)。

3. 血清ACVの非HD時 $t_{1/2}$, および血清ACV, 血清CMMGのみかけのHD時 $t_{1/2}$ について

血清ACVの非HD時 $t_{1/2}$ は4例(A群1例, B群3例)において算出され, 22.9 ± 4.2 hrであった。また, PD患者1例における血清ACVの $t_{1/2}$ は19.2 hrであった。みかけのHD時 $t_{1/2}$ は7例(A群3例, B群4例)において算出された。ACVについては, A, B各群でそれぞれ 2.8 ± 0.3 hr, 3.1 ± 0.1 hrであり, CMMGについては, それぞれ 2.1 ± 0.5 hr, 2.2 ± 0.5 hrと両群間での有意差は認めず, ACV, CMMGともにHDにより, 効率よく除去されることが示された(図示せず)。

4. 血清ACV濃度, 血清CMMG濃度とACV脳症との関係

A, B各群の血清ACV濃度の中央値(範囲)は, それぞれ $6.6 \mu\text{g/mL}$ (1.1–9.9), $3.6 \mu\text{g/mL}$ (0.5–12.1)であり, 両群間に有意差を認めなかった($P=0.260$)が, 血清CMMG濃度は, それぞれ $10.4 \mu\text{g/mL}$ (6.6–17.2), $2.4 \mu\text{g/mL}$ (0.0–11.8)と, 有意差を認めた($P<0.001$)(図2-a,b)。

また, 両群とも経時的にCMMG/ACV血清濃度比が上昇する傾向を認め(図3), その中央値(範囲)は, A, B群でそれぞれ2.17(0.75–10.20), 0.64(0.00–3.16)と, A群がB群に比べ有意に高値であった($P<0.01$)(図4)。

考 察

今回, A群に分類された9例に対するACV製剤の1日投与量は, わが国の添付文書において記載されている腎障害患者の用量を超過しておらず, B群と比較しても有意差を認めなかった。一方で, ACV製剤の種類については両群で有意に異なり, A群ではVACV, B群では

表1. 患者背景

	A群 (n=9)	B群 (n=18)	P値
年齢(歳)	69.8±8.8	68.8±9.0	0.787* ¹
性別	M4, F5	M6, F12	0.439* ²
体重(kg)	50.9±10.6	46.8±7.6	0.307* ¹
透析歴(ヶ月)	72±70	121±110	0.239* ¹
1日換算投与量 (平均)	VACV経口:650mg	VACV経口:667mg	0.946* ¹
	ACV経口:867mg	ACV経口:440mg	0.377* ¹
	ACV静注:2.6mg/kg	ACV静注:2.4mg/kg	—* ³
製剤別・投与経 路別症例数	VACV経口:5	VACV経口:3	0.033* ^{2,4}
	ACV経口:3	ACV経口:5	
	ACV静注:1	ACV静注:10	

*1: unpaired student's t-test

*2: Chi-square for independence test

*3: A群1例のため検定せず *4: 「経口 vs 静注」の比較。

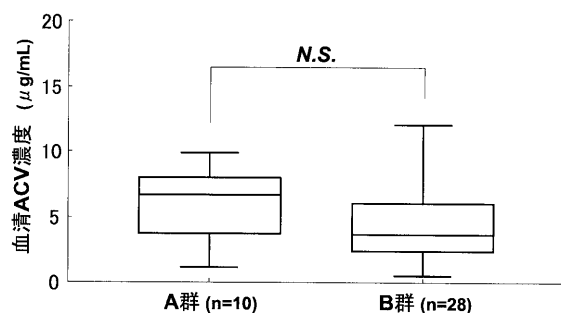


図 2-a. A-B 群の血清 ACV 濃度の比較

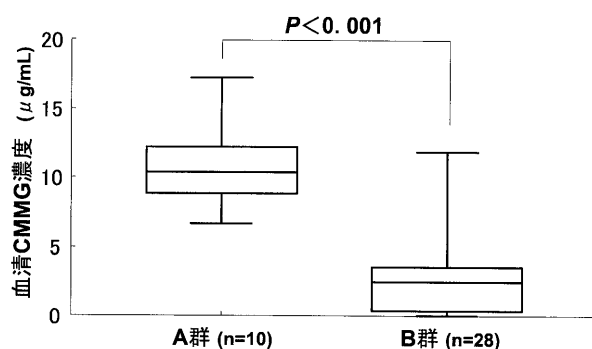


図 2-b. A-B 群の血清 CMMG 濃度の比較

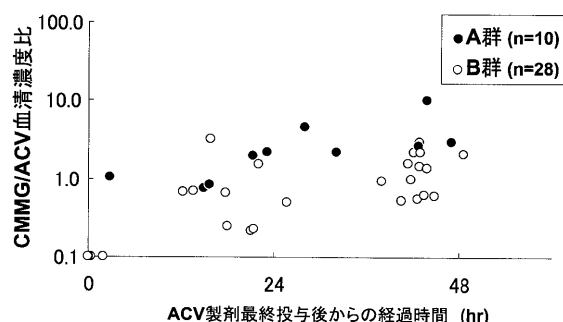


図 3. A-B 群における時間別 CMMG/ACV 血清濃度比

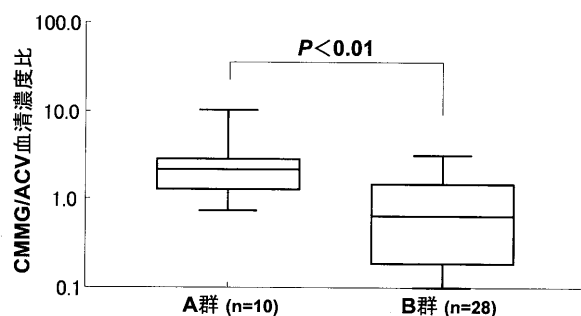


図 4. A-B 群の CMMG/ACV 血清濃度比の比較

ような指示はなされていないことも影響していると考えられ、このことは、特に経口製剤において透析患者に対する安全性を確保するための用量設定の検討が不十分であることを示している。また、ACV 経口投与時のバイオアベイラビリティ(BA)の個人差や BA が 1 回用量により変化すること¹⁰⁻¹²⁾も考慮しなければならないことから、ACV 脳症発現に対して、経口投与時の用量による検討は困難であると思われる。よって今回は、複数の投与経路を含めた ACV 製剤投与時の ACV 脳症発現におよぼす影響を、血清濃度の面から評価した。近年、ACV よりむしろ、主代謝物である CMMG が ACV 脳症発現に関与している可能性を示唆した報告^{3,4)}がなされ、ACV と同様もしくはそれ以上に CMMG の蓄積が推測される腎不全患者において ACV 脳症が頻発していることから、その関与の可能性は否定できないと考えられる。そこで、今回は ACV と同時に CMMG の血清濃度を測定し、ACV 脳症発現との関連を検討した。

まず、今回の対象患者においても ACV の $t_{1/2}$ は、以前の報告¹³⁻¹⁵⁾と同様に大きく延長していた。また、 $t_{1/2}$ の算出が可能な症例数が少なく、比較検討は行わなかったが、A, B 群ともに逸脱した値を示す症例は認めなかった。一方、HD 時 $t_{1/2}$ では、良好な透析性を示したが、HD 後のリバウンド現象を考慮していないため、実際の体内消失を考える上では、過大評価されている可能性が高いと思われる。よって、HD 直後のデータは、みかけの HD 時 $t_{1/2}$ の算出以外に、ACV 脳症との関係を調査・判定する上では有用性が低いと考え、今回の検討において使用しなかった。

A 群では、ACV 製剤の投与中止もしくは HD の施行により全例がその症状の改善を認めた。そのうち、2 例においては、ACV 脳症出現時に加え、症状軽快後の血清 ACV 濃度が評価された。2 例における ACV 脳症発現時の血清 ACV 濃度はそれぞれ 8.0, 7.4 $\mu\text{g/mL}$ 、血清 CMMG 濃度はそれぞれ 17.2, 16.1 $\mu\text{g/mL}$ であったが、症状軽快後の血清 ACV 濃度はそれぞれ 0.4, 0.8 $\mu\text{g/mL}$ 、血清 CMMG 濃度はそれぞれ 1.4, 4.3 $\mu\text{g/mL}$ であった。2 例における症状消失時の血清濃度評価は、ACV 脳症発現時の評価のそれぞれ 6 日後、2 日後に行われたが、ACV 脳症の症状はそれよりも早期に軽快しており、血清 ACV 濃度および血清 CMMG 濃度の低下とともに ACV 脳症の症状も軽快したと考えられた。

また、任意のポイントにおける血清 ACV 濃度、血清 CMMG 濃度および CMMG/ACV 血清濃度比と ACV 脳症との関係についての検討において、A-B 群間で血清 ACV 濃度に有意差は認めなかったものの、血清 CMMG 濃度は A 群が B 群に比べ有意に高値であった。これは血清 CMMG 濃度の上昇が ACV 脳症発現に関与している可能性を示唆しており、透析患者において血清 ACV

点滴静注製剤が多数を占めた。点滴静注製剤は体重あたりの投与量が設定されているが、経口製剤についてその

濃度だけでなく、血清 CMMG 濃度の評価を同時に行うことが有用ではないかと考えた。さらに、投与後経時的にみた CMMG/ACV 血清濃度比は、A 群で比較的高値となり、ACV だけでなく、CMMG の体内動態においても個人差が存在し、その個人差が ACV 脳症発現に関連している可能性がある。

今回の検討においては、採血ポイントがコントロールされていないために、異なる時点の血清濃度をまとめて評価せざるをえなかった。しかし、その影響を最小限にするため、最終投与から一定時間経過後のトラフ付近の濃度を選択した検討も行ったが、図 2, 3 と同様の結果が得られている(図示せず)。また、ACV, CMMG 両者とも HD 除去性が高いと考えられるため、今後 ACV および CMMG 濃度と ACV 脳症との関連を検討する際には、総投与回数や HD 施行回数を明確にした上で、採血ポイントを考慮した検討を行うべきであると考えられる。

ACV 脳症への CMMG の関与について考察する上で、特に重要なものとして、ACV から CMMG への代謝過程における代謝酵素の発現とその個人差、ACV および CMMG の脳への移行性などが挙げられる。

ACV から CMMG への代謝過程については、アルコール脱水素酵素(ADH)、アルデヒド脱水素酵素(ALDH)が関与しているという報告¹⁶⁾があり、これらの酵素の遺伝子多型と ACV 脳症との関連について、現在 VACV 製剤の市販後調査でも検討されている。仮に、ALDH の関与が大きいとすると、ALDH の欠損率が高い日本人では白人に比べ、CMMG/ACV 比率が小さい症例が多いものと考えられる。よって、ACV および CMMG の体内動態の個人差に、代謝酵素の遺伝子多型が影響している可能性についても明らかにする必要があると思われる。ここで、Hellden らの報告⁴⁾における、白人種の血清 ACV 濃度、血清 CMMG 濃度から CMMG/ACV 血清濃度比を算出したところ、その中央値(範囲)は、ACV 脳症発現群で 1.35(0.34-7.66)、ACV 脳症非発現群で 0.11(0.06-0.27)となり、今回のわれわれの報告と大きく変わらない値となった。しかし、この Hellden らの報告⁴⁾における対象は、透析患者のみではなく、また採血までの経過時間も大きく異なるため、単純に CMMG/ACV 血清濃度比を算出して、今回の検討と比較することは適切でないと思われる。

Laskin らの報告¹³⁾より、ACV に関しては脳への移行が比較的低いと考えられているが、CMMG に関しての報告は少ない。しかし、ACV 脳症発現群でのみ脳脊髄液(CSF)中で CMMG が検出感度以上の濃度を示したという報告⁴⁾があり、CSF への移行における個人差が ACV 脳症に関与している可能性も考えられる。

ACV 脳症とヘルペス脳炎との鑑別は難しく¹⁷⁻¹⁹⁾、血清 CMMG 濃度測定は、ACV 脳症の診断には有用な指標

となる可能性が考えられる。今回の検討においても、CMMG が ACV 脳症発現に関与している可能性が示された。しかし、CMMG が ACV 脳症発現の原因となる証明はなされておらず、血清 CMMG 濃度測定が、ACV 投与時の ACV 脳症発現予防や診断に有用であるかどうかを明白にするためにも、ACV および CMMG の体内動態の個人差の原因を詳細に検討することが、今後必要と思われる。

引用文献

- 1) M.K. Almond, S. Fan, S. Dhillon, A.M. Pollock, M.J. Raftery, Avoiding acyclovir neurotoxicity in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis, *Nephron*, **69**, 428-432 (1995).
- 2) R.J. de Kneegt, H. van der Pijl, L.A. van Es, Acyclovir-associated encephalopathy, lack of relationship between acyclovir levels and symptoms, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **10**, 1775-1777 (1995).
- 3) A. Hellden, I. Odar-Cederlof, P. Diener, L. Barkholt, C. Medin, J.O. Svensson, J. Sawe, L. Stahle, High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observation study, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **18**, 1135-1141 (2003).
- 4) A. Hellden, J. Lycke, J.O. Svensson, I. Odar-Cederlof, L. Stahle, The aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during aciclovir and valaciclovir treatment, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **57**, 945-949 (2006).
- 5) M.R. Blum, S.H. Liao, P. de Miranda, Overview of acyclovir pharmacokinetic disposition in adults and children, *The American Journal of Medicine* (Acyclovir Symposium), **73**, 186-192 (1982).
- 6) 古久保拓, 平田純生, 長末京子, 安達真美, 太田美由希, 和泉智, 金昌雄, 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).
- 7) 古久保拓, 平田純生, 太田美由希, 藤田みのり, 和泉智, 山川智之, 血液透析患者の帯状疱疹に対する塩酸バラシクロピルの適正投与法に関する検討, *医療薬学*, **30**, 547-552 (2004).
- 8) 沼野正浩, 塩酸バラシクロピルにより精神神経症状を呈した維持透析患者の二症例, *日本透析医学会雑誌*, **39** 増刊号 1, 909 (2006).
- 9) J.O. Svensson, L. Barkholt, J. Sawe, Determination of acyclovir and its metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in serum and urine using solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography, *Journal of Chromatography B*, **690**, 363-366 (1997).
- 10) 笹征史, 林威三雄, 抗ウイルス薬 Acyclovir の高用量単回および多回服用時の薬物動態(Pharmacokinetics of a single and multiple high doses of oral acy-

- clovir, an antiviral drug), 臨床医薬, **6**, 427-439 (1990).
- 11) J. Soul-Lawton, E. Seaber, N. On, R. Wootton, P. Rolan, J. Posner, Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **39**, 2759-2764 (1995).
 - 12) D.D. Phan, P. Chin-Hong, E.T. Lin, P. Anderle, W. Sadee, B.J. Guglielmo, Intra- and interindividual variabilities of valacyclovir oral bioavailability and effect of coadministration of an hPEPT 1 inhibitor, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**, 2351-2353 (2003).
 - 13) O.L. Laskin, Clinical pharmacokinetics of acyclovir, *Clinical Pharmacokinetics*, **8**, 187-201 (1983).
 - 14) A.R. Kitching, D. Fagg, N.M. Hay, P.J. Hatfield, A. Macdonald, Neurotoxicity associated with acyclovir in end stage renal failure, *The New Zealand Medical Journal*, **110**, 167-169 (1997).
 - 15) F. Stathouloupoulou, S. Dhillon, H. Thodis, C. Stathakis, V. Vargemezis, Evaluation of valaciclovir dosage reduction in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, *Nephron*, **91**, 164-166 (2002).
 - 16) P. de Miranda, S.S. Good, Metabolic fate and Pharmacokinetics of the acyclovir prodrug valaciclovir in cynomolgus monkeys, *Drug Metabolism and Disposition*, **22**, 55-59 (1994).
 - 17) S. Rashig, L. Briewa, M. Mooney, T. Giancarlo, R. Khatib, F.M. Wilson, Distinguishing acyclovir neurotoxicity from encephalomyelitis, *Journal of Internal Medicine*, **234**, 507-511 (1993).
 - 18) F.J. Gomez Campdera, E. Verde, M.C. Vozmediano, F. Valderrabano, More about acyclovir neurotoxicity in patients on haemodialysis, *Nephron*, **78**, 228-229 (1998).
 - 19) D.J. Mahad, A. Hellden, J. Jarvis, D. Mitra, A. Gholkar, P.F. Chinnery, Aciclovir induced posterior leucoencephalopathy, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **76**, 1308-1309 (2005).