

Methotrexate 排泄遅延に対し血液浄化法が有用だった1例 — 救療療法としての血液浄化法の評価 —

木村尚美*, 田中寛之, 川口啓之, 江口久恵, 遠藤一司

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター薬剤科

Blood Purification Methods Prove to be Effective in Emergency Treatment in a Case of Delayed Excretion of Methotrexate

Naomi Kimura*, Hiroyuki Tanaka, Hiroyuki Kawaguchi,

Hisae Eguchi and Kazushi Endo

Department of Pharmacy, Hokkaido Cancer Center,
National Hospital Organization

[Received July 13, 2005
Accepted January 24, 2006]

The large dose administration of the carcinostatic agent methotrexate (MTX), a folic acid antagonist, is effective in treating osteosarcoma but its use is often accompanied by critical adverse effects. Forty-eight hours after administering MTX to a 9-year old female osteosarcoma patient the blood concentration of MTX was $283\mu\text{M}$, approximately 280 times higher than the reference level, due to delayed excretion. However, the full amount of calcium folinate (Leucovorin®: LV) needed to antagonize such a high concentration of MTX in the blood was not available since it is produced in very small amounts. Therefore, we recommended blood purification methods such as hemodialysis plus hemoperfusion (HD+HP) and plasma exchange (PE) to reduce the high MTX concentration. HD+HP and PE achieved decreases in the MTX level of 76% and 34%, respectively. Though clinical tests implied hypofunction of the kidney and liver and myelosuppression, serious adverse effects such as decrease in urine volume, jaundice, and infection were not observed.

Thus, the blood purification methods of HD+HP and PE were effective in emergency treatment for a patient with delayed excretion of MTX.

Key words — methotrexate (MTX), osteosarcoma, high-dose MTX therapy (HDMTX), blood purification, hemodialysis and hemoperfusion (HD+HP), plasma exchange therapy (PE)

はじめに

葉酸代謝拮抗薬である Methotrexate (MTX) は、抗悪性腫瘍薬として白血病や乳がんなど多くの悪性腫瘍に広く用いられている^{1,2)}。しかし、その殺細胞効果は悪性腫瘍細胞に対してのみならず、正常細胞においても惹起されるため、骨髄抑制や肝障害等の副作用が多く知られている³⁾。近年、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) の進展により、MTX 体内動態を管理することで副作用の軽減が図られるようになった。

MTX 大量療法 (High-Dose MTX ; HDMTX) は、骨肉

腫のような MTX の細胞内取り込みが悪い腫瘍に対し行われる治療である。MTX の正常細胞への毒性軽減のため葉酸類似体であるホリナートカルシウム (ロイコボリン® ; LV) による救療や、MTX 排泄を促すため尿アルカリ化の確保が必要である。これらの措置にもかかわらず MTX 排泄遅延を呈する場合には、血液透析 (hemodialysis ; HD) や血液吸着 (hemoperfusion ; HP)、血漿交換 (plasma exchange ; PE) などの血液浄化法の有用性が報告されている^{4,5)}。

われわれは、骨肉腫に対し MTX 大量療法を施行した患者において、重度の MTX 排泄遅延を経験した。しかしながら、一過性の臨床検査値の変化は見られたが、重

* 北海道札幌市白石区菊水4条2丁目3番54号 ; 4-2-3-54, Kikusui, Shiroishi-ku, Sapporo-shi, Hokkaido, 003-0804 Japan

篤な副作用や合併症の出現は、HD+HP、その後PEを適用し、経時的血中濃度モニタリングから算出されたLV量を投与することによりほとんど観察されなかった。

この症例から、MTX 排泄遅延における血液浄化法の救済療法としての評価を行ったので報告する。

症 例

性別：女性

年齢：9歳

身長：140cm

体重：33.2kg

病名：右大腿骨骨肉腫

二分脊椎症，神経因性膀胱，両下肢不全麻痺

主訴：右大腿部腫脹，歩行不能

病歴：生下時から，二分脊椎症があり6カ月時に手術を施行している。また，二分脊椎症による神経因性膀胱があるため，導尿を施行している。

2003年11月 右大腿骨骨肉腫と診断。

2004年1月5日にMTX 大量療法(MTX 投与量11.1g)。今回が患者にとって初回のがん化学療法であった。MTXの投与は，当院のクリティカルパスに沿って投与された(Fig. 1)。

MTX 大量療法後の48時間後の血中濃度は $283\mu\text{M}$ と推奨される値(投与後48時間； $1\mu\text{M}$)と比較すると著しく高値を示した(Fig. 2)。Djerassi らの提唱する方法を用いて血中濃度から算出されるLV量は1回あたり839mgとなり，少なくとも1日4回以上投与することが推奨されているため，総量3356mgのLV量の確保が必要であった。しかし，計算された大量のLVの確保は，供給状況から困難であったため，LV投与に先駆け血液浄化法で

《投与量の設定》

10 g/m²から 12 g/m²

《投与スケジュール》

Day 1				
9:00	ソルテム 3A [®] 500 mL + メイロン [®] 20 mL	(520 mL/h)		
	+ カイトリル [®] 3 mg 点注			
	MTX 10 g + メイロン [®] 40 mL + 5%Glucose = 1000 mL	(167 mL/h)		
16:00	ソルテム 3A [®] 2000 mL + メイロン [®] 80 mL	(347 mL/h)		
	ネオファークソン [®] 40 mL iv			
	ソルテム 3A [®] 1000 mL + メイロン [®] 40 mL	(87 mL/h)		
Day 2				
10:00	ソルテム 3A [®] 2000 mL + メイロン [®] 120 mL	(177 mL/h)	LV 15 mg iv	
14:00	ネオファークソン [®] 40 mL iv		LV 15 mg iv	
			LV 15 mg iv	
22:00	終了		LV 15 mg iv	
Day 3				
10:00	ソルテム 3A [®] 2000 mL 日中 free		LV 15 mg iv	
			LV 15 mg iv	
Day 4				
	LV 15 mg 内服開始 (2日間)			

Fig. 1. 北海道がんセンター整形外科のHDMTX クリティカルパスによる投与スケジュール

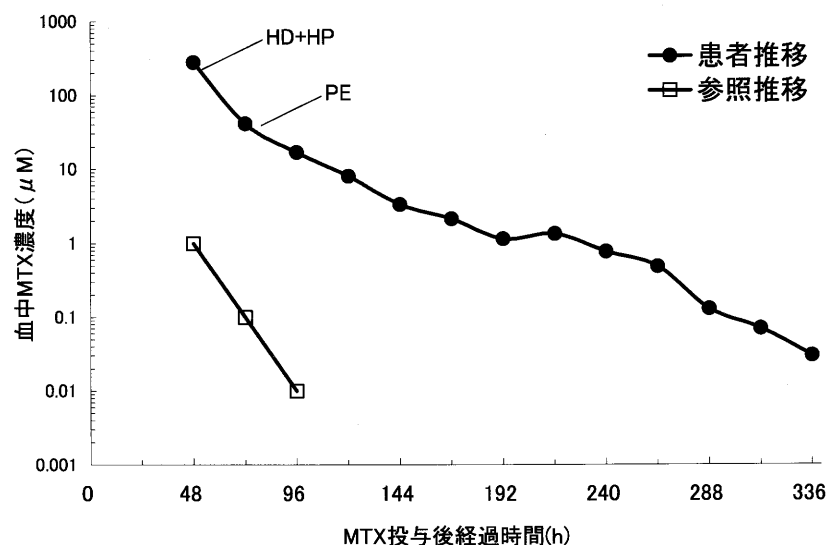


Fig. 2. HDMTX 後の血中 MTX 濃度

ある血液透析(HD)と血液吸着(HP)を併せて施行した(HD+HP)。HD+HP直前後でのMTX血中濃度は、240 μ M, 41 μ Mであった。透析後、常法に従いMTX毒性軽減のためLVが投与された。翌日には血漿交換(PE)を施行し、施行直前後でのMTX血中濃度は41 μ M, 27 μ Mであった。血液浄化法による除去率は、HD+HPでは76.3%, PEでは34.1%であった(Table 1)。その後、LV投与と尿量の確保により経過が観察された。尿量、尿pHを一定に保つため、維持輸液の他、炭酸水素ナトリウム、アセタゾラミドの投与が継続して行われた(Table 2)。

肝機能値の指標であるAST, ALTおよび腎機能値の指標である血漿クレアチニン値(Scr), 尿素窒素値(BUN)の上昇はMTX投与後48時間からみられ、また、白血球(WBC), 赤血球(RBC), 血小板(PLT)などの血液像の低下は144時間後から観察された(Table 3)。MTXの経時的な血中濃度の減少(Fig. 2)とともに、肝機能値および腎機能値の正常域への回復が観察された。同様に血液像においても経時的な回復がみられた。また、投与後336時間までにMTXの副作用の一つである重度の粘膜障害はみられなかった。

なお、本報告にあたり報告意義について、対象患者に対し十分に説明し同意を得ている。

考 察

MTXは抗悪性腫瘍薬として広く臨床で用いられている薬剤である。その作用機序は、葉酸代謝のdihydrofolate reductase(DHPR)の阻害であり、dihydrofolateからtetrahydrofolateへの代謝を阻害する。その結果、DNAの合成

が阻害され、抗腫瘍作用を示す^{6,7)}。MTX大量療法は、骨肉腫など薬剤が到達しにくい悪性腫瘍において、濃度勾配により細胞内に取り込まれ抗腫瘍作用を示すが、その作用は正常細胞にも影響する。活性型葉酸であるLVが市販されたことで、MTXにより欠乏した葉酸を補い正常細胞の毒性軽減を可能にした。また、MTXの副作用軽減には炭酸水素ナトリウム等による尿のアルカリ化、十分な輸液投与による尿量の確保が不可欠である。

Fig. 1に示すように当院のMTX大量療法施行のスケジュールでは、MTXの投与日をday 1とし、6時間後からday 1には炭酸水素ナトリウムを添加した3000mLの維持液が投与される。また、肝機能障害を予防するためのグリチルリチン製剤の投与も含まれる。その後、day 2, 3に各2000mLの同様の維持液が継続され、LVによる救済療法が開始される。day 3にMTX血中濃度採血があらかじめスケジュールに組み込まれており、血中濃度モニタリングは必須項目となっている。これらの血中濃度測定およびLV救済を組み込んだスケジュールはクリティカルパス(HDMTXクリティカルパス)として稼動しており、副作用対策を厳重なものに行っている(Fig. 1)。

本症例では、Fig. 1のHDMTXクリティカルパスに従い投与が行われたが、day 3の血中濃度モニタリングでは副作用発症の参考値(投与後48時間; 1 μ M)の約280倍と高値を示した(Fig. 2)。Djerassiら⁸⁾の提唱する方法を用いて血中濃度から算出されたLV量は、供給状況から入手が困難であったため、LV投与に先駆け血液浄化法であるHDとHPを併せて施行した。LVの確保後ではあったが、翌日にはPEを施行した。各血液浄化法施行後にMTX血中濃度は著明な低下を示した(Table 1)。過

Table 1. 血液浄化法による血中 MTX 除去率

血液浄化法	MTX 血中濃度 (μM)		除去率 (%)
	施行直前	施行直後	
HD+HP	240	57	76.3
PE	41	27	34.1

Table 2. 併用薬の経時変化

	投与後経過時間(h)													
	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336
維持輸液量(mL)	3000	2000	2200	2400	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000
7%炭酸水素ナトリウム(g)	10	7	10	10	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
グリチルリチン製剤(mg)	80	80	80	80	80	80	80	80	-	-	-	-	-	-
アセタゾラミド(mg)	-	1000	1000	1500	1000	1000	1000	1000	1000	1000	500	500	500	500
LV(mg)	-	2745	2310	4983	2457	1275	600	480	420	264	111	96	75	60

Table 3. 臨床検査値の経時変化

	投与後経過時間(h)															
	-24	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336
WBC (×10 ³ /μL)	6.2	-	-	12	7.5	6.2	5.9	3.2	1.7	1.7	3.0	4.6	3.5	4.3	-	-
RBC (×10 ⁴ /μL)	345	-	-	350	311	335	309	276	276	247	248	241	222	301	-	-
Hgb (×10 ⁴ /μL)	9.5	-	-	9.5	8.6	9.2	8.4	7.5	7.4	6.8	6.6	6.5	6.0	8.3	-	-
PLT (×10 ⁴ /μL)	25	-	-	14	7.2	9.2	6.6	11	11	7.1	6.4	6.0	6.4	7.8	-	-
AST (IU/L)	17	-	-	777	1063	108	56	32	23	20	-	-	-	-	-	-
ALT (IU/L)	8.0	-	-	1446	1683	310	226	136	88	63	-	-	-	-	-	-
BUN (mg/dL)	6.6	-	-	45.3	17.3	24.0	20.3	16.8	12.5	10.1	-	-	-	-	-	8.9
Scr (mg/dL)	0.27	-	-	2.7	1.09	1.12	1.47	1.8	1.86	1.63	-	-	-	-	-	0.63
Alb (g/dL)	-	-	-	3.2	3.2	2.8	3.2	2.6	-	-	-	3.0	-	-	-	-
尿量 (L)	-	-	-	2.95	3.85	3.83	3.49	3.49	3.68	5.3	5.35	7.0	5.95	5.2	4.25	6.5

去に報告されている血液浄化法による MTX 除去率は、HD+HP が50~80%、PE では約27%⁴⁾と HD+HP の方が高い除去率が得られている。本症例での血液浄化法による MTX 除去率は、過去の症例で報告されている値と比較し大きな差はみられなかった。また、アルブミン値はほぼ一定であったことから、アルブミン量の変化による MTX 蛋白結合率の変化はなかったと考えられる (Table 3)。本症例では、より除去率の大きい HD+HP を先に行ったことが、効率的な MTX 除去につながったのではないかと考えられる。

MTX と LV は分子構造が類似しているため、救済目的で投与された LV も血液浄化法の施行により除去されてしまうことが予測される。結果的にはあったが、LV

投与の前に HD+HP を施行したことにより、無駄な LV 量の投与が避けられ、コスト面に大きな反映をもたらした。これらの血液浄化法施行後から、Bleyer ら⁹⁾の方法を参考に MTX 血中濃度モニタリングから導き出された LV 量を毒性予防目的で投与した。Table 2 では LV 投与量は1日量で示したが、1回投与量は減少していった(72時間後750mg/回、96時間後420mg/回)。加えて、保険点数は PE が1日あたり5000点、HD、HP は1日あたり各1590点である。また、PE は施行時に使用する新鮮凍結血漿も高価である。本症例では、新鮮凍結血漿は3200 mL 使用された。以上のことは、重度の MTX 排泄遅延時において HD+HP が救済療法の第一選択として有用であることを示唆している。

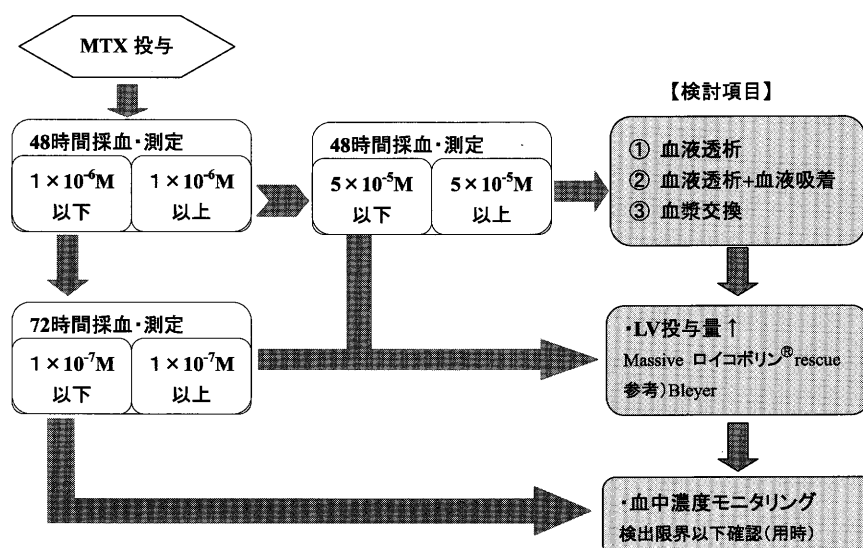


Fig. 3. MTX 投与後排泄遅延に対する救援フローチャート

排泄遅延症例が MTX の投与回数，累積総投与量に比例して多くなることが報告されており¹⁰⁾，過去にも MTX 血中濃度が異常な高値を示した症例が報告されている^{5,11)}。しかしながら，本症例は HDMTX の初回投与で排泄遅延が認められた。施行前日の腎機能は正常であり，施行後の尿量は確保されていたことから尿量減少に伴う排泄遅延の可能性は低いと考えられる。さらに，排泄遅延を誘発すると考えられる非ステロイド性消炎鎮痛薬等の薬剤は HDMTX 施行前後には投与されていなかった。MTX は低用量では腎臓からの排泄がほとんどであるが，高用量(50mg/kg 以上)では投与量に依存して肝臓で aldehyde oxidase により代謝をうけ，7-OH 体(7-OH-Methotrexate)に変換され排泄されることが報告されている¹²⁾。それゆえ，HDMTX では aldehyde oxidase の活性が MTX の体内からの除去に大きく関わっていると考えられる。本症例において MTX 血中濃度が異常な高値を示し，かつ重篤な排泄遅延を呈した原因のひとつとして，肝臓での aldehyde oxidase による代謝の関与が考えられる。一方，データには示さなかったが，HDMTX 投与直後に一時的な尿 pH の低下がみられた。この尿 pH の低下が MTX 血中濃度の異常な上昇に関与しているかもしれないが，尿 pH と MTX 結晶化の詳細な関係は，現在検討中である。

血液浄化法施行後においても，肝機能，腎機能の指標となる臨床検査値が一過性に上昇した。MTX 投与後の臨床症状は，嘔気，嘔吐，食欲不振，倦怠感，歯痛の訴えがあった。腎機能の低下は通常は回復が困難であるが，Scr，BUN 等の臨床検査値は経時的に正常域まで回復した。本症例は，腎機能や肝機能の低下，骨髄抑制などを示す臨床検査値の変化はみられたが，それらに付随

する尿量減少，黄疸，感染症などの重篤な副作用は観察されなかった。本患者は，HDMTX 投与後約 3 週間で他の抗悪性腫瘍薬による化学療法を受けるまでに回復できた。この回復の早さは早期に施行した血液浄化法および経時的な血中 MTX モニタリングと血中濃度から算出された LV 量の継続投与による毒性軽減が大きな要因になったと考えられる。

本症例では，HDMTX 投与後の排泄遅延に対し早期の血液浄化法が有効であるとともに，コスト面においても医療の効率化をもたらすことが示唆された。当院では本症例をふまえ，各科の診療の一助とするために HDMTX 後の排泄遅延に対するフローチャートを作成し(Fig. 3)，救援クリティカルパスを立案する予定である。

謝辞 本症例を報告するにあたって，ご協力いただいた北海道がんセンター整形外科 井須和男医長，平賀博明医師に御礼申し上げます。また，本稿をまとめるにあたり御指導いただきました北海道薬科大学生命科学分野 桜井光一助教授に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) E.3rd. Frei, R.H. Blum, S.W. Pitman, J.M. Kirkwood, I.C. Henderson, A.T. Skarin, R.J. Mayer, R.C. Bast., M.B. Garnick, L.M. Parker, G.P. Canellos, High dose Methotrexate with Leucovorin rescue, *Am. J. Med.*, **68**, 370-376 (1980).
- 2) M. Abromowitch, J. Ochs, C.H. Pui, D. Fairclough, S.B. Murphy, G.K. Rivera, Efficacy of high-dose Methotrexate in childhood acute lymphocytic leukemia:

- Analysis by contemporary risk classifications, *Blood*, **71**, 866-869 (1988).
- 3) 金丸龍之介, 蒲生真紀夫, ロイコボリン救援療法による大量メソトレキセート療法, *医学のあゆみ*, **164**, 291-294 (1993).
 - 4) 星光, 政金生人, 樋口卓也, 加藤滉, 一柳邦男, 奥山芳夫, 血液吸着, 血液透析併用療法により救命しえたメソトレキセート大量療法後急性腎不全の1例, *ICU と CCU*, **14**, 1081-1087 (1990).
 - 5) 小林宏人, 守田哲郎, 平田泰治, 加藤俊幸, 岡田義信, 佐藤豊二, 骨肉腫に対する Methotrexate (MTX) 大量療法による薬物療法による薬物中毒—Leucovorin (LV) 大量療法と血液吸着法により救命し得た一例—, *癌と化学療法*, **27**, 475-478 (2000).
 - 6) N. Jaffe, E.3rd. Frei, D. Traggis, Y. Bishop, Aduvant methotrexate and citovrum factor treatment of osteogenic sarcoma, *N. Engl. J. Med.*, **291**, 994-997 (1974).
 - 7) J. Jolivet, K.H. Cowan, G.A. Curt, N.J. Clendeninn, B. A. Chabner, The pharmacology and clinical use of methotrexate, *N. Eng. J. Med.*, **309**, 1094-1104 (1983).
 - 8) I. Djerassi, K. Mills, H. GOhanissian, J.K. Kim, *Controversies in Oncology*, Jhon Wiley&Sons, New York, 1982, pp. 325-352.
 - 9) W.A. Bleyer, *A Comprehensive Guide to the Therapeutic Use of Methotrexate in Bladder Cancer*, Pharmanual, ed. by Hall RR, Pharma Libri, Chicago, 1984, pp.51-69.
 - 10) 梅田透, 高田典彦, 保高英二, 遠藤富士乗, 石井猛, High-MTX 療法における重篤な副作用の検討, *癌と化学療法*, **11**, 285-294 (1984).
 - 11) 谷岡富美男, 石原弘規, 半田哲人, 磯崎健一, 松本明知, 尾山力, 血液浄化法が奏効したメソトレキセート中毒の1例, *ICU と CCU*, **13**, 335-339 (1989).
 - 12) S.A. Jacobs, R.G. Stoller, B.A. Chabner, D.G. Johns, 7-Hydroxymethotrexate as a urine metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high dose methotrexate, *J. Clin. Invest.*, **57**, 534-538 (1976).