メトトレキサート投与後に急性間質性腎炎をきたした中枢神経原発悪性リンパ腫の1例

三宅 勇平¹⁾²⁾, 三島 一彦¹⁾, 小林 裕介¹⁾³⁾, 鈴木 智成¹⁾, 安達 淳一¹⁾, 西川 亮¹⁾

1) 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科/脳脊髄腫瘍科, 2) 横浜市立大学附属病院脳神経外科, 3) 昭和大学医学部脳神経外科

Acute Interstitial Nephritis occurred after Administration of Methotrexate in a Patient with Primary Central Nervous System Lymphoma: A Case Report

Yohei Miyake, M.D.¹⁾²⁾, Kazuhiko Mishima, M.D.¹⁾, Yusuke Kobayashi, M.D.¹⁾³⁾, Tomonari Suzuki, M.D.¹⁾, Jun-ichi Adachi, M.D.¹⁾, and Ryo Nishikawa, M.D.¹⁾

1) Department of Neuro-Oncology/Neurosurgery, Saitama Medical University International Medical Center, 2) Department of Neurosurgery, Yokohama City University, 3) Department of Neurosurgery, Showa University School of Medicine

A 68-year-old male with primary central nervous system lymphoma in the deep brain was intravenously administered with a high dose of methotrexate (MTX) as the initial treatment. The patient developed fever a few hours after MTX administration. His laboratory tests revealed elevation of serum creatinine and C-reactive protein levels, suggesting acute kidney injury caused by MTX or some kind of infection. However, systemic computed tomography and various culture tests did not show any focus of infection. Gallium scintigraphy demonstrated uptake in the bilateral kidneys and eosinophiluria was found. Drug-induced lymphocyte stimulation test revealed a positive reaction to MTX. These examinations suggested that the acute kidney injury and inflammatory response resulted from acute interstitial nephritis (AIN) caused by allergic reaction to MTX. Although the serum creatinine level spontaneously improved, we avoided a second course of MTX to prevent AIN recurrence. The patient underwent whole-brain radiation therapy and achieved complete response. His follow-up MRI did not reveal any tumor recurrence for 7 months. To the best of our knowledge, AIN has not been reported in relation to MTX administration in the literature. Although this was a rare cause of acute kidney injury by MTX, the recognition of such a mechanism is important because AIN can occur even independent of MTX administration, which can deem MTX re-administration fatal.

(Received March 26, 2018; accepted May 24, 2018)

Key words : acute interstitial nephritis, acute kidney injury, methotrexate
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 27 : 847-851, 2018

緒言

中枢神経原発悪性リンパ腫の標準治療は、大量メト

レキサート (high-dose methotrexate : HD-MTX) を基盤とする化学療法施行と、その後の全脳照射 (30~45 Gy) である⁶⁾。MTXは腎障害を起こすことがよく知られてお

連絡先: 三宅勇平, 〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学附属病院脳神経外科

Address reprint requests to: Yohei Miyake, M.D., Department of Neurosurgery, Yokohama City University, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236-0004, Japan

Fig. 1 Diffusion-weighted imaging (A) showing high-intensity areas in the anterior limb of the right internal capsule, the basal ganglia, and the thalamus. These areas demonstrate homogeneous enhancement on gadolinium-enhanced T1-weighted imaging (B, C).

り、その病態は結晶析出による閉塞性腎障害もしくは直接毒性による急性尿細管壊死である¹²⁾。MTX 投与後、腎障害に発熱を伴った場合、通常は上記機序による急性腎不全と急性の感染症の合併を考える。しかしアレルギー性機序で起こる腎障害に急性間質性腎炎 (acute interstitial nephritis: AIN) があり、発熱を伴うことがある。今回われわれは MTX 投与後に発熱と腎障害をきたし、その原因として MTX によるアレルギー性機序による AIN が考えられた 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：68 歳，男性。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1 カ月で徐々に進行する左上下肢の動かしにくさと見当識障害を主訴に入院となった。

入院時現症：Japan Coma Scale 2，manual muscle testing (MMT) 4 の左上下肢麻痺を認めた。眼球運動は全方向問題なく運動可能であったが、自覚的には両眼左方視で複視を訴えた。

血液生化学的検査：特に異常所見を認めなかった。

画像所見：頭部 MRI 検査では右内包前脚，基底核，視床，左橋に拡散強調画像で高信号を示し，ガドリニウム造影 T1 強調画像で均一に造影される病変を認めた (Fig. 1)。

入院後経過：右内包前脚部の造影病変を標的とし定位生検術を行い，病理組織学的にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の診断を得た。体幹部 CT 検査では全身病変を認めず，中枢神経原発悪性リンパ腫の診断となった。初期治療としてまず HD-MTX 投与を予定した。

投与予定日 (Day 0) の 3 日前 (Day -3) の血液生化学的検査で CRP 4.6 mg/dl と上昇を認めた。発熱は認めず感染源としては右前腕局所の蜂窩織炎と考えられた。3 日間のセフカペンピボキシルの内服投与を行い，Day 0 の血液検査では CRP 3.0 mg/dl と軽快傾向であった。クレアチニンクリアランスは 126 ml/分，血清クレアチニン値 (Cre) は 0.69 mg/dl であった。予定どおり HD-MTX 3.5 g/m² を経静脈的に投与し，尿 pH 7.0 以上，尿量 200 ml/2 時間以上を保つように 2 時間ごとにチェックし，適宜重炭酸ナトリウムとアセタゾラミドを使用した。MTX 投与 2 時間半後より 38°C 台の発熱をきたしたが，自覚症状は特になく軽度の過敏症と考え経過観察とした。しかし Day 1 の血液生化学的検査では Cre 2.23 mg/dl，CRP 9.5 mg/dl と上昇を認めた。MTX による急性腎不全と感染症の合併と考え，補液負荷の継続とメロペネム投与を行い，感染源の精査を行った。Day 2，3 の血液検査では CRP 12.1 mg/dl，Cre 3.1 mg/dl と最高値となり，間欠的な発熱は持続した。体幹部 CT 検査，各種培養検査などを行ったが，明らかな感染源を認めず，Day -3 に認めていた右前腕の蜂窩織炎も改善していた。熱に比して脈拍数は上昇を認めず感染症でない可能性も考えられたが，否定もできなかったため，抗生剤投与は継続した。CRP，Cre とともに緩徐な軽快傾向を辿り，Day 13 には解熱が得られた。この時点で発熱を伴う急性腎不全の鑑別として，AIN が挙がり精査を開始した。ガリウムシンチグラフィでは両側の腎臓にびまん性に集積を認め (Fig. 2)，尿中好酸球は 6% と増加を認めた。薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) で被疑薬と考えられるセフカペンピボキシルと MTX を提出したところ，MTX で stimulation index 963% と陽性

であった。薬剤投与後に発生した発熱と腎障害に加え、上記の検査結果より、MTX によるアレルギー性機序による AIN の可能性が最も考えられた。MTX の再投与は危険と考え、全脳照射 30 Gy と局所照射 10 Gy を施行し、病変の完全寛解を得た。Cre は緩徐に正常化し Day 40 で正常範囲内となった (Fig. 3)。現在、7 カ月無再発で経過観察中である。

考 察

薬剤性腎障害とは、薬剤の投与により新たに発症した腎障害、あるいは既存の腎障害のさらなる悪化を認める場合と定義される¹²⁾。発症機序に基づき、①直接毒性による中毒性腎障害、②アレルギー機序による AIN、③薬剤による電解質異常、腎血流量減少などを介した間接毒性、④薬剤による結晶形成、結石形成による尿路閉塞性腎障害に分類できる¹²⁾。MTX による薬剤性腎障害は、一般的に①もしくは④であり¹²⁾、腎虚血を生じる病態であり⁴⁾、直接的には発熱を生じない。今回のように MTX 投与後に発熱と腎障害を認めた場合、上記病態のうちの②を考えるが、渉猟し得たかぎり MTX による AIN の報告は認められなかった。

AIN を生じる薬剤としては、抗生剤が最も多く、その他、非ステロイド性抗炎症薬、プロトンポンプ阻害薬、H₂遮断薬、抗てんかん薬などがある⁸⁾。アレルギー型の反応を示し、皮疹や発熱などを生じるが、それぞれ 2, 3 割程度の出現頻度と報告されている⁷⁾。薬剤投与から AIN 発症までの間隔はさまざま、典型的な期間はな

Fig. 2 Gallium scintigraphy demonstrating uptake in the bilateral kidneys

い¹¹⁾。検査所見としては、血液中好酸球増多、血清中 IgE 上昇、DLST 陽性、尿中好酸球陽性などを認めることがある⁴⁾¹²⁾。ガリウムシンチグラフィでの両側腎への取り込み、超音波検査や CT 検査での腎腫大も AIN を示唆する⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾。

今回、MTX 投与 2 時間半から発熱を認め、その翌日から腎障害が確認された。尿中好酸球を認め、ガリウムシンチグラフィでの両側腎への取り込みを認めた。以上の

Fig. 3 Successive change in the serum creatinine and C-reactive protein levels, percent of eosinophils in white blood cells, and body temperature

所見より薬剤性のアレルギー性機序による AIN が考えられた。原因薬剤としては MTX の他、Day -3~Day 0 に投与されたセフカペンピボキシルの可能性はあるが、定位生検術の周術期に使用したセファゾリンでは副作用を認めていなかった。また DLST では MTX にのみに陽性反応を認めた。DLST は MTX に対し偽陽性を示すことがあることを考慮する必要がある³⁾が、今回の経過や検査結果からは原因薬剤としては MTX が最も疑わしいと考えられた。

感染症も AIN の原因の鑑別となるが、その頻度は薬剤性が 75% 程度なのに対し、4~10% と比較的低い⁷⁾。蜂窩織炎の起炎菌となりうる連鎖球菌では、AIN の報告は 1 例のみである¹⁾。その発生機序として連鎖球菌の外毒素に対する抗体が、腎間質に炎症を引き起こすと推測されている¹⁾。本症例の蜂窩織炎では発熱は生じておらず、局所感染に留まっていたと考えられる。また改善傾向の過程でもあった。局所の蜂窩織炎の先行感染が AIN の原因となった可能性は否定できないが、蜂窩織炎の程度や感染症による AIN の頻度から考えると可能性は低いと考えられた。

薬剤性の AIN の治療は、被疑薬のすみやかな中止である¹²⁾。薬剤の中止のみで腎機能が改善する場合もあるが、腎障害が遷延する場合ではステロイド投与を考慮する¹²⁾。しかし被疑薬中止後 2 週間以上経過するとその効果が少ないことが報告されている²⁾。また、発症は用量非依存性であり、薬物の再投与は危険を伴う⁹⁾¹²⁾。今回は薬剤中止のみで腎機能の改善を認めたため、ステロイド投与は必要としなかった。2 コース目の MTX 投与は AIN が再度生じる危険があるため避け、放射線治療を施行した。

中枢神経原発悪性リンパ腫に対する全脳照射の奏効率は高いが、遅発性神経毒性による白質脳症により QOL が下がる可能性がある⁶⁾。また生存中央値は HD-MTX を基盤とした化学療法を併用すると 3 年ほどであるが、放射線療法単独では 1 年ほどである⁶⁾。しかし、MTX の再投与により間質性腎炎が重症化すると間質線維化などが進み、不可逆な慢性腎不全となる可能性があった。よって、今回のように MTX 再投与の危険が高い状況では全脳照射という選択をせざるを得なかった。本例は現在再発なく良好な経過を辿っているが、慎重に長期的な観察を行う必要がある。

結 語

MTX 投与後にアレルギー性機序による AIN を発症し

た 1 例を報告した。MTX の添付文書に急性腎不全の記載はあるが、その病態として AIN の報告は渉猟し得たかぎり認められなかった。MTX 投与後に発症する腎機能障害で、発熱や皮疹などの臨床症状を伴えば、AIN を鑑別に挙げ、早期に精査加療を行うことが重要だと考えられる。また MTX による AIN が疑われれば、MTX の再投与は避けたほうがよい可能性がある。

著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべき COI はありません。

謝 辞

本症例の診断について助言をいただいた埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部 渡辺裕輔先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Chang JF, Peng YS, Tsai CC, Hsu MS, Lai CF : A possible rare cause of renal failure in streptococcal infection. *Nephrol Dial Transplant* 26 : 368-371, 2011.
- 2) González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, Parra EG, Delgado R, Sanz M, Ortiz M, Goicoechea M, Quereda C, Olea T, Bouarich H, Hernández Y, Segovia B, Praga M : Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales : Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 73 : 940-946, 2008.
- 3) 萩原清文, 佐藤健夫, 小林祥子, 秋山 修 : 関節リウマチ患者集団においてメトトレキサートに対するリンパ球刺激試験の特異性は低い. *Clin Rheumatol* 19 : 170-176, 2007.
- 4) Jia JB, Lall C, Tirkles T, Gulati R, Lamba R, Goodwin SC : Chemotherapy-related complications in the kidneys and collecting system : an imaging perspective. *Insights Imaging* 6 : 479-487, 2015.
- 5) Joaquim AI, Mendes GE, Ribeiro PF, Baptista MA, Burdmann EA : Ga-67 scintigraphy in the differential diagnosis between acute interstitial nephritis and acute tubular necrosis : an experimental study. *Nephrol Dial Transplant* 25 : 3277-3282, 2010.
- 6) 日本脳腫瘍学会 : 脳腫瘍診療ガイドライン. 東京, 金原出版, 2016.
- 7) Praga M, González E : Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 77 : 956-961, 2010.
- 8) Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E : Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 30 : 1472-1479, 2015.
- 9) Schubert C, Bates W, Moosa M : Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. *Clin Nephrol* 73 : 413-419, 2010.
- 10) Shibasaki T, Ishimoto F, Sakai O, Joh K, Aizawa S : Clinical characterization of drug-induced allergic nephritis. *Am J Nephrol* 11 : 174-180, 1991.
- 11) Ten RM, Torres VE, Milliner DS, Schwab TR, Holley KE, Gleich GJ : Acute interstitial nephritis : immunologic and

要 旨

メトトレキサート投与後に急性間質性腎炎をきたした中枢神経原発悪性リンパ腫の1例

三宅 勇平 三島 一彦 小林 裕介 鈴木 智成 安達 淳一 西川 亮

68歳男性の中枢神経原発悪性リンパ腫に対し、大量メトトレキサート(MTX)療法を施行した。投与2時間半後に発熱をきたし、血清クレアチニン値と炎症反応の上昇を認めた。MTXによる急性腎不全と感染症の合併を疑ったが、感染源は明らかでなく抗生剤も無効であった。ガリウムシンチグラフィでの両側腎への集積、尿中好酸球、薬剤リンパ球刺激試験でのMTXへの陽性反応より、MTXによるアレルギー性機序による急性間質性腎炎が考えられた。よってMTXの再投与は避け、全脳照射を行い寛解を得た。MTXによる急性間質性腎炎はまれだと考えられるが、その発症は用量非依存性であり薬剤の再投与は危険があることから、鑑別診断として考慮することは重要である。

脳外誌 27: 847-851, 2018

Editorial Comment

メトトレキサートによる急性腎障害の機序

京都府立医科大学脳神経外科 橋本直哉

中枢神経原発悪性リンパ腫の治療に際して、腫瘍・血液内科医にメトトレキサート大量療法を依頼している施設もあるが、脳神経外科医自らが本療法を行っている場合も少なくないものと思われる。メトトレキサートによる急性腎障害は広く知られており、その対策も十分講じて治療を行うが、その機序に関しては薬剤の直接毒性や結晶形成による尿路閉塞性であると理解されてきた。

本論文は、それらの機序ではなく、メトトレキサートに対するアレルギー性の機序から急性間質性腎炎を引き起こした症例を初めて報告したものである。重要な点は、薬剤アレルギー性の機序であることから、用量には非依存性であると考えられ、薬剤の再投与は原則禁忌となる点である。発熱を伴う急性腎障害を診た場合には、アレルギー性機序も念頭に置いて、諸検査を組み立てる必要があると理解した。

本題からやや外れるかもしれないが、本論文の著

者らはすべて脳神経外科医と考えられ、血液浄化部の先生への謝辞が掲載されているものの、アレルギーによる急性間質性腎炎をもの見事に診断されている。私の所属する脳神経外科で果たしてここまで診断がなされたか、甚だ心もとない。そもそも日本ではどのくらいの比率で脳神経外科医と腫瘍・血液内科医が、本療法を行っているのか。私の前所属先では脳神経外科が単独で行っていたが、現所属では腫瘍内科に以前から依頼しているとのことであったため、それを継承している。いずれの場合でも治療が正確かつ安全に行われればよいわけであるが、少なくともこのような有害事象に対処できるだけの能力を脳神経外科医ももっておかなければならない。また、このような有害事象は腫瘍・血液内科医も遭遇するわけで、「脳神経外科ジャーナル」への掲載にとどまらず、診療科を超えたがん関連の学会などでの積極的な発表・情報共有を著者の皆様におすすめしたいと思う。