□ 症 例 報 告

低用量 methotrexate 間歇投与療法にて、
汎血球減少をきたした血清陰性慢性関節リウマチの 1 例

南 木 敏 宏・小 池 竜 司・丸 山 俊 昭・松 岡 浩
立 石 睦 人・奥 田 正 治・宮 坂 信 之*

Jpn. J. Clin. Immun., 15 (4) : 378~384, 1992.

**Pancytopenia induced by low dose methotrexate therapy
for rheumatoid arthritis**

Toshihiro Nanki, Ryuji Koike, Toshiaki Maruyama, Hiroshi Matsuoka,
Mutsuto Tateishi, Masaharu Okuda and Nobuyuki Miyasaka*

*Department of Medicine (I) and *Medical Research Institute,
Tokyo Medical and Dental University*

[Summary]

A case of pancytopenia induced by low dose methotrexate (MTX) therapy for rheumatoid arthritis was reported. Thirty-nine years old woman admitted to our hospital because of reiterate fever and polyarthralgia. She had taken prednisolone (PSL) because of fever, morning stiffness and polyarthralgia, with a possible diagnosis of adult onset Still's disease, for 7 years. On admission she was diagnosed as rheumatoid arthritis, because of morning stiffness and proliferating synovitis, with complication of secondary amyloidosis, renal dysfunction and hypoalbuminemia. Low dose MTX therapy (5 mg/week) was begun with a partial response. However, stomatitis and pancytopenia occurred 6 weeks later, and rapidly progressed. MTX was discontinued, and she was successfully treated by leucovorin and G-CSF.

Low dose MTX therapy has been reported to be effective for rheumatoid arthritis and severe side effect is rare. She was positive for drug-lymphocyte stimulation test to MTX (SI=441%) and it was speculated that lymphocyte-mediated cytotoxicity in addition to its direct toxicity might be responsible for pancytopenia in this case.

Key words : low dose methotrexate therapy,
pancytopenia,
rheumatoid arthritis,
secondary amyloidosis,
DLST

【概 要】

低用量 methotrexate (MTX) 間歇投与療法にて汎血球減少をきたした慢性関節リウマチ (RA) の 1 例を経験したので報告する。症例は 39 歳女性。1983 年発熱、咽頭痛が出現。翌年より発熱に伴い、手のこわばり、多関節痛がみられ、成人発症 Still 病を疑われ、prednisolone (PSL) の投与を受けていた。1990 年 10 月当科入院。朝のこわばり、増殖性滑膜炎を認め、RA と診断した。同時に二次性アミロイドーシスによる腎機能障害の合併も認められた。PSL の減量が困難なため MTX 5 mg/週、筋注を開始。一旦は症状の改善を認めるも、MTX の増量に伴い 6 週目頃より重篤な汎血球減少が進行。MTX 中止、leucovorin、G-CSF 投与にて軽快した。

本例において汎血球減少をきたした機序としては、二次性アミロイドーシスによる腎障害、低アルブミン血症に加えて、MTX に対するリンパ球刺激試験が陽性であり感作リンパ球を介する免疫学的機序の関与も疑われた。

I. はじめに

低用量 methotrexate (MTX) 間歇投与療法は治療抵抗性の慢性関節リウマチ (RA) に有効であり、重篤な副作用は少ないとされ、近年本邦でも施行されるようになってきている¹⁾。今回われわれは、低用量 MTX 間歇投与療法にて重篤な汎血球減少・口内炎をきたした血清陰性慢性関節リウマチの 1 例を経験したので、その機序について若干の考察を加えて報告する。

II. 症 例

症 例：39 歳，女性。

主 訴：発熱・多関節痛。

家族歴：祖父 肺癌，父 高血圧。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1983 年 9 月頃より、発熱・咽頭痛・扁桃腺腫大が出現した。近医にて原因不明のまま prednisolone (PSL) 30 mg/日を投与され、症状は軽快した。1984 年 7 月頃、40°C に及ぶ弛張熱・多関節痛・朝のこわばりが出現し、成人発症 Still 病を疑われ、PSL を再開された。その後症状は増悪・軽快を繰り返し、その度に PSL の増量・減量が行われていたが、PSL 15 mg/日以下の減量が困難であったため、1990 年 10 月、当科に紹介入院となった。

入院時現症：身長 157cm，体重 64kg，体温 36.3°C，

血圧 146/84 mmHg，脈拍 68/分・整。眼瞼結膜に貧血を認めた。扁桃に発赤を認め、表在リンパ節は触知せず、胸腹部に異常なし。四肢の関節では、両側手指の PIP・MCP 及び手首・膝・足関節に、腫脹・発赤・自発痛を認めたが、変形はない。両手首には軽度の滑膜増殖性変化を認めた。両側上下肢に点状出血斑が散在し、両側下腿に浮腫を認めた。

入院時検査所見 (表 1)：赤沈は 75 mm/hr. と亢進。血液検査では、小球性低色素性貧血、核の左方移動を伴う白血球増加を認めた。検尿所見は異常なし。生化学検査では、アルブミンの低下、LDH の著明な上昇及び血中クレアチニンが 1.3 mg/dl，クレアチニンクリアランス (CCr) が 50 ml/分と中等度の腎機能障害を認めた。免疫血清学的検査では、CRP (+)，リウマトイド因子陰性、各種自己抗体陰性であった。血清補体価は軽度上昇していた。胸部レ線にて、心胸郭比が 65% と軽度の心肥大を認めた。骨・関節レ線では、有症状関節と一致して軽度の軟部組織の腫脹を認めたが、骨びらんなどはみられなかった。

朝のこわばり、持続する 3 か所以上の多関節炎 (滑膜増殖性変化を伴う)、対称性関節腫脹より血清陰性慢性関節リウマチ (stage I, class II) と診断した。入院後、悪心・嘔吐・下痢などの腹部症状を繰り返し、前医より皮下脂肪組織にアミロイドの沈着を認められたとの報告があり、アミロイドーシスを疑い胃粘膜生検を施行した。Congo red 染色にて胃粘膜下筋板及び

表 1 入院時検査所見

ESR	75 mm/hr		
Urinalysis			
pH	6.0	Uro	(-)
SG	1.010	OB	(-)
		Pro	(-)
Sed.	n.p.	Glu	(-)
Complete blood count			
WBC	12,100/ μ l	RBC	351 $\times$ 10 ⁴ / μ l
St	19%	Hb	8.1 g/dl
Sg	70%	Ht	24.6%
Ly	8%	Plt	31.0 $\times$ 10 ⁴ / μ l
Mo	2%		
Eo	1%		
Blood chemistry			
TP	5.9 g/dl	LDH	1,154 U/l
Alb	61.5%	iso. 1 型	18.0%
α 1	4.6%	2 型	37.3%
α 2	2.9%	3 型	27.9%
β	12.6%	4 型	10.4%
γ	11.4%	5 型	6.4%
BUN	14 mg/dl	GOT	18 U/l
Cr	1.3 mg/dl	GPT	34 U/l
Na	144 mEq/l	γ -GTP	41 U/l
K	3.9 mEq/l	Al-p	173 U/l
Cl	109 mEq/l	T. Bil	0.2 mg/dl
Ca	7.8 mg/dl	CCr	50 ml/分
P	2.8 mg/dl		
Serological data			
CRP	(+)	C 4	16 mg/dl
RA	(-)	C'H 50	41.0 U/ml
RAHA	40 倍未満	ANA	(-)
IgG	763 mg/dl	抗 DNA 抗体	1.0 IU/ml 以下
IgA	252 mg/dl	抗 ENA 抗体	(-)
IgM	255 mg/dl	抗 SS-A 抗体	(-)
C 3	113 mg/dl	抗 SS-B 抗体	(-)

粘膜下血管周囲に、緑色の複屈折陽性を示すアミロイドの沈着を認めた(図1)。抗血清を用いた特殊染色²⁾にてAA型であり、RAに伴う二次性アミロイドーシスと診断した。腎生検は施行していないが、腎機能障害はアミロイドーシスによるものと考えた。

臨床経過(図2):入院後も発熱、関節痛の増悪を繰り返し、PSLの減量が困難であった。またこの間、ASPC、CMZの投与により、薬剤アレルギーによると考えられる発熱がみられた。そこで1990年12月11日より、PSL 15 mg/日に加えてMTX 5 mgの筋注を週1回開始した。2週目より、関節症状は一旦改善し、赤沈 65 mm/hr.と改善、CRPも陰性化した

が、その後再び増悪・軽快を繰り返した。そして6週目よりMTX 7.5 mg/週と増量したところ、4週目より出現していた口内炎が徐々に口腔内全体に広がり、発語及び嚥下さえ困難な状態になった。同時に汎血球減少が出現し、1991年2月2日には、Hb 5.0 g/dl、WBC 800/ μ l、Plt. 5.3 万/ μ lまで著明に減少した。MTX投与前の1990年10月の骨髓像(図3)は、有核細胞数6.0 万/ μ l、巨核球数31/ μ lであったが、MTX投与開始後6週目の1991年1月30日の骨髓像(図4)は、有核細胞数1.2 万/ μ l、巨核球数0/ μ lと明らかに低形成性骨髓であった。また、この間に、肝機能及び腎機能障害の悪化はみられなかった。

図 1 胃粘膜生検像 (Congo red 染色)

胃粘膜下筋板, 粘膜下血管周囲にアミロイドの沈着を認める (白色部分)。

図 2 臨床経過

MTX による汎血球減少と判断し, MTX を中止し, leucovorin 9 mg の経口投与, G-CSF 皮下注 (0.75 μg/日×5 日) を開始したところ, その直後より白血球数, 血小板数は急激に増加し始め, 口内炎も徐々に改善した。汎血球減少が進行中であった 1 月 29 日の MTX 血中濃度は fluorescence polarization immunoassay (FPIA) 法³⁾にて 0.03 μM 以下であっ

た。一方, 後日測定した MTX に対するリンパ球刺激試験 (DLST) は, PSL 30 mg/日の投与中にもかかわらず, Stimulation Index 441% (MTX 19387 cpm, control 4392 cpm) と陽性であった。

III. 考 察

本患者は, 当初他院にて成人発症 Still 病を疑われ,

図 3 MTX 投与前 (平成 2 年 10 月 29 日) の骨髓像

図 4 MTX 投与開始 6 週目 (平成 3 年 1 月 30 日) の骨髓像

PSL による治療を受けていた。発熱，全身倦怠感などの全身症状が前面に存在し，リウマトイド因子や抗核抗体が陰性であること，関節の破壊や変形がみられないことなどはその特徴に合致している。しかし，定型的皮疹などの確診に至る症状が経過を通して認められず，血清陰性慢性関節リウマチという診断にとどめた。

RA に対する低用量 MTX 間歇投与療法は，1980 年，Willkens ら⁴⁾の報告以後，二重盲検対照試験にて短期治療効果が認められ⁵⁾，また長期試験でも治療効果が認められている^{6,7)}ことより，近年，難治性 RA に対する治療法として注目されている。

本法の副作用は 50% 前後にみられ，金剤，d-penicillamine とほぼ同等とされる¹⁾。副作用の内訳は，胃腸障害（食欲不振・悪心・嘔吐・下痢など），肝由来酵素の上昇が多くみられ，その他，口内炎，脱毛，皮疹，肺線維症，中枢神経障害などがみられるが，重篤な副作用をきたすことは稀とされる⁸⁾。血液障害については，Mackinnon ら⁹⁾が，本療法を施行した RA 700 例の検討にて汎血球減少 3 例（0.4%），白血球減少 7 例（1.0%），血小板減少 1 例（0.1%）と報告しており，比較的稀と思われる。

MTX は，dihydrofolate reductase の作用を阻害し，葉酸代謝拮抗剤として細胞障害性を発揮する⁸⁾。

また、MTX は血中では約 60% がアルブミンと結合して存在し¹⁰⁾、その排泄は腎にて糸球体濾過及び尿細管からの能動的分泌による¹¹⁾。そのため、低アルブミン血症、腎機能に影響を与える非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) などの薬剤との併用や腎機能低下は副作用の頻度を増加させる^{9,12)}。胸腹水の貯留も MTX の排泄を遅延するとされている¹³⁾。高齢 (60 歳以上)¹⁴⁾、潜在する骨髄障害⁹⁾、葉酸欠乏¹⁵⁾、患者のコンプライアンスが不十分⁹⁾なども汎血球減少を起こす危険因子に挙げられている。さらに感染症のエピソードの後に汎血球減少をきたした例も散見され^{6,14,16)}、感染により骨髄幹細胞が活性化し、MTX により障害を受ける S 期の細胞の比率が増すためと考えられている¹⁵⁾。

本例においては、RA によると思われる低アルブミン血症と二次性アミロイドーシスによると思われる腎機能障害が認められ、また 1990 年 10 月の骨髄穿刺所見にて軽度の低形成がみられることから、MTX 投与前より骨髄障害があった可能性もある。しかし、NSAIDs については、過去に使用した既往はあるが、今回本療法施行時は使用されておらず、MTX と併用はされていない。MTX による血液障害は濃度依存性とされる⁹⁾が、最後の MTX 投与 5 日後の血中濃度は FPIA 法にて $0.03 \mu\text{M}$ 以下と低値であった。MTX 血中濃度の測定法には今回用いられた FPIA 法⁹⁾の他、Radioimmunoassay¹⁷⁾、Enzyme inhibition assay¹⁸⁾、Enzyme immunoassay¹⁹⁾ などがあるが、いずれも測定下限は中毒域を大きく下回っており、その感度に問題はないと思われる。しかし MTX は投与後数時間以内に最高血中濃度を示すこと、汎血球減少をきたした症例では最高血中濃度の上昇と濃度低下の遅延がみられたという報告¹⁴⁾があることから、本例も投与直後には中毒域に及ぶような高濃度に曝露された可能性は十分考えられる。従って、MTX の薬物動態

についてさらに種々の因子を考慮した上での検討がなされるべきであり、また前述の危険因子をもつ患者においては頻回の血中濃度測定が望ましいであろう。それと共に、長期投与検討にて、白血球減少が 20.6% との報告⁷⁾があり、測定可能な濃度以下においても細胞内集積による毒性、長期暴露による感受性の亢進によって骨髄障害が引き起こされることも考えられる⁹⁾。

一方、本例では、PSL 30 mg/日の投与中にもかかわらず、MTX に対する DLST が陽性 (SI=441%) を示した。MTX 投与開始後 6 週間を経て汎血球減少が始まっていること、また経過中に ASPC、CMZ などの薬剤によってアレルギーを起こしたことなどを考えあわせると、MTX に感作されたリンパ球が血液障害に関与している可能性もあり、今後類似の症例におけるデータの蓄積を期待したい。

IV. ま と め

1) 低用量 MTX 間歇投与療法にて重篤な汎血球減少をきたした血清陰性慢性関節リウマチの 1 例を経験した。

2) 本療法は重篤な副作用は少ないとされているが、前述のような危険因子を有する患者には注意が必要である。

3) 本例は MTX に対するリンパ球刺激試験が陽性であり、免疫学的機序の関与も考慮すべきであると考えられた。

最後に、アミロイドの特殊染色を施行していただきました東京医科歯科大学神経内科学教室、山田正仁先生に深謝いたします。

本症例は第 402 回日本内科学会関東地方会において発表した。

文 献

- 1) 東 威：低用量メトトレキセート間欠投与法による慢性関節リウマチの治療。日臨免誌, 13 : 1~8, 1990.
- 2) Yamada, M., Hatakeyama, S., Tsukagoshi, H. : Gastrointestinal amyloid deposition in AL (primary or myeloma-associated) and AA (secondary) amyloidosis : Diagnostic value of gastric biopsy. Human Pathology, 16 : 1206~1211, 1985.
- 3) Popelka, S.R., Miller, D.M., Holen, J.T. et al. : Fluorescence polarization immunoassay II. Analyzer for rapid, precise measurement of fluorescence polarization with use of disposable cuvettes. Clin. Chem., 27 : 1198~1201,

- 1981.
- 4) Willkens, R.F., Watson, M.A., Paxson, C.S. : Low dose pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 7 : 501~505, 1980.
 - 5) Williams, H.J., Willkens, R.F., Samuelson, C. O. Jr. et al. : Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 28 : 721~730, 1985.
 - 6) Szanto, E. : Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis : longterm observation of efficacy and safety. *Clin. rheumatology*, 8 : 323~330, 1989.
 - 7) Kremer, J.M., Lee, J.K. : The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 29 : 822~831, 1986.
 - 8) Furst, D.E., Kremer, J.M. : Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31 : 305~314, 1988.
 - 9) MacKinnon, S.K., Starkebaum, G., Willkens, R.F. : Pancytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sem. Arthritis Rheum.*, 15 : 119~126, 1985.
 - 10) Taylor, J.R., Halprin, K.M. : Effect of sodium salicylate and indomethacin on methotrexate - serum albumin binding, *Arch. Dermatol.*, 113 : 588~591, 1977.
 - 11) Liegler, D.G., Henderson, E.S., Hahn, M.A. et al. : The effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 10 : 849~857, 1969.
 - 12) Groff, G.D., Shenberger, K.N., Wike, W.S. et al. : Low dose oral methotrexate in rheumatoid arthritis : an uncontrolled trial and review of the literature. *Sem. Arthritis Rheum.*, 12 : 333~347, 1983.
 - 13) Shupack, J.L., Webster, G.F. : Pancytopenia following low-dose oral methotrexate therapy for psoriasis. *JAMA*, 259 : 3594~3596, 1988.
 - 14) Kevat, S.G., McCarthy, P.J., Hill, W.R. et al. : Pancytopenia induced by low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Aust. N.Z. J. Med.*, 18 : 697~700, 1988.
 - 15) Weinblatt, M.E. : Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* (suppl 12), 12 : 35~39, 1985.
 - 16) Buchbinder, R., Hall, S., Ryan, P.F.J. et al. : Severe bone marrow failure due to low dose oral methotrexate. *J. Rheumatol.*, 15 : 1586~1589, 1988.
 - 17) Raso, V., Schreiber, R. : A rapid and specific radioimmunoassay for methotrexate. *Cancer Res.*, 35 : 1407~1410, 1975.
 - 18) Howell, S.K., Wang, Y.M., Hosoya, R. et al. : Plasma methotrexate as determined by liquid chromatography, enzyme-inhibition assay, and radioimmunoassay after high-dose infusion. *Clin. Chem.*, 26 : 734 ~ 737, 1980.
 - 19) 新垣義清・佐々木邦明・藤本孟男 : Enzyme immunoassay 法による methotrexate の測定. Enzyme kinetic 法と比較して. *小児科臨床*, 35 : 527~531, 1982.
-