Methotrexate による急性腎不全に対する 各種血液浄化法の検討

岡田 浩司 角田 祥子 日高 寿美 街 稔
藤沢 佳代子 伊藤 博夫 中村 一路 長瀬 光昌
帝京大学第1内科

key words : methotrexate, toxicity, osteosarcoma, acute renal failure, blood purification

〈要旨〉

Methotrexate (MTX) 大量療法後に急性腎不全を発症した大腿骨骨肉腫2例に対して、MTXの除去を目的として各種血液浄化法を施行した。2例とも、経過中十分な補液と炭酸水素ナトリウムおよび acetazolamide の投与と leucovorin 救援療法を行ったにもかかわらず、血中 MTX 濃度は投与後2日目には症例1で 3.25×10^{-4} mol/l, 症例2で 5.64×10^{-4} mol/l と中毒域以上に上昇した。そこで MTX 投与3日目より、症例1に対して直接血液灌流法(DHP), 血液透析(HD) および血漿交換(PE), 症例2に対してDHPとHDの併用, HD単独療法を施行した。MTXの除去率は、症例1でDHP 35.7~40.1%, HD 11.9%, PE 50.2%, 症例2ではDHP+HD 43.5%, HD 22.7%であり、PE, DHP+HD, DHP, HDの順に良好な結果が得られた。PEのMTX除去率はDHP, HDに比して高値であったが、PE施行時の代用血漿による肝炎ウィルス感染や経済性の問題を考慮した場合には、DHPとHDの併用が最も優れたMTXの除去法と考えられた。

Attempts to eliminate methotrexate (MTX) by means of extra-corporeal blood purification in MTX-induced acute renal failure

Hiroshi Okada, Sachiko Kakuta, Sumi Hidaka, Minoru Chimata, Kayoko Fujisawa, Hiroo Ito, Kazumichi Nakamura, Mitsumasa Nagase

First Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine

High-dose methotrexate (MTX) therapy has been proposed to be effective for the treatment of osteosarcoma. However, it frequently induces acute renal failure (ARF). Since the drug is excreted mainly through the kidney, MTX-induced ARF per se also contributes to the retention of MTX, thereby enhancing side effects of the drug other than ARF. Therefore, it is mandatory to attempt to eliminate MTX particularly in ARF. In our recently experienced MTX-induced ARF, direct hemoperfusion (DHP), hemodialysis (HD) and/or plasma exchange (PE) were performed singly or in combination. Better elimination rates were obtained in the order of PE, DHP+HD, DHP and HD. However, more marked decline of serum MTX was noted along with increased urine volume and decreased serum creatinine. Although it is clear that intact renal function exceeds any of the blood purification means in terms of MTX elimination, these attempts should be made to minimize the side effects particularly when renal function is impaired.

Of the 3 methods we have herein applied, PE seems to be the most effective. However, PE is not recommended in view of the hazard of infection such as hepatitis virus and also from a socioeconomical perspective. DHP combined with HD, therefore, is preferable to PE.

Therefore, we propose that in ARF, repetition of DHP plus HD should be introduced in order to minimize the side effects of MTX.

表 1 入院時検査成績（症例 1）

血 沈		生化学	
14 mm/1hr		TP	5.5 g/dl
		Alb	3.4 g/dl
血 算		GOT	407 IU
WBC	10,000/mm ³	GPT	674 IU
RBC	394×10 ⁴ /mm ³	Al-P	120 IU
Hb	12.8 g/dl	LDH	903 IU
Ht	38.1 %	TC	130 mg/dl
Plt	13.8×10 ⁴ /mm ³	BUN	35.6 mg/dl
凝固系		Cr	5.1 mg/dl
PT	60.0 sec<	CCr	4.2 l/day
APTT	200.0 sec<	UA	10.8 mg/dl
Fibrinogen	320 mg/dl	Na	136 mEq/l
FDP	9.0 μg/ml	K	3.9 mEq/l
		Cl	91 mEq/l
		Ca	6.6 mg/dl
		P	2.9 mg/dl
尿検査		血 清	
Protein	3.4 g/day	CRP	3.9 mg/dl
Glucose	(-)		
Sediment	RBC 多数/HPF		
	WBC 3-5/HPF		
	Cast (-)		

緒言

近年、骨髄腫に対する Methotrexate (MTX) の大量療法の有効性が指摘されているが、その反面、骨髄抑制、腎障害などの副作用¹⁻⁵⁾も無視できない。現在では、MTX の大量療法とともに leucovorin の救援療法等が行われるが、この救援療法によってもその副作用は完全には予防できず、腎不全に陥る例も少なくない。MTX の主要排泄経路は腎であるため、腎障害の存在によって高濃度 MTX の体内貯留が起り、leucovorin の細胞内移動は障害され⁶⁾、神経系⁷⁻⁹⁾あるいは骨髄への副作用の危険は増大することが考えられる。このため、とくに腎障害惹起例においては何らかの方法で速やかに MTX を除去することが必要となる。今回我々は、MTX 大量投与による急性腎不全に対して種々の血液浄化法を施行し、若干の知見を得たので報告する。

症例

症例 1：17 歳，女性。

主訴：全身倦怠感，手足のしびれ感。

家族歴：祖母が喉頭癌で死亡。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和 62 年 6 月，当院整形外科において左大腿骨骨肉腫と診断され，腫瘍広汎切除術と 3 回の化学療法を施行した。昭和 63 年 4 月 24 日に第 4 回目の MTX 大量療法を施行したが，翌日に全身倦怠感と手足のしびれ感が出現するとともに腎機能低下が認められたため，当

図 1 臨床経過（症例 1）

科へ転科となった。

入院時現症：身長 159.0 cm，体重 63.0 kg，体温 38.0°C，血圧 130/80 mmHg，脈拍 80/分，整。眼瞼結膜に貧血，黄疸はなく，胸腹部理学的所見にも異常は認められなかった。浮腫はなかったが，両手指に低 Ca 血症によると思われるテタニー様痙攣を認めた。

入院時検査成績（表 1）：血液学的検査で貧血はなかったが，白血球の増加や CRP 軽度上昇などの炎症所見を認めた。生化学的検査では腎機能障害のほかに肝機能障害も認められ，さらに肝障害による考えられる凝固系異常を呈していた。また尿検査では，肉眼的血尿と 1 日 3.4 g の蛋白尿を認めた。

臨床経過（図 1）：MTX 15.7 g 投与後，十分な補液と炭酸水素ナトリウムおよび acetazolamide 投与と leucovorin 救援療法を行ったにもかかわらず，血中 MTX 濃度は投与後 2 日目で 3.25×10^{-4} mol/l となり，血中 Cr 値も上昇し，MTX による急性腎不全と診断した。Leucovorin 救援療法は，1 回 15 mg を MTX 投与後 3 時間毎に 9 回投与し，その後 3 日目まで同量の leucovorin を 6 時間毎に投与した。MTX 投与 4 日目から 9 日目までは同剤 99 mg を 3 時間毎に投与し，以後は

表 2 入院時検査成績（症例 2）

血 沈 12 mm/1hr		生化学	
血 算		TP	5.6 g/dl
WBC	11,800/mm ³	Alb	3.5 g/dl
RBC	384×10 ⁴ /mm ³	GOT	352 IU
Hb	11.9 g/dl	GPT	283 IU
Ht	33.4 %	Al-P	147 IU
Plt	25.8×10 ⁴ /mm ³	LDH	1,122 IU
凝固系		TC	145 mg/dl
PT	20.4 sec	BUN	57.8 mg/dl
APTT	49.2 sec	Cr	5.2 mg/dl
Fibrinogen	169mg/dl	UA	11.0 mg/dl
FDP	29.2 μg/ml	Na	131 mEq/l
		K	5.0 mEq/l
		Cl	92 mEq/l
		Ca	7.2 mg/dl
		P	6.1 mg/dl
尿検査		血 清	
Protein	2.6 g/day	CRP	1.8 mg/dl
Glucose	(-)		
Sediment	RBC 多数/HPF		
	WBC 10-15/HPF		
	Cast (-)		

漸減して 15 日目から投与を中止した。また、MTX 投与 3 日目より DHP, HD のいずれかを連日行い、さらに PE を施行したところ、血中 MTX 濃度は 10^{-6} mol/l まで低下し、さらに腎機能の改善とともに血中 MTX 濃度は急速に低下した。MTX の除去率は図 3 に示すように PE, DHP の順に良く、HD が最も低かった。なお MTX 除去率は、以下の計算式で求めた。

$$\text{MTX 除去率 (\%)} = (A - B) / A \times 100$$

A：血液浄化法施行直前血中 MTX 濃度 (mol/l)

B：血液浄化法施行直後血中 MTX 濃度 (mol/l)

症例 2：15 歳，男性。

主訴：乏尿。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成元年 4 月，当院整形外科において右大腿骨骨肉腫と診断され，腫瘍広汎切除術と化学療法を行った。同年 9 月 11 日，第 2 回目の MTX 大量療法を行ったが，9 月 13 日に乏尿となり，腎機能障害が認められたために当科へ転科となった。

入院時現症：身長 170.0 cm，体重 50.0 kg，体温 36.9℃，血圧 142/100 mmHg，脈拍 90/分，整。眼球結膜に貧血，黄疸はなく，胸部理学的所見にも異常なかった。腹部所見では，心窩部に圧痛あるも肝，脾を触知しなかった。浮腫はなく，神経学的所見にも異常を認めなかった。

入院時検査成績(表 2)：症例 1 と同様に肝および腎機

図 2 臨床経過（症例 2）

図 3 MTX 除去率の比較

能障害，凝固障害，炎症所見を認めた。血液学的所見では，軽度の正球性正色素性貧血を認めた。また，尿検査では肉眼的血尿と 1 日 2.6 g の蛋白尿を認めた。

臨床経過(図 2)：MTX 12.5 g 投与後，血中 MTX 濃度は 2 日目で 7.6×10^{-4} mol/l と著明に上昇し，血中 Cr 値も上昇したことから MTX による急性腎不全と診断した。Leucovorin 救済療法は，1 回 15 mg を MTX 投与後 3 時間毎に 9 回投与し，その後 10 日目まで同量を 6

図4 症例2における頭部CT像の変化。A：1989年10月15日のCT像、側脳室周囲に低吸収域が認められる。B：1989年11月9日のCT像、側脳室周囲の低吸収域は減少している。

時間毎に投与した。MTX 投与11日目より1回240 mgに増量して18日目まで投与し、その後漸減中止した。また、MTX 投与3日目よりDHPとHDの併用およびHD単独の2種類の血液浄化法を施行したところ、血中MTX濃度は低下傾向を示し、利尿期に入るとその濃度はさらに低値となった。MTXの除去効果(図3)は、DHPとHDの併用がHD単独療法に比べてより優れていた。また経過中、図4Aに示すようにMTXによると思われる白質脳症が出現したが、図4BのCT像に見られるように改善した。

考察

MTXは葉酸代謝サイクルのdihydrofolate reductase (DHFR)を阻害し、細胞のDNA合成を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する^{6,10~12)}。一方、正常細胞もこの代謝経路を介して影響されるが、副作用の程度はMTXの投与量によって異なってくる。しかし、少量投与ではその副作用の発現が少ない反面、抗腫瘍効果も減少する。従来、本剤投与に関しては感受性が少ないとされていた骨肉腫に対しても、大量投与によりその効果を期待できることが近年明らかにされてきた。しかし、上述の副作用の危険性は必然的に増大し、腎もその標的から逃れられず^{13~19)}、急性腎不全を発症する^{20~22)}。

一方、MTXの毒性を軽減させる方法として葉酸の誘導体であるleucovorin併用療法が開発された。LeucovorinはDHFRと無関係に能動輸送によって細胞の葉酸代謝に取り込まれ、活性型葉酸5,10-methylene tetrahydrofolateとなり、細胞のDNA合成を再開させる²³⁾。さらに、濃度勾配により細胞内のMTXと置き換わり、MTXの細胞外への流出を促進させる。しかし、

葉酸自体にも尿細管細胞を障害して急性腎不全を発症させるという報告がある²⁴⁾。

MTXの投与時の血中濃度の推移は、3-compartment theoryによって説明される。すなわち、第1相にみられる半減期の急速な消失は体内組織への分布によるもので、次の2~3時間の消失相は腎からの排泄、最終相は腎からの排泄のほかに腸肝循環が関与するといわれている。MTXの排泄は、未変化体として大部分が腎より排泄されるが、一部は代謝産物7OH-MTXとなる。その際、不十分な補液や嘔吐・下痢による尿量減少、酸性尿等が存在するとMTXおよび7OH-MTXが尿中で過飽和状態となり、尿細管で析出することによって腎障害をきたすとされている^{6,25)}。MTXによる腎障害を惹起する危険因子として脱水、酸性尿、およびMTX投与前に存在する肝障害や腎障害が考えられる。本報告例においては、前述のようにMTX投与開始と同時に炭酸水素ナトリウムを投与していたため、尿pHは経過中7.5前後に保たれており、さらに脱水やMTX投与前の肝障害、腎障害も認められなかった。

Leucovorinの細胞内移動は高濃度のMTXによって阻害されるという^{6,12)}。したがって、腎機能低下例ではleucovorinの効果はあまり期待できず、MTXの排泄が遅延する。さらに、長期間高濃度が持続することによって腎以外の臓器への危険性も増大する^{14,26)}。すなわち、MTX大量投与下ではleucovorin救援療法を行ってMTXの副作用をできるだけ回避することが重要であるが、腎障害が発症した場合には、腎からの排泄に代わる方法を用いて長期間にわたる高濃度状態を避けることが必要となる。

以上の理由により、とくに腎不全に陥った場合には血液浄化法が必要となるが、複数の浄化法のいずれの方法が最も効果的であるかが問題となる^{4,11,21,22,27-32}。MTX の分子量は約 450 であり、蛋白と非結合状態であっても Cr よりも透析性は劣る。事実、腹膜透析では持続性 (CAPD) に行っても除去効果はほとんど期待できないという^{4,22}。HD でもやはりその除去能は悪いとされており、これは血中の MTX の 50% 以上が蛋白と結合^{22,30)}することから考えても当然かもしれない。また、HD では MTX の血中濃度が高いときはその除去能をある程度期待できるが、細胞内への分布量が大きいために血中濃度は透析直後に再び上昇し^{21,26,31)}、頻回の HD が必要となる。我々の結果に示されるように、DHP と HD との併用は限外濾過によってより良いクリアランスを期待できる。MTX の除去効率は PE が最も良かったが、代用血漿による肝炎ウィルス感染や経済性から考えると安易に勧められる方法ではないと思われる。

一般に、MTX の臨床毒性は臓器の MTX 毒性閾値濃度と持続時間に相関して発症するといわれている。各臓器の毒性閾値濃度は、骨髄および消化管粘膜上皮 2×10^{-8} mol/l、肺および肝 $10^{-8} \sim 10^{-7}$ mol/l、皮膚および中枢神経 10^{-5} mol/l、腎 10^{-4} mol/l と考えられており、閾値以上の濃度が 36~42 時間以上遷延するとその毒性は不可逆性になると報告されている^{13,33)}。したがって、MTX によって腎障害が発生した場合には DHP と HD の組み合わせにより、MTX の血中濃度を少なくとも 10^{-5} mol/l 以下にすることを目指すべきであろう。我々の例においても、血中 MTX 濃度が 10^{-5} mol/l 以下になるとともに腎機能の改善傾向を認めた。さらに、利尿と腎機能の改善につれて血中 MTX 濃度が低下し、肝機能障害や白質脳症等の腎以外の副作用も回復した。MTX による白質脳症は一般には不可逆性^{8,9)}と考えられてきたが、白質脳症の改善例も報告されている⁷⁾。本症例においては、白質脳症の改善と血液浄化法による MTX 除去との関連を証明できなかったが、血中および髄液中の MTX 濃度が正相関する³⁴⁾ことから、血中 MTX の高濃度状態をできるだけ早期に回避することが中枢神経系の副作用を抑えるためにも必要であろう。

以上より、血中 MTX 濃度が著しく上昇して急性腎不全を発症した場合には、血液浄化によりその血中濃度の低下を計り、まず腎の毒性閾値濃度以下に血中 MTX 濃度を下げることが肝要と思われた。

結論

1. MTX の除去率は、PE が 50.2% と最も良かったが、代用血漿による肝炎ウィルス感染症や経済性を考えると最良の方法とはいえない。DHP と HD の併用でも

十分な効果が得られ、有効と考えられた。

2. MTX による副作用を考えると、少なくとも血中 MTX 濃度を 10^{-5} mol/l 以下になるまで、繰り返して行うのが妥当と思われた。

文献

- 1) 渡辺真, 柳沢正信, 佐藤勝彦: High Dose Methotrexate 療法の副作用—特に臨床検査値と血中濃度との関係について—。癌と化学療法 17: 1081-1084, 1990
- 2) 西 基, 小林良二, 中館尚也, 畑江芳郎, 武田武夫: Methotrexate 大量療法における血中濃度低下遅延例の検討。小児科診療 50: 1567-1572, 1987
- 3) 小田健司, 岩戸康治, 三浦和之, 滝本泰生, 今村展隆, 木村昭郎, 難波紘二, 蔵本 淳: 悪性リンパ腫におけるメソトレキセート大量療法後排泄遅延の 1 例。臨床血液 27: 398-402, 1986
- 4) Thierry FX, Vernier I, Dueymes JM, Roche H, Canal P, Meeus F, Pourrat JP, Conte JJ: Acute renal failure after high-dose methotrexate therapy. Nephron 51: 416-417, 1989
- 5) Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M: Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. Lancet i: 256-258, 1986
- 6) 越前宏俊, 辻本豪三, 石崎高志: メイトレキサート。薬物投与計画マニュアル。171-181, 医学書院, 東京, 1986
- 7) Ebner F, Ranner G, Slavc I, Urban Ch, Kleinert R, Radner H, Einspieler R, Justich E: MR findings in methotrexate-induced CNS abnormalities. Am J Neuroradiol 10: 959-964, 1989
- 8) Allen JC, Rosen G: Transient cerebral dysfunction following chemotherapy for osteogenic sarcoma. Ann Neurol 3: 441-444, 1978
- 9) Nelson RW, Frank JT: Intrathecal methotrexate-induced neurotoxicities. Am J Hosp Pharm 38: 65-68, 1981
- 10) 梅田 透, 高田典彦, 保高英二, 遠藤富士乗, 石井猛: High-Dose MTX 療法における重篤な副作用の検討—骨肉腫 54 例, 延べ 365 回について—。癌と化学療法 11: 285-294, 1984
- 11) Jorkasky D, Singer I: Drug-induced tubulo-interstitial nephritis: Special cases. Seminars in Nephrology 18: 62-71, 1988
- 12) Jolivet J, Cowan KH, Curt GA, Clen-deninn NJ,

- Chabner BA : The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med* 3 : 1094-1104, 1983
- 13) 佐々木邦明, 藤本孟男 : 医薬品血中濃度モニタリングの手引き. メトトレキサート(その2). 月刊薬事 28 : 77-84, 1986
 - 14) Chan H, Evans WE, Pratt CB : Recovery from toxicity associated with High-Dose Methotrexate : Prognostic factors. *Cancer Treat Rep* 61 : 797-804, 1977
 - 15) Ries F, Klastersky J : Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis* 8 : 368-379, 1986
 - 16) Deutsh JC, Kolhouse JF : Folate and Methotrexate interactions in the rat kidney. *Cancer Res* 49 : 5858-5862, 1989
 - 17) Selhub J, Emmanouel D, Stavropoulos T, Arnold R : Renal folate absorption and the kidney folate binding protein. I. Urinary clearance studies. *Am J Physiol* 252 : F750-756, 1987
 - 18) Selhub J, Nakamura S, Carone FA : Renal folate absorption and the kidney folate binding protein. II. Microinfusion studies. *Am J Physiol* 252 : F757-760, 1987
 - 19) Stark AN, Jackson G, Carey PJ, Arfeen S, Proctor SJ : Severe renal toxicity due to intermediate-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 24 : 243-245, 1989
 - 20) Taguchi H, Niiya K, Miyoshi I, Machida K, Kuwabara K : Lethal side effects of high dose methotrexate therapy. *J Jpn Soc Cancer Ther* 17 : 1995-2000, 1982
 - 21) Relling MV, Stapleton B, Ochs J, Jones DP, Meyer W, Wainer IW, Crom WR, McKay CP, Evans WE : Removal of methotrexate, leucovorin, and their metabolites by combined hemodialysis and hemoperfusion. *Cancer* 62 : 884-888, 1988
 - 22) Ahmad S, Shen F, Bleyer WA : Methotrexate-induced renal failure and ineffectiveness of peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 138 : 1146-1147, 1978
 - 23) Byrnes KA, Ghidoni JJ, Mayfield ER : Response of rat kidney to folic acid administration. I. Biochemical studies. *Lab Invest* 26 : 184-190, 1972
 - 24) Schmidt U, Dubach UC, Funk B, Engeler E : Acute renal failure in the folate-treated rat. Early metabolic changes in various structures of the nephron. *Kidney Int* 10 : 39-45, 1976
 - 25) Jacob SA, Stoller RG, Chabner BA, Johns DG : 7-Hydroxy methotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high-dose methotrexate. *J Clin Invest* 57 : 534-538, 1976
 - 26) Perez C, Sutow WW, Wang YM, Herson J : Evaluation of overall toxicity of high-dose Methotrexate regimens. *Med Pediatr Oncol* 16 : 219-228, 1979
 - 27) 谷岡富美男, 石原弘規, 半田哲人, 磯崎健一, 松木明知, 尾山 力 : 血液浄化法が奏効したメトトレキサート中毒の1例. *ICU と CCU* 13 : 335-339, 1989
 - 28) Montagne N, Milano G, Caldani C, Bracco J, Ayela P, Cassuto E, Tyss A, Schneider M : Removal of methotrexate by hemodiafiltration. *Cancer Chemother Pharmacol* 24 : 400-401, 1989
 - 29) Gadgil SD, Damle SR, Advani SH, Vaidya AB : Effect of activated charcoal on the pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate. *Cancer Treat Rep* 66 : 1169-1171, 1982
 - 30) Molina R, Fabian C, Cowley B Jr : Use of charcoal hemoperfusion with sequential hemodialysis to reduce serum methotrexate levels in a patient with acute renal insufficiency. *Am J Med* 82 : 350-352, 1987
 - 31) Hande KR, Balow JE, Drake J, Rosenberg S, Chabner BA : Methotrexate and hemodialysis. *Ann Intern Med* 87 : 495-496, 1977
 - 32) Gibson TP, Relch SD, Krumlovsky FA, Ivanovich P : Hemoperfusion for methotrexate removal. *Clin Pharmacol Ther* 23 : 352-355, 1978
 - 33) Bleyer WA : The clinical pharmacology of methotrexate. New applications of an old drug. *Cancer* 41 : 36-51, 1978
 - 34) 藤本孟男, 佐々木邦明 : 超大量 Methotrexate の血中および髄液動態. 癌と化学療法 6 (Suppl II) : 279-286, 1979