

14. MTX 大量療法時の柴苓湯による腎機能保護作用の検討

宇津木聡、岡秀宏、木島千尋、鈴木祥生、佐藤澄人、宮島良輝、藤井清孝
北里大学医学部脳神経外科

【はじめに】

中枢神経系原発悪性リンパ腫患者に対する化学療法として、Methotrexate (MTX) 大量化学療法が標準的治療として行われるが¹⁾、その副作用として腎機能障害が起こることがある^{1, 16)}。また、しばしばその濃度低下が遅延しロイコボリン救済療法を延長しなければならないことがある¹⁶⁾。MTX の排泄を促進するには、尿のアルカリ化を保ち、腎血流を保つことが必要である。尿量減少時には、尿をアルカリ化する acetazolamide の投与が推奨されている¹³⁾。

一方で、いくつかの漢方薬は利尿作用を有し、これまでもいろいろな浮腫性病変に使用されてきた⁷⁾。そのなかでも柴苓湯は急性の利尿作用があることが報告されている^{2, 5)}。今回我々は柴苓湯の利尿効果が、MTX 大量療法時の腎保護作用と MTX 排泄促進効果があるかについての検討を行った。

【対象と方法】

2007年8月から2009年1月までの期間に組織学的に脳悪性リンパ腫の診断がなされ、化学療法として MTX 大量療法を施行した 17 症例を対象とした。

悪性リンパ腫に対する MTX 大量療法として、MTX 100mg/Kg を 3 時間で静脈投与を行った。この治療中は一日 1500ml の輸液を行い、同時に Allopurinol (100mg) 3T3X の内服を行った。尿の pH を測定し pH が 7 未満の場合には、尿中の pH が 7 以上になるまでメイロン 20ml の注射を続けた。MTX の静脈投与 24 時間後より 15mg のロイコボリン投与を 4 時間間隔で行った。MTX を静脈投与後 72 時間の時点で MTX 濃度の測定を行い、MTX 濃度が 1×10^{-7} mol/l 以下になるまでロイコボリンの投与を継続した。MTX 濃度は 1×10^{-7} mol/l 以下になるまで、24 時間ごとに測定された。

これらの症例の 2 回目の MTX 大量療法時に、MTX 投与前日より柴苓湯 1 日 9g を分 3 にして食間に内服し、MTX 血中濃度が 1×10^{-7} mol/l 未満になるまで内服を継続した。

MTX 投与前、投与 72 時間後の血液中の尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr)、クレアチニンクリアランス (Ccr) の値の変化を柴苓湯の投与の有無で比較した。また、MTX 血中濃度が 1×10^{-7} mol/l 未満になるまでの日数の遅延が柴苓湯の投与の有無で違いがあるかを検討した。柴苓湯のこの治療に対する影響をみる目的で、MTX 投与直後の MTX 血中濃度、MTX 投与開始から 72 時間までのメイロン投与回数を比較した。

【結果】

柴苓湯を投与していない状態で MTX の投与前後で BUN 値に変化は見られなかったが、Cr 値は有意に上昇し、Ccr 値は有意に低下した。柴苓湯を投与した時の MTX 投与前後で BUN 値は有意に低下したが、Cr 値と Ccr 値に有意な変化は見られなかった。MTX 投与による BUN、Cr、Ccr のそれぞれの値の変化率は、柴苓湯の投与の有無で有意差をみとめた。

MTX 投与直後の濃度は、柴苓湯を投与の有無で有意差はみられなかった。

柴苓湯を投与しない場合に MTX 血中濃度が 1×10^{-7} mol/l 未満となるまで 72 時間より遅延した症例は

17 例中 6 例でみられたが、柴苓湯を投与した場合には遅延した症例は認められなかった。

また、メイロン投与回数は、柴苓湯の投与の有無に変化はなかった。

【考察】

MTX 大量投与時には glomerular filtration rate (GFR) が一時的に低下する⁶⁾。GFR の低下は MTX の排泄遅延につながり、BUN、Cr 値の上昇などの腎機能障害をきたす。今回の検討でも、MTX 投与により BUN 値に変化は見られなかったが、Cr 値は有意に上昇し、Ccr 値は有意に低下した。

しかし、柴苓湯の投与により BUN の値は低下し、Cr 値の上昇は抑えられ、Ccr 値は低下しなかった。これらは柴苓湯の利尿作用によるものと考えられた^{10, 12)}。柴苓湯の利尿作用については不明な部分も多いが、比較的短時間でも利尿効果が得られることから尿細管での Na⁺再吸収を何らかの形で阻害している可能性が考えられている^{2, 6)}。また最近の知見では、柴苓湯が、血管内皮からの NO の産生を誘発し腎血流を増やすことや³⁾、vasopressin の作用に拮抗すること⁴⁾で利尿作用をもたらしているとの報告もある。これらの作用は、尿を酸性化するには働かない。

実際、今回の検討では、メイロン投与必要とする回数は柴苓湯投与によっても増えることはなく、柴苓湯投与により尿の pH に影響はないと考えられた。

また、中枢神経系原発悪性リンパ腫は高齢者に多く、過度な利尿による循環血漿量の減少にもとづく血栓塞栓症を誘発する恐れがある。

柴苓湯は、利尿作用は持ち合わせているものの^{10, 12)}、体内水分量が少ない場合には尿量を増すことはなく、体内水分量の恒常性が維持されるので、血栓塞栓症を懸念する必要がなく安全に使用することができる。

MTX の排出遅延は、肝機能障害や腎機能障害、骨髄抑制、口内炎などの副作用を引き起こす^{8, 9, 15)}。

今回の検討では、柴苓湯の投与により優位に MTX の排泄遅延を減少することができた。これは柴苓湯の投与により腎血流が増えたことが一番の要因と考えられた。また、MTX 投与直後の MTX 濃度は、柴苓湯投与でやや低下したが問題のない程度であった。

以上のことより、MTX 大量療法時に柴苓湯を併用することは、MTX の効果を減弱せずその副作用軽減に有効な方法の一つと考えられた。

【結語】

柴苓湯には利尿作用があり、これにより MTX 大量療法時における MTX 濃度低下遅延や腎機能障害を防止する有効な方法の一つと考えられた。

【文献】

- 1) Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, Hochberg F, Priet R. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 21: 1044-1049, 2003
- 2) Fujitsuka N. Diuretic and anti-edematous effects of the Kampo medicine Saireito. *J Trad Med* 23: 1-4, 2006
- 3) Fujitsuka N, Goto K, Takeda S, Aburada M. The diuretic effect of sairei-to is mediated by nitric oxide production in pentobarbital-anesthetized rats. *J Pharmacol Sci* 94: 185-191, 2004

- 4) Fujitsuka N, Maruyama H, Kase Y, Takeda S, Aburada M. Effect of Sairei-to on signal transduction of the vasopressin V2 receptor in rat renal cortex. *J Trad Med* 21: 271-274, 2004
- 5) Hattori H, Maruyama H, Nishimura H, Nakai Y, Sakakibara I, Kase Y, Takeda S. Effects of Saireito, a Japanese herbal medicine, on edema via antagonistic actions against aldosterone in anti-GBM nephritic rats. *Clin Exp Nephrol* 10:13-18, 2006
- 6) Hempel L, Misselwitz J, Fleck C, Kentouche K, Leder C, Appenroth D, Rost M, Zintl F. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Med Pediatr Oncol* 40: 348-354, 2003
- 7) Kishida Y, Miki H, Nishii T, Inoue T, Nishida S, Yoshikawa H, Sugano N. Therapeutic effects of Saireito (TJ-114), a traditional Japanese herbal medicine, on postoperative edema and inflammation after total hip arthroplasty. *Phytomedicine* 14: 581-586, 2007
- 8) Li J, Gwilt P. The effect of malignant effusions on methotrexate disposition. *Cancer Chemother Pharmacol* 50: 373-382, 2002
- 9) Maiguma T, Hayashi Y, Ueshima S, Kaji H, Egawa T, Chayama K, Morishima T, Kitamura Y, Sendo T, Gomita Y, Teshima D. Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46: 584-590, 2008
- 10) Matsuta M, Kanita R, Takase H, Yamashita A, Ito K. Effect of Sairei-to on body fluid regulation. *J Med Pharm Soc WAKAN-YAKU* 10: 204-209, 1993
- 11) National Comprehensive Cancer Center Guidelines 4/18/ 2006-last update, NCCN practice guidelines in oncology: nonimmunosuppressed primary CNS lymphoma
- 12) Ohnishi N, Nagasawa K, Yokoyama T. The verification of regulatory effects of Kampo formulations on body fluid using model mice. *J Trad Med* 17: 131-136, 2000
- 13) Sand TE, Jacobsen S. Effect of urine pH and flow on renal clearance of methotrexate. *Eur J Clin Pharmacol* 19: 453-456, 1981
- 14) 宇津木聡、岡秀宏、鈴木祥生、佐藤澄人、大澤成之、小泉寛之、宮島良輝、藤井清孝、MTX 大量療法時の MTX 濃度低下遅延に対する柴苓湯の効果、*No Shinkei Geka* in press
- 15) Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, Bacci G, Craft AW, Adamson PC. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 100: 2222-2232, 2004
- 16) Zhu JJ, Gerstner ER, Engler DA, Mrugala MM, Nugent W, Nierenberg K, Hochberg FH, Betensky RA, Batchelor TT. High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 11: 211-215, 2009