

メソトレキセート大量療法における排泄遅延による 有害事象の後方視的調査

大里 洋一¹⁾²⁾ 横山 智央³⁾ 六谷 紀与¹⁾
伊賀 千夏¹⁾ 黒川 由衣¹⁾ 権藤 麻子⁴⁾
藤本 博昭²⁾ 大屋敷 一馬²⁾

¹⁾東京医科大学病院薬剤部

²⁾東京医科大学内科学第一講座

³⁾東京医科大学病院臨床腫瘍科

⁴⁾東京医科大学病院腎臓内科

【要旨】 【はじめに】 悪性リンパ腫に対してメソトレキセート大量療法 (high dose-MTX : HD-MTX) を含んだ化学療法が行われ、その有効性が報告されている。しかしながら、MTX の排泄遅延により様々な有害事象の発症リスクが増加することが知られており、東京医科大学病院 (以下、当院) 薬剤部では血中 MTX 濃度を自施設内で測定する事により、排泄遅延時の迅速な対策に取り組んでいる。今回我々は、HD-MTX 排泄遅延頻度および排泄遅延有無による有害事象の出現状況を調査したので報告する。

【方法】 平成 20 年 5 月から平成 23 年 12 月までに悪性リンパ腫および急性リンパ性白血病に対する HD-MTX を含む化学療法を施行し、血中 MTX 濃度測定を行った 63 名 (148 エピソード) について後方視的に調査した。血中濃度測定は TDXFLX (アボットジャパン株式会社) を使用し 72 時間後に 0.1 μM 以上の症例を排泄遅延例とし、これらに対して適切なロイコボリン救援療法を行った。有害事象としては、腎機能障害、粘膜障害、および白血球減少について CTCAE v4.0 を用いて評価した。

【結果】 HD-MTX 施行例のうち MTX の排泄遅延は 28 エピソード (18.9%) に見られ、排泄遅延群では急性腎不全グレード 1-2 は 32.1% (排泄遅延無し 5.8%; $P=0.0002$)、グレード 1-2 の粘膜障害は 28.6% (排泄遅延無し 5.8%; $P=0.0012$) と有意に増加した。白血球減少症はグレード 3 以上が 50.0% (排泄遅延無し 35.8%; $P=0.2414$) であった。一方、MTX 排泄遅延の原因として MTX 投与前の腎機能、併用薬、MTX 投与方法、投与量についての検討では、明らかな有意差は認めなかった。

【考察】 HD-MTX 投与による MTX 排泄遅延群では有害事象が高率に出現する可能性があり、迅速に判断し適切なロイコボリン救援療法を行う必要がある。血中 MTX 濃度を自施設内で測定することによって、迅速な対応が可能になり、副作用の減少または軽減に有用であると思われる。

平成 24 年 5 月 17 日受付、平成 24 年 8 月 10 日受理

キーワード: メソトレキセート (Methotrexate ; MTX)、大量メソトレキセート療法 (high-dose methotrexate ; HD-MTX)、ロイコボリン (leucovorin ; LV)、一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism ; SNP)

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院薬剤部 大里 洋一)

TEL : 03-3342-6111 (内線 5985) FAX : 03-5381-6651 E-mail : y-osato@tokyo-med.ac.jp

はじめに

悪性リンパ腫をはじめとしたリンパ増殖性疾患に対して、メソトレキセート大量療法 (High dose MTX: HD-MTX) を含む化学療法が施行され、その有効性が報告されている¹⁾⁻⁴⁾。MTXは細胞内ではMTX poly glutamate (MTXPG) に変換され thymidylate synthetase (TYMS)、dihydrofolate reductase (DHFR)、5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase (ATIC) などの代謝に関与する酵素を阻害することより抗腫瘍効果を発揮する⁵⁾⁶⁾。

しかしながら、MTXを含む化学療法では、その排泄遅延により様々な有害事象の発症リスクが増加することが知られており⁷⁾、特に DHFR を阻害する

系では葉酸代謝阻害が重篤な有害事象に関与するため、MTX大量療法施行時には副作用モニタリングの観点から48時間および72時間(72時間で基準値以上の場合はそれ以降)の血中濃度を測定することが定められている⁸⁾。一方、leucovorin (LV) は体内で還元され5,10-methylenetetrahydrofolate (5,10-CH₂=THF) に変換された後、5-methyltetrahydrofolate (5-CH₃-THF) 経て、5-methyltetrahydrofolate-homocysteine S-methyltransferase (MTR) により tetrahydrofolate (THF) に変換される。そのため、MTXに阻害された葉酸合成経路を補助し正常細胞のプリンまたはピリミジン合成を復旧させる目的で、MTX投与開始から一定の期間をあけLV救療療法を実施することが推奨されている⁹⁾⁻¹¹⁾ (Fig. 1)。

東京医科大学病院 (以下、当院と略す) では MTX

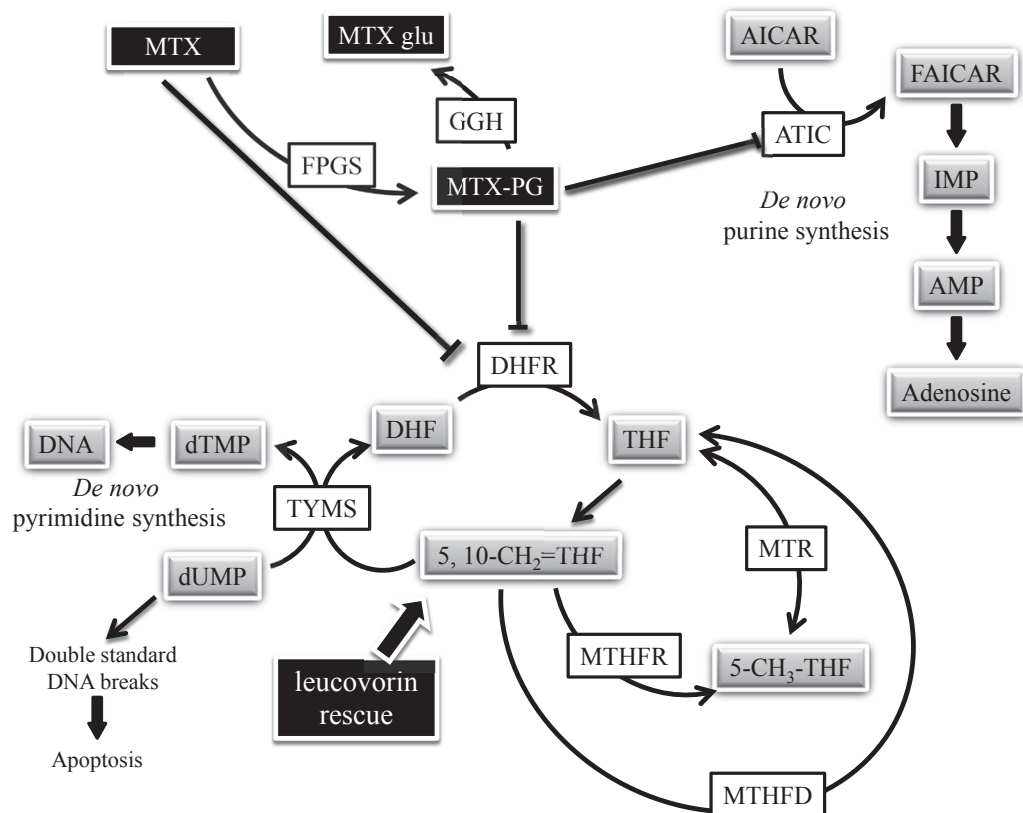


Fig. 1 The intracellular metabolism pathway of MTX

MTX : methotrexate, GGH : γ -glutamyl hydrolase, FPGS : folylpolyglutamate synthase, MTX-PG : MTX polyglutamate, TYMS : thymidylate synthetase, dUMP : deoxyuridine monophosphate, dTMP : deoxythymidine monophosphate, DHFR : dihydrofolate reductase, DHF : dihydrofolate, THF : tetrahydrofolate, MTHFD : methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, MTHFR : methylenetetrahydrofolate reductase, MTR : 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine S-methyltransferase, 5, 10-CH₂=THF : 5, 10-methyltetrahydrofolate, 5-CH₃-THF : 5-methyltetrahydrofolate, ATIC : 5-aminoimidazole-4-carboxamide, AICAR : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide, FAICAR : 10-formyl-5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide, IMP : inosine monophosphate, AMP : adenosine deaminase, Black rectangle : Drug, White rectangle : enzyme, Gray rectangle : compounds.

血中濃度を自施設内で測定し、これら MTX 排泄遅延例に対し LV 投与の延長など適切に対応し、有害事象の発症リスクを軽減するよう取り組んでいる。これまで、MTX 排泄遅延の原因の特定は様々な研究がなされてはいるものの¹²⁾、未だ十分に解明されていない。さらには、当院における血中 MTX 濃度とその有害事象の発症頻度については知られていない。今回我々は、当院における HD-MTX 投与例において MTX 排泄遅延の頻度および排泄遅延有無による有害事象の出現状況、さらには MTX 排泄遅延の原因について後方視的に調査したので報告する。

対象と方法

1. 研究デザインおよび対象集団

2008年5月から2011年12月までに当院血液内科、脳神経外科、臨床検査医学科、老年病科にて悪性リンパ腫に対する HD-MTX を含む化学療法を施行した 63 名 (148 エピソード) を対象に、診療録および薬剤指導・看護記録を基に後方視的な調査を行った。解析には、治療経過に伴う使用薬剤の変更を考慮し、エピソード単位での解析とした。なお、1 エピソードは MTX 投与日から 14 日間とした。

2. 調査項目

年齢、性別、診断名、化学療法レジメン名 (併用薬)、MTX の投与量、血中 MTX 濃度 (24 時間、48 時間、72 時間)、LV 投与の期間について調査を行った。血中 MTX 濃度測定は TDXFLX (アボットジャパン株式会社、東京) を使用し、MTX 投与後 24 時間値、48 時間値、72 時間値がそれぞれ 10 $\mu\text{mol/L}$ 、1.0 $\mu\text{mol/L}$ 、0.1 $\mu\text{mol/L}$ 以上を排泄遅延例とし¹³⁾¹⁴⁾、72 時間の時点で排泄遅延が認められた場合は、血中 MTX 濃度が 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 未満になるまで連日 (24 時間毎) 測定することとした。LV 救療法は全例において、MTX 投与後 24 時間から開始し、血中 MTX 濃度が 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 未満になるまで継続した。

有害事象は腎機能障害、粘膜障害、および白血球減少について Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (CTCAEv4.0) を用いて評価した。

3. 統計学的検討

データの解析には GraphPad Prism 5 (MDF Co., Ltd, 東京) を用いて χ^2 乗検定を行い、 $P < 0.05$ の場合を統計学的に有意と判定した。

尚、本研究は東京医科大学病院倫理審査委員会の承認を得て実施された (承認番号 1925; 2012 年 2

月 1 日承認)。

結 果

1. 患者背景

当院血液内科、脳神経外科、臨床検査医学科、老年病科にて悪性リンパ腫に対する HD-MTX を含む化学療法を施行した 63 名 (148 エピソード) の患者背景を Table 1 に示す。年齢の中央値は 66.0 歳、性別は男性 56.1%、女性は 43.9% であった。診断名は脳神経外科の PCNSL (primary central nervous system lymphoma) が最も多く、DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) は 15.5%、ALL (acute lymphoblastic leukemia) は 14.9% であった。

併用した抗がん薬は、リツキシマブは 27.0%、シタラビン (Ara-C) は 21.6%、副腎皮質ステロイド 27.7% であり、併用薬なしは 51.4% であった。また、使用した化学療法レジメンは MTX 大量療法 (HD-MTX) 72.3%、HyperCVAD/MA 療法 (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, dexamethasone, Ara-C, MTX) 21.6%、JALSGALL202 (MTX, vincristine, 6-mercaptopurine) 2.7%、CODOX-M (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, methotrexate) 2.0%、JALSGALL97 (methotrexate, adriamycin, vincristine, prednisolone) 1.4% であり、MTX の投与量は 1 g/m^2 以下は 2.7%、1-2 g/m^2 は 25.0%、2-3 g/m^2 は 20.3%、3-4 g/m^2 は 52.0% であった。

2. MTX の排泄遅延の出現状況および有害事象の発症頻度

MTX の排泄遅延は全エピソードの 18.9% (28 エピソード; 22 名) にみられ (Fig. 2)、全てに LV 救療法の延長や、積極的な補液や飲水などの水分補給による利尿の促進などの処置が施行された。全症例におけるグレード 1 以上の腎機能障害は 10.8% (16/148)、グレード 1 以上の粘膜障害は 10.1% (15/148)、グレード 3 の白血球減少症は 38.5% (57/148) であった。

MTX 排泄遅延による比較では、急性腎不全グレード 1-2 は 32.1% (排泄遅延無し 5.8%; $P=0.0002$)、グレード 2 は 14.3% (排泄遅延無し 0.8%; $P=0.0030$) と有意に増加した。また、粘膜障害においてもグレード 1-2 は 28.6% (排泄遅延無し 5.8%; $P=0.0012$)、グレード 2 は 17.9% (排泄遅延無し 2.5%; $P=0.0056$) と有意に増加した。なお、急性腎不全、粘膜障害ともにグレード 3 以上の重篤な症状は認めなかった。

Table 1 Patient Backgrounds.

		Patients	Episodes	% episodes
Gender	Male	36	83	56.1%
	Female	27	65	43.9%
Age (y. o)	≥65	31	62	41.9%
	<65	32	57	38.5%
	Median		66.0	
	Range		(18-89)	
Diagnosis	PCNSL	29	87	58.8%
	DLBCL	12	23	15.5%
	ALL	12	22	14.9%
	Burkitt	2	3	2.0%
	T-LBL	2	3	2.0%
	MCL	1	3	2.0%
	AML (mix)	1	2	1.4%
	PTCL	1	2	1.4%
	CMMoL	1	1	0.7%
	FL	1	1	0.7%
	HL	1	1	0.7%
Concomitant agents	Rituximab	19	40	27.0%
	Ara-C	21	32	21.6%
	Steroids	25	41	27.7%
	(-)	32	76	51.4%
Regimen	HDMTX	39	107	72.3%
	HyperCVAD	20	32	21.6%
	JALSGALL202	3	4	2.7%
	CODOX-M	2	3	2.0%
	JALSGALL97	2	2	1.4%
Dose of MTX	3-4g/m ²	31	77	52.0%
	2-3g/m ²	17	30	20.3%
	1-2g/m ²	22	37	25.0%
	<1g/m ²	2	4	2.7%
Length of MTX administration	24 hr	28	47	31.8%
	3-6 hr	35	101	68.2%

PCNSL : primary central nervous system lymphoma, DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma, ALL : acute lymphoblastic leukemia, Burkitt : Burkitt-like lymphoma/leukemia, T-LBL : T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma, MCL : mantle cell lymphoma, AML : acute myeloid leukemia, mix : mixed phenotype, PTCL : peripheral T-cell lymphoma, CMMoL : Chronic myelomonocytic leukemia, FL : follicular lymphoma, HL : Hodgkin's lymphoma, Ara-C : cytarabine.

HDMTX : High-dose methotrexate, Hyper-CVAD : cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, CODOX-M : cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, methotrexate, JALSGALL202 : methotrexate, vincristine, 6-mercaptopurine JALSGALL97 : adriamycin, methotrexate, vincristine, prednisone.

一方、白血球減少症はグレード3以上が50.0%（排泄遅延無し35.8%； $P=0.2414$ ）であった。（Fig. 3）

3. MTX 排泄遅延の原因検討

MTX 投与前に腎機能障害（ $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ；慢性腎臓病グレード2）を有する症例ではMTX 排泄遅延は21.4%（グレード3以上の慢

性腎臓病は無く、グレード1は10.8%； $P=0.8201$ ）と有意な差は認めなかった。また、投与速度別では24時間持続投与でのMTX 排泄遅延が27.7%に対し、3-6時間の点滴静脈注射では14.9%（ $P=0.1038$ ）、MTX 投与量別では 3 g/m^2 /エピソード以上での排泄遅延が19.3%に対し 3 g/m^2 /エピソード以下では

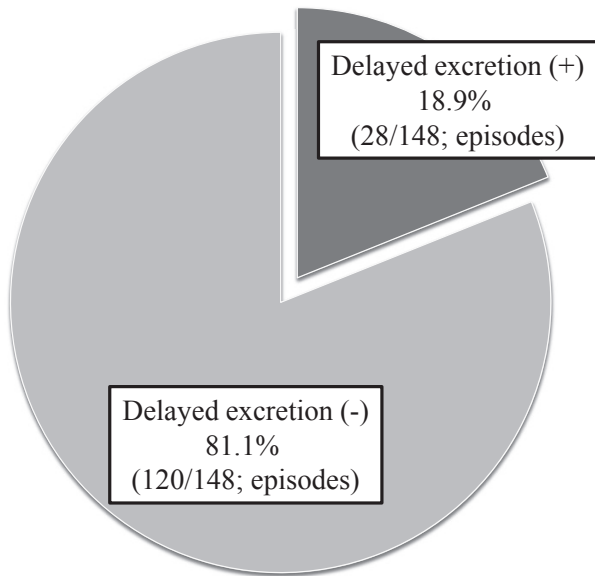


Fig. 2 The rate of delayed excretion of MTX

18.3% ($P=0.9493$)といずれも有意な差を認めなかった (Fig. 4-A, B, C)。また、年齢、性別、体表面積、過去の治療歴や合併症による差も認められなかった。

4. MTX 排泄遅延と併用薬による検討

併用した薬剤ごとのMTX排泄遅延の出現頻度は、シタラピン併用では25.0% (排泄遅延無し20.8%; $P=0.8201$)、リツキシマブ併用では25.0% (排泄遅延無し27.5%; $P=0.9745$)、副腎皮質ホルモン併用では32.1% (排泄遅延無し26.7%; $P=0.7274$)とそれぞれ有意な差を認めなかった。(Fig. 4-D)

NSAIDsおよびST合剤 (MTX投与前に内服中止)の使用は数例に認められたが、投与時期や投与量からMTX排泄遅延に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられた。また、その他のメソトレキセート医薬品添付文書に記載されている併用禁忌、または併用注意薬の使用はなかった。

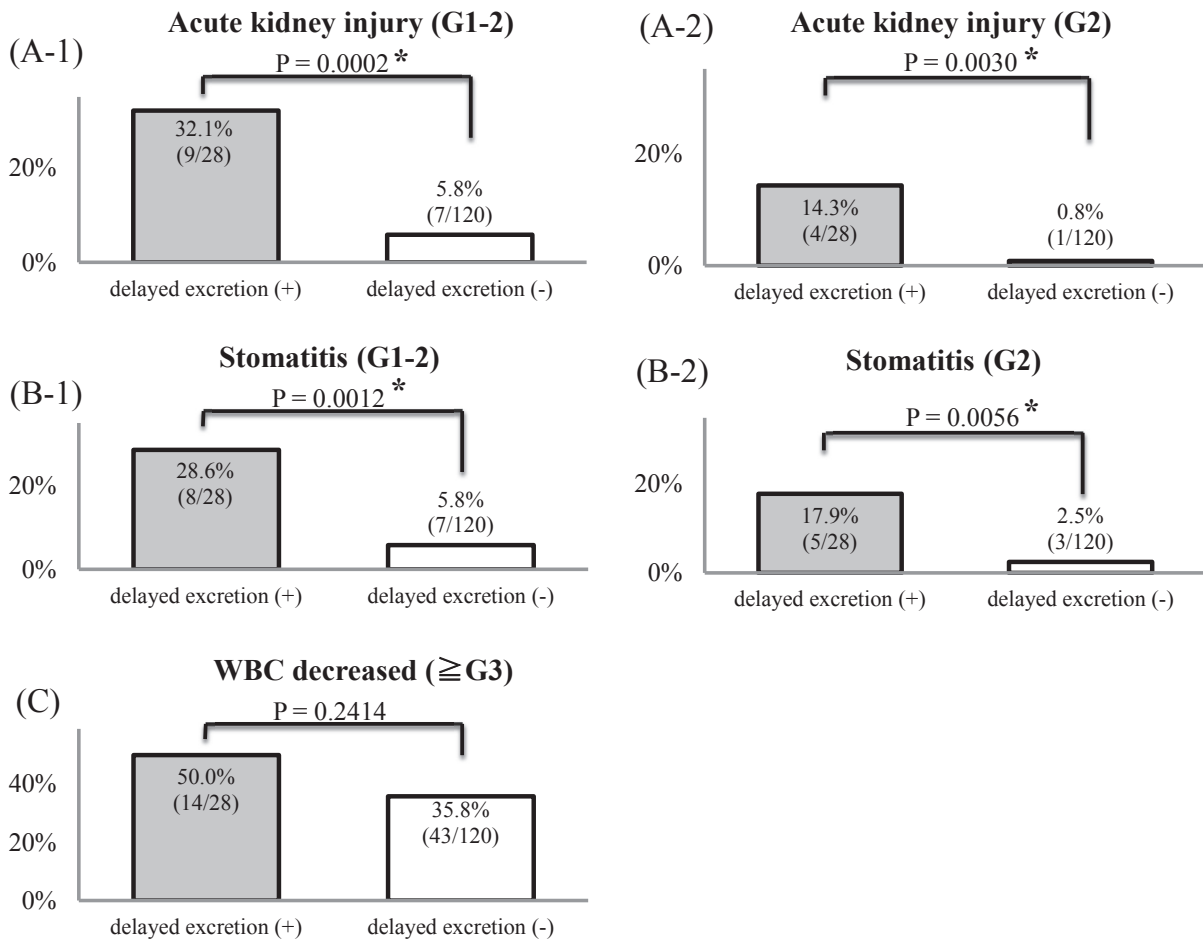


Fig. 3 Adverse reactions in patients with delayed excretion of MTX

* : $P<0.05$

WBC : white blood cell

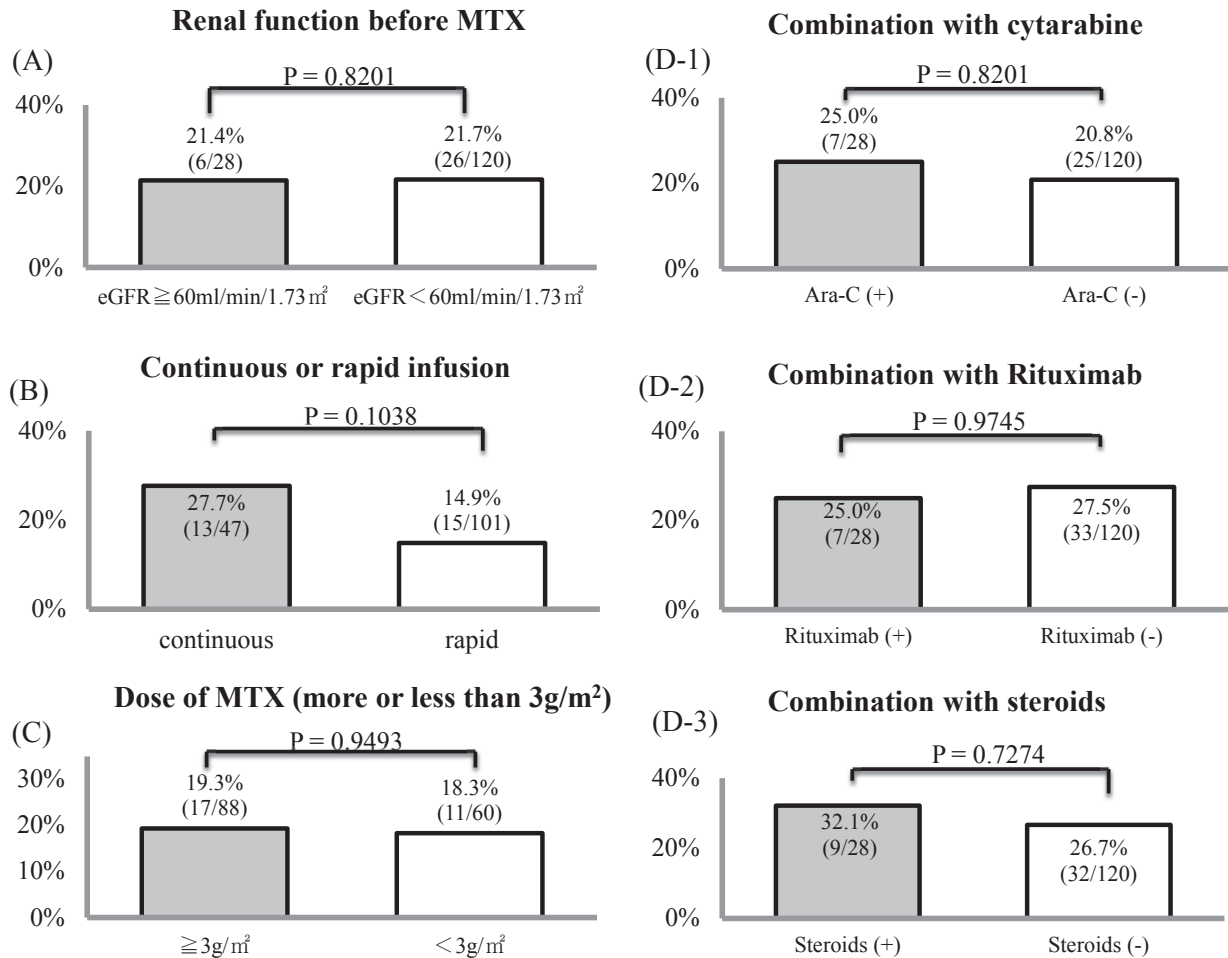


Fig. 4 The causes of delayed excretion of MTX

5. SNP解析を用いた個別対応により有害事象が減少した一例

症例：30歳、女性

主訴：縦隔腫瘍による上大静脈症候群

既往歴：2型糖尿病 [HbA1c (JDS 値)；8.8%、網膜症なし、クレアチニン・クリアランス；98 ml/min]、てんかん発作（バルプロ酸 400 mg/day 内服中）、肥満症（BMI；34.9）。

現病歴と経過：T-LBLと診断し、HyperCVAD (cyclophosphamide、adriamycin、vincristine、dexamethasone) /MA (MTX、Ara-C)にて寛解導入療法を開始した。初回MA (MTX；1 g/m²、Ara-C；3 g/m²)療法施行時、血中MTX濃度は48時間値2.68 μM、72時間値0.19 μMと排泄遅延が認められ、臨床所見上グレード2の口唇炎と全身倦怠感を認めた (day 5)。また、体内に残存するMTXとの薬物相互作用のためフロセミドの使用が困難であり、利尿薬としてacetazolamide (250 mg/回；2-3回/日)を使

用したが、利尿効果に乏しくday 2より著明な体液貯留を（体幹浮腫グレード2、体重増加；3.8 kg）認めた。さらにはday 6-10にかけてグレード2のAST/ALT上昇を認めた。

初回治療終了後のSNP解析によりMTHFR遺伝子C677T SNPを認めた為、2回目のMA療法ではMTX投与量を66%（1 g/body）に減量し、さらにLV救済療法は初回LV投与量を50 mg（通常15 mg）に増量し、MTX投与開始後36時間より6時間ごと計8回投与することとした。投与後の血中濃度は48時間値；0.16 μM、72時間値0.0 μMと排泄遅延は認めなかったが、グレード1の下痢（Day 6-8）と左足拇指陥入爪を感染源とするグレード2の爪囲炎を認めた (Fig. 5)。化学療法施行Day 35のガリウムシンチグラフィの結果、前縦隔の集積は弱まり新病変の出現は認められなかった。

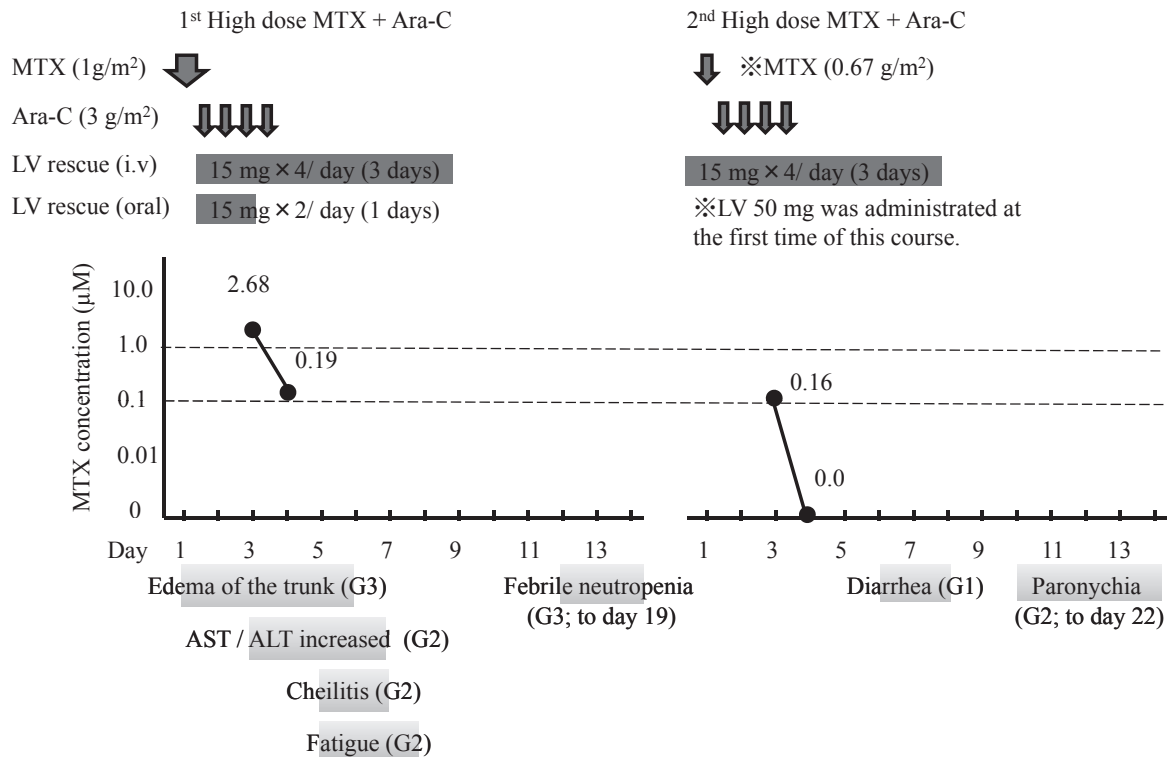


Fig. 5 Clinical course of patients with MTHFR C677T SNP (blood concentration of MTX and adverse events)
 MTX : methotrexate, Ara-C : cytarabine, LV : leucovorin, i.v : intravenous, G : Grade.

考 察

今回我々は、当院における HD-MTX 施行時の MTX 排泄遅延による有害事象の出現頻度と排泄遅延の原因について調査を行った。HD-MTX 施行時の腎機能障害の出現頻度は、全グレードでは 3.0-12.4%、グレード 3 以上は 0.1-2.0% とする meta-analysis の結果が報告されている¹⁵⁾。また、粘膜障害は 15-18% に出現し¹⁶⁾、特に悪性リンパ腫を対象とした HD-MTX を含む多剤併用療法の結果では、グレード 3 以上の粘膜障害が 7-13% 出現すると報告されている¹⁷⁾。今回の我々の調査では、全グレードの腎機能障害と粘膜障害の出現頻度はそれぞれ、10.8% および 10.1% であり、これらの報告と同程度であったが、排泄遅延の認められた 28 エピソード (22 名) を含めた全症例において、グレード 3 以上の有害事象は出現しなかった。このことより、迅速な血中 MTX 濃度測定による適切な LV 救援療法の結果、有害事象の重篤化を回避できる可能性が示された。自施設内での血中 MTX 濃度測定は、臨床現場においてフロセミドなど MTX との併用に注意を要する薬剤の使用再開を、より迅速に判断すること

が可能となるため、支持療法の観点からも必須であると思われる。腎機能障害や粘膜障害など、MTX 投与時に頻発する有害事象だけでなく、oncologic emergency を回避し、さらには抗生剤や抗てんかん薬など MTX 以外の薬剤の血中濃度測定による患者個別化医療を可能にすることからも、薬物療法を施行するに当たり薬剤師を含めた多職種連携は重要である。また、今回の調査では同一患者であるにも関わらず、エピソードごとに MTX の排泄遅延の有無が異なる症例が散見されたことより、MTX 排泄遅延は患者それぞれの遺伝子的な要因とその他の環境的な因子が複合的に関わって起こる可能性が考えられる。したがって、今後多変量解析などを用いたさらなる研究が望まれるが、これらの解析は自費かつ高価であるため実臨床での応用については検討が必要である。一方、MTX 排泄遅延の原因について、出現頻度は投与量や投与時間、さらには投与前の腎機能には相関しなかった。また、併用薬による排泄遅延の出現頻度の変化は認められなかったため、今後の調査は必要である。

近年、MTX の薬物動態および薬物代謝に関する研究により、関連するタンパクや遺伝子などが明ら

かになりつつある。MTXの細胞内での薬物動態に関しては、低濃度ではsolute carrierであるSLC19A1により細胞内に能動輸送されるが¹⁸⁾、高濃度では受動的に細胞内に取り込まれblood brain barrierを通過し中枢神経にも到達することが明らかとなっている。したがって、MTX大量療法は中枢神経浸潤が考慮される血液内科領域、または脳神経外科領域のリンパ腫には繁用される治療法である¹⁹⁾。また、MTXの代謝排泄に関する遺伝子多型の研究は、関節リウマチ領域で多数報告され、MTXを排出する細胞膜P-糖タンパク質(ABCタンパク質ファミリー)に関するABCB1遺伝子のC3435TSNP²⁰⁾やMTX-PGからポリグルタミン酸を切断する γ -glutamyl hydrolase (GGH) 関連遺伝子(GGH遺伝子)のC401TSNP²¹⁾、C452SNP²²⁾などもMTXによる有効性や毒性に関与すると報告されている。さらには、MTX薬物代謝関連酵素遺伝子であるMethylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)のA1298CSNPは有効性に²²⁾、C677TSNPは毒性に関与することが明らかとなっており、特にC677TSNPを有する群はmutationを有しない群に比し、有害事象による治療中止の相対危険度(relative risk)が2.01(95% CI 1.06~5.34)になることが報告されている(全症例での有害事象による治療中止は24%)²⁴⁾。造血器腫瘍領域を中心としたMTX大量療法における報告は未だ少なく、これらSNPの臨床的意義は明らかではないものの、提示症例のようにC677TSNPを持つ症例に対して、投与量や支持療法の変更を柔軟に行い患者個別の対応をすることで、有害事象の回避に寄与できる可能性がある。関節リウマチよりも大量のMTX投与が一般的である造血器腫瘍領域において、治療前に患者個別に薬剤の感受性や有害事象発現率を予測し対処していくことは重要であり、治療成績の向上や患者quality of life (QOL)の改善に貢献されると思われる。

以上より、実臨床におけるMTXの迅速な血中濃度モニタリングはHD-MTX施行時の重篤な有害事象回避のために重要である。さらに、造血器腫瘍領域におけるMTX排泄遅延の原因や有効性ならびに毒性の関連について遺伝子解析を用いたさらなる調査が必要である。患者個別に治療を適合させていくことで、医療の質の向上と安全の確保が望まれる。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本研究のご協力頂いた東京医科大学病院血液内科、脳神経外科、臨床検査医学科、老年病科ならびに薬剤部の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) Bessell EM, Hoang-Xuan K, Ferreri AJ, Reni M: Primary central nervous system lymphoma: biological aspects and controversies in management. *Eur J Cancer* **43**: 1141-1152, 2007
- 2) Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J: Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* **16**: 859-863, 1998
- 3) Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, Pierce S, Huh Y, Andreeff M, Koller C, Ha CS, Keating MJ, Murphy S, Freireich EJ: Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* **18**: 547-561, 2000
- 4) Grenzebach J, Schrappe M, Ludwig WD, Parwaresch R, Zimmermann M, Gadner H, Riehm H, Reiter A; BFM-Group. Grenzebach J et al: Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy. *Ann Hematol* **80** Suppl 3: B73-6, 2001
- 5) 西條長宏、秋山佳子: 第XII章化学療法2抗腫瘍薬。New薬理学改訂第4版(田中千賀子、加藤隆一編集): 570-571, 南江堂(東京)、2002
- 6) 上崎善規: 51章感染症および癌の治療薬。ラング・デール薬理学(樋口宗史、前山一隆編集): 702-703, 西村書店(東京)、2011
- 7) Widemann BC, Adamson PC: Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist* **11**: 694-703, 2006
- 8) ファイザー株式会社: メソトレキセート®注点滴静注液 200 mg 医薬品インタビューフォーム
- 9) Ranganathan P: An update on methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* **9**: 439-451, 2008
- 10) Sirotnak FM, Moccio DM, Dorick DM: Optimization of high-dose methotrexate with leucovorin rescue therapy in the L1210 leukemia and sarcoma 180 murine tumor models. *Cancer Res* **38**: 345-353, 1978
- 11) Matherly LH, Barlowe CK, Goldman ID: Antifolate polyglutamylation and competitive drug displacement at dihydrofolate reductase as important elements in leucovorin rescue in L1210 cells. *Cancer Res* **46**: 588-593, 1978
- 12) Jahnke K, Korfel A, Martus P, Weller M, Herrlinger U, Schmittl A, Fischer L, Thiel E; German Primary

- Central Nervous System Lymphoma Study Group (G-PCNSL-SG) : High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol* **16** : 445-449, 2005
- 13) Ronald G, Stoller, MD, Kenneth R, Hande, MD, Samuel A, Jacobs, MD, Steven A, Rosenberg, MD, and Bruce A, Chabner, MD : Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med* **297** : 630-634, 1977
- 14) 高田典彦、保高英二、遠藤富士乗、舘崎慎一郎 : 骨肉腫の化学療法 — とくに high dose Methotrexate — Citrovorum Factor rescue について。癌と化学療法 **7** : 994-1001, 1980
- 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 patient with osteosarcoma. *Cancer* **100** : 2222-2232, 2004
- 16) van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, Westgeest TA, Romme TC, de Rooij DJ, Jacobs MJ, de Boo TM, van der Wilt GJ, Severens JL, Hartman M, Krabbe PF, Dijkmans BA, Breedveld FC, van de Putte LB : Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **44** : 1515-1524, 2001
- 17) Fujita N, Kobayashi R, Takimoto T, Nakagawa A, Ueda K, Horibe K : Results of the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) NHL-98 protocol for the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma* **52** : 223-229, 2011
- 18) Dervieux T, Furst D, Lein DO, Capps R, Smith K, Walsh M, Kremer J : Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **50** : 2766-2774, 2004
- 19) Ferreri AJ, Reni M, Villa E : Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma : Lessons from prospective trials. *Ann Oncol* **11** : 927-937, 2000
- 20) Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, Takahashi M, Kurata Y, Kigawa J, Higuchi S, Terakawa N, Otsubo K : Expression of P-glycoprotein in human placenta : relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther* **297** : 1137-1143, 2001
- 21) Chave KJ, Ryan TJ, Chmura SE, Galivan J : Identification of single nucleotide polymorphisms in the human gamma-glutamyl hydrolase gene and characterization of promoter polymorphisms. *Gene* **319** : 167-175, 2003
- 22) Cheng Q, Wu B, Kager L, Panetta JC, Zheng J, Pui CH, Relling MV, Evans WE : A substrate specific functional polymorphism of human gamma-glutamyl hydrolase alters catalytic activity and methotrexate polyglutamate accumulation in acute lymphoblastic leukaemia cells. *Pharmacogenetics* **14** : 557-567, 2004
- 23) Urano W, Taniguchi A, Yamanaka H, Tanaka E, Nakajima H, Matsuda Y, Akama H, Kitamura Y, Kamatani N : Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetics* **12** : 183-190, 2002
- 24) van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Huizinga TW, Haagsma CJ, Giesendorf BA, de Boo TM, van de Putte LB : The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene : a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* **44** : 2525-2530, 2001

A retrospective analysis of adverse reactions induced by high-dose methotrexate therapy in hematological malignancies

Yoichi OSATO¹⁾²⁾, Tomohisa YOKOYAMA³⁾, Motoyo ROKUTANI¹⁾, Chinatsu IGA¹⁾,
Yui KUROKAWA¹⁾, Asako GONDO⁴⁾, Hiroaki FUJIMOTO²⁾, Kazuma OHYASHIKI²⁾

¹⁾Departments of Pharmacy, ²⁾Hematology, ³⁾Clinical Oncology, and

⁴⁾Nephrology, Tokyo Medical University Hospital, Japan

Abstract

【Introduction】 Methotrexate (MTX) has been used for the treatment of malignant lymphoma, and the effectiveness of high-dose MTX therapy for lymphoma of the central nervous system has been recognized. However, it has been observed that the risk for various adverse reactions is increased by the delayed excretion of MTX. Therefore, the Department of Pharmacy of Tokyo Medical University Hospital has instituted the regular measurement of MTX blood concentration in hospital patients undergoing MTX therapy, to enable the administration of rapid treatment when a delay of MTX excretion is observed. In this study, we investigated the relationship between the frequency of delayed MTX excretion and the occurrence of adverse reactions.

【Methods】 We conducted a retrospective analysis of 63 patients (148 episodes) who received high-dose MTX for malignant lymphoma or acute lymphoblastic leukemia, and whose blood MTX concentration was measured from May 2008 to December 2011. Delayed excretion of MTX was defined as a blood MTX concentration of more than 0.1 $\mu\text{mol/L}$, as measured by TDXFLX (Abbott Japan, Inc.) 72 hr after MTX administration, and appropriate leucovorin (LV) rescue was given. CTCAE v.4.0 was used to evaluate adverse reactions such as acute kidney injury (AKI), mucositis/stomatitis, and leukocytopenia.

【Results】 Delayed excretion of MTX was observed in 28 episodes (18.9%), including Grade 1 or 2 AKI, and the number of episodes of Grade 2 stomatitis significantly increased to 9 episodes (vs. 7 episodes in patients without delayed excretion of MTX; $P=0.0002$) and to 5 episodes (vs. 3 episodes in patients without delayed excretion of MTX; $P=0.0056$). We could not determine the cause of the delay in MTX excretion based on the renal function before MTX administration, concomitant medication, and the infusion rate and dose of MTX.

【Discussion】 Patients with delayed excretion of MTX have the potential to develop adverse reactions, and therefore rapid and appropriate treatment procedures, including LV rescue, are required. We strongly recommend the regular measurement of blood MTX concentration by pharmacy departments particularly in patients given high-dose MTX, to be able to institute rapid and appropriate intervention to reduce the frequency and severity of adverse events caused by MTX.

〈Key words〉 : Methotrexate (MTX), High-dose methotrexate (HD-MTX), Leucovorin (LV), Single nucleotide polymorphism (SNP)
