

尿路上皮癌に対する Methotrexate 投与時の 血中濃度推移について

県立がんセンター新潟病院泌尿器科（部長：坂田安之輔）
北村 康男，渡辺 学，小松原秀一，坂田安之輔

PLASMA METHOTREXATE CONCENTRATIONS IN UROTHELIAL CANCER CHEMOTHERAPY

Yasuo Kitamura, Manabu Watanabe, Shuichi Komatsubara
and Yasunosuke Sakata

From the Department of Urology, Niigata Cancer Center Hospital

The plasma methotrexate (MTX) concentration was measured during 50 courses of chemotherapy on 26 urothelial cancer patients. A dose of 300 mg/body MTX was infused within 2 hours and plasma concentrations were measured at the scheduled times. Plasma level at the end of infusion was $(2.3 \pm 0.8) \times 10^{-5}$ M/L, $(2.9 \pm 1.9) \times 10^{-5}$ M/L at the 6th-hour, and $(1.9 \pm 1.8) \times 10^{-7}$ M/L at the 24th-hour after the infusion. The plasma MTX concentration values were inversely correlated with creatinin clearance. In 6 cases of Kock pouch bladder, clean intermittent self catheterization of urine caused no meaningful increase of MTX.

(Acta Urol. Jpn. 36: 991-996, 1990)

Key words: Methotrexate, Plasma concentration, Renal function, Urothelial cancer

緒 言

泌尿器悪性腫瘍，とりわけ尿路上皮癌に対する化学療法は，従来 cisplatin (CDDP) を中心に adriamycin (ADM)，5-fluorouracil (5-FU)，cyclophosphamide (CPM) などの併用療法にて，30～50%の奏功率を認めていたが，最近 CDDP と methotrexate (MTX) を主とした併用療法において，より高い奏功率が報告されてきている¹⁾。

しかし MTX の使用経験は泌尿器科領域においては不十分で，その適正量，ロイコボリンによる救済 (LV rescue) の必要性の有無などに関する報告は少ない。

今回，われわれは MTX 300 mg/body 投与時の血中濃度の推移を腎機能との関連から検討した。またコック回腸膀胱症例における回腸膀胱からの再吸収につき検討を行った。

対象および方法

1988年2月から1989年8月までにがんセンター新潟病院泌尿器科において，組織学的に移行上皮癌と確認されている膀胱腫瘍20例，腎盂腫瘍6例について，MTXを含む抗癌剤化学療法をのべ50回実施し，

MTX 血中濃度の経時的変化を測定した。対象症例の年齢は35歳から80歳で，平均64.9歳，男子19例，女子7例で，腎機能はクレアチニンクリアランス24時間法 (Ccr) にて測定し，全症例の平均は 59.4 ml/min/1.74 m² であった。また別にコック回腸膀胱を作成した6症例で MTX 療法を行い日常生活通りに，1日6～8回の自己導尿を行った場合と，化学療法前から回腸膀胱にカテーテルを留置して持続導尿を行った場合の MTX の血中濃度の推移を比較した。

MTX の測定方法は Emit flomogenous enzyme immunoassay 法²⁾ にて行った。この方法の測定可能範囲は $10^{-3} \sim 10^{-8}$ Mol/L (M/L) で， 1×10^{-8} 未満は感知できずゼロとしてあつかった。いずれの症例に対しても投与前，投与終了時，6時間後，24時間後に測定した。一部の症例においては48時間後にも測定した。

MTX の投与方法は尿をアルカリ化するためのメイロンを含む維持補液 500 ml に溶解し，約2時間にて点滴静注した。ついで十分量の水分補給を行い，MTX 投与終了6時間後からロイコボリン 9 mg を6時間毎に4回筋肉内注射にて用いた。

この MTX を含むプロトコル (Table. 1) は治

癒的な目的の場合は CDDP を 1～5 日目に 20 mg/m², etoposide を 1～3 日目に 100 mg/m², MTX は 6 日目に 300 mg/body を投与した (MEP 療法). また補助的な治療法として用いる時には, 1 日目に MTX 300 mg/body, 3 日目に CDDP 70 mg/m² を投与した (MP 療法). 腎機能のマーカーである Ccr は化学療法施行 3～4 日前に実施した.

なお投与前の MTX 血中濃度は全例ゼロであった.

Table 1. MP 療法と MEP 療法のプロトコール

MEP 療法						
	1	2	3	4	5	6 日目
CDDP	↓	↓	↓	↓	↓	20mg/m ²
VP-16	↓	↓	↓			100mg/m ²
MTX						↓ 300mg/body
MP 療法						
	1	2	3	4	5	6 日目
CDDP			↓			70mg/m ²
MTX	↓					300mg/body

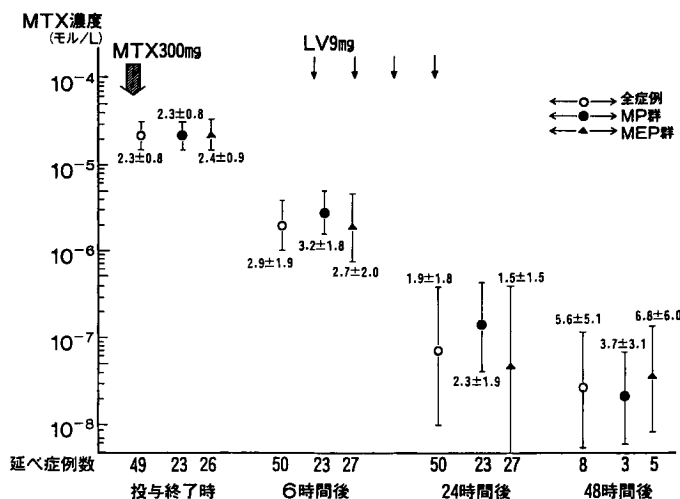


Fig. 1. MTX 300 mg 投与時の血中濃度の推移. MP 療法群と MEP 療法群の間には有意差を認めない ($P < 0.01$)

結 果

(1) 血中 MTX 動態

Fig. 1 に全症例の時間の経過と MTX の血中濃度の変化を示した. 投与終了時には全例 $0.5 \sim 4.1 \times 10^{-5}$ M/L の範囲で, 平均 $(2.3 \pm 0.8) \times 10^{-5}$ M/L であった. 6 時間後には全例 8.2×10^{-6} M/L 以下になっていた. 24 時間後では最高 8.6×10^{-7} M/L で全例 MTX の副作用発現限界値と言われる 10×10^{-5} M/L 以下の値を示していた. 時間の経過にしたがって症例による値のバラツキが大きくなっていた.

また CDDP の前に MTX を投与する MP 療法群と CDDP の後に MTX を投与する MEP 療法群の間には, いずれの時間においても有意差を認めなかった ($P < 0.01$). なお MP 療法群と MEP 療法群の平均年齢は 67.3 ± 6.9 歳と 62.9 ± 14.1 歳, 平均のクレアチニンクリアランスは 58.1 ± 17.7 ml/min と 60.3 ± 18.6 ml/min で両者間に有意差はなかった.

(2) 腎機能と MTX 血中濃度との関係

投与終了時の血中濃度と Ccr を Fig. 2 に示した. 腎機能がよいほど, 血中濃度は低い傾向にあった.

Fig. 3 には投与終了 6 時間後の血中濃度と Ccr の関連を示した. 腎機能の良い症例においては 10^{-7} M/L のレベルにまで低下している症例もあり, 腎機能との間には有意の負の相関を認めた.

24 時間後の血中濃度と Ccr との関連を Fig. 4 に示した. 全例 10^{-7} M/L 以下のレベルにまで低下していた. Ccr が 20 ml/min と低い症例においては, 8.6×10^{-7} M/L と最も高い値を示し, 腎機能と血中濃度の間には負の相関が認められた. 時間が経過するにともない腎機能と血中濃度とはより良い負の相関を示す結果であった. しかし 24 時間値では血中濃度の高い症例が, 投与終了直後, 6 時間後においても高い血中濃度を示すわけではなかった. Fig. 5 には 48 時間後の血中濃度との関係を示した. 症例数が少ないが腎

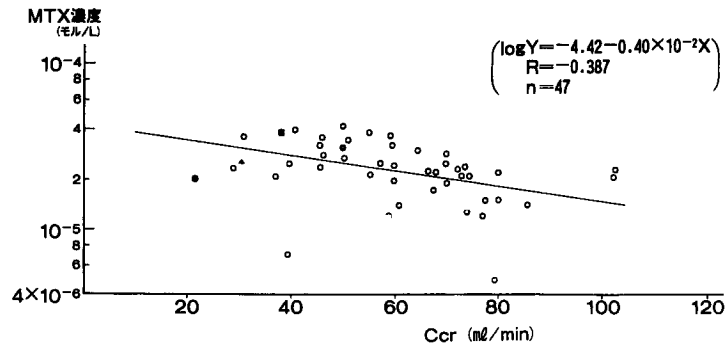


Fig. 2. MTX 投与終了時の MTX 血中濃度と腎機能. Fig. 2, 3, 4 に示す●
■▲◎の症例は同一症例を示す

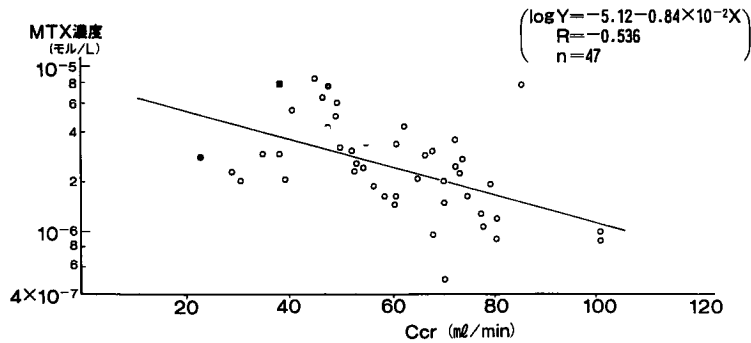


Fig. 3. MTX 投与終了6時間後の MTX 血中濃度と腎機能

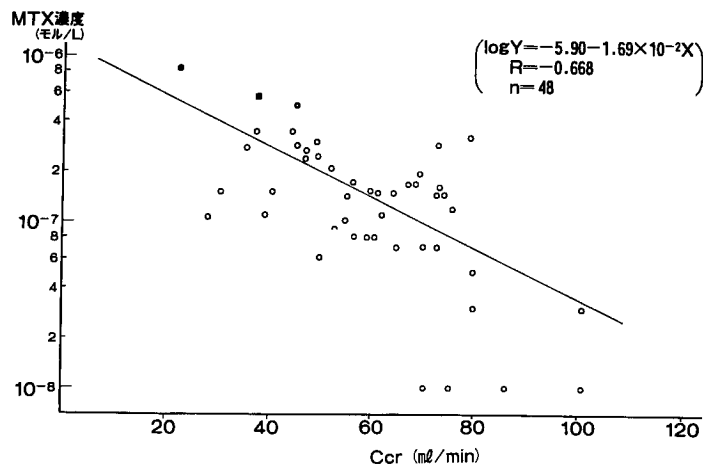


Fig. 4. MTX 投与終了24時間後の MTX 血中濃度と腎機能

機能とはよい負の相関を認める傾向にあった。

(3) コック回腸膀胱症例における MTX 血中濃度について

コック回腸膀胱6例において、通常の生活通りに1

日6~8回の自己導尿施行時と、回腸膀胱内に持続的にカテーテルを留置した時の血中濃度を比べたのがFig. 6である。両者の間にはいずれの採血時間においても有意差を認めず、血中濃度も他の尿路変更術を

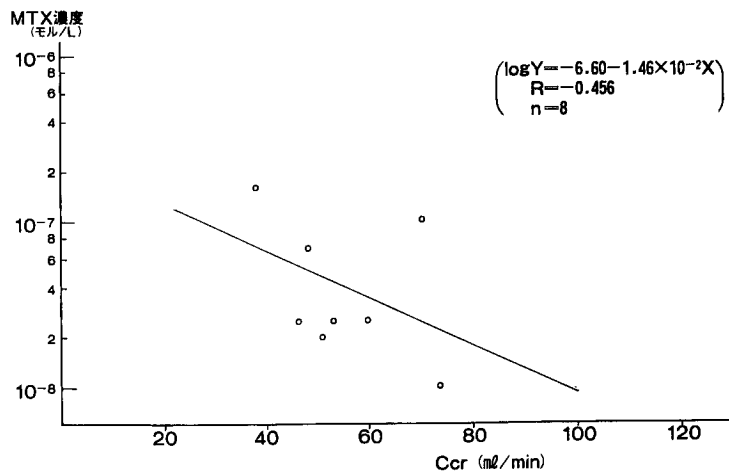


Fig. 5. MTX 投与終了48時間後の MTX 血中濃度と腎機能

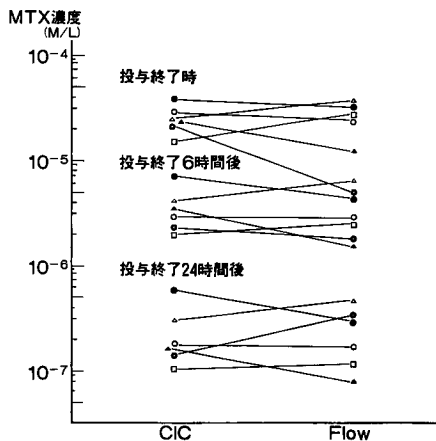


Fig. 6. Kock 回腸膀胱症例における MTX 血中濃度. 自己導尿施行群 (CIC) とカテーテル持続留置群 (Flow) の間には、いずれの時間においても有意差を認めない。各時間帯における○●◎□▲の印は同一症例を示す

施行していない症例と同じレベルであった。すなわち回腸膀胱からの MTX 再吸収は少ないと考えられた。

考 察

(1) MTX の血中動態について

MTX は小児白血病、骨肉腫、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍に対しては良い治療係数が得られる優れた抗癌剤の一つである。尿路上皮癌に対しては主にヨーロッパで用いられてきたものであるが 1985 年 Mayer³⁾, Carmichael⁴⁾ らが CDDP と MTX を軸とする化

学療法を報告して以来注目されるようになってきた。本邦においても CDDP, MTX, ADM, vinblastin (VBL) による 4 者併用療法や CDDP, MTX, vincristin (VCR), CPM, ADM, bleomycin (BLM) による 6 者併用療法、当科における CDDP, MTX, etoposide による 3 者併用療法¹⁾において CR (病変の消失) の割合の高い奏効率を認める化学療法が報告されるようになってきた。しかし泌尿器科領域においては MTX の使用量は、体表面積当たり 20~200 mg と骨肉腫や小児白血病に対する投与量に比べると少量から中等量であるためか、血中濃度や LV rescue に関する報告が少なかったと思われる。しかし尿路上皮癌の症例は高齢者が中心であり、水腎症を併発したり、単腎症であったり、尿路変向後であったりして、全身状態や腎機能が悪い場合も稀でなく、少量の MTX にて副作用が強く現われた症例も報告⁵⁾されている。

一般に MTX は 6 時間で 61%, 24 時間で 97% が尿中に排泄される⁶⁾ と言われている。Perez ら⁷⁾ は 48 時間値での血中濃度からみると、副作用を認めない値は $(0.97 \pm 1.35) \times 10^{-6}$ M/L, 軽度副作用群では $(1.20 \pm 1.67) \times 10^{-6}$ M/L, 中等度副作用群は $(1.75 \pm 2.26) \times 10^{-6}$ M/L, 重症副作用群は $(8.45 \pm 15.05) \times 10^{-6}$ M/L と報告している。Stoller ら⁸⁾ は MTX の副作用発現は MTX の投与量には関係なく、48 時間後の血中濃度が 1×10^{-6} M/L 以上の症例に副作用の発現が認められると報告している。Nirenberg ら⁹⁾ は血中濃度による副作用発現の危険限界値は 24 時間値で 1×10^{-5} M/L, 48 時間値で 1×10^{-7} M/L と述べている。

今回のわれわれの血中濃度の測定においては、LV rescue を実施しているが、LV は細胞の核酸合成の

促進, および細胞中の MTX と置換し細胞外への流出を促進させることにより副作用を少なくさせるもので, 血中濃度に影響を与えない薬剤である。

MTX 300 mg/body 投与では投与終了 6 時間後, 24 時間後では腎機能と負の相関を認めるも, 副作用を起こしえる程の濃度ではなく, 腎機能が低下している症例においても 6 時間後には 8.2×10^{-6} M/L, 24 時間後では 8.6×10^{-7} M/L まで下降しており, LV rescue は必要がないかもしれない。しかし Kaye ら¹⁰⁾ は MTX 50 mg/m² 投与の場合, 24 時間値で 2×10^{-7} M/L 以上の場合にだけ, この時点から LV の投与を開始している。この血中濃度は Fig. 4 より判断すると Ccr で 50 ml/min 以下の症例にあたり, 全例に LV rescue するのではなく, われわれも今後は腎機能の低下している症例にのみ LV rescue を施行する予定である。しかし Ccr が 20~30 ml/min と低下している症例においても MTX の血中濃度は十分に副作用を起こしやすい血中濃度以下に下降しており, MTX の投与量を減量する必要はないと思われた。また現在われわれは, 癌化学療法の実績向上を目指して MTX 投与量の増量を検討中である。

しかしわれわれのプロトコールは MTX の一剤だけではなく多剤併用療法であり, できる限り MTX の影響を少なくして化学療法を順調に遂行せねばならないことを十分に考慮にいれておかねばならないと思われた。

(2) コック回腸膀胱における MTX 再吸収について
コック回腸膀胱では, 70~80 cm の回腸を使用するため消化吸収の障害が予想されるが, 現在の所は問題がないという報告¹¹⁾が多い。実際われわれの MTX 血中濃度の測定においても, 平常通り間歇自己導尿を行っていても有意な上昇は認めず, 粘膜からの吸収は大したものではなく腎で代償できる範囲のものと思われた。心配であるならば, 抗癌剤投与の時だけカテーテルを留置しておくのも, 一法であろうと思われた。

結 語

1) MTX 300 mg/body を 2 時間にて点滴静注した時の血中濃度は, 投与終了時には 10^{-5} M/L, 6 時間後には 10^{-6} M/L 24 時間後には 10^{-7} M/L のレベルであった。

2) MTX の血中濃度は投与終了 6 時間後, 24 時間後においては, クレアチニンクリアランスと負のよい相関を認めた。

3) コック回腸膀胱からの MTX の再吸収は少な

いであろうと考えられた。

本論文の要旨は第 27 回日本癌治療学会総会にて発表した。MTX の測定をして頂いた本院研究検査科佐藤豊二先生に感謝致します。

文 献

- 1) 小松原秀一, 渡辺 学, 北村康男, 坂田安之輔: 進行性尿路上皮癌に対する化学療法の治療成績。泌尿紀要 **34**: 1697-1701, 1988
- 2) 佐藤豊二, 豊島英一, 村木幸子, 高橋 毅, 池田孝和: MTX の代謝と血中濃度測定。新潟医学誌 **100**: 438-443, 1986
- 3) Meyer FJ, Palmer JM, Freiha FS, Harker G, Sortliffe LD, Hanningan J, McWhirter K and Torti LM: The fate of the bladder in patients with metastatic bladder cancer treated with cisplatin, methotrexate and vinblastine: a Northern California Oncology Group study. J Urol **134**: 1118-1121, 1985
- 4) Carmichael J, Cornbleet MA, Macdougall RH, Allan S, Duncan W, Chisholm GD and Smyth JF: Cis-platin and methotrexate in the treatment of transitional cell carcinoma of the urinary tract. Br J Urol **57**: 299-302, 1985
- 5) Bower GW and Davies TW: Methotrexate toxicity associated with an ileal conduit. Br J Urol **60**: 592-593, 1987
- 6) 藤本孟男, Stutow WW, Wau YM, 金平 栄: Methotrexate-Citrovorum factor 大量療法—小児における臨床投与の新しい技術。癌と化療 **4**: 525-531, 1977
- 7) Perez C, Wang YW, Sutow WW and Herson J: Significance of the 48-hour plasma level in high dose methotrexate regimens. Cancer Clin Trials **2**: 107-111, 1978
- 8) Stoller RG, Hande KR, Jacobs SR, Rosenberg SP, and Chabner BR: Use of plasma pharmacokinetics toxicity. N Engl J Med **297**: 630-634, 1977
- 9) Nirenberg A, Mosende C, Mehta BM, Gisolfi AL and Rose G: High dose methotrexate with citrovorum factor rescue: predictive value of serum methotrexate concentrations and measures to avert toxicity. Cancer Treat Rep **61**: 779-783, 1977
- 10) Kaye SB, Mcwhinnie D, Hart A, Deane RF, Billaer P, Welsh J, Milsted RV, Stuart FB and Caman KC: The treatment of advanced bladder cancer with methotrexate and cis-platinum—a pharmacokinetic study. Eur J Cancer Clin Oncol **20**: 249-252, 1984

- 11) 北島清彰, 斉藤忠則, 清滝修二, 佐藤 安, 森田
博人, 岡田清己, 岸本 孝: Kock 回腸膀胱の臨
床経験. 日泌尿会誌 **78**: 87-96, 1987

(Received on November 30, 1989)
(Accepted on February 22, 1990)