

【症例報告】

大量 methotrexate 療法で薬剤起因性肺臓炎を発症した中枢神経原発悪性リンパ腫

武井 豊・薄井 紀子・萩原 剛史・大川 豊
杉山 勝紀・宇野 真二・土橋 史明・小林 正之

東京慈恵会医科大学内科学講座血液・腫瘍内科*

(平成 15 年 8 月 18 日受付・平成 15 年 11 月 7 日受理)

構音障害、歩行障害を訴える 58 歳男性が、近医に精査目的で入院された。造影 MRI では脳梁膨大部・深部白質に腫瘤が認められた。2002 年 7 月に当院脳神経外科に紹介入院となり、腫瘍生検術が実施され悪性リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma) と診断した。血液・腫瘍内科に転科となり、各種検査にて脳原発悪性リンパ腫と診断した。Methotrexate (MTX) 大量療法の第 2 コース実施後に、薬剤性肺炎を発症し、リンパ球刺激テストにて MTX が原因と診断した。ステロイド・パルス療法を行い速やかに軽快した。MTX の投与時は、呼吸器毒性の発現に十分に注意が必要であると考えられた。

Key words: 脳腫瘍, 悪性リンパ腫, メトトレキサート, 肺臓炎

中枢神経原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma: PCNSL) の発症頻度は、脳原発悪性腫瘍の約 5%, 悪性リンパ腫の約 1~2% に過ぎないが、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) などの免疫不全患者のみならず、非免疫不全者にも発症率が増加している¹⁾。PCNSL の発症年齢は、非免疫不全者は中央値 55 歳であり、AIDS 患者の中央値 31 歳と比較して高い²⁾。非免疫不全者に発症した PCNSL 症例に抗癌剤 methotrexate (MTX) の大量投与療法を実施し、薬剤性肺炎と考えられる症例を経験したので、文献的な考察を加えて報告する。

I. 症 例

58 歳、男性。54 歳時より高血圧と糖尿病の治療を受けている。平成 14 年 5 月中旬より、歩行障害、構音障害が出現し近医に入院となった。頭部 MRI にて、脳梁膨大部より左右側脳室周囲深部白質、左右頭頂葉に広がる腫瘍性病変が認められたため (Fig. 1-A), 精査・加療を目的として同年 7 月 6 日に当院脳神経外科へ転院した。

入院時現症は、身長 169 cm, 体重 57.0 kg, 体温 36.4 °C, 血圧 150/100 mmTorr。眼球結膜に黄染なく、眼瞼結膜に貧血なし。頸静脈の怒張なし。甲状腺、表在リンパ節の腫大なし。心音、呼吸音に異常を認めず。肝脾腫なく、下腿浮腫もなし。左上下肢の不全麻痺、構音障害および認知・記憶能力の低下あり。入院時検査所見は、血液検査に異常は認めず (Table 1)。入院後の 7 月 10 日に定位的脳腫瘍生検術を実施し、病理学的に非ホジキンリンパ腫 diffuse large B cell lymphoma と診断され、7 月 16 日に当科へ転科となった (Fig. 2)。CT, ⁶⁷Ga シンチグラフィ、骨髄生検などの全身検索を行ったが、他

臓器にリンパ腫病変は認められず、PCNSL と診断した。7 月 25 日より大量 MTX 療法 (4 g/m²/day×1 日間) の第 1 コースを開始し、頭部 MRI で効果判定は部分寛解 (62% 縮小) を確認した (Fig. 1-B)。

続いて大量 MTX 療法の第 2 コースを実施したが、5 日目に 38.5°C の発熱を認めた。抗菌薬ピペラシリンの投与を開始したが、高熱と乾性咳嗽が持続した。胸部 X 線では両肺にびまん性のすりガラス様陰影が認められた (Fig. 3-A)。動脈血液ガス分析では、室内気にて pH 7.569, pCO₂ 24.4 mmHg, pO₂ 60.4 mmHg, HCO₃ 22.1 mmHg, O₂SAT 94.3% と低酸素状態にあった。翌日の胸部 CT では、左右肺門、気管支中枢部より左右肺葉末梢領域、胸膜直下にいたる粒状、線状、網状影および部分的に浸潤影が混在するものの、間質性陰影が主体であった (Fig. 3-B)。β-D-グルカント、サイトメガロウイルス抗原血症 (C7-HRP antigenemia) はともに陰性であり、間質性マーカーの KL-6 が 189 U/mL と基準値を示した。薬剤リンパ球刺激テスト (drug lymphocyte stimulation test: DLST) が MTX に対して刺激指数 (stimulation index: SI) 1,423% と陽性であり、MTX による薬剤性肺炎と診断した。ステロイド・パルス療法 (コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 500 mg/day×3 日間) を施行したところ、臨床症状は速やかに軽快した。

その後、PCNSL の治療は放射線療法に変更し、一時はさらに部分寛解を得たが、平成 14 年 11 月 13 日に脳病変の進行によって永眠された。

II. 考 察

PCNSL は、腫瘍の占拠部位別に脳実質病変、髄膜浸潤病変および脊椎硬膜外病変の 3 種に分けられる。い

*東京都港区西新橋 3-25-8

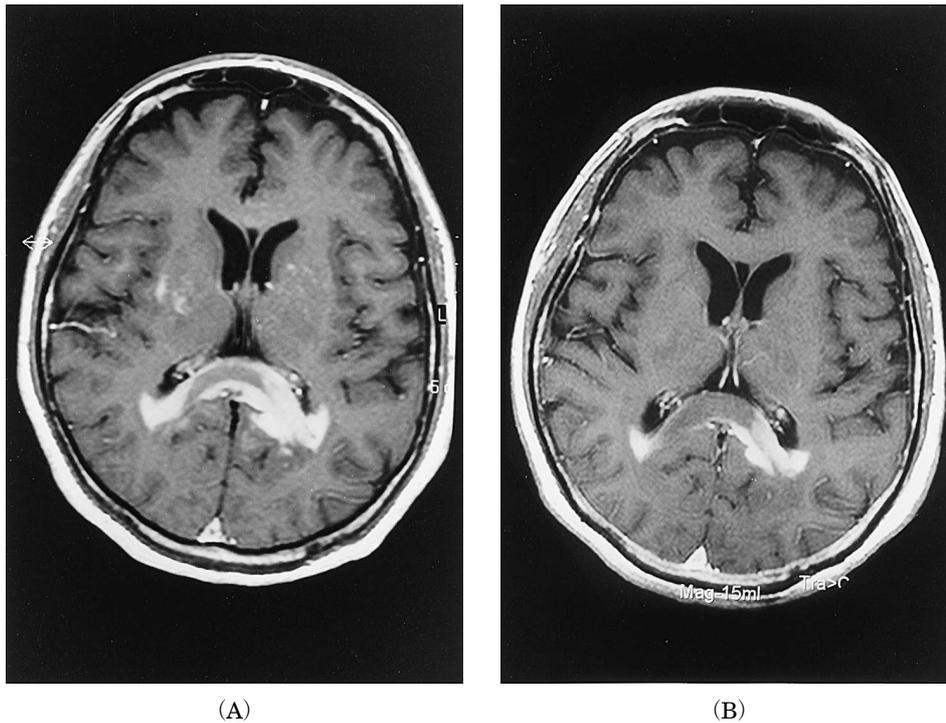


Fig. 1. Brain MRI.

(A) Axial postcontrast T1-weighted image showing a hyperintense mass in the splenium of the corpus callosum before chemotherapy. (B) Postcontrast T1-weighted image showing the tumor with decreased enhancement on day 12 of 1 high-dose methotrexate chemotherapy course.

ずれも予後不良であり³⁾, 外科的な腫瘍摘出術による治療は望めず⁴⁾, 放射線感受性の腫瘍であるため, 従来は全脳照射が治療の中心とされていた⁵⁾. しかし, 脳血液関門の透過性に優れた MTX の単剤, MTX と他剤併用化学療法または MTX と放射線併用療法が, 放射線治療単独または MTX を含まない化学療法よりも生存期間に

優れることがわかり, 現在では MTX を含む治療が標準的となっている⁵⁾. Glass らは大量 MTX 療法を実施後に放射線治療を行い, 特に 60 歳以下の症例に寛解期間と生存期間が延長したと報告し, 大量 MTX 療法を放射線療法に先行する方法がもっとも強力な治療法とされている⁶⁾.

MTX による肺毒性の報告は古くからあるが⁷⁾, 近年は MTX の強力な免疫抑制効果を期待して, 慢性関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) に対する少量間欠投与がさかんとになり, 最近では MTX 薬剤性肺炎の報告例に RA 症例が多い⁸⁻¹⁰⁾. Alarcon¹¹⁾ らは multicenter case control study より, RA 症例における MTX の肺毒性を検討し, 危険因子は高齢 (60 歳以上), 糖尿病の合併, 抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs) の前治療, 低アルブミン血症の有無が重要と報告している。

薬剤誘発性肺疾患は, 投与薬剤との因果関係をもつ多彩な疾患と定義され, 薬剤性肺障害の臨床像としては, 間質性肺炎, 肺過敏反応, 肺好酸球浸潤, 非心原性肺水腫などの頻度が高い^{12,13)}. 薬剤性肺炎の機序より細胞毒性を有する薬剤と, 有さない薬剤に分けることができるが¹⁴⁾, 一般に抗癌剤は前者にあたる。MTX の場合は細胞障害作用の他, 過敏性機序の関与を示唆する肉芽腫形成と好酸球浸潤が特徴的とされるが¹⁵⁻¹⁷⁾, 本症例には末梢血中の好酸球増加は認められなかった¹⁸⁾。

Table 1. Laboratory findings

Hematology	Biochemistry
WBC 5,100/μL	AST 15 IU/L
gran 65.5%	ALT 13 IU/L
eos 1.9%	LDH 135 IU/L (130-235)
bas 0.2%	T-Bil 0.8 mg/dL
mon 4.1%	ALP 193 IU/L
lym 28.3%	γ-GTP 30 IU/L
RBC 431 × 10 ⁴ /μL	TP 7.0 g/dL
Hb 13.9 mg/dL	Alb 3.7 g/dL
HT 38.6%	UN 9.0 mg/dL
PLT 292 × 10 ³ /μL	Cr 0.7 mg/dL
	UA 5.1 mg/dL
Serology	Na 136 mmol/L
CRP 0.04 mg/dL	K 3.8 mmol/L
sIL-2 R 317 U/mL	Cl 101 mmol/L
	TC 196 mg/dL
Arterial blood gas (room air)	TG 159 mg/dL
pH 7.467	BS 142 mg/dL
pCO ₂ 29.4 mmHg	
pO ₂ 100 mmHg	
HCO ₃ 21.0 mmol/L	
O ₂ SAT 98.5%	

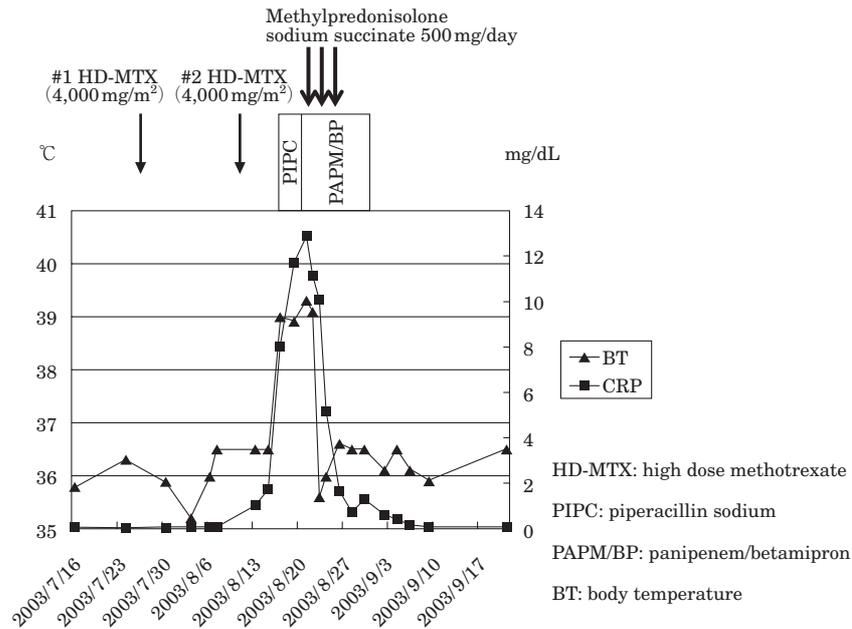
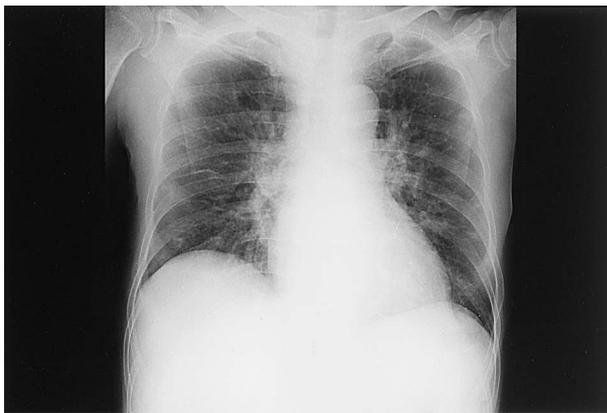
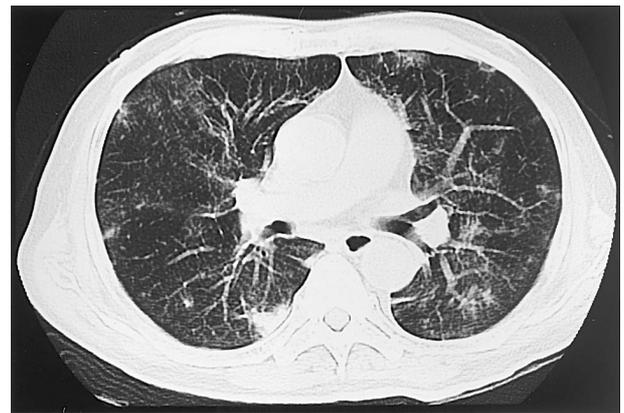


Fig. 2. Clinical course.



(A)



(B)

Fig. 3.

(A) Chest radiography showing diffuse, bilateral linear and nodular infiltration. (B) Chest CT showing interstitial infiltrates with acinar consolidation.

薬剤過敏性の評価には、①誘発試験、②リンパ球刺激試験 (DLST)¹⁹⁾、③白血球遊走阻止試験、④皮膚試験 (patch test) などが挙げられる。抗癌剤による薬剤性肺炎の DLST 陽性率は 33.3% と低い²⁰⁾、本症例においては DLST が陽性であり、薬剤性肺炎の診断に有用であった。PCNSL に対する MTX の投与機会は今後とも多くなると予想されることから、上記 Alarcon らの指摘した危険因子も参考に薬剤性肺炎の発症には十分な注意が必要と考えられた。

文 献

- 1) Maher E, Fine H: Primary CNS lymphoma. *Semin Oncol.* 26: 346~356, 1999
- 2) Fine A, Mayer J: Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med.* 119: 1093~1104,

1993

- 3) 富山順治: 節外性リンパ腫の特徴と治療, 中枢神経系。血液・腫瘍科 39: 84~92, 1999
- 4) Murray K, Kun L, Cox J: Primary malignant lymphoma of the central nervous system. *J Neurosurg.* 65: 600~607, 1986
- 5) Lister A, Abrey L, Sandlund J: Central nervous system lymphoma. *American society of hematology education program book.* p. 283~296, 2002
- 6) Glass J, Gruber M L, Cher L, et al.: Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma, long-term outcome. *J Neurosurg.* 81: 188~195, 1994
- 7) Acute leukemia group B: Acute lymphocytic leukemia in children. Maintenance therapy methotrexate administered intermittently. *JAMA.* 207: 923~928, 1969

- 8) Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, et al.: Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 35: 441~445, 1996
- 9) Buchbinder R, Hall S, Sambrook P, et al.: Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis, a life table review of 587 patients treated in community practice. *J Rheumatol.* 20: 639~644, 1993
- 10) Hargreaves M R, Mowat A, Benson M, et al.: Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis, report of five cases and review of published reports. *Thorax.* 47: 628~633, 1992
- 11) Alarcon G, Kremer J, Macaluso M, et al.: Risk factors for methotrexate-induced injury in patients with rheumatoid arthritis, a multicenter, case-control study.: *Ann Intern Med.* 127: 356~364, 1997.
- 12) 濱田邦夫, 泉 孝英: 薬剤性誘発性肺疾患. 標準呼吸器病学 (泉 孝英 編) 第1版. p.408~412, 医学書院, 東京, 2000
- 13) Imokawa S, Colvy T, Leslie K, et al.: Methotrexate pneumonitis, review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J.* 15: 373~381. 2000
- 14) Rosenow E, Myers J, Swensenn S, et al.: Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest.* 102: 239~250, 1992
- 15) Clarysse A, Cathey W, Cartwright G, et al.: Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate. *JAMA.* 209: 1861~1864, 1969
- 16) Sostman H D, Matthay R, Putmann C, et al.: Methotrexate induced pneumonitis. *Medicine.* 55: 371~388, 1971
- 17) 木野稔也: 薬剤性肺炎, びまん性肺疾患の診断と治療 (泉 孝英 編) 第1版. p.206~213, 金芳堂, 京都, 1993
- 18) 松島秀和, 高柳 昇, 川田一郎, 他: メソトレキセートによる薬剤性肺炎の2死亡例. *日呼吸会誌* 40: 249~255, 2002
- 19) 宇野勝次, 近藤有好: 白血球遊走阻止試験による薬剤過敏性肺炎の検討. *アレルギー* 44: 1401~1409, 1995
- 20) 近藤有好: 薬剤による肺障害. *結核* 74: 33~41, 1999

Primary central nervous system lymphoma developing methotrexate pneumonitis due to high-dose treatment

Yutaka Takei, Noriko Usui, Takeshi Hagino, Yutaka Okawa,
Katsuki Sugiyama, Shinji Uno, Nobuaki Dobashi
and Masayuki Kobayashi

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Jikei University
School of Medicine, 3-25-8 Nishishinbashi Minato-ku, Tokyo, Japan

A 58-year-old man admitted for gait disturbance and dysarthria was found in postcontrast MRI of the brain to have a hyperintense mass in the splenium of the corpus callosum and around bilateral deep white matter. He was referred to the department of neurosurgery in July 2002. Brain tumor biopsy showed diffuse large B cell lymphoma, and he was diagnosed with primary central nervous system lymphoma. After undergoing two courses of high-dose methotrexate chemotherapy, he developed drug-induced pneumonitis with high fever, shortness of breath, and fine crackles, confirmed by drug lymphocyte stimulation tests. After steroid pulse therapy, his pneumonitis markedly improved. Therefore, it is important that patients receiving methotrexate be carefully watched for adverse pulmonary effects.