

## 4) 骨肉腫患者の MTX 使用経験

県立ガンセンター新潟病院整形外科 堀田利雄

従来四肢に好発する骨肉腫は化学療法が無効で1970年台迄はその5年生存率は10%内外と非上に低いものであった。私たちの昭和32年から昭和51年迄の本症例16例中、腓骨々頭に発症した45才の男性例を除いて全例が5年以内にいかなる治療方法をもってしても肺転移などで死亡している。中でも本日主として発表する20才以下の小児8例にあっては最長1年5カ月、平均11カ月で全例死亡している。

1972年 Jaffe, 次いで Rosen (1973), Sutow (1975) らに依って小児に好発する本症が必ずしも化学療法に抵抗性でなくその避けられない微少転移を根絶することに依ってその生存率を改善し得るとの系統的研究の結果、これらの治療理論より Jaffe らに依って葉酸代謝拮抗剤である Methotrexate の大量を用い Leucovorin で救済する High-dose Methotrexate CF 療法 (以下 MTX 大量療法と略す) として骨肉腫に有効であると発表されてから各国が追試し、本邦でも各施設により追試されその著しい有効性が発表されている。

私たちが昭和52年より小児症例に対してこの MTX 大量療法を行ない現在10例に施行し、その内5例が1年5カ月以上生存し最長は8年1カ月経過し局所再発、肺転移もなし高校3年生として元気に通学している。先きに述べた様にこの事は本治療開始以前の昭和32年より51年迄の8例に比較して画期的な治療法と考える。今回は本法の概略とこれと共に昭和52年以前は化学療法や照射治療と共に患肢切断という方針で治療してきたが如何にしても早晩は肺転移で死亡していたが、本治療の効果とも患肢が残せる手術法が可能ならば切断という精神的、肉体的苦痛を味はせなくて済む理想的な治療であることから昭和52年以降はなるべく非切断患肢温存手術を行なって来たので、この MTX 大量療法の予後と患肢温存の為に行なった置換人工大腿骨の破損、関節脱臼、長期生存と共に生じた下肢長差などの諸問題について報告する (表1)。

## 私たちの方法、症例並びに考察

私たちの方法の概略は

1) 先づ単純レントゲン、断層レントゲン、血管造影、血液生化学的検査にて一般的概略を知り、2) CTを用い

て腫瘍の横軸への、3) 骨シンチグラムで腫瘍の縦軸方向への拡大を検討し、4) 術前に MTX 大量療法を 50 mg/kg 或は 100mg/kg より開始、週1回逐次 50mg/kg づつ増量し 200 mg/kg 或は 250mg/kg 迄と4回施行後アドリアマイシン 0.2mg~0.4mg/kg/日の局所持続動注を総量 100mg 前後迄行ない、5) 骨髄機能の回復を待って症巣部広範囲切除手術後この間に準備しておいた人工骨置換一出来れば自家骨移植が望ましいが一で出来る限り切断を避ける方針で手術を行ない、6) 術後は一般状態が許するなら速やかに MTX 200mg/kg より開始し、250mg/kg を維持量として4~6週置きに最大25回施行した。

その実際の方法は表2の如くであり小児にしては大量の補液とメイロンの投与は MTX がアルカリ性では溶解しているが酸性では結晶を作るため、尿の pH が酸性に傾くと尿管で結晶となり詰らせて腎障害を助長するので十分な補液と尿のアルカリ化、および利尿の必要の為である。

又私たちが Jaffe や他の報告者と異なり Vincristin を用いない理由は Vincristin は白血病では MTX の腫瘍細胞内取込を増強するという実験はあるも肉腫では確立されたものでなく Rosen らによっても実験上 Vincristin を併用してもしなくても差がないと述べており、又私たちの経験上からではあるが多剤併用がその副作用に比し必ずしも効果が上っているとは思われず、なるべく単純化して効果をあげたいとの考えで併用していない。

ここで MTX の血中濃度について触れてみたい。血中濃度の測定については先きの演者の佐藤豊二先生にお願いして測定していただいているが MTX が dihydroforate の機能を障害することを利用して enzymic assay で行なっている。

この測定法により全 infusion 症例の血中 MTX 濃度と投与量の相関関係は図1の如くであり投与量を 100 mg/kg より 250mg/kg に増量しても MTX 投与終了時の血中濃度は  $1.0 \times 10^{-4} \text{mol/l}$  から  $4.0 \times 10^{-4} \text{mol/l}$  程度の上昇しか認められず、共に骨肉腫腫瘍細胞への passive transport mechanism の有効濃度値には達しているが投上量を増量させても血中 MTX 濃度はど

表 1 当科における小児骨肉腫症例 18 例 (S32~S60.10)

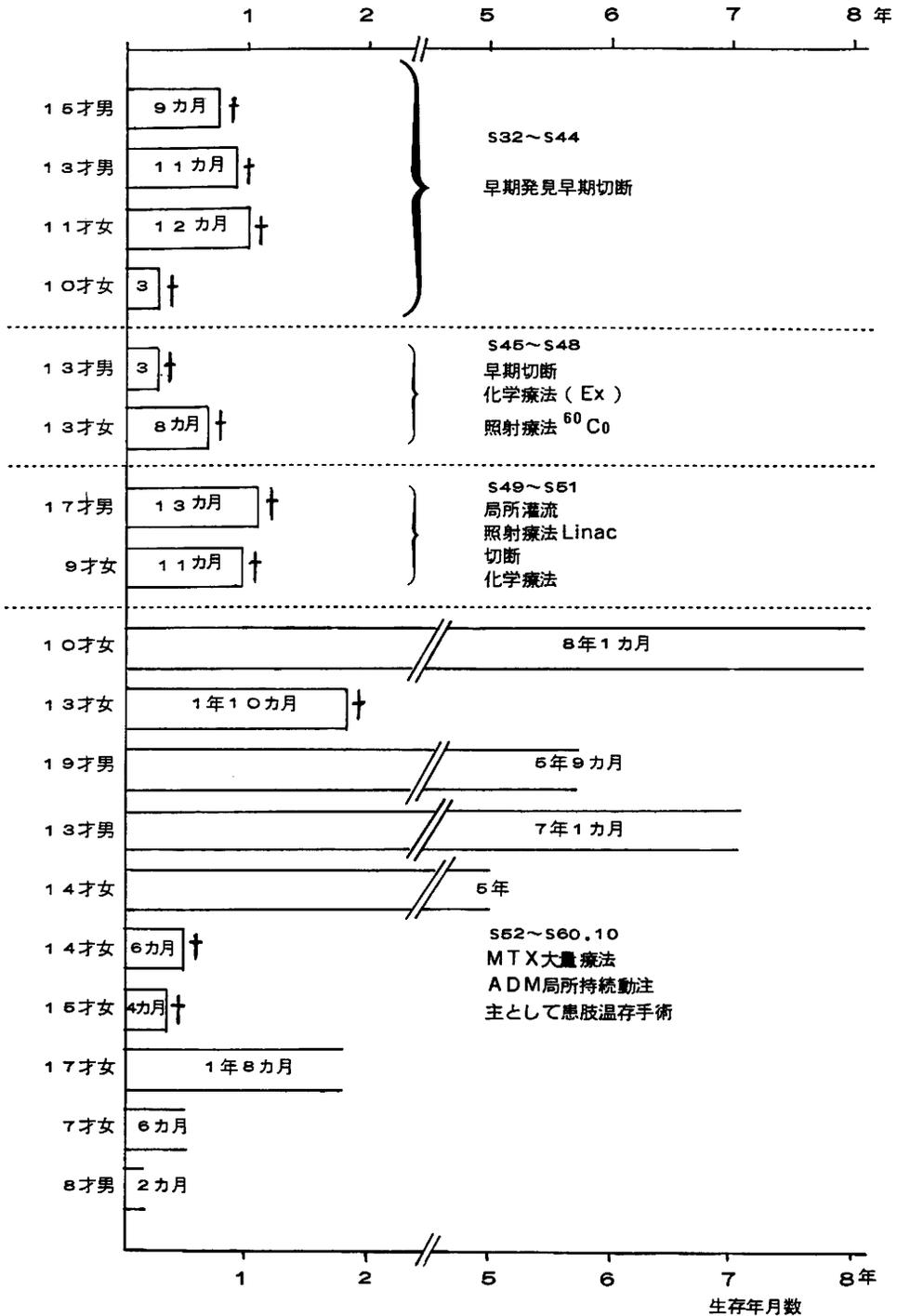


表2 県立ガンセンター新潟病院整形外科 MTX 投与方法

MTX 大量療法チェックリスト		氏名	第 回目		
期日	時間	処 理 内 容	検 査	そ の 他	サイン
前日	夕方	アトム針～サーフロー針で血管確保		ソリタ T3 とするが輸液量は指示を受ける。	
1日目	8:00	① ダイアモックス 1錠 与薬	尿 (pH) 排尿ごと全尿  14:55 定期採血 (検血) ①～⑤, ⑦ (生化) I ①～⑧ II ①～⑨ II MTX III ①, ②	持続点滴のつなぎはソリタ T3 とするが1日の総量は指示を受ける。	
	10:00	② 5%ブドウ糖 500ml DiV MTX ( mg) 5時間で滴下			
		③ ②点滴開始と同時に メイロン1A iV			
		④ ②点滴終了後 メイロン1A iV			
	15:00	⑤ 5%ブドウ糖 500ml DiV タチオン 600mg 1:00～1:30で滴下 VC 500mg 小児の時は指示を受ける。 ビタメジン iV			
	16:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml iV			
	19:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml iV メイロン1A iV			
	22:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml iV			
2日目	1:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV	9:55 定期採血 全尿 (比重)  定期採血	点滴輸液量の指示を受ける。 (10時から10時の総量) 点滴セット交換	
	4:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml			
	7:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV			
	8:00	ダイアモックス 1錠 与薬			
	10:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml			
	13:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV			
	16:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml			
	22:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV			
3日目	4:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV	9:55 定期採血 全尿 (比重) 定期採血	点滴輸液量の指示を受ける。 点滴セット交換	
	8:00	ダイアモックス 1錠 与薬			
	10:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV			
	16:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV			
	22:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV			
4日目	4:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV	9:55 定期採血 全尿 (比重)  15:55 定期採血	点滴輸液量の指示を受ける。 点滴セット交換 持続点滴除去	
	8:00	ダイアモックス 1錠 与薬			
	10:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV			
	16:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV			
	16:00	ロイコボリン 15mg+生食 10ml メイロン1A iV			

れ程上昇はしていない。この事は今後この MTX の high-dose を用いる場合の有効最少量決定に一つの示唆を与えるものではないかと考える。又その排泄状態は投与後72時間では共に安全域といわれている  $1.0 \times 10^{-7}$  mol/l の状態に迄なっていることから投与量を増量させても72時間ではほぼ血中 MTX のクリアランスがなされていると推定される。しかし MTX 投与終了時並

に24時間後の測定では MTX の血中濃度は dose dependent に増加を示しているので24時間以内のクリアランスが重要で以後は MTX の投与量とは余り関係なく排泄されているものと推測される。このことにより本法の安全性に関しては24時間から48時間迄の状態を嚴重に監視し追及してゆくなら比較的若年者においては問題はないと考えられる。

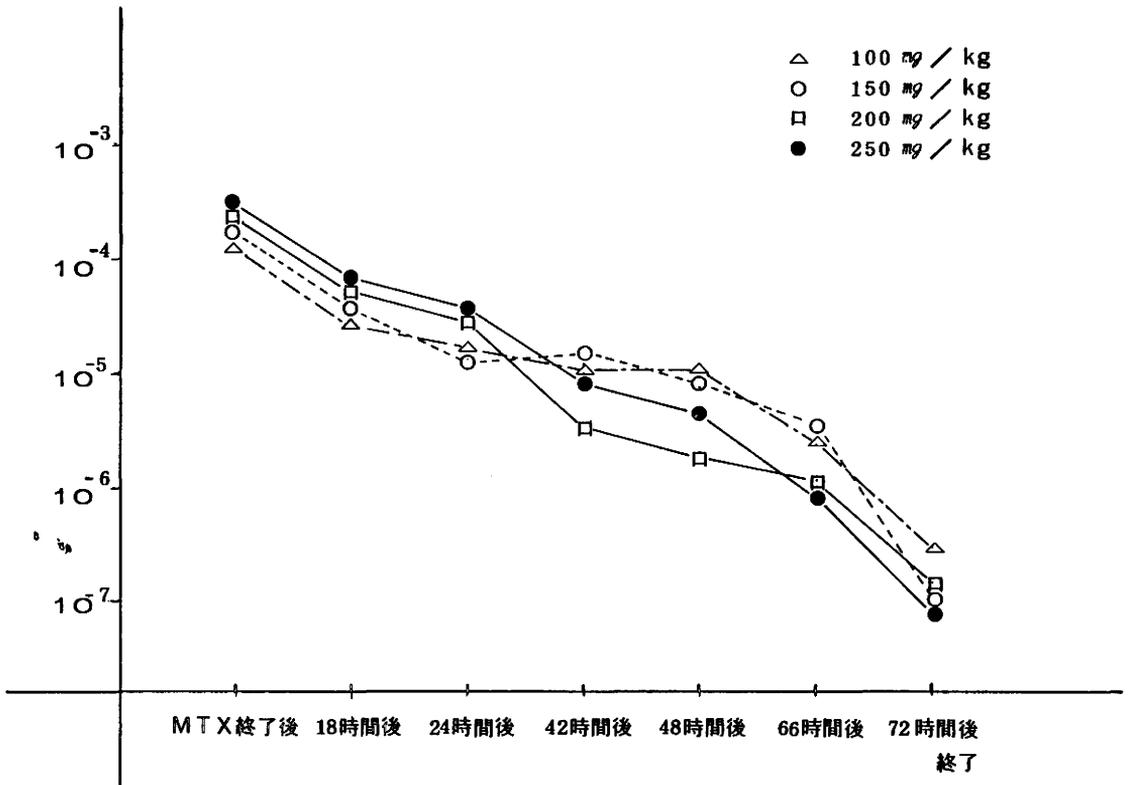


図 1 MTX 投与量と経時的血中 MTX の濃度の関係

しかし本法の副作用については私たちの経験から血中 MTX 濃度が24時間から48時間以内で高値を示した症例程強い副作用が出現している。本法が従来の MTX の薬剤許容量の 20mg/kg を遙かに越えた大量療法あるためいくらいコボリンで救済して正常細胞の救助を行ってもいろいろな副作用の出現は防げないものと思われる。

私たちは現在迄経験症例10例中114回に本治療を実施しているが、これらにより発現した副作用は食欲不振、下痢、嘔気、嘔吐と消化器系のものが100%にみられた。これらの症状は MTX 投与開始と同時に出現し投与終了後血中濃度の経時的減少に伴って改善されてゆく。大体  $1.0 \times 10^{-6}$  mol/l 以下になると殆んど消失している。肝機能障害として血清トランアミナーゼ値の上昇は8%弱、最大正常値の10倍程度がみられるが肝底護剤などの対称療法で MTX 投与後5日間程度で本法施行前よりも更に正常値に近く改善されていることは本法が一過性の可逆的な症状であることと 加えて本法の効果を暗示

しているものとする。

私たちは現在迄幸運にも重篤な合併症に遭遇していないが、これは症例が肝腎機能が正常で、薬物の一過性障害に対して比較的速やかに順応出来、回復も速やかな若年者であったことも一因と思われる。これは同一症例であっても経時的に年齢が増すにつれて同一量を用いても副作用の反応が段々と強く、且つ長時間にわたり出現してきたことでも年齢に無関係でないことを示していると考ええる。

しかし現在迄文献的には多くの不可逆的な重篤な副作用が報告されているが、これらの症例の中には投与方法、投与後の臨床状態の把握が不十分であったり、不注意によって生じた症例も含まれているが、一般的には Perez (1978) が報告しているように、① MTX 投与後48時間の血中 MTX 濃度が  $1.0 \times 10^{-4}$  mol/l 以上、② MTX 大量療法が10回以上施行された症例、③ 年齢的に15才以上の症例についてこれらの症例については高次の監視が必要とすると述べていることは含蓄のある言葉として

表3 G(4) 昭和52年~60年10月現在 10例

症例	年齢・性	原発部位及び腫瘍分類	術前治療			手術法	術後治療 MTX大量療法*	経過及び予後
			照射	ADM持続動注	MTX大量療法			
17	10才女	右大腿骨骨肉腫	3000 rad	0.1 mg/kg 10日間	(-)	人工大腿骨置換術	4~6週間1回 25回	8年1カ月 健在
18	13才女	左大腿骨骨肉腫	(-)	0.1 mg/kg 10日間	(-)	人工大腿骨置換術   術後10カ月転倒 置換部上で骨折 再人工大腿骨置換術	2回  2回	肺転移 腹水(併) 1年10カ月 死亡
19	9才男	右大腿骨悪性骨巨細胞腫	(-)	(-)	(-)	切除・骨移植   1年10カ月 再発 切断	10回  15回/25回	2回目術後 5年9カ月 健在
20	13才男	右大腿骨骨肉腫	(-)	0.2 mg/kg/日 10日間 全身ADM 0.6 mg/kg/日 5日間 MTX 5 mg/日 3日間	(-)	大切除 脛骨片骨移植	25回	7年1カ月 健在
21	11才女	右大腿骨骨肉腫	(-)	0.2 mg/kg/日 10日間	3回	人工大腿骨置換術	18回	5年 健在
22	14才女	左大腿骨骨肉腫	(-)	0.2 mg/kg/日 10日間	4回	切断	2回	術後より肺転移あり 6カ月 死亡
23	16才女	左上腕骨骨肉腫	(-)	0.2 mg/kg/日 10日間	1回			肺転移あり 4カ月 死亡
24	17才女	左大腿骨骨肉腫	(-)	0.2 mg/kg/日 12日間	4回	人工大腿骨置換術 膝関節全置換術	8回	1年8カ月 健在
25	7才女	右大腿骨骨肉腫	(-)	0.4 mg/kg/日 10日間	4回	人工大腿骨全置換術 膝関節全置換術	4回	6カ月
27	8才男	左大腿骨骨肉腫	(-)	1.0 mg/kg/日 6日間	3回目実施中			

※ 1回 250mg/kg

銘じたい。

次に私たちの経験した症例をスライドで展示する(表3)。

ま と め

私たちは小児骨肉腫症例に対し昭和52年以来 MTX の大量療法を開始すると共に患肢温存手術を試みて来たが、治療開始時既に肺転移が認められ本治療を行なったが早くして死亡した3例を除いて現在生存例は治療開始したばかりの2例を含めて7例で、その内5年以上を経過した症例が4例あり(表3)、その最長は8年1カ月となり更に長期生存が可能となった。最長例は治療開始時10才であったのが18才を過ぎ肺転移、局所再発もなく元気で高校生活を送っており来年は大学入試を控えているが健側に比較し人工大腿骨で置換した患肢は10cmの下肢短縮をみとめ、加えて思春期を迎え、将来を考え病名の告知すべきかどうかを含めて多くの問題を提議している。このことから今後は必ず出てくるであろう置換した人

工骨の脱臼、破損、下肢長差の問題、人工骨挿入部の骨萎縮などの問題点が出現している。これらに対しては更に効率の良い人工関節の開発や、私たちの経験例でも治療開始時既に肺転移の有る症例や、本治療の無効な症例に対しての検討が早急に為されなければならない。MTX大量療法と患肢温存にこだわり機能的にも、耐久的にも劣る患肢を残し、ひいては局所根治手術が不十分で再発、全身転移を起こすことのないよう嚴重な注意が必要と考える。

司会 どうも有難うございました。MTX が Osteosarcoma というような miserableなものに対して非常に有効であり、血中薬物濃度の測定が役に立っているというようなことを例示していただきました。少し時間がありますので、ご討論お願いしたいと思います。

先程、佐藤先生から MTX の代謝過程における問題点が出されておりました。つまり 7-hydroxy MTX が耐性と関係があるかないかという問題がその1つです。

河野先生も先程色々やられておりましたが、今の薬剤耐性の問題、代謝過程のことで何かご発言ございませんでしょうか。

河野 以前にメソトレキサートの TDM をおこなおうと思って 7-hydroxy メソトレキサートの原薬を入手しようと思ったのですが、日本では入手できないようでした。ただ、耐性はわからないのですが、TDM を行なう場合この 7-hydroxy MTX は MTX 総投与量の 20~30% が代謝され、腎毒性が考えられる代謝物なので単に MTX を測定するだけでなく、7-hydroxy MTX も同時測定すべきだといわれています。MTX 投与量に比例して 7-hydroxy MTX の血中濃度が増加すること、MTX 大量投与後の組織より 7-hydroxy MTX が検出されたことがわかっていますが、そのことがすぐ耐性にむすびつくかどうかは、今後の問題だと思います。

司会 堀田先生のやられた仕事でスライドに具体的に臨床例との関連で濃度を測定し、そして治療の効果をみているのが示されましたが、佐藤先生これについて何か問題点はございませんでしょうか。

佐藤 副作用を起こすかもしれないという薬を使っている資料ですので、むしろこちらで積極的に尿中の蛋白などを調べて、ただ腎毒性によるものだけではなくて、別なものが出たらどうするかというあたりもむしろこちらでやらせてもらえればと思っていますくらいです。堀田先生たちとまた小児科の先生たちとも連絡してうまくいってますし、こちらも有難いと思っています。うちの技師さんたちも一生懸命ですので臨床側に対する問題はとくにないですね。

司会 内海先生、小児科医の立場で何かございませんでしょうか。

内海 仲澤先生の最後のスライドですけれども、我々も同一患者にメソトレキサートの大量療法をやっています。必ず事前にクレアチンクレアランス、それから GOT GPT など測っているのですが、その子の状態にもよるのですけれど、非常に副作用が強く出る場合と順調に 1 週間で終わる場合とあります。その子にとって絶対的な安全性の保障を何で求められるのかというのはいつも疑問に思っているのですが、その辺何かお教えいただけますでしょうか。

堀田 尿の液性ですとか、酸性に傾いているのか、アルカリ性に傾いているのかということが一つの影響があるだろうと思います。それから一緒に併用している薬

剤、特に酸性薬剤を使っている場合ですと、副作用が強く出るのではなからうかというふうに思います。

司会 仲澤先生、何かございますか。

仲澤 こういう面の応用は今日お聞かせいただいて私自身大変勉強になっているものですから、ちょっとコメントができなくて申し訳ありません。

司会 副作用という話が出ましたけれど、堀田先生のお話をお聞きしますと肝庇護剤をちょっとやるとよくなるというのはいいことですが、本当によくなるのですか。ミノハーゲンなどをあのくらいで……。

堀田 症例は全例小児で、術前アルカリフォスファターゼが上昇し、(アインザイムでⅢ型)トランスアミナーゼも上昇していますが、経験的には放置していても正常値に戻る様ですが、施行者の気休めかも知れませんが私もは一応使用したりしています。

浅見 大体経過をみて MTX をはじめて 1 週間くらいで肝機能が高くなりますけれど、それは個体差がありましてトランスアミナーゼが 5~60 の子もありますし、100 以上になる子もありますが、それは肝庇護剤を別に投与しなくても排泄がうまくいってまして、大体翌週で正常位置にもどっています。それで最初は 2 週間のところでプロットいたしますと、すべて正常で肝障害なしという結果になるのですが、投与 1 週間でやりますとほとんどの症例がこのようになっています。それでどういう症例で高値で、どういう症例で低値かというのはその状態によって同じ症例であっても投与の時の状態で変わってきております。腎機能に関しましては、正常範囲内のものに行っています。特に重篤な腎障害をきたしたものはありません。

司会 腎機能は部位としては大体どの辺と考えておられるのですか。

浅見 他施設の剖検例のデータによりますと MTX 結晶が尿細管にギッシリとつまっていたとの事です。

司会 そうしますと  $\beta_2$ -microglobulin とか尿の NAG なんか尿細管機能のパラメーターになります。とくに尿 NAG 測定はアミノグリコシド系の腎毒性のパラメーターとしてはいいのですが、おやりになってみたことはございませんか。

浅見 施行していません。

司会 それでは次に移らせていただきたいと思います。5 番目の「抗てんかん薬の血中濃度について」精神科の和知先生お願いいたします。