

症例報告 (第14回若手奨励賞受賞論文)

関節リウマチに対するメトトレキセート治療中に高度の汎血球減少を来し死亡した5例の検討

上村宗範¹⁾, 森田 優¹⁾, 宇高 憲吾²⁾, 関本悦子²⁾, 柴田泰伸²⁾, 重清俊雄²⁾, 尾崎修治²⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 血液内科

(平成27年11月16日受付) (平成27年12月7日受理)

メトトレキセート (MTX) は関節リウマチ (RA) 治療におけるアンカードラッグとして位置付けられている。しかし、間質性肺炎や血液毒性などの重篤な副作用を生じる症例が多数報告されている。今回当院で RA に対して MTX 投与中に高度の汎血球減少を来し、死亡した5例について検討を行った。

2010年-2015年の期間中に RA に対し低用量 MTX にて加療中に汎血球減少を来し、当院へ搬送となった症例を対象とした。解析結果は全例高齢女性であった。MTX 投与期間は不明ながらも投与量は全例とも低用量で加療されていた。また全例で腎機能障害を有していた。当院搬送時には著明な汎血球減少に起因する重症感染症を罹患し、DIC を呈していた。直ちに集中治療を開始したが、全例短期間のうちに死亡した。女性、高齢者、腎機能障害を有する例には MTX 投与は致命的となる可能性が示唆され、その使用には十分な注意を要する。

メトトレキセート (MTX) は免疫抑制作用により、関節リウマチ (RA) において骨破壊抑制や QOL および生命予後の改善、心筋梗塞の発症減少などの効果を発揮する疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) であり、その長期に渡る安全性と有効性から RA 治療のアンカードラッグとして最も頻用されている¹⁾。その一方で、骨髄抑制や間質性肺炎などの重篤な副作用の報告もなされており、本剤の使用には十分な注意を要する。

今回 RA に対し低用量 MTX 投与中に高度の汎血球減少を来し、入院加療を行うも早期死亡に至った5例を経験し、今後留意すべき合併症と考えられたので報告する。

症 例

患者：93歳・女性

主訴：意識障害

既往歴：狭心症、高血圧

内服薬：メトトレキセート、プレドニゾロン、セレコキシブ、エソメプラゾール、テルミサルタン

現病歴：19XX年頃より RA と診断され、低用量 MTX (6 mg/週) で加療されていた (投与開始時期は不明)。20XX年4月に近医耳鼻科で上咽頭腫瘍を指摘され、当院耳鼻咽喉科で精査中であった。20XX年5月4日より38℃台の発熱が出現し、翌5日朝に当院救急外来を受診。身体所見で咽頭扁桃に白苔附着を認め、扁桃炎の診断にて抗生剤を処方され帰宅となった。しかし、同日夕方より突然顔色不良が出現し、その後意識レベルが低下してきたため当院へ救急搬送となった。

来院時現症：JCS300, 血圧89/45mmHg, 脈拍85/分, 体温：38.7℃ 開口困難あり 呼吸音は両側肺野で coarse crackles を聴取し、呼気減弱あり 腹部平坦・軟 腹部正中～下腹部にかけてびらんを認めた。

来院時検査所見 (Table 1)：著明な汎血球減少と高度炎症反応、重症感染症を示唆する所見を認め、理学所見と合わせて敗血症と診断した。また FDP 高値を認め、敗血症に起因する DIC を呈し、腎機能障害を認めた。動脈血ガス分析では高二酸化炭素血症を認め、呼吸性アシドーシスを呈していた。

臨床経過：高二酸化炭素血症、呼吸性アシドーシスについては上咽頭腫瘍による上気道閉塞が責任病態と考え

Table 1 Laboratory findings on arrival at the hospital

血算		凝固系		尿一般	
WBC (/ μ l)	300	PT (秒)	13.1	比重	1.018
Neut (%)	64.0	PT-INR	1.15	pH	5
Eo (%)	4.0	APTT (秒)	36.4	蛋白	2+
Baso (%)	0.0	Fib (mg/dl)	337	糖	-
Mono (%)	4.0	AT-III	49.2	ケトン体	-
Lym (%)	28.0	FDP	18.4	潜血	1+
Hb (g/dl)	6.5			ウロビリノゲン	1+
PLT ($\times 10^4$ / μ l)	6.9			ビリルビン	-
生化学		動脈血ガス分析		亜硝酸塩	-
AST (IU/l)	116	pH	7.027	白血球反応	-
ALT (IU/l)	33	PCO ₂ (Torr)	95.9	赤血球	5~9
ALP (IU/l)	305	PO ₂ (Torr)	107.8	白血球	0~1
γ -GTP (IU/l)	23	HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	24.6		
BUN (mg/dl)	44.8	BE	-6.4		
Cre (mg/dl)	1.61	AnGap	12.9		
Na (mEq/l)	137.7				
K (mEq/l)	6.07				
CRP (mg/dl)	19.0				
PCT (mg/dl)	1.14				

られ、ネーザルエアウェイを挿入し呼吸補助を開始した。また来院時の血圧も80mmHg台と低値であったため、昇圧剤の投与も開始した。敗血症に対してはMEPM (100mg)を併用し、顆粒球減少に対してはG-CSF製剤の投与ならびにロイコポリンレスキュー (6mg/日)を開始した。その後敗血症性ショックに対してmPSL (100mg)の投与も行ったが全身状態の改善は乏しく呼吸状態の悪化を認め、入院5日目に死亡した。

当科では、2010年1月-2015年6月までの期間にRAに対するMTX投与中に汎血球減少を来し救急搬送となった症例を5例経験したので、その臨床経過について検討した (Table 2)。年齢・性別については、全例高齢・女性であった。RAの治療歴やMTXの投与期間に関する詳細は不明であるが、投与量は全例とも低用量 (4-6mg/週)で加療されていた。

血液データに関し調査し得た範囲では、発症直前の血算は5例とも正常域~軽度低値を認めるのみで、その後比較的短期間で著明な汎血球減少を来していた。また全例で腎機能障害を認めた。来院時には汎血球減少に起因する重症感染症や敗血症を併発しており、DICの状態であった。血液培養ではE.Coliなどが検出されたが、起病因菌は多様であった。直ちに抗菌薬やG-CSF製剤の投与を行ったが救命できず、生存期間中央値2日間 (1-6日間)で全例死亡した。

考 察

本邦ではMTX投与開始時の用量として、2mg/週、6mg/週、9mg/週の比較試験が行われ、2mg/週では有効性が低く、6mg/週と9mg/週では有効性に関して明らかな有意差がなく、むしろ用量が多い程肝機能障害などの有害事象が増加傾向であることが報告され、6mg/週で開始することが推奨されている。個々の症例によっては4-8mg/週で開始することが多い¹⁾。特に低用量の治療が望まれる患者背景としては①高齢者、②低体重、③腎機能低下例、④肺病変を有する例、⑤アルコール常飲者、⑥NSAIDs複数内服例であり、これらの症例では用量依存性に有害事象 (肝機能障害、消化器症状、口内炎、血液毒性)が増加することが報告されており、より低用量で治療を開始して安全性を確認しながら増減することが推奨されている¹⁾。特に腎機能障害を有している場合には、MTXの排泄遅延によってその血中濃度が上昇することにより、副作用が強く発現する可能性が示唆されており、原則禁忌とされている²⁾。今回死亡した5例についても、年齢は中央値81歳 (77歳-93歳)と高齢で、全例で腎機能障害を有しており、用量には注意すべき例と考えられるが、5例ともMTX投与量は中央値4mg/週 (4-6mg/週)と低用量で加療されていた。MTX投与中に急激な経過で汎血球減少を来す症例が報告されているが、文献的には急性発症するパターンと

Table 2 The data of all the case that died of pancytopenia induced by pancytopenia

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	中央値
年齢	89	81	79	93	77	81
性別	女	女	女	女	女	
主訴	嘔吐 呼吸困難	意識障害	下痢, 腹痛	嚥下痛 咽頭痛	腹痛	
白血球数 (×10 ⁶ /μl)	200	100	200	3600	200	200
Hb 値 (g/dl)	6.2	7.2	10.8	7.9	7.4	7.4
血小板数 (×10 ⁴)	1.3	0.3	0.4	12.6	10.2	1.3
葉酸 (ng/ml)			1.3	41.1		
MTX 投与量 (mg)	4	4	6	6	4	4
PSL 投与量 (mg)		2.0		2.5	1.5	2.0
生存期間 (日)	2	1	6	5	1	2
感染症	肺炎 レンサ球菌 大腸菌敗血症	黄色ブドウ球菌 敗血症	尿路感染症 大腸菌敗血症	敗血症 (起因 菌不明)	レンサ球菌敗 血症	

して3通りあるとされている。すなわち, ①使用開始直後の発症, ② MTX 維持療法中の発症, ③誤服用である³⁾。本邦において汎血球減少を来した報告例は37例で, そのうち死亡に至った症例は5例報告されている。これらを解析したところ, 性差は女性4例, 男性1例, 年齢中央値は61歳 (54-75歳), MTX 投与期間は中央値16週 (3-200週), 血清 Cre 値は0.9mg/dl (0.5-3.4mg/dl) という結果であり, 死因は出血または感染症による死亡であった³⁾。これらの結果では本症は女性に圧倒的に多く認められるが, 疫学的に RA は女性に3~4倍好発し, また平均寿命は女性の方が長いことから高齢の RA 症例自体が女性に多い傾向にあると推測されるため, 本症の性差に関しては不明である。死亡例の血清 Cre 値に関し, 中央値は1.0mg/dl 未満であるが上昇例も認めており, 一方死亡に至らなかった32例では血清 Cre 値<1.0 mg/dl である症例においても汎血球減少を認めている。年齢や性別を加味した eGFR 値は算出されておらず, Cre 値のみで腎機能の評価は困難であるが, 潜在的な腎機能障害が MTX 代謝に影響し, 汎血球減少を来した可能性も考えられる。さらに, 顕在的・潜在的な腎機能障害を有している場合には, 感染症が加わることによって MTX の作用が増強し, 汎血球減少に至る可能性についても言及されている³⁾。当科の症例に関しても, まず背景として高齢であり, さらに腎機能障害という最も重要と考えられる危険因子を有していた。このような症例では MTX の血中濃度が上昇しやすい傾向にあり, そこへ何らかの感染症が加わることによって MTX の作用がさ

らに増強され, 汎血球減少を来し死亡に至ったという病態が推測される。

今回の症例で教訓とすべきことは, ガイドライン上で規定されている危険因子 (腎機能障害, 高齢, 葉酸欠乏, 多数薬剤使用, 低アルブミン血症) を有する RA 患者においては, MTX の使用は高度な危険性を伴うことである。特に高齢かつ腎機能障害を有している症例ではその危険性が格段に高まると考えられる。しかしながら, 実際の臨床においては MTX の使用が必須である場合も考えられ, そのような場合においてはごく少量の MTX の使用に留めながら厳密な血液学的モニタリングを行う必要がある。また汎血球減少の発症は急激であり, 予兆を注意深く観察することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会: 関節リウマチ治療におけるメトトレキセート (MTX) 診療ガイドライン. 第1版, 2010
- 2) 榎林弘之郎, 辻博子, 大橋誠治, 土井俊夫 他: 慢性関節リウマチに対して methotrexate 低用量パルス療法を施行し, 汎血球減少症となった維持透析患者の2例. 透析会誌, 31(9): 1285-1290, 1998
- 3) 安田正之, 末永康夫, 木原亨, 赤峯康夫: 慢性関節リウマチ患者におけるメトトレキセートによる骨髄障害 - 国内外の報告の総覧 -. IRYO, 55(7): 311-321, 2007

The clinical features of 5 cases that died of severe pancytopenia under treatment with low-dose MTX for rheumatoid arthritis

Munenori Uemura¹⁾, Yutaka Morita¹⁾, Kengo Udaka²⁾, Etsuko Sekimoto²⁾, Hironobu Shibata²⁾, Toshio Shigekiyo²⁾, and Shuji Ozaki²⁾

¹⁾*The Center of Medical Education, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Hematology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Background : Methotrexate (MTX) is placed as an anchor drug of treatment for rheumatoid arthritis (RA). However, many cases suffered from side effects of MTX such as interstitial pneumonia and hematological toxicity. We investigated 5 cases that died of severe pancytopenia under treatment with low-dose MTX for RA.

Methods : We reviewed the clinical features of 5 cases that developed severe pancytopenia and were transferred to Tokushima Prefectural Central Hospital under treatment with low-dose MTX for RA from 2011-2015.

Results : All the cases were women, and were under treatment with low-dose MTX. The periods of medication of MTX were not clear. All the cases had renal insufficiency, and had a severe infection induced by pancytopenia and some cases developed disseminated intravascular coagulation (DIC). At once we started intensive care, but all patients died in a short term.

Conclusions : Women, the elderly, and renal insufficiency can be risk factors of severe pancytopenia induced by MTX even if low dosage. We should carefully treat these patients with MTX.

Key words : pancytopenia, low-dose MTX, the elderly, renal insufficiency