

《研究速報》

メソトレキセート大量療法による脳ブドウ糖代謝の変化

宍戸 文男* 上村 和夫* 小松 和男** 犬上 篤*
 小川 敏英* 山口 龍生* 村上松太郎* 菅野 巖*
 東 音高**

I. はじめに

メソトレキセート (MTX) は葉酸代謝拮抗剤として開発され、白血病や絨毛上皮腫の治療に利用されてきた。さらに、抗葉酸代謝拮抗剤であるロイコボリン (folinic acid) を併用することにより、大量投与を行うことが可能になり、急性白血病、肉腫、悪性リンパ腫に対しても有用性が認められるようになっている¹⁻³⁾。メソトレキセート大量療法 (HD-MTX) にはいくつかの副作用が報告されている。重篤な副作用には腎機能障害、骨髄障害、肝機能障害などがあげられる。中枢神経系に対する副作用は頻度は少ないが、痙攣・失語・片麻痺などの一過性の脳卒中様の症状を示すこと、また治療終了後に痴呆・麻痺などの症状を呈し X 線 CT にて白質の吸収値の低下を示す“白質脳症”を示す場合のあることが報告されている^{4,5)}。以上のことから MTX が脳組織の代謝に対してなんらかの影響を及ぼしていると考えられたので、HD-MTX を受けた急性リンパ性白血病患者について MTX 投与後で、ロイコボリン投与前の状態において脳組織のブドウ糖代謝率 (CMRG1c) を計測し、MTX 投与前の状態と比較検討したところ、興味ある結果を得たので報告する。

II. 方法と対象

脳組織ブドウ糖代謝率測定は ^{18}F -fluorodeoxy-glucose (^{18}F FDG) を用いる Phelps ら⁶⁾ の方法に従って行った。 ^{18}F FDG の製造は Ido ら⁷⁾ の方法を用いた。計測には HEADTOME III を使用した。 ^{18}F FDG の投与量は 0.1 mCi/kg 体重とした。計測は HD-MTX の前後で行った。まず HD-MTX 開始 2～3 日前に CMRG1c を測定し、その後 HD-MTX 終了後 4 時間以内に再度計測を行った。2 回の計測とも計測時刻、食事から計測までの時間、計測時の室内の環境などの条件を同一とした。

対象は秋田大学小児科に急性リンパ性白血病の診断で入院し、HD-MTX を受けた 5 症例である。おのおのの症例の年齢、性別、体重、今回投与した MTX の量、これまでにすでに投与されている MTX の総量を Table 1 に示した。MTX の投与は体表面積 1 m^2 あたり $2,400 \text{ ml}$ のソリタ T_3 に溶解した溶液を 24 時間で点滴静注する方法とした。点滴終了 4 時間以内に計測を開始し、12 時間後からロイコボリン 15 mg/m^2 を 6 時間ごとに 7 回静注し、治療の終了とした。

いずれの症例も頭部 X 線 CT では異常所見はなく、神経学的にも異常は認められなかった。またいずれの症例も HD-MTX による副作用は認められていない。

III. 結 果

functional image でみると、HD-MTX 後で明らかに大脳半球全体の CMRG1c が減少していることから、まず大脳半球全体に関心領域を設定し、

* 秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部

** 秋田大学医学部小児科学教室

受付：60年11月21日

最終稿受付：61年 2 月12日

別刷請求先：秋田市千秋久保町 6-10 (☎ 010)

秋田県立脳血管研究センター
放射線医学研究部

宍 戸 文 男

Table 1 Changes on cerebral glucose metabolism after HD-MTX

No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Total MTX doses before PCT study (g)	Doses of MTX on PCT study (g)	Blood glucose (mg/100 ml)		CMRG1c (mg/100 ml/min)		Decrease rate* (%)
						before	after	before	after	
1.	11	female	37	39	6.0	114.6	101.7	8.60	7.42	13.7
2.	17	female	63	162	6.0	100.0	91.0	9.50	6.37	32.7
3.	6	female	27	24	1.6	93.3	91.3	12.54	8.12	35.2
4.	8	male	30	30	2.0	112.0	113.3	9.31	6.98	25.1
5.	6	female	20	11	4.4	99.3	103.0	8.82	8.32	5.7
Mean	9.6		35.4			103.8	100.1	9.75**	7.44**	22.5
S.D.	4.1		14.8			9.1	9.3	1.60	0.81	12.6

* decrease rate (%) = $[1 - (\text{post/pre})] \times 100\%$ ** significant difference ($p < 0.05$)

MTX 投与前後で比較した。全脳の平均では投与前の CMRG1c は 5 例の平均で 9.75 mg/100 ml/min, 投与後が 7.44 mg/100 ml/min であり, 両者の値には有意差 ($p < 0.05$) が認められた。投与前の値を pre, 投与後の値を post とし, $[1 - (\text{post/pre})] \times 100\%$ で与えられる値を減少率とすると, 減少率は 5 例の平均値 (±標準偏差) は 22.5% (±12.6%) であった。同時に測定した血糖の値には MTX 投与前後で有意差は認められなかった。

次に減少率に局所的な差異がないかどうかを検討した。前頭葉, 側頭葉, 後頭葉, 小脳半球, および白質として半卵円中心に関心領域を設定し, おおのの CMRG1c の減少率を算出した。左右の半球を別々に求めたが, 有意差がないので左右を区別せずに扱った。各症例により全脳の減少率が異なるため, 全脳の減少率で割った値 (局所減少比) を Table 2 に示した。後頭葉, 半卵円中心で減少の割合が大きい。

IV. 考 察

MTX は葉酸代謝拮抗剤であり, 核酸合成に必要な活性葉酸を産生させる転換酵素である dihydrofolate reductase の働きを阻害することにより細胞の増殖を抑制するとされている⁸⁾。これまでブドウ糖代謝との関連を説明するような報告はなく, MTX と脳組織のブドウ糖代謝との関係についての報告はわれわれが最初である。

今回われわれが CMRG1c の測定に用いた方

Table 2 Regional reduction ratios after HD-MTX

Regions	Reduction ratio* (N=5)	
	mean	S.D.
Frontal lobe	0.911	0.153
Temporal lobe	0.953	0.268
Occipital lobe	1.475	0.304
Centrum semiovale	1.240	0.452
Cerebellar hemispheres	1.117	0.325

* regional reduction ratio

= regional decrease rate/whole brain decrease rate

法は Phelps ら⁶⁾ が正常の成人について求めた lumped constant および K 値を用いている。このため, 小児にたいしてその絶対値がどの程度正確か, まだ不十分な点が残されているが, われわれの研究では MTX 投与の前後でほぼ同一の条件で計測がなされるように配慮していること, 今回計測した症例の血糖値をみても MTX 投与前後で有意差がみられないこと, よりその相対的な値は信頼できうと考えられる。

われわれが観察した結果は投与前後の比較で約 20% の減少であった。Heiss⁹⁾ は虚血により神経学的に異常が出現する閾値である functional threshold では正常値の 50% 以下の値に減少するであろうとしている。この考えにたてば, われわれの観察した MTXC による MRG1c の減少は functional threshold よりも減少の程度が軽度であること, 一過性の脳卒中様症状の出現は CMRG1c の減少が functional threshold 以下にまで達した場合であること, が推測される。Allen ら¹⁰⁾ は急

性期に起こる副作用の出現機序に関して壊死に陥った腫瘍組織の断片による塞栓によるものではないかと推測している。彼らの考えを否定するものではないが、われわれの結果は MTX による CMRG1c の低下に起因する可能性を示唆するものである。

一方、白質脳症、痴呆などの慢性期に発生してくる副作用に関してはわれわれが観察したブドウ糖代謝がどの程度関与しているのか、今回の結果のみでは不明確である。白質の CMRG1c の減少率が全脳の平均値よりも大きいことは白質脳症の発生となんらかの関係があるのではないかと考えられるが、今回の MTX 投与以前にすでに投与されている MTX の総量と CMRG1c の減少との間、および今回の MTX 投与量と CMRG1c の減少との間に相関が明らかでないこと、から MTX のブドウ糖代謝に対する影響のみでは説明しきれない。これまで MTX とブドウ糖代謝との関係についての検討はなく、われわれの観察した結果がどのような意味を持つのかは今後さらに検討が必要であるが、MTX の中枢神経系に対する副作用の検出およびその評価のための方法のひとつとしてポジトロン CT による CMRG1c の測定が有用と考えられる。

文 献

- 1) Djerassi I, Farbar S, Abir E, et al: Continuous infusion of methotrexate in children with acute leukemia. *Cancer* **20**: 233-242, 1967
- 2) Jaffe N, Frei E III, Traggis D, et al: Adjuvant methotrexate and citrovorum factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med* **291**: 994-997, 1974
- 3) Djerassi I, Kim JS: Methotrexate and citrovorum factor rescue in the management of childhood lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma (non-Hodgkin's lymphomas). Prolonged unmaintained remissions. *Cancer* **38**: 1043-1051, 1976
- 4) Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al: Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* **43**: 2163-2177, 1979
- 5) 藤田一之, 和野雅治, 野村幸治, 他: 白血病, 悪性リンパ腫に対するメソトレキセート大量点滴静注法の治療成績. *癌と化学療法* **7**: 2189-2195, 1980
- 6) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with ^{18}F -2-fluoro-2-deoxyglucose: Validation of method. *Ann Neurol* **6**: 371-388, 1979
- 7) Ido T, Wan CN, Casella V, et al: Labeled 2-deoxy-D-glucose, analogs. ^{18}F -labeled-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ^{14}C -deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Label Comp Radiopharm* **14**: 175-183, 1978
- 8) 田中信男: 抗生物質の作用メカニズム, 東京大学出版会, 東京, 1974, pp. 191-192
- 9) Heiss WD: Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* **14**: 329-331, 1983
- 10) Allen JC, Rosen G: Transient cerebral dysfunction following chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Ann Neurol* **3**: 441-444, 1978

1) Djerassi I, Farbar S, Abir E, et al: Continuous infusion of methotrexate in children with acute

Summary

Alternation of Cerebral Glucose Metabolism after High-Dose Methotrexate Treatment

Fumio SHISHIDO*, Kazuo UEMURA*, Kazuo KOMATSU**, Atsushi INUGAMI*,
Toshihide OGAWA*, Tatsuo YAMAGUCHI*, Matsutaro MURAKAMI*,
Iwao KANNO* and Ototaka HIGASHI**

**Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute of Brain and Blood Vessels-Akita*

***Department of Pediatrics, Akita University, School of Medicine*

An infusion of high-dose Methotrexate (HD-MTX) is effective to acute lymphocytic leukemia in children. However, a transient "stroke-like" episode and a demented vegetative state are reported as an acute neurotoxicity and as a chronic one, respectively. These side-effects are thought to be related with cerebral metabolic changes after HD-MTX infusion. The present study was carried out to investigate the changes of cerebral glucose metabolism after HD-MTX infusion therapy. Cerebral metabolic rate for glucose (CMRGlc) was measured using ^{18}F -fluorodeoxyglucose and a high performance positron CT devise, HEADTOME III. The values of CMRGlc after HD-MTX infu-

sion were significantly lower than those before the infusion with the mean (\pm SD) percent change, $22.5\% \pm 12.6\%$. Though distinct focal reduction of CMRGlc was not seen in the functional image, the reduction rates in occipital lobe, centrum semiovale, and cerebellar hemispheres were large in comparison with those in other regions. The present study suggests that one of the causes of the acute neurotoxicity after HD-MTX infusion is the depression of CMRGlc, and that the measurement of CMRGlc using positron CT is a useful tool for detecting the neurotoxicity of HD-MTX therapy.

Key words: Methotrexate, Cerebral glucose metabolism, Positron CT.