

Maximum androgen blockade 療法における 低用量フルタミドの有用性

市立豊中病院泌尿器科 (部長 : 清原久和)
志水 清紀, 清原 久和, 中山 治郎
藤井 孝祐, 細見 昌弘

CLINICAL EFFICACY OF TREATMENT WITH LOW-DOSE FLUTAMIDE IN MAXIMUM ANDROGEN BLOCKADE THERAPY

Kiyonori SHIMIZU, Hisakazu KIYOHARA, Jiro NAKAYAMA,
Takahiro FUJII and Masahiro HOSOMI
From the Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital

To prevent treatment withdrawal due to flutamide-induced liver dysfunction, we performed maximum androgen blockade (MAB) therapy by combining a luteinizing hormone-releasing hormone agonist or orchiectomy with low-dose flutamide (125 mg×2/day) in patients with prostate cancer. In this study, the efficacy, adverse effects such as hepatotoxicity, and compliance were compared retrospectively between 35 patients who received low-dose flutamide therapy (1995–1999) and 27 patients who received flutamide at its ordinary dose (125 mg×3/day).

No significant difference was observed in the response rate (\geq PR) as determined from the prostate-specific antigen parameter ($p=0.6211$) or the incidence of hepatotoxicity based on the aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels. However, flutamide withdrawal due to liver dysfunction was less frequent in the low-dose group (2.9%) than in the ordinary dose group (18.5%) ($p=0.0386$).

MAB therapy using low-dose flutamide is expected to prevent the reduction in the compliance due to side effects and to improve the long-term prognosis in patients with prostate cancer, who are mostly elderly individuals.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 251–255, 2001)

Key words : Prostate cancer, Flutamide, Low dose

緒 言

進行前立腺癌に対するホルモン療法は外科的・内科的去勢と抗アンドロゲン剤を併用した、いわゆる、maximum androgen blockade (MAB) 療法が広く行われている¹⁾。当科においても、1995年以降、積極的に luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) アゴニストと非ステロイド性抗アンドロゲン剤であるフルタミド (商品名オダイン®) を組み合わせた MAB 療法を第一選択として施行してきた。しかしながら、フルタミドはその効果の反面、重篤な肝障害をもたらすことが国内でも報告²⁾されており、臨床現場での使用にあたっては、注意が必要である。また、この肝障害発現の予防やメカニズムについての報告^{3,4)}はあるが、未だにその詳細は明らかとなっていない。

そこでわれわれは数年前より一部の症例を対象に、治療脱落に至る肝障害の発現を抑え、治療継続による

長期予後の改善を期待し、低用量フルタミド投与を試みている。一部、海外での低用量投与 (500 mg/日) の報告はある⁵⁾が、本邦での低用量投与に関するまとまった報告はないので、今回、レトロスペクティブに、低用量投与による肝障害発現率の抑制および臨床的効果の同等性について、当科で同時期に施行した従来の常用量投与群と比較検討した。

対象と方法

1995年3月から1999年9月までに当科でフルタミドを投与した前立腺癌患者は62例であった。このうち低用量投与群 (250 mg/日/分2) は35例であり、常用量投与群 (375 mg/日/分3) は27例であった。低用量群の年齢は平均80.3歳 (61–90歳)、血清 PSA 値は平均 471.0 ng/ml (1.9–5,480)、平均観察期間は501.0日 (14–1,616) であった。臨床病期は A1 : 1例, A2 : 2例, B1 : 3例, B2 : 14例, C : 3例, D1 : 1例, D2 : 11例であった。他方、常用量群の年齢は平

Table 1. Characteristics of patients

フルタミド投与量 (日)	250 mg (N=35)	375 mg (N=27)	p
平均年齢 (歳)	80.3 (61-90)	70.6 (55-92)	0.0002*
臨床病期			
A1	1	2	
A2	2	0	
B1	3	2	
B2	14	7	n.s.**
C	3	5	
D1	1	0	
D2	11	11	
組織学的分化度			
高	10	8	
中	22	12	n.s.**
低	3	7	
転移部位			
骨	10	7	n.s.***
リンパ節	3	3	n.s.***
平均血清 PSA 値 (ng/ml)	471.0 (1.9-5,480)	810.8 (0.1-6,560)	n.s.*
LHRH アゴニスト併用	91.4%	100.0%	n.s.***
ウルソデオキシコール酸併用	85.7%	85.2%	n.s.***
消化性潰瘍用剤併用	57.1%	66.7%	n.s.***
平均観察期間 (日)	501.0 (14-1,616)	533.0 (68-1,468)	n.s.*

*: unpaired t test, **: Mann-Whitney's U test, ***: χ^2 test, n.s.: not significant.

均70.6歳 (55~92歳), 血清 PSA 値は平均 810.8 ng/ml (0.1~6,560), 平均観察期間は533.0日 (68~1,468)であった。臨床病期は A1: 2例, B1: 2例, B2: 7例, C: 5例, D2: 11例であった。併用療法として LH-RH アゴニストを低用量群では33例に, 常用量群ではすべての症例に投与していた。両群間における患者背景では, 年齢に有意差 ($p=0.0002$) を認めた (Table 1)。

治療効果については本来, 腫瘍マーカー以外の客観的評価を含めた総合効果で判定すべきであるが, 今回の検討では一部の症例でしか定期的な画像診断が実施できておらず, PSA 値による効果判定のみとした。つまり, 日本泌尿器科学会前立腺癌取り扱い規約による治療効果判定基準に準じた治療開始12週後の血清 PSA 値による評価を行った。この際, PSA 値の測定には Tandem-R を用い, カットオフ値は 4.0 ng/ml とした。肝障害を主とした副作用については日本癌治療学会副作用判定基準に準じて行った。すなわちフルタミド投与後に AST (GOT) ALT (GPT) のいずれかが正常上限値を越えた場合に肝障害ありと判定し, 投与開始直前値が既に grade 1 であった場合には, フルタミド投与により grade 2 以上になったものを肝障害ありとした。今回, フルタミドによる肝障害, 消化器障害を考慮し, ほとんどの症例でウルソデオキシコール酸, 消化性潰瘍用剤を併用した。また, 基本的に全例で1カ月に1回の血液検査を施行した。

統計学的処理には χ^2 検定, unpaired t 検定, Mann-Whitney U 検定, を用い, 危険率5%以下を有意とした。

結 果

1. 投与開始12週後の PSA 値による効果判定

低用量群では治療期間が1カ月に満たない, あるいは PSA 値が基準値以下であった7例を除く28例中, 有効率は92.9% (CR 16例, PR 10例, NC 2例)であった。一方, 常用量群では同様に2例を除く25例中, 有効率は96.0% (CR 17例, PR 7例, PD 1例)であり, 両群間で差を認めなかった ($p=0.6211$) (Table 2)。

2. 肝機能障害の発現

AST・ALT を指標とした肝機能障害の発現率は低用量群22.9%, 常用量群25.9%であった (Table 3)。Grade 2 の肝障害をそれぞれ2例に認めたが, フルタミドの投与中止により速やかに軽快した。また肝障害の発現までの期間は低用量群で158.0日, 常用量群で平均120.1日であり, 低用量群で若干長いものの差は認めなかった。

Table 2. Response on PSA (after 12 weeks of treatment)

フルタミド投与量 (日)	250 mg (N=28)	375 mg (N=25)	p
CR	57.1% (16)	68.0% (17)	n.s.***
PR	35.7% (10)	28.0% (7)	n.s.***
NC	7.1% (2)	0% (0)	
PD	0% (0)	4.0% (1)	
奏効率 (CR+PR)	92.9% (26)	96.0% (24)	n.s.***

CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease, ***: χ^2 test.

Table 3. Elevation of AST and/or ALT

フルタミド投与量 (日)	250 mg (N=35)	375 mg (N=27)	p
Grade 1	17.1% (6)	18.5% (5)	
Grade 2	5.7% (2)	7.4% (2)	
肝機能障害発現率	22.9% (8)	25.9% (7)	n.s.***
肝障害発現までの平均期間 (日)	158.0 (24-420)	120.1 (36-196)	n.s.*

*: unpaired t test, ***: χ^2 test, n.s.: not significant.

Table 4. Summary of clinical data of 6 patients with reduced flutamide

症例 No.	年齢	臨床病期	効果判定	フルタミド投与期間 (日) (375 mg/日)	減量理由	減量後フルタミド投与期間 (日)	経過
1	69	D2	PD	821	肝機能検査値上昇	292	PSA 値上昇により投与中止
2	84	D2	PR	166	不明	>269	転院 (継続中)
3	92	B2	CR	263	肝機能検査値上昇	>145	投与継続中
4	58	C	PR	250	肝機能検査値上昇	427	再度肝機能検査値上昇にて投与中止
5	68	D2	PR	563	肝機能検査値上昇	>578	投与継続中
6	66	B1	CR	81	不明	> 10	投与継続中

Table 5. Treatment withdrawal due to adverse events

フルタミド投与量 (日)	250 mg (N=35)	375 mg (N=27)	p
肝機能障害	2.9% (1)	18.5% (5)	0.0386***
全身倦怠感	2.9% (1)	7.4% (2)	n.s.***
悪心・嘔気	5.7% (2)	3.7% (1)	n.s.***
下痢	2.9% (1)	—	n.s.***
その他	11.4% (4)	7.4% (2)	
投与中止率	25.7% (9)	37.0% (10)	n.s.***
投与継続平均期間 (日)	335.0 (11-1,616)	300.0 (26-967)	n.s.*

*: unpaired t test, ***: χ^2 test, n.s.: not significant.

3. フルタミド減量症例の検討

常用量投与中に何らかの原因で減量を試みた症例を6例 (22.2%) に認めた。このうち、肝障害が原因で減量した症例が4例、原因不明が2例であった。6例のうち、4例は投与が継続されており、1例は減量後292日目に PSA の上昇により、投与が中止となった。もう1例は減量後427日目に再度肝機能検査値が上昇したため、投与が中止された (Table 4)。

4. 肝障害による投与中止例

肝障害が原因と見られるフルタミドの投与中止例は低用量群1例 (2.9%)、常用量群5例 (18.5%) であり、両群間に有意差を認めた ($p=0.0386$)。その他の投与中止理由としては、全身倦怠感、悪心嘔気、下痢などの消化器障害がおもであり、全体の中止例に差は認めなかった (Table 5)。

各群におけるフルタミドの投与継続期間は低用量群平均335.0日 (11~1,616)、常用量群平均300.0日 (26~967) で差を認めなかった。

考 察

前立腺癌は、腫瘍マーカー、画像診断、集団検診な

どの普及により早期に発見される頻度が増加してきた反面、本邦では未だ発見時、70歳以上の高齢者が多く、既にステージCかDの進行した状態であることも少なくない。当科においても前立腺癌と診断される症例は増えつづけており (1994~1995年44例, 1996~1997年55例, 1998年~1999年61例)、その発見時の平均年齢は74.0歳 (160例) となっている。

進行前立腺癌の治療は外科的 内科的去勢を中心とした内分泌療法が主流であるが、中でも MAB 療法の有用性^{6,7)}については、未だその評価が定まっていない。この点に関して海外の2つのグループによるメタアナリシスが報告されているが、PCTCG の報告⁸⁾では castration 単独療法と比べた MAB 療法の有用性を認めなかったものの、Meta-works の報告⁹⁾では併用する抗アンドロゲン剤をフルタミドに限定して解析し、生存期間の延長を認めている。このように、MAB 療法は用いられる抗アンドロゲン剤によって有用性が異なることも明らかとなってきた。

このような状況下、本邦では抗アンドロゲン剤としてフルタミドや酢酸クロルマジノンを用いた MAB 療法が広く用いられている。フルタミドはメタアナリ

シスでもその効果が認められているものの、重篤な肝障害を引き起こすことが国内²⁾でも問題となっており、一般の臨床医が用いるには少なからず抵抗がある。また、フルタミドによる肝障害についてはいくつかの知見が報告^{3,4)}されているものの、未だその原因となる代謝物、メカニズム、予防法が確立されていない。

小島ら³⁾は、薬剤性肝障害の治療に用いられるウルソデオキシコール酸 (UDCA) を予防的にフルタミドと併用 (35例) し、非併用群 (102例) と肝障害の発現率についてレトロスペクティブに検討し、UDCA 併用により肝機能検査値異常の発現率を32.4%から8.6%に有意に低下させ、併せて重篤度を低下させることを報告している。一方、中河ら⁴⁾はフルタミド投与患者 (37例) における血清中代謝物濃度と肝機能検査値との相関について検討し、肝機能異常例においてはフルタミドから活性体である OH-フルタミドへの正常な代謝が低下している可能性を報告している。

一般的に至適量の設定が困難であるホルモン剤の場合、副作用の発現率を低下させるための手段として投与量の減量が考えられる。本邦では、LH-RH アゴニスト併用時のフルタミド用量設定に関し、赤座ら¹⁰⁾が第Ⅲ相予備比較試験について報告している。ステージC、Dの前立腺癌30例を対象に、フルタミド250 mg/日 (分2) および375 mg/日 (分3) による比較検討を行った結果、総合効果については、250 mg 投与群で PR 83.3%、375 mg 投与群で PR 85.7%、PSA 値に対する効果は250 mg 投与群で CR 83.3%、375 mg 群で CR 93.3%であり、両群間に差を認めていない。一方、肝機能検査値異常の発現率についても、250 mg 投与群で23.1%、375 mg 投与群で25.0%で差を認めなかった。また、Brantley ら⁵⁾も同様に、進行前立腺癌440例を対象に外科的・内科的去勢との併用でフルタミド500 mg/日 (分1) と750 mg/日 (分3) の効果と安全性を投与期間3カ月間で比較検討している。その結果、PSA 値の正常化率はそれぞれ71、75%であり、その低下率も89、96%であり、有意差を認めなかった。全般的な副作用については差を認めなかったものの、下痢の発現率は500 mg 投与群 (18%) で若干高かった ($p=0.245$)。この原因は、この試験ではフルタミド500 mg を分1で投与しており、Cmax が分3投与に比較して上昇し、減量したにもかかわらず発現率が高まったものと考えられる。さらに、5,672症例によるオダイン®の使用成績調査の解析によると、LH-RH アゴニストと併用した場合の肝機能障害の発現率は250 mg 以下群8.5%、375 mg 群15.5%であり、250 mg 投与群で低いことが報告されている。

このようにフルタミドは減量した場合でも同等の近

接効果が認められており、前立腺癌患者の加齢に伴う臓器機能低下を考慮した場合、低用量投与でも十分な効果が期待でき、かつ副作用の発現率を抑えられると考え、一部の症例を対象に治療を行ってきた。

その結果、画像診断を含めた総合評価はできなかったものの、PSA 値による効果 (PR 以上) では、低用量群92.9%、常用量群96.0%であり、両群間に差を認めず、第Ⅲ相予備比較試験¹⁰⁾と同等の結果であった。

一方、肝障害については、UDCA を同時併用していたにもかかわらず、従来報告³⁾されていたよりも高い発現率 (24.2%) であり、9.7%は肝障害が原因でフルタミド投与を中止していた。しかしながら、発現率は高かったものの、すべての症例で投与中止後速やかに肝機能が軽快したことから、UDCA の併用はこれまでの報告同様に有効であると思われた。

当初の目的であった減量による肝障害発現率の抑制については、肝機能障害の判定をAST・ALTのいずれかが正常上限値を越えた場合としたため、一過性に上昇した症例も肝障害ありと評価され両群間に差を認めなかった。しかしながら、投与中止に至る肝障害の発現が低用量群で有意に少なかったことは、服薬コンプライアンスの点からも重要であると思われた。

フルタミドの投与継続期間についても両群間で差を認めなかったが、PSA 値の正常化、あるいは転院により投与中止、追跡できなかった症例が低用量群7例、常用量群2例であることを考慮すると、低用量群でより長期的な継続投与が可能であると考えられ、また、常用量投与中に軽度の肝機能上昇を認めた症例については減量により投与継続が可能であったことも評価できると思われた。しかしながら、今回の検討はレトロスペクティブであり、一般的に適応とならない症例 (A1) にも患者希望によりMAB療法を施行していることや主治医判断によると考えられる患者背景 (年齢) の差が認められることから、その効果と安全性を評価する上では、一定の基準 (対象 肝障害投与中止) に基づいたプロスペクティブな評価が必要であると考えられた。

今日の癌治療は多様化、複雑化が進んでおり、すべての患者が入院治療による適応となるわけではなく、特に前立腺癌患者は高齢者が多いものの、他の癌患者と比べ、PSの良好な症例が多く、QOLを考慮した治療がますます重要となる。Sarosdy ら¹¹⁾は、Stage D₂ 症例 (813例) を対象としたMAB療法のデータを用いて、LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン剤の併用を120日間以上継続できた症例とできなかった症例に分け、レトロスペクティブに予後に対する影響を調べている。その結果、より長期的に併用できた症例で生存期間の延長を認めている。今後、長期予後に関する検討の必要はあるが、フルタミド低用量投与は、

常用量投与と同等の効果が期待でき, 肝障害による投与中止例を減らし, 1日2錠という服薬のしやすさも含めたコンプライアンス向上による長期予後の改善および医療費削減を期待しうる方法と考えられる。

結 語

低用量フルタミド投与 (250 mg/日/分2) による肝障害発現率の抑制および臨床的効果の同等性について, 従来の常用量投与群 (375 mg/日/分3) とレトロスペクティブに比較検討した。

血清 PSA 値に対する効果に差はなく, また, AST・ALT を指標とした肝機能障害の発現率においても差は認めなかった。しかしながら, 肝障害を原因とする投与中止例は低用量群 (2.9%) で有意に少なかった ($p=0.0386$)。

低用量投与は常用量投与に比べて肝障害による治療脱落が少なく, 長期予後の改善を期待できる方法であると考えられる。

本論文の要旨は, 第49回日本泌尿器科学会中部総会にて発表した。

文 献

- 1) Labrie F, Belanger A, Simard J, et al.: Combination therapy for prostate cancer. endocrine and biologic basis of its choice as new standard first-line therapy. *Cancer* **71**: 1059-1067, 1993
- 2) 佐藤威文, 額川 晋, 勝田真行, ほか: 抗男性ホルモン剤, フルタミドにより中毒性肝障害をきたした前立腺癌の1症例. *日泌尿会誌* **88**: 694-696, 1997
- 3) 小島宗門, 沖原宏治, 田中重喜, ほか: フルタミドの薬物性肝障害に対するウルソデオキシコール酸の予防効果. *泌尿器外科* **12**: 1173-1178, 1999
- 4) 中河裕治, 小山正樹, 松本匡史: Flutamide 投与前立腺癌患者における血清中代謝物濃度と肝機能異常の検討. *泌尿紀要* **45**: 821-826, 1999
- 5) Thrasher JB, Deeths J, Bennett C, et al.: Comparative study of the clinical efficacy of two dosing regimens of flutamide. *Molecular Urology* **4**: 259-265, 2000
- 6) Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al.: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostate carcinoma. *N Engl J Med* **321**: 419-424, 1989
- 7) Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al.: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostatic cancer. *N Engl J Med* **339**: 1036-1042, 1998
- 8) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3,283 deaths in 5,710 patients. *The Lancet* **346**: 265-269, 1995
- 9) Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, et al.: Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: a meta-analysis of nine published randomized-controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prostate Cancer and Prostatic Disease* **2**: 4-8, 1999
- 10) Akaza H, Isaka S, Usami M, et al.: Recommended dose of flutamide with LH-RH agonist therapy in patients with advanced prostate cancer. *Int J Urol* **3**: 468-471, 1996
- 11) Sarosdy MF, Schellhammer PF, Johnson R, et al.: Does prolonged combined androgen blockade have survival benefits over short-term combined androgen blockade therapy? *Urology* **55**: 391-396, 2000

(Received on May 8, 2000)
(Accepted on October 21, 2000)