

ビカルタミド治療中に乳房痛を発現した 前立腺癌患者に対するフルタミドへの 変更療法の有用性に関する研究

北村 悠樹¹, 奥野 博¹, 佐倉 雄馬^{1*}, 眞鍋 由美¹
増田 憲彦^{1**}, 伊東 晴喜¹, 三品 睦輝¹, 田岡利宣也^{2*}
寺井 章人², 杉元 幹史³, 笈 善行³
¹国立病院機構京都医療センター泌尿器科
²倉敷中央病院泌尿器科, ³香川大学医学部泌尿器科

EFFECT OF CHANGE TO FLUTAMIDE FOR PROSTATE CANCER PATIENT WHO DEVELOPED BREAST PAIN DURING BICALUTAMIDE TREATMENT (BIP-F STUDY)

Yuki KITAMURA¹, Hiroshi OKUNO¹, Yuma SAKURA¹, Yumi Manabe¹,
Norihiko Masuda¹, Haruki Ito¹, Mutsuki Mishina¹, Rikiya TAOKA²,
Akito TERAI², Mikio SUGIMOTO³ and Yoshiyuki KAKEHI³

¹The Department of Urology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

²The Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

³The Department of Urology, Kagawa University

In Japan, prostate cancer is treated with non-steroidal anti-androgen (flutamide and bicalutamide). Development of breast pain during bicalutamide treatment, in prostate cancer patients reduces their quality of life (QOL) and treatment compliance. We studied the safety and effectiveness of switching from bicalutamide to flutamide in 13 prostate cancer patients who developed breast pain during bicalutamide treatment. We estimated the change in breast pain using a face scale and the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) and EPIC-hormone domain (HD) score. The switch to flutamide relieved breast pain in nine patients, had no effect in one patient, and increased breast pain in two patients. One patient dropped out. Furthermore, summary score and hormone function were improved with a significant difference in the EPIC-HD score. Switching to flutamide in prostate cancer patients who develop breast pain during bicalutamide is safe and effective.

(Hinyokika Kyo 60 : 17-23, 2014)

Key words : Breast pain, EPIC, QOL, Flutamide, Bicalutamide

緒 言

現在日本国内では前立腺癌の治療に用いることのできる非ステロイド性抗アンドロゲン剤としてフルタミドおよびビカルタミドの2剤がある。ビカルタミドを用いた場合、乳房痛が承認時までの調査（単独使用症例）では48.22%（95/197例）、使用成績調査の累計（LH-RH アゴニスト併用例を含む）で3.17%（58/1,827例）、特にビカルタミド単独で用いた場合の発現率が高く^{2,3)}、患者のQOLが低下する原因となっている。一方、フルタミドでは乳房痛の副作用の発現は0.15%（9/5,856件）で⁴⁾、ビカルタミドの報告より

少ないのが現状である。

目 的

今回は、前立腺癌に対する内分泌療法としてビカルタミド治療中に乳房痛を発現した前立腺癌患者に対するフルタミドへの変更療法の有効性と安全性を検討した。

対 象 ・ 方 法

対象は2007年4月から2012年4月までに参加施設（国立病院機構京都医療センター、倉敷中央病院、香川大学）にて前立腺癌治療でビカルタミド（80 mg/day）投与中に乳房痛を発現した症例とした。また、その他の適格基準としては病理組織学的に前立腺癌と確認された症例、病勢が安定していた症例、血液検査

* 現：香川大学医学部泌尿器科

** 現：京都大学医学部泌尿器科

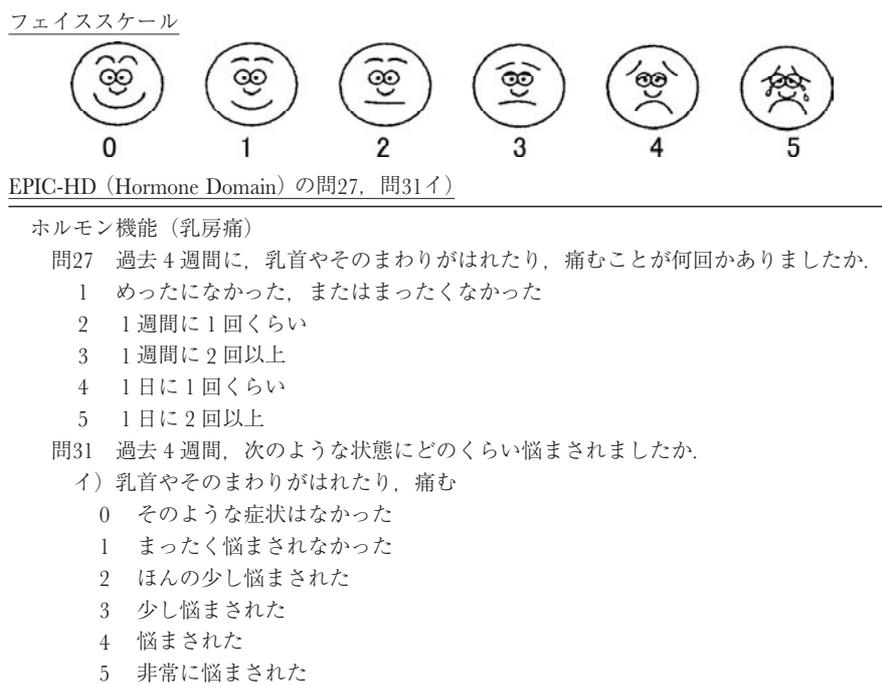


Fig. 1. Assessment method of breast pain. Breast pain was assessed on both a 0- to 5-point face scale and 0- to 10-point EPIC-HD scale. The maximum overall EPIC-HD score was equal to question 27 and question 31 points.

で主要臓器機能に高度な障害がない症例、とした。該当した症例に対して肝機能検査を行い異常が認められない場合は、同意を取得し登録した。その後、ピカルタミドの投与を中止し、翌日からフルタミドを1日1回 (125 mg/day) で投与開始した。投与開始1週間後に再度肝機能検査を行った。肝機能検査異常が認められない場合は常用量フルタミド1日3回 (375 mg/day) へ容量変更し、13週間治療を継続した。

主要評価項目は乳房痛の改善効果とした。乳房痛の改善評価として、face scale における乳房痛調査 (0~5点の6段階評価) と EPIC-HD (Expanded Prostate Cancer Index Composite-Hormone Domain) の QOL 調査の一部 (問27と問31イ) の合計点数 (1~10点の10段階評価) を、投与変更前と投与開始5, 9, 13週後に行った (Fig. 1)。EPIC とは、前立腺癌に起因する主な因子ドメイン (排尿, 排便, 性, ホルモン) を含めた患者の身体的・精神的な健康感を測定する調査法である^{5,6)}。本研究では4つのドメインの内ホルモンに関連する QOL 調査 (EPIC-HD) 指標として評価に用いた。評価方法としては、13週の時点で face scale における乳房痛または EPIC-HD の QOL 調査が改善 (点数が減少) すれば総合的に改善したと定義した (Fig. 2)。一方、5週・9週後連続で悪化を認める時は治療継続を中止とした。

副次評価項目として次に述べる3項目とした。① EPIC-HD の QOL 調査問26~31 (ア~カ) を開始前および13週後に行った (Fig. 3)。評価方法としては、

	Face scale improvement	Face scale stable	Face scale worsening
EPIC-HD improvement	Improvement	Improvement	Worsening
EPIC-HD stable	Improvement	Stable	Worsening
EPIC-HD worsening	Worsening	Worsening	Worsening

Fig. 2. Valuation method of breast pain improvement. All cases were assessed by face scale and EPIC-HD. Pain was rated on a 0- to 5-point face scale and a 0- to 10-point EPIC-HD scale. Both assessments were divided into three categories (improvement, stable, and worsening). Lower and higher scores corresponded to improvement and worsening assessments, respectively.

総合得点 (summary score) 11項目 ; 問26~31 (ア~カ), ホルモン下位尺度であるホルモン機能 (HF: hormone function) 5項目 ; 問26~30, ホルモン負担感 (HB: hormone bother) 6項目 ; 問31 (ア~カ) に分けてスコアリングを行った⁶⁾。スコアリングの数値が高くなるほど、QOL 改善を示すことになる。②投与変更前と投与開始5, 9, 13週の PSA 値の変化, ③1, 5, 9, 13週ごとに肝機能評価を含めた CTCAE v 3.0⁷⁾ による安全性評価を施行した。統計学的検討はウィルコクソン符号順位和検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。なお、本研究においては香川大学医学部および京都医療センター、倉敷中央病院の

ホルモン機能

あなたのホルモン機能についておうかがいします。過去4週間の状態に限ってお答え下さい。

問26 過去4週間に、ほてりを感じたことが何回くらいありましたか。

- 1 1日に2回以上
 - 2 1日に1回くらい
 - 3 1週間に2回以上
 - 4 1週間に1回くらい
 - 5 めったになかった, またはまったくなかった
- (○は1つだけ)

問27 過去4週間に、乳首やそのまわりがはれたり、痛むことが何回くらいありましたか。

- 1 1日に2回以上
 - 2 1日に1回くらい
 - 3 1週間に2回以上
 - 4 1週間に1回くらい
 - 5 めったになかった, またはまったくなかった
- (○は1つだけ)

問28 過去4週間に、気分が落ち込むことが何回くらいありましたか。

- 1 1日に2回以上
 - 2 1日に1回くらい
 - 3 1週間に2回以上
 - 4 1週間に1回くらい
 - 5 めったになかった, またはまったくなかった
- (○は1つだけ)

問29 過去4週間に、活力が足りないと感じたことが何回くらいありましたか。

- 1 1日に2回以上
 - 2 1日に1回くらい
 - 3 1週間に2回以上
 - 4 1週間に1回くらい
 - 5 めったになかった, またはまったくなかった
- (○は1つだけ)

問30 過去4週間に、どのくらい体重が変化しましたか。

- 1 増えた (5キログラム以上)
 - 2 増えた (5キログラム未満)
 - 3 変化なし
 - 4 減った (5キログラム未満)
 - 5 減った (5キログラム以上)
- (○は1つだけ)

問31 過去4週間、次のような状態にどのくらい悩まされましたか (ア~カまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまる番号に○をつけてください)。

	そのような 症状はなかつた	ま つ た く 悩 ま さ れ な か つ た	ほん の 少 し 悩 ま さ れ た	少 し 悩 ま さ れ た	悩 ま さ れ た	非 常 に 悩 ま さ れ た
ア) ほてり	0	1	2	3	4	5
イ) 乳首やそのまわりがはれたり、痛む	0	1	2	3	4	5
ウ) 体毛がうすくなる	0	1	2	3	4	5
エ) 気分の落ち込み	0	1	2	3	4	5
オ) 活力が足りない	0	1	2	3	4	5
カ) 体重の変化	0	1	2	3	4	5

Fig. 3. Assessment method of EIPC-HD' s QOL. These questions were used to assess EPIC-HD' s QOL. hormone function (HF) was assessed by questions 26-30 and hormone bother (HB) was assessed by question 31. Total score was the sum of scores on all questions. The original EPIC scale score was converted to the assessment score.

各倫理委員会より実施承認を得ている。

結 果

当試験に該当した症例は13例であった。内訳としては、平均年齢 72.7 ± 7.1 歳 (59~83歳)、臨床病期は B1 : 6 例, B2 : 1 例, C1 : 5 例, C2 : 1 例, 前立腺癌初回診断時 i-PSA : 12.85 ± 5.68 ng/ml (6.2~26.0 ng/ml), ビカルタミド変更前治療は手術 5 例, 手術+放射線 3 例, 前治療歴なし 5 例, ビカルタミド内服期間 550 ± 433 日 (119~1,338 日), フルタミド変更前 PSA : 1.25 ± 1.21 ng/ml (0.008~3.43 ng/ml) であっ

た (Table 1)。また, すべての症例において, ビカルタミド内服期間中は LH-RH アゴニストを併用しておらず単独療法であった。その他, 主な併用薬剤として抗凝固剤 1 例, ウルソデオキシコール酸 4 例併用投与していた。

乳房痛の改善評価は, face scale では13例中 6 例改善, 不変 5 例, 悪化 1 例, 脱落 1 例であった。EPIC-HD の QOL 調査では13例中 9 例改善, 不変 1 例, 悪化 2 例, 脱落 1 例であった。Face scale と EPIC-HD の QOL 調査との評価乖離は認めなかった。最終的な総合評価では13例中 9 例改善, 不変 1 例, 悪化 2 例,

Table 1. Clinical characteristics of 13 prostate cancer patients who developed breast pain during bicalutamide treatment

Case	Age (year)	Clinical stage	TNM classification	GS	Initial PSA (ng/ml)	Pre-treatment	Bicalutamide treatment terms (day)	PSA before flutamide treatment (ng/ml)
1	71	C2	T3bN0M0	3+4	19.7	Op	119	0.36
2	59	C1	T3aN0M0	3+4	16.3	Op/RT	1,338	1.97
3	69	C1	T3bN0M0	4+5	18.9	Op	904	0.02
4	69	C1	T3aN0M0	3+4	10.2	Op/RT	406	0.25
5	74	B2	T2bN0M0	3+2	10.4	Op	1,155	0.34
6	67	B1	T2aN0M0	3+3	7.8	Op	1,164	0.01
7	78	B1	T2aN0M0	3+3	9.9	None	275	1.31
8	83	B1	T2aN0M0	3+3	10.5	None	287	3.43
9	63	C1	T3bN0M0	4+3	9.0	Op/RT	773	0.33
10	79	B1	T2aN0M0	3+3	11.8	None	154	2.99
11	79	B1	T2aN0M0	3+3	6.2	None	238	1.48
12	76	B1	T2aN0M0	3+3	26.0	Op	154	0.008
13	78	C1	T3aN0M0	3+3	10.4	None	181	3.28

GS: Gleason score, Op: Operation, RT: Radiation therapy.

Table 2. Assessment of breast pain by face scale and EPIC-HD

Case	Face scale					EPIC-HD					Total assessment
	Entry	5 W	9 W	13 W	Assessment	Entry	5 W	9 W	13 W	Assessment	
1*	2	2	2	—	Drop out	5	8	3	—	Drop out	Drop out
2	3	1	1	1	Improvement	6	5	2	2	Improvement	Improvement
3	4	4	4	4	Stable	9	9	7	9	Stable	Stable
4	2	2	5	2	Stable	9	7	10	7	Improvement	Improvement
5	1	1	1	0	Improvement	3	5	1	2	Improvement	Improvement
6	2	3	2	2	Stable	6	7	4	5	Improvement	Improvement
7	2	1	1	1	Improvement	6	5	3	3	Improvement	Improvement
8	2	2	1	1	Improvement	8	4	4	2	Improvement	Improvement
9	2	2	2	2	Stable	4	7	4	7	Worsening	Worsening
10	2	2	2	3	Worsening	3	10	5	5	Worsening	Worsening
11	1	1	1	1	Stable	6	7	5	3	Improvement	Improvement
12	4	2	2	1	Improvement	9	9	4	5	Improvement	Improvement
13	3	2	2	1	Improvement	9	5	4	3	Improvement	Improvement

The overall assessment was a composite of both the face scale and EPIC-HD results and compared the time for 13 weeks with a baseline (Refer to Fig. 1). * Case 1, judge assessment of breast pain was not possible, because he had chronic diarrhea, and stopped taking bicalutamide at 11 weeks.

脱落1例であった (Table 2). なお, 悪化2例については, 1例はフルタミド継続した. 残り1例においては LHRH アゴニストに変更して治療継続した. 副次評価項目としての評価結果では, ① EPIC-HD の各ドメインである summary score, ホルモン機能 (HF), ホルモン負担感 (HB) は共にスコアは上昇しており,

Table 3. EPIC-HD's QOL score

	Median	P-value
Hormonal function		
Entry	67.5 (40-95)	0.025
13 weeks	87.5 (55-95)	
Hormonal bother		
Entry	81.3 (62.5-100)	0.053
13 weeks	91.7 (66.7-100)	
Summary score		
Entry	77.3 (54.6-97.7)	0.029
13 weeks	90.9 (63.6-93.2)	

EPIC-HD's QOL score consisted of the hormonal score (summary score) and two subscales (hormonal function and hormonal bother). Response options for each EPIC item formed a Likert scale, and multi-item scale scores were transformed linearly to a 0 to 100 scale, with higher scores representing better QOL. The QOL scores at entry were compared with those at flutamide treatment (13 weeks later) (Wilcoxon signed-ranks test).

summary score および HF では統計学的な有意差をもって QOL の改善を認めた (Table 3). ② PSA 値の変化については観察期間中に PSA 上昇を1例のみ認めた (Fig. 4). 本症例においては, 本研究期間後には臨床的な症状悪化もなくその後の PSA は安定していたため, 現在でもフルタミド単独投与にてコントロールしている. ③ CTCAE v3.0 による安全性評価では, AST/ALT 共に上昇なく, 肝障害を認めたものはなかった. ただ, 1例 (case 1) で慢性的な下痢 (grade 2) が11週の時点で出現し, フルタミド投与を自己中断した. フルタミド製品情報概要による副作用として1.7%に下痢を認めており, 本症例における因果関係は否定できない. また, 他症例においてはフルタミド投与期間中にその他の副作用は認めなかった.

考 察

国内の前立腺癌に対するホルモン療法は, 一般には LH-RH アゴニスト剤を用いた「薬物的去勢」の単独療法または抗アンドロゲン剤との併用療法が施行されている. しかし, 海外の試験によると, ビカルタミドによる単独療法は, 効果および良好な忍容性を示すエビデンスが報告されていると共に, 他の去勢療法と比較して, 性欲および性機能といった性に関連した QOL に影響が少なく, 筋肉量, ならびに骨塩量の低

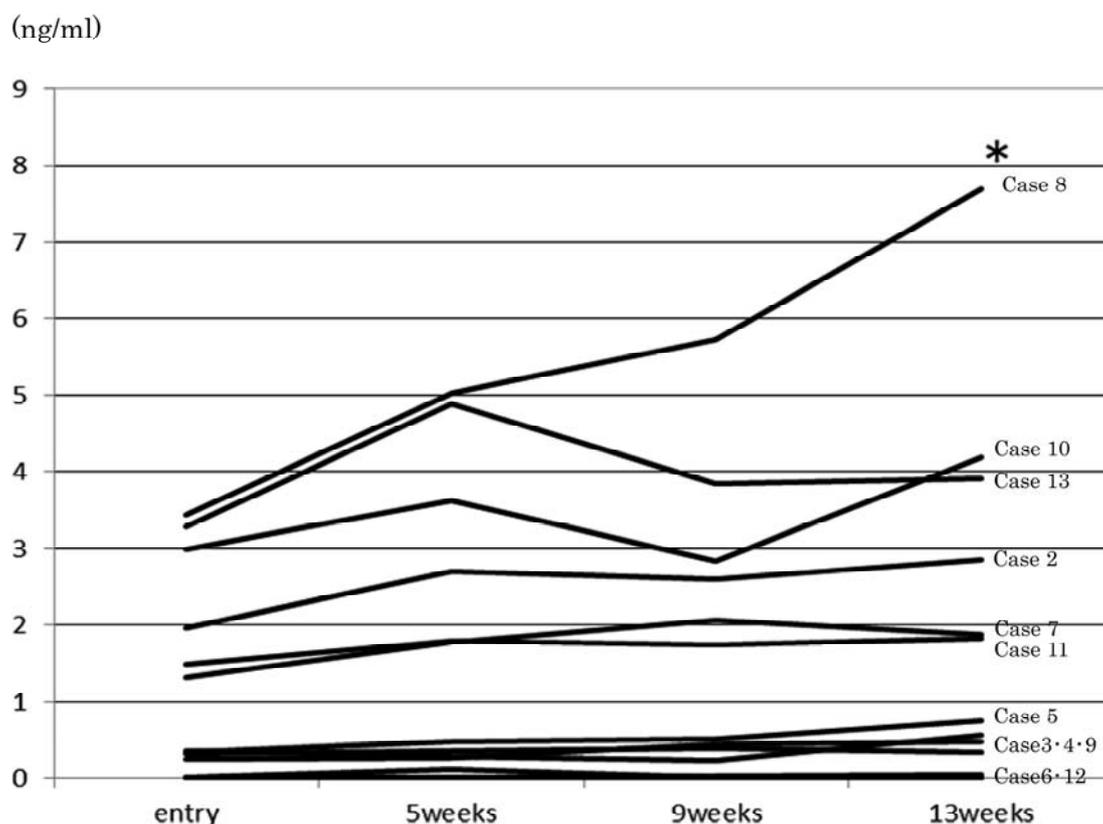


Fig. 4. PSA level during flutamide treatment. This line chart shows PSA level during flutamide treatment. * In this case (case 8), we found PSA biochemical recurrence, but, PSA level declined after this study. The patient continues to receive flutamide treatment.

下も少ないことが示されている。これを受けて、海外や本邦の前立腺癌診療ガイドラインにおいて、抗アンドロゲン剤単独療法が限局性および局所進行性前立腺癌に対する有効な治療選択肢の1つとして推奨されている^{8,9)}。

乳房痛の発現機序としては、抗アンドロゲン剤使用により血中テストステロン上昇とエストロゲン上昇が認められている^{10,11)}。この上昇したエストロゲンにより乳房が腫脹し、乳房痛を発現すると考えられている。実際、海外では、ビカルタミド使用中の乳房痛に対し、エストロゲン作用を抑制する目的で、エストロゲンレセプター拮抗剤であるタモキシフェンやアロマターゼ阻害剤のアナストロゾールの併用が試みられている¹²⁾。その結果、ビカルタミド単独投与により39%に発現した乳房痛が、タモキシフェンを併用することで6%まで低下させることができた。その一方で、エストロゲン合成を阻害するアナストロゾールでは27%に発現し、抑制は十分ではなかった。以上の結果より、乳房痛の発現機序として血中エストロゲン上昇はその一部でしかなく、他の機序の存在が示唆される。一方、最近の基礎研究の結果から副腎由来のアンドロゲンである DHEA, DHEA-sulfate, Androstenediol がエストロゲンレセプターを介して乳癌細胞を増殖させることが明らかになってきている¹³⁾ (Fig. 5)。前立腺癌患者において、フルタミドによる副腎由来アンドロゲンを低下させる作用が、前立腺癌患者で明らかになっているが^{14,15)}、ビカルタミドでは前立腺肥大症の患者においてこれを低下させないとの報告がある¹⁶⁾。さらに前立腺癌患者に対してMAB施行中にビカルタミドからフルタミド変更治療後の血清中の各ア

ンドロゲンの変化を観察したすべての症例において、副腎アンドロゲンはフルタミド投与後速やかに減少しており、フルタミドが副腎アンドロゲンを抑制することが報告されている。また、DHEA, アンドロステンジオール, アンドロステンジオンに対するフルタミドとビカルタミドの抑制効果を NCI-H295R という副腎腫瘍細胞で確認した報告では、フルタミドはビカルタミドと比較して、各副腎由来アンドロゲンを有意に抑制している¹⁷⁾。そのため副腎由来のアンドロゲンが乳房痛の発生に関与していれば、ビカルタミドで発現していた乳房痛をフルタミドに変更することで軽減ができることが期待された。よって本研究では少数例ではあるが、エストロゲンレセプターを介していない乳房痛に対して乳房痛を軽減できるメカニズムの存在する可能性が示唆された。

さらに緒言で述べていた抗アンドロゲン剤であるビカルタミドを単独で用いた場合、乳房痛頻度が高くなり、LH-RH アゴニスト剤と併用した場合、乳房痛頻度を下げると推測される。本邦における前立腺癌に対するビカルタミド単独使用に関する特定調査における安全性解析対象症例697例の解析では、乳房痛31.7%に認められており、フルタミド単独使用と比べても出現率は高いと判断する¹⁸⁾。また、治験時では、ビカルタミドは単独 (LH-RH アゴニスト剤併用なし) で投与されている。ビカルタミド単独では、テストステロンが若干上昇し、アロマターゼによりエストロゲンに変換され、これが影響している要因の1つと思われる^{19,20)}。使用成績調査では、LHRH アゴニスト剤との併用割合が高く、乳房痛頻度が低いと考えられる。なお、LHRH アゴニスト剤はテストステロンを抑制

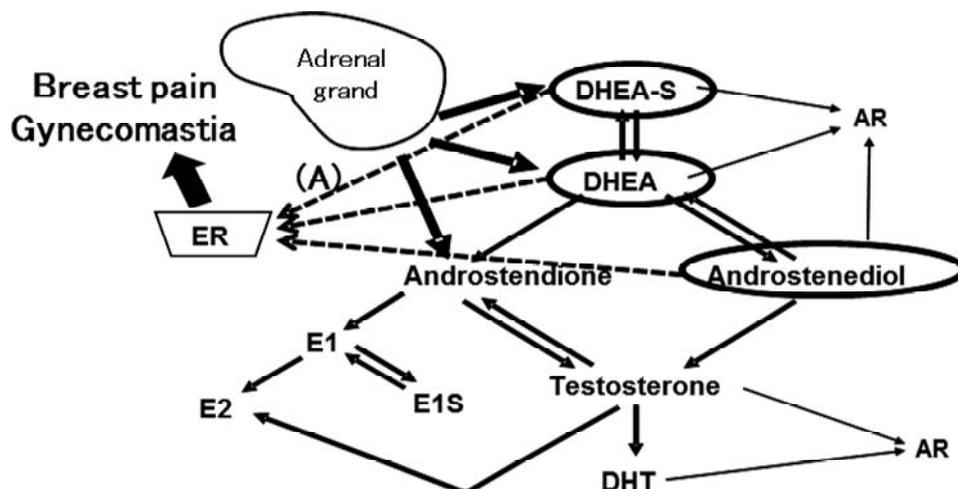


Fig. 5. The mechanism of breast pain and gynecomastia affected by adrenal androgen. ER-induced breast pain and gynecomastia in (B) is the result of reaction of adrenal androgens (DHEA-S, DHEA and Androstenediol) with estrogen receptor (ER). E1: estrone, E2: estradiol, E1S: estrone sulfate, DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA: dehydroepiandrosterone, DHT: dehydrotestosterone, AR: androgen receptor, ER: estrogen receptor.

するが, これによりエストロゲン産生も同時に抑制されていると考えられる。

薬価はビカルタミド (1日薬価957.30円) であり, フルタミド (1日薬価931.80円) である。ほとんど薬価では変わりがなく, 乳房痛を軽減するのに十分な費用対効果が見込められると思われる。

また, 安全面においてはフルタミドの副作用としては薬物性肝機能障害がよく知られている。わが国での成績ではフルタミド投与後に比較的高頻度 (15%前後) にトランスアミラーゼが上昇し, 重篤な肝機能障害も0.4%に認められたとの報告がある⁴⁾。ただ, 今回の対象症例においてはこのような肝機能障害を認めることはなかったが, 投与する際には肝機能を定期的に調べることが肝要である。

結 語

ビカルタミドにより乳房痛が見られた症例13例に対してフルタミドへの変更療法を行った。そのうち9例で症状の改善が見られた。また, 重篤な病勢悪化や有害事象は見られなかった。ビカルタミドによる乳房痛症例に対するフルタミド変更療法は, 有用でかつ安全な方法だと考えられた。

本論文の要旨は第100回日本泌尿器科学会総会および第49回日本癌治療学会において発表した。

文 献

- 1) カソデックス錠 第4回安全性定期報告 (アストラゼネカ社資料)
- 2) Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al.: Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* **51**: 389-396, 1998
- 3) Iversen P, Tamele TL, Vaage S, et al.: A randomized comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer: first report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No 6. *Eur Urol* **42**: 204-211, 2002
- 4) 阿曾佳郎, 赤座秀之, 亀山周二, ほか: 非ステロイド性抗アンドロゲン剤フルタミドの前立腺癌に対する治療効果第II相用量設定試験. *泌尿紀要* **39**: 391-403, 1993
- 5) Kakehi Y, Takegami M, Suzukamo Y, et al.: Health-related QOL in Japanese men with localized prostate cancer treated with current multiple modalities assessed by a newly developed version of EPIC (the Expanded Prostate Cancer Index Composite). *J Urol* **177**: 1856-1861, 2007
- 6) 竹上未紗, 鈴鴨よしみ, Martin G Sanda, ほか: Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) 日本語版の開発: 翻訳と文化的融合. *日泌尿会誌* **96**: 657-669, 2005
- 7) Trotti A, Colevas A, Setser A, et al.: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* **13**: 176-181, 2003
- 8) Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al.: EAU guidelines on prostate cancer: Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* **59**: 61-71, 2011
- 9) 日本泌尿器科学会編: 前立腺癌診療ガイドライン 2012年版, pp 176-177. 金原出版. 東京. 2012
- 10) Akaza H, Usami M, Kotake T, et al.: A randomized phase II trial of flutamide acetate in previously untreated advanced prostatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* **23**: 178-185, 1993
- 11) 古武敏彦, 宇佐美道之, 赤座英之, ほか: 前立腺癌に対するビカルタミド (Casodex) の薬効評価—クロルマジノンを対照とした二重盲検比較試験—。 *泌尿器外科* **9**: 243-256, 1996
- 12) Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al.: Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* **23**: 808-815, 2005
- 13) Maggiolini M, Donzè O, Jeannin E, et al.: Adrenal androgens stimulate the proliferation of breast cancer cells as direct activators of estrogen receptor α . *Cancer Res* **59**: 4864-4869, 1999
- 14) Carlström K, Pousette A and Stege R: Flutamide has no effect on adrenal androgen response to acute ACTH stimulation in patients with prostatic cancer. *Prostate* **17**: 219-225, 1990
- 15) Nishiyama T, Hashimoto Y and Takahashi K: The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res* **10**: 7121-7126, 2004
- 16) Eri LM, Haug E and Tveter KJ: Effects on the endocrine system of long-term treatment with the nonsteroidal anti-androgen Casodex in patients with benign prostate hyperplasia. *Br J Urol* **75**: 335-340, 1995
- 17) Narimoto K, Mizokami A and Izumi K: Adrenal androgen levels as predictors of outcome in castration-resistant prostate cancer patients treated with combined androgen blockade using flutamide as a second-line anti-androgen. *Int J Urol* **17**: 337-345, 2010
- 18) 吉田 茂: 前立腺癌に対するカソデックス®錠単独使用に関する特定使用成績調査. *泌尿器外科* **26**: 837-846, 2013
- 19) 桑田善弘, 箕 善行: ホルモン療法に伴う QOL 変化. *日臨* **65**: 571-575, 2007
- 20) 西山 勉, 高橋公太: 前立腺癌に対するアンドロゲン抑制療法に伴う生体の変化. *臨泌* **57**: 465-473, 2003

(Received on July 16, 2013)
(Accepted on September 30, 2013)

Grade 3 の間質性肺疾患を起こした転移性腎細胞癌に対し エベロリムスの再投与を施行した 1 例

宇都宮紀明¹, 河野 有香¹, 松本 敬優¹
 松本 健², 中川 淳², 常森 寛行¹
 岡田 卓也¹, 六車 光英¹, 川喜田睦司¹
¹神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科
²神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

RECHALLENGE OF EVEROLIMUS FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA AFTER RECOVERY FROM GRADE 3 INTERSTITIAL LUNG DISEASE: A CASE REPORT

Noriaki UTSUNOMIYA¹, Yuka KONO¹, Keiyu MATSUMOTO¹,
 Takeshi MATSUMOTO², Atsushi NAKAGAWA², Hiroyuki TSUNEMORI¹,
 Takuya OKADA¹, Koei MUGURUMA¹ and Mutsushi KAWAKITA¹

¹The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

²The Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital

We report a case of the rechallenge of everolimus for metastatic renal cell carcinoma (RCC) after successful recovery from grade 3 interstitial lung disease (ILD). A 76-year-old man with metastatic RCC developed grade 3 ILD one month after the initiation of everolimus therapy (10 mg/day). ILD subsided in 4 months after the withdrawal of everolimus and treatment with corticosteroids. Half dose (5 mg/day) of everolimus was rechallenged for 9 months until another grade 3 ILD developed. Everolimus kept the disease under control for 13 months including the discontinuation period.

(Hinyokika Kiyō 60 : 25-28, 2014)

Key words : RCC, Everolimus, Rechallenge, Interstitial lung disease

緒 言

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対し mTOR 阻害薬であるエベロリムスおよびテムシロリムスが使用可能である。mTOR 阻害薬は薬剤性間質性肺疾患が高頻度に発症する。mTOR 阻害薬による間質性肺疾患の特徴として無症候性のものが比較的多いことのほか、ステロイドによる治療反応性が良好という点があり、他の薬剤性肺疾患と異なる対応が示されている。今回われわれは、grade 3 (CTCAE Ver 3.0) の間質性肺疾患を起こした転移性腎細胞癌に対しエベロリムスの再投与を施行した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 76歳, 男性
 主 訴 : 発熱, 咳嗽, 喀痰

既往症 : 糖尿病, 高血圧, 慢性腎不全, 肺癌 (2001 年抗癌剤 + 放射線治療の後右上葉切除。放射線は、右上葉の腫瘍を中心に肺門および縦隔を含む 10×15 cm の範囲に計 40 Gy 照射。2002 年脳転移に対し手術後 X

knife 施行し再発なし。)

現病歴 : 2007 年 8 月, 右腎下極に径 30 mm の腫瘍を認め、後腹膜鏡下右腎部分切除術施行 (clear cell carcinoma, pT3aN0M0, G2, 切除断端陽性)。2008 年 8 月, 局所再発に対し腫瘍摘除術施行 (切除断端陽性)。11 月からアジュバントとしてインターフェロン α 投与開始。2009 年 2 月肺転移および局所再発出現。6 月からソラフェニブ投与開始も局所再発が長径で 38% 増大し、2010 年 4 月スニチニブに変更。8 月, 局所再発増大および多発肺転移増加増大し、エベロリムス 10 mg/day 投与開始。9 月, 発熱, 咳嗽を認め受診。KL-6 475 U/ml (基準値 <500 U/ml), WBC 5,400/μl, CRP 2.0 mg/dl。間質性肺疾患の可能性を考えエベロリムス 5 mg/day に減量。1 週間後, CT 上間質性肺疾患を認め緊急入院となった。

入院時検査所見 : 体温 38.8°C, KL-6 573 U/ml, SP-D 151 ng/ml (基準値 <110 ng/ml), WBC 4,400/μl, CRP 3.4 mg/dl。

画像所見 : CT 上両側下肺野に浸潤影を認めた (Fig. 1)。

入院後経過① : 2 日目からエベロリムス中止。3 日

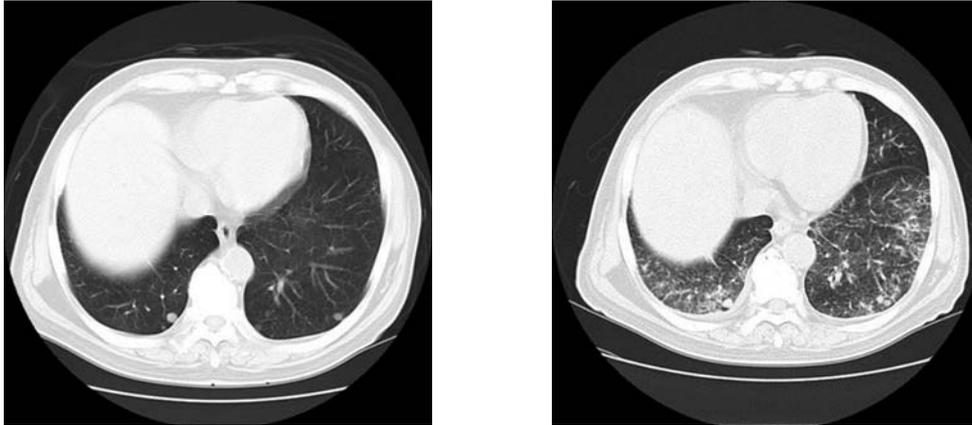


Fig. 1. A CT image before the initiation of everolimus treatment (left) and one month later (first admission, right).

目, 低酸素血症を認め酸素投与開始 (0.5 l/min, 計 5 日間). また気管支肺胞洗浄施行したところ, 一般細菌, 真菌および抗酸菌培養は陰性, 洗浄液の総細胞数 $6.1 \times 10^5/\text{ml}$, マクロファージ 75%, リンパ球 20%, 好中球 3%, 好酸球 2%, CD4/CD8 5.1 であり薬剤性肺障害として矛盾しなかった. 発熱の持続, 胸部レントゲン上陰影の悪化を認めたため 6 日目からプレドニゾロン内服 (35 mg/day) を開始した. その後速やかに解熱し画像上陰影の改善を認めたためプレドニゾロン漸減, 23 日目退院となった.

退院後経過①: 入院後 2 カ月で KL-6 は正常化, 入院後 3 カ月の CT では間質性肺疾患像は消失しており, 局所および転移巣は変化していなかった. 2011 年 1 月, エベロリムス 5 mg/day で再開. 2011 年 5 月, 漸減してきたプレドニゾロン内服中止 (35 mg \times 4 日, 30 mg \times 5 日, 25 mg \times 26 日, 20 mg \times 63 日, 15 mg \times 28 日, 10 mg \times 49 日, 7 mg \times 28 日, 5 mg \times 57 日) となった. 6 月の CT で局所および転移巣に変化なかったが, 7 月, KL-6 587 U/ml と高値を認めエベロリムスを中止した. 8 月, KL-6 518 U/ml と依然高値であったが CT 上間質性肺疾患認めず新たに肝転移を認

めたため, エベロリムス 5 mg/day を再開した. 約 1 カ月後の 10 月, 発熱にて受診し CT 上肺炎像を認めたため入院した. 局所および転移巣は変化なかった. この間 2 月, 腎不全および心不全にて入院, 3 月にシャント作成し 4 月より血液透析導入となった.

入院時検査所見: 体温 39.1°C, WBC 12,500/ μl , CRP 5.36 mg/dl.

画像所見: CT 上左肺下葉に浸潤影あり, 転移巣に変化なし (Fig. 2).

入院後経過②: 1 日目よりエベロリムス中止. 低酸素血症を認め酸素投与開始 (2 l/min 計 14 日間). 3 日目, 気管支肺胞洗浄施行. 一般細菌, 真菌および抗酸菌培養は陰性で, 洗浄液の総細胞数 $7.4 \times 10^5/\text{ml}$, マクロファージ 18%, リンパ球 74%, 顆粒球 7%, 好酸球 1%, CD4/CD8 4.4 であり薬剤性肺障害として矛盾しなかった. 4 日目プレドニゾロン 30 mg/day 内服開始. その後速やかに解熱し呼吸状態も改善したため 24 日目退院となった (Fig. 3).

退院後経過③: 2011 年 11 月, スニチニブ再投与開始. 2012 年 1 月, 咯血にて緊急入院, スニチニブ中止となった. 以後積極的治療希望されず対症療法となっ

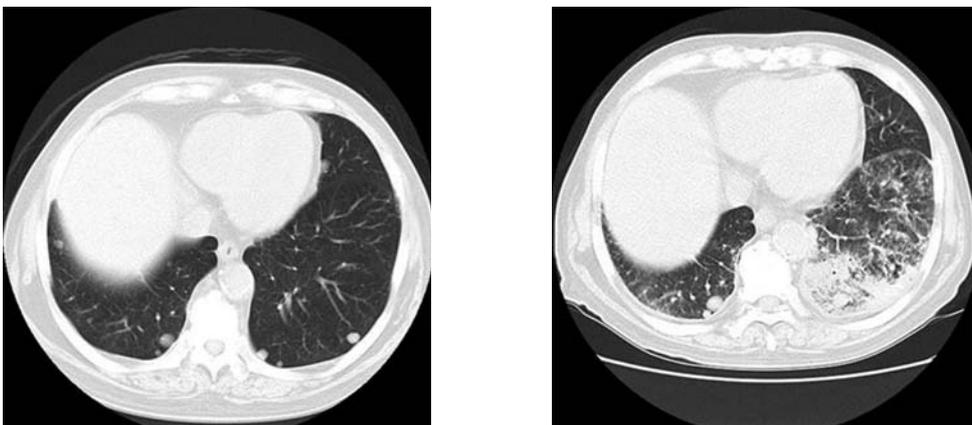


Fig. 2. A CT image before the rechallenge of everolimus (left) and 9 months after rechallenge (second admission, right).

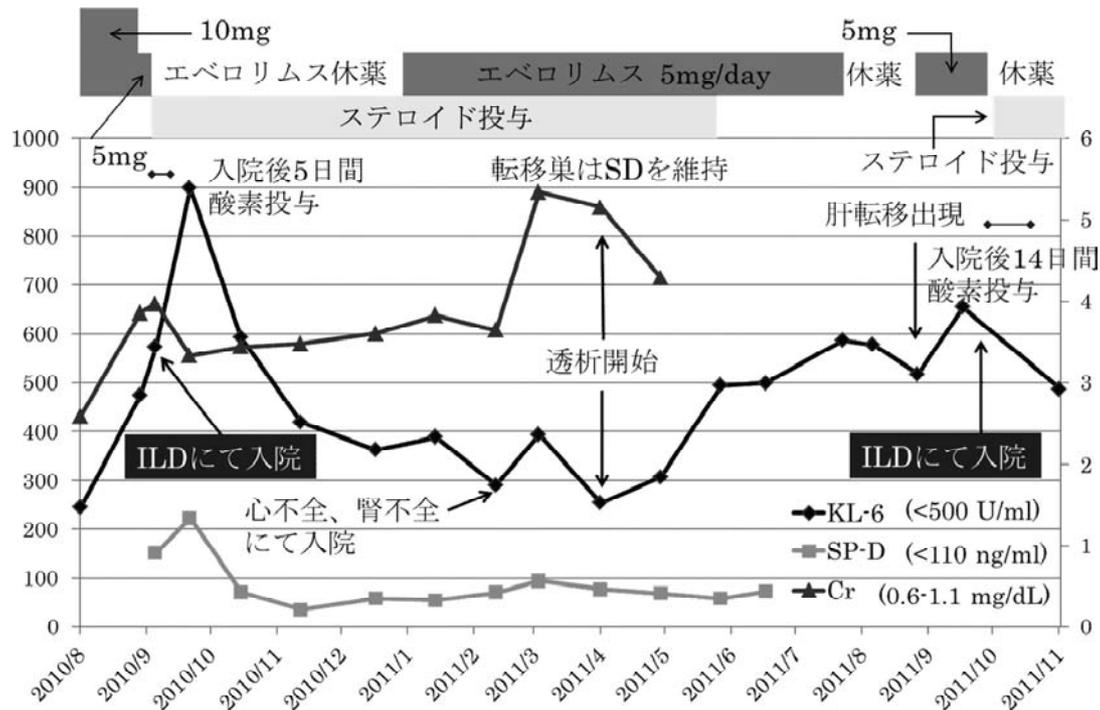


Fig. 3. Clinical course during everolimus therapy.

た。2012年12月永眠された。プレドニゾロンに関しては漸減し中止可能だったが、緩和医療の意味も含め5 mg/day 内服を継続 (30 mg×7日, 20 mg×7日, 15 mg×15日, 10 mg×28日, 7.5 mg×42日, 5 mg 継続) していた。

考 察

エベロリムスは腎細胞癌および膵神経内分泌腫瘍に適応があり、頻度の高い副作用として間質性肺疾患がある。腎細胞癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (RECORD-1 試験) では、274例中36例 (13.1%)¹⁾、膵神経内分泌腫瘍を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (RADIANT-3 試験) では、204例中35例 (17%)²⁾ に間質性肺疾患の副作用を認めた。また、RECORD-1 試験では、後に専門家による画像評価が盲検下に実施され、画像評価が可能であった245例中132例 (53.9%) に新たな間質性肺疾患の出現または悪化の所見が認められ、医師報告数を大きく上回った¹⁾。この点に関してはエベロリムスの間質性肺疾患には無症候性のものが少なくないことや、専門家と非専門家の検出力の差などが要因と考えられる。

エベロリムスの国内特定使用成績調査における中間報告では、対象605例のうち間質性肺疾患を105例 (17.4%) に認め、grade 3 の症例は31例 (5.1%) に認めた³⁾。間質性肺疾患の出現率は他の抗癌剤に比べ非常に頻度が高いが、死亡率は105例中4例 (3.8%) と低く、ほとんどの症例で予後は良好である。また、mTOR 阻害剤による間質性肺疾患はステロイド治療

の反応性が良好であり^{1,4)}、適正使用ガイドでは grade 3 の症例でも場合によっては再投与可能との指針がある。しかし再投与の報告は文献上われわれが調べた限りでは Creel ら⁵⁾ の1報告のみであった。今回の症例に関しては有益性 (転移巣がSD) と危険性 (間質性肺疾患の再燃) を勘案し再投与を行った。結果、計5カ月の休薬期間があったものの約13カ月の間病勢をコントロールすることができた。また、本症例ではエベロリムス再投与後間質性肺疾患の再燃を認めたが、この場合もステロイド治療の反応が良好で酸素投与の離脱および画像上浸潤影の改善を認めた。

薬剤性肺障害の非特異的なリスク因子として年齢60歳以上、既存の肺病変 (特に間質性肺炎)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在などが挙げられる。投薬する前に肺の状態を確認しておくことが重要で、既存の間質性肺疾患が認められる場合には慎重に適応を検討する必要がある。

診断においては鑑別診断を確実にを行うことが重要である。重要な鑑別すべき疾患として、癌病変の悪化、薬剤以外の原因による間質性肺疾患、呼吸器感染症、鬱血性心不全などがある。mTOR 阻害剤は免疫抑制作用を有すること、癌患者では免疫能の低下がみられることから、ニューモシチス肺炎やサイトメガロウイルス肺炎などの画像上間質性肺疾患と鑑別が難しい日和見感染症を念頭に置くことも必要である。血液検査ではKL-6が間質性肺疾患の補助診断および活動性の評価に有用とされ⁶⁾、ほかにもSP-Dなどのマ-

カーがある。

治療については第一に投薬の中止である。軽快しない場合や病勢によってはステロイドの投与が行われる。mTOR 阻害薬による間質性肺疾患は、症状がない場合は治療継続できること、症状が出てもその後の経過が良い場合には中止後再投与も可能である、という点で他の一般的な薬剤性間質性肺疾患の対応と異なる。間質性肺疾患が疑われる場合には呼吸器内科医との密接な連携が重要である。

結 語

Grade 3 の間質性肺疾患を起こした症例に対しエベロリムスの再投与を施行した。ステロイド治療の反応性が良好で、間質性肺疾患再燃後も陰影改善し酸素投与の中止が可能であった。

文 献

- 1) White DA, Camus P, Endo M, et al.: Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*

182: 396-403, 2010

- 2) Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364**: 514-523, 2011
- 3) ノバルティスファーマ株式会社: アフィニトール錠特定使用成績調査における間質性肺疾患の有害事象についての集計結果 (2011年7月15日までの集積症例より). 2011年12月
- 4) Champion L, Stern M, Israel-Biet D, et al.: Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* **144**: 505-509, 2006
- 5) Creel P and Moldawer NP: Noninfectious pneumonitis in a patient with renal cell carcinoma treated with everolimus. *Oncol Nurs Forum* **38**: 125-128, 2011
- 6) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al.: Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* **165**: 378-381, 2002

(Received on July 29, 2013)
(Accepted on September 18, 2013)