

エンザルタミドによる全身倦怠感を Cancer fatigue scale (CFS) で評価し眠前投与が有用であった1例

芳賀 一徳¹, 中嶋 久雄¹, 佐藤 嘉一¹, 赤樫 圭吾¹
 新田 俊一¹, 戸邊 武蔵¹, 内田 耕介¹, 本間 一也¹
 廣部 恵美¹, 浦濱 聡², 半澤 辰夫², 丹田 均¹
¹三樹会病院泌尿器科, ²三樹会病院麻酔科

A CASE OF GENERAL FATIGUE CAUSED BY ENZALUTAMIDE THAT WAS EVALUATED USING THE CANCER FATIGUE SCALE AND OVERCOME BY SWITCHING TO NIGHTTIME TREATMENT

Kazunori HAGA¹, Hisao NAKAJIMA¹, Yoshikazu SATO¹, Keigo AKAGASHI¹,
 Toshikazu NITTA¹, Musashi TOBE¹, Kousuke UCHIDA¹, Ichiya HONMA¹,
 Megumi HIROBE¹, Satoshi URAHAMA², Tatsuo HANZAWA² and Hitoshi TANDA¹

¹The Department of Urology, Sanjukai Hospital

²The Department of Anesthesiology, Sanjukai Hospital

An 81-year-old man with castration-resistant prostate cancer experienced general fatigue while receiving enzalutamide treatment. In some patients we encountered the enzalutamide treatment had to be interrupted or the dose decreased because of this adverse effect. We evaluated the patient's general fatigue using the Cancer Fatigue Scale (CFS) score and clarified the quantitative information about his general fatigue. In order to maintain the optimal dose, we advised the patient to take enzalutamide at night. This alleviated the adverse effect, and he could maintain the optimal dose of this medicine. We compared the CFS score before and after switching to nighttime treatment and found improvement. This is the first report of a CFS-based evaluation of the improvement in general fatigue caused by enzalutamide by switching to nighttime treatment.

(Hinyokika Kyo 65 : 469-472, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_11_469)

Key words : Enzalutamide, Castration-resistant prostate cancer, Cancer Fatigue Scale, Nighttime treatment

緒 言

新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬（エンザルタミド）は去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する治療効果が認められている。しかし全身倦怠感などが一定の割合で起こることも知られている¹⁾。

2014年5月～2015年1月に当院においてエンザルタミドを投与されたCRPC症例21例の解析で、エンザルタミド投与による全身倦怠感により1カ月以内に内服不可となった症例は4例であった（Haga, et al., JSCO Annual Meeting 2015）。

倦怠感改善のため、休薬・減量を行ったが、いずれも全体の投与量の減少につながる。これは治療効果の減少という恐れがあり、可能な限り常用量での投与が目標とされる。

これらの対策として投与時間の調整で自覚症状を軽減できるといった試み²⁻⁴⁾があり、至適投与量のまま眠前投与法を試みた。

この倦怠感は主観的なもので外来的に定量的な評価

を行うことは困難であったが、今回全身倦怠感についての投与方法による変化を国立がんセンターにおいて発案された、全身倦怠感に対する自己記入式アンケート（Cancer Fatigue Scale; CFS）⁵⁾を用いて評価することで、臨床的に改善を確認した症例を本邦で初めて報告した。

症 例

患 者 : 81歳, 男性

主 訴 : 排尿障害

既往歴 : 前立腺肥大症

家族歴 : 特記事項なし。

検査所見 : 血清 PSA の高値以外、血液一般検査は正常範囲内であった。

現病歴 : 1994年より排尿障害にて前立腺肥大として外来治療されていた。PSA は 5.4 ng/ml と高値で推移していたが、1997年4月に経尿道的前立腺切除術を施行し、病理組織学診断にて腺癌が認められた。また、画像所見ではCT および骨シンチグラフィにて明らか

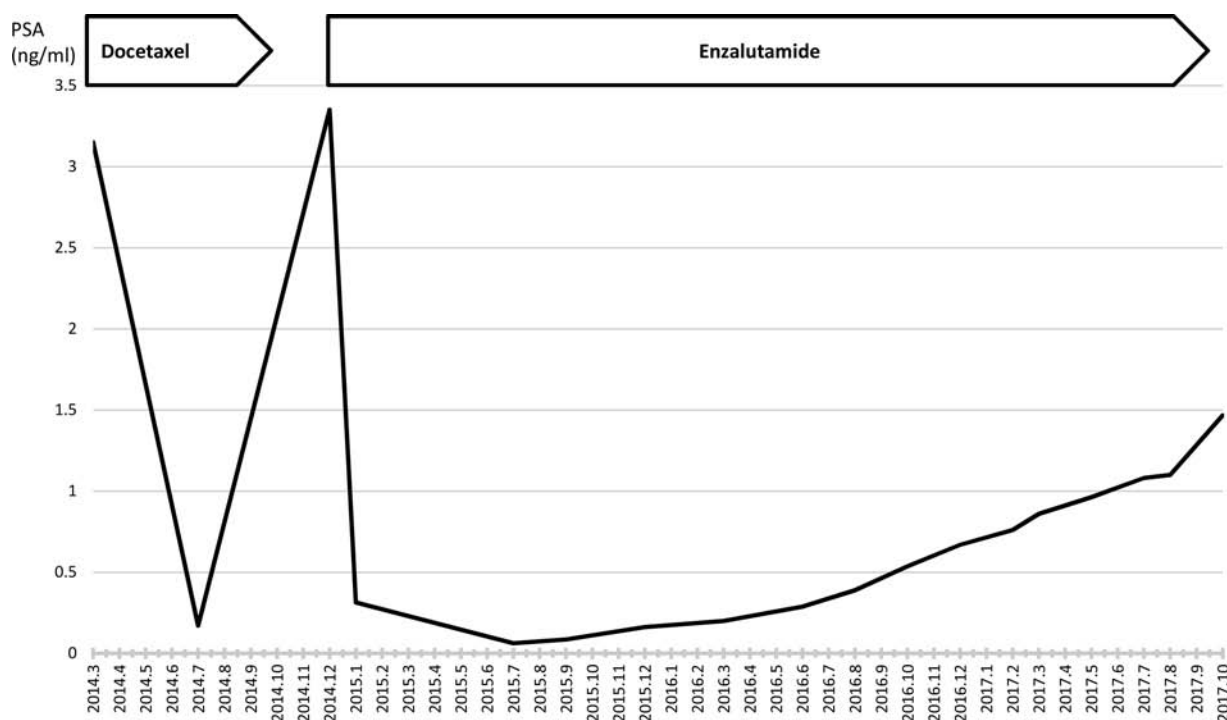


Fig. 1. Clinical course and serum PSA levels after induction of enzalutamide.

な転移は認められず、臨床病期 T1a と診断した。

その後外来にてビカルタミド、ゴセリン酢酸塩による内分泌療法にて治療し PSA は徐々に低下したが、PSA 1.07 ng/ml を最下点として上昇に転じ、去勢抵抗性前立腺癌と診断した。エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物、デキサメタゾンを追加投与し、デガレリクス酢酸塩に変更した。これらも一定期間有効であったが PSA の再上昇を認めたため、2013年3月から抗癌化学療法（ドセタキセル）を使用し PSA 0.17 ng/ml まで改善した。しかし PSA 3.35 ng/ml まで再上昇したため、2014年12月からエンザルタミド 160 mg/日を開始した。その後治療継続したところ、2015年7月には PSA 0.062 ng/ml まで下降した (Fig. 1)。CRPC に対するエンザルタミドによる治療は有効であったものの全身倦怠感の副作用が次第に強く認められた。この際、全身倦怠感を数値化する目的で自己記入式アンケート CFS (Fig. 2) を用いて定量したところ、身体的倦怠感は28点中8点、精神的倦怠感16点中9点、認知的倦怠感16点中8点、これらを合計した総合的倦怠感60点中25点とがん患者の標準値よりも高値であった。これに対して薬剤の減量も1つの選択肢ではあるが、至適投与量での投与を行う目的で服用時間を朝食後から睡眠前に変更した。睡眠の内服で全身倦怠感が軽減され内服継続が可能となったため、全身倦怠感の改善度を定量的に評価した。

内服時間の変更前に加え、変更後1カ月、変更後3カ月での全身倦怠感の計時の変化を、CFS によって比較した。身体的倦怠感、28点中8→5→3点、

精神的倦怠感、16点中9→10→8点、認知的倦怠感16点中8→2→3点と変化し、これらを合計した総合的倦怠感、60点中25→17→14点と改善した (Table 1)。本症例ではエンザルタミドを眠前投与に変更したことにより、その後も CRPC に対する治療が至適投与量で継続できた。

考 察

全身倦怠感を評価する CFS は、2000年にがん患者を対象に本邦で開発された信頼性・妥当性が確認されている倦怠感評価尺度である。質問は身体的倦怠感7項目、精神的倦怠感4項目、認知的倦怠感4項目から成る全15項目であり、回答は「いいえ」「少し」「まあまあ」「かなり」「とても」の5段階で評定する。各下位尺度の得点は Fig. 2 に示す計算式に基づき算出し、3つの下位尺度の得点を合計したものが総合的倦怠感得点であり、多面的かつ簡易的に評価可能である。得点は最低で0点であり、最高で身体的倦怠感28点、精神的倦怠感16点、認知的倦怠感16点、それらを合計した総合的倦怠感60点であり、得点が高いほど倦怠感が強いことを示す。カットオフ値は総合得点19点以上で倦怠感が強いとされる^{6,7)}。また CFS の定量化可能な点を利用して、がん患者のアセスメント、薬効の評価など実臨床にての評価法として広く用いられている⁸⁻¹⁰⁾。

エンザルタミドは CRPC に対し PSA の低下に有効であり、治療薬に限られた状態で現状有効である薬剤をより長く継続できることは大変有用と考える。しか

Cancer Fatigue Scale

この質問票ではだるさについておたずねします。各々の質問について、現在のあなたの状態に最も当てはまる番号に、ひとつだけ○をつけて下さい。
あまり深く考えずに、第一印象でお答え下さい。

いま現在・・・	いいえ	すこし	まあまあ	かなり	とても
1 疲れやすいですか？	1	2	3	4	5
2 横になっていたと感じますか？	1	2	3	4	5
3 ぐったりと感じますか？	1	2	3	4	5
4 不注意になったと感じますか？	1	2	3	4	5
5 活気はありますか？	1	2	3	4	5
6 身体がだるいと感じますか？	1	2	3	4	5
7 言い間違いが増えたように感じますか？	1	2	3	4	5
8 物事に興味をもてますか？	1	2	3	4	5
9 うんざりと感じますか？	1	2	3	4	5
10 忘れやすくなったと感じますか？	1	2	3	4	5
11 物事に集中することはできますか？	1	2	3	4	5
12 おっくうと感じますか？	1	2	3	4	5
13 考える早さは落ちたと感じますか？	1	2	3	4	5
14 がんばろうと思うことができますか？	1	2	3	4	5
15 身の置き所のないようなだるさを感じますか？	1	2	3	4	5

各下位尺度ごとに、回答された得点を加算

身体的倦怠感 = (項目 1 + 項目 2 + 項目 3 + 項目 6 + 項目 9 + 項目 12 + 項目 15) - 7 = 点

精神的倦怠感 = 20 - (項目 5 + 項目 8 + 項目 11 + 項目 14) = 点

認知的倦怠感 = (項目 4 + 項目 7 + 項目 10 + 項目 13) - 4 = 点

各下位尺度の得点を加算

総合的倦怠感 = 点

Fig. 2. Cancer Fatigue Scale.

Table 1. Improvements of the parameters of CFS before and after switching to nighttime treatment of enzalutamide

	眠前投与前	眠前投与後 1M	眠前投与後 3M
身体的倦怠感 (28点中)	8	5	3
精神的倦怠感 (16点中)	9	10	8
認知的倦怠感 (16点中)	8	2	3
総合的倦怠感 (60点中)	25	17	14

しながら一方でエンザルタミドによる倦怠感は、休業ないし減量を余儀なくさせるケースもあり対応が求められる。そこで治療効果において薬剤の AUC が投与

量と比例関係であること¹¹⁾を考慮すると、より長期間の至適投与量での治療継続が望ましく、それをサポートできる手段は非常に重要である。また副作用の出現が投与量に依存すること¹²⁾や、一般的に血漿中濃度のピーク時に副作用が出現しやすいと考えられることから、その改善手段の1つとしてエンザルタミドの眠前投与は選択肢の1つとなりうるのではないかと考えた。

今回全身倦怠感について CFS を用いることで、眠前投与による全身倦怠感の改善を定量評価できた症例を報告した。本症例では通常の朝食後の投与では身体的倦怠感28点中8点、精神的倦怠感16点中9点、認知的倦怠感16点中8点と60点中25点であり、倦怠感が強く認められていた。眠前投与に切り替えてか

ら、スコアは身体的倦怠感では3点、精神的倦怠感では8点、認知的倦怠感では3点で、身体的、認知的倦怠感を主に改善し、総合的倦怠感も60点中14点と改善した。眠前投与により日中の薬物血中濃度が朝食後投与程高くないことで副作用が軽減されたことにより、身体的、認知的倦怠感を中心に改善が見られたものとする。結果的に眠前投与に変更したことによりエンザルタミドを休薬、減量などせずに継続投与が可能であった。

結 語

エンザルタミドによる副作用としての倦怠感が強い症例でも眠前投薬によるCFSの改善を認め、至適投与量での治療継続が可能であった。今後も症例に応じて眠前投与を導入していきたいと考える。

文 献

- 1) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* **371**: 424-433, 2014
- 2) 大戸茂弘: がん化学療法と薬学的安全管理. 抗がん剤の時間薬理学的投与と薬学的安全管理. *医薬ジャーナル* **43**: 932-939, 2007
- 3) Iwata K, Aizawa K, Sakai S, et al.: The relationship between treatment time of gemcitabine and development of hematologic toxicity in cancer patients. *Biol Pharm Bull* **34**: 1765-1768, 2011
- 4) 井口太郎, 玉田 聡, 仲谷達也: 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC)-Key Questions に答える. エンザルタミドの効果的な使い方. *臨泌* **71**: 482-487, 2017
- 5) Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al.: 国立がんセンター研究所支所精神腫瘍学研究部. Cancer Fatigue Scale. —マニュアル—plaza.umin.ac.jp/~pcpkg/CFS/CFS-manual.pdf
- 6) Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al.: Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* **19**: 5-14, 2000
- 7) Okuyama T, Tanaka K, Akechi T, et al.: Fatigue in ambulatory patients with advanced lung cancer: prevalence, correlated factors, and screening. *J Pain Symptom Manage* **22**: 554-564, 2001
- 8) 小暮英輔, 原 毅, 石井貴弥, ほか: 消化器がん患者の退院後倦怠感と運動耐容能. *Rigakuryouhou Kagaku* **33**: 701-706, 2018
- 9) 平井和恵, 狩野太郎, 高階淳子, ほか: 量的評価にみるがん患者の倦怠感の特徴. *Yokohama J. Nursing* **1**: 18-25, 2008
- 10) 相河明規, 大坂 巖, 大野茂樹, ほか: がん関連倦怠感に対してタウリンが有効であった2症例. *Palliative Care Research* **9**: 516-519, 2014
- 11) Akaza H, Uemura H, Tsukamoto T, et al.: A multicenter phase I/II study of enzalutamide in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **4**: 773-782, 2016
- 12) Ozono S, Ogawa O, Sakai H, et al.: Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* **375**: 1437-1446, 2010

(Received on March 25, 2019)
(Accepted on July 19, 2019)