

前立腺癌患者の内分泌療法における ホットフラッシュに対する塩酸ミルナシプラ (トレドミン錠®) の効果の検討

鈴木 啓悦, 小宮 顕, 小島 聡子
戸邊 豊総, 植田 健, 市川 智彦
千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学

THE CLINICAL EFFICACY OF SNRI MILNACIPRAN IN THE TREATMENT OF HOT FLUSHES WITH PROSTATE CANCER HORMONALLY TREATED

Hiroyoshi SUZUKI, Akira KOMIYA, Satoko KOJIMA,
Toyofusa TOBE, Takeshi UEDA and Tomohiko ICHIKAWA
The Department of Urology, Chiba University Graduate School of Medicine

We investigated the clinical efficacy of milnacipran (Serotonin-Noradrenalin Reuptake Inhibitor: SNRI) in prostate cancer patients who suffer from hot flushes. Our study included 12 patients who had taken hormone therapy for at least 3 months prior to the trial entry. All patients had severe hot flushes at least 3 times daily. Among 12 patients, 7 subjects received milnacipran 25 mg orally once a day and 5 subjects received 50mg once a day. The questionnaire was used to measure the frequency and severity of hot flushes at baseline, and at 6 and 12 weeks. At 12 weeks, 9 patients were available for the evaluation. Four patients received 50 mg per day and 5 patients received 25 mg per day. The patients with $\geq 50\%$ decrease in baseline hot flash score were observed in 3 out of 4 who received 50 mg and 2 out of 5 who received 25 mg per day. The frequency of hot flushes had significantly decreased at the 12 weeks period than the baseline in the milnacipran 50 mg per day treatment group ($p < 0.05$, paired t-test). Adverse events were observed in 3 patients: 2 cases of nausea and 1 case of constipation. However, all of them were mild to moderate. These results indicated that milnacipran 50 mg per day therapy is effective in the treatment of hot flushes, which is the side effect of hormone therapy for prostate cancer.

(Hinyokika Kyo 53 : 375-379, 2007)

Key words: Prostate cancer, Hormone therapy, Hot flushes, SNRI, Milnacipran

緒 言

前立腺癌に対する内分泌療法は、Huggins らの外科的去勢から、徐放性 LH-RH アゴニストやアンチアンドロゲン剤の開発と選択肢が多岐に渡ってきている。また転移癌のみならず放射線療法や手術療法の併用もしくは補助治療として、内分泌療法は前立腺癌の治療体系の1つの大きな柱となっている。しかしながら、内分泌療法の安全性の確立とともに、重篤ではないものの QOL を低下させる副作用として、ホットフラッシュや骨粗鬆症の問題がでてきた。

内分泌療法施行中においてホットフラッシュが発生することは知られていたものの、患者自身も薬剤の副作用として訴えることが少なく、医師も軽微な副作用として軽視しがちであった。一般的なホットフラッシュの正確な発生頻度の報告は少ないが、古武らによると LH-RH アゴニストとピカルタミドによる maxi-

mum androgen blockade (MAB) 療法では43.3%の頻度で発生したと報告している¹⁾。また松島らは内分泌療法施行中の患者の44%でホットフラッシュが認められ、特に非ステロイド性アンチアンドロゲン剤の使用によりホットフラッシュは高頻度に発生することを報告している²⁾。

このように患者の QOL を低下させる1つの要因となっているホットフラッシュを予防する目的で治療を兼ねた酢酸クロルマジノンや選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) などが使用されてきており、また、欧米では SSRI と類似した薬効を有するセロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor: SNRI) であるベンラファキシンによるホットフラッシュに対する有用性が報告されている。今回われわれは、本邦で唯一市販されている SNRI である塩酸ミルナシプラ (トレドミン錠®)

のホットフラッシュへの有効性と安全性についてホットフラッシュスコアを用いて検討したので報告する。

対象と方法

1. 選択・除外基準

選択基準としては、①前立腺癌の病理学的診断がされていること、②前立腺癌の治療として内分泌療法が最低3カ月以上施行されていること、③ホットフラッシュの発生頻度が3回以上/日の症例であることとした。患者への十分な説明と同意を得て薬剤を投与した。

なお除外基準として、①塩酸ミルナシブランに対し過敏症の既往歴のある患者、②モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者、③尿閉の既往歴のある患者、④緑内障のある患者、⑤その他、主治医が不適当と判断した患者とした。

2. 使用薬剤、投与方法

使用薬剤は、塩酸ミルナシブランとして25～50 mgを1日1回朝食後経口投与し、投与期間は原則として

12週間以上とした。

3. 調査項目、調査日程

塩酸ミルナシブラン投与前と投与6、12週後にホットフラッシュアンケート (Table 1) を施行し、ホットフラッシュスコアの測定に供した。ホットフラッシュスコア (点) = 症状スコア (点) × 発生回数 (回) として算定した。

4. 研究期間、登録症例

2004年1月6日～12月28日までに千葉大学医学部附属病院泌尿器科外来にてホットフラッシュのために塩酸ミルナシブランを投与した12例を調査した。

結 果

塩酸ミルナシブラン投与症例の一覧を Table 2 に示す。平均年齢は74.7 ± 8.8歳 (62～90歳)、12例中、副作用が早期に発現し、判定不可能であった3例を除いた25 mg/日投与群5例、50 mg/日投与群4例の9症例を有効性解析対象症例とした。9症例の投与開始時のホットフラッシュスコアは平均23.2 ± 9.5点、発作

Table 1. Hot flush questionnaire

ホットフラッシュ アンケート				
あなたの現在の様子を知り、治療の参考にしたいと思いますので、以下の質問について教えてください。				
問1) ホットフラッシュの程度				
下記の各項目の程度について当てはまる箇所に○をつけてください。				
症 状	な し	弱 い	強 い	非常に強い
顔が熱くなる	0	1	2	3
上半身がほてる	0	1	2	3
手の平や足の裏がほてる	0	1	2	3
汗をかきやすい	0	1	2	3
問2) ホットフラッシュは1日に何回くらいおきますか? : _____ 回くらい				

Table 2. Patient characteristic enrolled in this study

Case No	塩酸ミルナシブラン投与量	年齢	病期	T	N	M	Gleason 分類	組織学的分画度	治療法	内分泌療法の様式
1	25 mg/日	74	C	3	0	0	3+4=7	中分化	Hx+Rx	LH-RH+BCD
2	25 mg/日	76	C	3	0	0	3+4=7	中分化	Hx+Rx	LH-RH
3	25 mg/日	77	B	1c	0	0	3+4=7	中分化	Hx	LH-RH+BCD
4	25 mg/日	80	B	1c	0	0	3+4=7	中分化	Hx	LH-RH
5	25 mg/日	78	D	3	0	1	3+4=7	中分化	Hx	LH-RH
6	25 mg/日	74	C	3	0	0	4+5=9	低分化	Hx+Rx	LH-RH
7	25 mg/日	62	B	2b	0	0	3+4=7	中分化	RRP+Hx	LH-RH
8	50 mg/日	90	B	2a	0	0	4+3=7	中分化	Hx	LH-RH
9	50 mg/日	72	C	3	0	0	4+5=9	低分化	Hx+Rx	LH-RH+BCD
10	50 mg/日	62	C	3	0	0	4+3=7	中分化	Hx+Rx	LH-RH
11	50 mg/日	81	C	3	0	0	4+3=7	低分化	Hx	LH-RH
12	50 mg/日	75	C	3	0	0	3+3=6	中分化	Hx	LH-RH

Hx: 内分泌療法, Rx: 放射線療法, RRP: 根治的前立腺全摘除術, LH-RH: LH-RH アゴニスト, BCD: ビカルタミド (80 mg/日).

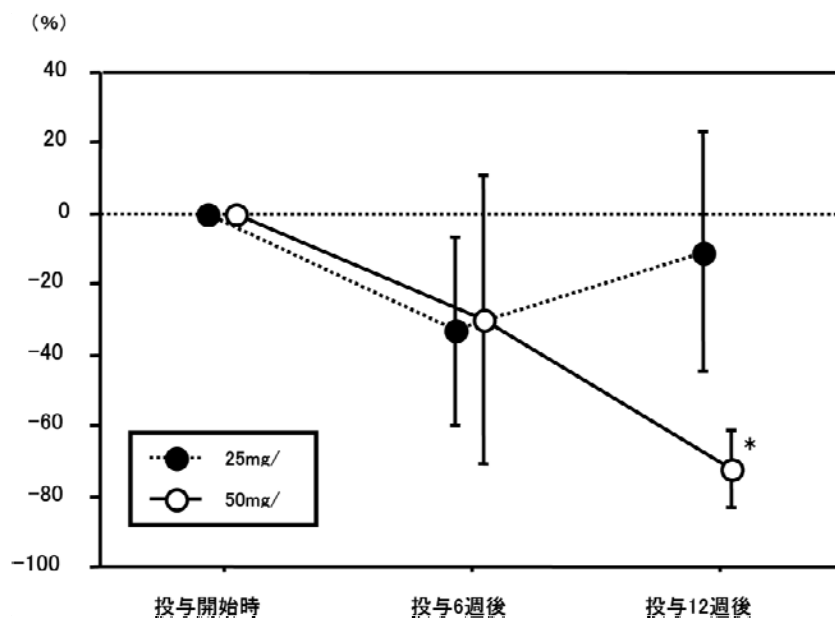


Fig. 1. Hot flush score trend in each milnacipran dose group. * $p < 0.05$.

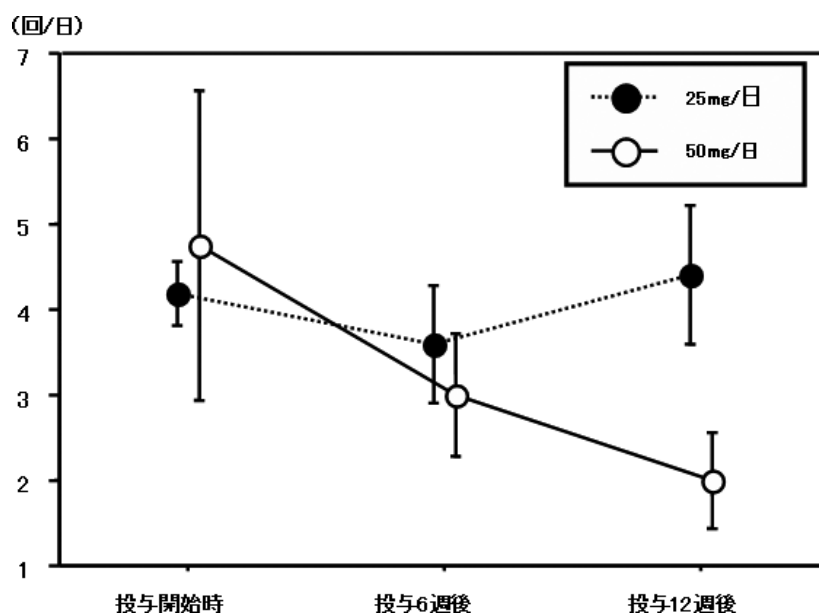


Fig. 2. The frequency of hot flushes trend in each milnacipran dose group.

の回数は平均 4.4 ± 2.3 回/日であった。

症例ごとのホットフラッシュスコアの推移を Table 3 に示す。12週時において 25 mg/日投与群ではホットフラッシュスコアが50%以上改善した症例が5例中2例であったのに対し、50 mg/日投与群では4例中3例が50%以上の改善を認めた。ホットフラッシュスコア、発生回数の変動を Fig. 1, 2 に示す。6週時においては 25 mg/日投与群、50 mg/日投与群ともに改善傾向を示していたが、12週時において 25 mg/日投与群ではホットフラッシュスコア、発生回数に有意な改善は認められなかった。一方、50 mg/日投与群ではホットフラッシュスコアの変動率は12週目で -72.1% (24.8 ± 7.5 点 $\rightarrow 6.7 \pm 5.0$ 点)と有意な改善が得られた

($P = 0.02$ t 検定)。また、発作の回数も 50 mg/日投与群においては平均 $4.8 \pm$ 回/日から6週後には 3.0 ± 1.4 回/日、12週後には 2.0 ± 1.0 回/日まで改善した。

全症例12例のうち、副作用が発現した3症例の内訳は、25 mg/日投与群で悪心と便秘が各1例ずつ、50 mg/日投与群で悪心が1例であったが、いずれも症状は軽微であり、投与中止後、早期に軽快した。なお、臨床検査値は全12症例で検討を加えたが、血算、血清生化学検査値に異常は認めなかった。

考 察

前立腺癌に対する内分泌療法は、広く施行されている治療法であるが、アンドロゲン除去によるホットフ

ラッシュ、性機能障害、体重増加、筋力低下、貧血、骨粗鬆症、うつ、女性化乳房などの合併症を引き起こすことがあることが知られている。これらの症状のうち、熱感や発汗過多を主訴とするホットフラッシュは前立腺癌患者の QOL を損なう重要な因子であり、酒井らは内分泌療法開始後 6 カ月間に 29% の患者が「ほてり・のぼせ」を、23% が発汗を自覚し、「ほてり・のぼせ」を訴えた 22 例中 12 例、発汗を訴えた 18 例中 10 例がその症状に対し大変不満または不満と回答していたと報告している³⁾。ホットフラッシュ発現のメカニズムは未だ解明されておらず、中枢におけるオピオイドの関与⁴⁾や末梢におけるカルシトニン関連ペプチド (calcitonin gene related peptide: CGRP) の関与⁵⁾などが報告されているが、最近中枢におけるセロトニンの関与⁶⁾が注目され、セロトニン再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬による治療が試みられている。

塩酸ミルナシプランは本邦で唯一保険承認された SNRI であり、うつ病、うつ状態に対する治療薬として最も汎用されている抗うつ薬の 1 つである。塩酸ミルナシプランはセロトニンとノルアドレナリンの再取り込みをバランスよく阻害する作用を有し⁷⁾、臨床的にも従来の三環系抗うつ薬である、イミプラミン⁸⁾やアミトリプチリン⁹⁾に匹敵する強い抗うつ効果を有しつつ、副作用が軽減されていることが確認されている。また、塩酸ミルナシプランは肝代謝酵素チトクローム P-450 の各分子種に対し阻害活性を示さず¹⁰⁾、また、塩酸ミルナシプラン自身もチトクローム P-450 で代謝を受ける割合が低く、血漿蛋白結合率も 36.3~38.5% と低い¹¹⁾ことから、他剤との相互作用が少ないという特徴を有する薬剤である。

塩酸ミルナシプランの前立腺癌に対する内分泌療法後のホットフラッシュに対する臨床効果についての報告は未だないが、SSRI のマレイン酸フルボキサミン¹⁾、サートラリン¹²⁾、パロキセチン¹³⁾、SNRI のベンラファキシン¹⁴⁾によるホットフラッシュの治療成績が報告されている。SSRI、SNRI とともに従来の 3 環系、4 環系抗うつ薬に比し、抗コリン作用や抗ヒスタミン作用などを有していないことから、口渇や便秘、眠気などの副作用が軽減され、精神科以外の診療科にとって使用しやすい薬剤であるとされている。塩酸ミルナシプランはうつ病においては SSRI との 2 重盲検比較試験においてマレイン酸フルボキサミン、フルオキセチンなどの SSRI に比し強い作用を有することが確認されており¹⁵⁾、また SSRI と異なり相互作用を示す薬剤が少なく副作用も比較的少ないことに着目し、今回われわれは塩酸ミルナシプランの臨床効果について検討を試みた。その結果、塩酸ミルナシプラン 50 mg/日投与群において 4 例中 3 例が 50% 以上のホットフラッシュスコアの改善を認めた。今回の検討では

投与期間は 4 週間であったが、投与中止後 6 カ月後までの経過中、ホットフラッシュの症状再燃は観察されなかった。

抗うつ薬の効果はいつまで持続するか、抗うつ薬をいつまで投与すべきかに関しては一定の見解が得られていない。しかしながら中止後の再燃に関して、フルボキサミンを 16 症例に対し 4 週間投与し軽快後 6 カ月間以上経過後も再燃は認められていないとする報告¹⁾があり、今回の検討も同様の結果であったことから、本来の抗うつ効果を期待するには長期投与が必要な薬剤であるが、ホットフラッシュに対しては短期間の投与で十分な改善をもたらされるものと考えられた。また対象患者には明らかなうつ症状を呈する患者はなかったことから、うつ病評価尺度は実施しなかったが、今後うつ症状や不安症状の評価、他の HRQOL (health related quality of life) に関する評価を加え、長期間観察することにより、ホットフラッシュの改善が前立腺癌患者の長期的な QOL に与える影響などについても検討する必要があると考えられた。安全性に関しては 12 例中悪心 2 例、便秘 1 例の発現であった。今回検討したようなうつ病以外の患者に対する安全性に関する検討としては、うつ病性障害や不安障害などを除外した慢性疼痛症 39 例に投与し、排尿障害が 1 例の他、5 例の副作用が発現したが、軽度であったとの報告¹⁶⁾がある。今回はこの報告と比し、発現率、程度はほぼ同様であったことから本剤は安全に使用できる薬剤であると考えられた。

以上のことから、塩酸ミルナシプランは内分泌療法施行中の前立腺癌患者のホットフラッシュに対する対処法として有用な選択肢である可能性が示唆された。また、投与量に関しては 25 mg/日投与と比較し、50 mg/日投与群で明らかに有効性が高い結果となった。しかしながら、今後さらに症例数を加え、うつ病併発の有無による有効性、安全性の影響などについても検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) 松島 常: 前立腺癌患者の hot flush—SSRI 治療の可能性—. *Pharma Med* **19**: 105-110, 2001
- 2) 古武敏彦, 赤座英之, 宇佐美道之, ほか: カソデックス®錠 (ピカルタミド ICI 176, 334) の第 III 相臨床試験のための予備試験. *新薬と臨* **48**: 1512-1533, 1999
- 3) 酒井英樹, 井川 掌, 金武 洋, ほか: 内分泌療法における QOL に関する縦断的研究. *西日泌尿* **66**: 272-278, 2004
- 4) Kramer P, Andrzejak NN, Kallischigg G, et al.: Prevention of hot flashes during treatment of prostatic cancer. 3rd international symposium on recent advances in urological cancer diagnosis and

- treatment (Paris, 1992): 111-115, 1992
- 5) 陳 瑞東: 更年期における Hot flush と骨代謝の変化の機序に関する研究—calcitonin 関連物質の関与—. 日産婦会誌 **49**: 546-551, 1997
 - 6) Berendsen HH: The Role of serotonin in hot flushes. *Maturitas* **36**: 155-164, 2000
 - 7) Mochizuki D, Tsujita R, Yamada S, et al.: Neurochemical and behavioural characterization of milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor in rats. *Psychopharmacology* **162**: 323-332, 2002
 - 8) 松原良次, 小野寺勇夫, 伊藤公一, ほか: 塩酸ミルナシプラン (TN-912) のうつ病, うつ状態に対する薬効評価—塩酸イミプラミンを対照薬とした第Ⅲ相臨床試験. 臨医薬 **11**: 819-842, 1995
 - 9) Ansseau M, von Frenckell R, Mertens C, et al.: Controlled comparison of two doses of Milnacipran (F2207) and amitriptyline in major depressive inpatients. *Psychopharmacology* **98**: 163-168, 1989
 - 10) 鶴田一壽, 鶴井一幸, 岡崎勝也, ほか: ミルナシプランのヒト P-450 を介する薬物相互作用の検討. 医薬品研 **31**: 659-667, 2000
 - 11) 高橋明比呂, 川口 毅, 笠原友幸, ほか: 抗うつ薬塩酸ミルナシプラン (TN-912) の第Ⅰ相試験. 臨医薬 **11**: 3-69, 1995
 - 12) Roth AJ, Scher HI: Sertraline relieves hot flashes secondary to medical castration as treatment of advanced prostate cancer. *Psycho-oncol* **7**: 129-132, 1998
 - 13) Loprinzi CL, Barton DL, Carpenter LA, et al.: Pilot evaluation of paroxetine for treating hot flashes in men. *Mayo Clin Proc* **79**: 1247-1251, 2004
 - 14) Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, et al.: Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* **162**: 98-102, 1999
 - 15) Lopez-Ibor J, Guelfi JD, Pletan Y, et al.: Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *Int Clin Psychopharm* **11**: 41-46, 1996
 - 16) 町田英世, 中井吉英: 慢性疼痛症における milnacipran の使用と有用性の検討. 心身医 **44**: 755-762, 2004

(Received on November 30, 2006)

(Accepted on January 16, 2007)