

外来併用化学療法 (Docetaxel, Estramustine, Dexamethasone) 施行中ペラグラを 発症した前立腺癌の2例

横溝由美子^{1*}, 藤川 敦¹, 田尻 雄大¹, 太田 純一¹

湯村 寧¹, 森山 正敏¹, 毛利 忍²

¹横浜市立市民病院泌尿器科, ²横浜市立市民病院皮膚科

TWO CASES OF PELLAGRA ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY OF DOCETAXEL, ESTRAMUSTINE, DEXAMETHASONE

Yumiko YOKOMIZO¹, Atsushi FUJIKAWA¹, Takehiro TAJIRI¹, Junichi OTA¹,
Yasushi YUMURA¹, Masatoshi MORIYAMA¹ and Shinobu MOURI²

¹The Department of Urology, Yokohama Municipal citizen's Hospital

²The Department of Dermatology, Yokohama Municipal citizen's Hospital

An 81-year-old male with hormone refractory prostate cancer, received chemotherapy of Docetaxel, Estramustine and dexamethasone as an outpatient. After 4 courses of chemotherapy, he was admitted to our hospital in December 2007 because of general fatigue, appetite loss and erythema of the back of hands and face. He was diagnosed with pellagra. Nicotinic acid was administered and the symptoms disappeared. An 80-year-old male with hormone refractory prostate cancer, received chemotherapy of Docetaxel, Estramustine and dexamethasone without admission. After 8 courses of the chemotherapy, appetite loss appeared. In January 2008, medical examinations revealed nails peeling off, facial erythema and erosion of the back of his hands. He was diagnosed with pellagra. Nicotinic acid was administered and the symptoms disappeared. Pellagra, a nicotinic acid deficiency disease, is rarely observed clinically nowadays. However, it may occur in the patients, undergoing chemotherapy without admission.

(Hinyokika Kijo 56 : 585-588, 2010)

Key word : Pellagra chemotherapy

緒 言 症 例

2004年ホルモン抵抗性前立腺癌に対し, Docetaxel (DOC) が初めて化学療法として TAX327 および SWOG9916 により生存期間の延長が実証され^{1,2)}, 欧米で DOC が適応承認された. また本邦では2004年西村らが低用量 DOC, Estramustine (EP), dexamethasone 併用療法の有効性につき報告している³⁾. 当院ではホルモン抵抗性前立腺癌に対して低用量 DOC, EP, dexamethasone 併用療法を施行している. 2008年8月本邦でも DOC が前立腺癌治療に対し保険適応となり, 今後ホルモン抵抗性前立腺癌に対し DOC の使用が増加することが予想される. われわれはホルモン抵抗性前立腺癌に対し, 外来化学療法室での DOC と Estramustine (EP), dexamethasone の併用化学療法を施行中, ペラグラを発症した2例を経験したので報告する.

症例1患者: 81歳

主訴: 食思不振, 全身倦怠感, 顔面, 手背の皮疹
既往歴: 高血圧, 甲状腺機能亢進症, アルコール多飲歴なし

現病歴: 1990年他院で前立腺肥大症に対し経尿道的前立腺切除術を受け, 病理組織で前立腺癌の診断であった. 精巣摘除術を施行, 酢酸クロルマジノン 50 mg/日の内服を開始した. 2001年8月 Prostate specific antigen (PSA) 92 ng/ml に上昇し当科を紹介され受診した. 同年10月前立腺針生検を受け, 病理組織は中分化型腺癌であった. CT, MRI, 骨シンチの結果, 前立腺癌 cT2N0M1b (UICC 1997年版) と診断された. PSA 上昇の責任病変は仙骨, 胸腰椎転移と考えられた. Bicalutamide (BCL) 内服を開始した. この時の体重は 55 kg であった. 2002年9月12日には PSA は 0.4 ng/ml まで低下したがその後 PSA が再上昇した. ホルモン交替療法を経て2007年9月 PSA 25.78 ng/ml となった. 画像上明らかな転移は認めなかった. ホルモ

* 現: 神奈川リハビリテーション病院泌尿器科

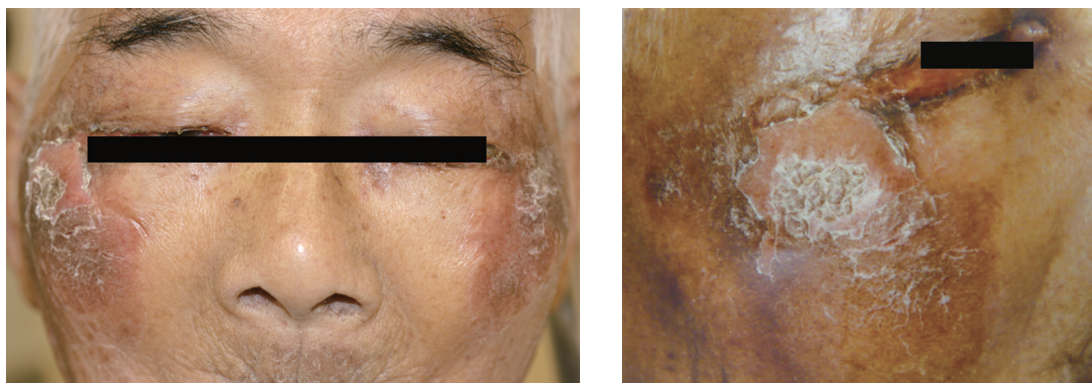


Fig. 1. Case 1. Erythema of face.

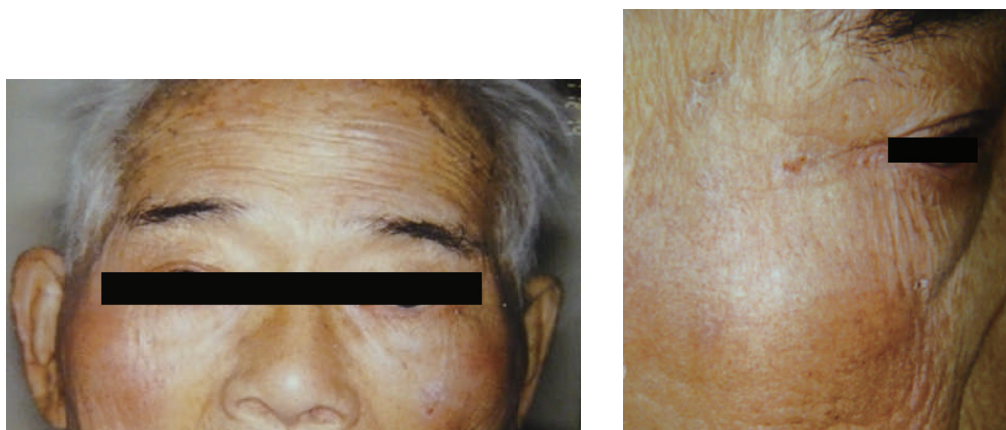


Fig. 2. Case 1. Nine days after nicotinic acid was administered, the symptoms disappeared.

ン抵抗性前立腺癌の診断で DOC, EP, dexamethasone 併用化学療法を開始した。DOC 25 mg/m² を週 1 回 2 週連続 (day 1, day 8) に点滴静注, EP 560 mg/day を DOC 投与日から 3 日間連続内服 (day 1~day 3, day 8~day 10), dexamethasone 1 mg/day を連日内服し, 21日を 1 クールとした。1 クール目は入院の上施行したが, 2 クール目より外来化学療法室にて施行した。化学療法開始時の体重は 53.4 kg であった。化学療法開始後, 10 月中は DOC, EP 投与 3 日間程度は嘔気や食欲低下があったが, それ以外のときは食事摂取可能だった。11 月に入り, 食欲が低下, 11 月 19 日には体重が 49 kg まで低下した。11 月末にはほとんど食事が食べられていなかった。

同年 11 月 26 日 4 クール目第 8 日を施行。この時点では特に全身状態に変わりはない。

11 月 27 日顔面, 手背に皮疹, 眼瞼出現。全身倦怠感, 食思不振出現。12 月 3 日食事摂取不可能となり同日当科を受診し, 緊急入院した。

入院時現症: 身体所見は両頬部, 眼瞼, 頸部, 手背に茶褐色紅斑を認めた。露光部に角質増殖を伴う皮疹を認めた。下痢はなかった。体重は 48.7 kg であった。神経症状は認めなかった。

血液生化学所見: WBC 6,370/μl, CRP 2.4 mg/dl と軽度炎症反応の上昇, Cr 0.79 mg/dl と腎機能は正

常。Hb 11.7 g/dl, Plt 23.8 × 10⁴/μl と貧血は軽度で, AST 99 IU/l, ALT 63 IU/l, LDH 346 IU/l と軽度肝機能障害を認めた。

入院後経過: 第 4 病日皮膚科に併診し, ペラグラと診断した。ニコチン酸アミド 300 mg/日の内服を開始。第 6 病日ころより徐々に食事摂取量が増加, 第 12 病日には紅斑も改善し, ニコチン酸アミドを 200 mg/日に減量, 第 19 病日ニコチン酸アミド 100 mg/日に減量した。症状軽快し, 第 20 病日軽快退院した。

その後 2008 年 1 月中旬より食思不振, 全身倦怠感出現。1 月 15 日の PSA は 7.10 ng/ml であり, PSA の急激な上昇はなかった。しかしその 7 日後全身状態悪化し, 緊急入院した。CT では胆嚢結石以外明らかな所見はなかったが, 血液生化学検査にて著明な肝機能障害, 腎機能障害を認めた。その後多臓器不全となり, 入院 2 日後に永眠した。

症例 2 患者: 80 歳

主訴: 食思不振, 眼瞼発赤, 爪の剥離, 手背糜爛, 顔面紅潮, 四肢浮腫

既往歴: S 状結腸癌 内外痔核, アルコール多飲歴なし。

現病歴: 2005 年 8 月 PSA 8.12 ng/ml にて前立腺針生検施行。病理組織は中分化型腺癌 gleason score 3 + 4 = 7 (5 本/16 本陽性) だった。CT, MRI, 骨シンチ

の結果, 前立腺癌 cT1cN0M0 (UICC 1997年版) の診断だった. このときの体重は 64 kg であった. 9月21日 Maximal androgen blockade (BCL+LH-RH agonist) を開始した. 2006年4月26日には PSA 0.073 ng/ml まで低下したが, その後上昇した. 抗アンドロゲン剤の交替療法を開始したが肝機能障害にて中止した. 2007年7月20日 PSA 7.104 ng/ml と上昇した. CT 上では明らかな遠隔転移は認めなかった. PSA 上昇のため, DOC, EP, dexamethasone 併用化学療法を開始した. このときの体重は 66 kg だった. 9月には食事摂取量が約3分の1となった. 10月には一時的に食欲が回復したが, 11月初旬には夕食が摂取できなくなった. 11月中旬頃には食事摂取量が半量程度, 体重は 61.8 kg に減少した. また普通のおかずが食べられず, 甘いものに偏った摂取をしていた. 本人の希望もあり, 12月26日 8 クール目第8日を施行した. 12月30日眼瞼発赤が出現. このころの体重は 60 kg であった. 2008年1月4日爪の剥離, 手背糜爛, 顔面紅潮, 四肢浮腫も出現したため, 当科外来を受診した. 神経症状, 消化器症状は認めなかった. ただちに皮膚科併診し, ペラグラと診断された.

血液生化学所見: WBC 4,720/ μ l, CRP 0.1 mg/dl と炎症反応は正常, Cr 0.84 mg/dl と腎機能は正常. Hb 12.0 g/dl, Plt 24.7×10^4 / μ l と貧血は軽度で AST 38 IU/l, ALT 20 IU/l, LDH 283 IU/l と肝機能も正常であった. PSA 0.07 ng/ml と PSA は著明に低下していた.

経過: 2008年1月4日ただちに化学療法中止. 外来にてニコチン酸アミド 300 mg/日の内服を開始した. 投与後4日目には症状が改善. 第41病日には顔面, 手背の紅斑が消失した. ニコチン酸アミドを 100 mg/日に減量し, 第48病日にニコチン酸アミド内服を中止した. 第97病日の PSA 0.2 ng/ml であった. 2009年6月の時点で dexamethasone 1 mg/日の内服にて経過観察中である.

考 察

本邦では2008年8月 DOC が前立腺癌に対し保険適応となり, 今後ホルモン抵抗性前立腺癌に対し DOC による治療が増加すると思われる. 当院では2004年西村らが報告した低用量 DOC, EP, dexamethasone 併用療法を施行している. その成績に関しては当院と同様のレジメで2010年4月小林らがその有効性を報告している⁴⁾.

前立腺癌に対する DOC は外来化学療法で行われることが多い. 外来で化学療法を行うことにより, 患者の食事摂取量や全身状態の詳細な変化の把握が入院で行う場合より難しいというリスクがある. ペラグラはイタリア語で「荒れた肌」を意味し, ニコ

チン酸アミド (ナイアシン), その前駆物質トリプトファンの欠乏に起因する症候群をいう⁵⁾. 原因はニコチン酸アミド, トリプトファンの摂取不足, 吸収障害 (消化管術後を含む), アルコール多飲, トリプトファン代謝異常, 薬剤性 (抗結核薬 isoniazid (INH) 内服, 抗腫瘍剤 (6-mercaptopurine (6-MP), 5-fluorouracil (5FU)) が挙げられる⁶⁾. 現在の日本では稀な疾患となっている. 好発年齢は30~50歳であり, 男女比は最近では3:2と男性に多い⁶⁾.

症状としては皮膚症状 (dermatitis), 消化器症状 (diarrhea), 神経症状 (dementia) の3D がペラグラの主症状として知られる⁶⁾.

皮膚症状では四肢・顔面・頸部など露光部に境界明瞭な紅斑, 色素斑 (頸の紅斑 = Casal's necklace), 脱毛, 爪の変形, 口腔粘膜の発赤・萎縮, 亀裂, 舌腫脹, 舌炎, 口内炎などが挙げられる. 消化器症状は, 下痢, 食思不振, 嘔吐, 腹痛など, また胃無酸症, 肝障害を伴うこともある. 神経症状は知覚異常, 運動障害, 幻覚, 見当識障害, 痴呆, 痙攣など多彩である. ただし, 3徴がそろえるのは約半数で, 生化学検査で血中ナイアシン値が低値とならない症例も多い⁶⁾. よって診断は臨床症状と病歴による. 治療はニコチン酸アミドの大量投与 (100~300 mg/日) とされている^{6,7)}. しかし, 最近では成人が1日に必要とするニコチン酸の量に相当する 20 mg の投与でペラグラの皮疹が改善した症例も報告されている^{8,9)}. また他のビタミンを総合的に補給することと, 全身の栄養状態の管理が必要である⁸⁾. 予後は一般に良好であり, 精神症状の回復は24~48時間以内の早期に見られる. 舌炎の回復も早い. しかし, 末梢神経障害や記憶障害は完治しないこともある⁶⁾. また神経症状, 下痢が進行すると死に至ることもある^{7,8)}. 今回調べた範囲で1990年以降の症例をまとめた (Table 1). 2008年に永石らが1995年以降のペラグラ53例の原因について報告しているが¹¹⁾, 多くがアルコール多飲, 消化器術後 (ただしアルコール多飲との重複が多い) であった. これまでに DOC, EP によってペラグラを発症したとの報告はない. EP におけるトリプトファンからナイアシンへの代謝経路への関連も調べた限りでは認められない. ただし, EP に含まれるエストラジオールでの

Table 1. Cases of pellagra

性 別	男性20例 (66.7%), 女性10例 (33.3%)
年 齢 (歳)	平均値55.4 (中央値56, range 31-77)
頻度の高い症状	皮疹, 紅斑, 下痢, 精神症状, 舌炎
治療法	ニコチン酸アミド投与
症状改善までの期間 (日)	平均値17.5 (中央値14, range 4-45)
頻度の高い原因	アルコール, 摂食不良・低栄養, 消化器術後

報告は検索しえた限りではなかったが、ラットでの実験において女性ホルモンのエストロンがトリプトファン-ナイアシン転換率を約2分の1に低下させたとの報告がある¹²⁾。またDOCではtri-weekly DOC (75 mg/m²)による化学療法を施行した乳癌患者において、トリプトファンとその代謝経路の中間物の1つであるキヌレニンの比(トリプトファン/キヌレニン値)をとると、化学療法施行前に比べ、施行後が有意に高かったとの報告がある¹³⁾。このことからDOCがトリプトファンの代謝を低下させた可能性が示唆される。ペラグラの原因となる薬剤としては6-MP, 5FU, INHが知られる^{6,10,14)}。6-MP, 5FUはトリプトファンのニコチン酸への転換を抑制することによりペラグラを生ずる。INHはニコチン酸類似構造であるため内的ニコチン酸産生を抑制する^{6,15)}。

今回の症例は化学療法による食事摂取量の低下が原因と推測される。ただし、DOCがトリプトファンの代謝を低下させ、ペラグラ発症に寄与した可能性は否定できない。文献的には経口摂取量の低下からペラグラ発症までの期間はさまざまであり、数年の経過を経て発症したもの、4カ月程度で発症したもの、短いもので1カ月程度の報告もある¹⁷⁾。外来での化学療法では食事摂取量を含めた全身の十分な観察が重要であり、また経過中同様の症状を認めた場合にはペラグラの可能性を疑いニコチン酸アミドの投与、またほかのビタミン群欠乏を合併することが多いため、総合的なビタミン補給と栄養管理が必要である⁶⁾。

結 語

ホルモン抵抗性前立腺癌に対し、外来でDOC, EP, dexamethasoneによる併用化学療法を施行中、ペラグラを発症した2例を経験したので報告した。泌尿器科医にとってなじみの少ない疾患であるが、外来化学療法を行うにあたり、全身状態の十分な観察が重要であり、同疾患の発症の可能性についても認識しておく必要があると思われる。

文 献

- 1) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisolone or mitoxantrone plus prednisolone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1502-1512, 2004
- 2) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1513-1520, 2004
- 3) 西村和郎, 岡 大三, 芝 政宏, ほか: 再燃性前立腺癌に対する低用量ドセタキセル, エストラムスチン, デキサメサゾン併用療法の臨床経験. *日泌尿会誌* **95**: 421, 2004
- 4) 小林一樹, 横西哲広, 伊藤悠亮, ほか: ホルモン抵抗性前立腺癌に対する低用量 Docetaxel, Estramustine, Dexamethasone 併用療法の検討. *泌尿紀要* **56**: 203-207, 2010
- 5) Stratigons JD and Katsambas A: Pellagra: a still existing disease. *Br J Dermatol* **96**: 99-106, 1977
- 6) 石川良樹: ナイアシン欠乏症. 別冊日本臨床, 領域別症候群シリーズ No 29, 神経症候群, 日本臨床社, 大阪, p 91-93, 2000
- 7) 岡本昭二, 小林まさ子, 田辺義次, ほか: ペラグラ. *皮膚臨床* **23**: 151-156, 1981
- 8) 橋詰直孝: ペラグラ. *皮膚臨床* **34**: 1397-1400, 1992
- 9) 山村真弘, 雄山瑞栄, 清島真理子: 胃癌を伴ったペラグラの1例. *皮膚臨床* **45**: 167-170, 2003
- 10) 生駒晃彦, 森田和政, 高垣謙二, ほか: ペラグラの1例. *皮膚臨床* **43**: 527-529, 2001
- 11) 永石彰子, 田邊 洋, 上野正克, ほか: 胃切除後に生じた非アルコール性ペラグラの1例. *臨神経* **48**: 202-204, 2008
- 12) 柴田克己: トリプトファン-ナイアシン転換率に及ぼすホルモンの影響. *ビタミン* **72**: 85-96, 1998
- 13) 櫻井健一, 榎本克久, 北島 晃, ほか: 乳癌化学療法中のIDOの変化について. *Jpn J Cancer Chemother* **35**: 2265-2267, 2008
- 14) 河村園美, 森田敬一: 拒食症患者に発症したペラグラの1例. *皮膚臨床* **39**: 483-486, 1997
- 15) 大原直樹, 堀内賢二, 江川政昭, ほか: ペラグラの1例. *皮膚臨床* **47**: 419-422, 2005
- 16) 小林達彦, 清水 昌: ニコチン酸・ニコチン酸アミド. *日臨* **57**: 49-55, 1999
- 17) 橋本 隆: ナイアシンの臨床. *Mod Physician* **27**: 1225-1227, 2007

(Received on March 1, 2010)
(Accepted on May 29, 2010)