

アビラテロン投与中に発症した劇症肝炎の1例

弓場 覚, 小森 和彦, 岩西 利親

鯉田 容平, 小林 正雄, 小野 豊

市立東大阪医療センター泌尿器科

A CASE OF FULMINANT HEPATITIS AFTER
ADMINISTRATION OF ABIRATERONE ACETATE

Satoru YUMIBA, Kazuhiko KOMORI, Toshichika IWANISHI,

Youhei KOIDA, Masao KOBAYASHI and Yutaka ONO

The Department of Urology, Higashiosaka City Medical Center

A 77-year-old man with castration-resistant prostate cancer (CRPC) received abiraterone acetate in October 2014. He visited our outpatient clinic because of general malaise and anorexia 27 days after starting abiraterone acetate. The lab test showed hepatic dysfunction (aspartate transaminase, AST 440 U/l, alanine transaminase, ALT 420 U/l) and the elevation of liver enzymes continued on the next day even after stopping abiraterone acetate. Three days later, he was hospitalized due to severe elevation of liver enzymes (AST 1,171 U/l, ALT 1,487 U/l), and the decreased prothrombin activity (60.5%). The result of the lab test were negative for viral and autoimmune hepatitis. Three days after admission, he entered hepatic coma (grade III) and prothrombin activity decreased (23.2%), compatible with fulminant hepatitis. Plasma exchange and steroid pulse therapy were started the next day, but he died 39 days after starting abiraterone acetate. In addition, the result of drug-induced lymphocyte stimulation test performed 3 days before his death was possibly positive.

(Hinyokika Kiyo 63 : 479-482, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_11_479)

Key words : Abiraterone acetate, CRPC

緒 言

近年、新規抗アンドロゲン剤が去勢抵抗性前立腺癌に対する治療として広く用いられるようになっていく。アビラテロンはCYP17Aの選択的阻害剤であり、副腎や前立腺癌組織内でのアンドロゲン合成を強く阻害することにより抗腫瘍効果をもたらすが、その反面いくつかの特徴的な副作用、合併症を有する。

今回、アビラテロン投与中に劇症肝炎を発症し、不幸な転帰を辿った1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 77歳, 男性

主 訴 : 食欲低下, 全身倦怠感

既往歴 : アルコール性肝炎, 慢性関節リウマチ, 大腸ポリープ

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 前医にてPSA 21.17 ng/mlと高値を認め、2005年12月当科紹介。2006年1月、前立腺癌と診断し、同年4月に恥骨後式前立腺全摘除術施行。病理診断はpT3aN0MO, EPE 1, RM 1, Gleason score 4+5であった。術後PSA 0.33 ng/mlまで低下したがその

後再上昇を認めた。通院困難であり局所放射線療法は施行せず、2007年3月よりCAB療法を開始。しかしコンプライアンス不良にて中断と再開を繰り返し、2008年8月の骨シンチグラフィでは左坐骨転移を認めた。PSA値は0.12 ng/mlをnadirに上昇を認め、アンチアンドロゲン交替療法やデキサメサゾン、エストラムスチンなど内服剤を変更するもPSA値は上昇を続けた。2012年11月にはPSA 5.54 ng/mlとなり、ドセタキセル療法を提案するも同意されず。2013年4月の骨シンチグラフィでは左坐骨転移巣の集積増大、左肋骨と右腸骨に新たな集積を認め、デキサメサゾンとLH-RH agonist、デノスマブを投与していた。PSA値は上昇を続け、2014年10月には407 ng/mlとなり、骨シンチグラフィでは脊椎と肋骨に多発転移を認めた。同月CTでは骨以外の転移は認めなかった。

転移性去勢抵抗性前立腺癌としてアビラテロンの導入を希望され、同月からアビラテロン1,000 mg/day、プレドニン10 mg/day内服開始。開始時の血液検査ではAST 63 U/l, ALT 31 U/lであった。開始後27日目に食思低下と全身倦怠感を認め当科受診。血液検査にてAST 440 U/l, ALT 420 U/lと高値を認め、即座にアビラテロン内服中止とするも31日目にはAST 1,171 U/l, ALT 1,487 U/lと著明に上昇し、PT

60.5%と延長も認め、消化器内科受診、同日精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 171 cm, 体重 72 kg, 血圧 116/64 mmHg, 体温 36.8°C, 脈拍 79/分, 意識レベルは清明, 眼球結膜黄染あり, 肝性脳症なし, 腹水なし

血液検査：WBC 6,230/ μ l, RBC 430×10^4 / μ l, Hb 12.1 g/dl, Hct 37.2%, Plt 13.1×10^4 / μ l, 好中球 49.4%, 好酸球 2.1%, AST 1,171 U/l, ALT 1,487 U/l, ALP 2,293 U/l, ChE 1,458 U/l, LDH 674 U/l, T-Bil 2.4 mg/dl, D-Bil 1.7 mg/dl, Alb 3.3 g/dl, Glu 119 mg/dl, γ -GTP 66 U/l, Amy 43 U/l, BUN 12.8 mg/dl, Cre 0.66 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 107 mEq/l, Ca 8.0 mg/dl, UA 3.9 mg/dl, CRP 4.12 mg/dl, PT 60.5%, PT-INR 1.43, APTT 31.3 秒, HBs 抗原 (-), HCV 抗体 (-), 抗核抗体 (-), 抗ミトコンドリア抗体 (-), IgG 1,150 mg/dl, IgA 479 mg/dl, IgM 114 mg/dl

腹部超音波所見：中等度の脂肪肝。肝に明らかな腫大や萎縮はなく急性肝炎の所見は認めず。

臨床経過：入院時（アビラテロン開始後31日目）の肝障害度は Child-Pugh スコア 6 点（グレード A）であった。翌々日から食事摂取困難となり点滴開始。34日目には肝性脳症Ⅲ度、PT 23.2%となり劇症肝炎と診断。翌日より新鮮凍結血漿による血漿交換およびステロイドパルス療法を開始した。血液データ上は肝炎所見の改善を認めたが、意識状態の改善を認めず、37

日目には肝性脳症Ⅳ度となった。38日目、血漿交換後に著明な出血傾向を呈し、血圧および SpO₂ の低下を認め、カテコラミンの投与を開始したが、アビラテロン開始後39日目に永眠された。入院中の血液データ（AST, ALT, T-Bil, PT 値）の変遷を Fig. 1 に示す。

入院中に施行したアビラテロンの DLST 検査（血漿交換 2 回施行後、ステロイドパルス施行中に提出）は擬陽性であった。

考 察

アビラテロンはステロイド骨格を持った薬剤で、CYP17A を選択的に阻害することによりアンドロゲン合成を阻害する。新規抗アンドロゲン剤としてエンザルタミドとともに2014年に本邦においても承認された。その作用機序より、cortisol の減少、aldosterone の増加を引き起こすため、ステロイドの補充が必要である。注意すべき副作用としては肝機能障害、体液貯留、心血管系障害などが挙げられる。

重症肝機能障害の 1 病型である劇症肝炎のわが国での定義は、初発症状出現から 8 週以内に PT が 40%以下に低下し、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じる肝炎とされる。診断までの期間が10日以内の急性型と11日以降56日以内の亜急性型に分類されており¹⁾、本症例では症状発現から 8 日目に急性型劇症肝炎と診断した。入院時検査では前述の通りウイルス型肝炎や自己免疫性肝炎などは否定的であり、DLST 検査は擬陽性で

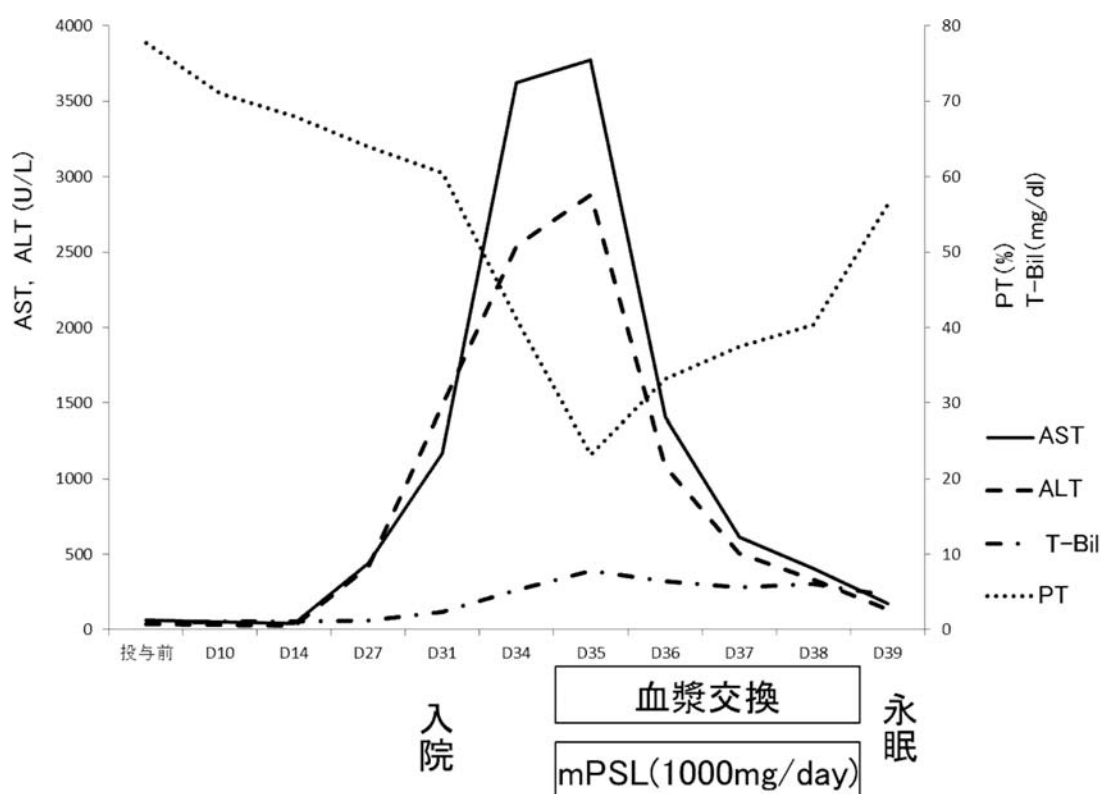


Fig. 1. Clinical course and laboratory data of hepatitis.

Table 1. Reported cases of fulminant hepatitis during administration of abiraterone acetate in Japan

症例	報告年度	年齢	1回投与量	投与日数	発症日	併存 AE	転帰
1	2014	70代	1,000 mg	27	34	なし	死亡
2	2014	70代	1,000 mg	38	39	消化管出血	死亡
3	2015	80代	1,000 mg	25	25	なし	軽快
4	2015	70代	1,000 mg	不明	不明	なし	軽快
5	2016	70代	1,000 mg	36	36	なし	死亡
6	2016	60代	1,000 mg	18	16	横紋筋融解症	軽快
7	2016	70代	1,000 mg	65	62	なし	不明

あったが、経過からアビラテロンによる薬剤性肝障害と考えられた。

アビラテロンにおける肝障害は、海外第Ⅲ相試験において5.2～14.4%にのぼり、grade 3以上のトランスアミナーゼ値上昇は1～5%程度と報告されている^{2,3)}。また、本邦においては肝機能異常が海外に比べて高率に見られたが、grade 3以上に限ると8.4%とその比率は海外と大きな差はなかった^{4,5)}。ほとんどの症例においてアビラテロンの休薬や減量で肝機能は改善している。アビラテロンの本邦での特定使用成績調査（中間報告）によると、肝毒性発現の時期は投与開始後4～8週での発現が最も多く、次いで2～4、8～12週となっている。

市販後調査によると、アビラテロンによる劇症肝炎と考えられる症例は本邦において2017年2月時点で自験例を含め7例が報告されており、その概要をTable 1に示す。年齢は60～80歳代で、アビラテロンの1回投与量はすべての症例で1,000 mgであった。投与開始から中止までの日数は18～65（中央値31.5）日で、劇症肝炎と診断されるまでの日数は16～62（中央値35）日であった。死亡例が3例、生存例が3例であった。治療としては、症例1（自験例）では血漿交換とステロイドパルス療法が、詳細な経過報告を得られた症例3においては、ステロイドパルス療法が施行された。

わが国において劇症肝炎の治療はその成因によらず、まず血漿交換などの人工肝補助療法やステロイドパルス療法が行われる。欧米では肝移植が第一選択となっている⁶⁾が、アビラテロンによる劇症肝炎の場合はいずれも担癌症例であり、肝移植の適応とはならず内科的治療のみを施行することになるであろう。薬剤性劇症肝炎の特徴として、内科的治療による救命率が他の成因のものより良好であることが挙げられるが、その救命率は急性型75%、亜急性型47%であり、高いとは言えない⁷⁾。

アビラテロンによる肝障害は、grade 3以上のものも含めてそのほとんどが可逆的なトランスアミナーゼの上昇であり、多くの場合その休薬もしくは減量に

よって軽快するとされる⁸⁾。しかし、今回の検討でも転帰の記載のあった6例中3例が死亡しているように、劇症肝炎となった場合は他の薬剤性劇症肝炎と同様、その救命率は低い。

当施設では、アビラテロン投与開始後2週間を入院経過観察とし、その後は外来での定期検査としており、多くの施設でも同様の経過観察を行っていると考えている。本検討における劇症肝炎発症までの投与期間と劇症肝炎の予後を考慮すると、できる限り劇症肝炎に至る前にアビラテロンの休薬あるいは減量を行うことが肝要であり、改めて注意深い経過観察が必要と考えられた。

結 語

アビラテロン投与中に劇症肝炎を発症し死亡した1例を経験した。

文 献

- 1) Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al.: Diagnostic criteria of acute liver failure: a report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* **41**: 805-812, 2011
- 2) de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al.: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* **364**: 1995-2005, 2011
- 3) Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* **368**: 138-148, 2013
- 4) Satoh T, Uemura H, Tanabe K, et al.: A phase 2 study of abiraterone acetate in Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer who had received docetaxel-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* **44**: 1206-1215, 2014
- 5) Matsubara N, Uemura H, Satoh T, et al.: A phase 2 trial of abiraterone acetate in Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer and without prior chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* **44**: 1216-1226, 2014
- 6) 嶋村 剛, 太田 稔, 山下健一郎, ほか: 薬物性劇症肝不全に対する肝移植. *肝・胆・膵* **68**: 161-170, 2014

- 7) 持田 智：薬物による劇症肝炎. 医のあゆみ **248** : 47-52, 2014
- 8) 大園誠一郎, 高原富弘, 鈴川和己, ほか：去勢抵抗性前立腺癌患者においてアビラテロン酢酸エステル投与後にみられた肝機能障害 本邦臨床第 I 相試験および第 II 相試験結果からの考察. 泌尿器外科 **28** : 87-97, 2015
- (Received on March 22, 2017)
(Accepted on July 5, 2017)