

Flutamide 投与前立腺癌患者における 血清中代謝物濃度と肝機能異常の検討

綾部市立病院泌尿器科 (部長 : 中河裕治)

中河 裕治*, 小山 正樹

綾部市立病院泌尿内科

松 本 匡 史

FLUTAMIDE-INDUCED HEPATIC DISORDER AND SERUM CONCENTRATIONS OF FLUTAMIDE AND ITS METABOLITES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Yuji NAKAGAWA and Masaki KOYAMA

From the Department of Urology, Ayabe Municipal Hospital

Masafumi MATSUMOTO

From the Department of Internal Medicine, Ayabe Municipal Hospital

Severe hepatotoxicity occurred in a prostate cancer patient treated with 375 mg of flutamide per day, 125 mg three times a day, for 11 weeks. Serial measurements of serum concentrations of flutamide and its metabolites in the patient showed an unusually high serum level and delayed elimination of flutamide and suggested decreased metabolic activity of oxidation of flutamide to OH-flutamide. In 37 patients with prostate cancer we periodically monitored the serum concentrations of flutamide as well as liver function parameters. In 2 patients, glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT) and glutamic-pyruvic transaminase (GPT) elevated over 100 IU/L, and treatment with flutamide was discontinued. Slight elevation of GOT and GPT over 40 to 100 IU/L was also detected in 5 patients, and flutamide was withdrawn. The elevated GOT and GPT in these 7 patients recovered to the pretreatment levels after discontinuation of the treatment. In these patients with flutamide-induced hepatic disorders, the average serum concentration of flutamide was higher (2.76 times), and that of OH-flutamide was lower (0.76 times), as compared with patients who maintained normal liver function.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 821-826, 1999)

Key words : Flutamide, Serum concentration, Hepatotoxicity, Prostate cancer

緒 言

非ステロイド性の抗アンドロゲン剤である flutamide は、わが国でも1994年から前立腺癌治療薬として臨床使用が可能となった^{1,2)}。Flutamide はアンドロゲンレセプターのレベルで抗アンドロゲン作用を示すため、副腎由来の抗アンドロゲン作用も阻害することが可能であり、精巣からのテストステロンの供給を阻止する LH-RH アゴニストや精巣摘除術と併用する、いわゆる combined androgen blockade 療法として用いられている。海外の多くの比較試験で flutamide の有用性が示されているが、一方、肝機能異常の発現が投与上の問題となることがある³⁾。日本において

は、海外における投与量の半量である1日 375 mg が用いられているが、やはり重篤な肝障害の発現が報告されている^{4,5)}。われわれも flutamide による重篤な肝機能障害例を経験したので、その経過について報告する。さらに、このような肝機能異常の発現における薬物動態を明らかにするために、重篤肝障害例を含む37症例の flutamide 投与患者における血清中 flutamide 代謝物濃度と臨床肝機能検査値について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

1. 対象症例

1) 重篤な肝障害発現例 : flutamide 投与により発現したと考えられた重篤な肝障害の1症例について、臨床経過および臨床検査値の変動を記録した。また、

* 現 : 公立山城病院泌尿器科

入院後の投与中止時および中止後の血清中 flutamide および代謝物濃度を測定した。

2) その後, flutamide による肝機能異常の発現と flutamide および代謝物濃度の関係を調べるため, 1996年8月から1997年12月の間に当院に通院した前立腺癌患者を対象として薬物動態的検討を行った. PS が0~3で, 十分な骨髓, 肝および腎機能を有する症例を対象とした. 本研究の説明を行い, 同意の得られた患者に, flutamide 375 mg/日 (オダイン錠® 125 mg, 1日3回) を連日経口投与し, 血清中代謝物濃度を測定した。

2. 代謝物濃度の測定

1) すでに flutamide の投与を行っていた症例については, 1カ月毎に投与後1.5から4時間に採血した. また, 新たに flutamide の投与を開始した症例については, 投与を始めて2週後から1カ月毎に, 服用後3または4時間の時点で採血した。

2) 血清中 flutamide および代謝物 OH-flutamide⁶⁻⁸⁾, 4-nitro-3-(trifluoromethyl) phenylamine (FLU-1)⁶⁻⁸⁾, N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)-phenyl]-acetamide (FLU-2)^{6,8)} を電子捕獲形検出器付きガス

クロマトグラフィー (GC-ECD)⁹⁾ で測定した。

3. 臨床検査および自覚症状

1) GOT および GPT の肝機能検査を投与開始後3カ月間は原則として2週間毎に, その後は1カ月毎に実施した。

2) 自覚症状を通院時にチェックし, flutamide によると思われる副作用の症状が現れた場合には投与を中止した。

結 果

1. Flutamide 投与により発現した重篤な肝障害 (症例1, Fig. 1)

Flutamide 投与患者の1例で重篤な肝機能障害を経験した. 劇症肝炎に準ずる治療を行うと共に, 血清中の flutamide およびその代謝物濃度を測定しながら血漿交換を行ったものの発現後約1カ月で死亡の転帰をたどった. 本症例の臨床経過と血清代謝物濃度について記載し, 今後の治療の一助となることを期待する。

1) 患 者

85歳, 男性, 身長 151 cm, 体重 44 kg. Stage B2 の初発前立腺癌と診断され, 特に合併症はなかった。

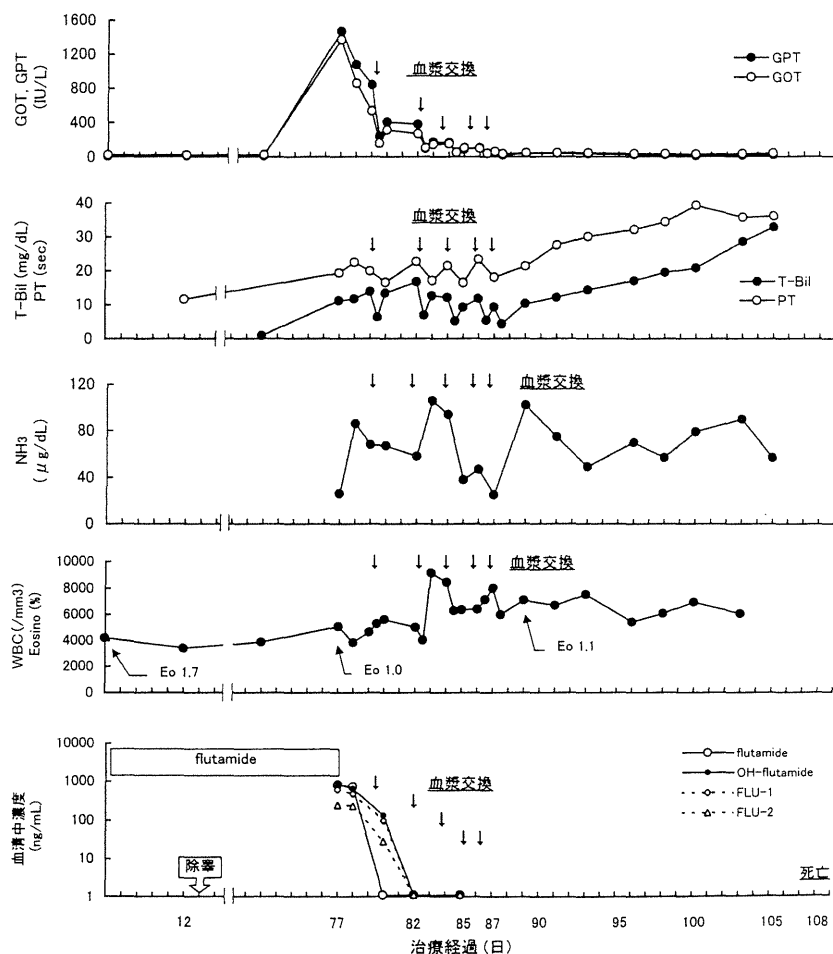


Fig. 1. Changes in clinical parameters and serum concentrations of flutamide, OH-flutamide, FLU-1 and FLU-2 in a patient (case 1) showing severe liver injury.

1996年5月22日より flutamide 375 mg/日 (分3) の投与を開始し, 2週後に精巣摘除術を施行した。術後も flutamide 単独で経過を観察した。治療前の PSA は 18.3 ng/mL であったが, 投与開始から約10週後の PSA は 0.46 ng/mL に低下し, 有効であった。診断時および手術時の肝機能をはじめとする臨床検査値は正常であった。

2) 臨床経過

8月7日 (約11週目), 全身の黄疸が認められ入院, 2, 3日前から嘔気があったとのこと。血液検査では GOT 1,373 IU/L, GPT 1,472 IU/L, LDH 1,479 U, 総ビリルビン 11.1 mg/dL と高値を示し, grade 3 の肝障害と診断された。ALP および γ -GTP は正常値範囲内であったが, プロトロンビン時間 (PT) は延長していた。直ちに内科に緊急入院し, flutamide 投与を中止した。肝不全用アミノ酸製剤と PGE1 製剤の投与を行い, 翌日からグルカゴン-インスリン (G-I) 療法を開始した。投与中止後, GOT および GPT は徐々に低下したものの, 総ビリルビンは上昇し, 投与中止2日目には 13.8 mg/dL となり, 明らかな意識障害はみられなかったが重篤な薬剤性肝障害が疑われたので血漿交換を行った。血漿交換によって総ビリルビンは 6.3 mg/dL に低下したが, 翌日には再び 13.4 mg/dL に上昇した。その後も, G-I 療法を継続すると共に, 血漿交換を5回にわたって繰返した。総ビリルビンは一時的には低下するものの, 翌日には高値を示した。また, PT も回復せず, 肝不全が進行した。また, 血中アンモニア濃度 (NH₃) が徐々に高まり, I 度から II 度の肝性昏睡が出現した。その後, 総ビリルビンが 20 mg/dL を越え, 肝不全が進展し, 発症から26日目に死亡の転帰となった。

3) 血清中 flutamide および代謝物濃度

投与中止直後の血清中の flutamide 代謝物濃度を測定したところ, flutamide, OH-flutamide, FLU-1 および FLU-2 ともに高濃度であった。翌日の血清中濃度も依然高く, 前日とはほぼ同じ濃度を示し, 正常な flutamide 代謝パターンとは全く異なっていた¹⁾。特に, flutamide は通常速やかに OH-flutamide に代謝され, 投与数時間後には検出限界以下になるが, 本症例の場合には flutamide 濃度が高く, OH-flutamide とほぼ同等の値となっており, 代謝能の低いことが示された。血漿交換によって flutamide 濃度は検出限界以下となったが, 他の代謝物の濃度は低下したものの依然検出された。その後, 投与中止後5日目の採血では, いずれの代謝物も検出されなかった。このように, 本重篤例においては flutamide の代謝が通常とは大きく異なっており, 特に flutamide から OH-flutamide の代謝が進んでおらず, 長時間にわたって血中代謝物濃度が高かった。

2. 長期間観察した37症例について

われわれは flutamide による肝機能異常の発現と血中代謝物濃度の関係を検討するために, 前項の1例を含めた37例から定期的に採血を行い, その246検体について, 肝機能検査と血清中濃度を測定した。

「前立腺癌取扱い規約」の臨床病期分類に基づく症例分布は, Stage B1: 11例, Stage B2: 6例, Stage C: 7例, Stage D2: 13例であり, Stage B の症例が 46% を占めていた。患者の平均年齢は 76.7 ± 8.1 歳 (60~91歳) であった。

1) 投与状況と副作用発現

今回検討した全37症例のうち, flutamide による肝機能異常と判断された投与中止は8例 (22%) であった。そのうちの1例は前項に記載した症例1の重篤例であり, 2例は GOT および GPT が 100~500 IU/L (grade 2) の肝機能異常であり, 1例では光線過敏症もみられた。他の5例は GOT および GPT が 40~100 IU/L (grade 1) の肝機能異常であり, 合併症として, 下痢 (2例) および全身倦怠感 (1例) がみられた。また, 肝機能は正常であったが, 嘔吐および日光過敏症による投与中止例が各1例あった。

前立腺癌の増悪 (腰痛および骨痛) のため治療変更による flutamide 投与中止が7症例 (19%) あった。また, 術前ネオアジュバンド療法として flutamide を投与した後, 根治的前立腺摘除術の施行によって投与を終了した症例が4例 (11%) あった。Flutamide が本試験期間中継続して投与されたのは16症例 (43%) であり, そのうち精巣摘除術との併用は10症例 (27%), LH-RH アゴニストとの併用は6症例 (16%) であった。

2) 臨床検査値の変化

試験期間中, 肝機能が正常であった29例の臨床検査値は, ほとんど変動がなかった。肝機能異常の起こった8例のおもな臨床検査値を Table 1 に示す。症例の年齢, 前立腺癌の初診時臨床病期および併用前立腺癌治療法はさまざまで, 肝機能異常との関係はみだされなかった。肝機能異常は flutamide 投与後31週までに起こり, 早い症例では16日目に発現して投薬が中止された (平均13週)。なお, 32週以上投与を継続した症例が21例あったが, このような長期投与例では肝機能異常の発現はなく, 肝機能異常は flutamide の投与期間や総投与量には依存していなかった。

Grade 3 の肝機能異常症例 (症例1) 1例では, GOT および GPT の上昇と同時に総ビリルビンも著明に上昇したが, 他の7例では GOT および GPT の上昇が認められたものの総ビリルビンの上昇はわずかであり, 症例4のみが grade 1 の上昇であった。また, 症例6および8では好酸球数が正常値 (0~6%) より若干高く, 症例7では正常値の2倍を越え

Table 1. Summary of clinical data of 8 patients with flutamide-induced hepatotoxicity

No.	Age	Stage	Period of follow-up	Other therapy	Other side effects	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	T-Bil (mg/dL)	WBC (/mm ³)	Eo (%)	Prognosis
1	85	B1	11 w	Castration	Nausea, Vomiting	1,373	1,472	11.1	5,090	0.8	Deceased
2	65	D2	8 w	LH-RH, Castration		86	80	1.0	2,800	1.0	Recovered
3	63	B1	16 w	LH-RH		80	124	0.6	4,300	0.9	Recovered
4	77	D2	16 d	EtE, CMA	Diarrhea	44	22	1.4	6,690	2.4	Recovered
5	60	B2	20 w	—	Fatigue	56	83	0.5	8,730	2.4	Recovered
6	88	C	7 w	Castration	Photodermatosis	177	234	0.8	4,050	6.4	Recovered
7	75	B2	31 w	Castration		90	98	—	6,080	14.1	Recovered
8	81	D2	14 w	LH-RH, Castration	Diarrhea	41	37	—	3,830	6.5	Recovered

Recovered: The GOT and GPT levels decreased to pretreatment levels after the withdrawal of flutamide. EtE: ethinylestradiol, CMA: chlormadinone acetate.

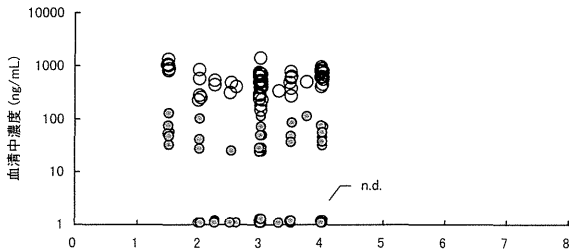
ていた。前項で記述した症例1を除いた7例は、flutamide投与中止によって臨床検査値は投与開始前のレベルに回復し、臨床病状にも問題はなかった。

3) 血清中 flutamide および代謝物濃度

①濃度推移: 21症例について、採血時間をかえて約1カ月毎に血中濃度を測定した。肝機能の正常な18症例と肝機能異常の見られた3例 (grade 3; 1例, grade 2; 2例) の血中濃度を示す (Fig. 2)。OH-flutamide はすべての検体で検出されたが、未変化の flutamide 濃度は、投与後2時間目以降では検出されない検体も多く、約半数が検出限界 (2 ng/mL) 以下であった。肝機能正常例と異常例で OH-flutamide 濃度に大きな差はみられなかったが、flutamide 濃度は、肝機能異常例が正常例よりも高い傾向がみられた。

②全37症例の血清中代謝物濃度: 今回測定した全検

肝機能正常例 (18 症例, 61 検体)



肝機能障害例 (3 症例, 5 検体)

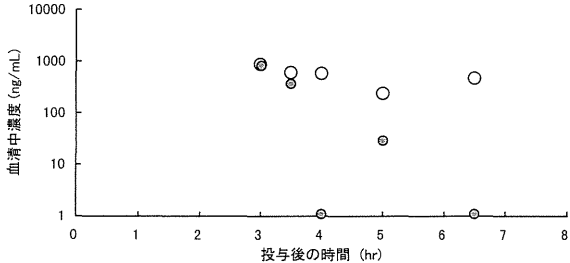


Fig. 2. Changes in serum concentrations of flutamide (●) and OH-flutamide (○) in 21 patients treated with flutamide.

体の flutamide と活性代謝物 OH-flutamide、および代謝物 FLU-1 と FLU-2 濃度を、肝機能正常例 (29例) と異常例 (8例) に分け Table 2 に示した。活性代謝物 OH-flutamide は全検体で測定され、その平均濃度は肝機能異常例では 469.9 ng/mL で、正常例の 617.0 ng/mL に対し0.76倍であった。未変化の flutamide は測定限界 (2 ng/mL) 以下の検体も多かったが、平均を比較すると 73.4 vs, 26.6 ng/mL で2.76倍の比であった。Flutamide および OH-flutamide が水解された代謝物 FLU-1 は、OH-flutamide 同様にすべての検体で測定され、その濃度は 189.1 vs, 252.8 ng/mL で0.75倍であった。また、FLU-1 のアセチル体である FLU-2 は、検体の約 1/3 にしか検出されず、その濃度は 21.4 vs, 7.6 ng/mL で2.82倍であった。このように肝機能の正常例と異常例で比較すると、肝機能異常例では flutamide 濃度と FLU-2 濃度が通常^{1,7)}よりも高く、一方、OH-flutamide と FLU-1 濃度はやや低い傾向があったが、個人および採血時点によるバラツキが大きく、有意差はなかった。

考 察

前立腺癌に対する内分泌療法として、抗アンドロゲン剤である flutamide を投与した37例の患者の肝機能と血清中代謝物濃度を1年5カ月の期間にわたって測定した。37例中、GOT および GPT が 40 IU/L 以上になって投与中止した肝機能異常例が8例 (22%) あり、そのうちの5例は 100 IU/L 以下 (grade 1) で、2例は 100~500 IU/L (grade 2) で共に投与中止後速やかに回復した。しかし、GOT および GPT が 500 IU/L を越えた1例は重篤な肝障害により死亡した。

重篤肝障害例 (症例1) では、その血清中に flutamide が OH-flutamide とほぼ同じ濃度で存在しており、通常よりも非常に高かった。これは肝障害が起

Table 2. Comparison of serum concentrations of flutamide, OH-flutamide, FLU-1, and FLU-2 in patients with normal liver function and abnormal liver functions due to treatment with flutamide

Liver function	Number of patients (samples)	Plasma concentration (ng/mL) of			
		Flutamide	OH-flutamide	FLU-1	FLU-2
Normal	29 (208)	Max.	204.0	1,419.4	1,497.4
		Min.	3.6	138.4	16.0
		n.d. (n=88)		n.d. (n=154)	
		Mean	26.6	617.0	252.8
		CV (%)	133.5	38.6	103.3
Abnormal	8 (20)	Max.	819.8	872.9	614.4
		Min.	28.6	236.6	49.0
		n.d. (n=15)		n.d. (n=14)	
		Mean	73.4	469.9	189.1
		CV (%)	267.3	37.7	70.2

n.d., not detected: plasma concentrations of flutamide and FLU-2 were under the quantitative detection limits, 2 ng/mL, in the indicated numbers of patients in parentheses.

たために flutamide からの代謝が進まなかったためと考えられるが、はじめから本症例の代謝能が低かった可能性も否定できない。1 回の血漿交換により、flutamide は検出限界以下になったものの、OH-flutamide、FLU-1 および FLU-2 は検出された。その後の 2 回目の血漿交換後にはいずれの代謝物も検出されなかった。Grade 2 の肝機能異常の 2 例では、投与期間中の血清中に flutamide、OH-flutamide および FLU-1 が検出されていたが、投与中止後 2 日目の血清中に代謝物は検出されず、GOT および GPT はそれぞれ 2 および 6 週後に正常範囲に低下した。GOT および GPT が 40~100 IU/L の軽度な肝機能異常の 5 例では、投与の継続と共に GOT および GPT が徐々に上昇する傾向がみられ、その後、下痢や全身倦怠感などの症状が現われた症例もあった。5 症例とも、投与中止後には GOT および GPT は投与開始前のレベルまで低下した。以上の肝機能異常例の知見から、flutamide 投与後の自覚症状の訴えや GOT および GPT の変化を定期的な検査によって早期に発見し、投与を中止し、適切な処置を行うことによって重篤化を防ぐことが可能と思われる。

活性代謝物である OH-flutamide は投与後 4 時間までのすべての検体で測定された。肝機能異常の症例では、若干低い傾向がみられた (0.76 倍) が、検体間のバラツキが大きく、肝障害の出現と直接関係づけることは難しい。一方、未変化の flutamide は代謝されやすく、検出されたのは全検体の約 3 分の 2 だった。肝機能異常症例の flutamide 濃度は正常例に比べて高く (2.76 倍)、特に重篤な肝障害例では、血清中の flutamide 濃度が正常例よりも 10 倍高い濃度で、消失速度も非常に遅くなっていた。ただし、やはり個人間のバラツキが大きく、flutamide 濃度から肝機能異常を予見することは難しかった。また、肝機能異常 8 例

では、flutamide および OH-flutamide が水解してできる FLU-1 濃度はやや低く、そのアセチル体である FLU-2 濃度は高かったことから、代謝と肝機能異常の発現には関連があることが示唆されたが、それぞれの群における検体数が違い、有意差を得ることはできなかった。

Flutamide による肝細胞障害にはチトクローム P450 による薬物代謝が関与することを示唆する基礎研究の報告があるが、十分には解明されていない¹⁰⁾。今回行った 37 症例の血中代謝物濃度測定の結果から、肝機能異常症例においては、flutamide から OH-flutamide への代謝が低下していることが示唆された。OH-flutamide はテストステロンと拮抗し抗アンドロゲン作用を示す活性代謝物であるが、肝機能異常を発現する症例においては、この代謝能が低下し、他の肝細胞障害性代謝物が生成している可能性が考えられる。他の多くの薬物性肝障害においても、このような薬物代謝と肝障害の関係が研究されており¹¹⁾、今後の flutamide による肝障害研究の展開が望まれる。

われわれは、本報告の 37 例とは別に、投与前 GOT および GPT がそれぞれ 59 および 53 IU/L であった B 型肝炎の既往症のある前立腺癌患者 (68 歳) に flutamide を投与した経験がある。Flutamide 投与 3 週後から徐々に GOT および GPT が上昇し、5 週後には GOT および GPT は 185 および 127 IU/L となり、flutamide の投与を中止した。中止時の血清中には OH-flutamide しか検出されず、また、中止後速やかに OH-flutamide は消失し、肝機能正常例とほぼ同じ血中動態であった。この例では総ビリルビンの変化はみられなかった。GOT および GPT は flutamide 中止後も下降することなく、その後の検査で肝臓癌が発見され、flutamide による肝機能異常ではないと診断された。この症例のように、fluta-

mid 投与によるものではない GOT および GPT の上昇例では, flutamide から OH-flutamide への代謝は通常通り行われており, 今回検討した flutamide による肝機能異常例のような flutamide の代謝能低下は認められなかった.

Flutamide 投与による GOT および GPT の軽度な上昇が認められた場合, 速やかに投与を中止することによって, 血清中から flutamide の代謝物は消失し, GOT および GPT も正常値に戻った. 患者の状態を良く知った上で, 定期的に GOT および GPT をモニターすることによって, 肝障害の重篤化を防ぐことができよう. Flutamide による肝障害の発現時期は, 8 例中 7 例までが 20 週までに発現し, 残りの最長投与症例でも 32 週であり, その後の発現はみられなかった. 症例中には, 精巣摘除術との併用療法で 145 週, あるいは LH-RH アゴニストの併用療法で 125 週と長期投与されている例もあったが, 肝機能異常は認められず, 投与期間や総投与量に依存はしなかった. このことから, flutamide 投与開始後, 特に半年間は十分な肝機能検査を行うことが必要であり, その後も患者の問診や服薬指導を行いながらの定期的検査を行うべきである.

結 語

1. Flutamide 投与 11 週目に重篤な肝障害を発現した症例の血清中代謝物濃度を測定したところ, flutamide 濃度が通常よりも高く, OH-flutamide への代謝が低下していた.

2. 37 名の前立腺癌患者の血清中代謝物濃度を測定し, GOT および GPT との関係を調べたところ, 肝機能異常例では肝機能の正常な例に比べ, flutamide 濃度が高かった.

3. Flutamide 投与による軽度から中等度の肝機能異常例では, 投薬中止により, GOT および GPT は正常値に回復した.

4. 肝機能異常は 32 週までに発現し, それ以上の長期投与可能症例では, 肝機能異常は起らず, flutamide 投与期間および総投与量に依存しなかった.

5. Flutamide による重篤な肝障害を防ぐために, 患者への問診や服薬指導を行いながら, 定期的な肝機能検査を行い, GOT および GPT などのマーカーが

上昇した場合には速やかに投与を中止することが必要である.

文 献

- 1) 阿曾佳郎, 赤座英之, 熊本悦明, 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患者における第 I 相臨床試験. 泌尿紀要 **39**: 381-389, 1993
- 2) Akaza H, Usami M, Kotake T, et al.: A randomized phase II trial of flutamide vs chlormadinone acetate in previously untreated advanced prostatic cancer. Jpn J Clin Oncol **23**: 178-185, 1993
- 3) Wysowski DK and Fourcroy JL: Flutamide hepatotoxicity. J Urol **155**: 209-212, 1996
- 4) 佐藤威文, 瀬川 晋, 勝田真行, ほか: 抗男性ホルモン剤, フルタミドにより中毒性肝障害をきたした前立腺癌の 1 症例. 日泌尿会誌 **88**: 694-696, 1997
- 5) 桜井正樹, 松浦 浩, 山下敦史, ほか: フルタミドにより惹起された重症肝炎. 臨泌 **52**: 851-853, 1998
- 6) Katchen B and Buxbaum S: Disposition of a new, nonsteroid, antiandrogen, α, α, α -trifluoro-2-methyl-4'-nitro-propionotoluidide (flutamide), in men following a single oral 200 mg dose. J Clin Endocrinol Metab **41**: 373-379, 1975
- 7) Schulz M, Schmoldt A, Donn F, et al.: The pharmacokinetics of flutamide and its major metabolites after a single oral dose and during chronic treatment. Eur J Clin Pharmacol **34**: 633-636, 1988
- 8) 浅川紀子, 山下幸和: 前立腺癌治療薬フルタミドの体内動態. 化療の領域 **11**: 124-133, 1995
- 9) 浅川紀子, 小山道則, 橋本 豊, ほか: 前立腺癌治療薬 FLUTAMIDE の体内動態 (第 1 報) ラットにおける単回投与後の血漿中濃度及び蛋白結合. 薬物動態 **10**: 447-453, 1995
- 10) Fau D, Eugene D, Berson A, et al.: Toxicity of the antiandrogen flutamide in isolated rat hepatocytes. J Pharmacol Exp Ther **269**: 954-962, 1994
- 11) 吉沢 要, 清沢研道: 薬物による肝炎とその治療. 薬物性肝・腎障害. 高杉益充編. pp. 27-31, 医薬ジャーナル社, 東京, 1994

(Received on April 12, 1999)

(Accepted on September 26, 1999)