

フルタミド投与患者の肝障害の予測 —多変量解析によるリスクファクターの検討—

富士市立中央病院泌尿器科（部長：上田正山）

和田 鉄郎, 上田 正山, 阿部 和弘

慈恵医大第三病院泌尿器科（部長：山崎春樹）

小針 俊彦, 山崎 春城

慈恵医大柏病院泌尿器科（部長：仲田浄治郎）

仲 田 浄 治 郎

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室（主任：大石幸彦教授）

池本 庸, 大石 幸彦

東京慈恵会医科大学内科学第一教室

相 沢 良 夫

RISK FACTOR OF LIVER DISORDERS CAUSED BY FLUTAMIDE —STATISTICAL ANALYSIS USING MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS—

Tetsuro WADA, Masataka UEDA and Kazuhiro ABE

From the Department of Urology, Fuji City General Hospital

Toshihiko KOBARI and Haruki YAMAZAKI

From the Department of Urology, Jikei University Daisann Hospital

Joujiro NAKATA

From the Department of Urology, Jikei University Kasiwa Hospital

Isao IKEMOTO and Yukihiko OHISHI

From the Department of Urology, Jikei University Hospital

Yosio AIZAWA

From the Department of Internal Medicine Jikei University Hospital

The antiandrogenic drug, flutamide (Odyne®), is widely used in the treatment of carcinoma of prostate. It is well known that flutamide has adverse effects of liver disorders. To ascertain the risk of liver disorders before administering this drug, past history and lifestyle preferences were resurveyed in 123 patients who had been treated with flutamide. The results obtained were assessed in relation to the occurrence of liver disorders by multivariate logistic regression analysis. The incidence of liver disorders was 26% (33/123), with 64% of the disorders occurring within 9 months. The chi-square test for dependent variables revealed that three variables, i.e., body mass index, past history of liver disorders and elevated glutamic-pyruvic transaminase levels were significantly related to the incidence of liver disorders ($p>0.05$). Multivariate analysis indicated that a history of liver disorders and elevated alanine aminotransferase (ALT) levels were related to a higher incidence of liver disorders. Elevated ALT levels were associated with a higher incidence of liver disorders and smoking was related to a lower incidence of the liver disorders.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 521-526, 1999)

Key words: Flutamide, Adverse effect, Liver disorder, Prostate cancer

緒 言

前立腺癌の内分泌療法薬剤として汎用されている非

ステロイドアンチアンドロゲン剤のフルタミド（商品名：オダイン）は、副作用としての肝障害が日本人では文献上約13%と高率に発生することも知られてい

る¹⁾ 非ステロイド系のホルモン剤は一般の泌尿器科医にとってはあまりなじみがなく、またその副作用の発現はステロイド系ホルモン剤と異なることが指摘されている。最近、重篤な肝障害の報告もあり²⁾臨床現場で泌尿器科医が本剤を使用するにあたっては不安が伴うことがある。投与前にフルタミド投与に伴う肝障害のリスクがわかれば、前立腺癌に対する内分泌治療の薬剤選択の決定に大きな参考になりうる。

そこで今回フルタミド内服患者に既往歴や生活上の嗜好などに関するアンケート調査を実施し、アンケート結果とフルタミドの副作用による肝障害発生の有無との関係を多変量解析を使用して検討した。

対象と方法

対象としたのは、富士市立中央病院および慈恵医大病院、慈恵医大第三病院、慈恵医大柏病院の各附属病院に通院中で、前立腺癌と診断された患者のうち、1996年以降に前立腺癌治療のためにフルタミドを投与された症例で、1カ月ごとの定期的な観察が行われていた約130名である。今回の検討ではフルタミドの障害を検討する目的であるため、前立腺癌の stage や初発、再発などに関しては制限をもうけなかった。対象患者に質問紙による生活状況のアンケート：9問、12項目 (Fig. 1) を送付した。アンケートの設問は、年

患者さんへのアンケート

富士市立中央病院

生活習慣についてうかがいます。

氏名 _____ ・ 生年月日 _____

質問 1. 年齢・身長・体重
 _____ 歳 _____ cm _____ kg

質問 2. 飲酒について
 (1) 習慣的に ①毎日飲む ☐ ②ほとんど毎日飲む ☐ ③時々飲む ☐ 週に _____ 回
 ④ほとんど飲まない ☐ ⑤飲まない ☐
 お酒の種類 _____ どのくらい _____ 1日平均 _____

(2) 飲酒歴について
 _____ 歳頃から飲み始めている。 _____ 歳頃から禁酒している。

質問 3. 喫煙について
 ◇タバコを吸いますか。
 1. 吸わない ☐
 2. 吸う ☐ 1日平均の本数は約 _____ 本。 喫煙歴約 _____ 年。
 3. 以前、吸っていた ☐ _____ 歳頃から _____ 歳頃まで約 _____ 年間。 1日平均約 _____ 本。

質問 4. 睡眠薬の服用について
 ◇習慣的に ①毎日飲む ☐ ②ほとんど毎日飲む ☐ ③時々飲む ☐ 週に _____ 回
 ④ほとんど飲まない ☐ ⑤飲まない ☐

質問 5. 他に薬を飲んでいますか。
 1. 飲んでいない ☐
 2. 飲んでいる ☐ [(薬剤名) _____]

質問 6. 焼き肉、焼き魚などの焦げものが好きですか。
 1. 好き ☐
 2. 嫌い ☐

質問 7. 過去に大きな病気をしたことがありますか。
 1. ない ☐
 2. ある ☐ (_____ 年に (病名) _____)
 (_____ 年に (病名) _____)

質問 8. 過去に手術をしたことがありますか。
 1. ない ☐
 2. ある ☐ (_____ 年に (病名) _____)
 (_____ 年に (病名) _____)

質問 9. 肝機能について
 (1) 肝臓がわるいといわれたことがありますか。
 1. ない ☐ 2. ある ☐ (_____ 年前)
 (2) 脂肪肝といわれたことがありますか。
 1. ない ☐ 2. ある ☐ (_____ 年前)
 (3) 肝炎といわれたことがありますか。
 1. ない ☐ 2. ある ☐ (_____ 年前)

ご協力ありがとうございました。

Fig. 1. Questionnaire.

年齢, 身長, 体重, 既往歴の基本的な患者の情報と, 肝機能に影響を与えられと考えられる飲酒, 睡眠薬, 併用薬に関する質問を設定した. さらに, 薬物代謝で重要な働きをされと考えられる P450 の活性に影響を与えられとされている項目として, 喫煙と焦げ物の摂取についての質問を加えた³⁾ 回収された123例のアンケート集計結果およびその症例の投与前の臨床検査値とフルタミド投与後の肝障害の有無について単変量解析および多変量解析を用いてその各項目の相関を検討した.

肝障害の程度の判定は定期的に行われていた臨床検査値の観察結果から主治医の判定で肝障害なし (生化学検査で正常値で, かつ自他覚症状を認めない場合) を (－), トランスアミラーゼの軽度上昇 (各施設の臨床検査正常値上限の2倍以内で, かつ自他覚症状を認めない場合) を (+), フルタミドの投与を直ちに中止すべきと判断した肝障害 (各施設の臨床検査正常値上限の2倍以上, また肝機能異常に基づくと考えられる自他覚症状を認めた場合) を (++) とした. また, 入院して肝障害に対する治療を必要とした重篤な症例を (+++) とした. なお, 投与以前よりトランスアミナーゼが上昇していた症例では投与開始値の50%以上の上昇を肝障害ありと判定した.

統計処理はアンケート各項目ごとの集計結果と肝障害の有無との有意差についての単変量での解析は χ^2 検定で行い, 有意差は $p < 0.05$ として判定した. また, 多変量解析は SAS システムを使用し, logistic model による解析を用いた. 多変量解析を行うにあたって各項目の独立性の検討を行い, アンケート結果のうち独立した項目と判定された11項目を選んで検討

した (Table 3). 連続変数を評価する場合は, その中央値で2群に分け, カテゴリー変数として検討した. 変数の選択は STEPWISE 法および SCORE 法を用いた.

結 果

回収されたアンケート123例の集計は Table 1 に示す. 肝障害の出現は123例中33例 (26.8%), そのうち重篤なものは15例 (12.2%) であった. さらに入院して集中治療を必要としたものは2例 (1.6%) であった.

肝障害出現までの期間は, 1 カ月から36カ月までで中央値は6カ月であった. 3 カ月ごとに区切って肝障害が出現するまでの期間を集計すると9カ月以内に集中して障害がみられた (Fig. 2).

肝障害の有無とアンケート各項目との χ^2 検定ではフルタミド投与後の肝障害と強い相関を示した項目は body mass index (BMI, 体重/身長²), 肝障害の既往, ALT (GOT) の高値, AST (GPT) の高値, ALT/AST 比, の5項目で $p < 0.05$ の有意差を認めた. 比較的相関がある項目としては “年齢” ($p =$

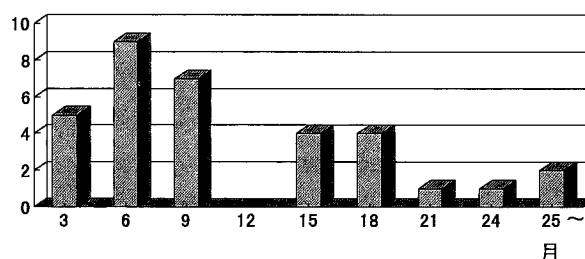


Fig. 2. The rate of occurrence of liver disorders.

Table 1. Base data of multivariate regression tests

アンケート項目	最小	最大	平均	SD	中央値	カウント	有効データ数
年齢	57	97	74.8	7.6	75		122
身長	148	180	162.2	6.4	163		116
体重	32	82	59.3	9.7	59		121
BMI	14.2	31.6	22.5	3.2	22.6		116
投与期間	1	36	11.3	8.6	8		121
飲酒の有無						57	123
喫煙の有無						86	123
喫煙指数	0	2,400	448	519	400		118
睡眠薬						27	120
肝既往歴						11	118
手術						81	121
脂肪肝						11	114
焦げ物が好き						60	120
AST (GOT)	14	380	28.4	36.1	23		104
ALT (GPT)	5	447	25.3	43.7	18		104
ALT/AST	0.27	1.65	0.84	0.3	0.8		104
肝障害 (+以上)						33	123
肝障害 (++)以上						15	123

Table 2. χ^2 tests of each variant against liver disorders

アンケート項目		肝障害（+以上）		p-value
		あり	なし	
年齢	75歳未満	20例	39例	0.099
	75歳以上	13例	50例	
体重	60 kg 未満	13	50	0.088
	60 kg 以上	20	38	
BMI	22未満	9	40	0.040
	22以上	24	43	
飲酒の有無	+	15	42	0.905
	-	18	48	
喫煙の有無	+	20	66	0.173
	-	13	24	
睡眠薬	+	7	20	0.921
	-	25	68	
肝既往歴	+	6	5	0.032
	-	26	81	
手術	+	19	62	0.289
	-	13	27	
脂肪肝	+	2	9	0.605
	-	26	77	
揚げ物が好き	+	14	46	0.307
	-	19	41	
AST (GOT)	24未満	11	46	0.032
	24以上	18	29	
ALT (GPT)	19未満	9	46	0.006
	19以上	20	29	
ALT/AST	0.81未満	10	43	0.037
	0.81以上	19	32	

0.09), “体重” (p=0.08) であった (Table 2).

Logistic model による多変量解析の結果では, 全項目をカテゴリー変数とした検討結果で “投与前の ALT 高値” および “肝障害の既往” が有意に高リス

Table 3. Results of multivariate logistic regression analysis using all variants

項目	Parameter estimate	Pr> Chi-square	Odds ratio
Intercept	-1.0190	0.2681	
年齢	-0.6091	0.2935	0.544
BMI	0.2405	0.7177	1.272
投薬期間	-0.0343	0.3399	0.966
飲酒	-1.0350	0.0887	0.355
喫煙	-0.9863	0.1021	0.373
睡眠薬	0.9803	0.2203	2.665
肝障害既往	2.1604	0.0221	8.675
手術	0.0407	0.9450	1.042
揚げ物好き	-0.2716	0.6391	0.762
AST	0.3978	0.5433	1.489
ALT	1.2514	0.1362	3.495
ALT/AST	0.6345	0.4129	1.886

Table 4. Results of multivariate logistic regression analysis using selected variants

項目	Parameter estimate	Pr> Chi-square	Odds ratio
Intercept	-4.2648	0.0002	
飲酒	-0.9529	0.1050	0.386
喫煙	-1.2498	0.0309	0.287
肝障害既往	2.4118	0.0053	11.154
AST	0.0629	0.0389	1.065
ALT/AST	2.6186	0.0064	13.717

クとなることが確認された (p<0.05) (Table 3). また, STEPWISE 法および SCORE 法を用いて変数を選択した結果, “投与前の ALT 高値” “肝障害の既往” “喫煙歴あり” “BMI” “飲酒歴あり” の5項目を選択して解析した場合に相関が最も強く認められた (Table 4).

考 察

非ステロイド系のホルモン剤は一般の泌尿器科医にとってはあまりなじみがなく, その副作用の発現はステロイド系ホルモン剤と異なることが指摘されている⁴⁾ 重篤な肝障害も報告²⁾されており, 臨床の現場で使用するにあたっては不安が伴うことがある. しかし, フルタミドは combined androgen blockade (CAB) を行うために重要な薬剤で, 使用する機会も多い. したがって泌尿器科医にとって副作用の正確な情報は不可欠である. 今回は副作用のうち最も重要と思われる肝機能障害についてその予見が可能かどうかについて検討した.

肝障害の発生率は軽度のトランスアミラーゼの上昇を含めると 33/123 (26%), 重篤な症例は 15/123 (12.2%) で, 過去の報告^{5,6)}に比べてやや多い. この理由として考えられることは, われわれのアンケート対象者の選択とも考えられる. すなわち, 対象とした患者は特別に併用薬を制限されていたわけではないため, 患者の既往歴から推定すると他院, 他科からかなり大量の併用薬 (脳血管障害, 循環器障害に対する薬など) を投与されていた患者も含まれていると考えられる (アンケート設問 5 で泌尿器科からの同時投薬のみと回答者が誤解したと考えられる回答も存在した). これらの患者ではフルタミドによる肝障害かどうかは今回の調査だけでは確定できない. しかし, 今回の検討ではフルタミドによる肝障害の可能性のある異常はすべて含めたため, 単剤あるいは LH-RH 剤との併用のみの検討に比べやや副作用の発生率が上昇したとも考えられる. しかし, 実際の臨床の現場では前立腺癌患者の好発年齢を考えるとこのような多剤併用の症例はむしろ一般的であり, われわれの結果は臨床の現実を反映しているともいえる. また, 欧米での肝障

害の報告⁵⁾に比べて日本人の肝障害の発生率が高い報告⁶⁾が多い。これはフルタミドが肝で水酸化される際主としてチトクローム P4501A2 (CYP-1A2) で代謝を受けるとされている⁷⁾が、CYP 群は人種によりその発現が大きく異なることが知られている⁸⁾。そのため、この副作用出現の差は人種差による違いの可能性もある。しかし 1A2 の日本人の発現率などの検討はなく、今後検討する必要があると思われる。

今回の検討で肝機能障害の既往のある患者にフルタミドを投与する場合、慎重な経過観察が必要になることが確認され ($p=0.03$)、肝機能障害の既往がある患者では一般の患者に比べ高いリスクを持つことが確認された。また肝機能障害の既往を持つ症例では副作用が出現した場合に、より重篤な障害となる可能性がある。一方、飲酒や脂肪肝などは必ずしも高リスクとはなっていない。

また投与前の臨床検査データではトランスアミラーゼのうち ALT (GPT) の高い患者は特に注意を要することが示唆された。ALT は同じトランスアミラーゼのうちでも AST (GOT) に比べて肝臓に対する特異性が高く、投与前の ALT の確認は重要と考えられる。今回の検討では症例数の少ないことから、ALT の中央値で 2 群に分けて検討した。すなわち、ALT が正常範囲内にある症例でも中央値より高い場合は、低い場合よりもリスクが高いことを示している。したがってこの結果は ALT 値の異常値である場合のリスクではない。ALT 値が投与前から異常値である場合、さらにリスクが上昇する可能性があると考えられる。

肝障害の発生時期は約半数の症例では 6 カ月以内に出現し、9 カ月以内には肝障害を認めた患者の 64% が発症している。それ以外の症例では 1 年以上の長期投与患者に認められた。この 2 群は肝障害の発生の機序が異なる可能性もある。また、この肝障害は同時投与薬剤によるものである可能性もある。

BMI (体重/身長²) が高い症例 (身長に対して体重の比較的多い症例) では肝障害のリスクが高いことが示唆された。しかし、このような症例は一般的に脂肪肝の症例が多く、事実今回の検討でも BMI と脂肪肝は独立変数とはいえなかった。そのため多変量解析の際に同時使用できず、変数の選択の際に最終的なリスクファクターとしては残らなかった。しかし、BMI が高い症例では投与に注意が必要なることは確かであろう。

喫煙経験が肝機能障害の発生を抑える関係にあることは意外な結果のように思われる。しかし、フルタミドの代謝に関する仮説によれば、フルタミドは肝のチトクローム P450 の 1A2 (CYP1A2) によって代謝され、活性代謝物となるが、1A2 以外の P450 で代謝さ

れる酸化代謝物は肝障害の発生を助長するといわれている⁷⁾。一方、CYP1A2 は喫煙によって誘導される⁹⁾ことが知られており、喫煙経験が肝障害発生のリスクを低下させるという結果は理論上矛盾しないと考えられた。

したがって、この仮説が正しいとすれば、逆に CYP1A2 の機能を阻害すると言われているニューキノロン剤の一部 (エノキサシン、シプロフロキサシンなど) との併用は肝機能障害のリスクを高めることが予想される。また、同じ CYP1A2 で代謝されるテオフィリンやフェナセチンなどとは同時併用による拮抗が起こる可能性がある¹⁰⁾。今後実験的や臨床的に検討する必要があると思われる。

軽度のトランスアミラーゼの上昇をみた症例では、フルタミドの投与中止によって全例その肝機能の改善が認められた。したがって、重篤な肝障害を避けるためには、定期的な肝機能検査が必要と考えられる。また今回の検討で約半数の症例は 6 カ月以内に出現しており、64% は 9 カ月以内に発症していることから、フルタミド投与開始より 9 カ月は頻回にトランスアミラーゼの検査が必要と考えられた。

結 語

フルタミドの投与前に高リスク患者を予見できるかをアンケート結果の集計より検討した。

肝障害の発生率は 33/123 (26%) で、64% の症例は 9 カ月以内に発症していた。

独立項目の χ^2 乗検定によると BMI、肝障害の既往、GPT の高値の 3 項目が $p>0.05$ で肝障害の発生に有意と判定された。

SAS による多変量解析による検討では、肝障害の既往と GPT の高値が肝障害を増加させ、喫煙経験が肝障害を低下させることがわかった。

本論文の要旨は第 63 回日本泌尿器科学会東部総会で発表された。

文 献

- 1) 阿曾佳郎, 赤座英之, 亀山周二, ほか: 非ステロイド性アンドロゲン剤フルタミドの前立腺癌に対する治療効果第 II 相用量設定試験. 泌尿紀要 **39**: 391-403, 1993
- 2) 佐藤威文, 顛川 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
- 3) 石崎高志: チトクローム P450 (cytochromes P450) の遺伝的多型性と向精神薬の代謝. 臨精医 **26**: 137-152, 1997
- 4) Akaza H, Usami M, Kotake T, et al.: A randomized phase II trial of flutamide vs. chlor-

- madinone acetate in previously untreated advanced prostatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* **23**: 178-185, 1993
- 5) Wysowski DK and Fourcroy JL: Flutamide Hepatotoxicity. *J Urol* **155**: 209-212, 1996
- 6) 藤原豊博: Pure Antiandrogen 剤フルタミド (オダイン錠) の基礎と臨床. *新薬と臨* **44**: 128-145, 1996
- 7) Berson A, Wolf C, Chachaty C, et al.: Metabolic activation of nitroaromatic antiandrogen flutamide by rat and human cytochromes P-450, including forms belonging to the 3A and 1A subfamilies. *J Pharmacol Exp Ther* **265**: 366-372, 1993
- 8) 横井 毅, 鎌滝哲也: ヒトシトクロム P-450 の遺伝的多型. *生化学* **69**: 1196-1199, 1997
- 9) 千葉 寛: シトクローム P450 と薬物相互作用. *医のあゆみ* **128**: 803-806, 1997
- 10) Shet MS, Mcphaul M, Fisher CW, et al.: Metabolism of the antiandrogenic drug (Flutamide) by human CYP1A2. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* **25**: 1298-1303, 1997
- (Received on February 1, 1999)
(Accepted on June 30, 1999)
(迅速掲載)