

エンザルタミド投与後に痙攣発作を認め 不幸の転帰をとった去勢抵抗性前立腺癌の1例

岩西 利親, 弓場 覚, 鯉田 容平
小林 正雄, 小森 和彦, 小野 豊
市立東大阪医療センター泌尿器科

A CASE OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER WITH FATAL CONVULSIVE SEIZURE AFTER ADMINISTRATION OF ENZALUTAMIDE

Toshichika IWANISHI, Satoru YUMIBA, Youhei KOIDA,
Masao KOBAYASHI, Kazuhiko KOMORI and Yutaka ONO
The Department of Urology, Higashiosaka City Medical Center

Enzalutamide, an androgen receptor antagonist, is a standard drug for the treatment of castration-resistant prostate cancer. A 77-year-old man developed a seizure after administration of enzalutamide. The patient presented with general fatigue and high fever approximately 5 weeks after oral administration of enzalutamide. Several days later, a seizure attack occurred at home, resulting in cardiopulmonary arrest. The patient was taken to the hospital emergency room but could not be resuscitated.

(Hinyokika Kiyo 63 : 431-433, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_10_431)

Key words : Prostate cancer, Seizure

緒 言

前立腺癌は2016年のがん統計予測において、男性の罹患率第1位となった¹⁾。近年、前立腺癌に対する新規薬剤が次々に導入されており、去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer: CRPC) に対する新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬であるエンザルタミドもこれら新規薬剤の1つである。今回われわれは、エンザルタミド投与開始後に痙攣発作が出現し、心肺停止となった症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 77歳, 男性

主 訴 : 痙攣, 心肺停止

既往歴 : 74歳 左鼠径ヘルニア手術

家族歴 : 特記事項なし

内服薬 : フロセミド, クエン酸第一鉄ナトリウム, ファモチジン, セフカベンピボルキシル塩酸塩, ロキソプロフェン, 炭酸カルシウム, デキサメタゾン

現病歴 : 前立腺癌 (iPSA : 93.67 ng/ml, GS : 4 + 4 = 8, cT3bN0M0) に対して2010年12月からホルモン療法を開始。2011年8月から強度変調放射線治療 (IMRT) を 74 Gy/37 Fr 照射した。2012年7月, 多発リンパ節転移が出現し交替療法を行うが無効であったため, 2013年1月からドセタキセル投与を開始, 計16

コース施行も PSA は徐々に上昇したため, 2014年6月からエンザルタミド 160 mg で内服を開始した (PSA 6.59 ng/ml)。副作用なく内服できていたが, 投与開始33日目に全身倦怠感が出現したため内服を中止した (PSA 9.93 ng/ml, WBC 4,290/mm³, CRP 1.01 mg/dl)。35日目に 40°C 近い発熱, 下肢の発赤があり近医を受診し, 蜂窩織炎と診断されセフカベンピボルキシル塩酸塩, ロキソプロフェン内服にて経過観察されていた。37日目に自宅にて痙攣重積発作後に心肺停止となり当院に緊急搬送された。

搬送時検査所見 : 血液検査で Alb 2.2 g/dl, AST 213 U/l, ALT 55 U/l, LDH 1,008 U/l, BUN 12.9 mg/dl, Cr 1.03 mg/dl, CRP 7.17 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 5.5 mEq/l, Cl 106 mEq/l, 検血は凝固しており測定できず。

経 過 : 当院搬送時, 心肺停止状態であり, 心肺蘇生法を施行するも心肺再開せず, 死亡確認を行った。病理解剖は希望されなかった。

Table 1. Case of seizures in elderly patients

原因	頻度
1. 脳血管障害	50%
2. 代謝異常 (電解質, ポルフィリン症, 透析不均衡症候群, 甲状腺機能亢進症)	6-30%
3. 薬物	10%
4. その他 (外傷, 感染など)	5-20%

Table 2. Cases in which seizure was induced by enzalutamide in Japanese post-marketing survey results

	年齢	発症日	転帰	背景因子
1	80歳代	Day 37	回復	脳卒中の既往, 抗うつ薬, 抗精神病薬, オピオイドの使用
2	80歳代	Day 42	回復	リスク因子なし
3	70歳代	不明	不明	抗精神病薬, NSAIDs, プレガバリン使用
4	70歳代	Day 9	軽快	気管支拡張剤, NSAIDs 使用
5	70歳代	Day 8	回復	慢性硬膜下血腫, オピオイド使用
6	80歳代	Day 10	軽快	塩酸ドネペジル塩酸塩使用
本症例	70歳代	Day 37	死亡	抗菌薬, NSAIDs, ステロイド, H2 遮断薬, 利尿薬使用, 蜂窩織炎による発熱

考 察

エンザルタミドはアンドロゲン受容体シグナル阻害薬であり, 化学療法治療歴を有する去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対して2014年5月から使用され, 次いで同年10月には化学療法施行前の CRPC に対しても適応が拡大された. これにより2016年度版の前立腺癌診療ガイドラインでは CRPC に対するエンザルタミドは推奨グレードAとなり, 日常診療において広く使用されるようになった²⁾. 有害事象としては疲労感, 悪心, 食欲不振などがあるが比較的安全性が高い. しかし, 稀ではあるものの重篤な合併症として血小板減少や痙攣などが報告されている. 化学療法治療歴を有する転移性 CRPC の患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検プラセボ試験 (AFFIRM 試験)³⁾ では, エンザルタミド群でのみ痙攣を6例 (0.75%) に認めた. 2例に脳転移があり, 1例はリドカイン誤投薬後, 1例はアルコール過剰摂取後であった. 化学療法治療歴のない転移性 CRPC の患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検プラセボ試験 (PREVAIL 試験)⁴⁾ でも, エンザルタミド群, プラセボ群ともに1例ずつ (0.1%) で痙攣発作を認め, いずれの患者にも痙攣発作の既往があった. Enzalutamide Expanded Access Program (EAP) の有害事象報告でも痙攣を0.8%に認めた⁵⁾. いずれの試験でも1%以下の発症頻度ではあるものの重篤な合併症として注意喚起されている. エンザルタミドの痙攣発作の機序としては, 中枢神経系に存在する GABA 開口性クロライドチャネルにエンザルタミドおよび代謝産物が結合することで Cl⁻の流入が阻害され, 神経細胞活動の異常興奮が生じ痙攣を誘発する可能性が示唆されている⁶⁾. 用量依存性に起こりやすいとされており⁷⁾, リスク因子としては痙攣や脳梗塞の既往, 脳転移, アルコール過剰摂取, 痙攣の閾値を低下させる薬剤の内服などが指摘されている. 本症例では痙攣発症時, 抗菌薬, NSAIDs, ステロイド, H2 遮断薬, 利尿剤などの痙攣の閾値を低下させる薬剤を複数内服していた. また, 痙攣発作は感染などに伴う発熱がある場合にも生じやすいとされており (Table 1)^{8,9)}, 蜂窩織炎に伴う高熱も痙攣を惹起した一因と考えられ

る. 本症例ではデキサメタゾンを内服しており, 易感染状態であった. エンザルタミドの血中濃度は約4週間で定常状態となり, 本邦におけるエンザルタミドの有害事象をまとめた市販後調査によると, 倦怠感, 食欲不振などはほぼ4週間以内に生じている. 調査実施期間中に集計された副作用は749例であり, そのうち痙攣の報告は9例であった. うち2例に関しては情報がほぼなく残りの7例を Table 2 に記載した. 5週目以降の発症の報告が本症例を含め7例中3例あり¹⁰⁾, 痙攣に関しては4週間が過ぎても注意が必要であると思われる. エンザルタミドの半減期は5.8日で, 本症例のように投与を中止したあとに痙攣が生じることも十分に考えられる. 痙攣の診断は発作時の視診が重要で, 脳波検査なども必要となる. ただし, 本症例のように自宅で起こる可能性も高く, 確定診断は非常に難しい. 本症例では, 高齢の担癌患者が蜂窩織炎となっており, 入院で広域抗生剤投与を行う必要があったと思われる. 痙攣のリスク因子を持つ患者, 特に複数のリスク因子がある場合は細心の注意を払い, 感染による発熱などがあればすぐに受診するよう十分な指導をしておかねばならない. その上で早期にエンザルタミドの内服を中止し, 入院で適切な治療を開始するべきであると考ええる.

結 語

エンザルタミド投与中に痙攣発作を認め心肺停止に至った1例を経験したので報告した. 痙攣発症の頻度は非常に少ないが致死的な合併症であり, エンザルタミド導入後は常に念頭に置く必要がある.

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター: 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (2016年罹患数)
- 2) 前立腺癌診療ガイドライン, 日本泌尿器科学会編, pp 227-229, 2016
- 3) Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al.: AFFIRM Investigators: increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* **367**: 1187-1197, 2012

- 4) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al.: PREVAIL Investigators: enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* **371**: 424-433, 2014
- 5) Joshua AM, Shore ND, Saad F, et al.: Enzalutamide Expanded Access Study Investigators: safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: expanded access in North America. *Prostate* **75**: 836-844, 2015
- 6) Foster WR, Car BD, Shi H, et al.: Drug safety is a barrier to the discovery and development of new androgen receptor antagonists. *Prostate* **71**: 480-488, 2011
- 7) Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al.: Prostate cancer foundation/department of defense prostate cancer clinical trials consortium: antitumor activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* **375**: 1437-1446, 2010
- 8) Loiseau J, Loiseau P, Duche B, et al.: A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* **27**: 232-237, 1990
- 9) Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, et al.: Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* **36**: 327-333, 1995
- 10) アステラス製薬株式会社: イクスタンジカプセル 40 mg 市販後調査結果のご報告. https://amn.astellas.jp/jp/di/list/xta/pms/pms_160317011742874.pdf

(Received on March 16, 2017)
(Accepted on May 29, 2017)