内分泌療法中に虚血性心疾患を発症した 去勢抵抗性前立腺がんの1症例

今給黎修^{*1,2}, 阪田有理², 大塚 誠², 山本知佳²
安高勇氣^{1,2}, 鷺山厚司², 権藤公樹³, 中村信之⁴, 二神幸次郎^{1,2}
福岡大学薬学部実務薬剤学¹, 福岡大学病院薬剤部²
福岡大学病院循環器内科³, 福岡大学病院泌尿器科⁴

A Case of Ischemic Heart Disease in Hormone Treatment with Castration Resistant Prostate Cancer

Osamu Imakyure^{*1,2}, Yuri Sakata², Makoto Otsuka², Tomoka Yamamoto²,
Yuki Yasutaka^{1,2}, Atsushi Washiyama², Masaki Gondo³, Nobuyuki Nakamura⁴ and Koujiro Futagami^{1,2}
*Department of Pharmaceutical and Health Care Management, Faculty of Pharmaceutical Science, Fukuoka University¹,
Department of Hospital Pharmacy², Cardiology³, Urology⁴, Fukuoka University Hospital*

〔 Received June 2, 2015
Accepted July 15, 2015 〕

The patient was receiving hormone treatment with a bone resorption inhibitor, zoledronic acid, a gonadotropin-releasing hormone agonist, goserelin acetate, and an estrogen agonist to treat castration-resistant prostate cancer with bone metastasis. There was a slight increase in the prostate-specific antigen (PSA) level, and ethinylestradiol (EE) was switched to estramustine phosphate sodium (EMP). Subsequently, the PSA level again increased, and the regimen was switched to enzalutamide. Thoracic pain suddenly occurred 2 weeks after EMP discontinuation. Under a tentative diagnosis of ischemic heart disease (IHD), the patient was admitted to the ward of the Department of Cardiology. In the left anterior descending branch, stenosis was observed. Percutaneous coronary intervention was performed. Estrogen agonists exhibit coagulation actions. On the product labeling of EE and EMP, myocardial infarction and angina are reported. In this patient, there had been no clinical findings suggesting ischemia, and there was no history of hypertension, diabetes mellitus, or dyslipidemia. The influence of estrogen-containing drugs must be considered even after discontinuation. Therefore, we considered that IHD was associated with EE or EMP in the present case. In addition, it was possible that the new antiandrogen drug enzalutamide caused IHD. It may be necessary to recognize that IHD may occur during the period of hormone treatment.

Key words — ethinylestradiol, estramustine phosphate sodium, enzalutamide, castration resistant prostate cancer, ischemic heart disease, myocardial infarction

緒 言

転移性前立腺がんの治療において内分泌療法は第一選択であり、現在、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone: GnRH) アゴニスト, GnRH アンタゴニスト, 抗アンドロゲン薬およびエストロゲン薬が使用されている。これらの薬剤のなかでエストロゲン薬の位置付けとしては, combined androgen blockade (CAB)

療法と言われる GnRH アゴニストと抗アンドロゲン薬を併用する治療後、再燃した場合の二次療法として用いられることが多い。本邦ではエチニルエストラジオール (ethinylestradiol: EE) とリン酸エストラムスチンエステルナトリウム (estramustine phosphate sodium: EMP) が使用可能となっている。

EE は卵胞ホルモン剤のエストロンをエチニル化した製剤であり、また EMP は同じ卵胞ホルモ

*〒814-0180 福岡市城南区七隈8-19-1

ン剤のエストラジオールとアルキル化剤のナイトロジェンマスタードを化学的に結合させた化合物であり、本邦においては両薬剤共に1984年に発売されて以来長年臨床現場で使用されている。しかし、その構造上エストロゲン作用により女性化乳房や浮腫などのさまざまな副作用が報告されており、血管浮腫、心不全、血栓塞栓症および心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患（ischemic heart disease: IHD）といった重篤な副作用の報告も挙げられている。^{1,2)}特にIHDにおいては患者の生命にかかわる重大な有害事象でありEMPにおいては死亡例も報告されている。^{3,4)}これまでの報告においてエストロゲン薬によると思われる虚血性心疾患はエストロゲン薬投与中に発症しており、エストロゲン薬中止後に発症した報告はない。一方、エンザルタミドはアンドロゲン受容体のシグナル伝達を複数段階で阻害する抗アンドロゲン薬として本邦において2014年に処方可能となった薬剤であるが、臨床試験において心筋梗塞を含むIHDが報告されている。^{5,6)}

今回我々は骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌（castration resistant prostate cancer: CRPC）に対して、内分泌療法中に胸痛を伴うIHDを発症した症例を経験したので報告する。

症 例

患者は82歳男性で既往歴として6年前に完全房室ブロックにてペースメーカーを埋め込んでいた。患者および家族にIHDの既往歴はなく、喫煙および飲酒もなかった。

患者は腰部脊柱管狭窄症による下肢の痺れに対して整形外科にて内服治療を行っていたが、X年11月30日に血液検査で前立腺特異抗原（prostate specific antigen: PSA）値が4,649 ng/mLと異常高値を認め、コンピュータ断層撮影および前立腺生検の結果、骨転移前立腺がんと診断された。患者は泌尿器科へ転科となり12月16日よりビカルタミド80 mg/day、17日よりゾレドロン酸水和物4 mg（1回で終了）、さらにはX+1年1月4日よりゴセレリン酢酸塩3.6 mg / 4 weeks（X+1年3月1日より10.8 mg / 12 weeksへ変更）が開始となっ

た。同年8月30日にはPSA値が16.6 ng/mLまで低下するなど経過良好の様子であったが、X+2年になりPSA値が上昇傾向を示しCRPCと診断され、5月29日PSA値765.8 ng/mLとなりビカルタミドからフルタミド375 mg/dayへ変更となった。

その後一時的にPSA値は減少傾向を見せるもののその後上昇に転じ、X+4年1月7日にはPSA値4,027.5 ng/mLまで上昇し、EE 1.5 mg/dayに変更になり14日にデノスマブ120 mgが新規に追加となった。デノスマブは低カルシウム血症にて2回目以降中止となった。5月27日にゾレドロン酸水和物4 mg / 4 weeksが再開となり、EE、ゴセレリン酢酸塩でPSA値は高値ながらも100 ng/mL未満と安定した推移を見せていたが、X+5年1月6日PSA値が146.9 ng/mLと再度上昇傾向が認められ、EEからEMP 313.4 mg/dayへ変更となった。しかしEMP開始後もPSA値の上昇傾向が継続し、2月10日EMPは中止となり抗アンドロゲン薬エンザルタミド160 mg/dayへ変更となった。

2月23日突然の胸痛を自覚し来院。血液検査を実施したところトロポニンIが3,519.3 pg/mLと高値を示し、また心臓超音波検査（心エコー）上局所の壁運動低下も観察されたため、IHD疑いにて循環器病棟へ入院となった。入院時の血圧は114/53 mmHg、ほかの主な臨床検査値としては血清クレアチニン（Cre）1.05 mg/dL、血中尿素窒素（BUN）14.0 mg/dL、推算糸球体濾過量（eGFR）51.9 mL/min、アスパラギン酸トランスフェラーゼ（AST）35 IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）15 IU/L、総コレステロール176 mg/dL、中性脂肪（TG）86 mg/dL、HDL-コレステロール62 mg/dL、LDL-コレステロール100 mg/dL、hemoglobin A1c（HbA1c）5.7%、body mass index（BMI）20.69であった。胸痛は消失していたもののレントゲンの結果、心拡大および胸水貯留の所見により心不全症状を呈しているため、まずは心不全の治療を行い経過観察とし、胸痛発作が再度見られれば緊急冠動脈造影検査（coronary angiogram: CAG）を検討することとした。患者は1カ月で約5 kgの体重増加を認めており、患者には心不全治療として利尿薬およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬が開始になり、同時にヘパリンナトリ

ウムとニコランジルの持続点滴が開始となった。入院と同時に薬剤管理指導業務を開始し、初回面談で過去に薬物による副作用およびアレルギー歴がないことを確認した。心不全症状は回復に向かい、3月4日にCAGを実施し、左前下行枝の90%の狭窄に対して経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention: PCI）を実施した。薬剤師は循環器内科および泌尿器科の医師に対して、今回のIHDの原因としてエストロゲン薬による有害事象の可能性があることを報告した。その後経過良好にて3月14日にリハビリテーション目的にて他院に転院となった。入院後薬剤による副作用の発現はなかった。また入院中はエンザルタミドを継続して内服していたが、退院時のPSA値は153.4 ng/mLと減少傾向にあった。ホルモン療法開始からの薬歴およびPSA値の変動を図1に示す。

考 察

日本循環器学会虚血性心疾患の一次予防ガイドライン（2012年改訂版）によると、日本人におけるIHDの危険因子として血圧値、喫煙および血清総コレステロールの3大危険因子が年齢とともに上げられている（http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_shimamoto_h.pdf, 2015年4月20日）。また近年では糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病、家族歴およびストレスも危険因子として指摘されている。患者は高齢であり腎機能がやや低下傾向にあるものの、血圧、脂質および耐糖能などのほかの危険因子も正常であり、IHDを発症する要素は低いと考えられた。

エストロゲンを含む女性ホルモンによる血栓発症メカニズムには、血液凝固因子第Ⅶ、Ⅸ因子の増加、アンチトロンビン活性の低下、活性化プロテインC抵抗性の増大などが報告されている。⁷⁾

図1 PSA値の経時的変化および前立腺がん治療薬の投薬歴

PSA: prostate specific antigen, EE: ethinylestradiol, EMP: estramustine phosphate sodium. goserelin acetate はX+1年3月1日より3.6 mg / 4 weeks から10.8 mg / 12 weeks に変更している。グラフは縦軸（PSA値）を片対数グラフとして表示している。

しかし、血液凝固線溶機構は相互にかかわりあっているため、不明な点が多いとされている。本邦の EMP の添付文書においては、心筋梗塞が 0.25% また狭心症が 0.12% 報告されているが (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4219003M1054_1_06/, 2015 年 4 月 20 日), 米国の添付文書においてはジエチルエチルベストロール (diethylstilbestrol) との二重盲検試験において 93 人中 3 人に心筋梗塞が発症したとの記載がある (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/018045s023lbl.pdf, 2015 年 4 月 20 日). The American Hospital Formulary Service Drug Information (AHFS) には心筋梗塞を含む血栓症が 2~3% 報告されていると記載されている (http://www.ahfsdruginformation.com/support/not_in_print/a302029.aspx, 2015 年 4 月 20 日). 近年内分泌療法後に再燃した CRPC に対しては、ドセタキセルと EMP を含む化学療法が行われており、良好な成績を挙げている。⁸⁾ 一方、ドセタキセル、パクリタキセルおよびビノレルビンと EMP を組み合わせた化学療法に関する臨床試験においては心筋梗塞の症例が報告されており、⁹⁻¹²⁾ なかには死亡例も報告されている (表 1)。^{3,4)} しかしこれらの事象はすべて臨床試験中に発症しており、投与終了後 IHD を発症したという報告はない。

今回の患者は EMP 中止 2 週間後に胸痛発作を起こしている。ホルモン剤は休薬後も生体内で影響が継続することは周知であり、治験においては一般的にウォッシュアウト期間が設けられてい

る。フルタミドやピカルタミドなどの抗アンドロゲン薬はアンチアンドロゲン除去症候群 (antiandrogen withdrawal syndrome: AWS) の観察期間として 4~8 週程度が推奨されている。^{13,14)} ピカルタミドおよびフルタミドにも IHD の報告があるが、中止後すでに 1 年以上が経過しており AWS 期間を考慮しても、今回の IHD との因果関係は否定的と思われる。またエストロゲン薬については本邦の添付文書上、手術前 4 週間以内の内服患者には禁忌または慎重投与となっており、エストロゲン薬投与後少なくとも 4 週間は少なからず影響があることが推察される (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2479004F1033_3_05/, 2015 年 4 月 20 日)。よって EMP 中止 2 週間後の IHD 発症に関しては EMP に起因する可能性がある。一方、患者が EMP 以前服用していた EE については、頻度不明ではあるが心筋梗塞等の血栓症が報告されている。EE から EMP に変更後胸痛発作が発症するまで 50 日近く経過しているが、添付文書の「重大な副作用」の項目に「長期連用により、血栓症 (心筋、脳、四肢等) があらわれることがある」との記載がある (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2474001F1033_1_06/, 2015 年 6 月 20 日)。よって患者は約 1 年間 EE の投薬を受けておりこの期間に血栓症を徐々に発症し、なおかつ EMP による心不全症状を発症し EMP を中止後 2 週間のタイミングで、偶発的に IHD を発症したとも考えられる。しかし EMP の国内における心筋梗塞事例 8 例 (2004 年~2013 年) において、投与

表 1 EMP を含む化学療法における心筋梗塞に関する文献報告の概要

報告年	EMP の投与量	併用薬剤	発現した時期	心筋梗塞の 発症数	重篤度	転帰	文献
2002	10 mg/kg/day	パクリタキセル カルボプラチン	the first cycle	1	3-4	治療中止	9)
2003	560 mg/day	パクリタキセル	day 28 of cycle 3	1	4	死亡	3)
2007	840 mg/day	ドセタキセル イマチニブ	cycle 2	1	4	冠動脈バイパス術 および治療中止	10)
2010	600 mg/m ² /day	ビノレルビン	化学療法期間中	1	4	脱落	11)
2010	560 mg/day	ドセタキセル ヒドロコルチゾン	cycle 13	1	5	死亡	4)
2011	840 mg/day	パクリタキセル エトポシド	化学療法期間中	2	4	不明*	12)

EMP : estramustine phosphate sodium. ※論文中に 2 症例とも転帰の記載なし。

開始から心筋梗塞発症までの期間について最短で13日間、最長で278日間（中央値：47日間）との報告より、EMP単独でIHDを発症した可能性も否定できない（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html>, 2015年6月20日）。

患者がIHD発症時に内服していたエンザルタミドは、添付文書上では重篤な副作用として痙攣発作が報告されているもののIHDの報告はない。しかしドセタキセルを含む化学療法後の病勢進行が認められたCRPC患者に対する海外第Ⅲ相試験および化学療法前の転移性前立腺癌患者に対する国際共同第Ⅲ相試験（日本人61人を含む）において心筋梗塞事例が報告されている。^{5,6)} 前者の化学療法後の臨床試験においては、エンザルタミド群800例、プラセボ群399例において心筋梗塞がそれぞれ2症例の報告がなされている（エンザルタミド群0.25%、プラセボ群0.5%）。これについては群間での有意差がなくエンザルタミドとの因果関係は不明であるが、後者の化学療法前の臨床試験においては、エンザルタミド群871例、プラセボ群844例においてエンザルタミド群のみ2例（0.23%）心筋梗塞の発症があった。よって今回エンザルタミド投与前より虚血によると思われる心機能低下に起因する体重増加が患者に見られるが、胸痛発現時に内服していたエンザルタミドによるIHDの可能性も否定できないと考えられる。

今回我々はCRPC治療中にIHDを発症した症例を経験した。患者は不整脈の心疾患があるものの、虚血を疑うような臨床所見は今まで認められず、高血圧や糖尿病、脂質異常症等の基礎疾患も既往がないこと、またエストロゲンを含む医薬品においては投薬中止後も生体に影響があると考えられることより、我々はエストロゲン薬であるEEあるいはEMPに起因した薬剤性IHDの可能性があると考えた。さらに内服中であったエンザルタミドにおいてもIHDの副作用の可能性は否定できないと考える。よって前立腺がんに対する内分泌療法中においてはエストロゲン薬中止後においても、また新規抗アンドロゲン薬であるエンザルタミドにおいてもIHDの可能性があると認識する必要があると思われる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) de Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, de Pauw M, Suciu S, Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762, *J Urol*, 1986, **135**, 303-307.
- 2) Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, Vaughn DJ, Thromboembolic events with estramustine phosphate-based chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma, *Cancer*, 2004, **101**, 2755-2759.
- 3) Kuruma H, Fujita T, Shitara T, Egawa S, Yokohama E, Baba S, Weekly paclitaxel plus estramustine combination therapy in hormone-refractory prostate cancer: a pilot study, *Int J Urol*, 2003, **10**, 470-475.
- 4) Nakagami Y, Otori M, Sakamoto N, Koga S, Hamada R, Hatano T, Tachibana M, Safety and efficacy of docetaxel, estramustine phosphate and hydrocortisone in hormone-refractory prostate cancer patients, *Int J Urol*, 2010, **17**, 629-634.
- 5) Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS, Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy, *N Engl J Med*, 2012, **367**, 1187-1197.
- 6) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B, PREVAIL Investigators, Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy, *N Engl J Med*, 2014, **371**, 424-433.
- 7) 太田覚史, 血栓症, 日本臨牀, 2012, **170**, 460-464.
- 8) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moynour

- C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED, Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer, *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1513-1520.
- 9) Urakami S, Igawa M, Kikuno N, Yoshino T, Kishi H, Shigeno K, Shiina H, Combination chemotherapy with paclitaxel, estramustine and carboplatin for hormone refractory prostate cancer, *J Urol*, 2002, **168**, 2444-2450.
- 10) Lin AM, Rinin BI, Derynck MK, Weinberg V, Park M, Ryan CJ, Rosenberg JE, Bubley G, Small EJ, A phase I trial of docetaxel/estramustine/imatinib in patients with hormone-refractory prostate cancer, *Clin Genitourin Cancer*, 2007, **5**, 323-328.
- 11) Carles J, Nogue M, Sole JM, Foro P, Domenech M, Suarez M, Gallardo E, García D, Ferrer F, Gelabert-Mas A, Gayo J, Fabregat X, Phase II study of vinorelbine and estramustine in combination with conformational radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, **76**, 1085-1091.
- 12) Smith DC, Tangen CM, Van Veldhuizen PJ Jr, Harrer GW, Golshayan A, Mills GM, Vogelzang NJ, Thompson IM, Hussain MH, Phase II evaluation of early oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel combined with hormonal therapy in patients with high-risk metastatic prostate adenocarcinoma: Southwest Oncology Group S0032, *Urology*, 2011, **77**, 1172-1176.
- 13) 藤本直浩, 抗アンドロゲン除去症候群, 日本臨牀, 2011, **69**, 481-484.
- 14) Scher HI, Zhang ZF, Nanus D, Kelly WK, Hormone and antihormone withdrawal: implications for the management of androgen-independent prostate cancer, *Urology*, 1996, **47**, 61-69.