フルタミド投与中に重症肝炎を発症し 肝不全のために死亡した1例

長野市民病院泌尿器科 (科長: 岡根谷利一)

岡根谷利一 村田 靖 杵渕 芳明

FATAL HEPATIC FAILURE FOLLOWING HEPATITIS CAUSED BY FLUTAMIDE: A CASE REPORT

Toshikazu Okaneya, Yasushi Murata and Yoshiaki Kinebuchi

Department of Urology, Nagano Municipal Hospital

(Chief: Toshikazu Okaneya, M.D.)

A seventy-three year-old patient with prostate cancer underwent radical prostatectomy, followed by total androgen blocking therapy using flutamide and LH-RH agonist. As Hepatic dysfunction (GPT = 3,045 IU/l) was noticed by periodic blood analysis, flutamide was stopped and he was hospitalized immediately without any subjective symptoms. Ten days after the admission, he developed massive bleeding from duodenal ulcer, resulting in duodenal perforation. Following the emergency operation, plasma exchange therapy was repeated against serious hepatic dysfunction. However, he was dead of pneumonia two months after the admission. Autopsy revealed biliary congestion in a small liver, although it was not cirrhotic.

In our patient, hepatic dysfunction was irreversible and prolonged. We strongly recommend to perform serial liver function test from the start of treatment with flutamide, especially during the initial three months. Flutamide should be stopped promptly if significant liver abnormalities are detected.

Key words : flutamide, hepatitis, hepatic failure

要旨: 73歳男性, 前立腺癌の診断で前立腺全摘除術がなされた後に, フルタミドと酢酸ゴセレリンの併用療法を受けていた. 投与開始後8週目に, 無症状であったが定期検査で肝機能異常 (GPT 3,045 IU/l) を認めたためフルタミドを直ちに中止し入院した. その10日後に十二指腸潰瘍からの出血がみられ, さらに十二指腸穿孔により腹膜炎を起こしたため緊急手術を行った. その後肝不全が軽快しないため血漿交換を繰り返し受けていたが, 2カ月後に肺炎のため死亡した.

剖検により萎縮した肝臓に胆汁うっ滞がみられたが, 肝硬変は明らかでなく, フルタミドによる肝障害は胆汁うっ滞が主たるものと思われた.

自験例でみられたフルタミドによる肝機能障害は不可逆性であり, 遷延した.

フルタミド投与開始後は定期的に肝機能検査をすべきであり, 特に最初の3カ月間は肝障害が発症する可能性がもっとも高いとされているので頻回に検査をすべきである. そして肝機能異常がみつかったならばすみやかにフルタミド投与を中止すべきである.

キーワード: フルタミド, 肝炎, 肝不全

緒 言

フルタミドは androgen receptor を作用点とする抗男性ホルモン剤であり, 前立腺がんの治療薬として米

国では1989年2月から, 日本では1994年12月から広く用いられている¹⁾. その後この薬剤により肝障害を来することが知られるようになり米国では1989年2月

から1994年12月までの5年11カ月の間に肝毒性のため20例の死亡が報告されている²⁾。

日本ではフルタミド投与量は375 mg/dayと、米国での投与量の半分であるが、投与開始からまだ3.5年にすぎないため副作用の実体は明らかになっていない。

また、肝障害の機序や、肝機能低下が慢性化するかなど中長期での経過、また予防の方法についてはいまだ明確な知見が示されていない。

最近我々は、フルタミド投与開始2カ月後に急に重篤な肝障害を発症し、その後の急性期のさまざまな合併症は乗り切れたものの、肝障害が遷延化したために2カ月後に死亡した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：73歳男性

既往歴：十二指腸潰瘍、糖尿病（食事療法のみ）。

現病歴：尿線細小を主訴として長野市民病院泌尿器科を受診、前立腺針生検および諸検査の結果、PSA値は67.3 ng/ml (TOSOH II)であり、病理組織は中等度分化型腺癌、Gleason score 5であったため、stage C 前立腺癌の診断で97年3月19日根治的前立腺全摘除術を施行した。輸血は行わなかった。病理組織がpT3b, pN0 (UICC 1997年分類)の中等度分化型腺癌であったため、再発予防のため5月8日から7月15日までエストラムスチンフォスフェイト4 cap/dayを投与された。7月16日から酢酸ゴセレリンとフルタミド

375 mg/dayによる治療に変更されたが、8月13日の血液検査では全く肝機能異常はみられなかった。9月11日に他医で糖尿病に対する定期検査の際肝機能の異常を偶然指摘され、当院に即日入院となった。

入院時検査結果：GOT 2,448 IU/l（正常12~41）、GPT 3,045 IU/l（正常7~45）、LDH 481 IU/l（正常90~230）、T.Bil 7.8 mg/dl（正常0.3~1.2）、Al-p 427 IU/l（正常90~298）、HPT 28%（正常70~130）、DLST（フルタミドによる患者リンパ球刺激試験）陰性、A, B, C型肝炎ウイルス関連血清検査：陰性、CRP <0.2 mg/dl（正常<0.2）、ESR 3~6、PSA 0.1 ng/ml（TOSOH II, 正常）

入院後経過：入院後の経過を図1に示す。9月11日入院後、黄疸はしだいに増強し軽度の意識障害が出現した。9月21日吐血がみられたため上部消化管内視鏡検査を行い急性胃十二指腸粘膜病変の診断でH₂ blocker投与を開始した。9月23日夕に再び大量下血したため、十二指腸球部の潰瘍の血管をクリッピングして止血した。しかし24日早朝から血圧低下し全身状態が悪化した。穿孔性腹膜炎の診断で緊急手術を行い、十二指腸潰瘍の穿孔部を大網で被覆した。

術後は呼吸不全(ARDS)に対し人工呼吸器で呼吸管理を行い、またステロイドパルス療法、エンドトキシン吸着療法を併用した。9月25日血清アンモニア143 μg/dl（正常6.0~51 μg/dl）であり、急性肝不全に対し血漿交換を繰り返したが遷延し、DICもみられ重篤で

図1 臨床経過

図2 剖検時の肝臓断面。

肝硬変にみられるような明らかな結節形成はみられない。

図3 肝臓の病理組織学的所見(H&E. 染色, ×100) : 胆汁うっ滞がみられ, 線維化は比較的軽度でありグリソン鞘が同定できる。

あった。

10月2日呼吸器から離脱, さらに10月13日以後血漿交換を離脱したが黄疸やヘパプラスチンテストは改善しなかった。

11月5日の胃カメラでふたたび十二指腸潰瘍(A1), 食道静脈瘤が発見され, その後無気肺, 左胸水貯溜とDICを併発し増悪した。

11月15日左肺炎, 呼吸困難, 意識障害の増悪に対し人工呼吸器を装着した。以後血漿交換を繰り返したが次第に呼吸不全, 乏尿となり11月28日死亡した。剖検を行った。

剖検所見: 約3Lの腹水と200mlの胸水がみられた。肝臓は肉眼的にはやや萎縮し, 950gであった。組織学的にはグリソン鞘における胆汁うっ滞と細胆管増生及びリンパ球浸潤がみられ, 軽度の線維化をともなう肝細胞障害がみられた(図2,3)。前立腺摘出部には癌の遺残はみられなかった。また肺には鬱血と局所的な真菌塊がみられた。

考 察

自験例は輸血歴がなく, 血清検査などの結果からもウイルス性肝炎とは考えられず, 他に常用している薬剤もないため, フルタミドによる肝障害であったと考えざるを得ない。

フルタミドによる肝障害では最悪の場合肝不全となり死亡することが知られているが^{23,4)}, 自験例のように肝機能障害が遷延し慢性化する例のあることはあまり知られていない。自験例のフルタミドによる肝障害は重篤であったが急性期は手術や血漿交換により対応することができた。しかし十二指腸潰瘍の既往があり, これが再燃して繰り返し出血したことが肝不全に近い

状態を遷延させ, 結局合併症により死亡する原因になったと思われる。

米国でのフルタミドによる重篤な肝障害の発生率は0.03%と推計されている²⁾が, Crownoverらは34例中3例の肝障害がみられ, 内1例は死亡したと報告しており, 実際にはもっと高頻度であろうと考えられる⁵⁾。日本人では下痢症状は米国人の13.6%¹⁾に対し1.5%にのみ観察されており⁶⁾, 少ないようであるが, 反面肝機能検査の異常は12.5%の症例にみられており⁶⁾, 米国人以上に発生しているようである。また肝機能の低下は数カ月のうちに回復する人が多いようではあるが⁷⁾, 一般に薬剤性の重篤な肝障害では, その約10%の例では慢性化し肝機能低下が続くとされており⁸⁾, フルタミドでも自験例を含め慢性化する症例のあること¹⁵⁾はまちがいない。

フルタミド投与開始後は4週ごとに肝機能その他の検査を行うことが推奨されており, 自験例でもそれに従って経過観察していたが, 投与開始4週後の8月13日の検査では全く異常がみられなかった。肝障害は自覚症状が全くないまま8週目に偶然気づかれたものであった。この点からは肝障害が発症する可能性がもっとも高いとされる投与開始後3カ月間はもっと頻回に検査すべきと考えざるを得ない。

フルタミドによる肝障害の組織学的変化はこれまでほとんど知られていない²⁾。自験例の剖検所見では, 肝硬変のような激しい肝の萎縮や再生はみられず, 胆汁うっ滞をともなう比較的軽度の肝細胞障害が主たる組織像であった。これまでのフルタミドによる肝障害の報告ではDLSTは全て陰性のようであり, 少なくともアレルギー性の機序は否定的である。

もともとフルタミドは速やかに代謝されて2水酸化フルタミドになるはずであるが、この過程が進まずフルタミドそのものが肝毒性を呈することが肝障害の発生原因と考えられてきた⁹⁾。

さらに最近、薬剤代謝酵素である cytochrome P-450 の内、CYP 1 A 2 という蛋白がこの代謝を特に促進する事が示されている¹⁰⁾¹¹⁾。

またニューキノロン系抗菌剤とフルタミドの併用で肝毒性が増悪するといわれているが両薬剤とも主として CYP 1 A 2 により代謝されることが知られているので、両者の併用により CYP 1 A 2 が不足しフルタミドの代謝が不十分になることがあるために肝毒性が増悪すると説明できそうである。一方、胆汁排泄促進作用を有することが知られている Ursodeoxycholic acid がフルタミドによる肝障害に有効であるという報告があり¹²⁾、理にかなった事のように思われるが、今後明らかにされることを期待したい。

フルタミドは LH-RH アゴニスト製剤と併用した場合の有効性が米国¹⁾および EORTC¹³⁾の治験で一応認められているものの、日本では投与量も異なっており、使用され始めてからまだ3年余りに過ぎないため、それが生存率の改善に寄与するという結果は現時点では示されていない。このことからフルタミドの投与は安全性に十分配慮して行うべきであろう。

文 献

- 1) Crawford, E.D., Eisenberger, M.A., McLeod, D.G., Spaulding, J.T., Benson, R., Dorr, R. F.A., Blumenstein, B.A., Davis, M.A. and Goodman, P.J.: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N.Engl. J Med.*, **321**, 419—24, 1989.
- 2) Wysowski, D.K. and Fourcroy, J.L.: Flutamide hepatotoxicity. *J.Urol.*, **155**, 209—212, 1996.
- 3) Corkery, J.C., Bihrie, W. III, McCaffrey, J.A., Whitcomb, F.F., Levy, C. and Ellis, R.: Flutamide related fulminant hepatic failure. *J.Clin. Gast.*, **13**, 364, 1991.
- 4) Dourakis, S.P., Alexopoulou, A.A. and Hadziyannis, S.J.: Flutamide hepatitis after flutamide treatment. *J.Hepatol.*, **20**, 350—353, 1994.
- 5) Crownover, R.L., Holland, J., Chen, A., Krieg, R., Young, B.K., Roach, M. and Fu, K.K.: Flutamide-induced liver toxicity including fatal hepatic necrosis. *Int. J.Rad. Oncol. Biol. Physics.*, **34**, 911—951, 1996.
- 6) 阿曾佳郎, 赤座英之, 亀山周二, 小柳知彦, 熊本悦明, 舟生富寿, 折笠精一, 山中英寿, 佐藤 仁, 白岩康夫, 小磯謙吉, 河合恒雄, 田崎 寛, 大島博幸, 岸本 孝, 北川龍一, 川地義雄, 高須英彦, 岩田真二, 町田豊平, 穂坂正彦, 島崎 淳, 布施秀樹, 井坂茂夫, 長山忠雄, 岡田謙一郎, 河田幸道, 三宅弘治, 岡島英五郎, 吉田 修, 園田孝夫, 古武敏彦, 大森弘之, 松村陽右, 難波克一, 宮川征男, 碓井亜, 城仙泰一郎, 熊澤浄一, 斎藤 泰, 大井好忠: 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.
- 7) 佐藤威文, 額川 晋, 勝田真行, 岩村正嗣, 内田豊昭, 小柴 健: 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.
- 8) 高杉益充編: Part 1. 肝障害. 薬物性肝・腎障害, 初版, p 18, 医薬ジャーナル社, 大阪市, 1994.
- 9) Katchen, B. and Buxbaum, S.: Disposition of a new, nonsteroid, antiandrogen, alpha, alpha, alpha-trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propionoluidide (Flutamide), in men following a single oral 200 mg dose. *J.Clin. Endocrinol. & Metabol.*, **41**: 373—379, 1975.
- 10) Shet, M.S., McPhaul, M., Fisher, C.W., Stallings, N. R. and Estabrook, R.W.: Metabolism of the antiandrogenic drug (Flutamide) by human CYP 1 A 2. *Drug Metabolism & Disposition.*, **25**, 1298—303, 1997.
- 11) Fau, D., Eugene, D., Berson, A., Letteron, P., Fromenty, B., Fisch, C. and Pessayre, D.: Toxicity of the antiandrogen flutamide in isolated rat hepatocytes. *J.Pharmacol. & Exp. Therap.*, **269**, 954—962, 1994.
- 12) Cicognani, C., Malavolti, M., Morselli-Labate, A.M., Sama, C. and Barbara, L.: Flutamide-induced toxic hepatitis. Potential utility of ursodeoxycholic acid administration in toxic hepatitis. *Dig. Dis. & Sci.*, **41**, 2219—2221, 1996.
- 13) Denis, L.J., Carneiro de Moura, J.L., Bono, A., Sylvester, R., Whelan, P., Newling, D. and Depauw, M.: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). *EORTC GU Group and EORTC Data Center. Urology*, **42**, 119—130, 1993.

(1998年6月15日受付, 10月6日受理)