

転移性去勢感受性前立腺癌にアパルタミドを投与した血液透析患者の1例

国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター

市原興基*・瀬戸太介・甲藤和伸

(受付日: 2022年1月15日, 受理日: 2022年3月22日)

抄録:

患者は79歳, 男性。2013年に限局性前立腺癌に対して前立腺全摘除術を施行した。病理結果は Adenocarcinoma, Gleason Score 4 + 5, pT3aN0, RM0 であった。術後アジュバント療法は行われなかった。2016年から血液透析が導入された。2017年4月に PSA 0.581 ng/mL まで上昇し生化学的再発したが, 治療に対する同意が得られず経過観察となり, その後も PSA は漸増した。2021年5月に PSA 11.90 ng/mL まで上昇し, CT 検査, 骨シンチグラフィで多発骨転移を認めた。治療の同意が得られ, 前立腺癌術後再発の転移性去勢感受性前立腺癌 (Metastatic castration-sensitive prostate cancer: mCSPC) に対して, アンドロゲン除去療法 (Androgen deprivation therapy: ADT) とアパルタミド (以下, APA) 120 mg/日による治療を開始した。PSA は速やかに低下した。有害事象として皮疹が出現したため, まずは APA を継続したまま経口抗ヒスタミン薬, 局所ステロイド製剤で対応し, 増悪時には一時休薬をした。投与開始後76日で Grade2 の食欲不振, Grade2 の下痢が出現し, 80日で Grade4 の低カリウム血症を認めた。APA による有害事象と考え投与を中止した。PSA は投与開始後5カ月で 0.016 ng/mL まで低下している。血液透析 (Hemodialysis: HD) 中の mCSPC 患者に対する APA 投与は有効であるが, 投与量ならびに有害事象の発症に注意が必要である。

(西日泌尿, 84: 548-552, 2022)

キーワード: 転移性去勢感受性前立腺癌, アパルタミド, 血液透析

緒言

前立腺癌は治療の多様化が進んでおり, 薬物療法の選択肢が増加している。本邦では mCSPC に対して 2018年から High risk のみアビラテロン (以下, ABI)¹⁾, 2020年から APA²⁾, エンザルタミド (以下, ENZ)³⁾⁴⁾, 2021年からドセタキセル (以下, DTX)⁵⁾ が使用可能となった。mCSPC は去勢抵抗性前立腺癌 (Castration-resistant prostate cancer: CRPC) に進展するまでの期間が短いほど予後不良となる可能性があり, 新規ホルモン薬 (Androgen receptor axis-targeted: ARAT) や DTX の早期介入による予後の改善が期待される⁶⁾。ABI, APA, ENZ, DTX のどの薬剤を用いるかの基準は明確には決まっておらず, 全生存率 (Overall survival: OS) や病勢コントロールと, 有害事象, Activities of daily living (ADL), 経済状況等によって個々に判断する必要がある。APA は非ステロイド性抗アンドロゲン剤であり,

mCSPC・非転移性 CRPC (Non metastatic CRPC: nmCRPC) に投与可能である。本症例では HD 中の前立腺癌術後再発の mCSPC 患者に対して, ADT に加えて APA を投与した。PSA は速やかに低下したが, 有害事象として皮疹, 食欲不振, 下痢, Grade4 の低カリウム血症が出現し, APA による有害事象と考え投与を中止した。今回, HD 患者の前立腺癌術後再発の mCSPC に APA を投与し, 有効であったが有害事象により中止した症例を経験したため報告する。

症例

患者 79歳, 男性

主訴 特記事項なし

家族歴 特記事項なし

既往歴 前立腺癌術後, 高血圧, 陳旧性脳梗塞, 慢性腎臓病 (原疾患: 腎硬化症の疑い, 2016年から維持血液透析)

現病歴 2013年10月に限局性前立腺癌に対して前立腺全摘除術を施行した。病理結果は Adenocarcinoma, Gleason Score 4 + 5, pT3aN0, RM0 であった。術後ア

* 〒765-8507 香川県善通寺市仙遊町2丁目1-1
TEL 0877-62-1000, FAX 0877-62-6311
E-mail: kokiichihara1518@gmail.com

ジュバント療法は行われなかった。PSA nadier 値は2014年1月の0.010 ng/mLであった。2016年から血液透析が導入された。2017年4月にPSA 0.581 ng/mLまで上昇し生化学的再発したが、治療に対する同意が得られず経過観察となり、その後もPSAは漸増した。2021年5月にPSA 11.90 ng/mLまで上昇し、CT検査、骨シンチグラフィで多発骨転移を認めた。治療の同意が得られ、前立腺癌術後再発のmCSPCに対して、ADTとAPA 120 mg/日による治療を開始した。

現症 身長 164.0 cm, 体重 53.0 kg, 血圧 122/73 mmHg, 脈拍 66/分, 体温 36.8℃。理学的所見に異常なし。

検査所見 血液検査：WBC 5490/ μ l (Neut 70.0%, Lymph 19.2%, Mono 6.2%, Eo 4.4%), RBC 347万/ μ l, Hb 11.0 g/dl, Plt 24.1万/ μ l, AST 15 IU/L, ALT 8 IU/L, ALP 69 IU/L, LDH 171 IU/L, γ -GTP 21 IU/L, T-Bil 0.41 mg/dl, Cre 7.98 mg/dl, BUN 38.5 mg/dl, eGFR 5.71 mL/min/1.73 m², Na 139 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl 105 mmol/L, TP 5.7 g/dl, Alb 4.0 g/dl, CRP 0.09 mg/dl

PSA 11.90 ng/ml

12誘導心電図 正常洞調律, 心拍数 66/分

画像所見 造影CT, 骨シンチグラフィでは右恥骨, 右坐骨, 左恥骨に骨転移を認めた (Fig. 1)。局所再発は認めなかった。

透析条件 透析装置：DCS-27[®], ダイアライザー：FB-150UP eco[®], 透析液：リンパック透析剤 TA1[®], 透析時間：4時間/回, 透析回数：3回/週, 血液流量：200 ml/min

経過 前立腺癌術後再発のmCSPCに対してADTとAPA 120 mg/日によるホルモン療法を開始した。PSAは治療開始後3カ月で0.092 ng/mL, 5カ月で0.016

ng/mLと速やかに低下した。投与開始20日後にGrade1の紅斑が発現し, APAを継続したままエピナスチンの内服投与, リンデロンV軟膏の塗布で対応した。投与開始25日後には紅斑が増悪したため, APAを一時休薬した。投与開始40日後に紅斑が消退したため, APA 120 mg/dayを再開した。投与開始57日目に再度Grade1の紅斑が出現し, APAを継続したままエピナスチンの内服投与, リンデロンV軟膏の塗布で対応した。その後, 紅斑はGrade1のまま著変なかった。投与開始76日目頃からGrade2の食欲不振, Grade2の下痢を認めたため, 整腸剤を投与した。投与開始80日目の血液検査でK 2.1 mmol/Lと低下しておりGrade4の低カリウム血症を認めた。低カリウム血症による自覚症状や心電図変化は認めなかった。APAの副作用として食欲不振, 下痢が出現し, カリウムの摂取不足, カリウムの体外排出により低カリウム血症を来した可能性が考えられた。APAを中止し, L-アスパラギン酸カリウムを投与したが, 投与開始84日目でK 1.9 mmol/Lと低カリウム血症がさらに増悪したため, 入院加療とした。APA中止のもと, 紅斑に対してはエピナスチンの内服投与, リンデロンV軟膏の塗布, 低カリウム血症に対してKCLの静脈内投与とL-アスパラギン酸カリウムの内服投与, 下痢に対して整腸剤の内服投与を行った。上部消化管内視鏡検査では逆流性食道炎と萎縮性胃炎を, 下部消化管内視鏡検査では大腸ポリープを認めたが, 食欲不振や下痢の原因となる器質的異常を認めなかった。APA中止後10日程度で紅斑や食欲不振, 下痢は軽快し, 低カリウム血症も改善し, その後再燃することはなかった。現在はAPAを中止したままADT単独でホルモン療法を継続している。

考 察

APAは非ステロイド性抗アンドロゲン剤であり, アンドロゲン受容体のリガンド結合部位に結合することにより作用を発揮する。TITAN試験において, 骨転移を有しADT開始後6カ月以内のmCSPC患者にAPAを投与したとき, OS及び画像判定に基づく無増悪生存期間 (Radiographic progression-free survival : rPFS) におけるプラセボに対する優越性が示された²⁾⁷⁾。APAの重大な副作用として痙攣発作, 心臓障害, 重度の皮膚障害, 間質性肺疾患が報告されており, 主な副作用 (5%以上) は皮疹, 食欲減退, 下痢, 掻痒症, ほてり, 悪心, 疲労がある。TITAN試験におけるAPA群の皮疹の発現頻度は17.6%と高く, APA投与中は注意深く皮疹の問診や診察を行うとともに, 患者にも自身を観察するよ

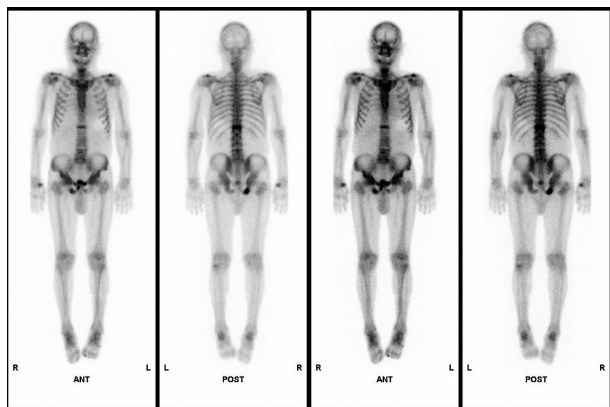


Fig. 1 Bone scintigraphy shows multiple bone metastases.

う指導することも重要である⁷⁾。皮疹の出現時の対応は一般的な薬疹と同様に、抗ヒスタミン薬や局所ステロイド製剤を用い、Grade2以上の皮疹や皮疹の増悪傾向を認めた際は減量や休薬を考慮する。当院は皮膚科常勤医が不在のため担当医の判断にて減量や休薬を施行したが、可能であれば皮膚障害の発現時には早期に皮膚科医に相談し、適切な処置を行うことが望ましい。APA以外のARATの主要な有害事象として、ABIは体液貯留、低カリウム血症、心臓障害、肝機能障害、高血圧、ENZは高血圧、失神、倦怠感等が挙げられる。

HD患者へ薬剤を投与する際に考慮すべきポイントは、①薬物の代謝・排泄経路、②透析性の有無、③透析患者特有の副作用がないかの3点である⁸⁾。APAは主にCYP2C8、CYP3A及びカルボキシエステラーゼにより代謝される。主要な代謝経路は、APAのN-脱メチル体（活性代謝産物）の生成、続くカルボン酸への加水分解である。APA（未変化体）及びN-脱メチル体（活性代謝産物）の尿中排泄率は、合わせて投与量4%未満と低かった。このことから、APAの消失における尿中排泄の寄与は小さく、腎機能障害がAPA及びN-脱メチル体の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、母集団薬物動態解析において腎機能障害患者の血漿中曝露量は腎機能正常患者と同程度であった。透析性の有無に関しては、APA及びN-脱メチル体の血漿蛋白結合率はそれぞれ95.8%及び94.9%であり、主要な結合蛋白は血清アルブミンであったことから、血液透析では除去され難い。透析患者特有の副作用に関しては透析患者を対象とした臨床試験が実施されておらず不詳である。HD患者もしくは腹膜透析患者にARATを投与した症例は、我々が調べた限りでは6例の報告が散見されたが、有害事象によって投与を中止した症例は認めなかった^{8)~12)}（Table 1）。HD患者にAPAを投与した報告は認めず、HD患者へのAPAの投与量や投与のタイミングは定められていない。ABIはHD患者に減量

する必要がないとされており、ENZはHD患者の検討は十分ではないものの、軽度から中等度の腎機能障害を有する患者では薬物クリアランスに有意な差がないと報告されている¹³⁾。過去の報告では、患者の全身状態に応じて主治医が個別に投与量を決定していた^{8)~12)}。

mCSPCに対する治療はADT単独、複合アンドロゲン遮断（Combined androgen blockade：CAB）療法、ADT＋ARAT、ADT＋DTX等多岐にわたる。どの治療を選択するかの明確な基準は決まっておらず、OSや病勢コントロールと、有害事象、ADL、経済状況等によって個々に判断する必要がある。さらに、治療選択肢が増えているため、後治療まで考慮した治療シーケンスを検討する必要がある。mCSPCのOS延長を考える上ではmCRPCに進展するまでの期間が短いほど予後が悪いことが示唆されている⁶⁾ため、初回治療期間をいかに延ばすかが重要であり、ARATやDTXの早期介入による予後の改善が期待される。骨転移を有する前立腺癌ではCAB療法とADT単独との間にOSの差が認められていない¹⁴⁾が、TITAN試験ではAPAを併用することでADT単独と比較してOS及びrPFSが優位に延長し、また後治療を踏まえた二次無増悪生存期間（PFS2）を延長させることが認められている⁷⁾。APAに多くみられる副作用の皮疹に関してはHD患者のため週に3回診察する機会があり、早期に対応できる利点があった。以上を踏まえた上で本症例のADLや既往歴を加味し、長期的な前立腺癌治療を行っていくうえで治療について相談し、ADT＋APAを選択した。しかし、mCSPCの治療では予後だけではなく患者固有の既往歴やADL、Quality of life、経済状況等への影響も踏まえてADT単独やCAB療法、ARAT、DTX等から慎重に治療選択を行う必要がある。APAの用量に関しては、HD患者であることから安全性を考慮して標準量の半量である1日120 mgから投与を開始した。週に3回皮疹の状況を観察し、皮疹が出現した際はまず経口抗ヒスタミン薬の内

Table 1 Previous reports of ARAT in dialysis patients.

Author	Age	Dialysis	Disease	Drug	Dose (%)	Adverse events
勝岡洋治 ⁸⁾	87	HD	nmCRPC	ENZ	80 mg (50%)	Hypertension
Tsang, ES ⁹⁾	66	HD	mCRPC	ENZ	80 mg (50%)	Hypertension
van Nuland, M ¹⁰⁾	79	HD	mCRPC	ENZ	160 mg (100%) → 80 mg (50%)	Anorexia, Dysgeusia, Skeletal pain
Simões, J ¹¹⁾	57	HD	mCRPC	ENZ	160 mg (100%)	Nothing
Kimata, R ¹²⁾	86	PD	nmCRPC	ABI	750 mg (75%)	Nothing
Kimata, R ¹²⁾	87	PD	mCRPC	ABI	750 mg (75%)	Hypokalemia

PD: Peritoneal dialysis

服，局所ステロイド製剤で対応し，増悪傾向を認めた時はAPAの休薬を行った。また，本症例では皮疹だけではなく，食欲不振，下痢，Grade4の低カリウム血症も認めた。臨床試験では食欲不振は5%，下痢は7.5%に認められたが，低カリウム血症はわずか0.2%にすぎなかった。そのためAPAの副作用として食欲不振，下痢が出現し，それらによりカリウムの摂取不足，カリウムの体外排出が亢進し低カリウム血症を来した可能性が考えられたためにAPAを中止した。入院管理とし，APA中止のもと，経口抗ヒスタミン薬の内服，局所ステロイド製剤の塗布，カリウムの補充，整腸剤を投与した。APA投与中止後10日程度で症状は改善し，その後再燃していない。APAの中止後はADTの単独投与でホルモン療法を継続している。現時点ではPSAは低下傾向で画像上の進行も認めないが，今後CRPCに進展した際は別のARATやDTXへの変更が必要となる。

今回，本症例の経過とHDとの直接的な関係は明らかにすることはできなかったが，HD患者では通常起こりにくい低カリウム血症を来す程の食欲不振や下痢を認めた。今後はmCSPCに対してARATを使用する機会が増加することが予想されるため，HD患者に対しても安全かつ効果的な投与方法や適応について検討していくことが必要である。

結 語

HD中の前立腺癌術後再発のmCSPC患者にAPAを投与した1例を経験した。HD患者へのAPAは有効であるが，投与量や有害事象の出現に留意した慎重な経過観察を要する。

文 献

- 1) Fizazi, K. et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**: 352-360, 2017.
- 2) Chi, K. N. et al.: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **381**: 13-24, 2019.
- 3) Davis, I. D. et al.: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **381**: 121-131, 2019.
- 4) Armstrong, A. J. et al.: ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J. Clin.*

- Oncol.* **37**: 2974-2986, 2019.
- 5) Kyriakopoulos, C. E. et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized Phase III E3805 CHAARTED trial. *J. Clin. Oncol.* **36**: 1080-1087, 2018.
- 6) Miyake, H. et al.: Prognostic significance of time to castration resistance in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Anticancer Res.* **39**: 1391-1396, 2019.
- 7) Chi, K. N. et al.: Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, Phase III TITAN study. *J. Clin. Oncol.* **39**: 2294-2303, 2021.
- 8) 勝岡洋治・他：血液透析中の去勢抵抗性前立腺癌患者にエンザルタミド投与の1症例. *泌尿外.* **33**: 1016-1020, 2020.
- 9) Tsang, E. S. et al.: A case report of enzalutamide administration in a dialysis-dependent patient with castration-resistant prostate cancer. *J. Oncol. Pharm. Pract.* **24**: 143-145, 2018.
- 10) van Nuland, M. et al.: Plasma levels of enzalutamide and its main metabolites in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing hemodialysis. *Clin. Genitourin. Cancer.* **17**: e383-e386, 2019.
- 11) Simões, J. et al.: Metastatic castration-resistant prostate cancer and the challenge of a patient with chronic kidney disease in hemodialysis. *Autops. Case Rep.* **8**: e2018011, 2018.
- 12) Kimata, R. et al.: Safety of abiraterone acetate administration in elderly patients receiving peritoneal dialysis with castration-resistant prostate cancer: two case reports. *J. Nippon Med. Sch.* **86**: 135-138, 2019.
- 13) Saltalamacchia, G. et al.: Renal and cardiovascular toxicities by new systemic treatments for prostate cancer. *Cancers.* **12**: 1750, 2020.
- 14) Akaza, H. et al.: Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer.* **115**: 3437-3445, 2009.

METASTATIC CASTRATION-SENSITIVE PROSTATE CANCER IN A HEMODIALYSIS PATIENT TREATED WITH APALUTAMIDE : A CASE REPORT

KOKI ICHIHARA, DAISUKE SETO AND KAZUNOBU KATTO

Department of Urology, National Hospital Organization Shikoku Medical Center for Children and Adults, Kagawa, Japan

Abstract :

A seventy-nine-year-old man was diagnosed with localized prostate cancer and underwent a total prostatectomy in 2013. Histopathological examination showed adenocarcinoma with a Gleason Score of 4 + 5, pT3aN0, RM0. No postoperative adjuvant therapy was performed. Hemodialysis (HD) was started in 2016. Biochemical recurrence with PSA 0.581 ng/mL was found in April 2017, however no therapy was performed due to the lack of consent. PSA level became elevated to 11.90 ng/mL, and imaging studies showed multiple bone metastases in May 2021. The patient was diagnosed with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) after prostate cancer surgery, and was treated with androgen deprivation therapy and apalutamide (APA) with consent. PSA level decreased rapidly. Skin rash appeared as an adverse event, and was treated with antihistamines and topical steroids. APA was temporarily withdrawn when symptoms worsened. After 76 days of treatment, anorexia and diarrhea became evident, and in addition after 80 days, Grade 4 hypokalemia was observed. Therefore, APA was discontinued. PSA level decreased to 0.016 ng/mL at 5 months after the start of treatment. APA was effective in the treatment of a patient with mCSPC on HD, however careful observation for adverse effects is warranted.

(Nishinohon J. Urol. 84 : 548-552, 2022)

key words : mCSPC, apalutamide, hemodialysis
