

前立腺癌に対する LH-RH analogue 投与直後の 内分泌および腫瘍マーカーの動態について

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 (主任: 齋藤博教授)

竹内 信一, 吉田謙一郎, 遠坂 顕

小林 信幸, 内島 豊, 齋藤 博

DYNAMIC STUDY OF THE HORMONAL LEVELS AND TUMOR MARKERS AFTER THE FIRST ADMINISTRATION OF LONG-ACTING LH-RH ANALOGUE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Shin-ichi Takeuchi, Ken-ichiro Yoshida, Akira Tosaka,

Nobuyuki Kobayashi, Yutaka Uchijima and Hiroshi Saitoh

From the Department of Urology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

The dynamics of hormonal levels and tumor markers after the first administration of long-acting luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analogue were evaluated in patients with prostate cancer. Eight patients with histopathologically proved prostate cancer who were previously untreated were studied.

The surge in plasma testosterone was recognized in 7 patients after the first administration of a long-acting LH-RH analogue, and reached the highest level after the 3rd day in 6 patients and 14th day in 1 patient. The onset of flare-up reaction due to a transient increase in plasma testosterone was recognized in 3 patients, whose clinical symptoms and signs were increased bone pain in 2 patients and acute urinary retention in 1 patient.

An abnormal level of serum prostatic acid phosphatase (PAP) and prostate specific antigen (PSA) was observed in 7 of the 8 patients before treatment. The serum PAP and PSA levels slightly increased after treatment in 4 and 3 patients, respectively.

These findings suggest that the combination of estrogen or antiandrogen would allow a safer use of long-acting LH-RH analogue to prevent the risk of a flare-up reaction associated with the first administration of long-acting LH-RH analogue.

(Acta Urol. Jpn. 40: 393-400, 1994)

Key words: Long-acting LH-RH analogue, Prostate cancer, Dynamic study

緒 言

luteinizing hormone-releasing hormone (以下, LH-RH) は LH-RH test として下垂体・精巣の機能試験に用いられているごとく, 成人男子ではその単回投与により下垂体からの gonadotropin の放出が高まり, その結果血中に精巣由来の testosterone (以下, T) が増加する。しかし, 本剤はその過剰量を慢性に投与すると下垂体は LH-RH に対し無反応となり, LH, FSH の放出不全を起こし, 血中 T 濃度は低下する¹⁾。これを LH-RH による down regulation と呼び, 前立腺癌の内分泌療法 of 理論的根拠と

なっている。

最近, この LH-RH よりも長時間作用する analogue が開発され副作用が少なくかつ臨床的に使用しやすい新たな内分泌療法となる前立腺癌の治療薬として注目されている²⁻⁶⁾。

しかし, 本剤には不可避の副作用が存在する。それは本剤により下垂体が LH-RH に対し無反応になる前に, 一過性に LH-RH 受容体と LH-RH との結合がおきるため, そのシグナル伝達により LH の放出がおき, 増加した LH → 精巣からの T 分泌の増加 → 前立腺癌細胞の増殖, というように作用し症状の増悪をおこす。臨床的には原発巣や転移巣の増殖により,

骨疼痛⁹⁾、脊髄圧迫症状⁹⁾や急性尿閉^{10,11)}が起きる。これらの現象は flare-up と呼ばれ、その頻度は6~10%とされるが¹⁰⁾、その詳細な検討はいまだ少ない。そこで今回、われわれはその解析を試みるとともに、一過性の血中T濃度の上昇が前立腺局所の増大や骨転移の悪化といったような臨床所見に問題をおよぼすかにつき検討したので報告する。

対象および方法

対象は組織学的に腺癌と診断しえた未治療前立腺癌患者8例で、年齢は65~80歳(平均:74歳)、組織学的分類は中分化型:4例、低分化型:4例、臨床病期は stage A₂:1例、stage C:1例、stage D₁:2例、stage D₂:4例である。なお、今回使用した long-acting LH-RH analogue は酢酸ゴセレリン(3.6 mg デボ剤; 以下、LH-RH analogue) で、8症例の本剤投与開始前の血中T濃度は 352~696 ng/dl (552.4

±36.1 ng/dl) と全例、正常域内であった。

方法は最初の4例は投与前および投与後経時的に1日、2日、3日、7日、9日、14日、15日、21日、28日と朝9時に採血し、血中T、アンドロステンジオン、5 α -ジヒドロテストステロン(以下、5 α -DHT)、エストラジオール(以下、E₂)、プロラクチン、LH、FSHを測定した。同時に腫瘍マーカーである prostatic acid phosphatase (以下、PAP)、prostate specific antigen (以下、PSA)、 γ -seminoprotein (以下、 γ -Sm)も測定した。これらの経時的測定にて検査項目の変動が明らかとなった後、残りの4例については投与前および投与後3日、7日、14日、21日、28日と採血し、アンドロステンジオン、プロラクチンを除いた同様の項目につき測定を行った。臨床症状の観察として全例に自覚症状の変化の有無を問診にて行った。また、前立腺局所の変化をみるために LH-RH analogue 投与後7日、14日、28日に経直腸エコーを

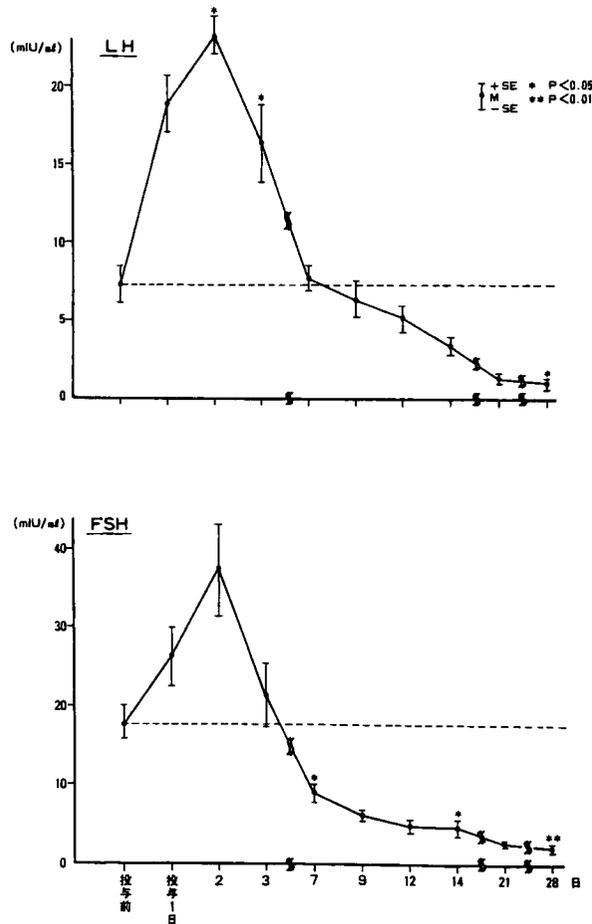


Fig. 1. LH-RH analogue 投与後の血中 LH, FSH の推移

実施した. なお, stage D₂ の4例においては血中アルカリフォスファターゼ (以下, ALP) についても測定した. 血中ステロイドホルモンの測定は radio-immunoassay により行った. これらの intraassay および inter-assay CV 値は T についてはそれぞれ 5.9%, 8.4%, E₂ ではそれぞれ 3.4%, 4.6%, プロラクチンではそれぞれ 7.4%, 5.0%, LH, FSH はそれぞれ 2.7%, 4.3% および 2.2%, 2.1% であった.

結 果

I. 内分泌動態について

1. 血中ゴナドトロピンの推移

血中 LH, FSH は投与前にそれぞれ 7.3 ± 1.2 mIU/ml, 17.9 ± 2.1 mIU/ml であったが, 全例において LH-RH analogue 投与後上昇し, 2日目にそれぞれ 24.8 ± 2.8 mIU/ml, 37.6 ± 6.3 mIU/ml とピークに達

した後, 7日目までは速やかに低下し以後は漸減するパターンを示した (Fig. 1). なお, プロラクチンは特に変動を認めなかった.

2. 血中ステロイドホルモンの推移

血中 T 濃度は 8 例中 6 例において LH-RH analogue 投与後, 一過性に速やかに上昇し 3日目に 929.5 ± 108.8 ng/dl とピークに達した後, 12日~14日まで直線的に低下し 28日目には 27.2 ± 7.8 ng/dl と去勢レベルにまで到達した. 投与前の血中 T 濃度が 520 ng/dl であった 70歳の 1 例において投与後も一過性の血中 T 濃度の上昇は認めなかったが, 徐々に低下し 28日目には 6 ng/dl と去勢レベルにまで到達した. また, 投与前の血中 T 濃度が 536 ng/dl であった 80歳の 1 例においてはそのピークが 1,130 ng/dl と 14日目まで血中 T 濃度の上昇が遷延したが 28日目には 27 ng/dl と去勢レベルに達していた (Fig. 2). 5α -DHT は投

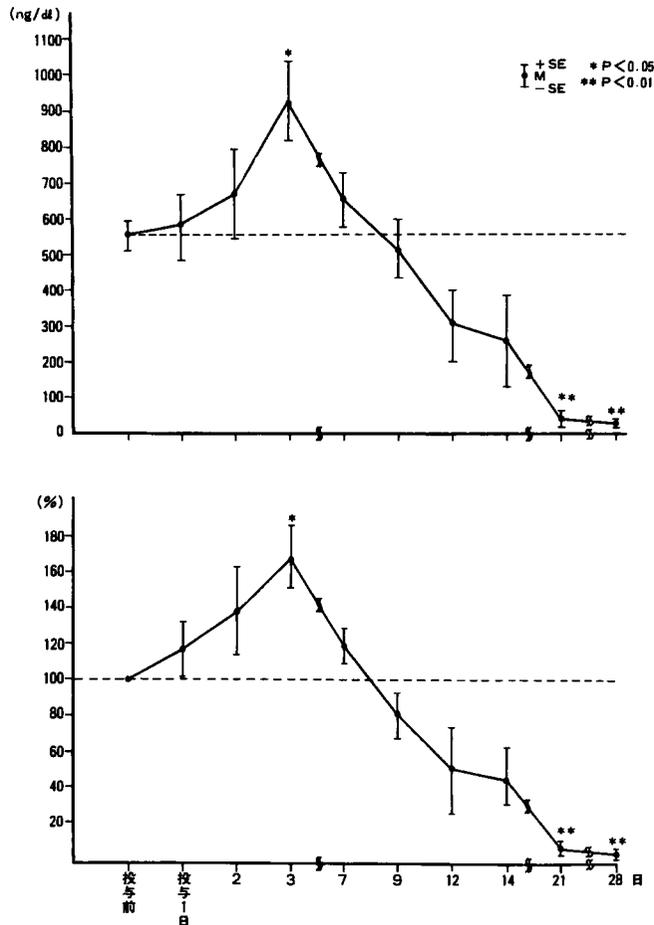


Fig. 2. LH-RH analogue 投与後の 血中 Testosterone の推移

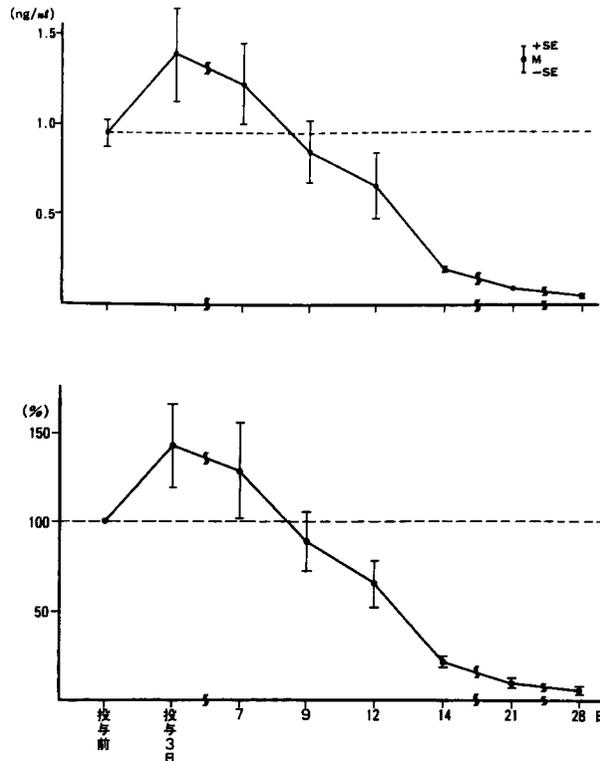


Fig. 3. LH-RH analogue 投与後の血中 5 α -DHT の推移

与前に 0.95 ± 0.10 ng/ml であったが、全例において血中 T 濃度の推移と同じく、3 日目に 1.39 ± 0.27 ng/ml とピークに達し以後は漸減した (Fig. 3)。血中 E₂ 値は投与前 27.1 ± 4.7 pg/ml であったが、5 α -DHT 同様、3 日目に 88.0 ± 12.4 pg/ml とピークに達し以後は漸減した。E₂/T および 5 α -DHT/T の比率を Fig. 4 に示す。両者とも LH-RH analogue 投与後 9 日目まではほぼ一定した比率を示したが、その後は直線的に増加した。血中アンドロステジオン値は 8 例中 4 例において経時的に測定したが、投与前 1.15 ± 0.27 ng/ml、投与後 1 日目 0.8 ± 0.12 ng/ml、2 日目 1.11 ± 0.23 ng/ml、3 日目 0.95 ± 0.15 ng/ml、7 日目 0.6 ± 0.12 ng/ml、14 日目 0.55 ± 0.11 ng/ml、28 日目 0.45 ± 0.09 ng/ml と一定の変動は認めなかった。

II. 腫瘍マーカーの推移

1. 血中 PAP の推移

血中 PAP は LH-RH analogue 投与前に高値を示した 7 例中 4 例において投与 7 日目までは軽度上昇するのを認めたが、その後は徐々に低下した (Fig 5)。

2. 血中 PSA の推移

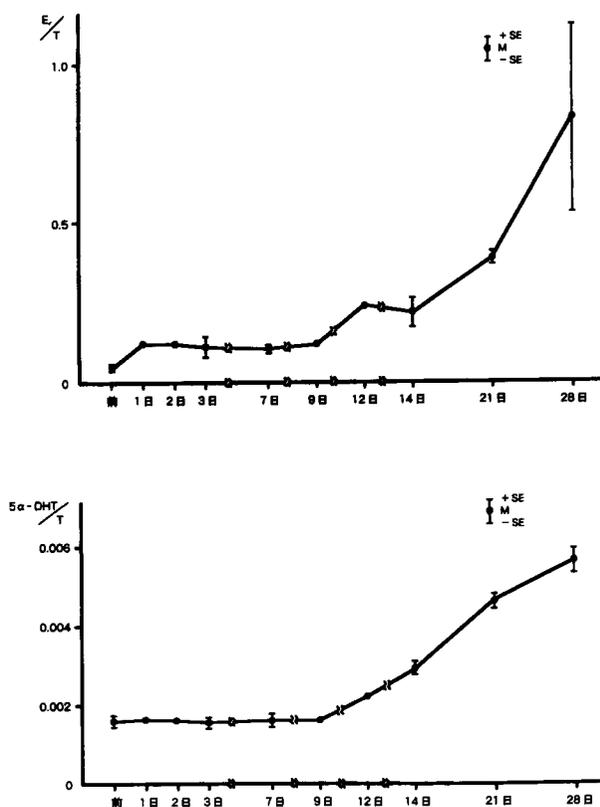
血中 PSA は LH-RH analogue 投与前に高値を示した 7 例中 3 例においては、投与後 7 日目までは軽度ではあるが上昇し以後は低下するのを認めた。また、2 例においては 7 日目まではほとんど変動せず、その後低下するのを認めた。残りの 2 例中 1 例は投与後、速やかに低下したが、1 例はほとんど変動を示さなかった (Fig. 6)。一方、 γ -Sm は変動を認めなかった。また、stage D₂ の症例において測定した血中 ALP 値も変動を認めなかった。

III. 臨床症状について

前立腺局所については経時的に施行した経直腸エコーによる観察では 1 例において LH-RH analogue 投与後 28 日目に軽度縮小を認めた以外、変化はなかった。自覚的には stage D₂ の 2 例において LHRH analogue 投与後 2~3 日目に骨性疼痛の増悪を認めたが 1 週以内には消失した。また、stage D₂ の 1 例において投与翌日から排尿障害の悪化により尿閉状態となったが 7 日目には自排尿可能となった。

考 察

前立腺癌の治療法として従来、血中テストステロン

Fig. 4. LH-RH analogue 投与後の血中 E_2/T , $5\alpha\text{-DHT}/T$ の推移

濃度を低下させる目的で去勢術やエストロゲン剤投与が行われてきたが、これらは肉体的・精神的苦痛や女性化乳房、心血管系の合併症を伴う¹²⁾といったように臨床問題点が指摘されてきた。

これらに比して LH-RH analogue は下垂体の down regulation によりゴナドトロピンの生成・分泌を抑制し、その結果精巣におけるテストステロン生成を抑制することによりその濃度を確実に去勢域にまで低下するように作られた前立腺癌治療薬である¹³⁾。しかし、本剤投与開始初期にはゴナドトロピンの一過性の増加とこれによるアンドロゲン生成の増加、さらに血中アンドロゲン増加に起因する前立腺癌およびその随伴症状の増悪といった一連の flare-up が起こるとされている⁹⁻¹¹⁾。

われわれの検討では、LH-RH analogue 投与後 LH, FSH は増加し 2 日目にはピークに達し以後は低下するパターンを示し、また血中テストステロンは 8 例中 6 例が 3 日目にピークに達し、以後は直線的に低下し 28 日目には去勢レベルに達していた。しかし、

70 歳 stage D₂ の症例においては LH-RH analogue 投与後も血中テストステロンの flare は認めず直線的に低下し 28 日目には去勢レベルに達し、また 80 歳 stage D₂ の症例は血中テストステロンの上昇が 14 日間と遷延したが 28 日目には去勢レベルに達していた。これらは LH-RH analogue に対する反応に個人差があるためと思われた。一方、腫瘍マーカーについてみると諸家の報告¹⁴⁻¹⁶⁾では有意に低下したとするものが多いが、われわれの結果では血中 PAP は LH-RH analogue 投与前に異常値を認めた 7 例中 4 例において 7 日目まで微増し以後は低下するのを認め、また血中 PSA は投与前に異常値を認めた 7 例中 3 例において 7 日目まで微増し、以後低下するのを認めた。臨床症状については、70 歳 stage D₂ の症例において LH-RH analogue 投与翌日から尿閉状態となったが 7 日目には自排尿可能となっており、また 70 歳および 79 歳の stage D₂ の 2 例においては LH-RH analogue 投与後 2~3 日目に骨性疼痛の悪化を認めたが 7 日目頃には消失している。これらの現象は flare-up と考

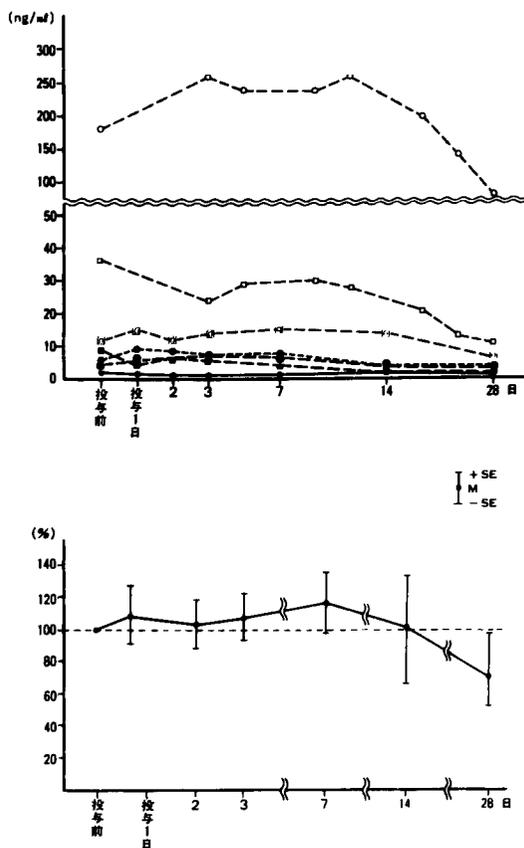


Fig. 5. LH-RH analogue 投与後の血中 PAP の推移

えられたが血中テストステロンの一過性上昇による腫瘍側の反応には時間差があるものと思われた。

前立腺癌に対する LH-RH analogue 投与に伴う血中ホルモン濃度についての検討は LH, FSH, T についてを除けばあまり行われていない。今回、われわれは T に加え 5 α -DHT, E₂, アンドロステンジオンを測定したが、5 α -DHT, E₂ の変動が血中 T の変動にきわめて類似した結果がえられ、5 α -DHT や E₂ はその大部分が精巢性 T 由来であることが示唆されたがその変動を詳細に検討すると、Fig. 4 に示すごとく E₂/T, 5 α -DHT/T が T 濃度が低下する14日以降に増加することは血中 T の低下と 5 α -DHT, E の低下が一致したのではなく、5 α -DHT や E₂ 生成には精巢由来の T を介さない経路、おそらく副腎性アンドロステンジオン由来の可能性が示唆された。これに対し、われわれが一部の症例において測定した血中アンドロステンジオン値は LH-RH analogue 投与後、一定の変動は認められなかった。成人男子において血中アンドロステンジオンの由来は、そのおよそ半分が

精巢である¹⁷⁾ことからテストステロン生成が高まるにもかかわらずアンドロステンジオンの生成が増加しないことは興味深い。これについてはテストステロン生成に関与する酵素活性、テストステロン生成に至るまでの pathway から 2, 3 の推論がなされる。① アンドロステンジオン→テストステロンの活性が高いため、アンドロステンジオンが生成されながらもテストステロンが速やかに生成されアンドロステンジオン濃度は増加しない（このことは 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase の product, activity から説明される¹⁸⁾、② ヒトにおいてはテストステロン生成は P₅ route を通る (dehydroepiandrosterone→androstendione→testosterone, dehydroepiandrosterone→androstendiol→testosterone, の2説がある) が、ゴナドトロピン増加時には dehydroepiandrosterone→androstendione→testosterone ではなく、dehydroepiandrosterone→androstendiol→testosterone となりアンドロステンジオンは変化しない（このことは酵素の活性増加には差がある、膜上の酵素配列に相

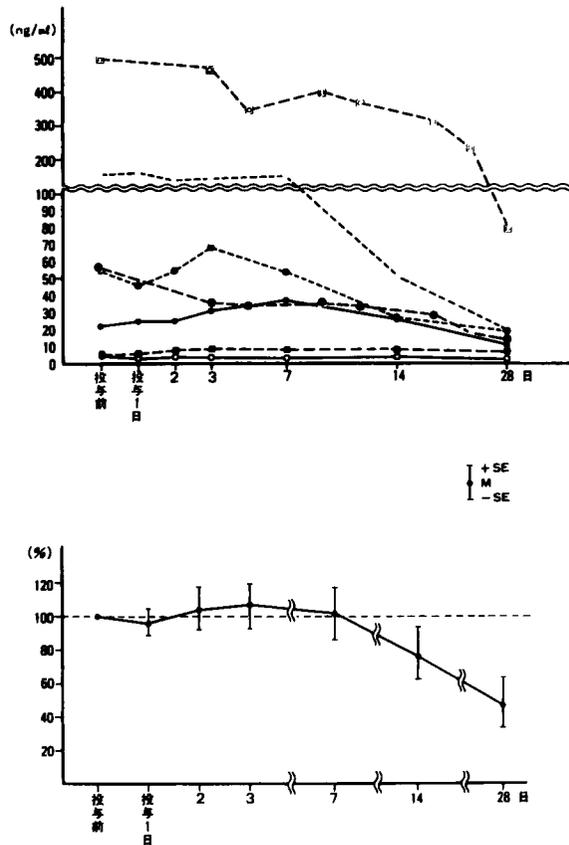


Fig. 6. LH-RH analogue 投与後の血中 PSA の推移

対的ずれが生じる¹⁹⁾, などから説明されている)が推察される。

以上の結果より, LHRH analogue は確実に血中テストステロン濃度を去勢域にまで低下させえるが, 問題点として本剤投与開始初期には下垂体が LH-RH に対し無反応になる前に一過性にしる LH-RH 受容体と LH-RH との結合がおきるため, そのシグナル伝達により LH-RH の放出がおき, 増加した LH→精巣からのテストステロン分泌の増加→前立腺癌細胞の増殖, という図式で作用し, その結果腫瘍側の反応を起こさせ前立腺局所とその随伴症状を悪化させる可能性もある²¹⁾. 従って, 今後は LH-RH analogue 投与開始初期にはエストロゲンや anti-androgen 剤を一定期間併用していた方が安全であると思われた。

結 語

未治療前立腺癌症例 8 例に対して long acting LH-RH analogue を使用し, 投与直後の内分泌および腫瘍マーカーの動態について検討し以下の結果をえ

た。

1. 一過性の血中テストステロン濃度の上昇は 7 例に認め, そのピークは 6 例では 3 日目, 1 例では 14 日目であった。
2. 一過性の血中テストステロン濃度の上昇に起因する前立腺局所およびその随伴症状の悪化すなわち flare-up は stage D₂ の 2 例に骨性疼痛の増悪を, 1 例に排尿障害の悪化による尿閉状態を認めた。
3. 腫瘍マーカーである血中 PAP は LH-RH analogue 投与前に異常値を認めた 7 例中 4 例において投与後 7 日目までは微増し以後は低下するのを, また血中 PSA は投与前に異常値を認めた 7 例中 3 例において投与後 7 日目まで微増し以後は低下するのを認めた。

文 献

- 1) Schally AV: Role of peptides and protein in control of reproduction. 89, Elsevier, New York, 1983

- 2) Ahmed SR, Grant J, Shalet SM, et al.: Preliminary report on use of depot formulation of LHRH analogue ICI 118630 (Zoladex) in patients with prostatic cancer. *Br Med J* **290**: 185-187, 1985
- 3) Walker KJ, Turkes AO, Zwink R, et al.: Treatment of patients with advanced cancer of the prostate using a slow-release (Depot) formulation of the LHRH agonist ICI 118630 (Zoladex). *J Endocrinol* **103**: R1-R4, 1984
- 4) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 前立腺癌に対する徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex) の臨床効果. *泌尿紀要* **33**: 141-150, 1987
- 5) 金武 洋, 来山敏夫, 南 祐三, ほか: 前立腺癌に対する ICI 118,630 (Zoladex) Depot 製剤による臨床試験. *西日泌尿* **49**: 1967-1979, 1987
- 6) Debruyne FMJ, Denis L, Lunglmayer G, et al.: Long-term therapy with a depot luteinizing hormone-releasing hormone analogue (Zoladex) in patients with advanced prostatic carcinoma. *J Urol* **140**: 775-777, 1988
- 7) Holdway IM, Ibberton HK, Croxson MS, et al.: Treatment of metastatic prostate carcinoma with the Depot LRH analogue Zoladex. *Prostate* **12**: 119-127, 1988
- 8) Holdaway IM, Ibberton HK, Croxson MS, et al.: Zoladex treatment of symptomatic prostatic carcinoma. *Am J Clin Oncol (CCT) (Suppl. 2)*: S123-S126, 1988
- 9) Waxman JMA, Hendry WF, Whitfield HN, et al.: Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotropin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J* **291**: 1387-1388, 1985
- 10) Sculze H and Senge T: Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* **144**: 934-941, 1990
- 11) Thompson IM, Zeidman ? and Rodriguez FR: Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* **144**: 1479-1480, 1990
- 12) Clark P and Houghton L: Subcapsular orchidectomy for carcinoma of the prostate. *Br J Urol* **49**: 419-425, 1977
- 13) Hutchinson FG and Furr BJA: Biodegradable polymers for the sustained release of peptides. *Biochem Soc Trans* **13**: 520-523, 1985
- 14) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 前立腺癌内分泌療法—LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex) と去勢術あるいはエストロゲン療法との臨床比較試験—. *泌尿紀要* **34**: 1853-1863, 1988
- 15) Peeling WB: A phase III trial comparing ICI 118,630 (Zoladex) with orchidectomy in the management of advanced prostatic cancer. *Royal Soc. Med. Int. Cong. & Sym Series*: 27-46, 1987
- 16) Soloway MS, Smith JA, Chodak G, et al.: Zoladex versus orchidectomy in treatment of advanced prostate cancer: A randomized trial. *Urology* **37**: 46-51, 1991
- 17) Vermeulen A: Adrenal androgens (zona reticularis). In: *Radioassay system in clinical endocrinology*, ed. by Abraham G.E., p. 321-326, Marcel Dekker Inc., New York, 1981
- 18) Yoshida K, Takahashi J, Winters SJ, et al.: Steroidogenesis in the monkey testis: Relationship of enzyme organization to endogenous steroids, steroidogenesis and gonadotropin treatment. *J Steroid Biochem* **21**: 49-58, 1984
- 19) 吉田謙一郎: 精巣における androgen 生成能. *日独医報* **36**: 121-131, 1991

(Received on November 4, 1993)
 (Accepted on January 5, 1994)