

## 前立腺肥大症のアンチアンドロゲン療法に おける脂質代謝への影響

昭和大学藤が丘病院泌尿器科 (主任: 甲斐祥生教授)

井口 宏, 池内 隆夫, 甲斐 祥生

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田英機教授)

吉 田 英 機

### INFLUENCE OF ANTI-ANDROGEN THERAPY FOR PROSTATIC HYPERTROPHY ON LIPID METABOLISM

Hiroshi Iguchi, Takao Ikeuchi and Yoshio Kai

*From the Department of Urology, Showa University, Fujiyama Hospital*

Hideki Yoshida

*From the Department of Urology, Showa University, School of Medicine*

Antiandrogen therapy has an important role in the treatment of patients with benign prostatic hypertrophy who lack indication for surgery. Herein, the effects on lipid metabolism of administration of antiandrogen agents for benign prostatic hypertrophy are reported.

Eighty patients with benign prostatic hypertrophy were each treated with the antiandrogen agents, chlormadinone acetate, allylestrenol, gestonorone caproate and oxendolone for 12 months. The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL),  $\alpha$ -lipoprotein, apoprotein, and malondialdehyde (MDA) were measured every 4 weeks after initiation of antiandrogen treatment. In the chlormadinone acetate group, the TG level was significantly decreased between 3 and 6 months after treatment ( $p < 0.05$ ). In the oxendolone group, the  $\alpha$ -lipoprotein level was also elevated between 3 and 6 months and between 6 to 12 months after treatment ( $p < 0.05$ ). The MDA level was also significantly elevated 6 and 12 months after treatment. However, the levels of the other lipids were within the normal range. In conclusion, the changes in the levels of plasma lipoprotein, apoprotein and MDA resulting from antiandrogen therapy were unlikely to be a cause of ischemic coronary disease.

(Acta Urol. Jpn. 40 : 215-219, 1994)

**Key words:** Prostatic hypertrophy, Anti-androgen therapy, Lipid metabolism

#### 緒 言

前立腺肥大症の治療は TUR-P に代表される手術療法が根本的治療法であるが、合併症により手術療法の適応にならない症例や比較的早期の肥大症には非手術療法が選択される。薬物療法のうちで、肥大した前立腺の縮小効果を目的に開発されたアンチアンドロゲン剤の果たす役割は大きく、その有用性については高く評価されている。しかし、使用に当たっては高齢者が投与対象になるため副作用にも十分な注意を向ける必要がある。そこでわれわれは、前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン療法の際の血清脂質の変化を黄体ホルモン製剤のカプロン酸ゲストノロン (gestono-

rone caproate), 酢酸クロルマジノン (chlormadinone acetate), アリルエステレンオール (allylestrenol) および 19-ノルテストステロン系のオキシンドロン (oxendolone) を用いて検査し、その変化より動脈硬化にもとづく合併症とくに冠動脈疾患 (CHD) の可能性について検討したので報告する。

#### 対象および方法

1. 対象: 症例は昭和大学藤が丘病院およびその関連病院で臨床的・組織学的に前立腺肥大症と診断された 80 例である。治療の内訳は、gestonorone caproate 投与が 41 例 (平均年齢 72.3  $\pm$  8.9 歳), chlormadinone acetate 投与が 12 例 (69.75  $\pm$  6.6 歳), allylestrenol

投与が10例(平均年齢71.6±8.3歳), oxendolone 投与が17例(平均年齢77.6±8.4歳)であり, 治療前に脂質代謝異常や心血管障害, 肝臓機能障害, 腎機能障害, 糖尿病のあるものは除外している。

2. アンチアンドロゲン剤の投与方法: 内服薬である chlormadinone acetate と allylestrenol は1回25 mg を1日2回経口投与した. 注射製剤である gestonorone caproate と oxendolone は1アンプル200 mg の製剤を週1回殿筋内に筋注した. なお, 各薬剤の投与期間はともに連続48週とした。

3. 脂質採血の内容: 総コレステロール (TC), HDL-コレステロール (HDL-C), 中性脂肪 (TG), LDL-コレステロール (LDL-C), 電気泳動によるリポ蛋白分画, アポ蛋白分画; A-I, A-II, B, C-II, C-III, E, 過酸化脂質 (MDA) を中心に検索した. 採血は12時間以上空腹とした後に施行し, 投与前, 投与3ヵ月, 投与6ヵ月, 投与12ヵ月の計4回採血し検討した. アルコール摂取など脂代謝障害に関係する因子は除外した. また, これら脂質のうちとくに動脈硬化との関係が強くいわれている LDL-C 値については Friedwald の式 ( $LDL-C \text{ 値} = TC - HDL-C - TG/5$ ) により算出した. なお, TG が 400 mg/dl 以上では  $LDL-C \text{ 値} = TC - HDL-C - 0.16 \times TG$  より算出することになっているが, 今回は TG が 400 mg/dl をこえる症例は認めなかった。

4. 各脂質値の異常値: 1987年に日本動脈硬化学会コンセンサス・カンファレンスで治療を開始すべき異常値として提示された数値,  $TC \geq 220 \text{ mg/dl}$ ,  $TG \geq 150 \text{ mg/dl}$ ,  $HDL-C \leq 40 \text{ mg/dl}$ ,  $LDL-C \geq 140 \text{ mg/dl}$  を異常値として取り扱った。

5. 検定法: 統計処理は Whitney-Mann の検定を用いた。

## 結 果

### 1. 血中脂質値の変化について (Fig. 1).

TC は4剤ともに12ヵ月で変化は認めなかった. TG では chlormadinone acetate において6ヵ月と12ヵ月, 3ヵ月と12ヵ月との間に危険率5%で有意に低下がみられた。

### 2. リポ蛋白について (Fig. 2).

HDL-C および LDL-C は4剤とも12ヵ月で変化は認めなかった. 電気泳動によるリポ蛋白分画については,  $\beta$  リポ蛋白, pre- $\beta$  リポ蛋白では4剤とも12ヵ月で変化は認めなかった. しかし,  $\alpha$  リポ蛋白では oxendolone の投与3ヵ月と6ヵ月, および chlormadinone acetate の投与6ヵ月と12ヵ月との間に危

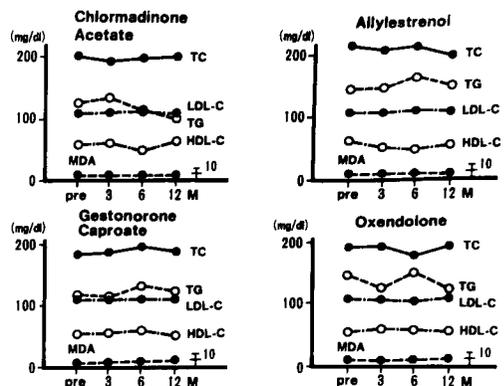


Fig. 1. Changes of serum lipids and malondialdehyde.

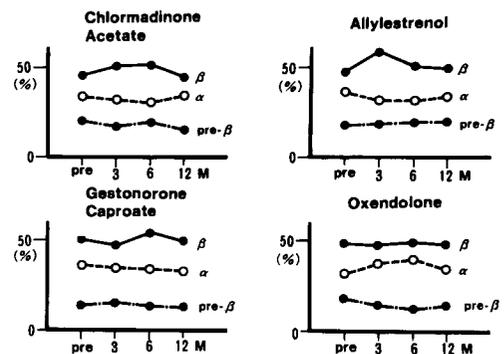


Fig. 2. Changes of lipoprotein fraction.

険率5%で有意に上昇がみられた。

### 3. 過酸化脂質値について (Fig. 1)

gestonorone caproate, oxendolone の両者で投与6ヵ月と12ヵ月の間に危険率5%で有意に上昇する傾向を認めた。

### 4. アポ蛋白分画について

allylestrenol についてのみ検討したが A-I, A-II, B, C-II, C-III, E のいずれにも変化は認められなかった。

## 考 察

前立腺肥大症は高齢男子の排尿障害の主因をなす疾患であるので, わが国においても高齢化社会の到来に伴って, 今後さらに患者の増加が予想される. 現在の肥大症に対する治療法は TUR-P に代表される手術療法である. しかし, 手術療法が適応にならなかった場合や比較的早期の肥大症には非手術療法が選択され, その中でも薬物療法であるアンチアンドロゲン療法の果たす役割は大きい。

前立腺肥大症の発症には従来よりアンドロゲンが関与するといわれ、アンドロゲン作用発現を阻害する薬剤すなわちアンチアンドロゲン剤が開発された。現在までわが国で前立腺肥大症の治療に使用されているのは、ステロイド性アンチアンドロゲン剤であり、黄体ホルモン製剤の *gestonorone caproate*, *chlormadinone acetate*, *allylestrenol* と 19-ノルテストステロン系の *oxendolone* である。これらのアンチアンドロゲン剤は、植物製剤やアミノ酸製剤とはその作用機序を異にし、自覚症状の改善だけでなく、他覚的所見の改善の見られる点で評価されている。

しかし、前立腺癌のエストロゲン療法においては心血管障害の発症<sup>1,2)</sup>や高脂血症の報告<sup>3)</sup>などが散見されており、ホルモン療法の際の合併症への警鐘がなされている。そこで、すでにわれわれは前立腺肥大症に対する *gestonolone caproate* 投与時の冠動脈障害 (CHD) の可能性の有無を脂質代謝の面から検討し、脂質代謝への影響は認めないことを報告した<sup>4)</sup>。今回はさらに、現在日本で臨床応用されている代表的な4種のアンチアンドロゲン剤 (*gestonorone caproate*, *chlormadinone acetate*, *allylestrenol*, *oxendolone*) 投与時の脂質代謝への影響について1年間の長期にわたり検討した。

冠動脈疾患 (CHD) の危険因子としては脂質系では TC, LDL-C, HDL-C, TG, Lp(a) などがあげられる。TC 値は CHD とよく相関し、250 mg/dl を越えてくると CHD の危険性が増加する傾向があるとされている<sup>5)</sup>。TG については高 TG 血症そのもの CHD の危険因子の1つとして考えられている<sup>6,7)</sup>。リポ蛋白の危険因子としての評価については HDL-C と CHD の間には強い逆相関があるといわれ<sup>1,2)</sup>、低 HDL-C は TC 値が 200 mg/dl 以下の正常範囲にあっても CHD の危険性を増加させるとされている<sup>8)</sup>。さらに、年齢と性も危険因子としてあげられているが、男性の CHD の危険性は女性にくら

べ約3倍であるとの報告もある<sup>9)</sup>。

アポ蛋白は、現在ではアポ A-I, A-II, B, C-II, C-III, E の6種類を計ることができる。動脈硬化の因子を検討するうえで A-I, B, E の3者が強く関係するといわれている。アポ A-I の低下は動脈硬化のディスクリミネーターとして、HDL-C よりは統計学的に強い意義を持つ<sup>9)</sup>。アポ B は TC と平行しており、TC 値が高くなくてもアポ B が高いときには動脈硬化性因子が存在することが予想される。アポ E は III 型高脂血症の指標となる。

過酸化脂質 (MDA)<sup>10)</sup> は不飽和脂肪酸と活性酸素や他の free radical とが作用して起こるが、その素材となる不飽和脂肪酸は細胞の膜に多量に存在する。MDA は生体膜の破壊をきたし、動脈硬化などの心血管障害や種々の臓器障害を起こすといわれている。

血清脂質とリポ蛋白をみることにより、性ホルモンと心血管障害の関連性を推察することは重要と思われる。富田ら<sup>11)</sup>は成熟ラットの精巣や卵巣の摘出で、脂肪組織の CEase 活性や LPL 活性が変動したことから、脂肪組織の酵素活性は性ホルモンに直接支配されていると報告している。ゲスターゲンは合成ステロイドで黄体ホルモンと似た構造式を有し、黄体ホルモン (プロゲステロン) 様作用に持つものをいい、今回検討した4剤のうち *oxendolone* を除いては性ホルモンと同様に考えてもよい面を持つものと思われる。

おのおののアンチアンドロゲン製剤の構造式を Fig. 3 に示したが、これらのアンチアンドロゲン剤の作用機序は主として前立腺細胞内へのテストステロンの取り込みの阻害、5 $\alpha$ -還元酵素の阻害、DHT と受容体の複合体形成の阻害である。一方、プロゲステロンのリポ蛋白代謝におよぼす影響については LPL, H-TGL 活性の増加と glycerol phosphate acyltransferase 活性の低下により TG, VLDL が低下するといわれており、Grönroos ら<sup>12)</sup>の報告によると medroxyprogesterone の大量投与により TC は 18

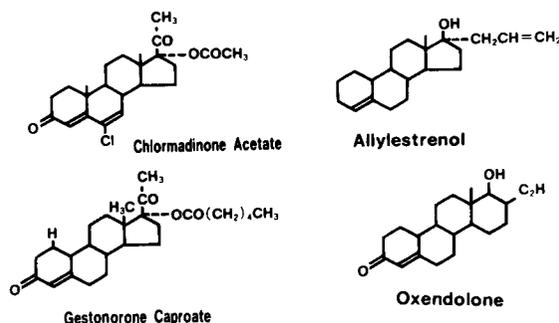


Fig. 3. Structures of each antiandrogenic agents.

%, LDL-C は16%低下するとされるが, 詳細な代謝経路については明らかにされていない。また, Bradley ら<sup>12)</sup>は Progesterone 使用者の HDL-C は対照より 15.8 mg/100 ml 低値であったと報告している。しかし, いずれも女性における検討であり, 女性は男性に比べ TG が低く, HDL-C が高いといわれ, さらに閉経後ではこの傾向が少なくなるなど男性との比較は困難である。しかしながら, 国内外を問わず男性での検討はきわめて少ない。

chlormadinone acetate の脂質系への影響としては, 今回の 50 mg/日の投与量では黄体ホルモンとしての作用は TG のみにとどまった。片山ら<sup>14)</sup>は本剤を 100 mg/日投与した症例について TC と TG を測定したところ, TC は投与 2 から 3 カ月で有意に低下し, 全経過では正常域以上に増加したものはなく, TC 値は低下するとしている。また, TG はやや上昇傾向を示すが, いずれも正常範囲内の変動であったと報告している。しかし,  $\beta$ -リポ蛋白や LDL の動きについての記載はなく, TC と TG 上昇の機序についての解析はない。志田ら<sup>15)</sup>の報告では 58 例中 4 例に TG の上昇を認めているが 3 例は前値が 150 mg/dl を越えており, 430 mg/dl が 1 例, 226 mg/dl が 1 例と投与前からの脂質代謝異常が疑われ, TG の上昇が単に chlormadinone acetate のゲスターゲン作用ばかりともいえない面をもっている。

allylestrenol は元来, 産婦人科領域で使用されているゲスターゲンであり, 一般使用量は 15 mg/日が上限で, 女性への投与では脂質系への影響は全般に低下させる傾向といわれている。しかし, 泌尿器科領域では chlormadinone acetate と同様量の 50 mg/dl を使用しており, 今回の検討では脂質系におよぼす変化は認めなかったが, 脂質系への影響については大山ら<sup>16)</sup>が TG, リポ蛋白分画の上昇例を報告している。一方, 鈴木ら<sup>17)</sup>は 20 例を 3 カ月間観察し, TG, TC の低下を指摘しており, 外国報告での女性への投与結果と一致している。しかしながら, リポ蛋白やアポ蛋白についての検討がないので TC, TG の低下がどのような作用機序に基づくものかを考察しなければならず, さらに解析が必要と思われる。

gestonorone caproate は黄体系のアンチアンドロゲン剤で allylestrenol と同様ゲスターゲンであるが, 今回の検討では MDA を上昇させる以外は, 他の脂質には影響はおよぼさなかった。oxendolone は前述の三者とは性格を異にし, 19-ノルテストステロン系のステロイド系アンチアンドロゲン剤で, 本剤自体ほとんどホルモン活性を示さない。今回の検討では  $\alpha$ リポ

蛋白の上昇および MDA の上昇を認めた。

ゲスターゲンの脂質代謝におよぼす作用機序は TG の代謝経路より推察できる。血中 TG は空腹時は主として VLDL 中に含まれている。VLDL 中の TG は, 末梢組織の LPL によって加水分解されて脂肪酸を遊離し, その脂肪酸は組織内にとりこまれて代謝される。すなわち, 血中 TG の変化の一つの要因として末梢組織の LPL 活性の変動があげられる。先に述べた富田ら<sup>11)</sup>の報告でラットの性腺摘出で LPL 活性が変動したのは,  $\alpha$ -アドレナリン結合能の変化によるものと推定していることから, ゲスターゲンの TG におよぼす作用機序も, ゲスターゲンが  $\alpha$ -アドレナリン受容体に作用し, その結果脂肪組織中の LPL 活性が亢進し VLDL 中の TG の異化が進み血中 TG が低下すると考えられる。また HDL の低下も LPL 活性の亢進により VLDL からの合成が減少する結果と推測される。

今回の検討では黄体ホルモン製剤, 19-ノルステロン系製剤ともに TC, TG, HDL, LDL, リポ蛋白分画, アポ蛋白には定型的な変化は示さなかった。MDA では注射製剤で上昇傾向をみたが, その値を考慮すると薬剤の影響によるものではなく局所の反応と思われる。吉田ら<sup>18)</sup>は前立腺肥大症そのものには潜在する CHD を保有する可能性はないとしており, CHD の危険因子をもたない症例においては長期連用という点でも問題はないと判断できる。しかしながら, その変動が軽微でも無視しうるものではなく, すでに危険因子を有する症例に投与すれば少なからず影響が出てくると思われる。今後, 高齢化社会を迎えてさらに代謝異常を有する症例や CHD の危険因子を有する患者へのアンチアンドロゲン剤の投与の機会が確実に増えると思われるので, 本剤投与中の副作用のチェックとして血清脂質のモニターはきわめて重要なことと考えられた。

## 結 語

前立腺肥大症 80 例に 4 種のアンチアンドロゲン剤を 1 年間投与し, 血中脂質値の変動を 3 カ月毎に測定した結果, 各脂質値に有意な変化は認められなかった。4 種のアンチアンドロゲン剤は冠動脈疾患の危険因子をもたない症例においては長期投与が可能な安全な薬剤であると思われる。しかし, すでに肝機能異常や高脂血症を有する症例に対しては二次的な合併症を引き起こす可能性もあり, 注意を払う必要があると思われる。また, その際には血中脂質のモニターはきわめて重要なことと考えられた。

本論文の要旨は第80回日本泌尿器科学会総会(東京)において発表した。

## 文 献

- 1) The veterans administration cooperative urological research group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* **124**: 1101-1107, 1967
- 2) The veterans administration cooperative urological research group: Carcinoma of the prostate: Treatment comparisons. *J Urol* **98**: 516-522, 1967
- 3) Wallentin L and Varenhorst E: Plasma lipoproteins during antiandrogen treatment by estrogen or orchidectomy in men with prostatic carcinoma. *Horm Metab Res* **13**: 293-297, 1981
- 4) 井口 宏, 島田 誠, 桧垣昌夫, ほか: 前立腺肥大症に対する gestonorone caproate (Depostat®) 投与時の脂質代謝に及ぼす影響. *日独医報* **28**: 380-385, 1984
- 5) Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, et al.: Serum cholestrol, blood pressure and mortality: Implications form a cohort of 361,662 men. *Lancet* **O** **25**: 933-936, 1986
- 6) Barbir M, Wile D, Trayner I, et al.: High prevalence of hypertriglyceridemia and apolipoprotein abnormalities in coronary artery disease. *Br Heart J* **60**: 397-403, 1988
- 7) Carlson LA and Böttinger LE: Risk factor for ischemic heart disease in men and women: Results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med Scand* **218**: 207-211, 1985
- 8) American Heart Association: Coronary risk Handbook: Estimating risk of coronary heart disease in daily practice. *Am Heart Asocs* pp. 1-50, 1973
- 9) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PFW, et al.: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholestrol levels: *JAMA* **256**: 2835-2838, 1986
- 10) 八木国夫: 血漿過酸化脂質の微量定量. *日医新報* **2784**: 100-101, 1976
- 11) 富田多嘉子, 林 栄一: 性ホルモンと脂質代謝. *動脈硬化* **10**: 625-626, 1982
- 12) Grönroos M and Lehtonen A: Effect of high dose progestin on serum lipids. *Atherosclerosis* **47**: 101-105, 1983
- 13) Bradley DD, Wingerd J, Petti DB, et al.: Serum high density lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins: *The N Eng J Med* **299**: 17-20, 1978
- 14) 片山 喬, 島崎 淳: 前立腺癌患者に対する chlormadinone acetate 療法の肝機能および血清総コレステロール, トリグリセライドにおよぼす影響について. *ホルモンと臨* **25**: 411-414, 1977
- 15) 志田圭三, 白岩康夫, 山中英寿, ほか: 前立腺肥大症に対する TZP-61 の使用成績. *診療と新薬* **25**: 1575-1591, 1988
- 16) 大山正明, 谷藤 匠, 原口 忠, ほか: 前立腺肥大症に対する Allylestrenol (Org AL-25) の臨床的検討. *泌尿紀要* **32**: 649-659, 1986
- 17) 鈴木和浩, 竹内弘幸, 稲葉繁樹, ほか: パーセリン®錠25による前立腺肥大症の治療 *Geriat Med* **29**: 1723-1732, 1991
- 18) 吉田英機, 島田 誠, 今村一男: 前立腺腫瘍における血清脂質動態に関する臨床的研究. *日泌尿会誌* **71**: 51-58, 1979

(Received on June 25, 1993)  
 (Accepted on December 10, 1993)  
 (迅速掲載)