

血液透析中の前立腺癌患者に対して LH-RH アナログによる ホルモン療法を施行した 1 例

国立松本病院泌尿器科 (医長: 米山威久)

水沢 弘哉, 紺谷 和彦, 岡根谷利一, 米山 威久

LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE FOR PROSTATE CANCER IN A HEMODIALYSIS PATIENT: A CASE REPORT

Hiroya MIZUSAWA, Kazuhiko KONTANI, Toshikazu OKANEYA and Takehisa YONEYAMA

From the Department of Urology, National Matsumoto Hospital

An 81-year-old man on chronic hemodialysis was referred to our hospital with urinary difficulty. Transperineal needle biopsy of a hard nodule in the prostate revealed moderately differentiated adenocarcinoma. He was diagnosed to have stage C prostate cancer. A standard dose of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analogue, leuporelin acetate (3.75 mg), was administered every 4 weeks for 15 months. No adverse effects were observed throughout the period. The clinical response to LH-RH analogue was excellent, with normalization of serum prostate-specific antigen level and relief of dysuria. Thus the standard dosage of LH-RH analogue is considered to be adequate for hemodialysis patients.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 421-423, 1997)

Key words: Prostate cancer, LH-RH analogue, Hemodialysis

緒 言

前立腺癌は年々増加の傾向を示し泌尿器科疾患の中でも近年特に関心を集めているが、透析患者もまた増加傾向が顕著であり¹⁾社会的な問題としても注目されている。透析患者には悪性腫瘍の発生が多いことが知られており²⁾、高齢者社会が進む今後は透析患者の前立腺癌の発生も増加することが推測される。このような症例は、高齢、長期治療、各種合併症の存在などの問題をかかえることになるため、その治療はよりいっそう安全性に配慮したものでなければならない。

黄体形成ホルモン放出ホルモン (以下 LH-RH) アナログは前立腺癌の治療薬として臨床効果にすぐれ、かつ副作用が比較的少ない³⁻⁵⁾理由により現在ではホルモン療法の第 1 選択のひとつとなっている。しかし、これまで透析患者に使用した症例についての報告⁶⁾はほとんどみられず、それ情報はきわめて乏しい。

今回われわれは病期 C の透析患者に対して LH-RH アナログによるホルモン療法を施行した。その際、黄体形成ホルモン (以下 LH) とテストステロンを透析前後に測定し、若干の知見をえたので報告する。

症 例

症例 : 81 歳, 男性

主訴 : 排尿困難

家族歴 : 特記すべきことなし

既往歴 : 1994 年 6 月から糖尿病性腎症のため週 2 回の血液透析 (透析器は BK-1.3P PMMA を使用) を受け、20 単位のインスリンでコントロールされている。1 日尿量は約 1,200 ml。

現病歴 : 1995 年 7 月 4 日、突然に排尿障害を認めたため当科を受診した。

現症 : 前立腺は鶏卵大に腫大した表面に硬結を触れた。

検査成績 : 血液検査 ; 赤血球 269 万/mm³, 血色素量 8.9 g/dl, ヘマトクリット 25.8%, 白血球 8,300/mm³, 血小板 17.7 万/mm³, 総蛋白 5.9 g/dl, 尿素窒素 90 mg/dl, クレアチニン 8.3 mg/dl, 総コレステロール 167 mg/dl, 前立腺特異抗原 (RIA) 11 ng/ml, MRI 検査の横断像では前立腺径は 4.5×5.0 cm であり、腫瘍部は T1 強調画像で低信号に描出され被膜に及んでいた。骨シンチグラフィでは転移の所見はなかった。最終的に前立腺針生検の結果、中分化腺癌、病期 C と診断した。Fig. 1 に LH-RH アナログ投与後の LH の変化を示す 投与前値は 61 (正常 : 2~5) mIU/ml と高値を示している。初回投与後一過性に急上昇を示すが 4 日後には投与前の値に戻り 4 週後の測定では正常範囲内に、8 週後には測定限界値以下にまで下降し、その後もそれを維持した。

テストステロンの変化を Fig. 2 に示す 投与前値は 232 (正常 : 250~1100) ng/dl とやや低値であっ

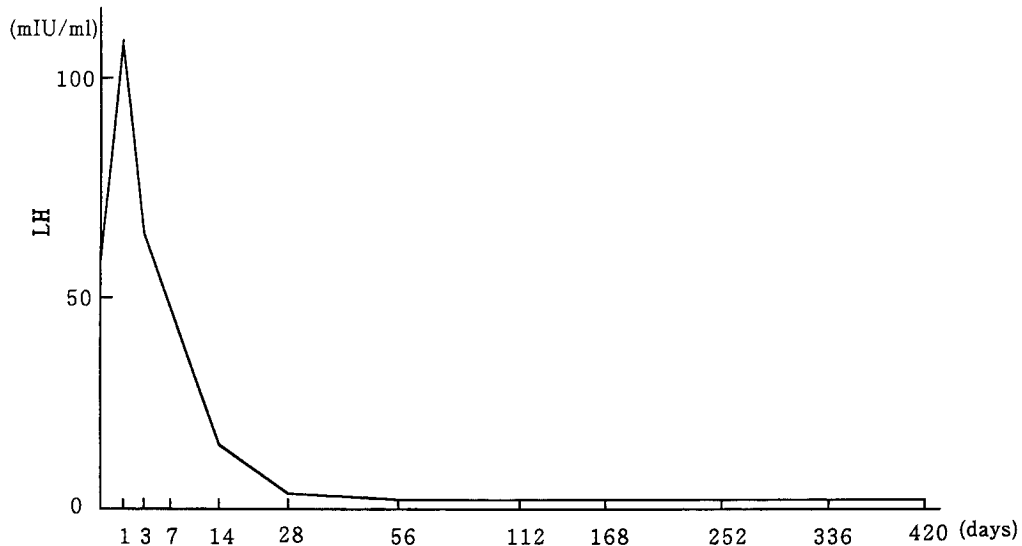


Fig. 1. Changes of LH after administration of LH-RH analogue.

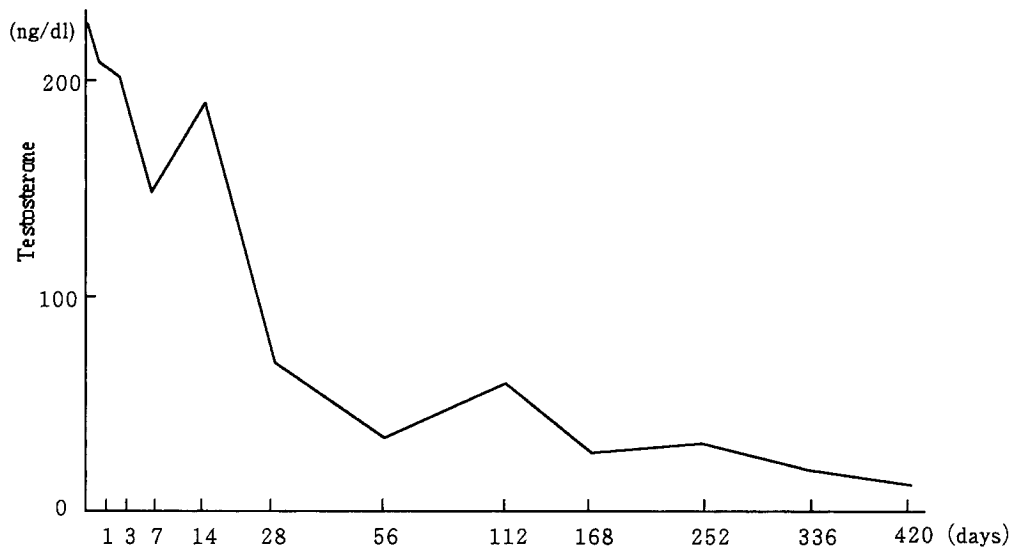


Fig. 2. Changes of testosterone after administration of LH-RH analogue.

た。初回投与後から漸減し、約4週後にはテストステロンは除辜レベルに達しその後も安定した。

透析前後でその各測定を比較すると、透析後では全般に軽度の減少傾向が認められた (Table 1)。

治療経過：1995年8月1日から LH-RH アナログによるホルモン療法を開始した。酢酸リュープロレリン (商品名リュープリン®) 3.75 mg を4週間ごとに皮下投与した。ホルモン療法開始後1年3カ月の時点で、MRI 検査で前立腺径は 3.0×3.5 cm と著明に縮小し、腫瘍部分は明らかではなかった。排尿状態も改善し経過良好である。非観血的治療効果判定基準⁷⁾により PR と判定した。本剤によると思われる副作用はみられなかった。

考 察

酢酸リュープロレリンの排泄経路はおもに腎であり、腎不全症例での使用には十分な注意を要する。わ

れわれの調べ得るかぎりでは蓄積による副作用は報告されていないが、透析患者投与に関する情報は乏しいために明らかではない。

初回投与後の LH の推移はこれまでに報告された非透析症例³⁾とほぼ同様であった。腎不全症例では LH の基礎値が高く、LH-RH に対する LH の反応は遅延することが多いとされている^{8,9)} 自験例については初回投与前の LH は高値であったが、反応の遅延はみられなかった。また、テストステロンに関しても、非透析症例と類似の推移を示したが、自験例では初回投与後の一過性の上昇がみられなかった。腎不全症例ではテストステロン値が低下している症例が多いことが知られており⁹⁻¹¹⁾、自験例では LH に対する反応性が潜在的に低下している可能性が考えられた。

血液透析後の LH、テストステロンの値は透析前値よりも低下していたが、自験例に関するかぎりではそ

Table 1. Relationship between pre-HD and post-HD serum LH and testosterone levels after administration of LH-RH analogue.

After treatment pre/post HD	3 days		1 week		2 weeks		4 weeks	
	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.
LH (mIU/ml)	68	57	52	41	16	14	2.6	1.9
Testosterone (ng/dl)	203	144	158	110	194	174	57.9	35.5

の差は軽微といえるであろう。一般的に性腺ホルモンの動態は血液透析の影響を受けない¹²⁾とされており、松浦ら¹³⁾は透析前後に LH とテストステロンの値に有意差がみられなかったことを報告している。酢酸リュープロレリンの透析における影響は不明であるが、分子量が約1,300であるため透析による除去は避けられないと推測する。しかしながら、マイクロカプセルの形状をとり皮下投与後きわめて緩徐に徐放されるために臨床的にはほとんど透析の影響を受けないであろう。

三方ら⁷⁾は類似の LH-RH アナログ製剤である酢酸ゴセレリン (分子量約1,330) を透析前立腺癌患者に対して使用した結果、テストステロン値、腫瘍マーカーの経過は非透析症例のそれと一致していたことを報告している。さらに Chrisp ら¹⁴⁾は酢酸ゴセレリンに関して、非透析症例ではあるが、高度腎機能障害例においてもクリアランスには臨床問題なく、投与量を補正することは不要であるとしている。

蓄積の影響が十分に明らかではない現状では flare up の可能性、あるいは長期投与の際の腎性骨異常栄養を増悪させる可能性などをとくに念頭に置く必要があると思われるが、自験例を検討したかぎりでは透析患者におけるホルモン療法に関しても酢酸リュープロレリンの投与は通常非透析症例と同様でよいと思われた。

自験例に関しては長期の副作用の観察とともに、現在 LH-RH アナログのみの治療であるため、再燃に対する十分な経過観察が必要と考えている。

結 語

血液透析中の前立腺癌患者に対して LH-RH アナログ (酢酸リュープロレリン) によるホルモン療法を施行した1例について報告した。自験例に関するかぎり血液透析によるホルモン療法の影響は軽微であり、酢酸リュープロレリンの投与は非透析症例と同様でよいと思われた。

なお、本論文の要旨は第44回長野県人工透析研究会にて発表した。

文 献

1) 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透

析療法の現況 (1994年12月31日現在). 透析 **29**: 1-22, 1996

- 2) Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, et al.: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* **19**: 883-885, 1975
- 3) TAP-144-SR 前立腺癌研究会: 共同研究による徐放性 LH-RH agonist 製剤, TAP-141-SR の前立腺癌に対する臨床第1 2相試験. 泌尿紀要 **36**: 1343-1360, 1990
- 4) TAP-144-SR 前立腺癌研究会: 徐放性 LH-RH agonist 製剤, TAP-144-SR の前立腺癌に対する長期投与試験. 泌尿器外科 **4**: 527-539, 1991
- 5) Zoladex 共同研究グループ: LH-RH analogue ICI 118, 630 (Zoladex) の前立腺癌患者に対する長期投与時の臨床効果の検討. 泌尿紀要 **34**: 2059-2066, 1988
- 6) 三方律治, 今尾貞夫, 中村 陽, ほか: 透析患者に発生した前立腺癌の1例. 腎と透析 **39**: 951-953, 1995
- 7) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌取扱い規約 (第2版), 金原出版, 東京, 1992
- 8) Distiller LA, Morley JE, Sagel J, et al.: Pituitary-gonadal function in chronic renal failure: the effect of luteinizing hormone-releasing hormone and the influence of dialysis. *Metabolism* **24**: 711-720, 1975
- 9) Holdsworth S, Atkins RC and Kretser DM: The pituitary-testicular axis in men with chronic renal failure. *N Engl J Med* **296**: 1245-1249, 1977
- 10) 川西泰夫, 今川章夫, 平石政治, ほか: 透析患者の勃起機能と精巣機能. 透析 **20**: 851-854, 1987
- 11) Guevara A, Vidt D, Hallberg C, et al.: Serum gonadotropin and testosterone levels in uremic males undergoing intermittent dialysis. *Metabolism* **18**: 1062-1066, 1969
- 12) 木野内喬, 小出桂三, 清水直容: 性腺ホルモン血液浄化療法 (下巻) 日臨 **50** 1992年増刊号: 584-593, 1992
- 13) 松浦謙一: 慢性腎不全における視床下部一下垂体—精巣系機能に関する研究. 日不妊誌 **26**: 375-392, 1981
- 14) Chrisp P and Goa KL: Goserelin. a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions. *Drugs* **41** 254-288, 1991

(Received on January 6, 1997)
(Accepted on March 5, 1997)