

## 前立腺癌に対する LH-RH analogue 投与における 酢酸クロルマジノン先行・併用療法の臨床的検討

—脂質代謝への影響—

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田英機教授)

島田 誠, 内田 博仁, 笠原 敏男

富士 幸蔵, 小川 良雄, 吉田 英機

昭和大学藤が丘病院泌尿器科 (主任: 甲斐祥生教授)

浜島 寿充, 松田 信泰, 池内 隆夫, 甲斐 祥生

総合高津中央病院 (部長: 平森基起)

平 森 基 起

社会保険都南総合病院 (部長: 星野真希夫)

星 野 真 希 夫

国立病院東京災害医療センター (医長: 檜垣昌夫)

井上 克己, 檜垣 昌夫

### CLINICAL STUDY ON CHLORMADINONE ACETATE ALONE FOLLOWED BY COMBINATION WITH LH-RH ANALOGUE FOR PROSTATIC CANCER: EFFECTS ON LIPID METABOLISM

Makoto SHIMADA, Hiroji UCHIDA, Toshio KASAHARA,

Kohzo FUJI, Yoshio OGAWA and Hideki YOSHIDA

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

Toshinori HAMAJIMA, Nubuyasu MATSUDA, Takao IKEUCHI and Yoshio KAI

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

Motoki HIRAMORI

*From the Department of Urology, Takatsu General Hospital*

Makio HOSHINO

*From the Department of Urology, Social Insurance Tonan General Hospital*

Katsuki INOUE and Yoshio HIGAKI

*From the Department of Urology, National Hospital Tokyo Disaster Medical Center*

Twenty-four previously untreated patients with a diagnosis of prostatic cancer were treated with chlormadinone acetate (CMA) alone (100 mg/day) for 4 weeks, and luteinizing hormone-releasing hormone analogue (LH-RHa) was added for the next 24 weeks.

Marked decreases in blood LH, testosterone (T), prostate specific antigen (PSA),  $\gamma$ -seminoprotein ( $\gamma$ -Sm), and prostatic acid phosphatase (PAP) were observed after a single dose of CMA. T levels were significantly increased 3 days after the initial dose of LH-RHa, and did not return to the pretreatment level. There were no significant increases in any of the markers, nor were there any flare-up cases.

Triglyceride levels, which were slightly elevated before the start of treatment, were significantly decreased 24 weeks after the completion of combined therapy. PSA was evaluated as partial response (PR) or better in 86.7% of the patients. Overall evaluation showed PR or better in 75.0% of the patients. These findings suggest that prior administration of CMA followed by combined administration with LH-RHa is useful in the treatment of prostatic cancer. No negative effects on lipid metabolism were observed at any time during the treatment period.

(Acta Urol. Jpn. 44: 525-532, 1998)

**Key words:** Prostate cancer, Combined androgen blockade, Lipid metabolism, Chlormadinone acetate, Leuprorelin acetate

## 緒 言

LH-RH は下垂体前葉に作用し、gonadotrophin については testosterone (T) の分泌を促すが、大量投与により逆に gonadotrophin の分泌を抑制し T 分泌を低下させる。この性質を利用し前立腺癌治療剤として開発されたのが LH-RH analogue (LH-RHa) である。

LH-RHa は LH の分泌抑制作用により、最終的に血中 T 値を去勢レベルにまで低下させる。いわゆる medical castration 剤である。しかし、初回投与時の初期においては本来の agonist としての作用が発現し、一過性に血中 T 値が上昇するため、一時的に前立腺癌の症状が悪化することがある (flare up)。LH-RHa 投与患者の10%前後にこの flare up が認められており<sup>1,2)</sup>、その対策として antiandrogen 剤の先行投与が行われている<sup>3-6)</sup> また、副腎由来の androgen が前立腺腫瘍増殖を促す可能性があるため<sup>7)</sup>、その対策として LH-RHa に antiandrogen 剤を併用し、副腎由来の androgen を除去する combined androgen blockade (CAB) が行われている<sup>8-11)</sup>

そこでわれわれは、flare up 防止および CAB を目的として、癌細胞に対する直接作用に加え、血中 T 低下作用を有する<sup>12)</sup> 酢酸クロルマジノン (プロスタール<sup>®</sup>錠25, 以下 CMA) 100 mg/日を先行 併用投与し、その有用性を検討した。また CMA の CAB における意義は、本来の antiandrogen 剤として、副腎由来の androgen の癌細胞に対する作用を直接的に抑制することにあるが、さらに副腎皮質から分泌されている androgen である血中 DHEA-S への影響を検討した。

一方、前立腺癌の内分泌療法として以前より estrogen 療法が行われているが、estrogen 剤には triglyceride (TG), HDL-cholesterol (HDL-chol) 上昇作用、および LDL-cholesterol (LDL-chol) 低下作用が知られている<sup>13-17)</sup>。そこで、内分泌療法である本先行・併用療法においても比較的長期投与による脂質代謝への影響が懸念されるため、併せて検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は昭和大学およびその関連病院で、組織学的に前立腺癌と診断され、かつ精巣摘除術を施行していない患者とした。また対象除外基準を以下のように定めた。

- 活動性重複癌を有する症例
- 治療前 T 値が 1 ng/ml 以下の症例
- 心、肝、腎に重篤な合併症のある症例
- 本剤または合成 LH-RH, LH-RHa に対して過

敏症の既往歴のある症例

- 脂質代謝異常、糖尿病で治療中の症例
- その他担当医が不適当と判断した症例

なお本試験実施にあたり、すべての患者に対して説明を実施し、文書による同意を得た。

### 2. 投与方法

CMA 先行 (100 mg/日, 4週間単独) 投与後, LH-RHa (リュープリン<sup>®</sup>, 1バイアル/4週) を追加投与し、以後24週間併用投与した。なお、効果判定に影響を与えると考えられる薬剤および治療は避けた。

### 3. 観察・検査項目と時期

服用状況、自覚症状、腫瘍マーカーなどの推移、および脂質代謝への影響について、下記の評価方法に従い評価した。

#### 1) 服用状況

治療期の CMA 服用状況を以下の基準で LH-RHa 併用開始日 (0週), 併用3日, 1週, 4週, 12週, 18週, 24週後 (または中止時) に判定した。

- ①指示通り服用している (9割以上)
- ②時々忘れる (7~8割)
- ③半分近く残っている (4~6割)
- ④ほとんど服用していない (3割以下)

#### 2) 体重

治療前および治療期の体重の推移を、CMA 投与開始時 (pre-4週), 0週, 12週, 24週後 (または中止時) に観察した。

#### 3) 自覚症状の臨床経過

##### (1) 自覚症状

治療前および治療期に前立腺癌に起因すると考えられる症状について、pre-4週, 0週, 3日, 1週, 4週, 12週, 18週, 24週後 (または中止時) に判定した。

##### (2) performance status (P.S.)

全身状態として P.S. の grade を用い、pre-4週, 0週, 3日, 1週, 4週, 12週, 18週, 24週後 (または中止時) に判定した。

#### 4) 他覚所見の臨床経過

前立腺原発巣、骨転移巣、軟部組織転移巣、腫瘍マーカー (PSA, PAP,  $\gamma$ -Sm) および総合評価は、前立腺癌取扱い規約の非観血的治療効果判定基準に準じ、12週後および24週後 (または中止時) に判定した<sup>18)</sup>。判定は、対象病変ごとに同一の測定法で得た計測値より行い、前立腺原発巣および軟部組織転移巣では臨床上完全な消失をみた場合、骨転移巣では破骨性病変全ての再石灰化 造骨性病変の消失、腫瘍マーカーでは異常前値が正常に復した場合を CR とし、以下 PR~PD をもってそれぞれ評価した。また総合評価は、判定可能であった測定可能病変のすべてが CR の場合を CR とし、以下 PR~PD で判定した。

腫瘍マーカーについては、(株) SRL に委託し、pre-4週、0週、3日、1週、4週、12週、18週、24週後（または中止時）に統一して測定した。なお、PSA は EIA 法 (SRL 基準域: 3.6 ng/ml 以下) で測定した。

#### 5) 血中ホルモン測定および脂質代謝機能検査

pre-4週、0週、3日、1週、2週、4週、12週、18週、24週後（または中止時）に LH, T, DHEA-S を測定した。また、脂質代謝機能検査として下記項目を、pre-4週、0週、12週、24週後（または中止時）に測定した。なお、採血は原則として空腹にて午前9時~10時の間に行い、いずれの項目も(株) SRL で同様一括測定した。

- total cholesterol (T-chol)
- HDL-cholesterol (HDL-chol)
- LDL-cholesterol (LDL-chol)
- triglyceride (TG)
- apolipoprotein (apoA-I, A-II, B, C-II, C-III, E)
- 過酸化脂質 (LPO)
- Lp (a)

#### 4. 効果判定

以下の判定を、併用12週後および24週後（または中止時）に行った。

##### (1) 主観的効果判定

自覚症状および体重の変化から以下の6段階で評価した。

- ①著明改善, ②改善, ③やや改善, ④不変, ⑤悪化, ⑥判定不能

##### (2) 客観的効果判定

他覚所見の総合評価を以下の6段階で評価した。

- ①著明改善, ②改善, ③やや改善, ④不変, ⑤悪化, ⑥判定不能

##### (3) 安全性判定

異常所見（副作用を含む）を勘案して、以下の基準に従って全般的な安全性の評価を行った。

- ①安全性に問題なし  
②安全性にほぼ問題なし（継続投与可能）  
③安全性にやや問題あり（対症療法が必要）  
④安全性に問題あり（中止すべき程度）  
⑤判定不能

##### (4) 有用性判定

主観的 客観的効果判定および安全性判定を総合的に検討して、以下の基準に従い担当医師が有用性の評価を行った。

- ①極めて有用, ②有用, ③やや有用, ④どちらともいえない, ⑤有用でない, ⑥ 判定不能

#### 5. データ解析

効果の有意性ならびに腫瘍マーカー、血清ホルモン値の変動について検討した。解析手法としては

Paired t 検定, Wilcoxon one sample 検定,  $\chi^2$  検定による解析を行った。

## 結 果

### 1 症例の内訳

登録症例数30例のうち投与スケジュール違反3例、対象除外基準違反3例を除外した24例を集計対象例とした。患者の平均年齢は75.3±9.4歳（53~89歳）で、組織分類の内訳は、高分化6例、中分化14例、低分化4例であった。病期分類では stage A<sub>2</sub> 1例, B<sub>1</sub> 2例, B<sub>2</sub> 4例, C 11例, D<sub>2</sub> が6例であった。部分除外例は10例で、その内訳は脂質代謝検査値除外1例（高脂血症合併例）、排尿障害症状、主観的判定、有用性判定除外2例（神経因性膀胱合併例、ハルナール<sup>®</sup>、エビプロスタット<sup>®</sup>併用例）、観察3日目の臨床検査値除外5例（観察日違反例）、全臨床検査値除外2例（検体処理不備）であった。

### 2. 服用状況

24週時点での服用状況は9割以上が88.9%、7割以上が100%と、服用状況は良好であった。

### 3. 体 重

CMA 投与開始時 (54.6±7.2 kg) と併用24週後 (54.5±6.2 kg) の体重変化に有意差は認められなかった (Paired t 検定)。

### 4 自覚症状

全投与期間を通じて特記すべき症状の変化は認められなかった。また LH-RHa 初回投与後には、flare up と見られる明らかな症状の悪化は認められなかった。

### 5. performance status (P.S.)

投与前および併用療法中の P.S. につき  $\chi^2$  検定を用いて検討を行った。LH-RHa 初回投与時 (0週時) に比べ、LH-RHa 投与3日後に悪化した例は1例もなかった。また CMA 投与開始時と併用後12, 18, 24週時の間に有意な変化は認められなかった。

### 6. 他覚所見の臨床経過 (Fig. 1)

PSA 効果判定において PR 以上の症例は12週時で100%、18週時で92.3%、24週時においては86.7%であった。

なお、24週時において PD と判定された症例が1例あり、病期は stage D<sub>2</sub> (低分化癌) であった。この症例の CMA 投与開始時の PSA は 69 ng/ml で、CMA 投与によって一時 21 ng/ml まで減少したが、併用24週時では 97 ng/ml まで再び上昇した。

総合評価において PR 以上は12週時で61.9%、24週時で75.0%であった。

### 7 効果判定

主観的効果、客観的効果について改善以上の症例の割合は、主観的効果で36.4% (12週時)、31.6% (24

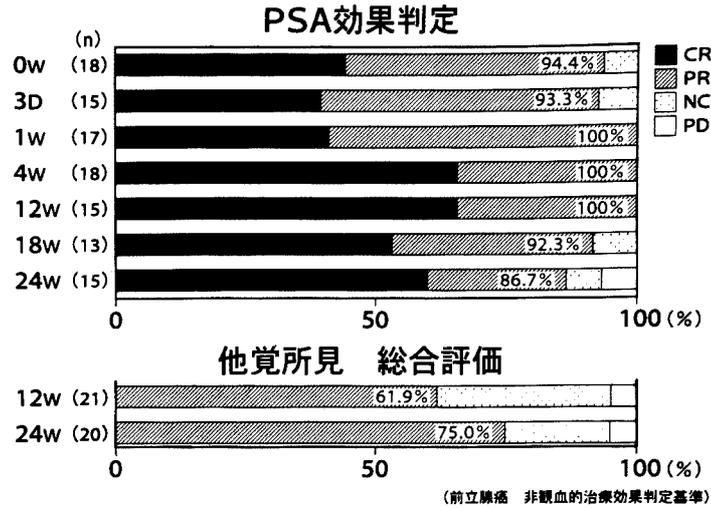


Fig. 1. PSA and total response.

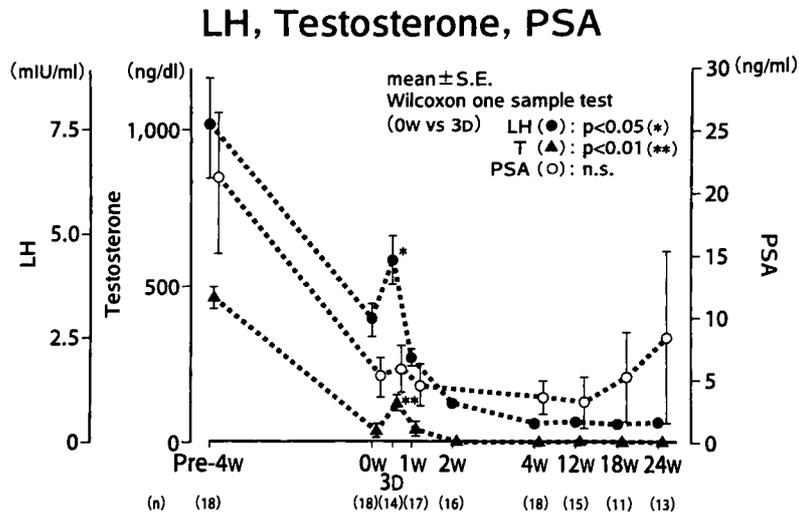


Fig. 2. LH, T and PSA levels. LH and T levels were significantly increased 3 days after the initial dose of LH-RHa.

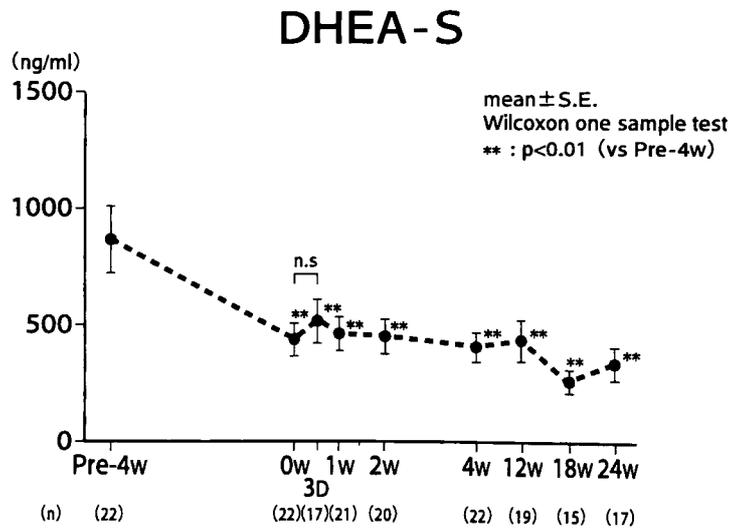


Fig. 3. Change in the blood level of DHEA-S. A marked decrease in blood dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) as an adrenal androgen was observed after a single dose of CMA.

週時), 客観的効果で47.8% (12週時), 42.9% (24週時)であった。

8. 安全性判定

異常所見, および副作用は認められず, 安全性所見に問題は認められなかった。

9. 有用性判定

有用以上の症例の割合は12週時で76.2%, 24週時で88.9%であった。なお, 24週時で「有用でない」が1例あったが, これは PSA 効果判定の「PD」症例であった。

10. ホルモン値

CMA の4週先行投与により, Tはすでに去勢レベルを示した (Fig. 2)。LH-RHa 初回投与3日後にはTおよびLHは有意な上昇を示したが, 投与前値までには復さなかった。副腎性 androgen であるDHEA-S 値は正常域下限まで有意な低下が認められ, その値は24週まで維持したが (Fig. 3), これによる副腎機能不全と思われる症状 (易疲労 脱力感, 体重減

少, 食欲不振などの消化器症状等) は認められなかった。

11. 腫瘍マーカー (Fig. 2)。

各種腫瘍マーカーについても, CMA 4週先行投与により測定値が有意に減少した。また, LH-RHa 投与後の有意な上昇は認められなかった。

12. 脂質代謝検査

脂質代謝検査は, 全観察時期を測定し得た15例について検討した。投与前にやや高値を示していたTGが24週後において正常域にまで有意に低下した (Fig. 4)。また, apo C-II, C-III は投与中を通じて有意な低下がみられたが, いずれも正常域内の変動であった (Table 1)。Lp (a), LPO, apoB およびEも, 投与中有意な変動が認められたが, これも正常範囲内の変化であり, また投与開始時と24週後の検査値間に有意差は認められなかった (Fig. 5, Table 1)。その他の脂質に関しては, 投与期間中その変化に有意差は認められなかった (Fig. 6, Table 1)。

T-chol, Triglyceride

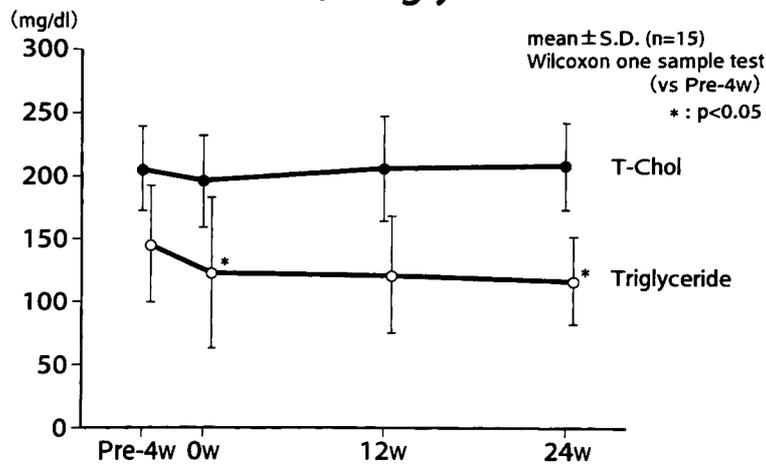


Fig. 4. Change in the blood level of T-chol and TG.

LP(a), LPO

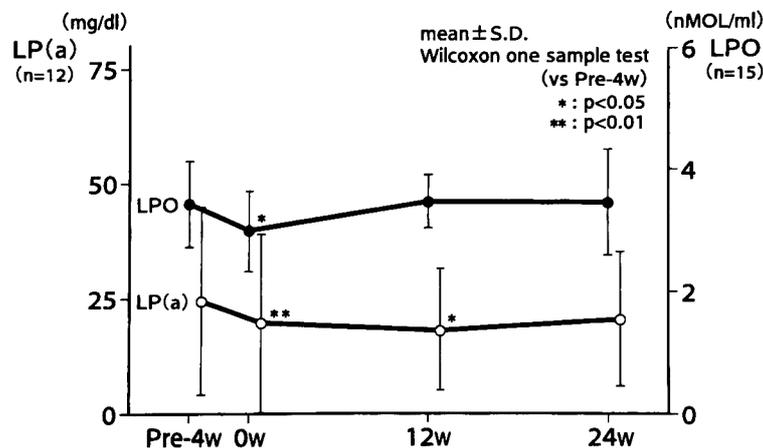


Fig. 5. Change in the blood level of Lp(a) and LPO.

## HDL-chol, LDL-chol

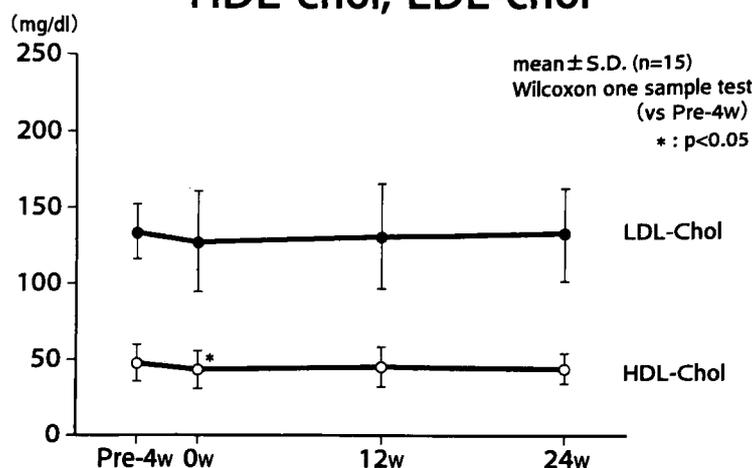


Fig. 6. Change in the blood HDL- and LDL-chol.

Table 1. Change in the blood levels of apolipoprotein (n=15, mean ± S.D.)

(mg/dl)	Pre-4 w	0 w	12 w	24 w
Apo AI	129.3 ± 22.6	121.3 ± 26.8	127.4 ± 27.1	129.1 ± 21.5
AII	29.9 ± 3.7	31.4 ± 5.6	33.4 ± 6.2	31.6 ± 5.3
B	115.3 ± 17.6	104.9 ± 25.3*	106.9 ± 27.1	108.1 ± 22.4
CII	3.87 ± 1.62	2.93 ± 1.21**	2.92 ± 1.17**	2.99 ± 1.27**
CIII	9.55 ± 2.37	8.16 ± 3.63*	8.45 ± 3.20*	8.60 ± 2.95*
E	5.57 ± 2.18	4.83 ± 1.46*	5.14 ± 1.74	5.35 ± 1.99

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, Wilcoxon one sample test (vs Pre-4 w).

## 考 察

前立腺癌も他臓器癌と同様にその治療の原則は早期に発見し、根治的前立腺全摘除術を行うことである。しかし、前立腺癌の多くはその好発発生母地が peripheral zone であり、transition zone を発生母地とする肥大症に比べ、早期の自覚症状に乏しく、外来受診時には大半の患者がすでに stage C, D に達している。このため、前立腺癌治療の主体は内分泌療法が選択されている。

LH-RHa は、去勢術による精神的ダメージ、estrogen 剤による心血管系への影響<sup>19)</sup>を回避した薬剤であり、従来の方法にとってかわりつつある療法であるが、初回投与時において一過性Tの上昇による尿閉や骨転移部の疼痛などの症状の悪化、すなわち flare up が臨床問題になっている<sup>1,2)</sup>これを未然に防ぐため LH-RHa に先行し、antiandrogen 剤を投与することが試みられ効果をあげている<sup>3-6)</sup>一方、LH-RHa と antiandrogen 剤を同時併用し、精巣および副腎由来の androgen を抑制する CAB も行われ、良好な成績が得られている<sup>8-11)</sup>

CMA は前立腺細胞への直接的な作用である血中T取り込み阻害作用、5 $\alpha$ -dihydrotestosterone と androgen 受容体との結合阻害作用に加え、視床下部

一下垂体系に作用し、血中Tを低下させることが報告されている<sup>12)</sup>そこで今回われわれは、antiandrogen 剤として CMA を選択し、これを先行・併用投与した際の有用性について検討した。

血中 LH, T は吉田らの報告<sup>5,6)</sup>と同様に初回 LH-RHa 投与3日後に有意な上昇を認めた (LH : p<0.05, T : p<0.01) が、投与前値まで上昇した例はなかった。また腫瘍マーカーについても、「PD」症例1例による高値が原因で24週時 PSA 値の平均値が上昇した他は、良好に抑制された。また flare up とと思われる症状の悪化は認められなかった。以上のことから、CMA は flare up 抑制に有効であることが示唆された。副腎性 androgen である DHEA-S は CMA 投与により有意に減少したが、その変動は正常域内であり、また LH-RHa 投与後もその値を維持した。CMA 投与による副腎機能不全は認められなかった。このことから CMA は、本来の antiandrogen 剤としての役割である癌細胞への直接的な作用に加え、血中副腎性 androgen をも生理的範囲内で抑制するという補助的な作用を併せ持っていると考えられた。

なお、12週時の PSA 効果判定および総合判定結果 (いずれも PR 以上) はそれぞれ100%, 61.9%であり、24週時においては、それぞれ86.7%, 75.0%であった。

つぎに脂質代謝に及ぼす影響であるが, 本療法では CMA 先行投与によりやや高値であった TG が正常域まで有意に低下した. また T-chol は今回の検討では有意な変化を認めなかった. 性ホルモンと血中脂質異常が深く関係していることは, その性差ならびに女性における閉経前後の統計学的調査をみても明らかである<sup>13,14)</sup> 前立腺癌に対するホルモン療法と脂質代謝の関連については, diethylstilbestrol (DES) をはじめとしておもに estrogen 剤について HDL-chol 上昇や LDL-chol 低下など, 脂質代謝に影響するとの報告があり<sup>15)</sup>, われわれも DES, estramustine phosphate がおもに TG を中心に脂質代謝へ影響することなどを指摘してきた<sup>16,17)</sup>

一方, antiandrogen 剤については, 井口ら<sup>20)</sup>は各種 antiandrogen 剤投与による脂質代謝への影響を調べ報告しているが, 各脂質値に有意な変化は認められず, 安全であるとしている. また, LH-RHa に関して Eri ら<sup>21)</sup>は T-chol, HDL-chol, TG, さらに apo A が有意に増加し, LDL-chol は不変であったと報告している. 今回のわれわれの検討では, TG に若干の低下を認めたもののこれも正常域のことであり, 井口らの報告と一致した. また脂質代謝異常から懸念される心血管系障害, 動脈硬化といった観点からすると cholesterol 系, つまり TC をはじめ分画できる HDL-chol, LDL-chol の値がより重要であるが, これらの cholesterol 系に変動は認められず, Eri らの結果と異なった. つまり本検討では LH-RHa 単独投与でみられた脂質の変動は, antiandrogen 剤先行投与ならびに併用によって是正される可能性が考えられた. Lp(a) は LDL の apoB と apo(a) が S-S 結合した lipoprotein で, 比重分画上 LDL 分画に属し, 多くの疫学調査においてその血中濃度と脳梗塞や冠動脈疾患等の動脈硬化性疾患に, 正の相関があることが分かっている<sup>22,23)</sup> 実測値でみると血中 Lp(a) 濃度が 25 ml/dl 以上になると, 虚血性心疾患の相対的危険率は約 3 倍になるといわれているが<sup>24)</sup>, これも今回の検討では試験開始後すべての期間で 25 mg/dl を下回っており, 有意な低下が認められた. なお, lipoprotein 代謝の流れからすると, TG-rich の chylomicron ならびに VLDL が lipoprotein lipase (LPL) の作用を受けて TG が分解され remnant, LDL へと代謝される際に, apo C が必要になるが, 今回 apo C-II, C-III が有意に減少した. しかし, いずれも正常域内の変動であり, その他の脂質にも変化はなく, その変動は特に意義はないものと思われた.

なお, 本試験実施中に特筆すべき副作用や臨床検査値異常は認められなかった.

以上のことから, CMA の先行・併用 (CAB) 療法

は前立腺癌内分泌療法において有用であると考えられた.

## 結 語

新鮮前立腺癌患者 24 例に酢酸クロルマジノン (CMA) 4 週間先行 LH-RHa 併用療法 (24 週間) を行いその臨床的有用性を検討した. また本療法の脂質代謝への影響も加えて検討し, 以下の結果を得た.

1. CMA 単独投与により血中 LH, T, PSA,  $\gamma$ -Sm, PAP に著明な低下がみられた.

LH, T は LH-RHa 初回投与時と比べ 3 日後に有意に上昇したが CMA 投与前値までには復さなかった.

PSA,  $\gamma$ -Sm, PAP には有意な上昇はみられなかった.

また, flare up とと思われる症状の悪化もみられなかった.

2. 副腎性 androgen として DHEA-S を観察した. CMA 単独投与により, 正常域下限まで有意に低下し, LH-RHa 併用後もその値が継続した. しかし副腎機能不全を思わせる異常所見はみられなかった.

3. 併用 12 週後, 24 週後の PSA 効果判定は, PR 以上が 100%, 86.7% で, 他覚所見総合評価では, PR 以上が 61.9%, 75.0% であった.

4. 併用 24 週後の脂質の推移では, 投与前高値であった TG が正常域まで有意に低下した. また apo C-II, C-III に有意な低下がみられたが, その他の apolipoprotein, HDL-chol, LDL-chol, T-chol, LPO, Lp(a) には明らかな影響はみられなかった.

本先行・併用療法は, 前立腺癌内分泌療法として有用であった. 全投与期間中に, 治療に支障が生じるような脂質代謝に対する影響はみられなかった.

本論文の要旨は第 85 回日本泌尿器科学会総会 (横浜) において発表した.

## 文 献

- 1) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) による前立腺癌内分泌療法. 泌尿紀要 **34**: 369-382, 1988
- 2) 新島端夫, 阿曾佳郎, 赤座英之, ほか: 共同研究による徐放性 LH-RH agonist 製剤, TAP-144-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
- 3) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al.: Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. J Urol **138**: 804-806, 1987
- 4) Schulze H and Senge T: Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. J Urol **144**:

- 934-941, 1990
- 5) 吉田謙一郎, 竹内信一, 遠坂 顕: 前立腺癌症例における LHRH アナログ投与後の flare-up に対する酢酸クロルマジノン先行投与によるその抑制の試み. ホルモンと臨 **41**: 469-474, 1993
  - 6) Ken-ichiro Y and Shin-ichi T: Pretreatment with chlormadinone acetate eliminates testosterone surge induced by a luteinizing-hormone-releasing hormone analogue and the risk of disease flare in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* **27**: 187-191, 1995
  - 7) Labrie F, Belanger A, Simard J, et al.: Combination therapy for prostate cancer. endocrine and biologic basis of its choice as new standard first-line therapy. *Cancer* **71**: 1059-1067, 1993
  - 8) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al.: New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* **5**: 267-275, 1982
  - 9) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al.: Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in advanced prostate cancer: a marked improvement in response and survival. *J Steroid Biochemmol Biol* **23**: 833-841, 1985
  - 10) Crawford ED, Blumenstein BA, Goodman PJ, et al.: Leuprolide with and without flutamide in advanced prostate cancer. *Cancer* **66**: 1039-1044, 1990
  - 11) Denis LJ, Whelan P, Carneiro de Moura JL, et al.: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). *Urology* **42**: 119-130, 1993
  - 12) 西村隆一, 穂坂正彦, 間宮紀治, ほか: 前立腺癌の酢酸クロルマジノン療法の下垂体睾丸系への影響. ホルモンと臨 **25**: 1013-1018, 1977
  - 13) Lobo RA: Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **73**: 925-930, 1991
  - 14) The Writing Group for the PEPi trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* **273**: 199-208, 1995
  - 15) Henriksson P, Angelin B and Berglund L: Hormonal regulation of serum Lp(a) levels. opposite effects after estrogen treatment and orchidectomy in males with prostatic carcinoma. *J Clin Invest* **89**: 1166-1171, 1992
  - 16) 吉田英機, 島田 誠: 前立腺腫瘍における血清脂質動態に関する臨床的研究 第2報 前立腺癌患者に対する estramustine phosphate disodium, hexestrol および diethylstilbestrol 4,4-diphosphoricester 投与による血清脂質値およびリポ蛋白分画の変動について. 日泌尿会誌 **71**: 59-69, 1980
  - 17) 島田 誠, 井口 宏, 吉田英機, ほか: 前立腺腫瘍における血清脂質動態に関する臨床的研究 第3報: 血清過酸化脂質値の変動, ならびに脂質異常に対する酪酸リポフラビンの効果について. 日泌尿会誌 **74**: 2107-2112, 1983
  - 18) 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 第2版, 金原出版, 東京, 1992
  - 19) The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: treatment comparisons. *J Urol* **98**: 516-522, 1967
  - 20) 井口 宏, 池内隆夫, 甲斐祥生, ほか: 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. 泌尿紀要 **40**: 215-219, 1994
  - 21) Eri LM, Urdal P and Bechensteen AG: Effects of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide on lipoproteins, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **154**: 100-104, 1995
  - 22) Sandholzer C, Saha N, Kark JD, et al.: Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. a study in six populations. *Arterioscler Thromb* **12**: 1214-1226, 1992
  - 23) Kawakami K, Tsukada A, Okubo M, et al.: A rapid electrophoretic method for the detection of serum Lp(a) lipoprotein. *Clinica Chimica Acta* **185**: 147-156, 1989
  - 24) 大久保実: Lp(a) と動脈硬化. *Medicina* **32**: 671-673, 1995

(Received on February 19, 1998)

(Accepted on May 25, 1998)

(迅速掲載)