

## 前立腺癌患者における女性ホルモンの 血中アンチトロンビンⅢに対する影響

和歌山赤十字病院泌尿器科 (部長: 桐山 畜夫)

林 正, 武繩 淳, 龍治 修

日裏 勝, 滝 洋二, 桐山 畜夫

### EFFECT OF ESTROGEN TREATMENT ON ANTITHROMBIN III ACTIVITY IN PATIENTS WITH CARCINOMA OF PROSTATE

Tadashi HAYASHI, Jun TAKENAWA, Osamu RYOJI,  
Masaru HIURA, Yoji TAKI and Tadao KIRIYAMA

*From the Department of Urology, Wakayama Red Cross Hospital*

Since reduced antithrombin III (AT III) activity are associated with increased risk of thromboembolism, we have determined it in 39 patients with prostatic carcinoma. Pre-treatment levels were determined in 24 patients, 6 additional patients with prostatic carcinoma on estrogen treatment and 9 patients on chlormadinone acetate (CMA) therapy. In 12 of 24 patients we studied AT III levels before and after estrogen therapy was initiated.

A significant decrease in AT III activity of 23.5% was found after one month on estrogen treatment, the patients on low doses of estrogen. Recovery of the levels of AT III was found after 6 months treatment even in 5 of 6 patients who had shown depression of AT III levels initially.

CMA treatment did not cause its depression. AT III levels was not connected with the stage of the disease or age of the patient.

(Acta Urol. Jpn. 35: 807-813, 1989)

**Key words:** Prostatic cancer, Antithrombin III, Estrogen, Thromboembolism

#### 緒 言

前立腺癌女性ホルモン治療時における心血管系合併症の発生は、VA グループの報告<sup>1)</sup>以来注目を集めており、わが国でも食生活の欧風化のためか、その発生頻度は上昇していると考えられている。心血管系合併症をひきおこさない LH-RH アナログの開発とともに、女性ホルモン治療は、その主たる地位を LH-RH アナログにゆずる可能性は強いが、女性ホルモンの強い抗前立腺癌作用には捨てがたいものがあり、今後共前立腺癌治療における女性ホルモンの有用性はあると思われる。しかし現在なお、女性ホルモン投与時の主たる副作用である血栓症の発生機序は明らかでない。今回われわれは、アンチトロンビンⅢ (AT-III) を通してこの発生機序の解明を試みた。

ATIII は、生体内凝固系における一番重要な inhibitor と考えられている。その作用はトロンビン、活性化第X因子、プラスミンによる反応を阻害するも

のであり、その低下は凝固系の亢進をひきおこし、体内 hypercoagulable state をひきおこす (Fig. 1)。それゆえ、ATIII の低下は血栓症発生の大きな要因であると考えられる。女性ホルモン服用と ATIII 値が、心血管系合併症の発症に関し結びつけられたのは、女性ホルモンを含む経口避妊薬服用時のものが 1970年代初頭で<sup>2)</sup>、前立腺癌治療時におけるものは、1978年の Blombäck の報告<sup>3)</sup>を初めとする。

今回われわれは前立腺癌患者において女性ホルモン投与前後、特に長期的投与後も含めて ATIII 値を検討した。同時に、ATIII 値を stage 年齢別の未治療癌患者および酢酸クロルマジノン (CMA) 投与の症例においても測定した。

#### 対象および方法

組織学的に前立腺癌と証明された 39 症例において ATIII 値を検討した。未治療症例は、24 症例であり、そのうち 12 症例において女性ホルモン投与後 4 日から

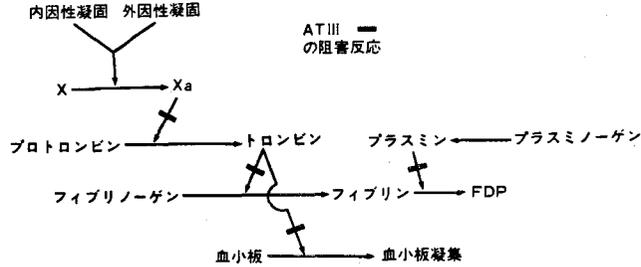


Fig. 1. 生体内凝固系における ATIII の作用点

Table 1. Stage, 年齢別の ATIII 値

Stage (数)	A (3)	B (3)	C (7)	D (11)	計 (24)
	79.0±18.1	92.3±10.1	97.3±14.0	93.0±17.7	92.4±16.0
年齢 (数)	50-59 (2)	60-69 (4)	70-79 (14)	80- (4)	
	92.0±31.1	85.3±15.4	95.6±12.4	88.8±24.4	

Mean±S.D.

30日において短期的変動を,更にそのうちの6症例においては4月から12カ月の間の長期的変動を検討した. その24症例の stage, 年齢は Table 1 に示した. 平均年齢は 72.8±8.5 歳であった. 女性ホルモンとしては, ジエチルスタイルベストロール2リン酸 (DESP) 50 mg 経口投与を2症例に, 250 mg 静脈内投与を6症例に, またエチニルエストラジオール (EE<sub>2</sub>) 0.5 mg 経口投与を4症例において施行した. DESP 250 mg 静脈内投与は, 2~3週間行い, その後は, DESP 1/2錠から2錠もしくは EE<sub>2</sub> 1/2錠を経口投与した. すでに DESP 1/2錠から3錠, もしくは EE<sub>2</sub> 1錠を12カ月以上にわたり投与されている6症例においても ATIII 値を測定した. 経口薬服用の有無は, 血中 LH・FSH・テストステロン値により判断し, 十分にこれらのホルモンが抑制されていない症例は, 女性ホルモンの服用が不確実であるので対象から除外した.

酢酸クロルマジノン (CMA) 100 mg のみを平均24カ月投与している9症例においても ATIII 値を測定した. 年齢は, 75.7±14.6 歳で初診時の stage は, A 2例, C 2例, D 5例であった. 未治療24症例中5例においては初期治療として CMA 100 mg が投与

されており, これらの症例においても投与開始後1カ月において ATIII 値を測定した.

ATIII 値の測定は, PS-915 を用いる合成基質法にて行い, 採血は午前中とした. 正常範囲は, 80~120%である.

### 結 果

#### 1) 女性ホルモン投与前値について

未治療前立腺癌24症例において ATIII 値は, stage A 3症例における平均値が79%であったことを除き, 年齢・stage にかかわらず平均値は正常範囲内であった (Table 1). Stage A・C・D のうちそれぞれ1例, 2例, 3例が正常範囲以下の ATIII 値を示した. これら6症例において, ATIII 値低下を示すような肝機能障害, DIC などの疾患は合併していなかった.

#### 2) 女性ホルモン投与後 ATIII 値の短期的変動について

DESP 50 mg 経口投与2症例においては, 103%, 78%から14日後にそれぞれ62%, 58%となり平均32.4%低下していた. DESP 250 mg 静脈内投与6症例における結果を Fig. 2 に示した. 6例中 ATIII 値の低下傾向を示すものは4例で他の2例は ATIII 値

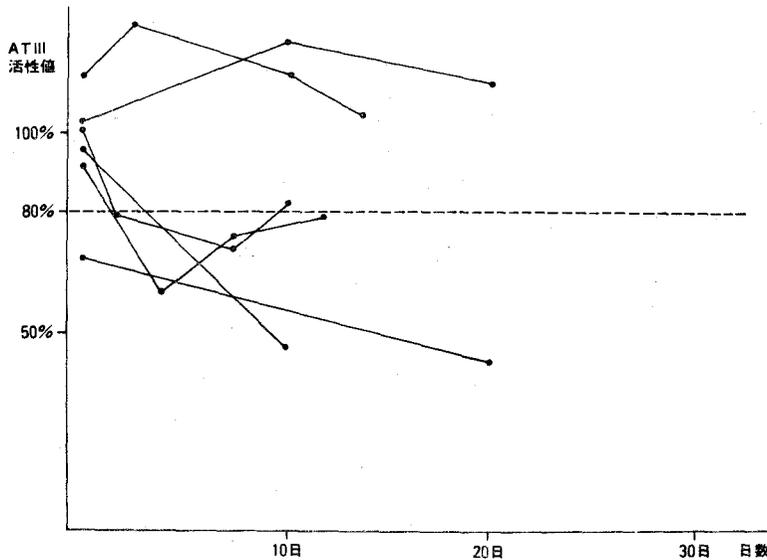


Fig. 2. DESP 投与後の ATIII 値の短期的変動

が不変であり, 女性ホルモン投与に対する反応は, 大きく二分されるように思われた. ATIII 低下群 4 例の低下率は 27.5% であり, 6 例全体でみると平均 18.1% の低下を示した. 投与前正常範囲内であった 5 例中 2 例が正常範囲以下となった. ATIII 値低下群のうち 2 例においては投与開始後 2 日後および 4 日後に 21%, 34.8% の低下を示しており, この ATIII 値の低下は投与早期に生じるものと考えられた.  $EE_2$  0.5 mg 投与 4 症例においては, 14 日から 30 日の間に 101%, 60%, 103%, 74% がそれぞれ 54.6%, 64.4%, 47.9%, 62% へと平均 27.0% の低下を示した. 全 12 症例における平均 ATIII 低下率は, 23.5% であり, 投与前には ATIII 値が正常範囲内であったものが 8 例あったが, 投与後にはわずか 3 症例へと減少していた. 女性ホルモン投与後 ATIII 値の低下傾向を示さなかった 2 例を除いた 10 例の低下率は 29.8% であった.  $EE_2$  0.5 mg, DESP 50 mg という少量女性ホルモン使用でも ATIII 値は低下していた.

3) 女性ホルモン長期投与後の ATIII 値について  
短期的変動を検討した 12 例中 6 例において 6 カ月から 7 カ月にわたり長期的に ATIII 値の検討ができた (Fig. 3). 1 カ月の時点では, 6 例共正常範囲以下であったが, 6 カ月を越えた時点で 1 例を除き正常範囲内への回復があり, この傾向は投与開始後 3 カ月の時点からすでに認められた.

すでに女性ホルモンを 12 カ月以上にわたり投与されている 6 例においては, 投与前値は不明であるが, AT-

III 値は 76% から 103% の間で  $92.2 \pm 9.2\%$  であり, 正常範囲以下の値を示したものは, わずか 1 例のみであった.

4) CMA 投与後の ATIII 値の変動について

CMA 100 mg 投与開始後 1 カ月の時点においても,  $102.5 \pm 10.6\%$  と全例正常範囲内にあった. これらの症例の投与前値は, 全例正常範囲内であった. CMA 長期投与後の 9 症例における ATIII 値は 88% ~ 122% にわたり,  $107.6 \pm 12.7\%$  であった. CMA は女性ホルモンと異なり, ATIII 値に変動を与えなかった.

## 考 察

女性ホルモン服用が心血管系合併症を増加させるという事実が, 疫学的に注目され始めたのは, 1960 年代後半 VA グループが, 前立腺癌女性ホルモン治療時における心血管系合併症の増加を報告して以来である<sup>1)</sup>. それ以前には, そのことは注目されておらず, それどころか, 心筋梗塞の発生子防のために女性ホルモンを投与するという Coronary Drug Project<sup>2)</sup> が存在したくらいである. VA グループの報告以後, 女性ホルモンによる心血管系合併症の増加という報告は, 前立腺癌に限らず, 経口避妊薬を含めて多く存在する<sup>3,5,8)</sup>. また, 若年者における女性ホルモンによる合併症としては, transsexual となるための女性ホルモン投与時の心筋梗塞発症の報告がある<sup>9)</sup>. 以上のように女性ホルモンが心血管系合併症を増加させることは間違いないように思われる. わが国においても以前は

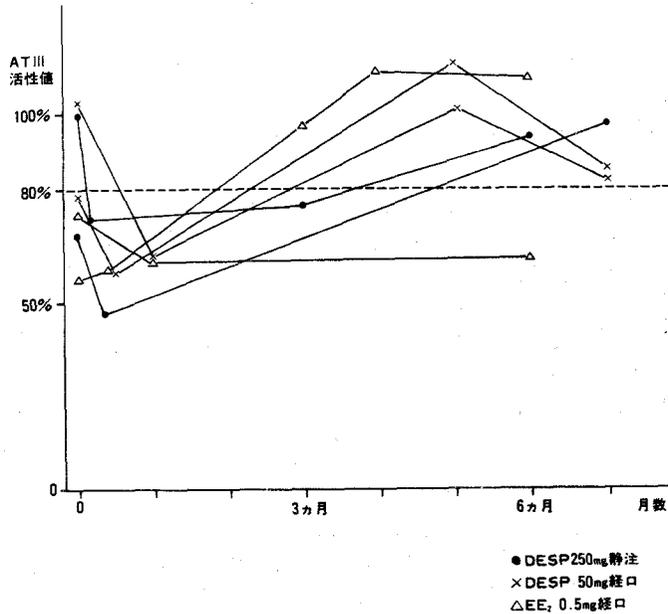


Fig. 3. 女性ホルモン投与後の ATIII 値の長期的変動

人種差のためかその発症は少ないと考えられていたが、食生活の欧米化に伴いその発症は増加しているようである。

その発症原因に対する十分な解明はなされていない。女性ホルモンによる体液貯留、およびそれがうつ血性心不全をひきおこすことを別にすれば、心血管系合併症とは、血栓症である。血栓症の発生には、血液の粘性、血管壁の変化に加え、血小板機能を含む凝固・線溶系が深く関与している。女性ホルモンには、血中脂質・コレステロールを増加させ<sup>10)</sup>結果的に血管壁に atheroma 変性を起こしたり、また、血管内皮を直接傷害すること<sup>11)</sup>が報告されている。血栓症発症におけるこれらの因子の関与は、十分に可能性があると思われるが、文献的にも、われわれの経験では投与開始後1年以内に血栓症が多発すること<sup>10)</sup>や、女性ホルモン長期投与例の剖検結果でも対照に比し動脈硬化は少ないという報告<sup>12)</sup>などから、これらの因子の血栓症発症における重要性は低いものと考えられる。やはり、血小板機能を含む凝固・線溶系の関与が大きいであろう。この中には、凝固因子の増加、血小板凝集能の亢進、ATIII の低下などがある。凝固因子の増加に関しては、各報告一致したものが少なく、血小板凝集能の亢進および ATIII の低下が、女性ホルモン治療時の凝固・線溶に関する一致した所見のようである<sup>13)</sup>。

ATIII は、分子量 64,000 の  $\alpha_2$  グロブリンで、生

体内における凝固系の一番重要な阻害因子と考えられている<sup>14)</sup>。その作用は、活性化第 X 因子、トロンビン、プラスミンをそれぞれ阻害するものである。内因系・外因系両血液凝固系に共通する要所を占める活性化第 X 因子は、1 単位で 50 単位のトロンビンを生成するとされているので、その ATIII による阻害は、微妙な促進と抑制の平衡の上に成り立っている凝固調節機能において重要な役割を演じている。ヘパリンの抗凝固作用は、ヘパリンが直接凝固系を阻害するのではなく、ATIII の凝固系に対する阻害反応を爆発的に加速する点にあると言われる。そのゆえ、ATIII 値が低下すれば、凝固が生じやすい hypercoagulable state に生体内がなっていると考えられる。

ATIII の測定法としては、抗原量測定と酵素活性値(凝固法、合成基質法)測定があるが、今回は合成基質法による酵素活性値を用いた。この方法は、やや測定に時間がかかるという欠点はあるものの ATIII の活性値を正確に反映するものと言われている。

ATIII は、他の凝固因子と同じく肝で生成され、肝機能障害時には低下する<sup>15)</sup>。血栓症発症時にも、消費の結果として一過性に低下すると言われている。DIC (汎血管内凝固症候群) の場合も消費の結果として ATIII 値が低下する。

ATIII 低値と血栓症発症の事例としてよくひきあいに出されるのが、ATIII 低値を遺伝的に示す家系例であろう。これらの家系内においては、外傷・手術

・妊娠を契機に血栓症が発症しやすいと言われている<sup>16)</sup>。また、腎静脈血栓症を起こしやすいネフローゼ症候群においても、尿中への ATIII 流出の結果としての ATIII 低値が報告されている<sup>17)</sup>。これらの具体例および前記の凝固系における ATIII の重要性から、ATIII 低値と血栓症発症が密接に結びついていることは間違いないようである。

未治療前立腺癌症例において stage が進行すれば ATIII 値が低下すると報告したのは、Dobbs<sup>18)</sup> らであるが、Varenhorst<sup>19)</sup> は、Stage と ATIII 値は相関がないと報告し、われわれの症例においても stage 進行による ATIII 値の低下は認めなかった。

女性ホルモン投与時の ATIII 値に関しては、経口避妊薬服用時に多く検討されており、それらの報告は、一貫して ATIII 値が低下するとしている<sup>2,7,8)</sup>。

前立腺癌女性ホルモン治療時における ATIII 値の検討の報告では、その低下率は23%~34%である<sup>18,20,21)</sup>。われわれの検討では23.5%で諸家の報告と一致していた。投与前値は、12例中8例が正常範囲内で、投与後には、正常範囲内にはわずか3症例しか入っていない。どの程度 ATIII 値が低下すれば、血栓症発症の危険が高まるかは明らかでないが、女性ホルモン投与により多くの症例において ATIII 値の低下を示すことは注目に値する。

投与量と ATIII 値の低下に関しては、Henry が、ジェチルスチルベストロール (DES) 15 mg では ATIII 値は、27%低下するが、1 mg では、ATIII 値は正常範囲内であり用量依存性であると述べている<sup>21)</sup>。これが、VA グループの言う DES 1 mg では血栓症の発症は少ないが、5 mg 以上ではその発症が増加することの理由ではないかと結論している。しかし、われわれの症例において EE<sub>2</sub> 0.5 mg, DESP 50 mg の少量女性ホルモン投与6症例において、投与前より低値の2例も含めて全例が正常範囲以下へと低下していた。DES 1 mg は、DESP 100 mg に相当するとされているので、この結果は、Henry らの報告と相反するものであるので更に症例を重ねて検討する必要がある。

女性ホルモンを投与すると、ATIII 値が低下する理由は未だ明らかでない。女性ホルモンによる体内水分貯留のため hemodilution がおき、そのため ATIII 値が低下するという考え<sup>22)</sup> は、Henry<sup>21)</sup> やわれわれの症例において投与開始後10日においてすでに ATIII 値が低下することや、必ずしも全例においてヘマトクリット値の低下がおこらないこと<sup>21)</sup>から考えにくい。同じ理由で、血栓症がすでに発症して消

費の結果 ATIII 値が低下するという考えも不適切である。女性ホルモンの肝におけるグロブリン生成抑制は広く知られているが<sup>23,24)</sup>、女性ホルモン投与患者において他のグロブリン分画の凝固因子は必ずしも低下していないこと<sup>21)</sup>から、この考えも十分でない。一番妥当な考えは、藤巻・長沢らの言う女性ホルモンが直接 ATIII 分子と結合し、分子構造を変化させ免疫活性・酵素活性を低下させるという考え<sup>25)</sup>であろう。これであれば投与開始早期に ATIII 活性が低下するという事実も十分に説明しうる。

経静脈的に DESP を投与した6症例中2例において、ATIII 値が低下傾向を示さなかったことは注目に値する。この2例においては、もし ATIII 値が合併症発症の一番重要なマーカーであるとするれば、血栓症は発生し難いことが予想される。このような ATIII 値の低下を示さない症例がどの程度存在するのか、経口薬のグループには存在しないのか、またこのような症例においては、心血管系合併症発症のリスクは本当に低いのか、更に症例を積み重ねる必要がある。

ATIII 値の長期的変動を検討した報告は、わずかに木下<sup>26)</sup> の1編のみであり、これによれば、DESP 300 mg 投与後の6症例において投与前 27.5±6.8 (mg/dl) が、投与開始後2, 4, 6週の減少時期を経て1年後に87.3±10.3%へと回復していると報告している。今回の検討では、投与開始後3カ月の時点においてすでに ATIII 値の回復傾向がうかがわれ、6カ月の時点で6例中5例が正常範囲内に回復していた。すでに女性ホルモン製剤を12か月以上にわたり投与されている6症例を加えると、投与開始後6か月以上の時点で12例中10例が正常範囲内であった。この原因は明らかでないが、一部の症例において ATIII 値を活性値とともに抗原量を測定してみると、抗原量は低値のままであったので、ATIII 活性値の回復は、ATIII 以外の抗トロンビン作用をもつ物質たとえば、 $\alpha_2$  マクログロブリン、 $\alpha_1$  アンチトリプシンなどの増加によるのかもしれない。今後更に症例を重ねて検討したい。この ATIII 活性値の回復が、女性ホルモン投与後1年以内の血栓症多発を説明するものと思われる。しかし、これら ATIII 値を長期的に観察しえたグループは、その経過中、種々の血栓症に起因する合併症を発症しなかったグループである。経過中血栓症を認めたグループは、その時点で投薬を中止しており、すべての症例において ATIII 値が長期投与後には正常範囲に回復するかどうかは明らかでない。

女性ホルモン投与開始後約1年は、ATIII 値が低値であること、また、この期間に心血管系合併症の発

生を多くみるという事実は、この1年間における心血管系合併症の予防に留意せねばならないことを示している、この期間に観血手術が必要な場合は、たとえそれが去勢術であろうとも、女性ホルモン製剤の一時中止とともに、ATIII 製剤の静脈内投与が妥当であろう。女性ホルモン投与開始後1年間にわたり抗凝固薬を使用することも理論的には可能であろうが、さらに検討の要がある。

女性ホルモン投与時の血小板凝集能に関しては、数編の論文がある<sup>10,27,28)</sup>。確かに血小板凝集能は亢進するようであるが、血栓症発症において、ATIII 低値と血小板凝集能亢進のいずれが大きき要因であるのかは、現時点では明らかではない。トロンビンの血小板凝集能亢進作用も報告されており<sup>29)</sup>、女性ホルモンによる血小板凝集能の亢進は一部 ATIII 低下によるものかもしれない。臨床的に抑制困難な ATIII 値低下と異なり、血小板凝集能は、ジピリダモール<sup>28)</sup>、アセチルサリチル酸<sup>27)</sup>により抑制しうるので、これら薬剤投与時に血栓症発症の頻度が低下するかどうか疫学的に検討してゆけば、逆に ATIII 値低下の意義が明らかになるであろう。

CMA 投与例においては、ATIII 値の低下は認められなかった。この事実は、アンチアンドロゲン製剤が心血管系合併症をひきおこさないという臨床的事実と合致しているように思われる。

## 結 語

1) 前立腺癌39症例において ATIII 値を合成基質法にて測定した。未治療症例は24例、女性ホルモン治療後6例、CMA 投与後9例であった。未治療24症例中、女性ホルモン投与前後の短期的変動を12例に、そのうち6例において6カ月にわたる長期的変動を検討した。

2) 未治療24症例における ATIII 値は、6例を除き正常範囲内であり、stage、年齢に関し一定の傾向は認められなかった。

3) 女性ホルモン治療1カ月後には、治療前に比し ATIII 値は23.5%の低下を示し、対象12症例のうちわずか3例のみが正常範囲にとどまっていた。この低下は、投与開始後1週間以内にすでに始まっていた。DESP 250 mg 静脈内投与6症例のうち2例においてはまったく ATIII の低下傾向を示さず、女性ホルモン治療にても ATIII が低下しない一部症例があるように思われた。また、DESP 50 mg, EE<sub>2</sub> 0.5 mg という少量の女性ホルモンにても、ATIII 値は、低下していた。

4) 6カ月以上にわたる長期的検討では、投与後1カ月の時点で ATIII 値が正常範囲以下であった6症例のうち5例が正常範囲へ回復しており、また、すでに長期的に女性ホルモンを投与されている6例においても5例が、常範囲内の ATIII 値を示した。このことから、ATIII 値は継続的な女性ホルモンの投与にも関わらず6カ月を越える時点で正常範囲内へ回復すると思われた。

## 文 献

- 1) Blackard CE, Doe RP, Mellinger GT and Byer DP: Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer* 24: 249-256, 1970
- 2) Zuck TF, Bergin JJ, Raymond JM and Dwyre WR: Implications of depressed antithrombin-III activity associated with oral contraceptives. *Surg Gynecol Obstet* 133:609-612, 1971
- 3) Blombäck M, Edsmyr F, Kockum C and Paul C: Blood coagulation studies in patients with advanced carcinoma of the prostate treated with 2,6-cis-diphenylhexamethylcyclotetrasiloxane or estramustine-17-phosphate. *Urol Res* 6: 95-102, 1978
- 4) The Coronary Drug Project Research Group: The coronary drug project: initial findings leading to modifications of its research protocol. *JAMA* 214: 1303-1313, 1970
- 5) Heaney JA, Chang HC, Daly JJ and Prout GR Jr: Prognosis of clinically undiagnosed prostatic carcinoma and influence of endocrine therapy. *J Urol* 128: 283-287, 1977
- 6) De Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, De Pauw M, Suci S and members of the EORTC Urological Group: Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from european organization for research on treatment of cancer trials 30761 and 30762. *J Urol* 135: 303-307, 1986
- 7) Zuck TF and Bergin JJ: Thrombotic predisposition associated with oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 41: 427-435, 1973
- 8) Sagar S, Stamatakis JD, Thomas DP and Kakkar VV: Oral contraceptives, antithrombin-III activity, and postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1: 509-511, 1976
- 9) Fortin CJ, Klein T, Messmore HL and O'Connell JB: Myocardial infarction and severe thromboembolic complications: as seen in an estrogen-dependent transsexual.

- Arch Intern Med **144**: 1082-1083, 1984
- 10) Agardh C, Nilsson-Ehle P, Lundgren R and Gustafson A: The influence of treatment with estrogens and estramustine phosphate on platelet aggregation and plasma lipoproteins in non-disseminated prostatic carcinoma. *J Urol* **132**: 1021-1024, 1984
  - 11) Almen T, Hartel M, Nylander G and Olivecrona H: The effect of estrogen on the vascular endothelium and its possible relation to thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* **140**: 938-940, 1975
  - 12) Hanash KA, Taylor WF, Greene LF, Kottke BA and Titus JL: Relationship of estrogen therapy for carcinoma of the prostate to atherosclerotic cardiovascular disease: a clinicopathologic study. *J Urol* **103**: 467-470, 1970
  - 13) Büller HR, Boon TA, Henny CP, Dabhoiwala NF and Ten Cate JW: Estrogen-induced deficiency and decrease in antithrombin III activity in patients with prostatic cancer. *J Urol* **128**: 72-84, 1982
  - 14) Abildgaard U: Evidence that antithrombin III is the main physiological inhibitor of coagulation enzymes. In: *The physiologic inhibitors of coagulation and fibrinolysis*. Edited by Collen D, Winman B and Verstraete M, pp. 31-39, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979
  - 15) Von Kaulla E and Von Kaulla KN: Antithrombin III and diseases. *Am J Clin Pathol* **48**: 69-80, 1967
  - 16) Egeberg O: Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thrombo Diath Haemorrh* **13**: 516-530, 1965
  - 17) Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH and Ran Es LA: Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* **65**: 607-613, 1978
  - 18) Dobbs RM, Barber JA, Weigel JW and Bergin JE: Clotting predisposition in carcinoma of the prostate. *J Urol* **123**: 706-709, 1980
  - 19) Varenhorst E, Wallentin L and Risberg B: Letters to the editor. *J Urol* **126**: 419, 1981
  - 20) Varenhorst E, Wallentin L and Risberg B: The effects of orchiectomy, oestrogens cyproterone-acetate on the antithrombin-III concentration in carcinoma of the prostate. *Urol Res* **9**: 25-28, 1981
  - 21) Henny CP, ten Cate H, Dabhoiwala NF, Büller HR and ten Cate JW: Effect of hormonal manipulation on antithrombin III activity in patients with prostatic carcinoma. *Eur Urol* **10**: 202-206, 1984
  - 22) Weenink GH, ten Cate JW, Kahle LH, Lanping RJ and Treffers PE: "Morning after pill" and antithrombin III. *Lancet* **2**: 1105, 1981
  - 23) Kobayashi N and Takeda Y: Studies of the effects of estradiol, progesterone, cortisol, thrombophlebitis, and typhoid vaccine on synthesis and catabolism of antithrombin III in the dog. *Thrombos Haemostas (Stuttg.)* **37**: 111-121, 1977
  - 24) Roy AK, Milin BS and McMinn DM: Androgen receptor in rat liver: hormonal and developmental regulation of the cytoplasmic receptor and its correlation with the androgen-dependent synthesis of  $\alpha_2$ -globulin. *Biochem Biophys Acta* **354**: 213-232, 1974
  - 25) 藤巻道男, 長沢 洋, 小西真人, 加藤正俊, 福武勝博: エストロジェンの抗ロロンピン阻害作用について. *日血会誌* **40**: 227-231, 1977
  - 26) 木下健二: 前立腺癌のホルモン療法. *クリニカ* **12**: 887-891, 1985
  - 27) Eisen M, Napp HE and Vock R: Inhibition of platelet aggregation caused by estrogen treatment in patients with carcinoma of the prostate. *J Urol* **114**: 93-97, 1975
  - 28) Koiso K, Akima H and Nijjima T: Prevention of platelet aggregation in patients with prostatic cancer during estrogen therapy. *Urology* **19**: 579-583, 1982
  - 29) Nagasawa H, Kim BK, Steiner M and Ralchini MG: Inhibition thrombin-neutralizing activity of antithrombin III by steroid hormones. *Thromb Haemostas (Stuttg.)* **47**: 157-161, 1982

(1988年12月9日迅速掲載受付)