

少量女性ホルモン（ジェチルスチルベストロール・ 2 燐酸）による前立腺癌治療時の内分泌環境

—単独およびアンチアンドロゲン(酢酸クロルマジン)との併用において—

和歌山赤十字病院泌尿器科（部長：桐山喬夫）

林 正・滝 洋二・猪飼 恭子*・日裏 勝
桐 山 喬 夫

HORMONAL ENVIRONMENT FOLLOWING THE TREATMENT WITH A SMALL DOSE OF ESTROGEN

—SMALL DOSE OF ESTROGEN ALONE AND IN
COMBINATION WITH ANTI-ANDROGEN—

Tadashi HAYASHI, Yoji TAKI, Kyoko IKAI, Masaru HIURA and Tadao KIRIYAMA

*From the Department of Urology, Wakayama Red Cross Hospital
(Chief: Dr. T. Kiriyama)*

The testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and prolactin levels were measured by radioimmunoassay up to one year in 21 patients with prostatic carcinoma treated with diethylstilbestrol diphosphate (DESP), 50 mg/day, and chlormadinone acetate (CMA), 100 mg/day. The purpose of this treatment was to reduce the cardiovascular side effects which were believed to occur dose-dependently and to achieve the direct drug action to the prostate gland. The same measurements were made on 9 patients treated with DESP, 50 mg/day, alone. Marked reduction of plasma testosterone and FSH levels with weaker LH suppressions was observed during the first 1~3 months in both groups. The same levels were maintained up to the end of follow-up in DESP and CMA treatment group. In the DESP treatment group, the plasma level of testosterone showed a gradual increase to 1.0 ± 0.5 ng/ml at the sixth month. Prolactin level increased gradually in both groups. Cardiovascular side-effects were found in 29% of the patients treated with DESP and CMA and in 22% of those treated with DESP alone. In two patients in the former group gynecomastia with lactation was observed.

Key words: Prostatic cancer, Estrogen and anti-androgen treatment, Hormonal environment

はじめに

前立腺癌に対する女性ホルモン治療は、中枢抑制が主たる作用機序である。ホルモン療法としてさらに要求されるものは、残存せる少量テストステロンの、前立腺における作用を阻害すること、すなわち前立腺直接作用である。大量のエストロゲンでは、その作用は認められるというものの、常用量においてその作用を

期待するのは難しい。もう1つの問題点は、エストロゲンの血管系への副作用であろう。これは、dose-dependent であり、エストロゲンの前立腺直接作用を期待しての、エストロゲン大量療法と相反するものである。これらの問題点を解決しようのものが、エストロゲンとアンチアンドロゲンの相乗作用を考えた、両剤の併用療法である。そこで、われわれは、今回少量のエストロゲンとアンチアンドロゲンの併用療法を試み、その治療による血中ホルモン動態の検討と副作用をチェックした。また、併用療法の対照として、少量

* 現：医仁会武田病院

の女性ホルモンを単独にて使用したところ、十分な血中テストステロンの抑制が得られたので、併せて報告する。代表的な2症例においては、臨床効果についても言及したが、観察期間が短いので、全体の治療効果には今回は触れていない。

対象および方法

少量の女性ホルモンとして、ジエチルステルベストロール2リン酸 (diethylstilbestrol diphosphate, DESP) 50 mg を、また、アンチアンドロゲンとして、酢酸クロルマジノン (chlormadinone acetate, CMA) 100 mg を経口投与した。対象症例は、組織学的に証明された、stage A からDまでの未治療前立腺癌患者で、全例、去勢術は施行していない。初期ホルモン治療として DESP と CMA の併用を21例に行ない、そのうち、当初よりこの両剤を同時に併用を行なったもの12例 (group A)、CMA を単独投与し、そのうち DESP を追加し、併用投与としたもの9例 (group B) であった。また、DESP 単独投与は、9例 (group C) に行なった。平均年齢および経過観察期間は、Table 1 に示す。group B におけるCMA による初期治療の期間は、平均2年であった。

血中ホルモン (テストステロン, LH, FSH, プロ

ラクチン) の定量は、ホルモン投与開始前、投与後1カ月、3カ月、6カ月、12カ月の時点で早朝空腹時に採血し、RIA 法により測定した。group C においては、投与期間は短く、投与後6カ月までの経過観察である。大多数の症例においては、ホルモンの定量を施行しえたが、一部の症例においては施行できていない。施行しえた実数は、ホルモン定量結果の表中に示した。group A のうち2例においては、ホルモン定量を10日ごとに行ない、短期間におけるホルモン値の変動を検討した。また、group A, C, 計21症例のうち、11症例においては、ホルモン治療前に、手術療法として、前立腺全摘術が施行されており、そのうち5例において、その手術前および1カ月後のホルモン値の変動についても検討した。

副作用については、心血管系の合併症、血中脂質および女性化乳房について検討した。血中脂質は、中性脂肪と総コレステロールについて、group A 4例、B 6例、C 6例において検討した。group A およびCの、それぞれ1例ずつにおいては、短期間のものではあるが、臨床効果についても言及した。

Table 1. 症 例.

症例数	年齢	経過観察期間(範囲)
group A 12 (Stage B 1例, C 3例, D 8例)	73.5± 8.8	5.3±4.3(1-12ヵ月)
group B 9 (Stage A 3例, B 1例, C 2例, D 3例)	75.8± 4.7	5.0±4.7(3-12ヵ月)
group C 9 (Stage B 4例, C 1例, D 4例)	76.4±11.4	3.7±1.9(1-6ヵ月)

(mean±S.D.)

Table 2. 前立腺全摘術前後のホルモン値.

	testosterone (ng/ml)	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	PRL (ng/ml)
全摘術前	6.4±1.3	42±23	21±7.8	11±6.1
全摘術後	6.3±2.0	47±25	33±17	13±9.4

(mean±S.D.)

結 果

- 1) 前立腺全摘術前後のホルモン値の変動について
Table 2 にその結果を示す。われわれは、前立腺

Table 3. Testosterone (ng/ml).

	before	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
group A (number)	5.4±1.4 (11)	0.6±0.4 (10)	0.9±0.4 (7)	0.7±0.3 (5)	0.9±0.1 (3)	0.7±0.3 (3)
group B (number)	2.3±0.7* (7)	0.7±0.2 (6)	0.3±0.0 (3)	0.6±0.2 (2)		0.8 (1)
group C (number)	5.4±2.3 (9)	0.7±0.2 (9)	0.7±0.3 (6)	1.0±0.5 (3)		

(mean±S.D.) *CMA前投与のため低値

全摘術の際、精管および精系血管を結紮、切断しているが、今回の検討からは、ホルモン定量におけるその影響は認められなかった。

2) 血中テストステロン値について

Table 3 および Fig. 1, 2 にその結果を示す。group A および C における投与前値は、ともに正常値を示している。group B の投与前値は、CMA による治療のために、低値を示している。各グループとも、投与後1カ月にすでに、1.0 ng/ml 以下に血中テストステロンは抑制されており、去勢値になっていると考えられる。薬剤投与後、頻回のホルモン定量を行なった group A の2例における検討では、血中テストステロンは約10日で去勢値まで低下していた。group A および B それぞれにおいては、テストステロンの抑制状態は変わらずに、12カ月後まで持続している。group A および B におけるホルモン定量値は、全経過を通じ、投与前値を除き、差はなかった。しかしながら、group C においては、投与後6カ月に、ややテストステロン値の上昇傾向がうかがわれた。

3) LH, FSH 値について

Table 4, 5 および Fig. 2 にその結果を示す。

LH, FSH ともに、かなり高い投与前値を示している。しかし、今回の症例では、平均年齢が高いため、これらの値は、正常値であると考えられる。group A, B, C すべてにおいて、やや不十分な LH の抑制と、十分な FSH の抑制という、同様の傾向がうかがわれる。この傾向は、観察期間を通じて変わらな

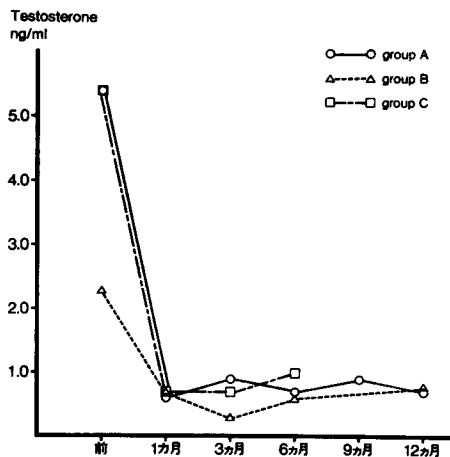


Fig. 1. Testosterone 値の変動.

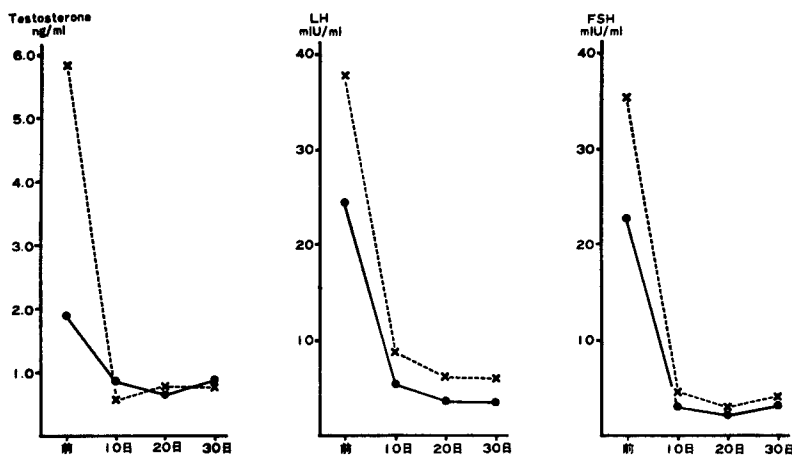


Fig. 2. 各ホルモン値の短期的変動.

Table 4. LH (mIU/ml).

	before	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月	9 ヵ月
group A	50.8±24.9	5.1±1.3	4.6±1.1	5.8±2.6	6.8±2.6
(number)	(10)	(9)	(7)	(5)	(3)
group B	31.3±12.4	6.1±2.2	5.1±1.1	4.7±1.2	
(number)	(6)	(4)	(3)	(3)	
group C	55.2±35.9	6.2±3.9	6.2±2.9	9.2±5.9	
(number)	(9)	(9)	(6)		

(mean ± S.D.)

Table 5. FSH (mIU/ml).

	before	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
group A (number)	41.2±20.0 (10)	2.2±0.2 (9)	2.2±0.3 (7)	3.0±1.9 (5)	2.7±1.0 (3)	2.4±0.1 (2)
group B (number)	25.0±9.3 (6)	2.3±0.2 (4)	2.1±0.2 (3)	2.5±0.6 (3)		
group C (number)	39.1±18.7 (9)	2.3±0.4 (9)	2.6±0.7 (5)	3.0±1.0 (3)		

(mean ± S.D.)

Table 6. PRL (ng/ml).

	before	1ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月
group A (number)	11 ± 4.3 (10)	34.5 ± 16.0 (8)	37 ± 23.2 (7)	39.6 ± 30.2 (5)	37 ± 7.9 (3)	41.5 ± 21.9 (2)
group B (number)	14.2 ± 2.6 (6)	37.5 ± 10.1 (4)	51 ± 10.5 (3)	44.7 ± 24.5 (3)		
group C (number)	11.7 ± 7.1 (9)	17 ± 4.9 (6)	22.3 ± 17.7 (6)	28.7 ± 17.6 (3)		

(mean ± S.D.)

った。group A の2例においては、投与後20日目に、すでに投与後1ヵ月以降の値と同様の値となっていた。

4) プロラクチン (PRL) 値について

その結果を、Table 6 に示す。各グループとも、投与前値は正常であり、投与後は上昇傾向がうかがわれる。特に group A および B においては、group C に比較して、その変化がより顕著である。

5) 副作用

Table 7 にその結果を示す。心血管系の合併症を、高頻度に認めた。CMA と DESP 併用群21例中、6例 (29%) の心血管系合併症を認め、そのうち2例 (10%) が死亡している。group A の2例に、エストロゲン投与時に認められる有痛性の女性性乳房に、乳汁の分泌を伴うものを認めた。これらの症例において、他の症例と異なるホルモン変動は、認めなかった。この症状は、DESP のみ服用中止後3~4日で消失した。肝機能異常は、全例において認めなかった。総コレステロールは、測定した全症例において不変であり、中性脂肪は、group A 4例中4例、group B 6例中4例、group C 6例中4例において、上昇を認めた。

6) 症例

症例1: 81歳、stage D の症例で、主訴は、排尿障害と下肢痛であった。DESP 50 mg 単独投与後6ヵ月の現在、投与前には高値であった、AIP (アル

Table 7. Cardiovascular side effect.

	accident (%)	death (%)
group A (n=12)	3 (25%) 脳血栓	3 (8%)
group B (n=9)	3 (33%) 脳血栓 心筋梗塞1 肺梗塞1	1 (11%)
group C (n=9)	2 (22%) 肺梗塞 心筋梗塞1	0

カリフォスファターゼ)、LDH、AcP (酸ホスファターゼ) は、正常化し、全身状態も改善している (Fig. 3)。血中テストステロンは、0.7 ng/ml であった。

症例2: 72歳、stage D の症例で、主訴は、排尿困難であった。DESP と CMA の併用療法を1ヵ月間施行したところ、直腸診にて、著明な前立腺の縮小を認めた (Fig. 4, 5)。血中テストステロンは、0.9 ng/ml と抑制された。

考 察

女性ホルモンの投与量は、副作用が dose-dependent であるといわれているので、テストステロンを去勢値まで低下させようものならば、可能なかぎり少量が望ましい。しかしながら、少量投与における臨床治療の報告は少なく、どの程度の投与量でテストステロンを去勢値まで抑制できるか、明らかでない。女性ホルモンは一般に、DESP として、100~600 mg が、1日量として投与されている。その至適投与量

は、精巣における 17α -hydroxylase の抑制の検討から、北島¹⁾ は DESP 200 mg としている。血中テストステロン濃度の検討から、才田²⁾ は 100 mg では不十分としている。Shearer ら³⁾ は 300 mg で、去勢値まで血中テストステロンを抑制できたと報告している。また、DES 1 mg は DESP 100 mg に相当するとされているので、DES 1 mg では、去勢値までの抑制は困難という Kent⁴⁾ の報告結果も、才田、Shearer の報告と一致している。今回、DESP と CMA の併用療法の対照として、DESP 50 mg の少量投与を試みたところ、このような少量の女性ホルモンにて、血中テストステロンが、投与後 1~3 カ月には、1.0 ng/ml 以下まで抑制されており、また、LH は不十分ではあるが、FSH は十分に抑制されて

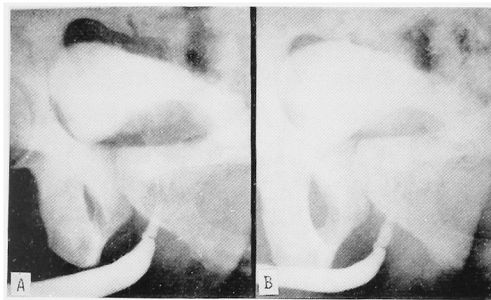


Fig. 3. 症例 1 の尿道造影 (A 治療前, B 治療後).

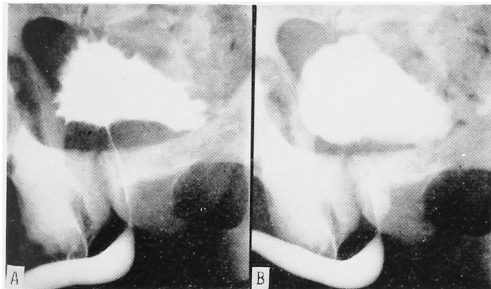


Fig. 4. 症例 2 の尿道造影 (A : 治療前, B : 治療後).

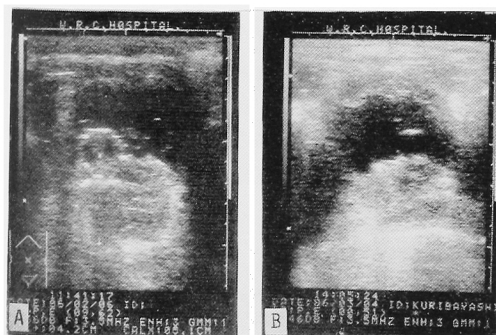


Fig. 5. 症例 2 の経腹壁的前立腺エコーグラム (A 治療前, B : 治療後).

いた。この傾向は、少量のエストロゲンにおいては、FSH のほうが、LH より抑制されやすいという、Kulin⁵⁾ の報告を裏付けている。われわれは、前立腺癌治療において、必要な血中テストステロンの抑制は、1.0 ng/ml 程度であると考えている。これは、去勢術を受けた患者のテストステロン値が、 0.5 ± 0.5 ng/ml であること⁶⁾、血中テストステロン値が、1.0 ng/ml 以下であれば、再燃した場合、ホルモン不反応性になっていること²⁾ によっている。症例 1 に示したごとく、DESP 50 mg にて臨床効果の十分に認められた症例もあり、DESP の必要最少投与量は 50 mg 以下ではないかと考えられる。しかしながら、Robinson⁷⁾ は、女性ホルモンにより抑制された血中テストステロンは、2~6 カ月して再度上昇すると報告しているので、われわれの今回の観察期間は、6 カ月とやや短く、DESP 50 mg で、長期間にわたり血中テストステロンが抑制されるかどうかは、さらに検討の必要がある。いずれにしろ志田ら⁸⁾ の成熟ラットにおける抗前立腺作用の検討からは、DESP の抗前立腺作用は、DES の約 1/20 倍とみなされ、また、丸田ら⁹⁾ の、去勢術後の LH および FSH の抑制には、DESP 30~60 mg で十分であるとする論文もあり、血中テストステロンを、1.0 ng/ml 以下に抑制するには、DESP 50 mg でも十分量なのかもしれない。われわれの症例においては、LH は十分には抑制されていなかった。V. A. group¹⁰⁾ の検討では DES 1 mg で、心血管系合併症の発生は抑えられるとされているが、今回の、DESP 50 mg 単独投与においても、9 例中 2 例 (22%) の副作用の発現をみた。女性ホルモンによる心血管系合併症は、投与開始後 1 年の間に発生するといわれているので、今後さらに同様の副作用が発生することも考慮しなければならない。現時点では、発生した副作用は、致命的ではなかった。

女性ホルモンの主たる作用機序は、中枢抑制を介しての、血中テストステロンの低下にあるが、さらに必要とされるものは、前立腺に対する直接阻害作用であろう。DESP 50 mg という少量では勿論のこと、女性ホルモンの常用量では、前立腺および精巣に対する直接阻害作用は、証明されていない¹¹⁾。女性ホルモン単独による治療の欠点は、1) 前立腺に対する直接阻害作用が証明されていないこと、2) 副腎に対する抑制がないこと、3) 高プロラクチン血症、4) 女性化乳房、浮腫、血栓症、陰萎などである。

最近開発された酢酸クロルマジノン (CMA) は、女性ホルモンに認められない、副腎皮質ステロイド生合成阻害および前立腺、精巣に対する直接阻害が

Table 8. 前立腺癌ホルモン治療の条件.

-
- 1) 血中テストステロンをcastration levelに保つこと
 - 2) 副腎性の男性ホルモンを抑制すること
 - 3) プロラクチンを低下もしくは正常値のまま保つこと
 - 4) 前立腺細胞において、残存せる少量のテストステロンの作用をblockすること
 - 5) 副作用の軽減
-

認められ、また、女性化乳房、浮腫、血栓症などの、副作用の少ない薬剤として、注目をあびている。しかしながら、CMA 単独投与における中枢抑制は弱いものであり、CMA 100 mg 投与において、血中テストステロン値は、投与初期においては投与前値の30%とかなり低下するものの、投与6~9カ月後においては、50%まで回復する⁹⁾。これは、いかにCMAに、前立腺直接阻害作用があるというものの、前立腺癌の治療という面からみれば望ましいことではない。事実、CMA 投与中に再燃した前立腺癌に対して、女性ホルモン投与の有効性も証明されている。理論上、前立腺癌ホルモン治療の条件として、Jack Geller¹²⁾は、Table 8 の、1) から4)までをあげている。女性ホルモン少量と、アンチアンドロゲンの併用においては、3) のプロラクチン以外は、達成しようと考えられる。そこで、われわれは、DESP 50 mg と、CMA 100 mg の併用療法を試みた。すなわち、女性ホルモンに、アンチアンドロゲンを加えることにより、女性ホルモンの中枢抑制に加え、アンチアンドロゲンの副腎皮質ステロイド生合成阻害と、前立腺直接作用の達成を計るというものである。ホルモン治療の理想として必要なのは、以上の4条件の他に、5)にあげた副作用の軽減である。この併用療法は、相乗効果があるといわれているので、併用療法により、女性ホルモンの少量化を計り、抗前立腺作用を低下させることなく、dose-dependent といわれる、心血管系合併症の減少が、可能でないか考えた。

DESP 50 mg と CMA 100 mg 併用療法を行ない、血中ホルモンを1年間にわたり検討した結果、血中テストステロンは、全例 1.0 ng/ml 以下に抑制されており、前立腺癌に対するホルモン療法としては、十分と考えられる血中テストステロンの抑制が得られた。また、投与後1カ月にてすでに、血中テストステロンは抑制されていた。この併用療法後、ホルモン定量を、約10日間ごとに施行した症例においては、テストステロンは10日後、LH、FSH は20日後に、1カ月以降と同様な抑制がすでに得られていた。DESP 500 mg の静脈内投与にて、血中テストステロンの castration level までの抑制には、約2週間と、才田⁹⁾は報告しているので、われわれの今回の検討結果と

大差はないように思われる。stage D の前立腺癌に対するホルモン治療として、DESP の静脈内投与は不要のように思われる。事実、症例2において、経口投与により前立腺癌に対する十分な臨床効果が認められた。しかしながら、group C と同様に、この group A においても、FSH に比較して LH の抑制は不十分であった。プロラクチンは上昇しており、女性ホルモン単独による治療と同様の傾向を示した。副作用として、21例中6例(29%)に心血管系合併症を認め、そのうち2例(10%)がその合併症のため死亡している。最初に、V. A. Group により指摘された、女性ホルモン治療の副作用としての心血管系合併症はわが国ではその頻度が少ないと、多くの報告ではされている。すなわち、竹内ら¹³⁾は、75例中4例に、また、高安ら¹⁴⁾は95例中2例にしかこの合併症による死亡を認めていない。しかしながら、われわれと同様に、高頻度にこの合併症の発生を認めた、北島ら¹⁵⁾(28%)や片山ら¹⁶⁾(81の死亡症例のうち18.5%が心血管系障害によるもの)の報告もあり、最近の食生活の欧風化とあいまって、わが国においてもこの合併症は決して無視できないと思われる。V. A. Group は、心血管系合併症の頻度は、女性ホルモンの投与量に比例するとしているが、今回のわれわれの検討では、少量の女性ホルモンと思われる DESP 50 mg 投与においても、その頻度は同程度であった。それを裏付けるものが、高頻度に認められた中性脂肪の上昇であろう。そのほか、この併用療法による副作用として、エストロゲン投与時にも認められる有痛性の女性化乳房に乳汁分泌を伴うものを2例に認めた。DESP 服用中止にて、短期間にこの女性化乳房は消失した。この2例において、特徴的な血中ホルモン変動は認められなかった。乳汁分泌を伴う女性化乳房は、女性ホルモン単独による治療では認められなかったもので、この併用によるものとも考えられるが、その成因は明らかではない。今後さらにホルモン療法を続けていくうえにおいて、治療前の乳房部への放射線照射¹⁷⁾を検討する必要があると思われる。

今回の検討では、DESP 単独と DESP および CMA 併用投与を比較した結果、副作用の発現においては CMA 併用による明らかな差はなかった。この

ことは、CMA が副作用発現に関与していることが少ないことを示唆している。ホルモン活性値からは、Jack Geller のいう女性ホルモンとアンチアンドロゲンの相乗効果¹²⁾は、血中テストステロンの抑制において認められた。この併用療法の意義は、ホルモン活性値にあるのではなく、前立腺癌に対する臨床効果にあるのであるから、併用の有用性に対する結論は、臨床効果に対する結果がでてから得られるものであろう。

ま と め

21例の前立腺癌患者に、ホルモン療法として DES 50 mg と CMA 100 mg の併用経口投与を行ない、投与前後の血中テストステロン、LH、FSH、PRL の測定を1年間にわたり経時的に施行した。9例には、DESP 単独投与したのち、同様の検査を行なった。両群のうち5例においては、前立腺全摘術を行ない、その前後のホルモン定量を施行した。心血管系合併症を中心に、副作用も検討した。

1) DESP, CMA 併用群においては、テストステロン、FSH は十分に、また、LH はやや不十分ではあるが、1年にわたり抑制されていた。PRL は上昇していた。この併用投与では、女性ホルモン単独治療では困難な、前立腺直接阻害が可能であり、今後臨床効果に対する十分な検討の必要性が迫られている。

2) DESP 単独群においては、早期にはテストステロンは十分抑制されていたが、6カ月後には、やや上昇傾向が認められた。LH、FSH は、併用群と同様の变化を示していた。PRL は、併用群より上昇程度が軽かった。6カ月という短期間ではあるが、DESP 50 mg にてテストステロンは抑制されており、また、十分臨床効果の認められた症例もあり、前立腺癌治療に必要な DESP 最少量は、50 mg 程度である可能性が示唆された。

3) 併用群において、心血管系合併症を29% (6例) に認め、その内2例が死亡した。単独群では、その合併症は22%であった。この合併症の頻度は、女性ホルモン少量投与にもかかわらず、高いものであった。単独、併用ともに、心血管系合併症の頻度は変わらず、また group B では DESP 追加投与後に発現したことから、本副作用に対する CMA の積極的な関与はないように思われた。併用群2例において、乳汁分泌を伴う女性化乳房が認められた。

4) 前立腺全摘術の際、精系血管を切断しているが、術前後のテストステロン値は変わらなかった。

文 献

- 1) 北島直登：前立腺癌の内分泌療法による視床下部—下垂体—精巣系への効果に関する研究。日泌尿会誌 72：1429～1449, 1981
- 2) 才田博幸：前立腺癌の抗男性ホルモン療法とホルモン環境に関する研究。西日泌尿 45：33～41, 1983
- 3) Shearer RJ, Hendry WF, Sommerville IF, et al: Plasma testosterone: An accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. Br J Urol 45: 668～677, 1973
- 4) Kent JR, Bischoff AJ, Arduino LJ, et al: Estrogen dosage and suppression of testosterone levels in patients with prostatic carcinoma. J Urol 109: 858～860, 1973
- 5) Kulin HE and Reiter EO: Gonadotropin suppression by low dose estrogens in men: Evidence for differential effects upon FSH and LH. J Clin Endocrinol Metab 35: 836～839, 1972
- 6) Mackler MA, Liberti JP, Smith MJV, et al: The effect of orchietomy and various doses of stilbestrol on plasma testosterone levels in patients with carcinoma of the prostate. Invest Urol 9: 423～425, 1972
- 7) Robinson MRG and Thomas BS: Effect of hormonal therapy on plasma testosterone levels in prostatic carcinoma. Br Med J 4: 391～394, 1971
- 8) 志田圭三：アンチアンドロゲンに関する基礎的、臨床的研究—前立腺腫(把大と癌)のアンドロゲン依存性とアンチアンドロゲン剤の応用—。ホと臨 28：899 2 928, 1980
- 9) 丸田 浩・青山龍生・態本悦明：睾丸下垂体系の研究第3報 去勢及び性 hormone 投与による gonadotropin の変動について。日泌尿会誌 65: 761～774, 1974
- 10) Byar DP: The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group's studies of cancer of prostate. Cancer 32: 1126～1130, 1973
- 11) Orestano F, Klose K, Rubin A, et al: Testosterone metabolism in benign prostatic hypertrophy. Suppression by diethylstilbestrol and gestonorone capronate. Invest Urol 12: 151～156, 1974
- 12) Geller J and Albert JD: Comparison of various hormonal therapies for prostatic carcinoma. Semin. Oncol. 10 (Suppl 4) 34～41, 1983
- 13) 竹内弘幸：ホルモン療法の方法について。臨泌 23: 443～446, 1969
- 14) 高安久雄・小川秋実・小磯謙吉：前立腺癌の治療成績。日泌尿会誌 69: 426～435, 1978
- 15) 北島直登・穂坂正彦・藤井 浩：天然型エストロゲン製剤 (ethinylestradiol) による前立腺癌の

治療. ホと臨 29 : 223~228, 1981

16) 片山 喬 : Estrogen 大量投与療法・下垂体組織内照射療法・副腎切除療法. 臨泌 23 : 440~443, 1969

17) Brown JS and Rubinfeld S : Irradiation in preventing gynecomastia induced by estrogens. Urology 3: 51~53 1974

(1986年6月9日受付)

◆住友製薬

徐放性インドメタシンカプセル



鎮痛・消炎作用のすぐれた

要指(制) 鎮痛・解熱・消炎剤

インテバン®SP

薬価基準収載

1日2回の服用です。
種々の放出時間を持つよう製剤化された、徐放性顆粒(Timed pill)をカプセルに充填しましたので、急激な血中濃度の上昇をおさえ、血中濃度の持続が観察されています。
従って、従来のインドメタシンにみられた消化器障害、中枢系の副作用(頭痛、頭重)の発現頻度を低下させることが二重盲検試験で確かめられています。〔佐々木：リウマチ12：253(1972)〕

■使用上の注意
消化性潰瘍のある患者、重篤な血液異常・肝障害・腎障害・心機能不全のある患者、本剤又はサリチル酸系化合物(アスピリン等)に過敏症の患者、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者には投与しないこと。
慢性疾患(慢性関節リウマチ、変形関節症等)に対し長期投与する場合、定期的な臨床検査(尿検査、血液検査及び肝機能検査等)を行うこと。また異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
なお、視覚に注意し、もし異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。
その他の使用上の注意、適応症、用法・用量については添付文書をご参照ください。

住友製薬株式会社

〒541 大阪市東区道修町2丁目40