

血中テストステロンレベル測定は長期作用型 LHRH アゴニストの投与間隔を延長できるか？

川 村 研 二
恵寿総合病院

CAN SERUM TESTOSTERONE LEVEL MEASUREMENT EXTEND THE INTERVALS OF ADMINISTRATION OF A LONG-ACTING LHRH AGONIST ?

Kenji KAWAMURA

The Department of Urology, Keiju General Hospital

In 1941 Huggins and Hodges demonstrated that castration slowed progression of prostate cancer. Treatment with a luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist is a standard alternative to surgical castration for patients with prostate cancer and metastases. We evaluated patients with prostate cancer undergoing long-acting LH-RH agonist hormone therapy to determine the length of time that serum testosterone remains at castration level. Between June 2007 and October 2009, we studied 73 patients treated with LH-RH agonist. Castrate serum testosterone was defined at 50 ng/dl and less. The interval of administration of LH-RH agonist was extended to 5 months, and the testosterone level was measured. The testosterone level was 50 or less in almost all patients at 5 months after long-acting LH-RH therapy. The ratio of patients to whom dosing of LH-RH agonist was terminated who have a testosterone level of 50 ng/dl and lower was at 100% to month 7 and 7% to months 10-19. We believe that therapy whereby long-acting LH-RH agonist is dosed may be extended to 5 to 7 months if male hormone values are monitored. Our data suggest that using serum testosterone to guide LH-RH hormone dosing is efficacious and cost-effective.

(Hinyokika Kiyō 56 : 301-304, 2010)

Key words : LH-RH agonists, Testosterone, Prostate cancer

緒 言

LH-RH アゴニストを用いた前立腺癌患者の治療目的は、テストステロンを去勢レベルに保つことにある¹⁾。最近、3カ月製剤 LH-RH アゴニストの投与間隔を5カ月に延長する事が可能であるとの報告がある²⁾。また、われわれは、前立腺全摘除後に3カ月製剤 LH-RH アゴニストを中止しても、ホットフラッシュなどの症状が3カ月を超えて半年以上続く症例を多数経験した。これらの症例では、3カ月以降もテストステロン値が去勢レベルであった。すなわち、3カ月製剤 LH-RH アゴニスト投与により、去勢レベルが

3カ月を超えて長期間にわたる事が予測された。

今回、テストステロン値を基準として、3カ月製剤 LH-RH アゴニストの投与が3カ月以上の間隔で投与可能かどうかを検討したので報告する。

対象と方法

対象は前立腺癌の治療として3カ月製剤 LH-RH アゴニスト (酢酸ゴセレリン : ZOLADEX LA[®]) を用い抗男性ホルモン療法を行った73例 (平均±標準偏差 : 74.8±7.5歳, 範囲 : 53~92) である。病期 B : 45例, 病期 C : 11例, 病期 D : 17例, Gleason grade は 7.1±1.3 (4~9), 初診時 PSA 値は 34.7±47.2 ng/ml

Table 1. Clinical Characteristic of patients

	症例数	年 齢	病 期	MAB	LHRH 単 独	Gleason grade	PSA
I 群 : 初回より5カ月間隔	17	78.1±3.7 (73-87)	B : 10例, D : 7例	7	10	7.1±1.4 (5-9)	40.7±39.9 (4.1-137.3)
II 群 : 3カ月間隔から5カ月投与に変更	41	76.4±7.1 (53-92)	B : 22例, C : 9例, D : 10例	10	31	7.0±1.5 (4-9)	40.3±55.7 (3.1-262.0)
III 群 : 1回投与 (前立腺全摘除施行)	15	66.9±6.1 (59-76)	B : 13例, C : 2例	3	12	7.2±1.3 (4-9)	12.8±9.3 (3.5-37.1)

The patient divided into three groups according to the kind of hormone therapy. Mean±SD (range).

(3.1~262)であった。以下の3群について検討した (Table 1)。I群: 3カ月製剤 LH-RH アゴニストを初回より5カ月間隔投与した症例が17例, II群: 3カ月製剤 LH-RH アゴニストを3カ月間隔から5カ月間隔投与に変更した症例が41例, III群: 3カ月製剤 LH-RH アゴニストを術前に1回のみ投与し以降中止した症例 (前立腺全摘症例) が15例であった。II群において, 3カ月間隔から5カ月間隔投与に変更した時点での初回投与からの期間は, 27.8 ± 19.5 カ月 (8~68)であった。併用薬としてピカルタミド 80 mg を併用した症例が20例, LH-RH アゴニストを単独投与した症例が53例であった。

3カ月製剤 LH-RH アゴニストの投与間隔を5カ月に延長し, テストステロン値を測定したが, テストステロン値は 50 ng/dl 以下を基準とし^{3,4)}, 50 ng/dl 以下であれば, 5カ月投与可能と判断して, 以降5カ月間隔で3カ月製剤 LH-RH アゴニストの投与を継続した。

また, LH-RH アゴニスト投与を中止した症例ではテストステロン値を定期的に測定し, LH-RH アゴニストの効果持続期間について検討した。

今回の研究を行うにあたり, 間欠療法と同様に LH-RH アゴニスト投与期間を延長する治療法と考え, 患者自身に, LH-RH アゴニストの投与間隔を延長することの利益と不利益について十分に説明し同意を得て本研究を行った。説明内容について以下に示す。利益: 医療費の抑制: ZOLADEX LA にかかる医療費の削減, 副作用の軽減: 薬剤の過量投与の防止, 通院期間の延長, 不利益: 薬剤の作用 (効果) が十分ではない可能性 (去勢レベル以上になる可能性)。

結 果

投与5カ月目にテストステロン値を73例に154回測定した (15.9 ± 10.0 ng/dl, 3.0~52.4)。テストステロン値は154回中, 1例1回のみ 50 ng/dl 以上であった (Fig. 1)。この症例は, 3カ月製剤 LH-RH アゴニスト投与5カ月目のテストステロン値は 40.9 ng/dl

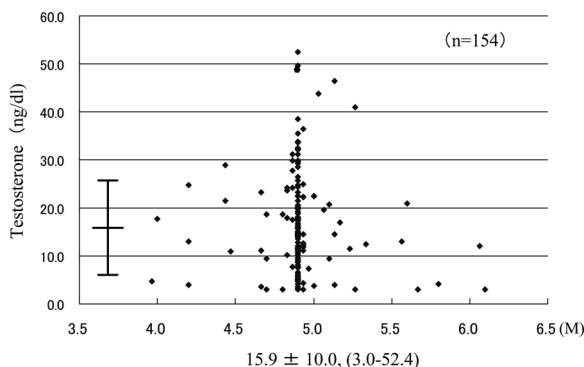


Fig. 1. Testosterone level at 5 months of long-acting LH-RH therapy. Mean \pm SD (range).

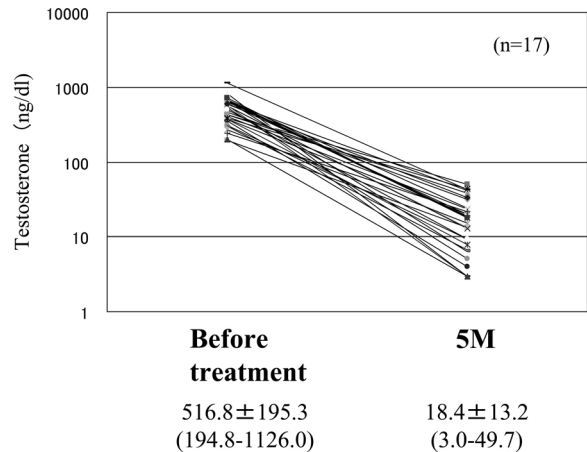


Fig. 2. Change in testosterone value when LH-RH agonist is administered for 5 months from the start. Mean \pm SD (range).

と去勢レベルであったが, 10カ月目にテストステロン値が 52.4 ng/dl とわずかに基準値を超えた。5カ月間隔の投与を継続して, 15カ月目にはテストステロン値は 24.2 ng/dl に低下した。それ以外の153回のテストステロン値は 50 ng/dl 以下であった。

I群17例のテストステロン値は投与前 516.8 ± 195.3 ng/dl (194.8~1,126.0), 投与後は 18.4 ± 13.2 ng/dl (3.0~49.7)であった (Fig. 2)。II群41例のテストステロン値は投与後 15.8 ± 11.0 (3.0~46.5 ng/dl)であった (Fig. 3)。すなわち, 初回から5カ月間隔で投与しても, 投与間隔を3カ月から5カ月に途中から延長しても, 全症例でテストステロン値は 50 ng/dl 以下の基準を満たしていた。

III群のテストステロン値を Fig. 4 に示した。テストステロン値は 8~10カ月を境界に 50 ng/dl 以上になる傾向を認めた (Fig. 4A)。テストステロン値 50 ng/dl 以下の割合は, 6~7カ月目までは100%であり, 8~9カ月目で70%, 10カ月目以上で7%となった (Fig. 4B)。

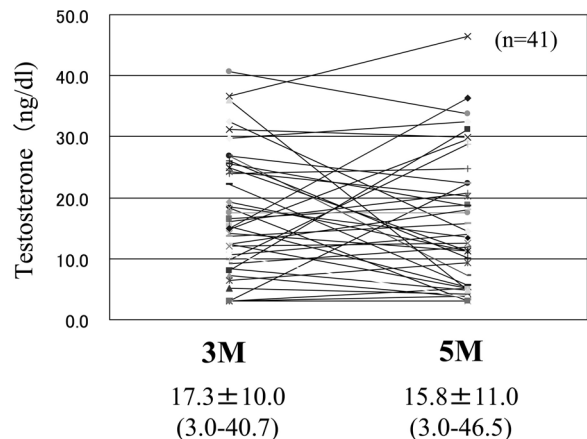


Fig. 3. Change in testosterone value when LH-RH agonist is changed from 3 to 5 month administration. Mean \pm SD (range).

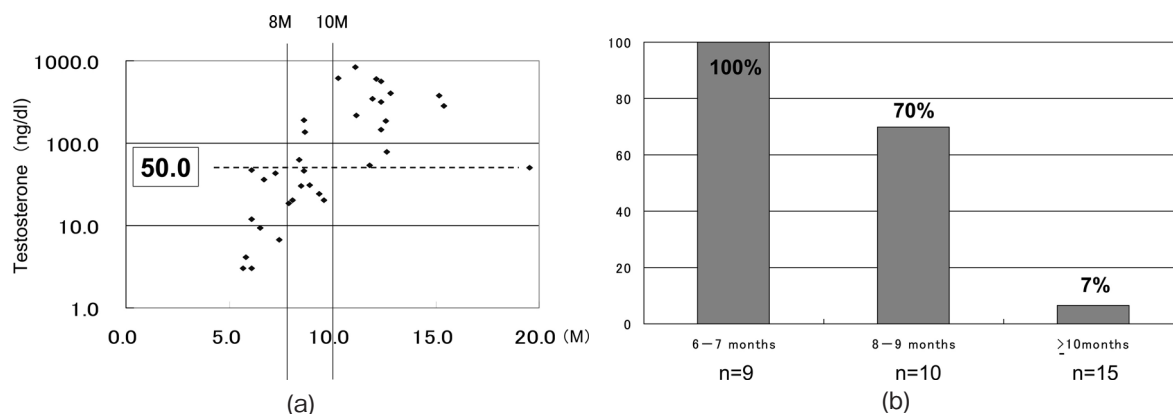


Fig. 4. (a) Testosterone level after 5 months of long-acting LH-RH therapy. (b) Ratio of patients to whom dosing of LH-RH agonist was terminated who have a testosterone level of 50 ng/dl and lower.

今回の検討では、MAB 群、LHRH 単独治療群が混在しているので、おのおののテストステロン値をⅡ群で比較した。LHRH 単独治療群 (n=31) では、投与前 16.4 ± 9.2 ng/dl、5 カ月間隔変更後 15.3 ± 11.4 ng/dl、MAB 群 (n=10) では、投与前 19.3 ± 11.8 ng/dl、5 カ月間隔変更後 16.8 ± 10.4 ng/dl であり有意な変化は認めなかった。

Ⅱ群において PSA レベルについて検討したが、41 例中 1 例に PSA の明らかな上昇 (20.2 から 49.1 ng/dl に上昇) を認めたが、テストステロンは去勢レベル以下であった (前 23.0 ng/dl、5 カ月後 22.4 ng/dl)。この症例は STAGE D1 の症例であり、女性ホルモン投与、抗癌剤投与によっても PSA は低下しない再燃例であった。その他の 40 例では PSA の明らかな上昇を認めなかった (3 カ月間隔投与: 0.149 ± 0.244 ng/ml, 0.001~1.010, 5 カ月間隔投与: 0.121 ± 0.213 ng/ml, 0.001~0.764)。

有害事象についてⅡ群で検討したが、3 カ月間隔投与時および 5 カ月間隔に変更後も、肝機能障害、腎機能障害、貧血・白血球減少、発疹・掻痒感、悪心・嘔吐などの消化器症状、注射部位の出血・膿瘍、顔面潮紅、食欲不振などの有害事象は発生しなかった。

考 察

前立腺癌における内分泌療法として、3 カ月製剤 LH-RH アゴニストおよび抗アンドロゲン剤の併用あるいは単独療法が行われている。本邦では、3 カ月製剤 LH-RH アゴニストとしては、ゴセレリンあるいはリュープロレリンの 1 および 3 カ月製剤が使用されている。LH-RH アゴニストの投与方法として 2 つの方法があり、1. 製薬会社が推奨する決められた期間による投与方法、2. 内分泌療法の効果があり PSA 値が測定不可能な範囲まで低下した時に、一旦、薬の投与を中止する間欠療法である。

今回の検討は新たな投与方法であり²⁾、LH-RH ア

ゴニスト投与時にテストステロン値を測定し投与間隔を決定する方法である。3 カ月製剤 LH-RH アゴニスト投与後 5 カ月目までは、ほぼ全例去勢レベル以下であり、全摘後 3 カ月製剤 LH-RH アゴニストを中止した症例においても、投与後 6~7 カ月後までは全例で去勢レベルであった。また、8 カ月以降には、去勢レベルを超える症例も認め、10 カ月以降では、ほとんどの症例で去勢レベルを維持できなかった。今回の結果から推察すると、3 カ月製剤 LH-RH アゴニストは、去勢レベルを初回投与から 3 カ月以上、7 カ月以内までは保てる可能性が示唆された。しかしながら、今回の検討では症例数が少なく、初回からすべての例で 5 カ月間隔投与が可能であるとは結論できない。初回から 5 カ月間隔投与を行うのではなく、テストステロン値を測定して、テストステロン値が 50 ng/dl を越えた時点で LH-RH アゴニスト投与を行うべきであろうと考えている。

Pathak ら²⁾は、酢酸リユープロレリン 22.5 mg (日本では 11.25 mg 製剤を使用) 投与により、42 例の患者全例で 5 カ月目まで、テストステロン値は去勢レベルである 50 ng/dl 以下であったと報告している。彼らは、糖尿病ではヘモグロビン A1c を測定して血糖コントロールの指標にし、ワーファリン投与はプロトロンビン時間を測定して薬量を決定しているように、LH-RH アゴニスト投与時も、テストステロン値を測定して投与間隔を決定することを提案している。薬効と副作用の問題を考えると、テストステロン値を測定して、投与間隔を決定する投与方法も推奨されるべき方法と考えた。問題点は、現在の医療保険制度では、前立腺癌の保険病名でテストステロンを採血することが認められていない事である。テストステロン値は前立腺癌の治療の重要な指標であり、今後、前立腺癌の保険病名でテストステロン採血が認められることを切望している。また、今回の症例群では、MAB と LHRH 単独療法が混在している点ではテストステロン値の判

断には注意を要する。ビカルタミド、フルタマイドなどの抗アンドロゲン剤はアンドロゲンレセプター (AR)-dihydrotestosterone (DHT) 複合体を介したアンドロゲンシグナルはブロックされるが、中枢における AR もブロックするためテストステロンのフィードバックを感知できず、LH-RH および LH の上昇を伴って、精巣におけるテストステロン産生を促進するからである⁵⁾。

薬剤の投与間隔の延長には、テストステロン値の頻回の測定が必要とされる。現在の医療費は、テストステロン測定は保険点数140点 (1,400円)、PSA 測定は保険点数140点 (1,400円)、測定値の判断料 (月1回) 144点 (1,440円)、薬価として3カ月製剤酢酸ゴセリンは82,740円、3カ月製剤酢酸リュープロレリン87,550円である。LH-RHアゴニストの薬価が高額であり、テストステロン測定、PSA 測定を3カ月以降頻回に行っても、3カ月製剤 LH-RH アゴニストの投与間隔を延長できれば、前立腺癌患者に要する医療費を削減できる。テストステロン測定による3カ月製剤 LH-RH アゴニスト投与間隔の延長は、医療経済的にも有効な方法であると考えた。

今回は、去勢レベルを 50 ng/dl として検討したが、Oefelein らは、精巣摘除術を行った35例のテストステロン値は 20 ng/dl 以下であったことを報告している⁴⁾。また、テストステロンは核内受容体を介して作用されるとされ、血清のテストステロン値のみでは去勢という事象の判断が難しいと考えられている⁶⁾。LH-RH アゴニスト投与による去勢効果については、今後詳細な検討が求められている。

結 語

3 カ月製剤 LH-RH アゴニスト (ZOLADEX LA[®]) はテストステロン値をモニターすれば投与間隔の延長が可能であると思われた。

薬剤の用量、使用方法に準じた投与が求められているので、患者への十分な説明と同意が必要と考える。

文 献

- 1) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer: I. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* **168**: 9-12, 2002
- 2) Pathak AS, Pacificar JS, Shapiro CE, et al.: Determining dosing intervals for luteinizing hormone releasing hormone agonists based on serum testosterone levels: a prospective study. *J Urol* **177**: 2132-2135, 2007
- 3) Oefelein MG: Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration. *J Urol* **160**: 1685-1688, 1998
- 4) Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al.: Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* **56**: 1021-1024, 2000
- 5) 鈴木和浩, 中里晴樹, 黒川公平, ほか: フルタマイドの基礎的および臨床的特徴. *日臨* **58**: 211-215, 2000
- 6) 加藤茂明, 松本高広: 核内アンドロゲン受容体を介したアンドロゲン生理作用の発現. *臨泌* **63**: 123-128, 2009

(Received on November 2, 2009)
(Accepted on March 5, 2010)