

# TSAA-291 (16 $\beta$ -Ethyl-17 $\beta$ -Hydroxy-4-Oestren-3-One) の中枢への影響

千葉大学医学部泌尿器科学教室  
島崎 淳・宮内 大成

## EFFECT OF TSAA-291 (16 $\beta$ -ETHYL-17 $\beta$ -HYDROXY-4-OESTREN-3-ONE) ON THE HYPOTHALAMO-PITUITARY AXIS

Jun SHIMAZAKI and Taisei MIYAUCHI

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

Plasma hormone levels were determined before and after administration of TSAA-291 for 12 weeks and 1-2 months after final administration. The following results were obtained.

- 1) Gonadotropin levels showed a tendency to decline after administration and did not recover 1-2 months after final administration. The responses of gonadotropins to LH-RH was more clearly suppressed.
- 2) Testosterone and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone levels slightly decreased after drug administration and did not recover 1-2 months after final administration.
- 3) Cortisol level was not affected by TSAA-291.

These results suggest that TSAA-291 has a slight suppressive effect on the hypothalamo-pituitary axis.

**Key words:** TSAA-291, LH-RH test, Testosterone, 5 $\alpha$ -DHT, Cortisol.

アンドロゲンに拮抗する性質がプロゲステロンおよびその誘導体に見出されてからすでに約20年を経過したが、ステロイド化学の進歩はその間にいくつかの効果の強いアンチ・アンドロゲンを合成した<sup>1,2)</sup>。前立腺肥大症の発症やその発育、および前立腺癌の増殖がアンドロゲン依存性であることの実験成績から、これらがアンチ・アンドロゲンにより制御できうる可能性を推測させ、臨床応用によってそれが認められるにおよび、アンチ・アンドロゲンの価値が目されるに至った<sup>3,4)</sup>。TSAA-291 (16 $\beta$ -ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-4-oestren-3-one, 以下 TSAA と略) は武田薬品により合成されたアンチ・アンドロゲンで、近年前立腺肥大症に効果をみた薬剤である<sup>5)</sup>。この中枢に対する作用を検討する目的で、前立腺肥大症に TSAA を投与された患者について内分泌学的検討をおこなった。

### 対象および実験方法

排尿困難を主訴として千葉大学医学部附属病院泌尿

器科を受診した前立腺肥大症10例につき検討した。これらの年齢は平均66歳(53歳~77歳)、前立腺肥大症の病期は第1期または第2期のはじめと診断され、保存的治療の適応としたものである。本療法以前に前立腺肥大症のための加療を受けていない。いずれも重症なる合併症を有せず、また血算、肝機能および腎機能に異常を認めなかった。

TSAA は 200 mg/2 ml/v の水性懸濁注射液を週1回2バイアル宛筋注し、12週間連続投与した。ホルモンの測定は TSAA による治療開始前および12週目の注射後7日でおこなった。また12週以後 TSAA 投与を中止し、1~2カ月後にホルモン検査を実施した。

測定されたホルモンは血中の LH, FSH, テストステロン, 5 $\alpha$ -ダイヒドロテストステロンおよびコルチゾールで、測定方法については、LH, FSH, は第一ラジオアイソトープ研究所製の RIA キットを使用し、テストステロン, 5 $\alpha$ -ダイヒドロテストステロンは国分らの方法<sup>6)</sup>に、コルチゾールは牧野らの方法<sup>7)</sup>に

準拠して RIA 法により測定した。また、LH-RH100  $\mu\text{g}$  静注後30分と60分にて採血をおこない、LH と FSH の変動を観察し下垂体予備能を推測した<sup>8)</sup>。

実験結果

検査をおこなった症例の TSAA 投与前、12週投与後、および投与中止後1~2カ月における LH、FSH、テストステロン、5 $\alpha$ -ダイヒドロテストステロンおよびコルチゾール値を Table 1 に示した。LH も FSH も治療前値は正常範囲にあり、TSAA 投与によって後者がわずかに低下する傾向がみられた。この傾向は投与中止後1~2カ月でも同じであった。

テストステロンと 5 $\alpha$ -ダイヒドロテストステロンは、TSAA 投与前に正常範囲にあった。TSAA 投与によってこれらは低下する傾向を示し、5 $\alpha$ -ダイヒドロテストステロンとテストステロンの比が TSAA 投与により変動しないので (投与前 0.178, 投与後 0.180), 両ホルモンの低下はほぼ同様であるとみなされた。TSAA 投与中止後1~2カ月で、テストステロンは投与前値より低かったが、5 $\alpha$ -ダイヒドロテストステロンはほぼ前値にもどっていた。したがって両ホルモンの比は投与前と明らかに異なった (0.219)。コルチゾールは TSAA により全く変動がみられなかった。

TSAA 投与前において LH-RH 負荷により LH は約6倍、FSH は約2倍の増加を示した (Fig. 1,2)。TSAA 投与によって LH の増加は約4倍と投与前の増加率より明らかに低下し、FSH もまた約1.5倍と少なくなった。TSAA 投与終了後1~2カ月では LH が約5倍、FSH は約1.8倍と投与終了時よりいくぶん増加がみられたが、いまだ TSAA 投与前までもどらなかつた。

以上のホルモン測定結果より TSAA の下垂体に対

Table 1. TSAA 投与の血中 LH, FSH, テストステロン, 5 $\alpha$ -ダイヒドロテストステロン およびコルチゾールに及ぼす影響

測定時期 血中ホルモン	TSAA 投与前	TSAA 12週投与後	TSAA 投与中止後 1~2カ月
LH (mIU/ml)	17.9 $\pm$ 4.5	19.1 $\pm$ 3.4	22.3 $\pm$ 7.9
FSH (mIU/ml)	13.1 $\pm$ 4.4	11.8 $\pm$ 3.0	9.8 $\pm$ 2.0
テストステロン (ng/ml)	4.68 $\pm$ 0.68	3.60 $\pm$ 0.43	3.78 $\pm$ 0.41
5 $\alpha$ -ダイヒドロテストステロン (ng/ml)	0.799 $\pm$ 0.115	0.635 $\pm$ 0.108	0.759 $\pm$ 0.066
コルチゾール (ng/ml)	97.1 $\pm$ 10.7	108.1 $\pm$ 8.5	102.1 $\pm$ 7.3

データM $\pm$ S.E.

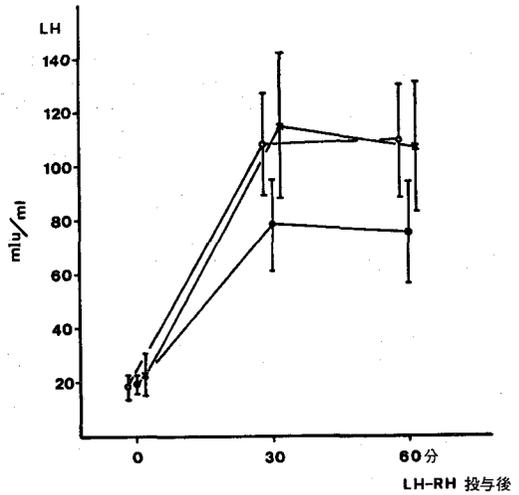


Fig. 1. TSAA 投与の LH-RH 負荷試験に及ぼす影響 (LH, M $\pm$ S.E.)

- TSAA 投与前
- TSAA 12週投与後
- ×—× TSAA 投与中止後 1~2カ月

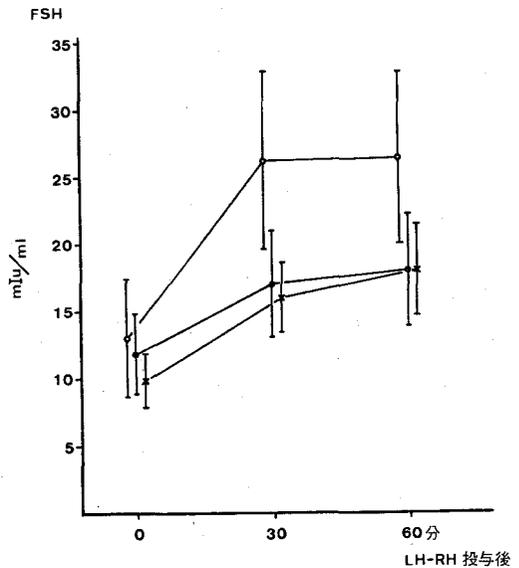


Fig. 2. TSAA 投与の LH-RH 負荷試験に及ぼす影響 (FSH, M $\pm$ S.E.)

- TSAA 投与前
- TSAA 12週投与後
- ×—× TSAA 投与中止後 1~2カ月

する LH および FSH の分泌抑制がみとめられ、LH-RH に対する反応も低下させたと考えた。またコルチゾールの成績から、TSAA は副腎皮質に対しては影響がないとみなされた。

## 考 察

アンチ・アンドロゲン作用を有する薬剤は現在多く知られているが、次の3群に大別できる<sup>9)</sup>。すなわち、(1)プロゲステロン誘導体で、プロゲステン作用を有するもの、(2)C<sub>19</sub>ステロイドの誘導体、(3)ステロイド構造をもたないものとなる。

(1)に属するもので、もっとも強いアンチ・アンドロゲン作用を示すものは酢酸サイプロテロンであり、これより弱い酢酸クロルマジノンや酢酸メドロキシプロゲステロンがある。いずれも強力なプロゲステン作用を示す。なお酢酸サイプロテロンのアセチル基を除いたサイプロテロンはプロゲステン作用をもたず、(2)と同じアンチ・アンドロゲン作用のみとなる。

(2)についてはSK&F 7690やRo 2-7239があり、本実験のTSAAもこれに属する。これらはアンチ・アンドロゲン作用以外のホルモン作用を欠くか、またはあっても弱い。

(3)にはSch 13521があり、アンチ・アンドロゲン作用以外の効果がない。

アンチ・アンドロゲンは前立腺のごときアンドロゲンの標的臓器において、アンドロゲンの作用発現を阻害する。この機序として、アンドロゲンとレセプターとの結合の阻害が見出されたが、TSAAにはこの作用のほかに前立腺においてテストステロンより5 $\alpha$ -ダイヒドロテストステロンへの代謝を阻害することがみられている<sup>10,11)</sup>。間脳の性中枢はアンドロゲンの影響を受け、ネガティブ・フィードバックをおこすので、アンドロゲンの標的臓器とみなされ、前立腺にみられるアンドロゲン作用発現機構とほぼ同じものが観察された。アンチ・アンドロゲンが個々に作用するとき、ネガティブ・フィードバックを抑制するのでLHとFSHが上昇することが考えられる。実際Sch 13521やサイプロテロンを投与したとき、ゴナドトロピンの上昇が観察された<sup>12)</sup>。しかし(1)のアンチ・アンドロゲンは、それのもつプロゲステン作用によるゴナドトロピン抑制効果の結果、LHやFSHが低下する。

TSAAを雌ラットに1回投与すると、LHとFSHの上昇がみられるが、雄ラットにおける長期大量投与ではこれらゴナドトロピンの低下がおこり、同時にテストステロンも減少した。去勢ラットへの投与では、TSAAの投与量とゴナドトロピンの低下は比例していた<sup>13)</sup>。これらより、TSAAは短期間の作用としてアンチ・アンドロゲンのみとなるが、長期では中枢に対し抑制的に作用するのだろう。このような場合中枢

と前立腺との間に薬理作用のちがいがみられ、後者ではアンチ・アンドロゲン以外の作用がみられたい。

ヒトにおける本実験結果も、TSAAによる中枢抑制効果がみられ、ラットの観察と同様であった。なおTSAAは動物実験において睾丸に直接大量注入すると、萎縮をおこすともいわれているので<sup>14)</sup>、睾丸に対するこの作用が本実験の成績を修飾しているかどうかは断定できなかった。

前立腺肥大症に対してTSAAの臨床効果についてはすでに確立され、薬物療法の1つとして実施されている<sup>15)</sup>。本剤の副作用としてきわめて少数例ながら勃起不能や乳房の腫大のような内分泌症状もみられているが、これはTSAAのもつアンチ・アンドロゲン作用に由来するものだろう。前立腺肥大症に12週投与した本実験でもテストステロンは低下の傾向をみえており、症例によってはこのような副作用も稀におこりうるものと考えられる。

## 結 語

TSAAの12週投与前後および投与中止後1~2カ月においてホルモン測定をおこない、次の結論を得た。

1. TSAAの投与によりゴナドトロピンは低下の傾向を示し、投与中止後も同じであった。LH-RHによる負荷試験では抑制がさらに明らかにみられた。
2. TSAA投与によりテストステロンと5 $\alpha$ -ダイヒドロテストステロンの低下の傾向がみられ、投与中止後もこれが続いた。
3. TSAAはコルチゾールに対し影響がみられなかった。
4. これらよりTSAAには比較的軽度ながらも中枢抑制作用があることを推測した。

## 文 献

- 1) Dorfman RI: Anti-Androgens, In "Methods in Hormone Research" Ed. by Dorfman RI. Vol IV, p77~93, 1965 Acad Press N.Y. and London
- 2) 志田圭三・島崎 淳・浦野悦郎・伊藤善一・古谷信雄：前立腺癌抗アンドロゲン療法の再検討。癌の臨床 20: 859~870, 1974
- 3) 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。ホルモンと臨床 28: 899~928, 1980
- 4) 島崎 淳・伊藤晴夫・脇坂正美・丸岡正幸・宮内大成・野積邦義・内藤 仁・松村 勉・小玉孝臣：前立腺癌とホルモン療法。臨床科学 17: 877~

- 885, 1981
- 5) 片山 喬・島崎 淳・眞田寿彦・大塚 薫・戴東風：前立腺肥大症の薬物療法. 泌尿紀要 25: 1333~1341, 1979
  - 6) 国分知子・神戸川明：新規抗原による testosterone, DHT および DHA の radioimmunoassay について. 臨床病理 23 補冊: 300, 1975
  - 7) 牧野拓雄・神戸川 明：Radioimmunoassay による血中 Cortisol の測定. 日内泌誌 49: 1297~1305, 1973
  - 8) 島崎 淳・片山 喬・相川英男・柳 重行：性腺機能検査法—男性, ホルモン測定法, 内分泌負荷試験, 内科セミナー END 8: 251~267, 1979
  - 9) 島崎 淳：前立腺肥大症, 千葉医学 55: 63~69, 1979
  - 10) Shimazaki J, Ohki Y, Koya A and Shida K: Inhibition of Nuclear Testosterone 5 $\alpha$ -Reductase in Rat Ventral Prostate by Estrogens and Anti-Androgens. Endocrinol Japon 19: 585~588, 1972
  - 11) 島崎 淳・小玉孝臣・伊藤晴夫・脇坂正美：テストステロンの生理作用, 細胞内代謝とレセプター機構. 医学のあゆみ 115: 604~609, 1980
  - 12) Neumann F, Graf KJ, Hasan SH, Schenck B and Steinbeck H: Central Actions of Antiandrogens. In "Androgens and Antiandrogens" Ed. by Martini L and Motta M Raven Press New York: 163~177, 1977
  - 13) Sudo K, Yamazaki I, Masuoka M and Nakayama R: Anti-Androgen TSAA-291, IV. Effects of the Anti-Androgen TSAA-291 (16 $\beta$ -Ethyl-17 $\beta$ -Hydroxy-4-Oestren-3-One) on the Secretion of Gonadotrophins. Acta Endocrinol 92, Suppl 229: 53~66, 1979
  - 14) Nakayama R, Masuoka M, Masaki T and Shimamoto K: Anti-Androgen TSAA-291 I. Anti-Androgenic Effects of a New Steroid TSAA-291 (16 $\beta$ -Ethyl-17 $\beta$ -Hydroxy-4-Oestren-3-One) and its Derivatives. Acta Endocrinol 92, Suppl 229: 2~23, 1979
  - 15) 吉田 修・岡田謙一郎・志田圭三・近藤 厚・斉藤 泰・辻 一郎・熊本悦明・折笠精一・島崎 淳・三矢英輔・黒田恭一・大森弘之・仁平寛巳・百瀬俊郎・佐久間昭：二重盲検法による TSAA-291 の前立腺肥大症に対する臨床効果の検討. 泌尿紀要 25: 1077~1108, 1979

(1981年12月25日受付)