

副腎性アンドロゲン投与下における ラット副性器に対する種々抗前立腺剤の効果

群馬大学医学部泌尿器科 (主任: 山中英寿)

今井 強一, 高橋 修, 渡辺 恵子
中沢 康夫, 中田 誠司, 山中 英寿

THE EFFECTS OF ANTIPROSTATIC AGENTS ON THE ACCESSORY SEX ORGANS OF RATS TREATED WITH ADRENAL ANDROGENS

Kyoichi Imai, Osamu Takahashi, Keiko Watanabe,
Yasuo Nakazawa, Seiji Nakata and Hidetoshi Yamanaka

From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

It is well known that some adrenal androgens are converted into testosterone and dihydrotestosterone which are more powerful androgens than the adrenal androgens. However, most of the experiments to investigate the antiprosthetic agents have been done on rats which secrete only a marginal amount of adrenal androgen. A study was performed to investigate the effects of antiprosthetic agents on the action of the adrenals in rats.

Non-steroidal antiandrogens flutamide and 1-chloro-2-hydroxy-2-methyl-N-(3,4,5-trichlorophenyl)propanamide (AA560), steroidal anti-androgens, chlormadinone acetate (CMA) and 17 α -acetoxy-6-chloro-2-oxapregna-4,6-diene-3,20-dione (TZP-4238) and 5 α -reductase inhibitor, sodium (-)-4-[2-(2,3-dimethyl-4-[1-(4-isobutylphenyl)ethoxy]benzylamino)phenoxy]butyrate (ONO-3805) and N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide (MK-906) were tested in rats treated with dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and androstenedione (A). In the noncastrated rats not treated with DHEA-S and A, all of these agents decreased the accessory organ weights in a dose dependent manner. In the rats treated with LHRH agonist and DHEA-S and A, all agents (3.3 mg/day) showed similar effects in intact rats. However nonsteroidal antiandrogens and TZP-4238 were stronger than the others. It was not clear whether this effect was mediated through the suppression of adrenal androgen action or the inhibition of physiological increase in testosterone caused by an LHRH agonist. The effects of Flu, ONO-3805, CMA and TZP-4238 on the accessory sex organs were investigated in castrated rats receiving DHEA-S and A. These weights were significantly decreased by Flu and TZP-4238. We concluded that Flu and TZP-4238 inhibited the activity of the adrenals and that TZP-4238 was more powerful than CMA. ONO-3805 has little or no effect on adrenal action.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1669-1676, 1991)

Key words: Prostate, Antiandrogen, Adrenal androgen

緒 言

前立腺癌に対し内分泌療法が広く愛用されてきた。歴史的にはエストロゲンあるいは除糞術に始まり¹⁾, プロゲステロン系薬剤あるいは非ステロイド骨格を有する抗アンドロゲン剤も本疾患に使用されている²⁾。さらに, 最近開発された5 α 還元酵素阻害剤^{3,4)}は本疾患の治療に適否があるか否か別として, 前立腺に対し

作用を有する薬剤として検討を加える必要がある。

近年, Labrie 等によって提唱された complete androgen blockade 療法はその成績の良好さにより注目を集めた⁵⁻⁷⁾。彼らは, ヒト前立腺組織中には去勢下においてもジヒドロテストステロンが高濃度に含有され, そのオリジンとして副腎性のアンドロゲンが考えられることより, 副腎性アンドロゲンの産生作用あるいは前立腺内でのアンドロゲン作用を阻害する薬

Table 1. Schedule of adrenal androgens administration

Group	Castration	Adrenal androgens (μ g)			
		Times/day	A	DHEAS	DHEA 11-OHAD
1					
2	+				
3	+	2	96 $\times$ 10	2400 $\times$ 10	
4	+	2	96 $\times$ 10	2400 $\times$ 10	144 $\times$ 10 60 $\times$ 10
5	+	2	96 $\times$ 20	2400 $\times$ 20	144 $\times$ 20 60 $\times$ 20
6	+	4	96 $\times$ 10	2400 $\times$ 10	
7	+	4	96 $\times$ 10	2400 $\times$ 10	144 $\times$ 10 60 $\times$ 10
8	+	4	96 $\times$ 20	2400 $\times$ 20	144 $\times$ 20 60 $\times$ 20

剤の併用を薦めている^{6,7)}。しかし、ステロイド骨格を有する抗アンドロゲン剤はアンドロゲン作用を有するのでフルタミドに代表される非ステロイド骨格を有する薬剤の使用が適切であると述べている⁸⁾。

抗前立腺薬のモデルとして良く使用されるラットは副腎性アンドロゲン分泌が少ないとの報告もあり⁹⁾、副腎性アンドロゲンの作用をも含めた研究にはヒトのモデルとして適さないともいえる。本研究は副腎性アンドロゲンに対する種々抗アンドロゲンの作用を検討すべく、副腎性アンドロゲン投与下における種々抗アンドロゲンのラット副性器に対する効果を検討した。

対象と方法

動物・薬剤：雄 Wistar ラット（10週齢）は Charles-River 社（神奈川県厚木市）より購入した。飼育条件は照明時間 7:00~19:00 の 12 時間、室温 22 $\pm$ 3 度に調節されていた。Flutamide (Flu) は日本化薬株式会社、chlormadinone acetate (CMA)・1-chloro-2-hydroxy-2-methyl-N- (3, 4, 5-trichlorophenyl) propanamide (AA560)・17 α -acetoxy-6-chloro-2-oxapregna-4,6-dene-3,20-dione (TZP-4238) は帝国臓器製薬株式会社、sodium (-)-4-[2-(2,3-dimethyl-4-[1-(4-isobutylphenyl)ethoxy]benzola-mino)phenoxy]butyrate (ONO-3805) は小野薬品工業株式会社、LHRH agonist (LHRHA) として使用した Leuprolide は武田薬品工業株式会社、N-(2-methyl-2-propyl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide (MK-906) は万有製薬株式会社より提供された。dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), dehydroepiandrosterone (DHEA), androstenedione (A), 11 β -hydroxy-4-androstene-3,17-dione (11-OHAD) は Sigma 社 (USA) より購入した。

ヒト血清採取：ヒト血清サンプルは未治療 10 例と LHRHA にて治療後 4 週間以上経過した 12 例からな

る入院中の前立腺癌症例より午前 8:00 に採血した。

実験計画：去勢術はエーテル麻酔下において経陰囊的に施行した。検討した抗アンドロゲン剤は皮下注射にて 1 日 2 回、去勢日より 14 日間投与した。副腎性アンドロゲンは am 9:00 と pm 9:00 の投与 2 回を原則とした。これら薬剤は 2.5% DMSO-sesame oil にて溶解され、コントロールには溶媒のみを投与した。LHRHA は Leuprolide 1mg をポリ乳酸に封入し徐放化した上で投与した¹⁰⁾。副腎性アンドロゲンの投与法は 6 種類 (Table 1, group 3-8) の方法で検討した。ヒト血中濃度とほぼ同一に副腎性アンドロゲンを維持するために、A 96 μ g, DHEA 144 μ g, DHEAS 2,400 μ g, 11-OHAD 60 μ g をミニポンプ徐放性投与にての 1 日投与量とした Moguilewsky 等⁹⁾ の報告を基本にわれわれは間歇的投与法について検討した。1 日 2 回あるいは 4 回投与法にて、上記 4 種または 2 種の副腎性アンドロジェン (DHEA-S, A) を Moguilewsky 等⁹⁾ の 1 日投与量の 10 倍と 20 倍量の Table 1 のごとき組合せで投与した。

ホルモン測定：ホルモン測定のための採血は最終投与後 6 時間にて施行された。A, DHEA, DHEAS は RIA 法により大塚アッセイ研究所にて測定された。T 測定は栄研キットを使用し、DHT 測定には帝国臓器株式会社より提供された抗体を使用した。

t-test にて統計的検定を行った。測定値が測定限界値以下の場合、測定限界値の 1/2 を仮定測定値として扱い検定した。

結 果

ヒトとラットの血中副腎性アンドロゲン A・DHEA・DHEAS の 3 種を測定した。LHRHA にて治療された前立腺癌症例においては、治療前後において血中副腎性アンドロゲンは変化を受けなかった。ヒトとラットにおけるそれらの違いについてみると、A は両者間において差がなかったが、多くは測定

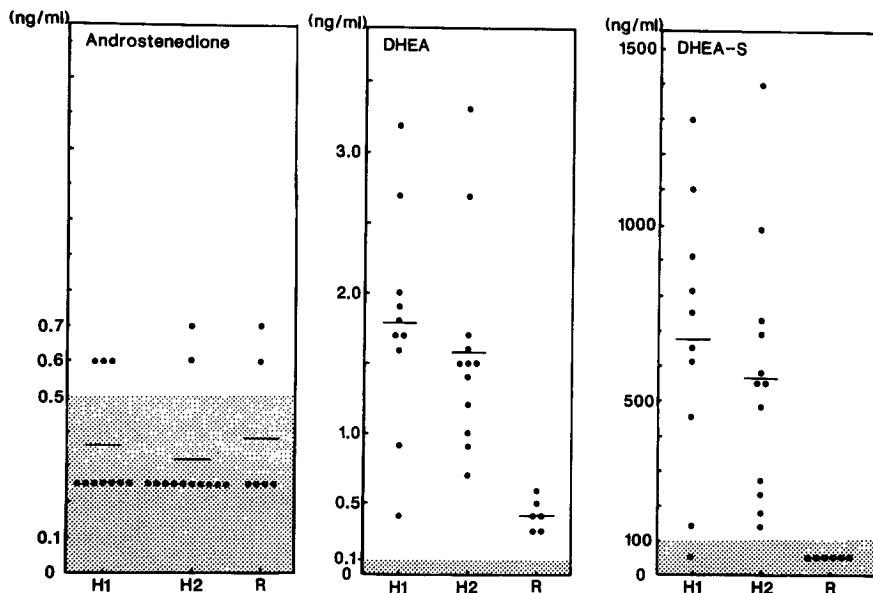


Fig. 1. Serum concentrations of adrenal androgens in the human and in the rat. Serum level of androstenedione, dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) were measured in the nontreated patients (H1), in patients treated with LHRH agonist (H2) and in rats (R). No significant difference was observed between H1 and H2. The serum levels of DHEA and DHEA-S in H1 and H2 were apparently higher than in R.

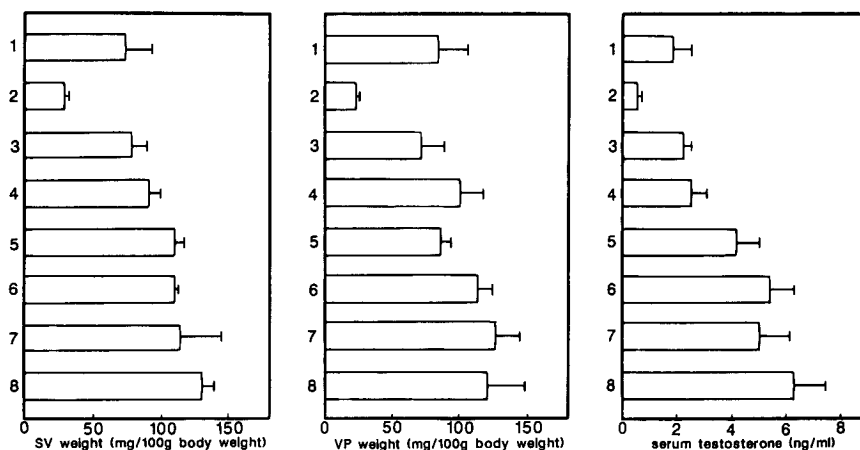


Fig. 2. The effects of adrenals on accessory sex organs and serum testosterone in castrated rats. Group 1 intact. Group 2 castration alone. The rats in group 3~8 were castrated and treated with A, DHEAS, DHEA and/or 11-OHAD (Details in Table 1). The effect of castration was reversed by these adrenal androgen treatments.

限界値以下の低濃度であった。DHEA と DHEAS 濃度は著明にラットの方が低値であった ($p \leq 0.01$) (Fig. 1)。ラット血清 DHEAS 濃度は全例測定限界値以下であった。

ヒト血中副腎性アンドロゲンは上記 3 種の他に高濃

度に存在するものとして 11-OHAD がある^{9,11)} ので、これを加えた 4 種の副腎性アンドロゲンの作用を去勢ラットで検討した。いずれの投与法も去勢ラット前立腺腺葉 (VP)・精囊腺 (SV) を明らかに増加させた ($p \leq 0.01$) (Fig. 2)。この 4 種の副腎性アンドロゲン

投与時の血清T値は明らかに去勢ラットのT値よりも高く ($p \leq 0.01$), 投与された副腎性アンドロゲンのTへの転換が示唆された. 無処置ラットの血清T値 1.85 ± 0.74 に比べ, 4回投与群のすべてと2回・4種・20倍投与群でT値は上昇した. しかし, 2回・10倍では2種と4種の副腎性アンドロゲン投与群のT値とラット副性器重量変化は無処置ラットのそれと比べ明らかな増加はなかった. この時のVPは無処置のVPと組織学的には同様な状態であった(結果割愛). また, これらのアンドロゲンの血中半減期は数分から6時間以内とされている¹¹⁻¹⁴⁾が, 報告間に差があり代謝時間の設定は難しい. また, それらの血中濃度も個人差・日差変動の幅が大きい. そこで, 1日2回・10倍量のDHEA-SとAの2種投与法が最も前立腺形態・重量を生理的に維持するのに近いと考え, 以下の実験に投与することとした.

薬剤の副性器に対する重量減少効果は無処置ラットにて最初に検討した. ONO-3805, MK-906, Flu, AA560, CMA, あるいはTZP-4238が投与され, 2週間後に副性器重量への効果を100g体重当たりの臓器重量にて観察した. VP, SV共に薬剤投与によりほぼ濃度依存的に重量減少が認められたが, MK-906のみは検討投与量中2番目の濃度にて減少効果はプラトーとなった(Fig. 3-a, b). VPに対する重量減少は, MK-906を除いたすべての薬剤の最高濃

度投与によりコントロールの50%以下となった(Fig. 3-a). しかし, SVではいずれの薬剤においても50%以下の重量減少を認めなかった(Fig. 3-b). 本実験系で危険率0.01以下の有意差をもって副性器重量減少を示したものはONO-3805, AA560, CMA, TZP-4238であり, 3.3mg未満の投与量ではCMA, TZP-4238といったprogestin系薬剤にそれが認められた.

続いて, LHRHAと2種副腎性アンドロゲンDHEA-S・A投与下において, これら抗アンドロゲン剤3.3mgの効果を検討した. LHRHA単独投与群に比べ, DHEA-S・A併用群はVPとSV重量の約2倍に増加した(Fig. 4-a,b). DHEA-S・A併用群をコントロールとすると, VPに対してFlu, AA560, TZP4238, MK-906は有意の重量減少を認めた. CMA, ONO-3805は減少傾向を示すものの有意の差を認めなかった. SVに対しては検討薬剤すべてにおいて有意の減少を認めた. LHRHA処置ラットの副性器とはほぼ同一重量を示したのは, Flu, AA560, TZP4238であった.

しかし上記実験では薬剤の効果がLHRHA投与による一過性T値上昇を含めた血中T値の下降速度の遅さに対してのものか, あるいは副腎性アンドロゲンおよびそれに起因するT値上昇にあるのか, それとも両者にあるのか不明確であるので, 副腎性アンドロゲン

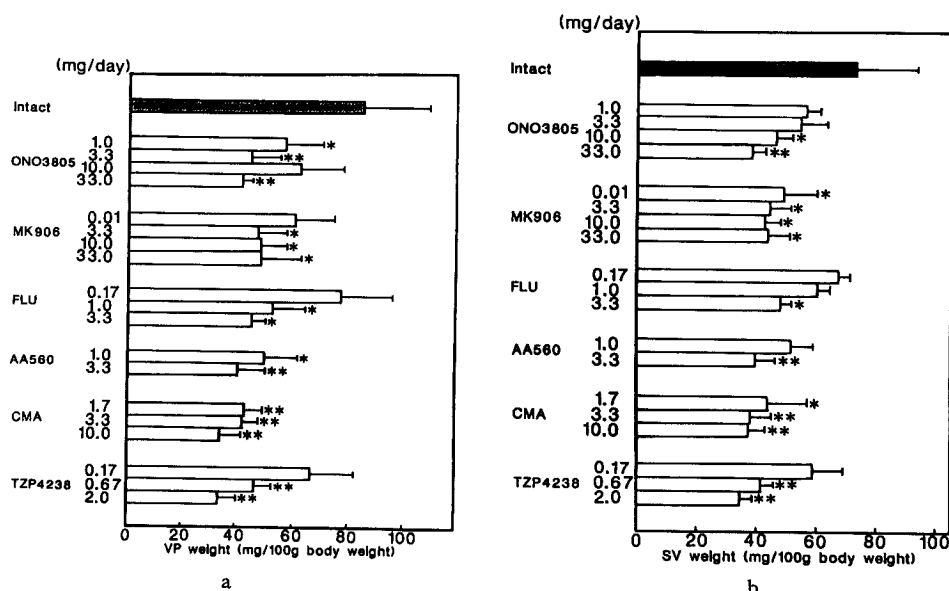


Fig. 3. The effect of antiprosthetic agents on VP (Fig. 3-a) and SV (Fig. 3-b). The weight of VP and SV was decreased by the administration of these antiprosthetic agents in a dose-dependent manner, except for MK-906 which did not show any suppression in the range tested. The VP or SV weight of intact rats was treated as control.

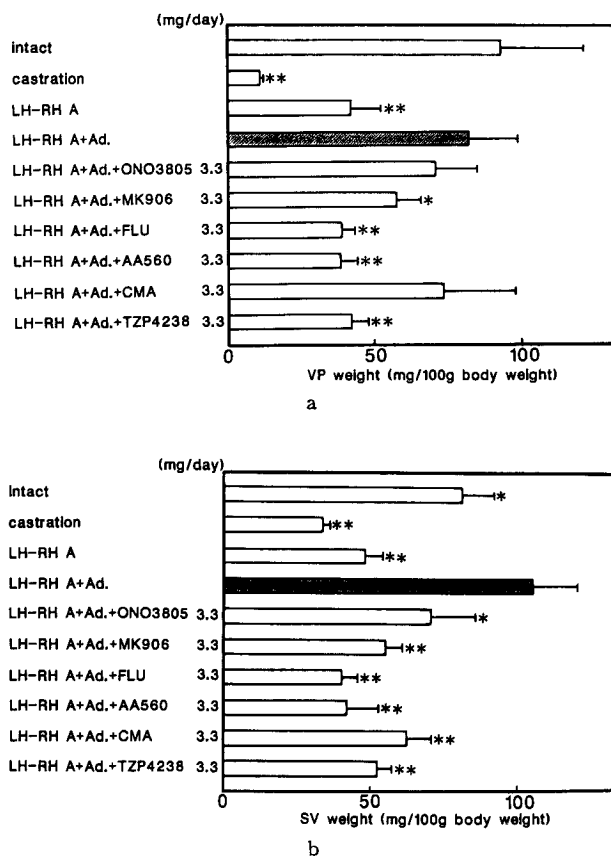


Fig. 4. The effect of antiprosthetic agents on VP (Fig. 4-a) and SV (Fig. 4-b) in the rats treated with LHRH agonist and adrenal androgens (A and DHEA-S). Rats given 3.3 mg/day of antiprosthetic agent were injected the agent subcutaneously twice daily. The weight of VP was significantly decreased by MK-906, FLU, AA 560 and TZP-4238 compared to the weight of control rats treated with LHRH agonist and adrenal androgens. The weight of SV was significantly decreased by all agents.

投与を去勢ラットに投与したモデルにおいて Flu (3.3 mg), CMA (3.3 mg), TZP4238 (1.3 と 3.3 mg), ONO-3805 (1, 3.3 と 10 mg) の効果をみた (Fig. 5-a,b). SV と VP 重量を有意の差をもって抑制したものは Flu と TZP であった. VP においては Flu (3.3 mg) の重量減少は TZP (3.3 mg) より著明であった ($p \leq 0.01$).

考 察

今回使用した DHEA-S・A 併用投与は去勢ラットの血清 T 値と VP 重量を完全に回復させる力を有している. 前立腺癌症例における去勢術の効果はかなりの高率で前立腺を縮小すること^{1,6)}, ならびに血清 T

値は 0.8 ng/ml 以下に通常は下がる⁶⁾ ので, このモデルがヒトの去勢時の副腎性アンドロゲン状態を表していることには疑問がある. むしろ, ここで使用したモデルは抗アンドロゲン剤の副腎性アンドロゲンに対する作用を検討するためのものと考えらるべきであろう. また, 副腎性アンドロゲン投与により血清 T 値が上昇したことの説明として, RIA 法による測定により T 抗体と DHEA-S・A との間で交叉反応による誤測も考慮に入れる必要があるが, その交叉率は少ないと思われる¹⁵⁾. むしろ, 副腎性アンドロゲンがテストステロンに転換されたと考えている¹⁶⁾.

本研究は去勢術と LHRHA 投与下において施行されたが, LHRHA は去勢に比べその副性器重量減

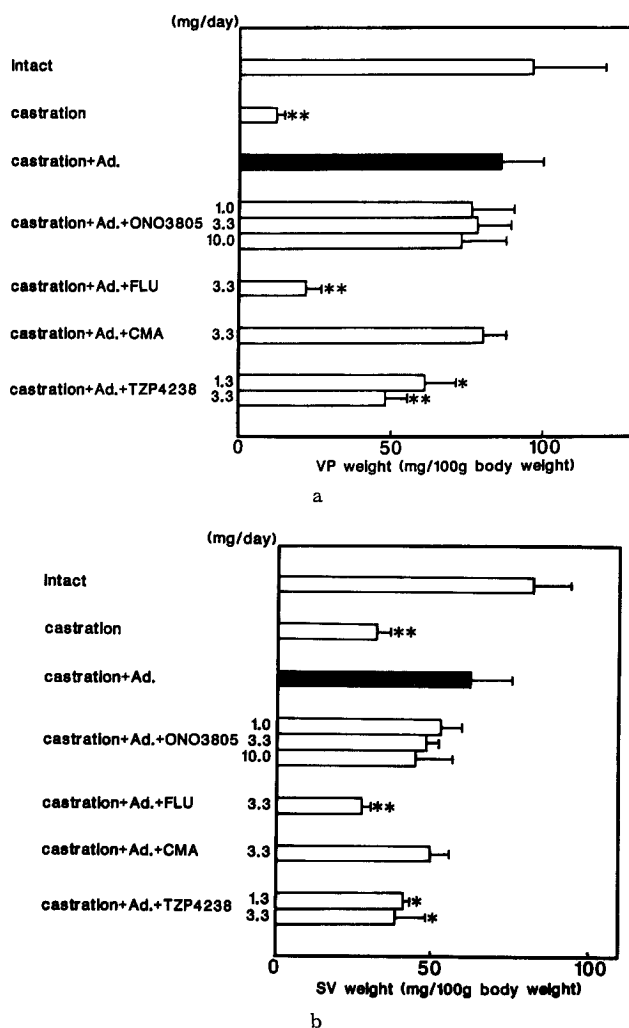


Fig. 5. The effect of antiproststatic agents on VP (Fig. 5-a) and SV (Fig. 5-b) in the castrated rats with adrenal androgen administration (A and DHEA-S). 3.3mg/day of FLU and TZP4238 demonstrated a significant decrease in the weight of VP and SV.

少作用力は遅いと考えられる。除放射性基材を用いた場合、われわれの結果では約4週後に LHRHA は去勢と同じ重量減少結果を呈する¹⁰⁾。本研究は薬効評価が第2週に行われており、一過性の血清T値の上昇¹⁷⁾を含めての LHRHA の効果発現の遅さを抗アンドロゲン剤が補うことを評価したのか、それとも副腎性アンドロゲンに対する薬剤の効果を検討したのか、それとも両者に対し行った実験であるのか不明瞭である。しかし、LHRHA のいわゆる medical castration としての効果が十分に表われる4週間の治療期間を用いなかった。この条件は外科的去勢によって

LHRHA 投与より効率良く観察できることと、LHRHA による実験と去勢術による実験の相違点が LHRHA の一過性の血清T値の上昇期間中における種々 antiandrogen の作用を示唆すると考えたからである。近日、本邦でも LHRHA が前立腺癌治療に使用されようとしているので、LHRHA の投与初期に対する antiandrogen 併用の検討は意義あるものと思われる。

去勢下における実験で、副腎性アンドロゲンの作用を FLU は最も強力に、続いて TZP-4238 が有意に阻害した。しかし、無処置および LHRHA 投与ラ

ットによる実験では FLU は TZP-4238 より弱い、ないしは同様の副性器重量抑制作用を示した。これは、無処置ラットでは精巢性アンドロゲンの分泌低下作用を TZP-4238 が保有する可能性があること、ならびに LHRHA 投与ラットでは2週間という精巢性アンドロゲンを十分に低下させることができない可能性を有する期間で行われた実験条件によって異なった結果がえられたものと考えている。言換えるならば、一過性の血清 T 値の上昇を含めての LHRHA の効果発現の遅さに対して、Flu も TZP-4238 もほぼ同様な力を有すると考えて良いであろう。しかし、同じ progestin 系の CMA が同量使われるならば、その VP や SV の重量減少力 (Fig. 4-a,b) は FLU よりも有意に弱く、慎重な薬剤選択の必要があると思われる。

3.3 mg/日の投与量において、VP では全薬剤、SV では CMA, ONO-3805 を除いた他の4剤の投与群で LHRHA と副腎性アンドロゲン投与群よりも重量は減少した。特に AA560, Flu, TZP-4238 は LHRHA 単独群と同様の程度まで副性器重量減少を示し、あたかも副腎性アンドロゲン投与によって生じた重量増加を完全に阻害しているような印象を受けた。Flu, AA560, CMA, TZP-4238 のような薬剤は副腎性アンドロゲン由来の T あるいはジヒドロテストステロンとそれらレセプターとの複合体形成阻害¹⁸⁻²¹⁾によって薬効発現をしていると考えられる。副腎性アンドロゲンとレセプター形成阻害の可能性も考慮に入れる必要があるが、これについての報告はない。しかし、あるとするならば去勢ラットにおける副腎性アンドロゲンの作用を最も強力に阻害した Flu は副腎性アンドロゲンとレセプター形成阻害作用を有している可能性がある。

今回の検討投与量では、5 α 還元酵素阻害剤系の2剤は他のアンドロゲンレセプター複合体形成阻害作用を有する薬剤より重量減少効果は少なく思われた。しかし、薬剤の重量減少力を投与量当たりで比較し、これをもって薬剤の臨床的効力とすることはできない。薬剤の臨床使用量はその副作用との関連によっても決定されるので、少なくとも臨床使用量での補正は必要となる。今回、提示した薬剤の多くはいまだ本邦で治験段階であり、臨床投与量は決定されていない。5 α 還元酵素阻害剤が LHRHA 投与ラットにおいて有効性を発揮した理由は、副腎性アンドロゲン由来のテストステロンをジヒドロテストステロンに転換するのを阻害したためと考えていたが、これら薬剤が他の副腎性アンドロゲン代謝系に作用した²²⁾ものか否か、この分

野での研究報告も少なく明らかでない。しかし、去勢ラットにおいて 5 α 還元酵素阻害剤系薬剤において有意の重量減少がえられなかった結果をみる限りにおいてはその作用はあっても弱いと考えている。

本実験は副腎性アンドロゲンがヒト前立腺発育・維持に関与することを前提に行われたが、精巣・副腎機能障害の前立腺組織像変化より、これに対して疑問視する意見も出されている²³⁾。しかし、副腎性アンドロゲンの前立腺への作用力は Labrie 等の complete androgen blockade 療法の根幹を担う部分であり⁵⁻⁷⁾、臨床家にとっては興味のもたれる問題である。われわれはこの療法の有効性は LHRHA を使用したときに起こる一過性の血清 T 値の上昇ならびに LHRHA の薬効の遅さに対して示されるものと考えてきた^{24,25)}。もしそうであるならば、前立腺への効果発現が不十分な2週後に検討した LHRHA 療法実験においての結果はすべての薬剤はその期待に応える可能性を持っていると思われた。

最近 LHRHA と Flu の併用は LHRHA 単独治療に比較し再燃までの時間延長効果と生存率の向上を randomized trial study により認めたとする報告もある²⁶⁾が、その生存率の改善幅が小さく慎重な検討を必要とする。しかし、この結果が Labrie 等のいうように副腎性アンドロゲンに対する処置の有無によって生じ、しかも意味のあるものであるならば、去勢ラット実験において有意の重量減少効果を示さなかった 5 α 還元酵素阻害剤系薬剤は不適切であると思われた。

文 献

- 1) Huggins C and Hodges CV: Studies on prostate cancer. I. The effect of castration and estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate cancer. *Cancer Res* 1: 293-297, 1943
- 2) 山中英寿, 今井強一, 鈴木孝憲: 内分泌療法. 臨 泌 **43**: 189-193, 1989
- 3) Brooks JR, Berman D, Glitter MS, et al.: Effect of a New 5 α -reductase inhibitor on size, histologic characteristics, and androgen concentrations of the canine prostate. *Prostate* 3: 35-44, 1982
- 4) Brooks JR, Baptista EM, Berman C, et al.: Response of rat ventral prostate to a new and novel 5 α -reductase inhibitor. *Endocrinology* 109: 830-836, 1981
- 5) Raynaud JP, Bonne C, Moguilewsky M, et al.: The pure antiandrogen RU 23908 (Anandron®), a candidate of choice for the combined antihormonal treatment of pros-

- tate cancer: A review. *Prostate* 5: 299-311, 1984
- 6) Labrie F, Dupont A, Giguere M, et al.: Advantage of the combination therapy in previously untreated and treated patients with advanced prostate cancer: *J Steroid Biochem* 25: 877-883, 1986
 - 7) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al.: Treatment of prostate cancer with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Endocrine Rev* 7: 67-74, 1986
 - 8) Labrie C, Cusan L, Plante M, et al.: Analysis of the androgenic activity of synthetic "progestins" currently used for the treatment of prostate cancer. *J Steroid Biochem* 28: 379-384, 1987
 - 9) Moguilewsky M, Fiet J, Tournemine C, et al.: Pharmacology of an antiandrogen, andron, used as an adjuvant therapy in the treatment of prostate cancer. *J Steroid Biochem* 24: 139-146, 1986
 - 10) Imai K, Yamanaka H, Yuasa H, et al.: The treatment of prostatic cancer by LH-RH agonist. In: *Prostate Cancer, Part A: Endocrine Treatment and Histopathology*, Edited by Murphy GP et al. pp. 429-434, Alan R. Liss, Inc. New York, 1987
 - 11) Lejeune-Lenain C, Art CG and Frankson JRM: The dynamics of 11- β -hydroxy-androstenedione (11 OHAD) metabolism in man. *J Endocrinol Invest* 7: 551-558, 1984
 - 12) Belisle S, Lehoux JG and Braut J: The metabolism of androstenedione in human pregnancy: The use of constant infusion of unlabeled steroid to assess its metabolic clearance rate, its production rate, and its conversion into androgens and estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 15: 1030-1035, 1980
 - 13) Tanguy G, Thounsijn HJ, Zorn JR, et al.: DHEAS-Loading test in cases of intrauterine growth retardation: Relationship between the pattern of the maternal plasma metabolites and the fetoplacental dysfunction. *Gynecol Obstet Invest* 12: 305-316, 1981
 - 14) Keller PJ, Lysikiewicz A and Huch R: The predictive value of the DHAS loading test in pregnancies for intrauterine fetal growth retardation. *Gynecol Obstet Invest* 15: 365-371, 1983
 - 15) 穂坂正彦: Plasma 5 α -dihydrotestosterone に関する研究. *日不妊会誌* 21: 135-149, 1976
 - 16) Anderson DC, Conway DI and Bu'Lock DE: Adrenal androgen defects In: *Adrenal Androgens* Edited by Genazzani AR, Thijsen JHH and Siiteri PK, pp. 115-133, Raven Press, New York, 1980
 - 17) 今井強一, 猿木和久, 戸塚芳宏, ほか: 前立腺癌に対する LH・RH Agonist 法の投与方法とその効果. *日泌尿会誌* 78: 411-419, 1987
 - 18) Belanger A, Glasson M, Couture J, et al.: Plasma levels of hydroxy-Flutamide in patients with prostatic cancer receiving the combined hormonal therapy: An LHRH agonist and Flutamide. *Prostate* 12: 79-84, 1988
 - 19) Yamanaka H, Matsuoka M, Yuasa H, et al.: Effects of antiprosthetic agents on 5 α -dihydrotestosterone binding to rat hypophyseal and hypothalamic cytosol macromolecules. *Endocrinol Jpn* 26: 93-107, 1979
 - 20) 伊藤善一, 山中英寿, 黒沢 功, ほか: 前立腺癌における酢酸クロルマジノンの治療. *ホト臨床* 25: 43-47, 1977
 - 21) 帝国臓器製薬株式会社社内資料・TZP-4238, 概要 1989
 - 22) Isaacs JT and Coffey DS: Changes in dihydrotestosterone metabolism associated with the development of canine benign prostatic hyperplasia. *Endocrinology* 108: 445-453, 1981
 - 23) Oesterling JE, Epstein JI and Walsh PC: The inability of adrenal androgens to stimulate the adult human prostate: An autopsy evaluation of men with hypogonadotropic hypogonadism and panhypopituitarism. *J Urol* 136: 1303-1034, 1986
 - 24) Crawford ED: Combination therapy for advanced prostate cancer. In: *Prostate Cancer: The Second Tokyo Symposium*. Edited by Karr JP and Yamanaka H, pp. 267-272, Elsevier, New York 1989
 - 25) 今井強一, 川田敏夫, 山中英寿, ほか: LH-RH 作動薬を中心とした前立腺癌治療法の検討. *臨泌* 43: 591-595, 1989
 - 26) Crawford ED, Eisenberger MA, Leod DG, et al.: A controlled trial of leuprolide with and without Flutamide in prostatic carcinoma. *New Engl J Med* 321: 419-424, 1989

(Received on February 14, 1991)
(Accepted on May 19, 1991)