

TSAA-291 の内分泌機能に及ぼす影響

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室

片 山 喬

THE INFLUENCE OF TSAA-291 ON ENDOCRINE FUNCTION

Takashi KATAYAMA

From the Department of Urology, Toyama Medical and Pharmaceutical University Medical School

Five patients with benign prostatic hypertrophy were administered 400 mg of TSAA-291 for 12 weeks. Before and after this treatment, plasma hormone levels were determined and LH-RH test was performed in all cases.

It is concluded that this drug has a minor suppressive effect on the hypothalamus-pituitary-testicular axis, but no effect on adrenocortical function.

Key words: Benign prostatic hypertrophy, TSAA-291, LH-RH, Testosterone, DHT

はじめに

本邦で開発された 19-nortestosterone の誘導体である TSAA-291 は前立腺肥大症の治療剤として有用であることが示されている^{1,2)}。また本剤の副作用についても検討され、一般臨床検査成績に大きな影響を及ぼすような副作用はないことが明らかにされているものの、間脳・下垂体・睾丸系への影響については未だ十分検討されているとは言いがたい。

著者は前立腺肥大症患者 5 例に対し TSAA-291 を投与し、その血漿中ホルモン値に及ぼす影響を検討するとともに、投与前、投与中、投与終了後、休薬後におこなった LH-RH 負荷試験の成績についても述べてみたい。

対象ならびに方法

対象は富山医科薬科大学附属病院泌尿器科を訪れた前立腺肥大症患者 5 名で、年齢は 53~81 歳（平均 69.4 歳）、81 歳の症例が高血圧と脳梗塞の既往を有し、76 歳の症例が胃疾患を有する以外特記すべき既往症なく、全例導尿、留置カテーテルなどの操作は受けていない。薬剤投与は 53 歳の症例で Eviprost 160 mg と ST 合剤の投与を 1 カ月間程受けているほかはおこなわれていない。血液一般、肝機能、腎機能もほぼ正常であった。前立腺肥大症の診断は当時超音波断層撮影装置が

導入されていなかったため、触診と尿道造影によりおこなった。全例に残尿測定を頻回におこなっている。

TSAA-291 の投与は原則として週 1 回 400 mg とし、12 回投与した。LH-RH 負荷試験は 100 μ g 静注法により、負荷前、30 分後、60 分後の 3 回採血し、血漿中 LH、FSH を radioimmunoassay にて測定した。LH-RH 負荷試験は TSAA-291 投与前に第 1 回を、第 1 回投与 2 日後に第 2 回を、12 回目の投与終了 2 日目に第 3 回を全例におこなったが、さらに 3 例については投与終了後 4~6 週に第 4 回をおこなった。各試験ごとの負荷前の血漿については基礎値として LH、FSH のみならず、testosterone、DHT、cortisol も radioimmunoassay で測定した。

結 果

ホルモン測定成績のうち、4 回 LH-RH test をおこなった 3 例については Table 1 に、この 3 例も含めた全 5 例の 3 回施行の成績を Table 2 に示した。

1 血漿中ホルモン基礎値の変動

i) LH

血漿 LH は 12 週投与後低下傾向を示し、4~6 週休薬しても回復しないようである。各症例ごとにもみると 4 例は上記のような傾向がみられるが、1 例では LH 抑制は認められなかった。

ii) FSH

Table 1. TSAA-291 投与後の血中ホルモン動態
(休業後も観察しえた3例の成績: 年齢 71.0 ± 4.0 歳)

		mean $\pm$ S.E.			
測定項目	測定時期	投 与 前	2 日 後	12 週 後	休業4~6週後
LH-RH test	前 値	26.4 $\pm$ 5.9	23.4 $\pm$ 8.5	6.8 $\pm$ 3.0	10.5 $\pm$ 3.9*
	LH 30分値	99.6 $\pm$ 29.9	115.2 $\pm$ 30.9	37.8 $\pm$ 1.9	69.7 $\pm$ 17.2
	(mIU/ml)				
	60分値	94.4 $\pm$ 18.0	104.9 $\pm$ 31.6	31.8 $\pm$ 6.5 $^{\Delta}$	84.5 $\pm$ 21.8
	最大反応値 -前値	78.4 $\pm$ 21.8	99.0 $\pm$ 23.6	33.0 $\pm$ 2.4	74.0 $\pm$ 18.1
	前 値	21.2 $\pm$ 8.8	19.2 $\pm$ 7.3	7.5 $\pm$ 3.5	13.8 $\pm$ 6.6
	FSH 30分値	27.5 $\pm$ 10.7	28.4 $\pm$ 8.5	14.7 $\pm$ 5.2	27.1 $\pm$ 8.4
	(mIU/ml)				
	60分値	30.9 $\pm$ 9.2	30.3 $\pm$ 8.7	16.1 $\pm$ 5.9 $^{\Delta}$	31.1 $\pm$ 8.8
	最大反応値 -前値	10.0 $\pm$ 1.5	11.1 $\pm$ 1.8	9.2 $\pm$ 4.6	17.3 $\pm$ 5.0
	5 α -DHT (ng/ml)	0.849 $\pm$ 0.374	0.499 $\pm$ 0.069	0.580 $\pm$ 0.090	0.609 $\pm$ 0.132
	Testosterone (ng/ml)	4.19 $\pm$ 0.71	4.53 $\pm$ 0.78	2.92 $\pm$ 0.69	5.86 $\pm$ 1.37
	Cortisol (ng/ml)	86.7 $\pm$ 25.5	108.3 $\pm$ 27.9	141.6 $\pm$ 43.2	75.3 $\pm$ 28.1

$\Delta P < 0.10$ } 対応のあるデータの差のt検定
* $P < 0.05$ }

Table 2. TSAA-291 投与後の血中ホルモン動態
(全5例の成績: 年齢 69.4 ± 5.0 歳)

		mean $\pm$ S.E.		
測定項目	測定時期	投 与 前	2 日 後	12 週 後
LH-RH test	前 値	24.5 $\pm$ 3.4	22.9 $\pm$ 5.3	10.3 $\pm$ 3.7 $^{\Delta}$
	LH 30分値	170.6 $\pm$ 63.3	218.5 $\pm$ 66.9	68.2 $\pm$ 20.9 $^{\Delta}$
	(mIU/ml)			
	60分値	144.4 $\pm$ 42.5	134.3 $\pm$ 30.0	66.1 $\pm$ 24.9*
	最大反応値 -前値	149.2 $\pm$ 62.5	199.9 $\pm$ 64.1	62.0 $\pm$ 22.8 $^{\Delta}$
	前 値	21.2 $\pm$ 4.9	17.5 $\pm$ 4.3 $^{\Delta}$	11.8 $\pm$ 3.3
	FSH 30分値	33.9 $\pm$ 7.3	32.5 $\pm$ 5.6	25.3 $\pm$ 9.0
	(mIU/ml)			
	60分値	37.8 $\pm$ 7.6	33.9 $\pm$ 5.5	27.6 $\pm$ 9.3 $^{\Delta}$
	最大反応値 -前値	17.1 $\pm$ 6.3	16.4 $\pm$ 4.4	16.1 $\pm$ 7.4
	5 α -DHT (ng/ml)	0.808 $\pm$ 0.206	0.590 $\pm$ 0.125	0.686 $\pm$ 0.098
	Testosterone (ng/ml)	4.76 $\pm$ 0.55	4.87 $\pm$ 0.97	3.27 $\pm$ 0.44
	Cortisol (ng/ml)	111.6 $\pm$ 22.2	108.5 $\pm$ 17.4	144.4 $\pm$ 30.4

$\Delta P < 0.10$ } 対応のあるデータの差のt検定
* $P < 0.05$ }

血漿 FSH も LH とほぼ同様な傾向を示したが、FSH の抑制は LH よりもやや弱いようである。

iii) testosterone

血漿 testosterone の変動をみると投与12週目で低下傾向を示しており、休業後の回復は顕著でむしろ前値を上まわるほどであるが、これは1例高値なものがあるため、ほかの2例は前値に復したと考えられる程度であった。

iv) DHT

血漿 DHT は投与後2日よりやや低値を示し休業後の回復もあまり顕著でないようにみえるが、個々の症例でみるとむしろ上昇しているものもあり、必ずしも抑制傾向とはいえないようである。

v) cortisol

全体に大きな変動はなかった。

2 LH-RH に対する反応性の変動

Fig. 1 に LH-RH 投与後の LH の変動を, Fig. 2 に FSH のそれを示し, Fig. 3 には LH, FSH それぞれについて最大反応値と前値との差を示した。これ

Fig. 1. LH-RH に対する LH の反応

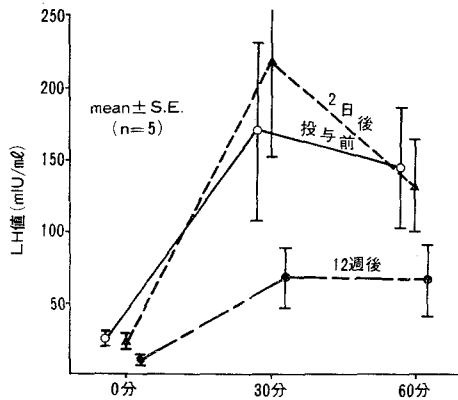


Fig. 2. LH-RH に対する FSH の反応

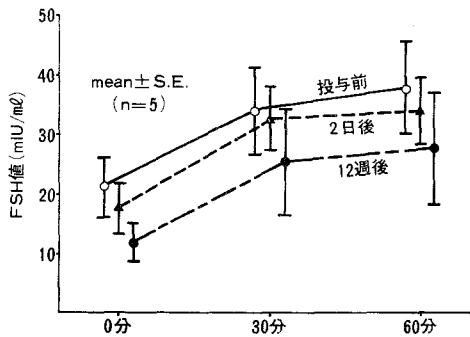
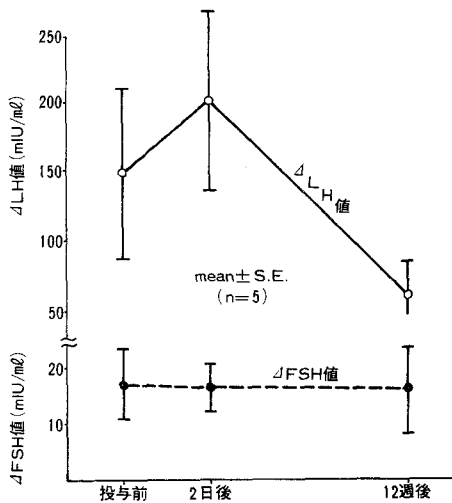


Fig. 3. LH-RH に対する LH, FSH の反応 (最大反応値と前値の差)



によれば LH の反応性は, 12週後には抑制傾向を示すことが明らかで, 休薬後は回復している (Table 2). しかし FSH の反応性には変化がみられなかった. したがって TSAA-291 は LH の分泌予備能を軽度抑制するが FSH については変動を与えないものと考えられる.

考 察

TSAA-291 が前立腺肥大症の治療剤として有用なことは明らかとなったが, 副作用, とくに下垂体抑制作用の詳細についてはいまだ不明の点が多い. 今回著者のおこなった検索対象は5例にすぎず, なお検討を要するものと思われるが, TSAA-291 の間脳・下垂体, 副腎皮質および睾丸に対する影響について考察してみる.

estrogen 投与の中枢抑制効果についてはよく知られており, 著者はかつて内分泌療法施行中の前立腺癌患者の血中 LH, FSH を追究し, 除辜により上昇した LH, FSH は estrogen により著明に抑制されることを認めた²⁾. 今回の TSAA-291 についての検索はそのような除辜術後の高 gonadotropin 状態に対するものとは異なっているので比較は困難であるが, LH および FSH の基礎値は TSAA-291 により抑制傾向がみられた. しかしその抑制程度は hexestrol 30 mg/day 内服の時より少なく軽度のものと考えられる.

LH-RH test の判定基準についてはなお一定していないが, 一般的には最大反応値と前値との差をもってあらわされる. また LH-RH test の正常男子での値は LH で最大9.1倍, FSH で1.9倍の反応を示すとの報告⁴⁾があり, 加齢による影響では最大反応値と前値との差は変化しないが, 増加率には変化 (低下) がみられるといわれる. したがって Fig. 3 から考察すれば, 本剤により LH 分泌予備能は抑制傾向を示すが, FSH 分泌予備能はほとんど影響を受けないと考えられる.

睾丸の androgen 分泌能は投与12週後に低下傾向を示し, この原因として LH の低下が考えられるが, 本剤が Leydig 細胞に直接作用する可能性もある. 血漿中 cortisol のみで副腎皮質機能を言々することは早計かもしれないが, これで見るとほとんど変動は認められず, 副腎反質抑制はないと言ってもよい.

結 語

前立腺肥大症患者5例にその治療剤として TSAA-291 週1回 400 mg/day を筋注投与し, 投与前後, 休薬後に血漿中ホルモンを測定するとともに LH-RH

test をおこない、本剤の間脳・下垂体、副腎、性腺への影響を検索した。本剤は間脳・下垂体への抑制作用を有するが、その程度は低く、睾丸の androgen 分泌能は軽度抑制されたが、副腎皮質抑制作用は認められなかった。

文 献

- 1) 吉田 修・ほか：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
- 2) 志田圭三・ほか：前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン剤 (TSAA-291) の臨床治験 一週 200 mg, 400 mg, 600 mg 投与の比較一。泌尿紀要

26: 353~367, 1980

- 3) 片海宣光：前立腺癌患者の下垂体機能とその内分泌療法による変動について。千葉医学 50: 307~314, 1974
- 4) 青野敏博・ほか：合成 LH-releasing hormone 投与による下垂体性 gonadotropin 分泌予備能検査。日内分泌誌 48: 578~587, 1972
- 5) Hashimoto et al: Gonadotropin response to synthetic LH-RH in normal subjects: Correlation between LH and FSH. J Clin Endocr Metab 37: 910~916, 1973

(1982年1月18日受付)