

LH-RH analogue 初回投与時の Flare-up 予防に 関する Diethylstilbestrol 併用投与の効果について

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 (主任: 斎藤博教授)

竹内 信一, 吉田 謙一郎, 遠坂 顕, 小林 信幸

大宮赤十字病院泌尿器科 (部長: 東 四雄)

東 四 雄

春日部市立病院泌尿器科 (部長: 根岸壮治)

根 岸 壮 治

STUDY ON PREVENTION OF FLARE-UP PHENOMENON FOLLOWING INITIAL LH-RH ANALOGUE ADMINISTRATION: COMBINATION THERAPY WITH DIETHYLSTILBESTROL

Shin-ichi Takeuchi, Ken-ichiro Yoshida, Akira Tosaka

Nobuyuki Kobayashi

From the Department of Urology, Saitama Medical Center of Saitama Medical School

Yotsuo Higashi

From the Department of Urology, Ohmiya Red Cross Hospital

Takeharu Negishi

From the Department of Urology, Kasukabe City Hospital

To eliminate the initial testosterone (T) surge and prevent the risk of flare-up induced by the first administration of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) analogue, we examined the effectiveness of short-term combination therapy with diethylstilbestrol (DES). Sixteen previously untreated patients with prostate carcinoma (Stage C: 4 cases, Stage D₂: 12 cases) were randomly assigned to 4 groups. Each group included 4 patients. Group 1 received DES (500 mg daily injection) for 7 days, starting before the first subcutaneous injection of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) analogue (3.6 mg of Zoladex depot); Group 2 received 500 mg of DES injection for 7 days prior to the initiation of therapy with the LH-RH analogue, and moreover received a DES injection for 7 days; Group 3 received 500 mg of DES injection for 7 days simultaneously with the first injection of the LH-RH analogue; Group 4 was pretreated with 500 mg of DES injection for 7 days prior to the initiation of therapy with the LH-RH analogue, with additional DES injection for 3 days. In groups 1, 2 and 4 the level of T decreased during the 7 days of DES therapy, and at 3 days after the first injection of LH-RH analogue increased again. The mean T value in groups 1, 2 and 4 decreased by $33.2 \pm 27.6\%$ (mean $\pm$ SE), $20.5 \pm 20.8\%$, $13.2 \pm 9.8\%$, respectively, at the day of the first injection of LH-RH analogue, and increased by $75.2 \pm 21.6\%$, $70.7 \pm 63.4\%$, $56.7 \pm 46.4\%$, respectively, at 3 days after the first injection of LH-RH analogue. Thereafter, decreased to the castrate levels after 3~4 weeks.

However, in group 3, the mean T value increased by $144.8 \pm 53.0\%$ at 3 days after the first injection of LH-RH analogue and thereafter decreased. An initial increase of T after the first injection of LH-RH analogue in groups 2 and 4 was smaller than that in groups 1 and 3. No clinical flare-up manifestations including tumor markers have been recorded in group 1, 2, 3 and 4.

We concluded that pretreatment with DES given 7 days and 3 days after the first administration of LH-RH analogue could eliminate the initial stimulation of T production and prevent the risk of flare-up symptoms.

Key words: Diethylstilbestrol, LH-RH analogue, Prostate carcinoma, Flare-up

緒 言

Luteinizing hormone-releasing hormone (以下、LH-RH) analogue は現在、進行前立腺癌に対しその有効性と少ない副作用から¹⁻⁴⁾、去勢術やエストロゲン剤に代わる第一選択の内分泌治療薬に位置づけられつつある。しかし、LH-RH analogue 初回投与時には下垂体からの LH の放出が一過性に高まり、その結果、LH-RH analogue 投与後3～4日⁵⁾をピークとする血中テストステロン濃度の上昇が起こる。この血中テストステロン濃度の増加は flare-up と呼ばれ、前立腺局所および転移巣の悪化を起こすことが報告されており、その頻度は LH-RH analogue 単独治療の場合の4～33%に認められる⁶⁻¹⁰⁾。

今回、われわれはこの flare-up を予防する目的で LH-RH analogue 初回投与時にエストロゲン剤である diethylstilbestrol (以下、DES) を前投与、同時投与など種々の併用療法を試みたのでその効果について報告する。

対象および方法

対象は組織学的に診断した未治療前立腺癌患者16例で、年齢は47～88歳(平均71.6歳)、組織学的分類は中分化型: 7例、低分化型: 9例、臨床病期は stage C: 4例、stage D₂: 12例である。16症例の治療前の血中テストステロン濃度は 180～911 ng/dl、平均±標準偏差は 461.3±191.1 ng/dl であった。

方法は16例を無作為に4例ずつ4群に分け、Table 1のごとく LH-RH analogue と DES の投与を行った。すなわち、group 1: DES 1週間前投与後、すなわち、group 1: DES 1週間前投与後、LH-RH analogue 投与を行った群、group 2: LH-RH analogue 投与前後のそれぞれ1週間 DES を併用した群、group 3: LH-RH analogue と DES を同時投与し、DES はその後1週間投与した群、group 4: DES 1週間前投与し、LH-RH analogue 投与後は DES を3日間投与した群。血液検査として、LH、血中テストステロン、腫瘍マーカーである prostatic acid phosphatase (以下、PAP)、prostate specific antigen (以下、PSA)、 γ -seminoprotein (以下、 γ -Sm) を治療開始前、LH-RH analogue 投与時、LH-RH analogue 投与後3日目、7日目、14日目、28日目に測定するとともに、臨床症状の変化についても検討した。

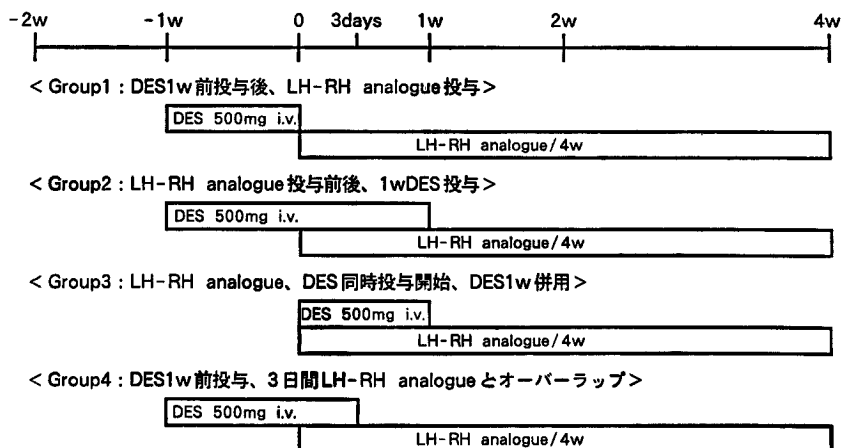
結 果

I 内分泌動態について

1. 血中 LH の推移

治療開始前の血中 LH は group 1, 2, 3, 4 においてはそれぞれ 12.7 ± 9.1 mIU/ml, 6.8 ± 4.4 mIU/ml, 10.4 ± 8.1 mIU/ml, 12.4 ± 6.7 mIU/ml であったが、group 1, 2, 4 においては DES 投与7日目すなわち LH-RH analogue 投与時にはそれぞれ 9.2 ± 6.2 mIU/ml, 3.5 ± 2.2 mIU/ml, 3.5 ± 2.5 mIU/ml

Table 1. Administration schedule



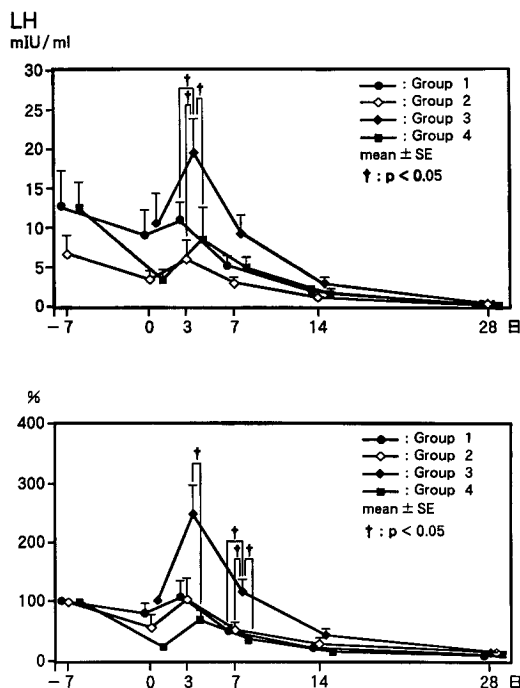


Fig. 1. Changes of serum LH in groups 1, 2, 3 and 4. The upper section shows the actual value of serum LH and the lower section shows a ratio of serum LH.

と低下した。治療開始前値を100%とするとそれぞれ $79.3 \pm 37.6\%$, $57.6 \pm 38.1\%$, $25.3 \pm 7.6\%$ であった。LH-RH analogue 投与後3日目にはそれぞれ 11.0 ± 4.6 mIU/ml ($106.9 \pm 55.9\%$), 6.3 ± 4.2 mIU/ml ($102.5 \pm 73.9\%$), 9.0 ± 7.4 mIU/ml ($69.6 \pm 24.7\%$)と上昇し、以後は漸減した。一方、group 3 においては LH-RH analogue 投与3日目には 19.7 ± 8.9 mIU/ml と治療前値に比して $247.5 \pm 99.8\%$ と上昇し以後は低下した (Fig. 1)。

LH-RH analogue 投与後3日目の実測値は group 1, 2, 4 と group 3 との間にはそれぞれ統計学的に有意差を認めた ($P < 0.05$)。

2. 血中テストステロンの推移

血中テストステロン濃度は治療開始前には group 1, 2, 3, 4 においてそれぞれ, 536.8 ± 253.0 ng/dl, 437.8 ± 200.7 ng/dl, 436.3 ± 234.1 ng/dl, 434.5 ± 115.4 ng/dl であったが, DES 投与後7日目すなわち LH-RH analogue 投与時には group 1, 2, 4 ではそれぞれ 222.1 ± 284.8 ng/dl, 83.3 ± 69.4 ng/dl, 58.5 ± 43.3 ng/dl と低下した。治療開始前値を100%とするとそれぞれ $33.2 \pm 27.6\%$, $20.5 \pm 20.8\%$, $13.2 \pm 9.8\%$ であった。その後, LH-RH analogue 投与後3日

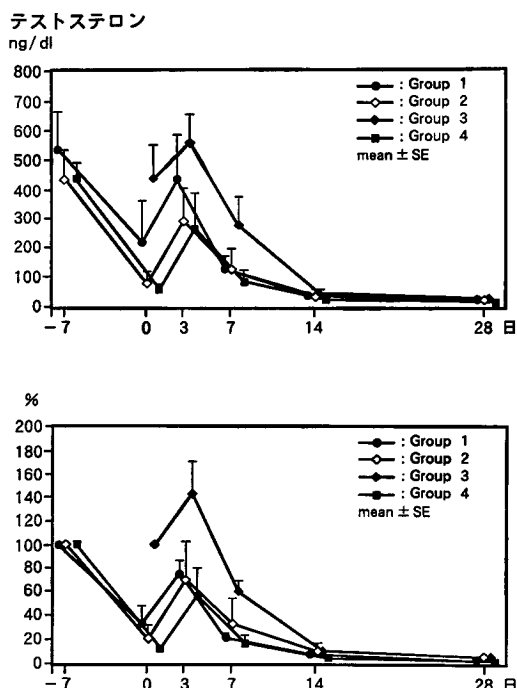


Fig. 2. Changes of serum testosterone in groups 1, 2, 3 and 4. The upper section shows an actual value of serum testosterone and the lower section shows a ratio of serum testosterone.

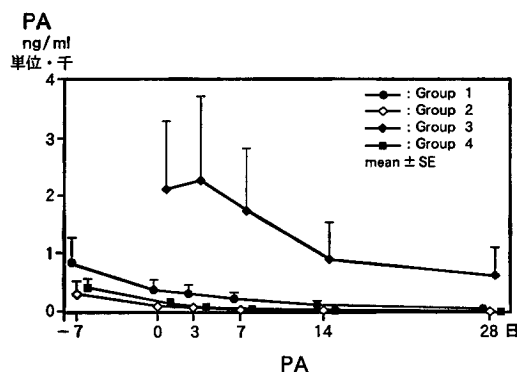


Fig. 3. Changes of serum PA in groups 1, 2, 3 and 4.

目にはそれぞれ, 434.0 ± 305.7 ng/dl ($75.2 \pm 21.6\%$), 293.4 ± 225.6 ng/dl ($70.7 \pm 63.4\%$), 266.4 ± 241.2 ng/dl ($56.7 \pm 46.4\%$)と上昇したが、以後は漸減し4週後には全例、去勢レベルに達した。一方、group 3 においては LH-RH analogue 投与後3日目には 557.5 ± 200.7 ng/dl ($144.8 \pm 53.0\%$)と上昇したが、以後は低下し4週後には全例去勢レベルに達

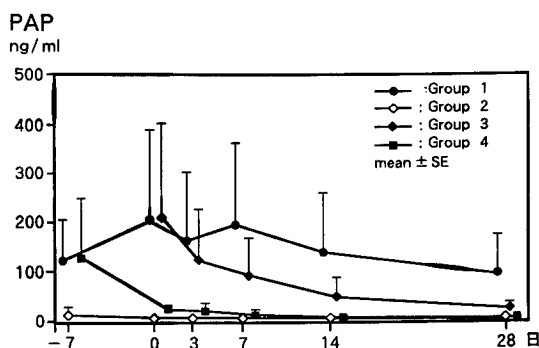


Fig. 4. Changes of serum PAP in groups 1, 2, 3 and 4.

した (Fig. 2).

LH-RH analogue 投与後3日目の血中テストステロン濃度は、group 2, 4 が 1, 3 に比し、より低値を示したが統計学的には有意差を認めなかった。

II. 腫瘍マーカーの推移

血中 PA は group 3 の stage D₂ の1例において LH-RH analogue 投与3日目にその上昇を認めたが、これを除けば group 1, 2, 4 においては DES 投与後7日目には低下し、また group 3 では LH-RH analogue 投与後3日目には全例、低下を示した (Fig. 3). 血中 PAP は group 1 の stage D₂ の2例に LH-RH analogue 投与時および投与後3日目、7日目に上昇するのを認めたのみで、他は group 1, 2, 4 においては DES 投与後7日目に、group 3 では LH-RH analogue 投与後3日目には低下を示した (Fig. 4). その一方、 γ -Sm は group 1, 2, 4 においては DES 投与後7日目に、group 3 では LH-RH analogue 投与後3日目には全例、低下を示した。

III. 臨床症状について

group 1, 2, 3, 4 ともに LH-RH analogue 投与初期における血中テストステロン濃度の増加およびそれに起因する臨床症状の増悪、すなわち flare-up は1例も認めなかった。また、DES 投与によると思われる副作用としては group 2 の52歳、stage D₂ の1例に一過性の肝機能悪化を認めたのみであった。

考 察

進行前立腺癌に対する LH-RH analogue による治療は重篤な副作用がない有効な治療として拡がりつつある¹⁻⁴⁾。しかし、本剤初回投与時には不可避の副作用が存在する。それは本剤により下垂体が LH-RH に対し無反応になる前に、一過性に LH-RH 受容体

と LH-RH との結合がおきるため、下垂体より LH の放出がおき、その結果 LH の刺激による精巣からのテストステロン分泌の増加、これに伴って前立腺癌細胞の増殖、という一連の反応をひきおこす^{7,11-14)}。

この flare-up は諸家の報告によれば4~33%の症例にみられるとされている⁶⁻¹⁰⁾。われわれの以前行った検討⁶⁾では急性尿閉や骨疼痛の増悪といった臨床症状の悪化は2/8例 (25%) に認められ、また腫瘍マーカーである血中 PA, PAP の一過性の上昇も一部の症例に認めている。

この一過性の血中テストステロンの上昇を予防するために、いくつかの薬剤の併用が考えられている。

Waxman¹⁾ は LH-RH analogue の初回投与時、3日~1週間ステロイド系 anti-androgen である cyproterone acetate を前投与し、flare-up は全く認めなかったと報告している。その他、非ステロイド系の anti-androgen である flutamide や nilutamide の一定期間の先行投与や LH-RH analogue 投与後の一定期間併用投与が試みられ、その有用性を血中腫瘍マーカーの変動から検討し、flare-up 予防には有効であるとする報告もみられる^{7,15,16)}。

一方、前立腺癌に対する古典的なホルモン療法の一つであるエストロゲンについては醫歯類において、flare-up がエストロゲン療法と LH-RH analogue の併用によって完全に予防できたとする報告¹⁷⁾がある一方、人においても LH-RH analogue 開始時に DES を前投与することが有効であるとする報告¹⁸⁻²⁰⁾も散見される。これらの事実から、われわれも LH-RH analogue 初回投与時に DES 500mg/day を前投与、同時投与などの4群に分けて試みた。その結果、LH-RH analogue 投与後、血中テストステロン濃度がピーク値を示す3日目について各 group を検討すると、LH-RH analogue 初回投与前に DES を7日間投与した群においては LH-RH analogue 投与後3日目においても血中テストステロン濃度が治療開始前値に戻ることはなく、なかでも血中テストステロン濃度増加の抑制作用は LH-RH analogue 投与後も DES を3日ないし7日継続した群においてより顕著であった。これに対し、LH-RH analogue と DES を同時に投与した群においては LH-RH analogue 投与後3日目には血中テストステロン濃度は治療開始前値よりも高値になることを認めた。

以上より、血中テストステロン濃度を抑え、DES 投与をできるだけ少なくするという観点から進行前立腺癌に対する治療法を考える場合、DES 500mg/day を LH-RH analogue 投与前から7日および投与後

3日継続すればflare-up 予防には十分であると思われる。

結 語

進行前立腺癌16例に対して, LH-RH analogue 初回投与時の flare-up を予防 する 目的で, DES 500 mg/day を前投与, 同時投与などの4群に分け施行した。その結果, LH-RH analogue 初回投与時の flare-up 予防には DES 500 mg/day を LH-RH analogue 投与前7日から投与後3日まで投与すれば十分であると思われる。

本論文の要旨は, 日本アンドロロジー学会第13回学術大会 (於: 大阪) にて発表した。

文 献

- 1) Waxman JH, Wass JA, Hendry WF, et al.: Treatment with gonadotropin releasing hormone analogue in advanced prostatic cancer *Br Med J* **286**: 1305-1312, 1983
- 2) Wenderoth UK and Jacobi GH: Gonadotropin releasing hormone analogue for the palliation of carcinoma of the prostate. *World J Urol* **1**: 40-48, 1983
- 3) Walker KJ, Turkes AO, Turkes A, et al.: Treatment of patient with advanced cancer of the prostate using a slow-release (depot) formulation of the LHRH agonist ICI 118630 (Zoladex). *J Endocrinol* **103**: R1-R4, 1984
- 4) Robinson MRG, Denis L, Mahler C, et al.: An LH-RH analogue (Zoladex) in the management of carcinoma of the prostate: a preliminary report comparing daily subcutaneous injections with monthly depot injections. *Eur J Surg Oncol* **11**: 159-165, 1985
- 5) Scally AV, Redding TW and Comaru-Scally AM: Potential use of analogs of luteinizing hormone-releasing hormones in the treatment of hormone-sensitive neoplasms. *Cancer Treat Rep* **68**: 281-289, 1984
- 6) 竹内信一, 吉田謙一郎, 遠坂 颯, ほか: 前立腺癌に対する LH-RH analogue 投与直後の内分泌および腫瘍マーカーの動態について. *泌尿紀要* **40**: 393-400, 1994
- 7) Faure N, Lemay A, Laroche B, et al.: Preliminary results on the clinical efficacy and safety of androgen inhibition by an LHRH agonist alone or combined with antiandrogen in the treatment of prostatic carcinoma. *Prostate* **4**: 601-624, 1983
- 8) Kahan A, Delrieu F, Amor B, et al.: Disease flare induced by D-Trp⁶-LHRH analogue with metastatic prostatic cancer. *Lancet* **1**: 971-972, 1984
- 9) Debruyne FMJ, Weil EHJ, Fernandez del Moral P, et al.: Clinical results with the Depot preparation of Zoladex in prostate cancer. *Hormonal Manipulation of Cancer, Peptides, Growth Factors, and New (Anti) steroidal agents*, edited by Klijn J.G.M., New York: Raven Press., 255-272, 1987
- 10) Bouffieux CH, Denis I, Mahler C, et al.: Treatment of advanced prostatic cancer with LHRH-analogues. Prevention of "flare-up" phenomenon. In: Kouri S, Chatalein C, Denis L, et al. *Prostate cancer, part A: research, endocrine treatment and histopathology*. New York: Alan, R., Liss, Inc., 255-260, 1987
- 11) The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* **311**: 1281-1286, 1984
- 12) Winfield H and Trachtenberg J: A comparison of a powerful luteinizing hormone releasing hormone analogue agonist and estrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. *J Urol* **131**: 1107-1112, 1984
- 13) Glode LM: Leuprolide therapy of advanced prostatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **1**: 110, Abstract C-426, 1982
- 14) Waxman JH, Man A, Hendry WF, et al.: Importance of early tumor exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotropin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J* **291**: 1387-1388, 1985
- 15) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al.: Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* **138**: 804-806, 1987
- 16) Kuhn JM, Billebaud T, Navrati H, et al.: Prevention of the transient effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (Buserelin) in metastatic carcinoma by administration of an anti-androgen (Nilutamide). *N Engl J Med* **321**: 413-418, 1989
- 17) Trachtenberg J: Causes of prostatic tumor flare during treatment with LHRH analogues (Abstract), 78th annual meeting, American Urological Association, Inv., Las Vegas, April p. 100, 1983
- 18) Stein BA and Smith JA: DES lead-in to use of luteinizing hormone releasing hormone analogues in treatment of metastatic carcinoma of prostate. *Urology* **25**, 4: 350-353, 1985
- 19) Fernandez del Moral P, Litjens TTJ, Weil

- EHJ, et al.: Can combined DES and LHRH depot therapy (ICI 118630) prevent endocrinologic and clinical flare-up in metastatic prostate cancer? *Urology* 32, 2: 137-140, 1988
- 20) Mahler C and Denis L: Simultaneous administration of a luteinizing hormone releasing hormone agonist and diethylstilbestrol in the initial treatment of prostatic cancer. *Am J Clin Oncol (CCT)* 11 (Suppl. 2): S127-S128, 1988

(Received on September 30, 1994)
(Accepted on November 25, 1994)