

進行前立腺癌における LH-RH アナログ投与時の フレアアップに対する酢酸クロルマジノン 先行・併用療法の効果

帝京大学医学部附属市原病院泌尿器科 (主任: 正井基之助教授)

佐藤 直秀, 小竹 忠, 正井 基之

公立長生病院泌尿器科 (医長: 坂井誠一)

坂 井 誠 一

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 伊藤晴夫教授)

伊 藤 晴 夫

PREVENTIVE EFFECT OF CHLORMADINONE ACETATE ON FLARE-UP PHENOMENON IN ADVANCED PROSTATE CANCER ADMINISTERED WITH A LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE ANALOGUE

Naohide SATO, Tadashi KOTAKE and Motoyuki MASAI

From the Department of Urology, Ichihara Hospital, Teikyo University School of Medicine

Sei-ichi SAKAI

From the Department of Urology, Chousei Hospital

Haruo ITO

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

To investigate whether chlormadinone acetate (CMA) could prevent the flare-up phenomenon induced by a luteinizing hormone-releasing hormone analogue (LH-RHa), we treated 4 cases of stage C and 17 cases of stage D prostate cancer with CMA for 4 weeks and CMA plus monthly injection of LH-RHa for following 24 weeks. Serum LH, testosterone, and prostate-specific antigen (PSA) levels were closely monitored before and 3 days, 1-, 2-, and 4-weeks after LH-RHa injection. Subjective and objective responses were also investigated. Serum LH and testosterone levels significantly elevated 3 days after the initial injection of LH-RHa. However, they resumed 1 week after LH-RHa injection with fluctuation under the normal range. Out of 21 cases, 3 cases (14%) consisting of 2 poorly and 1 moderately differentiated adenocarcinoma showed increased serum PSA levels 1 week after LH-RHa injection in spite of suppressed serum testosterone levels. The objective response of these 2 poorly differentiated cases was progressive disease at 24 weeks. No cases indicated worsening of clinical symptoms concerning flare-up phenomenon. CMA seemed to be capable of preventing flare-up phenomenon in advanced prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 46: 1-7, 2000)

Key words: Prostate cancer, Flare-up, Luteinizing hormone-releasing hormone analogue, Chlormadinone acetate

緒 言

前立腺癌に対する内分泌治療として LH-RH アナログ (以下 LH-RHa) が単独あるいは抗アンドロゲン剤との併用で広く使用されるようになってきた¹⁻³⁾ LH-RHa 初回投与時の一過性のテストステロン上昇に伴う症状の増悪, いわゆるフレアアップは 6~10% にみられると報告されている⁴⁾ フレアアップの予防

には抗アンドロゲン剤の先行投与が有効とされているが⁴⁻⁶⁾, 使用する抗アンドロゲン剤の種類や投与期間については定説がない. 本邦では酢酸クロルマジノン (以下 CMA) が抗アンドロゲン剤として古くから用いられ, その有用性と安全性は確認されているが, LH-RHa のフレアアップを予防できるかどうかについては十分な検討がなされていなかった⁶⁾ そこで今回われわれは, CMA を 4 週間先行投与し, その後

LH-RHa との併用療法を継続することによりフレアアップの予防が可能かどうか検討した。その効果をテストステロンと前立腺特異抗原（以下 PSA）の関連を中心に解析したので報告する。

方 法

1. 対 象

1995年4月から1997年6月までに、帝京大学医学部附属市原病院・公立長生病院の2病院の泌尿器科で、病理組織学的に前立腺癌と診断された新鮮例のうち、以下の基準を満たし、文書で同意を得た症例を対象とした。

- (1) 40歳以上
- (2) 臨床病期CまたはD
- (3) 血清テストステロン値が正常範囲（100 ng/dl 以上）
- (4) 前立腺全摘術を6カ月以内に予定していない
- (5) Performance status（以下 P.S.）の grade 0～3（ただし、骨転移などによる見かけ上の P.S. 4 は対象症例とする）。

除外基準は以下のものとした。

- (1) 活動性重複癌を有する症例
- (2) 3カ月以内に抗アンドロゲン剤による治療を受けた症例
- (3) 心・肝・腎に重篤な合併症のある症例
- (4) CMA または LH-RHa 製剤に対して過敏症の既往歴がある症例
- (5) その他主治医が不適当と判断したもの

2. 投与方法

CMA 100 mg 分2を4週間内服したのち、LH-RHa として酢酸リュープロレリン 3.75 mg 皮下注を開始した。さらに24週間にわたってCMA 内服と4週毎の LH-RHa 投与を継続した。排尿障害治療剤（ $\alpha 1$ 受容体遮断薬・植物製剤 アミノ酸製剤など）は原則として投与しないこととしたが、治療前から継続して投与している場合は、用法・用量は変更しないようにした。

中止基準は、(1) 病勢の進行がみられた場合、(2) 自・他覚的随伴症状、臨床検査値など安全性から投与継続が困難な場合、(3) 患者本人または代理人が投与中止を希望した場合、(4) 患者の協力が得られない場合、(5) その他、担当医師が投与中止を妥当と判断した場合、とした。脱落基準は、(1) 患者の判断で中止した場合、(2) 患者の都合で途中から来院しなくなった場合、(3) 患者が死亡した場合、とした。

3. 観察時期と観察項目

観察時期は、CMA 投与前（すなわち LH-RHa 投与4週前、以下 -4w） LH-RHa 投与時（以下 0w） 投与3日後（以下 3d） 1週後（以下 1w） 2

週後（以下 2w） 4週後（以下 4w） 12週後（以下 12w） 18週後（以下 18w） 24週後（以下 24w）の9点で行った。

観察・検査項目は前立腺癌取扱規約（1992）⁷⁾ に準じて以下のものを実施した。自覚所見として夜間頻尿・排尿困難・血尿 排尿痛 貧血・癌性疼痛などの自覚症状と P.S. について検討した。夜間頻尿は回数で表した。排尿困難は、①なし（0点）、②軽度（1点）、③中等度（2点）、④重度（3点）、⑤尿閉（4点）の5段階に分け、点数化して示した。血尿は①なし（0点）、②顕微鏡的（1点）、③肉眼的（2点）に分けて示した。排尿痛と貧血は、①なし（0点）、②軽度（1点）、③中等度（2点）、④重度（3点）の4段階に分類した。癌性疼痛については原発巣と骨転移巣にわけて、①なし（0点）、②軽度（1点）、③中等度（2点）、④重度（3点）のいずれかに分類した。また鎮痛剤の使用につき併記した。

他覚所見として原発巣・骨転移巣 軟部組織転移巣を直腸診・経直腸エコー・CT・MRI・骨シンチなどで検索した。腫瘍マーカーとして PSA を Tandem-R キット（正常域 4.0 ng/ml 以下）にて測定した。また luteinizing hormone（以下 LH, 正常域 1.8～5.2 mIU/ml） テストステロン（正常域 250～1,100 ng/dl）を RIA 固相法にて測定した。

4. 効果判定

評価可能病変は、前立腺癌取扱規約（1992）⁷⁾ の「非観血的治療効果判定基準」に準じて判定した。エコー CT・MRI は2方向病変として縮小率を計算し、骨シンチによる病巣の広がりには Soloway ら⁸⁾ による EOD (extent of disease) グレードを併記した。

主観的效果判定は自覚所見および体重の変化から、①著明改善、②改善、③やや改善、④不変、⑤悪化、⑥判定不能、の6段階で評価した。客観的效果判定は、他覚所見の総合評価として主観的效果判定と同様に6段階で評価した。

安全性判定は日本癌治療学会の「固形がん化学療法効果増強の判定基準」⁹⁾ にしたがって5段階に分類し、全般的な安全性を評価した。

5. データ解析

日本癌治療学会の「固形がん化学療法直接効果判定基準」¹⁰⁾ にしたがって中止 脱落・除外例および問題症例の取扱いを決定してから、集計 解析を行った。腫瘍マーカー 血清ホルモン値と自覚症状の変化を中心に検討した。有意差の検定は t 検定（両側検定）で行った。

結 果

1. 対象症例

臨床病期CおよびDの23例の患者が登録された。転

居による脱落が1例, 病勢の進行による中止1例を認めた。また内分泌検査漏れが1例あり, 除外した。病勢の進行による中止例は12週で中止したため, フレアアップの判定には含められた。したがって適格症例は21例であった。

2. 患者背景

21例の背景因子を Table 1 に示す。年齢は65~85歳の平均74.9歳で, P.S. 0 が15例 P.S. 1 が4例 P.S. 2 と P.S. 3 が各1例ずつであった。分化度は高分化が1例 中分化13例・低分化7例であった。臨床病期はCとD1が各々4例 D2が13例であった。局所はT3だが肺転移を有する症例と膀胱三角部浸潤を有するT4症例が各々1例あり, 病期D2と判定した。したがって骨転移を有した病期D2症例は11例で, 内訳はEOD1が4例 EOD2が5例 EOD3が2例であった。リンパ節転移を有したのは8例で, その内訳はN1が4例 N2が3例 N3が1例であった。

3. LH-RHa 併用1週後までの変化

CMA 4週間先行投与の効果およびフレアアップ予防効果をみるため, LH-RHa 併用1週後までの変化を以下の項目につき検討した。

(1) 自覚所見

① P.S.

−4w では 0.4 ± 0.8 (平均±標準偏差, 以下同じ) で, 0w では 0.3 ± 0.5 とやや改善したが有意差はな

かった (Fig. 1A)。3d および 1w でも 0.3 ± 0.5 とまったく変化なかった。

② 排尿困難

−4w で21例中20例 (95%) に排尿困難を認め, 内訳は軽度10例・中等度6例・重度2例・尿閉2例で, このうち交感神経 $\alpha 1$ 受容体遮断薬 (α -ブロッカー) を併用した5例と尿閉の2例は評価対象から除外した。残り13例の −4w のスコア平均は 1.9 ± 1.0 であった (Fig. 1B)。0w では 0.9 ± 1.0 と有意に ($p < 0.01$) 減少し, 3d および 1w も共に 0.9 ± 0.9 と著変なかった。個々の症例をみても 1w までに排尿困難の増悪を自覚したものは1例もなかった。

③ 夜間頻尿

α -ブロッカー併用と尿閉の7例は評価対象から除外した。残り14例の −4w では 4.4 ± 1.8 回 (2~8回) で, 0w では 3.6 ± 1.3 回 (1~7回) と減少したが有意差はなかった (Fig. 1C)。3d および 1w も, 3.6 ± 1.2 回および 3.5 ± 1.3 回と著変なかった。

④ 癌性疼痛

原発巣の癌性疼痛は1例のみに中等度認めた。しかし鎮痛剤は使用せず, 疼痛は0w と 3d では軽度となり, 1w では消失した (Fig. 1D)。骨転移を有する11例のうち, 骨転移による腰痛を主とした疼痛は経過中合計4例に認めた。うち3例は −4w から中等度 (2例) または重度 (1例) の疼痛があり, いずれも非ステロイド性鎮痛剤を使用した (Fig. 1D)。0w では3例とも軽快傾向で, 疼痛スコアは 2.3 ± 0.6 から 1.3 ± 0.6 と減少したが有意差はなかった。3d および 1w でも 1.0 ± 0.0 および 0.8 ± 0.5 と減少傾向であった。残り1例は診断時 EOD1 の症例で, −4w では疼痛はなかったが, 1w から軽度腰痛を自覚し始めた。その後も大腿部から下肢へと疼痛が増悪したため, 非ステロイド性鎮痛剤を使用した効果が不十分で, 12w にて CMA を中止し他治療に変更した。

⑤ 血尿・排尿痛・貧血

観察期間中特に有意な変化を認めなかった。

(2) 他覚所見

① LH の推移

−4w では 8.6 ± 5.2 mIU/ml であったが, 0w では 3.8 ± 2.6 mIU/ml と有意に減少した ($p < 0.001$) (Fig. 2A)。0w から 3d では 5.3 ± 3.5 mIU/ml と有意な上昇 ($p < 0.05$) を認めたが一過性であり, 3d から 1w では 2.8 ± 1.8 mIU/ml と有意に減少した ($p < 0.0001$)。0w と 1w を比較しても有意に減少していた ($p < 0.05$)。その後も減少を続け, 4w と 12w では 0.6 ± 0.3 mIU/ml, 18w 以後ではすべての症例で 0.5 mIU/ml 未満と測定限界以下となった。

② テストステロンの推移

−4w では 471 ± 159 ng/dl であったが, 0w では

Table 1. Clinical and pathological status of the patients

適格症例数	21	
年齢	74.9±5.3 (65~85)	
P.S.	0	15
	1	4
	2	1
	3	1
	4	0
分化度	高	1
	中	13
	低	7
臨床病期	C	4
	D1	4
	D2	13
骨転移の広がり (EOD グレード)	0	10
	1	4
	2	5
	3	2
	4	0
治療前 PSA	平均値 (ng/ml)	696±1,406 (23~4,700)
	中央値 (ng/ml)	120
治療前テストステロン	(ng/dl)	471±159 (145~867)

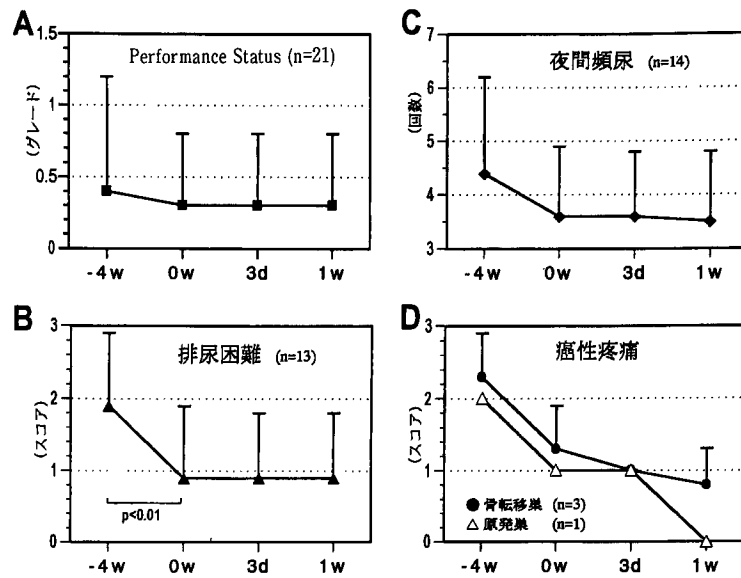


Fig. 1. Subjective response within 1 week.

46.5±51.9 ng/dl と約 1/10 に減少しており、有意差を認めた ($p < 0.0001$) (Fig. 2B). 0w から 3d では

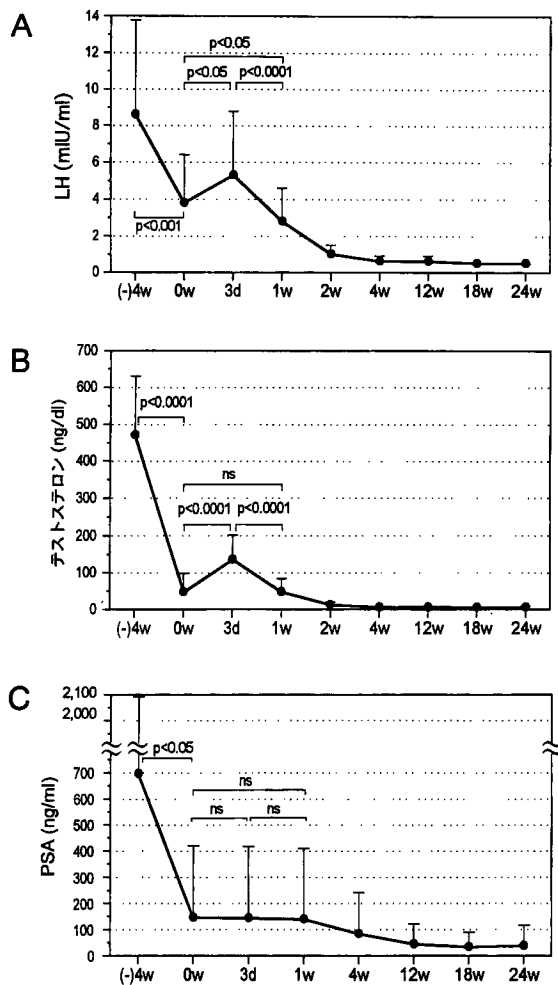


Fig. 2. Changes in serum LH (A), testosterone (B) and PSA (C).

134.9±66.3 ng/dl と約 3 倍に増加しており、これも有意な上昇 ($p < 0.0001$) であった。3d から 1w では 46.6±37.0 ng/dl と有意に ($p < 0.0001$) 減少し、0w とほぼ同等の値に戻っていた。その後も減少は続き、4w 以後では 20 例で 5 ng/dl 未満の測定限界以下となった。

③ PSA の推移

-4w では 696±1,406 ng/ml であったが、0w では 145.4±274.9 ng/ml と約 1/5 に減少しており、有意差を認めた ($p < 0.05$) (Fig. 2C). 3d では 143.3±274.4 ng/ml, 1w では 139.0±270.6 と 0w からほぼ横ばいで有意な変化はなかった。その後は緩やかな減少が続き、18w では 32.1±56.9 ng/ml と底値となったが、24w では 37.4±79.4 ng/ml と有意差はないがやや上昇に転じていた。

④ テストステロンと PSA の相関

0w から 1w までの間に、0w の値を基準にして PSA では 20% 以上、テストステロンでは 100% 以上の増減があったときを有意な変動と定義し、その相関を検討した (Table 2). テストステロンは、1 例のみが約 7% の上昇にとどまり有意な変化なしと判定された。残り 20 例では 3d で有意な上昇を認めた。このうち 7 例では 1w でも 2 倍以上に上昇したままであった。これに対し PSA は、有意な増減を示さなかったのが 12 例と最も多く、むしろ 1w までに減少したものが 5 例あった。PSA が有意に上昇したのは合計 3 例で、1 例は 3d で、2 例は 1w で上昇していた。

⑤ PSA の増減と臨床・病理学的特性との関連

Table 2 に示された PSA 下降群 (0~1w までの間にテストステロンが 100% 以上上昇しているにもかかわらず PSA が 20% 以上減少した症例) と PSA 上昇

Table 2. Relationship between serum PSA and testosterone

		PSA			合計
		上昇 (+20%以上)	横ばい (+19~-19%)	下降 (~20%以上)	
テストステロン	上昇 (+100%以上)	3	12	5	20
	横ばい (+99~0%)	0	1	0	1
合 計		3	13	5	21

群 (同時期に PSA が20%以上上昇した症例) の背景因子を比較し, PSA の増減にかかわる因子を検討した (Table 3). PSA 下降群は5例, 上昇群は3例あり, 年齢・EOD グレードに差はなかった. 臨床病期は両群とも D2 が主体であった. 組織学的分化度は PSA 下降群では中分化が大部分 (75%) であったが, PSA 上昇群では低分化が2例 (67%) 含まれていた. 治療前テストステロン値とその後の変動には有意差はなかった.

両群の治療前 PSA はほぼ等しかった. -4w に対する相対 PSA 値は, 下降群では 0w・3d で各々 20.2%・14.6%であり, 上昇群の31.1%・36.6%に比べて低いものの有意差はなかった. 1w・4w の相対 PSA 値は, 下降群は14.9%・9.9%であり, 上昇群の38.6%・22.1%に対し有意に低値であった ($p<0.05$).

また 24w での他覚所見の総合効果判定は, PSA 上昇群が PD 2例 NC 1例であったのに対し, 下降群では PR 4例 NC 1例と良好であった. その後の経過をみると, 上昇群の PD の2例は1年以内に再燃し, 他治療に変更したがいずれも2年3カ月で癌死した. 下降群は2年5カ月から3年2カ月間 CMA を継続中で, 全例再燃兆候なく生存中である.

考 察

テストステロンは, いわゆる間脳・下垂体・性腺系の最終物質として精巣より分泌され, 前立腺などの標的臓器の増殖を制御している. CMA はステロイド性抗アンドロゲン剤のため negative feedback により間脳・下垂体を抑制することでテストステロン分泌を減少させる¹¹⁾ またテストステロンのアンドロゲン受

Table 3. Clinical and pathological status of the patients with increasing or decreasing serum PSA levels

群		PSA 下降群 (n=5)		PSA 上昇群 (n=3)	
年齢		74.6 (70~85)		73.0 (66~79)	
分化度	高	0		0	
	中	4		1	
	低	1		2	
臨床病期	C	0		0	
	D1	1		0	
	D2	4		3	
EOD グレード (平均)		1.7		2.0	
測定項目	時期	平均値	(相対値)	平均値	(相対値)
テストステロン (ng/dl)	-4w	430.8	(100.0)	435.7	(100.0)
	0w	27.8	(6.4)	18.4	(4.2)
	3d	92.3	(21.4)	106.1	(24.3)
	1w	31.6	(7.3)	39.3	(9.0)
	4w	6.4	(1.5)	<5.0	(1.1)
PSA (ng/ml)	-4w	329.6	(100.0)	371.3	(100.0)
	0w	66.6	(20.2)	115.3	(31.1)
	3d	48.3	(14.6)	136.0	(36.6)
	1w	49.2	(14.9)*	143.3	(38.6)
	4w	32.8	(9.9)*	82.0	(22.1)
24週時他覚所見 総合判定	PR	4		0	
	NC	1		1	
	PD	0		2	

* $p<0.05$

容体への結合阻害作用も合わせ持つことが報告されている^{12,13)}。つまり中枢性と末梢性の両方の抗アンドロゲン作用を有することが特徴である。

従来、CMAのようなステロイド性抗アンドロゲン剤は、非ステロイド性抗アンドロゲン剤と比較するとアンドロゲン受容体への親和性がかなり弱いと考えられてきた¹⁴⁾。このため、下垂体からのLH分泌を完全に抑制し、LH-RHaを使用してもLHテストステロンを上昇させないためには十分な投与期間が必要であろうと考え、今回の検討では先行投与期間を4週間に設定した。この結果、CMAの4週間先行投与でLHとテストステロンは十分に抑制されるが、LH-RHa投与3日後にLHとテストステロンは一過性だが有意に増加することがわかった。これは、LH-RHaの下垂体細胞への刺激はCMA 100 mg/日では完全に遮断できないことを意味している。つまりLH-RH受容体を介するカスケードはアンドロゲン受容体とは異なるシグナル伝達経路であり、中枢の抗アンドロゲン受容体遮断だけではLH-RHの作用を抑制できないと考えられる。

LH-RHa投与3日後にテストステロンは一過性に約3倍上昇したが、3日から1週間後でもPSAは上昇していなかった。これは、上昇したテストステロンの前立腺癌細胞に対する作用は、CMAによって十分ブロックされていたためと考えられる。ラット前立腺細胞に対するin vitroの実験系でも、CMAの抗アンドロゲン受容体に対する親和性は非ステロイド性抗アンドロゲン剤よりも高いことが示されている¹³⁾。LHとテストステロンは上昇したといっても正常範囲内の変動であり、治療前と比較すれば依然有意に抑制されていた。さらに転移病巣のある症例や高度の排尿障害のある症例でも臨床症状の増悪はまったく認めなかったことから、CMAの効果は臨床的には必要十分だと考えられる。現在開発中のLH-RHアンタゴニストのようにLHおよびテストステロン上昇を起こさないことが内分泌治療の理想かもしれないが、LH-RHaによりテストステロン上昇が起きてもその後の過程を防げれば臨床的には問題がないと思われる。この意味でCMAは十分に臨床的フレアアップを抑制していると言えるだろう。

現時点ではフレアアップが生存期間にどのような影響を及ぼすかについてはまだ結論がでていないので^{1,2)}、フレアアップ予防にどのような意義があるのかは今後の検討を待たねばならない。フレアアップ予防に必要なCMAの先行投与期間については、2週投与で十分とする報告が最近なされている¹⁵⁾。この報告では、CMA 4週(n=22)と2週(n=21)の先行投与群の比較がなされ、このうち20例(47%)は病期B以下の症例であった。両群ともフレアアップは

認めなかったが、有意差はでなかったものの4週投与群に病期D2が多く、治療前PSAも4週投与群 $613.8 \pm 2,023.5$ 、2週投与群 60.8 ± 78.7 と背景因子に偏りが疑われた。したがって、本研究のような病期Dが中心で治療前PSAが高い場合には、2週投与で十分とは言い切れない。一方、LH-RHaのみでCMAの併用をしない場合、CMAの先行投与2週のみでは4週投与よりもPSA上昇の危険が多いという報告¹⁶⁾もある。本研究や島田ら¹⁷⁾の検討でも2週投与との比較は行っていないので確証はないが、現在のところ病期C・DでPSAが高い症例には可能なかぎり4週間の先行投与が望ましいと考えられる。

ほとんどの症例でLH-RHa投与3日後にテストステロンは有意に上昇するが、PSAは有意な変動をしないものが多かった。しかし中にはテストステロンが上昇するにもかかわらずPSAが減少し続ける症例とテストステロンの変動とは無関係にPSA上昇を認める症例があった。これらのPSA反応性の差を規定する因子は何か検討したところ、PSA上昇を認めるものは低分化が多い傾向がみられた。この理由として、低分化癌の抗アンドロゲン受容体は数が少なくともリガンド感受性が高く、僅かなテストステロンの増加にも敏感に対応できる能力があるのではないかと考えられる。

また1wまでにPSA上昇をみる症例では、0wのPSAの下降が不十分かつ4wのPSAが0wのPSAの50%以下に達していない。この1w以内のPSA上昇は24wでの効果判定にも関連し、PD判定が高率にみられた。一方、下降群では4wのPSAは0wのPSAの50%以下となっている。通常の診療では月1回のPSA測定が一般的なので、1wでのPSA測定を行わなくても0w・4wの値を見て予後予測できれば有用である。今回は少数例の検討なので結論することはできないが、①臨床病期D2、②低分化癌、③LH-RHa併用4w後のPSAが0wに比べ半減しない、これらの条件を満たす症例は予後不良になりやすい傾向にあると考えられた。今後、症例数を増やして検討していくことが重要と思われる。

結 語

臨床病期C・Dの前立腺癌にCMAを4週間先行投与し、その後LH-RHaとの併用療法を継続することによりフレアアップの予防が可能かどうかを検討した。

1) CMAの4週間先行・併用療法ではLH-RHa投与直後のテストステロンの一過性上昇を防げなかったが、正常範囲内の変動に抑えられた。

2) LH-RHa併用から1週までの間に20%以上のPSA上昇を認めたのは21例中3例(14%)で、低分

化2例 中分化1例であった。この低分化2例の24wでの効果判定はいずれもPDであった。

3) LH-RHa 併用に関連した臨床症状の増悪を認めた例は1例もなく, CMAの4週間先行・併用療法により病期C・D前立腺癌のフレアアップは予防できると考えられた。

文 献

- 1) Denis LJ, Whelan P, Cameiro-De Moura JL, et al.: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III, EORTC trial (30853), *Urology* **42**: 119-130, 1993
- 2) Prostate cancer trialists' corroborative group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3,283 deaths in 5,710 patients. *Lancet* **346**: 265-269, 1995
- 3) Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al.: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* **49**: 71-78, 1997
- 4) Schulze H and Senge T: Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* **144**: 934-941, 1990
- 5) Labrie F, Dupont A, Belangef 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
- 6) Yoshida K and Takeuchi S: Pretreatment with chlormadinone acetate eliminates testosterone surge induced by a luteinizing-hormone-releasing hormone analogue and the risk of disease flare in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* **27**: 187-191, 1995
- 7) 日本泌尿器科学会・日本病理学会: 泌尿器科・病理前立腺癌取扱い規約 (第2版). 金原出版, 東京, 1992
- 8) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 9) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法効果増強の判定基準. *J Jpn Soc Cancer Ther* **21**: 943-953, 1986
- 10) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法直接効果判定基準. *J Jpn Soc Cancer Ther* **21**: 931-942, 1986
- 11) 西村隆一, 穂坂正彦, 間宮紀治, ほか: 前立腺癌の酢酸クロルマジノン療法の下垂体睾丸系への影響. *ホルモンと臨* **25**: 1013-1018, 1977
- 12) 山中英寿, 湯浅久子, 小屋 淳, ほか: 前立腺癌サイトゾールリセプター蛋白 DHT 複合体形成への各種薬剤の影響. *ホルモンと臨* **26**: 89-92, 1978
- 13) 五反田浩太郎, 新保 淳, 中野洋一, ほか: 副腎性アンドロゲン投与下におけるラット前立腺に対する chlormadinone acetate の効果. *診療と新薬* **36**: 277-283, 1999
- 14) Bruchovsky N: Androgens and antiandrogens. In: *Cancer Medicine*. Edited by Holland JF, et al. 3rd ed., pp. 884-896, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993
- 15) 山本晶弘, 住吉義光, 三宅範明, ほか: 前立腺癌に対する LH-RH アナログ療法における酢酸クロルマジノン先行投与の有用性. *泌尿紀要* **44**: 557-563, 1998
- 16) 吉田謙一郎, 竹内信一, 遠坂 顕: 前立腺癌症例における LHRH アナログ投与後の flare-up に対する酢酸クロルマジノン先行投与によるその抑制の試み. *ホルモンと臨* **41**: 469-474, 1993
- 17) 島田 誠, 内田博仁, 笠原敏男, ほか: 前立腺癌に対する LH-RH analogue 投与における酢酸クロルマジノン先行・併用療法の臨床的検討. *泌尿紀要* **44**: 525-532, 1998

(Received on August 12, 1999)

(Accepted on December 6, 1999)

(迅速掲載)