

前立腺癌治療剤 GnRH アンタゴニストによる 血清テストステロンの早期抑制効果

川村研二¹⁾ 菅幸大²⁾ 森田展代²⁾ 橋宏典²⁾

¹⁾ 恵寿総合病院 泌尿器科 ²⁾ 金沢医科大学 泌尿生殖治療学

【要約】

58-91歳(平均76.6歳)の前立腺癌患者12名に対してGnRHアンタゴニスト(ゴナックス®)投与後に血清中テストステロン及びLHを継時的に測定し、投与後除鞏レベルに到達する期間について検討した。1例を除きテストステロンは、投与2日目には除鞏レベルとされる50ng/dl以下まで低下した。LHは、投与後1日目に低下がはじまり、投与後1ヵ月目には0.1から1.0mIU/ml以下に安定した。1ヵ月目でも除鞏レベルに達しなかった1例では1ヵ月目のLHは0.1mIU/mlと十分に低下しており、その後は除鞏レベルに達しテストステロン値が抑制・維持された。

重篤な副作用は認めなかったが、注射部位疼痛(66.6%)、注射部位硬結(41.6%)、注射部位紅斑(33.3%)を認めた。

GnRHアンタゴニストからGnRHアゴニスト投与に変更した1例ではアゴニスト投与1日目にLHが0.2から5.3mIU/mlに一過性に上昇したが、その後0.3mIU/mlと低下し、1ヵ月目で1.2mIU/mlと再上昇し、LH変化に伴いテストステロンも除鞏レベル内で同様に変化をした。

GnRHアンタゴニストは、投与初期のテストステロンサージを引き起こすことなく投与可能であり、重篤な副作用も認めなかった。投与1日目以降の速やかなテストステロンの低下により、進行前立腺癌症例の速やかな初期治療が可能となった。

Key Words : 前立腺癌, GnRHアンタゴニスト, テストステロンサージ, LH

【はじめに】

1941年にHugginsとHodgesが前立腺癌に対する両側精巣摘除またはエストロゲンによる治療の有効性を報告して以来、アンドロゲン抑制療法は、前立腺癌に対する治療として用いられてきた¹⁾。

GnRHアンタゴニストは、従来のGnRHアゴニストとは異なり、下垂体前葉にあるGnRH受容体と可逆的に結合することにより、下垂体からの黄体形成ホルモン(LH)の分泌を直ちに抑制する。従って、GnRHアゴニストのような投与初期のテストステロンサージ(血清テストステロンの一過性の上昇)を引き起こすことなく、この下垂体性腺系機能抑制により速やかにテストステロンを低下させ、前立腺癌の増殖を抑制すると考えられている²⁻⁵⁾。

今回、GnRHアンタゴニスト投与後にテストステロンを測定して、投与後除鞏レベルに到達する期間について検討したので報告する。

【対象と方法】

1. GnRHアンタゴニスト投与による血清中テストス

テロン及びLHの継時的変化

GnRHアンタゴニスト(ゴナックス皮下注用®80mg・120mg [デガレリクス酢酸塩注])は、初回投与時は120mgバイアル2本、2回目以降の投与時は80mgバイアル1本を使用し、腹部に皮下注射を行った。GnRHアンタゴニスト投与2週間目までは、非ステロイド性の抗アンドロゲン剤等の投与は行わず、GnRHアンタゴニスト単独治療とした。58-91歳(平均76.6歳)の前立腺癌男性患者12名に対してGnRHアンタゴニスト投与前と治療中の患者血清中テストステロン及びLHをCLIA法で測定した。**2. GnRHアンタゴニストからGnRHアゴニスト投与に変更した1症例のテストステロン及びLHの継時的変化**

GnRHアンタゴニストからGnRHアゴニスト(酢酸リュープロレリン:リュープリンSR®注射用キット11.25)投与に患者の希望(3ヵ月製剤投与で通院期間の延長)で変更した1症例(89歳, T3N1M0)で患者血清中テストステロン及びLHを測定した。

【結果】

1.GnRHアンタゴニスト投与による血清中テストステロン及びLHの継時的変化

図1と表1にGnRHアンタゴニスト投与後のテストステロンの継時的変化について示した。テストステロンは、投与1日目には100ng/dl以下となり、投与2日目には除睾レベルとされる50ng/dl以下まで低下した。2日目以降も50ng/dl以上であったのは、症例4の3日目(224.6ng/dl)と1ヵ月目(59.9ng/dl)と症例9の1週間目(75.7ng/dl)であった。

図2と表2にGnRHアンタゴニスト投与後のLHの継時的変化について示した。LHは、投与後1日目に低下がはじまり、投与後1ヵ月目には、症例によりばらつきがあったが0.1から1.0mIU/ml以下に安定した。

重大な副作用である、間質性肺疾患、肝機能障害、糖尿病増悪、心不全、血栓塞栓症は認めなかった。注射部位疼痛(66.6%)、注射部位硬結(41.6%)、注射部位紅斑(33.3%)、ほてり(16.7%)に認めた。

2.GnRHアンタゴニストからGnRHアゴニスト投与に変更した1症例のテストステロン及びLHの継時的変化(図3)

GnRHアゴニスト投与1日目にLHが0.2から5.3mIU/mlに一過性に上昇したが、その後3日目に0.7mIU/mlと低下して、1週間かけて0.3mIU/mlと低下した。GnRHアゴニスト投与1ヵ月目でLHが1.2mIU/ml、テストステロンが19.4ng/dlとやや上昇傾向は示したが、除睾レベルは維持できた。

【考察】

テストステロンは男性機能維持のために重要なホルモンであるが、前立腺癌においては癌細胞の増殖を促進し、症状を進行させる。従来まで前立腺癌の治療に使用してきたGnRHアゴニストの場合は、投与後に血清テストステロンの一過性の上昇させること(テストステロンサージ)が欠点であり、この時期に前立腺癌を悪化させる。GnRHアンタゴニストは従来のGnRHアゴニストと比較して、テストステロンサージがないことに優位性がある。テストステロンサージとは、投与14日までの測定のうち2日で血清テストステロン値がベースライン(投与開始日)より15%以上の上昇が認められた場合と定義されている²⁾。GnRHアンタゴニストにおいては、国内で実施された臨床試験では、テストステロンサージを伴わず、投与3日目から血清テストステロンが

抑制・維持され、有効性および安全性が確認されたと報告されている^{2,5)}。今回の検討でも投与1日目にはテストステロン100ng/dl以下に抑制され、ほとんどの症例が2日目には50ng/dl以下の除睾レベルとなった。症例4でテストステロンが1ヵ月目でも59.9ng/dlと除睾レベルに達しなかった。この理由は不明ではあるが、1ヵ月目のLHは0.1mIU/mlと十分に低下しており、その後は除睾レベルに達しテストステロン値が抑制・維持された。

当院の骨転移を伴った進行性前立腺癌症例の初期治療方針は、従来のGnRHアゴニストではテストステロンサージがあるため、外科的な除睾術を患者に勧めてきた。GnRHアンタゴニストが使用できるようになり、患者の身体的および精神的負担が著しく軽減され、進行前立腺癌症例の速やかなアンドロゲン抑制療法が可能となった。

GnRHアンタゴニストの問題点は1ヵ月毎の投与が必要な点である。従来の従来のGnRHアゴニスト製剤は3ヵ月間隔または、ゾラデックスLA[®](一般名ゴセレリン酢酸塩)は6ヵ月以上の間隔での投与が可能であると報告されている⁶⁾。今回GnRHアンタゴニストからGnRHアゴニストに変更した症例ではテストステロンサージは認めず、除睾レベルを維持できた。Garnickら⁷⁾は、GnRHアンタゴニストであるAbarelix[®]からGnRHアゴニストに変更した際にテストステロンサージなしに安全に投与変更可能であったことを報告している。今回は1例のみの検討ではあるが、GnRHアンタゴニストからGnRHアゴニストに投与変更時に、1日目及び1ヵ月目に、LH上昇と除睾レベル範囲内ではあるがテストステロンの上昇を認めたことは注意を要する。Crawford EDら⁸⁾は、ゴナックス[®]継続群とリュープリン[®]からゴナックス[®]に切り替えた群を比較し、切り替えた群でPSA無再燃生存率が有意に低下したことを報告している。GnRHアゴニスト投与毎に生じるわずかなテストステロンの増加が前立腺癌の病勢進行に与える影響については、今後検討する必要があると思われる。

【結語】

GnRHアンタゴニストは、投与初期のテストステロンサージを引き起すことなく投与可能であり、重篤な副作用も認めなかった。投与1日目以降の速やかなテストステロンの低下により、進行前立腺癌症例の速やかな初期治療が可能となった。

図1 GnRHアンタゴニスト投与後の血清テストステロンの継時的変化

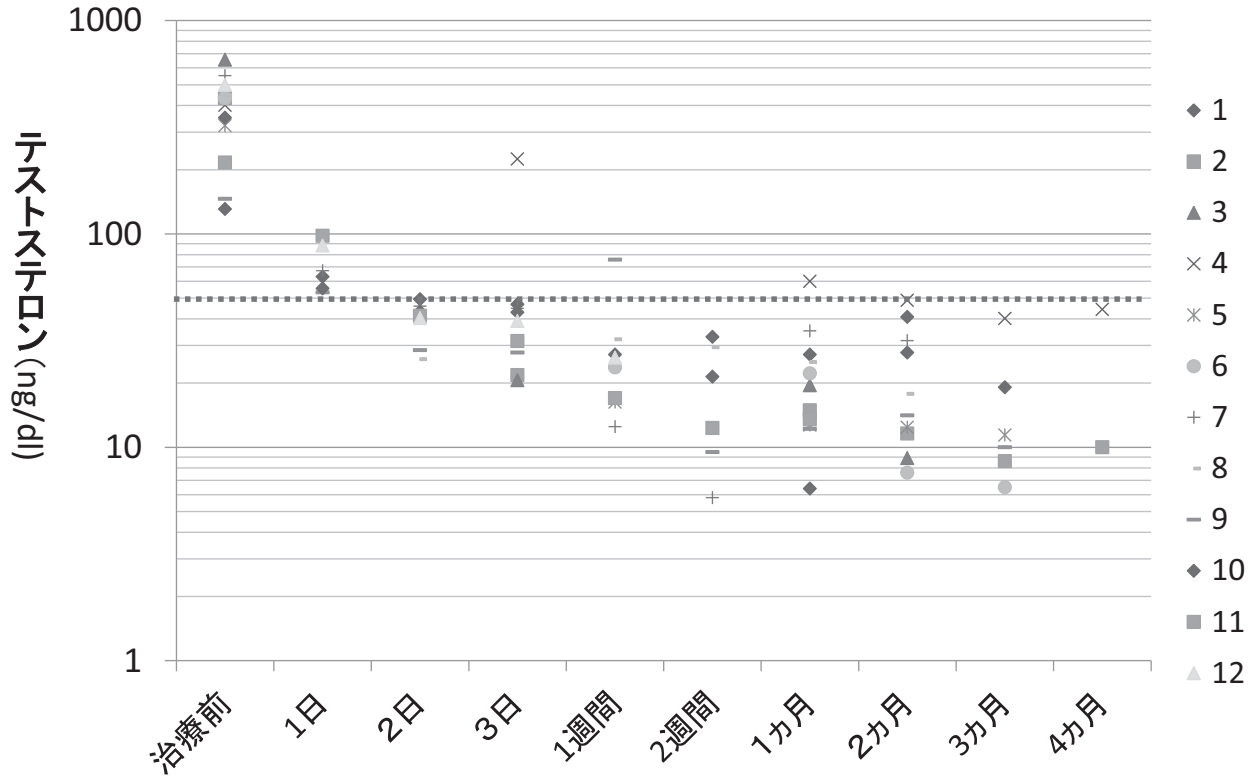


表1 GnRHアンタゴニスト投与後のテストステロンの継時的変化

	治療前	1日後	2日後	3日後	1週間後	2週間後	1カ月後	2カ月後	3カ月後	4カ月後
n	12	6	7	9	8	6	11	10	6	2
平均	382.2	70.9	39.2	55.5	28.9	18.6	22.6	22.1	16.0	27.2
最小値	130.8	53.2	25.9	20.6	12.5	5.8	6.4	7.6	6.5	10.0
最大値	656.0	98.0	49.4	224.6	75.7	32.9	59.9	48.8	40.1	44.3
標準偏差	159.1	18.2	8.8	64.1	20.0	11.1	14.8	14.4	12.6	24.3

図2 GnRHアンタゴニスト投与後のLHの継時的変化

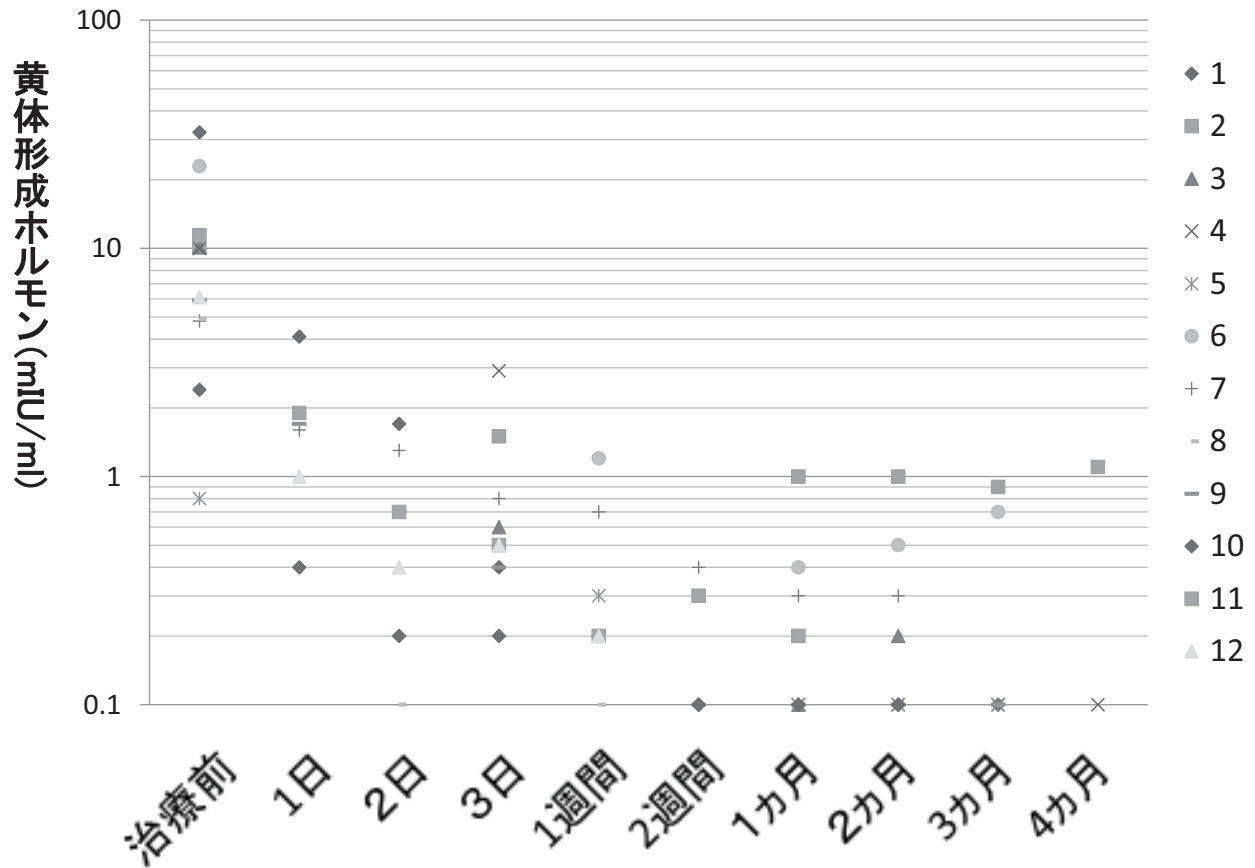
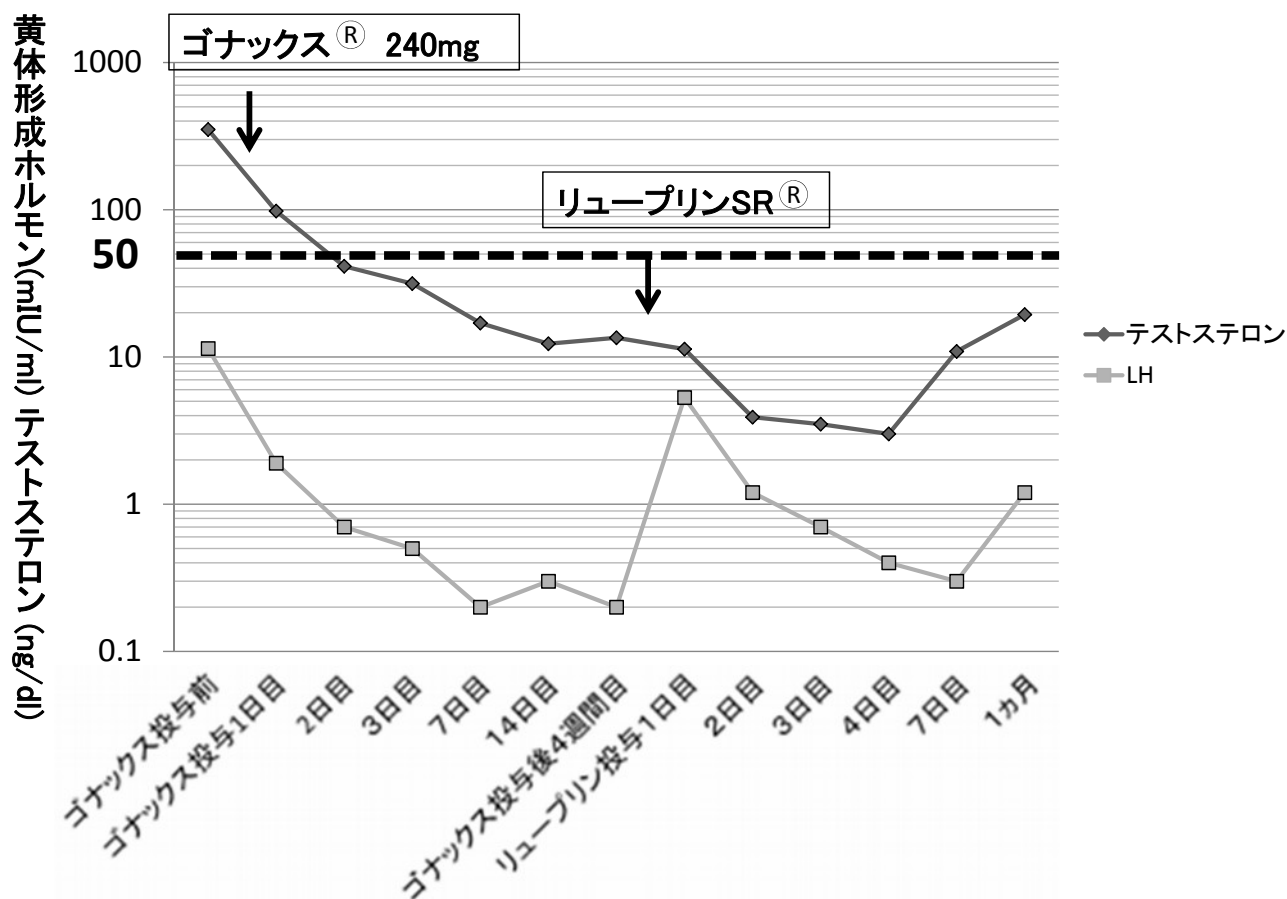


表2 GnRHアンタゴニスト投与後のLHの継時的変化

	治療前	1日後	2日後	3日後	1週間後	2週間後	1カ月後	2カ月後	3カ月後	4カ月後
n	12	6	7	9	8	6	11	10	7	2
平均	10.1	1.8	0.7	0.9	0.4	0.2	0.2	0.3	0.3	0.6
最小値	0.8	0.4	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
最大値	32.2	4.1	1.7	2.9	1.2	0.4	1.0	1.0	0.9	1.1
標準偏差	9.0	1.3	0.6	0.8	0.4	0.1	0.3	0.3	0.3	0.7

図3 GnRHアンタゴニストからGnRHアゴニスト投与に変更した1症例の
テストステロン及びLHの経時的変化



【文献】

1) Huggins C, Hodges CV.: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. CA Cancer J Clin 22: 232-240,1972

2) OZONO S, UEDA T, HOSHI S, et al: GnRH受容体遮断薬のデガレリクスの効果と安全性:日本人前立腺癌患者を対象とする12カ月の多施設第II相無作為化臨床試験. Jpn J Clin Oncol 42: 477-484,2012

3) 横溝晃, 内藤誠二: 前立腺癌に対する一次内分泌療法的重要性—GnRHアンタゴニスト・デガレリクスの臨床的意義—. 泌尿器外科 25: 1389-1395,2012

4) Steinberg M: Degarelix: a gonadotropin-releasing hormone antagonist for the management of prostate cancer. Clin Ther 31 : 2312-2331,2009

5) 新薬NEWS GnRHアンタゴニスト(徐放性)/前立腺癌治療剤 注射用デガレリクス酢酸塩(ゴナックス皮下注射80mg,120mg) 東京都病院薬剤師会雑誌 61: 529-531, 2012

6) 川村研二: 血中テストステロンレベル測定は長期作用型LHRHアゴニストの投与間隔を延長できるか? 泌尿紀要56: 301-304, 2010

7) Garnick MB, Mottet N: New treatment paradigm for prostate cancer: abarelix initiation therapy for immediate testosterone suppression followed by a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. BJU Int 110: 499-504, 2012

8) Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al: A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. J Urol 186: 889-897, 2011