

原著

GnRH アゴニスト維持投与で testosterone microsurge は生じるのか

川村研二¹⁾ 橘宏典²⁾ 宮本正治³⁾

¹⁾恵寿総合病院 泌尿器科 ²⁾金沢医科大学 泌尿器科 ³⁾恵寿総合病院 内科

【要旨】

GnRH アゴニスト維持投与中に testosterone microsurge (T-microsurge)が生じるか検討した。前立腺癌患者 4 例で検討したが、4 例中 2 例 50%に LH の上昇を認め、4 例中 1 例 25%に T-microsurge を認めた。T-microsurge を認めた患者は GnRH アゴニスト 12 ヶ月毎の投与間隔であり、十分な T の抑制と LH の抑制が GnRH アゴニスト維持投与時にできていない症例であった。

GnRH アゴニストの維持投与において T-microsurge は去勢レベルに達していない症例で生じる可能性があり、去勢レベルの確認が前立腺癌の治療には必須と考えた。

Key Words : GnRH アゴニスト, テストステロン, microsurge

【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、前立腺癌に対する標準治療として用いられてきた¹⁾。

Gonadotropin-releasing hormone (Gn-RH) である LH-releasing hormone (LH-RH) アゴニストは下垂体 LH-RH 受容体に作用し、初期刺激時にはゴナドトロピン (Gn) 分泌能を増大させるが、継続的刺激により受容体のダウン・レギュレーションにより Gn 分泌能を低下させ、その結果、精巣からのテストステロン (T) 分泌を抑制する。GnRH アゴニスト投与では初期に T-surge が生じ、去勢レベルになるまで 3 週間の期間を要する^{2,3)}。また、GnRH アゴニストを投与するごとに LH 上昇による Testosterone microsurge (T-microsurge) が継続的に生じている可能性が指摘されてきた^{4,5)}。

今回 GnRH アゴニスト投与維持中の患者で GnRH アゴニスト投与後に T と LH を経時的に測定し T-microsurge が生じる症例の選別が可能か検討したので報告する。

【対象と方法】

対象は、前立腺癌患者 4 例であり、臨床像を表 1 に示した (表 1)。GnRH アゴニストである goserelin の維持投与中に T と LH を goserelin 維持投与 (day0), 1 日後 (day1), 2 日後 (day2), 3 日後 (day3) に測定した。

【結果】

図 1 に LH 値の変化について示した。患者 1 と患者 2 で投与 1 日目に LH が上昇した。図 2 に T 値の変化について示した。患者 1 で LH は上昇したがそれに伴う T の上昇は認めなかった。患者 2 は Day0 で T が 61 ng/dl と除勢レベルを超えており、Day1 で 100.7 ng/dl と上昇した。今回の検討では 4 例中 2 例 50% に LH の上昇を認め、4 例中 1 例 25% に T-microsurge を認めた。

【考察】

GnRH アンタゴニスト先行投与により GnRH アゴニストによる一過性の T 上昇を抑制する試みを行った我々の報告⁵⁾では、33.3%の症例で T-microsurge を認めた。これらの症例では GnRH アゴニスト投与時

表 1 前立腺癌患者の臨床像

	患者1	患者2	患者3	患者4
年齢	73	78	73	88
病期	T2N0M0	T1cN0M0	T1cN0M0	T3N0M0
Gleason score	4+4=8	3+3=6	4+4=8	3+4=7
LHRH agonist 治療期間	1年4ヵ月	7年9ヵ月	2年2ヵ月	6年10ヵ月
LHRH agonist 投与間隔	4ヵ月毎	12ヵ月毎	3ヵ月毎	3ヵ月毎
初診時PSA	7.9	6.6	4.9	19.0
治療後PSA	0.153	0.222	0.016	1.180

図 1 GnRH アゴニスト投与時の LH の経時的変化

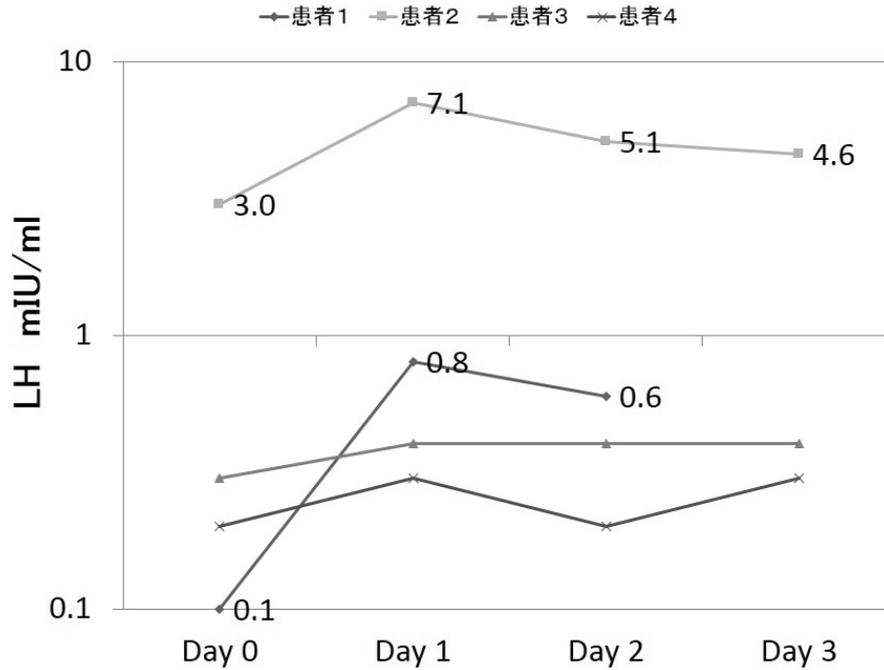
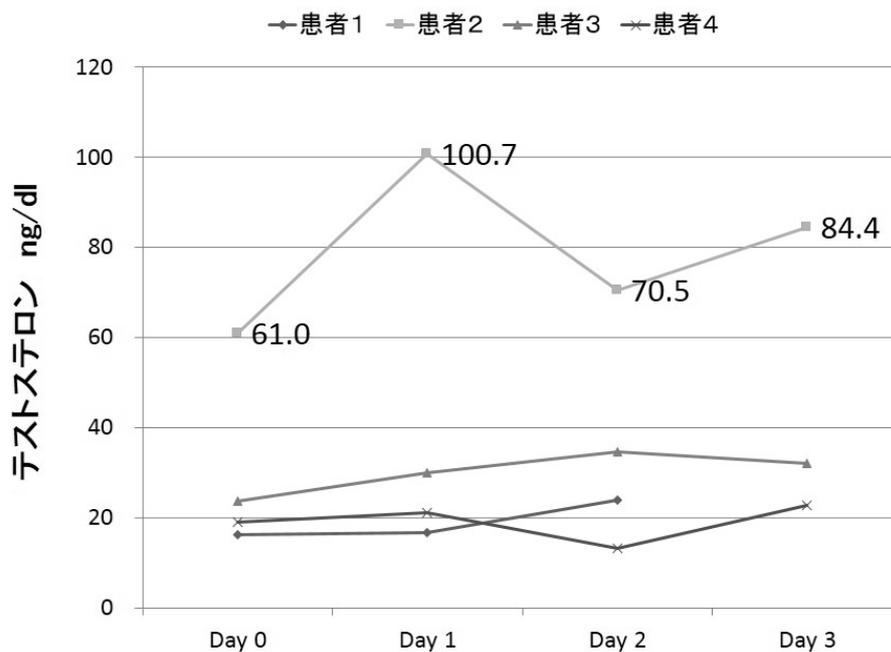


図 2 GnRH アゴニスト投与時のテストステロンの経時的変化



に LH が有意に上昇しており十分な去勢が得られていない事が特徴であった。Zuckerman ら⁶⁾も同様の検討でGnRHアンタゴニストであるdegarelixで治療された3例(6%)で去勢レベルに達しなかったとしており、これら調査除外症例にGnRHアゴニストであるleuproideを投与した時に平均136 ng/dl (88.7-225)のT-microsurgeを認めたと報告している。今回の検討でT-microsurgeを認めた患者2はGnRHアゴニストは12ヵ月毎の投与間隔⁷⁾であり、十分なTの抑制とLHの抑制が投与時にできていない症例であった。GnRHアンタゴニストによるLHおよびT抑制不十分な状態ではT-microsurgeが生じる可能性があると思われた。GnRHアゴニストであるgoserelin維持投与でT<50 ng/dl以下の除辜レベルに抑制ができない症例の割合は1-12.5%と報告されている⁸⁾。このような患者群ではGnRHアゴニスト維持投与毎にT-microsurgeが生じている可能性があるため注意が必要である。

GnRHアゴニストに対してGnRHアンタゴニストの優位性が報告されている^{4,9)}。GnRHアゴニストを投与するごとにわずかなLH-surgeが生じてTのmicrosurgeが生じていることが一因とされている^{4,9)}。T-microsurgeで前立腺癌患者の予後が変わるか、前立腺癌細胞が活性化されるか否かは不明ではあるが、少なくともGnRHアゴニスト維持投与時にはLHとTを測定して去勢レベルを確認することが重要と思われた。

【結語】

GnRHアゴニストの維持投与においてT-microsurgeは去勢レベルに達しなかった症例で生じる可能性があり、去勢レベルの確認が前立腺癌の治療には必須と考えた。

【文献】

1) Huggins C and 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) Debruyne FM, Dijkman GA, Lee DC, et al: A new long acting formulation of the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin: results of studies in prostate cancer. J Urol 155: 1352-1354, 1996

3) 川村研二, 菅幸大, 森田展代, 他: 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. 恵寿医学誌 2, 66-70, 2013

4) Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al: The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 102: 1531-1538, 2008

5) 川村研二:GnRHアンタゴニスト先行投与によりGnRHアゴニストのtestosterone surgeを抑制できるか. 泌尿外科 27: 1815-1818, 2014

6) Zuckerman JM, Eure G, Malcolm J, et al: Prospective evaluation of testosterone fluctuations during a transition of therapy from degarelix to leuprolide in patients on androgen deprivation therapy. Urology 83: 670-674, 2014

7) 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

8) Tombal B: The importance of testosterone control in prostate cancer. Eur Urol suppl 6: 834-839, 2007

9) 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