症例報告

慢性腎不全患者にみられた前立腺癌 —酢酸リユープロレリンの血液透析による除去性を検討した1例—

中田 誠司 井上 雅晴 竹澤 豊 小林 幹男
栗原 寛 山中 英壽*
伊勢崎市民病院泌尿器科 群馬大学泌尿器科*

key words : 前立腺癌, 血液透析, 酢酸リユープロレリン

〈要旨〉

67歳, 男性. 腎不全のため当科外来を紹介受診. その時のPSAが13.4 ng/mlと高値であった. 触診, 経直腸前立腺エコーでも前立腺癌が疑われ, 前立腺のsystematic biopsyにて両葉に中分化腺癌が認められた. 諸検査にて, T2bN0M0, Stage B2の診断であった. フルタミド375 mg/日の内服を開始し, 4日後に血液透析導入, 8日後に酢酸リユープロレリンの皮下注射を施行した. 皮下注射1日後, 4日後, 8日後, 27日後における血液透析前後の酢酸リユープロレリンの血中濃度を測定したところ, 透析後には透析前より約10~20%低下しており, 除去率は6.8~20.2%であった. PSA, テストステロンは順調に下降し, 特記すべき副作用もなく, 現在外来で経過観察中である.

Reduction rates of leuporelin acetate concentration after hemodialysis in a case of prostate cancer associated with chronic renal failure

Seiji Nakata, Masaharu Inoue, Yutaka Takezawa, Mikio Kobayashi, Hiroshi Kuribara, Hidetoshi Yamanaka*

Department of Urology, Isesaki Municipal Hospital ; Gunma University School of Medicine*

A 67-year-old man consulted our outpatient clinic because of renal failure. The serum PSA was 13.4 ng/ml, which was higher than the normal range. Findings from a digital rectal examination and transrectal ultrasonography of the prostate also suggested prostate cancer. Systematic biopsy of the prostate revealed moderately differentiated adenocarcinoma of the prostate from both lobes. The stage was determined as T2bN0M0, Stage B2. Administration of 375 mg of flutamide per day was initiated. Hemodialysis was started 4 days later and leuporelin acetate was injected subcutaneously 8 days later. Serum levels of leuporelin acetate were investigated before and after the hemodialysis at 1, 4, 8 and 27 days after its injection. Serum levels of leuporelin acetate decreased about 10~20% after the hemodialysis, and reduction rates ranged from 6.8% to 20.2%. Serum PSA and testosterone decreased steadily, and no major side effects were observed. The patient is now being followed in an outpatient clinic.

緒 言

前立腺癌は, 欧米では男性の主要な癌のうちのひとつである¹⁾. 日本では, 発生率, 死亡率は欧米に比べると低い, その数は近年急激に増加している²⁾. 一方,

腎不全で慢性透析を行っている患者の数も急激に増えつつあり, 1996年末の時点でその数は167,192人といわれている³⁾. 今回我々は, 慢性腎不全により血液透析へ導入した患者に合併した前立腺癌症例を経験し, 酢酸リユープロレリンの血液透析による除去性を検討した1例を経験した.

中田 誠司 現 足利赤十字病院泌尿器科 〒326-0808 足利市本城3-2100 (0284-21-0121)
Seiji Nakata Fax 0284-22-0225

〔受付:平成10年2月23日, 受理:平成10年5月22日〕

I. 症 例

症例：67歳，男性。

主訴：PSA 高値。

既往歴：高血圧，白内障（66歳時，手術）。

家族歴：弟が高血圧，妹が糖尿病。

現病歴：慢性糸球体腎炎による腎不全のため，1997年4月17日当科外来を紹介受診。その時のPSA(Eテスト「TOSOH」II PA)が13.4 ng/mlと高値であった。触診でも前立腺は硬く触れ，経直腸前立腺エコーでも peripheral zone は全体的に hypoechoic で，前立腺の輪郭も全体的に丸く，前立腺癌を疑わせる所見であった。6月17日，前立腺生検，腎不全対策目的にて入院となった。

入院時現症：身長159 cm，体重50 kg，血圧134/80 mmHg，黄疸・浮腫なし。尿量は約1,000 ml/日であった。触診で前立腺は両葉とも硬く触れた。

入院時検査成績：Hb 8.9 g/dl，Ht 25.9%と貧血であり，BUN 89 mg/dl，Cr 6.06 mg/dlと高度の腎不全状態であった。クレアチニン・クリアランスは8.5 ml/分と低下していた。PSAは14.6 ng/mlと上昇していた。

入院後経過：6月19日，経直腸エコー下に前立腺の systematic biopsy を施行したところ，8箇所中6箇所，両葉に中分化腺癌が認められた。諸検査にて，T2b N0 M0，Stage B2の診断であった。7月3日よりフルタミド 375 mg/日の内服を開始し，7月11日に酢酸リユープロレリンの皮下注射を施行した。フルタミドの内服は2週間で終了した。また，7月1日に左前腕に内シャントを造設し，7月7日より血液透析を開始した。

初回の酢酸リユープロレリンの皮下注射1日後，4日後，8日後，27日後における，血液透析前後の酢酸リユープロレリンの血中濃度を測定した。透析に用いたダイアライザーは，1，4，8日後はTFα 800 M（材質：鹼化セルロース，膜面積：0.8 m²），27日後はCL-EE 10 N（材質：エクセブレン，膜面積：1.0 m²）である。透析条件は，週3回，各約3時間から3時間半の重炭酸透析で，血流量は150～160 ml/分，透析液流量は500 ml/分であった。採血は透析直前，終了時にダイアライザー流入側より行い，採血後すぐに血清分離して凍結保存し，後に二抗体RIA法にて測定した。得られた結果より，除去率を以下の式によって計算した⁴⁾。
除去率(%) = 100 × (1 - (透析前体重/透析前リユープロレリン濃度) × (透析後リユープロレリン濃度/透

表 Serum concentration of leuprorelin acetate before and after hemodialysis

酢酸リユープロレリン 皮下注射後日数	1日後	4日後	8日後	27日後
総除水量 (ml)	2,100	2,500	1,490	3,200
透析前血中濃度 (ng/ml)	5.85	0.82	0.38	0.31
透析後血中濃度 (ng/ml)	5.32	0.63	0.32	0.25
濃度低下率 (%)	9.1	23.2	15.8	19.4
除去率 (%)	6.8	20.2	14.1	15.3

析後体重))

結果は表のごとくで，透析後の酢酸リユープロレリンの血中濃度は，透析前より約10～20%低下し，除去率は6.8～20.2%であった。PSAは98年5月26日の時点で0.5 ng/ml以下，テストステロンは5 ng/dlで，前立腺癌の治療経過は順調である。特記すべき副作用もなく，現在外来で経過観察中である。

II. 考 察

内分泌療法は，前立腺癌の治療として日本では中心的な位置を占めている。しかし，外科的去勢術は患者の精神的苦痛が大きく⁵⁾，女性ホルモン剤の投与は，副作用が欧米に比べると軽症のものが多いが，その頻度はほぼ同程度であるとの報告がある⁶⁾。近年開発されたLH-RH誘導体の徐放剤は，4週に1回の皮下注射で効果は今までの内分泌療法に匹敵し，しかも副作用が少ないことが指摘されている⁷⁻⁹⁾。その血中濃度は注射後一時的な初期バーストによる高値を示すが，その後は安定し，また反復投与においても蓄積性はないとされている⁷⁾。しかし，血液透析患者に投与した場合における詳細な情報はほとんどなく，酢酸リユープロレリンがどのような薬物動態を示すのか不明である。

ラットに酢酸リユープロレリンの水溶液を皮下注射したときの検討では，代謝は腎臓をはじめ各組織で行われ，排泄は尿，糞，呼吸の順に多い¹⁰⁾。しかし，人に酢酸リユープロレリン徐放剤を投与したときの代謝部位および代謝経路は不明であり，排泄部位は腎とされているが，その未変化体および代謝物の尿中累積排泄率は低い¹¹⁾。本例において，酢酸リユープロレリンの血中濃度は，Sarukiら¹²⁾の報告と同様に腎機能障害のない患者よりも全体的に高かった。人においても主な代謝経路が腎であるとする，腎不全がその原因のひとつになっていると推測される。しかし，透析をしていないにもかかわらず1日後の透析後の値に比べて4日後の透析前の値がかなり低下しており，腎以外の代謝経路の存在も大きいと考えられた。

透析性に関しては、我々は酢酸リュープロレリン皮下注射後4つの時点で透析前後における酢酸リュープロレリンの血中濃度を測定したが、透析前に比べ透析直後にその値は約10～20%低下し、除去率は6.8～20.2%であった。酢酸リュープロレリンの分子量が1,269.47で、中分子量物質に属することを考えると、これくらいの低下率は理論上妥当な値であると思われる。Sarukiら¹²⁾は、酢酸リュープロレリンの血液透析におけるダイアリザンスを計算し、その値は分子量が1,355とほぼ同じであるビタミンB₁₂に近い値であると述べている。

透析患者に投与したときの蓄積性に関するデータはないが、血液透析により約10～20%その血中濃度は低下すること、皮下注射1日後、4日後の値は腎機能障害のない前立腺癌患者に投与したときの値よりも高値であったが、8日後、27日後の値は腎機能正常患者と大きな差がなかったことより、おそらく問題はないだろうと推測される。

実際の治療に関しては、水沢ら¹³⁾は、血液透析中の前立腺癌患者に酢酸リュープロレリンを使用し、血液透析によるホルモン療法の影響は軽微であり、酢酸リュープロレリンの投与は非透析症例と同様でよいと述べている。また三方ら¹⁴⁾は、血液透析中の前立腺癌患者に酢酸ゴセレリンを使用し、血中テストステロン値や前立腺マーカーの経過は、透析中でない症例の値とよく一致し、透析はLH-RHアナログ治療に影響していないようであるとしている。本症例でも、PSA値、テストステロン値とも順調に下降し、現在のところ経過は良好である。今後、効果の持続、副作用発現の有無に注意しながら、慎重に経過を観察していく必要があると思われる。

本論文の要旨は、第17回日本泌尿器科学会群馬地方会(1997年11月、前橋市)において発表した。

文献

- Whelan SL, Ferlay J: Age-specific and standardized incidence rates. In "Cancer Incidence in Five Continents Volume VI" ed Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, p 178-861, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1992
- Nakata S, Ohtake N, Kubota Y, Imai K, Yamanaka H, Ito Y, Hirayama N, Hasegawa K: Incidence of urogenital cancers in Gunma Prefecture, Japan-Summary of 10 years-. Int J Urol (in press)
- 日本透析医学会: わが国の慢性透析療法の現況 (1996年12月31日現在). 透析会誌 31: 1-24, 1998
- 草場照代, 西川泰彦, 松尾良一, 山岡早苗, 砥上宏志: 非イオン性等浸透圧性造影剤, iotrolanの血液透析による除去性. 透析会誌 29: 1087-1095, 1996
- 山中英壽, 今井強一, 鈴木孝憲: 特集 進行前立腺癌の治療 内分泌療法. 臨泌 43: 189-193, 1989
- 大石賢二, 荒井陽一, 竹内秀雄, 吉田 修: 前立腺癌にたいする女性ホルモン療法の副作用: 京大泌尿器科症例109例の臨床統計的観察. 泌尿紀要 39: 23-28, 1993
- TAP-144-SR 前立腺癌研究会: 共同研究による徐放性 LH-RH agonist 製剤, TAP-144-SR の前立腺癌に対する臨床第1・2相試験. 泌尿紀要 36: 1343-1360, 1990
- TAP-144-SR 前立腺癌研究会: 徐放性 LH-RH agonist 製剤, TAP-144-SR の前立腺癌に対する臨床第3相試験. 泌尿紀要 37: 305-320, 1991
- TAP-144-SR 前立腺癌研究会: 徐放性 LH-RH agonist 製剤, TAP-144-SR の前立腺癌に対する長期投与試験. 泌尿外 4: 527-539, 1991
- 苗代一郎, 近藤孝浩, 三谷政義, 吉田清志, 小林卓郎, 木村智憲, 下村初志, 棚山薫晴: 新規前立腺癌治療薬 TAP-144 のラット, イヌにおける生体内運命. 薬理と治療 18 (Suppl 3): 545-568, 1990
- リュープリン注射用 3.75, リュープリン注射用 1.88, 添付文書.
- Saruki K, Sekihara T, Mashimo M, Matsuo H, Sekiguchi H: Leuprorelin acetate blood levels and dialysance after the administration of sustained-release leuprorelin acetate in a dialysis case complicated by prostate cancer. Prostate 34: 191-194, 1998
- 水沢弘哉, 紺谷和彦, 岡根谷利一, 米山威久: 血液透析中の前立腺癌患者に対して LH-RH アナログによるホルモン療法を施行した1例. 泌尿紀要 43: 421-423, 1997
- 三方律治, 今尾貞夫, 中村 陽, 浜本敏明, 堀江重郎, 岡本直彦: 透析患者に発生した前立腺癌の1例. 腎と透析 39: 951-953, 1995