

前立腺肥大症に対するアリルエストレノールの臨床効果

浜松医科大学泌尿器科学教室（主任：阿曾佳郎教授）

田 島 惇・阿 曾 佳 郎

社会保険浜松病院泌尿器科（医長：牛山知己）

牛 山 知 己

榛原総合病院泌尿器科（医長：畑 昌宏）

畑 昌 宏

磐田市立総合病院泌尿器科（医長：神林知幸）

神 林 知 幸

国立豊橋病院泌尿器科（医長：大見嘉郎）

大 見 嘉 郎

遠州総合病院泌尿器科（医長：増田宏昭）

増 田 宏 昭

国立療養所天竜病院泌尿器科（医長：中原正男）

中 原 正 男

共立菊川病院泌尿器科（医長：北川元昭）

北 川 元 昭

国立静岡病院泌尿器科（医長：鈴木明彦）

鈴 木 明 彦

CLINICAL EFFECT OF ALLYLESTRENOL ON
BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Atsushi TAJIMA and Yoshio Aso

*From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine**(Chairman: Prof. Y. Aso)*

Tomomi USHIYAMA

*From the Urological Division, Social Insurance Hamamatsu Hospital**(Chief: Dr. T. Ushiyama)*

Masahiro HATA

*From the Urological Division, Haibara General Hospital**(Chief: Dr. M. Hata)*

Tomoyuki KAMBAYASHI

*From the Urological Division, Iwata City Hospital**(Chief: Dr. T. Kambayashi)*

Yoshio OHMI

*From the Urological Division, National Toyohashi Hospital**(Chief: Dr. Y. Ohmi)*

Hiroaki MASUDA

*From the Urological Division, Enshu General Hospital**(Chief: Dr. H. Masuda)*

Masao NAKAHARA

*From the Urological Division, National Tenryu Hospital**(Chief: Dr. M. Nakahara)*

Motoaki KITAGAWA

*From the Urological Division, Kikugawa Hospital**(Chief: Dr. M. Kitagawa)*

Akihiko Suzuki

From the Urological Division, Shizuoka National Hospital

(Chief: Dr. A. Suzuki)

Allylestrenol at the daily dose of 50 mg was administered to 45 patients with benign prostatic hypertrophy. The treatment was performed for more than 12 weeks in 40 patients, and improvements, marked and moderate, were observed in 22 patients (55%) in the overall judgement. As side effects of this drug, decrease of potency was observed in 3 cases, decrease of libido in 1 case, pigmentation on breasts in 2 cases, palpitation in 2 cases, short breath in 1 case, and gastrointestinal symptoms in 1 case. However, these side effects were not serious.

Our trial suggests that the treatment of benign prostatic hypertrophy with allylestrenol can be useful in urological clinics.

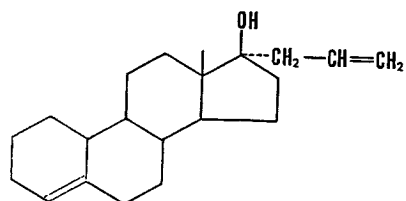
Key words: Benign prostatic hypertrophy, Allylestrenol, Antiandrogen treatment

はじめに

われわれは、前立腺肥大症と診断された患者に対して黄体ホルモン剤 allylestrenol (以下 AE) を投与して、その臨床効果を中心に検討を加えたので報告する。

対象および方法

1984年2月より1985年3月(14カ月)までに浜松医科大学附属病院泌尿器科外来および関連施設病院泌尿器科外来受診患者のうち、理学的所見、血液生化学的



一般名: allylestrenol (アリルエストレノール)
 化学名: 17 α -allyl-17 β -hydroxy-estr-4-ene
 分子式: C₂₁H₃₂O
 分子量: 300.48

Fig. 1. Allylestrenol の構造式

Table 1. 判定法一覧表

項 目	判 定 法
排尿開始の遅れ 排尿時間延長 排尿時のいきみ 尿線の勢い	投与前・後の状態を各々 1: 正常 2: 軽度障害 3: 中等度障害 4: 高度障害の4段階に評価し、 前・後の差を持って判定する。
総合排尿困難度	投与前及び投与後の時点における上記4項目の判定を合計 (4~16の13段階)し、その差を持って判定する。
残尿感	投与前・後の状態を1: 正常 2: 軽度障害 3: 中等度障害 4: 高度障害の4段階に評価し、前・後の差を持って判定 する。
夜間尿回数 残尿量 夜大尿流帯	投与前 後の実測値の差を持って判定する。
直腸内触診	投与前・後の状態を 1: 鳩卵大 2: 小鶏卵大 3: 鶏卵大 4: 超鶏卵大 5: 鶯卵大の5段階に評価し、前・後の差を 持って判定する。
前立腺重量	投与前・後におけるX線造影よりターマン計測にて推定 重量を求め、その差を持って判定する。

所見およびレントゲン所見などより前立腺肥大症と診断された患者45症例を対象とした。年齢は43歳から90歳までで、平均69歳である。

なお対象から次の患者は除外されている。すなわち、1) 前立腺肥大症を除く器質的疾患による排尿障害のある患者、2) 前立腺癌あるいは前立腺炎を合併している患者、3) 精神病、神経系疾患(神経因性膀胱を含む)などを合併する患者、4) 肝機能障害、心血管障害あるいは高度の腎機能障害のある患者、5) 膀胱内へ留置カテーテルが設けられている患者、6) 過去に抗アンドロゲン剤による治療を受けた患者、7) その他、医師の判断で不相当と認められた患者は

除外した。

対象とした45名の前立腺肥大症患者に対し、AEを1回1錠、1日2回(朝・夕)服用にて16週間以上継続投与を目標とした。使用薬剤の剤形は、1錠にAE 25 mg を含有する小型の錠剤である。

Fig.1 に AE の構造式、分子量などを示す。本剤は白色無臭の結晶性粉末であり、有機溶媒には容易に溶解されるが、水にはほとんど溶けない。

効果判定の対象とした症例は本疾患の特性および薬剤の作用などを考慮し、AE を12週間以上継続投与し得た症例とし、各症例ごとに臨床効果を判定した。判定項目、判定法を Table 1 に示す。

Table 2. 症例一覧表

順	氏名	年齢	投与期間(週)	有効性	安全性(副作用)	有用性	発現副作用及び備考
1	TO	70	16	著明改善	副作用なし	極めて有用	
2	AS	70	16	"	"	"	
3	KP	73	12	"	"	"	
4	TT	76	16	軽度改善	"	やや有用	
5	KS	70	16	中等度改善	"	有用	
6	ST	77	16	"	"	"	
7	GS	69	22	"	"	極めて有用	
8	AN	75	16	軽度改善	"	やや有用	
9	HM	56	16	"	軽度副作用	"	8~16週 ポテンツ低下 特処置せず
10	TH	60	16	"	"	"	"
11	GN	58	16	"	副作用なし	"	
12	KU	75	16	"	"	有用	
13	SY	57	16	不変	"	特に有用とは思われない	
14	TS	56	16	中等度改善	"	有用	
15	YI	78	16	軽度改善	軽度副作用	"	12~16週 乳房着色 特処置せず
16	YH	71	16	著明改善	"	極めて有用	8~16週 " "
17	GM	90	16	軽度改善	副作用なし	やや有用	
18	KO	82	16	著明改善	"	極めて有用	
19	SI	70	12	中等度改善	"	有用	
20	TM	58	12	"	"	"	
21	NU	51	16	"	"	"	
22	YF	73	16	"	"	"	
23	MM	63	16	著明改善	"	極めて有用	
24	MS	54	4	判定不能	中等度副作用	判定不能	4週目 胸やけ感 投与中止・その後消失
25	WK	74	2	"	"	"	2週目 動悸・息切れ "
26	YK	75	16	軽度改善	副作用なし	有用	
27	SB	81	2	判定不能	中等度副作用	判定不能	2週目 動悸 投与中止・その後消失
28	HK	81	16	不変	副作用なし	特に有用とは思われない	
29	AP	63	8	判定不能	"	判定不能	8週以後来院せず
30	YS	75	4	"	"	"	6週後 TUR施行により投与中止
31	IK	80	16	中等度改善	"	有用	
32	KS	71	16	軽度改善	"	やや有用	
33	IT	65	16	中等度改善	"	有用	
34	MH	73	15	不変	"	特に有用とは思われない	
35	KS	66	16	軽度改善	"	有用	
36	KN	72	16	中等度改善	"	"	
37	SN	63	16	"	"	"	
38	YK	70	16	"	"	極めて有用	
39	TS	68	16	"	"	有用	
40	SB	71	12	著明改善	"	"	
41	TM	78	16	不変	"	特に有用とは思われない	
42	TO	43	15	軽度改善	"	やや有用	
43	KO	56	16	"	軽度副作用	"	12~16週 性欲、ポテンツ低下 特処置せず
44	KI	65	16	中等度改善	副作用なし	有用	
45	RE	64	16	不変	"	特に有用とは思われない	

すなわち、自覚的判定項目として排尿開始の遅れ、排尿時間延長、排尿時のいきみ、尿線の勢い、残尿感について投与前後で Table 1 に示すようにスコアを与え、前後の差をもって判定した。同様に総合排尿困難度の判定項目を設けた。また夜間尿回数についても、自覚的判定項目とし、前・後の差で判定した。

他覚的判定項目としては残尿量、最大尿流量、直腸内触診、逆行性尿道造影による前立腺重量 (Thumann 計測¹⁾) を用いた。臨床検査項目としては血液一般検査 (赤血球数、白血球数、血小板数、血色素量)、血液生化学検査 (GOT, GPT, Al-P, LDH, ZTT, PAP, 総コレステロール、総ビリルビン、BUN、総蛋

白、Na, K, Cl, Ca) および尿検査 (糖、蛋白、ウロビリノーゲン) について観察した。

総合判定は主治医の判断のもとに、本剤の前立腺肥大症による排尿障害に対しての有効性を「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階に分類した。同様に主治医の判断のもとに安全性を「副作用なし」、「軽度副作用」、「中等度副作用」、「高度副作用」の4段階に分類した。

上述の有効性および安全性の結果に基づき本剤の有用性について主治医が症例ごとに「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「特に有用とは思われない」、「好ましくない」の5段階に分けた。

Table 3. 改善度一覧表

1) ± 5 ml または $\pm 10\%$ 未満の変動は不変 2) $\pm 5\%$ 未満の変動は不変

項 目	症 例 数 (%)			合 計
	改 善	不 変	悪 化	
排尿開始の遅れ	24 (75.0)	7 (21.9)	1 (3.1)	32
排尿時間延長	25 (75.8)	6 (18.2)	2 (6.1)	33
排尿時のいきみ	22 (84.6)	4 (15.4)	0	26
尿線の勢い	25 (64.1)	14 (35.9)	0	39
総合排尿困難度	33 (84.6)	6 (15.4)	0	39
残尿感	24 (72.7)	9 (27.3)	0	33
夜間尿回数	27 (69.2)	8 (20.5)	4 (10.3)	39
1) 残尿量	27 (75.0)	6 (16.7)	3 (8.3)	36
2) 最大尿流量	7 (53.8)	2 (15.4)	4 (30.8)	13
直腸内触診	13 (37.1)	22 (62.9)	0	35
2) 前立腺重量	6 (40.0)	7 (46.7)	2 (13.3)	15

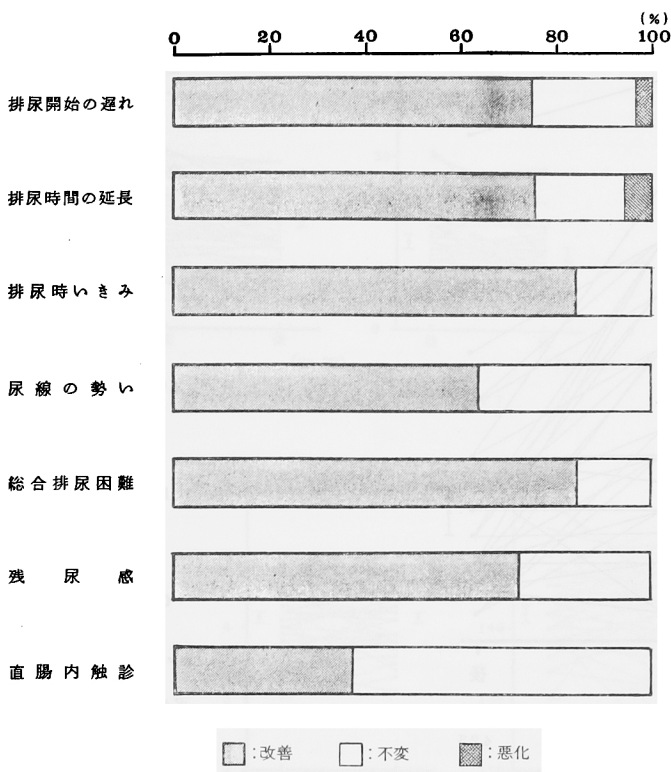


Fig. 2. 各項目の改善率

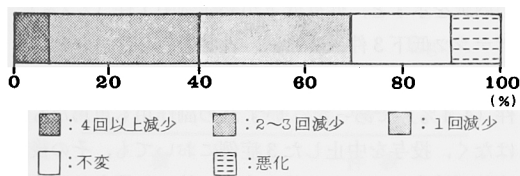


Fig. 3. 夜間尿回数の改善率

結 果

AE 投与45症例のうち、12週間以上継続（最長22週間）投与できたものは40症例であった。残り5症例は3症例が副作用のため主治医の判断で投薬を中止し、1症例は8週目にTURを施行、1症例は8週以後来院しなくなったなどの理由で以後の投薬ができなくなった症例である（Table 2）。

したがって以上の5症例は、本剤の効果判定より除外した。ただし本剤の副作用検討の対象としては、上記5症例も含めた。

また各観察項目で、投与前後でデータが不明確なものおよび投与前後とも正常のものは集計対象から除外した。

Table 3 に改善度一覧表を示す。自覚的所見では、

排尿開始の遅れは判定できた32症例中24症例（75.0%）、排尿時間延長は33症例中25症例（75.8%）、排尿時のいきみは26症例中22症例（84.6%）、尿線の勢いは39症例中25症例（64.1%）、総合排尿困難度は39症例中33症例（84.6%）、残尿感は33症例中24症例（72.7%）、夜間尿回数は39症例中27症例（69.2%）で改善が得られた（Fig. 2,3）。

他覚的所見では、残尿量を判定できた36症例中27症例（75.0%）、最大尿流量では13症例中7症例（53.8%）、直腸内触診では35症例中13症例（37.1%）、前立腺重量では15症例中6症例（40.0%）で改善が得られた。

なお残尿量についての判定では、±5mlまたは±10%未満の変動は不変とした。同様に最大尿流量、前立腺重量についての判定では、±5%未満の変動は不変とした。

残尿量の投与前後の変化および最大尿流量の投与前後の変化の状態をそれぞれ、Fig. 4,5 に示す。残尿量は、投薬により有意（ $P < 0.001$ ）に減少した。最大尿流量は、平均 8.72 ml/sec であったものが、投薬により平均 9.40 ml/sec へと増加したが、統計上有意味な変化ではなかった。

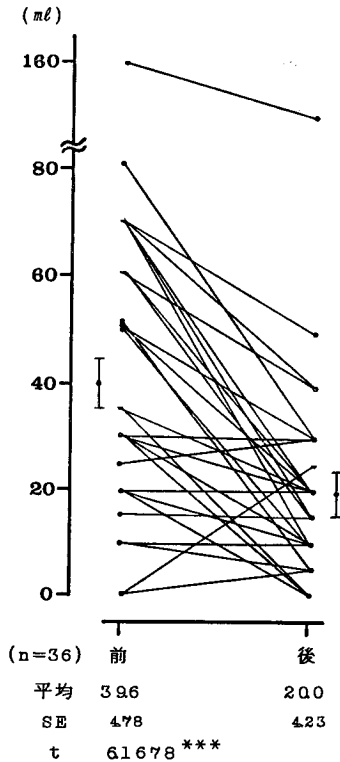


Fig. 4. 残尿量の変化

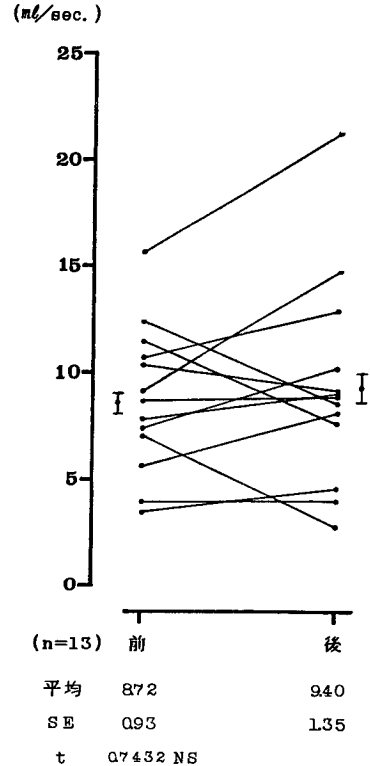


Fig. 5. 最大尿流量の変化

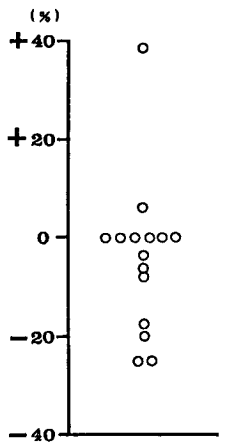


Fig. 6. 前立腺重量変化率

Fig. 6 に投与による前立腺重量変化率をプロットして示したが、20%以上もの減少を示したものが15症例中2症例のみであった。

主な臨床検査値の投与前後による変化を Fig. 7 に示す。血色素量、GOT、GPT、PAP、BUN、Na、K 全て投与による有意な変動は示さなかった。

副作用は、投与中8症例に出現した。Table 4 にそ

の内訳を示すと、性欲低下が45症例中1件(2.2%)、ポテンツ低下3件(6.7%)、乳房着色2件(4.4%)、胸やけ感1件(2.2%)、息切れ1件(2.2%)、動悸2件(4.4%)であった。いずれの副作用も重篤なものではなく、投与を中止した3症例においても、その後、症状が消失しており、他の症例は特に処置をせずそのまま服用を継続した(Table 2)。

Table 5 に主治医による本剤の総合判定を示す。

本剤の前立腺肥大症に対する有効性については、「著明改善」が40症例中7症例(17.5%)、「中等度改善」15症例(37.5%)、「軽度改善」13症例(32.5%)、「不変」5症例(12.5%)、「悪化」無しであった。したがって「中等度改善」以上の症例は40症例中22症例(55.0%)、何らかの改善をみた症例は35症例(87.5%)となった。

安全性については、前述のように、45症例中8症例(17.8%)に何らかの副作用の出現があったが、残り37症例(82.2%)では副作用は全くみられなかった。

本剤の有効性については、40症例中8症例(20.0%)が「極めて有用」、18症例(45.0%)が「有用」、9症例(22.5%)が「やや有用」、5症例(12.5%)が「特に有用とは思われない」であり、「好ましくな

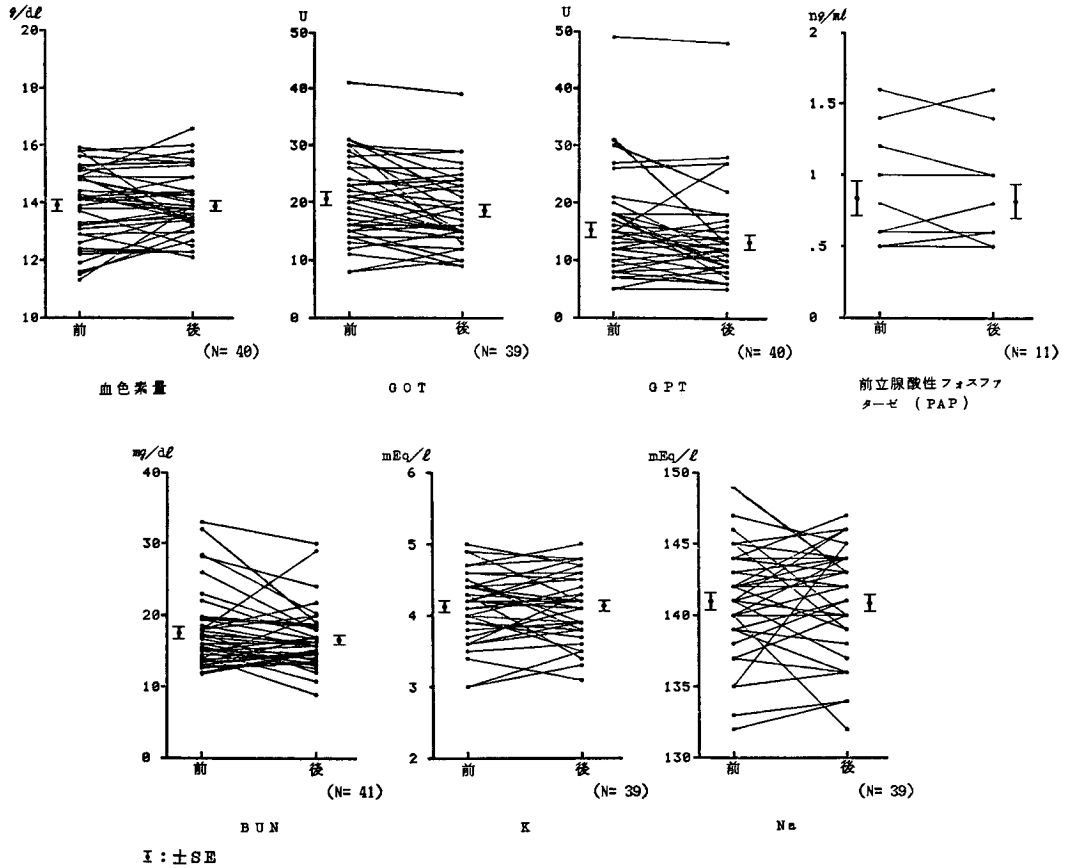


Fig. 7. 主な臨床検査値の変化

Table 4. 副作用一覧表

項目	件数
性欲低下	1
ポテンツ低下	3
乳房着色	2
胸やけ感	1
息切れ	1
動悸	2
合計	10

い」はなかった。したがって、本治験での「有用」以上は26症例（65.0%）であった。

考 察

前立腺肥大症は、泌尿器科の臨床において頻度の高

い疾患のひとつである。前立腺肥大症患者は、加齢とともに増加する。したがって高齢化社会を迎えつつある現在では、前立腺肥大症は社会的にも極めて重要な疾患のひとつにあげられる。

前立腺肥大症では、排尿障害に伴って種々の不快な訴えが出現するばかりでなく、下部尿路の閉塞によって残尿が生じ、尿路感染症さらには腎機能障害にまでおよぶことがある。このような前立腺肥大症に対する根本的治療法は、基本的には手術療法である。しかし、手術適応にならない軽度の前立腺肥大症がかなり多く、一方手術侵襲に耐えられないような poor risk の老人も疾患の性格上多くみられる。このような意味から、保存療法としての薬物療法の意義は極めて大きいといえよう。従来より薬物療法として成熟ブタ前立腺抽出物とかアミノ酸混合製剤あるいは脂質代謝改善剤²⁾などが用いられてきたが、薬理作用・臨床効果とも必ずしも明確でない。

一方、薬理作用が解明されつつある抗アンドロゲン作用を有する薬剤として chlormadinone acetate,

Table 5. 総合効果判定

有効性							
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	中等度改善以上
例数	7	15	13	5	0	40	22
(%)	(17.5)	(37.5)	(32.5)	(12.5)			(55.0)

安全性						
	副作用なし	軽度副作用	中等度副作用	高度副作用	合計	副作用発現
例数	37	5	3	0	45	8
(%)	(82.2)	(11.1)	(6.7)			(17.8)

有用性							
	極めて有用	有用	やや有用	特に有用とは思われない	好ましくない	合計	有用以上
例数	8	18	9	5	0	40	26
(%)	(20.0)	(45.0)	(22.5)	(12.5)			(65.0)

oxendolone, gestonorone caproate がある³⁾。これらの薬剤は最近前立腺肥大治療薬として市販され、広く用いられその臨床効果も確かになっている。

同様に抗アンドロゲン作用を有する黄体ホルモン剤である AE についても、前立腺肥大症に対する薬効について基礎的、臨床的検討がなされてきた⁴⁾。

基礎的検討によれば、AE は chlormadinone acetate とほぼ同等の直接的および間接的抗前立腺作用を持っている。また臨床的検討においても、AE は前立腺肥大症に対し、他の抗アンドロゲン製剤と同程度の臨床効果を示している⁴⁻¹⁴⁾。

しかし AE の従来の臨床的検討は、1錠 5mg の錠剤を用い、1日 45mg の投与量で大部分がなされてきた⁴⁻¹³⁾。今回のように新たに製造された1錠 25mg の錠剤を用い、1日 50mg とした臨床報告は、われわれの知る限りでは最初である。1錠 25mg となったことで、従来の1錠 5mg と比較して服用は格段に容易になり、そのため臨床成績も信頼のおけるものとなった可能性がある。実際、本検討に用いた錠剤は、市販されている1錠 25mg の chlormadinone acetate と比較して、より小型である。また、今回のわれわれの検討は45症例の検討であり、本邦で報告されてきた前立腺肥大症に対する AE の検討としては

多数例を対象としている。

われわれの今回の検討では、自覚的判定項目の総合排尿困難度において39症例中33症例(84.6%)で改善が得られた。また他覚的所見では、AE 投与により残尿量、最大尿流量、直腸内触診および前立腺重量はそれぞれ36症例中27症例(75.0%)、13症例中7症例(53.8%)、35症例中13症例(37.1%)、15症例中6症例(40.0%)で改善がみられた。そして、有効性としての「中等度改善」以上の改善は40症例中22症例(55.0%)であった。この改善率は、以前われわれが chlormadinone acetate で行った結果とほぼ等しい¹⁵⁾。

臨床検査の各項目では、AE 投与による有意な変化はみられておらず副作用はいずれも問題となるものではなかった。副作用の内容あるいは頻度は、すでに薬価収載となっている前立腺肥大治療薬としての抗アンドロゲン剤 chlormadinone acetate, oxendolone, gestonorone caproate と大差ない¹⁵⁾。

以上述べたとおり、前立腺肥大治療薬としての AE は有用であると考えられる。また1例ではあるが22週と比較的長期間投与し得た症例についても、その効果と安全性が認められたことは、本剤の長期投与における有用性を推測させるものと考えられる。

結 論

浜松医大および関連施設において、前立腺肥大症患者40症例に対して AE を1回1錠1日2回、1日量50 mg, 12週間以上継続投与した。その結果、総合判定では「中等度改善」以上の改善が22症例(55.0%)に認められた。

また副作用は、全投与症例(45症例)中8症例(性欲低下1件、ポテンツ低下3件、乳房着色2件、息切れ1件、動悸2件、胸やけ感1件)にみられたが重篤なものはなかった。

以上の結果から前立腺肥大症に対する AE の有用性が認められた。

本検討のための薬剤は日本オルガノン社より提供されたものであることを付記し、謝意を表する。

文 献

- 1) Thumann RG : Estimation of weight of hyperplastic prostate from the cystourethrogram. *Amer J Roent Rad Ther* **65**: 593~595, 1951
- 2) 田島 惇・大見嘉郎・阿曾佳郎・太田信隆・牛山知己・畑 昌宏・藤井一彦・増田宏昭・前立腺肥大症に対する脂質代謝改善剤モリステロール® の効果. *泌尿紀要* **29**: 365~369, 1983
- 3) 田島 惇・阿曾佳郎：アンドロゲン受容体拮抗薬の臨床応用. *治療学* **9**: 227~232, 1982
- 4) 山中英寿・古作 望・牧野武雄：アリルエストレノールの抗前立腺作用に関する基礎的、臨床的研究. *泌尿紀要* **29**: 1133~1145, 1983
- 5) 高山秀則・大城 清・林 正：Allylestrenol による前立腺肥大症の治療. *泌尿紀要* **23**: 409~419, 1977
- 6) 大森弘之・田中啓幹・天野正道：前立腺肥大症の gestagen 療法—ゲスタノン (allylestrenol) 経口投与の検討—. *泌尿紀要* **23**: 871~875, 1977
- 7) 中野修道・常盤峻士：前立腺肥大症に対するゲスタノンの効果. *診療と新薬* **14**: 1581~1586, 1977
- 8) 山下爵世・伊藤 坦・西尾恭規：前立腺肥大症に対するゲスタノン (17 α -allyl-17 β -hydroxy-ester-4-ene) の使用経験について. *泌尿紀要* **24**: 145~154, 1978
- 9) 竹内弘幸・山内昭正・大和田文雄・福井 巖：前立腺肥大症に対する Gestanon® (allylestrenol) の臨床効果. *泌尿紀要* **24**: 1095~1099, 1978
- 10) 村上泰秀・河村信夫 前立腺肥大症の allylestrenol 療法について. *Geriat Med* **17**: 237~239, 1979
- 11) 村田庄平・大江 宏・齊藤雅人：前立腺肥大症に対する Allylestrenol (ゲスタノン) の使用経験. *医学と薬学* **2**: 421~424, 1979
- 12) 大橋輝久・森岡政明・藤田幸利・大森弘之：前立腺肥大症に対する Allylestrenol (Gestanon®) の治療効果について. *西日泌尿* **42**: 1107~1111, 1980
- 13) 香川 征・前林浩次：前立腺肥大症に対する Gestanon (allylestrenol) の臨床効果. *医学と薬学* **4**: 749~751, 1980
- 14) 吉田英機・高山智之・河合誠朗・大山正明・石原八十士・齊藤豊彦・今村一男：前立腺肥大症に対する Allylestrenol (Gestanon) の臨床効果. *泌尿紀要* **28**: 981~986, 1982
- 15) 大見嘉郎・畑 昌宏・太田信隆・鈴木和雄・田島惇・藤田公生・阿曾佳郎：前立腺肥大症に対する酢酸クロルマジノン療法. *泌尿紀要* **27**: 1011~1015, 1981

(1985年11月1日迅速掲載受付)