泌尿紀要28巻2号
1982年2月

前立腺肥大症に対する TSAA-291 の使用経験（第2報）

—超音波計測による45例の治療効果判定について—

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：渡辺　決教授）
斉　藤　雅　人
渡　辺　　決
大　江　　宏
伊　達　成　基

THE EFFECT OF TSAA-291 ON PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY (2 ND REPORT)

—DETERMINATION OF THE EFFECT BY ULTRASONIC MEASUREMENT IN 45 CASES—

Masahito SAITOH, Hiroki WATANABE,
Hiroshi OHE and Seiki DATE
From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director: Prof. H. Watanabe)

TSAA-291 (16β-ethyl-17β-hydroxy-4-estren-3-one) was administered intramuscularly 2 vials (400 mg) a week for 12 weeks to 45 cases of benign prostatic hypertrophy. A considerable reduction of the prostatic weight was observed in 21 cases (58%) on measurement using transrectal ultrasonotomography. In 5 cases (11%) of them, the prostate enlarged on the contrary. In the remaining 14 cases (31%), no remarkable change was noticed on the weight. Some improvement of subjective symptoms and residual urine volume were recognized after the administration of TSAA-291 in almost all the cases. No serious complication occurred.

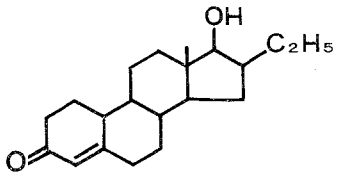
Key words: Benign prostatic hypertrophy, TSAA-291, Oxendolone, Transcrectal ultrasonotomography

緒　　言

わたくしたちは，武田薬品工業株式会社により開発された TSAA-291 を，同社の依頼により前立腺肥大症患者に投与し，その効果について主として超音波断層法による前立腺計測を中心に検討した．すでに1979年わたくしたちは17例につき第1報として報告している[1]が，その後28例を追加，総数45例につき検討を加えたので報告する．

薬　　剤

TSAA-291 は Fig. 1 のような化学構造式を有する合成ステロイドで，その化学名は 16β-ethyl-17β-hydroxy-4-estren-3-one である．作用は主として androgen target organ の androgen receptor における androgen との競合的拮抗による anti-androgen 作



16β-ethyl-17β-hydroxy-4-estren-3-one
Fig. 1. TSAA-291

Table 1. Cases treated with TSAA-291 and changes in clinical symptoms and prostatic weights

Case NO.	Patients	Age	Stage	Total dose (mg)	Chief complaints	Improvement rate of complaints*	Side effects	Residual urine		Prostatic weight measured by ultrasonotomography			
								Before (ml)	After (ml)	Before (g)	After (g)	Change of weight (g)***	Change rate*** (%)
1	T. M.	65	I	400×12	Pollakiuria	(+)	(—)	20	20	17.2	15.5	− 1.7	− 9.9
2	U. M.	77	I	400×11	Dysuria	(—)	Pain at the injection sites	40	38	30.4	35.4	+ 5.0	+16.4
3	F. B.	55	I	400×12	Dysuria	(—)	(—)	0	0	27.5	27.5	0.0	0.0
4	G. T.	62	I	400×12	Pollakiuria	(+)	Pain at the injection sites, pyrexia	10	10	27.5	23.4	− 4.1	−14.9
5	Y. A.	74	I	400×12	Dysuria	(+)	Pain at the injection sites	40	30	25.3	21.0	− 4.3	−17.0
6	S. H.	63	I	400×11	Pollakiuria	(+)	Pyrexia	5	0	32.3	29.6	− 2.7	− 8.4
7	S. K.	69	I	400×11	Dysuria	(+++)	(—)	38	5	27.0	32.0	+ 5.0	+18.0
8	K. H.	60	I	400×4	Dysuria	(+)	Pain at the injection sites, pyrexia, Anorexia, languor over the body	30	45	30.1	31.4	+ 1.3	+ 4.3
9	S. A.	69	I	400×12	Dysuria	(+)	(—)	3	5	24.5	22.9	− 1.6	− 6.5
10	C. K.	56	I	400×11	Dysuria	(+)	Pain at the injection sites	20	0	19.0	18.2	− 0.8	− 4.2
11	M. Y.	65	I	400×12	Pollakiuria	(+)	(—)	6	11	24.9	15.3	− 9.6	−38.6
12	Y. Y.	67	I	400×11	Dysuria	(+++)	(—)	15	10	23.8	24.9	+ 1.1	+ 4.6
13	M. A.	46	I	400×11	Discomfort in perineum region	(+)	Pain at the injection sites	5	10	44.5	31.6	−12.9	−29.0
14	M. S.	71	II	400×11	Dysuria	(+++)	Pain at the injection sites	90	35	48.2	33.2	−15.0	−31.1
15	S. N.	69	I	400×11	Pollakiuria	(+)	(—)	5	0	26.3	25.7	− 0.6	− 2.3
16	J. I.	55	I	400×11	Pollakiuria	(+)	Pain at the injection sites	0	0	26.4	25.2	− 1.2	− 4.5
17	Y. T.	83	I	400×11	Pain during micturition	(++)	(—)	20	110	34.7	40.3	+ 5.6	+16.1
18	K. K.	60	I	400×11	(Health control)	(—)	(—)	3	10	48.9	26.1	−22.8	−46.6
19	B. Y.	70	I	400×9	Dysuria	(++)	(—)	28	5	31.0	29.0	− 2.0	− 6.5
20	J. O.	70	II	400×11	Dysuria	(+)	(—)	60	30	97.8	89.2	− 8.6	− 8.8
21	Y. D.	71	II	400×11	Pollakiuria	(+)	(—)	1000	5	31.1	31.3	+ 0.2	+ 0.6
22	T. N.	74	I	400×11	Dysuria	(—)	(—)	15	5	38.4	34.1	− 4.3	−11.2

23	K. I.	55	II	400×11	Pollakiuria	(卌)	Pain at the injection sites, pyrexia	50	40	32.0	28.6	− 3.4	−10.6
24	E. I.	72	I	400×11	Dysuria	(+)	Pain at the injection sites, pyrexia	20	20	52.5	45.8	− 6.7	−12.8
25	S. K.	63	II	400×11	Urinary retention	(卌)	(—)	440	18	24.4	28.9	+ 4.5	+18.4
26	K. T.	79	II	400×11	Dysuria	(—)	(—)	120	150	45.0	46.2	+ 1.2	+ 2.7
27	Y. I.	72	II	400×11	Urinary retention	(卌)	Pain at the injection sites	340	1～2	28.0	26.3	− 1.7	− 6.1
28	T. Y.	74	I	400×11	Pollakiuria	(卌)	(—)	0	0	28.1	19.8	− 8.3	−29.5
29	T. N.	74	I	400×11	Dysuria	(+)	(—)	20	18	24.1	29.2	+ 5.1	+21.2
30	G. N.	80	II	400×11	Urinary retention	(—)	(—)	R**	R**	48.0	44.7	− 3.3	− 6.9
31	I. A.	63	II	400×11	Pain at Perineum region	(—)	(—)	32	16	38.7	30.0	− 8.7	−22.5
32	S. K.	65	I	400×11	Dysuria	(卌)	(—)	10	4	27.9	21.2	− 6.7	−24.0
33	F. M.	77	I	400×11	Dysuria	(卌)	(—)	40	7	25.1	21.7	− 3.4	−13.5
34	K. M.	63	II	400×11	Urinary retention	(+)	(—)	500	35	52.6	51.4	− 1.2	− 2.3
35	I. M.	55	I	400×11	Dysuria	(卌)	(—)	30	17	24.7	21.4	− 3.3	−13.4
36	K. T.	61	II	400×11	Dysuria	(+)	(—)	700	95	65.7	55.6	−10.1	−15.4
37	E. I.	65	I	400×11	Dysuria	(—)	(—)	36	18	42.5	41.9	− 0.6	− 1.4
38	K. S.	73	I	400×11	Dysuria	(卌)	Pain at the injection sites, pyrexia	4	1	30.2	30.0	− 0.2	− 0.7
39	K. M.	80	II	400×11	Dysuria	(+)	(—)	120	180	28.8	26.9	− 1.9	− 6.6
40	M. M.	73	I	400×11	Pollakiuria	(+)	Pain at the injection sites	40	43	19.6	17.6	− 2.0	−10.2
41	K. M.	72	II	400×11	Dysuria	(—)	Pain at the injection sites	60	50	36.6	36.3	− 0.3	− 0.8
42	M. S.	62	I	400×11	Dysuria	(+)	(—)	30	25	30.6	31.9	+ 1.3	+ 4.2
43	K. U.	66	II	400×11	Urinary retention	(卌)	(—)	580	40	52.2	46.1	− 6.1	−11.7
44	N. T.	72	I	400×11	Dysuria	(−)	Pain at the injection sites	40	6	28.7	24.1	− 4.6	−16.0
45	I. I.	63	I	400×11	Pollakiuria	(+)	(—)	10	6	36.9	35.6	− 1.3	− 3.5

* Improvement rate
(卌) : Remarkably improved
(卅) : Improved
(+) : Slightly improved
(—) : Unchanged

** R : Urinary retention

*** (—) : Decreased
(+) : Increased

用と考えられ，ラットにおける前立腺萎縮作用は Gestonorone caproate より10倍強力であるという．

今回使用した薬剤（プロステチン®）は1バイアル中 TSAA-291 200 mg/2 ml を含有する水性懸濁注射剤である．

方　　法

対象は1977年3月より，1978年11月までの20カ月間に京都府立医科大学附属病院泌尿器科を受診し，前立腺肥大症の診断を受けた45例の患者である．それらのうち初めの17例は，主として手術適応とならない第Ⅰ病期の症例を中心に検討を行ない，第1報にて報告した．その後の28例は，逆に手術適応となるような推定前立腺重量の大きい症例を中心に選んだ．総計するとⅠ期（残尿 50 ml 未満）32例，Ⅱ期（残尿 50 ml 以上）13例，計45例であった．

これらの患者に対して，TSAA-291 を週1回2バイアル（400 mg）ずつ，原則として12週間，筋肉内注射により連続投与した．

投与の前後において，残尿量測定および経直腸的超音波断層法を施行した．薬効の効果判定法としては，1）自覚症状の推移，2）残尿量の変化，3）経直腸的超音波断層法による前立腺計測，の3者を用いた．とくに 3）の超音波計測に主眼をおき，尿道膀胱造影および生検による検索は今回は行なわなかった．なお経直腸的超音波断層法による前立腺の大きさは，渡辺ら[2,3]の方法に従った．その方法ならびに正確性については，猪狩[4]が詳細に報告しているので，ここでは省略する．

結　　果

1.　自覚症状

45例中頻尿を主訴とした症例が11例（24%），排尿困難を主訴とした症例が30例（67%）と大半をしめた．本剤投与後頻尿は11例中10例（91%）に症状の改善がみられ，排尿困難は30例中22例（73%）に改善がみられた．1例は人間ドックにて前立腺肥大症を指摘されたものであり，この症例は初診時より特に症状を訴えていなかった．

すなわち全体としては，初診時症状のあった44例中35例（80%）に何らかの症状の改善がみられた（Table 1）．悪化したものは1例もなかった．

2.　残尿量の変化

残尿量の変化については，Fig. 2 に本剤投与前後の残尿量の関係についてプロットしたグラフを示した．斜線上に位置する症例は残尿量が投与前後で変化のなかったもので，斜線より下方にある症例は残尿量が減少し，上方にある症例は増加したことを示す．

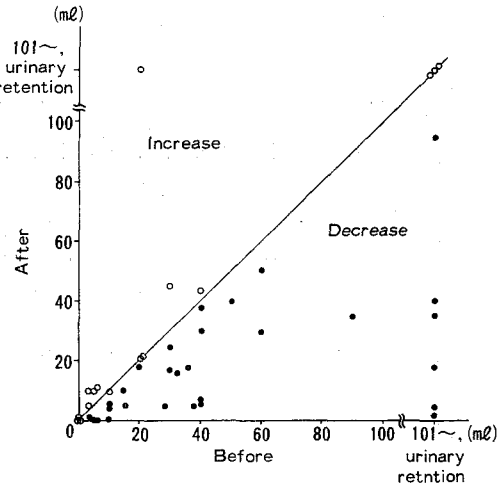


Fig. 2.　Residual urine before and after TSAA-291 treatment.

5 ml 以内の増減を不変と考えると，投与前残尿量が 6 ml 以上の36例中，本剤投与により残尿量が減少したもの21例，増加したもの4例，不変11例であり，投与前残尿量 5 ml 以下の9例中1例に増加（残尿量：3 ml→10 ml）が認められた．

3.　前立腺重量の変化

本剤投与前後の前立腺重量の変化について，経直腸的超音波断層法を用いた前立腺計測により検討した．具体的な数値は Table 1 に示し，投与前後の前立腺推定重量の関係について残尿量と同様にグラフを用いて Fig. 3 に示した．中央の斜線上にプロットされた症例は重量の変化がなく，斜線より下方にプロットさ

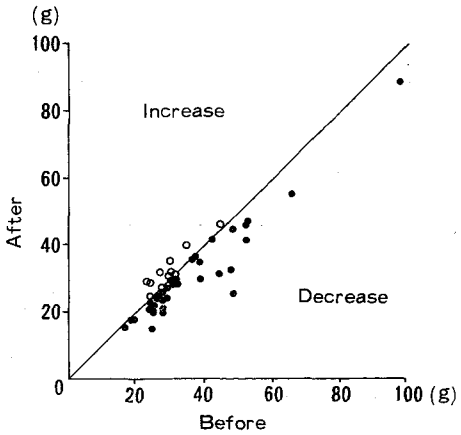
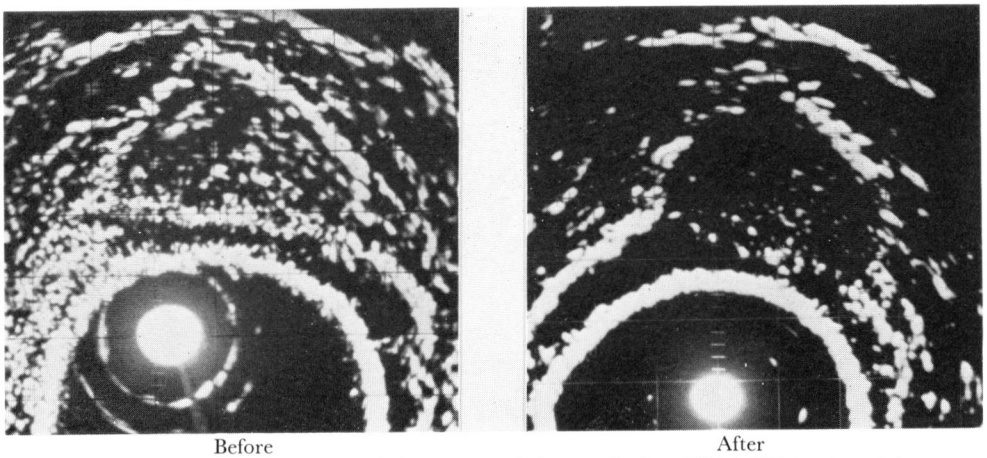


Fig. 3.　Prostatic weights before and after TSAA-291 treatment.

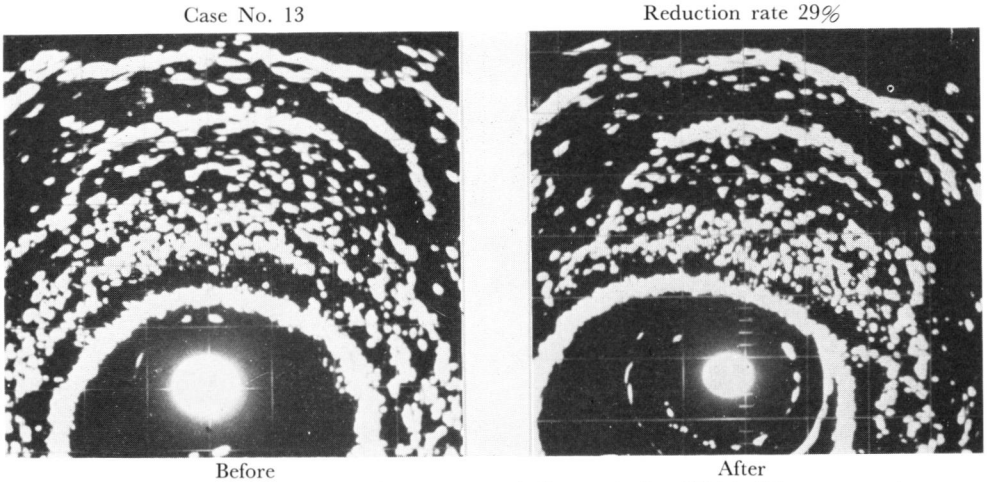
Case No. 11 Reduction rate 39%



Before After

Fig. 4. Ultrasonotomograms of the prostate before and after TSAA-291 treatment in Case No. 11 (cm/gauge).

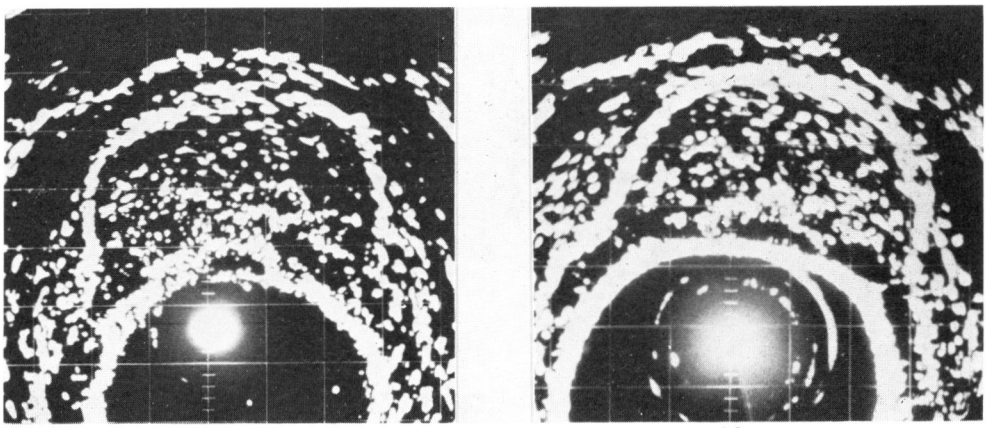
Case No. 13 Reduction rate 29%



Before After

Fig. 5. Ultrasonotomograms of the prostate before and after TSAA-291 treatment in Case No. 13 (cm/gauge).

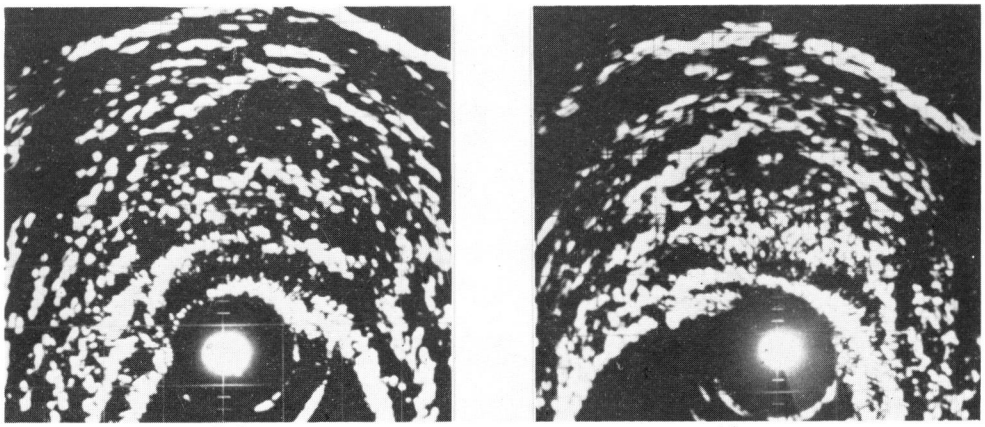
Case No. 14 Reduction rate 31%



Before After

Fig. 6. Ultrasonotomograms of the prostate before and after TSAA-291 treatment in Case No. 14 (cm/gauge).

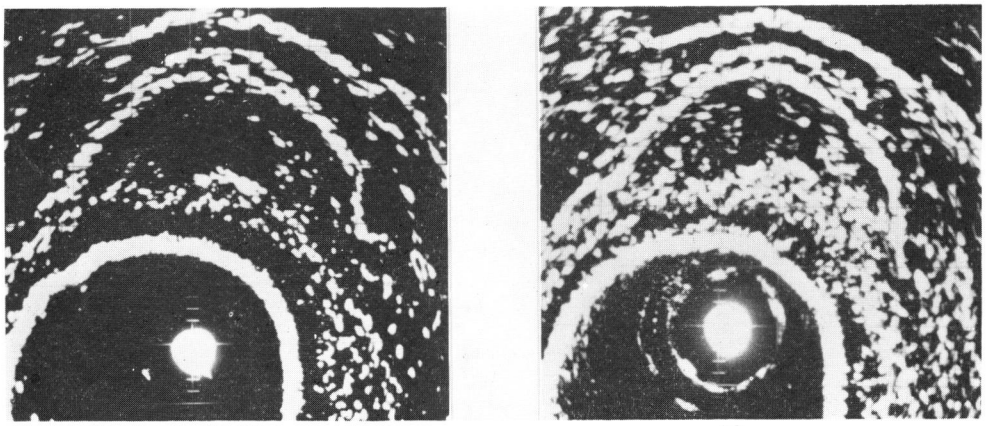
Case No. 18 Reduction rate 47%



Before After

Fig. 7. Ultrasonotomograms of the prostate before and after TSAA-291 treatment in Case No. 18 (cm/gauge).

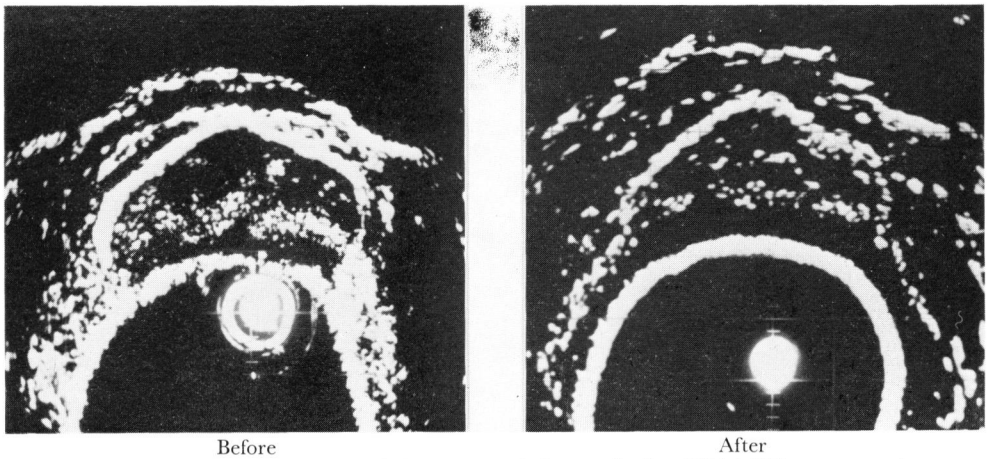
Case No. 28 Reduction rate 30%



Before After

Fig. 8. Ultrasonotomograms of the prostate before and after TSAA-291 treatment in Case No. 28 (cm/gauge).

Case No. 32 Reduction rate 24%



Before After

Fig. 9. Ultrasonotomograms of the prostate before and after TSAA-291 treatment in Case No. 32 (cm/gauge).

れた症例は重量が減少し，上方にある症例は増加したことを示している．

この前立腺計測法の理論的な誤差範囲は，渡辺ら[5]の報告によると5％以内なので，5％以内の変化は不変と考えると，45例中26例（58％）に縮小が認められた．一方45例中5例（11％）においてはむしろ増大していた．残りの14例（31％）は重量の変化はなかった．Fig. 4～9 に，24～47％の重量減少のみられた症例（症例11，13，14，18，28，32）の超音波断層写真を供覧した．写真は本剤投与前後の最大断面積を示した断層像の比較である．

4. 副作用

全例を通じて，重篤な副作用は認められなかったが，45例中16例（36％）に何らかの副作用を認めた．そのおもなものは，注射部位疼痛15例（33％），発熱6例（13％）であった．そのうちの1例は発熱ならびに全身倦怠感が強く，本剤の投与を4週間にて中止せざるをえなかった．その他，腎機能，肝機能などに異常は認められなかった．

考　　察

第1報として報告した初期の17例についての検討の結果では，全体として本剤に明らかな縮小効果があるとは認めがたいものであった．しかし，そのうちの3例において確かに30％前後の重量減少を認めており，症例によっては縮小効果があるのではないかという示唆を得た．しかもこの3例のうち2例は，投与前の前立腺重量がかなり大きな症例であったので，あるいは前立腺重量の大きな症例では，本剤投与による縮小効果が期待できるのではないかという印象をもった．そこで，今回追加した28例はとくに前立腺重量の大きな症例のみを選んだ次第である．

自覚症状については，全体で80％の症状の改善がみられ，悪化した症例は1例もなく，この点に関しては，一応効果があったとしてよい．しかし，自覚症状の改善はかならずしも前立腺の縮小によってもたらされたものではない．たとえば，症例7，17，25，29，38などは，前立腺重量は不変かむしろ増大しているにもかかわらず，症状の改善をみている．

残尿量の変化については，第1報においてはあまり変化がなかったと結論しているが，今回の集計では，約60％に減少を認めており，全体として減少傾向にあったとみてよいと思う．

超音波断層法による前立腺重量計測の結果では，58％に縮小がみとめられたが，逆に11％は増大していた．とくに縮小した症例の中で，45例中7例（15％）は20％以上の縮小がみられている．わたくしたちは，これまでにも各種の前立腺肥大症のための薬剤の治療効果を同様の方法にて検討したことがあるが，そのほとんどの場合に明瞭な縮小効果は認められていなかった[6~8]．しかし，TSAA-291 においては，症例により，縮小効果があると考えてもよいと思われた．

それでは，どのような症例に効果があるかという問題があるが，第1報の時点で，大きい前立腺ほど縮小効果があるのではないかと推測したことから，各症例における本剤投与前の前立腺重量と前立腺縮小率について検討してみた結果は，Fig. 10 のごとくであり，とくに両者に相関関係は認められなかった．

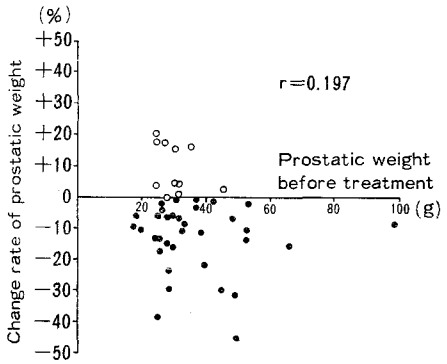


Fig. 10. Prostatic weights before TSAA-291 treatment and change rates of prostatic weights.

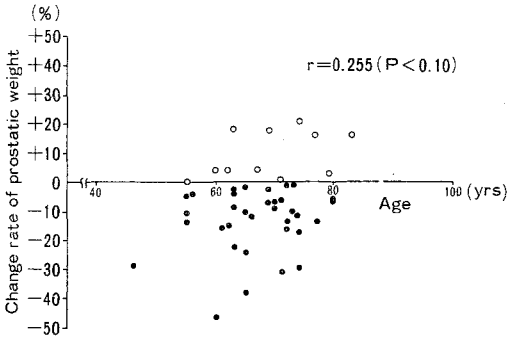


Fig. 11. Ages and change rates of prostatic weights.

一方，年齢と前立腺の縮小率との関係についても検討してみたところ（Fig. 11），やや若年者の方が縮小効果が認められやすいという傾向を示していた（r=0.255: P<0.10）．いずれにせよ，現在のところどのような症例に本剤が前立腺の縮小効果を示すかは定かではないが，縮小効果の認められる症例があるのは事実である．

副作用としては，注射部位疼痛と発熱が認められ，とくに前者が多かった．第1報でも述べたように，本剤の短所は注射剤である点であり，将来内服薬などへの投与方法の改善が期待されるところである．

結　　語

前立腺肥大症患者45例に対して，TSAA-291を週1回2バイアル（400 mg）ずつ，12週間筋肉内注射により投与しその効果を検討した．

自覚症状の改善は，80%に認められ，残尿量も全体として減少傾向にあった．超音波断層法による前立腺計測により，26例（58%）に前立腺重量の減少を認め，14例（31%）は不変，5例（11%）は増大していた．重篤な副作用はなかった．

文　　献

1) 斉藤雅人・ほか：泌尿紀要 **25**: 627, 1979
2) Watanabe H et al: Tohoku J exp Med **114**: 227～285, 1974
3) Watanabe H et al: J Urol **114**: 734～739, 1975
4) 猪狩大陸：日泌尿会誌 **67**: 28, 1976
5) 渡辺　泱・ほか：西日泌尿 **37**: 222, 1975
6) 渡辺　泱・ほか：新薬と臨床 **16**: 727, 1967
7) 渡辺　泱・ほか：泌尿紀要 **16**: 438, 1970
8) 渡辺　泱・ほか：泌尿紀要 **20**: 351, 1974

（1981年8月25日迅速掲載受付）