

Eviprostat による前立腺肥大症の治験

京都府立医科大学泌尿器科学教室（主任：小田完五教授）

久 保 泰 徳
井 上 進
小 野 利 彦
保 井 明 泰TREATMENT OF PROSTATIC HYPERTROPHY
WITH EVIPROSTAT

Yasunori Kubo, Susumu Inoue, Toshihiko Ono and Akihiro Yasui

*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine**(Director : Prof. K. Oda, M. D.)*

A Compound oral tablet "Eviprostat", mainly composed of crude drugs, was administered to patients with prostatic hypertrophy and prostatitis. Although no case showed marked effect, definite improvements of subjective symptoms were observed in some cases of prostatic hypertrophy. In addition, the administration of the drug resulted in decrease of the residual urine volume but showed no effect to reduce the size of adenoma. No side effect was encountered except for 2 cases in which pollakisuria was accelerated.

前立腺肥大症は極めて高令者でも安全に腫瘍の切除が可能であり、かつ現在のわれわれの知識では腫瘍が外科的に除去されない限り、尿流通過障碍に基く腎病変は漸次進行して、遂に腎不全を惹起することになる等の理由から、その治療方針の大綱は腫瘍の除去にあることは論を俟たない。しかし実地臨床に際して前立腺肥大症の全例が、経尿道的前立腺切除術を含めての外科的前立腺剔除術の適応とは見做され難い。全身状態不良のための手術禁忌は勿論、早期のものでは自覚症候に対する患者の感受性の如何によって、手術適応の決定は変って来ることも当然で、保存的療法の必要性が問題となるゆえんである。保存的療法の中、薬物療法としては抗男性ホルモン療法または男性ホルモンの投与などに、ある程度の自覚的症狀の軽減を期待することが出来るとはいえ、前者には性的不能あるいは女性様乳房などの副作用があらわれ易く、後者では前立腺癌を全く否定した上での使

用でなければならない。その他利尿筋に直接、間接に作用する薬剤として副交感神経刺激剤、Vitamine B₁、ATP 製剤などがある。

われわれは今回上記の薬剤と全く趣を異にし、生薬を主剤とした複合内服錠"Eviprostat"を前立腺肥大症その他二・三泌尿器疾患に試用する機会を得たのでその成績について述べる。

Eviprostat について

本 Eviprostat は日本新薬KKが西独の Evers 社から輸入したもので、次の如き組成を有している。

表1 Eriprostat 1錠中組成

| | |
|---|--------|
| 1) 小麦胚芽油 (wheat-germ oil) | 15.0mg |
| 2) オオウメガサソウ エキス (chimaphilia umbellata) | 0.5mg |
| 3) ハコヤナギ エキス (populus tremula) | 0.5mg |
| 4) セイヨウオキナグサ・エキス (pulsatilla pratensis Mill) | 0.5mg |

| | |
|--------------------|---------|
| 5) スギナ (equisetum) | 1.5mg |
| 6) コロイド 珪酸 | 15.85mg |
| 7) コール酸ナトリウム | 0.5mg |
| 8) 塩化マンガン | 0.25mg |

各生薬の主成分ならびに作用について簡単に触れると以下の通りである。

Chimaphila は arbutin (hydroquinone- β -D-glucosid) を主成分とし、古来尿路消毒剤として重用されてきたウワウルソ・エキスと同一成分である。Arbutin は生体内で分解され尿中に hydroquinone を遊離する。この hydroquinone は強い殺菌作用を示すといわれている。populus の主成分 populine (または populosid) は分解されて salicine と安息香酸、または saligenine と benzoyl glucose となり、salicine はさらに saligenine になる。この saligenine は salityl alcohol, または O-oxobentyl alcohol と同一物で、これらの alcohol 類には収斂作用および殺菌作用のあることが知られている。

Pulsatilla の主成分 anemonine には防腐、殺菌作用の他に通経剤、止瀉剤としての効果も知られており、その作用機序として自律神経系への影響が推測されている。

麦芽油は古来流産の防止に著効があるとされ、その

用量は予防的には 1 回 2~3mg 程度、治療の際にも 5~10mg で充分と考えられていた。その後この麦芽油の主成分は Vitamine E であることが確認されている。ところで Vitamine E については、性腺刺激ビタミンとしての作用を有すること、脳下垂体や間脳に対する作用、glucocorticoid 様作用、さらに estrogen と同様末梢血管拡張作用のあることが知られている。

マンガン化合物中には抗炎症作用を有するもの (Manganese amino-ethane sulfuric acid など) があり、Perla は動物実験から Mangan ion が細胞活動に触媒的に働いて浮腫を除く作用があると述べている。また Mangan ion が Vitamine B₁ 欠乏状態を作る結果、肝における estrogen の破壊が抑制されることとなり、相対的に血中の estrogen 濃度が上昇するという報告もある。

臨床治療成績ならびに考按

試用症例を疾患別に分類し、その例数、平均投与日数および効果を示したものは (表 2) である。表中例数 () 内は 1 カ月投与例数を示したが、前立腺肥大症 (第 1 度) 3 例および前立腺肥大症 (第 2~第 3 度) 2 例は何れも 3 カ月以上にわたって投与した。

表 2 臨床成績

| | 例数 | 平均投与日数 | 有効 | 稍有効 | 有効? | 無効 | 増悪 | 副作用 |
|----------------|---------|--------|------|------|------|------|-----|-----|
| 前立腺肥大症 (1 度) | (8) 16 | 47日 | 3 | 6 | 3 | 3 | 1 | 0 |
| 前立腺肥大症 (2~3 度) | (3) 10 | 69日 | 1 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 前立腺剔除術々後 (被膜下) | 4 | 60日 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 前立腺炎 | 2 | 21日 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 前立腺症 | 2 | 27日 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 計 | (11) 34 | — | 4 | 11 | 8 | 9 | 2 | 0 |
| % | | | 17.1 | 32.4 | 23.5 | 26.5 | 5.9 | 0 |

投与は 1 日 6 錠、分 3 内服とし、経過中に合併症などのため抗生物質の投与または膀胱洗滌などを余儀なくされた二・三の例を除き、他はすべて原則として併用療法をさけた。

成績の判定は極めて困難で、すべての症例を劃一的に論ずるわけにはゆかないが、便宜上一応の基準を次のごとく決めた。すなわち自覚症の改善、残尿量の減少、前立腺の触診所見、膀胱鏡所見などを総括し、本剤のみの投与により、自他覚症状が比較的早く改善されたものを

有効、症状改善にかなり時日を要したものを稍有効、症状に消長はあるが、概してわずかながら改善が認められたと推察されるものを有効?、本剤を投与しても何ら改善がみられなかったものを無効、本剤内服を機に症状の悪化がくり返されたと察せられたものを増悪とした。

試用患者全症例についての治療成績は、疾患別によって多少の相異がみられる。

前立腺肥大症 (第 1 度) 16 例中、有効 3 例 (19%)、稍有効 6 例 (37.5%)、有効? 3 例 (19%)、

表3 長期投与（1ヵ月以上）例における臨床所見

| No. | 氏名 | 年齢 | 診断 | 併症 | 投与日数 | 自覚症 | | 残尿 | | 尿沈渣所見 | | 膀胱鏡所見 | | 触診所見 | 備考 |
|-----|------|----|-----|------|------|-----------|-----------|-------|-----|-------|-----|------------------|---------|------------|----------------------------|
| | | | | | | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | | |
| 1 | 金○52 | | PH1 | なし | 35 | 頻尿, 排尿痛 | 共に増強 | なし | なし | なし | なし | 300cc 正常 | 鶏卵大平・軟 | 投与前投与後不変 | 治療中止後6ヵ月目に急性肝炎 肝機能電解質正常 |
| 2 | 藤○57 | | PH1 | なし | 90 | 会陰部不快感 | 消失 | なし | なし | なし | なし | 350cc 頸部や>膨隆 | 正常大平・軟 | 不変 | 肝機能電解質正常 |
| 3 | 大○51 | | PH1 | なし | 45 | 排尿困難, 頻尿 | 排尿良好, 頻度軽 | なし | なし | なし | なし | 実施せず | 鶏卵大平・軟 | 不変 | |
| 4 | 井○76 | | PH1 | C | 38 | 夜間頻尿 | 軽減 | 50cc | 50 | 膿球 | なし | 70cc, 充血, 肉柱頸部正常 | 正常大平・軟 | 150cc 充血軽減 | |
| 5 | 金○66 | | PH1 | なし | 162 | 排尿困難, 頻尿 | 排尿良好, 頻尿軽 | なし | なし | なし | なし | 300cc 頸部著明膨隆 | 鶏卵大平・軟 | 300cc 膨隆軽減 | やや縮小 肝機能電解質正常 |
| 6 | 大○63 | | PH1 | 右重複腎 | 110 | 残尿感, 夜間頻尿 | 排尿良好, 頻尿軽 | 80cc | なし | 膿球 | なし | 60cc, 肉柱頸部や>膨隆 | 正常大平・軟 | 実施せず | 肝機能正常 |
| 7 | 長○66 | | PH1 | C | 30 | 排尿痛, 尿線細 | 不変 | なし | なし | 膿球 | 膿球 | 200cc, 充血頸部や>膨隆 | 正常大平・軟 | 実施せず | |
| 8 | 岸○52 | | PH1 | なし | 30 | 排尿困難, 頻尿 | 不変 | なし | なし | なし | なし | 350cc 頸部や>膨隆 | 正常大平・弾硬 | 不変 | |
| 9 | 中○82 | | PH3 | C | 55 | 尿閉奇異性失禁 | 排尿困難, 残尿減 | 800cc | 50 | なし | なし | 500cc 頸部著明膨隆 | 鶏卵大平・弾硬 | 実施せず | |
| 10 | 網○63 | | PH2 | なし | 140 | 排尿困難, 頻尿 | 共に軽減 | 60cc | なし | なし | なし | 250cc 頸部や>膨隆 | 鶏卵大平・弾硬 | 不変 | 肝機能・電解質正常 |
| 11 | 大○76 | | PH2 | C | 160 | 尿閉, 頻尿 | 排尿困難, 頻尿軽 | 500cc | 100 | 膿球 | なし | 450cc, 充血頸部著明膨隆 | 鶏卵大平・弾硬 | 350cc 充血軽減 | 肝機能・電解質正常 |

C: 膀胱炎

Ep 副睾丸炎

表4 自・他覚的症状の改善状態

| | 例数 | 著明改善 | 少々改善 | 不変 | 増悪 |
|--------|----|-----------------|------|-----|----|
| 自覚症 | 11 | 2 | 6 | 2 | 1 |
| 残尿 | 6 | 4 | 1 | 1 | 0 |
| 尿沈渣所見 | 4 | 1 (1) | (1) | (1) | 0 |
| 膀胱鏡的所見 | 7 | 0 | 4 | 3 | 0 |
| 直腸診 | 11 | 0 | 1 | 10 | 0 |
| 肝機能 | 5 | } 3ヵ月連用後いずれも正常値 | | | |
| 血清電解質 | 4 | | | | |

%)、無効3例(19%)、増悪1例(5.5%)、平均投与日数47日ではほぼ56.5%に症状の改善が認められた。しかし前立腺肥大症(第2度、第3度)10例では有効1例(10%)、稍有効3例(30%)、有効?3例(30%)、無効2例(20%)、増悪1例(10%)で、平均投与日数は69日と第1度の場合よりはるかに増加しているにも拘らず、症状改善の認められたものは40%であった。

なお前立腺剔除術々後、前立腺炎、前立腺症はいずれも例数少く断定は難しいが、前立腺肥大症の場合より効果は劣っており、特に前立腺症の2例には全く症状の改善がみられなかった。

前立腺肥大症26例中1ヵ月以上の長期投与11例の成績は(表3)(表4)のごとくである。すなわち自覚症で明らかに改善の認められたもの2例(18%)、稍改善をみたもの6例(54%)、不変のもの2例(18%)、悪化1例(9%)で、70%以上に自覚症の消失乃至は軽減を認めた。次に残尿は当初より残尿のなかった5例を除き、6例中残尿の殆ど消失したもの4例(67%)、著しく減少したもの1例、不変1例であった。尿所見に異常を認めた4例はいずれも膿尿で、1例を除く3例に抗生物質の投与および膀胱洗滌が行なわれている。しかし何ら併用療法の行なわれなかった1例において、沈渣中白血球の消失をみたものがあることは特筆に値する。

次に膀胱鏡検査を投与前後に実施出来た7例についてみると、変化の認められないもの3例、膀胱壁にみられた炎症性変化の軽減、または前立腺(膀胱頸部)所見など、投与前に比し好転したものが4例あり、このうち1例は投与前に

認められた前立腺部の膨隆がやや縮小していた。また直腸よりの触診は11例中10例に変化なく、僅かに1例(膀胱鏡的にも縮小を認めた例)において左葉の縮小が認められた。

肝機能検査は3ヵ月連用後の5例に実施し、いずれも正常値であった。Eviprostat内服中止後6ヵ月目に黄疸を発症し、急性肝炎の診断の下に入院した(No. 1)の症例は本剤中止後2ヵ月間他剤により治療され、しかもその後4ヵ月間は全く治療を中止しているので、本患者にみられた肝障害は本剤と無関係なものと考えられる。また血清電解質は4例について測定したがこれも皆正常値を示した。

さて前立腺肥大症患者の自他覚的症狀は無治療の状態においてもかなりの動揺のあることは周知の通りである。従ってわれわれの判定規準によって検討した成績を、そのまま使用薬剤の効果とすることには僅かながら抵抗を感ずるものである。先にも述べた通り、前立腺肥大症の治療方針の大綱は、腫瘍剔除による通過障碍の解除にあるが、既述したごとくEviprostatに含有される生薬と性ホルモンとの関連性を全く無視出来ないとしても、これらを含めた全組成に前立腺肥大症の腺腫が縮小するかも知れないという大きな期待はもちあわせていない。そこで手術的方法以外の一時的次善策としては膀胱頸部の浮腫の除去、利尿筋作用の増幅ということになるであろう。試用薬剤中に含まれる二・三植物性配糖体の有する殺菌、収斂作用、胚芽油中のVitamine Eの作用、マンガン化合物の消炎、抗浮腫作用等の総合的作用は膀胱頸部の浮腫の除去という点に役立って、われわれの実験に示されたような成果をあげたものと考えたい。

本剤内服を機に頻尿が増悪し、投薬を中止した2例を経験しているが、その原因については不明である。その他にはホルモン療法にみられるような副作用は勿論みられなかったこと、相当長期投与例にも肝障害が認められなかった点等から、画期的薬剤とはいえないが、前立腺肥大症は進行的で究極において腎不全を来すものであることを念頭におき、症例をえらんで使用するならばまた用うべき薬剤といえよう。

む す び

生薬を主剤とした複合内服錠“Eviprostat”を前立腺肥大症他二・三泌尿器疾患に使用した成績を述べた。著効例はなかったが、前立腺肥大症では本剤投与後明らかに自覚的症狀の改善をみた症例があった。効果は主として自覚症、残尿の改善に止り、腺腫の縮小は認められなかった。頻尿の増悪を来した2例を除き、その他の副作用は全く認められなかった。

(欄筆に当り懇篤なる御校閲を賜った小田完五教授に深甚なる謝意を表すると共に、終始熱心に御協力下さった日本新薬学術部の諸氏に感謝いたします。)

文 献

- 1) H. Seliger et al. : Therapie der Gegenwart, 92 Jabr., Heft 10, 1953.
- 2) Hen-H. Braun-Matillet : Medizin heute, 11 Jabr., Heft 9, 1962.
- 3) Von H. Felder et al. : Der Landarzt, 33 Jabr., Heft 10, 1957.
- 4) 落合 : 前立腺肥大症, 南江堂, 1955.
- 5) 高井 : 日本泌尿器科全書, 7, 1960.
- 6) 藤田 : 生薬学, 南山堂, 1963.
- 7) 中沖 : 薬用植物学提要, 医歯薬出版, 1958.

(1966年11月11日特別掲載受付)

12巻11号 コロキウム「TURP」正 誤 表

| | 誤 | 正 |
|-----------------|-------|-------|
| 1321頁 右欄 下より3行 | 始まって | 始めて |
| 1323頁 左欄 下より7行 | あるもので | あるので |
| 1325頁 左欄 上より16行 | あわよくだ | あわよくば |
| 1328頁 左欄 下より21行 | らかなり | かなり |
| 1334頁 左欄 上より4行 | こたは | これは |
| 1334頁 左欄 上より14行 | いまで | いまでは |
| 1334頁 右欄 下より5行 | 無理し | 無理に |