泌尿紀要 36：213-226, 1990

Anti-androgen の性機能におよぼす影響

―アリルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検法比較試験
第Ⅰ報：夜間睡眠時勃起現象（NPT）測定による検討―

札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）
熊本悦明，山口康宏，佐藤嘉一

三樹会病院（院長：丹田　均）
丹田　均，加藤修爾，毛利和富

済生会小樽北生病院泌尿器科（医長：門野雅夫）
門野　雅夫

旭川赤十字病院泌尿器科（部長：本間昭雄）
本間昭雄，三宅正文

北見赤十字病院泌尿器科（部長：青木正治）
青木　正治

釧路赤十字病院泌尿器科（部長：恒川琢司）
恒川　琢司

苫小牧王子総合病院泌尿器科（科長：江夏朝松）
江夏　朝松

市立室蘭総合病院泌尿器科（部長：丸田　浩）
丸田　浩

岩手医科大学泌尿器科学教室（主任：久保　隆教授）
大堀　勉，青木　光，萬谷嘉明

山形大学医学部泌尿器科学教室（主任：鈴木騏一教授）
鈴木騏一，石井延久，入沢千晶

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）
今村一男，吉田英機

東邦大学医学部泌尿器科学教室（主任：白井将文教授）
白井将文，高波真佐治

東邦大学医学部附属大橋病院泌尿器科
（部長：松島正浩教授）
松島正浩，田島政晴

水戸赤十字病院泌尿器科（部長：鈴木良二）
鈴木　良二

社会保険中央総合病院泌尿器科（部長：松本英亜）
松本英亜，牧　昭夫

健康保険総合川崎中央病院泌尿器科（部長：藤尾幸司）
藤尾　幸司

済生会横浜市南部病院泌尿器科（部長：中山孝一）
中山孝一，深澤　潔

社会保険桜ケ丘総合病院泌尿器科（部長：三浦一陽）
三浦　一陽

聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室
（主任：井上武夫教授）
長田尚夫，矢島通孝

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室
（主任：片山　喬教授）
片山　喬，寺田為義

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：守殿貞夫教授）
守殿貞夫，安野博彦，井谷　淳

斉藤クリーック（院長：斉藤宗吾）
斉藤　宗吾

高松赤十字病院泌尿器科（部長：今川章夫）
今川　章夫

徳島市民病院泌尿器科（部長：前林浩次）
前林　浩次

倉敷成人病センター南くらしき病院泌尿器科
（部長：荒木　徹）
荒木　徹，高本　均

札幌医科大学心理学教室（主任：杉山善朗教授）
杉山善朗，中村　浩

群馬大学医学部名誉教授
志田　圭三

EFFECTS OF ANTI-ANDROGENS ON SEXUAL FUNCTION

DOUBLE-BLIND COMPARATIVE STUDIES ON ALLYLESTRENOL AND CHLORMADINONE ACETATE
PART I: NOCTURNAL PENILE TUMESCENCE MONITORING

Yoshiaki Kumamoto, Yasuhiro Yamaguchi and Yoshikazu Sato
From the Department of Urology, Sapporo Medical Collage

Hitoshi Tanda, Shuji Kato and Kazutomi Mori
From Urological Clinic of Sanjukai Hospital

Masao Kadono
From the Department of Urology, Saiseikai Otaru Hokusei Hospital

Akio Honma and Masafumi Miyake
From the Department of Urology, Asahikawa Red Cross Hospital

Masaharu Aoki
From the Department of Urology, Kitami Red Cross Hospital

Takuji Tsunekawa
From the Department of Urology, Kushiro Red Cross Hospital

Chosyo Enatsu
From the Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital

Hiroshi Maruta
From the Department of Urology, Muroran City Hospital

Tsutomu Ohhori, Hikaru Aoki and Yoshiaki Banya
From the Department of Urology, Iwate Medical University School of Medicine

Kiichi Suzuki, Nobuhisa Ishii and Chiaki Irisawa
From the Department of Urology, School of Medicine, Yamagata University

Kazuo Imamura and Hideki Yoshida
From the Daparment of Urology, School of Medicine, Syowa University

Masafumi Shirai and Masaharu Takanami
From the Department of Urology, Toho University School of Medicine

Masahiro Matsushima and Masaharu Tajima
From the Department of Urology, Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine

Ryoji Suzuki
From the Department of Urology, Mito Red Cross Hospital

Hidetsugu Matsumoto and Akio Maki
From the Department of Urology, Syakaihoken Chuo Sogo Hospital

Kouji Fujio
From the Department of Urology, Health Insurance General Kawasaki Chuo Hospital

Koichi Nakayama and Kiyoshi Fukazawa
From the Department of Urology, Saikeikai Yokohamashi Nanbu Hospital

Kazukiyo Miura
From the Department of Urology, Syakaihoken Sakuragaoka Sogo Hospital

Takao Osada and Michitaka Yajima
From the Departmant of Urology, St. Marianna University School of Medicine

Takashi Katayama and Tameyoshi Terada
From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Sadao Kamidono, Hirohiko Yasuno and Atsushi Itani
From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Sogo Saito
From Saito Urological Clinic

Akio Imagawa
From the Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

Koji Maebayashi
From the Department of Urology, Tokushima Municipal Hospital

Tohru Araki and Hitoshi Takamoto
From the Department of Urology, Center for Adult Disease, Kurashiki

Yoshio Sugiyama and Kou Nakamura
From the Department of Psychology, Sapporo Medical College

Keizo Shida
A Proffessor Emeritus, School of Medicine, Gunama Univcrsity

Allylestrenol (ALE) and chlormadinone acetate (CMA) were administered to patiants with prostatomegaly by the double-blind method, and the effects of these antiandrogens on their sexual

function were objectively compared. Each agent was orally administered to 58 patients in a dosage of 50 mg/day for 12 consecutive weeks. For the objective evaluation of the sexual function, nocturnal penil tumescence (NPT) was measured using an erectometer. For the subjective evaluation the conventional interview method was employed. The levels of hormones relating to sexual function were also determined.

A decrease in NPT was noted in both the ALE and CMA groups, but the degree of the decrease was significantly smaller in the ALE group than in the CMA group ($p<0.001$). The results of the interview, revealed a large between the two drug groups; in the CMA group, marked worsening for all items. In the determination of hormones, levels of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone and estradiol were decreased in both drug groups, while the prolactin level was increased in both groups. The changes in the testosterone, estradiol and prolactin levels in the CMA group were significantly dominant compared with those in the ALE group.

In addition, drop-out cases due to a decrease in the sexual function numbered 7 (12.1%) in the CMA group, while there were no such drop-out cases in the ALE group; the difference in the drop-out rate was thus significant. In conclusion, ALE's effects on the sexual function were concluded to be smaller than those of CMA.

(Acta Urol. Jpn. **36**: 213-226, 1990)

Key words: Antiandrogen, Sexual function, NPT, Allylestrenol, Benign prostatic hypertrophy

緒　　言

近年人口の高齢化につれて，いわゆる "prostatic age" と言われる男性人口の増加が著しい．60歳以上の高齢者における前立腺肥大症の罹患率は，最近の本邦における field survey[1] ではほぼ20～30%に達している．

これらの症例に対する治療法としては，TUR を中心とした手術療法が一般的療法とされている．しかし症例に高齢が多いことから，心・循環器系障害，全身状態不良などの理由で手術不能となる場合も少なくない．また，比較的若い世代でそのような問題のない50，60歳代でも，TUR 後の逆行性射精の発症頻度が高いことから手術療法を忌避するものも最近増加しつつある．これらの症例に対し antiandrogen 剤を中心とした薬物治療がかなり普及しつつある．

しかしながら，antiandrogen 剤投与は多くの場合薬剤の性格上，性機能低下（インポテンス）を発症させる可能性が少なくない．従って，antiandrogen 剤の臨床効果を検討する際，排尿障害改善度と共に，副作用としての性機能障害発生頻度の検討も欠かすことはできない．しかしその性機能障害に関しては従来の報告[2] では単に主治医の問診による検討のみで，客観的な評価が行われた報告はみられていない．

そこでわれわれは客観的評価法として，エレクトメータによる夜間睡眠時勃起現象：nocturnal penile tumescence (NPT) 測定，患者自身の自己評価としての質問紙法を用いて，比較的客観的な手法により性機能障害発生頻度を検討したので報告する．

検討した antiandrogen 剤は，新たに前立腺肥大症治療薬として開発されたアリルエストレノールである．すでに市販されている antiandrogen 剤である酢酸クロルマジノン（プロスタール錠25®）を対照薬として多施設間二重盲検法比較試験を行った．

対　　象

1987年3月より1カ年間に全国25箇所の共同研究施設に来診した前立腺肥大症 124 例を対象に両剤投与を行った．対象とした前立腺肥大症患者は，以下の条件を満たす者とした．

1）治療前のエレクトメータによる NPT 測定値が，10 mm 以上のもの（計測は3回実施し，1回でもその条件を満たすもの）

2）上記の条件を満たし，しかも性機能自己評価のための質問紙（詳細は第 II 報に記述）に記入可能なもの．

以下の条件に該当する症例は，除外症例とした．

- 精神病症例
- 神経系疾患合併症例
- 心循環器系合併症例
- 本試験前2週間以内に性ホルモン剤等の性機能に影響を与える薬剤を受けていた症例．

方　　法

I．使用薬剤，割付けおよび投与法

投与薬剤には次の剤形を用いた．

①アリルエストレノール 25 mg 含有錠（以下 ALE 投与群）

②酢酸クロルマジノン 25 mg 含有錠（以下 CMA 投与群）

両剤は外観が異なるため double-placebo 法を用い，コントローラー（帝京大学医学部内科清水直容教授および東京警察病院産婦人科山本晧一部長）による double key により，1組各群2例づつ無作為割付けを行った．両群とも1日量 50 mg（分2）で基準投与期間は12週間とした．ただし投与12週後の検査のため，さらに2週間継続投与を行い，計14週間連続経口投与した．

なお，二重盲検法比較試験の正確性を保証する意味で，コントローラーにより両剤の実薬と placebo 錠との識別不能性の確認および含有量等の製剤試験が行われ，問題のないことが確認された．また，包装の識別不能性も併せて保証された．

対象患者選択のための投与前 NPT 測定期間（1～2週間）は別途 placebo を用意した．

II. 併用療法

原則として，本試験の調査項目に影響をおよぼす薬剤（薬剤以外の治療法も含む）の併用は行わなかった．ただし投与前より施行し継続が必要な薬剤投与，治療は，治験期間中用法・用量等の変更は行わない条件で認めた．

III. 検査方法

1）性機能検査

薬剤による性機能の変化を検討するため，次の3項目の検討を行った．

（1） Nocturnal penile tumescence（NPT）測定による性機能評価

勃起能の客観的評価はエレクトメータによる NPT 測定により行った．エレクトメータは Fig. 1 に示すごとき，長さ 170 mm，巾 20 mm のナイロン製バンドとプラスチック製スリットチューブで構成される器具で，スライディングバンドの摩察抵抗は 250 g に調節されている（本器具は札幌医科大学泌尿器科教室にて日本人向けに改良されたものである[3]）

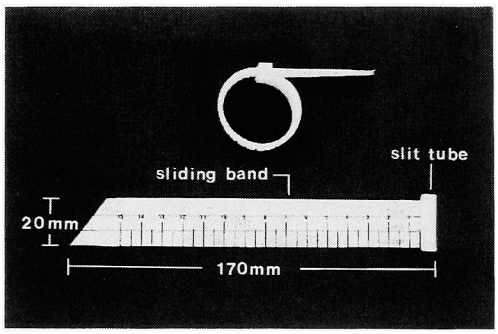


Fig. 1.　エレクトメータ

（2） 質問紙法による性機能自己評価

NPT 値計測と共に，質問紙法を用いて，患者による性機能の自己評価も施行した．

その詳細な内容ならびに結果については，その特殊性から稿を改め，本報に続く第 II 報にまとめて報告する．

（3） 主治医による性機能問診調査

上記自己評価とは別に，来院時主治医問診による性機能調査も併用した．

2）内分泌学的検査による性機能調査

性機能には内分泌環境の関与も大きいことから，性機能関連ホルモンである testosterone, estradiol, prolactin, LH, FSH を測定した．測定は血清を同一条件にて測定した．

3）排尿状況調査

治験薬剤の本来の目的である排尿障害改善度も同時に検討するため，排尿状態につき，①尿線の勢い，②排尿開始時間，③排尿持続時間，④腹圧排尿，⑤残尿感の5項目につき主治医により改善度の問診調査を行い，4段階で評価した．なお，夜間尿回数も調査した．

4）副作用調査

薬剤の安全性調査の意味で，性機能以外の薬剤による自覚的副作用につき主治医による問診調査を実施した．同様に血液一般，血液生化学，尿成分につき可能な限り検査測定を施行し，他覚的副作用調査を行った．

5）諸検査のスケジュール

上記諸検査を薬剤投与期間中，Fig. 2 に示したスケジュール表に従って施行した．

IV. 判定方法

1）性機能への影響

（1） 客観的（委員会）判定

客観的な性機能判定として施行した NPT 値測定の結果に基づき，判定委員会において評価判定を施行した．

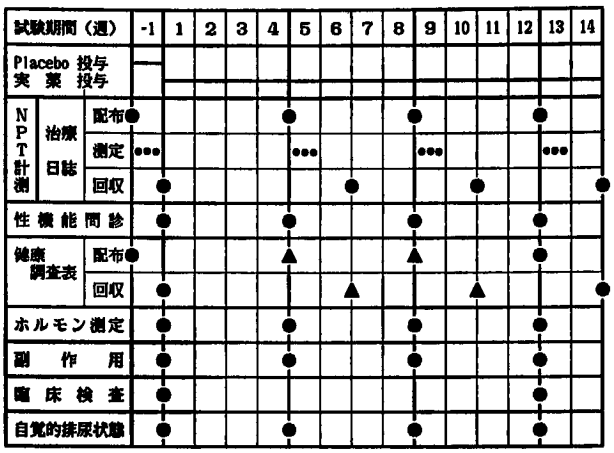
（2） 主治医判定

主治医により，問診データを中心に他の客観的データを勘案して，総合的に治療の経過を追っての影響を判定した．

2）自覚的排尿障害改善度

自覚的排尿状況についての問診結果を総合して判定した．

3）安全度



▲：任意実施

臨床検査項目
血液一般検査：赤血球数、白血球数、血小板数、Ｈｔ、Ｈｂ
血液生化学検査：ＧＯＴ、ＧＰＴ、ＬＤＨ、ＺＴＴ、Ａｌ－ｐ、前立腺酸性フォスファターゼ、総コレステロール総ビリルビン、ＢＵＮ、総蛋白、Ｎａ、Ｋ、Ｃｌ、Ｃａ
尿　検　査：糖、蛋白

Fig. 2.　観察項目および実施時期

臨床検査および性機能以外の患者の自覚症状を総合して判定した．

4）有用度

臨床的に薬剤の有用性を評価する意味で，性機能への影響および自覚的排尿障害改善度，安全度を勘案の上，主治医により有用度を判定した．

V. 解析

解析はコントローラー委員会の薬効評価システム[4]により行った．ただし，一部の Mann Whitney の U-test, Fisher の直接確率計算法および t-test については，判定委員会の指示の下，研究者のレベルで実施した．解析の公平性はコントローラーにより保証されている．

なお，有意記号は，以下のごとくである．

N.S.: $p>0.1$, +: $p<0.1$, *: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$

結　　果

1）対象例の分析

登録した症例 124 例のうち，初回以後来院せずの 4 例と，服薬不充分 2 例，および客観データ不充分 2 例，計 8 例は key code 開票前の症例検討委員会にて判定対象より除外した．

なお，CMA 投与群中 3 例に，投与前 NPT 値が 10 mm 未満の対象条件に外れる症例があったが，主治医の性機能判定が施行されていたため，登録例は可能な限り除外しないと言う，コントローラーの主旨に添い検討症例に加えた．しかし，NPT 関連のデータに関しては，当然検討除外症例とした．

以上から，判定可能例は，116 例（ALE 投与群58 例，CMA 投与群58例）であった．それらの背景因子の分布を表示すると Table 1 のごとくである．

表で示すごとく，両群間の背景因子に特記すべき差は見られなかった．ただ投与期間に両群間で有意傾向の差が認められている．これは CMA 投与群には，後述する副作用で投与が中止され投与期間が短かくなったものが，ALE 投与群に比して多かったためと考えられる．

2）性機能に対する影響

（1） 性機能障害のための中止例の検討

Table 2 に示すごとく，性機能障害で投薬中止となったものが 7 例あり，それはすべて CMA 投与群で，その高度性機能低下の出現率は 12.1%（7/58）であった．これは ALE 投与群の0%と比較して Fisher-test で $p=0.012$ と有意な高出現率であった．

（2） NPT に対する影響（客観的評価）

(2-a) NPT 値の推移

対象症例中，投与前後で NPT 値が比較可能であった90例における両薬剤の影響を検討した．

Fig. 3 に全症例の NPT の経時的推移を示したが，CMA 投与群に比し ALE 投与群は比較的変動が少なかった．これらの変動を平均値でまとめてみると Fig. 4 のごとくになる．両群とも投与前から 4 週後の変動が最も大きく，以後 12 週後まで有意（Wilcoxon: $p<0.01\sim0.001$）な低下が続いた．しかし，

Table 1.　患者背景

項目		例数(%) ALE	例数(%) CMA	検定:χ2
年齢	49才以下	2 (3.4)	1 (1.7)	NS
	50～59才	21 (36.2)	13 (22.4)	
	60～69才	30 (51.7)	40 (69.0)	
	70～79才	5 (8.6)	4 (6.9)	
現病歴	3カ月未満	19 (32.8)	13 (22.4)	NS
	3カ月～1年未満	10 (17.2)	12 (20.7)	
	1年以上	29 (50.0)	33 (56.8)	
既往歴	なし	33 (56.9)	33 (56.9)	NS
	あり	25 (43.1)	25 (43.1)	
合併症	なし	45 (77.6)	38 (65.5)	NS
	あり	13 (22.4)	20 (34.5)	
併用薬	なし	50 (86.2)	47 (81.0)	NS
	あり	8 (13.8)	11 (19.0)	
投与期間	1～4週	2 (3.4)	7 (12.1)	+
	5～8週	2 (3.4)	7 (12.1)	
	9～11週	0 (0.0)	1 (1.7)	
	12週	54 (93.1)	43 (74.1)	
夜間尿回数	0回	7 (12.6)	8 (13.8)	NS
	1～2回	33 (56.9)	39 (67.2)	
	3～4回	18 (31.0)	10 (17.2)	
	5回以上	0 (0.0)	1 (1.7)	
尿線の勢い	なし	13 (22.4)	14 (24.1)	NS
	軽度	31 (53.4)	29 (50.0)	
	中等度	14 (24.1)	13 (22.4)	
	高度	0 (0.0)	2 (3.4)	
排尿開始時間	なし	19 (32.8)	12 (20.7)	+
	軽度	28 (48.3)	40 (69.0)	
	中等度	11 (19.0)	6 (10.3)	
排尿持続時間	なし	16 (27.6)	9 (15.5)	NS
	軽度	25 (43.1)	37 (63.8)	
	中等度	16 (27.6)	11 (19.0)	
	高度	1 (1.7)	1 (1.7)	
腹圧排尿	なし	32 (55.2)	30 (51.7)	NS
	軽度	19 (32.8)	23 (39.7)	
	中等度	6 (10.3)	5 (8.6)	
	高度	1 (1.7)	0 (0.0)	
残尿感	なし	21 (36.2)	21 (36.2)	NS
	軽度	26 (44.8)	30 (51.7)	
	中等度	11 (19.0)	6 (10.3)	
	高度	0 (0.0)	1 (1.7)	
パートナー	なし	3 (5.2)	3 (5.2)	NS
	あり	55 (94.8)	55 (94.8)	
性交渉	なし	9 (15.5)	14 (24.1)	NS
	あり	49 (84.5)	44 (75.9)	
NPT値	10■未満	0 (0.0)	3 (5.2)	NS
	10～19■	19 (32.8)	21 (36.2)	
	20～29■	22 (37.9)	22 (37.9)	
	30～39■	12 (20.7)	9 (15.5)	
	40■以上	5 (8.6)	3 (5.2)	
性欲 (主治医問診)	++	3 (5.2)	4 (6.9)	NS
	+	31 (53.4)	30 (51.7)	
	±	24 (41.4)	22 (37.9)	
	−	0 (0.0)	2 (3.4)	
勃起 (主治医問診)	++	34 (58.6)	26 (44.8)	NS
	+	15 (25.9)	19 (32.8)	
	±	6 (10.3)	6 (10.3)	
	−	2 (3.4)	4 (6.9)	
	非回答	1 (1.7)	3 (5.2)	
射精 (主治医問診)	++	30 (51.7)	32 (55.2)	NS
	+	16 (27.6)	8 (13.8)	
	±	7 (12.1)	8 (13.8)	
	−	3 (5.2)	6 (10.3)	
	非回答	2 (3.4)	4 (6.9)	
快感 (主治医問診)	++	6 (10.3)	7 (12.1)	NS
	+	32 (55.2)	29 (50.0)	
	±	14 (24.1)	12 (20.7)	
	−	3 (5.2)	4 (6.9)	
	非回答	3 (5.2)	6 (10.3)	
生活環境 (主治医問診)	++	1 (1.7)	1 (1.7)	NS
	+	52 (89.7)	47 (81.0)	
	±	5 (8.6)	8 (13.8)	
	−	0 (0.0)	2 (3.4)	

Table 2.　性機能障害による中止例一覧.

薬剤	組一番	年齢	投与期間	主治医判定	経過
CMA	2－1	60	8週間	高度	中止4週後回復。
CMA	14－1	59	4週間	高度	中止5週後回復。
CMA	19－2	52	6週間	中等度	中止3カ月後回復。
CMA	22－3	61	3週間	高度	中止2週後回復。
CMA	24－2	59	8週間	高度	中止4週後回復に向かう。
CMA	24－4	60	4週間	高度	中止2カ月後回復。
CMA	25－4	62	4週間	高度	中止2カ月後回復。

ALE 投与群：中止例発現せず CMA 投与群の7例とに有意差 (Fisher : p=0.012) が認められた.

その群間の NPT 低下度を比較すると，CMA 投与群に高度な低下が認められ，4週および8週が $p<0.001$，12週が $p<0.01$ との有意差となっている．投与12週後の平均値の低下率は，ALE 投与群が 21.5%〔(1－19.3/24.6)×100〕に対し，CMA 投与群は 48.9%〔(1－12.0/23.5)×100〕であった．

(2-b) NPT 値の変化量

投与前後の NPT 値の変化を Net 変化量分布で比

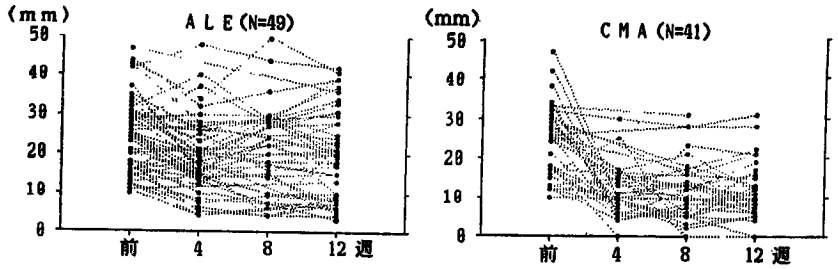
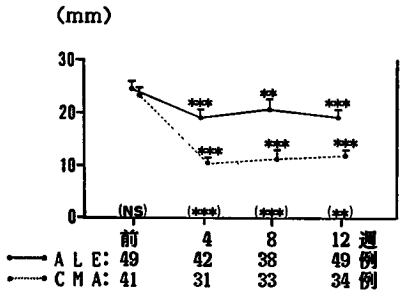


Fig. 3.　各症例の NPT 値の経時的推移



	前	4	8	12週
ALE Mean	24.6	19.1	20.7	19.3
S E	1.36	1.51	1.80	1.60
CMA Mean	23.5	10.5	11.7	12.0
S E	1.43	1.09	1.38	1.24

Fig. 4.　平均の NPT 値の経時的推移（Mean＋S.E.）
検定．①治療前後（Wilcoxon）：図中に表示．　②薬剤群間比較（U-test）：図中（　）内に表示．

Table 3.　NPT 値の変化量（委員会判定）

	グレード (mm)	ALE (%)	CMA (%)	合計	検定
①	0≦～	14(28.6)	4 (9.8)	18	
②	−5≦～< 0	17(34.7)	8(19.5)	25	U-test ：＊ ＊
③	−10≦～< −5	6(12.2)	10(24.4)	16	Fisher ：NPT値減少例 ＊
④	−15≦～<−10	5(10.2)	5(12.2)	10	
⑤	−20≦～<−15	4 (8.2) (71.4)	7(17.1) (90.2)	11	
⑥	−25≦～<−20	2 (4.1)	2 (4.9)	4	
⑦	～<−25	1 (2.0)	5(12.2)	6	
合計		49	41	90	

Table 4.　NPT 値の変化率（委員会判定）

	グレード (%)	ALE (%)	CMA (%)	合計	検定
①	+20≦～	5(10.2) (28.6)	0 (0.0) (9.8)	5	
②	0≦～<+20	9(18.4)	4 (9.8)	13	U-test ：＊ ＊
③	−20≦～< 0	12(24.5)	6(14.6)	18	Fisher ：NPT値減少例 ＊
④	−40≦～<−20	10(20.4)	9(22.0)	19	
⑤	−60≦～<−40	4 (8.2) (71.4)	8(19.5) (90.2)	12	
⑥	−80≦～<−60	8(16.3) (28.5)	8(19.5) (53.7)	16	
⑦	−100≦～<−80	1 (2.0)	6(14.6)	7	
合計		49	41	90	

較したものが，Table 3 である．ALE 投与群は低下しなかった症例が14例（28.6%）に対し，CMA 投与群は4例（9.8%）で，有意の差（Fisher：$p<0.05$）であった．また両群間の変化量（NPT 減少度）分布でも，CMA 投与群で有意（U-test: $p<0.01$）に高度低下を示す例が多かった．

(2-c) NPT 値の変化率

NPT の変化は投与前値の大小で差が生じる可能性があるので，それを変化率で検討してみると Table 4 のごとくになる．変化率で比較しても NPT 高度低下例は，CMA 投与群に比べ ALE 投与群では少ない．たとえば40%以上の低下をみると，CMA 投与群では22例（53.7%）であったのに対して，ALE 投与群は13例（26.5%）と半数にとどまった．両薬剤の NPT 値の変化率分布の U-test では $p<0.01$ と，変化量と同様に ALE 投与群の変化率の低下が有意に少ないという結果をえた．

（3）主治医判定による性機能への影響評価

(3-a) 総合評価

性機能に対する総合評価は Table 5 に示すごとく，ALE 投与群での中等度以上悪化率は15.5%に対し，CMA 投与群では44.8%と大きな差がみられ，全体としての U-test で $p<0.001$ と，ALE 投与群に性機能悪化出現症例が有意に少なかった．

(3-b) 性機能各項目での評価

投与前後での性欲，勃起，射精，快感に対する悪化率を比較検討すると，Table 6 に示すごとく，すべての項目で有意差（U: $p<0.05\sim0.01$, Fisher, $\chi2$: $p<0.05\sim0.01$）がみられ，ALE 投与群では，悪化の出現率が少なかった．

3）性機能関連ホルモンの変動

性機能変動の全身的影響として，内分泌学的変化を検討した．各種ホルモンの経時的変動をまとめると Fig. 5 のごとくになる．

Table 5. 性機能への影響評価（主治医総合評価）

薬剤	影響なし	軽度影響	中等度影響	高度影響	判定不能	合計	検定
ALE	38	11	6	3	0	58	
(%)	(65.5)	(19.0)	(10.3)	(5.2)	(0.0)		
		(34.5)	(15.5)				
CMA	20	12	12〔1〕	14〔6〕	0	58〔7〕	U-test：＊＊＊
(%)	(34.5)	(20.7)	(20.7)	(24.1)	(0.0)		χ2-test：軽度影響以上 ＊＊
		(65.5)	(44.8)				Fisher
合計	58	23	18	17	0	116	

〔　〕：性機能低下による投与中止例．

Table 6. 性機能各項目での評価（主治医評価）

観察項目	薬剤	投与前後の変化 1) 改善 +3	+2	+1	不2)変	悪化 -1	-2	-3	判定不能3)	合計	悪化率4) (%)	検定 U-test、χ2	& Fisher
性欲	ALE	0	0	6	36	14	2	0	0	58	27.6	＊＊	＊
	CMA	0	0	1	26	15	11	2	2	57	49.1		
勃起	ALE	0	0	4	32	12	2	5	0	55	34.5	＊＊	＊
	CMA	0	0	3	18	6	12	10	3	52	53.8		
射精	ALE	0	1	2	36	7	2	5	0	53	26.4	＊＊	＊＊
	CMA	0	0	1	15	11	3	14	4	48	58.3		
快感	ALE	0	0	5	31	9	6	1	0	52	30.8	＊	＊
	CMA	0	0	4	15	9	13	3	5	49	51.0		

1)：投与前，投与後（最終値）の評点の差．投与前に回答の得られなかった症例は除く．　2)：投与前投与後とも，消失症例は除く．　3)：投与後問診するも回答不能であった症例および問診できなかった症例．　4)：合計に対する悪化例の割合．

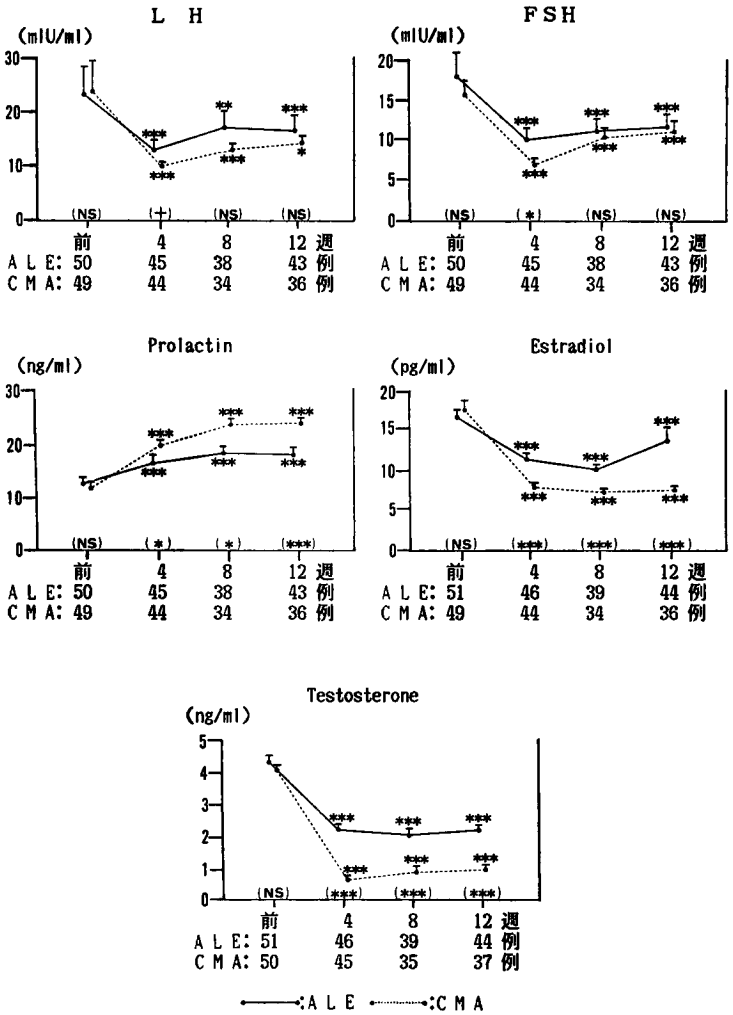


Fig. 5. 各種ホルモンの経時的変動（Mean+S.E.）
検定．①治療前後（Wilcoxon）：各図中に表示．　②薬剤群間比較（U-test）：各図中（　）内に表示．

LH，FSH 値ともに4週目で著しく低下した．その後やや回復傾向を示すものの12週まで著しく抑制状態が続いた．しかし両群間では著しい差は認められていない．

Prolactin は，両群とも逆に有意に上昇している．CMA 投与群において上昇は特に顕著であり，両群間に4週以降有意差（U-test: $p<0.05, 0.001$）が認められた．

それら下垂体ホルモンに連動して，estradiol, testosterone の変動も顕著に見られており，投与後 testosterone も estradiol も有意な低下を示している．CMA 投与群での低下はことに顕著であり，両群間で有意差（U-test: $p<0.001$）が認められた．

4）NPT 値と testosterone 値との相関

上記のホルモンで，性機能と最も関係があると考えられる testosterone と NPT 値との相関をみたのが，Fig. 6 である．この点に関しては両剤間の差をみることはあまり意味がないので，両群まとめて示した．相関係数は投与前 0.153，投与4週後0.350，投与8週後0.432，投与12週後 0.458 といずれも推計学的な有意の相関は認められなかった．ただ投与経過の順に，両者の相関性が高くなった点は注目される所である．

そこで，各個人おのおの投与経過を追った NPT 値と testosterone 値との相関を検討し，相関係数をまとめたものが Table 7 である．51例中30例が $r=0.7$ 以上の相関を示しており，個人における NPT 値と

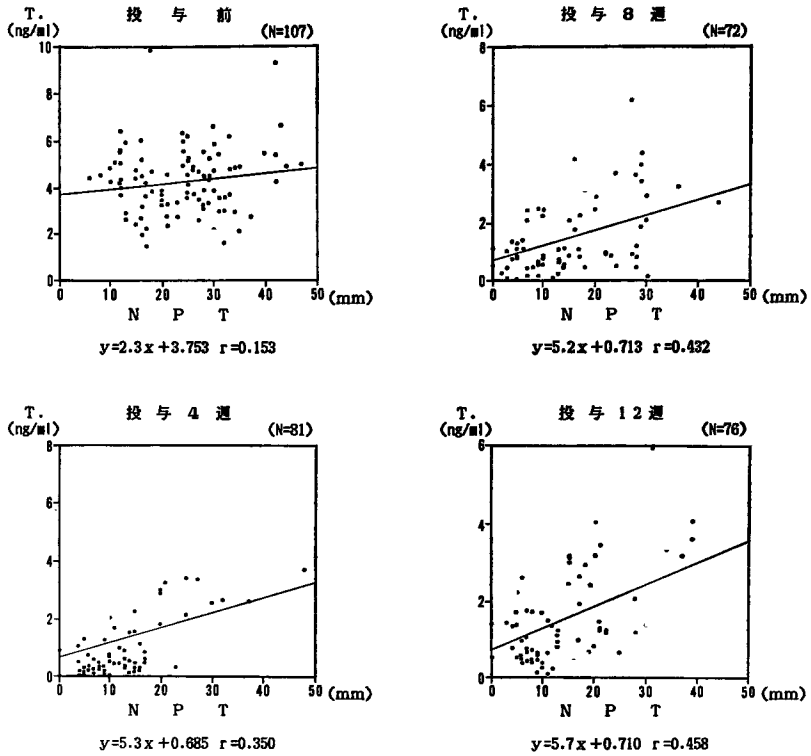


Fig. 6. NPT 値と testosterone (T.) 値との相関 (各観察時期)

testosterone 値の相関は，かなり高いものと言える．

5）自覚的排尿障害改善度

自覚的排尿障害改善度の総合判定を Table 8 に示した．中等度改善以上は ALE 投与群で60.3％，CMA 投与群では39.7％であり，両群間に Fisher, χ^2-test で $p<0.05$ の有意差が認められた．また，排尿に関する各項目別の両群間の比較 (Table 9) では，ALE 投与群は残尿感の改善度で有意傾向，夜間尿回数の悪化度で11.3％と，CMA 投与群の40.7％に対し有意差 (Fisher, χ^2: $p<0.01$) を認めた．ただし U-test では両群間に差は認められなかった．

6）安全度

(1) 性機能以外の副作用

上述の性機能に関する副作用の他に認められた各種副作用を症状別にまとめると Table 10 のごとくなり，ALE 投与群では1例も見られなかった．CMA 投与群の3例中2例は服用中止となった．

(2) 臨床検査

副作用として報告した，GOT，GPT 上昇例を除き，各種血液および尿検査で薬剤投与後に問題となるような異常値出現はなく，全般的な変化も両群大差ないものであった．

Table 7. 各個人における NPT 値と Testosterone 値との相関

(51例)

相関係数	例数 (%)	
正の相関		
～≧0.9	20 (39.2)	30 (58.8)
0.9>～≧0.8	8 (15.7)	
0.8>～≧0.7	2 (3.9)	
0.7>～≧0.6	3 (5.9)	
0.6>～≧0.5	4 (7.8)	
0.5>～	9 (17.6)	
負の相関	5 (9.8)	

7）有用度

前立腺推定量など理学的検査は施行しなかったが，自覚的排尿障害改善度と性機能への影響などに基づき，主治医による有用度判定が行われている．その結果が，Table 11 である．

有用以上は ALE 投与群で56.9％，CMA 投与群で27.6％と両群間に有意差 (Fisher, χ^2-test: $p<0.01$) がみられた．全体での U-test でも，ALE 投与群の有用度は有意 ($p<0.01$) に高いと判定された．

Table 8.　自覚的排尿障害改善度

薬剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	検定
ALE	7	28	11	11	0	1	58	
(%)	(12.1)	(48.3)	(19.0)	(19.0)	(0.0)	(1.7)		
	(60.3)							U-test：NS
CMA	6	17	21	13	0	1	58	χ2-test：中等度改善以上 Fisher *
(%)	(10.3)	(29.3)	(36.2)	(22.4)	(0.0)	(1.7)		
	(39.7)							
合計	13	45	32	24	0	2	116	

Table 9.　排尿症状各項目の評価（最終値）

観察項目	薬剤	投与前後の変化 1) 改善 +3	+2	+1	不2) 変	悪化 -1	-2	-3	判定不能3)	合計	改善率4) (%)	悪化率4) (%)	検定 χ2、Fisher 改善度	悪化度
尿線の勢い	ALE	0	4	28	14	0	0	0	0	46	69.6	0.0	NS	NS
	CMA	1	8	21	13	2	0	0	0	45	66.7	4.4		
排尿開始時間	ALE	0	4	24	11	0	0	0	0	39	71.8	0.0	NS	NS
	CMA	0	2	29	13	2	0	0	1	47	66.0	4.3		
排尿持続時間	ALE	1	7	19	16	1	0	0	0	44	61.4	2.3	NS	NS
	CMA	0	3	30	15	1	0	0	1	50	66.0	2.0		
腹圧排尿	ALE	1	3	14	9	1	0	0	0	28	64.3	3.6	NS	NS
	CMA	0	3	14	9	1	0	0	1	28	60.7	3.6		
残尿感	ALE	0	3	28	7	2	0	0	0	40	77.5	5.0	+	NS
	CMA	1	3	18	15	2	0	0	1	40	55.0	5.0		
夜間尿回数	ALE	16（減少）			31	6（増加）			0	53	30.2	11.3	NS	**
	CMA	9（〃）			19	22（〃）			4	54	16.7	40.7		

1)：夜間尿回数は投与前に対する回数の増減，他の各項目は投与前，投与後の評点の差．　2)：投与前より正常（夜間尿回数は0回）で，かつ投与中変化のなかった症例は除く．　3)：投与後評価できなかった症例．ただし，投与前の評価が正常の症例は除く．　4)：合計に対する改善例，悪化例の割合．

Table 10.　性機能以外の副作用

薬剤	組・番	年齢	投与期間	項目	主治医判定	処置	経過
CMA	16－4	61	12週間	GOT、GPT 上昇	軽度	投与継続	投与終了1カ月後回復。
CMA	18－2	61	6週間	薬疹 口渇感 体重減少	中等度	投与中止	中止1カ月後回復。
CMA	32－2	64	6週間	胃部不快感	中等度	投与中止	中止後回復。

（ALE 投与群：性機能以外の副作用発現せず）

なお，124例全例についての解析でも自覚的排尿障害改善度，性機能への影響，性機能以外の副作用および有用度の概括判定において本論文の記載と同様であった．

考　　察

Antiandrogen 剤は前立腺肥大症のみでなく，前立腺癌に対しても有効な薬剤であり，前立腺疾患に対する治療剤として，国際的にも臨床上注目されてきているところである．

現在までに開発された antiandrogen 剤を表記すると Fig. 7 のごとくになる．大別するとステロイド系と非ステロイド系および 5α-reductase 阻害剤に分

Table 11. 有用度判定

薬剤	極めて有用	有用	やや有用	無用	好ましくない	判定不能	合計	検定
ALE	6	27	14	9	1	1	58	
(%)	(10.3)	(46.6)	(24.1)	(15.5)	(1.7)	(1.7)		
	(56.9)							U-test: **
CMA	4	12	28	8	5	1	58	χ2-test: 有用以上 Fisher **
(%)	(6.9)	(20.7)	(48.3)	(13.8)	(8.6)	(1.7)		
	(27.6)							
合計	10	39	42	17	6	2	116	

けられる.

一般に用いられている antiandrogen 剤は，最近までステロイド系が主流であったが，近年，ステロイド系は下垂体ホルモン抑制によるインポテンスの出現が臨床上問題となってきている．そのために非ステロイド系 antiandrogen，例えば，フルタマイドなどのインポテンス出現度のきわめて少ない薬剤が注目されるようになってきている．しかし，そのフルタマイドもインポテンス出現は少ないものの，gynecomastia の出現率が高く[5,6]，前立腺肥大症治療薬としては問題点が皆無でなく，今後検討が必要とされている．そこで，前述のステロイド系 antiandrogen 剤の中でインポテンスの出現率の少ない薬剤の開発が望まれるようになっている．

今回検討した ALE は CMA と比較すると，前立腺肥大症性排尿障害に対しては，ほぼ同等の改善度を示しながら，性機能低下度は有意に少ない成績を示したことは，臨床上注目すべきところである．

本邦においては，前立腺癌あるいは前立腺肥大症治療によるインポテンスの出現はやむを得ない副作用として容認される傾向が強かった．しかし，近年の高齢化社会における quality of life を尊重するという社会的傾向が高まるに伴い，欧米並にインポテンスの出現はきわめて深刻に受けとめられるようになりつつある．特に前立腺肥大症例は，良性疾患であり，しかも比較的体力もあり，社会的活動性も高い，医学的に見て高バイタリティーのグループに属する人が多く，排尿障害が改善されても，性機能低下を招いては意味がないと考えられるようになりつつある．しかも，TUR 治療による逆行性射精を嫌って薬物治療を行うような症例では，このような性機能低下は有難べからざるものと言えよう．

そのような意味で，インポテンスの少ない antiandrogen 剤の開発は臨床上きわめて意義の深いことと考えている．

なお，antiandrogen 製剤に限らず，他にも各種降圧薬を含む循環器用剤，中枢および末梢神経用薬，消化管用薬等々，比較的高齢者に用いられる各種薬剤でも性機能低下をきたすこと[7]が少なくないため臨床薬理学の立場からかなり問題視されるようになってきている．しかし，現在までの本邦医学界では，欧米程性機能を重要視しない傾向が強い，また性機能低下をチェックする良い検査法がないということを口実に，充分なる調査が行われていないきらいがあった．しかし，quality of life を重要視する社会的傾向から性機能に影響を与えると考えられる薬剤開発には，この種の調査が今後必須になるものと考える．

そのような観点から，今回調査に用いたエレクトメータによる NPT 値計測法は，患者自身に自宅でマーキングを行わせるため多少粗雑な面があるが，かなり正確に性機能の客観的変動を把握しえるものであることが明らかになった．本法が薬剤の性機能への影響を評価する方法として，かなり価値の高いものであることが証明されたものと考えている．

今後は本法による調査が各種薬剤で施行されるものと期待している．

結　　語

新たに開発された antiandrogen 製剤のアリルエストレノール（ALE）を前立腺肥大症患者へ投与した際の性機能への影響を酢酸クロルマジノン（CMA）を対照薬とした二重盲検法比較試験で検討し下記のような結果をえた．

（1）エレクトメータによる夜間睡眠時勃起現象（NPT）の変動調査では，両薬剤とも低下を示したが，CMA 投与群は ALE 投与群に対し有意（変化

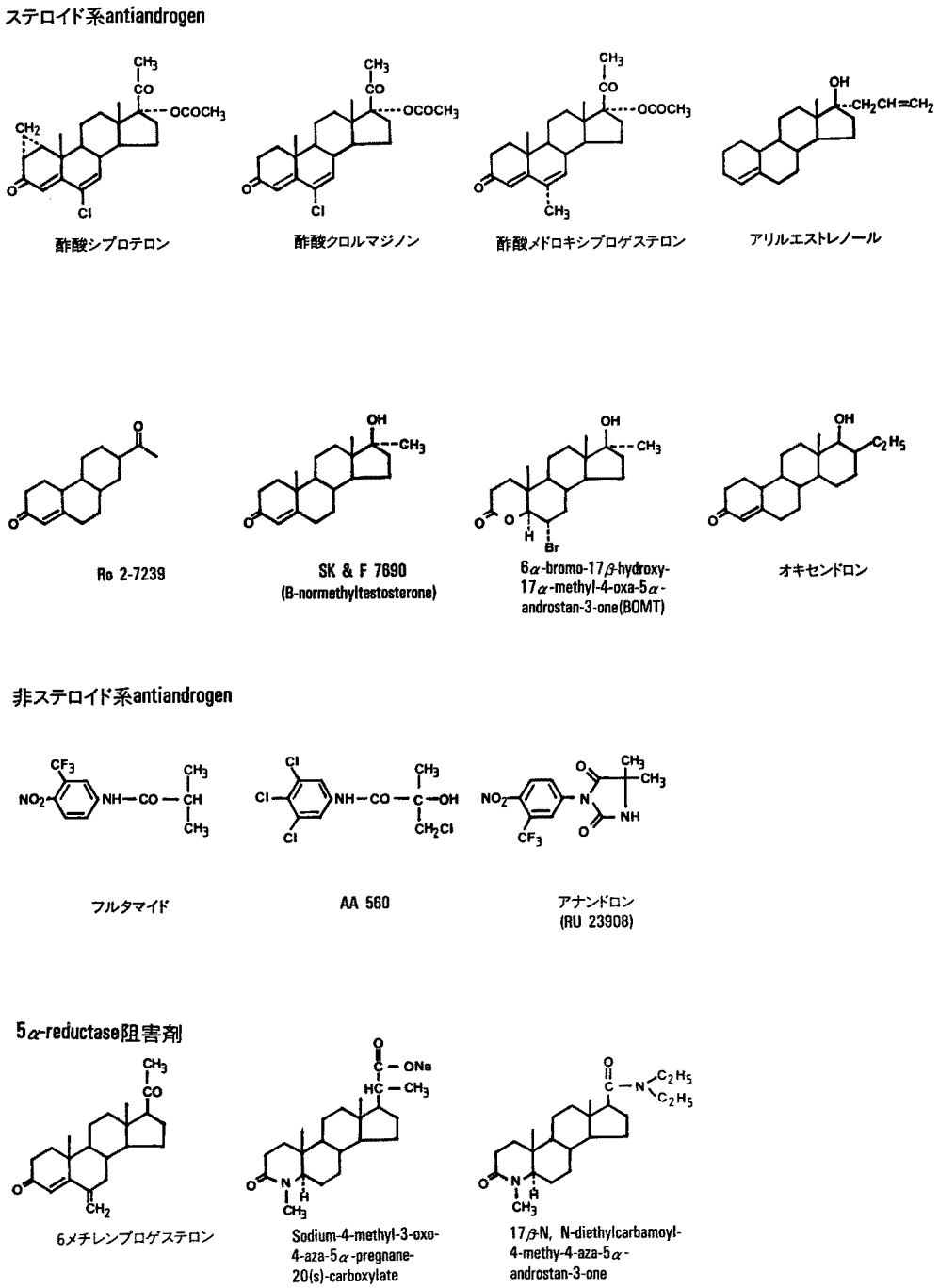


Fig. 7. 各種 antiandrogen

量，変化率ともに U-test: $p<0.01$）な強度の低下が認められた．

（2） 性機能関係の血中ホルモンへの影響は両薬剤とも認められ，LH, FSH では両群間に差はなかった．しかし，testosterone, estradiol, prolactin で CMA 投与群が ALE 投与群に対し，有意の差でより顕著な変動を示した．

（3） 自覚的排尿障害の改善では，総合判定の中等

度改善以上で，ALE 投与群60.3％，CMA 投与群39.7％と，ALE 投与群に有意（$\chi 2$, Fisher: $p<0.05$）に優れた有効性が示された．

以上，エレクトメータによる夜間睡眠時勃起現象（NPT）計測を中心とした検討により，ALE は性機能への影響が比較的軽度であり臨床的有用性が良いことが証明された．

文　　献

1) 古屋聖児，横山英二，熊本悦明，青木正治，田仲紀明：寒冷地における前立腺肥大症および前立腺癌の発生頻度に関する研究．第I報　端野町における前立腺検診．日泌尿会誌 **76**: 957-964, 1985
2) 志田圭三，小柳知彦，川倉宏一，西田　亨，熊本悦明，折笠精一，佐藤昭太郎，武田正雄，中山英寿，島崎　淳，北村　温，竹内弘幸，筧　龍二，三矢英輔，片山　喬，久住治男，渡辺　決，友吉唯夫，大森弘之，難波克一，田中啓幹，斎藤　泰，栗谷典量，中島光好：二重盲検法におけるアリルエストレノールの前立腺肥大症に対する臨床効果．泌尿紀要 **32**: 625-648, 1986
3) 毛利和富，熊本悦明，大野一典，青木正治：新しいインポテンスの鑑別診断法としての erectometer の有用性について．日泌尿会誌 **76**: 1478-1485, 1985
4) コントローラー委員会：薬効評価システム解説書（第1部）．臨床評価 **3**: 99-115, 1975
5) Caine M, Perlberg S, Gordon R: The treatment of benign prostatic hypertrophy with flutamide (SCH: 13521): a placebo controlled study. J Urol **114**: 564-568, 1975
6) Prout GR JR, Irwin RJ JR, Kliman B, Daly JJ, Maclaughin RA, Griffin PP: Prostatic cancer and SCH-13521. II. Histological alterations and the pituitary gonadal axis. J Urol **113**: 834-840, 1975
7) 三浦一陽，田中貞雄，松橋　求，牧　昭夫，高波真佐治，白井将文，安藤　宏：薬物性性機能障害：インポテンス研究会会員によるアンケート調査を中心に．Impotence **2**: 33-41, 1987

(Receive on June 29, 1989
Accepted on November 7, 1989)
（迅速掲載）