

前立腺肥大症に対する抗アンドロゲン療法

—薬剤の紹介と臨床成績—

福井医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡田謙一郎教授)

蟹本 雄右, 岡田謙一郎

ANTIANDROGEN THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

—REVIEW OF THE AGENTS EVALUATION OF THE CLINICAL RESULTS—

Yusuke Kanimoto and Kenichiro Okada

From the Department of Urology, Fukui Medical School

Various non-surgical therapeutic modalities such as balloon dilation of the prostatic urethra, hyperthermia of the prostate and medication with antiandrogens and/or adrenergic blockade have been attempted for the patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) especially in an early stage or in a poor operative risk. The observation that androgen deprivation induces shrinkage of the hyperplastic prostate represents the basis for the treatment of BPH with antiandrogen. Although several antiandrogens are now in clinical use in our country, there still remain problems to be solved. We reviewed the mechanism of action and the clinical results of antiandrogens in the treatment of BPH.

The improvement following antiandrogen therapy occurred among the patients with symptomatic BPH, in 50~80% subjectively and in 40~50% objectively. The therapy appeared to be more effective in an early stage of the disease. However, the limitation of the duration of the effects and unfavorable side effects should also be noticed. The progestational agents such as gestonorone caproate, chlormadinone acetate and allylestrenol suppress more or less sexual function by interference of the pituitary-gonadal axis. Besides, coincidental prostate cancer must be excluded since antiandrogen therapy might hinder the natural course of the cancer.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1423-1428, 1991)

Key words: BPH, Antiandrogen

緒 言

現在の肥大症に対する治療の原則は TUR-P に代表される手術療法である。しかし手術不可能例や比較的早期の肥大症を対象にさまざまな非手術的治療法が試みられている。その一つとして前立腺がアンドロゲン依存性であることに着目して種々のアンチアンドロゲン剤が開発され、前立腺の縮小による排尿困難の改善を目的として使用されている。

本シンポジウムのテーマである新しい前立腺肥大症の治療法の一つとしてわが国ですでに使用されている薬剤を中心に、アンチアンドロゲン剤の作用機序を紹介し、臨床成績および治療上の問題点について検討した。

I アンチアンドロゲン剤の作用機序

アンドロゲンの作用を抑えることにより肥大症を治療する試みは古くよりおこなわれ、その方法は二つに大別することができる。第1には血中のアンドロゲンを抑制するもので、歴史的な去勢を含めて、黄体ホルモン製剤、LH-RH 誘導体がこの範疇にはいる。第2には血中のアンドロゲンを抑制することなく前立腺局所においてアンドロゲンの作用を阻害するものであり、アンチアンドロゲン剤は薬剤自体はホルモン作用を示さず、前立腺局所において後者の機序により作用を発揮するものと定義される。

テストステロンは前立腺細胞に取り込まれ、5 α -還元酵素により5 α -ジヒドロテストステロン(DHT)に変化し、受容体と複合体を形成、核に移行して染色体アクセプターと結合し、m-RNA を介して、蛋白合成がおこなわれる。この過程で前立腺細胞内へのテ

テストステロンの取り込みの阻害, 5 α -還元酵素の阻害, DHT と受容体の複合体形成の阻害がアンチアンドロゲン剤の作用機序といえる (Fig. 1).

一方黄体ホルモン系薬剤にはこのように前立腺に直接作用して男性ホルモン作用を抑制する働きも認められるが, 視床下部, 下垂体に作用して, ネガティブフィードバック機構を介して下垂体のゴナドトロピン分泌を低下させ, 精巣におけるテストステロンの生合成を抑制し, 前立腺の萎縮作用を示す。

古くは女性ホルモン剤 (エストロゲン) が肥大型の治療薬として使用されたこともあった¹⁾。しかし内分泌学的にはエストロゲンは肥大型の発症に促進的に働くことが示唆され²⁾ 現在はまったく使用されない。

II アンチアンドロゲン剤

Fig. 2 に現在使用されている, または使用が試みられている主なアンチアンドロゲン剤を示す。ステロイド系のアンチアンドロゲン剤はいずれもプレグナン核やアンドロステン核, エストラン核を基本に種々の修飾がなされている。一方, 非ステロイド系のフルタミドや AA-560はアニリン骨格を基本とし, 他剤とまったく異なっている。各薬剤の作用機序は Table 1 のごとく, 黄体ホルモンを基本骨格とする 3 剤は前立腺への直接作用のほか, 中枢抑制によるテストステロンの低下を介した前立腺萎縮作用が働く。一方, オキシセンドロンは中枢抑制がほとんどなく, 競合的阻害によるレセプターの阻害および 5 α -還元酵素阻害が主体であり, またフィナステライド (MK-906) は 5 α -還元酵素阻害を, フルタミドはレセプター阻害作用を持ち, 欧米で肥大型に対する臨床応用が行われている。

(1) カブロン酸ゲストノロン

カブロン酸ゲストノロン (デボスタット[®]) は西ドイツで開発された黄体ホルモン系のアンチアンドロゲン剤で, フィードバックにより下垂体のゴナドトロピン分泌を低下させ, テストステロンの生合成を抑制す

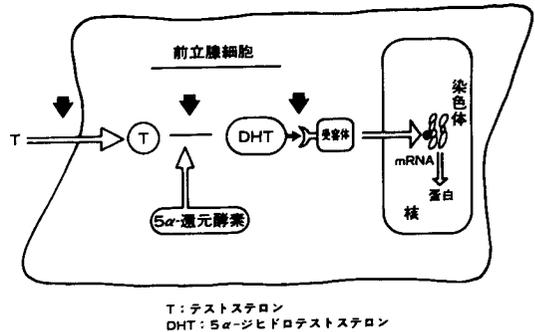
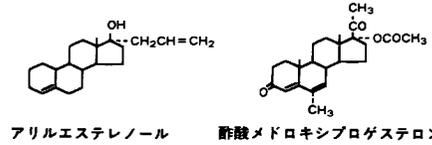
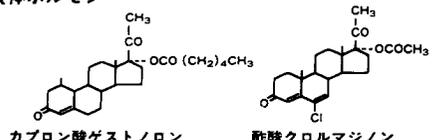


Fig. 1. 前立腺細胞におけるアンドロゲンの作用様式

ステロイド系

黄体ホルモン



その他



非ステロイド系

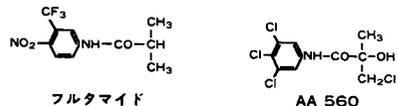


Fig. 2. おもなアンチアンドロゲン剤

Table 1. アンチアンドロゲン剤の作用機序

	薬剤名	作用機序	投与法
ステロイド系アンチアンドロゲン剤	黄体ホルモン系	テストステロン取り込み阻害 5 α -還元酵素阻害 アンドロゲンレセプター阻害 + 中枢抑制	カブロン酸ゲストノロン
	酢酸クロルマジノン		
	アリルエステレノール		
19-ノルテストステロン系	オキシセンドロン	アンドロゲンレセプター阻害 5 α -還元酵素阻害	筋注
4-アザステロイド系	フィナステライド (MK-906)	5 α -還元酵素阻害	経口
非ステロイド系アンチアンドロゲン剤	フルタミド (NK-601)	アンドロゲンレセプター阻害	経口

ることにより抗前立腺作用を示す⁶⁾。さらに前立腺細胞内へのテストステロンの取り込みの阻害, 5 α -還元酵素活性阻害によりテストステロンから DHT への変換を抑制することによる抗前立腺作用があることも明らかにされている⁴⁾。

本剤は 200 mg/A の注射剤で1週1回 200 mg を 8~12週腎筋内に筋注することが原則である。その臨床効果は排尿状態, 夜間排尿回数などの自覚症状に対して60~80%の改善率, 残尿量などの他覚所見の改善率では60%前後の成績が得られている⁶⁾ (Fig. 3)。

(2) 酢酸クロルマジノン

酢酸クロルマジノン (プロスターール[®]・他) は日本で開発された黄体ホルモン剤で, 志田らを中心に多くの検討が行われ, 経口剤である使いやすさから, 現在広く使用されている薬剤である。本剤の前立腺に対する作用は少量投与では血中テストステロンの前立腺内への取り込みを阻害し, DHT と受容体との結合を阻害するなどのアンチアンドロゲン作用が主であるとされている⁶⁾。しかし投与量が増加するにしたがい, 視床下部, 下垂体機能を抑制し, 血中ゴナドトロピン, テストステロン低下を介する抗前立腺作用が働き前立腺を萎縮させる。

酢酸クロルマジノンは1回 25mg 1日2回, 16週間の経口投与を1クルーとし, 自覚症状で60~70%の改善率, 残尿量などの他覚所見では50~60%の改善率を認めている⁷⁾。投与量は1日 25mg 投与では, 自覚症状の改善は認めるものの, 残尿量の減少などの他覚所見の改善は充分ではなく, また1日 100mg 投与では中枢抑制作用が強いため, 前立腺肥大症に対する基準投与量は1日 50mg とされている。

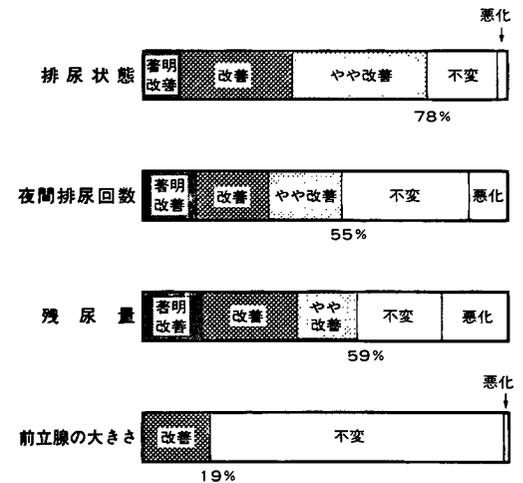
福井医大における前立腺肥大症69例の治療成績を治療開始後4カ月目を原則として, 夜間排尿回数などの自覚症状, 残尿量などの他覚症状について改善率を検討した。81%の症例で夜間排尿回数の改善を認め, 他覚症状では59%の改善率であった (Fig. 4)。なお本剤投与により3例が慢性尿閉より離脱し, 7例における前立腺重量の4カ月目の変化は平均 30.1g から 27.3g と9.3%の減少率であった。

酢酸クロルマジノン投与前の前立腺の大きさ, 残尿量の程度と薬剤の有効率を比較すると, 有意差は認めないものの超音波, 直腸診で前立腺がくるみ大以下であった症例, また 100 ml 以下の残尿量の症例での有効率が高く, 本剤は比較的早期の肥大症症例でその有効性が期待されるものと思われた (Table 2)。

また当科において初期治療として酢酸クロルマジノンを4カ月間投与し, 自・他覚的症狀の改善が得られた30例のその後の治療を retrospective に検討した。一定の有効性は認められたものの, 効果が不充分のため手術的治療に移行した症例は6例, 12例は長期投与を避けるべきとの判断で非ホルモン剤に変更が行われ, 内3例で8カ月から2年の経過で症状の悪化を認め同一薬剤が再開された。また12例では明らかな副作用を認めないこともあり, そのまま投薬が継続され最長は38カ月となっている (Fig. 5)。

(3) アリルエステレノール

アリルエステレノール (バーセリン[®]) は流早産の予防や月経異常に産婦人科領域で使用されている黄体ホルモン剤で, アンチアンドロゲン作用が認められ, 最近前立腺肥大症へ適応が拡大された⁸⁾。本剤は黄体



(岡田謙一郎: 京大泌尿器科および関連病院 第4相臨床試験)

Fig. 3. カブロン酸ゲストノロンの臨床効果

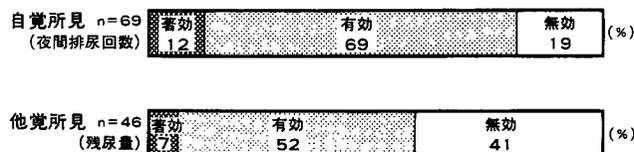


Fig. 4. 酢酸クロルマジノン臨床効果

ホルモン剤ではあるが中枢抑制作用が少ない特徴を持ち、アリルエステレンールの1回 25 mg 1日2回、12~16週間の経口投与により酢酸クロルマジノンの同量投与とはほぼ同程度の排尿障害の改善と前立腺の縮小を認めている⁹⁾。

(4) オキシンドロン

オキシンドロン (プロステチン[®]) は日本で開発された 19-ノル・テストステロン系のステロイド剤で、その作用機序は前立腺細胞内のアンドロゲンリセプターと選択的に結合し、競合的拮抗によりアンドロゲン

Table 2. 投与前の前立腺の大きさ、残尿量と酢酸クロルマジノンの有効性

前立腺の大きさ		有効率
クルミ大以下	12/16	(75.0%)
小鶏卵大以上	15/29	(51.7%)
残尿量		
<30 ml	8/13	(61.5%)
30~100 ml	13/20	(65.0%)
>100 ml	6/12	(50.0%)

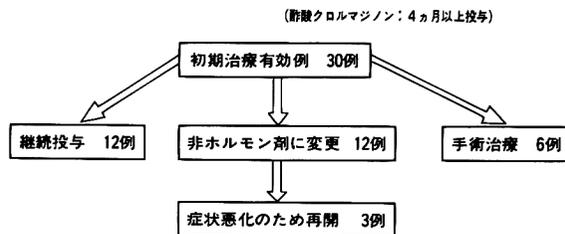


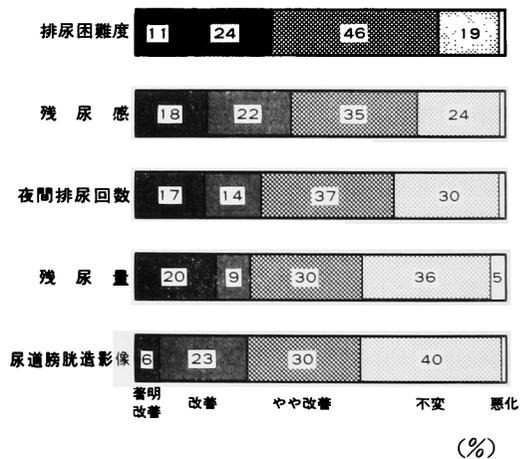
Fig. 5. 長期投与例の経過

作用を抑制する。さらに 5 α -還元酵素阻害によりテストステロンから DHT への変換を抑制する作用も有している¹⁰⁾。オキシンドロンはそれ自体はほとんどホルモン活性を示さないアンチアンドロゲン剤であり、中枢抑制によるテストステロンの低下や、非ステロイド系薬剤投与におけるテストステロンの上昇が少ないことが特徴である¹¹⁾。

本剤は1バイアル 200 mg の注射剤であり、週1回 200 mg あるいは 400 mg を1~2回に分けて筋注し、1クール12週間連続投与する。オキシンドロンの臨床効果は排尿障害の程度などの自覚症状において70~80%、残尿量、尿道膀胱造影像などの他覚所見でも約60%の症例で改善が認められ、とくに中等度以下の肥大症患者で有効率が高く、手術適応のある患者の40~80%で手術を回避または延期することが可能であった¹²⁾(Fig. 6)。また注射部位のしこりなどのほかに重篤な副作用はなく、インポテンツの発現が少ないことも本剤の特徴である。

(5) その他

中枢抑制作用をまったく持たない非ステロイド性のアンチアンドロゲン剤であるフルタミドも欧米で肥大症治療薬として試みられている。フルタミドはアンドロゲン受容体と結合することにより競合的にアンドロゲン作用を抑制する薬剤で1日 750 mg の経口投与により、12週目で前立腺は平均18%縮小し、さらに12



(岡田謙一郎：全国185施設における第4相試験)

Fig. 6. オキシンドロンの臨床効果

週間投与された7例では41%と著明な縮小を認め、性機能障害を認めない点で注目される。しかし中枢抑制の解除現象が起こり、血中のゴナドトロピン、テストステロンの上昇と同時に、女性化乳房が50%前後に出現するなどの問題点も指摘されている^{13,14)}。

さらに4-アザステロイド化合物であるフィナステライド (MK-906) も新しいタイプの肥大症治療薬として試みられている。本剤はテストステロンから DHT

への変換酵素である 5 α -還元酵素を特異的に阻害し、血中テストステロン値に与える影響も少ない¹⁵⁾。今後、副作用の少ない肥大症治療薬として注目される薬剤である。

考 察

前立腺肥大症の治療は TUR-P を中心とした手術療法が唯一の根治療法である。しかし本症は老人性疾患であり、合併症のため手術が躊躇される症例も多く、また軽症例や患者の要望により手術治療以外の薬物療法を行う必要があることも少なくない。アンチアンドロゲン剤は肥大した腺腫に一定の縮小効果が期待され、その有用性は高いと考えられる。

アンチアンドロゲン剤の前立腺肥大症に対する治療成績は、各薬剤の治療効果判定基準がそれぞれ異なるため、そのまま比較することは困難であるが、前述のようにいずれの薬剤を用いても自覚症状で50~80%、他覚症状で40~70%の症例で改善が得られ、特に比較的早期の症例での有効性が期待される。しかしこれらの薬剤を使用する場合いくつかの点に留意する必要があることも事実である。

第一に初期治療が有効であった症例で、その後どのように治療をおこなうべきかの問題である。継続治療の必要性の有無について棚橋ら¹⁶⁾は酢酸クロルマジノンの投与により、平均32%の前立腺の縮小を見たが、その後半年から1年で投与前に復したとし、再増大を認めたと同じ治療サイクルを繰り返すか、少量の継続投与の必要性を示唆している。またオキシメロンにおいても投与終了後9カ月間の経過観察にて、軽度ながら再増大に転ずる症例が報告されている¹⁷⁾。このような事実から初期治療後、有効症例には引き続いて長期投与を行うこと原則とするべきであるとの意見もあるが、これらのステロイド系薬剤の長期投与により肝機能障害など種々の副作用が出現する可能性があり、血液生化学検査、内分泌機能のチェックなど慎重な姿勢が必要と思われる。

第二には現在用いられている黄体ホルモン系の薬剤は、前述のように中枢抑制による性機能障害を起こす可能性が少なくない。わが国ではこの問題はともすれば軽視される傾向であったが、社会的にその重要性が認識されるにつれて、性機能に影響を与える薬剤の投与には慎重な姿勢が求められている。アリルエステレンールと酢酸クロルマジノン投与による性機能への影響を中心として報告された熊本ら¹⁸⁾の成績では、アリルエステレンールで15.5%、酢酸クロルマジノンで44.8%の症例で中等度以上の性機能への影響を認めて

おり、決して無視できないものであることを示している。

第三にこれらのアンチアンドロゲン剤は前立腺癌にも一定の効果を示すため、正確な前立腺癌の診断を困難にする危険がある。このため治療開始前に直腸診、超音波検査、血中マーカーの測定などの諸検査を厳重におこない、前立腺癌の合併を除外しておくことが大切である。

近年、 α 遮断剤が前立腺部尿道の抵抗を低下させることにより肥大症の自・他覚的症状の改善に有効であることが示され、広く臨床に用いられている¹⁹⁾。アンチアンドロゲン剤は効果の出現に少なくとも数週間を要することよりアンチアンドロゲン剤と速効性で切れ味の鋭い α 遮断薬の併用は、早期に症状の改善を計りながら肥大症を治療する観点からも合理的な治療法といえる²⁰⁾。

しかし現在アンチアンドロゲン療法はあくまで根治的治療法ではなく、投与中に残尿量の増加や上部尿路のうっ滞が認められるようになったら、速やかに他の治療に移らねばならない。

結 語

前立腺肥大症に対する非手術的治療の一つとして、現在臨床に用いられているアンチアンドロゲン剤を中心にその紹介、治療成績、さらに治療上の問題点について検討した。アンチアンドロゲン剤は肥大した前立腺腫の縮小が得られ、手術不能例や比較的早期の症例で一定の有効性が期待される薬剤である。しかし使用にあたっては各薬剤の作用機序を熟知し、慎重な適応の選択、投与期間の遵守、定期的な有効性、副作用のチェックをおこなう必要がある。

文 献

- 1) Pierson EL: A study of the effect of stilbestrol therapy on the size of the benignly hypertrophied prostate gland. *J Urol* 55: 73-78, 1946
- 2) Walsh PC and Wilson JD: The induction of prostatic hyperplasia in the dog with androstanediol. *J Clin Invest* 57: 1093-1097, 1976
- 3) Okada K, Oishi K and Yoshida O: Effects on the pituitary-gonadal axis in the treatment of benign prostatic hypertrophy with gestonorone caproate. *Curr Therap Res* 35: 156-164, 1984
- 4) Orestano F, Altwein JE, Knapstein P, et al.: Mode of action of progesterone, gestonorone caproate (Depostat) and cyproterone acetate (Androcur) on the metabolism of

- testosterone in human prostatic adenoma. In vitro and in vivo investigations. *J Steroid Biochem* **6**: 845-851, 1975
- 5) 岡田謙一郎, 蟹本雄右, 荒井陽一, ほか: デボスタットの使用経験—作用機序と使用経験—. 前立腺肥大症診療マニュアル. 前立腺研究財団編. 金原出版, 東京, 233-240, 1990
 - 6) 志田圭三: アンチアンドロゲンに関する基礎的, 臨床的研究—前立腺腫瘍(肥大と癌)のアンドロゲン依存性とアンチアンドロゲン剤の応用—. *ホルモンと臨床* **28**: 899-928, 1980
 - 7) 志田圭三, 近藤 厚, 高井修道, ほか: 前立腺肥大症に対する chlormadinone acetate (CMA) の臨床効果—二重盲検法による Hexestrol との比較—. *ホルモンと臨床* **27**: 1159-1172, 1979
 - 8) 山中英寿, 古作 望, 牧野武雄, ほか: 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
 - 9) 志田圭三, 小柳知彦, 川倉宏一, ほか: 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
 - 10) Sudo K, Yoshida K and Nakayama R: Specific interaction of radioactive anti-androgen TSAA-291 with androgen receptor in rat prostates. *Acta Endocrinol* **100**: 473-480, 1982
 - 11) Okada K, Oishi K, Yoshida O, et al. Study of the effect of an anti-androgen (Oxendorone) on experimentally induced canine prostatic hyperplasia. II. Endocrinological analysis. *Urol Res* **16**: 73-78, 1988
 - 12) 岡田謙一郎, 蟹本雄右, 荒田陽一, ほか: プロステチンによる治療と手術の適応性について. 前立腺肥大症診療マニュアル, 前立腺研究財団編. 金原出版, 東京, 217-224, 1990
 - 13) Caine M, Perlberg S and Gordon R: The treatment of benign prostatic hypertrophy with flutamide (SCH13521): A placebo-controlled study. *J Urol* **114**: 564-568, 1975
 - 14) Stone NN: Flutamide in treatment of benign prostatic hypertrophy. *Urology (Suppl)* **34**: 64-68, 1989
 - 15) Gormley GJ, Stoner E, Rittmaster RS, et al.: Effects of Finasteride (MK-906), a 5 α -reductase inhibitor, on circulating androgens in male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* **70**: 1136-1141, 1990
 - 16) 棚橋善克: 抗男性ホルモン剤投与中止後の前立腺内腺, 外腺重量の変化“前立腺肥大症診療マニュアル”前立腺研究財団編. 金原出版, 東京, 225-232, 1990
 - 17) 澤村良勝, 三浦一陽, 柳下次雄, ほか: 前立腺肥大症における TSAA-291 の治療成績—超音波計測による前立腺の縮小効果を中心として. *泌尿紀要* **25**: 621-626, 1979
 - 18) 熊本悦明, 山口康宏, 佐藤嘉一, ほか: 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—. *泌尿紀要* **36**: 213-226, 1990
 - 19) Caine M, Perlberg S and Meretyk S: A placebocontrolled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction *Brit J Urol* **50**: 551-554, 1978
 - 20) 熊本悦明, 塚本泰司, 高木良雄, ほか: 前立腺症に対する oxendolone と α -遮断薬 bunazosin hydrochloride の有効性の検討—単独使用, 併用使用の 3 群比較による検討—. *泌尿紀要* **33**: 1921-1941, 1987

(Received on April 9, 1991)
(Accepted on April 30, 1991)