

前立腺肥大症に対するオキシンドロンの使用経験

—臨床効果と血清脂質への影響について—

広島大学医学部泌尿器科学教室(主任:仁平寛巳教授)

安川 明廣・仁平 寛巳

国立福山病院泌尿器科

松 木 暁

広島総合病院泌尿器科

藤井 元広・藤原 英祐

双三中央病院泌尿器科

北 野 太 路

尾道総合病院泌尿器科

児 玉 光 人

中国労災病院泌尿器科

鵜 飼 麟 三

広島市立安佐市民病院泌尿器科

田 戸 治

島根県立中央病院泌尿器科

相模 浩二・姫野 安敏

CLINICAL EXPERIENCE WITH OXENDOLONE
FOR TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA—CLINICAL EFFICACY AND EFFECTS ON SERUM
LIPIDS AND LIPOPROTEIN FRACTION LEVELS—

Akhiro YASUKAWA and Hiromi NIHIRA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Director: Prof. H. Nihira, M.D.)*

Satoru MATSUKI

From the Department of Urology, Fukuyama National Hospital

Motohiro FUJII and Hidesuke FUJIWARA

From the Department of Urology, Koseiren Hiroshima General Hospital

Taiji KITANO

From the Department of Urology, Futami Central Hospital

Mitsuto KODAMA

From the Department of Urology, Onomichi General Hospital

Rinzo UKAI

From the Department of Urology, Chugoku Rosai Hospital

Osamu TADO

From the Department of Urology, Hiroshima Municipal Asa Citizens Hospital

Kohji SAGAMI and Yasutoshi HIMENO

From the Department of Urology, Shimane Prefectural Central Hospital

Forty-three patients with benign prostatic hyperplasia were treated with weekly i.m. injections of 400 mg oxendolone for 12 weeks.

The subjective symptoms were improved in 83% of these patients. Residual urine was decreased significantly and Q_{max} was increased by this treatment.

Serum VLDL level was suppressed significantly, whereas the levels of LDL, total

cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were changed little. Atherosclerotic index and the ratio of (total cholesterol-HDL-cholesterol) to (HDL-cholesterol), was not influenced by the treatment. No severe side-effect was found.

These findings suggest that oxendolone is the drug of choice for non-surgical treatment of benign prostatic hyperplasia.

Key words: Oxendolone, Uroflowmetry, Serum lipids, Lipoprotein

結 言

オキシンドロン (プロステチン®) 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 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one である。本剤は主として androgen target organ の androgen receptor における androgen との競合的拮抗と 5 α -reductase 活性の抑制により anti-androgen 作用を発揮すると考えられている^{1,2)}。しかしながらオキシンドロンの血清脂質動態におよぼす影響については不明の点が多い。ここでは前立腺肥大症患者の本剤投与による臨床効果とともに血清脂質におよぼす影響について検討したので報告する。

対象ならびに方法

1) 対象

広島大学医学部附属病院泌尿器科ならびに関連病院の泌尿器科を訪れた前立腺肥大症患者43例を対象とした。対象とした症例は一括して Table 1. にあげた。平均年齢は68.6歳であった。

2) 投与方法

原則として1週間の経過観察期間をおいたのち、これらの患者に対して、オキシンドロンを週1回2バイアル(400mg)ずつ、12週間、筋肉内注射により連続投与した。

3) 観察項目

- a. 夜間排尿回数
- b. 排尿困難: 排尿開始の遅れ, 排尿時間の延長, 排尿時のいきみ, 尿線の勢いの低下について5段階 (Table 2) にわけて6週ごとに検討した。
- c. 残尿感: 程度を4段階 (Table 2) にわけて検討した。
- d. 残尿量および尿流測定: 投与前, 投与6週後, 12週後に測定した。
- e. 血清脂質の測定: 総コレステロール, トリグリセライド, HDL-コレステロール, VLDL, LDL につき投与前, 投与6週後および12週後に測定した。
- f. 安全性の検討: 赤血球数, 白血球数, 血色素

量, ヘマトクリット値, 血小板数, 血清総蛋白, A/G比, Al-P, GOT, GPT, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチンを投与前, 投与12週後に測定した。

4) 効果判定

効果判定は著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化の5段階にわけて評価した。自覚症状および他覚所見判定については上記の項目を算定し, 総合的に改善度の判定をおこなった。

結 果

1) 総合評価について (Table 3)

自覚症状の改善度についてみると投与6週後では改善26.2%, やや改善40.5%, 不変33.3%で, 12週後では著明改善7.3%, 改善39.0%, やや改善36.6%, 不変17.1%であった。他覚所見についてみると投与6週後では改善7.7%, やや改善34.6%, 不変57.7%であり, 12週後では著明改善5.0%, 改善27.5%, やや改善30.0%, 不変35.0%であり, いずれも投与12週後の方ですぐれた改善度が得られた。

2) 排尿困難度について (Table 4)

排尿困難度と残尿感の推移をみると, 投与6週後で残尿感および再延性排尿困難に改善をみたが, 遷延性排尿困難や尿線, いきみについては有意な改善はみられなかった。しかし, 投与12週後ではこれらすべてに有意な改善がみられた。

3) 尿流測定ならびに残尿について

最大尿流率 (以下 Q_{max} と略) は排尿量に影響を受けることが知られている³⁾。著者は排尿量が100ml以上であった14例の症例について Q_{max} および残尿率の推移を検討した (Fig. 2)。 Q_{max} は投与前, 6週後, 12週後でそれぞれ 9.22 ± 2.01 (mean \pm S.E.)

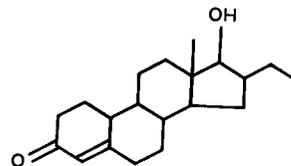


Fig. 1. オキシンドロンの化学構造式

Table 1. 対象症例一覧表

症例	年齢	合併症	投与量 (mg×回)	自覚症状改善度 ^{注)}		他覚所見改善度 ^{注)}		副作用
				6週後	12週後	6週後	12週後	
1	T.K.	65	喉頭癌	400×12	不変	改善	や改	改善
2	K.N.	63	なし	400×12	や改	や改	や改	改善
3	N.S.	72	糖尿病	400×12	不変	不変	不変	不変
4	O.M.	79	なし	400×12	や改	改善	や改	や改
5	T.S.	73	虚血性心疾患 慢性肝炎・高血圧症	400×12	や改	改善	不変	や改
6	S.Y.	57	なし	400×12	不変	不変	不変	不変
7	A.T.	71	なし	400×12	改善	著改	—	改善
8	O.T.	71	脳血栓	400×12	や改	改善	不変	不変
9	M.T.	65	なし	400×12	や改	や改	や改	や改
10	K.D.	61	なし	400×12	不変	や改	不変	改善
11	N.T.	75	高血圧症	400×12	不変	不変	不変	不変
12	K.H.	68	なし	400×12	改善	著改	改善	著改
13	O.M.	71	糖尿病	400×12	や改	や改	や改	改善
14	O.S.	61	なし	400×12	不変	や改	不変	や改
15	H.T.	65	なし	400×12	や改	や改	不変	不変
16	N.K.	67	なし	400×12	や改	改善	や改	改善
17	H.T.	70	カリエス	400×12	や改	や改	—	や改
18	H.J.	60	なし	400×12	改善	改善	—	改善
19	N.T.	78	なし	400×12	や改	や改	—	不変
20	N.S.	81	循環器系疾患	400×10	や改	や改	—	不変
21	K.K.	78	なし	400×12	や改	や改	—	不変
22	Y.R.	70	高血圧症	400×12	改善	改善	不変	不変
23	T.S.	71	虚血性心疾患	400×12	不変	不変	や改	や改
24	U.Y.	77	なし	400×12	不変	や改	不変	や改
25	F.S.	66	狭心症・糖尿病	400×12	不変	不変	不変	や改
26	N.S.	71	陰嚢水腫	400×12	—	や改	—	や改
27	H.K.	73	なし	400×12	不変	著改	—	著改
28	T.Y.	61	なし	400×12	改善	改善	—	不変
29	H.R.	81	虚血性心疾患	400×12	や改	改善	—	改善
30	T.A.	81	狭心症・高血圧症	400×12	不変	改善	—	や改
31	F.M.	60	なし	400×7	改善	—	—	—
32	I.S.	81	なし	400×12	不変	改善	—	改善
33	M.T.	58	糖尿病	400×12	不変	不変	—	悪化
34	I.H.	68	高血圧症	400×12	や改	や改	不変	不変
35	H.T.	60	なし	400×12	不変	不変	不変	不変
36	S.S.	70	なし	400×12	改善	改善	改善	改善
37	I.T.	68	なし	400×12	や改	改善	不変	や改
38	S.I.	57	なし	400×12	改善	改善	や改	改善
39	S.M.	46	なし	400×9	改善	—	や改	—
40	O.T.	61	なし	400×12	や改	や改	不変	不変
41	T.T.	75	なし	400×12	改善	改善	—	不変
42	K.K.	70	慢性肝炎	400×12	や改	や改	—	—
43	S.S.	73	なし	400×12	改善	改善	—	や改

注)改善度：著明改善(著改)、改善、やや改善(や改)、不変、悪化の5段階評価

ml/sec, 11.55±1.64 ml/sec, 11.36±1.49 ml/sec, 残尿率は 28.3±4.5%, 16.0±3.4%, 14.5±3.2%であった。残尿率は投与6週後, 12週後で有意な減少がみられ, Q_{max}も投与12週後では改善の傾向が認められた。

4) 血清脂質について

Fig. 3 は本剤投与前後の LDL, VLDL, トリグリセライドの推移を示したものである。

VLDL は投与前 133±20 (mean±S.E.) mg/dl,

6週後 111±16 mg/dl, 12週後 103±15 mg/dl で, オキシンドロンの投与により低下することがあきらかとなった。LDL および トリグリセライドについては投与前後で有意な変動は認められなかった。

Fig. 4 は総コレステロール, HDL-コレステロールおよび動脈硬化指数〔総コレステロール-(HDL-コレステロール)/HDL-コレステロール〕の推移を示したものである。総コレステロール, HDL-コレステロール値はそれぞれ投与前 192±7 mg/dl, 50.7

±3.2 mg/dl であり、いずれも本剤の投与によって有意な変動はみられなかった。動脈硬化指数は投与前3.09±0.27, 6週後3.06±0.23, 12週後3.05±0.24と正常範囲内で有意な変動は認められなかった。

5) 血液一般検査および副作用について

1例に本剤投与12週後、GOT, GPTの軽度上昇がみられた。また注射部位軽度疼痛を訴えたものが1例あったが、いずれも副作用としては軽度であり、その他の症例では自他覚的副作用はみられなかった。

Table 2. 排尿困難度と残尿感の重症度評価基準

項目	評価基準
遅延性	1. スムーズに出る
	2. や、時間がかかる
	3. かなり時間がかかる
	4. 非常に時間がかかる
	5. 全く出ない
排 滯 延 性	1. 若い時と同様ごく普通である
	2. や、時間がかかる
	3. かなり時間がかかる
	4. 非常に時間がかかる
	5. 全く出ない
尿 困 難 度	1. 尿線の太さや弧を描く状態は若い時と変わらない
	2. 尿線は少し細いように思う
	3. 勢いがなく時には弧を描かず途切れることもある
	4. 出はじめから滴状でやと出る程度である
	5. 全く出ない
い き み	1. 特に意識しなくても普通に排尿できる
	2. 時々意識して腹に力を入れねば排尿できないことがある
	3. 相当力を入れても出にくい時がある
	4. 排尿のあいだ中いつも力まないと尿が出ない
	5. 全く出ない
残 尿 感	1. 全くない
	2. 時々ある
	3. しばしばある
	4. いつもある

考 察

Androgenの標的器官である前立腺でオキシセンドロンが androgen に対して競合的拮抗阻害を示すことから、本剤は前立腺肥大症の保存的治療薬剤として用いられている^{4,5)}。

著者はオキシセンドロンの前立腺肥大症における臨床効果とともに、本剤の血清脂質動態に及ぼす影響について検討した。自覚症状の改善度を見ると排尿困難は12週投与後で有意な改善がみられた。尿流測定ではQmaxについてみると、12週投与後に改善傾向が認められた。残尿率についてみると6週後、12週後に著明に低下した。400 mg/週投与で自覚症状と他覚所見に改善が得られたことは、本剤の臨床的有効性が高く評価できるものと考えられる。

つぎにオキシセンドロン投与による血清脂質の変化を知るため、著者はトリグリセライド、総コレステロールの血清脂質のほかにもリポ蛋白の解析を試みた。一般にヒトの体内において、脂肪は腸から吸収されたものも、肝臓で合成されたものもすべて蛋白と結合し、いわゆるリポ蛋白として移送される。このリポ蛋白は比重の差により、chylomicron, very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL) および high density lipoprotein (HDL) の4種に大別できる。Chylomicronは外因性トリグリセライドを、VLDLは内因性トリグリセライドを、LDLはコレステロールを、そしてHDLはリン脂質を、それぞれの主要構成脂質としている。Estrogen剤やgestagen剤の一部は血中トリグリセライドの増加をもたらすことが多くの人々により認められている^{6,7)}。他方、虚血性心疾患ではトリグリセライドと総コレステロールの増加がみられ、LDLやVLDL分画も増加する。このことから、estrogen剤投与例

Table 3. 総 合 評 価

項目	検査時期	合計	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
自覚症状	6週後	42		11 (26.2)	17 (40.5)	14 (33.3)	
	12週後	41	3 (7.3)	16 (39.0)	15 (36.6)	7 (17.1)	
他覚所見	6週後	26		2 (7.7)	9 (34.6)	15 (57.7)	
	12週後	40	2 (5.0)	11 (27.5)	12 (30.0)	14 (35.0)	1 (2.5)

()内は%

Table 4. 排尿困難度と残尿感の推移

		重症度					検定
		1	2	3	4	5	
排	遅延性 (N=38)	投与前	24	13	1		△ **
	6週後	4	26	7	1		
	12週後	12	23	2	1		
尿	蓄延性 (N=38)	投与前	21	17			** **
	6週後	3	28	7			
	12週後	6	29	3			
困	尿線の 状態 (N=39)	投与前	21	18			△ **
	6週後		29	10			
	12週後	2	33	4			
度	いきみ (N=27)	投与前	19	4	4		**
	6週後	5	15	5	2		
	12週後	7	19		1		
残尿感 (N=32)	投与前		16	12	4	—	* **
	6週後	3	20	8	1	—	
	12週後	9	20	3		—	

注) 重症度：Table 2の評価基準参照
 検定：Mann-WhitneyのU検定 (** P<0.01, * P<0.05, △ P<0.10)
 集計対象：投与前、6週後、12週後のデータが揃っている症例
 但し、投与前、6週後、12週ともに重症度1(症状なし)の症例は除いた。

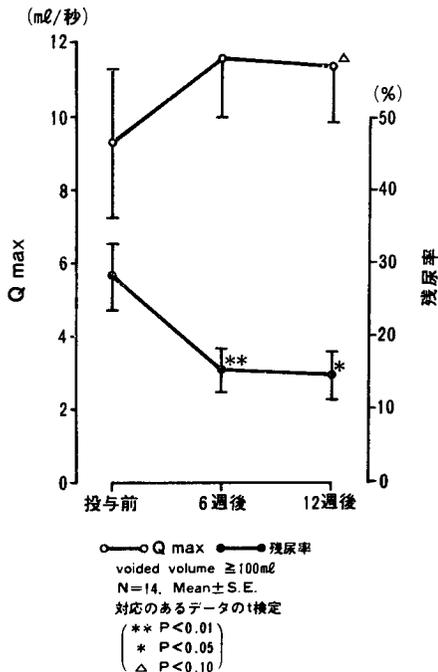


Fig. 2. 最大尿流率 (Qmax) と残尿率の推移

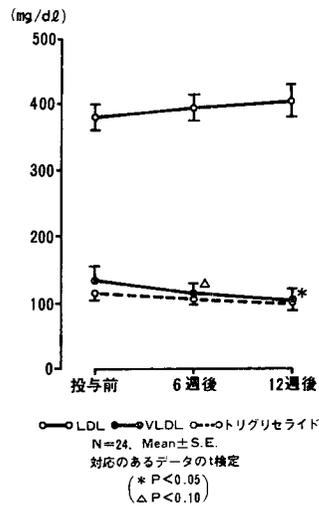


Fig. 3. LDL, VLDL およびトリグリセライドの推移

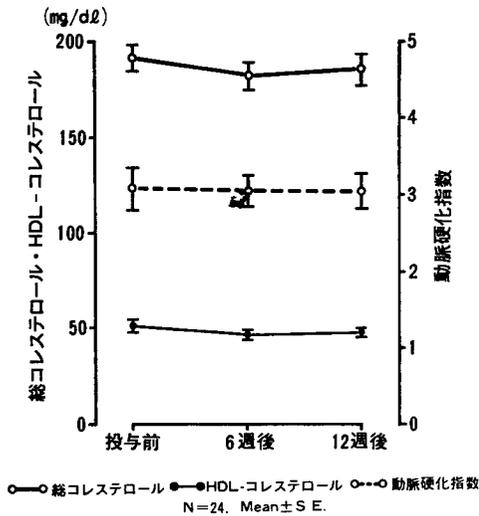


Fig. 4. 総コレステロール, HDL-コレステロールおよび動脈硬化指数の推移

における血管系障害の発来とこれらの脂質の増加とを関連させて考える見方がある^{8,9)}。

オキシンドロンについてみると、トリグリセライドや LDL 値は変化なく、VLDL は投与 12 週後でむしろ減少することがあきらかとなった。

いっぽう、動脈硬化指数は coronary risk factor をあらわすもののひとつと考えられている。これは [総コレステロール - (HDL-コレステロール)/HDL-コレステロール] 比をもってあらわすことができ、心血管系疾患ではこの比が増加するといわれている¹⁰⁾。オキシンドロンの動脈硬化指数におよぼす影響についてみると、本剤の投与ではまったく有意な変動はみられなかった。したがって、オキシンドロンは血清脂質にはほとんど影響をおよぼすこともなく、他の anti-androgen 剤と比較しても安全性が高い薬剤と考えられた。

以上のごとく、オキシンドロンは自覚的にもかなり高い改善度が得られ、副作用も少ないことから、高齢者で coronary risk factor が多い前立腺肥大症患者的の保存的治療薬剤として、有用性が高いと考えられた。

結 語

前立腺肥大症患者 43 例に対して、オキシンドロン(プロステチン®)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、その臨床効果とともに血清脂質動態におよぼす影響について検討した。

自覚症状の改善は、本剤投与 12 週後には 83% に認め

られ、残尿率も減少し、最大尿流率も全体として改善傾向が認められた。

オキシンドロン投与により VLDL が減少したが、LDL, 総コレステロール, トリグリセライド, HDL-コレステロール値の変動はみられなかった。さらに動脈硬化指数も全体として正常範囲内に留まり、重篤な副作用もなく、安全性が高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) Sudo K, Yoshida K, Akinaga Y and Nakayama R: 5 α -reduction of anti-androgen TSAA-291, 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one, by nuclear 5 α -reductase in rat prostates. *Steroids* 38: 55~71, 1981
- 3) 北野太路・榊 知果夫・中原 満・安川明廣・碓井 亜・中野 博・仁平寛己: 下部尿路閉塞性疾患における尿流動態の研究 I. 成人男子における正常尿流量に関する検討. *西日泌尿* 44: 695~701, 1982
- 4) 中村 勝・鮫島 博: オキシンドロンによる前立腺肥大症の治療成績. *西日泌尿* 44: 1527~1530, 1982
- 5) 勝見哲郎・川口光平・村山和夫・久住治男・前立腺肥大症に対する TSAA-291 長期投与時の有効性ならびに安全性に関する検討. 特に血中 hormone に対する影響. *泌尿紀要* 28: 1193~1200, 1982
- 6) Seal US, Doe RP, Byar DP, Corle MS and The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Response of serum cholesterol and triglycerides to hormone treatment and the relation of pretreatment values to mortality in patients with prostatic cancer. *Cancer* 38: 1095~1107, 1976
- 7) Hazzard WR, Spiger MJ, John BS, Bagdade MD and Bierman EL: Studies on the mechanism of increased plasma triglyceride levels induced by oral contraceptives. *New Eng J Med* 280: 471~474, 1969
- 8) 吉田英機・島田 誠・今村一男: 前立腺腫瘍にお

- ける血清脂質動態に関する臨床的研究. 第1報
前立腺肥大症および前立腺癌における血清脂質値
およびリポ蛋白分画について. 日泌尿会誌 71:
51~58, 1980
- 9) 吉田英機・島田 誠: 前立腺腫瘍における血清脂
質動態に関する臨床的研究. 第2報 前立腺癌患
者に対する estramustine phosphate disodium,
hexestrol および diethylstilbestrol 4,4-diphos-
phoric ester 投与による血清脂質値およびリポ
蛋白分画の変動について. 日泌尿会誌 71: 59~
69, 1980
- 10) 中村治雄: 動脈硬化指数の求め方. 日本医事新報
3041: 160~161, 1982

(1983年8月31日受付)