

前立腺肥大症に対するアリルエストレノールの臨床経験

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

郡 健二郎

栗田 孝

市立貝塚病院泌尿器科（部長：井口正典）

井口 正典

泉大津市立病院泌尿器科（医長・片岡喜代徳）

片岡 喜代徳

CLINICAL EFFECTS OF ALLYLESTRENOL ON
PROSTATIC HYPERTROPHY

Kenjiro KOHRI and Takashi KURITA

*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine**(Director: Prof. T. Kurita)*

Masanori IGUCHI

*From the Department of Urology, Kaizuka Municipal Hospital**(Chief: Dr. M. Iguchi)*

Kiyonori KATAOKA

*From the Department of Urology, Izumiohtsu Municipal Hospital**(Chief: Dr. K. Kataoka)*

Clinical effects of allylestrenol were studied on 26 patients with benign prostatic hypertrophy with urinary disturbances. Allylestrenol was administered at the dose of 50 mg/day given twice a day for more than 10 weeks. Evaluation of the drug efficacy was made based on urodynamic and ultrasonographic findings. One of the 26 cases dropped due to a side-effect (vertigo) and another due to defusal of treatment. The efficacy rate was 50%. Side-effects were observed in 2 cases (1 with decrease of potency and the other with vertigo) but were mild. It was concluded that allylestrenol is useful for treatment of urinary disturbances caused by prostatic hypertrophy.

Key words: Benign prostatic hypertrophy, Allylestrenol, Anti-androgen

緒 言

高齢化社会になるとともに増加している前立腺肥大症の治療法は、現在のところ手術療法が主流である。しかし、本疾患は55歳ぐらい以上の高齢者に発症する

ことから、手術が不可能になるほどの合併症を持つ症例も稀ではない。

また、最近では経尿道的に前立腺を切除するのが盛んになったとはいえ、手術は勿論、入院を嫌う人が多いことも事実である。さらに前立腺肥大症の初期段階

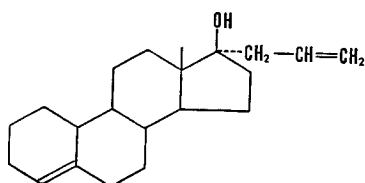
では、症状も軽かつまだ社会的に日々活動している年齢層が多いため、入院のうえ手術をするには、抵抗を感じるものがある。これらの場合には、薬物療法、特に抗男性ホルモン療法が最近行われ、比較的良好な結果を得ているようである¹⁻⁸⁾。

今回、われわれも前立腺肥大症に対し、抗男性ホルモン療法を試み、その治療効果を自覚症状の改善の有無とともに、他覚的検査、おもに経直腸的超音波断層法による前立腺の形態と重量の変化と、尿流量測定による排尿状態の変化とから観察検討したので報告する。

薬剤の組成と性状

使用した薬剤は、日本オルガノン（株）より提供された黄体ホルモン作用が強い合成ゲスターゲン製剤で一般名をアリルエストレノールと称し、化学名は 17 α -allyl-17 β -hydroxy-estr-4-ene で構造式は Fig. 1 に示すごとくである。

本剤は経口投与で強力な黄体ホルモン作用があることからすでに産科領域で流産の防止に広く用いられ



一般名：アリルエストレノール (allylestrenol)
化学名：17 α -allyl-17 β -hydroxy-estr-4-ene
分子式：C₂₁H₃₂O
分子量：300.48

Fig. 1. アリルエストレノールの構造式

ており、男性化作用、蛋白同化作用および卵胞ホルモン作用などはほとんどないとされている。なお、今回使用した製剤は、1錠中にアリルエストレノール 25 mg を含有する白色の錠剤である。

対象および投与法

1984年7月より翌年2月までに当院および関連病院を受診し、臨床症状、触診所見、尿道膀胱造影、経直腸的超音波検査などから前立腺肥大症と診断された26症例を対象とした。年齢は48歳から77歳におよび、平均は65.8歳であった。

投与法は1日 50 mg を2分して経口摂取させ、特に支障のない限り10週間以上連用することを原則とした。

効果判定は自覚症状と他覚所見から行った。自覚症状としては、夜間尿回数、排尿困難度と残尿感について問診し、特に排尿困難度に関しては、排尿開始の遅れ、排尿時間の延長、排尿時のいきみ、尿線の勢い低下の4項目について、症状の程度により4段階に分けて改善の程度を判定した。他覚所見としては、直腸内触診、尿流量測定と残尿量測定、経直腸的超音波断層法の各々の所見の変化を投与前後と比較した。尿流量計測の改善度の判定方法は、当科で従来から使用している尿量と最大尿流率 (maximum flow rate: MFR) との関係のノモグラムを用いた (Fig. 2)⁹⁾。これを用いて1ノモグラムユニット (NU) 以上良くなったものを改善とし、1 NU 以上悪くなったものを悪化とし、 ± 1 NU 未満の変動を不変とした。なお、尿量が100 ml 未満では Fig. 2 でも判るごとく NU を判定するには誤差が大きいため、参考値に留めた。超音波検査では前立腺肥大の形態学的検討とともに、すてに

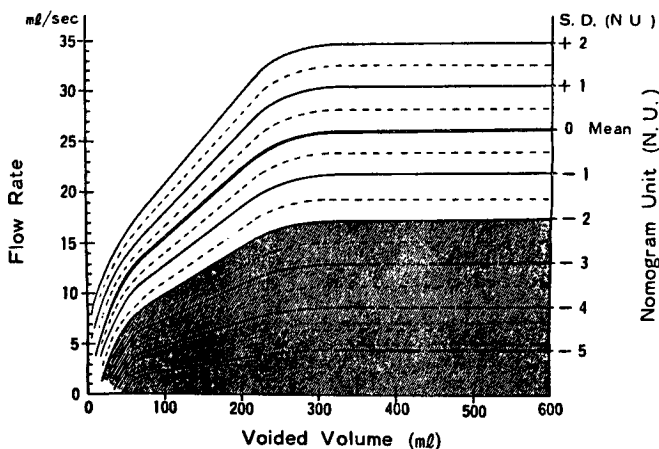


Fig. 2. 正常成人男子の MFR nomogram

Table 1. 症例一覧表

№	氏名	年齢	併用薬	投与期間(週)	有効性	安全性(副作用)	有用性	備考
1	MM	62	なし	11	不変	なし	特に有用とは思われない	
2	AK	59	抗生物質	18	軽度	"	やや有用	
3	KO	75	なし	19	"	"	"	
4	HS	57	"	16	著明	"	極めて有用	
5	EM	72	プロバンサイン ビタミン ユーロジン	"	"	"	"	
6	FE	68	なし	"	軽度	"	有用	
7	MN	67	"	20	不変	"	特に有用とは思われない	
8	KN	59	"	16	軽度	"	やや有用	
9	HU	71	"	19	中等	"	有用	治験直前に導尿
10	YT	65	"	16	著明	"	極めて有用	"
11	TT	75	"	22	中等	"	有用	
12	RH	74	"	12	"	"	"	
13	TO	76	リンデロン軟膏	16	軽度	"	やや有用	
14	TM	61	なし	20	著明	"	有用	
15	EI	59	抗生物質	12	軽度	"	やや有用	治験直前に導尿
16	TN	56	なし	16	中等	"	"	
17	MI	62	プロバンサイン トリプタノール	17	不変	"	特に有用とは思われない	
18	SW	68	スルガム	20	悪化	ポテンツ低下	好ましくない	治験後TUR施行
19	SI	48	なし	18	中等	なし	有用	
20	MD	67	"	16	不変	"	特に有用とは思われない	
21	TO	62	八味地黄丸	10	中等	"	有用	
22	HN	77	なし	16	"	"	"	
23	TY	76	"	16	不変	"	特に有用とは思われない	治験直前に導尿
24	HK	61	"	13	中等	"	有用	
25	KT	76	"	4	判定不能	"	判定不能	患者希望で投与中止
26	ET	58	"	8	"	めまい	"	副作用で投与中止、以後回復

Table 2. 改善状況一覧表(有効性判定可能24症例)

№	排尿開始の遅れ		排尿時間の延長		排尿時のいきみ		尿線の勢い低下		残尿感		直腸診		夜間尿回数		尿流量ピーク値		前立腺重量超音波計測(%)	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	6	7	-4.1	-(-3.3)		
2	3	1	3	2	2	1	4	2	3	2	3	3	3	5	(-1.0)	- 1.1		
3	3	2	3	2	2	2	3	2							-3.7	-2.2		
4	2	1	1	1	1	1	3	1	2	1	2	2	4	5	-4.1	-2.3	23.0	16.8
5	2	1	3	1	2	1	3	1	2	1	1	1			-1.8	-1.8	14.0	10.6
6	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	3	3			-2.1	-1.9	14.0	10.0
7	2	2	3	3	2	2	2	2	1	1	2	2	2	3	-1.2	-(-1.0)	13.0	23.5
8	3	2	3	1	2	1	2	1	2	1	3	2			-3.2	-3.0	14.1	30.1
9	4	2	4	2	1	1	2	2	2	2	3	3			-3.4	-0.2	16.0	18.9
10	4	1	4	1	4	1	4	2	4	1	3	2	5	5	-2.1	-2.4	19.0	13.0
11	4	2	4	2	4	1	4	3	2	1	5	5	3	3	-2.4	-2.3		
12	2	1	2	1	2	1	2	1	3	1	3	2	4	1	-2.7	-2.5	22.0	28.0
13	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	1	1			(-0.3)	-0.6	19.0	22.0
14	3	1	3	1	3	1	3	3	3	1	3	3			-5.1	1.2	24.0	30.2
15	3	3	3	2	3	2	3	2	2	2	3	3			-4.5	-(-2.5)	19.4	29.8
16	2	2	2	2	1	1	2	1	2	1	2	2			-2.5	-1.5	15.6	23.4
17	3	3	3	4	3	4	2	4			2	2			-3.2	-4.2	10.0	6.0
18	1	3	2	3	1	1	1	3	1	1	2	2	3	2	(-1.9)	-4.8	15.0	11.9
19	2	1	3	2	1	1	3	2	3	1	2	2	1	1	-4.0	-3.4	13.9	7.0
20	3	3	1	1	1	1	3	3	1	1	1	1	1	0			14.4	7.0
21	1	1	3	2	1	1	2	1	2	1	1	1	3	0			17.9	18.0
22	2	2	3	2	1	1	4	2	2	2	2	1	3	2			31.0	20.0
23	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	2	4	-3.6	-2.4	15.7	6.7
24	2	1	1	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1	1				

1: 正常
2: 軽度障害
3: 中等度障害
4: 高度障害

1: 鳩卵大
2: 小鳩卵大
3: 鳩卵大
4: 超鳩卵大
5: 鶯卵大

MFRのNomogramに従い
+2.0~-6.0に判定
(): 計測時尿量100ml
以下のデータ

Table 3. 自覚症状改善度一覧表

	改善	不変	悪化	合計
排尿開始の遅れ	12 (50.0)	11 ¹⁾ (45.8)	1 (4.2)	24
排尿時間の延長	13 (54.2)	9 ²⁾ (37.5)	2 (8.3)	24
排尿時のいきみ	9 (37.5)	14 ³⁾ (58.3)	1 (4.2)	24
尿線の勢い低下	15 (62.5)	7 (29.2)	2 (8.3)	24
残尿感	13 (59.1)	9 ⁴⁾ (40.9)	0	22

(): %

1)~4): 投与前および投与後共に正常の症例を各々 1) 3例, 2) 5例, 3) 10例, 4) 5例含む

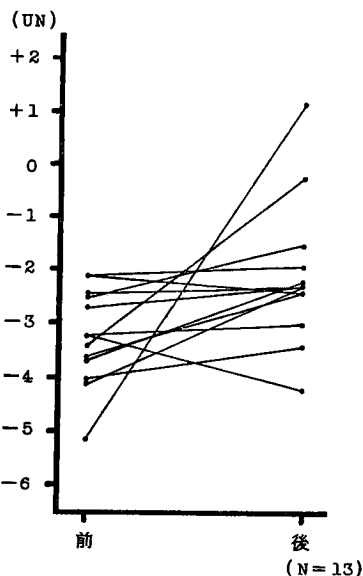


Fig. 3. 投与前および投与後の nomogram 判定

われわれが報告した方法¹⁰⁾により前立腺重量を計測した。

結 果

1) 臨床効果

臨床効果の検討は、後述する副作用および患者希望で投与を中止した2例を除き10週以上連日服用できた24例について行った (Table 1)。

自覚症状の改善度については、Table 2, 3 に示すごとく4項目からなる排尿困難の改善率は37.5~62.5%、不変は29.2~58.3%、悪化は4.2~8.3%であった。残尿感の改善率は59.1%、不変は40.9%で、悪化例はなかった。夜間尿回数の変化の検討は14例に行ったが、5例 (35.7%) で改善がみられたものの、悪化

Table 4. MFR 改善度

判定基準	例数 (%)
+1.0 NU 以上 (改善)	6 (46.2)
±1.0 NU 未満 (不変)	6 (46.2)
-1.0 NU 以上 (悪化)	1 (7.7)
合計	13

した症例も同数みられた。

他覚所見のうちで尿流量測定による改善度の検討は、測定時の尿量が100 ml 以上であった13例に対して行った結果、改善は6例 (46.2%)、不変も6例 (46.2%)、悪化は1例 (7.7%) であった (Fig. 3, Table 4)。なお、全体では、平均値で投与前-3.24 NU から投与後-2.12 NU と改善がみられた。正常値を一応-2 NU 以上と考えると、本剤投与前には正常例はなかったが、投与により4例が正常域となった。さらに、投与終了後4~8週間後に再び尿流量測定を行ったところ、6例中4例に NU が悪くなる傾向がみられた (Fig. 4)。

超音波断層法による前立腺の重量計測は、19例に行った。観察した19例全体をみると、投与後に前立腺重量が増加した症例もあり、投与前後で有意差はみられなかったが、20%以上重量が減少した症例が10例 (52.6%) もみられた (Fig. 5, Table 5)。

直腸内触診により前立腺の大きさの変化をみた23例では、4例 (17.4%) に縮小がみられたものの、残る19例 (82.6%) には変化はなかった。

残尿量測定は、患者がカテーテルを挿入されることを嫌ったこともあって数例にしか観察することができず、本剤による効果を述べるには至らなかった。参考

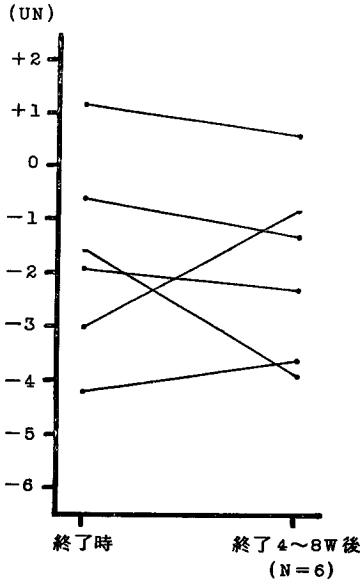
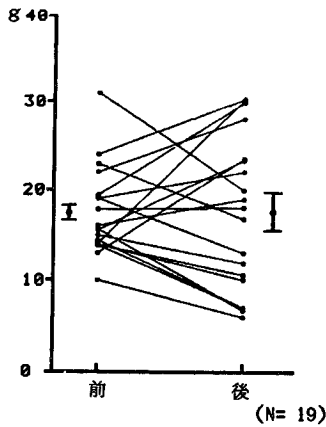


Fig. 4. 投与終了時および投与終了4~8週後の nomogram 判定



前 後 (N=19)
 平均値 17.42 17.52
 SD 1.13 1.95

Fig. 5. 超音波計測による投与前、後の前立腺重量

までに平均値を示すと投与前が 44.4 ml, 投与後が 38.6 ml であった。

以上の結果をもとにした主治医による総合効果判定では、著明改善 4 例 (16.7%), 中等度改善 8 例 (33.3%), 軽度改善 6 例 (25.0%), 不変 5 例 (20.8%), 悪化 1 例 (4.2%) であった。したがって中等度改善以上と判定された症例は、12 例 (50.0%) であった。

2) 副作用

副作用に関しては、自覚的には特にインポテンツの出現や性欲の低下に注意し、他覚的には血液一般検査

Table 5. 前立腺重量変化率

変化率	例数 (%)
20.0%以上縮小	10 (52.6)
5.1~19.9%縮小	0
±5.0%変化	1 (5.3)
5.1~19.9%増大	2 (10.5)
20.0%以上増大	6 (31.6)
合計	19

と乳房の変化を中心に本剤を投与した26例について調べた結果、2例(7.7%)にみられた。内訳は、ポテンツ低下1例(12週~20週)、めまい1例(5週目)であった(Table 1)。このうち投与を中止したものは、めまいの1例であるが、この症例については投与中止により症状は消失した。

3) 有用性

総合効果判定および副作用に関する安全性を勘案した有用性判定では、極めて有用3例(12.5%), 有用9例(37.5%), やや有用6例(25.0%), 特に有用とは思われない5例(20.8%), 好ましくない1例(4.2%)であり、有用以上の症例は12例(50.0%)であった。

考 察

前立腺肥大症の原因について、従来よりホルモン説、代謝栄養説、腫瘍説、人種的社会的要因などが挙げられ論議されているが¹¹⁾、未だ明らかでない。ただし、基礎的な実験的研究や臨床例から、現在のところホルモン説が最も有力である。すなわち、実験的研究においては Jacobi (1978)¹²⁾ によると、前立腺内の男性ホルモンの代謝は 5 α -reduction と 3-keto-reduction とによって、dihydrotestosterone と androstanediol とに変換されるが、ヒトの前立腺や肥大したイヌの前立腺では 3 α -androstanediol が増加していることから、本疾患の発病に androstanediol が関係すると述べている。また、Walsh と Wilson ら(1976)¹³⁾ は、estradiol と androstanediol とを除染した成犬に投与し、動物では初めてホルモンによる前立腺肥大を作っている。臨床例ではホルモン説を裏づける事実、前述のごとく加齢とともに本疾患が発症しやすいことや、宦官症や下垂体機能不全症では本疾患の発症がみられないこと、さらには睾丸摘除により前立腺が縮小することなどがある。

これらのことから、前立腺肥大症の保存的治療を考

えるにあたっては、抗男性ホルモン療法、特に副作用が卵胞ホルモンより少ない黄体ホルモンは合目的な治療法と考えられる。Geller ら (1965)¹⁴⁾ は、17 α -hydroxy-progesterone caproate を前立腺肥大症に投与し、自覚症状の改善は全例に、前立腺の大きさの縮小は80%にみた述べて以来、国内外で黄体ホルモン製剤の前立腺肥大症に対する有用性の報告は多く、今回使用したアリルエストレノールに関しても、動物実験をはじめ臨床例でその有用性が報告されている^{2~8)}。Sarker ら (1971)¹⁵⁾ によると、本剤により成熟ラットの前立腺重量の減少を認めており、しかも睪丸の組織像には変化がなかったことから、下垂体や睪丸を介する作用ではなく、前立腺への直接作用が考えられている。志田ら (1970, 1972)^{1,16)} や山中ら (1983)⁹⁾ によると、投与量が少ないときは直接的な抗前立腺作用、すなわち、ジヒドロテストステロンとレセプターとの結合阻害により軽度の前立腺萎縮をきたすが、投与量が多くなると視床下部、下垂体抑制を介する間接的な作用も加わり前立腺萎縮は顕著になるといわれている。

今回、われわれも前立腺肥大症に対しアリルエストレノールの内服療法により自覚症状の改善の程度と、尿流量測定による排尿状態の改善度、および経直腸的超音波断層法による前立腺重量の変化などの他覚的所見を検討した。その結果、自覚症状では問診をした6項目のいずれにおいても約半数に改善がみられ、特に尿線の勢い低下と残尿感の改善に有用であった。この改善率は諸家の報告^{2,9)} に比べやや劣るが、その理由は自覚症状を6項目に細分化し、各々について問診した結果で、いずれかの項目で改善したものを捕えると、24例中19例 (79.2%) とさらに高い値になり、諸家の報告と同様になる。また興味深いことは、大森ら (1977)²⁾ も述べているごとく、改善をみた症例は6項目の中の大半の項目で改善がみられたが、非改善例ではいずれの項目でも改善がみられなかったことである。尿流量測定でも約半数に改善をみた。尿流量測定の判定は、前述のごとく尿量が100 ml 未満では誤差が大きいため、効果判定から除いた関係で自覚症状と尿流量測定との相関関係を考えるには症例数が少ないが、自覚的には著明に改善した症例でも尿流量測定では変化がない症例がみられた。この現象は前立腺肥大症に限らず、日常臨床例で認められる所見で、尿流量測定のスクリーニングとしての価値と限界を示すものである。また、超音波断層法による前立腺の重量計測では、投与前後に有意となる変化はなかった。黄体ホルモン製剤により前立腺重量が減少したとの報告例²⁾

もみられるが、多くは変化がなかったと述べている^{2,4,8)}。この違いは、前述の黄体ホルモンの前立腺肥大症に対する作用機序を考えると、正常の前立腺や初期の肥大症には縮小効果は大きい、一旦肥大が完成するとそれへの縮小効果は少なく、直接的な代謝への影響が少ないためと思われる。

さらに、われわれの症例では前立腺重量が5%以上増加した5症例中3症例に明らかに尿流量測定で改善がみられた一方で、5%以上減少した症例でも尿流量測定で改善がみられない症例があった。このように前立腺の大きさの変化と、自覚症状や尿流量測定の改善度とは必ずしも一致しないとの報告は多く、この理由は現在のところ不明ではあるが、排尿障害が必ずしも肥大した前立腺腫にのみ原因が存在するというのではなく、今後基礎的、臨床的に精細な検討を重ねる必要がある。

副作用に関しては、ほとんど問題にすぎものは現在のところ報告されていない。今回の検討でも1日50 mg を連日10週間以上投与したが、1例ずつにポテンツ低下とめまいの訴えがあった以外は明らかなものはなかった。

以上の結果から、前立腺肥大症に対する保存療法として、アリルエストレノールの内服療法は有意義なものと思われた。

結 語

前立腺肥大症26例に合成ゲスターゲン製剤であるアリルエストレノールを経口投与しその臨床効果と副作用につき検討した。

1) 投与方法と用量は、1日50 mg を分2で内服投与し、原則として10週間以上連日投与した。

2) 10週間以上投与し得た24例において自覚症状の改善は、排尿困難度を4項目に細分化し、それらと残尿感、夜間尿回数について問診したところ、各項目とも約半数の症例で改善をみ、全体では79.2%に改善をみた。

3) 他覚的検査のうち、尿流量測定では13例中6例に明らかな改善がみられた。また、経直腸的超音波断層法による前立腺重量計測では、投与前後において有意差はみられないものの19例中10例に明らかな縮小がみられた。

4) 副作用は、ポテンツ低下、めまいが各1例にみられた。このうちめまいを訴えた症例は投与中止としたが、症状は直ちに消失した。

5) 前立腺肥大症の保存的治療法として、アリルエストレノールは経口剤で投与しやすく、臨床効果もま

ずまずの成績であり、副作用もほとんどないことから、臨床上有用と考えられる。

文 献

- 1) 志田圭三・島崎 淳・浦野悦郎・栗原 寛・高橋 溥朋・古谷信雄・田谷元祐：アンドロゲンの前立腺に対する作用機序に関する研究 第三編 合成ゲスターゲン剤の抗アンドロゲン効果(附) chlormadinone acetate による前立腺肥大症治療。日泌尿会誌 **63** : 109~128, 1972
- 2) 大森弘之・田中啓幹・天野正道：前立腺肥大症の gestagen 療法—ゲスタノン (allyl-estrenol) 経口投与の検討—。泌尿紀要 **23** : 871~875, 1977
- 3) 竹内弘幸・山内昭正・大和田文雄・福井 敏：前立腺肥大症に対する Gestanon® (allylestrenol) の臨床効果。泌尿紀要 **24** : 1095~1099, 1978
- 4) 村田庄平・大江 宏・斎藤雅人：前立腺肥大症に対する Allylestrenol (ゲスタノン) の使用経験。医学と薬学 **2** : 421~424, 1979
- 5) 山中英寿・古作 望・牧野武雄・志田圭三・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
- 6) 高山秀則・大城 清・林 正：Allylestrenol による前立腺肥大症の治療。泌尿紀要 **23** : 409~419, 1977
- 7) 吉田英機・高山智之・河合誠郎・大山正明・石原八十士・斎藤豊彦・今村一男：前立腺肥大症に対する Allylestrenol (Gestanon) の臨床的効果—経直腸的超音波断層法による前立腺の形態および重量の変化について—。泌尿紀要 **28** : 981~986, 1982
- 8) 山下翫世・伊藤 坦・西尾恭規：前立腺肥大症に対するゲスタノン (17 α -allyl-17 β -hydroxy-estr-4-ene) の使用経験について。泌尿紀要 **24** : 145~154, 1978
- 9) 八竹 直：尿流量測定 of 臨床的意義について。泌尿紀要 **27** : 1019~1024, 1981
- 10) 高田昌彦・植村匡志・永井信夫・金子茂男・郡健二郎・秋山隆弘・栗田 孝：前立腺疾患における経直腸的超音波断層法1900例の経験。日超医論文集 **43** : 341~342, 1983
- 11) 齊藤 泰・近藤 厚：前立腺肥大症・病因論。新臨床泌尿器科全書, 市川篤二・落合京一郎・高安久雄監修, 第一版, 第7巻B, p1~p13, 金原出版, 東京, 1984
- 12) Jacobi GH: Pathogenetische Untersuchungen zur prostatahyperplasie an Normalen und Adenomatosen Drüsen des Menschen und des Hundes: 3 alpha Reduction von Dihydrotestosteron. Endokrinologie **70**: 158~168, 1978
- 13) Walsh PG and Wilson JD: The induction of prostatic hypertrophy in the dog with androstanediol. J Clin Invest **57** : 1093~1097, 1976
- 14) Geller J, Bora R, Roberts T, Newman H, Lin A and Silva R : Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxyprogesterone caproate. JAMA **193**: 121~128, 1965
- 15) Sarkar SL and Jogi KV: Estrenols and male sex organs. part 1. Effect of a few structurally related 19-nortestosterone derivatives on sex organs of adult male albino rats. Indian J Med Res **59**: 768~773, 1971
- 16) 志田圭三・島崎 淳・高橋溥朋：前立腺肥大症のホルモン療法—特に分子生物学的見地からの検討—。日本医事新報 **2416** : 8~12, 1970

(1985年11月1日迅速掲載受付)