

## 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

- |  |  |
|--|--|
| 群馬大学医学部名誉教授<br>志 田 圭 三<br>北海道大学医学部泌尿器科学教室<br>(主任：小柳知彦教授)<br>小 柳 知 彦<br>市立小樽総合病院泌尿器科 (医長：川倉宏一)<br>川 倉 宏 一<br>共済連斗南病院泌尿器科 (科長：西田 亨)<br>西 田 亨<br>札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任：熊本悦明教授)<br>熊 本 悦 明<br>東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任：折笠精一教授)<br>折 笠 精 一<br>新潟大学医学部泌尿器科学教室<br>(主任：佐藤昭太郎教授)<br>佐 藤 昭 太 郎<br>厚生連長岡中央総合病院泌尿器科 (部長：武田正雄)<br>武 田 正 雄<br>群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任：山中英寿教授)<br>山 中 英 寿<br>千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任：鳥崎 淳教授)<br>鳥 崎 淳<br>国立国府台病院泌尿器科 (医長：北村 温)<br>北 村 温<br>東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室<br>(主任：竹内弘幸助教授)<br>竹 内 弘 幸* | 共済連稲田登戸病院泌尿器科 (医長：笥 龍二)<br>笥 龍 二<br>名古屋大学医学部泌尿器科学教室<br>(主任：三矢英輔教授)<br>三 矢 英 輔<br>富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室<br>(主任：片山 喬教授)<br>片 山 喬<br>金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任：久住治男教授)<br>久 住 治 男<br>京都府立医科大学泌尿器科学教室<br>(主任：渡辺 決教授)<br>渡 辺 決<br>滋賀医科大学泌尿器科学教室 (主任：友吉唯夫教授)<br>友 吉 唯 夫<br>岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任：大森弘之教授)<br>大 森 弘 之<br>岡山市立市民病院泌尿器科 (部長：難波克一)<br>難 波 克 一<br>川崎医科大学泌尿器科学教室 (主任：田中啓幹教授)<br>田 中 啓 幹<br>長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任：斎藤 泰教授)<br>斎 藤 泰<br>社会保険稲築病院薬局 (薬局長：栗谷典量)<br>栗 谷 典 量**<br>浜松医科大学薬理学教室 (主任：中島光好教授)<br>中 島 光 好 |
|--|--|

### CLINICAL EFFECTS OF ALLYLESTRENOL ON BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY BY DOUBLE-BLIND METHOD

Keizo SHIDA

*A Professor Emeritus, School of Medicine, Gunma University*

\*現：社会保険三島病院

\*\*現：久留米大学医学部小児科学教室

Tomohiko KOYANAGI

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

Kohichi KAWAKURA

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

Tohru NISHIDA

*From the Department of Urology, Kyosairen Tonan Hospital  
(Chief: Dr. T. Nishida)*

Yoshiaki KUMAMOTO

*From the Department of Urology, Sapporo Medical College  
(Director: Prof. Y. Kumamoto)*

Seiichi ORIKASA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Tohoku University  
(Director: Prof. S. Orikasa)*

Shotaro SATO

*From the Department of Urology, Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. S. Sato)*

Masao TAKEDA

*From the Department of Urology, Nagaoka Koseiren Chuo General Hospital  
(Chief: Dr. M. Takeda)*

Hidetoshi YAMANAKA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Gunma University  
(Director: Prof. H. Yamanaka)*

Jun SHIMAZAKI

*From the Department of Urology, Chiba University School of Medicine  
(Director: Prof. J. Shimazaki)*

Yutaka KITAMURA

*From the Department of Urology, Kounodai National Hospital  
(Chief: Dr. Y. Kitamura)*

Hiroyuki TAKEUCHI

*From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University  
School of Medicine  
(Director: Associate Prof. H. Takeuchi)*

Ryuji KAKEI

*From the Department of Urology, Kyosairen Inada Noborito Hospital  
(Chief: Dr. R. Kakei)*

Hideo MITSUYA

*From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine  
(Director: Prof. H. Mitsuya)*

Takashi KATAYAMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University  
(Director: Prof. T. Katayama)*

**Haruo HISAZUMI**

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University  
(Director: Prof. H. Hisazumi)*

**Hiroki WATANABE**

*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine  
(Director: Prof. H. Watanabe)*

**Tadao TOMOYOSHI**

*From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science  
(Director: Prof. T. Tomoyoshi)*

**Hiroyuki OHMORI**

*From the Department of Urology, Okayama University, Medical School  
(Director: Prof. H. Ohmori)*

**Katsuichi NANBA**

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

**Hiroyoshi TANAKA**

*From the Department of Urology, Kawasaki Medical School, Kurashiki  
(Director: Prof. H. Tanaka)*

**Yutaka SAITO**

*From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine  
(Director: Prof. Y. Saito)*

**NORIKAZU KURIYA**

*From the Department of Pharmacy, Shakaihoken Inachiku Hospital  
(Chief: Dr. N. Kuriya)*

**Mitsuyoshi NAKASHIMA**

*From the Department of pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine  
(Director: Prof. M. Nakashima)*

A double blind comparative clinical trial was performed with allylestrenol (AE) and chlormadinone acetate (CMA) to investigate the clinical efficacy of AE on prostatic hypertrophy. Both drugs were administered orally for 12~16 weeks in a daily dose of 50 mg.

With both drugs marked improvement of disorders of micturition and a slight decrease in the size of the hypertrophied prostatic node were observed. No significant difference was observed between the two drugs in the overall efficacy of the treatments.

Significant improvement of practically all parameters used for evaluation of results was observed with both drugs following treatment. Ultrasonotomographic examination revealed diminution of the size of the prostatic node and x-ray examination of the ureter showed improvement in elevation of the fundus of the bladder. These improvements were better after CMA treatment than after AE treatment. With all other parameters used no significant difference was observed between the two drugs.

Mild adverse effects such as loss of sexual desire and potency were observed in a few cases. The incidence of side-effects was lower following AE treatment, and the incidence of loss of sexual desire and potency was significantly lower after AE than after CMA.

Taking into consideration efficacy and safety of the treatments, no significant difference was observed in usefulness between the two drugs, and we were able to confirm the usefulness of AE for the conservative treatment of prostatic hypertrophy.

**Key words:** Benign prostatic hypertrophy, Antiandrogen, Allylestrenol

## 緒 言

前立腺肥大症は、中・高年男子の健康をむしろ成人病の最たるものである。近年社会の高齢化に伴い肥大症患者の急激な増加がみられ、保存的薬物療法開発が鋭意進められてきた。幸いなことに、わが国においては数年前から酢酸クロルマジノン、オキセンドロンが前立腺肥大症治療薬としての認可を得て広く使用され、満足すべき臨床成果をあげている。いずれも肥大結節の生化学的特性にもとづき開発されたステロイド性アンチアンドロゲン剤である。

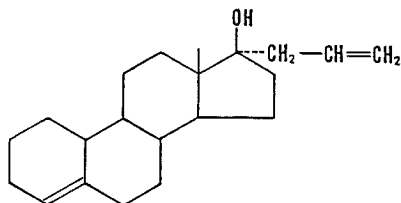
今回検討の対象となったアリルエストレノール（以下 AE と略）は、合成ゲスターゲン剤として広く使用されていたものである（Fig. 1）。基礎的研究にて酢酸クロルマジノンに匹敵する強力なアンチアンドロゲン作用が確認されるに至り、前立腺肥大症への臨床応用が各方面で試みられ、満足すべき臨床効果が得られている<sup>1-9)</sup>。さらに、今回の報告に先立って行なわれた AE の臨床用量決定試験にて、50 mg/日 投与が至適用量であることが確認されている<sup>10)</sup>。

今回は多数の医療機関の協力のもと、酢酸クロルマジノン（以下 CMA と略）を対照とし二重盲検法群間比較試験を行なったので報告する。

## 試 験 方 法

### 1 試験参加施設

本試験は北海道大学、札幌医科大学、東北大学、新潟大学、群馬大学、千葉大学、東京医科歯科大学、名古屋大学、富山医科薬科大学、金沢大学、京都府立



一般名：アリルエストレノール (allylestrenol)  
化学名：17 $\alpha$ -allyl-17 $\beta$ -hydroxy-estr-4-ene  
分子式：C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O  
分子量：300.48

Fig. 1. アリルエストレノールの構造式

医科大学、滋賀医科大学、岡山大学、川崎医科大学、長崎大学およびそれらの関連施設計21施設で行なわれた。その施設名および担当医師名、本試験における判定委員会（以下委員会と略）およびコントローラーは、Table 1 に示す構成である。

### 2 症例の選択

#### 試験期間と対象

1984年3月当初より1985年4月末までの間に上記施設に来院した排尿障害を訴える前立腺肥大症患者を対象とした。ただし、4月～8月に投薬を開始する場合は軽度症例は可能な限り避けることとし、各群80例ずつ、計160例を予定した。

#### 除外規定の設定

- 1) 前立腺肥大症を除く器質的疾患による排尿障害のあるもの。
- 2) 前立腺癌および前立腺炎を合併するもの。
- 3) 精神病、神経系疾患（神経因性膀胱を含む）などを合併するもの。
- 4) 肝機能障害、心・血管障害ならびに高度の腎機能障害のあるもの。
- 5) 膀胱内に留置カテーテルを装用のもの。
- 6) 過去に抗前立腺薬（ホルモン製剤）による治療を受けたもの。
- 7) 本試験開始前2週間以内に抗前立腺薬以外の前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬（エビプロスタット、パラプロストなど）を服用しているもの。
- 8) その他、医師の判断で不適当と認められたもの。

急性尿閉症例は、そのままでは本試験の対象とするには不適當である。ただしこの場合には、導尿、抗炎症剤、抗生剤などで処置し、症状が緩解してから1～2週間後ならば差しつかえない。重篤な尿路感染症が認められる場合も同様である。まず感染症に対する治療を行ない、ある程度緩解してから本試験を行なえば差しつかえない。なお、以上の際には、その旨を調査表に記載するものとした。

#### 脱落規定の設定

- 1) 治療期間中の服薬、併用薬などにおける規約違反
- 2) 投与期間の終了をまたずに患者の都合により投

Table 1. 参加施設・判定委員会・コントローラー

1. 参加施設（施設および担当医師）			
北海道大学医学部附属病院泌尿器科	小柳知彦	坂下 茂	出村孝義
市立小樽総合病院泌尿器科	川倉 宏一		
共済連斗南病院泌尿器科	西田 亨	草階 佑幸	
札幌医科大学附属病院泌尿器科	熊本悦明	丸田 浩	
東北大学医学部附属病院泌尿器科	折笠 精一	棚橋 善克	沼田 功
新潟大学医学部附属病院泌尿器科	佐藤昭太郎	上原 徹	北村康男
厚生連長岡中央総合病院泌尿器科	武田 正雄		
群馬大学医学部附属病院泌尿器科	山中英寿	今井 強一	
千葉大学医学部附属病院泌尿器科	島崎 淳	宮内 大成	
国立国府台病院泌尿器科	北村 温	山口 邦夫	
東京医科歯科大学医学部附属病院泌尿器科	竹内弘幸	東 四雄	
共済連稲田登戸病院泌尿器科	寛 龍二	加藤 幹雄	
名古屋大学医学部附属病院泌尿器科	三矢英輔	三宅 弘治	滝田 徹
富山医科薬科大学医学部附属病院泌尿器科	片山 喬		
金沢大学医学部附属病院泌尿器科	久住 治男	打林 忠雄	
京都府立医科大学附属病院泌尿器科	渡辺 映	大江 宏	
滋賀医科大学附属病院泌尿器科	友吉唯夫	高山秀則	小西 平
岡山大学医学部附属病院泌尿器科	大森弘之	大橋輝久	入江 伸
岡山市立市民病院泌尿器科	難波 克一	棚橋 豊子	
川崎医科大学附属病院泌尿器科	田中啓幹	木内 弘道	
長崎大学医学部附属病院泌尿器科	斎藤 泰	南 祐三	
2. 判定委員会			
委員長	志田 圭三	群馬大学医学部名誉教授	
委員	折笠 精一	東北大学医学部泌尿器科学教室教授	
委員	島崎 淳	千葉大学医学部泌尿器科学教室教授	
委員	三矢英輔	名古屋大学医学部泌尿器科学教室教授	
委員	大森弘之	岡山大学医学部泌尿器科学教室教授	
3. コントローラー			
第1コントローラー	栗谷 典量	社会保険稲築病院薬局長	
第2コントローラー	中島 光好	浜松医科大学薬理学教室教授	

与を中止したもの

以上の除外ならびに脱落の判定を含め、個々の症例の採否は key code 開封前に委員会で検討のうえ、決定した。

### 3 使用薬剤

被験薬

OrgAL-25（1錠中にアリルエストレノール 25 mg 含有）

対照薬

プロスタール錠 25<sup>®</sup>（1錠中に酢酸クロルマジノン

25 mg 含有）

両薬剤の剤形が異なるため、各薬剤ごとに placebo（乳糖）をそれぞれ作製した。識別不能性については、コントローラーが官能検査にて確認を行なった。

なお、含量、崩壊性試験などは星薬科大学薬剤学教室（主任 永井恒司教授）にて試験を行ない、両薬剤とも問題のないことを確認した。

### 4 薬剤の割付けと投与方法

被験薬群（AE 群）

OrgAL-25 の実薬 1 錠 + プロスタール錠 25<sup>®</sup> の

組 番

# Org. AL-25 調査表

施設名 \_\_\_\_\_

医師名 \_\_\_\_\_

患者氏名 \_\_\_\_\_ カルテNo \_\_\_\_\_

生年月日 明・大・昭 年 月 日 (才)

入院・外来 患者の試験承諾日 年 月 日

## 【評価】

有効性	主治医による判定 1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化 6. 判定不能
安全性	1. 軽度 2. 中等度 3. 重度 4. 不明
有用性	1. 副作用なし 2. 軽度の副作用あり 3. 中等度の副作用あり 4. 高度の副作用あり
中止及び脱落	1. 極めて有用 2. 有用 3. やや有用 4. 無用 5. 好ましくない
理由	昭和 年 月 日 (投与開始 遅後)
	1. 未改善 2. 副作用 3. 悪化せず 4. その他 ( )

\* 副作用が出現した場合、その経過及び処置を具体的に記載して下さい。

### 【排尿検査機種の記載について】

有尿区回数：○回又は○～○回と記載する。  
排尿区程度：患者の尿量に基づき4段階に分けて記載する。

例：は次の如くである。

- I) 排尿スタートの遅れ
- 4：2分以上
  - 3：1分以上2分未満
  - 2：20秒以上1分未満
  - 1：20秒未満
- II) 排尿時間の延長
- 4：4分以上
  - 3：2分以上4分未満
  - 2：1分以上2分未満
  - 1：1分未満
- III) 排尿時のいきみ
- 4：常にひどくいきまないと出ない
  - 3：相当いきまないと出にくいきみがある
  - 2：時々意識していきむことがある
  - 1：いきみを意識していない
- IV) 尿線の勢いの低下
- 4：殆んど尿線をなす尿流下の状態
  - 3：一応尿線をなすも尿を指かない状態
  - 2：尿線が十分尿を指かない状態
  - 1：正常

### 【評価について】

使用した薬剤の有効性、安全性ならびにこれを総合した有用性について、主治医の判定を記載する。  
尚、副作用による有効性は、毎日判定記載する。

### 【尿道レントゲン造影方法について】

- 1) 仰臥位にて造影剤(30～40ml)を注入し正面造影を行う(中心は恥骨上縁となるよう充分注意する)
- 2) 傾斜角度を45°とした補助台を用い斜位造影を行う。その場合、左右いずれを下にしてもよいが膀胱で統一すること。レントゲンフィルムのコピーを予め用意する。

### 【最大尿流量測定(家畜可能機)について】

重量測定方式にて測定し尿流量チャートのコピーを貼付する。

### 【経直腸的ラジオアルブミン法(家畜可能機)について】

経直腸的ラジオアルブミンを行い、スライス間隔は5mmとし、判定委員会にても別途に判定を行うので予めラジオアルブミンのコピーを用意する。

既往歴 (採明)	1. 無 2. 有 ( 回/年間)
現病歴	昭和 年 月 以来排尿困難 初診日 昭和 年 月 日
治療開始直前の尿閉	昭和 年 月 日より昭和 年 月 日まで
1. 無	
2. 有	期間：昭和 年 月 日より昭和 年 月 日まで
処置内容：	

併用療法を行った場合は、その詳細を以下に記載して下さい。

〔観察及び検査項目〕															
患者氏名	検査項目		排泄状態		尿量		尿成分		尿沈澱		その他		観察項目		
	月	日	回数	尿量	尿色	尿量	尿色	尿量	尿色	尿量	尿色	尿量	尿色	尿量	尿色

項目	検査方法	検査結果	検査範囲
ALP	検査方法	~	測定正常範囲
前立腺肥大症	検査方法	~	測定正常範囲

検査項目	尿				血				尿				検査項目				
	回数	尿量	尿色	尿沈澱	GOT	GPT	ALP	LDH	ZTT	血球数	BUN	尿酸	Na	K	Cl	Ca	検査項目
																	尿蛋白
																	糖
																	尿酸
																	尿素氮

検査項目	検査方法	検査結果	検査範囲
前立腺肥大症	検査方法	~	測定正常範囲

Fig. 2. 調査表

Table 2. 観察項目・時期一覧表

△：任意項目（実施可能施設のみ）

観 察 項 目		週 前	4	8	12	16
有 効 性 判 定	排 尿 困 難 度	○	○	○	○	○
	問 診 残 尿 感	○	○	○	○	○
	夜 間 尿 回 数	○	○	○	○	○
	残 尿 量	○	○	○	○	○
	尿 流 量	△		△		△
	前 立 腺 直 腸 内 触 診	○	○	○	○	○
	尿 道 レ ン ト ゲ ン 像 経 直 腸 的 超 音 波 断 層 像	○ △				○ △
安 全 性 判 定	乳 房 変 化	○	○	○	○	○
	性 欲 ・ ポ テ ン ツ の 低 下	○	○	○	○	○
	そ の 他 自 覚 的 副 作 用	○	○	○	○	○
	臨 床 検 査	○	○	○		○

placebo 1錠。

対照薬群（CMA 群）

プロスタール錠 25<sup>®</sup> の実薬1錠+OrgAL-25 の placebo 1錠。

投薬は1回2錠（実薬1錠+placebo 1錠）を1日2回朝・夕食後、16週間連続経口投与とした。なお、薬剤の割付けは被験薬群、対照薬群の各2症例分（計4症例分）を1組とし、各16週分を1セットとして40組（160症例分）をコントローラーが予め無作為に割付けを行なった。key code はコントローラーが保管した。

#### 5 併用療法

原則として自律神経系薬剤、性ホルモン剤、副腎皮質ホルモン剤などの併用療法は行わないこととした。ただし下記の処置は可とし、その際には調査表にその旨を記載することとした。個々の症例についてはkey code 開封前に委員会で検討することとした。

1) 治療経過中排尿困難が増悪した場合は、必要に応じて導尿、間欠自己導尿、留置カテーテル装用などの処置を行なう。

2) 投与期間中に合併症を併発した場合は、症状に応じ適切なる処置を行ないながら投与を続行する。

3) 軽度の尿路感染が存在する場合は、抗菌剤の投与を行なっても差しつかえない。

その他併用薬については、他科、他施設からの投与や患者が市販品を購入して服用している場合が考えられるので、十分なチェックを行なう。必要あれば患者から薬剤のサンプルを入手し調査することとした。

#### 6 投与期間、観察項目および観察時期

投与期間は16週間とし、投与経過においては Fig. 2 の調査表を用い、投与前、投与開始4、8、12、16週後に Table 2 のスケジュールに従い各観察項目の検討、副作用のチェックならびに臨床検査を施行した。

##### 1) 排尿障害についての自覚症状（問診）

排尿スタートの遅れ  
排尿時間の延長  
排尿時のいきみ  
尿線の勢いの低下  
残尿感

排尿困難度合計

夜間尿回数

##### 2) 排尿障害についての他覚的検索

残尿量測定

尿流量計測

##### 3) 前立腺腫瘍についての検索

前立腺直腸内触診

尿道レ線像（Thumann 計測を含む）

経直腸的超音波計測

##### 4) 副作用チェック（問診）

乳房変化—着色、硬結、疼痛

性欲・ポテンツの低下

その他の自覚的副作用

##### 5) 臨床検査

血液一般検査

血液生化学検査

尿検査



Table 3. 評価項目と評価判定基準

評価項目	Grade						評価判定法
	1	2	3	4	5	6	
1. 排尿スタートの遅れ	なし	軽度	中等度	高度	—	—	投与前後の状態を各Gradeにて評価し、前後の差をもって判定
2. 排尿時間の延長	なし	軽度	中等度	高度	—	—	
3. 排尿時のいきみ	なし	軽度	中等度	高度	—	—	
4. 尿線の勢いの低下	なし	軽度	中等度	高度	—	—	
排尿困難度合計	上記4項目の合計 (4~16の13 Grade)						
残尿量	なし	軽度	中等度	高度	—	—	
夜間尿回数	0	1~2回	3~4回	5~6回	7回以上	—	
残余尿量	0	1~9ml	10~29ml	30~59ml	60~99ml	100ml以上	
前立腺直腸内触診	鳩卵大	小鳩卵大	鳩卵大	超鳩卵大	鳩卵大	鳩卵大	

項目	評価判定法
尿流率	投与前後の対比により、著明改善、改善、不変の3段階に判定
尿道レントゲン像	投与前後の対比により、++、+、±、-の4段階に判定
前立腺重量	Thumann計測、超音波計測とも投与前後の推定重量の差をもって判定

備考：尿流量判定は全データを名古屋大学に一括収集し、三矢英輔教授のもとで統一見解にて評価判定した。  
 前立腺重量超音波計測は東北大学折笠精一教授のもとで、また尿道レントゲン像の変化ならびに Thumann 計測は群馬大学志田圭三  
 名誉教授のもとで処理が行なわれた。

血液一般検査の項目は、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット、血小板数である。血液生化学検査の項目は、GOT, GPT, AL-P, LDH, ZTT, PAP, 総コレステロール、総ビリルビン、BUN、総蛋白、Na, K, Cl, Ca であり、尿検査は糖、蛋白、ウロビリノーゲンについて施行。なお、副作用については担当医師が積極的に収集し、発現症例については追跡観察することとした。

#### 7 評価判定基準

##### 総合判定（有効性判定）

本試験の治療効果については、主治医判定のほかに委員会判定を併用した。全症例の調査表を一括収集し、尿道レ線像、超音波計測および尿流量計測を除くその他のすべての項目を考慮に入れ委員会にて判定を下したものである。治療効果総合判定は主治医、委員会ともに、次の5段階に判定した。

- ①著明改善
- ②中等度改善
- ③軽度改善
- ④不変
- ⑤悪化

##### 各観察項目についての評価判定

排尿困難度4項目、残尿感、夜間尿回数、残尿量と前立腺直腸内触診所見については、投与前・後の状態を各々 grade 化し、前後の差をもって改善評価判定の指標とした。また、尿流量計測、尿道レ線像による膀胱底挙上・尿道前立腺部変形ならびに Thumann 計測、超音波計測による前立腺重量については、投与前・後の対比により判定することとした。

なお、各観察項目についての評価判定基準を Table 3 に示す。

##### 安全性判定

乳房変化を含む自覚的副作用のほか、臨床検査の成績を勘案し、担当医師が次の4段階判定を行なった。

- ①副作用なし
- ②軽度の副作用あり
- ③中等度の副作用あり
- ④高度の副作用あり

##### 有用性の判定

主治医判定は担当医師の見解をそのまま採用した。

委員会判定は、委員会有効性判定と安全性判定とを勘案し何らかの副作用が認められた症例については、有効性判定に対応する有用性判定の段階より1段階低く判定したものである。主治医判定、委員会判定とも次の5段階判定を行なった。

- ①極めて有用
- ②有用
- ③やや有用
- ④無用
- ⑤好ましくない

#### 8 解析方法

対応のない名義尺度は  $\chi^2$  検定、Fisher 直接確率計算、順序尺度は Mann-Whitney の U 検定、間隔尺度は Student t 検定 (I) を、対応のある名義尺度は Mc-Nemar 検定、順序尺度は Wilcoxon 1 標本検定、間隔尺度は Student t 検定 (II)、共分散分析を用いた。検定結果については有意水準  $\alpha=0.05$  とした。

なお有効性判定では「中等度改善」以上、有用性判定では「有用」以上をもって各々有効性、有用性での直接確率計算を行ない、同様に安全性判定では、副作用発現の有無で直接確率計算を行なった。

Table 4. 症 例 内 訳

薬 剤	除 外		脱 落 投与12週未 満 ③	有効性判定 ④	合 計	安全性判定 ②+③+④	検定: $\chi^2$
	(初回のみ)	(対象外)					
	①	②					
A E	5	4	7	61	77	72	N S
CMA	3	6	9	57	75	72	
合 計	8	10	16	118	152	144	

NS: No significance

Table 5. 除外・脱落症例一覧表

薬剤	No.	組番	投与期間(週)	委員会での除外・脱落理由
除外	1	14組3番	16	軽度症例で対象外
	2	20組1番	8	初回投与時より留置カテーテル装用により排尿状態観察不能
	3	33組4番	16	軽度症例で対象外
	4	35組3番	12	初回投与時より自己導尿により排尿状態観察不能
A E	1	6組2番	4	4週以後来院せず投与期間不足
	2	11組4番	4	4週以後来院せず投与期間不足
	3	15組4番	1	症状悪化(排尿困難)で中止。投与期間不足
	4	18組2番	8	10週目前立腺炎併発で中止。投与期間不足
	5	24組2番	8	8週以後来院せず投与期間不足
	6	28組1番	4	4週以後来院せず投与期間不足
	7	37組4番	4	排尿困難，膀胱部不快感消失にて4週目来院せず投与期間不足
除外	1	4組2番	16	軽度症例で対象外
	2	5組2番	16	Hyper reflexia 合併により効果判定不能
	3	7組1番	8	治験前，TUR施行により効果判定不能
	4	33組1番	16	軽度症例で対象外
	5	36組3番	8	軽度症例で対象外
	6	39組2番	16	4，16週バルーン留置により排尿状態観察不能
CMA	1	3組2番	4	症状悪化(夜間尿10回以上)で中止。投与期間不足
	2	11組2番	4	症状悪化(夜間尿増加)で中止。投与期間不足
	3	12組2番	8	8週以後来院せず投与期間不足
	4	15組2番	4	4週以後来院せず投与期間不足
	5	20組4番	8	8週以後来院せず投与期間不足
	6	23組3番	2	2週後，近医にてTUR施行により中止。投与期間不足
	7	28組2番	4	4週以後長期間服薬せず投与期間不足
	8	37組2番	10	12週目，風邪で近医入院により中止。投与期間不足
	9	38組2番	4	4週以後来院せず投与期間不足

備考：初回のみ来院，以後不明の症例については本表の記載から省略した。

## 試験成績

### 1 症例の採択

投与が行なわれた総症例数は152例であったが，key code 開封に先立ち委員会にて個々の症例の調査表を検討し，採択可否を決定した。

まず，初回投薬されたが以後来院せずデータのなかった8例(①初回のみ)ならびに自覚的排尿障害のない軽度症例およびカテーテル留置などの10例(②対象外)は，本試験の目的に不相当と判定し除外例とした。次に投薬12週未満の16例(③12週未満)は脱落例とし，12週以上連続投与が行なわれた118例(④有効性判定)を有効性判定の対象とした。

安全性判定については，上記②，③，④合計の144例を対象とした。Table 4に以上の症例内訳を示すが，①～④の事項において両群間に症例の偏りはみられなかった。

なお，脱落・除外例の一覧表をTable 5に示す。

### 2 背景因子の検討

患者特性(被験集団の構成)

年齢，入院・外来治療の別，尿閉歴，現病歴，治験開始直前における排尿障害に対する処置ならびに合併症においてAE群とCMA群との間に有意な偏りはみられなかった(Table 6)。

各評価項目の投与前値

尿道レ線像のThumann計測前立腺重量において

Table 6. 有効性解析患者特性 (118症例)

NS: No significance

項 目		A	E	CMA	検定: $\chi^2$
年 齢	60歳未満	4	10	N S	
	60歳代	27	26		
	70歳代	25	17		
	80歳以上	5	4		
入院 / 外来	外 来	59	57	N S	
	入 院	2	0		
尿 閉 歴	な し	58	55	N S	
	1~2回/年	3	2		
現 病 歴	3カ月 未満	12	12	N S	
	3カ月以上1年未満	19	11		
	1年以上	28	31		
	不明	2	3		
治験直前尿閉 及び処置	な し	55	55	N S	
	導 尿	2	1		
	導 尿+薬 剤	1	0		
	その他	2	0		
	不 明	1	1		
合 併 症	な し	50	50	N S	
	あ り	11	7		

CMA 群が AE 群に比べ有意に軽かったが、症例数も少なく薬効判定にあまり問題ないと考えられ、その他の項目においては両群間に有意な偏りはみられなかったことから AE, CMA 両群は、同一母集団からの無作為抽出であると判断した (Table 7)。

### 3 有効性の検討

#### 総合判定

委員会判定をみるに、両群とも悪化症例はなく、少数の不変例がみられるのみで、満足すべき治療効果が得られている。しかも、両群間に有意差はみられなかった (Table 8)。

また、主治医判定にても同様の結果が得られている (Table 9)。

#### 各評価項目についての検討

各評価項目ごとに投与前・後の比較検討を行なった結果、排尿困難度4項目およびそれらの合計、残尿感、夜間尿回数、残尿量については両群とも有意な改善がみられ、しかも群間比較では有意差はみられていない (Table 10)。

前立腺の大きさ (重量) では、前立腺直腸内触診、Thumann 計測では両群ともに投与後有意な縮小がみられ、しかも群間比較では有意差はみられなかった。これに対し、超音波計測では CMA 群に有意な縮小がみられ、群間比較にても有意差が得られた (Fig. 3-1, 3-2)。

なお、前立腺重量については、尿道レ線像 (Thumann 計測) で投与前値で両群間に偏りがみられたこ

とを考慮し、Thumann 計測、超音波計測とも共分散分析にて解析した。

尿道レ線像の改善状況については群間比較の検討がなされ、膀胱底挙上改善において CMA 群が有意に優れているという結果が得られた。

なお、尿流量計測についても同様に群間比較検討がなされたが、両群間に有意差はみられなかった。

### 4 安全性の検討

#### 副作用

副作用の発現率は CMA 群15.3%に対し AE 群は5.6%であり、群間比較において AE 群の低率傾向がみられた。副作用の程度であるが、両群ともに高度なものはない (Table 11)。内容的には性欲・ポテンツの低下が大半を占めており、群間比較にて CMA 群の発現率が有意に高かった (Table 12)。このほか、Table 12 に示すような副作用が少数例にみられたが、性欲・ポテンツの低下を含め副作用はいずれも重篤なものではなく、経過観察し得た範囲では他剤に切替えた1例を除き、投薬終了後回復している (Table 13)。

#### 臨床検査

##### 1) 血液一般検査

赤血球数、ヘマトクリットは両群とも全般的にやや低下を示しているが、特に問題となった症例はなく、ほぼ正常域内の変動であった。その他の項目では特記すべき変化は認められていない。

##### 2) 血液生化学検査

Table 7. 投与前症状 (118 症例)

NS: No significance, \*\*: P<0.01

項 目		A	E	CMA	検定: $\chi^2$
夜間 尿回数	なし	3	1		N S
	1~2回	25	22		
	3~4回	23	24		
	5~6回	6	9		
	7回以上	3	1		
	不明	1	0		
排尿困難度合計	Grade 5	3	5		N S
	6	6	4		
	7	10	6		
	8	12	12		
	9	9	8		
	10	9	7		
	11	4	6		
	12	2	4		
	13	1	2		
	14	3	0		
	15	1	1		
16	1	2			
残 尿 感	な 軽	17	16		N S
	し 中	18	22		
	等	23	14		
	高	1	3		
	不 明	2	2		
残 尿 量	なし	1	2		N S
	1~9ml	5	8		
	10~29ml	21	17		
	30~59ml	14	14		
	60~99ml	7	6		
100ml以上	13	9			
不明	0	1			
前立腺 直 腸 内 触 診	鳩 卵 大	9	8		N S
	小 鷄 卵 大	28	25		
	超 鷄 卵 大	19	17		
	鷺 鷄 卵 大	4	7		
	1	0			
前立腺 重量	(X 線) 例 数	26	15		** (t-Test)
	平均 値	44.3	31.1		
	± S E	3.80	2.92		
前立腺 重量	(超音波) 例 数	17	20		N S (t-Test)
	平均 値	33.0	29.3		
	± S E	4.63	3.49		

Table 8. 有効性総合判定 (委員会判定)

NS: No significance

薬 剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	合 計	検 定
A E	17	24	11	9	0	61	U-test
(%)	(27.9)	(39.3)	(18.0)	(14.0)	(0.0)		N S
CMA	16	24	15	2	0	57	中等度改善以上
(%)	(28.1)	(42.1)	(26.3)	(3.5)	(0.0)		直接確率計算
合 計	33	48	26	11	0	118	N S

Table 9. 有効性総合判定 (主治医判定)

NS: No significance

薬 剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	合 計	検 定
A E	5	23	24	8	1	61	U-test
(%)	(8.2)	(37.7)	(39.3)	(13.1)	(1.6)		N S
CMA	10	16	25	6	0	57	中等度改善以上
(%)	(17.5)	(28.1)	(43.9)	(10.5)	(0.0)		直接確率計算
							N S
合 計	15	39	49	14	1	118	

投与後 GOT の上昇が CMA 群に 1 例, GPT の上昇が AE 群と CMA 群に 1 例ずつ, また総ビリルビンの上昇が CMA 群に 1 例みられている。いずれも以後の経過において低下しており, 一過性のものと考えられた。ZTT 上昇がみられた AE 群の 1 例は主治医により副作用として報告されているが, 投与経過において回復傾向を示している (投与前 8.4 → 4 週 12.8 → 8 週 11.6 → 16 週 11.5)。なお, その他の項目では特記すべき変化はみられていない。いずれにしても投与後の血液一般検査, 血液生化学検査の異常値出現は極めて少数であり, しかも両群間における相違は認められていない (Fig. 4, Table 14)。

### 3) 尿検査

特に問題と考えられるものはなかった。

### 5 有用性の検討

先に述べたように, 両群ともに臨床的には満足すべき有効性が確認されており, しかも安全性が高いことから委員会判定ならびに主治医判定においても高い有用性の評価が得られている。また, 群間比較においても有用性については有意差はみられなかった (Table 15, 16)。

## 考 察

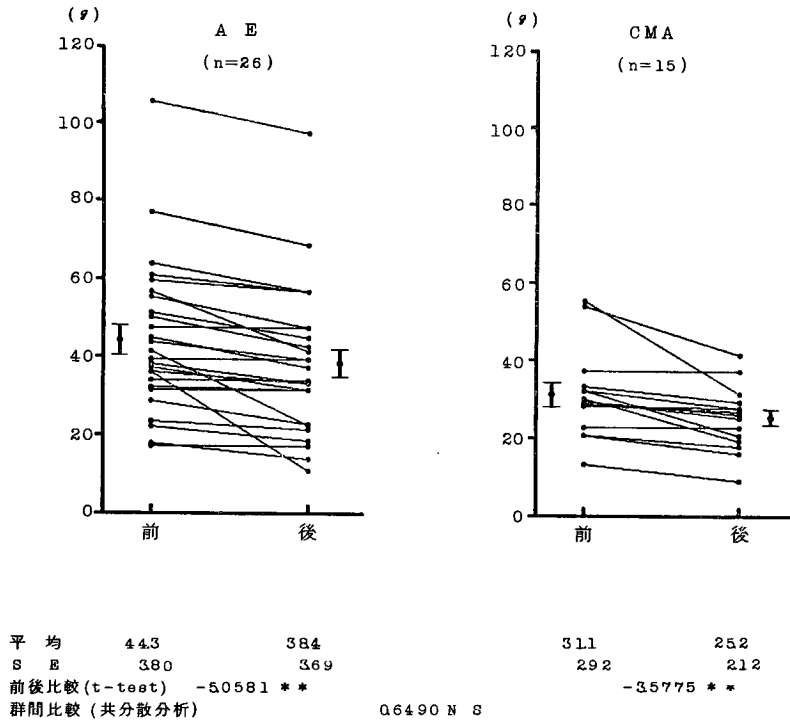
### 1 前立腺肥大症治療薬としてのアンチアンドロゲン剤の有用性

前立腺肥大症は中・老年男子の健康をむしばむ成人病の最たるものである。青壮年期微小な存在にすぎなかった前立腺内腺組織が加齢とともに増殖, 尿道前立腺部を圧迫して排尿障害をきたしたもので, 近年わが国においても社会の高齢化に伴い急激な増加がみられている。前立腺肥大症患者は平均年齢 67.8 歳と高齢で

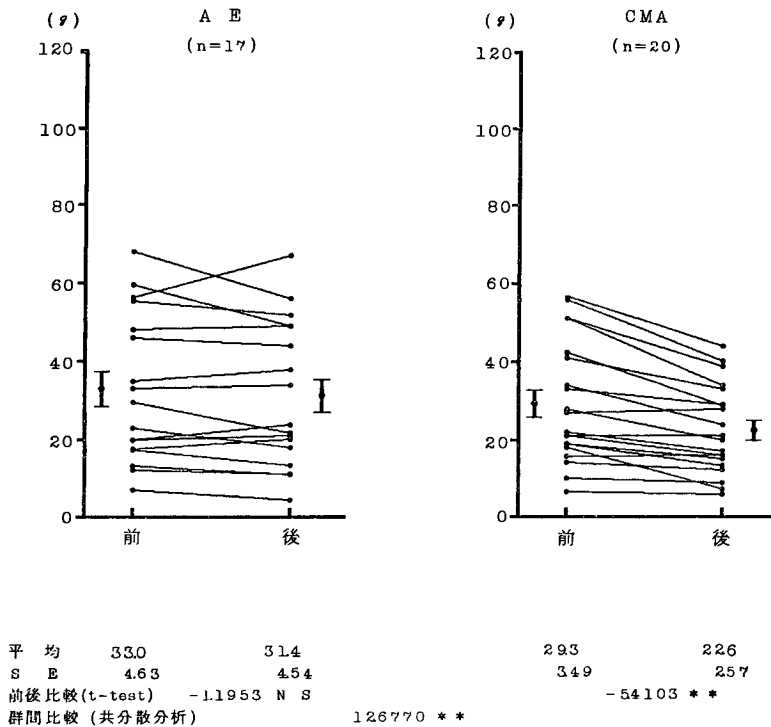
あり, 加齢に随伴する種々の合併症を保有していることも多く, 保存的薬物療法の開発が古くから要望されていた。幸いなことに 1960 年後半, 生物化学の発展に伴い肥大結節アンドロゲン依存性が解明されるに至り, アンチアンドロゲン剤の適応が考えられるようになってきた<sup>11)</sup>。前立腺に直接働き, ホルモン効果発現を阻害することによりこれを萎縮させる化合物の開発とその臨床応用である<sup>11)</sup>。

アンチアンドロゲン作用を有する化合物の大半は, 合成ゲスターゲンないしその誘導体である。欧米では 17 $\alpha$ -hydroxy-progesterone caproate が早くから試みられてはいたが<sup>12)</sup>, 散発的な報告にすぎず, 新しい前立腺肥大症治療薬開発の意欲はむしろわが国の方がより強かった。まず見出されたものは酢酸クロルマジノン (以下 CMA と略) であり<sup>13)</sup>, 次いでオキシンドロンの誕生をみている<sup>14)</sup>。前者は, 経口合成ゲスターゲン剤として従来から広く産婦人科領域で使用されていたものであり, 後者はゲスターゲン作用が極めて弱い新しいステロイド化合物である。いずれも基礎的研究にて強力な直接的抗前立腺作用の存在が確認され, 臨床応用へと発展してきたものである。さらに, 厳密な条件設定のもとで行なわれた多施設協同二重盲検試験にてもその有効性, 有用性が証明され, 現在前立腺肥大症治療薬として広く使用されている。

現在行なわれている方法は CMA 50 mg/日経口投与と, オキシンドロン水性懸濁 400 mg 週 1 回筋注, 12~16 週間投与であるが, いずれも同程度の満足すべき臨床効果が得られている。すなわち, 自覚症状としての排尿困難の緩解は投与開始 1~2 週後に認められ, 12~16 週後には 80% 以上の症例において顕著な排尿困難の改善とならんで残尿量の減少が観察されている。



NS: No significance, \*\*: P<0.01  
Fig. 3-1. 前立腺重量 (X線: Thumann 計測)



NS: No significance, \*\*: P<0.01  
Fig. 3-2. 前立腺重量 (超音波計測)

Table 10. 各評価項目の改善効果

Wilcoxon (1): 符合付順位検定,  
NS: No significance, \*\*: P<0.01

項目	改善段階	例数		検定	
		A E	CMA	前後 Wilcoxon (1)	群間 U-Test
排尿スタート の遅れ	3	1	2	A E: 53027 **	02983 N S
	2	10	6		
	±0	23	23		
	±0	27	26	CMA: 51197 **	
合計		61	57		
排尿時間の延長	3	1	0	A E: 55792 **	05804 N S
	2	9	7		
	±0	27	26		
	±0	40	31	CMA: 51719 **	
合計		61	57		
排尿時のいきみ	3	1	1	A E: 49168 **	07326 N S
	2	5	3		
	±0	22	23		
	±0	30	24	CMA: 51828 **	
合計		61	57		
尿線の 勢いの低下	3	1	0	A E: 53781 **	06821 N S
	2	5	4		
	±0	27	32		
	±0	28	21	CMA: 57378 **	
合計		61	57		
排尿困難度合計	12	1	0	A E: 64870 **	00328 N S
	11	0	0		
	10	0	0		
	9	0	1		
	8	0	1		
	7	1	1		
	6	3	1		
	5	5	4		
	4	9	10		
	±0	17	16		
	±0	6	10	CMA: 59995 **	
合計		61	57		
残尿感	2	8	6	A E: 53912 **	00559 N S
	1	26	23		
	±0	25	19		
	±0	50	41	CMA: 47921 **	
合計		59	55		
夜間尿回数	3	1	2	A E: 42590 **	02137 N S
	2	9	4		
	±0	30	26		
	±0	20	20	CMA: 38042 **	
	±1	0	1		
合計		57	55		
残尿量	5	1	0	A E: 45442 **	04156 N S
	4	2	2		
	3	4	5		
	±0	12	14	CMA: 46168 **	
	±0	21	22		
	±1	3	1		
	±2	1	2		
合計		57	53		
前立腺 直腸内触診	3	0	1	A E: 32596 **	10243 N S
	2	2	4		
	±0	12	13		
	±0	43	37	CMA: 36996 **	
合計		58	56		
膀胱底挙上	+	3	10	_____	31923 **
	±	17	19		
合計		41	35		
尿道前立腺部 変形	++	0	1	_____	14901 N S
	±	2	2		
	-	18	12		
	±0	21	12		
合計		41	36		
尿流量計測	著明改善	0	1	_____	13813 N S
	改善	4	7		
	不変	19	15		
合計		23	23		



Table 11. 副作用・安全性

+ : P<0.1

薬 剤	副作用なし	軽度副作用	中等度副作用	高度副作用	総合計	副作用合計	検 定
A E	68	4	0	0	72	4	U-test
(%)	(94.4)	(5.6)	(0.0)	(0.0)		(5.6)	+
CMA	61	9	2	0	72	11	副作用発現
(%)	(84.7)	(12.5)	(2.8)	(0.0)		(15.3)	直接確率計算
合 計	129	13	2	0	144	15	+

Table 12. 副作用発現項目

NS: No significance, \*: P<0.05

副作用項目	A E	CMA	検定：直接確率計算
性欲・ポテンツの低下	1	8	*
乳房 硬結	1	-	N S
体重 減少	-	1	N S
肥 満	-	2	N S
微 熱	-	1	N S
眩 暈	1	-	N S
ZTT上昇	1	-	N S
合 計	4件	12件	

注目すべきは、超音波計測や尿道レ線像 Thumann 計測にて前立腺肥大結節の縮小が確認され、さらに生検試料などの検索にて腺構萎縮所見がみられていることである。

以上の記載で明らかごとく CMA やオキシンドロンにみられる臨床効果は、肥大結節萎縮を介する根本的なものである。しかも副作用の極めて少ないことと相まって、現在では前立腺肥大症の臨床に欠かすことのできない存在となっている。一方次項に述べるごとく、アリルエストレノール（以下 AE と略）についても抗前立腺作用が確認されており、その臨床的有用性を確認すべく、今回の試みとなったものである。

2 AE の抗前立腺作用

ラットを対象とした基礎的研究

AE が抗前立腺作用を有する事実はかなり以前から知られていた。すなわち、外因性 testosterone による去勢ラット前立腺発育肥大が AE の経口投与により阻害される現象は、すでに1966年 Hecht-Lucari<sup>15)</sup> により報告されている。アンチアンドロゲン剤として必要最低条件である直接的抗前立腺作用の確認であ

る。その後、1971年に Sarkar & Jogi が正常成熟ラット実験にて睾丸重量減少が認められぬ小量投与ですでに前立腺萎縮が起ることを確認している<sup>16)</sup>。以上の所見は CMA やオキシンドロンなどステロイド性アンチアンドロゲン剤にみられる現象と全く同一のものである。

著者の一人である志田は先に、ラットの基礎的実験において上記の現象を再確認するとともに、抗前立腺作用機序に関し次のような成果を得ている<sup>9,11)</sup>。

1) 直接的抗前立腺作用について

AE は前立腺に直接働き、①血中 testosterone 選択的取込み阻害、② testosterone-5α DHT 還元阻害、③ 5α-DHT・リセプター結合阻害が総合することによりホルモン効果発現を抑制し、前立腺萎縮を惹起する。この直接的抗前立腺作用は CMA, オキシンドロンと同程度である。

2) 間接的抗前立腺作用について

AE の直接的抗前立腺作用はかなり強力であり、内分泌・代謝系に全く影響のみられぬ小量投与時、すでに軽度の前立腺萎縮がみられる。しかしながら CMA,

Table 13. 副作用発現症例一覽表

薬 剂	No	組 番	年 齢	投与期間 (週)	発現 時期 (週)	発現副作用	安全性判定	処 置 ・ 経 過
A E	1	3組1番	63	16	8~16	産生えず (+)	軽度副作用	特に処置せず 治療終了後来院せず経過不明
	2	5組3番	65	16	4~16	ZTT上昇 (+)	〃	8週以後回復傾向となる
	3	9組3番	66	16	8~16	乳房硬結 (+)	〃	治療終了後回復
	4	19組2番	67	16	12~16	性欲・ポテンツの低下 (+)	〃	〃
CMA	1	4組1番	64	16	16	性欲・ポテンツの低下 (+)	軽度副作用	特に処置せず 治療終了後回復
	2	6組4番	64	16	16	性欲・ポテンツの低下 (+)	〃	治療終了後来院せず経過不明
	3	18組3番	73	16	4~16	性欲・ポテンツの低下 (++)	中等度副作用	治療終了後エピソードに 変更するも軽度症状持続観察中
	4	18組4番	61	16	4 12~16	体重減少 (++) 微熱 (+)	軽度副作用	8週以後消失 治療終了後消失
CMA	5	19組1番	64	16	12~16	性欲・ポテンツの低下 (+)	〃	治療終了後来院せず経過不明
	6	20組3番	58	14	4~14	性欲・ポテンツの低下 (++)	中等度副作用	特に処置せず 14週以後 投与中止
	7	27組1番	76	12	4~12	性欲・ポテンツの低下 (+)	軽度副作用	特に処置せず 以後来院せず経過不明
	8	33組1番	58	16	12~16	肥満 (+)	〃	下腹部に脂肪が付き胃下垂が 治ったと喜んでいる
	9	33組2番	51	16	12~16	肥満 (+)	〃	以後経過観察中
	10	36組2番	64	16	4~16	性欲・ポテンツの低下 (++)	〃	治療終了後回復
	11	38組2番	63	4	4	性欲・ポテンツの低下 (+)	〃	以後来院せず経過不明

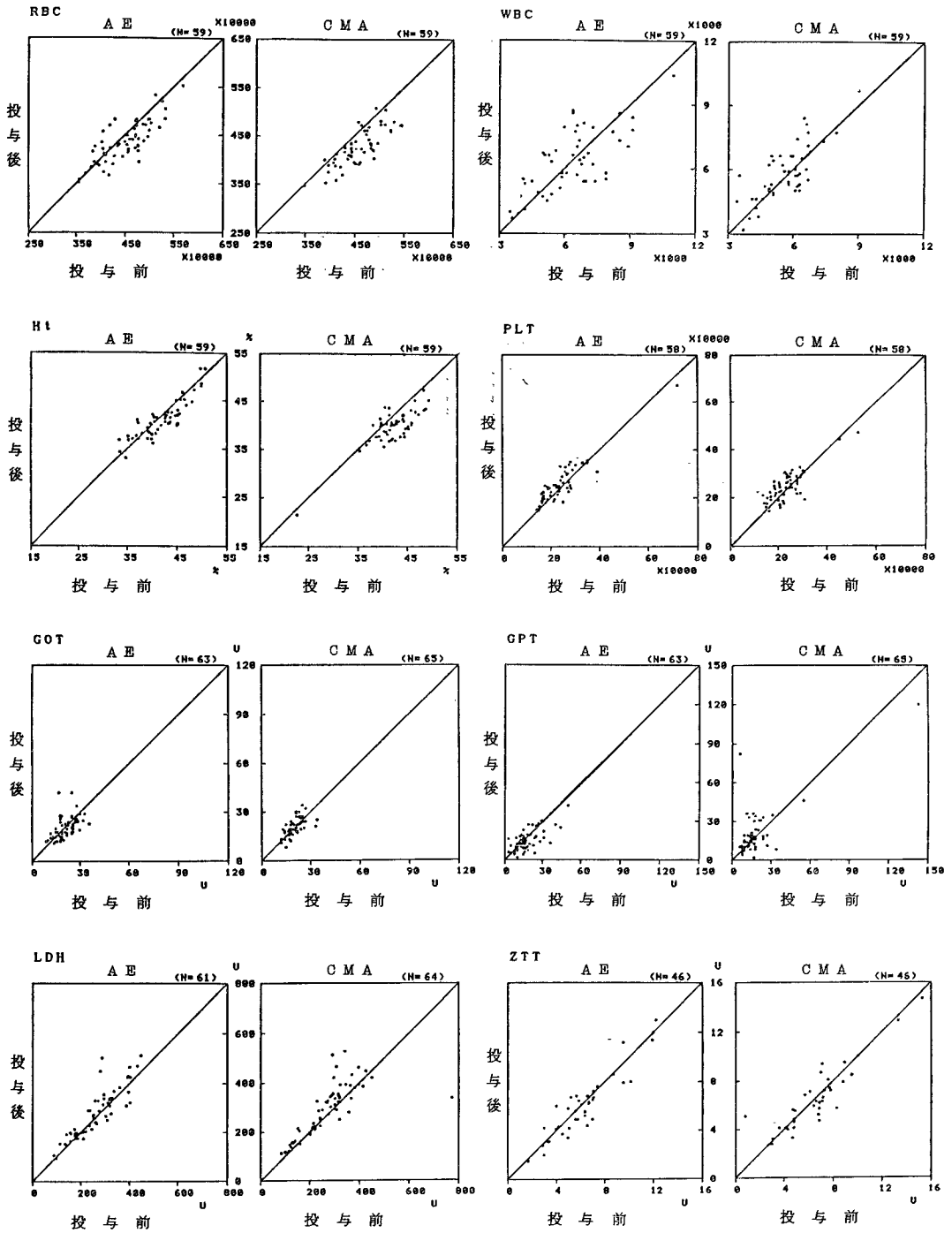


Fig. 4-1 臨床検査

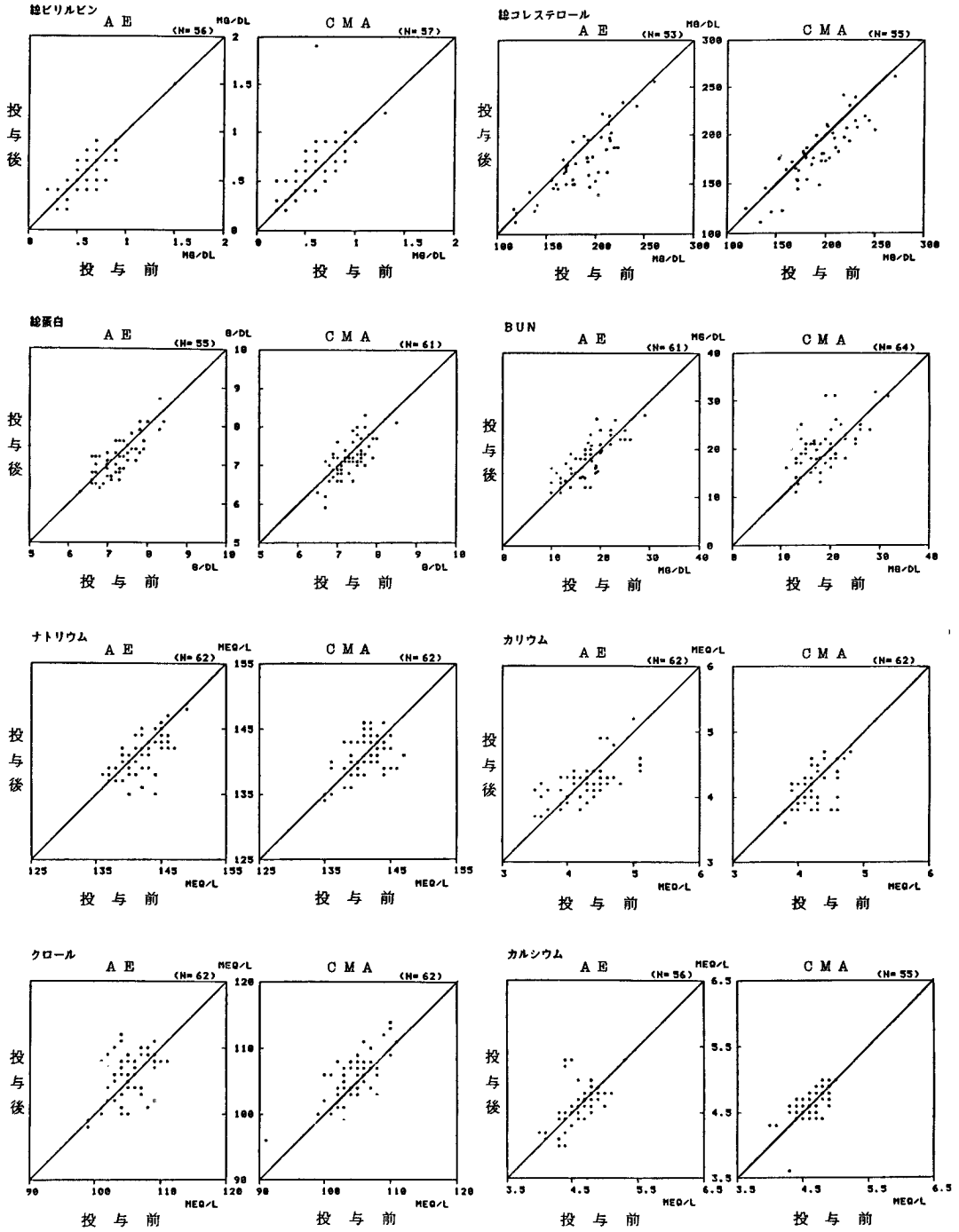


Fig. 4-2

Table 14. AI-P, PAP 投与前・後の状況

NS: No significance

項目	薬剤	投与前	投与後		検定 Mc Nemar
			正常	異常	
AI-P	A E	正常	51	3	NS
		異常	6	3	
	CMA	正常	56	2	NS
		異常	5	1	
PAP	A E	正常	35	3	NS
		異常	8	5	
	CMA	正常	46	2	NS
		異常	2	3	

備考：AI-P, PAP は施設により測定法が異なるため正常・異常に分けて対比検討した。

Table 15. 有用性（委員会判定）

NS: No significance

薬剤	極めて有用	有用	やや有用	無用	好ましくない	合計	検定
A E	14	27	10	10	0	61	U-test
(%)	(23.0)	(44.3)	(16.4)	(16.4)	(0.0)		NS
CMA	15	21	16	4	1	57	有用以上
(%)	(26.3)	(36.8)	(28.1)	(7.0)	(1.8)		直接確率計算
合計	29	48	26	14	1	118	NS

Table 16. 有用性（主治医判定）

NS: No significance

薬剤	極めて有用	有用	やや有用	無用	好ましくない	合計	検定
A E	2	24	28	7	0	61	U-test
(%)	(3.3)	(39.3)	(45.9)	(11.5)	(0.0)		NS
CMA	9	18	24	6	0	57	有用以上
(%)	(15.8)	(31.6)	(42.1)	(10.5)	(0.0)		直接確率計算
合計	11	42	52	13	0	118	NS

オキシンドロンと同様、性ステロイド化合物の特性として投与量を増すに従い視床下部・下垂体系抑制を介する間接的作用が加わり、前立腺萎縮は顕著となる。

#### 前立腺肥大症に対する臨床効果

AE の前立腺肥大症に対する臨床効果については、すでに高山ら (1977)<sup>3)</sup>、大森ら (1977)<sup>2)</sup>、中野ら (1977)<sup>3)</sup>、竹内ら (1978)<sup>4)</sup>、山下ら (1978)<sup>5)</sup>、村上ら (1979)<sup>6)</sup>、大橋ら (1980)<sup>7)</sup>、吉田ら (1982)<sup>8)</sup>、山中ら (1983)<sup>9)</sup> を始め多数の報告がみられている。吉田らの報告は、1日 30 mg 経口、1年間投与であり、その他は1日 45 mg 経口、3カ月～1年におよぶ投与治療である。いずれも投与3カ月後の時点において顕著な排尿困難の改善と残尿量の減少が少なくとも80%以上の症例で観察されている。また、超音波計測や尿道レ線像 Thumann 計測にて肥大結節の明らかな縮小がみられ、さらに投与前後の生検像対比検討にて腺構成萎縮所見も得られている。

以上の臨床効果は、CMA やオキシンドロンのそれと同程度であり、満足すべきものであった。しかも、副作用が皆無に近いことが報告されている。新しい前立腺肥大症治療薬の開発をめざし、AE について本格的な検討が進められてきた所以のものである。

### 3 AE と CMA の臨床効果の比較

#### 用量設定について

前立腺肥大症治療薬としては、単なる排尿困難という自覚症状の改善のみでは充分ではない。同時に肥大結節縮小効果を伴っていないければならない。しかしながらステロイド性アンチアンドロゲン剤の薬理からして、大量投与すれば直接的効果によって顕著な肥大結節縮小がみられる反面、間接的效果により性機能低下の出現が必発する。したがってAEの臨床応用に当たっては、まず直接的と間接的效果との関係を考慮した至適用量の決定がなされなければならない。ラットを使用した基礎的研究ではAEの直接的抗前立腺作用はCMAの0.8倍程度であるが、間接的抗前立腺作用を含めた総合的抗前立腺作用ではCMAの1.6倍程度であることが確認されている<sup>9)</sup>。一方、前述の臨床治療報告をみるに、AE 30 mg/日経口投与でも排尿困難については明らかな改善がみられているが、肥大結節縮小効果は充分ではない。45 mg/日投与では排尿困難改善がより顕著であり、3カ月後では充分な肥大結節縮小がみられ、しかも特記すべき副作用は認められていない。以上の成績からして、前立腺肥大症に対するAEの至適用量としてはCMAの臨床用量である50 mg/日以下が考えられた。この見解を確認するため本試験に先立ち、CMA 50 mg/日、AE 50 mg および

AE 25 mg/日の3群による臨床比較試験が行なわれた<sup>10)</sup>

その結果、自覚的排尿障害に対しては各群とも十分な効果を示したが、他覚所見である平均尿流量および前立腺に対する効果である膀胱底挙上、前立腺重量においてAE 25 mg/日群は、AE 50 mg/日群ないしCMA 50 mg/日群に劣るものであった。一方、安全性ではAE 25 mg/日群は他の2群より優れていたが、AE 50 mg/日群の安全性はCMA 50 mg/日群とほぼ同程度であった。したがって効果と安全性を勘案し、AE 50 mg/日を前立腺肥大症に対する臨床的至適用量と考え、本試験でのAEの用量を50 mg/日に設定した。

#### 有効性について

本試験でのAE 50 mg/日経口投与の成果は誠に満足すべきものであり、CMA 50 mg/日のそれに匹敵する治療効果が示された。すなわちAE、CMA 群ともに検討対象となった観察項目のほとんどすべてにおいて、投与後有意な改善が認められている。項目別にみるに、排尿障害に関する事項については両群間に有意差はみられなかった。しかしながら、前立腺自体ならびにこれに随伴する尿道レ線像に関する事項において次のごとく若干の相異がみられた。前立腺直腸内触診、尿道レ線像 Thumann 計測による前立腺縮小効果では有意差はなかったが、超音波計測による前立腺縮小と尿道レ線像膀胱底挙上改善の2項目においてCMA 群が有意に優れているという結果である。

なお、主治医ならびに委員会の有効性に関する総合判定にて、両群間に有意差はみられていないが、上述の所見を考え合わせると抗前立腺作用はCMA がやや優れているものと考えられる。

#### 副作用について

今回の試験においてAE、CMA 群ともに内分泌関連の事項を除くと副作用発生は皆無に近い。内分泌関連事項としてはAE 群では乳房硬結、髭生えが各1例、CMA 群では肥満2例以外はすべて性欲・ポテンツの低下であった。事項別でみると性欲・ポテンツの低下出現頻度はCMA 群の8例に対し、AE 群では1例で有意に低率であった。AE、CMA 群ともにステロイド性アンチアンドロゲン剤であり、50mg/日投与時には視床下部・下垂体系抑制などを介する血中testosteroneの一過性低下がみられることが報告されている<sup>9-11)</sup>。血中testosterone低下の様相は個人差があり、症例によっては性欲・ポテンツの低下の原因となるものと考えられる。この中枢抑制現象は軽度かつ一過性であり、投与中止すれば直ちに回復がみら

れるものであり、本試験の追跡調査にてこの現象が確認されている。とはいえ、性欲・ポテンツの低下は比較的若年症例への適応に当っては考慮されるべき事項のひとつであろう。

このほか、髯生えず、乳房硬結については血中 testosterone 低下に基づく E<sub>2</sub> 相対的優位現象が考えられる。また、肥満については薬剤の異化作用も考えられるが、CMA による糖代謝異常の発生は全く経験されておらず、むしろ排尿障害改善に基づく体調回復と考えるのが妥当のように思われる。いずれにせよ AE, CMA 投与時にみられる副作用は性欲・ポテンツの低下を除けば、特記すべきものはないといって過言ではない。

#### 臨床検査

AE, CMA いずれもステロイド化合物であり最も心配されたのは当然のことながら肝障害である。幸いなことに 1, 2 の症例において GOT, GPT 値の一過性の上昇がみられたのみである。先の記述にもあるごとく、両群ともに赤血球数、ヘマトクリット値の全般的低下傾向がみられた。しかしながらその程度は軽微であり、かつ両群間に差異はみられていない。CMA ではすでに長期投与においても血液一般検査ならびに血液生化学検査にて特記すべき影響のみられぬことが報告されており<sup>17)</sup>、今回の成績からして AE もまた臨床的には安全な薬剤といえることができる。

#### 有用性について

有用性は有効性と安全性（副作用）とを考慮して決定されるべきものである。排尿障害に関する事項については AE, CMA 群とも優れ、両群間に差異はみられていない。しかしながら前立腺萎縮効果については CMA 群が優れているという所見がいくつかの事項にて示されている。一方、安全性であるが、臨床検査では両群とも特記すべき変化はなかったが、副作用チェックにて性欲・ポテンツの低下の出現率が CMA 群では有意に高かった。以上を考慮して本試験では有用性については、有意差なしとの結論が下されたのである。今回の試験成果からして、AE は CMA, オキセンドロンとならんで前立腺肥大症治療薬として今後用いられるべきものであろう。

### ま と め

AE の前立腺肥大症に対する臨床効果の検討を CMA を対照薬とする二重盲検法にて行なった。両群ともに 1 日 50 mg 経口、12~16 週間の投与であり、次のような結果が得られた。

1) AE, CMA 群ともに投与後顕著な排尿障害の

改善と軽度の肥大結節縮小効果がみられ、有効性総合判定においては両群間に有意差はみられなかった。

2) AE, CMA 群ともに投与前、後の比較において観察されたほとんどすべての評価項目において、有意な改善がみられた。なお、超音波計測による肥大結節の縮小と尿道レ線像による膀胱底挙上の改善において、CMA 群が AE 群に比べ有意に優れていたが、それ以外の項目については両群間に有意差はみられなかった。

3) 副作用としては、性欲・ポテンツの低下など軽度のものが少数例にみられたのみである。AE 群の発現率は CMA 群に比べ低率傾向を示し、特に性欲・ポテンツの低下の発現は有意に低率であった。

4) 以上、有効性と副作用とを総合的に考慮した有用性判定にあつては AE, CMA 両群間に有意差はなく、前立腺肥大症保存的薬物療法としての AE の有用性を確認することができた。

### 文 献

- 1) 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
- 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 (allylestrenol) の経口投与の検討。泌尿紀要 23：871~875, 1977
- 3) 中野修道・常盤峻士：前立腺肥大症に対するゲスターゲンの効果。診療と新薬 14：1581~1586, 1977
- 4) 竹内弘幸・山内昭正・大和田文雄・福井 巖：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
- 5) 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 $\alpha$ -allyl-17 $\beta$ -hydroxy-ester-4-ene) の使用経験について。泌尿紀要 24：145~154, 1978
- 6) 村上泰秀・河村信夫：前立腺肥大症の Allylestrenol 療法について。Geriat Med 17：237~239, 1979
- 7) 大橋輝久・森岡政明・藤田幸利・大森弘之：前立腺肥大症に対する Allylestrenol (Gestanon®) の治療効果について。西日泌尿 42：1107~1111, 1980
- 8) 吉田英機・高山智之・河合誠朗・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—経直腸の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
- 9) 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
- 10) 志田圭三・小柳知彦・熊本悦明・折笠精一・佐藤昭太郎・島崎 淳・竹内弘幸・片山 喬・久住治男・三矢英輔・友吉唯夫・渡辺 決・大森弘之・田中啓幹・斎藤 泰: 前立腺肥大症に対するアリルエストレノールの臨床至適用量について. 基礎と臨床, 投稿中
- 11) 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. 日本医師会誌 85: 17~36, 1981
- 12) 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
- 13) 志田圭三・近藤 厚・高井修道・辻 一郎・佐藤昭太郎・島崎 淳・栗谷典量・米虫節夫: 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 Paraprost との比較. 臨床薬理 8: 285~299, 1977
- 14) 吉田 修・岡田謙一郎・志田圭三・近藤 厚・斎藤 泰・辻 一郎・熊本悦明・折笠精一・島崎 淳・三矢英輔・黒田恭一・大森弘之・仁平寛己・百瀬俊郎・佐久間昭: 二重盲検法による TSAA 291 の前立腺肥大症に対する臨床効果の検討. 泌尿紀要 25: 1077~1103, 1979
- 15) Hecht-Lucari G: Antioestrogene und antiandrogene Effekte gewisser oral wirksamer Gestagene. Geburtsh U Frauenheilk 26: 620~623, 1966
- 16) Sarkar SL and Jogi KV: Estrenols and male sex organs. part 1. Effect of a few structurally related 19-nor-testosterone derivatives on sex organs of adult male albino rats. Indian J Med Res 59: 768~773, 1971
- 17) 大井鉄太郎・佐々木寿・田林幸綱・土屋 哲・松岡敏彦・高瀬通汪・松本哲夫・三輪 誠・小原信夫・藤巻道男: 男子老人に対する chlormadinone acetate 長期投与の血小板機能および血液化学に及ぼす影響. ホルモンと臨床 27: 789~802, 1979  
(1985年12月19日迅速掲載受付)