

# 前立腺症に対する oxendolone と $\alpha$ -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—

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・塚本 泰司・高木 良雄

北見日赤病院泌尿器科（部長：古屋聖児）

古 屋 聖 児\*・横 山 英 二

砂川市立病院泌尿器科（部長：田宮高宏）

高塚 慶次・田宮 高宏・宮本 慎一

旭川日赤病院泌尿器科（部長：本間昭雄）

青 山 龍 生\*\*・本 間 昭 雄

## CLINICAL EFFICACY OF OXENDOLENE (ANTIANDROGEN) AND BUNAZOSIN HYDROCHLORIDE (ALPHA-ADRENERGIC BLOCKER) IN THE TREATMENT OF PROSTATISM

—COMPARATIVE STUDY OF OXENDOLONE, BUNAZOCIN HYDROCHLORIDE AND THEIR COMBINATION—

Yoshiaki KUMAMOTO, Taiji TSUKAMOTO and Yoshio TAKAGI

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

Seiji FURUYA and Eiji YOKOYAMA

*From the Department of Urology, Kitami Red Cross Hospital  
(Chief: Dr. S. Furuya)*

Keiji TAKATSUKA, Takahiro TAMIYA and Shinichi MIYAMOTO

*From the Department of Urology, Sunagawa City Hospital  
(Chief: Dr. T. Tamiya)*

Tatsuo AOYAMA and Akiko HONMA

*From the Department of Urology, Asahikawa Red Cross Hospital  
(Chief: Dr. A. Honma)*

Antiandrogen and alpha-adrenergic blockers have recently been tried in the medical treatment for benign prostatic hypertrophy and bladder neck contracture. We herein report our results of a randomized comparative study on the clinical efficacy of oxendolone, bunazosin hydrochloride (bunazosin) and their combination for the treatment of benign prostatic hypertrophy and bladder neck contracture.

The attending doctors evaluated at twelve weeks the improvement rate for three treatment regimens, 400 mg/day oxendolone, 3 mg/day bunazosin and a combination of both. Oxendolone +

\*現：古屋病院

\*\*現：青山泌尿器科医院

bunazosin showed the highest improvement rate in the evaluation of each subjective symptom and objective finding and of both. Oxendolone + bunazosin tended to show a better clinical efficacy than the other of these regimens, when the improvement was defined as that with more than one degree in the severity of retarded voiding, prolonged voiding, urinary stream condition, abdominal pressure on voiding and residual urine sensation. The improvement of such subjective symptoms seemed to occur earlier with oxendolone + bunazosin or bunazosin than with oxendolone. A significant difference was shown among the three treatment regimens in the general improvement rate on four subjective symptoms, with oxendolone + bunazosin being the highest followed by bunazosin and oxendolone in this order. The improvement rates of maximum and mean flow rate which are most important parameters to evaluate the voiding condition, at twelve weeks were significantly higher with oxendolone + bunazosin.

No serious side effects were observed in this study, although treatment regimens containing bunazosin caused some minor side effects. These side effects could be prevented by the use of initial low doses of bunazosin with a subsequent gradual increment up to 3 mg/day.

Taking the differences in the mechanism of oxendolone and bunazosin and the results of our study into consideration, we believe that the combination of oxendolone and bunazosin would be more useful in a clinical situation.

**Key words:** Prostatism, Bunazosin, Oxendolone, Comparative study

## はじめに

男子高齢者における排尿障害では、前立腺肥大症あるいは膀胱頸部硬化症がその多くの原因であることは周知の事実である。各種の疾患の集団検診に対する最近の関心の増加とともに、前立腺肥大症に対する集団検診も各地で行なわれ、その結果が報告されている<sup>1)</sup>。著者らも一定地域での前立腺肥大症に対する集団検診を1982年から開始している<sup>2)</sup>。その結果、50歳以上の症例における前立腺肥大症の割合は23.2%にも達している。

一方、これらの前立腺肥大症に対する根治的治療法は経尿道的前立腺切除を中心とした外科的治療であることは論を待たない。しかし、これらの外科的治療を必ずしも要しない症例や手術適応とならない症例も存在する。これらの症例に対しては、antiandrogen 剤を中心とするホルモン療法が行なわれることが多い<sup>3)</sup>。また最近では前立腺あるいは前立腺腺腫での交感神経α受容体の関与の機序も次第に明らかとなり、α遮断剤の前立腺肥大症の排尿障害に対する有効性も報告されている<sup>6-8)</sup>。

そこで今回は、α遮断剤である bunazosin hydrochloride と antiandrogen 剤である oxendolone およびこれらの併用による前立腺肥大症あるいは膀胱頸部硬化症に対する効果の比較検討を行なったので、その結果を報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象症例

1982年1月から1983年9月までに各共同研究施設を受診し、前立腺肥大症または膀胱頸部硬化症と診断された患者で、原則として年齢が50歳以上、残尿量が10 ml 以上のものを対象とした。

なお、下記の症例は対象から除外することとした。

① 治験開始6カ月以内にホルモン性前立腺肥大症治療剤の投与を受けたもの。

② 治験薬剤投与開始前2週間以内に非ホルモン性前立腺肥大症治療剤の投与を受けたもの。

③ 排尿に影響を与えると思われる下記の合併症を有するもの。

(尿道狭窄、高度な前立腺結石・前立腺癌、神経因性膀胱、重症の糖尿病など)

④ 治験薬剤投与開始前2週間以内に尿閉によるカテテル留置または治療を目的とした頻回の導尿などの処置を受けたもの。

⑤ 重篤な合併症のある症例。

### 2. 検討方法

#### 1) 検討薬剤

Antiandrogen 剤である Prostetin と α 遮断剤である Ea-0643 を使用した。Prostetin は1バイアル(2 ml) 中 oxendolone 200 mg 含有する水性懸濁注射液であり、Ea-0643 は1錠中 bunazosin hydrochloride を 1 mg 含有する。これらの構造式 Fig. 1 に示した。

#### 2) 比較方法

Oxendolone 単独使用群 (以下O群)、bunazosin hydrochloride 単独使用群 (以下E群) および oxendolone と bunazosin hydrochloride の併用使用

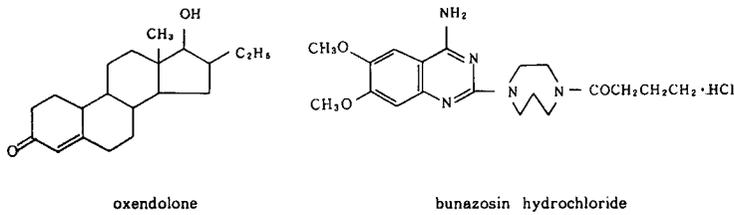
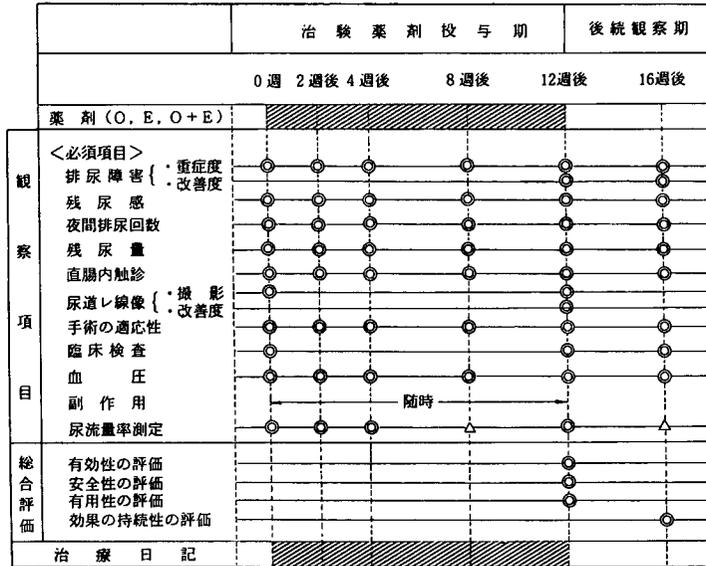


Fig. 1. 構造式.



◎：必須 △：可能施設のみ

Fig. 2. 観察項目および評価時期.

群 (以下 O+E 群) の無作為割付けによる 3 群比較とした。

3) 投与方法

O 群では oxendolone 400 mg を週 1 回腎筋内に注射し, E 群では bunazosin hydrochloride を 1 日 3 mg (3 分服) を服用させた。O+E 群では oxendolone 400 mg/週と bunazosin hydrochloride 3 mg/日を併用投与した。投与期間は 3 群とも 12 週間し, 投与終了後の後続観察期間を 4 週間おいた。

O 群, E 群および O+E 群の薬剤は, あらかじめコントローラーが投薬番号を無作為に割付けた。主治医はこの番号に従って来院した患者の順に薬剤を投与した。コントローラーは札幌医科大学公衆衛生学教室三宅浩教授が担当した。

4) 併用薬剤

治験期間中, 有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤は投与しないことを原則とした。

ただし, 降圧の目的で以前から降圧利尿剤を投与している場合は用量を固定して検討薬剤の投与を開始し

てもよいこととした。その他の併用薬剤を使用する場合は治療経過表に, その内容と期間を記載した。

3. 観察方法

観察項目および評価時期を Fig. 2 に示した。なお, 効果の持続性を検討するために 16 週後にも評価時期を設けた。

1) 検討項目

薬剤の有効性を検討するために, 排尿障害 4 項目 (遷延性排尿, 再延性排尿, 尿線の状態, 排尿時のいきみ), 残尿感などの自覚症状および夜間排尿回数, 残尿量, 前立腺触診所見 (大きさおよび直腸内への突出度), 逆行性尿道撮影の所見 (尿道レ線像), 尿流量測定などの他覚所見を観察し, さらに手術の適応性を検討した。なお, 尿道レ線像に関しては正面および 45° 斜位で撮影した。

排尿障害 4 項目および残尿感については各評価時期の前 1 週間の平均重症度を治療日記と問診によって観察した。重症度は後に詳述するように 4 ~ 5 段階に分類した。

安全性の検討のために、各種臨床検査（一般血液検査、肝機能検査、腎機能検査、尿検査）、血圧測定および自覚的な副作用の有無の調査などを実施した。

2) 評価方法

(1) 総合評価

薬剤の有効性の評価のために、自覚症状および他覚所見の改善程度を主治医判定により判定し、これらによる総合所見の評価を主治医判定により行ない総合評価とした。

自覚症状の改善度の判定には、排尿障害の4項目および残尿感を取りあげ、他覚所見の改善度の判定には夜間排尿回数、残尿量、前立腺触診所見、尿道レ線像の所見を取りあげた。

なお、これらの判定は著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階の評価とした。

(2) 排尿障害4項目（遷延性排尿、再延性排尿、尿線の状態、排尿時のいきみ）の改善度判定、尿道レ線像改善度判定

総合評価とは別に、排尿障害4項目における改善度および尿道レ線像の改善度をそれぞれ主治医による判定で評価した。なお、これらの評価は著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階とした。

(3) 自覚症状、他覚所見の各項目の改善度判定

自覚症状の各項目の改善度を治療前後の重症度の程度により、二段階改善、一段階改善、不変、悪化に判定し、薬剤の有効性の評価を行なった。

他覚所見の各項目に関しては、治療前後値の差を算出し各薬剤群で比較することにより、それぞれの群の有効性を評価した。なお、前立腺触診所見については

Table 1. 症例の内訳.

薬剤群	O	E	O+E	合計
完了例	21	16	15	52
脱落例	6	10	10	26
除外例	2	1	1	4
合計	29	27	26	82

Table 2. 中止, 脱落理由.

薬剤群	症例 No.	投与期間(週)	中止・脱落理由
O	1-1	11	来院せず
	1-21	4	来院せず
	2-23	2	来院せず
	2-39	7	来院せず
	3-16	11	患者の希望で手術を行った
	4-7	4	来院せず(海外旅行)
	E	1-2	5
1-7		4	来院せず
2-4		8	来院せず
2-17		2	来院せず
2-21		2	来院せず
2-25		2	来院せず
2-36		4	患者が服薬中止
2-41		2	来院せず(旅行)
3-4		5	来院せず
4-5		1	副作用発現のため
O+E		1-3	10
	1-6	1	副作用発現のためE-643だけ中止
	2-26	2	来院せず
	2-28	4	心筋梗塞のため
	2-40	9	来院せず
	3-1	4	副作用のためE-643だけ中止
	3-3	2	来院せず
	4-8	3	副作用のためE-643だけ中止
	4-10	9	来院せず
	4-15	1	副作用のためE-643だけ中止

一段階改善，不変，一段階悪化の3段階に分類し，尿道レ線像については前立腺腺腫の横・縦径の実測値の治療前後の差および主治医判定による改善度判定によって評価を行なった。

#### (4) 安全性の評価

薬剤の安全性は，副作用の有無，内容，程度，血圧，臨床検査値の異常などを総合して，副作用なし，軽度の副作用，中等度の副作用，高度の副作用の4段階に分類して評価した。

#### (5) 有用性の評価

薬剤の有用性は，有効性と安全性を総合して，非常に有用，かなり有用，やや有用，どちらともいえない，やや好ましくない，かなり好ましくない，非常に好ましくないの7段階で評価した。

#### ⑥ 効果の持続性の評価

効果の持続性に関しては，12週後と16週後の有効性を比較して，自覚症状，他覚所見および総合所見を改善，不変，やや悪化，悪化の4段階に分類して評価した。

#### 4. 解析方法

症例の背景分布，効果判定の3群間比較には $\chi^2$ 検定，Kruskal-WallisのH検定を，2群間比較には $\chi^2$ 検定，U-検定を，実測値の2群間比較にはt検定，投与前後の比較には対応あるt検定を用いた。

### 対象および評価可能例とその背景因子

#### 1. 評価可能例あるいは脱落，除外例

本研究の対象となった例はTable 1に示したように合計82例で，その内訳は，O群29例，E群27例，O+E群26例であった。全症例82例中12週間の投与を完了したのは52例であり，中止・脱落例は26例，除外例は4例であった。中止・脱落理由の内訳Table 2)は，来院せず16例(O群5例，E群7例，O+E群4例)，副作用発現のため6例(E群2例，O+E群4例)，患者の希望で手術を行なったもの1例(O)，患者が服用を中止したもの1例(E群)，抗癌剤による副作用のため1例(O+E群)，心筋硬塞のため1例(O+E群)であった。これらの中止・脱落例については，有効性，安全性，有用性の評価の対象とし，その評価は中止・脱落の時点で行なった。したがって全体の評価可能例は78例であった。

除外例の理由をTable 3に示したが，これらの症例については安全性のみ評価した。

#### 2. 評価可能例の背景

評価可能例78例について，薬剤群別背景因子を検討した(Table 4~7)。

Table 3. 除外理由。

薬剤群	症例No	除外理由
O	4-2	尿道狭窄を合併
	4-11	投与開始時尿閉
E	4-1	投与開始時尿閉
O + E	2-31	投与開始以後来院せずのため追跡不可能

Table 4. 評価可能例78例の背景因子—1 (一般所見)。

背景	計	O	E	O+E	$\chi^2$ 検定
集計対象	78	27	26	25	
年齢					
54~59	9	3	3	3	N. S.
60~69	33	11	11	11	
70~79	35	12	12	11	
80~83	1	1	0	0	
診断名					
BPH	72	25	24	23	N. S.
BNC	5	2	2	1	
BPH+BNC	1	0	0	1	
入院					
入院	3	0	1	2	N. S.
外来	66	24	22	20	
入院→外来	5	1	1	3	
外来→入院	1	0	1	0	
不明	3	2	1	0	
罹病期間					
1週~1カ月	7	1	3	3	N. S.
1.1カ月~1年	21	10	6	5	
1.1年~3年	24	7	6	11	
3.1年~10年	17	6	8	3	
不明	9	3	3	3	

背景因子のうち，年齢，診断(前立腺肥大症あるいは膀胱頸部硬化症)，入院・外来症例の別，罹病期間などは各薬剤群とも分布の差はなかった(Table 4)。自覚症状のうち(Table 5)再発性排尿困難でE群がO+E群に比較して重症例が多い傾向( $p<0.1$ , U検定)，他覚所見では(Table 6)最大尿流率でO群がO+E群と比較して重症例が多い傾向( $p<0.1$ , U検定)，手術の適応性で(Table 7)O群がO+E群と比較して重症例が有意に多い( $p<0.05$ , U検定)，などの偏りがみられた。しかし，3群比較(H検定)では偏りがなく，その他の背景因子分布に差がないことから，O群，E群，O+E群の症例の背景因子はほぼ均等であったと考えられる。

## 結 果

### 1. 総合評価

総合所見，自覚症状，他覚所見の判定結果はTable 8に示すように，すべての所見においてO+E群の改善率が最も高く，ついでE群，O群の順であ

Table 5. 評価可能例78例の背景因子—II (自覚症状).

背 景		計	O	E	O+E	U検定	H検定
集 計	対 象	78	27	26	25		
排尿開始までの時間 (遷延性)	1. スムーズに出る	11	3	5	3	N. S.	N. S.
	2. やゝ時間がかかる	42	16	11	15		
	3. かなり時間がかかる	19	5	7	7		
	4. 非常に時間がかかる	4	2	2	0		
	5. 全く出ない	0	0	0	0		
	不 明	2	1	1	0		
排尿開始後 終了までの時間 (再延性)	1. 若い時と同様ごく普通である	5	0	2	3	E:O+E P<0.1	N. S.
	2. やゝ時間がかかる	29	12	6	11		
	3. かなり時間がかかる	35	12	13	10		
	4. 非常に時間がかかる	7	2	4	1		
	5. 全く出ない	0	0	0	0		
	不 明	2	1	1	0		
尿 線 の状態	1. 尿線の太さや弧を描く状態は若い時と変わらない	3	0	1	2	N. S.	N. S.
	2. 尿線は少し細いように思う	32	11	9	12		
	3. 勢いがなく時には弧を描かず途切れることもある	41	15	15	11		
	4. 出はじめから滴状でやっとなる程度である	0	0	0	0		
	5. 全く出ない	0	0	0	0		
	不 明	2	1	1	0		
排 尿 時の力の入れ具合 (いきみ)	1. 特に意識しなくても普通に排尿出来る	14	3	4	7	N. S.	N. S.
	2. 時々意識して腹に力を入れねば排尿出来ないことがある	47	19	16	12		
	3. 相当力を入れても出にくい時がある	14	4	5	5		
	4. 排尿のあいだ中いつも力まないと尿が出ない	0	0	0	1		
	5. 全く出ない	0	0	0	0		
	不 明	2	1	1	0		
残 尿 感	1. 全くない	14	3	4	7	N. S.	N. S.
	2. 時々ある	39	14	14	11		
	3. しばしばある	16	7	3	6		
	4. いつもある	5	0	4	1		
	不 明	4	3	1	0		

り、3群間に有意差が認められた ( $p < 0.01 \sim p < 0.001$ , H検定). O群とE群の比較では、総合所見、自覚症状、他覚所見ともにE群で改善例が多かった ( $p < 0.05 \sim p < 0.01$ , U検定).

2. 観察項目別改善度とその推移

以下に、自覚症状、他覚所見の各項目における薬剤の有効性を検討した。

1) 排尿障害4項目の改善度

Table 9 に自覚症状の排尿障害4項目を総合した改善度判定の結果を示した。

0週と12週の比較では、改善率はO+E群で最も高く、ついでE群、O群の順であり、O+E群とO群の間で有意差があった ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$ , U検定). また、H検定による3群間比較でも差が認められた ( $p$

$< 0.05$ ).

12週と16週の比較では、2群間、3群間いずれも有意差はなかった。O群のみにやや改善が1例、E群とO+E群では改善した例はなかった。悪化はO群で1例、E群で1例、O+E群で2例認められた。

2) 自覚症状

排尿障害4項目および残尿感の2, 4, 8, 12, 16週後の改善率の推移を Fig. 3, Table 10~14 に示した。各項目の改善率一すなわち治療前の重症度が一段階以上改善した症例の割合—は0週から16週まで各評価時期においてすべての所見があり、かつ重症度が2以上のもの(すなわち正常例を除いたもの)から算出した。

薬剤投与期間中(0~12週)までの改善率の全体的

Table 6. 評価可能例78例の背景因子—Ⅲ (他覚所見—1)。

背 景	計	O	E	O+E	U検定	H検定
集 計 対 象	78	27	26	25		
夜間排尿回数(回)	0~1	12	4	1		
	2~3	35	14	13		
	4~5	17	7	5	N. S.	N. S.
	6~7	4	1	2		
	8~	5	1	2		
	不 明	5	0	3		
残 尿 量 (ml)	< 10	4	2	1		
	10 ≤ < 25	18	6	6		
	25 ≤ < 50	17	7	5		
	50 ≤ < 80	17	7	5	N. S.	N. S.
	80 ≤ < 120	7	2	2		
	120 ≤ < 170	6	1	2		
170 ≤ <	6	2	2			
不 明	3	0	3			
残 尿 率 (%)	< 5	4	1	3		
	5 ≤ < 10	9	4	2		
	10 ≤ < 15	11	2	3		
	15 ≤ < 20	8	3	2		
	20 ≤ < 25	5	2	1	N. S.	N. S.
	25 ≤ < 30	4	2	1		
30 ≤ < 35	9	5	3			
35 ≤ < 40	1	0	1			
40 ≤ <	23	8	6			
不 明	4	0	4			
最大尿流率 (ml/sec)	< 2.5	1	1	0		
	2.5 ≤ < 5	4	1	2		
	5 ≤ < 7.5	24	12	6		
	7.5 ≤ < 10	14	4	5		
	10 ≤ < 12.5	13	5	4		
	12.5 ≤ < 15	7	1	2		
	15 ≤ < 17.5	5	1	1		
	17.5 ≤ < 20	0	0	0		
20 ≤ <	6	2	2			
不 明	4	0	4			

傾向は (Fig. 3), 遷延性, 再延性排尿で E 群が高く, 尿線の状態, いきみ, 残尿感で O+E 群が高かった。O 群の改善率は残尿感を除く 4 項目で常に低かったが, 週を追うごとに高くなる傾向が認められた。

これらの自覚症状の改善率を薬剤群間で  $\chi^2$  検定を用いて比較すると, 遷延性排尿では 2 週, 12 週において, それぞれ O+E 群は O 群より, E 群は O 群より高い傾向にあった ( $p < 0.1$ )。尿線の状態では, 4 週後 O+E 群は O 群より改善率が高い傾向にあり ( $p < 0.1$ ), 残尿感では, 12 週後 O+E 群は E 群より高い傾向 ( $p < 0.1$ ), および O 群より有意に高かった ( $p < 0.05$ )。再延性排尿と腹圧排尿では, いずれの評価時期においても薬剤群間に差はなかった。

また, これらを U 検定を用いて比較すると, 遷延性排尿では, 2, 8, 12 週において改善例はそれぞれ O+E 群 > O 群 (O+E 群は E 群に優る, 以下同様), E 群 > O 群, E 群 > O 群で ( $p < 0.05$ ), 再延性排尿では 2 週後 E 群 < O 群 ( $p < 0.1$ ), 尿線の状態 2 週後

O+E 群 < O 群 ( $p < 0.1$ ), E 群 > O 群 ( $p < 0.05$ ), 4 週後 O+E 群 < O 群 ( $p < 0.1$ ), 残尿感 12 週後 O+E 群 > O 群, E 群 ( $p < 0.1$ ) などの差あるいはその傾向が認められた。

さらに, この 2 群間比較においては, 残尿感を除き 2~4 週の比較的投与開始早期に差が認められる傾向にあった。

H 検定による 3 群間比較で差の傾向が認められた項目は遷延性排尿 8, 12 週, 尿線の状態 2, 4 週であった (いずれも  $p < 0.1$ )。

薬剤投与終了後 (16 週) の改善率は, 12 週後と比較して低下する傾向を認めたが, その傾向は O+E 群および E 群で強かった。効果の持続性が認められた項目は O 群の遷延性排尿, 残尿感, E 群, O+E 群のいきみであった。

なお, 16 週において U 検定で差あるいはその傾向に認めた項目は残尿感であり, O 群 + E 群 ( $p < 0.1$ ), O+E 群 ( $p < 0.05$ ) であった。

Table 7. 評価可能例78例の背景因子—Ⅳ(他覚所見—2).

背 景		計	O	E	O+E	U検定	H検定
集	計 対 象	78	27	26	25		
平均 尿 流 率 (ml/sec)	< 2	14	5	4	5	N. S.	N. S.
	2 ≤ < 4	28	12	7	9		
	4 ≤ < 6	15	5	3	7		
	6 ≤ < 8	9	1	4	4		
	8 ≤ < 10	7	4	3	0		
	10 ≤ < 12	0	0	0	0		
	12 ≤ < 14	0	0	0	0		
	14 ≤ < 16	1	0	1	0		
	16 ≤	0	0	0	0		
	不 明	4	0	4	0		
排 尿 時 間 (sec)	< 10	1	0	0	1	N. S.	N. S.
	10 ≤ < 20	13	2	6	5		
	20 ≤ < 30	20	8	6	6		
	30 ≤ < 40	16	7	3	6		
	40 ≤ < 50	7	4	1	2		
	50 ≤ < 60	4	1	2	1		
	60 ≤ < 70	7	4	1	2		
	70 ≤ < 80	4	1	2	1		
	80 ≤	3	0	2	1		
	不 明	3	0	3	0		
直 腸 内 触 診	1. 正 常	7	2	3	2	N. S.	N. S.
	2. 軽 度	28	6	10	12		
	3. 中 等 度	31	17	6	8		
	4. 高 度	9	1	5	3		
	不 明	3	1	2	0		
手 術 の 適 応 性	1. 保 存 的 療 法 を 行 う	5	3	2	0	O:O+E P<0.05	N. S.
	2. 保 存 的 療 法 で 経 過 を み て も よ い	23	2	7	14		
	3. 手 術 を 行 う 方 が 望 ま し い	29	15	8	6		
	4. 速 や か に 手 術 を 行 う	0	0	0	0		
	不 明	21	7	9	5		

Table 8. 有効性に関する総合評価—主治医判定による.

薬剤群	著明改善	改 善	やや改善	不 変	悪 化	不 明	計 (例)	$\chi^2$ 検定 (改善以上)	U検定	H検定	
総合所見	O	0 (0.0)	4 (16.0)	9 (52.0)	12	0	2	27	P<0.1 P<0.001 P<0.05	P<0.01 P<0.001 P<0.05	P<0.001
	E	2 (9.5)	7 (42.9)	9 (85.7)	3	0	5	26			
	O+E	7 (31.8)	10 (77.3)	2 (86.4)	3	0	3	25			
自覚症状	O	2 (7.7)	5 (26.9)	11 (69.2)	8	0	1	27	P<0.001 P<0.1 P<0.05	P<0.001 P<0.1 P<0.05	P<0.01
	E	4 (19.0)	7 (52.4)	8 (90.5)	2	0	5	26			
	O+E	9 (40.9)	9 (81.8)	1 (86.4)	3	0	3	25			
他覚所見	O	0 (0.0)	2 (8.0)	7 (36.0)	14	2	2	27	P<0.01 P<0.1 P<0.05	P<0.001 P<0.1 P<0.05	P<0.001
	E	2 (9.5)	5 (33.3)	6 (61.9)	7	1	5	26			
	O+E	5 (23.8)	7 (57.1)	5 (81.0)	4	0	4	25			

( ): 累積改善率(%), 不明例を除く

3) 他覚所見

(1) 夜間排尿回数 (Fig. 4)

夜間排尿回数は0週と比較して、4週後E群、O+E群で有意に減少して (それぞれ p<0.01, p<0.05.

Table 9. 排尿障害4項目の改善度判定.

	薬剤群	著明改善	改善	やや改善	や改善	不变	悪化	不明	計例	$\chi^2$ 検定 (改善以上)	U検定	H検定
0週と12週後の比較	O	1 (5.0)	4 (25.0)	8 (65.0)	7	0	1	21	} P<0.01	} P<0.01	} P<0.05	
	E	3 (20.0)	5 (53.3)	3 (73.3)	4	0	1	16				
	O+E	6 (40.0)	6 (80.0)	1 (86.7)	2	0	0	15				
12週後と16週後の比較	O	0	0	1 (7.7)	11	1	8	21	注)	N. S.	N. S.	
	E	0	0	0	3	1	12	16				
	O+E	0	0	0	9	2	4	15				

( ): 累積改善率(%)  
注) 不变と悪化で区分

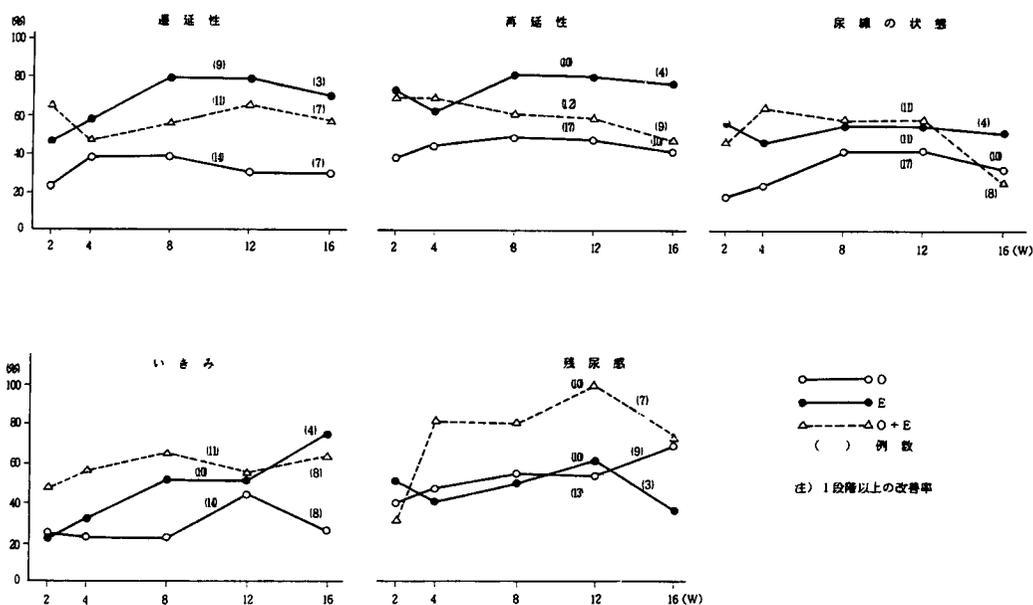


Fig. 3. 自覚症状項目別改善率の推移.

対応ある t 検定, 以下同様), 12 週後では O 群と E 群で有意に減少した ( $p < 0.05$ ). 16 週後に減少を認めたのは O 群のみであった ( $p < 0.05$ ).

薬剤群間の比較 (t 検定, 以下同様) では, いずれの評価時期においても差がなかった.

(2) 残尿量検査 (Fig. 5~7)

残尿量 (Fig. 5) は O 群で 12 週後減少傾向 ( $p < 0.1$ ), 16 週後有意に ( $p < 0.05$ ) 減少した. 4, 12 週後, E 群で増加, O+E 群で減少を認めたが有意ではなかった.

自排尿量 (Fig. 6) は 4, 12 週後において, 3 群とも増加したが, O 群の 4 週後で有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた他は差がなかった.

残尿率 (Fig. 7) では, O 群の 4 週後の減少傾向 ( $p < 0.1$ ), 12 週後で有意に ( $p < 0.01$ ) 減少した. E 群

における変化は 4, 12 週後とも軽微であった. O+E 群では 4, 12 週後とも有意に ( $p < 0.05$ ) 減少した. O 群では 16 週後でも有意に ( $p < 0.05$ ) 減少していた.

薬剤群間の比較では, 4 週後の残尿率で O 群と E 群 ( $p < 0.05$ ), O 群と O+E 群 ( $p < 0.1$ ), E 群と O+E 群 ( $p < 0.01$ ) で差を認めたが, その他の項目ではいずれの評価時期においても差がなかった.

(3) 尿流量率 (Fig. 8, 9)

最大尿流量率 (Fig. 8) については, O 群では 4 週後有意に ( $p < 0.05$ ) 増加したが, 12 週後ではほとんど変化がなかった. E 群では増加したものの有意には到らなかった. O+E 群では 4 週後増加傾向 ( $p < 0.1$ ), 12 週後有意な ( $p < 0.05$ ) 増加であった.

平均尿流量率 (Fig. 9) については, O 群では 4 週

Table 10. 遷延性排尿の改善率の推移.

週	薬剤群	二段階 改善	一段階 改善	不変	悪化	計 (例)	$\chi^2$ 検定 (一段階 改善以上)	U 検定	H 検定
2	O	0 (0.0)	3 (21.4)	11	0	14	} P<0.1	} P<0.05	N. S.
	E	1 (11.1)	3 (44.4)	5	0	9			
	O+E	0 (0.0)	7 (63.6)	4	0	11			
4	O	0 (0.0)	5 (35.7)	9	0	14	N. S.	N. S.	N. S.
	E	2 (22.2)	3 (55.6)	4	0	9			
	O+E	0 (0.0)	5 (45.5)	6	0	11			
8	O	0 (0.0)	5 (35.7)	9	0	14	N. S.	} P<0.05	P<0.1
	E	2 (22.2)	5 (77.8)	2	0	9			
	O+E	1 (9.1)	5 (54.5)	5	0	11			
12	O	1 (7.1)	3 (28.6)	10	0	14	} P<0.1	} P<0.05	P<0.1
	E	2 (22.2)	5 (77.8)	2	0	9			
	O+E	1 (9.1)	6 (63.6)	3	1	11			
16	O	1 (14.3)	1 (28.6)	5	0	7	N. S.	N. S.	N. S.
	E	0 (0.0)	2 (66.7)	1	0	3			
	O+E	1 (14.3)	3 (57.1)	1	2	7			

( ): 累積改善率(%)

Table 11. 再延性排尿の改善率の推移.

週	薬剤群	二段階 改善	一段階 改善	不変	悪化	計 (例)	$\chi^2$ 検定 (一段階 改善以上)	U 検定	H 検定
2	O	0 (0.0)	6 (35.3)	11	0	17	N. S.	} P<0.1	N. S.
	E	1 (10.0)	6 (70.0)	3	0	10			
	O+E	0 (0.0)	8 (66.7)	4	0	12			
4	O	1 (5.9)	6 (41.2)	10	0	17	N. S.	N. S.	N. S.
	E	1 (10.0)	5 (60.0)	4	0	10			
	O+E	2 (16.7)	6 (66.7)	4	0	12			
8	O	1 (5.9)	7 (47.1)	9	0	17	N. S.	N. S.	N. S.
	E	1 (10.0)	7 (80.0)	2	0	10			
	O+E	1 (8.3)	6 (58.3)	5	0	12			
12	O	1 (5.9)	7 (47.1)	9	0	17	N. S.	N. S.	N. S.
	E	2 (20.0)	6 (80.0)	2	0	10			
	O+E	1 (8.3)	6 (58.3)	5	0	12			
16	O	0 (0.0)	4 (40.0)	6	0	10	N. S.	N. S.	N. S.
	E	0 (0.0)	3 (75.0)	1	0	4			
	O+E	1 (11.1)	3 (44.4)	5	0	9			

( ): 累積改善率(%)

後増加 (p<0.05) したが、12週後差を認めなかった。E群では4週後増加傾向 (p<0.1) であったが、12週後はほとんど変化しなかった。これに対して、O+E群では、4、12、16週ともに有意に (p<0.05~p<0.001) 増加した。

薬剤群間の比較では、12週後最大尿流量でO群とO+E群で有意差 (p<0.05) を、12週後平均尿流量でO群とO+E群、E群とO+E群の間で差があった (p<0.01)。

(4) 尿道レ線像 (Fig. 10)

逆行性尿道撮影による前立腺腺腫の大きさに関しては、O群で横径が有意に (p<0.05) 減少した。

実測値による比較とは別に、レ線所見に対する主治医判定結果を Table 15 に示した。

やや改善以上と判定された例はO群4例、E群1例、O+E群3例のみであり、薬剤群間比較では差がなかった。

(5) 前立腺触診における改善度 (Table 16)

Table 12. 尿線の状態の改善率の推移.

週	薬剤群	二段階 改善	一段階 改善	不変	悪化	計 例	$\chi^2$ 検定 (一段階 改善以上)	U検定	H検定
2	O	0 (0.0)	3 (17.6)	13	1	17	N. S.	} P<0.05	P<0.1
	E	0 (0.0)	6 (54.5)	5	0	11			
	O+E	0 (0.0)	5 (45.5)	6	0	11			
4	O	0 (0.0)	4 (23.5)	13	0	17	} P<0.1	} P<0.05	P<0.1
	E	0 (0.0)	5 (45.5)	6	0	11			
	O+E	1 (9.1)	6 (63.6)	4	0	11			
8	O	0 (0.0)	7 (41.2)	10	0	17	N. S.	N. S.	N. S.
	E	1 (9.1)	5 (54.5)	5	0	11			
	O+E	0 (0.0)	6 (54.5)	5	0	11			
12	O	0 (0.0)	7 (41.2)	10	0	17	N. S.	N. S.	N. S.
	E	0 (0.0)	6 (54.5)	5	0	11			
	O+E	0 (0.0)	6 (54.5)	4	1	11			
16	O	0 (0.0)	3 (30.0)	7	0	10	N. S.	N. S.	N. S.
	E	0 (0.0)	2 (50.0)	2	0	4			
	O+E	0 (0.0)	2 (25.0)	4	2	8			

( ): 累積改善率(%)

Table 13. 腹圧排尿 (いきみ) の改善率の推移.

週	薬剤群	二段階 改善	一段階 改善	不変	悪化	計 例	$\chi^2$ 検定 (一段階 改善以上)	U検定	H検定
2	O	0 (0.0)	3 (21.4)	11	0	14	N. S.	N. S.	N. S.
	E	0 (0.0)	2 (20.0)	8	0	10			
	O+E	0 (0.0)	5 (45.5)	6	0	11			
4	O	0 (0.0)	3 (21.4)	11	0	14	} P<0.1	} P<0.1	N. S.
	E	0 (0.0)	3 (30.0)	7	0	10			
	O+E	1 (9.1)	5 (54.5)	5	0	11			
8	O	0 (0.0)	3 (21.4)	11	0	14	N. S.	N. S.	N. S.
	E	0 (0.0)	5 (50.0)	5	0	10			
	O+E	0 (0.0)	6 (54.5)	4	1	11			
12	O	0 (0.0)	6 (42.9)	8	0	14	N. S.	N. S.	N. S.
	E	0 (0.0)	5 (50.0)	5	0	10			
	O+E	0 (0.0)	6 (54.5)	5	0	11			
16	O	0 (0.0)	2 (25.0)	6	0	8	N. S.	N. S.	N. S.
	E	0 (0.0)	3 (75.0)	1	0	4			
	O+E	1 (12.5)	4 (62.5)	2	1	8			

( ): 累積改善率(%)

サイズについては、0週と12週の比較で、E群がO群に対して改善度が優る傾向 ( $p<0.1$ , U検定) にあったが、3群間比較で有意差はなかった。突出度についてはいずれの検定においても差がなかった。

(6) 手術適応性 (Table 17)

手術適応性の推移は3群ともいずれの評価時期ともほとんど変化を認めなかった。

3. 16週後の総合評価

治験薬剤投与終了後の効果の持続性を検討するため

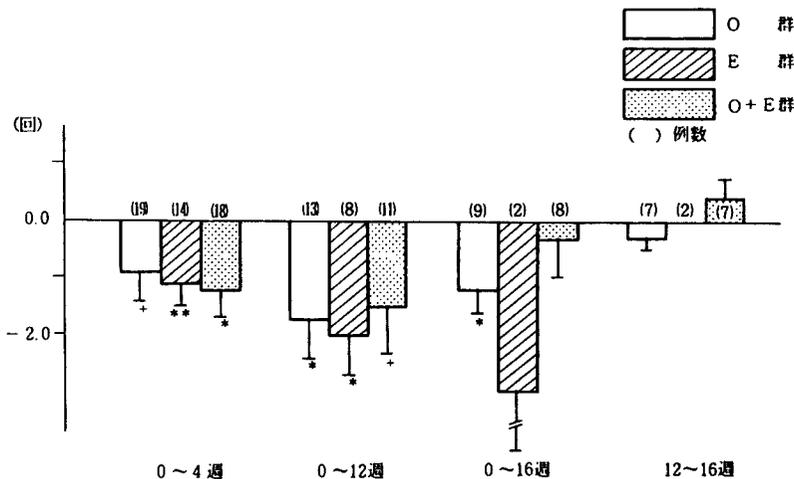
に、12週後と16週後の自・他覚所見を比較した総合評価を Table 18 に示す。

いずれの所見についても改善例はなく、不変例の程度を比較すると、他覚所見においてE群はO群に対して、O+E群はO群に対して悪化例が有意に多かった。(各々  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ , U検定)。また、H検定による3群比較でも有意差が認められた ( $p<0.05$ )。総合所見と自覚症状では2群間または3群間に差はなかった。

Table 14. 残尿感の改善率の推移.

週	薬剤群	二段階改善	一段階改善	不変	悪化	計(例)	$\chi^2$ 検定 (一段階改善以上)	U検定	H検定
2	O	0 (0.0)	5 (35.7)	9	0	14	N. S.	N. S.	N. S.
	E	1 (10.0)	4 (50.0)	5	0	10			
	O+E	0 (0.0)	3 (30.0)	7	0	10			
4	O	1 (7.1)	5 (42.9)	8	0	14	N. S.	N. S.	N. S.
	E	1 (10.0)	3 (40.0)	6	0	10			
	O+E	1 (10.0)	7 (80.0)	2	0	10			
8	O	2 (14.3)	5 (50.0)	7	0	14	N. S.	N. S.	N. S.
	E	1 (10.0)	4 (50.0)	5	0	10			
	O+E	1 (10.0)	7 (80.0)	2	0	10			
12	O	2 (14.3)	5 (50.0)	7	0	14	} } P<0.05 } } P<0.1	} } P<0.1	N. S.
	E	1 (10.0)	5 (60.0)	4	0	10			
	O+E	1 (10.0)	9 (100.0)	0	0	10			
16	O	2 (22.5)	4 (66.7)	3	0	9	N. S.	} } P<0.1	P<0.1
	E	0 (0.0)	1 (33.3)	2	0	3			
	O+E	0 (0.0)	5 (71.4)	2	0	7			

( ) : 累積改善率(%)



群	0週と4週の比較	0週と12週の比較	0週と16週の比較	12週と16週の比較
O	19 3.7±0.6 (-0.9±0.5) 2.7±0.3 <sup>+</sup>	13 4.3±0.8 (-1.7±0.7) 2.6±0.4*	9 3.1±0.5 (-1.2±0.4) 1.9±0.4*	7 2.0±0.4 (-0.3±0.2) 1.7±0.4
E	14 3.9±0.5 (-1.1±0.4) 2.8±0.4**	8 4.8±1.1 (-2.0±0.7) 2.8±0.8*	2 5.5±1.5 (-3.0±2.0) 2.5±0.5	2 2.5±0.5 ( 0±0 ) 2.5±0.5
O+E	18 3.1±0.6 (-1.2±0.5) 1.9±0.4*	11 2.8±0.9 (-1.5±0.8) 1.3±0.2 <sup>+</sup>	8 1.8±0.5 (-0.3±0.7) 1.5±0.4	7 1.0±0.2 ( 0.4±0.4) 1.4±0.5

+ : p<0.1, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01

例数 治療前値(差) 治療後値 Mean+S.E.

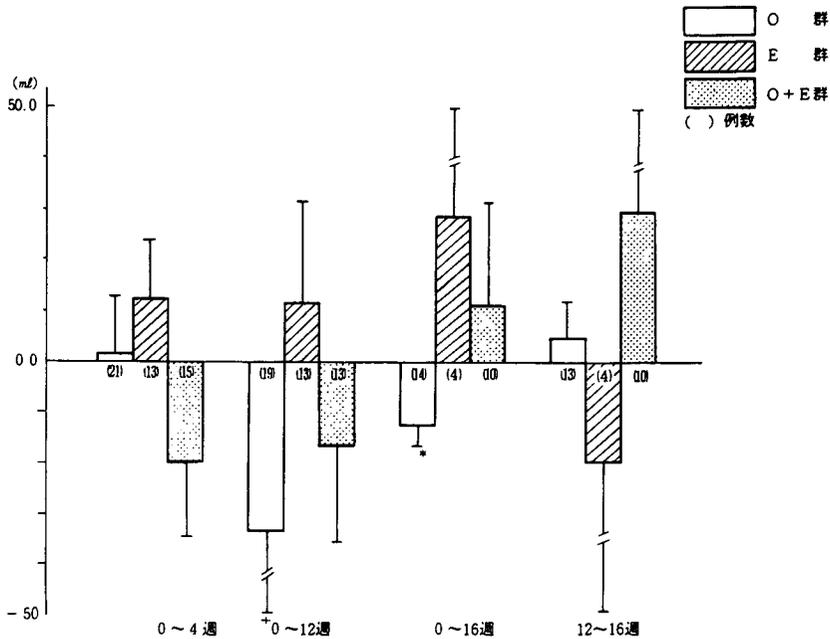
Fig. 4. 夜間排尿回数の変化.

4. 副作用

副作用発現例は、O群29例中3例(10.3%), E群24例中8例(33.3%), O+E群25例中10例(40.0%)

であった。

副作用発現例の詳細を Table 19 に、内容別集計を Table 20 に示した。副作用の程度は軽度のもの



群	0週と4週の比較	0週と12週の比較	0週と16週の比較	12週と16週の比較
O	21 70.9±23.6 72.9±24.7 ( 2.0±12.6)	19 77.1±25.7 44.2±19.6+ (-32.9±18.6)	14 39.8± 6.8 27.5± 5.4* (-12.3± 4.4)	13 24.2± 7.8 29.4± 5.5 ( 5.2±7.0)
E	13 56.5±13.5 69.0±15.2 ( 12.5±11.5)	13 61.5±12.8 73.4±22.3 ( 11.8±19.9)	4 61.3±13.3 70.0±39.0 ( 28.8±46.1)	4 109.3±55.5 90.0±39.0 (-19.3±55.8)
O+E	15 66.1±10.3 46.5±14.0 (-19.7±14.6)	13 65.9±12.0 49.5±16.0 (-16.4±19.0)	10 59.4±11.3 71.1±23.4 ( 11.7±20.9)	10 41.1±18.8 71.1±23.4 ( 30.0±22.4)

\* : P < 0.05

例数	治療前値(差)	治療後値	Mean±S.E.
----	---------	------	-----------

Fig. 5. 残尿量の変化.

が多かったが、中止例はO群でなく、E群2例、O+E群4例であった。副作用の内容はE群とO+E群で共通して、めまい、鼻閉、起立性めまい、悪心などがおもなものであった。

Table 21 に安全性に関する総合評価の判定を示したが、O群はE群およびO+E群に比較して安全性が有意に (p<0.05, U検定) 優る効果であり、3群比較でも有意差が認められた。(p<0.05, H検定)

5. 有用性

有効性、安全性をすべて総合した有用性についての主治医判定の結果を Table 22 に示した。

有用性はO+E群で最も高く、ついでE群、O群の順であり、2群間(U検定)、3群間(H検定)で有意差が認められた。

考 察

Antiandrogen 剤の代表的薬剤である oxendolone や chlormadinone acetate における直接的な抗前立腺作用としては、血中 testosterone の前立腺への uptake 阻害、前立腺細胞における cytosol receptor-5α dihydrotestosterone complex の形成阻害、5α-reductase の作用阻止 (oxendolone) などが考えられている<sup>5,9)</sup>。

一方、交感神経 α 遮断剤の前立腺肥大症の排尿障害に対する効果に関しては、前立腺および肥大前立腺における交感神経の関与から、α 遮断剤が前立腺肥大症における前立腺部尿道の内圧を低下させることにより発揮されると考えられている。

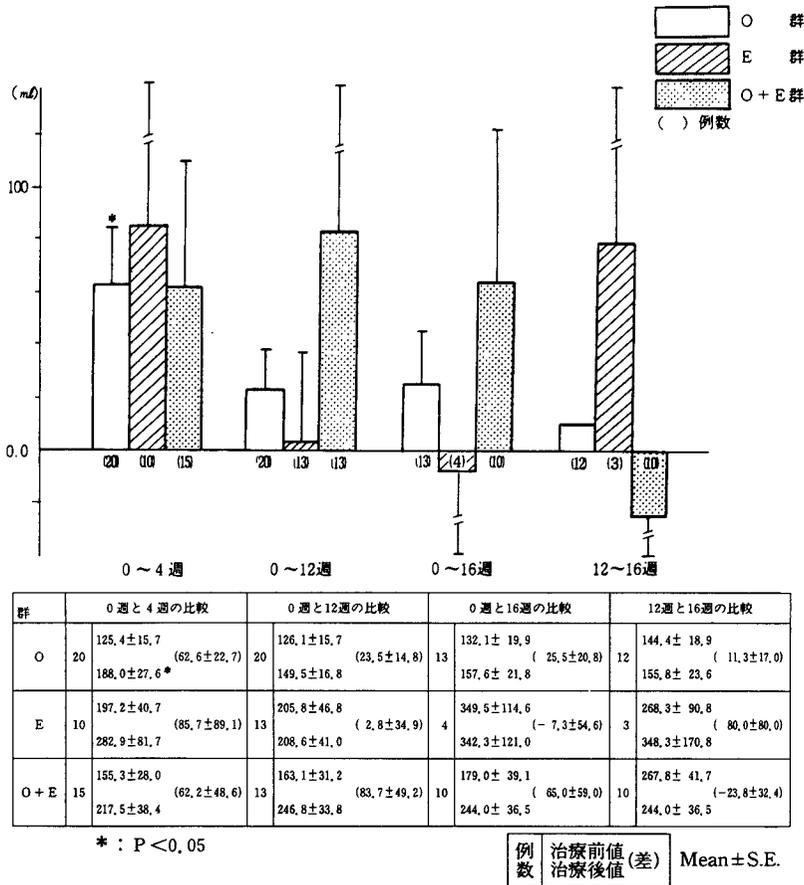


Fig. 6. 自排尿量の変化.

すなわち、前立腺肥大症における前立腺部尿道内圧の30~40%は交感神経α作働神経によるものであり<sup>6)</sup>また前立腺肥大症の腺腫組織中のα受容体数は正常組織におけるそれよりも有意に多いことが明らかとなっている<sup>7)</sup>。これらの事実から、α遮断剤の投与が前立腺肥大症の排尿障害に対して効果を示すと考えられる。

このような antiandrogen 剤あるいはα遮断剤の臨床的な効果に関してはこれまでもその有効性が示されている。Antiandrogen 剤である oxendolone に関しては吉田ら<sup>10)</sup>が、二重盲検法によりその臨床効果を詳細に報告し、本剤の前立腺肥大症における効果を認めている。一方、α遮断剤の臨床効果はこれまで phenoxibenzamine<sup>11)</sup>, prazosin hydrochloride<sup>12)</sup> bunazosin hydrochloride の検討において認められ、われわれも bunazosin hydrochloride の臨床効果を報告した<sup>9)</sup>。

今回の検討の目的は、既述した作用機序、臨床効果

を有する antiandrogen 剤である oxendolone とα遮断剤である bunazosin hydrochloride を併用した場合に、それぞれ単独の臨床効果を上まわる効果が得られるか、という点にある。

主治医による自覚症状、他覚症状およびこれらを総合した総合評価に関しては、oxendolone あるいは bunazosin hydrochloride 単独よりもこれらの併用の方が有効性が高いことが認められた。

このことは、先に述べたように oxendolone とα遮断剤は、前立腺肥大症に対する治療効果の出現の機序においてまったく性格を異にしており、これらを併用することが理論的にも臨床的にも合理的であることを示している。

特に自覚症状の変化の検討において、bunazosin hydrochloride の効果が投与後2~4週の比較的早期に出現するのに対し、oxendolone の効果は投与4週後、経過に伴い出現する傾向があった。これは oxendolone の効果が主として前立腺肥大症の腺腫の

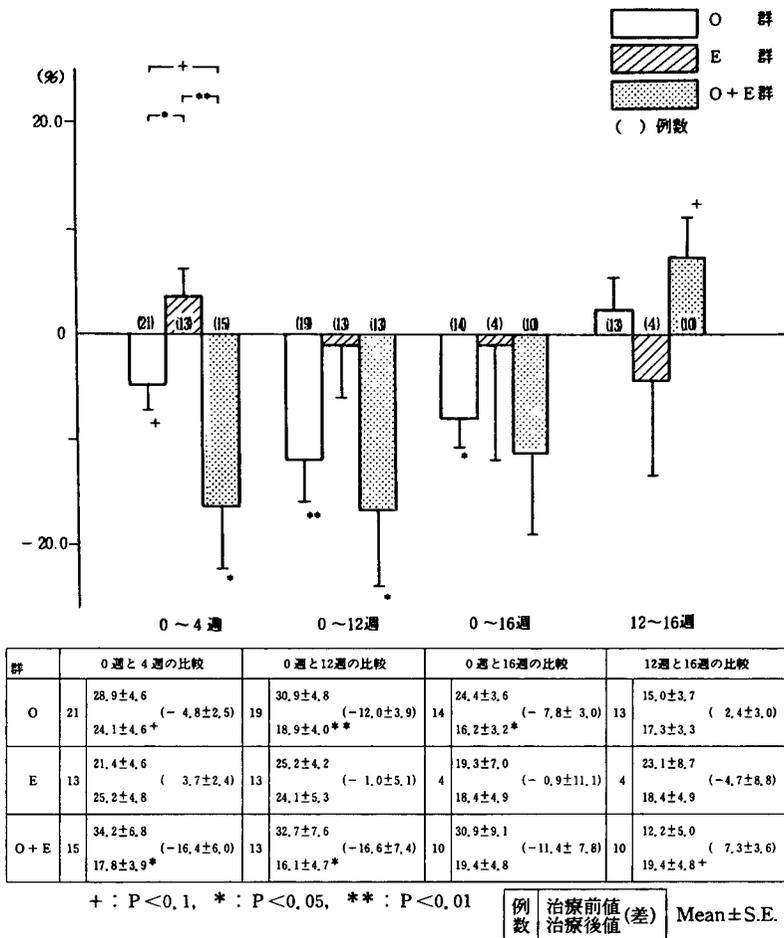


Fig. 7. 残尿量の変化.

縮小により発揮されると考えられるため、この状態にまで達するには一定の経過が必要であり、一方 bunazosin hydrochloride の効果は比較的速効的に出現することを示している。このような観点からも oxendolone と bunazosin hydrochloride の併用の意味があると考えられる。

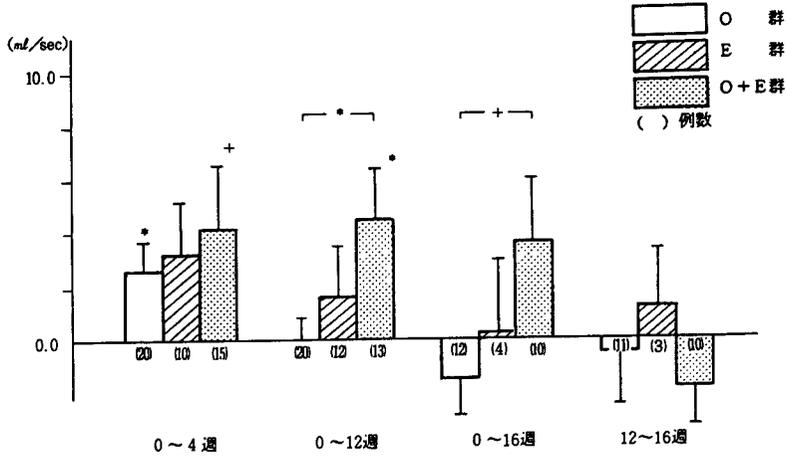
他覚所見のうち、最大尿流量、平均尿流量においても、12週で oxendolone と bunazosin hydrochloride の併用群が治療前値と比較して有意の増加が認められた。また、最大尿流量ではこれらの併用群がそれぞれの単独群を上まわる傾向ないしは結果が示された。さらに平均尿流量においても、oxendolone と bunazosin hydrochloride 併用群は他の単独群より明らかに増加していた。

このように antiandrogen 剤である oxendolone と  $\alpha$  遮断剤 bunazosin hydrochloride の併用は、両者の利点を活用した臨床的に有用な併用療法と考え

られるが、さらに興味あることとしては、主治医判定による12週と16週すなわち投与終了時とその後4週後の効果の持続の比較検討結果である。

すなわち、自覚症状では投与終了時と終了4週間との間に効果の差は認めなかったが、他覚所見ではこの差が認められ、oxendolone 群の所見の不変例が多かった。これは oxendolone が、その作用機序の上で効果発現までに一定時間を要するものの投与中止後も前立腺肥大症における腺腫の縮小効果がある程度持続することを意味する。一方、bunazosin hydrochloride 投与群ではこの薬剤の作用は中止後すなやかに消退してしまうことを意味している。今回の検討において、oxendolone、bunazosin hydrochloride の併用群で投与中止後やや悪化した例が多かったのは、bunazosin hydrochloride により上乘せられている効果が中止によって消退したためと考えられる。

副作用に関しては、oxendolone 投与群よりも bu-

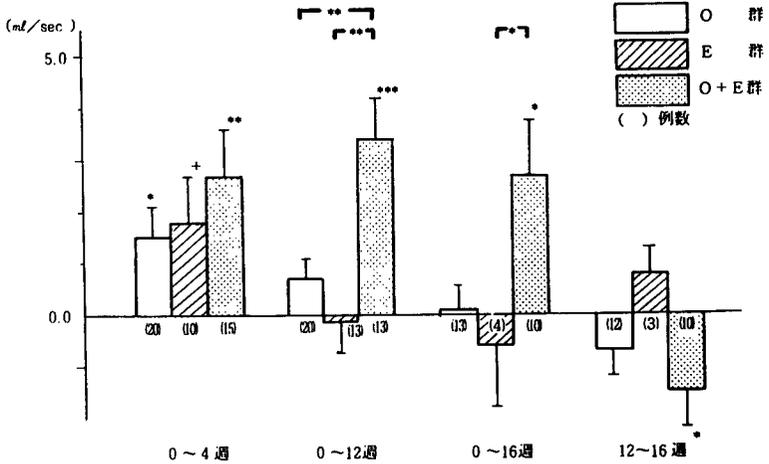


群	0週と4週の比較		0週と12週の比較		0週と16週の比較		12週と16週の比較	
O	20	8.6±1.9 11.2±1.0*	20	9.9±0.9 8.9±0.8 (-0.03±0.9)	12	9.8±1.4 8.4±0.9 (-1.4±1.4)	11	8.5±1.0 8.2±1.0 (-0.4±0.8)
E	10	11.3±1.9 14.5±2.5 (3.2±2.0)	12	10.5±1.6 12.2±2.0 (1.7±1.9)	4	13.6±4.5 13.8±4.0 (0.1±2.7)	3	9.0±2.1 10.3±2.8 (1.3±2.2)
O+E	15	11.5±1.9 15.7±2.8+ (4.2±2.4)	13	11.9±2.1 16.5±2.7* (4.6±1.9)	10	12.8±2.7 16.5±2.7 (3.7±2.4)	10	18.2±3.3 16.5±2.7 (-1.7±1.4)

+ : P<0.1, \* : P<0.05

例数 治療前値(差) Mean±S.E.  
治療後値

Fig. 8. 最大尿流率の変化.

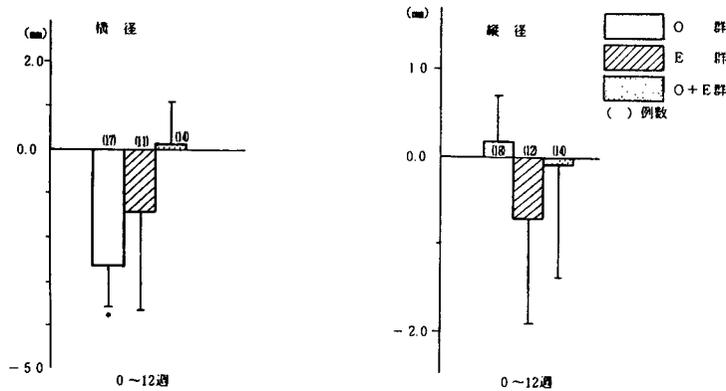


群	0週と4週の比較		0週と12週の比較		0週と16週の比較		12週と16週の比較	
O	20	3.8±0.4 5.3±0.6*	20	4.1±0.5 4.7±0.5 (0.7±0.4)	13	4.0±0.6 4.1±0.5 (0.09±0.5)	12	4.7±0.6 4.0±0.5 (-0.7±0.5)
E	10	5.8±0.9 7.5±1.2+ (1.8±0.9)	13	5.4±0.7 5.3±0.7 (-0.08±0.7)	4	8.0±2.6 7.4±1.7 (-0.6±1.2)	3	5.2±0.8 6.0±1.3 (0.8±1.5)
O+E	15	4.3±0.6 7.0±0.9*** (2.7±0.8)	13	4.4±0.6 7.8±1.1***	10	4.8±0.7 7.5±1.4* (2.7±1.1)	10	9.0±1.1 7.5±1.1 (-1.5±0.7)

+ : P<0.1, \* : P<0.05, \*\* : P<0.01, \*\*\* : P<0.001

例数 治療前値(差) Mean±S.E.  
治療後値

Fig. 9. 平均尿流率の変化.



群	0週と12週の比較	
O	17	47.5±2.1 44.9±2.1*
E	11	53.2±3.8 51.8±3.8
O+E	14	43.6±2.3 43.6±2.4

\* : P < 0.05

群	0週と12週の比較	
O	18	37.3±1.9 37.5±2.1
E	12	45.2±3.4 44.5±3.5
O+E	14	37.7±3.6 37.6±4.0

例数 治療前値(差) Mean ± S. E.

Fig. 10. 尿道レ線像による前立腺腫の大きさの変化。

Table 15. 尿道レ線像改善度 (12週における判定).

薬剤群	改善	やや改善	不変	悪化	計(例)	$\chi^2$ 検定 (やや改善以上)	U検定	H検定
O	0 (0.0)	4 (22.0)	13	1	18			
E	0 (0.0)	1 (9.1)	9	1	11	N. S.	N. S.	N. S.
O+E	1 (8.3)	2 (16.7)	8	1	12			

( ): 例

nazosin hydrochloride 投与群あるいは両者併用群において bunazosin hydrochloride によるとと思われる副作用が多かった。しかし重篤な例はなく、3 mg/日以下の量から漸増することでこれらの副作用はある程度防止し得るものと考えられる。

### 結 語

前立腺症 (前立腺肥大症および膀胱頸部硬化症) に対する antiandrogen 剤 oxendolone と  $\alpha$  遮断剤 bunazosin hydrochloride の併用効果を検討するために、oxendolone, bunazosin hydrochloride それぞれの単独使用および oxendolone と bunazosin hydrochloride の併用使用の3群の比較検討を行った。

1) 自覚症状に対する効果、他覚所見に対する効果およびこれらを総合した総合所見に対する評価を主治医判定により行なった。

自覚症状に対する改善率 (著明改善, 改善の割合)、他覚所見による改善率ともに併用使用群が最も良好であり、総合所見に対する評価でも併用使用群が最も良好であった。

2) 自覚症状の排尿障害4項目および残尿感に対する効果を、重症度が1段階以上改善した場合を改善として検討すると、各項目で若干の相違はあるが全体として併用使用群が、oxendolone 群あるいは bunazosin hydrochloride 群よりも効果が良好な傾向にあった。また、bunazosin hydrochloride 群あるいは併用使用群では自覚症状の改善が oxendolone 群より

Table 16. 前立腺触診における改善度.

	薬剤群	一段階 改善	不変	一段階 悪化	計 (例) (改善以上)	$\chi^2$ 検定	U検定	H検定
サ	O	2 (14.3)	11	1	14	N. S.	} P<0.1	N. S.
	E	4 (50.0)	4	0	8			
	O+E	2 (25.0)	6	0	8			
イ	O	1 (16.7)	5	0	6	N. S.	N. S.	N. S.
	E	1 (50.0)	1	0	2			
	O+E	0 (0.0)	3	0	3			
ズ	O	0 (0.0)	7	0	7	注)	N. S.	N. S.
	E	0 (0.0)	2	0	2			
	O+E	0 (0.0)	2	1	3			
突	O	3 (23.1)	10	0	13	N. S.	N. S.	N. S.
	E	1 (11.1)	8	0	9			
	O+E	2 (28.6)	5	0	7			
出	O	2 (33.3)	4	0	6	N. S.	N. S.	N. S.
	E	1 (50.0)	1	0	2			
	O+E	1 (50.0)	1	0	2			
度	O	0 (0.0)	7	0	7	注)	N. S.	N. S.
	E	0 (0.0)	2	0	2			
	O+E	0 (0.0)	3	0	3			

( ): % 注) 不変と悪化で区分

Table 17. 手術適応性の推移.

薬剤群	適応性の変化	0 → 4 週	0 → 12 週	0 → 16 週	12 → 16 週
O (n=21)	なし→なし	2	2	2	4
	なし→あり	0	0	0	0
	あり→あり	8	8	8	10
	あり→なし	1	1	1	0
	不明	10	10	10	7
E (n=16)	なし→なし	5	5	5	5
	なし→あり	0	0	0	0
	あり→あり	3	4	4	5
	あり→なし	1	0	0	0
	不明	7	7	7	6
O+E (n=15)	なし→なし	6	6	6	9
	なし→あり	0	0	0	0
	あり→あり	2	2	2	2
	あり→なし	1	1	1	0
	不明	6	6	6	4

検定: N. S. ( $\chi^2$  検定, H検定)

比較的すみやかに出現する傾向にあった.

3) 自覚症状の排尿障害4項目に関し, その改善程度を総合して主治医判定により検討すると, 併用使用群

のそれが最も良く, ついで bunazosin hydrochloride 群, oxendolone 群となり, この3者間には有意差が認められた.

Table 18. 総合評価（12週と16週の比較）—主治医判定による。

	薬剤群	改善	不変	やや悪化	悪化	不明	計(例)	注) x <sup>2</sup> 検定	U検定	H検定
総合所見	O	0	12	1	1	7	21			
	E	0	2	1	1	12	16	N. S.	N. S.	N. S.
	O+E	0	8	2	1	4	15			
自覚症状	O	0	12	0	2	7	21			
	E	0	3	0	1	12	16	N. S.	N. S.	N. S.
	O+E	0	9	1	1	4	15			
他覚所見	O	0	14	0	0	7	21	P>0.05 N. S. ]	P<0.01	P<0.05
	E	0	2	1	0	13	16			
	O+E	0	5	4	1	5	15			

注) 不変とやや悪化で区分

Table 19. 副作用発現例。

薬剤群	症例No.	年齢	合併症	副作用の内容	程度	処置・経過など
O	1-14	68	なし	GOT (20→80) GPT (20→89)の上昇	軽度	終了後タチオン投与、1カ月後 GOT38, GPT49
	1-21	77	緑内障	耳鳴	軽度	処置なし。高血圧、緑内障による と思われる
	2-8	78	胃	炎 注射局所のしこり	軽度	注射部位をかえ、継続投与
E	1-2	69	椎間板ヘルニア	四肢のしびれ	中等度	投与中止
	1-11	56	なし	しめまい	軽度	継続投与
	1-13	63	慢性肝炎	鼻閉	軽度	継続投与
	1-16	66	なし	し鼻閉	軽度	継続投与
	2-4	71	なし	し便秘	軽度	ソルベン投与で改善、薬剤以外の 原因による
	2-32	76	なし	し鼻閉	軽度	減量で消失
	3-11	73	心臓病	冷汗、血圧下降 (120/64→100/50 mmHg)	軽度	減量
O+E	4-5	68	高血圧症	めまい、起立性めまい、悪心、食欲不振	中等度	投与中止
	1-6	73	狭心症	起立性めまい	軽度	投与中止
	2-2	64	痛風	鼻閉	軽度	ボラミン投与で軽快
	2-12	64	糖尿病	発疹	軽度	放置にて軽快。薬剤以外の原因による
	2-37	76	糖尿病	めまい	軽度	放置にて軽快
	3-1	62	喘息	めまい	軽度	投与中止
	3-13	68	なし	し頭痛	軽度	減量
	4-6	64	なし	し起立性めまい	軽度	減量
	4-8	75	高血圧症	めまい、頭痛	軽度	投与中止
	4-10	65	なし	し頭重	軽度	2~3日の休薬で消失
4-15	73	なし	しめまい、心悸亢進、悪心	軽度	投与中止	

4) 他覚所見に対する効果を治療前後の実測値と比較してみると、それぞれの項目あるいは投与期間により相違が認められた。しかし、排尿障害の客観的パラメーターとして最も重要な大尿流量率、平均尿流量率に

関しては、12週目で併用使用群の改善程度が有意に高かった ( $p<0.05\sim p<0.001$ )。特にこれを3者間で比較してみると、投与後12週目の平均尿流量率において、併用使用群と oxendolone 群、併用使用群と buna-

zosin hydrochloride 群の間に有意差が認められた ( $p < 0.01$ ).

5) 副作用に関しては、いずれの群においても重篤なものは認められなかった。副作用の出現頻度は併用使用群で最も高く、ついで bunazosin hydrochloride 群、oxendolone 群の順であった。併用使用群における副作用は bunazosin hydrochloride によるものであり、この薬剤を少量から漸増する方法を取れば、副作用の大部分は防止可能と考えられた。

6) Oxendolone, bunazosin hydrochloride の前立腺肥大症に対する効果発現機序が全く異なることおよび上記の臨床結果を考慮すれば、antiandrogen 剤 (oxendolone) に  $\alpha$  遮断剤 (bunazosin hydrochloride) を併用することは合理的であると考えられた。

Table 20. 副作用の内容別集計.

薬剤群	O	E	O+E
評価例数	29	24	25
副作用発現例数	3 (10.3)	8 (33.3)	10 (40.0)
めまい		2 (8.3)	4 (16.0)
鼻閉		3 (12.5)	1 (4.0)
起立性めまい		1 (4.2)	2 (8.0)
悪心		1 (4.2)	1 (4.0)
頭痛			2 (8.0)
頭痛重			1 (4.0)
四肢のしびれ		1 (4.2)	
冷汗		1 (4.2)	
心悸亢進			1 (4.0)
食欲不振		1 (4.2)	
耳鳴*	1 (3.4)		
便秘*		1 (4.2)	
発疹*			1 (4.0)
血圧下降		1 (4.2)	
GOT, GPTの上昇	1 (3.4)		
注射局所のしこり	1 (3.4)		

\* 薬剤以外の原因によるとのコメントがあったもの ( ): %

Table 21 安全性の評価.

薬剤群	副作用なし	軽度の副作用	中等度の副作用	高度の副作用	不明	計	$\chi^2$ 検定 (例) (副作用の有無)	U検定	H検定
O	26 (89.7)	3 (10.3)	0 (0.0)	0	0	29	} $P < 0.1$ } } $P < 0.05$ }	} $P < 0.05$ }	} $P < 0.05$ } $P < 0.05$ }
E	16 (66.7)	6 (25.0)	2 (8.3)	0	3	27			
O+E	15 (60.0)	10 (40.0)	0 (0.0)	0	1	26			

( ): %, 不明例を除く

Table 22 有用性の評価.

薬剤群	非常に有用	かなり有用	やや有用	どちらとも言えない	やや好ましくない	不明	計	$\chi^2$ 検定 (例) (かなり有用以上)	U検定	H検定
O	0 (0.0)	3 (11.5)	7 (38.5)	14	2	1	27	} $P < 0.01$ } } $P < 0.001$ }	} $P < 0.001$ }	} $P < 0.001$ } $P < 0.001$ }
E	1 (4.8)	6 (33.3)	9 (76.2)	5	0	5	26			
O+E	7 (31.8)	8 (68.2)	5 (90.9)	1	1	3	25			

( ): 累積有用率 (%), 不明例を除く

文 献

- 1) 渡辺 映・三品輝男 (斉藤雅人: 前立腺の集団検診, 日本医事新報 2030: 28~31, 1978
- 2) 山中英寿・黛 卓爾・佐藤 仁・上原尚夫・牧野武雄・篠崎忠利・志田圭三: 群馬太田地区における前立腺癌集団検診成績 (1981年), 癌の臨床 29: 47~50, 1983
- 3) 古屋聖児・横山英二・熊本悦明・青木正治・田中紀明: 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, 日泌尿会誌 76: 957

~964, 1985

- 4) 熊本悦明・高木良雄・横山英二・山口康宏・吉岡琢・林 謙治・古屋聖児・小椋 啓: 男子高齢者の排尿障害—第2回端野町前立腺検診の結果の検討. 協栄生命健康事業団研究助成論文集 II, 1986 PP. 11~20
- 5) 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. 日医会誌 85: 17~36, 1981
- 6) Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama E, Fukemoto T, Izumi T and Abiko Y: Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertro-

- phy. *J Urol* **128**: 836~839, 1982
- 7) 横山英二・古屋聖児・熊本悦明 ヒト前立腺組織中の交感受容体に関する研究. *日泌尿会誌* **76**: 325~337, 1985
- 8) 熊本悦明・横山英二・塚本泰司・土田正義・西澤理・小柴 健・石橋 晃・小川秋實・富田康敬・阿曾佳郎・田島 惇・三矢英輔・瀧田 徹・吉田 修・岡田謙一郎・熊澤浄一・北田真一郎：前立腺症による排尿困難に対する $\alpha$ -遮断剂(塩酸ブナゾシン)の臨床効果. *泌尿紀要* **33**: 1681~1702, 1987
- 9) Shimazaki J, Ohki Y, Koya A and Shida K: Inhibition of nuclear testosterone 5  $\alpha$ -reductase in rat ventral prostate by estrogens and antiandrogens. *Endocrinol Japan* **19**: 585~588, 1972
- 10) 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 の前立腺肥大症による臨床効果の検討. *泌尿紀要* **25**: 1177~1102, 1979
- 11) Caine U, Perlberg S and Meretyk S: A placebo-controlled double blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction, *Br J Urol* **55**: 551~554, 1978
- 12) 瀧田 徹・小谷俊一・近藤厚生・三矢英輔：下部尿路の尿流動態研究Ⅵ. 前立腺閉塞症に対する塩酸ブナゾシンの治療効果および不安定膀胱 (unstable bladder) の病因に関する一考察. *日泌尿会誌* **74**: 1~14, 1983  
(1987年4月13日迅速掲載受付)