

泌尿器科領域における経口 androgen 剤 mesterolone の使用経験

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

小 松 洋 輔
友 吉 唯 夫
岡 田 謙 一 郎

CLINICAL EXPERIENCES WITH MESTEROLONE, AN ORALLY ADMINISTERED ANDROGEN, IN MALE UROLOGY

Yōsuke KOMATSU, Tadao TOMOYOSHI and Kenichirō OKADA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman : Prof. T. Katō, M. D.)*

- 1) Thirteen hypogonadisms androgen were treated with mesterolone, an oral preparation of androgen. This androgen replacement seemed to be satisfactory.
- 2) Eleven men with impaired spermatogenesis were also put on mesterolone, but the result was not satisfactory as to rebound phenomenon.
- 3) Androgenic action of mesterolone on the accessory sex glands could be expected from the facts that the seminal plasma fructose and cholesterol increased in some cases after its administration.
- 4) Liver function was not impaired in any case even by long term treatment.

ま え が き

従来、経口 androgen 剤として応用されてきたものに、free testosterone (Fig. 1), およびその ester, 17-methyltestosterone (Fig. 2),

fluoxymesterone (Fig. 3) などがあり、androgen による治療分野の拡大とともに、広く臨床に使用されてきた。

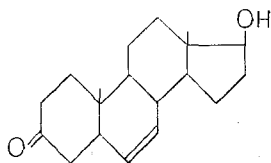


Fig. 1

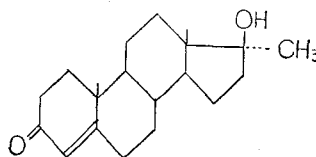


Fig. 2

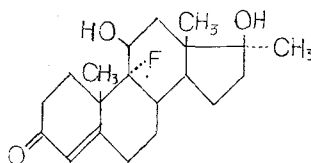


Fig. 3

free testosterone および、その ester は経口的に投与された場合、腸管からは吸収されるが、肝で代謝され、活性の低い androsterone や, sulfate あるいは glucuronate の形となるために効力が著しく低下し、注射に比較してその効力は約 1/6 になってしまうといわれる。

17-methyltestosterone は本邦においても以前は経口 androgen 剤として製剤化され、使用されたもので、8 種類ほど発売されていた。肝の非活性化作用に抵抗性があり、methyltestosterone を非経口的に投与した場合に比べると 2/5 の効果しか得られないが、testosterone の経口投与に比べて、3~4 倍の効果が得られ、臨床的にもかなりの成績を取るといわれる。しかしながら一般に C₁₇-alkyl 置換ステロイドは肝に対して、耐容性が劣ることが知られているが、本剤も副作用として肝障害が認められることが欠点である。すなわち intrahepatic cholestatic effect¹⁾ といわれるもので、肝細胆管に gall thrombus を生じ、BSP 停滞、alkaline phosphatase, GOT, GPT 値の上昇、ついで、黄疸の発現にいたるものである。

fluoxymesterone は methyltestosterone の C₉ の位置に フッ素がついたもので、動物実験では 17-methyltestosterone に比較して、9.5 倍の androgen 作用があると報告されているが²⁾、臨床的には同化作用と androgen 作用の間に解離があり、androgen 作用は弱く、女性患者(乳癌、月経閉止後の骨粗鬆症)には有利であるが、男子性腺不全の治療には効果が弱いといわれる¹⁰⁾。著明な副作用の報告はないようである。

今回日本シェーリング株式会社より提供された mesterolone (1 α -methyl-5 α -androstane-17 β ol 3-one) は次のような構造式を有する。(Fig. 4)

これまで経口的に有効とされる androgen 剤のごとく、C₁₇ alkyl 置換ステロイドではなく C₁ alkyl 置

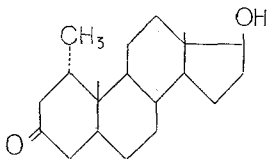


Fig. 4

換ステロイドであることが注目される点である。Neumann³⁾ によればラットにおける androgen 作用は経口投与で 17 α -methyltestosterone の約 1/10、鶏冠テストでは 17 α -methyltestosterone と同程度である。gonadotropin 抑制作用 (ICSH 抑制) は動物実験では 17 α -methyltestosterone に比べて弱いと認めると報告されているが²⁾、Laschet⁴⁾ の臨床的に投与前後の total gonadotropin および LH 値を測定した研究によると 82 例の症例で 79% に mesterolone の抗 gonadotropin 作用の欠如が証明されている。gonadotropin 抑制のあった例は 21% であるが、その半数は 100mg/日 と大量投与で、gonadotropin 値は正常範囲にしか低下しなかったといい、mesterolone の経口投与は gonadotropin 抑制作用を有しないと結論している。mesterolone の主要代謝産物は 1 α -methylandrosterone であり、投与量の約 1/3 が 17KS として排泄される。肝機能におよぼす影響もほとんどないと報告が多い⁵⁻⁷⁾。

さてわれわれはこの mesterolone を男子性腺不全症に対する androgen 補償療法と造精機能障害の治療に使用して得られた成績について報告するとともに、これにもとづいて本剤の androgen 剤としての臨床効果を評価してみたい。

研究対象と方法

1. 投与対象

男子性腺不全症 13 例、造精機能障害 12 例である。

2. 投与方法

性腺不全症に対しては 30mg/日 をまず投与し、最低 1 ヶ月間観察し、その自覚的ならびに他覚的症狀より効果が著しくないとと思われる症例は 60mg/日 投与に増量し、臨床的效果がある程度認められる症例はその後も 30mg/日 投与を継続した。

造精機能障害に対しては、2 つの意図をもって投与した。ひとつはいわゆる反跳現象の応用をねらったものであり、他は androgen 少量長期投与による効果を期待したものである。

3. 効果の判定

性腺不全症については鬚髯、腋毛、恥毛の発毛状態、陰茎の発育、勃起状態、射精の有無、性欲亢進の有無、顔面痤瘡などの臨床症狀に主眼をおいて、投与前と比較して効果を判定した。

造精機能障害例に対しては、投与前後の精液検査精子数、精子運動率の変動をもって効果を判定した。

4. 精漿果糖量および総 cholesterol 量の測定

投与前後における精漿の果糖量および total cholesterol 量を 6 例について測定した。

Table 1 男子性腺不全症に対する成績

症例 No.	年齢	原発性 続発性	体型	投与量× 投与日数	発毛状態			陰茎	勃起	射精	性欲 亢進	顔面 痤瘡	尿中17 KS/日	肝機能				効果 判定	備 考	
					鬚	髯	腋毛							GOT	GPT	Al-P	M.G.			
1 T.H.	23	続発	正常	前	(-)	(+)	(+)	小	有	無	(-)	(-)	8.15mg					有効	性染色体XY 未婚	
				30mg×30	(+)	"	"	"	"	"	"	"	"	"	8.15mg					
				30mg×60	"	"	"	"	"	"	"	"	"	(+)	"					
				30mg×60	"	"	"	"	"	"	"	"	"	(+)	"					
2 I.Y.	40	原発	四肢 長身	前	(+)	(+)	(+)	正常	有	有	(-)	(-)	7.6mg					やや 有効	既婚	
				30mg×60	"	"	"	"	"	"	"	"	(+)	"						
				30mg×40	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"						
				60mg×70	(+)	"	"	"	"	"	"	"	"	"						
3 T.Z.	24	続発	四肢 長身	前	(-)	(-)	(+)	小	無	無	(-)	(-)	4.0mg					無効	未婚	
				30mg×30	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"						
60mg×80	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"		29.0	23.0	15.0	5				
4 T.S.	24	原発	四肢 長身	前	(-)	(-)	(+)	小	無	無	(-)	(-)	7.2mg					3	mesterolone 使用前に testosterone propionate によって恥毛発 生,性染色体XY 未婚	
				30mg×90	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"						
				30mg×180	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"						
				30mg×90	"	"	"	"	"	"	"	"	"	(+)	18.3mg					
				60mg×50	"	"	"	"	"	有	有	(+)	"	"	24.4mg	39.0	33.0			
60mg×20	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	22.5	19.0	11.5						
5 H.A.	30	原発	四肢 長身	前	(-)	(-)	(+)	正	有	無	(-)	(-)	6.2mg					やや 有効	* fluoxymeste- rone 既婚	
				30mg×40	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"						
				60mg×60	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"						
				30mg*×30	(+)	"	"	"	"	"	有	(+)	(+)	"						
				60mg×30	"	"	"	"	"	"	"	"	(-)	"						
6 Y.M.	21	原発	正肥 常満	前	(-)	(-)	(+)	小	有	無	(+)	(+)	12.8mg					経過 観察中	mesterolone 投与前に fluoxymesterone 3Tab×42 未婚	
				30mg×60	"	"	"	"	"	"	"	"	(-)	"						

小松・友吉・岡田：泌尿器科領域における経口 androgen 剤 mesterolone の使用経験

7 K.W.	34	原 発	四長 肢身	前 30mg× 60 30mg× 90 30mg× 60 60mg× 20	(-) " " "	(-) " " "	(-) " " "	小 " " "	有 " " "	無 " " "	(+) " " "	(-) " " "						やや有効	mesterolone 投与前に testosterone propionate で1年間治療 既 婚
8 M.M.	32	原 発	四長 肢身	前 60mg× 20 60mg× 50	(-) " (÷)	(+) " "	(+) " "	正 " "	有 " "	無 " "	(-) (+) "	(-) " "	9.9mg					やや有効	既 婚
9 S.T.	32	原 発	四長肥 肢身満	前 30mg× 35	(-) "	(+) "	(+) "	正 "	有 "	有 * "	(+) "	(-) "	13.4mg					やや有効	無精子症 *精液量 0.5ml→2.0ml 既 婚
10 S.W.	29	原 発	四長 肢身	前 20mg× 60 20mg× 20 30mg× 20 30mg× 20 30mg× 40 30mg× 30 60mg× 120	(-) " " " " " "	(-) " " " " " "	(-) (÷) (+) " " " "	正 " " " " " "	有 " " " " " "	有 " " " " " "	(-) " " " " * "	(-) " " " " " "	7.0mg 30.4mg					やや有効	無精子症 *精液量 0.2ml→0.5ml 既 婚
11 J.K.	37	続 発	正肥 常満	前 30mg× 20 30mg× 80 30mg× 80 30mg× 30	(-) " " "	(-) " " "	(-) " " "	小 " " "	無 " " 有	無 " " "	(-) " " (+) "	(-) " " " "						有 効	27才下垂体腫瘍 のため手術
12 I.K.	24	原 発	四長 肢身	前 30mg× 40 30mg× 40 60mg× 60 60mg× 60	(-) " " "	(-) " " "	(-) " " "	小 " " "	無 " 有 "	無 " 有 "	(-) " " (+) "	(-) " " " "	11.4mg					有 効	

13 N.M.	39	続	発	四長	肢身	前	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	小	有	有	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	14.6mg 20.0mg 19.6mg 16.4mg 13.4mg 13.2mg	21.5 17.5 16.0	3	著	効	
						20mg×40 20mg×60 20mg×100 30mg×40 30mg×33 30mg×30 20mg×60 30mg×20 30mg×40 40mg×60																				

* これまで無精子症が
数 10×10⁶
運動率 70%
** 数 40×10⁶
運動率 70%
*** 数 19×10⁶
運動率 70%
fertile eunuch

果糖の測定は Mann⁹⁾ の方法で, cholesterol は van Bostzelaer & Rondag⁹⁾ の方法によった。

5. 肝機能検査

副作用の有無を調べるために, 長期投与例について肝機能検査を行なった。

結 果

1. 性腺不全症に対する成績

投与した個々の症例を一括して Table 1 に示す。原発性 9 例, 続発性 4 例の計 13 例で, このうち何らかの効果を認めた症例は 11 例であり, 無効は 2 例であった。

効果のあった 11 例中, 最初に患者から述べられたものは, 性欲の亢進であった。症例によって遅速はあるが, 早い症例で, 投与後第 2 週ごろから, このことを指摘していた。これにともなって勃起が可能となったものが 3 例あり, 投与前より勃起可能なもの 8 例は勃起頻回となった。投与後, 射精のみられたものは 4 例である。投与期間は最も早いもので 30mg/日 投与で 6 カ月後であった。投与前より射精があり, 投与により精液量が増加したと考えられる症例が 1 例あった。顔面痤瘡が出現したものは 3 例で, 最も早いものは投与開始から 30mg/日 投与で, 3 カ月後であった。発毛状態に関しては恥毛が, やや濃くなったものが 1 例で 20mg/日 投与で 3 カ月後, 腋毛に変化をきたしたもなく, 鬚髯も完全なものになった例はなく, 生毛から終毛への移行の段階でとどまったものが 2 例であった。1 例に陰茎の肥大が認められた。著効の認められた 1 例は fertile eunuch と考えられる症例で投与前無精子症であったが 20mg/日 を 200 日, 30mg/日 を 103 日投与後に 精液中に精子を認めるようになり, 精子数としては正常に近い数に達したが, 精液量が少なく妊娠にいたらなかった。LH の選択的欠乏とされる本症には合目的な治療であったと考えられる。

30mg/日 と 60mg/日 の投与量による差では, 臨床症状のうえで, 効果に大きな違いはみられなかった。testosterone propionate (注射) および fluoxymesterolone を投与前あるいは投与中断して使用した症例があるが, 効果の発現が mesterolone より, やや早いようであった。尿中 17KS を投与前後で測定した例は全例増加がみられ, その増加の程度は 2.5~24.4mg/日 の範囲内であった。

2. 造精機能障害に対する成績

造精機能障害によると考えられる 11 例の男子不妊症患者に対する成績は Table 2 のごとくである。無精子症 3 例, 乏精子症 8 例である。効果があったと思わ

Table 2 造精機能障害に対する成績

症例 No.	年齢	投与前精液所見			睾丸検査	投与量 × 投与日数	投与後精液所見			判定	既往治療
		精子数 ×10 ⁶	運動率 %	量			精子数 ×10 ⁶	運動率 %	量		
1	35	0.5	0	5.0	—	30mg×7 30mg×20 30mg×20	1 0.5 0.5	0 0 0	5.0 4.0 5.0	無効	
2	29	0	0	2.5	造精機能停止型	30mg×20 30mg×80	0 0	0 0	3.0 2.0	無効	PMS 24,000単位
3	35	0.5	0	4.0		30mg×20	0.5	0	4.0	不明	
4	29	1.5	90	4.0		30mg×20 30mg×10	1.5 2	100 70	3.0 3.0	無効	
5	32	1	40	3.5	造精機能低下型	30mg×20 30mg×20	0.5	50	4.5	不明	
6	29	0	0	4.0	造精機能停止型	30mg×20 30mg×40	0 0	0 0	2.0 3.5	無効	
7	29	0	0	3.0	造精機能停止型	30mg×20 30mg×40	0 0	0 0	4.0 4.0	無効	
8	30	1.5	10	5.0	造精機能低下型	30mg×40 30mg×40	1 2	10 10	4.5 4.0	無効	
9	27	6	90	4.0		30mg×40 30mg×74	3 15	90 70	3.0 3.5	有効	
10	28	3	90	5.0		30mg×20	5	70	4.0	不明	
11	34	4	70	5.0	造精機能低下型	30mg×20 30mg×20 30mg×20	6 3 3	70 60 80	5.5 5.5 5.0	無効	精系静脈瘤 高位結紮術
12	33	1	40	2.0	造精機能低下型	30mg×40 30mg×20 60mg×60	3.5 0.5 0.5	80 80 80	3.0 2.5 2.5	やや有効	HCG 24,000単位 GOT 26.0 GPT 21.0 Al-P 15.5

れるのは2例のみで、他はすべて無効であった。有効例は乏精子症で、30mg/日 104日目の精液検査で投与前の精子数に比べて250%の増加をみた。いわゆる反跳現象をねらった症例はいずれも中枢抑制効果が認められず、効果がなかった。

3. 精漿果糖量および total cholesterol 量におよぼす影響

Table 3 に示すごとくであるが、症例2, 3は果糖量および cholesterol 量ともに有意に増加が認められた。その他、果糖および cholesterol でおのおの2例ずつ増加傾向が認められた。

4. 副作用

長期大量投与例について、黄疸指数, GOT, GPT,

alkali phosphatase を測定したが、異常値を示した症例はなかった (Table 1, 2)。また、他の副作用に気づかれた症例はなかった。

総括ならびに結論

1. 男子性腺不全症13例 (原発性9例, 続発性4例) に対して androgen 補償療法として, mesterolone を投与し著効1, 有効4, やや有効6, 無効1, 効果不明1の成績を得た。

2. 造精機能障害11例に対して mesterolone を投与し, 有効1, やや有効1, 無効7, 不明3の成績を得た。

3. 精漿果糖値, total cholesterol 値を6例

Table 3 精漿果糖量および cholesterol 量

症 例 No.	年令	投 与 量 × 投与日数	精 液 量 ml	精漿果糖量 mg/dl	精 cholesterol 漿 量 mg/dl	備 考
1 S.S.	32	前 1	3.5	490	125 136	乏精子症
		前 2	4.0	395		
		30mg×20	4.5	440		
2 M.Y.	35	前 1	5.0	* 242	* 128 100 130 130	乏精子症
		前 2	5.0	276		
		30mg×7	5.0	232		
		30mg×20	4.0	265		
		30mg×20	5.0	363		
3 K.S.	34	前 1	5.0	* 252	* 100 99 130	乏精子症
		前 2	5.5	530		
		30mg×7	5.2	414		
		30mg×20	5.0	768		
		30mg×20	5.0	521		
4 S.K.	29	前	2.5	233	92 179	無精子症
		30mg×20	3.0	179		
5 H.A.	29	前 30mg×20	4.0 3.5	573 664		無精子症
6 H.N.	33	前	2.0	296	128 40	乏精子症
		30mg×60	3.0	472		

* 推計学上有意差あり

について mesterolone の投与前後で測定したが、2例に両値ともに投与後、有意の増加を示し、他に果糖、cholesterol 値におのおの2例増加の傾向がみられ、副性器に対するある程度の androgenic な作用がみられた。

4. 長期投与例5例について肝機能を検討したが異常を認めなかった。

5. 男子性腺不全症の補償療法として mesterolone を用いた場合、androgenic な作用はやや mild であり、二次性徴の発現にはかなり長期間の投与を必要とするものと考えられる。また 30mg/日 投与と 60mg/日 投与の間には大きな差異は認められない。

6. 造精機能障害の治療として mesterolone を使用する場合、本剤が中枢抑制作用 (gonadotropin 抑制) を欠如するか、あるいはきわめて弱いために、いわゆる反跳現象は期待できない。

7. mesterolone を造精機能障害の治療に応用する一方策として、少量長期投与が考えられ、20~30mg/日 を睾丸の spermatogenic cycle

を考慮して、最低100~120日連続投与するもので、今後試みられるべき方法と考える。

文 献

- 1) Schnack, H.: *Arzneim. Forsch.*, **16**: 471, 1966.
- 2) Cava, M. P.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**: 500, 1955.
- 3) Neumann, F.: *Arzneim. Forsch.*, **16**: 455, 1966.
- 4) Laschet, U.: *Arzneim. Forsch.*, **16**: 469, 1966.
- 5) 酒徳：薬物療法，**1**: 41, 1968.
- 6) 原：薬物療法，**1**: 116, 1968.
- 7) Pohle, H. D.: *Arzneim. Forsch.*, **16**, 473, 1966.
- 8) Mann, T.: *Lanect*, **1**: 446, 1948.
- 9) van Boetzaer, G. L., H. A. Zondag: *Clin. Chim. Acta*, **5**: 943, 1960.
- 10) Kennedy, B. J.: *Med. J. Aust.* **I**: 468, 1959.

(1969年7月19日特別掲載受付)