

前立腺肥大症に対する chlormadinone acetate の臨床効果

—超音波断層法による前立腺の形態および重量の変化（3カ月間）の検討—

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）

吉田 英機・原口 忠・小川 良雄

河合 誠朗・大山 正明・檜垣 昌夫

斎藤 豊彦・今村 一男

CLINICAL EFFECTS OF CHLORMADINONE ACETATE
(PROSTAL®) ON PATIENTS WITH RPOSTATIC HYPERTROPHY—WITH REFERENCE TO ESTIMATION OF SIZE AND WEIGHT OF
PROSTATE BY MEANS OF TRANSRECTAL ULTRASONOTOMOGRAPHY—

Hideki YOSHIDA, Chuh HARAGUCHI, Yoshio OGAWA,

Nobuaki KAWAI, Masaaki OHYAMA, Yoshio HIGAKI,

Toyohiko SAITOH and Kazuo IMAMURA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University**(Chairman: Prof. K. Imamura, M.D.)*

Twenty patients with benign prostatic hypertrophy were treated with an anti-androgenic agent, chlormadinone acetate (Prostal®), 50 mg daily for 3 months. As a control, 20 patients with prostatic hypertrophy were treated with Eviprostat which was a non-hormonal remedy consisting of plant extracts 6 tablets daily for the same duration.

Subjective symptoms of 14 patients (70%) in the Eviprostat group and 18 cases (90%) in the Prostal group were improved significantly. Although there were no significant changes in size or weight of the prostate after 3 months in the patients in the Eviprostat group as measured by transrectal ultrasonotomography, remarkable reduction in size and weight of the prostate was observed after 3 months in 11 patients (55%) in the Prostal group. Four cases complained of impotency during Prostal treatment, but no other side effects to the hepatic and/or renal functions were observed.

Key words: Prostatic hypertrophy, Chlormadinone acetate, Transrectal ultrasonotomography

はじめに

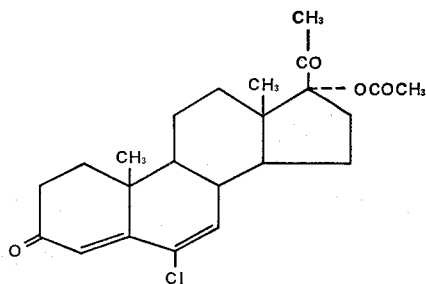
近年、国民の老齢化にともない、泌尿器科領域においても前立腺肥大症症例の増加傾向を認める。その治療法としては主として観血的手術療法がおこなわれているが、合併症や高齢のため手術の不可能な症例もあり、また手術療法を拒否する症例も増えつつあるため、これらの手術不可能例に対する薬剤による保存的療法

の必要性が重要となってきた。近年、ヒトにおいても前立腺肥大結節は androgen が関与していることがあきらかとなり^{1,2)}、前立腺肥大症に対する保存的療法としての anti-androgen 療法が確立されつつある^{3,4)} われわれも anti-androgen 療法としての gestagen 療法を試み、良好な成績を得ているが⁵⁾、今回はさらに強い anti-androgen 作用を有するとされる⁶⁾ Fig.1 に示した酢酸クロールマジノン (chlor-

madinone acetate. 以下 CMA と略す)の前立腺肥大症に対する臨床的効果について、主として経直腸的超音波断層法による形態計測により検討したので報告する。

症例および方法

症例は組織学的および臨床的に前立腺肥大症と診断された56～88歳までの40例で、そのうち CMA 1日50 mg (1錠25 mg)投与を試みた症例は20例であり、対照としてエビプロスタット1日6錠投与群20例を用いた。各群の年齢構成について Table 1 に示したが、対照群であるエビプロスタット投与群では59～80歳、平均68.5歳であり、CMA 投与群では56～88歳、平均70.1歳である。これらの症例に対し、投与前と投与3カ月後に、自覚症状および残尿量とともに、椅子式経直腸的超音波断層法 (Aloka, SSD-60, 3.5 MHz) に



6-Chloro-17-hydroxypregna-4,
6-diene-3,20-dione acetate

Fig. 1. Chlormadinone acetate の構造式

より、前立腺の形態および重量の変化について検討を加えた。自覚症状の効果判定については CMA 研究会⁶⁾の評価判定基準によりおこない、超音波断層法による前立腺重量の測定は渡辺ら⁷⁾の方法に準じたが、重量の変化は10%以上の変化をもって判定した⁸⁾。

結 果

1) 自覚症状および残尿量の変化

CMA 3カ月間投与による自覚症状および残尿量の変化を Table 2 および Table 3 に示した。とくに夜間頻尿と排尿困難の改善が著明で、それぞれ85%および75%の症例において改善が見られた。残尿量については投与前残尿の見られた18例中16例 (89%) に残尿量の著明な減少が見られた。これらの症状のうち1症状以上について改善の見られたものは CMA 群で20例中18例 (90%) であったのに対し、エビプロスタット群では20例中14例 (70%) であった。

2) 超音波断層法による前立腺の形態および重量の測定

CMA 投与群における超音波断層法による前立腺の形態および重量の測定結果を Table 4 に、またエビプロスタット投与前の前立腺重量の変化を Table 5 に示した。最大左右径の変化は Fig. 2 に示したようにエビプロスタット投与群では縮小7例 (35%)、不変4例 (20%)、増大9例 (45%) であったのに対し、CMA 投与群では縮小8例 (40%)、不変9例 (45%)、増大3例 (15%) であった。また最大前後径については Fig. 3 に示したようにエビプロスタット投与群では縮小6例 (30%)、不変10例 (50%)、増大4例 (20%)

Table 1. 症例の年齢構成

年 齢	CMA 群 (20例)	エビプロスタット群 (20例)
56～60	2	3
61～65	2	2
66～70	7	8
71～75	4	4
76～80	4	3
81～85	0	0
86～90	1	0
平均年齢	70.1歳	68.5歳

Table 2. CMA 投与による自覚症状および残尿量の変化

No.	氏名	年齢	残尿量(ml)		自覚症状				
			前	後	夜間頻尿	遅延性排尿	再延性排尿	尿線細小	残尿感
1	Y.H.	66	85	0	+	+	+	+	+
2	J.O.	72	0	0	+	—	—	+	—
3	K.S.	69	20	5	+	+	+	—	+
4	T.H.	64	60	5	—	+	+	—	+
5	M.M.	61	10	0	+	+	+	—	—
6	J.E.	75	200	140	+	—	—	—	—
7	T.M.	77	80	0	+	+	+	+	+
8	S.K.	69	50	10	+	+	—	—	+
9	S.K.	68	30	25	—	—	—	—	—
10	J.S.	72	480	20	+	+	+	+	+
11	M.O.	73	40	5	+	+	+	—	+
12	K.Y.	67	80	0	+	+	+	+	+
13	Y.K.	56	30	0	+	+	+	+	+
14	J.T.	68	20	0	+	+	+	—	+
15	S.T.	78	150	30	+	+	+	+	—
16	Z.Y.	56	500	50	—	—	—	—	—
17	M.T.	88	0	0	+	+	+	—	—
18	T.M.	77	650	30	+	+	+	+	+
19	H.Y.	78	80	10	+	+	+	+	+
20	Y.H.	67	70	0	+	+	+	+	+

+：2段階以上の改善、++：1段階の改善、—：不変

Table 3. CMA 投与による自覚症状および残尿量に対する効果

症状	効果 改善 (%)	不変 (%)	悪化 (%)	計
夜間頻尿	17 (85)	2 (10)	1 (5)	20
排尿困難	15 (75)	4 (20)	1 (5)	20
尿線細小	10 (50)	10 (50)	0 (0)	20
残尿感	13 (65)	7 (35)	0 (0)	20
残尿量*	16 (89)	2 (11)	0 (0)	18

*(投与前残尿量 0 ml の2例は除外した)

%)であったのに対し、CMA 投与群では縮小10例(50%)、不変9例(45%)、増大1例(5%)であり、左右径同様前後径の縮小も CMA 投与群でエビプロスタット投与群よりもあきらかに良好な結果であった、前立腺の重量の変化については Fig. 4 に示したように、エビプロスタット投与群では7例(35%)にやや

減少傾向を示し、不変5例(25%)、増大8例(40%)であったが、その変化は縮小率10%未満の変化であり測定誤差範囲と判定した。いっぽう、CMA 投与群ではあきらかな減少が11例(55%)に見られ、そのうち25%以上の著明な減少率を示した例は9例(45%)であり、不変7例(35%)、増大したものはわずか

Table 4. CMA 投与による超音波像の変化

No.	氏名	年齢	前後径 (cm)		左右径 (cm)		重量		増減率(%)
			前	後	前	後	前 (g)	後 (g)	
1	Y.H.	66	3.5	2.3	4.6	4.5	26	17	-34
2	J.O.	72	1.8	1.8	3.6	3.5	19	18	-5
3	K.S.	69	2.5	2.3	4.4	3.6	31	28	-9
4	T.H.	64	2.4	1.8	3.7	3.0	18	14	-22
5	M.M.	61	2.4	2.1	4.1	3.6	48	22	-54
6	J.E.	75	2.6	2.2	3.9	4.0	22	24	+9
7	T.M.	77	3.3	2.5	4.7	4.0	35	20	-42
8	S.K.	69	4.2	4.1	5.1	4.5	42	32	-23
9	S.K.	68	3.5	3.5	4.5	5.0	21	33	+57
10	J.S.	72	2.8	3.0	4.0	4.0	17	11	-35
11	M.O.	73	3.0	3.0	4.0	4.0	16	10	-37
12	K.Y.	67	3.6	3.0	5.1	4.2	32	14	-56
13	Y.K.	56	3.2	3.2	5.3	5.2	21	20	-4
14	J.T.	68	3.5	3.0	4.5	4.5	26	19	-26
15	S.T.	78	3.1	2.7	4.7	4.0	52	37	-28
16	Z.Y.	56	3.0	3.0	4.5	5.0	24	25	+4
17	M.T.	88	3.1	3.1	5.3	4.8	28	29	+3
18	T.M.	77	2.5	2.6	4.1	4.4	18	20	+11
19	H.Y.	78	3.0	3.1	4.8	4.8	20	21	+5
20	Y.H.	67	2.8	2.5	4.0	4.0	25	12	-52

Table 5. エビプロスタット投与による前立腺重量の変化

No.	氏名	年齢	前 (g)	後 (g)	増減率 (%)
1	Y. S.	80	42	41	-2
2	K. M.	78	38	39	+2
3	M. O.	69	46	48	+4
4	H. K.	72	35	34	-2
5	Y. O.	69	48	50	+4
6	I. W.	59	21	23	+9
7	K. O.	66	34	32	-5
8	H. T.	73	53	55	+3
9	K. K.	68	39	43	0
10	H. A.	73	28	30	+7
11	J. U.	72	38	37	-2
12	T. T.	67	29	32	+10
13	Y. E.	59	26	28	+7
14	K. Y.	63	39	35	-10
15	T. H.	60	42	43	+2
16	H. H.	77	52	53	+1
17	H. I.	68	41	43	+4
18	M. K.	70	43	40	-6
19	Y. S.	66	32	33	+3
20	S. S.	61	30	29	-3

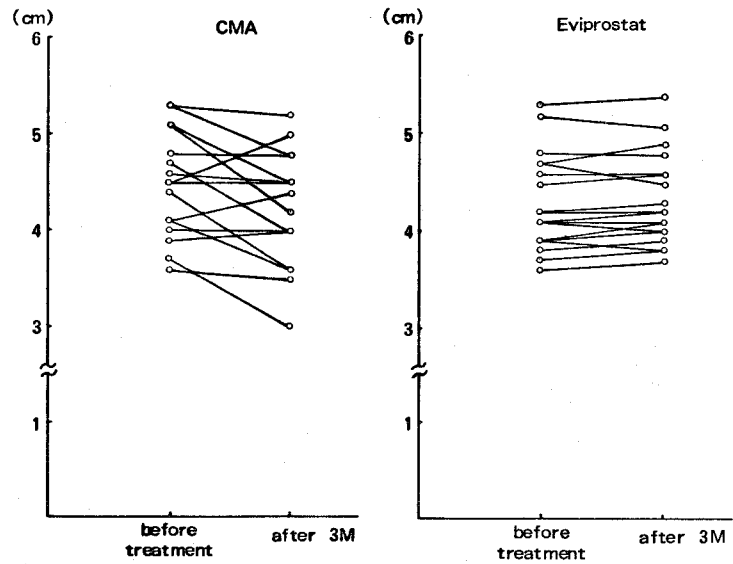


Fig. 2. 最大左右径の変化

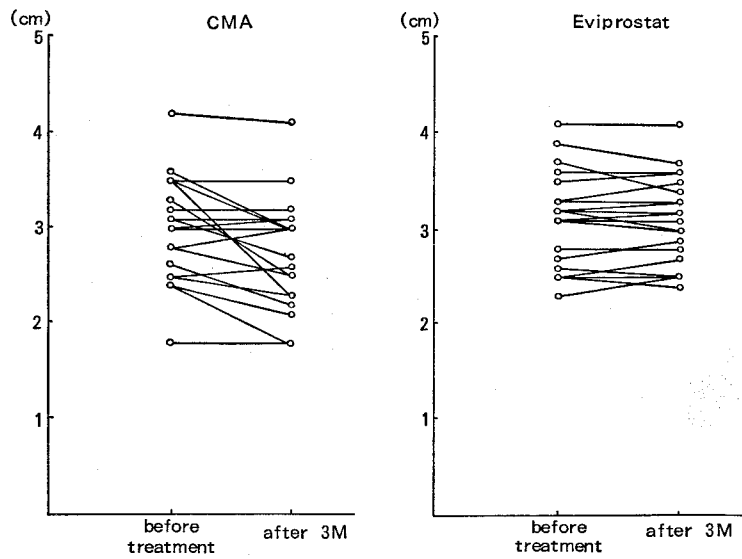


Fig. 3. 最大前後径の変化

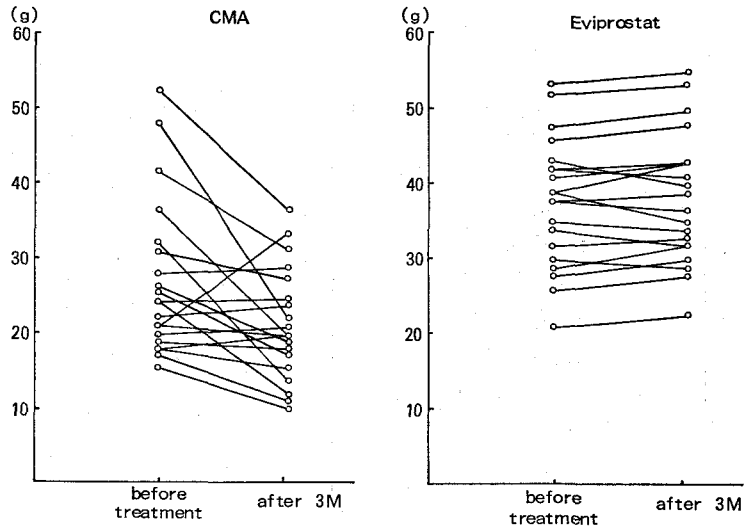


Fig. 4. 重量の変化

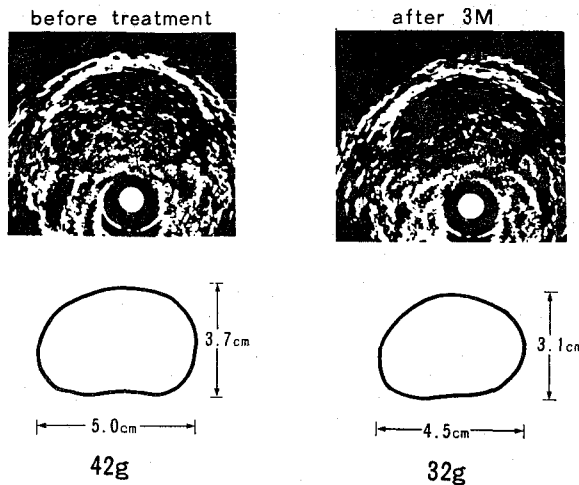


Fig. 5. CMA 投与群の1例 (S.K. 69Y) における超音波断層の変化

2例 (10%) であった。以上の測定結果を対応のある t-検定により推計学的に処理したところ、エビプロスタット投与群ではいずれも有意差を認めなかったが、CMA 投与群では最大左右径、前後径、前立腺重量のいずれにおいても危険率 5% ないし 1% 未満で推計学的に有意な縮小をみた。

CMA 投与群の1症例の超音波断層面の変化を Fig. 5 に示したが、この症例は左右径が 5.0 cm から 4.5 cm、前後径は 3.7 cm が 3.1 cm、重量は 42 g から 32 g へといずれも著明に減少し、自覚症状の著明な改善を見た症例である。

3) 副作用

CMA 投与群20例中4例に一過性のインポテンスを認めたが、肝および腎機能に対する副作用は1例も見られなかった。

考 察

前立腺肥大症に対する保存的療法としての anti-androgen 療法は1965年 Geller ら⁹⁾の 17 α -hydroxyprogesterone caproate の応用以来、ほかの anti-androgen 剤の開発などとともに近年その有用性が数多く報告されるようになった⁴⁻⁶⁾。しかし、大多数の報告例は前立腺の大きさの判定に直腸内触診所見や尿道膀胱X線像が用いられてきたが、近年経直腸の超音

波断層法による前立腺の計測法が開発されて前立腺重量の正確な計測が可能となり、各種 anti-androgen 剤の効果をより客観的に判定しようとする試みも多くなって来た^{12,13)}。

anti-androgen 剤のなかでもっともその効果の強いとされている³⁾ chlormadinone acetate の前立腺肥大症に対する効果についても、超音波断層法を用いた観測からその有用性を認める報告も散見されるようになった^{14,15)}。

今回、われわれも前立腺肥大症例に対し CMA 1 日 50 mg, 3 カ月間投与を試み、その効果を自覚症状や残尿量の変化に加えて経直腸の超音波断層法により前立腺の形態や重量について、検討をおこない、自覚症状については約80%、残尿量の減少についても約90%の有効率を見た。これらの有効率は対照として用いたエビプロスタット投与群よりも良好な結果であった。前立腺の重量の変化についてもエビプロスタット投与群では有意な変化は見られなかったが、CMA 投与群では55%の症例に著明な縮小効果が見られ推計学的にも有意であった。斎藤ら¹⁴⁾や棚橋ら¹⁵⁾は4カ月のCMA投与により80%の症例にあきらかな縮小効果を見た述べているが、われわれの成績はこれらの報告に比べやや下回っている。これは、われわれは計測者の未熟さも考慮し縮小率が10%以上の場合に「縮小」と判定していることや、投与期間が3カ月と短かったためと考えられる。さらに投与期間を延ばすことにより縮小率の向上が可能と思われる。また、この前立腺の縮小は内腺において著明であり、外腺の復元は見られなかったが、これは棚橋¹⁵⁾も指摘しているようにCMA特有の変化なのか、あるいは萎縮し外科被膜となった外腺は腺腫の縮小によっても、もはや元に復さなくなってしまうのかのいずれかであろうが、この点に関しても今後多数例かつ長期投与例での検討が必要と思われる。副作用に関しては、4例に一過性のインポテンスを認めたが、その他、肝腎機能に対する副作用は1例も見られなかった。以上の結果から前立腺肥大症に対する保存的療法のひとつとしてのCMA療法は有用であると思われる。

結 語

前立腺肥大症症例20例にCMA 1日50 mg 3カ月間の内服療法を試み、20例のエビプロスタット1日6錠投与群を対照とし、自覚症状および残尿量の変化とともに経直腸的超音波断層法による前立腺の縮小効果についても検討を加え、以下の結果を得た。

1. 自覚症状および残尿量の改善は総合的に見て、

エビプロスタット投与群の70%に対しCMA投与群では90%の改善を認めた。

2. 前立腺の形態および重量の変化では、最大左右径および最大前後径の縮小例の比率はエビプロスタット投与群ではそれぞれ35%、および30%であったのに対し、CMA投与群ではそれぞれ40%および50%であり、CMA投与群においてその縮小効果は良好であった。また、前立腺重量は、エビプロスタット投与群では1例も著明な減少を認めなかったのに対し、CMA投与群では55%の症例に著明な減少を認めた。また推計学的にもCMA投与群にのみ有意差を認めた。

3. 副作用として、一過性のインポテンスを4例に認めたが、ほかの重篤な副作用は認めなかった。以上のことからCMAは前立腺肥大症の保存的療法のひとつとして臨床的に有用と思われる。

本論文の要旨は第47回日本泌尿器科学会東部連合総会において発表した。

文 献

- 1) Sufrin G and Coffey DS: A new model for studying the effect of drugs on prostatic growth. I. Anti-androgens and DNA synthesis. *Invest Urol* 11: 45~54, 1973
- 2) 山中英寿・湯浅久子・小屋 淳・今井強一・北浦宏一・松村嘉夫・松岡政紀・志田圭三：前立腺、サイトゾールレセプター蛋白・DHT 複合体形成への各種薬剤の影響。ホと臨床 26: 89~92, 1978
- 3) 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。日本医師会雑誌 85: 17~36, 1981
- 4) 大森弘之・田中啓幹・天野弘道：前立腺肥大症のgestagen療法—ゲスタノン (allylestrenol) 経口投与の検討—。泌尿紀要 23: 871~875, 1977
- 5) 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—経直腸的超音波断層法による前立腺の形態および重量について。泌尿紀要 28: 981~986, 1982
- 6) 志田圭三・島崎 淳・浦野悦郎・栗原 寛・高橋薄明・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
- 7) 渡辺 決・猪狩大陸・海法裕男・棚橋善克・原田

- 一哉・斎藤雅人：超音波断層法による前立腺計測。西日泌尿 **37**：222～232, 1975
- 8) 吉田英機・斎藤豊彦：経直腸的超音波断層法による前立腺疾患の診断。昭医誌 **40**：401～405, 1980
- 9) Geller J, Bara R, Roberts T, Newman H, Lin A and Silva R: Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxyprogesterone caproate. JAMA **193**：121～128, 1965
- 10) Wolf H and Madsen PO: Treatment of benign prostatic hypertrophy with progestational agents: A preliminary report. J Urol **99**：780～785, 1968
- 11) Scott WW and Wade JC: Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate. J Urol **101**：81～85, 1969
- 12) 渡辺 決・海法裕男・高橋 寿・加藤哲郎・島正美：前立腺肥大症に対する 17- α -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582) の効果—超音波断層法による前立腺計測を中心として—。泌尿紀要 **16**：438～445, 1970
- 13) 沢村良勝・三浦一陽・柳下次雄・田島政晴・安藤弘：前立腺肥大症における TSAA-291 の治療成績—超音波計測による前立腺の縮小効果を中心として—。泌尿紀要 **25**：621～626, 1979
- 14) 斎藤雅人・渡辺 決・大江 宏：前立腺肥大症に対する CH-62 (酢酸クロルマジノン) 25 mg 錠の臨床効果—前立腺超音波計測を中心として—。泌尿紀要 **27**：1147～1152, 1981
- 15) 棚橋善克・原田一哉・沼田 功・神戸広一・千葉裕・折笠精一：前立腺肥大症に対する chlormadinone acetate 経口剤の臨床効果—超音波計測による前立腺縮小効果の検討を中心として—。西日泌尿 **43**：1077～1083, 1981

(1983年6月21日迅速掲載受付)