

## 前立腺肥大症に対する SH-582 (gestonorone caproate) の効果

東京医科歯科大学泌尿器科学教室 (主任：落合京一郎教授)

落 合 京 一 郎  
駒 瀬 元 治  
大 島 博 幸  
根 岸 壮 治  
山 内 昭 正

### EFFECTS OF SH 582 (GESTONORONE CAPROATE) FOR PROSTATIC HYPERTROPHY

Kyoichiro OCHIAI, Motoharu KOMASE, Hiroyuki OSHIMA,  
Takeharu NEGISHI and Akimasa YAMAUCHI

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

The effects of SH 582 were investigated in 28 patients with prostatic hypertrophy who could be followed-up for more than 3 months. Urinary frequency, dysuria and residual urine volume were improved in about 60%, 70% and 50%, respectively. Palpation of the prostate demonstrated reduction of the adenoma in about 25%, which could not be confirmed by the x-ray visualization of the urethra. Estimation of DNA within the epithelial cell nuclei of the prostate did not reveal any influence due to SH 582.

When SH 582 was administered to mature male rats in an attempt to see possible changes in the manner of steroidogenesis in the testis, there was no evidence that activities of various enzymes participating in the production of male sex hormones were reduced in the treated group as compared with the control. There were no significant changes in weight of the testis of the treated animals. However, weight of their prostate showed a significant reduction when compared with the control.

#### ま え が き

前立腺肥大症に対する多くの治療法のうちでは、根治手術が安全かつ確実に行なうことができるようになり、こんにちではもっともすぐれた治療といえることができる。しかしながら前立腺肥大症は泌尿器科領域における代表的な老人疾患であり、循環器系、呼吸器系あるいは腎機能などになんらかの障害を併発している場合がまれではない。このような症例に対しては、根治手術を実施できないこともあり、それに代りうるよ

うなずぐれた保存的療法の出現が切望され、古くからいろいろな治療が試みられてきた。その代表的な治療法のひとつが、性ホルモン療法であり、男性ホルモン、発情ホルモンあるいは混合ホルモンなどが用いられてきたが、臨床的にも組織学的にも予期されたほどの効果が認められなかった。

そればかりではなくこれら性ホルモン作用による危険なあるいは好ましくない副作用のために前立腺肥大症に対する性ホルモン療法はこんにちでは一般にかえ

りみられなくなっている<sup>1)</sup>。

Geller ら<sup>1)</sup> (1965) は progesterone のもつ下垂体からの黄体化ホルモン (LH) 分泌を抑制する作用に着目した。すなわち LH の減少によって睾丸の男性ホルモン分泌能が低下すると、男性ホルモン依存性の前立腺上皮に萎縮がおこり、その結果腺腫が縮小することを期待した。臨床的に 10 例の前立腺肥大症に対して 17 $\alpha$ -hydroxy-progesterone caproate を使用し、かなりの効果を認めている。

その後 progestational agents のもつ抗男性ホルモン作用を前立腺肥大症の治療に応用することが試みられ、その効果についてのいくつかの報告がみられるようになった<sup>2-6, 15, 16)</sup>。

progestational agents の 1 つである 19-nor-17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate (Gestonorone caproate, SH-582) も前立腺肥大症の治療に用いられて、すぐれた効果のあることが報告されている<sup>6)</sup>。

われわれも Gestonorone caproate を前立腺肥大症に投与してその効果を検討するとともに、若干の動物実験を行なったので、その成績について報告する。

## A 臨床成績

### I. 治療対象および投与方法

東京医科歯科大学泌尿器科外来を訪れた前立腺肥大症患者に対して Gestonorone caproate を投与した。投与量ならびに投与方式は原則として 1 回 300 mg ずつ、週 1 回皮下注射法によった。このように治療した患者のうち、3 カ月以上にわたって治療を継続しえた 28 例についてその効果を検討した。

### II. 治療成績

#### (1) 排尿異常に対する効果

頻尿、排尿困難および残尿量に対する効果を Table 1 に示した。

#### a. 頻尿に対する効果

Table 1 Results of the SH-582 treatment for 28 patients (300 mg/week, over 3 months)

	No. of cases	Results			
		Symptom free	Improved	Unchanged	Deteriorated
Frequent urination	25	15	8	2	0
Dysuria	22	16	6	0	0
Residual urine	24	13	9	2	0

Table 2 Frequency of SH-582 injection and improvement of complaints

Frequency of injection	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Frequent urination		2	8	8	3	1	1			
Dysuria		3	7	8	3	1				
Residual urine			5	8	4		2			3

排尿回数の増加を訴えた 25 例中、治療によって排尿回数がまったく正常になったものは 15 例、排尿回数がやや減少したものが 8 例であった。他の 2 例においては頻尿は改善されなかった。

#### b. 排尿困難に対する効果

遷延性排尿あるいは善延性排尿を訴えた 22 例中、治療によってこれら症状の消失したものが 16 例、症状が軽快したものが 6 例であり、全例にかなりの効果が認められたことになる。

#### c. 残尿量に対する効果

治療開始前に 50 ml 以上の残尿が認められた症例は 24 例であったが、治療によって残尿量が 10 ml 以下となったもの 13 例、50 ml 以下となったものは 9 例であった。効果がまったく見られなかった 2 例のうち

1 例では、糖尿病の合併が認められた。

#### d. 治療効果と投与量との関係

治療を開始してから頻尿、排尿困難あるいは残尿量に対して、なんらかの効果がはじめて認められるようになった時期を検討した (Table 2)。

頻尿を訴えた症例のうち 2 例においては 2 回目の注射後に排尿回数の減少が始まったのを認めているが、3 回目あるいは 4 回目の注射後から排尿回数の減少を自覚したというものが各 8 例であり、有効例の過半数は 5 回の注射後には頻尿に対する効果が、なんらかの程度に認められるようになった。

排尿困難に対する効果の出現も、頻尿の場合とほぼ同様の傾向が見られた。

残尿量は注射のたびごとに測定したわけではないの

で正確なところは明らかではないが、これも第5回の注射以後には、有効例の過半数に残尿量が減少し始めていることが認められた。数例をえらんで治療にともなう残尿量の変動の状態を Fig. 1 に示した。

(2) 前立腺の直腸内触診所見に対する効果

肥大前立腺の大きさおよび硬度に対する治療効果を、直腸内触診法によって検討した (Table 3)。

a. 肥大前立腺の大きさに対する効果

治療前に直腸診によって明らかに肥大が認められたものは25例であったが、治療によって多少の縮小が認められたものは8例であった。他の17例においては3~7カ月の治療期間中には触診的に縮小は見られなかったが逆に増大した症例もなく、いずれも触診的に変化は認められなかった。

b. 肥大前立腺の硬さに対する効果

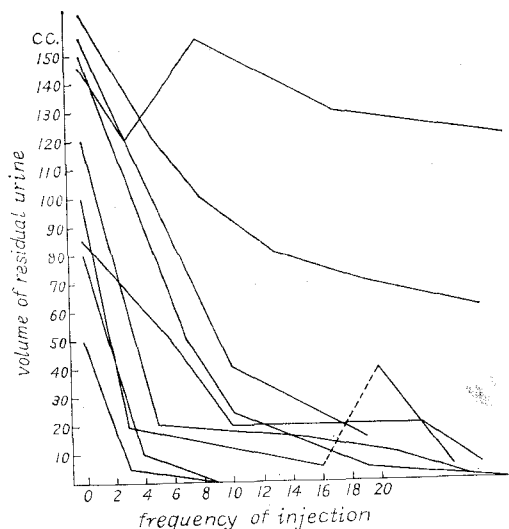


Fig. 1 Effects of SH 582 on Volume of Residual Urine

Table 3 Rectal findings of prostate

	Cases
Size before the treatment	
nearly normal	3
enlarged	25
Size after the treatment	
normalized	0
reduced	8
unchanged	17
Effect upon hardness	
decreased	7
unchanged	18

Table 4 Side effects

	Cases
Decrease or loss of potency	4
Abnormal pigmentation	5
Increase of body weight	4

25例の中、直腸診によって前立腺の硬さが治療によって減少したと思われるものは7例であったが、他の18例においてはとくに変化は認められなかった。大きさの縮小と硬度の減少とは、ほぼ同一の症例において認められた。

(3) 膀胱、尿道レ線像に対する効果

気体膀胱撮影、尿道撮影によって肥大前立腺におよぼす効果をレントゲンの的に検討したが、縮小を確認しえた症例は1例もなかった。

Ⅲ. 前立腺肥大症に対する Gestonorone caproate 投与による内分泌学的影響

尿中 17-KS, 17-OHCS 量を7例につき、治療の前あるいは治療中に計18回の測定を行なったが、その測定値はいずれも正常範囲にあり、有意の変動は見られなかった。

尿中の total gonadotropin 量を3例につき、治療前および15~20週間 (Gestonorone caproate 総計4.5~6.0g) 治療後に測定したが、いずれも正常範囲内の変動にとどまった。

Ⅳ. 細胞核内の deoxyribonucleic acid (DNA) 量 におよぼす Gestonorone caproate 投与の影響

経直腸的前立腺生検法あるいは前立腺摘除術によって採取した組織について検討した。組織学的に腺管構造がよく発達している、間質組織の少ないものはA型、間質の増殖が比較的強いものをB型にいちおう区別した。

採取した組織は Carnoy 液で固定後型のごとく薄切標本を作り、一部はヘマトキシリン・エオジン染色を行なって病理組織学的の検索に供し、一部は Feulgen 染色を行なって DNA 測定用とした。

顕微分光光度計を用いて、一検体につき50個の腺上皮細胞核内の DNA 量を測定した。この測定値から計算によって、核内 DNA 量をつぎのような任意単位 (arbitrary unit) で表現した。すなわち腎尿細管上皮細胞の核内 DNA 測定値の平均値を 2000 arbitrary unit とし (Table 5a), これを diploidy (2C) とした。さらにこの 2C と tetraploidy (4C) および C の間をそれぞれ6等分した。つぎに縦軸に細胞数、対数目盛の横軸に DNA 量をとった座標軸系をつくり、それぞれの範囲の DNA 量を有する細胞核の数

Table 5

a) 腎(尿管上皮)の細胞核内 DNA 含量

症例	年齢, 性	DNA 含量	病名
1	47 女	2000±352	子宮 癌
2	62 男	2000±345	膀胱 腫瘍
3	31 男	2000±351	腎 結核
4	33 男	2000±272	腎 結核

b) 正常前立腺の腺上皮核内 DNA 含量

症 例	年 令	DNA 含量	病 名
1	62	2013±424	膀胱 腫瘍
2	58	1938±380	膀胱 腫瘍

を入れてヒストグラムを作成した (Fig.2). このヒストグラムで, そのモードとその両側とを合せた3つを diploid range としたが, これは 1640~2440 arbitrary unit の間にある.

前立腺肥大症の腺上皮細胞核内の DNA 量は, 腎尿管上皮および正常前立腺上皮細胞核内の DNA 量 (Table 5b) にくらべると, その平均は2000を中心としてやや高低を示しており, そのばらつきも多少大きい傾向にあるが, いずれも有意の差とはいえない (Table 6a). そのヒストグラムも正常前立腺上皮のそれと酷似している (Fig. 3, 4).

Gestonorone caproate 投与後の腺上皮細胞核内の DNA 量は, 非投与群のそれとくらべると, 2000

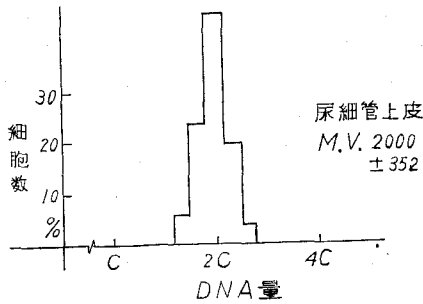


Fig. 2

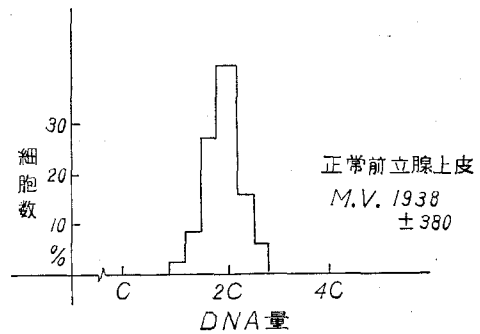


Fig. 3

Table 6 前立腺肥大症の腺上皮核内 DNA 量

a) ホルモン未投与群

	症 例	年齢	組織型	DNA 含量
1	P-13	73	A	1913 ± 345
2	P-165	72	B	2121 ± 547
3	P-142	64	B	2168 ± 322
4	P-7	68	A	2211 ± 582
5	P-121	79	A	2115 ± 388
6	P-161	77	A	2001 ± 477
7	P-170	62	A	2039 ± 359
8	P-11	65	A	2025 ± 465
9	P-167	64	B	2006 ± 257
10	P-154	80	B	2008 ± 405

(組織型については本文を参照)

b) ホルモン投与群

症例	年齢	組織型	DNA 含有量	SH-582 投与量
1	59	A	1945 ± 597	4.2 g
2	67	B	2222 ± 320	1.2 g
3	73	A	2035 ± 311	0.9 g
4	60	B	2132 ± 349	1.5 g
5	65	A	1715 ± 388	0.4 g

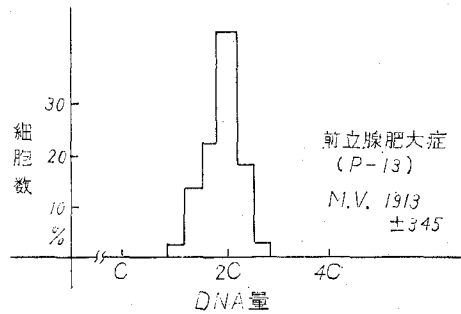


Fig. 4

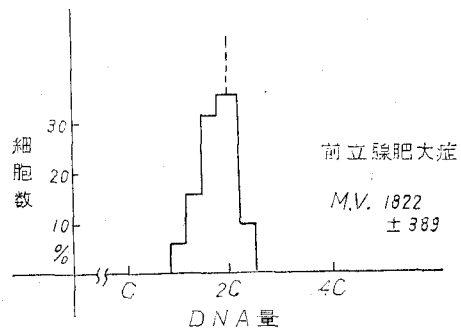


Fig. 5

arbitrary unit を中心として上下への変動がやや強く現われる傾向が見られたが、いずれも diploid range 内にあった (Fig. 5)。また、前立腺肥大症の組織型によって分類したA型とB型との間にも核内 DNA 量の差は見られなかった (Table 6 b)。

なお組織学的にも腺上皮に治療による形態的な変化の出現は確認できなかった (以上については山内が近く日本泌尿器科学会雑誌に原著として発表の予定である)<sup>17)</sup>。

V. 副作用 (Table 4)

Gestonorone caproate を3~18カ月間 (4~24g) 投与した症例について肝機能 (GOT, GPT, CCF, アルカリフォスファターゼ)、腎機能 (血清尿素窒素, 血清電解質), 血清総蛋白量の変動を検討したが、とくに治療によると思われる異常は認められなかった。

乳暈部, 陰囊に異常色素沈着が5例に見られたが、いずれも軽度であり, 発情ホルモン投与例に見られるような乳房の硬結, 疼痛は1例も認められなかった。

性欲および勃起力の減退が2例に, その消失が2例に認められ, 1例においては患者の強い不満のために投与を中止せざるをえなかった。

また本剤による作用とは断言できないが, 治療開始後に体重の増加が見られたものが4例, 皮膚のたるみがへり, つやがよくなったというものが3例, 白毛が黒くなり, 頭頂部の脱毛部に毛の新生を認めたものが1例見られた。

B 動物実験成績

Wistar 系成熟雄ラットを3群に分け, Gestonorone caproate の睾丸および副性器におよぼす影響を検討した (各群5匹)。

(1) 第1群: Gestonorone caproate を1回 10mg ずつ筋注。

(2) 第2群: Gestonorone caproate を1回 50mg ずつ筋注。

(3) 第3群: benzyl benzoate と caster oil の6:4 混合液を1回 0.5cc ずつ皮下注射して対照とした。

(Gestonorone caproate は benzyl benzoate と caster oil の6:4 混合液 1cc 中に 17 $\alpha$ -hydroxy-19-norprogesterone caproate 100mg を含有している)。

各群とも5日ごと, 計6回の注射後5日目に断頭放血により屠殺した。睾丸, 前立腺および精囊腺を摘出しその重量を測定した。

体重は実験の開始時と終了時とでは, 3群の間とくに有意の差は認められなかった (Fig. 6)。

睾丸重量も3群の間に有意の差は認められなかった (Fig. 7)。

前立腺重量 (ventral lobe) は3群の間に有意の差が認められ, Gestonorone caproate 50mg ずつ計6回投与群において前立腺重量の減少がもっとも著しかった。

さらに睾丸における steroidgenesis に対する Gestonorone caproate の影響を検討するため, 著者の

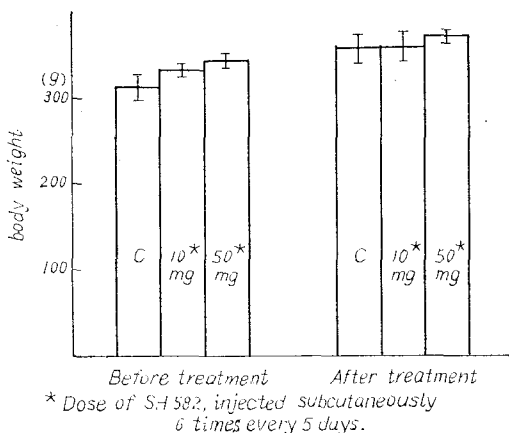
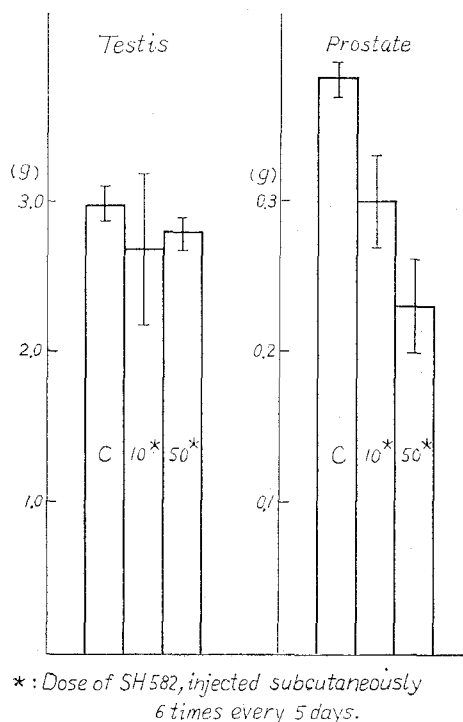


Fig. 6 Effects of SH 582 upon Body Weight



C: Control

Fig. 7 Effects of SH 582 upon Weights of Testis and Prostate

1人大島つぎの実験を行なった。

睾丸は摘出後計量のうえ、ただちに氷冷した0.25M蔗糖液中で各群ごとに homogenate し、これを 800 × g で 20 分間遠心沈殿し、その上清液を cell-free homogenate として使用した。この半分をさらに 10,000 g で 20 分間遠心沈殿してえた上清 (microsome と soluble fraction との混液) をも酵素原として用いた。

これら酵素原をおのおの  $^{14}\text{C}$  で標識した pregnenolone, progesterone,  $17\alpha$ -hydroxy progesterone または androstenedione とともに 20 分間、 $37^\circ\text{C}$  で、好氣的条件にて incubate した。また補酵素として過剰の NAD または  $\text{NADPH}_2$  を用いた。基質量は睾丸 1 コ相当量の組織調整液当り 20  $\mu\text{g}$  とした。酵素反応は  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を加え、steroids を抽出して止めた。生成物の分離、精製、同定は化学反応および薄層クロマトグラフィーを組み合わせて行なった。分離した生成物の量はそこに含まれる放射能を液体シンチレーション・スペクトロメーターにより測定して計算した<sup>7)</sup>。ある酵素反応を経由してできる生成物の量は、その酵素の活性を反映していると考えられるので、 $\Delta^5$ - $3\beta$ -

hydroxysteroid dehydrogenase,  $17\alpha$ -hydroxylase,  $\text{C}_{17}$ - $\text{C}_{20}$  lyase および  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase の活性を、それぞれ pregnenolone より生成した  $17\alpha$ -hydroxylated products,  $17\alpha$ -hydroxyprogesterone より生成した  $\text{C}_{19}$ -steroids, androstenedione より生成した testosterone の量であらわし、これを Fig. 8 および Fig. 9 に示した。

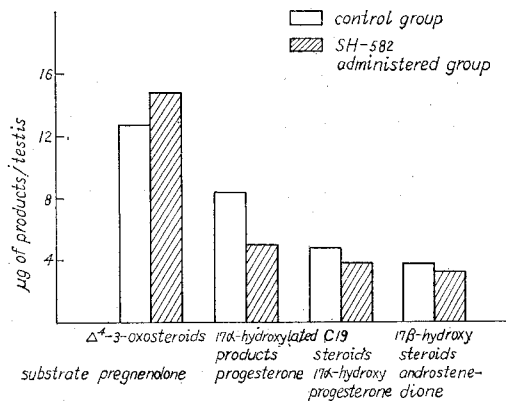


Fig. 8 Metabolism of Steroids in Cell-free Homogenate of Rat Testes

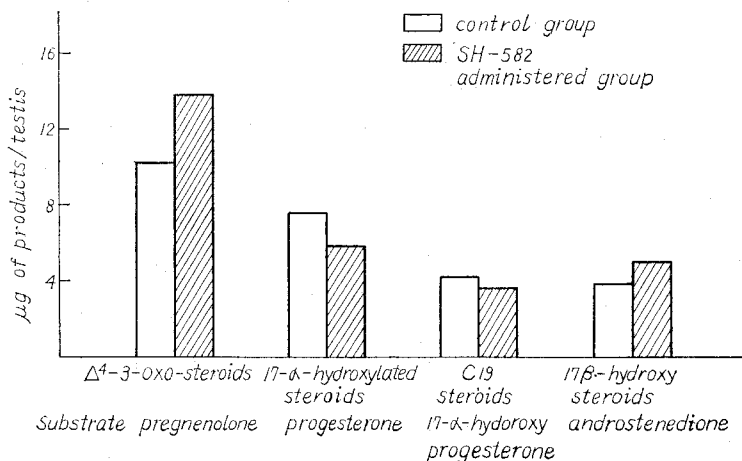


Fig. 9 Metabolism of Steroids in Supernatant at 10,000xG of Testicular Homogenate.

この実験成績から、Gestonorone caproate を 1 回 50 mg ずつ、5 日ごとに計 6 回投与した成熟ラット睾丸における  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase の活性は増加する傾向が認められたが、他の androgen 生成に関与する諸酵素の活性には大きな変化は認められなかった。

睾丸における steroidogenesis におよぼす Gestonorone caproate の影響を、この実験成績から、ただちに判定することは困難であるが、少なくとも  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase の活性が増加したこ

とは確認された。今後さらに実験を重ねて Gestonorone caproate の前立腺肥大症に対する作用機序を検討する予定である。

## 考 按

従来から前立腺肥大症の発生原因として、多くの説があげられてきたが、そのなかでもホルモンことに性ホルモンが本症の発生になんらかの役割を演じているであろうという考えはこんにちでもなお根強く多くの支持をえているようである。老化現象のひとつのあら

われとして、睪丸における性ホルモン分泌能が低下するために、体内における男性ホルモンと発情ホルモンとのバランスがくずれて、内分泌環境の異常が発生する。優位となった男性ホルモンあるいは発情ホルモンの刺激によって前立腺内腺部の特異的な増生肥大が発生するのではないかという仮説が性ホルモン説である。

不足した性ホルモンを補給し、ホルモン環境の不均衡を是正することによって肥大した腺腫の萎縮を期待したものが、前立腺肥大症に対する性ホルモン療法である。

1940年前後から発情ホルモンあるいは男性ホルモン療法が前立腺肥大症の治療に広く取り上げられ、数多くの報告が見られている。さらに両者の長所を同時に利用するとともにそれぞれの副作用をたがいに打消す効果を期待して始められたのが混合ホルモン療法である。しかしながら臨床的にも症理組織学的にも予期されたような効果をあげることができなかつたばかりではなく、つきにあげるような事実が認められている。

すなわち潜在性前立腺癌が40才以後、ことに高令者であればあるほどしばしば発生していることが剖検例についての検索の結果明らかになった<sup>8-10)</sup>。男性ホルモンは前立腺癌に対してその発育を促進する作用があることはすでに立証されているので、前立腺癌の潜在している可能性の強い年齢層に属す前立腺肥大症患者に男性ホルモンを投与することは、かなりの危険をえておかすことになるので、前立腺肥大症患者ことにそれが高令者である場合には男性ホルモン療法は行なうべきではないと主張する者も少なくない。また発情ホルモン療法では腺組織の萎縮が著しいが、そのかわりに線維組織の増殖傾向があるために、結局腺腫全体としての縮小が認められないことになる。このように腫大腺組織に対して著しい効果が見られないばかりか、性欲や勃起力の減退あるいは消失という副作用の発生頻度もまれではなく、患者の強い不満のために治療を継続することができなくなることがしばしばある。

このように性ホルモン療法は期待されたほどの効果をあげることができなかつたばかりではなく、いろいろな副作用のために、この治療法はしだいにかえりみられなくなり、こんにちではわが国における前立腺肥大症の保存的治療には植物エキス、アミノ酸製剤などがおもに使用されるようになった。

しかしながら前立腺肥大症の発生には性ホルモンが主役を演じているのではないかという推測は、宦官症や下垂体機能不全症患者においては前立腺肥大症の発

生がきわめてまれであること、睪丸摘除によって肥大前立腺上皮細胞の変性による腺腔の萎縮がおこり、腺腫全体の縮小が認められたことなどを根拠にしてこんにちでも依然として強い支持を受けている<sup>13,14)</sup>。

Geller ら<sup>2)</sup> (1965) は progesterone のもつ下垂体の黄体ホルモン (LH) 分泌を抑制する作用に着目した。男性ホルモン分泌が減少し、その結果腺腫の縮小がおこることを期待し、 $17\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate を前立腺肥大症の治療に使用した。10例に対して、週3gずつ投与し、臨床症状にかなりの改善を認めただけでなく、組織学的に腺組織の萎縮がおこることを確認した。

この報告以来、多くの人びとによって progestational agents のもつ antiandrogenic activity を前立腺肥大症の治療に応用する試みが行なわれている。

Vahlensieck ら<sup>6)</sup> (1968) は前立腺肥大症に対して Norethisterone acetate, Gestonorone caproate および Cyproterone acetate を投与し、それらのすぐれた効果を認めたが、なかでも Gestonorone caproate にもっともすぐれた治療効果を認めている。

これらの報告ではいずれも頻尿、排尿困難および残尿量の改善を認め、尿道線像および直腸診による腺腫の縮小、光学および電子顕微鏡的に腺上皮細胞の萎縮、腺腔の縮小が認められている。

われわれも前立腺肥大症に対して Gestonorone caproate を週1回、1回300mgずつ投与し、3カ月以上治療した28例についてその効果を検討することができた。

頻尿を訴えた25例中15例に排尿回数の正常化を見た。遷延性あるいは再延性排尿などの排尿困難を訴えた22例のうち16例にこれらの症状がほぼ消失した。また50ml以上の残尿が見られた24例のうち13例は残尿量が10cc以下に減少した。

いっぽう前立腺の直腸内触診所見で、その大きさや硬さは、約1/3の症例において縮小または硬度の減少を認めることができた。

progestational agents の前立腺肥大症に対する作用機序については、臨床的研究あるいは動物実験がいろいろ行なわれているが、その成績についてはまだ意見の一致を見るにいたらず、こんごの研究にまたなくてはならない。

Geller ら<sup>2)</sup> は LH 分泌量の低下を予期したが、 $17\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate の投与では尿中17-KS, 17-KGS, LH 量には変化を認めることはできなかった。いっぽう1例において testosterone 分泌率を double isotope dilution technique によって測

定した結果、2カ月の治療後に4.2 mg/24 hours から2.0 mg/24 hours と約1/2に減少したことを認めたが、同時に測定したLHには変化は見られなかった。これらの実験成績から、その作用機序はgonadotropinの分泌抑制によるものではなく、本剤が睾丸レベルにおいてゴナドトロピン作用を抑制することによるのではないかと推測した。

Hahn ら<sup>11)</sup> (1968) はラットに Gestonorone caproate を6~15週間投与し、前立腺および精囊腺重量が40~70%減少するのを認めたが、さらに下垂体摘除ラットを用いた実験を行ない、その成績から本剤が下垂体を介することなく、直接前立腺および精囊腺のレベルで男性ホルモンに拮抗的に作用し、その結果重量が減少するのであろうと推定した。

われわれは成熟雄ラットに Gestonorone caproate を1回50 mg ずつ、5日ごとに計6回投与した結果、睾丸重量の減少は見られなかったが、前立腺重量は対照群に比して投与群では有意の減少が認められた。またこれら睾丸におけるsteroidogenesis に対する影響を検討したが、投与群において $4^{\beta}$ -3 $\beta$ -hydroxy-steroid dehydrogenase の活性がやや増加していることが認められたが、androgen 生成に関する他の諸酵素の活性には著しい変化は認められなかった。少なくともこれら酵素活性が、投与群において対照群より低下したという事実は認められなかった。われわれの動物実験成績からも Gestonorone caproate の作用機序を解明するに足りるような手がかりは得られなかったが、こんごさらに検討する予定である。

本剤による副作用としては Vahlensieck らはなんら認めなかったと述べているが、Nagel ら<sup>12)</sup> は1例にlibido の減少を、他の1例に一過性の女性化乳房を認めている。

われわれの症例では4例が性欲、勃起力の減退あるいは消失を訴え、5例において乳暈部や陰囊に軽度異常色素沈着を認めた。

肝および腎機能には本剤投与による障害は認められなかった。

## おわりに

われわれは progestational agents のひとつである Gestonorone caproate を前立腺肥大症の治療に用い、そのうち3カ月以上にわたって経過を観察することができた28例についてその効果を検討した。投与は原則として300 mg 1回ずつ、週1回、皮下注射法によった。

(1) 治療によって頻尿は約60%が正常の排尿回数と

なった。排尿困難を訴えた患者の約72%はその排尿状態は正常となった。50 ml 以上の残尿を認めた患者の約50%が治療によって残尿量は10 cc 以下となった。これらの症状に対する効果は3~4回の注射後からあらわれはじめることが多い。

(2) 経直腸の触診によって、肥大前立腺は約24%に縮小およびその硬度の減少が認められた。

(3) 尿道膀胱レントゲン像では、治療によるはっきりした変化を確認することはできなかった。

(4) 生検または手術によって摘除した前立腺肥大症の上皮細胞核内のDNA含有量は、治療の前後ともに正常前立腺のそれとほとんど差異は見られなかった。

(5) 成熟ラットを用いた実験では、投与群においても対照群においても睾丸重量に有意の差は見られなかったが、前立腺重量は投与群において有意の減少が認められた。

これらのラットの睾丸について、steroidogenesis を検討したが、androgen 生成に関与する諸酵素の活性には少なくとも減少は認められなかった。

以上のような臨床的ならびに実験成績から、Gestonorone caproate の前立腺肥大症に対する作用機序についてはなお不明であり、こんごの検討にまたなくてはならないが、臨床症状は存在するがなお、手術療法への適応と判断しがたい症例、または循環系あるいは呼吸器系、その他の障害のために、根治手術が行ないえない症例に対してはいちおう試みるに価する薬剤であると考えられる。

## 主要参考文献

- 1) 落合京一郎：前立腺肥大症，南江堂，東京，1955。
- 2) Geller, J. et al. : J. A. M. A., 193 : 121, 1965.
- 3) Geller, J. et al. : J. Clin. Endocr., 27 : 556, 1967.
- 4) Wolf, H. and Madsen, P. O. : J. Urol., 99 : 780, 1968.
- 5) Lebech, P. and Nordentoft, E. L. : Acta Obst. Gynec. Scand., 46 : Supple. 9, 25, 1967.
- 6) Vahlensieck, W. und G6dde, S. T. : M6nch. med. Wschr., 110 : 1573, 1968.
- 7) Oshima, H. : Endocr. Jap., 14 : 75, 1967.
- 8) 関山重孝・ほか：東京慈大会誌，75 : 2795, 1960.



- 9) 太田：日本癌学会記事，**49**：283，1958.
- 10) 真武：福岡医学雑誌，**52**：829，1961.
- 11) Hahn, J. D. et al. : Lecture at SH-582 symposium, July 19, 1969, Tokyo.
- 12) Nagel, R. and Bargenda, B. : Lecture at SH-582 symposium, July 19, 1969, Tokyo.
- 13) Roth, A. A. : J. Urol., **57** : 427, 1947.
- 14) Huggins, C. and Stevens, R. A. : J. Urol., **43** : 705, 1940.
- 15) Geller, J. et al. : J. A. M. A., **210** : 1421, 1969.
- 16) Scott, W. W. and Wade, J. C. : J. Urol., **101** : 81, 1969.
- 17) 山内：日泌尿会誌，**62**：No. 1, 1971. 掲載予定.

(1970年6月29日特別掲載受付)