

前立腺肥大症に対する Polyene Macrolide 投与の影響

日本大学医学部泌尿器科学教室（主任：永田正夫教授）

山本 忠治 郎
身 吉 隆 雄
並 河 広 二
尾 上 泰 彦EFFECT OF POLYENE MACROLIDE ADMINISTRATION
ON PROSTATIC HYPERTROPHYChujiro YAMAMOTO, Takao MIYOSHI,
Koji NAMIKAWA and Yasuhiko ONOE*From the Department of Urology, Nihon University School of Medicine
(Director: Prof. M. Nagata, M. D.)*

Amphotericin B, one of the polyene macrolide preparations, was administered to 10 cases of prostatic hypertrophy associated with hypertension, cardiac insufficiency or diabetes mellitus in a daily dose of 800~1,200 mg for a period of 2~10 weeks.

All of these cases were on conservative therapy. The object of the administration was to study the effect of amphotericin B with respect to the reduction of adenoma, improvement of clinical symptoms as well as laboratory results.

As a result of the administration, marked reduction of adenoma was observed in one case, moderate reduction in 5 and 3 showed little change in adenoma.

Improvement of dysuria and frequency at night was noted in 7 cases, whereas 3 showed little change in the symptoms.

Disappearance of residual urine was observed in 4, reduction in 3, and the remaining 3 showed little change in the symptoms.

It can be said, consequently, that the administration of amphotericin B produced marked effect in one, effect in 5, moderate effect in one and poor effect in 3.

One of 5 cases showing effect was prostatectomied thereafter for histological examination which revealed the sloughing of the glandular epithelium, dilated glandular lumen and granulation-like changes. Atrophy of the glandular structure was not observed.

緒 言

われわれは高血圧症、心不全その他合併症のため、やむなく保存療法を余儀なくされている前立腺肥大症10例に対し、polyene macrolideのひとつである amphotericin-B (fungizone) を経口投与し、臨床症状の改善、腺腫の縮小の有無、臨床諸検査におよぼす影響を観察したので報告する。

amphotericin-B は1955年スクイブ研究所の Gold⁴⁾により、Venezuela の土壌から分離された *Streptomyces nodosus* が産生するポリエン系抗真菌性抗生物質で、真菌類に対し、強力な発育阻止作用があり、内服および静脈注射用の2種がある。

amphotericin-B⁵⁾ はヘプタエン化合物で、カルボキシル基と一級アミン基を持った両性物質で、 $C_{46}H_{73}NO_{20}$ の分子式を有するものである。1970年 P. Ganis⁶⁾ らはレントゲン解析により、Fig. 1 に示すような構造

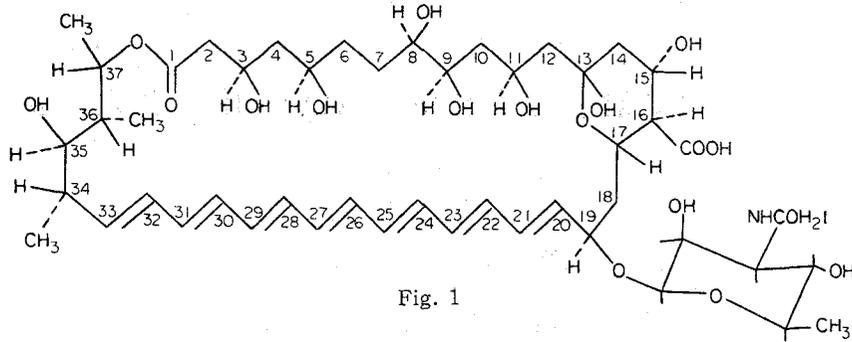


Fig. 1

Table 1 症例および尿所見

No.	患者	年令	主 訴	合併症	Fungizone 投与量, 期間 (mg)	治療 区別	尿 所 見					
							蛋 糖 白	赤血球	白血球	上 皮 円 柱	細 菌 塗 抹 培 養	
1	S. J.	69	再 延 性 排 尿 困 難 遷 延 性 排 尿 困 難	高 血 圧 症 心 不 全	1200 × 4 W	前 後	— — 土	1 ~ 2	2 ~ 3	+	—	—
							— — 土	0 ~ 1	2 ~ 3	+	—	—
2	S. T.	59	"	囊 胞 腎 高 血 圧 症	1200 × 3 W	前 後	— — 土	0 ~ 1	4 ~ 5	+	—	—
							— — 土	0 ~ 1	2 ~ 3	+	—	—
3	N. K.	72	"	高 血 圧 症	1200 × 5 W	前 後	+	20 ~ 30	6 ~ 8	+	—	—
							— — 土	20 ~ 30	8 ~ 10	+	—	—
4	T. K.	64	"	左 腎 結 石	1200 × 3 W	前 後	+	0 ~ 1	2 ~ 3	+	—	—
							— — 土	0 ~ 1	1 ~ 2	+	—	—
5	M. T.	62	遷 延 性 排 尿 困 難 尿 線 細 小	糖 尿 病	800 × 7 W	前 後	— 卍 土	2 ~ 3	1 ~ 2	+	—	—
							— 卍 土	0 ~ 1	5 ~ 6	+	—	—
6	S. T.	70	"	"	800 × 2 W	前 後	— + 土	2 ~ 3	1 ~ 2	+	—	—
							— + 土	0 ~ 1	5 ~ 6	+	—	—
7	K. I.	76	"	高 血 圧 症 心 不 全	1200 × 10 W	前 後	— — 土	0 ~ 1	3 ~ 5	+	—	—
							— — 土	1 ~ 2	2 ~ 3	+	—	—
8	S. N.	67	再 延 性 排 尿 困 難 遷 延 性 排 尿 困 難	冠 動 脈 硬 化 症 脳 軟 化 症	800 × 3 W	前 後	± — 土	5 ~ 6	20 ~ 30	+	—	—
							± — 土	5 ~ 6	20 ~ 30	+	—	—
9	K. Y.	61	"	高 血 圧 症 心 不 全	800 × 2 W	前 後	— — 土	0 ~ 1	5 ~ 6	+	—	—
							— — 土	0 ~ 1	2 ~ 3	+	—	—
10	C. Y.	68	"	"	800 × 2 W	前 後	— — 土	2 ~ 3	5 ~ 6	+	—	—
							— — 土	0 ~ 1	2 ~ 3	+	—	—

Table 2 血 液 所 見

No.	患 者	年 令	治療 区別	血 液 一 般						血 液 像						
				Hb	R	W	FI	Th	BZ	KZ	St	Seg	Ly	Mo	E	B
1	S. J.	69	前 後	15.0	425	6,000	1.17	23.0	1.30	8.00	8	13	72	5	1	1
				13.8	438	4,600	1.05	10.5	1.30	7.00	20	22	48	8	1	1
2	S. T.	59	前 後	13.8	522	4,700	0.88	22.0	2.30	8.00	3	53	36	6	1	1
				13.8	490	6,000	1.05	18.0	3.30	9.00	22	36	31	5	1	0
3	N. K.	72	前 後	13.4	430	4,900	1.04	9.9	1.30	9.00	27	35	25	10	1	2
				13.9	410	5,400	1.01	10.0	1.30	7.00	23	42	26	5	3	1
4	T. K.	64	前 後	13.8	464	4,700	1.04	15.0	1.30	8.00	19	24	43	6	7	1
				13.8	442	4,900	0.99	18.0	2.00	9.00	21	28	42	5	3	1
5	M. T.	62	前 後	15.0	458	5,700	1.09	20.0	2.00	8.00	15	42	33	5	0	1
				14.1	419	5,600	0.94	16.7	5.00	7.30	17	51	25	2	4	1
6	S. T.	70	前 後	14.1	476	5,300	0.99	30.4	1.30	7.30	10	43	46	1	0	0
				13.8	464	4,900	1.05	28.0	1.30	8.00	13	39	33	3	1	1
7	K. I.	76	前 後	13.8	438	5,200	1.05	25.0	1.30	8.30	8	58	23	9	2	0
				14.1	419	6,000	1.09	28.0	1.30	7.30	10	45	26	5	3	1
8	S. N.	67	前 後	14.1	456	4,700	1.10	23.0	1.30	6.30	20	28	41	7	3	1
				13.8	438	5,200	1.04	26.0	1.30	8.00	17	35	39	6	2	1
9	K. Y.	61	前 後	13.8	487	4,900	1.05	22.0	2.00	7.00	18	32	43	4	2	1
				14.1	490	6,000	1.05	18.0	1.30	8.00	20	38	37	3	1	1
10	C. Y.	68	前 後	13.8	438	4,700	1.04	21.0	1.30	6.00	10	38	45	3	3	1
				13.8	460	5,300	1.02	23.0	1.30	7.00	13	43	37	5	2	0

式を推定している。

錠剤は1錠中 amphotericin-B 100 mg (力価) を含有する飲みやすい黄褐色の錠剤で、胃腸管からの吸収はごく少量にすぎないという。

1) 観察例および観察法 (Table 1)

観察例：観察例は年令59才から76才までの高血圧症、心不全、糖尿病その他の合併症を有する前立腺肥大症10例である。

投与方法：fungizone の投与は1日 800 mg (8錠) から 1,200 mg (12錠) を1日4回に分け経口投与し、投与期間は最低2週間から最高10週間である。

効果の判定：fungizone 投与による効果の判定は排

尿困難が消失、もしくは軽快し、夜間頻尿および残尿が目だって少なくなり、前立腺が触診およびレ線撮影で縮小したと思われるものを著効、前立腺の縮小はすくないが、臨床症状が軽快したものを有効、臨床症状のうちのいずれかの改善がみられたものをやや有効、全く効果のないものを無効と判定した。

2) 尿所見 (Table 1)

fungizone 投与前後における尿所見を比較してみると、fungizone 投与によって、尿所見に特記すべき異常はなかった。

3) 血液所見 (Table 2)

fungizone 投与前後の血液所見のうち血液一般では

Table 3 血液化学および肝機能その他

No.	患者	年令	治療 区分	血液化学					肝機能				血液電解質			血沈	WaR
				総蛋白	A/G	総コレステロール	NPN	UN	GOT	GPT	アルカリリンフォ	酸フォ	Cl	Na	K		
1	S. J.	69	前後	7.0	1.4	216	22	13.9	25	21	4.8	1.6	110	148	4.4	7	—
			前後	6.9	1.4	220	28	15.7	23	19	5.9	1.8	105	144	3.6	8	—
2	S. T.	59	前後	6.7	1.4	180	34	13.7	11	9	5.9	1.8	110	148	4.1	6	—
			前後	6.7	1.2	220	40	15.7	8	7	6.8	1.9	103	151	4.2	8	—
3	N. K.	72	前後	7.8	1.2	210	34	13.9	36	21	4.8	0.08	103	145	4.1	7	—
			前後	6.9	1.4	220	42	13.9	23	16	3.9	1.7	107	149	3.9	8	—
4	T. K.	64	前後	6.9	1.2	222	34	18.4	14	14	5.9	1.4	101	144	3.7	11	—
			前後	7.0	1.4	194	37	14.4	18	21	4.8	1.8	106	148	4.1	10	—
5	M. T.	62	前後	7.8	1.4	220	31	13.6	31	31	8.4	3.5	105	140	4.0	9	—
			前後	7.6	1.2	204	36	12.2	22	24	5.9	1.8	103	148	3.6	10	—
6	S. T.	70	前後	7.8	1.2	182	31	13.6	23	16	3.9	2.9	108	144	4.2	2	—
			前後	7.0	1.4	180	36	16.7	18	21	4.8	1.8	109	145	4.6	3	—
7	K. I.	76	前後	6.9	1.4	227	31	16.6	25	21	8.4	3.5	103	143	4.8	5	—
			前後	7.6	1.2	204	30	13.9	20	16	8.0	3.2	109	145	4.4	7	—
8	S. N.	67	前後	6.7	1.4	180	39	15.7	23	19	5.9	3.8	110	144	4.2	12	—
			前後	6.7	1.4	194	40	18.6	20	21	4.8	1.8	108	145	4.1	15	—
9	K. Y.	61	前後	7.0	1.4	180	31	12.2	23	16	4.8	0.08	105	140	4.0	7	—
			前後	7.8	1.3	210	34	13.7	18	16	3.9	1.8	102	142	3.4	6	—
10	C. Y.	68	前後	6.9	1.2	180	28	13.8	14	13	5.9	3.2	106	144	3.7	5	—
			前後	6.9	1.4	188	26	13.9	16	18	4.8	1.4	108	148	3.6	7	—

Table 4 Fungizone 投与の効果

No.	患者	年令	治療 区別	前立腺触診所見	尿道膀胱レ線所見	夜間 尿回数	残尿	効果	副作用
1	S. J.	69	前後	小鶏卵大以上、弾力性硬度	底部挙上、後部尿道延長	4~5	20~30	有効	なし
			前後	小鶏卵大以下、	”	2~3	0~10		
2	S. T.	59	前後	小鶏卵大、	”	2~3	100~150	”	”
			前後	小鶏卵大以下、弾力性やや減少	底部挙上少く、後部尿道やや短縮	1~2	10~20		
3	N. K.	72	前後	小鶏卵大、弾力性硬度	底部挙上、後部尿道延長	9~10	40~50	なし	”
			前後	”	”	5~6	40~50		
4	T. K.	64	前後	著しく縮小、弾力性消失	底部挙上なし、後部尿道延長なし	4~5	20~30	著効	”
			前後	”	”	0~1	0~10		
5	M. T.	62	前後	小鶏卵大以上、弾力性硬度	底部挙上、後部尿道延長	4~5	20~30	有効	”
			前後	小鶏卵大以下、	底部挙上少く、後部尿道やや短縮	0~1	0~10		
6	S. T.	70	前後	小鶏卵大以上、	底部挙上、後部尿道延長	4~5	100~150	”	”
			前後	小鶏卵大以下、	底部挙上少く、後部尿道やや短縮	0~1	20~30		
7	K. I.	76	前後	小鶏卵大以上、	底部挙上、後部尿道延長	1~2	20~30	”	”
			前後	小鶏卵大以下、弾力性やや減少	底部挙上少く、後部尿道やや短縮	0~1	0~10		
8	S. N.	67	前後	小鶏卵大、弾力性硬度	底部挙上、後部尿道延長	2~3	40~50	有効	”
			前後	”	”	0~1	10~20		
9	K. Y.	61	前後	”	”	1~2	40~50	なし	”
			前後	”	”	1~2	40~50		
10	C. Y.	68	前後	”	”	1~2	40~50	”	”
			前後	”	”	1~2	40~50		

白血球および血小板減少等の変化をみたものは1例もなく、血液像でも特別な異常を招来した例はなかった。

4) 血液化学, 肝機能その他 (Table 3)

血液化学所見では fungizone 投与前後において著明な変化をみた例はなく、血中コレステロール値もほぼ正常範囲にとどまった。腎機能では尿素窒素、残余窒素もすべて正常値を示し、肝機能では GOT, GPT をはじめとして、すべて正常値であった。血液電解質も薬剤投与の前後において著変なく、血沈値も正常で WaR に異常をみた例も皆無であった。

5) fungizone 投与の効果 (Table 4)

投与前各例とも前立腺の触診所見は大きさがいずれも小鶏卵大以上を示すが、投与後は第4例の1例が著しく縮小し、小鶏卵大以下に縮小したと思われるものは5例であった。このうち弾力性硬度がやや減弱したと思われるものが2例、弾力性を失ったものが1例あった。

レ線所見 (Fig. 2, 3): 投与前膀胱撮影で全例に膀胱底の拳上が著しく、また尿道撮影でも全例後部尿道の延長が認められたが、投与後は膀胱底部拳上の消失したものが1例、減少したものが3例あった。後部尿道延長像も改善したものの1例、やや短縮したものの4例があった。

夜間尿回数は消失したものの1例、減少したものの7例で、残尿が消失したものの4例、減少したものの3例であった。

結局 fungizone 投与の効果を前述した判定法で判定したところ、著効1例、有効4例、やや有効1例、無効3例となり、fungizone 投与によって起こったと思われる副作用をみたものは1例もなかった。

6) 組織学的所見 (Fig. 4~7)

fungizone 投与前後に前立腺生検をおこない、その組織所見を比較したが、採取量が少なく、前立腺全体の組織変化を判定することは困難であった。そこで前述の著効ありと判定した第4例に対し、全身症状の改善をまって、投与終了後前立腺摘出術をおこなった。

摘出した前立腺は重量12.5gで、表面凹凸あり、結節状の部分は黄褐色、やや光沢あり、圧迫すると弾力性を示すが、これ以外の部ではやわらかく、弾力性はみられない。

肉眼的に結節状を示す部分の組織所見は明らかに hyperplastic であるが、これ以外のやわらかい部分では腺腔は拡張し、腺上皮の脱落があり、一部に残存するところもある。拡張した腺腔にはアミロイド小体を認め、他の部分には一種の肉芽様変化がかなりの部分

にみられる。

総括ならびに考按

1968年 Gordon ら¹⁾ は polyene macrolide の基礎的研究で、candididin, nystatin, amphotericin-B, filipin, fungimycin をそれぞれイヌを実験動物として、1日量体重 1 kg あたり、5, 10, 20 mg ずつの3群に約1カ月間経口投与し、投与前後の前立腺の大きさを開腹術をおこない測定した。その結果最低8.4%から最高74.7%の割合に前立腺の縮小をみたという報告をおこなった。

polyene macrolide は抗真菌性抗生物質で、真菌症に使用され、そのひとつである nystatin は本邦でも古くから使用され、われわれ²⁾もすでに膀胱 *Candida* 症に用い、その効果を確認している。

amphotericin-B に関しては本邦ではまだ試用の段階にあるが、本剤の膀胱 *Candida* に対する治療効果はわれわれの経験³⁾によれば nystatin よりはるかに強力であった。

fungizone は前述したごとく、Gold らによって開発されたポリエン系抗真菌性抗生物質であるが、*in vitro*, *in vivo* において *Candida* を含む真菌に対し強力な抗菌作用を有し、その毒性は nystatin より弱く、グラム陽性菌および陰性菌、ウイルスに対する作用は全くない。本剤を経口投与すると、胃腸管からの吸収は少なく、尿中に微量を証明する。

fungizone に関する基礎的研究は、本邦では相磯ら¹²⁾、伊藤ら^{13,14)}、木下ら¹⁵⁾、山作¹⁶⁾をはじめとして多数の研究がある。その結果、fungizone は静脈注射による大量投与では各種抗生物質中腎毒性が最も強く、組織学的に腎尿細管上皮に致命的な変化を惹起することがあると警告するものもある。

fungizone を経口投与した場合の体内濃度測定に関し、岩田ら^{10,11)}は新しい比濁法を開発し、血中濃度、臓器内濃度を *Candida albicans* を検定菌として測定した。その結果、両者とも最小発育阻止濃度を上まわる成績を得たと報告した。

いっぽう Gordon らの発表は泌尿器科医の注目を集め、1969年 Royal Society of Medicine の conference で Grant ら²⁾ の討議があり、同年 Texter ら⁹⁾ は前立腺および睾丸機能におよぼす fungizone 投与の影響をイヌについて実験的研究をおこなっている。Texter らの実験は Mason らの方法で、イヌに前立腺瘻を作成し、fungizone を1日 200 mg ずつ30日間経口投与し、前立腺分泌量を投与前、投与中、投与後の3段階において、それぞれ測定している。その結

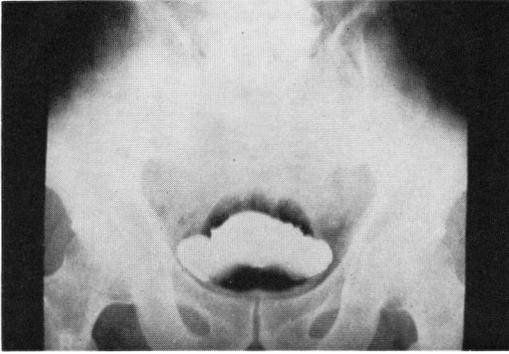


Fig. 2

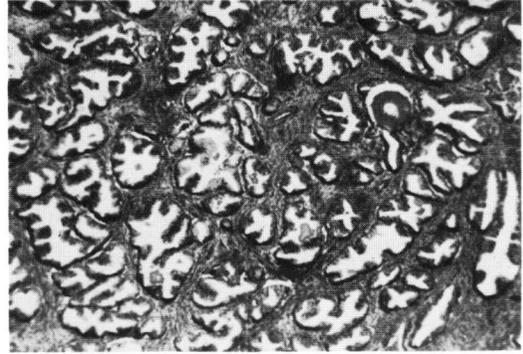


Fig. 5

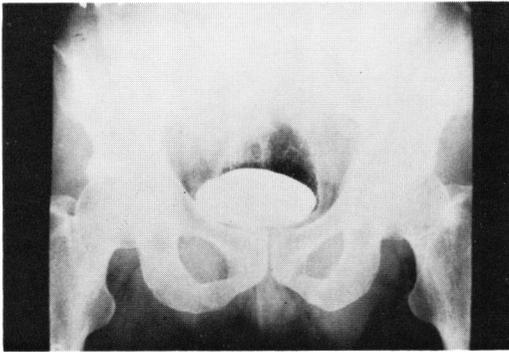


Fig. 3

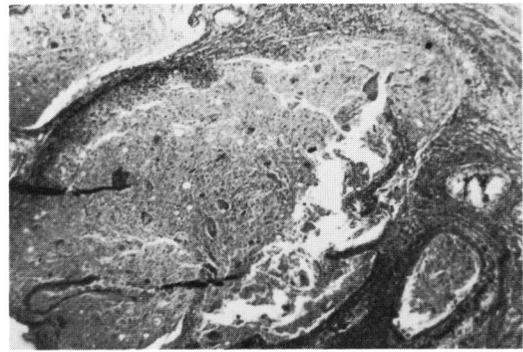


Fig. 6



Fig. 4

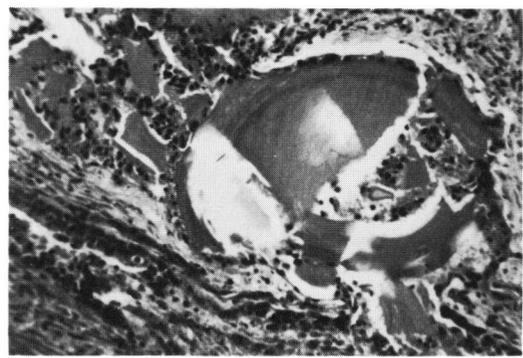


Fig. 7

果, fungizone 投与により, 前立腺分泌液は投与直後比較的早期に急速な減少を示し, 投与中止後もこれが持続し, ある実験用イヌでは途中 testosterone を投与したところ, ふたたび前立腺分泌液は増加したが, testosterone 投与を中止すると, ふたたび分泌能は低下した. また血中コレステロールは投与中しだいに低下し, 前立腺の大きさは本剤投与によって著しく縮小し, 生検による組織像は投与前のそれに比し, 萎縮性変化が著明であったという. fungizone の睾丸に対する作用は前立腺ほど強力でなく, 萎縮の程度も少なく spermatogenesis は正常であったとするしている.

1971年 Robb ら⁶⁾ はラットに対し, polyene macrolide の数種を経口的にまたは注射によって, それぞれ投与し, 実験をおこなっている. それによれば本剤の投与により, 前立腺の縮小をみたものが多く, 血漿中コレステロールの低下を観察している.

一方 Denmark の V. Aalkjær³⁾ は18例の前立腺肥大症患者に nystain を2カ月間経口投与し, その臨床効果を観察した. その結果, 18例中9例に自覚症状の改善がみられ, 夜間頻尿の消失したものが5例, 残尿の減少したものが5例, 前立腺の縮小したものが1例という成績を得たが, その作用機序は不明であると報告

している。

以上の文献的考察から polyene macrolide の動物およびヒトの前立腺に対する縮小作用は明らかである。そこでわれわれは合併症のためやむなく保存療法中の前立腺肥大症10例に対し、fungizone を経口投与し、臨床症状の改善、腺腫の縮小効果、臨床検査所見におよぼす影響を観察したが、臨床症状の改善は10例中7例にみられ、腺腫の縮小効果は1例に著明な縮小を、5例にやや縮小したと思われる所見を得た。臨床症状の改善をみた7例中5例は、本剤の投与開始後比較的早期に改善徴候が出現し、夜間頻尿の減少がとくに目だっている。残尿量の改善はこれにやや遅れて現われるが、投与開始後約2週間ぐらいで、その効果が出現する。臨床症状の改善、腺腫縮小をみた1例に対しては全身症状の好転をまって、前立腺摘出術をおこなない、摘出前立腺を肉眼的にまた組織学的に検索した。その結果、肉眼的には、なお多くの結節状隆起を触れ、弾力性を示す部分があり、組織学的にも定型的な前立腺肥大像を示すが、その他の大部分はやわらかく、組織学的には腺腔の拡張、腺上皮の脱落が目立ち肉芽様変化が著明であった。このような肉芽性変化は将来癥痕化し、萎縮性の変性を招来するものと想像される。この症例の fungizone の総投与量は25.2gで少ないのと、観察期間が3週間であるため、Gordonらが動物で観察したような完全な前立腺の萎縮像をみることはできなかった。したがってこの点については将来多数例の追加観察が望まれる。

fungizone の真菌に対する作用は真菌の細胞質膜の sterol と結合してその透過性を変え、細胞内の ion, nucleotide, amino 酸, 蛋白などが細胞外へ漏出するためといわれている。しかし fungizone の前立腺に対する作用機序はつまびらかでなく、内分泌臓器との関連についても十分な検索が必要であり、にわかには断定することは困難である。

われわれの今回の観察例は少数例であるが、前立腺肥大症の臨床症状の改善、腺腫の縮小効果は優れており、経口投与によれば忌むべき副作用も認められないので、この目的のために使用してよい薬剤と考えられる。

結 論

1) fungizone 投与の効果は前述した判定法に従えば、著効1例、有効4例、やや有効1例、無効3例となった。

2) fungizone 投与により、尿ならびに血液一般、血液像、血液化学、腎機能、肝機能、血

液電解質、血沈、WaR などに特記すべき変化を認めなかった。

3) fungizone はヒトの前立腺上皮に作用し最終的には腺構造に萎縮性変化をきたすものと考えられる。

4) fungizone の投与によって忌むべき副作用をみた例はなかった。

5) 合併症のため、やむなく臨床上保存療法をおこなわざるをえない前立腺肥大症に対し、fungizone は試みてみる価値のある薬剤と考えられる。

(本論文の要旨は日本泌尿器科学会第36回東部連合地方会で発表した)。

文 献

- 1) Gordon, H. W. and Schaffner, C. P. : Proc. Nat. Acad. Sci. Wash., 60 : 1201, 1968.
- 2) Grant, J. K. and Giorgi, E. P. : Advances in the Study of the Prostate, p. 118, William-Heinemann Medical Books Limited, 1969, London.
- 3) Aalkjaer, V. : Urol. Int., 25 : 196, 1970.
- 4) Gold, W., Stout, H. A., Pagano, J. F. and Donovic, R. : Antibiotics Annual, 1955.
- 5) Texter, J. H. and Coffey, D. S. : Invest. Urol., 7 : 90, 1969.
- 6) Robb, C. A., Carroll, P. T., Langston, J. B. and Zellers, R. L. : Invest. Urol., 9 : 47, 1971.
- 7) 山本忠治郎・水谷 三・佐藤徳郎：泌尿紀要，7 : 394, 1961.
- 8) 山本忠治郎・身吉隆雄・並河広二・福地晋：新薬と臨床，20 : 611, 1971.
- 9) Fungizone 文献集, Squibb, Sankyo, CLT.
- 10) 岩田和夫・長井辰男： Chemotherapy, 18 : 277, 1970.
- 11) 岩田和夫・長井辰男・山本浩・岩田嘉行・浅岡健・池本秀雄： Chemotherapy, 18 : 285, 1970.
- 12) 相磯和嘉・寺尾 清・山本 法・加藤 博：応用薬理，4 : 911, 919, 1970.
- 13) 伊藤隆太・大工原馨・中川寿々子・磯野千冬・松浦慎吾・佐々木勉・樋田 晋：東邦医会誌，16 : 754, 1969.

- 14) 樋田 晋・大橋昌平・谷幡 務：東邦医会誌，
16：770，1969.
- 15) 木下康民・山作房之輔：最新医学，24：1882，
1969.
- 16) 山作房之輔：新潟医学会誌，84：825，1970.
(1971年12月3日特別掲載受付)