

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

第2報 前立腺組織におよぼす影響について

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

竹 内 弘 幸

EFFECTS OF GESTONORONE CAPROATE ON PROSTATIC HYPERTROPHY

II. HISTOLOGICAL CHANGES OF THE PROSTATE

Kyoichiro OCHIAI, Motoji KOMASE and Hiroyuki TAKEUCHI

From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University

(Chairman: Prof. K. Ochiai, M. D.)

Of the patients with prostatic hypertrophy treated with gestonorone caproate, 10 cases were investigated for its influence on the tissue of the prostatic glands. The total dose varied from 600 mg to 15,000 mg. In the cases treated with total dose of more than 1,200 mg inclusive, some histological changes were observed. The main changes observed were a decrease in cytoplasm, indistinct cellular borders, cubicalization, pyknosis and vacuolation of the epithelial cells of the glands.

まえがき

われわれは前立腺肥大症に対する 19-nor-17 α -hydroxyprogesterone caproate (gestonorone caproate, SH-582) の効果を28例について検討し、その臨床成績についてはすでに報告したところである¹⁾。その後さらに症例を追加し、現在までに総計42例の前立腺肥大症に対して gestonorone caproate を投与し、頻尿や排尿困難などの自覚症状や残尿量あるいは前立腺の経直腸的触診などの他覚的所見におよぼす効果を検討し、ほぼ前報と同様な成績を得ているが、その詳細についてはあらためて報告する予定である。

今回はこれらの症例のうちで、前立腺組織に対する gestonorone caproate の影響を検討することができた症例について報告する。

検査対象および投与方法

東京医科歯科大学泌尿器科外来あるいは入院患者に

対して gestonorone caproate を投与した。投与量ならびに投与方法は、原則として1回 300 mg ずつ、週1回の筋肉内注射によった。検討した症例は10例であり、gestonorone caproate の総投与量は 600 mg から 15,000 mg である。臨床症状および前立腺触診所見に対する効果は Table 1 に示した。

検査材料採取法

経直腸的前立腺生検法あるいは前立腺摘除手術によって採取した組織について検討した。また一部症例に対しては経直腸吸引生検法 (transrectal aspiration biopsy) によって検査材料を採取した。この場合は Franzén ら (1960) の考案した器械を使用した²⁾。この器械は示指にはめるリングのついた needle guide と採取針 (内径 0.7 mm, 長さ 18.5 cm) および吸引用注射器からなっている。guide のリングに左示指をはめ、この示指で前立腺を触診し、採取したい部位に示指を固定し、needle を guide に入れて前立腺を穿

Table 1. Effects on prostatic hypertrophy by administration of SH-582.

Case No.	Dose of SH-582	Changes in clinical features	Prostatic size in rectal examination
1	600 mg	Unchanged	Unchanged
2	600	Improved greatly	Unchanged
3	1,200	Residual urine ↓	Unchanged
4	1,500	Improved somewhat	Unchanged
5	2,000	Improved somewhat	Unchanged
6	4,500	Residual urine ↓	Decreased a little
7	6,000	Improved completely	Decreased
8	9,900	Improved completely	Decreased
9	14,000	Improved completely	Decreased
10	15,000	Unchanged	Decreased a little

刺すれば、目的の部位に確実に針を刺入することができる。この針に注射器を接続し、陰圧を加えながら針を数回前後させると材料が採取できる。この液をスライドガラスの上に薄く伸ばし、完全に乾燥しないうちに固定液（エーテル、エタノールの等量混合液）に浸して30分間固定する。標本は Giemsa または HE 染色をおこなう。Fig. 1 が無処置の前立腺肥大症患者から経直腸吸引生検法によって採取した検体の顕微鏡写真である（400倍）。所見としては細胞質に富んでおり、細胞境界が明瞭であり、いわゆる蜂巢状構造を示しているのが特徴である。

検査成績

第1例（佐藤 某）。600 mg 投与例であるが、自覚的にも他覚的にも症状はまったく変化がみられていなかった。この症例においては組織像は無治療の前立腺肥大症組織とくらべて、まったく差は認められなかった（Fig. 2）。

第2例（本多 某）。第1例と同様に 600 mg 投与ではあるが、頻尿や排尿困難などの自覚症状が急激に改善した。このような少量にかかわらず、著しく症状が軽快した症例はまれであるが、直触診など他覚所見には治療前と変りは認められなかった。この症例の組織像では無治療の前立腺肥大症の組織所見と比較して著しい変化はみられないが、しいて挙げれば、腺細胞に立方化の傾向を示すものがやや目立つようである（Fig. 3）。

第3例（五十嵐某）。1,200 mg 投与例である。残尿量が投与前 120 cc あったが、治療により 70 cc まで減少した。しかしその他の自覚症状あるいは前立腺触診所見には改善は認められなかった。この症例における前立腺組織像では、腺細胞質の減少がみられ、また細胞の結合性が低下している傾向が認められた

（Fig. 4）。また経直腸吸引生検法による同一症例の細胞像を Fig. 5 に示したが、Fig. 4 にみられた組織所見とほぼ同様の変化が認められた。

第4例（関口 某）。1,500 mg 投与例である。この症例では自覚的に排尿回数の減少、排尿困難の改善が認められたが、前立腺触診所見には治療前とまったく変りはなかった。この組織像では腺細胞質の減少が顕著であり、細胞の高さの低下つまり立方化がみられた。また同時に核の濃縮化が認められた（Fig. 6）。

第5例（沢田 某）。2,000 mg 投与例である。この症例では頻尿あるいは排尿困難などの自覚症状がやや改善したが、前立腺触診所見には、治療開始前と比較してとくに変化はみられなかった。本例の組織像は第5例にみられた所見とほぼ同様であり、腺細胞質の減少、立方化および核の濃縮化などがとくに目立った変化である（Fig. 7）。

第6例（平沢 某）。4,500 mg 投与例である。臨床的には残尿量の減少がみられたが、同時に前立腺触診所見においても、その大きさがやや縮小、扁平化の傾向が認められた。この症例の組織像では腺細胞質の減少は認められなかったが、核の濃縮化が顕著であり、縮小した核はすべて細胞の基底部に付着するように扁在している（Fig. 8）。この症例の経直腸吸引生検法によって採取した細胞像を Fig. 9 に示したが、核の濃縮が認められる。

第7例（伊東 某）。6,000 mg 投与例である（Fig. 10）。

第8例（大木 某）。9,900 mg 投与例である（Fig. 11）。

第9例（吾妻 某）。14,000 mg 投与例である（Fig. 12）。

これら第7～9例の3例では、いずれも頻尿、排尿困難あるいは残尿量などの自、他覚的臨床所見は著し

く改善しており、前立腺触診所見においても、縮小および扁平化が認められている。組織採取は3例ともおこなっていないが、経直腸吸引生検法によって採取した細胞像では、核膜が不明瞭化し、ときに細胞質の空胞化をとまなうような変性細胞群が標本の大部分を占めているという3例に共通した所見が認められた。これらの所見から、gestonorone caproate を10g前後投与し、臨床的に治療効果が認められた症例では、腺管の変性がおこっているものと推定されるような成績がえられた。

第10例(石川 某)。15,000 mg 投与例である。この症例では頻尿、排尿困難あるいは残尿量などの臨床症状にはほとんど改善がみられなかったが、直腸診では前立腺がやや縮小の傾向を示していた。この症例から経直腸吸引生検法によってえた検体の特徴は、標本に上皮細胞がぎわめて少ないことである。一般に間質組織の多く認められるいわゆる筋線維増殖型の前立腺肥大症での吸引生検像では、上皮細胞に乏しいという共通した所見がえられている。本症例も組織切除をおこなってはいないが、吸引生検標本所見からみて筋線維増殖型に属する前立腺肥大症ではないかと推定される。数少ない細胞にみられる変化は核の濃縮であり、これまでの症例にみられたと同様に上皮細胞には gestonorone caproate の影響が起きているものと推測されるが、このような変化が起こる細胞成分が少ないために、臨床諸症状の改善がほとんど認められなかったのではないかと考えられる。

以上10例について、gestonorone caproate の前立腺組織におよぼす影響を検討してみると次のような変化が認められた。すなわち本剤を投与することによって前立腺の腺細胞にははじめにその細胞質が減少し、細胞境界が不明瞭となってくる。ついで核の濃縮化が認められるようになる。このような腺細胞の萎縮の結果、腺管の縮小となり、臨床症状の改善につながるものと推定される。

考 察

Geller ら(1965)が10例の前立腺肥大症に対して17 α -hydroxyprogesterone caproate を使用し、臨床症状にかなりの改善を認めたばかりではなく、組織学的に腺組織の萎縮がおこることを確認した。

この報告以来いろいろな progestational agents が前立腺肥大症の治療に用いられており、Vahlensieck ら(1968)は gestonorone caproate がとくにすぐれた治療効果を示したと報告し、また組織学的に腺上皮細胞の萎縮、腺腔の縮小を認めている。

Hahn ら(1968)はラットに30 mg/day の gestonorone caproate を6~15週間投与し、前立腺および精囊腺重量が40~70%減少することを認めたが、睪丸の重量およびその組織学的所見には変化を認めなかった。同時におこった下垂体摘除動物についての実験成績とから、gestonorone caproate は下垂体を介することなく、前立腺、精囊腺に直接作用するものと推定した。

加藤ら(1970)も同様な実験からラット前立腺腹葉に萎縮のおこることを認め、岡元ら(1970)も毎週5~100 mg の gestonorone caproate を4~8週間投与し、前立腺、精囊腺重量が1回50 mg 以上の投与群において減少することを認め、これらの変化は腺細胞の萎縮、線維化に起因していると報告した。睪丸重量あるいはその組織所見は、これらの症例では Hahn らの報告と同様に認められていない。

臨床例では、田林らは一部症例に前立腺腺上皮の萎縮、腺腔の拡張を認め、田中らも同様な変化を認めている。加藤らは2~3カ月以上投与例に腺上皮細胞の扁平化、細胞質の空胞化、核濃縮化、腺腔内乳頭様突起の減少などを認めているが、このような変化は、前立腺肥大症のうち腺性肥大型に多くみられるものであり、混合型、筋線維型ではこのような変化はあまり顕著ではないと述べている。

われわれも成熟 Wistar 系ラットに gestonorone caproate を1回50 mg および10 mg ずつ、5日に1回、計6回投与した結果、睪丸重量には各群の間には有意の差は認められなかったが、前立腺重量は gestonorone caproate 投与群において有意の減少が認められた。またこの実験に用いたラット睪丸における steroidogenesis に対する gestonorone caproate の影響を検討したが、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。

これらの動物実験成績は gestonorone caproate が前立腺に対する作用機序は、Hahn らの述べているように、睪丸からの男性ホルモン分泌を抑制することなく、直接前立腺組織に作用することを推測させる事実とも考えられるが、なお今後の研究にまたなくてはならない。

今回われわれは前立腺肥大症に対して gestonorone caproate を投与して、その前立腺組織におよぼす影響を10例について検討したが、その成績はおおよそ上述の諸家の報告に一致していた。すなわち投与量が増加するにつれて、肥大前立腺の組織学的変化は顕著に認められるようになる。軽度のものでは腺上皮細胞質の減少がみられ、ついで細胞境界が不明瞭となる。さ

らに高度になると核の濃縮化，空胞の出現がみられる。このような腺細胞の萎縮によって腺腔は縮小し，前立腺肥大症の臨床的改善が得られるのではないかと推測される。したがって第10例にみられるような筋線維増殖型よりも腺性肥大型の前立腺肥大症において臨床諸症の改善が期待できるのではないかと考える。

おわりに

われわれは前立腺肥大症の治療に gestonorone caproate を使用した症例のうち，前立腺の組織学的あるいは経直腸吸引生検法によって得られた細胞の変化を検討しえた10例について報告した。投与量は600 mg ないし 15,000 mg であるが一般に投与量の増加するにつれてこれらの変化は顕著になる傾向が認められた。すなわち本剤の投与により臨床症状の改善がみられた症例においては腺上皮の細胞質の減少，細胞境界の不明確化が認められた。細胞はその高さが減少

し，立方化してくる。さらに変化が進行すると核の濃縮化がみられ，縮小した核が細胞の基底部に付着するように偏在するものも多くなる。14,000 mg 投与例では核膜が不明瞭化し，ときに空胞化をともなうような変性細胞が多数認められた。また前立腺肥大症に対する gestonorone caproate の効果は，筋線維型肥大例よりは，腺性肥大症例に対してより顕著なのではないかと推定した。

本論文は1970年7月11日東京でおこなわれた第2回 SH-582 シンポジウムにおいて発表した。

参考文献

- 1) Gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療“特集”泌尿紀要，16巻9号，1970。
- 2) Franzén, S., Giertz, G. and Zajicek, J.: Brit. J. Urol., **32**: 193, 1960.

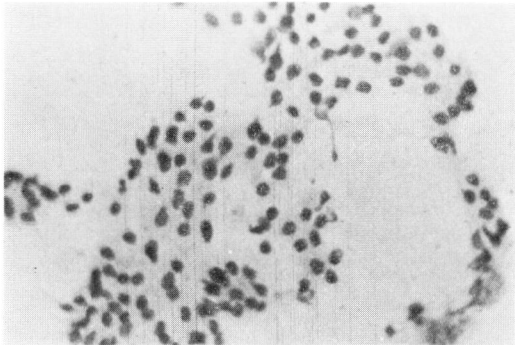


Fig. 1. 投与前(宮井)正常 ×400.



Fig. 3. 第2例(本多), 600 mg, 単層化 ×100.

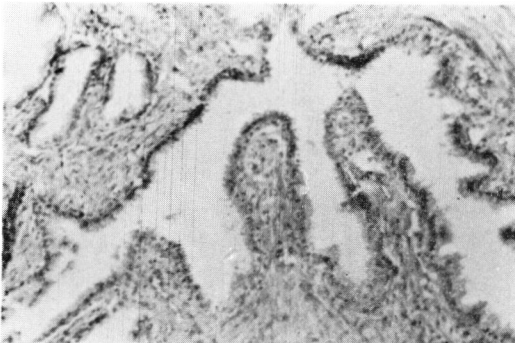


Fig. 2. 第1例(佐藤) 600 mg, 変化なし ×100.

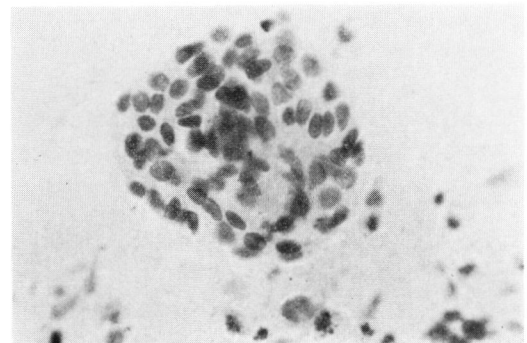


Fig. 4. 第3例(五十嵐), 1,200 mg 細胞結合なし 變 ×400.

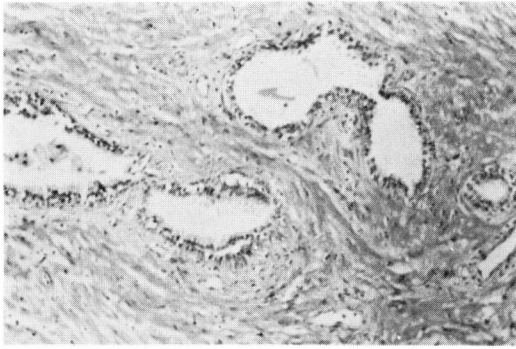


Fig. 5. 第3例 (五十嵐), 1,200 mg 剝離化 ×100.

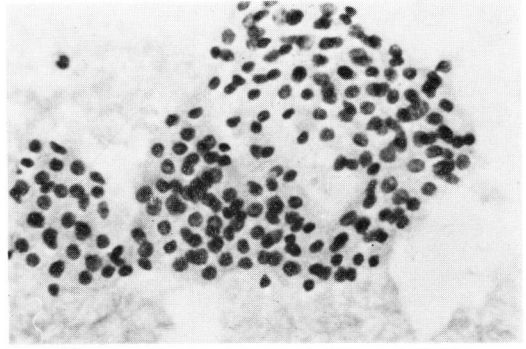


Fig. 8. 第6例 (平沢), 4,500 mg 細胞質少なし, ピクノーシスあり ×400.

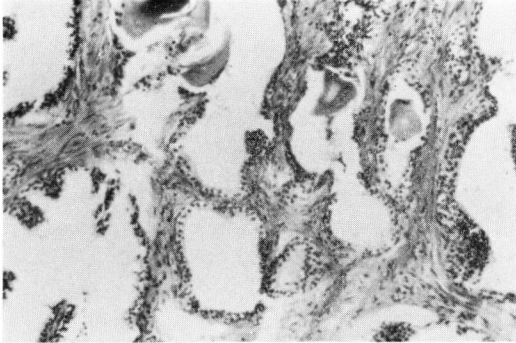


Fig. 6. 第4例 (関口), 1,600 mg 立方化 ピクノーシス ×100.

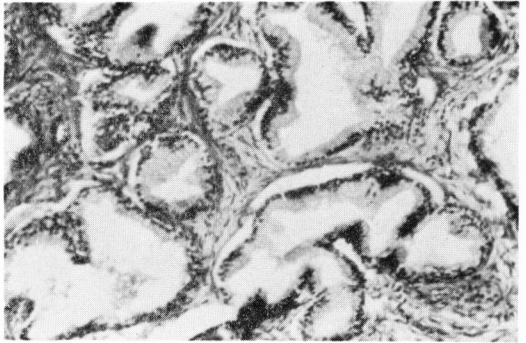


Fig. 9. 第6例 (平沢), 4,500 mg ピクノーシスあり ×100.



Fig. 7. 第5例 (沢田), 2,000 mg 立方化 ×100.

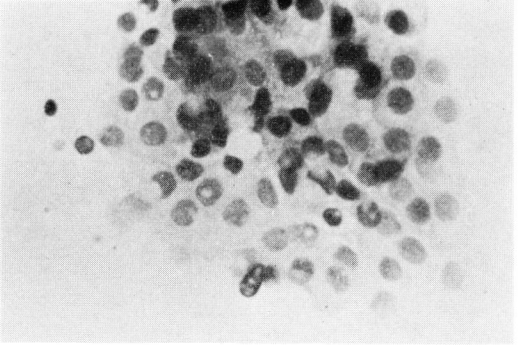


Fig. 10. 第7例 (伊東), 6,000 mg 核空胞化あり, 細胞質少なし ×400.

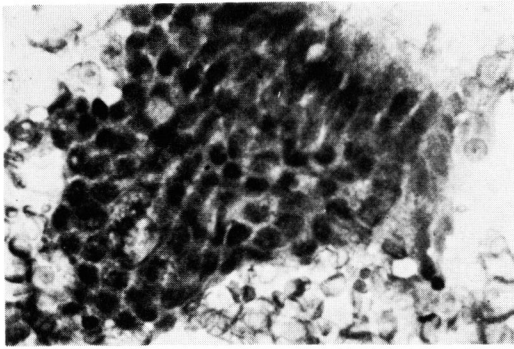


Fig. 11. 第8例(大木), 9,900 mg 変性細胞のみ ×400.

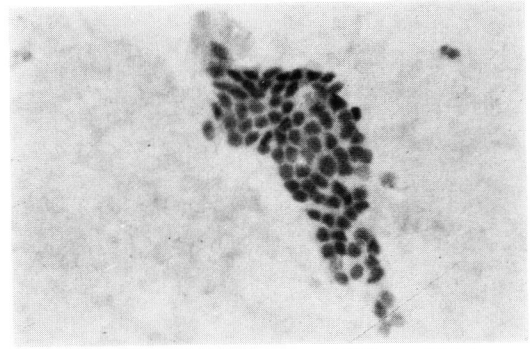


Fig. 13. 第10例(石川), 1,500 mg 細胞小さく, ピクノシス ×400.

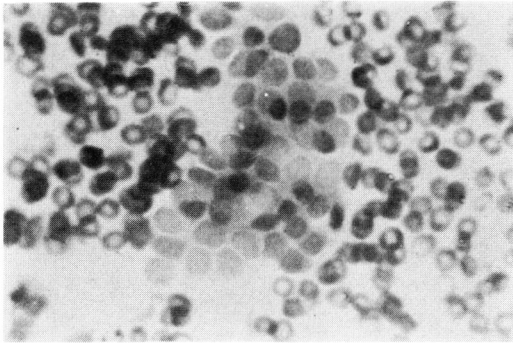


Fig. 12. 第9例(吾妻), 1,400 mg 細胞質なし ×400.