泌尿紀要20巻11号
1974年11月

プロゲステロン療法の臨床例（第2報）

長期使用における効果

東京医科大学泌尿器科学教室（鈴木三郎教授）
田林　幸綱・土屋　哲・川端　讃
佐々木　寿・大井鉄太郎・鈴木　三郎
東京医科大学第二病理学教室（佐々　弘教授）
中村　健二・土手　剛・佐々　弘

CLINICAL EXPERIENCE WITH PROGESTERONE THERAPY

—EFFECTS OF LONG TERM USE—

Yukitsuna TABAYASHI, Tetsu TSUCHIYA, Tatae KAWABATA,
Hisashi SASAKI, Tetsutaro OHI and Saburo SUZUKI

From the Department of Urology Tokyo, Medical College

Kenji NAKAMURA, Gō DOTE and Hiroshi SASA

From the Department of 2nd Pathology, Tokyo Medical College

At the former symposium we presented our clinical experience with SH-582 which had been used in patients with prostatic hypertrophy and carcinoma over a period of 3 months together with histological findings in a small number of animals. At this symposium we are going to present clinical experience in another 17 patients who were treated for about 6 months, and the therapeutic effects in them are compared with those in the previous treatment. Estimation of therapeutic effects was, as in the previous treatment, based on changes in subjective symptoms and residual urine volume, palpation, cystography, and biopsy of the prostate and testis. The therapeutic effect of the prolonged treatment with SH-582 was considered to be very good in 30%, and good in 35% of the treated patients.

目　　次

緒　言
A．使用の条件
1．患者の選択
2．注射方法
3．効果判定の5項目
B．効果の経過
1．年齢別
2．主　訴
3．残尿量
4．本剤の使用量
5．治療後の残尿量
6．自覚症の改善
7．触診とレ線像による改善
8．組織的所見の改善
C．総　括
D．結　論
E．文　献

緒　　言

われわれは1969年7月，第1回研究会で，前立腺肥大症および前立腺癌の30例にSH-582を6g，1クールとして使用し，その経過を報告した（田林）．同時にラッテによる動物実験で，睾丸，前立腺に対する組

織的変化について述べた（土屋）．その総括として，前立腺肥大症においては55%に有効であり，治療を中断した11例のうち，好転のためと思われたものを含めるとさらに高率が予想された．無効の症例は前立腺肥大症では間質の増殖型のものと強い炎症を合併した場合，ならびに前立腺癌の症例であった（泌尿器科紀要16巻9号450頁～472頁参照）．

今回の試みは，SH-582 の長期併用による経過を観察するために1回 300 mg，週2回注射法で45回，総量 13.5 g 以上を対象として症例を集計した．しかし，約半年間を注射で維持することは困難であり，総患者数46名中，対象となりえたのは17名（37%）に過ぎなかった．治療の効果判定は第1回と同様に後記する5項目について観察した．

A．使用の条件

1）患者の選択：前立腺肥大症と診断された患者を無差別に対象とした．尿閉の場合にはバルン・カテーテルを留置して注射を続行し，その経過を観察しながら抜去した．

2）注射方法：本剤 300 mg，週2回注射法で45回以上，総量 13.5 g 以上を観察の対象とした．

3）効果判定の5項目：効果判定に使用できる完全な方法がないために前回の方法に準じて，

- 自覚症
- 残尿量
- 直腸診による前立腺の触診
- 尿道膀胱撮影
- 前立腺および睾丸の生検の5項目を総合しておこなった．

5項目に限定した理由は第1報に明記したので省略する．

B．効果の経過

Table 1 は今回の長期使用症例17例の一覧表である．初診時の年齢，主訴，残尿量，注射総量を示す．

Table 2 は使用後の所見である．5項目について改善されたと思われるものを（++），（+）で示し，改善されなかったものを（−）とした．

詳細については各項に分けて，前回の結果と比較して記述する．

1）年齢別：年齢は59～78歳までで，61歳以上が88%を占めた．前回の報告では30例中26例87%であり，前回と今回との年齢差は認めない（Table 3）．

2）主訴：Table 4 のように，尿閉は17例中5例，29%に存在し，前回の30例中7例，23%とは大差を認めなかった．

3）残尿量：最小 15 cc～最大 800 cc の残尿量であり，100 cc 以下は17例中9例，53%で，前回の30例中18例，60%と残尿量に関しても大差を認めない（Table 5）．

4）本剤の使用量：総量 13.5 g～24 g であるが，15 g までが17例中14例，82%で，その大半を占めている（Table 6）．

Table 1. Before treatment.

No.	Age	Diagnosis	Chief complaint	Residual urine volume	Treated with 300 mg in twice weekly
1	67	BPH	Pollakiuria	270 cc	Total dose 13.5 g
2	68	〃	Difficulty of urination	40 〃	13.5 〃
3	72	〃	Pollakiuria	15 〃	13.5 〃
4	66	〃	Retention of urine	380 〃	13.5 〃
5	79	〃	Difficulty of urination	130 〃	13.5 〃
6	72	〃	Retention of urine	600 〃	24.0 〃
7	71	〃	Difficulty of urination	40 〃	18.0 〃
8	60	〃	Retention of urine	620 〃	13.5 〃
9	71	〃	Pollakiuria	80 〃	15.0 〃
10	72	〃	〃	60 〃	15.0 〃
11	67	〃	〃	40 〃	15.0 〃
12	75	〃	〃	270 〃	18.0 〃
13	61	〃	Difficulty of urination	60 〃	13.5 〃
14	78	〃	Retention of urine	450 〃	15.0 〃
15	61	〃	Pollakiuria	20 〃	15.0 〃
16	59	〃	〃	30 〃	13.5 〃
17	64	〃	Retention of urine	800 〃	13.5 〃

Table 2. After treatment.

No.	Feeling of residual urine	Residual urine volume	Rectal palpation	Cystogram	Histological findings
1	−	20 cc	++	++	++
2	−	0 〃	+	+	+
3	−	0 〃	+	+	+
4	+	30 〃	−	+	+
5	+	30 〃	+	+	−
6	−	30 〃	++	++	+
7	+	10 〃	+	+	−
8	−	10 〃	++	++	++
9	−	0 〃	++	+	+
10	+	30 〃	−	−	−
11	+	20 〃	+	−	−
12	+	160 〃	−	−	−
13	−	0 〃	++	++	++
14	+	80 〃	++	++	++
15	+	20 〃	−	−	−
16	+	0 〃	−	−	−
17	+	40 〃	−	−	−

Table 3. Age (from 59 to 78 years).

Decades	Number of individuals
51～60	2
61～70	7
71～80	8

Table 4. Chief complaints in 17 cases

Retention of urine	5 cases
Pollakiuria	8 〃
Difficulty of urination	4 〃

Table 5. Residual urine volume in 17 cases. (Minimal 15 cc～maximal volume 800 cc)

1～100 cc	9 cases
101～200 〃	1
201～300 〃	2 〃
301～400 〃	1
Over 400 〃	4 〃

Table 6. 17 patients treated with DEPOSTAT (SH-582).

Dosis 300 mg in twice weekly	
Total dose 13.5 g	9 cases
15.0 〃	5 〃
18.0 〃	2 〃
24.0 〃	1

5) 治療後の残尿量：治療前の残尿量 (Table 5) と比較すると残尿の減少がよく理解できる．

Table 7 のように残尿の改善に関しては17例中15例，88%が 40 cc 以下となり，著効をみた．また前回の6 g，1 クールの場合では25例中18例，72%が 50 cc 以下になっているのとくらべると，40 cc で88%であることは明らかな長期使用の効果といえると思う．

Table 7. Improvement of residual urine in 17 cases.

None	5 cases
1～20cc	5 〃
21～40cc	5 〃
41～100cc	1
Over 100cc	1
(Not complete retention)	

6) 自覚症の改善：前記の残尿量の著明な改善とは逆に，自覚症状として頻尿の再発をみたことは意外であった．

前回は27例中22例に自覚症状の改善をみたのに対し，今回は頻尿の再発したもの17例中10例，59%で，残尿量の改善にもかかわらず，初診時の主訴を上まわる頻尿の訴えがあった (Table 8)．

この自覚症状の再発時期は注射回数で30回，約9 g 前後より発現している．長期治療による精神的なものか，炎症等の合併症によるものか，また本剤に基因するものかは不明であるが，炎症に対しては全例，尿培

Table 8. Improvement in feeling of residual urine in 17 case

Without	7 cases	(41%)
With	10 〃	(59%)

養感受性テストの結果により抗生剤を併用しているので感染による急激な頻尿の発生は考えられない．しかも，前回6g，1クールの場合にはみられなかった事実である．この治療には精神安定剤の利用が著効をおさめた．

7) 触診とレ線像による改善：触診とレ線像の改善は比較的一致しており，17例中11例，65%に改善をみている．

触診では，これにあたる医師の主観にあるとはいえ，縮小感よりも軟化と平滑化を強く感じている(Table 9).

Table 9. Improvement of rectal palpation and cystogram in 17 cases.

	Rectal palpation	Cystogram
Improvement	(卄) 6 cases	5 cases
	(+) 5 〃	6 〃
No changes	6 〃	6 〃

レ線像の改善については2，3の症例を次に示す．

8) 組織的所見の改善：前立腺および睾丸の病理組織的変化は腺組織の萎縮を認めたもの17例中9例，53%であるが，生検組織のため，採取部位や組織片が小さいことから判定の不確実さは否定できない．改善されなかった症例の中にも部位によっては腺上皮の萎縮のみられるものもあったが，病理学教室の共同研究者の総合的判断によった(Table 10).

第1報は12例中8例，66%に改善をみている．この場合は鏡検上，腺上皮の萎縮および腺腔の拡大をすこしでも認めたものをいちおう改善とみなした．今回はこの改善条件と異なり，改善された部位のほうが多いものだけを(+)としたため，上記のように，第1報が66%，今回が53%と差を生じた．

Table 10

Histological Findings in 17 Cases

Improvement	(卄)	4	Cases
	(+)	5	〃
No changes		8	〃

次に組織的に興味ある2，3の症例を紹介する．

C. 総　括

記述した各項の結果を総括すると Table 11 のように3つに分けられる．

明らかに有効と思われたものは11例で65%にあたるが，46例中本剤13.5gを注射終了したものはわずかに17例であり，中止した29例のうちには明らかに臨床症状の改善があって患者自身が中止したと想像される症例も多い．

Table 11. Summary.

1) Effective……11 cases (65%)
2) Testicular atrophy
3) It caused almost slight feeling of residual urine in our cases when the agent was given over 9g

睾丸の萎縮は前回の報告でも第2報の組織的検査でも明らかに存在した．また，今回の SH-582 の長期使用に際して，頻尿の再発が9g注射前後より発生した症例がある．これは本剤6g，1クールとして注射した前回にはみられなかった症状であり，さらに追試の必要を感じた．

最後に第1報，第2報の経過から SH-582 は前立腺肥大症に対して明らかに有効に作用するが，間質増殖型，炎症の合併を伴う症例に対しては無効のため，生検によって本剤の使用選択をあらかじめ定めるべきである．その使用量については，第1報および今回の治療効果から8gぐらいを規準として反覆使用すれば，さらに有効性が期待できると信ずる．

D. 結　論

われわれは，前立腺肥大症のプロゲステロン療法として短期間および長期間にわたり，その効果を臨床症例について追究した．

1) 臨床所見については，既述のように改善を認めるが，長期使用に際し，9g前後よりかえって頻尿を生じる症例を認めた．

また，前立腺肥大症にあっても，間質増殖型，あるいは炎症を合併した症例および癌腫には無効であった．

2) 年齢的考慮をおくとしても陰萎の訴えと組織的所見からも睾丸の萎縮を否定しえなかった．

3) 本剤使用に際しては，あらかじめ生検により，

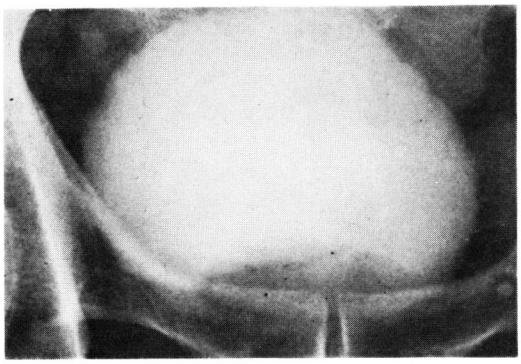

Fig. 1

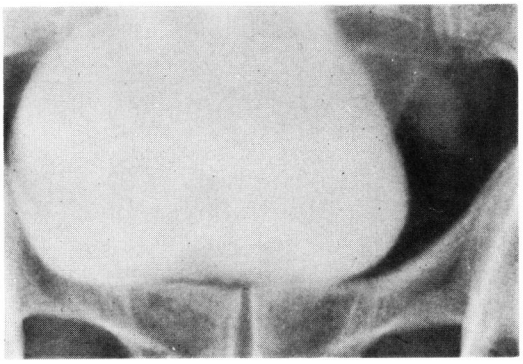

Fig. 2

症例5の使用前と使用後

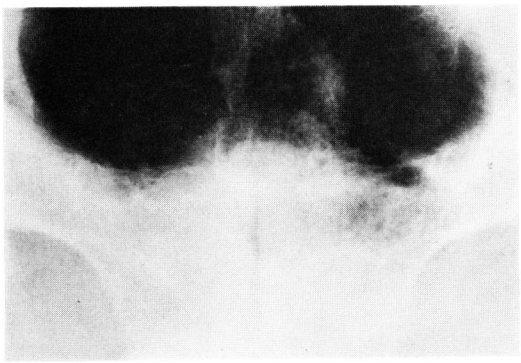

Fig. 3

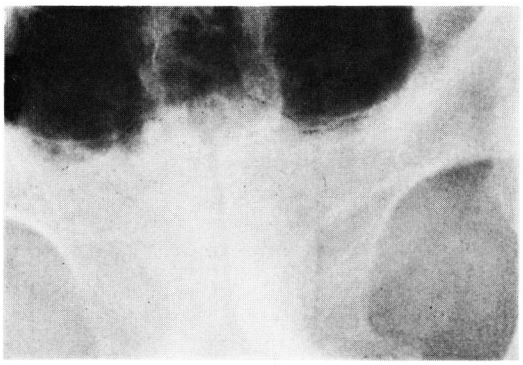

Fig. 4

症例6の使用前と使用後

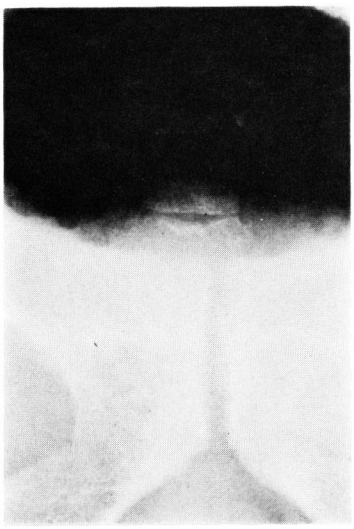

Fig. 5

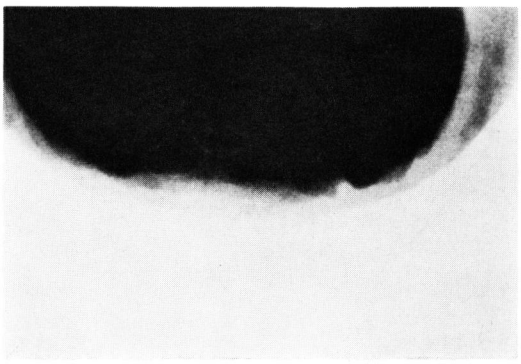

Fig. 6

症例1の使用前と使用後

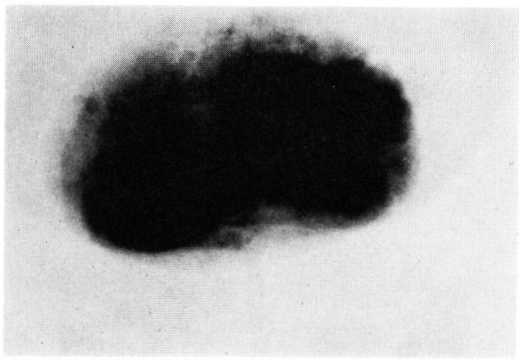

Fig. 7

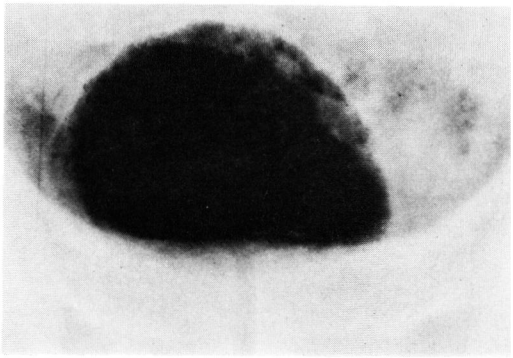

Fig. 8

症例13の使用前と使用後

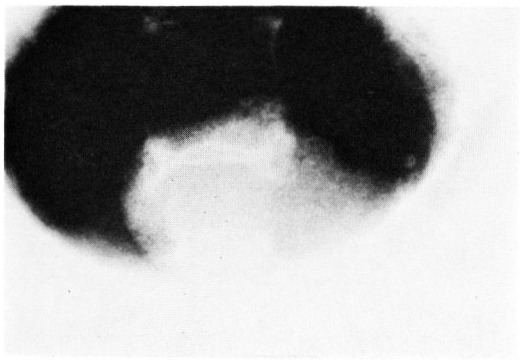

Fig. 9

Fig. 10

症例10の使用前と使用後では改善を認めない．

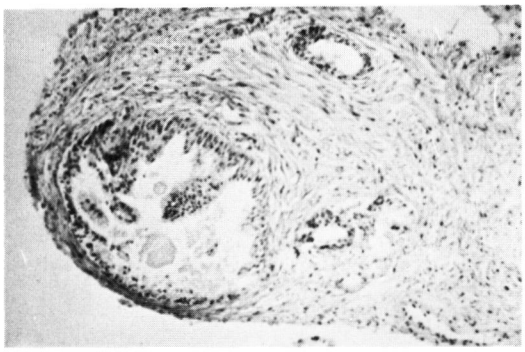

Fig. 11

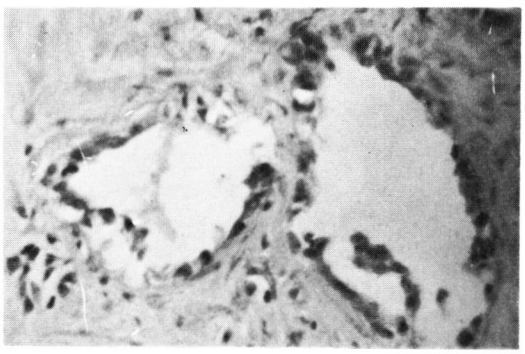

Fig. 12

11：症例１の治療前の生検像であり，前立腺上皮は円柱ないし立方状で数層までの乳頭状の増殖傾向を示す．
12：その 13.5 g 注射後の所見である．腺腔は拡大して，腺上皮は立方ないし扁平化を呈し，原形質の濃縮しているもの，空胞状で崩壊過程にあるものなどが印象的である．腺上皮の脱落傾向も見られた．
本剤により腺組織の萎縮をみとめた適例であると思う．

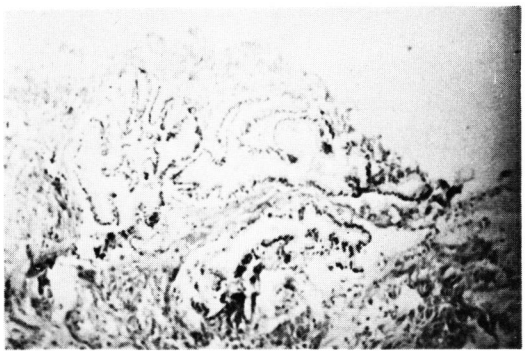

Fig. 13

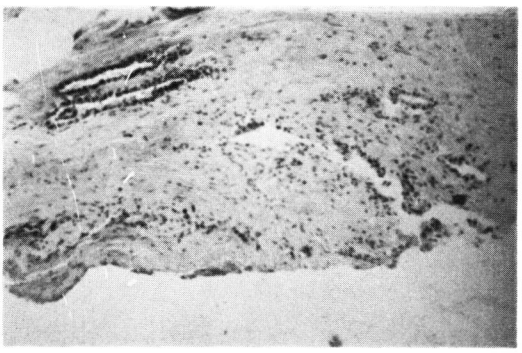

Fig. 14

13：症例14の治療前である．前立腺上皮は円柱状で原形質は明るく，旺盛な分泌機能を思わせる．

14：本剤15 g 注射後の生検像で，腺上皮は立方状となり，原形質はやや暗く染まり，腺腔は狭小化および不明瞭化しているので，一見，間質組織のみ増殖しているようにみえる所見である．

Fig. 15

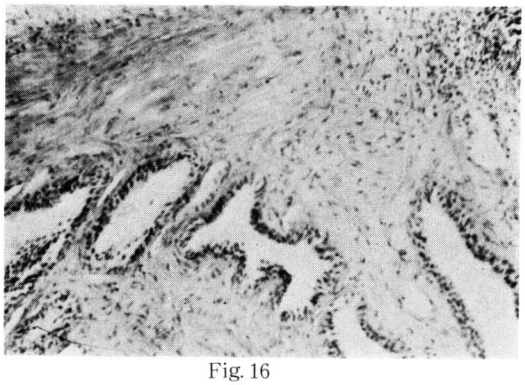

Fig. 16

15：本剤15 g，注射後に前立腺摘出術を施行した症例10の治療前の生検像である．腺上皮は円柱状で腺腔には少量の分泌液を認める．

16：本剤9 g，注射後の生検組織で間質組織は増殖して検索範囲では腺上皮の変化は認められない．

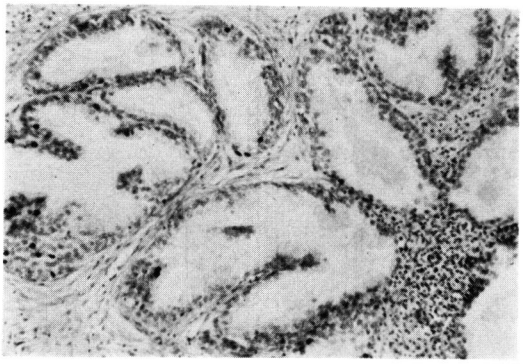

Fig. 17

17：本剤15 g 使用後，前立腺摘出術によって得た組織所見である．多くの腺上皮は円柱ないし立方状で，著明な萎縮的変化はみられないが，間質には部位によってはリンパ球を主体とした細胞浸潤が強くみられる．しかし一部には Fig. 18 のように腺上皮の扁平化した部位もあり，いちがいに本剤による変化が皆無とはいえないが，全体的には本症例にあっては無効とみなすべきであった．

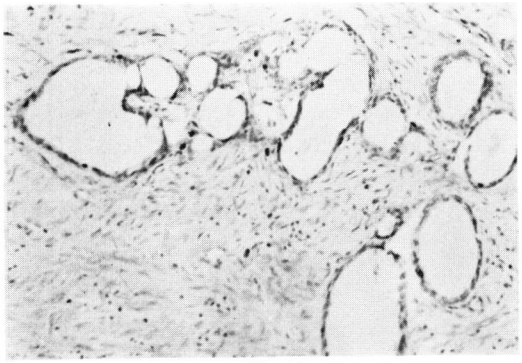

Fig. 18

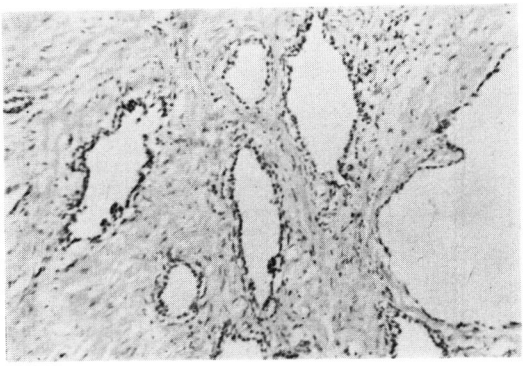

Fig. 19

19：前立腺腫瘍治療剤として通常使用されているホンバン 250 mg (biethylstilbesterol-biphosphate) を隔日25回注射して，臨床的には改善をみた患者の生検組織所見である．腺腔は拡張状で腺上皮は立方ないし円柱状であり，部位によっては数層の増殖状を呈する所もある．

原形質は明るく，組織的にはあまり萎縮を感じられない．

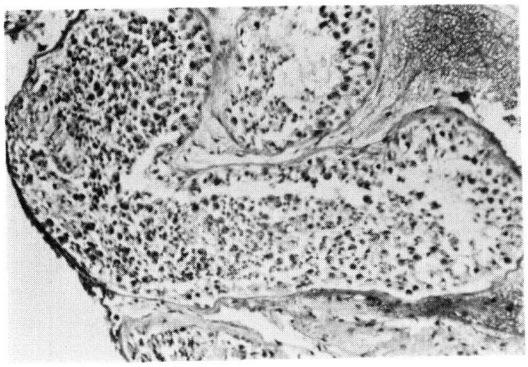

Fig. 20

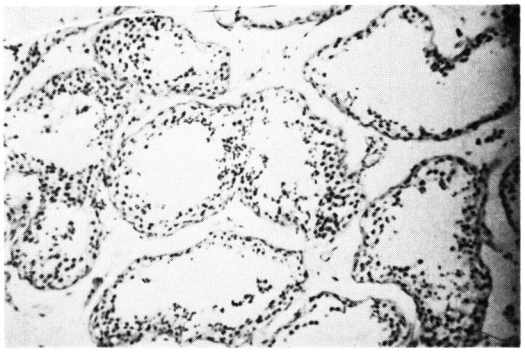

Fig. 21

20：症例10の睾丸組織で，一部に出血巣をみるが，これは採取時のものと思われる．精細胞は比較的密であって，精子形成を認める．

21：本剤15 g 使用後の同組織所見である．精細胞は概して粗となり，精子形成もごく一部にのみ認められる．この所見は本剤による萎縮と考えられる．また，間質組織ははなはだ粗となっているが，生検時の肉眼的所見でも弾力性を欠くようで，バラバラになりやすい傾向が認められた．

上記の無効疾患は避けることと，使用量を 8 g 程度を 1 クールとしての反覆使用が有効と考える．

稿を終るにあたり，ご援助を頂いた放射線科医局各位に感謝の意を表します．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．

文　　献

1) Geller, J., et al.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxyprogesterone caproate: Effect on clinical symptoms, morphology, and endocrine function. JAMA, **193**: 121～128 (July 12) 1965.

2) Felefsky, M.: Precision of anatomic mensuration from roentgenograms: A cystourethrographic study. Amer, J. Roentgen., **104**: 372～374, 1968.

3) Thumann, R. C., Jr.: Estimation of weight of hyperplastic prostate from cystourethrogram. Amer. J. Roentgen., **65**: 593～595, 1951.

4) Geller, J., et al.: Effect of progestational agents on gonadal and adrenal cortical function in patients with benign prostatic hypertrophy and carcinoma of the prostate. J. Clin. Endocrinol., **27**: 556～560, 1967.

5) Mao, P. and Nakao, K.: Human benign hyperplasia. Arch. Pathol., **79**: 270, 1966.

6) Wolfe, H. and Madsen, P. O.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with proge-

stational agents: A preliminary report. J. Urol., **99**: 780～785, 1968.

7) Lebech, P. E. and Nordentoft, E. L. : A study of endocrine function in the treatment of benign prostatic hypertrophy with magestrol acetate. Acta Obstet, Gynec, Scand., **46**: 25～38, 1967.

8) Scott, W. W. and Wade, J. C. : Medical treatment of benign modular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate. J. Urol., **101**: 81～85, 1969.

9) Weinberg, S. R. : Rafractoriness of prostatism to hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) therapy. J. Urol., **100**: 57～58, 1968.

10) Littleton, P. Fotherby, K. and Dennis, K. J. : Metabolism of (^{14}C) norgestrel in man. J. Endocrinol., **42**: 591～598, 1968.

11) J. Geller, A. Angrist, K. Nakano and H. Newman : Therapy with progestational agents in advanced benign prostatic hypertrophy. JAMA, **210**: 1421～1427, 1969.

12) Schering, A. G. Berlin: Depostat (SH-582) a new treatment for prostatic hypertrophy.

13) Vahlensieck, W. et Gödde, St. : Behandlung der Prostatahypertrophie mit Gestagenen. Münch. Med. Wschr., **110**: 1573～1577, 1968.

14) Burger, A. J. S. : The management of prostatism : a non-operative traetment test series with depostat (SH-582). Med. Proc., **14**: 110～119, 1968.

15) Hahn, J. P., Neumann, F. und R. von Berswordt-Wallrabe: Tierexperimentalle Untersuchung mit 19-Nor-17α-hydroxy-progestroncapronat (Gestonoroncapronat) im Hinblick anf eine mögliche therapeutische Anwendung beim Prostataadenom, Der Urologe, **7**: 208～214, 1968.

16) Kaufman, J. J. and Goodwin, W. E. : Hormonal management of the benign tobsructing prostate: use of combined androgen-estrogen therapy, J. Urol., **81**: 165～171, 1959.

17) Scott, W. W., et al. : A search for inhibitors of prostate growth stimulators. J. Urol., **77**: 652～659, 1957.

18) 田中啓幹：前立腺肥大症のホルモン療法.

19) 中山　健：前立腺肥大症に対するプロゲステロン療法.
(18, 19は21回西日本連合地合会発表(1969. 11).

20) SH-582. 第1回研究会（1969. 7.）泌尿紀要, **16**, 1970.

21) 前立腺肥大症の黄体ホルモン療法：高橋溥明・ほか（群大）. 日本泌尿器科学会総会（1970. 4.）