

Allylestrenol による前立腺肥大症の治療

倉敷中央病院泌尿器科 (医長: 高山秀則博士)

高 山 秀 則
大 城 清
林 正TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY
WITH ALLYLESTRENOL

Hidenori TAKAYAMA, Kiyoshi ŌSHIRO and Tadashi HAYASHI

*From the Department of Urology, Kurashiki Central Hospital, Okayama**(Chief: H. Takayama, M. D.)*

Fifteen patients with BPH received a progestational agent, allylestrenol (Gestanon) daily for periods ranging to at least 3 months or more.

Dysuria, being complained by 12 patients, was judged to have disappeared in 8 patients, lessened in 2 and remained unchanged in 2. Of 11 patients with complaint of frequent urination, 6 patients returned to normal frequency and 3 showed a decrease of frequency.

Residual urine volumes decreased in 13 of 15 patients beginning one to two months after start of therapy and increased in 2.

Reduction in size of the prostate as measured by the cystourethrogram was seen in 5 of 11 patients. But in all the patients, no remarkable change in size of the gland was noted under rectal examination.

Biopsy specimen for histological examination was successfully obtained before and after allylestrenol administration in 4 patients. Flattening of epithelial projection into the lumen, dilatation of acini and decrease in epithelial cell heights were demonstrated in 2 of 4 patients.

Any detectable side-effect was not noted except one patient with slightly elevated GOT and GPT.

緒 言

前立腺肥大症に対する根治的療法は現在のところ外科的療法であり、安全かつ確実にこなえるようになったが、しかしながら前立腺肥大症は老人性疾患であることから、循環器系や呼吸器系の異常、腎機能障害などの合併症を有しているために手術のできない症例や排尿困難が存在しても手術を要しない初期の症例があるわけで、これらの症例に対しては保存的療法が好ましい。

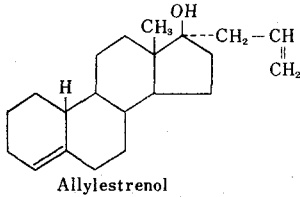
保存的療法として、古くからいろいろな治療が試みられてきたが、ここ10年ぐらいうり前より抗男性ホルモン剤として gestagen 剤の臨床的応用が試みられるようになった。gestagen 剤として Geller ら (1965)¹⁾ が

hydroxy-progesterone caproate を用い、その有効性を報告したのに始まり、その後も Weinberg (1968)¹⁵⁾、Vohlensieck ら (1968)¹³⁾、Wolf ら (1968)¹⁶⁾、Scott ら (1969)⁹⁾ などの報告があり、わが国においても gestonorone caproate (SH-582) が多数の施設で試みられ、1970年泌尿器科紀要特集号¹²⁾に発表された。その志田ら(1972)¹⁰⁾は chlormadinone acetate (CMA) の治験を発表し、近藤ら (1974)⁶⁾も CMA の有効性を報告している。

われわれは progestational agent としての allylestrenol (商品名 Gestanon) の前立腺肥大症に対する効果について検討するべく日本オルガノン社より依頼を受け、前立腺肥大症15例に使用したので、その臨床効

果を中心に報告し、副作用なども検討したのであわせて報告する。

なお、allylestrenol は化学名を 17 α -allyl-17 β -hydroxy-ester-4-ene といい、次のような化学構造を有している。



Gestanon 1錠には allylestrenol 5mg を含有している。

症例および投与方法

外来通院可能な前立腺肥大症患者15例に対してGestanon を1日9錠投与し、長期観察の目的のため、全症例投与期間は3ヵ月以上で、最長期間は10ヵ月にわたり、平均投与期間は5ヵ月である。本剤投与期間中は、極力他剤併用を避け、著明な尿路感染を併発した場合などは抗生剤あるいはサルファ剤などを投与した。

Table 1. Clinical cases treated with allylestrenol.

Case	Age	Grade of hypertrophy	Chief complaint	Duration of therapy
1. S.T.	73	4	urinary retention	10M
2. H.O.	73	3	dysuria	3M
3. K.F.	80	2	urinary retention	6M
4. A.A.	65	1	dysuria	6M2W
5. S.Y.	71	1~2	dysuria	6M
6. K.Y.	79	1	dysuria	3M3W
7. K.T.	73	4	dysuria	7M
8. Y.K.	72	1	dysuria	5M2W
9. R.H.	79	2	dysuria	3M
10. A.M.	69	3	dysuria & frequent urination	5M1W
11. S.A.	82	2	dysuria	3M
12. H.I.	77	1	urinary retention	4M
13. H.N.	70	3	frequent urination	4M
14. M.A.	65	2	frequent urination	3M1W
15. I.S.	66	2	frequent urination	5M

(M: month
W: week)

対象患者の年齢は65歳より82歳までで、平均年齢は73歳であった。

前立腺肥大症の診断は、直腸診、尿道膀胱造影および尿道膀胱鏡所見により決定し、肥大の程度を直腸診により軽度より高度まで1より4までの4段階に分けた。15症例の年齢、主訴、肥大の程度、本剤の投与期間を Table 1 にまとめた。

治療成績

臨床効果を見る目的で自覚症状（排尿困難、頻尿）、残尿量、直腸診所見、膀胱尿道線像、組織学的所見について検討した。以下各項目別について述べる。

1. 自覚症状に対する効果

まず15症例の主訴についてみると、排尿困難8例、頻尿4例、尿閉3例であるが、初診時間診により遷延性排尿あるいは再延性排尿などのいわゆる排尿困難を訴えた患者は12例で、治療によりこれらの症状の消失したものが8例、症状が軽快したものが2例であり、無効例は2例（うち症例 No. 12 は一時軽快したが、再度悪化した）であった。一方、初診時頻尿を認めた患者は11例で、治療により排尿回数が正常となったものは6例で、排尿回数が減少したものが3例であり、他の2例においては頻尿の改善がみられなかった。

Table 2. Residual urine (ml) before and after therapy.

No.	Before	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10M
1	540	28	13	11	16	15	10	12	5	6	8
2	38	15	18	5							
3	700	20	18	25	14	12	5				
4	3	5	7	4	8	4	3				
5	12	15	5	6	8	7					
6	90	105	100	140	100						
7	15	10	15	2	3	4	3	2			
8	90	30	5	10	4	0					
9	210	12	6	3							
10	7	6	4	5							
11	20	15	18	10							
12	600	5	150	380	500						
13	5	3	3	4	0						
14	70	50	32	22	10						
15	45	30	18	5	6	2					

2. 残尿量に対する効果

残尿量を1ヵ月ごとに経時的に測定した結果をTable 2に示した。薬剤使用前における残尿量についてみると、100 ml以上の症例は4例で、50~100 mlの症例は3例、50 ml以下が8例であるが、治療後の残尿測定では、100 ml以上の症例は2例で、他の13例の全症例は50 ml以下である。しかも、この13例の最終治療時における残尿量は10 ml以下であり、したがって投与前の残尿量のいかににかかわらず有効に残尿量の減少を認めた。

Table 2の残尿量をグラフに示したのがFig. 1であるが、これからさらに明確なように2例以外の全例に残尿量の減少を認め、しかも治療前の残尿量が多いほど、その改善率がよいことがわかる。

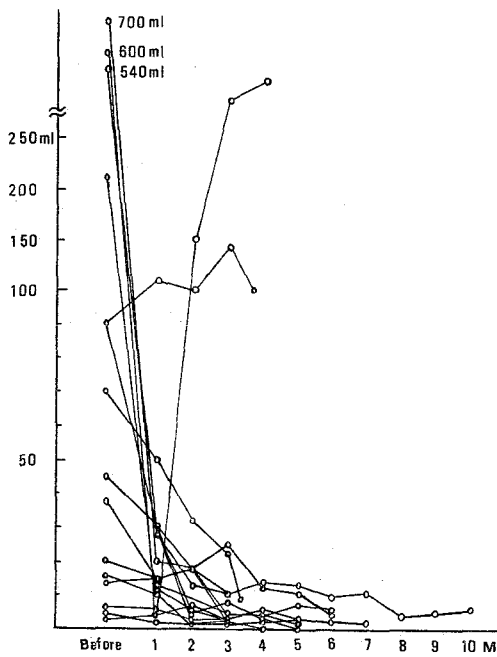


Fig. 1. Changes of residual urine volume before and after therapy.

しかし、実際問題として10~20 ml以下の残尿量を認める症例では臨床的にほとんど意義がないように思われるし、かかる症例に対する効果判定の基準をいかにするか困難な問題である。つまり、例えば治療前の残尿量が500 mlの患者が治療後5 mlになると、治療前10 mlの残尿量をみる患者が5 mlになるとでは臨床的意義はおおいに違うものであると思われるし、後者の場合、はたして治療による有効性があるといえるか問題である。したがって、ここで治療前残尿量が20 ml以上の症例に関してのみ治療効果の検討を

してみる。治療後の残尿量が漸減し治療前の残尿量の50%以下に減少したものを有効、10%以下になったものを著効とすると、治療前残尿量が20 ml以上の症例は10例で、このうち有効例(No. 2, 11, 14)は3例(30%)で、著効例は5例(No. 1, 3, 8, 9, 15)50%を呈し、2例(No. 6, 12)に無効であった。

3. 治療効果と投与期間との関係

前述したように自覚症状、残尿量に対して治療の有効性を認めたのであるが、ここで治療効果を認めるまでに要する薬剤の投与期間について検討する。

自覚的に排尿困難を訴えた症例は前述のごとく12例で、治療により軽快した、または、消失したと訴えるまでの期間を週ごとの単位で調べると、Table 3のごとくで、軽快した症例は2例(No. 3, 10)で、それぞれ9週と8週後である。一方、排尿困難が全く消失した症例は8例で、最短4週で、最長9週であるが、その平均は5.8週である。つまり、有効例では治療開始5~6週後には排尿困難が消失することがわかる。

Table 3. Evaluation of effects for dysuria and frequent urination and shortest time in weeks of medication which show improvement in clinical symptoms.

No.	Dysuria	Frequent urination
1	none	4W improved
2	none	5W none
3	improved	9W improved
4	none	5W none
5	none	5W
6	unchanged	
7	none	7W
8	none	5W none
9	none	9W none
10	improved	8W improved
11	none	6W
12	unchanged	unchanged
13		none 8W
14		none 5W
15		unchanged

次いで頻尿についてみる。昼間尿回数が5~6回、夜間尿回数1回以下の場合を正常として、尿回数が治

療前後で2回以上改善されたものを軽快という基準でみると、頻尿を訴える11例中、正常化したものは6例で、正常化に至る投与期間は最短4週 (No. 9)、最長9週 (No. 4) で、平均6.2週であった。一方、回数減少した軽快例は3例 (No. 1, 3, 10) で、それぞれ17, 10, 9週で、平均12週であった。

残尿量について効果と投与期間との関係をみると、前述したごとく残尿量が少ない症例の場合の効果判定は困難であるので、ここでは治療前残尿量が20 ml以上の症例についてのみ検討する。治療開始後1ヵ月ごとの残尿量は前述のごとく Table 2 に示されているが、治療前の残尿量が50%および10%にまで減少するに要する期間を Table 4 に記載した。これによると、有効症例は8例で、残尿量が50%にまで減少するに要する平均期間は1.5ヵ月であるが、8例中5例において1ヵ月未満に50%以下になっている。次いで、残尿量が10%にまで減少するに要する期間についてみると、このような症例は5例あるが、この平均期間は2ヵ月である。しかし、このうち3例は1ヵ月未満に10%以下になっている。

Table 4. Relationship between residual urine volume and duration of therapy.

Patient No.	Time in month which takes for reducing to 50% of residual urine volume before administration	Time in month which takes for reducing to 10% of residual urine volume before administration
1	1	1
2	1	
3	1	1
8	1	2
9	1	1
11	3	
14	2	
15	2	5
	Mean time: 1.5 month	2 months

以上のことから、治療前20 ml以上の残尿量を呈する症例では、80%の症例では平均1.5ヵ月にて治療前残尿量の50%に減少し、さらにそのうちの62.5%の症例は平均2ヵ月にて残尿量が10%以下にまで減少するということがいえる。

4. 腺腫の大きさに対する効果

前立腺の直腸診所見にて腺腫の大きさに変化の認められた症例は1例も経験しなかった。触診で微妙な大きさの変動を鑑別することは困難であり、かなりの変化が認められない限り変化を知りえないと思われる。一部の症例では軽度縮小したと思われる所見を得たが、触診は主観的なものであるため、その信頼性は確実なものとはいえず、結局、触診で明らかに腺腫の縮小を認めた症例はないという結果になった。

尿道膀胱造影による尿道前立腺部の延長および前立腺の膀胱内突出像からの前立腺腫の大きさについては Thumann¹¹⁾ の計測に準じ、横径としては腺腫の側縁間の最大長をとり、矢状径として外括約筋より腺腫の突出部の頂部までの長さをとり、これらの横径と矢状径との長さの平均値を投与前後において比較検討した。尿道膀胱造影が投与前後に施行でき、じゅうぶんに明確な前立腺腫の計測ができた症例は11例で、この結果は Table 5 のごとくである。これによると平均値において、投与前より投与後に減少している症例は5例 (No. 1, 3, 5, 7, 15) で、他の症例ではほとんど不変か増加が認められた。縮小の最も顕著な症例は No. 15 で、平均値で約1 cmの減少を認めた。この尿道膀胱造影像は Fig. 2, 3 のごとくであり、明らかに横径の縮小と後部尿道の短縮がみられる。

Table 5. Changes of prostatic mass in cystourethrogram.

Patient No.	Before			After		
	H _{cm}	V _{cm}	M _{cm}	H _{cm}	V _{cm}	M _{cm}
1	5.4	7.1	6.25	5.2	6.4	5.8
2	6.7	4.7	5.7	6.8	4.9	5.85
3	7.2	7.6	7.4	6.4	7.2	6.8
4	6.1	5.0	5.55	6.0	5.3	5.65
5	6.4	5.4	5.9	6.1	4.9	5.5
7	4.8	5.6	5.2	4.6	5.6	5.1
8	5.2	5.0	5.1	5.2	5.1	5.15
9	6.0	6.1	6.05	6.1	6.3	6.2
11	5.7	6.0	5.85	5.8	6.0	5.9
13	6.9	7.3	7.1	7.2	7.7	7.45
15	7.1	5.2	6.15	5.6	4.8	5.2

H means horizontal diameter in prostatic mass, V: vertical diameter, M: mean diameter, $H+V/2$

5. 組織学的所見の変化

ゲスタノン投与前後において前立腺の組織検査を施

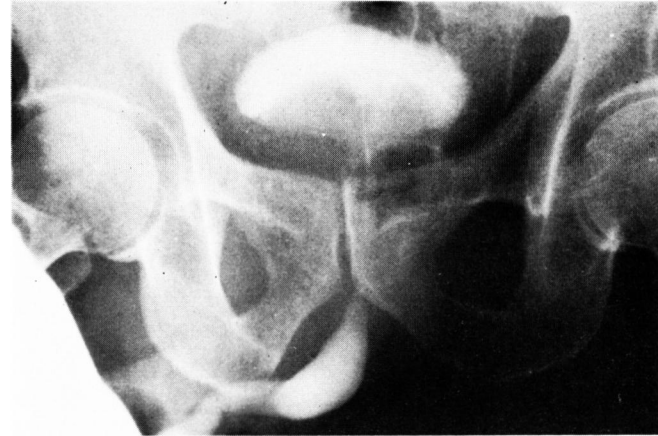
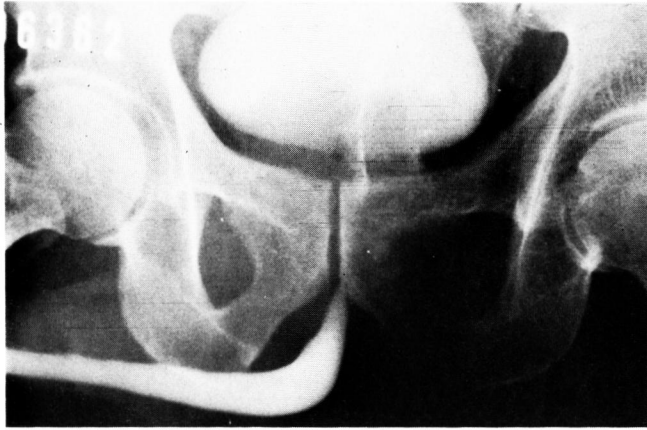
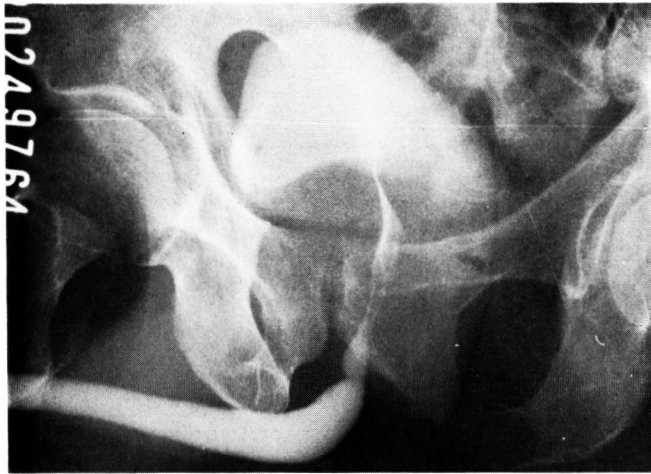


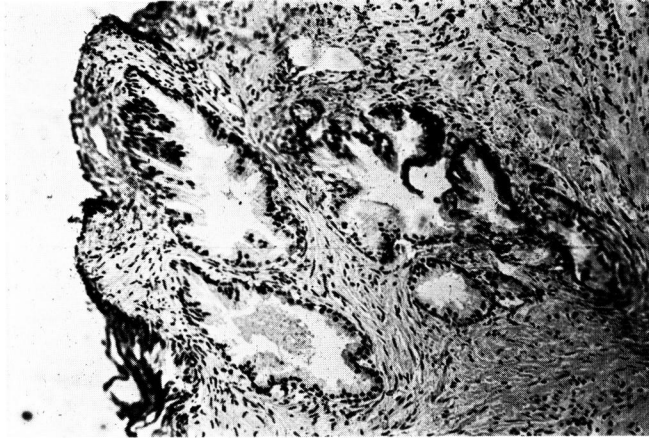
Fig. 2. Cystourethrogram of case No. 1.



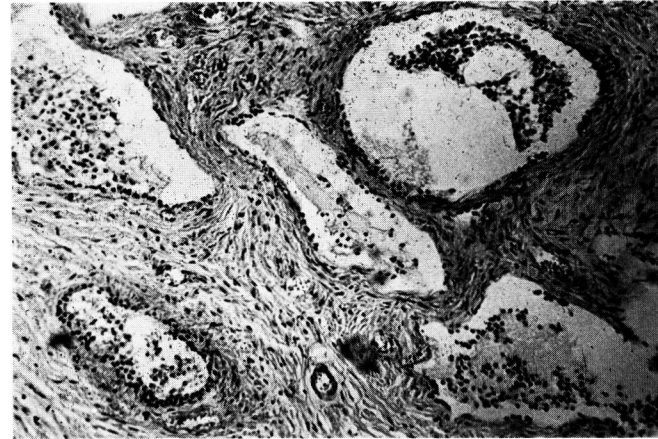
Before administration of allylestrenol.

After the administration. Urethrogram shows a reduction of prostatic mass in both of horizontal and vertical diameter.

Fig. 3. Cystourethrogram of case No. 15.

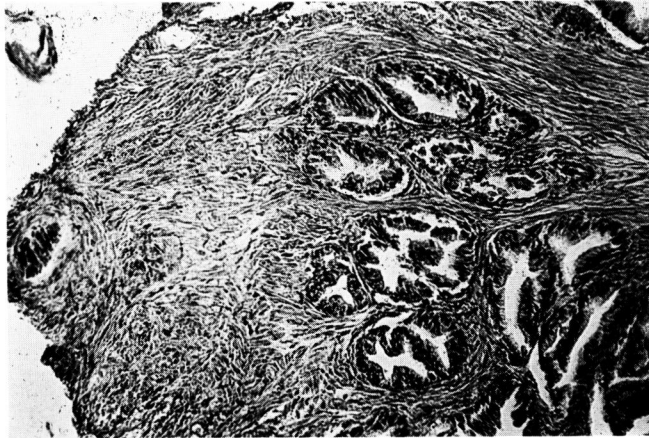


Before administration of allylestrenol. Biopsy fragment showing characteristic of glandular hyperplasia.



Photograph of prostatic gland epithelial cells following allylestrenol therapy. Flattening of epithelial projections into lumen, dilatation of acini and decrease in epithelial cell heights are shown.

Fig. 4. Light microscopic photograph of the prostate (case No. 1).



Before administration of allylestrenol.



After the administration. Histologic changes same as shown in Fig. 4 are seen.

Fig. 5. Light micrograph of the prostate (case No. 10).

行しえた症例は4例で、これらについて検討する。これらの症例は No. 1, 6, 10, 12 で、投与前の組織検査はすべて会陰部からの穿刺法による生検による。標本はホルマリンで固定、ヘマトキシリン、エオジン染色で光学顕微鏡で観察した。投与後の組織検査は症例 No. 1 に対しては5カ月後に会陰部からの穿刺生検をおこない、他の3例は経尿道的前立腺切除術を施行したので、この標本により検索した。術後の組織標本を得るまでに投与された期間は症例 No. 6 は15週、症例 No. 10 は21週、症例 No. 12 は12週であった。

投与前の組織所見は症例 No. 1, 6, 10 の3例は腺上皮細胞の増生した、いわゆる腺腫型の肥大であり、症例12は間質の増生のほうが著明な筋線維型のものであった。

投与後の組織所見は症例 No. 6, 12 ではほとんど投与前と変わらない組織像を呈したが、症例 No. 1, 10 の2例では投与前にみられた上皮細胞の多数の腺腔内への乳頭状突起はみられがなくなり、腺腔は拡大し、腺上皮細胞は多層化をなさず、扁平化している (Fig. 4, 5)。このように腺上皮の萎縮性変化を認めたが、しかし間質の筋線維にはとくに変化は見いだせなかった。

6. 副作用に対する検討

ゲスタノン投与により自覚的に副作用と思われる症状を訴えたものは1例も経験しなかった。つまり、胃腸障害、神経障害、インポテンツなどは認められな

った。

全症例に対して、ゲスタノン投与前後において、次のような項目の一般臨床検査を施行し、血液像、肝機能、腎機能などに及ぼす影響について検討した。すなわち、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット、GOT (正常値 5~40 u)、GPT (正常値 0~40 u)、アルカリ性フォスファターゼ (正常値 30~95 i.u.)、総コレステロール (正常値 130~200 mg/dl)、尿素窒素についてしらべた。これらの結果の3カ月ごとの数値を Table 6~8 にまとめた。前述したごとく、全症例において、投与期間は3カ月以上であるが、そのご何らかの理由で投与中止した場合はその投与中止時における数値を、また、継続投与中の症例では、このデータ集計の時期 (1976年9月) での数値を最終値として記載した。

まず血液像 (Table 6) では、症例 No. 3 を除く全例において、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値に異常と思われる変化を認めない。ただ症例 No. 3 のみに血液像の変化がみられるが、これは尿閉のために留置カテーテルを施行し、カテーテル抜去後数回にわたる膀胱タンポナーデをきたすほどの血尿を認めたために、赤血球数、ヘマトクリット値の減少をきたしたもので、薬剤投与による影響とは考えられない。

肝機能では (Table 7)、GOT、GPT に関しては症例 No. 7 を除く全例に投与前後に異常を認めないが、

Table 6

No.	RBC ($\times 10^4$)				WBC				Ht (%)			
	Before	3 M	6 M	Final value	Before	3 M	6 M	Final value	Before	3 M	6 M	Final value
1	453	416	432	446	4500	5100	4500	5800	44.3	41.7	41.8	43.7
2	396			388	4900			6600	37.9			38.7
3	454	394		375	8000	6800		6300	44.0	38.5		38.6
4	433	414		429	5100	4700		4700	44.0	40.0		44.0
5	397			393	3500			5100	37.5			39.4
6	276			286	7300			6900	27.2			26.4
7	365	385	348	365	7400	5800	6600	7100	36.0	38.1	35.6	35.3
8	349	343		348	3200	5900		4200	36.5	37.4		37.5
9	370			362	4700			5100	35.3			34.8
10	472	438		432	3500	5900		4500	44.1	41.3		39.6
11	375			398	5200			6100	36.2			36.8
12	444	385		405	6500	5400		7500	44.1	38.4		39.2
13	410			395	6800			7500	42.7			39.7
14	484			460	6400			5800	44.6			43.5
15	437	423		444	8900	8300		7900	42.1	39.5		40.9

症例 No. 7 では投与前 GOT 39 u が6カ月で 58 GPT でも投与前 50 u が7カ月後では 63 u と軽度 u、7カ月後の最終値では 55 u と軽度の上昇を認め、上昇を認めた。しかし、この軽度の上昇を病の上昇と

Table 7

No.	ALP				GOT				GPT			
	Before	3 M	6 M	Final value	Before	3 M	6 M	Final value	Before	3 M	6 M	Final value
1	84 ^{IU}	57 ^{IU}	66 ^{IU}	82 ^{IU}	42 ^U	42 ^U	50 ^U	48 ^U	44 ^U	21 ^U	39 ^U	42 ^U
2	66			59	30			41	14			23
3	91	57		63	21	23		40	14	20		35
4	81	93		84	30	26		27	21	17		16
5	84			67	26			29	18			16
6	63			50	23			30	24			36
7	68	56	51	66	39	38	58	55	50	52	54	63
8	98	84		68	38	25		30	35	19		43
9	48			44	38			27	32			14
10	78	70		68	11	27		19	13	22		17
11	152			130	24			30	21			28
12	68	70		66	28	20		19	21	14		9
13	60			63	35			29	19			21
14	68			62	42			28	30			16
15	79	66		78	36	34		27	22	36		16

Table 8

No.	Cholesterol (total)				BUN (mg/dl)			
	Before	3 M	6 M	Final value	Before	3 M	6 M	Final value
1	133	146	168	180	14.0	13.0	11.0	9.0
2	124			127	22.0			19.0
3	143	156		168	21.0	20.0		26.0
4	189	226		210	15.0	13.0		17.0
5	179			195	28.0			25.0
6	124			111	33.0			39.0
7	194	187	160	178	22.0	20.0	20.0	23.0
8	180	158		172	15.0	8.0		18.0
9	175			148	13.0			19.0
10	183	192		203	12.0	19.0		14.0
11	103			120	19.0			18.0
12	145	170		179	17.0	23.0		23.0
13	158			181	13.5			10.5
14	112			132	16.0			16.0
15	170	136		124	14.0	12.0		11.0

考えるべきか、また、薬剤の影響とすべきかについては断定できないと考えるが、注目すべき変化と思われる。アルカリ性フォスファターゼでは、症例 No. 11 において原因は明らかでないが、投与前より 152 i.u. と高値を呈していたが、投与後も 130 i.u. と高値ではあるが、むしろ下降しており、薬剤の影響とは考えられず、他の全症例では特記すべき変化を認めなかった。

総コレステロール値については全例において投与前後に顕著な変化を認めなかった (Table 8)。

腎機能については BUN を測定したが (Table 8)、投与前に 20 mg/dl 以上の症例は 5 例 (No. 2:22 mg/dl, No. 3:21 mg/dl, No. 5:28 mg/dl, No. 6:33 mg/dl, No. 7:22 mg/dl) であるが、投与後はこのうち 2 例 (No. 3:26 mg/dl, No. 6:39 mg/dl) が軽度上昇を、No. 5 の症例は 25 mg/dl と軽度の減少を認め、No. 2 では正常化している。また、No. 7 ではほとんど不変であった。

投与前正常値を呈した 10 例では投与後には症例 No. 12 の 1 例のみが軽度の上昇 (17→23 mg/dl) を認めたほかは異常変化をみなかった。この症例 No. 12 および No. 6 は残尿量の測定値からも改善をみなかった症例であるので、BUN の軽度上昇は薬剤の影響というより、むしろ残尿状態の存続のために腎機能の障害を受けたものと解釈してよいと思われる。

したがって BUN に関して明らかにゲスタノンによって異常高値を呈した症例はない。

以上のごとく、副作用に関しては検査した範囲内では明らかにゲスタノンによる影響と考えられる障害は認められなかった。

考 察

前立腺肥大症に対する保存的療法として従来から種々の薬物療法がおこなわれてきたが、1965年 Geller ら¹⁾がはじめて progestational agent として 17 α -hydroxyprogesterone caproate を 10 例の前立腺肥大症患者の治療に使用し、自覚症状としての頻尿、排尿困難、放出力の減退などの改善、他覚的所見として尿道膀胱造影による前立腺の縮小を認め、また、組織学的にも前立腺組織の萎縮性変化を証明し、その有効性を報告して以来、前立腺肥大症に対する gestagen 療法が注目され、多数の臨床治験がみられるようになった。

Geller らに次いで、Wolf ら (1968)¹⁰⁾ は 17 α -(2-methyl)-19-nortestosterone および 17 α -ethynyl-19-nortestosterone を 20 例の前立腺肥大症患者に使用し、

control として placebo を投与した 20 例との比較をしている。これによると、残尿量および尿流量検査における改善率は control 群と投与群との間に有意の差がなかったと報告している。また、Weinberg (1968)¹⁵⁾ は hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) を 15 例の前立腺肥大症患者に筋肉注射で使用したが、臨床経過に変化を認めず、直腸診や術後組織標本での前立腺の萎縮性変化は証明されなかったと報告している。次いで、Scott ら (1969)⁹⁾ は cyproterone acetate を 13 例の前立腺肥大症症例に使用した結果を報告し、半数以上に前立腺腫の大きさと前立腺上皮細胞の高さの減少をきたし、urine flow rate や残尿量は大多数例に改善がみられたと結論している。

本邦においても、1970年泌尿器科紀要の特集号¹²⁾で“gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療”と題して多数の治験報告がみられる。これによると臨床治験に関しては Nagel, 渡辺ら、小林ら、田林ら、落合ら、黒田ら、加藤ら、原ら、新島ら、寺尾ら、田中ら、百瀬ら、中山らの報告があるが、いずれも共通して、排尿困難、頻尿、放出力減退などの臨床症状に対して有効性が高く、残尿に対しても改善をみた例が多い結果が出されている。しかし、前立腺腫の縮小効果および前立腺上皮細胞の変化に関しては、その効果はまちまちで、有効であったとするものや無効であったとするものがある。

最近では、志田ら (1972)¹⁰⁾ が chlormadinone acetate (CMA) の抗アンドロゲン作用を去勢ラットの前立腺腹葉重量ならびに核酸代謝を指標として検討をおこない、cyproterone acetate の 1/20 前後の効果であるが、抗アンドロゲン効果のあることを確認し、このことから CMA を前立腺肥大症 38 例に使用し、顕著な臨床症状の改善ならびに軽度の肥大結節の萎縮を認めたと報告している。次いで、近藤ら (1974)⁶⁾ も同じく CMA の前立腺肥大症に対する治療成績を報告しているが、これによると 70% に排尿困難が改善し、62% に残尿が減少し、触診上 46% に前立腺の縮小をみたとしており、前立腺生検による組織像でも腺組織がまばらとなり、腺上皮の萎縮、脱落とともに腺腔の狭小化がみられたと報告している。

以上に述べたごとく、前立腺肥大症に対して現在までに種々のゲスタゲン剤が使用され、中には無効例もあるが大部分が有効なる成績を報告しているようである。

今回われわれは産婦人科領域においては以前より使用されているが、泌尿器科領域ではまだ使用されていない progestational agent の一つとして allylestrenol

(Gestanon®)を前立腺肥大症患者に使用してみた。われわれはallylestrenolの基礎的実験はおこなっていないが、文献上allylestrenolの前立腺に及ぼす影響についてしらべてみると、Hecht-Lucari (1966)³²は去勢幼弱ラットに対して抗アンドロゲン作用をみるために、testosterone propionate の1週間投与後におけるゲスターゲン剤の精囊および前立腺の重量の抑制効果を見ていたが、これによると前立腺重量 (mg/100g) はコントロールでは12.51が112.08となるが、allylestrenol 30 mg/day/rat投与では59.19と著明に抑制され、これはmedroxyprogesterone acetate 20 mg/day投与の77.06, chloromadinone acetate 20 mg/day投与の83.51より抑制効果が大なることを意味する。しかし、注目すべきは抑制効果には量的な問題があることを指摘している。また、Sarkarら (1971)⁸²によると、albino ratの実験でethylestrenol, ethynylestrenol, allylestrenolの投与による辜丸、精囊、前立腺腹葉の重量についてしらべているが、これによると前立腺腹葉重量はallylestrenolの1 mg, 5 mg/day/ratの投与群においてのみ著明な減少を呈したが、0.25および0.5 mg/day/rat投与では有意な減少はなかったと報告している。

以上のように動物による基礎的実験の文献より、量的な問題はあるにせよallylestrenolは前立腺に対して抗アンドロゲン効果を呈し、重量の減少をきたすことがわかる。

このようなことからallylestrenolを臨床的に前立腺肥大症に使用してみることは非常に興味あることと考えた。

臨床効果については前述したごとくであるが、他のゲスターゲン剤の効果について文献上しらべてみると、まず、排尿障害、頻尿に関しては、Gellerら¹¹はhydroxyprogesterone投与をおこなった8例の前立腺肥大症の全例に頻尿、夜間頻尿、放出力に改善を認めたと報告し、cyproterone acetateを使用したScottら⁹²は尿閉塞症状が13例中11例に改善、1例不変、1例悪化と報告し、gestonorone caproateに対する本邦の泌尿器科紀要特集号¹²³の治療成績では高い有効率の報告が多い。chlormadinone acetateを使用した志田ら¹⁰³、近藤ら⁶¹の報告でも、志田らは排尿困難の改善を32例の全例に認めており、近藤らも70%に改善を認めている。われわれの症例では排尿困難に対して12例中10例 (83%)に、頻尿については11例中9例 (82%)に改善を認めた。

他覚的所見として残尿に対する効果についてみると、cyproterone acetateを使用したScottら⁹²の成績で

は13例中8例に残尿の減少をみ、2例は不変、他の2例は悪化をみたとしている。本邦におけるgestonorone caproateの治験では小林ら⁵²、原ら²²の報告のように100%残尿の改善率をみとめたとするものもあるが、他の報告でもかなりの有効率で残尿の減少をみたとしている。medroxyprogesterone acetateでは志田ら¹⁰³は12週投与後では100 mg/日投与群で11例全例に、25 mg/日投与群では9例中7例に残尿量の減少がみられたと報告している。また、近藤ら⁶¹も13例中62%に残尿量の減少をみたという。しかし一方17 α -ethynyl-19-nortestosterone, 17 α -(2 methallyl)-19-nortestosteroneを使用せるWolfら¹⁶³の報告ではcontrol群と有意の差を見いだせなかったという結果もみられる。

われわれの症例では使用前において100 ml以上の残尿を認めた症例は4例、50~100 mlの症例は3例、50 ml以下が8例であるが、投与後には100 ml以上の症例が2例のみで、他の13症例は10 ml以下となった。つまり、2例は無効であったが、13症例 (87%)に残尿の改善を認めた。

前立腺腺腫の大きさについてはGellerら¹¹は17 α -hydroxyprogesteroneの投与で尿道膀胱造影による前立腺予測重量は、5例中2例は4~6ヵ月後に46%と54.7%の縮小をしめし、1例は6ヵ月後に19.4%の縮小をきたし、残りの1例には大きさの変化はなかったと述べている。また、興味あることは、薬剤を中止してからふたたび腺腫は増大したと報告していることである。Scottら⁹²もcyproterone acetateの投与で、前立腺の大きさは直腸診で13例中7例に縮小を認め、6例は不変であり、尿道膀胱造影でもほぼ同様の所見であったと述べている。gestonorone caproateによる本邦での治験報告¹²³によると、落合ら、黒田ら、加藤ら、原ら、新島らは前立腺の縮小を認めた症例を報告しているが、一方、渡辺ら¹⁴³の超音波断層法による前立腺計測では、投与前後において大きさの変化は認められなかったとする報告もみられる。

われわれのallylestrenolの投与では直腸診にてはっきりした変化を見いだせなかったが、尿道膀胱造影で投与後に明らかな線像の得られた11例中5例に縮小像を認め、6例ではほとんど不変かごく軽度の増大がみられた。

前立腺の組織学的変化についてはGellerら¹¹は17 α -hydroxyprogesteroneの投与後の前立腺生検像において腺上皮の剝脱、扁平化や腺腔の虚脱、腺腔径の減少などの変化が認められたと報告している。また、Scottら⁹²のcyproterone acetateの投与による報告では11例中8例に腺上皮細胞の高さの減少を認めたとしてい

る。志田ら¹⁰⁾の chlormadinone acetate の使用例では、共通して認められる病変は腺上皮の退行性萎縮性変化ならびに間質結合織の増殖であると述べている。

われわれの症例では allylestrenol 投与前後に組織検索のできた症例は4例で、このうち2例において腺上皮の乳頭状突起の減少、腺腔の拡大、腺上皮細胞の扁平化などの変化を認めたが、間質には著明な変化は見いだせなかった。症例が少ないため、結論的な所見を述べることができないので、さらに検討する必要がある。

最後に副作用についてであるが、Nagel ら⁷⁾は1例に libido の減少、また、1例に一過性の女性化乳房をみたと報告しており、泌尿器科紀要特集号¹²⁾での gestonorone caproate 投与でも impotence の症例報告が散見される。われわれの症例では自覚的に何ら副作用と思われる症状はみられなかった。gestagen 剤は肝に対して、加藤ら⁴⁾も指摘しているように血清トランスアミラーゼ活性の増加をきたすことがあり、4例の GOT, GPT の軽度上昇の例を報告している。われわれも1例において軽度の GOT, GPT の上昇する症例を認めた。したがって gestagen 投与時には定期的な肝機能検査によるチェックが必要であろう。

総 括

progestational agents の一つである allylestrenol (Gestanon®) を前立腺肥大症15例に使用し、少なくとも3ヵ月以上にわたる臨床経過を観察し、その効果を検討した。

1. 治療により、排尿困難を訴えた12例中8例に排尿困難の消失を、2例に軽快を認めた。頻尿を訴えた11例中6例が正常の排尿回数になり、3例に回数の減少を認めた。

2. 残尿量に関する効果は15例中13例に残尿の減少を認めた。

3. 腺腫の大きさに対する効果は直腸診では投与前後においてほとんど不変であったが、尿道膀胱造影における計測では11例中5例において縮小せる像を認めた。

4. 前立腺の組織学的変化は投与前後において検索できた4例では、2例において腺腔の拡大、腺上皮の萎縮性変化がみられた。

5. ゲスタノン投与により特記すべき副作用は認められなかったが、定期的な肝機能検査が投与期間中必要である。

6. ゲスタノンは前立腺肥大症に対する保存的治療として、他のゲスターゲン剤に劣らずじゅうぶん使用し得る薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Geller, J., Bora, R., Roberts, T., Newman, H., Lin, A. & Silva, R.: J.A.M.A., **193**: 121, 1965.
- 2) 原・ほか：泌尿紀要, **16**: 501, 1970.
- 3) Hecht-Lucari, G.: Geburtsh. u. Frauenheilk., **26**: 620, 1966.
- 4) 加藤・岡田：泌尿紀要, **16**: 489, 1970.
- 5) 小林・三木：泌尿紀要, **16**: 446, 1970.
- 6) 近藤・斎藤：西日泌尿, **36**: 730, 1974.
- 7) Nagel, R. & Bargenda, B.: 泌尿紀要, **16**: 432, 1970.
- 8) Sarkar, S. L. & Jogi, K. V.: Indian J. Med. Res., **59**: 768, 1971.
- 9) Scott, W. W. & Wade, J. C.: J. Urol., **101**: 81, 1969.
- 10) 志田・ほか：日泌尿会誌, **63**: 109, 1972.
- 11) Thumann, R. C.: Am. J. Roentgenol., **65**: 593, 1951.
- 12) 特集, gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療：泌尿紀要, **16**: 423~560, 1970.
- 13) Vahlensieck, W. & Gösde, St.: Münch. Med. Wschr., **110**: 1573, 1968.
- 14) 渡辺・ほか：泌尿紀要, **16**: 438, 1970.
- 15) Weinberg, S. R.: J. Urol., **100**: 57, 1968.
- 16) Wolf, H. & Madsen, P. O.: J. Urol., **99**: 780, 1968.

(1977年3月2日受付)