

## 前立腺肥大症の gestagen 療法

—ゲスタノン (allylestrenol) 経口投与の検討—

川崎医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

大 森 弘 之  
田 中 啓 幹  
天 野 正 道CONSERVATIVE TREATMENT OF BENIGN  
PROSTATIC HYPERTROPHY BY ORAL  
ADMINISTRATION OF GESTANONHiroyuki OOMORI, Hiroyoshi TANAKA and  
Masamichi AMANO*From the Department of Urology, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan*  
(Director: Prof. H. Oomori)

Seventeen cases of benign prostatic hypertrophy with ages from 52 to 79 received Gestanon, a new progestational agent, 45 mg daily for 82 to 112 days.

Subjective symptoms (dysuria, pollakisuria, weakness of urinary stream and residual feeling) improved in 12 cases and residual urine volume was reduced in 8 of 12 cases.

There were no side effects following administration of Gestanon.

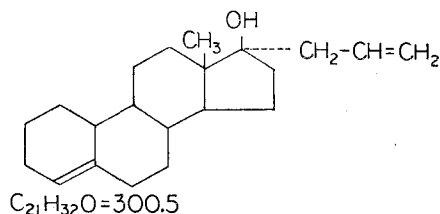
## はじめに

前立腺肥大症に対して、gestagen が有効であることは、すでに1965年 Geller et al. <sup>1)</sup> によって指摘され、その作用機序の詳細はじゅうぶんに解明されていない現状ではあるが、相次いでその臨床効果の報告<sup>2-5)</sup>があり、姑息的治療法の一つとして注目されているところである。

われわれは今回、経口剤である新しい gestagen 製剤、Gestanon (allylestrenol) による前立腺肥大症の臨床治効を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

## 薬 剤

Gestanon は一般名を allylestrenol とよび、化学的には  $17\alpha$ -allyl- $17\beta$ -hydroxyester-4-ene で下図のごとき構造式である。



allylestrenol は白色の結晶性粉末で、無臭、メタノール、アセトン、エーテル等には溶けやすいが、水にはほとんど溶けない。

本剤は経口投与で強力な黄体ホルモン作用を有し、反面男性化作用、蛋白同化作用、卵胞ホルモン作用などは認められないとされる。

Gestanon 錠は、1錠中に allylestrenol 5mg を含有する白色の錠剤である。

## 対象および投与方法

Gestanon 投与症例は外来患者で、臨床症状、触診および尿道膀胱造影等で前立腺肥大症と確診した17例

である。年齢は52~79歳，全例が排尿困難を主とした自覚症状を有するものである。

投与法は，1日45mg（9錠）3分服とし，投与期間は82~112日であり，投与総量は3690~5040mgである（Table 1）。

Table 1. Gestanon 投与症例および投与法

No.	症 例	年 齢	1 日 投与量 mg	投与総量 mg	投与期間 日
1	T. Y.	68	45	4,365	97
2	T. S.	60	45	4,230	94
3	S. O.	70	45	4,275	95
4	S. T.	65	45	4,230	94
5	I. M.	68	45	4,365	97
6	S. M.	52	45	5,040	112
7	S. O.	69	45	4,995	111
8	S. I.	70	45	4,545	101
9	K. K.	79	45	4,185	93
10	K. M.	67	45	4,185	93
11	M. H.	78	45	3,960	88
12	K. K.	66	45	3,690	82
13	H. O.	71	45	4,230	94
14	H. S.	74	45	3,870	86
15	S. T.	75	45	4,500	100
16	K. I.	72	45	4,500	100
17	N. K.	60	45	4,230	94

臨 床 効 果

臨床効果を，自覚症状，残尿量，直腸診および尿道膀胱造影による前立腺の大きさの3点に分けて検討した。

まず自覚症状であるが，頻尿，遷延性排尿困難，再延性排尿困難，放出力減退，残尿感などの項目で検討したが，頻尿については，夜間頻尿を分けて別項をもうけた。判定基準は改善著しいものを（＋），改善を（＋），不変を（－）とした。

その結果を Table 2 に表示したが，昼夜を問わない頻尿では（＋）1例，（＋）9例，夜間頻尿の（＋）2例，（＋）8例であり，遷延性排尿障害においては（＋）3例，（＋）9例，再延性排尿障害では（＋）3例，（＋）9例と，両者とも，同様傾向を示した。放出力については，（＋）3例，（＋）8例，残尿感では（＋）2例，（＋）8例となっている。以上の自覚症状を総合してみると，何らかの形で全体的に改善をみたものの17例中12例，全く改善のみられなかったもの5例となる。

次に残尿量については，投与によって残尿量が5ml以下になったものを（＋），50ml以下になったもの

Table 2. 臨床効果（自覚症状）

No.	症 例	前立腺の 大 き さ	頻尿	夜間 頻尿	遷延性 排尿 困難	再延性 排尿 困難	放 出 力	残尿 感
1	T. Y.	超クルミ 大	+	-	+	+	+	+
2	T. S.	超クルミ 大	-	-	+	+	+	+
3	S. O.	小鶏卵大	-	-	-	-	-	-
4	S. T.	小鶏卵大	+	+	+	+	+	+
5	I. M.	小鶏卵大	+	+	+	+	+	+
6	S. M.	小鶏卵大	+	+	+	+	-	+
7	S. O.	小鶏卵大	+	+	+	+	+	+
8	S. I.	鶏 卵 大	+	+	+	+	+	+
9	K. K.	鶏 卵 大	-	-	-	-	-	-
10	K. M.	小鶏卵大	+	+	+	+	+	+
11	M. H.	超鶏卵大	-	-	-	-	-	-
12	K. K.	小鶏卵大	-	-	-	-	-	-
13	H. O.	鶏 卵 大	-	+	+	+	+	+
14	H. S.	鶏 卵 大	+	+	+	+	+	-
15	S. T.	鶏 卵 大	+	+	+	+	+	+
16	K. I.	超鶏卵大	-	-	-	-	-	-
17	N. K.	小鶏卵大	+	+	+	+	+	+

を（＋），不変を（－）として判定した。17例中，5ml以上の残尿の認められたものは12例あったが，投与により（＋）と認めたもの5例，（＋）3例，無効例は4例であった。したがって，残尿については，12例中8例に有効であったという結果である。

Table 3. 臨床効果（残尿量）

No.	症 例	残 尿 量		効 果
		投 与 前	投 与 後	
1	T. Y.	3 ml	0 ml	
2	T. S.	0	0	
3	S. O.	0	0	
4	S. T.	100	150	-
5	I. M.	80	0	+
6	S. M.	0	0	
7	S. O.	70	0	+
8	S. I.	70	15	+
9	K. K.	120	100	-
10	K. M.	135	10	+
11	M. H.	70	60	-
12	K. K.	0	0	
13	H. O.	40	0	+
14	H. S.	40	8	+
15	S. T.	50	0	+
16	K. I.	60	50	-
17	N. K.	40	0	+

前立腺の大きさは、触診所見と尿道膀胱造影によって判定したが、その効果については、明らかに縮小したものを(++)、やや縮小したものを(+), 不変を(-)として投与効果をみたのが Table 4 である。触診上(++)はなく(+ )が3例に認められた。尿道膀胱造影においても(++)はなく、(+ )がわずかに1例認められたのみであった。

Table 4. 臨床効果(前立腺の大きさ)

No.	症 例	触 診	尿道膀胱造影
1	T. Y.	—	—
2	T. S.	—	—
3	S. O.	—	—
4	S. T.	—	—
5	I. M.	—	—
6	S. M.	—	—
7	S. O.	+	—
8	S. I.	+	+
9	K. K.	—	—
10	F. M.	—	—
11	M. H.	—	—
12	K. K.	—	—
13	H. O.	—	—
14	H. S.	—	—
15	S. T.	+	—
16	K. I.	—	—
17	N. K.	—	—

## 副作用・その他

副作用に関して、胃腸障害、食欲不振、体重増加、女性化症、発疹などとともに、血圧測定および ECG によって心血管系に対する影響を、また血液一般検査、血液化学検査などによって、肝、腎、造血臓器、酸フォスファターゼに及ぼす影響などについて詳細に検討した。

胃腸障害、体重増加、女性化症、発疹などをきたした症例は全くなく、また、投与前後の血圧の変動、ECG の変化などを示したのもなかった。

投与前後の一般臨床検査の成績は次のごとくである。まず、末梢血液像については、赤血球数、白血球数、ヘマトクリットの3項目について検索したが、Table 5 に示すごとく、投与による影響をきたした症例は全くなかった。次に肝機能であるが、GOT、GPT、血清アルカリフォスファターゼの値に変動なく、また、コレステロール値も前、後で認むべき変動を示していない。腎機能としては BUN について検討したが、これも何らの変化を示していない (Table 6)。

Table 5. 末梢血液像

No.	RBC		WBC		Ht	
	前	後	前	後	前	後
1	×10 <sup>4</sup> 375	×10 <sup>4</sup> 390	11,100	8,600	11.1	24.1
2	520	486	6,240	6,400	38.2	33.5
3	513	408	7,500	6,900	40.6	39.3
4	379	436	6,200	6,400	35.4	36.0
5	299	318	6,900	6,600	27.5	33.6
6	468	499	9,500	7,200	44.5	47.7
7	480	520	8,600	9,200	38.2	32.4
8	408	430	9,800	8,500	37.1	37.6
9	492	498	6,900	6,800	44.7	41.3
10	452	436	8,000	7,400	41.0	40.0
11	315	320	7,600	7,600	28.5	30.9
12	387	412	6,800	6,900	37.0	41.0
13	406	423	6,400	8,100	38.4	37.5
14	390	377	6,700	7,300	38.2	36.7
15	421	408	6,700	7,200	39.6	40.6
16	381	424	6,200	5,900	35.2	38.2
17	442	431	6,000	6,600	38.4	38.6

Table 7. 血清酸フォスファターゼ値(投与前後)

No.	TSA		TSAP	
	前	後	前	後
1	2.7 <sup>u.</sup>	2.8 <sup>u.</sup>	0.8 <sup>u.</sup>	0.8 <sup>u.</sup>
2	3.2	2.9	1.1	0.8
3	2.8	2.9	0.8	0.9
4	4.4	3.9	1.2	0.9
5	2.0	2.1	0.6	0.8
6	2.7	2.4	0.7	0.7
7	3.4	4.6	1.2	1.6
8	2.9	2.7	0.8	0.8
9	2.9	3.0	0.9	1.1
10	3.1	2.9	1.1	0.8
11	2.9	2.9	0.7	0.9
12	2.4	2.6	1.1	1.0
13	3.3	3.8	1.3	1.5
14	4.4	3.9	1.7	1.1
15	2.8	2.9	0.7	0.8
16	3.1	2.9	1.2	1.0
17	3.2	3.1	1.1	1.1

Gestanon 投与前後の血清酸フォスファターゼを17例全例について測定した結果をみると (Table 7), 総血清酸フォスファターゼ、前立腺性酸フォスファターゼ値ともに異常高値例はなく、投与による影響も示していない。

Table 6. 血液化学検査

No.	GOT		GPT		Al P-ase		Cholesterol		BUN	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	22 <sup>u</sup>	16 <sup>u</sup>	22 <sup>u</sup>	10 <sup>u</sup>	60 <sup>u</sup>	58 <sup>u</sup>	166 mg/dl	162 mg/dl	26 mg/dl	23 mg/dl
2	14	15	8	10	58	49	162	184	18	16
3	11	12	14	9	45	46	156	166	18	16
4	11	12	11	18	50	46	205	201	16	18
5	6	10	6	16	35	39	232	234	31	25
6	18	18	18	12	40	38	182	214	14	14
7	18	24	12	32	38	45	218	170	13	18
8	9	12	11	9	99	62	177	172	13	13
9	18	16	24	21	57	46	216	206	11	15
10	18	16	14	11	40	41	161	143	13	13
11	16	15	7	11	28	39	201	196	27	17
12	12	12	7	9	35	40	224	221	16	15
13	20	18	13	14	46	42	182	223	14	18
14	16	18	13	14	37	33	183	170	24	19
15	14	12	9	11	38	38	172	168	14	13
16	13	15	7	9	67	54	151	119	18	17
17	14	19	7	12	36	40	176	200	13	19

### 考 察

前立腺肥大症の抜本的治療法は手術療法であることはおおかたの認めるところであるが、高齢者で、しかも種々の合併症を有する症例では、手術適応とならず、姑息療法のみで頼らざるを得ない場合も多々あることも事実である。その方策としては、従来 estrogen, androgen, 植物抽出エキス等の投与が一般であり、その効果も不定、しかもホルモン剤投与の副作用などの点で種々問題のあるところであった。

1965年 Geller ら<sup>1)</sup> が 17 $\alpha$ -hydroxy-progesterone caproate を前立腺肥大症患者に使用した好成績を発表して以来、gestagen に estrogen 作用がなく他の副作用もきわめて少ないところから、臨床応用がさかんにおこなわれ注目を集めている。Burger<sup>2)</sup>, Vahlensieck ら<sup>3)</sup>, Scott ら<sup>4)</sup>, その他本邦でもすでに多くの有効性を認める報告<sup>3-5)</sup> がある。著者の1人である田中<sup>6)</sup> も gestonorone caproate (SH 582) の使用経験を報告している。

今回われわれは、gestagen の経口剤である Gestanon を用い、80日以上という長期投与をおこなってその治効と、長期投与による副作用の発現の有無を検討した。

まず自覚症状についてみると、17例中12例に明らかな排尿困難の改善がみられており、諸家の報告する成績と同様良好な成績といえる。改善の認められなかつ

た5例は、頻尿、排尿困難、放出力、残尿感いずれの項目も一様に改善されておらず興味のあるところである。

われわれが対象とした17例は、平均して比較的中程度肥大症例であるためか投与前残尿 (5ml 以上) を認めたものは12例であったが、5例には著明な残尿量の減少が認められ、無効例は4例にすぎなかった。また残尿に対する有効例は当然のことながら、自覚症状もよく改善した症例であった。

次に前立腺の大きさに対する効果の点であるが、この面では諸家の報告にはやや差があり、一定していない。われわれの検討では、触診上やや縮小したものが3例、尿道膀胱造影上ではわずかに縮小を認めたもの1例にすぎなかった。このように大きさの改善と、自覚症状の改善が一致しないことについては、今後検討する必要があると考えている。また、大きさの判定には、超音波断層法の応用などを積極的に検討すべきであろう。

副作用に関してはほとんど問題にすべきものはないというのが現在までの gestagen 使用の報告で一致しているところである。われわれの今回の検討でも1日45 mg、連日投与を80日以上連続したが、心血管系、造血臓器、肝腎に対して全く影響を認めず、また、本剤は経口投与ではあるが、胃腸障害を訴えたものは1例もなかった。体重増加もなく、女性乳房のごとき女性化症も認められなかった。

最後に、今回の検討では、組織学的な面、cystometry, uroflowmetry などをおこなっておらず、前述した超音波診断等とともに今後これら検査法を加えて、さらに検討を続ける必要があると思われる。

## 結 語

前立腺肥大症17例に対し、経口 gestagen 剤であるゲスタノンを投与し、その臨床効果および副作用について検索をおこなった。

1) 投与法は1日45mg(3分服)、総投与量3690~5040mg、投与期間は82~112日であった。

2) 臨床的効果として、排尿困難を中心とした自覚症は17例中12例に明らかに改善がみられた。

残尿を有していた患者12例中、8例に残尿量の改善がみられた。

前立腺の大きさに対する効果は顕著ではなかった。

3) 副作用については全く特記すべきものはなかった。

4) 前立腺肥大症の姑息的治療法としては、ゲスタノン投与は経口剤で投与しやすく、臨床効果にも見るべきものがあり、副作用も全くないことより、臨床上有用であると考えられる。

## 文 献

- 1) Geller, J. et al.: J.A.M.A., **193**: 121, 1965.
- 2) Burger, A.J.S.: Med. Proc., **6**: 116, 1968.
- 3) 特集, gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療, 泌尿紀要, **16**: 423, 1970.
- 4) 桜井叢人・ほか: 臨泌, **25**: 903, 1971.
- 5) 近藤 厚・ほか: 西日泌尿, **36**: 730, 1974.
- 6) Vahlensieck, W. & Gösde, St.: Münch. Med. Wschr., **110**: 1573, 1968.
- 7) Scott, W. W. & Wade, J.C.: J. Urol. **101**: 81, 1969.
- 8) 新島端夫・ほか: 泌尿紀要, **16**: 508, 1970.

(1977年10月21日受付)