

前立腺肥大症に対する Gestanon® (allylestrenol) の臨床効果

東京医科歯科大学医学部泌尿器科

竹内弘幸
山内昭正
大和田文雄
福井 巖

TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY WITH ALLYLESTRENOL (GESTANON®)

Hiroyuki TAKEUCHI, Akimasa YAMAUCHI, Fumio OWADA and Iwao FUKUI

From the Department of Urology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Allylestrenol (Gestanon®), one of popularly used gestagens to prevent abortion, is said to reduce the prostate weight of adult rats showing no androgenic, anabolic or estrogenic effects. These effects fill up the conditions as a remedy of benign prostatic hypertrophy in human.

Fourty-five mg allylestrenol was administered daily on 20 cases of the early benign prostatic hypertrophy for 3 months as a pilot study. Effects on subjective symptoms (dysuria and nocturia) and objective findings (uroflowmetry and size of the prostate) were followed up. The former improved in 60% of the cases whereas the latter in 50% of them. Both of them improved in 5 cases (25%), either one of them improved in 12 cases (60%), and neither one of them improved in 3 cases (15%). Totally 85% of the cases were relieved from subjective symptoms and/or objective findings. This result was thought to be rather excellent as a conservative treatment of benign prostatic hypertrophy. Follow-up studies are expected to be done.

ま え が き

前立腺肥大症の治療法としては手術的に腺腫を摘出するのがもっとも確実な方法であるが、保存的療法の必要性も少なしとしない。それは、本症に対する一般人の認識の普及に伴い早期に本症が増加していることと、また外科的手術を実施できない症例も存在するからである。特に残尿や続発性の障害を伴わない本症にとって手術を急ぐ必要はない。こうした症例に対する有効な薬剤の出現は広く期待されているところである。

1965年 Geller¹⁾は progesterone が下垂体からの黄体化ホルモン (LH) 分泌を抑制しそれがさらに睾丸からの androgen 分泌を低下させることに着目して、本剤によって前立腺肥大も2次的に縮小するのではな

いかと推論し、本症の治療に持続性の黄体ホルモンである 17-hydroxyprogesterone caproate を用いて有望な成績を報告した。その後 gestonorone caproate²⁾, cyproterone acetate³⁾ など主として黄体ホルモン作用の強い gestagen 製剤の応用が試みられ、本症に対する保存療法に展望が開かれた。しかし現在のところ薬剤の選択の上では未だ決定的な見解を得るに至っていない。

Allylestrenol (17 α -allyl-17 β -hydroxy-estr-4-ene, Gestanon®) は家兎の実験において ethisterone の8倍の子宮内膜増殖作用を有し、すでに産科領域では妊娠維持作用の強い gestagen として流早産の防止に広く用いられている。本剤には androgen 作用、蛋白同化作用および estrogen 作用はほとんどないとされており、

前立腺肥大症の治療剤としての可能性をもっている。われわれは本剤を早期の前立腺肥大症の治療に応用し、優れた治療効果を得た。

対象と方法

治療の対象とした症例は、1977年10月より12月までの3カ月間に東京医科歯科大学医学部泌尿器科外来を訴れた前立腺肥大症のうち、諸検査の結果手術適応は未だないと判断された20例である。対象の年齢は58歳から88歳に分布し、平均年齢70歳であった。

Gestanon は1日45 mg を3分して経口摂取させ、特別な事情のない限り3カ月間連用せしめて効果を判定した。追跡事項としては、自覚症（夜間頻尿および排尿困難ほか）、残尿量、前立腺直腸内触診所見（大きさと硬さ）、尿流測定および血液・血清の諸成分検査を採用した。

成績

自覚症の改善効果

疾患による症状の訴えは、しばしば心理的要因に左右され、たとえ二重盲検法による検定でも自覚症は客観性を欠く parameter ではあるが、だからといって全く無視することもできない治療効果判定の目安である。夜間頻尿と排尿困難は、比較的心理的に影響され難い症状であり、ここに採用した。

(a) 夜間頻尿

治療前、夜間1~2回以上の頻尿はすべての症例に認められ、5~6回という症例も1例あった。Gestanon 投与により、数週後かえって夜間頻尿が増加した症例が4例あった。そのうち2例では再び減少したが、2例は3カ月後も増加したままであった。3カ月後の最終成績は Table 1 に示した。20例中1例は治療期間を通じて尿道留置カテーテルが施されていたため効果判定の対象外とした。この表から、夜間頻尿の程度が、治療前と治療後と比較して、改善したもの11例(58%)、不変であったもの5例(26%)および悪化したもの3例(16%)と効果判定を下すことができた。

(b) 排尿困難

Table 1. Effects on nocturia.

Frequency before treatment	No. of cases	Frequency after treatment				
		0-1	-2	-3	-4	4-
0-2	8	4	3	1		
-3	7	1	3	2	1	
-4	3			2		1
4-	1					
Total	19*	5	7	5	1	1

* One of 20 cases in who a urethral catheter was left indwelt in order that the urinary retention was excluded.

排尿状態の客観的表現は難しいが、主として排尿時間から大凡次の3段階を患者に区別させ記録した。ほぼ正常に近い排尿、やや不良、かなり不良な排尿である。その他に完全尿閉をもっとも強い排尿困難とした。治療前後の状態は Table 2 に示した。検索対象として軽症の前立腺肥大症を選んだこともあって、治療前も正常に近い排尿3例、やや不良な排尿11例と軽度の排尿困難が過半数を占めた(70%)。尿閉は1例のみであった。治療後の排尿状態は、正常に近いもの11例、やや不良のもの7例と軽度の排尿困難は著しく増加した(90%)。判定としては、改善12例(60%)、不変8例(40%)、悪化0例(0%)であった。

(c) 自覚症の改善効果に対する総合判定

夜間頻尿および排尿困難がともに改善したものを著効、いずれか一方は改善したが他方は不変のものを有効、いずれか一方でも悪化したものおよび両方が不変であったものを無効とすると、著効8例(40%)、有効4例(20%)、無効8例(40%)であった。

他覚的所見の改善効果

(a) 前立腺の触診所見

前立腺の大きさおよび硬さは、次の基準にもとづいて治療前後で同一人が判定記述した。大きさの基準は、1. 鳩卵大(直径3.4 cm 以下)、2. 小鶏卵大(直径4.4 cm 以下)、3. 鶏卵大(直径5.4 cm 以下)、4. 超鶏卵大(直径6.4 cm 以下)、5. 鶯卵大(直径6.5 cm 以上)とした。硬さは、正常前立腺の硬さを基準として、それよりやや軟い、やや硬い、かなり硬いの3段階とした。治療前後の前立腺の大きさの変化を Table

Table 2. Effects on dysuria.

Urination before treatment	No. of cases	Urination after treatment			
		Nearly normal	A little disturbed	Strongly disturbed	Retention
Nearly normal	3	3	—	—	—
A little disturbed	11	8	3	—	—
Strongly disturbed	5	—	4	1	—
Retention	1	—	—	—	1
Total	20	11	7	1	1

3 に、硬さの変化を Table 4 にそれぞれ表示した。

治療前の大きさは、軽度の前立腺肥大症を対象としたこともあって鳩卵大(1)：10例、小鶏卵大(2)：6例と比較的小さいものがほとんど(80%)であった。治療による縮小効果は鳩卵大以下のものでは判定されなかったが、それ以上では6例が縮小した。逆に増大した症例は1例もなかった。判定としては改善6例(30%)、不変14例(70%)、悪化0例(0%)であった。

硬さについての客観的な判定はやはり困難であったと思われる、やや硬いという判定が治療前後ともに多くなった。一応その記述にしたがうと、改善3例(15%)、不変15例(75%)、悪化2例(10%)であった。

(b) 残尿量

治療前残尿の存在した症例は1例の尿閉を含めて3例であった。2例の残尿量は共に50mlであった。治療後も尿閉の症例はその状態が持続したが、残尿のあった2例では1例は20mlに減少、他方は60mlと逆に増加した。治療後新たに残尿の発生した症例はなかった。

(c) 尿流測定

治療前後に尿流曲線を記録し、その計量的表現には瞬間最大流量(MFR)をもってした。本測定法が膀胱内尿量に左右される点を考慮して20%以上の変動をもって有意とし、治療後の値が治療前よりも20%以上増加したものを改善、20%以内の変動を不変、20%以上減少したものを悪化と判定した。その結果は Table 5 に示す通り、改善45%、不変30%、悪化25%であった。

(d) 他覚的所見の改善効果に対する総合判定

他覚的所見の parameter として採用した前立腺触診所見、残尿量および尿流曲線のうち、尿流曲線をもっとも客観的所見として評価することとし、他の所見

Table 3. Effects on size of the prostate.

Size* before treatment	No. of cases	Size after treatment			
		~3.4cm	3.5~4.4cm	4.5~5.4cm	5.5~6.4cm
~3.4cm	10	10	-	-	-
3.5~4.4cm	6	4	2	-	-
4.5~5.4cm	1	-	1	-	-
5.5~6.4cm	3	-	-	1	2
Total	20	14	3	1	2

* Size in the maximum diameter.

Table 4. Effect on consistency of the prostate.

Consistency before treatment	No. of cases	Consistency after treatment		
		Mushy	Indurated	Hard
Mushy	1	-	1	-
Indurated	16	1	14	1
Hard	3	-	2	1
Total	20	1	17	2

Table 5. Effects on uroflowmetry (measured by maximum flow rate).

MFR after treatment	No. of cases (%)
More than 20% increased (improved)	9 (45%)
Less than 20% changed (unchanged)	6 (30%)
More than 20% decreased (deteriorated)	5 (25%)
Total	20 (100%)

は補助的所見と考へて、Gestanon による前立腺肥大症の治療効果を次のように判定した。MFR の改善したものは著効、MFR の悪化したものおよび MFR は不変であっても他の所見が悪化したものは無効、MFR は不変であったが他の所見が改善したものは有効とした。その結果、著効9例(45%)、有効1例(5%)、無効10例(50%)という成績になった。

血液および血清成分におよぼす影響

(a) 血清 phosphatase

血清 phosphatase は、アルカリ、総酸および前立腺性酸 phosphatase の3者を測定したが、前立腺疾患と関係の深い前立腺性酸 phosphatase についてみると、治療前には正常値(1.0 KA 単位以下)を示したものが15例、異常上昇していたものが5例あった。治療後には異常上昇していたものは4例で、うち2例は治療前から異常値を示していた症例であった。治療により5例中3例が異常値から正常側にもどり、15例中2例が正常値から異常値になったことになる。この変動の意味づけはできなかった。

(b) 血清 cholesterol

前立腺と血清 cholesterol の関係は最近注目されているところである。治療前血清 cholesterol が正常値(150~260 mg/dl)以下であった症例は2例、それ以上であった症例も1例のみで、他はすべて正常値内にあった。治療後、いずれの症例も治療前値の10%以内の変動にとどまり、Gestanon 投与による影響は全くないといえた。

(c) 肝機能

血清中 GOT, GPT, LDH その他の肝機能を反映する血清成分を治療前後に測定したが、治療前に GOT の異常上昇(43 mu/ml)を1例に認めたのみで、治療後には異常値は検出されず、Gestanon 3カ月投与による肝機能障害はないものと判断された。

(d) 腎機能

血清尿素窒素(BUN)および creatinine を腎機能の指標として測定した。治療前 BUN が正常値以上を示した(20~30 mg/dl)症例が7例存在した。治療後には、そのうち4例が20~24 mg/dl とやや高い値にとどまったが、他は正常値に復し、Gestanon による影響はないといえた。

(c) 造血機能

血液成分として、白血球数、赤血球数、血色素量および hematocrit 値 (Ht) を測定した。貧血の指標として Ht をみると、治療前正常値 (40~48%) を示したものは7例 (35%) のみで、中等度の貧血 (30~39%) は12例 (60%)、高度の貧血 (20~29%) 1例 (5%) と一般に貧血傾向がみられた。Gestanon 投与後には、10%以上の改善がそのうちの4例 (31%) に認められた。

副作用

Gestanon 投与による副作用として訴えられたものも顕著な症状は potency の喪失で2例から報告された。他の症例については問診されていないので正確な頻度は不明である。上記2例では Gestanon 服用開始後数日にして同現象を認めたことより、かなり強い抗男性ホルモン作用と判断された。その他は著明な副作用はなく1例に胃腸障害があった。他1例では治療開始後1ヵ月目に脳内出血がおこっているが、その後も服薬をつづけているにもかかわらず快方に向っている事実より、本剤との関連性はないものと考えられた。

考 察

前立腺肥大症の発生病理に関しては現在ほとんど全く知られていないといつてよい。ただ実験的研究から、本症の発現には hormone が関与していると考えられ、なかでも性ホルモンの不平衡が強く信じられている。ヒトにおいても宦官症や下垂体機能不全症患者には本症の発生がみられないことや睾丸を摘除すると前立腺が縮小することなど、性ホルモンとの関連性を示唆する事実は多い。

Gestagens の前立腺および精囊腺におよぼす発育抑制効果は動物実験において明らかで、Hahn⁴⁾による成熟ラットを用いた実験では progesterone あるいは 19-nor-17 α -hydroxy-progesterone-caproate を6週間投与すると同臓器は対照に比し約 1/2 に縮小する。ところが、同じ gestagen でも 17-hydroxy-progesterone-caproate では抑制効果がなく、化学構造のわずかな相違により前立腺に対する効果が変ってくることが示されている。Allylestrenol に関しても、成熟ラットを用いた動物実験があり⁹⁾、中等量の本剤 (1 mg/day/rat 15日投与) により前立腺の重量減少が認められることが示されている。しかも、この投与量では睾丸の組織像には何らの変化もおこさないという。つまり本剤は下垂体あるいは睾丸を介さずに、直接前立腺に作用するらしいことが示唆されており、もしも本剤がラットの正常前立腺に対すると同様、ヒトの肥大症前立腺

に対しても縮小効果があるならば、本剤治療剤としてはきわめて理想的な作用機序をもつことになる。

Allylestrenol の臨床応用の意義は、上記のようなごくわずかな動物実験に支えられているにすぎないが、他の gestagens が動物実験において、睾丸機能の低下をひきおこすことが多いことを考慮すれば、十分に臨床的検討を行なうに価すると考えられる。すでに多くの gestagens が前立腺肥大症に應用されており、また本剤は産科領域において現在広く使用されその安全性が確認されていることであるから、本剤を前立腺肥大症に適用することに危惧はないといえる。こうしたわれわれの予想は的中し本剤の3ヵ月投与により、前立腺肥大症に対する期待以上の効果を得ることができた。

本剤の臨床効果は、前立腺肥大症患者の自覚的症状の改善効果として著効と有効を合せて60%に達しており、また他覚的所見の改善効果としては同様に50%であった。この成績は pilot study としての薬剤の使用法下におけるものとしては、決して不良なものではない。一般に前立腺肥大症の保存療法では自覚症の改善は得られても他覚的所見の改善はほとんどないのが常である⁹⁾。自覚症と他覚的所見の改善状態は症例によって必ずしも一致せず、両者が共に有効であったものは5例 (25%) にすぎない。いずれか一方が有効であったものは12例 (60%) であった。両者共に無効であった症例も少なく3例 (15%) のみであった。自覚症および他覚的所見の両者あるいは一方が有効であったものを本剤の有効症例と考えれば実に85%は何らかの治療効果を挙げたと判定することができる。ここに対象として選んだ症例は、2次的障害を伴わないという意味において他覚的所見の改善もさることながら自覚的苦痛の改善がより望ましい。加うるに他覚的所見が改善して真の意味での前立腺肥大症の治療ができれば理想的である。しかし、現在のところ本剤による治療を含めて、手術療法を駆逐するほどの保存的療法を期待することは無理であろうが、手術の必要な時期をはるか先のことにする可能性は本研究の暗示するところである。

Allylestrenol の副作用は、potency の喪失を除いて実質的にないと考えてよいであろう。ただこの potency の低下は、動物実験における睾丸に対する影響のあり方と相違し、種の違いあるいは薬剤の投与量の違いとして説明されることであるとしても、今後の検討が必要であろう。

おわりに

19-nortestosterone の誘導体である estrenols の1種

allylestrenol の前立腺肥大症に対する治療効果を軽症の同症20例について3カ月追跡して検討した。その結果、従来の保存的療法と比較して顕著な臨床効果を確認することができた。それにより手術療法が不要になることは考え難いが、手術を適応するに至らない多くの前立腺肥大症にとって有望な治療法と判断することができた。その効果は過大評価すべきではないが、少なくとも重篤な副作用を伴わず安全に施行できるという意味からも今後追試検討する価値はあるものと結論された。

文 献

- 1) Geller, J., Bora, R., Roberts, T., Newman, H., Lin, A. and Silva, R.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxy-progesterone caproate. *J. A. M. A.*, **193**: 121, 1965.
- 2) Burger, A. J. S.: The management of prostatism. *Med. Proc.*, **14**: 116, 1968.
- 3) Scott, W. W. and Wade, J. C.: Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate. *J. Urol.*, **101**: 81, 1969.
- 4) Hahn, J. D.: ラットの前立腺および精囊におよぼす gestonorone caproate の影響. *泌尿紀要*, **16**: 429, 1970.
- 5) Sarkar, S. L. and Jogi, K. V.: Estrenols and male sex organs. Part 1. Effect of a few structurally related 19-nor-testosterone derivatives on sex organs of adult male albino rats. *Indian J. Med. Res.*, **59**: 768, 1971.
- 6) 落合京一郎・ほか：前立腺肥大症に対する SH-582 の効果. *泌尿紀要*, **16**: 473, 1970.

(1978年8月28日受付)

訂正：Table 1 4一行，—2列に1がぬけている。

また footnote の who は whom の，in order that は owing to の誤りです。