

前立腺肥大症に対するステロイド性アンチ アンドロゲン剤の応用

—TSAA-328 と TSAA-291 の臨床治験—

群馬大学医学部附属病院泌尿器科

志 田 圭 三

柴 山 勝 太 郎

古 谷 信 雄

国立高崎病院泌尿器科

浦 野 悦 郎

足利赤十字病院泌尿器科

高 橋 溥 朋

館林厚生病院泌尿器科

加 藤 宣 雄

TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY WITH STEROIDAL ANTI-ANDROGENIC AGENTS (TSAA-328 AND TSAA-291)

Keizo SHIDA, Katsutaro SHIBAYAMA and Nobuo FURUYA

From the Department of Urology, School of Medicine, Gunma University

Etsuro URANO

From the Department of Urology, Takasaki National Hospital

Hirotoyo TAKAHASHI

From the Department of Urology, Japanese Red Cross Ashikaga Hospital

Nobuo KATO

From the Department of Urology, Tatebayashi Kosei Hospital

A total of 116 patients with benign prostatic hypertrophy have been treated with TSAA-328 (16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one acetate) and TSAA-291 (16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one).

The following results were obtained.

- 1) TSAA-328 and TSAA-291 showed definite anti-prostatic action on the enlarged prostate.
- 2) Administration of 100 mg/week resulted only in a mild improvement of dysuria, so a dose of 100 mg/week is believed to be insufficient.
- 3) Administration of 200 mg/week resulted in a decrease of residual urine together with improvement of dysuria, though not to a satisfactory degree.
- 4) These findings suggest that studies with a dose range of 400–600 mg/week should be conducted.

緒 言

ここ10数年来、平均寿命の延長に伴い前立腺肥大症例が急激な増加をみている。平均年齢は70歳という高齢であり、当然のことながら加齢に随伴する諸種合併症を有し、根治的手術療法にたえることのできない症例も多く、保存的薬物療法の開発が要望されていた。

前立腺肥大症に対する薬物療法として従来いくつかのものが試みられているが、いずれも消炎作用などにより一過性の臨床効果を示すのみであり、肥大症の病態生理の見地から検討されたものではない。著者は、前立腺に対するアンドロゲンの作用機序解明に関する基礎的研究の過程において、肥大結節のアンドロゲン依存性保有の事実を明らかにし、アンチアンドロゲン剤療法の可能性を提唱した。

現在のところ、アンチアンドロゲン作用（抗前立腺作用）を有する化学物質については多数報告されている。著者は、数年来アンチアンドロゲン剤による前立腺肥大症保存的薬物療法の開発をめざして検討を進めており、さきに酢酸クロルマジソンの抗前立腺作用機序解明ならびにその臨床的有用性について報告している^{1,2)}。今回、新しく開発されたステロイド性アンチアンドロゲン剤 16β-ethyl-17β-hydroxy-4-estren-3-one (TSAA-291) ならびにその acetate 体 (TSAA-328)* について臨床効果を検討する機会を得たので、その結果について報告する。

TSAA-328 油性注射液投与による検討

A. 検討目的

TSAA-328 油性注射液投与の臨床効果をスクリーニングする目的で行なわれた。

B. 症例ならびに薬剤投与

群馬大学医学部付属病院泌尿器科ならびに関連病院泌尿器科において前立腺肥大症と診断された外来通院65症例。

TSAA-328 は 50 mg/ml の油性注射液を用いた。投与量は週 50 mg, 100 mg ならびに 200 mg とし、週1回筋注にて連続投与を施行した。

C. 検討事項ならびに効果判定方式

(1) 検討事項

本治験にあつては、著者が先に報告した“合成ゲスターゲン剤の抗アンドロゲン効果”の記載方式²⁾にな

*: 16β-Ethyl-17β-hydroxy-4-estren-3-one はまず遊離体である TSAA-291 が開発されたが溶解性の問題から次に acetate 体 TSAA-328 が開発され、油性注射製剤として治験が試みられた。その後 TSAA-291 の水性懸濁液製剤が得られるようになり、両者の比較検討が進められた。

らい、下記事項について検討を行なった。

- (a) 排尿困難の問診
- (b) 残尿量測定
- (c) 直腸内前立腺触診
- (d) 尿道造影

上記事項のうち (a)~(c) は少なくとも4週に1回、(d)は原則として12週ごとに施行。

(2) 効果判定方式

最近報告された“前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン剤の二重盲検法による臨床効果の検討”に記載された評点化法²⁾を準用、臨床効果を検討した。すなわち、(a)~(c)項目については、その程度に応じた状態評点を与える。一定期間後の状態評点と当初の状態評点との差を以て改善度評点を算出する方式である (Table 1)。なお、尿道造影については膀胱底下降、尿道前立腺部変形の改善などを指標とし、(-, ±, +) と記載した。

全症例は65例であるが、そのうち少なくとも12週にわたり連続投与、必要事項の検討がなされ、臨床効果判定に値するものは次の34例であった。

投与量/週 (投与期間)	全症例	判定対象症例
50 mg	5	0
50 mg→100 mg	6	4
100 mg (12~50週)	30	18
200 mg→100 mg	2	1
200 mg (16~40週)	22	11
合 計	65例	34例

Table 1. 前立腺肥大症に対する保存的薬物療法の臨床効果判定基準

1. 夜間頻尿、排尿困難および残尿量の状態評点

		状態評点
夜間頻尿	a 0~1回未満	0
	1回以上3回未満	2
	3回以上5回未満	4
	5回以上7回未満	6
	7回以上	8
排尿困難	b 0 (なし)	0
	I (軽度)	13
	II (中等度)	23
	III (高度)	30
残	5 ml 以下	0
	c 6~10	2
	11~15	4

尿	16～ 20	8
	21～ 25	9
	26～ 30	10
	31～ 40	12
	41～ 55	14
量	56～ 70	16
	71～ 90	18
	91～120	20
	121～155	22
	156 ml 以上	24

2. 改善度評点算出

1) 夜間頻尿, 排尿困難度, 残尿量については治療前と治療後の状態評点の差を以て示す.

2) 直腸内触診による前立腺の大きさ^{注)}については次のごとくに算出

- ① 不変・増大 0点
- ② 1段階縮小 5
- ③ 2段階以上縮少 15

3. 臨床効果判定法

	夜間頻尿	排尿困難	残尿量	前立腺触診
著効	6点以上	24点以上	18点以上	12点以上
有効	4点	16点以上 24点未満	12点以上 18点未満	8点以上 12点未満
やや有効	2点	8点以上 16点未満	6点以上 12点未満	4点以上 8点未満
無効	0点	8点未満	6点未満	4点未満

備考：(1) 各評価項目の臨床効果判定に当り, 最高改善評点の80%を得たものを著効, 54%を得たものを有効, 26%を得たものをやや有効とした. 尚, 前立腺触診は改善度評点が3段階であるが, 総合判定に用いる関係上, 4段階の判定を導入した.

(2) 総合判定は各評価事項の和を以て決定した.

A 排尿困難・残尿量・前立腺触診の3項目を指標とした場合

- 著効……54点以上
- 有効……36点以上, 54点未満
- やや有効 18点以上, 36点未満
- 無効……18点未満

B 夜間頻尿・残尿量・前立腺触診の3項目を指標とした場合

- 著効……36点以上
- 有効……24点以上, 36点未満
- やや有効……12点以上, 24点未満
- 無効……12点未満

- 注) III:鳩卵大(径約3cm)
 IV:小鶏卵大(径約4cm)
 V:鶏卵大(径約5cm)
 VI:大鶏卵大(径約6cm)
 VII:鴛卵大(径約7cm)

D. 臨床成績

臨床効果判定の対象となった34例の臨床経過はTable 2, 3のごとくである. 週50mg投与は当初11例に対して試みられたが, 5~6週に至るも全例排尿困難の改善なく, 5例は脱落. 残りの6例に対してはその後週100mgに増量されたが, 少数例に排尿困難軽度改善のみみられたのみで, 残尿量の明らかな減少は全くみられず, また, 前立腺触診, 尿道造影にも, 改善の兆なく, 無効と判定した. また, 当初週200mg投与で症状改善, 週100mgに減量して経過観察された症例は2例みられるが, 今回は臨床効果スクリーニングが目的であり, 検討対象症例の多い週100mg投与と週200mg投与について特に20週までの経過を中

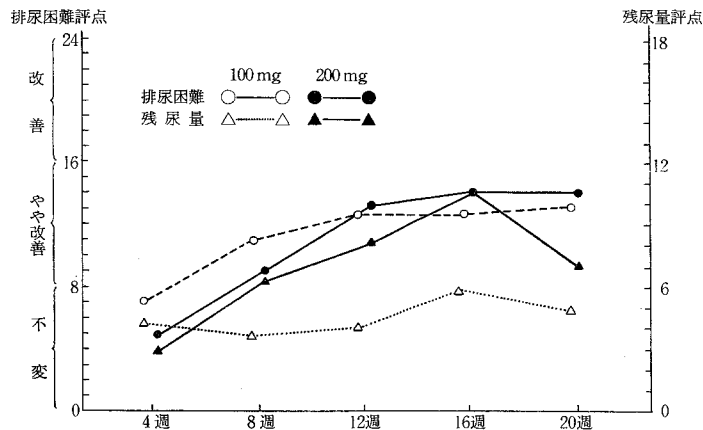


Fig. 1. TSAA-328 100 mg および 200 mg 週1回投与による前立腺肥大症臨床所見改善状況—排尿困難, 残尿量の評点の経時的推移—

Table 2. TSAA-328 100mg 週1回投与症例治療経過

症 例	投与量および 投与期間	治 療 経 過																				初 診 時					
		排 尿 障 害										残 尿 量 (ml)										尿道レ線像変化	直腸内				
No.	氏名	年齢(年/週×週)	前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40週	前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40週	(週)	触診所見	
1	K. N.	61	100×50	I	I	I	I	I	I	I	I	0	0	10	10	10	15	<5	<5	<5	<5	0	0	0	18	(-)	IV
2	O. G.	64	100×40	II	II	II	I	I	I	I	0	0	0	20	20	15	10	15	0	15	0	10	20	40	(-)	IV	
3	K. B.	65	100×36	I	I	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8, 12, 24, 36	(-)	III
4	N. K.	73	100×32	II	I	I	I	I	I	0	0			0	0	0	<5	0	10	0	0	0			12, 20, 32	(-)	V
5	M. Z.	65	100×29	I	0	0	0	0	0	0				0	0	0	0	0	0	0	0				12, 28	(-)	III
6	K. S.	61	100×28	I	0	0	0	0	0	0				0	0	0	0	0	0	0	0				12, 24	(-)	IV
7	O. N.	75	100×26	II	II	II	II	I	I	I				0	10	-	0	<5	0	0					12, 24	(-)	IV
8	A. B.	81	100×24	I	0	0	0	0	0	0				20	10	0	0	0	0	0					12, 24	(-)	V
9	Y. N.	82	100×28	I	0	0	0	0	0	0	0			30	10	15	10	<5	<5	10					12, 23	(-)	V
10	I. I.	68	100×22	III	II	I	0	0	0	0	0			10	15	20	20	<5	<5	<5					16	(-)	IV
11	Y. G.	80	100×21	II	I	I	I	I	I					30	10	5	10	0	15						21	(-)	V
12	N. Z.	60	100×20	II	II	I	I	I	0					75	10	50	60	50	50						10, 20	(-)	V
13	T. Y.	70	100×20	III	I	0	0	0	0					25	10	10	10	10	10						10, 20	(-)	VI
14	I. K.	56	100×20	II	II	I	I	I	I					30	20	20	10	10	30						10, 20	(-)	V
15	S. I.	80	100×20	III	II	II	II	II	III					100	50	25	25	20	25						20	(-)	III
16	Y. Z.	79	100×19	I	I	0	0	0	0					15	20	10	20	10	15						12	(-)	IV
17	I. R.	71	100×12	I	0	0	0							20	0	25	10								12	(-)	VII
18	M. G.	69	100×12	II	I	0	0							10	10	5	5								12	(-)	IV
19	T. T.	77	200×5 100×8	I	I	0	0							0	0	0	0								12	(-)	IV
20	N. I.	80	50×7 100×15	I	I	I	I	I	I	I				70	30	25	20	10	5						12	(-)	IV
21	S. T.	64	50×5 100×16	III	III	II	I	I	I					50	70	50	60	70	25						12	(-)	V
22	S. T.	79	50×6 100×15	II	II	II	II	I	I					50	60	30	15	20	15						20	(-)	IV
23	T. S.	57	50×6 100×9	I	I	0	0	0	0					0	0	0	0	0	0						14	(-)	III

Table 3. TSAA-328 200mg 週1回投与症例治療経過

症例	投与期間	治療経過																				尿道レ線像変化(週)																	
		治												療																									
No	氏名	年齢(週)	排 尿 障 害												残 尿 量 (ml)								直 腸 内 触 診 所 見																
			前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40週	前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40週	前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40週				
1	S. G.	62	40	II	II	I	I	I	I	0	0	0	I	0	40	30	10	10	10	50	10	15	20	50	<5	V	V	V	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	24(-), 32(+)
2	U. Y.	74	40	II	I	I	I	I	0	0	I	I	0	I	50	20	20	5	5	5	10	15	10	<5	20	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III	II	II	II	8, 24(-), 36(+)
3	A. I.	67	36	II	I	I	0	0	0	0	0	0	0		30	20	10	5	<5	5	0	5	5	0	IV	IV	IV	IV	III	II	II	II	II	II	II	II	II	10(-), 35(-)	
4	S. K.	63	34	III	III	II	I	I	II	II	II	III			220	300	15	15	10	120	100	160	270			VI	VI	VI	V	V	V	V	V	V	V	V	V	12(-)	
5	T. Y.	73	31	II	I	0	0	0	0	0	0	0			15	5	10	20	0	5	0	0	0			III	III	III	III	III	III	III	II	III	II	III	II	18, 23(-)	
6	A. O.	62	31	II	II	II	I	I	I	I	0	0			55	50	70	50	40	35	10	0	0			IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III	III	12(-), 20(+)	
7	S. K.	64	30	III	III	III	III	II	II	II	II	II			250	250	250	150	150	250	200	170	180			V	V	V	V	V	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	10, 20(-)	
8	Y. G.	81	24	II	I	I	I	I	I	0					50	40	30	15	20	30	15					IV	IV	IV	IV	IV	IV	III	III					10, 23(-)	
9	S. T.	68	22	III	II	I	0	0	0	0					260	70	25	10	10	<5	0					IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV				10, 22(-)	
10	A. S.	73	21	II	I	I	I	I	I	I					55	15	20	10	10	20						IV	IV	IV	IV	IV	IV	III	III					20(-)	
11	S. G.	81	14	III	III	III	III	III	III						50	100	70	120									IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV						12(-)

Table 4. TSAA-328 100 mg 週1回投与による前立腺肥大症臨床所見改善状況

項目	判定	治療経過				
		4週	8週	12週	16週	20週
a	明らかな改善	0/18	1/18	2/18	2/16	2/16
	改善	1/18	2/18	1/18	0/16	1/16
	やや改善	8/18	10/18	12/18	12/16	11/16
	不変	9/18	5/18	3/18	2/16	2/16
		9/18 (50%)	13/18 (72%)	15/18 (83%)	14/16 (88%)	14/16 (88%)
b	明らかな減少	0/13	0/13	0/13	0/11	0/11
	減少	1/13	1/13	1/13	1/11	1/11
	やや減少	5/13	3/13	5/13	5/11	5/11
	不変	7/13	9/13	7/13	5/11	5/11
		6/13 (46%)	4/13 (31%)	6/13 (46%)	6/11 (55%)	6/11 (55%)
c	直腸内触診	18/18	18/18	18/18	16/16	16/16
	不変	18/18	18/18	18/18	16/16	16/16
a+b+c	著効	0/18	0/18	0/18	0/16	0/16
	有効	0/18	1/18	1/18	1/16	1/16
	やや有効	6/18	6/18	10/18	9/16	7/16
	無効	12/18	11/18	7/18	6/16	8/16
		6/18 (33%)	7/18 (39%)	11/18 (61%)	10/16 (63%)	8/16 (50%)

備考：治療経過における排尿困難改善と残尿量減少状況（平均評点）

項目	投与量	4週	8週	12週	16週	20週
排尿困難	100 mg	7.0 ± 1.5	10.8 ± 1.9	12.8 ± 1.9	12.8 ± 1.9	13.2 ± 2.1
	200 mg	5.2 ± 1.5	8.8 ± 2.2	13.0 ± 2.8	13.6 ± 2.6	15.3 ± 2.7
残尿量	100 mg	4.2 ± 1.4	3.5 ± 1.2	4.0 ± 1.3	6.0 ± 1.2	4.9 ± 1.2
	200 mg	2.9 ± 1.4	6.4 ± 2.1	8.2 ± 2.7	10.4 ± 2.3	6.8 ± 2.4

心に論ずることとした (Table 4, 5).

(1) 排尿困難について

週100 mg 投与により4週時早くも排尿困難のわずかな改善が半数に認められ、週を追うに従って改善度は増し、12週時に80%以上の症例に改善を認めている。しかしながら、改善度は全般的にみて“やや改善”の程度であり、決して満足すべきものではない。週200 mg 投与においてもほぼ同程度の経過であり、週100 mg 投与を明らかに上廻る効果は示されていない (Fig. 1)。

(2) 残尿量について

週100 mg 投与により4週時残尿量の軽度減少が半数近くにみられたが、その後経過を追ってもより減少の兆はみられず、全般的にみてやや減少の域には達しなかった。これに対し週200 mg 投与では週を追うにつれて減少度を増し12週以後では全般的にみて“やや減少”の成果を示していた (Fig. 1)。

(3) 前立腺直腸内触診について

週100 mg 投与では最短12週、最長40週的全経過にわたり前立腺縮小は1例もみられなかった。これに対し、週200 mg 投与では12週時少数ではあるが縮小がみられ、20週時には縮小60%のデータが得られている。

Table 5. TSAA-328 200 mg 週 1 回投与による前立腺肥大症臨床所見改善状況

項目判定	治療経過					
	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	
a 排尿困難	明らかな改善	0/11	0/11	1/11	1/11	1/10
	改善	0/11	2/11	3/11	3/11	3/10
	やゝ改善	5/11	5/11	5/11	5/11	4/10
	不変	6/11	4/11	2/11	2/11	2/10
		5/11 (45%)	7/11 (64%)	9/11 (82%)	9/11 (82%)	8/10 (80%)
b 残尿量	明らかな減少	0/11	1/11	2/11	2/10	1/10
	減少	0/11	1/11	2/11	2/10	2/10
	やゝ減少	2/11	4/11	3/11	3/10	2/10
	不変	9/11	5/11	4/11	3/10	5/10
		2/11 (19%)	6/11 (28%)	7/11 (64%)	7/10 (70%)	5/10 (50%)
c 直腸内触診	明らかな縮小	0/11	0/11	0/11	0/11	3/11
	縮小	0/11	0/11	2/11	3/11	5/10
	不変	11/11	11/11	9/11	8/11	4/10
		0/11 (-)	0/11 (-)	2/11 (19%)	3/11 (27%)	6/10 (60%)
a+b+c 総合判定	著効	0/11	0/11	0/11	0/10	1/10
	有効	0/11	0/11	2/11	3/10	2/10
	やゝ有効	2/11	7/11	6/11	5/10	3/10
	無効	9/11	4/11	3/11	2/10	4/10
		2/11 (19%)	7/11 (64%)	8/11 (73%)	8/10 (80%)	6/10 (60%)

(4) 尿道造影について

週 100 mg 投与では36週までの検査において尿道レ線像に変化がみられた症例は 1 例もない。これに対し、週 200 mg 投与では20週以後36週までの経過において少数例ではあるが尿道レ線像変化出現をみている。

E. 小括

排尿困難の改善は、TSAA-328、週 100 mg ずつ12週間投与でも得られるが、残尿量の減少、前立腺腫瘍の縮小には週 200 mg ずつ12週以上の投与が必要と考えられる。

TSAA-291 水性懸濁注射液投与による検討

A. 検討目的

前回治験にて TSAA-328 週 200 mg 投与の有効性を推定するに足るデータが得られた。今回の治験は臨床応用への可能性を確認すべく、次の事項を目標として進められた。

① TSAA-328 と TSAA-291 の臨床効果比較検討

② TSAA-291 の肥大結節萎縮効果の病理組織学的検索

③ TSAA-328, TSAA-291 両製剤の副作用チェック

B. 症例ならびに薬剤投与

症例は前回治験に準じた51症例。

TSAA-328 は前回治験と同一のものをを用い 200 mg を週 1 回、連続筋注投与（一部症例は週 100 mg）。

TSAA-291 は 100 mg/ml の水性懸濁液を用い TSAA-328 と同様、200 mg を週 1 回、連続筋注投与を行なった。なお、肥大結節萎縮効果の病理組織学的検索のため、数例に対し 200 mg の週 3 回投与が行なわれた。

C. 検討事項ならびに効果判定方式

(1) 臨床効果比較検討

TSAA-328 と TSAA-291 との臨床効果比較検討のため、今回は下記 4 項目をとりあげた。(a)~(c)項目は少なくとも 10週に 1 回、(d)項については10週以

Table 6. TSAA-328 200mg 週1回および 100mg 週1回投与症例治療経過

症 例	投与量および 投与期間	治 療 経 過																											
		残 尿 量 (ml)										夜 間 頻 尿 (回)										直腸内触診所見					尿道レ線像変化		
No	氏名	年齢 (年/週×週)	前	10	20	30	40	50	60	70	80	100週	前	10	20	30	40	50	60	70	80	100週	前	20	40	60	80	100週	(週)
1	U. Y.	74 200×105	50	20	-	-	20	-	5	10	15	10	5,6	4,5	4	5,6	-	-	-	5	5,6	3	IV	IV	-	III	III	III	25(-), 35(-) 55(±)
2	S. G.	62 200×82	40	10	50	-	5	10	10	150	50 ⁽⁸²⁾	3,4	2	2	-	2	-	3	-	3 ⁽⁸²⁾		VI	V	V	-	V ⁽⁸²⁾		23(±)	
3	O. G.	64 200×60	5	20	-	-	20	5	5			2	1,2	1	-	2	2	2				III	-	-	III			60(?)	
4	I. D.	67 200×60	70	-	50	10	0	0	0			3,4	-	-	3,4	3,4	4,5	5,6				VI	-	-	V				
5	A. O.	62 200×56	50	70	35	5	65	50				2	1	1	0	0	0,1					IV	-	III				20(-)40(+)	
6	A. I.	67 200×55	30	10	5	5	0	0				3	-	2,3	2	1	1					V	IV	-	IV ⁽⁵⁰⁾			50(-)	
7	S. T.	68 200×45	260	25	10	-	10 ⁽⁴⁵⁾					2,3	1	0,1	-	0,1						III	-	III				45(-)	
8	Y. G.	81 200×41	50	40	30	30	35					5,6	-	-	-	5,6						IV	III	III				40(-)	
9	A. S.	73 200×38	55	15	20	20	15 ⁽³⁸⁾					5	4	2	1,2	1,2 ⁽³⁸⁾						IV	III	III ⁽³⁸⁾					
10	T. Y.	73 200×31	10	20	10	10						2,3	2,3	2	1,2							III	II?	II				23(-)	
11	N. I.	71 200×24	20	0	15							5	4,5	4								III	III ⁽²⁴⁾						
12	H. W.	56 200×20	15	15	5							0,1	0	0								IV	IV					12(-)	
13	C. G.	66 200×15	50	30	90							3,4	4	2								V	V ⁽¹⁵⁾						
14	K. N.	61 100×80	0	0	-	-	-	-	-	0	0	2	2	-	-	-	-	-	2	2		III	-	-	-	III		60(-)	
15	Y. G.	71 100×72	80	0	15	-	10	-	-	5		6	6	4	-	4	-	-	3,4			VI	V					21(-)	
16	I. R.	71 100×90	10	-	25	-	-	-	40			1	3	3,4	4	2,3	-	2,3				IV	-	IV	-	V? ⁽⁹⁰⁾		20(-)	

Table 7. TSAA-291 200 mg 週1回および週3回投与症例治療経過

症例	投与量および投与期間			治				療				経				過
	氏名	年齢	(mg/週×週)	残尿量(ml)				夜間頻尿(回)				直腸内触診所見				尿道レ線像変化
No				前	10	20	30週	前	10	20	30週	前	10	20	30週	(週)
1	T. N.	60	200 × 34	50	20	10	30 (ときどき尿閉)	3,4	3,4	3,4	3,4	IV	-	-	IV	12(-)
2	T. Z.	74	200 × 28	0	0	0	0 (28)	4	4	4	4 (28)	IV	-	-	IV (28)	18(±)
3	O. T.	68	200 × 24	0	5	5	0 (24)	10	3	3	3 (24)	V	-	-	V	12(-)
4	K. M.	70	200 × 20	0	0	0		1,2	1	1		V	-	-	V	10(-)
5	H. N.	77	200 × 20	20	5	5		7	4,5	4,5		VI	-	V	V	
6	I. I.	64	200 × 18	10	70	90 (18)		5,6	2	10 (18)		III	-	-	III	
7	S. I.	72	200 × 14	10	0			1	1			IV	IV			
8	I. W.	84	200 × 10	10	10			3,4	2			IV	V?			
9	S. D.	68	600 × 12	80	70 (12)			3	1 (12)			V	V			12(±) (生検像変化みられず)
10	U. D.	69	600 × 8	・急性尿閉にて来院、直腸内触診にて鶏卵大腫瘍、留置カテーテル装用のまゝ2カ月間投与、尿道レ線像に軽度変化が認められる。 投与終了後被膜下剔除(3葉肥大、25 gr)、病理組織像にて腺上皮に軽度空胞変性像がみられる。												
11	S. G.	71	600 × 7	・急性尿閉にて来院、前立腺小鶏卵大、留置カテーテル装用のまゝ7週間投与、尿道レ線像に軽度変化をみとめる。 投与前後前立腺生検、病理組織像にて腺上皮に明らかな萎縮性変化がみられる。												

後適宜施行することとし、10週まで経過観察しえたものを検討対象とした。なお、判定方式は前回治験に準じて行なった。

- (a) 残尿量測定 (b) 夜間頻尿
- (c) 直腸内前立腺触診 (d) 尿道造影

(2) 肥大結節萎縮効果の病理組織学的検索

TSAA-291 の 200 mg を週 3 回、7~12 週間投与後、針生検または被膜下摘除が行なわれた試料について、HE 染色にて検討。

(3) 副作用チェック

下記事項のうち、(a)は注射時毎回、(b)~(d)項は原則的に4週ごとに施行して、副作用チェックを行なった。

- (a) 注射局所疼痛と発熱の間診
- (b) 血液生化学検査—GOT, GPT, 総コレステロール, トリグリセリド, NEFA
- (c) 血清総蛋白量と蛋白分画測定
- (d) 赤血球沈降速度測定

なお、薬剤投与全症例と検討対象症例との関係は下記のごとくであるが、副作用チェックについては全症例を含めて集計がなされた。

薬剤投与	全症例	判定対象症例 (投与期間)
TSAA-328 200 mg × 1/週	23	13 (15~105週)
100 mg × 1/週	6	3 (72~90週)
TSAA-291 200 mg × 1/週	17	8 (10~34週)
200 mg × 3/週	5	3 (7~12週)

D. 臨床成績

検討対象となった27症例の臨床経過は Table 6, 7のごとくである。つぎに今回治験の目的に従い、検討事項別に成果を述べることにしたい。

Table 8. TSAA-328 ならびに TSAA-291 200 mg 週 1 回投与による前立腺肥大症臨床所見改善状況 (20週時における両者の比較)

項目	判定	20 週 時	
		TSAA-328	TSAA-291
夜間頻尿	明らかな改善	0/12	0/6
	改善	1/12	2/6
	やや改善	7/12	1/6
	不変	4/12	3/6
		8/12 (67%)	3/6 (50%)
残尿量	明らかな減少	1/13	0/4
	減少	0/13	1/4
	やや減少	3/13	1/4
	不変	9/13	2/4
		4/13 (31%)	2/4 (50%)
直腸内触診	明らかな縮小	0/13	0/6
	縮小	5/13	1/6
	不変	8/13	5/6
		5/13 (38%)	1/6 (17%)
a + b + c	著効	0/13	0/6
	有効	1/13	0/6
	やや有効	2/13	3/6
	無効	10/13	3/6
		3/13 (23%)	3/6 (50%)
総合判定			

備考：治療経過における残尿量減少状況 (平均評点)

薬剤	10 週	20 週	30 週
TSAA-328	4.0 ± 1.8	3.8 ± 2.0	7.2 ± 2.7
TSAA-291	3.5 ± 6.1	4.0 ± 6.9	9.0 ± 5.0

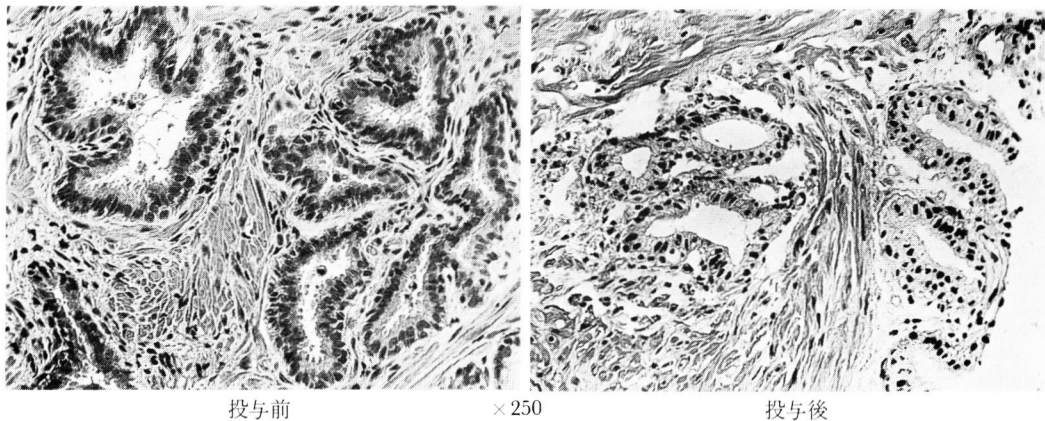


Fig. 2. TSAA-291 200 mg 週 3 回、7 週間にわたり投与された症例の肥大結節病理組織学的変化

(1) 200 mg 週1回投与による TSAA-328 と TSAA-291 の臨床効果の比較検討

TSAA-328, TSAA-291 両者の投与期間にかなり相違があり、かつ、臨床所見チェックの時期は必ずしも一致していない。夜間頻尿、残尿量、直腸内触診3項目がそろっている20週時をとりあげ総合的臨床効果を論じてみると Table 8のごとくで、TSAA-291 の効果は TSAA-328 に優るとも劣らぬものであった。また、3項目のうち特に重視さるべき“残尿量”を取りあげ、10~20~30週の推移を検討したところ同様の結果が示された。

(2) TSAA-291 大量投与時 (200 mg, 週3回) における肥大結節萎縮効果の病理組織学的検索

検討対象となった3例の投与期間、尿道レ線像変化の有無ならびに肥大結節の組織学的変化はつきのごとくであり、週600 mg という大量投与時にはすでに7週後に肥大結節萎縮を招来しうる可能性を示した (Fig. 2)。

投与量および投与期間	尿道レ線像変化	組織学的変化
600 mg/週×12週	±	(-)
600 mg/週×8週	±	腺上皮変性(±)
600 mg/週×7週	±	腺上皮変性, 萎縮(+)

(3) 副作用

副作用については全症例を対象として集計され、つぎのような結果が得られた。

TSAA-328

(a) 注射部位の疼痛	3/29
(b) 発熱	1/29
(c) 血中トリグリセリド上昇	1/29
(d) 血沈軽度促進+A/G比軽度低下	1/29
(d') 血沈中等度促進	1/29

TSAA-291

(a) 注射部位の疼痛	0/22
(b) 発熱	0/22
(c) 血中トリグリセリド上昇	1/22
(d) 血沈軽度促進	4/22
(d') 血沈軽度促進+A/G比軽度低下	1/22
(d'') 血沈中等度促進+A/G比軽度低下	2/22
(d''') 血沈高度促進+A/G比高度低下	1/22
(e) GOT, GPT, Al-P 上昇	2/22

副作用のうち、(a), (b)はいずれも一過性、(c)~(e)は4または7週時に認められたものもあるが、(e)の中止1例を除き全例、その後の経過において特に重篤な事態への進展はみられていない。

E. 小括

TSAA-291 水性懸濁液週200 mg 投与により少なくとも TSAA-328 油性注射液週200 mg 以上の臨床効果が得られた。さらに、200 mg 週3回と増量するとき、病理組織学的検査にて肥大結節の萎縮を認めることができた。なお、両製剤とも少数例ながら血沈促進、A/G 比低下などの副作用がみられている。

考察ならびに結語

今回の治験は TSAA-328 と TSAA-291 の前立腺肥大症治療薬としての可能性を検討、確認するために行なわれたものである。溶解性の問題から TSAA-328 は油性製剤、TSAA-291 は水性懸濁製剤が用いられたが、臨床効果発現様式ならびにその頻度からして、両者の間には本質的な相違はないものと考えられた。

前立腺肥大症治療剤として臨床医の希望する最低限度の条件は、①自覚症状としての排尿困難が、投与4週後には多少とも改善、以後投与経過に伴い漸進的に進行すること、ならびに、②肥大結節が3~4カ月後には明らかに萎縮し、投与中止してもかなりの期間その効果が持続することである。

TSAA-291, 200 mg 週3回, 7~12週間投与3症例中2例において、病理組織学的に肥大結節萎縮が確認されたことは、本剤の抗前立腺作用効果出現の限界を示すものとして注目しなければならない所見である。一方、肥大結節萎縮効果は当然の事態として、尿道レ線像変化出現ならびに残尿量減少となって現れるものである。100 mg 週1回投与群では20週に至るも十分な残尿量減少効果はなく、尿道レ線像変化は全くみられていない。200 mg 週1回投与群では20週時尿道レ線像変化出現症例も散見され、かつ残尿量の明らかな減少が認められている。

以上の成果から次のように結論することができる。

- ① TSAA-328, TSAA-291 は肥大結節に対し明らかな抗前立腺作用効果を示す。
- ② 臨床症状改善経過からみて週100 mg 投与は排尿困難の軽度改善をみるのみで不十分である。
- ③ 週200 mg 投与では、排尿困難改善とならんで、残尿量の減少もみられるが、その臨床効果はまだ十分ではない。今後、400 mg あるいは600 mg 投与についての検討が必要であろう。

(付記) 血沈及び A/G 比については、その後の臨床治験で経時的測定を行なった結果、特に変動は認められなかった。

文 献

1) 伊藤善一・黒沢 功・山中英寿・小屋 淳・古作望・志田圭三：酢酸クロルマジノンのアンチアン肥大症に対する Chlormadinone acetate (CMA) ドロゲン作用，特にその作用機序解明に関する研

究．日泌尿会誌，68：537～556，1977.

2) 志田圭三・近藤 厚・高井修道・辻 一郎・佐藤昭太郎・島崎 淳・栗谷典量・米虫節夫：前立腺の臨床効果—二重盲検法による paraprost との比較—．臨床薬理，8：285～299，1977.

(1979年5月24日超迅速掲載受付)

訂正：Table 5 のb欄 (28%) は (55%) です。

パイオニアの責任とたゆまざる研究によって、
ついに、フトラフルに四つの剤型が完成しました。



フトラフルズボ・ズボS
3つの吸収経路

抗悪性腫瘍剤 (FT-207)

フトラフル®

注	薬価	1管 1641円
カプセル	薬価	1カプセル 679 ²⁰ 円
ズボ [○] (新発売) スボ [○] スボ [○]	薬価	1000mg 1個 2901 ⁵⁰ 円
	薬価	750mg 1個 2461 ⁵⁰ 円
細粒 (新発売)	50% 1g	1555 ⁴⁰ 円
	40% 1g	1263 ³⁰ 円
	20% 1g	679 ²⁰ 円

健保適用



大鵬薬品工業株式会社

〒101 東京都千代田区神田司町2-9