

前立腺肥大症の薬物療法

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

| | | |
|---|---|----|
| 片 | 山 | 喬* |
| 島 | 崎 | 淳 |
| 真 | 田 | 寿彦 |
| 大 | 塚 | 薫 |
| 戴 | 東 | 風 |

MEDICAL TREATMENT IN BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Takashi KATAYAMA, Jun SHIMAZAKI, Toshihiko SANADA,

Kaoru OHTSUKA and Tohfuu TAI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University**(Director: Prof. J. Shimazaki)*

Comparative study of 7 drugs was carried out in patients with benign prostatic hypertrophy. The 7 drugs were chlormadinone acetate (CMA), TSAA-291, medroxy-progesterone acetate (MPA), allylestrenol (AE), polyene macrolide (Levorin, PM), Paraprost (PPC) and Eviprostat (EP).

Its clinical evaluation was made by subjective symptoms, measurement of residual urine, rectal palpation of the prostate and urethrography.

PM were effective to the improvement of subjective symptoms and all evaluated items. Judging from the degree of lowering of bladder base in urethrography, improvement in CMA group was significantly better than that in other 7 groups.

Literatures regarding the medical treatment in benign prostatic hypertrophy were reviewed.

はじめに

前立腺肥大症に対する根治療法が手術であることはいうまでもないが、高齢や合併症などにより手術が困難な場合や自覚症状は強いが他覚的には尿路閉塞所見に乏しい初期の症例には薬物療法などの保存的療法が適応となる。

前立腺肥大症の薬物療法として古くは estrogen 剤が用いられたこともあるが^{1,2)}、Heckel³⁾は estrogen が肥大腺組織の空胞化や変性をおこすということのみとめながらも、残尿の多いものには無効であるとし、志田ら⁴⁾の述べるように estrogen 投与時には顕著な結合織増殖がおこり、膀胱頸部の硬化を招来し、かえって排尿障害が増強するという結果もみられる。estrogen と androgen の併用も行なわれたが^{5,6)}、Kaufman & Goodwin⁷⁾は無効であるとし、Geller⁸⁾も estrogen、

androgen 投与、これらの併用などは行なわれ方がよいとしている。

その後 Geller ら^{7,8)}により gestagen 剤である 17 α -hydroxyprogesterone caproate がすぐれた効果を有することが指摘されてより、gestagen 剤の antiandrogen 作用を利用する療法が行なわれるようになったほか、非ホルモン剤療法⁹⁾としてエビプロスタット、セルニルトン、パラプロスト、ロバベロン、などがあり、さらに抗真菌性抗生物質である polyene macrolide を使用した報告もある。また最近では non-steroidal な antiandrogen も用いられるようになった。

われわれも以前よりこうした薬剤の一部を臨床応用してきたが、最近4年間の当教室における chlormadinone acetate (以下 CMA)、TSAA-291 (TSAA)、medroxyprogesterone acetate (MPA)、allylestrenol (AE)、polyene macrolide (PM)、パラプロスト (PPC)、エビプロスタット (EP) の7種の薬剤の効果について

* 現富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室

Table 1. Used drugs

| | dosis | cases | age |
|-----------------------------|--------------------|-------|--------------|
| chlormadinone acetate (CMA) | 50 mg/day, oral | 15 | 68.20 + 7.26 |
| TSA A - 291 | 200~400 mg, i. m., | 13 | 68.92 + 5.34 |
| medroxyprogesterone acetate | 100 mg/day, oral | 29 | 69.90 + 7.54 |
| allylestrenol | 45 mg/day, oral | 9 | 69.22 + 5.83 |
| polyene macrolide (levorin) | 60~80 mg/day, oral | 9 | 62.78 + 8.80 |
| paraprost | 6 tab/day, oral | 67 | 65.56 + 7.25 |
| eviprostal | 6 tab/day, oral | 16 | 67.06 + 8.63 |

比較検討したので、その結果につき報告する。

対象ならびに方法

薬剤の投与対象は最近4年間に前立腺肥大症のため千葉大学医学部附属病院泌尿器科を受診した患者のうち薬物療法の適応と考えられたのべ158例である。

Table 1 に各薬剤の投与量、投与症例数、投与した症例の平均年齢を示した。薬剤により投与症例数に差があることと、PM 使用例が他に比し年齢層が有意に低く若干の問題がある。

効果判定のための評価項目としては、夜間尿回数、

Table 2. Evaluating methods

| | | 状態評点 | | 状態評点 | |
|-------|-------------|------|---------|-----------|---------|
| 夜間尿回数 | 0 ~ 1 回未満 | 0 | 5 ml 以下 | 0 | |
| | 1 回以上 3 回未満 | 2 | 6 ~ 10 | 2 | |
| | 3 回以上 5 回未満 | 4 | 11 ~ 15 | 4 | |
| | 5 回以上 7 回未満 | 6 | 16 ~ 20 | 6 | |
| | 7 回以上 | 8 | 21 ~ 25 | 8 | |
| | 素点 | 4 | 0 | 26 ~ 30 | 10 |
| | | | 5 | 8 | 31 ~ 40 |
| 排尿困難度 | | 6 | 13 | 41 ~ 55 | 14 |
| | | 7 | 16 | 56 ~ 70 | 16 |
| | | 8 | 19 | 71 ~ 90 | 18 |
| | | 9 | 21 | 91 ~ 120 | 20 |
| | | 10 | 23 | 121 ~ 155 | 22 |
| | | 11 | 25 | 156 ml 以上 | 24 |
| | | 12 | 27 | | |
| | | | 改善度評点 | | |
| | 13 | 29 | 触 不変・悪化 | 0 | |
| | 14 | 30 | 1 段階縮少 | 5 | |
| | 15 | 31 | 2 段階縮少 | 15 | |
| | 16 | 32 | | | |
| 残尿感 | 素点 | 1 | 0 | | |
| | | 2 | 3 | | |
| | | 3 | 5 | | |
| | | 4 | 6 | | |

排尿困難度、残尿感、残尿量、前立腺触診所見、尿道レ線像とし、主として CMA 研究会の評点化法¹⁰⁾に準じてつぎのような評価法を用いた。

a) 夜間尿回数

回数に応じ、Table 2 に示すような状態評点を与え、改善度はその状態評点の差をもってした。

b) 排尿困難度

この内容として排尿スタートの遅れ、排尿時間の延長、排尿時のいきみ、尿線の勢いの低下の4項目を取りあげ、それぞれ

| | | | |
|-----|---|----|---|
| なし | 1 | 軽度 | 2 |
| 中等度 | 3 | 高度 | 4 |

の素点をもうけ、排尿困難度は上記4項目の素点の和をもってあらわし、これにそれぞれ Table 2 に示すような状態評点を与え、改善度はこの状態評点の治療前後における差であらわした。

c) 残尿感

排尿困難度の項目と同様4段階にわけ、Table 2 のようにそれぞれに状態評点を与え、改善度はその差をもって示した。

d) 残尿量

Table 2 に示すように残尿の量によって状態評点を与え、改善度はその差をもって示した。

e) 前立腺触診所見

前立腺の触診上の大きさを雀卵大から超鷲卵大までの7段階にわけ、これについては改善度評点とし、Table 2 に示したような点を与えた。

f) 尿道レ線像

これについては評点化を行わず、膀胱底の挙上と前立腺部尿道の変形という2点について判定し、有効、やや有効、無効、悪化とし、やや有効以上の全体に対する比をもって有効率とした。また尿道レ線フィルム上で前立腺部尿道を計測し、治療前後の値の差をもとめた。

評価は投薬12週以上のものについて行ない、なるべく遅い時点で評価するようにした。

Table 3. Effect on nycturia

| 薬 剤 | 改 善 度 評 点 | |
|------|-----------|---------|
| | 平 均 | 標 準 偏 差 |
| CMA | 0.53 | 1.59 |
| TSAA | 0.77 | 1.73 |
| MPA | 0.21 | 1.24 |
| AE | 0.44 | 1.67 |
| PM | 0.44 | 1.33 |
| PPC | 0.72 | 1.58 |
| EP | 0.88 | 1.78 |

Table 4. Effect on dysuria

| 薬 剤 | 改 善 度 評 点 | |
|------|-----------|---------|
| | 平 均 | 標 準 偏 差 |
| CMA | 14.53 | 7.65 |
| TSAA | 15.90 | 7.99 |
| MPA | 8.38 | 10.49 |
| AE | 14.56 | 9.06 |
| PM | 12.00 | 8.06 |
| PPC | 8.98 | 11.01 |
| EP | 10.13 | 9.85 |

CMA > MPA (P < 0.02)
 CMA > PPC (")
 TSAA > MPA (")
 TSAA > PPC (")
 TSAA > EP (")

Table 5. Effect on feeling of incomplete emptying of the bladder

| 薬 剤 | 改 善 度 評 点 | |
|------|-----------|---------|
| | 平 均 | 標 準 偏 差 |
| CMA | 2.60 | 2.59 |
| TSAA | 2.31 | 1.49 |
| MPA | 1.55 | 1.90 |
| AE | 1.67 | 2.24 |
| PM | 2.56 | 1.59 |
| PPC | 1.46 | 2.09 |
| EP | 1.75 | 1.91 |

CMA > PPC (P < 0.05)

結 果

(1) 夜間頻尿

夜間尿回数は Table 3 に示すように全薬剤で減少する傾向を示したが、すべて評点1以下で顕著な変化とは言えず、7剤間にも有意差はみられなかった。

(2) 排尿困難度

Table 4 に示すように7剤いずれも改善を示すが、その改善度評点の平均は TSAA, AE, CMA, PM, EP, PPC, MPA の順であり、とくに TSAA は EP,

Table 6. Effect on residual urine

| 薬 剤 | 改 善 度 評 点 | |
|------|-----------|---------|
| | 平 均 | 標 準 偏 差 |
| CMA | 3.60 | 5.77 |
| TSAA | 1.08 | 6.03 |
| MPA | 0.90 | 3.57 |
| AE | -0.90 | 5.30 |
| PM | 2.44 | 2.79 |
| PPC | -0.57 | 5.76 |
| EP | 1.50 | 4.53 |

CMA > MPA (P < 0.05)
 CMA > AE (")
 CMA > PPC (")

Table 7. Effect on the palpated findings of the prostate

| 薬 剤 | 改 善 度 評 点 | |
|------|-----------|---------|
| | 平 均 | 標 準 偏 差 |
| CMA | 2.33 | 4.17 |
| TSAA | 4.23 | 4.00 |
| MPA | 0.17 | 1.63 |
| AE | 0.56 | 1.67 |
| PM | 2.22 | 2.64 |
| PPC | 0.75 | 2.50 |
| EP | 0.00 | 0.00 |

CMA > MPA (P < 0.02)
 TSAA > MPA (")
 TSAA > PPC (")
 PM > MPA (")
 CMA > PPC (P < 0.05)
 TSAA > AE (")

差をみとめた。

(6) 自覚症に対する効果

夜間頻尿，排尿困難度，残尿感の3者を自覚症判定項目とし，これらに対する改善度をまとめたのが Table 8 である。いずれも改善傾向を示しているが，とくに CMA, TSAA は改善著明で，MPA, PPC に対し有意である。ほかの3者はその中間にある。

(7) 全判定項目に対する効果

(1)～(5)までの自覚的および他覚的全判定項目に対する効果をまとめたのが Table 9 である。とくに TSAA, CMA が改善著明でともに PPC に対し有意であった。

(8) 尿道レ線像

薬剤投与前後で解析可能な尿道レ線像を得たものは87例で，まず膀胱底挙上の改善では CMA が圧倒的に有効率が高く，ついで MPA であり，CMA は PPC, AE に $p < 0.01$ ，EP に $p < 0.02$ ，PM, TSAA, MPA に $p < 0.05$ で，MPA は PPC に $p < 0.05$ で有意であった。前立腺部尿道の変形の改善も CMA, MPA, TSAA の順で他の薬剤の改善率は低く，CMA, MPA がともに PPC に対し $p < 0.01$ で有意であった。後部尿道の長さを測定し，治療前後でその差をみると，CMA, MPA では治療後に短縮が著明にみられたが，TSAA を含め他の薬剤ではほぼ不変であった。CMA は PPC に対し $p < 0.02$ で，AE に対し $p < 0.05$ で，MPA は PPC に対し $p < 0.05$ で有意差がみとめられた (Table 10)。

考 察

前立腺肥大症の薬物療法についてはすでにいくつかの総説^{6,9,11)}もあるが，急性尿閉期や感染合併例に対する抗生物質，消炎酵素剤などの投与をのぞくと，ホルモン剤と非ホルモン剤に大別される。前立腺肥大症の発生が性ホルモンの不均衡によるものであろうとの推測から，19世紀末には White により除腺術が行なわれ，よい効果が得られたというが，前述したように，その後 estrogen やこれと androgen の併用などが行なわれた時期があった。志田，島崎らが明らかにしたように肥大内腺組織はきわめて強い testosterone-5 α -reductase 活性を示し，このことは内腺組織が testosterone 依存性を有することを示すもので，androgen に対して拮抗性を有する薬剤の投与が肥大前立腺の萎縮をきたす可能性が示唆された。したがって前立腺肥大症のホルモン療法の主体は antiandrogen 療法ということになり，とくに種々の黄体ホルモン剤がその antiandrogen 作用を利用して使用されるようになって

た。われわれが今回使用したものは chlormadinone acetate, 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-19-nor-testosterone (TSAA-291), medroxyprogesterone acetate, allylestrenol (Gestanon) の4者である。

黄体ホルモンを前立腺肥大症患者に投与したのは，先にも述べたように Geller ら (1965)⁷⁾ が最初であるが，かれらは hydroxyprogesterone caproate を 3g/week, 1.5～14 カ月使用し，評価可能であった8例すべてにおいて，頻尿，夜間頻尿，排尿力すべての改善をみとめたといい，その後の報告 (1969)⁸⁾ では本剤を8例に使用し，うち無効2例であったが，効果のあったものでは投与中止後もかなりの時期その効果が持続したという。また Weinberg (1968)¹²⁾ も本剤 2500 mg/week を15例に使用し，肥大前立腺の縮小効果は認めえなかったが，臨床的に有用であったとしている。しかし Jacobs ら (1967)¹³⁾ は本剤 1250 mg, 週2回，20例に使用したが，症状の改善は5例，残尿の減少は2例にみとめられたのみであり期待できないとし，Meiraz ら (1977)¹⁴⁾ は二重盲検法により本剤が Placebo に対し有意の改善をきたしえなかったと報告しており，本剤についてはなお問題がある。

progesterone 誘導体のなかでは最も antiandrogen 作用が強力であるとされている cyproterone acetate については前立腺癌に対しての効果も知られているが，前立腺肥大症に対する治験としては Scott & Wade (1969)¹⁵⁾ が 50 mg/day という少量で，13例中9例に urinary flow rate の改善を，8例に残尿の減少をみたとし，Vahlensieck & Götde (1968)¹⁶⁾ は 100 mg/day を12例に投与して有用であったと述べ，Geller ら (1975)¹⁷⁾ も 250 mg/day の使用が臨床上有用であることとともに，本剤が前立腺組織の萎縮をおこすことを確認し，また LH は抑制しないが plasma testosterone, estrogen production rate を低下させ，前立腺での steroid-protein binding をブロックしている。

また Wolf & Madsen (1968)¹⁸⁾ は 17 α -(2-methyllyl)-19-nortestosterone 200 mg または 17 α -ethynyl-19-nortestosterone 5 mg を投与し，control と比較したが自覚的ならびに他覚的に差を認めなかったというが，Geller はこれに対し使用量が少なすぎたのではないかと，またこれらの薬剤は estrogen に代謝されてゆくのではないかと疑問を提出している。medrogestone については Rangno ら (1971)¹⁹⁾ が二重盲検法により本剤が自覚的および他覚的パラメーターに対し placebo よりも明らかにすぐれた効果を有することをみとめているが，Paulson & Kane (1975)²⁰⁾ も

本剤投与で尿流の改善がみとめられたと報告している。megestrol acetateについてはLebeck & Nordentoft (1967)²¹⁾は15例について本剤 20 mg/day の投与で、全例自覚的改善をみとめるとともに、残尿量の減少、uroflow の改善をみたという。

long-acting gestagen である gestonorone caproate (SH-582) については Orestano, Altwein ら (1974, 1975, 1976)^{22~25)} が前立腺肥大症患者および肥大前立腺について研究をおこない、本剤が testosterone の 5 α -reduction の inhibitor であることを報告しており、その臨床応用としては、Vahlensieck & G6dde (1968)¹⁶⁾, Burger (1968)²⁶⁾, Nuri & Hochberg (1970)²⁷⁾, Fam (1972)²⁸⁾, Gingell ら (1972)²⁹⁾, Pitchford (1972)³⁰⁾, Baumann ら (1975)³¹⁾ などの報告がみられるが、本邦においても多くの施設で本剤の効果が報告され、1970年³²⁾, 1974年³³⁾の2回にわたり泌尿器科紀要特集号に掲載されているが、大体60~80%の有効率を得ているようである。しかし渡辺ら (1974)³⁴⁾によれば超音波断層法による前立腺の大きさ計測において、本剤6カ月以内の投与では前立腺の縮小はみとめられなかったという。

CMA については Geller ら (1969)⁸⁾が2例に使用して有効であったとし、本邦でも志田ら (1972)³⁾, 近藤・斎藤 (1974)³⁵⁾がその効果を報告しており、またわれわれも参加した共同研究¹⁰⁾においては二重盲検法で CMA が PPC に対し、総合効果、尿道レ線所見とも有意に優れているとの結果が出ている。TSAA については最近本邦でいくつかの報告^{36~40)}がみられるが、大体60~80%の改善率を示している。

さらに MPA⁴¹⁾, spironolactone⁴²⁾, AE などが antiandrogen 剤として用いられているが、spironolactone は二重盲検法で前立腺肥大症に無効であったと報告⁴²⁾されている。AE の前立腺肥大症に対する治験報告^{43~48)}によれば、有効率は41~86%でかなりよく、前立腺縮小効果についてはほとんどないとするものより Thumann 計測で50%に縮小をみとめたとするものもある。

前立腺肥大症に対する非ホルモン療法としては、EP, PPC, セルニルトン, ロバベロン, polyene macrolide (candicidin, amphotericin B など), bromocriptine, 八味地黄丸などの漢方薬, ウブレチッド, phenoxybenzamine, Sch 13521 (flutamide) などが用いられている。EP は数種の植物エキスを主成分とし、セルニルトンは8種の植物の花粉から抽出したエキス, PPC は3種のアミノ酸から成る。いずれも腺腫縮小はあまりみとめられないが、70~80%の症例に

は有効とされている。EP についての二重盲検法による効果の検討報告^{49,50)}をみると総合効果で placebo に対し有意の改善を認め、自覚症では有効であるが、残尿に対してはすぐれた効果のみたすとするもの⁵⁰⁾と有意の差をみとめなかったとするもの⁴⁹⁾があった。ロバベロンは成熟豚前立腺抽出物で、その治験報告では前立腺肥大症のI期, II期に有効で(有効率70%程度)あるが、残尿量などの他覚所見にはほとんど影響をおよぼさず、超音波断層法による前立腺計測でも、本剤投与で明らかな縮小をみたものはないといわれる⁵¹⁾。

polyene macrolide は抗真菌性抗生物質で、これを投与してイヌ前立腺の縮小をみたという基礎的実験から臨床に应用されるにいたったもので、Aalkjaer (1970)⁵²⁾はPMの1種である nystatin の経口投与で半数に改善をみたというが、Theodorides ら (1972)⁵³⁾は二重盲検法で placebo よりすぐれているとはいいい難かったという。おなじくPMの1種の candicidin については Sporer ら (1975)⁵⁴⁾が二重盲検法で臨床的改善が治療群78.1%, placebo 群10%と明らかな差をみとめているが、その後 Abrams (1977)⁵⁵⁾はやはり二重盲検法にて対照群と差はみられなかったという。本邦でも山本ら (1972)⁵⁶⁾, 平田ら (1976)⁵⁷⁾が amphotericin B についてそれぞれ半数以上に有効であったと報告している。われわれの用いたPMは levorin で、これは candicidin とほぼ同じである。

また prolactin が前立腺の大きさに影響を与えるとする実験から bromocriptine を前立腺肥大症患者に投与して有効であったとの報告⁵⁸⁾, 利尿筋の収縮力を増加させるウブレチッドの使用, α -blocker である phenoxybenzamine が二重盲検法で有効であったとの報告⁵⁹⁾, さらに non-steroidal antiandrogen である Sch 13521 (flutamide) の治験⁶⁰⁾, 八味地黄丸がある程度有効であるとの報告⁶¹⁾などがみられる。

以上これまで行なわれてきた前立腺肥大症の薬物療法を通覧してみたが、これとわれわれの成績から考察してみると、自覚症に対しては使用した7薬剤すべて有効であるが、とくに TSAA, CMA, AE, PM がよく、なかでも TSAA, CMA は MPA, PPC に対し有意の改善を示している。全判定項目に対するものをみても上記4者がすぐれているように思われた。したがって MPA をのぞく antiandrogen 剤と PM (levorin) がとくに有用といえるが、尿道レ線像の解析からみると CMA はとくに膀胱底挙上の改善では他の6薬剤すべてに有意にすぐれていた。尿道レ線像に関しては MPA もすぐれていることが示されてお

り、これは他の評価項目の場合と異なっていた。

これまで前立腺肥大症についてこれほど多種の薬剤を比較検討した報告はないが、本報告にもいくつかの問題点がある。まず二重盲検法による比較でない点があげられる。勿論7種もの多数の薬剤で、内服も注射もあり、技術的には困難である。また各薬剤により投与症例数、投与期間、投与時期、効果判定時期などが異なっていることも問題になる。

つぎには効果判定法の問題がある。今回は志田ら¹⁰⁾の方式を採用したが、自覚症の配点方法、前立腺の大きさを調べる方法として触診と尿道レ線所見に頼ったが、超音波断層法やCTによる解析が必要ではないか、排尿困難度を知るために尿流測定を入れるべきかどうかなど今後検討すべき問題であろう。

ま と め

GMA, TSAA, MPA, AE, PM, PPC, EP など7種の薬剤を前立腺肥大症患者に投与し、その結果を比較検討した。自覚症に対してはここに使用した全薬剤が有効であるが、とくにTSAA, GMA, AE, PMがすぐれていた。全判定項目からみても同様のことが言える。しかし尿道レ線像の解析ではとくに膀胱底挙上の改善でGMAが他の6剤に比し有意にすぐれており、ついでMPAという結果であった。さらにこれまで行なわれてきた前立腺肥大症の薬物療法につき文献的考察を行なった。

本論文の要旨は第43回日本泌尿器科学会東部連合総会および第9回アンドロロジー研究会で発表した。

文 献

- 1) Peirson, E. L.: A study of the effects of stilbestrol therapy on the size of the benignly hypertrophied prostate gland. *J. Urol.*, **55**: 73~78, 1946.
- 2) Heckel, N. J.: Evaluation of the sex hormones in the treatment of benign prostatic hypertrophy, carcinoma of the prostate and other diseases of the genitourinary system. *J. Clin. Endocr. Metab.*, **4**: 166~172, 1944.
- 3) 志田圭三・島崎 淳・浦野悦郎・栗原 寛・高橋 溥明・古谷信雄・田谷元祐：アンドロゲンの前立腺に対する作用機序に関する研究。第Ⅲ編成合ゲスターゲン剤の抗アンドロゲン効果(附) chlormadinone acetate による前立腺肥大症治験。日泌尿会誌, **63**: 109~128, 1972.
- 4) Bauer, K.: Combined treatment of prostatic hypertrophy with both sex hormones or gonadal extracts. *Deutsch. Med. Wschr.*, **76**: 1456~1458, 1951.
- 5) Kaufman, J. J. & Goodwin, W. E.: Hormonal management of the benign obstructing prostate: Use of combined androgen-estrogen therapy. *J. Urol.*, **81**: 165~171, 1959.
- 6) Geller, J.: Medical treatment of benign prostatic hypertrophy. The treatment of prostatic hypertrophy and neoplasia. 27~58, Castro, J. E., Medical & Technical Publishing Co. Ltd., 1974.
- 7) Geller, J., Bora, R., Roberts, T., Newman, H., Lin, A. & Silva, R.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxyprogesterone caproate. *J. A. M. A.*, **193**: 121~128, 1965.
- 8) Geller, J., Angrist, A., Nakao, K. & Newman, H.: Therapy with progestational agents in advanced benign prostatic hypertrophy. *J. A. M. A.*, **210**: 1421~1427, 1969.
- 9) 横川正之・山内昭正：前立腺肥大症の非ホルモン剤療法。薬物療法, **8**: 2378~2380, 1975.
- 10) 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：前立腺肥大症に対する chlormadinone acetate (CMA) 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.
- 11) Scott, W. W. & Coffey, D. S.: Nonsurgical treatment of human prostatic hyperplasia. *Vitam. Horm.*, **33**: 439~465, 1975.
- 12) Weinberg, S. R.: Refractoriness of prostatism to hydroxyprogesterone caproate (Dulalutin) therapy. *J. Urol.*, **100**: 57~58, 1968.
- 13) Jacobs, D., Harper, J. M. & Politano, V. A.: Evaluation of hydroxyprogesterone caproate in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Southern med. J.*, **60**: 1174~1176, 1967.
- 14) Meiraz, D., Margolin, Y., Lev-Ran, A. & Lazebnik, J.: Treatment of benign prostatic hyperplasia with hydroxy-progesterone caproate. Placebo-controlled study. *Urology*, **9**: 144~148, 1977.
- 15) Scott, W. W. & Wade, J. C.: Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate. *J. Urol.*, **101**: 81~85, 1969.

- 16) Vahlensieck, W. & Gödde, S. T.: Behandlung der Prostata-hypertrophie mit Gestagenen. Münch. med. Wschr., **110**: 1573~1577, 1968.
- 17) Geller, J., Fishman, J. & Cantor, T. L.: Effect of cyproterone acetate on clinical, endocrine and pathological features of benign prostatic hypertrophy. J. Steroid Biochem., **6**: 837~843, 1975.
- 18) Wolf, H. & Madsen, P. O.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with progestational agents: A preliminary report. J. Urol., **99**: 780~785, 1968.
- 19) Rangno, R. E., McLeod, P. J., Ruedy, J. & Ogilvie, R. I.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with medrogestone. Clinical pharm. Therap., **12**: 658~665, 1971.
- 20) Paulson, D. F. & Kane, R. D.: Medrogestone: A prospective study in the pharmaceutical management of benign prostatic hyperplasia. J. Urol., **113**: 811~815, 1975.
- 21) Lebech, P. E. & Nordentoft, E. L.: A study of endocrine function in the treatment of benign prostatic hypertrophy with megestrol acetate. Acta obst. gynecol. scand., **46**(Suppl. 9): 25~38, 1967.
- 22) Altwein, J. E., Rubin, A., Klose, K., Knapstein, P. u. Orestano, F.: Kinetik der 5-alpha-Reduktase im Prostataadenom in Gegenwart von Oestradiol, Diäthylstilböstrol, Progesteron und Gestonoron-Capronat (Depostat). Urologica, **13**: 41~46, 1974.
- 23) Orestano, F., Bandhauer, K. u. Altwein, J. E.: Einfluss von Gestonoron-Capronat(Depostat) auf Aufnahme und Stoffwechsel von H³-Testosteron im menschlichen Prostataadenom: In vivo-Untersuchungen. Urologica, **13**: 289~292, 1974.
- 24) Orestano, F., Altwein, J. E., Knapstein, P. & Bandhauer, K.: Mode of action of progesterone, gestonorone capronate (Depostat) and cyproterone acetate(Androcur) on the metabolism of testosterone in human prostatic adenoma: In vitro and in vivo investigations. J. Steroid Biochem., **6**: 845~851, 1975.
- in vivo studies of gestonorone caproate and cyproterone acetate. Brit. J. Urol. **48**: 485~491, 1976.
- 25) Orestano, F. & Altwein, J. E.: Testosterone metabolism in benign prostatic hypertrophy
- 26) Burger, A. J. S.: The management of prostaticism: A non-operative treatment test series with depostat(SH 582). Med. Proc. Mediese Bydraes, **14**: 116, 1968. 28) より引用.
- 27) Nuri, M. & Hochberg, K.: Behandlung der Prostata-Hypertrophie mit Depostat. Münch. med. Wschr., **22**: 1057~1060, 1970.
- 28) Fam, A.: Non-operative management of senile prostatic hyperplasia. J. Urol., **107**: 1022~1024, 1972.
- 29) Gingell, J. C., Miller, I. M. & Roberts, J. B. M.: Clinical trial of gestronol hexanoate(SH 582) in benign prostatic hypertrophy. Proc. roy. Soc. Med., **65**: 130, 1972.
- 30) Pitchford, A. G.: Gestronol hexanoate(SH 582) and benign prostatic hypertrophy. Proc. roy. Soc. Med., **65**: 128~129, 1972.
- 31) Baumann, W., Horn, G. u. Unger, G.: Gestagenbehandlung beim Blasenhaltsadenom. I. Röntgenologische und isotonen-nephrographische Untersuchungen. Zschr. Urol., **68**: 367~372, 1975.
- 32) 特集: gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療, 泌尿紀要, **16**: 423~560, 1970.
- 33) 特集: gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療(第II集). 泌尿紀要, **20**: 703~811, 1974.
- 34) 渡辺 決・海法裕男・高橋 寿・加藤哲郎・島正美: 前立腺肥大症に対する 17-hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582) の効果 (II)—長期投与症例のその後の経過について—. 泌尿紀要, **20**: 707~710, 1974.
- 35) 近藤 厚・斎藤 泰: 前立腺肥大症および癌のゲスターゲン療法. 西日泌尿, **36**: 730~739, 1974.
- 36) 吉田 修・岡田謙一郎・日江井鉄彦・伊藤 担・伊東三喜雄・小松洋輔・中川清秀・福山拓夫・山下翁世・久世益治・富川美栄子・土屋正孝: TSAA-291 の前立腺肥大症に対する使用経験. 泌尿紀要, **25**: 499~507, 1979.
- 37) 勝見哲郎・北川清隆・黒田恭一: 前立腺肥大症に対する TSAA-291 の臨床効果—Robaveron® との比較対照試験—. 泌尿紀要, **25**: 509~532, 1979.
- 38) 近藤 厚・斎藤 泰・中野信吾・足立望太郎・鉦

- 塚寿・金武 洋・松尾喜文・田口 貢・星野知生：前立腺肥大症に対する TSAA-291 の使用経験. 西日泌尿, **41**: 623~628, 1979.
- 39) 飯星元博・満崎 久・山本敏広：前立腺肥大症に対する TSAA-291 の使用経験. 西日泌尿, **41**: 629~634, 1979.
- 40) 平山 嗣・多嘉良稔・広中 弘・林田重昭・嘉藤清治・安井平造・酒徳治三郎：前立腺肥大症患者に対する Anti-androgen 製剤 (TSAA-291) の使用経験, 西日泌尿, **41**: 635~638, 1979.
- 41) Frick, J., Bartsch, G. & Jakse, G.: Radioimmunoassays of ethinyl-norgestrienone(R-2323) and medroxyprogesterone acetate (MPA) and their clinical applicability. Urol. Res., **5**: 55~59, 1977.
- 42) Castro, J. E. & Griffiths, H. J. L.: The assessment of patients with benign prostatic hypertrophy. J. Roy. Coll. Surg., **17**: 190, 1972.
- 43) 高山秀則・大城 清・林 正：Allylestrenol による前立腺肥大症の治療. 泌尿紀要, **23**: 409~419, 1977.
- 44) 中野修道・常盤峻士：前立腺肥大症に対するゲスターゲンの効果. 診療と新薬, **14**: 1581~1586, 1977.
- 45) 大森弘之・田中啓幹・天野正道：前立腺肥大症の Gestagen 療法—ゲスタノン (Allylestrenol) 経口投与の検討. 泌尿紀要, **23**: 871~875, 1977.
- 46) 山下翁世・伊藤 担・西尾恭規：前立腺肥大症に対するゲスタノン (17 α -allyl-17 β -hydroxy-ester-4-ene) の使用経験について. 泌尿紀要, **24**: 145~154, 1978.
- 47) 竹内弘幸・山内昭正・大和田文雄：前立腺肥大症に対する Gestanon (allylestrenol) の臨床効果. 泌尿紀要, **24**: 1095~1099, 1978.
- 48) 村上泰秀・河村信夫：前立腺肥大症の Allylestrenol 療法について, Geriatric Medicine (老年医学), **17**: 237~239, 1979.
- 49) 中野 博・広本直彦・仁平寛巳・ほか：前立腺肥大症に対する Eviprostat の臨床効果について (二重盲検法). 泌尿紀要, **21**: 433~452, 1975.
- 50) 佐々木 進・前川正信・岸本武利・ほか：前立腺肥大症に対する Eviprostat の効果—二重盲検法による検討一. 西日泌尿, **37**: 647~660, 1975.
- 51) 渡辺 決・猪狩大陸・棚橋善克・原田一哉・斎藤雅人：前立腺肥大症に対する Robaveron の使用経験 (II)—超音波断層法による前立腺計測を中心として一. 泌尿紀要, **20**: 351~357, 1974.
- 52) Aalkjaer, V.: Anti-mycotics in hypertrophy of the prostate. Urol. int., **25**: 196~199, 1970.
- 53) Theodorides, P., Bourke, J. B. & Griffin, J. P.: Evaluation of a polyene macrolide: Nystatin. Proc. roy. Soc. Med., **65**: 130~131, 1972.
- 54) Sporer, A., Cohen, S., Kamat, M. H. & Seebode, J. J.: Candicidin: Physiologic effect on prostate. Urology, **6**: 298~304, 1975.
- 55) Abrams, P. H.: A double blind trial of the effects of candicidin on patients with benign prostatic hypertrophy. Brit. J. Urol., **49**: 67~71, 1977.
- 56) 山本忠治郎・身吉隆雄・並河広二・尾上泰彦：前立腺肥大症に対する polyene macrolide 投与の影響. 泌尿紀要, **18**: 45~51, 1972.
- 57) 平田紀光・庄司清志・橋本博之・小柴 健：前立腺肥大症に対する経口 Amphotericin B の治療効果. 基礎と臨床, **10**: 2088~2094, 1976.
- 58) Farrar, D. J. & Pryor, J. S.: The effect of bromocriptine in patients with benign prostatic hypertrophy. Brit. J. Urol., **48**: 73~75, 1976.
- 59) Caine, M., Perlberg, S. & Meretyk, S.: placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. Brit. J. Urol., **50**: 551~554, 1978.
- 60) Caine, M., Perlbery, S. & Gordon, R.: The treatment of benign prostatic hypertrophy with flutamide(Sch 13521): A placebo-controlled study. J. Urol., **114**: 564~568, 1975.
- 61) 栗田 孝・小竹 直・秋山隆弘・南 光二：排尿障害に対する保存的治療について—特にツムラ八味地黄丸の検討一. 泌尿紀要, **25**: 395~404, 1979.

(1979年8月15日迅速掲載受付)

Table 1 の TSAA-291 200~400 mg, は 200~400 mg/week です