

酢酸クロルマジノン（プロスタール[®]錠25）による 前立腺肥大症の治療

広島大学医学部泌尿器科学教室

碓井 垂・相模 浩二・仁平 寛巳

松山赤十字病院泌尿器科

白石 恒雄・広本 宣彦・長岡 修司

厚生連広島総合病院泌尿器科

中野 博・榊 知果夫

厚生連尾道総合病院泌尿器科

林 睦雄・角井 徹・大西 喜夫

双三中央病院泌尿器科

石野外志勝・畑地 耕助・中津 博

THERAPEUTIC TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY WITH CHLORMADINONE ACETATE (PROSTAL[®] TABLET 25)

Tsuguru USUI, Kohji SAGAMI and Hiromi NIHIRA

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

Tsuneo SHIRAISHI, Nobuhiko HIROMOTO and Shuji NAGAOKA

From the Department of Urology, Matsuyama Red Cross Hospital

Hiroshi NAKANO and Chikao MASU

From the Department of Urology, Kohsei-ren Hiroshima General Hospital

Mutsuo HAYASHI, Tohru SUMII and Yoshio OHNISHI

From the Department of Urology, Kohsei-ren Onomichi General Hospital

Toshikatsu ISHINO, Kohsuke HATACHI and Hiroshi NAKATSU

From the Department of Urology, Futami Central Hospital

To the patients with benign prostatic hypertrophy, 59 to 84 in age, one tablet of chlormadinone acetate 25 mg tablet (Prostal[®]) was orally administered twice a day. The treatment was performed for 16 weeks and the following results were obtained.

1. The clinical efficacy was observed in 14 cases out of 20 cases (70%). There was no case in whom the symptom was aggravated.
2. The improvement in subjective symptoms was observed in 13 cases out of 20 cases (65%).
3. The improvement in objective findings was observed in 14 cases out of 20 cases (70%). The improvement was also proved in residual urine volume, maximum flow rate, residual rate and UCG in 17 cases out of 20 cases (85%), 13 cases out of 19 cases (68%), 12 cases out of 19 cases (63%) and 13 cases out of 16 cases (81%), respectively.

4. General blood test, liver function test and kidney function test were all normal except for one case of gastric ulcer in which general blood test at the time of completion of the treatment was found to be altered more than 10% in comparison with the pretreatment value. Moreover, at the completion of the treatment, even a transient increase in the kidney function test was observed in another case. However, there has been observed no other obvious influence.

From these results as mentioned above, chlormadinone acetate 25 mg tablet (Prostal®) was evaluated to be a useful therapeutic drug for benign prostatic hypertrophy.

前立腺肥大症に対する保存的療法として非ホルモン性製剤による治療が広く行なわれてきたが、その効果は満足すべきものではなく、また estrogen 剤による抗男性ホルモン療法も副作用や投与方法に問題がある。これに対して合成 gestagen 剤である酢酸クロルマジノン (CMA と略) は卵胞ホルモン作用はなく、anti-androgen 作用を有していることから、外因性および内因性テストステロンの作用を抑制し¹⁾、androgen 標的臓器の1つである前立腺の縮小が期待される。

今回、著者らは前立腺肥大症に対する CMA の有効性、安全性および有用性を検討したので、その成績を報告する。

対象ならびに方法

1. 対象症例

広島大学医学部附属病院泌尿器科 および 関連病院

泌尿器科を受診、臨床的に前立腺肥大症と診断された 59~84歳までの20例を対象とした (Table 1)。これらは、いずれも直腸内触診所見にて小鶏卵大 (軽度増大) 以上の症例で、以下に述べる症例については除外した。

- 治療開始 6 カ月以内にホルモン性前立腺肥大症治療剤の投与を受けたもの。
- 尿道狭窄、前立腺癌、神経因性膀胱など、排尿に影響を与えと思われる合併症を有するもの。
- 治験薬剤投与開始前 2 週間以内にカテーテル留置を施行したもの。
- 重篤な肝障害、肝疾患のあるもの。

2. 投与方法および期間

前記の対象症例に対して CMA 25 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回服用、16 週間の継続投与を行なった。また治験期間中は抗生物質、消炎剤を原則として投与せ

Table 1. Clinical cases treated with CMA

Case No. Name	Age	Chief complaints	Side effects	Clinical efficacy
1 K.M.	69	dysuria	no	slightly
2 K.K.	59	dysuria, pollakiuria	no	slightly
3 T.N.	84	dysuria	no	slightly
4 H.F.	67	dysuria	no	moderately
5 H.N.	67	dysuria, pollakiuria, residual sensation	no	unchanged
6 I.K.	67	dysuria, residual sensation	no	markedly
7 T.S.	75	dysuria, pollakiuria	no	moderately
8 J.Y.	71	dysuria	no	markedly
9 F.O.	69	dysuria	no	slightly
10 O.H.	64	dysuria	no	slightly
11 M.K.	65	dysuria	no	unchanged
12 K.O.	70	dysuria, pollakiuria	no	slightly
13 S.K.	84	dysuria	no	unchanged
14 S.M.	62	dysuria	no	moderately
15 T.K.	75	dysuria	no	slightly
16 S.H.	78	dysuria	no	unchanged
17 H.K.	81	dysuria	no	moderately
18 K.I.	74	dysuria, pollakiurial, residual sensation	no	unchanged
19 T.T.	79	dysuria	no	slightly
20 M.S.	66	dysuria	no	unchanged

ず、性ホルモン剤の併用も行なわなかった。

3. 観察項目

a. 昼間、夜間の排尿回数

b. 排尿困難：排尿開始の遅れ、排尿時間の延長、排尿時のいきみ、尿線の勢いの低下および残尿感について各症状の程度を3段階に分けて経過的に検討した。

c. 直腸内触診：正常、軽度増大、中等度増大、高度増大の4段階に分けて検討した。

d. 排尿量、残尿量

e. 尿流測定

f. 尿道膀胱造影 (UCG と略)：正面像と45°斜位像を撮影し、Thumannの方法²⁾に基づく前立腺の大きさの測定を行なうとともに、腺腫の膀胱底挙上の状態、前立腺部尿道の圧迫度、偏位度、延長度などに留意して判定した。

これらのa~fの項目のうち、a~dはCMA投与前、投与開始8週後および16週後に判定した。e~fは投与前と投与開始16週後にそれぞれ施行し、投与前後の比較から同一人が著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階に分けて判定した。

さらに、安全性をみるために副作用としての自覚症状を観察するとともに、下記の諸検査を施行した。

g. 一般血液検査：赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数

h. 肝機能検査：血清総蛋白量、アルブミン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、コレステロール、トリグリセライド

i. 腎機能検査：BUN、血清クレアチニン、血清電解質 (Na, K, Cl)

gについては投与開始前、投与開始8週後および16週後に、h, iについては投与前、投与開始16週後にそれぞれ検査した。

4. 効果判定

つぎの各効果判定は、いずれも著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階に分けて評価した。

1) 自覚症状判定：昼間、夜間の排尿回数、排尿開始の遅れ、排尿時間の延長、排尿時のいきみ、尿線の勢いの低下および残尿感の項目について総合的に勘案し判定した。

2) 他覚所見判定：直腸内触診、排尿量、残尿量、尿流測定およびUCGの項目について総合的に勘案し判定した。

3) 総合効果判定：自覚症状判定、他覚所見判定のいずれか一方が著明改善のものは「著明改善」、いず

れかが中等度改善のものは「中等度改善」、両者とも軽度改善もしくは自覚症状判定が不変であっても、他覚所見判定が軽度改善のものは「軽度改善」、それ以外のものは「不変」とした。またいずれかが悪化のものは「悪化」とした。

5. 有用性判定

総合効果判定に副作用の有無およびその重症度を勘案し、有用性を「高度の有用性あり」、「中等度の有用性あり」、「軽度の有用性あり」、「無用」、「有害」の5段階に分けて判定した。

成 績

1. 主 訴

20例中18例(90%)が排尿困難を主訴として来院しており、その他には頻尿、残尿感などを訴える症例も認められた。また心血管系疾患、高血圧症がそれぞれ4例(20%)、軽度の糖尿病、胃潰瘍がそれぞれ1例(5%)と合併症を認めるものが多かった。

2. 排尿困難、排尿回数に対する改善

排尿困難に対して、2段階以上の改善は認められなかったが、排尿開始の遅れの改善および残尿感の軽減は、いずれも投与開始16週後には20例中8例(40%)に認められた(Table 2)。

また昼間、夜間の排尿回数において、両者ともに減少したものは2例(10%)で、一方が不変で一方のみ減少したものは7例(35%)、一方が増加し一方が減少したものは5例(25%)、両者とも不変のもの3例(15%)、一方が不変で一方が増加したものは1例(5%)、両者ともに増加したものは2例(10%)であった。一方が不変で一方が減少したものの以上を改善とすると、改善例は9例(45%)に認められた。

3. 直腸内触診所見ならびに尿流測定

直腸内触診所見ではCMA投与により1段階のみの縮小を20例中5例(25%)に認めたにすぎなかったが、残尿量、残尿率、最大尿流量などの尿流動態検査では、それぞれ20例中17例(85%)、19例中12例(63%)、19例中13例(68%)と、CMA投与による明らかな改善が認められた(Table 3)。尿流測定に関する効果判定では14例(70%)に改善が認められた(Table 4)。

4. UCGの改善度

16例に治療前後でUCGを施行した。著明な改善を認めたものは16例中3例(19%)、中等度および軽度改善のものはそれぞれ3例(19%)、7例(43%)の計13例(81%)になんらかのX線学的な改善を認めた。この13例のうち、著明な縮小を認めた2例を

Table 2. Improvement of subjective symptoms

Urinary symptoms	Grade of improvement*	No. of patients	
		8 weeks	16 weeks
Delay of starting time	0	11	12
	1	9	8
	2	0	0
Prolonged voiding time	0	16	15
	1	4	5
	2	0	0
Straining on urination	0	15	14
	1	5	6
	2	0	0
Forceless stream	0	14	15
	1	6	5
	2	0	0
Sense of residual urine	0	13	12
	1	7	8
	2	0	0

* 0: unchanged 1: one rank improvement 2: two rank improvement

Table 3. Results of rectal palpation and uroflowmetry

Examination	No. of patients (%)			
	Decreased	Unchanged	Increased	Unknown
Size of prostate	5 (25%)	15 (75%)	0	0
Residual urine	17 (85%)	1 (5%)	2 (10%)	0
Residual rate	12 (63%)	4 (21%)	3 (16%)	1
Maximum flow rate	3 (16%)	3 (16%)	13 (68%)	1

Table 4. Improvement on findings of uroflowmetry

Findings	No. of patients (%)
Markedly improved	2 (10%)
Moderately improved	3 (15%)
Slightly improved	9 (45%)
Unchanged	6 (30%)
Aggravated	0 (0%)
Total	20 (100%)

Table 5. Improvement on findings of urethrocytogram

Findings	No. of patients (%)
Markedly improved	3 (19%)
Moderately improved	3 (19%)
Slightly improved	7 (43%)
Unchanged	3 (19%)
Aggravated	0 (0%)
Total	16 (100%)

Fig. 1, 2 に示した。残りの3例は CMA 投与前後で変化を認めなかった (Table 5)。前立腺重量を Thumann の方法²⁾に従って治療前後で測定すると、治療終了時には治療前値の約80%までに減少し、この治療前後の減少の割合は統計学的に有意 ($P < 0.01$)であった。

5. 一般血液検査

CMA 投与前後に一般血液検査を施行した20例において、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板数の治療前値に対し、それぞれの治療終了時値が10%以上変動したものの頻度を求めた。

赤血球数、ヘマトクリットでそれぞれ3例 (15%) に、ヘモグロビンで2例 (10%) に、また血小板数で1例 (6%) に治療終了時値が治療前値の10%以上減少していたが、胃潰瘍の1例を除きすべて正常域内の変動であった。また治療前後で10%以上増加した症例もすべて正常域内の変動であった (Table 6)。

6. 血清生化学的検査および電解質検査

治療前後でそれぞれ測定した症例において、治療終了時値が治療前値の20%以上変動した症例の頻度を求めた。

アルカリフォスファターゼ、GOT および GPT は

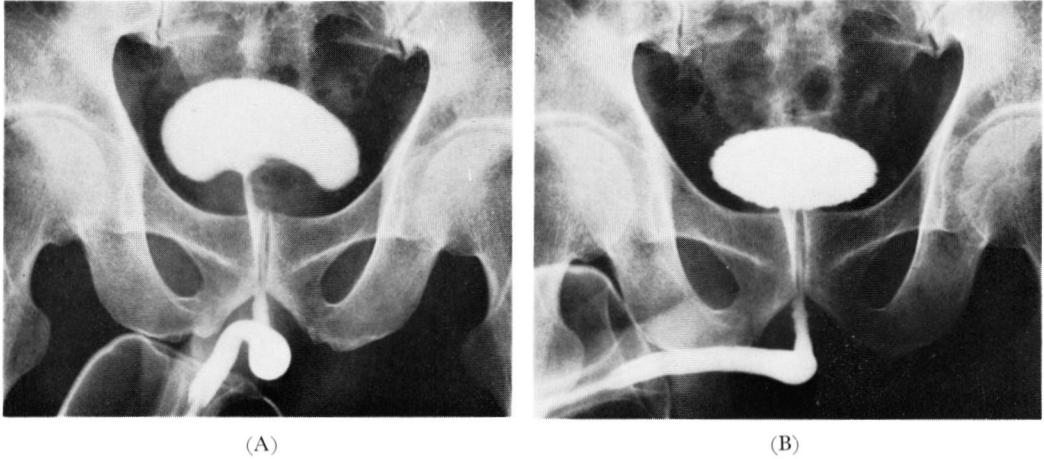


Fig. 1. Case No. 6, I.K. 67 Y.
 (A) before treatment. (B) after treatment, prostatic protrusion into the bladder was markedly decreased.

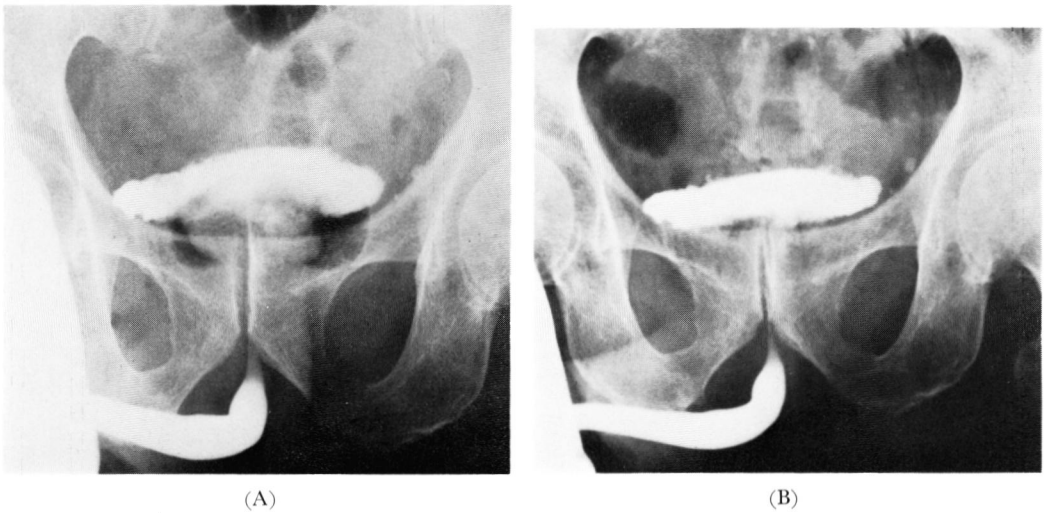


Fig. 2. Case No. 17, H.K. 81 Y.
 (A) before treatment. (B) after treatment, prostatic protrusion into the bladder was markedly decreased.

Table 6. Comparison of blood examinations between before and after treatment

Examination	Changes within 10%	Changes more than 10%	
		increase	decrease
RBC	15 (75%)	2 (10%)	3 (15%)
Ht	16 (80%)	1 (5%)	3 (15%)
Hb	17 (85%)	1 (5%)	2 (10%)
Platelet	8 (50%)	7 (44%)	1 (6%)

それぞれ18例中1例(6%), 1例(6%)および3例(17%)に治療前値の20%以上の増加を認め、またコレステロール、トリグリセライドもそれぞれ15例中1例(7%), 12例中2例(17%)に治療前値の20%以上の増加をみたが、いずれも正常域内の変動であった。

BUN、血清クレアチニンはそれぞれ18例中2例(11%), 5例(28%)に治療前値の20%以上の増加を認めた。これら症例のうち1例で、治療前値がBUN 12 mg/dl、クレアチニン 1.6 mg/dlであったものが治療終了時にそれぞれ24 mg/dl、2.0 mg/dlと軽度の上昇を認めたが、さらに1カ月後の再検査ではBUN 17 mg/dl、クレアチニン 1.5 mg/dlと、ほぼ治療前値に復した。血清電解質検査でも多少の変動は見られたが、いずれも正常域内であった(Table 7)。また服用中に胃部不快感を訴えた1例は、軽度であったため継続投与として経過観察、後日症状は軽快した。

以上のごとく安全性については、今回の20例においてはなんら忌むべき副作用は認められなかった。

7. 効果判定 (Table 8)

1) 自覚症状判定

著明改善例は認めなかったが、中等度改善4例(20%)、軽度改善9例(45%)であり、軽度改善以上の改善例は13例(65%)であった。

2) 他覚所見判定

著明改善、中等度改善、軽度改善例はそれぞれ順に2例(10%)、3例(15%)、9例(45%)であり、軽度改善以上の改善例は14例(70%)であった。

3) 総合効果判定

20例中、著明改善2例(10%)、中等度改善4例(20%)、軽度改善8例(40%)、不変6例(30%)であり、軽度改善以上の改善例は14例(70%)であった。また悪化例は認められなかった。

8. 有用性の判定

高度の有用性あり2例(10%)、中等度の有用性あり4例(20%)、軽度の有用性あり8例(40%)の計14例(70%)に有用性を認めた。なお、有害と判定された症例は1例もなかった。

考 察

前立腺肥大症の治療方法としては手術的療法がまず第一であるが²⁾、本症は老人性疾患の1つである点より合併症のために手術的療法が適応とならない症例も散見される。この場合は保存的療法の適応となり、臨床的に種々の薬物療法が行なわれる。この治療法の1つとして抗男性ホルモン作用を有するgestagen剤の投与に関してもすでに試みられ³⁻⁵⁾、その有用性が確認されている。

Table 7. Comparison of serum biochemical and electrolyte examinations between before and after treatment

Examination	Changes within 20%	Changes more than 20%	
		increase	decrease
Total protein	18 (100%)	0	0
Albumin	11 (100%)	0	0
ALP	8 (44%)	1 (6%)	9 (50%)
GOT	11 (61%)	1 (6%)	6 (33%)
GPT	12 (66%)	3 (17%)	3 (17%)
Cholesterol total	14 (93%)	1 (7%)	0
Triglyceride	10 (83%)	2 (17%)	0
BUN	14 (78%)	2 (11%)	2 (11%)
Creatinine	13 (72%)	5 (28%)	0
Na	17 (94%)	1 (6%)	0
K	15 (83%)	2 (11%)	1 (6%)
Cl	17 (94%)	1 (6%)	0

Table 8. Clinical efficacy of chlormadinone acetate for benign prostatic hypertrophy

Judgment	Markedly	Moderately	Slightly	Unchanged	Aggravated
Subjective symptoms	0 (0%)	4 (20%)	9 (45%)	7 (35%)	0 (0%)
Objective findings	2 (10%)	3 (15%)	9 (45%)	6 (30%)	0 (0%)
Synthetic observation	2 (10%)	4 (20%)	8 (40%)	6 (30%)	0 (0%)

一方、抗男性ホルモン剤の作用機序は、(1) 血中 androgen の低下、(2) 標的臓器である前立腺での receptor 阻害、(3) 血中 testosterone-estradiol binding globulin の増加、を介するものに大別される。gestagen 剤の1つである CMA は睾丸における testosterone 生合成の抑制と肝における testosterone の代謝亢進、すなわち A-ring reductase 活性の増加で、内因性 androgen を一過性に低下させるという補足的な作用とともに、主たる作用として前立腺における receptor 阻害作用を有するとされている⁶⁾。さらに CMA の投与量によっても作用機序は異なり、少量では直接的効果により前立腺の軽度萎縮が起こり、多量投与時には肝での testosterone 代謝亢進、睾丸 testosterone 生合成阻害などの間接的効果が加わる^{1,6)}。今回、著者らが検討した症例の投与量は1日 50 mg と少量投与で、睾丸や肝への影響は少ない⁶⁾。またラットに ³H-CMA を経口投与した時の血中総放射能の半減期は14時間であり⁶⁾、1日2回の投与で十分なレベルの血中濃度が維持できるものと考えられる。

臨床的に CMA とパラプロスト[®]との二重盲検法による有効率の比較では、パラプロスト[®]が50%前後に有効であったのに対して CMA は1日 75 mg 投与例で71%、50 mg で67%とパラプロスト[®]に比して有意の差を認め^{7,8)}、gestagen 剤の gestonorone caproate や TSAA-291 の有効率が約 70%^{4,5)}であるのに比して劣るものではない。今回の1日 50 mg、16週間投与の成績では、尿流測定と UCG による他覚所見の改善度が70~80%と明らかであり、自覚症状の改善は65%であった。総合効果判定では20例中14例(70%)に改善が認められ、二重盲検法による有効率の成績^{7,8)}を支持した。gestagen 剤の副作用としてポテンツの低下、gynecomastia、浮腫などがあげられるが、CMA ではポテンツの低下を約12%に認め、投与中止により回復する^{7,8)}。著者らの成績では CMA の治療前後に施行した一般血液検査、肝機能検査、腎機能検査ともに著変を認めず、またポテンツの低下も CMA 投与期間中とくに訴えなかった。

以上の臨床効果と副作用の有無より CMA は他の gestagen 剤の効果に劣るものではなく、経口投与が可能であるという大きな利点を持ち、有用な薬剤と考えられた。

結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科を受診した59~84歳までの前立腺肥大症に対して酢酸クロルマジノン 25 mg 錠 (プロスタール[®]錠

25) を1回1錠、1日2回経口投与、16週間の治療を行ない、以下のごとき成績を得た。

1) 臨床効果は20例中14例(70%)に認められた。症状悪化例は認められなかった。

2) 自覚症状の改善は20例中13例(65%)に認められた。

3) 他覚所見の改善は20例中14例(70%)に認められ、残尿量は20例中17例(85%)、最大尿流量は19例中13例(68%)、残尿率は19例中12例(63%)、UCG は16例中13例(81%)の改善を認めた。

4) 一般血液検査、肝機能検査、腎機能検査において胃潰瘍の1例で治療終了時に治療前値の10%以上の一般血液検査所見の変動を、また他の1例に腎機能検査で治療終了時に一過性の上昇を認めたが、その他に明らかな影響はみられなかった。

以上の試験成績より、酢酸クロルマジノン 25 mg 錠 (プロスタール[®]錠25) は前立腺肥大症治療剤として有用な薬剤であると評価した。

文 献

- 1) 三枝 衛・ほか：Chlormadinone acetate のラット前立腺萎縮作用。基礎と臨床，**11**：550~555, 1977.
- 2) Thumann, R. G.: Estimation of the weight of the hyperplastic prostate from the cystourethrogram. *Am. J. Roent.*, **65**：593~595, 1951.
- 3) Geller, J. et al.: Therapy with progestational agents in advanced benign prostatic hypertrophy. *J.A.M.A.*, **210**：1421~1427, 1969.
- 4) 九州大学泌尿器科研究グループ：前立腺肥大症に対する SH-582 (Gestonorone Caproate) の臨床効果 (第3報)。西日泌尿，**40**：593~599, 1978.
- 5) 近藤 厚・ほか：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.
- 6) 伊藤善一・ほか：酢酸クロルマジノンのアンチアンドロゲン作用—特にその作用機序解明に関する研究—。日泌尿会誌，**68**：537~552, 1977.
- 7) 志田圭三・ほか：前立腺肥大症に対する Chlormadinone Acetate (CMA) の治療効果—二重盲検法による Paraprost との比較—。臨床薬理，**8**：3~16, 1977.
- 8) 志田圭三・ほか：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.

(1980年12月15日迅速掲載受付)