

前立腺肥大症に対する黄体ホルモン剤療法の検討

新潟大学医学部泌尿器科学教室（主任：佐藤昭太郎教授）

桜井 叢 人*
狩野 健 一**
安食 悟 朗**
佐藤 昭 太 郎***

新潟県立ガンセンター新潟病院泌尿器科（部長：阿部礼男博士）

姉崎 衛

TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY WITH
A PROGESTATIONAL AGENT, GESTONORONE CAPROATE,
WITH SPECIAL REFERENCES TO LONG-TERM CLINICAL
RESULTS AND ELECTRON MICROSCOPIC FINDINGS

Shigeto SAKURAI, Ken-ichi KANO, Goro AJIKI and Shotaro SATO

*From the Department of Urology, Niigata University School of Medicine, Niigata
(Director: Prof. Dr. S. Sato, M.D.)*

Mamoru ANEZAKI

*From the Department of Urology, Prefectural Cancer Center, Niigata Hospital
(Director: Dr. N. Abe, M.D.)*

Forty-one patients with benign prostatic hypertrophy where prostatectomy was not indicated from some reasons were treated with gestonorone caproate, a progestational agent. As the scheduled program it was administered intramuscularly 300 mg once a week for ten weeks, but, if necessary, it was continued for a longer period.

At the end of the treatment somehow beneficial effects were clinically verified in 32 cases (78.0%) of them. A follow-up study was made as to ascertain long-term results after the treatment. The results revealed that, of 28 cases pursued, 23 cases (82.2%) reported to have satisfactory conditions of micturition.

Characteristic findings by electron microscopic examination of the prostatic tissue after the treatment with gestonorone caproate were markedly enlarged intercellular spaces between adjacent epithelial cells and an abundance of fibroblasts and collagenous fibers in the stroma.

Treatment with gestonorone caproate may be recommended in some cases of benign prostatic hypertrophy, where prostatectomy could not be indicated from some reasons, because of the verified clinical effects and absence of any significant side-effect.

* 講師, ** 助手, *** 教授

は じ め に

目下のところ、前立腺肥大症の治療手段としては腺腫の摘除手術（経尿道的切除術を含む）が比較的安全な、かつ効果が最も確実な方法とみなされている。しかし、実際に診療のさいにいつもこれが実施できるとは限らない。なかには高齢で種々の合併症を有するために手術が不可能な症例があり、またいかにしても手術を希望しない患者がしばしば経験されるからである。これらのことは前立腺肥大症患者の実態を概観すればよくわかる。新潟大学泌尿器科では1969年1月から1972年12月までの4年間に前立腺肥大症の患者121名が入院、加療された（Table 1）。年齢は最低54歳か

Table 1. 前立腺肥大症（新大：1969年～1972年）

	症 例 数	年 齢	平均年齢
総 数	121	54～92	70.7
手 術 症 例	104	54～92	68.7
非 手 術 症 例	17	68～87	79.0

ら最高92歳まで分布し、平均70.7歳であった。手術に先立っての検査で心血管系障害を主とする合併症が発見された患者は症例の83.5%、101例に達し、とくに80歳以上の高齢者は全例になんらかの合併症が見いだされた（Table 2）。これといった合併症がみられなかったのはわずか20例、16.5%に過ぎなかった。これら合併症を有する患者を含めて104例に腺腫の摘除ないし切除がおこなわれた。手術症例の平均年齢（68.7歳）と非手術症例のそれ（79.0歳）との間には明ら

Table 2. 前立腺肥大症における合併症

年 代 別	51～60	61～70	71～80	81～90	91～100	計
症 例 総 数	14	48	44	14	1	121
心 電 図	7	19	28	10	1	65
%	50.0	39.6	63.6	71.4	100	53.7
腎 機 能	3	12	16	12	1	44
%	21.4	25.0	36.4	86.6	100	36.5
高 血 圧	3	18	12	3	1	37
%	21.4	37.5	27.3	21.4	100	30.6
呼 吸 器	0	7	13	5	1	26
%	0	14.6	29.5	38.7	100	21.5
脳 神 経	1	4	5	1	0	11
%	7.1	8.3	11.4	7.1	0	9.1
糖 尿	2	2	5	0	0	9
%	14.3	4.2	11.4	0	0	7.4
そ の 他	1	4	13	5	0	23
%	7.1	8.3	29.5	35.7	0	19.0
合併症あり	10	37	39	14	1	101
%	71.4	77.0	88.6	100	100	83.1
合併症なし	4	11	5	0	0	20
%	28.6	22.9	11.4	0	0	16.9

な違いがみられた。手術症例における入院中の死亡は3例（2.9%）にみられたが、種々の事情から手術のできなかった非手術症例でも1例（5.9%）はほとんど有効な治療をおこないえうちに死亡した。

このような事情からすれば、手術療法ほど有効、かつ適確でないとしても、何かこれに次ぐ治療手段が望まれる。最近、Geller et al. (1965)⁵⁾の前立腺肥大症に対する黄体ホルモン剤療法の報告以来、わが国においてもこの方面の成績が注目されるようになった。われわれも1969年以来手術が不可能、もしくは希望しなかった患者に対し gestonorone caproate (17-alpha-hydroxy-19-norprogesterone caproate) の投与をおこなって、短期間ながらかなりの効果を収めてこれを報告した²⁵⁾。今回はさらに症例数を増し、より長期間の結果をまとめて報告する。

症例および方法

効果を確かめえた症例は新潟大学泌尿器科において治療した19例と新潟県立ガンセンター泌尿器科で取扱った22例をあわせた計41例であった（Table 3）。対象症例の年齢は最低61歳、最高87歳で、平均75.3歳であった。これは新潟大学泌尿器科における前立腺肥大症患者全体の平均年齢より若干高かった。Table 3に見るごとく、大多数の症例で心血管系障害を主とした種々の合併症を有していた。

Gestonorone caproate の投与法は原則として週1回 300 mg の筋注をおこない、計10回をもって1クールとした。症例の状況に応じて投与が中止されたり、あるいはさらにクールを追加したりしたため、総投与量は最低 900 mg ないし最高 8,100 mg であった。

治療効果を知るために治療前から治療中、さらに治療終了後まで定期的に臨床症状のチェック、残尿の測定、直腸診および尿道レ線撮影などの検討をおこなった。そしてクール前後の成績を比較した。さらに治療終了して退院後の状況をアンケートによって調査した。

他の姑息的治療法による場合の成績を対照として知るために、別に新潟県立新発田病院、長岡赤十字病院および小千谷総合病院の各泌尿器科で本剤以外の保存的処置が進められた前立腺肥大症症例22例の経過を調べた。

なお、一部の症例では組織学的検査がおこなわれ、またオスミウム酸固定、酢酸ウランと鉛の二重染色による電子顕微鏡の観察も実施された。また、最近の症例について尿中17ケステロイド分画およびプレグナンジオールをガスクロマトグラフィーにより測定した。

Table 3. 症 例

番号	症 例	年齢	症 状	投与量 (mg)	残尿量 (ml)	直 腸 診	合 併 症
1	I. S.	72	尿 閉	4,500	850	鷺 卵 大	脳動脈硬化症
2	M. T.	66	頻 尿	3,000	50	ク ル ミ 大	心 不 全
3	S. K.	83	尿 閉	3,000	500	ク ル ミ 大	心 不 全
4	K. S.	76	尿 閉	3,000	900	鷺 卵 大	腎機能不全
5	T. Z.	75	尿 閉	4,500	350	鷺 卵 大	動脈硬化症
6	K. T.	68	排 尿 困 難	900	0	鷄 卵 大	—
7	W. T.	64	尿 閉	1,500	660	鷄 卵 大	腎機能不全
8	T. K.	79	尿 閉	4,500	520	小 鷄 卵 大	動脈硬化症
9	H. S.	61	排 尿 困 難	900	160	ク ル ミ 大	脳出血後
10	T. S.	80	尿 閉	1,200	1,000	小 鷄 卵 大	心不全, 前立腺癌
11	H. I.	61	尿 閉	3,000	140	—	直腸癌術後
12	S. S.	77	尿 閉	2,100	580	—	直腸癌術後
13	Y. T.	82	尿 閉	3,500	1,200	小 鷄 卵 大	—
14	A. S.	75	排 尿 困 難	2,100	160	小 鷄 卵 大	肺 結 核
15	O. S.	78	頻 尿	3,600	20	鷄 卵 大	ページェット氏病
16	M. Y.	77	排 尿 困 難	3,000	120	小 鷄 卵 大	脳軟化症
17	O. K.	76	尿 閉	3,000	320	小 鷄 卵 大	全身衰弱
18	S. Z.	88	排 尿 困 難	900	40	鷄 卵 大	動脈硬化症
19	A. T.	81	尿 閉	2,100	600	鷄 卵 大	全身衰弱
20	K. G.	68	尿 閉	3,000	900	超 鷄 卵 大	全身衰弱
21	O. K.	68	排 尿 困 難	3,000	80	小 鷄 卵 大	—
22	O. Y.	82	頻 尿	3,000	50	鷄 卵 大	心 不 全
23	O. K.	77	尿 閉	3,900	450	鷄 卵 大	心 不 全
24	M. S.	82	尿 閉	4,800	630	鷄 卵 大	肺 化 膿 症
25	O. K.	73	排 尿 困 難	4,500	180	鷄 卵 大	肺 結 核
26	S. S.	61	排 尿 困 難	3,000	200	ク ル ミ 大	—
27	I. S.	72	排 尿 困 難	2,400	350	ク ル ミ 大	—
28	Y. T.	68	尿 閉	4,500	400	鷄 卵 大	脳出血後
29	H. N.	74	尿 閉	3,000	1,000	小 鷄 卵 大	肺 結 核
30	S. T.	87	頻 尿	2,000	40	小 鷄 卵 大	—
31	M. B.	80	尿 閉	1,200	260	ク ル ミ 大	心 不 全
32	K. T.	79	排 尿 困 難	2,700	40	ク ル ミ 大	心 不 全
33	I. I.	74	尿 閉	1,200	300	超 鷄 卵 大	脳出血後
34	M. N.	84	排 尿 困 難	3,000	0	小 鷄 卵 大	—
35	M. T.	69	排 尿 困 難	3,600	50	ク ル ミ 大	食道癌
36	H. K.	79	尿 閉	2,200	850	超 鷄 卵 大	心 不 全
37	S. T.	68	排 尿 困 難	2,100	40	ク ル ミ 大	—
38	Y. K.	82	尿 閉	6,000	720	超 鷄 卵 大	心 不 全
39	H. S.	87	尿 閉	5,400	600	鷄 卵 大	心 不 全
40	M. T.	79	尿 閉	8,100	400	鷄 卵 大	肺 癌
41	N. H.	69	尿 閉	4,500	420	小 鷄 卵 大	脳動脈硬化症

結 果

1) 治療成績

クール終了時におけるこれら41例の症状および主要所見の変化をまとめて Table 4 に掲げた。ここで残尿量についてはほぼ半量以上減少したものを (+) で

示し、そうでないものは (-) で示した。直腸診における (++) は明らかな縮小, (+) は若干の縮小, さらに (-) は不変を表わす。尿道撮影については (++) は明らかな改善, (+) は若干の改善, さらに (-) は不変を示した。以上の諸項目をあわせて総合的に判断し, 著効をみられたものを (++) , 有効であったも

のを(+)、そして無効を(-)で表わした。

自覚症状に関しては、ずっと留置カテーテル設置が必要であって、手術にきりかえざるをえなかった2例を除く39例中32例(82.1%)になんらかの改善がみら

れた。そして、尿閉で来院した24例中21例(87.8%)が自然排尿可能となった。残尿量は、本治療前後にわたって正確に記載されている38例中29例(76.3%)において有意義な減少が認められた。腺腫についての客

Table 4. 結 果

症例	症 状	残 尿 量	直腸診	尿道撮影	副作用	効果
1	不 変	630	(-)	(+)	(+)	(-)
2	改 善	0	(+)	(-)	(-)	(+)
3	不 変	570	(-)	(-)	(-)	(-)
4	一 留置	—	(+)	(+)	(-)	—
5	改 善	40	(+)	(+)	(-)	(+)
6	不 変	0	(-)	(-)	乳房痛	(-)
7	一 留置	—	(-)	(-)	(-)	—
8	改 善	40	(+)	(+)	(-)	(+)
9	改 善	0	(+)	(-)	(-)	(+)
10	改 善	0	(+)	(-)	(-)	(+)
11	改 善	60	(+)	(-)	(-)	(+)
12	改 善	20	(+)	(-)	(-)	(+)
13	改 善	20	(+)	(-)	(-)	(+)
14	不 変	100	(-)	(-)	(-)	(-)
15	改 善	16	(-)	(-)	(-)	(+)
16	改 善	3	(+)	(-)	(+)	(+)
17	改 善	0	(+)	(+)	(+)	(+)
18	不 変	—	—	—	(-)	(-)
19	改 善	60	(+)	(-)	(-)	(+)
20	改 善	15	(+)	(+)	(+)	(+)
21	改 善	20	(+)	(-)	(-)	(+)
22	改 善	30	(-)	(+)	(-)	(+)
23	改 善	8	(+)	(-)	(-)	(+)
24	不 変	500	(-)	(-)	(-)	(-)
25	改 善	0	(+)	(+)	(-)	(+)
26	改 善	0	(+)	(+)	肥 満	(+)
27	改 善	0	(+)	(-)	(+)	(+)
28	改 善	30	(+)	(+)	(-)	(+)
29	改 善	30	(+)	(+)	(-)	(+)
30	改 善	6	(+)	(-)	(-)	(+)
31	改 善	50	(+)	(-)	(-)	(+)
32	改 善	0	(+)	(-)	(-)	(+)
33	改 善	30	(+)	—	(-)	(+)
34	改 善	—	—	—	(-)	(+)
35	不 変	90	(-)	(-)	(-)	(-)
36	改 善	100	(+)	(-)	(-)	(+)
37	改 善	0	(+)	(-)	(-)	(+)
38	改 善	20	(+)	(-)	(-)	(+)
39	改 善	60	(+)	(-)	(-)	(+)
40	改 善	0	(+)	(+)	(+)	(+)
41	改 善	0	(+)	(-)	(-)	(+)
計	32/39	29/38	11/36	10/28	2/41	32/39

Table 5. 予 後

症例	投与前 残尿量	終了時 効果	期間 (月)	予 後	予後 判定
1	850	(-)	3	死亡(脳出血)	—
2	50	(+)	48	良好	(+)
3	500	(-)	48	良好	(+)
4	900	—	—	前立腺摘除術	—
5	350	(+)	46	排尿困難	(+)
6	0	(-)	—	前立腺摘除術	—
7	660	—	—	前立腺摘除術	—
8	520	(+)	29	死亡(老衰)	—
9	160	(+)	—	TUR	—
10	1,000	(+)	—	去勢術	—
11	140	(+)	—	TUR	—
12	580	(+)	29	良好	(+)
13	1,200	(+)	28	頻尿	(+)
14	160	(-)	—	前立腺摘除術	—
15	20	(+)	28	良好	(+)
16	120	(+)	3	死亡(心不全)	—
17	320	(+)	26	良好	(+)
18	40	(-)	25	良好	(+)
19	600	(+)	24	良好	(+)
20	900	(+)	24	良好	(+)
21	80	(+)	20	良好	(+)
22	50	(+)	12	死亡(肺炎)	—
23	450	(+)	19	やや良好	(+)
24	630	(-)	19	留置	(-)
25	180	(+)	18	不明	—
26	200	(+)	17	良好	(+)
27	350	(+)	8	尿閉→前立腺摘除術	(-)
28	400	(+)	17	頻尿	(+)
29	1,000	(+)	1	死亡(心不全)	—
30	40	(+)	17	頻尿	(+)
31	260	(+)	10	良好	(+)
32	40	(+)	8	やや良好	(+)
33	300	(+)	7	尿閉	(-)
34	0	(+)	7	良好	(+)
35	50	(-)	7	良好	(+)
36	850	(+)	3	良好 死亡(脳軟化症)	(+)
37	40	(+)	2	不良	(-)
38	720	(+)	2	尿閉	(-)
39	600	(+)	2	やや良好	(+)
40	400	(+)	1	頻尿	(+)
41	420	(+)	1	良好	(+)
計		32/39	平均 16		23/28

観的な所見を示す直腸診および尿道撮影では当然のことながら変化はそれほど大きくなかった。すなわち、直腸診による腺腫の大きさは36例中著明な縮小1例および若干の縮小10例にとどまり、尿道レ線像でも28例中10例に多少の縮小の所見がみられたに過ぎなかった。全体としてみると、途中で手術に切り換えられた2例を除き、39例中著効11例、有効21例および無効7例であった。手術に切り換えられた2例を無効群に含めても41例中32例（78.0%）に何らかの効果が認められたことになる。

副作用として1例において乳房痛が、また他の1例で肥満の訴えがあったが、とくに重篤なものはみられなかった。2例において投与後に血清トランスアミナーゼの軽度上昇が測定された。これらはいずれも正常

上限をわずかに越す程度で投与が中止されたらすぐに上昇はみられなくなった。対象が高齢者であったためか、とくに性欲の減退を訴えた患者はなかった。

2) 予後調査

上記の途中で手術に切り換えられた2例のほか、無効の2例および有効の3例でその後に手術がおこなわれた。有効例の2例にはTURがおこなわれ、1例では前立腺癌の疑いから去勢術が施行された。これら7例を除く34例に退院後の状況をアンケートによって調査した。1例のみ未回答で消息不明であったが、残り33例で何とかその後の状況を知りえた（調査率97.1%）（Table 5）。治療終了後の経過期間は最高48カ月、最低1カ月で平均16カ月であった。

33例中6例（18.2%）が死亡していた。治療終了後

Table 6. 対 照 群

番号	症 例	年齢	初 診 時		治 療	期間 (月)	結 果			判 定
			症 状	残尿			症 状	残尿		
1	I. E.	72	排 尿 困 難	—	Eviprostat	85	不 変	—	(—)	
2	T. H.	73	尿 閉	—	Eviprostat 留置	67	不 変	—	(—)	
3	H. Y.	77	尿 閉	—	Eviprostat 留置	55	不 変	—	(—)	
4	T. N.	68	夜 間 頻 尿	—	Eviprostat	51	不 変	150	(—)	
5	Y. S.	76	尿 閉	—	Eviprostat 留置	44	不 変	—	(—)	
6	M. K.	83	頻 尿	—	Eviprostat	41	不 変	—	(—)	
7	M. H.	79	尿 閉	470	Eviprostat 留置	36	不 変	250	(—)	
8	S. K.	78	尿 閉	550	Eviprostat 留置	36	不 変	—	(—)	
9	R. Y.	72	夜 間 頻 尿	—	Eviprostat	20	不 変	—	(—)	
10	K. A.	64	排 尿 困 難	—	Eviprostat	19	不 変	—	(—)	
11	K. F.	65	排 尿 困 難	600	Eviprostat 導尿	19	改 善	0	(+)	
12	K. M.	63	排 尿 困 難	—	Eviprostat	18	不 変	—	(—)	
13	F. I.	65	排 尿 困 難	—	Eviprostat	13	悪 化	—	(—)	
14	S. O.	80	排 尿 困 難	—	Eviprostat	12	不 変	—	(—)	
15	K. W.	81	尿 閉	680	Eviprostat 導尿	10	不 変	550	(—)	
16	E. N.	70	排 尿 困 難	—	Eviprostat 留置	8	不 変	—	(—)	
17	S. K.	84	排 尿 困 難	550	Eviprostat 導尿	7	悪 化	—	(—)	
18	S. M.	74	尿 閉	200	Eviprostat 留置	5	改 善	0	(+)	
19	T. K.	64	排 尿 困 難	—	Eviprostat	3	改 善	—	(+)	
20	S. Y.	73	頻 尿	—	Eviprostat	2	不 変	5	(—)	
21	M. S.	61	尿 閉	200	Eviprostat 留置	1	不 変	250	(—)	
22	K. K.	71	排 尿 困 難	190	Eviprostat 導尿	1	不 変	—	(—)	
平 均		72.4	平 均			25	計			3/22

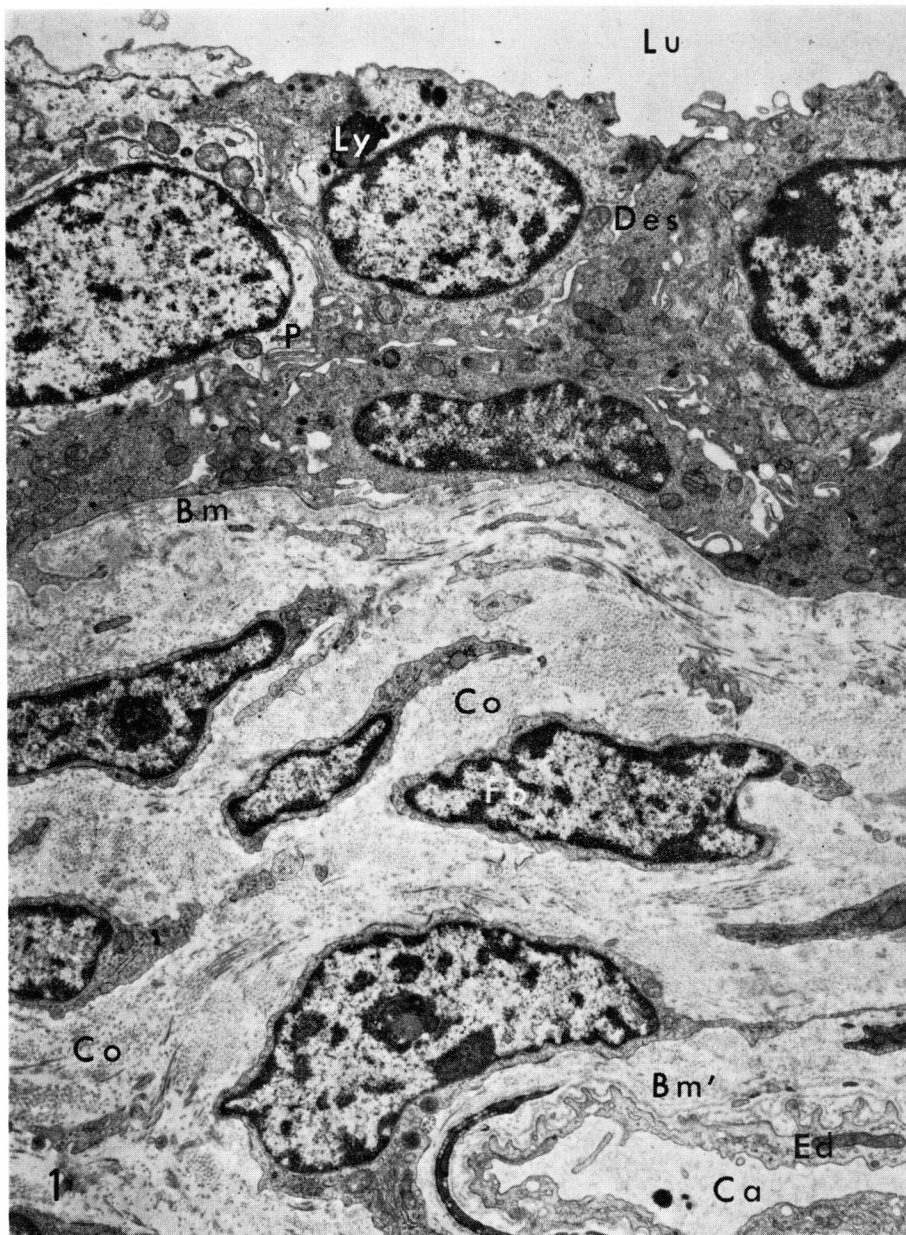


Fig. 1. 上皮は基底膜 (Bm) に接する横に長い細胞とその上に乗る内腔 (Lu) に面する細胞よりなる。これらの細胞はたがいにデスモゾーム (Des) で結合し、細胞間隙には突起 (P) を出し、ライソゾーム (Ly) を有する細胞もある。基底膜下には線維芽細胞 (Fb) や膠原線維 (Co) が多い。毛細血管 (Ca) の内皮細胞 (Ed) は基底膜 (Bm') に向かって突起を出している。×7,000

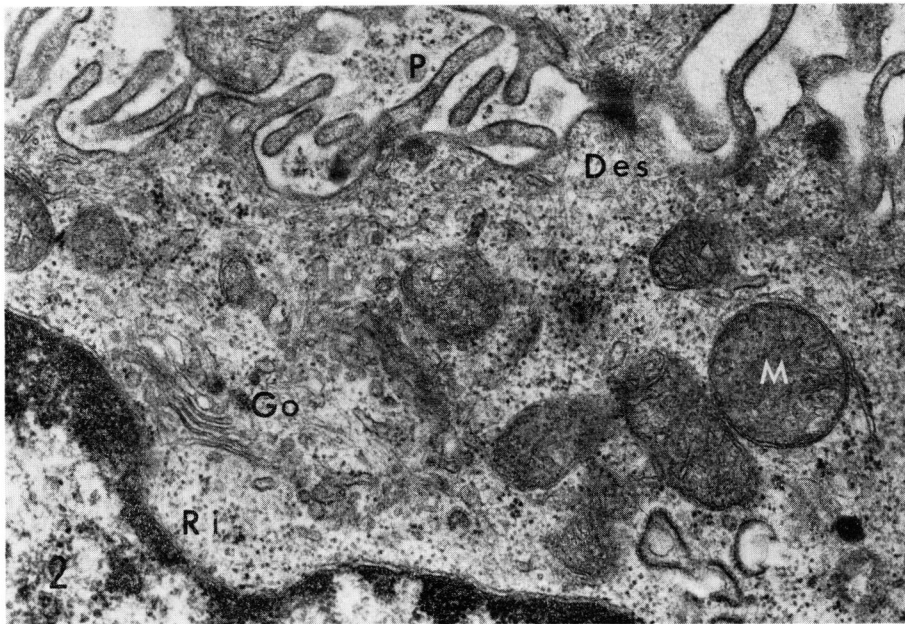


Fig. 2. 上皮細胞はデスモゾームで結合し、広い細胞間隙にはこれらの細胞の突起が多数認められる。胞体内には遊離リボゾーム・(Ri)が多く、ミトコンドリア (M) やゴルジ装置 (Go) もみられる。×18,000

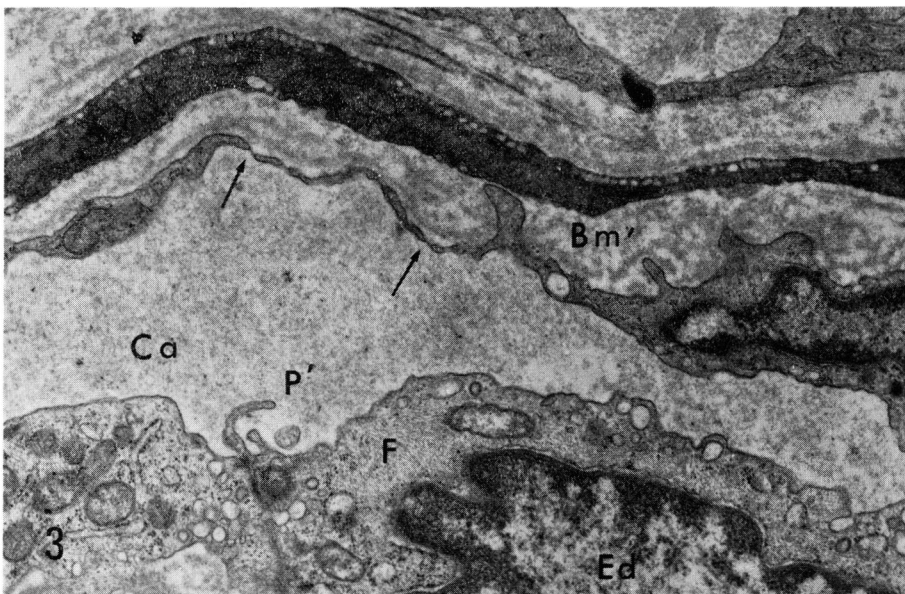


Fig. 3. 毛細血管 (Ca) の内皮細胞 (Ed) はところどころに小孔 (矢印) を有している。内腔に向かって境界褶襞 (P') を出し、あるいは走行の乱れた基底膜 (Bm') に向かって突起を出している。内皮細胞の核のくびれた部位に線維 (F) が存在している。×15,000

1年以上の期間を経た症例23例中5例(21.7%)が心不全その他の原因で死亡していた。死亡例中の1例は死亡直前までの排尿状況が把握されているので、これを含めた28例のその後の排尿状況を知ることができた。これら28例のうち24例はさきの治療終了時の判定で著効ないし有効であった症例で、4例は無効例であった。排尿状態良好との回答が23例(82.2%)にえられた。尿閉をきたして来院した症例17例中14例(82.3%)が自然排尿可能であった。無効例の4例中3例が排尿良好であり、他方有効例中の4例(16.7%)がふたたび尿閉をきたしたり、排尿状態不良という回答をよこしていた。

3) 対照例での結果

対照例(Table 6)では留置カテーテルを用いたほか、抗生剤やその他の薬剤投与がおこなわれた。患者22例の年齢は最低61歳、最高84歳で、平均72.4歳であった。経過観察期間は最低1ヵ月、最高6年7ヵ月、平均25ヵ月であった。改善と判定されるものが22例中3例(13.6%)に過ぎず、尿閉例8例中1例(12.5%)が自然排尿可能となっただけであった。

4) 電子顕微鏡所見補遺

すでに前報²⁵⁾において組織学的に腺上皮細胞の萎

縮、腺腔の狭小化および乳頭状突起の減少などがみられること、そして超微構造では上記所見に応じて細胞質の萎縮、分泌空胞の著明な減少ならびにライソゾーム、粗面小胞体およびミトコンドリアなど細胞小器官の稀少化が確かめられたことを報告した。その後さらに gestonorone caproate 投与後の腺腫細胞の変化について若干の知見がえられたのでここに記載する。

上皮：基底膜に接して、染色質の多い横に細長い核を有し、胞体も横に長い細胞がしばしば認められた。この細胞の胞体はやや電子密度が高く、比較的細胞小器官が少ないが、遊離リボゾームが多くみられた。そのほかに基底膜あるいは前述の細胞の上に乗る背の低い2種類の細胞が認められた。一つは、ほぼ楕円形で染色質の少ない核を有し、遊離リボゾームが少なく胞体の明るい細胞で、他はより染色質の多い楕円形の核を有し、胞体の電子密度が高い細胞であった。両者の間で細胞小器官にほとんど差はみられなかった。また、両者とも腺腔に面した遊離縁に微絨毛を欠いていた(Fig. 1)。ミトコンドリアは円形ないし楕円形で、クリステは一般に少なかった。ゴルジ装置の発達はいずれも良好ではなかった。微細小管や線維が走っている細胞もみられたが、分泌空胞はほとんど認められな

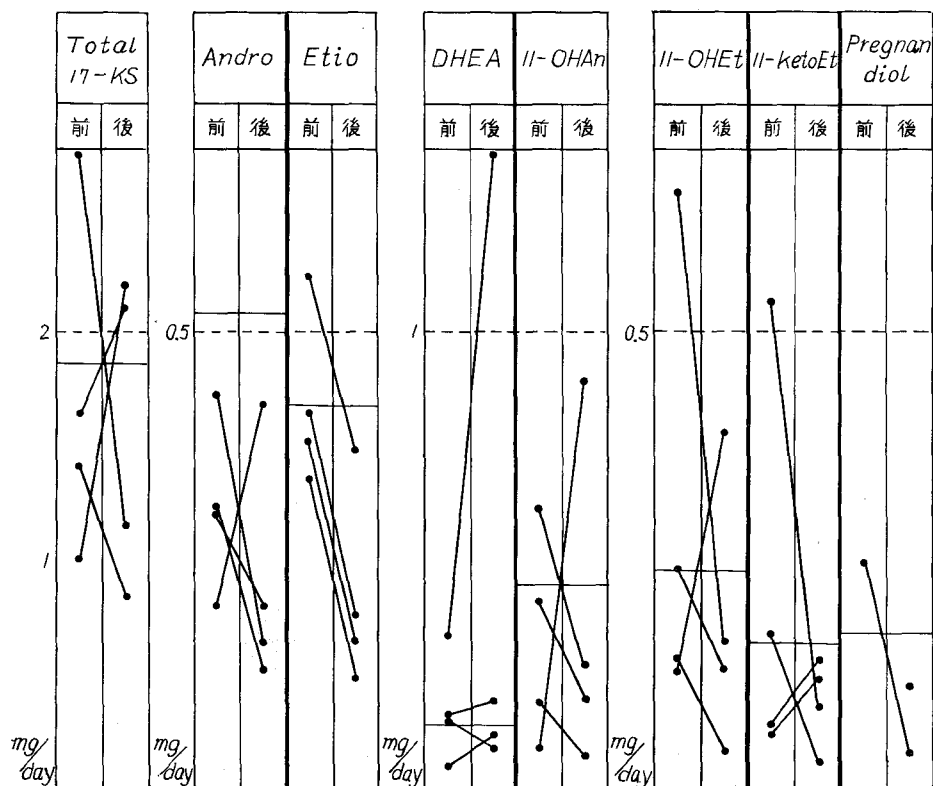


Fig. 4. Gestonorone caproate 投与前後における尿中総 17-KS, 17-KS 分画および pregnanediol.

Table 7. Gestonorone caproate 投与前後における尿中総 17-KS, 17-KS 分画および pregnanediol.

番号	症 例	前・後	Total 17-KS	Andro	Etio	DHEA	11-OHAn	11-OHEt	11-KetoEt	Pregnanediol
28	Y. T.	前後	1.41 0.84	0.31 0.13	0.34 0.12	0.05 0.12	0.41 0.20	0.24 0.13	0.07 0.14	
29	H. N.	前後	1.06 2.20	0.20 0.42	0.41 0.19	0.16 0.19	0.09 0.89	0.13 0.39	0.06 0.12	
33	I. I.	前後	1.64 2.11	0.43 0.16	0.38 0.16	0.34 1.39	0.19 0.07	0.14 0.04	0.17 0.03	0.11
38	Y. K.	前後	2.79 1.15	0.30 0.20	0.56 0.37	0.15 0.09	0.61 0.27	0.65 0.14	0.53 0.09	0.25 0.04
前立腺肥大症平均			1.86	0.52	0.42	0.14	0.45	0.24	0.16	*0.17

平均値：前立腺肥大症11例12回測定の前平均

単位：mg/day

*：前立腺肥大症4例の前平均

った。各上皮細胞間の細胞間隙は比較的広く、ここにしばしば多数の細胞突起が認められた (Fig. 2)。

間質：投与前の所見と比較すると、線維芽細胞や膠原線維が多く (Fig. 1)、これらの間に平滑筋が存在していた。毛細血管の内皮細胞は小孔を有し、内腔に向かって境界褶皺 (marginal fold) が認められた。また基底膜に面した部分にも突起があり、基底膜の走行の乱れが明らかに認められた (Fig. 1, 3)。

5) 尿中17ケテストロイドおよびその分画

4例で gestonorone caproate 治療の前後において尿中の17ケテストロイドおよびその分画が測定された。2例ではまた pregnanediol が測定された。これらの結果は Table 7 および Fig. 4 に示すごとくであるが、いずれにしても症例が少なく、結論は出ていない。17ケテストロイド分画ではアンドロステロンとエチオコラノロンでやや減少する傾向があったが、他では一定の傾向が示されなかった。

考 察

1) 臨床効果

前立腺肥大症の治療に用いるべき anti-androgens として種々のプロゲステロン製剤が使用された。1965年 Geller et al.⁵⁾ は hydroxyprogesterone caproate を用いて前立腺症の臨床症状の改善、残尿の減少、腺腫の縮小ならびに組織像および電顕像上、腺上皮萎縮所見の確認などができたと報告した。かれら⁷⁾ は1969年に臨床効果について再検討をおこなったが、やはり臨床的效果を確認している (このさい、1部では chlor-madinone acetate も用いられていた)。その後も hydroxyprogesterone caproate の経験は Weinberg (1968)³⁷⁾、Tinunin (1969)³⁴⁾、Scultéty et al. (1973)²⁷⁾ および Steckelmacher (1973)³⁰⁾ によって発表された。これらのうち、Weinberg 以外はいずれ

もかなりの臨床効果を得ている。Weinberg の発表³⁷⁾ について Geller et al. (1969)⁷⁾ は該剤使用量が低量であることおよび対象症例が適切でないことを指摘した。

Lebech and Nordentoft (1967)¹³⁾ は megestrol acetate (6-dehydro-6-methyl-17- α -acetoxyprogesterone) を使用した。同じく排尿状態など臨床上的かなりの効果をみたが、腺腫そのものへの影響ははっきりしていない。Medroxyprogesterone acetate の臨床経験はその後さらに Sesia et al. (1970)²⁸⁾、Menozzi e Debbia (1970)¹⁸⁾、Apicella e Romanelli (1971)²⁹⁾ および Maltoni e Zoli (1972)¹⁶⁾ によって報告されている。ことに Maltoni e Zoli¹⁶⁾ は122例におよぶ症例をまとめ、著効12.2%、良好68.2%およびやや良ないし無効19.6%とした。

Gestonorone caproate による最初の治験報告は Vahlensieck und Gödde (1968)³⁵⁾ によりなされた。かれらをはじめ Luciani e Frizzi (1969)¹⁴⁾、Nuri und Hochberg (1970)²²⁾ および Aubrey and Khosla (1971)⁹⁾ の報告ならびに本邦における十数篇の発表^{9-12, 19-21, 23, 31-33, 36)} ではいずれも注目するに足る臨床効果が得られている。Aubrey and Khosla⁹⁾ は疑薬による二重盲験法を試み、自覚的にもまた他覚的にも本剤使用でより効果を認め、さらに尿道レ線撮影に基づく計測でも有意な縮小を確かめた。

このほか、Wolf and Madsen (1968)³⁸⁾ は 17- α -ethynyl-19-nortestosterone および 17- α -(2-methyl)-19-nortestosterone を、そして Hald and From (1972)⁸⁾ は 19-norprogesterone を試用したが、両者ともほとんど効果を認めなかった。他方、cyproterone acetate を用いた Scott and Wade (1969)²⁶⁾ ならびに chlor-madinone acetate を用いた志田ら (1972)²⁹⁾ はそれぞれかなりの効果を収めた。

同一の著者で、2, 3種類の薬剤を比較した発表が若干ある。これを見ると、Vahlensieck und Godde (1968)³⁵⁾ は norethisterone acetate, gestonorone caproate および cyproterone acetate の3者を比較し、gestonorone caproate が最も効果的であったとし、Geller et al. (1969)⁷⁾ は hydroxyprogesterone および chlormadinone acetate の両者に効を認めた。Steckelmacher (1973)³⁰⁾ は hydroxyprogesterone caproate, gestonorone caproate および medroxyprogesterone acetate の3者を試み、hydroxyprogesterone を最も効果的とし、gestonorone にほとんど効果を認めていないので、必ずしも一様の成績が示されているとはいえない。

2) 遠隔成績について

Geller et al.⁵⁾ は1965年に hydroxyprogesterone caproate の治療効果に関して 最初の発表をおこなったが、1969年にさらに再検討の結果を発表した⁷⁾。再検討を必要としたのは 1) 症例選択の基準に一定の範囲がなく、判断がむずかしかったこと、2) 適切な対照症例がなかったこと、3) 腺腫容量の判定に若干の疑義があったこと、および 4) 組織片の採集法に疑問があったことなどであった。再検討の結果、臨床効果はやはり決定的に優れていた。そして組織学的に腺管の縮小、上皮細胞の扁平化および乳頭状構造の減少を確認した。ここで臨床的に注目すべきは投薬中止後の状況であって、これを追跡調査した結果、1年以上におよんでも改善した臨床症状が持続したことである。本剤の効果は投与期間中のみに限らず、終了後も持続的とみられた。尿道線像による効果の判定は放棄された。Steckelmacher (1973)³⁰⁾ の4年間にわたる同剤の経験でもほぼ同様であった。頻尿、排尿困難、夜間頻尿や尿線の強さという臨床症状によく奏効したが、直腸診による縮小はみられなかった。33例中20例で正常な排尿が回復され、うち8例にその後の3年間に再発がみられた。しかしその中の3例はふたたびプロゲステロン剤の投与で回復したという。腺腫の充血を去り、排尿筋の収縮と排尿時の膀胱頸部の開大を促進するものとして、手術に代わりうるものではないが、手術が危険な場合には試みてみるべきものとした。

このような見地からわれわれは治療終了後の状況を追跡調査した。排尿状況を知ることができた28例中23例 (82.2%) で排尿状況良好という回答が得られた。尿閉をきたして来院した症例17例中14例 (82.3%) が自然排尿可能であった。しかし治療終了時良好であった24例中4例にその後ふたたび尿閉をきたしたり、排

尿状況不良であった。対照例としてホルモン剤以外の処置がおこなわれてきた症例を集めてみると、22例中改善と判定されたのはわずか3例 (13.6%) に過ぎず、尿閉症例の8例中自然排尿可能となったのは1例 (12.5%) のみであった。このような事実から本剤の治療効果は明らかに確認されたといえる。Geller et al. (1969)⁷⁾ の述べているような投薬終了後の効果もまた認めてよいと思う。なお、われわれは原則として gestonorone caproate の週1回 300 mg の筋注、計10回をもって1クールとしてきた。この量をもってこれまでさしたる副作用も経験されなかったし、Geller et al. (1965⁵⁾ および 1969⁷⁾ をはじめかなりの多量を使用し、かつ、比較的少量を使用した Weinberg (1969)³⁷⁾ の報告で効果が認められなかったことおよびわれわれの症例で用量が 4,500 mg あるいは 6,000 mg に達して自然排尿可能となった例のあったことから、この投与量がほぼ適切であり、また反復投与できるものと考ええる。

3) 電子顕微鏡所見について

いかなる作用機序によって抗アンドロゲン剤が前立腺肥大症に奏効するのか。前立腺肥大症が宦官症や去勢後の患者に発生しないこと、または退行期にはいった老人にのみみられることなどから、本症が確かに内分泌の変化に関連あることはまちがいないとしても、その発生機転についてよく知られていない以上、本剤の作用もまた解明しにくい。ただ anti-androgens による内分泌環境の変化について2, 3の発表がなされている。

Geller et al. (1967)⁶⁾ は hydroxyprogesterone caproate および chlormadinone 投与による変化について尿中のエストロゲンおよびその分画、総 17-ketosteroids (17-KS) に有意の変化はなく、かつ 17-ketogenic steroids (17-KGS) が一過性の上昇を示したのみであったが、血漿テストステロンが有意に低下したと報告した。他方、Lebech and Nordentoft (1967)¹³⁾ は megestrol acetate により下垂体性ゴナドトロピン、エストロゲンおよび総 17-KS に軽度の減少をみたが、17-KGS は不変であった。17-KS の減少はアンドロステロンとエチオコラノロン分画の減少によるものであった。Gestonorone caproate 投与による結果について、黒田ら (1970)¹²⁾ は 17-KS に低下の、17-OHCS に上昇の傾向を見だし、新島ら (1970)²¹⁾ は 17-KS に変化を認めず、17-OHCS に軽度の上昇をみた。われわれの症例では総 17-KS に一定の傾向はなかったが、分画中のアンドロステロンおよびエチオコラノロンは減少の傾向を示した。この両者

はテストステロンの分解産物なので、少なくともこの面で何らかの影響を与えているとみられる。志田ら(1972)²⁰⁾および Mainwaring and Milroy (1973)¹⁵⁾はゲスターゲンの抗アンドロゲン作用としてゲスターゲンがアンドロゲンとレセプターとの結合を阻害することにより抗アンドロゲン効果を発揮するという考えを示しており、Albin et al. (1973)¹⁾は medroxyprogesterone acetate によって肝臓のテストステロン還元酵素活性を誘導し、テストステロンの異化が促進され、血中濃度が低下し、ひいては標的組織でのとりこみが減少されるとした。

われわれは前立腺腺腫への直接の影響をみるため電子顕微鏡的観察をおこなった。上皮細胞の変化に関してはすでに前報²⁵⁾において、細胞質の萎縮のあること、分泌空胞の著明な減少のみられることならびに細胞小器官ではライソゾーム、粗面小胞体およびミトコンドリアの稀少化が著しいが、Golgi 装置にはあまり変化のないことを示した。これらの変化は組織学的な変化としての腺上皮の萎縮、腺腔の狭小化および乳頭状突起の減少などに一致するものであって、Geller et al. (1965)⁵⁾ もほぼ同様の所見を確かめている。その後の観察で確かめられた特徴的な所見は gestonorone caproate 投与後の肥大症前立腺における上皮細胞間の広い細胞間隙と著明な細胞突起の形成ならびに間質における豊富な線維芽細胞と膠原線維であった。Brandes et al. (1964)⁴⁾ は肥大症前立腺で基底細胞と成熟細胞との間に広い間隙を見だし、これがエストロゲン感受性の増加を示す所見であって、前立腺肥大症の発生母地が発生学的に Müllerian ducts と関連し、その部位が両性的ポテンシャルをもつ可能性を示唆した。著者の1人、桜井(1970)²⁴⁾ は下垂体摘除ラットの前立腺前葉で隣接する上皮細胞に今回の所見と似た著明な interdigitation を見だし、これを下垂体ホルモン分泌欠如に由来する細胞質萎縮を示す所見と考えた。他方、Mao et al. (1965)¹⁷⁾ は肥大症前立腺の間質に線維芽細胞と膠原線維とがぎわめて多いことを示した。豊富な線維芽細胞と膠原線維とが果して著しく増加したものか、見かけ上の相対的なものか、いまいちがいに決めることはできないが、とにかくこれらの所見は gestonorone caproate による内分泌環境の変化によるものであることはまちがいないだろう。

む す び

何らかの理由で腺腫摘除の適応となりえなかった前立腺肥大症の患者41例に gestonorone caproate による治療をおこなった。原則として週1回300mgの筋

注をおこない、計10回をもって1クールとした。必要に応じてさらにクールを追加した。

クール終了時の判定で41例中32例(78.0%)において臨床的に何らかの効果が認められた。治療終了後の経過をさらにアンケートその他によって追跡調査した。予後の明らかな28例中23例(82.2%)で排尿状態が良好であった。

治療後の前立腺組織の電子顕微鏡的観察で上皮細胞間の広い細胞間隙と著明な細胞突起の形成ならびに間質における豊富な線維芽細胞と膠原線維を見だした。

さしたる副作用も経験されず、臨床的にかなりの持続的効果が認められたことから、腺腫摘除の適応とならない前立腺肥大症にいちおう試みてしかるべき治療法と考えられる。

稿を終るにのぞみ、電子顕微鏡所見に関しご指導をいただいた解剖学教室藤田恒夫教授に深く感謝の意を表します。また対照症例として貴重な症例記録の閲覧を許された新潟県立新発田病院渡辺第三医長、長岡赤十字病院齊藤良司部長ならびに小千谷総合病院高島彰夫医長に深甚な謝意を申し述べます。尿中17-KS分画を測定していただいた井海範子女史に感謝いたします。

本論文の要旨は第61回日本泌尿器科学会総会において発表した。

なお、治療に用いた gestonorone caproate は日本ジェリングより提供されたものである。

参 考 文 献

- 1) Albin, J. et al.: Endocrinology, **93**: 417, 1973.
- 2) Apicella, E. e Romanelli, B.: Min. Urol., **23**: 220, 1971.
- 3) Aubrey, D. A. and Khosla, T.: Brit. J. Surg., **58**: 648, 1971.
- 4) Brandes, D. et al.: Lab. Invest., **13**: 1541, 1964.
- 5) Geller, J. et al.: J. Amer. Med. Assoc., **193**: 121, 1965.
- 6) Geller, J. et al.: J. Clin. Endocr. Metab., **27**: 556, 1967.
- 7) Geller, J. et al.: J. Amer. Med. Assoc., **210**: 1421, 1969.
- 8) Hald, T. and From, A.: Scand. J. Urol. Nephrol., **6** (Suppl. 15): 157, 1972.
- 9) 原 信二・ほか：泌尿紀要, **16**: 501, 1970.
- 10) 加藤篤二・岡田謙一郎：泌尿紀要, **16**: 489, 1970.

- 11) 小林睦生・三木 誠：泌尿紀要，**16**：446, 1970.
- 12) 黒田恭一・ほか：泌尿紀要，**16**：482, 1970.
- 13) Lebech, P. E. and Nordentoft, E. L.: Acta Obstet. Gynec. Scand., **46** (Suppl. 9): 25, 1967.
- 14) Luciani, L. e Frizzi, V.: Min. Urol., **21**: 203, 1969.
- 15) Mainwaring, W. I. P. and Milroy, E. J. G.: J. Endocrin., **57**: 371, 1973.
- 16) Maltoni, G. e Zoli, M.: Min. Urol., **24**: 184, 1972.
- 17) Mao, P. et al.: Arch. Path., **79**: 270, 1965.
- 18) Menozzi, D. e Debbia, F.: Min. Urol., **22**: 89, 1970.
- 19) 百瀬俊郎・ほか：泌尿紀要，**16**：551, 1970.
- 20) 中山 健・岡元健一郎：泌尿紀要，**16**：558, 1970.
- 21) 新島端夫・ほか：泌尿紀要，**16**：508, 1970.
- 22) Nuri, M. und Hochbedrg, K.: Münch. med. Wschr., **112**: 1057, 1970.
- 23) 落合京一郎・ほか：泌尿紀要，**16**：473, 1970.
- 24) 桜井叢人：日泌尿会誌，**61**：152, 1970.
- 25) 桜井叢人・狩野健一：臨泌，**25**：903, 1971.
- 26) Scott, W. W. and Wade, J. C.: J. Urol., **101**: 81, 1969.
- 27) Scultéty, S. et al.: Z. Urol., **66**: 49, 1973.
- 28) Sesia, G. et al.: Min. Urol., **22**: 81, 1970.
- 29) 志田圭三・ほか：日泌尿会誌，**63**：109, 1972.
- 30) Steckelmacher, P.: Acta Urol. Belg., **41**: 462, 1973.
- 31) 田林幸綱・ほか：泌尿紀要，**16**：459, 1970.
- 32) 田中広見・ほか：泌尿紀要，**16**：531, 1970.
- 33) 寺尾尚民・ほか：泌尿紀要，**16**：523, 1970.
- 34) Tinunin, O.: Min. Urol., **21**: 107, 1969.
- 35) Vahlensieck, W. und Gödde, S.: Münch. med. Wschr., **110**: 1573, 1968.
- 36) 渡辺 決・ほか：泌尿紀要，**16**：438, 1970.
- 37) Weinberg, S. R.: J. Urol., **100**: 57, 1968.
- 38) Wolf, H. and Madsen, P. O.: J. Urol., **99**: 780, 1968.

(1974年5月17日迅速掲載受付)