

前立腺に対する progesterone 誘導体の影響

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室（主任：故 金沢 稔教授）

阿 部 富 弥
稲 垣 侑INFLUENCES OF PROGESTERONE DERIVATIVES
ON THE PROSTATE

Tomiya ABE, Susumu INAGAKI and Minoru KANAZAWA

From the Department of Urology, Wakayama Medical College

We have for years carried out various studies on the metabolism of the human prostate.

The effects of 17- α -hydroxyprogesterone caproate (Proluton) employed since 1967 and 17- α -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582) made available in 1969 were roentgenologically and histochemically examined on clinical cases of prostate hypertrophy. Additionally, animal experiments were performed also with these progestogens.

1) Roentgenological changes: Many cystourethrograms, when compared with the pre-treatment findings, showed reduction of about 20 to 30% in the size examined by Thumann's weight conversion method.

2) The LAP activity was elevated and the oxidative enzyme activities were decreased in the group treated with the progestogens.

3) In the animal experiment, the progestogens produced the same estrogen activities as observed in the rats treated with estrogen and the orchidectomized animals.

緒 言

がんらい前立腺組織はホルモン依存性が強く、前立腺癌の治療に抗男性ホルモン療法が、1941年Hugginsら¹⁾によって確立されて以来、この方面の研究が数多くなされていることは周知のごとくである。しかし従来の抗男性ホルモン療法では種々の副作用（有痛性乳腺肥大、心血管障害等）が問題にされている。

1965年 Geller ら²⁾は黄体ホルモンの大量長期投与による前立腺肥大症の治療を試みて、これを種々の面より検索し、その有効性を報告した。われわれも黄体ホルモンの一種である 17 α -hydroxyprogesterone (Proluton)を1967年以降、17 α -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582)を1969年以降、前立腺肥大症に投与し、これをレ線学および組織化学的に検討し、若干の知見を得たので報告する。またラット前立腺を用い、同様黄体ホルモン負荷実験をおこなっ

た結果を合わせ報告する。

材料および方法

1) 前立腺肥大症に対する薬剤の投与方法

Proluton は週3回 250 mg ずつ。

SH-582 は週3回 100 mg ずつ。また週1回300 mg。

2) 実験動物に対する薬剤投与方法

体重 200 g 前後のウィスター系ラットに Proluton を週3回 20 mg ずつ。

3) レ線学的検査法

薬剤投与前後に同一条件にて尿道膀胱撮影を施行、Thumann (1951) の方法により (Fig. 1 に示したごとく、平均半径 $(R) = \frac{a+b}{2} \times \frac{1}{2}$ を測定し、前立腺重量 = $R^2 \times 2g$ として) 重量換算した (Fig. 1)。

4) 組織化学的染色法

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), lactic dehydrogenase (LD), succinic dehydroge-

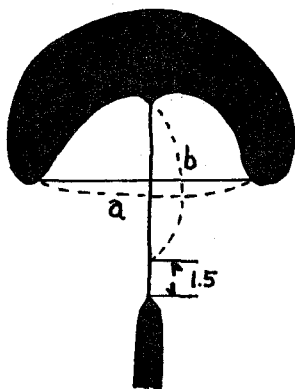


Fig. 1

nase (SD), leucine aminopeptidase (LAP), DPN, TPN-diaphorase (DPNd, TPNd) は Nachlas 法, aldolase (ALD) は Abe 法, aconitase (AC) は Yamada 法, glutamic dehydrogenase は Pearse 法により染色した。

成 績

われわれは Proluton を10症例に最低 1,500 mg, 最高 9,250 mg 投与, SH-582 を10症例に最低 1,200 mg, 最高 3,000 mg 投与した。各症例ともに多少とも自覚症状の改善が認められ、とくに SH-582 の成績が良好であった。他覚的には残尿減少が Proluton で5/10 に, SH-582 で 8/10 に認めた。

レ線学的変化：Fig.2~4 はいずれも左側が投与前、右側が投与後の尿道膀胱撮影である。Fig. 2 は Proluton 250 mg ずつ週3回2カ月間投与例で、重量減少は約20%であり、残尿は0となった。Fig.3 は Proluton 250 mg 週2回6カ月間投与の症例で重量減少はわずか15%であるが、初診時残尿 600 ml が1週間の留置カテーテルで残尿は 100 ml 以下となり、6カ月後には残尿 0 ml となった。本症例は6カ月後より植物性エキスの投薬に変更して好成績を得ている。Fig. 4 は SH-582 100 mg 週3回2カ月投与例で、約30%の重量減少をみる。これら症例はいずれも一般状態よりみて手術不適症例であり、薬剤投与により著しい症状の改善をみ、レ線学的にも著明な腺縮小をみとめたものである。

組織化学的变化：手術前に最低2週間 1,500 mg, 最高3カ月 9,250 mg を投与した症例の摘除材料を前述した各種酵素について組織化学的染色をおこない、Proluton 投与群で G6PD, LD, AC, SD, GD 等解糖系および TCA サイクル系の各酵素活性の著明な

低下をみ、逆に LAP は著しい活性の増強をみた。DPNd, TPNd にはとくに変化を認めなかった (Fig. 5 左側：正常, 右側：投与群)。

また、著明な活性上昇をみた LAP について正常前立腺 (a), 肥大症前立腺 (b), Proluton 投与前立腺 (c) を比較したのが Fig. 6 であり、この酵素活性の変化がよく表われている。

ラット前立腺の変化：ラット前立腺においても Proluton 負荷群は1~2週目より解糖系および TCA サイクル系の各酵素活性は低下し、逆に LAP 活性は正常では陰性であるが、2週後には活性が現われ増強してくる。これら活性変化は estrogen 負荷群および除睾群の変化と類似している。また、下垂体摘除 (—H) ラットにおいては早期にその変化が認められる。Fig. 7 はその代表的な変化を示す LAP と G6PD との変化を表にしたものである。

考 察

前立腺肥大症の発生原因は未だに不明である。内分泌学の立場より、ホルモンと前立腺組織との関係を観察した研究は数多くあり、Hunter (1840)⁴⁾ が除睾による前立腺の萎縮を報告し、1895年 White⁵⁾ が肥大症の治療の目的で除睾をおこなって以来、男性ホルモン療法、女性ホルモン療法、両性ホルモン療法と種々発表されてきたが、確立された内分泌的な治療法はない状態である。

1965年 Geller ら²⁾ は 17 α -hydroxyprogesterone caproate を, Vahlensieck (1968)⁶⁾ は norethisterone acetate, gestonorone caproate, cyproterone acetate 等の黄体ホルモン誘導体の長期大量療法により肥大症治療に優れた効率のあることを発表した。その後数多くの研究者により、黄体ホルモン誘導体である 17 α -hydroxyprogesterone caproate (Proluton), 17 α -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582) を中心に肥大症への臨床応用、基礎的研究がなされてきた。

この黄体ホルモンの作用機序であるが、最も一般的な考え方からすれば、黄体ホルモンの大量投与による視床下部~下垂体系への feedback 作用により、LH (ICSH) の分泌抑制を起し、その結果睾丸間質細胞の機能低下を伴う二次的副性器の萎縮の現われとしての前立腺の縮小が起こるものとするのが妥当であり、これを裏づけるがとぎ、progesterone 連続投与による血中 LH の低下をみた動物実験⁷⁾がある。しかし一方、Geller ら (1967)⁸⁾ は LH には変化なく, testosterone の低下を観察し、中枢を介するのではなく、辜

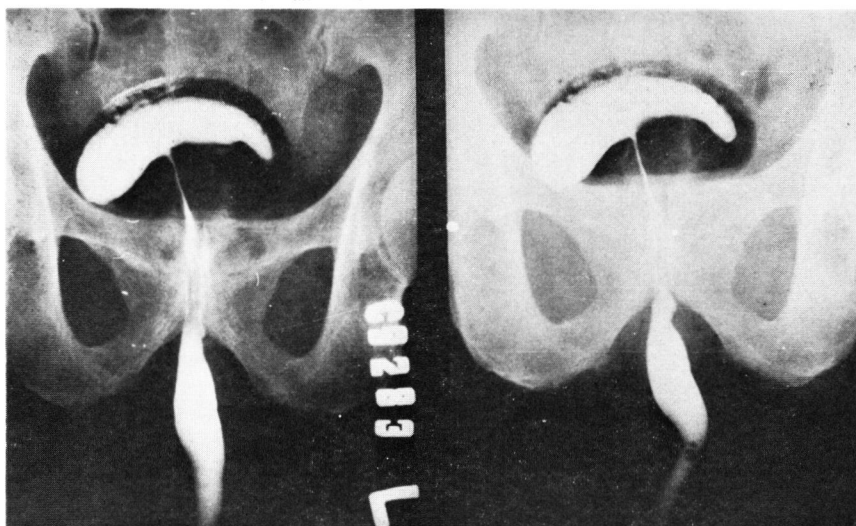


Fig. 2

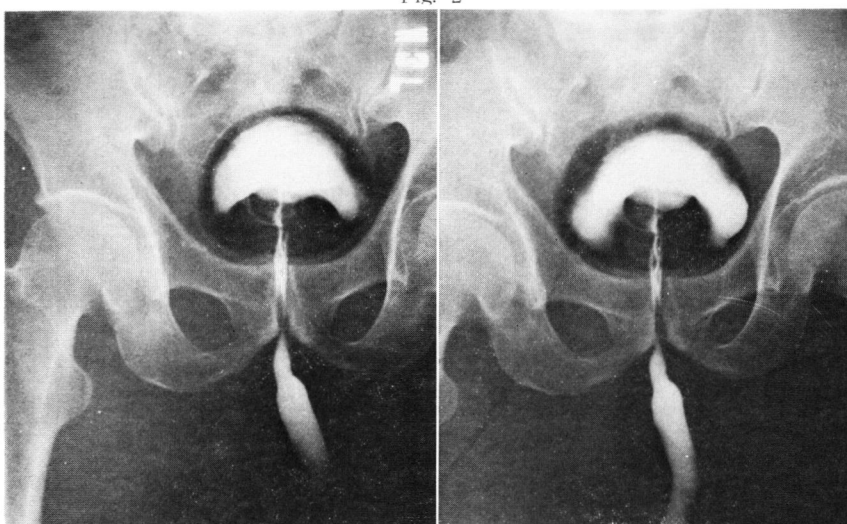


Fig. 3

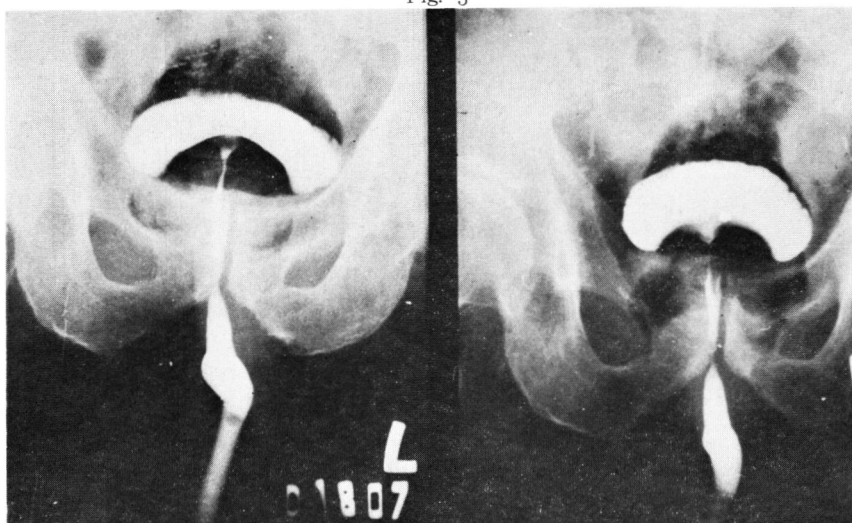


Fig. 4

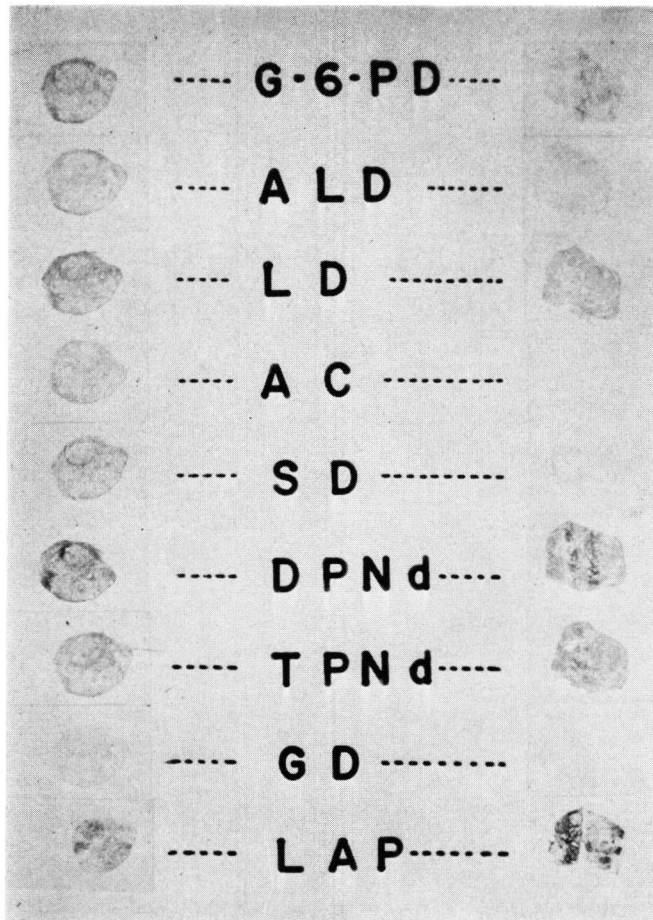


Fig. 5

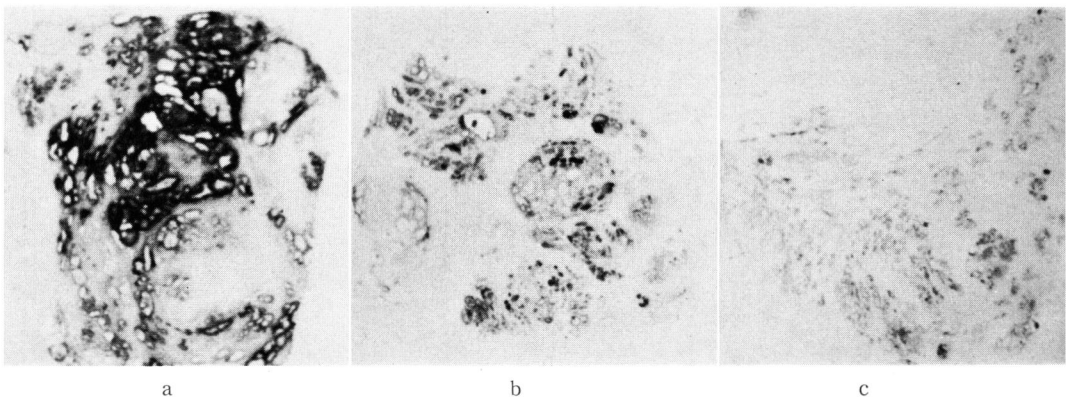


Fig. 6

丸レベルでの作用を考えている。また、1970年 Hahn⁹⁾ は下垂体摘除 HCG 処置 ラット に対する大量投与においても前立腺の重量の減少をみ、機序は不明であるが、前立腺、精囊腺への直接作用であるという。1970年 Setty¹⁰⁾ もラットで spermatogenesis に対しては

なんら影響をみないが、副性器である前立腺、精囊腺に対しては著明な抗男性ホルモン効果があり、その重量は30日間で約半分に減少するという。現時点では、その作用機序の詳細は不明であるが、抗男性ホルモン効果が前立腺組織にみられることは確かな事実と思わ

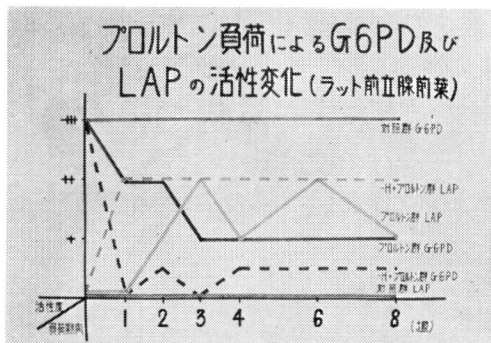


Fig. 7

れる。Geller ら²⁾は投与前後の生検による組織の比較により腺組織の縮小を認めている。今回の組織化学的検索で oxidative enzyme 活性の低下, LAP 活性の増強は, Kirchheim (1964¹¹⁾, 1965¹²⁾ が前立腺組織の LAP について癌で弱く, 肥大症で強く, また女性ホルモン投与ならびに除臍により活性上昇のみられることから, LAP 活性の増強は退行変性の指標となるというごとく, やはり組織の退行変性を伴う萎縮の結果であると思われる。

前立腺の大きさの変化について, Geller ら²⁾は Thumann³⁾ 法により重量法により比較し, 有意の差を認めたといい, われわれも尿道膀胱撮影にて腺腫の縮小を認めたが, Nagel ら¹³⁾はこの方法よりも尿道鏡検査のほうがはるかに優れているといい, 尿道膀胱撮影はおこなっていない。また, 腺腫の大きさを渡辺ら (1970)¹⁴⁾ は超音波断層法を考案し測定した結果, 腺腫の縮小は認められないと報告している。このように前立腺の大きさの変化についても未だ黄体ホルモン投与による統一見解はみられないが, 自覚症状消失, 残尿減少量等の効果についてはほぼ全員の認めるところである。

次いで副作用であるが, 報告者により種々異なるが, Nagel ら (1970)¹³⁾ がいうごとく実質的な副作用がなく, 手術不能ならびに拒否患者には積極的に試みるべき療法と思われる。ただ, 一症例において投与後1カ月目に糖尿をみたので, 耐糖検査をおこなったが異常なく, その後の検尿でも糖をみないので, 単なる一過性の糖尿であったかもしれないが, Ingle ら¹⁵⁾が実験的糖尿ラットで黄体ホルモンが尿糖を増加させると報告しているので, 今後この方面について十分な注意が払われなければならないと思う。

結 語

前立腺肥大症に対する progesterone 誘導体の影響をレ線学および組織化学的に検索し, またラットを使用し負荷実験をおこなった結果について報告した。

1) レ線学的変化: その投与前後の膀胱尿道撮影の比較を Thumann の重量換算よりみると, 約20~30%の縮小をみる症例を多数経験した。

2) 黄体ホルモン負荷群でLAP活性の上昇 oxidative enzyme 活性の低下をみた。

3) ラット実験群において黄体ホルモン負荷群は女性ホルモン負荷群ならびに除臍群と同様の女性ホルモン効果をみた。

本論文は1970年7月11日東京でおこなわれた第2回 SH-582 シンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) Huggins, C. and Hodges, C. V.: Cancer Research, **1**: 293, 1941.
- 2) Geller, J., et al.: JAMA., **192**: 115, 1965.
- 3) Thumann, R. C.: Am. J. Roentgen., **65**: 593, 1951.
- 4) Hunter, J.: Observations on certain parts of the animal economy, Philadelphia, Haswell, Barrington and Haswell, 1840.
- 5) White, J. W.: 1895, O'Connor, K. J. and J. K. Sokal: Am. J. Surg., **99**: 573, 1960.
- 6) Vahlensieck, W. und Gödde, S. T.: Münch. med. Wschr., **110**: 1578, 1968.
- 7) 倉智敬一: 第16回日産婦総会, 1964.
- 8) Geller, J., et al.: J. Clin. Endocr., **27**: 556, 1967.
- 9) Hahn, J. D.: 泌尿紀要, **16**: 429, 1970.
- 10) Setty, B. S. and A. B. Kar: Endokrinologie, **55**: 303, 1970.
- 11) Kirchheim, et al.: Invest. Urol., **1**: 403, 1964.
- 12) Kirchheim, D. and W. W. Scott: Invest. Urol., **2**: 393, 1965.
- 13) Nagel, R. and Bargenda, B.: 泌尿紀要, **16**: 423, 1970.
- 14) 渡辺 決・ほか: 泌尿紀要, **16**: 438, 1970.
- 15) Ingle, D. J., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **82**: 416, 1953.