

前立腺肥大症の姑息的療法

— gestagen 療法 —

岡山大学医学部泌尿器科学教室（主任：新島端夫教授）

新 島 端 夫
田 中 啓 幹
高 田 元 敬CONSERVATIVE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC
HYPERTROPHY WITH GESTAGEN THERAPY BY
GESTONORONE CAPROATE

Tadao NIJIMA, Hiroyoshi TANAKA and Motoyoshi TAKATA

*From the Department of Urology, University of Okayama School of**Medicine, Okayama, Japan**(Director: Prof. T. Nijima)*

Recently, gestagen therapy is made attempt as a new approach to the endocrine control of benign prostatic hypertrophy (BPH). Twenty-five patients of BPH in our clinic (out-patients 14, in-patients 11) were treated with Gestonorone Caproate (SH 582), a new strong progestational agent developed by Schering AG Berlin. 200-600 mg/week of SH 582 were injected in the out-patients for 45-90 days and 200-300 mg/day of SH 582 were injected in the in-patients daily for 10-25 days.

Residual urine, urinary stream, dysuria and nycturia were examined as to clinical effect. The best improvement of residual urine was observed in stage II series of BPH receiving 600 mg/week injection (3/5). Urinary stream, dysuria and nycturia improved in stage II patients of BPH that were given 400-600 mg/week or 200 mg/day injection (6-7/19).

Side effects were found in two patients, one was anorexia, another was impotence. Abnormal change of blood-picture, liver function, renal function and serum acid-phosphatase after injection of SH 582 were not observed.

The results of endocrine studies such as urinary total gonadotropin, neutral 17 KS, 3 fraction of estrogen and 17 OHCS were as follows: Gonadotropin was inhibited by administration of large dose of SH 582. 17 KS decreased slightly and estrone increased about two times to pretreatment level by SH 582. 17 β -estradiol was not changed. Estriol and 17 OHCS increased slightly after injection.

The histological findings of prostate were not changed particularly on operated patients (6 cases).

In conclusion, Gestonorone Caproate can be used without detestable side effects for conservative treatment of some selected cases of BPH such as early stage or under the poor general condition etc.

緒 言

前立腺肥大症 (BPH) の発生原因はこんにちなお不明であるが, androgen の減少と estrogen の相対的増加による性ホルモンの不均衡が関係するのではないかといわれ, 組織学的に腺腫の発生は旁前立腺尿道の隣接部に線維性小結節として原発し, 尿道周囲腺の上皮は二次的に増大する腺筋腫様構造と考えられている。そこで, 姑息的療法としては従来 androgen, estrogen, あるいは両者の混合ホルモン療法が行なわれてきたが, 臨床効果そのもの, 副作用, latent carcinoma of prostate などの問題も含め, BPH の治療薬としてじゅうぶん満足のゆく結果を得ていない。他方, 植物エキス抽出物による非ホルモン製剤も BPH の治療に用いられており, 初期の BPH の自覚的症状の改善には比較的效果的ではあるが, すでに進行した BPH にはあまり効果は期待できない。したがって, 観血的療法が積極的に行なわれている現況ではあるが, 高齢者も多く, 腎機能障害, 心血管系や代謝性疾患などの合併症をもつ症例も少なくないので手術療法の適用にもおのずから限界がある。近年, BPH に gestagen が効果があるという報告¹⁻⁴⁾があり, いわゆる gestagen 療法として注目されるようになってきた。

われわれは Schering AG 社で開発された強力な gestagen 作用をもつ 17 α -hydroxy-19-norprogesterone-caproate すなわち gestonorone caproate (SH 582) を日本シェーリング社より提供されたので, 外来および入院 BPH 患者25例にこれを投与し, その臨床効果を中心に, 副作用, 尿中ホルモンに与える影響

などを追求した。よって, 従来使用していた hexestrol の臨床効果との比較検討などを含めてここに報告する。

なお, gestonorone caproate (Fig.1) は 17 α -hydroxy-progesterone に類似しているが, 効力は約10倍強く, その作用スペクトルは比較的強力で顕著な gestagen 作用をもち, 中枢抑制効果, ならびに調節作用がやや背後に退いている点では progesterone と相違し, また, androgen 作用, estrogen 作用のいずれをも持たないといわれている。

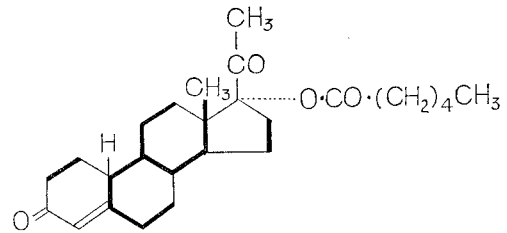


Fig. 1 17 α -hydroxy-19-norprogesterone-caproate (C₂₆H₃₈O₄)

症例および投与方法

SH582 投与症例は外来患者14例 (全例 stage II), 入院患者11例 (stage II 5例, stage III 6例) の25例である。年齢は57~85才。なお, BPH の stage の分類は Guyon の提唱した3期の分類法による高井 (1960)¹²⁾, 楠 (1955)¹³⁾, らの分類を参考にしてつぎのようにわけた。すなわち, stage I は夜間頻尿, 軽度の排尿障害があるが, 残尿がないか, または 50 ml 以下のもの, stage II は夜間頻尿, 排尿障害, 尿線の

Table 1 SH582 外来投与症例および投与方法

No.	Patient	Age	BPH Stage	Weekly Dose	Total Dose	Duration of Therapy
1	N. B.	66	II	200 mg	2.0 g	70 days
2	K. T.	75	II	200	2.6	90
3	M. T.	78	II	200	0.5	18
4	H. N.	65	II	400	4.0	70
5	E. D.	60	II	400	4.0	70
6	S. O.	72	II	400	4.0	70
7	T. T.	59	II	400	4.0	70
8	M. R.	57	II	400	4.0	70
9	M. K.	85	II	400	2.8	50
10	K. D.	72	II	600	4.0	45
11	T. C.	72	II	600	4.0	45
12	O. K.	69	II	600	6.0	70
13	S. D.	59	II	600	6.0	70
14	S. Y.	60	II	600	5.1	60

Table 2 SH582 入院投与症例および投与法

No.	Patient	Age	BPH Stage	Daily Dose	Total Dose	Duration of Therapy
15	N. R.	69	II	200 mg	2.0 g	10 days
16	K. S.	70	III	200	2.0	10
17	A. G.	69	III	200	2.0	10
18	Y. T.	62	II	200	2.6	13
19	O. K.	71	II	200	4.2	21
20	N. R.	70	III	200	4.2	21
21	K. O.	73	II	200	4.0	20
22	S. K.	71	II	200	4.0	20
23	S. D.	69	III	200	4.0	20
24	F. T.	70	III	200	5.0	25
25	A. M.	74	III	300	3.0	10

Table 3 Hexestrol 外来投与症例および投与法

No.	Patient	Age	BPH Stage	Weekly Dose	Total Dose	Duration of Therapy
1	Y. M.	58	I	25 mg	125 mg	35 days
2	M. D.	55	I	25	125	35
3	H. N.	62	II	25	125	35
4	A. N.	73	II	25	87.5	25
5	H. Y.	69	II	25	175	49
6	I. G.	52	I	25	250	70
7	O. T.	60	II	25	250	70
8	H. S.	66	II	25	250	70
9	O. U.	63	II	25	250	70
10	U. T.	54	II	25	262.5	73
11	N. M.	75	II	25	287.5	80
12	N. B.	72	II	25	400	102
13	O. N.	49	I	37.5	250	50
14	Y. S.	57	II	37.5	250	47
15	T. U.	68	II	37.5	962.5	180

Table 4 Hexestrol 入院投与症例および投与法

No.	Patient	Age	BPH Stage	Daily Dose	Total Dose	Duration of Therapy
16	H. S.	63	II	12.5 mg	125 mg	10 days
17	T. K.	66	III	12.5	125	10
18	K. R.	57	II	12.5	125	10
19	F. R.	70	II	12.5	175	14
20	N. T.	87	II	12.5	137.5	11
21	T. N.	65	II	12.5	200	16
22	K. M.	78	III	12.5	200	16
23	W. K.	85	III	12.5	250	20
24	N. M.	83	II	12.5	375	30

細小化と無力化，残尿（50～300 ml）はあるが自尿可能であるもの，stage III は完全尿閉のもので，残尿も 300ml 以上となり，奇異性尿失禁の状態となった，上部尿路に拡張性変化をみるものとした。

hexestrol 投与症例は外来患者15例（stage I 4例，stage II 11例），入院患者 9 例（stage II 6例，stage III 3例）の24例である。

SH582 投与法は，外来患者には1週当たり 200, 400, 600 mg を2～3回に分けて筋注した。投与総量は2～6 g，投与期間は45～90日間である（Table 1）。

なお，症例3は anorexia を強く訴えたので途中で投与を中止した。入院患者には10例に1日 200 mg を連日，1例に1日 300 mg を連日筋注した。投与総量は2～5 g，投与期間は10～25日間である（Table 2）。

hexestrol 投与法は外来患者に1週当たり 25.0, 37.5 mg を2～3回に分けて筋注した。投与総量は 87.5～962.5 mg，投与期間は25～180日間である（Table 3）。

入院患者には1日 12.5 mg を連日筋注した。投与総量は 125～375 mg，投与期間は10～30日間である（Table 4）。

なお，前立腺肥大症の診断は臨床症状，直腸診，レ線検査所見および残尿量測定により，かつ各 stage に分けた。

臨床効果

臨床効果をみる目的で残尿量，尿線，排尿障害および夜間尿について症例別にみたものが Table 5 である。ここで，残尿量が 5 ml 以下になったものを改善（++），50 ml 以下となったものをわずかに改善（+），不変を（-）とした。尿線については，尿線がたしかに強くなったと訴えたものを（++），やや改善されたというもの（+），変らないと訴えたものを（-）と

Table 5 SH582 臨床成績

No.	Patient	Residual Urine	Urine Stream	Dysuria	Nocturia
1	N.B.	—	+	+	—
2	K.T.	—	+	—	+
3	M.T.	—	—	—	—
4	H.N.	++	+	+	+
5	E.D.	—	++	++	++
6	S.O.	—	+	+	+
7	T.T.	—	++	++	++
8	M.R.	—	+	—	+
9	M.K.	+	—	—	—
10	K.D.	++	+	++	++
11	T.C.	+	++	++	++
12	O.K.	++	++	+	++
13	S.D.	++	+	+	++
14	S.Y.	—	—	+	—
15	N.R.	—	+	+	—
16	K.S.	—	—	—	—
17	A.G.	—	—	—	—
18	Y.T.	++	—	—	—
19	O.K.	—	—	—	—
20	N.R.	—	—	—	—
21	K.O.	+	++	++	++
22	S.K.	+	++	++	+
23	S.D.	+	++	++	+
24	F.T.	—	—	—	—
25	A.M.	+	—	—	—

++ : improved + : slightly improved

— : unchanged

した。排尿障害については遷延性および再延性排尿困難がほとんどなくなったと述べたものを（++），ややよくなったと訴えたものを（+），不変を（-）とした。夜間頻尿については，全くなかったか，あるいはと

Table 6 SH582 投与法別臨床成績

Weekly or Daily Dose	Total Dose	Case	Residual Urine			Urine Stream			Dysuria			Nocturia		
			++	+	—	++	+	—	++	+	—	++	+	—
200 mg/W	2.0 g	2			2		2			1	1		1	1
400 mg/W	4.0	5	1		4	2	3		2	2	1	2	3	
600 mg/W	4.0～6.0	5	3	1	1	2	2	1	2	3		4		1
200 mg/D	2.0	4	1		3		1	3		1	3			4
200 mg/D	4.0	6		3	3	3		3	3	3		1	2	3
300 mg/D	3.0	1			1			1			1			1
Total		23	5	4	14	7	8	8	7	7	9	7	6	10

++ : improved, + : slightly improved, — : unchanged.
Without No. 3 & 9 patients.

きに1回程度となったものを(++)，明らかに回数が増えたがまだ数回あると訴えたものを(+)，不変を(-)とした。なお，全症例を通じて SH582 投与により臨床症状の悪化をきたしたと訴えたものはなかった。

上記の判定に従って症例をまとめてみると，まず，SH582 投与例中外来14症例では残尿が5ml以下となったもの(++)4例，50ml以下となったもの(+)1例，尿線が改善されたもの(++)4例，やや改善されたもの(+)7例，排尿障害の改善されたもの(++)4例，やや改善されたもの(+)6例，夜間頻尿のなくなったもの(++)6例，数回に減ったもの(+)4例となった。入院患者では残尿量の改善されたもの(++)1例，やや改善されたもの(+)4例，尿線の改善されたもの(++)3例，やや改善されたもの(+)1例，排尿障害の改善されたもの(++)3例，やや改善されたもの(+)1例，夜間頻尿の改善されたもの(++)1例，やや改善されたもの(+)2例となった。これらの結果を投与法別に分けてみたものが Table 6 である。投与期間あるいは投与総量の少ない症例3および症例9を除いた23例について，まず残尿量の改善をみたものは600mg/week 投与例5例中3例と最も多く，ついで400mg/week 投与例5例中1例，200mg/day 投与例4例中1例となった。尿線の改善をみたものは200mg/day 投与例6例中3例と最も多く，ついで400~600mg/week 投与例各5例中2例の順となった。排尿障害の改善は200mg/day 投与例6例中3例が最も多く，ついで400~600mg/week 投与例各5例中2例の順となった。夜間頻尿の改善は500mg/week 投与例5例中4例と最も多く，ついで400mg/week 投与例5例中2例，200mg/day 投与例6例中1例の順となった。さらにこれを stage 別にみると，stage II 19例中，残尿量の改善(++)をみたものは5例(600mg/week 3例，400mg/week 1例，200mg/day 1例)，尿線および排尿障害の改善(++)をみたものはおのおの6例(600mg/week 2例，400mg/week 2例，200mg/day 2例)，夜間頻尿の減少(++)したものの7例(600mg/week 4例，400mg/week 2例，200mg/day 1例)となった。stage III 6例中，残尿量，夜間尿の改善(++)をみたものはなく，尿線および排尿障害の改善(++)は200mg/day 1例のみであった。総合してみると，残尿量の改善は23例中5例(21.7%)，尿線および排尿障害の改善，夜間頻尿の減少は23例中各7例(30.4%)となった。したがって，残尿量および夜間頻尿の改善は600mg/week 投与例が最もよく，それぞれ60%，80

%の改善率をみた。排尿障害および尿線の改善は200mg/day 投与例がそれぞれ50%，400~600mg/week 投与例が40%の改善率をみ，投与法に差はなかった。また，stage III 症例には臨床効果はほとんど期待しえず，stage II にはかなり期待がもてるという結果を得たことになる。

つぎに hexestrol 投与症例外来15例についてみると，残尿量の5ml以下と改善されたもの(++)は11例中2例，50ml以下とやや改善されたもの(+)は11例中3例，不変(-)11例中6例となった。尿線の改善(++)はなく，やや改善されたもの(+)は15例中8例であった。排尿障害の改善(++)もなく，やや改善されたもの(+)は15例中9例となった。夜間頻尿が全くなかったもの(++)はなく，数回に減ったもの(+)は14例中8例で，不変(-)は6例となった。入院症例9例では残尿量の改善されたもの(++)3例，やや改善されたもの(+)2例となった。尿線の改善(++)は3例，その他のものは不変(-)であった。排尿障害の改善(++)3例，やや改善(+)は

Table 7 Hexestrol 臨床成績

No.	Patient	Residual Urine	Urine Stream	Dysuria	Nocturia
1	Y.T.		+	+	+
2	M.D.		-	-	-
3	H.N.	+	+	+	+
4	A.N.	+	+	+	+
5	H.Y.	-	+	+	+
6	I.G.		-	-	-
7	O.K.	++	+	+	+
8	H.M.	-	-	-	-
9	O.U.	-	-	-	-
10	U.T.	++	+	+	+
11	N.T.	-	+	+	+
12	N.B.	+	+	+	-
13	M.N.		-	-	
14	Y.T.	-	-	-	-
15	T.C.	-	-	+	+
16	H.S.	+	-	-	-
17	T.K.	-	-	-	-
18	K.R.	+	-	+	-
19	F.R.	++	++	++	++
20	N.T.	-	-	-	-
21	T.N.	-	-	-	-
22	K.M.	-	-	-	-
23	W.K.	++	++	++	++
24	N.M.	++	++	++	++

++ : improved, + : slightly improved, - : unchanged.

Table 8 Hexestrol 投与法別臨床成績

Weekly or Daily Dose	Total Dose	Case	Residual Urine			Urine Stream			Dysuria			Nocturia			
			††	+	—	††	+	—	††	+	—	††	+	—	
25.0~37.5 mg/W	200> ^{mg}	3		2	1		3			3			3		
25.0~37.5 mg/W	200<	8		2	1	5		4	4		5	3		4	4
12.5 mg/D	200>	5		1	2	2	1		4	1	1	3	1		4
12.5 mg/D	200<	4		2		2	2		2	2		2	2		2
Total		20		5	5	10	3	7	10	3	9	8	3	7	10

†: improved, +: slightly improved, -: unchanged,
Without stage I cases.

1例、夜間頻尿の全くなくなったもの(†)3例で、その他改善されたものはなかった(Table 7)。これらの結果を投与法別に分けてみたものが Table 8 である。残尿量の改善をみたものは、12.5 mg/day 投与総量 200 mg 以上のもの4例中2例と最も多く、ついで 25.0~37.5 mg/week 投与総量 200 mg 以上の症例8例中2例となった。尿線の改善は、12.5 mg/day 投与総量 200 mg 以上4例中2例、ついで 12.5 mg/day 投与総量 200 mg 以下5例中1例となった。排尿障害および夜間尿の改善は尿線の改善と全く同じ結果となった。さらに、これを stage 別にみると、stage I 4例の尿線、排尿障害、夜間尿の改善(†)をみたものはなく、やや改善(+)をみたものは1例のみであった。stage II 17例中、残尿の改善(†)をみたものは4例(25 mg/week, 計 200 mg 以上2例, 12.5 mg/day, 計 200 mg 以下1例, 計 200 mg 以上1例)、尿線、排尿障害および夜間尿の改善(†)をみたものは2例(12.5 mg/day, 計 200 mg 以上1, 以下1)、stage III 3例中1例 12.5 mg/day, 計 250 mg 投与例で残尿、尿線、排尿障害および夜間尿とも著効をみたのみであった。総合してみると残尿量の改善は20例中5例(25%)、尿線、排尿障害および夜間頻尿の改善は20例中3例(15%)となった。hexestrol 投与例は、短期間の連日投与例に有効なものが多い結果を得た。SH582 投与症例における効果と比較してみると、いずれも絶対的な効果は期待できないまでも gestagen のほうが残尿、尿線、排尿障害および夜間頻尿とも有効なものが多いという結果になった。

直腸診および尿道膀胱撮影による前立腺の大きさ、硬度などを SH582 あるいは hexestrol 投与前後にについて比較したものが Table 9, 10 である。

まず、SH582 投与例では、直腸診で前立腺の大きさが投与後明らかに小さくなったと思われるもの(†)

Table 9 SH582 直腸診およびレ線検査成績

No.	Patient	Digital Examination		Urethro-cystogram
		Enlarge-ment	Consist-ence	
1	N. B.	-	-	-
2	K. T.	-	-	-
3	M. T.	-	-	-
4	H. N.	-	+	-
5	E. D.	-	-	†
6	S. O.	-	-	-
7	T. T.	†	+	+
8	M. R.	-	-	-
9	M. K.	-	-	-
10	K. D.	†	+	†
11	T. C.	-	-	-
12	O. K.	-	-	-
13	S. D.	-	-	-
14	S. Y.	-	-	-
15	N. R.	-	-	-
16	K. S.	-	-	-
17	A. G.	-	-	-
18	Y. T.	-	-	-
19	O. K.	-	-	-
20	N. R.	-	-	-
21	K. O.	†	-	+
22	S. K.	†	-	-
23	S. D.	-	-	-
24	F. T.	-	-	-
25	A. M.	-	-	-

Enlargement:

† smaller, + slightly smaller

Consistence:

† softer, + slightly softer

Urethro-cystogram:

† improved, + slightly improved

- unchanged

Table 10 Hexestrol 直腸診およびレ線検査成績

No.	Patient	Digital Examination		Urethro-cystogram
		Enlarge-ment	Consist-ence	
1	Y. T.	—	—	—
2	M. D.	—	—	—
3	H. N.	—	—	—
4	A. N.	—	—	—
5	H. Y.	—	—	—
6	I. G.	—	—	—
7	O. K.	—	+	—
8	H. M.	—	—	—
9	O. U.	—	—	—
10	U. T.	—	+	+
11	N. T.	+	+	+
12	N. B.	—	—	—
13	M. N.	—	—	—
14	Y. T.	—	—	—
15	T. C.	—	—	—
16	H. S.	—	—	—
17	T. K.	—	—	—
18	K. R.	—	—	—
19	F. R.	—	+	+
20	N. T.	—	—	—
21	T. N.	—	—	—
22	K. M.	—	—	—
23	W. K.	—	+	+
24	N. M.	+	+	+

Enlargement :

++ smaller, + slightly smaller

Consistence :

++ softer, + slightly softer

Urethrocystogram :

++ improved, + slightly improved

— unchanged

は25例中4例であり、硬度がやや減じたと思われるもの(+)は25例中3例のみであった。urethrocystogram で投与後明らかに改善されたと思われる症例は25例中2例、やや改善されたと思われるものは2例であった。

hexestrol 投与例では、直腸診上前立腺の大きさが明らかに小さくなったと思われる症例(++)はなく、やや小さくなったと思われる症例(+)は24例中2例、硬度がやや減じたと思われるもの(+)は6例であった。また、urethrocystogram でやや改善されたもの(+)は24例中5例であった。前立腺腫の縮少率は臨床症状の改善率よりはるかに悪いが、SH582 と hexestrol との比較では前者がややすぐれている結果を得た。しかし縮少率については有意な差があると

はいえない。

副作用その他

SH582 注射時の局所の疼痛は全例に認められたが、このため注射を拒否するような症例はなかった。SH582 投与例のうち、症例3は注射開始後 anorexia を訴え投与総量 500 mg で中止のやむなきに至った。gynaecomastia は全例に認められなかった。症例5の1人が、impotence を訴えた。その他、心血管系への影響など特記すべき副作用を訴えたものはなかった。これに対して、hexestrol 投与例では、gynaecomastia を認めたものは24例中20例あり、乳房の induration, pigmentation, tenderness など比較的に severe な状態のもの2例、中等度のもの12例、わずかに認められたもの6例、pigmentation はみるも gynaecomastia といえないもの4例となった。その他、anorexia を2例、全身あるいは局所の搔痒を訴えたもの3例があったが、心血管系に hexestrol 投与によると考えられる変化をきたしたものはなかった。

SH582 投与前後の一般臨床検査を施行したものの

Table 11 SH582 肝機能検査成績(その1)

No.	Patient	GOT		GPT		Al P-ase	
		B	A	B	A	B	A
		u	u	u	u	BLU	BLU
1	N. B.	20	34	33	38	1.9	1.6
2	K. T.	16	15	7	8		
5	E. D.	13	33	3	38	2.4	3.7
6	S. O.	18	25	12	17	0	1.3
7	T. T.	27	28	16	25	1.6	1.8
10	K. D.	27	28	28	25	2.1	1.8
11	T. C.	20	24	12	14	3.1	2.3
12	O. K.	57	70	58	75	2.6	2.3
13	S. D.	49	50	22	27	1.9	1.7
14	S. Y.	33	35	31	33	2.0	1.9
15	N. R.	22	25	16	11	2.1	2.1
16	K. S.	16	18	32	15	1.9	1.5
17	A. G.	13	30	9	33	1.9	3.4
18	Y. T.	12	15	8	10	2.4	2.2
19	O. K.	22	31	15	15	0.8	1.2
20	N. R.	19	12	12	6	2.6	2.5
21	K. O.	17	23	6	11	1.6	1.8
22	S. K.	18	19	7	13	1.8	1.7
23	S. D.	43	32	47	26	5.0	3.7
24	F. T.	17	20	13	14	1.8	1.6
25	A. M.	22	30	16	20	2.9	3.2

B : Before administration

A : After administration

Table 12 SH582 肝機能検査（その2）および血清蛋白検査成績

No.	Patient	Cholesterol		T-Bilirubin		D-Bilirubin		TPP		A/G	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	N. B.			0.38	0.40	0.13	0.20				
2	K. T.	210	230	0.52	0.69	0.28	0.21				
5	E. D.	208	178	0.59	0.62	0.20	0.38				
10	K. D.							8.0	7.7	0.85	0.79
12	O. K.	102	114	0.52	1.08	0.21	0.39	7.5	7.6		
17	A. G.			0.36	0.52	0.08	0.23	5.6	6.4		
18	Y. T.			0.82	0.62	0.33	0.26	6.4	6.7	1.86	1.44
19	O. K.			0.48	0.69	0.18	0.30	6.4	7.0	1.47	1.30
20	N. R.			0.48	0.48	0.23	0.18	6.3	6.3	1.41	1.47
21	K. O.			0.36	0.59	0.36	0.13	6.2	6.8	1.30	1.02
23	S. D.			0.56	0.31	0.11	0.13				
25	A. M.							6.8	7.0	1.00	1.41

TPP: Total plasma protein, B: Before administration, A: After administration.

Table 13 SH582 尿素窒素および血清電解質測定成績

No.	Patient	BUN		Na		K		Cl		Ca	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
		mg/dl	mg/dl	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mEq/l	mg/dl	mg/dl
2	K. T.	20	15	138.5	129.0	4.5	4.3				
7	T. T.	22	19								
10	K. D.	28	21	142.5	140.0	4.6	4.0	105	101	9.4	10.1
11	T. C.	15	13	143.0	141.2	3.9	3.8	102	100	10.0	10.3
12	O. K.	18	19	142.0	139.0	4.3	4.3	103	104	9.9	9.6
13	S. D.	12	19	137.0	138.3	4.0	4.1	101	99	9.9	10.2
15	N. R.	22	14								
16	K. S.	18	13	138.0	135.0	4.5	4.1	108	101	9.8	9.3
17	A. G.	16	26	138.5	135.5	3.6	4.2	106	104	9.8	10.0
18	Y. T.	20	18								
19	O. K.	14	17	138.5	138.0	3.9	3.9	105	104	10.1	10.0
20	N. R.	9	22	136.0	133.0	4.3	4.4	100	102	8.8	11.4
21	K. O.	19	21	134.5	136.5	3.1	4.3	101	101	9.7	9.1
22	S. K.	15	14								
23	S. D.	17	20	133.0	139.5	4.5	4.4	101	101	9.6	9.4
25	A. M.	18	22	139.0	136.0	5.0	5.3	104	104	10.4	10.0

成績は、つぎのごとくである。まず、肝機能検査および血清蛋白 (Table 11, 12) は、transaminase (正常値 GOT 10~26u, GPT 4~19u), alkaline phosphatase (正常値 0.8~2.8 BLU), cholesterol (正常値 130~220 mg/dl), 血清ビリルビン (正常値総ビリルビン 0.26~0.95 mg/dl, 直接ビリルビン 0~0.42 mg/dl), 血清総蛋白 (正常値 6.4~8.1g/dl) および血清蛋白分層 (A/G のみ表示, 正常値 1.38~2.40) について行なったが, SH582 投与によると思われる変化は認めなかった。ただ、症例12で投与前 GOT57u,

GPT58u, total bilirubin 0.52 mg/dl, direct bilirubin 0.21 mg/dl であったものが, SH582 600 mg/week, 計 6 g 投与後 GOT70u, GPT75u, total bilirubin 1.08 mg/dl, direct bilirubin 0.39 mg/dl とやや上昇したので, 当院内科へ紹介, suspicion of toxic hepatitis といわれ肝庇護療法を行なった。しかし, SH582 投与前よりすでに正常値よりやや高く, これを SH582 投与による影響と断定できなかった。血中尿素窒素および血清電解質 (Na, K, Ca, Cl) (Table 13) は特記すべき変化はなかった。血液一般検査とし

Table 14 SH582 血液一般検査成績

No.	Patient	Hb		Red Cell		White Cell		Thrombocyte		Ht	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
		g/dl	g/dl	$\times 10^4$	$\times 10^4$			$\times 10^4$	$\times 10^4$	%	%
1	N. B.	16.3	14.3	569	475	14,150	5,900	14.22	13.97	45.0	40.0
2	K. T.	12.9	14.0	453	426	9,400	12,700	13.59	14.78	28.0	37.0
5	E. D.	11.6	12.8	498	500	6,350	13,800	16.92	15.65	35.0	32.5
7	T. T.	11.8	10.4	406	332	9,200	6,000	14.20	16.60	31.5	31.5
10	K. D.	17.1	17.0	483	487	9,050	9,850	10.14	11.35	39.0	40.0
12	O. K.	13.8	13.9	449	456	13,250	9,250	15.71	16.42	41.0	39.0
15	N. R.	17.5	17.3	520	529	7,400	9,750			47.5	43.0
16	K. S.	13.8	13.0	447	425	8,900	6,200			41.0	33.5
17	A. G.	16.2	12.9	540	385	13,000	11,750			42.0	35.0
18	Y. T.	15.8	16.2	497	476	5,950	7,150			42.5	43.0
19	O. K.	14.6	14.8	427	435	5,750	5,800			40.0	36.5
20	N. R.	14.2	14.7	429	452	10,100	17,050			37.0	44.5
21	K. O.	15.9	13.6	475	427	10,450	10,150			36.5	36.0
22	S. K.	14.9	15.1	481	383	11,900	8,250			45.0	39.0
23	S. D.	12.3	14.2	427	432	11,750	14,050			37.5	37.5
25	A. M.	13.9	13.1	441	376	5,950	7,100			37.0	36.5

て色素量, 赤血球数, 白血球数および分類, 血小板数, ヘマトクリット値 (Table 14) は有意の変化は認められなかった。

SH582 投与前後の血清酸フォスファターゼ値を前後とも測定した5例についてみると (Table 15), 総血清酸フォスファターゼ値 (正常値 0.8 BLU 以下)⁹⁾ は症例23で投与前後もやや高い症例はあるが, 前立腺性酸フォスファターゼ値 (正常値 0.2 BLU 以下)⁹⁾

Table 15 SH582 血清酸フォスファターゼ測定成績

No.	Patient	TSAP		PSAP	
		B	A	B	A
		BLU	BLU	BLU	BLU
1	N. B.	0.68	0.65	0.17	0.10
5	E. D.	0.63	0.71	0.21	0.12
7	T. T.	0.58	0.68	0.09	0.12
10	K. D.	0.51	0.55	0.23	0.04
12	O. K.	0.52	0.88	0.12	0.21
15	N. R.	0.64	0.71	0.08	0.09
20	N. R.	0.80	0.47	0.12	0.11
21	K. O.	0.74	0.96	0.13	0.12
23	S. D.	1.23	1.11	0.13	0.11
25	A. M.	0.76	0.92	0.11	0.03

TSAP: Total serum acid phosphatase

PSAP: Prostatic serum acid phosphatase

B: Before administration

A: After administration

BLU: Bessey-Lowry Unit

はいずれも低く, その他病的変化を思わす症例はなかった。また, SH582 の影響とみられる変化はなかった。

尿中ホルモンに与える影響

尿中ホルモンの測定として, total gonadotropin (G)⁹⁾, total neutral 17 ketosteroid (17-KS), estrogen 3 分画測定 (estrone...E₁, 17 β -estradiol...E₂, estriol...E₃)⁹⁾ および 17-hydroxy-corticosterone (17OHCS)⁹⁾ を, 9 例の入院患者について SH582 投与前後に測定した (Table 16, Fig. 2)。

G (正常値 12~24 muu/day) は 9 例中 7 例までが投与前後も 6 muu/day ないしそれ以下であったので全体としてその変化をみることはできなかった。しかし症例18, 症例22の投与前値それぞれ 24 muu/day のものが, 投与後 6 muu/day 以下となったこと, して挙げれば投与前 6 muu/day の 2 例とも, 投与後 6 muu/day 以下となったことより, 200~300mg/day 連日10~25日という投与法では中枢抑制があるものと考えられる。

17-KS (正常値男子 5~11 mg/day) は SH582 投与前後値とも正常~低値を示し全体として大きな変化はなかったが, 症例15, 25で投与後の減少が目だった。平均値で投与前 4.77 mg/day, 投与後 3.88 mg/day とわずかに減少した (Fig. 2)。

estrogen (正常老人男子 9.03 $\pm$ 1.33 μ g/day) は,

Table 16 SH582 尿中ホルモン測定成績

No.	Patient	Gonad.		17KS		Estrone		17 β -Estradiol		Estriol		17OHCS	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
15	N. R.	6>	6>	4.21	0.66	3.93	8.54	3.59	2.45	2.91	3.10	4.38	6.13
16	K. S.	6>	6>	6.22	6.27	4.23	3.39	3.20	2.06	3.50	5.02	5.91	6.52
17	A. G.	6	6>	3.08	4.13	0.78	0.71	0.74	0.73	1.22	2.95	4.99	3.66
18	Y. T.	24	6>	6.38	6.29	7.02	12.20	7.19	7.51	9.86	8.12	3.75	8.84
19	O. K.	6>	6>	3.39	2.54	2.38	6.12	1.87	2.38	1.21	6.85	3.12	3.81
20	N. R.	6>	6>	7.76	5.28	2.52	3.04	1.76	2.20	4.00	5.53	4.02	6.21
21	K. O.	6	6>	2.29	2.02	3.30	3.09	2.47	2.75	3.60	3.13	2.58	3.01
22	S. K.	24	6>	6.22	6.18	3.13	8.74	3.24	3.01	5.79	4.53	5.02	6.00
25	A. M.	6>	6>	3.34	1.58	3.56	9.29	3.49	4.10	4.61	6.35	0.82	1.67
Mean				4.77	3.88	3.43	6.12	3.02	3.02	4.08	5.06	3.84	5.09

Gonadotropin: m.u.u./day, 17KS & 17OHCS: mg/day, Estrogen: μ g/day

B: Before administration, A: After administration.

SH 582

○ : Before administration
 ● : After administration
 — : Mean value

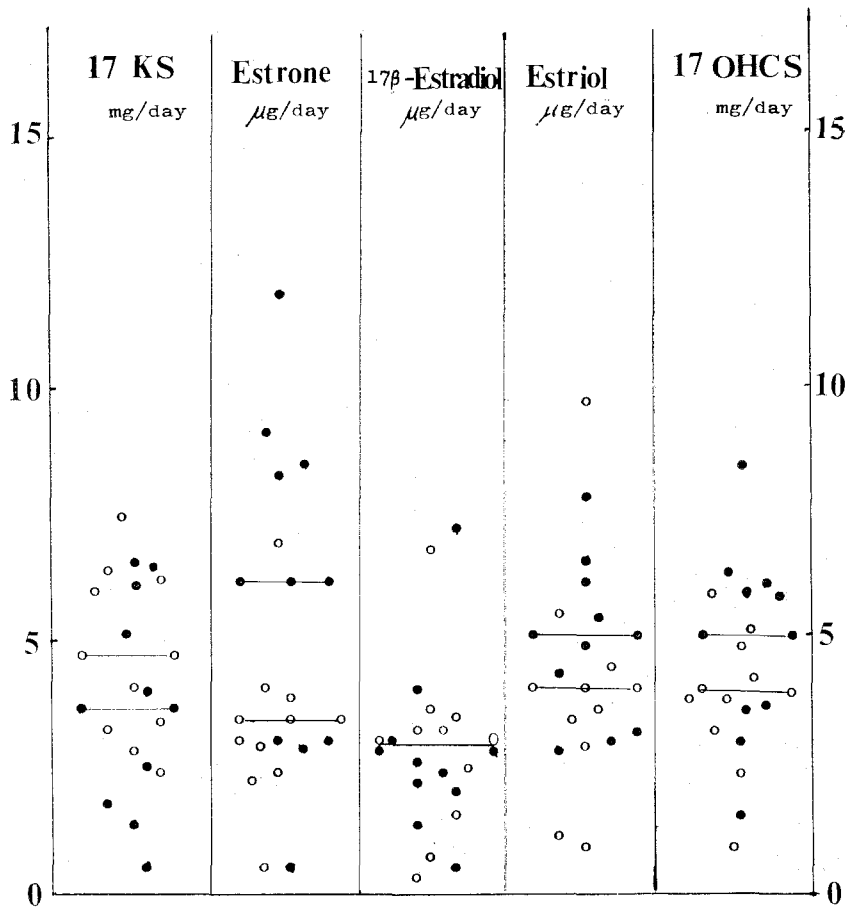


Fig. 2

まず E_1 (正常値老人男子 $3.81 \pm 0.31 \mu\text{g/day}$) は症例18の投与前 $7.02 \mu\text{g/day}$ とやや高値を示したものを除いて正常～低値を示したが、投与後あまり変化をしなかったものが約半数、高くなったものが約半数となった。平均値では投与前 $3.43 \mu\text{g/day}$ が投与後 $6.12 \mu\text{g/day}$ と略2倍に増加した。 E_2 (正常値老人男子 $1.71 \pm 0.48 \mu\text{g/day}$) は投与前後値に変化はなく、平均値も $3.02 \mu\text{g/day}$ と同じ値を得た (Fig. 2)。 E_3 (正常値老人男子 $3.51 \pm 0.94 \mu\text{g/day}$) は投与前値が $9.86 \mu\text{g/day}$ の症例18を除いて正常～低値を示し、投与後も症例18の $8.12 \mu\text{g/day}$ とやや高値をみたものを除いてほとんど変化がないか、わずかに増加したが、有意の変化はなかった。平均値は投与前 $4.08 \mu\text{g/day}$ が投与後 $5.06 \mu\text{g/day}$ とわずかに増加した (Fig. 2)。

17 OHCS (正常値男子 $4 \sim 8 \text{ mg/day}$) は投与前後も正常～低値をみ、平均値で投与前 3.84 mg/day が

投与後 5.09 mg/day とやや増加した (Fig. 2)。

病理組織学的変化

症例16, 17, 18, 19, 20, 25の6例は、SH582投与後前立腺摘出術を施行した。SH582投与前の生検は行っていないので前後の比較はできないが、摘出前立腺腺腫の組織学的検索では、少なくとも hexestrol 投与後にみられるような metaplasia などの著しい変化は全例にみられなかった。ただ、腺腫の形態からみて嚢腫状に拡大した腺上皮細胞は萎縮性であることが目立ち (Fig. 3)、小腺状の集りである腺腫の部ではむしろ増殖を促進するごとくみられた (Fig. 4)。

総 括

最後に臨床症状を中心に前立腺肥大症に対する SH582 あるいは hexestrol 投与による臨床効果を BPH stage 別に分け、投与法別にまとめてみたものが

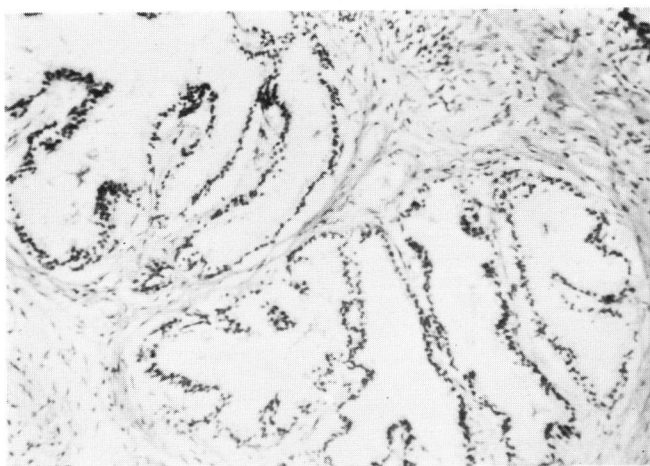


Fig. 3 症例20 摘出前立腺腺腫組織像 (嚢腫状に拡大した腺上皮細胞の萎縮性変化)

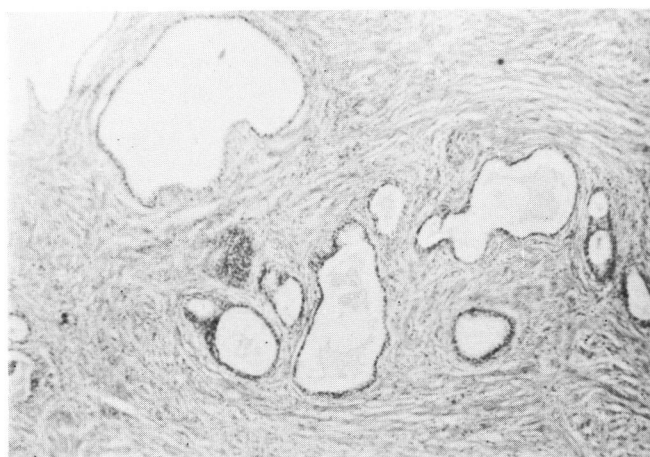


Fig. 4 症例19 摘出前立腺腺腫組織像 (小腺状の集まりの腺腫の部のわずかの増殖性変化)

Table 17 SH582 臨床効果

Weekly or Daily Dose	Total Dose	BPH Stage II				BPH Stage III			
		Case	Effect	Moderate Effect	No Effect	Case	Effect	Moderate Effect	No Effect
200 mg/W (20×)	2.0 g	2	0	2	0	0			
400 mg/W (20×)	4.0	6	1	4	1	0			
600 mg/W (20×)	4.0~6.0	5	4	1	0	0			
200 mg/D (10×)	2.0	2	0	1	1	2	0	0	2
200 mg/D (20×)	4.0	3	2	0	1	3	1	0	2
300 mg/D (10×)	3.0	0				1	0	0	1
Total		18	7	8	3	6	1	0	5
Rate		%	38.9	44.4	16.7	%	16.7	0	83.3

Side Effect : No. 3 ; Anorexia, No. 5 ; Impotence, No. 12 ; Toxic hepatitis?

Table 18 Hexestrol 臨床効果

Weekly or Daily Dose	Total Dose	BPH Stage I & II				BPH Stage III			
		Case	Effect	Moderate Effect	No Effect	Case	Effect	Moderate Effect	No Effect
2.5~37.5/W mg	200> mg	5	0	4	1	0			
2.5~37.5/W	200<	10	2	4	4	0			
12.5/D	200>	4	1	1	2	1	0	0	1
12.5/D	200<	2	1	0	1	2	1	0	1
Total		21	4	9	8	3	1	0	2
Rate		%	19.0	43.0	38.0	%	33.3	0	66.7

Side Effect : Gynaecomastia ; severe 2, moderate 12, slightly 6, none 4.

Anorexia : 2, General or local itching 3.

Table 17, 18である。なお、欄外に副作用について一括別記した。

効果判定の基準に問題がないわけでもないが便宜上つぎのように判定した。残尿量および自覚症状の両者とも改善したものを“有効”，どちらかいっぽうの改善か，両者ともやや改善したものを“やや有効”，ほとんどあるいは全く改善のみられなかったものを“無効”とした。

まず SH582 投与症例についてみると，BPH stage II では 600 mg/week，投与総量 4~6 g 投与症例が最も有効率がよく，5 例中 4 例（80%）が有効であった。ついで，200 mg/day，総量 4 g 投与症例が 3 例中 2 例（66.6%），400 mg/week，総量 4 g 投与症例が 6 例中 1 例（16.7%）となった。Table 3 では 200 mg/day，総量 4 g 投与症例 3 例中 1 例のみ有効であった。全体として，BPH stage II では有効38.7%，やや有効44.7%，無効16.7%，stage III では有効16.7%，その他無効となった。これらの結果より，SH582 を 600 mg/week 以上を比較的長期間投与するか，比較

的大量を短期間投与する方法が好成績であった。

ついで，hexestrol 投与症例についてみると，BPH stage I~II では，25.0 mg/day，投与総量 200 mg 以上投与例 2 例中 1 例が有効，ついで 12.5 mg/day，総量 200 mg 以下投与例 4 例中 1 例（25%），25.0~37.5 mg/week，総量 200 mg 以上投与例 10 例中 2 例（20%）の順となった。stage III では 12.5 mg/day，総量 200 mg 以上投与例 2 例中 1 例に有効例があった。全体として，stage I~II では，有効19.0%，やや有効43.0%，無効66.7%，stage III では有効33.3%，無効66.7%となった。これらの結果より，hexestrol は連日投与例が好成績であった。

SH582 と hexestrol 投与症例を比較してみると，前者が有効例数，有効率ともややよく，また，副作用はきわめて少なく，BPH の治療薬としてはすぐれているように思われる。しかし，BPH stage III と進行したものにはまずその効果は期待できないようであるが，全身状態その他の問題で手術不能症例には比較的大量の SH582 を投与すれば hexestrol よりややまさ

る効果を期待できかつ副作用もあまり心配することなく使用できると考える。なお、長期投与による治療効果については今後さらに検討が必要である。

考 按

BPH の発生頻度は報告者によりまちまちであるが一般に60才以上の男子の約65%は大なり小なり前立腺肥大をきたしている。一方 BPH の発生原因も緒言でふれたごとく判然としたことはなお不明で、特効的な治療薬もないため、手術療法が主体をなしている。しかし種々の合併症のため手術不能症例も多く姑息的療法に頼らざるをえない場合があり、薬物療法やその他 indwelling catheter, permanent cystostomy などが必要となる。従来薬物療法としては androgen, estrogen などホルモン剤、植物抽出エキスを製剤が主として使われてきた。しかし、薬剤効果や副作用などに問題があり、新たな薬剤の出現が待たれていた。最近、gestagen で 17 α -hydroxy-progesterone caproate の約10倍の効力を持ち、かつ、中枢抑制や末梢調節機構に影響を与えることが少なく、また progesterone と違って estrogen 作用もない gestonorone caproate (Fig. 1) が Schering AG 社で開発され、BPH に有効で、みるべき副作用もないといわれている。しかし、gestagen の BPH への作用機序はじゅうぶん解明されているわけではない。

BPH に対する gestagen 療法は、Geller ら (1965)¹⁾ の 17 α -hydroxy-progesterone caproate を10例の BPH 患者に投与し、好結果を得た最初の報告に始まり、Vahlensieck & Gödde (1968)²⁾ の norethisterone acetate を BPH 19例に、gestonorone caproate (SH582) を5例に、cyproterone acetate を12例に投与し、非常に好成績を収めているが、なかんずく gestonorone caproate (SH582) の治療効果が最もすぐれていたと報告している。Nagel と Bargenda (1969) は 17 α -hydroxyprogesterone caproate を20例に、17-ethinyl-19-nor-testosterone enanthate を20例に、さらに 17-norhydroxyprogesterone caproate (SH-582) を27例に使用し比較的良好な臨床効果を得たことを報告しているが、手術不能症例か手術を拒否した症例で留置カテーテルを置くような症例に投与すべきであると述べている。ことに、SH582 はこれといった副作用もなく、初期の BPH、全身状態などの問題で手術不能で留置カテーテルを置くような症例には非ホルモン剤より有効で使用してみるべき薬剤であるといっている。いっぽう Wolf & Madson (1968)¹⁰⁾ は at random に選んだ40例の BPH について、17 α -

ethynyl-19-nor-testosterone と 19 α (2-methallyl)-19-nor-testosterone を20例に、残り20例を control として placebo を投与し、残尿量および排尿力テストの検索を行なった結果、両者の間にはほとんど差を認めなかったと報告している。

SH582 の臨床効果について、Vahlensieck & Gödde (1968)²⁾ は5例の手術不能患者に 300 mg/week, 2～4 カ月投与し、残尿量 150～1200 ml あったものが SH582 投与後 0～200 ml と減少し、全例排尿が可能となったと述べている。Nagel & Bargenda (1969)⁹⁾ は10例の尿閉例に 200 mg/week 6～16 カ月(平均7カ月)間投与後3例は留置カテーテルを抜去しうようになり、残尿量も 20～40 ml となったが、その他の症例では TURP が必要であったと述べている。Research record⁴⁾ によると 300 mg/week, 3 カ月間投与例で、残尿量の改善したものが78例中48例、不変20例、悪化7例、不明3例、200 mg/week, 3 カ月間投与例で、28例中改善11例、不変11例、悪化2例、不明4例となっている。われわれの症例では、留置カテーテルの必要であった BPH stage III 6例のうち2例は、残尿量 300 ml が、200 mg/day, 20回投与後 45 ml と減少し、もう1例は 280 ml が、300 mg/day, 10回投与後 47 ml と減少したが、その他の症例ではほとんど変化をみなかった。また、残尿量が 50～150 ml の BPH stage II の症例19例中残尿量が 5 ml 以下となったものが5例あり、50 ml 以下となったものは4例であった。なかんずく 600 mg/week, 45～70 日間投与後残尿量 5 ml 以下となったもの3例、50 ml 以下となったもの1例と好成績を得た。

尿線、排尿障害、夜間頻尿の改善については、高い有効率の報告が多く、Geller et al. (1965)¹⁾ は 17 α -hydroxy-progesterone の投与でも高い有効率を認めている。Research record⁴⁾ によると、SH582 300 mg/week, 3 カ月間投与で、頻尿の改善は78例中37例、尿線の改善は18例、200 mg/week, 3 カ月間投与で、頻尿の改善は28例中14例、尿線の改善は18例報告している。われわれの症例では、BPH stage II では 2/3 以上に有効で、ことに 200～600 mg/week, 長期投与例に有効なものが多かった。

前立腺腺腫の大きさについては、Vahlensieck & Gödde (1968)²⁾ は SH582 投与5例中3例に約2/3に縮小したと報じ、Geller et al. (1965)¹⁾ も、17 α -hydroxy-progesterone の投与で、urethrocystogram による前立腺腺腫の大きさを測定した5例中2例は4～6 カ月後50%前後も縮小し、他の1例は約20%縮小し、残りの1例には大きさの変化はみられなかったと

のべている。Research record⁴⁾によると、直腸診で SH582 300 mg/week, 3 カ月間投与後78例中小さくなったもの21例, 正常になったもの11例, 大きくなったもの2例, 不変41例, 不明3例, 200 mg/week, 3 カ月間投与後, 28例中, 小さくなったもの4例, 正常〜大きくなったもの0, 不変24例と報告している。

われわれの症例では直腸診上(検査者の主観がはいるので, 大きさの判定は正確にはできない), 明らかに縮小したと思われる症例が4例, 前立腺腺腫の硬度がやや減じたと思われるもの3例, urethrocytogram を SH582 投与前後比較し明らかに改善されたと思われるものが2例, いくぶん良くなったと思われるものが2例みられた。これらの結果は投与法による差は認めなかったが, いずれも BPH stage II の症例であった。

副作用は Nagel & Bargenda (1969)³⁾ は1例 libido の減少, ほか1例に一過性の gynaecomastia をみたと報告, Vahlensieck & Gödde (1968)²⁾ は SH 582 による副作用は全く認めなかったと述べている。さらに, 血液一般検査, 肝機能検査, 腎機能検査などを繰り返し行なったが, 病的変化は全くみなかったといっている。Geller et al. (1965)¹⁾ も 17 α -hydroxy-progesterone 投与による上記のごとき検査成績に異常を認めていない。さらに, Research record⁴⁾ にても, 腎・膀胱機能, 肝機能, 血液一般検査などに異常をきたさず, 辜丸の大きさは幾人か小さくなったが, 精子数などに変化はきたさなかったとしている。われわれも, 肝機能検査, 血液一般検査, 尿素窒素, 血清電解質, 血清酸フォスファターゼなどの検索を行なったが異常を認めず, ことに最高 300mg/day 連日計10日という大量投与でも変化はなかった。しかし, anorexia を1例, impotence を1例に認めた。したがって, これら副作用のない点からみると, estrogen 製剤と違ってかなり利点があるといえる。

SH582 の progestational activity は progesterone の25倍 17 α -hydroxy-progesterone の約10倍の効力を持ち, gonadotropin 抑制作用は progesterone の1/10, ICSH 抑制作用は testosterone の1/300といわれ, no androgenic/anabolic properties, no estrogenic activity, no corticoid activity, no anti-androgenic activity, teratogenic effect in mice, no anti-estrogenic effect といわれている。したがって SH582 は progesterone より progestational activity をもつが, 中枢抑制や末梢調節効果には影響が少ないといえる⁴⁾。

SH582 投与による gonadotropin についての検索

の報告に接しえなかったが, Geller et al. (1965)¹⁾ は 17 α -hydroxy-progesterone 投与で total gonadotropin が治療中わずかに低下する傾向をみたといひ, そのご Geller et al. (1967)¹¹⁾ は 3,20-dioxo-4 α -pregnen-17 α -yl-caproate (delalutin) 3g/week 1.5~4 カ月の投与,あるいは 6-chloro-17-acetoxy-4 α -6-pregnadiene-3,20-dione (chlormadinone) 100 mg/day, 1.5~4 カ月の投与による total gonadotropin と luteinizing hormone の検索を行ない, これらの変化と投与との因果関係は推論できなかったと報告している。われわれの total gonadotropin の検索ではいくらか抑制効果は認めているが, これは SH582 投与量が 200~300 mg/day, 10~25日連日投与という大量投与によるためと考えられる。さらに, Geller et al. (1967)¹¹⁾ は delalutin および chlormadinone 投与による尿中 17KS, estrogen およびその分画, 17KGS および plasma testosterone の検索を行ない, 17KS, estrogen は無変化, 17KGS は1~4 カ月後一過性にわずかに増量したが, 4~6 カ月後ふたたび正常に復したという。いっぽう plasma testosterone の変化は顕著で, 投与後 1.5~4 カ月で約半分に減少し, これは臨床症状の改善や前立腺の萎縮に関連があると推察している。われわれの検索では, 17KS はやや減少傾向, estrone の平均値で約2倍の増加, estriol と 17OHCS はわずかに増量, 17 β -estradiol は全く不変という結果を得たが, 顕著な変化ではなく, 投与薬剤の相違や投与量の違いも考慮する必要があると思われる。しかし, いずれにしても estrogen の投与時にみられる変化に比し mild であるように考える。

組織学的変化について, Research record⁴⁾ は前立腺生検の結果, 腺組織の ischemic regression をあげている。Geller et al. (1965)¹⁾ の7例の 17 α -hydroxy progesterone 投与前後の前立腺生検で, 半数以上に腺上皮の剥脱がみられ, 拡張した腺は部分的にあるいは全体に虚脱していた。間質は compact で炎症細胞浸潤はみられなかったとしている。Vahlensieck & Gödde (1968)²⁾ は Primolut-Nor 投与症例について, 特記すべき退行性変化はなかったと述べている。われわれの手術症例6例でも, 著明な変化はなかったが, 囊腫状に拡大した腺上皮細胞の萎縮性変化と小腺状の集まりである部分の増殖傾向をみたが, 薬剤投与前の組織像との比較, 長期投与などによる変化なども考えてさらに検討する必要があると思われる。

結 語

前立腺肥大症25例, 外来患者14例(全例 stage II), 入院患者11例(stage II 5例, stage III 6例)につ

いて、Schering AG 社で開発された gestagen 製剤である gestonorone caproate (SH582) を日本シェーリング社より提供を受け、これを投与し、その臨床効果、副作用、ならびに尿中ホルモンの検索を行ない、hexestrol 投与例と臨床効果を比較した。

1) SH582 の投与法は、外来患者には200~600mg/week, 45~90日間、計2~6g筋注した。入院患者には200~300mg/day を連日10~25日間、計2~5g投与した。

hexestrol の投与法は、外来患者には25.0~37.5mg/week, 25~180日間、計87.5~962.5mgを筋注した。入院患者には12.5mg/day を、連日10~30日間、計125.0~375.0mgを投与した。

2) 臨床効果は残尿量、尿線、排尿障害および夜間頻尿の改善についてみた。この結果、残尿量の改善はBPH stage II で600mg/week 投与のものが5例中3例と最も良かった。また、対象のhexestrol 投与例よりは有効例が多かった。尿線、排尿障害および夜間頻尿の改善は400~600mg/week, 200mg/day と大差なく、stage II 19例中6~7例に有効であった。なお、stage III 6例では1例に諸症状の改善をみたのみであった。

3) 副作用は anorexia を1例、impotence を1例訴えたのみであった。血液一般検査、肝機能検査、尿素窒素、血清電解質、血清酸フォスファターゼの測定をSH582 投与前後に行なったが著変はなかった。

4) 尿中ホルモンとして、total gonadotropin, 中性 total 17KS, estrogen 3分画測定および17OHCSを検索した。SH582 を200~300mg/day, 連日10~25日の投与法では、gonadotropin は抑制され、17KS はやや減少、estrone は平均値で約2倍に増量、estriol および17OHCS はやや増加、17 β -estradiol は不変であった。しかし、特徴的な変化として、大量

投与では gonadotropin の抑制がうかがえる程度でその他、大きな変化はなかった。

5) SH582 投与後6例に前立腺摘出術を施行したが病理組織学的には有意な変化はみとめなかった。

6) BPH の姑息的療法として、gestagen 療法は estrogen 療法よりはやや有効例が多く、副作用もほとんどないことより、初期のBPHや全身状態の関係で手術不能な症例に使用価値があると考えられた。

文 献

- 1) Geller, G. et al.: JAMA, **193**: 121, 1965.
- 2) Vahlensieck, W. & Gödde, St.: Münch, Med. Wschr., **110**: 1573, 1968.
- 3) Nagel, R. & Bargenda, B.: SH582 研究会口演原稿、於・東京帝国ホテル、July 19, 1969.
- 4) Research record, Depostat (SH582)—a new treatment for prostatic hypertrophy-Schering AG Berlin.
- 5) 竹内弘幸：ホと臨, **12**: 176, 1964.
- 6) 松島早苗：ホと臨, **10**: 169, 1962.
- 7) 神戸川 明：総合臨床, **16**: 935, 1967.
- 8) 田中啓幹：日泌尿会誌, **60**: 1125, 1969.
- 9) 神戸川 明：ホと臨, **11**: 191, 1963.
- 10) Wolf, H. & Madsen, P. O.: J. Urol., **99**: 780, 1968.
- 11) Geller, J. et al.: J. Clin. Endocr., **27**: 556, 1967.
- 12) 高井修道：日本泌尿器科全書7巻、金原・南江堂、東京・京都、1961.
- 13) 楠 隆光：小泌尿器科学、改訂第4版、金原出版社、東京・京都、1965.

(1970年6月29日特別掲載受付)