

経直腸的超音波断層法を用いた前立腺肥大症に対する アンチアンドロゲン療法の評価

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室（主任：片山 喬教授）

風間 泰蔵，水野 一郎，高峰 利充

梅田 慶一，寺田 為義，石川 成明

布施 秀樹，片山 喬

EVALUATION OF ANTI-ANDROGEN THERAPY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY BY USING TRANSRECTAL PROSTATIC ULTRASONOGRAPHY

Taizo Kazama, Ichiro Mizuno, Toshimitu Takamine,
Keiichi Umeda, Tameyoshi Terada, Shigeaki Ishikawa,
Hideki Fuse and Takashi Katayama

From the Department of Urology, School of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

We evaluated the effect of anti-androgen therapy for benign prostatic hypertrophy on 33 patients who had undergone transrectal prostatic ultrasonography both before and after administration of anti-androgenic drugs in our clinic.

Patients treated with chlormadinone acetate (CMA) orally, or TSAA-291 intramuscularly showed a significant reduction in the prostatic weight. However, this reduction was not correlated with the degree of symptomatic improvement. In addition, patients who showed no symptomatic improvement despite a reduction in the prostatic weight often had prostatic stones or small inflammatory cell infiltrations in their prostatic tissue. Therefore, the coexistence of prostatitis or bladder neck obstruction with prostatic hypertrophy may contribute to the lack of symptomatic improvement in such patients.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1423-1427, 1990)

Key words: Benign prostatic hypertrophy, Anti-androgen therapy, Transrectal prostatic ultrasonography

緒 言

前立腺肥大症は，泌尿器科日常診療において最も頻繁に見られる疾患の一つであるが，今後高齢化社会の進行とともにますます増加していくことが予想される。現在，その治療手段としては，本疾患が良性腫瘍であることから，手術による腺腫の摘出が最も有効とされている。しかし，本疾患を有する患者にはその年齢よりくる体力の衰えや他の種々の合併症をみることに非常に多く，その手術適応の決定にあたっては細心の注意を欠かすことができない。薬物療法が治療の主体となるのは，このような考慮の結果，結局身体的あるいは社会的に非適応と判定されたり，未だ手術には時期尚早と判定された場合である。

現在行われている薬物療法は大きく non-hormonal なものとアンチアンドロゲン剤の2つに分けられる。non-hormonal なものとしてよく使用されるものには，植物抽出エキスであるエビプロスタット，セルニルトン，豚前立腺抽出エキスであるロバペロン，アミノ酸製剤であるバラプロストや α -adrenergic blocker，漢方製剤などがあるが，アンチアンドロゲン剤は，肥大腺腫にアンドロゲン依存性が存在するという事実から推して，上述の薬剤より強力な腺腫の縮小効果やそれに伴う症状の改善が見込まれるものである。今回，われわれは，当科におけるアンチアンドロゲン療法の効果につき，特に自覚症状と他覚所見の相関という点を中心として，経直腸的超音波断層法による判定をもとに再評価を試みたので報告する。

対象ならびに方法

対象としたのは、富山医科薬科大学付属病院泌尿器科において前立腺肥大症と診断され、アンチアンドロゲン剤による治療を受けた症例のうち、治療の前後で経直腸的前立腺超音波断層法の施行されているもの33例である。

使用したアンチアンドロゲン剤とその投与方法は、chlormadinone acetate (以下 CMA と略す) 50 mg/日内服あるいは TSAA-291 200 mg を2回/週筋注のいずれかであった。CMA 投与群24例の年齢は56～76歳で平均67.4歳であり、一方 TSAA-291 投与群9例の年齢は55～74歳、平均66.9歳であった。

症状ならびに他覚所見に関しての効果判定の方法は、主として CMA 研究会の評点化法¹⁾に準じて行ったが、前立腺の大きさ、形などに関しては経直腸的超音波断層法による評価が今回の検討の目的であるため、本来の評価項目から、触診および尿道レ線像の2項目は除いて算定した。よって評価項目は、夜間尿回数、排尿困難度、残尿感および残尿量の4項目についてとし、Table 1 に示す方法により評点化した。症状・所見改善度は、状態評点の投与前の合計から投与後の合計を減じたもので表わした。

経直腸的超音波断層法による前立腺重量および仮想

Table 1. 評価項目の評点化法

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

* 排尿困難度の素点は、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項目の合計である。

なお、上記4項目は、次の4段階に評価し素点とする。

なし 1. 軽度 2. 中等度 3. 高度 4

Table 2. 治療による前立腺推定重量の変化

	治療前推定重量	治療後推定重量
CMA 投与群 (n=24)	29.6±8.6 g	24.1±7.4 g
TSAA-291 投与群 (n=9)	21.3±4.8 g	18.1±3.7 g
TOTAL	27.3±8.6 g	22.5±7.2 g
	* P<0.05	** P<0.01 (mean±SD)

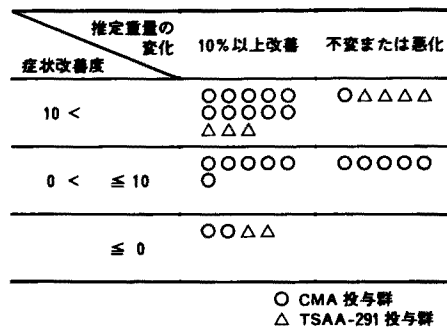


Fig. 1. 症状改善度と前立腺推定重量の変化

円面積比の算定は、渡辺²⁾、大江ら³⁾の方法に準じて行った。推定重量および仮想円面積比は、治療後に於いて、10%以上の減少の見られた場合をもって有効と判定した。

治療前後の各評価は投薬12週以上のものについて行い、治療後の評価はなるべく遅い時点で施行した。

結 果

1. 前立腺推定重量の変化と症状・所見改善度

Table 2 に、治療による前立腺推定重量の変化を示す。まず、CMA 投与群においては、治療前推定重量が29.6±8.6 (mean±S.D., 以下同じ) g であったのに対し、治療後推定重量は 24.1±7.4 g と有意水準1%で縮小が認められた。TSAA-291 投与群では、治療前推定重量が 21.3±4.8 g に対し、治療後推定重量は 18.1±3.7 g であり、有意水準5%での縮小が認められた。両群を合せたもの、つまりアンチアンドロゲン剤投与群全体では、治療前推定重量は 27.3±8.6 g 治療後推定重量は 22.5±8.6 g であり、やはり有意水準1%での縮小が認められた。

つぎにこの前立腺縮小効果と自覚症状および他覚所見との相関について検討した。すると、Fig. 1 より、まず、前立腺の縮小が見られた23例のうち10例 (43.5%) には症状所見改善度10点以上の十分な改善が見ら

れず, また, 症状所見に対する効果の不十分であった15例のうち10例(66.7%)には前立腺の縮小は見られるという重量と症状の関係の不一致が明らかになった。また今回, 症状所見改善度としてみたパラメーターは, 症状という自覚的な要因と, 残尿量という他覚的な要因を併せ持っており, 残尿量のみの変化と推定重量の変化の相関についても別に検討した。それによると, 推定重量の減少した23例中, 残尿量が状態評価において4点以上改善したのは7例(30.4%)のみ, また残尿量の評価の改善度が4点未満であった20例のうち, 16例(80.0%)には前立腺の縮小が見られるなど, やはり両者が一致した動きを示すことは, むしろ少ない結果であった。

この結果を CMA 投与群と TSAA-291 投与群に分けた場合, 前立腺縮小効果においては CMA 投与群が, 24例中18例(75%)で有効であり, TSAA-291 投与群の9例中5例(55.6%)に比し, やや高い有効性を示した。しかし, 一方, 症状所見改善度という点においては, 10点を越す改善の見られた症例の数が, CMA 投与群の24例中11例(45.8%)に比し, TSAA-291 投与群で9例中7例(77.8%)と逆に TSAA-291 投与群で勝っている結果となった。

2. 仮想円面積比の変化と自覚症状, 他覚所見改善度

CMA 投与群24例における治療前仮想円面積比は, 0.81 ± 0.06 , またそれに対する治療後仮想円面積比は, 0.80 ± 0.08 で, 両者間には有意の差は認められなかった。一方, TSAA-291 投与群における治療前仮想円面積比は, 0.87 ± 0.06 , 治療後では 0.87 ± 0.06 とやはり差は認められなかった。全体では治療前が, 0.83 ± 0.06 , 治療後が 0.82 ± 0.08 であり, アンチアンドロゲン剤の仮想円面積比に対する治療効果は認められない結果となった(Table 3)。

引き続き前立腺仮想円面積比に対する効果と自覚症状に対する効果の相関について検討したが, Fig. 2に示すごとく, 両者が治療によって一致した動きを示すことはほとんどなかった。これは残尿量のみと仮想円面積比の相関を検討した場合も同様であった。

以下, 治療後に推定重量の減少していた23例のみについて, 症状・所見改善度が10点以下と顕著な改善の見られなかった10例と, 10点を越す改善の見られた13例に分け, 推定重量と自覚症状の改善度との間に見られた不一致の原因として考えられるいくつかのパラメーターについての比較を行った。

3. 患者年齢について

前立腺推定重量が治療後に減少していた23例中症状

Table 3. 治療による前立腺仮想円面積比の変化

	治 療 前	治 療 後
CMA 投与群 (n = 24)	0.81 ± 0.06	0.80 ± 0.08
	N.S.	
TSAA-291 投与群 (n = 9)	0.87 ± 0.06	0.87 ± 0.06
	N.S.	
TOTAL	0.83 ± 0.06	0.82 ± 0.08
	N.S.	
	(mean ± SD)	

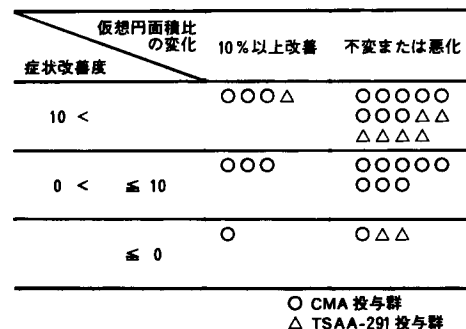


Fig. 2. 症状改善度と前立腺仮想円面積比の変化

Table 4. 症状改善の有無と, 合併症・治療前尿路感染の有無

症 例	合併症陽性率	尿路感染陽性率
症状非改善群 (n=10)	3/10 (30.0%)	0/10 (0%)
症状改善群 (n=13)	5/13 (38.5%)	1/13 (7.7%)

・所見に改善の見られなかった10例の年齢は, 69.2 ± 4.7 歳, 改善の見られた13例の年齢は, 65.9 ± 4.9 歳と差は認められなかった。

4. 症状初発よりの期間について

治療後に症状・所見に改善の見られなかった10例において, 何らかの症状初発より初診までの期間は, 21.4 ± 31.9 カ月, また改善の見られた13例では, 21.7 ± 16.5 カ月であり, 両者の間に差を認めなかった。

5. 全身の合併症および尿路感染症について

脳神経疾患, 心疾患など尿路症状に影響を与えうると思われる合併症の有無, また尿路感染症の有無なども, 症状, 所見の改善度とは明らかな因果関係を認めなかった(Table 4)。

Table 5. 症状改善の有無と、治療前前立腺推定重量・仮想円面積比

症 例	治療前推定重量 (g)	仮想円面積比
症状非改善群 (n=10)	29.3 ± 9.8	0.82 ± 0.05
症状改善群 (n=13)	28.9 ± 8.2	0.82 ± 0.06
(mean ± SD)		

6. 治療前前立腺推定重量および仮想円面積比について

症状改善の有無と治療前前立腺容積および仮想円面積比の関係を Table 5 に示した。症状非改善群の治療前推定重量は 29.3±9.8 g, 仮想円面積比は 0.82±0.05 であったのに対し、症状改善群ではそれぞれ、28.9±8.2 g, 0.82±0.06を示し、これらについても差は認められなかった。

7. 超音波上の前立腺結石の陽性率について

前立腺結石の所見の有無に関しては、その陽性率は症状非改善群で、10 例中 4 例 (40%)、症状改善群で 13 例中 3 例 (23.1%) と若干非改善群で高い傾向を示した。

考 察

経直腸的超音波断層像による前立腺重量の推定に関しては、すでにその誤差が 5%以内と少なく、治療効果判定上有用であるとされている。アンチアンドロゲン剤が肥大腺腫の縮小を目的とするものである以上、その効果判定の一手段として、本法により得られた推定重量の変化を用いるのは理にかなっているものと考えられる。もちろん前立腺の重量に影響を与える因子としては、前立腺肥大症のほかにも炎症、アンチアンドロゲン剤以外による内分泌学的変化など種々のものが考えられる。しかし、今回は治療前後でのこれらによる影響がない、つまり推定重量の変化がアンチアンドロゲン剤の効果を定量的に表わしているものと仮定して検討を行った。すると、今回使用した 2 種類のアンチアンドロゲン剤は、いずれも有意の差をもって治療後の前立腺縮小効果を持つことが確認された。しかし、またこの縮小効果と症状、所見の改善度とは必ずしも相関しないことが明らかとなった。

CMA と TSAA-291 の比較では、TSAA-291 投与群で推定重量の減少が CMA 投与群に比して少ないにもかかわらず症状の改善がむしろ大きいという傾

向が見られた。つまり、TSAA-291 が重量減少以外の機序、例えば注射をしてもらったというような心理的な因子を介して症状改善に寄与していた可能性を示唆するものと思われる。

またこれとは逆に、前立腺推定重量が治療後に減少する、言換えるならば、アンチアンドロゲン剤が期待される前立腺縮小効果を発揮しているにもかかわらず、症状、所見に改善が見られないといった症例もともに CMA 投与群に比較的多く存在することが明らかとなった。これらの症例で自覚症状、所見にあまり効果の見られなかった理由としては、彼らがアンドロゲンリセプターが欠如しているなどの絶対非適応の症例であったわけではなく、何らかの別の因子が同時に存在していて、それが自覚症状および所見に悪影響を与えていたという可能性を考える必要がある。

この点に関して大西らは前立腺集団検診受診者を対象とした検討において、自覚症状の有無は推定重量とは相関しなかったが、自覚症状の程度と仮想円面積比の間には相関が見られたことを報告している⁴⁾。この報告は治療前の症例についての検討であり、今回のような治療経過を追っての症状、所見の動きの対比に単純に当てはめるのは多少無理があるが、われわれの検討においても、自覚症状、所見の改善度が推定重量よりむしろ仮想円面積比の動きに一致しているのではないかと考えた。そこで治療による仮想円面積比、およびその変化と自覚症状、所見との相関について検討を試みたが、結局治療による仮想円面積比の改善は認められなかった。また、症状、所見が仮想円面積比に伴って推移することもなく、今回の検討で見ることが、アンチアンドロゲン剤の効果は仮想円面積比には反映されていなかった。

結局、推定重量が減少しているにもかかわらず自覚症状、所見の改善がさほどではなかった症例の説明については、仮想円面積比が関与していた可能性は否定された。したがって、そのほかに原因として考えられる因子として全身状態、治療前の前立腺肥大症の程度および尿路感染の有無などについての検討を加えたが、やはりいずれも症状改善群と非改善群間での差は認められない結果であった。

アンチアンドロゲン剤については、すでに著者の 1 人の片山も、非ホルモン剤に比して症状、推定重量の両面において優れた成績が得られることを報告しており^{5,6)}、その有用性に関してはすでに確立されたものといえる。しかし、日常診療において実際にアンチアンドロゲン療法が著効を呈し手術を回避しえたような

症例は, われわれの経験では少ないと言うのが実感である. 今回, 超音波断層像での推定重量による再評価によりアンチアンドロゲン剤の前立腺縮小効果があらためて確認され, またこれが必ずしも自覚症状の改善を伴わないことも明らかとなり, われわれが単に自覚症状だけを効果の目安として見がちになることにより, アンチアンドロゲン剤を過小評価しがちになっている可能性が考えられ, 反省させられる点であった.

しかし, 一方では, 自覚症状の改善が前立腺肥大症治療の最も大きな目的の一つであることもまた事実であり, なぜ重量の変化が症状改善につながらないという点は, 予後判定も含めて治療方針の決定上非常に重要な問題である.

今回検討した限りにおいては, 全身状態の違いや尿路感染によるものは考えにくく, これ以外に推定されることとしては, 先にも少し触れたように自律神経系の関与や, また, 前立腺炎, 膀胱頸部硬化症の合併などが考えられる. 今回, 症状非改善群で前立腺炎と関連すると考えられる, 前立腺結石の合併例が多く認められたこと, また, アンチアンドロゲン療法施行にもかかわらず手術に移行した5例の病理組織を検討してみると, 比較的高度な小円形細胞浸潤が全例に認められたことなど, 前立腺炎, 前立腺炎と関連した膀胱頸部硬化症についてはこれを示唆する所見が得られた.

膀胱頸部硬化症については未だその原因, 病態などははっきりしていない現状であるが一応排尿時膀胱尿道造影やその他の方法による術前診断の試みがなされている. しかし, 特に前立腺肥大症に合併したものを診断するような場合には, 膀胱頸部硬化症に特徴的といわれる所見は, ほとんど前立腺肥大症の所見によって隠されてしまうかあるいは判別不能となることが考えられ, よって前立腺肥大症に膀胱頸部硬化症が合併しているという正確な診断をくだすのは, 非常に困難と言わざるをえない. つまりこの潜在的な合併がアンチアンドロゲン療法の治療成績を低下させているのであれば, 初めからこの合併を想定して抗生物質や, 両疾患に有効とされる α -blocker を併用してしまうことが, 治療成績向上の一法と考えられた. また, 膀胱頸部硬化症に対する薬物療法には一定の限界があるの

で, ある一定期間アンチアンドロゲン療法を施行して推定重量は減少しているのに自覚症状にそれに見合う程度の効果が見られないような肥大症症例には, 薬物の変更などの保存的療法に漫然と頼るべきでなく, 速やかに手術に移行したほうが得策であるものと考えられた.

以上, 今回の検討によりアンチアンドロゲン剤の確実な効果およびその限界がより明確になった. 今後, 膀胱頸部硬化症合併例の的確な診断法の検討など, アンチアンドロゲン剤が無効であると推測される症例のより正確な鑑別法についての研究の進展が待たれるところであり, それにより前立腺肥大症治療におけるさらにはっきりとしたアンチアンドロゲン剤の位置づけがなされるものと思われる.

本論文の要旨は, 第3回前立腺シンポジウムおよび第346回日本泌尿器科学会北陸地方会において発表した.

文 献

- 1) 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
- 2) 渡辺 決, 猪狩大陸, 海法裕男, 棚橋善克, 斉藤雅人: 超音波断層法による前立腺計測. 西日泌尿 **37**: 222-232, 1975
- 3) 大江 宏, 斉藤雅人, 田中重喜, 板倉康啓, 渡辺 決: 前立腺肥大症の超音波診断 (第2報) —前立腺肥大症の成り立ちと仮想円面積比—. 日超医論文集 **32**: 121-122, 1977
- 4) 大西克美, 大江 宏, 渡辺 決, 宮下浩明, 中尾昌宏: 仮想円面積比からみた前立腺肥大症の自覚症状発現機序に関する一考察. 日泌尿会誌 **80**: 424-430, 1989
- 5) 片山 喬, 島崎 淳, 真田寿彦, 大塚 薫, 戴東風: 前立腺肥大症の薬物療法. 泌尿紀要 **25**: 1333-1341, 1979
- 6) 片山 喬, 梅田慶一, 風間泰蔵: 前立腺肥大症のホルモン環境と antiandrogen 療法. 泌尿紀要 **32**: 1584-1589, 1986

(Received on January 19, 1990)
(Accepted on April 5, 1990)