

Anti-androgen 剤の前立腺肥大症にたいする 効果の病理組織学的研究

—TSAA-291 投与前後の前立腺生検像の比較検討—

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

友 吉 唯 夫*

岡 田 謙 一 郎

吉 田 修

京都大学医学部第一病理学教室（主任：翠川 修教授）

沢 田 真 治

武田薬品工業株式会社生物研究所

川 路 尚 徳

A PATHOHISTOLOGICAL STUDY ON THE EFFECTS OF AN ANTI-ANDROGEN, TSAA-291, ON BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Tadao TOMOYOSHI*, Ken-ichiro OKADA
and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)

Shinji SAWADA

From the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Chairman: Prof. O. Midorikawa, M. D.)

Hisanori KAWAJI

From Biological Research Laboratories, Central Research Division,

Takeda Chemical Industries Ltd.

TSAA-291, a new synthetic anti-androgen, was administered to 47 patients with benign prostatic hyperplasia for twelve weeks. The dosage per week was 200 mg in 7, 400 mg in 23 and 600 mg in 17 patients. The prostate was biopsied before and after the course of treatment.

A committee was formed for histological evaluation of the prostate. Degenerative changes were evaluated according to the scoring method established by the committee.

Histological improvement was proved in 43% of the 200 mg group, in 70% of the 400 mg group and 59% of the 600 mg group. The over-all effect was seen in 62%. Six cases which showed marked histological alterations were discussed in detail.

Therapeutic effect of TSAA-291 on benign prostatic hyperplasia can be expected according to our pathohistological evaluation which was blindly performed.

* 現 滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室 *Department of Urology, Shiga University of Medical Science*

緒 言

前立腺肥大症は、主として60歳以上の多くの男性を苦しめている老人性疾患の1つであるが、その全症例にたいして開放手術または経尿道の手術をおこなうことは、専門医の不足という医療提供側の要因もさることながら、糖尿病、循環器疾患、高血圧症など患者側要因のために不可能であり、保存的治療に頼らざるをえない症例も多い。しかし、保存的療法であっても、できるだけ患者を留置カテーテルから解放する方向に種々の努力がなされており、なかでも、前立腺の男性ホルモン依存性という内分泌学的特性を利用して腺腫を縮小させることができれば、前立腺肥大症の患者にとって大きな福音となることはまちがいなく、各国で研究開発が進められているのが現状である。

今回、武田薬品工業株式会社中央研究所によって開発された TSAA-291 も、まさにそのような目的のために合成された新しい anti-androgen 剤である。TSAA-291 (以下 TSAA と記す) についてはすでに志田ら¹⁾が、209 例の前立腺肥大症患者の治験成績を報告しているが、今回われわれは、これらの症例のうち末尾にあげた諸施設で TSAA 投与前後に生検を施行された47例の標本をもとに、投与前後の生検組織像を比較することによって TSAA の前立腺肥大症にたいする効果を検討したので、ここに報告する。

試 験 方 法

1. 対象症例

TSAA 投与前後に前立腺組織を採取しえた前立腺

肥大症患者47例を検討対象とした。対象症例の臨床的背景はつぎのとおりである。

i) 年 齢

50歳代4例、60歳代14例、70歳代21例、80歳代8例で、これは前立腺肥大症全体の年齢分布を代弁するものとみてよい。Table 1 は、TSAA 投与対象例209例から前立腺癌などを合併している14例を除いた195例を、生検施行群(47例)と非施行群(148例)に分けて年齢分布を示したものであるが、両群の年齢構成はほぼ同一である。

ii) 留置カテーテルの有無

47例中、カテーテルを留置していたもの15例、留置していなかったもの32例である。しかし、組織学的判定のうえでは、これらの事実は考慮外とした。

iii) 罹病期間

生検施行群と非施行群の罹病期間を Table 2 に比較した。非施行群が、やや罹病期間が長いようだが両群間に有意差は認められなかった。

iv) 臨床症状

カテーテル留置症例は、排尿に関する症状はいちおう解決済みであるので、カテーテル非留置例32例について、これら生検施行群と非施行群との間に排尿障害の重症度に差異があるか検討したのが Table 3 である。

尿線の状態では生検施行群に若干軽症例が多かったが、その他の項目では両群間に有意の差がなく、生検施行群が前立腺肥大症をほぼ代表していることがわかる。また、残尿量については生検施行群に、やや残尿量の少ないものが多かったが、夜間排尿回数は両群間

Table 1. 年 齢 構 成

年 齢 前立腺生検	～59	～69	～79	～89	～98	合 計
施 行 群	4 (8.5)	14 (38.3)	21 (88.0)	8	0	47
非 施 行 群	9 (6.1)	40 (33.1)	73 (82.4)	25 (99.8)	1	148

Wilcoxon 順位和検定 : N. S. (not significant) () 内は累積百分率

Table 2. 罹 病 期 間

罹 病 期 間 前立腺生検	～1ヵ月	～3ヵ月	～6ヵ月	～1年	～3年	～6年	6年～	不 明	合 計
施 行 群	4 (9.1)	5 (20.5)	8 (38.6)	9 (59.1)	9 (79.5)	7 (95.5)	2	3	47
非 施 行 群	16 (11.6)	12 (20.3)	2 (21.7)	30 (43.5)	42 (73.9)	28 (94.2)	8	10	148

Wilcoxon 順位和検定 : N. S.

() 内は累積百分率

Table 3. 排尿障害重症度

排尿障害(問診)	前立腺生検	施行群	非施行群	Wilcoxon 順位和検定
排尿開始までの時間 (遷延性)	1. スムーズに出る 2. やゝ時間がかかる 3. かなり時間がかかる 4. 非常に時間がかかる	6 (18.8) 15 (65.6) 10 (96.9) 1	12 (10.9) 56 (61.8) 35 (98.6) 7	N. S.
排尿開始後終了までの時間 (再延性)	1. 若い時と同様にごく普通である 2. やゝ時間がかかる 3. かなり時間がかかる 4. 非常に時間がかかる	2 (6.3) 19 (65.6) 8 (90.6) 3	4 (3.6) 56 (54.5) 41 (91.8) 9	N. S.
尿線の状態	1. 尿線の太さや弧を描く状態は若い時と変らない 2. 尿線はいさゝか細いように思う 3. 勢いがなく時には弧を描かず途切れることもある 4. 出はじめから滴状でやっと出る程度である	2 (6.3) 19 (65.6) 10 (96.9) 1	3 (2.7) 48 (46.4) 52 (98.6) 7	P<0.05
排尿時の力の入れ具合 (いきみ)	1. 特に意識しなくても普通に排尿出来る 2. 時々意識して腹に力を入れねば排尿出来ないことがある 3. 相当力を入れても出にくい時がある 4. 排尿のあいだ中いつも力まないと尿が出ない	9 (28.1) 17 (81.3) 5 (96.9) 1	23 (20.9) 56 (71.8) 25 (94.5) 6	N. S.

()内は累積百分率

Table 4. 夜間排尿回数

夜間排尿回数 前立腺生検	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	不明	合計
施行群	1 (3.2)	6 (22.6)	3 (32.3)	8 (58.1)	4 (71.0)	5 (87.1)	1 (90.3)	0	2 (96.8)	1	0	0	1	32
非施行群	2 (1.9)	9 (10.2)	21 (29.6)	29 (56.5)	18 (73.1)	12 (84.3)	7 (90.7)	4 (94.4)	2 (96.3)	1 (97.2)	2 (99.1)	1	2	110

Wilcoxon 順位和検定 : N. S.

()内は累積百分率

Table 5. 残尿量

残尿量 前立腺生検	～10	～30	～60	～100	101～	不明	合計
施行群	9 (30.0)	10 (63.3)	8 (90.0)	3	0	2	32
非施行群	23 (21.5)	23 (43.0)	32 (72.9)	21 (92.5)	8	3	110

Wilcoxon 順位和検定 : p<0.05

()内は累積百分率

に有意差は認められなかった (Table 4, 5).

v) 直腸内触診所見

前立腺腫大の程度を直腸内触診によって表現した場合、生検施行群、非施行群との間に差のないことがわかった (Table 6).

2. TSAA 投与法、投与量、投与期間および生検施行時期

使用薬剤は1バイアル中 TSAA として 200 mg/2 ml 含有の水性懸濁注射液である。生検施行群 47例の TSAA 投与状況はつぎのとおりである。すなわち、TSAA 週 200, 400 または 600 mg を12週間臀筋内に

Table 6. 直腸内触診

直腸内触診	前立腺生検	施 行 群	非 施 行 群
1. 鳩 卵 大 (直径 3.4cm 以下)	4	(8.5)	12 (8.2)
2. 小鶏卵大 (, / 4.4cm 以下)	20	(51.1)	41 (36.1)
3. 鶏 卵 大 (/ 5.4cm 以下)	13	(78.7)	53 (72.1)
4. 超鶏卵大 (/ 6.4cm 以下)	8	(95.7)	32 (93.9)
5. 鶯 卵 大 (/ 6.5cm 以上)	2		9
合 計	47		148 (不明 1 を含む)

Wilcoxon 順位検定: N. S. ()内は累積百分率

注射した。

週 200 mg 投与群: 1 バイアルを週 1 回投与... 7 例

週 400 mg 投与群: 2 バイアルを週 2 回に分割, または 1 回一括投与... 23 例

週 600 mg 投与群: 3 バイアルを週 2~3 回に分割, または 1 回一括投与... 17 例

前立腺の生検は, 投与開始直前および 12 週後におこない, H.E. 染色を施した。

3. 組織標本判定方法

組織標本判定のために, 泌尿器科医 2 名, 病理学者 2 名の計 4 名よりなる委員会をもった。

組織標本は, それが TSAA 投与前のものであるか, 投与後のものであるか, またどの投与量の症例であるか, といったことはすべてブラインドにして, 各委員はたがいに意見を述べあうこともなく, 全く独立に観察し判定した。ただし, 組織像解説上の手法に, ある程度の統一性をもたすために, 判定項目として Table 7 に示すような 7 項目をとりあげ, A~D については 4 段階評価, E~G については 3 段階評価を与えた。

上記の観察結果から, つぎの評点法により投与前後の相対比較をおこない, 総合判定とした。なお各症例

についてどちらが投与後の生検標本であるかの判定も併記することとした。

評点法

- 0 差を認めない
- 1 軽度の差を認める
- 2 中等度の差を認める
- 3 著明な差を認める

委員会全員の報告が提出された後, key cord を open した。

結 果

得られた平均評点の分布表は Table 8 のごとくで, この際初めて, 週 200, 400, 600 mg の各投与群に分けて改善, 非改善の傾向を検討した。ここで平均評点の説明を加えておく。改善方向を (−), 非改善方向を (+) とし, たとえば, 委員 A が「差を認めない (0 点)」, B が「著明な差を認める (−3 点)」, C が「中等度の差を認める (−2 点)」, D が「軽度の差を認める (−1 点)」という評価を与えたとすると, 平均評点は $(-6 \text{ 点}) \div 4 = (-1.5 \text{ 点})$ となる。表のなかの数字は, それぞれの平均評点を得た症例数を示してお

Table 7. 組織判定項目

判 定 項 目	評 価 基 準
A 腺腔内への乳頭状隆起の状態	1. なし 2. 軽度 3. 中等度 4. 高度
B 腺腔内の分泌物の状態	1. なし 2. 軽度 3. 中等度 4. 豊富
C 腺上皮細胞の丈の高さ	1. 平低 2. 軽度 3. 中等度 4. 高い
D 腺腔内への上皮細胞の脱落・変性	1. 高度 2. 中等度 3. 軽度 4. なし
E 腺および腺腔の大きさ	1. 小さく狭い 2. 中等度 3. 大きく広い
F 腺上皮の細胞質および核質の状態	1. 高度変性所見あり 2. 軽度変性所見あり 3. 正常
G 間質の状態	1. 豊富 2. 中等度 3. 乏しい

Table 8. 平均評点分布 (1)

群	判定 平均評点 例数	改 善				非 改 善			
		著明	中等度	軽度	改善率				
		-3.0 ~ -2.5	~-1.5	~-0.5	(%)	-0.49 ~-+0.49	+0.5 ~	+1.5 ~	+2.5 ~ +3.0
200mg/週	7		3		(43)			3	1
400mg/週	23	4	4	8	(70)		3	2	2
600mg/週	17	3	4	3	(59)	2	4	1	
合 計	47	7	11	11	(62)	2	7	6	3

り、非改善(+)があるのは、投与前後の標本について逆の診断が下された例があるためである。

その結果、組織像上の改善率は週 200 mg 群43%、週 400 mg 群70%、週 600 mg 群59%となり、特に平均評点(-2.5点)以上の著明改善例は週 400 mg および週 600 mg 群にみられた。投与量を問わずに全体としてみると、組織像のうえでの著明改善例は47例中7例(15%)、中等度改善例は11例(23%)、軽度改善例は11例(23%)、不変ないし非改善例は18例(38%)となる。

さらに、各投与群の間に差があるかどうかを検討するために、平均評点をさらに細分してみると、Table 9 にみるように、組織学的総合判定のうえでは3群間に有意の差を認めなかった。

組織判定項目の中で、比較的重要と思われる「腺腔

内への上皮細胞の脱落・変性」について各投与群別に効果をみると、週 200 mg 群に比し、週 400 mg および 600 mg 群の評点が良好のようである (Table 10)。

〔著明改善症例の検討〕

組織像判定で、良好な評点を得た症例のなかから代表的なものを選んで略述する。

症例 1. K. K. 70歳 (症例 No. 7302)

3ヵ月来の排尿困難で尿閉の既往がある。TSAA 投与量は週 200 mg である。臨床像の推移は、排尿困難が、遷延性：2→1、再延性：2→1、尿線の状態：2→1、いきみ：1→1、直腸内触診所見が2→2となっている。主治医総合判定は「かなり良くなった」と評価されている。

組織学的には、Fig. 1 (投与前)、Fig. 2 (投与後)

Table 9. 平均評点分布 (2)

平均 群 評点	改 善						非 改 善						合計	Kruskal - Wallis の検定	
	- 3	~ -2.5	~ -2	~ -1.5	~ -1	~ -0.5	-0.49 +0.49	+0.5 ~	+1 ~	+1.5 ~	+2 ~	+2.5 ~			+ 3
200mg/週			3 (42.9)							2 (71.4)	1 (85.7)		1	7	n . s .
400mg/週	1 (4.3)	3 (17.4)	2 (26.1)	2 (34.8)	5 (56.5)	3 (69.6)		1 (73.9)	2 (82.6)	2 (91.3)		2		23	
600mg/週	1 (5.9)	2 (17.6)	3 (35.3)	1 (41.2)	1 (47.1)	2 (58.8)	2 (70.6)	1 (76.5)	3 (94.1)	1				17	

()内は累積百分率

Table 10. 「腺腔内への上皮細胞の脱落・変性」効果

群	平均評点	-1.99 ~-1.5	~-1	~-0.5	-0.49 ~-+0.49	+0.5 ~	+1 ~	+1.5 ~ +1.99	計	不明
200mg/週				1 (14.3)	2 (42.9)	4			7	0
400mg/週		1 (4.8)	3 (19.0)	4 (38.1)	8 (76.2)	3 (90.5)	1 (95.2)	1	21	2
600mg/週			2 (11.8)	1 (17.6)	9 (70.6)	5			17	0

()内は累積百分率

Table 11. 著明改善症例の組織判定評点表 (評点法は Table 7 参照)

症例 委員 判定項目		1				2				3				4				5				6				
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	
A 腺腔内への乳頭 状隆起の状態		3	3	4	4	3	4	4	2	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
		2	2	2	1	3	3	3	3	2	2	3	2	1	1	1	2	2	2	3	2	1	1	2	1	1
B 腺腔内の分泌物 の状態		2	4	3	3	2	4	2	3	3	4	4	3	2	4	2	2	3	4	2	4	2	4	3	3	3
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
		3	2	4	2	2	2	1	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	3	3	1	2	2	2	2
C 腺上皮細胞の丈 の高さ		4	4	4	4	4	3	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	2	4	4	3	3	3
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
		2	1	3	1	3	2	3	3	2	3	3	1	2	2	2	1	3	2	4	1	2	1	2	1	1
D 腺腔内への上皮 細胞の脱落・変 性		3	3	3	3	3	3	1	2	3	3	4	3	3	3	2	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
		3	3	3	1	3	3	2	3	1	2	2	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	2	1	1
E 腺および腺腔の 大きさ		2	3	3	2	2	3	3	2	2	3	3	2	3	3	3	2	2	3	3	2	2	3	2	2	2
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
		1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	2	1
F 腺上皮の細胞質 および核質の状 態		3	3	3	3	3	2	1	2	3	3	3	2	2	3	1	2	3	3	2	2	3	3	2	2	2
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
		2	1	3	1	3	2	2	2	2	2	2	2	2	3	1	1	2	3	1	2	2	3	1	2	2
G 間質の状態		2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	2	2	2	2
		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
		1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	1	2	2	2	1	2	1
総合評点	各委員	-1	-3	-2	-3	-1	-1	-2	+1	-3	-2	-2	-2	-3	-3	-2	-1	-2	-3	0	-3	-3	-2	-3	-3	-3
	平均	-2.25				-0.75				-2.25				-2.00				-2.00				-2.75				
投与前後の判別		全委員一致				A B C一致				全委員一致				全委員一致				A B D一致				全委員一致				

にみるように、かなりの変化を認めており、これにたいする各組織判定委員の評点は、Table 11 に示すように高く、全委員が投与後組織を正確に指示した。

症例 2. S. I. 76歳 (症例 No. 3110)

3 年来の排尿困難で尿閉の既往がある。TSAA 投与量は週 400 mg である。臨床像の推移は、排尿困難が、遷延性：3→3、再延性：4→2、尿線の状態：3→3、いきみ：4→4 であり、触診所見が 2→1 となっていて、主治医総合判定は「少し良くなった」と評価されている。

組織学的には Fig. 3 (投与前)、Fig. 4 (投与後) にみるように、軽度の変化がもたらされたとするのが妥当であろう。事実、各委員の評点はさほど良くな (Table 11)、1 名の委員が投与前後の組織を判定したため、評点は低くなった。

症例 3. K. U. 76歳 (症例 No. 4208)

4 カ月来の排尿困難で、尿閉の既往がある。また糖尿病を合併している。TSAA の投与量は週 400 mg で、

その結果、排尿困難は、遷延性：2→1、再延性：3→2、尿線の状態：2→2、いきみ：1→1 となっており、直腸内触診所見は 2→2 と変化がない。主治医総合判定は「少し良くなった」と評価されている。

生検組織像は、Fig. 5 (投与前)、Fig. 6 (投与後) が示すように、TSAA 投与によって明らかな退行性変化がもたらされており、各委員の判定でも評点が良 (Table 11)、投与前後の判定も全委員が一致した。

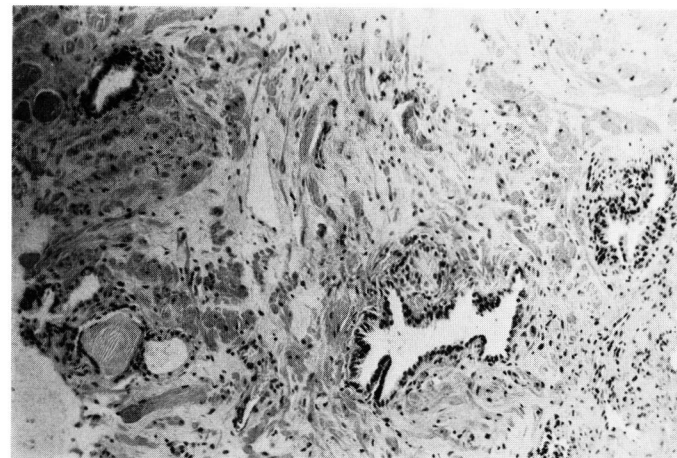
症例 4. I. H. 64歳 (症例 No. 4209)

1 年半にわたる排尿困難を主訴として、尿閉のため膀胱瘻が設置してある。TSAA 投与量は週 600 mg と大量群に属している。臨床効果は膀胱瘻があるため投与前後の比較は不可能であるので、前立腺生検像の評価だけを見ると (Table 11)、評点はかなり高く (平均 -2.00 点)、投与前後の判定は全委員が一致した。Fig. 7, 8 をみれば、この判定も当然のことと思われる。

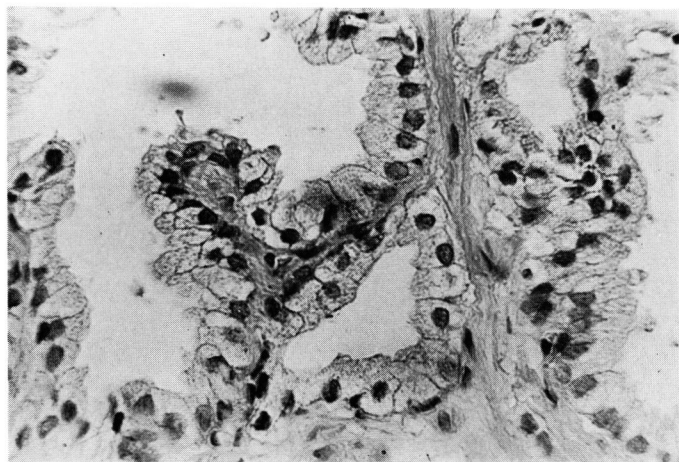
症例 5. Y. M. 72歳 (症例 No. 4212)



(×100)

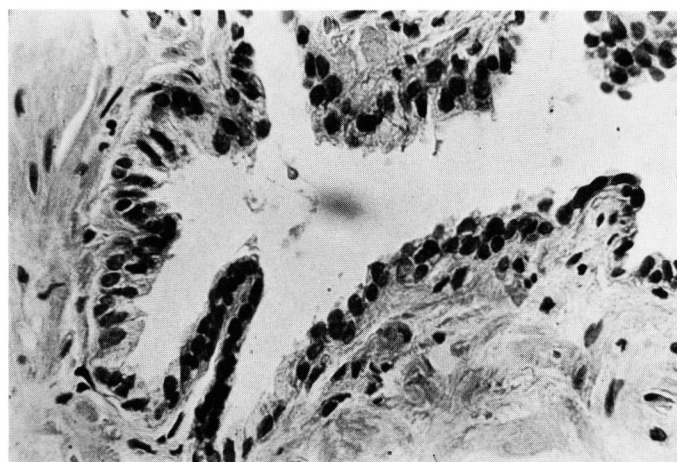


(×100)



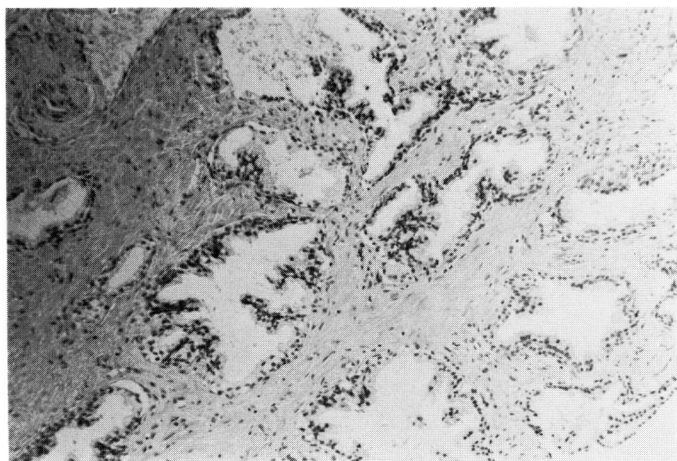
(×400)

Fig. 1. 症例1の前立腺生検像 (TSAA 投与前)

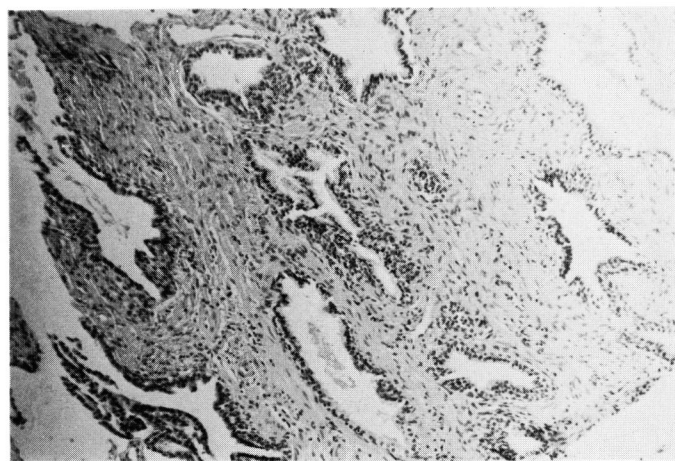


(×400)

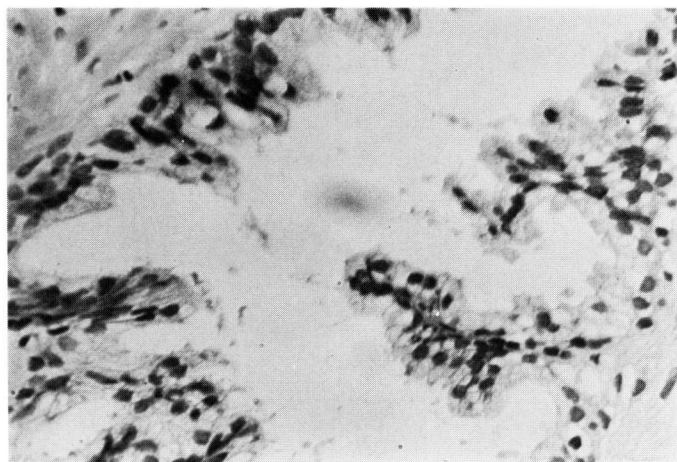
Fig. 2. 症例1の前立腺生検像 (TSAA 投与後)



($\times 100$)

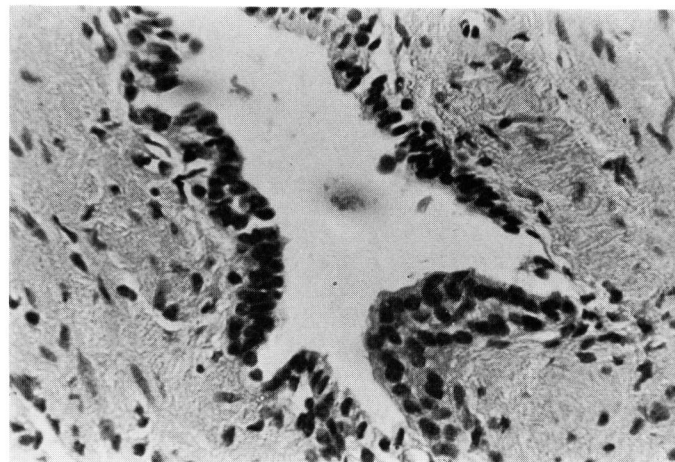


($\times 100$)



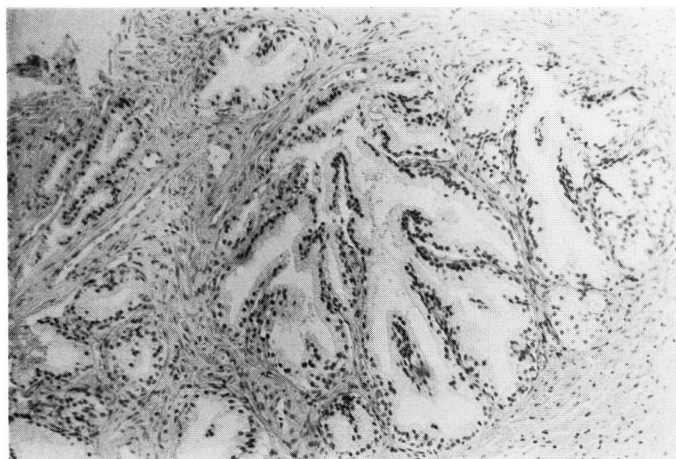
($\times 400$)

Fig. 3. 症例2の前立腺生検像 (TSAA 投与前)

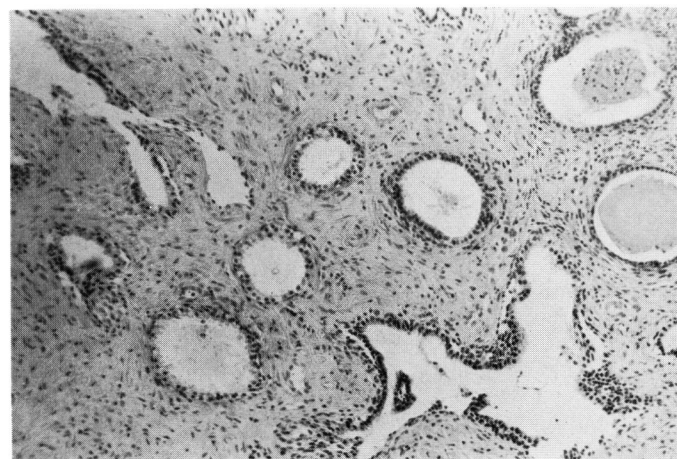


($\times 400$)

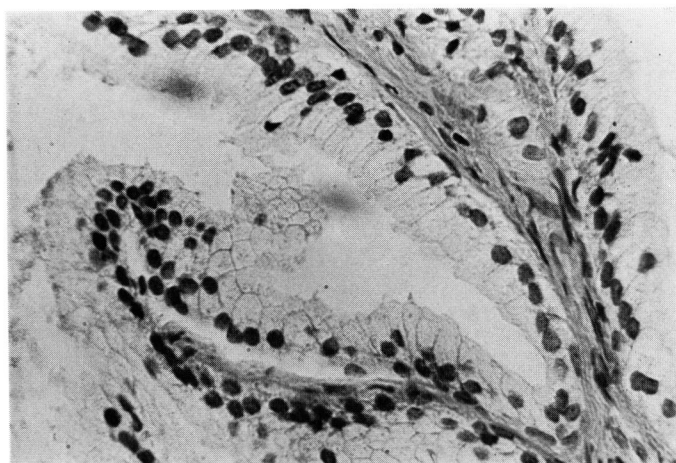
Fig. 4. 症例2の前立腺生検像 (TSAA 投与後)



(×100)

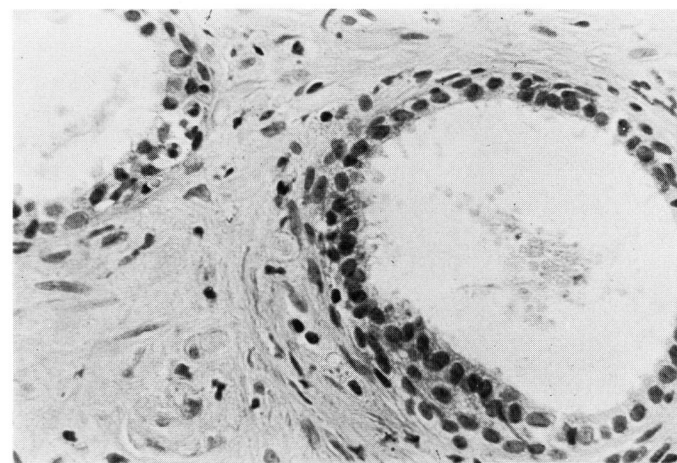


(×100)



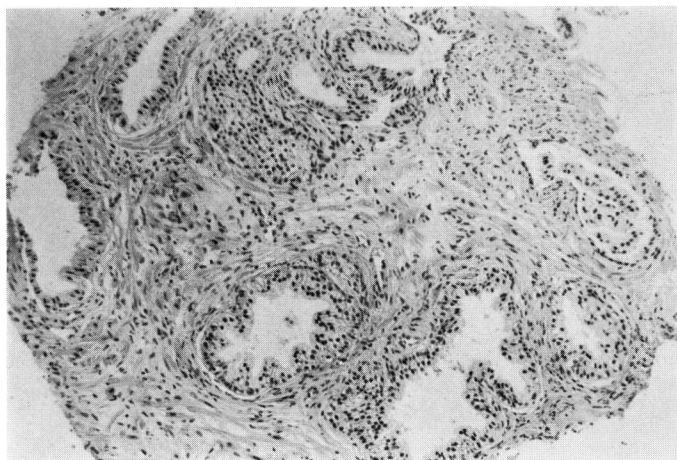
(×400)

Fig. 5. 症例3の前立腺生検像 (TSAA 投与前)

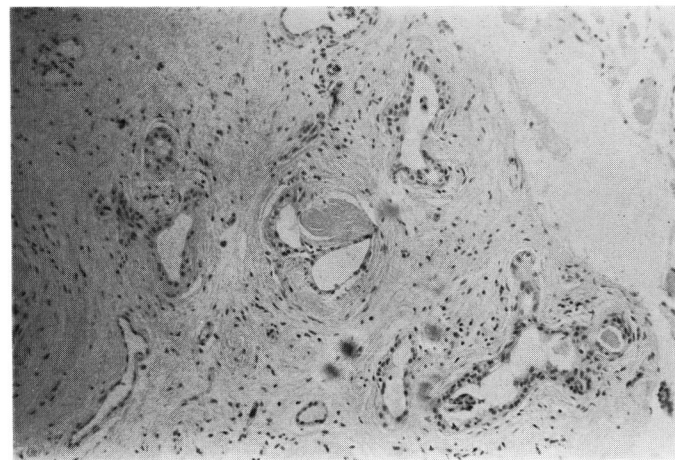


(×400)

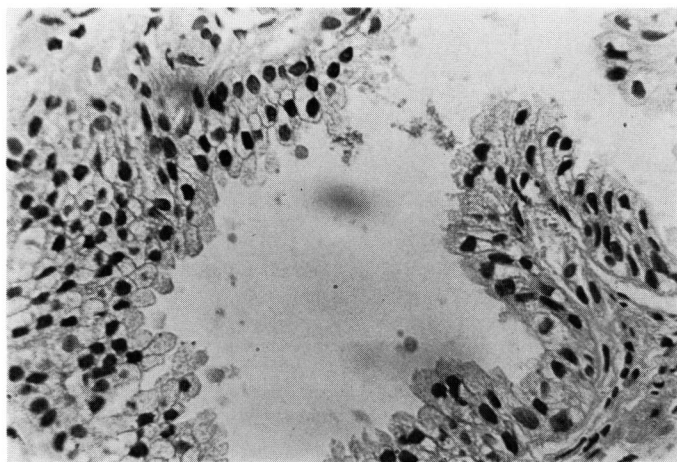
Fig. 6. 症例3の前立腺生検像 (TSAA 投与後)



($\times 100$)

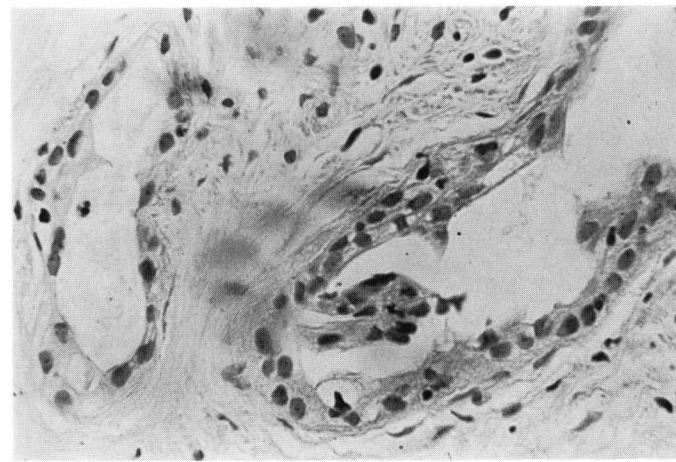


($\times 100$)



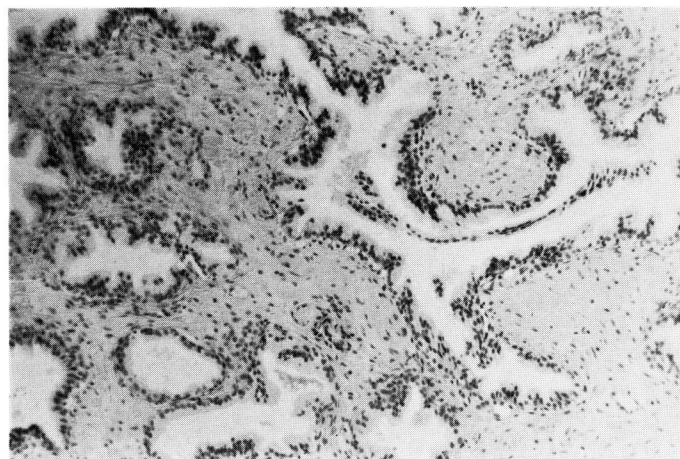
($\times 400$)

Fig. 7. 症例4の前立腺生検像 (TSAA 投与前)

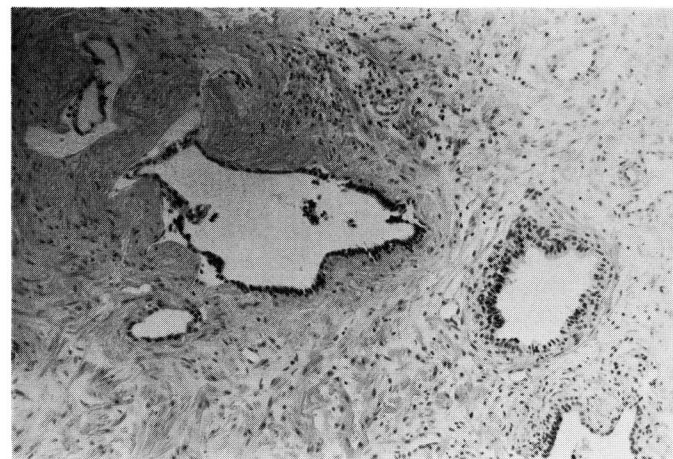


($\times 400$)

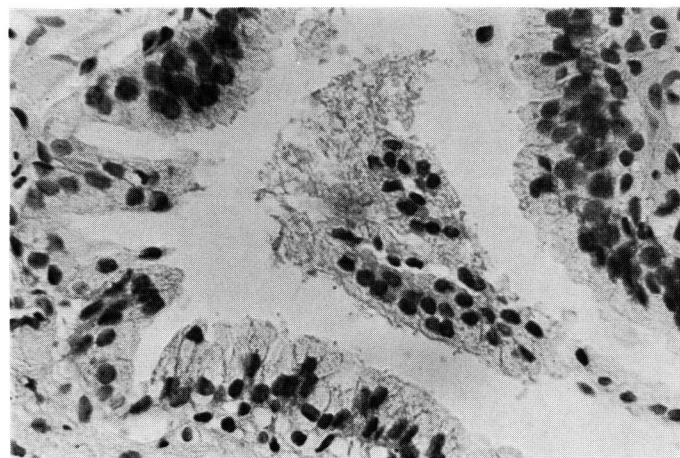
Fig. 8. 症例4の前立腺生検像 (TSAA 投与後)



($\times 100$)

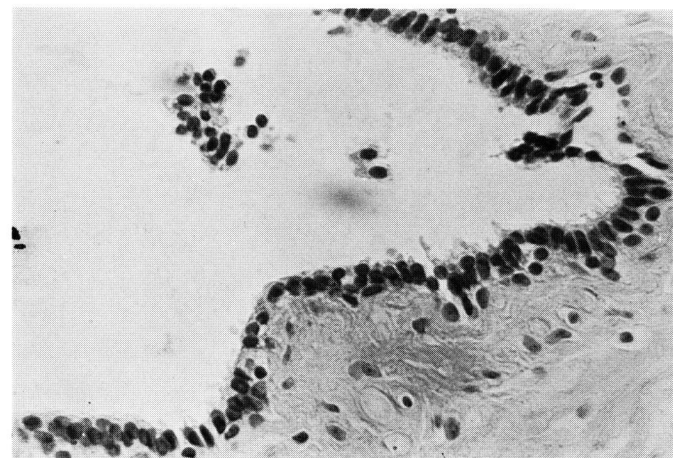


($\times 100$)



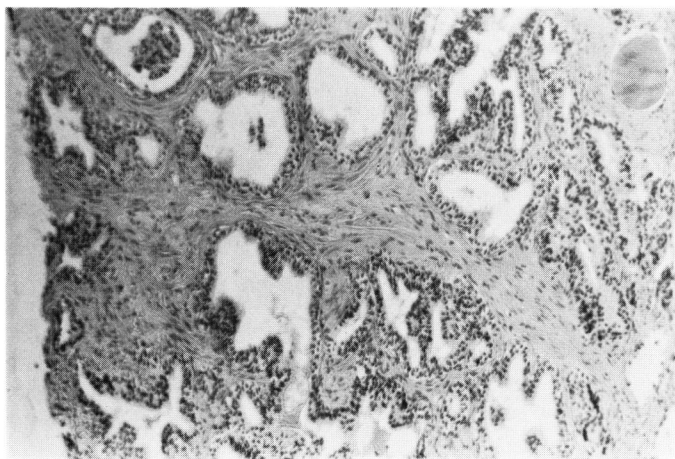
($\times 400$)

Fig. 9. 症例 5 の前立腺生検像 (TSAA 投与前)



($\times 400$)

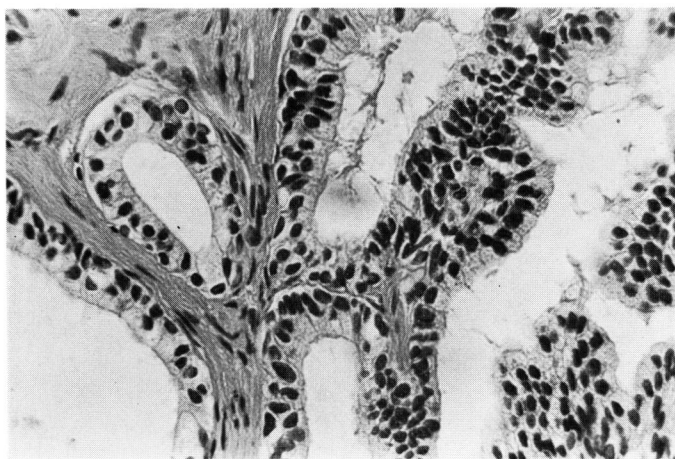
Fig. 10. 症例 5 の前立腺生検像 (TSAA 投与後)



($\times 100$)

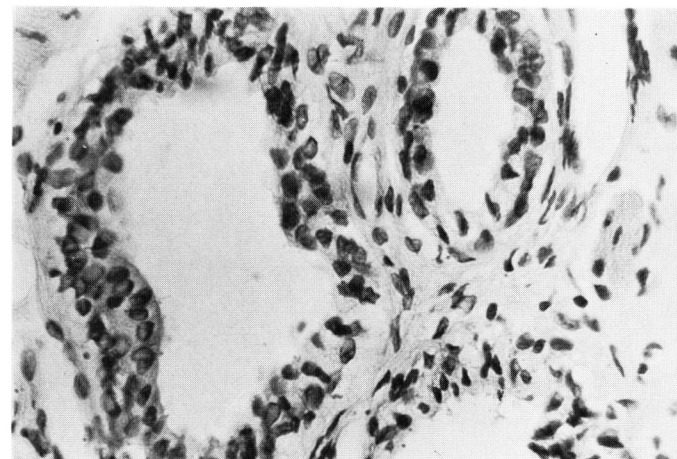


($\times 100$)



($\times 400$)

Fig. 11. 症例6の前立腺生検像 (TSAA 投与前)



($\times 400$)

Fig. 12. 症例6の前立腺生検像 (TSAA 投与後)

1年にわたる排尿困難で来院した。心房細動、高血圧症を合併している。TSAAの投与量は週600mgで、臨床症状は、遷延性：1→1、再延性：2→2、尿線の状態：2→2、いきみ：1→1と不変であるが、直腸内触診上、前立腺は2→1と縮小している。組織判定では、1名の委員の不変を除き良い評点を与えており (Table 11)、Fig. 9 から Fig. 10 への変化は退行性変性であることは明らかである。

症例6、Y. K. 65歳 (症例 No. 4404)

6カ月間続いた排尿困難が主訴で来院、TSAAを週600mg投与したところ、臨床症状は、遷延性：3→1、再延性：3→1、尿線の状態：2→2、いきみ：2→1と改善し、前立腺も直腸内触診で2→1と縮小した。したがって、主治医総合判定は「かなり良くなった」とされた。生検組織所見は、Fig. 11 から Fig. 12 への変化がもたらされたわけであるが、委員の評点はこれら代表症例中最高であり、標本がTSAA投与前後いずれであるかの判定も、もちろん全員が一致した (Table 11)。

考 察

前立腺肥大症の内分泌学的治療は、従来 gestagen 製剤が主として用いられており、Geller ら (1965)²⁾ は hydroxyprogesterone caproate が前立腺肥大症患者に投与されたときの臨床症状、前立腺・精巣、内分泌機能に及ぼす効果について報告している。わが国でも同種製剤の前立腺肥大症にたいする効果が多くの医療機関で検討されている³⁾。

しかしながら、gestagen 製剤の投与前と投与後に前立腺の生検をおこない、それをブラインドで検討した報告は乏しく、わずかに Scott と Wade (1969)⁴⁾ が、cyproterone acetate を経口投与した13例について、投与前と投与中の前立腺組織を盲検しているのを

みるぐらいである。かれらは、症例の臨床像については何も知らない第三者の病理学者に、投与前、後のいずれであるかを明らかにせず、腺上皮の高さを指標として、効果を検討せしめたのである。そして、判定可能な標本を得た11例について、8例で腺上皮の高さの減少、3例で増加を認めており、前立腺の大ききの縮小と組織学的退行性変性をともに示すのが、投与例の半数以上を占めたとしている。

今回、われわれがおこなった TSAA 投与前後の前立腺生検組織の比較検討は、Scott と Wade の報告よりもはるかに症例数も多く、判定者も4人にして客観的データが得られるよう努力した。その結果、半数以上の症例において、明らかに組織学的にも退行性変性を誘発することが認められた。

前立腺組織は、正常でも分泌腺構造の豊富な部分、導管構造の多い部分などの差があり、そこへ腺腫様過形成が加わるとさらに多彩な構築になる。そのような前立腺からの一部の組織採取であるという生検の制約があるため、投与後の標本にむしろ投与前であるかのような印象を与える所見が含まれていてもやむをえないと思われる。また、われわれが採用した組織判定項目のうち、「腺腔内の分泌物の状態」というのは、退行性変化の指標としては、その妥当性が若干疑問視される向きもあった。アミロイド小体の観察されることはどのように判定されるべきかはむずかしい。つねに導管を通じての排泄の問題と関係してくるからである。いずれにせよ、TSAA が前立腺過形成組織 (腺腫様増生) の萎縮をもたらさうる薬剤であることは、病理組織学的にも確認しえたといえよう。

TSAA は、それ自身には androgen 作用がほとんどないステロイド剤であり、前立腺細胞内において androgen と競合拮抗する。testosterone は前立腺細胞内に取り込まれると、核膜と小胞体表面に存在す

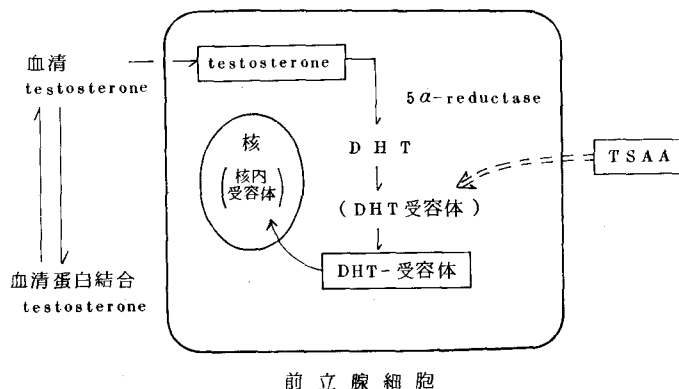


Fig. 13. TSAA は DHT とその受容体の結合を阻害する

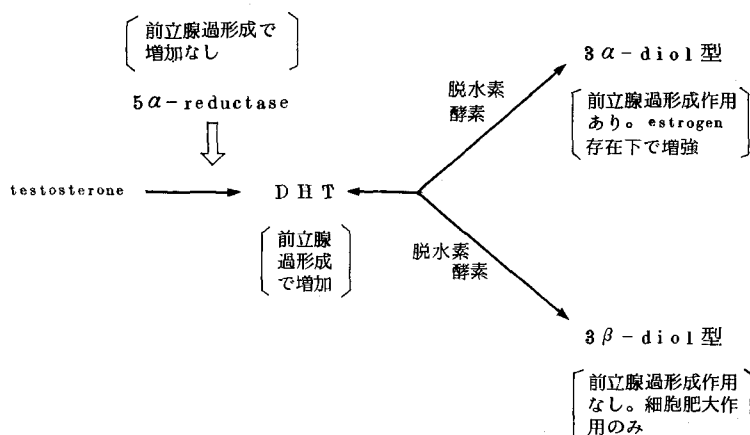


Fig. 14. 前立腺細胞内での androgen 代謝と前立腺過形成の関係

る 5α-reductase により dihydrotestosterone (DHT) となり、さらに細胞質内の DHT 受容体に結合され、核の中へはいれる。DHT-受容体複合体が、こんどは核の受容体 (DNA, クロマチン, 核酸蛋白) と結合する。TSAA のような anti-androgen 剤は、DHT と競合して受容体への結合を阻害し、拮抗作用を発揮すると考えられている。estrogen の場合は、視床下部・下垂体・性腺系への作用を介して精巣の testosterone 合成を抑制するのになら、TSAA の効果は標的臓器の細胞レベルで論じうることになる (Fig. 13)。

DHT が前立腺細胞の核内物質に作用する 活性型 androgen であることがわかってから、その前立腺組織内での代謝機構が、前立腺過形成の発生との関連において研究され、現在までのところ成書⁹⁾に記載されている知見は Fig. 14 のようにまとめることができよう。TSAA はこのような前立腺細胞の内分泌学的特性をうまく利用した治療剤として、今後の臨床効果が期待される。

結 語

1. 新 anti-androgen 剤 TSAA-291 を前立腺肥大症患者に、週 200 mg (7例)、週 400 mg (23例)、週 600 mg (17例) のわりで計12週投与した47例について、投与前、投与終了時に前立腺生検をおこない、同剤の前立腺に及ぼす組織形態学的効果を盲検的に検討した。

2. 組織判定委員会においてあらかじめ決定した判定のための評点法により、客観的に TSAA-291 によってもたらされた退行性変性を評価し、組織像上の改善率を算定した。その結果、週 200 mg 群43%、週 400 mg 群70%、週 600 mg 群59%、全体では62%という成績を得たが、著明改善例は週 400 mg および

600 mg 群に多くみられた。

3. 著明改善症例の組織像を示して、判定委員会の評価について検討した。

4. TSAA-291 の前立腺過形成にたいする治療効果は、この病理組織学的研究によれば、期待できるはずである。

注) なお、本試験は下記14施設において実施した。

施設名 (いずれも泌尿器科)	生検実施例数	施設名 (いずれも泌尿器科)	生検実施例数
足利赤十字病院	4	国立京都病院	5
伊勢崎総合病院	4	尾道総合病院	3
千葉大学	2	長崎大学	1
金沢大学	3	長崎市民病院	4
京都大学	6	国立嬉野病院	4
静岡市立静岡病院	6	諫早総合病院	3
公立豊岡病院	1	国立長崎中央病院	1

順不同

文 献

- 1) 志田圭三・ほか：前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン剤 (TSAA-291) の臨床治験 一週 200 mg, 400 mg, 600 mg 投与の比較。泌尿紀要, 26: 353~367, 1979.
- 2) Geller, J. et al.: J. A. M. A., 193: 121, 1965.
- 3) Gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療 (特集): 泌尿紀要, 16: 423~562, 1970.
- 4) Scott, W. W. and Wade, J. C.: J. Urol., 101: 81~85, 1969.
- 5) Coffey, D. S.: Campbell's Urology, p. 179. Ed. by Harrison, J. H. et al., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1978.

(1979年12月26日迅速掲載受付)