

前立腺癌と肥大症に対する Honvan の使用

京都大学医学部泌尿器科教室（主任 稲田 務教授）

教 授	稲	田	務
助教授	後	藤	薫
助 手	酒	徳	治 三 郎
助 手	山	崎	巖
副 手	玉	置	明

The Effects of HONVAN on Prostatic Hypertrophy
and Prostatic CancerTsutomu INADA, Kaoru GOTO, Jisaburo SAKATOKU, Iwao YAMASAKI
and Akira TAMAKI*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*
(Director : Prof. T. Inada)

Honvan (Diaethyl-dioxystilben-diphosphat) has been tested on 2 cases of prostatic cancer and 11 cases of prostatic hypertrophy, with results of entirely remarkable effect on the former and of remarkable good effect on 3 cases, good effects on 3 cases and no effect on the rest, all on the later.

According to our histological study on 1 case of prostatic cancer, cancer tissue were found atrophied by the use of Honvan.

According to our test of Honvan on the urine, the 17-Ketosteroid in urine has registered, by the use of Honvan in a large quantity, slight decrease on 2 cases and rather slight increase on one case of prostatic cancer, after being undergone by castration.

The survey on the intravesical pressures between before and after the use of Honvan shows that it serves to strain hypotonic bladders and to loosen hypertonic bladders.

There were no serious side effect in all cases.

緒 言

泌尿器科領域に於ては前立腺疾患は重要な位置を占めており、殊に近年老人科学 Gerontology の研究とともに一般の関心をももたれるようになって来た。前立腺癌及び肥大症は前立腺疾患中、高年者に発生する主なるものであり、その治療法としては手術的療法と種々の保存的療法とがある。現今にては手術準備には万全が期せられ、手術手技も著しく進歩しているので、手術に因る危険は殆んどなく、従つて前立腺全剔除術乃至剔除術が最良の治療法とされるが、高令者であり、又他の合併症を有する等

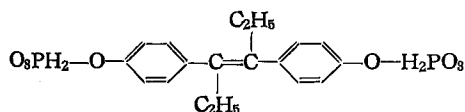
の諸種の事情により、手術を行う事が不適当或は不可能の場合があり、斯かる際には保存的療法に依らねばならぬ事になる。保存的療法として種々の方法があるが、その中でホルモン療法が最も重要視せられている。前立腺は男子附属性器であり、男性ホルモンの支配下にある。それ故、男性ホルモンの支持がなくなると、その代謝機能は急速に減退してゆく。この為前立腺疾患とホルモン療法との関係が注目されるのである。前立腺肥大症の性ホルモン療法に就ては1930年頃より諸家の報告があり、その際男性ホルモンが有効とするもの、或は女性ホルモン

が有効とするものがあつた。次で前立腺癌に対して, Huggins (1941) が女性ホルモン療法の有効なる事を発表して以来, 盛んに追試, 研究されるようになった。近年に至りホルモンに関する生化学の著しい進歩とともに, 種々の優秀な製剤が作られるようになり, これら前立腺疾患の治療を容易ならしめた。既に多くの優れた報告があり, 当教室よりも数回に亘り発表した。

然し Oestrogen 療法は使用量その他に於て一定の限界があり, 女性化現象, 浮腫, 減尿, 中毒性肝炎等の副作用がある。又 Oestrogen による前立腺癌の治療は癌の組織を根治することなく初期の腫瘍及び内臓への転移を抑制するだけであつた。Druekrey 等(1952)は最も強力な細胞増殖阻止効果を有する新化学療法剤 Honvan を合成し, Brock, Schmähl 等は動物実験にてその細胞増殖阻止能を確認した。Wilmann, Carow, Knipper, Schäfer, Buduiock, Rockstroh 等により, 多くの臨床成績が発表され, 前立腺癌に対する Honvan の優秀な事を認めている。又 Buduiock 等の前立腺肥大症に対する臨床報告がある。本邦にて金沢, 山本氏等は Honvan に就て詳細な文献紹介と優れた自験例を報告している。著者等は当教室に於ける前立腺癌及び肥大症に対する Honvan の臨床成績とその際実施せる検査事項に就て報告する。

薬 剤

Honvan は 4, 4'-dioxy-diethylstilben (Stilbestrol) の diphosphate で Asta 社発売の市販名で, 1 筒 5 cc, 250 mg を含有し, 静注用である。下記の如き構造を有する。



臨床成績

前立腺癌に対しては早期に根治手術が望ましいが, 周囲への浸潤等で実施不能な症例が多く, 斯かる症例に Honvan 療法を行つた。前立腺肥大症に対しては手術療法に依らねばならぬが, 種々の状況で実施不能

の症例があり, 又手術を延期せねばならぬ場合があり, 斯くの如き症例に対して Honvan 療法を行つた。1 回 250 mg を毎日或は隔日に行い, 長期間使用の場合は症状に応じて毎 3 日, 週 1 回と減量していった。静脈注射は緩徐に行い, この目的と副作用軽減の目的で 5%葡萄糖 20 cc に混和して静注した症例もある。著者等が前立腺癌 2 例 (1 例術後), 前立腺肥大症 11 例に Honvan を使用した臨床成績は第 1 表に示す通りである。各症例に就て記述する。

〔第 1 例〕69 才, 前立腺癌。

現病歴: 8 ヶ月以前より尿線細小, 排尿困難, 夜間頻尿及び尿失禁をも来たすようになった。除手術と同時に Oestrogen 療法 (週 1 回 10 mg, 18 回使用) を行つたが, 夜間頻尿, 尿失禁等の自覚症は消失しない。

泌尿器科的処見: 直腸内触診にて前立腺は鰐卵大に腫脹し, 表面不平, 硬度は固く, 周囲との境界は不鮮明である。膀胱鏡検査にて, 膀胱頸部は不正形に腫大し浮腫状発赤がある。青排出右 8/10'', 左 7/10''。

治療経過: Honvan 週 3 回, 1 回 250 mg 宛注射 2 週間, 爾後週 2 回注射, 計 7,500 mg (250mg × 30 回) 使用した。注射開始後 3 日目より夜間の頻尿減少し, 5 回目より尿失禁も消失し, 自覚症は全くなつた。7,500 mg 使用後, 前立腺は触診にて著明に縮少し, 正常大となり, 結節状に数ヶ硬く触れて, 表面稍々不平, 周囲との境界は明瞭となつた。副作用は最初 1 回の注射時のみ胃部膨満感があつたが爾後はなかつた。3,500 mg (14 回) 使用後頃より乳頭の色素沈着, 乳腺腫脹を認めた。

組織学的処見: Honvan 7,500 mg 使用後 Biopsy により全体として腫瘍細胞が退化の傾向を示すと考えられる処見を得た (後述)

尿中 17-KS 値: Honvan 7,500 mg 使用後増加している (後述)

臨床効果: 著効

〔第 2 例〕55 才, 前立腺癌剔除後の膀胱頸部滲潤。

現病歴: 4 年前に前立腺癌にて剔除術をうく。術後 Oestrogen 治療, X 線深部療法を行い無症状に経過したが, 1 年半前に血尿を来たし, 膀胱鏡検査にて膀胱頸部の右下縁が桜実大に浮腫様充血, 腫脹し, 中央部は一部壊死におち入り, 潰瘍面を呈した。再び Oestrogen 療法を行い, その後無症状に経過したが, 1 日前血尿を来たして受診する。

泌尿器科的処見: 直腸内触診にて前立腺部に小豆大の硬固の結節を数ヶ触れるのみである。膀胱鏡検査にて膀胱頸部の右下縁は桜実大前後に浮腫様充血, 腫脹

第1表 Honvan 使用症例の概要

症例 年令	病 名	Honvan 使用量 (mg)	主 要 症 状		前 立 腺 処 見		効 果	副 作 用	備 考
			使 用 前	後	使 用 前	後			
1	69 前立腺癌	7,500mg (30回)	夜間頻尿, 尿失禁	消失	嚢卵大, 硬, 表面不平, 境界鮮明	正常大縮小, 一部硬, 表面稍不平, 境界鮮明	著効	胃部膨満感(1回のみ), 乳頭色素沈着(3,500mg), 乳頭色素沈着, 乳頭腫脹(3,500mg)	8ヶ月前除腫術施行, 組織検査(第2図), 尿中 17-KS 値(第2表, 第3図)
2	55 前立腺癌	8,250 (33)	血尿, 膀胱頸部の癒死状潰瘍面	消失, 充血斑のみ	硬固の小結節(前立腺部)	不	著効	乳頭色素沈着, 乳頭腫脹(3,750mg)	尿中 17-KS 値(第2表, 第3図)
3	68 前立腺癌	7,500 (30)	完全尿閉	自然排尿可能(残尿 210cc)	嚢卵大, 弾力性硬, 表面平滑	不	著効	乳頭色素沈着, 乳頭腫脹(3,750mg)	高血圧, 動脈硬化症合併
4	75 "	4,250 (17)	排尿困難(1回尿量 50~100cc)(残尿 80cc)	軽快(1回尿量 200cc)(残尿 45cc)	嚢卵大, 弾力性硬, 表面平滑	不	著効	乳頭色素沈着, 乳頭腫脹(4,250mg)	高血圧, 動脈硬化症合併, 尿中 17-KS 値(第2表, 第3図)
5	55 "	1,250 (5)	排尿困難(残尿 100cc)	消失(残尿 0)	軽度腫脹, 弾力性硬, 表面平滑	不	著効	肛門灼熱感, 頭痛, 食欲不振	
6	76 "	1,000 (4)	完全尿閉	自然排尿可能(残尿 3cc)	超嚢卵大, 弾力性硬, 表面平滑	不	著効	肛門会陰部痒痒感	尿中 17-KS 値(第2表, 第3図)
7	73 "	1,250 (5)	完全尿閉	自然排尿可能(残尿 20cc)	嚢卵大, 左葉軽度硬, 表面平滑	不	著効		前立腺剥出術施行
8	70 "	500 (2)	排尿困難(残尿 200cc)	軽快(残尿 60cc)	嚢卵大, 弾力性硬, 表面平滑	不	著効	食欲不振	高血圧, 動脈硬化症合併, 膀胱内圧測定
9	67 "	1,250 (5)	完全尿閉	不	嚢卵大, 弾力性硬, 表面平滑	不	無効		前立腺剥出術施行
10	72 "	1,500 (6)	完全尿閉	変	嚢卵大, 弾力性硬, 表面平滑	不	無効		膀胱内圧測定(第5図)
11	64 "	750 (3)	頻尿, 排尿困難	不	嚢卵大, 弾力性硬, 表面平滑	不	無効	肛門痒痒感, 食欲不振	前立腺剥出術施行
12	72 "	1,250 (5)	完全尿閉	不	嚢卵大, 弾力性硬, 表面略々平滑	不	無効	肛門痒痒感	高血圧, 動脈硬化症合併, 尿中 17-KS 値(第2表, 第3図), 膀胱内圧測定
13	71 "	1,250 (5)	完全尿閉	不	嚢卵大, 弾力性硬, 表面平滑	不	無効	肛門痒痒感	前立腺剥出術施行

し, 中央部には一部壊死におちいった比較的平坦な潰瘍面を認める. 青排出右 10', 左 10'. PSP 67.3% (3時間)

治療経過: Honvan 1日1回 250 mg を33回連日使用した. 8,250 mg 使用後(33日)に膀胱鏡検査を行った所, 前記潰瘍面は消失し, 充血斑のみ認めるにすぎなくなった. 直腸内触診上には変化なかった. 爾後隔日に注射6回実施し, その後は週1回注射を行い経過観察中である. 注射中のみ肛門部の痒痒感を訴えた以外には副作用はなかった. 3,750 mg 使用後(15日目)頃より乳頭の色素沈着, 乳腺腫脹を認めるようになった.

尿中 17-KS 値: Honvan 7,500 mg 使用後少々減少している(後述)

臨床効果: 著効

〔第3例〕68才, 前立腺肥大症.

合併症: 高血圧兼動脈硬化症.

現病歴: 初診8ヶ月前より排尿困難を来し, 尿管をおこして導尿をうけた事もある. Oestrogen 療法を3~4回うけたが排尿困難は不変にて持続導尿を行っている.

泌尿器科的処見: 直腸内触診にて前立腺は鶏卵大に腫脹し, 弾力性硬, 表面平滑である. 膀胱鏡検査にて粘膜に充血, 肉柱形成があり, 膀胱頸部は少々不規則に隆起する. 青排出右 5'25'', 左 4'55'' PSP 78% (3時間). 尿道撮影にて尿道前立腺部は延長している.

治療経過: Honvan 1日1回 250 mg を30回連続使用(7,500 mg)した. 持続導尿のネフトン氏カテーテルを抜去すると自然排尿があるが, 頻尿であり, 残尿 210 cc を認めた. 更に3日に1回使用を行いつつ経過観察中である. 注射中のみ肛門部の痒痒感以外の副作用はなかった. 3,750 mg (15回)使用後頃より乳頭の色素沈着, 乳腺腫脹を認めた.

効果: 有効

〔第4例〕75才, 前立腺肥大症.

合併症: 高血圧兼動脈硬化症

現病歴: 2年前に尿管を来して2回導尿をうけた事があるが, 爾後軽度の排尿障害のみ続いた. その間 Oestrogen 療法をうけた事もあるが排尿障害は不変である.

泌尿器科的処見: 直腸内触診にて前立腺は鶏卵大に腫脹し, 弾力性硬, 表面平滑である. 膀胱鏡検査にて粘膜は中等度の肉柱形成, 膀胱頸部は前立腺両葉の肥大によつて著明に隆起している. 青排出右 2'56'', 左 2'53'' PSP 75% (3時間). 尿道撮影にて尿道前立

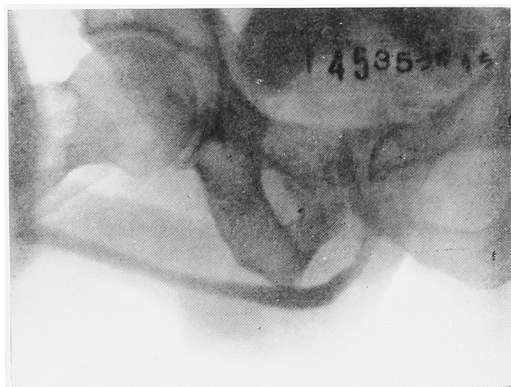
腺部の延長を認む(第1図a)

治療経過: Honvan 1日1回 250 mg を17回連日使用(4,250 mg)した. 注射前 80 cc の残尿, 1回の尿量は 50~100 cc であったが, 5回目の注射より排尿障害は殆んど消失し, 8回目より1回の尿量は 200 cc となつたが残尿は 80 cc にて不変であったが, 4,250 mg 使用後(17回)は残尿 45 cc に減少した. 触診にて前立腺は使用前と変化なかったが, 尿道撮影にて尿道前立腺部の短縮を認めた(第1図b) 注射中のみ一時的肛門痒痒感があり, 最初の2日間のみ食欲不振があつた. 4,250 mg (17回)使用後に乳頭の色素沈着, 乳腺腫脹を認めた.

尿中 17-KS 値: Honvan 4,250 mg 使用後減少している(後述)

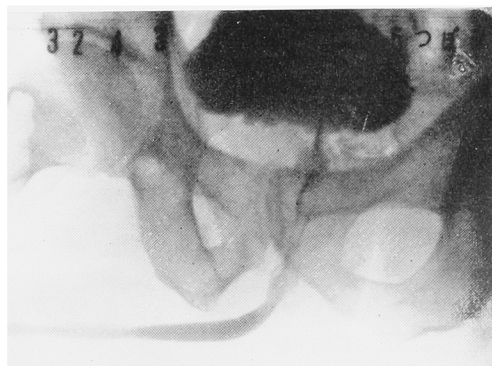
臨床効果: 有効

第1図 a



〔第4例〕75才, 前立腺肥大症. 尿道撮影 (Honvan 使用前)

第1図 b



〔第4例〕尿道撮影 (Honvan 4,250 mg 使用後)

〔第5例〕55才, 前立腺肥大症.

現病歴: 3年前より排尿痛. 尿道の灼熱感, 2ヶ月前より残尿感を伴うようになった.

泌尿器科的処見: 直腸内触診にて前立腺は軽度に腫

腫し弾力性硬、表面は平滑である。膀胱鏡検査にて粘膜は軽度の肉柱形成を認め、膀胱頸部は前立腺左右両葉の肥大により全周に亘り軽度に隆起している。青排出右 3'58", 左 3'55" PSP 72% (3時間)。尿道撮影にて後部尿道の軽度延長を認める。

治療経過: Honvan 1日1回 250mg を5%葡萄糖 20cc に混じて隔日に3回注射, 3回にて食欲不振, 頭痛, 胃部不快感があり, 10日間休み, 更に2回注射した。注射中のみ肛門に灼熱感がある。最初 100cc の残尿が 1,250mg 使用後(5回) 0となり, 前記の自覚症も消失した。PSP は82% (3時間値) となった。前立腺は触診, 膀胱鏡検査にて初診時と変化なかった。

臨床効果: 著効

〔第6例〕76才, 前立腺肥大症。

現病歴: 2~3年前より尿線細小, 残尿感があり, 7日前に尿閉を来たし, 導尿をうけ, 爾後留置カテーテルを続けている。

泌尿器科的処見: 直腸内触診にて前立腺は超鷄卵大に腫脹し, 弾力性硬, 表面平滑である。膀胱鏡検査にて粘膜に肉柱形成を認め, 膀胱頸部は著明に隆起する。青排出洗滌液にて 10'(+), PSP 85% (3時間) 尿道撮影にて尿道前立腺部は著明に延長し右方に彎曲している。

治療経過: Honvan 1日1回 250mg を隔日に4回使用, 注射前の尿閉が注射終了後(1,000mg) 自然排尿をみるようになり, 残尿も 3cc となった。触診にて前立腺の変化はなかった。注射中肛門, 会陰部に搔痒感があったが, 2~3分にて消失した。

尿中 17-KS 値: Honvan 1,000mg 使用後大差を認められない(後述)

臨床効果: 著効

備考: 前立腺剥出術施行

〔第7例〕73才, 前立腺肥大症。

合併症: 高血圧兼動脈硬化症。

現病歴: 2~3年前より排尿困難, 昼夜間の頻尿を来すようになり, 6日前に突然尿閉を来たし, 以後留置カテーテルを行つている。

泌尿器科的処見: 直腸内触診にて前立腺は雞卵大に腫脹し, 左葉に軽度の硬結あり, 表面は平滑である。膀胱鏡検査にて粘膜は中等度に充血し肉柱形成著明である。膀胱頸部は前立腺両葉の肥大により著明に隆起している。青排出右 9', 左 9' PSP 53% (3時間)。尿道撮影にて尿道前立腺部は著明に延長している。

治療経過: Honvan 1日1回 250mg を隔日に5回使用した。自然排尿が可能となり, 1,250mg 使用

後残尿 20cc となった。触診上前立腺の変化を認めず 副作用はなかった。

膀胱内圧測定処見: Honvan 使用前緊張減退膀胱であつたが, 1,250mg 使用後略々正常膀胱に近い緊張曲線を示した(後述)

臨床効果: 著効

〔第8例〕70才, 前立腺肥大症。

現病歴: 3年前に尿閉を来たしたが, その後自然に排尿をみるようになった。2年前に再び尿閉を来たし, その後時々排尿困難があり, Oestrogen 療法にて多少は軽快していた。5日前にも尿閉を来たし導尿をうけている。

泌尿器科的処見: 直腸内触診にて前立腺は鷄卵大に腫脹し, 弾力性硬, 表面平滑である。膀胱鏡検査にて膀胱頸部は著明に隆起して粘膜処見を認め難い状態である。青排出, 膀胱洗滌液にて 4'25" PSP 53% (3時間) 尿道撮影にて尿道前立腺部は著明に延長する。

治療経過: Honvan 1日1回 250mg を隔日に2回注射した。食欲不振強く2回(500mg)にて中止。注射前の残尿 200cc が, 注射後 60cc に減少した。

臨床効果: 有効

備考: 前立腺剥出術施行

〔第9例〕67才, 前立腺肥大症。

現病歴: 約5年前より尿閉があり, 留置カテーテルを受けており, 又 Oestrogen 療法を受けた事もあるが治癒せず, 現在に至る。

泌尿器科的処見: 直腸内触診にて前立腺は雞卵大に腫脹し, 弾力性硬, 表面平滑である。膀胱鏡検査にて粘膜は充血, 高度の肉柱形成あり, 膀胱頸部は著明に隆起する。青排出右 10'(-), 左 10'(-)。PSP 78% (3時間) 尿道撮影にて尿道前立腺部は著明に延長する。

治療経過: Honvan 1日1回 250mg を5%葡萄糖 20cc に混じて連日5回使用(1,250mg)するも, 自然排尿全くなり中止した。副作用はなかった。

膀胱内圧測定処見: Honvan 使用前緊張減退膀胱であつたが, 1,250mg 使用後略々正常膀胱の緊張曲線を示した(後述)

臨床効果: 無効

備考: 前立腺剥出術施行

〔第10例〕72才, 前立腺肥大症。

合併症: 高血圧兼動脈硬化症。

現病歴: 2年前より尿閉があり, 留置カテーテルを続行している。その間 Oestrogen 療法を行つたが効果なく, 又手術的療法を企図したが腎機能不良にて実

施に至らなかった。

泌尿器科的処見：直腸内触診にて前立腺は鶏卵大に腫脹し弾力性硬，表面は平滑である。膀胱鏡検査にて粘膜は高度の肉柱形成があり，膀胱頸部は前立腺両葉の肥大によって著明に隆起している。青排出右 10'(-)，左 10'(-)。PSP 13.5% (3時間) 尿道撮影にて尿道前立腺部は右方に向って彎曲延長している。

治療経過：Honvan 1日1回 250mg を5%葡萄糖 20cc に混じて5日間連日注射を行うに，4日目より食欲不振を来たし，増強するので5日間終了後2日間休み，更に1回注射したが同様の食欲不振があり以後中止した。静脈注射中のみ一過性の肛門搔痒感がある。注射終了後(1,500mg)留置カテーテルを除去しても自然排尿全くなく，前立腺は触診上変化なかった。

尿中 17-KS 値：Honvan 1,500mg 使用後大差を認められない(後述)

膀胱内圧測定処見：Honvan使用前緊張亢進膀胱であったが，1,500mg使用後少々緊張亢進の度を減じた(後述)

臨床効果：無効

〔第11例〕64才，前立腺肥大症。

現病歴：3年前に尿閉を来たして約1ヶ月留置カテーテルを行い，その後自然排尿可能となるも頻尿，排尿困難がある。

泌尿器科的処見：直腸内触診にて前立腺は鶏卵大に腫脹し，表面は平滑，弾力性硬である。膀胱鏡検査にて粘膜は充血，高度の肉柱形成があり，膀胱頸部は前立腺の肥大にて著明に隆起している。青排出右 10'(-)，左 10'(-) PSP 50% (3時間) 尿道撮影にて尿道前立腺部は右方に彎曲し著明に延長する。

治療経過：Honvan 1日1回 250mg を隔日に3回使用(750mg)，食欲不振があり，又自覚症の軽減なく中止した。

臨床効果：無効

備考：前立腺剝出術施行

〔第12例〕72才，前立腺肥大症。

現病歴：6年前より排尿障害を来たし，4年前に尿閉を来たし，Oestrogen療法にて一時軽快したが，3ヶ月前より又尿閉を来たし，留置カテーテルを続けている。

泌尿器科的処見：直腸内触診にて前立腺は鷲卵大に腫脹し，弾力性硬，表面平滑なるも左葉に於て2，3の小結節を触るも周囲との境界は明瞭である。膀胱鏡検査にて粘膜は高度の肉柱形成があり，膀胱頸部は

著明に隆起する。青排出右 10'(-)，左 10'30"。PSP 70% (3時間)

治療経過：Honvan 1日1回 250mg を連日5回使用(1,250mg)したが，留置カテーテルを除去しても自然排尿なく，触診上前立腺の変化もなかった。注射中のみ一時的に肛門搔痒感があった。

臨床効果：無効

備考：前立腺剝出術施行

〔第13例〕71才，前立腺肥大症。

現病歴：3年前尿閉を来たし導尿をうけた事がある。1年半前にも尿閉を来たし，Oestrogen療法をうけて軽快した事がある。1ヶ月前に又尿閉を来たし爾後留置カテーテルを行っている。

泌尿器科的処見：直腸内触診にて前立腺は鶏卵大に腫脹し，弾力性硬，表面平滑である。膀胱鏡検査にて粘膜は軽度充血，肉柱形成あり，膀胱頸部は著明に隆起する。青排出右 6'25"，左 3'30"。PSP 77.5% (3時間) 尿道撮影にて尿道前立腺部は延長す。

治療経過：Honvan 1日1回 250mg を5%葡萄糖 20cc に混和して連続5回使用(1,250mg)したが，留置カテーテルを除去しても自然排尿なく，触診にても前立腺は変化なかった。注射時一時的に肛門部の搔痒感があった。

臨床効果：無効

備考：前立腺剝出術施行

前記の如く前立腺癌2例，前立腺肥大症11例にHonvan療法を行い，前者2例著効，後者11例中著効3例，有効3例，無効5例の成績を得た。

前立腺癌の1例は最初の Honvan 1,250mg (5回) 使用にて，以前に受けた除癌術，Oestrogen療法にても消失しなかつた自覚症が全く消失し，7,500mg (30回) 使用後は前立腺の触診処見は著明に改善されていた。他の1例は術後膀胱頸部に来たした壊死状潰瘍が8,250mg (33回) 使用後消失し，充血斑のみとなつた。前立腺肥大症の著効3例は完全尿閉，或は排尿困難が，1,000～1,250mg (4～5回) 使用後は自然排尿が可能となり排尿困難も消失し，残尿は0～20cc となつた。然し前立腺の触診処見は不変であつた。有効3例は完全尿閉，或は排尿困難が，500mg (2回) 或は4,250～7,500mg (17回～30回) 使用後軽快し，残尿45～210cc となつた。無効5例は完全尿閉，排尿困難が，750～1,500mg (3～6回) 使用後も全く不変で，その内4例は前立腺剝出術を行つた。副作用は13例中8例は注射中一過性の肛門搔痒感或は灼熱感があり，4例に食欲不振があり，その内3例はその度が強く，効果もなかつたので500～1,500mg

(2~6回) 使用にて中止した。長期間連用せる4例は 3,500~4,250 mg (14~17回) 使用後頃より乳頭の色素沈着, 乳腺腫脹を認めた。

Honvan による組織学的改善

Honvan 使用前後の前立腺組織を Needle Biopsy にて採取し, これに就て著者等の一人酒徳は組織学的検索を行った。

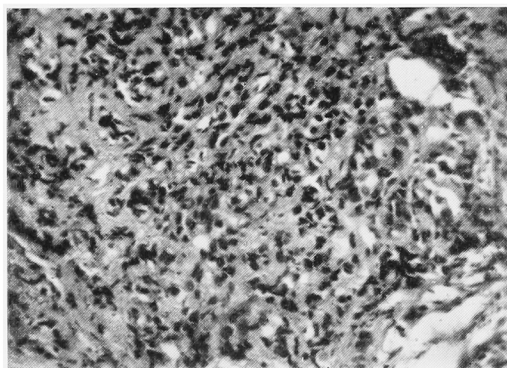
〔第1例〕69才, 前立腺癌。

Honvan 使用前: 腫瘍細胞は極めて分化の度が低く, 核はクロマチンに富み円形ないし楕円形で, 細胞質は比較的せまく, 単純癌の像を示している。一般に間質に乏しい。腺様の構造や角化を全く認めない(第2図a)

Honvan 7,500 mg 使用後: 腫瘍細胞の核はピクノーゼに陥り, 原形質にも空胞変性の微が見られる。又間質にも線維芽細胞の出現を認め, 全体として腫瘍細胞は退化の傾向を示すと考えられる(第2図b)

著者等は前立腺癌の1例に就てのみであつたが, Honvan 使用による腫瘍細胞の退化の傾向を認め,

第2図 a



〔第1例〕69才, 前立腺癌。Honvan 使用前

第2図 b



〔第1例〕Honvan 7,500 mg 使用後

本剤による組織学的改善所見を得た。Hasche-Klünde u. Gaca は選択的に腫瘍細胞の空胞形成を伴う変化を認め, Jacob u. Rothange は癌細胞核崩解, 分解及び萎縮が著明であることを述べた。

著者等は前立腺肥大症に就ては Honvan 使用前後の組織学的検索をなし得なかつたが, Budniok 等は Honvan による細胞発育阻止作用を確認出来なかつた事を述べている。

Honvan 使用前後の尿中 17-KS 値

著者等の一人玉置は前立腺癌1例, 前立腺癌剔除後の膀胱頸部浸潤の1例, 前立腺肥大症3例に対して Honvan 使用前後の尿中 17-KS 値 (mg/day) を測定した。その結果は第2表に示す如くであり, その増減をカーブで示したものが第3図である。

健康人の 17-KS 値は非常な広範囲であるが, 玉置の測定した健康人尿中 17-KS 値の年令別平均値及び標準偏差より見て, 注射前4例は何れも正常範囲の高値を示しており, 第2例は正常より少々増加している。又第1例は8ヶ月前に除癌術を施行せる例である。附表に示す如くであるが, 各症例に就て記載する。

〔第1例〕69才, 前立腺癌。

Honvan 使用前(以下前値と略記する) 6.2 mg/day (以下単位を略記する) が, 7,500 mg (250 mg × 30回) 使用後 8.5 を示し増加している。

〔第2例〕55才, 前立腺癌剔除後の膀胱頸部浸潤。

前値 14.7 が, 7,500 mg (250 mg × 30) 使用後 11.9 と少々減少している。

〔第4例〕75才, 前立腺肥大症。

前値 7.5 が, 4,250 mg (250 mg × 17) 使用後 5.6 と減少している。

〔第6例〕76才, 前立腺肥大症。

前値 10.2 が, 1,000 mg (250 mg × 4) 使用後 9.3 にて大差が認められない。

〔第10例〕72才, 前立腺肥大症。

前値 8.4 が, 1,500 mg (250 mg × 6) 使用後 8.0 にて大差が認められない。

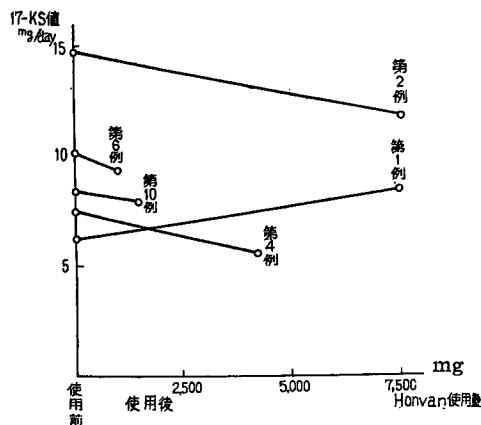
前記5例を総合してみると 1 mg/day 以内の相違にて大差を認めないと見做した2例, 少々減少2例, 増加1例である。又疾患別にして前立腺肥大症3例中 Honvan 1,000 mg, 1,500 mg には大差を認めず, 4,250 mg 使用例にて少々減少の傾向を示しており, 前立腺癌に於ては1例(第2例)は減少, 除癌術を過去に施行せる1例(第1例)は逆に軽度の増加を認める。第3図は Honvan 使用前後の値をカーブに示したものであるが, 第4例が最高の傾斜を示している。

Oestrogen の前立腺腫瘍に対する作用機序は尚明

かではないが、一般には所謂抗男性ホルモン作用, Gonadotrophin 阻害作用, 細胞阻止作用の性質が信じられている。又 Oestrogen 療法は Androgenic Hormone の産生増加を来し、当療法の逆効果を来す事のある事も知られており、Smith 等 (1952) は女性ホルモン投与の場合尿中ステロイド特に 17-KS の β 分劃の測定を提唱している。ここに挙げた 5 例の症例に就てみるに第 6 例及び第 10 例では Honvan 使用前後に於て 1,000~1,500 mg に於ては尿中 17-KS 値の大差を認められない事を示し、第 2 例, 第 4 例即ち 4,250~7,500 mg の 2 例に於ては前立腺組織に蓄積された Stilbesterol が抗男性ホルモンの作用をせよとも考えられ、又第 1 例に就ては 8ヶ月前に除腺術を施行するため一旦減少したと思われる 17-KS が上記の如く血行に移行せる Stilbesterol に誘発せられ、Adrenal Androgenic Hormone の産生増加を来した結果によるものか、或は大野氏 (1955) の述べている去勢男子により Testosterone 由来分劃が消失すると、少くとも 1 年後より之等は副腎皮質より代償され去勢前同様の割で Androsterone, Etiocholanolone が分泌されると考えられざるを得ないと言う如くに、

第 2 表 Honvan 使用前後の 17-KS 値 (mg/day)

症例	年令	病 名	使用前値	使用后値	Honvan 量 mg
1	69	前立腺癌	6.2	8.5	7,500
2	55	前立腺癌剔除後の膀胱頸部浸潤	14.7	11.9	7,500
4	75	前立腺肥大症	7.5	5.6	4,250
6	76	〃	10.2	9.3	1,000
10	72	〃	8.4	8.0	1,500



第 3 図 Honvan 使用量と 17-KS 値 (mg/day)

必然的に増加を来した結果によるものかは言及する事は出来ない。而し 7,500 mg と云う大量投与により或は前記 Adrenal Androgenic Hormone の産生増加を助長すると共に、後者と相俟つて増加の傾向を示しているものと考えられる。

以上 5 例では Honvan 使用前後における尿中 17-KS 1 日量値は前立腺肥大症 2 例には殆んど大差を認められず、前立腺肥大症、前立腺癌各々 1 例に就ては Honvan 4,250 mg, 7,500 mg にて軽度の減少を、又 8ヶ月前に除腺術を施行せる前立腺癌の症例にては 7,500 mg にて稍々増加していることが認められた。

Honvan の膀胱内圧に及ぼす影響

膀胱内圧測定は膀胱機能障碍の診断と治療に重要な方法であり、Dubois (1876) が臨牀的に応用以来、Rose, Muschat, Simons 等の相次ぐ研究があり、本邦に於ても佐藤, 今泉, 金上, 西谷, 金重, 相沢等の研究がある。これ等は簡単な水柱測圧装置 (water column manometer) から極めて複雑な装置迄発展した。複雑な装置は臨牀的に使用が不便であり、Milam and Leberman (1951) は工業的の圧記録計 (pressure recording gauge) を応用して、臨牀的に簡便に操作出来る膀胱内圧自動記録装置 (recording cystometer) を考案した。本装置は水圧で測定され、水銀圧測定より鋭敏であり、且従来の膀胱内に液体を加えつつ測定する断続的測定法と異なり、直接的に膀胱内に充満して来る膀胱容量に応じて、自働的、連続的に内圧測定が出来、最も自然に近い膀胱内圧の測定が出来る利点を有する。著者等の内、後藤, 山崎は本装置を米国 Bristol 社より輸入して、昭和 31 年春より使用して、その成績の一部は第 7 回中部地方会 (昭和 31 年 11 月) に発表した。今回は Honvan を使用せる症例の内 3 例に就て、山崎は膀胱内圧を測定して Honvan の影響を測定した。

〔対照例〕23才, 8. 健康人。

正常膀胱内圧曲線を示す (第 4 図)。図表 (Chart) は 2 時間巻 (2 時間に 1 廻転) としたものである。本装置による測定方法は別の機会に発表する。

〔第 7 例〕73才, 前立腺肥大症。

Honvan 使用前緊張減退膀胱 (hypotonic bladder) であったが、Honvan 1,250 mg 使用后略々正常膀胱に近い緊張曲線を示した。

〔第 9 例〕67才, 前立腺肥大症。

Honvan 使用前緊張減退膀胱であったが、Honvan 1,250 mg 使用后、略々正常膀胱の緊張曲線を示した (第 5 図 a, b)

〔第 10 例〕72才, 前立腺肥大症。

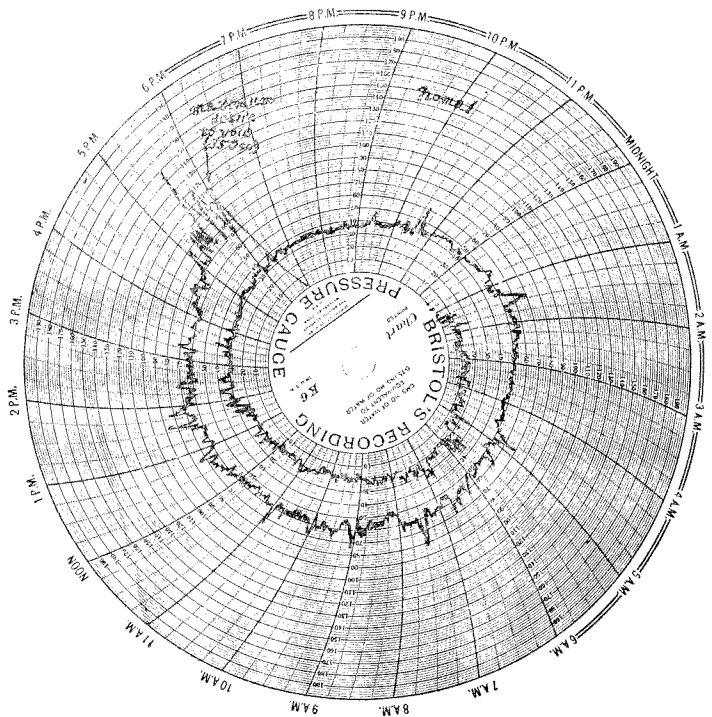
Honvan 使用前緊張亢進膀胱 (hypertonic bladder) であったが, Honvan 1,500 mg 使用後は少々その緊張亢進の度を減じたが, 猶緊張亢進膀胱を示した。

性ホルモンの膀胱内圧に及ぼす影響に就ては, Campbell, 西谷, 相沢等は卵胞ホルモンにては緊張減退の傾向あることを述べている。然し一般に女性ホルモンは骨盤内臓器の充血を来し, 又間脳に対する作用の結果, 利尿筋の収縮をおこし排尿障礙がとれる場合があると述べられている。著者等の膀胱内圧測定実施の前立腺肥大症の3例は Honvan 使用による臨床効果は有効1例 (第7例), 無効2例 (第9, 10例) にて満足すべきものではないが, Honvan による膀胱内圧の影響より検討すると, 緊張減退膀胱に対しては緊張を亢進せしめる作用があり, 緊張亢進膀胱に対しては緊張を減退せしめる作用がある。この結果よりみて, Honvan は緊張異常のある膀胱に対しては, これを正常膀胱の緊張曲線に復元せしめる影響を有すること認め, Honvan は排尿障礙に対して有利に作用することを察した。

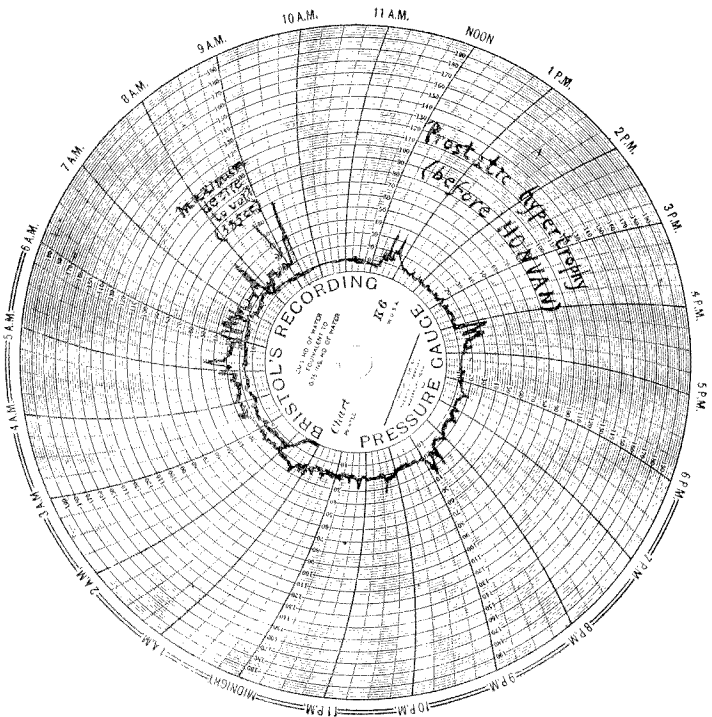
総 括

著者等は Honvan を使用して次の結果を得た。即ち前立腺癌2例 (内1例術後の膀胱頸部浸潤) 著効, 前立腺肥大症11例中, 3例著効, 3例有効, 5例無効の成績である。

前立腺癌の1例は Honvan 1,250 mg にて自覚症消失し, 7,500 mg 使用後は前立腺は正常大に迄縮少し, 一部に硬結を残すのみとなつた。組織学的処見に於ても腫瘍細胞は退化の傾向を示すと考えられる変化を得た。尿中 17-KS 値は Honvan 使用後増加しており, これは



第4図 〔対照例〕23才, 男, 健康人. 正常膀胱内圧曲線

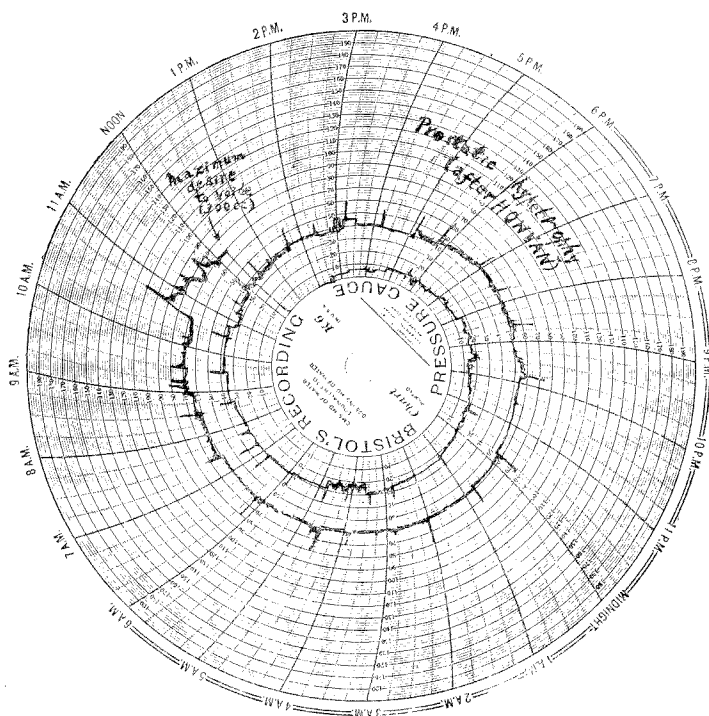


第5図a 〔第9例〕67才, 前立腺肥大症. Honvan 使用前には緊張減退膀胱を示す

本例は除睪術を受けており除睪術後一旦減少した 17-KS が少くとも 1 年以内に Testosterone 系ホルモンが副腎皮質で代償せられ増量せる自然の為か、或は Honvan が前立腺組織より自然血中に流出、そのため副腎を刺戟し Steroid を誘発しそのため増加したものは断定する事は出来ない。他の 1 例は術後膀胱頸部に來たした壊死状潰瘍面が 8,250 mg 使用後消失し充血斑のみとなつた。尿中 17-KS は軽度の減少を示している。文献的には全身症状、転移痛、排尿障碍等の自覚症状は迅速に緩解することが報告され、Carow は 6 例中 4 例有効、Budniok 等は著効 90%, 不変 4%, 悪化 6%, Flocks 等は 6 例中 32 例著効, 11 例不変, 悪

化 3 例, 金沢等は 5 例中 4 例著効, 1 例有効, 山本等は 1 例著効を述べている。組織学的改善は前述の如く Hasche-Klünder u. Gaca 及び Jacob u, Rothange 等により述べられている。

前立腺肥大症の著効 3 例は 1,000~1,250 mg の使用により完全尿閉, 排尿困難は消失し残尿 0~20 cc となり, 有効 3 例は 500~7,500 mg の使用により, 完全尿閉が自然排尿可能となり残尿 45~210 cc となり, 無効 3 例は 750~1,500 mg の使用にても自覚症は不変に終つた。尿中 17-KS 値は 1,000~1,500 mg 使用の 2 例(臨床効果は有効 1 例, 無効 1 例)にては殆んど大差なく, 4,250 mg 使用の 1 例(有効)にては軽度の減少を示している。膀胱内圧測定の 3 例(臨床効果著効 1 例, 無効 2 例)は 1,250~1,500 mg の使用により, 緊張減退膀胱に対しては緊張を亢進せしめる作用があり, 緊張亢進膀胱に対しては緊張を減退せしめる作用あるを示した。Budniok 等は前立腺肥大症に対する Honvan 療法は多くは期待出来ないと云う



第 5 図 b [第 9 例] Honvan 1,250 mg 使用後には略々正常膀胱の緊張曲線を示す。

が、一般に女性ホルモン療法の効果は確認されており, 金沢等は 5 例中 3 例著効, 2 例無効, 山本等は 2 例に著効を得ている。Honvan の主なる作用機転は細胞發育阻止作用に存し, 肥大症に対する使用は無意義に思われ, 著者等の成績, 前記の報告にても腺腫の縮小は実際に認められないが, 利尿筋の収縮をおこし排尿障碍がとれる場合があると考えられる。著者等の膀胱内圧測定の結果はこの事実を証明するものと思う。手術療法の不適当な症例には試みるべき療法である。

副作用は 13 例中 8 例に注射中一過性の肛門痒感, 灼熱感, 4 例に食欲不振があり, 3,500 mg 以上使用の 4 例に乳頭の色素沈着, 乳腺腫脹を認めた。文献的には種々の副作用が述べられているが, 何れも従来の Oestrogen 療法に比し遙に僅少であり, 大量, 長期間投与による副作用も Budniok 等, Hasche-Klünder 等により経験しなかつた事が報告されている。

結 語

1) 前立腺癌 2 例 (1 例術後), 前立腺肥大

症11例に Honvan (Diaethyl dioxystilben-diphosphat) を使用し, 前者の2例著効, 後者の3例著効, 3例有効, 5例無効の成績を得た。

2) 前立腺癌1例に組織学的検索 (Needle Biopsy) を行い, Honvan により腫瘍細胞は退化の傾向を示した。

3) Honvan 使用前後の尿中 17-KS 値を測定し, 大量使用の2例に軽度の減少を, 除手術施行の前立腺癌1例には少々増加している事を認めた。

4) 前立腺肥大症に於て Honvan 使用前後の膀胱内圧を測定し, 緊張減退膀胱に対しては緊張亢進作用を, 緊張亢進膀胱に対しては緊張減退作用を認めた。

5) 重篤な副作用は経験しなかつた。

文 献

- 1) Huggins : Cancer Res. **1** 293, 1941.
- 2) Huggins : J. Urol., **68** : 875, 1952.
- 3) Druckrey, Danneber and Schmäl : Naturwiss., **39** : 38, 1952.
- 4) Hasche-Klünde u. Gaca : Wschr. f. Klin. u. Praxis, **50** : 2032, 1955.
- 5) Jacob u. Rothange : Zschr. Urol., **49** : 301, 1956.
- 6) Carow : Zschr. Urol., **47** : 81, 1954.
- 7) Budniok, Stoll u. Altvater : Dtsch. med. Wschr., **80** : 143, 1955.
- 8) Flocks, Marberger, Begley and Prendergast : J. Urol., **74** : 549, 1955.
- 9) Wilmans : Medizinische, **1** 17, 1954.
- 10) Smith, Rush and Evans : J. Urol., **65** : 886, 1951.
- 11) Milam and Leberman : J. Urol., **66** : 597, 1951.
- 12) 外嫁他 : ホと臨床, **1** : 39, 1953.
- 13) 市川, 村上 : 日泌誌, **43** : 298, 1952.
- 14) 大野 : 日内分泌誌, **31** : 337, 1957.
- 15) 小林 : ホと臨床, **2** : 11号, 27, 1954.
- 16) 金沢, 前田他 : 泌尿紀要, **2** : 72, 1956.
- 17) 楠 : ホと臨床, **3** : 193, 1955.
- 18) 西谷 : 日泌誌, **44** : 2, 1953.
- 19) 相沢 : 日泌誌, **47** : 7, 1956.
- 20) 金沢, 的場他 : Honvan 文献集, 1956.
- 21) 山本他 : Honvan 文献集, 1956.
- 22) 稲田 : 泌尿紀要, **2** : 115, 1956.
- 23) 宮崎 : 泌尿紀要, **2** : 55, 1956.
- 24) 稲田, 卜部 : 泌尿紀要, **2** : 110, 1956.
- 25) 卜部 : 泌尿紀要, **1** : 36, 173, 1955.