

慢性前立腺炎に対する Esberiven の使用経験

—超音波断層法および排尿機能検査法による効果判定の検討—

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

秋 山 隆 弘・郡 健 二 郎

井 口 正 典・南 光 二

八 竹 直・栗 田 孝

CLINICAL EXPERIENCE WITH ANTI-INFLAMMATORY
AGENTS ESBERIVEN FOR CHRONIC PROSTATITIS
—ANALYSIS OF EFFICACY BY ULTRASONOTOMOGRAPHY
AND URODYNAMIC STUDY—

Takahiro AKIYAMA, Kenjiro KOHRI,

Masanori IGUCHI, Kohji MINAMI,

Sunao YACHIKU and Takashi KURITA

From the Department of Urology, School of Medicine, Kinki University

(Director: Prof. T. Kurita)

55 cases with chronic prostatitis were given anti-inflammatory agents, Esberiven, with or without Co-trimoxazole daily for more than 8 weeks. The effectiveness was evaluated by improvements of subjective symptoms and objective findings including transrectal ultrasonotomography and urodynamic study.

The overall therapeutic effects of Esberiven alone were shown in 75.0% of 16 cases and those of Esberiven with Co-trimoxazole were shown in 87.2% of 39 cases. It is suggested that Esberiven might be effective to improve the inflammatory swelling of the prostate from analysis of present studies.

慢性前立腺炎は中年以降では高頻度にみられる疾患であり、その病因として細菌性のものおよびうつ滞性因子などに関連した非細菌性のものの両者が考えられるが、分泌液より細菌を同定することが困難なため両者の鑑別は容易でない。その上、細菌性前立腺炎の確定診断には前立腺マッサージを加えた三杯分尿試験が厳密には要求される¹⁾が日常の外來診療には繁雑にすぎ、さらに細菌性のものとうつ滞などのほかの因子の合併混在する症例も考えられる。

慢性細菌性前立腺炎は抗生物質の前立腺組織内への移行が低いことから化学療法に対して抵抗性であることが Stamey ら^{2,3)}以来知られており、上に述べた観点から本疾患の治療法、特に多彩な自覚症状をも改善せしめる決定的な治療法は現在のところ見当らず、われわれ臨床医の苦慮するところとなっている。

今回、慢性前立腺炎に対し、前立腺組織および前立腺液中への移行の比較的容易とされている Co-trimoxazole とともに抗炎症、抗浮腫などを目的として Esberiven (フナイ薬品株式会社) を併用し、一部の症例では Esberiven 単独投与を行ない、おのおので多彩な自覚症状および他覚所見の推移を追跡し薬剤の効果判定を行なうと同時に、各薬剤による諸所見の改善有無ならびに程度から慢性前立腺炎の病態の成り立ちと各種薬剤の作用機序についても考察した。

対 象

1978年2月より1978年10月までの間に当科外來を受診し、自覚症状、前立腺触診所見、前立腺マッサージ後の尿所見により慢性前立腺炎と診断された50症例を対象とし、Esberiven 6 Tab./day 単独投与(1日3

分内服)を16症例に、Co-trimoxazole 3~6 Tab./dayの合併投与を39症例におのおの行なった。同一症例で両群に重複該当するもののうち、各群の成績として別個の評価可能な5症例を含めたため両群の合計症例数は55例となり、これらの2群で原則として8週間投与以後で薬効評価を open study で行なった。

各群の背景として、年齢は Esberiven 単独投与群(以下単独群と略す)では31~63歳平均41.0歳で、Co-trimoxazole 合併投与群(以下併用群と略す)では30~69歳平均43.5歳であった。平均薬剤投与期間は単独群8.1週、併用群9.0週であった。前立腺炎に合併した疾患として、単独群で前立腺結石3例、尿道炎1例がみられ、併用群で前立腺結石6例、膀胱頸部硬化症3例、尿道炎1例、前立腺肥大症2例がみられたがこれら症例は各群から除外はしていない。

方 法

1) 診断基準

前立腺炎の診断は下記により行なった。

- i) 自覚症状：残尿感、排尿痛、頻尿、排尿困難、会陰部不快感、尿道分泌などの訴え。
- ii) 他覚所見：前立腺触診所見(圧痛の有無を主とし、大きさ、硬さ、表面の性状をも参考とする)、前立腺マッサージ後のVB₃尿所見(沈渣中白血球数>10個/HPF)。

2) 治療効果判定基準

上記の診断基準の項の自他覚所見の外、下記の諸検査所見について投薬前・中・後の経時的観察を行な

い、薬剤の治療効果判定を行なった。

i) 経直腸的超音波断層撮影 transrectal ultrasonotomography (USTG): 前立腺の大きさ(上下径、前後径、左右径)、形(輪郭、対称性)、被膜エコー像、内部エコー像。ただし、前立腺結石合併症例については内部エコー像変化の評価は行なわなかった。

ii) 尿水力学検査 urodynamics: 尿流量率測定 UFM (最大尿流量率 MFR, 平均尿流量率 AFR, 排尿パターン) および尿道内圧像測定 UPP (機能的尿道長 FPL, 前立腺部尿道長 PPL, 最大尿道閉鎖圧 Max.P)。

3) 判定

治療効果判定は上記各所見について、不変または増悪の場合無効、一部改善の場合有効、著明に改善または異常所見の消失の場合著効とおのおのの評価し、自覚症状・他覚所見・総合評価の項目にまとめて判定した。推計学的有意差検定は Wilcoxon の2標本検定によった。

4) 副作用評価

血球算定、SMAC analyser による生化学所見および自他覚症状発現有無により行なった。

結 果

1) 自覚症状

治療前の自覚症状として最も多い訴えは残尿感(40.0%)、会陰部不快感(38.2%)で排尿困難、排尿痛(ともに29.1%)がこれについだ。治療による自覚症状の改善は症状の種類により幾分異なるが、尿道炎の合併の考えられる尿道分泌症状の改善程度で単独群

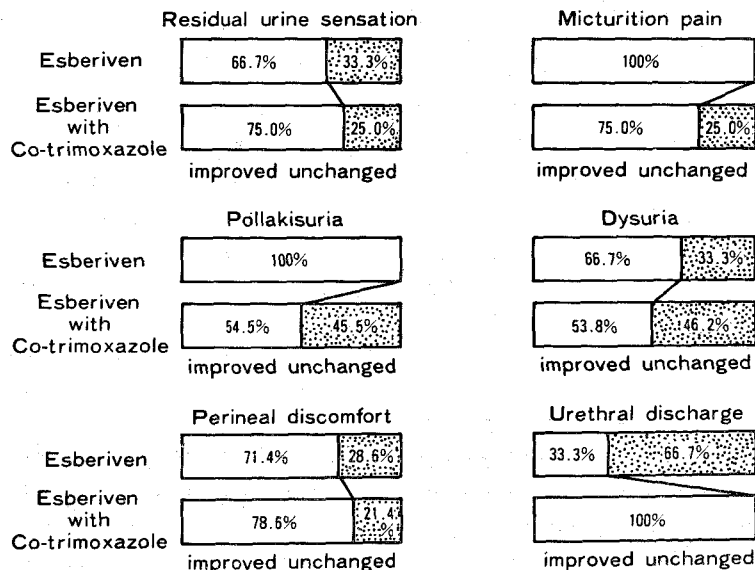


Fig. 1. Improvements of subjective symptoms.

併用群間に大きな差を認めた以外排尿痛、頻尿などの刺激症状や排尿困難などの腫脹による症状の改善に両群間の大きな差は認めなかった (Fig. 1). 総合的評価は後に述べる.

2) 他覚所見

治療による改善を前立腺触診上圧痛の推移および前立腺マッサージ後の尿中白血球数の推移で評価した. 白血球数推移は1視野中の個数が多数→10以下, また

は10以上→5以下を有効と判定した. 治療前の有症率は前立腺の圧痛が48.7%, 尿中白血球数10以上が29.1%であった. 圧痛の軽快・消失は単独群で20.0%, 併用群で71.4%におのおのみられ, また白血球数減少は単独群で20.0%, 併用群で87.5%におのおのみられ, いずれも併用群で有意に改善率が高い (Fig. 2, W-testでおのおの $Z_0=2.05$ と $Z_0=2.30$). これらの他覚所見の改善は Cotrimoxazole の関与大であると解釈される.

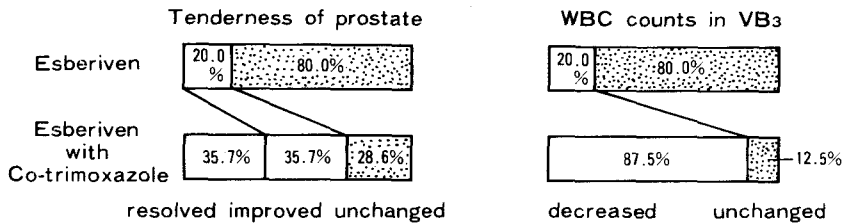


Fig. 2. Improvements in objective findings.

3) 超音波断層撮影 Ultrasonotomography (USTG)

治療前後で検査結果を評価しえた単独群7例, 併用群13例で形態, 被膜エコーおよび内部エコーの乱れ, 大きさについて治療による推移をみた. 治療前の異常所見は前立腺の変形が37.5% (40例中15例) に, 被膜エコーの乱れが90.0% (40例中36例) に, 内部エコーの乱れが64.7% (34例中22例) におのおのみられた. ただし, 内部エコーの評価には前立腺結石合併症例は除外した.

これらの異常所見の治療後の推移は Fig. 3 に示すごとく, 各所見を総合して有効であったと判断されるものが単独群で42.9% (7例中3例), 併用群で46.2% (13例中6例) と両群間に有意差は認めなかった. (Fig. 3). 個々の所見の推移を観察すると, 前立腺の形態変化の改善が単独群でみられなかった以外著明な相違は両群間にみられなかった. 治療前後の前立腺の体積変化は最大前後径×最大左右径×最大上下径の積の変化率で評価したが, 試みに1割以上の体積減少を示した

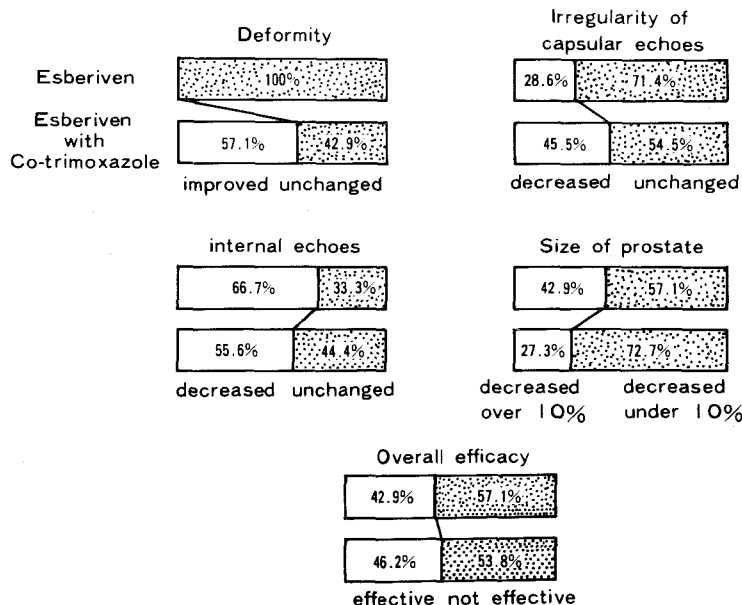


Fig. 3. Evaluation by transrectal ultrasonotomogram.

症例をみると図に示すごとく、単独群 42.9%, 併用群 27.3%となるが、平均体積減少は単独群 91.0%, 併用群 92.0%で W-test でも両群に有意差は認められなかった。すなわち抗生剤の併用による超音波所見上の改

善度の向上はみられず、Esberiven のおもなる関与が示唆された。本法上前立腺腫大の改善のみられた症例を Fig. 4 に供覧する。

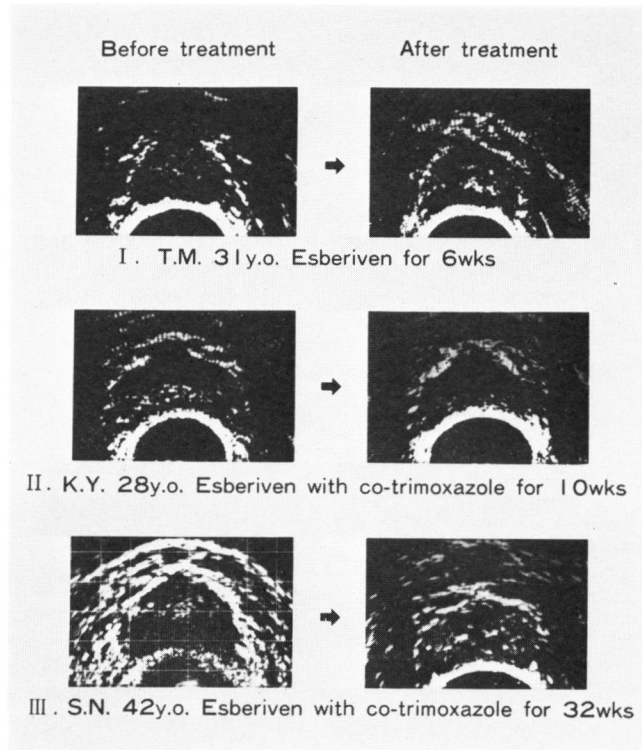


Fig. 4. The effect of Esberiven *c/s* Co-trimoxazole on transrectal ultrasonotomogram.

Prostate is shown to be decreased in size. Changes of A-P diameter, lateral diameter and S-I diameter in each case are $20 \times 28 \times 37$ (mm) to $15 \times 26 \times 36$ (case I), $26 \times 36 \times 45$ to $23 \times 25 \times 41$ (case II) and $40 \times 32 \times 44$ to $30 \times 28 \times 46$ (case III).

4) 尿流量率測定 Uroflowmetry (UFM)

前立腺炎による機能的・器質的排尿障害の治療前後の推移を把握する指標として UFM を用い、flow pattern および MFR, AFR をパラメーターとして評価した。治療前 flow pattern が台形ないし波状形を呈し排尿障害が他覚的に認められた症例は 58.0% (50 例中 29 例) で、異常所見のある症例での MFR, AFR をも加味した総合的に改善したと判断される症例の率は単独群 20.0%, 併用群 39.1% であるが両群間に有意差はない ($Z_0=0.76$)。代表的な症例を Fig. 5 に示す。

5) 尿道内圧像測定 Urethral pressure profile (UPP)

FPL, PPL, Max P などの指標で検討したが、前立腺部尿道の状態変化を反映するものとして PPL (prostatic profile length) を治療前後で比較すると、単独

群 9 症例で治療前平均 4.08 cm が治療後 3.45 cm に、併用群 13 症例で治療前 3.82 cm が治療後 3.50 cm におおの短縮した。しかし、評価しえた症例数が少ないためこの値は有意差を認めなかった。Fig. 6 に示した症例は単独群のもので、FPL が 5.6 cm から 4.9 cm に、PPL が 4.4 cm から 3.4 cm におおの短縮するのが観察された。

総合的評価

治療による自覚症状の総合的な改善率は、単独群で有効以上が 60.0% (15 例中 9 例)、著効に限ると 40.0% (15 例中 6 例) であり、併用群では有効以上が 81.1% (37 例中 30 例)、著効が 37.8% (37 例中 14 例) で両群間に改善率の有意差は認めなかった (W-test $Z_0=0.67$, Fig. 7)。

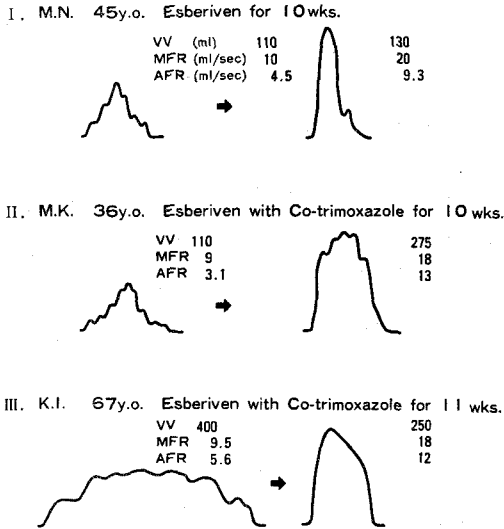


Fig. 5. The effect of Esberiven *c/s* Co-trimoxazole on uroflowmetry.

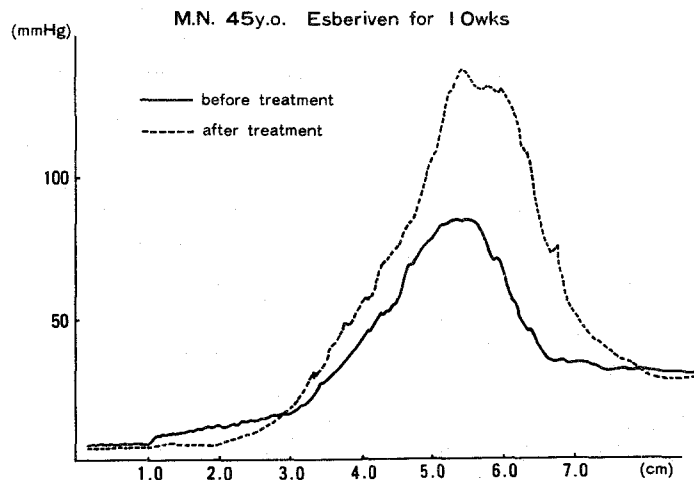


Fig. 6. The effect of Esberiven on UPP.

Changes of FPL, PPL and Max P are 5.6 cm to 4.9 cm, 4.4 cm to 3.4 cm and 80 mmHg to 135 mmHg.

考 察

慢性前立腺炎に対する薬効を評価する際、まず問題となるのはその診断基準である。今回の対象は臨床症状および前立腺触診所見により明らかに前立腺炎と判断しうるもの、ならびにその一部を欠いても前立腺マッサージ後の尿中白血球数が10個/400倍視野以上のもとし、前者についてはマッサージ後の尿中白血球数が必ずしも10個/視野をこえていないものも含め

一方、各種検査結果を総合した他覚所見の改善率を見ると、有効以上と判定されたものが単独群で46.2% (13例中6例)、併用群で74.2% (31例中23例) となり併用群でやや良好な傾向がみられるが両群間に統計学的有意差は認めなかった (W-test で $Z_0=17.5$, Fig.7).

これら自他覚所見を総合した成績では、有効以上と判定されたものが単独群で75.0% (16例中12例)、併用群で87.2% (39例中34例) とやはり抗生剤併用でやや治療成績の向上がみられるが両群間に有意差はなく Esberiven 単独でも相当の治療効果のあることが示唆された (W-test で $Z_0=1.27$, Fig. 7).

副 作 用

自覚症状として悪心・嘔吐、発疹が各1例にみられたが併用抗生剤によるものと考えられ、抗生剤投与中止で消失した。血液生化学所見が投与後著明な異常値を示したものは皆無であった。

た。前立腺分泌液の診断治療上の意義については Meares & Stamey⁴⁾ の提唱する EPS および VB₃ として広く用いられているものの、Mobley ら⁵⁾ の否定的見解もあり必ずしも不可欠の診断基準として一定した見解は定まっていなとと考えてよく⁶⁾、上記のごとき対象の設定は妥当性を欠いていないと考える。

さて、慢性前立腺炎の治療を困難にしている要因として Meares らの言ういわゆる prostatosis^{7,8)} なる疾患

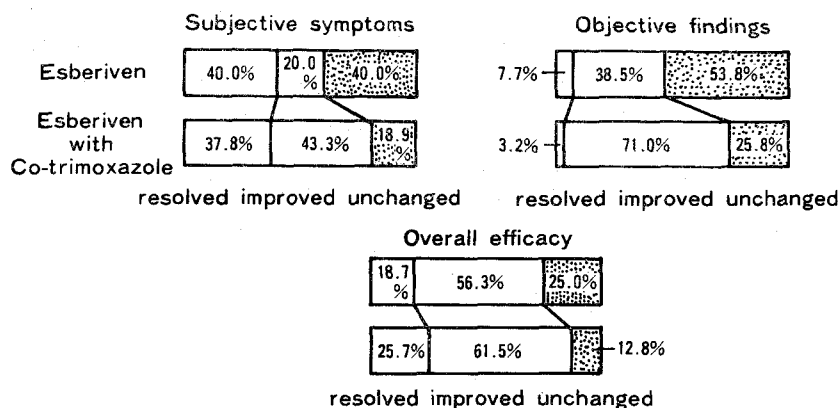


Fig. 7. Overall clinical efficacy.

の除外診断が難しいこともさることながら、細菌性前立腺炎において従来の抗生物質の前立腺組織および前立腺液中への移行がはなはだ不良であることが最大の原因と考えられている^{2,3,9)}。今回用いた Co-trimoxazole は比較的高い前立腺組織濃度を得る薬剤とされ¹⁰⁾、自験結果でも前立腺の炎症所見やマッサージ後の尿所見の改善に著明な効果を示しており高く評価される。しかしながらこれによりなお治癒しない症例の存在することおよび治癒した症例でもおしなべて長期間の投与を要していることは無視できない。この点に関した最近の知見として、慢性細菌性前立腺炎において EPS の PH は従来考えられていた 6.6~6.7^{2,3)}（正常前立腺の EPS pH）よりはるかに高く pH 8.1~8.3 のアルカリ性であるため ion-trapping phenomenon による本薬剤の前立腺内濃縮はおこらないことが治療効果に限度のある原因であるとの指摘がある^{11~14)}。この

知見は前立腺炎の化学療法の限界を破る手掛りとなる可能性が考えられる。

一方、前立腺炎の病態として炎症による刺激症状とともに炎症性前立腺腫大に伴う排尿困難の症状が多く症例でみられることが今回の検討で尿流量測定による他覚的所見からも示された。今回用いた消炎剤 Esberiven はマメ科に属する *Melilotus officinalis* より抽出されたエキスを主成分とし、末梢循環の改善と血管透過性の減弱から抗炎症作用、抗うっ血作用をきたすとされ、前立腺の炎症性腫大軽減に効果を有することが期待される。そこで Esberiven 投与と炎症性前立腺腫大の消長の関連を分析検討してみた (Table 1)。その結果、マッサージ後尿中白血球、前立腺圧痛などの感染や炎症性刺激にかかわる所見に対しては抗生物質併用の効果が顕著であるのに対して、排尿困難症状や超音波 前立腺重量測定からみた前立腺腫脹に対しては

Table 1. Effectiveness of esberiven.

	Esberiven	Esberiven with Co-trimoxazole	
Improvement of tenderness (%)	20.0	71.4	P < 0.05
Improvement of WBC counts (%)	20.0	87.5	P < 0.05
Improvement of dysuria (%)	66.7	53.8	N. S.
Average size decrease of prostate on USTG	100⇒91.0	100⇒92.0	N. S.
Improvement of dysuria on UFM (%)	20.0	39.1	N. S.

Esberiven 単独投与で抗生剤併用に比肩する効果を示し、Esberiven の抗腫脹効果を自他覚的に確認した。また、UFM 上の他覚的な排尿障害改善も両群間に推計学上有意差を認めなかったが単独投与群でやや改善程度が劣る傾向がみられ、これは UFM という検査法が器質的なのみならず機能的な排尿障害の有無をも把握しうることから考え Esberiven のみで前立腺の炎症による病態全体を改善させるには至っていないことを示唆するものであろう。その意味で、慢性前立腺炎の治療法として前立腺組織内濃度をあげうる抗生物質に Esberiven のごとき抗炎症剤を併用するのは有意義な方法であると考えられた。

結 語

慢性前立腺炎50症例に対し、抗炎症剤とされる Esberiven を単独投与または抗生物質 Co-trimoxazole と合併投与し、その治療効果を自他覚所見および USTG, Urodynamics の推移で検討した。

総合的臨床効果は単独投与で75.0%、合併投与で87.2%の症例におおの認め、Esberiven は主として炎症性前立腺腫脹に対し抗腫脹効果を発揮していることが示唆された。

文 献

- 1) 豊田 泰：急性および慢性前立腺炎。臨泌，27：15～27，1973。
- 2) Winningham, D. G., Nemoy, N. J. and Stamey, T. A.: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature*, **219**: 139～143, 1968.
- 3) Stamey, T. A., Meares, E. M., Jr. and Winningham, D. G.: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J. Urol.*, **103**: 187～194, 1970.
- 4) Meares, E. M. and Stamey, T. A.: Bacteriologic

localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest. Urol.*, **5**: 492～518, 1968.

- 5) Mobley, D. F.: Chronic prostatitis. *South. Med. J.*, **67**: 219～224, 1974.
- 6) 熊本悦明・丸田 浩・井川欣市・本間昭雄・寺田雅生・三宅浩次：慢性前立腺炎治療における臨床症状の推移について。泌尿紀要，23：81～90，1977
- 7) Meares, E. M. and Stamey, T. A.: The diagnosis and management of bacterial prostatitis. *Brit. J. Urol.*, **42**: 175～179, 1972.
- 8) Meares, E. M.: Bacterial prostatitis vs "prostatosis" a clinical and bacteriological study. *JAMA*, **224**: 1372～1375, 1973.
- 9) 門脇照雄・秋山隆弘・八竹 直・栗田 孝：CEF-AZOLIN (CEZ) の前立腺組織への移行について。西日泌尿，39：744～747，1977。
- 10) 足立望太郎：化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究。第1報。日泌尿会誌，69：596～603，1978。
- 11) Blacklock, N. J. and Beavis, V. P.: The response of prostatic fluid PH in inflammation. *Brit. J. Urol.*, **46**: 537～542, 1974.
- 12) Anderson, R. U. and Fair, W. R.: Physical and chemical determinations of prostatic secretion in benign hyperplasia, prostatitis and adenocarcinoma. *Invest. Urol.*, **14**: 137～140, 1976.
- 13) Pfau, A., Perlberg, S. and Shapiro, A.: The PH of the prostatic fluid in health and disease. *J. Urol.*, **119**: 384～387, 1978.
- 14) Fair, W. R. and Cordonnier, J. J.: The PH of prostatic fluid. A reappraisal and therapeutic implications. *J. Urol.*, **120**: 695～698, 1978.

(1979年8月31日迅速掲載受付)