

前立腺肥大症に対する酢酸クロルマジノン療法

浜松医科大学泌尿器科学教室（主任：阿曾佳郎教授）

大 見 嘉 郎 ・ 畑 昌 宏
太 田 信 隆 ・ 鈴木 和 雄
田 島 惇 ・ 藤 田 公 生
阿 曾 佳 郎

TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY WITH CHLORMADINONE ACETATE

Yoshio OHMI, Masahiro HATA,
Nobutaka OHTA, Kazuo SUZUKI,
Atsushi TAJIMA, Kimio FUJITA
and Yoshio Aso

*From the Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine
(Director: Prof. Y. Aso)*

1. Chlormadinone acetate at the daily dose of 50 mg was administered to 20 patients with benign prostatic hypertrophy. The treatment was performed for 16 weeks, and improvements, marked and moderate, were observed in 11 patients (55%) in the overall judgement.
2. In objective findings, reduction of the prostate gland was observed in 12 out of the twenty patients (60%).
3. Lowering in the serum testosterone and dihydrotestosterone levels was also observed in the treated patients.
4. As side effects of this drug, a decrease of libido was observed in 2 cases (10%) and diarrhea in 2 cases (10%), however, no side effect requiring cessation of the drug was observed.

は じ め に

前立腺肥大症に対する酢酸クロルマジノン（以下CMAと略す）療法に関しては1969年 Geller らにより良好な成績が報告され¹⁾、本邦においても志田らによりその有効性が認められている^{2,3)}。今回われわれは直腸内触診、尿道造影などで前立腺肥大症と診断された患者に対して初回治療としてCMAを投与し、その効果、副作用および血中テストステロン、ジヒドロテストステロンの変化について検討したので報告する。

対象ならびに方法

症例は直腸内触診、尿道造影などにより臨床的に前立腺肥大症と診断された浜松医大病院泌尿器科外来患

者21例と遠州総合病院泌尿器科外来患者15例の計36例より追跡しえた20例でその年齢は58～86歳（平均72.0歳）である。なお、尿道狭窄のある患者、尿閉の患者は対象から除外した。なお前立腺生検は施行していない。

CMAは、1錠中に酢酸クロルマジノン25mgを含有し、1回1錠1日2回食後に経口投与し16週間継続投与した。原則として抗菌抗生剤、前立腺肥大症治療薬など、本症に何らかの影響を与える可能性を有する薬剤を併用した症例は対象より除外した。16週間投与後に、自覚症状および他覚所見の変化、副作用、血中テストステロンおよびジヒドロテストステロンに及ぼす影響について検討した。

自覚症状は夜間頻尿、尿線の細小、排尿開始の遅

Table 1. 自覚症状に対する効果

	夜間頻尿	尿線の細小	排尿開始の遅れ	排尿時間の延長	残尿感
例数(%)	20 (100%)	18 (100%)	19 (100%)	18 (100%)	17 (100%)
著明改善	3 (15.0)	2 (11.1)	2 (10.5)	2 (11.1)	4 (23.5)
中等度改善	4 (20.0)	5 (27.8)	5 (26.3)	4 (22.2)	9 (52.9)
軽度改善	6 (30.0)	5 (27.8)	6 (31.6)	6 (33.3)	1 (5.9)
不変	6 (30.0)	5 (27.8)	5 (26.3)	5 (27.8)	2 (11.8)
増悪	1 (5.0)	1 (5.6)	1 (5.3)	1 (5.6)	1 (5.9)

れ、排尿時間の延長、残尿感について検討し、他覚所見では残尿量、直腸内触診、逆行性尿道造影の所見について検討した。副作用については性欲、消化器症状、循環器症状と GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, BUN, コレステロールの生化学検査について検討した。総合効果判定は主治医の判断により著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、増悪の5段階とし、著明改善と中等度改善を有効とした。

成績

(1) 自覚症状に対する効果

夜間頻尿、尿線の細小、排尿開始の遅れ、排尿時間の延長、残尿感について志田らの評価法³⁾に準じて Table 1 にまとめた。夜間頻尿については20例中3例に著明改善、4例に中等度改善をみ、計7例(35%)が有効であった。尿線の細小は18例中7例(38.9%)、排尿開始の遅れは19例中7例(36.8%)、排尿時間の延長は18例中6例(33.3%)、残尿感は17例中13例(76.5%)に著明または中等度の改善を認めた。なお、何らかの自覚症状の改善は20例中16例(80%)にみられた。

(2) 他覚所見に対する効果

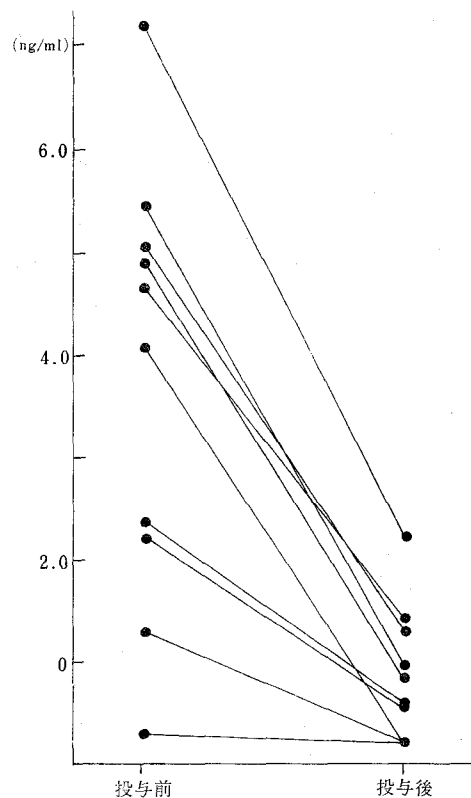
直腸内触診において2例に著明な前立腺の縮小をみた。前立腺の縮小は軽度の縮小も含めると20例中12例(60%)に認められた。

残尿量については、50 ml 以上の減少例は2例、30~50 ml の減少例4例、10~30 ml の減少例4例で、20例中10例(50%)において減少が認められた。

逆行性尿道造影の所見については投与前後で判定を行ないえた11例のうち4例(36.4%)に明らかな後部尿道の延長と扁平化の改善が認められているが、その他の例はレントゲン上でははっきりした所見は得られなかった。

(3) 血中男性ホルモンに対する効果

血中テストステロンおよびジヒドロテストステロンは10例について CMA 投与前後で測定された。Fig. 1~2 のごとく、両者ともほとんどの症例において明らかな低下を示している。



	投与前	投与後
n	10	10
mean	3.725	0.819
SE	0.673	0.196
Paired t-test	P<0.01	

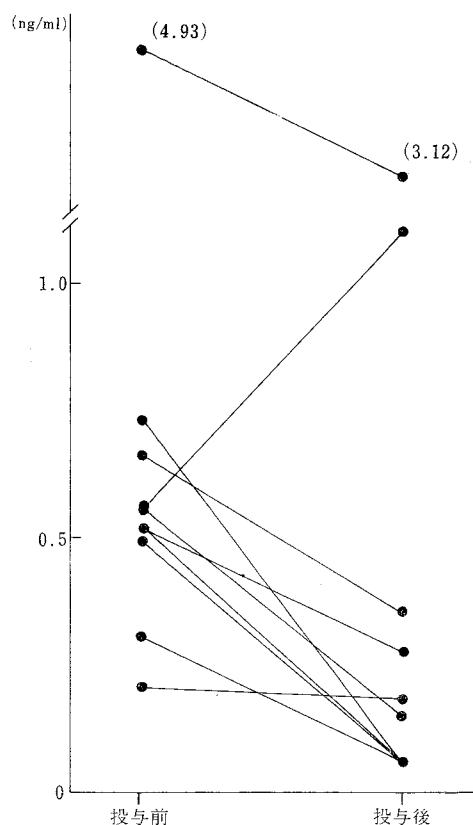
Fig. 1. 血中テストステロン値の変動

(4) 総合判定

総合判定では、著明改善4例、中等度改善7例、軽度改善3例、不変5例、増悪1例で中等度改善以上の有効率は55%であった (Table 2)。

副作用

性欲の低下は2例(10%)に認められたが、2例と



	投与前	投与後
n	10	10
mean	0.944	0.537
SE	0.446	0.304
Paired t-test	P<0.10	

Fig. 2. 血中ジヒドロテストステロン値の変動

Table 2. 総合判定

	例	数 (%)
著明改善	4	(20)
中等度改善	7	(35)
軽度改善	3	(15)
不変	5	(25)
増悪	1	(5)
合計	20	(100)

も CMA 投与終了後他剤に変更したところ、性欲は回復した。消化器症状は下痢が2例(10%)にみられたが、投与を中止するには至らなかった。循環器系への副作用は、自覚症状、血圧、脈拍、胸部打聴診で認められなかった。血液生化学検査は Table 3 に示すように有意の変化はなかった。

Table 3. 投与前後の血液生化学検査

	投与前	投与後
GOT	8 ~ 36 (11.2)	9 ~ 30 (11.8)
GPT	3 ~ 17 (5.2)	3 ~ 26 (5.5)
Al-P	1.8 ~ 5.0 (3.3)	1.9 ~ 5.5 (3.5)
BUN	8.9 ~ 19.6 (12.0)	10.6 ~ 19.3 (11.8)
コレステロール	47 ~ 151 (106)	91 ~ 160 (112)

注) () 内は平均値

各検査の単位、正常値は次のとおり

GOT 8~40 K.U.

GPT 5~35 K.U.

Al-P 1.5~4.0 Bodansky U.

BUN 8.0~20.0 mg/dl

コレステロール 130~250 mg/dl

CMA 投与後の治療

CMA を16週投与した後に、改善のみられなかった6例のうち2例は被膜下摘出術を施行し、残り4例はTURを施行した。改善のみられた14例のうち2例は投薬終了後治療なしで良好な経過をとっており、他の2例についてはCMAを継続して投与中である。また、残り10例は排尿障害改善剤に変更して症状を経過観察中である。

考 察

合成 gestagen 剤の一種である CMA は Fig. 3 に示す構造をもっており、progesterone の10~20倍の黄体ホルモン作用を有している⁵⁾。前立腺癌に対する gestagen 療法は Scott らによる報告⁶⁾以来、その有効性は多数報告されている。一方、前立腺肥大症に対しても、アンドロゲン依存性を保有していることから抗アンドロゲン療法が注目されてきた^{1,7,8)}。志田らによる CMA (chlormadinone acetate) 研究会の報告では70%以上が有効であったとされている²⁾。

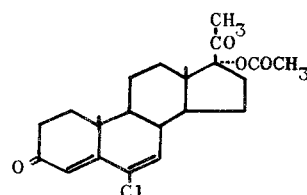


Fig. 3

われわれの症例における CMA の効果についてみると、自覚症状は20例中16例(80%)に何らかの改善が認められ、他覚所見とあわせた総合判定では11例(55%)が中等度改善以上の有効と考えられた。また、前立腺の縮小が60%にみられており、三枝らによりラットで検討された CMA の前立腺萎縮作用⁴⁾が臨床的

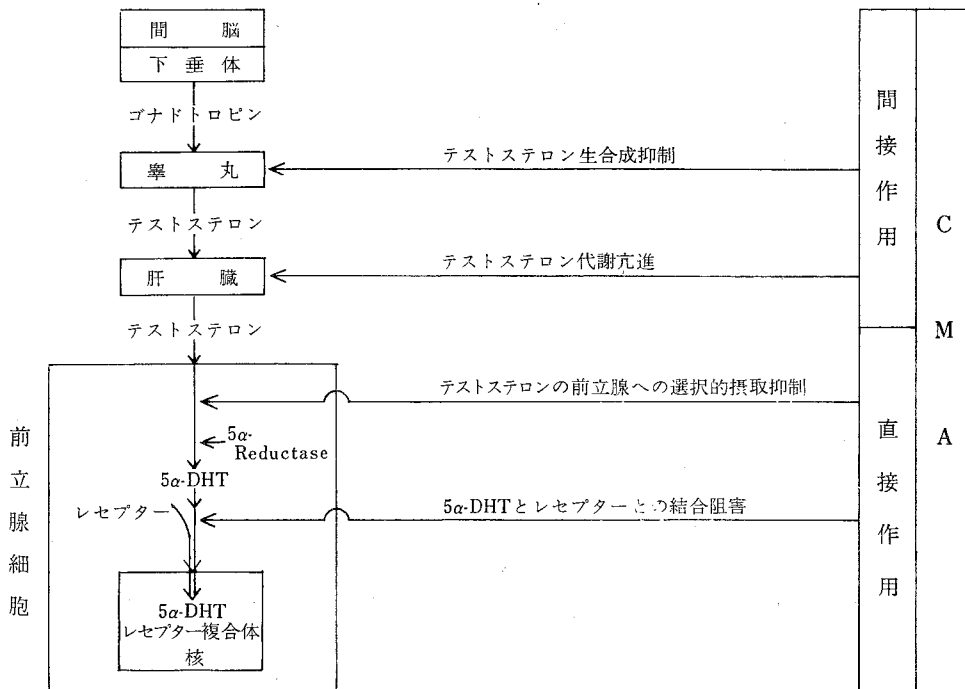


Fig. 4. CMA の作用機序 <文献 (9) より引用>

にも確認された。

伊藤ら⁹⁾による研究報告ではその作用機序は、CMA が前立腺細胞レベルにおいてアンドロゲンのホルモン効果発現を阻害することが主役をつとめると考えられている。われわれの検討では、血中テストステロン値は CMA 投与により有意に低下しており、テストステロンが 5α-リダクターゼにより代謝されたジヒドロテストステロンも明らかに低下した。この事実は、CMA の前立腺萎縮作用は前立腺レベルにおけるアンドロゲンのホルモン効果発現を阻害することによるものだけでなく、血中テストステロン値の低下作用も加わっている可能性があることを示唆しているものと考えられる。志田ら¹⁰⁾によると、CMA の下垂体抑制作用は弱いとされていることから、テストステロン低下作用は睾丸への直接作用によるテストステロン生成阻害が一因となっているかもしれない (Fig. 4)。

副作用については、性欲の低下および下痢がそれぞれ2例にみられたが、ジエチルスチルベストール投与時にときにみられる心血管系の障害は1例もなかった。また、血液生化学検査でも CMA 投与による変化はみられなかった。

前立腺肥大症は被膜下摘出、TUR などの手術療法が根本的治療であるが、本症は高齢者にみられる疾患であり種々の合併症をもつ例も少なくなく、手術に耐えられない例も多い。CMA は径 8.0 mm と比較的

小さな錠剤のため内服が容易であり、1回1錠1日2回の投与で期待しうる効果があり、またみるべき副作用もないため、前立腺肥大症の保存的治療薬として有用と考えられる。

結 語

(1) 前立腺肥大症患者20例に対し酢酸クロルマジンを1回1錠1日2回、1日量 50 mg, 16週間投与した結果、総合判定で中等度改善以上が11例 (55%) に認められた。

(2) 他覚所見で前立腺の萎縮を20例中12例 (60%) に認めた。

(3) 血中テストステロンおよびジヒドロテストステロンの低下がみられた。

(4) 副作用として、性欲の低下が2例 (10%)、下痢が2例 (10%) 認められたが、投与中止にいたる症例はなかった。

稿を終るに当たり、CMA を提供され、血中テストステロンおよびジヒドロテストステロンの測定をされた帝國臓器製薬株式会社に謝意を表する。

文 献

- 1) Geller J, Angrist A, Nakao K, Newmann H: Therapy with progestational agents in advanced

- benign prostatic hypertrophy. JAMA 210: 1421~1427, 1969
- 2) 志田圭三・近藤 厚・高井修道・栗谷典量・米虫節夫：前立腺肥大症に対する Chlormadinone Acetate (CMA) の治療効果—二重盲検法による Paraprost との比較—。臨床薬理 8: 3~16, 1977
 - 3) 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
 - 4) 三枝 衛・樽谷正朗・高橋洋夫・飯塚和雄・中野渡亀夫・島沢英一郎・若林克己：Chlormadinone acetate のラット前立腺萎縮作用。基礎と臨床 11: 158~163, 1977
 - 5) 石塚直隆・千原 勤・中西 勉・飯田正章・北西正明・田口清雄：Chlormadinone. 最新医学 20: 1180~1195, 1965
 - 6) Scott WW, Schirmer HKA: A new oral progestational steroid effective in treating prostatic cancer. Trans Amer Ass Genito-Urin Surg 58: 54~62, 1966
 - 7) 志田圭三・島崎 淳・浦野悦郎・栗原 寛・高橋 溥朋・古谷信雄・田谷元祐：アンドロゲンの前立腺に対する作用機序に関する研究，第Ⅲ編 合成ゲスターゲン剤の抗アンドロゲン効果（付）Chlormadinone acetate による前立腺肥大症治験。日泌尿会誌 63: 109~128, 1972
 - 8) 近藤 厚・斎藤 泰：前立腺肥大症および癌のゲスターゲン療法。西日本泌尿器科 36: 730~739, 1974
 - 9) 伊藤善一・黒沢 功・山中英寿・小屋 淳・今井 強一・古作 望・志田圭三：酢酸クロルマジノンのアンチアンドロゲン作用，特にその作用機序解明に関する研究。日泌尿会誌 68: 537~552, 1977
 - 10) 志田圭三・近藤 厚・高井修道・佐藤昭太郎・島崎 淳・米虫節夫・大谷靖世・栗谷典量：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 hexestrol との比較—。ホルモンと臨床 27: 1159~1172, 1979

（1981年4月9日迅速掲載受付）