

前立腺肥大症に対する 19-nor-hydroxy-progesterone caproate (SH-582) の臨床効果

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 石神襄次教授)

石 神 襄 次, 原 信 二
末 光 浩, 玉 置 明
柴 務, 福 原 公
松 田 源 治, 福 田 泰 久

TREATMENT OF PROSTATIC HYPERTROPHY WITH SH-582

Joji ISHIGAMI, Shinji HARA, Hiroshi SUEMITSU,
Hajime TAMAKI, Tsutomu SHIBA, Isao FUKUHARA,
Genji MATSUDA and Yasuhisa FUKUDA

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

During the period from August 1968 to May 1970 we treated with SH-582 a total of 45 in- or out-patients in the Urological Departments of Kobe University Hospital or of the other related hospitals who were diagnosed as having prostatic hypertrophy by palpation, urethrography, cystoscopy and biopsy.

As a rule SH-582 was intramuscularly administered in one dose of 300 mg every week.

Improvement in difficult urination, reduction in residual urine volume, changes in size of the adenoma were collectively taken into consideration for estimation of the therapeutic efficacy.

The therapeutic effect was very good in 17 patients and good in 19 patients, while treatment produced no effect in 9 patients. The efficacy rate was 80.0%, which may be considered almost satisfactory. There were no side-effects in any patient.

前立腺肥大症に対して観血的な治療をおこなうのは最善な方法であるが、症例のなかには心、肝その他の合併症の存在するものがあり薬物療法に頼らなければならないことがある。現今における前立腺肥大症の治療薬は前立腺に直接作用する androgen, estrogen 等の内分泌療法は効果がかんばしくないためあまり賞用されず、もっぱら尿道括約筋の弛緩を促進して排尿をスムーズにするような薬剤が使用されている。

今回ドイツ、シェーリングで開発された純粋な黄体 hormone である 17 α -hydroxy-19-nor-progesterone caproate (以下 SH-582) は前立腺に直接作用し排尿障害を除去する画期的な薬剤とすでに内外において多数の臨床報告を認めている。私たちがすでに SH-582

の効果について報告¹⁾しているが今回さらに症例を追加したので総括して報告する。

治験の対象と方法

対象は1968年8月より1969年12月までの本学泌尿器科、国立姫路病院、県立加古川病院、神戸中央市民病院、神戸労災病院外来および入院患者である。

年齢は最低56歳、最高85歳である。対象患者は触診、尿道造影、膀胱鏡、前立腺生検により確実に前立腺肥大症と診断されたもので、約半数の21例に高血圧、心臓喘息、糖尿病、腎機能不全を認めた。

私たちがこの症例を便宜上、桶の分類に従って3つの group に分けた。

Table 1. 前立腺肥大症に対する SH-582 の臨床効果

No.	症 例	年齢	主 訴	合 併 症	度	投与量	残 尿		触 診		尿道レ線	膀胱鏡	GOT/GPT		NPN/PSP		効果
							前	後	前	後			前	後	前	後	
1	I.M.	71	尿 閉	心 不 全	Ⅲ	1.5	900	0	鶏 卵 大	ク ル ミ 大	改 善	改 善	9/21		41/28	37	+
2	T.N.	57	排 尿 困 難	腎 不 全	Ⅳ	1.8	560	0	鷲 卵 大	母 指 頭 大		改 善	31/18	18/13	94/4	26.5/7	+
3	K.O.	61	排尿困難・尿閉	腎 不 全	Ⅲ	0.9	1,200	30	超クルミ大	ク ル ミ 大				52	52/34	24	+
4	S.M.	67	頻 尿・残尿感	前立腺結石	I	0.9	20	0	超クルミ大	超クルミ大	不 変	不 変			12	29.5	+
5	M.Y.	76	排 尿 困 難		Ⅱ	2.1	200	20	ク ル ミ 大	母 指 頭 大	改 善	改 善	29/26	35/28	13/78	13.5/80	+
6	K.K.	61	尿 閉	腎 不 全	Ⅱ	1.8	170	0	母 指 頭 大	母 指 頭 大	不 変	不 変	29/18	27/15	31.5/40	24.5/43	+
7	K.K.	72	排 尿 困 難		I	2.1	50	0	ク ル ミ 大	示 指 頭 大	改 善	改 善	32/40	32/37	22.5/51	22/61	+
8	Y.Y.	76	排 尿 困 難	尿 道 狭 窄	I	2.1	30	0	母 指 頭 大	母 指 頭 大	不 変						+
9	T.Y.	66	尿 閉		Ⅲ	2.1	400	0	ク ル ミ 大	示 指 頭 大	不 変		15/18	17/24	73	83	+
10	K.Y.	67	排 尿 困 難		I	2.1	30	0	示 指 頭 大	示 指 頭 大	不 変	不 変	35/30	35/30	14/70	11/74	+
11	T.I.	80	尿 閉	心 臓 喘 息	Ⅲ	1.8	1,000	10	鷲 卵 大	母 指 頭 大	改 善	改 善	25/18	23/17	23/41	19/49	+
12	M.S.	67	排 尿 困 難	高 血 圧	I	1.8	20	0	ク ル ミ 大	母 指 頭 大	改 善	改 善					+
13	S.H.	77	排 尿 困 難	糖 尿 病	I	2.1	70	50	ク ル ミ 大	母 指 頭 大	不 変	不 変	32/27	35/30	21/46	20/53	+
14	T.K.	67	排 尿 困 難	高 血 圧	Ⅲ	2.7	350	0	ク ル ミ 大	示 指 頭 大	不 変	不 変	10	15	19.6/65	20/70	+
15	Y.U.	76	排 尿 困 難	高 血 圧	Ⅲ	2.4	500	70	鶏 卵 大	鶏 卵 大	不 変	不 変	10	15	17/50	16/60	+
16	T.M.	67	排尿困難・尿閉		Ⅲ	1.8	300	0	鶏 卵 大	小 指 頭 大	不 変	改 善	8	10	16/55	13/70	+
17	Y.N.	66	排 尿 困 難		Ⅲ	3.0	500	10	ク ル ミ 大	触 れ ず			8	10	24/60	14/70	+
18	Y.I.	71	排 尿 困 難		Ⅲ	2.1	300	30	ク ル ミ 大	ク ル ミ 大	不 変	不 変	7	10	13.3/78	13.0/70	+
19	G.F.	70	尿 閉	糖 尿 病	Ⅳ	2.4	600	0	ク ル ミ 大	触 れ ず	改 善	改 善	8	10	25/50	13/70	+
20	K.M.	62	排 尿 困 難		I	2.8	20	0	母 指 頭 大	示 指 頭 大	改 善	改 善					+
21	T.F.	56	排 尿 困 難	前立腺結石	I	2.1	40	10	ク ル ミ 大	示 指 頭 大	不 変	不 変	36/28	38/25	68	72	+
22	Y.F.	81	排 尿 困 難		I	2.1	30	0	ク ル ミ 大	母 指 頭 大	改 善	不 変	46/37	45/31	60	65	+
23	Y.N.	70	排 尿 困 難	高 血 圧	I	0.9	15	0	超クルミ大	母 指 頭 大		不 変					+
24	K.Y.	67	排 尿 困 難		I	2.1	15	0	母 指 頭 大	母 指 頭 大		不 変	35/30	29/27	11/74	12/76	+
25	K.I.	85	尿 閉		Ⅱ	2.1	250	20	鶏 卵 大	母 指 頭 大	改 善	改 善	26/18	25/19	22/50	15/55	+
26	S.O.	64	排 尿 困 難	高 血 圧	Ⅲ	2.1	350	0	ク ル ミ 大	母 指 頭 大							+
27	Y.M.	71	排 尿 困 難		Ⅲ	2.1	340	300	鶏 卵 大	鶏 卵 大							+
28	S.K.	78	排 尿 困 難	高 血 圧	Ⅲ	3.0	360	300	鶏 卵 大	鶏 卵 大	不 変	不 変					+
29	S.H.	67	排 尿 困 難	心 不 全	Ⅲ	3.0	500	400	鷲 卵 大	鷲 卵 大	不 変	不 変					+
30	O.S.	73	尿 閉		Ⅲ	3.0	560	500	鶏 卵 大	鶏 卵 大	不 変	不 変					+

[illegible]

I 度：排尿困難を認めるが，残尿のきわめて少ない症例。

Ⅱ度：いわゆる 不完全尿閉期 と呼ばれるものであり，そのすべてにおいて残尿を認める症例。

Ⅲ度：いわゆる完全尿閉期のもので，多量の残尿を認め腎機能不全を伴っている症例。

私たちの症例はⅠ度のものが19例，Ⅱ度のものが6例，Ⅲ度のものが20例，計45例である。

投与方法は原則として SH-582 を 300 mg 週 1 回筋注投与、投与期間は最低 3 週、最高 20 週、投与総量は最低 0.9 g、最高 6.0 g 投与した。

効果の判定は残尿の減少状態、直腸診、尿道X線像、さらに膀胱鏡による前立腺の萎縮状態、また残存した症状に対するTUR、前立腺摘除術などの観血的療法の施行等より総合判定をおこなった。

したがって容観的要素より主観的要素が多分に左右していると考える。

臨床效果

45例の前立腺肥大症に対する SH-582 の臨床効果は Table 1 に示す。

結果は45例の症例に使用し、著効17例、有効19例、無効9例、有効率80%と満足すべき結果を得た。

I度の症例には19例に使用し、著効6例、有効10例、無効3例、有効率84.2%、II度の症例には6例に使用し、著効1例、有効4例、無効1例、有効率83.3%、III度の症例には20例に使用し、著効10例、有効5例、無効5例、有効率75.0%の成績を得た。

代表的症例についてはすでに報告したが今回は1回量 600 mg 投与症例について述べる。

症例37 J. N. 83歳

主訴：尿閉

現病歴：3～4年前より排尿困難，残尿感を認め，某医にて薬物療法としてエビプロスタット，セルニルトン等の投与，ときどき起こってくる尿閉に対してはカテーテル挿入の保存的療法を受けていた。また数年来の高血圧があり，1969年7月突然脳卒中を起こし内科へ入院した。種々の治療を受け後遺症として軽度の半身麻痺を認めるまでに至った。ところが1969年10月突然尿閉を起こし泌尿器科を受診す。

治療経過：受診時残尿 900 cc，尿閉時より balloon catheter を留置，SH-582 を 600 mg 投与した。あと週 1 回 600 mg 2 回投与後 balloon catheter を抜去したところ自然排尿可能となった。そのご SH-582 600 mg を同様間隔で投与し経過を観察しているが自覚症状は軽度の排尿困難，残尿感を認める以外はきわ

めて少ない。

検査所見の経過：初診時の前立腺は直腸診にて鶏卵大，弾力性軟，表面平滑であったが，投与総量 2.4g の時点では母指頭大となった。尿道X線像，膀胱鏡所見像においても改善を認めている。

症例44 H.K. 76歳

主訴：排尿困難

現病歴：2～3年前より軽度の排尿困難があったが別段苦痛もなかったので放置していたところ，最近排尿困難，残尿感が強くなり本院に来院した。合併症として壮年期より肺結核があり胸廓成形を受けている。

治療経過：受診時残尿 70 cc であったので balloon catheter を留置することなく SH-582 600 mg を週 1 回ずつ投与した。2 回目ぐらいより自覚症状が漸次減少し 4 回目投与時にはほとんど消失した。本人の希望もあり 10 回投与をおこない，のち経過を観察しているが経過は至って良好である。

検査所見の経過：初診時残尿 70 cc であったが 10 回終了時にはわずか 5 cc，直腸診による前立腺の大きさは初診時クルミ大，終了時には母指頭大であった。

後部尿道延長と前立腺葉の膀胱内突出を認めた初診時の尿道膀胱X線像は終了時においていくらか改善を認めた。膀胱鏡の所見は初診時には膀胱部に前立腺腫瘍の突出，膀胱粘膜の著明なる肉柱形成を認めたが，終了時にはやや軽減したようであった。

副 作 用

症例7において投与後軽度の心悸亢進が認められた。投与前の聴診，ECG の所見ではなんら変化を認めなかったので副作用と考えるのが妥当のようである。

いっぽう女性ホルモン投与のさいに出現する女性乳房，性欲の減退を観察したが特別に患者の訴えを耳にしなかった。

考 察

SH-582 の前立腺肥大症に対する効果についてはすでに内外において数多く報告されている。すなわち

Geller et al.²⁾ は10例の前立腺肥大症に SH-582 の類似体である hydroxyprogesterone caproate 3g/週を1ヵ月～14ヵ月使用し，全例に有効であったと，また Vahlensieck et al.³⁾ は36例の前立腺肥大症に3種類の gestagen (Primolut-N, SH-582, cyproterone acetate) を使用しその効果について比較検査をおこない，SH-582 によるものがいちばん有効であると報告している。

Nagel et al.⁴⁾ も同様67例の前立腺肥大症に 17 α -hydroxyprogesterone caproate, 17 α -ethinyl-19-nor-testosterone enanthate, SH-582 を使用し臨床効果を検討し SH-582 の効果が著明であったと述べている。

本邦においても小林ら⁵⁾，田林ら⁶⁾，落合ら⁷⁾，黒田ら⁸⁾，加藤ら⁹⁾，新島ら¹⁰⁾，寺尾ら¹¹⁾，田中ら¹²⁾，百瀬ら¹³⁾，中山ら¹⁴⁾の報告がみられる。そのほとんどが60%以上の効果を認めている。

私たちがこの SH-582 を前立腺肥大症に使用しその効果を検討した。結果は Table 2 に示す。I 度のものには19例に使用し，著効6例，有効10例，無効3例，有効率84.2%，II 度のものには6例に使用し，著効1例，有効4例，無効1例，有効率83.3%，III 度のものには20例に使用し，著効10例，有効5例，無効5例，有効率75.0%の成績を得た。全体として45例の症例に使用し，著効17例，有効19例，無効9例，有効率80.0%と満足すべき結果を得た。

Table 2. 前立腺肥大症に対する SH-582 の臨床効果

	著 効	有 効	無 効	合 計
I 度	6	10	3	19
II 度	1	4	1	6
III 度	10	5	5	20
合 計	17	19	9	45

次に前立腺肥大症に対する SH-582 の効果を残尿，直腸診による腺腫の大きさ，尿道撮影，X線像，膀胱鏡所見より観察した。結果は Table 3 に示す。

残尿よりみた SH-582 の効果

Table 3. 前立腺肥大症に対する SH-582 の臨床効果

	残尿減少を認めたもの	100 cc 以上のもの	直腸診にて著明に前立腺の萎縮を認めたもの	尿道X線像にて著明に前立腺の萎縮を認めたもの	膀胱鏡検査にて著明に前立腺の萎縮を認めたもの
I 度	17/19		12/19	11/17	10/18
II 度	6/6	6/6	4/6	5/6	5/6
III 度	16/16	15/16	12/16	6/11	8/11
合 計	39/41	21/22	28/41	22/34	23/35

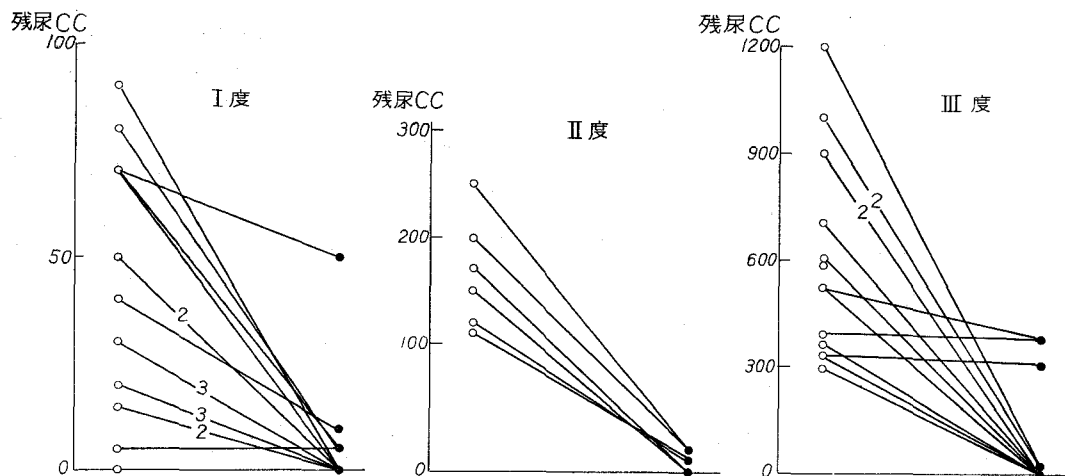


Fig. 1. 残尿よりみた SH-582 の臨床効果

私たちの症例はすべての症例に程度の差(15~1,200 cc)はあるが残尿を認めている。Ⅰ度のものには19例中17例(89.5%)に、Ⅱ度のものには6例中6例(100%)、Ⅲ度のものには16例中16例(100%)、全体として41例中39例(97.5%)に残尿の減少を認めた。またさらに効果の判定を明らかにするため残尿 100 cc 以上減少したものを対象として検討した。したがってⅠ度の17例のものは除外した。100 cc 以上残尿の減少したものはⅡ度のものでは6例中6例(100%)、Ⅲ度のものでは16例中15例(93.7%)、全体として22例中21例(95.5%)に認められた。残尿の減少状態を Fig. 1 に示す。Fig. 1 に示すように症状の重篤なもののすなわち私たちのとりあつかったⅢ度のものほど残尿の減少状態が著明であることがうかがえる。

直腸診よりみた SH-582 の効果

I 度のものでは19例中12例 (63.2%)， II 度のものでは6例中4例 (66.7%)， III 度のものでは16例中12例 (75.0%)， 全体としては41例中28例 (68.3%) に直腸診による腺腫の縮小を認めた。

尿道撮影X線像よりみた SH-582 の効果

45例中34例において投与前後の尿道撮影を実施することができた。Ⅰ度ものでは17例中11例(64.7%), Ⅱ度ものでは6例中5例(83.3%), Ⅲ度ものでは11例中6例(54.5%), 全体として34例中22例(64.7%)に改善を認めた。

膀胱鏡所見よりみた SH-582 の効果

45例中23例において投与前後の膀胱鏡検査を実施することができた。Ⅰ度のもものでは18例中10例(55.6%)、Ⅱ度のもものでは6例中5例(83.3%)、Ⅲ度のもものでは11例中8例(72.7%)、全体として35例中23例

(65.7%) に改善を認めた。

残尿よりみた SH-582 の効果は97.5%の有効率を認めているにもかかわらず、他覚的検査である直腸診による腺腫の触知、尿道X線像、膀胱鏡所見の成績はそれぞれ68.3%、64.2%、74.3%とパーセンテージの低下が認められるのは前立腺肥大症症状にかなりの動揺のあること、また私たちの症例は5つの病院の持ち寄りの成績であるため検査する doctor の主観的要素による判定基準が一定しないこと等の理由でこのような結果を導いたとも考えられる。したがって私たちの結果をそのまま SH-582 の効果とすることは、いささかの抵抗を感じるが少なくとも SH-582 の投与により自覚症状の改善がほとんどの症例に認められたことは SH-582 の効果があったと解釈している。

いっぽう前立腺肥大症に対する gestagen の作用機序については現在までに臨床および動物実験がおこなわれているが、いまだに解明されていない。Geller²⁾ は gestagen 投与により LH 分泌量, 17-KS, 17-KGS を測定し本剤の作用機序について考察をおこなっているが、本剤投与により LH 分泌量の低下のないこと、血漿中の testosterone の減少がみられない点より本剤の作用は睾丸ステロイド産生に対して直接的な抑制作用であろうと述べている。また Hahn¹⁵⁾ はラットに SH-582 を投与し、前立腺、精囊腺の重量を測定し減少を認めたことより本剤が下垂体を介することなく直接前立腺および精囊腺で男性ホルモンに拮抗的に作用し、その結果重量が減少するのでであろうと推定している。さらに Hahn は SH-582 をラットに投与し、付属性器、睾丸の機能形態、酵素組織化学および性欲におよぼす影響を観察し投与しない群に比し前立腺お

よび精嚢腺の重量が約40～70%と減少すると、さらに下垂体摘除ラットにおいて HCG を負荷し、さらに SH-582 を投与し HCG のみを負荷した対象に比し前立腺および精嚢腺重量が約30%減少すると報告している。その結果 SH-582 の作用機序は前立腺、精嚢腺への直接作用であろうと推定している。

いっぽう、本邦においても落合ら⁷⁾は雄ラットに SH-582 を投与し精嚢腺重量の減少を認めたと報告している。さらに渡辺ら¹⁶⁾は臨床的に SH-582 の投与前後の前立腺の大きさを超音波診断法により計測し自覚症状の改善のわりには前立腺の縮小を認めなかったと述べている。また加藤ら⁹⁾は SH-582 投与前後の前立腺組織を検索し、投与により顕著な萎縮変化は認められなかったと述べている。

このように動物実験上の、および臨床的な効果、例えば自覚症状の改善、残尿の減少状態、触診による腫瘍の縮小の改善を認めているのに超音波、前立腺生検等の他覚的検査で改善を認めていない点については SH-582 の前立腺の直接的影響について、いささか疑問を感じる。さらに症例の追加、投与量、投与期間その他の条件について詳細に検討を加え SH-582 の前立腺への直接作用を解明しなければならないと考える。

副作用については従来の estrogen 制剂に比し、性欲の減少、女性化乳房がきわめて少ないといわれているが、しかしやはり2、3の報告例がある点留意する必要があると考える。

以上のことより前立腺肥大症に対するホルモン療法の画期的薬剤が見当たらない現今において SH-582 は前立腺肥大症症状の改善、著明なる残尿の改善、また触診、尿道X線像、膀胱鏡所見上においてかなり効果を認めた点よりユニークな治療剤としていちおう使用すべき薬剤と考える。

しかし SH-582 投与後自覚的症状が消失したが、尿道X線像、膀胱鏡などの他覚的所見で改善を認めなかった症例に観血的に前立腺摘除術を施行し、全治せしめたものがあることから、すべての前立腺肥大症に SH-582 の保存的療法が適応するとは考えられない。むしろ心、肝、腎の合併症のあるもので保存的療法を施行しなければならない症例に使用するのが妥当と考える。

本論文は1970年7月11日東京でおこなわれた第2回 SH-582 シンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) 原 信二・ほか：泌尿紀要，16：501，1970.
- 2) Geller, J., Bora, R., Roberts, Th., Newman, H., Lin, A. and Silva, R.: J. Amer. Med. Ass., 193: 121, 1965.
- 3) Vahlensieck, W. und Gödde, St.: Münch. med. Wschr., 110: 1573, 1968.
- 4) Nagel, R. and Bargenda, B.: 泌尿紀要，16：423，1970.
- 5) 小林睦生・ほか：泌尿紀要，16：446，1970.
- 6) 田林幸綱・ほか：泌尿紀要，16：459，1970.
- 7) 落合京一郎・ほか：泌尿紀要，16：473，1970.
- 8) 黒田恭一・ほか：泌尿紀要，16：482，1970.
- 9) 加藤篤二・ほか：泌尿紀要，16：489，1970.
- 10) 新島端夫・ほか：泌尿紀要，16：508，1970.
- 11) 寺尾尚民・ほか：泌尿紀要，16：523，1970.
- 12) 田中広見・ほか：泌尿紀要，16：531，1970.
- 13) 百瀬俊郎・ほか：泌尿紀要，16：551，1970.
- 14) 中山 健・ほか：泌尿紀要，16：558，1970.
- 15) Hahn, J. D.: 泌尿紀要，16：429，1970.
- 16) 渡辺 決・ほか：泌尿紀要，16：438，1970.