

前立腺肥大症に対する 17- α -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582) の効果

—超音波断層法による前立腺計測を中心として—

東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 矢野仙太郎教授)

渡	辺	決
海	法	裕
高	橋	寿
加	藤	哲
島	正	美

EFFECTS OF 17- α -HYDROXY-19-NORPROGESTERONE CAPROATE (SH-582) ON PROSTATIC HYPERTROPHY WITH SPECIAL REFERENCE TO ESTIMATION OF SIZE OF THE PROSTATE BY MEANS OF ULTRASONOTOMOGRAPHY

Hiroki WATANABE, Hiroo KAIHO, Hisashi TAKAHASHI,
Tetsuro KATO and Masami SHIMA

*From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine, Sendai
(Director: Prof. S. Shishito)*

Eight patients with prostatic hypertrophy were treated with SH-582 intramuscularly at a daily dose of 100 mg continuously for 3 weeks or at weekly doses of 200 mg for 10 weeks. SH-582 was definitely effective for subjective symptoms. However, there was no reduction in size of the prostate when measured using ultrasonotomography after 3 to 10 weeks of treatment. There were almost no side-effects observed.

緒 言

私たちは今回、日本シエーリング株式会社の依頼を受け、17- α -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582) を前立腺肥大症患者に投与する機会を得たので、その効果について、ことに超音波断層法による前立腺の大きさ計測を中心に報告する。

症例ならびに方法

1968年8月より1970年1月までに東北大学医学部附属病院泌尿器科を訪れた前立腺肥大症患者の中から Table 1 のごとく8症例をえらび、SH-582 を、症例1～7に対しては 100 mg/day 連日3週間、症例8に対しては 100 mg ずつ週2回10週間筋肉内注射に

より投与した。これらの症例のうち、2例は第Ⅰ期、6例は第Ⅱ期前立腺肥大症に相当し、いずれも生検によって診断が確認されている。

これらの症例について、SH-582 投与前後における自覚症状・前立腺触診所見・尿道膀胱造影・尿所見・残尿量の変化を検索し、投与効果を検討した。投与中は患者の臨床症状に注意し、副作用の有無を確かめた。

また症例1～5および8の6例に対しては、超音波断層法によって得られた前立腺水平面断層像より、投与前後における前立腺部の大きさを計測した。その方法の詳細は速報としてすでに公表したので¹⁾、ここでは簡単に原理を説明するにとどめる。

Table 1 SH-582 投 与 症 例

No.	氏 名	年令	症 状	触診所見	尿道膀胱造影	尿 所 見	残 尿	期
1	芳○ 松○	72	尿線細小, 排尿困難	鶏 卵 大	強度鞘状拡張	軽度膿血尿	25cc	II
2	佐○ 福○	72	尿 閉	超鶏卵大	炎症像圧迫像	正 常	80cc	II
3	阿○ 実	65	全身倦怠感, 排尿困難	鶏 卵 大	ほぼ正常	正 常	なし	I
4	柴○ 清○	52	尿線細小, 頻尿	超胡桃大	底部挙上	強度膿血尿	10cc	I
5	加○ 東○	64	頻尿, 排尿困難	超鶏卵大	強度鞘状拡張	軽度膿血尿	尿閉	II
6	佐○木○夫	65	頻尿, 排尿困難	鶏 卵 大	圧迫像, 底部挙上	強度膿血尿 蛋白尿	尿閉	II
7	佐○木○雄	64	頻尿, 排尿困難	鶯 卵 大	底部挙上	正 常	730cc	II
8	菊○清○郎	79	頻尿, 夜間排尿	鶏 卵 大	炎症像圧迫像	正 常	100cc	II

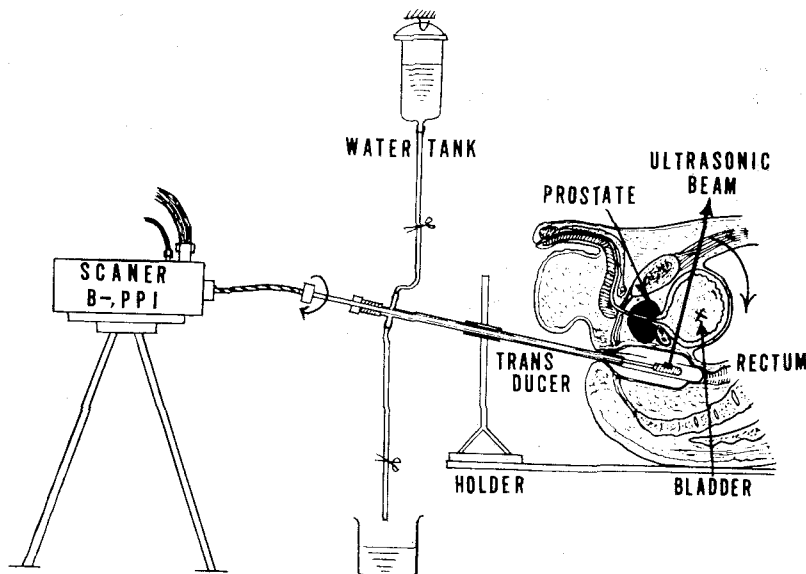


Fig. 1 前立腺超音波断層法の原理

Fig. 1 のように、截石位に固定した患者の肛門より振動子を挿入し、ある方向に向けて超音波のビームをきわめて短時間発射する（パルス法）。音波は生体内を透過しながら、組織の密度が異なる境界面（音響インピーダンスの異なる境界面）で反射波（エコー）を生ずる。この反射波を、同じ振動子で受信して（反射法）電気的なエネルギーに変換し、ブラウン管上に強いエコーは輝度の強い点として、弱いエコーは輝度の弱い点として光らせる（輝度変調）。このとき、超音波発射より反射波受信までの時間に応じて、それぞれの反射波に対応するブラウン管上のエコー像を一直線にならべれば、（組織内の音速はほぼ一定であるから）それぞれのエコー像は振動子から反射波の生じた地点までの距離に応じてならぶことになる。

このようにしておいて、振動子をその長軸を中心として回転させ、同時にブラウン管上の一直線にならん

だエコー像をも、振動子の回転角度と同じ角度だけ回転させてゆくと（PPI 走査）、レーダーと同じように振動子を中心とした超音波による生体の水平面断層像が得られる。振動子を肛門内に挿入している深さを変えれば、任意の高さの水平面断層像をみることができる。

振動子としては、直径 10 mm、曲率半径 60 mm の円形凹面チタン酸バリウム振動子を用い、発振周波数は 3.5 MHz、超音波ビームのくり返し周波数は 1 KHz で、STC を加味した。

ブラウン管上のエコー像間の距離を、水中音速より計算した実際の距離と一致させておき、表示された断層像を写真撮影したのち、ブラウン管表面に刻まれた 10 mm 方眼の画像を指標に、印画紙上で前立腺部エコーの最大左右径（横径）と最大前後径とを計測した。

Table 2 SH-582 投与後の諸変化

No.	症 状	触 診 所 見	尿 道 膀 胱 造 影	尿 所 見	残 尿
1	排尿感良好	やや軟化	不 変	不 変	10cc (改善)
2	不 変	不 変	不 変	正 常	90cc (不変)
3	排尿感良好	不 変	不 変	正 常	なし (不変)
4	頻尿 軽快	不 変	不 変	膿 血 尿 軽快	20cc (不変)
5	排尿困難軽快	やや軟化	辺縁不整改善	不 変	80cc (改善)
6	排尿困難軽快	やや縮小	尿道像むしろ狭小化	蛋白, 膿尿軽快	115cc (改善)
7	頻尿, 排尿困難軽快	不 変	不 変	正 常	100cc (改善)
8	頻尿 軽快	やや縮小	不 変	正 常	240cc (不変)

結 果

1. 自覚症状 (Table 2)

SH-582 投与後, 8 例中 7 例になんらかの自覚症状の改善がみられた. ことに排尿が容易になったと喜ぶ患者が多く, 自覚症状については本剤の投与は明らかに有効であると思われた.

2. 諸検査成績 (Table 2)

前立腺触診所見では, やや縮小したと思われたもの 2 例, やや軟化したと思われるもの 2 例で, 他の症例はほとんど変化がなかった.

尿道膀胱造影では, 多くの症例において著しい変化は認められなかった.

残尿量は, 改善されたもの 4 例, 不変であったもの 4 例であった.

3. 超音波断層法による前立腺計測

SH-582 の投与前後において, 超音波断層法により前立腺部の大きさを計測した結果は, Table 3 に示すごとくである. 症例 1 および 8 については, 振動子の肛門よりの挿入の深さを種々変えた場合の大きさを併記した.

いずれの症例においても, 投与前後の間で前立腺部の大きさの変化は認められなかった. これらのうち, 症例 1 および 6 の超音波断層像を, Fig. 2~5 に供覧する.

4. 副作用

全例において, 特記すべき副作用は認められなかった.

考 按

前立腺肥大症に対するホルモン療法は, 古くよりいろいろ試みられてはきたが, いずれも成功しているとはいいがたい. 1965 年 Geller ら²⁾ は黄体ホルモンである 17- α -hydroxy progesterone caproate の投与が, 前立腺肥大症に対して有効であるとの新しい説を提出したが, この着想にもとづきシェーリング社が,

Table 3 SH-582 投与前後における前立腺部の大きさ計測

No.	氏 名	肛門よりの深さ (cm)	前立腺部横径		前立腺部前後径	
			投与前 (cm)	投与後 (cm)	投与前 (cm)	投与後 (cm)
1	芳○ 松○	6.0	3.7	4.0	2.7	3.3
		6.5	4.2	4.3	3.4	3.5
		7.0	4.7	4.7	3.4	3.6
2	佐○ 福○	6.0	4.3	4.3	3.2	3.2
3	阿○ 実	6.0	3.7	3.7	2.2	2.2
4	柴○ 清○	5.0	3.0	3.0	2.0	2.0
5	加○ 東○	5.0	4.4	4.4	2.7	2.6
8	菊○清○郎	4.5	4.2	4.1	2.3	2.3
		7.0	4.3	4.4	2.4	2.5
		7.5	4.4	4.6	2.5	2.7

種々の合成ステロイドを検定した結果開発した製品が 17- α -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582) である.

この製品は 17- α -hydroxy progesterone caproate の 25 倍の黄体ホルモン作用を有しているが, その他の男性ホルモン作用・女性ホルモン作用・コルチコイド作用などはほとんどなく, ほぼ完全な pure progestogen といえる物質である.

さて Geller ら²⁾ が, 17- α -hydroxy progesterone caproate の前立腺肥大症に対する効果として挙げたのは, おおよそつぎの 3 点である.

1) 投与開始後 2~4 カ月で対象 8 例全例に症状の改善をみた.

2) 投与開始後 4~6 カ月で対象 5 例中 4 例に前立腺の大きさの縮小をみた.

3) 組織学的には腺上皮細胞の高さが減り, 腺胞の直径が小さくなった.

つぎに西独において, 106 例の前立腺肥大症患者に

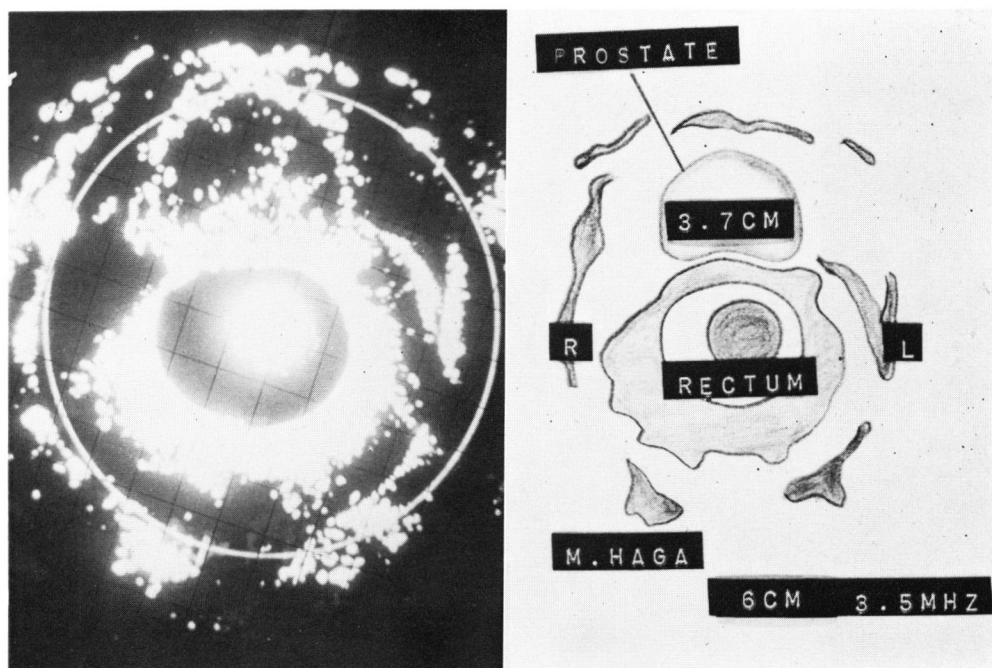


Fig. 2 A 症例1. 投与前, 肛門より 6 cm. 前立腺部 3.7×2.7 cm

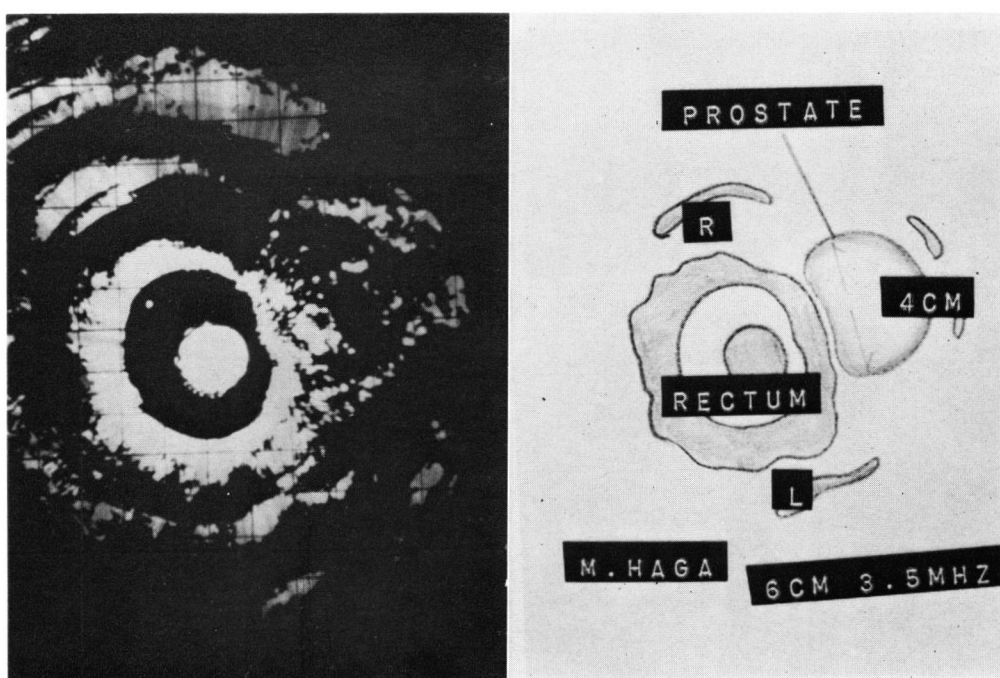


Fig. 2 B 症例1. 投与後, 肛門より 6 cm. 前立腺部 4.0×3.3 cm

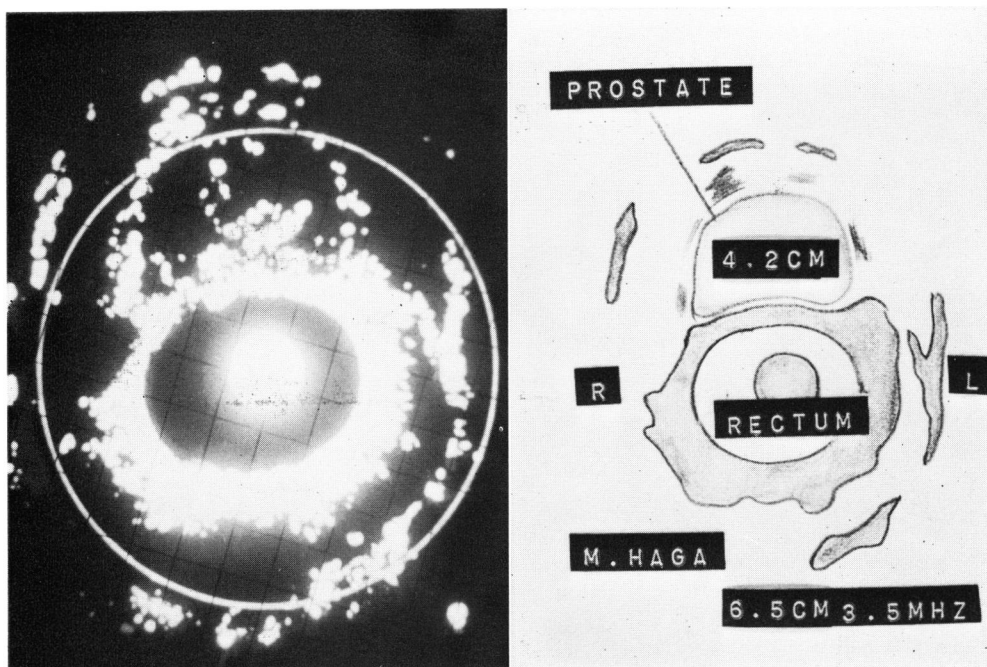


Fig. 3 A 症例1. 投与前. 肛門より 6.5 cm. 前立腺部 4.2×3.4 cm

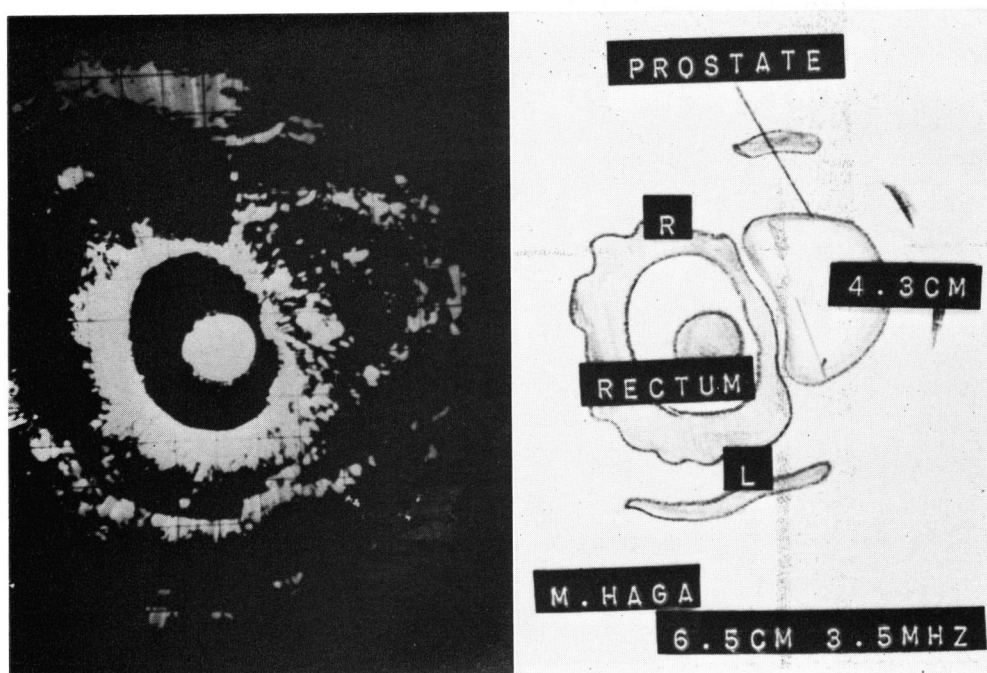


Fig. 3 B 症例1. 投与後. 肛門より 6.5 cm. 前立腺部 4.3×3.5 cm

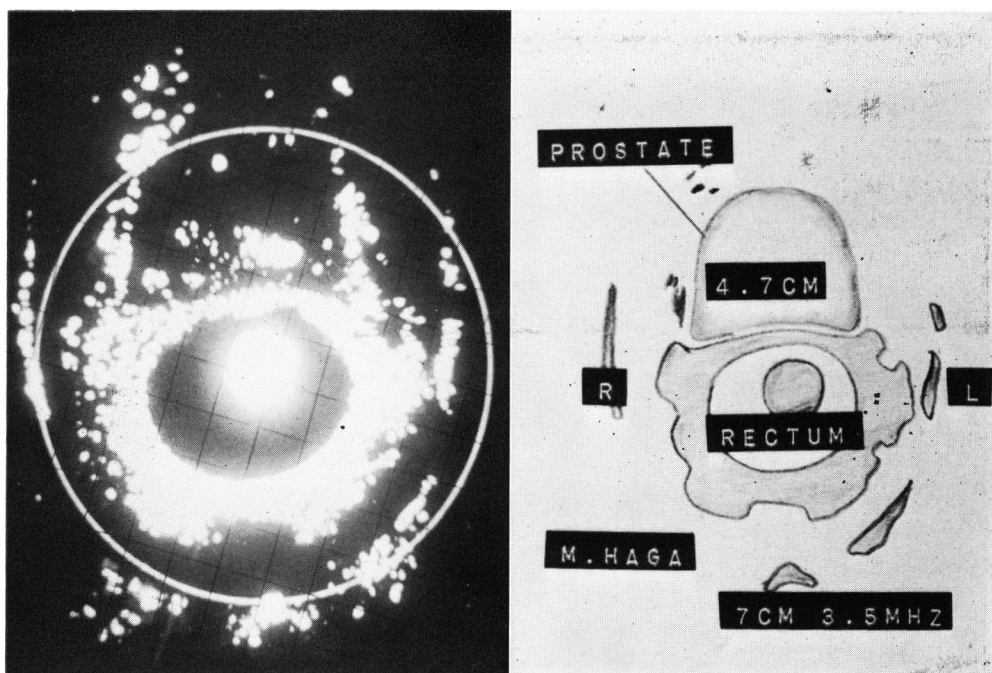


Fig. 4 A 症例1. 投与前. 肛門より7 cm. 前立腺部 4.7×3.4 cm

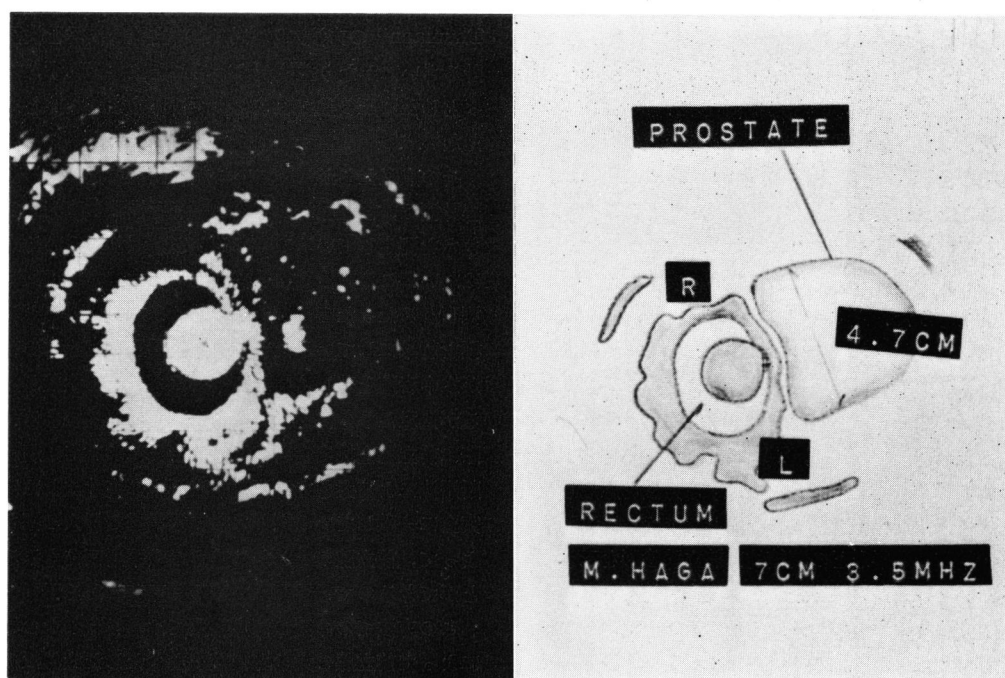


Fig. 4 B 症例1. 投与後. 肛門より7 cm. 前立腺部 4.7×3.6 cm

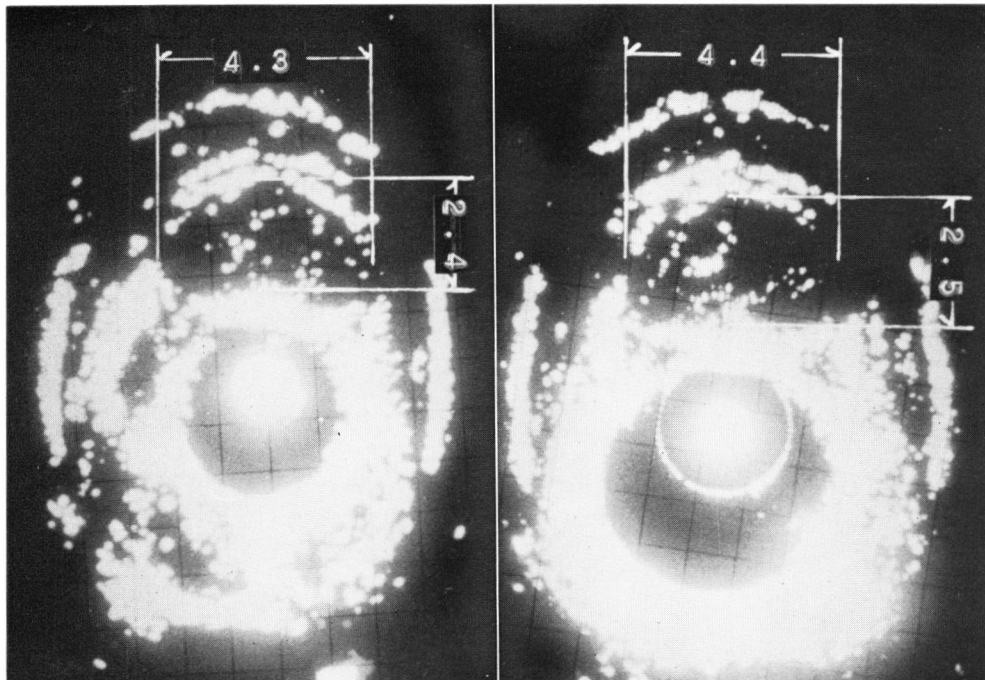


Fig. 5 症例8. 肛門より7 cm. 左 投与前. 前立腺部 4.3×2.4 cm
右 投与後. 前立腺部 4.4×2.5 cm

SH-582 を投与した結果認められた効果³⁾も、下記のごとくほぼ似たようなものである。

- 1) 50 %以上の患者に、頻尿や残尿等症状の改善がみられた。
- 2) 約1/3の患者は排尿力が増大し、また約1/4の患者は前立腺の大きさが縮小した。

すなわち主として排尿状態に関する症状の改善と、前立腺の大きさの縮小とが progesterone 療法の効果であるという。第1の症状の点に関しては、私たちもほとんど同じ結果を得ることができた。しかし第2の前立腺の大きさについては、私たちの成績はまったく否定的であった。そこでこの問題に多少触れてみたい。

前立腺の大きさの判定基準として、前述の西独における統計ではほとんど直腸内触診所見が用いられている。また Geller ら²⁾は、Thumann⁴⁾が発表した尿道膀胱造影より前立腺重量を推定する方法を応用している。従来前立腺の巨視的診断法としては、尿道膀胱造影・精囊腺造影などの間接的に前立腺陰影を示すにすぎない2、3のレ線診断法が実用化されているのみで、前立腺そのものの形態を描出することは、その構造上不可能だったのであるから、やむをえず触診所見や尿道膀胱造影などの信頼性の薄い方法で前立腺の大きさを推測するほかなかったわけである。実際問題と

して、いかに熟練した泌尿器科医であっても、数カ月前の触診所見を克明に覚えていて、現在の大きさと比較するなどということは至難の技であろう。また Thumann⁴⁾の方法にしても、前立腺の横径と縦径を計るさいにかなり主観がはいることは免がれず、ちょっとした腹圧の差で誤差を生ずる可能性もないとはいえない⁵⁾。

その点私たちが用いている超音波断層法による前立腺計測は、前立腺そのものの形態を描出し直接その大きさを測定しているのであるから、誤りのはいる余地はない。この方法は、現在前立腺の大きさを正確に計測しうるたった1つの手段である。水中音速による示標を基準にしているために、もし前立腺組織内の音速が水中音速と著しく異なる場合はもちろん誤差が生ずるが、私たちの測定ではその差は5 %以内である。実際に前立腺全摘出術を施行した症例において、超音波断層法による大きさ計測と摘出標本の実寸法とはほぼ完全に一致している⁶⁾。さらに振動子の挿入の深さによって、前立腺のいかなる高さの水平断面でもみることができるので、計測はいっそう正確になる。

この方法での今回の測定結果では、SH-582の投与によって前立腺の大きさの縮小をきたした症例は1例もなかった。ことに触診所見上前立腺が縮小したと思われた症例8においても、超音波断層法ではまったく

変化がなかった事実は、人間の感覚のたよりなさを示していて興味深い。

ただし私たちの症例は一般に投与期間が短い。もっとも長期間投与を継続した症例8でも、10週間2000 mgのSH-582を用いたにすぎない。Gellerら²⁾によれば、前立腺の縮小がみられるのは投与開始後4～6カ月であるというから、私たちのこれまでの結果だけで、SH-582の前立腺縮小効果を否定し去ることはできない。私たちは現在数例の前立腺肥大症患者に対して、この薬剤をさらに長期にわたり投与中なので、いずれ別の機会にその結果を報告したいと思う。

超音波断層法は、前立腺の大きさ計測に役だつばかりでなく、前立腺内部の組織構造の変化もかなりの程度まで表示されるので、癌と肥大症の鑑別や、癌浸潤の状態の判定などにはなほだ有用な検査法である。この方法が前立腺診断のためのもっとも重要な検査法のひとつとなるのは、そう遠い将来のことではないと思う。

結 語

前立腺肥大症8例に対してSH-582を投与し、つぎの結果を得た。

- 1) 自覚症状の改善には明らかに有効である。
 - 2) 3～10週間の投与では、超音波断層法による前立腺の大きさ計測において、前立腺の縮小は認められなかった。
 - 3) 副作用はほとんど認められない。
- (ご指導、ご校閲いただいた矢戸仙太郎教授に深謝する)。

文 献

- 1) 渡辺 決ら：日泌尿会誌，**59**：273，1968。
- 2) Geller, J. et al.: J. A. M. A., **193**：121, 1965.
- 3) Schering AG 社資料。
- 4) Thumann, R. C., Jr.: Amer. J. Roentgen., **65**：593, 1951.
- 5) Klosterhalfen, H.: Dtsch. Med. Wschr., **91** (47):2138, 1966.
- 6) Watanabe, H. et al.: Invest. Urol., **8**: No. 5, 1971, 掲載予定。

(1970年6月29日特別掲載受付)