

前立腺肥大症に対する植物ステロール (β -シトステロール) の 臨床的効果：予備的臨床研究

自治医科大学泌尿器科学教室 (主任：徳江章彦教授)

小林 裕, 菅谷 泰宏, 徳江 章彦

CLINICAL EFFECTS OF β -SITOSTEROL (PHYTOSTEROL) ON BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: PRELIMINARY STUDY

Yutaka KOBAYASHI, Yasuhiro SUGAYA and Akihiko TOKUE

From the Department of Urology, Jichi Medical School

Phytosterol derived from plants has long been used for the medical treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) in Europe but not in Japan. The efficacy of phytosterol was evaluated in patients with manifestations of urinary outlet obstruction caused by BPH.

Phytosterol containing 180 mg of sitosterol per day was given to 12 patients with BPH in two or three divided doses for three months. The symptoms were assessed monthly using the International Prostate Symptom Score (IPSS) and quality-of-life (QOL) score while the objective findings including the urinary flow, prostatic volume, and residual urine volume were assessed after three months of treatment of BPH.

The IPSS and QOL scores showed significant improvement ($p < 0.05$), and the peak flow rate and residual urine volume showed slight but not significant improvement.

These results indicate that phytosterol is an effective option in the treatment of BPH in Japan.
(Acta Urol. Jpn. 44 : 865-868, 1998)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Phytosterol, β -sitosterol

緒 言

植物ステロール (主成分 ; シトステロール) は大豆や椰子の種子中に含まれる成分である。ヨーロッパ諸国では古くから民間療法として前立腺肥大症の治療薬として使用されており、また最近ではシトステロールの有用性の確認のため2重盲検法による研究が行なわれ、その効果が改めて確認されている^{1,2)}。しかしながら本邦においては欧米人との大豆の摂取量の違いなどの点でこれらのデータと同様の結果が得られるとは限らない。そこで著者らは日本人を対象として植物ステロールが前立腺肥大症の症状の改善に有効であるかどうかを臨床的に検討した。

対象および方法

自治医科大学附属病院ならびにその関連病院において、臨床的に前立腺肥大症と確認され、重症の合併症を有しない12名の新鮮症例を対象とした (Table 1)。対象症例に対しては十分なインフォームドコンセントを行った後、理研ビタミン株式会社より提供された植物ステロールを投与した。この植物ステロールはシトステロール40~50%、スチグマステロール20~30%、カンベステロール20~30%、ブラシカステロール5%

以下の組成比でなりたっている (Fig. 1)。この植物ステロールとして90 mg (シトステロール45 mg) を1錠として1日4錠を2回に分けて経口的に摂取させた。効果の評価は、自覚症状として International Prostate Symptom Score (IPSS) と quality of life score (QOL score) を投与開始前、1カ月、2カ月および3カ月目に判定し、また他覚所見としては尿流量検査、残尿率および前立腺の大きさを投与開始前および3カ月後に判定して行った (Table 1)。有意差検定は Wilcoxon signed rank test を用いた。

副作用については血液生化学検査ならびに臨床症状について評価した。また投与前後の血中コレステロール値測定した。

結 果

IPSS の平均値は投与前 19.5 ± 9.6 (mean $\pm$ SD) であったが3カ月後には 11.6 ± 7.7 と低下し有意差を認めた ($P < 0.05$) (Table 1)。IPSS を各種パラメーターで検討すると残尿感と排尿力の改善については有意差が認められなかったが、他のパラメーターについては有意な改善が認められた。また QOL スコアも 4.1 ± 0.7 から 2.5 ± 1.3 と有意に改善を示した ($P < 0.05$) (Table 1)。他覚所見については尿流量検査で

Table 1. Patient's characteristics and result

	Pre	1 mon	2 mon	3 mon
No. of cases	12			
Age	68±6.2			
Weight	59.7±5.3 kg			
height	162.0±4.0 cm			
IPSS (total)	19.5±9.6	16.6±8.0	13.0±8.3	11.6±7.7*
(parameter)				
Frequency	2.7±1.8	2.4±1.7	1.9±1.5	1.5±1.2*
Incomplete empty	2.3±1.8	2.8±1.8	2.2±2.0	1.7±1.7
Urgency	3.9±3.1	3.4±3.3	2.0±1.2	1.9±1.6**
Intermittency	3.3±2.1	2.2±1.7	2.0±1.8	1.8±1.8*
Weak stream	3.3±1.6	3.0±1.1	2.5±1.4	2.2±1.8
Straining	2.4±2.1	1.7±1.5	1.2±1.4	1.1±1.2*
Nocturia	2.8±1.1	2.5±1.3	1.9±0.6	1.7±1.0**
QOL score	4.1±0.7	3.4±0.7	3.1±0.6	2.5±1.3*
Qmax	12.2±5.5 ml/sec			14.9±6.8 ml/sec
Qave	5.2±2.7 ml/sec			5.6±2.5 ml/sec
Rate of residual	12.9±13.9%			5.1±5.3%

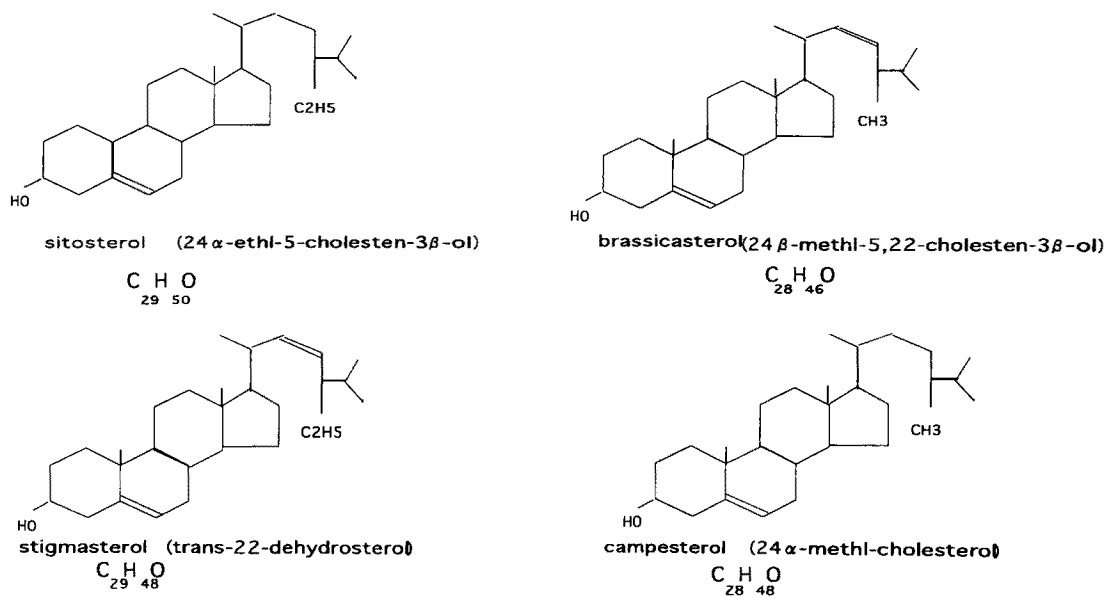


Fig 1. Structural formula of phytosterol.

最大排尿流量率が 12.2±5.5 ml/sec (mean±SD) から 14.9±6.8 ml/sec, 平均尿流量率が 5.2±2.7 ml/sec から 5.6±2.5 ml/sec へと統計的有意差はないが改善傾向を認めた (Table 1). 残尿率では 12.9±13.9% (mean±SD) から 5.1±5.3% へと改善したがこれも統計的有意差は認められなかった (Table 1). 前立腺体積については 34.7±20.0 ml (mean±SD) から 30.9±13.3 ml と縮小傾向を示したが有意な差は認められなかった (Table 1).

副作用については臨床上自他覚所見また血算生化学検査所見上異常は認められなかった. 血中コレステロール値は投与前 190±30 mg/dl, 投与後 196±31 mg/dl でありコレステロール値の低下は認められな

かった.

考 察

ヨーロッパ諸国では前立腺肥大症の治療薬として植物ステロールが古くから用いられてきた. 本物質の有効性を確認するために実施されたプラセボをのいた二重盲検試験の結果が Klippel ら¹⁾ならびに Berges ら²⁾により発表された. 両報告ともにシトステロール投与群において自覚的にも他覚的にも有意な改善が認められたと述べている. 一方, 本邦においては, 田島らがシトステロールを含有する脂質代謝改善剤モリスステロールを前立腺肥大症患者に用いて, 55%に臨床効果を認めた³⁾と報告しているが, この論文では自他覚

症状の詳細な検討がなく、また以後この種の報告はみられない。植物ステロールは各種の食品の中でも豆類に豊富に含まれていることが知られている。日常の食生活で豆腐や納豆など大豆製品を大量に摂取している日本人は欧米人と比較して植物ステロールの摂取量が多いことが推測される。平井ら⁴⁾の報告によると日本人の植物ステロールの摂取量は1日 380 mg であり Gillian ら⁵⁾が報告している英国人の摂取量1日 181 mg のほぼ2倍である。したがって、このような状況下で発生してくる日本人の前立腺肥大症には、植物ステロールの有効性はほとんど期待できないのではないかと考えられた。しかしわれわれの今回の予備的臨床試験では自覚症状は有意に改善し、他覚所見は統計学的に有意ではないものの、改善傾向を認めた。一般的に前立腺肥大症に対する薬剤はプラセボ効果があるとされており Berges ら²⁾の報告でもプラセボにおいて IPSS で15%の改善が認められている。本研究においてどの程度がプラセボ効果であるかは不明であるが前述の報告^{1,2)}と比較した場合でも自覚症状では同様の効果が期待できそうである。すなわち、日本人の前立腺肥大症に対しても植物ステロールの治療効果が期待できる可能性がある。

本物質の作用機序としては 1) 細胞増殖阻害作用, 2) 5 α -reductase 阻害作用, 3) estrogen 作用, 4) 血清コレステロール低下作用, 5) 抗炎症作用などが挙げられる。Hirano ら⁶⁾はシトステロールとカンペステロールが前立腺組織における Na⁺, K⁺-ATPase の阻害を介して前立腺細胞の増殖を抑制すると述べている。Weisser ら⁷⁾は前立腺肥大症の上皮および間質での 5 α -reductase 活性を阻害することを報告している。Malni ら⁸⁾はラットにシトステロールを皮下注射する実験で妊孕性に影響が出ることを見出し、これは大量に投与されたシトステロールがエストロゲン様物質に転換されて、精巣や副性器に機能の低下をきたしたためであると考察している。しかしシトステロールを経口投与した場合、その吸収率は5%程度と少なく、通常の投与量ではエストロゲン作用を発揮するか疑問は残る。実際、Berges ら²⁾の報告では前立腺重量の変化は認められない。われわれの結果でも、前立腺重量の減少の傾向はあるものの、統計学的に有意な変化は認められなかった。植物ステロールの腸管におけるコレステロールの吸収阻害作用は明らかに植物ステロールと天然トコフェノールを成分とするモリステロールは抗コレステロール改善薬として用いられている⁹⁾ この際の投与量は一日量 1,200 mg の植物ステロールが投与される。本研究での植物ステロールの投与量では血中コレステロール値の低下は認められなかった。しかしながら前立腺肥大症組織中にはコレステロールが豊富に含まれている¹⁰⁾ことから、

本物質の血清コレステロール低下作用が治療効果の発現にかかわっていることは否定しきれない。一方、前立腺肥大症の症例は、必ずしも腺腫による物理的な尿道抵抗の増大のみによるものでないことが知られている。交感神経の興奮による尿道圧の上昇が重要であるが、これに局所の炎症が加わって症状が一層悪化しているとすれば、植物ステロールの抗炎症作用¹¹⁻¹³⁾が局所の炎症を抑えて症状の改善に結びつく可能性もある。

本論文は予備的研究であり、症例数が少なく、プラセボを置いた二重盲検試験でなく、投与期間も3カ月と短かったことから本物質は前立腺肥大症の治療に有効であると結論することはできないが、自覚症状は有意に改善し、他覚所見も少なくとも悪化傾向は示さなかったことから、今後症例数を増やし検討する意義はあると考えられる。

結 語

前立腺肥大症に伴う排尿障害の患者に対して植物ステロールを投与し、有用性を検討した。

- 1) 自覚症状スコアの有意な改善を認めた。
- 2) 最大排尿率, 平均排尿率, 残尿率は改善傾向を示したが有意差は認められなかった。
- 3) 症例数の増加および投与期間を延長することで植物ステロールの有用性が明らかになる可能性を示していた。

本論文の要旨は第86回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Klippel KF, Hiltl DM and Schipp B: A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* **80**: 427-432, 1997
- 2) Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, et al.: Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol in patient with benign prostatic hyperplasia. *Lancet* **345**: 1592-1632, 1995
- 3) 田島 惇, 大見嘉郎, 阿曾佳郎, ほか: 前立腺肥大症に対する脂質代謝改善剤モリステロールの効果. *泌尿紀要* **29**: 365-369, 1983
- 4) 平井和子, 島津千佳子, 藤木雅美, ほか: 食品中のステロールと脂肪酸の同時抽出条件の検討とモデル献立による摂取量の推定. *日栄・食糧会誌* **40**: 145, 1987
- 5) Gillan MM, Susan ML, David HB, et al.: Intakes and Major Dietary Sources of Cholesterol and Phytosterols in the British Diet. *J Human Nutr Dietet.* **8**: 429, 1995

- 6) Hirano T, Homma M, Oka K, et al.: Effect of stinging nettle root extracts and their steroidal components on the Na^+ , K^+ -ATPase of the benign prostatic hyperplasia. *Planta Med* **60**: 30-33, 1994
- 7) Weisser H, Tunn S, Behnke B, et al.: Effect of the Sabal serrulate Extract IDS 89 and Its Subfractions on 5α -Reductase Activity in Human Benign Prostatic Hyperplasia. *Prostate* **28**: 300-306, 1996
- 8) Malini T and Vanithakumari G: Antifertility effects of β -sitosterol in male albino rats. *J Ethnopharmanol* **35**: 149-153, 1991
- 9) 松本晋三, 長友惇彦, 竹谷 明, ほか: 二重盲検法による ST-2 の臨床試験—血清脂質におよぼす効果—. *診療と新薬* **10**: 2527-2543, 1973
- 10) Swyer GIM: The cholesterol content of normal and enlarged prostate. *Cancer Res* **2**: 372-375, 1942
- 11) Gupta MB, Nath R, Srivastava N, et al.: Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities of β -Sitosterol. *Planta Med* **39**: 157-163, 1980
- 12) Yamamoto M, Masui T, Sugiyama K, et al.: Anti-inflammatory Active Constituents of *Aloe arbore-scens* Miller. *J Biol Chem* **55**: 1627-1629, 1991
- 13) Davis RH, DiDonato JJ, Johnson RWS, et al.: Aloe Vera-Hydrocortisone, and Sterol Influence on Wound Tensile Strength and Anti-inflammation. *JAMA* **84**: 614-621, 1994

(Received on May 27, 1998)

(Accepted on October 5, 1998)