

前立腺肥大症における TSAA-291 の治療成績

— 超音波計測による前立腺の縮小効果を
中心として (第2報) —

東邦大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 安藤 弘教授)

澤	村	良	勝
村	上	憲	彦
深	澤		潔
中	山	孝	一
安	藤		弘

CLINICAL STUDIES ON TSAA-291 IN THE TREATMENT
OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY
(THE SECOND REPORT)... A TRANSRECTAL ULTRASONOTOMOGRAPHIC STUDY OF
REDUCTION EFFECT ON THE PROSTATIC WEIGHT ...Yoshikatsu SAWAMURA, Norihiko MURAKAMI, Kiyoshi FUKAZAWA,
Koichi NAKAYAMA and Ko ANDO*From the Department of Urology, School of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan*
(Director: Prof. K. Ando)

1) Twenty cases with advanced benign prostatic hypertrophy indicated for surgical treatments were administered intramuscularly with 400 mg/week of TSAA-291 for 13 weeks:

Among them, 15 cases were closely followed up after the treatment. During the follow-up, their prostatic weights did not change much on measurement using transrectal ultrasonotomography and no rebound effect was recognized. 12 of 15 cases have been kept under satisfactory conditions with symptomatic treatment only for at longest 24 months (average 14 months) after TSAA-291 treatment.

Only 3 cases needed surgical treatments up to now among the above 20 cases.

The 12 cases will be further followed up, and on relapse TSAA-291 is to be administered again.

2) TSAA-291 was administered intramuscularly 200 mg (1 vial)/week to other 12 cases. Relief of subjective symptoms was obtained in 9 cases (75%), and a decrease of nocturnal frequency in 8 (67%). In 5 (42%), a reductive change was noticed on the prostatic weight. These responses were as good as those to 400 mg (2 vials)/week, though a difference in stage of the disease might be between the cases treated with 400 mg/week and those treated with 200 mg/week.

The variety and frequency of side effects were significantly less in the 200 mg/week group than those in the 400 mg/week one.

The clinical improvement mentioned above indicates that a satisfactory therapeutic effect will be obtained in proper cases with 200 mg (1 vial)/week of TSAA-291. It is therefore a question of further studies that only the cases who fail to respond enough to the 200 mg/week treatment, are successively treated with 400 mg/week of TSAA-291.

ま え が き

第1報では、組織学的に良性腺腫と診断されかつ手術的療法の適応であると判定された前立腺肥大症患者20例に対し、TSAA-291 (化学名: 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one) を週1回2バイアルずつ13回にわたり臀筋内に注射し、超音波断層法による前立腺の縮小効果と臨床症状とを比較観察した。その結果、投与後の前立腺重量の変化は10%以上の重量減少を示した症例が10例(50%)であり、また、自覚症状の改善が17例(85%)に見られ、夜間排尿回数の改善は14例(70%)という成績となり、全く無効と判定し手術的療法を行なった症例は1例のみであった。しかし、総合的に判断して、対象となった20症例はいずれもなんらかの手術的療法を必要とした症例群であったことを考慮すると、前立腺の縮小効果が50%という低率を示したにもかかわらず、臨床的には予想以上の好結果を挙げえたものと結論した。

しかし、この2バイアル投与法を採用した成績ではかなりの頻度で副作用を認めた。すなわち、注射部位の疼痛5例(25%)、発熱3例(15%)、じんま疹1例(5%)で、この副作用のため投与を中止せざるをえなかった症例が2例(10%)あった。さらに、この薬剤が testosterone より誘導体であることを考慮すると、ホルモン剤特有の投与中止後の rebound 現象発現に対する危惧と、antiandrogen 作用を有するとは言うものの前立腺肥大症に高頻度に合併していると言われる潜在性前立腺癌に対して促進作用を有する可能性の有無という問題が未解決であると考えた。

そこでわれわれは、これらの問題を解決するために、本剤投与期間(13週)終了後の前立腺の重量変化および臨床症状の長期観察を行なった。また、第2の検討項目として、TSAA-291の1回注射量を半量に減少し、この方法による臨床的治療効果と前述の薬剤使用法により発現した副作用の頻度を比較検討した。

TSAA-291 週 400 mg 投与法による 長期観察例の検討

対象は TSAA-291 週2バイアル(400 mg)投与法を行なった20症例中、手術を行なった1症例を除き経過追跡のできた15症例である。観察期間は3カ月—1例、9カ月—4例、1年以上10例で最長は24カ月のもの1例で、平均期間は13.6カ月であった。これら15症例の投与終了時点での前立腺縮小効果は、前立腺重量が10%以上減少したものを有効とすると、有効7例、無効8例であった。

1) 長期観察例における自覚症状と他覚症状の変動 (Table 1).

自覚症状による効果判定は、投与終了時有効13例(その中、著効5例)、無効2例であった。その後、有効例中の2例が頻尿を、1例が残尿感を、1例が排尿困難を訴えるようになり、このうち1例に10カ月後 TUR-P を行なった。また、1例は11カ月後 TSAA-291 を週1バイアル×13回投与を行なった。投与終了時無効であった2例はともに排尿困難が持続し、1例に19カ月後前立腺凍結療法を行なった。

また、夜間排尿回数の検討結果では投与終了時に比べて不変8例、改善3例、悪化4例で、総合的には投与終了時と比して大きな変動は起こっていない。

2) 長期観察例における前立腺重量の変化

長期観察による前立腺重量の変化は Table 1 および Fig. 1 に示した。13週による投与終了時点で無効であったもの(8例)のうち、3例がその後の観察により有効域に入り、反対に有効であったものがその後の観察により1例無効となり、最終的には有効9例、無効6例となった。しかし、これらの症例を詳細に検討すると、無効例群から有効例群に移動した3例中2例の変動値は僅少で誤差範囲内と考えられ、有効例および無効例の例数の変動は各1例となるので、最終的には注射終了時(13週)と比較して大差ない結果となった。しかも、われわれが最初に憂慮していたホルモン剤投与後の rebound という現象は全く認めることができなかった。

長期観察を行なった15症例のその後の治療法として、1例が19カ月目に前立腺凍結療法を、1例が10カ月後 TUR-P を、1例が11カ月後 TSAA-291 再投与が行なわれ、1例が8カ月後肺癌で死亡した。したがって、最終的には、手術療法の適応であった20症例中、follow-up のできなかった4例を除いて、3例に手術が行われ12例において最短9カ月より最長24カ月間対症療法のみで経過を観察中ということになる。

投与量の検討

TSAA-291 週1回1バイアル(200 mg)投与法を13回連続で行なった。対象は排尿困難を主訴とする前立腺肥大症12例で、前立腺生検による組織学的検索は1部には行なわれているが、臨床的に肥大症と診断されたものである。前報で報告した対象症例に比し、主として、手術療法の適応性の低い臨床症状の比較的軽い症例で、1次的にパラプロスト®、エビプロスタット®などの加療が行なわれ、効果の挙げがなかった症例を対象とした。

Table 1. The follow-up cases after 400 mg (2 vials) administration of TSAA-291 a week for 13 weeks.

Case No.	Name	Age	Follow-up duration (months)	Subjective Effect at the end of administration	Symptoms relapsed in the follow-up	Nocturnal frequency			Prostate weight [g(% ratio**)]			
						B*	A*	In the follow-up	B*	A*	In the follow-up	
1	M.E.	68	24	Effective	No	4	2-3	2-3	49.0	38.0(77.6)	9 months after	21 months after
											40.3(82.2)	41.5(84.7)
												43.0(87.8)
2	H.I.	76	16	Ineffective	Dysuria	3	3	4	23.3	22.3(95.7)	16 months after	19 months after
											21.5(92.3)	cryosurgery
3	A.N.	76	18	Effective	No	5-6	2	2	30.5	27.5(90.2)	3 months after	18 months after
											27.0(88.5)	27.0(88.5)
4	E.M.	82	18	Markedly effective	No	R	4-5	3	24.0	21.0(87.5)	18 months after	
											21.5(89.6)	
5	I.E.	62	21	Effective	No	1	1	1	21.8	18.3(83.9)	6 months after	21 months after
											18.0(82.6)	16.5(75.7)
6	M.I.	61	9	Effective	Pollaki-uria	2	1-2	3-4	24.3	22.0(90.5)	3 months after	9 months after
											20.7(85.2)	21.5(88.5)
												10 months after
												TUR-P
7	T.K.	75	12	Markedly effective	No	R*	1	2	44.0	44.0(100.)	12 months after	
											48.0(109.)	
8	Y.N.	63	13	Markedly effective	Pollaki-uria	R*	4-5	2-3	37.8	33.0(87.3)	4 months after	9 months after
											32.3(85.4)	33.8(89.4)
												36.5(96.6)
9	T.Y.	62	12	Effective	Sense of retention	7	2	2	32.5	30.0(92.3)	3 months after	9 months after
											29.4(90.5)	28.3(87.1)
												27.0(83.1)
10	K.N.	77	3	Effective	No	3-4	2	2	49.0	47.3(96.5)	3 months after	8 months after
											45.0(91.8)	Died of lung cancer
11	S.H.	58	12	Effective	No	2	0	0	38.5	30.0(77.9)	10 months after	12 months after
											29.0(75.3)	29.0(75.3)
12	C.S.	77	9	Ineffective	Dysuria	3	4	4	24.0	22.8(95.0)	9 months after	
											21.0(87.5)	
13	T.K.	73	19	Markedly effective	No	R*	2	1	79.8	81.5(102.)	19 months after	
											76.5(95.9)	
14	M.S.	80	9	Markedly effective	No	R*	2	2	30.3	25.8(85.1)	9 months after	
											26.8(88.4)	
15	K.Y.	65	9	Effective	Dysuria	2	2	4-5	34.5	32.0(92.8)	9 months after	Administered 400 mg x 7
											34.3(99.4)	until side effects appeared
												(cf. Table 2, Case No. 12)

R*: Retention of urine, B*: Before administration, A*: Just after the end of administration

Ratio**(%): $\frac{\text{Weight after administration}}{\text{Weight before administration}} \times 100$

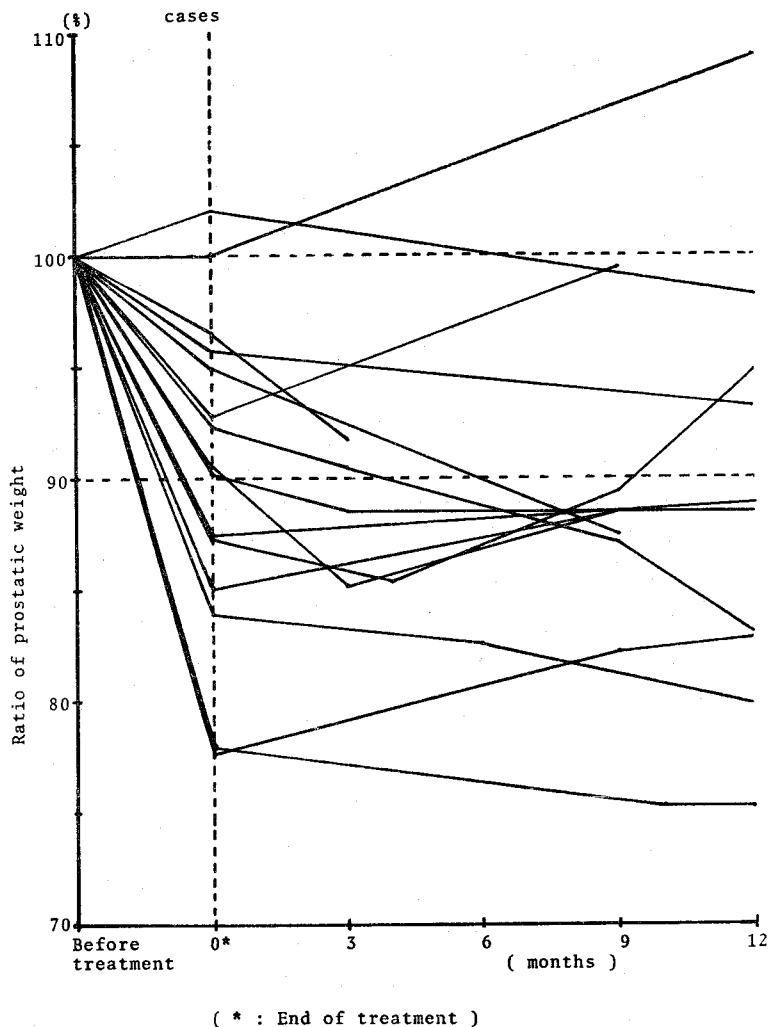


Fig. 1. Change of prostatic weight after TSAA-291 treatment (400 mg $\times$ 13 weeks) in 15 follw-up cases.

治療効果の判定には前回同様、自覚症状改善の有無、夜間排尿回数の増減および超音波断層法による前立腺重量測定結果の3点に重点をおいた。結果はTable 2, Fig. 2に示す。

1) 自覚症状改善の有無

対象症例は、既往に前立腺肥大症治療剤の経口投与を受け治療継続中であるにもかかわらず排尿障害や頻尿を訴え、うち1例はパラプロスト®による加療中に尿閉となりバルーン・カテーテルを留置していた症例である。TSAA-291投与量は前回の半量であるにもかかわらず9例(75%)に自覚症状の改善を認めた。とくに、尿閉をきたした症例はTSAA-291投与開始5回目より排尿可能となり、1クール終了時には残尿量30 ml以下となり、著効を示した(Table 2)。

2) 夜間排尿回数の変動

臨床症状により治療効果を他覚的に捉える指標の1つとして、夜間排尿回数の増減について調査した。結果は、有効8例(67%; 其中、著効1例)、無効4例(33%)で、自覚症状の改善とともに他覚的にもかなりの効果が認められた(Table 2)。

3) 前立腺重量の変化

治療前の前立腺重量は29 g以下5例、30 g以上7例である。治療後前立腺重量の10%以上の減少を認めた有効例は5例(42%)で、うち1例に20.4%の減少を示した著効例がある(Fig. 2)。また、無効例は7例(58%)で、前立腺の大きさと有効率の間に相関は認められなかった。

Table 2. The 12 cases treated with 200 mg (1 vial) of TSAA-291 a week for 13 weeks.

Case No.	Name	Age	Weekly dose x duration	Subjective symptoms		Nocturnal frequency		Prostate weight		Side effect	Remarks			
				Chief complaint	Effect	B*	A*	Effect	B*			A* *Ratio (%)	Effect	
1	N.S.	63	200mg x 13	Dysuria	Effective	2-3	0-1	Effective	31.8	29.3	92.1	Ineffective	No	
2	S.S.	80	"	"	Effective	2-3	2	Ineffective	24.3	22.3	91.8	Ineffective	No	
3	T.T.	74	"	"	Effective	4	1-2	Effective	23.0	18.3	79.6	Markedly effective	No	
4	M.I.	72	"	"	Effective	5-6	2	Markedly effective	42.5	38.0	89.4	Effective	No	
5	F.N.	73	"	"	Effective	3-4	2-3	Effective	64.3	67.8	105.4	Ineffective	No	
6	T.I.	66	"	"	Effective	3-4	2-3	Effective	20.3	17.8	87.7	Effective	No	
7	K.T.	81	"	Retention of urine	Markedly effective	R*	6	Effective	53.5	46.8	87.5	Effective	No	Residual urine after treatment: less than 30 ml
8	N.H.	75	"	Dysuria	Effective	2-3	2	Ineffective	31.0	28.5	91.9	Ineffective	Slight pain at the injection sites	
9	Y.A.	75	"	Pollaki-uria	Ineffective	2-3	2-3	Ineffective	28.5	27.5	96.5	Ineffective	No	
10	Y.K.	73	"	Dysuria	Ineffective	3	3	Ineffective	30.3	25.0	82.5	Effective	No	
11	R.S.	76	"	"	Effective	4-5	2-3	Effective	24.8	24.3	98.0	Ineffective	No	
12	K.Y.	67	"	"	Ineffective	4-5	2-3	Effective	34.3	33.5	97.7	Ineffective	Slight fever	Discontinued after administration of 400 mg x 7(TSAA-291) on account of fever and pain at the injection site

R*: Retention of urine, B*: Before treatment, A*: Just after treatment, *Ratio(%): $\frac{\text{Weight after treatment}}{\text{Weight before treatment}} \times 100$

Discontinued after administration of 400 mg x 7(TSAA-291) on account of fever and pain at the injection site

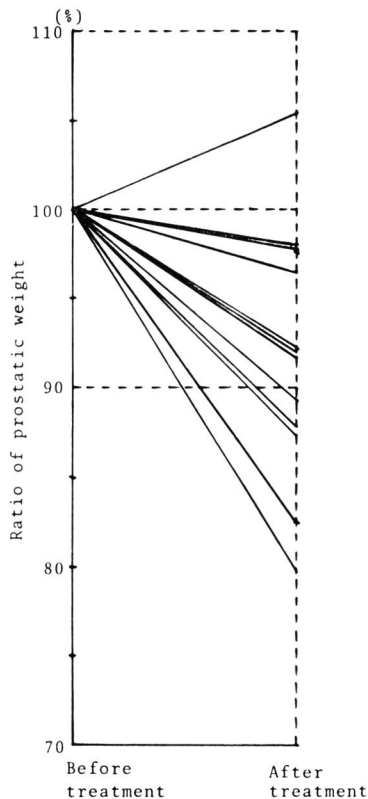


Fig. 2. Change of prostatic weight during TSAA-291 treatment (200 mg $\times$ 13 weeks) in 12 cases.

症例 3 (TT, 74歳)

排尿困難を訴えて来院し、前立腺治療に有効であるというパラプロスト®およびエビプロスタット®を1ヵ月投与したが排尿障害および夜間頻尿の改善がみられないため TSAA-291 週1バイアル投与法を開始した。排尿困難は11週目より改善を認め、夜間排尿回数も4回より9週目には1~2回と減少した。最大断面での前立腺の大きさは Fig. 3 に示すごとく、投与前の前後径 28 mm, 左右径 50 mm であったものが、13回投与終了後には前後径 23 mm, 左右径 44 mm と均等に縮小している。前立腺重量の変化も投与終了後には 79.6% と 20.4% も減少し著効例と言うことができる。

4) 副作用調査

週2バイアル (400 mg) 投与法による治験時の副作用の第1は注射部位の疼痛で、25%に認められた。とくに、外来通院患者にこの疼痛の出現が多かったことから、歩行により注射部位を“揉んだ”と同じ作用が起ったためと考えた。今回の週1バイアル注射法の対象が全例外来患者であるにもかかわらず、週2バイアル注射法で高率にみられた注射翌日より出現する臀筋の痛みはごく軽度で、これを副作用と判定するにはあまりにも軽微であった。また、発熱その他の副作用もほとんど認められておらず、投与量を半減することで副作用はほぼ防止できた。なお症例12は前回発熱と疼痛のため7回で中止した症例であるが週1バイアル投

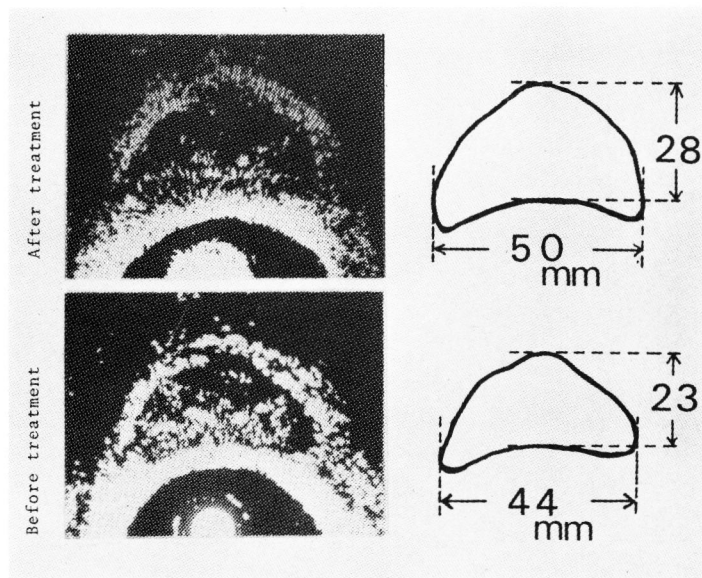


Fig. 3. Ultrasonotomograms of the prostate before and after TSAA-291 treatment (200 mg $\times$ 13 weeks) in case No. 3 (Table 2).

与法では注射翌日に 37.2～37.4°C の微熱が出現する以外、何らの副作用も認めていない。

ま と め

1) TSAA-291 週 2 バイアル (400 mg) 投与法による投与 (13 週継続) 終了後の長期観察を 15 例に行なった。超音波断層像より測定した前立腺重量の変化は、投与終了後も横這い状態で大きな変動は起らず、rebound に対する懸念は必要なかった。総括的に治療面から観ると、手術的療法の適応であった 20 症例中、TSAA-291 投与後 3 例に手術が行なわれ、最長 24 カ月の観察期間を有する 12 例が、現在対症療法のみで経過している。今後、さらに長期の観察を続け、再燃例には再度 TSAA-291 の投与を考えている。

2) 第 1 報にみる trial と異なり、TSAA-291 の注射量を半減した週 1 バイアル (200 mg) 投与法の治療を 12 例に行なった。自覚症状の改善は 75% に認め、夜間排尿回数その他覚症状でも改善を 67% に認めた。また、前立腺重量の減少では有効例は 42% となり、対象症例群が異なるためか半量投与にもかかわらず週 2 バイアル投与時の自覚症状の改善 85%、他覚症状の改善 70%、重量の減少 50% という結果に比しやや低率ながら、おおむね良好な成績を得た。週 2 バイアル投与法に比し明らかに有意の差を示した点は副作用の種類と発生頻度が減少したことで、臨床症状改善の結果から勘案するに、週 1 バイアル投与法でも十分治療効果を

挙げうるものとする。したがって、TSAA-291 の投与方法としては、まず、週 1 バイアル投与法を行ない、効果の不十分なものに対して週 2 バイアル投与法を行なうという方法も考慮してよい課題となろう。

参 考 文 献

- 1) 海保裕男・ほか：超音波断層法による前立腺診断 (第 4 報). 日超医論文集, 20: 93, 1971.
- 2) 猪狩大陸・ほか：超音波断層法による前立腺診断 (第 11 報). 日超医論文集, 23: 71, 1973.
- 3) 渡辺 決：経直腸的超音波断層法の開発と応用. 日泌尿会誌, 65: 613, 1974.
- 4) 澤村良勝・ほか：経直腸的超音波断層法による前立腺診断. 超音波医学, 2: 95, 1975.
- 5) 猪狩大陸：経直腸的超音波断層法を用いた前立腺の大きさと形状に関する臨床的観察. 日泌尿会誌, 67: 28, 1976.
- 6) 澤村良勝：経直腸的ラジアル操作による診断法. 超音波医学, 4: 49, 1977.
- 7) 澤村良勝：腎臓・前立腺悪性腫瘍の超音波診断. 超音波医学, 5: 35, 1978.
- 8) 澤村良勝・ほか：前立腺肥大症における TSAA-291 の治験成績—超音波計測による前立腺の縮小効果を中心として—. 泌尿紀要, 25: 621, 1979. (1979 年 10 月 2 日迅速掲載受付)