

前立腺肥大症に対する TSAA-291 の使用経験

川崎医科大学泌尿器科学教室 (主任：田中啓幹教授)

山 元 敏 嗣・田 中 啓 幹

川崎医科大学附属川崎病院泌尿器科

高 田 元 敬

CLINICAL EXPERIENCE WITH TSAA-291 FOR
BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Toshiaki YAMAMOTO and Hiroyoshi TANAKA

From the Department of Urology, Kawasaki Medical School, Kurashiki

(Director: Prof. H. Tanaka, M. D.)

Motoyoshi TAKATA

From the Department of Urology, Kawasaki Hospital, Okayama

Nineteen patients of benign prostatic hypertrophy in our clinic (Stage I 13, Stage II 6) were treated with 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one (TSAA-291), a new strong anti-androgenic agent developed by Takeda Chemical Industries, Ltd. 200 mg/week of TSAA-291 were injected for 11~12 weeks. Residual urine, dysuria, urinary stream, straining and nycturia were examined as to clinical effect. Clinical findings improved in 14 of 19 cases.

Side effects were found in two patients, one was malaise, another one was headache and palpitation. Abnormal change in hemogram, liver function, renal function and serum acid-phosphatase after injection of TSAA-291 were not observed. In conclusion, TSAA-291 can be used without detectable side effects for conservative treatment of some selected cases of benign prostatic hypertrophy.

は じ め に

前立腺肥大症に対する根治的療法は現在のところ外科的療法が主流を占め、麻酔法の発達、手術手技、術後管理法の改善によりきわめて容易に行なわれている。しかしながら前立腺肥大症は老人性疾患であることか

ら、腎機能障害、心血管系や代謝性疾患などの合併症をもつ症例も少なくないので、手術療法の適用にもおのずから限界がある。また第Ⅰ期(刺激期)および第Ⅱ期(残尿発生期)の症例に対しては必ずしも外科的治療が第1選択とはいえない症例もあり、むしろ保存的療法が好ましい例も多く経験する。保存的療法として従来から植物製剤、アミノ酸製剤およびホルモン剤などが使用されているが十分な治療効果をあげているとはいえない状態である。

今回われわれは武田薬品工業株式会社で開発された強力な anti-androgen 作用をもつ 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one (TSAA-291, Fig. 1) の提供を受けたので、外来および入院の前立腺肥大症患者19例を対象としてこれを投与、その臨床効果を中心に検討を加えたので報告する。

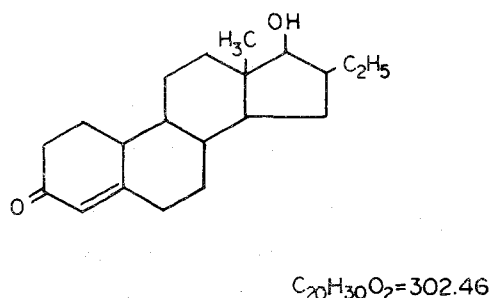
Fig. 1. 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one.

Table 1. Scoring of evaluation (T. Katsumi, 1978)

Subjective symptoms	no	slight	moderate	high
Dysuria	0	1	2	3
Urinary stream	0	1	2	3
Straining	0	1	2	3
Sense of retention	0	1	2	3

Table 2. Effectiveness of TSAA-291 on subjective symptoms.

Case No.	Patient	Age	Stage	Dysuria		Urinary stream		Straining		Sense of retention		Effectiveness
				B	A	B	A	B	A	B	A	
1	K.H.	53	II	1	0	1	1	1	1	2	1	SE
2	K.H.	82	I	1	0	1	0	0	0	1	1	SE
3	Y.M.	73	I	1	0	1	1	1	1	1	0	SE
4	T.A.	65	I	1	0	1	0	1	0	1	0	E
5	T.F.	70	I	1	1	1	0	0	0	1	1	NO
6	Y.I.	65	I	1	1	1	1	1	1	1	1	NO
7	Y.I.	83	I	1	0	1	0	1	0	1	0	E
8	A.I.	69	I	1	0	1	1	0	0	1	0	SE
9	S.W.	67	II	1	0	1	0	1	1	0	0	SE
10	Y.A.	69	II	0	0	1	1	1	0	0	0	NO
11	M.K.	74	I	1	0	1	1	1	0	0	0	SE
12	Y.S.	75	II	2	1	2	1	2	2	2	2	SE
13	K.H.	73	I	1	1	1	1	1	0	1	1	NO
14	H.M.	60	I	1	0	2	0	1	0	0	0	E
15	S.Y.	73	I	1	1	2	0	1	0	2	1	E
16	A.S.	79	II	2	2	2	1	2	1	3	2	ME
17	Y.N.	76	I	1	0	1	0	2	0	1	0	E
18	S.T.	83	II	3	3	3	3	2	2	2	2	NO
19	Y.H.	63	I	1	0	2	1	1	0	1	0	E

B : Before administration

A : After administration

E : effective

ME : moderately effective

SE : slightly effective

NO : ineffective

Table 3. Effectiveness of TSAA-291 on nocturia and residual urine.

Case No.	Nocturia		Volume of residual urine	
	before	after	before	after
1	3	3	50	12
2	7	2	25	10
3	6	5	10	12
4	1	1	15	20
5	1	1	10	30
6	3	2	10	10
7	10	6	30	0
8	6	4	10	8
9	2	3	50	28
10	6	3	50	60
11	2	2	10	7
12	1	1	80	70
13	6	3	10	5
14	2	1	30	10
15	4	3	50	45
16	7	5	85	70
17	4	1	20	5
18	8	9	80	90
19	3	1	15	12

症例および投与方法

川崎医科大学附属病院泌尿器科および川崎医科大学附属川崎病院泌尿器科を受診した前立腺肥大症患者19例 (Stage I 13例, Stage II 6例) を対象とした。年齢は 53~83 歳, 平均 71.2歳であった。合併症は糖尿病 2 例, 軽度の脳血管障害 2 例, 高血圧症 2 例がみられた。なお, 前立腺肥大症の Stage の分類は Guyon の 3 期分類法によった。

TSAA-291 投与方法は, 週 1 回 200 mg を 11~12 週間にわたって筋注した。投与総量は 2.2~2.4 g であり, 他剤は併用していない。

臨床効果

自覚症状として排尿困難 (遷延性および再延性), 尿線, 排尿時腹圧, 残尿感および夜間排尿回数などを取りあげた。他覚的検査法は残尿量測定, 直腸内触診, 尿道膀胱造影を行なった。効果の判定は本剤投与前後の自他覚的所見を比較して検討を加えた。自覚的症状による重症度は勝見ら¹⁾ (1978) の方法に準じ, 症状

の軽重に応じて配点し, 各項目の総和によって決定した (Table 1)。したがって, 効果判定は症例の自覚的重症度の点数の減少により 4 点以上を著効, 3 点を有効, 2 点をやや有効とし, 1 点以下は無効とした。自覚症状に対する効果は Table 2 のごとく, 著効 6 例 (31.6%), 有効 1 例 (5.3%), やや有効 7 例 (36.8%), 無効 5 例 (26.3%) で, 総じて自覚症状の改善のみられたものは 19 例中 14 例 (73.7%) に認められた。夜間頻尿に対する効果は, 投与前の夜間排尿回数が 1~10 回, 平均 4.3 回であったものが, 投与終了後では 1~9 回, 平均 2.8 回と減少し 19 例中 12 例 (66.7%) に何らかの改善がみられ, 7 例にはまったく効果がみられなかった。残尿量は治療前 50 ml 以上の 7 例に対してのみ治療効果を検討してみると, 治療後残尿量が明らかに減少したものは 2 例であった (Table 3)。

直腸内触診および尿道膀胱造影による前立腺の大きさを TSAA-291 投与前後について比較したものが Table 4 である。直腸内触診では全例前立腺の縮小化は認められなかったが, 尿道膀胱造影ではやや改善と思われるものが 19 例中 7 例 (36.8%) にみられた。

Table 4. Effectiveness of TSAA-291 on digital examination and urethrocystogram.

Case NO.	Digital examination (enlargement)	Urethrocystogram
1	-	-
2	-	-
3	-	-
4	-	+
5	-	-
6	-	+
7	-	-
8	-	-
9	-	-
10	-	-
11	-	+
12	-	-
13	-	-
14	-	+
15	-	-
16	-	+
17	-	+
18	-	-
19	-	+

Enlargement : (++)smaller, (+)slightly smaller,
(-)unchanged

Urethrocystogram : (++)improved, (+)slightly improved,
(-)unchanged

副 作 用

TSAA-291 注射時の局所の疼痛は全例にあったが、このため注射を拒否するような症例はなかった。症例4が注射の翌日脱力感を覚え、症例6が注射当日に軽度の頭痛および動悸を訴えたが、その他特記すべき副作用は認めなかった。TSAA-291 投与前後の一般臨床検査を施行したものの成績はつきのごとくである。まず肝機能検査および血清蛋白 (Table 5, 6) は transaminase (正常値 GOT 0~20IU/l, GPT 0~25 IU/l), alkaline phosphatase (正常値 25~80IU/l), cholesterol (正常値 131~220mg/dl), 血清総蛋白 (正常値 6.5~8.5g/dl), および血清蛋白分画 (A/G 比のみ表示, 正常値 1.00~1.02) について検討を行なったが、TSAA-291 投与によると思われる変化はまったく認められなかった。血中尿素窒素および血清電解質(Na,

K, Cl) は Table 7 に示したごとく、症例19に血中尿素窒素の軽度上昇が認められたが、薬剤との関連については不明であった。血液一般検査として、血色素量, 赤血球数, 白血球数および分類, 血小板数には有意の変化は認めなかった (Table 8)。

TSAA-291 投与前後の血清酸フォスファターゼ値を投与前後も測定した9例についてみると、総血清酸フォスファターゼ値 (正常値 2.0~6.0 KAU) および前立腺性酸フォスファターゼ値 (正常値 0~2.0 KAU) のいずれにも変化はなかった (Table 9)。

考 察

前立腺肥大症に対するホルモン療法は1895年 White²⁾ が前立腺肥大症患者に除腺術を行ない腺組織の萎縮をきたしたとの報告に始まっている。その後男性ホルモン療法, 女性ホルモン療法, 混合ホルモン療

Table 5. Effects of TSAA-291 on liver function tests.

Case No.	G O T		G P T		A l - P	
	before	after	before	after	before	after
1	24	24	11	9	54	57
2	35	27	26	20	37	52
3	33	28	19	20	65	66
4	18	11	13	12	47	59
5	18	16	14	18	23	64
6	14	9	13	11	34	40
7	12	14	8	9	36	38
8	35	34	24	26	40	40
9	20	16	24	20	82	85
10	16	18	7	10	48	52
11	11	9	7	9	67	77
12	14	13	8	11	62	55
13	28	26	26	22		
14	15	10	35	12	42	42
15	9	9	8	8	58	72
16	10		12		46	
17	15	14	12	8	59	49
18	8	8	11	2	45	51
19	8	6	7	4	37	41

法が発表されてきたが、androgen による潜在性前立腺癌の悪化、estrogen による女性化乳房、性欲減退などの副作用があり、あまり有用性に富んだホルモン剤はないといつてよい状態であったが、1965年 Geller³⁾ は Mason⁴⁾、Byrnes⁵⁾ および Bridge⁶⁾ らの動物実験の結果に基づいて、前立腺肥大症患者に progestational agent である 17 α -hydroxyprogesterone caproate を投与し、臨床的にかなりの有効性を認め、同時に組織学的にも腺組織の萎縮がおこることを報告した。その後 Wolf⁷⁾、Weinberg⁸⁾、Scott⁹⁾ らなどによりその臨床効果が報告され、本邦でも gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療が有用であったという報告が数多くなされてきている。

今回武田薬品工業株式会社で開発された 19-nortestosterone の誘導体である 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one (TSAA-291) は強力な anti-androgenicity をもち、しかも androgenic, estrogenic, anti-estrogenic, progestational な作用は非常に弱いほとんどなく、しかも下垂体系への抑制もみられない薬剤であることを 1972 年山崎¹⁰⁾ は動物実験によって証明

している。TSAA-291 の作用機序は主として target organ における androgen との直接拮抗によると考えられている¹¹⁾。

われわれはこの TSAA-291 を前立腺肥大症患者 19 例に投与し、自覚症状と残尿量について臨床効果を検討した。両者とも効果があったと思われるものを著効、どちらか一方の改善か、両者ともやや改善したものを有効、それ以外は無効として判定したものが Table 10 である。著効 8 例、有効 6 例、無効 5 例で、著効と有効を合計すると 19 例中 14 例 (73.7%) に効果をみた。これを Stage 別にみると Stage I 13 例では著効 6 例、有効 4 例、無効 3 例、Stage II 6 例では著効 2 例、有効 2 例、無効 2 例の成績を得た。Stage I の改善率 76.9%、Stage II の改善率は 66.6% と Stage I の方がより高い改善率をみた。自覚症状の改善は 19 例中 14 例にみられ、治療開始後 2～4 週目に改善されるものが多かった。残尿量についてみると、今回の症例は残尿量が少ない症例が多く効果判定は困難であるが、Stage II の 6 例中 2 例に改善がみられた。しかし、増悪した症例はなく、今後の検討が待たれる。

Table 6. Effects of TSAA-291 on liver function tests

Case No.	Cholesterol		Total bilirubin		Total plasma protein		A / G	
	before	after	before	after	before	after	before	after
1	138	165	0.8	0.9	6.6	6.8	1.44	
2	180	196			6.9	7.0		
3					6.9	6.8		
4	174	171	0.6	0.7	6.0	6.7	1.50	1.68
5	202	225	0.4	0.3	7.1	7.4	1.21	1.38
6	209	200	0.7	0.6	6.2	5.9	1.29	1.42
7	173	191	0.6	0.6	6.1	6.5	1.40	1.50
8	180	190			6.7	6.7	1.6	1.6
9	169	173			6.5	6.1	1.09	1.44
10	145	142	1.2	1.4	6.5	6.9	1.50	1.43
11	220	215			7.1	6.8	1.42	1.51
12	142	151			6.9	6.7	1.10	1.05
13	144	160			7.5	7.2		
14	216	238			7.8	7.9	1.52	1.47
15	183	201			6.8	7.2	1.62	1.67
16								
17	168	160			6.9	6.2	1.38	1.58
18	141	137			5.3		1.04	1.43
19	214	208			6.5	6.7	1.95	2.05

前立腺触診所見では全例縮小は認めなかったが、尿道膀胱造影では7例に改善をみた。しかし、触診所見は主観的要素が多分に含まれ、尿道膀胱造影でも明らかな改善とはいえず、撮影条件によっても多少の変化はみられるので、さらに経直腸の超音波断層法などを導入して腺腫の大きさや形態をより具体的に検討する必要がある¹²⁾。

副作用は脱力感を1例、頭痛および動悸を1例に認めたが、肝機能検査、血液一般検査、尿素窒素、血清電解質、血清酸フォスファターゼには異常をきたした症例はなかった。しかし、投与を中止するような副作用もない点から androgen や estrogen 療法とは違って、使用にたえうる薬剤であると考えられる。

結 語

前立腺肥大症患者19例 (Stage I 13例, Stage II 6例) に対して、武田薬品工業株式会社で開発された19-nortestosterone の誘導体である16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one (TSAA-291) を投与し、その臨

床効果および副作用について検索を行なった。

1) TSAA-291 投与方法は週1回 200 mg を連続11~12週間、計 2.2~2.4 g を筋注した。

2) 臨床効果は自覚症状および残尿量の改善で判定した結果19例中14例 (73.7%) に改善を得た。

3) 副作用は1例に注射翌日の脱力感を、1例に注射当日の軽度の頭痛および動悸を訴えたのみであった。肝機能検査、血液一般検査、尿素窒素、血清電解質、血清酸フォスファターゼの測定を TSAA-291 投与前後に行なったが問題はなかった。

前立腺肥大症の保存的療法として TSAA-291 は比較的軽症または早期の症例には自覚症状の改善を中心とした臨床効果が得られた。

文 献

- 1) 勝見哲郎・ほか：前立腺肥大症に対する POB の使用経験。泌尿紀要, 24: 609, 1978.
- 2) White, J. W.: The results of double castration in hypertrophy of the prostate. Ann. Surg.,

Table 7. Effects of TSAA-291 on renal function tests.

Case No.	B U N		Cr		Na		K		Cl	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	9	14	1.2	1.4	140	139	4.1	4.2	103	103
2	15.6	14.8	1.6	1.5	137	136	3.7	4.2	102	103
3	13.4	12.8	1.6	1.04	139	138	4.9	4.5	103	103
4	19	21	1.0	1.2	139	142	3.8	4.0	106	104
5	20	18	1.9	1.6	134	130	4.0	4.8	103	101
6	9	11	1.2	1.2	143	140	3.4	3.5	107	107
7	21		1.3		136	137	4.4	4.2	101	102
8	18.7	16.2	1.01	1.02	131	137	3.3	3.2	100	103
9	12	14	0.8	1.0	141	140	3.6	4.6	102	105
10	12	15	1.1	1.1	141	137	4.0	3.7	105	100
11	11	12	1.0	1.3	138	140	4.1	4.0	103	102
12	11	14	1.3	1.5	142	141	4.3	4.4	103	105
13	16	14	1.1	1.0	133	132	3.4	3.1	101	102
14	18	18	1.2	1.3	140	138	4.1	4.0	102	108
15	26	23	1.2	1.3	142	140	4.0	4.2	110	108
16	20		1.0		138		4.0		102	
17	18	15	1.0	1.1	136	140	4.0	4.0	102	106
18	12	9	0.8	1.0	140	143	3.4	3.6	105	107
19	19	30	1.4	1.1	140	140	3.8	4.0	108	104

Table 8. Effects of TSAA-291 on blood picture.

Case No.	Hb		Red cell		White cell		Thrombocyte	
	before	after	before	after	before	after	before	after
1	13.0	12.6	418	407	6300	7300	33.6	
2			397	404	5500	5700		
3	9.6		377	408	2800	3600		
4	13.1	13.7	422	442	5700	6000	21.6	
5	12.1	13.2	388	411	4500	6400	18.7	19.6
6	12.3	12.5	383	397	3200	4000	23.8	29.3
7	14.2	12.6	455	409	6600	4090		25.4
8	9.4	9.5	481	490	6100	6200		
9	12.8	12.3	422	399	3500	3200	21.3	24.7
10	13.5	15.0	420	462	5800	8100	28.4	24.5
11	13.1	13.2	431	442	6300	8000	27.1	33.1
12	13.1	13.3	411	426	5200	6600		
13			451	440	8500	8200		
14	14.2	13.5	434	419	4500	4700		
15	13.1	12.8	434	416	4500	6200		
16	9.9		342		6500			
17	13.9	13.0	437	415	3700	4000		
18	10.9		308		6100			
19	13.4	11.8	443	372	4200	4900		

22: 1, 1895.

- 3) Geller, G. et al.: JAMA, **193**: 121, 1965.
- 4) Mason, M. M.: Specialized surgery of canine bladder and prostate gland. J. Amer. Vet. Med. Ass., **139**: 1007, 1961.
- 5) Byrnes, W. W.: Antigonadal hormone activity of 11α -hydroxyprogesterone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **82**: 243, 1953.
- 6) Bridge, R. W.: A new antiandrogen, SH-714. Invest. Urol., **2**: 99, 1964.
- 7) Wolf, H.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with progestational agents. J. Urol., **99**: 780, 1968.
- 8) Weinberg, S. R.: Refractoriness of prostatism to hydroxyprogesterone caproate therapy. J. Urol., **100**: 57, 1968.
- 9) Scott, W. W.: Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate. J. Urol., **101**: 81, 1969.
- 10) 山崎 巖・ほか: Anti-androgen (TSAA-291, -330, および -272) の androgenic, estrogenic, anti-estrogenic, progestational 作用および gonadotropin に対する作用. 日内泌誌, **47**: 754, 1972.
- 11) 増岡通夫・ほか: 16β -Ethyl- 17β -hydroxyestr-4-en-3-one (TSAA-291) および 16β -isopropyl- 17β -hydroxyestr-4-en-3-one (TSAA-272) の anti-androgenic 作用について. 日内泌誌, **47**: 753, 1972.
- 12) 天野正道・ほか: 経直腸的超音波断層法による前立腺診断. 泌尿紀要, **25**: 469, 1979.

(1979年4月3日迅速掲載受付)

Table 9. Results of serum acid phosphatase.

Case No.	Total serum acid phosphatase		Prostatic serum acid phosphatase	
	before	after	before	after
1	6.4	6.2	1.6	2.2
4	5.1	3.5	2.2	1.8
5	3.1	2.9	1.2	0.5
6	3.2	4.3	1.6	1.2
7	4.6	4.1	2.3	1.0
10	4.7	4.4	1.8	1.6
11	3.5	3.2	1.2	0.5
12	5.1	4.9	1.8	2.0
13	3.5	3.7	1.1	1.4

Table 10. Clinical effectiveness of TSAA-291 on BPH.

Case No.	Stage	Symptoms	Residual urine	Effectiveness
1	II	+	++	E
2	I	+	++	E
3	I	+	+	SE
4	I	+++	-	SE
5	I	-	-	NO
6	I	-	-	NO
7	I	+++	+++	E
8	I	+	+	SE
9	II	+	+	SE
10	II	-	-	NO
11	I	+	+	SE
12	II	+	+	SE
13	I	-	-	NO
14	I	+++	++	E
15	I	+++	+	E
16	II	++	+	E
17	I	+++	++	E
18	II	-	-	NO
19	I	+++	+	E

E:effective

SE:slightly effective

NO:ineffective

訂正：Table 6 で Case No. 1 の A/G 欄に1.19, No. 18 の TPP 欄に 5.1が入ります。