

前立腺肥大症に対する CH-62 (酢酸クロルマジノン 25 mg 錠) の臨床効果

—— 前立腺超音波計測を中心として ——

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)

齊 藤 雅 人
渡 辺 決
大 江 宏

EFFECT OF CHLORMADINONE ACETATE (CMA) ON PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY BY PROSTATIC WEIGHT ESTIMATION USING TRANSRECTAL ULTRASONOTOMOGRAPHY

Masahito SAITOH, Hiroki WATANABE and Hiroshi OHE

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Director: Prof. H. Watanabe)

The effect of chlormadinone acetate (CMA) on benign prostatic hypertrophy was studied by prostatic weight estimation using transrectal ultrasonotomography. CMA of 50 mg/day was administered to 20 cases with benign prostatic hypertrophy for 16 weeks. Weight estimation of the prostate was made before and after the administration. Weight reduction over 5% of the gland was noticed in 16 cases (80%). An improvement of subjective symptoms was observed in 9 cases (45%). No serious complication occurred.

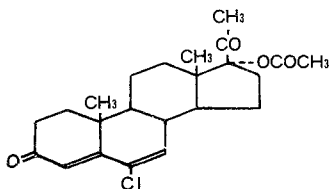
緒 言

近年, 前立腺肥大症の成因に androgen の関与を示唆する報告をみるようになり^{1,2)}, gestagen 剤による anti-androgen 療法が試みられてきた³⁾. 今回われわれは, 酢酸クロルマジノンを成分とする anti-androgen 剤である CH-62 を前立腺肥大症と診断された患者に投与し, その効果について経直腸の超音波断層法によ

る前立腺計測を中心に検討を加えたので報告する.

試 用 薬 剤

CH-62 は, 1 錠中酢酸クロルマジノン (chlormadinone acetate) 25 mg を含有する錠剤で, 上位性中枢 (間脳一下垂体系) を抑制しない少用量でも, 前立腺細胞レベルで強い anti-androgen 作用をあらわすことが報告されている⁴⁾. その化学式を Fig. 1 に示した.



一般名: 酢酸クロルマジノン
Chlormadinone acetate
化学名: 6-Chloro-17-hydroxypregna-4,
6-diene-3, 20-dione acetate

Fig. 1

対 象

1979年2月より1980年9月までの間に、京都府立医大泌尿器科を受診し、前立腺肥大症と診断された患者のうち、52例を対象とした。そのうち7例は副作用のため投与を中止し、また他の25例は来院が中断されたりしたため、検討対象から除外した。したがって今回は、予定投与期間を完了し、効果判定可能な20例につき特に検討を加えた。

なお、投与開始前6カ月以内に何らかのホルモン投与を受けた患者、もしくは尿道狭窄、神経因性膀胱など、排尿に影響を与え、本剤の効果判定上好ましくないとと思われる合併症を有している患者は、あらかじめ対象から除外した。また、前立腺重量の変化率の誤差ができるだけ少なくなるように、超音波断層像よりみて比較的大きな前立腺を有する症例を対象とした。ただし、前立腺肥大症の病期についてはとくに考慮しなかった。

方 法

CH-62 を1回1錠、1日2回（酢酸クロルマジノンとして1日50mg）、朝夕食後に経口投与した。投与期間は16週間とし、その間効果判定に影響を与えると思われる各種薬剤の併用は行わず、その他の薬剤の使用も必要最少限に止めるべく留意した。結果的に、他剤が併用された症例は1例もなかった。

本剤投与前後における治療効果について、主として経直腸の超音波断層法による前立腺の縮小効果について検討した。その他に、自覚症状、残尿量についても検討した。ただし、従来より前立腺の大きさ計測の指標とされてきた直腸内指診所見およびX線学的計測法については、すでに信頼性が低いとされているので^{5,6)}、今回は検討しなかった。

なお経直腸の超音波断層法による前立腺の大きさ計測の方法ならびにその正確性については、猪狩ら⁷⁾が詳細に報告しているので、ここでは省略する。

安全性の検討は、副作用と思われる自覚症状の問診、および臨床検査値の変動によりチェックした。

結 果

1. 自覚症状

自覚症状については、排尿困難を主訴とした症例が20例中16例（80%）で圧倒的に多く、頻尿3例（15%）、血尿1例（5%）であった。なんらかの自覚症状の改善は20例中9例（45%）に認められた。他の11例（55%）は不変であった。増悪例は1例もなかった。また症状改善例においては、おおむね投与後2～

3週で改善が現われた。

2. 残尿量

投与前後を通じて留置カテーテルのおかれていた症例（No. 4, 12, 19）を除く17例について検討した。これらのうち5ml以内の増減を不変と考えると、残尿減少例は7例（41%）であり、不変例は8例（47%）、増加例は2例（12%）であった（Table 1）。

3. 前立腺計測

経直腸の超音波断層法を用いた前立腺計測による、投与前後の前立腺重量の変化をTable 1, Fig. 2に示した。本計測法の誤差範囲は、渡辺ら⁸⁾の報告によると、理論上も実際上も5%以内とされ、したがって5%以内の増減を不変とすると、20例中16例（80%）に縮小が認められた。他の3例は不変で、増大例は1例（No. 16）のみであった。これらのうち、約30～50%もの縮小のみられた症例（No. 5, 7, 15, 19）が4例もあり、これらの投与前後の前立腺超音波断層写真をFig. 3に示した。写真は最大面積を示した断層像である。

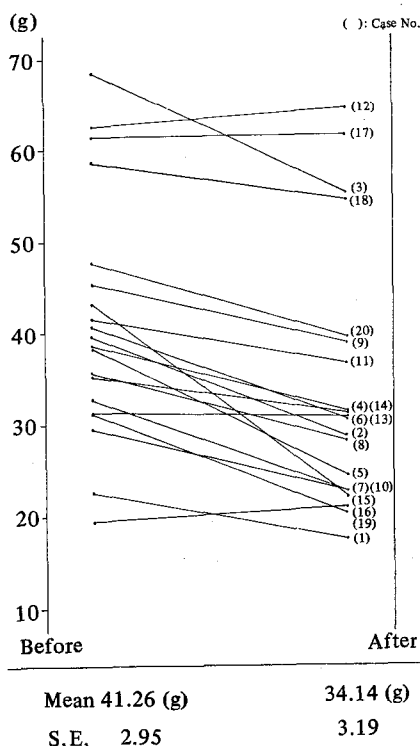


Fig. 2. Prostatic weight before and after CH-62 treatment (20 cases)

4. 副作用

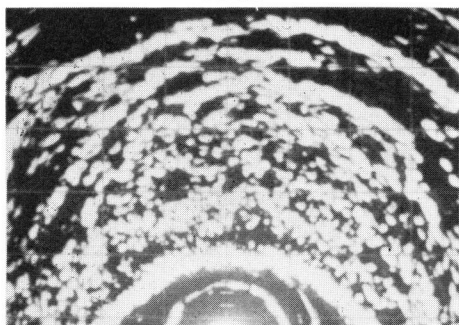
前記のとおり、今回の試験における投与総症例は52

Table 1. Clinical cases treated with CH-62

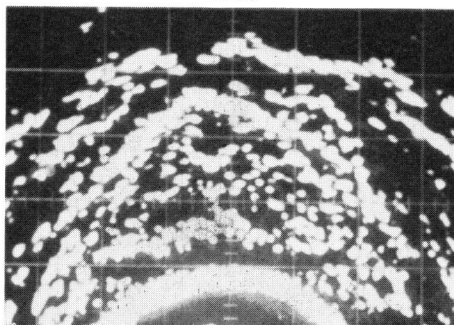
Case No. Name	Age	Chief complaints	Nocturnal frequency	Residual urine volume (mℓ)	Prostatic weight measured by ultrasonotomography			Side effect	Clinical efficacy	Remarks
					Before(g)/After(g)	Change of weight (g)	Change rate (%)			
1 Z. M.	69	urinary retention	1/1	*/5	22.6/17.5	-5.1	-22.6		markedly	gastric ulcer
2 J. T.	79	dysuria	4 ~ 5/4 ~ 5	500/12	39.6/28.8	-10.8	-27.3		moderately	
3 T. S.	78	nycturia	7 ~ 8/3 ~ 4	45/50	68.8/55.2	-13.6	-19.8		slightly	diabetes
4 S. U.	72	dysuria	2 ~ 3/**	550/**	38.9/31.3	-7.6	-19.5		slightly	
5 N. M.	63	dysuria	1/1	0/0	38.6/24.4	-14.2	-36.8	impotence	markedly	Fig. 3
6 M. F.	57	pollakiuria	3 ~ 4/3 ~ 4	26/30	31.2/30.9	-0.3	-1.0		unchanged	
7 K. H.	62	dysuria	3 ~ 4/5 ~ 6	3/4	32.9/22.6	-10.3	-31.3	edema	moderately	Fig. 3
8 Y. K.	75	dysuria	2/1	13/10	35.9/28.3	-7.6	-21.2		moderately	
9 K. K.	74	dysuria	2/2	30/8	45.3/38.9	-6.4	-14.1		slightly	
10 S. A.	67	nycturia	2 ~ 3/3 ~ 4	5/9	29.6/22.6	-7.0	-23.6	impotence	moderately	
11 S. K.	75	urinary retention	4 ~ 5/4 ~ 5	600/500	41.5/36.9	-4.6	-11.1		slightly	
12 I. K.	81	dysuria	4 ~ 5/**	80/**	62.5/64.2	+1.7	+2.7		unchanged	
13 S. O.	65	dysuria	0/2 ~ 3	10/20	40.6/30.6	-10.0	-24.6	impotence	markedly	hypertension
14 K. M.	65	dysuria	frequency/2	900/7	35.3/30.8	-4.5	-12.7		moderately	
15 N. T.	68	dysuria	7 ~ 8/7 ~ 8	250/280	43.2/22.0	-21.2	-49.1		moderately	Fig. 3
16 S. H.	76	pollakiuria, dysuria	4/3	10/2	19.4/21.0	+1.6	+8.2	impotence	unchanged	
17 S. T.	77	urinary retention	5 ~ 6/5 ~ 6	*/*	61.4/61.9	+0.5	+0.8		unchanged	
18 K. M.	69	bloody urine	2 ~ 4/2	9/11	58.9/54.9	-4.0	-6.8		slightly	diabetes
19 E. Y.	69	urinary retention	1 ~ 2/**	340/**	31.1/20.3	-10.8	-34.7		moderately	diabetes, Fig. 3
20 S. F.	65	urinary retention	2/2	*/1	47.9/39.6	-8.3	-17.3	impotence	markedly	

* Urinary retention ** Indwelling balloon catheter

case No. 5 N. M. 63 Y.
Before



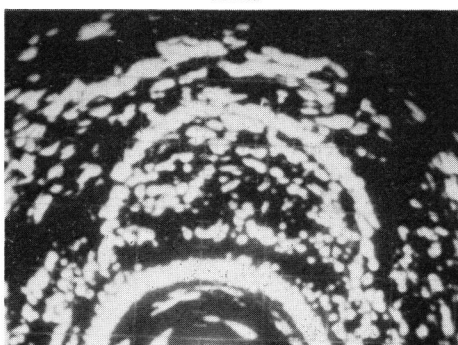
After



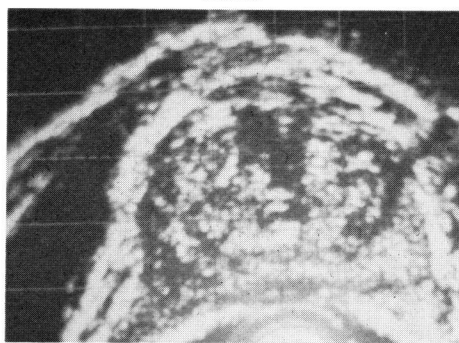
case No. 7 K. H. 62 Y.
Before



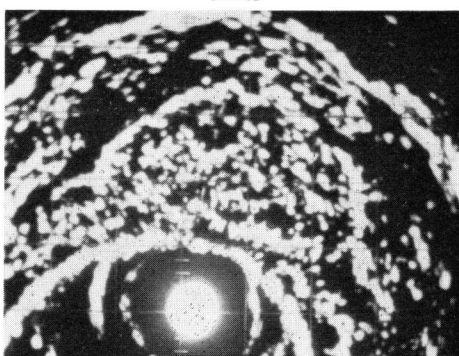
After



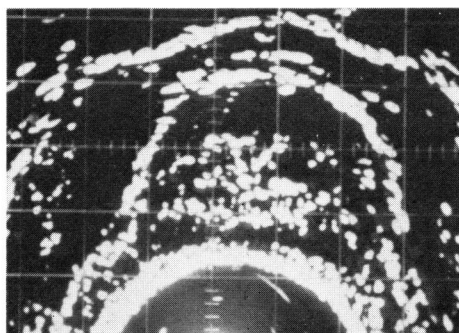
case No. 15 N. T. 68 Y.
Before



After



case No. 19 E. Y. 69 Y.
Before



After

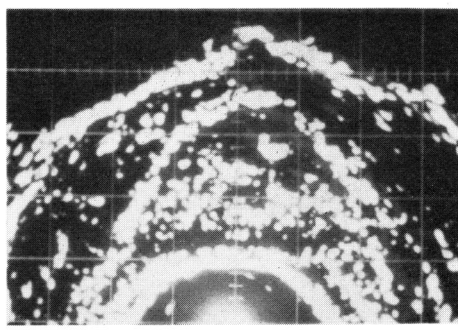


Fig. 3. Ultrasonotomograms of the prostate before and after CH-62 treatment in case No. 5, 7, 15 and 19

例におよんだが、7例が副作用のため投与を中止し、検討対象となりえた20例中にも6例(30%)の副作用を認めた(Table 1)。中止例7例を含めた13例の副作用の内訳は、勃起力低下が最も多く8例で、全副作用の過半数(62%)を占めた。その他、動悸2例、発疹、胃痛、浮腫が各1例ずつあった。しかし、どの副作用発現症例も加療を必要とするほどではなく、軽度または一過性の副作用であった。

臨床検査データでは、肝機能、腎機能、血液一般検査を投与前後の2回実施し、検査値の変動(20%以上)を観察したが、とくに異常とされるような所見は認められなかった。

考 察

人口の老齢化にともない増える傾向にある前立腺肥大症は、泌尿器科領域でも最も重要な疾患の1つである。本症の根治療法が手術であることはいうまでもないが、第Ⅰ病期症例についてはもとより第Ⅱ病期症例においても、本症が老人病であることから、おのずと手術適応にも限界があり、保存的薬物療法が必要となる。しかしながら本症に対する薬物療法は、ホルモン療法、非ホルモン療法ともに未だ十分なものはなく、より効果的な薬剤の出現が望まれている。

本症に対するホルモン療法としては、去勢術やandrogen療法、estrogen療法などがかつて行なわれたが、それらはいずれも有効性と安全性に欠け、現在ではほとんど施行されていない。

しかし1965年、Geller⁹⁾が17 α -hydroxyprogesterone caproateの臨床効果を報告して以来、gestagen剤に対して大方の関心が向けられるようになった。今日では合成gestagenやその誘導体を中心に、androgen target organでandrogen作用発現を阻止するanti-androgen剤の開発が進められ、泌尿器科領域では、前立腺肥大症ならびに前立腺癌への適用が試みられている。今回試用したCH-62は、こうしたanti-androgen剤として開発されたもので、本剤がどれだけの前立腺縮小効果を有するかについては、非常に興味のあるところである。

今回われわれが施行した超音波断層法による前立腺重量計測結果では、20例中16例(80%)に縮小が認められ、当初の期待を上回る成績であった。これまでわれわれは、いくつかの前立腺肥大症の治療薬について、それらの前立腺縮小効果について検討したことがあるが、はっきりとした縮小効果を認めたものはなかった¹⁰⁻¹⁴⁾。しかし本剤については、縮小率が20%を超える症例が9例(45%)あり、本剤の前立腺縮小効果

を示唆している所見と思われた。

一方自覚症状の改善は思ったよりも少なく、9例(45%)であったが、この原因のひとつは、対象として特に大きな前立腺を有する肥大症患者ばかりを選んでいたためではなかったかと考えられる。また残尿量の減少も有意には認められなかった。

このように、本剤の投与によって前立腺の縮小はたしかに起ったが、肝心の症状の改善ならびに残尿量の減少については、明らかに有効だったとは言いきれず、今後さらに検討が必要と思われた。

副作用の発現は20例中6例(30%)に認められ、うち5例が勃起力低下例であった。これは本剤がanti-androgen剤であることからある程度予想はされていたが、そのほか脱落例のなかには動悸を訴えた2例があり、心血管系の合併症を有する高齢者が投与対象となることも多い本剤にとって、一応留意しておく必要があろう。

以上の試験成績から、CH-62は経口剤であるという使いやすさがあり、前立腺縮小効果も示していることより、前立腺肥大症の保存的薬物療法として期待できる薬剤であると考えられる。

結 語

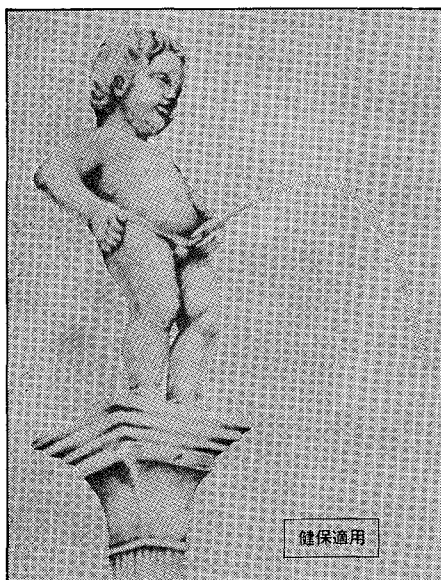
前立腺肥大症20例に対するCH-62の臨床効果を、現在最も信頼性の高い経直腸的超音波断層法を用いた前立腺計測を中心に検討した。検討対象となった20例のうち、16例(80%)に前立腺の縮小が認められ、9例(45%)に自覚症状の改善がみられた。副作用としては勃起力低下、動悸等がみられ、いずれも一過性のものではあったが、留意する必要があると思われた。

CH-62の提供をいただいた帝國機器製薬株式会社に深謝する。

文 献

- 1) Siiteri PK et al: J Clin Invest 49: 1737~1745, 1970
- 2) Wilson JD: Am J Med 68: 745~756, 1980
- 3) 志田圭三：ホルモンと臨床 28: 899~928, 1980
- 4) 伊藤善一・ほか：日泌尿会誌 68: 537~552, 1977
- 5) Watanabe H et al: Tohoku J exp Med 114: 277~285, 1974
- 6) Watanabe H et al: J Urol 114: 734~739, 1975
- 7) 猪狩大陸：日泌尿会誌 67: 28~39, 1976
- 8) 渡辺 決・ほか：西日泌尿 37: 222~232, 1975

- 9) Geller J et al.: JAMA 193: 121~128, 1965
 10) 渡辺 決・ほか: 新薬と臨床 16: 727~731, 1967
 11) 渡辺 決・ほか: 泌尿紀要 16: 438~445, 1970
 12) 渡辺 決・ほか: 泌尿紀要 20: 351~357, 1974
 13) 村田庄平・ほか: 医学と薬学 2: 421~424, 1979
 14) 斉藤雅人・ほか: 泌尿紀要 25: 627~631, 1979
 (1981年4月13日迅速掲載受付)

ROBAVERON®

排尿障害の排尿力増強に！

ロバベロン

—排尿障害治療剤—

- 本剤は、性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟雄豚前立腺抽出物の水溶性注射剤です。
- 本剤は、膀胱利尿筋の筋力増強に寄与し、排尿力を高めます。
- 本剤の排尿力増強作用により、自・他覚所見の改善がみられます。

適 応 症 神経因性膀胱。前立腺肥大症による排尿困難、頻尿、尿線細小、排尿痛、残尿および残尿感。

包 装 1ml×10アンプル
 使用上の注意 説明書をご参照下さい。



輸入発売元

日本商事株式会社

大阪市東区石町2丁目30番地
 TEL 06-941-0301

製 造 元

ロバファルム社

(スイス・バーゼル)