

良性前立腺肥大症に対する gestonorone caproate の使用経験

国立熊本病院泌尿器科

川 野 四 郎
中 嶋 研 二
野 溝 昌 成

CLINICAL EFFECTS OF GESTONORONE CAPROATE ON BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Shiro KAWANO, Kenji NAKASHIMA and Masanari NOMIZO

From the Department of Urology, Kumamoto National Hospital

Gestonorone caproate was used in 24 cases of benign prostatic hypertrophy, and clinical symptoms were improved in 62.5 % of these cases. There were no severe side-effects following administration of gestonorone caproate.

現在、前立腺肥大症に対しては腺腫摘除術が最もすぐれた治療法といえるが、本症の特徴として、循環系、呼吸器系、肝あるいは腎の障害など種々の合併症を有している症例が多く、また、消化管潰瘍が存在する場合は術後重篤な消化管出血をきたす危険がきわめて大なるため、手術のできない症例も少なくない。

したがって、これら手術不能例に対してすぐれた保存的療法の確立が望まれ、今までも多くの報告がなされてきたが、期待されるほどの効果はみられていない。

1965年、Geller ら¹⁾が黄体ホルモンである 17 α -hydroxyprogesterone caproate を本症に用い、好成績を収めたと報告して以来、progestational agents による本症の治療成績が多くの研究者により報告されている²⁻⁶⁾。

今回われわれは 19-nor-hydroxyprogesterone caproate (gestonorone caproate, SH-582) を、良性前立腺肥大症患者に投与して若干の成績を得たので報告する。

治療対象および使用方法

当科にて直腸診、尿道前立腺撮影により、また一部は生検により良性前立腺肥大症と診断した24例について gestonorone caproate 100 mg を週3回筋肉内注射した。

投与期間は18例が8週、6例が4週、投与患者の年

齢は53～82歳、平均69.6歳であった (Table 1)。

検 査 事 項

放尿力、排尿回数、残尿量、尿道前立腺撮影、出血時間、凝固時間、血液像、血清電解質、肝機能、腎機

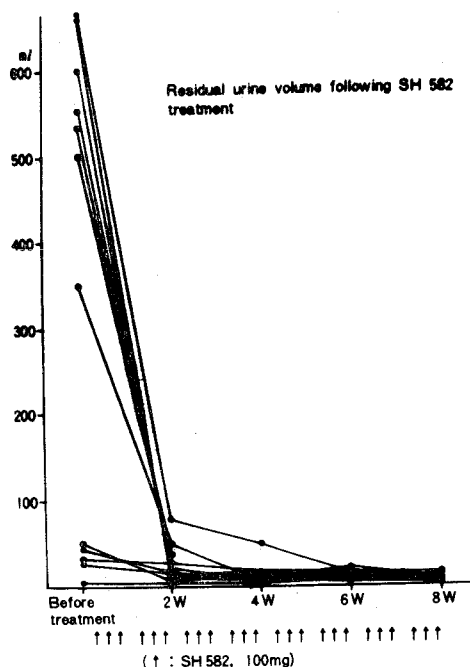


Fig. 1

Table 1. Gestonorone caproate の臨床成績

症例	年齢	投与内容		放尿力	排尿回数		残尿量		腺腫	尿中 17-KS 17- OHCS	基礎代謝率	副作用	判定
		期間	量(g)		前	後	前	後					
1	69	8週	2.4	↑	15	9	680	30	→	→	↓	発熱	有効
2	67	8〃	2.4	↑	10	6	0	0	→	→	→	性欲亢進	〃
3	78	8〃	2.4	↑	17	9	750	0	↓	→	→	著効	〃
4	82	8〃	2.4	↑	20	10	550	0	→	↑↑	→	発熱，性欲亢進	有効
5	64	8〃	2.4	↑	26	14	500	0	→	→	↓	〃	〃
6	71	8〃	2.4	↑	14	7	0	0	→	↓↓	→	〃	〃
7	76	8〃	2.4	↑	9	11	530	0	→	↑↑ KS↓	→	爪の変化	〃
8	69	4〃	1.2	→	21	11	20	20	→	↑ OHCS	↑	発熱，喘息	無効
9	61	4〃	1.2	↑	17	9	25	10	→	→	→	皮疹	有効
10	65	8〃	2.4	↑	15	8	350	0	↓	→	↑	発熱	著効
11	60	8〃	2.4	↑	8	8	0	0	→	→	↑	発熱，ぼっ起力増強	無効
12	65	4〃	1.0	↑	19	8	40	0	→	→	→	有効	〃
13	72	8〃	2.4	↑	22	8	600	0	→	↑ KS↓ OHCS	→	爪の変化，発熱 ぼっ起力増強	〃
14	58	4〃	1.2	↑	19	8	50	0	→	→	→	〃	〃
15	81	4〃	1.2	→	20	20	0	0	→	→	→	無効	〃
16	60	8〃	2.4	→	12	9	40	70	→	↑ KS↓ OHCS	↑	〃	〃
17	76	8〃	2.4	↑	17	10	尿閉	10	→	→	→	発熱	有効
18	66	8〃	2.4	↑	9	6	60	150	→	→	↑↑	無効	〃
19	67	8〃	2.4	→	10	10	800	700	→	→	→	発熱	〃
20	67	8〃	2.4	→	15	15	60	70	→	→	→	発熱	〃
21	77	8〃	2.4	↑	10	10	尿閉	50	→	→	→	有効	〃
22	66	8〃	2.4	→	9	11	200	100	→	→	↑↑	発熱	無効
23	67	8〃	2.4	→	15	13	尿閉	250	→	→	→	〃	〃
24	73	4〃	1.1	↑	18	8	尿閉	70	→	→	→	発熱	有効

能，尿中 17-KS，17-OHCS，基礎代謝率，Thorn テストの各項について投与前，投与後，2 週，4 週，6 週，8 週目についておこない，一部の症例にはテストメトリーを測定，また前立腺生検を施行して組織学的検索をおこなった。

成 績

(1) 放尿力

放尿力の増強をみたものは24例中17例（70.8%）で，一般に本剤 400～500 mg 注射後に効果がみられるようになり，同時に残尿感，頻尿等も改善，排尿後の満足感も得るようになった。

(2) 排尿回数

頻尿の改善をみたものは24例中16例（69.6%），そのうち著明に改善したものは11例でとくに夜間頻尿の改善が目だった。これも放尿力の増強と一致して改善しており，本剤 400～500 mg 投与後からみられるようになった。頻尿の改善をみなかったものは7例であ

るが，排尿回数は尿意，炎症の有無にも左右され，かつ神経質な患者では神経性頻尿との鑑別がむずかしくあいまいな点が多い。

(3) 残尿量 (Table 1, Fig. 1)

本剤投与開始前の臨床所見より第1期4例，第2期7例，第3期13例の3群に分けて検討すると，第2期群では残尿の減少したものは7例中2例にすぎない。一方第3期群では13例中11例に著明な改善をみており，一般に手術不能例に残尿が多い傾向をみることから，本剤の投与適応を考慮する意味で興味深い。

(4) 尿道前立腺撮影

前立腺の大きさを計測する場合，種々の計測法が試みられているが，一般に直腸内触診と尿道前立腺撮影が用いられている。しかし，前者はきわめて主観的な検査法であり，かつ数週前の触診所見を詳細に記憶して，これと現在の触診所見とを比較することはほとんど不可能なことであろう。

そこでわれわれは同条件で撮影した尿道前立腺撮影

Table 2. Gestonorone caproate の投与前後の 17-KS, 17-OHCS および BMR の変動

症 例	尿中 17-KS (mg/day)			尿中 17-OHCS (mg/day)			BMR (%)		
	前	2W or 4W 後	後	前	2W or 4W 後	後	前	4W 後	後
1	7.6	12.6	8.8	8.5	11.0	7.1	+17	- 8	-21.5
2	5.2	6.2	5.9	8.7	9.2	11.0	+14	- 5	+ 5
3	4.0	3.0	4.4	10.0	13.6	8.9	+11	-13.5	+ 1
4	2.5	8.0	18.9	2.3	8.8	15.3	+10	-13	+ 3
5	3.6	4.4	4.3	18.0	12.9	13.4	+ 1	- 3.5	-22
6	16.4	2.6	3.5	21.0	8.2	11.7	-15	- 7	- 9.5
7	3.5	4.5	12.5	4.3	8.7	14.6	+20	+17	+ 9
8*	7.7		17.2	13.6		5.4	+ 7		+22.5
9*	4.2		5.0	6.0		6.2	+ 5		+10
10	3.1	3.9	2.7	2.2	5.4	2.8	+ 5	+13	+50
11	6.3	7.5	8.8	4.4	4.6	5.1	0	+17	+29
12	6.9	6.0	5.7	11.9	7.1	7.3	+ 5	- 3	- 4
13	5.7	13.2	12.4	19.7	15.8	2.3	+18	+15	+ 3
14*	4.6		3.8	12.0		9.8	- 3		+18.5
15*	2.8		1.7	5.2		4.8	+ 3		- 7
16	5.2	3.2	3.0	6.0	17.7	16.0	+11	+17	+26
17	2.6	3.0	4.0	7.1	6.9	8.4	+20	+15	+17.5
18	6.2	6.1	6.5	10.1	4.8	6.5	+ 6.5	+21	+33
19	3.1	4.7	5.0	6.8	5.6	7.0	+ 5	+ 3	+12
20	4.6	4.6	4.7	6.2	7.2	6.5	- 3.5	+ 7	+ 1
21	3.2	5.8	4.0	5.5	3.2	4.8	+15	-10	- 2
22	3.6	4.0	3.1	6.5	4.2	4.7	+39	+52	+80
23	4.0	3.2	5.8	6.0	11.0	12.0	- 3	- 5	+11
24*	3.0		4.4	5.4		8.2	+15		+10

- 〔註〕 1. 尿中 17-KS, 17-OHCS は3日連続, 24時間尿について測定し, その平均値を出した。
 2. SH-582 4週投与例においては投与前および投与後の2回にのみ検査を施行した例がある(*印)。
 3. 本院中央検査室における尿中 17-KS, 17-OHCS の正常値は下記の通りである。
 17-KS=5~16 mg/day 17-OHCS=6~12 mg/day

により本剤投与前後の腺腫の大きさを計測, 比較した。これによると, 明らかに縮小の傾向をみたものはわずかに2例(症例3, 10)にすぎず, 他は全く投与前と同大であった。

しかし, 後述の組織所見より, 本剤の投与による腺腫の縮小は充分考えられることであり, 前記2例は他の臨床症状の改善とあいまって著効例であった。

(5) その他の検査

- ① 出血時間, 凝固時間
- ② 血液像
- ③ 血清電解質
- ④ 肝機能
- ⑤ 腎機能
- ⑥ Thorn test (adrenalin test)

上記①~⑥にとくに変動をみなかった。

⑦ 尿中 17-KS, 17-OHCS

Table 1~2 に示すごとく, 24例中6例に変動をみたが, その変化は不定で一定の傾向は示さなかった。

⑧ 基礎代謝率

基礎代謝率の上昇したものは24例中6例(25%)であるが, このうち症例22は本剤投与前+39%, 1,200 mg 投与後+59%, 2,400 mg 投与後+89%と著明な亢進を示し, また, Triosorb test でも41.5%と上昇を示した。しかし, 一般状態にとくに異常をみず本剤2.4 gまで投与した。この症例は症状の改善をみず, 無効例と判定したが, 現在甲状腺機能亢進症として本院内科にて治療中である。

(6) チストメトリー

症例14に投与前および本剤 1,200 mg 投与後にチストメトリーを施行したが, 膀胱内圧の上昇, 排尿曲線

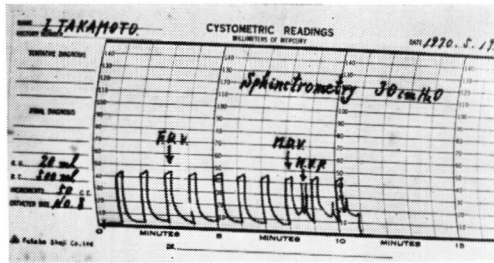


Fig. 2

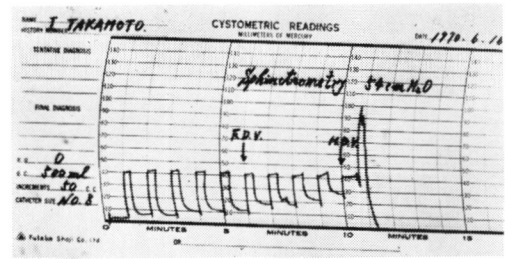


Fig. 3

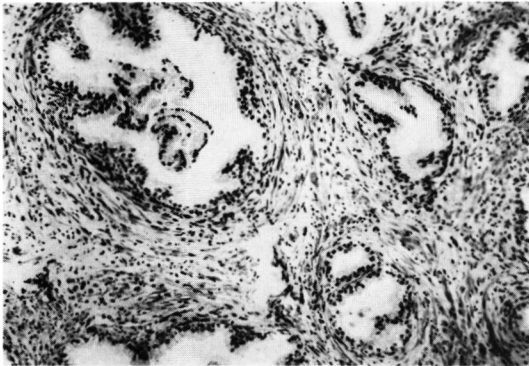


Fig. 4 投与前

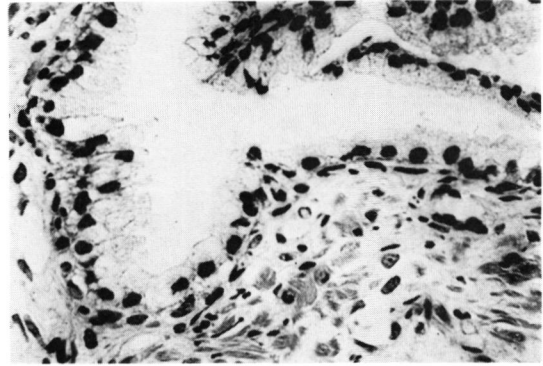


Fig. 5 投与前

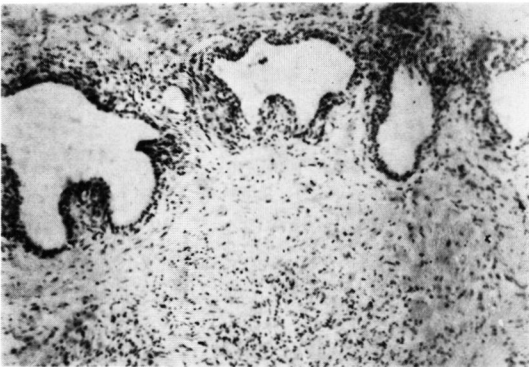


Fig. 6 投与後

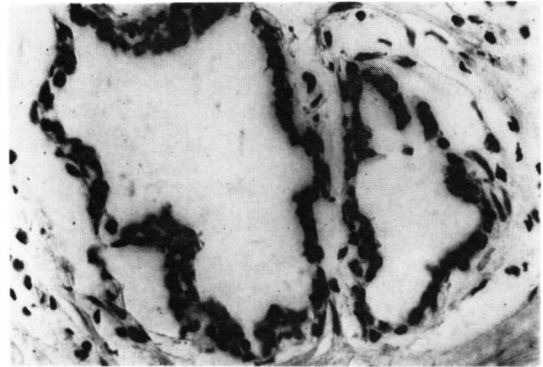


Fig. 7 投与後

の正常化をみた (Fig. 2~3).

(7) 前立腺組織所見

症例 1, 5, 11, 14, 19, 20, 23 に投与前および本剤 1,200 mg および 2,400 mg 投与後に前立腺生検を施行, 組織学的検索をおこなった. ただし, 投与後の組織採取は一部手術摘除標本によった (症例 19, 23).

投与前の前立腺組織は一般に腺性増生の傾向が強かったが (Fig. 4~5), 本剤投与後は腺上皮の扁平化がみられ, これは腺上皮分泌相の萎縮によるものと考えられた (Fig. 6~7). 一方, 間質には特に変化をみなかった.

副作用

なんらかの副作用をみたものは 24 例中 14 例 (58.3%) で, このため投与を中止したのは症例 8 の喘息発作誘発の 1 例のみであった. その他は発熱をきたしたものの 10 例, 皮疹, 爪の変化をきたしたものの 3 例, また性欲の亢進, 勃起力の増強をきたしたものの 4 例であった.

発熱は一般に 37°C 台で (Fig. 8), 全例投与中止とともに正常体温にかえた.

爪の変化は主として手指にみられ, 縦に数条の暗灰色の細い隆起をみたが (Fig. 9), 投薬の終了により消失した. 現在この爪の変化については, 本院皮膚科にて検討中である. 皮疹をきたした 1 例は外来治療例で

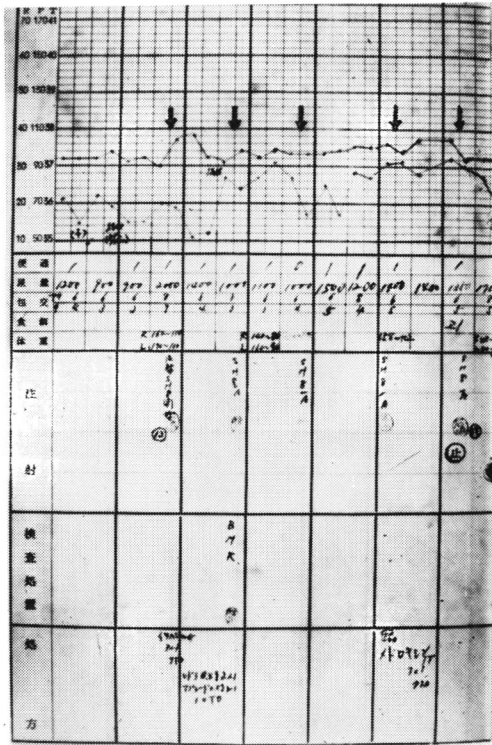


Fig. 8



Fig. 9

Table 3. 副作用

1. 発熱	10
2. 皮疹, 爪の変化	3
3. 性欲亢進, 勃起力増強	4
4. 基礎代謝率の亢進	6

あるが、その後来院せず、本剤投与との関係は不明である。

一方、性欲の亢進、勃起力の増強をきたしたものが4例もみられたことは本剤の antiandrogenic action が強調せられている現在興味深い。また、とくに性欲

の減退、勃起力の減退を訴えたものはなかった (Table 3)。

考 察

前立腺肥大症の発生には、従来多くの説があげられてきたが、性ホルモンが主役を演じているのではないかとの説が種々の事実^{7,8)} より最も有力視されている。したがって本症の治療として性ホルモン療法がとりあげられ、数多くの報告がなされてきたが、期待されるほどの効果がみられなかったばかりでなく、副作用、潜在性前立腺癌などの問題もあり、充分満足のいく結果は得られていない。しかし、1965年、Geller ら¹⁾ が 17 α -hydroxyprogesterone caproate を前立腺肥大症患者に投与し、みるべき効果をあげたと報告して以来、多くの人びとによって progestational agents の本症に対する試用成績が報告され²⁻⁶⁾、本剤のもつ antiandrogenic activity がすぐれた治療効果をもつことがみとめられるようになった。

われわれも 良性 前立腺 肥大症 患者 24 例 に対して gestonorone caproate を週3回、1回 100 mg ずつ投与し、かなりの好成績をあげることができた。

そもそも、ホルモンの一般作用として、骨盤内血行の改善、うっ血状態の除去、膀胱利尿筋運動の亢進、増強などの効果はよく知られている。これらの事実には、gestonorone caproate が間接作用として間脳下垂体系に作用して LH の放出を抑制し、よって睾丸からの androgen 分泌低下をきたし、一方直接作用として前立腺での testosterone の代謝作用を阻害することにより、前立腺腺腫を縮小せしめるのではないかという説⁶⁾ とあいまって、良性前立腺肥大症患者の臨床症状を改善せしめることは充分考えられる。すなわち、骨盤内血行の改善、骨盤内臓器のうっ血除去、膀胱利尿筋運動の亢進、増強とともに前立腺分泌能の抑制により腺腫の縮小をきたし、排尿状態の改善、残尿量の減少、チストメトリー所見の改善をもたらすのではなかろうか。

さらに corticosteroid が体液と電解質代謝に影響する機序には種々のものが知られているが、Landau⁹⁾ は progesterone が aldosterone 拮抗作用をもつことを示している。もし、本剤がこの spinorolactone 様作用を有するとすれば、Na⁺, Cl⁻ および水の排泄を増加させ、K⁺ の排泄を減少させることになり、細胞内 K⁺ 濃度の上昇により、休止期電位の低下、したがって筋力の興奮性の高まった状態、ひいては排尿力の増強をきたすことも考えられる。

一方、症例 11, 13 にみられた gestonorone capro-

ate の antiandrogenic activity とは一見相反する勃起力の亢進も骨盤内血行の改善、うっ血の除去などによるものとすれば、チストメトリー所見の改善とともに充分納得できる。しかし、症例2, 4, 11にみられた性欲亢進については満足 of いく説明はできない。

性ホルモンと甲状腺機能との関連性について多数の報告がみられるが、卵巣ホルモンが甲状腺機能に対して刺激的に作用することは諸家のみとめるところであり、黄体ホルモンもその中のひとつとして同様の作用を示す。黒田ら⁹⁾は本剤の投与により甲状腺機能亢進をきたすのではないかと臆測しており、われわれの症例における基礎代謝率の上昇（症例8, 10, 11, 16, 18, 22）もある程度説明される。

また、progesterone は、基礎体温の上昇をきたすとされており、われわれの症例にみられた本剤投与中における発熱もこれと無縁ではなからう。

結 語

Gestonorone caproate を良性前立腺肥大症24例に使用し、著効2例、有効13例、無効9例、有効率62.5%の成績を得た。

本剤の投与は放尿力、頻尿、残尿の改善をきたしたが、腺腫の縮小をみたものはわずかに2例のみであった。

副作用としては、発熱（37°C 台）10例、爪の変化、皮疹3例、性欲亢進・勃起力の増強4例、基礎代謝率

の亢進6例をみたが、投与を中止せざるを得ないような重篤な副作用は喘息様発作をきたした1例を除いてはとくになかった。

あわせて gestonorone caproate の良性前立腺肥大症に対する作用機序について若干の考察をおこなった。

本論文は1970年7月11日東京でおこなわれた第2回 SH-582 シンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) Geller, J., et al.: J.A.M.A., **193**: 121, 1965.
- 2) Geller, J. et al.: J. Clin. Endocr., **27**: 556, 1967.
- 3) Wolf, H. and Madsen, P. O.: J. Urol., **99**: 780, 1968.
- 4) Geller, J., et al.: J.A.M.A., **210**: 1421, 1969.
- 5) Scott, W. W. and Wade, J. C.: J. Urol., **101**: 81, 1969.
- 6) 泌尿紀要, 特集: Gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療, **16**, 1970.
- 7) Huggins, C. and Stevens, R. A.: J. Urol., **43**: 705, 1940.
- 8) Rath, A. A.: J. Urol., **57**: 427, 1947.
- 9) Landau, R. L. and Lugibihl, K.: J. Clin. Endocrinol., **18**: 1237, 1958.