

前立腺肥大症のホルモン療法

とくに, SH-582 (19-nor-17 α -hydroxy-progesterone capronate) の
臨床効果について

群馬大学医学部泌尿器科学教室

志	田	圭	三*
島	崎		淳**
栗	原		寛***
高	橋	溥	朋***

HORMONAL THERAPY OF PROSTATIC HYPERTROPHY

—ESPECIALLY ON CLINICAL EFFECTS OF SH-582
(19-NOR-17 α -HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE)—Keizo SHIDA, Jun SHIMAZAKI,
Hiroshi KURIHARA and Hiroto TAKAHASHI*From the Urological Department, School of Medicine, Gunma University*

In recent years, therapeutic success with progestogens in prostatic hypertrophy has been reported, but the effects of progestogens on the prostate are still unestablished. In our animal experiments, the progestogen was demonstrated to have more or less anti-androgenic activities when its effects on the prostatic growth promoted by testosterone were examined. The progestogen appears probably to act directly upon the prostatic glandular tissues with its antiandrogenic effects, since the atrophy of glandular epithelia was observed in the hypertrophied prostatic tissue extracted following the treatment. Clinical improvements of subjective symptoms, urethrograms and residual urine were obtained in about half the cases treated with the progestogen over a certain period.

緒 言

前立腺肥大症は老人疾患である。被膜下前立腺摘除術が治療としては根治的ではあるが、対象が各種の合併症を伴うことの多い高齢者であることを考慮に入ると決して万能の対策ということとはできない。麻酔、補液ならびに手術術式の進歩した現在においてもなお、手術に起因する死亡がかなりみられている。経尿道前立腺切除術(transurethral resection: TUR)、経尿道前立腺冷凍術等の非観血的手術療法もまた侵襲の小さなものではない。このような現状のもとに、高齢者あるいは合併症をもつ対象への対策として、保存

的薬物療法の開発がつよく要望されていた。

前世紀末、本症に対し除瘤術あるいはエストロゲン剤投与の有効なことが報告されて以来、性ステロイドを中心に前立腺肥大症のホルモン療法の検討が進められていた。最近に至り、ゲスターゲン製剤が肥大組織を萎縮せしめることが臨床的にしられ、また、一方では、アンドロゲンの作用機序が分子生物学的見地から解明されるに至り、前立腺肥大症のゲスターゲン療法がようやく有望視されるようになってきた。著者らは独乙シェーリング社にて開発された合成ゲスターゲン剤 19-nor-17 α -hydroxy-progesterone capronate (SH-582) を本症に試みる機会を得たので、臨床効果を発表するとともに、その作用機序について卑見をの

* 教授, ** 助教授, *** 助手

べるしだいである。

臨床成績

A. 対象

群馬大学医学部附属病院泌尿器科ならびに2, 3の関連病院泌尿器科を受診した前立腺肥大症のうち無作為的にえられた10例の症例が本治験の対象である。

B. 薬剤投与

日本シェーリング社から提供を受けた SH-582 (油溶製剤, 当初は1 ml, 100 mg, 後には1 ml, 300 mg) を次のごとくに皮下注射にて投与。

- No. 1. 100 mg, 週2回で8回 (週 200 mg, 4 週)
- No. 2. 100 mg, 週3回で6回; ついで 300 mg 週1回で2回 (週 300 mg, 4 週)
- No. 3. 300 mg, 週1回で8週
- No. 4. 300 mg, 週1回で13週
- No. 5. 300 mg, 週1回で20週
- No. 6. 200 mg, 週2回で10回 (週 400 mg, 5 週)
- No. 7. 200 mg, 週3回で18回 (週 600 mg, 6 週)
- No. 8. 100 mg, 連日9回 (週 700 mg)
- No. 9. 100 mg, 連日23回 (週 700 mg)
- No. 10. 200 mg, 連日23回 (週 1,400 mg)

連日投与例は肥大組織の病理組織学的変化を観察する目的でとくに施行されたものである。

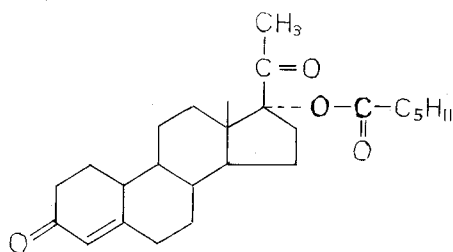


Fig. 1. SH-582 (19-nor-17 α -hydroxyprogesterone capronate) の化学構造

C. 観察事項

各症例において、問診にて排尿障害の程度をたしかめ、他覚的所見としては、残尿量、直腸内触診所見、尿道レ線像をとりあげ、治療前後において対比をおこない効果判定の基準とした。なお、薬剤投与後に前立腺摘除術をおこなわれた症例については、HE 重染色組織標本を作製、検討をおこなった。

(1) 排尿障害——排尿障害の判定は尿流量計等を使用し、客観的、かつ数量的におこなわれるべきであるが、今回の治験にあたっては諸般の事情により自覚症状問診にとどめざるを得なかった。したがって、その判定もきわめて大まかにおこなうこととし、いちおう、

①尿閉状態…冊, ②高度の排尿困難…冊, ③中等度の排尿困難…冊, ④軽度の排尿困難…+, ⑤排尿困難なし…-の基準をもうけた。

(2) 残尿——治療前、後に少なくとも2日にわたり残尿測定をおこない、その平均値を以て記録した。残尿の程度については、①なし、②50 ml まで、③100 ml まで、④250 ml まで、⑤尿閉状態の5段階の基準を仮設した。

(3) 直腸内前立腺触診——直腸内触診所見は尿道レ線像とならんで、内腺肥大の様相を把握するのに必要な客観的データであるが、検索者の主観により多少とも変差が生ずる。本治験シリーズではなるべく同一医師がこれに当ることとし、しかも、触診上の大きさを、鷲卵大、超鷲卵大、鶏卵大、小鶏卵大ならびに鳩卵大の5段階に分けて記載することにした。

以上、排尿障害、残尿および直腸内触診所見の3事項について、薬剤投与後の改善状態を記載するに当り、①不変…(-, 無効)、②1段階程度の改善…(+, やや有効)、③2段階程度の改善…(+++, 有効)、④3段階程度の改善…(+++, 著効)の基準をつくり、効果判定をおこなうこととした。

(4) 尿道レ線像——成書に明らかなごとく、内腺肥大により、①尿道前立腺部の延長ならびに変形、②膀胱底部挙上等の所見が尿道レ線像にあらわれる。なお尿道レ線像から前立腺の大きさを算定する方式も考案されているが今回の治験ではもっぱら上記の変化に重点をおき観察をおこなうこととした。

(5) 病理組織学的検索

週700 mg 投与の2例 (No. 8 および9) では投与後の摘出標本について、また、週1,400 mg 投与の1例 (No. 10) では投与前の生検標本ならびに投与後の摘出標本について、HE 重染色をおこない、病理組織学的検討をおこなった。

D. 成績

全10症例の SH-582 投与前、後における臨床所見を一括すると Table 1 のごとくである。

(1) 排尿障害——SH-582 連日100 mg, すなわち週700 mg という多量投与をおこなっても9日という短時日では排尿障害の改善はみられていない (No. 8)。しかしながら、週200 mg という比較的少量投与でも4週間には9例中6例に改善の陳述がきかれている。

(2) 残尿——残尿の減少は上記排尿障害の改善とほぼ平行し、4週間から観察されている。全経過を通じ減少を認めなかったものは、当初から残尿をみとめない2例 (No. 3, 5)、短期投与の1例 (No. 8) を除く

Table 1. SH-582 投与による前立腺肥大症臨床所見改善状態

症 例 氏名, 年齢	SH-582 投与量 ならびに投与方式	排尿障害 (前)→(後) (改善度)	残尿量(ml) (前)→(後) (改善度)	前立腺直腸内触診所見 (前)→(後) (改善度)	薬剤投与による尿像 尿道線像 改善状態	薬剤投与による 前立腺病理組織 学的変化
No. 1 坂 ○, 76	100 mg×2/週, 8回 (週 200 mg, 4週)	冊 → 冊 (+)	>300→50~100 (+)	超鶏卵大→鶏卵大 (±)	不 変	
No. 2 秋 ○, 86	100 mg×3/週, 6回 300 mg×1/週, 2回 (週 300 mg, 4週)	冊 → 冊 (+)	>300→0 (+)	鶏卵大→鶏卵大 (-)	不 変	
No. 3 染 ○, 61	300 mg×1/週, 8回	冊 → 冊 (±)	0→0	小鶏卵大→鳩卵大 (±)	不 変	
No. 4 本 ○, 65	300 mg×1/週, 13回	冊 → 冊 (-)	50→20 (-)	鶏卵大→鶏卵大 (-)	不 変	
No. 5 清 ○, 70	300 mg×1/週, 20回 (8ヵ月間)	冊 → 冊 (±)	0→0	鶏卵大→小鶏卵大 (±)	かなり 改 善	
No. 6 久 ○, 75	200 mg×2/週, 10回 (週 400 mg, 5週)	冊 → 冊 (±)	25→20 (-)	超鶏卵大→超鶏卵大 (-)	不 変	
No. 7 岡 ○, 72	200 mg×3/週, 18回 (週 600 mg, 6週)	冊 → 冊 (-)	50→60 (-)	鶏卵大→鶏卵大 (-)	不 変	
No. 8 金 ○, 91	100 mg×1/日, 9回 (週 700 mg,)	冊 → 冊 (-)	50→50 (-)	鶏卵大→		摘出標本 38g 変 化 な し
No. 9 島 ○, 73	100 mg×1/日, 23回 (週 700 mg,)	冊 → 冊 (-)	150→80 (±)	超鶏卵大→超鶏卵大 (-)	不 変	摘出標本 82g 間質増殖(+) 腺組織萎縮(+)
No. 10 岩 ○, 69	200 mg×1/日, 23回 (週 1,400 mg,)	冊 → 冊 (±)	210→10 (+)	鶏卵大→小鶏卵大 (±)	軽 度 改 善	摘出標本 32g 間質増殖(±) 腺組織萎縮(±)

(備考) 排尿障害: 冊…尿閉状態 残尿: >250 ml…冊 前立腺直腸内触診所見: 鷲卵子
冊…高度排尿困難 >100 ml…冊 超鶏卵大
冊…中等度排尿困難 >50 ml…冊 鶏卵大
冊…軽度排尿困難 <50 ml…冊 小鶏卵大
0 …… 鳩卵大

改善度判定基準: 無効(-)…不変
やや有効(±)…所見1段階程度に改善のとき
有効(+)…所見2段階程度に改善のとき
著効(++)…所見3段階以上に改善のとき

7例中わずかに3例のみであった (No. 4, 6, 7).

(3) 直腸内前立腺触診所見——直腸内触診による前立腺縮小の様相は前2者に比較するとかなり軽度かつ長い経過を必要としている。全経過を通じ、軽度の縮小がみられたものは短期投与の1例 (No. 8) を除く9例中わずかに4例 (No. 1, 3, 5, 10) にすぎなかった。

(4) 尿道線像——尿道線像の変化ないし改善は前3者よりはるかにおくれておこる。連日 200 mg, すなわち週 1,400 mg (No. 10) という極多量投与でも23日後に至りようやく軽度の変化がみとめられたにすぎない。週 200 ないし 300 mg の投与例では1~2ヵ月後では全く変化はみられず, 8ヵ月の長期にわたり投与をうけた1例 (No. 5) においてのみ軽度の変化が出現しているのみである。変化の主たるものは膀胱底部の下降, 尿道前立腺部の幅員の減少ならびに彎曲の是正であり, いずれも軽微なもので, 投与前, 後のフィルムを重ね合わせ比較することによりはじめて明確となる程度のものである。

(5) 病理組織像——連日 100 mg, 9日間投与後摘出された症例 (No. 8) では腺組織, 間質ともにほと

んど変化をみとめることができない。連日 100 mg, 23日間投与後摘出された症例 (No. 9) になると, 明らかな変化が出現している。間質は軽度に浮腫状であるがかなり増殖を示し, その間に軽度の萎縮性病変を示す腺組織が埋没している。あるものは嚢胞状に腺腔拡大し, その内面に扁平化した腺上皮の被覆を有している。また, あるものは, 軽度に萎縮した骰子状上皮が狭い腺腔をかこんで1層の排列を示しているにすぎない。

連日 200 mg, 23日間投与後摘出された症例 (No. 10) でも, 同様の変化がみられるが, その様相はより顕著である。本例は投与前に生検組織がえられており, これと対比すると肥大結節変性像はより明確に示される。

なお, 本治験シリーズにおいて, 肝, 胃腸障害, その他の副作用は全例全く認められなかったことを付言する。

E. 小括

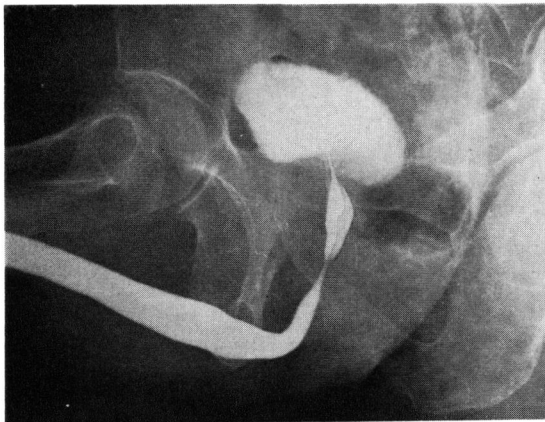
症例により SH-582 投与量ならびに投与期間にかなりの差異があり, かつ症例数も多くないため, SH-582 の効果に関し断定的な結論を下すことは困難では

あるが、上記のデータを総合するとき、いちおう次のように推論することができる。

週 1,400 mg という多量投与を3週余にわたって施行するときには、直腸内触診にて前立腺の縮小をみるのみでなく、尿道レ線像においても明らかに肥大結節萎縮を肯定させる変化所見がえられている。さらに、病理組織学的検索においても内腺萎縮が確認されている。直腸内触診所見はともかくとし、尿道レ線像の変化は全く客観的なものであり、この病像の改善が病理組織学的に確認された萎縮性病変と符合している事実

は、爾後の考察をすすめるうえで重要な指針を与えている。換言すれば、病理組織学的確認はなされなくとも、尿道レ線像上明らかな改善所見がえられるときには前立腺は萎縮していると考えて差支えないと推論しうるものである。

週 300 mg 程度の投与量では、1～2ヵ月後に臨床症状の改善をみても尿道レ線像にはほとんど変化はみとめられない。しかしながら5ヵ月以上の長期に及ぶときには前立腺萎縮を肯定させるにじゅうぶんな尿道レ線像の変化が観察されている。逆説的な解釈をする



a. 斜位像

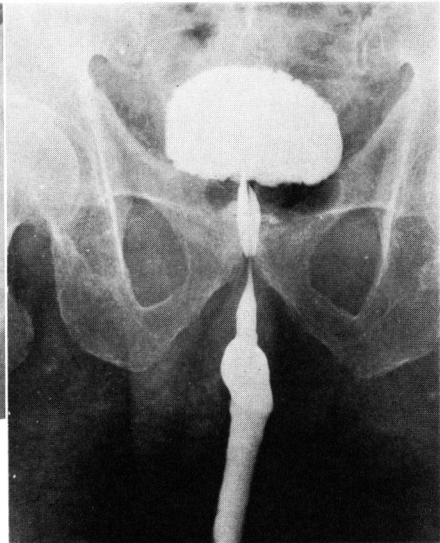


Fig. 2. 症例 No. 10 の投与前尿道レ線像 b. 正面像

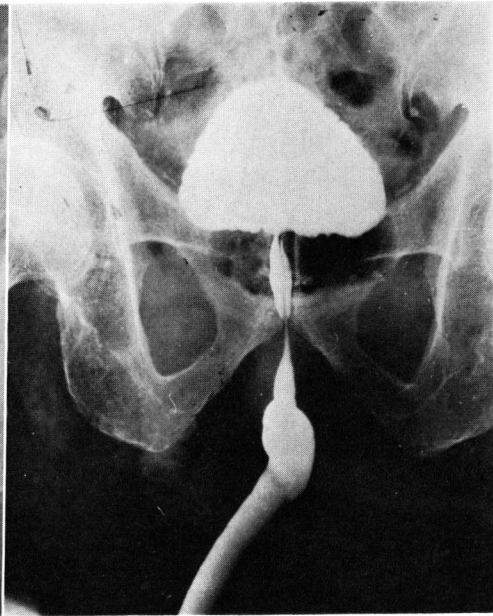
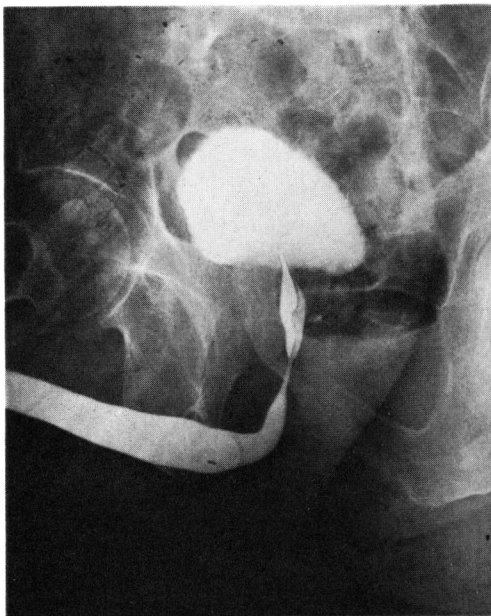
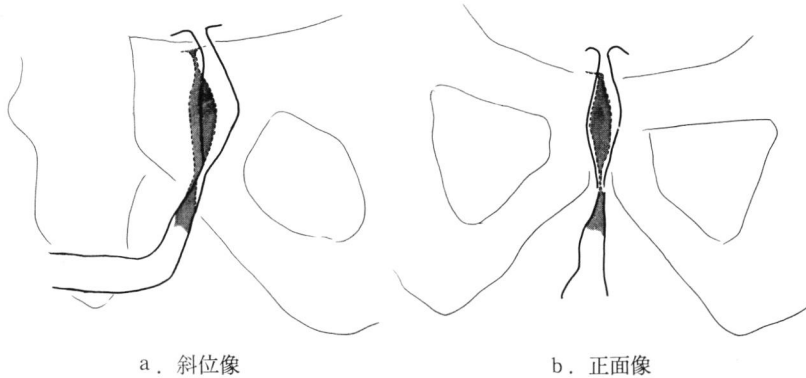
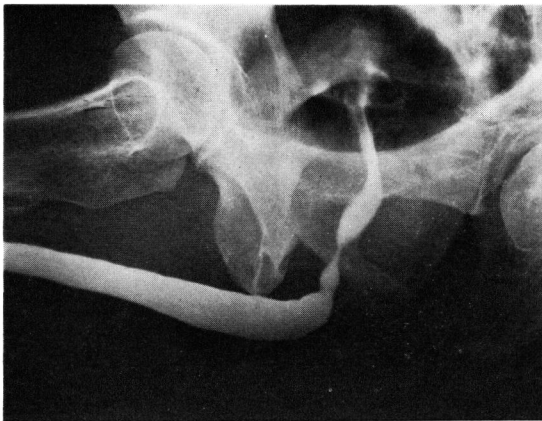


Fig. 3. 症例 No. 10 投与後の尿道レ線像 (SH-582, 連日 200 mg, 23日間投与)



a. 斜位像 b. 正面像
Fig. 4. SH-582 投与による尿道レ線像変化の模式図 (1)
実線は投与前, 破線は投与後を示す.
症例 No. 10. 連日 200 mg, 23日間投与.
膀胱底部の下降, 尿道前立腺部幅員の減少が軽度みられている.
斜位像では背側方向への弯曲の是正が観察される.



a. 斜位像

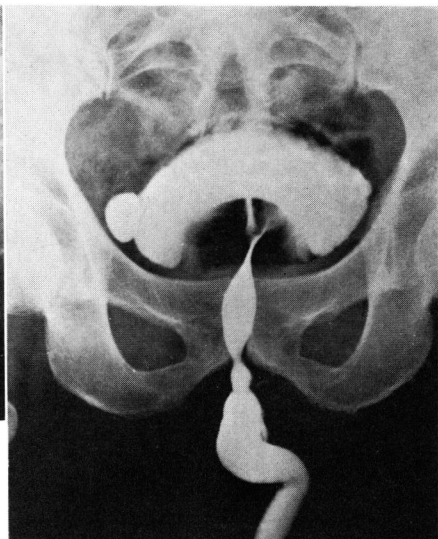


Fig. 5. 症例 No. 5. 投与前の尿道レ線像 b. 正面像



a. 斜位像



Fig. 6. 症例 No. 5. 投与後の尿道レ線像
(SH-582, 週 300 mg, 1 回. 8 カ月間に20回投与)
b. 正面像

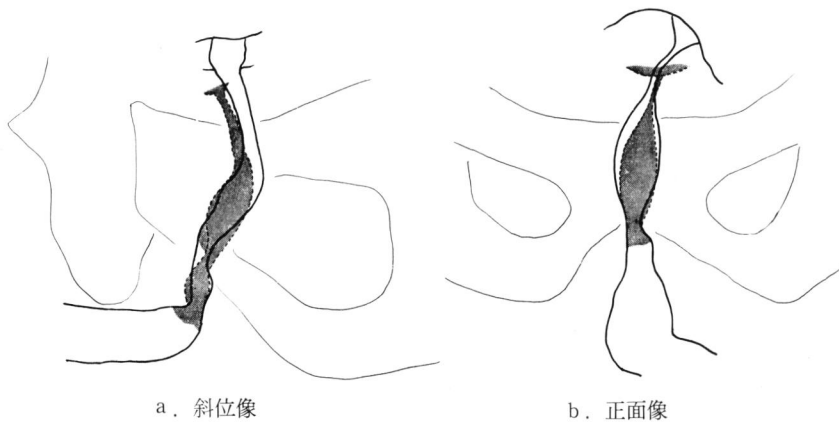
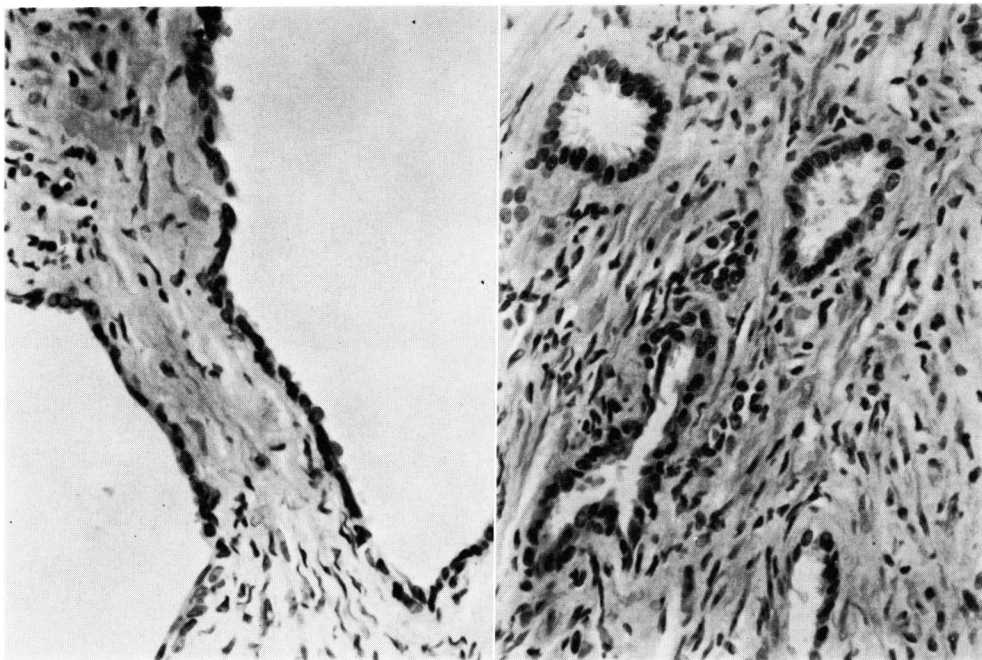


Fig. 7. SH-582 投与による尿道レ線像変化の模式図 (2)

実線は投与前, 破線は投与後を示す.

症例 No. 5. 300 mg, 週1回, 8 カ月間に20回投与.

膀胱底部の下降, ならびに尿道前立腺部弯曲是正等が見られている.



a. 嚢胞様に拡張した腺腔の内面に扁平化した腺上皮が配列.

b. 間質は全般にかなり増殖を示し, 線維細胞の増加浮腫がみとめられる. 腺組織は増殖した間質の間に散在し, 嚢子形, 1層に排列した腺上皮が狭小化した腺腔をかこんでいる.

Fig. 8. 症例 No. 9. SH-582, 1日 100 mg 23日間投与後摘出標本組織像 ×250

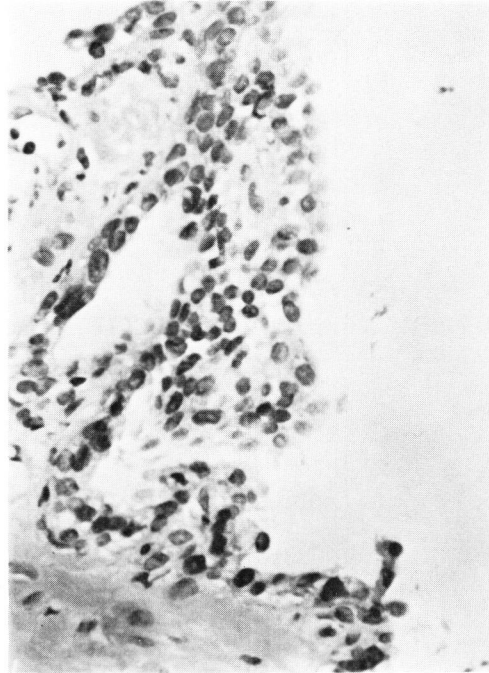
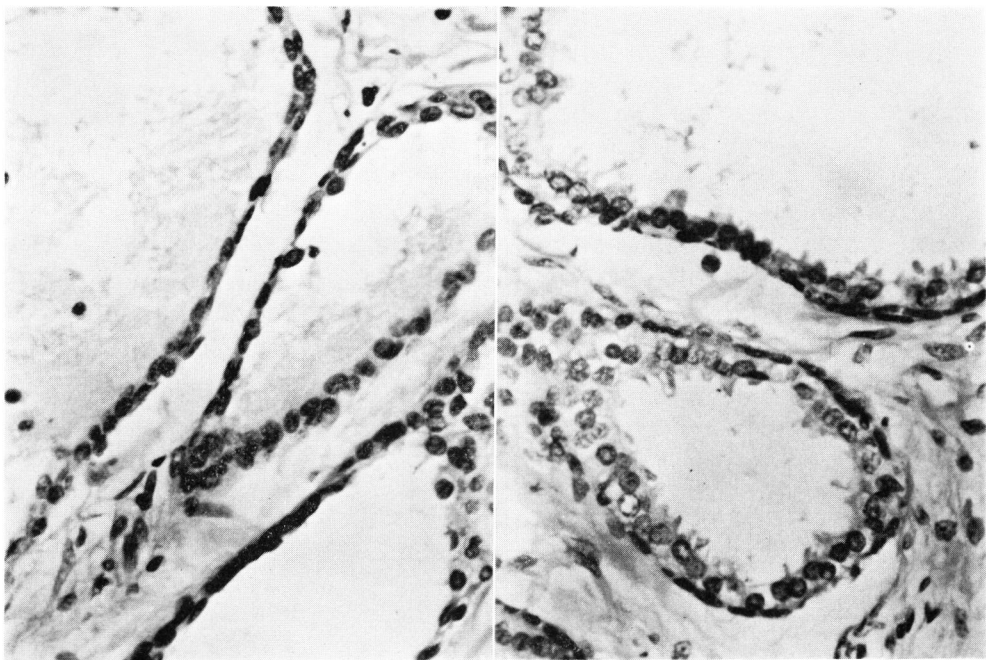


Fig. 9. 症例 No. 10. 投与前生検組織像 ×460



a. 嚢胞様に拡張した腺腔の内面に扁平化した腺上皮が配列.

b. 退行変性に陥った散子形の腺上皮が萎縮した腺腔内面に1層排列. 線維細胞の増殖ならびに間質の浮腫が軽度に見られ, 間質は全体としてわずかに増加している.

Fig. 10. 症例 No. 10. SH-582, 1日 200 mg 23日間投与後摘出標本組織像 ×460

ならば、週 300 mg 程度の投与時にみられる変化を次のように考えることができる。前立腺の障害はきわめて軽微であり、連続投与をおこなっても萎縮病変はきわめてゆっくり進展する。したがって、1～2 カ月後では触診、尿道レ線像でも明らかな萎縮所見を呈示せず、数カ月後に至りようやく客観的にも確認されるに至るものである。

SH-582 投与療法において、最も早期にみられる改善所見は、排尿困難の緩解、これに伴う残尿の減少である。短期とはいえ、急性尿閉症例を除けば1カ月前後の経過が必要であり、消炎剤、尿路消毒剤投与時のごとく数日という短時日では改善はおこらない。本剤が前立腺組織にはたらき肥大結節を萎縮せしめ尿道内腔拡張という器質的变化を招来せしめるには一定の期間が必要であるからと推論される。もちろん1カ月という短期間では前立腺は理学的に確認できない程度の縮小を示しているにすぎない。TUR で数グラムという少量切除をおこなっても排尿困難が改善するという事実と符合しており、排尿障害の改善には必ずしも高度の前立腺萎縮を必要としないことを物語るものである。

基礎的動物実験成績

A. 目的

SH-582 の前立腺萎縮作用機序としては、① feed-back 現象による下垂体・睾丸系の抑制ならびに、② 直接的抗アンドロゲン作用が考えられる。本実験は後者について検討されたものである。

B. 動物ならびに実験方法

Wistar 系成熟雄ラットを用い、去勢後7日より testosterone propionate (以下 TP と略記) 油溶 1 mg ずつ3日間連続皮下注射にて投与、同時に SH-582 10 mg を投与。最終投与24時間後に剖検し、TP

投与によるアンドロゲン効果が SH-582 によりどの程度抑制されるかを検討した。標的臓器としては前立腺腹葉をとりあげ、重量、DNA 量、RNA 量、thymidine 摂取量を指標として判定をおこなった。対照のため、無処置、TP 1 mg 単独投与、TP 1 mg+cyp-rotterone acetate 10 mg 併用の3群をおいた。

Tannhauser-Schmidt 法にて核酸抽出をおこなった後、DNA は diphenylamine 法、RNA は orchinol 法にて定量測定した。なお、剖検90分前に ^3H -thymidine 100 μC を投与、DNA へのとりこみを観察した。

C. 成績ならびに小括

TP 単独投与群では、重量、DNA、RNA 量ならびに thymidine 摂取量ともに顕著な回復がみられている。cyproterone 併用群では全事項いずれも明らかに回復抑制が観察された。これに対して、SH-582 併用群では、重量、DNA、RNA 量にはほとんど変化がなく、わずかに thymidine 摂取において軽度の回復抑制がみとめられた。

Cyproterone は強力な抗アンドロゲン作用を有し、細胞下レベルで T のホルモン効果を抑制することが知られている。上記の成績は SH-582 も微力ではあるが、同様の抗アンドロゲン作用をもっていることを示すものである。

考 察

A. 前立腺肥大症に対するホルモン療法発展の沿革

1897年 White が本症に対し除睾術をおこない80%に肥大結節の縮小をみたと報告して以来、良性肥大の発育にホルモン因子の関与が考えられるようになってきた。以来、除睾のほかエストロゲン投与も試みられたが、ポテンツの完全低下、結合組織増殖にともなう頸硬化症等の合併もあり広く用いられるには至らなかった。

Table 2. ラット前立腺におけるゲスターゲン剤の抗アンドロゲン作用

検 査 事 項 グ ル ー プ	前立腺重量 mg/ 100 g 体重	DNA $\mu\text{g}/$ 前立腺 /100 g 体重	RNA $\mu\text{g}/$ 前立腺 /100 g 体重	RNA/DNA	^3H -thymidine 摂 取 量 cpm/DNA 100 μg
対 照 (去勢のみ)	18.1	87.9	42.1	0.48	6.3
Testosterone propionate 1 mg	43.6	122.5	225.8	1.88	49.6
Testosterone propionate 1 mg + SH-582 10 mg	45.1	128.5	206.0	1.60	19.8
Testosterone propionate 1 mg + cyproterone 10 mg	31.8	113.0	168.2	1.48	10.1

備考：Wistar 系成熟ラット。去勢後7日より testosterone propionate 1日1mg 3日間連続投与。検討群は同時に SH-582 ならびに cyproterone 10 mg 投与。最終投与24時間後に剖検。前立腺腹葉をとり重量、DNA 量、RNA 量、 ^3H -thymidine 摂取量を測定。testosterone 投与による前立腺の回復効果がゲスターゲンによりどのように抑制されるかを検討。

た。

近年に至り、合成ゲスターゲン剤の研究、開発がすすみ、そのうちいくつかのものにおいて下垂体・睾丸系に大きな障害を及ぼすことなしに、アンドロゲン標的臓器を萎縮させる生理効果をもつことが知られてきた。その最たるものが cyproterone である。前立腺癌および肥大症に用いられかなりの臨床効果を示すことも報告されている。しかしながら、cyproterone は抗アンドロゲン作用が強力な反面、下垂体・睾丸系抑制もかなり強く、さらに副腎皮質をも抑制する副作用があり、臨床的には好ましいものではない。mild な抗アンドロゲン剤として研究の結果誕生してきたのが本稿の対象となった SH-582 である。

B. アンドロゲン作用機序と肥大内腺結節のアンドロゲン依存性

著者らの前立腺におけるステロイド代謝の研究、Williams-Ashman らの核酸生成の成果ならびに Liao らのアンドロゲン・レセプターの検討などにより、アンドロゲンの前立腺に対する作用機序はようやく明らかとなり、現在、次のような解釈がなされている。

“前立腺上皮細胞内に testosterone (T) がとりこまれると、まず第1のレセプターと結合して原形質内を移動する。核近傍に達すると 5 α -還元酵素のはたらきをうけ dihydro-testosterone (d-T) にかわり、このものが第2のレセプターに結合して核内へ進入、クロマチンにはたらき核酸生成を促進する”。

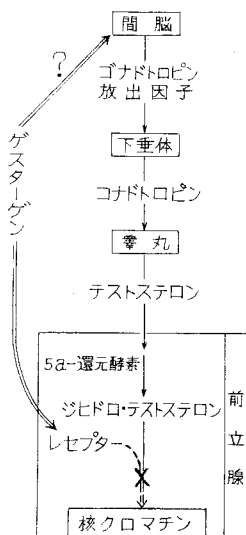


Fig. 11.

ゲスターゲンの前立腺萎縮効果の作用機序模式図

すなわちTはそのままの形ではたらいっているのではなく、前立腺に対しアンドロゲン効果を発揮するためには、まず 5 α -還元酵素により d-T に代謝されること、レセプターと結合することの組み合わせ機構が必要条件である。

また、一方では、著者らの研究により肥大内腺組織がアンドロゲンに対し強い依存性をもつことが明らかにされてきた。さらに、エストロゲンが肥大結節を萎縮させるという報告を記載したが、これは肥大組織のもつ高い 5 α -還元酵素活性がエストロゲンにより抑制をうけるという見解からも説明しうるものである。これに対し、ゲスターゲン剤は、代謝された d-T とレセプターとの結合に対し強い抑制を示すことにより抗アンドロゲン効果を示すものと考えられている。

合成ゲスターゲン剤はきわめて微弱ながら性中枢抑制作用をもっている。したがって、SH-582 投与による前立腺萎縮効果のすべてをレセプター結合抑制に帰することは困難かもしれない。しかしながら週 300 mg 連続投与の臨床例において、尿中ゴナドトロピン排泄量の減少がみられないという報告とあわせ考え、SH-582 週 300 mg 投与時における前立腺萎縮効果の大半はやはり直接的抑制によるものと考えるのが妥当ではなかろうか。本治験成績の示すごとく本剤は前立腺肥大症保存療法剤としてじゅうぶん用いうるものであるが、臨床的要請からすればより強力な製品の開発が要望される。

結 語

(1) 合成ゲスターゲン剤 SH-582 (19-nor-17 α -hydroxy-progesterone capronate) を前立腺肥大症10例に試み、臨床効果の検討をおこなった。週 300 mg 連続投与により1ヵ月後には排尿障害がみられ、数ヵ月後には、直腸内触診、尿道レ線像において明らかな萎縮を示す所見がえられている。

(2) ラットを用いての基礎的実験において、SH-582 が軽度の抗アンドロゲン作用を示すことを確認し、肥大結節の萎縮効果に対する卑見をのべた。

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された。

文 献

- 1) 志田圭三・島崎 淳・高橋溥明：日本医事新報，**2416**，8，1970。
- 2) Scott, W. W. and Wade, C.: J. Urol., **101**: 81, 1969。
- 3) White, J. W.: Ann. Surg., **22**: 1, 1895。