

前立腺肥大症に対する SH-582 の使用経験

—とくに SH-582 の甲状腺機能におよぼす影響についての考察—

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：黒田恭一教授）

黒	田	恭	一
中	村	武	夫
和	田	一	郎

CLINICAL EXPERIENCE WITH SH-582 FOR PROSTATIC
HYPERTROPHY WITH SPECIAL REFERENCE TO
ITS EFFECTS ON THE THYROID FUNCTION

Kyoichi KURODA, Takeo NAKAMURA and Ichiro WADA

*From the Department of Urology, School of
Medicine, Kanazawa University, Kanazawa
(Director: Prof. K. Kuroda)*

Nine cases of prostatic hypertrophy with ages from 53 to 72 received SH 582, 300 mg once every week intramuscularly for 64 to 103 days (mean 80.3 days), the dosage amounting to 2700 to 3600 mg (mean 3300 mg). Residual urine volume was reduced, and subjective symptoms were improved. However, further studies will be needed on the effect of its prolonged administration as well as on the possible recurrence of symptoms after discontinuation.

われわれは今回日本シェーリング社より SH-582 (17 α -hydroxy-19-nor-progesterone caproate) の提供を受け、前立腺肥大症患者 9 例に使用し若干の知見を得たのでその概略を報告する。

対象：53～72才の前立腺肥大症患者 9 例。

投与量 2700～3600 mg, 平均 3300 mg。

投与方法：週 1 回 300 mg 筋注。

投与期間：64～103日, 平均 80.3日。

臨床効果

1. 自覚症状の改善

遷延性排尿を認めた 5 例中改善を認めたもの 4 例, 不変 1 例である。

再延性排尿を認めた 6 例中改善 4 例, 不変 2 例である。

排尿時の尿線について投与前, 投与 5～6 週後, 投与終了時を比較した (Fig. 1)。尿線の改善 5, 不変 4 であり, 改善例中弱から強になったもの 1, 中～強が 2, 弱～中が 2 である。不変 4 例中 2 例は初めから

尿線が強かったものであり, あとの 2 例は中等度のものが不変であった例である。

頻尿については改善 2, 不変 6, 悪化 1 である。

これらの自覚症状を総合的に観察して改善されたと認められるものは 5 例であり, 不変が 4 例, 悪化したものはなかった。

2. 他覚症状の改善

残尿量を経時的に測定した結果を Fig. 2 に示した。1000 ml, 600 ml, 500 ml の残尿が 1～2 カ月後に数 ml と著明に改善されたものが 3 例あり, 50 ml が 3 カ月後に 6 ml, 16 ml が 3 カ月後に 0 ml と改善されたものが 2 例, 10 ml 前後の残尿が不変であったものの 2 例, 40 ml の残尿が 100 ml と悪化したものが 1 例である。前立腺の触診所見で腺腫がやや縮小したと認められるものが 2 例あり他の 7 例は不変であった。この触診所見についてはもちろん同一患者については同一の医師が触診した結果をまとめたものであるが, 触診というものは主観的なものであるとその結果についての信頼性はいささか弱くなるのではなからう

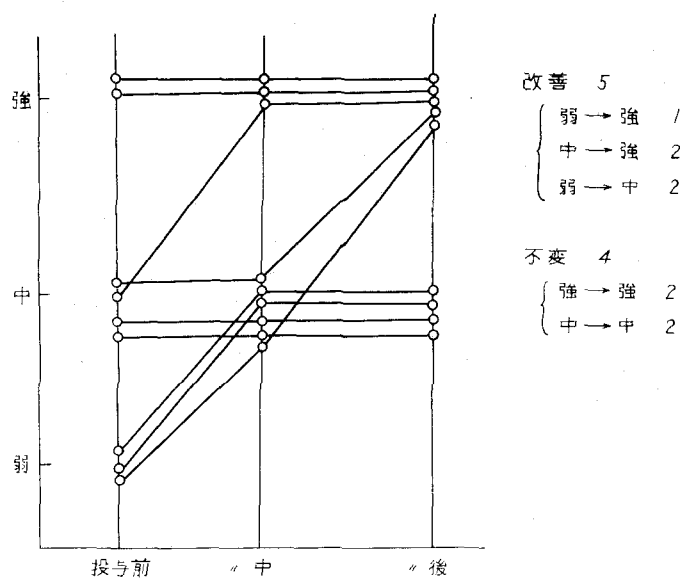


Fig. 1 尿線

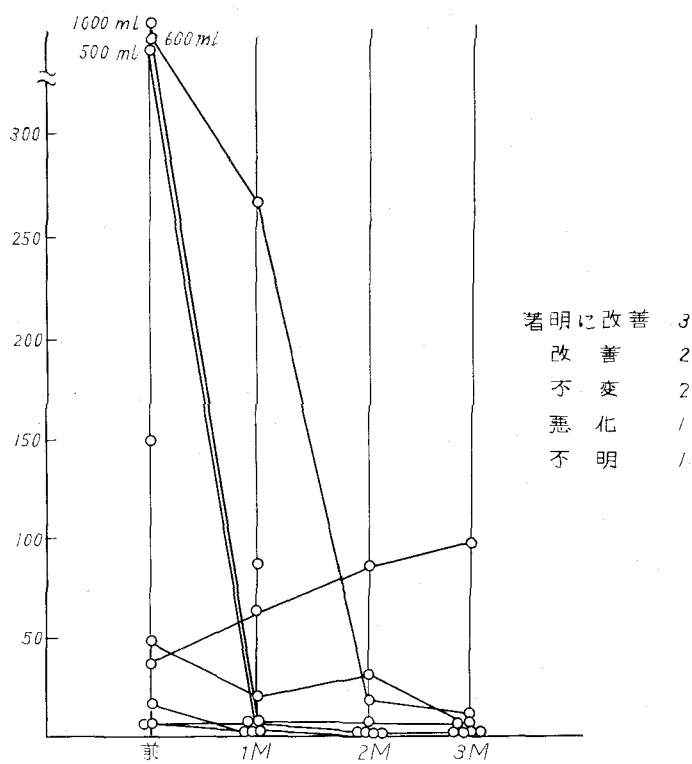


Fig. 2 残尿

か。

尿道膀胱撮影により前立腺部尿道の変化を投与前後比較し、後部尿道の延長拡張の改善を認めたものが2例あり、他の7例は不変であった。改善を認めた症例の投与前後の尿道膀胱撮影像を Photo. 1, 2 に示した。なお前立腺触診で縮小し尿道膀胱撮影でも改善が認められたのはこれらの2例中1例のみであり他は重複していない。

膀胱鏡検査で膀胱頸部の腺腫の突出が SH-582 投与後に改善されたと認められるものが1例あり、本例は

Photo. 1, 2 で示した尿道膀胱撮影所見でも改善されている例である。他の8例は前後とも不変であった。また前立腺触診所見、尿道膀胱撮影所見、膀胱鏡による腺腫の突出度の三者ともに改善をみたという症例はなかった。

尿所見は改善1，不変8である。

前立腺針生検による投与前後の組織学的変化の検索は、種々の事情により1例に施行しえにすぎないが、この1例では前後の組織学的変化は全くなかった。

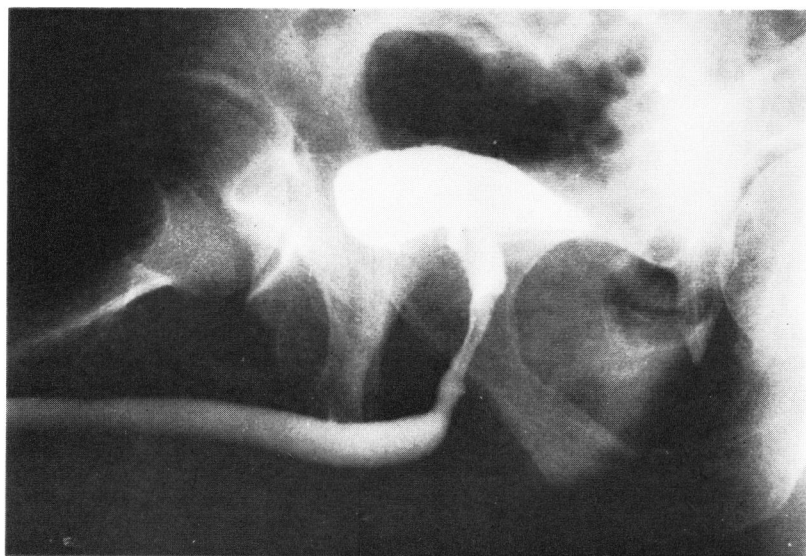


Photo. 1 投 与 前



Photo. 2 投 与 後

以上他覚的所見を総合的に観察すると、残尿は少なくなるが腺腫の縮小例は少ないということになる。

各種機能におよぼす影響

1. 腎機能

IVP は全例前後ともに不変、PSP, BUN で改善1, 不変8であり、この改善例はさきに述べた1000 ml の残尿が1 ml となった症例である。

2. 肝機能

黄疸指数, ZTT, TTT などは全例不変であったが, GOT, GPT が投与後に上昇する例があり (Fig. 3), 1例は3カ月後に100前後となり, 1例は2カ月後にGOT42, GPT80 と中等度に上昇をみたが, 投与終了時の3カ月後には正常に戻っていた。他の7例は前後ともに正常値であった。

3. 血液所見

赤沈が1例のみ軽度の亢進を示したのみであり, その他の血清蛋白, 赤血球数, 白血球数, 血色素量, 出血時間, 凝固時間, 血清電解質 (Na, K, Ca, Cl, P) などには投与前後に有意の差は認められない。

4. 内分泌機能検査

17-KS と 17-OHCS を投与前後に測定した結果を

Fig. 4 に示した。各4例ずつと少ないが 17-KS は低値を示すのが投与後にさらに低くなり, 17-OHCS は1例をのぞいて高くなるのが認められた。しかし明確に有意の差であるとは考えられない。

5. 甲状腺機能

I^{131} -摂取率と Triosorb test で投与前後の甲状腺機能を測定して Fig. 5 に示した。 I^{131} -摂取率は前後とも正常範囲かそれよりもやや低値を示すが, 本検査はヨードの摂取量が大きく影響するのに患者にヨード制限をしていないのでこのデータは信頼性が薄い。

これに反し Triosorb test ではヨードの摂取量はほとんど影響を与えないので, 本臨床実験のごとく IVP や尿道膀胱撮影などを施行しなければならないものには適当な検査法であると思われる。Triosorb test では投与前大部分が正常範囲にありながら投与後にはやや上昇する傾向が認められ, そのうち3例は正常範囲を明らかに逸脱して上昇している。

Triosorb test は1957年 Hamolsky が甲状腺機能の検査法として赤血球による I^{131} -triiodothyronine 摂取率法を発表し, これを Mitchell らが1960年以来赤血球のかわりに陰イオン交換樹脂を使った resin sponge を用いて改良したものである。その原理の主要は, 甲状腺機能亢進症のときには血中の甲状腺ホル

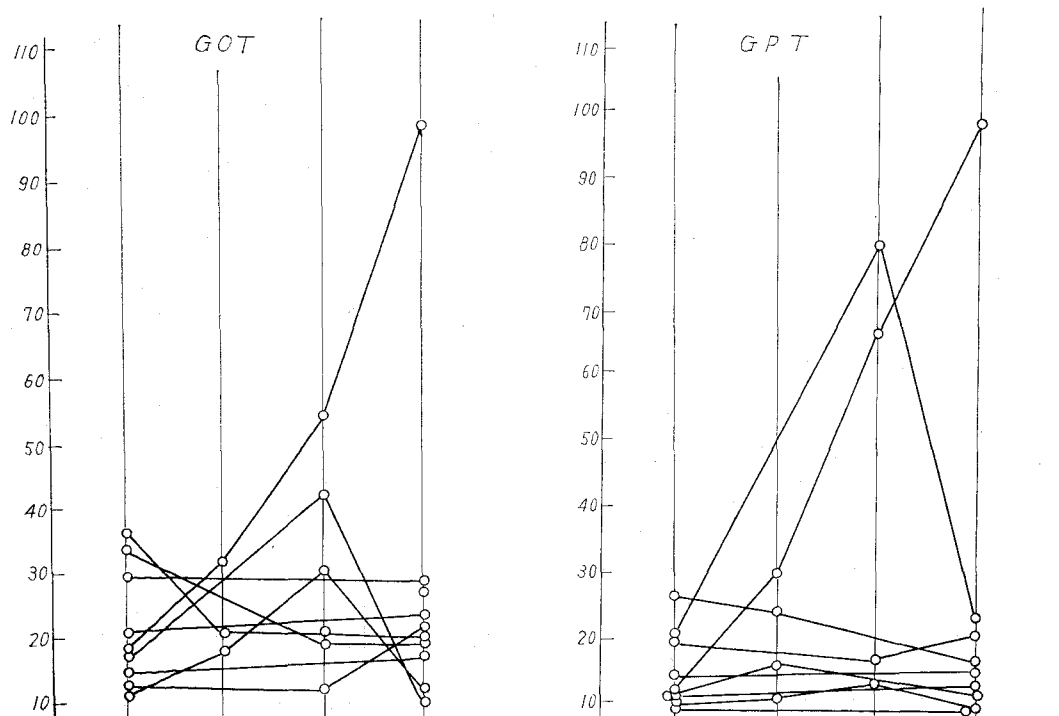


Fig. 3 肝機能

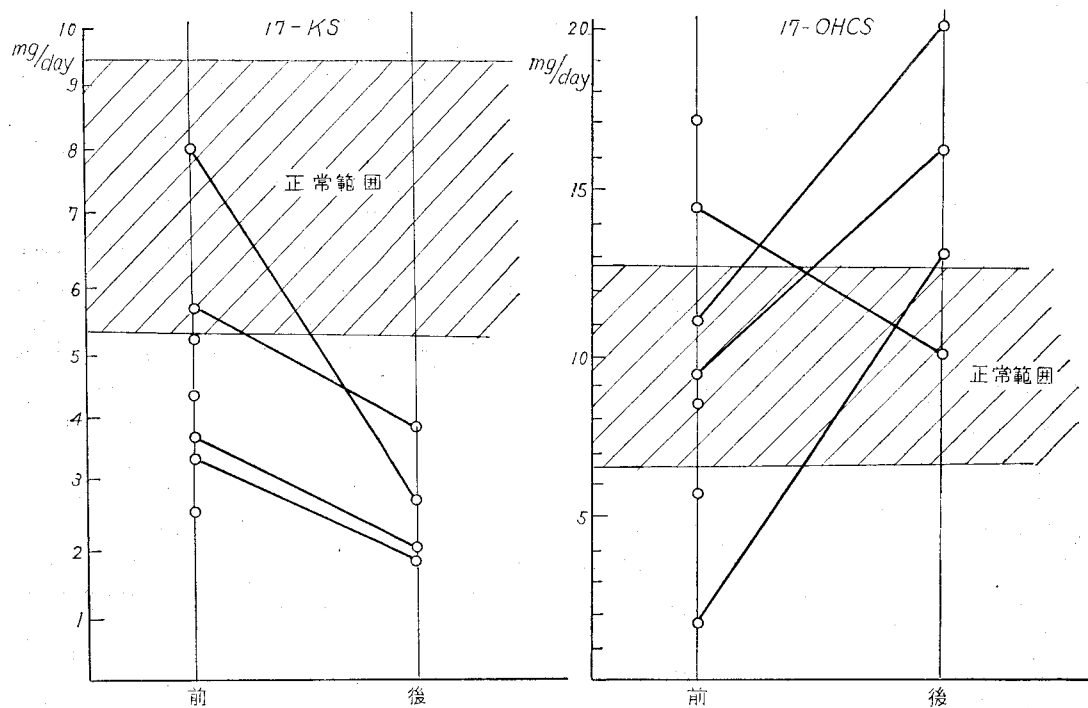


Fig. 4 内分泌機能

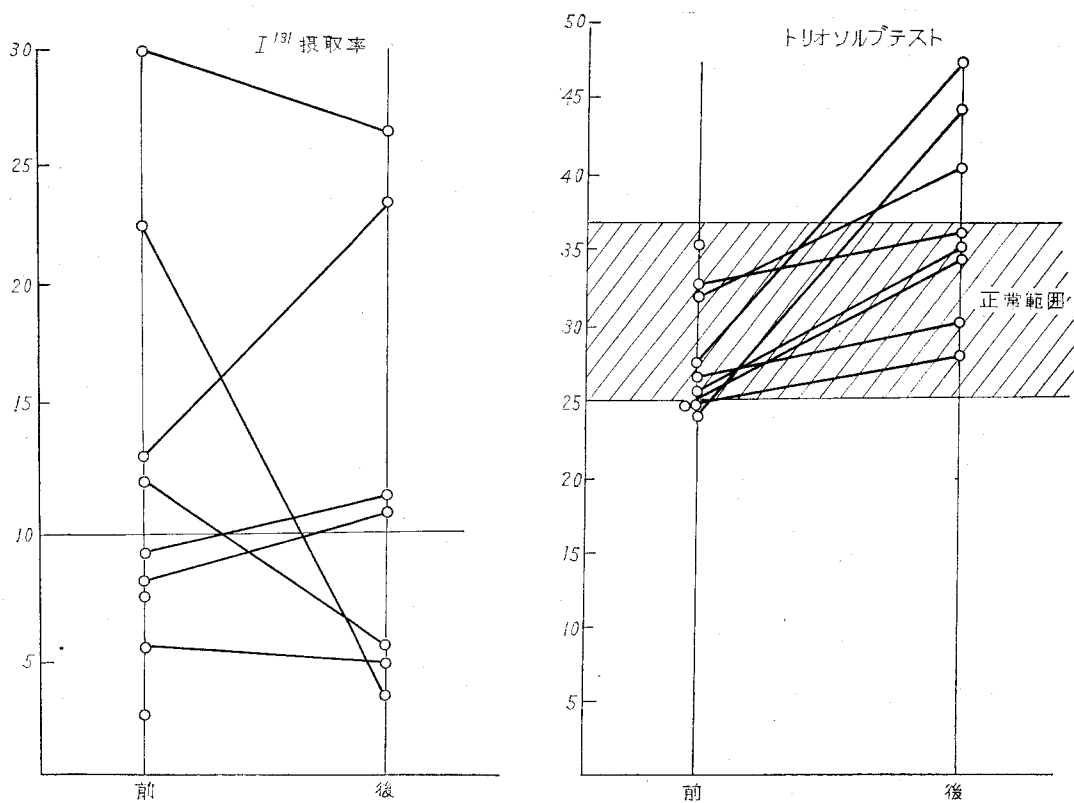


Fig. 5 甲状腺機能

モンが多量に存在して血中サイロキシン結合蛋白 (thyroxine binding protein : TBP) はほとんどこのホルモンで飽和されているので、*in vitro* で添加した I^{131} -triiodothyronine は TBP と結合する余地が少なく resin sponge に摂取される率が高くなり、甲状腺機能低下症の場合にはこれと逆になる、というものである。

1965年4月福岡での甲状腺研究同好会で発表された本邦25機関での Triosorb test 値の正常分布範囲は下限が22~29, 上限が33~40で、おおよそ25~37と考えてよいと思われる。Triosorb test 値の再現性は非常に高く、本検査を依頼した本学核医学診療科での実験では、同一人の血清で同時に二組検査を行ない両者の値を比べてみてその差 $1.4 \pm 1.2\%$ であったと報告されている。

一般に Triosorb test 値が上昇する場合は 1) 血中甲状腺ホルモン濃度の増加するとき、2) 血中 TBP の減少するとき、3) 甲状腺ホルモンと TBP の結合を阻害する物質の存在するときなどであり、逆に減少する場合は 1) 血中甲状腺ホルモンの減少するとき、2) 血中 TBP の増加するとき、などである。

いっぽう妊娠中は20%前後と正常下限より明らかに低値を示すことは諸家の等しく認めるところであり、この値は妊娠により正常値より徐々に下って妊娠15週に至って20%程度にまで下りそれ以後は分娩までこの値を続けるとされている。妊娠中は PBI や I^{131} -摂取率などの上昇があり甲状腺機能が正常に比し亢進しているにもかかわらず Triosorb test 値が減少するのは TBP の上昇によるものであって、その根源は estrogen にあるのではなかろうかと考えられている。さらに館野は HCG も関与していることを実験的に証明した。妊娠時の Triosorb test 値の減少が血中 TBP の上昇によることは石原が I^{131} -triiodothyronine と血清分画の結合および Triosorb test 値の関係をセルローズアセテート膜を用いる電気泳動法で検討確認している。

かくのごとく性ホルモンと甲状腺機能との関連性を重視して多数の研究が行なわれているが、本臨床実験において合成黄体ホルモン剤である SH-582 投与後に Triosorb test 値の明らかな上昇を認めた3例はどのような理由に基づくものであろうか。

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認めるところであり、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。estrogen は少量では甲状腺機能を亢進させ大量では低下させる。これらの事実より投与量や期間などに問題は残さ

れてはいるが、SH-582 投与により甲状腺機能亢進をきたして Triosorb test 値が上がったと解釈してよいのではなかろうか。妊娠中は甲状腺機能が亢進しているにもかかわらず Triosorb test 値が下るのは TBP が上昇しているためでありその原因は妊娠中血中に大量に存在する estrogen にあると考えられているが、われわれの臨床実験では投与された対象は男性であり妊婦ではないのでこれらの事実と関連づけて思考するのは危険であると思われる。しかしわれわれはその他の甲状腺機能を詳細に検査したわけではないし、血中 TBP の測定も行っていないので、SH-582 投与により妊娠中に認められるような TBP の上昇が起こっていないとは断言できない。また前立腺肥大症患者に estrogen を投与して Triosorb test を行なうという実験もしていない。もし前立腺肥大症患者に estrogen を投与したときに妊娠時のごとく Triosorb test 値が減少し、progesterone のときには上昇するという結果が得られれば興味ぶかいと思うが将来の研究に待たねばならない。

以上より推論の域を出ないが、SH-582 投与により甲状腺機能亢進をきたして Triosorb test 値が上昇したものと思惟する。

結 語

われわれの実験では症例数も少なく、投与期間も3カ月前後と比較的短期間であるので、長期投与による効果、投与中止による再発の有無などは不明であるが、SH-582 を前立腺肥大症患者に使用して残尿減少、自覚症状改善の効果が認められた。

あわせて SH-582 と甲状腺機能との関連性について若干の考察を行なった。

(本論文の要旨は1969年7月第1回 SH-582 研究会において発表した。

貴重なご助言を戴いた本学産科婦人科学教室 赤須文男教授ならびに Triosorb test を依頼した本学核医学診療科 久田欣一助教授に感謝いたします。)

文 献

- 1) Geller, J. et al. : Effect of Progestational Agents on Gonadal and Adrenal Cortical Function in Patients with Benign Prostatic Hypertrophy and Carcinoma of the Prostate. J. Clin. Endocr., 27 (4) : 556, 1967.
- 2) Geller, J. et al. : Treatment of Benign Prostatic Hypertrophy with Hydroxypro-

- gesterone Caproate. J. A. M. A., **193** (2) : 121, 1965.
- 3) Vahlensieck, W. u. St. Goedde: Behandlung der Prostatahypertrophie mit Gestagenen. Münch. med. Wschr., **110**(26) : 1573, 1968.
 - 4) 久田欣一・ほか： ^{131}I -triiodothyronine resin sponge uptake による *in vitro* 甲状腺機能検査法, ホと臨, **12** : 498, 1964.
 - 5) 館野政也：産婦人科領域における甲状腺機能特に性腺と甲状腺の関係について. ホと臨, **13** : 187, 1965.
 - 6) 赤須文男・ほか：新しい甲状腺機能検査法. triiodothyronine ^{131}I resin sponge uptake の産科婦人科的应用. 産と婦, **32** : 796, 1964.
 - 7) 伊吹令入・ほか：産婦人科領域における I^{131} -triiodothyronine resin sponge uptake test について. ホと臨, **13** : 941, 1965.
 - 8) 石原祥一：産婦人科領域における I^{131} -triiodothyronine resin sponge uptake (Triosorb) の応用と臨床的検討について. 日医放会誌, **25** : 346, 1965.
 - 9) 石原祥一：妊婦の甲状腺機能と I^{131} -triiodothyronine resin sponge uptake test についての考察—血清のトリヨードサイロニン結合能について—. 日医放会誌, **25** : 359, 1965.
 - 10) 藤森速水・ほか：産婦人科領域における Triosorb test の応用. 産婦進歩, **20** : 115, 1968.
 - 11) 植田安雄・ほか：臨床面からみた妊婦と甲状腺. ホと臨, **13** : 357, 1965.

(1970年6月29日 特別掲載受付)