

前立腺肥大症に対する TSAA-291 長期投与時の 有効性ならびに安全性に関する検討

—特に血中 hormone に対する影響—

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

勝 見 哲 郎
川 口 光 平
村 山 和 夫
久 住 治 男

LONG-TERM ADMINISTRATION OF TSAA-291 IN BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY PATIENTS: ITS CLINICAL BENEFIT AND HORMONAL INFLUENCE

Tetsuo KATSUMI, Ko-hei KAWAGUCHI, Kazuo MURAYAMA and Haruo HISAZUMI

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. H. Hisazumi M. D.)

Thirteen patients with benign prostatic hypertrophy were treated with TSAA-291 [16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one; oxendolone] at an intramuscular dose of 400 mg per week for 12 weeks followed by 200 mg per week up to the 36th week of treatment. A clinical response was recognized in 8 out of 9 cases at the 12th week of treatment. The response was evident in 5 of the 8 cases after the subsequent treatment with doses of 200 mg per week. Levels of several plasma hormones were determined during treatment at intervals of 4 weeks. A decrease in FSH, testosterone and 5 α -dihydrotestosterone levels was observed during the TSAA-291 treatment, but the reductions were not statistically significant except for the FSH levels at the 36th week. Levels of LH and cortisol were not influenced by the treatment. These results suggest that the influence of TSAA-291 on the hypothalamo-hypophyseal axis is negligible.

Key words: Prostatic hypertrophy, TSAA-291

緒 言

高齢化社会の到来とともに、前立腺肥大症はわれわれ泌尿器科領域において重要な位置を占めるにいたっている。本症は老人性疾患の1つで、前立腺の内腺が加齢とともに増殖を起し、その結果排尿障害をきたすものである。

前立腺肥大症の発生病理に関する最近の知見は、この内腺が androgen 依存性を有していることが分子生物学的に明らかにされたことである^{1,2)}。したがって前立腺に直接作用し、前立腺の細胞レベルで

androgen 効果を直接阻害する anti-androgen 剤は、前立腺肥大症の治療に合理的なものとして次第に用いられるようになってきた。

われわれは、anti-androgen 剤の1つである TSAA-291 の長期投与における臨床的有効性、および数種の血中 hormone 値を主体に生化学的データに対する影響を検討したので、その結果を報告する。

対象および治験方法

1) 対 象

1980年2月1日より1981年7月31日までに金沢大学

医学部附属病院ならびに下記機関を訪れた前立腺肥大症13例を対象にし、長期投与時における薬剤安全性を主眼としたため、前立腺の病期については特に規定しなかった (Table 1).

Table 1. 協力病院

病 院 名	科 名	医 師 名
高 岡 市 民 病 院	泌尿器科	江尻 進
社会保険 鳴和総合病院	〃	沢木 勝
公立能登総合病院	〃	菅田 敏明
公立石川中央病院	〃	北川 清隆
公立加賀中央病院	〃	奥村 良二

2) 治験薬剤

治験薬剤の商品名は PROSTETIN® と呼ばれ、1 バイアル (2 ml) 中に TSAA-291 (oxendolone, 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one) 200 mg を含有する水性懸濁注射液である。

3) 投与方法および投与量

最初の12週間は週1回 400 mg 投与をおこない、13週目以降は週1回 200 mg 投与とし、投与期間は9カ月 (36週) 以上を目標とし、腎筋内に注射した。

4) 観察項目

- 夜間排尿回数
- 排尿困難：排尿開始の遅れ、排尿時間の延長、排尿時のいきみ、尿線の勢いの低下について5段階にわけて12週ごとに検討した。
- 残尿感：残尿感の程度を4段階にわけて検討した。
- 残尿量
- 直腸内触診：鳩卵大、小鶏卵大、鶏卵大、超鶏卵大、鷲卵大の5段階にわけて検討した。
- 尿道膀胱造影：前立腺部尿道の圧迫度、偏位度、延長度につき検討した。

5) 効果判定

効果判定は著明改善、改善、やや改善、不変、悪化の5段階にわけて評価した。自覚症状および他覚所見判定については上記した項目につき総合的に勘案して判定し、自・他覚所見のいずれもが著明改善のものは「著明改善」、いずれかが著明改善もしくは改善のものは「改善」、両者ともやや改善もしくは、いずれかの判定が不変であっても、もう一方の判定がやや改善のものは「やや改善」、それ以外のものは「不変」とした。また、いずれかが悪化のものは「悪化」とした。

6) 安全性の検討

赤血球、白血球、血色素量、ヘマトクリット、血小板、血清総蛋白量、アルブミン(%), 膠質反応, AL-P, Ac-P, GOT, GPT, BUN, 血清 Cr, 血清 Na, 血

清K, 血清 Cl 値, 尿検査, 血沈, 空腹時血糖, 血圧につき投与前, 12週投与後, 36週投与後に測定した。

また, 血中 hormone として LH, FSH, cortisol, testosterone, 5 α -dihydrotestosterone (5 α -DHT と略す) を投与前および以後4週ごとに測定した。なお採血時間は各回とも原則として午前10時とし、ヘパリン加血液は採血後3,000 r.p.m. 15分間遠沈し、凍結保存後同一機関にて測定した。その測定方法は、LH, FSH は第一ラジオアイソトープ研究所製の RIA キットを用い、cortisol は牧野・神戸川の方法³⁾ による RIA 法で測定し、testosterone, 5 α -DHT は国分・神戸川の方法⁴⁾ による RIA 法で測定した。

結 果

1) 対 象

前立腺肥大症13例の内訳は年齢65~85歳 (平均74.1歳) で、病期は Guyon の I 期~III 期にあり、合併症として肺、心機能異常例は7例に認められたが、とくに治療遂行に妨げとなるものではなかった。

2) 投与量および投与期間

総投与量は9.2~10.4 g (平均9.8 g) で、総投与期間は34~40週 (平均37週) であった。

3) 成 績

i) 自・他覚所見における有効性

病期を制限していないため、治療中カテーテル留置、自覚症状が著明でないなどの理由で4例が判定不能で、残り9例を対象とした。

成績は Table 2 のごとく、投与前と12週後の比較では総合所見で9例中8例 (88.9%) に改善が認められ、12週投与後と最終観察時の比較では Table 3 のごとく、12週間投与で改善が認められた8例中5例にさらに改善傾向が認められた。

ii) 副作用

13例中2例に Table 4 のごとき副作用が認められた。

症例1は TSAA-291 投与11週目に注射後数分で冷汗、悪心、嘔吐などが出現し、安静と補液療法により症状も回復した。その後投与を継続したが、同様な所見は認められず、冠不全、高血圧を有する症例であり、注射との因果関係ははっきりしない。

症例2は投与10週目頃から注射後2~3日持続する熱感 (体温は37.1℃) が認められ、30週目頃からさらに熱感を強く訴えるようになった。本症状は TSAA-291 投与を中止した後は全く認められず、本剤による副作用と考えられた。

iii) 血液・生化学的所見, 血圧

Table 2. 有効性総合評価——投与前と12週目の比較——

総合評価	内訳	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
総合所見			6	2	1	
			88.9%			
自覚所見		2	4	2	1	
			88.9%			
他覚所見			4	3	2	
			77.8%			

Table 3. 有効性総合評価——12週目と最終観察時の比較——

総合評価	内訳	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
総合所見		3	2	3	1	
			88.9%			
自覚所見		1	4	3		1
			88.9%			
他覚所見		2	2	4	1	
			88.9%			

Table 4. 副作用

症例NO.	症 状	発 現 状 況	処 置 お よ び 経 過
1 注)	冷汗、悪心、嘔吐 (ショック状態)	11週目の投与後数分 してから発現	安静にし、ラクテック500ml 点滴後2時間程で改善。 投与継続するも、その後は 認められず。
2	熱感 (10週目37.1℃)	10週目頃から訴える 30週目頃から増強	毎回投与後2～3日持続、 特に処置せず投与継続。 投与終了後消失。

(注) 症例1は冠不全、高血圧症の合併症あり

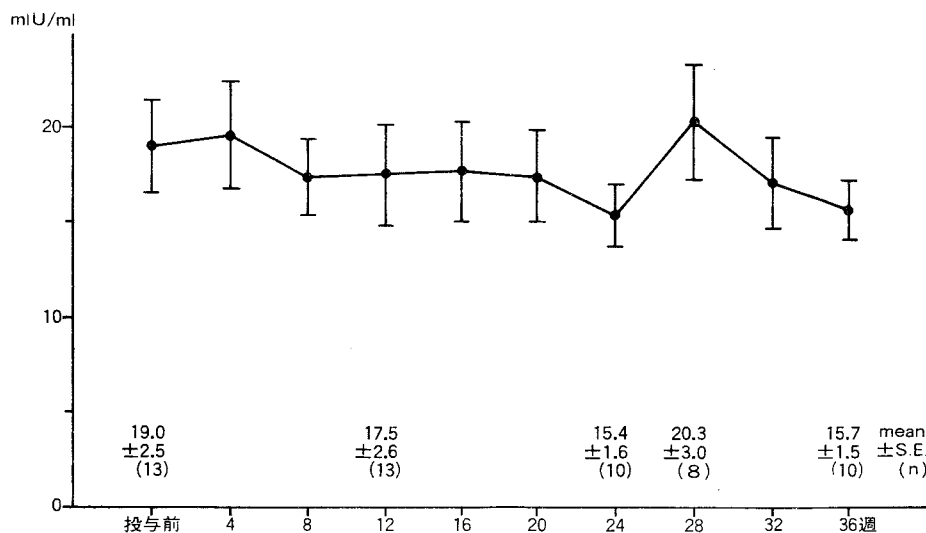


Fig. 1. 血漿LH値の変動

一般血液・生化学的検査、血圧ではとくに問題となる変化は認められなかった。

iv) 血中 hormone 値

a) 血漿LH値

24週、28週目にやや不定の変動がみられるが、全般に有意な変動は認められなかった (Fig. 1)。

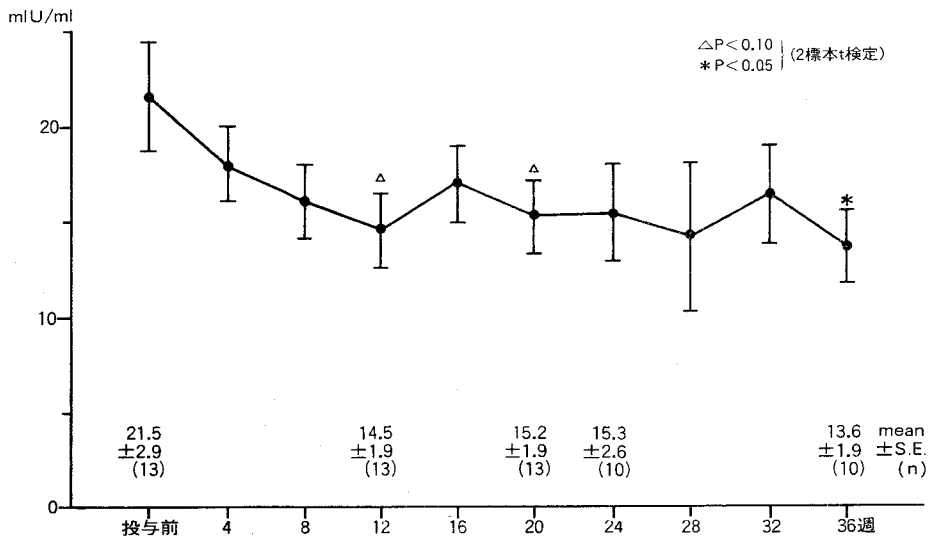


Fig. 2. 血漿 FSH 値の変動

Table 5. 血漿Cortisol値の変動

測定時期	例数	mean±S.E. (ng/ml)
投与前	13	101.5±16.1
4 週	13	89.0± 9.3
8 週	12	99.6±17.4
12 週	13	102.2±12.3
16 週	12	111.6±12.8
20 週	13	116.0±16.0
24 週	10	106.0± 9.2
28 週	7	146.0±14.3*
32 週	8	107.3±10.1
36 週	10	106.4±11.9

ΔP<0.10 (2標本t検定)

b) 血漿 FSH 値

投与後全般に低下傾向を示し、36週では前値の63.2%と有意の低下を示した (Fig. 2).

c) 血漿 cortisol 値

28週目に増加傾向が認められるが、1例に非常な高値を示す症例があるため、これを除くと、ほぼ一定であった。この1例につき調査中であるが、はっきりした原因はつかめていない (Table 5).

d) 血漿 testosterone 値

4, 8週目で前値の54.3%および51.8%と低下が認められるが、16週目から28週目はほぼ投与前値の約70%の値を示し、32週目、36週目では前値の58%前後の値となっているが有意差は認められなかった (Fig. 3).

e) 血漿 5α-DHT 値

4週目から低下し、36週目で前値の66.8%となって

いる (Fig. 3).

考 察

本剤の有効性について吉田ら⁵⁾は週1回400 mg 12週間投与では11例中7例 (63.6%), 近藤ら⁶⁾は11例中9例 (81.8%) に自・他覚所見の改善を認めたと述べ、志田ら⁷⁾は排尿困難、夜間排尿回数などの症状の改善には週200 mg, 12週投与で充分であるが、残尿量の減少や肥大結節萎縮を期待するためには、週400 mg 12週投与が望ましいと述べている。また全国53施設でおこなわれた二重盲検試験⁸⁾では、105例中78例 (74.3%) に自・他覚所見の改善が認められ、著者⁹⁾が実施した200 mg, 週1回投与による12週間の検討でも、66例中54例 (81.8%) に改善が認められた。今回の対象9例中8例 (88.9%) に総合的改善をみたことは、症例数が少ないことが大きな比重を占めているものと考えられる。しかし12週以後も週200 mg 投与を続けたところ、投与12週後に改善が認められた8例中5例にさらに症状の改善が認められたことは、継続投与の有効性を示唆するものと考えられた。

伊藤ら¹⁰⁾は anti-androgen 剤の前立腺萎縮作用の機序について次のような因子をあげている。

(1) 直接的前立腺抑制作用

- ・血中 testosterone の前立腺内選択的摂取阻害
- ・Testosterone・5α-reductase 阻害
- ・Cytosol receptor・5α-DHT 複合体形成阻害

(2) 間接的前立腺抑制作用

- ・間脳・下垂体系抑制

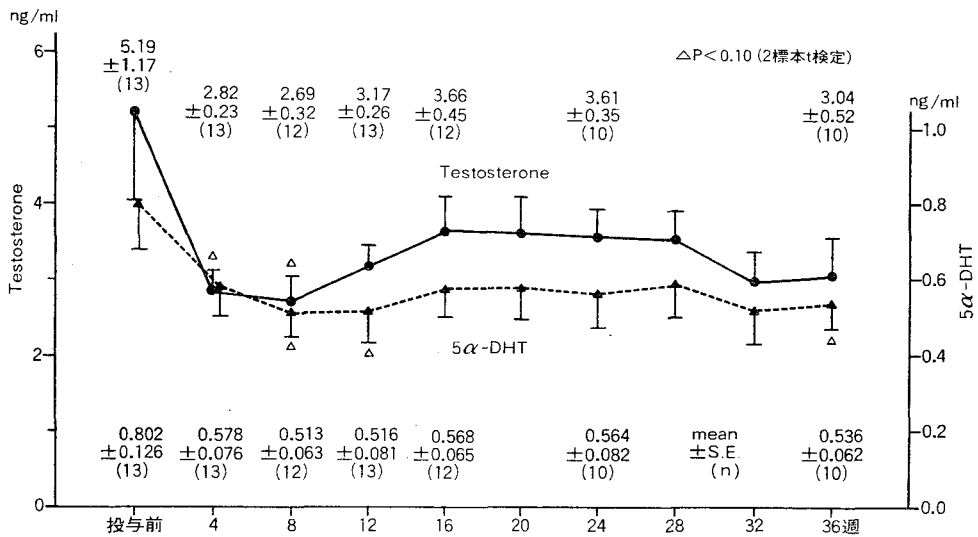


Fig. 3. 血漿 Testosterone 値および 5α-DHT 値の変動

- ・ 睾丸 testosterone 生合成阻害
- ・ 肝 testosterone 代謝酵素誘導

もちろん前立腺肥大症治療剤としては間接的前立腺抑制作用が弱く、直接的な前立腺抑制作用が強力なものが望ましいことは論をまたない。Walsh ら¹¹⁾は anti-androgen の antagonistic な性格は、視床下部あるいは下垂体に存在する androgen receptor における androgen の negative feedback 作用に対し拮抗的に作用し、gonadotropin の分泌亢進を生じさせると述べているが、われわれの今回の成績では testosterone 値の低下傾向ならびに FSH 値の減少傾向が認められたが、LH 値には変化は認められなかった。また著者⁹⁾が先におこなった週 200 mg、12 週間投与でも、LH、FSH 値に変化はなく、testosterone 値には低下傾向が認められたが、吉田ら⁸⁾の週 400 mg、12 週投与の成績では、FSH 値は若干下降するが、LH 値、testosterone 値は不変であり、岡田ら¹²⁾も週 100~200 mg、12 週投与では下垂体および性腺への影響は軽微で、血中および尿中 hormone 測定では有意の変動が認められなかったと述べている。

ほかの anti-androgen 剤の投与における血中 hormone 値の測定結果をみると、伊藤ら¹⁰⁾は chlormadinone acetate (以下 CMA と略す) 50 mg 投与では、FSH、LH 値に有意な変動はなく、testosterone 値も多少の変動はみられるが全体として有意な変動をみないと述べているが、近藤・斉藤¹³⁾は testosterone 値の著明な減少と LH、FSH 値の低下傾向が認められたと述べ、大見ら¹⁴⁾も、血中 testosterone 値の有意

の低下と DHT 値の低下傾向を報告している。また村瀬ら¹⁵⁾は medroxyprogesterone acetate 7.5~22.5 mg、3~6 カ月投与により FSH、LH 値は一定した変化を示さないが、testosterone 値は投与前 580~1,020 ng が投与後 300 ng 以下になったと述べており、合成 gestagen 剤では testosterone 値の低下が著明なようである。前立腺肥大症の治療に際し血中 hormone 値の変動を経時的に follow した報告は少なく、伊藤ら¹⁰⁾は CMA 50 mg 投与で testosterone 値は 4~8 週で軽度の低下を示すが、12~20 週ではほとんど全例旧に復し、全体として有意な変動をみないと述べているが、われわれの成績では FSH 値の減少は 1、2 カ月と減少し、3 カ月ではほぼ横ばい状態となり投与前値の 67% 程度となっている。また testosterone 値は投与後 1~2 カ月は低下傾向が強く、4 カ月ではやや回復し前値の 70% 程度となり、8、9 カ月でまたやや低下していた。松岡ら¹⁶⁾は前立腺癌に対して CMA 100 mg を投与したところ、FSH、LH、testosterone とも著明に低下を示すが、低下傾向は数カ月続いた後、6~9 カ月頃より回復をきたしたと述べている。すなわち FSH 値は投与前値に戻り、LH、testosterone 値は投与前値の 60% に回復し、その状態が数年にわたり持続したと述べている。FSH、LH 値に関してははっきりした傾向がつかめないが、testosterone 値は anti-androgen 剤投与後 1~2 カ月は低下を示し 4~9 カ月後から回復傾向が認められるようであるが、投与前値にまで回復するとは考えにくい現象と思われる。

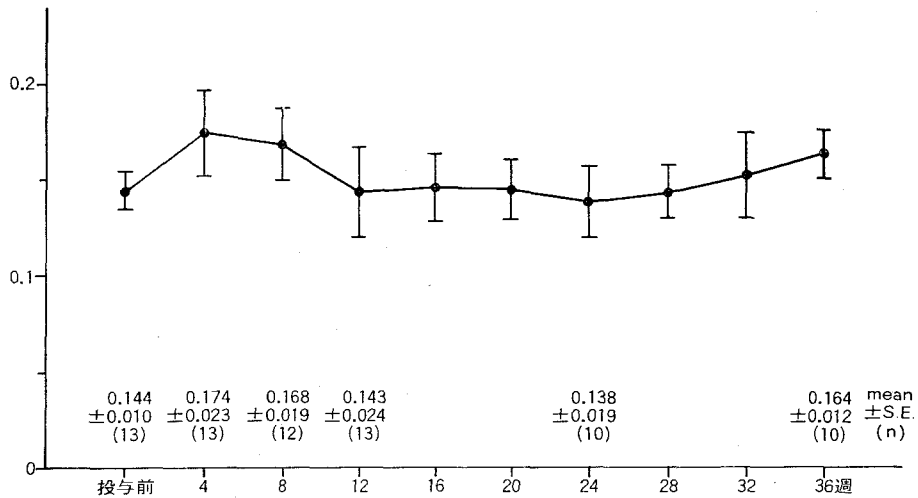


Fig. 4. 血漿 $\frac{5\alpha\text{-DHT}}{5\alpha\text{-DHT} + \text{Testosterone}}$ 値の変動

さて TSAA-291 の間脳・下垂体系への影響を考えてみると、FSH 値に低下傾向が認められるが、LH 値は不変であり、抑制作用があると考えには無理がある。しかし逆に、ふつう testosterone 値の低下は LH 値上昇をもたらすものであるが、LH 値がほとんど不変であるということは、強力とはいえないにしろ抗 gonadotropin 作用があるものと考えてもよいのではなからうか。ラットを用いた動物実験¹⁷⁾では、高用量の TSAA-291 を 2～4 週連続投与することにより、FSH、LH 値の減少と testosterone 値の減少が認められるが、gonadotropin 分泌に関しては、とくに LH 分泌に対し抑制的に働くが、その抑制効果はきわめて弱いものであることが確認されている。また testosterone 値の低下傾向が gonadotropin 分泌低下によるものか、直接作用によるものか、われわれの成績だけでははっきりしないが、LH 値の低下傾向が全く認められず、直接作用が主体をなすものと考えてよいのではなからうか。

これまでの種々の anti-androgen 剤は作用機序の違いにより 2 つの型に分類されている。すなわち anti-androgen が testosterone から 5α-DHT への変換を阻害するか、あるいは生成した 5α-DHT がその receptor に複合し核内へ取り込まれるのを阻害する 2 つの作用が考えられている。須藤ら¹⁷⁾によれば TSAA-291 はラットにおいて androgen receptor と [H³] 5α-DHT との結合を競合的に阻害し、Shimazaki ら¹⁸⁾はラットの 5α-reductase 活性を阻害すると報告している。われわれの結果では本剤投与に

より testosterone 値と同様に 5α-DHT 値も低下傾向を示しているが、Fig. 4 のごとく 5α-DHT と 5α-DHT + testosterone の比をみると、低下は認められぬことから、本剤の作用は testosterone から 5α-DHT への変換阻害よりも、androgen receptor との競合拮抗阻害が主体をなすものとも考えられる。しかし今回は末梢血での測定であり、明確な結論は下しがたい。いずれにしろ TSAA-291 で認められた間脳・下垂体系への影響は非常に軽微であり、臨床的に問題となる事項はないようである。

一般に testosterone 値の低下＝性欲減退・インポテンツと結びつける傾向にあるが、これらの症状と testosterone 値の間にはっきりした量的関係は確認されていない。しかし先に述べたごとく合成 gestagen 剤投与により血中 testosterone 値の低下が著明であることが、性欲減退、インポテンツなどの副作用が 10～15%^{14,19-22)} とかなり高率に認められることと関係があるように思える。ちなみに TSAA-291 での性欲減退、インポテンツなどの副作用の報告は、吉田ら⁸⁾の 151 例中 1 例にしか認められず、著者ら⁹⁾の 91 例についての先の報告および今回の検討においてもこのような副作用は認められなかった。もちろんこのような問題は、患者の精神状態、医師の質問形式にも左右され一概には比較できないが、高齢者は別として、前立腺肥大症の保存的治療薬剤としては、症状の比較的軽い病期、若年者に使用する頻度が高くなることから考え、このような副作用は無視できない重要な問題と考える。

結 語

前立腺肥大症13例に TSAA-291 を9ヵ月間投与し、その有効性ならびに安全性につき検討した。

- 1) 週400 mg, 12週投与では自・他覚所見の改善は9例中8例(88.9%)に認められ、さらに週200 mgに減量して投与を継続することにより、12週間投与で症状の改善が認められた8例中5例にさらに自・他覚所見の改善傾向が認められた。
- 2) 血漿 FSH, testosterone, 5 α -DHT 値の低下傾向が認められたが、FSH 値の36週目を除き有意差はなく、LH, cortisol 値にはほとんど変化が認められなかった。
- 3) LH値の低下傾向が認められないことより、本剤の間脳・下垂体系への影響は無視できるものと考えられた。
- 4) 5 α -DHT 値と 5 α -DHT + testosterone 値の比が軽度上昇することから、本剤の anti-androgen 作用は臨床的にも 5 α -DHT と androgen receptor との競合拮抗阻害が主体をなすものと思われる。

以上の結果より TSAA-291 は前立腺肥大症治療剤として、長期投与においても安全かつ有効性が高く有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 志田圭三・ほか：代謝よりみた前立腺肥大症と癌。ホルモンと臨床 18：537～543, 1970
- 2) Siiteri PK et al: Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I. The formation and content of dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man. J Clin Invest 49：1737～1745, 1970
- 3) 牧野拓雄・神戸川 明：Radioimmunoassay による血中 Cortisol の測定。日内分泌誌 49：1297～1305, 1973
- 4) 国分知子・神戸川 明：新規抗原による Testosterone, DHT および DHA の Radioimmunoassay について。臨床病理 23(補冊)：300, 1975
- 5) 吉田 修・ほか：TSAA-291 の前立腺肥大症に対する使用経験。泌尿紀要 25：499～507, 1979
- 6) 近藤 厚・ほか：前立腺肥大症に対する TSAA-291 の使用経験。西日泌尿 41：623～628, 1979
- 7) 志田圭三・ほか：前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン剤(TSAA-291)の臨床治験。泌尿紀

要 26：353～367, 1980

- 8) 吉田 修・ほか：二重盲検法による TSAA-291 の前立腺肥大症に対する臨床効果の検討。泌尿紀要 25：1077～1108, 1979
- 9) 勝見哲郎・ほか：前立腺肥大症に対する TSAA-291 の臨床効果—Robaveron® との比較対照試験—。泌尿紀要 25：509～532, 1979
- 10) 伊藤善一・ほか：酢酸クロルマジノンのアンチアンドロゲン作用、特にその作用機序解明に関する研究。日泌尿会誌 68：537～552, 1977
- 11) Walsh PC et al: Cyproterone: Effect on serum gonadotropins in the male. Endocrinology 90：1655～1659, 1972
- 12) 岡田謙一郎・ほか：抗男性ホルモン 16 β -Ethyl-17 β -hydroxy-4-estren-3-one (TSAA-291) およびそのエステルによる前立腺肥大症の治療について。I. 治療成績と副作用。ことに下垂体一性腺におよぼす影響について。日内分泌誌 47：749, 1972
- 13) 近藤 厚・斉藤 泰：前立腺肥大症および癌のゲスターゲン療法。西日泌尿 36：730～739, 1974
- 14) 大見嘉郎・ほか：前立腺肥大症に対する酢酸クロルマジノン療法。泌尿紀要 27：1011～1015, 1981
- 15) 村瀬達良・ほか：前立腺肥大症に対する合成ゲスターゲン製剤, medroxy-progesterone acetate (Provera®) の効果について。泌尿紀要 23：75～79, 1977
- 16) 松岡正紀・ほか：前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの制癌効果に関する研究。日泌尿会誌 71：1010～1023, 1980
- 17) Sudo K et al: Anti-androgen TSAA-291. V. Effects of the anti-androgen TSAA-291 on the androgen receptor complex formation from [H^3] testosterone in rat ventral prostates. Acta endocr. (Kbh) 92: Suppl 229：67～81, 1979
- 18) Shimazaki J et al: Inhibition of nuclear testosterone 5 α -reductase in rat ventral prostate by estrogens and anti-androgens. Endocr Jap 19：585～588, 1972
- 19) 上田正山・町田豊平：前立腺肥大症に対する chlormadine acetate (CMA) の効果。泌尿紀要 27：1287～1289, 1981
- 20) 竹内弘幸・ほか：前立腺肥大症に対する Gestanon® (allylestrenol) の臨床効果。泌尿紀要

24: 1095~1099, 1978

- 21) 碓井 亜・ほか: 酢酸クロルマジノン (プロスタール®錠25) による前立腺肥大症の治療. 泌尿紀要 27: 327~333, 1981

- 22) 志田圭三・ほか: 前立腺肥大症に対する chlor-

madinone acetate (CMA) の治療 効果—二重盲検による Paraprost との比較—. 臨床薬理 8: 285~299, 1977

(1982年2月19日受付)