

前立腺肥大症に対する Cernilton® の治療効果に関する計量的検討

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室

竹 内 弘 幸
山 内 昭 正
上 田 忠 和
平 賀 聖 悟

QUANTITATIVE EVALUATION ON THE EFFECTIVENESS OF CERNILTON® ON BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Hiroyuki TAKEUCHI, Akimasa YAMAUCHI, Tadakazu UEDA
and Seigo HIRAGA

*From the Department of Urology, Tokyo Medical and Dental University
School of Medicine, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan*

Twenty-five patients with prostatic hypertrophy were treated with administration of Cernilton, 6 tablets per day for three months. The results were as follows.

1. Subjective response was observed in the improvement of retardation (54%), nocturnal frequency (50%), feeling of residual urine (50%), weak urinary stream (47%), strain on urination (41%) and protrusion (22%).
2. An overall subjective response was excellent in 8%, fair in 56%, non-remarkable in 20% and none in 16%. Therefore 64% of the patients responded to the treatment.
3. As to residual urine, many of them showed decrease of it but some increase. Average volume was 32.5 ± 25.0 ml before the treatment and 27.9 ± 25.6 ml after the treatment without significant decrease.
4. Prostatometry with ultrasound tomography showed some increase of each dimension thus increase of weight of the prostate gland from 23.7 ± 10.4 g to 31.2 ± 14.8 g. Cernilton seems having no effect on the size of the prostate.
5. Uroflowmetry showed increase of the maximum flow rate from 8.7 ± 4.3 ml/sec to 11.8 ± 3.5 ml/sec. Cernilton is able to improve the urinary flow.
6. Urethral profilometry showed decrease of the length of prostatic urethra and lowering of the maximum urethral pressure from 28 ± 14 g/cm to 12 ± 3 g/cm. This was a significant response.
7. Objective response was excellent in none (0%), fair in 9 (36%), and non-remarkable in 13 (42%) and none in 3 (12%).
8. Hematological and blood chemistry examinations showed no alteration due to administration of Cernilton.
9. No untoward effect, subjective or objective, was observed at all.

From the results mentioned above, it was concluded that Cernilton acts as to diminish edema of the urethral mucosa from the bladder neck to the external sphincter resulting in lowering of the urethral pressure and improvement of urination difficulty as well as vesical neck irritability. Because

there is no side effect, Cernilton can be administered to all the cases of prostatic hypertrophy with expectancy of clinical response.

は じ め に

前立腺肥大症は高齢男子におけるごく一般的な疾患である。その本態は射精管と膀胱および尿道で区切られた前立腺の内側部分に発生する腺性増殖病変である。腺組織と同時に筋および結合組織の増殖を伴うという病理組織学上の特徴がある。病理学的には真性の新生物ではなく、過形成であり、したがってその腺は正常の外分泌機能を有しているという生理学的特色を持つ。肥大症の発生病因に関しては未だ明らかでないが、犬の模擬実験によると睪丸の分泌する androstenediol が関与しており、estradiol がその促進因子になっているようである¹⁾。この事実は本症の発生病因に睪丸の内分泌機能の関与を強く示唆するものといえる。

これらの肥大症のもつ特性は治療上にも重要な意味をもっている。たとえば、ホルモンバランスが不調をおこし、性活動が鈍化すると、肥大した線組織の中では分泌物が貯溜し、いわゆるうっ積性前立腺症 congestive prostatism になって、実質以上に嚢腫性肥大をおこさせることになる。したがって、分泌物を適度に排泄させれば、前立腺全体は縮小することになるといった点である。

臨床的には、肥大症は結節性増殖(腺腫)であって、それは主として前立腺の左右両葉を占居し、本来の前立腺を外方に圧排し、外科的被膜を形成させるとともに圧迫し扁平化させる。これが排尿時の尿道抵抗を高めてさまざまな自覚症を生じさせ、かつ下部尿路の通過障害としてその影響を膀胱および上部尿路に及ぼし、終には全身的影響を与えるに至る。しかし、これらの障害の程度と腺腫の大きさは必ずしも一致せず、むしろその発生部位とか周辺組織の浮腫あるいは感染の合併と深い関係がある。本症の初期症状とされる頻尿あるいは刺激症状と考えられる遷延性および再延性排尿、尿線の細小化、放出力の低下などでは肥大症の発生部位によって早期から現われる。一方、肥大症が 10~20 g に至っても、いわゆる“silent prostatism”と称される状態に止まるものも少なくない。このような臨床的問題は、前述の病理的ならびに生理的特性と相まって、本症の治療に当って腺腫の手術的摘除術が最良の方法であるという従来の考え方に対し、保存的治療法の可能性を示唆している。それは単に対症的療法にとどまらず、原因療法さえも意味するもの

である。

こうした立場に立った場合、腺腫の退縮という基本的問題とともに、腺腫に伴う膀胱頸部の浮腫、腺腫内分泌物の鬱滞、感染の合併といった付随的問題も治療上の対象となる。現在本症には、ホルモン剤、植物あるいは動物臓器抽出物などが有効とされている。しかしその多くは、その作用機序のみならず効果についても未だ検索途上にある。

主として北欧において古くから前立腺炎に有効とされている花粉製剤である Cernilton[®] は、動物実験によると抗炎症作用のみでなく、前立腺の発育抑制作用があり²⁾、前立腺肥大症への適応があるものと推測されているものの、実際に肥大症に使用してその効果を検討した論文は少ない^{3,4)}。本論文は、ランダムに選ばれたすぐには手術を要しないと判断された25例の前立腺肥大症を対象として、本剤の効果を自覚的な面とともに前立腺の物理学的解析によって検討し、その作用機序をも解明しようとしたものである。

検索の対象および方法

A 対 象

対象は、1979年11月より翌年4月までの6カ月間に、東京医科歯科大学医学部泌尿器科の外来を訪れた前立腺肥大症患者のなかからランダムに選ばれた25症例である。なお、これら症例の選択にあたっては、つぎのような除外規定を設けた。

1. 排尿障害の訴えないもの。
2. 病期がⅢ度以上で残尿量が 250 ml 以上のものの。
3. 試験開始1週間まで他の前立腺肥大症治療剤を使用していたもの。
4. 精神病、神経系疾患(神経因性膀胱、糖尿病を含む)などの合併症を有するもの。
5. 尿道狭窄のあるもの。
6. 膀胱頸部硬化症のあるもの。
7. 前立腺癌を合併するもの。

B 薬剤の投与法および期間

Cernilton の投与は1回2錠、1日3回経口投与し、3カ月間連続投与した。併用薬剤の投与はなるべく行なわないこととし、合併症など止むをえない事情がある場合には、前立腺肥大症に影響がないと判断される薬剤についてのみその投与を許した。

C 検索事項

3カ月の試験期間の前後およびその間適宜、以下に述べるごとき自覚的・他覚的の問診ならびに他覚的所見の検索を行なった。

a. 自覚症状の問診

自覚症状に関する問診事項およびその問診要領はつぎの通りである。

1. 昼間ならびに夜間の排尿回数。
2. 急性尿閉の有無。
3. 遷延性排尿：(1) スムースに出る，(2) やや時間がかかる，(3) 非常に時間がかかる。
4. 再延性排尿：(1) 若い時と同様ごく普通である，(2) やや時間がかかる，(3) 非常に時間がかかる。
5. 排尿時のいきみ：(1) 特に意識しなくても普通に排尿できる，(2) 時々意識して腹に力をいれねば排尿できないことがある，(3) 排尿のあいだ中いつも力まないと尿ができない。
6. 尿線の勢いの低下：(1) 尿線の太さや弧を描く状態は若い時と変らない，(2) 勢いがなく時には弧を描かず途切れることがある，(3) 出ははじめから滴状でやっと出る程度である。
7. 残尿感：(1) なし，(2) ややある，(3) ある。

b. 他覚的所見の検索

他覚的所見の検索項目はつぎの通りである。

1. 直腸内触診所見
2. 残尿量の測定
3. 超音波断層法：Aloka ECHO VISION SSD-120 を使用して，経直腸的に前立腺の断層像を求め，それより前立腺の最大前後径 (cm)，最大左右径 (cm)，長さ (cm) を計測，さらに推定前立腺重量 (g) を算出した。
4. 尿流量測定法：DISA 2100 URO-system を用い，毎秒あたりの尿流量を曲線として記録し，最大尿流量 (maximum flow rate：MFR ml/sec)，平均尿流量 (ml/sec)，排尿量 (ml)，排尿時間 (sec) および残尿量 (ml) を計測した。

5. Urethral pressure profile (UPP)：DISA 2100 URO-system を用い，UPP を曲線として記録し，最大尿道圧 (cmH₂O)，最大尿道閉塞圧 (maximum urethral closure pressure：MUCP cmH₂O)，前立腺部尿道長 (prostatic urethral length：PUL cm)，および UPP 曲線，MUCP の基準線から PUL の範囲で積分した前立腺部尿道抵抗 (prostatic urethral resistance：PUR g/cm) を計測した。

c. 一般検査

その他一般検査として，つぎの項目について検査を行なった。

1. 血液学検査：赤血球数，白血球数，血小板数，hematocrit (Ht=%)，hemoglobin (Hb=g/dl)，白血球百分率 (好酸球，好塩基球，桿核球，分葉核球，リンパ球，単球)。

2. 血清化学検査：GOT (U/L)，GPT (U/L)，alkaline phosphatase (アルカリ p-ase=U/L)，acid phosphatase (酸 p-ase=K. A. units)，BUN (mg/dl)，creatinine (Cr=mg/dl)，total protein (TP=g/dl)，cholesterol (mg/dl)，triglyceride (mg/dl)，Na (mEq/l)，K (mEq/l)，Cl (mEq/l)，P (mg/dl)，Ca (mg/dl)。

3. 尿検査：蛋白，糖の半定量および沈渣検鏡所見。

C 効果判定

Cernilton 投与による前立腺肥大症に伴う自覚的・他覚的所見に対する効果の判定はつぎのような基準に従った。

a. 自覚症に対する効果判定法

前述した問診の要領に従って，頻尿 (特に夜間頻尿)，遷延性排尿，再延性排尿，排尿時のいきみ，尿線の勢いの低下，残尿感の6項目について，試験開始後3カ月目に患者からその前後における変化を問い，改善あり (改善)，変りなし (不変)，かえって悪化した (悪化) の3段階の評価を行なった。その成績をもとに，(1) 悪化した項目がなく4項目以上の改善があったものを著効，(2) 悪化した項目がなく1～3項目の改善があったものを有効，(3) 各項のすべてに変化のないものを不変，改善項目があっても1項目でも悪化があったものを無効，と総合判定を下した。

b. 他覚的所見に対する効果判定法

他覚的所見に関しては，残尿量，超音波断層法により求められた前立腺重量，尿流計による最大尿流量 (MFR)，UPP から求められた尿道抵抗の4項目について，試験前後における変化が，残尿量については50%，他については20%以上あった場合に，それを改善あるいは悪化と判定し，変化がそれ以内のものを不変としてつぎのような総合判定を下した。(1) 改善の方が2つ多いものを著効，(2) 改善項目の方が1つ多いものを有効，(3) 悪化と改善が同数あるいは，全項目とも不変のものを不変，(4) 悪化項目の方が多いものを無効とした。

c. 治療効果の総合評価法

本剤の前立腺肥大症に対する治療効果は自覚症および他覚所見に対する効果をつぎの基準に従って，総合的に評価した。(1) 自覚症，他覚所見に対し，ともに著効あるいは有効であったものを著効，(2) 自覚症に対しては，著効あるいは有効であったが，他覚所見に

Table 1. 前立腺肥大症25例における自覚症

自覚症の種類と程度			症例数(百分率)	
夜間頻尿	4回以上		5例	> (84%)
	2~3回		16	
	0~1回		4	
遷延性排尿	++ (3)		2	> (96%)
	+ (2)		22	
	- (1)		1	
再延性排尿	+ (2)		23	— (92%)
	- (1)		2	
排尿時のいきみ	++ (3)		1	> (68%)
	+ (2)		16	
	- (1)		8	
尿線の勢の低下	++ (3)		2	> (68%)
	+ (2)		15	
	- (1)		8	
残尿感	++ (3)		1	> (32%)
	+ (2)		7	
	- (1)		15	

対しては不変であったものを有効, (3) 自覚症, 他覚所見に対し, ともにあるはいずれかが無効であったものを無効とした。

D 統計処理

他覚的所見に関する検索事項および一般諸検査項目における数値は, 各項目ごとに全症例について集計し, 試験前後の変化については, それぞれについて t 統計量を求め, t 分布表から 5% の水準で両側検定を行ない, その有意性を評価した。

検 索 成 績

検索の対象となった患者の年齢は53歳から77歳に分布し, 平均年齢67歳 (S. D.=6歳) であった。過去における前立腺肥大症に対する薬剤治療例は6例にあり, それは植物抽出物および gestagen 系ホルモン剤のいずれかであった。いずれに対しても効果は, 認められていなかったものである。申告された疾患の合併は, 肺気腫, 心不全と高血圧が各1例あり, 試験期間に発見された疾患として前立腺結石2例, 前立腺炎1例, 膀胱炎1例があった。

対象25例の主訴は排尿困難18例 (72%), 頻尿5例 (20%) および残尿感2例 (8%) であった。過去における急性尿閉の経験は3例 (12%) にあった。問診によってはすべての症例に何らかの排尿困難があったが, その詳細は Table 1 のごとくで, 頻度の高いものからいえば, 遷延性排尿96%, 再延性排尿92%, 夜間頻尿84%, 尿線の勢い低下68%, 排尿時のいきみ68%

%, および残尿感32%であった。

薬剤の投与は比較的正確に行なわれ, 急性尿閉をおこし, 手術適応とされ, 2カ月で投薬を中止された1例を除いて, 全例3カ月以上継続された。他剤を併用した症例はなかった。

A 自覚症に対する Cernilton 投与の治療効果

薬剤投与の自覚症に与える影響は試験期間中多少の変動はあるものの, 3カ月の試験終了後の患者の印象は改善, 不変, 悪化の3段階でほぼとらえることができた。各症状についての改善症例は Table 2 に示し

Table 2. 前立腺肥大症の自覚症状に対する Cernilton の効果

自覚症状	症例数	改善症例数	有効率
夜間頻尿	20例	10例	50%
遷延性排尿	24	13	54
再延性排尿	23	5	22
排尿時のいきみ	17	7	41
尿線の勢の低下	17	8	47
残尿感	8	4	50

た通りで, 有効率の高い順からいえば, 遷延性排尿54%, 夜間頻尿50%, 残尿感50%, 尿線の勢いの低下47%, 排尿時のいきみ41%, 再延性排尿22%であった。これらを総合的に判断すると, 自覚症に対する本剤の効果は際立っているとはいいいがたいが, 尿の出はじめがよくなり, 比較的勢いよく出るようになる。残尿

Table 3. 前立腺肥大症の他覚所見に対する Cernilton の効果

他 覚 所 見 の 種 類	治療前値	治療後値	t 統計量 (両側検定成績)
残 尿 量 (ml)	32.5 ± 25.0	27.9 ± 25.6	0.38
超音波断層法：前後径 (cm)	2.6 ± 0.5	3.0 ± 0.4	-1.32
左右径 (cm)	3.8 ± 0.5	4.0 ± 0.4	-0.74
長さ (cm)	3.9 ± 0.6	4.2 ± 0.6	-0.10
重さ (g)	23.7 ± 10.4	31.2 ± 14.8	-1.25
尿流測定法：MFR (ml/sec)	8.7 ± 4.3	11.8 ± 3.5	-1.90 (p<0.10)
U. P. P.：PPL (cm)	4.2 ± 1.3	3.4 ± 0.6	1.27
MUCP (cmH ₂ O)	92 ± 23	58 ± 19	2.71 (p<0.05)
PUR (g/cm)	28 ± 14	12 ± 3	2.17 (p<0.05)

感、頻尿などの膀胱頸部の刺激症状も軽快する。しかし、排尿所要時間はそれほど短縮するわけではない。これは排尿回数が減少することにより、1日の排尿量が増加するためと考えられなくもない。

自覚症状に対する本剤投与の効果の総合判定は、著効2例(8%)、有効14例(56%)、不変5例(20%)、無効4例(16%)であり、有効率は64%と判定された(Table 6)。

B 他覚所見に対する Cernilton 投与の治療効果

他覚所見に関する諸計測値の試験前後の値は Table 3 にまとめて示した。

a. 残尿量：対象25例中試験開始前に残尿を検出したものは15例(60%)にあり、残尿量は10~90 ml (33±25 ml)であった。試験終了後は、あらたに1例が急性尿閉となって、尿道留置カテーテルをおくようになった以外は残尿の発生はなく、15例中3例に消失、3例に減少があり、2例では増加があった。15例に関する試験終了後の残尿量は0~120 ml (28±26 ml)であった。t 統計量は0.38で、試験前後の残尿量には、有意差はなかった(Table 3)。

b. 超音波断層法

超音波断層法による前立腺計測の成績は、前後径は試験前 2.0~3.8 cm (2.6±0.5 cm)であったものが、試験後 2.5~3.6 cm (3.0±0.4 cm)とやや増加の傾向を示した。左右径および長さについても同様で、試験前後で左右径は、3.2~4.5 cm (3.8±0.5 cm)が3.6~4.4 cm (4.0±0.4 cm)に、長さは、3.0~5.0 cm (3.9±0.6 cm)が3.5~5.0 cm (4.2±0.6 cm)にやや増加の傾向があった。これは重量にも影響し、試験前 11.7~44.9 g (23.7±10.4 g)であったものが、試験後 20.9~56.6 g (31.2±14.8 g)と増加した。しかし、これらは推計学的には有意ではなかった。

c. 尿流測定法

本法によって尿流曲線、最大尿流量(MFR)、平均

尿流量、排尿量、排尿時間、残尿量などを計測したが、MFRを除いては、測定時の膀胱内尿量によって計測値は大きく左右されるため検討の対象外とした。MFRは、試験前 3.6~15.7 ml/sec (8.7±4.3 ml/sec)であったものが、試験後は 7.6~15.1 ml/sec (11.8~3.5 ml/sec)と増加する傾向があった。その t 統計量は -1.90 で、有意の確率は10%以内に入り、両側検定の水準5%以内ではないが、もし本試験によって尿流量が増加するかという片側検定であれば、5%以内に入る有意性である。したがって、この差は著明ではないものの、Cerniltonには尿流量を増加させる傾向があることを示しているといえる。それは対象症例数にもよるであろうが、むしろ試験期間の長短にかかわる問題と考えられる。

d. UPP

前立腺部尿道長(PUL)は試験前 2.5~6.6 cm (4.2±1.3 cm)であったものが、試験後 2.9~4.3 cm (3.4±3.5 cm)とやや減少する傾向があった。最大尿道閉塞圧(MUCP)は、試験前 35~120 cmH₂O (92±23 cmH₂O)であったものが、試験後45~85 cmH₂O (58±19 cmH₂O)と著明に減少し、この t 統計量は2.71で、5%の水準で有意性を認めた。前立腺部尿道抵抗(PUR)は試験前 7~57 g/cm (28±14 g/cm)と広い分布を示したが、試験後は 8~14 g/cm (12±3 g/cm)と著明な低値をとるに至った。これは MUCP が低下したことに対応するもので、t=2.17 (P<0.05)とやはり有意の低下といえた。

e. 他覚所見に対する効果の総合判定

前立腺に関して、超音波断層法により器質的な、残尿量、尿流量測定法および UPP により機能的な諸計測を Cernilton 投与の前後に行なった成績を総括すると、つぎのようである。

前立腺自体の大きさは、試験期間の3カ月目で減少することなく、全体的にはむしろ増大の傾向をたどり、

Table 4. Cernilton 投与による血液学的検査値の変動

検査項目	薬剤投与前値	薬剤投与後値	t 統計量 (両側検定成績)
赤血球数 $\times 10^4$	460.9 $\pm$ 38.4	449.4 $\pm$ 44.9	0.61
白血球数	6900 $\pm$ 2500	6600 $\pm$ 1300	0.27
血小板数 $\times 10^4$	25.7 $\pm$ 6.8	27.7 $\pm$ 3.6	- 0.67
Ht (%)	42.1 $\pm$ 2.5	41.0 $\pm$ 3.8	0.81
Hb (g/dl)	14.5 $\pm$ 0.9	13.9 $\pm$ 1.3	1.37
白血球分類			
好酸球	2.0 $\pm$ 1.4	3.0 $\pm$ 3.3	- 0.80
好塩基球	0.89 $\pm$ 0.78	0.60 $\pm$ 0.89	0.63
桿核球	30.3 $\pm$ 6.9	18.4 $\pm$ 6.2	3.20 (p<0.05)
分葉核球	34.9 $\pm$ 11.9	30.4 $\pm$ 10.3	0.08
リンパ球	29.7 $\pm$ 10.2	42.2 $\pm$ 11.3	- 2.12 (p<0.10)
単球	5.6 $\pm$ 2.4	5.4 $\pm$ 2.6	0.11

Table 5. Cernilton 投与による血清化学的検査値の変動

検査項目	薬剤投与前値	薬剤投与後値	t 統計量 (両側検定成績)
GOT (U/L)	22 $\pm$ 8	26 $\pm$ 14	- 0.86
GPT (U/L)	23 $\pm$ 14	30 $\pm$ 30	- 0.77
アルカリ p-ase (U/L)	82 $\pm$ 22	85 $\pm$ 21	- 0.31
酸 p-ase (K.A.U)	2.9 $\pm$ 0.5	2.6 $\pm$ 0.4	1.41
BUN (mg/dl)	16 $\pm$ 4	15 $\pm$ 5	0.30
Cr (mg/dl)	1.1 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.1	- 0.20
TP (g/dl)	7.1 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.4	1.29
コレステロール (mg/dl)	189 $\pm$ 44	199 $\pm$ 51	- 0.49
トリグリセライド (mg/dl)	135 $\pm$ 55	122 $\pm$ 52	0.52
Na (mEq/L)	141 $\pm$ 2	141 $\pm$ 2	- 0.29
K (mEq/L)	4.1 $\pm$ 0.3	4.0 $\pm$ 0.5	0.30
Cl (mEq/L)	104 $\pm$ 2	106 $\pm$ 3	- 2.32 (p<0.10)
P (mg/dl)	2.7 $\pm$ 0.5	2.6 $\pm$ 0.2	0.45
Ca (mg/dl)	9.1 $\pm$ 0.5	8.9 $\pm$ 0.4	0.99

本症本来の性格を阻止していない。ただ Cernilton 非投与の対照がとっていないから、本来の生長速度を弱めている可能性がなくもない。ところが、前立腺肥大症が排尿機構に及ぼす機能的な作用に関する計測値は、全体に改善傾向がある。それは、尿道面において前立腺部の長さ (PUL) が減少し、尿道閉塞圧が下がるという形をとって、尿道の排尿抵抗を減少させ、尿流量を多くする結果を導いているといえることができる。ここから膀胱頸部から膀胱外括約筋部に至る後部尿道が何らかの原因で狭窄した状態から、それが除かれるのであろうと推測される。それは同部の浮腫および炎症、あるいは前立腺の分泌腺の分泌液うっ滞の排除と考えるものももっとも妥当であろう。Cernilton の作用機序はこうした点にあるといえよう。

他覚所見全体に対する本剤投与の効果を総合判定した成績を Table 6 に示した。著効 0 例 (0%)、有効

9 例 (36%)、不変 13 例 (42%) および無効 3 例 (12%)、であった。

C 一般諸検査値に対する Cernilton の影響

本試験前後における血液学的ならびに血清化学的検査成績を Table 4 および 5 にまとめて示した。

a. 血液学的検査

赤血球数、白血球数、血小板数、Ht 値および Hb 値が正常値より 10% 以上隔っている症例は、試験前後を通じて、試験前に白血球 12800 を示した 1 例あるのみであった。同症例は膀胱炎を合併していた。白血球分画においては、試験前後でともに桿核球が多く、分葉核が少ない傾向があり、すべての操作が同一検者によって計算されたことを考慮すると、判定上の問題かとも思われる。いずれにしろ本薬剤投与の前後で比較すると、桿核球は減少し、リンパ球が増加する傾向があり、推計学的にもその有意性を否定できなかった。

Table 6. 前立腺肥大症に対する Cernilton の治療効果

治療効果の程度		自覚症全体	他覚所見全体	総合評価
著	効	2 例 (8 %)	0 例 (0 %)	8 例 (32 %)
有	効	14 (56 %)	9 (36 %)	8 (32 %)
不	効	5 (20 %)	13 (42 %)	4 (16 %)
無	効	4 (16 %)	3 (12 %)	5 (20 %)
合 計		25 (100 %)	25 (100 %)	25 (100 %)

その他の成分については試験前後ともに異常値および変動を認められなかった。

リンパ球の増加は、本剤の免疫学的作用と関連する可能性があると考えられ、無視できないと判断された。

b. 血清化学的検査

血清成分における異常値は、GOT, GPT がやや上昇(2倍以下)していたものが2例, BUN(23~25 mg/dl), Cr (1.4~1.6 mg/dl), の上昇3例, triglyceride (181~233 mg/dl) の上昇5例あったが、症例数としては8例であった。他は正常値から10%以上隔る検査値はみられなかった。また異常値を示した症例を含めて、試験前後の比較では、10%を越える変動はいずれの症例および検査項目においても認めなかった。しかし酸 P-ase と triglyceride は一般に減少傾向があり、Cl は増加傾向があった。

酸 P-ase の減少傾向は、本剤の前立腺に対する抑制作用を考慮するうえで意味があらうと思われる。triglyceride を本剤が下げる作用があるとすれば、これは本試験とは関係なく有益な情報であろう。Cl については、試験前 101 mEq/l であったものが、試験終了後 109 mEq/l となったものがもっとも大きな変動で、むしろ血液電解質の安定化に作用している成績といえた。

c. 尿検査

尿検査においては、1例において試験前後その沈渣に白血球の増加を認めた以外、異常所見はなかった。

D Cernilton の前立腺肥大症治療効果の総合評価

Cernilton 投与による前立腺肥大症の治療効果は Table 6 にみるごとく、自覚症状に対しては64%という高い有効率を示したが、他覚所見の改善は36%と顕著ではなかった。両者を総合した評価では、著効8例(32%)、有効8例(32%)と64%の有効率であった。自覚症状と他覚所見の改善はほぼ一致し、他覚所見に対し有効であった9例はすべて自覚症状も改善し、著効ないし有効であった。自覚症状、他覚所見ともに悪化は2例で、3例はいずれか一方が悪化で、他方が不変であった。したがって、自覚症状に対し有効であ

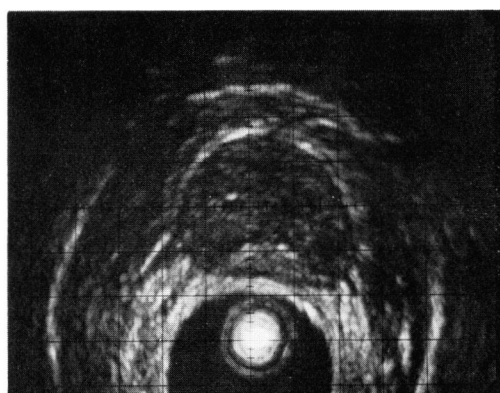
た症例が総合評価で不変あるいは無効になるということとはなかった。

総括と考察

Cernilton は南スウェーデンで栽培された植物8種の花粉を一定の比率で混合したものから抽出した Cernitin Pollen extract である。アレルゲンは分解、除去してあり、その成分は水溶性の Cernitin T-60 (T-60) と油性の Cernitin GBX (GBX) とである。前者と後者の成分比は 20:1 で、Cernilton 1錠中には 63 mg の同剤が含まれる。

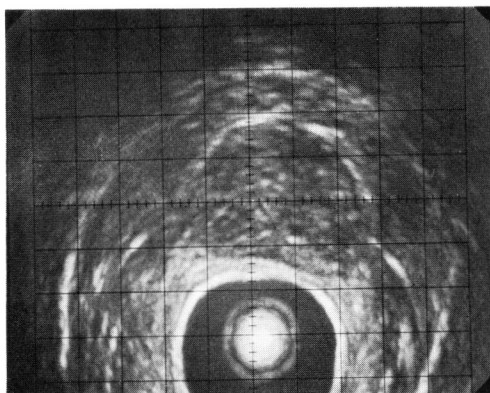
本剤の薬理作用は、石川ら⁵⁾ および尾崎ら⁶⁾ の報告を要約すると、つぎのようである。動物(ラット)実験において、人体使用量の20倍を用いてもなんら異常症状を呈さないが、g 単位で沈うつな歩行困難がおこり、反復適用すれば洗顔、咳嗽および全身の振戦が加わる程度である。T-60 も GBX も一過性の血圧上昇のち、量に応じて血圧下降と呼吸興奮を示し、T-60の方がその度合が大きい。平滑筋に対しては、GBX は自発運動の亢進をおこし、T-60 はこれに攣縮を加える。クロトン油浮腫に対して、両剤は1時間および24時間後に、卵白アルブミン浮腫には GBX の24時間後に、浮紙-pellet 法では T-60 にそれぞれ抑制作用がある。Cernilton 大量投与により肝機能障害、副腎重量の増加、前立腺および胸腺の減量、および造精障害をおこす。前立腺には上皮の変性萎縮がみとめられる。この作用は T-60 にあり、GBX にはない。Cernilton には血清中の総コレステロールおよび血糖を高め、総蛋白を減少させる作用がある。また木村ら⁷⁾ によれば、両剤の抗原性ないし感作原性はきわめて軽微か、これを欠くという。

これらのことから特徴づけられる Cernilton の薬理効果は、ほとんどみるべき副作用をもたない比較的強力な消炎作用であり、しかもそれは前立腺に対してやや特異的に働き、抑制効果を併せもつといえる。しかし、本剤が前立腺炎に対し特異的に効果をもつという成績を裏付けるに十分な根拠とはいいがたい。したがって、前立腺肥大症に対しても大きな治療効果を期待



(A) 治療前 5.5 cm 断層像

前後径 3.2 cm
左右径 4.2 cm
長さ 4.0 cm
重量 33.3 g



(B) 治療後 5.5 cm 断層像

前後径 3.2 cm
左右径 4.3 cm
長さ 4.0 cm
重量 31.4 g

Fig. 1. Cernilton 投与による前立腺肥大症患者の前立腺断層像の変化

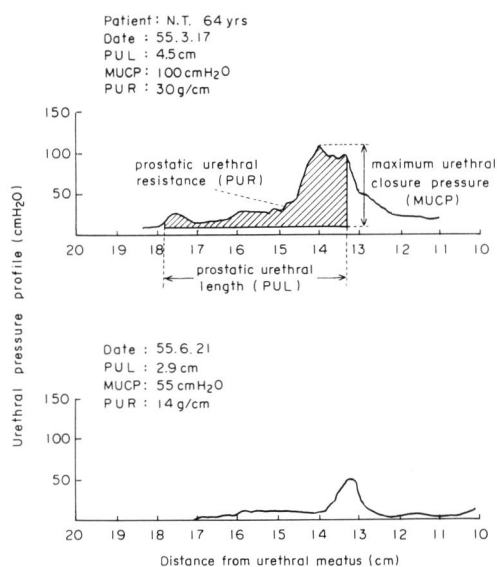


Fig. 2. Cernilton 投与による前立腺肥大症患者の U. P. P. の変化

することはできないというのが、本試験実施以前の考えであった。ところが、本試験で得られた臨床成績は肥大症に対する本剤の有効性を十分に証明した。

超音波断層法による前立腺の器質的な計測は、Cernilton 投与が全くその大きさを縮小させるものでないことを示したが (Fig. 1), urethral pressure profile 法による前立腺の排尿機構に及ぼす機能的な計測値は、本剤が前立腺が占める尿道の長さを減じ、さらに尿道閉塞圧をも下げて、尿道抵抗全体を著明に減少させることを示した (Fig. 2)。これは膀胱頸部から外括

約筋に至る後部尿道内面における器質的变化を意味する。その実体を証明することはできなかったが、おそらくは肥大症に伴う同部の炎症性浮腫や前立腺管内での分泌物貯留の排除であろう。そのために尿流量は増加し、自覚的な膀胱頸部の刺激症状が著明に減少したものと思われる。このように本試験の結果は、本剤の従来からいわれている自覚症状の改善作用をよく他覚所見によって裏付けるものであった。

以上の帰結からして、本剤投与により前立腺肥大症が根本的に消退縮小して治癒することはないと考えら

れるが、本症の対症療法としては十分に有用であるといえる。大部分の前立腺肥大症は、それ自体病原性をもつに至っていないにもかかわらず、患者にとっては相当にわずらわしい自覚症をもたらし、その除去だけである時期まで本症の治療は事足りる。こうした意味からは副作用がないことがもっとも望ましく、肝、腎、心機能に対してはもちろんであるが、とくに睾丸機能抑制がないことが条件づけられる。本試験中、対象の25症例からは何らの自覚的副作用も訴えられなかったし、諸検査からもその徴候を推測することはできなかった。むしろ圧方偏位のあった白血球分画や高値を示した血清 triglyceride の正常化など患者にとって望ましい傾向がみられた。

上述のごとく Cernilton は副作用がなく前立腺肥大症の64%には有効であり、その作用機序もおおよそ推測されたが、こうした有効性を治療開始以前に各症例について推測できないものであろうか。そこで、自覚症状の改善程度を、著効＝4、有効＝3、不変＝2、無効＝1点として他覚所見の各計測値との間で相関係数を求めたところ、残尿量 0.34、前立腺重量 -0.42、MFR -0.02、尿道抵抗 -0.21 が得られた。つまり、本剤の効果は他覚所見の如何にかかわらず得られるもので、こうした検査によって本剤の治療効果を予め推測することはできないということで、むしろただちに手術適応がない症例での自覚症状の改善を目的とした長期投与、あるいは術前のある期間、排尿機能の改善を目的としてすべての症例に投与することがよいと考えられる。

なお、本剤の前立腺肥大症に対する有効率64%は、赤坂ら⁴⁾の91%、稲田ら⁵⁾の12例中10例(83%)に比べれば、はるかに劣る成績であるが、大村ら⁶⁾の8例中5例(63%)、田口ら⁷⁾の69%と等しい。これらはそれぞれに効果の判定基準が異なることにもより、一概に論ぜられないであろう。いずれにしろ本剤の前立腺肥大症に伴う自覚症状に効果があることはこれらの著者がともに認めるところである。

要約と結語

前立腺肥大症25例に対し Cernilton® を1日6錠3カ月間投与したところつぎのような成績を得た。

1) 自覚症状の改善は遷延性排尿困難において最も著明(54%)であり、夜間頻尿(50%)、残尿感(50%)、尿線の勢いの低下(47%)、排尿時のいきみ(41%)、再延性排尿(22%)の順であった。

2) 自覚症状全体としての有効性は、著効8%、有効56%、不変20%、無効16%で、有効率は64%であっ

た。

3) 残尿量は減少した症例が多かったが、逆に増加した症例もあり、平均では治療前 32.5 ± 25.0 ml が治療後 27.9 ± 25.6 ml でその変動に有意性はなかった。

4) 超音波断層法による前立腺計測では、前後径、左右径、長さがともにわずかながら増加する傾向があり、重量は治療前 23.7 ± 10.4 g が治療後 31.2 ± 14.8 g と増加し、本剤が前立腺を縮小させることはないといえた。

5) 尿流測定法による最大尿流量は、治療前 8.7 ± 4.3 ml/sec であったものが、治療後は 11.8 ± 3.5 ml/sec と増量し、本剤により尿流状態が改善することが明らかにされた。

6) urethral pressure profile 法による計測では、前立腺部尿道長が本剤投与によって縮小し、かつ最大尿道閉塞圧も低下して尿道抵抗を治療前 28 ± 14 g/cm から治療後 12 ± 3 g/cm と有意に下げることが示された。

7) 他覚所見に対する本剤の有効性は、著効0例(0%)、有効9例(36%)、不変13例(42%)、無効3例(12%)と判定された。

8) 血液学的、血清化学的検査からは、少なくとも本剤が人体に障害を与えていると考えられる何らの変動をも検出しなかった。

9) 自覚的ならびに他覚的副作用は全く認められなかった。

以上の成績から Cernilton は前立腺肥大症に伴う膀胱頸部から外括約筋に至る尿道粘膜面の浮腫をとり除き尿道抵抗を下げるものと推測され、これにより排尿状態が改善し、自覚的膀胱頸部の刺激症状も軽減するといえた。副作用が全く観察されなかったことより、本剤はすべての前立腺肥大症に適用して、その効果を期待するに値するものと結論された。

参考文献

- 1) Walsh, P. G.: Benign prostatic hyperplasia: Etiological consideration in Prostatic Disease. Edited by H. Marberger et al., p.1~7., Alan R. R. Liss, Inc., New York, 1976.
- 2) 千葉伸男：花粉製剤 Cernitin T 60 ならびに Cernitin GBX の前立腺抑制作用について。セルニルトン錠薬理文献集, p. 39~41. 東菱薬品, 東京, 1970.
- 3) 稲田 務・北山太一・宮川美栄子：前立腺肥大症に対するセルニルトンの使用経験。泌尿紀要, 13: 466~469, 1967.

- 4) 赤坂 裕・松井靖仁・甲斐祥生：花粉製剤セルニルトンの前立腺肥大症に対する効果に就いて。セルニルトン文献集, p. 37~44, 東菱薬品, 東京, 1969.
- 5) 古川敏議・沼本輝孝・石井 誠・磯部吉章・木村文男：CERNILTON の薬理 (1)。東邦医会誌, 15 : 1~11, 1968.
- 6) 尾崎正毅・日川清美・船橋智枝：CERNILTON の薬理 (2)。東邦医会誌, 15 : 13~38, 1968.
- 7) 木村義民・井上喜志：Cernilton に関する基礎的検討—Cernitin T-60, Cernitin GBX に関する免疫学的研究—未公表.
- 8) 大村順一・大北健逸・高田元敬：慢性前立腺炎および初期前立腺肥大症における Cernilton の治療。セルニルトン錠文献集, p. 32~36, 東菱薬品, 東京, 1969.
- 9) 田口 貢：セルニルトンの使用経験。セルニルトン錠文献集, p. 49~50, 東菱薬品, 東京, 1969.
(1980年10月31日迅速掲載受付)