

Gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療(続報)

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛己教授)

田 中 広 見
白 石 恒 雄EXPERIENCE WITH GESTONORONE CAPROATE (SH-582)
IN PROSTATIC HYPERTROPHY

Hiromi TANAKA and Tsuneo SHIRAISHI

From the Department of Urology, Hiroshima University Medical School

Gestonorone caproate supplied by Schering A.G. was used in the treatment of 35 patients with prostatic hypertrophy diagnosed by clinical observation, rectal examination, cystourethrography and x-ray examination (13 in the initial stage, 9 in the second stage and 13 in the third stage). The clinical effects obtained especially on residual urine volume and uroflometric findings are to be discussed together with the histological effects on the prostate.

前立腺肥大症は老人性疾患の一つであるから、平均寿命が伸びるにしたがってその患者数も増加している。われわれの外来で前立腺肥大症の診断で治療をうけている患者は、50歳以上の男性外来患者のうちの約20%を占めている。これらの患者について原則的には根治療法としての被膜下腺腫摘除術をおこなうことにしているが、循環器系、呼吸器系などに合併症を有する手術不能例または初期の症例については薬物療法が必要となっている。わが国では前立腺肥大症の保存療法としては植物エキス、花粉製剤、アミノ酸製剤などが使用されるようになっている(駒瀬)。

われわれはさきに前立腺肥大症患者11例についてgestonorone caproate (SH-582)の投与を試みてその臨床成績を動物実験成績とともに報告したが(田中), その後も症例を追加し54例の症例について臨床成績をまとめたので報告する。

症例および投与方法

われわれの外来に来院し、前立腺肥大症と診断された患者54名についてSH-582の投与を試みた(Table 1)。54例のうち20例は初期、16例は第2期、18例が第3期の症例であった。

SH-582の投与方法は1回200mgを週2回筋注した。最長6ヵ月(10.2g)、最短1ヵ月(1.8g)の投

Table 1. Study patients.
Benign Prostatic Hypertrophy

Stage	Number of cases
Initial stage	20
2nd stage	16
3rd stage	18
Total	54

与となっている。第3期の患者の治療の最終方針は手術療法をおこなうことにしており、これらの症例ではいちおう1ヵ月を目安として治療をおこない、この時点で自覚的にも他覚的にも所見の改善のみられない場合は投与を中止して手術をおこなった。第3期の患者で1ヵ月以上SH-582の投与をおこなった症例はいずれも心筋障害、腎機能障害などのために手術をみあわせた患者である。

臨床成績

1) SH-582の自覚症状に対する影響

頻尿、夜間頻尿、放尿力の減退、排尿困難などの自覚症状に対する影響を注射開始後1ヵ月の状態で観察した(Table 2)。これら4症状のうち3以上の症状が軽快したものを症状の改善とした。初期の症例では20例中19例に改善がみられ、1例は不変、第2期の症例

Table 2. Changes of clinical complaints.

(After 1 month)

Stage	Number of cases	Improved	Unchanged
Initial	20	19	1
2nd	16	14	2
3rd	18	2	16

Frequency; Nocturia.

Force of stream; Dysuria.

Table 3. Results of residual urine.

(After 3 months)

Stage	Number of cases tested	Improved	Unchanged
Initial	18	16	2
2nd	16	12	4
3rd	14	5	9*

* 4 cases: operation.

では14例が改善，2例は不変，第3期の症例では2例のみに症状の改善をみたが16例は不変であり，このうちの4例は直ちに被膜下腺腫摘除術を施行した。

2) SH-582 の残尿量に対する影響

残尿量については SH-582 投与3ヵ月後に3回連続して測定し，投与開始前における残尿量の50%以上の減少がみられたものを改善とした (Table 3)。初期の症例20例のうちの2例は残尿が治療のはじめからみられず，これらを除いた18例のうち16例は残尿が消失し，2例は変化がなかった。100 ml 以下の残尿量である第2期の患者では16例中12例の患者で改善をみとめ，4例は不変であった。第3期の患者は18例で，このうちの4例は SH-582 投与後1ヵ月で症状の改善がみられず，また他の合併症をみとめなかったので手術をおこなった。残りの14例に SH-582 の投与をつづけ，5例に残尿の減少または消失をみとめたが，9例は不変であった。

3) SH-582 の尿流量検査に対する影響

尿流量検査の所見としては排尿量，最高尿流量，平均尿流量，排尿時間などについて SH-582 投与開始前と開始3ヵ月後に観察した。このうち最高尿流量および平均尿流量の値が投与前に比較して投与後50%以上増加したものを改善とした (Table 4)。初期の患者では12例について投与前後の尿流量検査をおこなったが，そのうち改善したものは10例で，2例は不変であった。第2期の患者では12例について尿流量検査をおこない8例に改善を認め，4例は不変であった。第3期の患者については残尿量測定で著しい改善のみられ

Table 4. Results of uroflowmetric examination.

(After 3 months)

Stage	Number of cases tested	Improved	Unchanged
Initial	12	10	2
2nd	12	8	4
3rd	9	4	5*

* 4 cases: operation.

Volume void; Flow rate.

Maximal flow; Average flow.

Table 5. Summary of results.

Stage	Number of cases	Improved		Unchanged	
		Subjective	Objective	Subjective	Objective
Initial	20	19	16	1	2
2nd	16	14	12	2	4
3rd	18	2	5	16	9
Total	54	35	33	19	15

た5例を含めて9例について尿流量検査をおこなったが，このうちの4例に改善をみとめ，5例は不変であった。

4) 小括

尿流量検査は全例について行なえなかったもので残尿量の変化を他覚的所見として，自覚症状とともに SH-582 の効果について判定を試みた (Table 5)。自覚的には54例中35例に効果をみとめ，19例には無効であった。他覚的には手術した症例4例，残尿のなかった症例2例を除き48例中33例が有効，15例が無効であった。

病期別に SH-582 の治療効果をみてみると第1期，第2期の患者では36例中33例は自覚的に有効であり，また他覚的には38例中28例は有効であった。第3期の患者では自覚症状では2例のみに改善がみられ，16例は不変であったが，他覚所見でみると5例に改善がみとめられ，9例は不変であった。自覚症状より他覚所見のほうが有効例が多くなっているが，これは自覚症状に対する効果の判定を投与1ヵ月後でおこなったためである。第3期の症例で合併症のために手術ができない症例は，1ヵ月の時点で自覚症状に対する効果がなくても SH-582 の投与を続けたところ，3ヵ月後には自覚症状の改善とともに残尿の減少，消失もみられまたこれらにおこなった尿流量検査所見においても5例中4例に改善が認められた。

副作用については，注射局所の硬結の形成や掻痒を訴えた症例を5例にみとめたのみで，6ヵ月までの投

与では肝機能障害などの重篤な副作用は認められなかった。

考 察

前立腺肥大症の発生原因については古くから多くの説が出されているが、まだ一致した意見はみられず、老化にともなう性ホルモンの不均衡がその成因に重要な役割を演じていると考えられている(志田)。根治療法としては被膜下前立腺摘除術ないしは経尿道的前立腺切除術があり、最近では凍結療法も開発されているが、その評価については今後にまたなければならぬ状態である。

前立腺肥大症は老人性疾患であるから循環器系、呼吸器系などに合併症を有する症例も多く、それが重篤な場合には手術的治療の実施が困難となる。またこの疾患の初期においては、他覚的所見に比較して排尿に関する自覚症状としての刺激症状が強くあらわれることがある。このような手術不能例、または初期の症例に対して薬物療法がおこなわれてきたが、疾患の性質上から対症療法の域を出ていない。

前立腺肥大症に対するホルモン療法は、19世紀末 White が肥大症患者に除睾術をおこない腺組織の萎縮をきたしたとの報告に始まっている。その後除睾術の代りに estrogen 投与、estrogen および androgen 併用療法(Kaufman) などがおこなわれてきた。最近では Mason, Byrnes, Bridge らの動物実験の結果にもとづいて、1965 年前立腺肥大症に対する progestational agent による治療の結果が Geller により報告され、その後も Wolf, Weinberg, Scott らによりその臨床効果が報告されている。わが国においても gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療成績が各所の研究機関から報告された(Nagel)。われわれの教室でも11例の肥大症患者に使用し、その臨床成績を残尿量の測定および尿流量検査を中心として検討し報告したが、その後も追試をおこない54例の症例に使用したので成績をまとめて報告した。前回の報告で第3期の患者では自覚的にも他覚的にも治療効果を認めた症例がみられなかったが、今回の追試では5例の症例に治療効果を認めた。すなわち治療開始1ヵ月後の自覚症状についての治療効果の判定では無効と思われた症例が、合併症のために手術療法がおこなえず、SH-582の投与を続けたところ3ヵ月後には自覚症状の改善はもちろんのこと残尿量測定でも改善を認め、そのうちの4例は尿流量検査でも改善が認められた。Fig. 1~2 は SH-582 を1ヵ月間投与し自覚症状の改善がみられず、前立腺摘除術を施行した症例のうち



Fig. 1

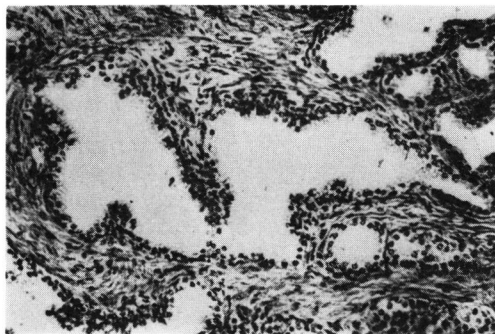


Fig. 2

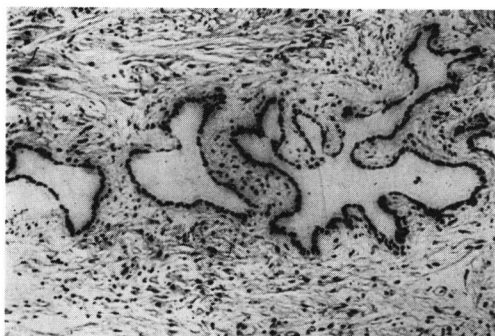


Fig. 3

の2例の前立腺組織の所見であるが、gestonorone caproateによる腺組織への影響と思われる所見は認められない。

一方 Fig. 3 は初期の患者で SH-582 投与により自覚的にも他覚的にも有効性が認められた症例の投与3ヵ月後の前立腺生検の所見であるが、腺上皮細胞の扁平化、腺腔の狭小化などが認められる。前立腺肥大症の病期により gestonorone caproate の効果に差がみられることも考えられるが、病期の進行した症例に対してはかなり長期にわたる gestonorone caproate の投与が必要であると考えられる。

副作用については長期使用による血栓症、あるいは

肝機能障害が問題とされているが、われわれの使用した経験では重篤な副作用は1例もみられなかった。

結 語

SH-582 (gestonorone caproate) を前立腺肥大症患者54例に使用して、つぎのごとき臨床成績を得た。

1) 自覚症状の改善は、初期および第2期の症例では33例が改善し、3例が不変、第3期の症例では2例のみに改善をみ、16例は不変であった。

2) 残尿量については初期および第2期の症例では28例に改善を認め、6例は不変であった。第3期の症例では5例に改善を認めたが、9例は不変であった。

3) 尿流量検査の結果では、初期および第2期の症例では18例に改善をみ、6例は不変であった。第3期の症例では4例に改善を認め、5例は不変であった。

4) SH-582 は前立腺肥大症初期および第2期の症例にはかなりの治療効果を認めたが、第3期の症例については十分な効果は期待できないように思われた。

5) 重篤な副作用は全く認められなかった。

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) 駒瀬元治：前立腺肥大症のホルモン療法，ホと臨，**18**：530，1970。
- 2) 田中広見：Progestational steroid による前立腺肥大症の治療，泌尿紀要，**16**：531，1970。
- 3) 志田圭三：前立腺肥大症のホルモン療法，日本医事新報，No. 2416，8，1970。

- 4) White, J. W.: The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Ann. Surg.*, **22**: 1, 1895.
- 5) Kaufman, J. J.: Hormonal management of the benign obstructing prostate. *J. Urol.*, **81**: 165, 1959.
- 6) Mason, M. M.: Specialized surgery of canine bladder and prostate gland. *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, **139**: 1007, 1961.
- 7) Byrnes, W. W.: Antigonadal hormone activity of 11α -hydroxyprogesterone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **82**: 243, 1953.
- 8) Bridge, R. W.: A new antiandrogen, SH-714. *Invest. Urol.*, **2**: 99, 1964.
- 9) Geller, J.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxyprogesterone caproate. *J.A.M.A.*, **193**: 121, 1965.
- 10) Weinberg, S. R.: Refractoriness of prostatism to hydroxyprogesterone caproate therapy. *J. Urol.*, **100**: 57, 1968.
- 11) Wolf, H.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with progestational agents. *J. Urol.*, **99**: 780, 1968.
- 12) Scott, W. W.: Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate. *J. Urol.*, **101**: 81, 1969.
- 13) Nagel, R.: Gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療，泌尿紀要，**16**：423，1970。