

# プロゲステロン療法の臨床例

東京医科大学泌尿器科学教室（主任：鈴木三郎教授）

田 林 幸 綱

川 端 讃

佐々木 寿

東京医科大学第二病理学教室（主任：佐々弘教授）

土 手 剛

## PROGESTOGEN THERAPY FOR PROSTATIC HYPERTROPHY

Yukitsuna TABAYASHI, Tatae KAWABATA and Hisashi SASAKI

*From the Department of Urology, Tokyo Medical College, Tokyo*

*(Director: Prof. S. Suzuki)*

Takeshi DOTE

*From the Department of Pathology, Tokyo Medical College, Tokyo*

*(Director: Prof. H. Sasa)*

SH 582 administered at doses of 300 mg twice every week produced varying degrees of effectiveness for prostatic hypertrophy. Various examinations including biopsy of the testis and prostate suggested that the appearance of improvement was rather retarded with SH 582. This is probably because the preparation is an oily solution. 2 patients developed pain at the injection site, and treatment had to be discontinued. The testis was found prominently atrophied, and 9 patients, who had potency prior to treatment, suffered from impotence after treatment.

### 目 次

#### 緒 言

#### A. 使用の条件

- 1) 患者の選択
- 2) 注射方法
- 3) 効果判定の5項目

#### B. 効果の経過

- 1) 疾患別
- 2) 年令別
- 3) 主 訴
- 4) 残尿量
- 5) 治療後の自覚症
- 6) 治療後の触診所見
- 7) 残尿量の改善
- 8) 膀胱レ線像の改善

#### 9) 組織的所見

#### C. 治療による経過大要

#### D. 結 論

#### 文 献

### 緒 言

前立腺肥大症に対する薬物療法の開拓は、1965年以前は testosterone が estrogen の単独使用ないし両者併用療法が用いられた。両者の比は前者3，後者1 (Bauer, 1951)，あるいは 20:1 (Kaufman et al., 1959) を応用したが Kaufman および Goodwin, Glass らはこれらホルモン療法での効果を期待しなかったようである。

Geller et al. (1964, 1965, 1967) は hydroxy progesterone caproate の有効を報告した。すでに Scott et al. (1957) はこれらの前立腺癌への応用に注

目し、SH 714 Schering (cyproterone acetate)を前立腺癌と(1964, 1966), 前立腺肥大症にも使用報告している(1968). また Lebech および Nordentoft (1967) は megestrol acetate (6-dehydro-6-methyl-17 $\alpha$ -acetoxyprogesterone) を前立腺肥大症 15例に使用した.

われわれは、1969年1月に日本シエリング社より 17-alpha-hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH 582) の前立腺肥大症に対する効果を依頼された. いちおうの報告を6カ月間と限定されたために使用症例は前立腺肥大症および前立腺癌の30例に過ぎないが、その症状、尿道膀胱レ線像、前立腺および睪丸の生検を観察し、あわせてラッテ実験の前立腺、睪丸組織所見(土屋報告)を参考とした.

本剤の hormon assays および酵素組織所見などは期間、設備、人員などの関係で、これをおこないえなかった.

### A. 使用の条件 (Table 1)

#### 1) 患者の選択

本剤を前立腺肥大症27例と前立腺癌3例に無差別に使用した.

Table 1 使用条件

1. 前立腺肥大症、同癌患者に無差別に使用した.
2. SH 582 は1回 300 mg.  
週2回の間隔で筋肉内注射し、20回(6g)を1クールとした.
3. 使用の前後に睪丸、前立腺の生検、膀胱撮影、残尿量、直腸診、患者の自覚症を検査して治療効果を観察した.
4. 経過観察の表現は改善を+, 不変を-で記入した.

その年齢は Table 4 のように53~87才におよんでいる. そのうちの2/3は61~80才の患者である.

これらは、手術すべき状態のものや尿閉によって留置カテーテル中の患者にも本剤の筋注を続行しつつその経過を観察した.

#### 2) 注射方法

本剤 300 mg 週2回の筋注をおこない、20回6gを1クールとした. しかしこの量は外国文献の筋注量より少ないようであるが、日本においては他の臨床施設での注射量よりも多く、約2倍量である.

また、本剤は油性剤であり、しかも使用期間の短期限定のために、その吸収を考慮して既述の量を使用してみた.

#### 3) 効果判定の5項目

厳格にいて、Table 1 の3に記載したものを主眼点としたが、そのいずれをとっても完全な効果判定の裏づけとはならない. すなわち、

- ① 自覚症状は膀胱炎、その他近隣の炎症合併によって増強し、逆に受診などによる精神的安定によって軽減されるのも考慮にいれるべきであろう.
- ② 条件によっては残尿量に差を認めたときも、その軽減を直ちにその改善とはみなされない. 残尿量は排尿時の患者の状態によって、多少の増減が生じるのは当然であるからである.
- ③ 触診も同様で、医師によりその所見の個人差は相当の差を生むこともありうる.
- ④ 膀胱レ線像も撮影条件によって気づかぬ誤差を否定しえない.
- ⑤ 生検像にあっても同様に採取部位が一定せず、採取組織は細小片であり、これらの観察が全体的状態を把握できるとは思われない.

以上のことから経過観察は総合的に改善されたと思われるものに(+), 変化のないものに(-)をつけ、細別分類をあえてしなかった.

また合併症も問題にあげるべきだが、これもまた全く除去しうる症例は不可能なためにその考慮を無視した.

### B. 効果の経過

Table 2 はわれわれが使用経験した30例の一覧表である.

注射量は回数で表わした.

治療後の諸検査は1クール終了後におこなったが自覚症状、残尿量、触診所見は5回注射(1500 mg)ごとに検査した. 以後各項について述べる.

#### 1) 疾患別 (Table 3)

前立腺肥大症が本剤使用の目的であるが、癌疾患3例を効果の比較のために使用した.

#### 2) 年齢別 (Table 4)

使用患者30例は53~87才でその2/3は61~80才の患者である.

#### 3) 主訴 (Table 5)

尿閉8例を認め、排尿障害を主訴としたものは13例で約半数におよんでいる.

#### 4) 残尿量 (Table 6)

半数以上が100 cc 以下であるが、尿閉の8例は全例201 cc 以上であった. なお残尿が201 cc 以上におよんでいるが尿閉を訴えない1例があった.

#### 5) 治療後の自覚症状 (Table 7)

Table 2 SH 582 使用症例一覽表

| №   | 年齢  | 病名  | 主訴   | 残尿量   | SH量 | 経過観察 |      |     |     |     | 総合観察   |
|-----|-----|-----|------|-------|-----|------|------|-----|-----|-----|--------|
|     |     |     |      |       |     | 自覚症  | 残尿量  | 触診  | レ線像 | 組織  |        |
| 1   | 68才 | 肥大症 | 尿閉   | 580cc | 10回 | +    | 60cc | —   |     |     | 中止(好転) |
| 2   | 56  | 肥大症 | 排尿障害 | 30    | 20  | +    | 0    | +   | +   | +   | 軽快     |
| 3   | 70  | 肥大症 | 尿閉   | 500   | 12  | +    | 80   | —   |     |     | 中止(好転) |
| 4   | 63  | 肥大症 | 排尿障害 | 40    | 20  | +    | 0    | +   | +   | +   | 軽快     |
| 5   | 70  | 肥大症 | 排尿障害 | 160   | 8   | +    | 20   | —   |     |     | 中止(好転) |
| 6   | 68  | 肥大症 | 尿閉   | 410   | 20  | +    | 30   | +   | +   | +   | 軽快     |
| 7   | 79  | 肥大症 | 尿閉   | 630   | 20  | +    | 20   | +   | —   | —   | 軽快     |
| 8   | 84  | 肥大症 | 排尿障害 | 100   | 18  | +    | 40   | +   |     |     | 軽快     |
| 9   | 72  | 肥大症 | 頻尿   | 30    | 8   | +    | 0    | —   |     |     | 中止(好転) |
| 10  | 71  | 肥大症 | 排尿障害 | 50    | 20  | +    | 0    | +   | —   | +   | 軽快     |
| 11  | 72  | 肥大症 | 尿閉   | 950   | 20  | +    | 60   | +   | —   | —   | 軽快     |
| 12  | 58  | 肥大症 | 頻尿   | 60    | 20  | +    | 0    | +   | +   | +   | 軽快     |
| 13  | 73  | 肥大症 | 排尿障害 | 120   | 10  | —    | 100  | —   |     |     | 中止(手術) |
| 14  | 59  | 肥大症 | 尿閉   | 630   | 20  | +    | 30   | +   | +   | +   | 軽快     |
| 15  | 66  | 肥大症 | 排尿障害 | 180   | 10  | +    | 120  | —   |     |     | 中止(手術) |
| 16  | 70  | 肥大症 | 排尿障害 | 50    | 20  | +    | 0    | +   | —   | —   | 軽快     |
| 17  | 86  | 肥大症 | 尿閉   | 800   | 10  | —    | 尿閉   | —   |     |     | 中止(手術) |
| 18  | 68  | 肥大症 | 頻尿   | 50    | 15  | —    | 40   | —   |     |     | 不変     |
| 19  | 87  | 肥大症 | 尿閉   | 1200  | 20  | +    | 90   | +   | +   | —   | 軽快     |
| 20  | 85  | 肥大症 | 排尿障害 | 80    | 20  | +    | 10   | +   | +   | +   | 軽快     |
| 21  | 61  | 肥大症 | 頻尿   | 70    | 1   |      |      |     |     |     | 中止(疼痛) |
| 22  | 79  | 肥大症 | 頻尿   | 90    | 15  | +    | 10   | +   |     |     | 軽快     |
| 23  | 68  | 肥大症 | 残尿感  | 30    | 16  | +    | 0    | +   |     |     | 軽快     |
| 24  | 70  | 肥大症 | 排尿障害 | 45    | 11  | +    | 0    | —   |     |     | 中止(好転) |
| 25  | 73  | 肥大症 | 排尿障害 | 40    | 1   |      |      |     |     |     | 中止(疼痛) |
| 26  | 53  | 肥大症 | 残尿感  | 10    | 8   | +    | 0    | —   |     |     | 中止(好転) |
| 27  | 64  | 肥大症 | 排尿障害 | 60    | 18  | +    | 10   | +   | +   | +   | 軽快     |
| 28  | 68  | 癌   | 頻尿   | 40    | 20  | —    | 20   | —   | —   |     | 不変     |
| 29  | 69  | 癌   | 排尿障害 | 330   | 10  | —    | 尿閉   | —   | —   |     | 悪化     |
| 30  | 72  | 癌   | 排尿痛  | 100   | 15  | —    | 尿閉   | —   | —   |     | 悪化     |
| 30例 | 30例 | 30例 | 30例  | 30例   | 30例 | 28例  | 28例  | 28例 | 15例 | 12例 | 30例    |

Table 3 疾患別

|        |     |
|--------|-----|
| 前立腺肥大症 | 27例 |
| 前立腺癌   | 3例  |
| 計      | 30例 |

Table 4 患者年齢 (53才～87才)

|         |     |
|---------|-----|
| 51才～70才 | 4例  |
| 61才～70才 | 14例 |
| 71才～80才 | 8例  |
| 81才～    | 4例  |
| 計       | 30例 |

Table 5 主訴

|      |     |
|------|-----|
| 尿閉   | 8例  |
| 排尿障害 | 13例 |
| 頻尿   | 6例  |
| 排尿痛  | 1例  |
| 残尿感  | 2例  |
| 計    | 30例 |

膀胱炎などの改善も含まれているため、前立腺肥大症27例中22例に自覚症状の改善と不変3例を認めた。前立腺癌3例では全く改善はみられなかった。

## 6) 治療後の触診所見 (Table 8)

Table 6 残尿量 (10 cc~1200 cc)

|                 |      |
|-----------------|------|
| 1 cc ~ 100 cc   | 18 例 |
| 101 cc ~ 200 cc | 3 例  |
| 201 cc ~        | 9 例  |
| 計               | 30 例 |

Table 7 自覚症

|                 |    |      |
|-----------------|----|------|
| 前立腺肥大症<br>(27例) | 改善 | 22 例 |
|                 | 不変 | 3 例  |
|                 | 中止 | 2 例  |
| 前立腺癌<br>(3例)    | 改善 | 0 例  |
|                 | 不変 | 3 例  |
| 計               |    | 30 例 |

Table 8 触診

|                 |    |      |
|-----------------|----|------|
| 前立腺肥大症<br>(25例) | 改善 | 15 例 |
|                 | 不変 | 10 例 |
| 前立腺癌<br>(3例)    | 改善 | 0 例  |
|                 | 不変 | 3 例  |

前立腺肥大症27例中、筋注1回のみで中止した2例を除き、25例中15例に改善を認めた。

触診上、前立腺は全体的な縮小感よりも、むしろ平滑化したという感が深い。

#### 7) 残尿量の改善 (Table 9)

前立腺肥大症25例の残尿状態と約1ヵ月以上治療した経過は Table 10 に示されている。

Table 9 残尿量

|                | 前立腺肥大症 | 前立腺癌 |
|----------------|--------|------|
| 0 cc           | 9 例    | 0 例  |
| 1 cc ~ 50 cc   | 9 例    | 1 例  |
| 51 cc ~ 100 cc | 5 例    | 0 例  |
| 101 cc ~       | 2 例    | 2 例  |
|                | 25 例   | 3 例  |

#### 8) 膀胱レ線像の改善 (Table 11)

この改善については前立腺の膀胱内隆起の程度で比較した。

SH 582 1 クール終了後の改善は12例中8例に認めた。2, 3の症例を図示しよう (Fig. 1~6)。なお、Fig. 7, 8 は前立腺癌を対照としてみたがかえって治療前より治療後のレ線像は悪化を示したかに思われ

Table 10 前立腺肥大症に約1ヵ月以上治療した25例についての残尿量

| 残尿量           | 前    | 後               |
|---------------|------|-----------------|
| 0 cc          | 0 例  | 9 例             |
| 1 cc ~ 100 cc | 14 例 | 14 例            |
| 101 cc ~      | 11 例 | 2 例             |
|               | 25 例 | 25 例            |
| 尿閉            | 8 例  | 1 例             |
|               |      | 100cc 以下<br>7 例 |

Table 11

|                 |    |     |
|-----------------|----|-----|
| 前立腺肥大症<br>(12例) | 改善 | 8 例 |
|                 | 不変 | 4 例 |
| 前立腺癌<br>(3例)    | 改善 | 0 例 |
|                 | 不変 | 3 例 |

Table 12 病理組織所見

|                 |    |     |
|-----------------|----|-----|
| 前立腺肥大症<br>(12例) | 改善 | 8 例 |
|                 | 不変 | 4 例 |

る。

#### 9) 組織的所見 (Table 12)

生検では、腺上皮の萎縮および腺腔の拡大を少しでも認めたものを改善とみなした。

前立腺組織では腺腔の拡張と腺上皮の扁平化が認められ、睾丸組織では精細管の腺腔の拡張、腺上皮の萎縮と精子を認めないか、またはその僅少化が認められた。

これらの著明な変化は前立腺では3例にのみ著明であり (Fig. 12, 13), 睾丸では半数以上にこれを認めた。これら睾丸像の著しい所見 (Fig. 9~11) は治療の対象となる患者の年齢にある。ほとんどが60才以上 (Table 4) の性機能の衰微した睾丸組織により生じた組織変化と考えたい。この点では土屋の報告にみられる成熟ラットで本剤の組織的変化をほとんど生じなかった成績と一致しないが、Schering 社集録の78例 (本剤 300 mg/1 週, 3ヵ月間観察) 中7例、28例 (本剤 200 mg/1 週同期間) 中5例にも potency の悪化をみている。

逆に本剤によって変化の認められない症例は、その前立腺組織に強い炎症の合併 (Fig. 15), あるいは間質の増殖型 (Fig. 14) と癌性構造を示すもの (Fig. 16) であった。

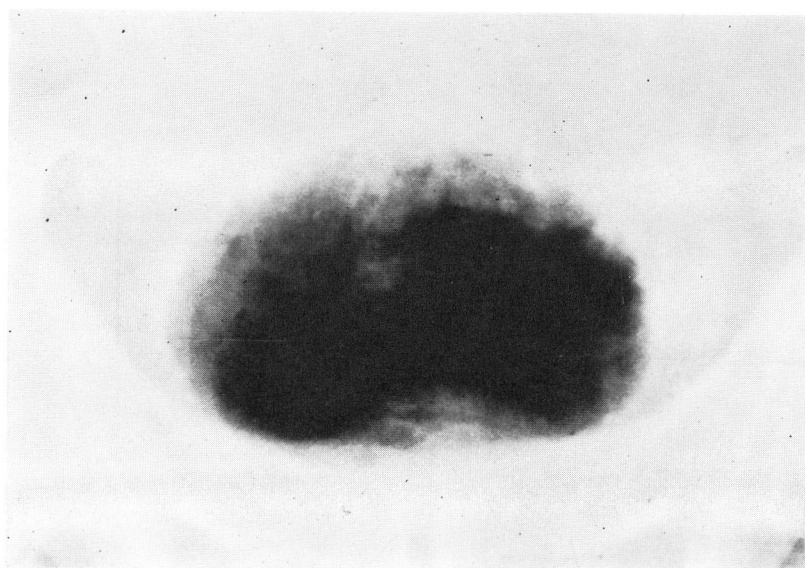


Fig. 1 No. 4 の治療前



Fig. 2 その治療後



Fig. 3 No. 6 の治療前



Fig. 4 その治療後

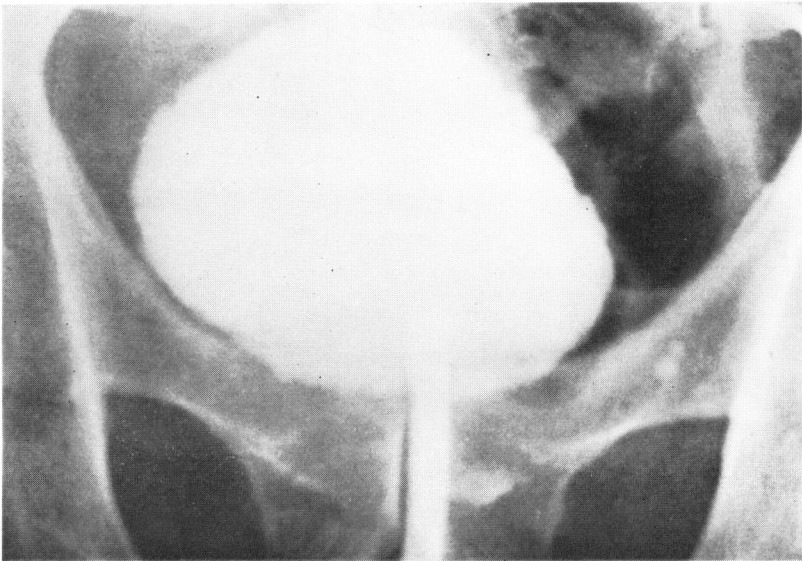


Fig. 5 No.12 の治療前

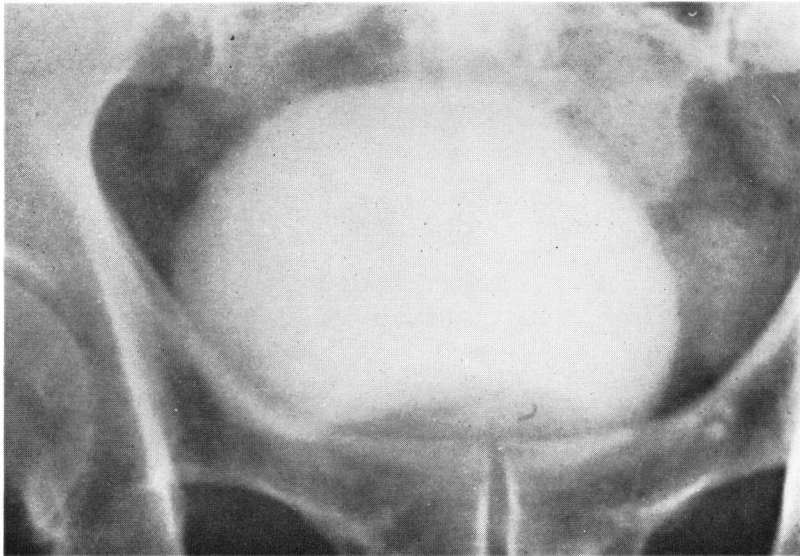


Fig. 6 その治療後

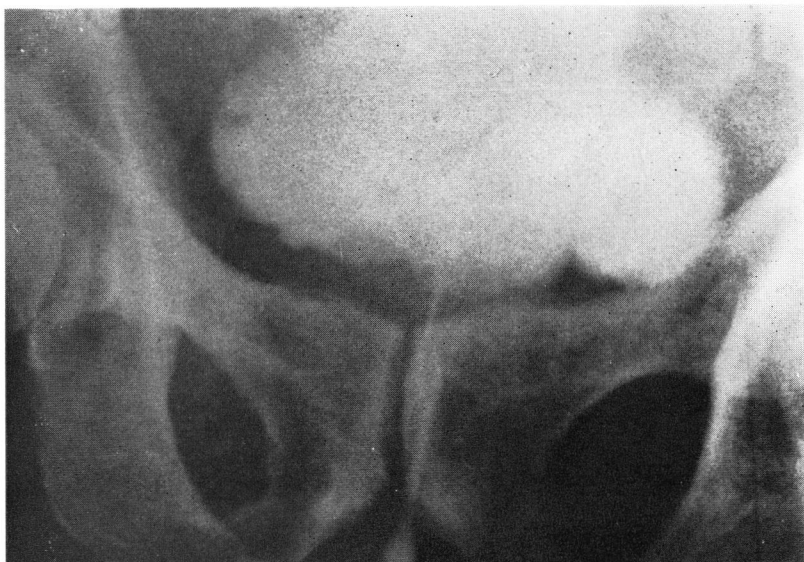


Fig. 7 No. 30 前立腺癌の治療前

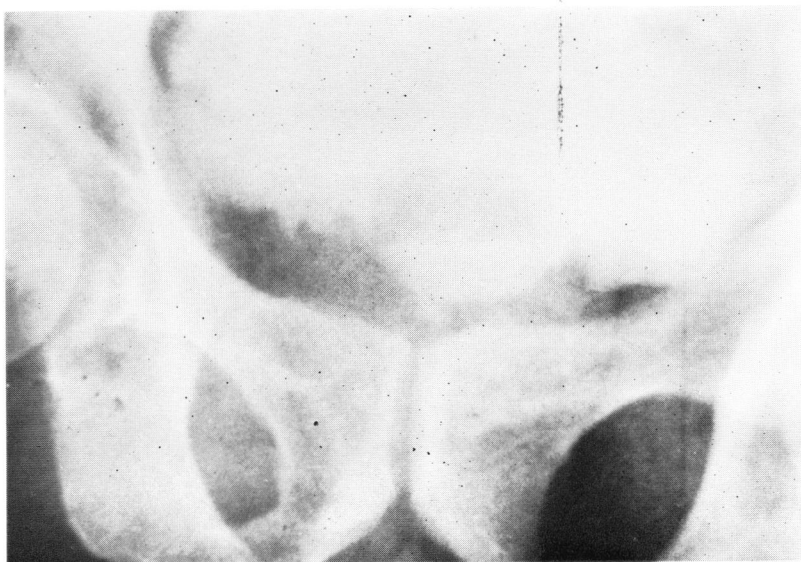


Fig. 8 治療後増大，悪化を示す

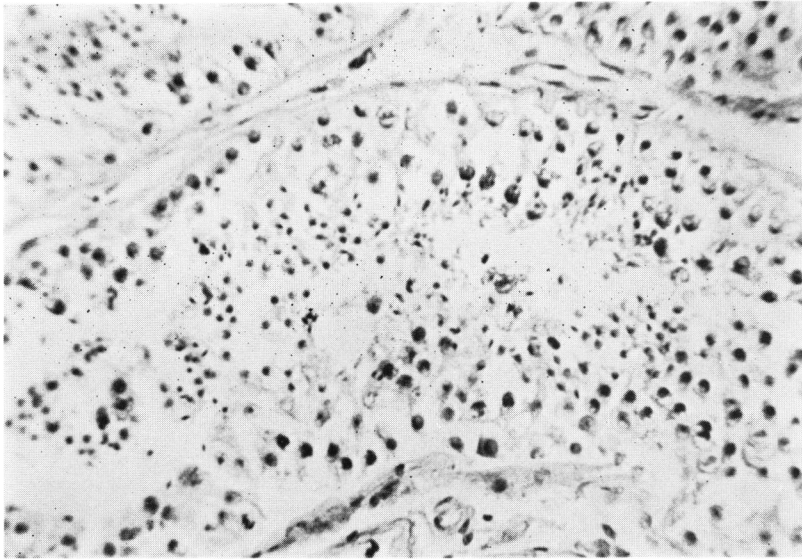


Fig. 9 No. 27 の使用前の睾丸像であり，成熟した精子形成をみる

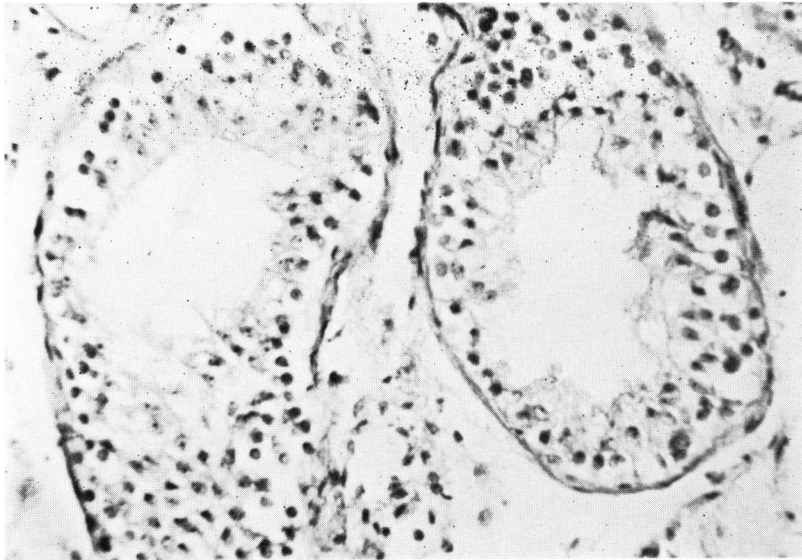


Fig. 10 No. 12 の使用後の睾丸像であり，精細管は中等度萎縮し，管腔内に精子を認めない

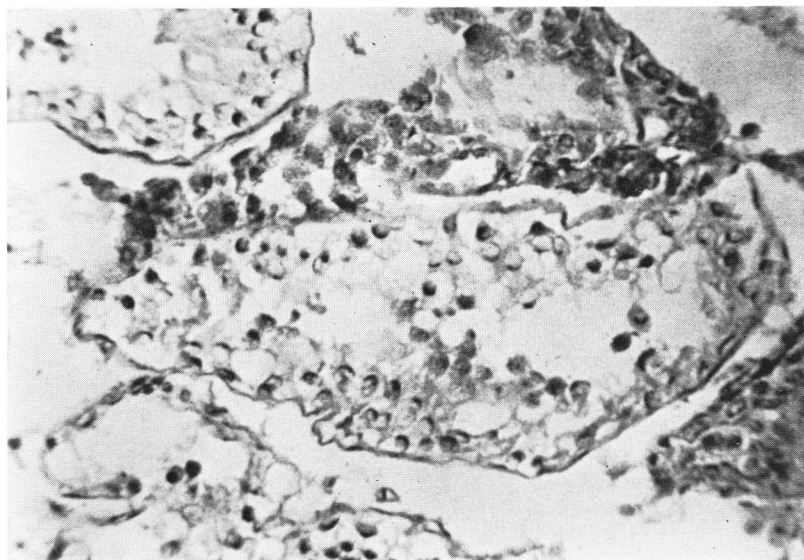


Fig. 11 No. 14 の使用後の睾丸像であり，精細管は萎縮状，精子形成もわずかである

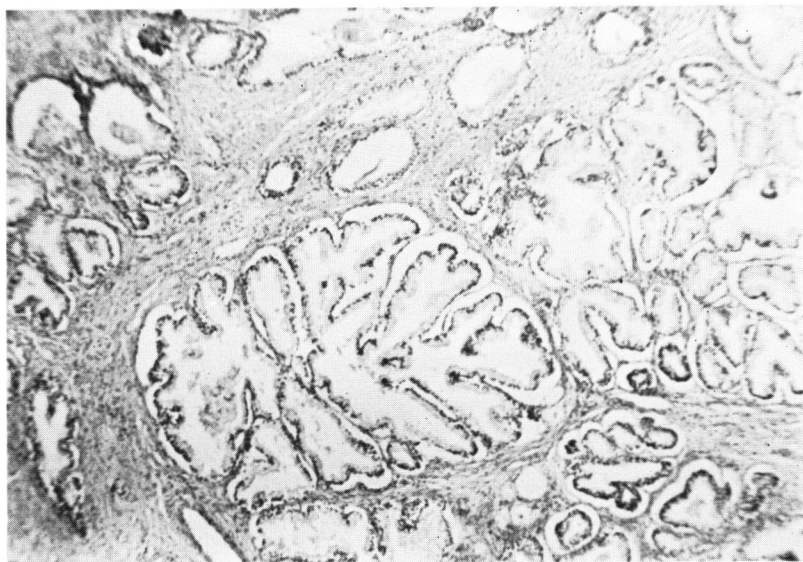


Fig. 12 No. 10 の使用前の前立腺像

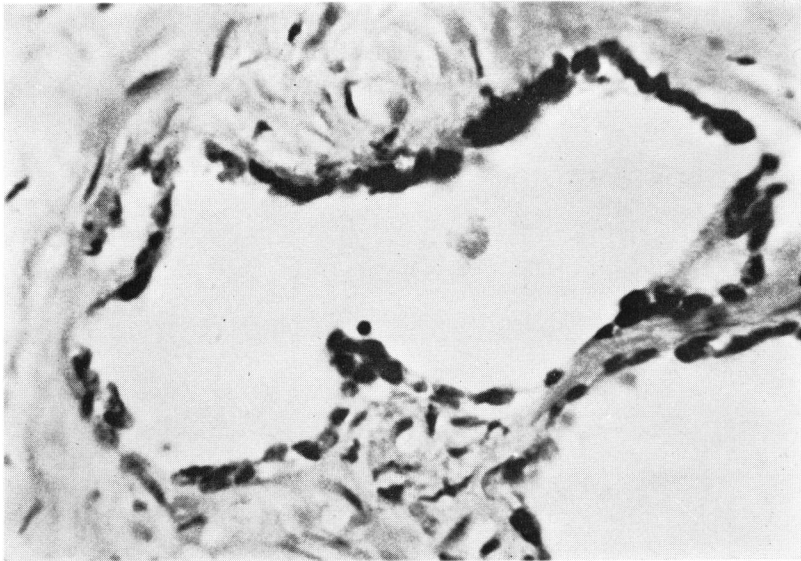


Fig. 13 その使用後であるが腺上皮の扁平化，萎縮化が著明である

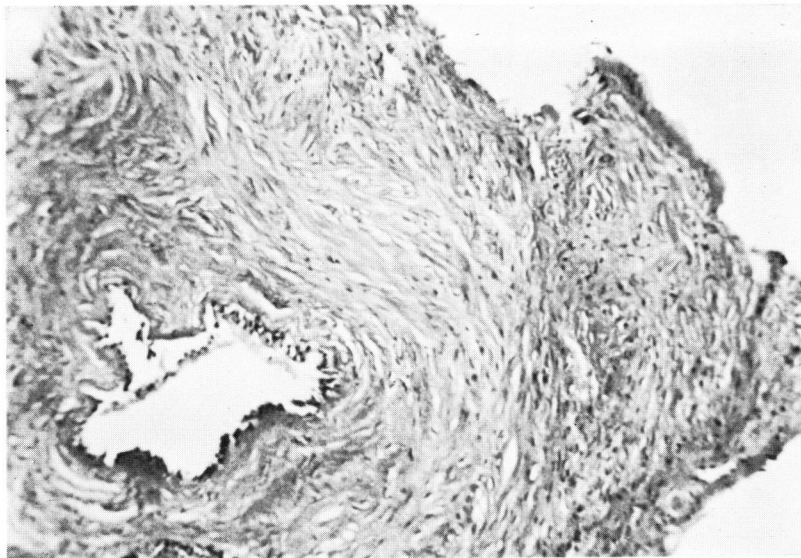


Fig. 14 No. 18 の改善されなかった間質増殖型

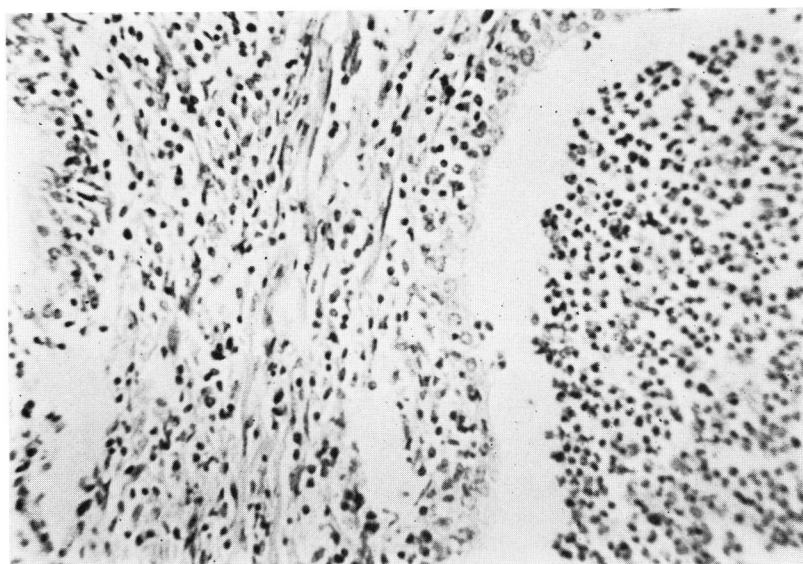


Fig. 15 No. 17 の強い炎症の合併した組織像

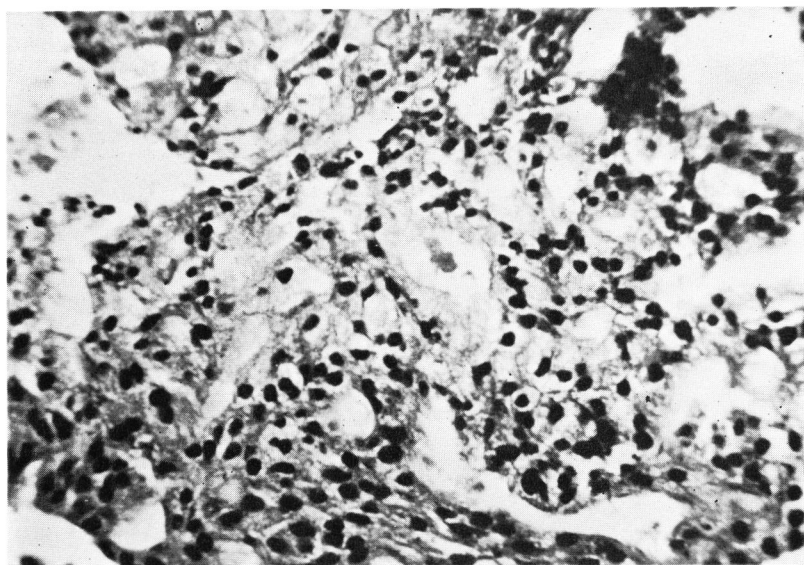


Fig. 16 前立腺癌の改善されなかった使用後の組織像

## C. 治療による経過大要

Table 13 治療の経過観察

|                 |                    |                         |                |
|-----------------|--------------------|-------------------------|----------------|
| 前立腺肥大症<br>(27例) | 不変 1例 (4%)         | 好転 6例<br>手術 3例<br>疼痛 2例 | } 21例<br>(77%) |
|                 | 軽快 15例 (55%)       |                         |                |
|                 | 中止 11例 (40%)       |                         |                |
|                 | 注射14回以下で検査5種が不能のもの |                         |                |
| 前立腺癌<br>(3例)    | 不変 3例              |                         |                |
|                 | 軽快 0例              |                         |                |

既述、各項による比較を一括すると5項目全部を満たすとはいえないが自覚症状、残尿量などが明らかに好転したものを軽快とした (Fig. 13)。

すなわち、前立腺肥大症では不変1例、軽快15例であり、中止の11例中好転のため通院を中断したと考えられるもの6例をあわせると程度の差はあれ21例に改善をみたようである。

副作用では食欲不振、乳房肥大などはみなかったが、筋注の局所疼痛によって2例の中止をみた事実がある。これはむしろ、今後の本剤の改良の課題となろう。

## D. 結 論

Table 14 結 論

1. SH 582 の1回 300 mg 週2回注射法で、程度の差はあるが前立腺肥大症に有効であると認められた。
2. 5種目の検査項目において改善の速度が比較的小さいように感じられる。  
これは注射液が油性のために速効性に乏しいのではないと思われる。なお、2患者においては疼痛を訴え中止している。
3. 睪丸の萎縮が著明で治療前勃起可能の9例全例とも治療後不可能であった。

SH 582 の使用経験として Table 14 に諸点をあげてみた。そのうち3. については睪丸の萎縮は年令的差異を考慮におくべきである。睪丸は触診上でも本剤使用によって軟化が強く感じられた。また治療前勃起可能の9例にあっても治療後勃起不可能の事実是否定しえない。

稿を終るにあたり、ご指導を賜った鈴木教授、佐々教授に深謝し、ご援助をいただいた大井助教授および医局諸先生に感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Geller, J., et al.: Treatment of benign Prostatic hypertrophy with Hydroxyprogesterone Caproate: Effect on clinical symptoms, morphology, and endocrine function. JAMA. **193**: 121-128, (July 12) 1965.
- 2) Zelefsky, M.: Precision of anatomic mensuration from reontgenograms: A cystourethrographic study. Amer. J. Roentgen., **104**: 372-374, 1968.
- 3) Thumann, R. C., Jr.: Estimation of weight of hyperplastic prostate from cystourethrogram. Amer. J. Roentgen., **65**: 593-595, 1951.
- 4) 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**: 556-560, 1967.
- 5) Mao, P. and Nakao, K.: Human benign hyperplasia. Arch. Pathol., **79**: 270, 1966.
- 6) Wolfe, H. and Madsen, P. O.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with progestational agents: A preliminary report. J. Urol., **90**: 780-785, 1968.
- 7) Lebech, P. E. and Nordentoft, E. L.: A study of endocrine function in the treatment of benign prostatic hypertrophy with megestrol acetate. Acta Obstet. Gynec. Scand., **46**: 25-38, 1967.
- 8) Scott, W. W. and Wade, J. C.: Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate. J. Urol., **101**: 81-85, 1969.
- 9) Weinberg, S. R.: Refractoriness of prostaticism to hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) therapy. J. Urol., **100**: 57-58, 1968.
- 10) Littleton, P. Fatherby, K. and Dennis, K. J.: Metabolism of (<sup>14</sup>C) norgestrel in man. J. Endocr., **42**: 591-598, 1968.
- 11) Geller, J., Angrist, A., Nakano, K. and Newman, H.: Therapy with progestational agents in advanced benign prostatic

- hypertrophy. JAMA, **210** (No 8): 1421-1427, 1969.
- 12) Schering AG Berlin.: Depostat (SH 582) a new treatment for prostatic hypertrophy.
  - 13) Vahlensieck, W. et Götde, St.: Behandlung der prostatahypertrophie mit Gestagenen. Münch. Med. Wschr., **110** (26): 1573-1577, 1968.
  - 14) Burger, A. J. S.: The management of prostatism a non-operative treatment test series with depostat (SH 582). Medical Proc., **14** (6): 110-119, 1968.
  - 15) Hahn, J. D. Neumann, F. und R. von Berswordt-Wallrabe: Tierexperimentelle Untersuchung mit 19-nor-17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron-capronat (Gestonoroncapronat) im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Anwendung beim Prostataadenom. Der Urologe, **7** (4): 208-214, 1968.
  - 16) Kaufman, J. J. and Goodwin, W. E.: Hormonal management of the benign obstructing prostate use of combined androgen-estrogen therapy. J. Urol., **81** (1): 165-171, 1959.
  - 17) Scott, W. W. et al.: A search for inhibitors of prostate growth stimulators. J. Urol., **77** (4): 652-659, 1957.
  - 18) 田中啓幹：前立腺肥大症のホルモン療法.
  - 19) 中山 健：前立腺肥大症に対するプロゲステロン療法.
- 18, 19は21回西日本連合地合会発表(S 44.11)  
(1970年6月29日 特別掲載受付)