

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

名古屋第一赤十字病院泌尿器科（部長：小幡浩司博士）

村	瀬	達	良
夏	目		紘
本	多	靖	明
安	積	秀	和
小	幡	浩	司

CLINICAL STUDY WITH MEDROXY-PROGESTERONE ACETATE IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Tatsuro MURASE, Hiroshi NATSUME, Nobuaki HONDA,
Hidekazu ASAKA and Koji OBATA

From the Department of Urology, Nagoya First Red Cross Hospital

(Director: Dr. Koji Obata)

Twenty cases of prostatic hyperplasia were treated with progestational agent (medroxy-progesterone acetate).

The results were as follows.

- 1) Thirteen patients showed decrease of residual urine and 14 patients showed improvement in nocturnal frequency.
- 2) Ten patients had their uroflow rate examined with Scott uroflowmeter before and after administration. Six cases showed improvement of their uroflow rate.
- 3) Serum testosterone levels were lowered under 300 ng, whereas LH and FSH showed no particular change after administration.
- 4) Two patients complained of impotence but it disappeared after discontinuation of administration.

は じ め に

前立腺肥大症の患者は平均寿命の増加に伴い最近では代表的老人疾患の1つとなっている。われわれの疫学的な調査¹⁾によっても、なんらかの排尿障害を訴える60歳以上の男子は20%にのぼり、アメリカでの50歳以上の男子の3人に1人は排尿障害を訴えるという数字に近づいてきている。

前立腺肥大症に対する治療法は外科的切除を第一の選択とするが、患者の合併症が高齢のため多く手術不可能な場合があり、また待機的治療の必要な場合が多

い。そのために薬物療法をおこなわざるをえない場合が多い。

薬物療法としては従来から、植物製剤、アミノ酸製剤、ホルモン剤などが使用されている。ホルモン剤としては主として女性ホルモン剤が使用されてきたが、最近では合成ゲスターゲン製剤が用いられ有効な結果が得られたという報告が散見される。

われわれも1975年の10月より合成ゲスターゲン製剤 medroxy-progesterone acetate (プロベラ) を前立腺肥大症の患者に投与し、排尿障害の改善の効果と、ホルモンの、生化学的に生体に及ぼす変化について

の結果を得たので報告する。

対 象 と 方 法

62歳から85歳の 前立腺肥大症の患者20名に投与した。前立腺肥大症の診断は直腸触診、IVP、尿道膀胱造影により診断した。20名の患者は主として心血管系の合併症が存在し手術不可能の者、手術拒否の者、また待機的治療を必要とする患者であった。

この20名の患者に対して、medroxy-progesterone acetate を1日 7.5 mg～22.5 mg、他の併用薬を用いず単独投与し、3ヵ月から6ヵ月間経過を観察した。排尿障害の改善は、残尿量、夜間就寝後から朝起きるまでの排尿回数（夜間排尿回数）、Scott の尿流計（uroflowmeter）を用いて投与前と投与2ヵ月後とを比較検討した。また適時血液一般検査、生化学、腎機能検査を施行し副作用にそなえた。またとくに血中の脂質の増減を投与前と投与後3ヵ月～6ヵ月に測定し、前立腺癌の患者で diethylstilbesterol diphosphate（ホンバン）投与後6ヵ月後の血中脂質を比較した。また内分泌学的検査として、LH、FSH、血中 testosterone 値を投与前と投与後1ヵ月後に radioimmunoassay によって測定、ホルモン環境の変化についても観察した。

排尿障害の改善のめやすとして次のような判定基準

をいちおう設定した。

(1) 残尿の減少：尿閉の状態であって残尿が200 cc 以上あり投与後残尿が50 cc 以下になったものを＋，残尿が50 cc 以上あり投与後残尿が50 cc 以下になったものを＋，変化のないものを－とした。

(2) 夜間排尿回数：夜間排尿回数が5～6回以上あり投与後1～2回に減少したものを＋を，5～6回以上が投与後3～4回に減少したものを＋，かわらないものを－とした。

尿流計による観察では peak flow rate, mean flow rate を投与前と投与2ヵ月後に実施し比較した。なお尿流計による検査は、1回の排尿量が150 cc 以上あったものののみ有効な検査とし、150 cc 以下の排尿量しかないものは検査不能者として除外した。その結果10名の結果が得られた。

結 果

Table 1 はその結果である。残尿の減少では＋のものが3名、＋の者が10名で65%の者に残尿の減少がみられ、また夜間排尿回数の減少の割合は＋が3名、＋が11名で70%の者が改善を示した。

Table 2 は尿流計での排尿状態の投与前後の比較である。peak flow rate では6名に改善を示しているが、有意の改善とはいえない。また mean flow rate

Table 1

症 例	年 齢	前立腺の 大 き さ	投与期間	残 尿 の 減 少	夜間尿 の回数	副作用その他
1	65	鶏 卵 大	5 M	+	+	手術 (TUR)
2	70	鶯 卵 大	4 M	卅	+	
3	82	鶏 卵 大	4 M	+	卅	
4	72	鶯 卵 大	3 M	—	+	
5	72	鶏 卵 大	4 M	+	+	
6	77	鶯 卵 大	3 M	卅	卅	
7	86	リンゴ大	3 M	+	—	手術 (open)
8	73	鶯 卵 大	2 M	—	—	
9	78	鶏 卵 大	4 M	+	+	
10	60	鶏 卵 大	1/2M	+	+	impotence
11	85	鶯 卵 大	5 M	卅	+	
12	70	鶏 卵 大	4 M	+	—	impotence
13	87	鶏 卵 大	3 M	+	—	
14	61	鶏 卵 大	1 week	—	+	
15	74	鶏 卵 大	4 M	—	—	
16	76	鶏 卵 大	4 M	+	+	
17	62	鶯 卵 大	3 M	+	+	
18	76	鶏 卵 大	4 M	—	+	
19	67	鶏 卵 大	4 M	+	卅	
20	85	鶯 卵 大	2 M	—	—	

Table 2. 尿流計による効果

peak flow rate		mean flow rate	
プロペラ 投与前	プロペラ 投与後	プロペラ 投与前	プロペラ 投与後
8.0 cc/sec	7.0	2.7	1.9
4.5	10.2	1.8	1.8
8.0	9.5	4.8	5.7
4.0	7.5	2.1	2.8
2.0	9.0	10.2	7.8
7.2	6.0	1.0	2.2
4.3	5.6	4.1	3.1
7.0	6.4	2.4	2.6
11.0	14.5	4.2	6.5
13.0	16.0	2	2.5

の値はほとんど改善を示していない。

プロペラ投与後の血液生化学的検査では異常を認められたものはなかった。血中脂質の変動があったものはなく、また尿糖が陽性に变化した者もなかった。Fig. 1 はプロペラ投与後3カ月の患者と、前立腺癌の患者でホンバン1日100mg～400mg投与6カ月後の血中脂質の値を比較したものである。前立腺癌の患者にリン脂質、中性脂質の高値を示すものが多かった。

Fig. 2～Fig. 4 はプロペラ投与後の内分泌学的な変化を示したものである。Fig. 2 は testosterone 値の変化をみたものであるが、プロペラ投与前は 580～1020

ng であったものが全例とも 300 ng 以下となり、80～240 ng の値を示した。Fig. 3, Fig. 4 は LH, FSH の変化をみたものであるが、変化は一定せず、特異的な変化は示さなかった。なお自覚症状として60歳台の2名はプロペラ投与後 impotence の自覚があり投与を中止した。中止後 impotence は消失した。

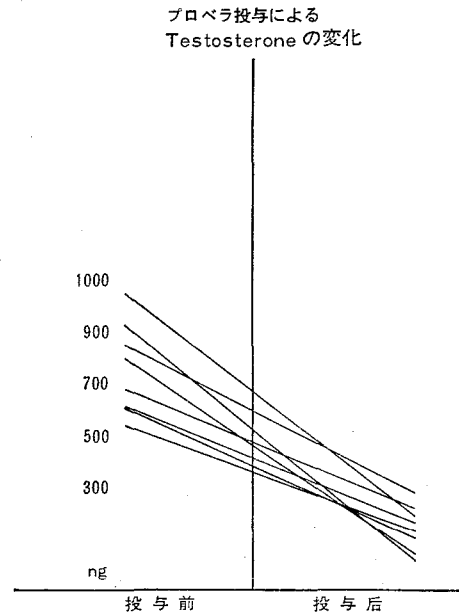


Fig. 2

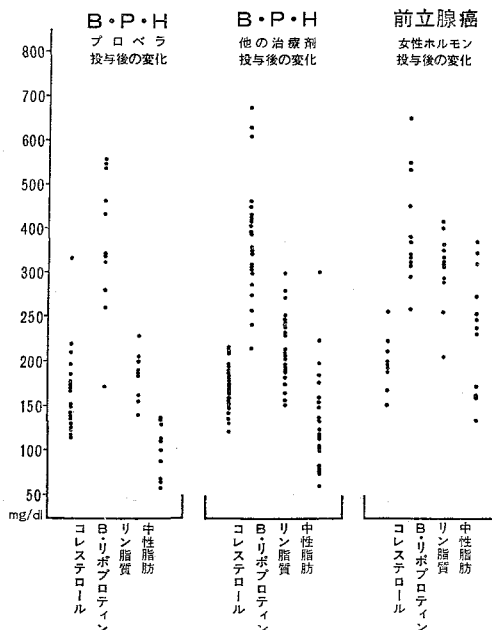


Fig. 1

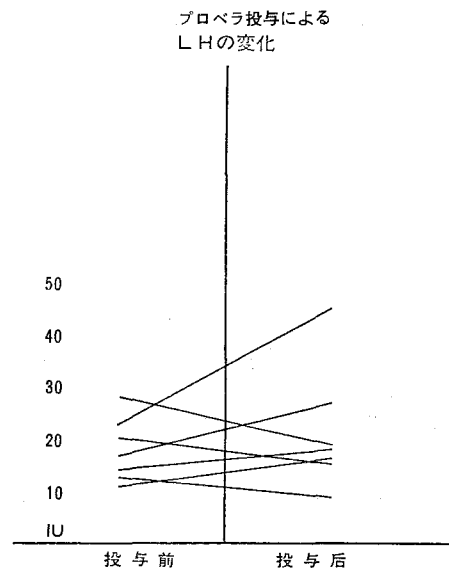


Fig. 3

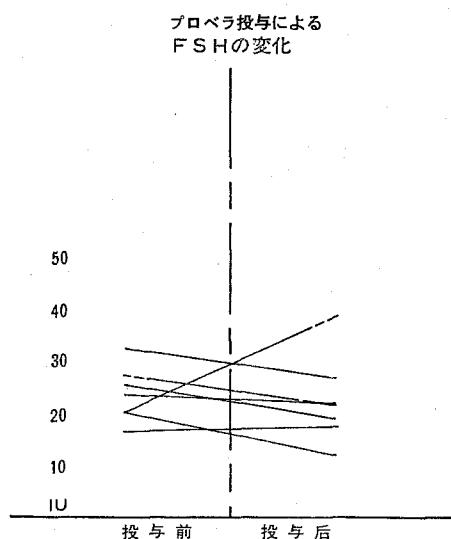


Fig. 4

考 察

前立腺は男性ホルモン依拠性の臓器であることはさまざまな実験的、臨床的な事実によって確かめられている。かつては除腺することにより前立腺の縮小をはかり排尿障害を改善させるという方法もとられていた。また女性ホルモンによる治療法は現在も用いられている。しかし副作用として女性化乳房の出現や、心血管系への悪影響が警告され新しい薬剤の出現が望まれていた。

最近合成ゲスターゲンによる前立腺肥大症の治療の報告がみられるようになった。1965 Geller¹⁾らが hydroxy-progesterone caproate を前立腺肥大症に用い有効性を確認したのが最初である。Hanswolf (1968)²⁾は 17 α -ethyl-19-nortestosterone と 17 α -methyl-19-nortestosterone の使用結果を報告しているが効果はさしてないと述べていて、1969 年再度 Geller ら³⁾は hydroxy-progesterone caproate と chlormadinone acetate を使用し有効であったと報告している。Scott (1969)⁴⁾は cyproterone acetate の使用報告を、Robert (1971) と David (1975) は medrogestrone の使用で有効性を報告している。わが国でも志田ら (1972)⁵⁾と近藤ら (1973)⁶⁾は chlormadinone acetate を使用し有効であったと報告している。

合成ゲスターゲンはいずれも多少は抗アンドロゲン作用があり、血中 testosterone の低下を認める報告が多い。Scott⁴⁾は13名中1名に serum testosterone の低下をみ、4名に程度の差はあれ impotence の症状が出たと報告している。Geller も全例に血中 testoste-

rone の低下を報告している。LH の変動については Geller らは変動が大きく、われわれの検査でも同様な変化であり一定の型はなかった。

合成ゲスターゲンの prostate に対する作用の機序は LH の低下がないことから下垂体を介することなく、睾丸においてゲスターゲンが testosterone の receptor を阻害していると考えられるが、結合阻害があれば negative feedback によって gonadotropin の分泌が増加するはずであるが、われわれの検査では LH の上昇がみられず作用機序は不明である。

1967年の Veterans administration co-operate urological group⁷⁾による前立腺癌の患者に対する女性ホルモンの投与後における心血管系への悪影響について報告しているが、われわれは前立腺癌の患者に対して castration 後、ホンバンを投与しているが、投与6ヵ月後の血中脂質の値をみると、中性脂肪、リン脂質が高値を示す者が多く、脂質が心血管系への最大の risk factor といわれていることから考え、プロペラの投与による脂質の上昇は follow が3ヵ月間とはいえみられず、今後 follow を続けて観察したいと思う。

尿流計による排尿の状態の評価は dynamic な相の検査であり、排尿障害の程度を観察するのに最も客観的な検査法といわれている。

Drach ら (1976)⁸⁾の報告では正常人は peak flow rate は 27.6 ml/sec、前立腺肥大症の患者では 9.4 ml/sec と報告しているが、われわれの症例では投与前は 7.0 ml/sec であり、投与後は平均 9.2 ml/sec であった。mean flow rate の値は peak flow rate に比べて排尿状態を示すものとしてはおとるものとされている。それは initial hesitancy や terminal dribbling があり正確な評価はむずかしいからであろう。尿流計はまた実施において心理的圧迫感がありうまく排尿できぬ人もあり排尿困難の程度の強い患者には実施が困難であった。全体的にいえば主観的にはプロペラ投与によって排尿障害の自覚症状が改善するものが多く、全体的に満足できる結果が得られたと思う。ただ60歳台の患者については impotence の発生には注意を要すると考える。

結 語

20名の手術不適応の前立腺肥大症の患者に対して合成 gestagen 製剤 medroxy-progesterone acetate を1回 7.5 mg~22.5 mg を投与し、排尿障害の改善の効果についての検討をした。残尿量は65%の者が減少を認め、夜間排尿回数では70%の者に改善を認めた。Scott の尿流計による観察では10名中6名に改善を認

めたが有意な効果とは判定できなかった。血液生化学には肝機能、腎機能の障害を認めた者はなく、また糖尿をみたものはなかった。また、血中脂質の上昇も認めなかった。ホルモン検査では投与後測定した全例に、testosterone の減少をみとめたが、LH, FSH については変化は認められなかった。60歳台の2名に impotence が投与2週間後に自覚する者がいたが投与中止後 impotence は改善した。合成ゲスターゲン製剤 medroxy-progesterone acetate (プロベラ) は主観的な排尿障害の改善には効果を認めたが、尿流計による客観的な評価では症例数が少なく、今後、症例を増して検討すべきであろう。

文 献

- 1) Geller, J.: J. Clin. Endocrinol., **27**: 556, 1967.
- 2) Wolf, H. and Madsen, P. O.: J. Urol., **99**: 780, 1968.
- 3) Geller, J. et al.: JAMA, **210**: 1421, 1969.
- 4) Scott, W. W.: J. Urol., **101**: 81, 1969.
- 5) 志田圭三・ほか：日泌尿会誌, **63**: 109, 1972.
- 6) 近藤 厚・ほか：日本医事新報, **2587**: 13, 1973.
- 7) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: S. G. O., **124**: 1011, 1967.
- 8) Drach, G. W. and Binard, W.: J. Urol., **115**: 175, 1976.
- 9) 村瀬達良・ほか：泌尿紀要, **21**: 769, 1975.

(1976年12月9日迅速掲載受付)