

前立腺肥大症に対する薬物療法の経過と限界

千葉大学医学部泌尿器科学教室(主任：島崎 淳教授)

北川 憲一, 赤倉 功一郎

秋元 晋, 島崎 淳

国立千葉病院泌尿器科(部長：石川堯夫)

石川 堯夫

国立習志野病院泌尿器科(部長：外間孝雄)

外間 孝雄

国立精神神経センター国府台病院泌尿器科
(部長：北 村 温)

北村 温

千葉県がんセンター泌尿器科(部長：長山忠雄)

長山 忠雄

帝京大学医学部附属市原病院泌尿器科学教室
(主任：伊藤晴夫教授)

伊藤 晴夫

旭中央病院泌尿器科(部長：村上信乃)

村上 信乃

君津中央病院泌尿器科(部長：片海七郎)

片海 七郎

船橋中央病院泌尿器科(部長：高岸秀俊)

高岸 秀俊

成田赤十字病院泌尿器科(部長：皆川秀夫)

皆川 秀夫

国立佐倉病院泌尿器科(部長：香村衡一)

香村 衡一

松戸市立病院泌尿器科(部長：村山直人)

村山 直人

県立佐原病院泌尿器科(部長：和田隆弘)

和田 隆弘

船橋市立医療センター泌尿器科(部長：佐藤信夫)

佐藤 信夫

国保成東病院泌尿器科(部長：座間秀一)

座間 秀一

THE COURSE AND LIMITATION OF MEDICAL TREATMENT FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Norikazu Kitagawa, Koichiro Akakura,
Susumu Akimoto and Jun Shimazaki
*From the Department of Urology, School of Medicine,
Chiba University*

Takao Ishikawa
*From the Department of Urology, National
Chiba Hospital*

Takao Sotoma
*From the Department of Urology, National
Narashino Hospital*

Yutaka Kitamura
*From the Department of Urology, National
Kohnodai Hospital*

Tadao Nagayama
*From the Division of Urology, Chiba Cancer
Center Institute*

Haruo Ito
*From the Department of Urology, Teikyo University
School of Medicine, Ichihara Hospital*

Shino Murakami
*From the Department of Urology, Asahi
General Hospital*

Shichiro Kataumi
*From the Department of Urology, Kimitsu
Central Hospital*

Hidetoshi Takagishi
*From the Department of Urology, Funabashi
Central Hospital*

Hideo Minagawa
*From the Department of Urology, Narita Red
Cross Hospital*

Koichi Kamura
*From the Department of Urology, National
Sakura Hospital*

Naoto Murayama
*From the Department of Urology, Matsudo
City Hospital*

Takahiro Wada

From the Department of Urology, Sawara Hospital

Nobuo Sato

*From the Department of Urology, Funabashi
Medical Center*

Syuichi Zama

From the Department of Urology, Naruto Hospital

To clarify the effects and limitation of medical treatment for benign prostatic hyperplasia (BPH), 2,476 patients with BPH were analyzed in terms of symptoms, objective findings, treatment modality and whether surgery was required during the course of medical treatment. As initial therapy, 1,320 cases (53.3%) were treated with medicine and 783 cases (31.6%) underwent surgery. In the group of patients initially treated with medicine, 264 cases (20.0%) required surgery and most operations were performed within six months from the start of medical treatment. Those who required surgery had a larger prostate and more residual urine than those who continued medical treatment. This tendency was also observed in the patients treated with antiandrogen. Therefore, medical therapy might be inappropriate to treat the patients with more than 50 ml of residual urine or significantly large prostate such as goose egg sized or larger. In conclusion, medical treatment possessed potential usefulness for the management of BPH, however, there seemed to be limitation of the effects of medical treatment.

(Acta Urol. Jpn. 40: 781-788, 1994)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Medical treatment, Surgery

緒 言

前立腺肥大症に対する治療法としては手術療法が根治的とみなされ実施されている¹⁻³⁾。しかしⅠ期である刺激期のごとくいまだ手術療法適応前に対しては薬物療法の適応とされてきた^{4,5)}。近年本疾患に対する薬物療法は急速に関心をもたれ、作用機序の異なる多くの薬剤が出現し、適応について若干の混乱がみられている。今回、前立腺肥大症に対する薬物療法の適応を明らかにする目的で、本疾患により治療された多数の症例につき自覚症状、検査所見と治療方法を集計し、薬物療法の位置づけについて検討した。

対 象 と 方 法

1989年から1991年の3年間に千葉県下の15施設を受診し前立腺肥大症と診断された全症例である2,476例について retrospective study を行った。これは当該期間における千葉県下の新患患者の相当部分を占めていると考えられた。平均年齢は69.5±8.7 (42~99) 歳であった。自覚症状、検査所見、治療方法、治療効果を調査し、集計解析を加えた。自覚症状は閉塞症状(排尿開始の遅延、排尿時間の延長、尿線狭小、排尿時のいきみ)と刺激症状(3回以上の夜間頻尿、残尿感)に分け、各項目の症状の有無により1, 0とし点数を合計した。また尿閉の既往についても調査した。検査所見として触診による前立腺の大きさと残尿量をみた。一部症例に対して超音波断層法による前立腺重量

の計測と尿流測定を施行した。初回治療法を薬物、手術、カテーテル留置または膀胱瘻、放置(無処置で経過観察)の4群に分け、薬物群については投与薬剤名および手術療法への変更の有無を検討した。治療法の選択は千葉大学で実施されている重症度における治療基準に従い、Ⅰ期とⅡ期ははじめまでは薬物療法、それ以上は手術を原則とした。薬物療法群における非手術率をKaplan-Meier 法により計算した。本統計の終了時点は1992年6月のため平均観察期間は21.0±10.0カ月であった。統計学的有意差は Student-t test, Wilcoxon 検定, カイ2乗検定によった。

結 果

初回治療法: 全2,476例に対してとられた初回治療法として、1,320例(53.3%)に薬剤が投与されており、手術783例(31.6%)、カテーテル留置・膀胱瘻201例(8.1%)、放置115例(4.6%)がこれに続いた。各治療群の平均年齢はおおの68.2±8.7歳, 71.0±7.7歳, 74.2±9.4歳, 66.7±9.2歳であった。手術としては529例(67.6%)にTUR-P, 235例(30.0%)に開放手術, 19例(2.4%)に凍結手術などその他の手術が施行された。

すべての項目について症状の有無が知りえた症例は約半数であったが、平均年齢や選択された治療法の分布からみて全体を代表しえると考えられたため、これらにおいて症状のスコアを計算集計した。閉塞および刺激症状の程度と選択された治療法の間に高い相関を

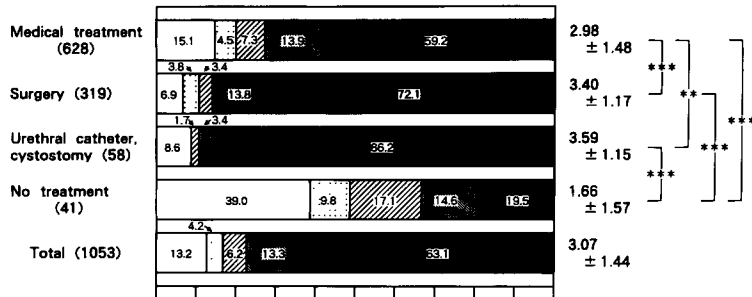
認めた. すなわち, 閉塞症状, 刺激症状ともに, 手術群, カテーテル留置・膀胱瘻群において有意に高く, 放置群で低かった (Fig. 1A, 1B). また閉塞症状と刺激症状の間には相関関係を認めた ($r=0.49$). したがって薬物療法は手術群, カテーテル留置・膀胱瘻群より

り自覚症状の軽度のものが選ばれていた. 尿閉の既往と治療法の間にも有意差を認め, すなわち尿閉により来院したものの88.4%に手術かカテーテル留置・膀胱瘻が行われていた.

触診上の前立腺の大きさと処置との関係をみた

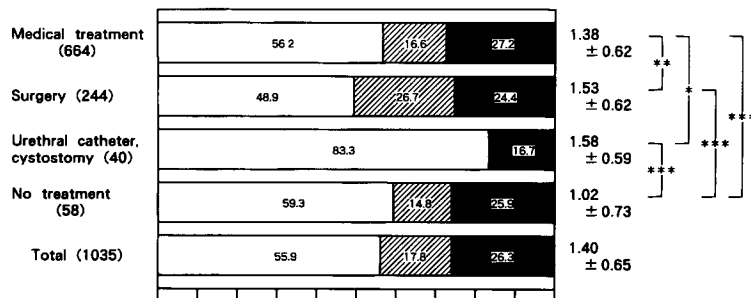
A Obstructive symptom

0 1 2 3 4



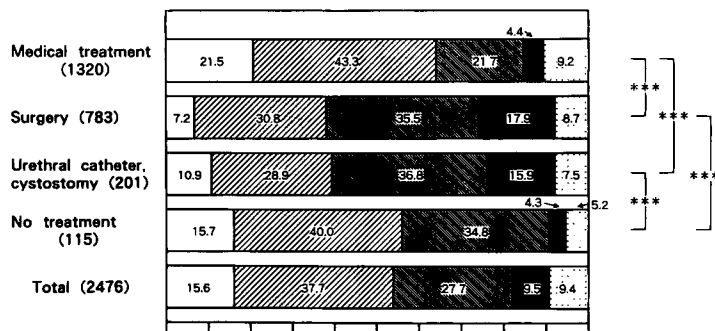
B Irritative symptom

0 1 2

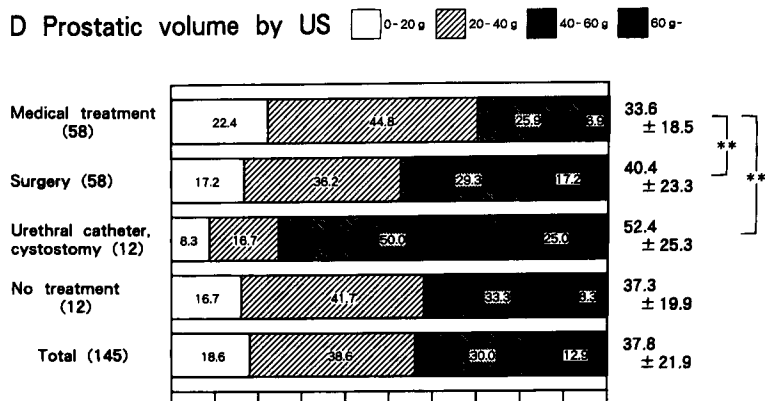


C Size by DRE

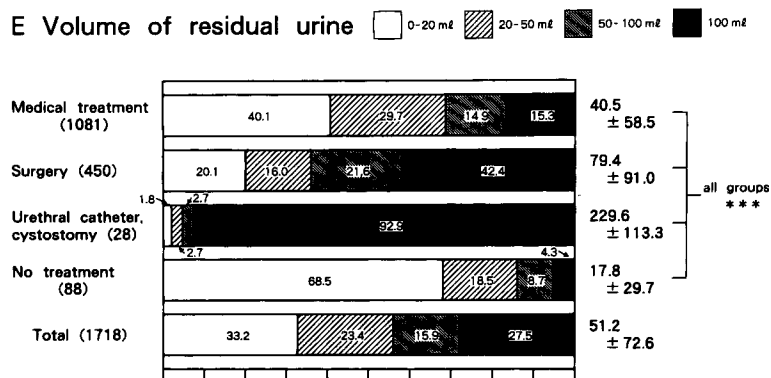
wal nut small hen egg hen egg goose egg unknown



D Prostatic volume by US



E Volume of residual urine



F Maximum urinary flow

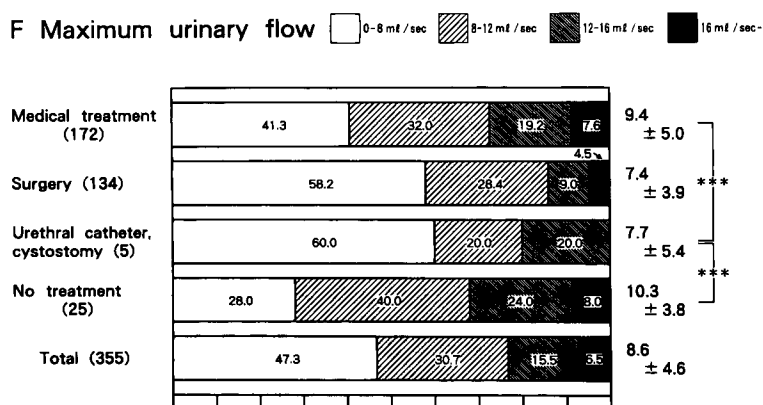


Fig. 1. Symptoms and objective findings in various treatment groups. A. Objective symptom. B. Irritative symptom. C. Size of prostate by digital rectal examination. D. Prostatic volume by ultrasonography. E. Volume of residual urine. F. Maximum urinary flow rate. The number of evaluated cases is shown in (). The mean $\pm$ SD is described. The percent of each category is indicated in the bar. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

(Fig. 1C). 鶏卵大のものの73.2%に手術またはカテーテル留置・膀胱瘻が選択されており, より小さいものには保存的処置が多かった. 外来でのエコーや尿流計が完備されたのは1990年以降のことであり年代の新しい症例にこういった検査が施行されていた. しかし全体と比べて背景因子に大きな差は認められず, 計測値を比較することにより全体の傾向を推測しようと考えた. エコーにより計測した前立腺重量は薬物群において手術群, カテーテル留置・膀胱瘻群よりも有意に小さかった (Fig. 1D). 残尿量および最大尿流率も各治療群の間で有意差を認めた (Fig. 1E, 1F). つまり, エコー上約 40 g より小さな前立腺でかつ, 残尿

量 50ml 以下の症例かつ, 最大尿流率の約 8 ml/sec 以上はおもに薬物療法が選択された.

以上より, 自覚症状, 尿閉既往, 検査所見のいずれもが治療方針の選択に考慮されていたと考えられた.

初回薬物療法とその効果: 薬物により初回治療を行った1,320例のうち, 1,048例 (79.4%) において薬物のみによる治療が継続されており (2.1~42.4 カ月, 平均20.1カ月), 264例 (20.0%) はその後に手術が施行されていた. 手術に至った症例は治療開始後6カ月まではほぼ直線的に増加したが, 以後は手術変更例の数は減少した (Fig. 2). 手術までの期間は平均6.1±7.3カ月であった. また手術に変更した理由は, 効果

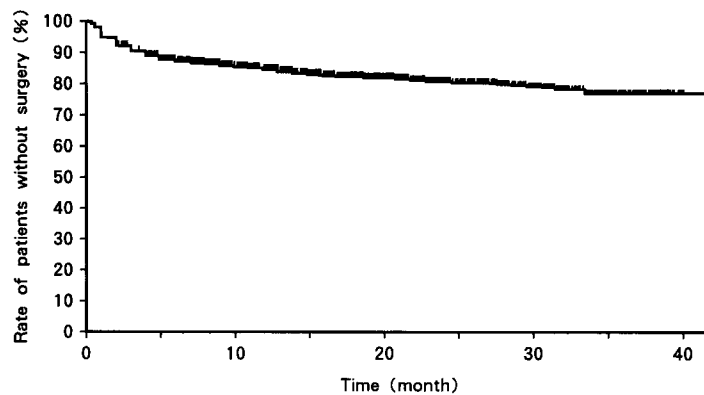


Fig. 2. Surgery-free survival in patients treated with medicine.

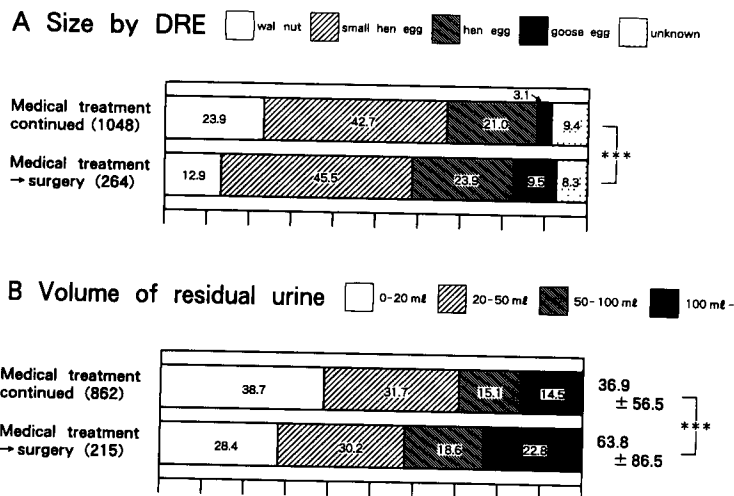


Fig. 3. The effects of medical treatment on clinical course according to initial findings. A: Size of prostate by digital rectal examination. B: Volume of residual urine. The number of evaluated cases is shown in (). The mean ± SD is described. The percent of each category is indicated in the bar. *** p < 0.001.

Table 1. The rate of surgery during the course of medical treatment according to initial size of prostate by digital rectal examination and volume of residual urine.

Residual urine	Size of prostate	
	≤small hen egg	≥hen egg
< 50 ml	76/515 (14.8%)	36/179 (20.1%) ^a
≥ 50 ml	47/180 (26.1%) ^b	29/ 91 (31.9%)

(a vs b: n.s.)

不十分166例, 副作用1例, その他21例であった。

薬物継続群と薬物→手術変更群について比較検討を加えた。初診時の刺激および閉塞症状は両群に差がなかったが, 合計スコアは薬物→手術変更群は有意に大きかった ($p < 0.05$)。初診時の触診による前立腺の大きさは2群間で有意差を認めた (Fig. 3A)。鷲卵大のものの43.9%に経過中に手術を要した。より小さいものは手術を必要とする頻度が少なかった。エコーによる前立腺重量も薬物→手術変更群で有意に大きかった ($p < 0.05$)。初診時残尿量は薬物継続群に比して薬物→手術変更群で有意に大きかった (Fig. 3B)。

初診時の前立腺の大きさと残尿量とでどちらがその後の手術の必要性に影響するかを検討した (Table 1)。初診時残尿量 50 ml 以上と触診上鷲卵大以上の前立腺は, 手術移行率の点で同等の寄与をしていた。

薬物の種類による治療効果: 投与された薬物の種類の違いにより手術必要例の多寡が影響されるかを検討

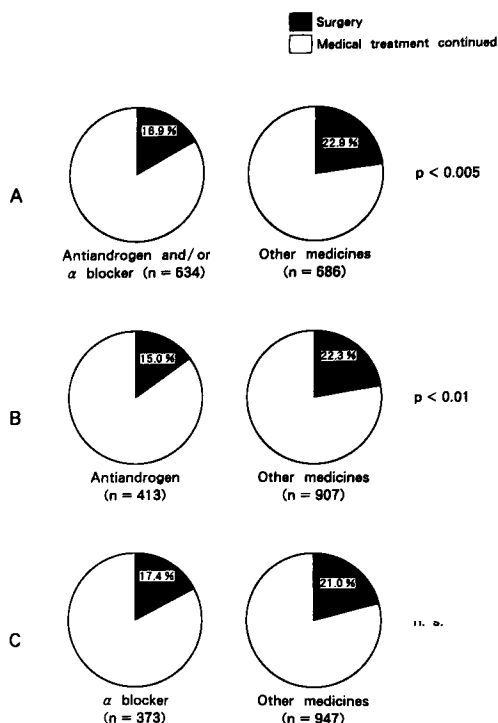


Fig. 4. Clinical course of patients treated with medicine in terms of requirement of surgery. (n=1,320) A: Antiandrogen and/or α blocker versus other medicines. B: Antiandrogen versus other medicines. C: α blocker versus other medicines.

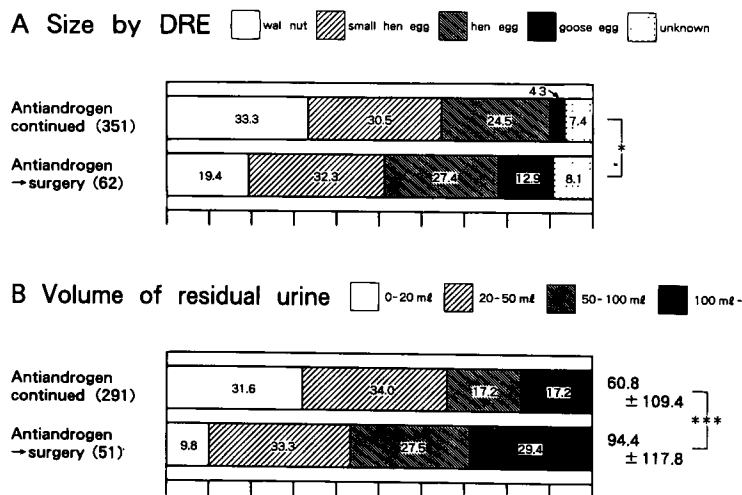


Fig. 5. The effects of antiandrogen treatment on clinical course according to initial findings. A: Size of prostate by digital rectal examination. B: Volume of residual urine. The number of evaluated cases is shown in (). The mean ± SD is described. The percent of each category is indicated in the bar. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$.

するため、薬物治療群のうちアンチアンドロゲンと α ブロッカーで治療した症例について、その後の経過を調べた。アンチアンドロゲンとしては酢酸クロルマジノン 50 mg/日または、アリルエストレノール 50 mg/日、 α ブロッカーはおもに塩酸プラゾシン 1.0~6.0 mg/日が投与された。アンチアンドロゲン、 α ブロッカーまたは両者併用例においては他の薬物により治療した例に比べ手術変更例が有意に少なかった (Fig. 4A)。またアンチアンドロゲンまたは α ブロッカーの投与例についてみると、前者においては他薬物より手術変更例が有意に少なかった (Fig. 4B)。一方 α ブロッカー投与例では他薬物例と比較して手術変更例に有意差を認めなかった (Fig. 4C)。そこでアンチアンドロゲンにより初回治療を行った413例において、治療前触診による前立腺の大きさおよび残尿量を調べた。アンチアンドロゲン継続群はアンチアンドロゲン—手術変更群に比べ有意に小さな前立腺、少ない残尿量を有していた (Fig. 5A, 5B)。

考 察

前立腺肥大症に対する治療法としては手術療法 (TUR-P, 開放手術)、薬物療法、カテーテル留置・膀胱瘻などがあり、重症度に応じて治療法が決められる^{1,6)}。前立腺肥大症において自覚症状と他覚所見が必ずしも相関しないとされており^{7,8)}、治療法の適応は国や施設によって異なると考えられるが、今回の多施設、多数例の集計では、千葉大学の重症度による方針に準じて計画されており、実際に尿閉の有無、自覚症状、触診やエコーによる前立腺の大きさや残尿量、最大尿流率などの検査所見を広く反映してほぼ統一された治療法が実施されていた。

近年、温熱療法⁹⁾やバルーン拡張¹⁰⁾、尿道ステント¹¹⁾などの新治療法がつつぎに紹介されてきたが、治療の利便性や安全性が確立している点から現時点では薬物療法が最も広く行われている非侵襲的治療法であろう^{5,6)}。本研究はこれら新治療法が取り入れられる以前のものである。前立腺肥大症の薬物療法としては本邦ではアンチアンドロゲン¹²⁻¹⁵⁾、 α ブロッカー¹⁶⁻²⁰⁾、植物抽出物²¹⁾、アミノ酸製剤²²⁾などが用いられている。薬物治療を開始した症例のうち一部の症例は治療中に症状の増悪、他覚所見の悪化、患者の希望などにより手術が施行されることになり、今回の集計では約2年間の経過で20.0%に手術が行われていた。非手術率でみると約6カ月後にはプラトーに近くなっており (Fig. 2)、薬物療法後6カ月が手術に移行すべきかどうかの判定の目安になると考えられた。

retrospective にみて、これらの手術を要した症例は薬物のみで治療が続けている症例に比べ初診時大きな前立腺、多い残尿量を有しており、このような症例における薬物療法の限界が示唆された。前立腺の大きさと症状とは関連がないといわれるが、臨床的には触診における前立腺の大きさは手術のリスクファクターであるとする報告²³⁾を支持する。すなわち残尿量 50 ml 以上の症例や鷲卵大以上の特に大きな前立腺では薬物療法のみでは治療効果が少なく、結局手術に変更される確率が高いと推測された。

種々の薬物はおのおの異なる作用機序を持ち、たとえばアンチアンドロゲンでは前立腺の縮小²⁴⁻²⁶⁾、 α ブロッカーでは尿道抵抗の減少^{27,28)}が最も重要な薬理作用と考えられる。そこで、アンチアンドロゲンあるいは α ブロッカーで治療した症例において手術を要したか否かを検討したところ、アンチアンドロゲン治療例において有意に手術必要例が少なかった。しかしアンチアンドロゲン治療群内でも初診時前立腺が大きいものの、残尿量の多いものは手術に移行する傾向であった。以上より、薬物療法の治療効果を認めるものの、治療効果には限界があると結論した。

結 語

2,476例の前立腺肥大症を対象に自覚症状、検査所見と治療方法を集計解析し、以下の結論をえた。

- 1) 初回治療法として1,320例 (53.3%) に薬剤が投与されており、手術は783例 (31.6%) に行われていた。
- 2) 尿閉の有無、自覚症状、触診やエコーによる前立腺の大きさや、残尿量、最大尿流率などの検査所見により治療法が選択されていた。
- 3) 薬物治療群でその後の経過をみると、6カ月までは直線的に手術変更例が出現しその後は減少した。結局約2年間で20.0%手術に変更していた。この変更群と薬物のみで治療が続けている群を比較すると、前者は初診時大きな前立腺、多い残尿量を有していた。これより薬物療法は一定の治療効果を示すが、その治療効果には限界がみられると結論した。

文 献

- 1) Graversen PH, Gasser TC, Wasson JH, et al.: Controversies about indications for transurethral resection of the prostate. *J Urol* 141: 475-481, 1989
- 2) 小柴 健: 世紀末にも TUR-P は主役か. 日泌尿会誌 82: 1201-1205, 1991
- 3) Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, et

- al.: Long-term clinical reliability of trans-urethral and open prostatectomy for benign prostatic obstruction: a term of comparison for nonsurgical procedures. *Eur Urol* 23: 262-266, 1993
- 4) Lepor H: Nonoperative management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 141: 1283-1289, 1989
- 5) 島崎 淳, 宮内大成: 前立腺肥大症の薬物療法. *臨泌* 37: 199-209, 1983
- 6) Hansen BJ and Hald T: Review of current medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 24, suppl 1: 41-49, 1993
- 7) 今井強一, 黒川公平, 関原哲夫, ほか: 前立腺肥大症における症状と他覚所見. *泌尿紀要* 39: 15-22, 1993
- 8) Barry MJ, Cockett ATK, Holtgrewe HL, et al.: Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 150: 351-358, 1993
- 9) Devonec M, Berger N and Perrin P: Trans-urethral microwave heating of the prostate or from hyperthermia to thermotherapy. *J Endourol* 5: 129-135, 1991
- 10) Klein LA and Lemming B: Ballon dilatation for prostatic obstruction, long-term follow-up. *Urology* 33: 198-201, 1989
- 11) Oesterling JE: Urologic applications of a permanent, epithelializing urethral endoprosthesis. *Urology*, suppl 41: 10-18, 1993
- 12) 蟹本雄右, 岡田謙一郎: 前立腺肥大症に対する抗アンドロゲン療法—薬剤の紹介と臨床成績—. *泌尿紀要* 37: 1423-1428, 1991
- 13) 森山正敏, 木下裕三, 野口和美, ほか: 前立腺肥大症患者に対する chlormadinone acetate (CMA) の有効性と安全性の臨床的検討. *西日泌尿* 53: 563-571, 1991
- 14) 南 祐三, 酒井英樹, 金武 洋, ほか: 前立腺肥大症に対する酢酸クロルマジノン長期投与の臨床効果—25mg/日維持療法の検討—. *西日泌尿* 55: 575-581, 1993
- 15) 志田圭三, 小柳知彦, 川倉宏一, ほか: 二重盲検法におけるアリルエストロールの前立腺肥大症に対する臨床効果. *泌尿紀要* 32: 625-648, 1986
- 16) 河邊香月: 前立腺肥大症の薬物療法Ⅱ. α -ブロッカー. *臨泌* 46: 295-301, 1992
- 17) 近藤厚生, 後藤百萬, 斉藤政彦, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する塩酸プラゾシンの効果. *西日泌尿* 50: 769-778, 1988
- 18) 牧之瀬信一, 竹 三郎, 川原和也, ほか: 老年者の排尿に関する研究Ⅰ. 前立腺肥大症の排尿障害に対する prazosin の使用経験. *西日泌尿* 53: 1201-1206, 1991
- 19) 熊本悦明, 横山英二, 塚本泰司, ほか: 前立腺症による排尿困難に対する α -遮断剤 (塩酸 プナゾシン) の臨床効果—二重盲検比較試験による検討—. *泌尿紀要* 33: 1681-1702, 1987
- 20) Kawabe K, Ueno A, Takimoto Y, et al.: Use of an α 1-blocker, YM617, in the treatment of benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 144: 908-912, 1990
- 21) 上田公介: 前立腺肥大症の薬物療法Ⅲ. 臓器・植物製剤. *臨泌* 46: 303-307, 1992
- 22) 島崎 淳, 岩間汪美, 古河内忠, ほか: 前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する L-グルタミン酸・L-アラニン・アミノ酢酸混合製剤の臨床効果. *泌尿紀要* 26: 1453-1462, 1980
- 23) Arrighi HM, Guess HA, Metter EJ, et al.: Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. *Prostate* 16: 253-261, 1990
- 24) 志田圭三: アンチアンドロゲンに関する基礎的, 臨床的研究—前立腺腫瘍 (肥大と癌) のアンドロゲン依存性とアンチアンドロゲン剤の応用—. *ホルモンと臨* 28: 899-928, 1980
- 25) Bosch R, LH, Griffiths DJ, Blom JHM, et al.: Treatment of benign prostatic hyperplasia by androgen deprivation: effects on prostate size and urodynamic parameters. *J Urol* 141: 68-72, 1989
- 26) 古川利有, 柳谷仁志, 高島 徹, ほか: 前立腺肥大症に対する Chlormadinone acetate 長期投与の臨床的検討. *泌尿紀要* 39: 281-287, 1993
- 27) 山口 脩: α , β 遮断薬の新しい応用Ⅰ. 排尿障害治療薬としての α 1 遮断剤. *J Jpn Soc Hosp Pharm* 27: 933-937, 1991
- 28) 中村浩二, 川下英三, 大隅 泰, ほか: 前立腺肥大症における塩酸プラゾシンの尿道内圧曲線におよぼす影響についての検討. *西日泌尿* 48: 423-427, 1986

(Received on November 22, 1993)

(Accepted on April 26, 1994)