

前立腺肥大症のホルモン環境と antiandrogen 療法

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室（主任：片山 喬教授）

片	山	喬
梅	田	慶
風	間	泰
		蔵

HORMONAL ENVIRONMENT AND ANTIANDROGENIC
TREATMENT IN BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHYTakashi KATAYAMA, Keiichi UMEDA
and Taizo KAZAMA

*From the Department of Urology, School of Medicine,
Toyama Medical and Pharmaceutical University
(Director: Prof T. Katayama)*

The plasma luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin, testosterone and human growth hormone (HGH) response to insulin-induced hypoglycemia in patients with benign prostatic hypertrophy and age-matched control patients were not different.

Although all 6 drugs used were effective for treating these benign prostatic hypertrophy patients the 3 drugs, chlormadinone acetate, oxendrone and allylestrenol, were especially recommended.

Key words: Benign prostatic hypertrophy, Antiandrogenic treatment

はじめに

わが国における人口の高齢化とともに老人性泌尿器疾患の代表ともいわれる前立腺肥大症の患者は増加する傾向にあり、その治療の機会が増してくることが予想される。いうまでもなく本症治療の基本は肥大した前立腺腺腫の剔出にあり、Guyonの病期のⅡ期、Ⅲ期のものに対してはopen prostatectomyまたはTUR-Pが適応となる。しかしGuyon病期のⅠ期のものや心血管障害など種々の合併症を有するものに対しては手術以外の薬物療法を行なう必要があることも決して少なくない。

前立腺肥大症の薬物療法としてはTable 1に示すようなものがあり、 α -adrenergic blockerも有力な薬剤であるが、前立腺肥大症の病因である肥大腺腫に対し縮小効果の期待出来るantiandrogen剤の有用性は高いと考えられる。

本稿では前立腺肥大症患者のホルモン環境につき述べるとともに、antiandrogen剤を含む数種の薬剤の効果を比較検討した成績を示す。

前立腺肥大症患者のホルモン環境

(1) Plasma LH

前立腺肥大症患者31例のplasma LHを同年齢老年男子7例および不妊を主訴として来院し、精液所見正常であった成人男子対象群38例のそれを比較した(Fig. 1)。前立腺肥大症群は成人男子群に比し高値であるが同年齢層の老年男子とは差を認めなかった。また前立腺肥大症患者を年齢別にみると高齢になるに従いLHの増加傾向がみとめられた。

(2) Plasma FSH

LHと同様の症例でplasma FSHを検討した。その傾向はLHと同様であるが、LHより顕著であった(Fig. 2)。

Table 1. 前立腺肥大症に使用される薬剤

antiandrogen 剤
17 α -hydroxy-19-nor-progesterone caproate (SH 582)
medroxyprogesterone acetate
chlormadinone acetate
oxendrone (TSAA-291)
allylestrenol
megesterol acetate
flutamide
non-hormonal
eviprost
paraprost
cernilton
robaveron
polyene macrolide
phenoxybenzamine
prazosin
八味地黄丸

(3) Plasma prolactin

LH と同様の 3 群で検討すると Fig. 3 のように 3 群間に差はみとめられなかった. 前立腺肥大症群の年齢別の検討でも差はみられなかった.

(4) Plasma testosterone

われわれが行っている富山県前立腺集団検診をうけられた老人で, 前立腺癌, 前立腺肥大症, 排尿障害のないことが明らかな 43 例を対照群として各年代別に plasma testosterone を比較したのが Fig. 4 である. 平均値は各年代とも対照群の方が高いようにみえるが有意差はない.

(5) Plasma GHG

前立腺肥大症患者 15 例における insulin-induced hypoglycemia 時の plasma GHG の変動を Fig. 5 に示した. 60 分をピークとする正常の反応を示している.

(6) 肥大腺腫の R 1881 結合蛋白

Naito ら¹⁾に準じ R 1881-3-carboxymethyloxime-BSA-FITC を用いて肥大腺腫の蛍光染色を行なった. その結果用いた多くの組織で Fig. 6 に示すような蛍光を認めることが出来た. すなわち恐らく androgen receptor と考えられる蛋白が腺腫細胞 cytosol に多く含まれていることが組織化学的に確認出来た.

(7) まとめ

前立腺肥大症患者の血漿 LH, FSH, prolactin, testosterone および insulin-induced hypoglycemia による GHG の反応性を検討した結果, 同年齢老年男子との間に差を認めなかった. 同じ前立腺肥大症群のなかで血漿 LH および FSH は加齢とともに増加するが, testosterone 値には差はみられなかった. 肥大腺腫組織の R 1881 結合蛋白を組織化学的に染色し, cytosol に androgen receptor が多く存在する可能性を示した.

前立腺肥大症の薬物療法

著者の 1 人片山はかつて antiandrogen 剤を含む 7 種の薬剤について治療成績を報告²⁾したが, そのうちには必ずしも症例数が十分でないものもあり, 新たな症例につきあらためて検討を行なった.

(1) 対象と投与方法

薬剤の投与対象は最近前立腺肥大症のため富山医科

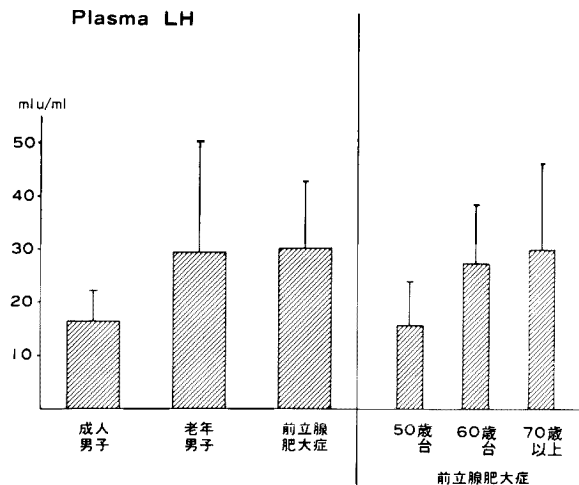


Fig. 1

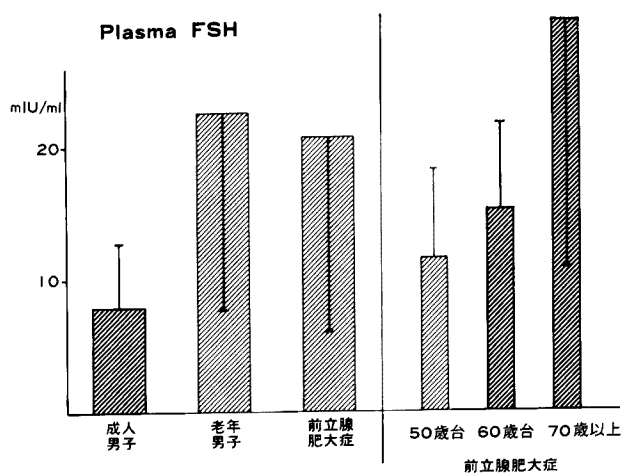


Fig. 2

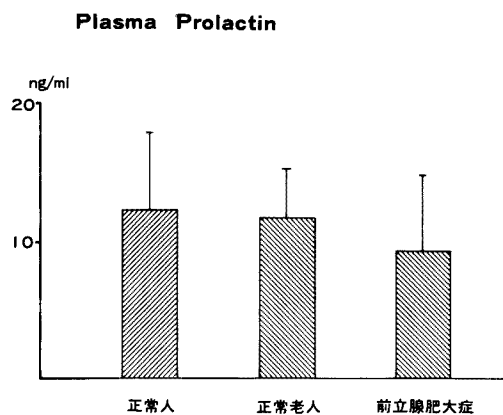


Fig. 3

薬科大学附属病院泌尿器科またはその関連病院を受診した患者のうち薬物療法の適応と考えられたのべ103例である。Table 2に使用薬剤、その略称（以下これを用いる）、投与症例数、投与症例の平均年齢を示した。効果判定のための評価項目としては夜間尿回数、排尿困難度、残尿感、残尿量、前立腺触診所見とし、さらに尿道線像、経直腸的超音波断層像、副作用についても検討を行なった。評価法は主としてCMA研究会の評点化法³⁾に準じて行なったが、この方法については前報²⁾に記載してあるので省略する。評価は投薬12週以上のものについて行ない、なるべく遅い時点で評価した。

(2) 結果

a) 夜間尿回数（夜間頻尿）

上述の評点法では点数の多いほど効果があったと判

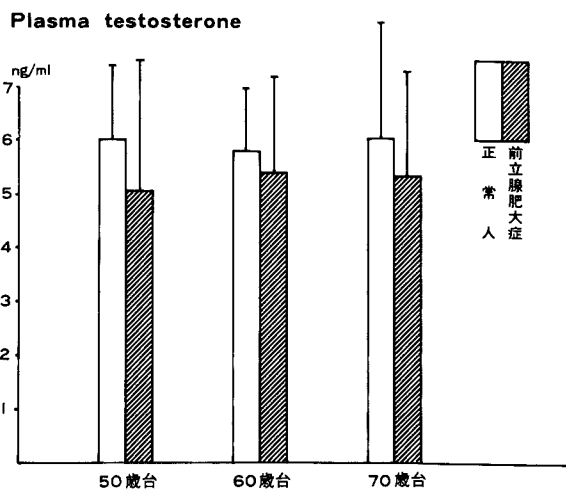


Fig. 4

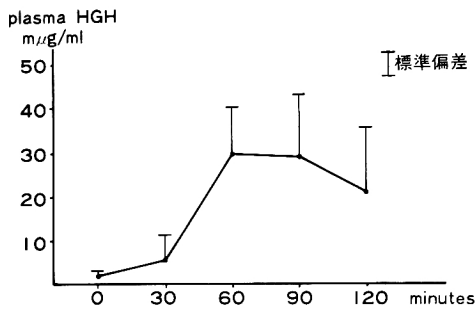


Fig. 5. 前立腺肥大症患者15例における insulin-induced hypoglycemia 時の plasma GHG の変動

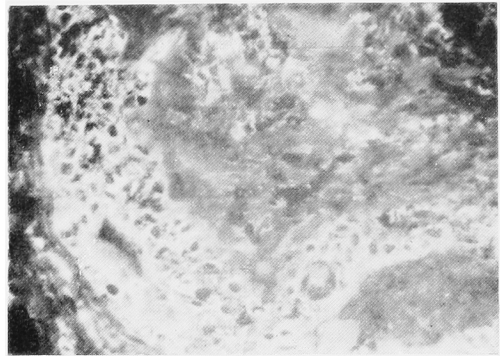
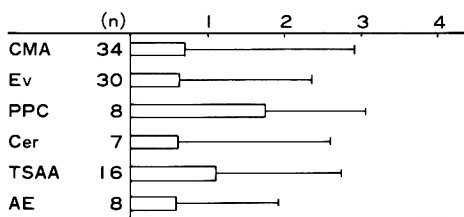


Fig. 6. 腺腫組織の R 1881 結合蛋白

Table 2. 使用薬剤（略称）の投与量と投与症例数，平均年齢

drug		dosis	N	age
chlormadinone acetate	CMA	50 mg/day, oral	34	68.7 ± 5.1
oxendrone	TSAA	200 mg, 2/wks, i.m.	16	68.7 ± 8.5
allylestrenol	AE	45, 50 mg/day, oral	8	71.9 ± 6.8
paraprost	PPC	6 tab/day, oral	8	66.4 ± 8.6
eviprostat	Ev	6 tab/day, oral	30	66.1 ± 8.2
cernilton	Cer	3~6 tab/day, oral	7	67.9 ± 11.5

定される。以下の項目についても同様である。したがって夜間尿回数は Fig. 7 のように全薬剤で減少する傾向を示したが、各薬剤間に有意差はみとめられなかった。

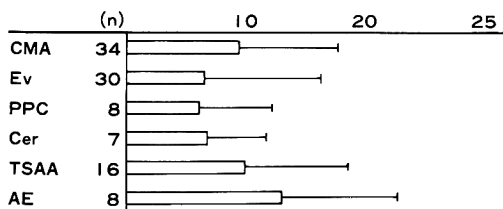


* 各群間で差はなし

Fig. 7. 夜間頻尿

b) 排尿困難度

排尿困難度は排尿スタートの遅れ，排尿時間の延



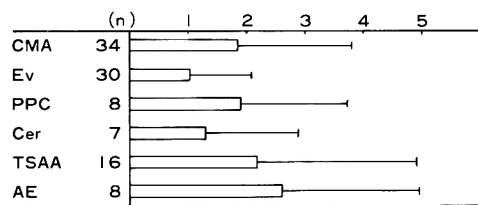
* 各群間で差はなし

Fig. 8. 排尿困難

長，排尿時のいきみ，尿線の勢いの低下の4項目の評点の和から成るが，Fig. 8 のように各薬剤で差をみとめなかった。

c) 残尿感

Fig. 9 のようにいずれも改善をみるが，各薬剤間に差をみとめなかった。



* 各群間で差はなし

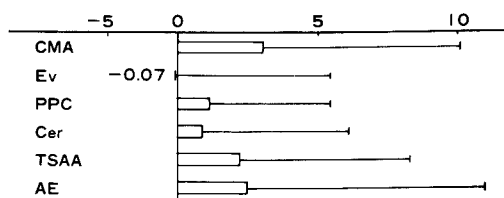
Fig. 9. 残尿感

d) 残尿量

Fig. 10 のように Ev はほとんど変化がないが他は改善傾向を示し，とくに有意差はないが CMA, AE, TSAA といった antiandrogen 剤の方がより有効のようにみえる。

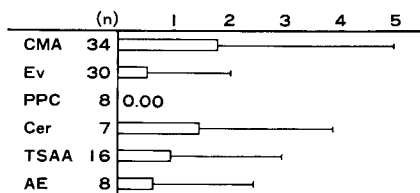
e) 前立腺触診所見

Fig. 11 のように PPC では変化もなく，CMA は Ev との間で有意差があった。



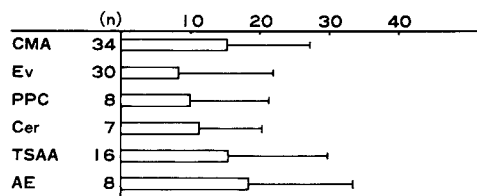
*各群間で差はなし

Fig. 10. 残尿量

* CMAとEvで差あり($P < 0.05$)

* その他差なし

Fig. 11. 触診

* CMAとEvで差あり($P < 0.05$)

* その他差なし

Fig. 12. 全項目

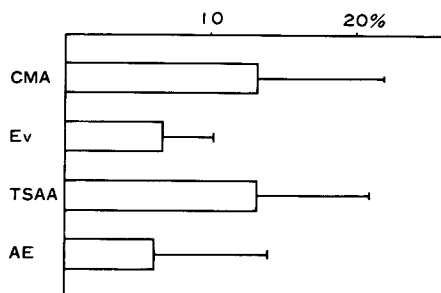


Fig. 13. 腺腫縮小率

f) 全項目

以上の全項目について検討してみると Fig. 12 のように CMA と Ev の間に有意差があり、とくに antiandrogen の3剤は他の3剤と明らかに差がみとめられた。

g) 腺腫縮小率

経直腸的超音波断層法により薬剤投与前後の腺腫重量を測定した。Fig. 13 に4種の薬剤の縮小率を示すが CMA, TSAA の縮小率が高かった。

h) 主治医効果判定

Table 3 に主治医による効果判定を示した。全薬剤とも有効率は高いが、著効例は CMA, TSAA といった antiandrogen 剤に多いように思われる。

i) 副作用

全症例、全薬剤とも著明な副作用はみとめられなかった。問題になるのは antiandrogen 剤における impotence の出現であるが、CMA で25.5%、TSAA で20.0%、AE で25.0%とこれまでの報告よりやや高程度であるが、3剤で差はなく、いずれも薬剤を中止すると消失した。

j) まとめ

Antiandrogen 剤以外の薬剤も自覚症の改善その他かなり有用であるが、他覚的所見を加えると CMA と Ev で差が明らかであるなど有用性は antiandrogen 剤で高いようである。また腺腫縮小効果もあり副作用も impotence 以外とくにみられないなど、前立腺肥大症に対し antiandrogen 剤は有用な薬剤と考えられる。

考 察

前立腺肥大症患者の末梢血中のホルモン値についてはいくつかの報告がある。たとえば Sköldefors ら⁴⁾ は前立腺肥大症患者の血清 FSH, LH, testosterone, total estrone を測定し FSH, LH, testosterone は対照群と差がなかったが、total estrone は前立腺肥大症群で高値であったとした。また Vermeulen と

Table 3. 使用薬剤と主治医効果判定

	著効	中等度効	軽度有効	無効悪化	計	著効率	中等度以上有効率	有効率
CMA	9	13	5	7	34	26.5%	64.7%	79.4%
TSAA	5	4	3	4	16	31.3	56.3	75.0
AE	1	2	3	2	8	12.5	37.5	75.0
Ev	5	10	8	7	30	16.7	50.0	76.7
PPC	1	3	1	3	8	12.5	50.0	62.5
Cer	0	2	3	2	7	0	28.6	71.4

Desy⁵⁾ は前立腺 肥大症群が対照群に比し dihydro-testosterone (DHT) は高値で，testosterone は70～80歳で高く，60～70歳で同じであったと述べている。われわれの成績では LH，FSH，prolactin，testosterone と対照と差をみとめていない。

Neubauer⁶⁾ はこれまでの成績から FSH が前立腺 肥大症と対照群で差のないことは明らかだが LH は減少しているとするものもあり，多くの人がみとめている DHT の増加がこれと関連しているとする考え方もあるとしている。

Prolactin についてもわれわれのように差はないとするものも多いが，増加しているとするものもあり，これを rodent では prolactin が副性器の androgen 取込み，代謝，貯留を刺激する作用を有するとの事実との関連から論ずるものもある。以上の点より前立腺 肥大症患者の末梢血中ホルモン値についてはなお確定的な結論を得るには至っていないが，今回われわれの測定した5種のホルモンに関する限りは対照群と差はないと考えてよいように思われる。

前立腺肥大症の antiandrogen 療法については多くの報告があり，とくに前立腺縮小効果があるので有用とされている。今回の結果もこれを裏づけるものであったが，その最も多い副作用といわれる impotence はこれまでの報告よりやや多かったが，副作用のために投薬を中止したものは数例にすぎず，しかもいずれも投薬中止により改善した。肥大腺腫に androgen receptor が多く存在することは今回の組織化学的証明の他にも多く述べられており，このことは本症に対する antiandrogen 療法の基礎をなすものと考えられる。antiandrogen 療法は臨床的にも有効でありⅠ期またはⅡ期早期の本症に有用な治療法と言える。

結 語

前立腺肥大症患者の血漿 LH，FSH，prolactin，testosterone および insulin-induced hypoglycemia

に対する HGH の反応性を検索したが，同年齢老人男子との間に差をみとめなかった。

本症患者に使用した6種の薬物療法は全て有効であったが，antiandrogen 剤は non-hormonal な薬剤に比し有用度は高いと思われた。

文 献

- 1) Naito H, Ito H, Wakisaka M, Kambegawa A and Shimazaki J: Histochemical observation of R 1881 binding protein in human benign prostatic hypertrophy. *Invest Urol* 18: 337～340, 1981
- 2) 片山 喬・島崎 淳・眞田寿彦・大塚 薫・戴東風：前立腺肥大症の薬物療法。泌尿紀要 25：1333～1341，1979
- 3) 志田圭三・近藤 厚・高井修道・辻 一郎・佐藤昭太郎・島崎 淳・栗谷典量・米虫節夫：前立腺 肥大症に対する chlormadinone acetate (CMA) の臨床効果—二重盲検法による paraprost との比較—。臨床薬理 8：285～299，1977
- 4) Sköldefors H, Blomstedt B and Carlström K: Serum hormone levels in benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol* 12: 111～114, 1978
- 5) Vermeulen A and Desy W: Androgens in patients with benign prostatic hyperplasia before and after prostatectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 43: 1250～1254, 1976
- 6) Neubauer BL: Endocrine and cellular inductive factors in the development of human benign prostatic hypertrophy. In Hinman F Jr (ed.): *Benign Prostatic Hypertrophy*. Springer-Verlag, 1983, pp 179～192

(1986年3月10日受付)