

前立腺肥大症に対する TZP-4238 の臨床的検討

—尿流動態におよぼす影響—

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

朴 英哲, 秋山 隆弘, 栗田 孝

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

金子 茂男, 水永 光博, 八竹 直

CLINICAL STUDY OF TZP-4238 ON PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY — WITH SPECIAL REFERENCE TO URODYNAMICS —

Young-Chol Park, Takahiro Akiyama and Takashi Kurita

From the Department of Urology, School of Medicine, Kinki University

Shigeo Kaneko, Mitsuhiro Mizunaga and Sunao Yachiku

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

Twenty four cases of benign prostatic hypertrophy with bladder outlet obstruction were treated with 17α -acetoxy-6-chloro-2-oxa-4,6-pregnadiene-3,20-dione (TZP-4238), and the effects on urodynamic parameters, clinical efficacy, safety, and usefulness were evaluated. Improvement rate of subjective symptoms was 52.9%. Obstructive symptoms improved more prominently than irritation symptoms. A significant improvement in flow rate of nomograms for maximum flow rate (MFR) and average flow rate (AFR) accompanied with the decrease in the prostatic weight were observed. However, no changes were observed on the urethral sphincter electromyography and the urethral pressure profile. A significant decrease of maximum cystometric capacity was observed, although the effective cystometric capacity was not changed. The overall improvement rate for urodynamic parameters was 43.7%. A significant decrease in weight and diameter of the prostate was observed. The prostatic weight decreased in 57.1%, and the average reduction rate was 15.4%. The overall improvement rate concerning clinical efficacy evaluating both subjective symptoms and objective parameters was 58.8%. Adverse reactions were observed in 5 cases. They were judged as not clinically problematic. Taking into account clinical safety and clinical efficacy, the clinical usefulness was 50.0%. TZP-4238 was considered to be an appropriate agent for treating patients with benign prostatic hypertrophy with bladder outlet obstruction.

(Acta Urol. Jpn. 40: 761-769, 1994)

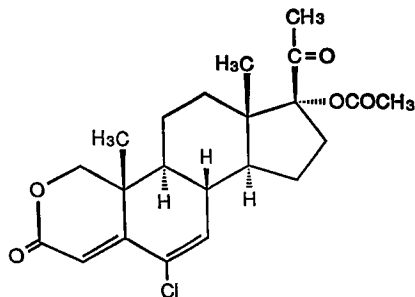
Key words: TZP-4238, Benign prostatic hypertrophy, Urodynamics

緒 言

前立腺肥大症は高齢男性にみられる最も一般的な病態の一つであり、その頻度は50歳以降年齢とともに増加し、病理組織学的検討では、80歳代の人88%に前立腺肥大結節を認めたとの報告もある¹⁾。また前立腺は、解剖学的に膀胱頸部に位置するため、その腫大は下部尿路の閉塞をもたらす、臨床症状として排尿障害となって現れる²⁾。

排尿機能を評価する方法としては、尿流測定が最も簡便で非侵襲的な方法でもあり排尿困難の他覚的な指標として優れているが、正確な尿路閉塞の評価には膀胱機能、尿道抵抗、外尿道括約筋の協調状態の有無等を併せて検討する必要があると考えられる³⁻⁵⁾。

TZP-4238⁶⁻⁹⁾ (Fig. 1) は帝國臓器製薬(株)により合成された新規な抗アンドロゲン剤であり、①アンドロゲンレセプター結合阻害作用、②前立腺発育阻害作用、③アンドロゲン依存性腫瘍に対する増殖抑制作



17 α -acetoxy-6-chloro-2-oxa-4,6-pregnadiene-3,20-dione

Fig. 1. TZIP-4238 の化学構造式

用等を有している。

今回、TZIP-4238 の前立腺肥大症に対する臨床効果を検討するにあたり、本剤の尿流動態に対する影響について尿流量、膀胱内圧、外尿道括約筋筋電図、尿道内圧を測定し検討したので報告する。

方 法

1 対象および方法

1992年3月から1993年6月までの間に、近畿大学医学部附属病院および旭川医科大学附属病院の2施設において入院または外来受診した前立腺肥大症の症例で、排尿障害を有し、超音波断層撮影による前立腺推定重量が25g以上の症例を対象とした。ただし、下記に該当する症例は対象から除外した。

- 1) 1年以内に抗前立腺薬（内分泌系薬剤）または2週間以内に抗前立腺薬（内分泌系薬剤）以外の排尿障害治療薬による治療を受けた症例
- 2) 下記の合併症を有する症例

①前立腺肥大症を除く器質的疾患による排尿障害を有する症例

②前立腺炎、前立腺癌および他の癌を合併する症例

③精神・神経系疾患（神経因性膀胱を含む）を有する症例

④高度の肝または腎機能障害を有する症例

⑤高度の心・脳血管系障害（血栓症、血栓性静脈炎等）およびその既往歴を有する症例

⑥高度の糖尿病を合併する症例

3) 試験開始直前に留置カテーテルを装用の症例

4) その他、担当医師が本試験の対象として不適当と判断した症例

投与方法としてはTZIP-4238錠（1錠中にTZIP-4238を1.25mg含有する白色の錠剤）を1日1回、毎朝食後16週間経口投与した。

また、併用薬については効果判定に影響を与えると

判断され、前立腺・下部尿路系に作用をおよぼす薬剤（抗前立腺薬、排尿障害治療薬、 α_1 -遮断剤、性ホルモン剤、副腎皮質ホルモン剤）の併用は禁止したが、活動性の尿路感染症に対する処置又は症状の増悪、新たな合併症に対する処置は可とした。

なお、本試験の実施に先立ち試験内容および試験薬剤の効果、副作用などについて患者に十分説明し、自由意志による同意をえることとし、同意取得の方法および日付を記録した。

2. 観察項目

自覚症状は投与前、4週後、8週後、12週後および16週後（または中止時）に、また経直腸の超音波断層撮影、尿流動態機能検査、臨床検査およびホルモン検査は、投与前および16週後（または中止時）に実施した。

1) 自覚症状として、以下の項目について観察した。

- 昼間排尿回数、夜間排尿回数、排尿開始の遅れ、排尿時間の延長、排尿時のいきみ、尿線の途絶、尿線の勢いの低下、残尿感、尿意切迫感、2時間以内の排尿
- 2) 経直腸の超音波断層撮影として、以下の項目について測定した。

上下径、前後径、左右径、推定重量

3) 尿流動態機能検査として、以下の項目について測定した。

①尿流測定

排尿量、排尿時間、最大尿流量：MFR、平均尿流量：AFR、ノモグラムスコア、残尿量

なお、ノモグラムスコアは八竹ら¹⁰⁾による正常男子のノモグラムを用いて、患者の尿流量（ml/sec）と排尿量（ml）により算出した。

②膀胱内圧測定

初圧、初発尿意時膀胱容量・排尿筋圧、最大尿意時膀胱容量・排尿筋圧、膀胱コンプライアンス、最大膀胱容量・排尿筋圧、排尿筋収縮の有無、無抑制収縮の有無、括約筋筋電図協調の有無

膀胱内圧の測定におけるCO₂の注入速度は100ml/minとし、排尿反射が誘発されない場合は注入速度、体位等を検査医の判断で変えることとした。

③尿道内圧測定

最高尿道内圧、最高尿道閉鎖圧、機能的尿道長、前立腺部尿道長

4) 臨床検査として、以下の項目について測定した。

また、異常変動が出現した場合は、追跡調査を行い治療薬との関連性および経過について調査した。

①血液一般検査

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘ

マトリックス値

②血液生化学的検査

総蛋白, アルブミン, A/G 比, GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, LDH, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 総コレステロール, トリグリセリド, コリンエステラーゼ, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, Ca

③尿検査

蛋白, 糖, ウロビリノゲン

5) ホルモン検査として, 以下の項目について測定した。

テストステロン, LH, FSH

3. 随伴症状, 副作用

投与前にはみられず, 投与開始後新たに出現した随伴症状は, 治験薬との因果関係を明白に否定できる場合を除き, 副作用として取り扱った。副作用が発現した場合には, 症状, 程度, 処置, 転帰および治験薬との関連性等について調査した。

4. 中止, 脱落

高度の副作用や合併症の出現, 患者または代理人による投与中止の申し出, その他, 担当医師が中止を妥当と判断した場合は投与を中止し, 適切な処置を行うと同時にその後の経過を可能なかぎり追跡調査した。

患者の判断による服薬の中止または患者の都合で, 途中から来院しなくなった場合は脱落とし, その理由および健在か否かを調査した。

5. 評価方法

投与終了後(または中止時)に, 自覚症状の推移, 経直腸的超音波断層撮影から求めた前立腺推定重量および尿流動態測定値の変化によりそれぞれ自覚症状改善度, 縮小効果および尿流動態改善度を判定した。

有効性の評価は自覚症状改善度, 縮小効果および尿流動態改善度を併せて著明改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化の5段階に判定し, あるいは判定不能とした。

安全性の評価は副作用の発現, 臨床検査値の異常, 合併症の推移・発現等から安全性に問題なし, ほぼ問題なし, やや問題あり, 問題ありの4段階に判定し, あるいは判定不能とした。

有用性の評価は有効性と安全性を総合し, きわめて有用, 有用, やや有用, どちらともいえない, 有用でないの5段階に判定し, あるいは判定不能とした。

6. 症例の取扱い

脱落例, 中止例, 規約違反例, 副作用発現例等の問題点および観察・検査項目, 評価項目について検討を行い, 主治医の評価の妥当性を確認した。

7. 解析方法

数値は平均±標準偏差で示し, 検定は自覚症状, 尿流動態機能検査測定値, 前立腺計測値, 臨床検査値, ホルモン検査値の前後比較を対応のあるt検定または1標本 Wilcoxon 検定を用いて行った。有意水準は両側5%とし危険率10%未満は(+), 5%未満は(*), 1%未満は(**), 0.1%未満は(***)と付記した。文章中の有意水準は5%未満を有意差あり, 10%未満を有意傾向ありと表現した。

成 績

1. 症例構成

本試験の症例構成を Fig 2 に示した。総投与症例24例の採否について検討した結果, 同種ホルモン剤による前治療違反の1例, 合併症(胃癌)違反の1例,

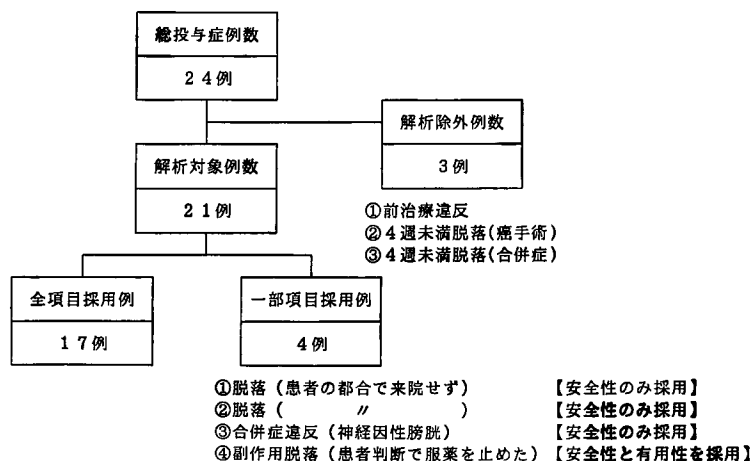


Fig. 2. 症 例 構 成

Table 1. 解析対象症例の患者背景

項	目	例数	%
解析対象例数		21	100
年 齢	～60	3	14.3
	61～70	10	47.6
	71～80	7	33.3
	81～	1	4.8
(67.3±8.2)			
投 与 週 数	～ 3	1	4.8
	4～ 7	1	4.8
	8～11	2	9.5
	12～15	2	9.5
	16～	15	71.4
入院・外来の別	入 院	0	0
	外 来	16	76.2
	その他	5	23.8
尿閉の既往歴	無	19	90.5
	有	2	9.5
合 併 症	無	7	33.3
	有	14	66.7
前 治 療 薬	無	17	81.0
	有	4	19.0

合併症（感冒）による3週未満脱落の1例の計3例についてはすべての解析対象から除外し、21例を解析対象とした。そのうち服薬期間が12週未満の脱落例等の4例を除いた17例を有効性解析対象とした。

つぎに解析対象21例の患者背景を Table 1 に示した。年齢は60歳代が最も多く10例で、平均年齢は67.3±8.2歳であった。入院・外来の別は外来が16例で、他に入院・外来を投与中変更したものが5例あった。尿閉の既往については既往を有するものが2例あった。合併症については14例が何らかの合併症を有していたが、投与上問題はなかった。前治療薬については

Table 2. 自覚症状評価基準

昼間排尿回数	起床より就寝までの排尿回数
夜間排尿回数	就寝より起床までの排尿回数
排尿開始の遅れ 排尿時間の延長 排尿時のいきみ 尿線の途絶 尿線の勢いの低下 残尿感 尿意切迫感 2時間以内の排尿	
0：ない 1：あまりない（5回に1回より少ない） 2：時々ある（3～5回に1回） 3：2回に1回ぐらいある 4：しばしばある（2回に1回より多い） 5：いつもある	

Table 3. 昼間・夜間排尿回数

項 目	例数	投 与 前	投 与 後	検 定 ¹⁾
昼間排尿回数	17	8.44±3.32	8.06±2.37	P=0.4994
夜間排尿回数	17	2.11±1.16	2.24±1.52	P=0.5457

1)：対応のあるt検定

4例に排尿障害治療剤が使用されていた。3例は2週間以上の休薬があり問題なかったが、1例は投与開始直前まで八味地黄丸を使用していたが、投与期間も短く薬効評価に影響していないと判断した。

2. 成績

1) 自覚症状

自覚症状解析対象例は17例であった。また、自覚症状評価基準を Table 2 に、排尿回数の結果を Table 3 に、各自覚症状の推移を Table 4 に示した。

排尿回数では、昼間排尿回数が投与前後で8.44±3.32→8.06±2.37回へとやや減少したが、夜間排尿回数については投与前後で2.11±1.16→2.24±1.52回と変化はみられなかった。

各自覚症状では、〔2時間以内の排尿〕を除くすべ

Table 4. 各自覚症状の推移

項 目	例数	投 与 前 後 に お け る 自 覚 症 状 改 善 度										改善率	検 定 ¹⁾
		+5	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	なし		
排尿開始の遅れ	17			3	1	4	2				7	80.0	P=0.0078**
排尿時間の延長	17	1	3		2	4	5				2	66.7	P=0.0020**
排尿時のいきみ	17	1	2			5	1				8	88.9	P=0.0078**
尿線の途絶	17		3	1	1	3	2	2			5	66.7	P=0.0332*
尿線の勢いの低下	17			5	3	2	7				0	58.8	P=0.0020**
残尿感	17	1	1	2	3	3	1	1	1		4	76.9	P=0.0171*
尿意切迫感	17	1		2	2	3	5	2			2	53.3	P=0.0313*
2時間以内の排尿	17		1	1	2	2	7	1	2	1	0	35.5	P=0.5957

1)：1標本 Wilcoxon 検定 *：P<0.05 **：P<0.01

Table 5. 超音波断層撮影による前立腺計測

項 目	例数	投 与 前	投 与 後	縮小率	検 定 ¹⁾
上 下 径 (mm)	14	44.6 ± 4.7	41.4 ± 5.3	7.1	P=0.0024**
前 後 径 (mm)	14	34.4 ± 6.6	32.9 ± 6.6	4.6	P=0.0471*
左 右 径 (mm)	14	50.6 ± 4.0	48.0 ± 4.1	5.2	P=0.0046**
推定重量 (g)	14	40.9 ± 10.2	34.6 ± 10.4	15.4	P=0.0002***

1) 対応のある t 検定 * : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001

Table 6. 尿 流 測 定

項 目	例数	投 与 前	投 与 後	検 定 ¹⁾
排 尿 量 (ml)	16	184.8 ± 127.4	122.9 ± 68.2	P=0.0997†
排 尿 時 間 (秒)	16	53.10 ± 30.38	28.04 ± 14.65	P=0.0044**
最 大 尿 流 率 (ml/秒)	16	7.93 ± 3.05	8.56 ± 3.74	P=0.5597
平 均 尿 流 率 (ml/秒)	16	3.69 ± 1.82	4.38 ± 1.89	P=0.2247
ノモグラムスコア MFR (U)	16	-3.5 ± 0.9	-2.6 ± 1.1	P=0.0074**
ノモグラムスコア AFR (U)	16	-4.1 ± 0.8	-3.5 ± 0.8	P=0.0197*
残 尿 量 (ml)	13	36.2 ± 33.9	33.0 ± 26.4	P=0.7852

1) 対応のある t 検定 † : P<0.1 * : P<0.05 ** : P<0.01

ての項目において投与後、有意な自覚症状の改善が認められた。また、2段階以上の著明な改善が〔排尿開始の遅れ〕では4/10例に、〔排尿時間の延長〕では6/15例に、〔排尿時のいきみ〕では3/9例に、〔尿線の途絶〕では5/12例に、〔尿線の勢いの低下〕では8/17例に、〔残尿感〕では7/13例に、〔尿意切迫感〕では5/15例に、〔2時間以内の排尿〕では4/17例に認められ、1段階以上の改善は、〔2時間以内の排尿〕を除くすべての項目で50%以上の改善が認められた。

2) 経直腸的超音波断層撮影

経直腸的超音波断層撮影による前立腺計測の結果を Table 5 に示した。

有効性解析対象症例中、投与前後で経直腸的超音波断層撮影が行われた症例は14例であり、上下径、前後径、左右径および推定重量のいずれの項目においても投与後に有意な縮小が認められた。14例における平均推定重量では40.9 ± 10.2 → 34.6 ± 10.4 g (P=0.0002) と有意な縮小を示し、平均縮小率は15.4%であった。

3) 尿流動態検査

①尿流測定

尿流測定の結果を Table 6 に示した。有効性解析対象症例中、投与前後で尿流測定が行われた症例は16例であり、そのうち残尿量が測定されたのは13例であった。

排尿量については投与前後で 184.8 ± 127.4 → 122.9 ± 68.2 ml (P=0.0997) と減少傾向が認められた。

排尿時間は投与前後で 53.1 ± 30.4 → 28.0 ± 14.7 sec (P=0.0044) と有意に短縮した。

MFR および AFR は排尿量の減少にもかかわらず、投与前後でそれぞれ 7.93 ± 3.05 → 8.56 ± 3.74 ml/sec, 3.69 ± 1.82 → 4.38 ± 1.89 ml/sec と増加したが有意差は認められなかった。

ノモグラムスコアは MFR および AFR とともに投与前後でそれぞれ -3.5 ± 0.9 → -2.6 ± 1.1 U (P=0.0074), -4.1 ± 0.8 → -3.5 ± 0.8 U (P=0.0197) へと有意な改善が認められた。

縮小効果採用例において、判定が縮小以上か否かで尿流率の変化を調べたところ、縮小以上例 (n=8) では MFR および AFR のノモグラムが、投与前後でそれぞれ -3.3 ± 1.0 → -2.3 ± 1.2 U (P=0.0083) および -3.8 ± 0.6 → -3.3 ± 0.8 U (P=0.0412) と、ともに有意な改善が認められ、個々の症例では5例に尿流率のノモグラムに改善が認められた。一方、やや縮小以下例 (n=6) では同様に投与前後でそれぞれ -3.8 ± 0.8 → -2.7 ± 0.9 U (P=0.0907) および -4.7 ± 0.6 → -3.6 ± 0.8 U (P=0.1152) であり、MFR のノモグラムでのみ改善傾向が認められ、個々の症例では2例に尿流のモノグラムに改善が認められた。

残尿量は投与前後で測定されたものが13例で、投与前後で 36.2 ± 33.9 → 33.0 ± 26.4 ml と若干減少した。

②膀胱内圧測定

膀胱内圧測定の結果を Table 7 に示した。有効性

Table 7. 膀胱内圧測定

項 目	例数	投 与 前	投 与 後	検 定 ¹⁾
初 圧 (cmH ₂ O)	13	7.4 ± 7.4	8.0 ± 6.8	P=0.6984
初発尿意時膀胱容量 (ml)	13	107.6 ± 27.4	111.5 ± 30.7	P=0.7148
初発尿意時排尿筋圧 (H ₂ O)	13	1.8 ± 1.8	2.5 ± 2.0	P=0.1561
最大尿意時膀胱容量 (ml)	12	223.4 ± 84.8	203.1 ± 60.6	P=0.2140
最大尿意時排尿筋圧 (cmH ₂ O)	12	7.0 ± 5.3	7.3 ± 4.4	P=0.8921
膀胱コンプライアンス (ml/cmH ₂ O)	12	64.7 ± 64.6	34.2 ± 13.8	P=0.0945 [†]
最大膀胱容量 (ml)	13	247.7 ± 82.9	220.8 ± 69.9	P=0.0477*
最大排尿筋圧 (cmH ₂ O)	13	55.4 ± 20.0	58.9 ± 19.7	P=0.4510
排 尿 筋 収 縮	有	12	12	
	無	1	1	
無 抑 制 収 縮	有	6	8	
	無	7	5	
筋 電 図 協 調	有	11	12	
	無	0	0	
	判定不能	2	1	

1) 対応のある t 検定 †: P<0.1 *: P<0.05

Table 8. 尿道内圧測定

項 目	例数	投 与 前	投 与 後	検 定 ¹⁾
最高尿道内圧 (cmH ₂ O)	10	84.8 ± 23.6	80.1 ± 36.8	P=0.6537
最高尿道閉鎖圧 (cmH ₂ O)	10	80.1 ± 22.0	81.8 ± 21.7	P=0.7491
機能的尿道長 (mm)	10	59.1 ± 7.9	56.8 ± 7.1	P=0.3806
前立腺部尿道長 (mm)	10	46.3 ± 7.2	45.7 ± 6.1	P=0.7540

1) : 対応のある t 検定

解析対象症例中、投与前後で膀胱内圧の測定が行われた症例は13例であり、そのうち1例に最大尿意を特定できない症例があった。

膀胱内圧では初発尿意時、最大尿意時および最大排尿筋圧、ならびに膀胱容量では初発尿意時および最大尿意時のいずれも投与前後で変化は認められなかった。また最大膀胱容量は投与前後で 247.7±82.9→220.8±69.9 ml (P=0.0477) と有意に減少した。ここで投与前後で残尿量と膀胱内圧が測定されている11例の有効膀胱容量(最大膀胱容量-残尿量)を調べてみると 208.9±80.0→198.5±70.8 ml (P=0.3277) と、投与前後で変化が認められなかった。また、このときの残尿量は 37.2±34.3→25.0±16.4 ml と有意ではないものの減少した。

膀胱コンプライアンスは投与前後で 64.7±64.6→34.2±13.8 ml/cmH₂O (P=0.0945) と減少傾向を示した。

排尿筋収縮については投与後に状態が変化した症例は認められなかったが、無抑制収縮を投与後新たに生じた症例が2例あった。

括約筋筋電図における協調状態については、投与後に状態が変化した症例は認められなかった。

③尿道内圧測定

尿道内圧測定の結果を Table 8 に示した。有効性解析対象症例中、投与前後で尿道内圧の測定が行われた症例は10例であった。

尿道内圧測定においては、投与前後で変化は認められなかった。

4) 臨床検査

血液一般検査および血液生化学的検査については、赤血球数、総蛋白、アルブミン、LDH およびコリンエステラーゼに投与前後で有意な変動が認められたが、いずれも正常値内の変動であった。また、尿検査については投与前後で異常な変動は認められなかつ

Table 9. ホルモン検査

項 目	例数	投 与 前	例数	投 与 後	検 定 ¹⁾
テストステロン (ng/dl)	20	504.24±247.77	13	182.30±116.76	P=0.0001***
LH (mIU/ml)	20	7.340±4.987	14	3.920±2.492	P=0.0125*
FSH (mIU/ml)	20	15.957±15.665	14	10.835±10.423	P=0.0018**

1): 対応のあるt検定 * : P<0.05 ** : P<0.01 *** : P<0.001

た。

個々の症例の臨床検査値の異常変動において、薬剤との関連性が否定できなかったものが4例4件あった。その内訳は、赤血球数 ($431 \rightarrow 393 \times 10^4/\text{mm}^3$), LDH ($342 \rightarrow 466 \text{ IU}$), LDH ($377 \rightarrow 522 \text{ IU}$), γ -GTP ($35 \rightarrow 91 \text{ mIU/ml}$) であり、いずれも重篤な変動はなく安全性に問題はなかった。

5) ホルモン検査

ホルモン検査の測定結果を Table 9 に示した。血中テストステロン値は投与前後で $504.24 \pm 247.77 \rightarrow 182.30 \pm 116.76 \text{ ng/dl}$ ($P=0.0007$) と有意に低下した。

また、血中 LH 値および血中 FSH 値も投与前後でそれぞれ $7.340 \pm 4.987 \rightarrow 3.920 \pm 2.492 \text{ mIU/ml}$ ($P=0.0166$), $15.957 \pm 15.665 \rightarrow 10.835 \pm 10.423 \text{ mIU/ml}$ ($P=0.0012$) と、ともに有意に低下した。

6) 副作用

総投与症例24例中、副作用ありと判定された症例は5例であった。その内訳は、薬剤との関連性ありとされたもの1例（軽度の性欲減退で軽度の勃起障害）、多分ありとされたもの2例（中等度の勃起力低下、中等度のインポテンス）、どちらともいえないとされたもの2例（軽度の勃起力減退、軽度の全身灼熱感）であった。そのうち、患者の判断で服薬を止めた症例以外には投与を中止した症例はなく、いずれも投与の継続が可能であった。

7) 評価

①有効性

各自覚症状の推移を総合した自覚症状改善度については、著明改善6例、改善3例、やや改善7例、悪化1例であり、改善以上の症例は17例中9例で52.9%であった。

前立腺の縮小効果については、著明縮小3例、縮小5例、やや縮小4例、不変2例であり、縮小以上の症例は14例中8例で57.1%であった。

尿流動態改善度については、改善7例、やや改善6例、不変2例、悪化1例であり、改善以上の症例は16例中7例で43.8%であった。

自覚症状の改善度、縮小効果および尿流動態改善度

を総合的に評価した有効性の結果は、著明改善4例、改善6例、やや改善6例、悪化1例であり、改善以上の有効率は17例中10例で58.8%であった。

②安全性

副作用症状、臨床検査値の異常変動、合併症の推移・発現等を総合した安全性の結果は、評価対象とされた21例中、問題なしは16例で76.2%、ほぼ問題なしは5例で23.8%であった。

③有用性

有効性と安全性を総合した有用性の結果は、きわめて有用2例、有用7例、やや有用7例、どちらともいえない1例、有用でない1例であり、有用以上の有用率は18例中9例で50.0%であった。

考 察

前立腺肥大症に伴う排尿障害は刺激症状（頻尿、尿失禁、尿意切迫、残尿感等）と閉塞症状（尿閉、排寛困難、腹圧排尿等）に大別される。刺激症状の原因は、一般的には尿道からの求心性刺激増大や排尿筋の肥大に基づく排尿筋反射亢進とされているが、病期が進むと、残尿の増加による機能的膀胱容量の減少が頻尿や残尿感等の刺激症状として発現する。一方、閉塞症状の原因は前立腺の腫大や炎症性浮腫による尿道の機械的圧迫のほか、交感神経 α -受容体増加による機能的閉塞や膀胱頸部の形態が関与している¹¹⁻¹³⁾。前立腺肥大症に対する薬物療法の効果を正確に評価するには、腺腫の大きさのみならず、膀胱、尿道機能を総合的に検討する必要がある。

尿流動態検査法のうち、患者への侵襲がなく最も簡便な方法は尿流検査である。そのパラメーターのうち MFR と AFR が重要であるが、これらは尿量にかなり左右されることから、異なる排尿量の測定値を比較する目的でノモグラムが用いられている¹⁰⁾。また、尿流率が正常であれば尿路閉塞を否定できるといったものではなく、初期の前立腺肥大症では排尿筋の代償機構により、高い排尿圧で正常な尿流率を示す場合がある。また逆に、低い尿流率が尿路閉塞を裏付けるものではなく、慢性期の前立腺肥大症では、排尿筋の代

償機能障害のため、前立腺を切除しても尿流率は正常化しないといわれており⁴⁾、尿流率、膀胱内圧、尿道内圧および外尿道括約筋筋電図を併せて検討することにより正確な尿路閉塞の評価が可能となる³⁻⁵⁾。

今回われわれは、前立腺肥大症に対する TZP-4238 の治療効果および尿流動態に対する影響を検討した。

自覚症状では、〔排尿開始の遅れ〕、〔排尿時間の延長〕、〔排尿時のいきみ〕、〔尿線の途絶〕および〔尿線の勢いの低下〕といった閉塞症状に著明な改善が認められたことは尿流率の改善と一致した所見であり、本剤による縮小効果の現れであると考えられる。一方、刺激症状については、夜間・昼間尿回数および〔2時間以内の排尿〕といった頻尿症状にはあまり効果を示さなかった。これは、膀胱内圧測定上、初発尿意時および最大尿意時膀胱容量が改善しなかったことと一致した所見と考えられる。一方、〔残尿感〕および〔尿意切迫感〕は、投与後有意に改善したが、残尿量の減少や無抑制収縮の消失といった所見は見いだせず、尿流動態検査上、自覚症状の改善に直接関連する変化は認められなかった。これらの症状の軽減は、むしろ前立腺腺腫の縮小に伴う後部尿道知覚亢進の緩解に起因するのではないと思われる。

尿流率では、投与後 MFR および AFR のノモグラムにおいて有意な改善が認められた。縮小効果判定が縮小以上か否かで検討した結果、縮小以上例では投与後に MFR および AFR のノモグラムにおいて有意な改善が認められた。やや縮小以下例では MFR のノモグラムにのみ改善傾向が認められた。これらのことは前立腺縮小に伴う尿道抵抗の減少を示しており、併せて前立腺腺腫によっては、わずかな前立腺形態の変化によっても尿流率の改善を期待できるものもあると考えられる。

Chalfin¹⁴⁾、村山¹⁵⁾らの報告から、前立腺肥大症患者における排尿筋の反射性異常亢進は形態的に変化した前立腺部尿道からの求心性の刺激の増加に起因している可能性が示唆されている。抗アンドロゲン剤の前立腺縮小効果が膀胱機能に何らかの影響をおよぼしている可能性も考えられたが、今回の結果からは明確な結論をえるには至らなかった。ただ、抗アンドロゲン剤の尿流動態に対する影響として長期的には前立腺の縮小による尿道抵抗の減少により、二次的な排尿筋の代償機能障害の回復といった作用が考えられるであろう。

今回、抗アンドロゲン剤である TZP-4238 の尿流動態に対する影響を検討した結果、尿流率において有意な改善が認められ、併せて前立腺縮小に関連した著

明な自覚症状の改善が認められた。また、重篤な副作用もなく安全性にも問題がなかったことから、TZP-4238 は排尿障害を伴う前立腺肥大症に対して有用な薬剤であると考えられる。

結 語

排尿障害を有する前立腺肥大症の患者24例を対象に、TZP-4238の尿流動態におよぼす影響ならびに有効性、安全性、有用性を検討した。

1. 自覚症状は投与後閉塞症状を主体として著明な改善を認め、自覚症状改善度の改善率は52.9%であった。
2. 尿流率のノモグラムは MFR および AFR ともに、投与後、有意な改善を示した。一方、筋電図、尿道内圧では投与前後で変化は認められず、膀胱内圧では投与後、最大膀胱容量の有意な減少が認められたが、このとき有効膀胱容量は投与前後で変化が認められなかった。また、これらを総合した尿流動態の改善率は43.8%であった。
3. 超音波断層撮影による前立腺計測では投与後、有意な縮小を認め、縮小以上の改善度は57.1%であり、その縮小率は15.4%であった。
4. 有効性評価における改善率は、58.8%であった。
5. 副作用は5例に認められ、1例は患者が服薬を中止したが、いずれの症例も投与継続が可能であり臨床上的大きな問題はなかった。
6. 有用性評価における有用率は、50.0%であった。

以上のことから、TZP-4238 は尿流動態の視点からみても排尿障害を伴う前立腺肥大症に対して有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al.: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 132: 474-479, 1984
- 2) 前立腺肥大症診療マニュアル, 財団法人前立腺研究財団編. 第1版, pp. 117-128, 金原出版, 東京, 1990
- 3) 八竹 直, 金子茂男, 宮田昌伸, ほか: 排尿機能検査の現状と問題点. 日泌尿会誌 82: 1377-1390, 1991
- 4) 朴 英哲: 病態研究におけるウロダイナミックス(UDS). 前立腺肥大症に伴う排尿障害の新しい治療をめぐって. 阿曾佳郎, 島崎 淳, 白岩康夫編. 第1版, pp. 121-132, メディカルジャーナル社, 東京, 1992
- 5) 八竹 直: 尿流量測定. Curr Therapy 8: 1558-1563, 1990

- 6) Shibata K, Takegawa S, Koizumi N, et al.: Antiandrogen I. 2-Azapregnan-2-one and 2-Oxapregna Steroids. *Chem Pharm Bull* 40: 935-941, 1992
- 7) 今井強一, 渡辺恵子, 高橋 修, ほか TZP-4238 (17 α -acetoxy-6-chloro-2-oxapregna-4,6-diene-3,20-dione) を代表とするプレグナン系化合物の前立腺アンドロゲンレセプター複合体形成に及ぼす影響. *日内分泌会誌* 67: 1197-1210, 1991
- 8) 今井強一, 山中英寿, 高橋博朋, ほか: TZP-4238 の前立腺肥大症に対する前期第Ⅱ相試験. *臨医薬* 9: 2761-2787, 1993
- 9) 阿曾佳郎, 赤座英之, 熊本悦明, ほか TZP-4238 の前立腺肥大症に対する後期第Ⅱ相試験—二重盲検比較試験による至適用量の検討—. *泌尿器外科* 7: 415-429, 1994
- 10) 八竹 直: 尿流量測定 of 臨床的意義について. *泌尿紀要* 27: 1019-1024, 1981
- 11) 朴 英哲: 前立腺肥大症における交感神経の関与について; 神経性調節と体液性調節. *日泌尿会誌* 79: 203-213, 1988
- 12) Caine M and Perlberg S: Dynamics of acute retention in prostatic patient and role of adrenergic receptors. *Urology* 9: 399-403, 1977
- 13) Furuya S, Kumamoto Y, Yokoyama, E, et al.: Alpha-adrenergic activity and urethral pressure in prostatic zone in benign prostatic hypertrophy. *J Urol* 128: 836-893, 1982
- 14) Chalfin SA and Bradley WE: The etiology of detrusor hyperreflexia in patients with infravesical obstruction. *J Urol* 127: 938-942, 1982
- 15) 村山和夫, 勝見哲郎: 前立腺肥大症における排尿筋反射亢進に関する尿水力学的研究. *泌尿紀要* 33: 375-379, 1987

(Received on March 28, 1994)

(Accepted on May 13, 1994)

(迅速掲載)