

前立腺肥大症の抗 androgen 療法

—超音波計測を中心とした allylestrenol の有効性の評価—

福岡大学筑紫病院泌尿器科（主任：有吉朝美教授）

辻 祐治，有吉 朝美，中村 英樹
道永 成，富田 能弘

福岡徳洲会病院泌尿器科（部長：大森章男）

大森 章男，田原 春夫，山下雄二郎

麻生飯塚病院泌尿器科（部長：藤澤保仁）

藤澤 保仁，梶原 一郎，副島 一晃

樋口病院泌尿器科（部長：伊東博巳）

伊 東 博 己

橋本病院泌尿器科（院長：橋本博之）

橋本 博之，村山 眞

高山病院泌尿器科（院長：高山一生）

高山 一生，三原 幸隆

聖マリア病院泌尿器科（部長：本村精二）

本 村 精 二

田川市立病院泌尿器科（部長：久志本俊郎）

久志本俊郎，松岡 弘文，江本 純，三浦 康志

ANTIANDROGEN THERAPY OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY: CLINICAL EFFECTS OF ALLYLESTRENOL EVALUATED BY TRANSRECTAL ULTRASONOGRAPHIC MEASUREMENT

Yuji Tsuji, Asami Ariyoshi, Hideki Nakamura,

Shigeru Michinaga and Yoshihiro Tomita

From the Department of Urology, Fukuoka University Chikushi Hospital

Akio Ohmori, Haruo Tahara and Yujiro Yamashita

From the Department of Urology, Fukuoka Tokushukai Hospital

Yasuhito Fujisawa, Ichiro Kajiware and Kazuaki Soejima

From the Department of Urology, Aso Iizuka Hospital

Hiromi Ito

From the Department of Urology, Higuchi Hospital

Hiroyuki Hashimoto and Makoto Murayama

From the Department of Urology, Hashimoto Hospital

Kazuo Takayama and Yukitaka Mihara

From the Department of Urology, Takayama Hospital

Seiji Motomura

*From the Department of Urology, St. Mary Hospital*Toshio Kushimoto, Hirofumi Matsuoka, Jun Emoto,
and Yasusi Miura*From the Department of Urology, Tagawa City Hospital*

A multicenter trial was carried out on 100 patients with benign prostatic hypertrophy to elucidate the efficacy of anti-androgen therapy with allylestrenol (AE). AE was administered at a daily dose of 50 mg for 16 weeks to the patients and its efficacy was evaluated with subjective symptom scores, residual urine volume and uroflow rates. The effects of AE on prostatic volume and morphology were evaluated using transrectal ultrasound.

Of these patients 65 completed the protocol, and only three patients withdrew from the study owing to side effects. Very modest adverse effects on sexual performance were seen in one patient. In this study, significant beneficial effects of AE on symptom scores, residual urine, maximum flow rate, and prostate size were demonstrated. However, volumetric reduction was not associated with urodynamic improvement. Prostatic shape was not changed throughout the study.

These findings suggest that allylestrenol can be used as an alternative to prostatectomy in patients who are at high risk for surgery.

(Acta Urol. Jpn. 38: 961-966, 1992)

Key words: Benign prostatic hypertrophy, Antiandrogen, Allylestrenol, Transrectal ultrasonography

緒 言

経尿道的前立腺切除 (TURP) が現在の前立腺肥大症治療の主流であることはいままでもない¹⁾。しかし一方では従来より種々の薬剤が前立腺肥大症の治療薬として使用されており、現在まだ検討段階にあるものも数多い²⁾。今回われわれも性機能の抑制が少ないことから³⁻⁵⁾ 前立腺肥大症治療薬として注目されている合成 gestagen である allylestrenol (AE) の臨床効果を経直腸の超音波断層法を中心に評価する機会をえたので報告する。

対 象

1991年2月から10月までにわれわれの施設を受診したなんらかの排尿障害を有する前立腺肥大症患者のうちの100症例を対象としたが、あらかじめつぎの事項に該当する症例についてはその対象から除外した。1) 前立腺肥大症以外の排尿障害をきたす器質的疾患 (前立腺癌、尿道狭窄など) を有するもの、2) 高度の尿路感染症 (前立腺炎を含む) を合併するもの、3) 神経因性膀胱、中枢・末梢神経疾患、精神病を合併するもの、4) 尿閉のため膀胱内にカテーテルを留置中のもの、5) 過去6カ月以内に抗 androgen 剤の投与を受けたもの (植物エキス製剤-エビプロスタット、パラプロス

トなどについては2週間の washout 期間をおいて投与可能とした)、6) 高度の肝機能障害、心・血管障害、腎機能障害を有するもの、7) その他担当医師が不適当と判断したもの。

方 法

allylestrenol (ハーセリン錠, 1錠中に allylestrenol 25 mg を含有, 日本オルガノン社) 1回 25 mg を1日2回, 朝夕食後に投与した。投与期間については最低16週間とし、投与開始直前と投与16週後の比較で効果を判定した。効果判定は自覚的には夜間尿回数、残尿感 (0 : なし, 1 : 軽度—たまに残尿感がある, 2 : 中等度—ときどき残尿感がある, 3 : 高度—いつも残尿感がある, の4段階で評価) および排尿困難度 (4項目について4段階に評価—Table 1) について行った。他覚的な評価は担当医師による直腸内触診での前立腺の大きさ (1 : クルミ大, 2 : 超クルミ大, 3 : 鶏卵大, 4 : 超鶏卵大, 5 : 鵝卵大, の5段階に評価), 尿流量測定による最大尿流量, 直接カテーテル挿入による残尿量の測定, 経直腸の超音波断層法によって行った。とくに超音波断層法による前立腺の計測については各施設間で使用した診断装置に違いがあったため上下径については比較を行わず, 最大横断面像を35 mm フィルムに記録した上で左右径, 前

Table 1. Subjective symptom score.

1) 排尿開始の遅れ
0: すぐに出る (20秒未満)
1: やや時間がかかる (20秒以上 1分未満)
2: かなり, 時間がかかる (1分以上 2分未満)
3: 非常に時間がかかる (2分以上)
2) 排尿開始の延長
0: すぐに終わる (1分未満)
1: やや時間がかかる (1分以上 2分未満)
2: かなり, 時間がかかる (2分以上 4分未満)
3: 非常に時間がかかる (4分以上)
3) 排尿時のいきみ
0: いきみを意識していない
1: 時々意識していきむことがある
2: 相当にいきまないと出にくい時がある
3: 常にひどくいきむ
4) 尿線の勢いの低下
0: 正常
1: 弧を描くが弱い
2: 一応尿線をなすも弧を描かない
3: ほとんど尿線をなさず尿が滴下する

後径を測定した。さらにその周囲長についてはローラーキルビメーター、面積についてはローラープランメーターにより計測し、大江ら⁶⁾が提唱した仮想門面積比(PCAR)を算出した。前立腺体積についてはイス式ラジアル探触子を使用した場合には積層法で推定体積を算出し⁷⁾、バイプレーン探触子を使用した場合には楕円球体積の公式にあてはめ前立腺推定体積＝(前後径)×(左右径)×(上下径)× $\pi/6$ の計算式から算出した。

副作用の出現については問診のほか血液一般検査(Hb, 赤血球数, 白血球数), 血液生化学検査(総蛋白, 総ビリルビン, GOT, GPT, γ -GTP, ALP, LDH, クレアチニン, BUN, Na, K, Cl)について検討した。

総合評価は全般改善度(1: 著明改善, 2: 中等度改善, 3: 軽度改善, 4: 不変, 5: 悪化, 6: 判定不能), 概括安全度(1: 問題なし, 2: やや問題がある一無処置で投与継続可能な程度, 3: かなりの問題がある一減量もしくは対症療法にて投与継続可能な程度, 4: 非常に問題がある, 5: 判定不能), 有用度(1: きわめて有用, 2: 有用, 3: やや有用, 4: 有用とは思われない, 5: 好ましくない, 6: 判定不能)について主治医が評価した。

AE投与前後で比較したdataのうち絶対値についてはすべて平均±標準誤差により表示し, paired t-testを用いて有意差の検定を行った。各parameter間の相関についての分析は one-way ANOVAを用

いて行い, 相関係数の検定は Pearson's rank order coefficients によった。またスコアにより表現されたdataについては Wilcoxon sign rank test 用いて投与前後の有意差の検定を行った。統計学的な有意差は $p<0.05$ をもって有意との判定を下した。

結 果

AEの投与を開始した100症例のうち16週間の投与を完了したのは65症例で年齢は58歳から84歳, 平均 70.7 ± 1.0 歳であった。35例の脱落症例については副作用にて投与を中止したものが3例, 尿閉状態となりやむなくカテーテルを留置したものが3例, 合併症の増悪のためが4例, 来院しなくなったなどの理由によるものが25例である。

自覚的所見: 自覚症状のうち夜間の排尿回数は 3.2 ± 0.2 回から 2.2 ± 0.2 回へと有意に減少し ($p<0.01$), 残尿感についても AE 投与前 (0: 13例, 1: 20例, 2: 21例, 3: 11例) であったものが投与後には (0: 37例, 1: 18例, 2: 6例, 3: 4例) と有意の改善をみた ($p<0.01$)。また排尿困難度に関する4項目のスコアについてもすべて統計学的に有意な改善を示した (Table 2)。

Table 2. Effect of allylestrenol on symptom score.

	Symptom Score				
	0	1	2	3	
Sensation of Incomplete Emptying					
Before AE	13	20	21	11	] $p<0.01$
After AE	37	18	6	4	
Hesitancy					
Before AE	22	24	14	5	] $p<0.01$
After AE	35	18	10	2	
Protracted Urination					
Before AE	15	31	16	3	] $p<0.01$
After AE	34	21	9	1	
Strain					
Before AE	19	26	17	3	] $p<0.01$
After AE	38	21	5	1	
Loss of Force					
Before AE	2	28	27	8	] $p<0.01$
After AE	21	26	13	5	

* AE=allylestrenol

他覚的所見・まず直腸内触診による前立腺の大きさの変化については AE 投与前 (1: 11例, 2: 21例, 3: 23例, 4: 4例, 5: 1例) であったものが投与後には (1: 15例, 2: 25例, 3: 16例, 4: 4例,

Table 3. Effect of allylestrenol on uroflowmetry and residual urine.

	Before AE	After AE	p-value
Max Flow Rate, ml/sec	9.4 ± 0.6	13.0 ± 1.3	<0.01
Residual Urine Volume, ml	62.8 ± 10.9	38.9 ± 6.0	<0.05

Values are means ± SE. ~ AE=allylestrenol

Table 4. Effect of allylestrenol on morphometry.

	Before AE	After AE	p-value
Prostate Volume, ml	36.7 ± 2.4	30.6 ± 2.0	<0.0001
Max Transverse Area, cm ²	11.8 ± 0.5	10.2 ± 0.4	<0.0001
Max A-P Diameter, mm	30.6 ± 0.8	29.0 ± 0.7	<0.02
Max Lateral Diameter, mm	47.2 ± 0.8	46.1 ± 0.7	<0.05
PCAR	0.86 ± 0.01	0.87 ± 0.01	>0.05 (NS)

Values are means ± SE. * AE=allylestrenol

50例)とわずかながらしかし統計学的に有意に縮小した ($p<0.01$)。尿流量測定による最大尿流量はAE投与により約40%増加し、それに対して残尿量はAE投与後には約40%減少した (Table 3)。

経直腸的超音波断層法による計測：超音波断層像の撮影条件が悪く正確な計測が不能と判断された10例を除外した55例について AE投与前後での超音波計測値を比較した。前立腺推定体積は約20%と著明ではなかったが有意に減少し、さらに前立腺最大横断面の計測では面積は約15%、前後径は約5%、左右径は約2%の有意な減少をみたにもかかわらず仮想円面積比(PCAR)については有意ではないもののむしろごくわずかに大きくなる傾向にあった (Table 4)。

これらの parameter の AE投与前後の変化および変化率と残尿量ならびに最大尿流量の変化および変化率の間にはいかなる組み合わせをもっても統計学的に有意な相関は認められなかった。

副作用 血液一般検査ではAE投与後にごく軽度のヘモグロビン低下をきたしたものが1例、ごく軽度の血液生化学検査の異常を示したものが3例あったがその程度は軽くまた本剤との関連性についても明らかではなかった。また1例に Stevens-Johnson 症候群をみたが併用中の抗生剤による副作用の可能性が強かった。本剤に直接関連した副作用としては乳頭のシヨリ1例、ポテンツの低下1例、脱力1例であったがいずれも軽度で投薬の中止により改善をみている。

総合評価：AE投与による前立腺肥大症の全般的な改善度については改善があったとしたものが83.1% (著明改善：7.7%，改善：29.2%，やや改善46.2%)で、不変としたものが15.4%，判定不能が1.5%であった。概括安全度では93.8%が問題なし，判定不能が1.5%，

やや問題があったとしたもの4.7%であった。有用度としては、有用としたもの81.5% (きわめて有用：7.7%，有用：32.3%，やや有用：41.5%)，どちらともいえないとしたもの9.2%，有用でないとしたもの7.7%，判定不能としたもの1.5%であった。

考 察

現在の前立腺肥大症治療の主流はいうまでもなく外科的療法それも経尿道的切除 (TURP) であることに異論はないであろう¹⁾。しかし前立腺肥大症はその成り立ちからして高齢者の疾患であり、合併症の頻度も高く、外科的治療の適応とならない症例も数多い。さらに米国では最近になって TURP の循環器系に与える長期的影響が問題となり、加えて医療費の膨張から前立腺肥大症の非観血的治療が従来にも増して脚光をあびている²⁾。抗 androgen 療法はその代表的なもので、肥大した前立腺を縮小させることにより排尿障害を改善しようという治療法である²⁾。allylestrenol (AE) は婦人科領域で以前から使用されてきた合成 gestagen であるが、その抗 androgen 作用が前立腺肥大症に対して有効であることが基礎的にも臨床的にもすでに確認されている^{3-5,8-10)}。しかも抗 androgen 剤の副作用として避けることができないとされる性機能抑制が chlormadinone acetate (CMA) に比較して少ないことが報告され³⁻⁵⁾、ひろく注目されることとなった。

前立腺肥大症治療薬の効果判定の難しさはよく知られ、自覚症状についても患者の訴えが日毎あるいは季節毎に大きく変化するのはわれわれ泌尿器科医がよく経験するところである。正確な判定には厳格な prospective randomized study が必要であろうが²⁾、

今回は比較的多数の sample を対象とし、自覚症状、残尿量、最大尿流量と、現在もっとも正確とされる経直腸超音波断層法による前立腺の計測を中心として比較・検討を行った。

AE の16週間の投与によりすべての自覚症状は有意に改善したが、そのなかで夜間尿回数が有意に改善したことは特に注目される。鈴木ら¹¹⁾は CMA では夜間頻尿の改善は不良とし、熊本ら⁹⁾の二重盲検法による比較でも AE では夜間尿回数は不変であったのに CMA ではむしろ悪化し二つの薬剤間に有意な差が認められている。自覚症状のうちでもっとも普遍性が高い夜間尿回数が有意に減少したことは AE の前立腺肥大症に対する高い有用性を示しているものと考えられる。また残尿量、最大尿流量も排尿量が少ない場合を除き非常に正確に排尿状態を表現するが(今回の検討では排尿量 100 ml 以上の場合のみを data として採用した)、これらの parameter についても統計学的に有意な改善をみた。

AE 投与後、直腸内触診によっても超音波断層法によっても前立腺の大きさは有意に縮小した。抗 androgen 療法は肥大前立腺結節を縮小させることにより排尿障害を改善しようという治療法であるが、従来の報告²⁾と同様に前立腺体積の減少と残尿量、最大尿流量の変化には統計学的な相関はなかった。前立腺の大きさと排尿障害の程度に直接の関係がないことを再確認したことになり、前立腺肥大症の治療効果の判定の難しさがうかがわれる。

その他の超音波計測による parameter では大山ら¹⁰⁾の報告と同様に最大横断面積、最大横断面前後径、左右径はすべてわずかながら、しかし有意に減少した。前後径・左右径についてはほぼ同様に縮小したが、仮想円面積比(PCAR)についても変化がないという結果であった。仮想円面積比は前立腺横断面がいかに円に近いかを表現した parameter であり、1.0が正円を示し、大江らによれば0.75を境にそれを越えれば残尿が著しく増加するという⁶⁾。AE の投与により仮想円面積比が減少し排尿状態が改善することが期待されたが、AE による抗 androgen 療法では肥大前立腺は有意に縮小したものの全体の形態には変化がなかった。これは CMA での検討¹¹⁾と同様の結果であり、抗 androgen 剤では前立腺の形態に変化をきたすほどの縮小は期待できないということを示唆しているのかもしれない。また前立腺の形態に関するどの parameter も残尿量、最大尿流量の改善あるいは改善率と有意な相関を認めなかった。

今回の検討では副作用については問診と一般的な臨

床検査項目についてしか行わなかったが、臨床検査値のうちで変化を示したものはなく、副作用はほとんどなかったといつてよい。性機能低下についてはポテンツの低下が1名にあったのみで AE による抗 androgen 療法は性機能抑制が少ないという特徴を確認できた³⁻⁵⁾。

すでに述べてきたように前立腺の薬物療法の評価には高い客観性と普遍性が求められるが、その一方で熟練した泌尿器科医による評価も実際の臨床効果を知る上で欠くべからざるものである。今回の検討の総合評価では80%以上の主治医が排尿障害を改善したとして AE を前立腺肥大症の治療薬として有用なものとした。さらに安全性については90%以上が問題なしとした。この点からも AE の前立腺肥大症に対する非常に高い有効性が確認された。

結 語

前立腺肥大症患者 100 名に allylestrenol (AE) 50 mg/日の経口治療を行い、つぎの結果をえた。

1) 65名が16週間の投与を完了し、副作用により投与を中止したものは3名のみであった。

2) 自覚的な排尿困難度、夜間頻尿、最大尿流量、残尿量は有意に改善した。

3) 前立腺の体積および最大横断面の面積・左右径・前後径は有意に縮小したが、全体的な形態には変化はなく仮想円面積比にも有意な変化はなかった。

4) 超音波計測による前立腺の体積および形態の変化と最大尿流量、残尿量の改善には相関を認めなかった。

5) 副作用はほとんど認められず、1例にごく軽度の性機能の抑制がみられたが抑与中止により消失した。

6) 総合評価としては全般改善度で改善ありとしたもの、有用度で有用としたものが80%で、概括安全度では90%が安全と評価した。

7) 以上の結果より、allylestrenol は有効かつ安全な前立腺肥大症治療薬であることが確認された。

文 献

- 1) 小柴 健: 世紀末にも TURP は主役か. 日泌尿会誌 82: 1201-1205, 1991
- 2) Kane MM, Fields DW and Vaughan ED Jr: Medical management of benign prostatic hyperplasia. Urology (Suppl) 36: 5-12, 1990
- 3) 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レノ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
- 6) 熊本悦明, 山口康宏, 佐藤嘉一, ほか: Anti-androgen の性機能におよぼす影響—アリルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検比

- 較試験第Ⅰ報：夜間睡眠時勃起現象（NPT）測定による検討一。泌尿紀要 36：213-226, 1990
- 5) 熊本悦明, 山口康宏, 佐藤嘉一, ほか：Anti-androgen の性機能におよぼす影響—アリルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検法比較試験第Ⅱ報：自記式質問法による検討一。泌尿紀要 36：227-244, 1990
- 6) 大江 宏, 斎藤雅人, 田中重喜, ほか：前立腺肥大症の超音波診断（第2報）。前立腺肥大症の成り立ちと仮想円面積比。日超医論文集 24：217-218, 1978
- 7) 渡辺 決, 猪狩大陸, 海法裕男, ほか：超音波断層法による前立腺計測。西日泌尿 37：222-232, 1975
- 8) 高山秀則, 大城 清, 林 正：Allylestrenol による前立腺肥大症の治療。泌尿紀要 23：409-419, 1977
- 9) 山中英寿, 古作 望, 牧野武雄, ほか：アリルエストレノールの抗前立腺作用に関する基礎的, 臨床的研究。泌尿紀要 29：1133-1145, 1983
- 10) 大山正明, 谷藤 匠, 原口 忠, ほか：前立腺肥大症に対する Allylestrenol (Org AL-25) の臨床的検討—経直腸的超音波断層法による前立腺の形態, 重量の変化と排尿機能の変化について—。泌尿紀要 32：649-659, 1986
- 11) 鈴木和博, 一ノ瀬義雄, 橋本勝善, ほか：前立腺肥大症患者における抗男性ホルモン投与後の前立腺形態学的変化の観察—経直腸的超音波断層法を用いて—。泌尿紀要 36：557-560, 1990
- (Received on March 14, 1992)
(Accepted on April 14, 1992)
(迅速掲載)