

前立腺肥大症の保存的療法

—オキシセンドロンの臨床的検討と尿流量測定・超音波断層法による評価—

南大阪泌尿器科研究グループ（代表：栗田 孝教授）

近畿大学医学部泌尿器科学教室

秋山 隆弘・八竹 直・井口 正典

郡 健二郎・金子 茂男・松浦 健

永井 信夫・栗田 孝

国立大阪南病院泌尿器科

三 軒 久 義

国立泉北病院泌尿器科

塩 見 努

市立堺病院泌尿器科

坂 口 洋

市立岸和田市民病院泌尿器科

藤 永 卓 治

CLINICAL STUDIES, UROFLOWMETRIC
AND ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF OXENDOLON ON
BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

South Osaka Urological Collaborative Group

(Representative: Prof. T. KURITA)

Takahiro AKIYAMA, Sunao YACHIKU,

Masanori IGUCHI, Kenjiro KOHRI,

Shigeo KANEKO, Takeshi MATSUURA,

Noboru NAGAI and Takashi KURITA

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

Hisayoshi SANGEN

From the Department of Urology, Osaka-Minami National Hospital

Tsutomu SHIOMI

From the Department of Urology, Senboku National Hospital

Hiroshi SAKAGUCHI

From the Department of Urology, Sakai Municipal Hospital

Takuji FUJINAGA

From the Department of Urology, Kishiwada Municipal Hospital

65 patients with BPH were treated with 200 mg oxendolone (Prostetin®) given intramuscularly at the dose of 200 mg a week for 12 weeks. Subjective symptoms were improved in 58.8 % of these patients. Objective improvement was estimated by rectal palpation, uroflowmetry, residual urine volume measurement, urethrocystography, transrectal ultrasonography and endoscopy. Improvement of objective findings were observed to some extent in 35.0 % of the patients. But in almost all the patients no evaluable changes were noticed by uroflowmetry or ultrasonography. The changes in the subjective symptoms and objective findings in each case were compared, and a remarkable discrepancy was noticed between the two categories. It is suggested that the subjective improvement in these patients is not based on reduction of prostatic size.

Key words: BPH, Oxendolone, Uroflowmetry, Ultrasonography

緒 言

本邦で開発された 19-nortestosterone の誘導体であるオキシンドロン (Prostetin®) はその強力なアンチアンドロゲン作用¹⁾を基に前立腺肥大症に対し臨床応用され、その初期の治療成績の報告^{2,3)}以後広く泌尿器科臨床の場で普及しつつある。数年の経過をふまえたこの時点でわれわれ南大阪泌尿器科研究グループ (所属施設名を Table 1 に示す) は本剤の治療効果を改めて見つめ直す意味で検討を加えたのでその結果を報告する。

対 象 と 方 法

1981年10月以降 Table 1 に示す本研究グループ諸施設において前立腺肥大症と診断された82症例に対し本剤を投与し、その内正確な評価の可能であった65症例を対象とした。本剤投与量と方法は週1回 200 mg ずつ12週間筋肉内注射による連続投与を原則とし、クール終了後治療効果を判定した。

効果判定は、排尿困難・頻尿・残尿感などの自覚症状の改善度による判定にあわせ、触診・尿流量測定 (UFM)・残尿量測定・尿道造影法 (UCG)・経直腸的超音波断層法 (USG)・内視鏡検査のすべてあるいは一部による他覚的判定によった。これらの諸検査による判定基準は Table 2 に示し基準に達しない場合は不変とし、治療前ですでに正常である項目は評価の対象から除外した。なお尿流量測定の評価については当科にて独自に作成し常用しているノモグラム⁴⁾によった。自覚症状と他覚所見の評価結果はこれらを総合し改善、やや改善、不変の3段階に表示し、総合評価は自・他覚所見結果の組み合わせで4段階に表示した。

結 果

1) 治療成績

本剤による治療成績をまとめて Table 3 に示す。自覚症状に対する本剤の効果は65例中38例 (58.5%) にみられたが他覚所見による評価では60例中21例 (35.0%) に効果がみられたのみで、総合評価はやや有効以上が60例中27例 (45.0%) であった。自覚症状と他覚所見の推移がどう関連しているかを検討したが (Table 4)、改善とやや改善を一群にまとめて両評価の一致した症例は36例 (60.0%) で、とくに自覚症状が改善し他覚所見が不変という症例が19例 (31.7%) を占めた。

Table 1. 南大阪泌尿器科研究グループ所属施設名、担当責任者名と施行症例数

施設名*	担当責任者名	施行症例数
近畿大学医学部	栗田 孝	30
国立大阪南病院	三軒久義	4
国立泉北病院	塩見 努	5
市立堺病院	坂口 洋	7
市立岸和田市民病院	藤永卓治	5
市立貝塚病院	永井信夫	10
耳原病院	八竹 直	10
PL病院	松浦 健	4
松井病院	郡健二郎	4
阪和泉北病院	金子茂男	3
計		82

* いずれも泌尿器科 順不同

Table 2. 各種検査法による治療効果判定基準

検査名	改善度	評価
尿流量測定 (MFR)	2 ランク以上または正常域に改善 1 ランク以上改善	改善 やや改善
残尿量測定	50 ml 以上減少	改善
尿道造影法	斜位前立腺部尿道長 0.5 cm 以上短縮	改善
超音波断層法	最大横断面で前後径 X 左右径が 20 % 以上減少 同上 10 % 以上減少	改善 やや改善
内視鏡検査	前立腺部尿道長 0.5 cm 以上短縮	改善

Table 3. 治療成績

評価項目	改善度	全症例	大きさ別		
			大	中	小
自覚症状	症例数	65	14	22	29
	改善	20	3	9	8
	やゝ改善	18	4	6	8
	不変	27	7	7	13
他覚所見	症例数	60	13	20	27
	改善	4	1	2	1
	やゝ改善	17	5	7	5
	不変	39	7	11	21
総合評価	症例数	60	13	20	27
	著効	2	1	1	0
	有効	7	1	4	2
	やゝ有効	18	3	7	8
	無効	33	8	8	17

有効率 { 自覚症状：58.5%
他覚所見：35.0%
総合評価：45.0%

Table 4. 自覚症状と他覚所見の関連性

自覚症状	他覚所見		
	改善	やゝ改善	不変
改善	2	5	11
やゝ改善	2	7	8
不変	0	5	20

Table 5. 年齢と治療成績

総合評価	74歳以下 (N = 37)	75歳以上 (N = 22)
著効	1	1
有効	2	5
やゝ有効	13	5
無効	21	11
有効率	43.2%	50.0%

Table 6. 投与量と治療成績

200 ㎎ 群				
	自覚症状 (N = 57)	他覚所見 (N = 53)	総合評価 (N = 53)	
改善	17	1	著効	0
やゝ改善	16	15	有効	6
不変	24	37	やゝ有効	16
			無効	31
有効率	57.9%	30.2%	41.5%	
400 ㎎ 群				
	自覚症状 (N = 8)	他覚所見 (N = 7)	総合評価 (N = 7)	
改善	3	3	著効	2
やゝ改善	2	2	有効	1
不変	3	2	やゝ有効	2
			無効	2
有効率	62.5%	71.4%	71.4%	

Table 7. 下部尿路疾患合併症例の成績

	自覚症状 (N = 19)	他覚所見 (N = 17)	総合評価 (N = 17)	
改善	6	0	著効	0
やゝ改善	5	7	有効	3
不変	8	10	やゝ有効	4
			無効	10
有効率	57.9%	41.2%	41.2%	
	* 合併症 { 前立腺炎, 前立腺結石			7例
	膀胱炎			7
	神経因性膀胱			5
	膀胱結石			1

Table 8. 本剤投与後の転帰

治療法	症例数
経過観察（非投薬）	2
他の保存的療法	24
手術療法*	14
通院中断	7
計	47

* 前立腺被膜下摘除術
TUR-P

年齢、投与量、前立腺腫の大きさ、他の下部尿路疾患合併有無などが本剤の効果におよぼす影響をみた。まず年齢を74歳以下と75歳以上の二群に分けるとおのおの43.2%、50.0%の有効率で高齢者でやや良好であるが有意の差ではない (Table 5)。投与量は今回は原則として1回200 mg としたが、一部に400 mg 投与した症例がありこの二群で成績を比較した。自覚症状の改善は両群に有意差はなく他覚所見・総合評価では400 mg 群で有効率が有意に高い (総合評価で W-test の $Z_0=2.19$, Table 6)。前立腺の大きさを触診、UCG、USG、内視鏡所見で大・中・小の三群に分けてその成績を比較すると (Table 3)、小さい群ほど自覚症状と他覚所見の改善度に解離がみられ他覚所見の改善が不良であった。他覚所見の成績は大・中・小でおのおの46.2%、45.0%、22.2%の改善率であった。今回の症例には Table 7 の下欄に示した各種下部尿路疾患を合併する症例が含まれこれらの群での成績を念のために検討したが、自・他覚、総合がおのおの57.9%、41.2%、41.2%の有効率で全症例での成績 (Table 3) とほとんど一致し合併疾患およびその推移が本剤の効果を大きく左右している可能性は否定してよい。

本剤投与後の転帰を正確に確認された47名についてみると、一応非投薬で治癒とみなされるのは2例でいっぽう本剤の効果はなく手術療法をおこなった症例は14例 (29.8%) にのぼる (Table 8)。

2) 尿流量測定, 超音波検査による検討

今回の評価項目中には自覚症状, 触診所見, 内視鏡所見, 尿道レ線所見など定量評価が困難で時に主観の入る項目も含まれる. そこで客観性が高く定量的解析の容易な尿流量測定 (UFM), 経直腸の超音波断層法 (USG) により本剤の前立腺縮小効果のできるだけ正確な評価を試みた.

UFM による治療効果判定結果を前立腺の大きさ別の結果を含め Table 9 に示した. 前項で用いた評価基準では本剤により改善をみた症例は皆無のため本項では基準をやや緩和しかつ段階分けを細かくして観察した. なお, 排尿量が 200 ml 未満のもの, 投与前より正常域のものは除外した. MFR が 0.5 ランク以上改善したものを有効と規定すると大・中・小各群の有効率はそれぞれ 80.0%, 57.1%, 22.2% となり大きいものほど改善率がよい傾向であった. さらに UFM 上の改善と自覚症状の改善が一致する程度をみたところ, やや有効 (やや改善) を有効 (改善) に含めて 30 例中 13 例, 43.3% の一致率にすぎなかった (Table 10). とくに目立つ点は自覚症状の改善をみたもの 19 例中 UFM 上排尿障害の改善をいささかも認めないものが 12 例に達することである.

つぎに USG 上の前立腺の大きさの推移を観察した 9 症例につき Fig. 1 に結果を示した. 今回の評価基準に用いた最大前後径×最大左右径の指標は最大横断面積と比例し, 前立腺の大きさをほぼ反映すると考えられる. 9 例中 7 例でこの値は減少しているが, 合併した前立腺炎の推移による影響の否定し切れない

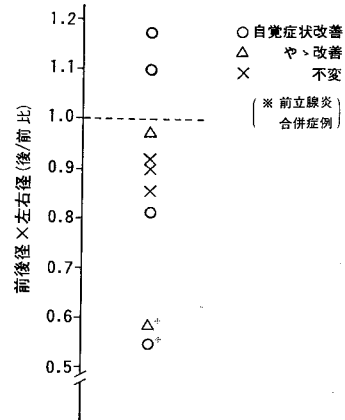


Fig. 1. 超音波計測による前立腺の大きさの変化および自覚症状推移との相関

2 例 (Fig. 中※印) を除けば増大したようにみえる 2 例を含めたほかの 7 例の変動幅は 20% 以下で, 評価症例数の少ないことと考え合わせ本剤の前立腺縮小効果に断を下すには至らなかった. また, 自覚症状の推移との関連もまったくみられない.

考 察

本剤の前立腺肥大症に対する効果は, 内分泌学的機序による前立腺腫縮小効果に基づくものとされている. これは従来の保存的治療薬剤の作用機序とはまったく異なる画期的なもので, 排尿困難の自覚的改善も前立腺腫の縮小によってもたらされる, すなわち手術適応症例の内あるものは本剤投与で内科的に治療しえ, 外科医の存在がおびやかされるほどの効果が期待された.

そこで, 今回の検討では自覚症状と他覚所見の関連性に重点をおき, とくに他覚的改善の有無を可及的客観性の高い評価法でとらえるために UFM と USG を選び, それらによる改善度ならびにその自覚症状推移との相関を細に検討してみた. その結果, 自他覚所見の推移はかならずしも一致をみずとくに小腺腫症例でその解離が目立った. さらに, UFM 上は大腺腫ほど改善の度合いは大きい傾向であったがその推移は自覚症状の推移とまったく関連がみられず, いっぽう USG 上の前立腺サイズの推移も自覚症状の推移とはまったく無関係であった. このことから本剤による自覚症状の改善は腺腫縮小にもなう根治的なものとの解釈は困難で, 従来の保存的治療剤の類型という印象をまぬがれない⁵⁾. 自覚症状に関してはその改善率が 58.5% とある程度評価してよい成績と考えられたが, 前立腺重量の測定が正確におこなえる⁶⁾ USG により前立腺炎合併症例を除いてはその縮小効果を明確にし

Table 9. Uroflowmetry (UFM) による治療効果判定

MFR 改善度	大 (N = 5)	中 (N = 7)	小 (N = 18)
1.5 ランク以上	0	0	0
1 - 1.5 ランク	2	3	2
0.5 - 1 ランク	2	1	2
0.5 ランク以下	1	1	4
増悪	0	2	6
有効率*	80.0%	57.1%	22.2%

* 有効 0.5 ランク以上改善

Table 10. UFM と自覚症状の相関

自覚症状	UFM		
	有効*	やや有効**	無効***
改善	2	0	8
やや改善	4	1	4
不変	1	4	6

* 1 ランク以上改善

** 0.5 - 1 ランク改善

*** 0.5 ランク以下改善, 増悪

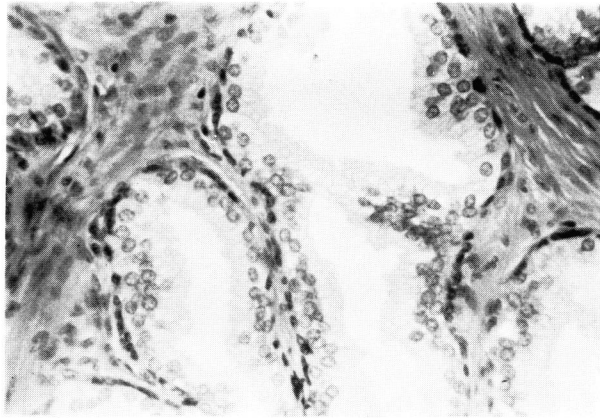


Fig. 2. オキシセンドロン投与後の前立腺組織所見 (HE 染色)

えなかったこと、ならびに本剤投与後の転帰が手術療法をまぬがれることのもっとも期待されてよい小腺腫例を含め必ずしも満足できず TURP などの手術療法が約30%になされていることともあわせ、本剤の考えられている効果発現機序を今回の検討からは立証するに至らなかった。もっとも今回の方法では大部分の症例の投与量が200 mg/週であり、400 mg/週投与で良い結果をえたとする報告^{3,6)}や200 mg/週投与では自覚症状の改善のみで400 mg/週投与で他覚所見の改善も期待しうるとする報告⁷⁾から考え、投与量が有効量に達せずあきらかな縮小効果がえられなかった可能性が推察される。

このことは、系統的検索を欠くため本結果での提示を避けたが本剤投与後の前立腺組織像の観察からもうかがわれる。本剤投与により前立腺腫の腺組織を中心として退行変性がみられるとする報告⁸⁾や、組織型により本剤の効果が差異が認められ間質増生型、混合型で導管化生(移行上皮化生)が高頻度にみられるという報告⁷⁾があるが、今回クール終了後前立腺摘除術をおこなった症例の組織所見を検討したところ退行変性を示唆する所見とされる腺上皮細胞の丈の平低化、腺腔内への上皮細胞脱落・変性などはほとんどみられず、Fig. 2 の症例のように reserve cell (bud cell) の扁平上皮化生亢進というむしろ腺性肥大の進行を抑制していない像もみられ、しいていえば今回の症例では本剤投与していない前立腺肥大症症例に比して平滑筋組織の占める比率が腺組織に対して多い印象であったのが本剤の影響かも知れない。いずれにせよ投与前の組織像との対比を欠くため結論は下せないが、友吉ら⁸⁾は週400-600 mg 群で著明な変化をみておりこの点からも今回の投与量には再検討の余地が示唆される。

結 語

前立腺肥大症65症例でオキシセンドロン(Prostetin®)200 mg/週を12回投与した。自覚症状の改善は58.5%にみられ、いっぽう他覚所見の改善は35.0%にみられた。UFM, USG による検討を含め自・他覚所見の推移に相関はみられず、本剤の前立腺腫縮小効果も明確にしえなかった。投与量の再検討が今後の問題と考える。

文 献

- 1) 増岡通夫・正木恒男・中山 亮: 16 β -Ethyl-17 β -hydroxyestr-4-en-3-one (TSAA-291) および 16 β -isopropyl-17 β -hydroxyestr-4-en-3-one (TSAA-272) の antiandrogenic 作用について。日内分泌会誌 47: 753, 1972
- 2) 志田圭三・柴山勝太郎・古谷信雄・浦野悦郎・高橋博明・加藤宣雄: 前立腺肥大症に対するステロイド性アンチアンドロゲン剤の応用。泌尿紀要 25: 841~852, 1979
- 3) 吉田 修・岡田謙一郎・志田圭三・近藤 厚・斉藤 泰・辻 一郎・熊本悦明・折笠精一・島崎 淳・三矢英輔・黒田恭一・大森弘之・仁平寛巳・百瀬俊郎・佐久間 昭: 二重盲検法による TSAA-291 の前立腺肥大症に対する臨床効果の検討。泌尿紀要 25: 1077~1108, 1979
- 4) 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
- 5) 栗田 孝・八竹 直・秋山隆弘・南 光二: 排尿障害に対する保存的治療について。特にツムラ八味地黄丸の検討。泌尿紀要 25: 395~404, 1979
- 6) 斉藤雅人・渡辺 決・大江 宏・伊達成基: 前立

腺肥大症に対する TSAA-291 の使用経験 (第2報). 超音波計測による45例の治療効果判定について. 泌尿紀要 28: 233~240, 1982

- 7) 志田圭三・吉田 修・岡田謙一郎・近藤 厚・中野信吾・島崎 淳・黒田恭一・新島端夫・大森弘之・仁平寛己・瀬戸輝一: 前立腺肥大症に対するアンチアンドロゲン剤 (TSAA-291) の臨床治験. 週 200 mg, 400 mg, 600 mg 投与の比較. 泌尿紀

要 26: 353~367, 1980

- 8) 友吉唯夫・岡田謙一郎・吉田 修・沢田真治・川路尚徳: Anti-androgen 剤の前立腺肥大症にたいする効果の病理組織学的研究. TSAA-291 投与前後の前立腺生検像の比較検討. 泌尿紀要 25: 471~484, 1980

(1983年1月31日迅速掲載受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

健保略称 強ミノC

●作用

抗アレルギー作用, 抗炎症作用, 解毒作用, インターフェロン誘起作用, および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量

1日1回, 1管 (2ml, 5ml, または20ml) を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。

慢性肝疾患には, 1日1回, 40ml を静脈内に注射。年齢, 症状により適宜増減。

●適応症

アレルギー性疾患 (喘息, 蕁麻疹, 湿疹, ストロフルス, アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒, 薬物過敏症, 口内炎。

慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管
※使用上の注意は, 製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には

グリチロン 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

社

合資会社 ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区四谷3-2-7