

前立腺肥大症に対する Lisuride hydrogen maleate (SH-1072) の臨床効果：治療成績と作用機作に関する考察

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

岡田謙一郎・山内 民男・大石 賢二

橋村 孝幸・川村 寿一・吉田 修

EVALUATION OF CLINICAL EFFECT OF LISURIDE HYDROGEN MALEATE (SH-1072) ON BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY: ON THE CLINICAL RESULTS AND MECHANISM OF ACTION

Kenichiro OKADA, Tamio YAMAUCHI, Kenji OISHI,
Takayuki HASHIMURA, Juichi KAWAMURA and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida, M.D.)

Lisuride hydrogen maleate (LHM, SH-1072), a dopaminergic agonist and therefore an inhibitor of prolactin (PRL) secretion, were administered to 12 patients with mild to moderate BPH in order to evaluate the clinical effectiveness. LHM was administered 75 or 150 mcg/day, po, for 20 weeks on the average.

The status of micturition evaluated by score points and nocturnal frequency of urination was significantly improved, whereas objective responses such as on the amount of residual urine, size of the prostate gland, findings of urethrocystography and the length of prostatic urethra measured on the film were minimal. Serum PRL level have been reduced significantly through the therapy, and testosterone were unchanged.

The mechanism of action of the agent on BPH and the surrounding tissue was discussed; reduced androgen effect on the prostate through lowering of PRL and anti-alpha-adrenergic activity or the effect through prostaglandin on the gland, the bladder neck and the posterior urethra would mitigate the symptoms.

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Prolactin, Lisuride hydrogen maleate, SH-1072, Dopaminergic agonist

は じ め に

前立腺に対するプロラクチン (PRL) の生理的作用についてはいまだ不明の点も多いが、直接または間接に positive な作用をおよぼすことは古くから示唆されてきた^{1,2)}。近年、前立腺肥大症組織のアンドロ

ジェン依存性が実証され、同時に PRL とアンドロジェンの前立腺における協調作用が徐々にあきらかにされていく過程で、血中 PRL 低下をもたらす薬剤を用いて肥大症を治療する可能性も示唆されるようになった。

今回われわれは、そのような薬剤のひとつである

Lisuride hydrogen maleate (LHM, SH-1072) を用い、本邦で初めて前立腺肥大症患者に投与する機会を得たので、その治療成績を報告する。さらに内分泌検査の成績を紹介し、文献的に本剤の肥大症治療薬としての作用機作や、その適応について考察する。

薬 剤

SH-1072 は一般名で Lisuride hydrogen maleate (LHM) と呼ばれ、1963 年 Zikan and Semonsky によって合成されたイソリゼルギン酸誘導体で、図に示すような構造式を持つ (Fig. 1)。

本剤は構造上麦角アルカロイドに分類される薬剤で、一連の動物実験からドーパミン作用、抗セロトニン作用、および抗アドレナリン作用やプロラクチン低下作用などを有することが確かめられている³⁾。

試験に用いた SH-1072 は 1 錠中に LHM 25 μ g を有する白色の経口剤で、日本シェーリング株式会社より提供された。

対 象

1983 年 7 月から 1984 年 6 月までの期間に、京都大学病院泌尿器科外来を受診した stage I および II の前立腺肥大症患者 12 名を対象とした。

患者の年齢は 55~86 歳、平均 70 歳で、4 例が高血圧、糖尿病などの合併症を有していたがいずれも軽症で、排尿状態に影響を与える薬剤は投与されていないことを確めた。

試 験 方 法

1. 投与量と投与方法

SH-1072 (LHM 25 μ g 錠) を 1 日 3 回毎食後服用

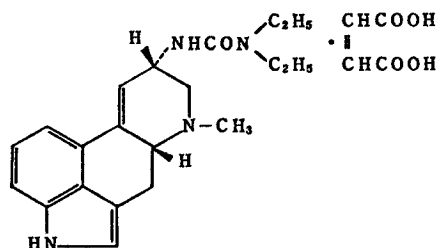


Fig. 1. The structural formula of LHM
common name: Lisuride hydrogen
maleate (LHM)
chemical name: N-(D-6-methyl-8-
isoergolinyl)-N', N'-diethyl-urea-
hydrogen maleate

させた。投与量と症例の内訳は下記のごとくである。

- 1) 75 μ g/day 6 例
- 2) 75 μ g $\rightarrow$ 150 μ g/day 3 例
- 3) 150 μ g/day 3 例

投与は原則として 2 週間分とした。投与期間は 5~39 週におよび、平均 20 週であった (Table 1)。

2. 検査項目と検査方法

投薬時は、薬剤とともに診療手帖を手渡し、服薬状況のチェックと排尿回数を記載させ、次回来院時に回収して問診の結果とともに所定の治療経過表に記載した。

検査項目、方法、効果判定は下記のとうりであり、他の前立腺肥大症治療薬の臨床試験でわれわれが用いた方法に準じたが、詳細は別著に譲る^{4,5)}。

1) 臨床効果判定検査

A. 排尿状態

①排尿開始までの時間、②排尿持続時間、③尿線の状態、④排尿時の努責の状態、の 4 項目について「1. 障害のまったくない状態」から、「5. 障害のもっとも強い状態」まで問診結果からそれぞれ 5 段階に分け、2 週毎に 4 項目の平均点で排尿状態を評価した。

B. 排尿回数 (夜間)

経験から夜間排尿回数のほうが信頼しうるので、これを指標とした。患者の記載をもとに、2 週間毎に平均夜間排尿回数/日を算出して推移を観察した。

C. 残尿量

4 週毎に残尿を測定し、その実測値で投与前の基礎値と比較した。

D. 尿流計測

京大式尿流量計を用い、4 週毎に尿流測定をおこなったが、ほぼ等しい排尿量で投与前後の比較が可能であったのは 2 例に過ぎず、欠落値が多いためこの項目は参考にするにとどめ、臨床効果の総合判定項目からは除外した。

E. 触診所見直

直腸指診により、前立腺腺腫の大きさを縦径「1.5 cm」から 1 cm ごとに「5.6 cm 以上」の 5 段階に分け、4 週毎に経過表に記載した。

F. 尿道膀胱造影

投与前および投与開始 12 週毎 (もしくは投与終了時) に、斜位 45 度の一定の条件下で通常の尿道膀胱造影をおこない、次の 5 項目について「1. 正常」、「2. 軽度の変化」、「3. 中等度の変化」、「4. やや高度の変化」、「5. 高度の変化」の 5 段階に分けて評価し、その平均値を評価点として比較した。

着目した項目は、①尿道前立腺部の延長、②圧迫、

岡田・ほか：前立腺肥大・LHM

1) 0: before administration 12: 12 weeks after administration 24: 24 weeks after administration, If administration period is less than the evaluation time, the findings of the latest examination are indicated. The time is shown in parenthesis. 2) The evaluation points in the items of A (micturition status) and F (findings of UCG) were calculated according to the criteria ranked from 1 to 5, respectively. See the text. 3) **: significant at $p < 0.01$. *: significant at $p < 0.05$, +: $p < 0.1$, respectively, by paired student t test, in comparison with the pretreatment value. When the signals are in the parenthesis, they mean aggravation. 4) UCG: urethrocytography, PU: prostatic urethra measured on the UCG film. See the text. 5) The definition of improvement in general clinical effect is as follows: +++ ; markedly improved, ++ ; moderately improved, + ; slightly improved, ± ; unchanged and - ; aggravated.

③偏位の程度、および、④腺腫の膀胱内突出の状態、⑤膀胱辺縁の不整の程度（肉柱形成の程度）の5項目である。

G. 前立腺部尿道の距離

尿道膀胱造影写真上で、自在尺で内尿道口から精阜上端までの長さを計測してこれを前立腺部尿道の距離とし、実測長（mm）で投与前後の比較をおこなった。したがって、実際の前立腺部尿道の距離にくらべて約1cm短い。

2) 副作用の検討

本剤投与によってもたらされる副作用を下記のごとくチェックした。

自覚症状については、来院時毎に問診により、悪心、嘔吐、食欲不振の有無などくに消化器症状に注目した。

他覚的には、定期的な血圧測定のほか、検尿、末梢血血球検査とともにルーチンの血液生化学検査をおこなって肝・腎機能、空腹時血糖値の検索や、血清酸フォスファターゼを測定して万一の悪性化をモニターした。

3) 内分泌学的検査

本剤の投与前、および原則として投与開始後4～6週毎に血中テストステロン、ゴナドトロピン、および低下の予測されるプロラクチンの測定をいずれもRIA法によっておこない、その推移を検討した。

3. 効果判定

前述の効果判定検査項目A～G（ただしD尿流測定は除く）について測定値もしくは評点化した所見を、12週毎に投与前のそれと比較して各症例の臨床効果を判定した。自他覚所見の改善の程度を総合的に判定し、全般改善度を、①著効（卅）、②有効（卅）、③やや有効（+）、④不変（±）、⑤悪化（-）の5段階とした。

そのほかに、各検査項目で12週毎に、対応ありのt検定（paired student t-test）をおこなって12例全体について投与前の所見と比較検討した。

結 果

1. 治療成績

患者12例の治療成績は表に一括した（Table 1）。

前述のとおり、12例中6例はSH-1072を1日3錠（75μg）のまま、3例は75μg投与から150μg/日に増量、残る3例は150μg/日を継続投与した。自他覚所見の総合的な判定をもとにした全般改善度でみると、投与12週後（ただし2例はそれぞれ6、8週後）には12例中著効1例を含む8例（67%）にやや有効以上の

効果がみられたが、4例（33%）は不変もしくは悪化した。また12週以降も投与を継続した9例の24週後（ただし2例はそれぞれ16、17週後）の評価では、12週後の所見にくらべてさらに良好化したものは3例（不変→やや改善2例、やや改善→中等度改善1例）にすぎず、2例は中等度改善のまま、残る5例は悪化傾向を示し、投与期間を延長しても改善傾向は顕著でないと考えられる。

いっぽう投与量との関係を見ると、少数例のためあきらかな量反応効果は指摘できないが、75μg/日投与よりも倍量投与の方が改善の程度は若干高いようである。

投与量に関係なく、12例を一括した項目別改善度をみると、表でみるとおり、投与前にくらべて有意の改善を示したのはA. 排尿状態（対応ありのt検定で、12、24週後とも $p<0.01$ で有意の改善、以下同じ。）とB. 夜間排尿回数（24週後に $p<0.05$ で有意の改善）で、事実両項目とも12例中9例（75%）になんらかの改善がみられた。しかも、これらの症状改善を経時的にみると、多くは投与開始2～4週後にはすでに見られ、8～12週にはピークに達することが分った。

自覚症状の改善にくらべ、他覚的所見の改善はあきらかでなく、24週後に触診所見で腺腫の縮小傾向を認めたが（ $p<0.1$ 、ただし投与前値と比較した対応ありのt検定）、F. 尿道膀胱造影所見や、フィルム上で測定したG. 前立腺部尿道の距離の比較では、この所

Table 2. Uroflow study before and after treatment with LHM

	case	time		after admin	
		before	12whs	24whs	
urine volume (ml)	No.10 KU	110	290	—	
	No.11 TI	230	200	220	
voiding time (sec)	10	34	42	—	
	11	38	34	44	
residual urine volume (ml)	10	8	50	—	
	11	52	21	72	
average flow rate (ml/sec)	10	3.2	6.9	—	
	11	6.1	5.9	5.0	
maximum flow rate (ml/sec)	10	9.5	14.5	—	
	11	8.8	10.8	8.8	

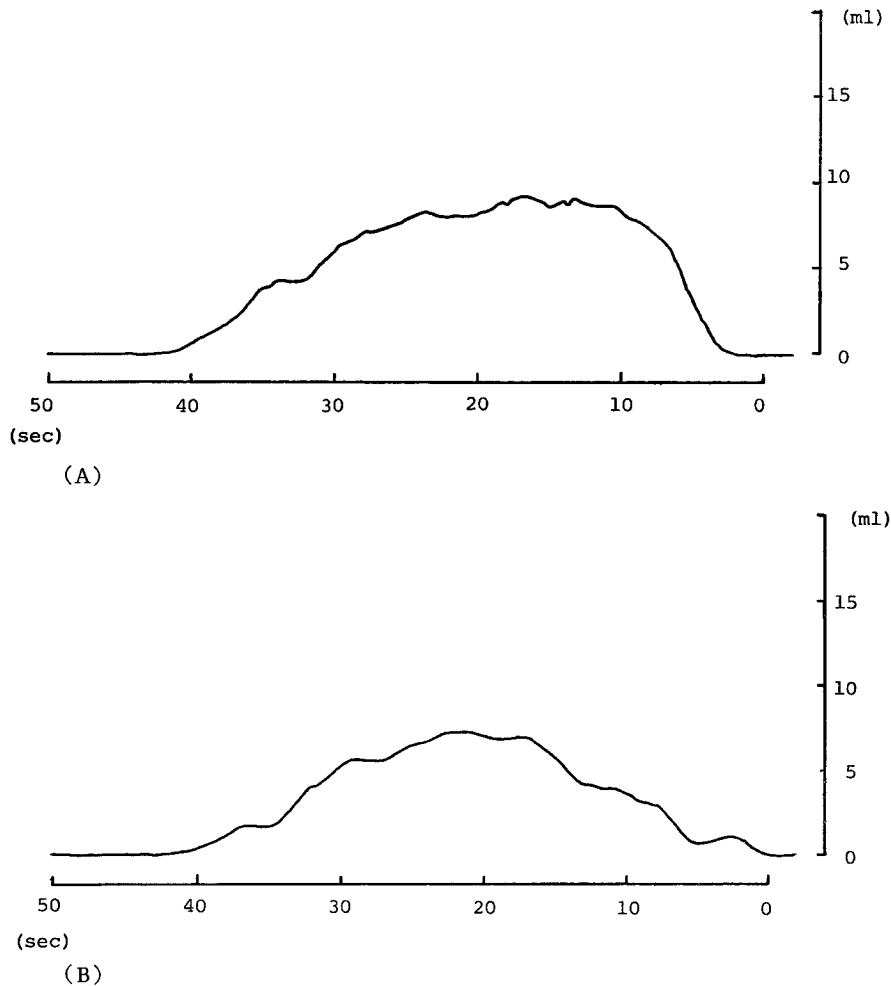


Fig. 2. Uroflowmetrogram of case 10 before (A) and 24 weeks after administration of LHM (B). Compare to Table 2.

見は反映されなかった。また C. 残尿量の比較でも減少はみられず、2 例（症例10および11）で投与前後および経過中におこなった D. 尿流測定においても、自覚症状の推移とは比較的よく相関するものの、尿量の相違もあってあきらかな改善は指摘できなかった (Fig. 2 (A) & (B), Table 2).

2. 内分泌学的検査

血中テストステロン値は、測定した11例では本剤の長期投与によってもほとんど影響を受けなかった (Fig. 3).

投与前後の比較が可能であった8例の血中ゴナドトロピン値は、個体差が大きく明確な結論はくたしえないが、2例で FSH の上昇、他の2例で LH, FSH とも著増、4例が不変であった。したがって、全体としては表に示すごとく、本剤の長期投与によって上昇

傾向がみられた (Table 3).

血中プロラクチン (PRL) 値は、予測されたとうり前後の対応した8例であきらかに低下したが、長期連用によって作用が増強される傾向は見られなかった (Fig. 4, Table 4).

なお対象症例12例の値が果して対照群とくらべて高

Table 3. Changes of blood gonadotropin (mIU/ml) after administration of LHM

	before	after 12wks	after 24wks
LH	19.2±11.6	42.0±32.3	49.3±30.5
FSH	22.4±13.06	46.3±46.37	60.1±50.72

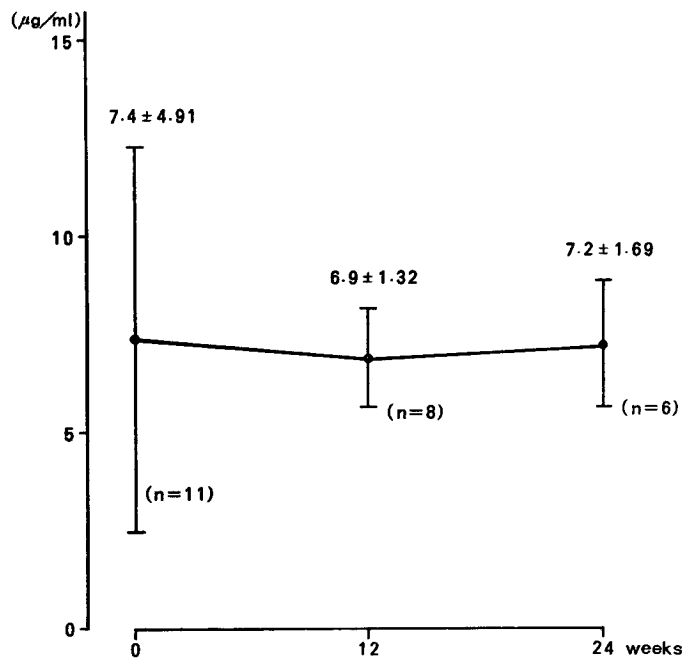


Fig. 3. Changes of plasma testosterone level after administration of LHM

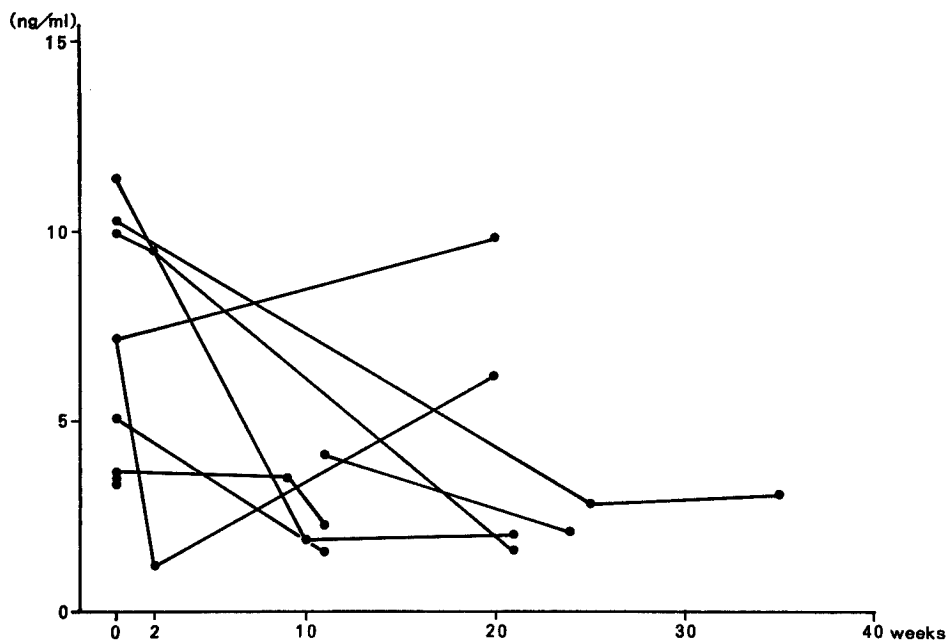


Fig. 4. Changes of serum prolactin level after administration of LHM

値であるかいないか、また PRL 低下率と治療効果との相関などについては不明である。

3. 副作用

12例中1例 (case 4) で、服薬により頑固な後頭部

痛をきたした。減薬、休薬、再開を繰り返した後、本剤に起因すると認められたため7週間で投与を中止した。

しかし他の11例では平均20週にわたる長期服用にも

Table 4. Comparison of serum prolactin level before and after administration of LHM in 8 patients

before administration	after administration
7.33±3.02 (mcg/ml)	3.76±2.67 (mcg/ml) *

* significantly lowered PRL at $p < 0.001$, by paired student t-test

かわらず、自覚的に異常はまったく認められなかった。

考 察

プロラクチン (PRL) の向前立腺作用は、動物では比較的良く解明され、リセプターを通じての直接作用のほか⁶⁻⁸⁾、アンドロジェンを介しての間接作用、すなわち両者の協調作用によることが知られている⁹⁻¹²⁾。

ヒト前立腺、ことに肥大病の発症や腺腫の増殖に PRL がどのように関与しているかはあきらかでないが、動物実験における多数の報告からも、PRL がその過程で深く関与している因子のひとつであることが推定される。Giuliani ら¹³⁾ (1979) は、前立腺肥大病患者では未治療前立腺癌患者について、下垂体 PRL 分泌予備能が昂進していることを確めており、Ron ら¹⁴⁾ (1981) は肥大病組織中には血中のそれよりも 3～4 倍高濃度の PRL が存在していることを指摘している。このような事実も、PRL が肥大病の成り立ちに関与して、また動物実験における諸成績から容易に推定されるように、PRL の抑制は少なくとも前立腺の増殖に歯止めをかけるであろうと考えられる。しかしそれは血中 PRL 値の低下を図るものであるよりも、Giuliani らの指摘するように、中枢に作用し PRL の分泌を抑制する薬剤でなくてはならぬ。肥大病患者群と対照群の間に、血中 PRL 値自体にはほとんど差をみないからである¹³⁾。

すでに1976年、Farrar and Pryor¹⁵⁾ は ergot 誘導体である bromocriptine (CB 154) を用いて肥大病の治療を試み良好な成績を得たことを報告し、追試とともに本剤の正常ないしは肥大した前立腺に対する薬理作用や組織にもたらされる影響などが検討されてきた¹⁶⁻¹⁸⁾。

試験に用いた LHM は bromocriptine と同様、麦角アルカロイドに属するもので、ドーパミン作用によって、下垂体前葉からの PRL 分泌を抑制することが実証されている。Giuliani ら¹⁹⁾ (1982) は 10 例の患者に LHM を投与し、PRL の低下とともに、排尿回数の減少、UPP において continence zone の

短縮および最大尿道圧の低下を認めたことをすでに報告している。

われわれも、12例の前立腺肥大病患者に本剤を投与して、血中 PRL 値の有意の低下とともに、排尿状態スコア、夜間排尿回数の有意の減少を認めた。しかもこれら自覚症状の改善は投与開始 2～4 週後比較的早期にみられること、改善度はある程度量反応的であろうが時間依存的ではないことなどが示唆された。

しかし自覚症状のあきらかな改善にかかわらず、他覚的検査所見で改善所見が乏しかったのは、必らずしも投与量が Giuliani ら (600 μ g/日投与) にくらべて低かったことによるのではないと考える。彼らの臨床試験や前述の bromocriptine による治療成績が示すところ、この種の薬剤で改善のみられるのは自覚症状とウロダイナミック検査所見に限られており、残尿量や前立腺の性状はほとんどの場合不変である。しかも前者の改善は、PRL の低下が直接もたらすのではなく、別の薬理作用にもとずくとの考え方が有力である。

膀胱頸部および後部尿道には α -adrenergic receptor があり、この刺激によって緊張が保たれていることはよく知られているが、前立腺組織内にも α -receptor が存在し²⁰⁾、前立腺の内圧を保っていることがあきらかにされた。しかも、前立腺肥大病組織には正常前立腺組織よりも単位重量当りでより豊富に α -receptor が存在し²¹⁾、 α -blocker の投与でいわゆる prostatism の症状改善が得られることもわかってきた^{22,23)}。

LHM のような ergot 誘導体はさまざまな程度の抗 α -アドレナリン作用を有しており^{3,16)}、これが自覚症状の改善をもたらし一助となったことは否定できない。

あるいは本剤の排尿状態改善作用が、Rolland ら¹⁸⁾ のように、prostaglandin E₂ の低下を介しての作用によるかもしれないが、いずれにせよ、本剤の前立腺肥大病に対する治療効果は、恐らく PRL 低下にもとずく内分泌学的作用と、前立腺、膀胱頸部、後部尿道への直接作用との協調効果によるのではないかと推察される。LHM は、副作用もほとんどなく長

期投与にも耐えうるが、われわれの経験や文献的考察によってもそうであったように、自覚的改善はあきらかであっても他覚的改善に乏しいことから、対症治療薬の域を出ないと判定せざるをえない。より根治的薬剤、たとえばさまざまなアンチアンドロジェン剤との併用は治療モデルのひとつか、と考える。

ま と め

12例の軽症～中等症前立腺肥大症患者に、ドーパミン作働薬である LHM 75～150 μ g/日を投与し、排尿状態、夜間排尿回数などの評価項目で推計学的に有意な症状の改善をみた。

投与後血中プロラクチン値の低下を認めたが、本剤の臨床効果は、このほかに、本剤の抗 α -アドレナリン作用に由来するであろうと、文献上からも示唆された。

対症治療薬としては卓越した効果を持っており、本剤とアンチ・アンドロジェン剤との併用は合理的な治療法と考える。

文 献

- 1) Huggins C and Russel PS : Quantitative effects of hypophysectomy on testis and prostate of dogs. *Endocrinology* 39: 1～7, 1946
- 2) Grayhack JT, Bunce PL, Kearns JW and Scott WW : Influence of the pituitary on prostatic response to androgen in the rat. *Bulletin Johns Hopkins Hosp* 96: 154～163, 1955
- 3) Horowski R : Pharmacological effect of Lisuride and their potential role in future research. In *Lisuride and other dopamine agonists*, Calne DB, Horowski R, McDonald JM and Wuttke W Eds, pp 127～139, Raven Press, New York, 1983
- 4) 吉田 修・岡田謙一郎・久世益治・伊東三喜雄・中川清秀・福山拓夫・高橋陽一・山内民男・山下 翫世・伊藤 坦・藤田 潤・松尾光雄・高山秀則・大城 清・田中陽一・加藤篤二 : SH 582 (Gestonorone caproate) の前立腺 肥大症に対する臨床効果 —二重盲検法による Paraprost との効果比較検討—。臨床評価 8: 481～516, 1980
- 5) 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・仁平寛己・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
- 6) Aragona C and Friesen HG : Specific prolactin binding sites in the prostate and testis of rats. *Endocrinology* 97: 677～684, 1975
- 7) Barkey RJ, Shani J, Smit T and Barzilai D: Specific binding of prolactin to seminal vesicle, prostate and testicular homogenates of immature, mature and aged rats. *J Endocrinol* 74: 163～173, 1977
- 8) Witorsch RJ : Immunohistochemical studies of prolactin binding in sex accessory organs of the male rat. *J Histochem Cytochem* 26: 565～580, 1978
- 9) Farnsworth WE and Gouder MJ : Prolactin and prostate cancer, *Urol* 10: 33～34, 1977
- 10) Bosel RW and Shain SA: Aging in the AXC rat : Androgen regulation of prostate prolactin receptors. *J Androl* 1: 269～276, 1980
- 11) Yamanaka H, Kirdani RY, Saroff J, Murphy GP and Sandberg AA Effects of testosterone and prolactin on rat prostatic weight, 5 α -reductase, and arginase. *Am J Physiol* 229: 1102～1109, 1975
- 12) Helmreich D and Altwein JE : Effect of prolactin and the antiprolactin bromocriptine on the testosterone uptake and metabolism in androgen sensitive and insensitive canine organs. *Urol Res* 45: 101～105, 1976
- 13) Giuliani L, Pescatore D, Martorana G, Giberti C, Barreca T and Rolandi E: Increased serum prolactin pituitary reserve in patients with prostatic neoplasms. *Br J Urol* 51: 390～392, 1979
- 14) Ron M, Fich A, Shapiro A, Caine M and Ben-David M : Prolactin concentration in prostates with benign hypertrophy. *Urol* 17: 235～237, 1981
- 15) Farrar J and Pryor JS The effect of bromocriptine in patients with benign prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 48: 467～474, 1976
- 16) Shapiro A, Ron M, Caine M and Kramer J : The pharmacological action of bromocriptine on the human prostate. *Urol Res* 8: 25～29, 1980

- 17) Bartsch G, Oberholzer M and Rohr HP: The effect of antiestrogen, antiandrogen, and the prolactin inhibitor 2 bromo- α -ergocriptine on the stromal tissue of human benign prostatic hyperplasia. Correlation of stereological data and plasma hormones. *Invest Urol* **18**: 308~312, 1981
- 18) Rolland PH, Martin PM, Serment G, Roulier R and Rolland AM: Human benign prostatic hypertrophy: Role of prostaglandin E₂ and its relationship to bromocriptine therapy. *Eur Urol* **7**: 41~45, 1981
- 19) Giuliani L, Barreca T, Giberti G, Pescatore D, Magnani G, Martorana G, Bottaro L, Damonte F and Rolandi E: Clinical effects of prolactin-inhibiting drug, Lisuride, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Current Therap Res* **32**: 8~16, 1982
- 20) Cain M, Raz M and Zeigler M: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capusule and bladder neck. *Brit J Urol* **47**: 193~202, 1975
- 21) 横山英二・熊本悦明・大野一典・梅原次男・古屋聖児：ヒト前立腺組織のカテコラミンリセプターアッセイ．第72回日本泌尿器科学会総会予稿集 260, 1984
- 22) 瀧田 徹・小谷俊一・近藤厚生・三矢英輔：下部尿路の尿流動態研究 XII. 前立腺閉塞症に対する塩酸プラゾシンの治療効果および不安定膀胱 (unstable bladder) の病因に関する一考察．日泌尿会誌 **74**: 1~14, 1983
- 23) 松尾重樹・西沢 理・西本 正・守屋 至・能登宏光・坂本文和・山元明治・宮崎 裕・森田 隆：塩酸プラゾシンの膀胱頸部硬化症に対する応用．西日泌尿 **45**: 757~761, 1983

(1984年10月15日受付)