

前立腺肥大症に対する SH-582 の治験

静岡県立中央病院泌尿器科

八 田 栄 造

TREATMENT OF PROSTATIC HYPERTROPHY WITH SH-582

Eizo HATIDA

From the Urological Department, Shizuoka Prefectural Central Hospital

Ten cases of prostatic hypertrophy were treated with intramuscular injection of SH-582 (200 to 300 mg every week for 2 to 3 months) in an attempt to evaluate its clinical effectiveness. The number of treated cases is yet too small to permit a definite conclusion, but clinical findings such as frequency of micturition, strength of flow and residual urine volume were markedly improved in 9 of 10 cases. In one case operation had to be performed due to continuing urinary retention. Even though SH-582 proved extremely effective for subjective symptoms, it failed to improve objective symptoms as evidenced by no palpable alteration in the size of adenoma. X-ray examination also proved negative for any improvement. Possible side effects of SH-582 were investigated with special reference to subjective and objective findings (peripheral blood picture, urinary findings, serum biochemical findings, and liver, kidney and thyroid function). All of the cases were completely negative for anything unusual. It may be concluded from the treatment in 10 cases that SH-582 cannot constitute a radical therapy for prostatic hypertrophy, since it failed to improve objective findings, even though it was markedly effective for subjective ones. However, SH-582 seems to be valuable as a conservative therapy in those cases where operation cannot be practiced.

平均寿命の増加とともに近年老人性疾患なる前立腺肥大症の重要性は急速に大きくなっている。本症の根治療法は観血の手術以外にないことはもちろんであるが、老人性疾患なるがゆえに循環器系、呼吸器系統に種々の合併症を有する場合が多く、手術療法不可能な症例も少なくない。

しかし幸いにして本症は良性疾患であり、たとえ根治手術不可能な場合であっても、保存療法により主訴となる排尿困難、頻尿が改善せられ、他覚的に尿路感染防止、腎機能保全が可能ならば臨床的に治療の目的をいちおう達成せられたと考えても支障ない。この意味において本症に対する保存療法の価値を否定することはできない。

1965年 Geller et al. は本症に gestagen を使用し、その臨床効果を報告し、次いで1968年 Vahlensieck, Burger, Wolf らもこれを追試している。本邦におい

ても1969年17 α -hydroxy-19-norprogesterone caproate (SH-582) の臨床的治験が多数発表せられ臨床効果の有用性が報告せられている。私も今回日本シェーリング株式会社より SH-582 の提供を受け、本症患者に使用する機会を得たのでその臨床効果について報告する。

症例および投与方法

1970年1月ないし7月までに本院を受診せる前立腺肥大症10例に対し SH-582 1回 100 mg 週2～3回計1,100～4,100 mg を筋注した (Table 1)。症例は肝障害、糖尿病を合併しない通院可能なる患者を無選択的にえらんだ。

治 療 成 績

10例中初診時尿閉状態で留置カテーテルを設置した

Table 1. 投与量および臨床効果

症例番号	年齢	週投与量 mg	投与量 mg	排尿回数 昼間/夜間		排尿困難		残尿量 cc		腺の大きさ		備考 自然排尿 可能量mg	臨床効果	副作用
				前	後	前	後	前	後	前	後			
1	75	200	3,000	15/5	5/3	卅	±	150	10	卅	卅	900 前立腺摘出術 1,200	卅	体重増加
2	74	200	3,000	尿閉	7/4	卅	±	尿閉	16	卅	卅		卅	
3	62	200	1,100	尿閉	尿閉	卅	卅	尿閉	尿閉	+	+		一	
4	70	200	2,100	尿閉	7/2	卅	+	尿閉	10	卅	卅		卅	
5	74	300	4,100	8/5	6/3	卅	卅	70	60	+	+		+	
6	66	200	1,600	7/2	6/2	卅	卅	40	40	卅	卅		一	
7	54	200	4,000	6/2	7/0	卅	±	95	8	卅	+		卅	
8	63	200	1,600	5/3	5/1	卅	+	66	12	卅	卅		卅	
9	68	200	1,300	6/2	6/1	卅	±	35	10	卅	卅		卅	
10	64	300	1,500	尿閉	5/1	卅	±	尿閉	7	卅	卅		卅	

症例は、No. 2~4, 10 の計4例であり、他の6例は昼間排尿 5~15回、夜間排尿 2~5回の頻尿および35~150 ccの残尿が認められた。全例著明な排尿困難、尿放出力の減少、尿線細小化を伴っている。腺腫の大きさは No. 3, 6, 7 の3例は比較的小さいが、他の7例は著明に肥大している。

治療開始後、尿閉例のNo. 2(900 mg), No. 4(1,200 mg), No. 10(700 mg)で自然排尿可能となるも、No. 3は腺腫が比較的小さいにもかかわらず尿閉状態持続し、家庭の都合上 1,100 mg で中止し、被膜下摘出術を実施した。

No. 3を除く他の9例は、全例自覚的排尿困難は著明に改善せられ、残尿も No. 5, 6を除き 7~16 ccに減少した。No. 5, 6では残尿の減少はみられないが、尿放出力は明らかに改善している。

かくのごとく排尿困難、残尿に対しては著明な改善がみられるが、排尿回数減少効果はなお不十分であり、No. 7において夜尿が消失した以外には全例1~4回の夜間排尿が持続している。この点に関しては、老人の夜間尿量増加をも考慮すべきであり、これをもって直ちに本剤の効力を論ずることはできない。

以上総括するに自覚症状、残尿量よりみると、10例中6例著効、3例有効、1例無効となり、著効率は90%信頼限界のもとにF分布検定により $0.30303 \leq P \leq 0.84968$ (30.3~84.9%) となる。

一方他覚的所見より考えると自覚症状の著明な好転に反して、腺腫自体はNo. 7, 10において軽度軟化したかの感があるので、全例触診上もX線上も縮小した感はみられなかった。しかし元来前立腺腫の大きさの判定には主観が伴いやすく、まして日時を異にする場合には同一患者について同一医師が判定しても正確な大小の比較は至難のわざである。したがってこの結果をもってSH-582により腺腫が客観的に縮小しないと判定することは危険が伴っている。

腺腫に対するSH-582の作用機序は全く不明である。No. 1, 2, 10 いずれも治療中止後1~2ヵ月でふたたび自覚症状、残尿量が悪化している。すなわち腺腫の縮小をみることなく治療期間中のみ自覚症状が改善される点よりして、SH-582もestrogenと同じく膀胱利尿筋収縮力を増大せしめるのではないかと推定した。これを立証すべくNo. 10に対し膀胱内圧測定を実施したが予想に反し、治療前最大意識圧350 cc

Table 2. 末梢血および赤沈所見

症例番号		1		2		3		6		7		9		10	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
末梢血 所見	赤血球数 $\times 10^4$	414	418	384	331	428	430	382	370	422	432	410	343	388	379
	血色素量 g/dl	13.0	13.8	13.0	11.5	11.8	13.0	13.1	12.2	13.8	13.9	13.6	11.6	13.6	12.8
	ヘマトクリット値 %	39	40	39	33	39	40	38	34	42	41	42	36	42	37
	白血球数 $\times 10^2$	57	59	85	68	62	72	79	77	81	58	62	54	113	97
	血小板数 $\times 10^4$	22.0	29.2	22.3	21.8	38.5	25.8	17.6	21.3	20.6	25.0	29.5	24.5	16.3	15.9
赤沈値 平均		56	18	22	50	4	4	34	17	52	25	6	12	47	24

Table 3. 血清生化学的所見

症 例 番 号 生化学的検査		1		2		3		6		7		9		10			
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後		
血 清	総 蛋 白 量	g/dl	7.2	7.0	7.0	6.3	6.9	6.2	6.8	6.6	7.8	7.8	8.2	7.3	6.8	7.0	
	A/G		2.21	2.38	1.06	1.72	1.39	1.12	2.24	2.09	1.20	2.75	1.98	1.13	1.22	1.16	
	アルブミン	%	68.8	70.5	51.6	63.2	58.2	52.8	69.1	67.6	54.6	73.3	66.4	62.7	55.0	53.8	
	蛋 白	α_1	%	3.7	1.9	5.4	3.1	4.7	6.5	1.7	2.3	4.6	0.8	2.0	2.7	1.1	3.2
		α_2	%	7.1	8.2	14.0	13.3	9.4	10.3	8.3	8.1	13.2	7.3	8.9	10.2	12.1	11.4
ブリン		β	%	8.3	8.8	10.7	9.4	11.2	12.2	10.0	9.7	11.2	8.9	7.0	9.5	12.1	12.7
	γ	%	12.1	7.8	18.3	10.9	16.5	18.2	10.9	12.3	16.4	9.7	14.9	14.6	19.8	19.0	
総 コレステロール		mg/dl	185	186	173	158	186	157	144	162	172	175	200	182	137	159	
コリンエステラーゼ		4pH	1.00	0.97	1.13	1.20	0.75	0.53	0.87	1.13	1.04	1.16	0.95	0.87	0.45	0.63	
アルカリフォスファターゼ		K-A	5.4	5.6	9.4	9.0	6.8	5.3	7.1	7.6	6.5	7.0	9.0	7.0	11.0	12.0	
酸フォスファターゼ		K-A	2.0	1.6	3.1	1.9	2.3	0.8	0.5	0.6	2.3	2.0	1.7	2.6	1.1	1.9	
モイレングラハト			3	4	5	4	3	5	8	5	8	5	4	5	4	4	
T. T. T.		M	1.0	1.0	0.2	0.5	1.5	1.4	2.4	2.4	1.0	1.3	1.1	1.2	5.0	4.5	
GOT		R-F	20	19	20	10	18	13	11	13	19	9	15	18	59	45	
GPT		R-F	8	7	7	7	13	6	3	3	20	9	10	9	35	60	
L. D. H.			360	350	240	332	305	300	160	170	265	185	272	370	310	345	
ク レ ア チ ニ ン		mg/dl	1.0	1.1	0.9	1.2	1.0	0.8	1.6	1.4	1.1	0.8	1.3	0.8	1.1	0.9	
ナ ト リ ウ ム		mEq/L	140	139	145	140	140	134	137	140	135	141	135	137	138	141	
カ リ ウ ム		mEq/L	3.8	4.0	4.4	3.4	4.8	5.0	4.0	3.8	3.6	3.9	4.2	4.3	3.4	3.9	
ク ロ ー ル		mEq/L	106	108	103	105	98	93	105	104	100	108	104	102	105	108	
トリオソルブテスト(対照30%)		%	29.8	27.3	33.0	28.5	27.4	27.0	31.1	30.1	30.7	29.7	24.6	24.1	25.0	23.7	

60 mmHg に対し、治療終了日には 500 cc 40 mmHg とむしろ低下の傾向がみられた。この点に関してはさらに追試検討する予定である。

男子に大量の gestagen を長期間投与することは、非生理的であり副作用の発現にはとくに注意しなければならない。治療期間中、全身状態、体重、血圧、自覚症状を中心としてさらに末梢血所見、尿所見、血清生化学的所見、腎機能、甲状腺機能、肝機能等について追求した。

全例自覚的には全く副作用は認められず、食欲全く正常であった。性欲に関しては影響を確認できなかった。他覚的に女性乳房、睪丸の大きさ、硬度にも変化はみられない。そのほか血圧、心電図所見、呼吸等にも異常をみていない。ただ No. 1, 10 において約 1 kg 程度の体重の増加、浮腫がみられたが、休薬により直ちに消失している。

末梢血液所見、PSP、フィッシュベルグ試験、クレアチニン値、肝機能、血清電解質値、血沈等については有意の変動を認めなかった。アシドフォスファターゼ値も正常範囲にとどまっている。血清蛋白では A/G の軽度の低下がみられた。

トリオソルブテストでは全例軽度の低下がみられた

が、これも正常範囲の低下である。妊娠によりトリオソルブテストが約20%低下し、その原因は thyroxin binding protein の上昇によるとされている。この点よりして、黄体ホルモン剤なる SH-582 により本試験値が軽度低下することは、軌を一にするものかも知れない。しかし黒田らは9例中全例軽度の上昇を認め、とくに3例は正常値以上になることを報告している。この点に関しては男性と女性では甲状腺に対する反応は当然同一視することは困難であり、さらに検討を要すると思われる。

なお本剤が油剤である点よりして注射部位の硬結、疼痛の発生が考えられるが全例これを認めなかった。

考察および結語

実験例数まだ僅少かつ、使用量、使用期間が少ないので最終的結論は保留したいが、自覚症状残尿に対する効果は著明であり、自他覚的にも副作用がほとんど認められない点よりして臨床的に有用な薬物と考えられる。しかし腺腫の縮小を認めた報告もみられるが否定する意見もあり、休薬とともに症状再発する点よりして、本剤は前立腺肥大症の根治療法としてよりも、手術不能例ないし軽症例に対する保存療法としての意

義あるものと思われる。

前立腺肥大症は老人性疾患であり、各種合併症のため長期の外来通院治療は実際問題として必ずしも容易でない。この意味において注射療法よりも内服療法の開発に期待したい。

本剤の提供を受けた日本シェーリング株式会社に謝意を表する。なお本論文の要旨は1970年7月11日東京でおこなわれた第2回 SH-582 シンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) 泌尿紀要, 16: 423~560, 1970. 特集号.
- 2) 第2回 SH-582 シンポジウム講演要旨, 東京プリンスホテル, 1970.
- 3) J. E. Castro, et al.: Brit. Med. J., 2: 598, 1969.