

〔泌尿紀要25巻6号〕
1979年6月

前立腺肥大症における TSAA-291 の治験成績

—超音波計測による前立腺の縮小効果を中心として—

東邦大学泌尿器科学教室（主任：安藤 弘教授）

澤	村	良	勝
三	浦	一	陽
柳	下	次	雄
田	島	政	晴
安	藤		弘

CLINICAL STUDIES ON TSAA-291 IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

REDUCTION EFFECT ON THE PROSTATIC WEIGHT
USING TRANSRECTAL ULTRASONOTOMOGRAPHY

Yoshikatsu SAWAMURA, Kazukiyo MIURA, Tsuguo YAGISHITA,
Masaharu TAJIMA and Ko ANDO

From the Department of Urology, School of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan
(Director: Prof. K. Ando)

TSAA-291 was administered intramuscularly 400 mg (2 vials) a week for 13 weeks to 20 cases of advanced benign prostatic hypertrophy requiring operative treatments. In 2 cases (10%), a considerable reduction of the prostatic weight was noticed on measurement using transrectal ultrasonotomography. In other 8 cases (40%), reductive change was observed on the weight. Eight cases were closely followed up and no rebound effect was recognized after the completion of drug administration and reduced weight was kept. Relief of the symptoms or complaints was obtained in 17 cases (85%), and the decrease of nocturnal frequency in 14 cases (70%). Only one case needed an operative treatment after the completion of administration out of these 20 advanced cases. Clinical effectiveness was beyond our expectation.

ま え が き

われわれは、武田薬品工業株式会社より、前立腺肥大症治療剤として新たに開発された TSAA-291 を使用する機会をえ、その治療効果判定を主として経直腸的超音波断層法による前立腺の形態、重量変化と臨床症状より検討した。対象は組織学的に証明された前立腺肥大症20例である。

組成および作用

TSAA-291 の化学名は 16 β -ethyl-17 β -hydroxy-4-

estren-3-one で、白色の水性懸濁筋注剤である。作用は主として androgen target organ の androgen receptor における androgen との競合的拮抗による

TSAA-291

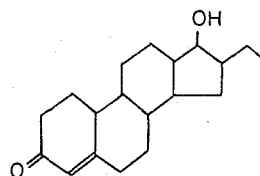


Fig. 1.

antiandrogen 作用と考えられている (Fig. 1).

方 法

1977年4月より1年間、東邦大学泌尿器科外来を訪れた前立腺疾患患者のうち、組織学的に良性腺腫と診断されかつ手術療法の適応であると判定された第Ⅱ期以上の患者20例に対し TSAA-291 を投与した。投与方法は週1回 TSAA-291 2バイアル (400 mg) を13回連続で臀筋内に注射し、これを1クールとした。この期間内は原則として他の前立腺肥大症用の治療剤の併用は避けた。

これら20症例において、TSAA-291 の治療効果を判定するに当たり①自覚症状改善の有無、②夜間排尿回数の変化、③前立腺重量の増減、④ rebound 現象の有無、⑤副作用の有無の5点について検討した。残尿量、尿道膀胱造影所見および前立腺触診所見などの変化については参考程度に止めた。なお、前立腺重量の計測は経直腸の超音波断層法による前立腺断層像より、猪狩らの方法を用いて算出した^{2,3,5)}。

結果および考察

1. 自覚症状改善の有無

手術の適応と診断された20症例中、排尿困難を主訴として来院したものは17例 (85%) で、そのうち6例 (35%) は尿閉のためバルーンカテーテルの留置を受け、加療される経過中1～2回の留置のカテーテルの抜去が試みられたが、結局自然排尿の認められなかった症例である。頻尿を主訴としたものは3例 (15%) あったが、このうち2例は本質的には不完全尿閉による頻尿であった。

TSAA-291 投与13回終了後、自覚症状改善の認められたものは17例 (85%) で、とくに尿閉患者6例では全例に著効を示し自然排尿も可能となり、残尿量も50 ml 以下となった。3例は無効と考えられ、1例 (症例10) には恥骨上前立腺摘除術が行なわれた。他の2例 (症例4, 16) は secondary course の TSAA-291 投与を希望しており、何らかの自覚症状の改善があったのではないかと考えられる (Table 1)。

2. 夜間排尿回数の変化

排尿障害に対する治療効果の判定資料として残尿量を指標とする考え方が従来より臨床的に用いられてきたが、われわれの今回の調査では残尿量は参考程度に止めた。この理由は、残尿量は日差や誤差が大きく、きわめて粗雑な判定基準ということが出来るからである。たとえば600 ml～1000 ml の尿閉状態が50～100 ml 位に減少したり100 ml が0 ml に減少する場合

は意味があるとしても40 ml が30 ml に減少したり25 ml が35 ml に増加しても治療効果判定上からは有意義のものとは考えにくい。また、その都度カテーテルを挿入することは患者に苦痛を与えるばかりでなく無用な感染を誘発する危険性があり、これらをできるだけ避けたいというのも理由の1つである。

前立腺肥大症に特有の臨床症状として夜間頻尿を挙げる事ができる。われわれはこの夜間の排尿回数の変化が前立腺肥大症治療剤である TSAA-291 の治療効果を臨床症状より他覚的に捕えるには最も良い指標と考えた。

20症例中、夜間頻尿の改善された有効例は14例 (70%) で、改善の見られなかったものは6例 (30%) であった (Table 1)。この夜間頻尿の改善の程度と治療前の前立腺重量との関係を見ると Table 2 に示すごとく、29 g 以下の比較的小さい前立腺では有効3例、無効4例で、一方30 g 以上の大きな前立腺では有効11例、無効2例となっており大きな前立腺に有効例が多く認められる。この傾向は、肥大症が進行するに伴って夜間排尿回数が多くなり最終的には尿閉に移行するという臨床症状より考えると、病期の比較的進行した大きな前立腺症例の方が小さな前立腺症例よりも TSAA-291 の治療効果がよくあげられたと言えるようである。

Table 2.

Prostatic weight before treatment	Improvement of nocturia	
	Effective	Ineffective
≤ 29 g	3	4
≥ 30 g	11	2
Total	14 (70%)	6 (30%)

3. 前立腺重量の変化

経直腸の超音波断層法による前立腺重量の計測法は猪狩らの方法を用いたが、この計測法による誤差は5%内外であるとされている¹⁾。われわれは今回、この前立腺肥大症治療剤の治療を行なうにあたりさらに前立腺の日差変動などの諸条件を考慮に入れて治療効果判定上の誤差範囲を10%内外と定めた。したがって、10%以上の前立腺重量の減少を示したものを有効、20%以上の重量減少を示したものを著効とし、10%未満の重量減のものを無効とした^{4,5)}。

結果は20症例中有効10例 (50%) (うち著効2例：症例1, 14) で、無効は半数の10例であった。10%以上の重量減少を示さない無効例のうち逆に前立腺重量の増

Table 1.

Case NO.	Name	Age	Weekly dose and duration of therapy	R: Retention of urine		B*: Before administration A*: Just after administration			ratio** : Weight after administration Weight before administration x 100(%)			Measurement after treatment	Side effect	Remarks	
				Subjective Chief complaint	symptom Effect	B*	Nocturia		Prostatic weight		Effect				
							A*	Effect	B*	A*					Ratio** (%)
1	M.E.	68	400mg/week x 13	Dysuria	Effective	4	2~3	Effective	49.0	38.0	77.6	Effective	9 months after, 40.3g(82.2%)	Pyrexia	
2	J.S.	74		"	Effective	3~4	1	Effective	52.0	43.0	82.7	Effective			
3	S.K.	66		"	Effective	3	1~2	Effective	28.5	26.3	92.3	Ineffective			
4	H.I.	76	"	Pollakiuria	Ineffective	3	3	Ineffective	23.3	22.3	95.7	Ineffective	3 months after, 27.0g(88.5%)	Pain at the injected sites Pain at the injected sites	
5	A.N.	76	"	Dysuria	Effective	5~6	2	Effective	30.5	27.5	90.2	Effective			
6	E.M.	82	"	Retention of urine	Markedly effective	R	4~5	Effective	24.0	21.0	87.5	Effective			
7	I.E.	62	"	Pollakiuria	Effective	1	1	(Ineffective)	21.8	18.3	83.9	Effective	6 months after, 18.0g(82.6%) 3 months after, 20.7g(85.2%) 9 months after, 21.5g(88.5%) 3 months after, 40.0g(90.9%)	Urticaria	
8	M.I.	61	"	Dysuria	Effective	2	1~2	Ineffective	24.3	22.0	90.5	Ineffective			
9	T.K.	75	"	Retention of urine	Markedly effective	R	1	Effective	44.0	44.0	100.0	Ineffective			
10	M.K.	70	"	Dysuria	Ineffective	3	3~4	Ineffective	38.8	37.5	96.6	Ineffective	4 months after, 32.3g(85.4%)	Pain at the injected sites	Combination with Paraprost; Operated by suprapubic prostatectomy
11	Y.N.	63	"	Retention of urine	Markedly effective	R	4~5	Effective	37.8	33.0	87.3	Effective			
12	T.Y.	62	"	Dysuria	Effective	7	2	Effective	32.5	30.0	92.3	Ineffective			
13	K.N.	77	"	Pollakiuria	Effective	3~4	2	Effective	49.0	47.3	96.5	Ineffective	3 months after, 29.4g(90.5%) 3 months after, 45.0g(91.8%)		
14	S.H.	58	"	Dysuria	Effective	2	0	Effective	38.5	30.0	77.9	Effective			
15	T.K.	73	"	Retention of urine	Markedly effective	R	2	Effective	79.8	81.5	102.1	Ineffective			
16	C.S.	77	"	Dysuria	Ineffective	3	4	Ineffective	24.0	22.8	95.0	Ineffective			
17	M.S.	80	"	Retention of urine	Markedly effective	R	2	Effective	30.3	25.8	85.1	Effective			
18	T.K.	70	"	"	Markedly effective	R	3	Effective	52.3	46.3	88.5	Effective			
19	E.Y.	84	400mg/week x 6	Dysuria	Effective	3~4	2	Effective	29.8	26.0	87.2	Effective	3 months after, 45.0g(91.8%)	Pyrexia	
20	K.Y.	65	400mg/week x 7	"	Effective	2	2	Ineffective	34.5	32.0	92.8	Ineffective			

加を示したものが1例(症例15)あったが2%の増加で誤差範囲であった(Fig. 1, Table 1).

ここで一定期間ごとに超音波断層法を行ない治療効果を観察した症例を供覧する。症例2 74歳, 排尿困難を主訴として来院した患者であるが夜間排尿回数は3~4回であった。TSAA-291 2バイアルずつ週1回臀部筋内注射を開始。2~3回目より夜間排尿回数は減少し始め7回目ごろには1回となり, 排尿困難も軽減した。前立腺重量も治療前 52 g あったものが徐々に減少を始め終了後には 43 g と9 g の減少が認められた(Fig. 2)。Fig. 3 は治療前後における同症例の最大面での前立腺超音波断層像であるが, 治療前は前後径31 mm, 左右径 50 mm あったものが治療後は 29 mm×48 mm と前後径, 左右径ともに均等な縮小を示している。

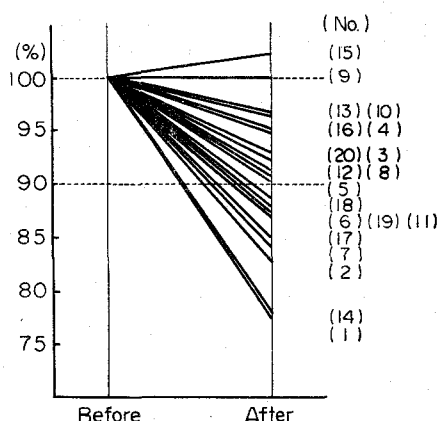


Fig. 2. Change of prostatic weight during TSAA-291 treatment in 20 cases.

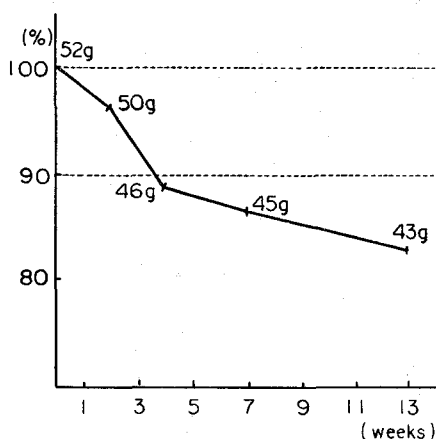


Fig. 3. Lapsing change of prostatic weight in No. 2 case.

つぎにこれら20症例の前立腺重量の変化の程度と治

Table 3.

Effect on prostatic weight Prostatic weight before treatment	Effective	Ineffective
≤ 29 g	3	4
≥ 30 g	7	6
Total	10 (50%)	10 (50%)

療前前立腺重量との関係を見ると Table 3 のごとくで, 治療前 29 g 以下の小さい前立腺では有効3例, 無効4例であるのに対し 30 g 以上の大きな前立腺では有効7例, 無効6例となっている。われわれは前立腺の大きな症例ほど薬剤に反応する症例が増加するものと期待したが, 先の夜間頻尿の変化の場合とは少し異なって治療前前立腺の大ききとの間には有意の傾向は認められなかった。

Table 4.

Effect on prostatic weight Improvement of nocturia	Effective	Ineffective
Effective	9	5
Ineffective	(1)*	5
Total	10 (50%)	10 (50%)

*: Nocturnal frequency was once before treatment.

また, 治療前後の前立腺重量の変化と夜間排尿回数の変化との関係を見ると (Table 4), 10% 以上の前立腺重量の減少のあった有効10例中夜間頻尿の改善したものは9例あった。1例(症例7)に改善なしという結果が出たがこの症例は初めから夜間頻尿のない症例である。反対に無効例では夜間頻尿の改善の見られたものが5例(症例3, 9, 12, 13, 15)あった。

4. Rebound 現象の有無について

この薬剤が 19-nor-testosterone の誘導体であることを考えると, TSAA-291 投与中止後の前立腺の反応態度についての問題が当然のこととして抬頭する。このため治療前後の本薬剤の効果を検討後, 引き続き3カ月から9カ月にわたっての長期観察を8例について行なった。対象症例は先の前立腺重量の変化において10%以上の減少の見られた有効例4例(症例1, 5, 7, 11)と無効例4例(症例8, 9, 12, 13)である。結果は Fig. 4 のごとく, 7例にさらに0.6~9.0%の重量減

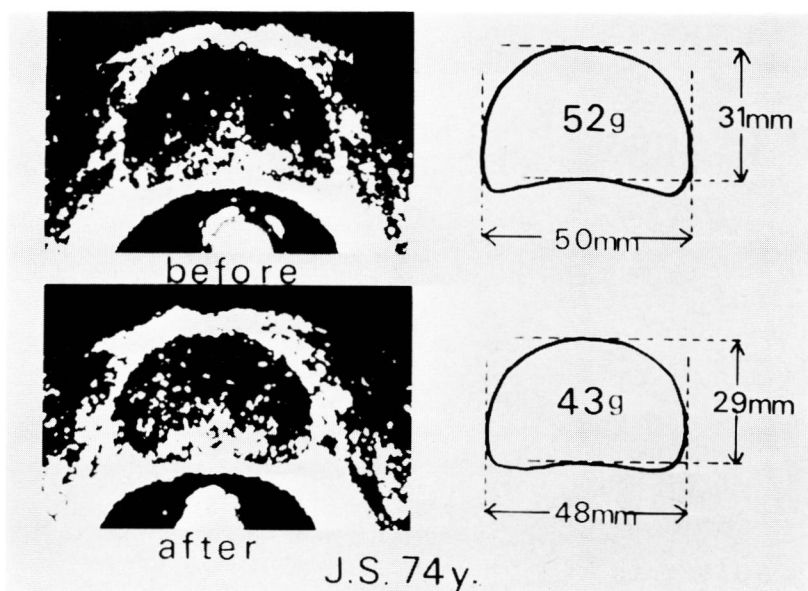


Fig. 4.

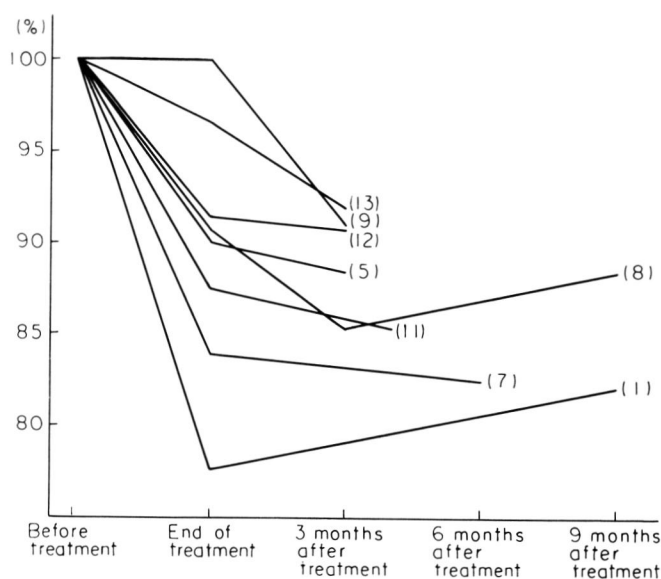


Fig. 5. Change of prostatic weight after TSAA-291 treatment in 8 cases (): Case No.

少を認め、そのうち1例(症例8)では無効から有効へと変っている。1例(症例1)に4.6%の重量増加を認めたが有効範囲内の値であった。

これらの症例では TSAA-291 投与終了後より他の従来より用いられている前立腺治療薬剤の経口投与を開始しているが、その中にはわれわれの経験より若干の前立腺縮小効果があると思われる薬剤も含まれておりその影響も今後検討して行く余地がある。いずれにしても TSAA-291 投与中止後、前立腺が元の大きさま

で復元したり、反動で元の大きさ以上に増大するようなホルモン剤特有の中止後の rebound 現象を思わせる所見を示した症例は認められなかった。

5. 副作用の問題

20例中8例(40%)に若干の副作用を認めた。その内訳は疼痛5例(25%)、発熱3例(15%)、蕁麻疹1例(5%)であった(Table 1)。

注射部位または下肢の疼痛は40%に認められたが必ずしも毎回出現するという訳ではなく、入院中の患者

では特に少なかった。これは注射部位をもむとかなりの疼痛が出現することから、注射後の歩行や車に乗ることが自動的に注射部位の臀筋をもんだと同じ効果となり外来患者に疼痛の多かったことの説明となる。疼痛は注射翌日より出現し1～2日で消失したが、このため投薬を中止せざるをえなかった症例が2例(症例19:6回目, 症例20:7回目)あった。この途中中止例の治療効果は症例19では前立腺重量減少, 夜間排尿回数の改善ともに有効であり, 症例20ではともに無効であった。発熱は15%に認められ注射翌日の夕方に限って起り 37.5～38.5°C の一過性のものであった。蕁麻疹も注射翌日に出現するため副作用と考えられるが4回目頃より出始め途中の8回ごろより出現しなくなった。

ま と め

手術的療法が必要であると判定した前立腺肥大症患者20例に, TSAA-291 週1回2バイアルを13回にわたって臀筋内に注射し, 超音波断層法による前立腺の縮小効果を観察した。結果は総括的には有効10例(うち著効2例), 無効10例と50%の治療成績となった。さらに8例について治療終了後も引き続き前立腺の変化を観察したが有効例, 無効例ともに薬剤中止後のrebound現象は認められず, むしろ治療効果が持続して行くという印象を受けた。また, 自覚症状の改善は85%, 夜間排尿回数の改善は70%という結果であった。

この対象となった20症例が何らかの手術的療法を必要としている症例群であり, 症状の改善が認められず手術的療法が行われた症例が現在のところ1例のみであるということと考ええると前立腺の縮小効果が50%であったにもかかわらず, 臨床的には予期以上の効果があったと言えることができる。われわれは現在, TSAA-291 による治療終了後のさらに長期間の経過観察と効果の充分認められない症例において再度本剤を使用した場合の効果をも併せて検討中である。

参 考 文 献

- 1) 海保裕男・ほか: 超音波断層法による前立腺診断 (第4報). 日超医論文集, 20: 93, 1971.
- 2) 猪狩大陸・ほか: 超音波断層法による前立腺診断 (第11報). 日超医論文集, 23: 71, 1973.
- 3) 渡辺 決: 経直腸的超音波断層法の開発と応用. 日泌尿会誌, 65: 613, 1974.
- 4) 澤村良勝・ほか: 経直腸的超音波断層法による前立腺診断. 超音波医学, 2: 95, 1975.
- 5) 猪狩大陸: 経直腸的超音波断層法を用いた前立腺の大きさや形状に関する臨床的観察, 日泌尿会誌, 67: 28, 1976.
- 6) 澤村良勝: 経直腸的ラジアル操作による診断法. 超音波医学, 4: 49, 1977.

(1979年3月7日迅速掲載受付)

訂正: Fig. 1 で TSAA-219 の構造式の13位には | がついています。