

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

群馬大学医学部泌尿器科学教室（主任：志田圭三教授）

山 中 英 寿
古 作 望
牧 野 武 雄
志 田 圭 三

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDY OF THE ANTI-PROSTATIC EFFECT OF ALLYLESTRENOL

Hidetoshi YAMANAKA, Nozomi KOSAKU, Takeo MAKINO and Keizo SHIDA

*From the Department of Urology, School of Medicine,
Gunma University*

The anti-androgen activity of allylestrenol was studied in the rat, and it was found to have an activity which was equivalent to that of chlormadinone acetate. The direct anti-prostatic activity is the result of the following mechanism: (1) inhibition of serum testosterone uptake into the prostate, (2) inhibition of testosterone- 5α -reductase activity and (3) inhibition of 5α -DHT • receptor complex formation.

Large doses of allylestrenol administered to normal mature rats, inhibit the hypothalamus-pituitary-gonadal axis, and atrophy of the prostate will be more marked due to an indirect effect as a result of the reduction in the serum testosterone level. Based on this finding, we performed a clinical trial with allylestrenol in patients with hypertrophy of the prostate and cancer of the prostate.

We administered 45 mg a day allylestrenol to 19 patients with prostatic hypertrophy and obtained satisfactory clinical results in so far as improvement of micturition and reduction in prostate mass was concerned. We also administered 90 mg a day of allylestrenol to 4 patients with cancer of the prostate and obtained a cytostatic effect.

Key words: Anti-prostatic action, Allylestrenol, Anti-androgen, Gestagen

緒 言

著者はさきに、経口合成ゲスターゲン剤として広く用いられている酢酸クロルマジノンが強力なアンチアンドロゲン作用を有する事をあきらかにし、その作用機序を検討するとともに、前立腺腫瘍への臨床応用について発表してきた。今回、同じく経口合成ゲスターゲン剤として広く使用されているアリルエストレノールについて検討を進め、酢酸クロルマジノンに匹敵す

る抗前立腺作用を確認しえたので、その概要を報告する。

実験動物（ラット）における検討

1. 主 旨

アリルエストレノール（以下 AE）のアンチアンドロゲン作用の検討は、さきに報告した酢酸クロルマジノン（以下 CMA）の研究成果にならい進められた²⁾。すなわち、まず直接的アンチアンドロゲン作用の有無

を確認するため、①幼若去勢ラットを用い外因性アンドロゲンに対する AE の抑制効果の検討を進めた。ついで、その作用機序解明のため、② ^3H -AE の前立腺への選択的取込み、③前立腺への testosterone (以下 T.) 選択的取込みにおよぼす AE の影響。④ T.-5 α -還元酵素活性におよぼす AE の影響ならびに、⑤サイトソール・5 α -dihydrotestosterone (以下 5 α -DHT) 結合能におよぼす AE の影響などについて検討を進めた。その後、⑥正常成熟ラットを用いた内因性アンドロゲンに対する効果検討によって総合的アンチアンドロゲン作用の解明を進めた。

2. 試料ならびに方法

動物；*in vitro* レセプター実験には体重250~300 g の Sprague-Dawley 系 (JCL:SD) 雄ラットを使用した。その他の実験にはすべて Wistar 系雄ラットを使用した。動物は12時間明暗空調室 (21 $\pm$ 2 $^{\circ}\text{C}$) にて固型飼料 (日本クレア) を与え自動給水環境下にて飼育した。

薬剤とその投与法；AE はオランダ Organon 社 (Fig. 1), CMA は帝国臓器製薬研究部、酢酸サイプロテロン (以下 CYPA) は西独 Schering 社より提供されたものを用いた。経口投与は Tween 80 添加懸濁液 0.5 ml をラット用ゾンデを用い胃腔内注入にて、また腹腔内投与にあっても同懸濁液を用いた。なお、外因性アンドロゲンとしては testosterone propionate (以下 T.P.) を用い、油溶 100 $\mu\text{g}/0.1\text{ ml}$ を皮下注射にて投与した。

標識 AE は Organon 社より提供された 16- ^3H -AE (比放射能 2.54 Ci/mmol), 標識 T., 標識 5 α -DHT は Radiochemical Center (Amersham) より供給された 1,2,6,7- ^3H -T. (98.8 ci/mmol), 4- ^{14}C -T. (51.9 mCi/mmol), 1,2- ^3H -5 α -DHT (48 Ci/mmol) を用いた。なお、一般化学試薬はすべて分析用を使用した。

放射活性測定；液体シンチレーションスペクトロメーター (Packard Tri Carb, Model 3380) を用い

て計測した。

ホルモン測定；辜丸内 T. 量はホモジネート酢酸エチル抽出サンプルについて牧野の方法⁴⁾、血清 T. も同様牧野の方法、血清 corticosterone は牧野らの方法³⁾により、いずれも RIA にて測定した。また、血清 FSH, LH は当大学内分泌研究所ホルモン測定センター若林克己教授協力のもとに NIH より提供された RIA kit⁵⁾ を用いて測定した。

前立腺の AE 選択的取込みの検討；14週齢成熟正常ラット腹腔内に ^3H -AE (50 $\mu\text{Ci}/16\text{ }\mu\text{g}$) を投与、30分、1, 2, 4, 21時間後に剖殺、腎、前立腺、視床下部、下垂体ならびに血液を採取。各臓器はホモジネート処理し、血液は血清分離後その放射活性を計測した (各群5匹)。

前立腺 T. 選択的取り込みにおよぼす AE の影響の検討；14週齢成熟ラットを使用。去勢21時間後に ^3H -T. (100 $\mu\text{Ci}/0.291\text{ }\mu\text{g}$) を静注投与し30分後に剖殺。前立腺腹葉を取り、全ホモジネートについて放射活性を測定。本実験においては ^3H -T. 投与と同時に、30分前、150分前に AE 2 mg 腹腔内投与をおこない、 ^3H -T. 取り込みへの影響を検討した (各群6匹, 全6群)。

精製核の作製；14週齢成熟正常ラットの前立腺腹葉を取り、0.25 M Sucrose, 1 mM MgCl_2 を含む冷却 Tris-HCl buffer (50 mM, pH 7.4) の内で Potter-Elvehjem ホモジナイザーにてホモジネーション。このホモジネートを600 $\times$ g, 10分間遠心後、上清をすて粗核分画をとる。粗核分画を 1 mM Cl_2 -2.4 M Sucrose 液内に懸濁後、93,700 $\times$ g, 40分間遠心分離 (日立 RPS 27 ローター, 0~2 $^{\circ}\text{C}$)、その沈渣をもって精製核分画とした。

T.-5 α -reductase 活性測定；さきに報告した方法により作製した原組織 300 mg 相当量の精製核を NADPH 1 mg, ^{14}C -T. 0.2 μCi を含む 100 μM Tris-HCl buffer (pH 7.2) に加え *in vitro* インキュベーションをおこなった。基質濃度が $3\times 10^{-6}\text{ M}$ になるよう非標識 T. を加え、また最終反応液量を 3.0 ml として 37 $^{\circ}\text{C}$, 1時間反応せしめた。酵素活性は生成した 5 α -DHT 量 (nM/原組織 g/1時間) をもって示すことにした。なお、 $6\times 10^{-6}\text{ M}$ の AE ならびに estradiol-17 β (E_2) を添加して酵素活性阻害効果の検討をおこなった。

サイトソールレセプター・5 α -DHT 結合能測定；Sprague-Dawley 系成熟ラットを使用。去勢21時間後に剖殺して前立腺腹葉をとる。前立腺腹葉を冷却 TEM buffer 内にて Potter-Elvehjem ホモジナイザーを用いてゆっくりとホモジネートする (TEM

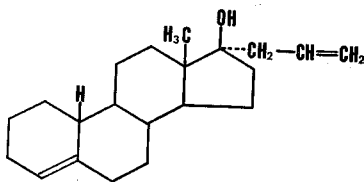


Fig. 1. 一般名：アリル エストレノール (allylestrenol)
化学名：17 α -allyl-17 β -hydroxy-
ester-4-ene
分子量： $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}$, 300.5

Table 1. T.P. 投与における幼若去勢ラット副性器発育肥大に対する AE と CMA の抑制効果
備考: 4 週齢幼若ラット. 去勢7日後より油溶 T.P. 100 μ g, 1日1回7日間皮下注, 同時に AE または CMA 水性懸濁液 1日1回経管投与. 各群5匹, M $\pm$ SE (平均抑制率), ※: $P<0.05$, ※※: $P<0.01$, ※※※: $P<0.001$, 対 CMA 抑制率: 0.8

投 与 群	投 与 量 / 日			剖 殺 時 体 重 (g)	臓 器 重 量 (mg/100g 体重)			
	T.P. (μ g) SC	AE又は CMA (mg) PO	ラット数		前立腺腹葉	精 囊	副 腎	
去勢(コントロール) 群	—	—	5	213±10	3.4±0.3	6.8±0.4	27.2±1.4	
T.P. 群	100	—	5	213±9	34.6±3.0	67.7±5.9	21.3±1.8	
T.P.+AE 群	100	2	5	227±6	26.2±3.0	49.5±5.4*	22.0±2.4	
T.P.+AE 群	100	6	5	226±6	15.3±0.8***	33.7±3.6***	20.1±1.5	
T.P.+AE 群	100	18	5	211±7	9.8±0.5***	26.6±0.7***	20.2±2.2	
T.P.+CMA 群	100	2	5	223±6	20.2±1.7**	50.8±2.7*	18.4±1.4	
T.P.+CMA 群	100	6	5	218±18	13.4±1.3***	26.2±2.7***	16.6±1.8*	
T.P.+CMA 群	100	18	5	207±8	8.2±1.0***	18.9±1.5***	15.7±1.0***	

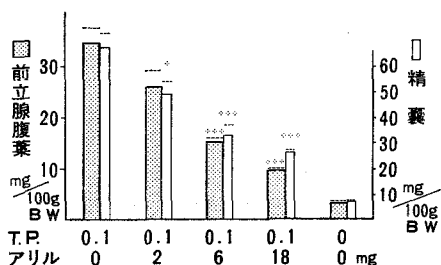


Fig. 2. T.P. 投与による幼若去勢ラット副性器発育肥大に対する AE の抑制効果
備考...: +SE, ※: $P<0.05$, ※※※: $P<0.001$

buffer; 1.5 mM EDTA Na 塩と 2mM 2-mercaptoethanol を含む 50 mM Tris-HCl buffer). ホモジネートを 2℃で 105000 $\times$ g, 60分間遠心後, 得られた上清を Minicon B 15 (Amicon) を用い蛋白濃度が 8~12 mg/ml になるよう濃縮する. この濃縮上清に 3 H-5 α -DHT エタノール液 10 μ l とグリセロール 100 μ l を加えそれぞれの最終濃度が 2×10^{-8} M, 10% (v/v) になるよう調節する. この混合上清をゆっくり攪拌しながら 0℃, 3時間 30分インキュベートする (蛋白と 5 α -DHT との結合). インキュベーション後 dextran-charcoal 処置をおこない非結合ステロイドを除去. 上清を蔗糖密度勾配法にて分画, 各分画の放射活性を計測し, 8~9s 分画 (以下 8s 分画) の放射活性をもって上記結合能とした. インキュベーションに際し同時に 10倍量 (2×10^{-8} M) の AE などを添加し, 上記結合がどの程度影響を受けるのか検討した.

外因性アンドロゲンに対する AE の効果検討; 4

週齢幼若ラットを去勢7日後より T.P. 100 μ g 7日間連続皮下注射投与. 同時に AE を経口 2, 6, 18 mg/日投与し, 最終投与24時間後に剖殺し前立腺腹葉, 精囊, 副腎を取り秤量した. なお, 対照には CMA 2, 6, 18 mg 投与のほか, T.P. のみ投与, 去勢のみの群を設けた (各群5匹, 全8群).

内因性アンドロゲンに対する AE の効果検討; 14週齢成熟正常ラットに AE 2, 6, 18 mg/日, 21日間連続経口投与, 最終投与24時間後に剖殺, 睪丸, 前立腺 (腹葉, 背側葉, 凝固腺), 精囊, 副腎を取り秤量. 同時に睪丸内 T. 含有量, 血清 FSH, LH, T. corticosterone 濃度測定をおこなった. 対照として CMA 2, 6, 18 mg 投与のほか, 無処置群と去勢群をおいた (各群5匹, 全8群).

3. 成績

1) 外因性アンドロゲンに対する AE の効果 (幼若去勢ラット投与実験)

前立腺腹葉を指標とする時, T.P. 100 μ g のホルモン効果は AE 2 mg 投与にて軽度の抑制がみられている. その抑制効果は AE の投与量増加とともに有意に顕著となり, かつあきらかな用量反応が認められた ($P<0.01$). また, 精囊を指標とするときには 2 mg 投与時, すでに有意な重量減少が認められている. 同時に併行しておこなわれた CMA の効果と対比検討の結果, AE は CMA の 80% 程度の直接的抗アンドロゲン作用を有するものと判定した. なお, 副次的現象ではあるが, 副腎重量減少が CMA でみられたが, AE 投与群では観察されなかった (Table 1, Fig. 2).

Table 2. AE 投与の成熟正常ラット辜丸, 副性器, 副腎重量ならびに血清ホルモン値におよぼす影響

備考: 14週齢成熟正常ラット, AE 水性懸濁液 1日1回21日間経管投与. 各群5匹, M±SE (平均抑制率), ※: P<0.05, ※※: P<0.01, ※※※: P<0.01

投与群	ラット重量 (g)	前立腺 (mg/100g 体重)			精囊 (mg/100g体重)	副腎 (mg/100g体重)	辜丸 (mg/100g体重)	血清ホルモン				辜丸内T. (ng/1x 辜丸)
		腹葉	背側葉	凝固腺				FSH (ngxS ₁ /ml)	LH (ngxS ₁ /ml)	T. (ng/ml)	cortico-sterone (ng/ml)	
AE 2mg	411±22	66.4±7.4** (-49%)	54.5±11.2*	22.3±2.2*	73.1±3.8*** (-44%)	9.5±1.0	0.63±0.05	0.59±0.04	0.80±0.07	0.69±0.05	269.6±81.2	4.51±0.62**
AE 6mg	419±11	33.1±2.9*** (-78%)	44.6±5.1***	17.3±2.9*	50.7±3.0*** (-70%)	8.2±1.1	0.52±0.02	0.53±0.05	0.56±0.11*	0.40±0.07	197.5±73.2*	3.86±0.88**
AE 18mg	380±3*	30.6±3.2*** (-81%)	29.7±2.1***	10.8±1.3***	43.0±2.4*** (-79%)	10.2±0.9	0.37±0.03*	0.30±0.02*	0.23±0.17*	0.27±0.07*	167.0±44.7*	2.64±0.73**
CMA 2mg	427±13	103.6±8.3 (-15.8%)	92.0±3.7	30.4±1.7	88.9±6.5* (-24.9%)	11.8±0.9	0.62±0.03	0.54±0.02	1.04±0.18	0.74±0.06	199.3±78.7	12.70±1.83*
CMA 6mg	403±13	65.5±5.7*** (-49.6%)	74.6±8.9*	26.1±4.6	71.8±7.1*** (-46.2%)	9.1±1.1	0.61±0.04	0.49±0.02	1.34±0.34	0.56±0.07	190.3±52.1*	7.53±1.57**
CMA 18mg	409±17	37.3±4.7*** (-74.6%)	38.6±5.7***	14.4±2.2**	42.1±6.2*** (-80.0%)	4.4±0.6***	0.60±0.03	0.35±0.03	1.36±0.43	0.52±0.06*	47.9±18.5***	6.56±2.10**
無投与群	430±16	121.4±8.1	91.4±6.6	32.1±3.5	110.0±1.9	9.9±0.7	0.60±0.04	0.48±0.04	1.20±0.24	1.31±0.33	337.5±34.9	29.88±5.40
去勢・無投与群	368±16	8.7±1.1	18.5±2.5	8.6±1.5	25.1±3.2	13.3±2.1				0.13±0.05		

2) 内因性アンドロゲンに対する AE の効果 (成熟正常ラット投与実験)

臓器重量; 副性器萎縮効果は幼若去勢ラット実験よりも顕著で投与量が体重比にして半量の 2 mg 投与ですでに全副性器に有意の重量減少がみられ, 6 mg, 18 mg と投与量の増加に従って重量減少はより顕著となり, あきらかな用量反応 ($P < 0.01$) が認められている. しかも, 幼若去勢ラット実験とことなり副性器萎縮効果は CMA よりも高度であり, その総合的抗アンドロゲン作用は CMA の 1.6 倍と算出された. なお, 副腎についてみるに AE 投与群では変化はみられなかったが, CMA 投与群では 18 mg 投与で有意な重量減少が観察された. いっぽう, 睪丸においては CMA 投与群では変化はみられなかったが, AE 投与群では 18 mg 投与で有意な重量減少が観察されている.

ホルモン値; もっとも顕著な所見は睪丸 T. 量の変化であり, 2 mg 投与時すでに有意な低下がみられている. いっぽう, 血中 FSH, LH, T. の低下はそれ程ではなく, 6, 18 mg 投与時に初めて有意となっているにすぎない. これに対して CMA 投与群では, 睪丸 T. 値は有意な低下を示すも AE 投与群程著明でなく, また血中 FSH, LH は不変, 18 mg 投与で T. が有意な低下を示すに過ぎなかった. なお corticosterone は両群ともに 6, 18 mg 投与で有意な低下がみられ, しかも CMA 群においてより顕著

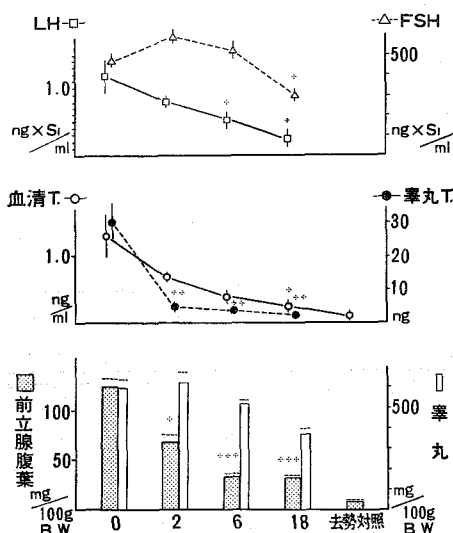


Fig. 3. AE 投与の成熟正常ラット前立腺, 睪丸重量ならびに血清ホルモン値におよぼす影響

備考...: +SE, *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$

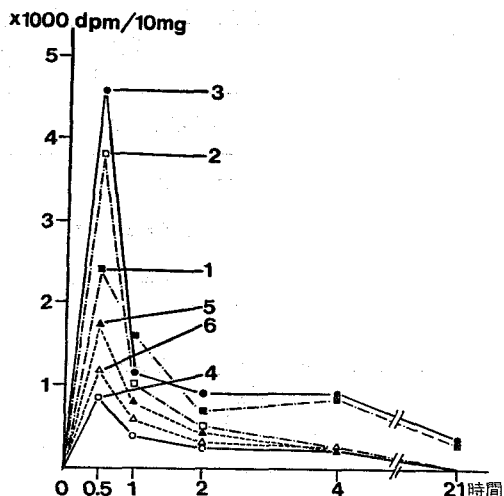


Fig. 4. ^3H -AE 50 μCi 腹腔内投与ラット各臓器における放射活性の経時的推移
備考: 1. 前立腺腹葉, 2. 前立腺背側葉, 3. 腎, 4. 視床下部, 5. 下垂体, 6. 血清 (dpm/10 μl)

であった (Table 2, Fig. 3).

3) 前立腺の ^3H -AE の選択的取込み

^3H -AE 腹腔内投与後, 血清放射活性は30分後にピークを示し, 1時間, 2時間後と急速な低下をきたす. その後は経時的漸減経過を示している. 視床下部, 下垂体, 腎においてもほぼ同様の経時的推移がみられた (腎はステロイド代謝・排泄の場であるためか, 放射活性レベルは血清の2倍以上). いっぽう, 前立腺は腹葉, 背側葉ともに放射活性は30分後血清の2~3倍の高値を示している. とくに腹葉はその後の経時的推移が緩徐であり, 4時間後では血清の3.5倍の値を示し, 血清放射活性がまったく消失した21時間後においてもあきらかな残留が認められ, AE の選択的取込みを確認することができた (Fig. 4).

4) 前立腺 ^3H -T. 選択的取込みにおよぼす AE の影響

^3H -T. 静注と同時に, 30分ならびに150分前に AE を腹腔内に投与, 前立腺腹葉内の放射活性を検討した. いずれの群においても20~30%程度の放射活性の減少がみられ, AE に軽度の組込み阻害効果の存在することが確認された (Table 3).

5) 前立腺精製核 T.-5 α -還元酵素活性におよぼす AE の影響

酵素源として精製核を用い, *in vitro*, ^3H -T. $\rightarrow$ ^3H -5 α -DHT 生成代謝におよぼす AE の影響を検討した. AE 添加による酵素活性阻害はかなり強く, E_2

Table 3. ラット前立腺腹葉内 ^3H -T 選択的取り込みにおよぼす AE の影響
備考: 各群6匹, $\text{M} \pm \text{SE}$ (対照を100%とする)

AE 投与時間	DPM/ 100mg組織 ($\text{M} \pm \text{SE}$)	
	対 照 群	AE
^3H -T. 投与と同時に	70,427 $\pm$ 4,838 (100%)	57,490 $\pm$ 7,420 (81.6%)
^3H -T. 投与30 分前	53,690 $\pm$ 5,532 (100%)	37,824 $\pm$ 6,848 (70.4%)
^3H -T. 投与150 分前	58,786 $\pm$ 5,577 (100%)	44,290 $\pm$ 3,278 (75.3%)

Table 4. AE と E_2 の前立腺 T- 5α 還元におよぼす影響
備考: 基質 $3 \times 10^{-6}\text{M}$, 添加阻害剤 $6 \times 10^{-8}\text{M}$, 2 回実験の平均値

添加阻害剤	5α -DHT 生成量 (n mol/g. 組織/時間)
(一)	2.729
E_2	0.557
AE	0.733

Table 5. 各種アンチアンドロゲン剤のラット前立腺腹葉サイトソール 8 s 蛋白・ 5α -DHT 複合体形成に対する阻害効果
備考: 2 回実験の平均値

添加剤($2 \times 10^{-8}\text{M}$)	阻 害 率 (%)
5α -DHT	71
CYP A	63
CMA	56
AE	51
($2 \times 10^{-9}\text{M}$, ^3H - 5α -DHT only)	0

とはほぼ同程度であった (Table 4).

6) サイトソールレセプター・ 5α -DHT 結合能におよぼす AE の影響

前立腺腹葉サイトソール分画に ^3H - 5α -DHT を添加, *in vitro* インキュベート. ^3H - 5α -DHT 結合蛋白分画を蔗糖密度勾配法にて分画, 8 s 分画放射活性をもって結合能とした. *in vitro* インキュベーションに当り10倍量の各ステロイドを添加したところ当核 8 s 分画放射活性のかかなりの低下がみられ, レセプター・ 5α -DHT 結合能阻害効果が示された. その阻害率は 5α -DHT 71%, CYP A 63%, CMA 56%, AE 51%であった (Table 5.).

4. 小 括

幼若去勢ラット実験において T. 投与による副性器発育肥大が AE 投与により強く抑制される事が確認された. その後引続いておこなわれた *in vitro*, *in vivo* 実験結果からこの直接的抗アンドロゲン作用はつぎのようなメカニズムにて発現するものと考えられ

た.

1) AE 自体前立腺内に選択的に取込まれる. しかもその過程において血中 T. 取込みをも阻害する.

2) 前立腺細胞内に取込まれた AE は T. $\rightarrow 5\alpha$ -DHT の生成代謝を阻害する.

3) AE 自体サイトソール 8 s 蛋白と強い親和性を有し, 5α -DHT・サイトソールレセプター複合体形成を強く阻害する.

成熟正常ラット実験においては体重当り AE 投与量が幼若去勢ラットの半量であるにもかかわらず, 顕著な副性器重量減少がみられている. しかも投与量増加にしたがい血清 T. 値の低下が進行していることからして, 血清 T. 低下を介する間接的效果によって副性器萎縮がより顕著となったものと解釈された.

抗前立腺作用に関する臨床的検討

前節の基礎的検討において AE が CMA に匹敵する抗前立腺作用を有することが確認された. したがって, CMA にならない前立腺肥大症ならびに癌症例を対象として臨床効果の検討を進めた.

1. 症例ならびに検討事項

1) 症例

群馬大学病院泌尿器科において前立腺肥大症と診断された27例に AE 製剤投与がおこなわれ, そのうち少なくとも12週にわたり連続投与が実施された19例が本稿の検討対象である (年齢; 62歳11か月~80歳9か月, 平均72歳11か月). また, 前立腺癌は病期Dの4例である (年齢: 69歳5か月~78歳11か月, 平均73歳).

2) 薬剤投与

三共㈱, 日本オルガノン㈱提供のゲスタノン錠 (1錠に AE 5 mg 含有) を用い, 肥大症に対しては1日9錠 (AE として 45 mg), 癌に対しては1日18錠 (AE として 90 mg) 経口投与した. なお, 本剤のほか前立腺自体ならびに排尿障害に影響をおよぼすことが考えられる薬剤の併用はいっさいおこなわなかった.

備考：排尿困難

直腸診

Ⅶ…鶯卵大, Ⅵ…大鶏卵大, Ⅴ…鶏卵大, Ⅳ…小鶏卵大, Ⅲ…うずら卵大

[illegible]

3) 観察事項

本検討では AE の抗前立腺作用スクリーニングの目的で進められた予備的臨床検討である。したがって肥大症にあっては、①排尿困難、②残尿量、③直腸診ならびに④尿道造影による肥大結節容量の計測 (Thumann 計測) の4項目に焦点を絞って経過観察をおこなった。なお、①の排尿困難は、排尿状態、残尿感、夜間頻尿を含めた総合として判定をおこなった。

前立腺癌では、①直腸診、②排尿困難、③腰、下肢痛、④前立腺性酸フォスファターゼ (以下 PAP) などの事項を指標とした。

副作用チェックの目的で一般血液生化学検査 (GOT, GPT, AL-P, ビリルビン, 尿酸, BUN, 総コレステロール, 総蛋白, アルブミン), 血液検査 (Hb, Ht, 赤血球数, 白血球数, 血小板数), 一般尿検査 (蛋白, 糖, 沈渣検鏡) などを定期的に、また必要に応じて P.S.P. 試験, ECG 検査をおこなった。なお、本剤の抗前立腺作用のメカニズム解明の意図から、血清 FSH, LH, T., コルチゾールを定期的に RIA 法にて測定した。また、一部症例においては 50 g-GOTT を施行し、糖代謝への影響について検討をおこなった。

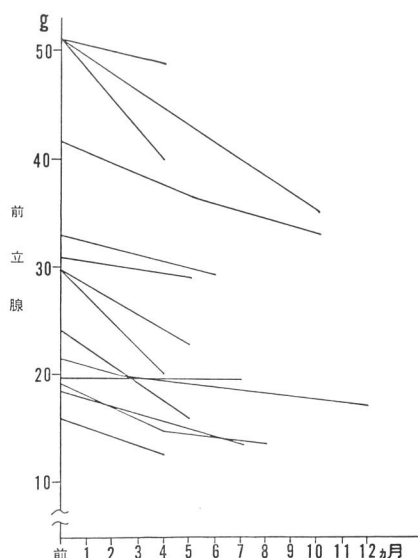


Fig. 5. AE 45 mg 経口投与による肥大結節容量の推移 (尿道造影による Thumann 計測)



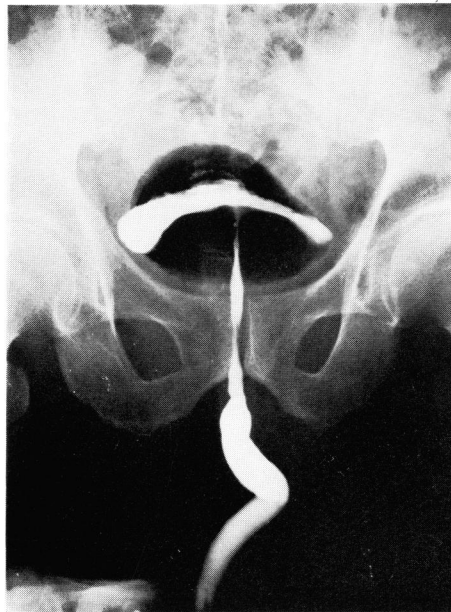
(前)



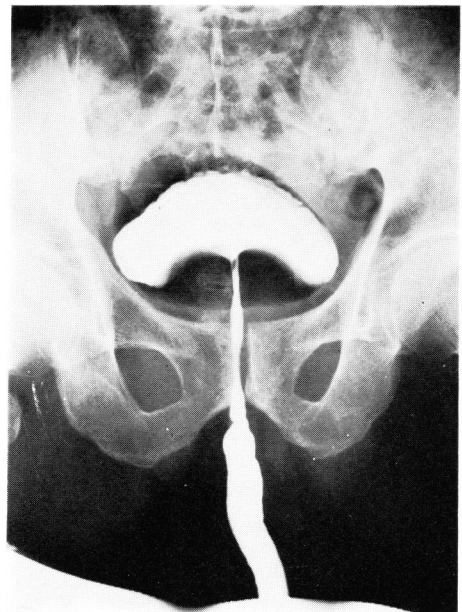
(20週後)

備考: 排尿困難 軽度→軽微
残尿量 30 → 5 ml
前立腺容量 24 → 16 g
症例 5, FI, 78歳

Fig. 6. AE 45 mg × 20 週経口投与時にみられた前立腺肥大症尿道造影像の変化



(前)



(16週後)

備考: 排尿困難 中等度→軽度
 残尿量 50 →5 ml
 前立腺容量 51 →39 g
 症例10, NI, 75歳

Fig. 7. AE 45 mg×16 週経口投与時にみられた前立腺肥大症尿道造影像の変化

2. 臨床検討成績

1) 前立腺肥大症における臨床効果

19例の臨床経過は表示 (Table 6) のごとく良好であり, 各観察事項の概要はつぎに記載する.

排尿障害改善状況; —

12週 (3カ月) 後, 19例中9例においてあきらかな排尿改善ならびに残尿量減少が認められている. しかもその後の投与経過において大部分の症例にあってはより一段と症状改善の進展が認められている.

排尿困難, 残尿量のうち, いずれかいっぽうのみ改善がみられたものは19例中8例であり, その後の投与経過においてはほとんど改善の進展がみられていない.

なお, 残りの2例にあっては排尿困難, 残尿量とも12週後にいたっても改善をみていない. うち1例は被膜下摘除がおこなわれた.

前立腺 (肥大結節) 容量; —

全例治療経過において適時, 尿道造影がおこなわれた. そのうち, 治療前ならびに24週後までの時点でThumann計測可能な尿道造影が得られたものは14例である. 前立腺容量不変は1例に過ぎず, 残りの13例では程度の差こそあれ縮小が認められた. しかも, 25

%以上と顕著な効果が6例において観察されている (Fig. 5~7).

総合的臨床効果判定; —

前立腺肥大症治療薬としては少なくとも, 12週後に排尿困難の改善と残尿量の減少がみられ, かつ軽度ながらも肥大結節の縮小が認められることが必要条件である. このような基準をもってすれば, 著効8例, 有効3例, やや有効6例, 無効2例と判定される. また, 有効以上をもって有効率を算出すると58%となる.

2) 前立腺癌における臨床検討成績

4例の臨床経過は表示のごとくであった (Table 7). 全例 PAP 上昇, 骨転移多発を示す病期D症例であったにもかかわらずかなりの制癌効果がみられている. すなわち, 原発病巣の抑制は3例において認められた (No 1; ++, No 2; +, No 4; ±). また, PAP の低下は2例において観察された (PAP. No 1: 25.2→3.6 K.A.U., No 2: 8.9→3.1 K.A.U.). しかしながら, その抑癌効果は従来の合成エストロゲン剤に比べればやや微力である. 6~24週後には抑制は不十分となり, 以後は強力なエストロゲン剤に切り換えられ, 一応のコントロールが得られていた. つぎ

Table 7. 前立腺癌における AE 90 mg 経口投与の臨床効果

備考：生検像 infilt：浸潤性腺癌

臨床効果 0—0：自，他覚ともに改善なし，0—A：自覚症状のみ一過性軽度改善，0—B：他覚症状のみ一過性軽度改善，0—C：自，他覚ともに3カ月以内の一過性改善，I—A：3カ月以上における自覚症状のあきらかな改善，I—B：3カ月以上における自覚所見の改善，自覚的にもほとんど無症状となり，腫瘍も50%以上の縮小がみられる，I—C：まったく無症状となり，他覚的にも腫瘍抑制状態が3年以上持続

症 例	No. 氏 名	年 齢 (年・月)	A E 療 法			予 後	制 癌 状 態					
			臨 床 病 期	TNM 分	生 検 像							
			投与期間 (カ月)	臨床効果	後 続 療 法	後続療法 開始から (カ月)	A E療法 開始から (カ月)	調査時点における状態				
1	T.D	70・2	D	T ₄ NxM ₁	infit	5	I-B	STILB, 300mg S-FU-DS 200mg	8	13	両下肢不全麻痺 酸ホスファターゼ正常化 原発巣高度萎縮	+
2	A.M	69・5	D	T ₃ NxM ₁	infit	3	O-C	Estracyt®	3	6	酸ホスファターゼ正常化 原発巣軟化扁平	±
3	K.B	78・11	D	T ₃ NxM ₁	infit	1.5	O-A	STILB, 300mg	11	12	原発巣軟化扁平 酸ホスファターゼ再度上昇	±
4	K.I	74・6	D	T ₃ NxM ₁	infit	6	O-B	Radiation, TUR Estracyt®	6	12	酸ホスファターゼ正常化 原発巣軟化扁平	+

に代表的な症例の経過概要を記載する。

症例 No 1：4カ月来の腰痛を主訴として整形外科医受診。腫瘍転移性骨変化と PAP 高値の所見により当科に転医。直腸診にて大鶏卵大，硬く周囲にも浸潤している前立腺を触知。骨スキャンにて脊椎骨，肋骨，骨盤骨，大腿骨頭など，広範な転移所見がみられ，PAP 53.4 K.A.U. と高値であった。

2カ月半にわたるペプロマイシン投与(総量 200 mg)にてかなりの改善がみられたが，腰痛はなお軽度残存，PAP は 25.2 K.A.U. と高く，前立腺は平滑化したが大きさには変化なく，かつ全体になお硬く触知された。ここで AE 90 mg 経口投与に切り換えたところ，制癌効果の順調な進展がみられた。すなわち，2カ月後には自覚症状はまったく消失，PAP も 3.7 K.A.U. まで下降，さらに前立腺はまったく平滑化しわずかに左葉に浸潤を触知するのみとなった。一応順調な経過であったが，5カ月を過ぎる頃から PAP 再上昇傾向を示し，6カ月時点で突如として下肢麻痺が出現した。ただちに入院せしめ，ジェチルスチルベストロール・2 燐酸 300 mg 投与を開始し，ついで 5 FU-DS 200 mg 経口という二者併用投与をおこなった。8カ月後の現在，前立腺はまったく萎縮，PAP も 0.6 K.A.U. と正常化し，歩行も可能となっている (Fig. 8)。

3) 臨床検査

一般臨床検査；一

最高 90 mg×6 カ月 という大量長期投与にもかかわらず，血液生化学検査，血液検査，尿検査，50 g-GOTT などにて異常値はみられず，消化器，循環器系においても特記すべき副作用の出現はまったくみられなかった。

内分泌検査；一

AE 45 mg 投与時，血清 FSH, LH は 4 週後有意ではないが低下の傾向を示した。この低下状態は 24 週後まで持続し，28 週にいたり回復傾向を示し，36 週後には旧値に復している。これに対して T. 値は 4 週後半減を示し，その状態は 40 週にいたってもなお持続，52 週にいたりようやく回復の微しがみられている。T. 値の低下は全経過にわたり統計学的に有意 (P<0.001) であったが，40 週を過ぎる頃から回復傾向を示している。なお，コルチゾールはまったく変化がみられなかった (Table 8, Fig. 9)。

90 mg 投与時における血清ホルモン値の推移は 2 例において 20 週まで追跡された。コルチゾールの変化はまったくなく，FSH, LH は軽度の低下傾向を示すのみであった。これに対して T. 値は急速かつ顕著

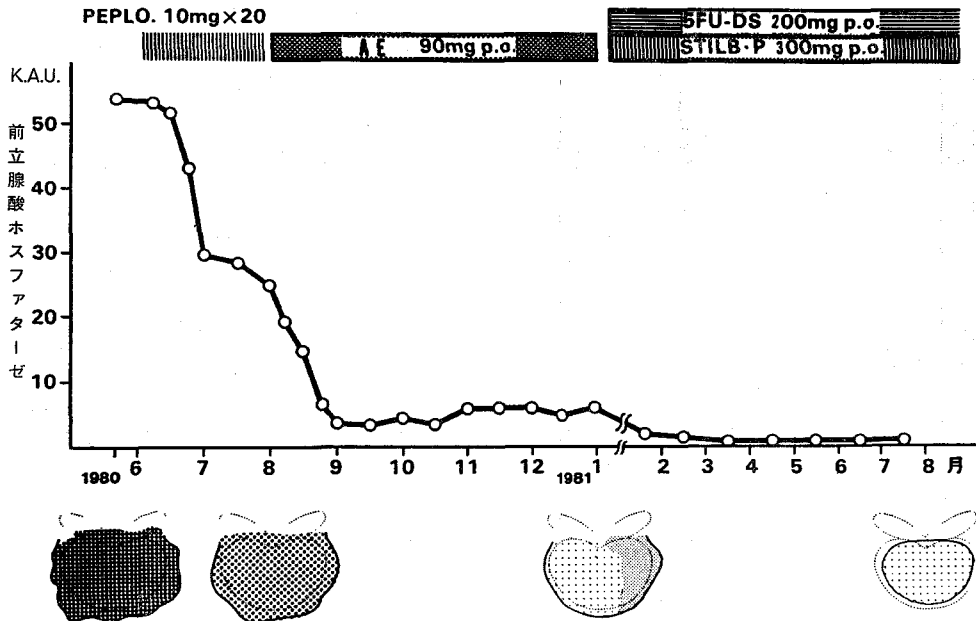


Fig. 8. AE 90 mg 経口投与前立腺癌症例の臨床経過 (症例 1, 70 歳, 病期 D)

な低下を示し, 12週以後では除糞レベルに近い値を示している (Table 9).

考 察

1. アリルエストレノール (AE) の抗前立腺作用

すでに報告したごとく, 薬剤のアンチアンドロゲン作用の有無は去勢ラットを対象とした直接的抗前立腺作用効果をもってチェックすることができる. すなわち, 外因性 T. による前立腺発育肥大を当該薬剤が用量反動的に阻害する現象の検討である. AE 直接的抗前立腺作用を有することについてはすでに Hecht-Lucari (1966)¹⁾ の報告がある. 著者は今回の研究でその事実を再確認するとともに, 直接的抗前立腺作用発現のキーポイントである前立腺内への血中 T. 選択的取込み阻害, T. -5 α -還元酵素阻害ならびにレセプター結合阻害効果をも確認している.

AE はステロイド製剤である. ほかのステロイド性アンチアンドロゲン剤と同様, 正常(非去勢)動物にあっては血中 T. 低下を介する間接的抗前立腺作用の関与も考えられなければならない. 成熟正常ラット投与実験において睪丸重量減少がみられぬ小量投与ですでに前立腺萎縮が起こることを Sarkar and Jogi (1971)⁶⁾ が報告している. 著者は間接的抗前立腺作用の様相ならびにそのメカニズムを解明すべく, 成熟正常ラット AE 投与実験を進め, 前立腺萎縮とホルモン変動との相関についてつぎのごとき所見を得ることが

できた. すなわち, 血清 FSH, LH ならびに T. 値に有意な低下がみられぬ小量投与時 (2 mg $\times$ 21日投与), すでに前立腺と精嚢に有意な重量の減少がみられている. 投与量増加にしたがい, LH の低下は次第に顕著となり, はぼこれに同調, 相関した T. の低下と前立腺重量減少の進展が観察された.

なお, これとならんで, 睪丸 T. 含有量のより顕著な減少がみられている. 以上の所見から AE のラットにおける抗前立腺作用のメカニズムはつぎのように要約することができる.

1) 内分泌・代謝系にまったく影響のみられぬ小量投与時, すでに直接的抗前立腺作用が発揮され軽度の前立腺萎縮がみられる.

2) 投与量を増すにしたがい視床下部・下垂体抑制を介する間接的作用が加わり前立腺萎縮は顕著となる. なお, 間接的作用には睪丸 T. 生合成阻害の関与も考えられる.

2. AE の前立腺肥大症ならびに前立腺癌に対する臨床効果

臨床にあっては, 肥大症に対する AE 45 mg 投与の有効性が数多く報告されている^{7,8)}. 著者は今回の治験においてこれを確認し, さらに 90 mg 投与を前立腺癌症例に試み, かなりの制癌効果を認めている. AE がヒト前立腺に対してもあきらかな抗前立腺作用を示すことは疑うことのできない事実であるが, 血清ホルモン値の変動を検討するに, そのメカニズムはラ

Table 8. AE 45 mg 経口投与時にみられた血清ホルモン値の変動

	前	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週	32週	36週	40週	備考
LH (mIU/ml)	平均 32.822 ±SE 5.466	20.516 3.186	20.153 3.168	22.500 4.564	21.046 4.311	20.379 4.123	27.900 6.439	21.875 6.069	27.650 12.178	37.925 21.399	31.075 13.679	N.S.
FSH (mIU/ml)	平均 34.900 ±SE 5.950	20.621 3.915	22.800 4.199	22.952 4.205	21.133 4.035	20.864 4.000	24.944 3.147	27.488 8.183	30.700 10.348	35.000 17.390	29.725 12.836	N.S.
T. (ng/ml)	平均 6.535 ±SE 0.420	2.929 0.320	2.712 0.409	3.127 0.539	2.525 0.436	2.421 0.350	2.786 0.760	2.054 0.253	2.402 0.264	2.960 0.164	3.043 0.475	P<0.001 (4週以後)
Cortisol (ng/ml)	平均 118.842 ±SE 7.817	118.315 5.251	118.105 8.276	130.000 8.969	135.000 12.034	140.571 11.702	134.778 10.677	113.500 10.266	120.333 6.168	112.500 5.315	106.500 7.228	N.S.

ットにおけるものと多少異なるものがある，すなわち，FSH, LH の低下はきわめて軽微であり，90 mg 長期投与にても有意な低下はみられていない．これに対して，T. の低下はかなり顕著であり，45 mg 投与にても50%以下の低下がみられ，90 mg 投与では除糞レベルまで低下している．睾丸 T. 生合成阻害を介する間接的作用がヒトでは強力であることを推論させる所見であった．投与量と抗前立腺作用効果との相関については，今後の検討が必要と考えられる．

結 語

ラット前立腺癌を対象としてアリルエストレノールの抗前立腺作用を検討し，直接的ならびに間接的抗前立腺作用において，酢酸クロルマジノンに匹敵する作用効果を認めた．

19例の前立腺肥大症に対しては 45 mg 経口投与を試み，排尿障害の改善ならびに肥大結節萎縮について満足すべき臨床効果を得た．また4例の病期D前立腺癌に対しては 90 mg 経口投与をおこない，ある程度の制癌効果を得た．

本研究は文部省科学研究助成ならびに厚生省癌研究助成金を受けておこなわれたものである．なお，ラットのゴナドトロピン測定は，群馬大学内分泌研究所，若林克己教授の御協力によるものである．

文 献

- 1) Hecht-Lucari G : Antioestrogen und antian-drogen Effekte gewisser oral Wirksamer Gestagene. Geburtush u Frauenkeilk 26 : 620~623, 1966
- 2) 伊藤善一・黒沢 功・山中英寿・小屋 淳・今井 強一・古作 望・志田圭三 : 酢酸クロルマジノンのアンチアンドロゲン作用，特にその作用機序解明に関する研究．日泌尿会誌 68 : 537~552, 1977
- 3) 牧野拓雄・神戸川明 : Radioimmunoassay による血中 cortisol の測定．日内分泌会誌 49 : 1297~1305, 1973
- 4) 牧野 拓雄 : 性ステロイドホルモンの Radioimmunoassay. 日内分泌会誌 49 : 629~645, 1973
- 5) Wakabayashi K : Heterogeneity of rat luteinizing hormone revealed by radioimmunoassay and electrofocusing studies. Endocri Japon 24 : 473~485, 1977

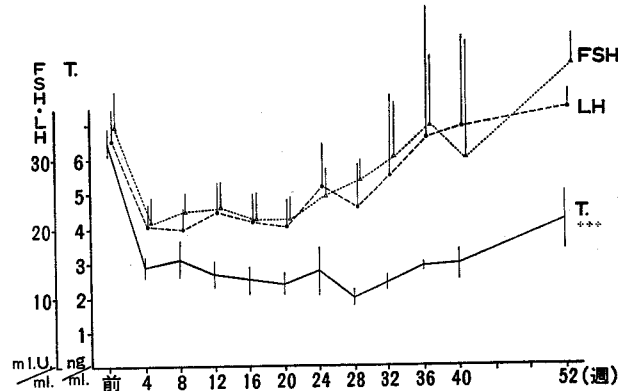


Fig. 9. AE 45 mg 経口投与時にみられた各血清ホルモンの変動
備考: ※※※: $P < 0.001$

Table 9. AE 90 mg 経口投与時にみられた血清ホルモン値の変動

	症 例 (No.)	前	4週	8週	12週	16週	20週
FSH (mIU / ml)	1	10.7	6.2	5.4	6.3	7.9	9.9
	4	12.1	4.4	5.8	5.7	9.0	7.2
LH (mIU / ml)	1	12.9	10.6	6.9	12.7	8.8	9.3
	4	21.2	9.1	11.0	8.0	13.8	10.1
T. (ng / ml)	1	6.66	0.76	0.89	0.67	0.87	0.86
	4	5.10	0.88	1.06	0.72	0.53	0.60
Cortisol (ng / ml)	1	67	84	70	96	93	141
	4	126	83	88	147	122	101

- 6) Sarkar L and Jogi KV: Estrenol and male sex organs-Part I. Effect of a few structural ly related 19-nortestosterone delivatives on sex organs of adult male albino rats. Indiana J Med Res 59: 768~773, 1971
- 7) 大橋輝久・森岡政明・藤田幸利・大森弘之: 前立腺肥大症に対する Allylestrenol (Gestanon) の

治療効果について. 西日泌尿 42: 1107~1111, 1980

- 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

(1983年3月1日受付)