

# Progestational steroid (gestonorone caproate) による前立腺肥大症の治療

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛己教授）

田 中 広 見  
福 重 満  
白 石 恒 雄

## TREATMENT OF PROSTATIC HYPERTROPHY WITH PROGESTATIONAL STEROID (GESTONORONE CAPROATE)

Hiromi TANAKA, Mitsuru FUKUSHIGE and Tuneo SHIRAISHI

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

*(Director: Prof. H. Nihira)*

1) SH 582 (gestonorone caproate) was used in 11 cases of prostatic hypertrophy (7 in the first or second stage, and 4 in the third stage).

a) Subjective symptoms were improved in 6 cases and unchanged in 1 case with hypertrophy of the first or second stage.

b) Residual urine volume was reduced in 6 cases and unchanged in 1 case with hypertrophy of the first or second stage. None of the cases in the third stage showed any favorable change in residual urine volume.

c) Strength of urinary flow was improved in 5 and unchanged in 2 cases with hypertrophy of the first or second stage. None of the cases in the third stage showed any improvement in strength of urinary flow.

d) SH 582 is to be used for prostatic hypertrophy of the first or second stage. We think that it must be administered at weekly doses of 400 mg for more than 3 months.

e) There were no side-effects at all.

2) SH 582, when administered to rats, did not produce such an atrophic change of the prostate and testis as is observed after estrogen administration.

### 結 言

progestational steroid の前立腺に対する影響についての報告としては1953年 Byrnes が 11- $\alpha$ -hydroxyprogesterone の rat 前立腺に対する影響を、1961年 Mason は A-norprogesterone のイヌ前立腺に対する影響を、1964年 Bridge は rat およびイヌ前立腺に対する SH-714 (1,2- $\alpha$ -methylene-6-chloro-6- $\Delta^4$ ,<sup>6</sup>-pregnadiene-17 $\alpha$ -ol-3,20-dione-17 $\alpha$ -acetate) の影響を観察しその結果からみて progestational steroids が前立腺疾患に臨床応用できるのではないかとしている。そして1965年に Geller は hydroxyprogesterone

caproate を前立腺肥大症患者 10例に使用し前立腺の萎縮と、尿閉症状および膀胱刺激症状の改善をみた報告している。その後も Weinberg (1968), Wolf (1968), Scott (1969) などによって前立腺肥大症の治療に progestational agents が使用されその結果が報告されている。われわれは Schering AG 社より gestonorone caproate の提供をうけ、これを前立腺肥大症患者に使用したその臨床成績とともに、rat 前立腺、睪丸におよぼす影響についても観察したのでその結果を報告する。

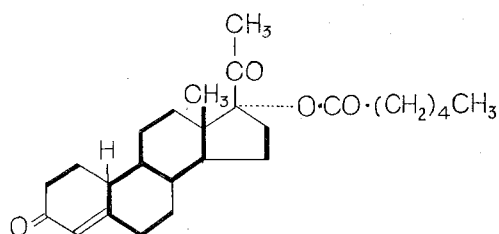
なお、SH-582 1 ml 中には 19-nor-hydroxyprogesterone caproate (国際一般名称: gestonorone ca-

Table 1 Changes in clinical prostatism.

| Patient | Diagnosis         | Duration of therapy (Months) | Total dose of hydroxyprogesterone (Gm) | Changes in clinical complaints |        |          |        |                  |        |
|---------|-------------------|------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|--------|----------|--------|------------------|--------|
|         |                   |                              |                                        | Frequency                      |        | Nocturia |        | Forceless stream |        |
|         |                   |                              |                                        | Before                         | After  | Before   | After  | Before           | After  |
| E. H.   | BPH initial stage | 6                            | 10.2                                   | minimal                        | none   | severe   | none   | mild             | mild   |
| K. T.   | BPH 2 nd. stage   | 3                            | 5.0                                    | minimal                        | none   | mild     | mild   | minimal          | none   |
| I. Y.   | BPH 2 nd. stage   | 3                            | 5.0                                    | severe                         | severe | severe   | severe | severe           | severe |
| N. I.   | BPH 3 rd. stage   | 6                            | 10.2                                   | severe                         | mild   | severe   | severe | severe           | severe |
| S. N.   | BPH initial stage | 3                            | 5.0                                    | mild                           | none   | none     | none   | mild             | none   |
| S. K.   | BPH initial stage | 3                            | 4.8                                    | none                           | none   | mild     | none   | minimal          | none   |
| S. S.   | BPH initial stage | 3                            | 4.8                                    | mild                           | none   | minimal  | none   | none             | none   |
| Y. K.   | BPH initial stage | 3                            | 5.0                                    | minimal                        | none   | minimal  | none   | minimal          | none   |
| N. Y.   | BPH 3 rd. stage   | 3                            | 5.0                                    | severe                         | severe | severe   | severe | severe           | mild   |
| J. I.   | BPH 3 rd. stage   | 1                            | 1.8                                    | severe                         | severe | severe   | severe | severe           | severe |
| R. M.   | BPH 3 rd. stage   | 1                            | 1.8                                    | severe                         | severe | severe   | severe | severe           | severe |

proate) を 100 mg 含有している。

構造式は下記のごとくである。



### 症例および投与方法

#### 1) 臨床実験

広島大学医学部附属病院泌尿器科外来を訪れた前立腺肥大症患者の11例について SH-582 の投与を試みた (Table 1). 11例のうち7例は初期および第2期の患者で、4例が第3期の症例であった。SH-582 の投与方法は1回 200 mg を週2回筋注した。最長6カ月 (10.2 g), 最短1カ月 (1.8 g) の投与となっている。というのははじめに初期の3症例に使用してみたところ、使用開始より約1カ月経過すれば自覚症状の改善

のみられることが判明したので、手術の適応となる第3期の症例に1カ月間使用しても自覚的、他覚的所見の改善のみられないときは使用を中止して手術療法をおこなうことにした。第3期の患者で1カ月以上使用しているのは心筋障害、腎機能障害などのために手術をみあわせている患者である。

#### 2) 動物実験

体重約150 g の Wistar 系雄性 rat に SH-582 および女性ホルモンを投与した。SH-582 は1回に 50 mg, 3日ごとに1回投与で8回、計 400 mg 筋注した。女性ホルモンとしては estradiol benzoate を1回に 0.2 mg, 3日ごとに1回投与で10回、計 2.0 mg 筋注した。

注射終了後 rat 前立腺および睪丸を摘出しホルマリン固定したのち H-E 染色をおこなった。

### 臨床成績

#### 1) SH-582 の自覚症状に対する影響

SH-582 を前述のごとく投与して、頻尿、夜間頻尿、放尿力の減退、排尿困難などの自覚症状に対する影響を注射開始後1カ月の状態で観察した (Table 2)。

MF : maximal flow    AF : average flow

| Dysuria |         | Residual urine volume (ml) |       | Uroflometric examination           |                                      | Results    |           |
|---------|---------|----------------------------|-------|------------------------------------|--------------------------------------|------------|-----------|
| Before  | After   | Before                     | After | Before                             | After                                | Subjective | Objective |
| mild    | minimal | 10                         | 0     | MF : 2.5 ml/sec<br>AF : 1.4 ml/sec | MF : 3.0 ml/sec<br>AF : 2.3 ml/sec   | effective  | no change |
| minimal | none    | 50                         | 0     | MF : 4.2 ml/sec<br>AF : 3.5 ml/sec | MF : 13.2 ml/sec<br>AF : 8.2 ml/sec  | effective  | effective |
| severe  | mild    | 100                        | 75    | MF : 8.5 ml/sec<br>AF : 5.4 ml/sec | MF : 9.2 ml/sec<br>AF : 4.8 ml/sec   | no effect  | no effect |
| severe  | mild    | 200                        | 250   | MF : 1.2 ml/sec<br>AF : 0.8 ml/sec | MF : 1.5 ml/sec<br>AF : 1.2 ml/sec   | no effect  | no effect |
| mild    | none    | 7                          | 0     | MF : 3.8 ml/sec<br>AF : 5.4 ml/sec | MF : 12.1 ml/sec<br>AF : 12.3 ml/sec | effective  | effective |
| mild    | none    | 5                          | 0     | MF : 8.2 ml/sec<br>AF : 6.5 ml/sec | MF : 15.2 ml/sec<br>AF : 13.5 ml/sec | effective  | effective |
| minimal | none    | 10                         | 0     | MF : 11 ml/sec<br>AF : 5.6 ml/sec  | MF : 18 ml/sec<br>AF : 13.5 ml/sec   | effective  | effective |
| mild    | none    | 75                         | 0     | MF : 4.3 ml/sec<br>AF : 2.9 ml/sec | MF : 11.4 ml/sec<br>AF : 7.9 ml/sec  | effective  | effective |
| severe  | mild    | 250                        | 250   | MF : 2.5 ml/sec<br>AF : 1.8 ml/sec | MF : 2.8 ml/sec<br>AF : 2.5 ml/sec   | no effect  | no effect |
| severe  | severe  | 350                        |       | MF : 1.0 ml/sec<br>AF : 1.2 ml/sec |                                      | no effect  | no effect |
| severe  | severe  | 275                        |       | MF : 0.6 ml/sec<br>AF : 0.8 ml/sec |                                      | no effect  | no effect |

Table 2 Changes of clinical complaints (after 1 month)

|                                    | Improved | Unchanged |
|------------------------------------|----------|-----------|
| Initial } Stage<br>2 nd. (7 cases) | 6        | 1         |
| 3 rd. Stage<br>(4 cases)           | 0        | 4         |

Frequency ; Nocturia  
Force of Stream ; Dysuria

これら4症状のうち3症状以上が軽快したものを症状の改善とした。初期または第2期の症例では6例に改善がみられ、1例は不変であった。第3期の症例では全例に症状の改善は見られなかった。

## 2) SH-582 の残尿量に対する影響

残尿量については SH-582 投与3ヵ月後に3回連続して測定し、投与開始前における残尿量の50%以上の減少がみられたものを改善とした (Table 3)。

初期および第2期の症例では6例に改善がみられ、1例はあまり改善がみられなかった。第3期の症例では2例は手術をおこなっており、残りの2例では残尿

量の改善はみられなかった。

Table 3 Results of residual urine (after 3 months)

|                          | Improved | Unchanged                  |
|--------------------------|----------|----------------------------|
| Initial } Stage<br>2 nd. | 6        | 1                          |
| 3 rd. Stage              | 0        | 2<br>(2 cases : operation) |

## 3) SH-582 の尿流量検査 (uroflometric examination) に対する影響

尿流量検査の所見としては排尿量 (volume voided), 最高尿流量 (maximal flow), 平均尿流量 (average flow), 排尿時間 (flow time) などについて SH-582 投与開始前と、開始3ヵ月後に観察した。このうち最高尿流量および平均尿流量の値が投与前と比較して投与後50%以上増加したものを改善とした。初期および第2期の症例では5例が改善し、2例は不変であった。第3期の2症例はともに改善はみられなかった (Table 4)。

Table 4 Results of uroflometric examination (after 3 months)

|                                                        |       | Improved | Unchanged                 |
|--------------------------------------------------------|-------|----------|---------------------------|
| Initial<br>2nd.                                        | Stage | 5        | 2                         |
| 3rd.                                                   | Stage | 0        | 2<br>(2 cases: operation) |
| Volume Void ; Flow Time<br>Maximal Flow ; Average Flow |       |          |                           |

## 4) SH-582 の副作用について

SH-582 の副作用について考察するために自覚症状としては頭痛、嘔気、めまい、女性化乳房、性欲などの状態について注意し、また臨床検査として赤血球数、白血球数、Hb 含量、血清蛋白量とその A/G 比、血清総ビリルビン値、血清アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、BUN、血清クレアチニン、血清電解質 (Na, Cl, K など) について投与前後の変動を観察した。自覚症状については異常を訴えたものは 1 例もみられず、検査成績では 3 例についてみたがすべて正常範囲内での変化で異常をみたものは 1 例もなかった (Table 5)。

## 5) 小括

SH-582 を前立腺肥大症患者に投与した場合の自覚症状および他覚的検査成績に対する影響をまとめてみると、Table 6 のごとく初期および第 2 期の症例では 7 例中 5 例が自覚的にも他覚的にも SH-582 の投与により症状は改善し治療の目的を達したが、第 3 期の 4 症例は全例ともに改善がみられなかった。なお副作用については自覚的にも他覚的にも異常を認めたものはみられなかった。

Table 6 Results

|                     |                    | Improved        |                | Unchanged       |                |
|---------------------|--------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
|                     |                    | Sub-<br>jective | Ob-<br>jective | Sub-<br>jective | Ob-<br>jective |
| Initial<br>2nd.     | Stage<br>(7 cases) | 6               | 5              | 1               | 2              |
| 3rd.                | Stage<br>(4 cases) | 0               | 0              | 4               | 4              |
| Total<br>(11 cases) |                    | 6               | 5              | 5               | 6              |

つぎに代表的な症例について経過を述べる。

症例 1 : 63 才, 男子, 夜間頻尿を主訴として来院した。SH-582 を 1 回 200 mg, 週 2 回筋注し, 1 カ月後には夜間頻尿の症状は改善し, 3 カ月後には残尿もみられなくなったが尿流量検査の所見の改善がみられ

ないので 6 カ月間投与を継続した。6 カ月後には自覚症状は改善しているが, 尿流量検査の所見は投与前最高尿流量 2.5 ml/sec, 平均尿流量 1.4 ml/sec, 投与後最高尿流量 3.0 ml/sec, 平均尿流量 2.3 ml/sec であまり改善されていなかった (Fig. 1)。

症例 5 : 56 才, 男子, 残尿感を主訴として来院した。SH-582 週 400 mg の投与をおこなった。1 カ月後には自覚症状の改善をみた。3 カ月後には投与前みられた平均 7 ml の残尿は消失した。尿流量検査の所見では投与前最高尿流量 3.8 ml/sec, 平均尿流量 5.4 ml/sec であったものが, 投与後では最高尿流量 12.1 ml/sec, 平均尿流量 12.3 ml/sec と改善がみられた (Fig. 2)。Fig. 3 は投与前の尿道膀胱撮影所見であるが, 投与後の尿道膀胱撮影の所見 (Fig. 4) では前立腺の縮小の傾向がみられる。

症例 8 : 64 才, 男子, 排尿困難を主訴として来院した。SH-582 筋注 1 カ月後に自覚症状の改善をみた。投与前約 75 ml の残尿を認めたが 3 カ月後には残尿は消失し, 尿流量検査の所見では投与前最高尿流量 4.3 ml/sec, 平均尿流量 2.9 ml/sec であったものが, 投与後では最高尿流量 11.4 ml/sec, 平均尿流量 7.9 ml/sec と著明な改善がみられた (Fig. 5)。尿道膀胱撮影でも投与前の Fig. 6 に比べ, 投与 3 カ月後の Fig. 7 では前立腺の縮小がみとめられる。前立腺生検の所見では Fig. 8, 9 の投与前の前立腺組織に比べ, 投与 3 カ月後の組織 (Fig. 10, 11) では上皮細胞の扁平化, 腺腔の狭小化などがみられた。

症例 11 : 68 才, 男子, 排尿困難を主訴として来院した。尿道膀胱撮影では Fig. 12 のごとく後部尿道の著明な延長がみられ, 残尿量は平均 275 ml と多く, 第 3 期の前立腺肥大症と診断した。SH-582 を 1 カ月間投与したが自覚症状の改善は全くみられず, 残尿量も 300 ml で変化がみられなかった。尿流量検査の所見も投与前最高尿流量 0.6 ml/sec, 平均尿流量 0.8 ml/sec, 投与後最高尿流量 1.1 ml/sec, 平均尿流量 1.9 ml/sec であり (Fig. 13), 治療効果が期待できそうにないので前立腺腺腫摘除術を施行した。摘出前立腺組織は Fig. 14, 15 のごとくで, 肥大組織像の中にとりどころ上皮細胞の扁平化した部分もみられた。術後 2 週目の尿流量検査の所見では最高尿流量 9.9 ml/sec, 平均尿流量 8.5 ml/sec と改善していた (Fig. 16)。

## 動物実験成績

さきに臨床成績のところでも述べたごとく, SH-582 のヒト前立腺組織に対する影響として前立腺上皮細胞

Table 5 Subjective complications and blood and serum biochemical changes before and after treatment

| Patient | Subjective         |       |              |       |        |       | Blood                |                      |        |       |            |       | Total protein<br>g/dl |       |        |       | A/G    |       |
|---------|--------------------|-------|--------------|-------|--------|-------|----------------------|----------------------|--------|-------|------------|-------|-----------------------|-------|--------|-------|--------|-------|
|         | Headache<br>Nausea |       | Gynecomastia |       | Libido |       | RBC                  |                      | WBC    |       | Hb<br>g/dl |       | Before                |       | After  |       | Before |       |
|         | Before             | After | Before       | After | Before | After | Before               | After                | Before | After | Before     | After | Before                | After | Before | After | Before | After |
| E. H.   | —                  | —     | —            | —     | +      | +     | $\times 10^4$<br>413 | $\times 10^4$<br>400 | 10800  | 6500  | 13.3       | 15    | 7.0                   | 7.0   | 0.9    | 1.0   |        |       |
| I. Y.   | —                  | —     | —            | —     | +      | +     | 410                  | 395                  | 8000   | 6500  | 14         | 13    | 8.0                   | 7.2   | 1.3    | 1.2   |        |       |
| R. M.   | —                  | —     | —            | —     | —      | —     | 411                  | 431                  | 7800   | 10600 | 13.5       | 15    | 8.0                   | 7.6   | 1.18   | 1.2   |        |       |

| Serum                    |       |            |          |          |          |          |          |              |       |                     |       |             |       |             |       |            |       |
|--------------------------|-------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|--------------|-------|---------------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|------------|-------|
| Total bilirubin<br>mg/dl |       | Alk. phos. |          | GPT      |          | GOT      |          | BUN<br>mg/dl |       | Creatinine<br>mg/dl |       | Na<br>mEq/l |       | Cl<br>mEq/l |       | K<br>mEq/l |       |
| Before                   | After | Before     | After    | Before   | After    | Before   | After    | Before       | After | Before              | After | Before      | After | Before      | After | Before     | After |
| 1.0                      | 0.6   | u.<br>11   | u.<br>14 | u.<br>35 | u.<br>20 | u.<br>40 | u.<br>48 | 20           | 22    | 1.5                 | 1.6   | 138         | 137   | 107         | 108   | 5.1        | 4.1   |
| 0.9                      | 0.7   | 9          | 15       | 18       | 20       | 21       | 35       | 26           | 22    | 1.9                 | 1.2   | 142         | 140   | 101         | 104   | 3.9        | 4.2   |
| 0.7                      | 0.5   | 9          | 9        | 13       | 15       | 11       | 12       | 19           | 14    | 1.3                 | 1.4   | 134         | 136   | 105         | 106   | 5.0        | 3.9   |

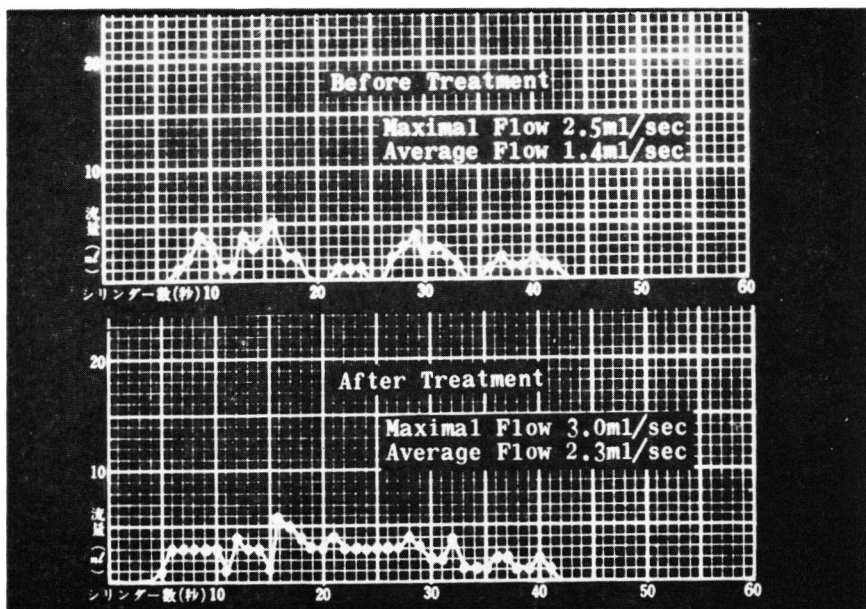


Fig. 1

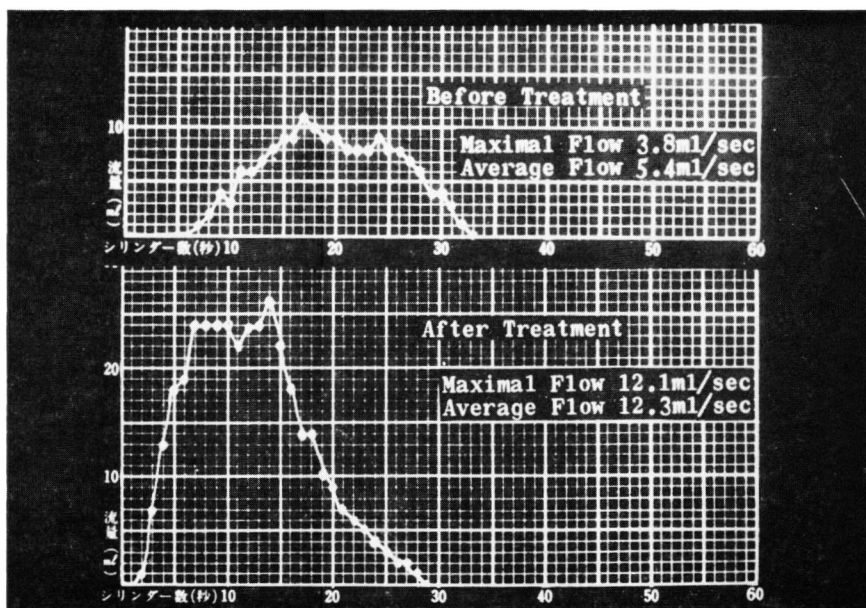


Fig. 2

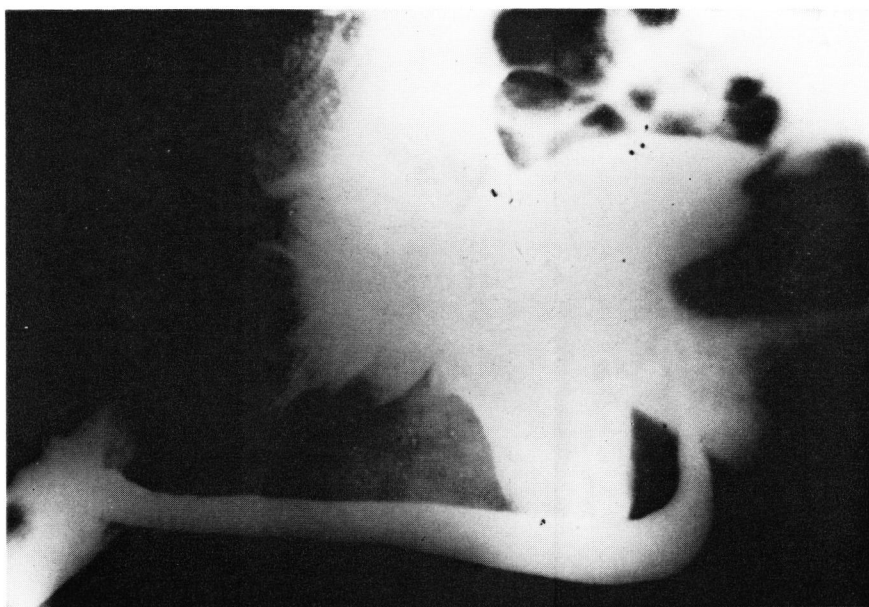


Fig. 3

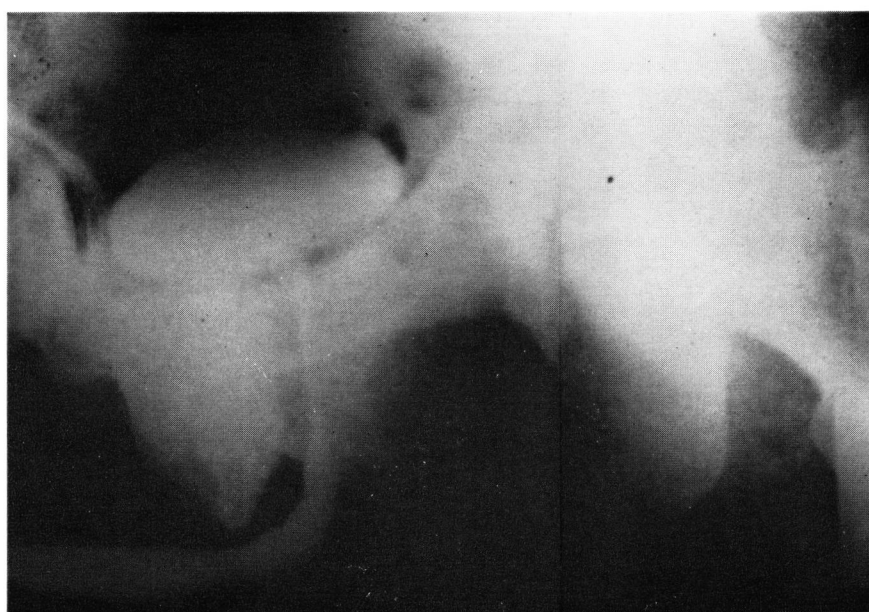


Fig. 4

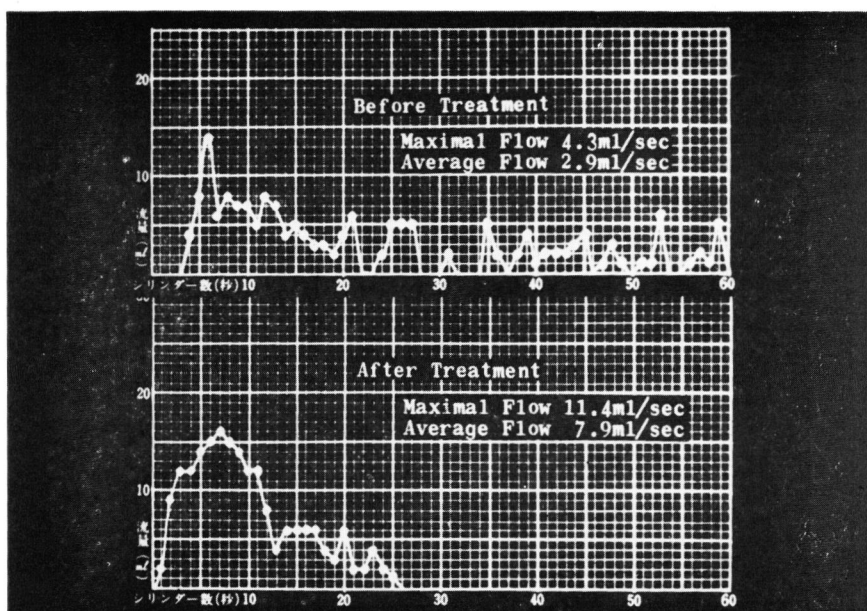


Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7

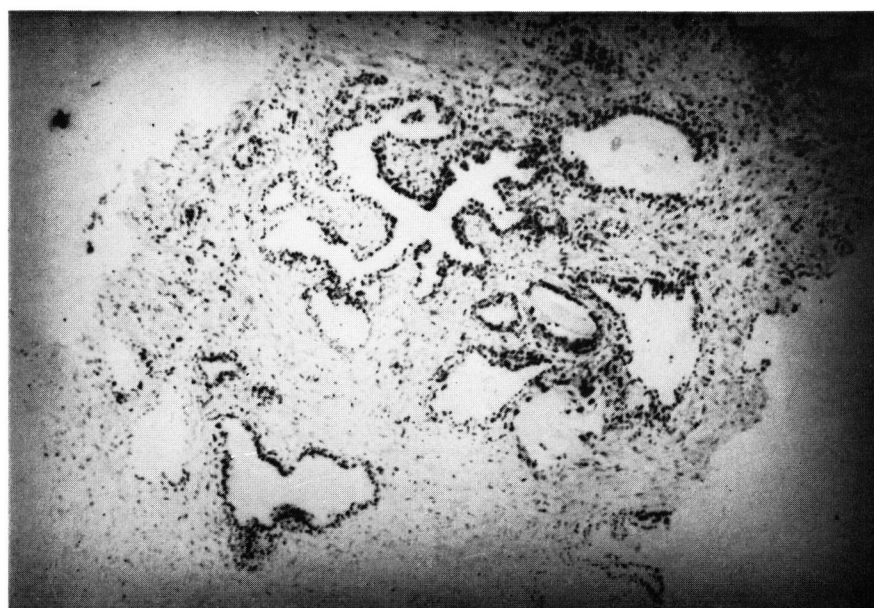


Fig. 8

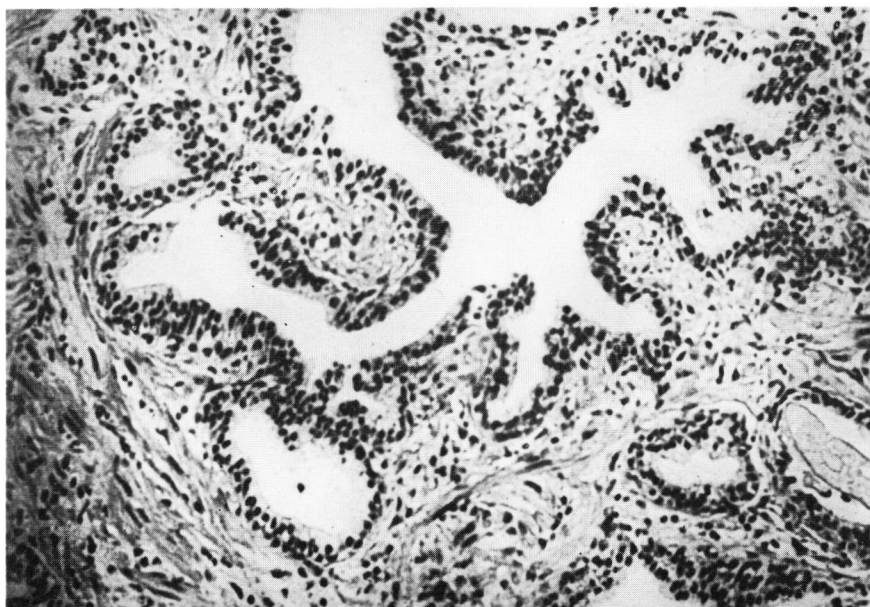


Fig. 9 SH 582 投与 前

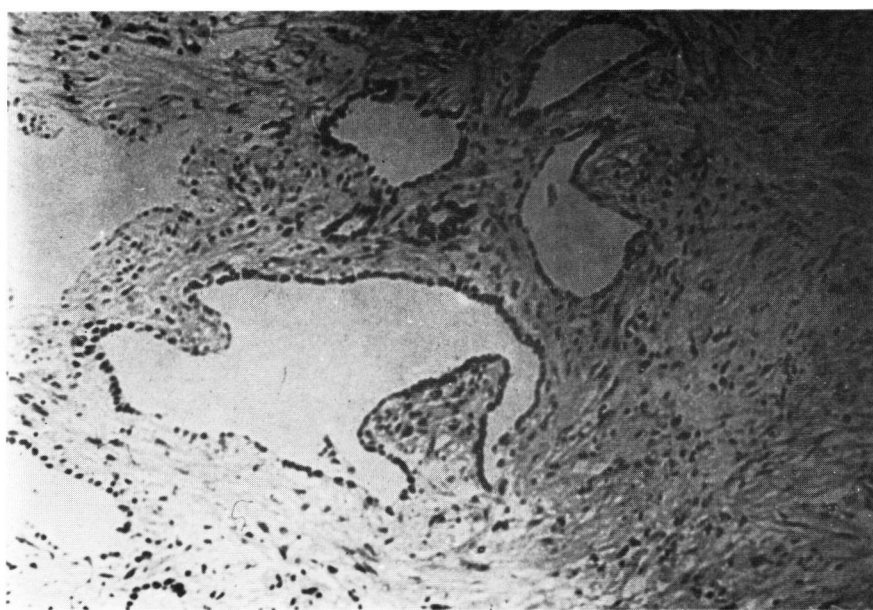


Fig. 10 SH 582 投与 後



Fig. 11 SH 582 投与後

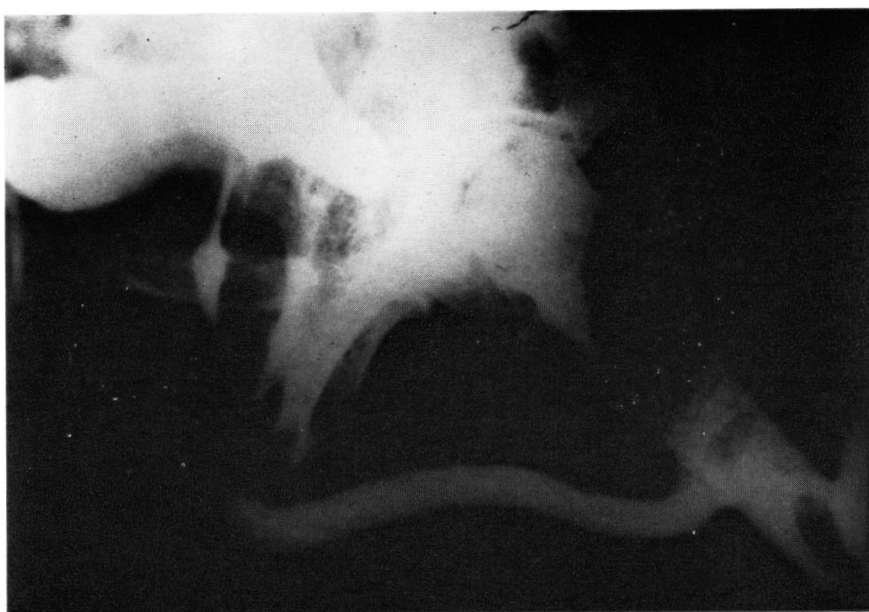


Fig. 12

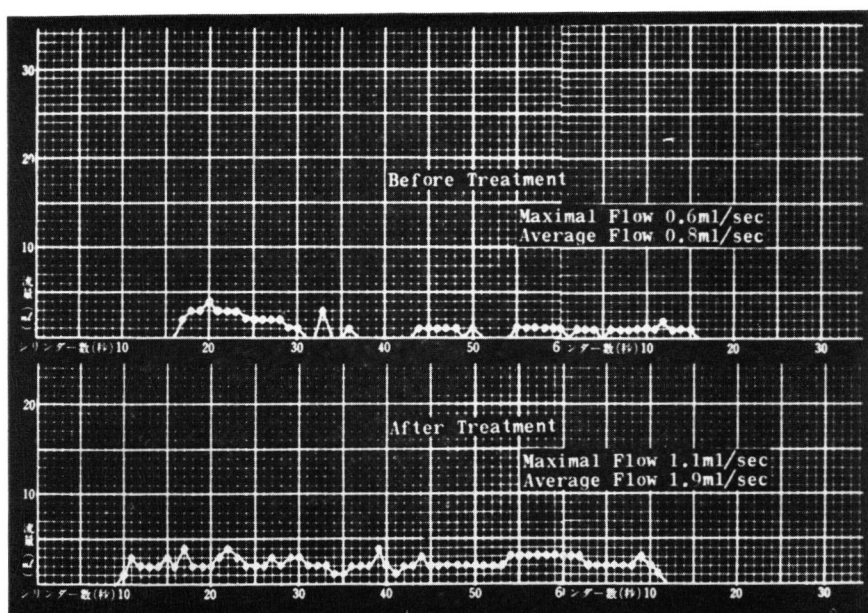


Fig. 13

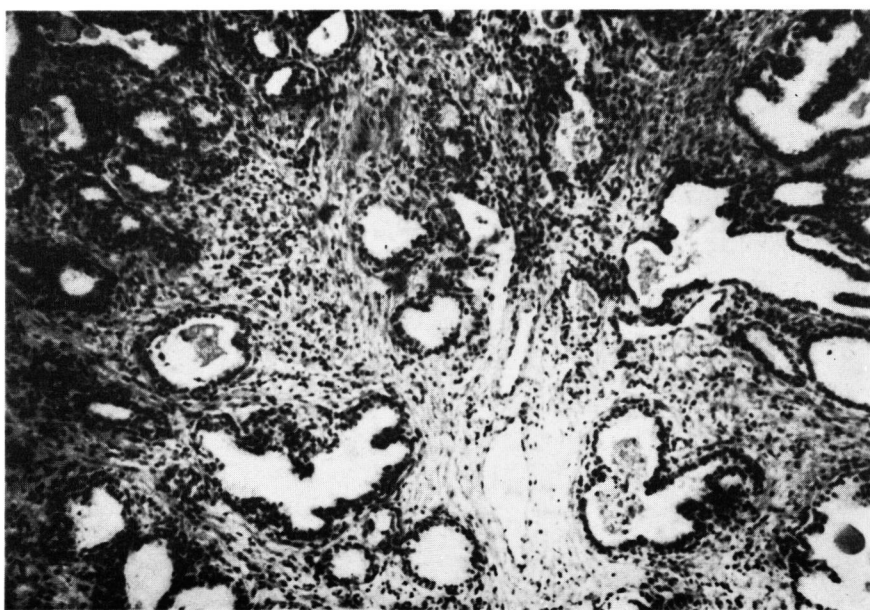


Fig. 14 SH 582 投与後 1 カ月



Fig. 15 SH 582 投与1ヵ月

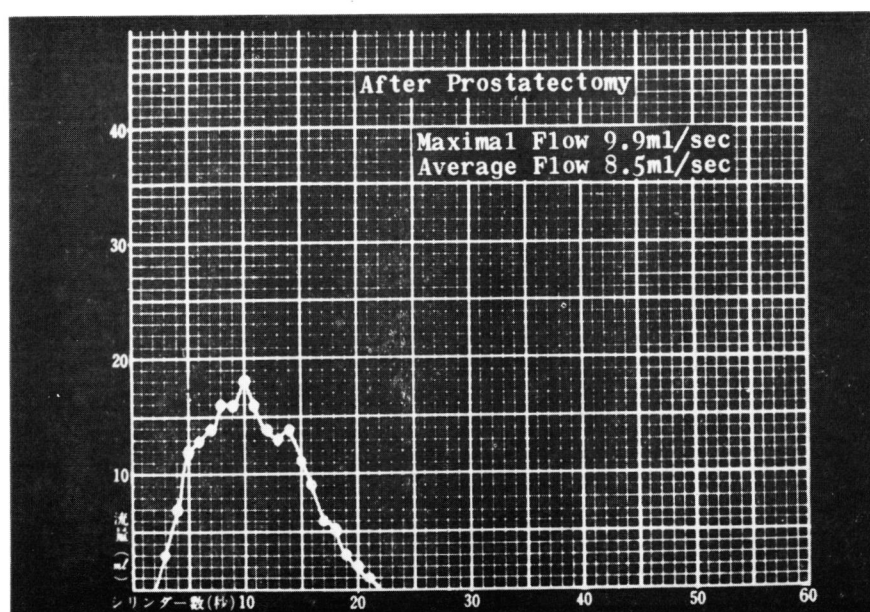


Fig. 16



Fig. 17 正常前立腺組織 (ventral lobe)



Fig. 18 estrogen 投与後 ventral lobe

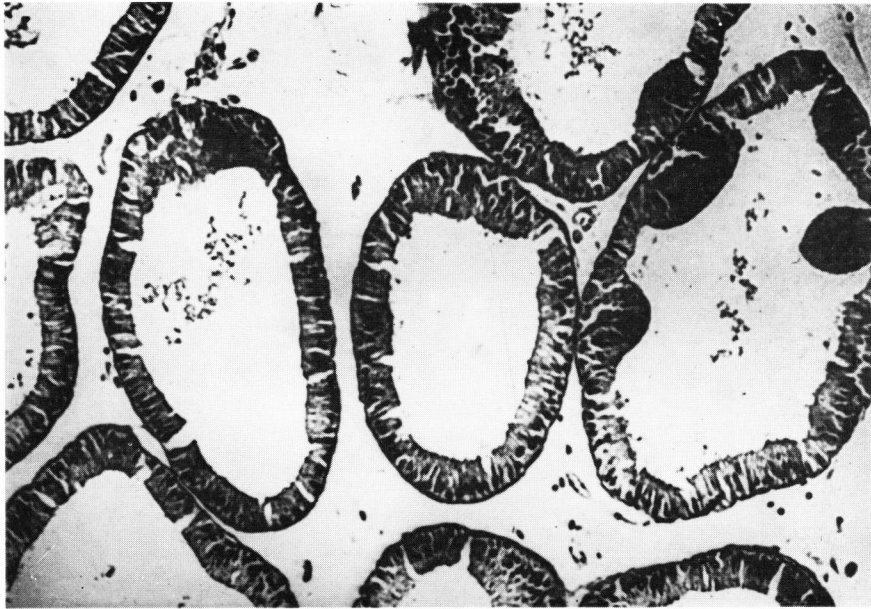


Fig. 19 SH 582 投与後 ventral lobe

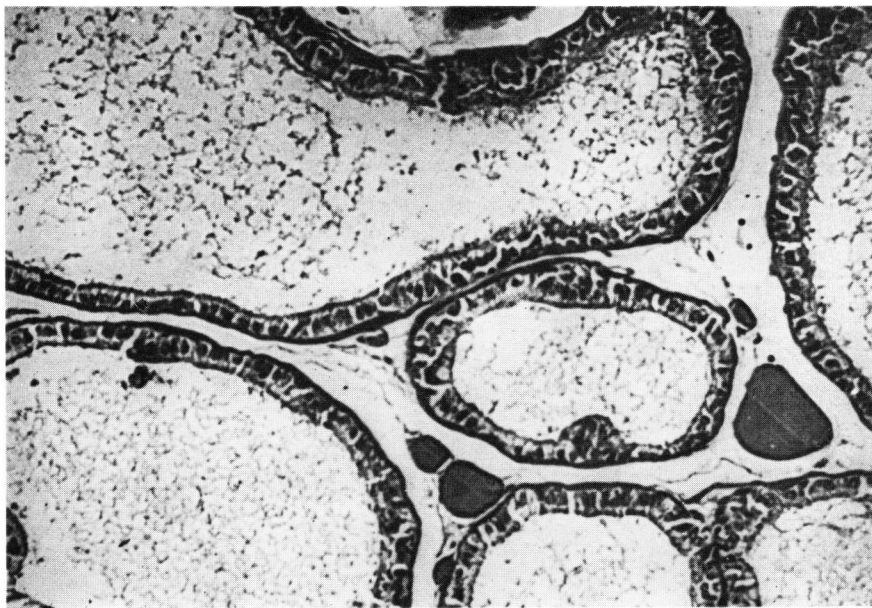


Fig. 20 正常前立腺組織 (dorsal lobe)

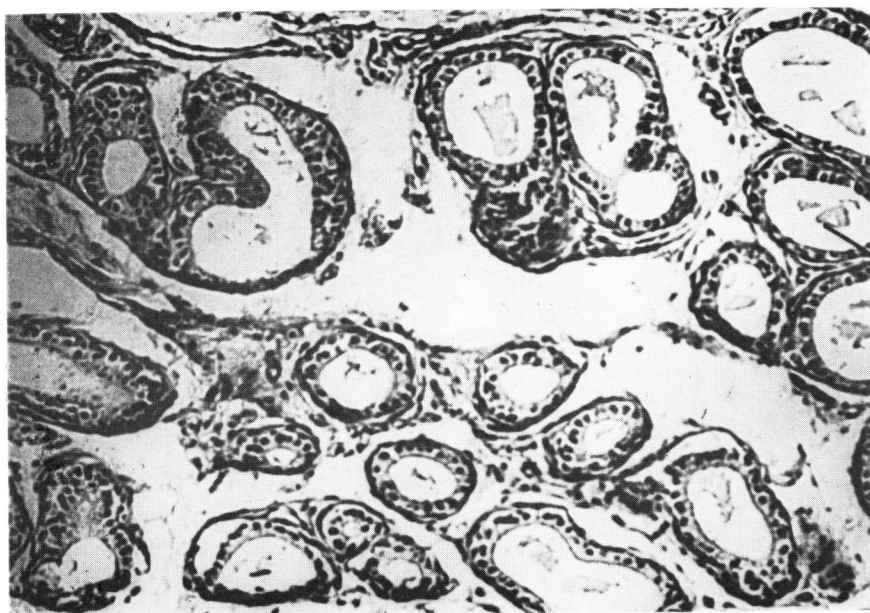


Fig. 21 estrogen 投与後 dorsal lobe



Fig. 22 SH 582 投与後 dorsal lobe

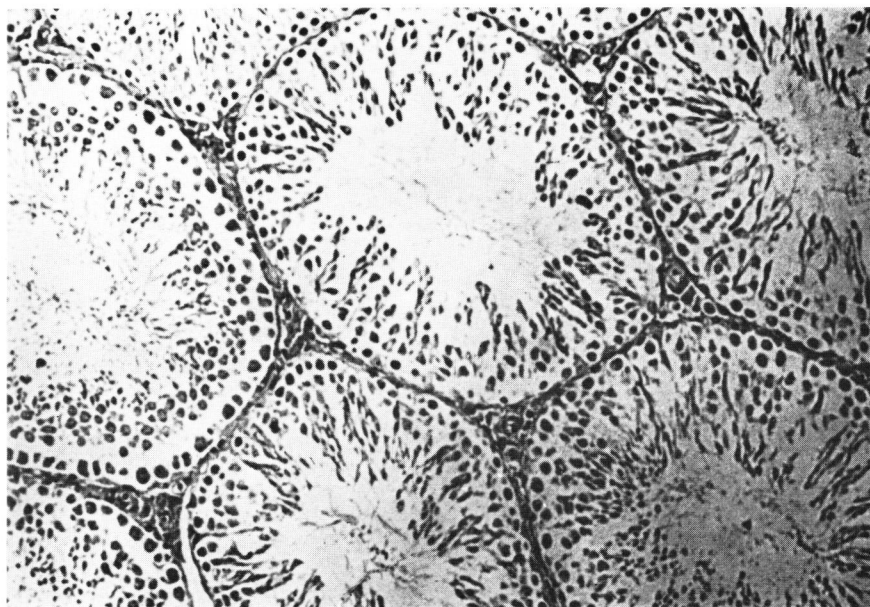


Fig. 23 正常ラット睪丸

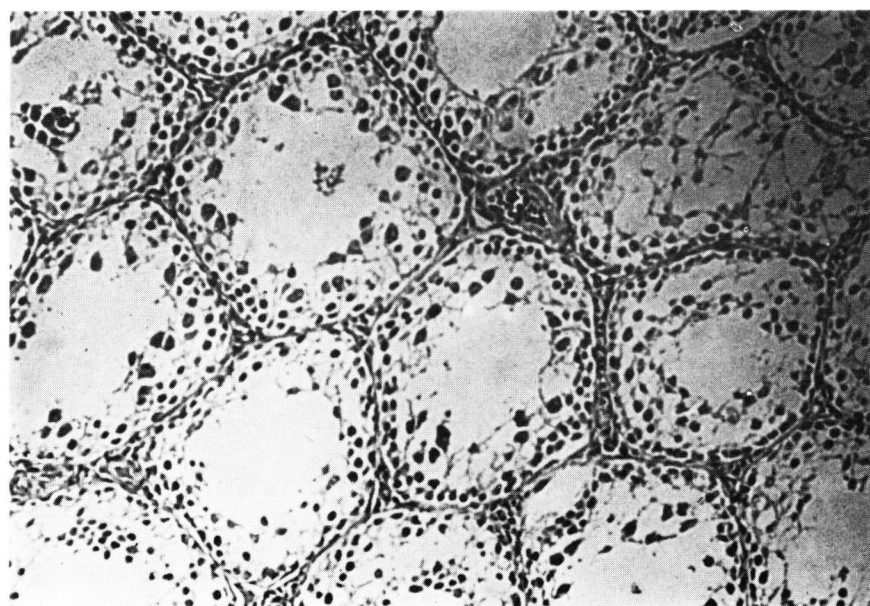


Fig. 24 estrogen 投与後ラット睪丸

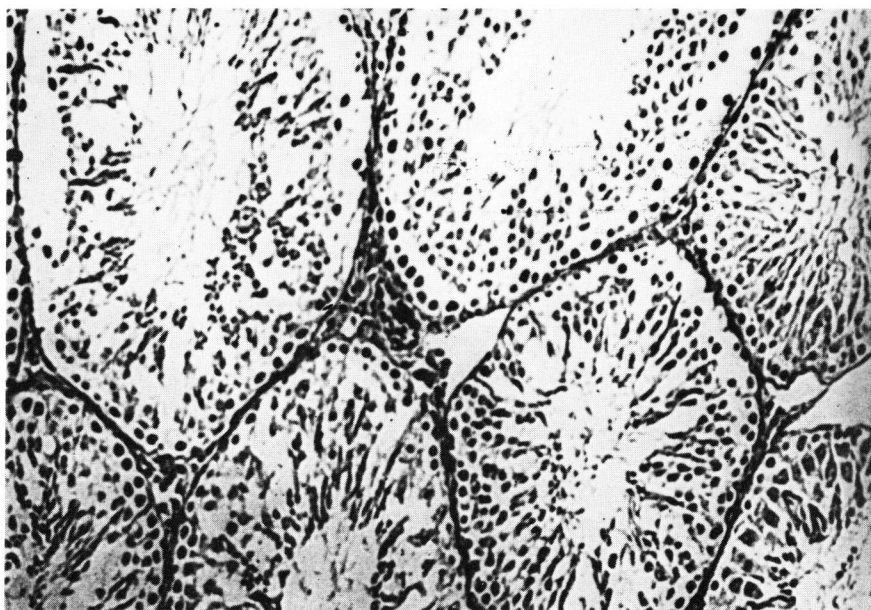


Fig. 25 SH 582 投与ラット睪丸

の著明な扁平化と腺腔の狭小化がみられたが, rat の前立腺および睪丸に対する影響をみるために動物実験をおこない, その顕微鏡的所見を無処置群, 女性ホルモン投与群のそれと比較した。

SH-582 400 mg の投与で肉眼的には前立腺は無処置のものに比べやや小さくなっていたが, 女性ホルモン投与のものほどの縮小はみられなかった。睪丸の大きさは無処置のものと比較して変化がみられなかった。

組織学的には Fig. 17 は無処置 rat 前立腺の ventral lobe であり, Fig. 18 は estradiol benzoate 2.0 mg 投与の ventral lobe で上皮細胞の扁平化と腺腔の狭小化がみられるが, SH-582 投与の ventral lobe では Fig. 19 のごとくあまり変化がみられない。

Fig. 20 は無処置 rat 前立腺の dorsal lobe である。女性ホルモン投与では Fig. 21 のごとく腺腔の著明な狭小化をみるが, SH-582 投与では Fig. 22 のごとくやや上皮細胞の高さが低くなっているものの女性ホルモン投与群にみられたような著明な変化は認めない。睪丸組織像についてみると Fig. 23 は無処置 rat, Fig. 24 は女性ホルモン投与, Fig. 25 は SH-582 投与の睪丸組織像であるが SH-582 投与による変化はみられない。

以上のごとくヒト前立腺では SH-582 の投与によりかなりの組織学的変化をみたが, rat 前立腺では著明な変化を見いだしなかった。

## 考 按

前立腺肥大症の根治療法は被膜下腺腫摘除術ないし経尿道的切除術であるが, この疾患は老人性疾患であるから循環器系, 呼吸器系などに合併症を有する症例が多く, これが重篤の場合は手術的治療の実施が困難となる。またこの疾患の初期においては, 他覚的所見に比較して排尿に関する自覚症状としての刺激症状が強く現われることがある。このような手術不能例または初期の症例に対して薬物療法がおこなわれてきたが, 疾患の性質上から対症療法の域を出なかった。

前立腺肥大症の内分泌療法は19世紀末 White が肥大型患者に除睪術をおこなった結果80%以上の患者に前立腺の急速な萎縮をきたしたと報告し, 肥大型前立腺組織の発育に testicular steroids の分泌が重要な因子となっているのではないかとした仮説に基づいている (Huggins, Heller)。そして1965年までは除睪術のほかに男性ホルモンおよび女性ホルモンの単独またはこれらの併用による治療がおこなわれていた (Kaufman)。一方 Mason は A-norprogesterone をイヌに投与し前立腺分泌液が減少することを報告し, Byrnes は  $11\alpha$ -hydroxyprogesterone の投与により成熟 rat の前立腺重量の減少することを報告しており, これらの報告にもとづき Bridge は progestational steroids の抗男性ホルモン作用を検討している。すなわちかれは progestational steroids として SH-714 (1, 2- $\alpha$ -methylene-6-chloro- $\Delta^{4,6}$ -pregnadiene-17-ol-3, 20-dione-17-acetate) を rat およびイヌに投与

しこれらの動物で SH-714 が endogenous, exogenous androgenic action を抑制したとし, progestational steroids が前立腺疾患に対して臨床的に使用できるのではないかとしている。そして1965年 Geller がはじめて progestational agent として hydroxyprogesterone caproate (17- $\alpha$ -hydroxyprogesterone-17-n-caproate) を前立腺肥大症患者の治療に使用している。かれはその使用理由としてつぎの2点をあげている。(1) 理論的に progesterone の大量投与は黄体化ホルモンを抑制し、ために睾丸機能を抑制する。(2) この progesterone は内因性の男、女性ホルモン作用をもたないで前立腺の代謝活性と発育を直接刺激することはない。このような理由のもとに Geller は前立腺肥大症患者の8症例に使用しているが、全例にその有効性をみとめている。すなわち自覚症状としての頻尿、排尿困難、放尿力の減退などは治療開始後3~4ヵ月には改善し、他覚的所見として尿道膀胱撮影による前立腺の縮小を認めるとともに、光顕、電顕により組織学的に前立腺組織の萎縮を証明し、そのほか残尿の減少、前立腺組織の生化学的变化などを検索しすべての点で有効性が認められたとしている。ついで Wolf は 17- $\alpha$ -ethynyl-19-nortestosterone および 17- $\alpha$ -(2-methylallyl)-19-nortestosterone を20例の前立腺肥大症患者に使用した結果を報告している。かれは他覚的所見の改善の指標として残尿量および尿流量検査、前立腺の大きさの測定、膀胱鏡所見などをあげているが、これらのうちでも治療効果を検討するさいに取りあげるべき点としては残尿量および尿流の変化(uroflometric examination)であるとしている。そして progestational steroids を投与した20例と placebo を投与した20例の間では、やや前者に urine flow rate および残尿量の改善がみられたが著明なものではなかったという。Weinberg は15例の肥大症患者に hydroxyprogesterone capronate (Delalutin) を投与したがその臨床経過には変化がなかったとしている。

最近では Scott は cyproterone acetate を13例の前立腺肥大症に使用した結果を以下のごとく報告している。すなわち(1) 尿路閉塞症状は11例に軽快がみられ、1例は不変で1例は悪化した。(2) urine flow rates は9例が増加し、2例は不変で2例が減少した。(3) 直腸内触診によって測定した前立腺の大きさは7例に縮小を認め、6例は不変であり、この所見は尿道膀胱撮影の所見とも一致した。(4) 前立腺生検の結果では上皮細胞の高さの減少が8例にみられ、3例には増加を認めた。(5) 13例中4例に性欲

の減退をみたが、肝機能には変化を認めなかった。

われわれは SH-582 投与による治療効果の他覚的所見として残尿量の測定および尿流量検査を中心にして検討したが、その結果は前立腺肥大症の初期および第2期の症例では7例中5例が自覚的にも他覚的にも SH-582 の有効性が認められた。しかし手術の適応となる第3期の症例では全例ともに SH-582 の効果は証明されなかった。そしてこの使用経験から SH-582 は前立腺肥大症初期および第2期の症例に使用されるべきで、1週間に400mg で3ヵ月間以上の持続投与を必要とするものと考えた。

なお副作用については投薬を中止するほどのものをみなかったが、今までの報告でもとくに重要な副作用については報告されていない。

## 結 語

1) SH-582 (gestonorone caproate) を前立腺肥大症患者11例に使用してつぎのごとき臨床成績をえた。

a) 自覚症状の改善は初期および第2期の症例では6例に改善がみられ、1例は不変であった。

b) 残尿量については初期および第2期の症例では6例に改善がみられ、1例は不変であった。第3期の症例では全例ともに改善はみられなかった。

c) 尿流量検査の結果では初期および第2期の症例では5例が改善し、2例は不変であった。第3期の症例では全例改善はみられなかった。

d) SH-582 は前立腺肥大症初期 および第2期の症例に使用されるべきであり、1週400mg、3ヵ月以上の投与を必要とするものと考えた。

e) 副作用は全く認められなかった。

2) SH-582 を rat に投与した結果では前立腺睾丸組織には女性ホルモンによっておこるほどの組織の萎縮の状態は認められなかった。

## 文 献

- 1) Byrnes, W. W., Stafford, R. O. & Olson, K. J.: Antigonadal hormone activity of 11 $\alpha$ -hydroxyprogesterone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 82: 243, 1953.
- 2) Mason, M. M., Keefe, F. & Boria, T.: Specialized surgery of canine bladder and prostate gland. J. Amer. Vet. Med. Ass., 139: 1007, 1961.
- 3) Bridge, R. W. & Scott, W. W.: A new antiandrogen, SH-714. Invest. Urol., 2: 99, 1964.

- 4) Geller, J., Bora, R., Roberts, T., Newman, H., Lin, A. & Silva, R. : Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxyprogesterone caproate : Effect on clinical symptoms, morphology and endocrine function. *J. A. M. A.*, **193** : 121, 1965.
- 5) Weinberg, S. R. : Refractoriness of prostatism to hydroxyprogesterone capronate (Delalutin) therapy. *J. Urol.*, **100** : 57, 1968.
- 6) Wolf, H. & Madsen, P. O. : Treatment of benign prostatic hypertrophy with progestational agents : A preliminary report. *J. Urol.*, **99** : 780, 1968.
- 7) Scott, W. W. & Wade, J. C. : Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with cyproterone acetate. *J. Urol.*, **101** : 81, 1969.
- 8) White, J. W. : The results of double castration in hypertrophy of the prostate. *Ann. Surg.*, **22** : 1, 1895.
- 9) Kaufman, J. J. & Goodwin, W. E. : Hormonal management of the benign obstructing prostate : Use of combined androgen-estrogen therapy. *J. Urol.*, **81** : 165, 1959.
- 10) Huggins, C. & Stevens, R. A. : The effect of castration on benign hypertrophy of the prostate in man. *J. Urol.*, **43** : 705, 1940.
- 11) Heller, C. G., Nelson, W. O. & Roth, A. A. : Functional prepuberal castration in males. *J. Clin. Endocrinol.*, **3** : 573, 1943.

(1970年6月29日特別掲載受付)