

前立腺肥大症および膀胱頸部硬化症に対する sulpiride の使用経験

市立大町総合病院（泌尿器科）

白 勢 克 彦

TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND BLADDER NECK STENOSIS WITH SULPIRIDE

Katsuhiko SHIROSE

From the Department of Urology, Omachi City Hospital

Sulpiride was orally used at a dose of 300 mg/day for the treatment of 18 cases of benign prostatic hyperplasia and 4 cases of bladder neck stenosis.

The examinations were done before and after its administration about urinary difficulty, nocturia, feeling of incomplete emptying and residual urine volume and quantitative hormone analysis was performed in all cases about prolactin, testosterone, L.H. and F.S.H. .

The results were as follows;

For benign prostatic hyperplasia, sulpiride was found effective in 13 of 18 cases, and for bladder neck stenosis it was effective in 2 of 4 cases within about 5 weeks administration.

Hormonal quantitative analysis was done before and one week after the administration, and it was found that only prolactin was relative to sulpiride.

No significant side effect was detected except for slight Parkinson's disease observed in one case of benign prostatic hyperplasia.

Key words: Sulpiride, Benign prostatic hyperplasia

は じ め に

前立腺肥大症は、老化に伴って前立腺内腺の良性な増殖腫大に由来し、排尿障害を惹起する疾患であり、前立腺癌とともに人口の老齢化に伴い、増加傾向にある。前立腺肥大症に対する治療は、根本的な治療は言うまでもなく、手術による前立腺被膜下摘除術であるが、高齢という条件下、さらに老化に伴う種々の合併症のため、手術不可能な症例も多く、前立腺肥大症に対して、有効な治療薬があれば福音となるであろう。従来の前立腺肥大症に対して、有効として使用されている数種の薬剤はあるが、その効果については、いま一步の感がある。最近 antiandrogen 剤¹⁾ (chlormadinone acetate) を、前立腺腫瘍（肥大症と癌）に投与することにより、画期的な治療効果が期待されているが、なお、多角的見地から有効な薬剤の開発が望まれている。著者は、向精神薬および消化性潰瘍治療

薬として使用されている sulpiride の薬理作用に着目し、前立腺肥大症、膀胱頸部硬化症に投与し、多くの自覚的、他覚的所見の改善を検討し、併せて sulpiride 投与前後における血中のホルモン（prolactin, testosterone, L.H. および F.S.H.）の定量測定を施行した結果について述べる。

対象および方法

投与対象の症例は、市立大町総合病院泌尿器科を訪れた患者の中から選んだ。症例は、前立腺肥大症が18例、膀胱頸部硬化症が4例の計22例である。年齢は、50歳～79歳にわたっており、sulpiride (Miradol®) の投与量は、原則として、経口投与で、300 mg/day を服用させた。Table 1. のごとく、投与前後について、自覚的、他覚的所見の改善の有無により、効果の判定を行なった。尿意頻数については、夜間の尿の回数基準とし、排尿困難としては、排尿開始時間遅

Table 1. Subjects and therapeutic effects.

症例 No	年齢	疾患名	排 尿 困 難		残 尿 感		夜 間 尿 回 数		投与効果* 安定化日数	残尿量又は尿閉時 貯留尿		効 果	前立線 触診所見
			前	後	前	後	前	後		前	後		
1	62	B. P. H. ^{a)}	尿 閉	消 失	高 度	消 失	尿意促進	1~2回	7日	800 ml	0 ml	著 効	鶏 卵 大
2	74	B. N. S. ^{b)}	尿 閉	尿 閉	高 度	高 度	尿意促進	尿意促進	-(60日)	750 ml	—	無 効	小胡桃大 (自尿できずバルン カテーテル留置)
3	60	B. P. H.	中等度	軽 度	中等度	軽 度	3~4回	1~2回	7日	50 ml	28 ml	やや有効	小鶏卵大
4	72	B. N. S.	中等度	軽 度	中等度	軽 度	5~6回	1~2回	7日	0 ml	0 ml	有 効	萎 縮
5	50	B. P. H.	中等度	軽 度	軽 度	消 失	3~4回	0~1回	44日	40 ml	0 ml	著 効	小鶏卵大
6	73	B. P. H.	中等度	消 失	中等度	消 失	2~3回	0~1回	20日	150 ml	30 ml	著 効	鶏 卵 大
7	73	B. P. H.	中等度	消 失	中等度	消 失	3~4回	1~2回	22日	35 ml	0 ml	著 効	小鶏卵大
8	78	B. P. H.	尿 閉	消 失	高 度	消 失	尿意促進	1~2回	67日	900 ml	26 ml	著 効	小鶏卵大
9	66	B. P. H.	中等度	消 失	中等度	軽 度	3~4回	0~1回	7日	50 ml	10 ml	有 効	超鶏卵大
10	77	B. P. H.	中等度	軽 度	中等度	軽 度	10 回	2~3回	63日	60 ml	20 ml	有 効	超鶏卵大
11	67	B. P. H.	中等度	消 失	中等度	消 失	3~4回	0~1回	7日	20 ml	0 ml	著 効	小鶏卵大
12	85	B. P. H.	尿 閉	尿 閉	高 度	高 度	尿意促進	尿意促進	-(63日)	700 ml	—	無 効	鶏 卵 大
13	76	B. P. H.	中等度	軽 度	中等度	軽 度	5~6回	2~3回	26日	650 ml	110 ml	やや有効	小鶏卵大
14	61	B. P. H.	中等度	消 失	な し	—	2~3回	0~1回	22日	0 ml	0 ml	著 効	小鶏卵大
15	72	B. P. H.	尿 閉	消 失	高 度	消 失	尿意促進	0~1回	85日	550 ml	24 ml	著 効	鶏 卵 大
16	66	B. P. H.	中等度	軽 度	中等度	消 失	5~6回	0~1回	22日	100 ml	24 ml	有 効	鶏 卵 大
17	71	B. P. H.	中等度	消 失	中等度	消 失	5~6回	1~2回	35日	55 ml	23 ml	有 効	鶏 卵 大
18	61	B. P. H.	中等度	軽 度	中等度	軽 度	4~5回	1~2回	24日	35 ml	10 ml	やや有効	超鶏卵大
19	77	B. N. S.	中等度	消 失	中等度	消 失	3~4回	0~1回	36日	150 ml	0 ml	著 効	萎 縮
20	68	B. P. H.	中等度	消 失	中等度	消 失	3 回	0~1回	68日	25 ml	0 ml	著 効	小鶏卵大
21	77	B. P. H.	中等度	軽 度	中等度	軽 度	5~6回	2~3回	28日	50 ml	25 ml	やや有効	超鶏卵大
22	79	B. N. S.	中等度	軽 度	中等度	軽 度	4~5回	2~3回	12日	30 ml	10 ml	やや有効	小胡桃大

a) B.P.H:benign prostata hyper plasia

b) B.N.S:bladder neck stenosis

* Sulpirideの投与効果が安定するのに用した日数

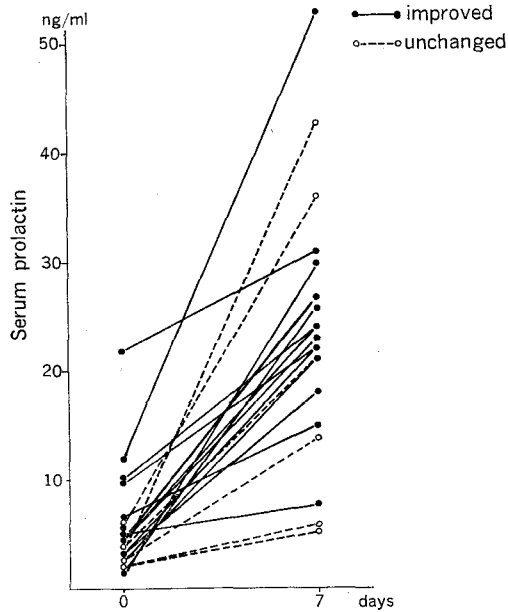


Fig. 1. Changes in serum prolactin levels of 22 patients after 7 day oral treatment with 300 mg/day of sulpiride.

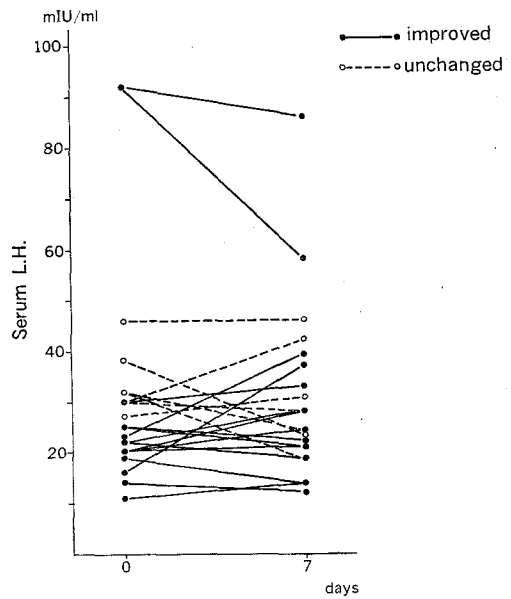


Fig. 3. Changes in serum L.H. levels of 22 patients after 7 day oral treatment with 300 mg/day of sulpiride.

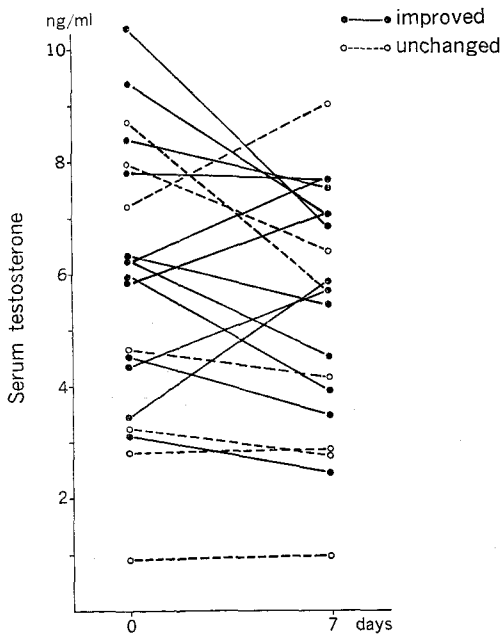


Fig. 2. Changes in serum testosterone levels of 22 patients after 7 day oral treatment with 300 mg/day of sulpiride.

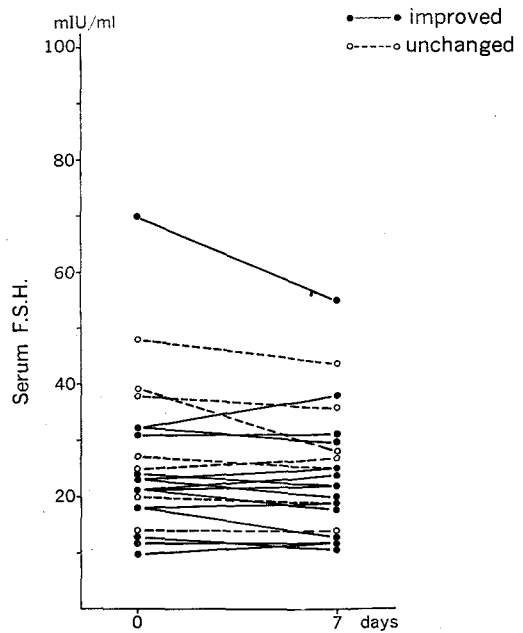


Fig. 4. Changes in serum F.S.H. levels of 22 patients after 7 day oral treatment with 300 mg/day of sulpiride.

延, 尿放出力の減退, 尿線の狭小および排尿時間の延長の4項目にわたって調べ, 残尿感についても同様に改善の有無を問診した. 残尿量も, 投与前と投与後は, 4週間後に原則として測定した. 投与効果安定化までの日数とは, sulpiride の投与を開始して, 自覚的, 他覚的所見が改善され始めて, やがて症状が消失または固定化するまでの日数を示す. 次にFig. 1, 2, 3 および4のごとく投与後7日目の血中のホルモン (prolactin, testosterone, L.H. および F.S.H.) について, 定量測定をおこなった. なお, 投与前後における触診所見や尿道造影所見から, 一部症例には, やや前立腺腺腫の縮小を思わせるものもあるが, 投与期間が短かく, 客観的に論ずるには時期尚早と考え除外した. 次に効果の判定基準は, 100点満点とし, 排尿困難および残尿感の2項目については, 自覚的に症状が消失したものを20点とし, 改善されて軽度になったものは10点とし, 全く改善のないものを0点とした. 夜間の尿回数については, (0~1)回と(1~2)回と改善されたものを30点とし, (2~3)回まで改善が認められたものを15点とした. 残尿量については, 投与により残尿が改善されて消失したものを30点とし, 残尿のあるものは投与前と投与後の残尿量の減少率を出し, 30点を案分し, 次の式により点数を算定した.

$$30 \times \left(1 - \frac{\text{投与後の残尿量}}{\text{投与前の残尿量}} \right)$$

以上より総合計の点数を出し 90~100点を著効, 70~89点を有効, 50~69点をやや有効, 49点以下を無効とした.

結 果

前立腺肥大症に対しては, 18例中, 著効9例, 有効4例, やや有効4例および無効1例であった. 著効, 有効症例を合計したものを, 本剤の効果のあった症例とみなすと, 18例中13例が有効となり, 有効率72.2%であった. 著効例で, 症例1, 8および15の3例は, 尿閉のため balloon catheter を留置していた症例群であったが, 本剤投与により, 自尿可能となり, 残尿が消失または著しく減少していた. 本剤の投与後, 自覚的, 他覚的症状が改善され安定化するのに要する日数は, 早いものでは1週間で改善されているが, 有効症例を平均すると約36日を要している.

一方, 膀胱頸部硬化症では, 4例中2例が有効症例とみなされ, 2例は無効症例であった.

次に, 投与前後に測定した血中のホルモン定量の結果を述べる. まず, 投与前の血中の prloactin, testosterone, L.H. および F.S.H. を測定した. sulpiride

300 mg/day を経口的に毎食後に摂取させ, 原則として7日後に前記の4つのホルモンについて, 再び定量測定を行なった. 血中 prloactin の22例の投与前値の平均は 5.89 ± 4.38 ng/ml (mean $\pm$ S.D.M.) であった. 投与7日後の値は 23.05 ± 11.38 ng/ml を示し, sulpiride 投与により明らかに有意差 ($P < 0.001$) を示した. testosterone は, 投与前値 5.86 ± 2.37 ng/ml で, 投与7日後の値は 5.42 ± 2.12 ng/ml であった. L.H. は, 投与前値 31.18 ± 21.22 mIU/ml で, 投与7日後の値が 30.41 ± 16.75 mIU/ml. F.S.H. は, 投与前値が 26.35 ± 13.56 mIU/ml で, 投与7日後の値は 24.77 ± 11.10 mIU/ml を示した. sulpiride の投与前後の血中ホルモンの変動については, prolactin 以外の3種のホルモンでは, 有意差は認められなかった. なを, 有効症例群の血中 prolactin の平均値は 22.35 ng/ml であるが, 無効症例群の平均値は 16.42 ng/ml を示しており, 症例数が少ないので, 統計学的には問題があるが, 本剤の治療効果との関連性を示唆している可能性も考えられる.

次に, 症例について略記する.

I] 前立腺肥大症

[著効例]

症例1, 64歳.

初診1980年12月16日, 数年来尿線が狭小となり, 排尿時間が延長していたと言う. 1979年8月に飲酒後尿閉となり, 近医より導尿してもらったと言う. 前夜, 飲酒後尿閉となり当科を訪れた. 導尿の結果は 800 ml であった. 前立腺触診所見は鶏卵大であった. さらに, 尿道造影でも後部尿道の延長を認めた. balloon catheter を留置するとともに, 経口的に sulpiride 300 mg/day を投与し, 3日目には自尿が可能となり, 1週間後には排尿困難, 残尿感もほとんど消失し, 残尿も0となった. 本例はその後間もなく Parkinson 氏病様の副作用が出現したが, 休薬で消失した.

症例8, 78歳

初診1981年2月24日, 以前より排尿困難な状態で, 残尿感も高度であったが, 2月22日より尿閉となり当科外来を訪れ, 導尿の結果 900 ml を得た. 前立腺触診所見は鶏卵大であり, balloon catheter を留置し, 経口的に sulpiride 300 mg/day を投与したところ, 2週間後には自尿可能となったが, なお, 残尿感, 夜間頻尿は存在した. 5月15日には, 夜間尿回数は5~6回であったが, 6月1日になると夜間尿回数は0~1回と減少し, その他の症状も消失した. この日の残尿は 26 ml であった. 現在, 特に異常はなく sulpiride を服用中である.

〔有効例〕

症例16, 66歳.

初診1981年2月3日, 本院の人間ドックで前立腺肥大症を疑われ, 当科へ紹介された. 主訴は, 排尿開始時間の遅延, 排尿時間の延長, 残尿感があり, 夜間尿回数も5~6回を訴えた. 前立腺触診所見では, 小鶏卵大であり, 残尿量は100 mlであった. sulpiride 300 mg/day を投与し, 2月10日には夜間尿回数は2~3回となり, 残尿感, 排尿困難も軽度となった. 投与後21日目には, 夜間尿回数は0~1回となったが, なお, 夜間の排尿開始時間の遅延, 排尿時間の延長が軽度存在し, 残尿量は24 mlであった.

〔無効症例〕

症例12, 85歳.

初診1980年8月26日, 8月15日に尿閉となり, 某院で balloon catheter を留置し, 当科へ紹介された. 前立腺触診所見は鶏卵大であった. 1980年12月19日より sulpiride 300 mg/day を投与し, 63日後には balloon catheter を抜去したが自尿でできなかった. 本例は sulpiride 投与後の1週間の血中 prolactin 値が5.0 ng/ml と低い値を示しており, sulpiride の吸収に問題がありそうである.

II) 膀胱頸部硬化症

〔著効例〕

症例19, 77歳.

初診1980年11月17日. 主訴は, 残尿感, 排尿痛と会陰部に疼痛が発生し, また夜間尿回数は3~4回であった. 残尿量は150 ml で, 前立腺触診所見は, 小さく, 萎縮的であった. sulpiride 300 mg/day を投与し, 36日目には, 自覚症状は全く消失し, 残尿も0となった.

〔無効症例〕

症例2, 74歳.

初診1980年1月21日. 主訴は, 尿線中断. その後一進一退であったが, 1980年7月25日, 尿閉となり, balloon catheter を留置した. 前立腺触診所見では, 萎縮しており, 850 ml の尿の貯留を認めた. 同日より sulpiride 300 mg/day を経口投与し, 2週間後に balloon を抜去したが, 再び尿閉となり, 再留置した.

〔副作用〕

症例1 (著効例) で, sulpiride 300 mg/day を投与後5日目に不眠を訴え, 約2週間後に Parkinson 氏病様症状を呈したが, 休薬により, 1週後には正常に回復した.

考 察

前立腺肥大症の患者の多くは, 高齢者であり, 年齢的にも精神機能低下が起りやすく, ときおり, depressive な精神症状を, 訴えることがある. 不眠や不定愁訴は, 本来の前立腺肥大症が有する症状である頻尿, 特に夜間頻尿や排尿障害を, 増悪させることが, 十分に考えられる. 著者は数年来, 前立腺第I病期に相当する患者を中心に, 頻尿, 特に夜間の尿意頻度を改善する目的で, 向精神薬としての sulpiride を使用したところ, 著効を呈するものがあり, 単なる抗うつ, 抗不安, 抗精神病作用などだけでなく, 直接のおよび間接的に前立腺腫に対して作用し, それに基づいて前立腺肥大症の諸症状が改善されるのではないかと推論した. 泌尿器科領域での sulpiride の使用に関しては, 心因性要因に基づくと思われる泌尿器科疾患に対する治療を試みた大原の報告²⁾ がみられるのみである. 著者は, 前立腺肥大症第II病期に相当する患者に対しても, sulpiride を投与したところ, 自覚的および他覚的所見の改善, 残尿の消失や, 著明改善が相当数みられた.

前立腺に対する sulpiride の影響についての基礎研究で, 野口ら³⁾は ^{14}C 標識 sulpiride 16 ng/kg をラットに1日1回7日間投与したところ, 組織内放射能濃度は, 第1位が肝で, 3.65 ± 0.38 ($\pm \text{S.E.}$) $\mu\text{g/g}$, 第2位が腎で 1.53 ± 0.18 $\mu\text{g/g}$, 第3位が前立腺で 0.87 ± 0.23 $\mu\text{g/g}$ を示した. これらの結果は, sulpiride が前立腺に直接吸収されることを示しており, また, 森井ら⁴⁾によれば, ラットに sulpiride を1カ月間投与し, 半数のラットのの前立腺に軽度の腺上皮の萎縮像が認められ, 間質の増生がみられたが, 精巣には変化がみられなかったと報告している. さらに, 森井ら⁵⁾の研究で, 雄犬に sulpiride 50~500 mg/kg を3~6カ月間経口投与したところ, 前立腺の明らかな腺萎縮と, 睪丸の間質萎縮像および精子形成低下がみられている. これらの変化は可逆的で, 投与を中止すると, 回復したと述べている.

次に, ホルモンの定量について, 若干の考察を加える. 投与前の血中 prolactin 値は 5.89 ± 4.38 ng/ml であったが, 成人男子の正常値について, Frantz⁶⁾ は54例の男子で 9.21 ± 5.65 ng/ml と報告している. 加藤ら⁷⁾は7名の正常男子で 9.4 ± 1.7 ng/ml と報告しており, 本研究の結果は 5.89 ± 4.38 ng/ml とやや低い値を示した. sulpiride 投与により, 血中 prolactin 値は 23.05 ± 11.38 ng/ml と有意な上昇を示した. また, 有効群の prolactin 値の平均値の方が, 無効群の

それよりやや高い値を示したことは興味深い、血中 prolactin が前立腺に作用したと速断することは早計であろう。testosterone L.H. および F.S.H. については、sulpiride 投与による有意な変化は認められなかったが、望月ら⁹⁾によれば、雄犬に sulpiride を連日皮下投与したところ、投与後5日目に F.S.H. の分泌の減少がみられ、22日目以降は上昇傾向を示し投与前値より高い値を示している。

臨床効果発現の時期は、河村ら⁹⁾によれば、早いものは2週間以内で4週を越えないと報告している。著者の有効症例群では、早いものでは1~2週間で十分な効果が発現し、効果が安定化するまでの平均日数は約36日であった。これは前立腺肥大症の variable element に対しては、1~2週間で本剤の効果が発現し、さらに fixed element、つまり腫瘍への効果が現われるには、相当の時間を要するためとも考えられる。前述の野口ら⁹⁾の報告のごとく、¹⁴C 標識 sulpiride が前立腺に相当量の吸収がみられたとのことを考え合わせると、症例中には比較的早期に効果が発現し始めるものが多いのは、sulpiride の前立腺への直接の効果を意味するものかもしれない。さらに、森井ら⁵⁾は本剤が間脳下垂体系の抑制効果により、一方では prolactin inhibiting factor の産生または分泌が抑制され、下垂体での prolactin の遊離を促し、他方では性腺刺激ホルモンの分泌を抑えて、血中ゴナドトロピンの濃度を減少させ、これらホルモン失調の二次性変化による性ホルモンの減少が、乳腺刺激効果および性器の萎縮変化をきたすものと思われると述べている。軽々しく論ずることはできないが、比較的長期の sulpiride 服用により、前立腺腺腫の縮小効果が、ある程度期待できるのではないかと考えている。

結 語

前立腺第Ⅰ病期および第Ⅱ病期に該当する前立腺肥大症18例、膀胱頸部硬化症4例の計22例に sulpiride (Miradol®) 300 mg/day を経口投与し、自覚的および他覚的所見の改善を検討した。その結果、前立腺肥大症では18例中13例が有効で有効率72.2%であり、膀胱頸部硬化症では4例中2例が有効で有効率50%であっ

た。なお、副作用については、有効例中1例が Parkinson 氏病様症状を呈したが、休薬により消失した。

稿を終えるにあたり、三井製薬工業株式会社の御協力に対し深く感謝致します。

文 献

- 1) 志田圭三：アンチアンドロゲンに関する基礎的、臨床的研究—前立腺腫瘍（肥大と癌）のアンドロゲン依存性とアンチアンドロゲン剤の応用—。ホルモンと臨床 28: 899-928, 1980
- 2) 大原 憲：泌尿器科領域における FK-880 (sulpiride) の使用経験。診療と新薬 11: 583-590, 1974
- 3) 野口英世・奥井 正雄・野田耕世・永井孝之：¹⁴C 標識 sulpiride の吸収、分布、代謝および排泄 (unpublished)
- 4) 森井外吉・藤井登志之・中井 徹：Sulpiride のラットの乳腺および性器に及ぼす効果。応用薬理 7: 1379-1383, 1973
- 5) 森井外吉・東條伸平・望月真人・大沢悦二・足高善彦・藤井登志之・中井 徹：Sulpiride のイヌの乳腺および性器に及ぼす効果。応用薬理 7: 1371-1378, 1973
- 6) Frantz AG, Kleinberg DL and Noel GL: Studies on prolactin in man. Recent Prog Horm Res 28: 527-590, 1972
- 7) Kato Y, Ohgo S, Chihara K and Imura H: Stimulation of human prolactin secretion by sulpiride. Endocrinol Japon 22: 457-460, 1975
- 8) 望月真人・大沢悦二・足高善彦：Sulpiride 大量投与による乳汁分泌発来機序に関する内分泌学的考察—特に下垂体性ゴナドトロピンの分泌に対する響影について—。(unpublished)
- 9) 河村国高・渡辺 良・伊藤 毅：FK-880 (Sulpiride) の臨床試験—主として各種うつ病、精神身体症、神経症に対する効果について—。薬物療法 6: 189-205, 1973

(1981年12月9日迅速掲載受付)