

# $\alpha$ 1 ブロッカー単独療法無効前立腺肥大症患者に対する 酢酸クロルマジノン徐放錠併用による 臨床効果と前立腺縮小効果

公立能登総合病院泌尿器科 (医長 : 川口光平)

上木 修, 川口 光平

国立金沢病院泌尿器科 (医長 : 勝見哲郎)

勝見 哲郎, 村山 和夫

小松市民病院泌尿器科 (医長 : 亀田健一)

亀田 健一, 西野 昭夫

富山赤十字病院泌尿器科 (部長 : 酒井 晃)

酒井 晃, 萩中 隆博

藤田記念病院泌尿器科 (医長 : 宮崎公臣)

宮崎 公臣, 浅利 豊紀\*, 江川 雅之\*\*

## CLINICAL EFFICACY AND REDUCTION EFFECT ON PROSTATIC VOLUME OF CHLORMADINONE ACETATE COMBINED WITH TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA PATIENTS INSUFFICIENTLY TREATED WITH TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE ONLY

Osamu UEKI and Kouhei KAWAGUCHI

*From the Department of Urology, Noto General Hospital*

Tetsuro KATSUMI and Kazuo MURAYAMA

*From the Department of Urology, National Kanazawa Hospital*

Ken-ichi KAMEDA and Akio NISHINO

*From the Department of Urology, Komatsu Municipal Hospital*

Akira SAKAI and Takahiro HAGINAKA,

*From the Department of Urology, Toyama Red Cross Hospital*

Kimio Miyazaki, Toyonori Asari and Masayuki Egawa

*From the Department of Urology, Fujita Memorial Hospital*

Alpha adrenergic blocker has become the first choice in the medical treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). The efficacy of alpha adrenergic blocker has been suggested to be related to the prostatic tissue components, and to be ineffective in treating the clinical symptoms caused by BPH in some cases.

The efficacy and prostate reduction of an anti-androgenic agent, chlormadinone acetate, combined with alpha adrenergic blocker, tamsulosin hydrochloride, were evaluated using 40-BPH patients insufficiently treated with tamsulosin hydrochloride alone. Fifty mg of chlormadinone acetate and 0.2 mg of tamsulosin hydrochloride were administered orally once a day for 16 weeks to patients with a prostate subjective symptoms score, I-PSS, of greater than 13 or a peak flow rate of less than 12 ml/s, even after the treatment with 0.2 mg of tamsulosin hydrochloride alone for more than four weeks.

Total I-PSS decreased significantly after four weeks. The total irritative symptom score did not change for 16 weeks, but the total obstructive symptom score decreased significantly, as did the total I-

\* 現 : 福井済生会病院泌尿器科

\*\* 現 : 市立輪島病院泌尿器科

PSS. In objective data, the estimated volume of both total prostate and the transition zone on transrectal ultrasonogram decreased significantly at the end of the treatment, and the peak flow rate decreased significantly after 12 weeks.

These findings suggest that the addition of chlormadinone acetate may be a reasonable alternative in the treatment of BPH patients responding insufficiently to tamsulosin hydrochloride alone, and that combination therapy using chlormadinone acetate and tamsulosin hydrochloride may be useful for BPH patients with serious obstructive symptoms.

(Acta Urol. Jpn. 44: 565-573, 1998)

**Key words:** Benign prostatic hyperplasia, Chlormadinone acetate, Tamsulosin hydrochloride

## 緒 言

近年、 $\alpha 1$  受容体のサブタイプが同定され<sup>1)</sup>、前立腺間質に存在する  $\alpha 1$  受容体を選択的に遮断する薬剤が開発され、臨床的に用いられている。 $\alpha 1$  ブロッカーは神経的に作用することから、排尿障害の改善効果が比較的早期にみられ、また、アンチアンドロゲン剤にみられる性機能への影響がほとんどみられないことから、前立腺肥大症に対する薬物療法において第一選択薬となりつつある<sup>2)</sup>

一方、前立腺肥大症に伴う排尿症状は多様で、その原因が、肥大結節優位な場合と、交感神経緊張が優位の場合が考えられ、それぞれの症状や個々の患者において、薬物の効果にも差が認められる可能性が想定される。事実、 $\alpha 1$  ブロッカーには肥大結節縮小効果はなく、改善効果は比較的早期に認められるものの、数週間投与しても効果が不十分な症例に対しては、それ以上継続投与しても奏効しないという報告もある<sup>2)</sup>

そこで今回、塩酸タムスロシンを4週間以上投与し、改善効果が不十分な症例に対し、酢酸クロルマジノンを併用し、その臨床効果と前立腺縮小効果について検討したので報告する。

## 対象および方法

### 1. 対象症例

1995年6月から1996年11月の期間に、公立能登総合病院、国立金沢病院、小松市民病院、富山赤十字病院、藤田記念病院の5施設を受診し、過去4週間以上、塩酸タムスロシン（ハルナール®）0.2 mg/日の単独治療を受けているにもかかわらず、I-PSS 13点以上または最大尿流量率 12 ml/s 以下である前立腺肥大症患者を対象とした。原則として、81歳以上の症例は除外した。なお、試験に先立ち、患者に試験の目的および方法、予想される効果と副作用を説明し、自由意志による同意を文書（一部口頭）にて取得した。入院、外来の別は不問としたが、以下の基準に該当するものは対象から除外した。

1) 1年以内に抗前立腺薬（アンチアンドロゲン剤を含む）による治療を受けた症例

2) 過去4週間に  $\alpha 1$  ブロッカー以外の排尿障害治

療薬による治療を受けた症例

3) 下記の合併症を有する症例

①尿閉の症例

②前立腺肥大症を除く器質的疾患による排尿障害を有する症例

③前立腺炎を合併する症例

④前立腺癌および他の癌を合併する症例

⑤精神・神経系疾患（神経因性膀胱を含む）を有する症例

⑥高度の肝機能障害を有する症例

⑦高度の腎機能障害を有する症例

⑧高度の心・血管系障害（血栓症、血栓性静脈炎等）およびその既往症を有する症例

⑨高度の糖尿病を合併する症例

4) 試験開始直前に留置カテーテルを装用している症例

5) その他、試験担当医師が対象として不適当と判断した症例

### 2. 投与方法 (Fig. 1)

投与されていた塩酸タムスロシン 0.2 mg/日（ハルナール®, 1日1回）は用法、用量は変更せず、そのまま継続し、酢酸クロルマジノンを 50 mg 含有する徐放錠（プロスター®L, 1日1回1錠）を追加し、2剤を16週間投与した。

### 3. 併用薬剤

効果判定に影響を与えると判断される、アンチアンドロゲン剤、塩酸タムスロシン以外の  $\alpha 1$  ブロッカー、その他の前立腺肥大症治療薬、抗コリン剤、性ホルモン剤、副腎皮質ホルモン剤、中枢神経用剤などの前立腺・下部尿路系に作用を及ぼす薬剤、および他

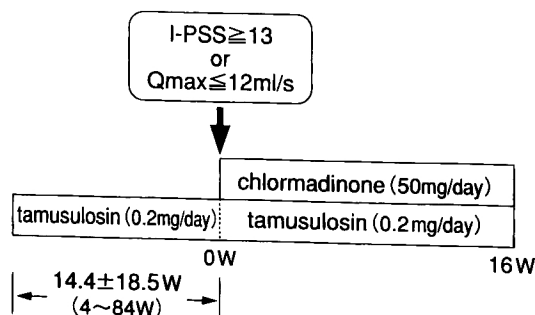


Fig. 1. Methods.

の試験中の薬剤は試験期間を通じ使用を禁止した。

本剤薬効評価に影響を及ぼさないと判断される薬剤は、期間中も併用可能としたが、治療期間を通じて用法用量を変更しないこととした。また、抗菌剤、抗生物質は原則として併用を避けることが望ましいが、活動性の尿路感染が存在する場合には、併用可能とした。

排尿困難が増悪した場合は、必要に応じて導尿、間歇自己導尿、尿道カテーテル留置などの処置を行っても差し支えないこととした。

#### 4. 観察・検査項目

##### 1) 患者背景

酢酸クロルマジノン投与開始前に、患者略名（イニシャル）、生年月日（年齢）、入院・外来の別、症状発現時期、尿閉の既往、その他の既往歴、合併症、投与開始までに行われた治療の内容を調査した。

##### 2) 自覚症状

開始時、および投与4週後、8週後、16週後（投与終了後）において、I-PSSの7項目（残尿感、頻尿、尿線途絶、尿意切迫感、尿勢、いきみ、夜間排尿回数）について、患者自己記入式アンケート用紙を用い調査した。

##### 3) 他覚所見

(1) 開始時および投与16週後（投与終了後）において、経直腸の超音波断層法により前立腺推定容積を算定した。最大横断面の前後径（a）、左右径（b）を測定し、下記の計算式より算定した。また、transition zone についても、同様に最大横断面の2方向の径より算定した。

$$\text{推定容積} = ab^2\pi/6$$

(2) 開始時、および投与4週後、8週後、12週後、16週後（投与終了後）において、尿流量検査（排尿量、排尿時間、平均尿流量率、最大尿流量率）、残尿測定（残尿量、残尿率）を実施した。

##### 4) 臨床検査

開始時および投与16週後（投与終了後）において、血液一般（赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値）、血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、A/G比、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、LDH、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセライド、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl）、尿検査（蛋白、糖）を実施した。異常変動が出現した場合は、追跡調査を行った上で試験薬との関連性を評価した。また、開始時、および投与8週後、16週後に、内分泌学的検査（LH、テストステロン）を実施した。

##### 5) 異常所見（副作用を含む）および合併症

###### (1) 異常所見（副作用を含む）

異常所見（副作用を含む）が見られた場合には、その所見、重篤度、発現日、処置、転帰などを記録し、

試験薬との関連性について、関連なし、多分関連なし、関連ないともいえない、多分関連あり、明らかに関連あり、関連不明の6段階で評価した。

##### (2) 合併症

投与開始後、新たに合併症が発現した場合には、発現時期、持続期間、程度、試験薬の持続・中止、転帰ならびに臨床的意義について記録した。

#### 5. 効果判定

##### 1) 有効性

投与16週後（または中止時）に自覚症状（I-PSS）、および他覚所見（超音波断層検査、尿流量検査、残尿測定）を総合して、試験担当医師が、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の6段階で判定した。また、試験担当医師の判断で試験を中止した場合も、その時点での有効性を判定した。

##### 2) 安全性

投与16週後（または中止時）に、副作用症状、臨床検査値の異常変動、合併症の推移・発現等を勘案して、試験担当医師が、安全性に問題なし、安全性にほぼ問題なし（継続投与可能）、安全性にやや問題あり（対症療法が必要）、安全性に問題あり（中止すべき程度）、判定不能の5段階で判定した。また、試験担当医師の判断で試験を中止した場合も、その時点での安全性を判定した。

##### 3) 有用性

投与16週後（または中止時）に、有効性、安全性を総合して、試験担当医師が、極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用でない、判定不能の6段階で判定した。また、試験担当医師の判断で試験を中止した場合も、その時点での有用性を判定した。

#### 6. 中止・脱落症例の取り扱い

病勢の進行、高度の副作用や重篤な合併症の発現などにより試験担当医師が投与中止を妥当とした症例

Table 1. Characteristics of patients

| 項 目   |                 | 症例数             | (%)    |
|-------|-----------------|-----------------|--------|
| 年 齢   | ～60歳            | 10              | 25.0%  |
|       | ～70歳            | 22              | 55.0%  |
|       | ～80歳            | 8               | 20.0%  |
|       | mean $\pm$ S.D. | 65.3 $\pm$ 6.8歳 |        |
| 入院・外来 | 入院              | 0               | 0.0%   |
|       | 外来              | 40              | 100.0% |
| 合併症   | なし              | 25              | 62.5%  |
|       | あり              | 15              | 37.5%  |
| 尿閉の既往 | なし              | 37              | 92.5%  |
|       | あり              | 3               | 7.5%   |
| 前治療   | なし              | 36              | 90.0%  |
|       | あり              | 4               | 10.0%  |
| 併用薬剤  | なし              | 34              | 85.0%  |
|       | あり              | 6               | 15.0%  |

や、被験者または代理人が投与中止を希望した場合は中止例とした。中止した場合は、中止した時点で各項目の評価を行い、中止年月日、中止理由、中止時の所見およびその後の経過・処置を可能なかぎり追跡し、記録した。また、被験者の判断で服薬を中止した場合あるいは被験者の都合で途中から来院しなくなった場合は脱落例とし、その理由およびその後の経過も、可能なかぎり調査・記録した。

## 7 解析方法

有意性の検定は、Wilcoxon one sample test, または paired t test にて解析し、有意水準は両側 5 % とした。

## 結 果

### 1. 患者背景

本試験の対象となったのは40例で、中止 脱落は10例であった。10例中、各項目において、本剤の投与期間が不十分と考えられた症例、および観測不備があっ

た症例5例は「判定不能」と評価され、残りの5例では、有効性、安全性、有用性の評価判定に採用した。解析対象症例40例の患者背景を Table 1 に示した。平均年齢は  $65.3 \pm 6.8$  歳で、すべて外来患者であった。

また、Fig. 1 に示したように、酢酸クロルマジノン開始前、塩酸タムスロシンは  $14.4 \pm 18.5$  (4~84) 週投与されていた。

### 2. 自覚症状

1) 残尿感 (Fig. 2, A. sensation of incomplete voiding)

開始時1.6, 4週後1.6, 8週後1.2, 12週後1.0, 16週後1.0と、16週まで有意な変化は認められなかった。

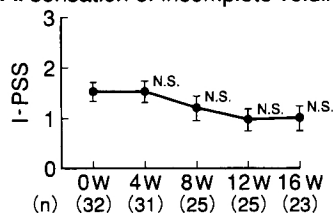
2) 頻尿 (Fig. 2, B. frequency)

開始時2.3, 4週後1.7, 8週後1.6, 12週後1.4, 16週後1.6と、4週以降で有意な改善が認められた。

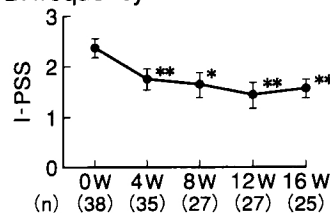
3) 尿線途絶 (Fig. 2, C. intermittency)

開始時2.2, 4週後1.3, 8週後1.0, 12週後1.0, 16

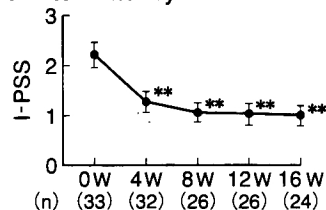
A. sensation of incomplete voiding



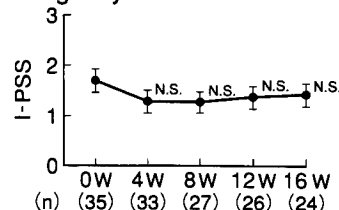
B. frequency



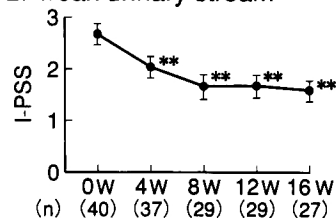
C. intermittency



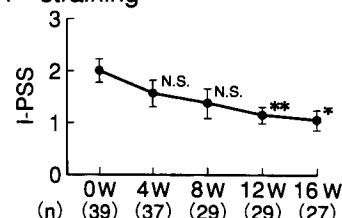
D. urgency



E. weak urinary stream



F. straining



G. nocturia

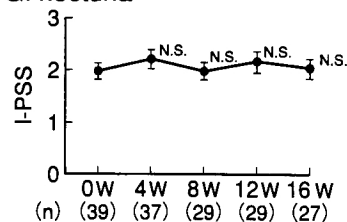


Fig. 2. Changes of I-PSS (in each symptoms). Mean  $\pm$  S.E., N.S.:  $p \geq 0.05$ , \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , Wilcoxon one sample test.

週後1.0と、4週以降で有意な改善が認められ、8週の時点ですでに1.0まで改善した。

4) 尿意切迫感 (Fig. 2, D. urgency)

開始時1.7, 4週後1.3, 8週後1.3, 12週後1.4, 16週後1.5と、16週まで有意な変化は認められなかった。

5) 尿勢 (Fig. 2, E. weak urinary stream)

開始時2.7, 4週後2.0, 8週後1.7, 12週後1.7, 16週後1.6と、4週以降で有意な改善が認められたが、8週以降は大きな変化はなかった。

6) いきみ (Fig. 2, F. straining)

開始時2.0, 4週後1.6, 8週後1.3, 12週後1.1, 16週後1.0と、12週以降で有意な改善が認められた。

7) 夜間排尿回数 (Fig. 2, G. nocturia)

開始時1.9, 4週後2.2, 8週後2.0, 12週後2.1, 16週後2.0と、16週まで有意な変化は認められなかった。

8) I-PSS 合計 (Fig. 3)

開始時13.2, 4週後10.7, 8週後9.4, 12週後9.0, 16週後8.9と、4週以降で有意な改善が認められた。

9) 刺激症状と閉塞症状 (Fig. 4)

I-PSS における各項目を刺激症状 (頻尿, 尿意切迫感, 夜間尿回数) と閉塞症状 (残尿感, 尿線途絶, 尿勢, いきみ) とに分け検討した。刺激症状の合計点数 (Fig. 4, A. irritative symptoms) は、開始時5.5, 4週後4.8, 8週後4.5, 12週後4.7, 16週後4.6と、16週

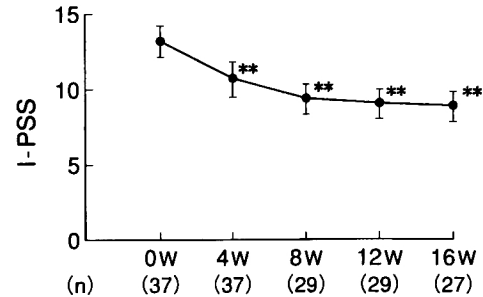


Fig. 3. Changes of I-PSS. Mean ± S.E., \*\*:  $p < 0.01$ , Wilcoxon one sample test.

まで有意な変化は認められなかったが、閉塞症状の合計点数 (Fig. 4, B. obstructive symptoms) は、開始時6.9, 4週後4.8, 8週後4.3, 12週後3.8, 16週後3.9と、4週以降で有意な改善が認められた。

3. 他覚所見

1) 前立腺推定容積 (Fig. 5)

(1) 前立腺全体の容積 (Fig. 5, A. estimated prostate volume)

投与前後で経直腸的超音波計測がなされていた21例の検討では、投与前 23.4 cc, 16週後 17.1 cc と、有意な縮小が認められた。

(2) transition zone 容積 (Fig. 5, B. estimated transition zone volume)

投与前後で経直腸的超音波断層法による transition

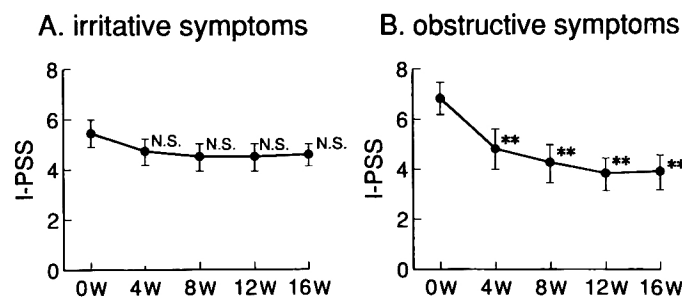


Fig. 4. Changes of I-PSS (in irritative and obstructive symptoms).  $n = 24$ , Mean ± S.E., N.S.:  $p \geq 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , Wilcoxon one sample test.

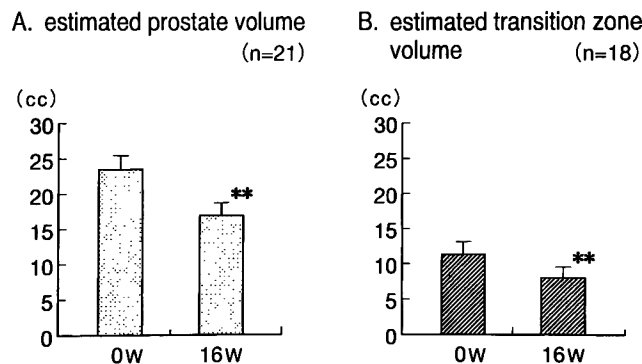


Fig. 5. Changes of estimated prostate volume on TRUS (A: estimated prostate volume, B: estimated transition zone volume). Mean ± S.E., \*\*:  $p < 0.01$ , Paired t test.

zone 容量計測がなされていた18例の検討では、投与前 11.5 cc, 16週後 8.2 cc と、有意な縮小が認められた。

## 2) 尿流量検査 (Fig. 6)

すべての観察期間で測定がなされた20例について検討した。

### (1) 排尿量 (Fig. 6, A. voided volume)

投与前 208.4 ml, 4週後 188.8 ml, 8週後 162.3 ml, 12週後 200.1 ml, 16週後 195.0 ml と、8週後に有意な変化が認められたのみであった。

### (2) 排尿時間 (Fig. 6, B. voiding time)

投与前 49.5秒, 4週後 44.9秒, 8週後 40.2秒, 12週後 43.6秒, 16週後 45.2秒と、排尿量と同様8週後に有意な変化が認められたのみであった。

### (3) 平均尿流量率 (Fig. 6, C. average flow rate)

投与前 4.81 ml/s, 4週後 4.82 ml/s, 8週後 5.14 ml/s, 12週後 5.86 ml/s, 16週後 5.27 ml/s と、16週までは有意な変化は認められなかった。

### (4) 最大尿流量率 (Fig. 6, D. peak flow rate)

投与前 8.40 ml/s, 4週後 9.83 ml/s, 8週後 9.48 ml/s, 12週後 11.73 ml/s, 16週後 10.03 ml/s と、

8週までの変化は有意ではなかったが、12週以降有意な改善が認められた。

## 3) 残尿測定

すべての観察期間で測定がなされた13例について検討した。

### (1) 残尿量 (Fig. 6, E. residual urine volume)

投与前 55.2 ml, 4週後 46.9 ml, 8週後 29.3 ml, 12週後 21.5 ml, 16週後 41.2 ml と、8週, 12週では有意の低下が認められたが、16週では有意差は認められなかった。

### (2) 残尿率 (Fig. 6, F. residual urine rate)

投与前 21.7%, 4週後 18.5%, 8週後 13.1%, 12週後 9.3%, 16週後 15.0% と、残尿量と同様の变化であった。

## 5. 異常所見 (副作用を含む)

肝機能障害が認められた1例 (2.5%) では、副作用と考え、投薬が中止された。その内容は、投与前 GOT 32 IU, GPT 31 IU,  $\gamma$ -GTP 26 IU であったものが、投与開始後105日目ですれぞれ 61 IU, 126 IU, 103 IU と上昇した。投与中止後6日目では、それぞれ 67 IU, 148 IU, 101 IU と大きな変化は認め

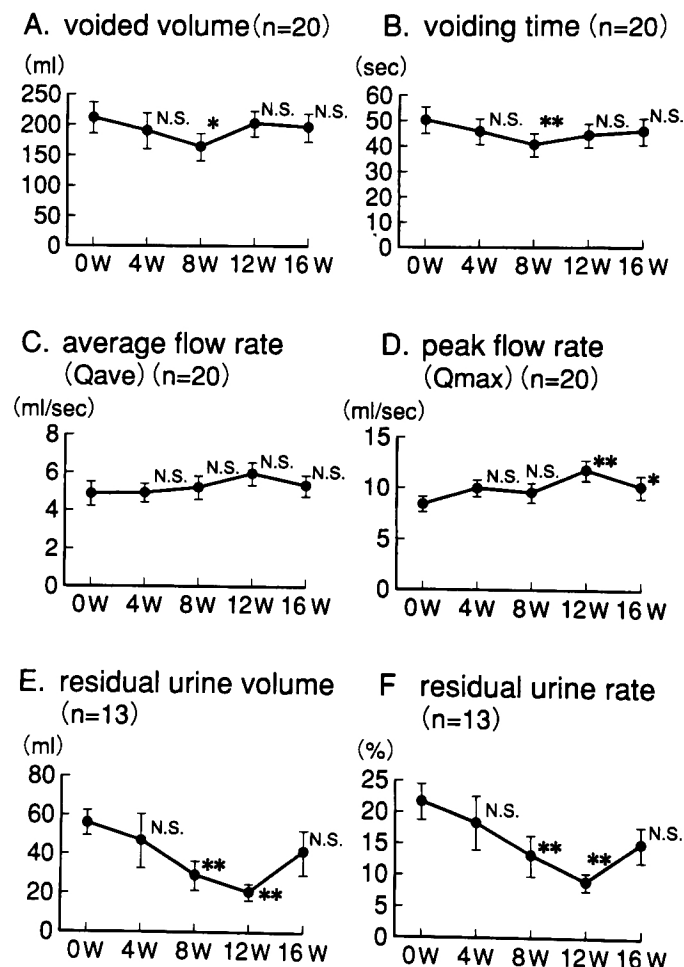


Fig. 6. Changes of objective findings. Mean  $\pm$  S.E., N.S.:  $p \geq 0.05$ , \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , Paired t test.

られなかったが, その後他院での治療となったため, 経過は不明である。

## 6. 臨床検査値

臨床検査値で有意な変化の認められたものを以下に挙げる。

### (1) 内分泌学的検査

LH は投与前 6.7 mIU/ml, 8 週後 3.2 mIU/ml, 16 週後 3.5 mIU/ml, また, テストステロンは投与前 434.6 ng/dl, 8 週後 73.8 ng/dl, 16 週後 97.7 ng/dl と, 両者とも 8 週以降有意に低下していた。

### (2) 赤血球数およびヘモグロビン値

投与前後で測定された 23 例について検討した。赤血球数は投与前 450 万/ $\mu$ l から 16 週後 409 万/ $\mu$ l へと, またヘモグロビン値は投与前 14.3 g/dl から 16 週後 13.5 g/dl へと有意な減少が認められたが, 正常範囲内であった。

## 7 効果判定

### (1) 有効性 (Table 2)

試験担当医師判定による有効性の判定結果を Table 2 に示す 「改善」以上は 42.9% であった。

### (2) 安全性 (Table 3)

試験担当医師判定による安全性の判定結果を Table 3 に示す 肝機能障害のため, 投与中止となった 1 例が「安全性に問題あり」と判定された。また, 「安全性にほぼ問題なし」と判定された 6 例のうち, 5 例は軽度の赤血球数の減少によるもので, 1 例は GOT の軽度上昇によるものであった。「安全性に問題なし」は 80.0% であった。

### (3) 有用性 (Table 4)

有用性と安全性を総合して試験担当医師が判定した有用性の判定結果を Table 4 に示す 「有用」以上が 37.1% であった。

Table 2. Efficacy

| 著明改善 | 改善    | やや改善  | 不変    | 悪化   | 計  | 判定不能 |
|------|-------|-------|-------|------|----|------|
| 2    | 13    | 15    | 5     | 0    | 35 | 5    |
| 5.7% | 37.1% | 42.9% | 14.3% | 0.0% |    |      |

Table 3. Safety

| 問題なし  | ほぼ問題なし | やや問題あり | 問題あり | 計  | 判定不能 |
|-------|--------|--------|------|----|------|
| 28    | 6      | 0      | 1    | 35 | 5    |
| 80.0% | 17.1%  | 0.0%   | 2.9% |    |      |

Table 4. Availability

| 極めて有用 | 有用    | やや有用  | どちらともいえない | 有用でない | 計  | 判定不能 |
|-------|-------|-------|-----------|-------|----|------|
| 2     | 11    | 16    | 4         | 2     | 35 | 5    |
| 5.7%  | 31.4% | 45.7% | 11.4%     | 5.7%  |    |      |

## 考 察

前立腺肥大症に対する薬物療法にはさまざまなものがあるが, 排尿障害の改善効果が比較的早期にみられ, また, アンチアンドロゲン剤のような性機能への影響がほとんどみられないことから,  $\alpha$ 1 ブロッカーが多用されるようになってきた。しかし, すべての前立腺肥大症に有効ではなく, 組織学的に平滑筋の割合が多いほど  $\alpha$ 1 ブロッカーは有効で, 大きな前立腺肥大症ほど平滑筋の割合が減り,  $\alpha$ 1 ブロッカーの効果が悪かったとの報告もある<sup>3)</sup> また, 酢酸クロルマジノンなどのアンチアンドロゲン剤投与による組織学的変化は, 前立腺上皮系の変性・萎縮であり, 特に腺優勢型の過形成では組織学的改善度が高く, これらの退行性変化と臨床的な尿路閉塞症状の改善とは比較的よく対応していると報告されている<sup>4)</sup> そこで, 肥大結節に対し縮小効果のあるアンチアンドロゲン剤を併用することの,  $\alpha$ 1 ブロッカーの効果不十分の症例における有効性を検討するために, 本試験を実施した。

酢酸クロルマジノンによる前立腺の縮小効果については, これまでほぼ 30% 程度の縮小率<sup>5-8)</sup> が報告されているが, 今回の検討では, 平均 23.4 cc から 17.1 cc と 26.9% の縮小率であり, これまでの報告同様,  $\alpha$ 1 ブロッカーによる前治療のある症例においても, 前立腺の縮小効果は認められた。今回の検討では自覚的, 他覚的排尿症状の変化と縮小率との関連については, 症例数が少なく検討できなかったが,  $\alpha$ 1 ブロッカー無効症例においても, 単独投与と同様の前立腺縮小効果が認められ, これに伴い自他覚的排尿症状の改善が期待されるものと考えられた。

I-PSS による自覚症状の評価では, 投与開始後 4 週目より有意な改善が認められ, 比較的早期に自覚症状の改善が認められた。また, 刺激症状と閉塞症状とに分けた検討では, 刺激症状より閉塞症状に有効であったことは興味深い。前立腺の平滑筋に働き, 排尿症状を改善させる  $\alpha$ 1 ブロッカーが無効であった症例に対し, アンチアンドロゲン剤を追加投与することにより, 閉塞症状がより改善したのは, アンチアンドロゲン剤の前立腺縮小効果によるものと考えられ, 両者の併用療法について考えるうえで, 重要な知見と考えられた。

しかし, 他覚的所見において, 平均尿流量率では, 試験期間を通じ, 有意な変化は認められなかった。また, 最大尿流量率でも, 自覚症状が投与後 4 週目より有意に改善したにもかかわらず, 8 週までは有意な改善が認められなかったのは, 効果発現まで時間を要するという, アンチアンドロゲン剤の宿命と考えられる。

酢酸クロルマジノン単独の有効性については, これ

まで60~80%と報告されている<sup>8-13)</sup>が、今回は「改善」以上が42.9%とやや低かった。しかし、 $\alpha 1$  ブロッカーの先行治療のある症例である事を考慮すると、「やや改善以上」では85.7%で、悪くない成績と考えられた。

安全性については、肝機能障害が1例に認められたが、それ以外中止に至る副作用は認められなかった。また、「安全性にほぼ問題なし」とされた6例中5例に赤血球数の低下が挙げられ、「安全性に問題なし」とされた症例にも赤血球数の低下が軽度認められ、平均値を比較しても、投与後有意な低下が認められたが、正常範囲内であった。赤血球数の低下については、これまで酢酸クロルマジノンに関する報告<sup>8-14)</sup>にも多く述べられているが、いずれも正常範囲内である。原因については詳細は不明であるが、血中テストステロン濃度との関連があるかもしれない。いずれにせよ、正常範囲内の変化であり、これまで副作用としては挙げられていないが、酢酸クロルマジノンを投与する際には注意を要する臨床検査値の変動である。

有用性については、「有用」以上が、37.1%とこれもやや低い数字であったが、「やや有用」以上は82.9%で、 $\alpha 1$  ブロッカー無効症例における有用性としては、十分と考えられた。

これまで $\alpha 1$  ブロッカーとアンチアンドロゲン剤の併用療法については幾つかの報告があるが、今回の結果からは、Okada らの報告<sup>15)</sup>と同様、一部には併用効果が認められることが示唆された。しかし、Lepor らの、テラゾシンとフィナステリドの併用効果についての報告<sup>16)</sup>では、テラゾシンの単独療法を上回る効果はないとしており、併用効果については、今後、薬剤を選択した上での二重盲検比較試験が必要になるものとする。

以上より、 $\alpha 1$  ブロッカー無効症例に対する酢酸クロルマジノンの投与は、前立腺の縮小が期待され、自・他覚所見の改善を期待しうる、一つの選択肢と考えられた。しかし、これらの有効性の確認については、プラセボを用いた二重盲検比較試験が必要と考えられる。

前立腺肥大症には、組織学的に腺性過形成が優位な場合と間質過形成が優位な場合が存在する。これらの因子が前立腺肥大症の各症状発現にどのように関与するかは今後の組織学的研究を待たねばならないが、今回有意な改善が認められた頻尿や閉塞症状である尿線途絶、尿勢、いきみ症状の強い前立腺肥大症患者には、治療初期から酢酸クロルマジノンの投与または $\alpha 1$  ブロッカー併用投与が有効である可能性が示唆された。

## 結 語

塩酸タムスロシンを4週間以上投与されたにもかかわらず改善効果不十分な症例に対し、酢酸クロルマジノン徐放錠を16週間併用し、その臨床効果と前立腺縮小効果について検討し、以下の結果を得た。

1) I-PSS による自覚症状の検討では、頻尿、尿線途絶、尿勢、いきみに有意の改善が認められた。また合計点においても有意な改善が認められた。特に閉塞症状に有意の改善が認められた。

2) 経直腸的超音波検査による前立腺推定容積の検討では、前立腺全体および transition zone ともに有意な縮小が認められた。

3) 他覚所見では、最大尿流量率に有意の改善が認められた。また、残尿量および残尿率は投与12週までは有意な改善が認められた。

4) 副作用では1例(2.5%)に肝機能障害が認められ、投薬が中止された。

5) 臨床検査値では、赤血球数、ヘモグロビン値の有意の低下が認められたが、正常範囲内であった。

本論文の要旨は、第47回日本泌尿器科学会中部総会にて発表した。

## 文 献

- 1) 森田 隆, 安藤正夫, 木原和徳, ほか: 膀胱尿道前立腺の  $\alpha 1$  受容体のサブタイプに関する研究. 日泌尿会誌 **84**: 1629-1634, 1993
- 2) 吉田 修, 竹内秀雄, 飛田収一, ほか: 下部尿路通過障害患者に対する YM617 の長期投与における有効性および安全性. 泌尿紀要 **37**: 421-429, 1991
- 3) 坂井誠一, 島崎 淳: 前立腺肥大症における組織構成成分と交感神経  $\alpha$  遮断剤の効果. 日泌尿会誌 **87**: 695-701, 1996
- 4) 原田昌興: 前立腺肥大症の薬物療法. I. ホルモン系薬物. B. 組織学的変化を中心に. 臨泌 **46**: 281-287, 1992
- 5) 木村 明, 樋口照男: アンチアンドロゲン剤長期投与肥大症患者における超音波計測による前立腺重量の経時変化. 日泌尿会誌 **79**: 1697-1702, 1988
- 6) 林田真和, 木村 明, 樋口照男: 前立腺超音波計測6年間の経験. 第3報: 肥大症前立腺重量の抗アンドロゲン療法による変化. 日泌尿会誌 **77**: 1467-1477, 1986
- 7) 沼田 功, 棚橋善克, 千葉 裕, ほか: 抗男性ホルモン剤投与中止後の前立腺内腺, 外腺重量の変化. 西日泌尿 **50**: 503-508, 1988
- 8) 志田圭三, 小柳知彦, 熊本悦明, ほか: 前立腺肥大症に対する TZP-61 の臨床効果. —プロステール錠25を対照とした二重盲検試験—. 臨医薬 **4**: 1145-1164, 1988

- 9) 碓井 亜, 相模浩二, 仁平寛巳, ほか: 酢酸クロルマジノン (プロスタール®錠25) による前立腺肥大症の治療. 泌尿紀要 **27**: 327-333, 1981
- 10) 沼田 功, 棚橋善克, 千葉 裕, ほか: 前立腺肥大症に対する酢酸クロルマジノン錠 (PRO-STAL®) の臨床効果. —長期投与例の検討—. ホルモンと臨 **33**: 393-401, 1985
- 11) 森山正敏, 木下裕三, 野口和美, ほか: 前立腺肥大症患者に対する chlormadinone acetate (CMA) の有効性と安全性の臨床的検討. 西日泌尿 **53**: 563-571, 1991
- 12) 薄井昭博, 岩佐嗣夫, 碓井 亜, ほか: 前立腺肥大症に対する TZP-61 (酢酸クロルマジノン徐放性製剤) の臨床効果. 診療と新薬 **25**: 923-930, 1988
- 13) 吉田和弘, 富田 勝, 藤岡良彰: TZP-61 (酢酸クロルマジノン徐放性製剤) による前立腺肥大症の治療効果. 診療と新薬 **25**: 1239-1251, 1988
- 14) 大井鉄太郎, 佐々木寿, 田林幸綱, ほか: 男性老人に対する chlormadinone acetate 長期投与の血小板機能および血液化学に及ぼす影響. ホルモンと臨 **27**: 789-802, 1979
- 15) Okada H, Kawaida N, Ogawa T, et al.: Tamsulosin and chlormadinone for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Scand J Urol Nephrol **30**: 379-385, 1996
- 16) Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al.: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med **335**: 533-539, 1996

(Received on April 7, 1998)  
(Accepted on June 25, 1998)  
(迅速掲載)