

前立腺肥大症に対する 17-norhydroxyprogesterone caproate (SH-582) の応用

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 石神襄次教授)

原	信	二
末	光	浩
松	田	源
福	原	公
柴		務
福	田	泰
		久

USE OF 17 α -NORHYDROXY-PROGESTERONE CAPROATE (SH 582) IN TREATMENT OF PROSTATIC HYPERTROPHY

Shinji HARA, Hiroshi SUEMITSU, Genji MATSUDA,
Isao FUKUHARA, Tsutomu SHIBA and Yasuhisa FUKUDA

*From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine, Kobe
(Director: Prof. J. Ishigami)*

A pure progestogen, SH 582, was used in 27 cases of prostatic hypertrophy. Nine cases had a very good response, 14 cases a good response, and 4 cases no response to treatment. The efficacy rate was 85.2%. SH 582 was especially effective for residual urine as well as for subjective symptoms such as frequent micturition and dysuria. Urethrography and cystoscopy revealed evidence of improvement in 45.0% and 47.6% respectively. There were no remarkable side-effects except mild palpitation in only one case.

前立腺肥大症の患者は医学の発達による平均寿命の延長により年々増加の傾向を示している。

症例の多くは輸血, 抗生物質の普及により, 手術が容易になり観血的療法により治療されている。

前立腺肥大症のほとんどが高令者であるあるため心疾患, 肝疾患その他の合併症を認める症例があり, そのために手術ができないものがあり, それらの症例に対しては保存的療法にたよっている。

いっぽう前立腺が睾丸の testosterone の作用を受けた機能を遂行しているという事実より前立腺肥大症に対する estrogen, androgen 等の内分泌療法が過去30年来, 数多く試みられてきた。しかしその多くはけっして満足すべき効果を得ていない。

今回 ドイツ・シェリーグで開発された純粋な黄体 hormone である 17nor-hydroxy-progesterone caproate (SH-582) は前立腺肥大症に対する内分泌

療法としてはユニークなものであり, すでに外国において優秀な臨床効果が発表されている。

私たちはこの SH-582 を前立腺肥大症に使用し, その臨床効果を検討し得たので報告する。

試験の対象と方法

対象は1968年8月より1969年6月までの本学泌尿器科, 国立姫路病院, 県立加古川病院, 神戸中央市民病院, 神戸労災病院外来および入院患者である。

年齢は最低56才, 最高85才である。対象患者は触診, 尿道撮影, 膀胱鏡, さらに前立腺生検により確実に前立腺肥大症と診断されたもので, 半数の14例に高血圧, 心臓喘息, 糖尿病, 腎機能不全を認めた。

私たちはこの症例を便宜上, 桶の分類に従って3つの group に分けた。

I 度: 排尿困難は認めるが残尿のきわめて少ない症

Table 1 前立腺肥大症に対する SH-582 の治療効果

No.	症 例	年 令	主 訴	合 併 症		投与量	残 尿		触 診		X線 尿道 撮影	膀胱 鏡見	GOT GPT		GOT GPT		NPN PSP		NPN PSP		副作用	効 果
							前	後	前	後			前	後	前	後	前	後	前	後		
1	I.M.	71	尿 閉	心 不 全	Ⅲ	1.5	900	0	鶏 卵 大	クルミ大	改 善	改 善	9	21			41	28	37			+
2	T.N.	57	排尿困難	腎 不 全	Ⅲ	1.8	560	0	鷲 卵 大	母指頭大		改 善	31	18	18	13	94	4	26.5	7		+
3	K.O.	61	排尿困難	腎 不 全	Ⅲ	0.9	1200	30	超クルミ大	クルミ大							52	34	24			+
4	S.M.	67	尿頻 残尿感	前立腺結石	I	0.9	20	0	超クルミ大	超クルミ大	不 変	不 変						12		29.5		-
5	M.Y.	76	排尿困難		Ⅱ	2.1	200	20	クルミ大	母指頭大	改 善	改 善	29	26	35	28	13	78	13.5	80		+
6	K.K.	61	尿 閉	腎 不 全	Ⅱ	1.8	170	0	母指頭大	母指頭大	不 変	不 変	29	18	27	15	31.5	40	24.5	43		+
7	K.K.	72	排尿困難	尿道狭窄	I	2.1	50	0	クルミ大	示指頭大	改 善	改 善	32	40	32	37	22.5	51	22	61	心悸亢進	+
8	Y.Y.	76	排尿困難		I	2.1	30	0	母指頭大	母指頭大	不 変											+
9	T.Y.	66	尿 閉		Ⅲ	2.1	400	0	クルミ大	示指頭大	不 変		15	18	17	24		73		84		+
10	K.Y.	76	排尿困難		I	2.1	30	0	示指頭大	示指頭大	不 変	不 変	35	30	35	30	14	70	11	74		+
11	T.I.	80	尿 閉	心臓喘息	Ⅲ	1.8	1000	10	鷲 卵 大	母指頭大	改 善	改 善	25	18	23	17	23	41	19	49		+
12	M.S.	67	排尿困難	高 血 圧	I	1.8	20	0	クルミ大	母指頭大	改 善	改 善										+
13	S.H.	77	排尿困難	糖 尿 病	I	2.1	70	50	クルミ大	母指頭大	不 変	不 変	32	27	35	30	21	46	20	53		+
14	T.K.	67	排尿困難	心 肥 大 高血圧	Ⅲ	2.7	350	0	クルミ大	示指頭大	不 変	不 変	10		15		19.6	65	20	70		+
15	Y.U.	76	排尿困難	心 肥 大 高血圧	Ⅲ	2.4	500	70	鶏 卵 大	鶏 卵 大	不 変	不 変	10		15		17	50	16	60		+
16	T.M.	67	排尿困難 尿 閉		Ⅲ	1.8	300	0	鶏 卵 大	小指頭大	不 変	改 善	8		10		16	55	13	70		+
17	Y.N.	66	排尿困難		Ⅲ	3.0	500	10	クルミ大	触 れ ず			8		10		24	60	14	70		+
18	Y.I.	71	排尿困難		Ⅲ	2.1	300	30	クルミ大	クルミ大	不 変	不 変	7		10		13.3	78	13.0	70		+
19	G.F.	70	尿 閉	糖 尿 病	Ⅲ	2.4	600	0	クルミ大	触 れ ず	改 善	改 善	8		10		25	50	13	70		+
20	K.M.	62	排尿困難		I	2.8	20	0	母指頭大	示指頭大	改 善	改 善										+
21	T.F.	56	排尿困難	前立腺結石	I	2.1	40	10	クルミ大	示指頭大	不 変	不 変	36	28	38	25		68		72		+
22	Y.F.	81	排尿困難		I	2.1	30	0	クルミ大	母指頭大	改 善	不 変	46	37	45	31		60		65		+
23	Y.N.	70	排尿困難	高 血 圧	I	0.9	15	0	超クルミ大	母指頭大		不 変										+
24	K.Y.	67	排尿困難		I	2.1	15	0	母指頭大	母指頭大		不 変	35	30	29	27	11	74	12	76		+
25	K.I.	85	尿 閉		Ⅱ	2.1	250	20	鶏 卵 大	母指頭大	改 善	改 善	26	18	25	19	22	50	15	55		+
26	S.O.	64	排尿困難	高 血 圧	Ⅲ	2.1	350	0	クルミ大	母指頭大												+
27	Y.M.	71	排尿困難		Ⅲ	2.1	340	300	鶏 卵 大	鶏 卵 大												-

例。

Ⅱ度：いわゆる不完全尿閉期と呼ばれるものであり、そのすべてにおいて残尿を認める症例。

Ⅲ度：いわゆる完全尿閉期のもので、多量の残尿を認め、腎機能を伴っている症例。

私たちの症例はⅠ度のものが11例、Ⅱ度のものが3例、Ⅲ度のものが13例計27例である。

投与方法は原則として SH-582 を 300mg 週 1 回筋注投与、投与期間は最低 3 週、最高 10 週、投与総量は最低 0.9 g、最高 3.0 g 投与した。

効果の判定は残尿の減少状態、直腸診、尿道 X 線像、さらに膀胱鏡による前立腺の萎縮状態、また残存した症状に対する TUR、前立腺摘除術などの観血的療法の施行等より総合判定をおこなった。

したがって客観的要素より主観的要素が多分に左右していると考え。

臨床効果

27例の前立腺肥大症に対する SH-582 臨床効果は Table 1 に示す。

結果は27例の症例に使用し、著効 9 例、有効14例、無効 4 例、有効率85.2%と満足すべき結果を得た。

Ⅰ度の症例には11例に使用し、著効 2 例、有効 7 例、無効 2 例、有効率81.8%、Ⅱ度の症例には 3 例に使用し、有効 2 例、無効 1 例、有効率66.7%、Ⅲ度の症例には13例に使用し、著効 7 例、有効 5 例、無効 1 例、有効率92.3%の成績を得た。

つぎに代表的症例について述べる。

症例 1. I.M. 71才

主訴：尿閉

現病歴：6・7年前より排尿困難、残尿感、頻尿などをきたし、某医にて estrogen, Eviprostat 等の保存的療法を受けていたが、1969年 3 月15日突然尿閉をきたし入院。

治療経過：入院後直ちに balloon catheter を留置、3月22日より SH-582 300 mg を投与した。経過は Table 2 に示す。SH-582 300 mg 3 回投与後、balloon catheter を抜去したところ、そのご自力排尿可能となった。しかし頻尿は消失しなかった。尿中に白血球、Klebsiella を多数認めたので抗生物質を投与し、頻尿の状態を観察したところ、頻尿は軽快したが、排尿困難が出現したので、ふたたび 5 月12日より SH-582 300 mg を投与した。

2 日投与したところ、自覚症状消失し、そのご経過を観察していたが、良好なので 5 月29日 退院せしめた。

検査所見の経過：初診時の残尿は 900cc、退院時には残尿なし、また初診時の前立腺は直腸診にて鶏卵大、弾力性硬、表面平滑であったが、退院時にクルミ大に縮小し、硬さも軟になった。

そのほか前立腺症状、尿所見、腎機能は Table 2 に示すように改善を認めた。

症例 11. T.I. 80才

主訴：尿閉

現病歴：約 3 年前より排尿困難があったが放置していたところ1969年 1 月10日尿閉をきたし入院す。合併症として数年来より心臓喘息があり、現在も治療中である。

治療経過：入院後 balloon catheter を留置して持続排尿をおこなうと同時に SH-582 投与を開始す。経過は Table 3 に示す。SH-582 300 mg 3 回投与後 balloon catheter を抜去したところ、自力排尿が可能となり漸次頻尿、排尿困難軽快したので、合併症の心臓喘息の治療のため、内科へ転科す。

その後経過良好で現在まで尿閉をきたしたことはない。

検査所見の経過：初診時残尿 1000cc であったが、退院時にはわずか 10cc、直腸診による前立腺の大きさは初診時鶏卵大、退院時には示指頭大であった。

後部尿道と前立腺葉の膀胱内突出を認めた初診時の尿道膀胱 X 線像は退院時においても同様の所見を認めた。膀胱鏡の所見は初診時には膀胱部に前立腺腫瘍の突出、膀胱粘膜の著明なる肉柱形成を認めたが、投与後には膀胱部の前立腺腫瘍の突出はやや軽減したように見受けられる。その他投与前後の前立腺症状、尿所見、腎機能の変化は Table 3 に示すように改善を認めた。

副作用

症例 7 において投与後軽度の心悸亢進が認められた。投与前の聴診、ECG の所見ではなんら変化を認めなかったもので、いちおう副作用と考えるのが妥当のようである。

いっぽう女性ホルモン投与のさいに出現する女性乳房、性欲の減退を詳細に観察したが私たちの症例では経験しなかった。

考 按

前立腺肥大症の発生要因について種々の説があるがいまだに明確にされていない。しかし、性ホルモンが関与するということは多くの一致した意見である。

たとえば、類宦官症や下垂体機能不全症例では前立

Table 2

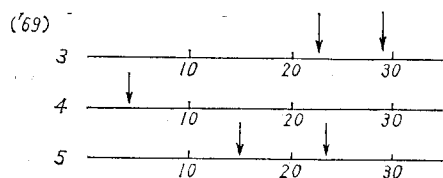
Case 1

主 訴 尿閉

合併症 心不全

現病歴 6～7年前より排尿困難，残尿感，頻尿をきたし，内科医にて Estrogen, Eviprost などの保存的療法を受けていたが，突然，尿閉を起こし，来院。

投与方法



総投与量 1.5 g

経 過 前立腺症状

	前	後
排尿困難	+	-
尿 線	止	中
排尿回数	止	6～7回

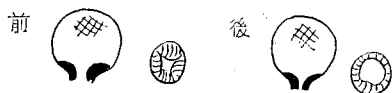
尿所見

	前	後
蛋 白	+	-
赤 血 球	+	-
白 血 球	+	-

尿道膀胱造影

前	後部尿道の延長像
後	後部尿道の延長はやや縮小

膀胱鏡所見



触診所見

前	鷲 卵 大	後	クルミ大
---	-------	---	------

	前	後
GOT	9	
GPT	21	
NPN	41	37

Table 3

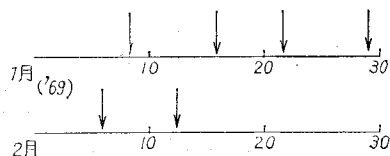
Case 11

主 訴 尿閉

合併症 心臓喘息

現病歴 約3年前より排尿困難があり，完全尿閉をきたし来院。心臓喘息の合併症のため手術を断念，ネラトンカテーテルを留置す。

投与方法 SH-582 300mg 1/W



総投与量 1.8 g

経 過 前立腺症状

	前	後
排尿困難	+	-
尿 線	止	中
排尿回数 昼夜	止	9～10回 4～5回

尿所見

	前	後
蛋 白	+	-
赤 血 球	+	-
白 血 球	+	-

尿道・膀胱造影

前	後部尿道の延長像
後	後部尿道延長像の縮小

膀胱鏡所見



触診所見

前	鷲 卵 大	後	母指頭大
---	-------	---	------

その他

	前	後
GOT	25	23
GPT	18	17
NPN	23	19

腺肥大症が認められない¹⁻³⁾、また去勢後、前立腺に萎縮が起こるという事実⁴⁾、また Moszkowitz⁵⁾、Geissendorfer⁶⁾ 等の性ホルモン平衡によって前立腺肥大症が起こるという内分泌学的検索の報告は前立腺肥大症と性ホルモンとの関連性を述べるにじゅうぶん説明できる材料である。いっぽう前立腺肥大症に対する療法は腺腫の摘除ないしは切除の観血的療法と薬剤投与の保存的療法がある。

前立腺摘除術は抗生物質、輸血の発達と、手術療法の改善によってなんら恐れることなく施行できる治療として賞用されている。

しかし前立腺肥大症のすべてが根治手術の適応となるのではなく、たとえば第1期ないし2期の患者でも一時的に保存的療法を行なうことにより症状の改善を認めることがしばしば見受けられる。また第2期ないし3期の患者で手術が適当と考えられる症例では合併症、また本人の意志により手術が行なえないことがときどき経験される。

私たちはこのような症例に対しては対症療法（導尿による持続排尿法など）、ホルモン療法、Eviprostat等の非ホルモン消炎剤の投与を行なっている。

なかでもホルモン療法はそのほとんどが女性ホルモン剤の投与であり、数多くのものが試みられてきた。しかしその多くのものは腺腫に対する直接的な効果があり認められない。また出現する女性乳房、性欲の減退などの副作用の理由で賞用されていない。

重篤な心不全、腎機能等の合併症のある者に限って適確な薬剤がないためしかたなく、この種の薬の薬剤がきくであろうという不全な考えかたで使用されているのが現状である。

SH-582 はドイツ、シェーリングで開発された純粋な黄体ホルモンであり、すでにドイツ、アメリカにおいて前立腺肥大症に対する内分泌性の保存的療法剤として有効であるとされている。

すなわち Geller et al.⁷⁾ は10例の前立腺肥大症にSH-582の類似体である hydroxyprogesterone caproate 3 g/週を1½～14カ月使用し、全例に有効であったと、また Vahlensieck et al.⁸⁾ は36例の前立腺肥大症に3種類の Gestagenen (Primolut-Nor, SH-582, Cyproteronacetat) を使用しその効果について比較検討を行ない、SH-582 によるものがいちばん有効であると報告している。

Nagel et al.⁹⁾ も同様67例の前立腺肥大症に 17-hydroxyprogesterone caproate, 17-ethinyl-19-nortestosterone enanthate, SH-582 を使用し臨床効果を検討し SH-582 の効果が著明であったと述べている。

私たちもこの SH-582 を前立腺肥大症に使用しその効果を検討した。結果は Table 4 に示す。

Table 4 前立腺肥大症に対する SH-582 の臨床効果

	著 効	有 効	無 効	合 計
I 度	2	7	2	11
II 度		2	1	3
III 度	7	5	1	13
合 計	9	14	4	27

I 度のものには11例に使用し、著効2例、有効7例、無効2例、有効率81.8%、II度のものには3例に使用し、有効2例、無効1例、有効率66.6%、III度のものには13例に使用し、著効7例、有効5例、無効1例、有効率92.3%の成績を得た。

この結果II度の3例の少数例を除外して SH-582 の有効率を検討すると症状の進行しているものほど有効であると考えられる。

全体として27例の症例に使用し、著効9例、有効14例、無効4例、有効率85.2%の満足すべき結果を得た。

つぎに前立腺肥大症に対する SH-582 の効果を残尿、直腸診による腺腫の大きさ、尿道造影X線像、膀胱鏡所見より観察した。結果は Table 5 に示す。

Table 5 前立腺肥大症に対する SH-582 の治療効果

	残尿減少を認めたもの	100cc以上のもの	直腸診にて著明に前立腺の萎縮を認めたもの	尿道X線像にて著明に前立腺の萎縮を認めたもの	膀胱鏡検査にて著明に前立腺の萎縮を認めたもの
I 度	11/11		7/11	4/9	3/10
II 度	3/3	3/3	2/3	2/3	2/3
III 度	13/13	12/13	9/13	3/8	5/8
合計	27/27	15/16	18/27	9/20	10/21

残尿より見た SH-582 の効果

私たちの症例はすべての症例に種々の度合（15～1200cc）に残尿を認めている。I 度のものには11例中11例（100%）に、II度のものには3例中3例（100%）、III度のものには16例中16例（100%）、全体として27例中27例（100%）全例に残尿の減少を認めた。

またさらに効果の判定を明らかにするため残尿 100 cc 以上減少したものを対象として検討した。したがってI 度の11例のものは除外した。

100cc 以上残尿の減少したものはII度のものでは3例中3例（100%）、III度のものでは、13例中12例（92.3%）、全体として16例中15例（93.7%）に認め

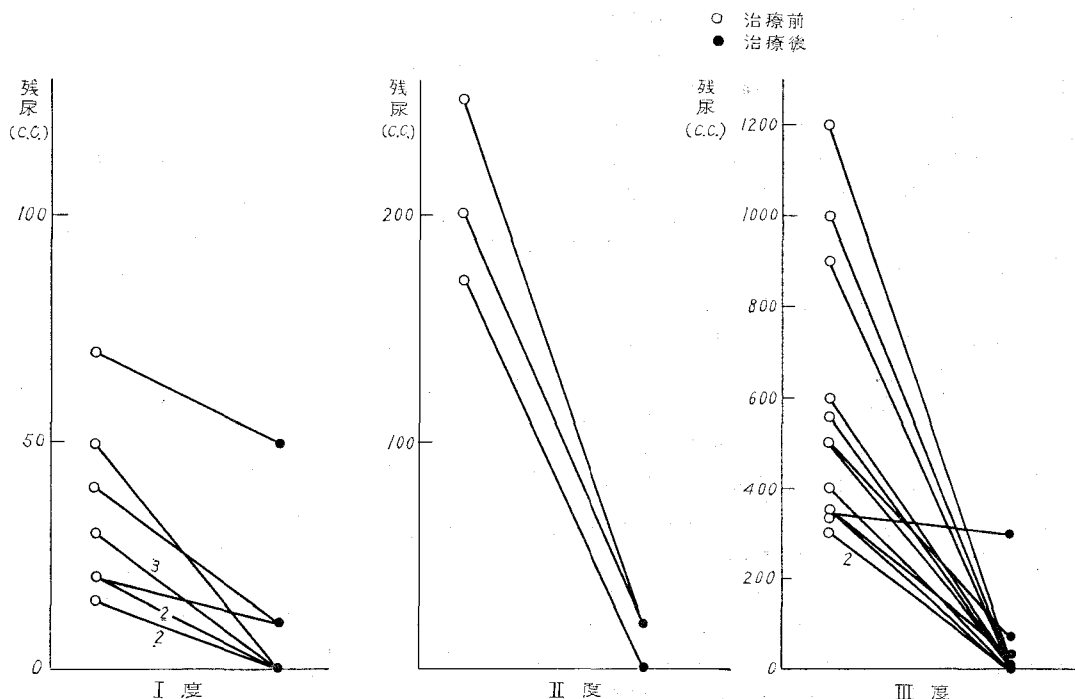


Fig. 1 残尿より見た SH 582 の治療効果

られた。さらに残尿の減少状態を Fig. 1 に示した。

Fig. に示すように症状の重篤なものすなわち私たちのとりあつたⅢ度のものほど残尿の減少状態が著明であることがうかがえられる。

直腸診より見た SH-582 の効果

I 度のものでは11例中7例 (63.6%)，II 度のものでは3例中2例 (66.7%)，Ⅲ度のものでは13例中9例 (69.2%)，全体としては27例中18例 (66.7%) に直腸診による腺腫の縮小を認めた。

尿道撮影X線像より見た SH-582 の効果

27例中20例 SH-582 において投与前後の尿道撮影を実施することができた。

I 度のものでは9例中4例 (44.4%)，II 度のものでは3例中2例 (66.7%)，Ⅲ度のものでは8例中3例 (37.5%)，全体として、20例中9例 (45.0%) に改善を認めている。

膀胱鏡所見より見た SH-582 の効果

27例中21例において投与前後の膀胱鏡検査を実施することができた。

I 度のものでは8例中1例 (12.5%)，II 度のものでは3例中2例 (66.7%)，Ⅲ度のものでは8例中5例 (62.5%)，全体として21例中10例 (47.6%) に改善を認めた。

残尿より見た SH-582 の効果は100%の有効率を認

めているにもかかわらず、他覚的検査である直腸診による腺腫の触診、尿道X線像、膀胱鏡所見の成績はそれぞれ66.7%、45.0%、47.6%とパーセンテージの低下が認められるのは前立腺肥大症症状にかなりの動揺のあること、また私たちの症例は5つの病院の持ち寄りの成績であるため検査する医師の主観的要素による判定基準が一定しないことなどの理由でこのような結果を導いたとも考えられる。

したがって私たちの結果をそのまま SH-582 の効果とすることはいささかの抵抗を感じるが、少なくとも SH-582 の投与により残尿などの自覚症状の改善がほとんどの症例に認められたことは SH-582 の効果があったと解釈している。つぎに副作用の問題であるが、1例において軽度の心悸亢進を認めたほかは、全例において副作用を経験しなかった。

さらに12例において投与前後の GOT、GPT を検索することができたが、全例において著明な変動を認めなかった。

以上のことより前立腺肥大症に対するホルモン療法の画期的薬剤が見当たらない現今において SH-582 は前立腺肥大症症状の改善、著明なる残尿の改善を認めた点、また触診、尿道X線像、膀胱鏡所見上においてかなりの効果を認めた点よりユニークな治療剤として用うべき薬剤と考える。

しかし自覚的には症状が消失したが、尿道X線像、膀胱鏡などの他覚的所見で改善を認めなかった症例にSH-582投与後、観血的に前立腺摘除術を施行し、これによって全治せしめたものがあることから、すべての前立腺肥大症にSH-582の保存的療法が適応するとは考えられない。

むしろ、心、肝、腎の合併症のあるもので、保存的療法を施行しなければならない症例に使用するのが妥当と考える。

また黄体ホルモンであるSH-582の前立腺肥大症に対する作用については2、3の報告がある。

Geller et al.⁷⁾は本剤投与により血漿中testosteroneの減少が見られる点より、本剤の作用は睾丸ステロイド産生に対して直接的な抑制作用にあると述べている。またHahn¹⁰⁾は動物実験より脳下垂体に依存している前立腺、精囊腺に直接的効果をもつと述べている。私たちもSH-582の抗アンドロゲン作用、抗ゴナドトロピン作用について投与前後の尿中各種ステロイド、ゴナドトロピン量について、また睾丸におけるSH-582の影響を 4β -3 β -hydroxysteroid-dehydrogenaseの組織化学的活性により検討中である。本論文と別に発表する予定である。

結 語

純粋な黄体ホルモン剤であるSH-582を前立腺肥大症27例に使用し、著効9例、有効14例、無効4例、有効率85.2%の成績を得た。

本剤の効果は頻尿、排尿困難などの自覚症状、さらに残尿の改善に対して著明であった。他覚的検査所見である尿道X線像、膀胱鏡所見では45.0%、47.6%とほぼ半数に改善を認めた。

副作用は1例に軽度の心悸亢進を認めたほか、全例に特記すべき副作用を認めなかった。

文 献

- 1) Soffer, L. : Diseases of Endocrine Glands,

- ed 2. Philadelphia, Lea & Febiger, 1956.
- 2) Roth, A. A. : Familial Eunuchoidism : Laurence-Moon-Biedl Syndrome, J. Urol., **57** : 427, 1947.
- 3) Heller, C. G., Nelson, W. G. : Functional Prepubertal Castration, J. Clin. Endocr., **3** : 573, 1943.
- 4) Huggins, C. and Stevens, R. A. : Effect of Castartion on Benign Hypertrophy of Prostate in Man. J. Urol., **43** : 705, 1940.
- 5) Moszkowitz, L. : Wien Klin. Wschr., **50** : 1443, 1937.
- 6) Geissendörfer, R. : Geschlechtshormone und Entstehung der Sogenannten Prostatahypertrophie. A. Barth, Leipzig, 1940.
- 7) Geller, J. et al. : Treatment of Benign Prostatic hypertrophy with Hydroxyprogesterone Caproate. J. A. M. A., **183** : 2, 121, 1965.
- 8) Vahlensieck, W. and Gödde, S. T. : Behandlung der Prostatahypertrophie mit Gestagenen, Münch. Med. Wschr., **110** : 1573, 1968.
- 9) Nagel, R. and Bargenda, B. : Treatment of benign prostatic hypertrophy with progestogens including Gestonorone Caproate. Lecture read at SH-582 symposium on July 19, 1969, Tokyo.
- 10) Hahn, J. D., F. Neumann & R. von Berswordt-Wallrale : Effects of gestonorone caproate on prostate and seminal vesicles of the rats. Lecture read at SH-582 symposium on July 19, 1969, Tokyo.

(1970年6月29日 特別掲載受付)