

前立腺肥大症に対する Eviprostat の使用経験

岡山大学医学部泌尿器科教室（主任 大村順一教授）

助 教 授 大 北 健 逸

助 手 白 神 健 志

大学院学生 松 村 陽 右

USE OF EVIPROSTAT FOR TREATMENT OF PROSTATIC
HYPERTROPHY

Kenitsu OOKITA, Tsuyoshi SHIRAGA and Yoosuke MATSUMURA

From the Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director: Prof. J. Oomura)

Eviprostat was orally administered to 20 patients with hypertrophy of the prostate. Satisfactory results were obtained in 10 cases. As the side effects, mild anorexia was encountered in 3 cases.

はじめに

前立腺肥大症に対する手術適応範囲は、近年麻酔学の急速な進歩あるいはそれにもなっている手術手技の向上によって、相当の高年者にまで拡大され、今や前立腺剔除術は肥大症に於ける理想的な治療法としての位置を確保していることは論をまたない。然しながら一方前立腺肥大症は、兎に角老人性疾患であることからして、ややもすれば心障害、肝および腎機能の不全等の合併をともなっている年令的限界条件が加味され易く、例え手術的処置により予想以上の好結果が得られることがみすみすわかりながら、実際面では観血的療法を断念して、止むなく保存的に処置しなければならない時に遭遇することがしばしばある。このような時に我々は止むなく、性ホルモン剤を主とする保存的治療法を試みるが、それにはなお種々の問題点があり、その効果も必ずしも適切なものではない。たまたま今回日本新薬株式会社より新に前立腺肥大症内服治療剤として非ホルモン製剤であるEviprostat（西独 Evers 社製）の提供を受けたので、症例を選択しつつ投与例を重ねたの

で、その成績の概略を報告する。

Eviprostat（西独 Evers 社製）は植物性エキスを主成分とした製剤でその組成は

オオウメガサソウエキス (Chimaphila umbellata)	0.5 mg
ハコヤナギエキス (Populus tremula)	0.5 mg
セイヨウオオキナグサエキス (Pulsatilla pratensis Mill)	0.5 mg
スギナ末 (Equisetum)	1.5 mg
小麦胚芽油	15.0 mg
コール酸ナトリウム	0.5 mg
塩化マンガン	0.25 mg
コロイド珪酸	15.85 mg

であり、G. Madaus (1938) の Lehrbuch der Biologischen Heilmitteln によれば、オオウメガサソウ (Chimaphila umbellata) は、アジア、ヨーロッパ、北米に広く分布し、本邦にても東北地方以北、あるいは高山地帯に自生する半灌木、その葉は Chimaphila pipsissewa, Bitter wintergreen と称して、配糖体エリコリン (Ericolin), アルブチン (Arbutin), 苦味質キマフィリン (Chimaphillin), ウルソン (Urson), その他タンニン等を含有する。そしてその含水アルコールエキスは強い利尿作用を有するとされている。

ハコヤナギ (*Populus tremula*) はヨーロッパ、シベリア、北アフリカ等に広く分布する灌木の一種で、そのエキ스는配糖体のサリチン (Salicin) とそのベンゾイル誘導体のポプリン (Populin) を有効成分とし、尿路消毒剤としての作用を有する。

セイヨウオキナグサはアネモニン (Anemonine) イソアネモニン酸 (Isoanemononic acid) を主成分とし大腸菌、緑膿菌、葡萄状および連鎖状球菌に対して防腐作用を有するとされている。

スギナ (*Equisetum arvense* L.) およびトクサ (*Equisetum Niemale* L.) の茎には多量の珪酸塩その他サポニン (Equisetonin-Saponin) を含み収斂作用があるとされている。

投与例について

本剤の投与を試みるにあたり、まずその主たる薬理作用から、30日迄の短期間投与で如何なる効果を示すかを第1に、次いで比較的長期間の投与による効果ならびに副作用を検討する長期投与例とに大別して

た。

1) 短期間投与例

投与症例は第1表の如く、発病から受診までが短時間で、直腸内触診所見および尿道膀胱レ線撮影で比較的初期と考えられる肥大症7例および心筋障害と脳出血後遺症のため手術不能の肥大症おのの1例計9例であり、投与量は1日6錠3回分服である。投与日数は20日～45日とした。効果の判定は頻尿、排尿痛、残尿感、再延性ならびに遷延性排尿および尿線無力性等において、それらの自覚症状の中の2つ以上が10日以内に軽快が認められれば、効果(+)とし、同時に残尿の量および前立腺触診上の腫瘤の変化をも資料とした。

症例1は20ccの残尿は減少を見ないが、自覚症状は30日投与で軽快を見ており、

症例2, 3, 4例は残尿は消失し、自覚症状はそれぞれ著しい軽快を認めている。しかし症例5, 6はほとんど無効であり、症例7は膀胱結石の合併した肥大症で、碎石術後に尿所見の改善をまっして、本剤20日間投

第1表 短期間投与例

No.	氏名	年令	自覚症状	直腸診	残尿	投与量 6錠/日	効果	合併症
1	T. G.	59	遷延性 再延性 尿線無力} 軽快	鳩卵大	20cc (不変)	30日	+	
2	T. T.	63	頻尿 排尿痛 尿線無力} 軽快	〃	20cc ↓ 0cc	30日	+	
3	Y. M.	66	頻尿 残尿感 尿線無力} 軽快 (不変)	〃	20cc ↓ 0cc	20日	+	
4	A. U.	62	頻尿 排尿痛} 軽快	少しく 腫大	10cc ↓ 0cc	20日	+	
5	Y. K.	58	遷延性 再延性 尿線無力} (不変)	鳩卵大	15cc (不変)	20日	(-)	
6	O. H.	64	頻尿 (不変)	やや 腫大	0cc	45日	(-)	
7	Y. Y.	59	頻尿 残尿感 排尿痛} (不変)	鳩卵大	100cc (不変)	20日	(-)	膀胱結石 (碎石術・術後)
8	K. K.	71	頻尿 残尿感} 軽快 遷延性 再延性} (不変)	〃	10cc ↓ 0cc	20日	+	心筋障害
9	H. S.	77	頻尿 遷延性 再延性 残尿感} (不変)	〃	25cc (不変)	30日	(-)	脳出血後

与を試みたが、約100ccの残尿は消退せず、自覚症の改善は全く認められず、強い食思不振を訴えたので投薬を中止した症例である。次に症例8は71才で心筋障害があり、手術不能例であったが、20日間の投与で、残尿は軽減し、頻尿、残尿感共に軽快した。

症例9の77才例では約2年前の軽い脳出血後遺症に合併した肥大症で、これまた手術不能であったので、30日間投与したが、合併症のためもあるが症状の改善は見られなかった。以上の9例の自覚症状を一括する

第2表 自覚症状総括

自 覚 症 状	軽 快	不 変	悪 化
頻 尿	7	4	3
排 尿 痛	3	2	1
残 尿 感	4	3	1
遷延性排尿	4	1	3
再延性排尿	4	1	3
尿 線 無 力	4	2	2

第3表 残 尿

	減 少	不 変
25cc 以下	7	4
30cc 以上	1	0
0	1	

と第2表のようになり、自覚症状としては頻尿、排尿痛、残尿感が比較的軽快し易く、その他の症状は不変であるように思われる。残尿では第3表で25cc以下程度のものは減少し易い結果を得ておる。なお直腸診での腫瘤は9例共に変化なく、投与後の尿道膀胱レ線像でも全く変化は認められなかった。結局30日前後の本剤短期間投与の9例では、自覚症状および残尿ともに軽快したもの4例、自覚症状のみ軽快したのは1例であった。

2) 長期投与例および副作用の検討

前述の20日～45日以内の投与症例の成績に続いて、さらに長期間投与とこれに伴って最も必要な本剤の副作用について検討を試みた。投与症例は第4表の如く

第4表 長期間投与例

	症 例	年令	直腸診	投与日数 6錠/日	自 覚 症 状	残 尿	副 作 用	効 果
外 来 患 者	1 A.T.	62	鳩卵大	136日	頻尿 排尿痛	10cc ↓ 0cc	(-)	+
	2 Y.T.	66	軽度 腫大	105日	頻尿 残尿感	20cc ↓ 0cc	(-)	+
	3 H.M.	63	鳩卵大	121日	頻尿 排尿痛	30cc ↓ 50cc	(-)	(-)
	4 Y.S.	63	軽度 腫大	90日	排尿痛 残尿感	25cc ↓ 0cc	(-)	+
	5 T.Y.	65	〃	60日	頻尿 排尿痛	20cc (不変)	食思不振	(-)
	6 F.M.	72	〃	65日	遷延性 尿線細小	30cc ↓ 50cc	(-)	(-)
	7 T.F.	68	鳩卵大	71日	頻尿 残尿感	20cc (不変)	(-)	+
	8 O.T.	70	鶏卵大	60日	遷延性 尿線無力	30cc (不変)	食思不振	(-)
	9 T.N.	71	鳩卵大	85日	排尿痛 残尿感	30cc ↓ 0cc	(-)	+
入 院	10 A.S.	68	鶏卵大	30日	残尿感 尿線無力	15cc ↓ 尿閉	(-)	(-)
	11 M.S.	66	〃	30日	残尿感 尿閉	1,080cc ↓ 尿閉	(-)	(-)

11例であり、長期間投与観察の都合上比較的早期の肥大症外来9例、入院2例で投与量はこの場合も1日6錠3回分服とし、投与期間は最長136日、最短60日である。

効果の判定は短期間投与例とほぼ同様に自覚症状の改善および投与前後の尿道レ線像、触診所見を目標とした。なお本剤の毒性ならびに副作用について特に検討するために、単に自覚症状のみによることなく、血液像、肝機能検査（BSP、ビリルビン、膠質反応、GOT、GPT等）、腎機能検査（PSP、水試験、静脈性腎盂撮影、血清 Urea-N、血清電解質等）、酸、アルカリフォスファターゼ値等（後述）を中心に投与開始前および投与終了時のそれぞれについて比較検索した。

まず外来患者の症例1（第5表）は投与日数136日で、頻尿、排尿痛の自覚症状は軽快し、残尿も減少した症例であるが、長期間投与による副作用としての血

第5表

氏 名 お よ び 年 令			A. T.	62才
投 与 日 数			136日	
使 用			前	後
自 覚 症 状			頻尿, 排尿痛	軽 快
残 尿			10cc	0
血 液 所 見	Hb		13.3	13.6
	R		415	441
	F. I.		0.98	0.96
	W		5,500	5,000
	Ht		32.0	34.5
肝 機 能	ビリルビン	総	0.68	0.70
		直	0.19	0.22
	膠質反応	高 田	(—)	(—)
		グ ロ ス	(—)	(—)
		チモール	4u	3u
		Co	R _s	R _s
		ZnSO ₄	8u	6u
	GOT		40	38
	GPT		32	36
	Al-Pase		1.8	2.0
	Ac-Pase T _P		0.58 0.11	0.60 0.12
	効 果			
副 作 用				な し

液所見、肝機能、酸フォスファターゼ値は、投与前後においてはいずれも著明な変化を示さなかった。なお前立腺の触診および尿道膀胱撮影像でもほとんど変化を認めなかった。

症例2（第6表）は投与日数105日で、頻尿、残尿感、尿線の無力性は軽快を見ると共に、残尿も減少しているが、本例も血液像、肝機能等の諸検査項目において、投与前後においての変動は見られなかった。

第6表

氏 名 お よ び 年 令			Y. T.	66才
投 与 日 数			105日	
使 用			前	後
自 覚 症 状			頻尿, 残尿感, 尿線無力	軽 快
残 尿			20cc	0
血 液 所 見	Hb		13.8	14.0
	R		442	435
	F. I.		0.98	1.01
	W		7,500	6,850
	Ht		32.5	31.0
肝 機 能	ビリルビン	総	0.36	0.32
		直	0.02	0
	膠質反応	高 田	(—)	(—)
		グ ロ ス	(—)	(—)
		チモール	4u	2u
		Co	R _s	R _s
		ZnSO ₄	6u	8u
	GOT		24	22
	GPT		16	16
	Al-Pase		1.6	1.9
Ac-Pase T _P		0.52 0.12	0.54 0.11	
効 果				あ り
副 作 用				な し

症例3は第7表のごとく、投与日数121日で触診では前立腺は鳩卵大に腫大し、尿道膀胱レ線像でも後部尿道の延長を見たが、本例においては長期間の投与にもかかわらず自覚症状の改善が見られなかったが、副作用としての血液像、肝機能等では特に増悪の傾向は認められない。その他の6例においても投与日数は（第4表）平均72日間の投与であるが、自覚症状の改善および残尿の減少を見たのは3例で、自覚症状のみ

改善したもの1例（症例7）であったが、各症例を通じて血液像、肝・腎機能等においてはいずれも投与前後において著明な変化を見出し得なかった。なお症例5、8はいずれも50日前後において食思不振を訴えたので比較的早く投薬を中止した。

第7表

氏 名 お よ び 年 令			H. M.	68才
投 与 日 数			121日	
使 用			前	後
自 覚 症 状			頻尿, 排尿痛, 再延, 尿線無力	不 変
残 尿			30cc	55cc
血 液 所 見	Hb		14.8	13.6
	R		385	417
	F. I.		1.20	1.02
	W		5,850	4,800
	Ht		30.5	31.5
肝 機 能	ビリルビン	総	0.41	0.45
		直	0	0.02
	膠質反応	高 田	(—)	(—)
		グ ロ ス	(—)	(—)
		チモール	3	2
		Co	R ₃	R ₃
		ZnSO ₄	8	6
	GOT		16	18
	GPT		6	6
	Al-Pase		2.0	1.9
	Ac-Pase	T	0.53	0.60
		P	0.15	0.14
効 果			な し	
副 作 用			な し	

次に入院患者の症例は諸検査については比較的詳細に検討し得られた。症例10（第8表）では投与期間は30日で、残尿15cc、直腸診では鶏卵大で、手術適応患者であったが、患者が極端に手術を拒否したので、本剤の投与を試みた。処が自覚症状改善がないばかりか、かえって投与27日目に完全に尿閉となり、止むなく手術を施行した症例である。さてこの患者の諸検査項目では、血液像ではほとんど変化なく、肝機能（GOT、GPTおよびESP）さらに腎機能（PSP、濃縮試験、Urea-N、静脈性腎盂造影）等の検査成績は投与後においてむしろ改善がみられており、これらのこ

第8表

氏 名 お よ び 年 令			A. S.	68才
投 与 日 数			30日	
使 用			前	後
自 覚 症 状			頻尿, 再延	軽快せず
残 尿			15cc	尿閉 (内服 27日目)
血 液 像	Hb		15.3	13.3
	R		437	412
	F. I.		1.11	1.01
	W		7,950	6,450
	Ht		31.5	32.0
肝 機 能	ビリルビン	総	0.41	0.40
		直	0.22	0.20
	膠質反応	高田	(一)	(一)
		グロス	(一)	(一)
		チモール	2	3
		Co	R ₂	R ₂
		ZnSO ₄	4	6
	GOT		28	16
	GPT		12	11
	Al-Pase		1.8	1.6
	BSP	30'	11%	4.5%
		45'	0.5%	0%
Ac-Pase T _P		0.61 0.11	0.60 0.11	
腎 機 能	PSP	1st 計	44%	51%
		2" "	53.5%	67%
	濃 縮	1009	1020	
	Urea-N		13.0	12.0
I. P.		正 常	正 常	
電 解 質			正 常	
効 果			な し	
副 作 用			な し	

とから少なくとも30日の本剤の投与では副作用は認められないと考えられる。

次の症例11（第9表）は、数年前から排尿障害が著明で、尿閉の状態で入院し、残尿1,080cc、入院時の所見は第10表のごとく、強度の貧血（血色素量5.8g/dl、赤血球数172万）およびUrea-N 174mg/dlと腎機能

第 9 表

氏 名 お よ び 年 令			M. S.		66才
投 与 日 数			30日		
使 用			入院時	前	後
自 覚 症 状			尿 閉	/	/
残 尿			1,080cc	留置カテーテル	
血 液 像	Hb		5.8	9.4	9.8
	R		172	309	297
	F.I.		1.05	0.95	1.03
	W		29,900	14,450	14,850
	Ht		15	25	25
肝 機 能	ビリルビン	総	0.32	0.41	0.41
		直	0.04	0.22	0.13
	膠 質 反 応	高 田	(—)	(—)	(—)
		グ ロ ス	(—)	(—)	(—)
		チモール	2	1	1
		Co	R ₂	R ₂	R ₃
		ZnSO ₄	4	4	4
	GOT		14	61	45
	GPT		6	43	38
	Al-Pase		2.5	2.9	2.6
	BSP	30'	7.5	14	9.5
		45'	3.5	9	4
Ac-Pase T P		0.44 0.05	0.41 0.08	0.42 0.06	
腎 機 能	PSP	1st 計	2.5%	11.5%	9.0%
		2" "	5.5%	22.0%	21.0%
	濃 縮		1009	1009	1011
	Urea-N		174	32	23
	I. P.		/	/	40' 僅に排泄
輸 血			3,200cc		
血 清 K(mEq/l)			5.33	4.00	4.00
副 作 用			な し		

の低下が認められ、一般状態は甚だ不良な症例である。入院後はカテーテル留置のまま輸血を中心としたその他の加療を行ない、ひとまず一般状態の改善を待って、このような一般状態の悪い患者に本剤の30日間投与を試みるなれば副作用があれば著明にあらわれることを予測したわけである。処が投与後の状態では

GOT, GPT および BSP 共に悪影響の徴候は見られず、また腎機能、血清電解質中特にKの値にも影響を示さなかった。即ち本例のごとき一般状態の甚だ不良な患者においてもことに腎機能、肝機能に対しては増悪の所見を見なかったことは興味あることである。以上外来、入院患者を含めて比較的長期間投与例の11例においては、本剤の効果としては自覚症状および残尿共に改善をみたものは4例、自覚症状のみ改善したのは1例である。なお副作用は50日連続投与で、食思不振を来した例以外は、長期間投与においても、血液像、腎機能、肝機能等に影響を示さなかった。

ま と め

我々は Eviprostat の使用効果を見るべく30日間の短期投与と30日以上3カ月間にわたる長期間投与例について、自覚症状更に残尿を中心に臨床症状の経過を観察すると共に、副作用の有無を検討した。投与総数20例に於いて頻尿、排尿痛、残尿感、排尿困難および尿線無力等の自覚症状のいずれかが著明に改善し、かつ残尿量の減少を見た症例は8例、自覚症状のみが確に改善したと思われるものは2例であったといえる。なおこの種薬剤に於いて必要な副作用の点に於いては、全例に於いて血液像、肝、腎機能に影響を与えず、ただ3例に於いて単に食思不振を認めたに過ぎず、副作用は殆んど認めなかった。

前立腺肥大症の治療に於いて、薬剤による保存的な根治療法のない現在、また合併症その他の理由で手術不能な症例に適確な薬剤の乏しい現段階で、内服により少しでも自覚症状の改善を見ることが出来、しかも長期間投与が可能で副作用の少ない特性のある本剤は対症療法として使用するに充分値する薬剤と考える。

文 献

- 1) Madaus, G. : Lehrbuch der Biologischen Heilmitteln. 1938, Georg Thieme Verlag, Leipzig.
- 2) Selinger, H. : Clinical Studies of a New Method of Treating Hypertrophy of the Prostate with Eviprostat. Therapie der Gegenwart. 92 Jahr. Heft 10, 1953.
- 3) Braun-Muttillet, H. : Eine hormonfreie

- peroale Frühbehandlung der Prostatahypertrophie. Medizin heute, 11 Jahr. Heft. 9, 1962.
- 4) Felder, H. u. Schenk, T. : Die frühzeitige Erkennung der Prostatahypertrophie und deren konservative Behandlung. Der Landarzt. 33. Jahr. Heft. 10, 1957.
- (1966年2月15日特別掲載受付)