

Gestenorone capronate (Depostat)

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：仁平寛巳教授）

田 中 求 平

国立福山病院泌尿器科

梶 尾 克 彦

国立呉病院泌尿器科

平 山 多 秋

厚生連尾道総合病院泌尿器科

田 戸 始

県立広島病院泌尿器科

溝 口 勝

松山赤十字病院泌尿器科

白 石 恒 雄

TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY
WITH GESTENORONE CAPRONATE

Kyuhei TANAKA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University**(Chief: Prof. H. Nihira M. D.)*

Katsuhiko KAJIO

From the Department of Urology, Fukuyama National Hospital

Masaaki HIRAYAMA

From the Department of Urology, Kure National Hospital

Osamu TADO

From the Department of Urology, Onomichi General Hospital

Masaru MIZOGUCHI

From the Department of Urology, Hiroshima Prefectural Hospital

Tsuneo SHIRAISHI

From the Department of Urology, Matsuyama Red Cross Hospital

17-hydroxy-19-norprogesterone caproate (Depostat) was administered to a total of 24 patients (average age of 69.2) comprising 20 patients with stage II of prostatic hypertrophy and 4 patients with stage III. Depostat was injected in all patients into the gluteal muscle at a dosage of 200 mg once every week for 12 weeks (12 times) consecutively (total dosage of 2,400 mg).

1) Subjective symptoms were alleviated in 54% of the patients. Especially, the alleviation was observed in 65% of the patients with stage II of prostatic hypertrophy.

2) The decreases in the frequency of urination/day and in residual urinary volume were observed in 75% and 60% of the patients respectively. These decreases were significant in a statistical analysis.

3) The decrease observed in the prostatic weight which was measured by Thumann's method was significant in a statistical analysis.

4) There were no serious side effects. However, mild fever was observed in 2 cases and there was significant decrease of hematocrit value in a statistical analysis, but the changes were within the normal range.

結 言

前立腺肥大症は老人性疾患の1つであり、平均寿命の延長とともにその患者数も増加している。いわば加齢の部分現象とも考えられる状態で、前立腺の明らかな増大とこれによる排尿困難という臨床症状を認める症例に対して、前立腺腺腫の手術的除去という治療法が適応される。しかし患者は高齢者が多く循環器系、呼吸器系などの重篤な合併症を有するものがあり、そのために前立腺摘除術の適応とならない症例がかなり存在する。このような症例に対する薬物療法として現在わが国では各種ホルモン剤、植物エキス、アミノ酸製剤などが使用されている。progesteroneなどの各種gestagen剤が間脳、下垂体、睪丸系に対して影響を示さぬ投与量で、前立腺など副性器の萎縮をきたすことは以前から知られており¹⁾、近年は合成gestagen剤の開発に伴ってこのような抗男性ホルモン作用を示す薬剤の検討が行なわれ、また臨床的にも前立腺肥大症に対する治療成績が報告されている²⁾。今回われわれはgestenorone capronate (Depostat, Schering AG)を前立腺肥大症患者の治療に使用してその効果を検討したので、これらの臨床成績を報告する。

対象及び投与方法

対象は広島大学医学部附属病院、国立福山病院、国立呉病院、厚生連尾道総合病院、県立広島病院、松山赤十字病院の泌尿器科外来および入院患者で、前立腺肥大症のstage IIと診断された20例 (Case 1~20)、同じくstage IIIと診断された4例 (Case 21~24)の計24例である。いずれも投与開始時において排泄性尿路造影で上部尿路に異常所見がない症例で、本治療開始前の4週間以内に治療薬としてのホルモン性薬剤の投与なく、また1週間以内に非ホルモン性治療剤の投与を受けていない症例を選択した。

投与方法は1回2ml (200mg)のDepostatを臀筋内に注射し、これを週1回の投与で12週間連続して12回、総量2,400mgの投与を行なった。

観 察 項 目

A) 自覚症状：投与開始後5週、9週および13週に、

問診により排尿時間、尿線の状態、排尿までの時間、さらに排尿時の力の入れ具合などを投与開始前と比較し自覚症状の程度の軽減、不変、増悪の区別を行なった。

B) 排尿回数：投与開始前と投与開始後5週、9週および13週に、それぞれ2~4日間にわたって患者自身の記載により夜間、昼間の排尿回数を調査してその平均値をとり、その増減を推計学的に検討した。

C) 1回の排尿量：投与開始前と投与開始後5週および13週に計量コップを用いて患者自身により1日にわたって1回ごとの排尿量を計測してその平均値をとり、その増減を比較するとともに推計学的に検討した。

D) 残尿量：投与開始前と投与開始後5週および13週にそれぞれ導尿法により残尿量を測定し、その増減を推計学的に検討した。

E) 最大尿流率：9症例について投与開始前と投与開始後13週に流量計により最大尿流率を測定し、その増減を比較検討した。

F) 直腸内触診所見：投与開始前と投与開始後5週、9週および13週に直腸内触診を行ない、前立腺の大きさを大 (超鶏卵大)、中 (鶏卵大) および小 (鳩卵大) と区別して、各時期の前立腺の増大、縮小を比較した。

G) 前立腺重量：投与開始前と投与開始後13週に施行した尿道膀胱造影の正面像から、Thumannの方法³⁾を用いて各時期における前立腺重量を計測し、個々の症例についての増減を比較するとともに推計学的検討を加えた。

H) 尿道前立腺部および膀胱頸部の形態的变化：投与開始前と投与開始後13週に施行した尿道膀胱造影 (正面像および45°斜位像) から、後部尿道の圧迫、前傾、延長および膀胱への前立腺の突出、変形などの状態を観察し、治療による変化を検討した。

以上の項目につき推計学的検討は“対応ある平均値の差の検定”を用いて危険率5%で有意差の検定を行なった。

副 作 用

自覚的所見として注射部位の局所疼痛、全身倦怠感、発熱、性欲の減退、女性化傾向 (乳輪、乳房の硬結や疼痛など)、浮腫 (全身のおよび局所的)、皮膚所見

Table 1. 臨 床 成 績

年 齡	主 訴	合 併 症	尿 路 感 染 症	他 剤 投 与	自 覚 症 状			排 尿 回 数												一回自然排尿量 (ml)				残 尿 量 (ml)				最大尿流率 (ml/sec)					
					投与開始後			投与 前	投与開始後			投与 前	投与開始後			投与 前	投与開始後			投与 前	投与開始後			投与 前	投与開始後			投与 前	投13 週後				
					5週	9週	13週		5週	9週	13週		5週	9週	13週		5週	9週	13週		5週	9週	13週		5週	9週	13週						
																														夜	間	昼	間
1 67	排尿困難	冠不全	なし	なし	不変	"	"	3			3	7			7	10			10	150			150										
2 71	"	な し	"	"	改善	"	"	5	1	1	1	6	5	6	7	11	6	7	8	150	300	175	200	80	0	0	0						
3 66	"	"	"	"	改善	"	"	3	1	1	1	6	6	5	5	9	7	7	6	200	200	200	200	100			0						
4 63	"	"	"	"	不変	"	"	5	4	3	3	5	5	6	5	10	9	9	8	150	150	150	150	10	0	0	0						
5 54	"	"	"	"	改善	"	"	2	1	1	1	5	5	5	5	7	6	6	6	200	200	200	200	20	0	0	0						
6 64	"	"	"	"	改善	"	"	2	0	1	0	6	6	6	6	8	6	7	6	200	200	200	200	20	0	0	0						
7 64	"	高血圧	"	"	不変	"	"	2		2	1	7			7	4	9		9	5	220	277	257	261	100	150	200						
8 75	"	な し	"	"	不変	改善	"	4.5		2.5										98	106	100		30		0							
9 62	"	"	"	"	不変	改善	"	2.5			2									115	83	80		50	20		80						
10 65	"	"	"	あり	不変	"	"															39	46	50			50						
11 75	"	"	"	なし	不変	改善	"	3	3		1.5	9	7.5		6.5	12	10.5		8	71	103	113	114	30	0	20	10	50	50				
12 62	"	"	"	"	改善	"	"	3		2	2	7			7	10		9	9	92			139	30		0	0						
13 78	"	動脈硬化症	"	"	改善	"	"	5.5	8		7	7.5	8.5		7.5	13	16.5		14.5	250	165		200	50		60	4	6	10				
14 77	"	な し	"	"	不変	"	"	1.5	3.5	2.5	4									225	155	88	125	80			90	18	7				
15 59	"	"	"	"	不変	改善	"	2	2.5	2.5	2.5	8	6	6.5	7	10	8.5	8	9.5	154	176		132	50	40	25	28	4.5	10.3				
16 72	"	"	"	あり	不変	"	"	1.5		5	5.5	9.5			7.5	4.5	11		12.5	117		88	129	40	6	8	50	8	18				
17 69	"	"	"	なし	不変	"	"	2			2	6			6	8			8	200		200		45	4		2	3	5.4				
18 73	"	胃潰瘍	"	"	不変	"	改善	2	1		0	5	4		5	7	5		4	160	180	180		20	7	1	0	2.8	4				
19 77	"	な し	あり	あり	不変	"	"	4	3	4	3	8	7	7	9	12	10	11	12	100	100	100	100	200	200		200	2.5	2.5				
20 52	"	"	なし	なし	改善	"	"	1	0	0	0	7	7	7	7	8	7	7	7	150	150	200	200	145	3	0	0	30	32				
21 71	"	"	あり	あり	不変	"	"	3			2	10			9	13			11	150				150	120	200	150						
22 84	排尿困難, 血尿	"	"	"	不変	"	改善	5			4	14			12	19			16	120					80	60	60						
23 76	排尿困難	"	"	"	不変	"	"	4			4	10			10	14			14	188		180		50	50	55	50						
24 91	"	"	"	"	不変	"	"	10			8	11			10	21			18	75				180	90	180	55						

(発赤, 浮腫), 胃腸症状などと毎週の来診ごとに問診などにて調査した。

血液および血液生化学的検査では, 一般血液(WBC, RBC, Ht, 血小板数), 血清電解質(Na, K, Cl), 肝機能(GOT, GPT, AIP), および腎機能(BUN, 血清クレアチニン)を投与開始前と投与開始後13週に測定し, 個々の症例における異常値の検討とともに, “対応ある平均値の差の検定”を用いて危険率5%にて推計学的に検定を行ない, 本剤の及ぼす影響を検討した。

臨 床 成 績 (Table 1)

24症例の年齢は52~91歳(平均年齢69.2歳), 尿路以外の合併症を有するものは5例で循環器系の合併症が多かった。また治療開始時または治療中に尿路感染症の合併は8例に認められ, これらの症例に対しては随時短期間の抗生剤の投与を行なった。

A) 自覚症状 (Table 2)

自覚症状の軽減は投与開始後5週で7例(29%), 9週で11例(46%), 13週では13例(54%)に認められ, その他の症例では不変であった。

Table 2. 自覚症状の改善 (%)

	5 週	9 週	13 週
軽 減	7(29)	11(46)	13(54)
不 変	17(71)	13(54)	11(46)
計	24	24	24

B) 排尿回数 (Table 3)

排尿回数の減少は夜間就寝時では投与開始後5週で8例(67%), 9週で8例(62%), 13週では15例(68%)に認められ, 昼間ではそれぞれ5例(46%), 4例(36%), 8例(42%)に, また全日では同じく10例(91%), 9例(82%), 15例(75%)に認められた。しかし排尿回数の増加は夜間において5週後3例(25%), 9週後3

例(23%), 13週後4例(18%)にみられ, これに対して昼間ではそれぞれ1例(18%), 1例(9%), 2例(10%)と少数であった。この点からみると, 本剤による治療期間中の排尿回数の変化は, 昼間よりも夜間にその変動が多いようである。しかし推計学的に検討すると, 排尿回数は全般に治療により減少の傾向がみられたが, 有意の減少と認めたのは昼間では5週, 全日では5, 9, および13週においてのみで, 夜間では減少の症例と逆に増加の症例があるので有意差は認められなかった。

Table 4 一回排尿量 (%)

	5 週	13 週
増 加	6(40)	6(40)
減 少	3(20)	3(20)
不 変	6(40)	6(40)
計(n)	15	15
Ed	-6.8000	-4.4667
$t(n-1, 0.05)\sqrt{\frac{Vd}{n}}$	29.66902	22.57266

C) 1 回排尿量 (Table 4)

1 回排尿量が増加したものは投与開始後5週, 13週ともに6例(40%)に認められたが, 減少したのも同じく6例(40%)に認めた。推計学的には増加の傾向はあるも有意ではなかった。

D) 残尿量 (Table 5)

残尿量の減少を認めたのは投与開始後5週で13例(81%)および13週で13例(65%)であり, 増加したものはそれぞれ1例(6%)および3例(15%), 不変は同じく2例(12%)および4例(20%)であった。個々の症例でみると投与開始後13週において60%に残尿量の減少を認めたが, 推計学的には5週および13週にてともに有意にその減少が認められた。

E) 最大尿流率 (Table 6)

Table 3. 排 尿 回 数 (%)

	夜 間			昼 間			全 日		
	5 週	9 週	13 週	5 週	9 週	13 週	5 週	9 週	13 週
減 少	8(66.7)	8(61.5)	15(68.2)	5(45.5)	4(36.4)	8(42.0)	10(90.9)	9(81.8)	15(75.0)
増 加	3(25.0)	3(23.0)	4(18.2)	1(9.1)	1(9.1)	2(10.0)	1(9.1)	1(9.1)	1(5.0)
不 変	1(8.3)	2(15.5)	3(13.6)	5(65.5)	6(54.5)	10(50.0)	0	1(9.1)	4(20.0)
計 (n)	12	13	22	11	11	20	11	11	20
Ed	0.6667	0.6923	0.6591	0.5000	0.5000	0.7250	1.4091	1.1364	1.6000
$t(n-1, 0.05) \cdot \sqrt{\frac{Vd}{n}}$	1.11978	1.09325	0.75390	0.58177	0.68834	0.67683	1.32509	0.90241	0.71463

Table 5 残尿量 (%)

	5 週	13 週
減 少	13(81.3)	13(65.0)
増 加	1(6.3)	3(15.0)
不 変	2(12.5)	4(20.0)
計(n)	16	20
E (d)	31.2500	31.5500
$t(n-1, 0.05)\sqrt{\frac{Vd}{n}}$	23.2179	21.8174

Table 6. 最大尿流率の改善 (%)

増 加	6(67)
減少, 不変	3(33)
計	9

最大尿流率が投与開始後13週において投与開始前と比較して増加したものは6例(67%), 不変あるいは減少したものは3例(33%)に認めた。

F) 直腸内触診所見 (Table 1)

投与開始前に超鶏卵大が6例、鶏卵大が17例および鳩卵大が1例であったが、投与開始後いずれの時期においても触診上その腺瘍の縮小を認めたものはなく、またその他に特別な所見の変化も認めなかった。

G) 前立腺重量 (Table 7)

計測しえた9例の前立腺重量においてその減少を認めたものは7例(78%), 増大したものは2例(22%)であった。このうち投与開始前に20g以上と計測された7例について投与後の計測値と推計学的に検討したところ、その減少は有意に認められた。

Table 7. 前立腺重量 (g)

No.	投 与 前	投与後13週
1	121	98
7	54	47
9	57	45
11	5.8	4.7
13	28	32
14	22	19
15	29	15
19	115	105
20	17.5	29

Thumann の方法による

n=7

Ed=9.2857

$t(6, 0.05)\sqrt{\frac{Vd}{7}}=7.91505$

H) 尿道膀胱造影

尿道膀胱造影の正面像および45°斜位像にて、投与開始前と投与開始後において特別な変化を認めた症例はなかった。

副 作 用 (Table 8)

症例7および16においてそれぞれ投与開始後5週および6週に37.2°C前後の発熱をみたが、その他に特別な変化はなく、さらに3週後には下熱した。その他、性欲の減少、女性化傾向、浮腫など全身のおよび局所的な副作用の発現は認めなかった。血液検査ではヘマトクリット値が、また血液生化学的検査では血清アルカリフォスターゼ値がともに推計学的に有意の減少を認めたが、いずれも正常範囲内の変動であり、また他のいずれの検査でも推計学的に有意な変動は認めなかった。症例7で投与開始後13週にてGPTが異常値を示したが他に異常所見はなく、16週後には正常値に復帰した。

総 合 的 検 討

本剤の投与により投与開始後13週において、自覚症状の軽減は54%, 排尿回数の軽減は夜間で68%, 昼間で42%および全日で75%, 残尿量の減少は60%, および投与前20g以上の前立腺重量の症例において有意に重量の減少をそれぞれ認めた。

考 察

前立腺肥大症の治療の原則は増大した腺腫の除去による尿路閉塞の解除で、このために被膜下前立腺摘除術、経尿道切除術などが行なわれる。このような治療原則に対して前立腺肥大症の薬物療法は、以下のごとき適応が考えられる。第1は膀胱頸部の閉塞症状は軽度であるにもかかわらず頻尿などの自覚症状が高度のものに対する対症療法で、大部分の症例は前立腺肥大症の初期に属するものである。第2は膀胱頸部の明確な閉塞症状を有する完成期の症例であるが、循環器系、呼吸器系などに重篤な合併症を有するがゆえに根治手術の適応とならない症例に対する姑息的な治療法の1つとして行なわれるものである。

前立腺肥大症の薬物療法として、上述の第2の適応に使用される薬剤に最近ではgestagen剤が注目されている。この理由は、前立腺細胞に対するandrogenの作用機序が解明されるにつれて、estrogenの抗男性ホルモン作用のなかに前立腺細胞に対するandrogenの作用を阻害する効果の存在が推定されるようになり、gestagen剤がこのestrogenの直接的な抗前立腺作用

を有することが判明してきたからである^{4,5)}。しかも gestagen 剤は下垂体-性腺系に対する抑制作用が estrogen よりも軽度で、したがって estrogen の投与にみられる女性化傾向という副作用が gestagen 剤では少ないという利点がある⁴⁻⁷⁾。

gestagen 剤による前立腺肥大症の治療成績の今までの報告を総合すると⁸⁻¹⁰⁾、週 300 mg から 1,200 mg を連続 9 から 12 週、総量 3,000 mg から 12,000 mg の投与で、自覚症状の改善は 40~70% に認めている。一方他覚的所見では、残尿量の減少を 30~70%、尿流率の増加を 30% 以上、前立腺の縮小を 30% 以上に認めている。そして投与量が増加するにつれ自覚症状、他覚的所見の改善率も増加しているようであるが、いずれも変化が現われるのは投与開始後 4 週以後であり、初期にはなんらの変化もないようである。今回のわれわれの成績では、1 回 200 mg で総量 2,400 mg の投与とこれまでの報告の使用量と比較してで少ないが、自覚症状や他覚的所見の改善において同等の成績を得ている。一方組織学的検討の今までの報告では^{9,10)}、投与前と比較して前立腺上皮細胞の萎縮と腺腔の拡大が存在し、9 週から 12 週の投与により腺上皮細胞の扁平化と細胞質の空胞化、核濃縮化および腺腔内乳頭様突起の減少などを認めている。これらの報告に一致していえることは腺上皮細胞の萎縮と線維化の像向であり、しかもこれらの変化は腺性肥大型の前立腺肥大症組織において多くみられているが、筋線維型あるいは混合型ではあまり認められていない。つまり腺上皮細胞の萎縮、線維化により腺腫の縮小をきたすものと考えられるが、線維化が強く腺腫の硬化が起れば、たとえ前立腺の縮小は得られても、尿道前立腺部の圧迫、硬化は改善せずときとしては増悪も考えられ、症状の改善は腺瘍の縮小に比較して少ないことも考えられる。今回のわれわれの症例において、前立腺重量の減少にもかかわらず自覚症状および他覚的所見では期待しうる改善が認められないのは、この原因の 1 つとして上記の組織学的変化の特徴の影響が推察される。

副作用としては今回の症例中に 2 例に軽度の発熱をみたが、数週後には下熱し重篤な症状はなかった。このことに関連して progesterone による基礎体温の上昇が論じられており¹⁰⁾、この現象は本剤と無縁ではないと考えられる。またヘマトクリット値が正常値内ではあるが有意の減少を示し、また赤血球数も有意の差こそないが減少の傾向を示しており、これらの点は今後の本剤の使用に際し注意すべきであると考えられる。

以上より本剤投与中に重篤な副作用は発症せず、比較的少量の長期投与が可能であり、自覚症状および他

覚的所見の改善が期待できるものと考えられる。しかし本剤は週 1 回から 2 回の頻回な投与が必要であり、できればデポ剤のごとき 2 週間に 1 回程度の注射が可能となるかあるいは経口薬剤が開発されればさらに使用が簡便となるだろう。

結 語

17-hydroxy-19-norprogesterone capronate (Depostat) を前立腺肥大症の stage II の患者 20 例、おなじく stage III の患者 4 例の計 24 例（平均年齢 69.2 歳）に投与した。全症例に 1 回 200 mg の Depostat を臀筋内に注射し、毎週 1 回、連続して 12 週 12 回、計 2,400 mg を投与した。

1) 自覚症状の軽減は 54% に、とくに stage II の前立腺肥大症患者では 65% に認めた。

2) 1 日排尿回数、残尿量の減少はそれぞれ 75% および 60% に認め、推計学的にこの減少は有意であった。

3) Thumann の方法により計測した前立腺重量は、推計学的に有意にその減少を認めた。

4) 重篤な副作用は発現しなかったが、2 例に軽度の発熱を認め、また正常範囲内へ変動ではあるがヘマトクリット値が推計学的に有意に減少を示した。

文 献

- 1) Geller, et al.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with hydroxyprogesterone capronate. J.A.M.A., **193**: 121, 1965.
- 2) Wolf, H.: Treatment of benign prostatic hypertrophy with progestational agents. J.Urol., **99**: 780, 1968.
- 3) Thumann, R. C., Jr.: Estimation of weight of hypertrophic prostate from cystourethrogram. Amer. J. Roentgenol., **65**: 593, 1961.
- 4) 志田圭三・ほか：アンドロゲンの前立腺に対する作用機序に関する研究，第Ⅱ編，エストロゲンの testosterone-5 α -reductase 抑制効果，（附）estradiol diphosphate による前立腺癌治療，日泌尿会誌，**63**: 27, 1972.
- 5) 志田圭三・ほか：アンドロゲンの前立腺に対する作用機序に関する研究，第Ⅲ編，合成ゲスターゲン剤の抗アンドロゲン効果（附）Chlormadione acetate による前立腺肥大症治療，日泌尿会誌，**63**: 109, 1972.
- 6) 近藤 厚・斎藤 泰：前立腺肥大症および癌のゲスターゲン療法。西日泌尿，**36**: 730, 1974.

- 7) 志田圭三・ほか：前立腺肥大症のホルモン療法・薬物療法, **8**: 2374, 1975.
- 8) Nagel, R.: Gestenorone capronate による前立腺肥大症の治療. 泌尿紀要, **16**: 423, 1970.
- 9) 特集, gestenorone capronate による前立腺肥大症の治療. 泌尿紀要, **16**: 423, 1970.
- 10) 特集, gestenorone capronate による前立腺肥大症の治療 (第Ⅱ集). 泌尿紀要, **20**: 703, 1974.
(1979年5月21日迅速掲載受付)