

19-norhydroxyprogesterone caproate (SH-582)

による前立腺肥大症の治療について

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 加藤篤二教授)

加 藤 篤 二
岡 田 謙 一 郎TREATMENT OF PROSTATIC HYPERTROPHY WITH
19-NORHYDROXYPROGESTERONE CAPROATE

Tokuji KATO and Ken-ichiro OKADA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. T. Kato)*

- 1) SH-582 was used in 25 cases of prostatic hypertrophy over an average period of 5 months. Clinical symptoms were improved in 60 to 70 % of those cases.
- 2) Animal experiments in rats demonstrated an atrophy of the ventral lobe of the prostate.
- 3) It was presumed that the effects of SH-582 in reducing the prostate might be ascribable to its inhibitory action not on the central but on the peripheral system, or, to be more accurate, on the prostate itself.
- 4) There were no severe side-effects following administration of SH-582. However, great care should be taken when patients having complications of diabetes or hepatic disturbances are treated with SH-582.

緒 言

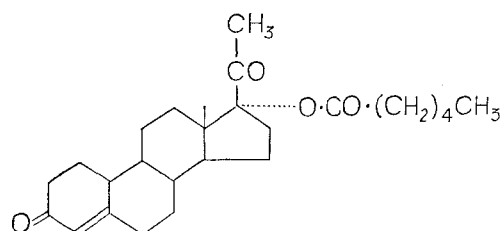
前立腺肥大症に対する内分泌療法のひとつとして gestagen が, 1965年 Geller et al.¹⁾ の成功以来注目されるようになった。その後, Vahlensieck et al.²⁾, Burger³⁾, Wolf et al.⁴⁾ 等の報告があり, gestagen の作用機序あるいは生物学的効果については, まだじゅうぶん明らかでないが, 新しい試みとして注目されている。

このたびシェーリング社で開発された SH-582 (19-norhydroxyprogesterone caproate (gestonorone caproate)) は, 強力な gestagen 作用をもつ “pure progesterone” で, われわれは過去2年間にわたり, 本剤による前立腺肥大症治療の機会を得たので, 簡単な基礎実験の結果とあわせてその臨床成績を報告する。

薬 剤

SH-582 は, 17 α -hydroxy-19-nor-progesterone caproate で, 下記の構造を有し, 提供された注射液

は 1ml 中本剤 100mg を含有する depot 剤で, 投与後およそ3日目に作用発現し, 1週間目で最大となり, 以後減弱しながらおよそ2週間作用は持続するといわれる。



本剤の gestagen 作用は, progesterone の約20倍といわれ, androgen 作用あるいは estrogen 作用, またこれらの拮抗作用を全くもたぬことが動物実験により確かめられている⁵⁾。

動 物 実 験

体重 100 g 前後の Wistar 系雄性ラットに, SH-582

Table 1 Weight of gonads and accessory glands

	Control	Castrated	Cast. + TP ³⁾	SH-582
Number of rats	10	18	9	7
Daily dose of hormones	—	—	1 mg	10 mg
Gain of body weight (g/day)	2.3±0.2	2.6±0.1	3.9±0.5	2.3±0.9
Tissue weight (mg/100g of body wt.)				
VP	56±15 ²⁾	18±4	214 ²⁾	54±10
SV	63±21	19±5	362	43±10
Testes	1300±100	—	—	1200±60

1) Mean±S. D.

2) Mean value

3) TP: testosterone propionate

を1日 10 mg, 連続10日間投与後11日目に屠殺して、
 体重、前立腺腹葉 (VP), 精囊 (SV), 睪丸重量を計
 測のち組織学的検索を行なった。同時に去勢群, 去
 勢後 testosterone propionate (TP) 1 mg/day を10

日間投与した群, および対照無処置群についても同様
 の検索をおこない比較した (Table 1).

SH-582 投与による1日当り体重増加は他群との間
 に有意差なく、睪丸および副性器重量は、対照群と比

Table 2 Clinical cases treated with SH-582

Case	Age	Grade of hypertrophy	Mode of admin.	Total dose
1 K.K.	65	3	300 mg/W × 4 M	5,400 mg
2 I.S.	66	3	300 × 2 M	2,700*
3 S.K.	78	3	300 × 1 M	1,500
4 S.T.	82	3~4	300 × 18 M	24,000
5 I.I.	81	2	300 × 14 M	21,600
6 H.O.	81	3	300 × 15 M	22,500
7 F.N.	67	1~2	300 × 4.5 M	5,400
8 K.M.	78	3	300 × 1 M	1,200*
9 T.I.	61	2	300 × 3 M	3,000
10 U.A.	66	3	200 mg×2/W×1 M	1,800
11 K.I.	72	3	200 × 1.5 M	2,000
12 T.O.	79	4	300 × 1 M	1,200
13 T.I.	69	3~4	300 × 1 M	900*
14 B.T.	59	1	300 × 1 M	900
15 J.A.	77	4	300 × 2.5 M	3,300
16 T.Y.	69	3	200 mg×2/W×1 M	1,600*
17 T.U.	73	3	300 × 6 M	6,000
18 K.N.	73	3	300 × 20 M	30,000
19 K.K.	72	3	300 × 10 M	12,000*
20 K.M.	71	3~4	300 × 3 M	3,300
21 R.T.	66	2	300 × 2 M	2,100
22 T.K.	66	3	300 × 4 M	2,400
23 T.F.	63	3	300 × 2 M	1,800
24 T.T.	65	3	300 × 1 M	1,200
25 Y.Y.	72	3~4	300 × 1 M	1,500

* Prostatectomized

較してやや低値の傾向にあるが有意の差はない。したがって副性器におよぼす影響は、除睾がもたらすほど抑制的でない。

組織学的検索では、SH-582 投与ラットの睪丸 (Fig. 1) は、対照群 (Fig. 2) と比較して間質あるいは精子形成にはほとんど差異を認めず、たとえば estrogen 投与ラット (estradiol 1日 0.1 mg, 10日間投与) にみられるような睪丸萎縮 (Fig. 3) は認められない。いっぽう前立腺腹葉は、計量で対照群とほとんど差がみられなかったにもかかわらず、SH-582 投与ラット (Fig. 4) では、対照群 (Fig. 5) と比較すると、著しい萎縮がみられる。すなわち、対照群では、よく発達した acini は乳頭状突起が豊富で、腺上皮細胞も高く、腺腔内にはアミロイド小体も多い。これに反して SH-582 では、腺腔は平坦となり、間質の変化を除外すると、ほぼ去勢によってもたらされる程度の萎縮 (Fig. 6) を示している。

臨床成績

1. 症 例

組織学的検索 および 通常の 泌尿器科的検査によっ

て、悪性所見が認められず、他に下部尿路の器質的な通過障害を合併しない前立腺肥大症患者を対象とした。これらの症例は、高齢または他疾患合併等により手術不能のもの、あるいは手術を希望しないものである。本薬剤を投与した患者は1969年3月まで30余例であるが、今回はそのうちの25例につき、臨床成績を報告する。25症例の詳細は Table 2 に一括した (Table 2)。

年齢は59才から82才におよび、平均年齢は70.6才である。肥大の程度は、指診、尿道膀胱造影、および尿道膀胱鏡所見によって決定した。ごく軽度の肥大2例 (No. 7, 14) を除いては、すべて中等度ないしは高度の肥大症である。

2. 投与方法、投与期間ならびに投与量

週1回、300 mg の臀筋内筋注を原則としたが、3例 (No. 10, 11, 16) のみ週2回 200 mg ずつ筋注した。投与期間は1ヵ月から最高20ヵ月にわたり、平均投与期間は5ヵ月、投与総量は最小 900 mg から30 g におよぶ。平均投与量は 6,400mg である。本剤投与中は、極力他剤併用を避け、尿路感染の顕著な場合にのみ、抗生剤あるいはサルファ剤等を投与した。

Table 3 Change in clinical symptoms

Case	Total dose (g)	Grade of hypertrophy	Urin. freq		Nocturia		Force of stream		Protraction & retardation	
			bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.
1	5.4	3	B	A	B	A	B	A	B	A
3	1.5	3	A	B	C	C	B	C	B	C
5	21.6	2	B	A	B	B	B	B	B	B
6	22.5	3	C	—*	C	—	C	—	C	—
7	5.4	1~2	C	A	B	A	A	A	A	A
9	3.0	2	C	A	B	A	B	A	B	A
10	1.8	3	C	B	C	B	B	A	B	A
11	2.0	3	C	A	B	A	B	A	A	A
13	0.9	3~4	—*	A	—	B	—	B	—	B
14	0.9	1	B	A	B	A	A	A	B	A
15	3.3	4	—*	B	—	B	—	B	—	B
17	1.6	3	C	B	B	A	C	A	C	B
18	30.0	3	B	A	B	A	C	A	C	B
19	12.0	3	B	A	B	B	B	A	C	B
20	3.3	3~4	B	B	B	A	C	B	C	B
21	2.1	2	B	A	B	A	B	A	B	A
23	1.8	3	A	A	B	B	B	A	B	A
24	1.2	3	—*	C	—	B	—	B	—	B
25	1.5	3~4	—*	B	—	C	—	B	—	B

* Indwelling catheter because of complete urinary retention

A : less than 5 times in the daytime
B : 6~10 times
C : more than 11 times

A : 0~once
B : 2~4 times
C : more than 5 times

A : strong
B : small
C : very small

A : none or minimal
B : moderate
C : severe

3. 治療成績

25例のうち、治療前後を通じて自然排尿の不能であった6例（No. 2, 4, 8, 12, 16, 22）を除く19例につき、排尿回数、とくに夜間排尿回数、尿線の強さ、遅延性および再延性排尿等の状態を、各項目ごとに Table 3 に示す規準により3段階に分け、投与前後に比較・検討した（Table 3）。その他可及的に尿道膀胱鏡、uroflowmetry、前立腺生検、および尿道膀胱造影を中心としたレントゲン検査を施行し経過を観察した。

終始留置カテーテルをうけた前記6例のうちの3例、および自・他覚的に症状の改善をみた2例（No. 13, 19）、合計5例に前立腺摘除術を施行した。後2者は、本剤投与中、短期間の治療を希望して観血的療法に踏み切ったものである。

i) 排尿回数

25例のうち、投与期間中自然排尿が可能であった14例につき検討した。治療により、11例（No. 1, 5, 7, 9, 10, 11, 14, 17, 18, 19, 21）に減少をみ、2例（No. 20, 23）は不変、排尿回数が逆に増加したのは1例（No. 3）であった。

ii) 尿線の強さ

25例のうち、終始留置カテーテルをうけた前記6例を除く19例につき、排尿状態を経過をおって検討した。判定は、問診、あるいは実際に排尿状態を観察し、また一部の症例では uroflowmetry（後述）を施行することによって。本剤投与後、19例中14例（No. 1, 9, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25）に改善をみ、不変のものは3例（No. 5, 7, 14）悪化したものは2例（No. 3, 6）であった。来院時全尿閉で、SH-582 により排尿可能となったものが4例あるが、逆に経過中尿閉をきたしたのも1例ある。なお不変の3症例のうち、2例（No. 7, 14）は投与前から尿線の勢いはほぼ正常であったが、便宜上不変例に含めた。

iii) 遅延性および再延性排尿

25例のうち、前記6例を除く19例につき、本症状の推移をみた。治療により、改善をみたものは19例中14例（No. 1, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25）で、不変3例（No. 5, 7, 11）、悪化2例（No. 3, 6）であった。不変の3例のうち、2例（No. 7, 11）は投与前にも本症状を認めていない。

排尿状態をさらに客観的に観察するため、7例（No. 5, 17, 18, 19, 23, 24, 25）に uroflowmetry を施行したが、自覚的に排尿状態の改善をみた者は、uroflowmetry でも全例に平均および最大排尿率（AVR、

MVR）の改善をみとめている。Fig. 7, 8 は症例18の投与前、および SH-582 3300 mg 投与後の uroflowmetry であるが、AVR は 14.6 ml/sec から 20.2 ml/sec、MVR は 10 ml/sec から 22 ml/sec へと著明な改善をみとめた（Fig. 7, 8）。

iv) 残存量

25例のうち、前記6例を除く19例につき、投与期間を通じてなるべく残尿量を測定した。治療前後の比較は、20cc 以上の変動をもって有意の差とした。投与前より残尿量の減少したものは19例中10例（No. 1, 5, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 24, 25）、不変7例（No. 7, 9, 10, 11, 14, 21）増加2例（No. 3, 6）であった。不変7例のうち、投与前から残尿量が 20cc 以下の者は5例（No. 7, 9, 11, 14, 21）あるが、これらは便宜上不変例とした。また SH-582 の効果であると速断はできぬが、投与前より尿閉であった10例のうち4例は、投与後2カ月以内に残尿量 0~80cc で自然排尿が可能となった。

i)~iv) の結果を総括すると、prostatism に対しては、結局19例中14例（74%）に改善をみとめ、残尿量では、投与前より正常であった5例を含め25例中15例（60%）に効果をみとめた。

また、症状の寛解と投与量の間に一定の関係は認めがたく、有効例では比較的早期に症状の改善を認めた。すなわち遅くとも2カ月までに効果の発現を認め、それまでに改善のみられないものは、他因子の関与は別として、本剤の効果は期待しがたいと考えられる。また肥大2度までの5例はすべて症状の改善を認め、後述の組織型の相違とともに、肥大の程度も本剤の臨床的效果に関与する因子のひとつであると考えられる。

v) 腺腫の大きさ

指診、尿道・膀胱鏡検査、および尿道膀胱造影等の所見を総合して投与前後の腺腫の大きさを検討した。したがって、腺腫の僅少な形態的变化は発見しがたく、不変もしくは不明の症例が多いのは免れないが、25例中7例（No. 1, 2, 8, 11, 13, 15, 18）において、明らかに腺腫の縮小がみられた。Fig. 9, 10 はその1例で、症例2の SH-582 投与前、および 2700 mg 投与後の尿道膀胱造影で、明らかに腺腫の縮小がうかがえる（Fig. 9, 10）。本例は腺腫の縮小があったにもかかわらず、自然排尿不可能のため無効と判定し間もなく前立腺摘除術を施行したが、摘出した腺腫重量は 21 g に過ぎなかった。

なお、i)~v) の結果は Table 4 に一括した。

Table 4 Clinical effect of SH-582 on BPH

1. Frequency of urination	
Decreased 11/14	Unchanged 2/14
Increased 1/14	
2. Force of urinary stream	
Improved 14/19	Unchanged 3/19
Impaired 2/19	
3. Protracted & retarded urination	
Improved 14/19	Unchanged 3/19
Impaired 2/19	
4. Residual urine	
Reduced 10/25	Unchanged 13/25*
Increased 2/25	
5. Size of adenoma	
Reduced 7/25	Unchanged or Unde-
terminated 18/25	

6 of 25 cases had indwelling catheter throughout the therapy, and 5 of 25 cases at intervals.

* 5 of 13 cases were normal before the therapy.

vi) 組織所見

25例うち15例 (No. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18) につき、投与前およびその経過中に前立腺生検を施行してその組織学的検索をおこなった。ただし投与後の組織採取は、一部手術摘除標本による。

一般的に、SH-582 のもたらす組織所見の変化は軽度であり、それも2～3カ月間の投与後にはじめてみられるようである。また腺型肥大のほうが、混合型あるいは筋線維型のものより変化が明らかであった。いずれにせよ、Geller らの指摘するとき顕著な萎縮、変性像は認められなかった。

いくつか例示してみると、Fig. 11, 12 は、症例8の投与前生検によって得られた前立腺組織像のそれぞれ弱拡大、強拡大であり、Fig. 13, 14 は、SH-582 1200 mg 投与後手術によって得られた摘除標本の組織像である。Fig. 13 は弱拡大、Fig. 14 はその強拡大である。この症例は、摘出腺腫重量約30 gの腺型肥大であるが、この程度の投与量では臨床的に効果も少なく、組織学的な変化もほとんど認められない。

Fig. 15, 16 および Fig. 17, 18 は、それぞれ症例6の投与前および投与3カ月後、約4000 mg 投与時の前立腺組織像弱拡大、強拡大である。強拡大像と比較すると、投与前と比較し、投与後では腺上皮細胞の平低化、核凝縮ならびに細胞質の空胞化が増大し変性の傾向がみられる。また腺腔内への乳頭状突起もいくぶん減少しているようである (Fig. 15, 16, 17, 18)。

Fig. 19, 20 は、症例5の投与前および投与6カ月後の生検による前立腺組織像であるが、このように間質の多い型のものでは、長期投与にもかかわらず、組織学的な変化はさほど顕著ではないようである (Fig. 19, 20)。

vii) 副作用

SH-582 を臨床的に使用するにあたり、できるだけ多くの症例で、下記の項目につき副作用の有無を検索した。

末梢血液像…赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット、白血球数および分画、血小板数
肝機能…血清総蛋白および分画、血清ビリルビン値、コバルト、カドミウム反応、タンケル、BSP 試験。

腎機能…PSP 試験、血清電解質、BUN

甲状腺機能…PBI、トリオソルブ試験、 I^{131} 摂取率。

耐糖能…空腹時血糖値、糖負荷試験。

血液凝固能…出血・凝固時間、プロトロンビン時間。

血清酵素活性…GOT, GPT, アシドフォスファターゼ、アルカリフォスファターゼ、コリンエステラーゼ。

その他…体重、体温、血圧、血沈。

これらの検索で、4例に GOT, GPT 値の軽度上昇を認めたほかは、すべて異常所見はみられなかった。また2例が性欲減退を訴えたが、これが直ちに本剤投与によるものとは断定しえなかった。女性性乳房等の女性ホルモン活性も認められなかった。

考 察

前立腺肥大症の内分泌療法として、これまで、女性ホルモン⁶⁾、男性ホルモン⁷⁾、あるいは混合ホルモン^{8,9)} が用いられてきたが、そのいずれも期待された効果は得られず、ごく限られた場合を除いては、臨床的に使用されないのが現状である。1965年 Geller らが新しい試みとして、gestagen を肥大症患者に使用し好成績を得て以来、前立腺肥大症の gestagen 療法が注目されるようになった。かれらは、大量の 17α -hydroxyprogesterone を9例の患者に投与し、2～4カ月に全例に臨床症状の改善をもたらした。かつ腺腫の縮小、組織の退行変性をみとめた。これに刺激されより強力な gestagen として SH-582 が開発され、本剤により Burger は40例中34例に、Vahlensieck らは30例全例に臨床症状の著明な改善をみとめ、さらにいくつかの追試がなされている。しかし一方 Wolf らは、19-nor 系の経口 gestagen を使用して6カ月間

経過を観察，同時に同数の対照患者に placebo を投与して，両者の間に臨床成績の差異を全く認めなかったと報告している．また gestagen の前立腺肥大症に対する作用機序に関しても，いくつかの推察はあるものの，まだじゅうぶんに解明されておらず，なお，検討の余地はあるが，今後大いに期待されるべきであろう．

作用機序について

gestagen 作用をもつ薬剤を男性に投与したさい，その薬理作用，ことに間脳下垂体系への作用等についてはほとんど不明であって，わずかに Fukushima et al.¹⁰⁾ の progesterone の代謝に関する研究，Landau et al.¹¹⁾ の物質代謝への影響をみた報告等を散見するに過ぎない．

現在までの知見をもとに，gestagen の前立腺におよぼす抑制的な作用機序を推察してみると，最も確からしいのは，gestagen が間脳下垂体系に働いて LH 放出を抑制し，よって睾丸からの androgen 分泌低下をもたらすであろうとの仮説である．動物実験でも，progesterone の持続投与により，血中 LH あるいは FSH の低下をみとめたとの報告がある¹²⁾．しかしいっぽうでは LH 放出が促進されるとの知見もあり，これらの相違は，それぞれ中枢への作用部位が異なるためであろうとされている¹³⁾．しかし臨床的には，Geller らは，gestagen 投与患者の尿中 LH の低下は認めておらず，Burger も，SH-582 投与で精子数の変動はなかったと述べている．ラットを用いたわれわれの実験でも，対照群との間に，睾丸は組織学的にほとんど差を認めていない．したがって SH-582 の前立腺におよぼす萎縮効果の主因は，中枢抑制によるものではなかろうと考えられるのである．

もう一つの可能性は，SH-582 の末梢作用ないしは直接作用による前立腺への影響である．Geller et al.^{1,14)} は，Delalutin (17 α -hydroxyprogesterone caproate) 投与の肥大症患者では，血中 testosterone 値が投与後有意に減少することを確かめ，Huseby et al.¹⁵⁾ の，ラット睾丸 slice の testosterone 合成は，progesterone 添加により量反応的に抑制されるとの知見をあわせて，Delalutin は睾丸レベルでステロイド合成を阻害するのかもしれないと述べている．しかしながら，testosterone の分泌抑制そのものが，前立腺肥大症の治療にとって，非常に重大ではないことは，むしろ肥大症の成因として，加齢による testosterone の低下が一役をになっているらしいこと¹⁶⁾，肥大症の保存的療法として，前述のごとく androgen，あるいは混合ホルモンが使用され，ある程度の効果は

得ていることなどを考えると，中枢作用，あるいは末梢作用にしろ，これが治療効果を発揮する主役であるとは考えがたい．われわれは現在検討中であるが，gestagen の前立腺に対する直接作用は，おそらく前立腺での testosterone の代謝・作用を阻害することではなかろうかと憶測している．

なおまた，作用機序に関する検索とともに，投与量，投与方法の検討もあわせて行なうことがたいせつである．なぜなら，gestagen の生体におよぼす種々の作用は，投与量によってけっして画一的でないからである^{17,18)}．

治療成績について

われわれは，25例の前立腺肥大症患者に，SH-582 を平均 5 カ月間投与し，およそ 60～70% に臨床症状の改善を得た．これは，現在までの報告に比較するとやや不良である．高令者が多く，したがって肥大の程度の進んだ者が多かったためと，治療期間が 2 カ月未満という比較的短期間の症例が，半数近くあったことに起因すると考えられる．

副作用について

progesterone の性器外作用は，ほぼ androgen のそれに似た態度をとるであろうといわれる¹⁷⁾．たとえば，内分泌臓器では，副腎に対しては抑制的に，膀胱に対してはインスリン分泌を抑制するものと考えられている．Ingle¹⁹⁾ らは gestagen は，実験的糖尿ラットで尿糖を増加させると述べている．われわれの症例では，SH-582 投与により，耐糖能および空腹時血糖値に変化をみなかったが，糖尿病を併発している者に対しては，投与にあたって注意が必要であろう．また肝に対しては，肝および血清のトランスアミナーゼ活性を増加させることが知られ^{20,21)}，われわれも 4 例において軽度ではあるが，GOT，GPT の上昇を認めており，肝障害のあるものでは，とくに嚴重に注意する必要がある．

現在までのところ，本剤は androgen 作用は全く持たないとされているが，gestagen の生体内での反応態度が複雑であり，内分泌活性をもたらす可能性も全く否定されないので，悪性所見の疑わしき者には，投与するべきでないと考えられる．

総 括

1. SH-582 を 25例の前立腺肥大症患者に平均 5 カ月間投与し，60～70% に臨床症状の改善をみとめた．
2. 動物実験で，SH-582 はラット前立腺腹葉に萎縮をもたらした．
3. SH-582 の前立腺におよぼす効果は，中枢を関

与してでなく、末梢作用，それも前立腺に対する直接作用であると推察した。

4. SH-582 投与により重篤な副作用は認められなかったが，糖尿病，肝疾患を併発する患者では，じゅうぶん注意すべきである。

文 献

- 1) Geller, J. et al. : J. A. M. A., **193** : 121, 1965.
- 2) Vahlensieck von W. et al. : Münch. med. Wschr., **110** : 1573, 1968.
- 3) Burger, A. J. S. : Med. Proc., **6** : 116, 1968.
- 4) Wolf, H. et al. : J. Urol., **99** : 780, 1968.
- 5) Report on Depostat (SH-582), Schering AG Berlin.
- 6) Peirson, E. L. : J. Urol., **55** : 73, 1946.
- 7) Day, R. V. : J. Urol., **41** : 210, 1939.
- 8) Bauer, K. : Dtsh. med. Wschr., **76** : 1456, 1951.
- 9) Kaufman, J. J. et al. : J. Urol., **81** : 165, 1959.
- 10) Fukushima, D. K. et al. : J. Clin. Endocrinol. & Metab., **21** : 765, 1961.
- 11) Landau, R. L. et al. : Recent Progr. Hormone Res., **17** : 249, 1961.
- 12) 倉智・ほか：徳田源市特別講演，第16回日産婦総会，1964.
- 13) 五十嵐・ほか：同上.
- 14) Geller, J. et al. : J. Clin. Endocr., **27** : 556, 1967.
- 15) Huseby, R. A. et al. : Recent Progr. Hormone Res., **17** : 1, 1963.
- 16) Kaufmann, J. : 2) より引用.
- 17) 東条：臨床科学 **3** : 681, 1967.
- 18) Dorfmann, R. : 1) より引用.
- 19) Ingle, D. J. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **82** : 416, 1953.
- 20) Kochakian, C. D. : Am. J. Physiol., **197** : 129, 1959.
- 21) Wynn, V. : Lancet, **1** : 69, 1961.

(1970年6月28日特別掲載受付)

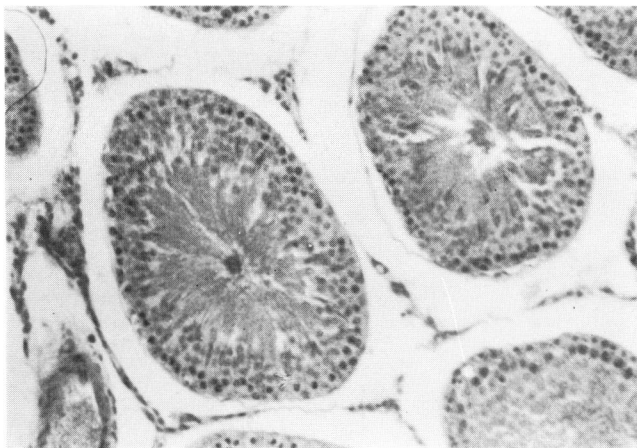


Fig. 1 Testis of SH-582 administered rat. (H & E $\times 150$)

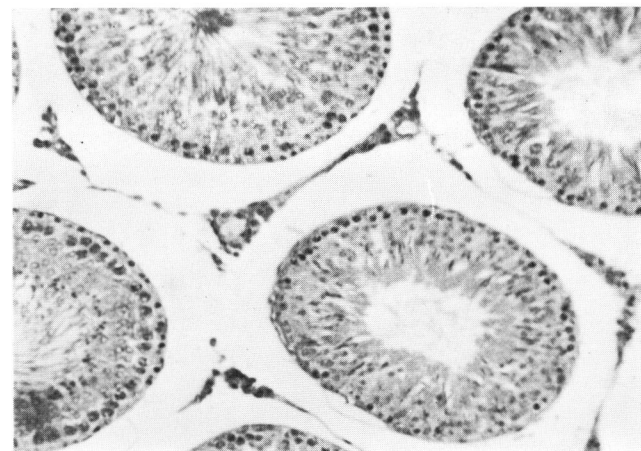


Fig. 2 Testis of untreated rat. (H & E $\times 150$)

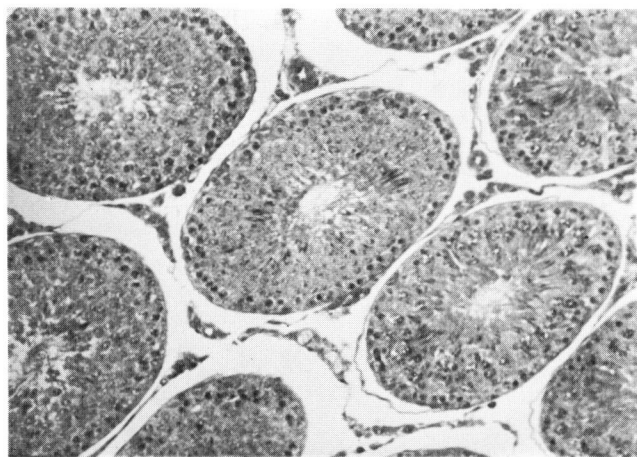


Fig. 3 Testis of estrogen administered rat. (H & E $\times 150$)

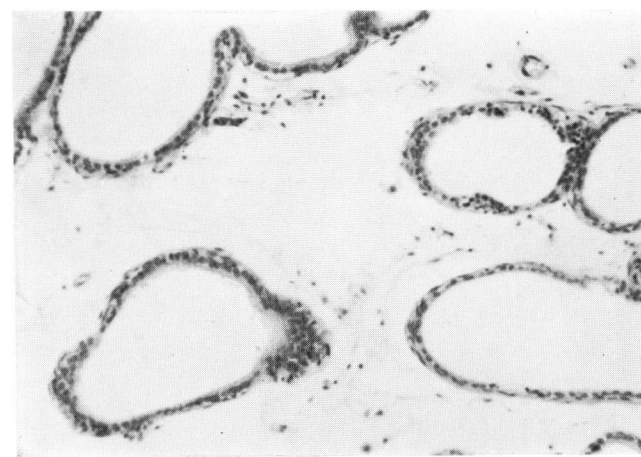


Fig. 4 Ventral prostate (VP) of SH-582 administered rat. (H & E $\times 150$)

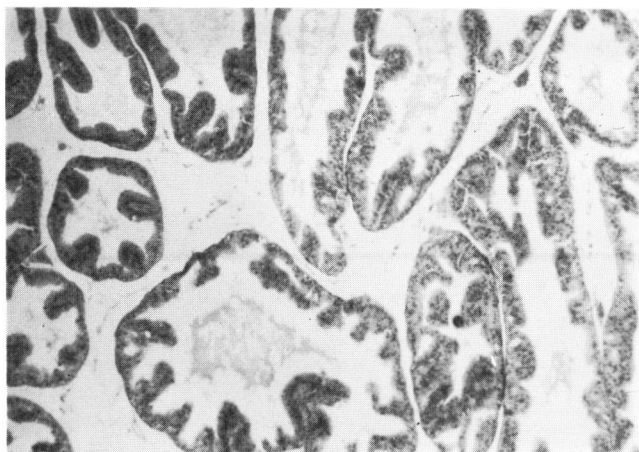


Fig. 5 VP of untreated rat. (H & E×150)

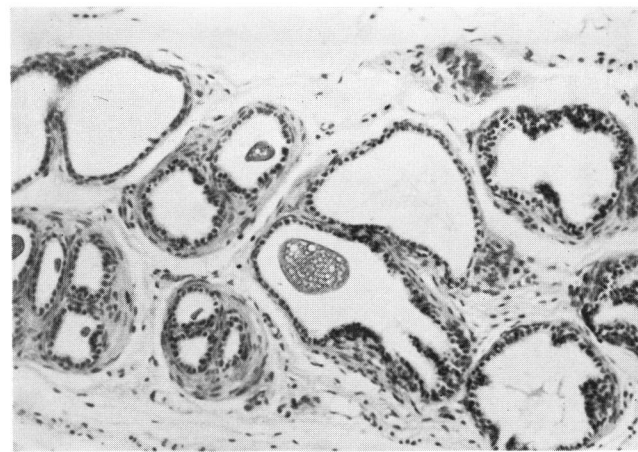


Fig. 6 VP of castrated rat. (H & E×150)

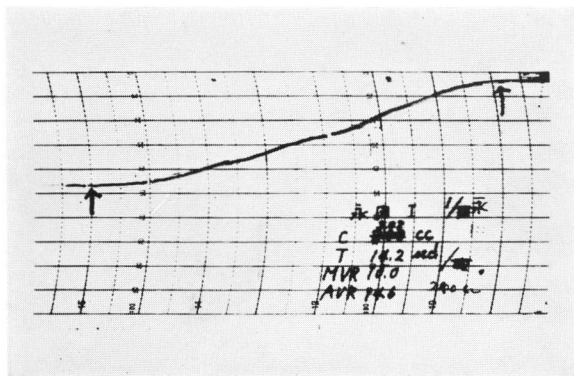


Fig. 7 Uroflowmetrogram of case 18 before treatment

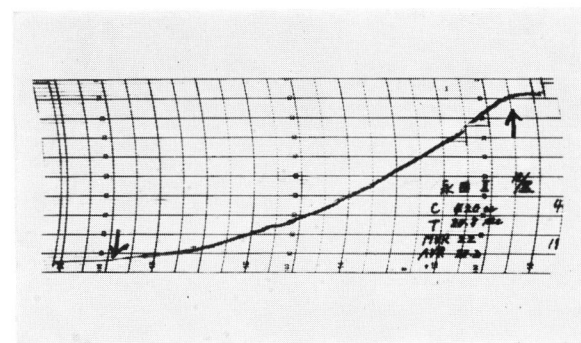


Fig. 8 Uroflowmetrogram of the same case after administration of 3,300 mg of SH-582

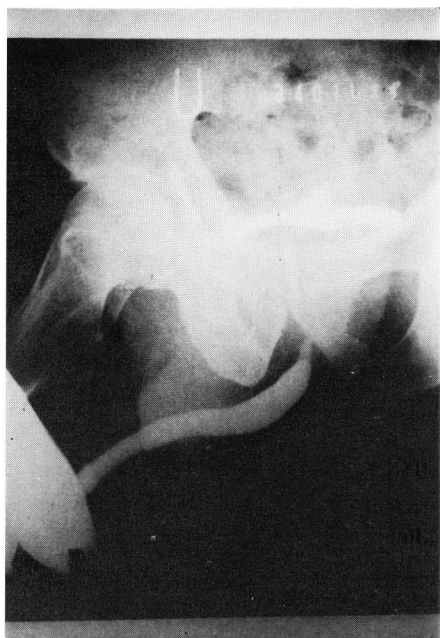


Fig. 9 Urethrocytogram of Case 2 before treatment

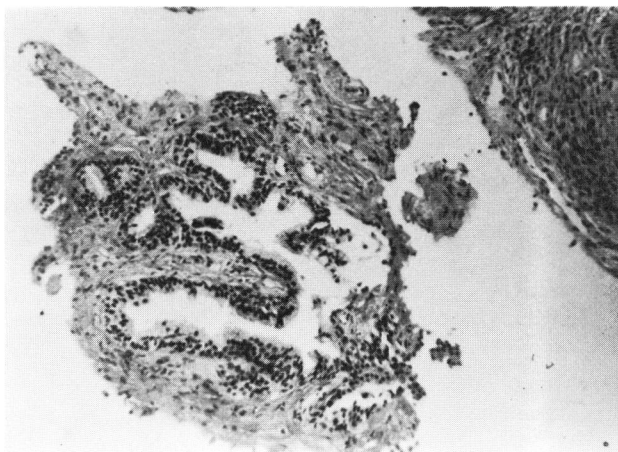


Fig. 11 Low power view of prostate in case 8 before treatment. (H & E)

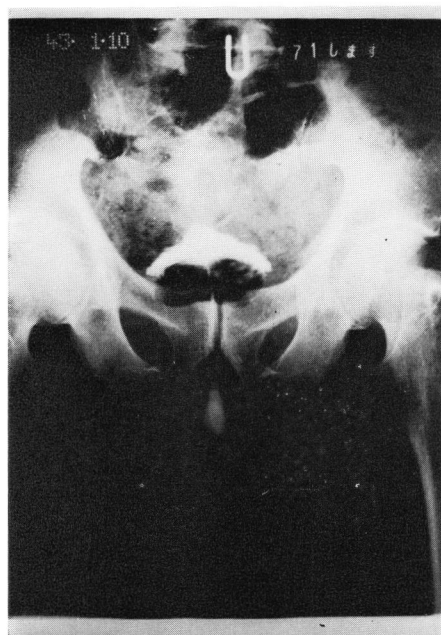


Fig. 10 Urethrocytogram of the same case after administration of 2,700 mg of SH-582

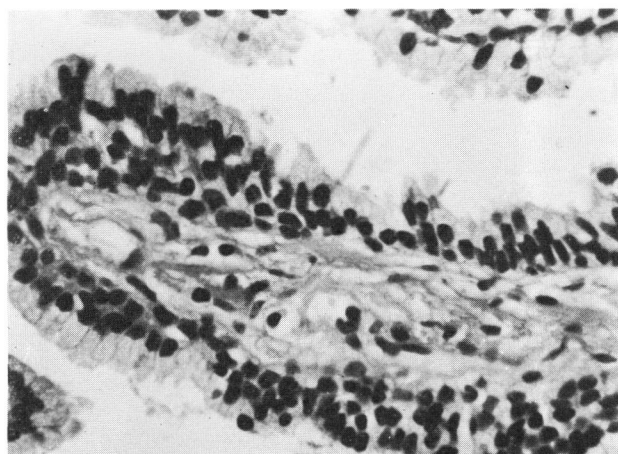


Fig. 12 High power view of the Fig. 11

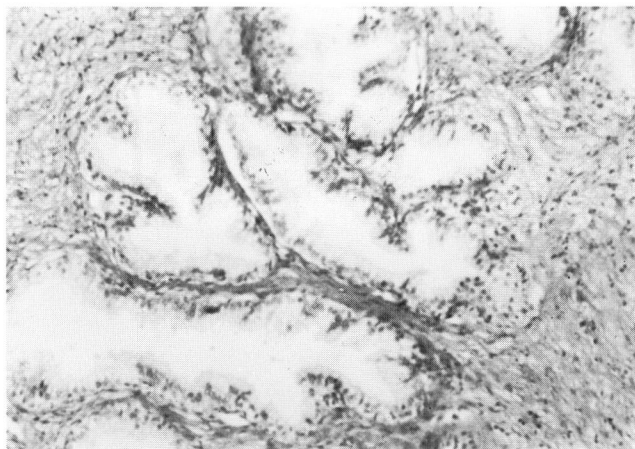


Fig. 13 Low power view of prostate in case 8 after administration of SH-582, 1,200 mg. (H & E)

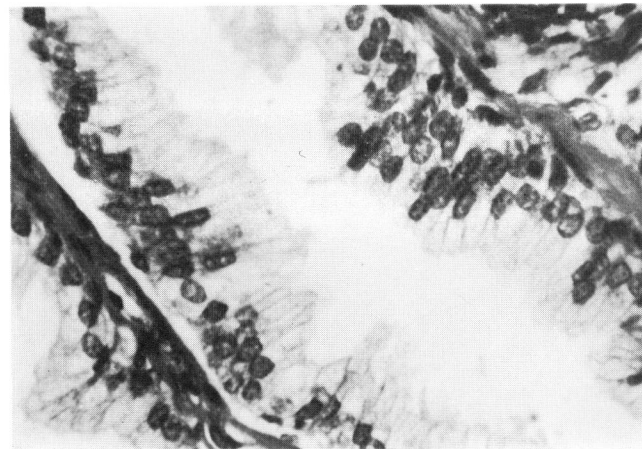


Fig. 14 High power view of Fig. 13

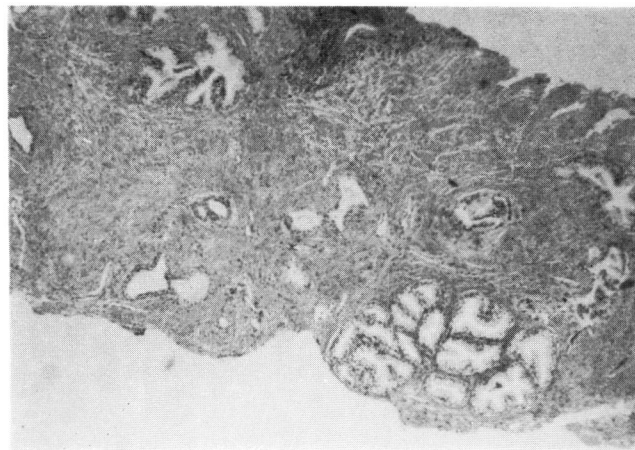


Fig. 15 Low power view of prostate before treatment in case 6. (H & E)

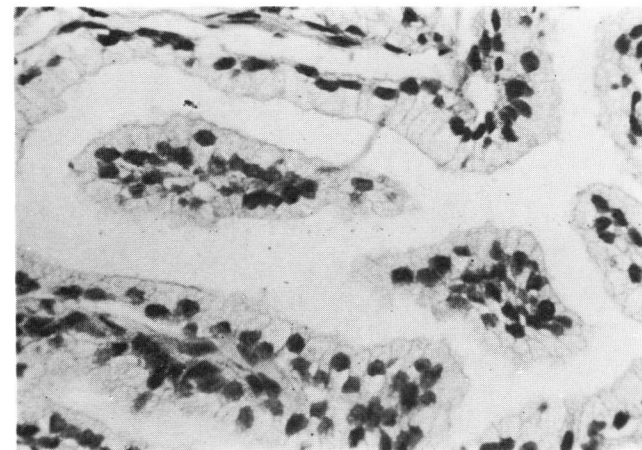


Fig. 16 High power view of Fig. 15



Fig. 17 Low power view of prostate in case 6 after administration of approximately 4,000 mg of SH-582. (H & E)

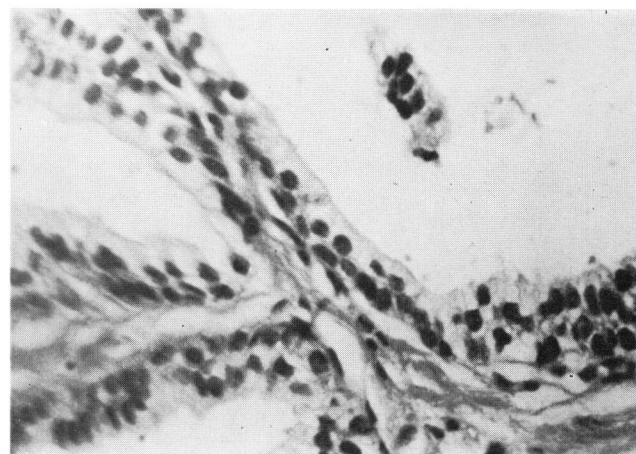


Fig. 18 High power view of Fig. 17

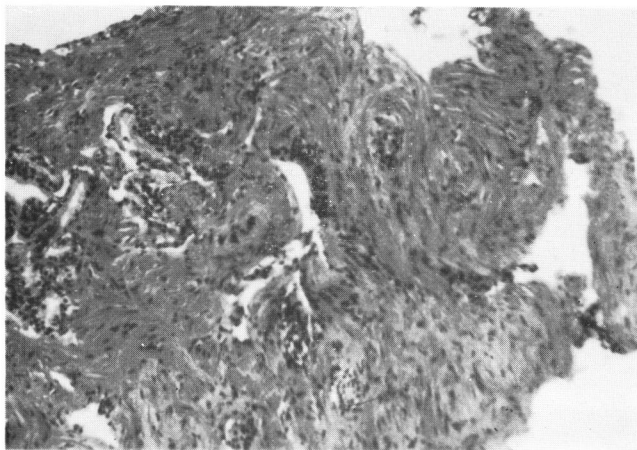


Fig. 19 Prostate of case 5 before treatment. (H & E $\times 100$)

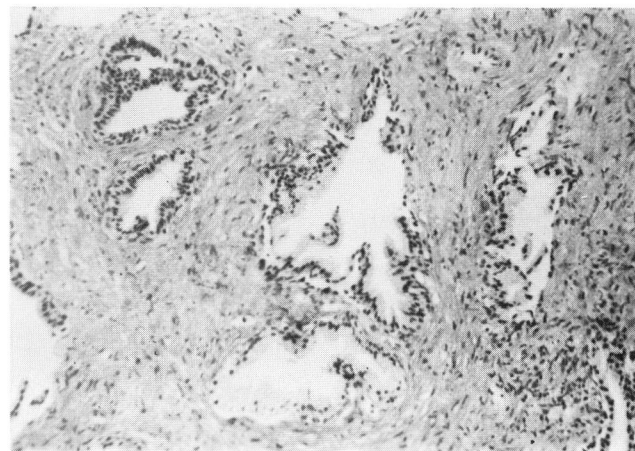


Fig. 20 Prostate of the same case following 6 months administration of SH-582. (H & E $\times 100$)