

前立腺肥大症に対する TSAA-291 の臨床効果

—Robaveron® との比較対照試験—

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 黒田 恭一教授)

勝	見	哲	郎
北	川	清	隆
黒	田	恭	一

EFFECTIVENESS OF TSAA-291 FOR BENIGN
PROSTATIC HYPERPLASIA

—EVALUATION BY MEANS OF COMPARATIVE STUDY—

Tetsuo KATSUMI, Kiyotaka KITAGAWA and Kyoichi KURODA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University**(Director; Prof. K. Kuroda M. D.)*

Comparative study was carried out in 185 patients with benign prostatic hyperplasia in order to estimate the clinical effectiveness of TSAA-291 and Robaveron.

1) 68 patients on TSAA-291 and 58 patients on Robaveron were included in comparative analyses.

2) Clinical effectiveness was evaluated by means of scoring improvement of subjective symptoms associated with benign prostatic hyperplasia and physical findings such as rectal examination, residual urine, uroflowmetry, urethrocystography and histological findings.

3) Clinical effectiveness in TSAA-291-treated patients was significantly greater than that in Robaveron-treated patients ($p < 0.01$). The rate of effectiveness was 81.8% for TSAA-291.

4) Improvement rates of both subjective symptoms and objective findings, in TSAA-291-treated patients were significantly greater than those in Robaveron-treated patients ($p < 0.05$).

5) The tendency of decreasing size of the prostate in TSAA-291 treated patients was observed by rectal examination ($p < 0.05$), but the length of the prostatic urethra was not shorter on urethrocystograph.

6) Prostatic needle biopsy was performed in TSAA-291-treated 8 patients. The atrophy of prostatic acini was observed in 5 cases.

7) Side effects were noted in 5 of 91 cases on TSAA-291 of them, 4 cases complained of pain in the area of injection, and in 1 case slight elevation of BUN was observed.

The findings indicate that TSAA-291 is a useful drug in conservative treatment for benign prostatic hyperplasia.

緒 言

前立腺肥大症に対する根治療法はいままでもなく外科的治療であるが、全例が根治療法の適応とはならない。本症は高齢者の疾患であり、しかも良性疾患で、ほとんどすべてが腺腫であることより、尿流障害によ

る腎障害の防止およびそれによる愁訴の除去がなされるなら保存的療法でも充分である。しかし今日保存的療法を目的とした薬剤の多くは、患者の自覚症状の軽減を計るのみで腺腫の縮小を期待できるものはない。われわれは今回武田薬品工業株式会社が開発し腺腫縮小効果が期待できるという TSAA-291 と、市販の前

立腺肥大症治療薬 Robaveron® (日本商事株式会社販売) との有効性, 安全性ならびに有用性の比較検討を依頼され, Table 1 に示す各機関の協力の下に, 治療効果を検討したので, その結果を報告する。

1) 対象および試験方法

1977年3月1日より1978年2月28日までの1年間に金沢大学医学部附属病院ならびに下記機関を訪れた前立腺肥大症185例を対象とした。対象は Guyon I~II期 (残尿量 200 ml 以下) にあるもので導尿管カテーテル留置を必要としないものに制限した。また以前にホルモン性前立腺肥大症治療剤またはこれに準ずる薬剤の投与を受けたものは6カ月間の wash out を, 非ホルモン性前立腺肥大症治療剤の投与を受けたものは2週間の wash out をした。その他の前立腺症, 膀胱頸部硬化症, 尿道狭窄, 神経因性膀胱, 高度の前立腺炎, 前立腺結石および5年以内に経尿道的前立腺切除術を施行された症例は除外した。

2) 試験薬剤

試験薬剤は TSAA-291 (以下Tと略す) と Robaveron® (以下Rと略す) で, T は化学名 16β-ethyl-17β-hy-

droxy-4-estren-3-one で, その構造式は Fig. 1 のごとくで, 水に溶けない白色粉末針状結晶で, 1 バイアル中 200 mg (2 ml) 含有の水性懸濁注射液である。一方 R は1アンプル中成熟雄豚の前立腺抽出物 16 mg/ml を含有する水性注射液で, T および R はコントローラー (愛媛大学薬理学教室・小川暢也教授) により作成された各参加施設ごとの無作為割付表に従って, T または R を入院, 来院順に順次投与した。

3) 投与方法および投与量

T は週1回 200 mg を臀筋内に注射し, R は1回 2アンプルを週3回 (週6アンプル) 筋肉内に注射し12週間投与した。

4) 観察方法

観察項目と検討時期は Table 2 のごとくで, 自覚症状による排尿障害の程度は, 可能な患者に Table 3 のごとき治療日記を手渡し, 遷延性・再延性排尿, 尿線の状態, 排尿時の力の入れ具合, 残尿感を点数制でまた夜間排尿回数を筆記持参させた。

5) 効果判定

除外, 脱落例の検討は参加施設の各医長, コントロ

Table 1. 協力病院およびコントローラー

病 院 名	医 師 名 (敬称略)
富山県立中央病院	泌尿器科 (中村 武夫・岩佐 嘉郎)
富山赤十字病院	同 上 (酒井 晃)
富山市民病院	同 上 (長谷川真常・神田 静人)
厚生連高岡病院	同 上 (美川 郁夫)
高岡市民病院	同 上 (江尻 進)
砺波厚生病院	同 上 (小島 明)
能登総合病院	同 上 (大滝三千雄・岡所 明)
石川県立中央病院	同 上 (宮城徹三郎)
鳴和総合病院	同 上 (高野 学・平野 章治)
小松総合病院	同 上 (内藤 克輔)
福井県立病院	同 上 (福島 克治・島田宏一郎)
福井赤十字病院	同 上 (南後 千秋)
市立敦賀病院	同 上 (和田 一郎)

コントローラー: 小川暢也 (愛媛大学医学部薬理学教室)

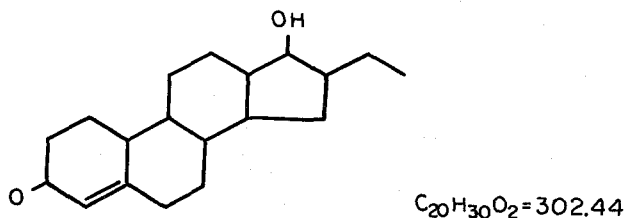


Fig. 1. Chemical structure of TSAA-291

Table 2. 観 察 方 法

観察項目と検討時期

1) 必須項目

項 目	投与 前	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	6 W	7 W	8 W	9 W	10 W	11 W	12 W	13 W
投 薬		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
排 尿 障 害	◎			◎		◎		◎		◎		◎		◎
排 尿 回 数 (夜間)	◎			◎		◎		◎		◎		◎		◎
残 尿 量 測 定	◎					◎				◎				◎
直 腸 内 触 診	◎					◎				◎				◎
尿道レ線像 (正面像 45°斜位像)	◎													◎
臨 床 検 査	◎							◎						◎
血 圧	◎							◎						◎
副 作 用		随 時												

2) 可能な症例または施設のみ実施

項 目	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	6 W	7 W	8 W	9 W	10 W	11 W	12 W	13 W	備 考
E C C ○													○	可能な症例は全例
生 検 (摘出) 標 本 像 ○													○	プレパラート提出
尿 流 測 定 ⊗					⊗				⊗				⊗	1 回分は 3ml血漿 凍結・測定は回収 後統一実施
血 中 ホ ル モ ン 測 定 □							□						□	
排 泄 性 腎 盂 撮 影 ○													○	可能な症例は全例

◎=必須

○=可能症例のみ

⊗=可能施設のみ (全例)

□=各施設ともT群 (TSAA-291) のみ1例ずつ

ーラー立合いのもとに施行した。除外例は T 群, R 群ともに12例で, 病期が進行しているものや, 重篤な合併症, 高度な前立腺炎などのため薬効の評価対象として不適なものであった。脱落例は T 群15例, R 群20例合計35例で, その理由は規定投与量の 2/3 未満あるいは投与期間が 1/3 以上超過したものであった。全対象185例より除外, 脱落例を除いた126例を解析対象とした (Table 4)。

結 果

1) 解析対象例

解析対象例は126例で T 群68例, R 群58例であった。

2) 解析対象の背景因子

両群の解析対象患者の背景因子について χ^2 検定あるいは U 検定を行なった。年齢, 体重, 病期, 受診理由, 罹病期間そして合併症につき検討したが, 1% 危険率で T 群に体重が重い傾向がみられたが, 他の因子には差は認められなかった (Table 5)。

3) 試験開始時における症状, 所見

排尿障害, 夜間排尿回数, 残尿感, 残尿量, 直腸内触診, 逆行性尿道造影による重症度につき検討した。前立腺触診で T 群が大きい傾向がみられた ($p < 0.1$) が, 他の症状, 重症度に差は認められなかった (Table 6, 7)。

4) 成績

a) 自覚, 他覚症状の総合改善度

T 群66例 (判定不能2例), R 群58例で改善度の比較を行なった結果, Table 8 のごとく T 群の方が有意にすぐれる結果が得られた ($p < 0.01$)。T 群では66例中著効1例 (1.5%), 有効18例 (27.3%), やや有効35例 (53%) で改善は66例中54例 (81.8%) にみられ, R 群では有効7例 (12.1%), やや有効28例 (48.2%) で改善は58例中35例 (60.3%) であった。

b) 自覚症状

T 群67例 (判定不能1例), R 群58例について改善度の比較を行ない, 5% 危険率で T 群の方がすぐれる有意の差が認められた (Table 9)。すなわち T 群で

Table 3

- あなたの病気を正しく治療するためには、毎日のあなたの病気の様子を知ることが大切です。
- 医師の指示にしたがって毎日の様子を必ず記入しましょう。

カルテ№		おなまえ		(年令 才)								
		記入例	(診察日) 第1日	第2日	第3日	第4日	第5日	第6日	第7日	(診察日) 第8日	第9日	
日 付		月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	月 日	
治 療 日 記	おしっこ 回数	夜、寝てから、朝起きるまでのおしっこの 回数を書いて下さい。	3 回	回	回	回	回	回	回	回	回	
	おしっこを した後の感 じ	1. 特に何も感じない 2. 時々おしっこが残っている感じがする 3. しばしばおしっこが残っている感じがする 4. いつもおしっこが残っている感じがする	1 ② 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	
	おしっこが したくなっ てから出る までの時間	1. すぐに出る 2. やゝ時間がかかる 3. かなり時間がかかる 4. 非常に時間がかかる 5. 全く出ない	1 ② 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
	おしっこが 出はじめて から終るま での時間	1. 若い時と変らない 2. 若い時よりやや時間がかかる 3. 若い時よりかなり時間がかかる 4. 若い時より非常に時間がかかる 5. 全く出ない	1 2 ③ 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
	おしっこ の 走りぐあい	1. 力強い線で若い時と変らない 2. 線が少し細いように思う 3. 勢いがなく時には線が途切れることも ある 4. 出はじめてからポタポタと出る 5. 全く出ない	1 ② 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
		おしっこを する時の、 力の入れぐ あい	1. おなかに力を入れなくても普通に出る 2. 時々おなかに力を入れる 3. かなりおなかに力を入れないと出ない 4. おしっこの間ずっと力を入れていないと 出ない 5. 全く出ない	1 2 ③ 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
		その他、特に変わったことはありません か？ ありましたら、日付と一緒に何でも書いて 下さい。										

Table 4. 対象症例の内訳

(1) 除外症例

除外理由	T 群	R 群	T 群：TSAA-291 投与群 R 群：Robaveron 投与群
1. 排尿障害の原因が前立腺肥大とは考えられない	2	1	
2. 病期がⅢで残尿量が多い (250 ml 以上)	4	6	
3. 試験開始直前まで前立腺肥大症治療剤を使っていた	1	0	
4. 試験開始直前までカテーテルを留置していた	1	1	
5. 試験開始前5年以内に TUR-P を施行している	1	2	
6. 高度の前立腺炎などがある。あるいは、重篤な合併症があり、薬効の評価対象として不適。	1 (肺結核) 1 (前立腺膿瘍) 1 (前立腺炎)	1 (胃癌) 1 (心房細動)	
計	12	12	

(2) 脱落症例

脱落理由	T 群	R 群
1. 規定投与量 (12週間分) の 2/3 未満投与	14	10
2. 投与量に対する投与期間が該当期間の 1/3 以上超過	1	10
計	15	20

(3) 脱落率の検定

	T 群	R 群
脱落	15	20
採用	68	58
検定	$\chi^2=0.945$ (N.S.)	

(N.S.; not significant)

は著効5例 (7.5%)、有効23例 (34.3%)、やや有効27例 (40.3%) で改善は67例中55例 (82.1%) であるのに比し、R 群は著効1例 (1.7%)、有効13例 (22.4%)、やや有効24例 (41.4%) で改善率は58例中38例 (65.5%) であった。

c) 他覚所見

T 群66例 (判定不能2例)、R 群58例で改善度の有意差検定を行ない、T 群の方がすぐれる有意の差を認めた ($p<0.05$)。すなわち T 群では著効1例 (1.5%)、有効14例 (21.2%)、やや有効24例 (36.4%) で改善は66例中39例 (59.1%) にみられ、R 群では有効8例 (13.8%)、やや有効15例 (25.9%) で58例中23例 (39.7%) に改善がみられたにすぎなかった (Table 9)。

d) 自覚症状個々に対する効果

i) 遅延性排尿

T 群57例中37例 (64.9%)、R 群50例中28例 (56%) に改善がみられたが有意差はなく、投与開始時本症状のない T 群11例、R 群8例に対する Fisher の直接確率法による悪化率の検討でも有意の差は認められなかった (Table 10)。

ii) 再発性排尿

T 群64例中38例 (59.4%)、R 群55例中30例 (54.5%) に改善がみられたが有意差はなく、投与開始時本症状のない T 群4例、R 群3例の悪化率にも有意差は認められなかった (Table 10)。

iii) 尿線の状態

T 群67例中38例 (56.7%)、R 群57例中32例 (56.1%) に改善がみられたが有意差は認められず、また投与開

Table 5. 背景因子の分布

背景因子	区 分	T 群	R 群	検定法	検定結果
年 齢	40~49歳	0	1 (1.7)	Z ₀	NS
	50~59	8 (11.8)	3 (5.2)		
	60~69	29 (42.6)	23 (39.7)		
	70~79	26 (38.2)	27 (46.6)		
	80~89	5 (7.4)	3 (5.2)		
	90~99	0	1 (1.7)		
体 重	40~49	4 (6.8)	11 (23.4)	Z ₀	P<0.01
	50~59	23 (39.0)	24 (51.1)		
	60~69	23 (39.0)	9 (19.1)		
	70~79	8 (13.6)	3 (6.4)		
	80~89	1 (1.7)	0		
	欠 測	9	11		
受診理由	排尿障害 有	51 (75.0)	39 (67.2)	χ ₀ ²	NS
	排尿障害 無	17	19		
	頻尿 有	31 (45.6)	32 (55.2)	χ ₀ ²	NS
	頻尿 無	37	26		
	残尿感 有	15 (22.1)	13 (22.4)	χ ₀ ²	NS
	残尿感 無	53	45		
その他	排尿痛 有	4 (5.9)	0	χ ₀ ²	NS
	排尿痛 無	64	58		
	その他 有	4 (5.9)	3 (5.6)	χ ₀ ²	NS
	その他 無	64	55		
病 期	I	17 (25.0)	16 (27.6)	Z ₀	NS
	II	51	42		
罹病期間	1カ月以内	6 (8.8)	5 (8.6)	Z ₀	NS
	~3カ月	5 (7.4)	7 (12.1)		
	~6カ月	6 (8.8)	6 (10.3)		
	~1年	7 (10.3)	0		
	~3年	21 (30.9)	17 (29.3)		
	~6年	15 (22.1)	17 (29.3)		
合併症 (泌尿器系)	6年より長い	8 (11.8)	6 (10.3)		
	前立腺炎	2	1		
	前立腺結石	5	1		
	尿路感染	0	1		
	膀胱憩室	0	1		
	膀胱腫瘍	0	1		
対 象 症 例	膀胱炎	2	4		
		68	58		

(): %

Z₀: Mann-Whitney

順位検定

χ₀²: χ² 検定

NS: not significant

始時本症状のない T 群, R 群各 1 例において悪化したものはみられなかった (Table 10).

iv) 排尿時の力の入れ具合

T 群51例中28例 (54.9%), R 群42例中20例 (47.6%) に改善を認めたが有意差なく, 投与開始時本症状のない T 群17例, R 群16例においても悪化率で差は認められなかった (Table 10).

v) 残尿感

T 群50例中36例 (72%), R 群44例中28例 (63.6%) に改善を認め, 両群ともに悪化例は認められなかった. また投与開始時本症状のない T 群15例, R 群13例においても悪化したものはなかった (Table 10).

e) 他覚所見個々に対する効果

i) 夜間排尿回数

Table 6. 試験開始時の症状の重症度分布

症 状	重症度 (段階)	T 群	R 群	Mann-Whitney 順位検定結果	備 考
排尿開始までの時間 (遷延性)	1	11 (16.2)	8 (13.8)	NS	1. スムーズに出る
	2	38 (55.9)	32 (55.2)		2. やや時間が掛る
	3	17 (25.0)	16 (27.6)		3. かなり時間が掛る
	4	2 (2.9)	2 (3.4)		4. 非常に時間が掛る
排尿開始後 終了までの時間 (善延性)	1	4 (5.9)	3 (5.2)	NS	1. 若い時と同様ごく普通である
	2	33 (48.5)	34 (58.6)		2. やや時間が掛る
	3	27 (39.7)	18 (31.0)		3. かなり時間が掛る
	4	4 (5.9)	3 (5.2)		4. 非常に時間が掛る
障 害 尿線の状態	1	1 (1.5)	1 (1.7)	NS	1. 尿線の太さや弧を描く状態は若い性と変わらない
	2	27 (39.7)	27 (46.6)		2. 尿線はいささか細いように思う
	3	35 (51.5)	28 (48.3)		3. 勢いがなく時には弧を描かず途切れることもある
	4	5 (7.4)	2 (3.4)		4. 出はじめから滴状でやっとなる程度である
害 排尿時の力の 入れ具合	1	17 (25.0)	16 (27.6)	NS	1. 特に意識しなくても普通に排尿出来る
	2	42 (61.8)	32 (55.2)		2. 時々意識して腹に力を入れねば排尿出来ないことがある
	3	5 (7.4)	8 (13.8)		3. 相当力を入れても出にくい時がある
	4	4 (5.9)	2 (3.4)		4. 排尿のあいだ中いつも力まないと尿が出ない
夜 間 排 尿 回 数	(一)	10 (14.7)	9 (15.5)	NS	(一) 0~1回
	(+)	31 (45.6)	23 (39.7)		(+) 2~3回
	(++)	20 (29.4)	20 (34.5)		(++) 4~5回
	(+++)	4 (5.9)	5 (8.6)		(+++) 6~7回
	()	2 (2.9)	1 (1.7)		() 8~9回
	()	1 (1.5)	0		() 10回以上
残 尿 感	な い	15 (23.1)	13 (22.8)	NS	
	ややある	30 (46.2)	22 (38.6)		
	あ る	20 (30.8)	22 (38.6)		
	不 明	3	1		
計		68	58		() %

夜間排尿2回以上の症例で、T群58例中34例(58.6%)、R群では49例中24例(49.0%)に改善がみられたが有意差は認められなかった。しかし投与開始2週、4週目にはT群の方が改善率の高い有意の差がみられた($p<0.01$, $p<0.05$)。投与開始時夜間排尿が0~1回の症例T群10例、R群9例において悪化率に有意差は認められなかった(Table 11)。

ii) 残尿量

残尿量が20ml以上ある症例では、T群53例中32例(60.4%)、R群43例中22例(51.2%)に改善が認め

られたが有意差はなく、残尿が0~19mlのT群14例、R群15例における悪化率にも有意差は認められなかった(Table 11)。

iii) 直腸内触診

小鶏卵大以上のT群52例中15例(28.8%)、R群34例中3例(8.8%)に改善が認められ、5%の危険率で有意差を認めた。特にT群では悪化したものは1例も認めなかった。鳩卵大のT群16例、R群24例において悪化率に有意差は認められなかった(Table 11)。

Table 7. 試験開始時における他覚所見の分布

項 目	所 見	T 群	R 群	検 定 法	検 定 結 果	備 考
残 尿 量	(一) 0~19ml	14 (20.9)	15 (25.9)	Z_0	NS	効果の検討時の推移段階には5段階でこの区分を使用
	(十) 20~50	26 (38.8)	24 (41.3)			
	(廿) 51~100	18 (26.9)	12 (20.7)			
	(卅) 101~150	7 (10.4)	5 (8.6)			
	(卅) 151以上	2 (3.0)	2 (3.4)			
	欠 測	1	0			() : %
直 腸 内 診	1. 鳩卵大	16 (23.5)	24 (41.4)	Z_0	$P < 0.10$	1. 鳩 卵 大 (直径3.4 cm以下)
	2. 小鶏卵大	30 (44.1)	21 (36.2)			2. 小鶏卵大 (" 4.4 cm以下)
	3. 鶏卵大	19 (27.9)	10 (17.2)			3. 鶏 卵 大 (" 5.4 cm以下)
	4. 超鶏卵大	3 (4.4)	2 (3.4)			4. 超鶏卵大 (" 6.4 cm以下)
	5. 鶯卵大	0	1 (1.7)			5. 鶯 卵 大 (" 6.5 cm以上)
						() : %
X 線 性 影 響 度 (4判定者の合計点)	1~2点	0	2 (4.7)	Z_0	NS	各判定医の判定尺度
	3~4	8 (13.8)	4 (9.3)			0 (点) : 正 常
	5~6	4 (6.9)	10 (23.3)			1 : 軽 症
	7~8	18 (31.1)	6 (14.0)			2 : 中等症
	9~10	9 (15.5)	9 (20.9)			3 : 重 症
	11~12	14 (24.1)	12 (27.8)			4 : きわめて重症
	13~14	4 (36.9)	0			(保存療法不適)
	15~16	1 (1.7)	0			
	判定不能・データなし	10	15			() : %
前立腺部長 尿道長	平 均	44.8 mm	44.8 mm	t_0	NS	$t_0 : t$ 検定
	標準誤差	1.24 mm	1.25 mm			
		<51例>	<40例>			
	測定不能	<17例>	<18例>			
対 象 症 例		68	58			

Table 8. 最終全般的総合改善度

判 定	T 群	R 群	Mann-Whitney 順位検定結果
1. 非常によくなった	1 (1.5)	0	$P < 0.01$
2. かなりよくなった	18 (27.3)	7 (12.1)	
3. 少し良くなった	35 (53.0)	28 (48.3)	
4. 不 変	9 (13.6)	19 (32.8)	
5. 悪 化	3 (4.5)	4 (6.9)	
判 定 不 能	2	0	
計	68	58	() : %

iv) レ線総合改善度

本学・大川光央講師, 宮崎公臣助手 (現・藤田病院副院長), そして著者ら4名による尿道造影の blind のレ線学的改善度は T 群58例中23例 (37.9%), R 群43例中12例 (27.9%) に改善が認められたが有意差は認められなかった (Table 12). Fig. 2, 3 は自・他覚

症状, 病理組織所見においても改善が認められた症例の治療前後における尿道膀胱造影斜位像で, 前立腺部尿道長の短縮および後部尿道幅の拡張の度合も軽減している。

v) 前立腺部尿道長

上記と同様に前立腺部尿道長を測定し, 投与前後の

Table 9. 自覚症状・他覚所見

() : %

	判 定	T 群	R 群	Mann-Whitney 順位検定結果
自覚症状	1. 非常によかった	5 (7.5)	1 (1.7)	P<0.05
	2. かなりよかった	23 (34.3)	13 (22.4)	
	3. 少し良くなった	27 (40.3)	24 (41.4)	
	4. 不 変	10 (14.9)	18 (31.0)	
	5. 悪 化	2 (3.0)	2 (3.4)	
	判 定 不 能	1	0	
他覚所見	1. 非常によかった	1 (1.5)	0	P<0.05
	2. かなりよかった	14 (21.2)	8 (13.8)	
	3. 少し良くなった	24 (36.4)	15 (25.9)	
	4. 不 変	25 (37.9)	30 (51.7)	
	5. 悪 化	2 (3.0)	5 (8.6)	
	判 定 不 能	2	0	

撮影フィルム（正面像）における比率を検討し、T 群 51例中12例（23.5%）、R 群40例中 8 例（20%）に縮小を認めたが、有意差はなかった（Table 13）。

vi) 尿流量測定

参加施設中 3 施設における尿流量測定では、DISA 社製 uroflowmetry, LIFE TECH 社製 1001A 型と機種および正常値が異なるため正確な比較はできないが、最高排尿比は T 群19例で平均 3.3 ± 2.0 ml/sec 上昇し、R 群では 0.4 ± 0.9 ml/sec 上昇した。また平均排尿比についても T 群では平均 0.5 ± 0.4 ml/sec 上昇し、R 群では 0.2 ± 0.7 ml/sec 下降した。以上のごとく T 群において尿流の改善がよりよいようであった（Table 14, Fig. 4, 5）。

f) 病理組織の blind 判定

投与前後そろっている生検標本について、本学・中央検査部部長松原藤継教授、本教室久住治男助教授に blind 判定を依頼し、T 群 8 例中 5 例に腺組織の萎縮がみられ、不変 3 例、R 群 3 例中 1 例に萎縮がみられ、2 例が悪化した所見が得られた（Table 15, Fig. 6）。

g) 臨床検査値

赤血球、白血球、血色素量、総蛋白量、Al-P、Ac-P、前立腺 Ac-P、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、血清 Na、血清 K、血清 Ca につき、投与前、6 週後（中）、12週間投与終了時（後）の 3 時点において測定し、投与前・中・後の 3 時点とも測定値のある症例について検討したが、平均値において T 群で血色素量が投与前一中で 3.6% 減少し、Al-P が投与前一中、投与前一後でおのおの 6.6%、8.2% 減少し、血清 Ca が投与前一中で 3.3% 減少した。R 群では赤血球が投

与前一中で 3.0% 減少し、GOT が投与前一中で 8.1% 上昇した。しかし、いずれも正常範囲内の変動であった（Fig. 7～10）。

h) 血中ホルモン

T 群の症例の一部（9～10例）で LH（黄体化ホルモン）、FSH（卵胞刺激ホルモン）、cortisol、testosterone を投与前、6 週後（中）、12 週間投与終了時（後）の 3 時点で測定した。cortisol が投与前一中で減少を示したが、日内変動中の午前中 1 時間程度の変動に値し、特に注目すべき傾向ではなかった。testosterone は投与前一後で減少を示したが、LH、FSH は有意の変動を示さなかった（Fig. 11）。

i) 副作用

T 群91例中 5 例（5.5%）、R 群88例中 2 例（2.3%）に副作用が認められた。その内訳は Table 16 のごとくで、T 群では注射部の疼痛が 5 例中 4 例で、その中 2 例は 1 週目あるいは 4 週目に痛みのため薬剤投与を中止した。他の 2 例は 1 週目あるいは 1～6 週目に注射部疼痛を訴えただけで、それ以後は痛みなく 12 週間投与を継続した。残り 1 例は 7 週目に尿素窒素値が 19 mg/dl から 31 mg/dl に上昇したものであり、投与開始 1 週前まで半年間にわたり導尿管カテーテルを留置して、投与前残尿 174 ml、2 週後 280 ml、4 週後 500 ml、6 週後（7 週目）734 ml と増加しており、残尿の増加が尿素窒素値上昇の原因とも考えられ、対象としてやや重症すぎて適当ではなかったことも考えられる。一方 R 群では 2 例中 1 例は注射部疼痛のため 7 週目で中止し、残り 1 例は 2 週目に注射部の熱感と体重の減少（約 4 kg）を訴えたが投与終了後回復している。

Table 10. 各自覚症状に対する効果

症 状	投与開始時	推移段階	T 群	R 群	検定法	検定結果
遷延性	症状あり	改善	-3	0	Z ₀	NS
		-2	5 (8.8)	3 (6.0)		
		-1	32 (56.1)	24 (48.0)		
		0	19 (33.3)	20 (40.0)		
	症状なし	悪化	+1	1 (1.8)	F	NS
		0	9	6		
再延性	症状あり	改善	-3	1 (1.6)	Z ₀	NS
		-2	7 (10.9)	3 (5.5)		
		-1	30 (46.9)	26 (47.3)		
		0	23 (35.9)	22 (40.0)		
	症状なし	悪化	+1	3 (4.7)	F	NS
		0	3	2		
尿 線	症状あり	改善	-3	8 (11.9)	Z ₀	NS
		-2	30 (43.8)	29 (50.8)		
		-1	27 (40.3)	25 (43.9)		
		0	2 (3.0)	0		
	症状なし	悪化	+1	1	F	NS
		0	0	1		
排尿時の力の 入れ具合	症状あり	改善	-3	0	Z ₀	NS
		-2	5 (9.8)	5 (11.9)		
		-1	23 (45.1)	14 (33.3)		
		0	19 (37.3)	19 (45.2)		
	症状なし	悪化	+1	4 (7.8)	F	NS
		0	15	13		
残 尿 感	症状あり	改善	-3	11 (22.0)	Z ₀	NS
		-2	25 (50.0)	17 (38.6)		
		-1	14 (28.0)	16 (36.4)		
		0	15	13		
	症状なし	悪化	+1	0	F	NS
		0	0	0		

(注) 推移段階: (-): 改善
(+): 悪化

F: Fisher 直接確立法
(): %

j) 安全性の評価

安全性の評価は全対象185例のうち初回投与後来院せず、その後の経過がわからない T 群4例, R 群1例を除き集計した. T 群91例中86例 (94.5%), R 群88例中86例 (97.7%) に副作用は認められず、両者間に有意差は認められなかった (Table 17).

k) 有用性の評価

T 群67例, R 群58例で有用性を検討し, T 群の方

がすぐれている有意の差を認めた ($p < 0.01$). すなわち T 群で非常に有用2例 (3%), かなり有用13例 (19.4%), やや有用36例 (53.7%) で67例中51例 (76.1%) に有用性が認められ, R 群で非常に有用1例 (1.7%), かなり有用5例 (8.6%), やや有用25例 (43.1%) で58例中31例 (53.4%) に有用性が認められた (Table 18).

Table 11. 各他覚所見に対する効果

(): %

所 見	投与開始時	推移段階	T 群	R 群	検 定 法	検定結果
夜 間	2 週 間	改 善 不 変 悪 化	- 3	2 (4.2)	Z ₀	p<0.01
			- 2	2 (4.2)		
			- 1	20 (41.7)		
			0	21 (43.8)		
			+ 1	3 (6.3)		
			+ 2	0		
			不明	10		
			- 3	3 (5.5)		
			- 2	3 (5.5)		
			- 1	25 (45.5)		
排 尿	2 回 以上	4 改 善 週 不 変 間 悪 化	0	24 (43.6)	Z ₀	p<0.05
			+ 1	0		
			不明	3		
			- 3	3 (5.5)		
			- 2	3 (5.5)		
			- 1	25 (45.5)		
			0	24 (43.6)		
			+ 1	0		
			不明	3		
			- 3	3 (5.5)		
回 数	最 終	改 善 不 変 悪 化	- 3	2 (3.4)	Z ₀	NS
			- 2	8 (13.8)		
			- 1	24 (41.4)		
			0	22 (37.9)		
			+ 1	2 (3.4)		
	1 回 以下	不 変 悪 化	0	7	F	NS
			+ 1	3 (30.0)		
			+ 2	0		
			- 3	0		
			- 2	1 (1.9)		
残尿量	20 ml 以上	改 善 不 変 悪 化	- 2	8 (15.1)	Z ₀	NS
			- 1	23 (43.4)		
			0	18 (34.0)		
			+ 1	1 (1.9)		
			+ 2	2 (3.8)		
	19 ml 以下	不 変 悪 化	0	8	F	NS
			+ 1	5 (35.7)		
			+ 2	1 (7.1)		
			- 2	1 (1.9)		
			- 1	14 (26.9)		
直腸内 触 診	小鶏卵大 以上	改 善 不 変 悪 化	0	37 (71.2)	Z ₀	p<0.05
			+ 1	0		
	鳩 卵 大	不 変 悪 化	0	13	F	NS
			+ 1	3 (18.7)		
			- 2	1 (1.9)		
			- 1	14 (26.9)		
			0	37 (71.2)		
			+ 1	0		
			- 2	1 (1.9)		
			- 1	14 (26.9)		
			0	37 (71.2)		
			+ 1	0		

考 察

前立腺肥大症治療の要点は、腺腫の大きさよりも尿路通過障害の程度により、上部尿路機能障害の防止ないしは改善にある。腺腫の再発防止という観点からは観血的療法がすぐれているが、病期、合併症などによ

っては保存的療法によらなければならないことも少なくなく、従来よりアミノ酸製剤、植物製剤、ホルモン剤、臓器製剤、自律神経系薬剤などが使用されている。前立腺肥大症の成因はまだ十分解明されていないが、実験的研究から本症の発現はホルモン依存性であ

Table 12. X線尿道像における総合改善度

() : %

点	数	T 群	R 群	Mann-Whitney 順位検定結果	備 考
改 善	-8	1 (1.7)	0	NS	◦判定
	-7~-	2 (3.5)	0		-2: 改善
	-5~-	8 (13.8)	6 (14.0)		-1: やや改善
	-3~-	11 (18.9)	6 (14.0)		0: 不変
不 変	-1~-	27 (46.6)	28 (65.1)		+1: やや悪化
悪 化	+2~-	4 (6.9)	2 (4.7)		+2: 悪化
	+4~-	5 (8.6)	1 (2.3)	◦点数	4名の判定の合計点
	不 明	10	15		



Fig. 2. 尿道膀胱造影像 (投与前)



Fig. 3. 尿道膀胱造影像 (投与後)

Table 13. X線尿道像における前立腺部尿道長の推移

() : %

前	後	比	T 群	R 群	Mann-Whitney 順位検定結果	備 考
短 縮	≤ 0.849		4 (7.8)	1 (2.5)	NS	前後比 = $\frac{\text{後値}}{\text{前値}}$
	0.850~0.899		2 (4.0)	5 (12.5)		
	0.900~0.949		6 (11.7)	2 (5.0)		
不 変	0.950~1.050		22 (43.2)	17 (42.0)		
	1.051~1.100		8 (15.7)	11 (27.5)		
	1.100~1.150		5 (9.8)	3 (7.5)		
延 長	1.151~		4 (7.8)	1 (2.5)		
	不 明		17	18		

るとの考えが主流を占めている。たとえば類宦官症や下垂体機能不全¹⁻³⁾では前立腺肥大症がないか極くまれで、去勢後は前立腺に萎縮が起こるという事実⁴⁾や Moskowitz⁵⁾の性ホルモン不均衡により前立腺肥大症が起こるという内分泌学的検索は、前立腺肥大症と性ホルモンの関連性を述べるに十分な材料である。それ故、

従来より estrogen, androgen 療法,あるいは混合療法が行なわれてきたが、いずれも予期したほどの臨床効果が得られず、副作用, latent carcinomaなどの問題を含め、前立腺肥大症の治療に充分でなく、これらのホルモン療法は現在ではほとんど顧みられなくなっている。1965年前立腺肥大症に対する progestational

Table 14. 尿流量測定

(Fig. 4, 5 参照)

項	目	T 群	R 群	備 考
最高排尿比	例 数	19	16	
	投 与 前 値	7.24±0.74(ml/sec)	8.13±1.06 (ml/sec)	平均±標準誤差
	変 化	3.3 ±2.0 (ml/sec) (上昇)	0.4 ±0.91 (ml/sec) (上昇)	同 上
	群 { 検 定 法	t ₀	t ₀	
	内 { 結 果	NS	NS	
平均排尿比	例 数	17	16	
	投 与 前 値	3.46±0.60 (ml/sec)	4.61±0.58(ml/sec)	平均±標準誤差
	変 化	0.5 ±0.4 (ml/sec) (上昇)	-0.2±0.7 (ml/sec) (下降)	同 上
	群 { 検 定 法	t ₀	t ₀	
	内 { 結 果	NS	NS	
	群 { 検 定 法		t ₀	
	間 { 結 果		NS	

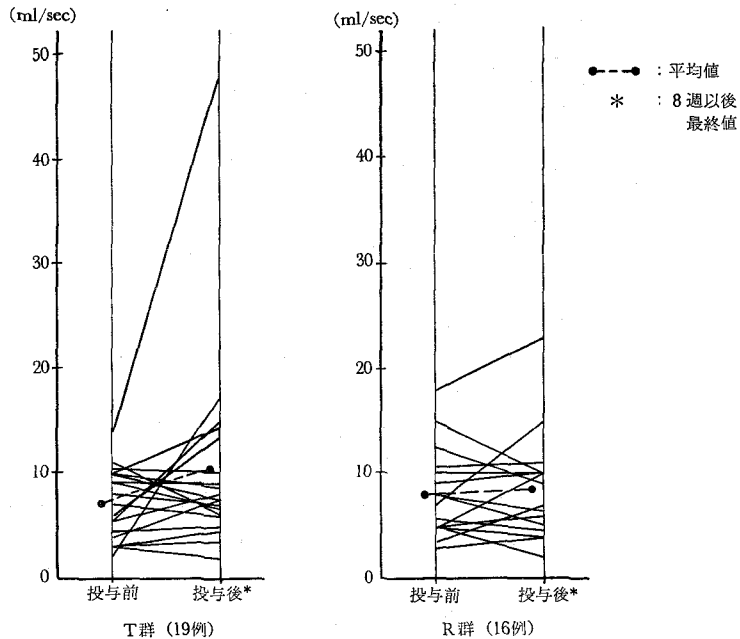


Fig. 4. 最高排尿比

agents による効果が Geller ら⁶⁾ により報告され、本邦においても gestonorone caproate による前立腺肥大症の治療効果が発表され (1974年11月泌尿器科紀要特集号)、近年は近藤および斎藤⁷⁾、志田ら⁸⁾ は chlor-

madinone acetate を、村瀬ら⁹⁾ は medroxyprogesterone acetate を、高山ら¹⁰⁾、山下ら¹¹⁾ は allylestrenol を使用した成績を発表し、おおむね好成績を収めている報告が多い。今回使用した TSAA-291 は上記ゲス

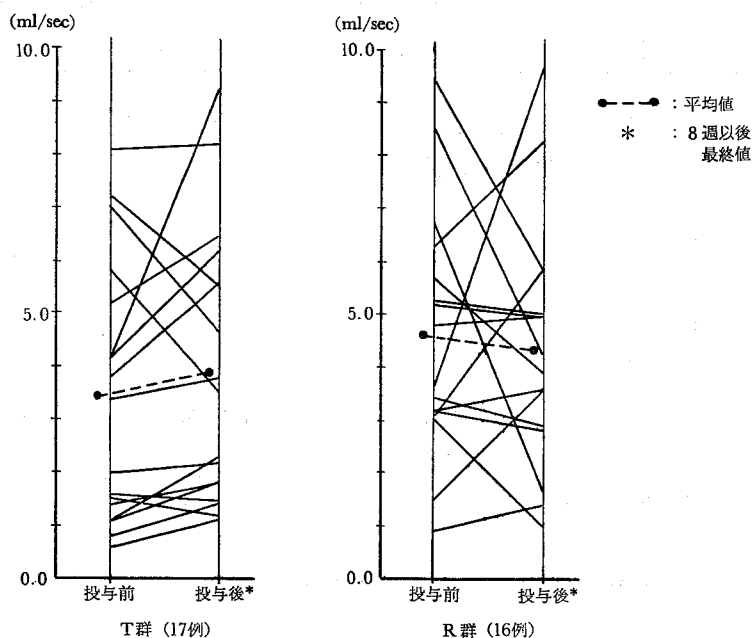


Fig. 5. 平均排尿比

Table 15. 病理組織標本の BLIND 判定

腺の増殖・萎縮の程度により分類；

(－3) 腺の高度萎縮傾向を認める．

(－2) 腺の中等度 〃

(－1) 腺の軽度 〃

(0) 腺の増殖あるいは萎縮傾向を認めない．

(＋1) 腺の軽度増殖傾向を認める

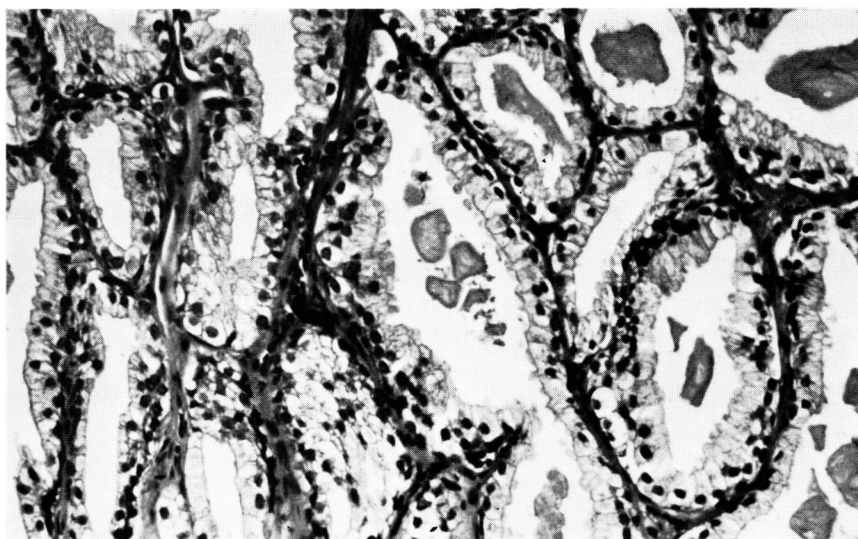
(＋2) 腺の中等度 〃

(＋3) 腺の高度 〃

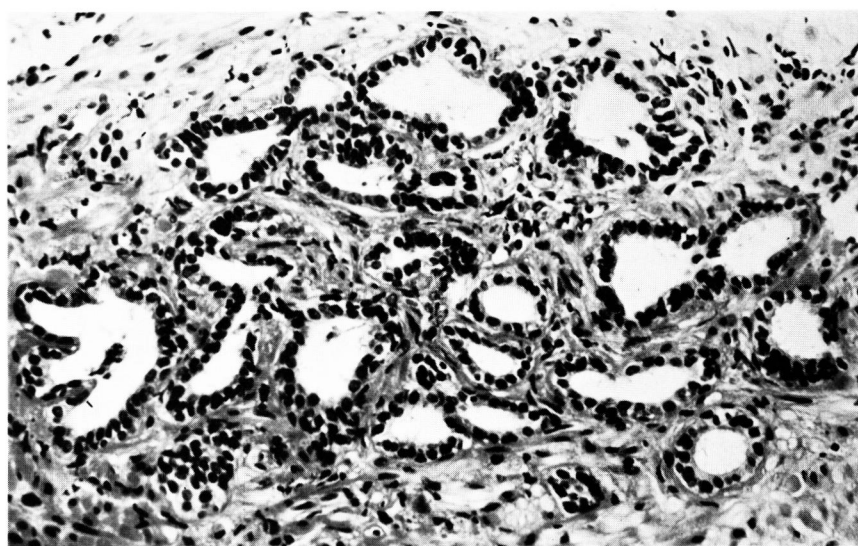
		萎 縮 不変 肥 大							判定 不能	計
		－ 3	－ 2	－ 1	0	＋ 1	＋ 2	＋ 3		
T	群	0	2	3	3	0	0	0	1	9
R	群	0	0	1	0	0	1	1	1	4

ターゲン製剤と異なり, progestational な作用が弱いのが特徴で, その薬理作用としては, ラットにおける前立腺萎縮作用 (antiandrogen 作用) は 5 mg/kg 投与により確実に認められ, gestonorone caproate より約10倍強力であり, androgen target organ のandrogen receptor における androgen との競合的拮抗による臓器直接作用と考えられ, 他のホルモン作用または薬理学的作用は非常に弱いとされている. 今回は前立腺肥大症治療剤で市販のホルモン性注射剤がないため, 臓器製剤であるが注射製剤である Robaveron と TSAA-291 との比較対照を行なっ

た. Robaveron の作用機序については Rieben ら¹²⁾, Baumann¹³⁾, Kunz¹⁴⁾ は cystometry, sphinctorometry を Robaveron 投与前後で測定し, 利尿筋の緊張力, 排尿力, 内外括約筋の収縮力について検討し, 利尿筋の収縮力の増加, 内外括約筋の収縮力の増加, 排尿力の増強が認められると述べ, Kunz, Bauer¹⁵⁾ は膀胱内圧と外括約筋収縮力からみて, 単に利尿筋の収縮力増強のみならず, バランス調整効果もあるとし, Ciepielowski & Kubli¹⁶⁾ も同様な成績を得ており, その作用が永続的であることより自律神経系への作用を推定している. 中新井および園田¹⁷⁾ は筋電図学的に



投 与 前



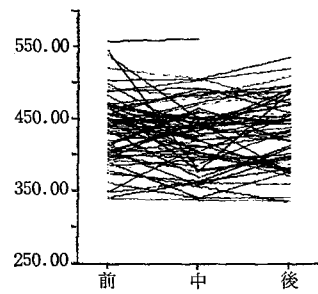
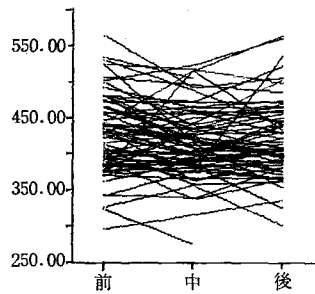
投与後（腺腔の大きさ、乳頭状突起、上皮の丈ともかなり減少し、腺終末部に軽度 reserve cell hyperplasia、尿道上皮に扁平上皮化生をみる。）

Fig. 6. 病理組織標本写真（×63倍）

膀胱利尿筋の収縮率の増強を家兎の実験において報告している。さて両群の背景因子としては、体重の重いものに T 群が多いが、問題となる点はないと考える。また直腸診において T 群が大きい傾向 ($p < 0.1$) にあるが、blind で行なった尿道造影における重症度判定ならびに前立腺部尿道長の測定においても有意の差

が認められないことより、この違いは本試験の問題とされないものと考えられる。今回の結果は総合改善度では T 群 81.8%, R 群 60.3% と明らかに有意の差が得られ ($p < 0.01$)、自・他覚所見における改善度においても T 群 82.1%, R 群 65.5%, T 群 59.1%, R 群 39.7% でのおおの有意の差が得られた ($p < 0.05$)。そ

1. 赤血球

 $(\times 10^4/\text{mm}^3)$ 

注) 左図: T群

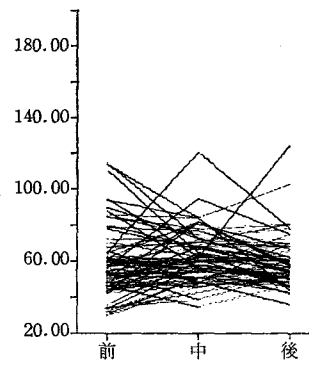
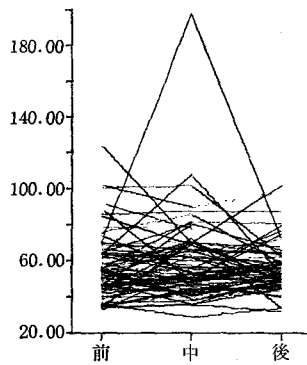
右図: R群

前: 投与前

中: 5~9週目

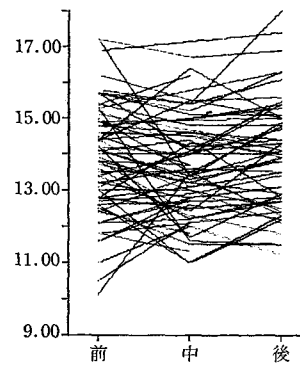
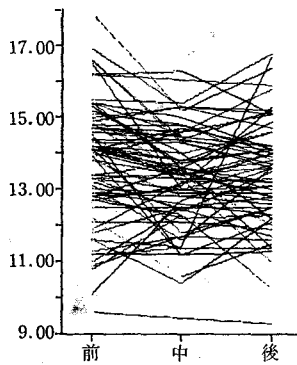
後: 投与終了後

2. 白血球

 $(\times 10^2/\text{mm}^3)$ 

3. 血色素

(g/dl)



4. 総蛋白

(g/dl)

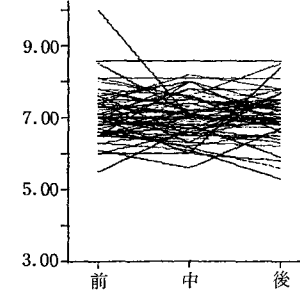
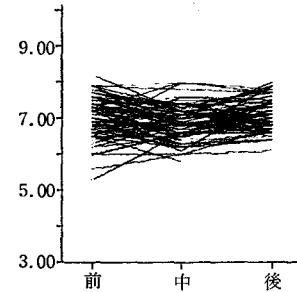
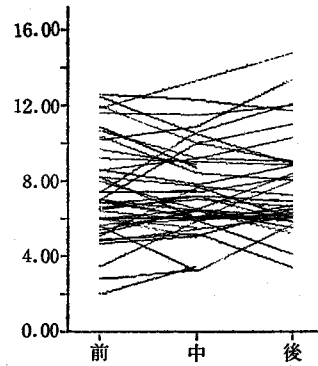
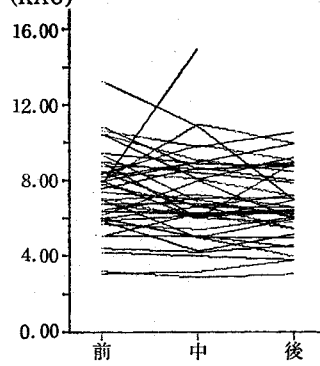
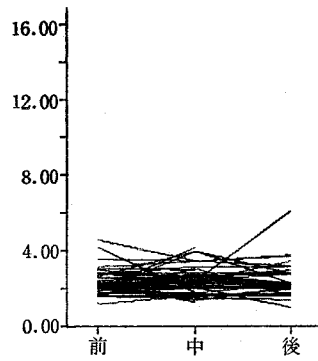
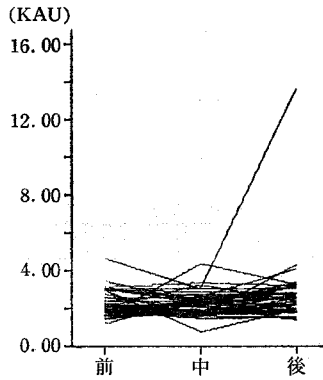


Fig. 7. 臨床検査値の推移 (1)

5. アルカリフォスファターゼ
(KAU)



6. 酸性フォスファターゼ
(KAU)



7. 前立腺性 酸性フォスファターゼ
(KAU)

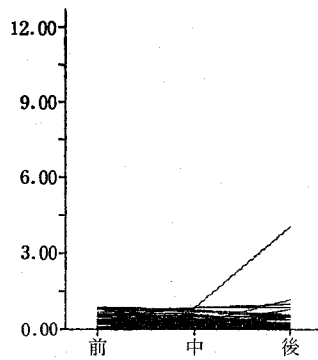
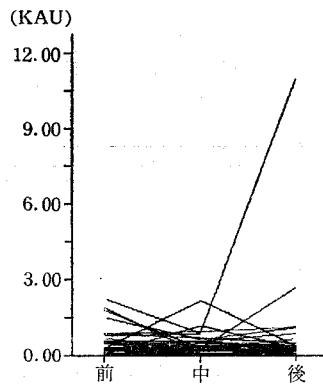


Fig. 8. 臨床検査値の推移 (2)

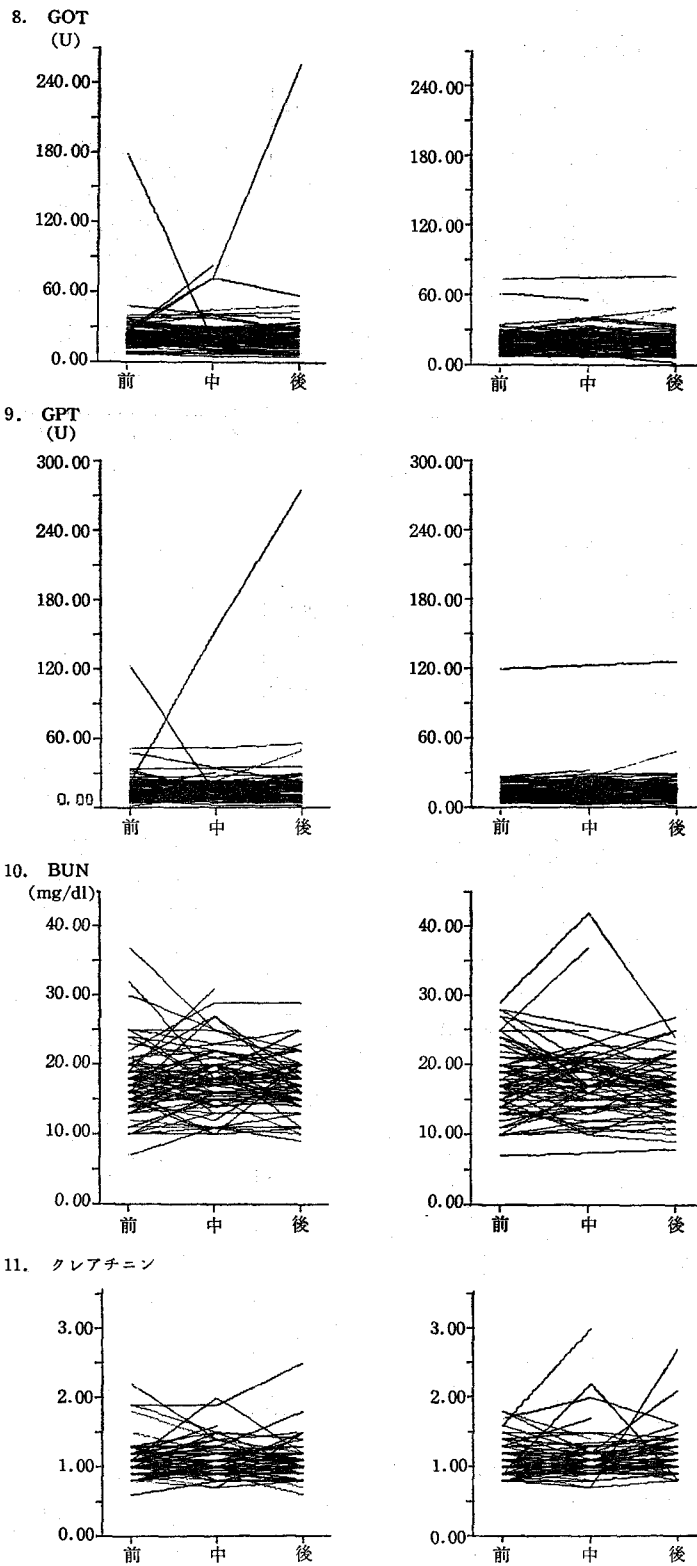
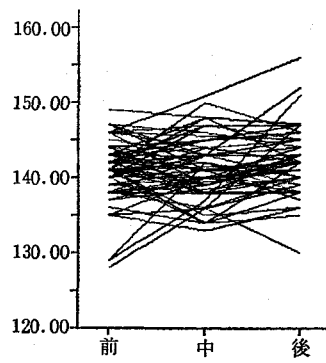
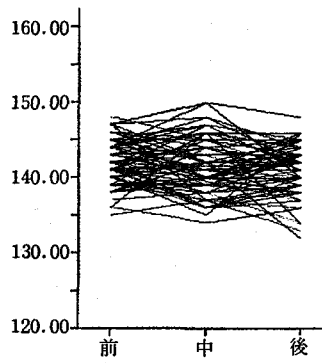
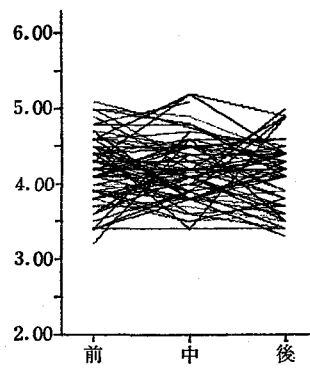
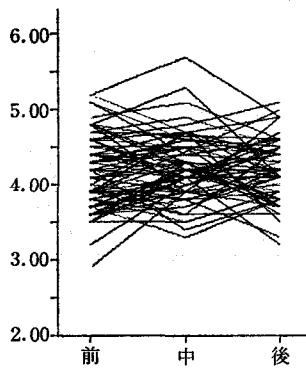


Fig. 9. 臨床検査値の推移 (3)

12. 血清ナトリウム (mEq/l)



13. 血清カリウム (mEq/l)



14. 血清カルシウム (mEq/l)

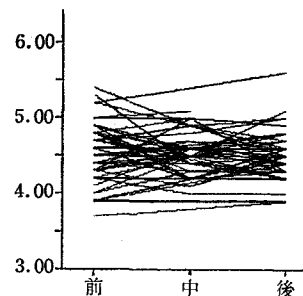
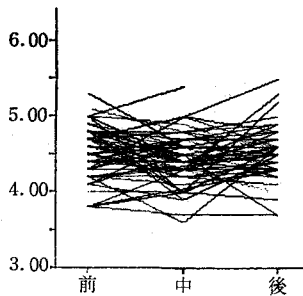


Fig. 10. 臨床検査値の推移 (4)

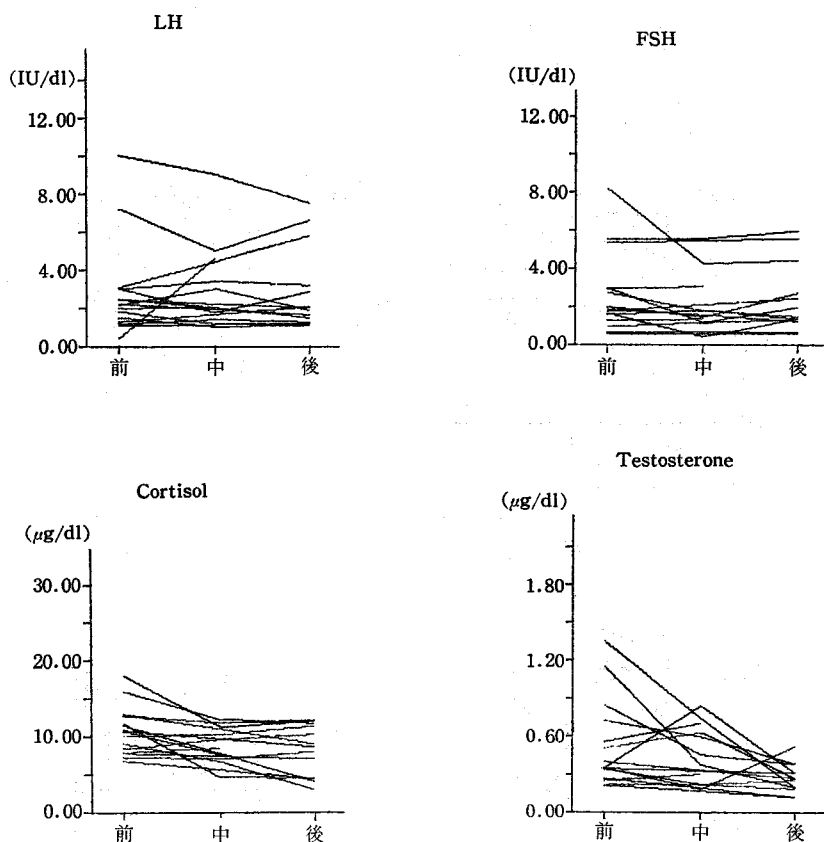


Fig. 11. 血中ホルモンの推移

Table 16. 副作用症状一覧

薬 剤	症例 No	症 状	処 置	経 過	安全性の評価	備 考
T	6-06	注射部位の疼痛	(-)	1 週目 (1 日目のみ)	軽度の副作用	
T	7-14	注射部位の疼痛	(-)	1 ~ 6 週目 (1 ~ 3 日続く)	軽度の副作用	
T	9-11	注射部位の疼痛	5 週目まで投与して中止	4 週目中中等度注射部位の疼痛強く座れない	軽度の副作用	
T	9-12	BUN 上昇	7 週目まで投与して中止	19 mg/dl (投与前) ↓ 31 mg/dl (7 週目)	軽度の副作用	投与開始 1 週前まで半年間導尿管用カテーテル留置. 投与前残尿量 174 ml
T	14-37	注射部位の疼痛・腫脹	湿布と抗生物質投与	約 1 週間続く (1 週目で中止)	中等度の副作用	血栓性静脈炎を合併
R	7-03	注射部位の疼痛	7 週目で中止	徐々に強くなった	高度の副作用	
R	10-01	注射部位の熱感 体重の減少傾向	(-) (-)	2 週目のみ 終了後, 体重増加傾向	軽度の副作用	4 kg 減少

Table 17. 安全性の評価

判 定	T 群	R 群	Mann-Whitney 順位検定結果	() : %
副作用なし	86 (94.5)	86 (97.7)	NS	
軽度の副作用あり	4 (4.4)	1 (1.1)		
中等度の副作用あり	1 (1.1)	0		
高度の副作用あり	0	1 (1.1)		
判定不能	0	1		
計	91	89		

(注) 全対象185例中、初回投与後来院せず、その後の経過不明のT群4例、R群1例を除き集計した。

Table 18. 有用性の評価

判 定	T 群	R 群	Mann-Whitney 順位検定結果	() : %
非常に有用	2 (3.0)	1 (1.7)	P<0.01	
かなり有用	13 (19.4)	5 (8.6)		
やや有用	36 (53.7)	25 (43.1)		
どちらとも言えない	11 (16.4)	17 (29.3)		
やや好ましくない	3 (4.5)	6 (10.3)		
かなり好ましくない	2 (3.0)	3 (5.2)		
非常に好ましくない	0	1 (1.7)		
判定不能	1	0		
計	68	58		

こで Robaveron の治験成績を調べてみると森ら¹⁸⁾ 44.4%，藤村ら¹⁹⁾ 76.2%，清水ら²⁰⁾ 75%，重松および鈴木²¹⁾ 87%，渡辺ら²²⁾ 67%，百瀬ら²³⁾ 73%，Rieben 62%，Otto²⁴⁾ 67%，黒田ら²⁵⁾ 69%，村田ら²⁶⁾ 53.3%，寺杣ら²⁷⁾ 75%，藤井および中山²⁸⁾ 53.3%，大島ら²⁹⁾ 80%とおしなべて 60～70% (平均67.9%) の改善率が報告され、われわれの報告よりも若干良好な成績が報告されている。これは Robaveron の説明書には毎日1アンプル連続あるいは1回2アンプル隔日投与の記載もあり、投与方法の違いによるものかもしれない。投与方法に関し藤村らは連日投与7例、1回3アンプル週2回投与14例で効果を判定し、連日投与例は7例中7例 (100%)、週2回投与例は14例中9例 (64.3%) で連日投与がすぐれていると述べている。この週2回投与の治療成績はわれわれの今回の成績と類似しているが、注射薬の連日投与は、ことに外来的に老人に対する治療としては非常に困難を感じ、TSAA-291のごとく週1回の注射でなお Robaveron よりよい臨床効果が得られる点は、われわれ臨床家にとって非常に好都合と言わざるをえない。また Robaveron

は利尿筋の収縮力の増強がみられることより、残尿量と自覚症状の改善に有効であると考えられている。遷延性、再延性排尿、尿線の状態、残尿感、排尿時の力の入れ具合などの個々の症状においては両群に差は認められないが、夜間排尿回数では、薬剤投与開始後2週、4週後でそれぞれ1%、5%危険率でT群の方がすぐれる有意差を認める点は、本症状のために不眠で悩む老人をより早く救う意味で好ましい効果と言える。残尿量については、T群53例中32例 (60.4%)、R群43例中22例 (51.2%) とややT群に改善率が高いようであるが、著明な差は認められなかった。藤村らは残尿量が50～100mlあるものに Robaveron の効果が最も期待できると述べている。そこで残尿量を50ml以下、50ml以上に分けて検討してみると、50ml以下ではT群に有意の差 ($p<0.05$) が認められ、改善率はT群39例中31例 (79.5%)、R群39例中22例 (56.4%) であった。また50ml以上では有意差はないがT群26例中22例 (84.6%)、R群19例中13例 (68.5%) と改善率も高い傾向にあった (Table 19) また一方 Robaveron は病期の軽いものにより有効と

Table 19. 残尿量による層別最終全般的総合改善度

残尿量	判定	T 群	R 群	Mann-Whitney 順位検定結果	() : %
50 ml以下	非常によくなった	0	0	P<0.05	
	かなりよくなった	9 (23.1)	2 (5.1)		
	少しよくなった	22 (56.4)	20 (51.3)		
	不変	5 (12.8)	15 (38.5)		
	悪化	3 (7.7)	2 (5.1)		
	判定不能	1	0		
計		40	39		
51 ml以上	非常によくなった	1 (3.8)	0	NS	
	かなりよくなった	8 (30.8)	5 (26.3)		
	少しよくなった	13 (50.0)	8 (42.1)		
	不変	4 (15.4)	4 (21.1)		
	悪化	0	2 (10.5)		
	判定不能	1	0		
計		27	19		

言われ、寺杣はⅠ期症例5例中5例、藤村らは3例中3例、Kaiser³⁰⁾はⅠ期症例112例中76例(72%)、渡辺らもⅠ期では全例改善し、Ⅲ期では全く無効で、Ⅱ期ではその中間に値すると述べている。われわれの症例でⅠ・Ⅱ期にわけ検討すると、Ⅰ期でT群17例中15例(88.2%)、R群16例中11例(68.7%)、Ⅱ期ではT群49例中39例(79.6%)、R群42例中24例(57.1%)とⅠ・Ⅱ期ともに有意差(p<0.05)が認められ(Table 20)、病期、残尿量のいずれにおいてもT群の方がす

ぐれた結果が得られた。排尿困難の程度を他覚的に評価できる簡単な uroflowmetry では、大島らは最大瞬間尿量、有効排尿時間を parameter として、Robaveron により70%の改善率を報告している。われわれの結果は症例も少なく、uroflowmetry の機種も異なることより単純に比較できないが、最大排尿比、平均排尿比いずれにおいてもT群においてよりよい改善傾向が認められた。また前立腺腺腫の縮小効果に関しては、Robaveron 使用により清水ら20例中8例、黒

Table 20. 病期による層別最終全般的総合改善度

病期	判定	T 群	R 群	Mann-Whitney 順位検定結果	() : %
Ⅰ期	非常によくなった	0	0	P<0.05	
	かなりよくなった	5 (29.4)	0		
	少しよくなった	10 (58.8)	11 (68.7)		
	不変	1 (5.9)	5 (31.3)		
	悪化	1 (5.9)	0		
	計	17	16		
Ⅱ期	非常によくなった	1 (22.1)	0	P<0.05	
	かなりよくなった	13 (26.6)	7 (16.7)		
	少しよくなった	25 (51.0)	17 (40.5)		
	不変	8 (16.3)	14 (33.3)		
	悪化	2 (4.1)	4 (9.5)		
	判定不能	2	0		
計		51	42		

田ら23例中4例、寺杣らは20例中7例に触診上の縮小を、植田ら³¹⁾は尿道造影で精丘一腺腫突出部間を測定し14例中10例に短縮がみられたが、これは後部尿道、前立腺、膀胱頸部などの炎症、浮腫が軽減した結果であると述べ、Kaiser、米瀬³²⁾は全く変化しないと述べている。また藤井および中山はラットでの実験で、性腺、副性器および腎において著明な病理組織学的変化がみられなかったと述べているが、一方、竹中ら³³⁾は高濃度添加下でヒト前立腺肥大組織で腺上皮細胞の扁平化、脱落および腺房内突起の減少を認めている。今回の比較試験では腺腫の縮小効果については、直腸内触診所見でT群の方がすぐれた効果($p<0.01$)を認めているが、レ線尿道正面像における前立腺部尿道長の変化では、5%以上短縮例がT群12例(23.5%)、R群8例(20.0%)であり、またレ線尿道像(正面像・45°斜位像)におけるblind判定によるレ線学的改善度もT群58例中22例(37.9%)、R群43例中12例(27.9%)に改善を認めているが有意差はなかった。一般的に行なわれるレ線尿道造影では前立腺の細かな変化を捉えることはややもすると困難であり、著者の一人の黒田³⁴⁾が述べているような撮影時の工夫が必要とも考えられるが、一般病院の日常診療中に実施することには種々の問題が伴う。一方、前立腺生検の組織学的検討では、T群において8例中5例に中等度あるいは軽度の腺の萎縮像が認められたことは今後の明るい見通しと言える。

以上のごとく、Robaveron との比較試験において、前立腺肥大症の自・他覚所見すべてにおいてTSAA-291投与群の方により高い改善傾向が認められたことは、今後の前立腺肥大症に対する保存的療法としてTSAA-291がすぐれた薬剤と考えられるが、より高度の腺腫の縮小を期待する場合の投与量・投与期間および評価方法、かつまた薬効持続期間については、さらに検討する必要があると考える。

結 語

前立腺肥大症185例中、除外、脱落例59例を除いた解析対象126例につきTSAA-291とRobaveronの比較対照試験を行なった。

- 1) 総合改善度では1%危険率でTSAA-291群の方がすぐれた有意差が認められ、改善率はTSAA-291群66例中54例(81.8%)であった。また自覚症状、他覚所見においても5%危険率でTSAA-291群の方がすぐれた有意の差が認められた。改善率はそれぞれ67例中55例(82.1%)、66例中39例(59.1%)であった。
- 2) 安全性の評価では特に目立った副作用もなく、

TSAA-291群の方がより高い有用性が認められた($p<0.01$)。

- 3) TSAA-291群の前立腺腺腫そのものの縮小効果は触診上52例中15例(28.8%)に認められたが($p<0.05$)、blind判定を行なった尿道造影での前立腺部尿道長の有意な短縮は認められなかった。

- 4) 前立腺生検においてTSAA-291群では8例中5例に腺の萎縮像がみられた。

自・他覚所見の改善はTSAA-291群において明らかに改善が認められたが、本剤の薬効の持続期間についてはさらに検討する必要がある、腺腫の縮小を期待する場合には、本薬剤の投与量、投与期間についてさらに検討する余地があると考ええる。

稿を終るにあたり、プロトコル作成、薬剤割付け、解析などに労をいとわず御協力下さったコントローラーの愛媛大学薬理学教室小川暢也教授に謝意を表するとともに、貴重な症例を提供して下さいた前記関連病院の諸先生に深謝致します。

文 献

- 1) Soffer, L.: Diseases of Endocrine Glands, ed. 2, Philadelphia, Lea & Febiger, p. 138, 1956.
- 2) Roth, A. A.: J. Urol., 57: 427, 1947.
- 3) Heller, C. G., Nelson, W. G. & Roth, A. A.: J. Clin. Endocrinol., 3: 573, 1943.
- 4) Huggins, C. & Stevens, R. A.: J. Urol., 43: 705, 1940.
- 5) Moskowitz, L.: Wien. Klin. Wschr., 50: 1443, 1937.
- 6) Geller, J. et al.: J.A.M.A., 193: 121, 1965.
- 7) 近藤 厚・斎藤 泰: 西日泌尿, 36: 730, 1974.
- 8) 志田圭三・ほか: 日泌尿会誌, 63: 109, 1972.
- 9) 村瀬達良・ほか: 泌尿紀要, 23: 75, 1977.
- 10) 高山秀則・ほか: 泌尿紀要, 23: 409, 1977.
- 11) 山下爵世・ほか: 泌尿紀要, 24: 145, 1978.
- 12) Rieben, W. et al.: Urol. Int., 1: 440, 1955.
- 13) Baumann, W.: Urol. Int., 1: 427, 1955.
- 14) Kunz, A.: Wien. Klin. Wschr., 69: 124, 1957.
- 15) Bauer, K. M.: Fortschritte der Medizin, 82: 786, 1964.
- 16) Ciepielowski, J. & Kubli, F.: Urol. Int., 5: 310, 1957.
- 17) 中新井邦夫・園田孝夫: 泌尿紀要, 18: 501, 1972.
- 18) 森 浩一・石部知行・中野 博: 西日泌尿, 36: 363, 1974.

- 19) 藤村宣夫・ほか：西日泌尿, **36**: 367, 1974.
20) 清水圭三・福島賢秀・千田八郎：新薬と臨床, **16**: 1349, 1967.
21) 重松 俊・鈴木 卓：新薬と臨床, **16**: 1083, 1967.
22) 渡辺 決・ほか：新薬と臨床, **16**: 727, 1967.
23) 百瀬俊郎・江本侃一・平田 弘：臨床と研究, **44**: 840, 1967.
24) Otto, W.: Praxis, **46**: 49, 1957.
25) 黒田恭一・ほか：診療, **22**: 109, 1969.
26) 村田庄平・ほか：現代の臨床, **7**: 277, 1973.
27) 寺杣一徳・石神襄次・大谷三郎：基礎と臨床, **8**: 237, 1974.
28) 藤井公也・中山 健：西日泌尿, **36**: 632, 1974.
29) 大島一寛・ほか：西日泌尿, **38**: 790, 1976.
30) Kaiser, R.: Die medizinische Welt, **11**: 592, 1963.
31) 植田 覚・西村武久・松浦省三：西日泌尿, **36**: 644, 1974.
32) 米瀬泰行：診療, **21**: 1913, 1968.
33) 竹中生昌・ほか：泌尿紀要, **21**: 243, 1975.
34) 黒田恭一：日本 泌尿器科全書, vol.1, p. 224, 金原出版・南江堂, 東京, 1961.
(1979年3月7日超迅速掲載受付)

訂正：Fig. 1 の分子量 302.44 は 302.46 の誤りです。

また TSAA-291 の構造式の17位は OH となります。

また3位は double bond, 13位には | があります。