前立腺肥大症に対する Chlormadinone Acetate (CMA) の臨床効果

—— 二重盲検法による Paraprost との比較 ——

志 田 圭 三^{*1} 近 藤 厚^{*2} 高 井 修 道^{*3} 辻 一 郎^{*4}
佐 藤 昭 太 郎^{*5} 島 崎 淳^{*6} 栗 谷 典 量^{*7} 米 虫 節 夫^{*8}

(受付: 1977 年 5 月 16 日)

Clinical Effects of Chlormadinone Acetate (CMA) on Human Benign Prostatic Hypertrophy

—— Comparative Study with Paraprost by a Double Blind Trial ——

Keizo SHIDA^{*1} Atsushi KONDO^{*2} Shudo TAKAI^{*3}
Ichiro TSUJI^{*4} Shotaro SATO^{*5} Jun SHIMAZAKI^{*6}
Norikazu KURIYA^{*7} and Sadao KOMEMUSHI^{*8}

^{*1} Department of Urology, Gunma University School of Medicine

^{*2} Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

^{*3} Department of Urology, Yokohama City University School of Medicine

^{*4} Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine

^{*5} Department of Urology, Niigata University School of Medicine

^{*6} Department of Urology, Chiba University School of Medicine

^{*7} Shakai Hoken Inatsuki Hospital

^{*8} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

The effects of chlormadinone acetate (CMA) on human benign prostatic hypertrophy was studied by a double blind trial using Paraprost (PPC) as a control. The administration of CMA was 50 mg per day for 16 weeks. The clinical results obtained were :

^{*1} 群馬大学医学部泌尿器科学教室

^{*2} 長崎大学医学部泌尿器科学教室

^{*3} 横浜市立大学医学部泌尿器科学教室

^{*4} 北海道大学医学部泌尿器科学教室

^{*5} 新潟大学医学部泌尿器科学教室

^{*6} 千葉大学医学部泌尿器科学教室

^{*7} 社会保険稲築病院薬局

^{*8} 大阪大学薬学部薬品製造工学教室

1) Global judgement demonstrated that CMA group was significantly improved as compared with PPC group. Same results were also obtained by grading method examination.

2) The radiological findings in urethrogram revealed that the degree of improvement in CMA group was significantly higher than that in PPC group. When examined by items, CMA group was significantly higher than PPC group in the degree of improvement both in estimation of prostatic volume by Thumann's method and elevation of bladder base.

3) Seven patients of CMA group and one of PPC complained of a decline in potency, but all of them recovered from the symptom during the period of the administration of CMA or by the 8th week after the cease of the treatment.

Judging from the above results, CMA is considered an useful drug for the conservative treatment in human benign prostatic hypertrophy.

Key Words : Chlormadinone acetate, Paraprost, Human benign prostatic hypertrophy, Examination grading method, Thumann's method

はじめに

著者ら CMA 研究会グループは chlormadinone acetate (プロスタール[®]錠 25, CMA と略す) の前立腺肥大症に対する薬効確認の目的で二重盲検試験を行ってきた。その成績はさきの報告¹⁾の如く、きわめて満足すべきもので CMA 75 mg, 12 週の経口投与により排尿障害はもちろんのこと、前立腺肥大結節縮小においても有意な効果がみられている。CMA は合成ゲスターゲン剤であり、保存的薬物療法の見地からすれば少量投与が望ましい。従って今回は臨床経験²⁾³⁾をもとにして 50 mg 投与を試みたのでその成績について報告する。

投与期間については、投与量を減じ、かつ十分な効果を期待することを考慮して 16 週に延長した。

副作用については積極的に収集することにつとめた。

対照薬は前報に記載した理由により Paraprost を採用した^{4)~9)}。

なお、CMA 研究委員会の構成は次の通りである。

委員長 志田圭三, 副委員長 近藤厚, 高井修道, 辻一郎, 佐藤昭太郎, 島崎淳, 試験計画管理者 栗谷典量, 解析計画者 米虫節夫

試験方法

1. 試験実施施設

本試験は群馬大学, 長崎大学, 横浜市立大学, 北海道大学, 新潟大学, 千葉大学およびそれらの関連施設, 計 32 施設で行われた。その施設名および担当医師名を Table 1 に示した。

2. 対象, 症例数, 試験期間, 除外基準, 脱落基準

昭和 50 年 10 月より昭和 51 年 3 月までに来院した前立腺肥大症の外来患者を対象とし 140 例を目標とした。

1) 除外基準

i) 排尿障害の訴えないもの

ii) 精神病, 神経系疾患(神経因性膀胱を含む)などの合併症を有するもの

iii) 尿道狭窄のあるもの

iv) 肝機能障害ならびに高度の腎機能障害を有

Table 1 試験施設と担当医師名

施 設 名	担 当 医 師 名
群馬大学医学部付属病院泌尿器科	伊藤 善一
国立高崎病院泌尿器科	浦野 悦郎
足利赤十字病院泌尿器科	高橋 溥朋
館林厚生病院泌尿器科	加藤 宣雄
富岡厚生病院泌尿器科	黒 沢 功
長崎大学医学部付属病院泌尿器科	斉 藤 泰・中野 信吾
長崎原爆病院泌尿器科	納 富 寿
長崎十善会病院泌尿器科	原 種 利・金 武 洋
健保諫早総合病院泌尿器科	田中 健嗣
国立佐賀病院泌尿器科	牧野邦司郎
横浜市立大学医学部付属病院泌尿器科	西村 隆一・穂坂 正彦・宮井 啓国
横浜市民病院泌尿器科	福島 修司・石塚 栄一
横浜赤十字病院泌尿器科	井上 卓治・間宮 紀治
小田原市立病院泌尿器科	吉邑 貞夫
横浜南共済病院泌尿器科	岩崎 孝史・岩 崎 皓
神奈川県立成人病センター泌尿器科	近藤猪一郎・公平 昭男
北海道大学医学部付属病院泌尿器科	広田 紀昭・松下 高暁
札幌市立病院泌尿器科	斯波 光生
斗南病院泌尿器科	大越 隆一
国立札幌病院泌尿器科	藤枝順一郎
苫小牧市立病院泌尿器科	上戸 文彦
小樽市立病院泌尿器科	川倉 宏一・丸 彰 夫
北辰病院泌尿器科	西 田 享
新潟大学医学部付属病院泌尿器科	外川八洲雄
新潟県立がんセンター泌尿器科	阿部 禮男・姉 崎 衛
新潟県立新発田病院泌尿器科	渡辺 悌三・浜路 政博
新潟市民病院泌尿器科	中 村 章
厚生連村上病院泌尿器科	中野 欣也
千葉大学医学部付属病院泌尿器科	片 山 喬
国立千葉病院泌尿器科	石川 堯夫・服部 義博
国立習志野病院泌尿器科	外間 孝雄・脇坂 正美
成田赤十字病院泌尿器科	真 鍋 溥・片海 七郎

するもの

v) 前立腺癌を合併するもの

2) 脱落基準

i) 服薬, 併用薬などにおける規約違反

ii) 本試験の目的に不適当なもの

但し, 脱落の判定は key code 開封前に委員会で決定した。

3. 試験薬剤

1) 被 験 薬: Chlormadinone acetate (以下 CMA と略す). 1錠中 chlormadinone acetate 25

mg を含有する.

2) 対照薬: Paraprost (以下 PPC と略す). 1カプセル中 l-glutamic acid 265 mg, l-alanine 100 mg, aminoacetic acid 45 mg を含有する.

両薬剤の剤型が異なるため, 各薬剤ごとに placebo (乳糖) をそれぞれ作製した.

識別不能性については官能検査により, 製剤学的には含量, 崩壊および溶出試験などを行った結果, 両薬剤とも二重盲検試験に適合することを確認した.

4. 投与法と割り付け方法

1) 被験薬群 (CMA 群): CMA 2錠, PPC-placebo 6カプセル

2) 対照薬群 (PPC 群): PPC 6カプセル, CMA-placebo 2錠

いずれかを1日量とし食後3回に分服させた。包装は1回分(錠剤1とカプセル2→朝夕分, カプセル2→昼分)ずつヒートシールし, 16週分を1セットとして順次投薬した。

割り付けは栗谷が乱数表を用いて無作為に行い, その割り付け表を保管した。

5. 併用薬, 基礎療法

前報¹⁾に準じて行ったが, その要約を以下に示す。

1) 急性尿閉症に対しては導尿, 抗炎症剤, 抗生物質などで処置し症状が緩解してから1~2週後に本試験を開始する。

2) 尿路感染が存在する場合, Urocydal 投与はさしつかえない。また, 抗生物質の投与が必要な場合は AB penicillin の投与にとどめる。

3) 自律神経系薬剤, 性ホルモン剤, 副腎皮質ステロイド, 抗 aldosterone 剤は投与しない。

4) 合併症を併発し他の療法を施行する場合はその旨記載する。

6. 治療期間および評価時期

1) 治療期間は16週間とした。

2) 評価時期は投与前, 投与開始4, 8, 12および16週後とした。各評価項目とそのスケジュールは Table 2 に示した。

7. 追跡調査

16週の試験終了後, 担当医師の判断により可能な症例について key code 開封(51年12月5日)まで追跡調査を行った。この間の投薬は本試験と同様の形式で placebo 投与を行うことを原則とした。

Table 2 評価スケジュール

		前	4週	8週	12週	16週	51年 10~ 12月
問 診	夜間尿回数	◎	◎	◎	◎	◎	○
	排尿困難	◎	◎	◎	◎	◎	○
	残尿感	◎	◎	◎	◎	◎	○
残尿量計測		◎	◎	◎	◎	◎	○
直腸内触診		◎	◎	◎	◎	◎	○
尿道レ線像		◎				◎	○
臨床検査		◎				◎	○
自覚的副作用		◎	◎	◎	◎	◎	○

◎: 必ず施行する

○: 出来るだけ施行するのが望ましい

8. 評価判定基準

1) 調査表

各評価項目は Fig. 1 に示す調査用紙に記載した。

2) 総合判定

尿道レ線像所見を除く評価項目すべてを考慮に入れて, 委員長が症例ごとに, 著明改善(1), 中等度改善(2), 軽度改善(3), 不変(4)および増悪(5)の5段階で総合判定(global judgement, 以下 GJ と略す)を行った。なお, GJ のうち著明改善と中等度改善を改善とし, その実症例に対する比率を改善率と定義した。

3) 評点

各評価項目の評点化¹⁰⁾は Table 3 に従った。

9. 臨床検査および副作用観察

臨床検査項目として血液生化学検査(BUN, GOT, GPT, ZTT, Al-P, 血漿総コレステロール, 総蛋白, Na⁺, K⁺, Cl⁻)および血液一般検査(赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量)を投与前, 16週後と追跡調査時に測定した。一部の症例については尿糖, 血中 cortisol 測定, rapid ACTH test および心電図検査を行った。

副作用については積極的に担当医師が収集した。

Fig. 1 調査表.

【 排尿障害様相の記載について】

- イ. 夜間尿回数： ○回又は○～○回と記入する。
ロ. 排尿困難： 患者の陳述に基づき4段階に分けて記載する。
例えば次の如くである。

ⅰ) 排尿スタートの遅れ

- 4：2分以上
3：1分以上2分未満
2：20秒以上1分未満
1：20秒未満

ⅱ) 排尿時間の延長

- 4：4分以上
3：2分以上4分未満
2：1分以上2分未満
1：1分未満

ⅲ) 排尿時のいきみ

- 4：常にひどくいきまないと出ない
3：相当にいきまないと出にくいときがある
2：時々意識していきむことがある
1：いきみを意識していない

Ⅳ) 尿線の勢いの低下

- 4：殆んど尿線をなす尿源下の状態
3：一応尿線をなすも弧を描かない状態
2：尿線が十分弧を描かない状態
1：正常

以上は一応の基準にすぎないが、残尿感を含め、患者の訴えをそのまま4段階に分けて記入する。

【 副作用項目記入について】

- 1) 自覚的副作用欄：該当する番号を記入する。その他あれば記入する。
2) EKG：実測の有無を番号で記入する。/…有、2…無
3) 血液生化学：EKGからC₀までは必ず測定する。赤血球数以後はできるかぎり測定する。
尚、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血中LH・FSH、テストステロン・コリゾール：投与前・後共各2回へバリン血6mlづつ採血分離した血清を凍結保存のこと。
4) ACTH30分値：投与前16週時点で前項に依り採血、ホルモン測定を行なってこれを対照とし、コトリゾン0.25mg筋注投与を行なう。投与30分後にバリン血2ml採血分離し、凍結保存のこと。
5) 尿道造影方法】

- 1) 残尿を排除了後カテーテルを通じ膀胱内に空気100mlを送入し(入れなくても可)、カテーテル抜去後、仰臥位にて造影剤(30～40ml)を注入し尿道造影を行なう(中心は恥骨上縁とする)。
2) 傾斜角度を45°とした補助台を用い尿道造影を行なう。
その場合、左右いづれを下にしてもよいが施設で統一すること。

前立腺肥大症カルテ

ふりがな 患者氏名：				年齢：	才
病院名：					
主治医名：					
初診：	年	月	日	病歴番号：	外来 入院
現病歴：	年 月 以来排尿困難、尿閉の既往…無・有(回/年間)				
投薬日	月	日	治療前の尿閉緩解に対する処置の有・無		
第1回	/	/	処置法		
第2回	/	/	期間	年 月 日より	
第3回	/	/	年 月 日まで	その内容：	
第4回	/	/			
第5回	/	/			
第6回	/	/			
第7回	/	/			
第8回	/	/			
	/	/	体型：	1.肥満 2.普通 3.やせ	
	/	/	薬剤番号：		

DN	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	9)	10)	11)	12)	13)	14)	15)	16)	17)	18)	19)	20)	21)	22)	23)	24)	25)	26)	27)	28)	29)	30)	31)	32)	33)	34)	35)	36)	37)
患者氏名																																					
経 過																																					
10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62	64	66	68	70	72	74	76	78	80		
前 2																																					
4																																					
週 3																																					
8																																					
週 4																																					
12																																					
週 5																																					
16																																					
週 6																																					
追 進																																					
14																																					
16																																					
18																																					
20																																					
22																																					
24																																					
26																																					
28																																					
30																																					
32																																					
34																																					
36																																					
38																																					
40																																					
42																																					
44																																					
46																																					
48																																					
50																																					
52																																					
54																																					
56																																					
58																																					
60																																					
62																																					
64																																					
66																																					
68																																					
70																																					
72																																					
74																																					
76																																					
78																																					
80																																					
82																																					
84																																					
86																																					
88																																					
90																																					
92																																					
94																																					
96																																					
98																																					
100																																					
102																																					
104																																					
106																																					
108																																					
110																																					
112																																					
114																																					
116																																					
118																																					
120																																					
122																																					
124																																					
126																																					
128																																					
130																																					
132																																					
134																																					
136																																					
138																																					
140																																					
142																																					
144																																					
146																																					
148																																					
150																																					
152																																					
154																																					
156																																					
158																																					
160																																					
162																																					
164																																					
166																																					
168																																					
170																																					
172																																					
174																																					
176																																					
178																																					
180																																					
182																																					
184																																					
186																																					
188																																					
190																																					
192																																					
194																																					
196																																					
198																																					
200																																					
202																																					
204																																					
206																																					
208																																					
210																																					
212																																					
214																																					
216																																					
218																																					
220																																					
222																																					
224																																					
226																																					
228																																					
230																																					
232																																					
234																																					
236																																					
238																																					
240																																					
242																																					
244																																					
246																																					
248																																					
250																																					
252																																					
254																																					
256																																					
258																																					
260																																					
262																																					
264																																					
266																																					
268																																					
270																																					
272																																					
274																																					
276																																					
278																																					
280																																					
282																																					
284																																					
286																																					
288																																					
290																																					
292																																					
294																																					
296																																					
298																																					
300																																					
302																																					
304																																					
306																																					
308																																					
310																																					
312																																					
314																																					
316																																					
318																																					
320																																					
322																																					
324																																					
326																																					
328																																					
330																																					
332																																					
334																																					
336																																					
338																																					
340																																					
342																																					
344																																					
346																																					
348																																					
350																																					
352																																					
354																																					
356																																					
358																																					
360																																					
362																																					
364																																					
366																																					
368																																					
370																																					
372																																					
374																																					
376																																					
378																																					
380																																					
382																																					
384																																					
386																																					
388																																					
390																																					
392																																					
394																																					
396																																					
398																																					
400																																					
402																																					
404																																					
406																																					
408																																					
410																																					
412																																					
414																																					
416																																					
418																																					
420																																					
422																																					
424																																					
426																																					
428																																					
430																																					
432																																					
434																																					
436																																					
438																																					
440																																					
442																																					
444																																					
446																																					
448																																					
450																																					
452																																					
454																																					
456																																					
458																																					
460																																					
462																																					
464																																					
466																																					
468																																					
470																																					
472																																					
474																																					
476																																					
478																																					
480																																					
482																																					
484																																					
486																																					
488																																					
490																																					
492																																					
494																																					
496																																					
498																																					
500																																					
502																																					
504																																					
506																																					
508																																					
510																																					
512																																					
514																																					
516																																					
518																																					
520																																					
522																																					
524																																					
526																																					
528																																					
530																																					
532																																					
534																																					
536																																					
538																																					
540																																					
542																																					
544																																					
546																																					
548																																					
550																																					
552																																					
554																																					
556																																					
558																																					
560																																					
562																																					
564																																					
566																																					
568																																					
570																																					
572																																					
574																																					
576																																					
578																																					
580																																					
582																																					
584																																					
586																																					
588																																					
590																																					
592																																					
594																																					
596																																					
598																																					
600																																					
602																																					
604																																					
606																																					
608																																					
610																																					
612																																					
614																																					
616																																					
618																																					
620																																					
622																																					
624																																					
626																																					
628																																					
630																																					
632																																					
634																																					
636																																					
638																																					
640																																					
642																																					
644																																					
646																																					
648																																					
650																																					
652																																					
654																																					
656																																					
658																																					
660																																					
662																																					
664																																					
666																																					
668																																					
670																																					
672																																					
674																																					
676																																					
678																																					
680																																					
682																																					
684																																					
686																																					
688																																					
690																																					
692																																					
694																																					
696																																					
698																																					
700																																					
702																																					
704																																					
706																																					
708																																					
710																																					
712																																					
714																																					
716																																					
718																																					
720																																					
722																																					
724																																					
726																																					
728																																					
730																																					
732																																					
734																																					
736																																					
738																																					
740																																					
742																																					
744																																					
746																																					
748																																					
750																																					
752																																					
754																																					
756																																					
758																																					
760																																					
762																																					
764																																					
766																																					
768																																					
770																																					
772																																					
774																																					
776																																					
778																																					
780																																					
782																																					
784																																					
786																																					
788																																					
790																																					
792																																					
794																																					
796																																					
798																																					
800																																					
802																																					
804																																					
806																																					
808																																					
810																																					
812																																					
814																																					
816																																					
818																																					
820																																					
822																																					
824																																					
826																																					
828																																					
830																																					
832																																					
834																																					
836																																					
838																																					
840																																					
842																																					
844																																					
846																																					
848																																					
850																																					
852																																					
854																																					
856																																					
858																																					
860																																					
862																																					
864																																					
866																																					
868																																					
870																																					
872																																					
874																																					
876																																					
878																																					
880																																					
882																																					
884																																					
886																																					
888																																					
890																																					
892																																					
894																																					
896																																					
898																																					
900																																					
902																																					
904																																					
906																																					
908																																					
910																																					
912																																					
914																																					
916																																					
918																																					
920																																					
922																																					
924																																					
926																																					
928																																					
930																																					

Table 3 評価項目の評点化法

		状態評点 *1				状態評点				改善度評点 *1	
夜間尿回数	0～1回未満	0	残尿感	素点 1	0	触診	不変・悪化 1 段階縮小 2 段階縮小	0			
	1回以上3回未満	2		2	3			5			
	3回以上5回未満	4		3	5			15			
	5回以上7回未満	6		4	6						
	7回以上	8									
排尿困難度	素点 *2 4	0	残尿量	5ml以下	0	*3 尿道線像	膀胱底挙上	悪化	-10		
	5	8		6～10	2			不変	0		
	6	13		11～15	4			軽度の改善	10		
	7	16		16～20	6			明らかな改善	15		
	8	19		21～25	8						
	9	21		26～30	10		腺尿道変前形成像	不変	0		
	10	23		31～40	12			軽度の改善	10		
	11	25		41～55	14			明らかな改善	15		
	12	27		56～70	16						
	13	29		71～90	18			*4 計測容量	変化率10%未満	0	
	14	30		91～120	20		10～25%未満		5		
	15	31		121～155	22		25～50%未満		10		
	16	32		156 ml以上	24		50%以上		15		

* 1 状態評点の投与前から投与後を減じたものを評点とし、改善度評点はそれ自体で評点とする。

* 2 排尿困難度の素点は排尿スタートの遅れ、排尿時間の延長、排尿時のいきみ、尿線の勢いの低下の4項目の合計である。なお、上記4項目と残尿感の次の4段階に評価し素点とした。
なし……1、軽度……2、中等度……3、高度……4

* 3 尿道線像は投与前後で正面像と斜位像を併せて検討し、改善度は志田が判定した。

* 4 ターマン計測容量変化率の算出 $(S - E) / (S - 10) \times 100 (\%)$
S: 投与前の容量 (cm³) E: 投与後の容量 (cm³)

10. 解析方法

名義尺度で得られた項目は分割表をつくり χ^2 検定(但し、 2×2 および 2×3 分割表に関しては、Fisherの直接確率計算法)により、順序尺度で得られた項目は主としてWilcoxonの1標本検定法および2標本検定法により検定を行った。計量値で得られた項目はStudentのt検定または順序データに変換の後、Wilcoxonの2標本検定により行い、また計数データによる改善率および累積改善率の信頼度95%の区間推定は逆正弦変換法により行った。

本報における過誤率は第一種の過誤 $\alpha=0.10$ 、第二種の過誤 $\beta=0.20$ とした。

試験成績

1. 症例の採択

投薬の行われた症例のうち除外例を除いた総症例数は121例であったが、key code 開封に先立ち委員会が各症例の調査表を検討して脱落症例を決定した。脱落症例は24例でその脱落理由および脱落時期をTable 4に示した。従って効果判定のため解析に用いた実症例数は97例であった。Table 5に示す如くCMA群、PPC群間に症例の片寄り認められなかった。

2. 背景因子の検討

1) 患者特性

年齢、尿閉既往の有無、試験開始時尿閉の有無、stage、体型および体重について両群間に有意な片

Table 4 脱落症例一覧表

群	薬剤番号	脱落時期	脱落理由
C	101	12週	症状改善のため
	114	8	無症状ながらGOT・GPT上昇のため投与中止
	301	4	投薬ミスのため
	327	12	無効のため
	425	4	不明
M	506	8	不明
	527	4	症状軽減のため
	613	4	高血圧のため来院不能（電話にて確認）
	616	12	心悸亢進，浮腫のため他院に入院
	623	8	不明
A	628	4	症状軽減のため（電話にて確認）
	629	4	症状軽減のため（電話にて確認）
	632	12	症状改善のため
P	107	12	症状改善認めず（電話呼び出しに 응 ぜ ず）
	314	4	不明
	326	8	右足にむくみのため投与中止
	328	8	不明
	410	4	発熱後不参
P	421	8	無効のため
	426	13	無効のため前立腺摘出術施行
C	446	4	無効のためTURP施行
	507	4	尿閉のため前立腺摘出術施行
	529	4	胃癌手術のため投与中止
	630	4	症状軽減のため

Table 5 実症例・脱落例

群	脱落例	実症例	総症例
CMA	13	48	61
PPC	11	49	60

P₀(Fisher)=0.820

注) 以下の諸表における検定結果は
次の記号により表示する。

**: 1%の危険率で有意差あり

*: 5%の危険率で有意差あり

△: 10%の危険率で有意差あり

無印: 有意差なし (P>0.10)

寄りにはなかった (Table 6).

2) 投与前値

評価項目いずれにおいても投与前値について両群間に有意な片寄りにはなかった (Table 7).

3) 合併症および併用薬

合併症は Table 8 に示す如く CMA 群に 7 例,

PPC 群に 4 例みられた。疾患別にみると心疾患が CMA 群に有意に多く (P₀=0.056) 含まれていた他は特に大きな差異はなかった (P₀=0.356).

併用薬の使用は Table 9 に示す如く CMA 群 6 例, PPC 群 9 例であったが委員会が詳細に検討した結果いずれも脱落とはしなかった。

3. 治療効果

背景因子の項目で検討した結果、両群は同一母集団からの無作為抽出であると判断し以下の解析を行った。

1) 総合判定

GJ についての両群比較を行った結果, CMA 群が PPC 群より有意に大きい改善を示した (Table 10).

2) 評点

両群の評点は, Fig. 2 に示す如く治療経過の進

Table 6 患者特性

群		CMA	PPC	計	検 定
年 齢 分 布	59歳以下	5	2	7	Wilcoxon(2) $U_0=0.528$ $\chi_0^2=6.419$
	60～69	20	30	50	
	70～79	20	12	32	
	80～89	3	4	7	
	90以上	0	1	1	
	平均年齢±S.D.	68.90±7.02	68.69±7.21		
尿閉既往の有無	計	48	49	97	$P_0(\text{Fisher})$ =0.351
	有	11	11	22	
	無	37	38	75	
試験開始時 尿閉の有無	計	48	49	97	$P_0(\text{Fisher})$ =0.356
	有	7	4	11	
	無	41	45	86	
Stage 分類	計	48	49	97	$P_0(\text{Fisher})$ =0.413
	1	18	23	41	
	2	29	26	55	
	3	1	0	1	
体 型	計	48	49	97	$P_0(\text{Fisher})$ =0.880
	肥 満	8	9	17	
	普 通	29	31	60	
	や せ	11	9	20	
体 重 (kg)	平均体重±S.D.	56.14±7.73	56.02±9.04		$t_0=0.070$

Table 7 各評価項目の投与前値における
CMA 群と PPC 群の両群比較

項 目	検 定 (U_0)
夜 間 尿 回 数	0.687
排尿スタートの遅れ	0.296
排尿時間の延長	0.095
排尿時のいきみ	0.426
尿線の勢いの低下	0.777
残 尿 感	0.523
残 尿 量	1.234
直 腸 内 触 診	1.188
ターマン計測容量	0.644

Table 8 合 併 症

群	薬剤番号	合 併 症
C	108	狭 心 症
	325	副 睪 丸 炎
	401	心 筋 硬 塞
M	414	左 陰 の う 水 瘤
	422	膀 胱 憩 室
	423	心 筋 障 害
A	439	冠 硬 化
P P C	304	糖 尿 病
	323	脳 軟 化 症
	505	膀胱炎・副睪丸炎
	610	高 血 圧 症

行とともに有意に増加した。投与終了時点(16週)での評点を両群比較すると有意に CMA 群が高かった。

3) 尿道レ線像所見

膀胱底挙上, 尿道前立腺部変形およびターマン計測容量¹¹⁾(前立腺の大きさ)の3項目すべての評

価ができた症例は CMA 群 21 例, PPC 群 25 例であった。尿道レ線像 3 項目の評点を次の三通りで集計した。

(イ) 膀胱底挙上+尿道前立腺部変形+ターマン計測容量

(ロ) 膀胱底挙上+ターマン計測容量

(ハ) ターマン計測容量

CMA 群と PPC 群の両群比較を行ったところ

(イ) および (ロ) で有意な差を認めた (Table 11)。

尿道レ線像評点を含めた全評点については Table 12 の如くになり、どの評点法においても両群間に有意な差がみられた。

4) 各評価項目に対する効果

各評価項目について投与前後の比較を行った結果、両群共すべての項目において改善が認められた。

Table 9 併用薬

群	薬到番号	併用薬
CMA	105	Cold medicine
	409	Wyvital・Sulfamethizole
	427	Keflex・Sulfamethizole・Wyvital
	437	Solven
	439	Persantin
	508	Urocydal
PPC	115	Polaramine
	312	Keflex・Sulfamethizole
	331	Urocydal
	428	Sulfamethizole・Baktar
	505	Pasetocin・Proctase・Primperan・Cepol・Wintomylon
	528	Solven
C	610	Aspara K・Wintomylon
	614	Urocydal
	615	Urocydal・Vibramycin

さらに両群比較を行ったところ夜間尿回数、排尿時のいきみで PPC 群の方が CMA 群より高い改善傾向 (－) を示した以外は、CMA 群の方が PPC 群より改善度が高い傾向 (+) にあった (Table 13)。

4. 副作用

1) 臨床検査および心電図検査所見

肝機能検査では CMA 群の 1 例 (薬剤番号 114) に投与開始 8 週で AI-P, ZTT, TTT, 黄疸指数は正常であったが GOT, GPT の上昇をみたので投薬を中止し治療を行った。本例は 6 週後の検査では正常に復した。

その他の症例では血液生化学検査および血液一般検査において特に異常所見はみられなかった。

12 例に行われた血中 cortisol 測定, ACTH test はいずれも正常範囲内の動きであった。

CMA 群 25 例, PPC 群 22 例に尿糖検査が行われたが投与前後で変動は認められなかった。

CMA 群 15 例, PPC 群 17 例に心電図検査が行われたが、投与前後を通じて大きな変動を示した

Fig. 2 評点の経時的推移。

Table 10 総合判定

群	著 改	明 善	中 等 度 善	軽 改	度 善	不 変	増 悪	計	検 定	改善率 (%)	検 定
CMA	13		19	10	6	0		48	$U_0=2.478^*$	66.67	$P_0(\text{Fisher})$
PPC	7		16	10	12	4		49	$P_0=0.013^*$	46.94	$=0.066^\Delta$

Table 11 尿道レ線像の評点

群		(イ)	(ロ)	(ハ)
CMA (n=21)		14.52 ±10.71	11.67 ±9.13	6.19 ±5.46
P P C (n=25)		8.20 ±11.35	5.00 ±10.80	3.40 ±6.57
検 定	F ₀	1.123	1.399	1.448
	t ₀	1.930 [△]	2.237*	1.548

(mean±S.D.)

(mean $\pm$ S.D.)

Table 12 尿道レ線像を含めた全評点

群		(イ)	(ロ)	(ハ)
CMA (n=21)		39.76 ±16.27	36.91 ±14.69	31.43 ±13.21
PPC (n=25)		26.04 ±22.40	22.64 ±22.32	21.04 ±18.90
検 定	F ₀	1.895	2.308	2.047
	t ₀	2.335*	2.506*	2.120*

(mean±S.D.)

(mean $\pm$ S.D.)

Table 13 各評価項目に対する両薬剤の効果

<div> <div></div> <div>群</div> </div>	<div> <div>投与前後の比較</div> <div>Wilcoxon(1)*¹</div> </div>		両群比較
	CMA	P P C	Wilcoxon(2)* ²
夜間尿回数	3.451**	4.785**	-1.514
排尿スタートの遅れ	5.082**	4.825**	+0.129
排尿時間の延長	5.267**	4.848**	+0.627
排尿時のいきみ	4.641**	4.696**	-0.055
尿線の勢いの低下	5.599**	4.712**	+1.516
排尿困難度(素点)	5.796**	5.326**	+0.797
残尿感	4.966**	4.175**	+1.284
残尿量	5.728**	2.797**	+2.545*
直腸内触診	5.025**	4.218**	+2.046*
ターマン計測容量	3.723**	3.361**	+2.146*
膀胱底挙上	3.854**	2.432*	+1.953 [△]
尿道前立腺部変形	3.381**	2.747**	+0.940

表中の値は統計量 U_0 である.

※ 1 : 投与前後の比較の判定の“有意”は全て改善であった.

※ 2 : 両群比較の+はCMA群の方がP P C
群より優位

両群比較の一はPPC群の方がCMA群より優位

Table 14 副作用発現症例一覧表

1) 実症例

群	薬剤 番号	発現時期(週)	副作用症状	回復時期
C M A	308	4～8	ポテンツ低下	投与中12週時
	318	4～16	ポテンツ低下	終了 3 週後
	403	4	胃部不快感	一 過 性
	422	4	胃部不快感	一 過 性
	〃	8～16	ポテンツ低下	終了 8 週後
	437	4～8	便 秘	投与中12週時
	502	12	ポテンツ低下	一 過 性
	518	8～16	ポテンツ低下	終了 8 週後
P P C	519	8～16	ポテンツ低下	終了 4 週後
	525	8～16	ポテンツ低下	終了 4 週後
	115	4～16	そうよう感	終了 4 週後
	315	8	便 秘	一 過 性
	416	4～16	そうよう感	終了 4 週後
	〃	4～16	ポテンツ低下	終了 4 週後
	429	8～16	そうよう感	終了 2 週後
	〃	16	頭 痛	終了 2 週後
P C	504	12	便 秘	一 過 性
	505	4	浮 腫 感	一 過 性
	523	12	腹 痛	一 過 性
	604	4	胃部不快感	一 過 性
	620	8	右 眼 痛	一 過 性
	〃	8～12	頭 痛	投与中16週時
	〃	12～16	腰 痛	終了 2 週後

2) 脱落例

群	薬剤 番号	発現時期(週)	副作用症状	備 考
C M A	114	8	GOT, GPT 上昇	投与中止 6 週 後回復
	613	4	便 秘	
	616	12	心悸亢進・浮腫	
P P C	326	8	右足にむくみ	
	410	4	全身そうよう感・ 胃障害(疼痛)・ 発熱	

ものはなかった。

2) 副作用觀察

実症例のうち CMA 群に 9 例, PPC 群に 9 例副作用の訴えがみられたが, 両群間の副作用発現率

Table 15 全副作用

群	あり	なし	計	発現率(%)	検 定
CMA	9	39	48	18.76(9.10~30.89)	$P_0(\text{Fisher})$ =1.000
PPC	9	40	49	18.37(8.90~30.30)	

Table 16 ポテンツ低下

群	あり	なし	計	発現率(%)	検 定
CMA	7	41	48	14.58(6.14~25.84)	$P_0(\text{Fisher})$ =0.061 [△]
PPC	1	48	49	2.04(0.00~ 7.82)	

Table 17 有用性

群	あり	わからない	なし	計	検 定
CMA	27	21	0	48	$P_0(\text{Fisher})$ =0.839
PPC	26	23	0	49	

Table 18 追跡可能症例分類

群	追 跡 可能例	プラセ ボ投与	各種薬 剤投与	無投与	評点 可能	評点 不能
CMA	39	12	17	10	37	2
PPC	35	10	18	7	29	6
計	74	22	35	17	66	8

Table 19 追跡調査の評点

群	-6 ≥	-5~-1	0	1~5	6 ≤	計	検 定
CMA	8	5	9	10	5	37	$U_0=1.493$
PPC	12	4	5	4	4	29	

Table 20 追跡調査の尿道レ線像評点

群	-5 ≥	0	5 ≤	計	検 定
CMA	1	5	2	8	$U_0=1.801^{\Delta}$ $P_0(\text{Fisher})$ =0.075 [△]
PPC	5	1	1	7	

に有意な差はなかった (Table 14, 15). いずれの副作用も投与中あるいは投与終了 8 週以内に消失した。

脱落例では CMA 群に 3 例, PPC 群に 2 例みられた。

なお, 項目別にみるとポテンツ低下が CMA 群に 7 例, PPC 群に 1 例みられ, 実症例に占める割合は CMA 群の方が有意に高かった (Table 16)。

5. 個々の症例の有用性

個々の症例について担当医師が試験薬剤に対する有用性を判定したが, Table 17 に示す如く両群間に有意差は認められなかった。

6. 追跡調査

実症例 97 例中追跡調査を行えた症例は 74 例 (76.3%) で, その内訳を Table 18 に示した. 評点化 (16 週からの変化) の可能な症例は 66 例で, その評点を 2 × 5 分割表にまとめると Table 19 の如く両群間に有意な差は認められなかった. 尿道レ線像所見の評点化可能症例は 15 例で, その評点を 2 × 3 分割表にまとめると Table 20 の如く両群間に有意差が認められ, CMA 群の方が不変ないし改善 (評点 0 以上) 例が多かった。

考 察

1. 症例数の設計

被験薬の1日投与量を75 mg から50 mg に減量し、一方投与期間を12週から16週に延長していることなどを考慮し、前報と同様に被験薬による改善率を約70%，対照薬は約50%と仮定し、 $\alpha=0.10$, $\beta=0.20$ として症例数の設計を行った。

改善率による症例数の設計では、実症例として各群73例合計146例必要であるが、GJ(5段階評価)や評点を用いた両群間の差の検定を中心に解析を行うので、検出力の差などを考慮して総症例数として140例を目標とした。

2. 薬剤の予想

担当医師が行った薬剤の予想の当否は Table 21 に示す如く有意でなく、blindness が保たれた

Table 21 薬剤の予想

群	CMA と思う	わから ない	P P C と思う	計	検 定
CMA	14	27	7	48	$P_0(\text{Fisher})$ =0.340
P P C	8	33	8	49	

と考えられる。

3. 治療効果

1) 評点の経時的推移

Fig. 2 に示した如く PPC 群における評点は投与8週ではほぼピークに達している。一方、CMA 群では16週までなお上昇傾向にあるが、12週から16週までの上昇傾向は緩徐であり、このことはCMA 群の効果がほぼピークに近く、本試験の投与期間の妥当性を裏付けているものと考えられる。

2) 総合判定と評点との関係

先に報告した評点化方法¹⁰⁾により求めた評点を GJ 別に集計すると Table 22 の如く、同一 GJ では CMA 群と PPC 群との平均点間に有意な差はなかった。GJ と評点との相関係数は CMA 群では $r=-0.848$, PPC 群では $r=-0.910$ で、両群共きわめて高い相関を示した。すなわち、評点化の方法と GJ の判定基準がほぼ同じであったと判断される。

3) 総合判定と尿道レ線像との関係

レ線像を除いた評価項目により判定した GJ とレ線像の評点(3項目の合計点)の関係をみるた

Table 22 総合判定(GJ)と評点との関係

群	CMA	P P C	検 定	
G J	mean $\pm$ S.D.(n)	mean $\pm$ S.D.(n)	F_0	t_0
1	39.85 $\pm$ 11.20 (13)	45.29 $\pm$ 8.83 (7)	1.611	1.108
2	26.11 $\pm$ 5.78 (19)	25.63 $\pm$ 3.83 (16)	2.281	0.284
3	15.80 $\pm$ 3.82 (10)	13.00 $\pm$ 4.71 (10)	1.520	1.459
4	3.67 $\pm$ 7.61 (6)	8.08 $\pm$ 6.19 (12)	2.208	1.596
5	(0)	-13.50 $\pm$ 9.29 (4)		
計	24.88 $\pm$ 13.80 (48)	18.37 $\pm$ 16.52 (49)	1.433	2.103*

Table 23 総合判定(GJ)と尿道レ線像

群	レ線像				合計	検 定	レ線像改善率(%)
	GJ						
	+	+	-	-			
	+	-	+	-			
CMA	13	4	3	1	21	U ₀ =2.544*	80.95 (61.88~94.45)
P P C	7	7	2	9	25	(χ ₀ ² =8.93*)	56.00 (36.58~74.51)

め、GJ を改善（+）および非改善（-）に、レ線像評点を5以上と0以下に分け計4グループに分類集計した（Table 23）。前立腺肥大症に対する治療効果を判定する時にはレ線像の改善の方がより客観的であると考え、Table 23 に示す順序が存在すると仮定して検定を行ったところ、両群間には有意な差がみられ、CMA 群の方がレ線像、GJ とも PPC 群に比較して改善度が高いことを認めた。

レ線像の改善率を求めると、CMA 群は 80.95（61.88～94.45）％、PPC 群は 56.00（36.58～74.51）％であったが CMA の効果は志田ら²⁾の研究結果からも予想されたものである。

4) 尿道レ線像の評価項目

レ線像評価3項目のうち、尿道前立腺部変形は病状の悪化の場合にも起こりうることもあるので、残り2項目およびターマン計測容量のみについても同様の検討を行った。その結果は Table 11 および 12 に示す如く、いずれの方法においても CMA 群の方が PPC 群より改善度の高いことを示している。ターマン計測容量のほか膀胱底挙上、尿道前立腺部変形のみについても同様の集計を行ったところ Table 13 の如く、膀胱底挙上は CMA 群の方が PPC 群よりも有意に改善しているが、尿道前立腺部変形では両群間に有意な差はみられなかった。この結果は前報の結果とよく一致しており、志田ら²⁾、近藤ら³⁾の述べている CMA の作用機作との関係で興味ある問題である。

4. 副作用

試験期間中に発生した副作用の発生頻度は両薬剤とも約 20％であるが、参考のため前報¹⁾の発生頻度を調べると、CMA 群約 10％（31 例中 3 例）、PPC 群約 3％（29 例中 1 例）であった。CMA の投与量は前報より減量し、PPC の場合は同量であるにもかかわらず、両群共に前報との副作用発生頻度にかかなりの差が認められた。このことは前報の場合単に患者の訴えを記録したのに対し、本報では積極的に収集したことによる結果と思われる。なお、投与期間について検討してみると、本

報では前報の 12 週より 4 週間延長しているにもかかわらず、この間の副作用の発生は CMA 群になく PPC 群に 1 例のみであり、投与期間延長が副作用発生頻度に影響しているとは考えられなかった。

今回の試験では CMA 群にポテンツ低下が 7 例みられたが、いずれも投与期間中に回復するかあるいは試験終了後 8 週までに回復をみている。一方 PPC 群では 1 例にみられたが試験終了 4 週で回復をみている。

臨床検査所見では CMA 群で 1 例に肝機能検査で異常をみたが、伊藤らの報告¹²⁾によれば、CMA 100 mg の最長 5 年にわたる長期投与で、また片山らの報告¹³⁾でも最長 3 年 10 カ月投与でいずれも肝機能障害発生例はみられていない。

5. 追跡調査

16 週間にわたる試験期間終了後も key code の開封を行わず、最低 4 週、最高 38 週（平均 27.6 週）に及ぶ追跡調査を行った。

高齢者を対象とする試験にもかかわらず実症例中追跡しえた症例は 74 例（76.3％）であった。尿道レ線像所見を得た症例は 15 例の少数ではあったが、有意差が認められたことは CMA の carry over effect と思われ興味ある知見であった。

6. 有用性

以上のことより、CMA は有効性、安全性の両面からみて前立腺肥大症の保存的薬物療法の薬剤として有用と思われる。

ま と め

Chlormadinone acetate（プロスタール[®]錠 25, CMA）の前立腺肥大症に対する臨床効果の検討を投与量 1 日 50 mg、投与期間 16 週、対照薬に Paraprost (PPC) を用いた二重盲検法により行い次の結果を得た。

1) 総合判定において CMA 群は PPC 群より有意に優れており、評点化法による検定においても同様の結果であった。

2) 尿道レ線像所見において CMA 群の改善度は PPC 群より有意に高く、項目別にみるとターマン計測容量ならびに膀胱底挙上の改善度で CMA 群の方が PPC 群に比べて有意に高かった。

3) 副作用としてはポテンツ低下が CMA 群に 7 例, PPC 群に 1 例発生したが、いずれも投与期間中に回復するかあるいは投与終了後 8 週までに回復をみた。

以上の結果から、CMA は前立腺肥大症の保存的薬物療法の薬剤として有用と思われる。

謝辞：心電図所見について詳細に検討して戴いた都立府中病院津田淳一博士に謝意を表する。また、解析に際し協力を得た社会保険稲築病院大谷靖世学士に感謝する。

文 献

- 1) 志田圭三, 近藤厚, 高井修道ほか：前立腺肥大症に対する Chlormadinone acetate (CMA) の治療効果. 臨床薬理, 8 : 3-16 (1977).
- 2) 志田圭三, 島崎淳, 浦野悦郎ほか：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 3 編 合成ゲスターゲン剤の抗アンドロゲン効果 (付) Chlormadinone acetate による前立腺肥大症治療. 日泌会誌, 63 : 109-128 (1972).
- 3) 近藤厚, 斉藤泰：前立腺肥大症および癌のゲスターゲン療法. 西日本泌尿器科, 36 : 730-739 (1974).
- 4) 志賀弘司：前立腺肥大症に対する Amino 酸治療. 泌紀, 14 : 625-632 (1968).
- 5) 島谷政佑, 杉浦式：前立腺肥大症に対する PPC の治験. 泌紀, 16 : 231-236 (1970).
- 6) 水本龍助, 身吉隆雄, 吉田桂一：前立腺肥大症に対するパラプロストの臨床的效果. 診療, 23 : 1530-1533 (1970).
- 7) 中村恒雄, 西正夫：Double blind test による Paraprost (L-グルタミン酸, L-アラニン, アミノ醋酸配合剤) の前立腺疾患に対する効果. 西日本泌尿器科, 32 : 569-575 (1970).
- 8) 中野博, 広本宣彦, 仁平寛己ほか：前立腺肥大症に対する Eviprostat の臨床効果について. 泌紀, 21 : 433-452 (1975).
- 9) 佐々木進, 前川正信, 岸本武利ほか：前立腺肥大症に対する Eviprostat の効果——二重盲検による検討——. 西日本泌尿器科, 37 : 647-660 (1975).
- 10) 米虫節夫, 栗谷典量：前立腺肥大症における保存的薬物療法の評価方法. 臨床薬理, 8 : 91-93 (1977).
- 11) Thumann, R. C. : Estimation of the weight of the hyperplastic prostate from the cystourethrogram. Am. J. Roentgenol., 65 : 593-595 (1951).
- 12) 伊藤善一, 山中英寿, 黒沢功ほか：前立腺癌における酢酸クロルマジノン治療. ホルモンと臨床, 25 : 43-47 (1977).
- 13) 片山喬, 島崎淳：前立腺癌患者に対する Chlormadinone acetate 療法の肝機能および血清総コレステロール, トリグリセリドに及ぼす影響について. ホルモンと臨床, 25 : 411-414 (1977).