

デュタステリドと $\alpha 1$ 遮断薬併用療法中の LUTS/BPH 患者における $\alpha 1$ 遮断薬中止後の臨床経過

渡邊 成樹, 和田 直樹, 北 雅史
堀 淳一, 玉木 岳, 柿崎 秀宏
旭川医科大学腎泌尿器外科学講座

THE CLINICAL COURSE OF $\alpha 1$ BLOCKER DISCONTINUATION IN PATIENTS WITH LUTS/BPH RECEIVING COMBINATION THERAPY OF DUTASTERIDE AND $\alpha 1$ BLOCKER

Masaki WATANABE, Naoki WADA, Masafumi KITA,
Junichi HORI, Gaku TAMAKI and Hidehiro KAKIZAKI

The Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University

We retrospectively investigated the clinical course of $\alpha 1$ blocker discontinuation in patients who had lower urinary tract symptoms with benign prostate hypertrophy (LUTS/BPH) and received combination therapy of dutasteride and $\alpha 1$ blocker. Among the patients with LUTS/BPH who had been receiving combination therapy, those who wished to reduce the number of prescribed drugs and discontinue the use of $\alpha 1$ blocker because of symptom improvement were recruited in this study. Symptom scores including International Prostate Symptom Score (IPSS) and overactive bladder symptom score (OABSS), parameters of uroflowmetry and prostate volume (PV) were evaluated at the time of $\alpha 1$ blocker discontinuation. Twenty-two patients discontinued the use of $\alpha 1$ blocker. The mean PV at the time of $\alpha 1$ blocker discontinuation was 43.2 ml, and the mean duration of combination therapy was 39.4 months. In 11 (50%) patients, dutasteride monotherapy without $\alpha 1$ blocker was maintained for a mean follow-up of 10.5 months (9-12 months) after $\alpha 1$ blocker discontinuation (Non-resumption group). In the other 11 patients (50%), $\alpha 1$ blocker was resumed because of the patient's request to resume the use of $\alpha 1$ blocker (Resumption group). The mean length of dutasteride monotherapy was 4.5 months (1-8 months) in the resumption group. Compared with the non-resumption group, IPSS total score and storage sub-score of IPSS at the time of $\alpha 1$ blocker discontinuation were significantly higher in the resumption group. Based on the ROC curve, IPSS total score < 16 , IPSS voiding/storage symptom score < 7 , OABSS < 7 and PV 54 ml or more at the time of $\alpha 1$ blocker discontinuation were predictors of non-resumption of $\alpha 1$ blocker. These results suggest that if LUTS is controlled by a long-term combination therapy of dutasteride and $\alpha 1$ blocker and still PV is large enough, $\alpha 1$ blocker can be discontinued.

(Hinyokika Kyo 66: 289-292, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_9_289)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, $\alpha 1$ blocker discontinuation

緒 言

前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia, 以下 BPH) を伴う下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms 以下, LUTS) における第 1 選択薬として $\alpha 1$ 遮断薬と PDE5 阻害薬が挙げられる。さらに前立腺体積 (prostatic volume 以下, PV) が 30 ml 以上の LUTS/BPH 患者には $\alpha 1$ 遮断薬とデュタステリドの併用療法の有効性が示されている¹⁻⁴⁾。しかしながら, 併用療法の継続期間に関する報告は少なく, いつまで続ければよいのかという疑問が残る⁵⁾。Rosette ら⁶⁾の報告では LUTS/BPH 患者に $\alpha 1$ 遮断薬単独療法を 5 年間施行したが, 投与期間が長くなるほど追加治療を要する症例や離脱する症例が多くなることを示してい

る。これは $\alpha 1$ 遮断薬の長期投与の有効性の限界を示しており, デュタステリドとの併用療法において, 長期間の併用療法後に $\alpha 1$ 遮断薬を中止できる症例もあるのではないかと推測される。

今回, デュタステリドと $\alpha 1$ 遮断薬の併用療法を施行した LUTS/BPH 患者における $\alpha 1$ 遮断薬中止後の経過について後ろ向きに検討した。

方法 と 対 象

旭川医科大学病院に通院中で, デュタステリドと $\alpha 1$ 遮断薬併用療法中の LUTS/BPH 患者のうち, 自覚症状が安定し, $\alpha 1$ 遮断薬の中止を希望し, 実際に中止となっていた患者を対象として後ろ向きに検討した。デュタステリドが一時的に供給停止となった2016

年3月までに $\alpha 1$ 遮断薬を中止した患者を対象とし、 $\alpha 1$ 遮断薬中止前に評価ができていない症例は除外した。 $\alpha 1$ 遮断薬中止後もデュタステリド単独療法が継続可能だった群（以下、非再開群）と、患者の希望により $\alpha 1$ 遮断薬中止後に $\alpha 1$ 遮断薬を再開した群（以下、再開群）を比較検討した。 $\alpha 1$ 遮断薬中止時のIPSS（国際前立腺症状スコア）・QOL-index、OABSS（過活動膀胱症状スコア）、尿流量測定（排尿量・最大尿流率）、残尿量、PVを検討した。結果はmean \pm SDで記載した。 $\alpha 1$ 遮断薬中止時の両群の背景の比較には、Mann-Whitney U検定、独立性の検定を用いた。 $\alpha 1$ 遮断薬中止可能性を予測する因子のカットオフ値はROC曲線分析により求め、2群間の比較検討にはカイ2乗検定を用いた。

結 果

対象患者は22名であった。 $\alpha 1$ 遮断薬中止時の年齢、

Table 1. Patients' characteristics

n = 22	
Age (years)	75.1 \pm 9.9
Length of combination therapy (months)	39.4 \pm 16.2
Prostate volume (ml)	43.2 \pm 25.2
IPSS total score	9.0 \pm 6.5
Voiding symptom score	3.7 \pm 3.5
Storage symptom score	4.1 \pm 2.5
QOL index	2.2 \pm 0.8
OABSS total score	4.2 \pm 2.7
Voided volume (ml)	204 \pm 109
Maximum flow rate (ml/sec)	14.1 \pm 7.5
Post void residual volume (ml)	86.8 \pm 71.7

(Mean \pm SD)

PV、併用療法期間、IPSS（トータルスコア・排尿症状スコア、蓄尿症状スコア）、QOL-index、OABSS、排尿量、最大尿流率、残尿量をTable 1に示す。併用療法の平均期間は39.4カ月（8.9~60カ月）であった。非再開群11例（50%）の平均デュタステリド単独療法期間は10.5カ月（9~12カ月）であった（Table 2）。一方、再開群は11例（50%）で、尿閉にて中止後1カ月目で再開している1例を含め、平均4.5カ月（1~8カ月）で併用療法を再開した（Table 2）。使用した $\alpha 1$ 遮断薬の内訳は再開群でシロドシン6例、タムスロシン4例、ナフトピジル1例であり、非再開群でシロドシン10例、タムスロシン1例であり、使用薬剤における有意差は認めなかった（Table 2）。

$\alpha 1$ 遮断薬中止時の両群の各項目を比較検討した（Table 2）。再開群においてIPSSトータルスコア（5.8 vs 11.5, $P=0.03$ ）および蓄尿症状スコア（2.8 vs 5.0, $P=0.04$ ）が有意に高く、IPSS排尿症状スコアは高い傾向があった（ $P=0.05$ ）。年齢、併用療法期間、PV、OABSSおよび尿流量測定の結果では両群間に有意差を認めなかった。

$\alpha 1$ 遮断薬中止時の各項目対象として $\alpha 1$ 遮断薬再開についてROC曲線を求め、カットオフ値を設定した。そのカットオフ値により2群に分けて検討した結果をTable 3に示す。IPSS合計スコア16点未満および排尿症状スコア7点未満、蓄尿症状スコア7点未満、OABSS 7点未満、前立腺体積54 ml以上で $\alpha 1$ 遮断薬が再開されていない患者が多かった。

考 察

デュタステリドと $\alpha 1$ 遮断薬併用療法中のLUTS/BPH患者における $\alpha 1$ 遮断薬中止の経過について後

Table 2. Comparison of clinical features in both groups at discontinuation of alpha-1 blockers

	Non-resumption group (n = 11)	Resumption group (n = 11)	P value
Length of dutasteride monotherapy (months)	10.5 \pm 1.2	4.5 \pm 3.0	
Age (years)	78.3 \pm 9.7	71.5 \pm 9.5	0.12
Length of combination therapy (months)	38.2 \pm 15.1	40.8 \pm 16.7	0.48
Prostate volume (ml)	54.5 \pm 29.8	39.7 \pm 29.4	0.09
Type of alpha-1 blocker silodosin	10	6	0.14
Tamsulosin	1	4	
Naftopidil	0	1	
IPSS total score	5.8 \pm 3.7	11.5 \pm 7.3	0.03
Voiding symptom score	2.4 \pm 2.5	4.9 \pm 3.8	0.05
Storage symptom score	2.8 \pm 1.3	5.0 \pm 3.0	0.04
QOL index	2.0 \pm 0.9	2.4 \pm 0.7	0.22
OABSS total score	3.1 \pm 1.9	5.3 \pm 3.0	0.09
Voided volume (ml)	189 \pm 96.3	209 \pm 123	0.62
Maximum flow rate (ml/sec)	13.8 \pm 7.3	13.7 \pm 8.1	0.87
Post void residual volume (ml)	72.9 \pm 60	105 \pm 80	0.58

(Mean \pm SD)

Table 3. Comparison of clinical features in each group separated by cut off values

	Resumption of alpha-1 blocker		P value
	Yes	No	
Prostate volume			<0.01
54 ml or more	0	6	
Less than 54 ml	11	5	
IPSS total score			0.01
16 or more	5	0	
Less than 16	6	11	
IPSS void symptom score			0.01
7 or more	5	0	
Less than 7	6	11	
IPSS storage symptom score			0.01
7 or more	5	0	
Less than 7	6	11	
OABSS total score			0.03
7 or more	4	0	
Less than 7	7	11	

ろ向きに検討した。平均39.4カ月の長期併用療法後にLUTSが改善していて、PVが比較的大きな患者では $\alpha 1$ 遮断薬を中止できる可能性が示唆された。

$\alpha 1$ 遮断薬と5 α 還元酵素阻害薬の併用療法を受けているLUTS/BPH患者に対し、 $\alpha 1$ 遮断薬を中止する報告が散見される^{5,7-9)}。BarkinらによるSMART-1試験⁷⁾においてIPSS 20以上の患者で、 $\alpha 1$ 遮断薬中止後に症状が悪化したという結果が示されている。また、Linら⁹⁾は併用療法開始前の最大尿流率が低い患者では $\alpha 1$ 遮断薬中止後に、再開することが有意に多いと報告している。今回の検討では、 $\alpha 1$ 遮断薬再開群において、 $\alpha 1$ 遮断薬中止時のIPSS(トータル・蓄尿症状スコア)が有意に高く、IPSS排尿症状スコアも高い傾向を認めた。最大尿流率を含め、客観的な所見では有意な差は認めていないが、自覚症状については既報と同様の結果となった。併用療法を施行していてもLUTSが残存する患者群では、単独療法では不十分であることが示唆された。

今回の検討では、 $\alpha 1$ 遮断薬中止時のPV 54 mlをカットオフ値とすると、54 ml以上の患者においてデュタステリド単独療法継続率が有意に高かった。PVが大きいLUTS/BPH患者に対する $\alpha 1$ 遮断薬単独治療では、治療開始1~3カ月ではLUTSは良好に改善するが、それ以降はLUTSの改善は乏しくなることが報告されている^{1,6,10,12)}。これは $\alpha 1$ 遮断薬による機能的閉塞の解除は早期に得られるが、 $\alpha 1$ 遮断薬では効果が乏しい機械的閉塞が残存するためであると推測される^{1,3)}。CombAT studyにおいても、PVが60 ml以上の症例では、治療開始後1年未満ではタム

スロシン単独治療群の方がデュタステリド単独治療群よりも改善効果が良好である。しかし、1年以上以降はデュタステリド単独療法群の方が改善効果が良好であり、またデュタステリド単独療法群と併用療法群ではその改善効果に有意差は認められていない。すなわち、大きなPV症例に対する1年以上にわたる $\alpha 1$ 遮断薬の有効性は期待できないことが推測される。平均併用期間が39.4カ月であった今回の検討において、PV 54 ml以上の症例で $\alpha 1$ 遮断薬を中止できる可能性が示唆されたが、この結果とも矛盾しないと思われる。

今回の検討は小規模で、後ろ向きの検討であり、評価時期も統一されていない点が大きなlimitationである。しかし、約40カ月の長期間の併用療法後に $\alpha 1$ 遮断薬を中止した検討は、われわれが調べた限り認められていない。今後、長期併用療法後における長期単独治療の可能性を尿流測定の結果も含めた前向きの検討が必要であろう。

結 語

長期間の $\alpha 1$ 遮断薬とデュタステリド併用後に下部尿路症状の改善が良好で、前立腺体積が比較的大きな症例においては $\alpha 1$ 遮断薬を中止できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Roehrborn CG, Barkin J, Tubaro A, et al.: Influence of baseline variables on changes in International Prostate Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. *BJU Int* **113**: 623-635, 2014
- 2) 和田直樹, 北 雅史, 柿崎秀宏, ほか: $\alpha 1$ 遮断薬投与中の前立腺肥大症患者に対するデュタステリド追加投与の効果: 特に過活動膀胱の改善について. *泌尿紀要* **58**: 475-480, 2012
- 3) McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al.: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* **18**: 2387-2398, 2003
- 4) Wada N, Kita M, Hashizume K, et al.: Urodynamic effects of dutasteride add-on therapy to alpha-adrenergic antagonist for patients with benign prostatic enlargement: prospective pressure-flow study. *Neuro-urol Urodyn* **32**: 1123-1127, 2013
- 5) Matsukawa Y, Takai S, Funahashi Y, et al.: Effects of withdrawing $\alpha 1$ -blocker from combination therapy with $\alpha 1$ -blocker and 5 α -reductase inhibitor in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a prospective and comparative

- trial using urodynamics. *J Urol* **198**: 905-912, 2017
- 6) de la Rosette JJ, Kortmann BB, Rossi C, et al.: Long-term risk of re-treatment of patients using alpha-blockers for lower urinary tract symptoms. *J Urol* **167**: 1734-1739, 2002
 - 7) Barkin J, Guimaraes M, Pushkar D, et al.: Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* **44**: 461-466, 2003
 - 8) Liaw YM and Kuo HC: Discontinuation of alpha-1 blocker or 5-alpha-reductase inhibitor after combination medical treatment in patients with benign prostatic hyperplasia. *Tzu Chi Med J* **18**: 91-96, 2006
 - 9) Lin VC, Liao CH, Kuo HC, et al.: Progression of lower urinary tract symptoms after discontinuation of 1 medication from 2-year combined alpha-blocker and 5-alpha-reductase inhibitor therapy for benign prostatic hyperplasia in men-a randomized multicenter study. *Urology* **83**: 416-421, 2014
 - 10) Masumori N, Tsukamoto T, Horita H, et al.: α 1-blocker tamsulosin as initial treatment for patients with benign prostatic hyperplasia: 5-year outcome analysis of a prospective multicenter study. *Int J Urol* **20**: 421-428, 2013
 - 11) Hong SJ, Ko WJ, Kim SI, et al.: Identification of baseline clinical factors which predict medical treatment failure of benign prostatic hyperplasia: an observational cohort study. *Eur Urol* **44**: 94-100, 2003
 - 12) Yamanishi T, Kaga K, Fuse M, et al.: Six-year follow up of silodosin monotherapy for the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: what are the factors for continuation or withdrawal? *Int J Urol* **22**: 1143-1148, 2015

(Received on March 30, 2020)
(Accepted on June 2, 2020)