

α_1 遮断薬にて効果が不十分であった 前立腺肥大症患者に対するデュタステリドの追加投与 —デュタステリドの治療効果に影響を及ぼす臨床的因子の検討—

増田 光伸¹, 村井 哲夫², 長田 裕²

河合 正記², 春日 純³, 横溝由美子⁴

黒田普之介², 中村 麻美², 野口 剛²

¹増田泌尿器科, ²国際親善総合病院, ³茅ヶ崎市立病院, ⁴横浜南共済病院

ADDITIONAL ADMINISTRATION OF DUTASTERIDE IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA WHO DID NOT RESPOND SUFFICIENTLY TO α_1 -ADRENOCEPTOR ANTAGONIST : INVESTIGATION OF CLINICAL FACTORS AFFECTING THE THERAPEUTIC EFFECT OF DUTASTERIDE

Mitsunobu MASUDA¹, Tetsuo MURAI², Yutaka OSADA²,
Masaki KAWAI², Jun KASUGA³, Yumiko YOKOMIZO⁴,
Shinnosuke KURODA², Mami NAKAMURA² and Go NOGUCHI²

¹Masuda Urological Clinic

²International Goodwill Hospital

³Chigasaki City Hospital

⁴Yokohama Minami Kyousai Hospital

We performed additional administration of dutasteride in patients who did not respond sufficiently to α_1 -adrenoceptor antagonist treatment for lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) (LUTS/BPH). Among 76 registered patients, efficacy was analyzed in 58 patients. International Prostate Symptom Score (IPSS), subscores for voiding and storage symptoms and quality of life (QOL) on the IPSS, and Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) were all significantly improved from the third month of administration compared to the time of initiating additional administration of dutasteride. Additional administration of dutasteride also significantly reduced prostate volume, and residual urine with the exception of the sixth month after administration. Age at initiation of administration and voiding symptom subscore on the IPSS were clinical factors affecting the therapeutic effects of dutasteride. The rate of improvement with treatment decreased with increasing age at initiation of dutasteride administration, and increased as voiding symptom subscore on the IPSS increased. Therefore, additional administration of dutasteride appears useful for cases of LUTS/BPH in which a sufficient response is not achieved with α_1 -adrenoceptor antagonist treatment. Because patients who have severe voiding symptoms or begin dutasteride at an early age may be expected to respond particularly well to dutasteride in terms of clinical efficacy, they were considered to be suitable targets for additional administration.

(Hinyokika Kyo 60 : 61-67, 2014)

Key words: Benign prostatic hyperplasia, Dutasteride, 5 alpha-reductase inhibitor, α_1 -adrenoceptor antagonist

緒 言

前立腺肥大症 (BPH) に伴う下部尿路症状 (LUTS) (LUTS/BPH) には α_1 遮断薬が第一選択薬として広く使われている。しかし α_1 遮断薬のみでは LUTS/BPH に対する十分な効果の得られない症例もある。デュタステリドは本邦において新たに認可された前立腺肥大症治療薬で、本邦においては唯一の 5 α 還元酵

素阻害薬である^{1,2)}。デュタステリドは、前立腺体積を縮小させ LUTS/BPH を改善させる¹⁻⁴⁾。本邦における第Ⅲ相試験においても、デュタステリド群は投与24週からプラセボ群と比較して有意な前立腺体積の減少を認め、また投与36週後からプラセボ群と比較して国際前立腺症状スコア (IPSS) の有意な改善が認められている²⁾。

BPH の進行リスクの高い症例を対象とした

CombAT 試験において、デュタステリドと α_1 遮断薬の併用療法の有用性が実証されている⁴⁾。しかし、デュタステリドが導入されてまだ日が浅い本邦においては、 α_1 遮断薬を中心とする治療では十分な効果の得られない症例を対象としてデュタステリドの追加投与を行う患者がまだ多いのではないと思われる⁵⁾。

今回 α_1 遮断薬による治療では LUTS/BPH に対する十分な効果の得られない症例を対象としてデュタステリドの追加投与を行い、デュタステリドの有用性について検討を行った。さらにデュタステリドの治療効果に影響を及ぼす臨床的因子の検討も行った。

対 象 と 方 法

2010年9月から2012年1月までに LUTS/BPH にて α_1 遮断薬での治療を1カ月以上行っている患者のうち、 α_1 遮断薬の効果が不十分な症例を対象とした。前立腺体積が30 ml 以上、IPSSが8点以上で、QOL スコアが3点以上の症例に対してデュタステリドの追加治療についての説明を行い、追加治療を希望された患者にデュタステリド0.5 mg 朝1回の投与を行った。 α_1 遮断薬に漢方薬、植物製剤、抗コリン薬などが併用されている患者は対象症例に含めたが、6カ月前までに抗男性ホルモン薬の投与を受けていた患者およびコリン薬の併用例、その他主治医が不適当と判断した患者は対象に含めなかった。

デュタステリドの投与前、投与6カ月後、投与12カ月後の時点で、IPSS、QOL スコア、過活動膀胱症状質問票 (OABSS)、最大尿流率 (Qmax) (排尿量 $\geq$ 130 ml)、経腹的エコーによる前立腺体積の測定と残尿測定を行った。デュタステリドの投与3カ月後と9カ月後の時点で、IPSS、QOL スコア、OABSS、残尿測定を行った。PSAの測定は、開始前と12カ月後に行った。開始時のPSA値が4 ng/ml 以上の症例については、原則としてデュタステリドの投与6カ月目にも測定を行った。OABSSのトータルスコアが3点以上でかつ尿意切迫感スコアが2点以上を過活動膀胱 (OAB) とした⁶⁾。デュタステリドの治療効果に影響を及ぼす臨床的因子の検討については、排尿障害臨床試験ガイドライン⁷⁾に基づいて行った。薬剤の治療効果をデュタステリドの追加投与前と投与12カ月後におけるIPSSの比で表し、やや有効以上 (12カ月後におけるIPSS/デュタステリドの追加治療開始時のIPSS $\leq$ 0.75) を改善例とした。

デュタステリドの有効性の主要評価項目はデュタステリド投与前後のIPSSの合計スコアとした。副次評価項目は、IPSSの排尿症状および蓄尿症状スコア、QOL スコア、OABSS (OAB患者)、前立腺体積、残尿量、Qmax、デュタステリドの治療効果に影響を及ぼす臨床的因子とした。

時系列における2群間の有意差検定には paired t test あるいは Wilcoxon signed rank test を用いた。時点間比較に伴う検定の多重性は、Bonferroni の方法にてP値の調整を行った。デュタステリドの治療効果に影響を及ぼす臨床的因子の有意差検定には unpaired t test と Wilcoxon rank sum test を用い、有意差が見られた項目についてはロジスティック回帰分析を行った。P < 0.05 を統計学的に有意とした。本研究は、前向き臨床試験であり国際親善総合病院倫理委員会の承認を得ている。

結 果

対象患者76例が登録され、中止・脱落症例は18例であった。内訳は来院の中断7例、効果不十分のため患者希望にて中止2例、手術2例、転院1例、IPSSデータの欠損2例、副作用4例であった。有効性解析症例は58例であった。投与されていた薬剤の内訳は、ナフトピジル (Naf) 12例、タムスロシン (Tam) 16例、シロドシン (Silo) 21例、Naf とソリフェナシンの併用4例、Tam とプロピペリンの併用1例、Tam とソリフェナシンの併用1例、Naf とプロピペリンの併用1例、Silo とミラベグロンの併用2例であった。有効性解析症例の患者背景を Table 1 に示す。前立腺体積は平均 65.7 ml と前立腺肥大症領域別重症度判定基準⁷⁾で重症の症例が多かった。デュタステリド追加投与までの期間は平均50.1カ月と平均で約4年間 α_1 遮断薬を中心とした治療を行っていた。IPSS も平均 18.8点と α_1 遮断薬を中心とした治療を行っているにも関わらず比較的高い値であった。

IPSS の合計スコアはデュタステリド追加投与3カ月後の時点で開始時と比べ有意な改善を認め、有意な改善は投与12カ月まで継続した (Fig. 1)。IPSS の排尿症状および蓄尿症状スコア、QOL、OABSS も同様な結果で、デュタステリド追加投与3カ月後の時点で開始時と比べ有意な改善を認め、有意な改善は投与12カ月まで継続した (Fig. 1, 2)。Qmax に関しては、デュタステリド追加投与6、12カ月共に有意な改善は見られなかった (Fig. 2)。残尿量に関してはデュタステリド追加投与6カ月後を除く3、9、12カ月で有意な減

Table 1. 有効性解析症例の患者背景

	患者数	Mean $\pm$ SD
年齢 (歳)	58	72.4 $\pm$ 6.8
前立腺体積 (ml)	58	65.7 $\pm$ 28.8
IPSS 合計スコア	58	18.8 $\pm$ 6.3
QOL スコア	58	4.5 $\pm$ 0.9
併用までの期間 (月)	58	50.1 $\pm$ 37.4
PSA 値 (ng/ml)	57	4.4 $\pm$ 3.0
OABSS (OAB患者)	42	7.8 $\pm$ 2.6

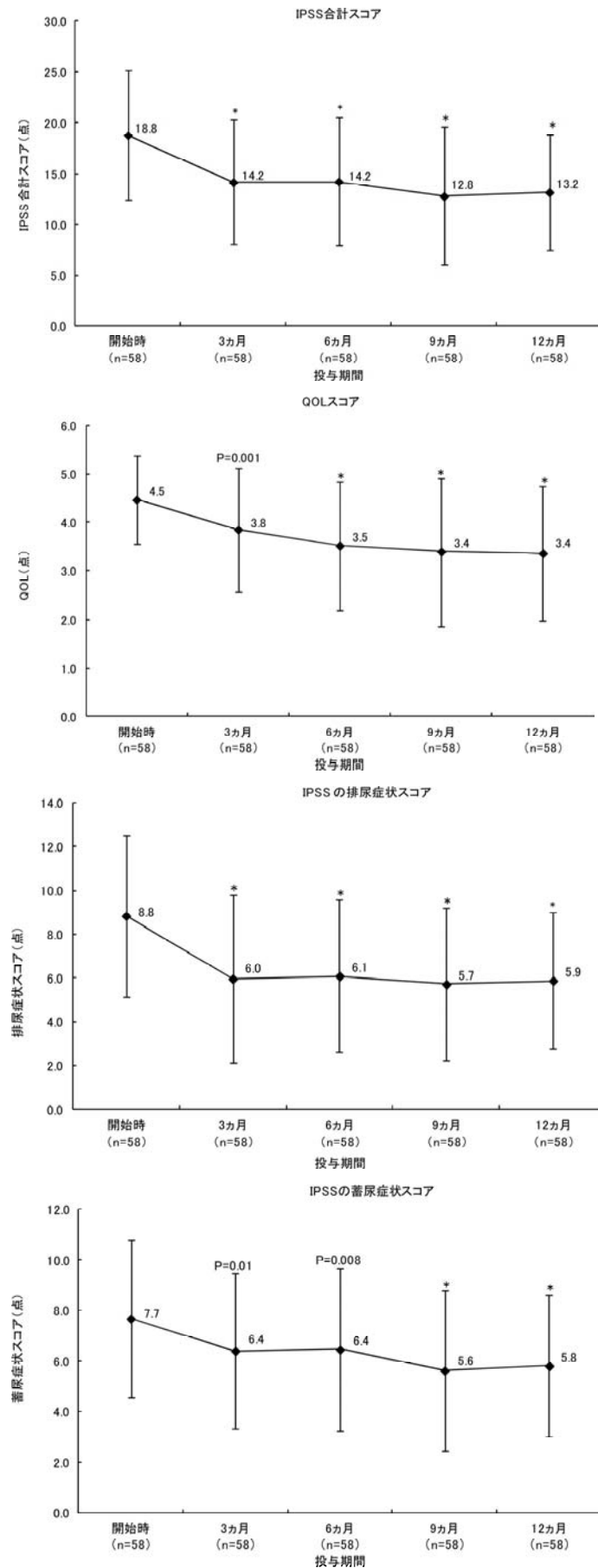


Fig. 1. IPSS 合計スコア, IPSS の排尿症状スコアと蓄尿症状スコア, QOL スコアの推移. 平均値±標準偏差; * $P < 0.001$. Paired t test (Bonferroni の方法にて調整).

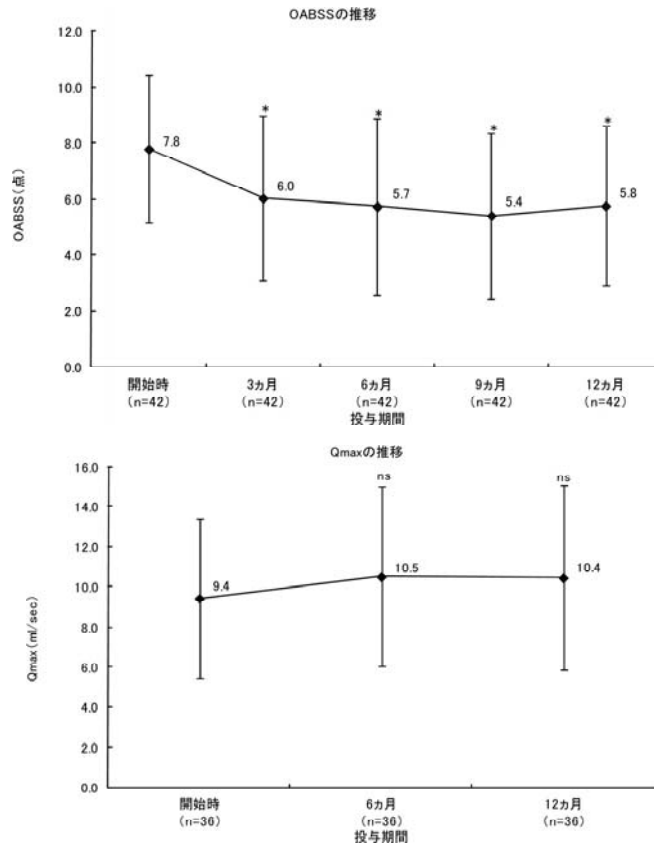


Fig. 2. OABSS, Qmax の推移. 平均値±標準偏差 ; * $P < 0.001$; ns, not significant. Paired t test (Bonferroni の方法にて調整).

少が見られた (Fig. 3). 前立腺体積は6カ月の時点で有意な減少を認め, 12カ月まで継続した (Fig. 3). PSA も6カ月時点で有意に低下し, 12カ月時点では中央値で開始時の44%まで低下した (Fig. 3).

デュタステリドの開始時年齢と開始時のIPSSの排尿症状スコアがデュタステリドの治療効果に影響を与える有意な臨床的因子であった. IPSSが改善した症例の平均年齢は非改善例に比べ有意に低く ($P = 0.001$), またIPSSが改善した症例のIPSSの排尿症状スコアは非改善例と比べ有意に高かった ($P = 0.034$) (Table 2). ロジスティック回帰分析では開始時年齢が高くなるにつれて改善率が低下し, 1歳増えるごとに改善率は0.867倍に低下する結果が得られた. また開始時のIPSSの排尿症状スコアが高くなるにつれて改善率も高くなり, 1点増えるごとに1.177倍に増加する結果が得られた (Fig. 4).

副作用は76例中4例 (5.3%)に見られた. 喉の灼熱感1例, 胃部不快感1例, 腸炎1例, 口渇1例であった. いずれも投与中止にて症状は消失した.

考 察

α_1 遮断薬による治療ではLUTS/BPHに対する十分な効果の得られない症例を対象としてデュタステリドの追加投与を行った. IPSS合計スコア, IPSSの排尿

症状と蓄尿症状スコア, QOLスコア, OABSSはデュタステリドの追加投与開始時と比べ有意に改善した. またデュタステリドの追加投与により, 前立腺体積と投与6カ月目を除く残尿量の有意な減少も見られた. 国内第Ⅲ相試験においてもデュタステリド群は投与36週からプラセボ群と比べ有意なIPSS合計スコアの改善が見られ²⁾, IPSSの排尿症状スコアは投与36週目に蓄尿症状スコアは投与52週目にプラセボ群と比べ有意な改善が見られている⁸⁾. デュタステリドによる排尿症状の改善は, 前立腺の縮小が前立腺肥大症による機械的閉塞を和らげるためと考えられている. 今回の検討では, デュタステリド追加投与6カ月目と1年後の前立腺体積は追加投与前と比べ有意に減少した. 国内第Ⅲ相試験においてもデュタステリド群はプラセボ群と比較して投与24週から前立腺体積を有意に減少させている²⁾. 和田らは α 遮断薬投与中の前立腺肥大症患者にデュタステリドの追加投与を行い, pressure-flow studyにおいてSchäferノモグラムにおける閉塞度の有意な低下と最大尿流時排尿筋圧の有意な低下を報告している⁹⁾. デュタステリドのOABに対する効果については, デュタステリド追加投与後3カ月目からデュタステリド追加投与開始時と比べ有意なOABSSの改善が見られた. この結果は和田らの報告ともほぼ同様であり¹⁰⁾, BPH患者のOABに対して

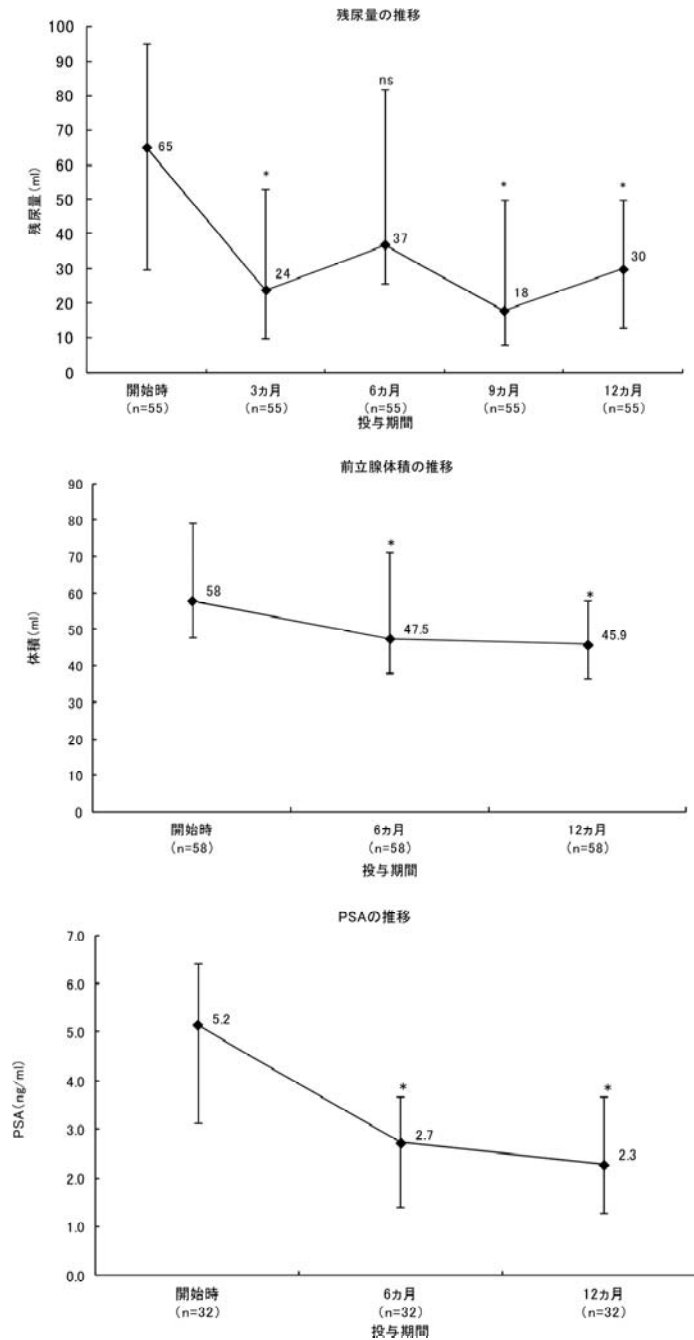


Fig. 3. 残尿量, 前立腺体積, PSA の推移. 中央値 25% 点 - 75% 点; * $P < 0.001$; ns, not significant. Wilcoxon signed rank test (Bonferroni の方法にて調整).

もデュタステリド追加投与は有効と考えられた. BPH に伴う膀胱出口閉塞 (BOO) は蓄尿症状の要因と考えられている¹¹⁾. デュタステリドは肥大した前立腺を縮小させることにより尿道閉塞を減弱させ, その結果二次的に膀胱機能が改善され OAB 症状も軽快するのではないと思われる.

α_1 遮断薬による治療では LUTS/BPH に対する十分な効果の得られない症例を対象とした今回の検討では, 患者の年齢がデュタステリドの治療効果に影響を与える有意な因子の 1 つであった. デュタステリドの開始年齢が高くなるにつれて治療の改善率が低下する

結果となった. 70 歳以上の LUTS のある男性の 48% は, 排尿筋の収縮不全があると報告されている¹²⁾. 80 歳以上の男性の 60% は, 下部尿路閉塞を認めないにも関わらず最大排尿率の低下を認めると報告されている¹³⁾. また膀胱壁を構成する平滑筋の割合は, 加齢とともに低下するとの報告もある¹⁴⁾. 高齢者の LUTS には膀胱の排尿筋収縮力の低下も関与している可能性があり, 前立腺を縮小させる本薬剤の効果が高齢になるほど期待できない要因の 1 つかもしれない. 本邦における第Ⅲ相試験で認められた Q_{max} の有意な改善²⁾ は, 今回のわれわれの検討では認められなかった. 今

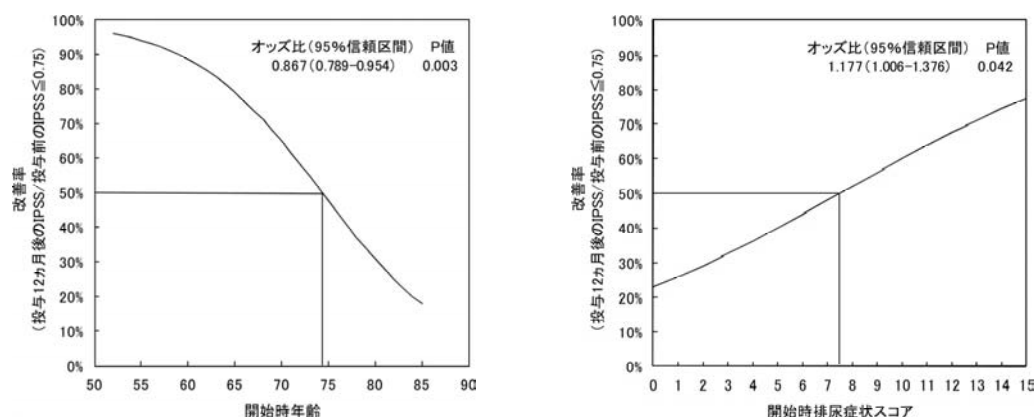
Table 2. デュタステリドの治療効果に影響を及ぼす臨床的因子

臨床的因子	IPSS の改善						P 値
	有			無			
	n	平均値	標準偏差	n	平均値	標準偏差	
年齢	32	69.9	6.4	26	75.5	6.1	0.001
尿流測定時の排尿量	28	205.4	104.3	22	171.0	71.0	0.191
IPSS 合計スコア	32	19.7	6.2	26	17.7	6.5	0.237
IPSS 排尿症状スコア	32	9.8	3.5	26	7.7	3.7	0.034
IPSS 蓄尿症状スコア	32	7.5	3.3	26	7.8	2.9	0.676
QOL スコア	32	4.4	0.8	26	4.6	1.0	0.402
OABSS	23	7.3	2.5	19	8.3	2.8	0.243
Qmax	21	9.5	4.3	15	9.3	3.6	0.917

Unpaired t test.

臨床的因子	IPSS の改善								P 値
	有				無				
	n	中央値	25%点	75%点	n	中央値	25%点	75%点	
追加投与までの期間（月）	32	32.5	15.3	65	26	62	13.3	92.3	0.148
残尿量（ml）	30	40	29.8	94	25	82	35.5	98	0.166
前立腺体積（ml）	32	62	47.8	84	24	52	46.5	73	0.426
PSA（ng/ml）	17	5.1	3.3	7.2	14	5.3	3.2	6.2	0.706

Wilcoxon rank sum test.

**Fig. 4.** ロジスティック回帰曲線. 開始時年齢が74.3歳で、デュタステリド追加投与の患者の50%に IPSS 合計スコアの改善が見られる. 開始時排尿症状スコアが7.5点で、デュタステリド追加投与の患者の50%に IPSS 合計スコアの改善が見られる.

回の尿流測定評価可能症例（排尿量 ≥ 130 ml, 症例数36例）の平均年齢は72.4歳で、第Ⅲ相試験での平均年齢はデュタステリド投与群で68歳、プラセボ群で66.9歳であった²⁾. 対象症例の年齢が高いことによる膀胱の排尿筋収縮力の低下が、Q_{max} の改善を認めなかった要因の1つかもしれない.

デュタステリドの治療効果に影響を与える他の有意な因子は、デュタステリド開始時の IPSS の排尿症状スコアであった. IPSS の排尿症状スコアが高くなるにつれて治療の改善率も高い結果となった. IPSS 合計スコアは0～35点と定められており、IPSS スコア

の高い患者は症状の悪化に限られ、一方でこのような患者においては症状が改善する可能性が高くなる、いわゆる“glass ceiling”効果も今回の結果に関与している可能性があると思われた¹⁵⁾. 日本人の BPH 患者を対象とした国内疫学調査では前立腺体積 ≥ 30 ml, 血清 PSA 値 ≥ 1.5 ng/ml, IPSS 重症例で前立腺手術の相対リスクが高まると報告されている¹⁶⁾. α_1 遮断薬とデュタステリドとの併用療法の有用性を明らかにした CombAT 試験でも50歳以上、前立腺体積 30 ml 以上、PSA 1.5 ng/ml 以上、IPSS が中等症以上を対象症例としている⁴⁾. これら BPH の臨床的進行リスク因

子を持つ患者のなかでも、特に排尿症状の強い患者はデュタステリドの臨床効果がより期待出来るのではないかと考えられた。

副作用は76例中4例(5.3%)に見られたが、重篤な副作用は見られなかった。国内第Ⅲ相試験においてもデュタステリドによる副作用発現率は6%と報告されており、主な副作用として勃起不全、リビドー減退、乳房障害などが指摘されている²⁾。今回の検討では高齢な患者が多かったため性機能に関する副作用の訴えがなかったものと思われるが、デュタステリドは安全性の高い薬剤と考えられた。

今回の検討はプラセボ群のないシングルアームの臨床研究ではあるが、 α_1 遮断薬による治療では十分な効果の得られないLUTS/BPHに対するデュタステリドの追加投与は有用と思われた。

結 語

α_1 遮断薬による治療では十分な効果が得られないLUTS/BPHを有する患者に対するデュタステリドの追加投与は、有用と思われた。これら患者のうちでも、排尿症状の強い患者および開始年齢の若い患者はデュタステリドの臨床効果がより期待出来るため、追加投与の良い適応となるのではないかと考えられた。

文 献

- 1) 塚本泰司, 遠藤之洋, 成田道郎: 日本人男性の前立腺肥大症に対するデュタステリドの至適用量の検討: ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間, 用量反応試験. 泌尿紀要 **55**: 209-214, 2009
- 2) Tsukamoto T, Endo Y and Narita M: Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. Int J Urol **16**: 745-750, 2009
- 3) Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al.: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. Urology **60**: 434-441, 2002
- 4) Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al.: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol **57**: 123-131, 2010
- 5) 松下全己: 前立腺肥大症/下部尿路症状 (BPH/LUTS) に対するシロドシンとデュタステリド併用療法の検討. 泌尿器外科 **25**: 1217-1224, 2012
- 6) 過活動膀胱診療ガイドライン 改訂ダイジェスト版: 日本排尿機能学会過活動膀胱ガイドライン作成委員会, 第1版, pp 2-4, ブラックウェルパブリッシング, 東京, 2008
- 7) 排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会: 排尿障害臨床試験ガイドライン, pp 1-17, 医学図書出版, 東京, 1997
- 8) 塚本泰司, 白井 尚, 酒本貞昭, ほか: 前立腺肥大症における排尿症状および蓄尿症状に対するデュタステリドの効果. 泌尿紀要 **56**: 677-682, 2010
- 9) 和田直樹, 渡邊成樹, 北 雅史, ほか: α 遮断薬投与中の前立腺肥大症に対する Dutasteride 追加投与の効果—ウロダイナミクスを用いた検討—. 日排尿機能会誌 **22**: 183, 2011
- 10) 和田直樹, 橋爪和純, 玉木 岳, ほか: α_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
- 11) Mirone V, Imbimbo C, Longo N, et al.: The detrusor muscle: an innocent victim of bladder outlet obstruction. Eur Urol **51**: 57-66, 2007
- 12) Abarbanel J and Marcus E-L: Impaired detrusor contractility in community-dwelling elderly presenting with lower urinary tract symptoms. Urology **69**: 436-440, 2007
- 13) Madersbacher S, Klingler HC, Schatzl G, et al.: Age related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol **156**: 1662-1667, 1996
- 14) Lepor H, Sunaryadi I, Hartanto V, et al.: Quantitative morphometry of the adult human bladder. J Urol **148**: 414-417, 1992
- 15) Roehrborn C, Emberton J, Giuliano F, et al.: Prevention of Progression and adverse outcomes in BPH/BPE/BPO. In: Male lower urinary tract dysfunction evaluation and management. Edited by McConnell J, Abarams P, Denis L, et al.: EDITION 2006, pp 246, EDITIONS 21, Paris, 2006
- 16) Tsukamoto T, Masumori N, Nakagawa H, et al.: Changes in prostate volume in Japanese patients with benign prostatic hyperplasia: association with other urological measures and risk of surgical intervention. Int J Urol **16**: 622-627, 2009

(Received on July 25, 2013)

(Accepted on October 18, 2013)