医共様式１

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域泌尿器腫瘍学教育研究分野 氏名　萩原和久

（論文題目）Efficacy and Safety of Silodosin and Dutasteride Combination Therapy in Acute Urinary Retention due to Benign Prostatic Hyperplasia: A Single-Arm Prospective Study
（前立腺肥大症による急性尿閉に対するシロドシンとデュタステリド併用療法の有効性と安全性）

（内容の要旨：和文で 2,000 字程度）

急性尿閉（AUR）は泌尿器科救急疾患のひとつであり，突然発症する有痛性の排尿障害と定義される．男性患者においては，前立腺肥大症（BPH）が AUR の主要な原因疾患である．AUR に対する治療として，膀胱留置カテーテルによる膀胱内圧減圧が必要となる．しかし，カテーテル留置から 3 日後における TWOC(留置カテーテル抜去)成功率は，23-40%と十分とは言えない．さらに，高齢で心血管系の合併症を有する症例,抗血小板剤や抗凝固剤を服用中で観血的治療に躊躇する症例も多く,AUR に対する標準的薬物療法の確立は重要な研究テーマである．

BPH による AUR の TWOC 成功率を改善させるため，α1 遮断薬（AB）を投与した研究によると，プラセボと比較し AB 投与群で有意に成功率が改善したと報告されている．一方 5α還元酵素阻害薬（5-ARI）は，BPH による下部尿路症状（LUTS）を有する患者に対する治療の一つであり，AB と長期に併用することにより，AUR への進展や外科治療が必要な症例を減少させると報告されている．しかし，TWOC に対する AB と 5-ARI 併用療法の有用性を検討した報告はない．そこで本研究では，BPH による AUR に対し，シロドシン(AB)とデュタステリド(5-ARI)の併用療法が TWOC 成功率を改善させるかを目的にシングルアームの前向き臨床試験を行った．

2010 年 9 月から 2013 年 6 月まで, BPH により AUR を発症した 80 例を対象とした．膀胱留置カテーテルを留置後，シロドシン 4mg1 日 2 回とデュタステリド 0.5mg1 日 1 回の内服を開始した. 内服開始後, 2 週間毎に TWOC を施行した. TWOC 成功の判定は，生理食塩水 200mL を膀胱内に注入後カテーテルを抜去し，残尿量が 100mL 未満，又は 24 時間以内のカテーテルの再留置不要を成功と定義した．また，治療開始後 2 週毎に 12 週後まで自排尿量，残尿量，尿流量率，国際前立腺症状スコア（IPSS），および QOL を評価した．主要評価項目は TWOC 成功率，副次評価項目は IPSS，および残尿量の変化とした．

年齢の中央値は 75.0 歳，尿閉時の残尿量は 500ml, IPSS の中央値は 26 であった．TWOC 成功率は，12 週で 88.8%であった．TWOC が成功した 71 例中，7 例（9.9%）で 3 ヵ月以内に再度 AUR を発症した．また 8 例(10%)で，外科治療をした．自排尿量は観察期間中徐々に増加し，AUR 発症時と比較し，有意に改善が認められた．残尿量は AUR 発症 2 週後で中央値 63mL で，観察期間中悪化は認めなかった．IPSS も AUR 発症 2 週後より有意に低下し，観察期間中悪化は認めなかった．

AUR に対する標準的治療は，速やかなカテーテル挿入および TWOC である．しかし，カテーテルの留置期間や TWOC の時期など，標準化されていないのが現状である．これまでの AUR に対する標準治療は，発症後数日から数週での外科的治療であった．しかし，AUR に対する緊急手術は通常の手術と比較してリスクが高く，周術期合併症のリスクは待機手術の 1.8 倍，周術期死亡率のリスクは 3.3 倍と報告されている．一方で，

AUR 症例の 23%は外科的治療が不要であったとの報告もある．そのため，カテーテル留置から 1-3 日と比較的短期間での TWOC 成功率は，23-40%と低いものの，外科的手術に比し安全に施行可能な方法である．

AB は，中等症から重症の LUTS に対する第 1 選択として，ガイドラインで推奨されている．現在 AUR の治療選択肢として，AB 治療後の TWOC も推奨されている．アルフゾシンを用いた大規模二重盲検無作為化比較試験で，TWOC における AB の効果についての検討が行われた．BPH による初回 AUR 360 例を対象に，アルフゾシンとプラセボを投与し TWOC 成功率を比較検討したところ，アルフゾシン投与群で TWOC 成功率が有意に高い結果であった．同様に，その他の AB に関する報告においても TWOC 成功率が 48-70%と高く，安全に施行可能であったと報告されている．またシロドシンとプラセボを比較した検討報告では，他の AB で比較し，わずかに TWOC 成功率が高かったと報告されている．その理由として，シロドシンが下部尿路に発現しているα-1A への選択性が極めて高いことが影響している可能性が示唆されている．

本研究の問題点として，無作為化していないシングルアームの試験であり，また対象症例も少数であることがあげられる．しかし，従来観血的治療の適応であった AUR に対して,シロドシンとデュタステリド併用療法によって，88.8%の症例でカテーテル離脱が可能であることが初めて明らかになった．カテーテル離脱後の再留置率や観血的治療介入率，有害事象も許容できる範囲であった．

以上より,本併用療法は前立腺肥大症による急性尿閉に対して安全かつ有効な治療法であることが示唆された．