

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御学領域泌尿器腫瘍学教育研究分野 松本 哲平
<p>(論文題目)</p> <p>Evaluating the effects of switching from dutasteride to tadalafil in benign prostatic hyperplasia patients with lower urinary tract symptoms: A randomized, open-label, multicenter study</p> <p>(下部尿路症状を伴う前立腺肥大症患者におけるデュタステリドからタダラフィルへの切り替えによる影響を評価するための無作為化非盲検多施設研究)</p>	
<p>背景：</p> <p>前立腺肥大症（BPH）は加齢と共に有病率が増加し、尿勢の低下や頻尿といった下部尿路症状（LUTS）を呈する。その薬物療法の第一選択薬としては$\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬が広く使用されているが、その効果が不十分な場合、前立腺体積を縮小させる効果のある 5α 還元酵素阻害薬であるデュタステリドを追加投与することが多い。さらに 2014 年にはホスホジエステラーゼ 5 阻害薬であるタダラフィルが BPH 治療薬の第一選択薬として承認された。$\alpha 1$ アドレナリン受容体遮断薬とデュタステリドの併用による治療効果が高いことは明らかとなっているが、デュタステリドの至適投与期間、間歇投与法の妥当性、他剤への変更の是非、などに関するエビデンスが欠落している。2015 年末にデュタステリドが一時的に出荷停止となったことを契機に、デュタステリドの休薬、他剤への切り替えに関する検討の必要性を感じた。本研究では LUTS を伴う BPH 患者において、デュタステリド中止による影響、切り替え代替薬としてのタダラフィルの効果を検討するため、無作為化非盲検多施設研究を施行した。</p> <p>対象と方法：</p> <p>弘前大学医学部附属病院および当科関連病院を併せた計 6 施設において、LUTS を伴う BPH に対してデュタステリド内服中の患者 68 例を対象として、デュタステリド内服中止群(34 例)とタダラフィル切り替え群(34 例)に分け、経時的変化を比較検討した。主要評価項目を 12 週間後の国際前立腺症状スコア (IPSS) の変化とし、副次評価項目を 12 週後の IPSS サブスコア、性機能の指標として国際勃起機能スコア (IIEF5)、残尿量、血圧、前立腺特異抗原 (PSA)、血中テストステロン濃度、酸化ストレスのマーカーである血中 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdg)、治療変更後の患者嗜好性とした。</p> <p>結果：</p> <p>患者背景、排尿状態に有意差を認めず、年齢の中央値は 77 歳であった。主要評価項目である 12 週後の IPSS の変化は内服中止群と切り替え群で有意な差を認めなかった ($P=0.827$)。また、副次評価項目である IPSS サブスコア、残尿量、血圧、PSA、血中テストステロン濃度、血中 8-OHdg においても 2 群間の差を認めなかった。一方、性機能に関して、有意差はないが IIEF5 が改善する傾向を認めた ($P=0.051$)。また、切り替え群においてグレード 1 の下痢を 2 例に認めたが、その他の副作用は認めなかった。内服中止群、切り替え群ともに、LUTS の有意な悪化は認めなかった。一方、治療変更後の患者嗜好性については、内服中止群も切り替え群も、「どちらでもよい」が 70% を占め、タダラフィルが良いと回答したのは 20% であった。</p>	

考察：

本研究は、LUTS を伴う BPH 患者において、デュタステリド中止による影響、切り替え代替薬としてのタダラフィルの効果を検討するための、無作為化非盲検多施設研究である。結果として内服中止および切り替えから 12 週間までに LUTS の悪化は認めなかった。このことから、デュタステリドは少なくとも 12 週間は下部尿路機能に影響を与えない範囲で安全に休薬可能であること、さらにタダラフィルへの切り替えによるメリットは僅かであることが明らかになった。過去の研究ではデュタステリドを 1 年休薬することにより、前立腺体積の際増大を認めると報告されている。本研究からは、経済的理由やポリファーマシーを回避するという観点から、デュタステリドは 3 ヶ月毎の間歇的な投与も選択肢の一つである可能性が示唆される。

デュタステリドからタダラフィルへの切り替えは LUTS の改善という点では有益とならなかったが、性機能に関しては改善させる傾向を認めた。タダラフィルは **erectile dysfunction (ED)** 治療薬としても使用されているが、BPH の適応用量は ED に対する用量の 1/4 程度である。過去の研究では、50～60 歳代を対象に BPH 用量のタダラフィル投与で性機能の改善を認めたものが多く、本研究対象の年齢中央値が 77 歳であることを考慮すると、タダラフィルは高齢であっても性機能の改善に寄与する可能性があるとし唆される。酸化ストレスのマーカーである血中 8-OHdg は本研究では改善を認めなかったが、動物実験レベルでは酸化ストレスの軽減が報告されており、ED 用量のタダラフィル投与では成人男性における酸化ストレスの軽減が示唆されている。タダラフィルの長期投与や他の酸化ストレスマーカーを用いた更なる研究が必要である。本研究のリミテーションとしては、症例数が少なく、検討期間が 12 週と短いこと、プラセボ群を設定していないこと、デュタステリド継続群を設定していないことが挙げられる。したがって、明確な結論を導くことは困難であるが、デュタステリドの至適投与期間、間歇投与法の妥当性、他剤への変更の是非などに関する有益なエビデンスを提供するものであった。

結語：

LUTS を伴う BPH 患者において、12 週間のデュタステリド内服中止は安全に行われ、中止による明らかな有害事象は認めなかった。デュタステリド内服を 3 ヶ月間中止しても LUTS が増悪しない可能性が示唆された。また、タダラフィル切り替え群とデュタステリド中止群間に LUTS の有意差は認めなかったが、性機能に関してはタダラフィル切り替えにより改善する可能性が示唆された。