

# 前立腺縮小薬デュタステリドおよび 酢酸クロルマジノンの前立腺縮小速度について

ふか ぼり よし たつ  
深 堀 能 立

はじめに

近年推定体積30cc以上の大きな前立腺肥大症の治療には、デュタステリド (DUT) や酢酸クロルマジノン (CMA) などの前立腺縮小薬の投与が勧められている<sup>1)</sup>。しかし、DUTとCMAの前立腺縮小速度に注目し、これを比較した報告はほとんど無い。尿閉状態からの尿道カテーテル離脱にDUTが有用だったという報告が散見されるが<sup>2,3)</sup>、このような早期効果が求められる場合で最適な前立腺縮小薬の選択や使用方法についての検討も皆無である。本研究では、これら薬剤の使用方法和前立腺縮小速度に焦点を当て比較検討を行った。

対象と方法

対象は、獨協医科大学病院泌尿器科あるいは西方病院（栃木市）を受診し、CMAまたはDUTが投与された前立腺肥大症症例のべ215例である。CMAまたはDUTによる治療

法はCMA単独、DUT単独、CMAとDUTの併用、DUTからCMAに交代、CMAからDUTに交代、DUT使用中にCMAを追加、CMA使用中にDUTを追加の各群に分け（重複を含む）、後ろ向きに検討を行った。「単独」という表現は、前立腺縮小薬CMAおよびDUTについての表現であり、 $\alpha_1$ 遮断薬、PDE5阻害薬、 $\beta_3$ 刺激薬、抗コリン薬等については、症例に必要時適宜投与された。各群の内訳を表1に示す。

症例の背景を表2に示す。CMA投与群と

表1 各種前立腺縮小療法と症例数

療法	内容	症例数
単独療法	CMA単独	66例
	DUT単独	57例
併用療法	CMA・DUT併用	33例
	交代療法	
交代療法	CMAへ交代	18例
	DUTへ交代	16例
追加療法	CMA追加	10例
	DUT追加	15例

(重複含む)

表2 症例の背景

	CMA	DUT	CD	D→C	C→D	add C	add D
症例数	66	57	33	18	16	10	15
初期治療薬開始時年齢(年)	76	72	74	75	74	70	73
治療前前立腺体積(cm <sup>3</sup> )	70 <sup>a</sup>	53 <sup>a</sup>	77	62	76	75	76
初期治療薬投与期間(月)				18	28	13	21
初期治療薬投与中最小体積%(%)				82	69	78	79
薬剤変更時の体積%(対未治療%)				94	80	96	91
薬剤変更時年齢(歳)				77	77	71	75
薬剤変更時前立腺体積(cm <sup>3</sup> )				56	59	69	68

C:CMA, D:DUT, CD:CMA+DUT併用, addC:CMA追加, addD:DUT追加, a:p<0.005 (平均値)

表3 処方変更理由

	DUT→CMA	CMA→DUT	CMA追加	DUT追加
治療抵抗性・縮小希望	5 (28%)	0 (0%)	5 (50%)	5 (33%)
再増大	13 (72%)	4 (25%)	4 (40%)	10 (67%)
残尿増大	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)
副作用	0 (0%)	12 (75%)	0 (0%)	0 (0%)

副作用:DM悪化(38%)、熱感(19%)、ED(12%)、倦怠感(6%)

DUT投与群には治療前前立腺体積に有意差を認めた。薬剤変更の理由を表3に示した。

前立腺体積 (PV) の測定法は、経腹的超音波断層法 (観測点: 不定期, 測定者: 特定者1名) により行った。観察期間は、1~7ヶ月であった。縮小効果評価は、前立腺体積比 (PV%) = (各種治療法後前立腺体積 × 100) / (同治療法開始時前立腺体積) を用いて、時間経過 (月) に対する体積比 (PV%) の経過を検討した。統計学的処理はR (EZR) を用いた<sup>4)</sup>。

結果

各治療法におけるPV% (平均値) の経過を図1に示した。各観測点における観測数は、1~24 (観測開始時を除く) で不定であったが、いずれの治療法群も平均値では時間経過とともに前立腺の縮小を認めた。単独療法どうし、交代療法どうし、追加療法どうしを比較したグラフを図2に示す。いずれの場合でも、3ヶ月目まではCMA曝露群は、平均値がDUT曝露群より下回った。単独療法と追加療法では、4~7ヶ月で前立腺縮小薬の

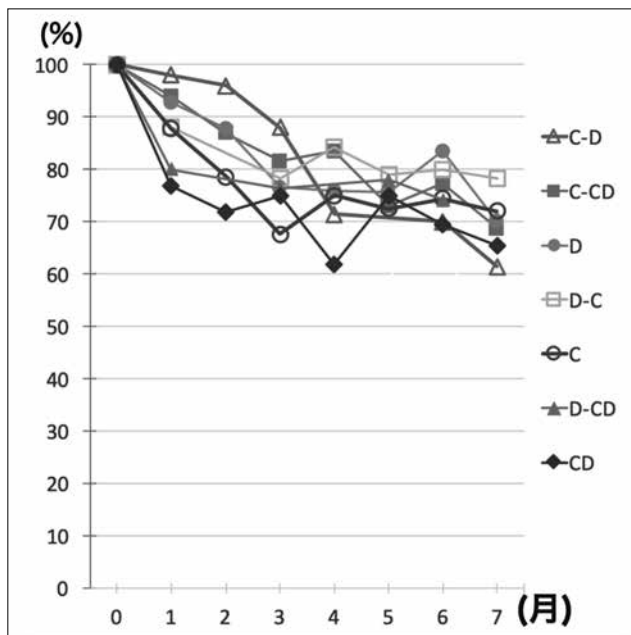


図1. 各治療法群におけるPV% (平均値) の時間経過。

C-D: CMAからDUTへ交代, C-CD: CMAにDUTを追加, D: DUT単独, D-C: DUTからCMAに交代, C: CMA単独, D-CD: DUTにCMAを追加, CD: CMAとDUTを併用。

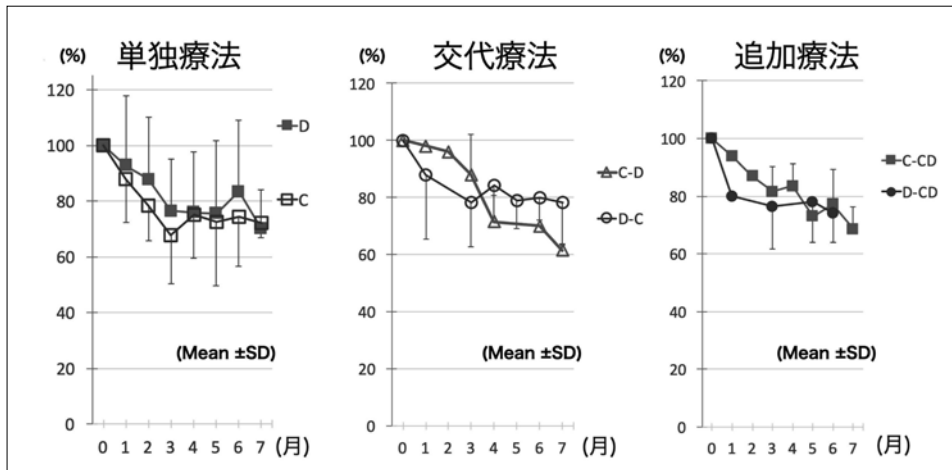


図2. 前立腺縮小薬使用方法別でのCMAとDUTの縮小効果の比較。(略称は図1に同じ)

違いによる差が認められなくなったが、交代療法では、4～7ヶ月で、DUTへの交代の方が有意に縮小した (U-test:  $p < 0.03$ )。

単独療法における3ヶ月後までの時間経過とPV%との相関を図3 (CMA) および図4 (DUT) に示す。CMAでは毎月約10.9%ずつ、DUTでは毎月約7.6%ずつ前立腺体積が減少する傾向が示された。

3ヶ月後にPV%が70%以下まで縮小できた割合を、単独療法、交代療法、および追加療法別にそれぞれ図5のwaterfall plotで示した。単独療法ではCMA群 (72%が達成) とDUT群 (33%が達成) の間に有意差を認めた ( $\chi^2$ 検定:  $p < 0.02$ )。交代療法では、DUTからCMAへの変更群では25%が達成できたが、CMAからDUTへの変更群では達成率は

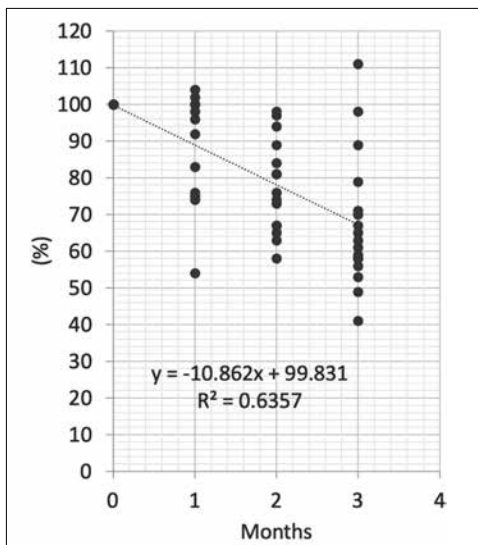


図3. CMA単独療法におけるPV% (%)と時間 (月) との相関

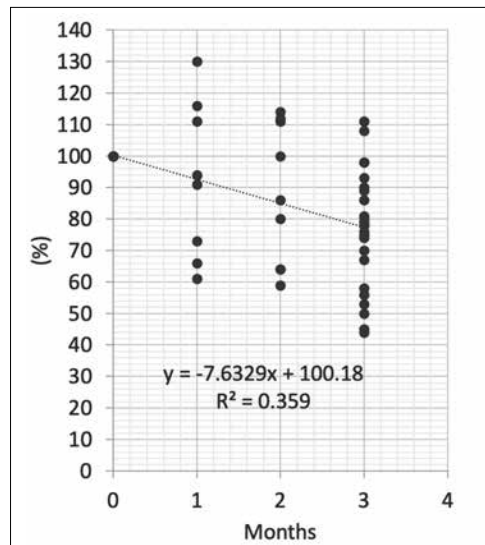


図4. DUT単独療法におけるPV% (%)と時間 (月) との相関

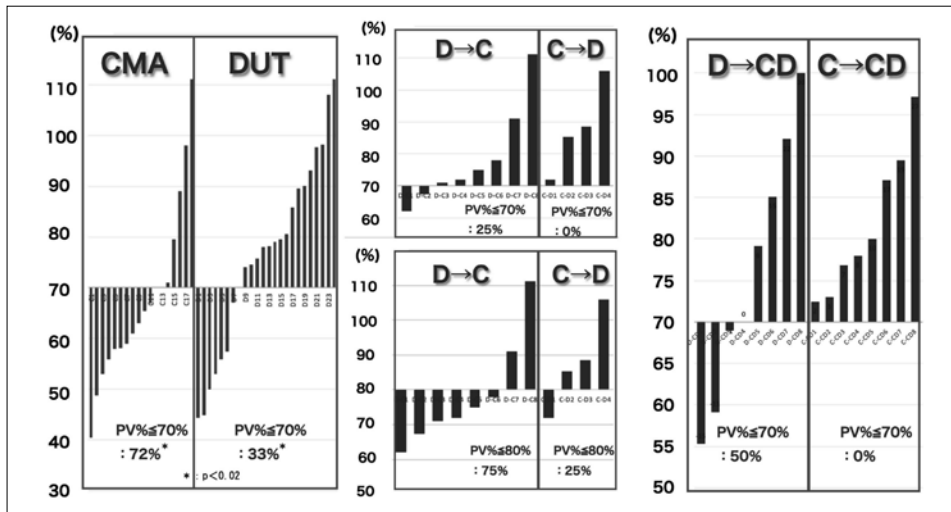


図5. 3ヶ月後にPV%が70%以下まで縮小できた割合 (略称は図1に同じ).

0%であった。達成レベルを「80%までの縮小」に緩めた場合、DUTからCMAへの変更群で75%が達成できたのに対し、CMAからDUTへの変更群では達成率は25%であった。追加療法に関しても、CMAを追加した場合50%が達成できたが、DUTを追加した場合の達成率は0%であった。

1ヶ月後に「PV%が90%以下まで縮小」できた割合を、各単独療法と併用療法別にそれぞれ図6のwaterfall plotで示した。前立腺縮小薬単独療法では、CMA、DUTいずれの場合も達成率が約40%程度だったのに対し、CMA・DUT併用療法では、94%の達成率を得た。

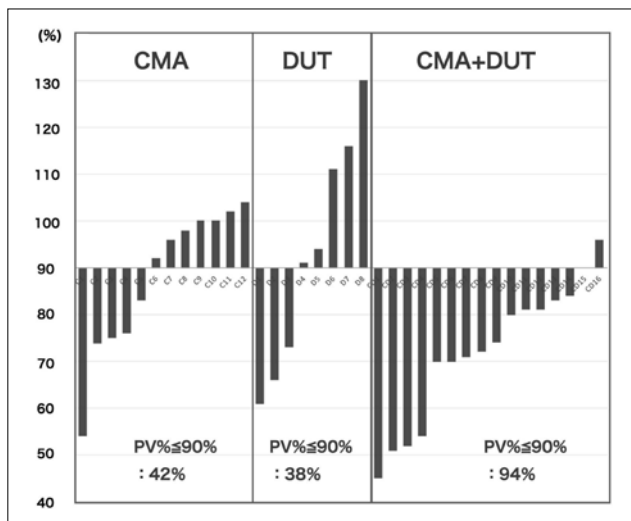


図6. 1ヶ月後に「PV%が90%以下まで縮小」できた割合の前立腺縮小薬単独療法・併用療法別のwaterfall plot.

## 考 察

前立腺肥大症の排尿（排出）症状の治療には、従来機能的閉塞の解除と器械的閉塞の解除があると説明されてきた。器械的閉塞解除法の代表は、経尿道的前立腺切除術であるが、薬物的に前立腺を縮小させ、器械的閉塞を解除する方法として、本邦ではまずステロイド性抗アンドロゲン薬が用いられた<sup>5,6)</sup>。5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の登場<sup>7)</sup>により、フィナステリドとCMAの二重盲検比較試験が実施された<sup>8)</sup>が、フィナステリドの前立腺縮小効果および最大尿流率改善効果はCMAより有意に劣っていたため、フィナステリドが前立腺治療薬として本邦で販売されることはなかった。第二の5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬DUT<sup>9)</sup>は、CMAとの二重盲検比較試験が実施されず販売に至ったので、前立腺縮小効果の優劣は明らかでなかった。海外では、フィナステリドとDUTには縮小効果に差がない事が報告されている<sup>10)</sup>。しかしながら、前立腺肥大症の診療ガイドラインにおける診療アルゴリズムからはCMAは消失し、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬のみが残った。本研究は、二重盲検比較試験でも前向き研究でもないので、エビデンスレベルは低いと評価されると思うが、前立腺縮小速度に焦点をあて、両者の比較を試みた。また本研究では、CMAもDUTも前立腺を縮小させ、器械的閉塞を解除させる薬剤なので、両者を「前立腺縮小薬」と、まとめて表現した。DUTには蓄尿障害改善効果もあるので<sup>11)</sup>、「前立腺縮小薬」と表示するには難があるとも考えられるが、臨床的に蓄尿障害を速やかに強力に改善させるには、まず $\alpha_1$ 遮断薬、PDE5阻害薬、 $\beta$ 3刺激薬、抗コリン薬等が用いられるので、早期の代表的効果を表示するには適した表現と思われる。

単独療法でCMAとDUTを比較すると、投与初期の3ヶ月間では、CMAのPV%平均値

はDUTを下回り（図2）、その縮小速度はCMAで-10.9%/月（図3）、DUTで-7.6%/月（図4）とCMAの方が速く、3ヶ月後にPV%が70%以下まで縮小した割合はCMAの方が有意に多かったので、可及的速やかに前立腺の縮小を望む場合には、DUTよりCMAの投与が推奨されるべきと思われる。特に、 $\alpha_1$ 遮断薬だけでは排尿困難症状の強い不満が残る患者や、残尿が非常に多い患者にとっては、症状の改善が急務である。このような場合、 $\alpha_1$ 遮断薬としてシロドシンが既に投与されている場合が多く、その副作用で射精できない状況にある。ガイドラインではCMAによる性機能障害が強調されているが、射精できない患者にとって、性機能障害の副作用は、十分許容できるものと思われるし、経験上不満の訴えも聞いたことがない。シロドシン内服患者には、CMA投与が推奨されるのではないだろうか。

本邦のDUT第III相試験の報告<sup>12)</sup>では、論文中に52週で-23.7%（タムスロシン併用）～-22.0%（タムスロシン非併用）縮小とあり、ガイドライン<sup>1)</sup>もこれを採用しているが、論文のグラフからはもっと強力な効果が明らかで、アボルブ添付文書<sup>13)</sup>では、「24週で-25.3%、52週で-33.8%の縮小」を採用している。本研究でも、ほぼ同様の結果だったと思われる。

CMAの前立腺体積縮小率に関しては、藤本ら<sup>14)</sup>は16週で-25%、阿曾ら<sup>8)</sup>は24週で-30%の前立腺体積の縮小を報告しており、文献的にもCMAの方がDUTより投与初期の縮小速度が速いと思われる。本研究では12週で-32%の縮小と、さらに縮小速度が速かった。ラットを用いた動物実験では、CMAのDUTより強い有意な前立腺縮小効果が報告されている<sup>5)</sup>。

尿閉となり、尿道留置カテーテルが挿入さ

れ、そこからの早期離脱を望む患者には、さらに早期の急速な前立腺縮小効果が求められる。尿閉患者に対するカテーテル離脱の早さをDUTとCMAで二重盲検試験を組んで比較するのは困難であるが、CMA・DUT併用療法では、1ヶ月後に併用療法群のほぼ全症例で前立腺体積が90%以下に縮小し、62.5%の症例で前立腺体積80%以下の縮小を認めた(図6)。CMA・DUT併用療法により、全ての症例がカテーテルから解放されるとは限らないが、CMAとDUTの併用が保険で認められる地域においては、推奨されるべき治療法であると思われる。

交代療法群、追加療法群に関しては、初期治療期間がいずれも平均1年以上と長く、その直前の体積は、初期治療期間の最小体積より増大しており、未治療時の体積近くまで達していた。前立腺癌の去勢抵抗性再燃を思わせる現象となった。しかし、交代療法群、追加療法群のいずれの薬剤投与でも、3~4ヶ月後には二次治療開始時の80%程度まで縮小しており、薬剤の作用機序の違いがその効果

を發揮しているものと考えられた。また、組織学的にも縮小する部位に差があることが考えられ、病理学的検討が必要かもしれない。鈴木ら<sup>16)</sup>は、DUTからCMAへの交代療法を14例の前向き研究で検討し、3ヶ月後に交代時前立腺体積の86%(42.7cc→36.7cc)まで有意に縮小したと報告している。

早期の交代療法と追加療法の比較検討において、3ヶ月後のPV%のカットオフレベルを「80%まで縮小」とすると、DUTからCMAへの交代で75%達成、CMAからDUTへの交代で25%達成、CMAの追加で62.5%達成、DUTの追加で62.5%達成(図5)であるので、DUTが奏功しないときはCMAへの交代でよいが、CMAが奏功しないときはDUT追加の方が有用と思われた。

今回対象となった症例の前立腺体積は、DUT単独群でCMA単独群より有意に小さかったが、投与3ヶ月目までのPV%平均値は、単独療法、交代療法および追加療法ともにCMA投与群の方が小さいという傾向は変わらず、治療前前立腺体積は縮小効果に影響

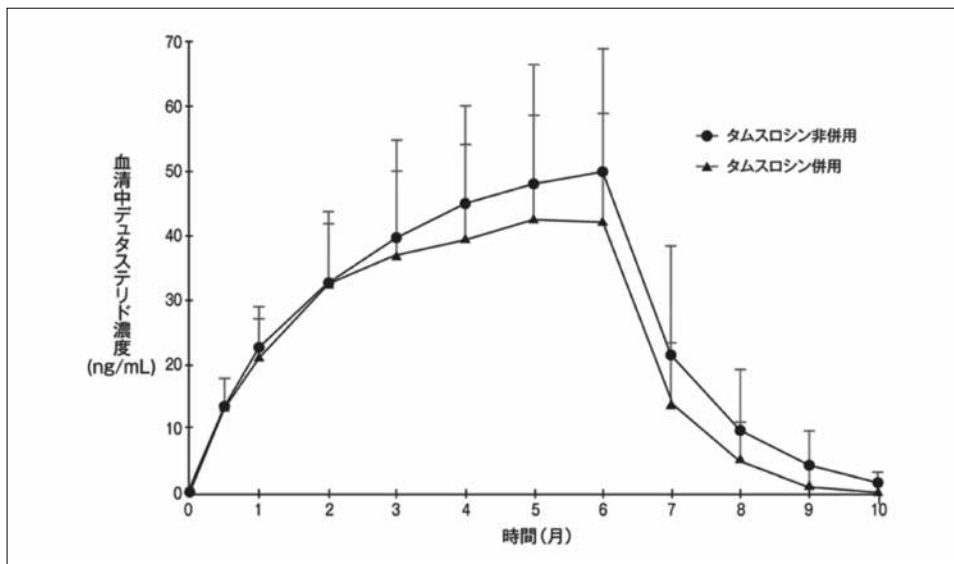


図7. DUTの血中動態 (アボルブインタビューフォーム<sup>17)</sup> より)

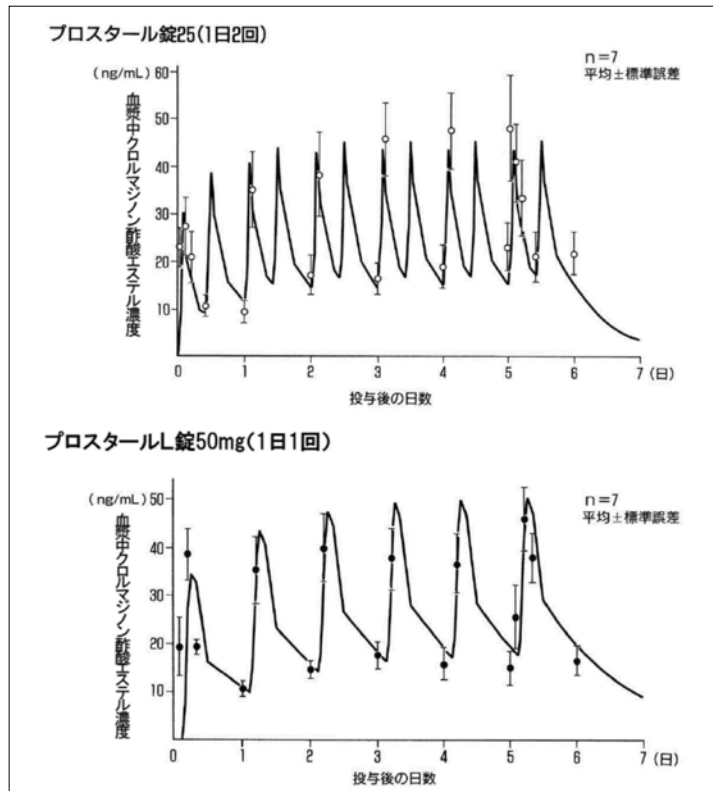


図8. CMAの血中動態（プロスタールインタビューフォーム<sup>18)</sup>より）

しなかったと思われる。

次に、CMAとDUTの経時的縮小パターンに注目すると、CMAでは早期の急速な縮小が約3ヶ月続いた後、一定の体積を保ち続けるのに対し、DUTでは縮小速度は遅いものの、縮小効果は7ヶ月頃まで持続する傾向があるように思われる（図1，図2）。この傾向は、交代療法，追加療法，併用療法の全てに見られる傾向のようで、両剤には、アンドロゲン受容体経路の抑制という面だけでなく、異なった薬物動態・代謝・排泄機序や有効的組織・細胞内器官の局在性等があるのではないかと考えられた。

アボルブ添付文書<sup>13)</sup>のグラフではDUTの血清中濃度が投与2ヶ月頃から一定になるように見えるが、これは縦軸の表示が対数表示

になっているためで、文章中にも「およそ5ヶ月で定常状態」に達すると記載されている。アボルブインタビューフォーム<sup>17)</sup>には縦軸が対数表示でないグラフが掲載されており、これを見ると、DUTの血清中濃度は6ヶ月目まで上昇し続けることがよくわかる（図7）。血中濃度上昇の特殊性が、DUTの持続的縮小効果の機序のひとつと思われる。

これに対し、CMAはプロスタール錠25、プロスタールL錠両剤とも大きな日内変動があるものの、4～6日で定常的血中濃度に達す<sup>18)</sup>（図8）。CMAとDUTの前立腺縮小パターンの差は、血中濃度が定常状態になるまでにかかる時間に起因している可能性があると思われた。

おわりに

CMAはDUTより前立腺縮小速度が速く、機械的閉塞解除薬としての優位性が示唆されたので、前立腺肥大症の治療において $\alpha_1$ 遮断薬だけでは症状の改善が不十分な場合、特にシロドシン使用中の場合には、DUTよりCMAの使用が推奨されよう。CMA・DUT併用療法は、投与1ヶ月後の前立腺縮小率が特に大きく、尿閉時の留置尿道カテーテルからの離脱へ向けて応用が期待された。DUT抵抗性の場合にはCMAへの交代でも良いが、CMA抵抗性の場合にはDUT追加の方が有用である可能性が示唆された。本研究結果が、今後の前立腺肥大症治療の向上に幾ばくか貢献できれば幸いである。

本研究の要旨は、第81回日本泌尿器科学会東部総会（2016年青森）および第23回日本排尿機能学会（2016年東京）において発表した。

参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会編:男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 東京, 2017
- 2) 稲原昌彦,他:前立腺肥大症による尿閉患者へのアボルブ投与の検討.日本泌尿器科学会雑誌 2: 554, 2011
- 3) 曲友弘, 他:80歳以上の高齢前立腺肥大症症例に対するデュタステリドの効果. 北関東医学 66: 46, 2016
- 4) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 48:452-458, 2013
- 5) 志田圭三, 他:前立腺肥大症に対するChlormadinone Acetate (CMA) の治療効果-二重盲検法によるParaprostとの比較-臨床薬理8: 3-16, 1977
- 6) 大見嘉郎, 他:前立腺肥大症に対する酢酸クロルマジノン療法. 泌尿器科紀要 27: 1011-1015, 1981
- 7) Gormley GJ, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 327: 1185 - 1191, 1992
- 8) 阿曾佳郎, 他. 5 $\alpha$ -reductase阻害剤MK-906の前立腺肥大症に対する臨床第III相試験-酢酸クロルマジノン徐放錠を対照薬とする二重盲検群間比較試験. 泌尿器外科 8:237-256,1995
- 9) Roehrborn CG, 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
- 10) Nickel JC, et al: Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int 108:388-394, 2011
- 11) Wada N, et al: Urodynamic effects of dutasteride add-on therapy to alpha-adrenergic antagonist for patients with benign prostatic enlargement: prospective pressure-flow study. Neurourol Urodyn 32:1123-1127, 2013
- 12) Tsukamoto T, et al: Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. Int J Urol 16: 745-750, 2009
- 13) アボルブカプセル0.5mg: グラクソ・スミスクライン株式会社. 2021年8月改訂(第1版)
- 14) 藤本清秀, 他:酢酸クロルマジノン投与による前立腺肥大症患者の血清PSA値およびテストステロン値の変動-多施設共



- 同前向き臨床研究. 泌尿紀要 57:177-183, 2011
- 15) Kobayashi H, et al: Suppressive effects of the antiandrogen agent, chlormadinone acetate and the 5 alpha-reductase inhibitor, dutasteride on prostate weight and intraprostatic androgen levels in rats. *Arzneimittelforschung* 61:515-520, 2011
- 16) 鈴木一美, 他: デュタステリド抵抗性前立腺肥大症患者に対する酢酸クロルマジノンの臨床効果の検討. *泌尿器外科* 27: 979-983, 2014
- 17) 医薬品インタビューフォーム アボルブカプセル0.5mg: グラクソ・スミスクライン株式会社. 2021年10月改訂(第10版)
- 18) 医薬品インタビューフォーム プロスタール錠25 プロスタールL錠50mg: あすか製薬株式会社. 2020年6月改訂(第9版)