

「前立腺肥大症に対するデュタステリド療法 の後方視的検討」

研究計画書

病院名・所属部署
埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科
申請者氏名 竹下 英毅

Version.2 2017年2月13日

研究計画書（後方視的観察研究）

「前立腺肥大症に対するデュタステリド療法の後方視的検討」

1. 研究の背景・目的

前立腺肥大症は排尿障害と蓄尿障害を惹起し、多彩な下部尿路症状により患者のQoLを著しく損なう極めて罹患頻度の高い疾患である。従来、中等症までは $\alpha 1$ 遮断薬を主体とした内服治療、重症症例あるいは内服治療抵抗性の場合には手術療法が推奨されてきた。¹⁾しかし、 $\alpha 1$ 遮断薬は下部尿路症状の軽減に即効性を示すものの、腺腫の過形成によって増大した前立腺体積に対する縮小効果を持たないため、本疾患の進行を抑えられないことが課題であった。^{2,3)}

5 α 還元酵素阻害薬であるデュタステリドは、前立腺細胞内でのtestosteroneからdihydrotestosteroneへの変換を阻害し、前立腺細胞内のdihydrotestosterone濃度を低下させることで、前立腺細胞のアポトーシスを惹起し、前立腺体積を約30%縮小させる⁴⁾。これにより、肥大した前立腺に起因する下部尿路症状を緩和するのみならず、前立腺肥大症の進行を抑制することが大規模な前向き臨床試験で示されている³⁾。現在、米国泌尿器科学会、欧州泌尿器科学会をはじめ各国の前立腺肥大症ガイドラインに推奨薬剤の一つとして掲載されている。本邦でも2009年に上梓され、2011年版の前立腺肥大症診療ガイドラインに掲載され⁵⁾、本疾患に対する新しい内服治療薬として投与症例数が増加しつつある。

CombAT試験は、前立腺肥大症に対するデュタステリドの臨床効果を高いエビデンスレベルで示したものである³⁾。しかし、幅広い臨床像を呈する実臨床での前立腺肥大症症例では、本試験の組み入れ基準に合致しない症例も少なくない。一方、もうひとつの大規模な前向き無作為割り付けプラセーボコントロール臨床試験であるREDUCE試験では、本剤投与のPSA値に与える影響が示されているが、その知見も、臨床試験の組み入れ基準の範囲内に限定したものである。^{6,7)}従って、様々な病態を呈する前立腺肥大症患者へのデュタステリド治療の可否を見極めるためには、未解決の課題が残っている。特に、1) 前立腺肥大症による尿閉症例に対するデュタステリドおよび $\alpha 1$ 遮断薬の併用内服治療の臨床効果、2) デュタステリドと $\alpha 1$ 遮断薬の併用で治療を開始した前立腺肥大症症例における $\alpha 1$ 遮断薬中止の要件の検討、3) MRI and/or 前立腺生検により前立腺癌の存在が否定され、かつPSAが10 ng/mlを超える前立腺肥大症症例におけるデュタステリド投与後のPSA値の推移、4) 系統的多カ所前立腺生検および前立腺MRIにより、臨床的に前立腺癌の存在が否定された症例に対するデュタステリド投与後の前立腺癌顕在化の頻度、の4点について新たな知見の収集が希求されている。

本研究は、当科および原田病院泌尿器科でデュタステリドを投与した前立腺肥大症症例を集計、後方視的に解析することで、上記5課題に対する実臨床からの回答を見出すことで、患者数の極めて多い本疾患に対する新しい治療戦略に資することを目的とする。

2. 研究方法

当科ならびに原田病院泌尿器科で臨床的に前立腺肥大症と診断し、デュタステリドを投与した全症例の臨床経過を系統的かつ網羅的にデータベース化する。このデータベースに基づき、下記の4課題について解析する。

課題1) 前立腺肥大症による尿閉症例に対するデュタステリドおよび $\alpha 1$ 遮断薬の併用内服治療の臨床効果

【主要評価項目】尿道カテーテル留置なし、導尿なし、前立腺肥大症に対する手術治療なしの自然排尿維持生存率

【副次的評価項目】デュタステリドおよび $\alpha 1$ 遮断薬の併用療法によって自然排尿を回復できないリスク因子の同定

課題2) デュタステリドと $\alpha 1$ 遮断薬の併用で治療を開始した前立腺肥大症症例における $\alpha 1$ 遮断薬中止の要件の検討

【主要評価項目】併用療法後にα1遮断薬を中止した症例の転帰

【副次的評価項目】併用療法後にα1遮断薬を中止可能な症例を選別する要件の抽出

課題3) 前立腺肥大症症例におけるPSA値の変動と、それに対するデュタステリド投与の影響

【主要評価項目】デュタステリド投与前および投与開始後のPSA値の変動幅の比較

【副次的評価項目】経時的なPSA監視におけるPSA値の変動幅に関与する因子の同定

課題4) 系統的多カ所前立腺生検および前立腺MRIにより、臨床的に前立腺癌の存在が否定された症例に対するデュタステリド投与後の前立腺癌顕在化の頻度

【主要評価項目】デュタステリド投与後の前立腺癌診断頻度

【副次的評価項目】デュタステリド投与中に前立腺癌が診断されるリスク因子の同定

3. 研究期間

倫理委員会承認後～2019年12月31日

4. 調査対象の症例

デュタステリドを投与した前立腺肥大症800症例。

調査対象期間：2009年10月1日～2018年1月31日

除外基準：本観察研究に患者または代諾者が同意しない場合。同意しなくても、通常の診療が行われ、患者に不利益は無い。

実施場所：埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科外来、原田病院泌尿器科外来。

5. 調査項目

➤ 患者背景

一般的事項：

生年月日、身長、体重、合併症、既往歴、内服薬、診断日、前立腺肥大症に対する全ての治療の開始日、各治療法の内容、各治療の効果、尿道カテーテル留置の有無、導尿の有無、前立腺肥大症に対する外科的治療の有無、外科的治療の内容、外科的治療の効果、前立腺生検の有無、前立腺生検の結果、死亡の有無、死亡原因

臨床検査：

デュタステリド投与前および投与後観察期間中に測定した全ての血清PSA値、

尿沈渣、血液生化学データ

➤ 下部尿路症状

治療経過中のIPSS（国際前立腺症状）スコア、QoLスコア、OABSS（過活動膀胱

膀胱症状）スコア

➤ 尿流動態

治療前および治療開始後の尿流測定データ

➤ 画像ならびに前立腺体積測定

超音波検査、前立腺MRI

6. 個人情報への取扱い

「ヘルシンキ宣言」（平成25年10月修正）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日全部改正）に従って人権擁護の配慮に努める。研究に必要なデータベースの連結可能匿名化は本研究に参加しない助教（平沼俊亮）が行なう（対応表はインターネットと接続されていないコンピューター内で厳重に管理する）。

7. 被験者に理解を求め同意を得る方法

研究計画書をホームページに掲載し、被験者からの問い合わせに適切に対処する。さらに、泌尿器科外来に、研究の内容および不参加希望の際の連絡先を示した文書を掲

示することで、同意を得たこととする。

8. 知的財産権

本研究の結果は学会等で発表され、論文化される。本研究で得られた知的財産権は埼玉医科大学および研究者に帰属し、試料提供者には帰属しない。

9. 研究組織

研究責任者：埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 助教 竹下英毅

研究実施者： 同 准教授 川上 理
同 准教授 諸角誠人
同 講師 岡田洋平
同 講師 矢野晶大
同 助教 香川 誠
同 助教 杉山博紀
同 助教 立花康次郎

連絡先：埼玉県川越市鴨田1981番地

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 竹下英毅

TEL：049—228—3422

参考文献

1. 前立腺肥大症診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編 金原出版 2006.
2. McConnell JD et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *New England J Med* 349:2387-98, 2003.
3. Roehrborn CG 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* 57:123-31, 2010.
4. Tsukamoto T, et al. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 16:745-50, 2009.
5. 前立腺肥大症診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編 リッチヒルメディカル2011.
6. Andriole GL, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *New England J Med* 362:1192-202, 2010.
7. Andriole GL, et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: Results from the REDUCE study. *J Urol* 185:126-31, 2011.