



前立腺肥大症
の薬アボルブ
に関する臨床
データ

木村泌尿器皮膚科院長

排尿障害を伴う高齢者にはアボルブ投与という選択肢も

前立腺肥大症治療薬アボルブを[低リスク癌に投与したら進行を遅らせることができたとの論文](#)が2012年に出ました。抗凝固剤内服中などの理由で生検が危険な高齢者では、癌かどうかの確定診断をしないまま[アボルブを投与してPSAが下降するか経過観察する](#)、という選択肢があることを容認してくれるデータだと思います。

このREDEEM試験と名付けられた二重盲検試験はアボルブに関する3つめのスタディーです。この本ではアボルブに関する3つの二重盲検試験と、そのうち二つ目のREDUCE試験についてはふたつのPost Hocスタディーを紹介します。

CombAT

2009年秋、前立腺肥大症に適応の取れた抗男性ホルモン薬が発売されました。

[デュタステリド](#)（商品名アボルブ）です。

[プロスタール](#)・パーセリン以来、久々です。

[フィナステリド](#)が日本での治験で有用性が示せず、前立腺肥大症治療薬としては発売できませんでした。

フィナステリドは**AGA**治療薬として、[プロペシア](#)として販売されるだけとなりました。

アボルブはプロスタールと同じく、前立腺を数ヶ月で約**3割**縮小させます。

その結果として、尿閉が起こるリスクを半減させます。

[ランダム化比較試験](#)では、1年間に起こる尿閉が[プラセボ](#)群では4%、アボルブ投与群では2%でした。

つまり、**100人**にアボルブを投与すると投与されなければ尿閉になったであろう人のうち**2人**が尿閉にならずにすみます。

こう計算していくと、**50人に投与して利益を受けるのは1人だけ**、という結論を導くこともできるわけです。

なので、より尿閉を起こしそうなグループを選んで、アボルブを処方することが必要になるかもしれません。

前立腺がかなり大きい人、

[過活動膀胱](#)を合併しているので、[抗コリン剤](#)を投与しなければならない人、

などが、アボルブの恩恵をより大きく受けるグループかもしれません。

PSA健診が前立腺がんの死亡率を下げる、というランダム化比較試験が出ることを多くの[泌尿器科医](#)が待っていました。

[今年の3月に「PSA健診が前立腺がんの死亡率を2割下げる」という論文が出た](#)わけですが、

同時に、「**一人の前立腺癌死を減らすために、48人余計に前立腺癌患者を治療**しなければならない」という事実も明らかになりました。

アメリカ泌尿器科学会は、[生検](#)すべき**PSA**の閾値を決めないことにガイドラインを書き換えました。

一人を救うために[何人に余計な検査・治療をすることが許されるか、という価値判断](#)に議論が変わってきます。

インフルエンザワクチンを**1000**人にやると、やらない場合より何人の感染を防げ、何人の死亡を減らすことができるのか、という議論に似てきます。

ただ、インフルエンザの場合は、地域でワクチンを受けた人が増えると、流行しにくくなって、ワクチンを受けていない人もかかりにくくなるので、計算は複雑でしょうが。

[アボルブのMRさん](#)からは2009年11月にいただいていた論文。

[Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer](#)

Gerald L. Andriole, M.D., David G. Bostwick, M.D., Otis W. Brawley, M.D., Leonard G. Gomella, M.D., Michael Marberger, M.D., Francesco Montorsi, M.D., Curtis A. Pettaway, M.D., Teuvo L. Tammela, M.D., Claudio Teloken, M.D., Ph.D., Donald J. Tindall, Ph.D., Matthew C. Somerville, M.S., Timothy H. Wilson, M.S., Ivy L. Fowler, B.S.N., and Roger S. Rittmaster, M.D. for the REDUCE Study Group

N Engl J Med 2010; 362:1192-1202 April 1, 2010

すぐに読み始めたのですが、[プロペシアの論文](#)に比べて見劣りし、目新しい話もないので、サマリーを書かないままになっていました。

見劣りする点の1：症例数が**7000**例と、プロペシアの論文**3分の1**。プロペシア論文の対象者は**19000**人。

2：フォローアップ期間が**4**年。プロペシアは**7**年。

3：対象は、**PSA**の軽度上昇で**6**～**12**箇所生検を**1**回だけ受け、ガンが見つからない人。プロペシア論文の対象者は**PSA**が正常な人たち。

つまり、症例数が各群**3000**人と少なくフォローアップ期間も**4**年と短いのに、有意差を出すため、**4**年以内にガンが見つかる可能性の高い人たちを集めているのです。

結果は、

アボルブ群の方が対象群より、**2**年目も**4**年目もガンが見つかる数は少なかった。

これは「大人しい」ガンで見られる傾向で、「たちの悪い」ガンは、**2**年目では同じぐらい見付き、**4**年目ではアボルブ群の方に多く見付き。

これをどう解釈するかですが、難しいです。プロペシア論文と違い、**PSA**が高い人達を対象ですから。

1回目の生検でガンが見つからなかった人たちが、**2**年後に見付きった場合、それはその**2**年間に発生したのか、という問題。

1回目の**6**～**12**箇所生検で刺さなかった場所にあったガンが、**2**年後に見付きった、と考えるほうが妥当かもしれません。

とすれば、この実験は前立腺癌予防実験と言うより、アボルブは、**2**回目の生検の陽性率にどう影響するか、を調べた結果と考えたほうがよいかもしれません。

アボルブはホルモンが効く「大人しい」ガンを縮めてくれるが、そのせいで[ホルモンが効きにくい「たちの悪い」ガンだけが後で見付きやすくなる](#)、とも考えられます。

REDUCE試験のPost Hoc解析その1

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

Gerald L. Andriole, on behalf of the REDUCE Study Group

THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 185, 126-131, January 2011

アボルブ投与中のPSAの変化をどう解釈し、いつ生検すべきか、[REDUCE Study](#)のデータを基にした研究です。JOURNAL OF UROLOGYの2011年1月号に載った論文です。

アボルブ投与後6カ月のPSA値をNadirと定義して検討したものです。プラセボ群はエントリーから6カ月のPSA値をNadirと定義したことになります。

4年後（Nadirから3年半後）のPSAがNadirより上昇した人は、アボルブ群で29%、プラセボ群で72%でした。

アボルブ群でPSAが上昇したグループには癌患者の比率(30.6%)が、プラセボ群でPSAが上昇したグループ(25.7%)より高かった。

アボルブ投与開始後6カ月のPSA値を基準とし、PSAがそれ以上になったら、癌、それも悪性度の高い癌が潜んでいる可能性が高い。

著者たちは、アボルブ投与開始後6カ月のPSA値をNadirと定義したことを、この論文の制約(limitation)と指摘しています。

このグループはその後、BJU Internationalに別の論文を発表しています。

REDUCE試験のPost Hoc解析その2

Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study

Michael Marberger, Stephen J. Freedland, Gerald L. Andriole, Mark Emberton, Curtis Pettaway, Francesco Montorsi, Claudio Teloken, Roger S. Rittmaster, Matthew C. Somerville, Ramiro Castro
BJU International Volume 109, Issue 8, pages 1162–1169, 2011

[REDUCE study](#)をしたグループの論文です。REDUCE studyはアボルブが前立腺癌を予防できるか、でしたが、今回は、アボルブ投与中に癌になった人、ならなかった人、コントロール群で癌になった人、ならなかった人の、PSAの経時変化をまとめ、アボルブ投与中に減少し続けていたPSAが上昇し始めたら再生検が必要なシグナルとの、結論を導き出しています。

ただし、[筆者たちは同じ検討をすでに行っていて、J.Urol.に報告済み](#)です。その時は、アボルブ投与開始6カ月のPSA値をベースラインとして、そこからの上昇の有無をまとめたものですが、今回は開始6カ月以降も下がり続けた最低値をベースラインとした検討です。

試験企画段階の目的と違う観点から、データをまとめ直す作業はいろいろ制約を伴います。

REDUCE studyでは、主治医にはアボルブ投与中の人のPSA値は倍にして、報告されます。

REDUCE studyは二重盲検試験です。PSAが下降すれば、主治医にアボルブ投与群とばれてしまいます。いつも偶数だとアボルブ投与群だな、とばれるので、時々0.1プラスして報告する念の入れようです。

主治医は報告されたPSA値に基づいて方針を決めたわけですが、今回の検討では、本当のPSA値（主治医に伝えていない）がベースラインを越えたときに生検していたと仮定したら正診率はどうだったか、のシミュレーションです。thresholds defined *post hoc* というのがよく理解できませんでしたが、データを収集し終わってから決めた「後出しじゃんけん基準」という意味でしょうかね。

PSA乱高下のノイズを取り除くために、生検後42日以内のPSA値は集計から外した、など、集計方法についての「言い訳」に多くの労力が割かれており、難解な論文でした。

[30日でも90日でもなく、なぜ42日](#)なのでしょう。この辺りが「後出しじゃんけん」と著者たちも認めるところでしょうか。

不都合なデータを取り除いたおかげか、PSAの経時変化を示したグラフは単調減少から単調増加に転じる[美しい曲線](#)で、減少し続けていたPSAが上昇し始めたら生検だな、と一目瞭然のグラフです。N Engl J Medでもなく、J.Urol.でもなく、BJU Internationalに載った論文ですが、[短時間のプレゼンでアボルブ投与中のPSAの見方](#)を説明するには、最適な内容かもしれません。

Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Neil E Fleshner, M Scott Lucia, Blair Egerdie, Lorne Aaron, Gregg Eure, Indrani Nandy, Libby Black, Roger S Rittmaster

Lancet, 379, 1103-1111, 2012

[アクティブサーベイランス \(PSA監視療法\)](#) してよい低リスク前立腺癌の患者を2群に分け、アボルブとプラセボを投与し、3年後の生検で癌が進行したかを見た、[前向き](#)ランダム化比較試験です。

アボルブがらみのランダム化比較試験は、[CombAT](#)と[REDUCE](#)に続く3つめの論文です。

REDEEMとは、REduction by Dutasteride of clinical progression Events in Expectant Management。「予期管理中に起こる臨床的進行事象をアボルブで減らせるか」。

147人がアボルブを、155人がプラセボを投与されました。アボルブ群では43例が生検での進行(病理学的進行)を認め、プラセボ群では51例が進行を認めました。危険率は0.079で、統計学的には有意ではありませんでした。

ただし、著者らはこの3年間に手術や放射線・ホルモン療法に移行した症例も進行例と定義。アボルブ群では11例が、プラセボ群では19例が、治療介入(臨床的進行)されていました。病理学的進行に臨床的進行を加えると、アボルブ群では54例が進行し、プラセボ群では70例が進行したことになります。これだと、危険率は0.009で、統計学的に有意でした。アクティブサーベイランスにアボルブを投与することは前立腺がんの進行を遅らせる、との結論が導き出されました。

この試験の問題点は、PSAの値がそのまま、主治医・患者に伝えられていること。REDUCE studyでは、主治医にはアボルブ投与中の人のPSA値は倍にして、報告されました。いつも偶数だとアボルブ投与群だな、とばれるので、時々0.1プラスして報告する念の入れようでした。

今回のスタディーでは6ヶ月目のPSA値を受け取った主治医はアボルブ群とわかり、二重盲検試験になっていなかったかもしれません。アボルブ群ではPSAが下がるので患者が安心して、手術や放射線・ホルモン療法を希望しなかっただけかも知れません。