# 要　　約

| 報告番号 | 甲 ㊁ 第　　号 | 氏　名 | 前　田　高　宏 |
|---|---|---|---|

**主 論 文 題 名**

Change of the 5α/5β ratio of urinary steroid metabolites in benign prostatic hyperplasia patients treated with dutasteride
（dutasterideで治療された前立腺肥大症患者における尿中ステロイド代謝物の5α/5β比の変化）

**（内 容 の 要 旨）**


前立腺組織は男性ホルモン（特にジヒドロテストステロン（dihydrotestosterone：DHT））に感受性が高く、加齢に伴うホルモンバランスの乱れは前立腺を肥大させ排尿障害を引き起こすことが報告されてきた。テストステロンをDHTに変換する酵素である5αリダクターゼを標的阻害するdutasterideは、中等度以上の症候性前立腺肥大症患者に使用することが診療ガイドラインで推奨されている。一方で、治療早期には偽薬群と比較して臨床的改善に差を認めず、また、dutasterideが体内のホルモン動態に及ぼす影響については、十分な検証がなされていなかった。本研究では、ガスクロマトグラフィー質量分析法を用いて、dutasteride治療後、中断後の尿中ステロイドプロファイル一斉分析を行い、dutasteride治療の臨床的意義を検討した。検証１では、健常者ならびに患者を対象に単回および連日7日内服後のホルモン動態の検証を行った。検証２では慶應義塾大学病院に通院中の症候性前立腺肥大症患者60名、及び1年以上本剤を内服し中断した患者25名を対象に臨床症状、採血所見、尿中ホルモン動態を網羅的に解析した。

dutasteride単回投与による尿中ステロイド代謝産物の経時的推移は、性ホルモン系androsterone / etiocholanolone（An/Et）比は内服1日目に内服前値の36.5%、内服7日目に5.7%まで低下し、内服前値まで回復するのに約28日を要した。dutasteride 1週間内服投与による尿中ステロイド代謝産物An/Et比は内服7日目に内服前値の5.0%、内服30日目に2.3%まで低下し、内服前値まで回復するのに約7週を要した。鉱質コルチコイド系および糖質コルチコイド系を含め他の尿中ステロイド代謝産物も同様の推移を示した。

患者60例（平均年齢, 71.2歳）におけるdutasteride内服後の平均尿中An/Et比は0.85から0.03に平均5αtetrahydrocortisol（THF）/5βTHF比は0.83から0.004に、平均5αtetrahydrocorticosterone（THB）/5βTHB比は2.11から0.009に有意に低下した。これら尿中ステロイド代謝産物の比は年齢、内服前の排尿状態、前立腺容積に関わらず全例に顕著な低下を認めた。中断25例では、平均An/Et比は内服前1.42、中断前0.01、中断1ヶ月0.02、3ヶ月0.18、6ヶ月1.17であった。他方、中断6か月後の国際前立腺症状スコア（IPSS）は、内服前に比べ有意に低下した状態を保ったままであった。（15.8→9.6，$p<0.05$）。また、内服中断後のAn/Et比の回復の程度と血清PSAの回復の程度は有意な相関が認められた（相関係数0.61，$p=0.002$）。

尿中ステロイドプロファイル一斉分析の結果、dutasteride服用によりすべてのホルモン代謝経路の尿中ステロイド代謝産物の5α/5β比が有意に低下することが確認された。dutasteride服用中断後もその変化は持続し、半年後に内服以前の状態に回復することが確認され、体内ホルモンの回復の程度は血清PSA値で推察できる可能性が示唆された。dutasteride服用による多面的なホルモン動態・治療効果を検証したこれらの研究は実臨床における本薬剤の使用様式に大きく影響を与えるものと考える。