

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10571

研究課題名(和文)日本人前立腺癌患者に対するホルモン療法の有害事象の検証と対策

研究課題名(英文) Management of adverse effects of of androgen deprivation therapy in Japanese patients with prostate cancer

研究代表者

三塚 浩二 (Mitsuzuka, Koji)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：80568171

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌に対するホルモン療法は薬物療法の中心的役割を現在でも果たしているが、ホルモン療法により男性ホルモンが去勢レベルまで抑制されることにより代謝の変化が起こり、様々な影響が起こることが知られている。ただ日本人では従来そのような代謝の変化は欧米人と比較すると少ないのではないかとということが考えられてきたが、今回の研究から日本人でも体重増加や脂肪蓄積、脂質代謝異常などの変化が同様に起こり得ることが示された。またホルモン療法の過剰投与への警鐘や治療時の適切なマネジメントについて一定の対策を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Adverse events related to ADT are now well known among urologists and have been well studied, mainly in western countries. However, the influence of ADT may differ between races and regions. A few small studies described the effects of ADT on metabolism in Japanese patients with prostate cancer, but information with regard to ADT-related adverse events in Japanese patients is very sparse.

This study showed that one year of ADT increased body weight and altered lipid and glucose metabolism in Japanese patients with prostate cancer. Metabolic changes were particularly noted during the first 3-6 months of ADT therapy. CT measurements of fat accumulation revealed a significant increase in both visceral and subcutaneous fat, and the increase was greater in subcutaneous fat than in visceral fat. These results may be useful for patients who intend to undergo ADT.

研究分野：前立腺癌

キーワード：脂質代謝 ホルモン療法 前立腺癌

## 1. 研究開始当初の背景

1941年にCharles Hugginsらが去勢術により前立腺癌に対するホルモン療法の有用性を示して以来、約半世紀以上に渡ってホルモン療法は前立腺癌治療の中心的存在として注目され続けている。また近年では転移を有する進行癌のみならず、局所限局癌でも放射線治療と併用してホルモン療法が行われる機会も増加している。しかしながらホルモン療法により急速に男性ホルモンが去勢レベルまで低下することにより、身体には様々な影響が起こり得ることが知られている(ほてり、性機能障害、体重増加、脂質代謝異常、血糖上昇、筋肉量低下、骨密度低下、貧血、動脈硬化、倦怠感、意欲低下など)。また近年ではホルモン療法自体が糖尿病や心血管系疾患による死亡のリスクを高めるという報告もされている。欧米ではホルモン療法に伴う有害事象について関心が高まるにしたがって、ベネフィットの明らかでない限局癌に対する慢性的なホルモン療法継続に警鐘を鳴らす動きも広まってきている。

一方で日本人前立腺癌患者では転移のない限局癌でも約半数近くに一次療法としてホルモン療法が行われているとの報告もある。日本人と欧米人では肥満や糖尿病などの発生に関して異なった遺伝子異常の存在も報告されており、海外のデータは日本人にはあてはまらない可能性もある。しかしながら日本人におけるホルモン療法が与える影響を検討した報告は乏しく、検討が必要と考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究ではホルモン療法が日本人前立腺癌患者に与える主に身体的影響を明らかにするとともに、その予防法や適切なホルモン治療の使用についての対策を構築することを目的とした。また従来ホルモン療法としては受容体を刺激し、その後negative feedbackによりテストステロンを抑制するGnRH agonistが使用されていたが、最近では受容体を直接阻害するGnRH antagonist製剤が使用可能となった両者では副作用のプロファイルが異なる可能性が示唆されており、antagonistが脂質代謝に与える影響についても検討を行った。

## 3. 研究の方法

(1)日本人前立腺癌患者に対するホルモン療法が主に脂質代謝へ与える影響を検討する研究

ホルモン療法未使用で長期にホルモン療法を施行する予定の日本人前立腺癌患者を前向きに登録し、1年間に渡り3か月毎、体重・腹囲・コレステロール・中性脂肪・空腹時血糖・HbA1cなどの変化を測定するとともに、1年間のホルモン療法前後でCTによる脂肪測

定を行い、皮下・内臓脂肪の変化を測定した。またどのような患者でこのような脂質代謝の変化が起こりやすいか検討を行った。

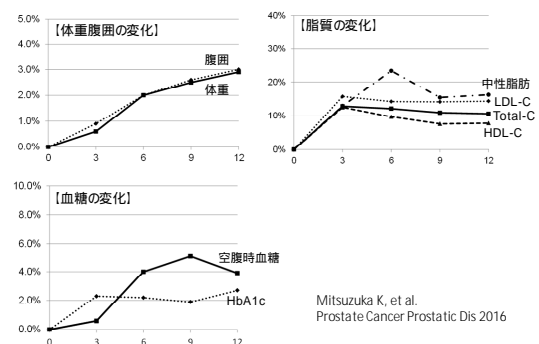
(2)GnRH(LHRH) antagonist を用いたホルモン療法を行う症例を前向きに登録し、と同様に脂質代謝の変化を測定した。またLHRH antagonist とagonist によるホルモン療法の代謝への影響の違いにつき比較する。

## 4. 研究成果

(1)GnRH agonist による脂質代謝研究

我々も2011年からホルモン療法を行う患者を登録し前向きに脂質代謝に係るデータの変化を調査した(10)。177人の患者で1年間のホルモン療法が施行され、その結果として体重は平均2.9%、腹囲は3.0%、総コレステロールは10.6%、LDLコレステロールは14.3%、HDLコレステロールは7.8%、中性脂肪は16.2%、それぞれ増加した。また空腹時血糖は3.9%、HbA1cは2.7%、それぞれ増加した(図1)。脂質の変化はもともと脂質代謝異常のない

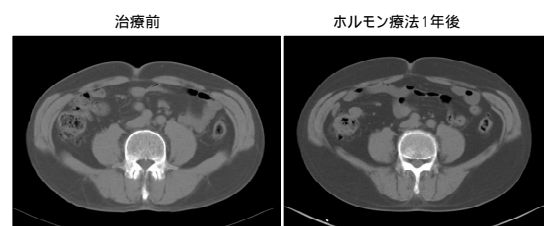
図1. 1年間のホルモン療法による体重・脂質・血糖の変化



患者で有意に大きく、逆にHbA1cはもともと糖尿病のある患者で増加が顕著であった。またこれまでの報告と同様にこれらの代謝の変化は最初の半年に特に顕著であった。

さらに1年間のホルモン療法前後でCTによ

図2. 1年間のホルモン療法による皮下・内臓脂肪の変化(典型例)

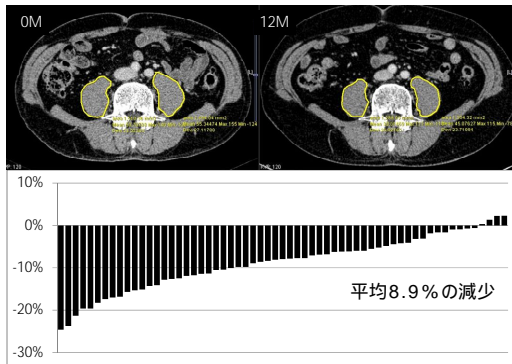


皮下脂肪は61%、内臓脂肪は37%増加(臍レベルの面積で比較)

る脂肪測定を行った結果、内臓脂肪は平均約21%、皮下脂肪は約29%と顕著な脂肪蓄積を認めた(図2)。

過去の研究でもホルモン療法による脂肪蓄積は通常メタボリック症候群と異なり、皮下脂肪優位であったことが報告されており、ホルモン療法による脂肪の蓄積の機序は通常肥満とは異なる可能性も示唆されたが、これについては今後さらに検討が必要と思われた。逆に腸腰筋の面積は約8%減少して

図3. ホルモン療法に伴う腸腰筋面積の縮小



いた(図3)。

この研究により、欧米人と比較してホルモン療法による代謝の影響を受けにくいと考えられていた日本人患者でも、欧米人と同様に代謝の影響を受ける可能性があることが示された。この結果は本邦の2016年版前立腺癌診療ガイドラインにも参考文献として引用された。またホルモン療法の早期癌や高齢者への安易な導入のデメリットや、使用にあたっては事前の患者への教育・指導や、治療中のモニタリング、運動や食事療法による介入などの重要性についてもレビュー論文を通して警鐘を鳴らすことができたと考える

#### ホルモン療法の影響を減じるための対策

- |                            |
|----------------------------|
| 1. 適切な適応と期間                |
| -限局癌や高齢者への投与は慎重に           |
| -放射線と併用する場合、必要最低限の期間にとどめる  |
| 2. 患者への説明と指導               |
| -特に治療開始前からの指導が重要           |
| 3. モニタリングと介入               |
| -採血/体重/血圧/骨密度/(QOL)        |
| -介入: 食事/運動                 |
| -薬剤: スタチン製剤/ゾレドロン酸/デノスマブなど |
| 4. 間歇療法への移行                |
| -QOLの改善(特に性功能)、コスト削減       |

(下表)。

#### (2)GnRH agonist による脂質代謝研究

2015年からは antagonist によるホルモン療法が脂質代謝へ与える影響を検討する研究を開始し、2017年までに約100例が登録され、現在そのデータを集計し結果を解析中である。中間解析の結果では、体重や脂肪蓄積は antagonist と同様に増加を認めている。ただ中性脂肪に関しては agonist とは増加の程度が異なる傾向がみられており、今後全症例で検討を行うとともに、最終的には propensity score matching などの手法を用いて両者の代謝の変化の相違を検証することを予定している。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5件)

Mitsuzuka K, Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer

during androgen deprivation therapy. *Int J Urol.* 2018; 25: 45-53.

Mitsuzuka K, Kyan A, Sato T, Orikasa K, Miyazato M, Aoki H, Kakoi N, et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016; 19: 57-62.

三塚浩二 前立腺がん内分泌療法とメタボリックヘルス *日本医師会雑誌* 2016; 145: 1626.

三塚浩二 テストステロンと脂質代謝 *腎臓内科・泌尿器科* 2016; 4: 553-8.

三塚浩二、川崎芳英、荒井陽一、神宮啓一：特集 前立腺癌の内分泌療法 放射線外照射に併用する内分泌療法の現状と課題 *臨床泌尿器科* 2015: 69; 360-66.

[学会発表](計 8件)

三塚浩二 第55回日本癌治療学会 (2017/10-20-22 横浜)

-シンポジウム6「それぞれの癌」：超高齢社会の癌治療-理想と現実-

増加する高齢者前立腺がんの現状と課題

三塚浩二 第105回日本泌尿器科学会総会 (2017/4/21-24 鹿児島)

-CRPC 治療選択における新たな視点 患者視点を考慮した CRPC 治療選択について考える

三塚浩二 第54回がん治療学会学術集会 (2016/10/20-22 横浜)

-前立腺癌/CRPC 治療における "renovation" を考える

Mitsuzuka K, Arai Y. Asan-Michinoku Urology Symposium 2016 (2016/9/2-3 Seoul)

Influence of One-year Androgen Deprivation Therapy on Lipid and Glucose Metabolism in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer.

Mitsuzuka K, Kyan A, Sato T, Orikasa K, Miyazato M, Aoki H, Kakoi N, et al. 米国泌尿器科学会 2016 (2016/5/6-10 San Diego)

Association between Weight gain and Sarcopenic Obesity in Patients Treated with Androgen Deprivation Therapy.

三塚浩二 第29回日本老年泌尿器科学会 (2016/5/13-14 福岡)

-高齢者の早期前立腺癌診療における問題点

三塚浩二 第104回日本泌尿器科学会総会 (2016/4/23-25 仙台)

臨床研究の進め方とその極意：多施設共

同臨床研究の意義と課題 - みちのくグループ研究の経験から -

三塚浩二 第 12 回前立腺癌密封小線源永久挿入治療研究会 (2016/1/24 東京)

- 前立腺癌ホルモン療法の光と影

三塚浩二 第 252 回日本泌尿器科学会東北地方会 (2015/10/18 仙台)

- どうしてますか多施設共同研究？  
Part2: 多施設共同臨床研究の意義と課題

三塚浩二 第 34 回日本アンドロロジー学会 (2015/6/26-27 福岡)

- テストステロンに関する臨床的諸問題: 前立腺癌ホルモン療法における "Metabolic health"

三塚浩二 第 28 回日本老年泌尿器科学会 (2015/5/8-9 浜松市)

- 前立腺癌ホルモン療法における "Metabolic health"

三塚浩二 第 24 回日本泌尿器疾患予防医学研究会 (2015/7/10 大阪)

- 前立腺癌ホルモン療法におけるメタボリックヘルス

栃木 達夫 (TOCHIGI, Tatsuo)

羽瀨 友則 (HABUCHI, Tomonori)

大山 力 (OHYAMA, Chikara)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三塚 浩二 (MITSUZUKA, Koji)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号: 80568171

### (2) 研究分担者

荒井 陽一 (ARAI, Yoichi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 50193058

安達 尚宣 (ADACHI, Hisanobu)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号: 20706303

川崎 芳英 (KAWASAKI, Yoshihide)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 80722256

荒井 陽一 (ARAI, Yoichi)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 50193058

### (2) 連携研究者

### (3) 研究協力者

喜屋武 淳 (KYAN, Atsushi)

佐藤 友紀 (SATO, Tomonori)

折笠 一彦 (ORIKASA, Kazuhiko)

宮里 実 (MIYAZATO, Minoru)

青木 大志 (AOKI, Hiroshi)

成田 伸太郎 (NARITA, Shintaro)

古家 琢也 (KOIE, Takuya)