



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Decrease of bone mineral density in Japanese patients with non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2018-10-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 成一 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/75267">http://hdl.handle.net/20.500.12099/75267</a>

氏名（本籍）	加藤成一（愛知県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙第1494号
学位授与日付	平成30年3月20日
学位授与要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Decrease of bone mineral density in Japanese patients with non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy
審査委員	（主査）教授 秋山 治彦 （副査）教授 伊藤 善規      教授 藤田 廣志

### 論文内容の要旨

前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法（androgen deprivation therapy, ADT）の副作用の一つに骨密度減少がある。1年間の骨密度減少は腰椎で2～8％にのぼり、これは一般高齢男性の5～10倍にあたる。ADTに伴う骨密度減少や骨折リスクの増加に関する報告の多くは西洋諸国からのもので、アジア人に関する報告は少ない。そこで、日本において非転移性前立腺癌に対するADTが患者の骨密度に与える影響を明らかにするために横断調査を行った。

#### 【対象と方法】

非転移性前立腺癌を有する日本人の男性で、ADTを持続的に受けている151人（65.7%）、およびこれからADTを受ける予定の79人（34.4%）、あわせて230人を対象とした。平均年齢は76.6±6.4歳で、前立腺癌の病期はUICC分類Stage I + IIが171例（74.3%）、Stage IIIが59例（25.7%）であった。ADT施行患者の平均治療期間は37.4±30.7ヵ月であり、2年未満が63人（27.4%）、4年未満が47人（20.4%）、6年未満が21人（9.1%）、6年以上が20人（8.7%）であった。

Dual-energy X-ray absorptiometry（以下DEXA法）を用いて対象患者の腰椎と大腿骨頸部の骨密度を測定した。また、頸、胸、腰椎のX線正面および側面像を撮影し、椎体骨折の有無を調査した。また、骨代謝マーカーとしてbone alkaline phosphatase（以下BAP）とurine type I collagen cross-linked N-telopeptide（以下urine NTx）またはtartrate-resistant acid phosphatase 5b（以下TRACP-5b）を測定し、骨代謝の状態を調べた。さらに、診療録や質問紙を用いて年齢、body mass index（以下BMI）、ADTの内容、ADT開始時のprostate specific antigen（PSA）、脊椎または大腿骨骨折の既往歴および家族歴、ADT中の骨折、喫煙、過度の飲酒、高血圧、糖尿病、慢性腎臓病、関節リウマチ、ステロイド使用の有無を調査し、骨密度に影響を与えうる要因を調査した。

#### 【結果】

ADTの治療期間が長くなるに従い、DEXA法における腰椎および大腿骨頸部の骨密度は有意に低下した（それぞれ $p = 0.0005$ と $p = 0.0014$ ）。単変量解析において腰椎の骨密度に影響を与える有意な因子は、ADTの治療期間、BMI、X線画像上の脊椎骨折、BAP、urine NTxおよびTRACP-5bであり、大腿骨頸部の骨密度に影響を与える有意な因子は、ADTの治療期間、BMI、年齢、X線画像上の脊椎骨折、BAP、urine NTxおよびTRACP-5bであった。一方、ADTの治療期間とBAPおよびTRACP-5bには弱い正の相関を認め、脊椎または大腿骨骨折の既往のある患者はBAPが、X線画像上の椎体骨折がある患者はBAPとTRACP-5bが、骨折のない患者と比べ有意に高かった。次に逐

次重回帰分析を行い、ADT の治療期間は腰椎および大腿骨頸部の骨密度に影響を及ぼす有意な因子のひとつであることを確認した ( $p = 0.0002$ )。

腰椎および大腿骨頸部の骨密度をもとに WHO の骨粗鬆症診断基準に従って分類すると、正常、骨減少、骨粗鬆症がそれぞれ 58 人 (25.2%)、120 人 (52.2%)、52 人 (22.6%) であった。ADT の治療期間が長くなるに従い、骨粗鬆症の有病率は有意に増加し ( $p = 0.0002$ )、ADT 開始前の 12.7% であった骨粗鬆症の有病率は、6 年以上の ADT の継続で 45.0% に上昇した。単変量解析において、骨粗鬆症の診断に影響を与える有意な因子は、ADT の治療期間、BMI、年齢、X 線画像上の椎体骨折および BAP であった。そこで多変量ロジスティック回帰分析を行い、ADT の治療期間は骨粗鬆症診断に影響を及ぼす有意な因子のひとつであることを確認した ( $p = 0.0012$ )。

### 【考察】

西洋諸国からの報告と比較し、日本人の非転移性前立腺癌患者において ADT 開始時の椎体骨折や骨粗鬆症の有病率は低い傾向にあったが、ADT の治療期間が長くなるに従い骨密度は低下し、骨粗鬆症の有病率は増加するという結果は同じであった。多変量解析においてアジア人における ADT の治療期間と骨粗鬆症有病率の間の有意な正の関係を証明したのは、本研究が初めてである。一方、本研究において、骨密度や骨粗鬆症診断に最も強く影響を与えた因子は ADT の治療期間ではなく、BMI であり、西洋諸国からの報告とは異なる結果であった。BMI は骨密度に影響を与える因子としてよく知られており、BMI が低いほど骨密度は低く、また、骨密度減少が大きいと報告されている。本研究の対象患者の BMI は西洋諸国の対象患者の BMI と比較して明らかに低く、BMI が骨密度により強く影響した可能性がある。アジア人においては ADT とともに BMI も骨密度と骨粗鬆症診断に影響を与える重要な因子であると考えられた。

### 【結論】

日本人の非転移性前立腺癌患者において、ADT は腰椎および大腿骨頸部の骨密度に負の影響を与え、また、治療期間の延長に従い、骨粗鬆症の有病率も増加することが示された。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 加藤成一は、非転移性前立腺癌を有する日本人男性で、アンドロゲン除去療法(以下 ADT)を持続的に受けている患者とこれから受ける予定の患者を対象とし、Dual-energy X-ray absorptiometry 法を用いて腰椎及び大腿骨頸部の骨密度を測定し、ADT 治療期間や Bone mass index が骨密度に負の影響を与え、骨粗鬆症有病率が増加することを明らかにした。ADT の治療期間及び Bone mass index、X 線画像上の椎体骨折などが影響を与える有意な因子であることも明らかにした。本研究の成果は非転移性前立腺癌を有する日本人男性におけるアンドロゲン除去療法と骨粗鬆症の関わりを明らかにし、泌尿器科学の発展に少なからず寄与するものと認められる。

---

#### [主論文公表誌]

Seiichi Kato, Makoto Kawase, Daiki Kato, Takashi Ishida, Masahiro Uno, Yoshinori Fujimoto, Takako Masue, Naruyasu Masue, Takashi Deguchi : Decrease of bone mineral density in Japanese patients with non-metastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. Journal of Bone and Mineral Metabolism (in press) doi : 10.1007/s00774-017-0897-5.