

分担研究報告書

分担研究者 小川修 京都大学大学院泌尿器科教授
羽瀨友則 秋田大学泌尿器科教授

インスリン様成長因子-結合蛋白質-3 (IGFBP-3) の遺伝子多型と前立腺。

研究要旨

IGFBP-3の-202A/C多型は、前立腺癌の進行度と相関する

研究目的

インスリン様成長因子-結合蛋白質-3 (IGFBP-3) の循環血液中濃度は、前立腺癌 (PCa) とその進行度と逆相関関係にあり、IGFBP-3 のプロモーター領域の-202でA/C多型が関与している可能性がある。そのため、この遺伝子多型と前立腺癌の関係について研究を行った。

研究方法

多型は、307 人の前立腺癌患者、221 人の前立腺肥大症 (BPH) 患者と 227 人の対照群で PCR-制限断片長多型によって分析された。

(倫理面への配慮)

遺伝子多型に関する研究で、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、当該施設の倫理委員会の承認後研究を行っており、倫理上問題はない。

結果と考察

前立腺癌または BPH 患者と対照群で遺伝子頻度の有意差はなかった ($P=0.316$)。病期に関して、C アレルは、より高いステージ ($P=0.002$) で高頻度に観察された。また、BPH と対照群でも有意差はなかった ($P=0.964$)。限局性前立腺癌患者 (stage A から C) を基準とすると、CC と AC を持

つ人々は AA に比べ前者は [年齢補正オッズ比 (aOR) で 3.89、95%信頼区間 (CI) =1.42-10.64、 $P=0.008$ 、後者は、aOR が 1.68 (95%の CI=1.01-2.79) $P=0.044$ で転移性疾患 (stage D) の危険度があった。同様に、前立腺癌患者が限局癌 (stage A, B) と前立腺被膜外浸潤癌との間で比較すると (stage C, D) 同様の所見が観察された。さらに、C アレルは、より高い腫瘍グレードと関連していた。

IGFBP-3-202のA/C多型は日本の男性で前立腺癌とBPHに対する疾病感受性とは関係していなかった。しかし、Cアレルの存在は転移と生物学的により悪性の腫瘍と累積的に危険を増す可能性がある。

研究発表

Wang L, Habuchi T, Tsuchiya N, Mitsumori K, Ohyama C, Sato K, Kinoshita H, Kamoto T, Nakamura A, Ogawa O, Kato T. Insulin-like growth factor-binding protein-3 gene -202 A/C polymorphism is correlated with advanced disease status in prostate cancer. *Cancer Res.* 63(15):4407-4411, 2003.

知的財産権 なし。

分担研究報告書

分担研究者 荒井 陽一（東北大学大学院医学研究院泌尿・生殖器科学）
馬場 志郎（北里大学医学部泌尿器科）

日本における体腔鏡下根治的前立腺摘除術の合併症

研究要旨

日本における体腔鏡下根治的前立腺摘除術の合併症を総括する

研究目的

目的 腹腔鏡下根治的前立腺摘除術は、世界中で評価されている。
本研究は、日本での早期の多施設経験を報告することを目的とした。

研究方法

臨床的に局所性前立腺癌と診断された合計 148 人の男性が、日本で 7 つの異なる機関で体腔鏡下根治的前立腺摘除術を受けた。初期の合併症（手術後 30 日以内）と手術後の回復については後向きに解析された。患者の年齢の中央値は、68.0（51～80）であった。

（倫理面への配慮）

高度先進医療の治療成績の総括であり、各施設において倫理委員会の承認後行っており、倫理上問題は無い。

結果と考察

手術時間の中央値、403 分であった（167-925）。失血は、50 から 5000ml まで変動し、中央値 540ml、平均 856ml であった。合計 66 の合併症が、55 人の患者（37.2%）で報告された。手術中の合併症は、148 人の患者のうちの 25 人（16.9%）にみられ、10 の直腸損傷（6.8%）；5 例の膀胱損傷（3.4%）；5 例の皮下気腫（3.4%）；2 例の腸障害（1.4%）；1 例の大血管損傷（0.7%）；1 例の尿管損傷（0.7%）；そして、1 例の閉鎖神経損傷（0.7%）であった全体として、148 人の患者（10.8%）のうちの 16 人

は、回復術への変更もしくは術後開腹手術による再手術を必要とした。最も頻度の高い術後合併症は、吻合部尿漏（6.8%）、創関連の合併症（4.7%）と会陰疼痛（4.7%）であった。膀胱カテーテルは、73 例（49.3%）で、7 日以前に除去された。歩行開始までの時間は、中央値 1 日（平均値 1.4（range 1-5 日））であった。経口摂取は、67 人の患者（45.2%）で手術後 1 日に、そして、65 人（43.9%）で手術後 2 日で開始された。

結論

腹腔鏡下根治的前立腺摘除術は技術的に需要が高まっているが、出血量の減少と、より短い回復期間が見込まれている。外科医は、高い合併症の比率は、初期経験に関するものであったことを知っていなければならない。腹腔鏡検査の技術をマスターして、知識を共有することによって、外科医はこの手順を行うための学習曲線を改善することができた。

研究発表

Arai Y, Egawa S, Terachi T, Suzuki K, Gotoh M, Kawakita M, Tanaka M, Terada N, Baba S, Okumura K, Hayami S, Ono Y, Matsuda T, Naito S. Morbidity of laparoscopic radical prostatectomy: summary of early multi-institutional experience in Japan. Int. J. Urol. 10(8):430-434, 2003.

知的財産権 なし。

分担研究報告書

（東北大学大学院医学研究院泌尿・生殖器科学）

限局性前立腺癌術後のQOL調査

研究要旨

根治的前立腺摘除術後のQOL調査を行った

研究目的

我々は、日本人男性の限局性前立腺癌で根治的前立腺摘除術（RP）を受けた後の健康関連の生活の質（HRQOL）を後ろ向きに評価した。

研究方法

本研究は、280人の患者の自己申告性のHRQOLに基にした。

患者は、以下の7つのグループに分けられた：時間0（T0）（手術の前の基線）；T1（RPの後の1-3ヵ月）；T2（RPの後の4-6ヵ月）；T3（RPの後の7-12ヵ月）；T4（RPの後の13-24ヵ月）；T5（RPの後の25-36ヵ月）；そして、T6（RPの後の36ヵ月以上）。我々は、RAND 36-item Health Survey 1.0（SF-36）とカリフォルニア大学（ロサンゼルス Prostate Cancer Index（UCLA PCI））を用いた一般と疾患特異的なHRQOLを測定した。

（倫理面への配慮）

保険診療内の治療を受けた患者の同意を得た上でアンケート調査をおこなっており、倫理上問題はない。

結果と考察

手術後の一般的HRQOLは、SF-36によって評価された。手術後のグループは、baselineグループのそれらよりほとんど同じかまたは高いスコアを示した。排尿機能スコアは、手術後に激減し悪化

していた。対照的に、排尿の悩みは、baselineグループと手術後のグループの間に差はなかった。性機能は、実質的に全ての手術後のグループで悪化していた。同様に、性的な悩みは、RPの後で有意に悪化した。65歳以下の男性の性的悩みは、T1-2グループのそれらの対照よりかなり悪かった。性機能の悪化が術後期を通して明らかとなったので、特に若い患者の場合は、手術前カウンセリングで、この問題に注意を払われなければならない。

結論

性的活動と尿禁制に関する問題の報告にもかかわらず、一般のHRQOLは、大部分はRPに影響を受けなかった。相当な排尿機能の悪化があったにもかかわらず、尿の悩みからの回復は急速だった。

研究発表

Namiki S, Tochigi T, Kuwahara M, Ohnuma T, Ioritani N, Soma F, Shintaku I, Terai A, Nakagawa H, Satoh M, Saito S, Koinuma N, Arai Y. Health-related quality of life after radical prostatectomy in Japanese men with localized prostate cancer. *Int. J. Urol.* 10(12):643-650, 2003.

知的財産権 なし。

分担研究報告書

分担研究者 伊藤 晴夫（千葉大学大学院医学研究院遺伝子機能病態学）

前立腺癌におけるデキサメサゾン治療

研究要旨

前立腺癌におけるデキサメサゾン治療には、IL-6が関与している

研究目的

糖質コルチコイドは、内分泌療法後臨床再発またはPSA再発を来している前立腺の癌患者に、有利な影響を及ぼす可能性がある。そこで内分泌療法としてのデキサメサゾン治療の有効性と機序を調査した。

研究方法

アンドロゲン除去治療後、PSA増加を示す25名の患者が低用量デキサメサゾンを用いた治療を受けた。その患者のIL-6レベルを測定した。

（倫理面への配慮）

患者の同意を得た上で研究を行っており、倫理上問題はない。

結果と考察

25人の患者の中で、11人は血清PSAの50%以上の低下を示した、そして、9人はデキサメサゾン治療により疼痛の改善を示した。デキサメサゾン治療に反応した8人の患者の内、5人は血清インターロイキン6（IL-6）が、80%以上減少した。対

照的に、8人の不応答者のいずれも、著しいIL-6抑制を示さなかった。PSA反応は、血清デヒドロエピアンドロステロン、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩またはアンドロステンジオンの変化と、相関していなかった。

結論

血清IL-6の有意な抑制は、おそらくアンドロゲン受容体のアンドロゲン非依存活性の抑制によって、進行性前立腺癌患者のデキサメサゾン治療の機序の一つである可能性がある。

研究発表

Akakura K, Suzuki H, Ueda T, Komiya A, Ichikawa T, Igarashi T, Ito H. Possible mechanism of dexamethasone therapy for prostate cancer: suppression of circulating level of interleukin-6. Prostate. 56(2):106-109, 2003.

知的財産権 なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|----------------------|----|-----------|------|
| Takahashi A, Yanase M, Masumori N, et al. | External beam radiation monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. | Jpn. J. Clin. Oncol. | 33 | 73-77 | 2003 |
| Akaza H, Homma Y, Okada K et al. | Prostate Cancer Study Group. A prospective and randomized study of primary hormonal therapy for patients with localized or locally advanced prostate cancer unsuitable for radical prostatectomy: results of the 5-year follow-up. | BJU Int. | 91 | 33-36 | 2003 |
| Ito K, Yamamoto T, Ohi M et al. | Natural history of PSA increase with and without prostate cancer. | Urology | 62 | 64-69 | 2003 |
| Wang L, Habuchi T, Tsuchiya N et al. | Insulin-like growth factor-binding protein-3 gene -202 A/C polymorphism is correlated with advanced disease status in prostate cancer. | Cancer Res. | 63 | 4407-4411 | 2003 |
| Arai Y, Egawa S, Terachi T | Morbidity of laparoscopic radical prostatectomy: summary of early multi-institutional experience in Japan. | Int. J. Urol. | 10 | 430-434 | 2003 |
| Namiki S, Tochigi T, Kuwahara M et al. | Health-related quality of life after radical prostatectomy in Japanese men with localized prostate cancer. | Int. J. Urol. | 10 | 643-650 | 2003 |
| Akakura K, Suzuki H, Ueda T et al. | Possible mechanism of dexamethasone therapy for prostate cancer: suppression of circulating level of interleukin-6. | Prostate | 56 | 106-109 | 2003 |

20030441

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。