

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

岡 了より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 529 号

学位申請者 : 岡 <sup>おか</sup> <sub>了</sub> <sup>りょう</sup>

学位審査論文: Effect of androgen deprivation therapy on arterial stiffness and serum lipid profile changes in patients with prostate cancer: A prospective study of initial 6-month follow-up

(前立腺癌患者におけるアンドロゲン除去療法施行時の動脈硬化ならびに血清脂質変化に与える影響についての初期 6 ヶ月前向き研究)

著 者 : Ryo Oka, Takanobu Utsumi, Takumi Endo, Masashi Yano, Shuichi Kamiyama, Naoto Kamiya, Kohji Shirai, Hiroyoshi Suzuki

公 表 誌 : International Journal of Clinical Oncology (DOI : 10.1007/s10147-015-0891-7)

論文内容の要旨 :

目的: 近年、前立腺癌患者の増加に伴い、進行症例や手術不適合症例に対するアンドロゲン除去療法 (ADT) は増加しており重要かつ効果的な治療法であることは衆目の一致するところである。一方、ADT による様々な副作用についても知られるようになってきており、特に動脈硬化を伴う心血管疾患 (CVD) の増加は前立腺癌患者の予後について規定する重要な問題である。我々は動脈硬化の指標である、Cardio-ankle vascular index (CAVI) や CVD の発症と強く相関するとされる血清脂質の変化について ADT 前とその後について比較することで、ADT が血管系に与える影響について検討した。

対象と方法: 2012 年 3 月から 2014 年 12 月までに東邦大学医療センター佐倉病院にて ADT 療法を施行された 58 症例に対して ADT 開始前、開始後 1 か月、3 か月、6 か月後における、CAVI 値ならびに血清生化学データを比較検討した。全症例中、35 症例は初回 ADT 単独治療、18 症例は放射線療法前 ADT、5 症例は前立腺全摘除術後の生化学的再発の患者であった。ADT の内容は 22 症例でゴセレリン+ビカルタミド、21 症例でリュプロレリン+ビカルタミド、5 症例でデガレリクス単独であった。測定された項目は、前立腺特異抗原 (PSA)、テストステロン、eGFR、トリグリセリド (TG)、総コレステロール (TC)、HDL コレステロ

ール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C)、CVD の増加と相関のあるとされる LDL コレステロール/HDL コレステロール比 (LDL-C/HDL-C)、CRP、diacron-reactive oxygen (d-ROMs)、CAVI 値などであった。

結果：CAVI 値のベースラインは既往に高血圧や糖尿病がある患者で有意に高値であった。また年齢、血圧、HbA1c と正の相関関係を認めた。PSA やテストステロンは ADT 後 1 か月で有意な低下を認めた ( $P < 0.001$ )。また 1 か月後に TC、HDL-C、LDL-C はそれぞれ平均 185.5 ( $\pm 34.1$ ) mg/dl から 206.2 ( $\pm 33.6$ ) mg/dl ( $P < 0.001$ )、51.2 ( $\pm 11.3$ ) mg/dl から 59.0 ( $\pm 15.0$ ) mg/dl ( $P < 0.001$ )、108.1 ( $\pm 33.6$ ) mg/dl から 119.2 ( $\pm 32.9$ ) mg/dl ( $P < 0.001$ ) と有意な上昇を認め、同様に 3 か月、6 か月後であってもベースラインと比較して有意に高値であった。その他 eGFR、TG、LDL-C/HDL-C、CRP、d-ROMs、CAVI 値などは有意な変化を認めなかった。また、6 か月後に CAVI が増加した群 32 症例と増加しなかった群 26 症例について比較検討すると、LDL-C/HDL-C は有意とまではいかないが、CAVI 値増加群で高い傾向にあった ( $2.4 (\pm 0.9)$  対  $2.0 (\pm 0.7)$ 、 $P = 0.083$ )。

考察：CAVI は血圧に影響されない、動脈硬化指標である。本研究は前立腺癌患者に対する ADT による影響を CAVI を用いて評価した初めてのものである。近年の研究では ADT が糖尿病や高コレステロール血症等のメタボリックな変化を引き起こすことが報告されている。このような病態が心血管イベントの増加に関与すると考えられる。今回の 6 か月間の観察期間では CAVI の有意な上昇は認めず、新規の心血管イベントの発生も確認されなかった。ただし LDL-C、HDL-C や TC は有意な上昇を認め、これは他の研究でも報告されている。俗に言われる、良いコレステロールと悪いコレステロールの双方が上昇したため、血管系への影響が抑えられた可能性も考えられる。有意ではないが CAVI 上昇群では、CVD の増加に関与する LDL-C/HDL-C がベースラインで高い傾向にあり、長期的には影響を与える可能性は考えられる。本研究にはいくつかの限界があり、観察期間が 6 ヶ月と短いこと、また症例数が少ないこと、糖尿病やインシュリン抵抗性の影響を検討できていないこと (ただし新規の糖尿病発症は認めなかった)、使用した ADT の種類が統一されていないことなどである。少なくとも短期間の ADT は動脈硬化を有意に増やすことはないが、LDL-C/HDL-C ベースラインが高いことが動脈硬化を進展させるハイリスクになる可能性が示唆された。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 529 号	氏 名	岡 了
学位審査担当者	主 査	中 島 耕 一
	副 査	関 戸 哲 利
	副 査	島 田 英 昭
	副 査	弘 世 貴 久
	副 査	武 城 英 明
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>前立腺癌治療において進行症例や手術不適合症例には、アンドロゲン除去療法（ADT）が広く施行されその有用性は認められている。一方でADTによる様々な副作用についても知られるようになってきており、特に動脈硬化を伴う心血管疾患（CVD）の増加は前立腺癌患者の予後について規定する重要な問題である。そこで著者らは Cardio-ankle vascular index (CAVI) や CVD の発症と強く相関するとされる血清脂質の変化について ADT 前後について比較することで、ADT が血管系に与える影響について検討を行った。申請者の所属施設にて ADT 療法を施行された 58 症例に対して ADT 開始前、開始後 1 か月、3 か月、6 か月後における、CAVI 値ならびに血清生化学データを比較検討した。CAVI 値のベースラインは既往に高血圧や糖尿病がある患者で有意に高値であった。ただし観察期間中における CAVI 値に有意な変化はなかった。TC、HDL-C、LDL-C は 1 か月後、3 か月後、6 か月後いずれにおいても有意差をもってベースラインと比較し高値であった。さらに 6 か月後に CAVI が増加した群 32 症例と増加しなかった群 26 症例に分けて比較検討すると、LDL-C/HDL-C は有意とまではいかないが、CAVI 値増加群で高い傾向にあった。この結果から ADT が長期的には血管の硬さ（arterial stiffness）に影響を与える可能性があると考えられた。以上より少なくとも短期間の ADT は動脈硬化を有意に増やすことはないが、LDL-C/HDL-C ベースラインが高いことは動脈硬化を進展させるハイリスクになる可能性を示唆すると結論づけた。審査会は平成 27 年 12 月 2 日 16:15 から医学部 3 号館 2 階第 2 セミナ一室にて関戸教授（公務欠席につき書面審査）を除く 4 名の出席のもと行われた。研究要旨のプレゼンテーションののち活発な質疑応答がなされた。主な質問として LDL-C/HDL-C 比の上昇と arterial stiffness の関連、ADT 施行による心血管イベントの発症の時期、本研究における 6 か月という観察期間の妥当性、本研究における CAVI の変化量判定の妥当性、アンドロゲン除去によるメタボリック症候群の発症機序、一般的に ADT における副作用は日本人では少ないとされているが人種差や脂質代謝異常の是正が全生存率に寄与する可能性の有無、ADT 施行中の CAVI の意義付けなどが、主査及び副査から投げかけられた。それらすべての質問事項に対して申請者は適切かつ論理的に返答した。以上より、本論文は前立腺癌患者に対する ADT による血管系への影響を CAVI を用いて評価した初めての報告であり、かつ ADT による脂質代謝への影響を評価して LDL-C/HDL-C ベースラインが高いことは動脈硬化を進展させるハイリスクになる可能性を示唆した意義は大きく、本研究は学位授与に値するとの結論に達し、公開審査を終了した。</p>		