

## PSA 高値患者への低脂肪高大豆蛋白食の Dietary intervention の試み

—食事指導後の QOL の変化および短期的な PSA の変化—

日立総合病院泌尿器科 (副院長 : 石川 悟)

堤 雅一, 鈴木康一郎, 志賀 淑之, 石川 悟

日立総合病院栄養科 (科長 : 石川祐一)

石川 祐一

### A LOW-FAT AND HIGH SOYBEAN PROTEIN DIET FOR PATIENTS WITH ELEVATED SERUM PSA LEVEL: ALTERATION OF QOL AND SERUM PSA LEVEL AFTER THE DIETARY INTERVENTION

Masakazu TSUTSUMI, Koichiro SUZUKI, Yoshiyuki SHIGA and Satoru ISHIKAWA

*From the Urology, Hitachi General Hospital*

Yuichi ISHIKAWA

*From the Department of Nutrition, Hitachi General Hospital*

Considerable epidemiological evidence has indicated a relationship between diet and prostate cancer. Many studies have shown positive associations between dietary fat and prostate cancer, and inverse associations with soybean intake. To prevent prostate cancer, we have tried dietary intervention for patients showing an elevated prostate specific antigen (PSA) level. A total of 96 patients who did not show any evidence of prostate cancer by transrectal ultrasonography and/or prostate biopsy despite high serum PSA level were placed on a supervised dietary intervention program consisting of a low fat and high soybean protein diet. The primary endpoint was the alteration of quality of life (QOL) and PSA after 3 months of intervention. Response to the questionnaire indicated that 88% of the patients desired to join such a study, and that 90% of the patients continued the dietary control after 3 months of supervision. About 60% patients adhered strictly to the dietary menus, and 90% of the subject planned to continue. Less than 20% of the patients complained of deterioration of dietary QOL. The average serum PSA level decreased from 6.9 ng/ml to 5.6 ng/ml after 3 months, which was statistically significant ( $p=0.01$ ). This dietary intervention almost maintains the patient's QOL, decreases the serum PSA level, and indicates the possibility of prevention of prostate cancer by dietary intervention.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 207-211, 2002)

**Key words:** Dietary intervention, Prostate cancer, PSA

#### 緒 言

ライフスタイルの西欧化に伴って本邦でも西欧型の癌である前立腺癌は増加傾向にある<sup>1)</sup> 特に前立腺特異抗原 (prostate specific antigen: 以下 PSA と略す) スクリーニングの導入に伴いその傾向はさらに拍車がかかった。PSA 高値で受診した患者に対しては経直腸前立腺超音波 (transrectal ultrasonography of the prostate: 以下 TRUS と略す) や TRUS 下の前立腺生検などを施行することが一般的であるが, PSA 値が 2.5 ng/ml 以下の患者と比べて 4.1 ng/ml 以上の患者は前立腺癌が発見される頻度は20倍以上との事実がある<sup>2)</sup> しかしながら PSA 高値であるにもかかわらず

癌が発見できない場合も少なくなく, 実際 PSA 高値の患者に生検を施行しても 1 回目の生検で偽陰性率は約20%にもものぼるといわれている<sup>3)</sup>

このように PSA が高い患者は低い患者に比べて将来の前立腺発癌のリスクが高いことは周知の事実であるが, 現在のところこれら高リスク群患者に対して前立腺発癌を予防する有効な手段はなく患者医師ともにストレスを感じている。疫学的研究や動物実験では脂肪摂取過剰, 特に動物性脂肪に多い飽和脂肪酸の摂取過剰は前立腺発癌に促進的に働き, トマトなどに多く含まれるリコピンや豆類に多く含まれるイソフラボン類の摂取は防衛的に働くといった報告がある<sup>4,5)</sup> 以上のような観点から当院では PSA 高値で受診し癌が

発見されなかった患者に対して、発癌抑制効果を期待し低脂肪大豆蛋白食の食事指導を試みてきた。しかしながら患者側の意欲の欠如や指導後の食生活に関する QOL の低下が問題となる。そこで今回食事指導後の患者にアンケートを配り、患者の意欲、QOL に関する調査を行った。さらに指導後の短期的な PSA の変化もあわせて調べた。

対象と方法

2000年10月から2001年6月まで当院を PSA 高値のため前立腺癌疑いで受診した新患は182名であった。これらの患者に対して PSA 4~10 ng/ml の gray zone に対してはまず直腸診と TRUS を行い、いずれかに所見があれば TRUS 下前立腺 6 箇所生検を施行した。一方 PSA 10 ng/ml 以上の患者に対しては TRUS 下前立腺 6 箇所生検を施行した。以上のプロトコルにより61例の前立腺癌が発見された。残りの121名中、performance status が良く、指導の概要を口頭で説明し理解、承諾が得られた96例を対象に当院栄養科栄養士により個人面談形式で栄養指導を行った。患者の年齢は51~80歳(平均63歳, 標準偏差6.4歳)で PSA 値は 4.1~45 ng/ml (平均 7.6 ng/ml, 標準偏差 5.5 ng/ml)であった。食事内容は不飽和脂肪酸の割合を75%以上にした 30~40 g/day の低脂肪食と、蛋白摂取は日本人の標準と同等(70~80 g/day)であるが大豆系蛋白質比が40%程度の高大豆蛋白食を指導した。この食事内容は厚生省が示した第6次改定日本人栄養所要量に記載されている飽和脂肪酸:一価不飽和脂肪酸:多価不飽和脂肪酸=3:4:3 と比較し2:3:4 と多価不飽和脂肪酸が多い組成と

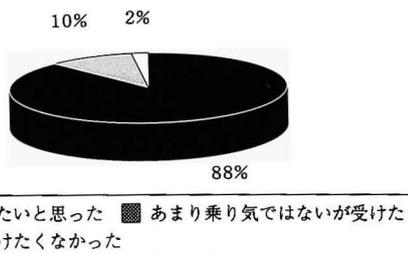


Fig. 1. Q1: 前立腺発癌予防の食事指導の話を聞いて、どのように感じましたか?

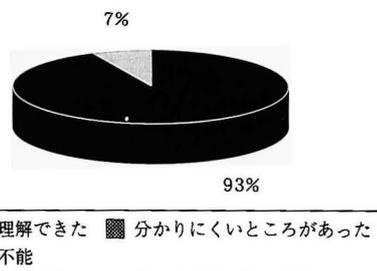


Fig. 2. Q2: 食事指導内容は理解できましたか?

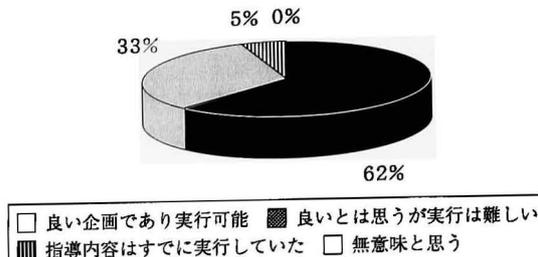


Fig. 3. Q3: 今回の食事指導内容に関してどのように思われましたか?

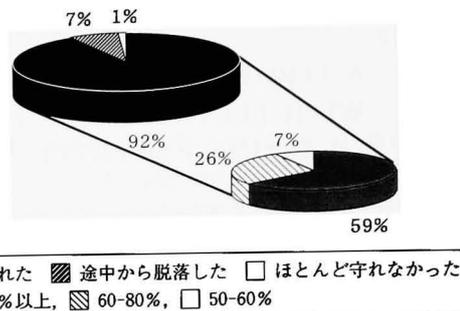


Fig. 4. Q4: 食事指導内容は期間中守れましたか? 守れた場合何%くらい守れましたか?

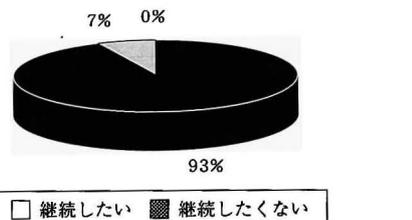


Fig. 5. Q5: このような食事内容は継続したいですか?

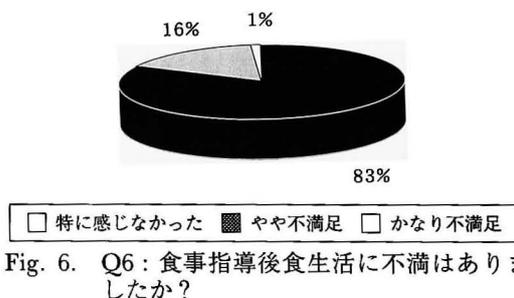


Fig. 6. Q6: 食事指導後食生活に不満はありましたか?

なっている。また一般の食事では大豆系蛋白質は総蛋白の15~20%程度であり、その倍以上の大豆系蛋白質を摂取することになる。指導後3カ月後に患者にアンケート用紙を配り Fig. 1~6 に示すような質問事項に回答してもらった。その際同時に PSA も測定し、指導前の PSA 値との比較検討を行った。

結 果

食事指導した96例中3例は脱落、2例は高度排尿障害のため後日 TUR-P を受けた。経過観察中3例に

前立腺癌が発見された。これら3例の前立腺癌は初診時の PSA 値はそれぞれ 45, 9, 8 ng/ml であり, マーカーが急激に上昇したため再生検を施行し発見された。これらの患者を除き60名 (68%) からアンケートを回収した。

### 1 患者の食事指導に対する意欲について

アンケートの結果, 食事指導の提案を受けた患者の88%は是非受けたいと答えた (Fig. 1)。つまり PSA 高値で定期的にその変化を外来で観察している患者のほとんどが何らかの予防措置を望んでいることが判明した。指導内容に関しては当院栄養士による個人面接形式をとっているために患者の90%はその意義, 内容は理解できたと解答した (Fig. 2)。またこのような発癌予防に対する食生活介入は, 是非やって欲しかったといった声が60%以上を占めていた (Fig. 3)。しかしながら既にこのような食生活を行っている患者も何名も見られ, 特に新鮮さはなかったと答えた患者も5%ほど見られた。

### 2. 食生活に関する QOL の変化

指導後3カ月を経過して90%以上は指導内容を守れたと答えている。これら守れたと答えた患者のうち, 60%近くが80%以上厳密に守っており, 26%は60~80%程度指導内容にしたがっていると回答している (Fig. 4)。指導内容が守れた患者の90%以上は指導内容を継続したいと希望している (Fig. 5)。指導後, 83%の患者は食事内容に特に不自由は感じなかったと答えた一方で, 16%はやや不満足, 1%はかなり不満足であったとの回答が得られている (Fig. 6)。つまり指導内容を実行していった場合20%弱の患者は QOL が低下することが考えられた。

### 3. PSA の短期的変化

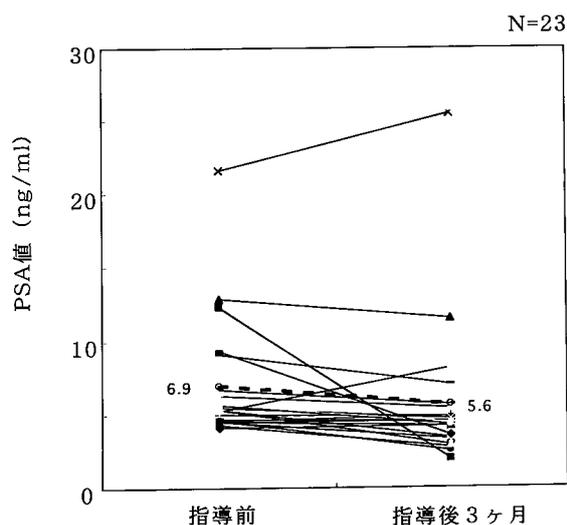


Fig. 7. 食事指導後3カ月あとの各症例の PSA 変化. 平均で平均 6.9 ng/ml から 5.6 ng/ml に下降している. 平均値の変化は --- 線で表示した。

当院では食事指導施行期間中に PSA 検査法を equimolar タイプの試薬に変更したため, 現時点で PSA の変化が評価できる症例は23例であった。これら23例において食事指導により PSA 値は平均 6.9 ng/ml から 5.6 ng/ml に変化したが (Fig. 7), Wilcoxon 検定を行った結果有意差が認められた ( $p=0.01$ )。

## 考 察

発癌過程における食事の影響は様々な癌で指摘されているが前立腺癌もその例外ではない。一般的には西洋型の食事は動物性蛋白や脂肪が多いのに対し, 東洋型の食事は動物性脂肪摂取が少なく植物性の蛋白摂取が多い特徴を持つ。それゆえ西洋型癌といわれている乳癌, 大腸癌, 前立腺癌などは食餌性因子の影響が大きいことが予想される。事実平山らの研究によればハワイ在住の日本人の前立腺癌罹患率は日本在住の日本人より高く, アメリカ在住の白人より低いという<sup>6)</sup> これは遺伝的な因子ばかりでなく食生活を含めた環境因子が前立腺発癌に影響を与えていることを示している。In vitro では Rose らはリノレン酸,  $\omega 6$  poly-saturated acid はアンドロゲン不応性の前立腺癌細胞 cell line (PC-3) に増殖促進的に働き, 魚に多いとされている  $\omega 3$  polysaturated acid は抑制的に働くと報告し<sup>7)</sup>, Liang らは  $5\alpha$  reductase 活性はリノレン酸, パルミチン酸, オレイン酸の摂取で下がること述べている<sup>8)</sup> In vivo においても脂肪摂取を減らしたところ移植された前立腺癌 cell line (LNCaP) の増殖が抑制されたという興味深い報告もある<sup>9)</sup> また大豆蛋白の中に含まれる genistein は前立腺癌細胞を apoptosis に導くとの報告もある<sup>10)</sup> また疫学的にも高脂肪食が前立腺発癌に寄与し高大豆蛋白食が抑制的に働く多くの疫学的研究がありこれは Yip, Fair らの要約に詳しい<sup>4,5)</sup>。

今回われわれはこのような実験的疫学的なバックグラウンドをもとに, 前立腺発癌の高リスク患者に対して低脂肪高大豆蛋白食の食事指導を試みた。このような発癌予防のための食生活介入は結腸直腸腺腫で大規模な prospective randomized study が行われた。大腸癌の前病変である結腸直腸腺腫に対し腺腫切除を行った患者を対象とし, Albert らは食物繊維の補給を<sup>11)</sup>, Schatzkin らは低脂肪, 高食物繊維食指導による食事介入<sup>12)</sup>を行ったところ, 両者とも介入群とコントロール群間で腺腫の再発の頻度は変わらなかったと報告している。このように大腸癌に関しては食事の介入試験は否定的な結果となっている。現在前立腺癌においてこのような大規模な研究は行われていないが, 食生活の介入を行った研究は散見される。Urban らは34名の PSA 高値患者に対して大豆に多く含まれ前立腺癌の発育抑制が報告されている

isoflavone の1種である genistein, daidzein を6週おきに交互に投与し、定期的に血中の isoflavone, PSA, erbB-2 蛋白, コレステロールなどを測定している。彼らの報告によれば投与中は isoflavone の血中濃度代謝産物は有意に増え、血中コレステロールは有意に低下するにもかかわらず、PSA, erbB-2 蛋白は低下しないと報告している<sup>13)</sup>。しかし観察期間は6週間と短くこの間に大きな変化があるとは思えない。Ornish らは watchful waiting を希望した前立腺癌患者93名に対して dietary intervention 群 (10%の低脂肪食、穀類、大豆、野菜などを中心とした食事) と control 群に randomize を行い現在経過観察中である。彼らの報告によれば83%は上記の食事は守られているが、説明をすることにより control 群も意識的に食事を変えてしまうというこの研究の難しさを指摘している<sup>14)</sup>。いずれの報告でも患者の QOL に関する検討はない。日本人は前立腺癌のハイリスク年齢者は比較的low脂肪食や高大豆蛋白食に対する抵抗は少なく、西欧諸国で同様の研究を行うよりも完遂しやすいという利点を持っているが、患者側の意欲の欠如や指導後の食生活に関する QOL の低下が問題となる。今回われわれが行ったアンケートの結果では、3カ月を過ぎた時点で約50%の患者は食事内容を90%近く守っており、60%以上守っている患者は全体の86%に達している。またこれらの患者のほとんどが継続を希望している事も事実である。一方で食生活の変化に伴った不満足感は17%の患者に認められ、継続を希望しない患者が7%を占めこれらの患者は QOL が低下したものであると思われる。不満要因の1つに油分が取れず揚げ物、炒め物があまり取れなくなったこと、肉類があまり摂取できなくなったことなどであった。より QOL を維持できるような指導内容の工夫が必要であろう。

今回の食事指導3カ月後に PSA は平均 1.3 ng/ml 低下したが、これは低脂肪食、isoflavone が前立腺組織に直接的、間接的に先に述べたような機序で作用し PSA が低下した可能性がある。その他の機序として低脂肪食や高大豆蛋白食の摂取によりテストステロンの基質となる血中のコレステロールが下がり<sup>13)</sup>、テストステロンの血中濃度が下がることにより PSA が下降したことなども考えられる。PSA の低下がすなわち癌発生率の低下につながるとは限らないが、これらハイリスク患者の前立腺癌抑制効果が期待される結果である。同じアッセイ系による食事非指導群との比較が必要であると思われると同時に、指導前後のコレステロール値、テストステロン値の変化も検討すべきであろう。しかし3カ月では単なる生理的な PSA の変動である可能性も否定できず、より長期的なモニタリングが必要であろう。

今後の検討課題としては、患者の長期的な QOL の検討、PSA の長期的な変動、前立腺癌発生頻度の比較が必要であると同時に、さらなるハイリスク患者の絞込みが必要であろう。今回のアンケート調査によって受診患者の90%近くはこのような試みに賛同していることが分かった。つまり多くの PSA 高値の患者はただ定期的に PSA 値をチェックしていただくだけでなく何らかの予防措置を希望している。今後増加すると予測される前立腺癌ハイリスク患者に対して食事療法に限らず何らかの発癌予防措置が必要になってくることは明らかであろう。

## 結 語

PSA 高値を示す患者へ前立腺発癌予防を目的に低脂肪、高大豆蛋白食の食事介入を行ってきたが、指導後3カ月の時点では、ほとんどの患者はそれが守られており、食生活に関する QOL の低下は全体の20%弱であった。その一方で PSA は P 平均 6.9 ng/ml から 5.6 ng/ml に有意に低下した。より長期的なモニタリングが必要であるが、このような食生活に関する介入は将来的に前立腺発癌を低下させる可能性がある。

## 文 献

- 1) Boyle P, Levi F, Lucchini F, et al.: Trends in diet-related cancers in Japan: a conundrum? *Lancet* **342**: 752, 1993
- 2) Smith DS, Catalona WJ and Herschman JD: Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* **276**: 1309-1315, 1996
- 3) Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, et al.: Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J Urol* **159**: 1247-1250, 1998
- 4) Yip I, Heber D and Aronson W: Nutrition and prostate cancer. *Urol Clin North Am* **26**: 403-411, 1999
- 5) Fair WR, Fleshner NE and Heston W: Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* **50**: 840-848, 1997
- 6) Hirayama T: Comparative epidemiology of cancer in the US and Japan-Mobidity. *Japan Society for the Promotion of Science*: 43-62, 1978
- 7) Rose DP and Connolly JM: Effects of fatty acids and eicosanoid synthesis inhibitors on the growth of two human prostate cancer cell lines. *Prostate* **18**: 243-254, 1991
- 8) Liang T and Liao S: Inhibition of steroid 5 alpha-reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids. *Biochem J* **15**: 557-562, 1992
- 9) Wang Y, Corr JG, Thaler HT, et al.: Decreased

- growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. *J Natl Cancer Inst* **87**: 1456-1462, 1995
- 10) Kyle E, Neckers L, Takimoto C, et al. : Genistein-induced apoptosis of prostate cancer cells is preceded by a specific decrease in focal adhesion kinase activity. *Mol Pharmacol* **51**: 193-200, 1997
  - 11) Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. : Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* **342**: 1156-1162, 2000
  - 12) Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. : Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* **342**: 1149-1155, 2000
  - 13) Urban D, Irwin W, Kirk M, et al. : The effect of isolated soy protein on plasma biomarkers in elderly men with elevated serum prostate specific antigen. *J Urol* **165**: 294-300, 2001
  - 14) Ornish DM, Lee KL, Fair WR, et al. : Dietary trial in prostate cancer: early experience and implications for clinical trial design. *Urology* **57**: 200-201, 2001

(Received on November 29, 2001)

(Accepted on January 1, 2002)

(迅速掲載)