

前立腺特異抗原 (PSA) 高値患者への低脂肪大豆蛋白 介入後の PSA 変化と前立腺癌発生頻度

日立総合病院泌尿器科 (主任 : 石川 悟)

堤 雅一, 石川 悟

日立総合病院栄養科

石川 祐一

PSA CHANGE AND MORBIDITY OF PROSTATE CANCER AFTER DIETARY INTERVENTION OF LOW-FAT AND HIGH-SOYBEAN-PROTEIN DIET FOR PATIENTS WITH HIGH SERUM PSA LEVEL

Masakazu TSUTSUMI and Satoru ISHIKAWA

From the Department of Urology, Hitachi General Hospital

Yuichi ISHIKAWA

From the Department of Nutrition, Hitachi General Hospital

A total of 164 patients with a high serum prostate specific antigen (PSA) level were enrolled in a supervised program of dietary intervention with a low-fat and high-soybean-protein diet. The primary endpoints were the evaluation of PSA change and morbidity of prostate cancer in this population. In the evaluable cases, the average serum PSA level had decreased 0.5 ng/ml after 3 months, 0.3 ng/ml after 6 months, and increased 0.1 ng/ml after 1 year. The change after 3 months was statistically significant ($p=0.018$, paired t-test). The average PSA doubling time was 444 months. During this study period, 9 of the patients developed prostate cancer. These findings indicate that this dietary intervention method was temporarily able to decrease serum PSA level, and indicates the possibility of prevention of prostate cancer by dietary intervention. However, more detailed analysis is necessary to determine why PSA did not keep decreasing.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 847-851, 2004)

Key words: Dietary intervention, Prostate cancer, PSA

緒 言

PSA 値が高い患者は前立腺発癌のリスクが高いことは明らかであるが^{1,2)}, 現在のところ前立腺発癌を予防する有効な手段はない. さまざまな疫学的研究や動物実験では脂肪摂取過剰は前立腺発癌に促進的に働き, 豆類に多く含まれるイソフラボン類の摂取は防御的に働くといった報告がある^{3,4)} 当院では PSA 高値で受診した患者に対して, 発癌抑制効果を期待し低脂肪大豆蛋白食の食事指導を2000年より試みてきた. 第一報として食生活介入後の患者の QOL, 短期的な PSA の変化を報告したが, それでは指導後3ヵ月を経過した時点で90%以上は指導内容をほぼ守れており食生活に関する QOL もそれほど低下していないという結論を出した⁵⁾ 今回はより長期的な PSA の変化, 前立腺癌の発生件数について調べその効果, 有用性について検討した.

対 象 と 方 法

2000年10月から2003年2月まで当院を PSA 高値のため前立腺癌疑いで受診し, Fig. 1 のようなプロトコルで食事介入の候補を限定し, 患者の承諾がえられた症例のみを対象とした. すなわち PSA 4~10 ng/ml の Gray zone に対してはまず直腸診と経直腸超音波 (TRUS) を行い, いずれかに所見があれば TRUS 下前立腺6ヵ所生検を施行した. 一方 PSA 10 ng/ml 以上の患者に対しては TRUS 下前立腺6ヵ所生検を施行した. これらのスクリーニングによって前立腺癌は一度は否定されても依然 PSA 高値が持続する症例で, performance status が良く, 指導の概要を口頭で説明し理解承諾がえられた164例を対象とした. 食事は種々の雑誌を参考に当院栄養科栄養士がサンプルメニューを作成し個人面談形式で栄養指導を行った^{6,7)} その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

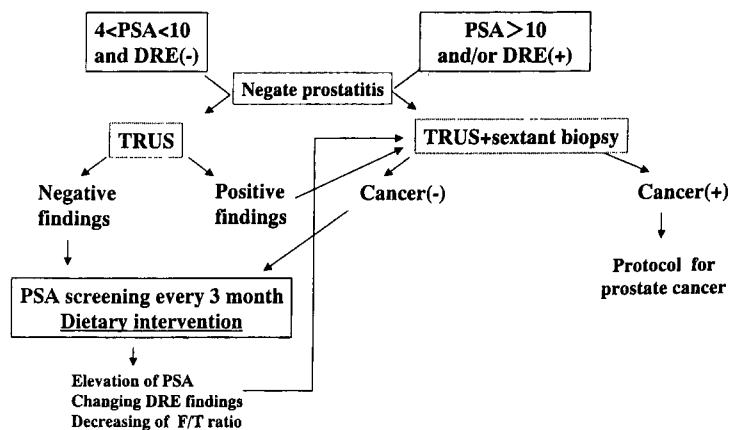


Fig. 1. Strategy for patients with high serum PSA level in Hitachi General Hospital. DRE: Digital rectal examination. TRUS: Transrectal ultrasonography. F/T ratio: Free total PSA ratio.

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。この食事内容は総脂肪摂取量の約80%程度の摂取量で、その内訳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である。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。

結 果

2000年9月から2002年3月までの31カ月間に164例の症例に対して食生活介入を行った。患者の年齢は50~80歳 (平均62.7歳) で PSA 値は 3.9~44.9 ng/ml (平均 7.4 ng/ml, 中央値 5.9 ng/ml), 経過観察期間は3~30カ月 (平均18カ月) であった。当院では2001年2月に検査法を Equimolar タイプの試薬に変更したためそれ以前に採血した58例は PSA の変化を観察する対象から除外した。また経過観察中に TUR-P

Table 1. The alteration of serum PSA levels after dietary intervention

	Serum PSA level (ng/ml)		p value (paired t test)
	Before	After	
3 months (N=63)	6.9	6.4	0.018*
6 months (N=34)	6.8	6.5	0.36
12 months (N=25)	6.8	6.9	0.79

を施行したり, drop out した症例を除外すると, 3, 6 カ月, 1 年後の PSA の変化が評価できる症例は63, 34, 25例であった。食生活介入後の PSA 値の変化を Table 1 に示す。これらの症例において PSA はそれぞれ平均で3カ月後 0.5 ng/ml 下降, 6カ月後で 0.3 ng/ml 下降, 1年後で 0.1 ng/ml 上昇した。Paired t test による検定を行ったところ3カ月後の値にのみ有意差が認められた ($p=0.018$)。個々の症例における PSA 値の変動を Fig. 2 に示す。63例中36例 (55%) は3カ月後 PSA が下降した。しかしこれら36例中6カ月後も評価できる17例に関してみると12例は若干上

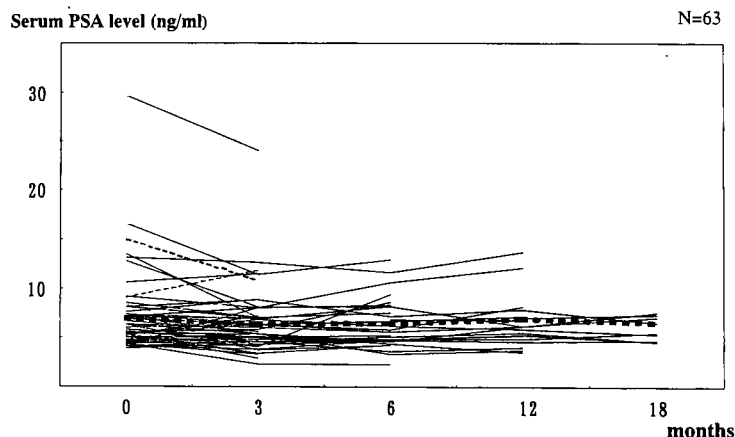


Fig. 2. Alteration of serum PSA levels after dietary intervention in 63 evaluable cases. The average PSA change is indicated by broken line.

Table 2. Summary of 9 prostate cancer cases during dietary intervention

Case	Age	PSA level (ng/ml)	The duration for diagnosis (month)	Stage	Treatment
1	63	44.9	4	C	Surgery
2	73	22.0	16	D2	Hormone therapy
3	77	15.4	12	B1	Hormone therapy
4	72	8.0	7	B1	Radiotherapy
5	62	9.0	4	B1	Surgery
6	66	17.9	18	B1	Surgery
7	63	6.3	22	B1	Watch & wait
8	70	29.7	7	B1	Surgery
9	61	7.1	8	B1	Surgery

昇する傾向があった。1年後の PSA の値をもとに平均 PSA 倍加時間を計算すると444カ月であった。経過中に9例の前立腺癌が発見された。これら9例の詳細を Table 2 に示す。症例1, 2を除き organ confined cancer であった。

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。米国に移住した日本人の罹患率が日本在住日本人とアメリカ人との中間である事実⁸⁾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という仮説を裏付けるものである。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。前立腺発癌過程における食餌性因子の関与に関してはさまざまな疫学, in vitro, in vivo の研究がありさまざまな要約もみられる^{3,4)} これらによれば高脂肪食が前立腺発癌に促進的に高大豆蛋白食が抑制的に働いている傾向が強いといえる。脂肪の中ではその質が問題であり、動物系脂肪(飽和脂肪), $\omega 6$ 不飽和脂肪酸が発癌促進的に、 $\omega 3$ 不飽和脂肪酸が抑制的に働いているという報告が多い。大腸の polyp prevention trial に乗じて行われた最近の randomized trial では、低脂肪食介入にもかかわらず4年間の観察期間中に PSA の抑制はかけられなかったと報告されてはいるが⁹⁾、制限した脂肪食の内訳、すなわち飽和脂肪酸か不飽和脂肪酸か、不飽和脂肪酸の中でも $\omega 3$ か $\omega 6$ かなどに関しては詳細な検討はされておらず不完全ではある。現在高大豆蛋白食に関する大規模な randomized trial の報告はないが、in vitro においては、isoflavone 類とその代謝産物が前立腺癌 cell line の増殖を抑制することや¹⁰⁾、in vivo においても F344 ラットの前立腺化学発癌過程における soybean isoflavone mixture の投与が発癌のリスクを抑えるという報告がある¹¹⁾ 前立腺癌が少ない日本人は前立腺癌の多い英国人に比較して明らかに、isoflavone である daidzein, genistein およびその代謝産物の

equol などの血中濃度が高いことは興味深い¹²⁾ しかしその一方で日本人でも70歳未満は70歳以上の患者と比較して isoflavone 類の血中濃度が明らかに低くなってきており¹³⁾、日本人が若い世代ほど植物性蛋白を摂取しなくなってきたことを示している。さらに isoflavone の中で最も phytoestrogen 作用の強い daidzein の代謝産物である equol を作り出せない者 (daidzein non metabolizer) が前立腺癌患者は有意に非癌患者より多く、しかも低分化腺癌が多いといった事は興味深く発展性のある事実である¹³⁾ これらのことからハイリスク群に対してわれわれの施行している食生活介入は意味のあることと思われる。

PSA 値が4~10 ng/ml のいわゆる gray zone 症例では20%前後、10 ng/ml を越える症例では60%前後に前立腺癌が発見される^{14,15)} しかも一回の6カ所生検だけでは一般的に約20%の前立腺癌が見逃されてお¹⁶⁾、PSA 高値が持続する患者は前立腺癌のハイリスク患者と考えられる。今回われわれは PSA 値が4 ng/ml 以上で当院を受診したハイリスク患者に対して低脂肪高大豆蛋白食の食事指導を2000年から試みた。日本人の場合比較的低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。実際にもっとも懸念していた QOL の低下は食事介入によってもそれほど低下していないことをすでに報告した⁵⁾ 今回はより多くの症例でより長期間 PSA の変化を評価した。食事介入後の PSA 値は平均で3カ月後0.5 ng/ml 下降、6カ月後で0.3 ng/ml 下降、1年後で0.1 ng/ml 上昇した。統計上3カ月後の値にのみ有意な変化であった。これは食生活介入により PSA は一時的にでも下降することを意味する。また PSA 値が高い症例ほど介入後の PSA 低下が顕著であったことも特徴的である。6, 12カ月後にこれらの症例が drop out してしまった事が6, 12カ月以後の PSA 値が下降し続けない結果となってしまった事は可能性として十分考えられる。その他の理由としては、このような食生活介入は一時的にしか効を奏さない可能性と、3カ月を過ぎた後に食事生活が崩れてき

たことが PSA の再上昇につながる可能性の 2 点が挙げられる。後者に関してはわれわれが施行してきた食生活介入後の QOL 調査で 17% に食生活の QOL が低下したこと、7% の患者が継続を希望しないといった事実があるためかもしれない。

前立腺癌症例の PSA 倍加時間は Gerber らによれば 15~994 カ月 (平均 55.7 カ月)¹⁷⁾、日本人では平均 24 カ月といわれている¹⁸⁾。今回の対象症例に関してはこれらの報告に比較して 444 カ月ときわめて長い倍加時間であった。ただし対象症例中に前立腺肥大症がいる可能性があることや、観察期間が 1 年であったため単純な比較は難しい。しかしながら、現在までのところ食事介入症例による PSA 倍加時間の報告は皆無であり、意義のある結果であろう。今回食生活介入後に 9 例の前立腺癌の発生を確認したが、これらの介入群においてどれくらいの発生頻度が見られるかは PSA 倍加時間も含めてより長期的な follow を必要とする。

今後の検討課題としては、PSA のさらなる長期的な変動、前腺癌発生頻度に関して注意深く調べてゆく必要がある。現在のところ食事脂肪や、大豆蛋白の摂取量、摂取パターンを正確かつ簡便に推定する疫学的方法がない事が、これらの研究の客観性を欠くひとつの原因となっているため、その手法の確立が望ましい。また PSA 高値とはいえども前立腺肥大症も含んだ集団であるため、よりハイリスク患者の絞込みと同時に、エンドポイントとして PSA を使う妥当性を検討する必要がある。また介入前後の血清中の脂質、テストステロン、isoflavone とその代謝産物などの測定と PSA 値の関連性を調べるより客観的な解析が必要となるであろう。今回われわれは pilot study としてこのような食生活介入を行ったが、低脂肪高大豆蛋白食が前立腺癌を抑制できるか否かの明確な結論を出すためには、より大規模な randomized study が必須である。本邦において急増加している前立腺癌に対して食事療法に限らず何らかの発癌予防対策を行い、その増加を水際でくい止める努力をわれわれは惜しむてはならないと思われる。

結 語

1. 低脂肪高大豆蛋白食の食事介入により PSA はそれぞれ平均で 3 カ月後 0.5 ng/ml 下降、6 カ月後で 0.3 ng/ml 下降、1 年後で 0.1 ng/ml 上昇した。統計上 3 カ月後の値にのみ有意な差であった。これは食生活介入により PSA は一時的に下降することを意味する。

2. 食事介入症例の平均 PSA 倍加時間は 444 カ月であった。

3. 164 例中 9 例の前立腺癌が発生した。

4. 低脂肪高大豆蛋白食の食事介入が前立腺癌を抑制できるか否かの明確な結論を出すためにはより大規模な randomized study が必要となる。

この論文の要旨は、第 91 回日本泌尿器科学会総会において発表された。

文 献

- 1) Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* **267**: 2215-2220, 1992
- 2) Smith DS, Catalona WJ and Herschman JD: Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* **276**: 1309-1315, 1996
- 3) Yip I, Heber D and Aronson W: Nutrition and prostate cancer. *Urol Clin North Am* **26**: 403-411, 1999
- 4) Fair WR, Fleshner NE and Heston W: Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* **50**: 840-848, 1997
- 5) 堤 雅一, 鈴木康一郎, 志賀淑之, ほか: 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—. *泌尿紀要* **48**: 207-211, 2002
- 6) 中村丁次, 岡部和彦, 川島由紀子: 食事指導の ABC. *日本医師会雑誌臨時増刊*: 105, 1991
- 7) 足立香代子, 飯島直子, 大熊信子, ほか: 病院給食メニュー集 2. 地域栄養改善研究会編, 第一出版, 東京, 1989
- 8) Hirayama T: Comparative epidemiology of cancer in the US and Japan-Morbidity. *Japan Society for the Promotion of Science*: 43-62, 1978
- 9) Shike M, Latkany L, Riedel E, et al.: Lack of effect of a low-fat, high-fruit, -vegetable, and -fiber diet on serum prostate-specific antigen of men without prostate cancer: results from a randomized trial. *J Clin Oncol* **20**: 3592-3598, 2002
- 10) Hedlund TE, Johannes WU and Miller GJ: Soy isoflavonoid equol modulates the growth of benign and malignant prostatic epithelial cells in vitro. *Prostate* **54**: 68-78, 2003
- 11) Onozawa M, Kawamori T, Baba M, et al.: Effects of a soybean isoflavone mixture on carcinogenesis in prostate and seminal vesicles of F344 rats. *Jpn J Cancer Res* **90**: 393-398, 1999
- 12) Morton MS, Arisaka O, Miyake N, et al.: Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over forty years of age. *J Nutr* **132**: 3168-3171, 2002
- 13) Akaza H, Miyanaga N, Takashima N, et al.: Is daidzein non-metabolizer a high risk for prostate cancer? a case-controlled study of serum soybean isoflavone concentration. *Jpn J Clin Oncol* **32**:

- 296-300, 2002
- 14) Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* **324**: 1156-1161, 1991
 - 15) Egawa S, Matsumoto K, Yoshida K, et al.: Results of transrectal ultrasound-guided biopsies and clinical significance of Japanese prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* **28**: 666-672, 1998
 - 16) Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, et al.: Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J Urol* **159**: 1247-1250, 1998
 - 17) Gerber GS, Gornik HL, Goldfischer ER, et al.: Evaluation of changes in prostate specific antigen in clinically localized prostate cancer managed without initial therapy. *J Urol* **159**: 1243-1246, 1998
 - 18) Egawa S, Matsumoto K, Suyama K, et al.: Observations of prostate specific antigen doubling time in Japanese patients with nonmetastatic prostate carcinoma. *Cancer* **86**: 463-469, 1999
- (Received on April 28, 2004)
(Accepted on July 23, 2004)