

特 集

## 前立腺癌の予防医学の現況

獨協医科大学 泌尿器科学

本田 幹彦 中西 公司 吉田謙一郎

### はじめに

前立腺癌は欧米において罹患率、死亡率とも非常に高く、近年わが国でも罹患率の上昇が顕著ながんである。このように国民の健康にとって非常に重要な疾患であることと臨床的に意義のあるがんになるまでの潜在期間が長いことから、前立腺癌は予防のよい対象疾患であると考える。

また、前立腺癌はスクリーニングや治療などの負担が公衆衛生上にも重大な影響を及ぼすことから、その予防の可能性については医療経済的にも関心が高い。

本稿では、現況での前立腺癌の予防の捉え方、これに基づき行われた代表的な臨床試験の成績について述べ、前立腺癌の予防の可能性と今後の展望について概説する。

### 1. 前立腺癌の予防に関する知見

がんの予防は、治療とは異なり、がんにならないようにすることである。また、がんの予防には生活習慣の中で発がん物質を取り入れないようにする「一次予防」と症状が出た時に早期に診察・治療を受ける「二次予防」とがある。

最近、がんの「化学予防」が注目されている。化学予防とは、癌の発生を正常化、阻害あるいは予防する作用のある物質を使用して発癌リスクを減らすことである<sup>1)</sup>。前立腺癌は発症率が高いこと、また癌死まで長い潜伏期間を有することから、化学予防の理想的な疾患である。また、前立腺癌はライフスタイル、環境因子が重要な役割をもつ疾患である。化学的一次予防の主な目的は、癌発症率を低下させることである。一次予防として食生活の改善や、化学予防介入試験がある。有効な化学予防には、発癌経路における特定の分子段階を阻害する無毒性の物質を使用する必要がある。活動性の癌患者には二次予防として癌の進展を予防する。

前立腺癌の発生を予防する物質としてセレンウム、ビタミン A, E, D, C, イソフラボン, リコペンなどの成分が研究されている<sup>2-5)</sup>。イタリアでの大規模な症例

対照研究では、19品目の調査結果から乳製品とパンに前立腺癌罹患との正の相関があり、スープと調理された野菜の摂取量との間に負の相関があったと報告された<sup>6)</sup>。現況までに報告された前立腺癌の予防に関する化学予防物質の有効性、エビデンスについて(表1)に示す<sup>7)</sup>。このうち、第Ⅲ相臨床比較試験が終了したセレンとビタミン E による化学予防療法 (Selenium and vitamin E Cancer Prevention Trial, SELECT)<sup>8)</sup>、最近話題となっている5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬 (5 alpha-reductase inhibitor, 5ARI) であるフィナステリドによる化学予防療法 (Prostate Cancer Prevention Trial, PCPT)<sup>9)</sup> とデュタステリドによる化学予防療法 (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events, REDUCE)<sup>10)</sup> について概説する。

### 2. セレン (Se) とビタミン E による化学予防療法 : Selenium and vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)

#### 1) 研究背景

Se とビタミン E が前立腺癌を予防する可能性については、疫学および生物学的エビデンスがある。Se の予防的作用に関するエビデンスは、Nutritional Prevention of Cancer Trial に由来する。これは悪性黒色腫以外の皮膚癌の既往歴を有する患者における経口 Se 強化酵母製剤の無作為化試験である。主要エンドポイントは皮膚の基底細胞癌および扁平細胞癌の発症率であり、二次エンドポイントは癌の合計発症率ならびに肺癌、前立腺癌、および結腸直腸癌の発症率であった。この試験では1,312例の被験者に Se 200  $\mu$ g 相当の酵母またはプラセボを連日服用させ、平均4.5年間観察したところ、Se 群ではプラセボ群に比較して前立腺癌の発症率が3分の2も低かった<sup>11)</sup>。

Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene (ATBC) 癌予防試験では、前立腺癌の予防におけるビタミン E の役割が裏付けられている。これは、29,133例の男性喫煙者(年齢50~69歳)に $\alpha$ トコフェロール(50mg/日)および $\beta$ カロテン(20mg/日)の各単剤または併用を無作為

表1 前立腺癌に対する化学予防物質

予防物質	有効性	エビデンスの強さ
5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬	発症率	強い（進行癌には非常に弱い）
スタチン	進行癌	中等度
非ステロイド抗炎症薬	発症率	アスピリンのみ強い
セレン	発症率	弱い（治験終了）
ビタミンE	発症率	非常に弱い（治験終了）
ビタミンD	発症率	弱い日光には強い
リコピン	発症率	弱い
ニンニク	発症率	弱い（データ不足）
大豆/イソフラボン	発症率	中等度
緑茶	発症率	弱い

(文献12より引用)

に割り付けた二重盲検プラセボ対照比較試験で、主要エンドポイントは肺癌の発症率と死亡率であった。ATBCの $\alpha$ トコフェロール投与群では前立腺癌の発症率が統計学的に

有意な32%の低下を示し、死亡率は41%低下した<sup>12)</sup>。

Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)でも、 $\alpha$ トコフェロールが前立腺癌を予防するという疫学的エビデンスの裏付けが得られている。CARETの被験者の血清中微量栄養成分分析では、血清 $\alpha$ トコフェロール低値が前立腺癌のリスク増加と関連することが判明した<sup>13)</sup>。これらの結果とその他のデータに基づき、2001年にはSELECTが計画され、開始されるに至った。

## 2) 研究方法

SELECTは前立腺癌予防薬としてのセレンおよびビタミンEの有効性を検討した第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検試験である。対象は55歳以上（黒人は50歳以上）で、以前に前立腺癌と診断されたことがなく、血清PSA値が4ng/mL以下かつ直腸診で癌の疑いのない男性であった。2001年8月から2004年6月の間に35,533人が無作為に4つの治療群（セレン+プラセボ、ビタミンE+プラセボ、セレン+ビタミンE、プラセボ+プラセボ）に均等に割り付けられた。計画では試験期間は12年とされ、試験薬はセレンとしてL-selenomethionine 200 $\mu$ g、ビタミンEとしてall rac- $\alpha$ -tocopheryl acetate 400mgが使用された。主要エンドポイントは臨床的な前立腺癌の発生率であった。

## 3) 研究結果

観察期間の中央値が5.46年（範囲4.17~7.33年）の時点における中間解析で、プラセボ群を1.00とした場合の前立腺癌発生のハザード比は、ビタミンE群1.13、

セレン群1.04、セレン+ビタミンE群1.05であった。統計学的有意差はなかったもののビタミンE群で前立腺癌リスクの上昇（ $p=0.06$ ）、およびセレン群で2型糖尿病発症リスクの上昇（ $p=0.16$ ）がみられた。以上のように本試験ではセレン、ビタミンE単独およびセレンとビタミンEの併用による前立腺癌予防効果はみられなかった。

## 3. 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬：

### 5 $\alpha$ -reductase inhibitor (5ARI)

5ARIはテストステロンからジヒドロテストステロン（DHT）への変換を阻害する薬剤であり、血中および前立腺組織内のDHT濃度を低下させる。その結果、DHT-アンドロゲン受容体複合体の形成が抑制されることにより、前立腺縮小作用を示す。これらの薬理作用から、5ARIは前立腺肥大症の治療薬として使用されているが、海外では前立腺癌の化学予防への応用が期待され大規模な臨床試験が行われている。但し、日本人ではアメリカ人と比べて前立腺細胞内の5 $\alpha$ 還元酵素活性が有意に低いとの報告があり<sup>14)</sup>、人種による5ARIの有用性に差がみられる可能性がある。

また、5 $\alpha$ 還元酵素には2つのアイソザイムがあり、正常および前立腺肥大症組織では5 $\alpha$ 還元酵素2型が優位である。5 $\alpha$ 還元酵素1型は肥大症組織ではわずしか存在しないが、前立腺癌細胞株では優位を占め、過剰発現している前立腺癌もある。フィナステリドは前立腺組織中に存在する5 $\alpha$ 還元酵素2型を特異的に阻害し、デュタステリドは5 $\alpha$ 還元酵素1型および2型の両方を阻害する薬剤である。フィナステリドとデュタステリドそれぞれの薬剤を使用した大規模な化学予防試験があり成績について概説する。

#### 4. フィナステリドによる化学予防療法： Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)

##### 1) 研究背景

PCPTは前立腺癌の化学予防における最初の大規模第Ⅲ相臨床試験であり、1993年に始まり2003年に終了した。

PCPTは米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health) に属する国立癌研究所 (National Cancer Institute) の Division of Cancer Prevention による計画と後援のもと、2型5ARIであるフィナステリドが前立腺癌のリスクを低下させ得る、という仮説を検証するべくデザインされた。この概念の根拠は、当該部門の Board of Scientific Counselors によって作成されたものであるが、アンドロゲンと前立腺癌のリスクとの関連性が確立されていること、1990年代初頭にPSA検診に伴って一般市民における前立腺癌のリスクが劇的に増加したこと、ならびにフィナステリドがBPHに伴う下部尿路症状の治療薬として承認されたことである。

##### 2) 研究方法

55歳以上で直腸診正常、PSA値3ng/mL以下の男性18,882人が無作為にフィナステリド5mg内服群あるいはプラセボ群に割り付けられ、フィナステリドによる長期間(7年間)のDHT抑制が前立腺癌発生率を減少させるかどうかについて検討された。試験期間中は、年に1回の診察において直腸診で異常が認められた場合あるいはPSA値が4.0ng/mLを超えた場合に被験者に対して前立腺生検が勧められた。ただし、フィナステリド群ではPSA値が下がるため、対照群と同等の生検数を確保する目的で、実測値を2倍あるいは2.3倍したPSA補正值が用いられた。

##### 3) 研究結果

最終的に前立腺生検に基づいて解析された被験者は9,060人であり、全体での前立腺癌発見率はフィナステリド群18.4%およびプラセボ群24.4%であった。7年間で24.8%の発生率減少( $p<0.001$ )を伴うフィナステリドの前立腺癌予防効果が示された。しかし、Gleasonスコアが7~10と高い、つまり組織学的悪性度が高い症例の割合は、試験期間中および試験終了時の生検どちらでもプラセボ群に比べフィナステリド群で高かった。全生検例の比較でも、フィナステリド群で有意に悪性度の高い癌が多かった(フィナステリド群6.4%対プラセボ群5.1%,  $p=0.005$ )。

一般に組織学的悪性度は前立腺癌のあらゆる治療法において強力な予後因子であり、悪性度の高い癌の予後は不良である。そのため、フィナステリド群で発見された癌の悪性度が対照群に比べて高かった事実は重大な事となり、様々な議論が沸き起こった。その後、PCPT研究グループによる多角的な解析が精力的に行われ<sup>15)</sup>、特に生検自体のバイアスおよび生検標本と全摘標本における悪性度の解析から、真の高悪性度癌の頻度は逆にフィナステリド群で27%減少していることが報告された<sup>16)</sup>。結局、当初問題となった高悪性度癌の増加は、フィナステリドによってもたらされたPSA、直腸診および生検の検出率向上に起因すると考えられた。

#### 5. デュタステリドによる化学予防療法： Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) Trial

REDUCE研究は、5 $\alpha$ 還元酵素1型および2型の二重阻害薬であるデュタステリドを用いた前立腺癌化学予防に関する臨床試験である。PCPTが米国で行われたのに対し、REDUCE研究は42か国で行われた国際的研究で、日本も参加している。また、REDUCEが前述のPCPTより有利なのは、試験への組み入れ前に前立腺生検が行われているため、試験計画書に記載された回数以上にPSA値に基づく生検が行われることはないことである。

##### 1) 研究背景

REDUCE研究の前に前立腺肥大症患者を対象として、デュタステリド0.5mg内服の有効性と忍容性を評価する2年間の無作為化二重盲検試験が行われた<sup>17)</sup>。これらのデータを用いて、有害事象としての前立腺癌発生に関する後ろ向き研究が行われたが、前立腺癌の粗発生率はデュタステリド群では1.2%であったのに対しプラセボ群では2.5%であった( $p=0.002$ )。つまり、プラセボ群に対してデュタステリド群では前立腺癌発生率が約50%低かった。これらの結果を検証するために前立腺癌のリスクの高い約8,000人を対象として、REDUCE研究が開始された。

##### 2) 研究方法

この研究の対象は、PSA2.5~10ng/mL(50~60歳)あるいは3.0~10ng/mL(61歳以上)で、すでに前立腺癌が疑われて前立腺生検を受けたが、その結果が陰性だった男性である。REDUCE研究はデュタステリド0.5mgあるいはプラセボを用いた無作為化二重盲検試験であり、主要エンドポイントは治療開始2年後および

4年後の前立腺生検での癌発見率である。

### 3) 研究結果

本研究の結果によると<sup>18)</sup>、REDUCE 研究に約 8,200 人が参加し、1,516 例の前立腺癌が診断され、その内訳はプラセボ群の 857 例に対してデュタステリド群では 659 例であった。デュタステリド群でも最終的には癌の発生を減少させた (relative risk reduction : 23.7%)。但し、癌抑制の程度は low grade cancer で高かった。また、デュタステリド群においても high grade cancer の発生増加はなかった。さらに、尿閉、前立腺肥大症に対する手術、尿路感染症の発生も二次エンドポイントとして評価されているがデュタステリド群ではそれぞれ relative risk reduction は 77.3%, 73.0%, 40.7% であった。

## 6. 前立腺癌予防の可能性と今後の展望

SELECT ではビタミン E の前立腺癌予防効果はみられなかったが、喫煙者を対象とした大規模研究ではビタミン E による有意な前立腺癌予防効果が示されている<sup>12)</sup>。このようにがんの化学予防研究では、対象となった集団の発がんリスクの多寡により結果が異なる可能性も否定できない。PICT と REDUCE trial の大規模臨床試験の結果からは、American Urological Association (AUA) と American Society of Clinical Oncology (ASCO) では、血清 PSA が 3.0 ng/ml 以下の健康な男性あるいは PSA 検査を毎年行っているような男性では、5ARI を内服することで前立腺癌の発生を抑制できる可能性あるとしている<sup>19)</sup>。

今後、前立腺癌の予防戦略について検証するためには、2つの課題がある。1つは正式な予防試験に要する規模や費用、そして時間であり、数千人規模の健康な男性を組み入れ、数千万ドルもの費用をかけて、多年にわたる経過観察を行う必要がある。もう1つの課題は、考えられる無数の選択肢のなかから最良の薬剤や戦略を選択することである。前立腺癌予防の可能性を探る手がかりは、前立腺における発癌機序に関する解明の進展、多様な疫学研究、および臨床試験の二次解析から得られる。例えば、遺伝的要因は危険因子として重要であり、第一度近親者の罹患患者数とその近親者の癌診断時年齢が若年であることは、発症リスクを高める。第一度近親者に1人の前立腺癌患者がいた場合、前立腺癌罹患危険率は2倍になる。また、第一度近親者に2人以上の前立腺癌患者がいた場合、前立腺癌罹患危険率は5~11倍になる<sup>20)</sup>。また、遺伝性前立腺癌 (Carter らの定義<sup>21)</sup> : 一核家族内に3人以上の前立腺癌患者がいる、3世代以上にわたり前立腺癌患者がいる、55歳以下の前立腺癌患者が2人以

上いる、のいずれか一つの条件を満たす) の頻度は、わが国では 0.7%、欧米では 5-10% との報告がある<sup>21~23)</sup>。今後はこれらの解析から新たな予防医学の戦略が導かれる可能性もある。

予防は疾患の治療とは異なるものである。治療の場合、患者は何らかの疾患を有しているため、治療に伴う副作用と費用を進んで受け入れるであろう。一方、予防の場合、対象者は患者ではなく健康人であり、多くの場合はその後も疾患が発生しないであろう。こうした違いがあるため、予防的介入は毒性が最少で安価なものでなければならない。理想としては、当該疾患の有病率が高ければ、何らかの高リスク群や一般市民への処置が効果的なものになるはずである。前立腺癌は一般に加齢とともに発症するので、対象となる高齢者は多様な疾患に見舞われるため、複数疾患のリスクを低減する予防薬が不可欠であろう。

## おわりに

前立腺癌は発症率、有病率および死亡率からみて一次予防に理想的な疾患であるが、現況では前立腺癌の予防のため多くの薬剤やサプリメントによる検討が行われ、以下の結論が出された。

- 1) 第Ⅲ相無作為比較試験を終了した SELECT は有意差がなく無効とされた。
- 2) PCPT において、フィナステリドは一般的な男性を対象とした場合に生検で発見できる前立腺癌リスクを減少させた。
- 3) REDUCE において、二重阻害薬であるデュタステリドは前立腺癌発症高リスク症例に予防の有用性を示した。

5ARI は前立腺癌の化学予防の重要な薬剤となる可能性があるが、社会経済的観点も併せた予防戦略の構築が必要である。

## 文 献

- 1) Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al : Campbell-Walsh UROLOGY Ninth Edition. Saunders : pp 2867-2873, 2006.
- 2) Hebert JR, Hurley TG, Olenzki BC, et al : Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality : a cross-national study. J Natl Cancer Inst **90** : 1637-1647, 1998.
- 3) Eichholzer M, Stahelin HB, Ludin E, et al : Smoking, plasma vitamins C, E, retinol, and carotene, and fatal prostate cancer : seventeen-year follow-up of the prospective basel study. Prostate **38** : 189-198, 1998.

- 4) Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al : Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation : results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* **81** : 730-734, 1998.
- 5) Hartman TJ, Albanes D, Pietinen P, et al : The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **7** : 335-340, 1998.
- 6) Bosetti C, Micelotta S, Dal Maso L, et al : Food groups and risk of prostate cancer in Italy. *Int J Cancer* **110** : 424-428, 2004.
- 7) Colli JL, Amling CL : Chemoprevention of prostate cancer : What can be recommended to patients? *Curr Urol Rep* **10** : 165-171, 2009.
- 8) Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al : Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers : the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* **301** : 39-51, 2009.
- 9) Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al : The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* **349** : 215-224, 2003.
- 10) Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et al : Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk : rationale and design of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) trial. *J Urol* **172** : 1314-1317, 2004.
- 11) Clark LC, Combs GF Jr, Tumbull BW, et al : Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* **276** : 1957-1960, 1996.
- 12) Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK, et al : Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Clin Nutr* **62** : 1427-1437, 1995.
- 13) Goodman GE, Schaffer S, Omenn GS, et al : The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients : Results and lessons learned from beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **12** : 518-528, 2003.
- 14) Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al : 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* **339** : 887-889, 1992.
- 15) Lucia MS, Epstein JT, Goodman PJ, et al : Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* **99** : 1375-1383, 2007.
- 16) Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ, et al : Finasteride does not increase the risk of high grade prostate cancer : a bias-adjusted modeling approach. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* **1** : 174-181, 2008.
- 17) Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al : Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostate hyperplasia. *Urology* **60** : 434-441, 2002.
- 18) Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al : Effect of Dutasteride on the risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med* **362** : 1192-1202, 2010.
- 19) Kramer BS, Haggerty KI, Justman S et al : Use of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention : American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Urol* **181** : 1642-1657, 2009.
- 20) Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al : Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* **17** : 337-347, 1990.
- 21) Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al : Hereditary prostate cancer : epidemiologic and clinical features. *J Urol* **150** : 797-802, 1993.
- 22) 大竹伸明, 中田誠司, 深堀能立, 他 : 本邦における家族性前立腺癌の最新知見. *日本臨床* **60** : 469-473, 2002.
- 23) Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, et al. : Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical and biological features. *Prostate* **45** : 66-71, 2000.