

原論文

前立腺がん罹患する男性を対象とした、ポリフェノールを多く含む食物サプリメントの PSA 値上昇に及ぼす効果を評価する二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験 — 英国 NCRN

Pomi-T study

R Thomas^{1,2,3}, M Williams¹, H Sharma¹, A Chaudry² and P Bellamy³

背景:ザクロ、緑茶、ブロッコリ、ウコンなどのポリフェノールを多く含んだ食物には、実験室モデルで、血管形成、アポトーシス、細胞増殖に関連した抗悪性腫瘍効果のあることが証明されてきた。小規模な第 II 相試験はいくつか行われたが、適度な規模の無作為化対照比較試験においてこれらの組み合わせ効果は評価されていない。

方法:限局性前立腺がん罹患した平均年齢 74歳の男性 199人を被験者とした。以前の介入に続いて、60% は監視療法 (AS) 下に、40% は経過観察 (WW) 下にあったそれらの被験者をザクロ、緑茶、ブロッコリ、ウコンをミックスした飲用カプセル剤を服用する群と、プラセボ群に 2 対 1 の割合で無作為化し、それぞれのカプセル剤を 6か月間処方した。

結果:PSA 上昇率中央値は食物サプリメント群 (food supplement group: FSG) で 14.7% (95% 信頼区間 (CI), 3.4 - 36.7%)、プラセボ群 (PG) で 78.5% (95% 信頼区間, 48.1 - 115.5%) であり、その差は 63.8% ($P = 0.0008$) であった。全体的に、FSG 男性の 8.2%、PG 男性の 27.7% が介入の終了時に監視から離脱することを選択した ($\chi^2 P=0.014$)。年齢、グリソスコア、治療カテゴリー、BMI に関して予め規定したサブグループの間で、有意差は認められなかった。コレステロール値、血圧、血糖値、C反応性タンパク質、有害事象に関しても、両群間に差はなかった。

結論:本試験により、濃縮した食物を特殊製法で混合した良好な忍容性を示す錠剤を服用後、監視療法 (AS) や 経過観察 (WW) の管理下に置かれた男性被験者では、本介入が PSA の上昇率に対して短期間で有意に良好な効果を上げることが明らかになった。政策決定に与える本介入の影響が、臨床的に意義があることが示唆された一方で、長期的な臨床的効果を評価する臨床試験や、疾患の進行を示す他のマーカーの評価を含めた臨床試験の必要性が示唆された。

Prostate Cancer and Prostatic Disease (2014) 17, 180–186; doi:10.1038/pcan.2014.6; published online 11 March 2014

キーワード: 栄養、監視療法、経過観察

はじめに

ハーブ、香辛料、果物、緑茶、緑黄色野菜、その他の健康な植物性食料に含まれるポリフェノール及びその他の自然植物性化学物質を欠いた食事は、がん罹患リスク、特に乳がん^[1,2]、膵臓がん^[3]、卵巣がん^[4]、皮膚がん^[5]、前立腺がん^[6,7]、腸がん^[8]、食道がん^[9]に罹患するリスクの増大と関係があると考えられてきた。

しかし、ポリフェノールの予防効果はがんの診断が下された後も停止するわけではない。乳がんを克服した後に果物と野菜を多く摂取しているヒトは、がんの再発率が低く^[10]、大豆食品や緑茶に含まれるリグナンやイソフラボン、フラボノイドを食事により多く摂取すると、乳がんによる死亡リスクが低減することが明らかにされた^[11–13]。皮膚がん患者で緑の葉物野菜を多く摂取したヒトは、がんの再発率が低減した^[5]。前立腺がん罹患後に健康な食事を摂取した男性では、PSA値の上昇が緩慢になった^[14,15]。

植物の濃縮エキス錠剤の服用による潜在的利益を評価することが広範な研究の主題となっている。これまでの研究は、抗がん剤の候補であると信じられていた特殊な抽出化学物質を含んだサプリメントを中心に進められてきた。研究の中にはそれらの有益性を証明するものもあった

が^[16–18]、大半は利点がないか、実際には逆にがんリスクを高めることが明らかになった。例えば、ビタミンA及びEに関する二つの臨床研究では、それらが肺がんリスクの増大につながる^[19,20]、オーストラリアの臨床研究では、類似するサプリメントの服用が皮膚がん発生率の増加につながる^[5]ことが示された^[5]。心筋梗塞後に長期的に葉酸補充を行うとがんのリスクが高まった^[21]。ビタミンC、銅、マンガンを含むサプリメントでは、PSA値の上昇を緩慢にする効果は認められなかった^[15]。セレンウムとビタミンEのがん予防試験 (SELECT) では、ビタミンEとセレンウムを長期にわたって服用したところ、亜鉛を服用した Health Professionals Studyの男性と同じように^[22]、前立腺がんの発生率が上昇した^[22]。ノギリヤシやゲニステインの抽出物を用いた小規模な前向きコホート試験では、初期にある種の肯定的な結果が見られたが、科学的でさらに精度の高い分析を行った評価では、前立腺がん、良性前立腺肥大、及びその他の悪性腫瘍に対しても、効果は確認できなかった^[1,6,18,24–26]。

これらのデータの結果として、不十分な食事を補うか、または既に適度に摂取している食事の効果をさらに高めるための便利な方法として抽出化学物質を服用するよりも、むしろ濃縮された天然ポリフェノールを多く含む食物サプリメントの服用を評価する方向に科学的研究の注目が向

¹The Primrose Research Unit, Bedford Hospital, Bedford, UK; ²Department of Oncology, Addenbrooke's Cambridge University NHS Trust, Cambridge, UK and ³Department of Postgraduate Medicine, Cranfield University, Cranfield, UK. Correspondence: Professor R Thomas, Bedford and Addenbrooke's Cambridge University NHS Hospitals, c/o The Research Unit, Primrose Oncology, Bedford Hospital, Bedford MK42 9DJ, UK.

E-mail: robert.thomas@bedfordhospital.nhs.uk

Received 13 October 2013; revised 14 January 2014; accepted 26 January 2014; published online 11 March 2014

けられるようになった。これらの評価を支援する研究室での第Ⅱ相試験や本試験の理論的根拠を示す研究がすでに行われている。根治療法後に PSA 再上昇予防のために監視療法 (AS) や経過観察 (WW) によって管理されている前立腺がん男性患者を理想的なコホートとして選択し、生活習慣への介入を評価することにした。これらの被験者は PSA という有益な疾患の血清マーカーを持っており、また多くの場合、医学的介入が初期の適応として明示されていないためである^[19]。

介入食物サプリメントの成分に関する理論的根拠

ザクロはエラグ酸を多く含むが、細胞増殖と遊走マーカーの阻害、アポトーシスと細胞接着の誘導効果のあることが *in vitro* 試験において確認されている^[27]。ヒトを対象とした第Ⅱ相試験では、ザクロジュースの飲用は PSA が 2 倍に上昇する時間を遅延することができ、酸化ストレスマーカーの改善が報告されている^[28]。別の第Ⅱ相試験では、ザクロの種の抽出液で同様の効果が得られた^[29]。ザクロ抽出液の影響がホルモン系に関係するとは考えにくい。ザクロ抽出液がヒトの前立腺がん、アンドロゲンに感受性のある細胞と耐性のある細胞の両方に効果があったという報告がある一方で、1 つの臨床試験では、定期的なザクロ抽出液の服用がテストステロンのレベルに何の変化も示さなかったためである^[25,30-34]。

緑茶は没食子酸エピガロカテキンを多く含むが、細胞に信号を送って増殖スピードを上げ、アポトーシスを回避する酵素であるオルニチンデカルボキシラーゼの働きを阻害する効果があることが示されている^[35-37]。また緑茶には乳がんや前立腺がんの細胞株の増殖を促す様々な成長因子を低下させ、脱分化と血管新生を阻害する働きのあることが報告されている^[38]。緑茶のエキスを投与された患者では、がんの増殖を促すいくつかの成長因子のレベルに有意な低下が見られ、PSA に関しても有益な効果のあることが示されている^[35]。

ブロッコリにはイソチオシアネートとその代謝物であるスルホラファンが多く含まれるが、がん細胞の成長促進を抑制し、がん細胞のアポトーシスを促進する効果のあることが示されている^[39]。ヒト対象の試験では、定期的にブロッコリを摂取すると、がん増殖に関連性のあるがん遺伝子の働きが抑制され、がん抑制に関連性のある遺伝子が上方制御されることが明らかにされた^[5,7,39,40]。

ウコンを特有な黄色に着色するクルクミンでは、前立腺がん細胞の成長を抑制し、アポトーシスを増やし、細胞の浸潤や遊走マーカーを低下する効果が示された^[41-44]。また上皮成長因子受容体のチロシンキナーゼ作用を抑制し^[45]、シクロオキシナーゼ 1 を介した炎症特性を持ち^[46]、正常な乳房細胞に影響を与えずに、乳がんを生み出す幹細胞の成長を止める働きが示された^[46]。

最後に、4 つの成分すべてに複数の抗酸化性があり、その正確な機序はまだ臨床的に確認されていないが^[49]、摂取性の発がん物質または環境発がん物質に由来する酸化的損傷に対して DNA を保護すると考えられている^[36,37,47]。

本サプリメントの成分を選択する理論的根拠または仮説は、それぞれが異なる食物由来であり(果物、ハーブ、野菜、葉)、特異的特性と濃度のポリフェノールのエキスを含有しており、前述に要約した別々の抗がん機序を有する各成分の相乗作用が期待できること^[49,50]、また同時に異なる組成により、単独の植物化学物質の過剰消費を避けられることである^[25,30,32-34,41-44]。臨床試験委員会が各成分の濃度を決定するに当たっては、以前の臨床研究で安全に使用された量が基になっている^[25,30,32-34,41-44]。

材料と方法

本試験は、緑茶、ザクロ、ブロッコリ、クルクミン(ウコン)をブレンドした、ポリフェノールを多く含む天然食物サプリメントを用いた食事の補充が PSA 値の上昇率及ぼす影響をプラセボ摂取と比較する、プラセボ対照比較、二重盲検、無作為化臨床試験であった。被験者は、根治治療を受けた後の PSA の再上昇をフォローするために主要 AS または WW で監視を受けている前立腺がんを罹患する男性とした。このため

に英国全国から集められた203人の患者が、ベッドフォード病院の The Primrose Oncology Unit においてインフォームドコンセントと無作為化の割り付けを受けた。これらの患者は、2011年11月と 2012年7月の間に、208 例の患者の中から適格性評価を受けて選択された。介入は、1 錠剤を 1 日に 3 回服用するもので、この錠剤の成分は下記の通りである:

- ブロッコリパウダー (*Brossica oleracea*) 100 mg,
- ウコンパウダー (*Curcuma longa*) 100 mg,
- 自然のザクロ由来のパウダー (*Punica granatum*) 100 mg,
- 緑茶 5:1 の抽出物 (*Camellia sinensis*) 20 mg (100 mg の緑茶に相当)、及び
- 充填剤 (リン酸カルシウム)、固化防止剤 (トウモロコシベースのデンプン、マルトデキストリン、及びステアリン酸マグネシウム)。試験後に除去。

対照群は、上述と同じ充填剤と固化防止剤を成分とし、被験薬と同一の色と外観を与えるために 10 mg のクレソニン抽出物を含有するプラセボを服用した。

参加者は平均年齢 74歳(53歳から 89歳まで)の組織学的に前立腺がんと確認された男性で、いずれも前立腺がんの病歴を有し、根治治療による介入を受けた後、121例(60%)は AS で、78例(40%)は WW で監視を受けていた。サルベージによる局所的な根治療法実施者は除外した(放射線治療を主とした患者 65例;手術後に放射線治療を行った患者 8例;小線源治療 9例)。ベースラインの特徴を表1に示した。

文書によるインフォームドコンセントを取得後、男性患者たちを外部機関で作成された、数値的に配列され、不透明化、不正開封防止封筒を用いて、食物サプリメント群 (FSG) とプラセボ群 (PG) に無作為に割り付けた。2 対 1 の割合で無作為に割り付けた結果、FSG 群が 136 例、PG 群が 67 例となった。4 例(各群 2 例ずつ)が最初の無作為化後、3 カ月目のコンサルティングの前に本介入を継続する同意書を取り下げたため、4 例に関してはその後の PSA に関するデータがなく、分析対象から外した(図1)。ベースライン、介入後 3 カ月目および 6 カ月目に、PSA、全血球算定、尿素と電解質、肝機能検査、血糖、空腹時コレステロール、C 反応性蛋白質、体重、身長、血圧をそれぞれ測定した。国立がん研究所 (NCI) の共通毒性評価尺度に従って有害事象と好ましい事象について症例報告書に記載した。

認定と品質保証

本試験は国立倫理委員会による承認と、国立がん研究所(NCRI)の補完治療研究委員会(Complementary Therapies Research Committee)による審査を受け、また国立がん研究ネットワーク(NCRN)による正式な承認を受けている。医学及び健康規制当局(MHRA)も、介入が医学的な製品に分類されないことを理由に、MHRA のライセンスが必要でないことを確認した。無作為化手法は外部機関に委託され、試験方法、データの収集保管が、欧州の医薬品の臨床試験の実施の基準に従っていることを保証するために、外部機関による検証と独立監査を受けた。試験の最後に、データの盲検分析のために、封印したデータベースをクランフィールド大学の統計専門家に送る前に、試験デザインとの不一致や逸脱の見られるデータの有無確認のためにデータはもう一度外部機関による監査を受けた。食物サプリメントの英国製造会社(Power Health Products, York, UK)は、医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準を遵守しており、その信頼性と純度について社内分析を実施した(製造分析証明書を公表担当査読者に提出)。食物サプリメントとプラセボ錠剤は不正開封防止機能の付いた封印された容器に入れて試験実施機関に提供した。サプリメントのバッチは信頼できる秘書の手で、安全な形で保管し、要求に応じてどの規制当局へも送付できるようにした。

表 1. 無作為に割り付けられた群のベースライン特性の概要

ベースライン特性	FSG (134)	PG (65)
年齢 (平均)	71.8	76.4 ^a
PSA (平均 $\mu\text{g l}^{-1}$)	6.5	6.5
グリソン分類 ≤ 7	127 (95%)	57 (88%)
グリソン分類 > 7	7 (5%)	8 (12%)
グリソン分類平均 ($\mu\text{g l}^{-1}$)	6.5	6.2
BMI (平均 kg m^{-2})	28.1	28.3
コレステロール (平均 mmol l^{-1})	4.87	4.72
血圧 (平均 収縮期 / 拡張期 mmHg)	146/83	150/82
血清グルコース (平均 mmol l^{-1})	5.15	5.30
C 反応性蛋白質 (平均 mg l^{-1})	1.51	1.74

略語: BMI, body mass index 肥満指数; BP, blood pressure 血圧; FSG, food supplement group 食物サプリメント群; PG, placebo group プラセボ群

プラセボ群の平均年齢は 4.4 歳年長であったため (t テスト $P=0.013$)、年齢も PSA のパーセント変化の分析に共変数として含まれている。

^a無作為化は、年齢を除き、群特性の統計的有意差はなかった。

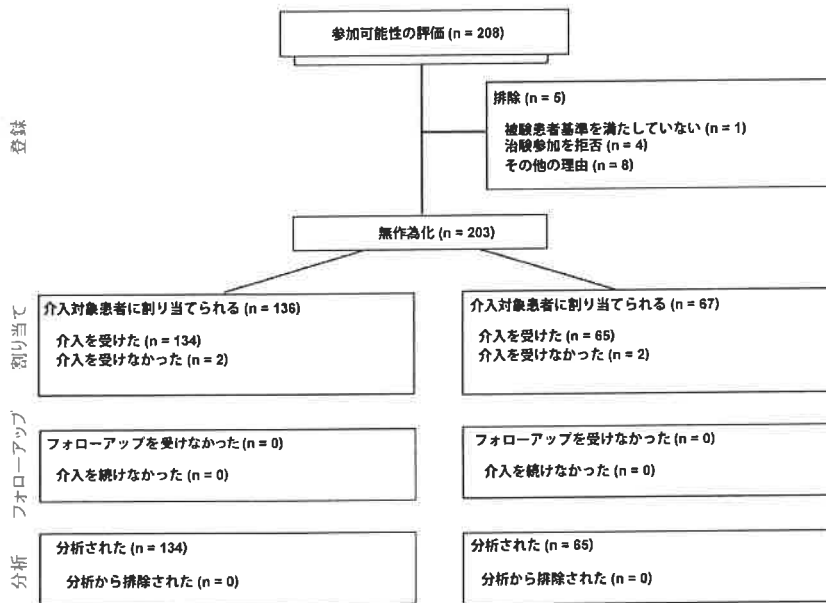


図 1 国立がん研究ネットワーク Pomi-T study における患者のフローを示すコンソートダイアグラム

統計的考察

NCRIの開発委員会で、患者代表者は 2 対 1 の無作為化は患者にとって十分に受け入れ可能であると感じていることを表明した。これは、招待を受けた適格と判定された男性が 5 人を除いて全員無作為化に同意していることから、正確な表明と思われる。最終的な分析に使われた PSA 値は、6 ヶ月目及び 3 ヶ月目の各ステージで参加を取りやめた患者の値として、予め規定した。

統計手法

ベースラインから最終的な測定に至る PSA の変化パーセンテージを評価するために、PG と比較した FSG の効果を推定できる共分散分析(ANCOVA)を用い、グリソン分類、BMI、治療カテゴリーの予め規定したサブグループも評価した。年齢は群間の年齢差を調整するための共変数として含まれていた。FS の影響と他の各々のカテゴリーの影響との間の相関関係も、分析に含まれていた。この分析についての仮説を満たすために、PSA 変化は対数に変換する必要があった。また ANCOVA 前の P 値は ANCOVA 内の F 値に由来している。中央値は全てこの ANCOVA に遡って変換されたものであり、それゆえ他のサブグループに見られる何らかの差異、または年齢の差異が持つ効果を考慮して

いる。

試験の最後で同等または低い PSA を有した男性の数の分析では、自由度を 1 とする χ^2 分析を用いた。2 つの群間に見られた測定毒性の差異は、適切な t テストを用いて(すなわち、等または不等分散を用いて)計算した。また t テストの仮説を満たすために必要に応じて、測定値の変換を行った。

結果

主要評価項目

FSG では、ベースラインから介入終了時点までに PSA の平均値が 6.50 から 6.81 $\mu\text{g l}^{-1}$ まで上昇し、PSA の上昇パーセントの中央値が 14.7% (95% 信頼区間(CI)、3.4-36.7%) であった。PG では、PSA の平均値が 6.50 から 10.98 $\mu\text{g l}^{-1}$ まで上昇し、PSA の上昇パーセントの中央値は 78.5% (95% CI、48.1-115.5%) であった。FSG における PSA の上昇パーセントの中央値は PG のそれと比べて、著しく緩慢であった(差 63.8% ANCOVA, $P = 0.0008$)。

副次評価項目

試験終了時に同等または低い PSA を有した男性の数は、PG で 9 例(14%)であったのに対し、FSG では 61 例(46%)であった。この差は統計

的に有意である(自由度を 1 とする X^2 値 =19.58, $P=0.000010$)。

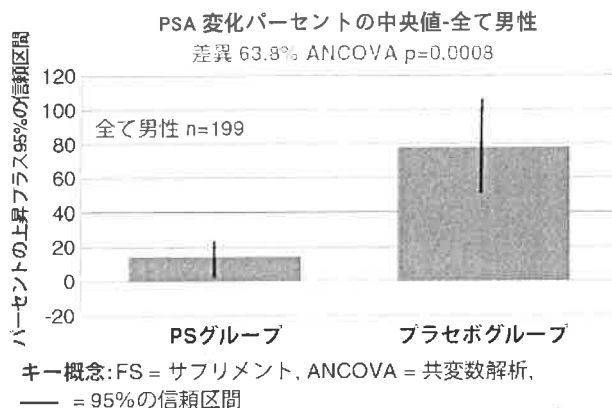


図 2 サプリメントを摂取した男性とプラセボを摂取した男性の PSA の上昇パーセントの中央値

AS あるいは WW に留まる決定

3 カ月目に男性患者の 25 例 (11 例が FSG、14 例が PG)、6 カ月後に 4 例、FSG では 134 例中 11 例 (8.2%) として PG で 65 例中 18 例 (27.7%) が AS あるいは WW を離れることを選択した (差 19.5% は自由度を 1 とする X^2 値で有意, $P = 0.014$)。選択の理由は様々であり、医師と患者の判断によるもので、両者共に介入に対して盲検化されていたが、すべての患者で PSA が上昇していた。

予め規定されたサブグループの分析

AS で管理された男性群 ($n=121$) を別個に分析すると、平均 PSA が PG で 46.98% (95% CI, 28.51-68.31%) 上昇しているのに対し、FSG では 0.14% (95% CI, 7.57 - 7.95) の減少が明らかになった。その差は 47.12% (ANCOVA, $P = 0.001$)、図 2 を参照。WW で管理された男性群 ($n=78$) を別個に分析すると、平均 PSA 上昇が PG で 80.34% (95% CI, 50.54-116.55%) であったのに対し、FSG では 8.78% (95% CI, 6.32 - 26.62%) に留まった。その差は 71.56% (ANCOVA, $P = 0.001$)、図 3 を参照。AS か WW かによる PSA の上昇パーセントの中央値の変化には統計的な有意差は認められなかった ($P = 0.805$ ANCOVA) (図 4)。

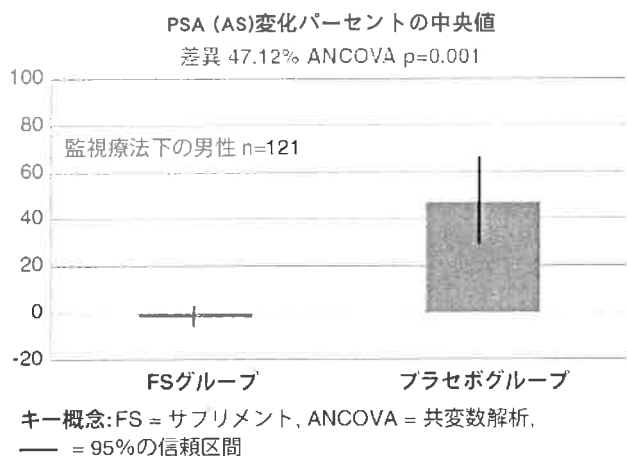


図 3 サブグループ分析: 監視療法 (AS) 下の 121 例の男性における PSA 変化パーセントの中央値

PSA 変化(WW)パーセントの中央値 差異 71.56% ANCOVA p=0.001

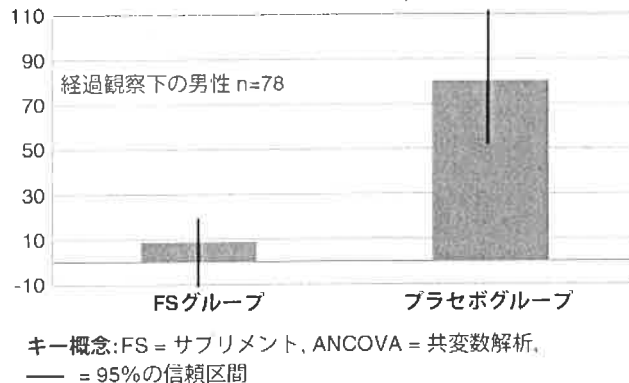


図 4 サブグループ分析: 経過観察下の 78 例の男性における PSA 変化パーセントの中央値 (WW; 先立つ放射線治療に続く PSA の上昇)

被験者の肥満 ($\geq 25 \text{ kg m}^2$) の有無については、FSG と PG の PSA 上昇パーセントの中央値に統計的有意差は認められなかった ($P = 0.564$ ANCOVA)。コホート全体を見た場合、グリソン分類の高い男性ほどより速いスピードで PSA が上昇する傾向が見られたが、いずれのグリソン分類カテゴリーに属しているかに関わらず、FSG と PG の PSA 変化パーセントの中央値には、群間で差は認められなかった ($P = 0.089$ ANCOVA)。コホート全体を見た場合の PSA 変化に年齢が与える影響に関しては、著しい影響が見られた。年齢が高くなるにつれて被験者の PSA がゆっくりしたスピードで上昇する傾向が見られた ($P = 0.0272$ ANCOVA; 傾斜の $\log(\text{MPC-PSA}) = 0.0098$, $P = 0.0272$)。PG には年齢の高い男性が多く割り付けられたため、年齢もひとつの共変数として分析に含まれていた。結果的に FSG と PG 間の、PSA 変化パーセントの中央値の差はコホート全体の平均年齢で調整され、それゆえ FSG と PG の間の PSA に対する年齢の影響は除去されている。

その他の測定

コレステロール、血圧、血清グルコース、C 反応性蛋白質は、治験の開始時と終了時において、群間に有意差は見られなかった。返却された容器に残っていた錠剤を数えることで測定されたコンプライアンス結果は優秀で、PG で 98.4%、FSG で 96.5% であった。特に植物エストロゲン特性をもたない成分を選択したため、性ホルモンは予定された解析に含まれていなかった。しかし最低 3 カ月サプリメントを摂取した 64 例の男性で測定された。これらの男性のうち 3 例 (5.5%) は、テストステロンレベルが我々実験室の通常範囲を下回っていた。テストステロンの平均値 (13.4 nmol l^{-1}) は、他の性ホルモンと同様に通常範囲内に収まっていた: 卵巣刺激ホルモン 9.2 iu l^{-1} 、黄体ホルモン 7.4 iu l^{-1} 、性ホルモン結合グロブリン 41.4 nmol l^{-1} 、遊離アンドロゲン指数 24.3%。前立腺の磁気共鳴画像法 (MRI) も特定時点には治験実施計画書に含まれていなかったが、AS 下にあった 121 例のうち合計 74 例は日常的な管理に関わる治験実施計画書の一部とみなされた。これらの検査報告は全て、原報告書に加えて、多部門のチームからなる会議で精査検討した。12 例の男性 (16%) は、放射線学的に進行性疾患を有しており、これらの男性の平均的な PSA は 7.65 から 8.67 ug l^{-1} に上昇した。8 例 (11%) は放射線学的に退行しており、平均的な PSA は 7.2 から 4.1 ug l^{-1} に減少した。FSG ではいずれも放射線学的な進行はみられず PSA が安定していた。ただし FS を摂取していなかった男性一例にのみ (1.3%) 放射線学的な進行が見られ、PSA が減少した。MRI が予定の評価項目ではなかったため、これらの数値は統計解析を受けなかったが、PSA 変化が基礎疾患に関連性のあることを再確認した。

有害事象

FSG では 34 例(24%) が、PG では 23 例(34%)が有害事象(いずれかの NCIスコア)を記録したが、統計学的な有意差は認められなかった(自由度 1 の χ^2 値 = 2.2, $P = 0.14$)。3 以上のグレードを持った毒性は発生せず、PSG の一例がグレード 2 の下痢を起こした。胃腸の有害事象を分けて考慮した場合、PG に 5 例(7.5%)、FSG に 21 例(15.5%)で発生したが、統計学的な有意差は認められなかった(自由度を 1 とした場合の χ^2 値 = 2.24, $P = 0.11$)。いずれの群でも、興奮や不眠症、震えのような中枢神経系に関わる兆候を示す者はいなかった。ワルファリンを常用している 30 例の被験者で国際標準比の予期せぬ変化を報告した者はなく、またラミプリルを常用する 43 例の被験者で、血圧の予期せぬ変化の報告もなかった。

好ましい事象

好ましい事象について報告した被験者が FSG に 16 例(12%)(主として腸及び泌尿機能の改善)、PG から 3 例 (4.6%) 存在した。これには統計学的有意差は認められなかった(自由度を 1 とした場合の χ^2 値 = 2.67, $P = 0.10$) (表 2)。

考察

本研究は前立腺がん罹患男性を、サプリメントを摂取する群とプラセボを摂取する群に無作為に分け、PSA 値の上昇率への影響に有意差のあることを立証した。その差は大きく、患者特性は良くバランスが取れており、治験の被験者も統計学的な有意性を実証するのに十分な数の参加があった。しかし、一部難点も残っており、治験デザインについてさらなる考慮と考察が必要である。

最初の難点は、介入期間が 6 カ月間と、比較的短い期間だったことである。介入期間は、被験者がそれまでに何年間も管理観察されていたために、初期の差を見るには十分な時間であったが、もっと長い治験デザインであれば、観察された効果が短時間に限られるという可能性を排除できたであろう。他方、長期にわたる治験は非商業的に行われる研究の財政的な制限を超えたものになってしまう可能性がある。また、潜在的なプラセボをさらに長期に渡って摂取する治験デザインは、参加者にとってそれほど魅力のない選択になり、本治験で達成されたように、短時間のうちに被験者を獲得することは困難になってしまう可能性もある。

第二の難点は、主要評価項目が PSA の測定に基づいており、疾患の進行を示す他の公式的な指標が使えないことである。これには例えば MRI 前立腺がんの検体などがあり、今日これらの手法はますます AS 下で患者を管理するための日常的な手法となっている。生検は科学的な能力をさらに強化するものであるが、すべての男性患者が繰り返される介入に同意を与えるわけではなく、この介入方法は被験者の獲得数を減らすことになり、むしろ複雑さを増すものとなるであろう。治験期間の前後で MRI を行う場合のコストも、資金提供を利用するには、むしろ障害となるであろう。しかし幸い、画像撮影は AS 群の半数を超える男性で日常的な管理の一部と考えられている。MRI 上の画像で疾患部位が縮小する患者では、PSA の変化パーセントが疾患の進行した患者に比べ 10 倍も遅く、また食物サプリメントを摂取する患者で PSA が安定しているながら疾患が進行するような患者はいないということも、PSA が疾患の基礎状態を反映する理由になっている。このことも PSA を疾患のマーカーとして利用する有力な理由となっている。治験終了後に続けてサプリメントの摂取を選ぶ患者たちも、年に一度の MRI撮影を受け入れるようになり、このデータが将来公表されるであろう。

表 2 有害事象及び好ましい事象の概要

	FSG (134 例中 の %)	PG (65 例中 の %)	差異% (有意)
胃腸部の有害事象			
軟便	6 (4.5%)	0 (0%)	4.5 (ns)
下痢(グレード1)	2 (1.5%)	0 (0%)	1.5 (ns)
下痢(グレード2)	2 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (ns)
下痢(グレード≥3)	0 (0%)	0 (0%)	0 (ns)
便秘	2 (1.5%)	0 (0%)	1.5 (ns)
鼓腸	5 (3.6%)	0 (0%)	3.6 (ns)
直腸出血	0 (0%)	1 (1.5%)	1.5 (ns)
吐き気	0 (0%)	1 (1.5%)	1.5 (ns)
腹部膨満	4 (3%)	2 (3%)	0 (ns)
胃腸部の有害事象	21 (15.5%)	5 (7.5%)	8 (ns)
その他の有害事象			
痛風悪化	2 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (ns)
尿流悪化	2 (1.5%)	2 (3%)	1.5 (ns)
腎機能低下	2 (1.5%)	0 (0%)	1.5 (ns)
体重減少	0 (0%)	2 (3%)	3 (ns)
非特異的「体調不良」	2 (1.5%)	4 (6%)	4.5 (ns)
非関連各種事象	5 (3.6%)	9 (13.4%)	9.8 (ns)
全有害事象	34 (24%)	23 (34%)	10 (ns)
好ましい事象			
勃起機能の改善	1 (0.75%)	0 (0%)	0.75 (ns)
尿流の改善	4 (3%)	1 (1.5%)	1.5 (ns)
前立腺不快感の減少	1 (0.75%)	0 (0%)	0.75 (ns)
前立腺に関する全ての好ましい症状	6 (4.5%)	1 (1.5%)	3 (ns)
腸機能の改善	8 (6%)	0 (0%)	6 (ns)
健康状態の改善	2 (1.5%)	2 (3%)	0 (ns)
全ての好ましい事象	16 (12%)	3 (4.5%)	7.5 (ns)

略字: FSG, 食物サプリメント群; GI, 胃腸部の; ns, 有意差なし; PG, プラセボ群

治験デザインに関するもうひとつの問題は、コホート群には主要な監視療法下にある男性患者も、根治治療の後で PSA が上昇している男性患者も含まれており、局所治療を持ち出すのは相応しくないとと思われることである。しかし治療デザイン委員会の考えでは、それも選択すべき理由があったため、必ずしも否定的な問題ではない。第一に、私たちの経験では、生活習慣戦略に強い関心を抱く男性グループだけが問題なのではなく^[15]、治験コホートとしては、できる限り広く介入を検討している集団全体に関わっていくべきである。いずれの群も、実際前立腺がんを有しており、特別な総合的治療を受けていない点では、類似している。いずれの群も、日常的な臨床的管理の一部として血清 PSA をモニターされている。これまでの栄養に関する研究でも、両方の群が対象となっている^[15,17,28]。この理論をサポートするために、本研究では、PSA に対する効果の点で、両コホートの間に統計的有意差が認められない点に注目したいと思う。このことはポリフェノールを多く含んだ食物が持っている効果が、患者がそれまでに放射線治療を受けているか否かに関わらず、類似したものであることを示唆している。

これまで見てきたような難点を初めとして、PSA では不十分な点もあるが、AS または WW の方法で監視されて来た男性患者たちは自分たちの血清レベルについて大きな関心を持っており、その上昇がそれまでの管理を変更する引き金となることもある^[31]。このことは治験でも裏付けられる。29 例の患者たちが、PSA の値が上昇すると、治験中またはその終了後に AS または WW を離れることを選択し、そのパーセントが PG では FSG の 2 倍である。この差は、強い統計的有意差を示していると同時に、臨床的に意味のある効果を示唆している。アンドロゲン遮断療法の避けがたい毒性は回避すべきものであり、またこの食物サプリメントとアンドロゲン遮断療法との間には 10 倍以上の価格の開きがある。将来の治験では、どれほど節約が可能であるかを医療提供者が計算できるように、費用対効果を含めて分析すべきであろう^[15]。

価格もさることながら、このサプリメントのもうひとつの魅力的な特徴は、その忍容性と安全性にある。プラセボと比較しても、症状には全体的に統計的有意差がほとんどない。確かにサプリメント群の方が軽度な鼓腸や下痢を経験することが多いが、ほとんどの場合、多くの被験者が消化改善や尿機能の改善を含む有益な効果について報告している。尿機能の改善傾向は将来的に次の治験で考慮に値する。中でもその炎症性により以前の研究がウコンを前立腺炎の改善と結び付けようとしていることから、それがうかがえる^[41,46]。サプリメント成分のひとつであるザクロはシトクロム P450 の弱い抑制剤として引用されてきたが、本研究で使用された量では血圧や国際標準比に定められたレベルに相当する変化を引き起こすには至らない。それに関しては、ラミプリルやワルファリンの代謝作用が関係した可能性がある。

ところで、これまで示してきたように、これらの成分は血管形成や転移、癒着、アポトーシス誘導能のマーカーを初めとして、実験研究においてがんの増殖に関わる基本的効果を持っている^[25,30,32-34,41-44]。将来の治験は、従来の研究者によって開始されたデザインを受け継いで、これらの機序をさらに詳しく探求することであろう^[14]。また、これらの成分は特に植物エストロゲン特性を持たないように選択されたものであり、平均的な性ホルモンレベルがサブグループでも正常値となるように考えられたものなので、次の治験では、血清テストステロンや酸化ストレスのマーカーを含めて、被験者に対する生理学的な影響をさらに詳しく探求していくことになるであろう^[2,34]。

結論として、統計的な有効性を持ったこの二重盲検による無作為化対照比較試験は、PSA に対して食物サプリメントが有益な短期的効果を持っており、前立腺がん罹患患者にとって検討に値する治療手段となりうることを明らかにした。それらの人々の 50-70% は小売店を通して取得することのできるそうしたサプリメントを摂取していると報告されている^[47]。PSA 上昇に対する好ましい効果は、主要な AS を受けている男性患者にとっても、放射線治療の後で PSA の上昇を経験している患者にとっても重要である。この低コストの食物サプリメントは、忍容性が高く、有害な介入に代わり得る治療法として、臨床的に重要な決定に影響を与える力を持っている。これらの結果は、長期的な効果を証明するものではないが、複合的に実際に利用可能なこれらの食物がもっている利点及び役割のエビデンスについて一層深い理解を得るために、より包括的な生理学的、放射線学的、橋渡しの、実験的な評価項目を持った将来の研究デザインに対して大きな励ましを与えている。

利益相反

利益相反がなかったことを宣言する。

謝辞

本治験のための資金援助を提供した、Prostate Action 及び The Primrose Oncology Fund に対して感謝する。また、本試験に参加いただいた方々の熱意と協力に対してお礼を申し上げる。本治験実施計画書に関しては、全文が cancernet.co.uk/pomi-t.htm で参照可能である。Prostate Action から査読による支援を受け、また試験の実施に当たって The Primrose Oncology Fund から支援を受けた。本治験で使用した研究用サプリメントを製造する英国製造会社からは支援を受けていない。

REFERENCES

- 1 Hu F, Wang YB, Liang J, Yi B, Zhang W, Liang J *et al*. Carotenoids and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression. *Breast Cancer Res Treat* 2012; **131**: 239–253.
- 2 Wu AH, Yu MC. Tea, hormone-related cancers and endogenous hormone levels. *Mol Nutr Food Res* 2006; **50**: 160–169.
- 3 Banim PJ, Luben R, McTaggart A, Welch A, Wareham N, Khaw KT *et al*. Dietary antioxidants and the aetiology of pancreatic cancer. *Gut* 2013; **62**: 1489–1496.
- 4 Tung K, Wilkens LR, Wu AH, McDuffie K, Hankin JH, Nomura AM *et al*. Association of dietary vitamin A, carotenoids and other antioxidants with the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 669–676.
- 5 Heinonen MM, Hughes MC, Ibbelbe T, Marks GC. Intake of antioxidant nutrients and the risk of skin cancer. *EJC* 2007; **43**: 2707–2716.

- 6 Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Meir J, Stampfer MJ, Walter C *et al*. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 391–398.
- 7 Joseph MA, Moysich KB, Freudenheim JL, Shields PG, Bowman ED, Zhang Y *et al*. Cruciferous vegetables, genetic polymorphisms and prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2004; **50**: 206–213.
- 8 Steward A, Gescher AJ. Curcumin in cancer management: recent results of analogue design and clinical studies and desirable future research. *Mol Nutr Food Res* 2008; **52**: 1005–2009.
- 9 Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Lee HP, Yu MC. Green tea and black tea consumption and colorectal cancer risk: The Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis* 2007; **28**: 2143–2148.
- 10 Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW *et al*. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: The Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007; **298**: 289–298.
- 11 Buck K, Vrieland A, Zaineddin AK, Becker S, Hüsing A, Kaaks R *et al*. Serum enterolactone and prognosis of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 3730–3738.
- 12 Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, Dai Q, Cai Q, Gao YT *et al*. Soy food intake and breast cancer survival: a follow up of the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; **92**: 11–17.
- 13 Ogunleye AA, Xue F, Michels KB. Green tea and breast cancer risk of recurrence: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **119**: 477.
- 14 Ornish D, Magbanua MJM, Weidner G, Weinberg V, Kemp C, Green C *et al*. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer. *J Urol* 2005; **174**: 1065–1070.
- 15 Thomas R, Oakes R, Gordon J, Russell S, Blades M, Williams M. A randomised, double-blind phase II study of lifestyle counselling and salicylate compounds in patients with progressive prostate cancer. *Nutr Food Sci* 2009; **39**: 295–305.
- 16 Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegel P, Bertrais S *et al*. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer* 2005; **116**: 182–186.
- 17 Schröder FH, Roobol MJ, Boevé ER, de Mutsert R, Zuijgeest-van Leeuwen SD, Kersten I *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in men with prostate cancer and rising PSA: effectiveness of a dietary supplement. *Eur Urol* 2005; **48**: 922–930.
- 18 Brasky TM, Kristal AR, Navarro SL, Lampe JW, Peters U, Patterson RE *et al*. Specialty supplements and prostate cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Nutr Cancer* 2011; **63**: 573–582.
- 19 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A *et al*. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the beta-carotene in retinol efficacy trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**: 1550–1559.
- 20 Heinonen O, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM *et al*. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 440–446.
- 21 Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RS, Bresalier RS *et al*. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101**: 432–435.
- 22 Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ *et al*. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011; **306**: 1549–1556.
- 23 Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willet WC, Giovannucci EL. Zinc supplementation and the risks of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95**: 1004–1007.
- 24 Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H *et al*. Saw Palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; **354**: 557–566.
- 25 Barber NJ, Zhang X, Zhu G, Pramanik R, Barber JA, Martin FL *et al*. Lycopene inhibits DNA synthesis in primary prostate epithelial cells in vitro and its administration is associated with a reduced prostate-specific antigen velocity in a phase II clinical study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; **9**: 407–413.
- 26 Clark PE, Hall MC, Borden LS, Clark PE, Miller AA, Hu JJ *et al*. Phase I-II prospective dose-escalating trial of lycopene in patients with biochemical relapse of prostate cancer after definitive local therapy. *Urology* 2006; **67**: 1257–1261.
- 27 Wang L, Alcon A, Yuan H, Ho J, Li QJ, Martins-Green M. Cellular and molecular mechanisms of pomegranate juice-induced anti-metastatic effect on prostate cancer cells. *Integr Biol (Camb)* 2011; **3**: 742–754.
- 28 Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Seeram N, Seiler D, Liker H *et al*. Phase II study of pomegranate juice for men with rising PSA following surgery or radiation for prostate cancer. *J Urol* 2005; **173**: 225–226.

- 29 Paller CJ, Ye X, Wozniak PJ, Gillespie BK, Sieber PR, Greengold HR *et al*. A randomised phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013; **16**: 50–55.
- 30 Rettig MB, Heber D, An J, Seeram NP, Rao JY, Liu H *et al*. Pomegranate extract inhibits androgen-independent prostate cancer growth through a nuclear factor- κ B-dependent mechanism. *Mol Cancer Ther* 2008; **7**: 2662–2671.
- 31 Lansky EP, Harrison G, Froom P, Jiang WG. Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel. *Invest New Drugs* 2005; **23**: 121–122.
- 32 Malik A, Mukhtar H. Prostate cancer prevention through pomegranate fruit. *Cell Cycle* 2006; **5**: 371–373.
- 33 Khan N, Hadi N, Afaq F, Syed DN, Kweon MH, Mukhtar H. Pomegranate fruit extract inhibits prosurvival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice. *Carcinogenesis* 2007; **28**: 163–173.
- 34 Choi C, Kim JK, Choi SH, Jung HS, Kim HJ, Cho SY *et al*. Identification of steroid hormones in pomegranate (*Punica granatum*) using HPLC and GC–mass spectrometry. *Food Chemistry* 2006; **96**: 562–571.
- 35 Liao S, Kao YH, Hiipalla RA. Green tea: biochemical and biological basis for health benefits. *Vitam Horm* 2001; **62**: 1–94.
- 36 Porrini M, Riso P. Factors influencing the bioavailability of antioxidants in foods: a critical appraisal. *Nutr Metab Cardiovasc* 2008; **80**: 353–361.
- 37 Liao J, Yang GY, Park ES, Meng X, Sun Y, Jia D *et al*. Inhibition of lung carcinogenesis and effects on angiogenesis and apoptosis in mice given green tea. *Nutr Cancer* 2004; **48**: 44–53.
- 38 Yang CS, Maliakal P, Meng X. Inhibition of carcinogenesis by tea. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; **42**: 25–54.
- 39 Traka M, Gasper AV, Melchini A, Bacon JR, Needs PW, Frost V *et al*. The dietary isothiocyanate sulforaphane modulates gene expression and alternative gene splicing in a PTEN null preclinical murine model of prostate cancer. *Mol Cancer* 2010; **9**: doi:10.1186/1476-4598-9-189.
- 40 Gasper AV, Al-Janobi A, Smith JA, Bacon RJ, Fortun P, Atherton C *et al*. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and metabolism of sulforaphane from standard and high-glucosinolate broccoli. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**: 1283–1291.
- 41 Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA *et al*. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling. *Biochem Pharmacol* 1999; **58**: 1167–1172.
- 42 Zhang HN, Yu CX, Chen WW, Jiang AL, Kong F, Deng DJ *et al*. Curcumin down regulates gene NKX3.1 in prostate cancer cell lines (LNCaP). *Acta Pharmacol Sin* 2007; **28**: 423–430.
- 43 Iqbal M, Sharma SD, Okazaki Y, Fujisawa M, Okada S. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant phase II metabolizing enzymes in mice. *Pharmacol Toxicol* 2003; **92**: 33–38.
- 44 Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shih YY, Orlowski RZ. Curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of cancer. *Cancer Res* 2002; **62**: 3868–3875.
- 45 Dorai T, Gehani N, Buttyan R, Katz AE. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of the Epidermal growth factor receptor. *Mol Urol* 2000; **4**: 1–6.
- 46 Handler N, Jaeger W, Puschacher H, Leisser K, Erker T. Synthesis of novel curcumin analogues and their evaluation as selective cyclooxygenase-1 inhibitors. *Chem Pharm Bull* 2007; **55**: 64–71.
- 47 Bauer CM, Johnson EK, Beebe-Dimmer JL, Cooney KA. Prevalence and correlates of vitamin and supplement usage amongst men with prostate cancer. *Integr Cancer Ther* 2012; **11**: 83–89.
- 48 Freedland SJ, Carducci M, Kroeger N, Partin A, Rao JY, Jin Y *et al*. A double blind randomised neoadjuvant study of the tissue effects of Pomx pills in men with prostate cancer before radical prostatectomy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; **6**: 1120–1127.
- 49 Parada J, Aguilera JM. Food combinations and microstructure affects the bioavailability of several nutrients. *J Food Sci* 2007; **72**: 21–23.
- 50 Kakarla M, Brenner DE, Khorkya H, Cheng C, Tazi K, Ginestier C *et al*. Targeting breast stem cells with the preventive compounds curcumin and piperine. *Breast Cancer Res Treat* 2010; **122**: 777–785.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 Unported License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>