



Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in prostate carcinoma patients with bone metastasis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐野, 倫生 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1528

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 251号	学位授与年月日	平成 9年 3月24日
氏 名	佐 野 倫 生		
論文題目	Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in prostate carcinoma patients with bone metastasis (骨転移を伴う前立腺癌患者の尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンの検討)		

博士(医学) 佐野倫生

論文題目

Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in prostate carcinoma patients with bone metastasis

(骨転移を伴う前立腺癌患者の尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリンの検討)

論文の内容の要旨

[目的]

悪性腫瘍が骨転移した症例で、骨代謝マーカーが変化することは明らかであるが、これまで溶骨性骨転移において、骨吸収マーカーが上昇することは報告されているが、造骨性骨転移にて骨代謝マーカーが変化することは検討されていなかった。本研究では、造骨性骨転移が多い前立腺癌患者において、血中および尿中骨代謝マーカーを調べることによって、転移骨組織における骨代謝状態を検討した。

[患者ならびに方法]

前立腺癌患者19例(平均年齢77.9歳)において bone scintigram と単純レントゲン写真にて骨転移の有無を確認し、そのうち12例(平均年齢80歳)に造骨性骨転移を認め、7例(平均年齢74.3歳)は骨転移を認めなかった。また、骨代謝性疾患を有さない平均年齢70.8歳の健常男性11例を対照群とした。血液と尿サンプルは午前中に採取し、-30度にて保存した。尿中 pyridinoline(Pyr)と deoxypyridinoline(Dpyr)は HPLC 法にて測定し、alkaline phosphatase(AP)は King-King 法変法にて測定した。測定値の検定は、ANOVA 法にて行った。

[結果]

対照群、骨転移なし群、骨転移あり群の3群間において年齢の有意差を認めなかった。Pyr は骨転移あり群は、対照群に比し、有意に増加していた ($p<0.05$)。Dpyr は骨転移あり群は、対照群および骨転移なし群に比し、有意に増加していた ($p<0.05, p<0.01$) AP は骨転移あり群において異常高値の症例が3例に見られたが、有意差はみとめられなかった。

[考察]

前立腺癌において骨転移は良く起こる合併症であり、剖検で50%以上に造骨性骨転移が見られたと報告されている。これまでに、骨形成マーカーである osteocalcin が前立腺癌の骨転移患者において増加していることが報告されているが、有意な上昇ではなかった。また、吸収マーカーである hydroxyproline が上昇しているという報告もなされているが、hydroxyproline はその排泄量の10%しか骨代謝を反映しておらず、また、食事の影響を強く受けるため、厳密な食事管理を施行した上でないと評価が難しいという欠点がある。

今回、Pyr および Dpyr において有意な増加を見ており、前立腺癌の骨転移病巣では骨形成が主体であるがそれと同時に起こる骨吸収も亢進していること、また、占拠性病変であることから、腫瘍組織が正常組織に浸潤する際に骨破壊が起こることなどが、骨吸収マーカーが増加したことの原因であると考えられた。また、Pyr と Dpyr ともにコラーゲンの架橋であるが、Pyr は軟骨などにも存在するが、Dpyr は純粋に骨のコラーゲンにのみ存在すると考えられており、今回の結果からも Dpyr の方がより鋭敏な骨吸収マーカーであったと考えられる。

[結 論]

前立腺癌の骨転移患者において、骨吸収マーカーである Pyr と Dpyr の有意な上昇が観察された。このことから、前立腺癌の造骨性転移組織においては骨形成の亢進とともに骨吸収の亢進も起きていることが推察された。

論文審査の結果の要旨

コラーゲン架橋物質であるピリジノリン (Pyr) およびデオキシピリジノリン (Dpyr) が骨吸収の際に血中へ放出されることから、本物質の尿中への排泄量が骨吸収マーカーとして興味をもたれるようになった。HPLC による測定法も確立され、転移性骨腫瘍例についての測定結果では、転移巣の増大とともに上昇することが明らかにされた。

前立腺癌の骨転移は一般に骨形成性であるといわれていることから、本申請者は、前立腺癌の場合に骨吸収が抑制されているのか増加しているのか興味をもち、臨床例について尿中 Pyr、Dpyr を測定した。

前立腺癌患者19例を対象として、単純レントゲン写真と骨シンチグラムによって骨転移の有無を検討した。破骨性転移を認める例はなく、12例に骨形成性転移を認め、7例に骨転移を認めなかった。他に骨代謝性疾患を有さない健康男性11例を対照群とした。各群の平均年齢は、骨転移あり群80.0歳、骨転移なし群74.3歳、対照群70.8歳であった。

本物質には日内変動のあることが知られているので、9時から11時までの2時間の尿を採取し、濃塩酸で水解し、HPLC 法を用いて測定し、両物質の濃度をクレアチニンに対する比で示した。

測定の結果では、Pyr、Dpyr ともに、骨転移群において有意な上昇が認められた。Pyr に比較して Dpyr の方が有意な差が認められ、マーカーとして特異性に優れ、有用と思われた。

臨床的には前立腺癌の骨転移巣は、一般に骨形成性であるといわれている。しかし実際には、骨に転移した前立腺癌細胞は骨組織の破壊をもたらす。前立腺癌細胞からは、骨吸収に作用する物質が分泌されることも示されている。前立腺癌の骨転移巣が骨形成像を示すのは、癌組織の成長が遅いために、生体側の反応として二次的な骨形成ないしカルシウムの沈着が生じたためであろうと考えられる。この骨形成像は正常の滑梁を形成せず、不規則なカルシウムの沈着を示す。骨形成性でなく破壊性転移像を示す前立腺癌が存在し、そのような症例では癌の成長は早く、予後が悪いことから、癌の基本的な作用は骨の破壊であると思われる。

本研究は、骨転移を有する前立腺癌患者では骨の破壊が亢進していることを立証し、前立腺癌においても他の癌と同様に、癌細胞は骨破壊作用を来していることを示した点で有意義であり、本審査委員会においても高く評価された。この論文は1994年に発表されたが、その後この論文内容と同様の、本論文を支持する報告が多数みられるようになった。骨吸収マーカーとしても、cross-linked carboxy-terminal teiopeptide of type I collagen : ICTP などの物質が新しくとりあげられた。Pyr および Dpyr についても、簡易な方法として免疫学的測定法が開発されるようになったが、種々なペプチド結合物が存在するために、反応性が抗体によって異なるのではないかとされている。したがって物質としての定量性は、このように加水分解して HPLC 法を用いて全量を測定する方法が、今日においても優れていると考えられる。

審査委員会では、本論文の内容と関連して次の試問を行った。

- 1) 対象とした症例は未治療例か

- 2) 骨吸収ないし骨形成の判定方法と基準はどのようなものだったか
- 3) シンチグラフィーで認められたホットスポットのひとつひとつを、非癌性・骨吸収性、骨形成性に分類したのか
- 4) 対象とした症例全例に骨吸収像はまったくみられなかったのか
- 5) 混合型というような分類は設けなかったのか
- 6) 骨転移の拡がりとの間に比例関係はなかったというが、骨吸収傾向の有無と組み合わせたらどうか
- 7) 骨転移があまり大きくないのに高値だった症例はどんな症例だったのか
- 8) 血液については何を測定したのか
- 9) アルカリ性フォスファターゼの測定法について
- 10) 他の骨形成マーカーの亢進は認められたのか
- 11) PICP(carboxy-terminal propeptide of type I procollagen)はどうか
- 12) オステオカルシン (BGP) は高値だったのか
- 13) マーカーとして Pyr、Dpyr をとりあげた理由
- 14) これらのマーカーを他の骨吸収マーカーと比較したときの優位点はなにか
- 15) ICTP(cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen)は
- 16) 遊離型 Pyr、Dpyr は測定しなかったのか
- 17) 結合型の意義はなにか、両者を同時に測定することによって有意義な情報が得られないか
- 18) 免疫学的な測定法はどのように考えるか
- 19) 日内変動はあるのか、なぜ起きるのか
- 20) 年齢変化はどうか、思春期前にはアルカリ性フォスファターゼのように低値になるのではないか
- 21) 女性で40歳代後半に始まるピークの原因と臨床的意義
- 22) Pyr と Dpyr ではどちらがマーカーとして有用か、またその理由は
- 23) Dpyr は骨に特異的といわれるが、他の組織ではどこにあるか
- 24) 前立腺癌の骨転移巣が骨形成傾向を示す機序
- 25) 前立腺癌細胞からは、どのような物質が放出されて骨に作用しているのか
- 26) 前立腺癌細胞由来の骨形成物質があるのか
- 27) 骨形成性転移巣の骨梁構造について
- 28) 前立腺癌患者アルカリ性フォスファターゼについて
- 29) 骨転移前立腺癌患者のアルカリ性フォスファターゼは治療によって上昇するか下降するか
- 30) 治療によって本マーカーはどう変動するか
- 31) 臨床経過を予測するのに本マーカーは有用であるか
- 32) 前立腺特異抗原 (PSA) とアルカリ性フォスファターゼの測定に、さらに Dpyr の測定を加える意義があるか、あるとしたらどういう場合か

これらの質問に対し申請者の解答はおおむね適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 藤 田 公 生

副査 教授 菅 野 剛 志 副査 教授 堀 内 健太郎