

Piroxycamを用いた大腸癌発生予防に関する実験的 並びに臨床的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 木俣, 博之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1590

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 313号	学位授与年月日	平成11年12月 1日
氏名	木俣博之		
論文題目	Piroxycam を用いた大腸癌発生予防に関する実験的並びに臨床的研究		

博士(医学) 木 俣 博 之
論文題目

Piroxycamを用いた大腸癌発生予防に関する実験的並びに臨床的研究

論 文 の 内 容 の 要 旨

〔目的〕

家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis, FAP) に発生する大腸癌は一般大腸癌の1%を占めるにすぎないが、一般大腸癌発癌の主たる genetic pathway の一つである adenoma-carcinoma sequence のモデルである。本疾患の腺腫発生を予防することは、大腸癌の予防と治療の新しい戦略となり得る。自然発生的に腺腫を発生する Apc 遺伝子 codon1309 変異マウスに、long acting な非ステロイド消炎鎮痛薬 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) である piroxycam を投与し、腺腫発生に対する予防効果を研究し、臨床応用に役立てることを目的とする。

〔材料と方法〕

1. ヒトの APC 遺伝子の codon1309 と相同の部位に変異を持つマウスを飼育、C57BL/6 雌との交配により繁殖させ、codon1309 の変異が確認されたマウスを雌雄各10匹の20匹を1群として control 群 (C群) と piroxycam 投与群 (P群) を作成した。生後4週齢からP群には piroxycam 原末を0.05%水溶液として、C群には水道水を飲用させたうえ、両群とも15週齢で屠殺、胃から肛門までの消化管を摘出しホルマリン固定後、消化管内のポリープの数、大きさについて計測した。
2. 当科で経験したFAPの53家系、79例のうちすでに外科的治療を受けた61例で、初回手術時に結腸切除+回腸直腸吻合 (ileo-rectal anastomosis, IRA) 手術を施行した21例を対象とし、①追加切除術を受けておらず、直腸が残存し、②初回手術時に癌合併がなかったか、現在癌の再発がなく、③残存直腸にポリープが多発し、④定期的なフォローアップが可能で、投薬に同意、協力の得られた3症例を対象とした。内視鏡的に残存直腸に散在するポリープを観察、写真撮影し、次に拡大内視鏡による観察で、pit pattern からポリープが腺腫であることを確認し、piroxycam 坐剤20mgの投与(1日1回直腸内に挿入)を開始した。投与開始後10週間で再び内視鏡検査を施行し、ポリープの数、大きさを投与前と比較、検討した。

〔結果〕

1. 15週齢まで生存したマウスはP群、C群ともに20匹中18匹で差はなかった。ポリープの個数はC群では、胃で 2.7 ± 1.6 、小腸で 28.6 ± 12.1 、大腸で 2.6 ± 1.8 であったのに比し、P群では胃で 1.4 ± 1.9 、小腸で 14.7 ± 6.1 、大腸で 1.4 ± 1.1 とすべての部位でP群が有意に少なく、消化管全体のポリープ総数でもC群が 30.8 ± 12.1 であったのに比し、P群では 18.3 ± 7.0 であり、P群において有意に少なかった。大きさの比較ではC群とP群でそれぞれ $2.9 \pm 1.2\text{mm}$ と 1.8 ± 1.2 でこれもP群で有意に小さく、腺腫の発育、増大が抑制されていることが確認された。
2. Piroxycam 坐剤20mg/dayを投与した3例は、いずれもポリープ数の減少と縮小傾向が認められた。また3例とも piroxycam 坐剤投与による副作用は認められなかった。

〔考察〕

FAPは常染色体優性遺伝を示し、放置すれば消化管、特に大腸に多数の腺腫が発生し、Vogelsteinらが提唱した大腸癌発癌のシナリオadenoma-carcinoma sequenceにより大腸癌を発生すると考えられている。一方、Spornらによって化学物質投与による発癌予防というcancer chemopreventionの考えが提唱されて以来、さまざまな化学物質が発癌予防の薬剤として検討されてきた。1980年、発癌剤誘発ラット大腸癌がindomethacinにより抑制されることが報告され、1983年にはWaddellとLoughryが、sulindacによりGardner症候群のポリープの発育が抑制されると報告、その後の追試や他の薬剤を用いた報告でも、NSAIDsの大腸腫瘍抑制作用が示唆されてきた。本研究で使用したpiroxicamは他のNSAIDsに比し血中半減期が長く、通常1日1回の投与で消炎鎮痛効果の得られる薬剤である。したがってFAP症例に発癌予防の目的で長期間投与する場合、簡便で比較的継続しやすいと考えられた。codon1309変異マウスにおいてpiroxicam投与群で有意に消化管内ポリープの数および大きさの減少が認められ、また臨床実験においてもpiroxicamがIRA術後の残存直腸ポリープの縮小および数の減少に有効であることが確認され、臨床例への応用が可能であると考えられたが、今後さらに多数例での検討を要する。遺伝性疾患の手術術式を評価する場合、長期予後の観察が必要であるが、回腸嚢手術の歴史はなお20年に満たず、回腸嚢手術の術後のFAP患者はcolonizationをおこした回腸粘膜がハイリスクである可能性があり、IRA手術後同様に長期サーベランス、さらにchemopreventionの対象となり得る。多くのNSAID投与実験で、その有効性が報告されている一方で、sulindac投与中に腺腫の縮小は認められたものの、進行大腸癌が診断されたとの症例報告もあり、腺腫の発育抑制に有効ではあるが、必ずしも発癌の予防に有効かどうかははまだ議論の余地があるとの意見もある。今後さらなる検討が必要な事項である。

〔結論〕

Apc codon1309変異マウスにpiroxicamを投与し、消化管内の腺腫発育抑制効果が確認された。またIRA手術後のFAP症例へのpiroxicam坐剤投与でも、残存直腸内の腺腫発育抑制効果が認められ、副作用の発現は認められなかった。FAP症例へのpiroxicam坐剤投与による腺腫発育予防効果および副作用軽減の可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

〔目的〕

家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis, FAP)に発生する大腸癌は一般大腸癌発癌の主たるgenetic pathwayの一つであるadenoma-carcinoma sequenceのモデルである。一方、プロスタグランジン合成酵素が腫瘍のアポトーシスを抑制することにより腫瘍発生の促進をするという事実は知られている。本研究はpiroxicamというプロスタグランジン合成酵素阻害剤の本疾患の腺腫発生に対する予防効果を研究し、臨床応用に役立てることを目的としたものである。

〔材料と方法〕

1. ヒトのAPC遺伝子のcodon1309と相同の部位に変異を持つ遺伝子改変マウスを雌雄各10匹の20匹を1群としてcontrol群(C群)とpiroxicam投与群(P群)を作成した。生後4週齢からP群にはpiroxicam原末を0.05%水溶液として、C群には水道水を飲用させたうえ、両群とも15週齢で屠殺、胃から肛門までの消

化管を摘出しホルマリン固定後、消化管内のポリープの数、大きさについて計測した。

2. 当科で経験したFAP症例のうち、初回手術時に結腸切除+回腸直腸吻合 (ileo-rectal anastomosis, IRA)手術を施行した21例のうちの3例を対象とし、piroxicam坐剤20mg/dayの投与を行い、投与前と10週間投与後でのポリープの数、大きさを比較、検討した。

〔結果〕

1. 15週齢まで生存したマウスはP群、C群ともに20匹中18匹で差はなく、ポリープの個数はC群では、胃で 2.7 ± 1.6 (平均±標準偏差、以下同じ)、小腸で 28.6 ± 12.1 、大腸で 2.6 ± 1.8 であったのに比し、P群では胃で 1.4 ± 1.9 、小腸で 14.7 ± 6.1 、大腸で 1.4 ± 1.1 とすべての部位でP群が有意に少なく、消化管全体のポリープ総数でもC群が 30.8 ± 12.1 であったのに比し、P群では 18.3 ± 7.0 であり、P群において有意に少なかった。大きさの比較ではC群とP群でそれぞれ $2.9 \pm 1.2\text{mm}$ と 1.8 ± 1.2 でこれもP群で有意に小さく、腺腫の発育、増大が抑制されていることが確認された。
2. Piroxicam坐剤20mg/dayを投与した3例は、いずれもポリープ数の減少と縮小傾向が認められた。また全例とも副作用は認められなかった。

〔考察〕

FAPは常染色体優性遺伝を示し、放置すれば消化管、特に大腸に多数の腺腫が発生し、Vogelsteinらが提唱した大腸癌発癌のシナリオadenoma-carcinoma sequenceにより大腸癌を発生すると考えられている。一方、Spornらによってcancer chemopreventionの概念が提唱されて以来、多くの化学物質が発癌予防の薬剤として検討されてきた。本研究で使用したpiroxicamは他の非ステロイド抗炎症剤に比し血中半減期が長く、通常1日1回の投与で消炎鎮痛効果の得られる薬剤であり、FAP症例に発癌予防の目的で長期間投与する場合に簡便で比較的継続しやすいと考えられた。

実験的検討においてpiroxicam投与群で有意に消化管内ポリープの数、大きさの減少が認められた。さらに臨床介入においても少数ではあるがpiroxicamがIRA術後の残存直腸ポリープの縮小および減少に有効であるという予備的結果を得た。今後さらに多数例での検討を要する。多くの非ステロイド抗炎症剤投与実験で、その有効性が報告されている一方で、sulindac投与中に腺腫の縮小は認められたものの、進行大腸癌が診断されたとの症例報告もあり、腺腫の発育抑制への有効性と発癌予防への有効性は必ずしも関連しない可能性もある。今後さらなる検討が必要な事項と考えられた。

〔結論〕

作成したApc codon1309変異マウスにpiroxicamを投与し、消化管内の腺腫発育抑制効果が確認された。またIRA手術後のFAP症例へのpiroxicam坐剤投与でも、残存直腸内の腺腫発育抑制効果が認められ、副作用の発現は認められなかった。動物実験、臨床介入両側面からpiroxicamの腺腫発育予防効果をはじめて示した。

以上の発表に関し審査委員会では次のような質疑をおこなった。

- 1) コドン1309に異常のみられる症例はヒト家族性大腸腺腫症(FAP)のどのくらいの割合にみられるのか
- 2) piroxicamの薬理学的特徴は、他の非ステロイド抗炎症剤と比べどのような差異があるか
- 3) piroxicamの作用機序はどのようなものか

- 4) モデルマウスの投与群と対照群のあいだで、組織学的に腺腫の異型度やアポトーシスの程度に差はあったか
- 5) 投与群に消化管出血のような副作用はみられたか
- 6) マウスがpiroxicam をきちんと飲んだかどうか
- 7) 腺腫の数が減るといふ現象はどのように説明されるか
- 8) 臨床例で内視鏡による拡大観察を指標にしているが、過形成ポリープと腺腫の正診率はどのくらいか
- 9) 座剤として投与するさいの投与間隔と時間について
- 10) IRAを行った症例が、20年後予後が比較的悪くなるのは残存直腸に発生する癌によるものか
- 11) 内視鏡によるサーベイランスの間隔、時間、その間の薬剤投与が適正におこなわれているかをどのようにモニターしているか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、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 梶 村 春 彦

副査 菅 野 剛 史 副査 花 井 洋 行