

タイトル: 前立腺癌術後 PSA 上昇に対するクルクミンの効果

英文タイトル: The effects of curcumin to the PSA recurrence of prostate cancer after surgical treatment.

著者名: 野口尊弘

Takahiro Noguchi

和文所属名: 帝京大学医学部泌尿器科

Department of Urology, Teikyo University School of Medicine, Itabashi-ku, Tokyo,
Japan

〒173-8606

東京都板橋区加賀2-11-1

帝京大学泌尿器科

電話 03-3964-2497

ファックス 03-3964-8934

電子メール takahiro_noguchi_m@yahoo.co.jp

背景・目的: 局所前立腺癌の治療として、根治的前立腺全摘除術を行っても術後、25-35%に前立腺特異抗原(Prostate specific antigen、以下 PSA)の再発を生じる事が知られている。また、術後の経過観察で PSA 値が上昇を示しても PSA 値が 0.2 あるいは 0.4 ng/mL を越えるまでは放射線治療や内分泌治療を行う必要はないとされている。本研究では前立腺癌術後、PSA 値が上昇傾向にある患者を対象に、高吸収クルクミンが PSA 値上昇の抑制効果があるか検討するためのパイロット研究を行った。

対象・方法: 2014 年 6 月から 2016 年 12 月までに根治的前立腺全摘除術を受け、術後 PSA が 0.1ng/ml まで低下したにも関わらず、その後の経過観察中に PSA が 2 回以上、上昇した前立腺癌術後患者を対象とした。高吸収クルクミンもしくはプラセボを朝と夕の食後に 1 カプセルずつ、2 カプセル(180mg)、6 カ月間に渡って摂取し、摂取開始前と開始から 3 ヶ月後と 6 ヶ月後に PSA 値、血算、生化学検査、テストステロンについて評価した。

結果: 前立腺癌術後患者で本試験に同意が得られた 36 名をプラセボ群と実薬群に無作為に割り付ける二重盲検試験を施行した。プラセボ群は 17 名、実薬群は 19 名に割り付けされた。それぞれの年齢の中央値は 67.5 歳、68 歳、開始時の PSA は 0.075ng/ml と 0.033ng/ml であった。術前ホルモン療法がプラセボ群にて 52.9%、実薬群で 52.6%施行されていた。クルクミン投与後経過中に重篤な有害事象は認めなかった。経時的な PSA の変化にプラセボ群、実薬群にて差を認めなかった。しかし、術

前ホルモン療法を施行した症例で検討したところ、クルクミンは有意に経時的な PSA の上昇を抑制していた($p=0.009$)。

結論: 限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の PSA 上昇に対し、術前ホルモン療法施行された症例において、クルクミンが術後 PSA の上昇を抑制する可能性が示唆された。

キーワード: 前立腺癌、クルクミン、PSA、根治的前立腺全摘除術、生化学的再発

Purpose

Some 25-35% of patients with localized prostate cancer who are treated by radical prostatectomy are known to experience a postoperative recurrence of prostate-specific antigen (PSA). Yet even when PSA levels are demonstrated to be elevated during postoperative monitoring, radiation or endocrine therapy is normally administered only if standard treatment levels of 0.2 or 0.4 ng/ml are exceeded. The current pilot study examined whether high-absorption curcumin would demonstrate an inhibitory effect on PSA levels in postoperative prostate cancer patients with elevating PSA levels.

Methods

Subjects were patients whose radical prostatectomy (occurring between June 2014 and December 2016) resulted in an initial postoperative PSA of 0.1ng/ml, followed by PSA levels shown to be elevating on at least 2 occasions. Following morning and evening meals, subjects received one capsule either of high-absorbance curcumin (180mg/day) or of a placebo, sustaining the intake over a period of 6 months. At 0, 3, and 6 months, subjects were evaluated for PSA levels, blood counts, biological parameters, and testosterone levels, among other factors.

Results

The 36 postoperative prostate cancer patients consenting to participate in this double-blind study were randomly divided into two groups, with one group receiving a placebo and the other, the pharmaceutical. There were 17 subjects in the control group, and 19 in the experimental group. The median age of the subjects in each group was 67.5 and 68, respectively, while initial PSA values were 0.075ng/ml and 0.033ngml, respectively. Preoperative hormone therapy had been administered to 52.9% of subjects in the control group, and to 52.6% of those in the experimental group. No serious adverse effects were noted prior to the administration of curcumin, or at either the 3-month or 6-month observation point. No significant difference in PSA level was observed over time between the control and the experimental group. However, curcumin administration significantly inhibited elevation of PSA levels ($p=0.009$) in subjects who had received preoperative hormonal treatment.

Observations

It was suggested that curcumin administration was found to inhibit postoperative elevation in PSA level in subjects who had received preoperative hormonal treatment.

はじめに

前立腺癌の罹患数は増加傾向で、その理由として、高年齢化、食生活の欧米化、前立腺特異抗原(Prostate specific antigen: PSA)による早期血清診断が可能になったことがあげられる(1)。しかし、前立腺癌はすべての患者に積極的な治療が必要ではなく、他因子による死亡も多い。そのため正確なリスク評価とともに、増加する前立腺癌、特に臨床的に死に至るような悪性前立腺癌への進行をいかに予防するかが重要になってきている。前立腺癌細胞はそのほとんどが、アンドロゲン依存的に増殖する(2)。前立腺細胞の増殖・分化に関してアンドロゲン受容体を介したシグナル伝達が重要な役割を担っており、PSA もアンドロゲン依存的に産生される。PSA は前立腺上皮より分泌される分子量約 3,4000 の糖蛋白質でセリンプロテアーゼに属する(3)。PSA は前立腺癌のスクリーニングのみならず、治療過程や治療後の経過観察にも用いられている。前立腺癌の治療は TNM 分類(4)において早期癌である cT1a、cT1bN0M0は、アクティブサーベイランスや積極的な治療である根治的前立腺全摘除術、ホルモン療法、放射線治療のいずれかが施行される。cT1a、cT1b とともに予後は非常によく、5年全生存率は95%以上ある。cT1c、cT2a、cT2bN0M0は前立腺被膜内に留まる限局性の前立腺癌であり、根治的前立腺全摘除術や放射線治療、ホルモン療法、アクティブサーベイランスのいずれかが選択される。治療選択の際は患者の年齢や合併症の有無、グリソンスコアや PSA 値等を考慮する。cT1c、cT2a、cT2bN0M0

症例の 5 年全生存率は 85-95%ある。cT3a~cT4N0M0 は被膜外浸潤を伴う局所進行癌(T3)と隣接臓器に浸潤する局所進行癌(T4)で、ホルモン療法や放射線治療もしくは両者併用療法が多く行われている。しかし、cT3 症例に対しては放射線治療やホルモン療法に加え、根治的前立腺摘除術を施行する施設もある。cT3a、Tc3bN0M0 症例の 5 年全生存率は 60-70%と低くなる。現在、小線源療法やロボット手術など、前立腺癌における低侵襲性治療が普及してきているが、根治を望んで選択される根治的前立腺摘除術であっても必ずしも治癒するわけではなく、術後 25-35%に PSA 再発を生じることが知られている(5、6)。これら再発例に対しては術後 PSA 上昇後に放射線治療や内分泌治療が選択されることが多い。PSA は非常に感度の高いマーカーと考えられているため、PSA の継続的な上昇は前立腺癌の再発とみなされる。また PSA 再発後は、一定の範囲内での変動はあるものの、治療介入がない場合に PSA 値が継続して低下することではなく、その後、経時的に増加する(7)。また、再発症例のほとんどは術後の経過観察中に PSA の上昇のみを契機として発見され、PSA 再発の時点では CT や骨シンチなどの画像診断で再発部位が同定されることはまれである(6)。予後的には、PSA 再発例が無治療で臨床再発を来すまでの中央値は 8 年、臨床再発後の死亡までの中央値も 5 年と長い(6)。そのため、PSA 再発後ただちに治療が必要かは症例によって選択されるべきで、副作用の面においても放射線治療やホルモン療法により、直腸出血や骨粗しょう症などが生じることから、QOL の面からも議

論がある。

クルクミンはカレーなどの料理に使用されているターメリック中に約 5%含まれている有効成分である。疫学的研究から、インドでの大腸がんをはじめとする腸疾患の低い発生率には、クルクミン摂取が寄与していると考えられている。我々は以前、クルクミン含有サプリメントによる PSA 抑制効果ならならびに発癌抑制効果の可能性について臨床的検討を行った。インフォームドコンセントを得た前立腺生検にて前立腺癌を認めなかった患者 85 名を対象とし、クルクミンを主成分とする錠剤(サプリメント錠)またはプラセボ錠を内服させた。二重盲検法により割り付け、6 ヶ月間連日服用、PSA を開始時、3 カ月後、6 ヶ月後に測定した。その結果、PSA が 10ng/ml 以上のサプリメント群で、プラセボ群と比較し統計学的有意に血清 PSA 値が低下した($P < 0.001$) (8)。

従来のクルクミンの一番の弱点は生体内へ吸収性の低さであり、1 日に 8g 服用してもその血中濃度は数十 ng/ml であった。この従来のクルクミンの弱点であった生体内への吸収性の低さを改善した細粒化クルクミン製剤がセラバリュース社で開発され、2009 年より国内でも市販されている。基礎実験の結果ではクルクミンの抗腫瘍効果は用量依存性に増強することも示されているが、従来のクルクミンでは 1 日 8g 以上摂取してもそれ以上血中濃度が上昇しなかったため、低い血中濃度がヒトでのクルクミンの抗腫瘍効果の妨げになっている可能性も考えられている。生体内への吸収性を向上した細粒化クルクミンは従来のクルクミンと比してより少ない用量でより高い血中

濃度が得られるため、臨床効果に関しても高い効果が期待できるものと考えられた

(9)。以上の背景から、本研究では、限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術後の PSA 上昇例に対して、高吸収クルクミンの投与により、PSA の上昇を遅延させることができるか、その臨床的有用性を評価するためのパイロット研究を行った。

方法

2014年6月から2016年12月までに帝京大学附属病院泌尿器科および順天堂大学泌尿器科で根治的前立腺全摘除術を施行され、本研究の参加にインフォームドコンセントの後、同意が得られた37名を対象とした。試験途中で1名同意を撤回されたため、36名を解析した(表3)。本試験は実薬・プラセボを用いた対照実験で行い、クルクミンの効果をみるためのパイロット試験とし、北海道情報大学にて実薬・プラセボをランダム化し、被験者と医師に秘匿して試験を行うプラセボ対照二重盲目試験とした。被験者は根治的前立腺全摘除術後にPSAが0.1ng/ml未満まで低下したにも関わらず、その後の経過観察中にPSAが2回以上、上昇した患者を対象とした。その後、割り付けを行い、被験者は6ヶ月間実薬又はプラセボを摂取して、摂取開始から3, 6ヶ月後に採血、PSA等の評価を行った。試験開始後に、再発の基準であるPSA値が0.4 ng/mlを超えた被験者は試験を中止して、標準的な治療である放射線治療もしくはアンドロゲン除去療法に移行した。本試験は帝京大学倫理委員会(帝倫 13-247-3号)ならびに順天堂大学倫理委員会(承認番号 14-079)の許可を得て施行した。表1に患者選択基準、表2に除外基準を示す。適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とした。クルクミンは、セラバリュース社から供与された高吸収クルクミン(セラクルミン[®]:クルクミン含有量90mg/カプセル)(9)を用い、投与量として、セラクルミンを朝と夜の1日2回1カプセルずつ摂取した(180 mg/日)。

本試験において、PSA 値の測定、血液検査、血清生化学検査、CRP、血中テストステロン等の検査を施行し、施行前、3 か月後、6 か月後で評価した。主要評価項目として、高吸収クルクミンの服用により、PSA 値の上昇抑制又は減少の効果があるかを評価した。副次的評価項目として、血液検査値の改善、有害事象発生割合を評価した。

PSA 値は Lumipulse kit (Fujirebio, Tokyo, Japan)を用い、chemiluminescence enzyme immunoassay にて測定した。テストステロン値は Architect testosterone kit (Abbott Japan, Tokyo, Japan)を用い測定された。LH と FSH 値は、ECLusys kit (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)を用い、electrochemiluminescence immunoassay にて測定された。統計解析は患者背景の独立二群比較に関し、independent t 検定を用いた。クルクミンを投与された群と投与されていない群との PSA の変化の解析には Repeated measure ANOVA を行った。p 値が 0.05 未満を統計学的有意とした。統計学的解析は、SAS 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いた。

結果

今回検討した症例の背景を表3に示す。年齢、開始時PSA値、体重、総蛋白、ヘモグロビン、LDH、クレアチニン、テストステロン値に、プラセボ群、実薬群において有意差を認めなかった(表3)。それぞれの年齢の中央値は67.5歳、68歳、開始時のPSAは0.075ng/mlと0.033ng/mlであった。病理組織学的な背景となるグリソンスコアにおいては、プラセボ群において8以上が1例、実薬群において3例いたが、統計学的な有意差はなかった。本試験施行中において、クルクミンによる肝障害などの重篤な有害事象は認めなかった。術前のホルモン療法としては、LH-RHアナログ製剤が用いられていた。経時的なPSAの変化率を症例ごとにプラセボ群、実薬群において評価したものを図1に示す。クルクミン投与によって、3か月後にPSA低下を認めたものが、5例(26.3%)あったが、プラセボ群においても5例(29.4%)あり、両群間に明らかな差を認めなかった。6か月後、クルクミン投与によって、PSA低下を認めたものは5例(26.3%)、プラセボ群においても7例(41.2%)で差を認めなかった。プラセボとクルクミン投与群における各因子の経時的比較では、3か月、6か月と経時的なPSAの変化に有意差を認めなかった(表4)。術前ホルモン療法をプラセボ群にて52.9%、実薬群で52.6%施行されていた。ホルモン療法あり群では、プラセボが8例、クルクミンが10例、ホルモン療法なし群ではプラセボ、クルクミン投与群が共に9例であった。術前ホルモン療法あり、なし群における各因子の経時的比較を表5、表6にそれぞれ示す。術前

ホルモン療法の有無におけるPSAの経時的変化を検討したところ、術前ホルモン療法を施行した群で、クルクミンが有意にPSAの上昇を抑制していた(図2)($p=0.009$)。テストステロン値の推移には統計学的に有意差を認めなかった(表5)。

考察

前立腺潜在癌の頻度は、人種間や地域間で差が少ない。しかし、臨床癌の頻度には人種や地域において大きな違いがあり、アジアでは低い。アジアにおいて、潜在癌が臨床癌に進行しない要因のひとつとして食事が考えられる。クルクミンはターメリックの主な成分で、多くカレーなどの料理やスパイスに使用されている。疫学的研究から、インドでの大腸癌をはじめとする腸疾患の低い発生率には、クルクミン摂取が寄与していると考えられている(10)。酸化ストレスやそれに引き続いて起こる炎症は、前立腺癌を含む多くの発癌に大きな役割を担っている。炎症によりサイトカインが産生され、細胞の増殖、血管新生、組織再構築を誘導する。その過程で細胞の DNA に損傷を与え、発癌につながる一連の生物学的変化を引き起こすと考えられる。クルクミンは nuclear factor- κ B (NF- κ B) や activator protein-1 (AP-1) を抑制することにより、強力な抗酸化、抗炎症活性があることが示されている(10)。我々の検討では、アンドロゲン受容体を発現している前立腺癌細胞株 LNCaP において、クルクミンにより細胞増殖抑制効果がみられた(8)。さらにクルクミンにより、発癌へのブレーキを担う DNA-damage response の活性化が誘導され、p53 のリン酸化およびアポトーシスが誘導されていた(11)。LNCaP 細胞を用いた実験では、クルクミンの投与によりアンドロゲン受容体の発現低下に加えて、細胞内のテストステロン濃度が低下していた。そこで、前立腺癌のモデルマウスである TRAMP (transgenic adenocarcinoma of mouse

prostate)にクルクミンを 1 か月間内服させ、前立腺組織を摘出、組織中のテストステロン濃度を測定した。その結果、コントロールと比較し、クルクミン投与群にて組織中のテストステロン濃度は低下していた(投稿準備中)。これらの研究結果から、クルクミンは前立腺癌に対して多彩な作用機序から悪性化に抑制的に働き、高い予防や治療効果が期待されている。しかし、これまで乳癌、大腸癌、膵癌などで、特に化学療法とクルクミンの併用効果などが検討されているが、前立腺癌に対して、クルクミンの臨床効果を検討した研究は少なかった。(12、13)。今回の我々の検討では、クルクミンによる術後 PSA 上昇に対して、明らかな抑制効果を得ることはできなかった。本研究の問題点としては、一般的に同様のポリフェノールによる PSA 抑制効果をみた研究がなく、サンプルサイズの評価が難しいことがあげられる。クルクミンを試験的に使用した 10 人分の患者のデータにおいて、内服後 6 か月後の PSA マイナス 内服前の PSA に関する平均は -0.08ng/ml 、標準偏差は 0.10ng/ml であった。ここで、プラセボ群では PSA が下がることはないと仮定し、プライマリエンドポイントの標準偏差を 0.1ng/ml と固定した場合、約100例のエントリーが必要と考えられた。しかし、実際に本パイロット研究を行ったところ、プラセボ群においても6か月の時点で7例(41.2%)もの PSA が低下する症例を多く認めた。もうひとつの問題点として、本試験では、PSA が 0.1ng/ml まで低下したにも関わらず、その後の経過観察中に PSA が 2 回以上、上昇した患者を対象とした。その結果、試験エントリー時の PSA 値に幅が大きくク

ルクミンの効果の判定に個体差が生じる可能性が示唆される。今後、同様の目的にて、本試験を行う際には、対象の再考とサンプルサイズの再評価が必要と考えられた。

今回の検討では、評価症例が少ないものの、術前ホルモン療法を施行した群で、クルクミンがプラセボ群と比較し、有意に PSA の上昇を経時的に抑制していた。根治的前立腺全摘除術後にホルモン療法は中止されているが、術前のホルモン療法の効果が一定期間継続し、クルクミンの効果に影響を与えた可能性が示唆される。前立腺癌細胞培養株 LNCaP を用いた実験では、クルクミンの投与によりアンドロゲン受容体の発現低下に加えて、細胞内のテストステロン濃度が低下していた(投稿準備中)。前立腺癌組織中のテストステロンレベルの検討等、今後、さらなる基礎的検討が必要であるが、クルクミンとホルモン療法によるアンドロゲンシグナル抑制の相加的な効果が期待できるかもしれない。

PSA 検査は、前立腺癌のスクリーニングや治療効果判定に非常に有用な腫瘍マーカーであることは疑いの余地がないが、PSA が鋭敏であるがために、症例によっては、術後の PSA の生化学的再発に対して、ホルモン療法や放射線療法などの過剰な追加治療が行われている可能性は否定できない。クルクミンのような副作用がほとんどないポリフェノールが PSA の生化学的再発までの期間を延長できれば、患者の QOL にとって有用な治療選択肢となり得る。クルクミンによる前立腺癌術後の PSA の生化学的再発の抑制は、術後の PSA の生化学的再発を抑制する可能性がある。

学的再発予防に関しては、対象やサンプルサイズの検討かつ長期間の観察が必要であるが、今後さらなるエビデンスの蓄積なされれば、クルクミンのようなポリフェノールを用いた新たな癌予防戦略への道筋となるかもしれない。

謝辞: 本論文をまとめるにあたり、様々なご教示をいただきました帝京大学医学部泌尿器科学の井手久満先生、陸彦先生、山口雷蔵先生、納谷幸雄先生に心より感謝申し上げます。

文献

- 1)大野ゆう子, 中村 隆, 大島 明. 癌・統計白書—罹患/死亡/予後—2004(大島明ほか編): 篠原出版新社;pp201-217. 2004
- 2)English HF, Kyprianou N, Isaacs JT. Relationship between DNA fragmentation and apoptosis in the programmed cell death in the rat prostate following castration. *Prostate* 1989;15:233-50.
- 3)Gretzer MB, Partin AW. PSA markers on prostate cancer detection. *Urol Clin North Am.* 2003;30:677-86.
- 4)「日本泌尿器科学会 日本病理学会／編、泌尿器科・病理前立腺癌取扱い規約第3版」
- 5)Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol.* 2001;40 Suppl 2:9-16.
- 6)Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43:649-59.
- 7)Patel A, Dorey F, Franklin J, DeKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol.* 1997;158:1441-5.
- 8)Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, et al. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. *Prostate.* 2010;70:1127-33.
- 9)Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull.* 2011;34:660-5.
- 10)Horie S. Chemoprevention of prostate cancer: soy isoflavones and curcumin. *Korean J Urol.* 2012;53:665-72.
- 11)Ide H, Jingsong Y, Yan L, et al. Testosterone augments polyphenol-induced DNA damage response in prostate cancer cell line, LNCaP. *Cancer Sci.* 2011;102:468-71.
- 12)Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJ. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutr Rev.* 2015;73:155-65.
- 13)Jordan BC, Mock CD, Thilagavathi R, Selvam C. Molecular mechanisms of curcumin and its semisynthetic analogues in prostate cancer prevention and treatment. *Life Sci.* 2016;152:135-44.

表1: 患者選択基準

- 1) 臨床診断T1-2N0M0の前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術を施行された。(リンパ節郭清の有無、ロボット補助下、腹腔鏡下か開腹手術かは問わない。また、登録前での診断治療(手術を含める)は他院施行も可)
- 2) 術後の病理学的検索にてpT1、pT2、のいずれかであった
- 3) 術後の病理学的検索にてpN0またはpNXであった
- 4) 術後、PSA値が1回以上0.1ng/ml未満となった後、定期検査でPSA値が2回以上連続して増加傾向にある者
- 5) 登録前28日以内の最新の検査値でPSA値が0.4ng/ml以下である
- 6) 登録前90日以内の画像診断で臨床再発と診断されていない
- 7) 前立腺癌および他のがん種に対する内分泌治療・放射線治療・化学療法の概往がない
- 8) 登録時の年齢が20歳以上、79歳以下
- 9) PS0-1 (ECOG performance status score)
- 10) 登録前28日以内に輸血(成分輸血、全血輸血等輸血の種類を問わない)の概往がない
- 11) 以下のすべてを満たす。以下の検査項目は登録前28日以内の最新の検査値を用いる
 - 白血球数 $\geq 4,000/\text{mm}^3$
 - ヘモグロビン $\geq 10.0\text{g/dl}$
 - 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - 血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dl}$
 - 総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dl}$
 - AST(GOT) \leq 施設基準値上限の2.5倍
 - ALT(GPT) \leq 施設基準値上限の2.5倍

表2: 患者除外基準

- 1) 重複がんを患っている(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所的治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 3) ステロイド剤の継続的な投与(皮膚に対する外用剤を除く)を受けている。
- 4) 治療を要する虚血性心疾患や不整脈を有する。
- 5) 6ヶ月以内に発症した心筋梗塞の既往を有する。
- 6) コントロール不良の高血圧を有する。
- 7) 6カ月以内に発症した脳梗塞の既往を有する。
- 8) コントロール不良の糖尿病を有する。
- 9) 肝硬変を合併している。
- 10) 間質性肺炎に対して以下のいずれかの治療が必要である。
 - ・補助換気
 - ・酸素吸入
 - ・ステロイド剤
 - ・利尿剤
- 11) 本試験に関連してアレルギー発症の恐れがある者
- 12) 透析を行っている者
- 13) 抗血栓薬を使用している者
- 14) その他、研究責任者が不適と判断した者

表3: 患者背景

	全体	プラセボ	クルクミン投与
患者数	36	17	19
年齢	68.6	68.5	68.7
中央値(範囲)	68(60-79)	67.5(61-77)	68(60-79)
開始時PSA(範囲)	0.053(0.004-0.248)	0.075	0.033
体重	67.3	68.8	66.0
総蛋白	8.84	7.0	7.1
ヘモグロビン	14.5	15.0	14.2
LDH	175.5	173.3	177.4
クレアチニン	0.76	14.4	15.5
テストステロン	5.49	5.44	5.54
術前ホルモン(%)	52.8	52.9	52.6
Gleason Score			
<8	32	16	16
≥8	4	1	3

PSA: prostate specific antigen LDH: lactate dehydrogenase

表4: プラセボとクルクミン投与群における各因子の経時的比較

		投与前	3ヶ月後	6ヶ月後	F, <i>p</i> value (repeated measures ANOVA)
PSA	プラセボ	0.0745(±0.085)	0.0925(±0.108)	0.1082(±0.143)	1.877, 0.18
	クルクミン	0.0334(± 0.048)	0.046(±0.068)	0.0666(±0.124)	
ヘモグロビン	プラセボ	14.98(±0.94)	15.08(±0.64)	14.97(±0.92)	5.576, 0.024
	クルクミン	14.15(±0.98)	14.42(±0.92)	14.48(±1.0)	
血小板	プラセボ	216.94(±52.1)	212.88(±52.6)	220.65(±54.9)	0.38, 0.542
	クルクミン	222.94(±93.7)	237.37(±95.8)	235.95(±83.6)	
クレアチニン	プラセボ	0.751(±0.14)	0.746(±0.14)	0.749(±0.12)	0.812, 0.374
	クルクミン	0.775(±0.12)	0.800(±0.16)	0.791(±0.15)	
テストステロン	プラセボ	5.44(±2.18)	6.22(±1.83)	6.13(±1.79)	0.0, 0.99
	クルクミン	5.54(±1.62)	6.22(±2.16)	6.02(±2.10)	
AST	プラセボ	22.88(±5.61)	21.29(±4.45)	23.35(±6.13)	1.186, 0.284
	クルクミン	25.58(±5.84)	23.16(±4.86)	24.26(±6.13)	
ALT	プラセボ	17.82(±5.97)	17.35(±5.31)	32.71(±55.17)	0.04, 0.95
	クルクミン	25.79(±11.61)	20.84(±7.52)	22.16(±9.24)	
γ GTP	プラセボ	41.12(±37.5)	44.24(±48.8)	53.29(±57.0)	0.022, 0.883
	クルクミン	60.89(±63.1)	43.74(±30.4)	39.89(±25.5)	
LDH	プラセボ	173.31(±23.06)	164.5(±16.18)	168.31(±24.28)	1.431, 0.24
	クルクミン	177.37(±18.98)	178.63(±27.74)	174.53(±20.96)	
体重	プラセボ	68.8(±10.1)	68.73(±10.1)	68.7(±10.4)	0.817, 0.372
	クルクミン	66.0(±7.6)	66.0(±7.9)	66.0(±8.3)	

PSA: prostate specific antigen AST: aspartate aminotransferase ALT: alanine aminotransferase
 γ GTP: γ-glutamyl transpeptidase LDH: lactate dehydrogenase ()内はstandard deviation

表5: プラセボとクルクミン投与群における各因子の経時的比較(ホルモン療法あり群)

		投与前	3ヶ月後	6ヶ月後	F, p value (repeated measures ANOVA)
PSA	プラセボ	0.126(±0.093)	0.160(±0.114)	0.201(±0.165)	8.724, 0.009
	クルクミン	0.029(±0.034)	0.039(±0.05)	0.050(±0.143)	
ヘモグロビン	プラセボ	15.0(±0.96)	14.89(±0.65)	14.76(±0.97)	1.225, 0.279
	クルクミン	14.33(±0.95)	14.46(±0.94)	14.54(±0.75)	
血小板	プラセボ	203.25(±45.4)	202.13(±35.8)	212.75(±32.8)	0.043, 0.838
	クルクミン	198.4(±40.4)	212.7(±48.8)	219.6(±54.3)	
クレアチニン	プラセボ	0.768(±0.096)	0.773(±0.107)	0.781(±0.114)	0.133, 0.72
	クルクミン	0.775(±0.137)	0.801(±0.164)	0.810(±0.151)	
テストステロン	プラセボ	5.48(±2.19)	5.20(±1.85)	5.62(±2.29)	0.365, 0.554
	クルクミン	5.63(±1.74)	6.23(±2.25)	6.24(±2.58)	
AST	プラセボ	22.75(±5.42)	21.88(±3.87)	23.75(±7.65)	2.924, 0.107
	クルクミン	28.0(±5.48)	26.0(±3.97)	26.9(±6.15)	
ALT	プラセボ	16.13(±6.40)	16.13(±4.45)	45.63(±80.8)	0.104, 0.752
	クルクミン	25.5(±9.16)	21.0(±5.79)	22.8(±8.28)	
γ GTP	プラセボ	45.75(±49.1)	53.13(±68.5)	51.13(±60.6)	0.052, 0.823
	クルクミン	49.2(±34.2)	43.8(±28.6)	42.3(±28.7)	
LDH	プラセボ	170.5(±24.3)	162.9(±18.1)	167.4(±29.7)	0.275, 0.607
	クルクミン	173.7(±22.4)	171.7(±32.6)	173.0(±25.3)	
体重	プラセボ	69.8(±10.5)	70.0(±10.2)	69.8(±11.3)	0.818, 0.196
	クルクミン	63.5(±9.1)	63.6(±8.8)	63.6(±9.6)	

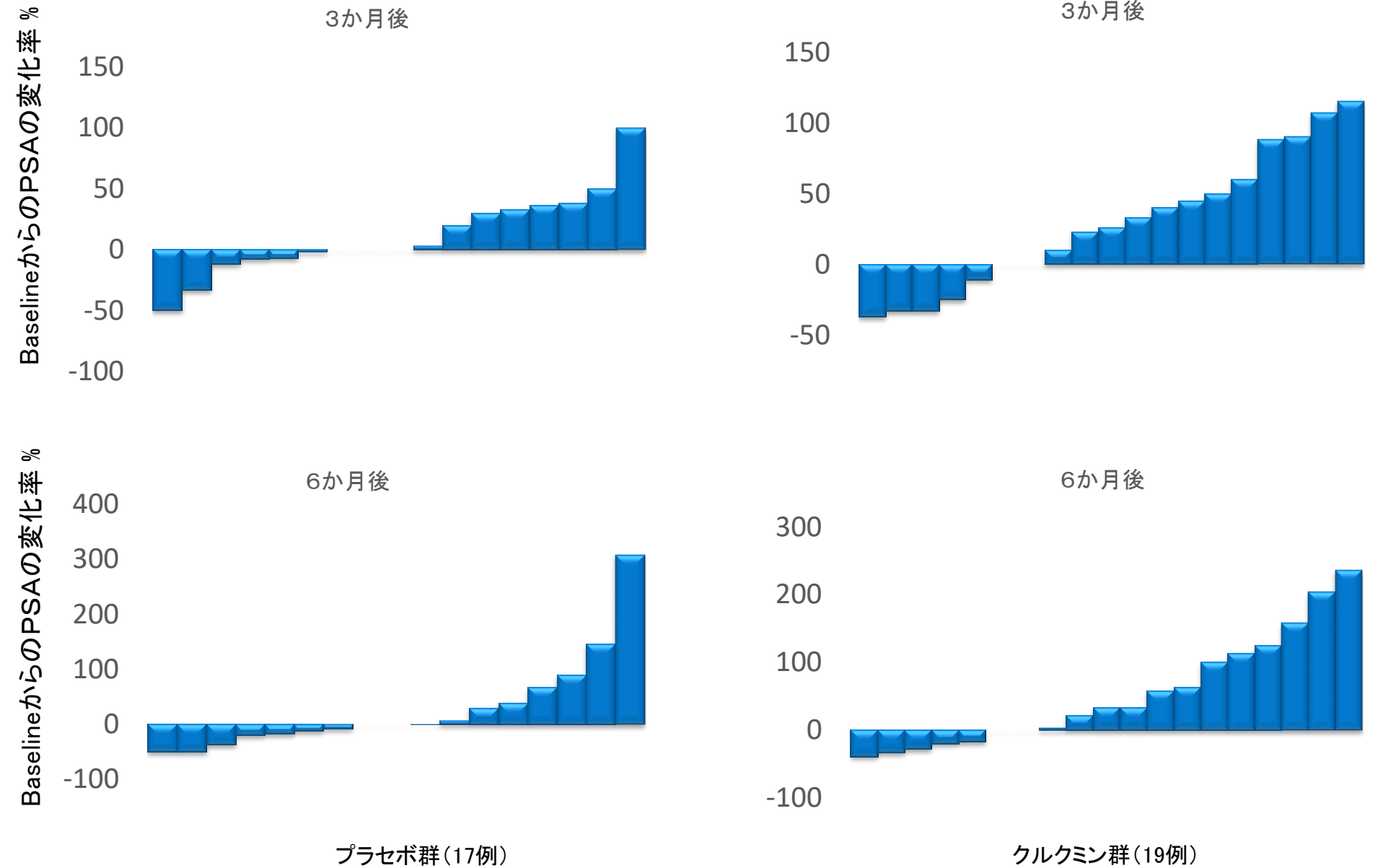
PSA: prostate specific antigen AST: aspartate aminotransferase ALT: alanine aminotransferase
 γ GTP: γ-glutamyl transpeptidase LDH: lactate dehydrogenase ()内はstandard deviation

表6: プラセボとクルクミン投与群における各因子の経時的比較(ホルモン療法なし群)

		投与前	3ヶ月後	6ヶ月後	F, p value (repeated measures ANOVA)
PSA	プラセボ	0.029(±0.043)	0.033(±0.06)	0.026(±0.034)	0.603, 0.449
	クルクミン	0.039(±0.062)	0.053(±0.087)	0.085(±0.164)	
ヘモグロビン	プラセボ	14.97(±0.97)	15.26(±0.62)	15.16(±0.89)	4.45, 0.051
	クルクミン	13.96(±1.02)	14.38(±0.95)	14.43(±1.27)	
血小板	プラセボ	229.11(±57.2)	222.44(±64.7)	227.67(±70.6)	0.442, 0.516
	クルクミン	250.22(±127.9)	264.78(±128.0)	254.11(±108.3)	
クレアチニン	プラセボ	0.736(±0.175)	0.722(±0.16)	0.721(±0.13)	0.635, 0.437
	クルクミン	0.776(±0.099)	0.798(±0.172)	0.769(±0.157)	
テストステロン	プラセボ	5.41(±2.31)	7.12(±1.32)	6.59(±1.14)	0.797, 0.385
	クルクミン	5.44(±1.58)	6.2(±2.2)	5.77(±1.5)	
AST	プラセボ	23.0(±6.1)	20.78(±5.09)	23.0(±4.87)	0.184, 0.674
	クルクミン	22.89(±5.25)	20.0(±3.74)	21.33(±4.87)	
ALT	プラセボ	19.33(±5.48)	18.44(±6.02)	21.22(±7.64)	0.572, 0.46
	クルクミン	26.11(±14.44)	20.67(±9.46)	21.44(±10.67)	
γ GTP	プラセボ	37.0(±25.6)	36.33(±22.5)	53.22(±57.3)	0.271, 0.61
	クルクミン	73.89(±85.3)	43.67(±34.1)	37.22(±22.7)	
LDH	プラセボ	176.1(±23.1)	166.1(±15.1)	169.3(±19.5)	1.912, 0.187
	クルクミン	181.4(±14.6)	186.3(±20.3)	176.2(±16.1)	
体重	プラセボ	67.7(±10.4)	67.8(±10.3)	67.8(±10.1)	0.066, 0.81
	クルクミン	68.7(±5.25)	68.8(±5.3)	68.8(±5.7)	

PSA: prostate specific antigen AST: aspartate aminotransferase ALT: alanine aminotransferase
 γ GTP: γ-glutamyl transpeptidase LDH: lactate dehydrogenase ()内はstandard deviation

図1:各症例のプラセボとクルクミン投与群におけるPSA変化率



PSA: prostate specific antigen

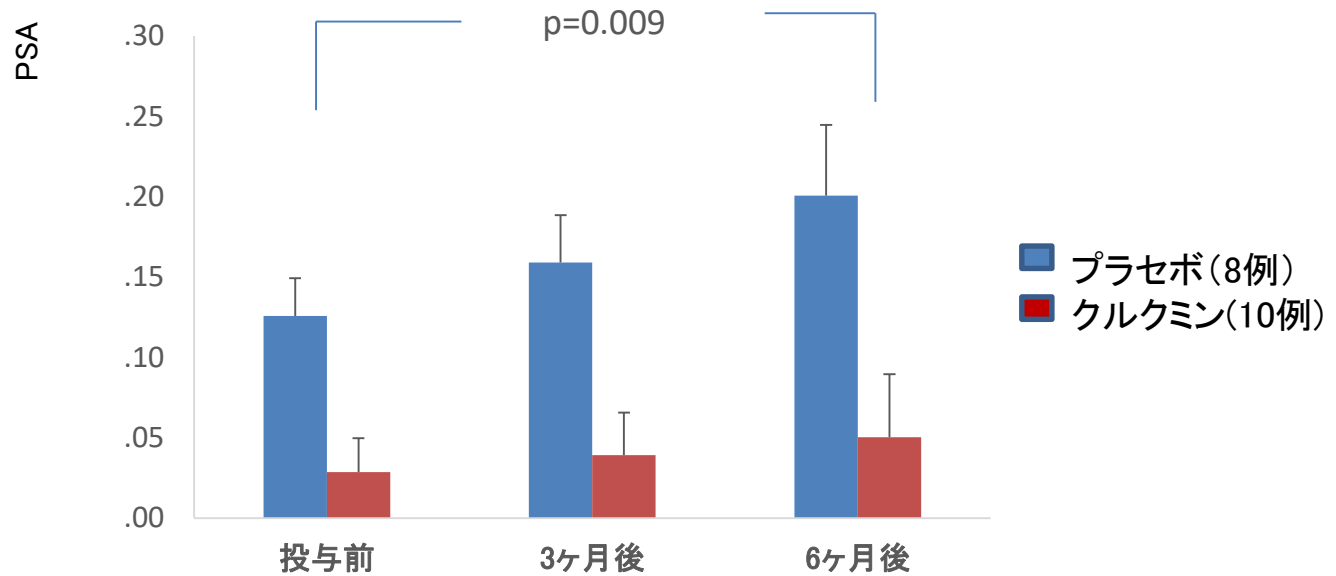


図2: 術前ホルモン療法を行った患者におけるPSAの変化

プラセボと比較し、クルクミン投与群において経時的にPSA上昇の抑制を認めた。

統計解析はRepeated measure ANOVA法を用いた。 PSA: prostate specific antigen error bar: standard error