

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 : **Personality, Lifestyle, and the Risk of Prostate Cancer**

和訳 : パーソナリティ及び生活習慣と前立腺癌のリスク

指導教官 久保木 富房 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 13 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻 ストレス防御心身医学

宮本 悦子

[目的]

前立腺癌の発症におけるパーソナリティ及び生活習慣要因の寄与の程度及びそのメカニズムを検討することを目的とする。具体的には食生活習慣、パーソナリティ関連要因（パーソナリティ特性、ストレス対処、感情状態）に加えて、それらとの交絡や相乗効果を示す可能性のある身体的要因（精管結紮術既往、糖尿病既往、生活習慣、喫煙習慣、家族歴、身長、体重等）やホルモン（androgen、cortisol、ACTH）と、前立腺癌発症との関連を検討するための準前向き研究（生検前症例対照研究）を行う。

[方法]

前立腺癌の確定診断を目的に国立がんセンター泌尿器科に 2001 年 4 月より 2003 年 3 月の間に入院した患者 217 名を対象にして、生検前日に以下の質問紙への回答と面接を行い生検当日に採血を実施した。生検の結果、前立腺癌と診断された患者（ケース）は 106 名、それ以外の患者（コ

ントロール) は 111 名となった。そのうち 30 名は重複癌、もしくは他癌の既往があり除外。その他若年者 (40 歳) 1 名、生検結果、異型細胞 (atypical glands) を示した 13 名 (うち 1 名は重複癌)、PSA (prostate specific antigen) が 3192.8(ng/dl)と 1 人だけ 4 桁以上を示した者、精神疾患合併 2 名、質問紙回答の協力が得られなかった 2 名、フォローアップ中の再生検で前立腺癌と診断されたコントロールの 5 名 (うち 1 名重複癌、2 名異型細胞) 、を解析から除外した。その結果、ケース 86 名、コントロール 81 名を対象にして、2 群間で各変数に差があるかどうかを多重ロジスティック回帰分析により検討した。なお、本研究は国立がんセンター倫理委員会での承認を得ており、対象者全員に対して研究の目的と内容を書面で説明した後、文書による同意を得た。

[調査項目]

臨床情報記入票 : 年齢、身長、体重、初診年月日、外来での PSA 値、疾患名、Stage、治療、病理組織などの対象者の疾患に関する臨床情報。

病歴・生活習慣アンケート : 既往歴、精管結紮術既往、家族歴、結婚歴、患者による生検結果の予測、生活習慣 (森本らが作成した自記式調査票) 。

食品摂取頻度票 : 厚生省多目的コホート研究において妥当性を評価された質問票で、個々の食品の摂取頻度から脂質・カルシウム・ビタミン A・レチノール・カロテン・たんぱく質・ビタミン C 等の個々の栄養素の摂取量を算出。

SIRI33 : タイプ 1 (癌に罹患しやすい) 、タイプ 2 (虚血性心疾患に罹患しやすい) 、タイプ 3 (タイプ 1 とタイプ 2 の特徴を併せ持ち精神病質的) 、タイプ 4 (自律的・健康的) 、タイプ 5 (合理的・反情緒的) 、タイプ 6 (反社会的) の 6 つのパーソナリティを評価。

NEO-FFI (NEO Five-Factor Inventory) : 神経質、外向性、開拓性、愛想のよさ、誠実さの 5 つのパーソナリティ特性を評価。

CISS (Coping Inventory for Stressful Situations) : ストレス状況に対する対処様式を課題優先対処、情緒優先対処、回避優先対処の 3 側面から評価。

POMS (Profile of Mood States) : 緊張・不安、抑うつ・落込み、怒り・敵意、活気、疲労、混乱の 6 つの感情・気分を評価。

M.I.N.I. (精神疾患簡易構造化面接法) : 精神疾患の診断のために短時間で施行可能な構造化面接法であり、上記質問紙内容の確認と併せて前日に面接を施行。

空腹時採血 : 血清中 testosterone、遊離 testosterone、androsterone、cortisol、ACTH を測定。

[結果]

まず、前立腺癌発症における食生活習慣要因の寄与及びそれらと交絡、相乗効果を示す可能性のある身体的要因（年齢、前立腺癌家族歴、精管結紮術既往、糖尿病既往歴、身長、喫煙習慣、喫煙指数）、男性ホルモン（血清中 testosterone、遊離 testosterone、androsterone）を説明変数として、変数増加法（投入基準 $p=0.05$ 、除去基準 $p=0.05$ ）による多重ロジスティック回帰分析を行なった結果、レチノールの摂取量低下（1標準偏差増加当たりのオッズ比 = 0.59, 95%信頼区間 = 0.39-0.88）と前立腺癌家族歴（オッズ比 = 14.47, 95%信頼区間 = 1.63-128.77）が選択され、それぞれ独立に前立腺癌発症リスクファクターと見なしうることが示された。

次に、パーソナリティ要因の寄与を調べるため、パーソナリティ関連要因（タイプ 1 パーソナリティ、NEO-FFI の 5 因子、CISS の 3 因子）を説明変数として、変数増加法（投入基準 $p=0.05$ 、除去基準 $p=0.05$ ）による多重ロジスティック回帰分析を行なった結果、タイプ 1 パーソナリティのみが選択された。そこで、改めてレチノール、前立腺癌家族歴を加えた 3 変数を説明変数として多重ロジスティック回帰分析をおこなったところ、タイプ 1 パーソナリティはこれらの変数とは独立に（オッズ比 = 4.51, 95%信頼区間 = 1.34-15.15）癌発症のリスクファクターと見なしうることが示された。一方、癌になった結果、またはその過程で変動すると思われる PSA、患者による生検結果の予測、POMS の 6 因子、ACTH のうち、多重ロジスティック回帰分析によって前立腺癌の有無と有意な関連を示した PSA、患者による生検結果の予測の 2 変数を上記の 3 変数（レチノール、前立腺癌家族歴、タイプ 1 パーソナリティ）に加えて、さらに多重ロジスティック回帰分析を行なった結果でも、タイプ 1 パーソナリティは独立に癌発症のリスクファクターと見なしうることが示唆された。

[結論]

前立腺癌発症に関して食生活習慣や身体的要因ではレチノール摂取の低下と前立腺癌の家族歴がリスクを増大させる可能性が示唆された。一方パーソナリティ関連要因では、タイプ 1 パーソナリティ（社会的同調性）のみが選択され、レチノール、前立腺癌家族歴を説明変数に加えても、独立して有意に関与していることが示された。本研究は、癌であるかどうかは確定していない生検前の患者を対象にしているが、それでも横断的な症例対照研究であるため、因果関係について断定することはできない。さらにケース、コントロールとも PSA が高値であることや直腸診や超音波検査で癌の疑い所見がある患者が多いといった傾向がある。また多くの質問紙が自己記入式であることから回答に偏りが生じる可能性もある。それらの限界の下で、タイプ 1 が前立腺癌発症のリスクファクターとなる可能性を主張するためには、癌を発症した結果タイプ 1 傾向が高まったのではないことの裏づけを得る必要がある。そのひとつの傍証として、他のパーソナリティ関連要因にケースとコントロールの間で有意差を示したものがないことが挙げられる。もし癌になった結果、パーソナリティ全般に変化が起これるのであれば、包括的にパーソナリティを評価している NEO-FFI に差が出るはずであるし、一方、不安や抑うつが強くなった結果 SIRI33 の回答傾向が変わったとすれば、POMS の下位尺度に差が認められるはずである。さらに、癌であると

予測することや、癌に罹患していることの身体的影響が何らかの影響をもたらしているのではないかと考えて、患者による予測と PSA を共変量とした結果でも、タイプ 1 パーソナリティは独立に有意な関連を示すことが明らかになった。

今回の結果からは、レチノールの摂取不足、前立腺癌家族歴、タイプ 1 パーソナリティ（社会的同調性）が、相乗効果を持ちながら、前立腺癌発症に関わっている可能性が示されたが、その一方で、パーソナリティ要因と前立腺癌発症の媒介要因に関しては明らかにできなかった。したがって、今後、タイプ 1 パーソナリティが癌発症に関わるメカニズムを明らかにするために、精神神経免疫学的研究や遺伝学的研究を進めると同時に、横断的な症例対照研究の限界を踏まえ、レチノール摂取不足およびタイプ 1 と前立腺癌発症の因果関係を確定するための前向き研究が必要である。