



Title	Influence of adjuvant tamoxifen treatment on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal breast cancer patients in Japan
Author(s)	米田, 光里
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44470
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	よね だ こう り 米 田 光 里
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 7 4 3 4 号
学位授与年月日	平成 15 年 1 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Influence of adjuvant tamoxifen treatment on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal breast cancer patients in Japan (閉経後乳癌患者におけるタモキシフェンの骨塩量及び骨代謝マーカ-に与える影響)
論文審査委員	(主査) 教 授 野口眞三郎 (副査) 教 授 村田 雄二 教 授 吉川 秀樹

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

抗エストロゲン剤である Tamoxifen (TAM) は、乳癌に対しては抗エストロゲン作用が主体であるが、骨、子宮内膜、脂質代謝に対しては種々の程度のエストロゲン作用を発現することが知られている。本研究の目的は、TAM の骨塩量および骨代謝マーカ-に対する作用を明らかにすることである。また、estrogen receptor ER- α 、ER- β の遺伝子多型と TAM の作用との相関についても合わせて検討した。

[方法]

術後補助療法として TAM (20 mg/day、n=21) のみの投与を受けた閉経後乳癌症例 satge I (13 例)、stage II (8 例) を対象とした。補助療法施行前、施行後 6 ヶ月、12 ヶ月の時点で、骨塩量 (L2-4、DEXA 法)、骨吸収マーカ- (1CTP、D-Pyr、NTx)、および、骨形成マーカ- (P1CP、osteocalcin、BAP) を測定した。ER- α 、ER- β の遺伝子多型については、ER- α では intron 1 における制限酵素 *Pvu*II、*Xba*I による RFLP (restriction fragment length polymorphism) と promoter region の TA repeats を、ER- β では intron 5 の CA repeats について解析し、骨塩量の変化との相関を検討した。

[結果]

TAM 投与後 6 ヶ月 (1.003 ± 0.180 g/cm²) 及び投与後 12 ヶ月 (0.996 ± 0.169) における骨塩量は、投与前 (0.972 ± 0.178) に比して有意 ($p < 0.01$) に増加した。骨吸収マーカ-は、TAM 投与によって有意に減少した (1CTP、投与前 (4.3 ± 2.0 ng/ml)、6 ヶ月 (3.0 ± 1.0 、 $p < 0.01$)、12 ヶ月 (2.8 ± 1.0 、 $p < 0.01$) ; D-Pyr、投与前 (7.5 ± 2.1 nmol/mmol Creatinine)、6 ヶ月 (4.0 ± 0.8 、 $p < 0.01$)、12 ヶ月 (4.3 ± 1.5 、 $p < 0.01$) ; NTx、投与前 (66.0 ± 24.2 nmolBCE/mmol Creatinine)、6 ヶ月 (34.7 ± 11.8 、 $p < 0.01$)、12 ヶ月 (33.8 ± 21.6 、 $p < 0.01$)。また、骨形成マーカ-も有意に減少した (P1CP、投与前 (113.7 ± 41.0 pmol/l)、6 ヶ月 (93.9 ± 31.5 、 $p < 0.01$)、12 ヶ月 (96.7 ± 25.7 、 $p < 0.01$) ; osteocalcin、投与前 (6.5 ± 3.0 ng/ml)、6 ヶ月 (4.7 ± 2.6 、 $p < 0.01$)、12 ヶ月 (3.5 ± 2.0 、 $p < 0.05$) ; BAP、投与前 (22.6 ± 6.7 U/l)、6 ヶ月 (18.8 ± 5.3 、 $p < 0.01$)、12 ヶ月 (16.4 ± 3.4 、 $p < 0.01$)。ER- α の遺伝子多型と骨塩量の増加とは有意の相関は認められなかったが、ER- β の遺伝子多型については、repeat

数が 21 の allele を持つ患者（骨塩量増加率、 $5.5 \pm 3.3\%$ ）はその allele を持たない患者（ $1.7 \pm 3.3\%$ ）に比して、12 ヶ月後の骨塩量増加率が有意（ $p < 0.025$ ）に高かった。

[総括]

TAM は骨吸収と骨形成の両者に対して抑制的に作用するが、骨吸収の抑制作用がより強力であるため、結果として骨塩量が増加すると考えられる。ER- α 、ER- β の遺伝子多型と TAM の作用との相関については、ER- β の遺伝子多型が TAM の骨に対するエストロゲン作用を予測する上で有用であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Tamoxifen (TAM) は、乳癌の術後補助療法に汎用される抗エストロゲン剤であるが、日本人女性に於ける骨代謝に対する作用については未だ明らかにされていない。本研究では、術後補助療法として TAM を投与された閉経後乳癌症例を対象として、骨塩量 (DEXA 法 (腰椎 L2-4)) および骨代謝マーカー (骨吸収マーカー (1CTP、D-Pyr、NTx) : 骨形成マーカー (P1CP、osteocalcin、BAP)) が継続的に測定され、TAM の骨代謝に及ぼす影響が詳細に検討されている。また、同時に、Estrogen receptor (ER)- α および ER- β の遺伝子多型と TAM の作用との相関についても合わせて検討されている。

その結果、TAM は、投与後 6 ヶ月および 12 ヶ月の時点で投与前に比して有意に骨塩量を増加させること、更に、骨吸収マーカーと骨形成マーカーの両者とも有意に減少させることが明らかにされた。また、ER- α の遺伝子多型 (promoter 領域の TA repeat) と骨塩量の増加とは有意の相関は認められなかったが、ER- β の遺伝子多型 (intron 5 の CA repeat) については、repeat 数が 21 の allele を持つ患者はその allele を持たない患者に比して、12 ヶ月後の骨塩量増加率が有意に高いことが示された。

TAM は骨吸収と骨形成の両者に対して抑制的に作用するが、骨吸収の抑制作用がより強力であるため、結果として骨塩量が増加すること、更には、ER- β の遺伝子多型が TAM の骨代謝に対する作用を予測する上で有用であることを示唆した本研究は、将来の臨床応用が期待され学位の授与に値すると考えられる。