

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861453

研究課題名(和文)5 還元酵素阻害剤のステロイドホルモンとメンズヘルスに与える影響

研究課題名(英文)Effect of 5 alpha reductase inhibitors for the steroid hormone and mens health

研究代表者

前田 高宏 (Maeda, Takahiro)

慶應義塾大学・医学部・研究員

研究者番号：00407090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：5 還元酵素阻害剤のステロイドホルモンに及ぼす影響についてガスクロマトグラフィ質量分析法などを用いて網羅的に検討を行った。尿ステロイドプロファイルによる検討では内服日数、年齢、内服前排尿症状や前立腺容積、性ステロイドの状況のよらず、Anは測定感度以下に低下しEtは相対的に上昇を認め、本剤の還元阻害作用の強さを確認できた。中断例においてAn/Etの回復の程度とPSA値の回復の程度に正の相関を認め、PSAの回復の程度から男性ホルモンの回復の程度を推測できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of 5 alpha reductase inhibitors for the steroid hormone and mens' health using gas chromatography mass spectrometry etc. On the results of urinary steroid profile, the ratio of androsterone/eticholanolone (An/Et) was inhibited strongly early without depending on the age, urinary status, prostate size and androgen status and we could confirm the strength of the inhibition effect of this medicine. In the cases of interruption of drug, the positive correlation between the degree of the recovery of An/Et and PSA was observed and the degree of the recovery of the male hormone might be able to be presumed by the degree of the recovery of the PSA level.

研究分野：男性医学

キーワード：ステロイドホルモン

1. 研究開始当初の背景

2011年版前立腺肥大症ガイドラインでは、5

還元酵素阻害剤(5ARI) dutasteride は、遮断薬とともに使用推奨グレードAに分類され、本剤は大きな前立腺肥大症に対する薬物治療において欠かすことのできない薬剤となった。当教室では倫理委員会(慶應大学倫理委員会 2009-297)の承認ならびに大学病院情報ネットワーク(UMIN-3573)にて一般に情報公開のもと、新規 dutasteride 内服患者を症例登録し、prospective にかつ時系列にホルモン検査を含む採血および蓄尿検査、排尿機能や性功能、男性更年期障害に対する影響の調査を行なった。これらのデータベースを解析し、いくつかの”臨床上の疑問点”を見出した。1)薬剤を内服し、同程度に前立腺が縮小する症例でも症状が顕著に改善する症例とそうでない症例を経験すること。2)本剤は血中のDHTを低下させテストステロンが上昇することが報告されているが、性ホルモンの変化が排尿症状を含めた臨床症状に及ぼす効果については言及されていないこと。3)申請者を被験者として、本剤を単回内服を行った蓄尿ステロイドプロファイル(USP)(Homma K, J Clin Endocrinol Metab 2006)の検討では、testosterone ならびに androstenedione の代謝産物である androsterone (An), etiocholanolone (Et)の比(An/Et)は服用後一日目に60%低下、内服4日目にはほぼ0に近い値となった。検査開始19日までその低値は続き、その後緩徐に上昇、基準値に戻るまでに約50日間を要した。このことは、本剤は内服極早期から血中のホルモン動態に強く影響を及ぼし、その効果は内服中止後も相当期間持続することが示唆されるが、本剤中断前後の検討は十分に報告されていないこと。

以上の研究背景をもとに当院の患者データベースを用いて上記の疑問点に対し検討を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究では5還元酵素阻害剤のステロイドホルモンに及ぼす影響に着目して、これらのホルモン変化がMen's healthに及ぼすメカニズムを解明することを目的とした。

当院倫理委員会承認済の患者データベースを活用し、体内の77種類のホルモン動態を一度に網羅的に把握できるステロイドプロファイル検査を用い非侵襲的かつ日内変動の影響の少ない蓄尿検体をもとにホルモン変化がMen's Healthにどのような影響を及ぼすかを検討することとした。また、併せて三次元超音波検査(3DUS)を用いて前立腺の形態と排尿状態の関連について検討を行うこととした。

3. 研究の方法

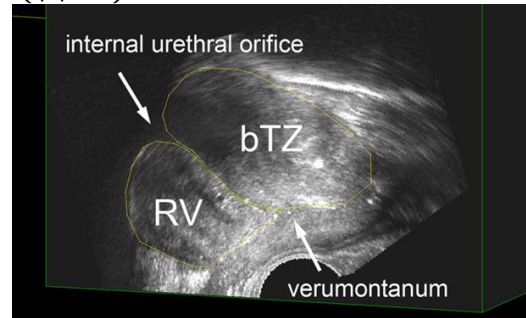
(1) 3DUSによる検討

本剤および内服6ヶ月の時点でIPSS/QOLス

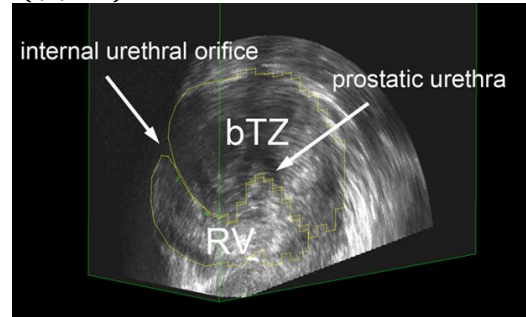
コア、尿流量測定、排尿後残尿検査および3DUSを施行し、前立腺の形態と内服前と6ヶ月の時点での排尿状態との関連につきSperman検定を用いて検討を行った。

3DUSはBK Medical社製を使用(Transrectal Transducer 8818 / Magnetic Wheel Mover UA0513)し、前立腺体積; Total prostate volume: TPV、側葉体積; bilateral transitional zone: bTZV、中葉体積; retrourethral lobe volume: bRLVに分けて検討を行った(図-1, 2参照)。

(図-1)



(図-2)



(2) 性ホルモン、メンズヘルスへの影響
血清総テストステロン、遊離テストステロン、FSH、LHの測定はそれぞれ、三菱化学メディエンス社DPC総および遊離テストステロンRIAキット、SRL社SPAC-Skitを用いてAM8:00からAM10:00までの間に施行した。各種ホルモンは内服前から1、3、6、12ヶ月後に時系列にフォローした。各種ホルモンの値の変化と排尿、性功能、AMSスコアの関連性について検討を行った。

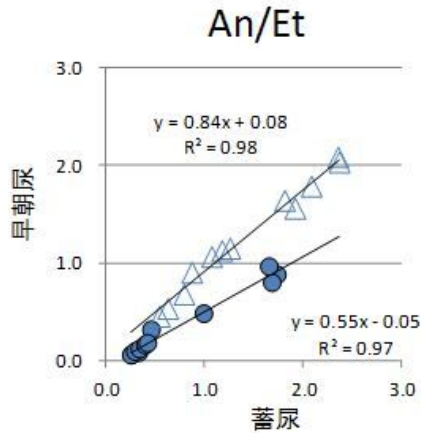
(3) USPによる検討

尿を加水分解し有機溶媒を抽出し、メトキシムートリメチルシリル誘導体化の前処置の後、ガスクロマトグラフィ質量分析を行う。本手法により副腎および性腺由来ステロイドの尿中代謝産物を一斉分析することが可能である。当初は24時間蓄尿にて測定を施行していたが、随時尿と蓄尿検体との相関を検査した。早朝第2尿(縦軸)と蓄尿検体(横軸)は相関係数R=0.9以上の高い相関が得られたため臨床検体では早朝第2尿を用いた(図-3, 4参照)。

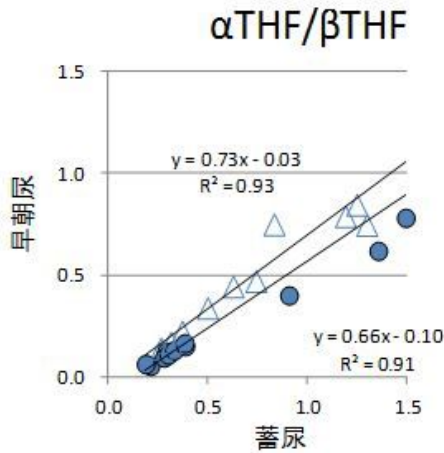
本剤投与前および投与後のUSPの変化を時系列にフォローし本薬剤が体内ステロイドホルモンに及ぼす影響について既存のパラメータ

との比較検討を行った。また本薬剤中止後の体内ステロイドの変化についても同様に時系列にフォローし検討を行った。

(図 - 3)



(図 - 4)

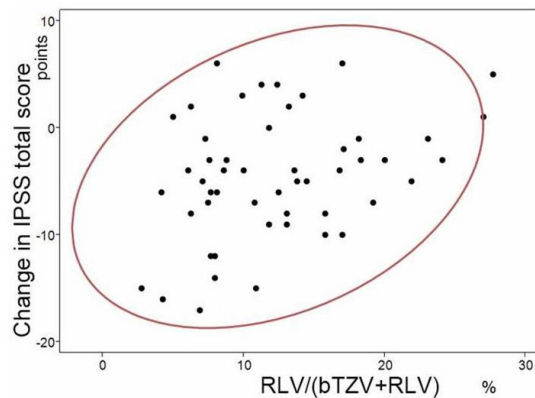


4. 研究成果

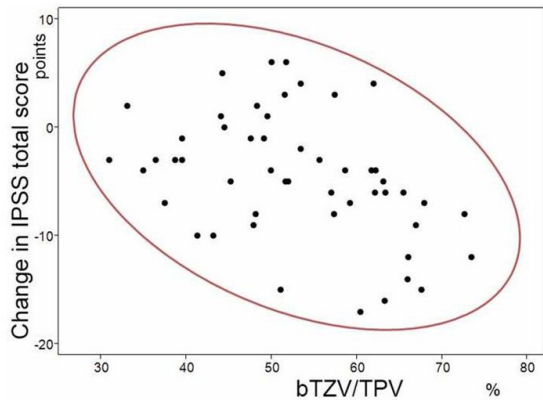
(1) 3 DUS による検討

服用 6 ヶ月の時点において前立腺の各領域 (TPV、bTZV、bRLV) は、約 20% とほぼ同様の縮小率を認めた。また側葉の体積比は治療効果と正の相関を、また中葉の体積比は治療効果と負の相関を示した (図 - 5, 6)。

(図 - 5)



(図 6)

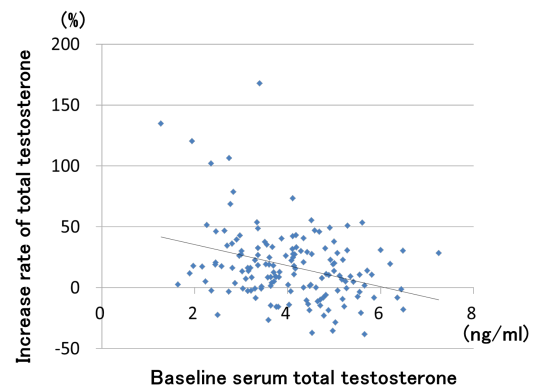


Dutasteride による前立腺の縮小率は既知であるが、前立腺の 3 次元形態と dutasteride の前立腺縮小効果による排尿改善効果の関連性を検討した報告はなく、前立腺の形から治療効果の予測が立てられるようになり有意義であると考え。

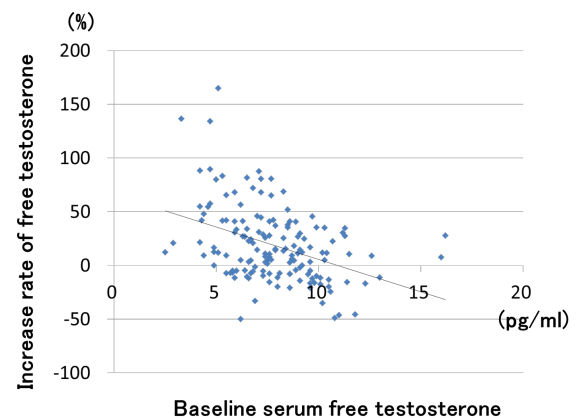
(2) 性ホルモン、メンズヘルスへの影響

血清テストステロンレベルは本剤内服 1 ヶ月の時点で 4.0ng/ml to 4.8ng/ml ($P < 0.001$) に上昇をまた、フリーテストステロンレベルも同様に 7.8 pg/ml から 9.1 pg/ml ($P < 0.001$) まで上昇を認めた。この傾向は時系列で 1 年後まで同様の結果であった。それぞれのホルモンの上昇幅は、内服前の値ととの相関を認めた (相関係数; -0.404 ($P < 0.001$) および -0.436 ($P < 0.001$)) (図 - 7, 8 参照)

(図 - 7)



(図 - 8)

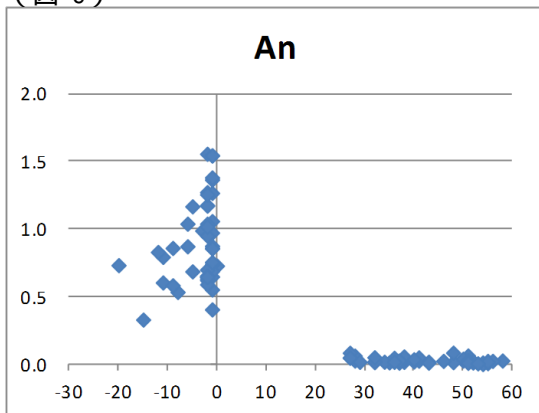


性機能については性機能が活発であったものを対象にすると本剤内服後に IIEF5, SHIM スコアとも軽度の低下を認めた。内服開始時点で性機能が保持されている者 (p=0.043) や若年者 (p=0.027) は本剤への性機能の影響を負担に感じていることが示された。総テストステロン、遊離テストステロン、LH、FSH の変化量および変化率が、その後の排尿や性機能の変化への関連は認めなかった。AMS スコアについては本剤内服前後で有意な変化は認めなかったが、内服時に男性ホルモンが低くかつ AMS スコアが中等症の群では総スコアが9点改善し、身体、精神、性のサブドメインスコアのいずれも有意な改善を認めた。

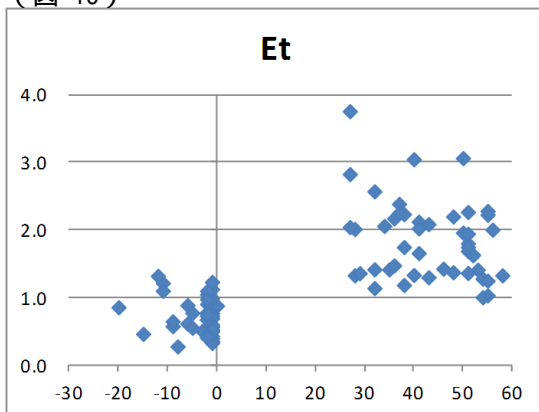
(3) USP の検討

USP による検討では An は測定感度以下に低下し Et は相対的に上昇を認めた (図-9、10)。内服開始後の日数に関わらず全例に同様の傾向を認め、年齢、内服前排尿症状や前立腺容積、性ステロイドの状況のよらず同様の傾向を認めた。

(図-9)

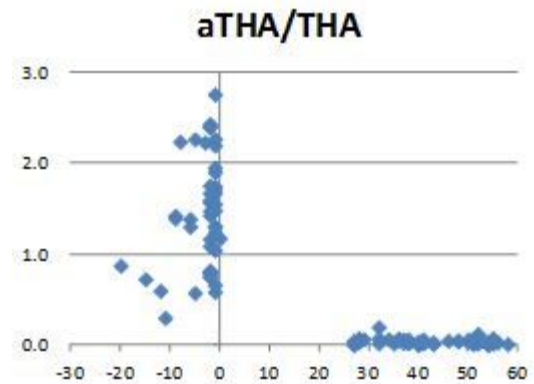


(図-10)

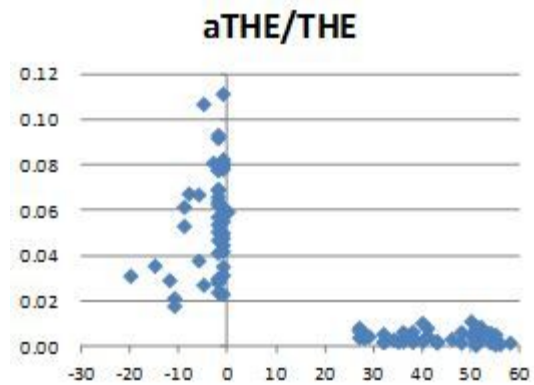


またその他 5 還元酵素が代謝に関与する全てのホルモンにおいても同様の減少が認められた。このことは本剤の還元酵素阻害効果は他のステロイド経路でも強力かつ持続性が高いことが示唆された (図-11, 12, 13)。

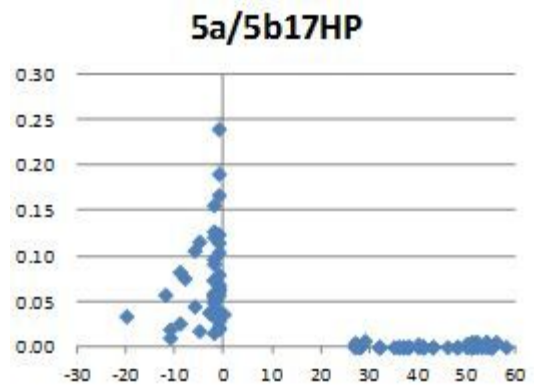
(図-11)



(図-12)



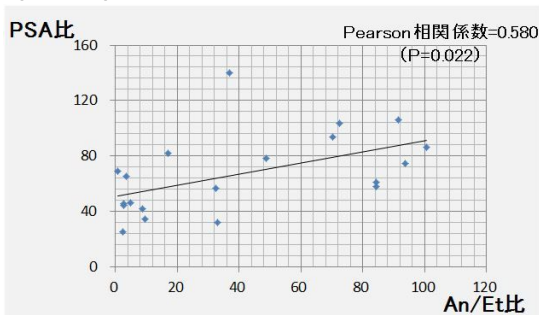
(図-13)



中断例においては、6 ヶ月までの時系列のフォローでは排尿のパラメーターに中断後の有意な変化を認めなかったが、6 ヶ月の時点において血清 PSA 値が本剤内服前の水準まで回復を認めた。また USP 検査では An/Et の回復の程度と PSA 値の回復の程度に正の相関を認めた (図-14)。

本剤中断後の排尿のパラメーターの回復を示した報告は散見されるが、体内ホルモンの変化を網羅的に示した報告は調べた限りでは存在しない。本結果は本剤副作用発現時などに本剤を休薬した場合にどの程度まで体内のホルモン環境に本剤の影響が残存するかを示唆する内容であり今後の臨床応用が期待されると考える。

(図-14)



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Maeda T, Kikuchi E, Hasegawa M, Ishioka K, Hagiwara M, Miyazaki Y, Shinojima T, Miyajima A, Oya M. Solifenacin or mirabegron could improve persistent overactive bladder symptoms after dutasteride treatment in patients with benign prostatic hyperplasia. Urology. 2015 May;85(5):1151-5. doi: 10.1016/j.urology.2015.01.028. (査読有)

〔学会発表〕(計 3 件)

前田高宏、菊地栄次、本間桂、長谷川政徳、森田伸也、篠田和伸、小坂威雄、水野隆一、篠島利明、浅沼宏、宮嶋哲、大家基嗣
Dutasteride 内服・中断前後の一斉尿中ステロイド代謝産物の検証 第 103 回日本泌尿器科学会総会 2015 年 4 月 18 日 石川音楽堂 (石川県金沢市)

石岡 桂、菊地栄次、前田高宏、森田伸也、小坂威雄、篠田和伸、水野隆一、篠島利明、浅沼 宏、宮嶋 哲、大家基嗣 デュタステリド内服患者における血清総テストステロン、遊離テストステロンと排尿症状の関連についての検討 第 14 回日本 MEN 's health 医学会 2014 年 9 月 27 日 千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市)

Katsura Ishioka, Eiji Kikuchi, Takahiro Maeda, Masanori Hasegawa, Takeo Kosaka, Toshiaki Shinojima, Hirohiko Nagata, Akira Miyajima, Ken Nakagawa, Mototsugu Oya Prospective evaluation of efficacy and safety of solifenacin and mirabegron treatment in BPH patients treated with dutasteride but having OAB symptoms 第 102 回 American Urological Association Annual Meeting 2014 年 5 月 17 日 Orlando, FL, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕 特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田 高宏 (MAEDA TAKAHIRO)
慶應義塾大学・医学部・共同研究員
研究者番号: 00407090