

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10651

研究課題名(和文) LOH症候群に対するテストステロン補充療法がメタボリック・血管因子に与える影響

研究課題名(英文) Effect of testosterone replacement treatment on metabolic and vessel factors in patients with LOH syndrome

研究代表者

辻村 晃 (Tsuji-mura, Akira)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：40294053

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：低テストステロン(T)血症がメタボリックシンドロームや動脈硬化に関連し、動脈硬化は性機能、排尿機能に関連していた。T補充療法は脱落症例を無効とした評価で、全817名での有効性は65.0%であった。主訴別では、身体症状を主訴とした患者では212名中149名(70.3%)の有効率であった。精神・心理症状を主訴とした患者では293名中180名(61.4%)、性機能症状を主訴とした患者では312名中202名(64.7%)が有効であり、身体症状>性機能症状>精神・心理症状であった。このことは、身体症状を主訴とした患者にはテストステロン補充療法が比較的效果を示しやすいことを意味している。

研究成果の概要(英文)：Atherosclerosis is a systematic disease in which plaque builds up inside the arteries, and can lead to serious problems related to QOL. We measured baPWV for the evaluation of atherosclerosis and assessed several urological symptoms by specific questionnaires to clarify the relation between urological symptom and atherosclerosis in patients with late onset hypogonadism (LOH). We also assessed symptoms by specific questionnaires. We found that atherosclerosis is associated not only with erectile status but also nocturia in middle-aged men.

Regarding testosterone replacement treatment for LOH, efficacy was found to be 65.0% among 817 patients. Especially, efficacy was 70.3% in patients with physical symptom including metabolic syndrome as chief complain, whereas efficacy was 61.4% and 64.7% in patients with psychological symptom and sexual symptom, respectively. Testosterone replacement treatment is relatively effective for patients with physical symptom among LOH symptoms.

研究分野：泌尿器科

キーワード：テストステロン補充療法 LOH症候群 動脈硬化 性機能障害

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省は、一般の方に向けた情報として「糖尿病などの生活習慣病は、それぞれの病気が別々に進行するのではなく、おなかのまわりの内臓に脂肪が蓄積した内臓脂肪型肥満が大きくかわるものであることがわかった」と情報発信している。さらに、「内臓脂肪型肥満に加えて、高血糖、高血圧、脂質異常のうちいずれか 2 つ以上をあわせもった状態を、メタボリックシンドローム(内臓脂肪型症候群; MetS)と称する」とし、その治療概念として、「MetS は内臓脂肪型肥満を水面下の大きな氷とした 1 つの冰山から、水面上に高血糖、高血圧、脂質異常のそれぞれの山が出ているようなもので、冰山全体、すなわち内臓脂肪型肥満を小さくすることが肝心」と強調している。

一方、加齢によるテストステロンの低下から生じる「加齢男性性腺機能低下症候群(LOH 症候群)」は、性機能障害や抑うつ以外の特徴的な症状の一つに内臓脂肪の蓄積がある。このことは、テストステロンの低下から、内臓脂肪型肥満を介して MetS を発症させるリスクを想定させる。本邦では 40-74 歳の MetS 有病者数が約 940 万人と推測され、MetS が強く疑われる、もしくはその予備群と考えられている者は、男性では 2 人に 1 人と推定されている。一般に、テストステロンは抗肥満作用を有するとされ、体重や BMI と逆相関することが知られている。血糖値については高齢男性 2470 名もの多数による横断的な研究で、年齢、BMI、腹囲、HDL コレステロール、トリグリセライド調整後の統計学的解析にて、血中テストステロンの低下が、インスリン抵抗性に関する独立した因子になると報告されている(Eur J Endocrinol, 161: 591-598, 2009)。実際、肥満でインスリン抵抗性を有する男性は、しばしばテストステロンが低値である。血圧についても、低テストステロン血症と高血圧や心疾患との関連性を指摘した報告が散見され、脂質代謝については、中高年男性 1610 名の解析にて様々な生活習慣因子を多変量解析したところ、血中テストステロンの低下が高トリグリセライド値および低 HDL コレステロール値に影響する独立した因子であることが報告されている(Atherosclerosis, 197: 688-693, 2008)。MetS の発症については、低テストステロン血症を呈する代表的な疾患であるクライネフェルター症候群には MetS が高率に存在することが報告されている。

MetS が注目されるようになったのは、肥満、高血糖、高血圧、高脂血症の 4 つのメタボリック因子の保有数が増すと、動脈硬化性疾患、すなわち心疾患のリスクが上昇することに起因する。日本人の死因は以前から、悪性疾患、心血管系疾患、脳血管疾患の 3 つで大多数を占めてきた。健康長寿の概念に基づく MetS 検診は、心疾患をより早期に把握しようという概念とも言える。日本人を対象としたテストステロンの身体への影

響を詳細に検討したものはなく、メタボリック因子・血管因子に焦点をあてた学術的かつ独創的な研究である。テストステロン補充療法の有用性が明確になる可能性が考えられ、極めて意義深い。

2. 研究の目的

テストステロンを補充することでメタボリック因子、MetS および動脈硬化が改善するのではないかと期待が高まった。しかし、テストステロン補充療法におけるこれらの効果は、欧米での少数例の報告が散見されるにすぎない。欧米での検討は、使用するテストステロン製剤も本邦とは異なることから、結果を日本人に適用できるのかについては議論の余地がある。LOH 患者にテストステロン補充療法を施行し、肥満(腹囲、BMI、内臓脂肪量)、血圧、糖代謝(空腹時血糖、HbA1c、インスリン感受性)、脂質代謝(総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール)、動脈硬化因子(足関節/上腕血圧指数、Ankle Brachial Index: ABI、および上腕 - 足首間脈波伝搬速度、brachial-ankle Pulse Wave Velocity; baPWV)、血管内皮機能(血流依存性血管拡張反応、Flow mediated dilatation: FMD)等の様々なメタボリック・血管因子を経時的に評価し、内分泌学的検査結果との関連性を解析する。このことで、日本人におけるテストステロンとメタボリック因子、血管因子との関連性が明確になるとともに、テストステロン補充療法の有用性が詳細に解析できる。

3. 研究の方法

血管因子を検討する FMD と ABI/baPWV の測定に関して安定した結果が得られる様、トレーニングした後、実際の患者リクルートを開始する。各種審問票を用いて患者の症状を把握するとともに、間違いなく LOH 症状を有すること、および採血にて遊離テストステロン値 11.8ng/ml であることを確認した上で、エントリーを決める。この時点で様々なメタボリック因子、血管因子を確認するので、テストステロンとそれらの因子における横断的な検討が可能となる。その後、患者の同意のもと、テストステロン補充療法を施行し、3 が月毎、症状とメタボリック因子、血管因子を評価することで、1 年後にテストステロンの推移とそれらの因子の変動を縦断的に解析する。申請者は日本泌尿器科学会および日本メンズヘルス医学会公認の「加齢男性性腺機能低下症候群(LOH 症候群)診療の手引き」作成委員としてガイドライン作成に携わった経験を持つ。LOH 症状を主訴に来院した患者に対してテストステロン補充療法を行うメリット、デメリットについて熟知しており、これまで十分説明を行った上で、多数例の LOH 患者の治療を行ってきた。

本研究においては通常の診療どおり、典型的な LOH 症状を有し、かつ低テストステロン血症を呈する患者に対して、テストステロン補充療法を 1 年間行う。(副作用発現や患者の希望により

治療を中止する場合は、その時点までのデータを解析に含めることとする。)申請者は日本泌尿器科学会および日本メンズヘルス医学会公認の「加齢男性性腺機能低下症候群(LOH 症候群)診療の手引き」作成委員としてガイドライン作成に携わった経験を持つ。LOH 症状を主訴に来院した患者に対してテストステロン補充療法を行うメリット、デメリットについて熟知しており、これまで十分説明を行った上で、多数例の LOH 患者の治療を行ってきた。

本研究においては通常の診療どおり、典型的な LOH 症状を有し、かつ低テストステロン血症を呈する患者に対して、テストステロン補充療法を1年間行う。(副作用発現や患者の希望により治療を中止する場合は、その時点までのデータを解析に含めることとする。)

テストステロン補充療法: エナルモンデポ 125mg もしくは 250mg を 2-4 週に 1 度筋肉注射 (適宜、テストステロン軟膏も併用可能)

LOH 症状の評価:

Aging male symptoms rating scale
Self rating depression scale International
Index of Erectile Function
Erection Hardness Score
International Prostate Symptom Score
Overactive bladder symptom score
各種質問票を用いて症状を把握する。

採血項目:

検血、FBS、HbA1c、Total cholesterol、HDL cholesterol、LDL cholesterol、8-OHdG、各種サイトカイン、成長因子(IL-6、IL-8、TNF、VEGF、VCAM など)、一般的な生化学検査

内分泌学的検査:

トータルテストステロン、フリーテストステロン、エストラジオール、プロラクチン、LH、FSH、IGF-1、DHEA-S、コルチゾール(採血は午前 11 時までに行う)

4. 研究成果

著者は日本人健康中年男性 1150 名に対してメタボリック因子とテストステロンの関係を解析したところ、メタボリック因子数が増加するにつれ、総テストステロン値が低下することが明らかになった。さらに、総テストステロン値が低くなると、BMI、腹囲、血圧、トリグリセリドが上昇し、HDL コレステロールが低下し、空腹時血糖値や HbA1c が上昇することを報告した。また、逆に総テストステロン値が 1 標準偏差低下することに肥満(腹囲 85cm 以上)、高脂血症、高血圧を呈するオッズ比が、それぞれ 1.8 倍、1.6 倍、1.5 倍上昇することも報告した。日本人においても、低テストステロン血症はメタボリック因子のリスクになり得ると考えられる。さらに、総テストステロン値が低くなると、

仮に正常範囲内であっても血中テストステロン値が 1 標準偏差低下すると、2.3 倍低 MetS を生じるリスクが高まる。

今回、MetS を含めた身体症状を主訴とした患者に対するテストステロン補充療法の有用を解析した。対象は LOH 症状を主訴に受診した 1125 名(22 歳~86 歳:50.2 ± 10.6 歳)。最も受診の契機となった症状を主訴とし、MetS を含めた身体症状、精神・心理症状(うつ、不安など)、性機能症状の 3 つに大別した。テストステロン補充療法はエナルモンデポもしくはテストステロン軟膏を用いた。治療効果については患者の症状、訴えから担当医師が判断した。308 名(27.4%)は初診時検査結果でテストステロン値の低下が顕著でない、あるいは明らかに他疾患による症状と考えられたため、当科での治療は不要と判断された。残り 817 名(72.6%)にテストステロン補充療法が施行された。主訴別の評価では、身体症状 212 名(26%)、精神・心理症状 293 名(36%)、性機能症状 312 名(38%)の割合で、MetS を含めた身体症状を主訴とする患者の割合が最も低いことが明らかとなった。このことは、LOH 症候群に関して、これまでうつ症状を中心とした精神・心理症状に焦点があっていたこと、および専門外来での診療のため、本来受診率が高くない性機能障害患者が受診しやすい環境であったことが影響しているものと推測された。テストステロン補充療法を施行した 817 名における有効性については、治療開始後 3 ヶ月以内に受診されなくなった患者が 254 名(31%)存在したため、残りの 563 名で解析した。3 ヶ月以上治療を継続した者の中でテストステロン補充療法が無効であった者はわずか 32 名(6%)にすぎず、身体症状を主訴とした患者では 155 名中 149 名(96.1%)が有効であった。同様に、精神・心理症状を主訴とした患者では 194 名中 180 名(92.8%)、性機能症状を主訴とした患者では 214 名中 202 名(94.4%)が有効であった。ただし、3 ヶ月以内の脱落症例は治療効果を実感できなかったために受診しなかった可能性も否定できない。そのため、脱落症例をあえて無効と判断し、再評価したところ、全体での有効性は 65.0%であった。主訴別の評価では、身体症状を主訴とした患者では 212 名中 149 名(70.3%)の有効率であった。精神・心理症状を主訴とした患者では 293 名中 180 名(61.4%)、性機能症状を主訴とした患者では 312 名中 202 名(64.7%)が有効であり、身体症状 > 性機能症状 > 精神・心理症状であった。このことは、身体症状を主訴とした患者にはテストステロン補充療法が比較的效果を示しやすいことを意味している。また、血中テストステロン値はそれぞれ、4.6 ± 1.9 ng/ml、4.7 ± 1.9 ng/ml および 5.4 ± 1.9 ng/ml であり、性機能症状 > 精神・心理症状 > 身体症状であった。すなわち、MetS を有する患者群が最もテストステロン値が低い結果であった。なお、テストステロン補充療法が有効であった患者の特徴を明らかにするため、有効群と無効群で MetS に関する因子を含めて解析したが、腹囲や BMI においては差を認めなかった。

血管因子については、動脈硬化因子として、上腕 - 足首間脈波伝播速度 (brachial-ankle Pulse Wave Velocity: baPWV) が測定できた患

	実測/年齢相当baPWV					P _{trend}
	0.80 - 1.00 (0.94±0.01)	1.00 - 1.07 (1.03±0.00)	1.08 - 1.17 (1.13±0.00)	1.18 - 1.27 (1.23±0.00)	1.28 - 1.86 (1.41±0.01)	
症例数(人)	61	61	60	61	60	-
腹囲(cm)	87.3±1.2	87.3±0.9	87.4±1.4	88.9±1.2	88.9±1.2	NS
T (ng/mL)	5.4±0.3	5.5±0.2	5.6±0.3	5.0±0.2	5.0±0.3	0.017
TG (mg/dL)	105.0±8.7	120.0±9.0	137.6±14.3	136.2±12.0	146.0±15.5	0.010
FBS (mg/dL)	89.8±1.3	91.0±1.6	95.0±2.6	99.0±2.8	98.8±3.0	0.001
SHIM	10.5±0.8	10.7±0.7	10.3±0.8	10.4±0.8	10.4±0.8	NS
EHS	2.6±0.1	2.4±0.1	2.2±0.1	2.0±0.2	2.2±0.1	0.012
IPSS	7.2±0.9	6.9±0.8	7.5±0.8	8.2±0.9	8.9±0.9	0.036
QOL index	2.4±0.2	2.3±0.2	2.5±0.2	2.6±0.2	3.0±0.2	0.016
AMS	35.8±1.3	38.7±1.6	39.6±1.5	36.4±1.3	41.3±1.6	NS

者については、テストステロン値および MetS 因子を含めた多変量解析を行った。実測 baPWV と年齢相当 baPWV との比率により各因子の影響度合いを評価した。その結果、腹囲と baPWV との間に関連性は認めなかったが、中性脂肪、空腹時血糖とともに、やはりテストステロン値との間に関連性を認めた。症状における検討では、勃起能 (EHS)、および排尿機能 (IPSS, QOL index) において関連性を認めた。MetS から生じる動脈硬化は男性性機能、排尿機能へ影響をおよぼすこと、さらにテストステロン値が関連していることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

平松一平、辻村 晃 : LOH 症候群の質問票と評価、日本医事新報、in press

辻村 晃 : 男性更年期障害の病態と治療戦略、現代鍼灸学、17: 95-100, 2017

Tsujimura A, Hiramatsu I, Aoki Y, Shimoyama H, Mizuno T, Nozaki T, Shirai M, Kobayashi K, Kumamoto Y, Horie S: Atherosclerosis is associated with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms, especially nocturia, in middle-aged men. Prostate Int 5: 65-69, 2017

辻村 晃 : メタボリックシンドロームに対するテストステロン補充療法、腎臓内科・泌尿器科、5: 164-169, 2017

辻村 晃 : ED/LOH 症候群とメタボリック症候群、泌尿器外科、30: 149-154, 2017

[学会発表](計 6 件)

メタボリック因子・動脈硬化と LOH 症候群、サテライトシンポジウム、第 28 回日本性機能学会総会、辻村 晃

LOH 症候群に対する最近の知見 - ED と MetS を中心に -、第 9 回抗加齢内分泌研究会、特別講演、辻村 晃

ED の最新知識、第 27 回日本性機能学会中部総会教育講演、辻村 晃

男性ホルモン補充療法の活用、第 17 回日本抗加齢医学会専門医教育プログラム、辻村 晃

Men's Health - その歴史と今後の展望

- 大阪泌尿器科臨床医会社員総会 第 71 回学術集会特別講演、辻村 晃
加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 第 36 回日本性科学学会シンポジウム II、辻村 晃

[図書 2 件]

辻村 晃 : 勃起障害 (ED) 性欲低下、内分泌代謝専門医研修ガイドブック、pp 147-148、一般社団法人 日本内分泌学会編集、診断と治療社、2018

辻村 晃 : 勃起障害 (erectile dysfunction; ED) / 加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism) 症候群、研修レジデント、in press

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻村 晃 (TSUJIMURA, Akira)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：40294053

(2) 研究分担者

堀江 重郎 (HORIE, Shigeo)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・

教授

研究者番号：40190243