

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09208

研究課題名(和文)日本人男性における更年期症状とIGF-1およびDHEA-Sに関する横断的研究

研究課題名(英文) Cross sectional study of the relation between LOH symptom and serum IGF-1 and DHEA-S concentration in Japanese men

研究代表者

辻村 晃 (Tsujiura, 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) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：LOH症候群は加齢による男性ホルモンの低下から生じるものと考えられている一方、他の内分泌学的検討はあまりなされていない。今回、1086名のLOH症状を有する男性患者(50.2 ± 10.3歳)における検討で、総テストステロン、DHEA-S、IGF-1はそれぞれ5.1 ± 1.9ng/ml、220.9 ± 102.6 μg/dl、138.4 ± 39.9ng/mlであった。LOH症状に関する質問紙であるAMSの各項目の関連性を解析したところ、テストステロンと項目3、9、17、DHEA-Sと項目5、IGF-1と項目3、4、11との関連性が明確となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

LOH症候群は加齢による男性ホルモンの低下から生じるものと考えられているものの、実際には血中テストステロン値が低下していないにも関わらず、LOH症状を訴える患者も多い。これまでの臨床研究でLOH症状を把握する質問票であるAMSと血中テストステロン値が必ずしも相関しないことも多数報告されている。従って、テストステロン以外の内分泌学的因子がLOH症状に関与しているのではないかと推測されてきたが、多数例でこれらの関係性を明確にしたものはなかった。今回の研究で、日本人において副腎性アンドロゲンであるDHEA-Sや成長ホルモン系のIGF-1もLOH症状に関与していることが初めて明確となった。

研究成果の概要(英文)：The concept of late-onset hypogonadism (LOH) is defined as "a clinical and biochemical syndrome associated with advancing age and characterized by typical symptoms and a deficiency in serum testosterone levels". However, the relation between seventeen symptoms of Aging Male Symptoms rating scale (AMS) questionnaire for LOH and serum hormonal profiles other than testosterone, such as DHEA-S and IGF-1 as not been fully understood. The study comprised 1086 outpatients (mean age, 50.2 ± 10.3 years) who visited our clinic with symptom of LOH. The concentration of testosterone, DHEA-S and IGF-1 were 5.1 ± 1.9ng/ml, 220.9 ± 102.6 μg/dl and 138.4 ± 39.9ng/ml, respectively. The associations between 17 symptoms of AMS and hormonal profile were evaluated. Significant association was found in question 3, 9 and 17 in testosterone, only question 5 in DHEA-S, and question 3, 9, and 17 in IGF-1, respectively.

研究分野：アンドロロジー

キーワード：LOH症候群 AMS テストステロン DHEA-S IGF-1

1. 研究開始当初の背景

加齢によるテストステロンの低下から男性にも更年期障害が生じることが明らかとなった。すでに医学的には「加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群)」という名称で浸透している。LOH 症状は、発汗、ほてり、筋肉痛、疲労感、睡眠障害などの身体症状、うつ、不安感、イライラ感、パニック症状などの精神症状と性欲低下、勃起障害、射精障害などの性機能症状など多岐にわたる。日本泌尿器科学会、日本 Men's Health 医学会から「診療の手引き」が発表されたのが 2007 年であり、現在、その改訂が待たれている。

申請者はこれまでに LOH 症候群に対する診療に関して、様々な知見を報告してきた。

日本人のフリーテストステロンは加齢とともに低下し、生物活性型テストステロンと 相関すること (Tsujiura A, et al: J. Urol., 170: 2345-2347, 2003)

テストステロン値と LOH 症状が必ずしも相関しないこと (Tsujiura A, et al: Int. J. Imp. Res., 17: 259-263, 2005)

テストステロン補充療法で LOH 症状が統計学的有意に改善すること (Tsujiura A, et al: Aging Male, 8: 175-179, 2005)

テストステロン補充療法で有効であった場合、治療中断後、少なくとも 3 ヶ月は改善した症状が維持されること (Tsujiura A, et al: Int. J. Urol., 15: 625-629, 2008)

血中テストステロン値が低下していない LOH 症状を有する患者には漢方製剤が有用であること (Tsujiura A, et al: Aging Male, 11: 95-99, 2008)

漢方製剤で治療した LOH 症状を有する患者では、血中サイトカインが変動することにより LOH 症状を緩和させること (Tsujiura A, et al: Aging Male, 14: 76-81, 2011)

日本人健康中年男性の血中テストステロン値が低下すると、メタボリック症候群を生じるリスクが高まること (Tsujiura A, et al.: Urology, 82: 814-819, 2013)

低テストステロン血症が動脈硬化を助長する独立した因子であること (Tsujiura A, et al: Endocrine J, 59: 809-815, 2012)

LOH 症候群は加齢に伴う男性ホルモンの低下に基づく症状症候群とされていることから、基本的には LOH 症状とテストステロンの関連性だけに焦点があたってきた。海外でも、高齢男性に対するテストステロン補充療法の評価が RCT で報告されている。しかし、LOH 症状を呈する患者のすべてが低テストステロン血症を呈するわけでもなく、すでに報告しているようにテストステロン値と LOH 症状が必ずしも相関しないことも申請者以外からも報告がなされている。これまで LOH 症候群については LOH 症状と血中テストステロン値との関係性ばかりが注目されてきた。一般に LOH 症候群は andropause とほぼ同義語と考えられているが、IGF-1 の低下から生じる somatopause や DHEA-S の低下から生じる adrenopause については、ほとんど検討されていない。すなわち、以前から LOH 症状に関与するテストステロン以外の因子の存在が推測されてきたが、詳細な解析がなされてこなかったのが現状である。

2. 研究の目的

一般に、LOH 症候群の症状把握には疾患特異的質問票である Aging males symptom (AMS)

スコアが用いられている。これは 17 問からなる質問票で、各質問項目が 5 段階で評価され、合計 85 点満点となるものである。症状が強いほどスコアは高い。これまでに、テストステロン補充療法を行うことで AMS スコアが有意に低下することは申請者を含め、多数の報告がある。実際、LOH 症候群が注目されるにつれ、テストステロンの重要性がマスメディアを含め、頻回に指摘されるようになった。しかし、LOH 症状を呈する患者のすべてが低テストステロン血症を呈するわけでもなく、テストステロン値と LOH 症状が必ずしも相関しないことも明らかである。従って、テストステロン以外の内分泌因子が LOH 症状と関連している可能性を考慮し、本研究では LOH 症状を有する患者を対象とし、テストステロンのみならず somatopause の指標となる IGF-1、adrenopause の指標となる DHEA-S を多数例で測定した。その後、それぞれの因子が AMS の 17 問のいずれの症状と密接に関連しているかを多変量で解析し、テストステロン以外の因子の重要性を明確にすることを目的とした。

3 . 研究の方法

LOH 症状を有する患者において、通常の診療の一環として血中テストステロン値、IGF-1、DHEA-S を測定した。(採血は午前 11 時までに行う。) LOH 症状については AMS を用いて評価した。AMS は Q1: 総合的に調子が思わしくない、Q2: 関節や筋肉の痛み、Q3: ひどい発汗、Q4: 睡眠の悩み、Q5: よく眠くなる、しばしば疲れを感じる、Q6: いらいらする、Q7: 神経質になった、Q8: 不安感、Q9: 身体の疲労や行動力の減退、Q10: 筋力の低下、Q11: 憂うつな気分、Q12: 「人生の山は通り過ぎた」と感じる、Q13: 力尽きた、どん底にいると感じる、Q14: 髭の伸びが遅くなった、Q15: 性的能力の衰え、Q16: 早朝勃起の回数の減少、Q17: 性欲の低下の合計 17 問からなる質問票である。Q1-5、9、10 が身体的因子、Q6-8、11、13 が精神的因子、Q12、14-17 が性機能因子として評価可能である。まず、テストステロン、IGF-1、DHEA-S が加齢とともに変化するかを明確にした後、AMS の 17 症状の中でそれぞれの内分泌学的因子と関連するものを、年齢調整後の多変量線形回帰モデルで評価した。

4 . 研究成果

少なくとも一つの特徴的な LOH 症状を有する男性 1086 名 (50.2 ± 10.3 歳) を解析対象とした。初診時に得られた AMS スコアが 42.3 ± 11.5 であったことより、比較的 LOH 症状の強い集団での解析となった。内分泌学的検査結果は、総テストステロン、DHEA-S、および IGF-1 はそれぞれ 5.1 ± 1.9ng/ml、220.9 ± 102.6μ g/dl、および 138.4 ± 39.9ng/ml を示し、どの項目も必ずしも低値ではなかった。まず年齢との関連性を評価したところ、総テストステロン値はこれまでの報告どおり、加齢による有意な低下を認めなかった。一方、DHEA-S (R=0.453、P<0.001) 、IGF-1 (R=0.348、P<0.001) は加齢とともに有意な低下を認めた。従って、これらの内分泌学的因子が加齢による低下が症状発現のもととなる LOH 症候群に関連している可能性は否定できず、症状との相関解析の意義は高いものと思われた。

次に内分泌学的因子と AMS スコアの各項目との関連性を年齢調整後の多変量線形回帰モデルで解析した。その結果、テストステロンと Q3 (P=0.003) 、Q9 (P=0.025) 、Q17 (P=0.021) が関連していることとともに、DHEA-S は Q5 (P=0.007) のみ、IGF-1 は Q3 (P=0.012) 、Q4 (P=0.042) 、Q11 (P=0.038) と密接に関連していることが明確となった。テストステロンの低下が発汗異常、疲労感、性欲の低下に関連していることは、臨床上、頻りに経験されるとともに、これまで多数の報告がある。一方、DHEA-S が Q5 (よく眠くなる) 、IGF-1 が Q4 (睡眠の悩み) と関連していたように、どちらの項目も睡眠状態と関連が深かった。これまでに DHEA-S

と IGF-1 はいずれも睡眠時無呼吸症候群の症状が重症化するにつれ、その血中濃度が低下すること、さらに持続陽圧呼吸療法（CPAP）による治療で睡眠状態が改善することで血中濃度が有意に改善することが報告されていることから（Clinical Endocrinol 76: 593–601, 2012）、LOH 症状の中で睡眠に関する症状には、これらの内分泌学的因子の低下も関与している可能性が高いと考えられた。さらに日本人の LOH 症状の主たる症状であるうつ症状に関する Q11 と IGF-1 が密接に関連していたことは、きわめて興味深かった。これについても、最近、多数例の高齢者での縦断的検討で、血中 IGF-1 の低下が 4 年間のインターバルでうつ症状を引き起こす因子である可能性が報告されている（Transl Psychiatry 6: e898, 2016）。このことは我々の今回の結果を支持するものと思われた。

LOH 症候群の症状は多岐に渡っており、その把握にはしばしば難渋する。血中テストステロン値の測定が基本であることには違いないが、今回の検討から必ずしもテストステロンのみで症状が規定されているわけではないことが明確となった。今後、症状の把握、理解に悩む症例にはこれらの因子の測定も選択肢の一つとなり得るものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 辻村 晃	4. 巻 10
2. 論文標題 本邦における加齢男性性腺機能低下症候群の現状	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 成長 代謝	6. 最初と最後の頁 1-4,
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 5件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 辻村 晃
2. 発表標題 泌尿器とアンチエイジング
3. 学会等名 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会主催 基礎・受験編講習会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻村 晃
2. 発表標題 テストステロンの功罪
3. 学会等名 第20回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻村 晃
2. 発表標題 LOH症状を訴える1000名の診察からわかったこと
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第38回学術大会サテライトシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻村 晃
2. 発表標題 加齢男性性腺機能低下症 (LOH)症候群と男性更年期障害
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻村 晃
2. 発表標題 Hypogonadism, MetS and male infertility for sexual function.
3. 学会等名 The 17th Meeting of Asia Pacific Society for Sexual Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 辻村 晃
2. 発表標題 男性更年期障害の現状
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻村 晃
2. 発表標題 男性力UPのサプリメント
3. 学会等名 第18回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------