

平成 21 年 5 月 10 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591882

研究課題名（和文）Androgen の生殖器以外の作用に関する臨床的研究

研究課題名（英文）Clinical study on the effect of androgen to organs other genitalis

研究代表者

小林 皇（KOBAYASHI KO）

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：30404669

研究成果の概要：Androgen の減少は骨に対しては代謝の亢進につながる事が明らかとなったが、短期間では骨粗鬆症の発症のレベルまでは骨密度の減少はなかった。握力などの筋力には経過中に変化を認めなかった。メタボリック症候群で注目される物質のひとつであるアディポネクチンも経過中は両群に変化を認めなかった。脳に対する影響として、認知障害の有無をミニメンタルステート検査を行ったが経過中に両群とも変化は確認できず、認知能に対する影響は確認できなかった。このように、アンドロゲンの低下が早期より影響を及ぼす臓器としては生殖器以外では骨が注目される結果であった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：アンドロロジー、LOH、老化、男性ホルモン、メタボリック症候群、前立腺癌、骨粗しょう症

## 1. 研究開始当初の背景

我が国における少子高齢化は急速に進行しており、世界中で最も深刻な状況に直面しつつある。世界一の長寿国であることは大変喜ばしいことであるが、癌、生活習慣病などへの罹患頻度も高くなるわけで、disability 期間も長くなる事が懸念される。中高齢者の健

康を維持し、quality of life (QOL)を向上させることで充実した disability 期間の短い人生を提供することが理想である。また、その結果として医療費の減少や労働力の確保などにも繋がる可能性が期待される。多くの疾患、“老化”に対する取り組みがなされているが、中高年男性における“男性更年期

障害 “ もようやく国内外で注目され始め、徐々に研究が展開されつつある。

男性では女性の場合と異なり、男性ホルモンは加齢に伴い徐々に低下し、その程度も個人差が大きいことが認められている。古くは andropause あるいは male climacteric と呼ばれていたが、女性のように性ホルモンが急速に低下しないことから partial androgen deficiency with aging male: PADAM と呼ばれ、最近では late onset hypogonadism: LOH と呼ばれている。男性ホルモンの作用は脳、骨、筋、脂肪、肝臓、心血管、前立腺、陰茎、精巣など非常に多岐にわたるため、LOH の自覚的・他覚的・症状も多彩なものである。自覚的・他覚的・症状は大きく、精神・心理関連症状、身体関連症状、性機能関連症状の3つに分類される。他覚的・症状としては骨粗鬆症、筋・脂肪分布異常、記憶力や認知力低下、心血管系異常などがある。最近話題のメタボリックシンドロームとの関連性も注目されている。

しかし、男性における生殖器以外に対する androgen の作用は十分明らかとされてはいない。

## 2. 研究の目的

androgen の各臓器に対する作用の程度はこれらの研究からでは明らかではない。例えば骨密度を考えると、androgen のみならず estrogen の関与は重要であり、androgen が骨密度維持にどの程度寄与しているかは明らかではない。さらに各臓器において androgen が果たす役割の程度も異なることが予想される。

この疑問を解決する一つの臨床的モデルとして考えられるのは、androgen を完全に除去した状態である。Androgen を除去する前後での各臓器の変化を生理学的検査、生化学的検査、画像診断的検査などから比較することで、androgen の各臓器における作用を定量的に捕らえることが可能となる。その具体的なモデルは抗男性ホルモン療法を施行する前立腺がん患者である。Surgical or chemical castration の適応となる前立腺がん患者に対して本研究の意義、目的、方法を十分インフォームドコンセントした上で同意が得られた場合、抗男性ホルモン療法を施行前後で

の骨、筋、脂肪、認知力、抑うつ、性機能障害、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性に関して前向きかつ総合的に検討を行う。

従来前立腺がんに対する抗男性ホルモン療法前後での骨密度、骨折頻度の検討は報告されている。しかし、他の臓器に関する検討はほとんどなされていない。本研究の特徴は、日本人男性において、骨のみではなく多臓器における変化を前向き、かつ総合的に検討する点である。Androgen 除去後の各臓器の変化を経時的かつ定量的に検討することで androgen の諸臓器における役割の程度を明らかにすることが可能となる。

## 3. 研究の方法

オープン試験により、すべての症例で同一プロトコルにより行う。治療前と治療開始後の自覚症状、他覚所見を比較する。抗男性ホルモン療法を施行する前立腺がん患者と前立腺肥大症などで通院治療するボランティア群との2群で比較検討を行う。検討項目は以下のとおりである。

### (1) 全般的状態の評価

一般血算、血液生化学検査。血圧測定。体重測定。腹囲測定。心電図測定。質問紙評価（男性更年期評価 < AMS >、生活の質評価 < SF-36 >、前立腺がん治療評価 < EPIC >）。

### (2) 血中ホルモン測定

総テストステロン、遊離テストステロン、DHEA-S、estradiol、SHBG、ACTH、TSH、GH、cortisol、T3、T4、freeT3、free T4、insulin-like growth factor-11、アディポネクチン

### (3) 骨の評価

骨密度測定(大腿骨頭、腰椎): Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法、血清骨型アルカリフォスファターゼ測定、尿中デオキシピリジノン測定、尿中 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド測定

### (4) 脂肪・筋肉の評価

体脂肪測定、上腕、大腿、下腿筋量測定、握力測定、脚伸展パワー測定

### (5) 認知力の評価

質問紙評価 (Mini-mental State Examination < MMSE > 評価)

(6) 抑うつの評価

質問紙評価 (Beck's Depression Inventory <BDI> 評価)

(7) 性機能の評価

質問紙評価 (International Index of Erectile Function <IIEF> 評価) エレクトロメーターによる夜間睡眠時勃起現象の評価

(8) インスリン抵抗性の評価

空腹時血糖、インスリン、レプチン測定

4. 研究成果

前立腺癌内分泌治療群は治療後、テストステロンが虚勢域まで低下していることが確認された。治療後の各パラメーターの変化を確認を行った。骨に関してはNTx やオステオリンクスなどの骨代謝マーカーでは、前立腺癌治療群で治療後6ヶ月で骨代謝が対照群に比較して亢進していることが認められた (図1)。

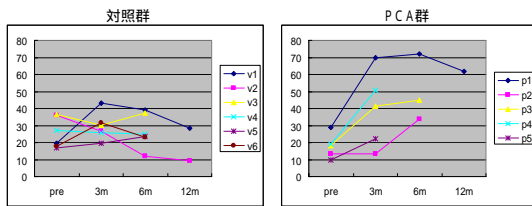


図1 尿中 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) 測定結果

しかし、骨密度の変化では6ヶ月目でも両群に明らかな差は認められなかった (図2)。

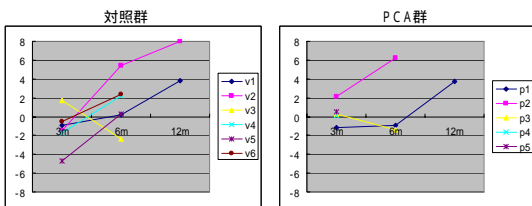
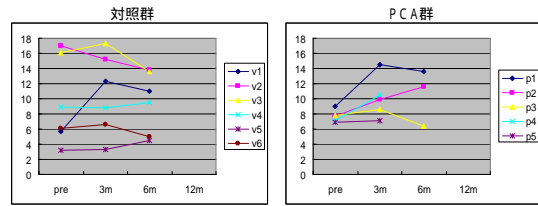


図2 腰椎での骨塩量測定結果

これらのことより、Androgenの減少は骨に対しては代謝の亢進につながるということが明らかとなったが、短期間では骨粗鬆症の発症のレベルまでは骨密度の減少はなかった。握力などの筋力には経過中に変化を認めなかった。メタボリック

症候群で注目される物質のひとつであるアディポネクチンも経過中は両群に



変化を認めなかった (図3)。

図3 アディポネクチン測定結果

脳に対する影響として、認知障害の有無をミニメンタルステート検査を行ったが経過中に両群とも変化は確認できず、認知能に対する影響は確認できなかった。このように、アンドロゲンの低下が早期より影響を及ぼす臓器としては生殖器以外では骨が注目される結果であった。特に、骨代謝が亢進しており骨粗鬆症の発症とまでは行かないが、その後のアンドロゲンの低下状態が持続すれば注意が必要であると思われる。他の臓器では早期には大きな影響を認めなかった。しかし、長期的な作用があるかは今回の調査期間では不明であり、今後の研究課題であると思われる。

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3件)

- 1) Kobayashi K, Masumori N, Hisasue S, Kato R, Hashimoto K, Itoh N, Tsukamoto T. Inhibition of seminal emission is the main cause of anejaculation induced by a new highly selective 1A-blocker in normal volunteers. The Journal of Sexual Medicine, vol.5, p2185-2190, 2008. 査読有。
- 2) Kobayashi K, Hashimoto K, Kato R, Tanaka T, Hirose T, Masumori N, Itoh N, Mori M, Tsukamoto T. The aging males symptoms scale for Japanese men: Reliability and applicability of the Japanese version. International

Journal of Impotence Research, Vol. 20, p544-548, 2008. 査読有.

- 3) 小林 皇、塚本泰司. 男性ホルモン補充療法の適応. Modern Physician, vol.27, p1071-1074, 2007. 査読無.

[学会発表](計2件)

- 1) Kobayashi K. Endothelial nitric oxidesynthase in corpus cavernosum is decreased in a rat model of electile dysfunction following lower urinary tract symptoimns/bladder outlet obstruction. European Association of Urology, the 24<sup>th</sup> Annual Congress, 2009/3/18, Sweden, Stockholm
- 2) Kobayashi K. Orgasm is preserved regardless of ejaculatory dysfunction with selective alpha-blocker administration. European Association of Urology the 23<sup>rd</sup> Annual Congress, 2008/3/28., Italy, Milan.

[図書](計1件)

- 1) 小林 皇(編者 白井 将文) 新興医学出版社、男性更年期障害、2008.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 直樹 (ITO NAOKI)  
札幌医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：60193504  
(2008年3月31日に退職したので、  
小林と研究代表者を交替した)

小林 皇 (KOBAYASHI KO)  
札幌医科大学・医学部・研究員  
研究者番号：30404669  
(2008年4月より研究代表者となった)

### (2) 研究分担者

舛森 直哉 (MASUMORI NAOYA)  
札幌医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：20295356

高橋 聡 (TAKAHASHI SATOSHI)  
札幌医科大学・医学部・講師  
研究者番号：30332919