

20082/032A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の性ホルモン低下に伴う各種合併症に対する臨床研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 並木 幹夫

平成21(2009)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 高齢者の性ホルモン低下に伴う各種合併症に関する臨床研究 1
並木 幹夫

II. 分担研究報告

1. LOH 症候群に対するバイオ診断チップの開発に関する研究 9
民谷 栄一
2. LOH 症候群に対する ART の有用性に関する研究 11
高 榮哲
3. LOH 症候群における遺伝子多型と ART の治療感受性遺伝子同定に関する研究 19
小中 弘之

- 資料 1 25
本プロジェクトの全体構想, 全体組織・分担表, 研究年次計画, LOH syndrome 病態
- 資料 2 29
ガイドライン: clinical practice Manual for LOH syndrome
- 資料 3 41
アディポネクチン
- 資料 4 43
スクリーニング試験および本試験の登録症例数
- 資料 5 44
PSA と Free-testosterone との関連
- 資料 6 45
研究会および学会発表の抄録
- 資料 7 51
SNP 解析の候補遺伝子
- 資料 8 52
Tetra-primer amplification refractory mutation system (ARMS)-PCR 法
- 資料 9 53
ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査関連書類

厚生労働科学研究費補助金(長寿研究事業)

総括 研究報告書

高齢者の性ホルモン低下に伴う各種合併症に関する研究

研究代表者 並木幹夫 金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学 教授

研究要旨

従来から顕在するホルモン補充療法における“性差”を是正すべく、加齢に起因するアンドロゲン低下に伴う加齢男性性腺機能低下(Late-Onset Hypogonadism: LOH)症候群に着目し、その推奨治療であるアンドロゲン補充療法(ART)の有効性を前向きランダム化比較試験(RCT)によって検証する。本研究によってEBMに基づいた適正なARTを確立、普及させることは、高齢男性のQOLを高めるとともに健康寿命の延伸に寄与し、超高齢社会における大きな福音になりうると考えられる。

A. 研究目的

人口の高齢化に伴い、高齢男性のQOLの質が問われており、近年は学際的な視点から各種取り組みがすすめられている。その一環としてアンチエイジング医療が脚光を浴びるなか、高齢男性の性ホルモン低下に起因する合併症に対する医療の必要性が認識されつつある。従来から、ホルモン補充療法に対する取り組みには大きな性差が存在し、更年期女性に対するエストロゲン補充療法が広く普及してきた一方で、男性に対するARTは未だ発展途上にある。これまで高齢男性のアンドロゲン低下は“加齢に伴う一般現象”と単に理解され、医療行政からも顧みられることなく、あまり医療の対象にならなかった。また、一部の医療機関ではARTの有用性に関するエビデンスが欠落したまま、男性更年期障害という経験的な診断に基づいてARTが施行されていたのが現状である。

そこで本研究では、まず高齢男性の性ホルモン低下に起因する諸症候を呈する病態であるLOH症候群という新しい概念を世に浸透させるべく、「LOH症候群診療の手引き」を作成した。次に、その治療方針で推奨するARTのLOH症候群に対する有効性を検証する目的で、国内の大学病院を中心とした多施設共同大規模RCTを計画した。この臨床試験は、低テストステロン値を呈する中高年男性を対象とし、テストステロン投与群と非投与(コントロール)群の

2群に無作為化し、ARTの治療効果を比較検討するものである。治療効果については、自覚症状の改善を各種質問紙にて、他覚徴候の改善度を脂質代謝、糖代謝、骨代謝に関連した各種マーカーによって評価する。また、軽度の糖尿病、高血圧症、高脂血症、あるいは虚血性心疾患を有する内科加療中の低テストステロン値を呈する症例において、各疾患に対する標準治療にARTを併用することの有用性を検証する。本研究によって、LOH症候群に対する関心が高まり、その治療法としてのARTが確立され、普及すれば、高齢男性におけるQOLの改善やADLの高い維持が可能となり、男性の健康寿命を延伸させると共に、長寿社会における医療費の削減にも寄与できると考えられる。

さらに副研究として、1) ナノテクノロジーを利用した、LOH症候群の早期発見、早期治療を目指したバイオ診断チップの開発、2) テーラーメイド医療を念頭に置いた、ARTの有効性を規定しうる遺伝子の同定とその遺伝子多型の解析、を本研究課題の中で検討する。

B. 研究方法

本研究：

1. 中高年男性における前立腺特異抗原(PSA)と遊離型テストステロン(Free-T)との相関および運動習慣の有無に関する臨床試験(スクリーニング試験)
2. 加齢男性性腺機能低下(LOH)症候群におけるアンドロゲン補充療法(ART)の有用性に関する臨床試験(本試験)

【試験計画】 国内の大学病院を中心とした多施設共同の大規模RCTで、3年計画で最初半年間の準備期間を経てその後1年間を症例の組み入れ期間とし、最後半年はデータ解析に充てる。LOH症候群に対するARTの有効性を検証する大規模RCT(テストステロン単独投与試験)を実施するにあたり、適格患者のスクリーニングとPSAとFree-T関連を検討する目的でスクリーニング試験を計画する。

【試験目的】 LOH症候群に対するARTの有効性を評価する。

【試験対象】 スクリーニング試験として、40歳以上の90歳未満男性を対象に、PSAとFree-Tを採血する。運動習慣の有無に関する質問紙PSA < 2.0 ng/mlかつFree-T < 11.8 pg/ml症例に対し、本試験参加の同意を取得する。目標症例数を400に下方修正する。

【薬剤投与】 エナント酸テストステロンのデポ剤を、1回250mg、4週毎に合計12回筋注し、治療期間は原則約1年間とする。

【試験方法】 封筒法を用いた無作為化によって組み入れ対象を2群に割付する。プラセボによるrun-in期間は設けず、テストステロン投与群と非投与(コントロール)群間で治療効果を比較検討する。また、軽度の糖尿病、高血圧症、高脂血症、あるいは虚血性心疾患に対して内

科加療中で、テストステロンの低下を呈する症例においても、各疾患に対する標準的治療に ART を追加する併用効果の有無を検証する。治療開始後の血液検査は3カ月後、6カ月後、12カ月後とし、検査値に基づいて治療の中止または適宜投与量の増減を行う。さらに、ART の有効性が認められた症例に関しては、治療終了後における効果の持続性も検証するため、6カ月間の追跡期間を加える。得られたデータに対して統計学的解析を加え、治療効果を評価する。

【評価方法】 自覚症状については、健康 QOL 調査の包括的尺度として普及している MOS-Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)、Heinemann らによる Aging Males' Symptoms (AMS) rating scale、自己評価うつ尺度 Self-rating Depression Scale (SDS)、排尿機能スコアである International Prostate Symptom Score (IPSS)、性機能スコアである International Index of Erectile Function (IIEF5) 等の質問紙を用いて治療前後で比較評価する。また、骨密度の減少、筋力の低下、体脂肪の増加、貧血の進行等の改善に対する客観的評価には、脂質代謝、糖代謝、骨代謝に関する各種マーカーに加えて、下垂体性腺系ホルモン、副腎性ホルモン、血算、一般生化学検査に依る。有害事象については、腫瘍マーカー PSA を含めた一般生化学的な血液検査に加えて、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) を用いて評価する。

副研究1: LOH 症候群に対するバイオ診断チップの開発

患者及び健常人から血液および唾液を採取し、遊離型テストステロンのみならず、心身ストレスとの関連が指摘されているコルチゾール (cortisol) や老化度との関連が指摘されているデヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S) を測定し、適切な cut off 値を設定し、3者を同時に測定検出できるシステムを構築する。また、副腎性ホルモンである DHEA は血中濃度が極めて低いために一般に検出は困難とされているが、ナノテクノロジーを応用した高感度法を用いて、DHEA の唾液中検出を試みる。

副研究2: LOH 症候群における治療感受性を規定しうる遺伝子多型の解析

ART が施行された対象症例からの血液を採取し、治療感受性遺伝子に照準を絞って、主として一塩基多型 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) を検索し、ART 有効群を予測する。また、DNA チップなどの遺伝子研究の革新的技術とコンピューターの情報処理能力を駆使して、網羅的な SNP の解析も展開する。具体的には ART の有効症例と 1) androgen receptor (AR) における CAG および GGN repeat 数、2) 標的遺伝子における SNP との関連について検討する。なお、標的遺伝子としてチトクローム p-450 の酵素である CYP17、CYP3A4、インシュリン関連の insulin-like growth factor-1 (IGF-1)、IGF binding protein-3 (IGFBP-3)、テストステロンを DHT に変換する酵素である 5 α -reductase type 2 (SRD5A2) について解析する予定である。

(倫理面への配慮)

LOH症候群に対する診断の必要性とARTの有用性に対するランダム化試験に対するインフォームドコンセントを十分にいき、対象者からの同意を得ることを前提としている。また本研究終了後、対象者に対するアンケート調査を施行し、研究対象者の視点から倫理的な問題の有無についても吟味し、今後の臨床研究にフィードバックさせていく予定である。さらに、患者及び健康人から提供された検体を用いたバイオ診断チップの開発および遺伝子多型の解析に関する研究においては、各施設におけるヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会で承認を得たうえで、研究に使用する検体は、匿名化のうえ個人情報管理者により厳格に管理され、使用済み試料は産業廃棄物として廃棄する。得られた結果データについても、同様に管理され、倫理的に懸念される「個人及びその家族等の関係者に対する不利益」は全く生じないように配慮される。

C. 研究結果

多施設大規模臨床試験：加齢男性性腺機能低下(LOH)症候群におけるアンドロゲン補充療法(ART)の有用性に関する臨床試験(以下、本試験)については、平成20年8月初旬に東京(田町)で開催された第1回の班会議を皮切りに、その計画、内容、問題点等について十分に各施設間で意見交換がなされた。適格症例のスクリーニングも兼ねる目的で、中高年男性における前立腺特異抗原(PSA)と遊離型テストステロン(Free-T)との相関および運動習慣の有無に関する臨床試験(以下、スクリーニング試験)が新たに追加された。臨床検体、試験薬を使用する性格上、本試験、スクリーニング試験ともにその執行には各施設における臨床試験審査委員会(IRB)の承認が必要不可欠で、その準備がかなりの律速段階となり、大部分の施設で承認が得られるまでに昨年12月末まで費やされた。

この予想外の状況において、まず金沢大学関連施設で、いち早く11月下旬ぐらいから、本格的にスクリーニング試験が動きだした。しかしながら、プラセボ群を置かない、テストステロン投与群と非投与群間でARTの有用性を比較検討する臨床試験であるため、本試験のエントリーに際し、その同意取得を頂くことはなかなか容易なことではなかった。結局のところ、本研究に関する進捗状況に関しては、半年という準備期間の設定から大規模臨床試験に関する計画上の執行遅延は約2ヵ月で、昨年未だより本研究が加速度的に進んで進捗状況は極めて良好である。平成21年3月末日現在のエントリー数は、スクリーニング試験約1,413例、本試験293例となっている。倫理委員会の承認が必要な遺伝子多型の解析における執行遅延は約3ヵ月、バイオ診断チップの開発はほぼ計画通りとなっている。

スクリーニング症例の一部で解析をすすめ、LOH症候群と2型糖尿病との関連、脂質代謝

との関連、性機能との関連等について、後述のごとく、いくつかの研究会、学会等で中間報告として発表した。

D. 考察

本研究では、アンドロゲンの欠乏に伴う諸症候からなる病態として、LOH 症候群という新しい概念を採択し、その啓発に努めるとともに、ART の有効性を検証する大規模な RCT を計画した。また、低テストステロン値を呈する、軽度の糖尿病、高血圧症、高脂血症、あるいは虚血性心疾患を有する内科加療中の症例も積極的に RCT に組み入れ、それらの各疾患に対する標準治療に ART を併用することの臨床効果も検討する。期待される成果としては、EBM に基づいた ART の積極的な推進によって、高齢男性の ADL と QOL の著しい向上と健康寿命の延伸、ひいては医療費の削減につながる事が予想される。究極的には、本研究が高齢者に特有の医学的諸問題の解決に対するブレークスルーの一つとなり、現行の介護中心の医療から WHO が提唱する“healthy and active aging for men”への転換を促進させる新たな長寿医療が萌芽すると考えられる。また、バイオ診断チップの開発によって、LOH 症候群の早期発見、早期治療、予防を目指したスクリーニングシステムの確立と、ART の治療効果に関与しうる遺伝子の同定とその遺伝子多型の解析によって、テーラーメイド医療への昇華を念頭に置いて、これらを副研究として加える次第である。

E. 結論

本研究の特筆すべきことは、国外に先駆けて施行する、LOH 症候群に対する ART の有効性を検証する多施設共同の大規模 RCT の計画である。さらに副研究として展開される、“LOH 症候群に対する非侵襲的な診断法の確立としてのバイオチップを用いた診断法の開発”と“LOH 症候群に関する遺伝子多型の解析と ART の治療感受性遺伝子の同定”によって、個人の発病リスクや予後推察、ART の治療効果や副作用予測、新しい診断法、治療法や予防法の開発へと発展させる潜在性を有する点に本研究の独創性がある。残り 1 年間の研究実施期間を効率良く、有意義に本研究を進め、必ず成果を挙げるよう邁進する次第である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Guidelines: Clinical Practice Manual for Late-onset Hypogonadism Syndrome

Mikio Namiki, Hideyuki Akaza, Toru Shimazui, Naoki Ito, Teruaki Iwamoto, Katsuyuki Baba, Hiroaki Kumano, Eitetsu Koh, Akira Tsujimura, Kiyomi Matsumiya, Shigeo Horie, Osamu Maruyama, Ken Marumo, Toshihiko Yanase, and Yoshiaki Kumamoto

Working Committee on Clinical Practice Guidelines for Late-onset Hypogonadism

The Japanese Urological Association/Japanese Society for the Study of the Aging Male

International Journal of Urology (2008) 15, 377-388

2. 学会発表

メタボリックシンドロームが男性性機能に与える影響

1) 杉本和宏, 中嶋一史, 三輪聡太郎, 前田雄司, 宮城 徹, 金谷二郎, 角野佳史, 北川育秀, 小中弘之, 溝上 敦, 高 栄哲, 並木幹夫, 2) 岩本晃明, 3) 松下智彦

1) 金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻集学的治療学(泌尿器科)

2) 国際医療福祉大学病院 リプロダクションセンター

3) 大船中央病院 泌尿器科

2008.11.14-17 大津市 大津プリンスホテル

第58回日本泌尿器科学会中部総会

Risk factor influencing erectile dysfunction in aging male

Hiroyuki Konaka, Kazuhiro Sugimoto, Eitetsu Koh, Mikio Namiki

Department of Urology Kanazawa University

2008.12.1-3 Singapore Grand Copthorne WaterFront Hotel, Singapore

The 3rd Japan-Asean Men's Health and Aging Conference

糖尿病患者に男性ホルモンが与える影響

-LOH(加齢男性性腺機能低下)症候群の観点から-

1) 杉本和宏, 小中弘之, 高 栄哲, 並木幹夫, 2) 篁 俊成, 3) 八木邦公, 米田 隆, 武田仁勇,

4) 浅野昭道, 5) 岩本晃明

1) 金沢大学医学部附属病院 泌尿器科

2)同 内分泌・代謝内科1, 3)同 内分泌・代謝内科2

4)金沢社会保険病院 内科, 5)国際医療福祉大学病院 リプロダクションセンター

2008.11.22 福井市 アオッサ

第16回日本ステロイドホルモン学会学術集会

2型糖尿病におけるLOH症候群の意義

1)杉本和宏, 中嶋一史, 島 崇, 栗林正人, 泉 浩二, 成本一隆, 三輪聡太郎, 前田雄司, 宮城 徹, 金谷二郎, 角野佳史, 北川育秀, 小中弘之, 溝上 敦, 高 栄哲, 並木幹夫, 2)高島三洋, 3)岩本晃明

1)金沢大学医学部付属病院泌尿器科

2)金沢社会保険病院泌尿器科

3)国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター

2008.11.29-30 文京区 鉄門記念講堂(東京大学)

第8回日本Men's Health医学会

EDに関するリスクファクターについての検討

1)杉本和宏, 泉 浩二, 成本一隆, 三輪聡太郎, 宮城 徹, 前田雄司, 金谷二郎, 角野佳史, 北川育秀, 小中弘之, 溝上 敦, 高 栄哲, 並木幹夫, 2)小堀善友, 3)高島三洋

1)金沢大学医学部付属病院泌尿器科

2)石川県立中央病院泌尿器科

3)金沢社会保険病院泌尿器科

2008.9.5-6 秋田市 秋田県総合保険センター

日本性機能学会第19回学術総会

LOH(late-onset hypogonadism)症候群は血糖コントロール不良の重要なリスクファクターである

1)杉本和宏, 重原一慶, 泉 浩二, 成本一隆, 角野佳史, 北川育秀, 小中弘之, 溝上 敦, 高 栄哲, 並木幹夫, 2)高島三洋, 3)岩本晃明

1)金沢大学医学部付属病院 泌尿器科

2)金沢社会保険病院 泌尿器科

3)国際医療福祉大学病院 リプロダクションセンター

2009.2.21 長野市 ホテルメトロポリタン長野

第19回日本性機能学会東部総会

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

ナノテクノロジーを利用した、LOH 症候群の早期発見、早期治療を目指した唾液でわかるバイオ診断チップの開発に関する研究

研究分担者 民谷 栄一 大阪大学大学院工学研究科 精密科学・応用物理学専攻 教授

研究要旨 本分担研究は、LOH 症候群の早期発見を目指して、LOH 症候群のマーカーと考えられる遊離型テストステロン濃度及び心身ストレスと関連しているとされるコルチゾール及び老化度との関連が指摘されているデヒドロエピアンドロステロンサルフェートについて、簡便に測定できるバイオ診断チップの開発を目的に実施した。本年度はコルチゾールを測定対象に酵素や蛍光分子などを標識剤を用いずに簡便に行える方法について検討した。すなわち、金ナノ構造を用いた局在プラズモンチップにコルチゾールの抗体を固定化し、これに測定試料であるコルチゾールを用いて検出を検討した。

A. 研究目的

高齢男性の性ホルモン低下に起因する LOH 症候群の治療は高齢男性の QOL 改善や ADL の高い維持可能に繋がり、男性の健康寿命延伸及び長寿社会の医療費削減に有効であると考えられる。そのためには、LOH 症候群の早期発見、早期治療が重要である。そこで、簡便、迅速、自宅でセルフチェックが可能を指向したバイオ診断チップとしてコルチゾール、テストステロンなどのマーカーを検出するセンシングシステム開発を目的とした。

B. 研究方法

分子間相互作用の解析において表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いたバイオセンサがある。これは抗原抗体反応をラベルフリーで観測できるセンサとして有用である。しかし、SPR を発生させるためにはプリズム及びそれらの光学系を必要とするため、高価で大型なシステムにならざるを得ない。これらに対し、低価格で簡易的なセンサ、さらには多項目かつ高感度な測定ができるラベルフリーバイオセンシングである。今回、ポーラスアルミナに金 (Au) を蒸着させ、その干渉性と局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) の性質を有するナノ光学チップを作製し、その光学特性を調べた。さらに、このチップを用いてラベルフリーバイオセンシングへのコルチゾール測定への

応用を検討した。

まず、多数の微細孔構造を持つポーラスアルミナに Au を蒸着させることによってナノ光学チップを作製した。アルミニウム (Al) 基板を 2 段階陽極酸化処理して、これに Au を蒸着した。作製したチップの光学特性を評価するために、ポーラスアルミナの膜厚を変化させ、吸収スペクトルを測定した。またラベルフリーバイオセンシングへの応用として、抗原抗体反応によって生じる吸収スペクトルの波長ピークシフトを評価した。抗原抗体反応では、作製したチップの Au 表面に 4, 4' -Dithiodibutyric acid (DDA) の自己組織化単分子膜 (SAM) を形成し、1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC), N-hydroxysuccinimide (NHS) を介して抗体を固定化した。これに抗原を作用させて、スペクトル測定を行った。

C. 研究結果

得られた局在プラズモンチップの表面構造を SEM を用いて確認できた (図 1)。ポーラスアルミナの膜厚の増加に従い、可視領域から近赤外領域での吸収スペクトルの強度は高くなり、そのピーク数も増加することを確認した。また抗体及び抗原の固定化に伴い、ピーク波長シフトも確認した (図 2)。これらの結果から、ポーラスアルミナ及び金の膜厚を変化させ、最も感度の良いチップを選択することで、生

体分子相互作用による波長ピークシフトの高感度化が期待された。コルチゾール抗体を用いて測定した結果を図3に示す。



図1 LSPRチップの表面構造と全体写真

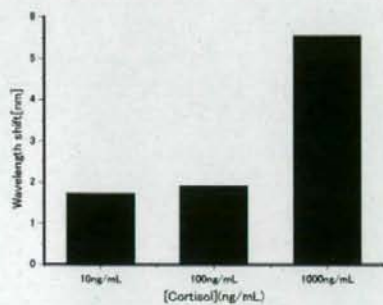


図3 波長シフトとのコルチゾール濃度との相関

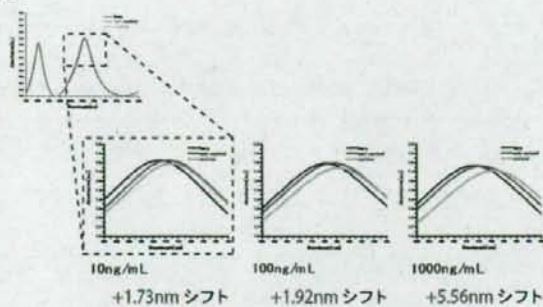


図2 LSPR吸収スペクトル変化とコルチゾール濃度との関係

研究発表：

応用物理学会年会(2009年3月30日)

特許

なし

厚生労働科学研究費補助金(長寿研究事業)

分担 研究報告書

LOH 症候群に対する ART の有用性に関する研究

研究分担者 高 榮哲 金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学 准教授

研究要旨

超高齢社会の到来に伴い、中高年男性の QOL 向上が提唱されており、近年は学際的な視点から各種取り組みがすすめられている。その一環としてアンチエイジング医療が脚光を浴びる中、高齢男性の性ホルモン低下に起因する合併症に対する医療の必要性が認識されつつある。最近、加齢男性性腺機能低下 (LOH) 症候群という新しい疾患概念が登場したが、この LOH 症候群の本質こそがまさしく加齢に伴うアンドロゲンの低下によるアンドロゲン標的臓器における機能障害である。そこで、LOH 症候群に対するアンドロゲン補充療法の有効性に関する臨床試験を予定し、そのエビデンスレベルを高めるべく、国内のいくつかの大学病院を中心とした多施設共同で大規模な RCT を計画した。

A. 研究目的

平均寿命の延長に伴う急激な高齢化という社会的背景のもと、高齢者の健康増進や予防医学への積極的な取り組みが国策の一つとなり、健康寿命の延伸を目指した長寿科学研究が待望されている。近年、アンチエイジング医学の登場とともに、その治療法として、サプリメント摂取、抗酸化療法、ホルモン補充療法の必要性が過度にクローズアップされているが、その効果に関しては十

分なエビデンスが確立されていない。特にホルモン補充療法については、更年期女性に対してはエストロゲン補充療法が広く普及してきた一方で、中高年男性に対するそれは未だ発展途上にあると言わざるをえない。中高年男性のアンドロゲン低下は、本邦ではこれまでも“加齢に伴う一現象”とみなされる程度で、医療行政から顧みられることはなく、医療の対象としても軽視されていた経緯があった。

欧米では 1980 年代から中高年男性に対するホルモン補充に対する様々な提唱と多

くの検討がなされ、低アンドロゲンを呈する中高年男性に対する ART の有効性を検討した報告が散見される。しかしながら、報告内容を詳細に検討すると、対象症例数が少なく、推奨グレードの低い論文が多いため、LOH 症候群に対する ART の有効性は、国内外を問わず未だに確立されていないのが現状である。そこで、本研究では、EBM に基づいた ART の積極的な推進によって、高齢男性の ADL と QOL の著しい向上と健康寿命の延伸、ひいては医療費の削減につながることを目的に、ART の有効性を検証する大規模な多施設共同の RCT を計画した。

本研究では、まず高齢男性の性ホルモン低下に起因する諸症候を呈する病態を LOH 症候群と定義し、「LOH 症候群診療の手引き」に基づいて、診断、治療、ART における副作用の回避と監視、治療後の評価に関するエビデンスの創出を指向することを究極の目標としている。今回は、LOH 症候群に対するアンドロゲン補充療法の有効性に関する臨床試験を予定し、そのエビデンスレベルを高めるべく、国内のいくつかの大学病院を中心とした多施設共同で大規模な RCT を計画した。

B. 研究方法

本試験の施行は、以下のように1)スクリーニング試験、2)本試験の2段階展開とする。すなわち、スクリーニング試験によって PSA と free-T を測定することで積極的に LOH 症

候群患者をリクルートし、適格症例に対し同意取得のうえ本試験にエントリーする。

主研究: 1) 中高年男性における前立腺特異抗原 (PSA) と遊離型テストステロン (Free-T) との相関および運動習慣の有無に関する臨床試験(スクリーニング試験)

2) 加齢男性性腺機能低下 (LOH) 症候群におけるアンドロゲン補充療法 (ART) の有用性に関する臨床試験(本試験)

【試験計画】国内の大学病院を中心とした多施設共同の大規模 RCT で、3年計画で最初半年間の準備期間を経てその後1年間を症例の組み入れ期間とし、最後半年はデータ解析に充てる。LOH 症候群に対する ART の有効性を検証する大規模 RCT (テストステロン単独投与試験)を実施するにあたり、適格患者のスクリーニングと PSA と Free-T 関連を検討する目的でスクリーニング試験を計画した。

【試験目的】LOH 症候群に対する ART の有効性を評価した。

【試験対象】スクリーニング試験として、40歳以上の90歳未満男性を対象に、PSA と Free-T の採血に関するポスターを作成した。また、運動習慣の有無に関する質問紙を作成した。PSA < 2.0 ng/ml かつ Free-T < 11.8 pg/ml 症例に対し、本試験参加の同意を取得する。目標症例数を1,000に設定した。

【薬剤投与】エナント酸テストステロンのデポ剤を、1回 250mg、4週毎に合計12回筋注し、治療期間は原則1年間とする。

【試験方法】封筒法を用いた無作為化によって組み入れ対象を2群に割付する。プラ

セボによる run-in 期間は設けず、テストステロン投与群と非投与(コントロール)群間で治療効果を比較検討する。また、軽度の糖尿病、高血圧症、高脂血症、あるいは虚血性心疾患に対して内科加療中で、テストステロンの低下を呈する症例においても、各疾患に対する標準的治療に ART を追加する併用効果の有無を検証する。治療開始後の血液検査は3カ月後、6カ月後、12カ月後とし、検査値に基づいて治療の中止または適宜投与量の増減を行う。さらに、ARTの有効性が認められた症例に関しては、治療終了後における効果の持続性も検証するため、6カ月間の追跡期間を加える。得られたデータに対して統計学的解析を加え、治療効果を評価する。

【評価方法】 自覚症状については、健康 QOL 調査の包括的尺度として普及している MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36)、Heinemann らによる Aging Males' Symptoms (AMS) rating scale、排尿機能スコアである International Prostate Symptom Score (IPSS)、性機能スコアである International Index of Erectile Function (IIEF5) 等の質問紙を用いて治療前後で比較評価する。また、骨密度の減少、筋力の低下、体脂肪の増加、貧血の進行等の改善に対する客観的評価には、脂質代謝、糖代謝、骨代謝に関する各種マーカーに加えて、下垂体性腺系ホルモン、副腎性ホルモン、血算、一般生化学検査に依る。有害事象については、腫瘍マーカーPSA を含めた一般生化学的な血液検査に加えて、National

Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) を用いて評価する。

特筆すべきは、アディポネクチンがメタボリックシンドロームのスクリーニングおよびモニターリングの血液マーカーになりうる可能性を ART と関連づけて論じることにある。そのために全アディポネクチンとその分画、すなわち高分子量アディポネクチン、中分子量アディポネクチン、低分子量アディポネクチンを測定する。(資料3)

【倫理面への配慮】 LOH症候群に対する診断の必要性和ARTの有用性に対するランダム化試験に対するインフォームドコンセントを十分に行い、対象者からの同意を得ることを前提としている。また本研究終了後、対象者に対するアンケート調査を施行し、研究対象者の視点から倫理的問題の有無についても吟味し、今後の臨床研究にフィードバックさせていく予定である。さらに、患者及び健常人から提供された検体を用いたバイオ診断チップの開発および遺伝子多型の解析に関する研究においては、各施設におけるヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会承認を得たうえで、研究に使用する検体は、匿名化のうえ個人情報管理者により厳格に管理され、使用済み試料は産業廃棄物として廃棄する。得られた結果データについても、同様に管理され、倫理的に懸念される「個人及びその家族等の関係者に対する不利益」は全く生じないように配慮される。

C. 研究結果

多施設大規模臨床試験:加齢男性性腺機能低下 (LOH) 症候群におけるアンドロゲン補充療法 (ART) の有用性に関する臨床試験 (以下、本試験) については、昨年 8 月初旬に東京 (田町) で開催された第 1 回の班会議を皮切りに、その計画、内容、問題点等について十分に各施設間で意見交換がなされた。適格症例のスクリーニングも兼ねる目的で、中高年男性における前立腺特異抗原 (PSA) と遊離型テストステロン (Free-T) との相関および運動習慣の有無に関する臨床試験 (以下、スクリーニング試験) が新たに追加された。臨床検体、試験薬を使用する性格上、本試験、スクリーニング試験ともにその執行には各施設における臨床試験審査委員会 (IRB) の承認が必要不可欠で、その準備がかなりの律速段階となり、大部分の施設で承認が得られるまでに昨年 12 月末まで費やされた。

この予想外の状況において、まず金沢大学関連施設で、いち早く 11 月下旬ぐらいから、本格的にスクリーニング試験が動き出した。しかしながら、プラセボ群を置かない、テストステロン投与群と非投与群間で ART の有用性を比較検討する臨床試験であるため、本試験のエントリーに際し、その同意取得を頂くことはなかなか容易なことではない。結局のところ、本研究に関する進捗状況に関しては、半年という準備期間の設定から大規模臨床試験に関する計画上の執行遅延は約 2 ヶ月で、昨年末ぐらいより本研究が加速

度的に進んで進捗状況は極めて良好である。現在のところのエントリー数は、スクリーニング試験 1,413 例、本試験 294 例となっている。(資料 4)

今年度は症例の一部で解析も進み、後述するようにいくつかの学会・研究会で発表した。その際の抄録を資料とし添付した。

各施設の臨床試験委員会で本臨床試験が承認され、参加していただいている施設と部署を、謝辞とさせていただきます、以下に列挙する。

1. 金沢大学医学部附属病院
 - ① 大学院医学系研究科恒常性制御学
 - ② 大学院大学研究科臓器機能制御学
 - ③ 大学院大学研究科集学的治療
2. 金沢社会保険病院
 - ① 内科
 - ② 泌尿器科
3. 金沢赤十字病院
 - ① 内科
 - ② 泌尿器科
4. 芳珠記念病院
 - ① 外科
 - ② 内科
5. 金沢医科大学附属病院
 - ① 老年内科
6. 千葉大学医学部附属病院
 - ① 泌尿器科
 - ② 糖尿病・代謝内分泌内科
7. 大阪大学附属病院
 - ① 泌尿器科
8. 京都府立医科大学附属病院

- ① 泌尿器科
 - ② 内分泌・糖尿病・代謝内科
9. 国際医療福祉大学病院
- ① 内科
 - ② 泌尿器科
10. 大船中央病院
- ① 検診科
 - ② 泌尿器科

D. 考察

テストステロンの95%が精巣Leydig細胞から分泌され、血中では約98%が性ホルモン結合グロブリン(SHBG)およびアルブミンと結合している。結合していない残りの約1-3%の遊離型テストステロン(Free-T)が生物学的活性を有しており、末梢組織中で5 α 還元酵素によりジヒドロテストステロン(DHT)に変換される。前立腺組織内ではこのDHTとARが結合することによってその標的遺伝子の1つであるPSAの発現が調節されている。以上を考慮すると、血清PSA値とFree-T値の間に何らかの相関関係があると予想していたが、その予想は裏切られ、今回の1,257症例の解析において、相関は認められなかった。(資料5) Sofikerimらも、40歳以上の男性210人を対象に調べた結果、PSA値と、Free-T値あるいはTotal-T値いずれとも明らかな相関はないと報告している。(Scientific World Journal. 2007,1128-33) PSAが低値の場合、Free-T値の相関はなく、PSAが高値になってはじめてFree-Tと相関

する可能性がある。いずれにしても、Free-T値が高くても必ずしもPSAが高いわけではなく、テストステロン投与はPSAを必ずしも上昇させないことを証明できるかもしれない。

本研究では、アンドロゲンの欠乏に伴う諸症候からなる病態として、LOH症候群という新しい概念を採択し、その啓発に努めるとともに、ARTの有効性を検証する大規模なRCTを計画した。また、低テストステロン値を呈する、軽度の糖尿病、高血圧症、高脂血症、あるいは虚血性心疾患を有する内科加療中の症例も積極的にRCTに組み入れ、それらの各疾患に対する標準治療にARTを併用することの臨床効果も検討する。期待される成果としては、EBMに基づいたARTの積極的な推進によって、高齢男性のADLとQOLの著しい向上と健康寿命の延伸が予想される。究極的には、本研究が高齢者に特有の医学的諸問題の解決に対するブレークスルーの一つとなり、現行の介護中心の医療からWHOが提唱する“healthy and active aging for men”への転換を進展させる新たな長寿医療が萌芽すると考えられる。そのためにも、現在エントリー症例が30例しかない本試験の症例蓄積に向けて何らかの方策が必要で、早急に対策を講じなければならない。

E. 結論

本研究の特筆すべきことは、国外に先駆けて施行する、LOH症候群に対するARTの

有効性を検証する多施設共同の大規模 RCT の計画である。現在、臨床試験は現在進行形で、目に見える成果はまだないが、残り2年間の研究実施期間を効率良く、有意義に本研究を進め、必ず成果を挙げるよう邁進する次第である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Guidelines: Clinical Practice Manual for Late-onset Hypogonadism Syndrome
Mikio Namiki, Hideyuki Akaza, Toru Shimazui, Naoki Ito, Teruaki Iwamoto, Katsuyuki Baba, Hiroaki Kumano, Eitetsu Koh, Akira Tsujimura, Kiyomi Matsumiya, Shigeo Horie, Osamu Maruyama, Ken Marumo, Toshihiko Yanase, and Yoshiaki Kumamoto
Working Committee on Clinical Practice Guidelines for Late-onset Hypogonadism
The Japanese Urological Association/Japanese Society for the Study of the Aging Male
International Journal of Urology (2008) 15, 377-388

2. 学会発表

(資料6)

「メタボリックシンドロームが男性性機能に与える影響」

1) 杉本和宏, 中嶋一史, 三輪聡太郎, 前田雄司, 宮城 徹, 金谷二郎, 角野佳史, 北川育秀, 小中弘之, 溝上 敦, 高 栄哲, 並木幹夫, 2) 岩本晃明, 3) 松下智彦

1) 金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻集学的治療学(泌尿器科)

2) 国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター

3) 大船中央病院泌尿器科

2008.11.14-17 大津市 大津プリンスホテル

第58回日本泌尿器科学会中部総会

「Risk factor influencing erectile dysfunction in aging male」

Hiroyuki Konaka, Kazuhiro Sugimoto, Eitetsu Koh, Mikio Namiki

Department of Urology Kanazawa University

2008.12.1-3 Singapore Grand Copthorne Water Front Hotel, Singapore

The 3rd Japan-Asean Men's Health and Aging Conference

「糖尿病患者に男性ホルモンが与える影響

—LOH(加齢男性性腺機能低下)症候群の観点から—

1) 杉本和宏, 小中弘之, 高 栄哲, 並木幹夫, 2) 篁 俊成, 3) 八木邦公, 米田 隆, 武田仁勇, 4) 浅野昭道, 5) 岩本晃明

1) 金沢大学附属病院泌尿器科

- 2) 同内分泌・代謝内科1,
- 3) 同内分泌・代謝内科2
- 4) 金沢社会保険病院内科,
- 5) 国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター

2008.11.22 福井市 アオッサ
第16回日本ステロイドホルモン学会学術集会

「2型糖尿病におけるLOH症候群の意義」

- 1) 杉本和宏, 中嶋一史, 島 崇, 栗林正人, 泉 浩二, 成本一隆, 三輪聰太郎, 前田雄司, 宮城 徹, 金谷二郎, 角野佳史, 北川育秀, 小中弘之, 溝上 敦, 高 栄哲, 並木幹夫, 2) 高島三洋, 3) 岩本晃明

- 1) 金沢大学附属病院泌尿器科
- 2) 金沢社会保険病院泌尿器科
- 3) 国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター

2008.11.29-30 文京区 鉄門記念講堂(東京大学)
第8回日本Men's Health医学会

「EDに関するリスクファクターについての検討」

- 1) 杉本和宏, 泉 浩二, 成本一隆, 三輪聰太郎, 宮城 徹, 前田雄司, 金谷二郎, 角野佳史, 北川育秀, 小中弘之, 溝上 敦, 高 栄哲, 並木幹夫, 2) 小堀善友, 3) 高島三洋

- 1) 金沢大学医学部附属病院泌尿器科
- 2) 石川県立中央病院泌尿器科
- 3) 金沢社会保険病院泌尿器科

2008.9.5-6 秋田市 秋田県総合保険センター
日本性機能学会第19回学術総会

「LOH(late-onset hypogonadism)症候群は血糖コントロール不良の重要なリスクファクターである」

- 1) 杉本和宏, 重原一慶, 泉 浩二, 成本一隆, 角野佳史, 北川育秀, 小中弘之, 溝上 敦, 高 栄哲, 並木幹夫, 2) 高島三洋, 3) 岩本晃明

- 1) 金沢大学附属病院泌尿器科
- 2) 金沢社会保険病院泌尿器科
- 3) 国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター

2009.2.21 長野市 ホテルメトロポリタン長野
第19回日本性機能学会東部総会

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

