

**【研究発表】**

1. 論文発表  
該当なし
2. 学会発表  
該当なし

**【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

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

分担研究者 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あるいは器質障害である。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。今回は 3 年の研究期間の最終年にあたり、一部はまだ解析中であるが、LOH 症候群に対する ART の有用性を十分にサポートしうる結果が散見された。

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 年間で症例の組み入れ期間とし、最後半年はデータ解析に充填する。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，治療効果を評価した。

【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) を用いて評価した。

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した。

#### (倫理面への配慮)

LOH症候群に対する診断の必要性和ARTの有効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、2008 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 2008 年 12 月まで費やされた。

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。2010 年 4 月末日現在、エントリー数は、スクリーニング試験 1,680 例、本試験 335 例 (うち中止 69 例) となった。(表 1)

今年度も昨年度に引き続き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

2010年4月末日現在

施設	スクリーニング試験	本試験の該当者	スクリーニングからの割合(%)	本試験の参加者	本試験の該当者からの割合(%)
金沢大学附属病院	535	370	69.2	185	50.0
金沢大学関連病院	462	318	68.8	144	45.3
国際福祉大	521	359	68.9	2	0.56
千葉大学附属病院	18	8	44.4	3	37.5
京都府立大附属病院	23	18	78.3	0	0
大阪大学附属病院	9	4	44.4	0	0
大船中央病院	91	66	72.5	0	0
金沢医科大学	21	15	71.4	0	0
合計	1680	1158	68.9	335	28.9

(うち中止65例)

表1 各施設のエントリー状況

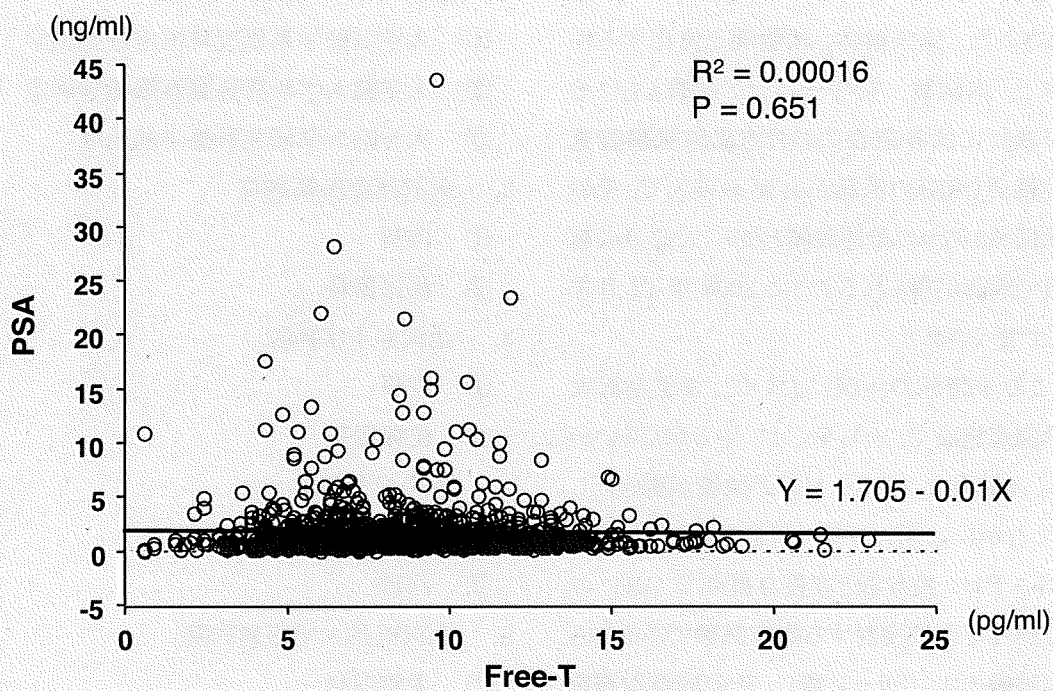


図1 Free-TとPSAの相関

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 $\alpha$ 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1,680症例の解析において、相関は認められなかった。(図1) 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。いずれにしろ、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可能性がある。

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た。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イ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た。

#### 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

並木幹夫, 高榮哲, 小中弘之, 杉本和宏, 重原一慶  
加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH症候群) 診療の手引  
泌尿器外科 23(1): 51-54, 2010

並木幹夫, 高榮哲, 小中弘之, 杉本和宏  
ホルモン補充療法の実際  
治療 91(9): 2206-2211, 2009

Namiki M, Akaza H, Shimazui T, Ito N, Iwamoto T, Baba K, Kumano H, Koh E, Tsujimura A, Matsumiya K, Horie S, Maruyama O, Marumo K, Yanase T,

Kumamoto Y; Working Committee on Clinical Practice Guidelines for Late-onset Hypogonadism; Japanese Urological Association/Japanese Society for Study of Aging Male.

Clinical practice manual for late-onset hypogonadism syndrome.  
Int J Urol. 15(5): 377-88, 2008

##### 2. 学会発表 (資料あり)

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-第一報-

小中弘之, 杉本和宏, 高 榮哲, 並木幹夫,  
金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学

今本 敬, 市川智彦, 千葉大学大学院医学  
研究院泌尿器科学

辻村 晃, 奥山明彦, 大阪大学大学院医学  
系研究科泌尿器科学

邵 仁哲, 三木恒治, 京都府立医科大学大  
学院医学研究科泌尿器外科学

岩本晃明, 国際医療福祉大学病院リプロダ  
クションセンター

松下知彦, 大船中央病院泌尿器科  
第 9 回日本メンズヘルス医学会 (大阪)  
2009 年 10 月 17 日

LOH 症候群における高分子量アディポネク  
チン測定の意義  
金沢大学大学院医学系研究科集学的治療



学(泌尿器科)

小中弘之, 重原一慶, 杉本和宏, 高 栄哲,  
並木幹夫

第 98 日本泌尿器科学会総会 (盛岡)  
2010.4.30

今後の発表予定

LOH症候群においてfree-Tは総アディポネ  
クチン・高分子量アディポネクチンに影響を  
与えているか?

石川県立中央病院 泌尿器科: 杉本和宏,  
中嶋一史, 中嶋孝夫, 島村正喜

金沢大学大学院 医学系研究科 医薬保険  
学域医学類・集学的治療学(泌尿器科): 飯  
島将司, 重原一慶, 小中弘之, 高栄哲, 並  
木幹夫

同 恒常性制御学(第一内科): 篁 俊成,  
安藤 仁

同 臓器機能制御学(第二内科): 武田仁勇,  
米田 隆, 八木邦公

金沢社会保険病院 泌尿器科: 高島三洋  
国際医療福祉大学病院 泌尿器科: 岩本晃  
明

日本アンドロロジー学会(東京)2010年7月

ED とアディポネクチンとの相関関係につい  
て; LOH(late-onset hypogonadism)症候群  
を対象とした研究

石川県立中央病院 泌尿器科: 杉本和宏,  
中嶋一史, 中嶋孝夫, 島村正喜

金沢大学大学院 医学系研究科 医薬保険  
学域医学類・集学的治療学(泌尿器科): 飯

島将司, 重原一慶, 小中弘之, 高栄哲, 並  
木幹夫

同 恒常性制御学(第一内科): 篁 俊成,  
安藤 仁

同 臓器機能制御学(第二内科): 武田仁勇,  
米田 隆, 八木邦公

金沢社会保険病院 泌尿器科: 高島三洋

国際医療福祉大学病院 泌尿器科: 岩本晃  
明

2010 性機能中部性機能学会(名古屋)2010  
年7月

Androgen Replacement Therapy Contributes  
to Improving Urinary Function in Patients  
with Hypogonadism and Benign Prostate  
Hypertrophy; A Randomized, Controlled  
Study.

Atsushi Mizokami, Kazuyoshi Shigehara,  
Kazuhiro Sugimoto, Yuji Maeda, Hiroyuki  
Konaka, Eitetsu Koh and Mikio Namiki

5th Japan-Asean Conference on Men's  
Health & Aging July 9-11, Kota Kinabalu,  
Borneo, Malaysia

Effects of Androgen Replacement Therapy  
on Erectile Function in Hypogonadal  
Patients with erectile dysfunction:  
Assessment of predictors for the Improving  
of Sexual Function

Kazuyoshi Shigehara, Eitetsu Koh, Kazuhiro  
Sugimoto, Yuji Maeda, Hiroyuki Konaka,  
Eitetsu Koh and Mikio Namiki

14th World Meeting of the International

Society for Sexual Medicine (ISSM)

September 26-30, Seoul, Korea

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

第9回日本メンズヘルス医学会(大阪) 2009年10月17日

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-第一報-

The first interim report of a clinical trial for the utility of the androgen replacement therapy (ART) in late-onset hypogonadism (LOH) syndrome

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学:小中弘之, 杉本和宏, 高 栄哲, 並木 幹夫

千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学:今本 敬, 市川智彦

大阪大学大学院医学系研究科泌尿器科学:辻村 晃, 奥山明彦

京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学:邵 仁哲, 三木恒治

国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター:岩本晃明

大船中央病院泌尿器科:松下知彦

人口の高齢化に伴い, 高齢男性の QOL 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. その結果としてアンチエイジング医療に対する社会的な関心が高まりつつあるが, ホルモン補充療法に対する取り組みに関しては従来から大きな性差が存在してきた. すなわち, 更年期女性に対するエストロゲン補充療法は広く普及してきた一方で, 中高年男性に対するアンドロゲン補充療法(ART)は未だ発展途上の状況にある. そこで今回我々は, 本邦における ART の普遍化を目的に, 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関する研究(厚生労働省科学研究費補助金)の一環として, 「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)と「LOH 症候群に ART の有用性に関する臨床試験」(本試験)を計画したので, その進捗状況につき報告する. 本試験は, スクリーニング試験でテストステロンの低下(血清Free-T 値 11.8 pg/ml 未満)が認められた 40 歳以上 90 歳未満の男性を対象とし, テストステロン投与群と非投与群(コントロール)の両群間における ART の有用性を評価する無作為化比較試験(RCT)である. 薬剤は, エナント酸テストステロンのデポー剤を使用し, 1回 250mg 筋注を 4 週毎に計 12 回投与する. プライマリーエンドポイントは, ART 前後における LOH 症候群に伴う諸症状の主

観的な改善度とし、健康関連 QOL 質問紙等を用いて評価する。2009 年 4 月現在において、スクリーニング試験 1512 症例、本試験 297 症例の登録があり、順次データの解析を進めている状況にある。今回の RCT によって ART の有用性が確立されれば、今後 ART は加速度的に普及するとともに、アンチエイジング医療の切り札として、高齢男性の QOL 向上と健康寿命の延伸に寄与し、来るべく超高齢社会に対して大きな福音を齎すことが期待される。



第 98 日本泌尿器科学会総会（盛岡）2010 年 4 月 30 日

LOH 症候群における高分子量アディポネクチン測定の意義

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学(泌尿器科)

小中弘之, 重原一慶, 杉本和宏, 高 栄哲, 並木幹夫

LOH 症候群の本質は, 加齢に伴うテストステロンの相対的低下に起因する症候である. テストステロン低下に伴う耐糖能異常, 脂質代謝異常が, メタボリックシンドロームとの関連で注目される一方で, 脂肪細胞より分泌されるアディポネクチンも, 肥満および糖尿病, さらにはメタボリックシンドロームに関与することが示唆されている. 従って, LOH 症候群とアディポネクチンとの間に何らかの関連が予想されるが, これまで総テストステロンと総アディポネクチンに関する報告は散見されるもののその関連性については議論が多い. また, 最近では総アディポネクチンの分画の1つで, 最も高い生理活性を有する高分子量アディポネクチンの重要性が認識されており, 総アディポネクチンのみで議論するのはいささか問題が残る. そこで, 今回我々は LOH 症候群における高分子量アディポネクチン測定の意義を考察するため, 金沢大学附属病院およびその関連病院で LOH 症候群と診断された 65 症例に対し, 多量体アディポネクチンを分別測定し, 高分子量および総アディポネクチンと, 遊離型テストステロン, BMI, 空腹時血糖, HbA1c との相関を中心に検討した. さらに, 現在進行中の LOH 症候群に対するアンドロゲン補充療法中の症例については, テストステロン投与によるアディポネクチンの動向についても併せて報告する予定である.

日本アンドロロジー学会(東京)2010年7月

LOH症候群においてfree-Tは総アディポネクチン・高分子量アディポネクチンに影響を与えているか?

石川県立中央病院 泌尿器科:杉本和宏(スギモトカズヒロ)、中嶋一史、中嶋孝夫、島村正喜

金沢大学大学院 医学系研究科 医薬保険学域医学類・集学的治療学(泌尿器科):飯島将司、重原一慶、小中弘之、高栄哲、並木幹夫

同 恒常性制御学(第一内科):篁 俊成、安藤 仁

同 臓器機能制御学(第二内科):武田仁勇、米田 隆、八木邦公

金沢社会保険病院 泌尿器科:高島三洋

国際医療福祉大学病院 泌尿器科:岩本晃明

#### 【目的】

アディポネクチン(Ad)は善玉・長寿ホルモンとされるが、テストステロン(T)との関係において一定した見解が得られていない。Adはメタボリックシンドローム(MS)のリスク因子に加え、腎機能・貧血の状態などからも影響を受けることが報告されてきているが、これらの影響が加味されず、研究ごとに患者背景・解析モデルに組み込まれた評価項目などが異なっている。特に、LOH症候群ではしばしばMSのリスク因子を合併しており、Adとの関係を厳密に評価するためには、複数の因子を含めて包括的に議論する必要がある。我々は、LOH患者における総Ad・高分子量Adに対し、free-T(FT)が独立して影響を与えているかどうかを評価するために、種々の因子を含めて総合的な検討を行った。

#### 【対象・方法】

厚生労働科学研究「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」への参加に同意が得られ、LOH症候群診断基準(境界域を含む;FT 11.8 pg/ml未満)を満たす274例を解析した。①年齢 ②FT ③ウエスト ④eGFR(CKD診療ガイドラインより) ⑤Hbの平均±標準偏差は①65.2±8.24歳 ②7.46±2.05 pg/ml ③86.7±9.10 cm ④72.6±13.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ⑤14.4±1.33 g/dlであった。MSの診断基準に基づきTG、HDL-chol、収縮・拡張期血圧、空腹時血糖値と投薬状況から血清脂質異常(DL)・血圧高値(HT)・高血糖(HG)のリスク因子を判定した。

#### 【結果】

総 Ad との相関関係は、①年齢で正の相関(rs/p 値=0.233/<0.001)にあり、②FT (-0.193/0.001) ③ウエスト (-0.269/<0.001) ④ eGFR (-0.169/0.005) ⑤ Hb (-0.307/<0.001)では負の相関にあった。高分子量 Ad についても同様に、①年齢で正の相関 (0.199/<0.001) にあり、② FT (-0.193/0.001) ③ ウエスト (-0.270/<0.001) ④ eGFR (-0.130/0.032) ⑤ Hb (-0.267/<0.001)では負の相関にあった。次に、目的変数 Ad に対し、①年齢 ②free-T ③ウエスト ④eGFR ⑤Hb に加え、DL・HT・HG による Ad への影響を補正するためにこれらリスク因子の有無をダミー変数として説明変数に導入し、重回帰分析を行った。総 Ad に関して、FT ( $\beta$  /t/P 値=-0.196/-2.93/0.004)・ウエスト (-0.234/-3.31/0.001)・Hb (-0.173/-2.49/0.013)が独立した説明変数であった。高分子量 Ad に関しては、FT(-0.207/-3.01/0.003)・ウエスト(-0.249/-3.43/<0.001)が独立した説明変数であった。いずれの回帰式の決定係数  $R^2$ とも既知の報告より高値を示し有用な回帰式であると言える(総 Ad: $R^2=0.399$ 、高分子量 Ad: $R^2=0.388$ )。

#### 【考察・結論】

総 Ad に影響を与える独立因子は FT、ウエスト、Hb でいずれも負の相関関係にあり、その影響力は標準偏回帰係数  $\beta$  値から推定すればウエスト>FT>Hb の順であった。さらに、インスリン抵抗性や MS の病態をより鋭敏に反映するとされる高分子量 Ad については FT、ウエストだけが独立因子であり、負の相関関係にあることが明らかにされた。今後は、LOH 症候群・2 型糖尿病への有効性が報告されてきている T 補充療法が総 Ad・高分子量 Ad に与える影響について、大規模かつ長期的な臨床試験が必要と考えられる。

中部性機能学会(名古屋)2010年7月

EDとアディポネクチンとの相関関係について;LOH(late-onset hypogonadism)症候群を対象とした研究

石川県立中央病院 泌尿器科:杉本和宏(スギモトカズヒロ)、中嶋一史、中嶋孝夫、島村正喜

金沢大学大学院 医学系研究科 医薬保険学域医学類・集学的治療学(泌尿器科):飯島将司、重原一慶、小中弘之、高栄哲、並木幹夫

同 恒常性制御学(第一内科):篁 俊成、安藤 仁

同 臓器機能制御学(第二内科):武田仁勇、米田 隆、八木邦公

金沢社会保険病院 泌尿器科:高島三洋

国際医療福祉大学病院 泌尿器科:岩本晃明

アディポネクチン(Ad)はインスリン抵抗性の改善、動脈硬化抑制などを持ち、メタボリックシンドロームの key molecule として近年注目されている。しかし、不明確ではあるがテストステロンとは逆相関するという報告も散見される。我々は、このAdとEDとの間に直接的な相関関係があるか否かについてLOH症候群を対象に検討を行った。下記臨床試験への参加に同意し、ボーダーラインを含む基準(free-T 11.8 pg/ml未満)を満たした230例の中で、糖尿病が否定されている85症例を対象とした(糖尿病によるAd低下、EDへの影響を除外するため)。EDの評価はAMS性機能因子にて行った。総Ad、高分子量Adに関しEDとの直接的な相関関係をみたが、有意な相関関係は認められなかった。\*平成19、20、21年度厚生労働科学研究「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」の補助を得て実施した。



**5th Japan-Asean Conference on Mens Health & Aging  
July 9-11, Kota Kinabalu, Borneo, Malaysia**

Androgen Replacement Therapy Contributes to Improving Urinary Function in Patients with Hypogonadism and Benign Prostate Hypertrophy; A Randomized, Controlled Study.

Atsushi Mizokami, Kazuyoshi Shigehara, Kazuhiro Sugimoto, Yuji Maeda, Hiroyuki Konaka, Eitetsu Koh and Mikio Namiki

**Abstract**

**Purpose:** We performed a randomized, controlled study regarding the effects of ART on urinary function for hypogonadal men with benign prostate hypertrophy (BPH).

**Methods:** Fifty-two patients with hypogonadism (free testosterone  $\leq 11.8$  pg/ml) and BPH were randomly assigned to receive testosterone administration (ART group) of intramuscular injection of 250-mg testosterone enanthate per four weeks and not to receive one. We compared IPSS score, uroflowmetry (UFM) data, post-voided residual volume (PVR), muscle volume and grasping power at baseline and 12-months after the treatment.

**Results:** Forty-six patients (ART group, 23 cases and controls, 23 cases) could enroll in analysis. At the 12-month visit compared with baseline, IPSS showed a significant decrease from  $15.5 \pm 1.9$  to  $12.9 \pm 1.8$  ( $p < 0.05$ ) with ART group, and a slight increase from  $14.7 \pm 2.6$  to  $13.4 \pm 2.4$  with control group ( $P = 0.179$ ). ART group reported a significant improvement in maximum flow rate (MFR) (from  $12.9 \pm 1.3$  to  $16.4 \pm 2.3$  ml/sec,  $P < 0.05$ ) and a significant increase in voided volume (VV) (from  $225 \pm 25$  to  $286 \pm 33$  ml/sec,  $P < 0.05$ ) at the end of ART, whereas not significant changes in MFR and VV in the control a slight improvement in MFR. PVR was not shown significant changes in both groups. In addition, we demonstrated that ART group had a significant greater mean muscle volume and an increase of grasping power at the end of trial ( $P < 0.05$ ), whereas control group had a not significant change.

**Conclusion:** Androgen replacement improved urinary function in hypogonadal men with mild BPH, in addition to increases of muscle mass volume and strength.

**14th World Meeting of the International Society for Sexual Medicine (ISSM)  
September 26-30, Seoul, Korea**

Effects of Androgen Replacement Therapy on Erectile Function in Hypogonadal Patients with erectile dysfunction: Assessment of predictors for the Improving of Sexual Function

Kazuyoshi Shigehara, Eitetsu Koh, Kazuhiro Sugimoto, Yuji Maeda, Hiroyuki Konaka, Eitetsu Koh and Mikio Namiki

**Objectives;** To investigate the predictors for improving their sexual function, we evaluated hypogonadal patients with erectile dysfunction (ED) who performed androgen replacement therapy (ART).

**Material and Methods;** Fifty-seven hypogonadal patients with ED received ART for 12 months. Hypogonadism is diagnosed by less than 11.8 pg/ml of free testosterone (FT) according to Japanese guideline for treatment of late onset hypogonadism. Sexual function is assessed by self-reporting questionnaire using the international index of erectile function 5 (IIEF5). ART was performed by injecting testosterone 250 mg every four week. Patients were divided into two groups based on improved and non-improved their sexual function after performing ART. Parameters are the following: age, body mass index, waist size, IIEF5 score, hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus as patients' background, and FT, adiponectin, HbA1c, total cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol as laboratory data.

**Results;** The mean age was  $67.5 \pm 7.1$  years, and FT value of the patients was  $7.79 \pm 2.1$  pg/ml. There was no difference between before and after ART in IIEF5 scores ( $13.9 \pm 4.3$  versus  $13.6 \pm 4.4$ ;  $p=0.68$ ). However, the IIEF5 score of 26% (15/57) patients increased (=improved group). When we compared the parameters between improved (n=15) and non-improved (n=42) groups before ART, the improved group had a significant higher IIEF5 score than non-improved group ( $12.7 \pm 4.7$  versus  $9.85 \pm 5.7$ ;  $p=0.048$ ). Moreover, the value of adiponectin in improved group was significantly lower than that in non-improved group ( $3.93 \pm 1.65$  versus  $7.32 \pm 5.59$ ;  $p=0.02$ ). On the other hand, the value adiponectin significantly showed no difference between before and after ART in both the improved group (from  $3.93 \pm 1.65$  to  $4.14 \pm 1.69$ ;  $p=0.09$ ) and the non-improved group (from  $7.32 \pm 5.59$  to  $6.27 \pm 3.83$ ;  $p=0.489$ ). It appears that there has been a tendency to increase adiponectin value the improved group. The other parameters showed no significant difference.

**Conclusions;** It is worth performing ART that when hypogonadal patients with ED have higher IIEF5 score and lower adiponectin value.

LOH 症候群におけるアンドロゲン補充療法の臨床試験  
—中間での統計解析結果—

分担研究者 折笠 秀樹 富山大学大学院 バイオ統計学・臨床疫学教授  
協力研究者 熊谷 直子 富山大学大学院 バイオ統計学・臨床疫学技能補佐員  
(現 高知大学医学部附属病院・臨床試験センター・特任助教)

研究要旨

LOH 症候群におけるアンドロゲン補充療法の臨床的有用性を検証するために、即時型と遅延型という 2 群のランダム化比較試験を行った。本試験はまだ進行中であるが、中途における 129 症例という段階で中間解析を実施した。この中間解析は途中で中止を求めるものではないため、多重性などの統計学的な問題点は有さないと判断して実施した。アンドロゲン補充療法による筋力向上及び糖尿病の改善という効果が示唆されたが、脂質や QOL といった面への有用性は Inconclusive であった。

A. 研究目的

本研究は LOH 症候群を対象として、アンドロゲン補充療法(ART)の有用性を検討するためのランダム化非盲検化の平行比較臨床試験である。平成 22 年 1 月時点で収集された 129 例のデータに基づき、中間における暫定的意味づけでの中間解析を実施することにした。

B. 研究方法

本試験は即時型と遅延型の 2 群へランダムに振り分けたランダム化比較試験である。本試験の中間解析の解析計画は以下に示すとおりである。

第一はベースライン時における背景因子の群間比較である。年齢、Free-テストステロン、PSA、体重、BMI、ウェスト、血糖値、HbA1c、

収縮期血圧、拡張期血圧、SF-36(包括的 QOL)の 8 領域、AMS(前立腺肥大の QOL)の 3 領域、国際前立腺スコア、国際勃起機能スコア、筋力(全身・腕・脚)、握力(右・左)、骨塩量である。これらの項目について両群で比較する。

第二に、ベースラインより 16 週、28 週、52 週にかけての検査値の推移を解析する。これも両群に分けて解析する。PSA、HbA1c、筋力、握力、BMI、骨塩量について解析する。ベースラインからの変化量に関して、Wilcoxon 順位和検定で両群間の差を検討する。症例数・分布の関係から、Wilcoxon 順位和検定を用いる。

第三に、SF-36、AMS、IPSS などの QOL 得点について、ベースラインから 52 週へかけての変化量に関して 2 群比較を行う。これも症例

数・分布の関係から、Wilcoxon 順位和検定を用いる。

最後に、Free テストステロン値により完全型と境界型に分けた層別解析も実施する。

### C. 研究結果

平成 22 年 1 月の時点で合計 130 例の患者データが収集されたが、PSA と Free テストステロンが異常な値を取っていた 1 例を除外し、129 例で解析を行うこととした。これらはランダムに 2 群へ割り付けられた(即時型へは 67 例、遅延型へは 62 例)。

表 1. 本試験の中間解析での患者背景

	即時型群	遅延型群
登録人数	67 例	62 例
F テストステロン		
完全型	43 (64%)	43(69%)
境界型	23 (34%)	17 (27%)
不明	1 (2%)	2 (4%)
年齢	67±8 歳 (42 - 80)	69±9 歳 (47 - 84)
Free-T	7.4±2.1 (3.3 - 11.7)	7.3±2.0 (3.0 - 11.6)
PSA	0.85±0.47 (0.12 - 1.92)	0.90±0.53 (0.17 - 1.99)
体重	65±11 kg (46 - 106)	65±10 kg (49 - 94)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2±3.3 (17.6 - 35.1)	23.7±3.2 (16.5 - 33.6)
血糖値 (mg/dL)	150±49 (84 - 259)	139±57 (67 - 347)
HbA1c (%)	6.5±1.1 (5.0 - 9.5)	6.2±1.0 (5.0 - 9.4)

表 1 に示したように、完全型が 3 分の 2、境界型が 3 分の 1 を占めた。血糖値及び HbA1c

については、患者ごとに大きく変動していた。

図 1 には筋力、PSA、HbA1c に限って、0 週から 52 週にかけての平均値の推移を群別に示した。ベースライン値が 2 群で多少差がみられた。ベースラインの違いを考慮すると、アンドロゲン補助療法による効果はそれほど明確には出ていなかった。しかしながら、26 週時の筋力(脚)向上に関して、ART 療法は統計学的に有意に優れていた(P=0.016)。

図 1. 筋力等の平均推移の群間比較

