

200921003B

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19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 並木 幹夫

平成22(2010)年 4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

並木 幹夫

1

(資料) 副研究のまとめ

19

(資料) 実施計画書と患者説明書

36

(資料) 統計解析結果

115

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

152

III. 研究成果の刊行物・別刷

153

厚生労働科学研究費補助金(長寿研究事業)

総合 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

主任研究者 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)によって検証した。3年間の研究期間の終了にあたり、一部はまだ解析中であるが、1) LOH症候群に対するARTの有用性に関する臨床研究(主研究)、2) LOH症候群に対するバイオ診断チップの開発(副研究)、3) 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(副研究)の進捗状況は劇的に改善した。さらに、最終年度には統計解析の専門家を分担研究者として迎え、本研究の目玉である主研究(RCT)の解析が加速度的に進み、中間解析ではあるが興味深い結果が創出された。本研究によってEBMに基づいた最適な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た。

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。

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採択した。(図1) 次にそれを世に普及させるべく、「LOH 症候群診療の手引き」を作成し、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と 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追加することによって、本研究課題に拡張性と発展性が付加された。以上を踏襲した本研究の全体構想を示す。(図2)

B. 研究方法

主研究:多施設共同臨床試験(RCT)

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. 高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)の有効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。

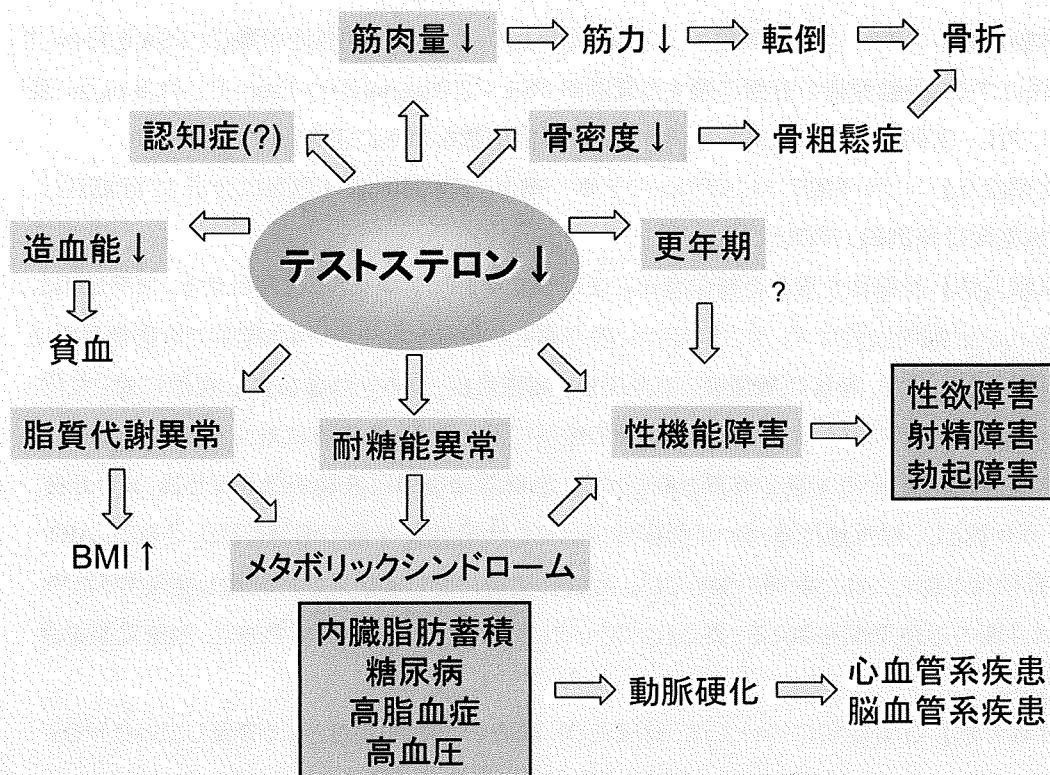


図1 LOH 症候群の病態

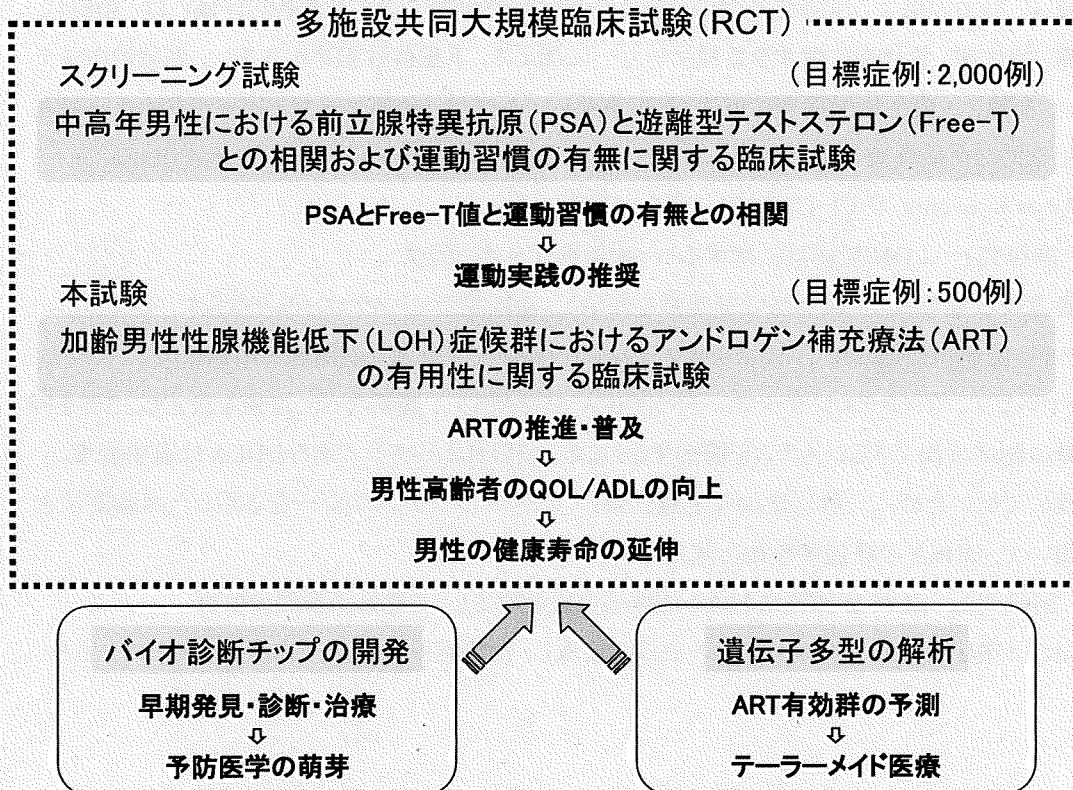


図2 本研究の全体構想

【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、治療期間は原則約1年間とした。

【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、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)を用いて評価した。

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た。

副研究2: LOH症候群における治療感受性を規定す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した。また、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、今年度はサイトカイン関連として IL-6, TNF- α も追加して、さらなる解析を加えた。

(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の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、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同年 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、いち早く同年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。平成22年4月末日現在のエントリー数は、スクリーニング試験約1,680例、本試験335例(うち中止69例)となった。(表1) 遺伝子多型の解析は、倫理委員会の承認が律速段階となって約3ヵ月の執行遅延が認められた。バイオ診断チップの開発はほぼ計画通りとであった。2つの副研究の詳細に関しては、別項を参照して頂きたい。

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、性功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。その抄録内容を要約し、以下に示す。

- 血清PSA値とFree-T値の間に明らかな相関は認められなかった。(図3)
- Free-T値は、PSA、IIEF5スコア、IPSSスコアのいずれとも相関が認められなかった。
- Free-T値は、メタボリックシンドローム(MS)群で正常群よりやや低い傾向を示したが、有意差は認められなかった。
- Free-T値は、血糖値と有意な負の相関を示し、血糖コントロール不良群の有意なリスク因子であった。
- EDとLUTSに関しては、Free-T値、あるいはMSの有無とに明かな相関は認められなかった。
- EDのリスク因子は、加齢、高血糖、運動の有無、LUTSのリスク因子は、加齢、高血圧であった。

また、本試験のLOH症候群におけるARTの有用性に関する臨床試験については、あくまでも中間報告であるが、折笠らの解析によると、ARTによる筋力の向上及び糖尿病の改善の可能性が示唆された。(別稿を参照して頂きたい。)それとは別に、アディポネクチン(Ad)を中心に解析した結果について、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。その抄録内容を要約し、以下に示す。

- EDを自覚したLOH症候群患者において、ARTによる性功能の改善が認められた。特に、ART前のIIEF5が高く、Ad値が低い患者において、ARTによる性功能の改善が顕著であった。
- 総Adに影響を与える独立因子はFree-T、ウエスト、Hbでいずれも負の相関関係にあり、

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

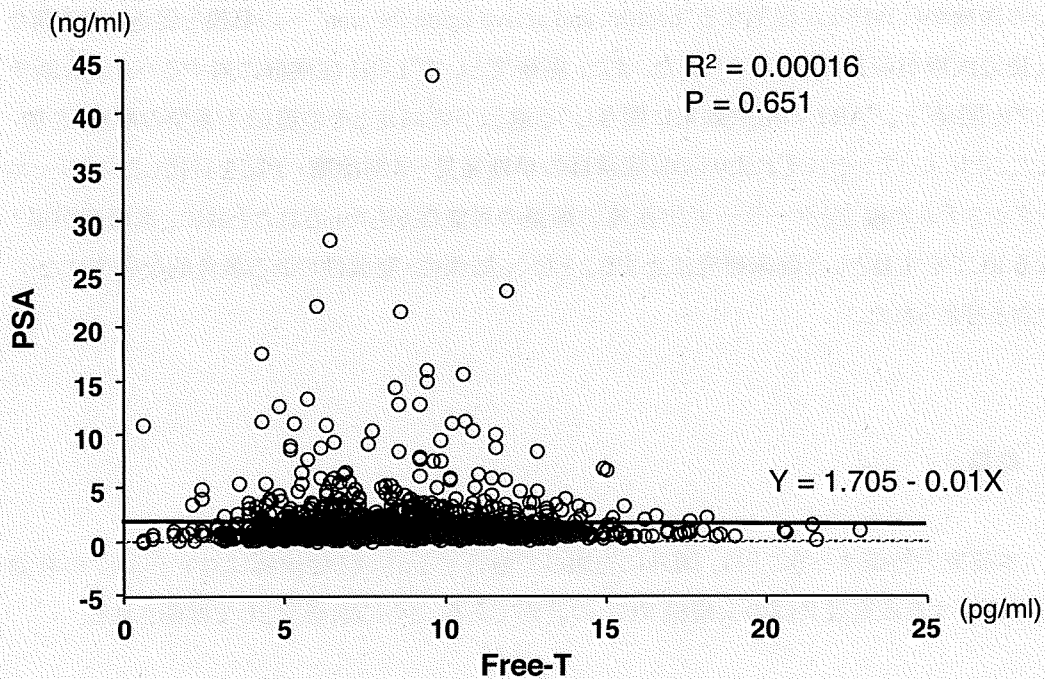


図3 Free-TとPSAの相関

その影響力はウエスト>Free-T>Hbの順であった。さらに、高分子量AdについてはFree-T, ウエストだけが独立因子で負の相関関係にあった。

- 総Ad, 高分子量Adの血中レベルに有意な影響を与える因子は, Free-T, TG, HDL-Cholであり, さらに総Adに関しては年齢も有意な因子であった。また, LOH症候群に対するARTの前後において, 血中総Adおよび高分子量Ad濃度の明らかな変化は認められなかった。
- EDを自覚し, 糖尿病が否定されたLOH症候群患者においては, 総Adあるいは高分子量AdにEDとの間に何らかの直接的な相関関係が認められたが, 有意差はなかった。

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, 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で, 低テストステロン値を呈した症例も積極的にRCTに組み入れ, それらの各疾患に対する標準治療に加えてARTを併用することの臨床効果も検討した。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直結することが予想された。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”への転換を促進させる新たな長寿医療が萌芽すると考えられた。また, 副研究として”LOH症候群に対するバイオ診断チップの開発”と, ”ARTの治療効果に関与する遺伝子の同定とその遺伝子多型の解析”を加えたことによって, それぞれより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テーラーメイド医療の構築の可能性がもたらされたと共に, 本研究が単なるRCTを主体とした臨床研究に止まることなく, 拡張性・発展性のある多角的な研究になりえたと考えられた。

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。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十分に発揮された。今年度で本研究は形式的には終了となるが, 今後は自主研究として継続的に本研究を進め, さらなるエビデンスの確立を目指し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

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

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

Iwamoto T, Yanase T, Horie H, Namiki M, Okuyama A.

Late-onset hypogonadism (LOH) and androgens: validity of the measurement of free testosterone levels in the diagnostic criteria in Japan.

Int J Urol. 16(2): 168-74, 2009

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) 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 大津

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

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) 金沢大学医学部附属病院泌尿器科
- 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 東京

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 秋田

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

第19回日本性機能学会東部総会

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 栄哲, 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
2010年 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

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、ウエスト、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

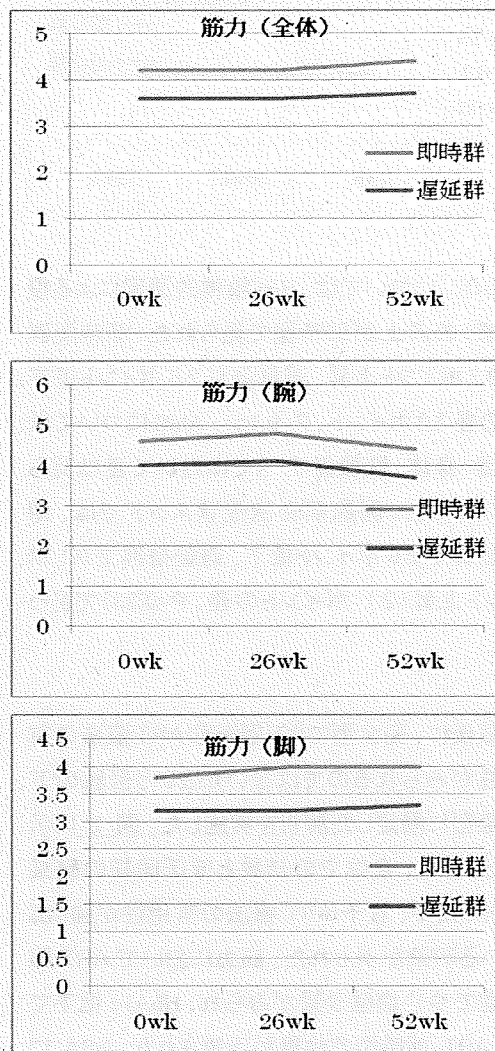
| | 即時型群 | 遅延型群 |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 登録人数 | 67 例 | 62 例 |
| F テストステロン | | |
| 完全型 | 43 (64%) | 43(69%) |
| 境界型 | 23 (34%) | 17 (27%) |
| 不明 | 1 (2%) | 2 (4%) |
| 年齢 | 67±8 歳 (42 - 80) | 69±9 歳 (47 - 84) |
| Free-T | 7.4±2.1 (3.3 - 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 ²) | 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) |

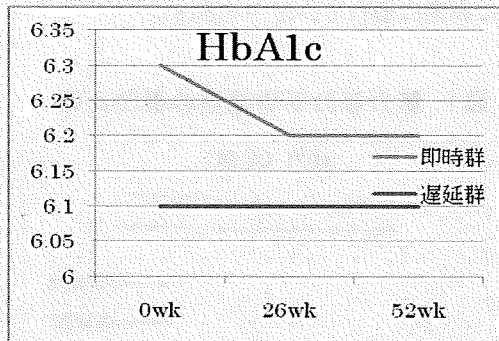
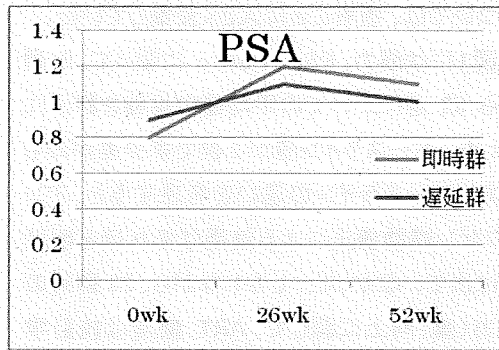
表 1 に示したように、完全型が 3 分の 2、境界型が 3 分の 1 を占めた。血糖値及び HbA1c

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

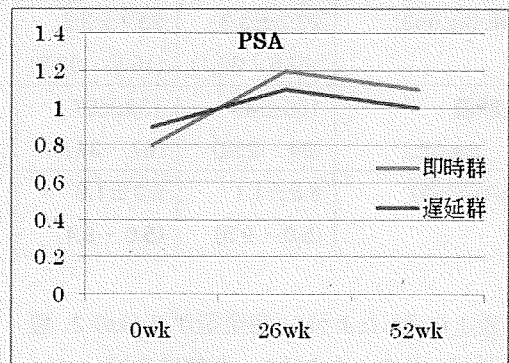
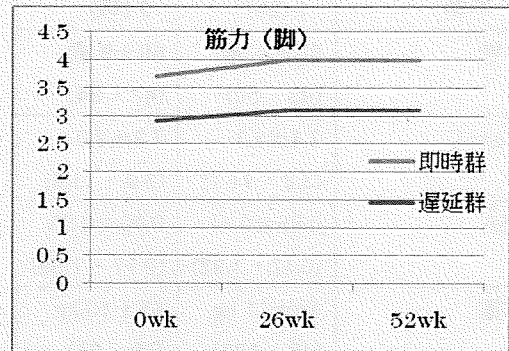
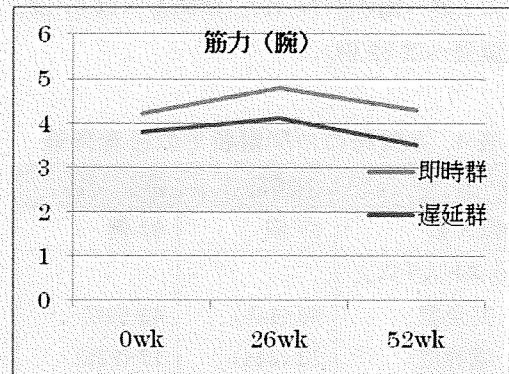
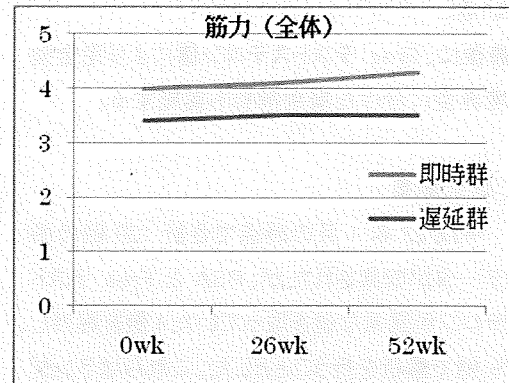


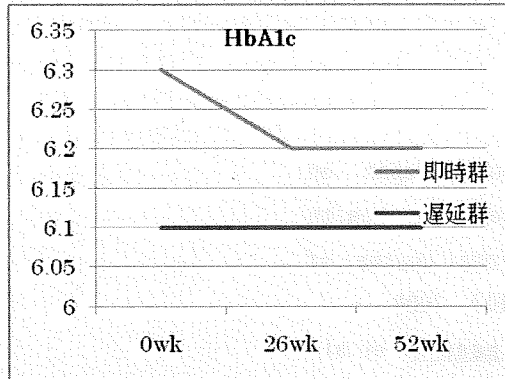


OOL については、RE(精神的原因による役割感)の向上が即時型で見られた(即時型群で3.7ポイント上昇、遅延型群2.6ポイント低下、その差6.3ポイント、 $P=0.15$)。AMSについては、心理・身体・性機能すべてにおいて差は見られなかった。国際前立腺症状スコアでは、即時型群で2.0ポイント低下、遅延型群で0.1ポイント上昇(2.1ポイントの差、 $P=0.33$)であった。

最後に、完全型でより顕著なART療法の有用性がみられるのではないかと仮説の下、完全型に限定した解析を実施した。図2に示したように、全体での結果とほぼ同様の結果であったが、若干ART療法の有用性が強く出ている印象が得られた。筋力においてART即時型でやや増強効果がみられ、HbA1c低下でも、ART即時型で効果が示唆された。PSAについては何とも言えなかった。

図2. 完全型に限定したときの群間比較





D. 考察

現段階では 129 症例での解析のため、それほど強固な結論は得られなかった。しかしながら、従来から予想された ART 療法による筋力の向上、糖尿病の改善については、有用性を示唆する傾向が示された。体重・BMI、PSA、そして QOL への影響は現段階では何とも言えない状況であった。

われわれの仮説を立証するためには、現段階では少し検出力不足は否めない。200 症例を当面目標として、統計学的検出力を確保することが肝要であると思われた。

なお、現段階は途中のため、あまり群に分けた統計解析は行うべきではないと考えたが、探索的意味と行政的な要請により実施したものである。この中間解析は途中での中止を求めるためのものではなかった。したがって、このために結果にバイアスを及ぼす危険性はないものと考えられる。

E. 結論

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。全体で 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まだ何とも言えない状況であった。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

(本研究に直接関係した研究発表はなかったので、それ以外のもを含めた。)

1. 論文発表

- Hatta M, Joho S, Inoue H, **Origasa H**. Health-related quality of life questionnaire in symptomatic patients with heart failure: validity and reliability of a Japanese version of the MRF28. *Journal of Cardiology*, 53: 117-126, 2009.
- Shinohara Y, Nagayama M, **Origasa H**. External review of the Japanese guidelines for the management of stroke 2004. *Stroke*, 40: 1439-1443, 2009.
- Oikawa S, Yokoyama M, **Origasa H**, et al. Suppressive effect of EPA on the incidence of coronary events in hypercholesterolemia with impaired glucose metabolism: sub-analysis of JELIS. *Atherosclerosis*, 206: 535-539, 2009.
- Inoue H, Fujiki A, **Origasa H**, et al. Prevalence of atrial fibrillation in

- the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *International Journal of Cardiology*, 137: 102-107, 2009.
5. Kaku K, Tanaka S, Origasa H, et al. Addition of mitiglinide to pioglitazone monotherapy improves overall glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized double blind trial. *Endocrine Journal*, 56(5): 657-664, 2009.
6. 折笠秀樹、熊谷直子、角重喜.
迅速承認へ向けての代替エンドポイント
の利用法及び妥当性検証について.
薬理と治療, 37(8): 633-639, 2009.
7. 折笠秀樹、角重喜、熊谷直子
臨床研究論文を読むためのポイント. *ホ
ルモンと臨床*, 57(6): 497-504, 2009.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無し。