

【8】

氏 名	井 上 泰 之 <small>いの うえ やす ゆき</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第746号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端外科学)
学位論文題目	Efficacy of testosterone treatment in hemodialysis patients as assessed by Aging Males' Symptoms Scores : A Pilot Study (透析中の加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 患者に対するテストステロン補充療法の効果)
論文審査委員	(主査) 教授 釜 井 隆 男 (副査) 教授 麻 生 好 正 教授 奥 田 泰 久

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

加齢によるアンドロゲン低下に起因する臓器機能低下は、加齢男性性腺機能低下症候群 (late-onset hypogonadism syndrome : LOH症候群) として定義されている。LOH症候群の症状は多岐に渡り、LOH症候群の背景に存在する疾患として、メタボリックシンドローム、動脈硬化症、糖尿病、高血圧、高脂血症などを考慮しなければならない。腎不全患者や透析治療中の男性において、LOH症候群を呈する患者は多い。しかし、これまでLOH症候群を呈する透析患者を対象にしてテストステロン補充療法の効果を検討した報告はほとんどない。

【目 的】

本研究では、透析患者におけるLOH症候群のスクリーニングを行い、LOH症候群に対するテストステロン補充療法の有効性について検討した。

【対象と方法】

本研究は帝京大学倫理委員会の承認を得て行った。(承認番号：13-149)。維持透析を受けている男性患者73名のなかで、LOH症候群と診断され、本試験に同意が得られた患者24名を対象とし、無作為割り付けプラセボ対象試験を実施した。プラセボとしては生食を用い、テストステロンエナント酸エステルとして1回250mgを2週間ごとに透析前に筋肉注射した。1次評価項目としてテストステロン補充療法による自覚症状の変化をaging male symptom (AMS) スコア (開始前、3か月、6か月後) によって評価した。AMSスコアは、精神・心理、身体、性機能についての17項目についての自己評

価型の症状スコアである。本研究では、AMSスコア27点以上の患者を対象とし、テストステロン補充療法後のテストステロン値、遊離テストステロン値、Hb等の変化、安全性等について検討した。

【結 果】

テストステロン補充療法により血中テストステロン、遊離テストステロン濃度は開始前と比較し、3か月後、6か月後ともに統計学的有意に改善した ($p<0.001$)。プラセボコントロールと比較しても改善していた。AMSスコアは診断のみならずテストステロン補充療法の治療効果を見るサロゲートマーカーとしても用いられる。本研究において、AMSスコアは全体として改善し ($p=0.049$)、ドメイン別の評価では、身体症状のみの改善をみた ($p=0.028$)。Hbに有意な改善を認めなかった。

【考 察】

LOH症候群では、認知機能、筋力、骨密度、性機能、代謝などADLやQOLに関わる多くの生体機能の低下が生じうる。本研究においてAMSスコアの中で身体因子に統計学的有意差があった。テストステロンは筋合成に関与しており、テストステロン補充によるADLの改善、骨塩量の増加が期待できる。また、サンプル数やフォローアップ期間が長期になれば貧血の改善、精神症状や認知機能の改善なども期待できると考えられた。

【結 論】

テストステロン補充療法は維持透析患者の身体症状の改善に有効であった。透析患者におけるLOH症候群の割合は高く、血管病変、活動性の低下、高血圧、糖尿病などの基礎疾患がテストステロン値の減少に関与しており、LOH症候群を有する維持透析患者においてテストステロン補充療法が有用な治療選択肢となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

背景と目的

透析治療中の男性において、加齢男性性腺機能低下症候群（以下LOH症候群）を呈する患者は多い。しかし、これまで透析患者を対象にしたテストステロン補充療法（以下TRT）の効果を検討した報告は少ない。本研究では、透析患者のLOH症候群のスクリーニングを行い、LOH症候群に対するTRTの有効性について検討した。

対象と方法

本研究は帝京大学倫理委員会の承認を得て行った。（承認番号：13-149）。維持透析を受けている男性患者73名を対象とし、LOH症候群と診断され、本試験の同意を得た患者24名に無作為割り付けプラセボ対象試験を実施した。プラセボとして生食を用い、テストステロンエナント酸エステルとして1回250mgを2週間毎に筋肉注射した。Primary endpointとしてTRTによる自覚症状の変化をAMSスコア（開始前、3か月、6か月後）で評価した。また、TRT後のテストステロン値、Hb等の変化、安全性等について検討した。

結果

プラセボ13名の平均年齢は69歳、TRT群11名は60歳であった。開始前の年齢、テストステロン値、BMI、AMS等に統計学的有意差は認められなかった。プラセボと比較し、TRT群は血中テストステロン、遊離テストステロン値が上昇していた。また、TRTにより血中テストステロン、遊離テストステロン濃度は開始前と比較し、3か月後、6か月後ともに統計学的有意に上昇した ($p<0.001$)。AMSスコアは全体として改善し ($p=0.049$)、ドメイン別の評価では、身体症状の改善のみであった ($p=0.028$)。

考察と結論

LOH症候群では、認知機能、筋力、骨密度、性機能、代謝などADLやQOLに関わる多くの生体機能の低下が生じうる。本研究においてAMSスコアの中で身体因子に統計学的有意差があった。テストステロンは筋合成に関与しており、TRTによるADLの改善、骨塩量の増加が期待できる。透析患者におけるLOH症候群の割合は高く、血管病変、活動性の低下、高血圧、糖尿病などの基礎疾患がテストステロン値の減少に関与しており、LOH症候群を有する維持透析患者においてTRTが有用な治療選択肢となる可能性が示唆された。

【研究方法の妥当性】

維持透析患者の遊離テストステロンが低いことに着目し、TRTによる効果をAMSスコアという客観的指標を用いて評価している。TRTの具体的な効果をAMSスコアのドメイン別評価で検証している。また、Hbの変化で維持透析患者のTRTと貧血との関連性の評価も試みている。本研究は倫理委員会の承認を得た上で、十分なインフォームドコンセントを実施し研究を行っており、また、後方視的な非侵襲性の研究であり、倫理的にも問題はない。なお、データは適切に統計解析されている。以上より、本研究方法は、質の高い後方視的研究であり、妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

本研究ではLOH症候群を合併した維持透析患者に対し、TRTがAMSスコアおよび身体的因子の改善した点で、臨床的価値を有する。また、今後のTRTの効果に関する大規模研究の必要性も示唆している。以上の点で本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文ではTRT群とプラセボ群とを項目ごとに経時的に比較し、AMSスコアにおけるドメイン別評価では身体因子が改善された。よって、TRTがADLの改善や骨塩量増加に有効であることを示唆した。この結論は、理論的に矛盾するものではなく、泌尿器科学、内分泌学、アンドロロジーなど関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

低テストステロン血症と透析患者の関連について、腎機能障害、感染や死亡リスクなどの報告はあるが、TRTの効果を検討した報告はほとんどない。

本研究は、維持透析患者におけるTRTの効果について無作為割り付けプラセボ対象試験を実施し、AMSスコアの身体的因子の改善という結果を示した。この点で本研究は臨床的に大変意義深い

と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、泌尿器科学、内分泌学、アンドロロジーの理論を学び、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

American Journal of Men's Health

(12 : 1541-1547, 2018)