

LOH 症候群患者に対するアンドロゲン補充療法が QOL に及ぼす影響に関する検討

谷口 久哲, 河 源, 木下 秀文, 松田 公志
関西医科大学泌尿器科学講座

ANDROGEN REPLACEMENT THERAPY IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN LATE ONSET HYPOGONADISM PATIENTS

Hisanori TANIGUCHI, Gen KAWA, Hidefumi KINOSHITA and Tadashi MATSUDA
The Department of Urology and Andrology, Kansai Medical University

We examined the effects of androgen replacement therapy (ART) on scores of a comprehensive health-related quality of life (HR-QOL) scale (SF-36) in late onset hypogonadism (LOH) patients. We received answer sheets on SF-36 from 112 men aged 37 to 75 years (mean 56.2) who underwent ART between September 2002 and June 2007. The serum free testosterone levels before ART was 7.32 ± 2.09 pg/ml. 250 mg of testosterone enanthate was injected intra-muscularly once per 3-4 weeks for 3 months. When ART was effective to improve the symptoms, it was continued for a total of 6 months and was stopped. We evaluated the changes in score on SF-36 between pre-treatment and 3, 6, and 9 months after initiation of treatment. Although prior to ART all subcategory scores on SF-36 were lower than those for age-matched healthy Japanese men, each was significantly improved after beginning of ART, especially that for the role-emotional (RE), social functioning (SF), mental health (MH) and vitality (VT) subscales. No significant difference was noted between 3 months after initiation of treatment and 6 or 9 months (3 months after stopping ART) in any subcategory score. ART for LOH patients was effective not only in curing symptoms but also in improving HR-QOL. The effects of ART presented in early periods of treatments and were maintained at least 3 months after stopping the treatment.

(Hinyokika Kyo 55 : 741-744, 2009)

Key words : Late-Onset-Hypogonadism, QOL, ART

緒 言

中高年男性において、男性ホルモンの産生低下により女性同様に更年期症状が生じることが近年広く認識されるようになり、この病態を指す言葉として Late-Onset Hypogonadism (LOH 症候群) との呼称が用いられるようになっていく。LOH 症候群は、「加齢に伴いアンドロゲンが減少することにより、多臓器機能障害が生じ、QOL の低下がもたらされる症候群」と定義されている^{1,2)}。LOH 症候群ではさまざまな身体的、精神的症状、あるいは性機能障害が生じるとされるが³⁾、アンドロゲンの欠乏がその病態の本質であることから、治療法としてはアンドロゲン補充療法 (ART) がまず考慮される。LOH 症候群患者に対する ART の治療効果については一定の評価がある一方、その治療期間や QOL に及ぼす効果については現在まで報告も少なく、十分なコンセンサスが得られていないのが現状といえる³⁾。今回われわれは、当院男性更年期外来を受診した LOH 症候群患者の QOL がどのようなものであるか、ART を施行した結果 QOL がどの程度改善するか、ART 終了後の QOL は

どのように変動するかについて、健康関連 QOL 質問紙である 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) (ver. 1.2) 日本版を用いて検討し、ART が QOL に及ぼす影響と治療期間の妥当性について考察した。

対 象 ・ 方 法

2002年9月～2007年6月に関西医科大学男性更年期専門外来を受診し、午前11時までに施行した一般血液検査にて遊離型テストステロン (RIA 法)、あるいは総テストステロンが低値で、ART の適応と判断され治療を行った患者250名のうち、ART 前後で質問紙 (SF-36) の回答を得ることができた110名を対象とした。ART の内容はエナント酸テストステロン 250 mg (エナルモンデポー®) を3または4週ごとに筋肉内注射とし、治療開始後3カ月目に治療効果の有無を判定することとした。効果判定は患者と主治医が治療効果について相談し、症状改善があり ART の継続を希望する場合を有効、それ以外を無効とした。効果判定に SF-36 を含む各質問紙の回答内容は参考にしなかった。有効と判断され治療を継続した患者に対しては引き続き3カ月間の治療を行い、合計6カ月間の ART

を施行した後、全例中止とした。治療開始前、治療開始後3カ月（効果判定時）、治療開始後6カ月、治療開始後9カ月（治療終了後3カ月）に SF-36 (ver. 1. 2) による QOL 調査を行った。調査方法は患者自身が質問紙に記入する自己回答式とした。SF-36 の8つのサブスケール Physical functioning (PF 身体機能), Role-physical (RP 日常役割機能・身体), Role-emotional (RE 日常役割機能・精神), Social functioning (SF 社会生活機能), Mental health (MH 心の健康), Bodily pain (BP 身体の痛み), Vitality (VT 活力), General health (GH 全体的健康感) をスコア化し、男性同年齢の国民基準値を50%、標準偏差を±10%として偏差得点でグラフ化し、治療開始前と治療開始後3カ月、治療開始後6カ月、治療開始後9カ月（治療終了後3カ月）の変化を比較検討した。また治療対象者を、治療開始後3カ月の時点で有効と判断され治療を継続した群と無効と判断され治療を継続して行わなかった群の2群に分け、治療開始前と治療開始後3カ月の時点における各サブスケールの変化を比較検討し、 $P<0.05$ を有意差ありと判断した。

結 果

対象患者の年齢は平均56.2歳（37～75歳）であった。治療開始前の SF-36 におけるサブスケールは、すべてのサブスケールにおいて男性同年齢の国民基準値⁴⁾より低い値を示した。治療開始後3カ月において

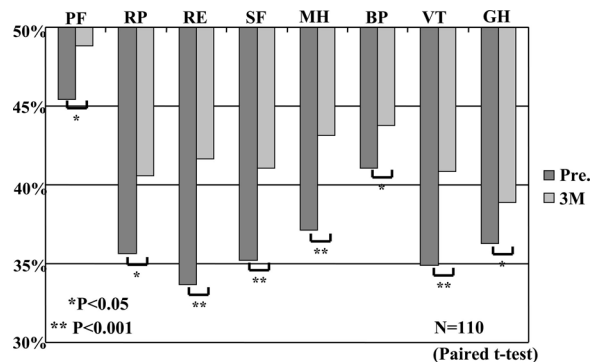


Fig. 1. Changes in score on SF-36 between pre- and 3 months after initiation of treatment.

すべてのサブスケールで偏差値の平均は改善し、特に日常役割機能・精神 (RE)、社会的機能 (SF)、心の健康 (MH)、活力 (VT) に関して有意であった ($P<0.001$) (Fig. 1)。治療開始後3カ月の時点で有効と判断され合計6カ月間の治療を継続したのは71例、無効と判断され以後の治療を行わなかったのは39例であった。有効群と無効群の2群間比較では、治療開始前の遊離型テストステロン値が有効群 (6.92 ± 1.78 pg/ml) は無効群 (8.11 ± 2.39 pg/ml) よりも有意に低かった (Table 1)。しかし、有効群と無効群の治療開始前と治療開始後3カ月の SF-36 の各サブスケールの変化に有意差はなかった (repeated measured ANOVA) (Table 2)。有効と判断され合計6カ月間の治療を継続した患者において、治療開始前との比較では、治療

Table 1. Comparison of testosterone profile between effective and ineffective group Student's unpaired t test

	Androgen replacement therapy (ART)		P value
	Effective (n = 71)	Ineffective (n = 53)	
Age (mean ± SD)	56.1 ± 8.5	54.7 ± 8.3	n.s.
Total testosterone (ng/ml)	2.96 ± 0.87	3.02 ± 0.97	n.s.
Free testosterone (pg/ml)	6.92 ± 1.78	8.11 ± 2.39	<0.05

Table 2. Comparison of changes in score on SF-36 between effective and ineffective group repeated measured ANOVA

	Androgen replacement therapy (ART)				P value
	Effective (n = 71)		Ineffective (n = 39)		
	Baseline (%)	After 3 M (%)	Baseline (%)	After 3 M (%)	
Physical functioning	44.6	48.4	47.7	49.4	n.s.
Role-physical	36.2	42.9	34.4	37.1	n.s.
Role-emotional	32.2	42.6	33.7	39.4	n.s.
Social functioning	35.5	42.2	33.4	38.9	n.s.
Mental health	37.4	44.5	35.3	41.9	n.s.
Bodily pain	35.5	42.2	33.4	38.9	n.s.
Vitality	33.6	41.5	34.9	40.2	n.s.
General health	36.1	40.6	34.7	36.5	n.s.

n.s.: not significant

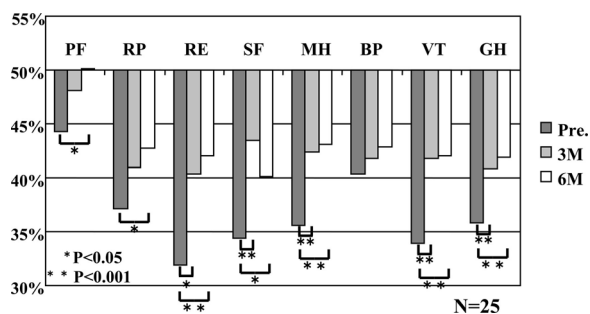


Fig. 2. Changes in score on SF-36 among pre-, 3, and 6 months after initiation of treatment.

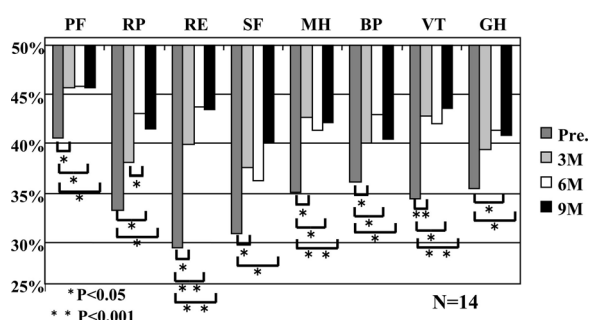


Fig. 3. Changes in score on SF-36 among pre-, 3, 6 months after initiation of treatment and 3 months after stopping treatment.

開始後6カ月目で身体機能 (PF), 日常役割機能・身体 (RP), 日常役割機能・精神 (RE), 日常役割機能・身体 (SF), 心の健康 (MH), 活力 (VT), 全体的健康感 (GH) の各サブスケールで有意に改善していた (PF, RP, SF: $P < 0.05$. RE, MH, VT, GH: $P < 0.001$ paired t-test, $n = 25$). 身体の痛み (BP) では有意差がなかった (Fig. 2). 治療開始後9カ月目 (治療終了後3カ月目) ではすべてのサブスケールにおいて治療開始前より改善していた (PF, RP, SF, BP, GH: $P < 0.05$. RE, MH, VT: $P < 0.001$ paired t-test, $n = 14$) (Fig. 3).

考 察

われわれは LOH 患者に対する ART 施行前後に SF-36 を用いた健康関連 QOL 調査を行ってきた。今回, ART を行った患者の QOL がどのように変化するかを検討し, QOL の観点からみた ART の有用性と期間について考察した。

SF-36 は健康関連包括的尺度を表す質問紙で, 健康関連 QOL の一般的指標として国際的に使用されている⁴⁾。日本人における国民基準値も報告されているため, 患者とコントロールや他疾患との QOL の比較が可能である。われわれは2002年より version 1.2 を使用しているため, 現行の version 2.0 ではなく一貫して version 1.2 を用いるようにした。対象となった LOH 患者の治療前における SF-36 はすべてのサブスケールにおいて国民基準値より低い値を示した。これ

は透析患者における SF-36 の各サブスケールと比較した場合, 身体機能 (PF) を除く他のすべての項目で低い値を示す事になり, LOH 患者が治療開始前において自身の QOL の低下を強く自覚していることがわかる⁵⁾。

今回のわれわれの検討から, ART により LOH 患者の QOL は治療開始後3カ月目において, SF-36 のすべてのサブスケールで有意な改善を示した。しかし, 治療開始後3カ月で有効と判断した患者と無効と判定した患者の2群間比較で各サブスケールの改善率に有意差は認められなかった。これは ART が治療初期において LOH 患者の QOL を改善することを示すものの, その効果がいわゆる心理的側面に寄与する可能性があることを示唆するものと思われた。治療を継続した患者において, 治療開始後6カ月では身体機能 (PF), 日常役割機能・身体 (RP), 日常役割機能・精神 (RE), 社会生活機能 (SF), 心の健康 (MH), 活力 (VT), 全体的健康感 (GH) の各サブスケールで有意差が見られ, 有効と判断され治療を継続した患者では QOL の改善が維持されることが示された。治療開始後9カ月 (治療終了後3カ月) でも治療開始前と比べて日常役割機能・精神 (RE), 心の健康 (MH), 活力 (VT) のサブスケールで特に効果が維持されていた。つまり, 症状の改善を自覚し ART の継続を希望した患者において, 治療中は QOL が維持されるばかりでなく, 治療終了後3カ月の時点でも初期に改善された QOL は維持されることが示された。

これまで, ART が QOL に及ぼす影響として SF-36 を用いて評価した報告はいくつか散見される。English らは虚血性心疾患患者に testosterone patch を貼付し6, 14週後においてすべてのサブスケールが改善したと報告している⁶⁾。Ly らは33例の LOH 患者に DHT (dihydrotestosterone) gel を用いた二重盲比較試験において治療開始後3カ月で心の健康 (MH) において有意な改善を示したとし⁷⁾。天野らは36名の LOH 患者に男性ホルモン軟膏を塗布し, 投与12週間後において日常役割機能・精神 (RE), 心の健康 (MH), 身体の痛み (BP) が有意な改善を示したと報告した⁸⁾。これらの報告は使用する薬剤や投与方法により差が出る可能性があるものの, ART は QOL を改善する可能性があることを示している。

Tsujimura らは25名の LOH 患者に, ホルモン補充療法を平均7.3カ月間施行し, 治療前, 治療後, 治療終了後3カ月目に AMS 調査票⁹⁾と国際勃起機能スコア (IIEF-5)¹⁰⁾ を用いて調査した結果, テストステロン値は治療前の値にもどっているものの, AMS の総スコア, 身体的因子, 心理的因子は治療により有意に改善され, 治療終了後3カ月の時点においても改善が維持されており, 症状が改善した患者に対しては, 必

ずしも一生涯の ART が必要とはならないと考察している¹¹⁾。われわれの報告は Tsujimura らと同様に、治療終了後3カ月の時点で、治療により改善された QOL は維持される傾向にあった。つまり QOL の面からも ART は LOH 患者に有効であり、治療終了後3カ月においては効果が維持されることが示された。

以上より、ART は LOH 患者の QOL の改善に有用であること、治療が有効と判断され6カ月間の治療を継続した患者は治療終了後も少なくとも3カ月間においては効果が維持されることが示された。よって QOL の観点から見た場合、長期間の継続した ART は必要とならない可能性が示唆された。今後大規模かつ長期的な経過観察により、他覚的所見を含めた ART の期間についての検討が必要であると思われる。

結 語

LOH 症候群に対する ART は治療初期において QOL を有意に改善し、その効果は治療終了後少なくとも3カ月において維持される傾向を示した。

本論文の要旨は第7回 Men's Health 医学会において発表した。

文 献

- 1) 松田公志, 巽 一啓: 男性更年期障害の診断と治療. 泌尿器外科 **16**: 831-837, 2003
- 2) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al.: Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendation. J Androl **27**: 135-137, 2006
- 3) 加齢男性性腺機能低下症診療の手引き 日本泌尿器科学会/日本 Men's Health 医学会「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会2007
- 4) Fukuhara S, Suzukamo Y, Bito S, et al.: Manual of SF-36 Japanese version 1.2: Public Health Research Foundation, Tokyo, 2001
- 5) 吉矢邦彦, 蓮沼行人, 岡 伸俊, ほか: 保存期腎不全患者の健康関連 QOL の検討. 腎と透析 **53**: 677-682, 2002
- 6) English KM, Steeds RP, Jones TH, et al.: Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double blind, placebo-controlled study. Circulation **102**: 1906-1911, 2000
- 7) Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, et al.: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men partial androgen deficiency. J Clin Endocrinol Metab **86**: 4078-4088, 2001
- 8) 天野俊康, 今尾哲也, 竹前克朗, ほか: 男性更年期障害の重症度分類による男性ホルモン軟膏の治療的効果の検討: 泌尿紀要 **53**: 25-29, 2000
- 9) Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, et al.: The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and complication of international versions. Health Qual Life Outcome **1**: 15, 2003
- 10) Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al.: Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile function. Int J Impot Res **11**: 319-326, 1999
- 11) Tsujimura A, Takada S, Matsuoka Y, et al.: Is discontinuation of hormone replacement therapy possible for patients with late-onset hypogonadism? Int J Urol **15**: 625-629, 2008

(Received on January 16, 2009)
(Accepted on July 6, 2009)