

LOH 症候群におけるそもそもとまっとうを考える

川崎医科大学泌尿器科学

大平 伸*・常 泰輔・覺 前 蕉・中塚 騰太・森 中 啓 文
高崎 宏 靖・平田 啓 太・杉 山 星 哲・清水 真次朗・海部 三香子
藤井 智 浩・宮地 慎 幸・永井 敦

(受付日: 2022 年 1 月 18 日)

抄録:

加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) は, 加齢による男性ホルモンの欠乏により諸症状を引き起こす症候群である。本邦では, 2007 年に「加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き」が発行され, LOH 症候群の診療に広く活用されている。今回, 診療の手引きが改訂され, LOH 症候群の診断基準や治療適応などが変更となる。LOH 症候群の診断基準は, 「総テストステロン値 < 250 ng/dL」または「症候から LOH 症候群が強く疑われるが, 総テストステロン値が正常範囲内の場合は遊離テストステロン値 < 7.5 pg/mL」へと改定される。テストステロン補充療法の治療適応は, 診断基準に含まれているテストステロン値は治療適応を判断する上での必須項目とはせず, 臨床症状を中心とした適応判断へと改定される。本稿では改訂版診療の手引きに沿って自施設での治療成績を検討した。我々の検討結果から, LOH 症候群における臨床症状の定期的な評価は, テストステロン補充療法の長期におよぶ臨床的効果を判断する上で有用であり, 治療継続性を判断する材料としても有用であることが示された。LOH 症候群は QOL の低下をきたす症状症候群であり, 今回の改定により, より臨床症状に焦点を当てた医療が提供されることは, 更なる QOL の改善に繋がる可能性がある。

(西日泌尿, 84: 364-370, 2022)

キーワード: LOH 症候群, テストステロン補充療法, ガイドライン

緒 言

LOH 症候群は, 「加齢による男性ホルモンの欠乏により諸症状を引き起こす症候群」と定義されている¹⁾。本邦では, 65 歳以上の高齢者が占める人口割合が令和 2 年の人口統計において 28.8%と世界最高であり²⁾, 今もなお超高齢化は進行し続けている。そのため, 本邦における LOH 症候群の有病者数はさらに増加し, 今後, 泌尿器科医は LOH 症候群患者の診療にあたる機会が増加すると予想される。LOH 症候群の診療には, 2007 年に発行された「加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き」が広く活用されてきた³⁾。今回, 診療の手引きが改訂され, 大きな変更点として LOH 症候群の診断基準や治療適応などが挙げられる。本稿では, 「加

齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き」の改訂ポイントから LOH 症候群におけるそもそもとまっとうを概説し, 診療の手引きの改訂に沿って自施設における LOH 症候群に対するテストステロン補充療法の治療成績を検討した。

診療の手引き改訂のポイント

1) LOH 症候群の診断基準

LOH 症候群の診断検査として, 国際的には総テストステロンの測定が推奨されている^{4)~8)}。しかし, 本邦では 2007 年版診療の手引きにおいて, LOH 症候群の診断検査として遊離型テストステロンの測定が推奨されており, 診断基準値として本邦における 20 歳台男性の遊離テストステロン平均値-2SD である 8.5 pg/mL を採用している³⁾。これは, 本邦における健常男性の加齢による総テストステロンの減少が軽度であり, 遊離型テストステロンは加齢とともに有意な減少を認めること, 保険診

* 〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577
TEL 086-462-1111, FAX 086-462-7897
E-mail: ohira@med.kawasaki-m.ac.jp

療を行う上で総テストステロンと遊離型テストステロンが同時に測定できないことなどが設定根拠となっていた³⁾。本邦における遊離型テストステロンの低下は、総テストステロンの低下と比べて年齢に依存することは異論のない事実である。しかし、診断検査として遊離型テストステロンの測定を推奨することで国際基準との乖離があることも否定しようのない事実である。また、総テストステロンの低下と臨床症状の関連性も報告されていることなどから⁹⁾、改訂版診療の手引きでは、診断検査として国際基準と同じ総テストステロンの測定を推奨し、遊離型テストステロンの測定は補助診断の位置づけとなる。総テストステロンによる診断基準は、国際的な基準^{4)~8)}などから 250 ng/dL を採用した。また、症候から LOH 症候群が強く疑われるも総テストステロン値が正常範囲内の場合は、遊離テストステロンの測定を行うこととなる。遊離テストステロンの基準値は、2007 年版診療の手引きに準じて³⁾、30~40 歳台男性の -2SD である 7.5 pg/mL を採用した。

2) LOH 症候群の薬物治療

LOH 症候群に対する薬物治療として、テストステロン補充療法が推奨されている^{4)~8)10)}。海外では筋肉内投与、経皮投与に加えて、経口投与、経粘膜投与（経鼻投与）などによるテストステロン補充療法が行われているが^{4)~8)10)}、本邦では、テストステロンエナント酸エステルを用いた医療機関での筋肉内投与によるテストステロン補充療法が一般的である。また、一類医薬品である男性ホルモンクリーム軟膏製剤も利用が可能である。2007 年版診療の手引きにおけるテストステロン補充療法の治療適応は、「LOH 症状および徴候を有する 40 歳以上の男性であり、血中遊離型テストステロンが低下している場合」であり、20 歳台男性の遊離型テストステロン平均値 -2SD である 8.5 pg/mL 未満がテストステロン補充療法の治療適応とされてきた³⁾。また、8.5 pg/mL 以上であっても 20 歳台男性の平均値（young adult mean : YAM）70% 値である 11.8 pg/mL 未満までは、男性ホルモン低下傾向群（LOH 症候群のボーダーライン症例）としてテストステロン補充療法による治療を考慮してきた（相対的適応）³⁾。LOH 症候群の病態において加齢によるテストステロンの低下を確認することは、重要であることから診断基準に含められている。しかし、そもそも LOH 症候群は QOL の低下をきたす症状症候群であることから、治療適応を判断するには臨床症状などを総合的に判断することが重要となる。そのため、改訂版診療の手引きでは、診断基準に含まれるテストステロン値は治療適応を判断する際の必須項目とはせ

ず、治療適応は「LOH 症状および徴候を有する 40 歳以上の男性」へと変更され、あくまで臨床症状を中心とした治療適応の判断を推奨している。

自施設における治療成績

1) 対象と方法

2010 年 1 月から 2014 年 12 月までに川崎医科大学附属病院で LOH 症候群と診断され、エナント酸テストステロンによるテストステロン補充療法を受けた 42 例を対象として、2018 年 1 月までのテストステロン補充療法の長期治療成績を改訂版診療の手引きに沿って検討した。自覚所見の評価項目として、aging male's symptom (AMS) score および international index of erectile function 5 (IIEF5)、他覚所見の評価項目として、血清遊離型テストステロン値および血清 PSA 値を用いた。テストステロン補充療法前後における各種評価項目の比較解析には Wilcoxon signed rank test を用いた。また、テストステロン補充療法の治療継続率については、治療開始日を起点、最終観察日（未受診例および治療中止例は最終治療日）を終点として Kaplan-Meier 法を用いて算出した。また、治療継続率と LOH 症候群の病態評価項目である AMS score、血清遊離型テストステロン値の関連性については Log-rank test を用いて比較解析を行った。更に、治療中止群における中止理由と治療期間をカテゴリ変数として、 χ^2 検定を用いて比較解析を行った。統計解析には Microsoft Excel 統計（Microsoft[®], WA, USA）を使用し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。本研究は川崎医科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した（川崎医科大学・同附属病院倫理審査委員会承認番号：3043）。

2) 治療成績

治療開始時の年齢は 57（35~75）歳（中央値（最小値~最大値）、以下同標記）であり、AMS score は 56（32~75）点、IIEF-5 は 6.5（5~23）点、血清遊離型テストステロン値は 6.0（1.9~9.9）pg/mL、血清 PSA 値は 0.84（0.31~8.5）ng/mL であった（Table 1）。治療期間は 12.5（1~87）カ月、薬剤投与量は 125（125~333）mg/4 週換算値であり、2018 年 1 月時点まで治療を継続した症例（継続群）は 11 例（26.2%）、中止した症例（中止群）は 25 例（59.5%）、定期受診日および以降の受診がなかった未受診症例（未受診群）は 6 例（14.3%）であった（Table 2）。治療中止群の中止理由は、治療効果が認められず中止が 13 例、治療効果が認められ中止が 12 例であった。また、治療による有害事象は、脂質異常症が 2 例（4.8%）、ざ瘡の増悪が 1 例（2.4%）、多血症が

Table 1 Characteristics at the initiation of therapy

n = 42	Median (minimum-maximum)
Age (years old)	57 (35-74)
AMS score (points)	56 (32-75)
IIEF5 (points)	6.5 (5-23)
Free-testosterone (pg/mL)	6.0 (1.9-9.9)
PSA (ng/mL)	0.84 (0.31-2.96)

Table 2 Therapeutic progress

n = 42	Median (minimum-maximum)
Duration of therapy (months)	12.5 (1-87)
Dosage of medicine (mg/4weeks)	125 (125-333)
n = 42	Number of cases (%)
Therapeutic outcome	Continuation 11 (26.2%) Discontinuation 25 (59.5%) Lost to follow-up 6 (14.3%)
Adverse events	Dyslipidemia 2 (4.8%) Aggravation of acne 1 (2.4%) Polycythemia 1 (2.4%)

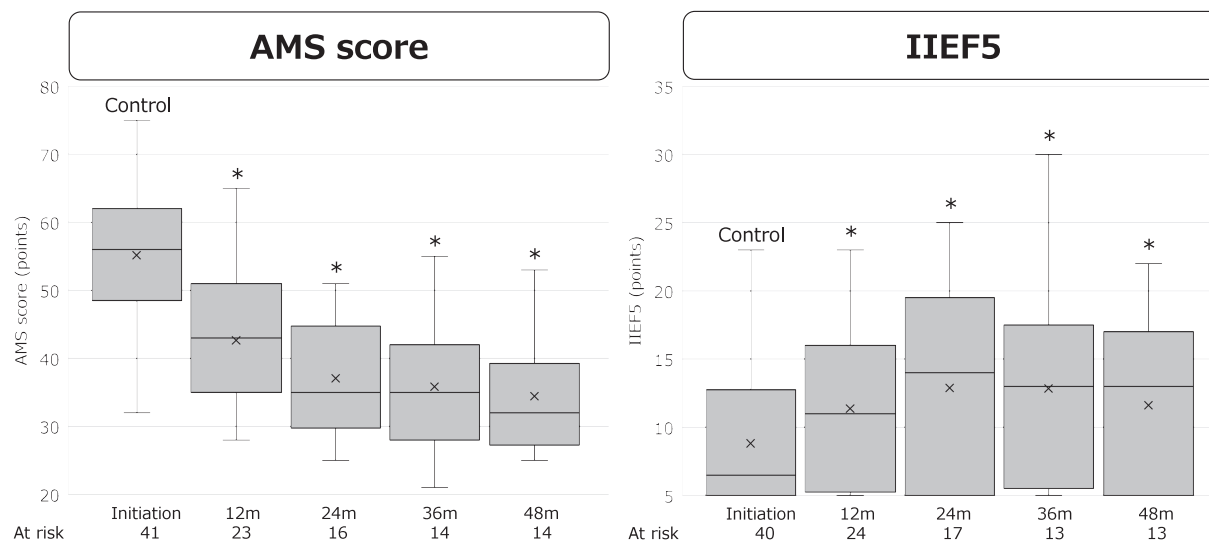


Fig. 1 Change of subjective data

AMS score and IIEF5 were significantly improved over the long term after initiation of therapy.

* $p < 0.05$ for post-therapy vs. initiation (Wilcoxon signed rank test).

1例 (2.4%)に認められたが、重篤な有害事象は認めなかった (Table 2)。治療後の自覚所見の変化は、AMS score, IIEF5ともに治療開始時と比較して長期経過において統計学的に有意な改善を認めた (Fig. 1)。他覚所見の変化は、血清遊離型テストステロン値、血清 PSA 値ともに長期経過において治療開始時と比較して統計学的に有意な変化を認めなかった (Fig. 2)。治療継続率は、6カ月で54.8%、12カ月で50.0%、24カ月で40.5%、36カ月で35.7%、48カ月で33.3%であった (Fig. 3)。治療継続率は、治療開始後6カ月までに大きく低下し、6カ月以降は緩徐に低下していた。中止理由により中止群を分類し、治療開始後6カ月を基準として χ^2 検定による解析を行ったところ、治療開始後6カ月までは治療効

果が認められず中止となった症例が多く、6カ月以降は治療効果が認められ中止となった症例が多い結果となった (χ^2 検定: $\chi^2(1) = 4.812$, $p = 0.028$, $\Phi = 0.439$)。また、LOH 症候群の自覚所見の評価項目である AMS score を軽症～中等症群と重症群に分類し、両群間における治療継続率を比較解析したところ、重症群は軽症～中等症群と比較して治療継続率が高いという結果が得られた (Fig. 4)。しかし、他覚所見の評価項目である遊離型テストステロン値を改訂版診療の手引きで規定された 7.5 pg/mL で分類し、両群間における治療継続率を比較解析したが、遊離型テストステロン値による治療継続率の違いは認められなかった (Fig. 4)。

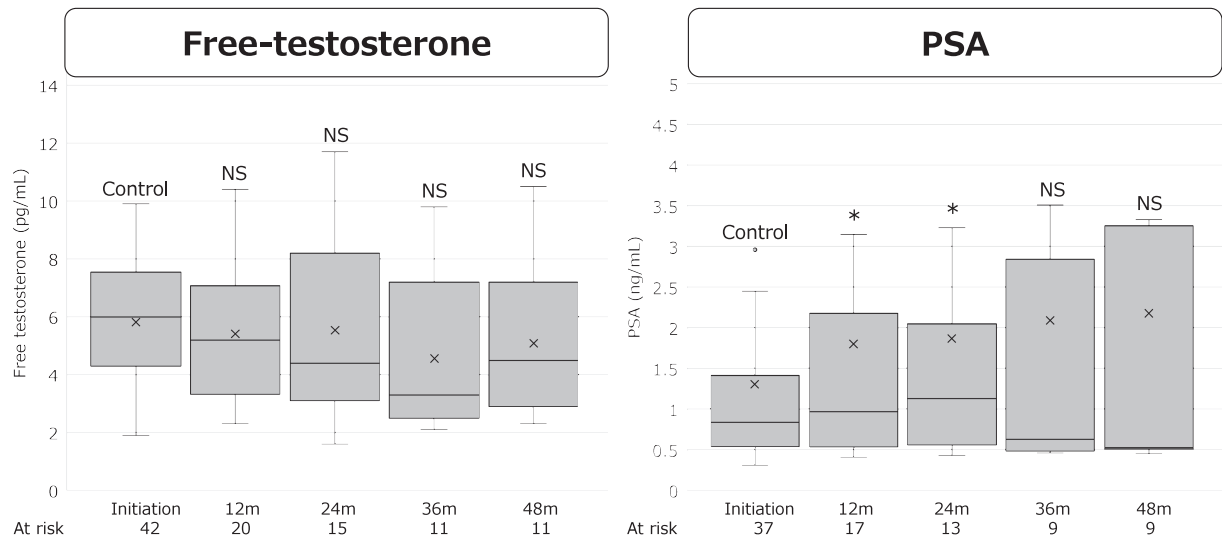


Fig. 2 Change of objective data

Free-testosterone and PSA were not significantly changed over the long term. NS (not significant): $p > 0.05$ and $*p < 0.05$ for post-therapy vs. initiation (Wilcoxon signed rank test).

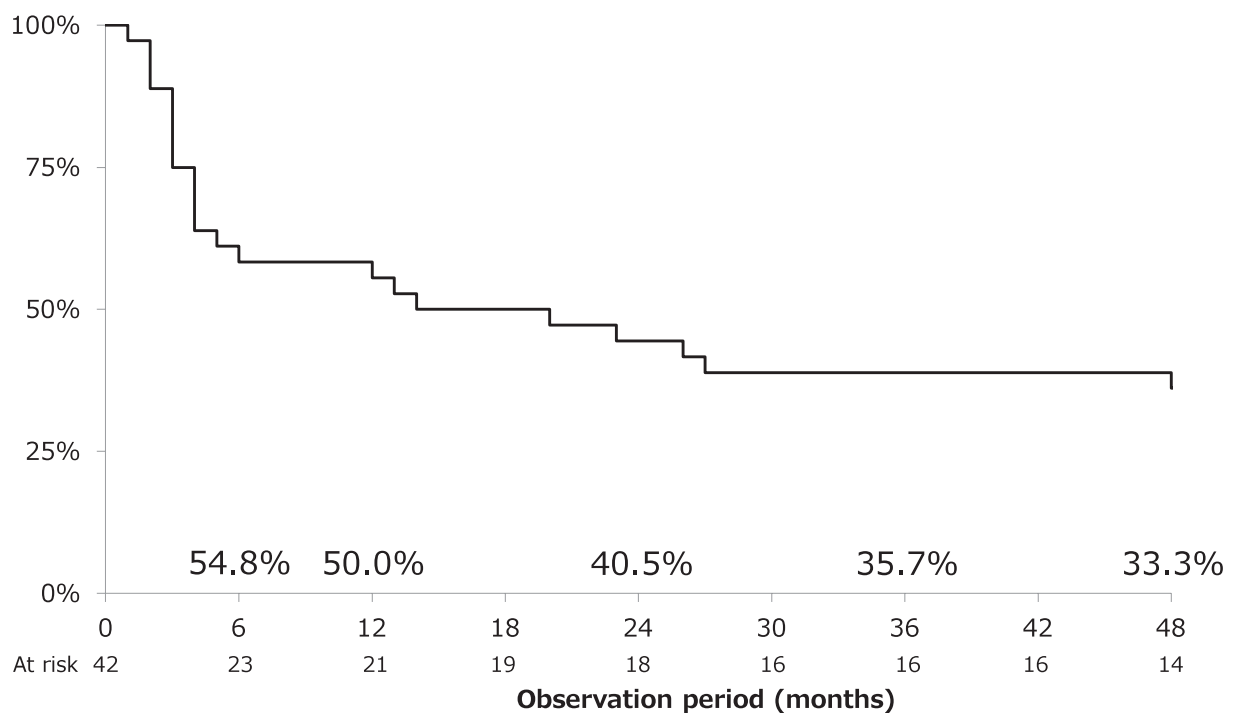


Fig. 3 Continuation rate of therapy

Continuation rate of therapy was 54.8% at 6 months, 50.0% at 12 months, 40.5% at 24 months, 35.7% at 36 months, and 33.3% at 48 months.

3) 改訂版診療の手引きに沿った検討

LOH 症候群に対するテストステロン補充療法の治療適応を判断する上で、改訂版診療の手引きではテストステロン値を必須項目とせず、臨床症状などを総合的に判断することを推奨している。そのため、LOH 症候を正

確に把握した上で、テストステロン補充療法による症候の改善を図り、副作用を最小限にする必要がある。LOH 症候を総合的に評価するための症状調査票として、Heinemann ら¹¹⁾¹²⁾による AMS score が多く用いられしており、テストステロン補充療法による臨床的効果の監

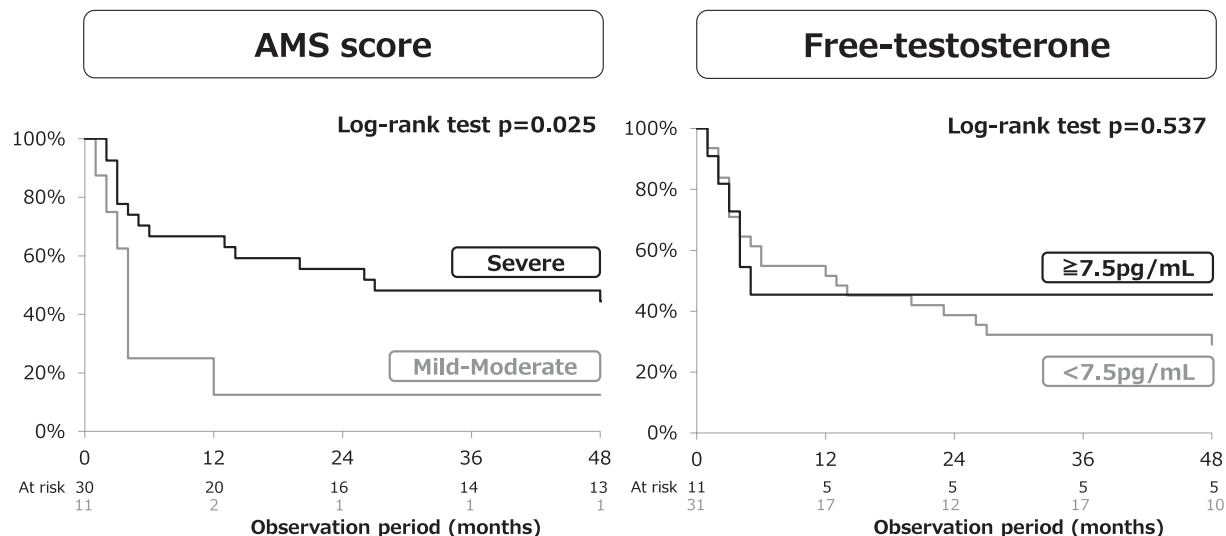


Fig. 4 Continuation factor of therapy

Continuation rate of severe AMS score group was significantly higher than that of AMS mild-moderate group. Free-testosterone level was not related to continuation rate.

視などに有用であると考えられている¹³⁾。また、LOH 症候群は多彩な臨床症状を呈するため、症状にあわせた臨床的効果の監視も日常診療の手助けとなる³⁾。我々の検討では、テストステロン補充療法による LOH 症候への臨床的効果を AMS score、勃起機能への臨床的効果を IIEF5 により評価することで、テストステロン補充療法の臨床的効果が示された。しかし、テストステロン補充療法を行う前に測定検査を実施しているテストステロン値には変化が認められず、テストステロン補充療法の臨床的効果を判断する上でテストステロン値は有用な評価項目とはならないことが示された。

テストステロン補充療法の臨床的効果は長期間におよび、テストステロン補充療法の長期安全性も示されている¹⁰⁾¹⁴⁾。診療の手引き改訂により、これまで以上に臨床症状に焦点を当てた診療が行われることとなり、長期間にわたる QOL のさらなる向上が得られる可能性がある。我々の施設では AMS score, IIEF5 などを用いた定期的な臨床症状の評価を行っており、我々の検討ではテストステロン補充療法による長期間にわたる臨床症状の改善効果が示された。また、治療による有害事象は 9.6% に認められたが、重篤な有害事象は認められず、テストステロン補充療法の長期間にわたる安全性も示された。実臨床での治療継続については、これまで検討された報告がなく、我々の検討では、12 カ月で 50.0%, 24 カ月で 40.5%, 36 カ月で 35.7%, 48 カ月で 33.3% と長期間にわたる高い治療継続性を示した。また、治療継続率に影響を与える要因として AMS score の重症度が

関連する可能性が示され、治療の継続性を判断する上でも臨床症状を正確に把握する必要性が示唆された。さらに、治療開始後 6 カ月までに治療継続率の大幅な低下を認めており、治療効果が認められず治療を中止した症例が多くみられたことから、テストステロン補充療法の開始時から臨床症状を定期的に評価し、治療の継続および中止を患者との共通理解のもと判断する必要性が示唆された。

おわりに

「加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き」が改定され、LOH 症候群の診断基準や治療適応などが変更となる。LOH 症候群は、そもそも QOL の低下をきたす症状症候群であり、今回の改定により、より臨床症状に焦点を当てたまっとうな医療が提供され、QOL のさらなる改善に繋がることを期待したい。

文献

- 1) Lunenfeld, B. et al.: ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male*. 8: 59-74, 2005.
- 2) 厚生労働統計協会編. 国民衛生の動向 2020/2021. 厚生労働統計協会. 東京. 2021 年 8 月.
- 3) 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

- 員会編. 加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き. じほう. 東京. 2007 年 1 月.
- 4) Dean, J. D. et al.: The International Society for Sexual Medicine's process of care for the assessment and management of testosterone deficiency in adult men. *J. Sex Med.* **12**: 1660-1686, 2015.
 - 5) Mulhall, J. P. et al.: Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J. Urol.* **200**: 423-432, 2018.
 - 6) Hackett, G. et al.: British Society for Sexual Medicine guidelines on adult testosterone deficiency, with statements for UK practice. *J. Sex. Med.* **14**: 1504-1523, 2017.
 - 7) Morales, A. et al.: Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ.* **187**: 1369-1377, 2015.
 - 8) Bhasin, S. et al.: Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **103**: 1715-1744, 2018.
 - 9) Wu, F. C. et al.: Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N. Engl. J. Med.* **363**: 123-135, 2010.
 - 10) Salonia, A. et al.: European Association of Urology guidelines on sexual and reproductive health. *Eur. Urol.* 1-232, 2020. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2020.pdf>
 - 11) Heinemann, L. A. J. et al.: A new 'Aging Males' Symptoms' (AMS) rating scale. *Aging Male.* **2**: 105-114, 1999.
 - 12) Heinemann, L. A. J. et al.: The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual. Life Outcomes.* **1**: 15, 2003.
 - 13) Lunenfeld, B. et al.: Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men - a suggested update. *Aging Male.* **16**: 143-150, 2013.
 - 14) Wang, C. et al.: ISA, ISSAM, EAU and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int. J. Impot. Res.* **21**: 1-8, 2009.

ORIGINAL AND HONEST CONCEPT TOWARDS THE TREATMENT OF LOH SYNDROME

SHIN OHIRA, TAISUKE JO, SHO KAKUMAE, TOTA NAKATSUKA, HIROFUMI MORINAKA, HIROYASU TAKASAKI, KEITA HIRATA, SEITETSU SUGIYAMA, SHINJIRO SHIMIZU, MIKAKO KAIFU, TOMOHIRO FUJII, YOSHIYUKI MIYAJI AND ATSUSHI NAGAI

Department of Urology, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

Abstract :

Late-onset hypogonadism (LOH) syndrome is a clinical condition which causes various symptoms due to testosterone deficiency that develops as men age. In Japan, medical guidelines for late-onset hypogonadism (LOH) syndrome were published in 2007 and have been utilized in medical examinations. Recently, the medical guidelines have been revised, and the diagnostic and therapeutic criteria for LOH syndrome have changed. Conventionally, a free-testosterone level of < 8.5 pg/mL has been applied in the diagnostic criteria. However a total-testosterone level of < 250 ng/dL and a free-testosterone level of < 7.5 pg/mL (total-testosterone level is within the normal range, but LOH syndrome is strongly suspected from the symptoms) are now applied in the revised criteria. In the therapeutic criteria for testosterone replacement therapy, men over 40 years of age with LOH symptoms and decreased free-testosterone have been included conventionally. However, clinical symptoms are focused on when judging therapeutic criteria, and the testosterone level is no longer an essential point in the revised criteria. In this paper, we examined the therapeutic outcome of testosterone replacement therapy in our facility following the revised guidelines. Our research showed the usefulness of regular assessment for clinical symptoms when judging

the long-term clinical efficacy and therapeutic continuation. LOH syndrome is a symptomatic syndrome that causes a decrease in QOL, and medical care which focuses on clinical symptoms may lead to further improvement of the QOL when based on the revised guidelines. (Nishinoh J. Urol. **84** : 364-370, 2022)

key words : Late-onset hypogonadism syndrome, Testosterone replacement therapy, Guidelines
