

メタボリック症候群と泌尿器科疾患

佐賀大学医学部泌尿器科学講座

野口 満*

(受付日: 2025 年 8 月 14 日, 受理日: 2025 年 8 月 29 日)

抄録:

メタボリック症候群 (METS) は, 多くの泌尿器科疾患と深く関連している。代表的な泌尿器科悪性腫瘍である前立腺がん, 腎がん, 膀胱がんをはじめ, 前立腺肥大症, 過活動膀胱, 性機能障害, 尿路結石症などの良性疾患も METS と関連しており, 成人の泌尿器科疾患のほとんどがその背景に METS が存在する。これらの疾患と METS との関連を概説する。また, 非 METS との比較で METS 関連のこれら泌尿器科疾患の治療効果や予後について言及する。さらに, METS が引き起こす泌尿器科疾患の予後への貢献ならびに予防のための食事療法, 運動療法を含めた生活習慣に関しても提示する。

(西日泌尿. 88: 1-10, 2025)

キーワード: メタボリック症候群, 脂肪細胞, 泌尿器科がん, 泌尿器科良性疾患

緒 言

METS が, 様々な成人の泌尿器科疾患と関連することはすでによく知られている。泌尿生殖器がんをはじめ, 尿路結石症, 腎機能障害, 前立腺肥大症や過活動膀胱などの排尿障害, 性機能障害など大部分の泌尿器科疾患と関連している。METS は, これらの疾患発症に関与するだけでなく, 治療効果および予後にも影響をおよぼす¹⁾。

高齢社会の本邦では, 加齢と生活習慣から METS 患者は少なくない。本稿では, METS と泌尿器科疾患の関連および対応について概説する。

1. METS と脂肪細胞

METS は, 内臓肥満に加え, 高血圧, 高血糖, 脂質代謝異常症を呈している状態で定義されている。心疾患, 脳血管障害は成人の死因の上位で, これらは動脈硬化が原因で発症する。WHO は, この動脈硬化の危険因子が組み合わさった病態をインスリン抵抗性の観点から整理し, METS の概念と診断基準を提唱した²⁾。その主役は単なる腹囲が大きいことではなく, 内臓脂肪であり

(Fig. 1), 脂肪細胞が重要な役割を果たす。Fig. 2 は脂肪細胞 (内臓脂肪) の電顕像である。脂肪細胞の周囲は毛細血管が取り囲み, 様々な物質交換が盛んに行われている。この脂肪細胞は, 肥満により細胞が増大する。標準体重の方であれば, その脂肪細胞の直径は $80 \sim 90 \mu\text{m}$ 程度であるが, 肥満者の脂肪細胞の直径は $100 \mu\text{m}$ を超えてくる。直径が $100 \mu\text{m}$ を超えると脂肪細胞内部に, 毛細血管からの酸素供給が不十分となり, 脂肪細胞の虚

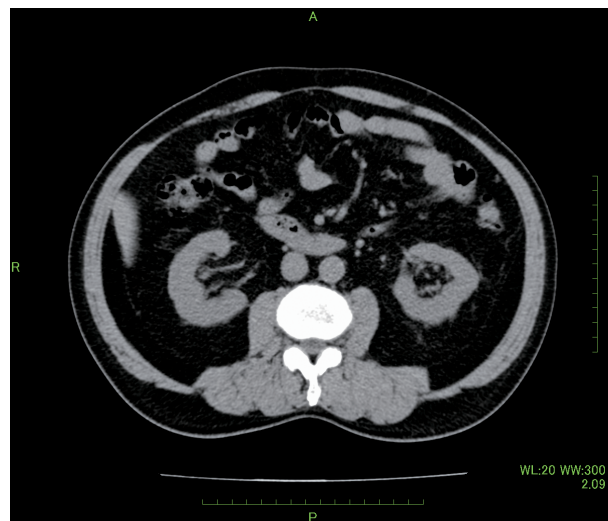


Fig. 1 Abdominal CT image of a patient with METS
METS 男性の腹部 CT: 皮下脂肪が少なく, 内臓脂肪が腹部全体を広範に占めている

* 〒 849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5 丁目 1-1
TEL 0952-34-2344, FAX 0952-34-2060

血状態となる。このため、脂肪細胞内の分子の発現、機能変化がおこり、疾患を引き起こすこととなる³⁾ (Fig. 3)。脂肪細胞は脂肪の貯蔵の他、様々な作用を持つ生理活性物質を分泌する。その中のアディポカイン、遊離脂肪酸、アロマターゼ、炎症性サイトカインは疾患発症に寄与すると考えられている。低酸素状態の脂肪細胞では、TNF α 、IL-1 β 、IL-6等の炎症性サイトカイン、マクロファージ遊走阻止因子の増加が起こり、動脈硬化をはじめ発がんにも寄与していると考えられている。さらに、脂肪細胞の低酸素状態は、HIF-1 - VEGFを介した経路で血管新生を誘起し、TGF- β 、CCL28増加により免疫

反応抑制に傾きがん免疫阻害を来す。このような幾つもの pathway から METS ではがんとの関連が報告されている⁴⁾。脂肪細胞とがん細胞を co-culture した実験では、がん細胞の増殖が促進され、脂肪細胞とがん細胞の interaction についてもがん種を超えて報告されている⁵⁾。

2. METS と泌尿器科癌

METS またはその構成因子と、がんの発生およびがん関連死亡率との関連を示すデータが増えている。泌尿器科領域においても前立腺がん、腎がん、膀胱がんは METS と関連すると報告されている⁶⁾。

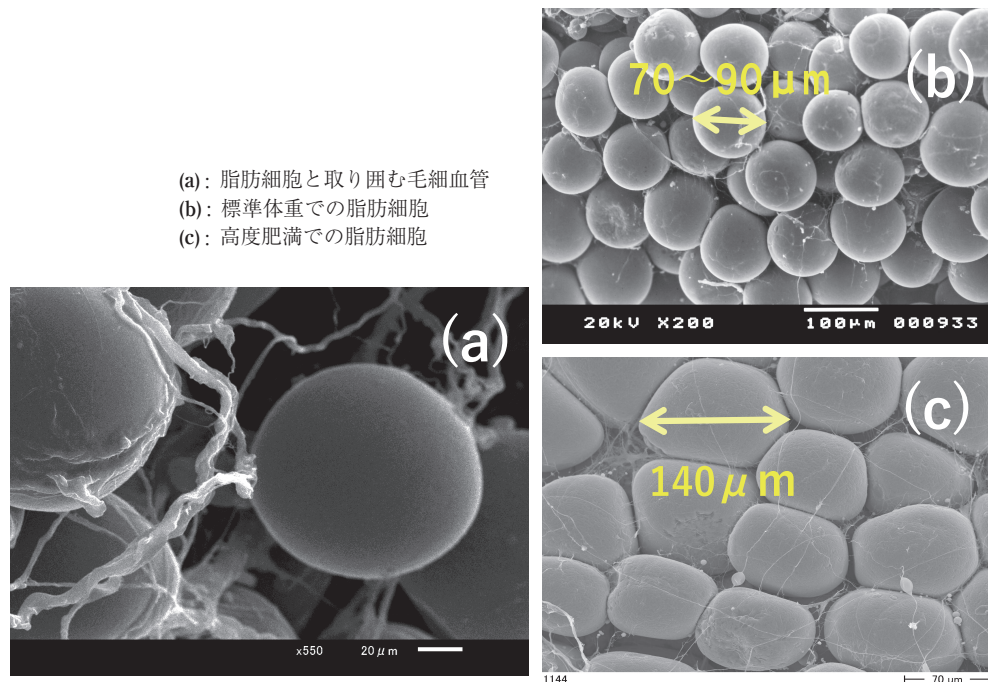


Fig. 2 Electron microscope image of adipose cells

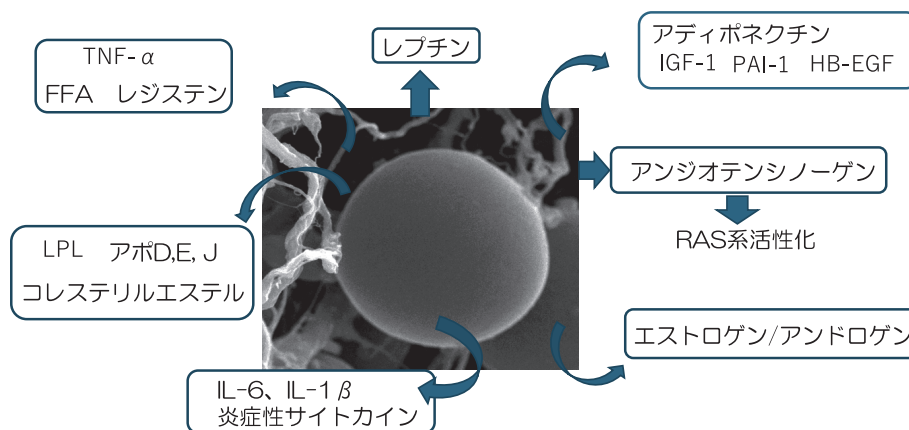


Fig. 3 Various substances secreted from adipose cells

A) 前立腺がん

前立腺がんの発症リスクの一つとして METS の関与は多く報告されている。さらに、METS 患者では非 METS 患者と比べ前立腺がんの high T-stage, 高グリソンスコアを認め、がんの進展、悪性度にも影響している⁷⁾。

このことは、METS による発がんに関与する因子の変化によるものと思われるが、早期での発見遅れの可能性も秘めている。すなわち、METS 患者では、前立腺特異抗原 (PSA) が低めにでる傾向があるからである⁸⁾。これは、METS 患者の循環血漿量が多いため、PSA 値が希釈され低値となるためである。

前立腺がんの治療効果および予後と METS との関係について、Wang ら⁹⁾ は、ロボット支援下前立腺全摘除術の機能的、腫瘍学的アウトカムにおいて、肥満の方が、非肥満者に比べ断端陽性率が高く、術後1年後の尿禁制率、勃起機能に関しても不良であったことを報告している。さらに、手術時間も有意に長く、周術期合併症も肥満者で高率であった。これは、術前の METS コントロールの重要性を示唆している。

薬物療法においては、アンドロゲン除去療法 (ADT) が基本治療であり効果も認められるが、ADT によりインスリン感受性が低下し、さらに METS の発症、増悪が起こる¹⁰⁾。これにより、心血管イベント、認知機能低下、貧血、骨粗しょう症、フレイルといった有害事象が起こり得る¹¹⁻¹⁴⁾。転移性前立腺がんにおいて ADT による予後と METS の関係をみると、METS において非 METS と比べて OS は不良であり、METS の構成因子が多ければ明らかに OS は不良となる。これらの testosterone 値のデータを解析すると、METS の構成因子が多いほど testosterone 値の下がりが悪く、testosterone 最低値到達までの期間も長かった¹⁵⁾。これは、METS において ADT の効果・反応が非 METS より不良であることを示唆している。転移のある去勢抵抗性前立腺がん (mCRPC) において、現在は ARSI が使用されている。この ARSI の治療効果においても、METS では、非 METS に比べ PFS, OS ともに不良である¹⁶⁾。

放射線治療での METS の影響をみてみると、T1-4N0M0 の前立腺がん患者に強度変調放射線治療 (IMRT) あるいは画像誘導放射線治療を施行した患者において、そのアウトカムを検討すると BMI が高いほど、PSA 再発、遠隔転移出現・増悪、がん特異的死亡率、全死亡率すべてにおいて高率で肥満は放射線治療効果に悪影響を及ぼしていた¹⁷⁾。このように、前立腺がんの

治療において、手術療法、薬物療法、放射線療法いずれにおいても METS は、その治療効果に対して不利に働くことが示されている。このため、前立腺がんの治療戦略として、前立腺がんに対する治療のみならず、METS およびその構成因子のコントロールが重要である。すなわち、前立腺がん治療と並行して METS に対して生活習慣改善を含めた食事療法、運動療法、薬物療法を行うことが推奨される。ADT 施行において、体重減少の目標値を定め (BMI ≥ 25 の場合、治療開始の 7%)、週 150 分の中強度の運動および低カロリー・低脂肪食による介入で METS 構成因子の改善が確認されており¹⁸⁾、METS の発症、増悪を来さないよう介入、指導することは前立腺がん診療において重要である。

B) 腎がん

METS は腎がんの発症にも関与することが知られており¹⁹⁾、高血圧、肥満は危険因子とされている²⁰⁾。そもそも腎臓は周囲を脂肪組織である Gerota 筋膜で覆われており、典型的な腎細胞がんの clear cell では、その細胞は脂肪が豊富な組織でもある。このことから、脂肪脂肪との腎組織の interaction による尿細管細胞への影響が報告されており²¹⁾、METS での肥大した脂肪細胞との interaction は腎発がんに関与している可能性は高い。その一方で腎がんにおいては METS 症例での予後は良いとの metabolic paradox が議論されている²²⁾。肥満マウスを用いた研究で、腫瘍細胞のマクロファージに PD-1 が発現し、この PD-1 が炎症を抑え腫瘍を抑制する他、PD-1 抗体投与により腫瘍を抑制するという肥満パラドックも報告されている²³⁾。しかし、最近の報告では、やはり METS 症例の方が悪性度も高く、予後も不良であるとの報告もあり²⁴⁾、今後のさらなる研究が待たれる。

腎がんにおいては、治療の第一選択は外科的切除であり、腎摘出あるいは腎部分切除が行われる。腎がんが METS と深く関連することからも、健常腎組織も腎機能障害を認めることが多い。Fig. 4 は、腎がんにて腎摘除術を受けたその後の腎機能の推移である。術前より腎機能障害がある場合、腎摘後にさらに腎機能が悪化する。術後のさらなる腎機能低下は術後の薬物療法へも影響を及ぼし、良好な予後には術後 CKD を可能な限り防ぐことが重要である。これには、降圧、減塩を含めた食事や生活習慣のコントロールが重要で、これはまさしく METS の加療に他ならない。

C) 膀胱がん・尿路上皮がん

膀胱がんと METS との関連については、関連性があると多く報告されており²⁵⁾、前向きコホート研究から、喫煙、肥満、糖尿病は膀胱がんの独立したリスク因子である²⁶⁾。特に METS の構成因子の中で、糖尿病は膀胱がんともっとも強く関連している。糖尿病でのインスリンおよびインスリン様成長因子-1 (IGF-1) の増加は、細胞分裂、形質転換を促進しがんの進行、増殖に寄与する。また、炎症性サイトカインの発現増強やミトコンドリアの機能不全が酸化ストレスを誘発し発がん、腫瘍の増殖を促進するものと考えられている²⁷⁾。このため、肥満と糖尿病は膀胱がんの予後不良因子と思われる²⁸⁾。

さらに、 $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/分/1.73 m}^2$ の腎機能障害では、有意に膀胱がんおよび上部尿路がんの発症リスクも報告されており²⁹⁾、腎機能障害を併せ持つことの多い METS では注意が必要である。

膀胱がんは再発を来すことが多いが、METS が再発と関連しているかについては、筋層非浸潤性膀胱腫瘍では METS と再発の関連はないという報告がある一方で³⁰⁾、過体重および肥満が T1, high grade の筋層非浸潤性膀胱腫瘍術後に BCG 治療を受けた患者の再発リスクであるという報告もあり³¹⁾、METS と膀胱がんの再発、予後との関連については、結論は出ていない。

筋層浸潤性膀胱腫瘍の標準治療である根治的膀胱全摘は、ロボット支援手術が行われるようになったものの侵襲は大きく、複雑な手術である。このため、泌尿器科手術の中でも周術期の合併症が高い。アメリカ外科学会のデータベースを用いた解析では、METS 群は非 METS 群に比べ、アメリカ麻酔科学会 (ASA) の術前全身状態分類で高リスク群が多く、術後合併症も高率であった³²⁾。METS 群で有意に高率であった合併症は、敗血症、臓器・体腔内感染症、表在性感染症、腎機能障

害などで、このため当然入院期間の延長や再入院も非 METS 群より多くみられた。術後 30 日以内の死亡も METS と関連しており、周術期の管理のみならず、術前からの METS コントロールが手術の成功につながる。

3. METS と泌尿器科良性疾患

泌尿器科良性疾患と METS の関連も多く、その中で BPH/LUTS, Erectile dysfunction (ED), 尿路結石症を取り上げる。

A) BPH/LUTS

肥満は前立腺容積に関連することが以前から報告されており、前立腺肥大症のリスクとされている³³⁾。METS に関連する BPH/LUTS の成因については、Fig. 5 に示すように①交感神経過活動、②性ホルモンの変化、③動脈硬化による組織虚血、④下部尿路および前立腺の炎症が重なりあったものと考えられている³⁴⁾。肥満、METS によりアディポサイトカインの分泌異常によりインスリン抵抗性が誘起され、二次性の高インスリン血症となる。高インスリン血症は交感神経の活動を亢進させ、前立腺平滑筋の緊張から前立腺部尿道の収縮も来す。増加した IGF-1 受容体との結合体は前立腺細胞の増殖に作用する。さらに様々な炎症性サイトカイン、動脈硬化促進のアディポネクチンにより動脈の粥状硬化がおこり下部尿路、前立腺組織の虚血とそれに伴う線維化が促進され、LUTS を呈することとなる。また、前立腺肥大症 (BPH) はテストステロンにより引き起こされるが、BPH の動物モデル作成において、雄犬にテストステロン負荷だけでなく、エストロゲンも負荷することで、より大きな BPH が発症することが知られている³⁵⁾。これは、BPH の成り立ちにテストステロンのみならずエストロゲンも不可欠であることがわかる。一方、高カ

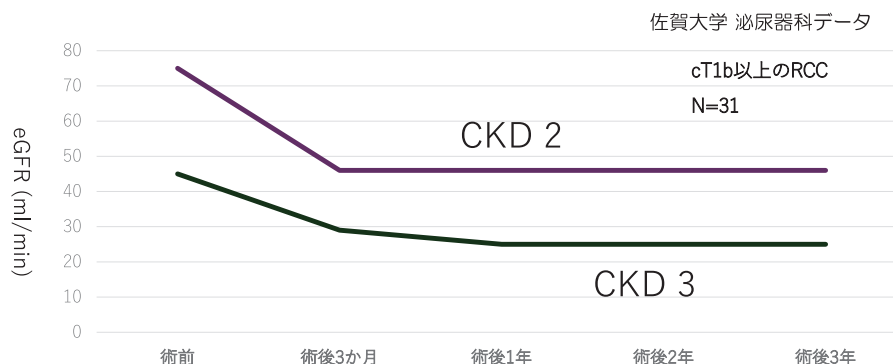


Fig. 4 Changes in eGFR after nephrectomy

ロリー食で飼育した雄ウサギでのホルモン変化を調べると、テストステロンとエストロゲンの発現差が起こることがわかっている³⁶⁾ (Fig. 6)。このような低テストステロン・高エストロゲンの状態は METS 男性にみられ³⁷⁾、ホルモンバランスの変化も BPH 成因の一つと考えられる。

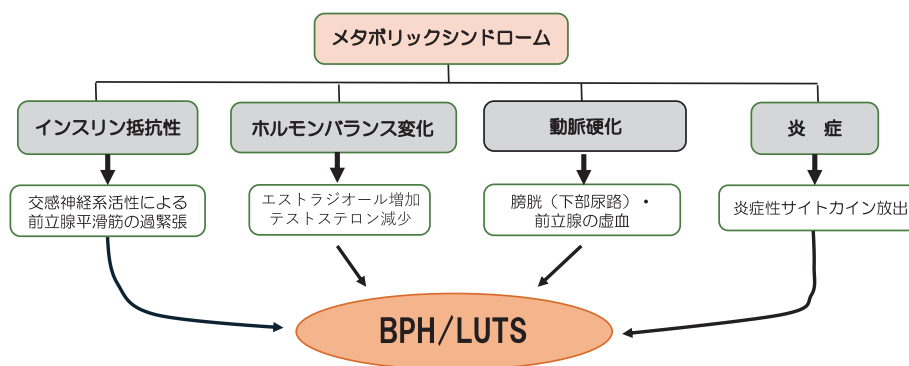
METS での下部尿路症状は、蓄尿障害、尿排出障害いずれも起こり得る。BPH では、尿排出の愁訴が予想されるが、METS では多尿、夜間多尿による頻尿も大きな問題となる。

高脂肪食を与えたラットでの下部尿路機能を解析した研究では、膀胱粘膜および排尿筋にムスカリンレセプター (M2, M3) の発現増強を認め、この METS 動物モデルの 62.5% で排尿筋過可動を認めており³⁸⁾、METS で過活動膀胱の関連が示唆される。

また、糖尿病モデルラットの膀胱では、排尿筋の萎縮および線維化が進行し³⁹⁾、糖尿病での低活動膀胱は神経障害のみならず、排尿筋自体の障害にも起因するものと思われる。

薬物療法による治療効果については、METS-BPH にタムスロシンの効果は非 METS と同等との報告がある一方⁴⁰⁾、METS-BPH は、非 METS-BPH と比べて有意に前立腺体積が大きく、また prazosin 1 mg, 2 回/日 + finasteride 5 mg/日の治療 3 カ月後の IPSS の改善も METS-BPH で不良で (Fig. 7)、METS-BPH は薬物療法への反応が悪いという報告もある⁴¹⁾。薬物療法の効果に乏しい METS-BPH では、外科的治療も検討すべきかもしれない。

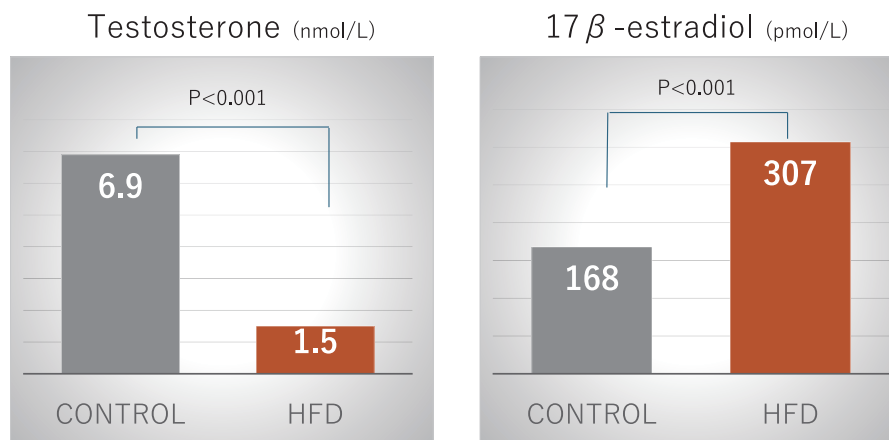
METS での BPH/LUTS のマネージメントとして、食事指導と運動指導は重要で効果が期待できる。運動は短



Nunzio CD et al, Eur Urol 61, 560-70, 2012より改変

Fig. 5 Biologic mechanisms for BPH/LUTS in relation to metabolic syndrome

J Sex Med 11:1159-1172, 2014より著者作図



HFD: high-fat-diet

Fig. 6 Sex hormone changes caused by a high-fat diet

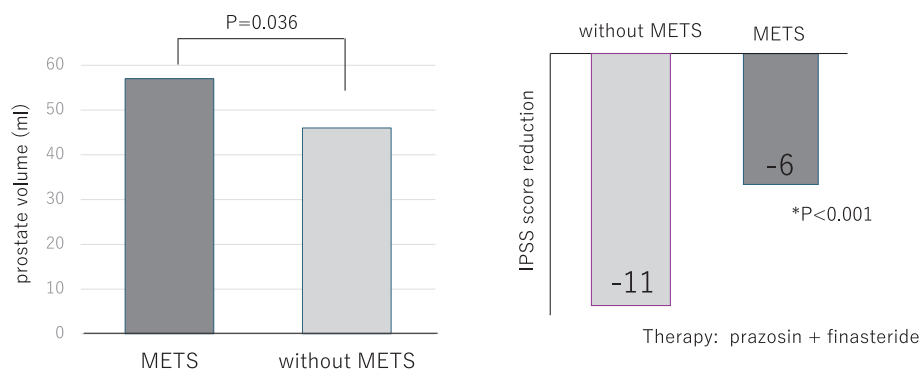


Fig. 7 Prostate volume and effect of drug treatment with or without METS

期間より長期間、軽度より高強度の方がBPH/LUTSリスクの低下となる。食事指導について栄養素の面から検討すると、高カロリー、高タンパク摂取、肉類、乳製品、穀類、パン、でんぷん類はBPH/LUTSのリスクを高める。過度のダイエットは危険なこともあるが、肥満患者で腹腔鏡にて胃の縫縮により排尿状況が好転した報告があることから過食のコントロールは排尿障害に効果的である⁴²⁾。

その他、抗酸化作用のあるポリフェノール、ビタミン、ミネラル、食物繊維を含む野菜や果物、特にトマト、ニンジンなどのカロテノイドは推奨される⁴³⁾。

B) Erectile dysfunction (ED)

器質性EDの原因として肥満、METsは最も多く^{44,45)}、かつ重要な病態である。EDを契機に糖尿病、高血圧、虚血性心疾患や心不全が診断されることも少なくない⁴⁶⁾。動脈硬化が原因での陰茎の血流障害、高血糖での神経障害、インスリン抵抗性による炎症と血管内皮障害とそれに起因するNO産生障害、METsによる低テストステロンなどが複雑に絡みEDを発症する。さらに年齢的变化、BPH/LUTS⁴⁷⁾、睡眠時無呼吸⁴⁸⁾の他、喫煙⁴⁹⁾、飲酒⁵⁰⁾、運動不足⁵¹⁾などの好ましくない生活習慣がリスク因子となる。まさしく、METsによる泌尿器科疾患の病態の縮図といえる。

METsに関連するEDの治療は、PDE-5阻害薬による加療の他、METs構成因子のコントロール、生活習慣の改善が大きな柱である。ED治療薬としてのPDE-5阻害薬の登場は、この疾患治療のbreakthroughであり、多大な恩恵をもたらせた。しかし、全例に効くわけではなく、糖尿病による高度EDには治療効果は不良である⁵²⁾。PDE-5阻害薬の他の薬物療法として、METsによ

Korean J Urol 55:814-820, 2014. より作成

る低テストステロンでのBPH/LUTS-EDにおいて、テストステロン補充療法は有効である報告があるが⁵³⁾、その投与方法や適応について今後の研究結果が待たれる。

薬物療法以外では、生活習慣改善とED改善について、定期的な有酸素運動が有効であることが確認されている⁵⁴⁾。有酸素運動により基礎疾患であるMETsが改善されることに加え、血管内皮機能の改善によりNO産生が高まる⁵⁵⁾。さらに、テストステロン値を上昇させ炎症を軽減する⁵⁶⁾。これによりPDE-5阻害薬の効果も高まり⁵⁷⁾、EDを改善させる。このように、METs-EDにおいて、生活習慣の改善は効果的である。

C) 尿路結石症

尿路結石、特に腎結石はMETs、糖尿病、BMI上昇で発症に関連している。先天性腎尿路疾患や代謝性障害もリスク因子であるが、成人の尿路結石発症は肥満、METsによることが多い。これらの結石形成は、インスリン抵抗性、食事因子、尿成分と関連する。すなわち、METsによるインスリン抵抗性は腎における酸塩基代謝に影響を及ぼし、尿pHを低下させる。また、カロリー摂取過多による結石成分物質、尿路感染が結石発症を増加させる⁵⁸⁾。METsに関連する尿路結石の成分は、尿酸結石および尿酸アンモニウム結石の割合が有為が高く、非METsでは、シュウ酸カルシウム結石が圧倒的に多い⁵⁹⁾。

尿路結石症の治療は、薬物療法と外科的治療および食事療法となる。METs関連の尿路結石症では、尿酸結石が多いことから尿酸値に対する薬物療法の他、低い尿pHに対するアルカリ化が行われる。外科的治療においては、METs関連結石に対する特徴的な術式はない。内臓脂肪がkey wordであるMETs関連の結石患者で

は再発が多いことから⁶⁰⁾、生活指導は重要である。その中で、再発予防も含めた食事指導はMETS関連結石には極めて重要で、外科的治療で終焉ではなく、食事指導を診療の中に入れ込むことが重要である。しかし、食事内容の指導はなかなか難しく、ポイントは野菜を十分とり偏食をさけてバランスのよい食事を目指すよう指導する。動物性タンパクは尿pHの酸性化を来し結石形成のリスクが増す。一方、植物性タンパク、乳製品からのタンパクは結石形成との関連はなく、タンパク質は動物性タンパクを控えることがよい。アルカリ性食品の果物、野菜で結石形成阻害成分であるカリウム、クエン酸、マグネシウムを摂取する。カルシウムにより腸管からのシュウ酸を吸収することでシュウ酸の尿中排泄を減らす。したがって、カルシウムの摂取不足や過剰とならないよう乳製品でカルシウムを取るよう指導する⁶¹⁾。このように食事に関する基本情報を患者側に伝え、再発予防を指導する。

結 語

多くの泌尿器科疾患がMETSと深く関連し、疾患が違ってもその成因病態は同様である。それぞれの泌尿器科疾患の治療を成功させるには、泌尿器科疾患本来の治療を適切に行うと共に、METSに関して十分な知識のもと、METSの治療、コントロールが行われなければならない。また、METS予防についても周知し、情報提供することで泌尿器科疾患の減少と良好な予後、さらには疾患予防にも反映する。

文 献

- 1) Nguyen, T. V. et al.: Associations of metabolic syndrome and metabolically unhealthy obesity with cancer mortality: the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) study. *PLoS One* **17**: e0269550, 2022.
- 2) World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/66040>
- 3) Wood, I. S. et al.: Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc. Nutr. Soc.* **68** (4): 370-377, 2009.
- 4) Uzunlulu, M. et al.: Association between metabolic syndrome and cancer. *Ann. Nutr. Metab.* **68** (3): 173-179, 2016.
- 5) Kawasaki-Nanri, M. et al.: Differential effects of adipose tissue stromal cells on the apoptosis, growth and invasion of bladder urothelial carcinoma between the superficial and invasive types. *Int. J. Urol.* **23** (6): 510-519, 2016.
- 6) Jiang, R. et al.: Association of metabolic syndrome and its components with the risk of urologic cancers: a prospective cohort study. *BMC Urology*. **23** (1): 150, 2023.
- 7) Gacci, M. et al.: Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **20** (2): 146-155, 2017.
- 8) Zhao, S. et al.: Actual lowering effect of metabolic syndrome on serum prostate-specific antigen levels is partly concealed by enlarged prostate: results from a large-scale population-based study. *BJU Int.* **120** (4): 482-489, 2017.
- 9) Wang, C. J. et al.: Perioperative, functional, and oncologic outcomes in obese patients undergoing Da Vinci robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol.* **24** (1): 207, 2024.
- 10) Saylor, P. J. et al.: Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Urol.* **189**: S34-S44, 2013.
- 11) Choi, S. M. and Kam, S. C.: Metabolic effects of androgen deprivation therapy. *Korean J. Urol.* **56** (1): 12-18, 2015.
- 12) Nead, K. T. et al.: Androgen deprivation therapy and future Alzheimer's disease risk. *J. Clin. Oncol.* **34** (6): 566-571, 2016.
- 13) Tivesten, Å. et al.: Cardiovascular risk with androgen deprivation therapy for prostate cancer: potential mechanisms. *Urol. Oncol.* **33** (11): 464-475, 2015.
- 14) Wiedemann, A. et al.: Androgen deprivation therapy of prostate cancer from a geriatric perspective. *Z. Gerontol. Geriatr.* **58** (4): 324-335, 2025.
- 15) Zhuo, T. et al.: Effect of metabolic syndrome on testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer: a real-world retrospective study. *PeerJ.* **12**: e17823, 2024.
- 16) Conteduca, V. et al.: Association among metabolic syndrome, inflammation, and survival in

- prostate cancer. *Urol. Oncol.* **36** (5): 240.e1–240.e11, 2018.
- 17) Wang, L. S. et al.: Impact of obesity on outcomes after definitive dose-escalated intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer.* **121** (17): 3010–3017, 2015.
 - 18) Algotar, A. M. et al.: Comprehensive Lifestyle Improvement Program for Prostate Cancer (CLIPP) is associated with improvement in weight and components of metabolic syndrome in men exposed to androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **24** (3): 903–909, 2021.
 - 19) Chow, W. H. et al.: Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N. Engl. J. Med.* **343** (18): 1305–1311, 2000.
 - 20) Zhang, G. M. et al.: Metabolic syndrome and renal cell carcinoma. *World J. Surg. Oncol.* **12**: 236, 2014.
 - 21) Udo, K. et al.: Adipose tissue explants and MDCK cells reciprocally regulate their morphogenesis in coculture. *Kidney Int.* **78**: 60–68, 2010.
 - 22) Awakura, Y. et al.: Influence of body mass index on prognosis of Japanese patients with renal cell carcinoma. *Urology.* **70**: 50–54, 2007.
 - 23) Bader, J. E. et al.: Obesity induces PD-1 on macrophages to suppress anti-tumour immunity. *Nature.* **630**: 968–975, 2024.
 - 24) Liang, Y. et al.: Influence of metabolic syndrome on survival of patients with localized renal clear cell carcinoma: a retrospective cohort study in China. *Urol. Oncol.* **41** (5): 257.e19–257.e26, 2023.
 - 25) Ahmadinezhad, M. et al.: The relationship between metabolic syndrome and its components with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Epidemiol. Health.* **44**: e2022050, 2022.
 - 26) Fang, S. et al.: Association of metabolic syndrome and the risk of bladder cancer: a prospective cohort study. *Front. Oncol.* **12**: 996440, 2022.
 - 27) Peng, X. F. et al.: The association between metabolic syndrome and bladder cancer susceptibility and prognosis: an updated comprehensive evidence synthesis of 95 observational studies involving 97,795,299 subjects. *Cancer Manag. Res.* **10**: 6263–6274, 2018.
 - 28) Lotan, Y.: Metabolic syndrome and bladder cancer. *BJU Int.* **128** (1): 1–2, 2021.
 - 29) Lee, H. Y. et al.: The metabolic syndrome is associated with the risk of urothelial carcinoma from a health examination database. *Int. J. Clin. Oncol.* **26** (3): 569–577, 2021.
 - 30) Garg, T. et al.: Association between metabolic syndrome and recurrence of nonmuscle-invasive bladder cancer in older adults. *Urol. Oncol.* **38** (9): 737.e17–737.e23, 2020.
 - 31) Ferro, M. et al.: An increased body mass index is associated with a worse prognosis in patients administered BCG immunotherapy for T1 bladder cancer. *World J. Urol.* **37** (3): 507–514, 2019.
 - 32) Dahmen, A. S. et al.: The impact of metabolic syndrome on short term radical cystectomy complications. *Urol. Oncol.* **42**: 450.e23–28, 2024.
 - 33) Parsons, J. K. et al.: Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**: 2562–2568, 2006.
 - 34) De Nunzio, C. et al.: The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur. Urol.* **61**: 560–570, 2012.
 - 35) Coffey, D. S. and Walsh, P. C.: Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. North Am.* **17** (3): 461–475, 1990.
 - 36) Vignozzi, L. et al.: Tadalafil effect on metabolic syndrome-associated bladder alterations: an experimental study in a rabbit model. *J. Sex. Med.* **11**: 1159–1172, 2014.
 - 37) Rohrmann, S. et al.: Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Urology.* **69**: 708–713, 2007.
 - 38) Tong, Y. C. and Cheng, J. T.: Alterations of M2,3-muscarinic receptor protein and mRNA expression in the bladder of the fructose fed obese rat. *J. Urol.* **178**: 1537–1542, 2007.
 - 39) Tobu, S. et al.: Expression of angiotensin II type 1 receptor in rat bladder smooth muscle cells in response to a streptozotocin induced diabetes mellitus model. *Curr. Urol.* **6** (2): 62–66, 2012.
 - 40) Yoon, H. et al.: Effect of tamsulosin in lower urinary tract symptom patients with metabolic syn-

- drome. *Urology*. **88**: 135-142, 2016.
- 41) Cyrus, A. et al.: Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J. Urol.* **55**: 814-820, 2014.
 - 42) Palleschi, G. et al.: Laparoscopic sleeve gastrectomy effects on overactive bladder symptoms. *J. Surg. Res.* **196**: 307-312, 2015.
 - 43) Raheem, O. A. and Parsons, J. K.: Associations of obesity, physical activity and diet with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *Curr. Opin. Urol.* **24** (1): 10-14, 2014.
 - 44) Pizzol, D. et al.: Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and META-analysis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **21**: 657-666, 2020.
 - 45) Salonia, A. et al.: EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2024 edition. <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>: accessed on 2024-12-31
 - 46) Skeldon, S. C. et al.: Erectile dysfunction and undiagnosed diabetes, hypertension, and hypercholesterolemia. *Ann. Fam. Med.* **13**: 331-335, 2015.
 - 47) McVary, K.: Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int.* **97** Suppl 2: 23-8; discussion 44-45, 2006.
 - 48) Andersen, M. L. et al.: Exploring the potential relationships among obstructive sleep apnea, erectile dysfunction, and gut microbiota: a narrative review. *Sex. Med. Rev.* **12**: 76-86, 2023.
 - 49) Kupelian, V. et al.: Association between smoking, passive smoking, and erectile dysfunction: results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. *Eur. Urol.* **52**: 416-422, 2007.
 - 50) Christensen, B. S. et al.: Associations of unhealthy lifestyle factors with sexual inactivity and sexual dysfunctions in Denmark. *J. Sex. Med.* **8**: 1903-1916, 2011.
 - 51) Allen, M. S. and Walter, E. E.: Health-related lifestyle factors and sexual dysfunction: a meta-analysis of population based research. *J. Sex. Med.* **15**: 458-475, 2018.
 - 52) Malavive, L. S. and Levy, J. C.: Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J. Sex. Med.* **6**: 1232-1247, 2009.
 - 53) Yassin, D. J. et al.: Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. *J. Sex. Med.* **11**: 1567-1576, 2014.
 - 54) Khera, M. et al.: Effect of aerobic exercise on erectile function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Sex. Med.* **20**: 1369-1375, 2023.
 - 55) Seo, D. Y. et al.: Exercise training causes a partial improvement through increasing testosterone and eNOS for erectile function in middle-aged rats. *Exp. Gerontol.* **108**: 13-18, 2018.
 - 56) Hayes, L. D. et al.: Exercise training improves free testosterone in lifelong sedentary aging men. *Endocr. Connect.* **6**: 306-310, 2017.
 - 57) Maresca, L. et al.: Exercise training improves erectile dysfunction (ED) in patients with metabolic syndrome on phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors. *Monaldi Arch. Chest Dis.* **80**: 177-183, 2013.
 - 58) Carbone, A. et al.: Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol. Nefrol.* **70** (4): 393-400, 2018.
 - 59) Valente, P. et al.: Metabolic syndrome and the composition of urinary calculi: is there any relation? *Cent. European J. Urol.* **72** (3): 276-279, 2019.
 - 60) Yamashita, S. et al.: Recurrent stone-forming patients have high visceral fat ratio based on computed tomography images compared to first-time stone-forming patients. *Int. J. Urol.* **25** (6): 569-573, 2018.
 - 61) Ferraro, P. M. and Bargagli, M.: Dietetic and lifestyle recommendations for stone formers. *Arch. Esp. Urol.* **74** (1): 112-122, 2021.

METABOLIC SYNDROME AND UROLOGICAL DISEASE

MITSURU NOGUCHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

Abstract :

Metabolic syndrome (METS) is closely related to many urological diseases. Representative urological malignancies, such as prostate cancer, kidney cancer, and bladder cancer, as well as benign diseases such as benign prostatic hyperplasia, overactive bladder, sexual dysfunction, and urolithiasis, are also associated with METS. METS underlies most adult urological diseases. This article outlines the relationship between these diseases and METS. It also discusses the effects of treatment and the prognosis of these METS-related urological diseases in comparison with non-METS-related urological diseases. Furthermore, it presents the contribution of lifestyle changes, including dietary improvement and increased exercise towards a reduction in and prevention of METS-related urological disease.

(Nishinohon J. Urol. **88**: 1-10, 2025)

key words : metabolic syndrome, adipose cells, urological cancer, benign urological disease
