

男性更年期障害に起因する 慢性心不全発症予防に関する研究

(研究助成金 70万円)

代表研究者 東北大学大学院医学系研究科・循環器内科学分野

准教授 坂田 泰彦

〔平成3年 大阪大学医学部卒業
平成13年 大阪大学大学院医学系研究科・博士課程修了〕

共同研究者	東北大学大学院医学系研究科・循環器 EBM 開発学寄付講座・准教授	宮田 敏
	東北大学病院・臨床研究管理センター・特任講師	三浦 正暢
	東北大学・東北メディカルメガバンク機構・講師	三枝 大輔
	東北大学病院・医学系研究科・大学院生	笠原 信太郎
	東北大学大学院医系研究科：医員	阿部 瑠璃

研究目的

わが国では急速に高齢化が進行しており、2055年には65歳以上の人口が占める割合は全体の40.5%に達すると推測されている。高齢者には身体障害に基づく生活機能障害が高頻度に認められ、平均寿命だけでなく日常生活活動に障害のない「健康寿命」を延ばすことが国民生活向上にとって大変重要である。

社会の高齢化に伴い、加齢に伴う疾病構造の変化が問題となっている。一般的に加齢とともに男性ホルモン、女性ホルモンいずれも減少することが知られており、女性では女性ホルモン欠乏に伴う更年期症状に対し、ホルモン補充療法を中心とした医療が国際的に広く普及しており、中高年女性の生活の質の改善の一助となっている。しかしながら男性では男性ホルモンの減少に起因する更年期症状を考慮した医療についてはこれまで十分に議論されてこなかった。このような男性への医療対策の遅れが必ずしも直接的な原因とは言えないものの、近年女性と男性の平均寿命の差が大きく開き、本邦では約7歳男性の平均寿命が短い。

さて中高年男性における更年期障害は late-onset hypogonadism (LOH) として知られ、男性ホルモンの部分欠乏による諸症状からなる症候群と定義される。臨床症状として、性欲の減退や勃起能の低下、抑うつ、睡眠障害、筋力低下、内臓脂肪の増加、体毛と皮膚の変化、骨粗鬆症に伴う骨折のリスク増大などが特徴である。本症候群は発症時期が一定せず、疫学的実態は明らかではないが、ヨーロッパからの報告では、対象男性（40-79歳、平均 59.7歳）のうち2.1%が LOH による臨床症状を認めるとされている。そのため、この40-79歳という心血管病が最も多い年齢層においてはその治療に男性更年期障害の概念が組み込まれてしかるべきであるが残念ながら現時点ではそのような取り組みはほとんどなされていない。

特に本邦においては男性更年期障害に関する疫学的なデータは十分ではなく、また、心血管病を有する症例

における更年期障害の実態は不明である。そこで本研究では第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究に登録された症例を対象として、近年注目を集めているメタボローム解析を用いて代謝産物の網羅的解析を行い、生活習慣病および心血管疾患患者における男性更年期症状のリスク因子を明らかにするとともにこれらの症例における慢性心不全の発症・増悪予防と健康寿命の延長、更には生活の質の改善の一助とすることを目的とする。

研究実施計画の概要

- ① 本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の審査を受け、厚生労働省および文部科学省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則って行う。
- ② 現在東北大学病院には、東北大学が事務局を務める第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究に登録された40-79歳の男性患者が約800例通院している。この中には生活習慣病や器質的心疾患を有するが未だ心不全を発症していない、いわゆる心不全発症予備軍と定義される Stage A/B 症例と、既に心不全を発症している Stage C/D 症例がほぼ半数ずつ含まれている。そこで本研究ではこれらの症例に連続して同意取得を試み、Stage A/B 症例と Stage C/D 症例を各 100例、合計 200例の登録を目指す。
- ③ 書面で同意を得られた症例において更年期症状に関するアンケート調査、本研究に関連する患者背景や各種検査結果等の臨床情報の取得を行い、メタボローム解析に向けて血漿を採取し、凍結保存を行う。
- ④ 更年期症状に関するアンケート調査に基づき Aging males' symptom スコア（AMSS、6 頁・12欄を参照）を算出し、Stage A/B 群、Stage C/D 群それぞれにおいて更年期症状のある群（AMSS 27点以上）とない群（同未満）に分類して症例背景・臨床所見をマッチさせた症例を各群 10症例ずつ（合計 40症例）抽出し、凍結保存している血漿サンプルにおいて約数千種類の代謝産物に関して網羅的にメタボローム測定を行う。
- ⑤ 生体代謝産物の網羅的測定結果を更年期症状のある群とない群で患者の臨床情報と照らし合わせ、主成分分析（PCA）、partial least squares（PLS）や Orthogonal Projections to Latent Structures（OPLS）を用いた多変量解析を行い、網羅的解析により男性更年期症状と関連が深い代謝産物マーカーを同定する。更にはストックしていた残り160例の凍結血漿においてその結果の妥当性の検証を行う。
- ⑥ 上記により同定された男性更年期症状関連マーカーにおいて、それらの値（量）と将来の心不全発症のサロゲートマーカーとして有用である血清脳性利尿ペプチド（BNP）値との関連や、Stage A/B 群と Stage C/D 群における絶対量の違いを検討し、男性更年期に関連した心不全発症予測マーカーを同定する。

I 緒言

現在世界中で心不全が増加しており、心不全パンデミックと呼ばれる事態が進行している¹⁾。いうまでもなく加齢は心不全発症の重要な規定因子であり、世界に先駆けて超高齢社会に突入した我が国では、毎年新たに30万人以上の高齢者が心不全を発症リスクを有しており、事態は深刻である²⁾。しかしながら高齢者における心不全は若年者のそれとは特性が異なり、解決の糸口は見えていない。例えば高齢者では心機能（左室駆出率：LVEF）が保たれた心不全（HFPEF）が主体となり、わが国では高齢者の心不全の7割がHFPEFであるが²⁾、この病態には加齢に伴う心筋自体の変性という心臓由来の因子に加えて、動脈硬化や呼吸機能の低下、更には身体の虚弱、いわゆるフレイル・サルコペニアなど高齢者特有の身体状態・要因が、非心臓由来の因子としてその発症に大きく関与している²⁾。そして高齢者には身体障害に基づく生活機能障害が高頻度に認められ、平均寿命だけでなく日常生活活動に障害のない「健康寿命」を延ばすことが国民生活向上にとって大変重要であることはいうまでもない。

さてこうした社会の高齢化に伴い、加齢に伴う疾病構造の変化が問題となっており、いわゆる更年期障害が女性だけではなく、男性においても問題となっている。しかしながら一般的に加齢とともに男性ホルモン、女性ホルモンいずれも減少するにもかかわらず、ホルモン補充療法を中心とした医療が国際的に広く普及している女性の更年期症状に対し、男性では男性ホルモンの減少に起因する更年期症状を考慮した医療についてはこれまで十分に議論されてこなかった。このような男性への医療対策の遅れが必ずしも直接的な原因とは言えないものの、近年女性と男性の平均寿命の差が大きく開き、本邦では約7歳男性の平均寿命が短く、また心不全発症にも影響していることは想像に難くない。

しかしながら本邦においては男性更年期障害に関する疫学的なデータは十分ではなく³⁾、また、心血管病を有する症例における更年期障害の実態は不明である。そこで本研究では第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究⁴⁻⁶⁾に登録された症例を対象として検討を行った。また、近年注目を集めているメタボローム解析を用いて代謝産物の網羅的解析を行い⁷⁾、生活習慣病および心血管疾患患者における男性更年期症状のリスク因子を明らかにすること試みた。

II 研究方法

1. 第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究

東北大学循環器内科では2006年4月より関連23施設と共にCHART-2研究を開始し、追跡調査を行っている（図1）⁴⁻⁶⁾。登録基準は、米国心臓病学会（ACC）・米国心臓協会（AHA）の心不全ガイドラインに基づき、心不全の既往のない冠動脈疾患としてのステージA、構造的疾患があるが心不全の徴候・症状がないステージB、構造的疾患があり、心不全症状の既往や現症があるステージC、そして難治性心不全であるステージD、のいずれかのステージにある20歳以上の症例である⁸⁾。主要評価項目は、死亡・心不全入院・心筋梗塞・脳卒中であり、最終的に2010年3月までに10,219例の登

Chronic Heart Failure Analysis and Registry
In the Tohoku District 2

1. 東北地区24基幹病院による前向きコホート研究
2. 登録対象:全ての慢性心不全患者とそのハイリスク症例を連続登録 (N=10,219例)
3. 登録基準
 - 1) すべての冠動脈疾患症例(Stage-A)
 - 2) Stage-B: 心臓の構造的異常(+), 心不全症状(-)
 - 3) Stage-C: 心臓の構造的異常(+), 心不全症状(+)
 - 4) Stage-D: 通常の治療に反応しない末期的心不全状態。
4. 主要アウトカム
死亡、心不全入院、急性心筋梗塞、脳卒中



Shiba N, Shimokawa H et al. Circ J 2011;75:823-33.

*本研究は厚生労働省が示す臨床試験のガイドランを順守し、データはプライバシーを保護し、個人が特定できるようなデータは含んでいない。

図1 CHART-2 研究

録に成功して追跡調査を行っている。CHART-2 研究は、東北大学及び各参加施設における倫理委員会の承認を受け、登録時に全症例から書面にて同意を取得している(UMIN 000000562, NCT 00418041)。CHART-2 研究は我が国最大の慢性心不全およびそのハイリスク症例の前向き観察登録研究であり、超高齢社会における慢性心不全の診療実態を反映する登録研究として非常に有用である。

2. アンケート調査

本研究では上記 CHART-2 研究に登録された症例に男性更年期に関するアンケート調査(図2)を行った。当初は東北大通院症例のみを対象とする予定であったが、別途アンケート調査の予算を確保できたため、対象を CHART-2 研究全症例に拡大し、最終的には図3に示すとおり、2,655例から有効回答を得て、各項目の頻度や予後との関係を検討した。

	症状	なし	軽い	中等度	重い	非常に重い
1	体調が思わしくない					
2	足や腰の関節、筋肉に痛みがある					
3	緊張や運動とは無関係に思いがけず突然汗が出る					
4	寝つきが悪い、ぐっすり眠れない、寝起きが早く疲れが取れない					
5	よく眠くなる。しばしば疲れを感じる					
6	些細なことですぐに腹を立てる、いらいらする					
7	緊張しやすい、じっとしていられない、精神的に落ち着かない					
8	パニック状態になる					
9	自分をせかさないとも思えない、達成感がない					
10	筋力が落ちた					
11	憂うつな気分になる、意欲がわかない、無力感がある					
12	「絶頂期は過ぎた」と感じる					
13	力尽きた、どん底にいると感じる					
14	ひげの伸びが遅くなった					
15	性的能力の衰えを感じる					
16	早朝勃起(朝立ち)の回数が減った					
17	性欲が低下した					

なし:1点、軽い:2点、中等度:3点、重い:4点、非常に重い:5点

17-26点:正常
27-36点:軽度の障害
37-49点:中等度の障害
50点以上:重度
(Heinemann et al. AMSスコア)

図2 男性更年期障害アンケート

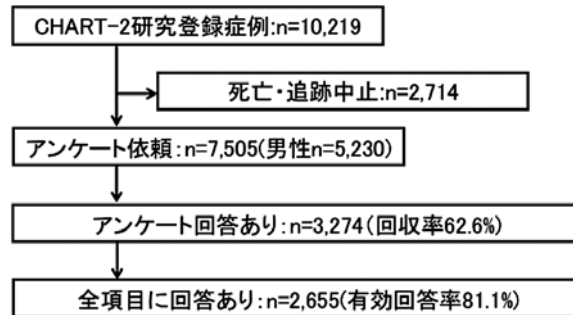


図3 研究の流れ

3. メタボローム解析

研究開始当時、東北大学病院には、CHART-2 研究に登録された40-79歳の男性患者が約500例通院していた。そこで本研究ではこれらの症例に連続して同意取得を試み、最終的に Stage A/B 症例と Stage C/D 症例を各 200例、合計 400例において書面で同意を得て、メタボローム解析に向けて血漿を採取し、凍結保存を行い、そのうち80例の凍結保存血漿サンプルにおいて約数千種類の代謝産物に関して網羅的にメタボローム測定を行い、臨床情報と照らし合わせ、主成分分析 (PCA)、partial least squares (PLS) や Orthogonal Projections to Latent Structures (OPLS) を用いた多変量解析を行った。

III 研究結果

1. アンケート調査

アンケート調査対象の平均年齢は71歳、その40.6%が Stage C/D の心不全を有していた。図4にアンケート各項目の回答の分布を示す。

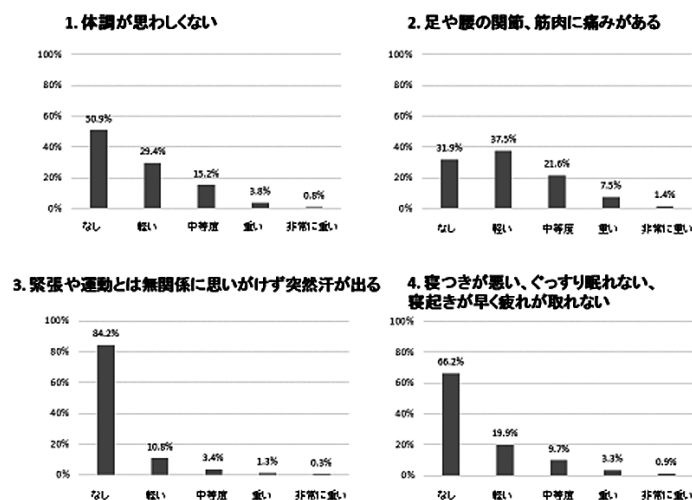


図4 アンケート結果 (1)

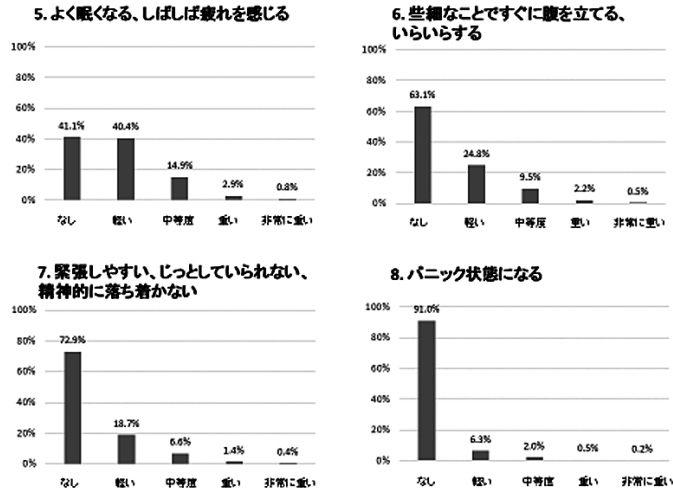


図4 アンケート結果 (2)

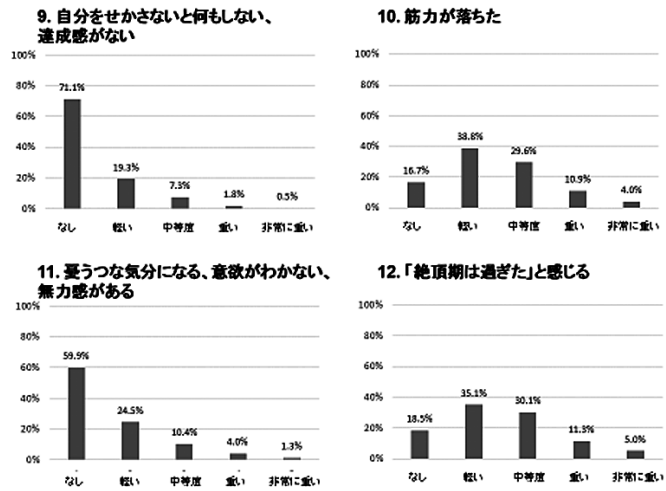


図4 アンケート結果 (3)

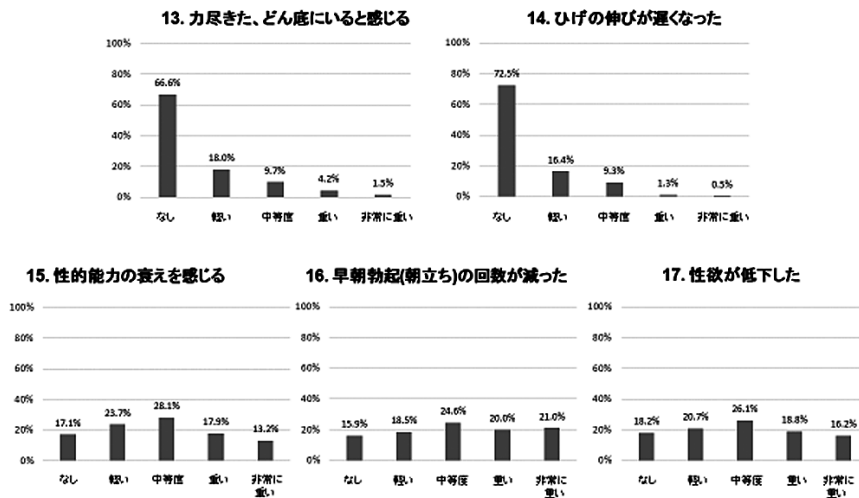


図4 アンケート結果 (4)

次に図5に示すように、アンケート合計点数の分布において合計点が26点を以下を更年期障害なし(正常)、27-36点を軽症、37-49点を中等症、50点を以上を重症として検討を行った。これら4群の症例背景を表1に示す。表1に示す通り、正常群に比べて更年期障害の3群は高齢であり、腎機能は不良で、糖尿病や脳卒中、がんの既往が多かった。また更年期障害重症群ではBNPが高値でNYHA III/IV度の頻度と心不全治療薬の処方頻度が高かった。

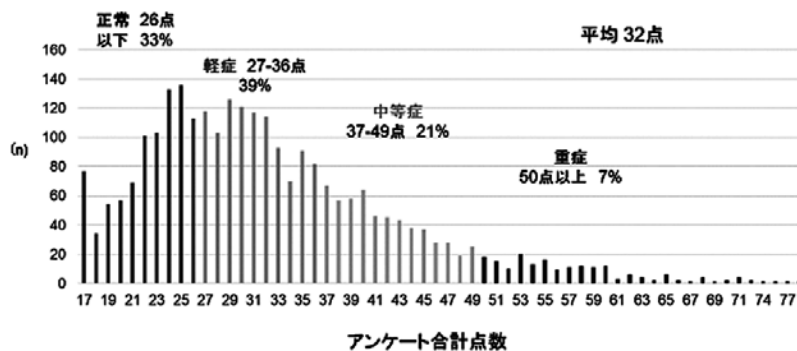


図5 アンケート合計点数の分布

	正常 (n=877)	軽症 (n=1,035)	中等症 (n=555)	重症 (n=188)	P値
年齢(歳)	68.6 ± 10.5	71.7 ± 9.9	72.8 ± 10.4	72.3 ± 11.7	<0.001
収縮期血圧(mmHg)	127.3 ± 16.4	128.5 ± 17.3	128.5 ± 17.7	125.9 ± 17.6	0.127
拡張期血圧(mmHg)	75.5 ± 11.2	74.5 ± 10.8	75.3 ± 11.2	73.6 ± 11.9	0.089
心拍数(回/分)	69.4 ± 13.4	68.2 ± 13.4	69.4 ± 12.5	69.6 ± 13.3	0.162
BMI(kg/m ²)	24.3 ± 3.8	24.3 ± 4.1	24.3 ± 3.9	23.9 ± 4.2	0.636
ヘモグロビン(g/dl)	14.2 ± 1.5	14.1 ± 1.5	14.0 ± 1.7	13.9 ± 1.7	0.003
BUN(mg/dl)	16.1 ± 5.2	17.1 ± 6.8	17.7 ± 6.6	17.7 ± 7.3	<0.001
Cre(mg/dl)	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.7	1.0 ± 0.9	1.1 ± 0.7	0.001
尿酸(mg/dl)	6.1 ± 1.5	6.0 ± 1.4	6.0 ± 1.4	6.0 ± 1.5	0.424
アルブミン(g/dl)	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.4	4.1 ± 0.5	0.006
LDLコレステロール(mg/dl)	105.8 ± 30.1	105.3 ± 27.4	103.3 ± 29.6	104.1 ± 30.8	0.542
HDLコレステロール(mg/dl)	50.8 ± 14.7	50.7 ± 14.1	51.6 ± 15.1	48.9 ± 15.0	0.193
中性脂肪(mg/dl)	136.5 ± 77.7	139.2 ± 81.9	138.2 ± 113.2	145.7 ± 129.2	0.662
BNP(pg/ml)	41.3 (18.6, 91.7)	45.1 (18.7, 102.0)	49.9 (22.3, 116.5)	70.3 (30.2, 166.0)	<0.001
血清カリウム(mEq/L)	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.4	4.4 ± 0.4	0.005
HbA1c_NGS(%)	6.1 ± 0.8	6.2 ± 0.9	6.2 ± 0.9	6.2 ± 1.0	0.061
eGFR(ml/min/1.73m ²)	69.7 ± 17.1	66.2 ± 17.9	64.9 ± 17.6	63.9 ± 19.9	<0.001
左室駆出率(%)	60.6 ± 13.3	61.5 ± 12.9	60.6 ± 13.4	58.0 ± 14.5	0.012
NYHA III-IV	11 (1.3%)	18 (1.7%)	6 (1.1%)	13 (7.0%)	0.001
Stage C-D	341 (38.9%)	402 (38.8%)	230 (41.4%)	104 (55.3%)	0.001

表1 患者背景 (n=2,655)

	正常 (n=877)	軽症 (n=1,035)	中等症 (n=555)	重症 (n=188)	P値
【既往歴】					
喫煙	506 (60.8%)	609 (61.8%)	331 (63.3%)	110 (60.4%)	0.809
飲酒	530 (66.3%)	639 (67.3%)	312 (61.7%)	107 (61.1%)	0.108
心不全入院歴	163 (18.6%)	177 (17.1%)	112 (20.2%)	55 (29.3%)	0.004
高血圧	751 (85.6%)	888 (85.8%)	488 (87.9%)	160 (85.1%)	0.579
糖尿病	233 (26.6%)	336 (32.5%)	200 (36.0%)	66 (35.1%)	0.001
脂質異常症	725 (82.7%)	863 (83.4%)	463 (83.4%)	161 (85.6%)	0.806
心房細動	212 (24.2%)	259 (25.0%)	148 (26.7%)	63 (33.5%)	0.065
脳卒中	22 (2.5%)	34 (3.3%)	32 (5.8%)	9 (4.8%)	0.008
がん	76 (8.7%)	124 (12.0%)	74 (13.3%)	21 (11.2%)	0.025
虚血性心疾患	533 (60.8%)	633 (61.2%)	350 (63.1%)	111 (59.0%)	0.760
弁膜症	130 (14.8%)	135 (13.0%)	77 (13.9%)	25 (13.3%)	0.718
【治療歴】					
ループ利尿薬	165 (18.8%)	190 (18.4%)	132 (23.8%)	63 (33.5%)	<0.001
ACE阻害薬	320 (36.5%)	361 (34.9%)	193 (34.8%)	72 (38.3%)	0.729
ARB	277 (31.6%)	339 (32.8%)	190 (34.2%)	60 (31.9%)	0.777
β遮断薬	389 (44.4%)	432 (41.7%)	232 (41.8%)	108 (57.4%)	0.001
抗アルドステロン薬	83 (9.5%)	82 (7.9%)	66 (11.9%)	25 (13.3%)	0.019
Ca拮抗薬	364 (41.5%)	498 (48.1%)	260 (46.8%)	85 (45.2%)	0.034
スタチン	418 (47.7%)	496 (47.9%)	254 (45.8%)	78 (41.5%)	0.359
PCI	414 (47.2%)	489 (47.2%)	255 (45.9%)	77 (41.2%)	0.454
CABG	74 (8.4%)	78 (7.5%)	53 (9.5%)	22 (11.8%)	0.185

表1(続き) 患者背景 (n=2,655)

図6に4群の全死亡に関するイベント曲線と正常群を対象とした場合の更年期障害各群のリスクを示す。ここに示すように正常群に比較して更年期障害中等症以上で有意に死亡リスクが高かった。この結果はStage A/Bでは同様であったが、Stage C/Dでは有意な死亡リスクの上昇は更年期障害重症群においてのみ認められた。またエンドポイントを全死亡単独から、全死亡、心不全入院、急性心筋梗塞、脳卒中を合わせた複合エンドポイントに置き換えてもこの結果は同様であった(図7)。

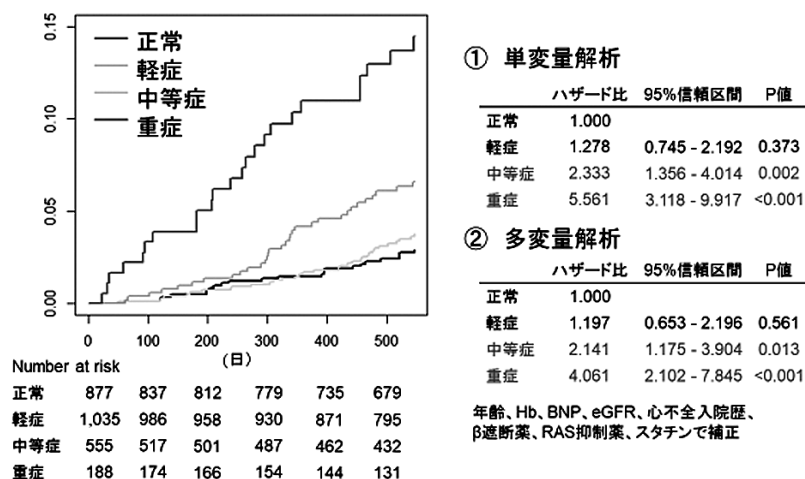


図5 全死亡

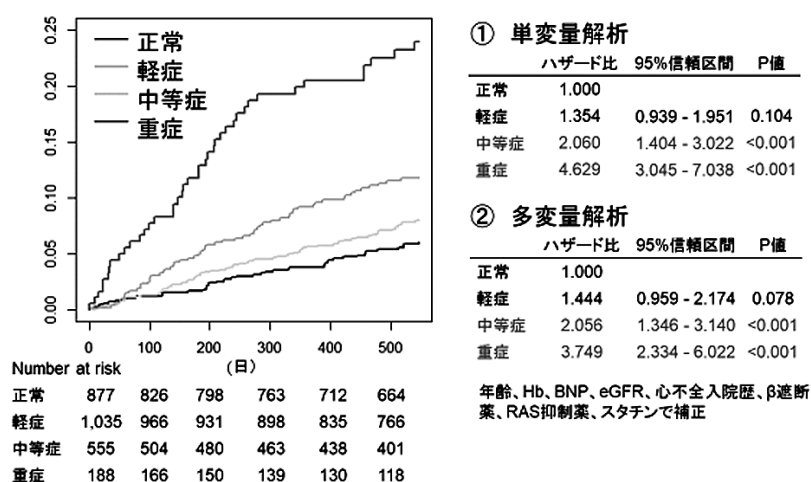


図7 複合エンドポイント
(全死亡、心不全入院、急性心筋梗塞、脳卒中)

2. メタボローム解析

東北大学メディカルメガバンクの全面協力を得て、対象サンプルのメタボローム解析を行った。しかしながら3000項目以上にわたる網羅的測定を行い、有意差を検出するため、解析対象サンプル数が小さく、本研究の目的に合致する有意な結果は得られなかった。

3. 研究成果発表等

本研究成果のうち、アンケート調査部分に関しては、2016年の第52回日本循環器予防学会学術集会、アジアパシフィック心不全学会（韓国）、2017年の日本循環器学会、米国心不全学会、等でその研究成果の全体、あるいは一部を発表し、議論を行った。現在論文にすべく投稿準備中である。メタボローム解析に関しては成果が十分ではなく、学会等で成果の公表は行っていない。

IV 考 察

男性更年期障害は late-onset hypogonadism (LOH) として知られ、男性ホルモンの部分欠乏による諸症状からなる症候群と定義される。臨床症状として、性欲の減退や勃起能の低下、抑うつ、睡眠障害、筋力低下、内臓脂肪の増加、体毛と皮膚の変化、骨粗鬆症に伴う骨折のリスク増大などが特徴である。本症候群は発症時期が一定せず、疫学の実態は明らかではないが、ヨーロッパからの報告では、対象男性（40–79歳、平均 59.7歳）のうち2.1%が LOH による臨床症状を認めるとされている。そのため、この40–79歳という心血管病が最も多い年齢層においてはその治療に男性更年期障害の概念が組み込まれてしかるべきであるが残念ながら現時点ではそのような取り組みはほとんどなされていない。本研究では平均年齢が71歳の2,655例において、アンケート調査を行い、①更年期障害が重症であるほどBNPが高く、心不全が重症であること、②更年期障害が重症な症例は正常な症例に比べて、有意に全死亡、複合イベントの頻度が高いこと、③Stage A/B の症例では中等症以上、Stage C/D の症例では重症群で予後不良であることを明らかにした。本研究成果はわが国の循環器疾患大規模コホートにおける初の報告であり、臨床的に重要な知見を提供すると考えられた。しかしながらその一方で、当初目的としたメタボローム解析による網羅的代謝産物測定を通じた、生活習慣病および心血管疾患患者における男性更年期症状のリスク因子の同定に関しては本研究の目的に合致する有意な結果は得られなかった。現在別途予算を獲得し、さらに解析対象を増やして研究を継続する予定である。

V 結 語

本研究ではわが国の循環器疾患大規模コホートにおける初の報告として、男性更年期障害に関する貴重な疫学データを提供できた。しかしながらその一方で、メタボローム解析に関しては満足のいく結果は得られなかった。そのためメタボローム研究に関しては今後、さらに解析対象を増やして研究を継続する予定である。最後に本研究に助成を頂戴しましたこと、また研究者の事情を考慮して研究期間の延長を認めていただいたことに関しまして、総合健康推進財団に対しまして心より感謝申し上げます。

【参考文献】

- 1) Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J*. 2013;77(9): 2209-17. (Review)
- 2) Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail*. 2015 Sep;17(9):884-92. (Review)
- 3) Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al.; EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1810-8.
- 4) Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan. *Circ J*. 2011;75:823-33.
- 5) Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1258-1269.
- 6) Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, et al.; CHART-2 Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan - Report from the CHART Studies. *Circ J*. 2015;79(11):2396-407.
- 7) Koshihara S, Motoike I, Kojima K, et al. The structural origin of metabolic quantitative diversity. *Sci Rep*. 2016 Aug 16;6:31463. doi: 10.1038/srep31463.
- 8) Yancy CW, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-327.