

令和3年5月25日

各報道機関文教担当記者 殿

## 世界で初めて明らかに！ 男性のがん悪液質に男性ホルモン補充療法が有効

金沢大学医薬保健研究域医学系（泌尿器集学的治療学）の溝上敦教授，同大学附属病院泌尿器科の泉浩二講師および同大学がん進展制御研究所（がんセンター（腫瘍内科））の矢野聖二教授の共同研究グループは，男性の進行がん患者に男性ホルモンの一つ，テストステロンを投与することにより，がん悪液質を改善させる可能性があることを世界ではじめて明らかにしました。

進行がんではがん悪液質という状態になると様々な精神的・身体的症状が現れます。男性進行がん患者にテストステロンを補充すると，がん悪液質の状態を反映する TNF- $\alpha$  の血中濃度が低下することを発見しました。また，テストステロン投与により，「不幸福感」が改善することも明らかになりました。

本研究から，性腺機能低下ががん悪液質の一因であることが明らかになりました。将来，テストステロン補充療法により進行がん患者の症状を治療することができるようになるかもしれません。

本研究成果は，2021年5月24日11時（アメリカ東部標準時間）（日本時間2021年5月25日1時）にドイツ科学誌『*Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

進行がんでは様々な精神的・身体的症状が現れます。そのため、症状の緩和や生活の質（QOL）の改善を目的とした治療も必要です。男性の進行がんでは約7割もの患者が低男性ホルモン（性腺機能低下）状態にあることが報告されています。進行がん特有の状態（がん悪液質）に伴う、体重減少、筋力低下、うつ、炎症や疼痛の増悪等の症状は、性腺機能低下でも引き起こされることから、進行がんの症状の一部は性腺機能低下によるものではないかと考えられています。しかし、性腺機能低下とがん悪液質との関連については未だ詳細が明らかにされていません。

そこで、性腺機能低下を伴う進行がん患者にテストステロンを補充することで、がん悪液質の状態を改善させることができるか、研究を行いました（図1）。

## 【研究成果の概要】

金沢大学泌尿器科およびがんセンターで進行がんと診断された男性を対象に血中テストステロン値を測定し、加齢男性性腺機能低下症の指標である、トータル 2.31ng/ml 未満またはフリー11.8pg/ml 未満のどちらかを満たした場合に性腺機能低下と定義しました。性腺機能低下を有する症例をテストステロンエナント酸エステル 250mg 投与群（4週毎3回、筋注）または無治療群にランダム化し、QOL 調査票および悪液質マーカーの変化等を前向き（最大12週後）に検討しました。

41人が無治療群、40人が投与群に割り付けられ、QOL 調査票では投与群では無治療群と比較し概ね QOL 改善の傾向がみられましたが、特に「不幸福感」の点数が有意に改善していました（ $p=0.007$ 、表1）。また、12週後、投与群では無治療群と比較し、悪液質マーカーの一つである TNF- $\alpha$  の血中濃度に有意な改善が認められ（ $p=0.005$ ）、経時的変化では無治療群で TNF- $\alpha$  と IGF-1（がん悪液質マーカー）の悪化も認められましたが、投与群では悪化が認められませんでした（図2）。

両群とも時間経過とともにフリーテストステロンが減少する傾向にあり、無治療群ではテストステロンの上流にあたる下垂体ホルモンが横ばいから上昇していましたが（図3）、投与群では低下しており、テストステロン補充の作用が顕著にみられました。無治療群では貧血が進行する傾向がありましたが、投与群では有意な変化は認められませんでした（図3）。男性ホルモンは前立腺癌を悪化させる作用もあるため、前立腺癌の腫瘍マーカーである前立腺特異抗原も測定しましたが、いずれの群も12週での変化は認められませんでした（図3）。

## 【今後の展開】

本研究により、性腺機能低下ががん悪液質の一因であることが明らかになりました。進行がん患者の一部の症状をテストステロン補充療法で改善させることが可能で、より大規模な試験で検証を行うことにより、新たな治療法となることが期待されます。

本研究は金沢大学基盤研究経費で実施されました。

# がん悪液質の病態生理

TNF- $\alpha$ : tumor necrotic factor- $\alpha$   
 IL-6: interleukin-6  
 IGF-1: insulin-like growth factor-1

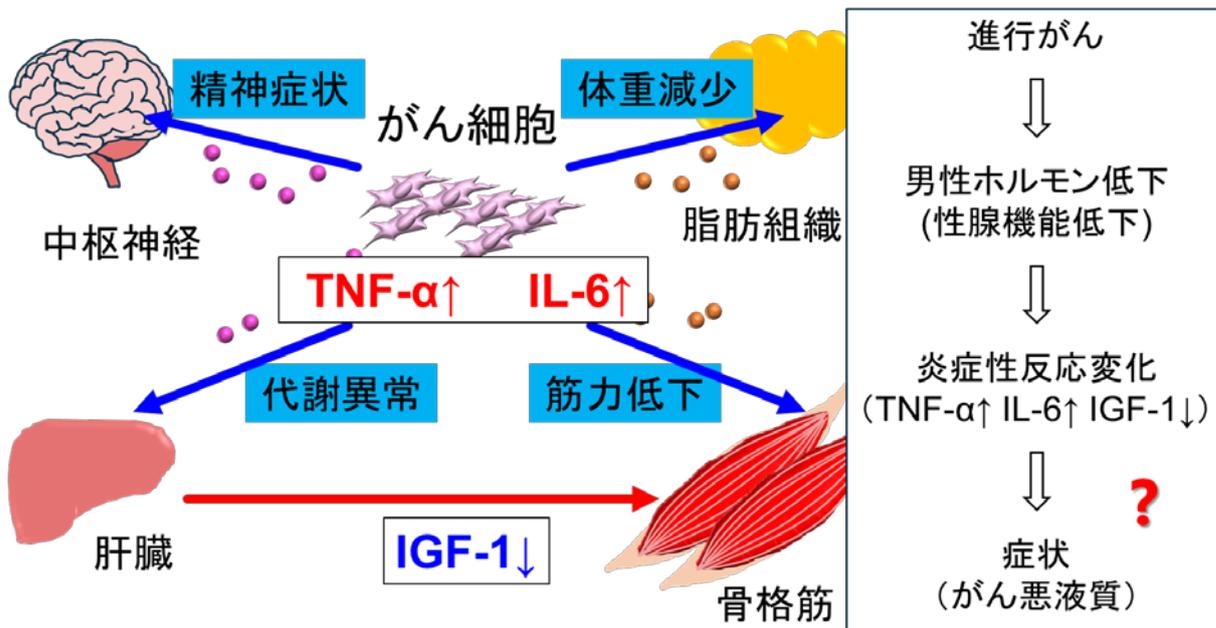


図1 がん悪液質の病態生理

がん細胞からの TNF- $\alpha$  や IL-6 など全身臓器に作用し、がん悪液質が誘導されます。さらに IGF-1 の低下で骨格筋減少を惹起するなど、多彩な症状を誘発します。進行がん患者の約 70% でテストステロン低下が認められ、がん悪液質の症状は性腺機能低下の症状と似ています。性腺機能低下ががん悪液質と関連している可能性が考えられます。

表1. QOLスコアの開始時からの変化

	4週後		8週後		12週後	
	無治療群	テストステロン投与群	無治療群	テストステロン投与群	無治療群	テストステロン投与群
エドモントン症状評価システム						
疼痛	-0.5	-0.5	-0.1	-0.4	-0.1	-0.5
疲労	0.7	-0.1	0.3	0.3	0.5	0.2
嘔気	0.0	0.3	0.6	0.0	0.4	-0.1
憂鬱	0.4	-0.1	0.4	0.1	0.6	0.2
不安	-0.2	0.9	-0.1	0.3	-0.3	0.0
眠気	0.0	0.4	-0.2	0.1	-0.7	0.0
食思不振	-0.1	-0.3	0.1	-0.4	-0.7	-0.4
不幸福感	0.1	-0.5	0.0	-0.9	0.0	-1.4
呼吸苦	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2	0.3
その他の問題	0.6	0.6	0.4	0.4	0.4	0.3
合計	0.5	0.1	2.4	-0.8	0.3	-1.6

スコアの増加は症状の悪化、減少は症状の緩和を示す

概ね経時的に無治療群よりテストステロン投与群でスコアが減少する傾向が見られました。不幸福感については統計学的に有意な差が認められました。

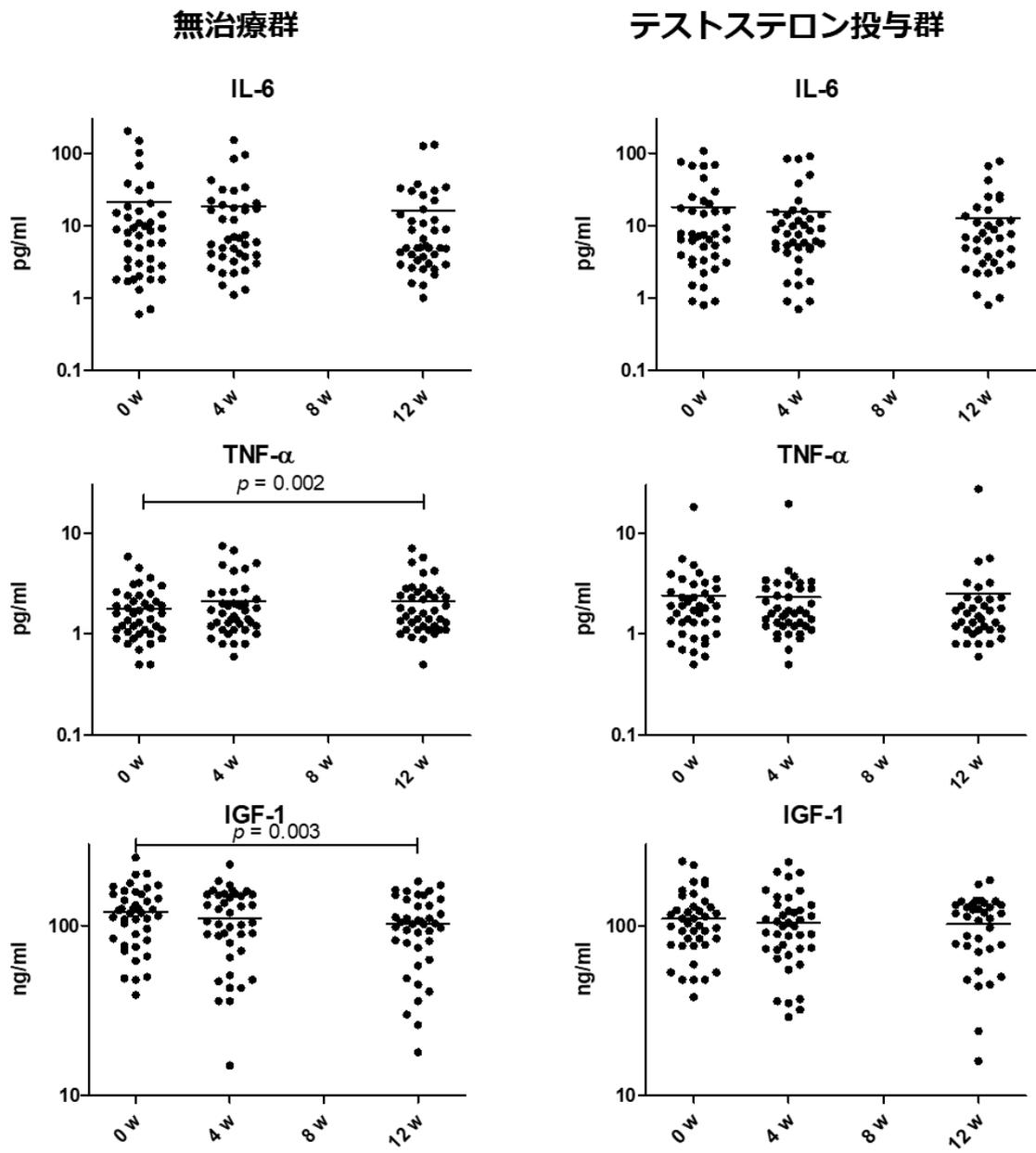


図2 悪液質マーカーの変化

無治療群では経過とともに TNF- $\alpha$ が増加しましたが、テストステロン投与群では増加を抑制することができました (TNF- $\alpha$ の上昇は悪液質が進行している傾向を示します)。また、無治療群では経過とともに IGF-1が減少しましたが、テストステロン投与群では減少を抑制することができました (IGF-1の低下は悪液質が進行している傾向を示します)。

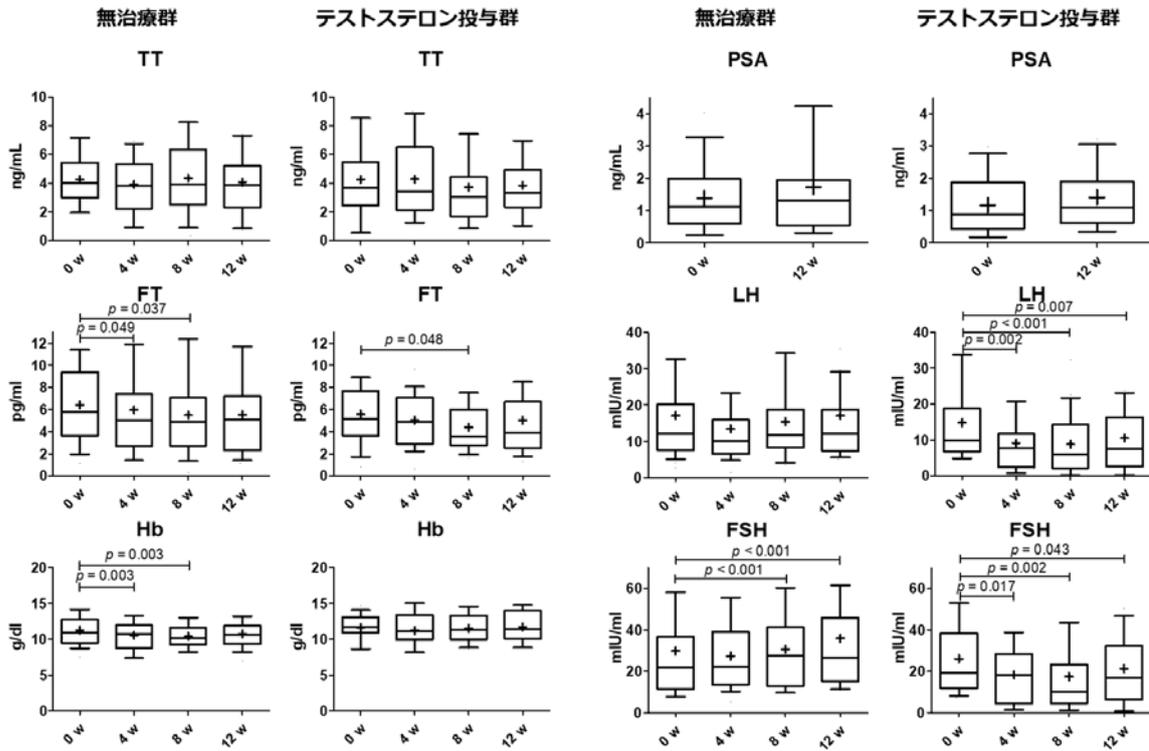


図3 その他の血中濃度の変化

両群とも時間経過でトータルテストステロン (TT) の変化はありませんでしたが、より症状と関連すると考えられるフリーテストステロン (FT) は減少する傾向が見られました。無治療群では経過とともにヘモグロビン値 (Hb) が低下する傾向がありましたがテストステロン投与群では維持されました。男性ホルモンは前立腺癌を悪化させる作用もあるため、前立腺癌の腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) も測定しましたが、いずれの群も 12 週で大きな変化は認められませんでした。無治療群ではテストステロンの上流にあたる下垂体ホルモン (LH および FSH) が横ばいあるいは上昇していましたが、投与群ではいずれも低下しており、テストステロン補充の作用 (フィードバック) が顕著に反映されました。

## 【掲載論文】

雑誌名 : Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle

論文名 : Androgen replacement therapy for cancer-related symptoms in male: result of prospective randomized trial (ARTFORM study)

(男性進行癌患者に対するアンドロゲン補充療法の有効性の検討～前向きランダム化比較試験 (ARTFORM study) (和名))

著者名 : Kouji Izumi, Hiroaki Iwamoto, Hiroshi Yaegashi, Takahiro Nohara, Kazuyoshi Shigehara, Yoshifumi Kadono, Shigeki Nanjo, Tadaaki Yamada, Koshiro Ohtsubo, Seiji Yano, Atsushi Mizokami

(泉浩二, 岩本大旭, 八重樫洋, 野原隆弘, 重原一慶, 角野佳史, 南條成輝, 山田忠明, 大坪公士郎, 矢野聖二, 溝上敦 (和名))

掲載日時 : 2021 年 5 月 24 日 11 時 (アメリカ東部標準時間) にオンライン版に掲載

DOI : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcsm.12716>

---

## 【本件に関するお問い合わせ先】

### ■研究内容に関すること

金沢大学附属病院泌尿器科 講師

泉 浩二 (いずみ こうじ)

TEL : 076-265-2393

E-mail : azuizu2003@yahoo.co.jp

### ■広報担当

金沢大学病院部総務課調査・広報係

岡部 聖 (おかべ たかし)

TEL : 076-265-2000 (内線 7423)

E-mail : hptyousa@adm.kanazawa-u.ac.jp