

日本Men's Health医学会 ニューズレター【Vol.01 Mar. 2008】



撮影/高嶋佳代

News Letter 創刊を記念して

日本Men's Health医学会
理事長 熊本悦明

§ 本学会の歩み

我が日本Men's Health医学会は、2001年日本Aging Male研究会として発足したあと、2006年から現在の医学会に発展してきており、主として男性、殊にそのAging問題の臨床医学的研究とそれに纏わる諸問題の社会的啓蒙を主目的として活躍している。今年10月25-26日には第8回学術集会在、東大加齢医学教授大内尉義会長の下で開催されることになっている。国際的にはInternational society for study of aging male (ISSAM) 及びAsian-Pacific society for the study of the aging male (APSSAM), さらにJapanese-Asean conference of Men's Health & agingの、夫々のmemberとしても、その活躍の場を広げている。丁度今、アメリカのフロリダ・タンパで開催されている、そのISSAMの第6回学術総会に参加しながら、この序文を書いているところである。これまでの、この様なわが学会の活躍を背景に、本年度よりこのNews Letterを定期的に発刊出来るまでに充実・発展してきたことは慶賀の至りであり、会員の皆様と共に喜びたいと感じている。

§ Men's Health医学の勧め

所で、いま何故、“Men's Health、殊にそのAgingが問題なのか？”ということになる。我が国は今や人生85年時代とさえ言われるような大変な長寿化社会となり、しかも少子化傾向も強まり、かつては余生と看做されていた更年期後の人生の比重が、著しく高くなってきている。そのため、その中高年方々の健康やそのQOLを如何に高く維持していくかが、極めて重要な21世紀医学の課題となってきているとあって良い。殊に男性医学の発達や啓蒙の遅れもあって、女性群に比して、中高年男性群のメタボリック症候群発症率がかなり高く、また平均寿命も短いという状況にある。にも拘らず、逆に世は女性医療に遅れがあると、女性外来開設ブームが全国的な社会的風潮になっているのが不思議でならない。むしろ遅れている男性医療の研究発展の遅れこそ、医学的問題点であり、さらにその男性医療の第一線診療への普及・啓蒙こそ急務と感じている。その意味で我が医学会の意義と役割は極めて高いものがあるという過言ではないと信じている。

§ 今何が一番問題か？

今参加しているISSAM学会でも、最も重視して討論されているのは、中高年男性の加齢によるテストステロンの低下がどのような生理学的影響を惹き起こし、またそれへの医学的な対応は如何にすべきか、という問題である。まさに今後の男性ホルモン学の中、中高年者における臨床的研究が強く望まれる所なのである。またその問題の中で、欧米人とアジア人との内分泌学上のethnic的差異がかなり注目されてきている。その意味でも、アジアにおける我が学会の意義は高いものがあると痛感しながら、大いにアジアのMen's Health医学の発展に貢献したいものであると、期しているところである。

PROFILE

1955年 東京大学医学部卒業
1964年 東京大学講師(泌尿器科学講座)
1968年 札幌医科大学教授(泌尿器科学講座主任)
1995年 同上 名誉教授
1997年 (財)性の健康医学財団会頭
2002年 同上 名誉会頭
2003年 日本臨床男性医学研究所所長
2006年 日本Men's Health医学会理事長



メンズヘルス医学会への期待

東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座
教授 大内尉義

PROFILE

1973年 東京大学医学部卒業
1984年 同第3内科助手
1985年 米国テネシー大学生理学教室客員助教授
1986年 東京大学医学部老年病学講師
1995年 同教授
1997年 同大学院医学系研究科加齢医学講座教授
2005年 日本老年医学会理事長就任

日本Men's Health医学会は男性医学に係わる基礎・臨床の諸問題とその社会的応用についての研究と情報交換を行い、その進歩発展を図ることを目的に設立されました。高齢者の人口が25%を越える超高齢社会を目前にひかえ、中高年男性のQOLを高いレベルで支えようとしている男性医学の役割が注目され、専門領域を超えて男性の健康医学の研究を進展させることが求められています。加えて、本年4月開始予定の後期高齢者医療保険制度におきましても、高齢者医療の新しい担い手として総合的診療に携わる「総合医」が重要な役割を果たすと予想され、高齢者を総合的に診るという観点からも、男性医学、性差医学を十分理解した上で包括的医療を実践することが、今まで以上に必要となっています。さらに、家庭医療、地域医療、保健・福祉・介護制度、疾病予防など、様々な医療、福祉の現場においても、本学会の役割がますます重要となってきております。こうした状況のもと、日本Men's Health医学会はAging Maleから発展して順調に回を重ね、2008年度(第8回)学術集会在私が会長を担当させていただくこととなりました。2008年11月29日(土)、30日(日)の二日間にわたる日程で、東京大学医学部教育研究棟内の鉄門記念講堂において開催する予定です。本学術集會では、「男性更年期と生活習慣病」をテーマの一つの柱とし、門脇 孝教授(東京大学代謝・栄養病態学)による特別講演や各種シンポジウム、ワークショップを一般演題に加えて予定しております。また、日本の男性について、医学的、文化的、社会学的見地から多面的に捉えられるような学際的な企画も設ける予定です。本学会を通じて、健康長寿の達成に向けて男性医学がどのような貢献を成し得るのか、将来展望も含め様々な視点から広く論じられることを願っております。また、本学会活動や成果を通じて、ひいては日本の医学、医療レベルのさらなる向上、高齢者医療、男性医療の推進に多大な貢献をするものと期待しております。皆様方の積極的なご参加、ご支援、ご協力を心よりお待ち申し上げる次第です。



メンズヘルス医学の 新しい動向

大阪大学大学院医学系研究科
教授 奥山明彦

PROFILE

1971年大阪大学医学部卒業。
関連施設にて外科、泌尿器科を研修の後、
1975年大阪大学医学部泌尿器科助手。
講師、助教授を経て1991年より教授。
1999年より大学院教授。
日本泌尿器科学会理事長、
日本アンドロロジー学会理事長、
アジア太平洋性機能学会理事長。

この度の日本Men's Health医学会からのニューズレター創刊を心からお祝い申し上げますとともに、本学会の発展と本誌の充実を期待する次第です。

男性更年期障害（PADAM）が日本に取り入れられて8年が経過、本領域は泌尿器科、高齢医学、心療内科を始めとする領域横断分野として日本の医学、医学会で咀嚼されつつあります。この中で3年前に“メンズヘルス”の名称が導入され、研究会から学会化されました。今後は、勃起障害を始めとする性機能障害、うつを始めとする精神、心理症状、運動機能、内分泌代謝、循環器などの身体症状を含め、各領域の情報交換と連携により本学会が拡大・充実することを期待する次第です。

男性にも女性に類似した更年期障害が存在することは、既に欧米において60年以上前より知られており、本症に男性ホルモンの低下が関与することも同時に指摘されて来ました。しかし生殖内分泌学や高齢医学の一分野として注目され始めたのは1980年代であります。

本症が注目を受ける理由として、先進国を中心とする高齢化の進行に伴ない、健康増進や予防医学が国家の政策としても重要性が増してきたことが挙げられます。高齢者の健康増進は、高齢者の自立を促すのみならず、労働力としても期待でき、QOLの高い生活を可能にします。また、女性に対するホルモン補充療法が広く普及している一方、高齢男性に対する医療として、ED治療薬であるPDE-5阻害薬の他、対象となるものが存在せず、高齢男性への医療政策の遅れが、女性と男性の平均寿命の格差の助長へ関係していることへの危惧も理由の一つと考えられます。とくに本邦は、男女とも世界第一位の長寿国であり、2005年の国勢調査では65歳以上の高齢者の占める比率は21%であり、この

傾向は今後も進み2050年までには40%に達すると推計されています。

PADAMやメンズヘルスの診療理念は中高年男性の健康促進とQOLの改善にあります。しかし医療現場では、必ずしもこの理念に従った診療が進められて来たとは言えない一面もありました。本症が日本に導入された当時より、男性ホルモンの低下に起因するEDを始めとする諸症状がそのまま男性更年期障害と理解され、ホルモン補充療法により対応される一方で、うつ症状を主訴とする受診者が多く、診療現場で混乱を生じて来ました。また、テストステロンの基準値が設定されていないことから欧米の診断基準として推薦されている遊離型テストステロンや生物活性テストステロンの問題も未解決な状況にありました。これらの診療上の混乱は本邦のみならず欧米においても存続しており、2004年にプラハにて開催されたISSAMではLow-onset hypogonadism（LOH）症候群への病名変更と診療要項が発表されたことは皆様ご存知のとおりです。

この動きの中で、2005年には社団法人日本泌尿器科学会と日本Aging Male研究会が合同してワーキンググループを組織、男性更年期障害とLOH症候群の位置付け、男性ホルモンの基準値設定、ホルモン補充療法の適応と副作用回避等に関する「LOH症候群診療の手引き」が株式会社「じほう」より2007年に出版されました。

本症は加齢に伴う多彩な臨床症状を包括した症候群とも言える疾病概念であり、既述した男性ホルモンとの関係やうつ症状を始めとする精神・心理症状の問題、メタボリック症候群と本症との関係など、解決すべき問題が蓄積されています。

更めて、本誌が学会活動の発展、医療界や社会一般への啓蒙にも広く活用されることを期待しています。



アジアに広がる メンズヘルス医学

金沢大学大学院医学系研究科泌尿器科学
教授 並木幹夫

PROFILE

1975年 大阪大学医学部卒
日本泌尿器科学会内分泌・生殖機能・性機能領域部会長
日本Men's Health医学会理事
「LOH症候群診療の手引き」作成委員会委員長
2007年 第7回日本Men's Health医学会、
The 2nd Japan-ASEAN Men's Health
& Aging Conference会長を務めた

2005年のInternational Society of Andrology (ISA) , International Society for Study of Aging Male (ISSAM) およびEuropean Association of Urology (EAU) の Recommendationではlate-onset hypogonadism (LOH) を “A clinical and biochemical syndrome associated with advancing age and characterized by typical symptoms and a deficiency in serum testosterone levels. It may result in significant detriment in the quality of life and adversely affect the function of multiple organ systems” と定義している。

この定義のキーワードはアンドロゲン低下、加齢、QOL低下、多臓器機能障害であり、加齢によるアンドロゲン低下に起因する特徴的な症状および徴候を呈する症候群をアンドロゲン補充により治療および予防し、QOLの高い生活を維持させることを理念としている。この理念すなわち “Healthy aging for men” こそ、LOH症候群診療の目指すところである。

さて、このようなLOH症候群診療および関連研究が行われるようになった背景として、20世紀後半からの世界的規模での平均寿命の伸びと、それに伴う高齢化社会の到来への危惧があることは言うまでもない。LOHという言葉が使用される前にこの症候群を表す言葉としてpartial androgen deficiency of aging male (PADAM) が用いられていたが、PADAMが初めて学会で使用されたのは、1994年のオーストラリアアンドロロジー学会でのワークショップではないかと言われている。次いで1997年には第6回アジア太平洋性機能学会 (Asia-Pacific Society of Sexual Medicine, APSSM) のワークショップでも “The Aging Male and PADAM” が取り上げられている。このような黎明期を経て “The aging male research on gender specific issues in male health” を目的に1998年にISSAMが設立されたわけであるが、World Health Organization (WHO) が “Healthy aging for men” の理念から、1998年にGeneva Manifestoを発したことが国際的

な大きな流れを作ったことは言うまでもない。

アジア地区でも2001年にクアラルンプール (マレーシア) で The First Meeting of Asia-Pacific Society for Study of Aging Male (APSSAM) が開催され、国際的にも早くからこの問題への取り組みが見られた。その理由は、現在ピラミッド型の人口分布 (若い世代が高齢者を支える人口構成) を示すアジア諸国が、将来の少子高齢化社会に先進国より経済的、社会的に大きな不安をかかえているからと考えられる。

APSSAM Meetingは、その後2年毎に開催され、2003年にはTaipei (Taiwan) 、2005年にChenmai (Thailand) 、2007年にBali (Indonesia) で開催され、2009年10月に大阪で開催予定である。また、同じアジア地区で、より広い意味でのMen's Healthに関する情報交換の場として2006年にJapan-ASEAN Men's Health and Aging Conferenceがクアラルンプール (マレーシア) でスタートした。

2回目は2007年に石川県山中温泉で約50名の海外からの参加者を得て開催された。3回目は2008年10月にシンガポールで開催予定であり、メンズヘルスをめぐるアジア地区での活動は国際的にも大きな広がりを見せている。

一方、すでに少子高齢化社会に突入し、2005年の国勢調査では65歳以上の高齢者の割合が約21%で、先進諸国第1位となっている本邦でのAging Maleに関する学術研究も、アジア諸国とはほぼ同時期に開始した。

2001年11月に熊本悦明札幌医科大学名誉教授、名和田新九州大学教授を代表世話人に「日本Aging Male研究会」が設立された。

2006年には「日本Men's Health医学会」 (<http://mens-health.jp/>) と学会化に伴い名称変更され、「男性特有の医学的諸問題の診断、治療、予防対策に対して、基礎科学的、臨床医学的、更には社会学的に、研究・調査を行い、広く男性の健康についての正しい医療の開発・推進点発展に寄与する」ことを目的として発展している。



LOH症候群診療の手引きを こう活用する

札幌医科大学医学部泌尿器科
准教授 **伊藤直樹**

PROFILE

1959年 札幌市生まれ
1984年 札幌医科大学卒業
1993年 札幌医科大学医学部講師（泌尿器科学）
2000年 同助教授
2007年 同准教授
2008年4月よりNTT東日本札幌病院泌尿器科勤務（予定）

男性更年期障害が話題となり、マスコミが取り上げる度に外来患者は一過性に急増し、その対応に追われたのは記憶に新しい。男性更年期障害ではないかと外来を受診する患者は男性ホルモン低下に伴うものばかりではなく、うつ病などの精神科領域の患者など極めてheterogeneityな集団である。男性ホルモン低下を原因とする症候群に対する診断名もADAM（androgen deficiency in the aging male）、PADAM（partial androgen deficiency of the aging male）、LOH（late-onset hypogonadism）と頻繁に変わっていったこともあり、この数年間泌尿器科を中心とした現場の臨床医はマスコミの報道や訪れる患者に翻弄されていた。LOH症候群の疾患概念も明確に確立されておらず、診断基準もなく、治療の適応もはっきりしないことから本疾患に対するガイドラインの登場が待ち望まれていた。

海外においては、ISSAM（International Society for the Study of the Aging Male）やEndocrine Society（米国内分泌学会）からrecommendationやguidelineがすでに発表されており、わが国でも日本語版ガイドラインの作成が急務とされ、金沢大学の並木幹夫教授が中心となり本手引きが編集、発刊された。

本手引きは大きく2つのパートから構成されている。前半の第1章が診療の手引きであり、後半の第2章では第1章の各項目が詳細に解説されている。すなわち、日常臨床においては第1章の内容に沿うことで十分に対応できる。この第1章は必要かつ十分な内容が簡潔にまとめられており、非常に使いやすい。質問紙もきれいに印刷されているため、A4サイズなどに拡大コピーなどして使用しやすい。AMSスコアは広く用いられているが、大うつ病エピソード、気分変調障害といったうつ病診断の質問紙も掲載されているため、神経精神科や心療内科への紹介を判断する上で有用である。

本手引きの中で、わが国独自のものとして血中testosterone値の判定方法がある。海外ではtotal testosterone、平衡透析法によるfree testosteroneあるいはbioavailable testosterone

（calculatedも含む）が推奨されている。本手引きではradioimmunoassay（RIA）によるfree testosteroneが用いられている。Free T-RIAに対しては批判的意見もあるが、加齢により有意に低下し、平行透析法やbio-T測定の高難しさ、わが国における保険診療等を考慮すると最も現実的方法である。岩本晃明先生が中心となり行われた健康成人男性を対象とした大規模研究の結果をもとにfree T基準値が設定されており、現時点では最も有用な指標と考えている。

後半の第2章は解説編であるが、是非一度通読されることをお勧めしたい。LOH症候群に関しては、わが国においてはもちろん、海外でも十分なエビデンス～例えば血中testosteroneと諸症状、男性ホルモン補充療法の意義など～が明らかとされていない。国内外でのエビデンスが十分明らかではないことから“ガイドライン”ではなく“診療の手引き”という名称がこの第1版では使用されることとなった経緯もある。しかし、第2章ではアップデートな論文が多数引用されており、通読することでLOH症候群に関して現在わかっていること、わからないことを理解できる。LOH症候群は複数の診療科にまたがる疾患であることから、自分の領域外のこと、例えば泌尿器科医であればうつ病の診断など、を読むことで専門領域外の基本的な知識を短時間で得ることができる。

さらに付録のQ&Aがよくできている。この7つの質問は、多くの先生方が日頃知りたいと感じられていたものを網羅している。辻村 晃先生により簡潔明瞭に解説されている。実はこの3ページをまず読むだけでもLOH症候群の概念をかなり理解することが可能である。

多くの疾患に対するガイドラインが出版されているが、日常診療を標準的に行うことが広く要求されている結果といえる。本診療の手引きはガイドラインという強い推奨力を行使していないが、現時点での標準的診療が概説されている。外来診療で是非使用されることをお勧めしたい。また、新しい知見も次々に報告されていることから、頻繁な改定が行われることを切に願っている。



テストステロンと 排尿

福井大学医学部泌尿器科学教室
教授 横山 修

PROFILE

1982年 金沢大学医学部卒業
1992年 金沢大学医学部附属病院助手
1996年 金沢大学医学部附属病院講師
1996年 米国ピッツバーグ大学薬理学教室留学
2002年 福井医科大学医学部泌尿器科学教授
2003年 大学統合に伴い、福井大学医学部泌尿器科学教授、
前立腺疾患が専門。特に前立腺肥大症・神経因性膀胱の
神経薬理学機能障害の神経内分泌学に関心がある。
現在、日本排尿機能学会副理事長

「トイレが近い」、「おしっこが出にくい」などの症状を訴える方は年齢とともに増加します。頻尿（夜間頻尿）、尿意切迫感、尿失禁（切迫性、腹圧性）などの蓄尿症状、尿勢低下、尿線途絶、尿線分割、腹圧排尿、排尿遅延、終末滴下などの排尿症状、残尿感、排尿後滴下などの排尿後症状を併せて下部尿路症状（LUTS; Lower Urinary Tract Symptoms）と呼びますが、高齢男性の下部尿路症状の原因の第1位は前立腺肥大症（benign prostatic hyperplasia; BPH）による下部尿路閉塞（bladder outlet obstruction; BOO）とされています。しかし、加齢に伴う内分泌環境の変化は下部尿路症状の発生原因になっているのでしょうか。

脳に加齢変化や膀胱の加齢変化は蓄尿障害をきたすことが知られています。ドパミン・アセチルコリンなどの神経伝達物質を介する脳内の投射系は、加齢により受容体数や伝達物質放出量の減少をきたし、前脳から排尿中枢への抑制性入力を減弱させて排尿反射の亢進を引き起こすとされています。また、加齢に伴い膀胱平滑筋の神経終末からのアセチルコリン放出の減少やATPの増加、膀胱上皮からのメディエータ（アセチルコリン、etc）の放出増加が蓄尿症状を来す可能性があることが報告されています。しかし血中テストステロンレベルの低下は下部尿路症状をもたらすのでしょうか。

雄性ラット下部尿路のandrogen receptor (AR) と estrogen receptor (ER) の局在を受容体に対する抗体を用いて免疫染色すると、ARとER betaは上皮、膀胱平滑筋細胞、近位尿道横紋筋細胞、骨盤神経叢の神経節細胞に存在し、テストステロンとエストロゲンは直接下部尿路に作用していると考えられています（J Urol. 166: 674. 2001）。エストラジオールは症状や前立腺体積と相関する（Urology 55: 397, 2000）とされていますが、下部尿路症状を有する男性患者の症状とテストステロンとの間には有意な相関

はこれまで報告されていません。動物実験でもテストステロン投与が膀胱容量を増加させるという報告（Prostate. 35: 102-8. 1998）はありますが、テストステロン低下が膀胱容量低下をもたらすという報告は現在のところありません。当科でも一般外来受診者のうち、無作為に選択した182例を対象に下部尿路症状と各種ホルモン値との相関を検討しましたが、テストステロンと症状との間には相関が認められず、副腎性アンドロゲンであるDHEA（dehydroepiandrosterone）のみが蓄尿症状との間に有意な相関を認めました（Miwa, Urology in press）。

DHEAがなぜ蓄尿症状と関係あるのか、われわれは神経ステロイド（neurosteroids）としてのDHEAに注目し、中枢性に作用して排尿反射に何らかの影響をもたらしているのではないかと推測しています。今後アンドロゲンの中枢神経系における役割について検討していきたいと思っています。

2007年の米国泌尿器科学会（アナハイム、USA）では前立腺体積とBMI／高血圧／HDLコレステロールが相関すること、腹囲と国際前立腺症状スコア（IPSS）が正の相関関係があることなどが報告され、下部尿路症状とメタボリック症候群との関係に注目が集まっています。脂肪組織はエネルギー貯蔵の場であるばかりでなく、実は数々の生理活性物質を放出しています。脂肪細胞から産生されるアディポサイトカインには、耐糖能の調節にかかわるアディポネクチン・TNF α ・レジスチン、摂食、エネルギー消費にかかわるレプチン、高血圧にかかわるアンジオテンシノーゲン、エストロゲン産生に必要なアロマトラーゼ、など様々な種類があります。これらがどのように前立腺の発育や下部尿路症状に関わっているのか、重要な課題と思われます。今後、テストステロンと排尿は興味深い研究テーマになると確信しています。



テストステロンと血管

東京大学大学院医学系研究科加齢医学
准教授 秋下雅弘

PROFILE

1985年 東京大学医学部卒業
1994年 東京大学医学部老年病学教室助手
1996年 スタンフォード大学、続いてハーバード大学留学
2000年 杏林大学医学部高齢医学講師
2002年 杏林大学医学部高齢医学助教授
2004年 東京大学大学院医学系研究科加齢医学助教授
2007年 現職 現在に至る

中高年男性のテストステロン低下が生活習慣病や生命予後に関係するかどうかという研究は、最近のトピックスである。特に、この2年間に疫学研究の論文が集中的に発表されている。その一部は否定的な結果であるものの、多くはテストステロン濃度の低値が心血管病の発症あるいはそれによる死亡と関連すると結論している^{1) 2)}。

心血管病の成因としての糖尿病やメタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）につながることも報告されているが、やはり動脈硬化そのものや血管機能にテストステロンがどう影響するのかということに興味を持たれる。

実は、薬理的濃度のテストステロンがヒトや動物の血管拡張作用を有することは古くから知られている。このような拡張作用は多くのステロイドホルモンに見られるもので、内皮非依存性で、アンドロゲン受容体（AR）を介さない反応であり、血管平滑筋の細胞膜イオンチャネルへの作用と考えられる³⁾。それでは、血管内皮細胞に対するテストステロンの作用はどうであろうか？特に、一酸化窒素NOとその合成酵素（endothelial NO synthase, eNOS）は、血管拡張のみならず動脈硬化の進行過程に深く関わり、エストロゲンで正に調節されるので、テストステロンの作用を検討することは非常に重要と思われる。勃起障害（erectile dysfunction, ED）も陰茎海綿体の血管内皮障害endothelial dysfunctionと捉えることもできる。

臨床的にテストステロンと血管内皮機能との関連は報告されている。血管内皮からのNO分泌能の指標である血流依存性拡張反応は、テストステロンの急性もしくは慢性投与により冠動脈疾患を有する男性患者で有意に増加した⁴⁾。著者らの男性生活習慣病患者を対象とした検討⁵⁾では、血清総テストステロンおよび遊離テストステロン濃度は独立した血流依存性拡張反応の規定因子であった（図1）。

一方、基礎的な検討によりテストステロンがNO合成もしくはeNOS活性を増加することを報告した論文は、厳密に言うくと未だない。著者らの実験では、培養ヒト血管内皮細胞にアンドロゲン作用を有する人參成分Rb1を添加すると、数分でeNOSが活性化され、NO合成が刺激されるが、この反応はARを介した反応であった⁶⁾。

テストステロンにも同様な作用があることを確認しているが、エストロゲンによるエストロゲン受容体 α を介したeNOSの活性化と類似した作用である点が面白い。

つまり、女性ではエストロゲンが強力な血管保護作用を発揮するよ

うに、男性では少なくとも生理的なレベルのテストステロンは血管機能の維持に働くと考えられることである。むしろ、生物として男女を眺めたときに、男らしさと女らしさの象徴である男性ホルモン、女性ホルモンが各々の性で血管病予防に作用していると考えることが、性の本来持つ美しさを表現しているように感じてならない。治療・予防薬としてのホルモン補充療法は、必ずしも好ましい結果をもたらすとは言えない、というのがエストロゲン補充療法について行われた大規模試験の解釈である。アンドロゲン補充療法（Androgen Replacement Therapy, ART）はどうか？こちら名前のように美しい状況ではなく、我が国では注射剤（2, 3週毎の筋注）だけが一般に入手できる剤形で、ごく一部でしか実施されていない。世界的にも大規模試験が行われる様子はなく、まずは前立腺ガンなど危惧される有害事象にも留意しつつ、小規模臨床研究や作用機序に関する基礎研究を積み上げていく段階のようである。今後、日本でも多くの研究が行われることを期待してやまない。

図1

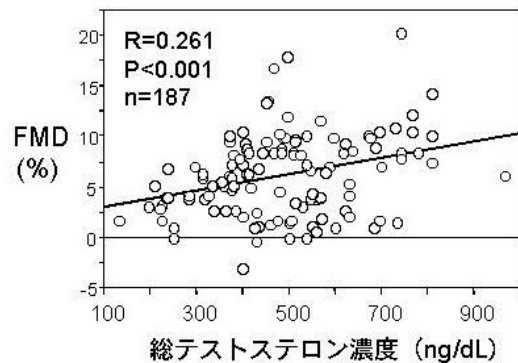


図1：男性生活習慣病患者におけるテストステロン濃度と血管内皮機能（文献5）より引用）中高年男性患者（平均47歳、187名）を対象に、上腕動脈の血流依存性血管拡張反応（FMD）と血清総テストステロン濃度を測定した。年齢や冠危険因子、内皮非依存性血管拡張反応で調整した重回帰分析でも有意な関連がみられた。遊離テストステロンについても同様な結果であったが、エストロジオールやDHEA-S(Dehydroepiandrosterone-sulfate)とは関連しなかった。

文献

- 1) Khaw KT, et al. Circulation. 2007;116:2694-701.
- 2) Laughlin GA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:68-75.
- 3) Jones RD, et al. Br J Pharmacol. 2003;138:733-744.
- 4) Ong PJ, et al. Am J Cardiol 2000;85:269-272.
- 5) Akishita M, et al. Hypertens Res. 2007;30:1029-1034.
- 6) Yu J, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2007;353:764-9.



前立腺サプリメント ベンチから臨床へ

帝京大学医学部泌尿器科
准教授 井手久満

PROFILE

宮崎医科大学（現宮崎大学医学部）卒業
国立がんセンター研究所分子腫瘍学部、
UCLAハワードヒューズ研究所にて
前立腺癌研究を行う。
杏林大学、帝京大学での臨床を通じて、
前立腺癌を含めテストステロンを中心とする
病態・疾患群の研究を行っている。

前立腺癌の発症には人種や地域などの遺伝的因子に加えて、食生活や性的活動などの環境因子も関与している。高カロリー、高脂肪食の食事摂取が前立腺癌発症のリスクを上昇させていることがハワイアのケースコントロールスタディで報告されている。また、アジアの国々では欧米と比較し、前立腺癌の発症率が低い。豆類などのphytoestrogensを含む食事摂取が、前立腺癌の低い発症率に関与しており、実際、尿中におけるphytoestrogens濃度は、前立腺癌発症の少ないアジア圏の国々において高い。これらの疫学的データをふまえて、近年、大豆イソフラボン、茶カテキン、リコピン、クルクミンなどのサプリメントによる前立腺癌発症予防が注目されてきている。大豆イソフラボンを含むphytoestrogensの摂取は血中のsteroid hormone binding globulinを増加させたり、5 α -reductaseの阻害により、組織内アンドロゲン濃度を低下させ、アンドロゲン環境を変化させる可能性がある。また、大豆イソフラボンが、前立腺癌細胞の増殖を抑制することが*in vitro*、*in vivo*の実験でも示されており、前立腺癌発症の予防に有用なサプリメントとして、日本でも臨床試験が行われている。クルクミンはターメリックの主な成分で、カレーなどの料理に使用されている。疫学的研究から、インドでの大腸癌をはじめとする腸疾患の低い発生率には、クルクミン摂取が寄与していると考えられている。また、クルクミンはnuclear factor- κ B (NF- κ B)や activator protein-1 (AP-1)を抑制することにより、強力な抗酸化、抗炎症活性があることが示されている。酸化ストレスやそれに引き続いて起こる炎症は、前立腺癌を含む多くの発癌に重要な役割を担っている。炎症によりサイトカインが産生され、細胞の増殖、血管新生、組織再構築を誘導する。その過程で細胞のDNAに損傷を与え、発癌につながる一連の生物学的変化を引き起こすと考えられる。イソフラボンやクルクミンがもつ抗酸化作用、抗炎症作用は前立腺癌の予防に有用かもしれない。DNAが損傷を受けdouble-strand breaks (DSB)が生じた場合には、ataxia-telangiectasia-mutated kinase (ATM)、checkpoint kinase2 (Chk2)、H2AX、P53といった蛋白質のリン酸化を通じてDNA-damage signaling pathwaysの活性化が起こり、細胞周期の停止、DNA損傷の修復やアポトーシスを導く。最近、種々の臓器の前癌病変で本経路の活性化が示されており、発癌防止機構としての役割が示唆されている。我々は大豆イソフラボンとクルクミンに着目し、これらの前立腺癌におけるDNA-damage signaling pathwaysを通じた生物学的作用について検討を行った。前立腺癌細胞株LNCaPを用いて、大豆イソフラボン、クルクミンの前立腺

特異抗原 (Prostate-specific antigen: PSA) 産生、アンドロゲン受容体の発現ならびにDNA-damage signaling pathwaysの活性化について検討した。LNCaP細胞の培養液に種々の濃度の大豆イソフラボンとクルクミンを投与するとその増殖は抑制される。ELISA法およびWesternblotting法による検討では、イソフラボンとクルクミンの投与により、LNCaP細胞の分泌するPSA量は低下した。アンドロゲン受容体の発現も低下しており、PSAの産生低下はアンドロゲンシグナルを介する可能性が示唆された。また、興味深いことに、これら蛋白質の発現低下には、大豆イソフラボンとクルクミンの相乗効果がみられた。さらに大豆イソフラボンとクルクミンにより、ATM、chk2、H2AX、p53のリン酸化が誘導されていた。これらの結果から、大豆イソフラボンとクルクミンの併用投与は、PSA産生を減少させDNA-damage signaling pathwaysを介した発癌抑制効果が示唆された。次にわれわれは、大豆イソフラボン・クルクミン含有サプリメントが血清PSA値にどのような効果を及ぼすかについて検討を行った。当院倫理委員会の承認ならびにインフォームドコンセントを得た前立腺生検陰性患者89名を対象とした。発酵大豆胚芽抽出物 (大豆イソフラボン) およびクルクミンエキスを主成分とする錠剤 (サプリメント錠) またはプラセボ錠を内服させた。2重盲検法により割り付け、6ヶ月間連日服用、血清PSA値を開始時、6ヶ月後に測定した。また、SFv2によるQOLの変化を比較検討した。開始時のPSA値を10以上と10未満にわけ、6ヶ月服用後のPSA値の推移 (Δ PSA) を比較したところ、PSAが10以上のサプリメント服用群で有意にPSA値が低下した (P群PSA<10; Δ PSA = -0.45*, PSA \geq 10; Δ PSA = -0.81**, S群PSA<10; Δ PSA = -0.20*, PSA \geq 10; Δ PSA = -5.76(control);Oneway ANOVA, Posthoc t-test : *p<0.01, **p<0.001) 。SF-36v2による健康に関する生活の質に関しては、各群で明らかな有意差は認めなかった。前立腺癌の発症、悪性化においては、さまざまな癌遺伝子、癌抑制遺伝子の変化が知られている。これらの遺伝子変化は酸化ストレスや炎症反応によるDNA damagesにて誘導される。われわれの検討から、大豆イソフラボン・クルクミン含有サプリメントは、血清PSA値を低下させるのみならず、細胞周期チェックポイントに関与する蛋白を相乗的に活性化し、DNA-damage signaling pathwaysを介した前立腺発癌抑制の可能性が示唆された。今後、イソフラボンやクルクミンなどのサプリメントが前立腺癌に対する安全かつ有用な予防戦略となり、高いPSA値に胃を痛くしている患者さんへの福音となるかもしれない。

第96回 日本泌尿器科学会総会メンズヘルスセミナー2008

- 【日 時】 4月26日(土) 17:30~19:10
【会 場】 パシフィコ横浜 第8会場
【主 催】 第96回日本泌尿器科学会総会、日本Men's Health医学会
【共 催】 日本臨床泌尿器科医会
【座 長】 熊本 悦明先生(日本Men's Health医学会理事長・日本臨床男性医学研究所所長)
長久保一朗先生(東京泌尿器科医会会長・長久保クリニック院長)



【プログラムの内容】

- 17:30~17:35 開会の言葉 奥山明彦先生(日本泌尿器科学会理事長)
- 17:35~18:05 『100歳まで男性!~診療に役立つ酸化ストレスの話~』 白澤卓二先生(順天堂大学大学院医学研究科加齢制御医学講座教授)
- 18:05~18:35 『テストステロンとメタボリック症候群』 秋下雅弘先生(東京大学大学院医学系研究科加齢医学准教授)
- 18:35~19:05 『メンズヘルス、世界と日本の取り組み』 並木幹夫先生(金沢大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授)
- 19:05~19:10 閉会の言葉

- 【事務局】 帝京大学医学部付属病院泌尿器科 〒173-8606 東京都板橋区加賀2-11-1
●Tel 03-3564-2031 ●Fax 03-5250-7748 ●E-mail info@mens-health.jp

第8回 日本Men's Health医学会総会

- 【日 時】 2008年11月29日(土)、30日(日)
【会 長】 東京大学大学院医学系研究科加齢講座・大内尉義教授
【会 場】 ①東京大学医学部教育研究棟14階 鉄門記念講堂
②東京大学医学部教育研究棟13階 セミナー室(第5セミナー室、第6セミナー室、第7セミナー室、第8セミナー室)
③東京大学医学部教育研究棟13階 レストラン「カボ・ペリカーノ」(懇親会場)
【事務局】 〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座内(事務局長 小川純人助教)
●Tel 03-5800-8652 ●Fax 03-5800-8831 ●E-mail jmh8-office@umin.ac.jp

第9回 日本Men's Health医学会総会

- 【日 時】 2009年10月15日(木)~18日(日)
【会 長】 大阪大学大学院医学系研究科・奥山明彦教授
【会 場】 大阪国際会議場(予定)
※なおAsian-Pacific Society for the Study of the Aging Male(APSSM)、Japanese-Asean Men's Health & Aging Conference、日本Men's Health医学会の3団体のジョイントで開催します。
【事務局】 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 大阪大学大学院医学系研究科泌尿器科学教室内
●Tel 06-6879-3531 ●Fax 06-6879-3539

第96回 日本泌尿器科学会総会メンズヘルス医学会 共催企業



2008年3月発行

■発行/日本Men's Health医学会 帝京大学医学部付属病院泌尿器科 〒173-8606 東京都板橋区加賀2-11-1
Tel 03-3564-2031 Fax 03-5250-7748 E-mail info@mens-health.jp http://www.mens-health.jp

■制作/株式会社ライカ