

さらにまた別立場での研究では、社会生活で活性度の高い成人女性人方は、血中 Testosterone が高い傾向があるという報告もある。犯罪関連でも面白い知見が出ている (図 4)。

また、女性の月単位の性周期における内分泌変化の教科書の解説の中に Testosterone の記載が全く見当たらないのが不思議であるが、研究報告によると、排卵期に Estradiol のみでなく、その前駆ホルモンである Testosterone もかなり上昇していることが証明されている (図 5)。よく“排卵期が勝負日”などと言われている裏には、この Testosterone の上昇があるのではと私考している。

さらに、更年期後の女性において、Estrogen が激減していても、多くの例で、卵巣からの Testosterone 分泌が残っているし、また副腎からの DHEA 分泌はかなり維持されているので、総体的に Androgen が比較的高く維持され、更年期後の Androgen / Estrogen 比が閉経前に比べて、かなり高くなると

いう知見がある。そのことから、更年期後の女性が、薄い口髭が生えたり、また気が強くなるなど、やや男性的傾向が出てくるということが説明されているのである (図 6)。

ただ、臨床的問題として、その更年期後の Androgen 低下が著しい症例も少なからずあることが注目されている。その様な症例には、虚弱症候が強く出るので、Androgen 投与が進められ、かなり有効であるとされていることは、内分泌学的に興味深いことである。

そして、(図 7, 8) の様に Androgen 低下の著しい例は、高齢男性に見られるのと同じように、血管動脈硬化化が高くなり、また life span も短くなるという報告さえも出ている。その様な症例への治療として、女性でも Androgen 補充が必要とされている。

そればかりではなく、通常の更年期障害症例でさえも、Androgen 投与量を男性化 (声変わりや口ヒゲ発毛促進など)

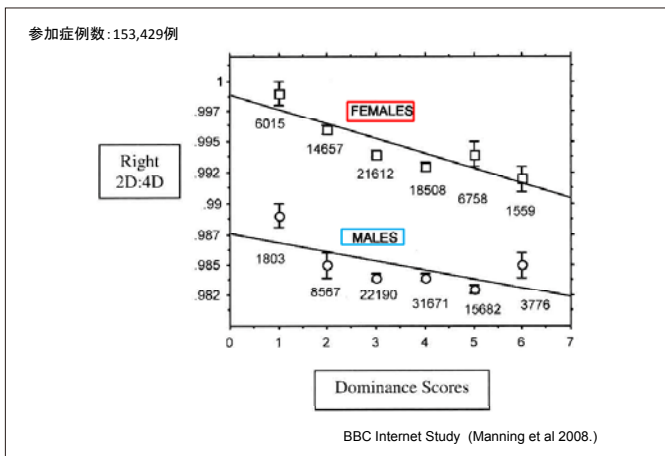


図 2 2D:4D と Dominance Scores の関係

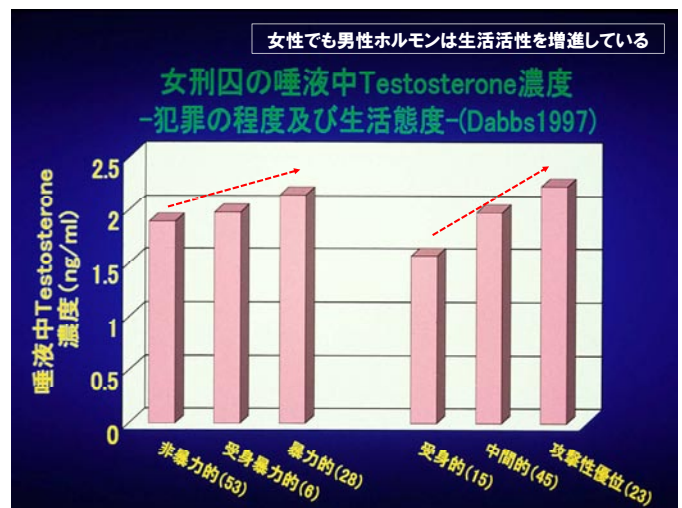


図 4

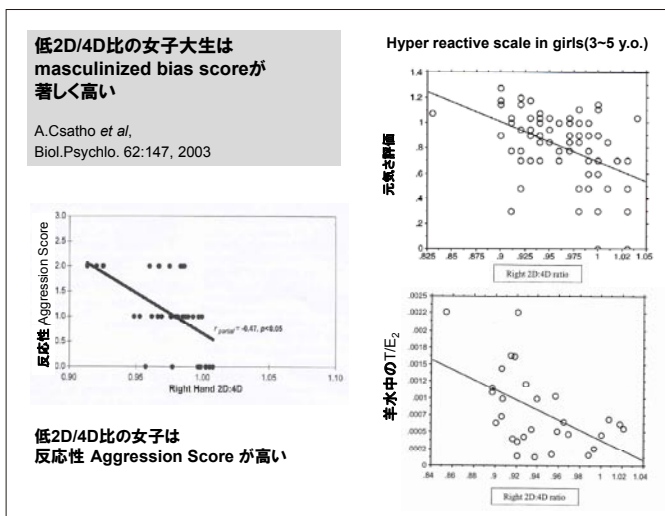


図 3

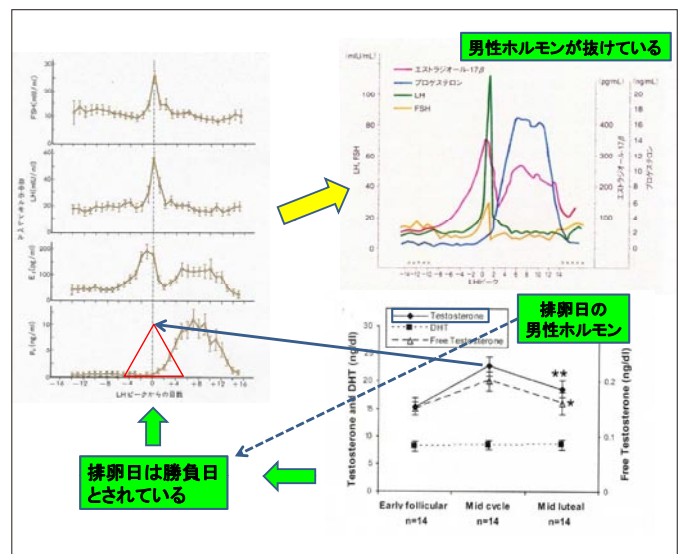


図 5

を避けるべき医学的考慮は欠かせないにせよ、Estrogen 投与が血液凝固作用などの問題もあることから、使用に多くの医師が少し違和感を感ずるにせよ、Androgen 補充療法はかなり有効性が高いことが証明されつつあり、またその治療の隠れた愛用症例も少なからずあることも知られている。

また成人期女子でも、卵胞発育不全例の治療として、卵胞発育に必要な Estradiol の産生を促進するために、その前駆ホルモンである Testosterone を補充する試みも行われ始めている。

いずれにしても、女性においても外向的な生活生理の源、生活活性の源としての Androgen の意義極めて高いと言って過言ではない。現実には男性ホルモン混合剤ホルモン投与を始めた症例が、その有効性の為になかなか投与を中止したとらないという話もよく聞く話である。臨床的に今後具体的に検討されるべきテーマとなりつつあると言われ始めている。

終わりに

古来、男と女の間に深い溝があると、巷間言われてはいるが、医学的な半陰陽の研究から始まり、以上述べたような生理学的・心理学的知見まで及ぶ、広範な新知見から、むしろ、(図 9) の様な男と女は裾の繋がる双子山というたとえが真実であることが、明らかに成りつつある。

その図を眺めながら、人間を創った神が、どのような意図で、男と女を創生し、調和した生き方をするに期待したのかを、勝手に思いを致しながら、医学的男女学の学びを愛しんでいる次第である。

いずれにしろ、これらの医学的な知識の理解が一般に広がり、社会的・文化的に徐々に浸透してきているといえる。それが、女性により自信を与え、男性側の理解も深めていることになり、今や女性の社会進出・活動促進機運をより盛り立てることに繋がっていると言えまいか？

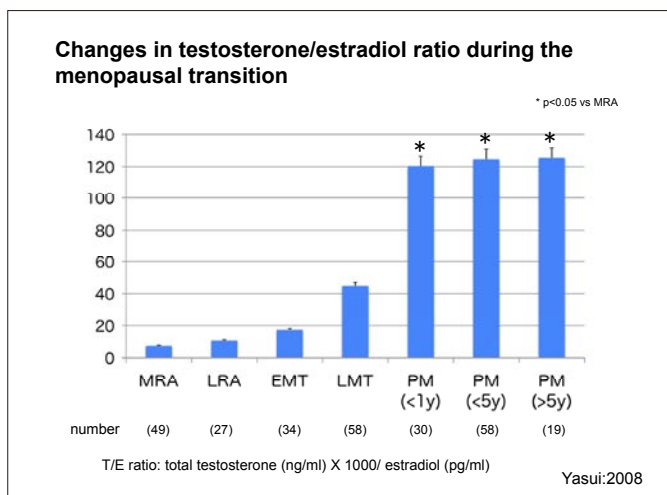


図 6 更年期におけるテストステロン / エストラジオール比の変化

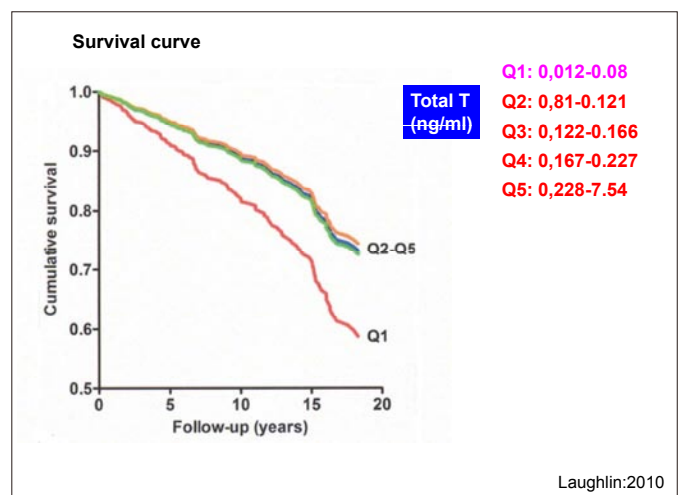


図 8 Total Testosterone 値と生存率の関係

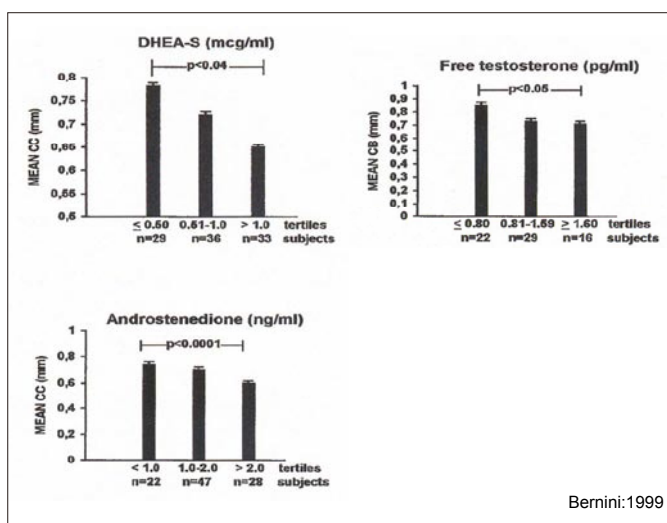


図 7 Carotid artery wall の厚さと Androgen レベルの関係

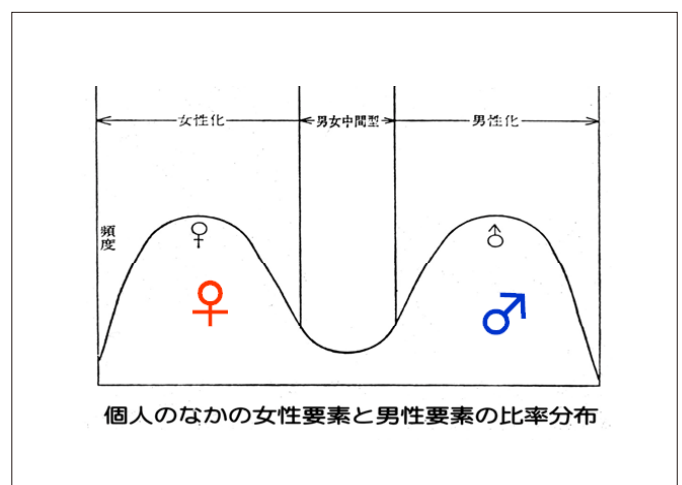


図 9

閉経後女性に対する アンドロゲン療法は有用か？

東京歯科大学市川総合病院産婦人科 教授

高松 潔

1986 年 3 月 慶應義塾大学医学部卒業
1986 年 5 月 慶應義塾大学医学部
産婦人科学教室入局
1992 年 7 月 ドイツ国ベーリングベルケ社
リサーチラボラトリー留学
1995 年 4 月 慶應義塾大学医学部
産婦人科学教室診療医長
2000 年 5 月 東京女子医科大学産婦人科学教室講師
2002 年 4 月 国立成育医療センター第二専門診療部婦人科医長
2007 年 4 月 東京歯科大学市川総合病院産婦人科教授



このたび第4回テストステロン研究会におけるシンポジウム「女性におけるアンドロゲンの意義」において、司会の大役を仰せつかりました。たいへん光栄に感じております。熊本先生、丸茂先生をはじめ研究会の諸先生方にこの場を借りて御礼を申し上げます。

女性ホルモンと呼ばれるエストロゲンが男性においても骨量の維持などに重要な役割を果たしているように、男性ホルモンと称されるアンドロゲンも女性において直接的に、また、変換されるエストロゲンを介して心身の健康に寄与していることは周知ですが、私はいわゆる更年期医学を専門の一つとする産婦人科医であるため、エストロゲンほどにはアンドロゲンに詳しくはありません。そこで今回このようなお話しをいただいたことをよい機会と捉え、また、ディスカッションのベースとなることを期待して、女性、特に閉経後女性におけるアンドロゲンの生理とアンドロゲン療法の効果のエビデンス、さらに日本におけるアンドロゲン療法の現状と課題について現在までの知見をまとめてみたいと思います。

1. 女性におけるアンドロゲンの産生と ライフステージに伴う変化

女性におけるアンドロゲンレベルは血中テストステロン値で比較すると男性の1/10～1/20と報告されており、その25%が卵巣から、25%が副腎から、残りが脂肪や筋肉においてアンドロステンジオンなどの前駆体から産生される。そのレベルは20歳代でピークとなり、以後加齢とともに低下し、閉経直前には20歳代の約半分となる。月経周期中の変化としては周期の中期（月経周期12～14日目）に軽度上昇する傾向はあるものの、月経周期を通しての大きな変動はないと報告されている。また、エストロゲンとは異なり、自然閉経によるテストステロンレベルの有意な変化はなく、主として加齢の影響が大きい。

テストステロン値についてはアッセイの問題があること、また、種々の因子によって変化することも知られている。同じ閉経状態でも両側卵巣摘出による外科的閉経ではテストステロン値は低下する。脂肪量に関連すると考えられるが、Body Mass Index (BMI) との関連も知られている。また、テストステロンは血中では性ホルモン結合

蛋白 (sex hormone binding globulin; SHBG) に結合するため、SHBG の変化もテストステロン値に影響を与える。さらに SHBG も甲状腺機能異常や投薬など多くの要因によって変化するため、動態は複雑となる。例えば更年期障害において頻用される女性ホルモン補充療法 (Hormone Replacement Therapy; HRT) のうち、経口剤は SHBG を増加させるため、フリーテストステロン値は低下する。これらのことより個人差が大きい。エストロゲンについては、月経が発来していればそれなりのエストロゲンレベルがあると考えられるが、テストステロンに関してはそのような判断ができる指標はない。

2. 女性におけるアンドロゲンの作用

アンドロゲンはエストロゲン生合成の前駆体であるため、直接的あるいはエストロゲンを介した間接的な作用を持つと考えられている。生殖関連では卵胞の成熟に影響を及ぼしていると言われており、その他、性機能、脳機能、骨代謝、筋肉増強、血管拡張などにも関与していることが示唆されている。そのため、アンドロゲンの低下はうつなどの気分障害、慢性疲労感、認知能や記憶力の低下、骨量減少、筋力低下、毛髪の新陳代謝などを惹起するとされる。また、閉経後においては、テストステロンは nongenomic な平滑筋弛緩効果を示すこと、テストステロン値と動脈硬化の逆相関や血管弛緩反応との関連などから心血管系の保護作用があると考えられている。特に、女性のリビドーに関してはアンドロゲンが重要な役割を果たしていると言われており、SWAN (The Study of Women's Health Across the Nation) 研究では周閉経期の血中テストステロン値はオッズ比 1.09 (95%信頼区間 1.00-1.18) と有意に性欲と関連していたと報告されている。しかし、これらが全て多因子に影響を受けていることは周知であり、実際にそれぞれに対してアンドロゲンがどれくらい寄与しているかについては、いまだ議論があり、一定の見解を得られていない部分も少なくはない。

3. 女性におけるアンドロゲン欠乏 (Androgen deficiency) とは？

前述のとおり、アンドロゲン値は各種要因により低下するが、その要因としては、視床下部-下垂体系異常、副腎機能不全、早発閉経、外科的閉経、神経性食欲不振症、HIV 関連消耗性疾患、グルココルチコイド療法、エストロゲン投与、加齢などが知られている。しかし、上記のとおりホルモン値の基準値が明確でないこともあり、フリーのテストステロンで性成熟期の1/4以下などの意見はあるものの、アンドロゲン欠乏に関する明確なホルモン値による定義はない。実際、アンドロゲンレベルの低下と実際の症状の間の相関も明らかではないことも知られており、アンドロゲン欠乏症候群としてのクライテリアは症状を主体に作成されている。

4. 女性におけるアンドロゲン療法

クライテリアはどれであれ、症状を持つ女性にとっては改善することが一番の希望であり、その意味からも欧米ではテストステロン値がある程度低く、症状があればアンドロゲン療法を試みるというのが実際的な方法とされてきた。

1) アンドロゲン療法の効果

a. テストステロン療法

文献的にはアンドロゲン療法は、閉経後において性機能に加えて、認知能、気力、骨、心血管機能、体組成などへの効果を認める女性が存在するとされてきた。しかし、初期の研究においてはアンドロゲン療法単独ではなく、エストロゲン投与である HRT ヘテストステロン投与を追加した検討が多いこと、投与量が生理的レベルと比較して多いこと、二重盲検ではない研究が多くバイアスがかかっていることなど、研究方法上の問題点も指摘されている。

HRT にテストステロン投与を追加した効果については 2005 年にコクランレビューにまとめられ、2010 年にデータを追加した検討が発表されている。このレビューでは、性機能、抑うつや不安、身体機能などの QOL 向上、骨量への効果、体重や体組成、認知能、体毛、にきび、脂質プロファイルなどへの効果が検討されているが、HRT ヘテストステロンを追加する適応は Hypoactive Sexual desire disorder (HSDD) を含めて性機能改善であるという結論である。

一方、エストロゲンを投与されていない閉経後女性におけるリビドーの低下などの HSDD に対するテストステロン単独療法については経皮剤によるランダム化比較試験 (RCT) が報告されている。この研究では 24 週投与において Profile of Female Sexual Function (PFSF) におけるスコアの有意な改善を認めており、自然閉経、外科的閉経を問わず効果が認められたという。本研究におけるテストステロン療法に対する反応率である 52% は男性の勃起不全 (ED) における PDE5 阻害剤への反応率と同等であるとコメントされている。また、オーストラリア閉経学会の患者向けパンフレットにはテストステロン療法のリビドー低下への効果は約 60% であると記されている。

しかし、閉経や更年期を取り扱う諸学会の statement や recommendation においては、閉経後の性機能に対するテストステロン療法への注目度は高くない。北米閉経学会 (NAMS) の position statement では HRT は性的満足度の改善に効果がある可能性はあるが、リビドーの消失を含めた他の性機能低下へは単独では勧められないとしており、各国・地域の閉経学会の上部組織である国際閉経学会 (IMS) でも HRT は陰の湿潤状態を維持し、性機能に好影響を与えているとしているが、性機能低下については多因子が関与しており、精神的・社会的因子なども検討する必要があるとしているものの、共にテストステロン療法の記載はない。

最近、テストステロン単独療法により閉経後女性の言語学習や記憶が改善したという報告もなされており、さらに骨・筋肉・認知能・心血管系への効果にも期待が寄せられているが、今後の検討が待たれている状況である。

b. DHEA 療法

テストステロンの前駆物質である DHEA を投与することにより、うつや骨粗鬆症、脂質プロファイル、インシュリン抵抗性、免疫能への効果が期待されることが報告されており、老化プロセスを

遅らせたり止めたり、あるいは若返らせる「若返りホルモン」としての効果を期待してサプリメントも販売されている。しかし、現在までの報告ではすべての効果について controversial であり、最近のレビューでは閉経後の性機能低下を含めて明らかな有用性は認められないとしている。

2) アンドロゲン療法の有害事象と問題点

アンドロゲン療法の有害事象として最も知られているものは、にきびと多毛症である。これはアンドロゲンの直接効果と考えられ、エストロゲン投与の有無にかかわらず生じ、投与量と投与期間に依存するとされている。特に高用量の場合には、男性化として永久的な嗄声やクリトリス肥大、体重増加、肝機能障害、脂質プロファイルの悪化なども問題となる。また、テストステロンがエストロゲンに変換されることから、長期のエストロゲン投与時に懸念される乳癌や心臓疾患、さらに子宮内膜への影響も否定できないと考えられている。一方で、一般的に女性に投与されている男性への投与の 1/10 量では実臨床では問題とならないのではないかという意見もあるものの、エビデンスには乏しい。また、投与経路による差異も考慮が必要であり、経口剤は勧められないという意見もあるが、これもコンセンサスが得られてはいない。さらに、効果を判断するには比較的長期 (10 ~ 12 週間) の投与が必要と考えられていることにも注意を要する。

DHEA については生体内で合成されるホルモンであるため、サプリメントとして摂取しても安全であると謳っているものも見られるが、もちろん DHEA はステロイドの一種でもあり、国際オリンピック委員会 (IOC) では DHEA を蛋白同化ステロイド (筋肉増強剤) の一つとして、ドーピング薬物の対象にしていることにも注意が必要である。また、変換されるテストステロンやエストロゲンのレベルやその影響についても不明である。

3) 日本における女性に対するアンドロゲン療法の現状

欧州では外科的閉経後に HRT 施行中の女性における性的欲求低下による障害に対してテストステロン貼付剤が認可されているが、米国では未だ認可された製剤はなく、Off-label として男性用の製剤が処方されている現状であり、至適な製剤が望まれている。

一方、日本においては実際の症状としては欧米に近い比率で存在するとされているものの、セクシャリティーに関する注目度が低いこと、また、米国同様、女性用に認可された製剤がないことなどから、女性に対するアンドロゲン療法の施行頻度は極めて低く、いまだ一般的に認知されているとは言えない。投与に適した薬剤もなく、実際には男性用のテストステロン経皮ゲル剤を少量使用するか、DHEA のサプリメントを服用しているようであるが、日本人女性に対する至適用量やその効果、有害事象についてはいまだ不明である。

更年期障害に対しては従来からテストステロン・エストラジオール配合剤注射液としてボセルモンデポー® などの筋注も行われており、臨床的に一定の効果があると考えられてきた。しかし、エビデンスには乏しく、RCT など質の高い研究はない。さらに髭などの体毛が濃くなったり、非可逆性の嗄声となったりする場合があるなどの問題もあり、ホルモン補充療法ガイドライン 2012 年度版においても

「ルーチンのHRTとしては積極的に推奨されない」とされている。

以上のことから、女性にとってもアンドロゲンは重要なホルモンであることには言をまたず、アンドロゲン療法についても効果を有する女性が一定数いることは事実であると考えられます。しかし、現在までのデータを総合すると、閉経後女性のQOLの維持・向上に対してはHRTが基本であり、リビドー低下を含めた性機能低下に対して、HRTに併用あるいは単独でテストステロンを投与することは

効果が期待できる可能性があるものの、その他に対するアンドロゲン療法の有用性は不明であると言わざるを得ないようです。さらに、適応の問題、つまり、どのような女性がメリットを享受できるかが不明であること、安全性の評価、特に長期投与のデータが不足していること、また、適当な薬剤がないことなど未解決の部分が多く、今後の研究の発展が期待される状況にあります。シンポジウムでの議論を期待しております。

早発卵巣不全に対する Androgen 治療

聖マリアンナ医科大学 高度生殖医療技術開発講座 特任教授
石塚 文平

1971年3月 昭和大学医学部卒業
1971年4月 米国空軍立川病院インターン
1972年4月 慶應義塾大学産婦人科
1979年7月 米国カリフォルニア大学
サンディエゴ校生殖医学科 留学
1982年1月 聖マリアンナ医科大学産婦人科 講師
1994年4月 聖マリアンナ医科大学産婦人科 助教授
2000年4月 聖マリアンナ医科大学産婦人科 教授（講座代表）
2001年6月 聖マリアンナ医科大学病院生殖医療センター センター長兼務
2012年4月 聖マリアンナ医科大学高度生殖医療技術開発講座 特任教授



〔主な学会役職など〕

神奈川産科婦人科学会会長
神奈川県産科婦人科医会副会長
日本女性医学学会理事
日本受精着床学会理事
日本産婦人科内視鏡学会監事
日本哺乳動物卵子学会理事
日本生殖免疫学会理事
日本生殖内分泌学会理事
日本胎盤学会理事
日本女性心身医学会理事
日本産科婦人科栄養・代謝研究会理事
卵巣に関する国際カンファレンス 代表世話人
アメリカ生殖医学会（ASRM）国際アドバイザー委員
日本生殖医学会 名誉会員

早発卵巣不全（primary ovarian insufficiency：POI）は40歳未満に閉経することを言い、教科書的には40歳未満で無月経を呈し、血中FSH値が40 mIU/mlを上回る症例と定義されている。発症頻度はCoulam（1992）らによれば、全女性の1%と言われているが、これが世界唯一の前方視的統計で、民族的、地域的、時代的差異が存在するいなかは今後、検討されなければならない。

POIの病因は卵子数減少しており（図1）、毎周期発育開始する卵胞数が減少するため、エストロゲンを分泌する発育卵胞数が十分得られないことにあり、そのため低エストロゲン、無月経となる。

POI症例はエストロゲン欠乏に基づく健康上の問題を抱えると同時に不妊であり、生殖機能を失ったというストレス、劣等

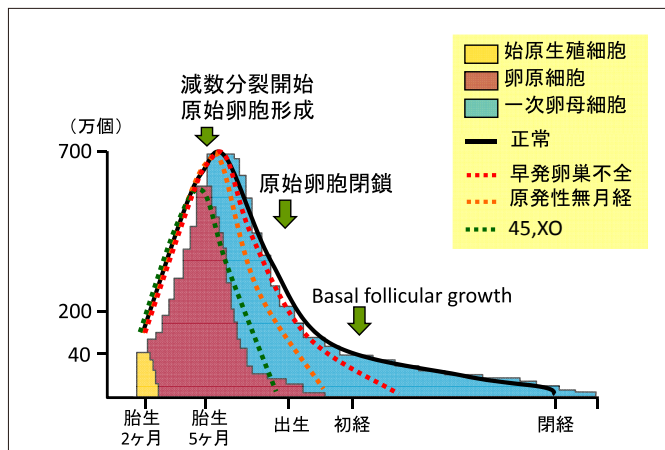


図1 女性の一生における卵子数の変化

感に悩まされる。

我々はこれまで、主に不妊症治療を目的としたPOI症例を治療してきた。そのうち644例の分析によると、254例（45%）は何らかの自己抗体を有していた。79例（12%）の症例は何らかの染色体異常を有していた（表1）。これらの症例の平均総testosterone値は 0.2 ± 0.8 pg/mlであった。

正常核型	n = 565 (88%)
自己抗体陽性	n = 254 (45%)
自己抗体陰性	n = 311 (55%)
染色体異常	n = 79 (12%)
計	n = 644

表1 聖マリアンナ医科大学における自然発症POI症例の分析

すなわち、POIの最も明確な病因は染色体異常であり、自己免疫の関与が強く示唆されるが、多くは原因不明である。また、その他に109例の医原性POI症例（卵巣手術後、癌治療後、膠原病治療後）が見られた。

我々はこれまで不可能と言われたPOI症例に対する不妊治療を試みてきたが、その基本はestrogen、progesterone投与によるKaufmann療法を用いてFSH値をコントロールすることである（図2）。FSH値を一定期間、一定の範囲に抑制した後、排卵誘発剤（主にrecFSH）を用いて排卵誘発を行い、卵胞が15mm径以上に発育した時点で採卵施行している。これに加え、2年

前より POI 不妊治療の一環として testosterone 1.5 mg/day を経皮投与している。

この方法を用いた生殖補助医療の成績を testosterone 経皮投与開始以前の 2010 年と開始後の 2012 年で比較すると、2010 年

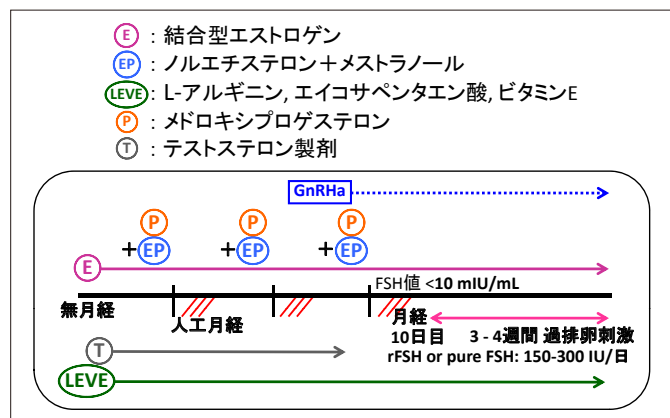


図2 当院のPOI症例に対する過排卵刺激法<マリアンナプロトコール>

には排卵誘発施行243症例、388周期中、採卵に至った症例は47症例（19.3%）、71周期（18.2%）であったが、2012年には304症例、456周期中、95症例（31%）、156周期（34%）と有意に上昇していた。

これまで、女性における高androgen環境は多嚢胞性卵巣症候群との関係など、卵胞の正常な発育を阻害すると考えられていたが、近年では経皮testosteroneの投与が排卵誘発困難な症例（poor responder）に有効であるというmeta-analysisの結果が発表され（Gonzalez-Comadran, 2012）、動物実験においても早期の卵胞発育にandrogenが促進的に働いていることが示唆されている。また、androgen receptorを不活性化した精巣性女性化症モデルマウス（testicular feminization mouse; Tfm）はPOIとなるという報告もある（Lyon, 1980）。

我々のPOI症例ではandrogen濃度は低下しており、Hads（hospital anxiety depression scale）を用いた不安、うつ傾向が強いことから、不妊治療、心理面のサポートの両面よりandrogenのさらに高用量の補充を計画している。

中高年女子体調不全に対する Androgen 治療

専門学校日本医科学大学 学校長

野末 源一

1925年 静岡県生まれ
1947年 東京大学医学部卒業
東京大学医学部生化学教室及び産婦人科教室入局
1956年 ニューヨーク マウント・サイナイ病院 産婦人科レジデント
1958年 日本赤十字社医療センター勤務
1972年 同院婦人科部長
1976年 日赤内にカウンセリング・サービスを創設し主宰する
1986年 同院副院長
1990年 山王病院産婦人科
日本医科学看護専門学院学院長



社団法人日本産婦人科学会功労会員
社団法人日本母性保護産婦人科医会 名誉会員
日本性科学会理事長
AASECT 認定 セックス・セラピスト
American Board of Sexology Diploma

著書 H・S・カブラン著 ニューセックス・セラピー 訳 星和書店
ス・ザン・ラコー著 すばらしい更年期 監修 星和書店
元気な赤ちゃんが生まれる本 二見書房
プリンシプル産科婦人科学婦人科編（共著） メジカルビュー社
その他

男性女性を頭に描くと女性には男性ホルモンはないと思われがちであるが、女性では成人期にテストステロンを保有するのは当然である。しかも胎内にいるときからさらに小児期にも明らかに男性ホルモンは女性体内に存在する。テストステロン

はフリーのかたちとタンパクに結びついたかたちとして体内を循環している。その際にはフリーテストステロンが実際の生理作用を発揮している。女性ではフリーテストステロンは5 pg per mlといわれ、循環している総テストステロンの約1%にあたる。又排卵時にはテストステロン濃度はピークとなる（Bancraft j. et. al）。このように成熟期には女性にあってはテストステロンが体内を循環して女性ホルモンと共に精神を含め身体全体を問題なく統合している。

思春期の発動は男女とも、副腎からのテストステロン分泌を契機として始まる。理由ははっきりしないが女性の方がテストステロンの分泌が早くそのため一般に女性のほうが早熟であるといわれている。脳の中で性行動や情動をつかさどる部分にテストステロン受容体が多いことが分かっている。陰毛やわき毛が生えるのを促進するのはテストステロンであり、外陰や脇下の皮膚にはテストステロンの受容体があり、これがテストステロンに反応して発毛するように遺伝的にプログラムされている。又テストステロンは皮膚が多量の皮脂を分泌させるので、10代ではニキビの原因にもなるが一方皮膚の成長や毛髪のつやを増す効果もある。さらに生殖器である乳房、クリトリス、膣にもテストステロン受容体があり将来の性行動をスムーズにさせる働きがある。

このようにテストステロンは女性において重要な働きをしている。特に閉経期になるとその必要性がはっきりとしてくる。

女性にとってテストステロンが必要であるという認識はすでに Waxenberg, S.E. (1954) 等により次のように発表されている。

- 1) 女性は正常な生理状態で必要量のテストステロンを生産する。
これは正常な性的発達や身体の殆どすべての組織の健康的な機能維持、又、生きる活力や性的欲求のために必要である。
- 2) 閉経期後ではテストステロンは必要値を下回るようになり、多くの女性が生きる活力や性欲を失うという事態をもたらす。

3) テストステロンの補充によって、女性の活力や性欲及び幸福感をそれ以前のレベルまで回復させることが出来る。

4) 長期間にわたって無責任に高容量のテストステロンを服用することさえなければ、望ましくない結果は避けられる。

“すばらしい更年期” – 性とテストステロンの事実 – を執筆したスーザン・ラコーは自分自身更年期後うつ状態になったときにテストステロンを加えたホルモン補充療法を用いることによって回復しさらに新たに生きる活力を得たと述べている。人々によって閉経、性的活力はそれぞれ更年期を迎えた時にいろいろな面において個人個人異なった異和感を感じるでしょう。しかし重要なことは、その人たちの中にテストステロン不足は実際に存在していて、さらにそれがホルモン補充療法によって治療可能であるということは事実であると述べている。

さてテストステロンと他の男性ホルモンは事実上すべての組織に対してタンパク同化作用を持つといわれ、身体の成長や窒素の蓄積、筋肉の発達などを促す作用を持っている。従って十分なテストステロン量があれば成長している感覚生来の活力を感じ、逆に十分なテストステロン量がないといわゆる異化作用が進んだ状態即ち組織の効果的な維持も成長も下降線をたどり、

筋肉の萎縮や活力の衰えを感じる事となる。

思春期のテストステロン分泌が始まってから、卵巣が正常に活動していると、女性は一日平均 0.3mg のテストステロンを生産している。男性は女性の 20 倍以上のテストステロン 7mg を生産している。テストステロンは血液中に運ばれ、その殆どは性ホルモン結合タンパク (sex hormone binding globulin: SHBG) に付着する。ごく少量のホルモンがこのタンパクと結合せずフリーの状態では血漿中に存在し、これが様々な組織の中で、ホルモンとして作用している。97 ~ 99% のテストステロンがタンパクと結合していて、1 ~ 3% がホルモンとして作用している。テストステロンもエストロゲンも同じ種類のタンパクと結合する。治療用のエストロゲンはさらに SHBG の生産を促すので、増産された SHBG が次々とテストステロンと結合し細胞に働くフリーテストステロンが減少することもあり得るといわれている。

女性にとっては閉経期後エストロゲンと共にテストステロンを投与することは理論的であり、男性におけるテストステロン補充療法と同様に生来の活力を感じる事となると思われる。

女性の情緒・行動に及ぼす Androgen の作用

順天堂大学大学院医学部泌尿器外科 准教授

久末 伸一

1969 年生まれ。

1995 年札幌医科大学卒業、同泌尿器科医局入局。
2005 年学位取得。2006 年米国マサチューセッツ大学博士研究員。2009 年坂口賞、2011 年東部性機能学会賞受賞。2010 年腹腔鏡技術認定医、2012 年がん治療認定医取得。2011 年 4 月より現職。

性機能学会専門医および評議員。ICD。

日本 Men's Health 医学会評議員。



中枢におけるホルモン環境は全ての種において情緒・行動に大きな影響を及ぼす。男性における Androgen が筋肉・脂肪の身体組成、性欲・性機能だけではなく、情動や心理症状にも影響を及ぼすことは周知の通りである。しかし女性における Androgen による情動への影響や行動学的な変化についてはいまだ不明な点が多い。

女性において、母親が発現する攻撃性である母性攻撃性においても AVP と OT は大きな役割を演じている。AVP と OT の発現は子供を侵略者から保護するために起こる。母性攻撃性が高い高不安ラットにおいて扁桃体 (amygdala) で AVP の上昇を認める。これらのラットでは扁桃体における AVP 受容体を阻害すると、母親の攻撃性は減弱する。¹⁾ さらに低不安ラットでは扁桃体中心核に合成 AVP を投与すると母親の攻撃性が亢進することがわかっている。これらの母親の攻撃性における AVP

の効果は室傍核ではなく、扁桃体における AVP によって調節されている。¹⁾ OT は母性保護や心理的結合における役割で知られるが、同種、特に未交尾の雌に対する母性攻撃性をも助長する。²⁾ そして母性攻撃性は高不安動物でより出現しやすい。³⁾ この OT の効果は室傍核と扁桃体で制御されていると考えられている。しかし、扁桃体での効果は高不安ラットでのみ認められる。

エストロゲン (E) も母性攻撃性に関与している。⁴⁾ E の母性攻撃性への効果は OT との相互作用で成り立つ。⁵⁾ 心的結合性と保護行動における OT の役割を考えると、OT による攻撃性の亢進は逆説的である。しかし、母性攻撃性は、潜在的に危険な侵入者から胎児を保護しようとする際、親の保護行動に適合した形として現れうる。だから、AVP や OT は双方が母性保護に関与するが、AVP と OT は扁桃体の出力パターンや不安において正反対の効果があることから^{6) 7)}、これらの神経ペプチドの比べうる効果は母性攻撃性の行動レパートリーのうち、異なる側面を標的としていると考えられる。以上を合わせると、厳密なメカニズムは未だ明らかではないが、攻撃性と社会における挑戦においてステロイドホルモンと神経ペプチドの関与は明らかといえよう。

母性攻撃性以外でも女性においてテストステロンはパソプレッシンとともに脳の覚醒や行動力を亢進することがわかってきた。⁸⁾ 実際、テストステロン (T) とパソプレッシン (AVP) は攻撃性や優位性を亢進する。また、性の対象や金銭の獲得などいずれの報酬に対しても、目標獲得を目指して恐怖心を減弱しモチベーションを惹起する。アクティブな行動を必要としない安全な環境下では、逆に Estrogen (エストロゲン: E) はオキシトシン (OT) と共に機能し、平穏な行動と他個体の保護、特に乳幼児の保護を促進することが知られている。OT は時に

パンプレッシンと同様、恐怖心を減弱するが、それは社会的な親密性が増大した結果としてのものとなる。このように T/AVP と E/OT は正反対の行動を制御していると言える。(図)

Honk らは 16 名の若い女性における RMET (目の表情から心を読み取る試験) においてテストステロンは感情移入認識を妨げることを明らかにした。⁹⁾ しかも、この傾向は周産期の Androgen 暴露のマーカーである 2D:4D (第 2 手指 / 第 4 手指比) が低いほど、つまり周産期に Androgen 暴露が高いほど=男性的な要素が強いほど顕著であることを示した。これら T の働きは AVP と協調して扁桃体で働いていることが知られている。T が女性の情動や行動に大きな影響を与えていることがわかってきた。しかし、これらが男性にどのような影響を与えるかについては未だに追試が行われていないことから、全て両性に当てはまることなのかは未だに疑問が残るところではある。今後、両方の性において T/AVP, E/OT の関連を検討していくことが重要と考えられる。

参考文献

- 1) Bosch OJ, Neumann ID. Vasopressin released within the central amygdala promotes maternal aggression. *The European journal of neuroscience*. 2010;31: 883-91.
- 2) Campbell A. Attachment, aggression and affiliation: the role of oxytocin in female social behavior. *Biological psychology*. 2008;77: 1-10.
- 3) Bosch OJ, Meddle SL, Beiderbeck DI, Douglas AJ, Neumann ID. Brain oxytocin correlates with maternal aggression: link to anxiety. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25: 6807-15.

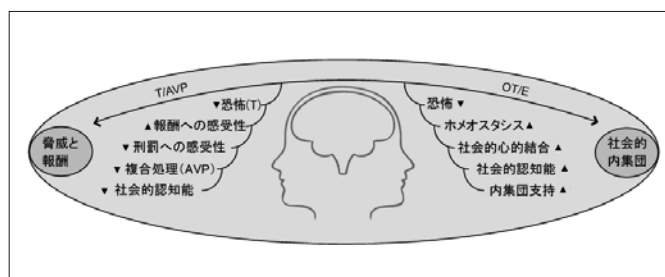


図 テストステロン / パンプレッシンとオキシトシン / エストロゲンの神経内分泌的行動バランス

- 4) Ogawa S, Eng V, Taylor J, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW. Roles of estrogen receptor-alpha gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinology*. 1998;139: 5070-81.
- 5) Choleris E, Devidze N, Kavaliers M, Pfaff DW. Steroidal/neuropeptide interactions in hypothalamus and amygdala related to social anxiety. *Progress in brain research*. 2008;170: 291-303.
- 6) Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science*. 2005;308: 245-8.
- 7) Debiec J. Peptides of love and fear: vasopressin and oxytocin modulate the integration of information in the amygdala. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 2005;27: 869-73.
- 8) Bos PA, Panksepp J, Bluth RM, van Honk J. Acute effects of steroid hormones and neuropeptides on human social-emotional behavior: a review of single administration studies. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2012;33: 17-35.
- 9) van Honk J, Schutter DJ, Bos PA, Kruijt AW, Lentjes EG, Baron-Cohen S. Testosterone administration impairs cognitive empathy in women depending on second-to-fourth digit ratio. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108: 3448-52.

性ホルモンによる血管・脳機能に対する保護機能の性差

東京大学大学院医学系研究科加齢医学（老年病学）教授

秋下 雅弘

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 6 月 スタンフォード大学研究員
 1996 年 9 月～1998 年 12 月
 ハーバード大学ブリガム・アンド・ウイメンズ
 病院研究員。帰国後前職（東京大学助手）。
 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
 （平成 19 年職名変更により准教授）
 2013 年 7 月 現職



学会活動

日本老年医学会代議員、日本動脈硬化学会監事、評議員
 日本 Men's Health 医学会理事、日本アンドロロジー学会理事
 日本女性医学学会評議員、日本性差医学・医療学会評議員
 日本抗加齢医学会評議員

主な研究テーマ

老年病の性差、高齢者の薬物療法

はじめに

最近の研究成果により、エストロゲン、アンドロゲンともに血管および神経に対して生理的保護作用を有し、その欠乏・減少が血管疾患、神経疾患の発症・進展に関与することがわかってきた。一方で、血管疾患にも神経疾患にも明確な性差が存在し、動脈硬化性疾患は男性に多く、アルツハイマー病は女性の方に多いことが疫学研究で明らかにされている（図 1）。では、このような性差はなぜ生じ、それは性ホルモンにより部分的にでも説明できるのであろうか？いまだ十分なデータはなく、現在入手できる情報から以下のように推論を試みた。

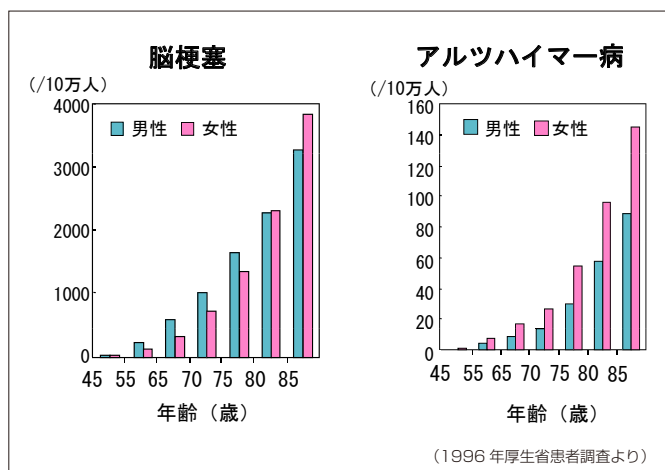


図 1 脳梗塞とアルツハイマー病の性別・年齢別受療率

性ホルモン濃度の性差から考える

血管・脳機能に対して明らかな作用を有する性ホルモンとしてエストロゲン、テストステロン、dehydroepiandrosterone (DHEA) が存在するが、これらの血中濃度にはもちろん性差があり、ライフステージによる変化がある。若年期には、月経周期にもよるがエストロゲンは女性で高く、テストステロンとDHEAは男性で高い。しかし、閉経後女性では卵巣のエストロゲン分泌がほとんどなくなるため、エストロゲンも男性の方が高くなる(図2)。ただ、これらのホルモン濃度の意味を考える際には、DHEA が代謝されるとテストステロンになり、テストステロンもアロマターゼにより変換されてエストロゲンになるという性ステロイドの合成・代謝経路を理解しておかなければならない。

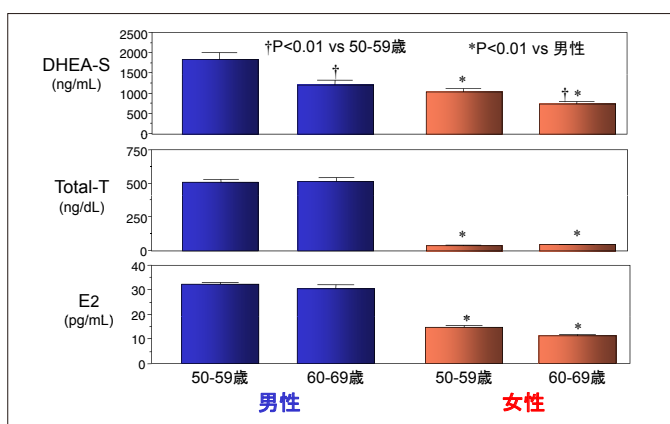


図2 中高年男女の性ホルモン濃度

これら3種類の性ホルモンはすべて生理的作用を有すると考えられるが、閉経前女性ではエストロゲンの強い血管保護作用により、男性で優位な性ホルモンであるテストステロンの血管保護作用に勝るのかもしれない。ところが閉経期に女性のエストロゲンは急速に欠乏状態に陥り、一方で同年代の男性のテストステロンレベルは徐々にしか低下しない。その結果、血管機能や心血管病の性差は次第に小さくなり、老年期に至ってほぼ性差は消失する。つまり、女性はエストロゲンが蓄えた貯金を使いながら老年期に至るという考えである。脳神経機能は、まさにエストロゲンの貯蓄が底をつい

た閉経後20年ほど経った頃に低下し始めるので、血管機能よりもエストロゲン欠乏の影響が強く、結果的に男性よりも認知症が多くなってしまっているのではないだろうか。

図2に示したように、生体内で最も豊富に存在するDHEAは、閉経後女性でも比較的保たれており、エストロゲンが欠乏し、テストステロンも非常に少ない環境では重要な役割を果たしている可能性がある。実際に、我々の研究では、DHEA濃度は、中高年男性の血管内皮機能や虚弱高齢男性の日常生活動作(ADL)とほとんど関連しなかったが、閉経後女性の血管内皮機能¹⁾や虚弱高齢女性のADL²⁾とは有意な関連を認めた。

ホルモン受容体とそのシグナルから考える

ホルモン濃度だけで作用が規定されるかというとそうでもない。脳では、局所の性ホルモン産生系がシナプス形成に重要な役割を果たすとされ、ステロイド代謝酵素の局在や受容体の局在も重要な意味を持つ。また、ホルモン受容体の発現には性差や年齢、病態による変化があり、細胞内シグナルや転写制御に至るプロセスも組織、病態により変化する。結局は、それらの“net effect”として複雑に機能調節がなされていると考えなければならないが、様々な報告があり、性差を説明するのは難しい。

さいごに

以上の推論をまとめると、1) 性ホルモンには血管・脳機能に対してそれぞれの生理作用があり、2) 男女のホルモンレベルやライフステージに応じて各ホルモンの意義も変化すると考えられる。性差に関する話題は尽きず、メンズヘルスも男女を比較する研究により新しい領域を開拓していくべきであろう。

文献

- 1) Akishita M, et al. Association of plasma dehydroepiandrosterone-sulfate levels with endothelial function in postmenopausal women with coronary risk factors. *Hypertens Res.* 2008;31:69-74.
- 2) Fukai S, et al. Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women. *Geriatr Gerontol Int.* 2009;9:282-9.

テストステロンは本当に前立腺癌に悪影響か？

慶應義塾大学医学部泌尿器科 専任講師

菊地 栄次

1994年3月 慶應義塾大学医学部卒業
 1996年5月 慶應義塾大学医学部泌尿器科助手
 2001年9月 米国メモリアルスロンケタリング
 癌センター留学
 2004年6月 公立福生病院院長
 2009年4月 慶應義塾大学医学部泌尿器科専任講師



はじめに

1941年にHugginsとHodgesが転移性前立腺癌患者に外科的去勢術を施行し酸性ホスファターゼ値が低下し、テストステロン投与により上昇したことを報告して以来、最近まで前立腺癌はアンドロゲン依存性に増殖し、テストステロンが前立腺癌に悪影響であると広く認識されてきた。事実アンドロゲン除去療法でPSA値が低下することは臨床の場で日常的に確認されている。しかしごく最近、前立腺組織内ではテストステロンが必ずしも癌の増殖に悪影響ではないとする考え方を支持する報告が散見されるようになってきた。本稿では“前立腺癌へのテストステロン投与賛成(許容)論”の根拠をいくつか紹介する。

診断前のテストステロン値と前立腺癌リスクの関連

Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group は 18 例の前向き臨床研究を集積し、前立腺針生検前の血清ホルモン値と前立腺癌検出との関連の有無を検証している¹⁾。3886 名の前立腺癌患者と 6438 名の非前立腺癌患者を比較したところ、診断前の血清テストステロン値、遊離テストステロン値、デヒドロテストステロン (DHT) 値はいずれも両群の間で差を認めず、内因性のテストステロン値は前立腺癌発症のリスクと関連しないと結論している。

Saturation theory とは

テストステロンは前立腺細胞内において 5 α 還元酵素により DHT に変換され、DHT はテストステロンよりもより強固にアンドロゲン受容体と結合し、核内に移行、DNA と直接結合する。その DHT とアンドロゲン受容体との結合には限界が存在し、また 2 から 3nM (60 から 90 ng/dl) の低濃度の DHT でその結合はすでに飽和状態に達することが確認されている²⁾。Saturation theory とはテストステロン投与によりこれ以上アンドロゲン受容体との結合は起こらず、したがって前立腺細胞の増殖を認めないとする概念である。

テストステロン投与による前立腺組織内のアンドロゲンの変化

Marks らは 44 例の LOH 患者に対してテストステロン補充療法を施行する群と placebo 投与群の 2 群に無作為にランダム化割付し、前立腺組織内のテストステロン濃度を測定している³⁾。テストステロン補充療法施行群ではテストステロン投与前後で血清レベルではテストステロン値、DHT 値の有意な上昇を認めたが、一方で前立腺組織内においてはいずれの濃度も上昇を認めなかった。このことより LOH 患者に対する 6 カ月のテストステロン投与において前立腺組織への直接的な影響は少ないと結論している。

アンドロゲン投与による前立腺癌細胞増殖への影響

去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer: CRPC) 細胞にアンドロゲンを暴露させた場合、むしろ細胞増殖が抑制される等の基礎研究結果が散見される。Chuu らはアンドロゲン除去下で LNCap 前立腺癌細胞株を培養し続け、樹立された 104-S 細胞をマウスの皮下に移植し、テストステロン投与における腫瘍増殖の変化を確認している⁴⁾。104-S 皮下腫瘍サイズは外科的去勢により一時減少するもその後増大し、これに高濃度のテストステロンを皮下投与したところ腫瘍サイズは再び減少したと報告している。

我々は前立腺癌が CRPC へと進展する過程においてアンドロゲン産生系がどのように変化し、またアンドロゲン投与により CRPC 細胞の増殖は影響を受けるのか、という点に興味を持ち基礎的研究を行った。ヒト CRPC 細胞株である C4-2 をアンドロゲン除去下で 6 カ月間培養し、完全型 CRPC 細胞株: C4-2AT6 を樹立した⁵⁾。これら C4-2 細胞と C4-2AT6 細胞を用いて、安

定同位体 ^{13}C で修飾したステロイド前駆体 ^{13}C -[2,3,4]-androstenedione; ^{13}C -Adione を投与しその代謝産物、 ^{13}C -[2,3,4]-testosterone (^{13}C -T) ^{13}C -[2,3,4]-dihydrotestosterone (^{13}C -DHT) を液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC/MS/MS) で測定した⁶⁾。培養上清

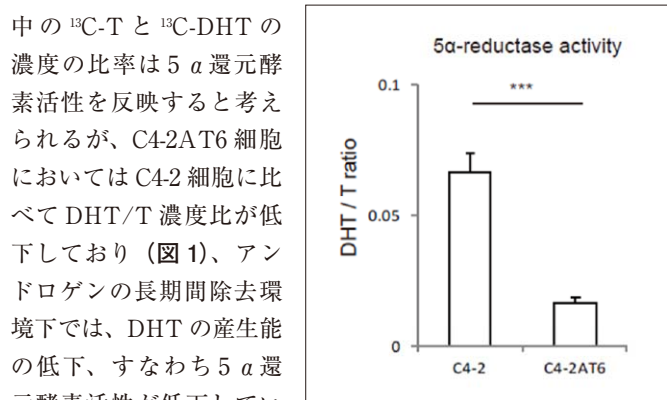


図 1
C4-2AT6 細胞と C4-2 細胞を ^{13}C でラベルした androstenedione と培養し、上清中の ^{13}C -T と ^{13}C -DHT の濃度の比率を確認。C4-2AT6 細胞においては C4-2 細胞に比べて DHT/T 濃度比が低下していた (図 2)。(文献 6 より引用)

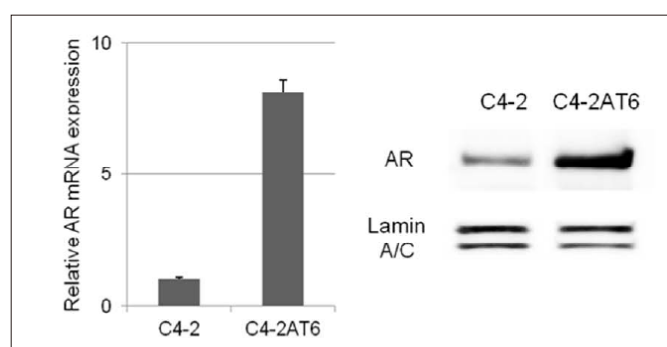


図 2
C4-2AT6 細胞と C4-2 細胞におけるアンドロゲン受容体の mRNA と蛋白発現の違いを確認。アンドロゲン受容体の発現は C4-2 細胞に比べ、C4-2AT6 細胞で上昇していた。(文献 6 より引用)

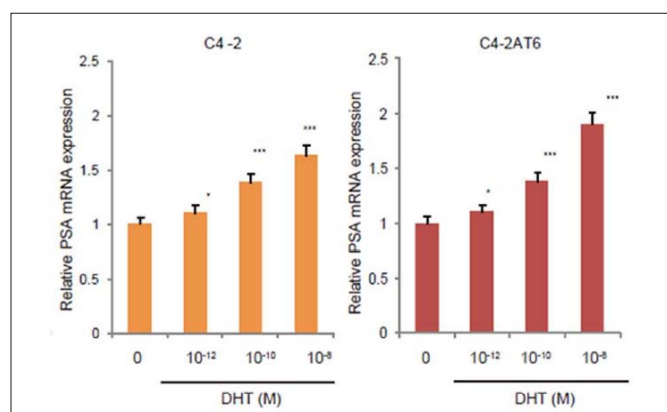


図 3
C4-2AT6 細胞と C4-2 細胞における DHT の投与による PSA の mRNA の変化。それぞれの細胞株において濃度依存性に PSA 産生が誘導された。(文献 6 より引用)

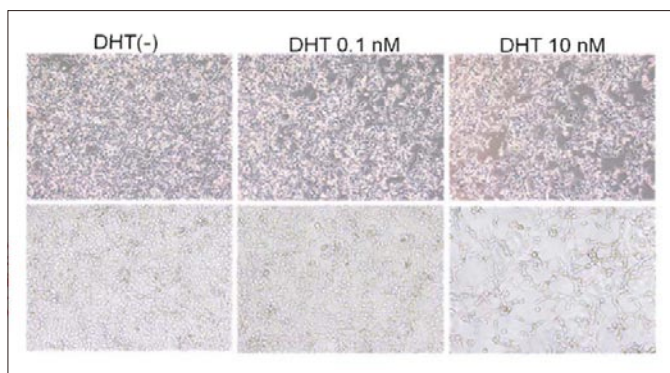


図 4: C4-2AT6 細胞と C4-2 細胞における DHT の投与 による細胞増殖抑制効果。いずれの細胞株においても DHT により濃度依存性に増殖抑制が認められ、その傾向は C4-2AT6 細胞でより顕著であった。(文献 6 より引用)

以上より CRPC 獲得の過程においてアンドロゲン産生系の変化が生じていることが確認された。そこで、これらの細胞株に DHT の投与を行った。それぞれの細胞株に対し濃度依存性に PSA 産生が誘導されたが (図 3)、いずれの細胞株においても増殖抑制が認められ、その傾向は C4-2AT6 細胞でより顕著であった (図 4)。我々の基礎研究結果はアンドロゲン投与が CRPC 細胞において増殖抑制を示すという説を支持するものであった。今後は、アンドロゲン投与による前立腺癌の増殖抑制の詳細なメカニズムの解明を行っていく必要があると考えている。

CRPC前立腺癌症例に対するテストステロン投与と PSA値の変化

CRPC 前立腺癌患者を対象にテストステロン投与による癌の治療的意義を検証した phase I の臨床研究が存在する。Szmulewitz らは 15 例の CRPC 患者に 2.5 から 7.5mg/day のパッチ型テストステロンを投与し、その安全性を評価している⁷⁾。テストステロン投与前の血清テストステロン値は 30ng/dl 以下であったが、投与後は約 300ng/dl に上昇し、1 例を除き grade 3/4 の副作用を認めなかった。また 3 例で PSA 値の低下が確認

された。よって早期 CRPC 症例に対してテストステロン投与は許容される治療であると結論している。Morris らも 12 例の CRPC 患者に 5.0mg/day のパッチ型テストステロンを投与し、Grade 4 の副作用は 1 例も認めず、7 例に PSA 値の低下が認められたと報告している⁸⁾。

おわりに

近年前立腺癌疑い、あるいは前立腺癌と診断される患者は増え続けている。一方で LOH 症候群の認知度が高まり QOL 改善を期待する患者も増え続けている。そこで LOH 症候群を認める前立腺癌疑いあるいは前立腺癌患者に対して本当にテストステロン補充療法は禁忌なのであろうか。この点に関して少数であるが前立腺癌に対するテストステロン補充療法の報告が散見されはじめてきた。泌尿器科医にとって前立腺癌診療の中に LOH 症候群を意識し、テストステロン補充の可否の問題に真剣に向き合う時期が来たのではないかと考える。

参考文献

- 1) Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**: 170-183.
- 2) Ho, S.M., et al., Androgen receptor levels and androgen contents in the prostate lobes of intact and testosterone-treated Noble rats. J Androl, 1985. **6**: 279-290.
- 3) Marks, L.S., et al., Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. JAMA, 2006. **296**: 2351-2361.
- 4) Chuu, C.P., et al., Androgens as therapy for androgen receptor-positive castration-resistant prostate cancer. J Biomed Sci, 2011. **18**: 63.
- 5) Kosaka, T., et al., Ets-1 and hypoxia inducible factor-1alpha inhibition by angiotensin II type-1 receptor blockade in hormone-refractory prostate cancer. Prostate, 2010. **70**: 162-169.
- 6) Kosaka, T., et al., Human castration resistant prostate cancer rather prefer to decreased 5alpha-reductase activity. Sci Rep, 2013. **3**: 1268.
- 7) Szmulewitz, R., et al., A randomized phase 1 study of testosterone replacement for patients with low-risk castration-resistant prostate cancer. Eur Urol, 2009. **56**: 97-103.
- 8) Morris, M.J., et al., Phase 1 trial of high-dose exogenous testosterone in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. Eur Urol, 2009. **56**: 237-244.