

遊離 Testosterone 測定に今後 使用可能な新測定キットは何か？ ～やはり同じ RIA 法による Beckman Coulter 社製 RIA キットでなければな らない～



日本Men's Health 医学会 理事長
熊本 悦明

1 近年月まで、全国の臨床検査センターで行っていた遊離 (Free) Testosterone 測定キットである RIA 法による (DPC 社製) キットが、作製打ち切りとなった為、本年 4 月から保険適応に許可されている ELISA 法 (コスミック社) が、一部の検査センターで使用される様になっている。

2 しかし、その ELISA 法による測定値が極めてバラツキが多いことが、臨床上的問題となっている。例えば (図 1) の様に 80 才男子の測定値で Total Testosterone の値が 1.57mg/ml なのに Free Testosterone (F-T) が 67.2pg/ml という値になるなど、異常な値が出てきている。これは一例に過ぎないが、かなりの症例で考えられないような異常値の報告が出てきており、実際の多くの臨床現場から、その測定値につき疑問が出ており、強い問題提起と不信感が報告されている。さらにその ELISA 法と従来の RIA 法 (DPC 社製) の測定値比較データをコスミック社から公式に報告されている論文の所見でさえも、F-T 値が 10pg/ml 以上の値は両者の一応の相関性はあるが、10pg/ml 以下の測定値にバラツキがある様な成績が、(図 1) の様に示されている。

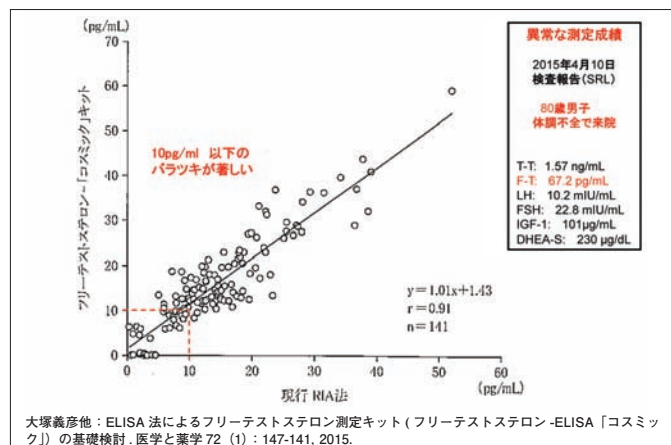


図 1 ELISA 法 (コスミック社) と旧 RIA 法 (DPC 社) との相関

3 問題は、現実の男性健康医学の臨床において、F-T 測定の対象となる受診症例、中高年男性群において、具体的に治療的な問題となる例は、ほとんど F-T 値が 10pg/ml 以下なのである。日常臨床において F-T 測定値の 10pg/ml 以下の値が、この様にバラツキが多くては、診断学的価値がない訳で、この ELISA 法での F-T 測定はあまりにも臨床的応用に不適であることが示唆されている。

4 そこで我々は、改めて F-T 値が低めであると考えられる 60 歳以上の男性群及び女性群の血液を集め、その ELISA 法キットの測定値の正確度検討を行った。

5 その検討の目的の大前提としては、基本的に今まで臨床的に利用し、その data に基づいて中高年男性の臨床を行っていた RIA 法 (DPC 社製) の data と測定値の相関性が高いことがまず要求されることである。そうでなければ、今まで我々が蓄積してきた臨床 data との繋がりがなくなる。それがまず第 1 に要求される測定法の正確さである。言い換えれば、今まで使用していた RIA 法 (DPC 社製) による測定値との高い相関性があることが必須ということである。

6 検討を行った項目について

- a : Isotope を用いる RIA 法は、現在測定センター側としてはあまり好まれず、他の測定でも、RIA 法キットでなく Isotope を使用しない ELISA 法キットへ移行しつつある傾向の中で、今回も厚生労働省の保険適応キットとして ELISA 法 (コスミック社製) が選ばれたものと推定される。しかし、そのキットによる測定値に求められる 10pg/ml 以下の成績の正確性があまりにもバラツキがあるので、比較検討キットとして、同じ RIA 法使用の Beckman Coulter 社製の測定キットを比較するキットとして選択した。
- b : そして現在認可されているコスミック社製 ELISA 法キットとその Beckman Coulter 社製の測定キットの両者で、今回集めた、かなりの 10pg/ml 以下の値が推定される血液での遊離テストステロン値を今まで用いられていた DPC 社製 RIA 法キットでの測定値との比較検討を行った。
- c : 同時にこれら Immunoassay による F-T 値への国際的な不信感があるので、それらの血清で Total-T 及び SHBG と Albumin 値を測定し、その所見から ISSAM 公表計算式で Calculated Bioavailable Testosterone 値も同時に算出して、今回の 2 つのキットによる測定値の客観的正確度の検討を行った。

7 検討成績のまとめ

- a : 従来使用した DPC 社製 RIA 法キットとの比較検討 (図 2) は、現在認可されているコスミック社製 ELISA 法キットでは、前述したように F-T 値の低めの症例を選んだので全ての測定値は 14 pg/ml 以下の測定値であったが、その測定値はかなりのバラツキがあることが示されている (図 2 左側のグラフ)。一方 DPC 社製と同じ RIA 法測定キットである Beckman Coulter 社製の測定キットでの測定値は、かなり相関性の高い成績となっていた (図 2 の右側のグラフ)。
- b : そこで、ISSAM で公開している Bioavailable Testosterone (Bio-T) 算出式に、測定した SHBG と及び Albumin 値を入れて、計算した BA-T と両キットでの F-T 測定値との相関性を検討したのが、(図 3) である。ELISA 法での所見には、かなりバラツキがあることがわかる (図 3 の左側のグラフ)。殊に高齢女性にもかわらず測定値が F-T 値の 10pg/ml 以上になっていることも注目すべき異常値と言える。一方、新 RIA 法での測定値は、かなりきれいな相関性を BA-T との間に見られている (図 3 の右側のグラフ)。

8 検討成績から得られた結論

(図 2) および (図 3) に示されている測定結果から、現在はあまり歓迎されていないとはいえ、F-T 測定キットとしては、今までの DPC 社製・RIA 法での測定値とのつながりを考えると、今回検討し得た RIA 法キット (Beckman Coulter 社製) を用いて臨床検討すべきであるという結論が出されている。殊に今

まで我々が蓄積してきた男性 F-T の加齢による測定値が、(図 4) の様に臨床的に中高年男性健康医学として診断治療しなければならない 50 才以上の症例群での F-T 値が、健常例でもかなり 10pg/ml 以下に下降しており、問題症状を持って受診する症例群では、この data より低いことが推定されることから、その測定値の正確性が非常に重要になると考えていた。今後われわれが F-T 測定用に用いるべきキットとしては、Beckman Coulter 社製の RIA 法キットでなければならない。

9 何故 ELISA 法がこの様なバラツキが出るのかという疑問点

一つ問題は、この様な Immunoassay は RIA 法にしても国際的にその信頼性が疑問視されていることである。しかし我々の検討では、色々ある Immunoassay キットの内、DPC 社製測定キットは、それによる測定値と Bio-T 値は、(図 5) の様に、それなりに相関していたので、我が国では、そのキットは簡便に臨床的に一応利用できると考えていた。今後も DPC 社製測定キット並みの測定値を出せる新しいキットを、日常臨床で用い行きたいと言う背景があることは了解していただきたい。

10 F-T 測定値と臨床症状との関連性

ただ 1 つ附言しておきたいことは、いかにこの F-T 測定値が今までの測定値と高い相関性があるといっても、そもそもその F-T は更年期や熟年期の障害症状の臨床所見の裏付けの役割を十分果たしているか否かの議論に必ずしも問題がつながるもの

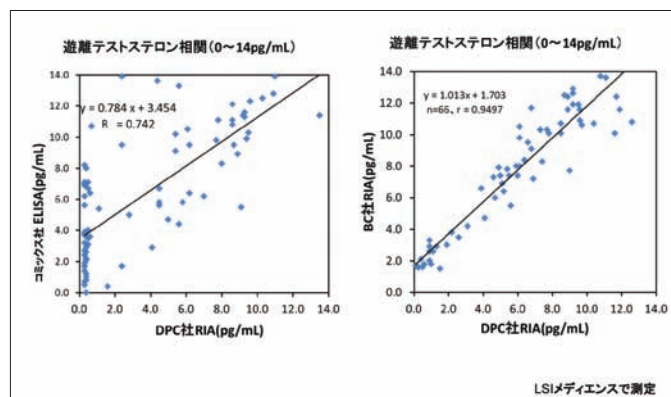


図 2 ELISA 法 (コスミック社) および RIA 法 (BC 社) と旧 RIA 法 (DPC 社) との相関

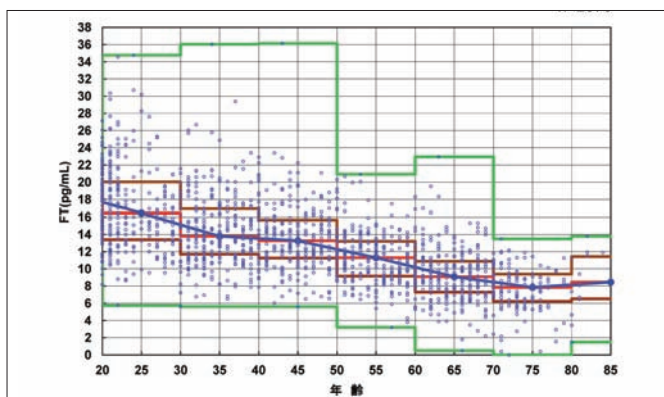


図 4 男性の Free Testosterone の年齢の推移

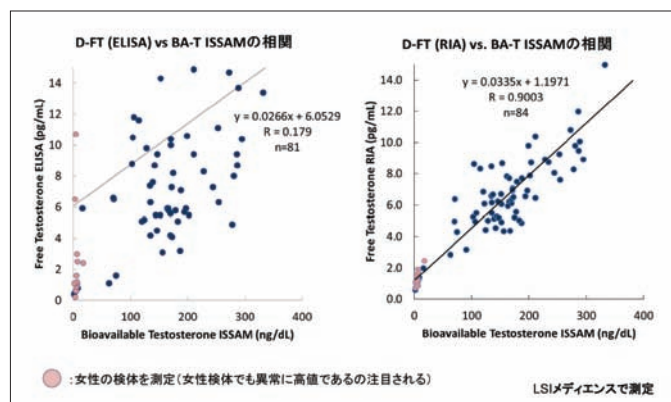


図 3 ELISA 法 (コスミック社) および RIA 法 (BC 社) と Bio-T との相関

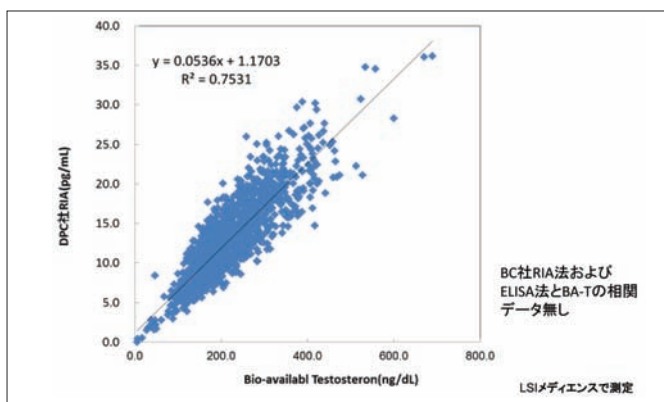


図 5 旧 RIA 法 (DPC 社) と Bioavailable Testosterone の相関

でないことは了解しておくことは忘れてはならない。

最も典型的な問題点として、例えば、更年期年代症例で、F-T 値が 10 数 pg/ml とある程度高いにもかかわらずうつ症状があるのは、男性ホルモン低下によるうつ状態とするより、本態性うつ病と考えられ、抗うつ剤投与適応例であるかの如き議論が一部でなされていることである。それら症例でも、むしろ T 補充治療でうつ症状が改善するものも少なくない。それはその裏に Androgen Receptor の問題があり、CAG Repeat 数が高く Receptor の感度が弱い場合、高 F-T でも serotonin 低下→うつ症状の発症し得ることもある。その様な場合では、その F-T 高値例でも T 補充を行い、うつ症状の改善させ得る例が少なくないのも知られている訳で、測定した F-T 値だけですべてが判るとは言えない点は了解しておかねばならない。

その様な特別な症例もあることを理解しつつ、中高年男性の健康医学的立場からいえば、中高年者での F-T 測定は必須なものと感じている。それにもかかわらず、最近の中高年男子に対しての人間ドックでの諸検査の重要性が啓蒙され普及している中でも、その人間ドックでの諸検査の中に、この重要な F-T 測定が、残念ながらほとんど加えられていない事実がある。長寿

化時代、50 才以上の男性の人間ドック的検査として、男性としての生活活力の指標として、“車のエンジンオイル的役割をしている F-T のレベルや如何に” と言う発想が今後の医学界一般の関心事として広く啓蒙し普及させていかなければならないものと信じている。

11 結び

以上の data から今後の F-T 測定キットとしては、現時点では、保険適応が認められている ELSA 法キット（コスミック社製）では適切な data が得られていない。早急に Beckman Coulter 社製の RIA 法キットに切り替えるべき必要性を痛感している。

そこで現在、我が日本 Men's Health 医学会の理事長として、実際に日常臨床で F-T を測定する日本泌尿器科学会・藤澤正人理事長、さらに男子ホルモン測定研究に関連の深い学会である諸学会の、日本アンドロロジー学会・市川智彦 理事長、日本内分泌学会・伊藤裕 代表理事、テストステロン研究会・柳瀬敏彦会長の諸先生方との連名で、厚生労働省にこの測定キットの至急保険適応許可を求めるべく、申請請求しているところである。

テストステロンはメタボリックシンドロームを改善させるのか？

順天堂大学医学部附属浦安病院泌尿器科 先任准教授
辻村 晃

大阪府堺市生まれ。1988 年兵庫医科大学卒業、大阪大学医学部泌尿器科学教室に入局。2 年間の研修後、1990 年より独立行政法人国立病院機構大阪医療センター泌尿器科に勤務。1997 年大阪大学医学部泌尿器科助手、米国ニューヨーク大学への留学後、2005 年大阪大学医学部泌尿器科講師。2013 年 4 月同大学附属病院教授。2014 年より拠点を関東に移し、順天堂大学医学部泌尿器科先任准教授、同年 12 月より順天堂大学医学部附属浦安病院泌尿器科先任准教授。



はじめに

内臓脂肪型肥満に加えて、高血糖、高血圧、脂質異常のうち、いずれか 2 つ以上をあわせもった状態を、メタボリックシンドローム（内臓脂肪型症候群）と称する。健康長寿の概念が浸透するにつれ、近年この生活習慣病が注目されるようになった。その背景には、メタボリックシンドロームにより、心疾患リスクの上昇が懸念されることがあげられる。これまでに、肥満、高血圧、高血糖、脂質代謝異常の 4 つのメタボリック因子の保有数が増すだけで、そのリスクが上昇することが明らかとなっている。これらの知見をもとに厚生労働省がメタボリックシンドローム検診を推進し、一般社会にもメタボリックシンドロームという名称が一気に浸透したものと考えられる。

一方、テストステロンの低下から生じることで注目されている「加齢男性性腺機能低下症候群（LOH 症候群）」は、性機能障害やうつ病以外の特徴的な症状の一つに内臓脂肪の蓄積があげられている。つまり、テストステロンの低下から、内臓脂肪型肥満を介してメタボリックシンドロームを発症させるリスクが懸念されている。また、

そうであるならテストステロンを補充することで、メタボリック因子が改善し、メタボリックシンドロームを予防できるのではないかという仮説も成り立つ。これまでに我々を含め、多くの研究者がこのテーマに基づき臨床研究を行ってきた。

ここでは、テストステロンとメタボリックシンドロームとの関連性、およびテストステロン補充療法の有用性につき考察する。

メタボリックシンドロームとテストステロン

2005 年に日本内科学会から本邦におけるメタボリックシンドロームの診断基準が発表された。内臓脂肪蓄積（腹囲増加）を必須項目として、高血圧、高血糖、脂質代謝異常のうち 2 項目以上存在する場合にメタボリックシンドロームと診断する（図 1）。なお、腹部 CT 検査で測定した内臓脂肪蓄積の基準値である 100cm² に相当するウエスト径（腹囲）が基準となっており、男性 85cm 以上、女性 90cm 以上を腹部肥満と定義している。

一方、テストステロンは抗肥満作用を有するとされ、これまでの多



図 1 日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準

くの臨床研究から血中テストステロン値が体重や BMI と逆相関すると報告されている。また、多数例の高齢男性による横断的な研究において、血中テストステロン値の低下が、インスリン抵抗性に関する独立した因子になることも報告されている。血圧についても、低テストステロン血症が高血圧や心疾患と関連するとして報告が多い。脂質代謝についても、多数例の中老年男性における検討で、血中テストステロン値の低下が高トリグリセリド値および低 HDL コレステロール値に影響する独立した因子であるが報告されている。個別のメタボリック因子が低テストステロン値と関連している研究成果が多い一方で、血中テストステロン値とメタボリックシンドロームとの関係を日本人中老年男性において解析したものは比較的少ない。

我々は健康診断を受診した日本人健康中年男性 1150 名に対する調査から、メタボリック因子数が増加するにつれ、総テストステロン値が低下することを見いだした(図 2)¹⁾。さらに、血中テストステロン値とそれぞれのメタボリック因子の有意な相関も明らかになった。すなわち、総テストステロン値が低くなると、BMI、腹囲、血圧、トリグリセリドが上昇し、HDL コレステロールが低下し、空腹時血糖値や HbA1c が上昇した。さらに、統計学的解析を加え、血中総テストステロン値が 1 標準偏差低下することにより肥満(腹囲 85cm 以上)、高脂血症、高血圧を呈するオッズ比が、それぞれ 1.8 倍、1.6 倍、1.5 倍上昇することを報告した。欧米と比較し、肥満の比率が低い

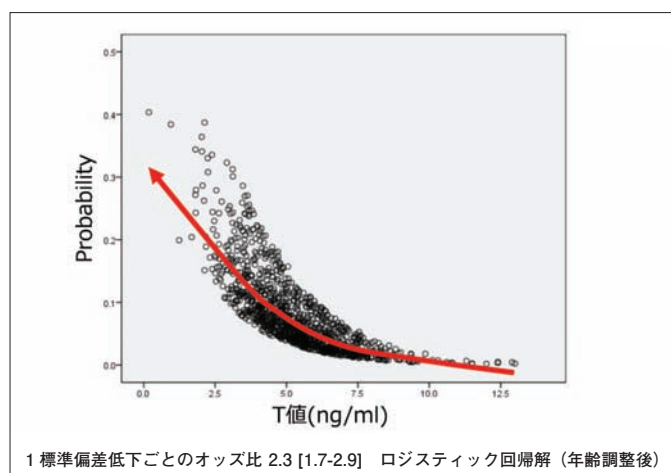


図 2 低 T 値はメタボリックシンドロームのリスクファクター

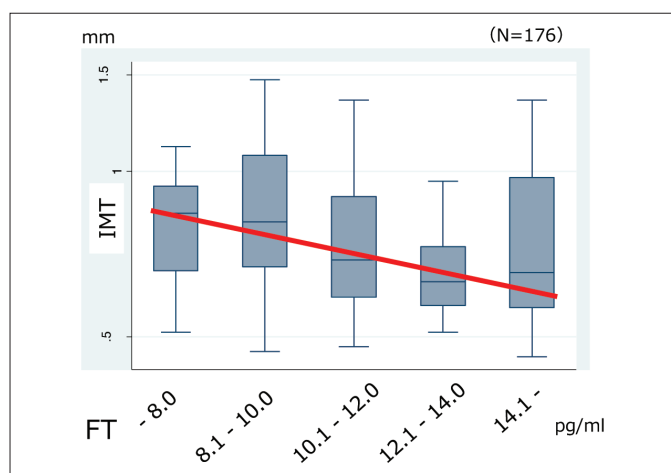


図 3 テストステロンと IMT の関係

日本人男性においても、メタボリック因子とテストステロンの密接な関係は疑う余地もない。

動脈硬化とテストステロン

我々は、中老年男性に動脈硬化の指標となる頸動脈内膜中膜肥厚度 (intima-media thickness; IMT) を測定し、血中テストステロン値との関連性を多変量で解析した。その結果、血中テストステロン値が低下すると肥厚度が増すこと、すなわち動脈硬化が進行していることが明らかとなった(図 3)²⁾。これは低テストステロン血症からメタボリックシンドロームを介して、動脈硬化が進行するという一連の流れを想定させる。さらに、我々は他の動脈硬化評価法として上腕-足首間脈波伝搬速度 (brachial-ankle Pulse Wave Velocity; baPWV) を選択し、再度血中テストステロン値との関連性を評価したが、結果は同様であった。低テストステロン血症は動脈硬化の独立した関連因子と考えられる。

テストステロン補充療法のメタボリックシンドロームに対する効果

テストステロン補充療法がメタボリックシンドロームを改善させるのではないかとする仮説は以前から存在した。最も報告が見られるのは、テストステロン補充療法の抗肥満効果であり、一般に内臓脂肪が減少し、筋肉量が増加するとされる。また、メタボリックシンドロームを併発した糖尿病患者に対して、1 年間テストステロン補充療法を行ったところ、空腹時血糖値が低下、インスリン感受性が改善し、ヘモグロビン A1c が低下したとする報告がある。これらの知見からテストステロン補充療法は速やかにメタボリック因子を改善させるものと推測されるが、その一方で長期間の効果についてはあまり報告がなかった。この点について、最近 5 年間のテストステロン補充療法のメタボリック因子への効果が相次いで報告されたので、紹介する。

一つは 255 名という多数例の低テストステロン血症男性にテストステロン補充療法を施行したところ、体重、空腹時血糖、HbA1c、収縮期 / 拡張期血圧、トータルコレステロール、LDL コレステロールのいずれの項目も 5 年にわたり次第に改善したとするものである。ただし、この報告は 255 名全員の経過が観察できたのではなく、脱落症例が多数認められている。すなわち、効果を実感できた症例のみが結果が集積された可能性があり、エビデンスレベルは低い。この点において、最近、低テストステロン血症を呈したメタボリックシンドローム男性患者 (45 歳から 65 歳) 40 名に対して、20 名にはテストステロン補充療法を施行し、補充療法を施行しなかった 20 名との前向き比較試験が報告されている。それによれば、体重、腹囲、HbA1c や収縮期 / 拡張期血圧が 1 年目から有意に改善し、その効果は 5 年間にわたり継続されていた(図 4)。

テストステロン補充療法の効果はメタボリックシンドロームのみとどまらず、最も懸念されている動脈硬化にも及んでいる。すでに、前述の頸動脈 IMT や baPWV がテストステロン補充療法後に有意に改善したとする報告されている(図 5)。これらのことを受けて、テストステロン補充療法は、低テストステロン血症を伴うメタボリックシンドローム患者に対する治療戦略の選択肢の一つになり得る可能性が考えられている。ただし、大量にテストステロン補充を行う傾向のある欧米における後ろ向き検討で、男性における複合転機発生率(死

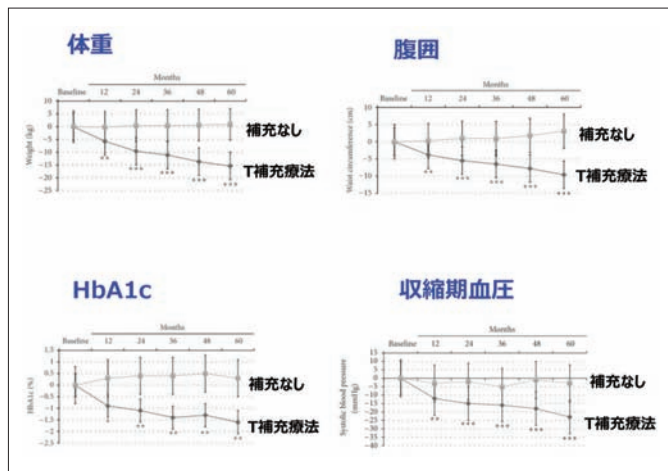


図 4

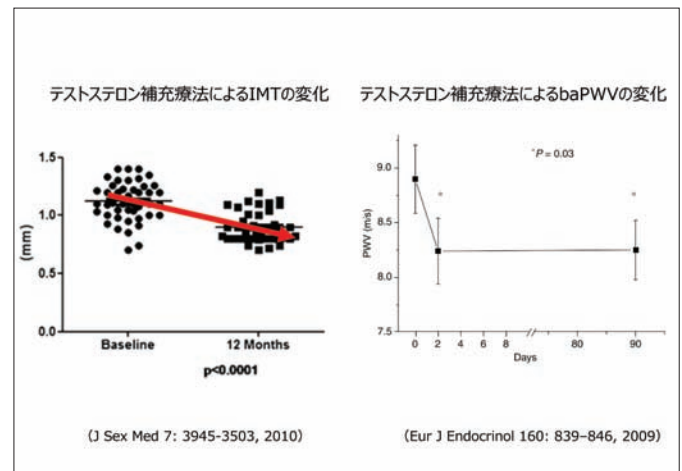


図 5

亡・心筋梗塞・脳卒中) はテストステロン補充療法を施行した患者群の方が高い(冠動脈疾患調整後、Cox 比例ハザードモデルによるハザード比、1.29) という報告がなされており、適切な補充療法と慎重な経過観察が重要であることを強調しておく。

文献

1. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, et al.: Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology*, 82: 814-819, 2013
2. Tsujimura A, Yamamoto R, Okuda H, et al.: Low serum free testosterone level is associated with carotid intima-media thickness in middle aged Japanese men. *Endocrine J*, 59: 809-815, 2012

熟年期概念の確立と熟年健康医学の研究・啓蒙が、抗加齢医学分野での急務ではないか？ 前編

日本Men's Health 医学会 理事長 熊本 悦明

熟年期の概念

今や、かつて 50 歳定年時代では余生であった加齢年代の方々が、社会に溢れて来て、すでに定年も 65 歳時代となってきた。それに関わらず、医学的には、定年直後の 65 歳から 75 歳は前期高齢者、75 歳以上は後期高齢者として、あたかも単に余生を楽しむ、現役を離れた高齢者、社会活動から引退した老人扱いにしている。そして、失礼ながら、白髪をイメージしたシルバー・エイジの人達と呼んでいる。

ところが、“健康長寿化” が社会に定着し、人生 90 年とまで言われ始めている現在の社会現象としては、その 65 歳といえども、まだかなり元気であり、シルバーどころか、ほとんどが非常に生活活性の高い、むしろ赤いルビーなのだ。

その人達は、ただ余生を楽しむだけで満足なのか？ その元気を維持しながら、もっと仕事をしたいのではなかろうか？ この問題を、今や社会的にも具体的に検討しなければならなくなっている。言うならば、新たな 21 世紀社会の問題点として、高齢者と位置付けている 65 歳以上の人々を、単純に引退したシルバー族と位置付けるには、かなり違和感がある。少なくとも準現役、いやむしろ現役延長組として、現役並みに扱うべき時代になりつつある。かなりの生活活力もあり、むしろ若い世代

の現役組よりも豊かな経験と知恵を持った貴重な社会人口と様変わりしつつある。その様な社会現象の中では、今までの様に成人期から即高齢期と繋げる医学的人生分類では説明出来ない状況が生まれ、現実的な対応が出来なくなりつつある。老年医学会でも既に老化の遅れが注目されている。

殊に最近では元気に 100 歳までなどという議論さえも盛んになっているが、現実の臨床的経験からすれば、一部の方達は別にして、少なくとも人生 90 年を過ぎれば、生活活力が低下し、老年期に入っている感のある人も多い。ただ、それ以前の人達は、抗加齢医学の Well Aging の立場からすれば、積極的な医学的サポートさえ行えば、一応の生活活力を維持し得て、社会活動もかなり可能な年代である。

その方々は、積極的に新しい健康医学による Active & Well Aging の成果をあげ得る様になっている。長寿化時代に沿った健康医学をしっかり普及させ、具体的に Healthy, Active, and Well Aging の成果を上げていくべき時の流れが生まれつつある。その為には、成人年代とは身体生理的条件はやや異なり、少し劣るとは言え、(高齢者・老年期)とは言わない一味違う活力ある成人年代を、甞れて“熟年世代”と呼ぶべきではないだろうか。シルバーでなく、赤いルビー年代として、成人期と高・

老齡期との間に熟年期と言う年代概念を社会的にしっかり定着させ、その年代の人々にさらに新時代に沿って活躍してもらう様、医学的に支える状況にある。それを社会的に啓蒙してゆくべき時代になりつつあり、その流れに沿ったしっかりした健康医学的発想の啓蒙実践を普及すべき時ではあるまいか。

この赤いルビーの熟年年代概念確立の必要性の医学的背景は、改めて説明するまでもなく、20世紀における疾患対応医学の著しい進歩により、癌や感染症による、いわゆる疾患群による寿命短縮機序が改善され、それなりに一応の健康を維持しながら長寿を保ち活躍する人口が急増してきているのである。殊に我が国は世界一の長寿国となり、健康寿命もかなり延びている。

非常に身近な例として、団塊の世代がすでに現在の厚生労働省の医学的分類で前期高齢者に入りつつあるが、その多くの人々が、まだ老いとは遠く、かなり元気に生活活力を保ち、社会的にも現役並みの活躍をしている。社会の高齢者扱いには、心の中ではかなり反発を感じつつ、社会的にも頑張っているのが実情ではないだろうか。この現状を医学界は無視しているのではなかろうか。

ただその年代の人々を、単に、今までの成人期区分を延長して成人年代に入れて同じ医学的対応するには、内分泌環境にはやや差がある。一応別の視点での医学的対応が必要なが多いことでもあり、新たな医学的年代区分が必要と感じている。

すでに“熟年世代”という社会的呼称は、一般社会でも多く使われるようになって来ている。成人期よりは生活活力はやや落ちていても、それをカバーする経験と知恵を持ち、しかもそれなりに一応健康も維持して、社会的にもかなり活力ある存在がある。正に赤いルビー世代が生まれて来て、社会を豊かにさせている現実があるといえる。

医学的・厚生医療の立場でも成人期とはやや異なる別の、熟年期、赤いルビー世代の概念の確立が強く求められていると言っても過言ではない。

旧来の慣習による成人年代に対しての“年だから”と言う劣等感を持たされる感覚から離脱して、むしろ精神的には少し優越感さえ持てる、プライドのある“シルバーでなく、赤いルビー”の“我ら明るい熟年期世代”と主張することの出来る年代ではないかと信じている。実際にこの年齢の方々と話していると、その元気さ、社会的生活活力や自信の高さに、もちろん能力にも驚かされることが少なくない。

その様な考えで、中高年男性方の健康医学診療を日常行っている感覚から言うと、60～74歳を熟年前期、75～89歳を熟年後期として、医学的に対応すべきではと考えている。一步引き下がったとしても、少なくとも60～74歳を熟年期、75～89歳を遠慮して高齢期、90歳以上を老年期と分類すべきではないだろうか。しかし今遠慮して、75～89歳を高年期と決めたととしても、現在の医学の進歩の速さから言えば、かなり早く、すぐその年代もしっかりした熟年期並みの健康維持が出来る時代が来ると信じている。

加齢による生理機能減退の機序は何か？

～生活習慣病か、性ホルモン低下症候群かの鑑別は？～

そこで一体、“加齢による生理的減退とは何か？”という問題を医学的に検討して見たい。我々は、人生における健康維持の生理学的機序としては、次のAとBの2つの機序を持っている。加齢により、それら機能が低下して行くことで、老化現象が起きてくる。

A 機序：

基本的な個々人の生命・生活生理を維持する為の生物学的基本的遺伝子機構で、特別な場合を除けば、細かいことは別にして、一般的に加齢により、これは徐々に老化していく。

かつては感染症やガンを始めとする諸々の疾患により、早々と命を落とすことが多く、寿命はかなり短かった。しかし、近年の疾患対応医学の急激な進歩と生活環境や栄養条件の著しい改善により、この機序による生活力が比較的長く維持され、加齢現象の出現は、かなり遅らせる様になって来ている。殊に我が国は、1950年では平均寿命50歳であったのが、長寿化が急激に進み今や人生90年とまで言われる時代になりつつある。その最近の疾患対応医学や保健医学の努力の成果で、現在の長寿国日本が創られたと言える。

とは言え、その生活条件の改善が生活の豊かさに変わり、さらに最近ではその豊かさが過剰に成り過ぎて、栄養過多や運動不足による文化的医学問題による生活習慣病を創りだす程の状況に変わりつつある。殊に人生90年の折り返す時点である中年期（更年期）頃から、その傾向が強くなり始めて、今や男子の抗加齢健康医学上の大きな問題ともなって来ている。

B 機序：

ところで、我々にはもう一つの生命維持機構として、種の保存の為の次世代育成を司る性ホルモン生理がある。それは生殖機能以上に、個人的には育児熟成を補助する為の人生花の時代の各種の生物学的活力を強力に推進しており、成人期の日常生活機能を強く支えているのである。一般的な理解としては、この機序は生殖機能の為かの如く思われているが、個人の健康医学の立場からすれば、むしろこの成人期の生活活力推進支持機能の方がより重要なのである。言うならば、生き物人間・男女としての心身の行動活性をしっかり支えている、車のエンジンオイルの役割をしている。多くの人が年と共に強く感じる生活活力・気力の衰え等の加齢現象は、この性ホルモン機能の減退が主なのである。男女でその生活役割が異なる為、男性は外向性生理を司る Androgen、女性は内向的生理を司る Estrogen が多いが、男女共両者を持っており、ただ両者の量差比で機能的性別が創られている。ただ生活行動活力を考える健康医学の立場からすると、男女共 Androgen がかなり重要な主役の役割を果たしている。女性でも、卵巣から少ないながら Testosterone の分泌もある、さらに副腎からの weak Androgen である DHEA もあり、合わせてかなりの Androgen 活性がある。それらが女性の生活活力としてかなり意味を持っている。ただこの論文では男性健康医学を論ずるので、男性側の Testosterone の加齢性変化に焦点を合わせて話を進めさせていただく。

男性では通常、女性での女性ホルモン低下ほどの急激な著しい変動はなく、(図1)の如く50歳からFree Testosteroneは比較的緩やかに徐々に加齢性減退してくる。ただこの減退で注目すべきは、個人的にかなりバラツキが大きい事で、人により著しい減退があるとかかなり厳しい医学的問題となる。

男性ホルモン減退と言えば性機能減退が注目されがちであるが、男性健康医学の立場からすれば、むしろ成人期生活活性を支えている各種の日常生活活性・行動力の低下の方がより日常的な問題点である。例えば元気さ・やる気の減退・疲れ易さ等の心身の活性減退は、加齢現象として、より深刻に受け取られるべき症状と言える。

最近までは、性ホルモン分泌能低下の影響が強くてくる更年期後まで長く健康に生存する可能性は少なかったし、閉経を経験しない男性では、さほど性ホルモン減退が健康医学的に問題視されていなかった。ところが長寿化してきたほとんどの男性達において、更年期後のかつては余生であった性ホルモンの加齢変化が、現実生活の健康医学上の重要な影響因子としてかなり大きな意味を示すようになって来ている。

健康寿命と簡単にいうが、それが単に重い疾患がなくて生活していれば良いのか？ Healthy、Active、Well Ageingと言えるところまで生活活性力があって長寿を楽しめるか否かが、問題なのである。静かにじっと家に籠って生を楽しむだけでも健康寿命の中に入ると言えるのか？

熟年期障害の中に、やる気の喪失 (loss of motivation, loss of a mind to do) があるが、これは単にA機序の加齢により失うものでなく、Testosterone 減退の生物学的効果と言える。(図2)に示す動物実験で、24ヶ月(ヒト89歳相当)ラットにTestosterone結晶をチューブに入れて腹壁に植込み、血中濃度を若年ラット並みにした所、行動活性と性的活性両者が著しく若年並みに活性化してくる。

この所見がまさにTestosteroneの生理的活性を如実に示している。加齢現象としての行動活性及び異性への関心度が並行して低下してくることの裏に、血中Testosteroneの低下があるこ

とをまさに証明している。熟年期男性の抱える問題は、そのTestosterone低下による生活活性低下問題といえる。

ところが現在の医学界の主流は、更年期後が単に余生であった時代の医学感覚から抜け切れず、加齢問題を生活習慣的問題にのみ重点を置いており、新しく生まれつつある更年期後Testosterone低下による加齢医学の問題にはほとんど関心を持たずにいる。それを物語るものの大きな問題として、全国で実施されている成人ドックでの検査でかなり多項目の検査がなされているのに、加齢により低下しつつある重要なTestosterone測定が、未だにほとんど実施されていない。また、メタボリック症候群の原因が、生活習慣病重視で、全て栄養管理不全や運動不足のみであるかの如く啓蒙されている。これは、かなり前世期的な偏った理解から抜け出せずにいると言えまいか？

更年期後のTestosterone減退は、生活活性ばかりでなく、更に広く体内の代謝系・循環器系・免疫系などの、他の全身的機能低下を惹き起こしているのは今やかなり周知の事実であり、“人は血管と共に老い、更に脳と共に老いる”と、言われていることの裏に、内分泌学的影響がかなり大きいことに触れられずにいる。この人生90年の長寿化時代、生活習慣病問題のみでは、熟年年代の健康問題は理解・説明出来ないのではないかと考えている。

加齢現象としてのTestosterone低下症状

では加齢現象としてTestosterone低下が、どの様に症状を発症させる重要な原因因子であるのか？

この問題への医師の理解が難しい。閉経と言う所見のない男性では、疾患医学の様な科学的検査所見で判断でき指標がほとんどなく、かなり医師の経験的理解や判断が重要な鍵を握っている。極端な表現をすることが許されるのであれば、それは医学の知識のみでなく、医学の智慧の問題であるとさえ感じている。ここでTestosterone低下症状を論ずる場合、何故それ程はつきり筆者が、B機序のTestosterone問題を強調するか、その医学的背景を、蛇足かも知れないが、敢えて述べておきたい。

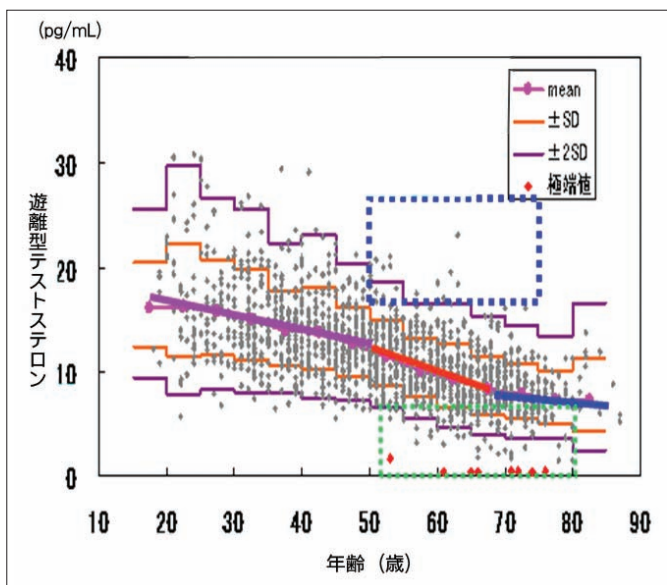


図1 遊離型テストステロン値と年齢分布



図2 テストステロン補充の自発行動力に対する影響

男性医学・泌尿器科学では、2つの Testosterone 低下状態における臨床を担当している。まず思春期での成人期に向けての Testosterone 不足による思春期遅延症や類官症をかなり多数の症例を経験している。その臨床症状チェックや諸検査をし、その所見を見ながら積極的な T 補充を行い、心身の男性成熟化への変化を日常的に観察している。

また逆に、成人後の各種癌症例での抗癌剤治療、殊に前立腺癌抗男性ホルモン治療による、Testosterone 低下による体調不全症状の発症の実態とその推移を観察把握する機会がかなり多い。そしてさらにその異常症状に対する T 補充による回復の経過も、明確に見分・認識する日常臨床経験を持ち、それらが、問題の加齢性体調不全そのものと、かなり相似している事の実証を観察している。要するに老若を合わせて Testosterone 低下症状と、それへの T 補充でどの様な症状か、どの様な pattern で推移・下降又は改善していくかを、多数例で詳細に臨床的に経験する機会に恵まれているので、その様な症例をあまり経験されていない他科医師方と比較出来ない程の Testosterone の生活活性との関連性を強く実感している。

殊に最近、前立腺癌抗男性ホルモン治療例で見られるメタボリック症候群発症の原因が、栄養管理や運動の不足から発症する生活習慣病だけで全く説明出来ないものであることも観察している。

なかなか下がらない HbA1c が Testosterone 投与で下がるなど国際的に多くの報告があり、筆者も同様な多数の経験をしている。またその他の加齢による多種の体調や機能不全が、積極的な T 補充により著しく改善し Well Aging の成果もかなり現実に観察している。例えば、僅かではあるが、T 補充で老眼がある程度改善したという患者が3症例も現れ、その期待以上の改善にむしろ驚いていることもある。

最近の Geriatric medicine (52 巻 7 号, 2015) の“生活習慣病と認知症”特集の巻頭文に、“例えば、糖尿病は血管性認知症発症リスクを約 2 倍高めるのみでなく、アルツハイマー病の発症も約 2 倍高めることが知られている。それは脳内での代謝異常による神経機能低下が重要な役割を果たしているのではないかと考えられている”と述べられている。しかし、その特集に男性に糖尿病が女性の 2～3 倍も発症し、糖尿病の陰に Testosterone 低下がかなりあり、T 補充で HbA1c・血糖値コントロールが改善されるという議論は全くなされていない。筆者には、まさに生活習慣病かぶれ(失礼!)の様にしか見えない。

また最近出版された日本医師会雑誌のロコモ・サルコペニアの特集にも、男性の問題についても、ほとんど Testosterone の議論がされていない。筋・骨の維持の基本である蛋白同化作用の主役である Testosterone の低下に対し、いかに医学的に対応すべきかの議論がほとんど無視されているような感がある。最近の報告では、60 歳以上の男性サルコペニア症例が 120 万人もいるとされているのに。

中年期後の年代の多数男性が生活習慣病で問題を抱えている

とされているが、生理学的観点から加齢やストレスによる Testosterone 低下による生体病理が全身的体調変化を引き起こしていることへの十分な理解が進んでいないことが不思議である。我々男性医学・泌尿器科での経験からは、現在の医学界の加齢現象への内分泌的視点の欠如に対して、かなりの問題意識を持たざるを得ないのである。これらの問題と関連して、加齢やストレスで全身体を構成している細胞内における蛋白質の立体構造の崩れが起きて、体調不全を引き起こしてくることはよく知られていることである。そして、その修復に Testosterone が重要な効果を示している事を現実に経験され報告も少なくない。

また、その作用を実現するために必須である Androgen receptor の活性化には Heart shock protein(HSP)が重要であり、しかもその HSP 自身の活性化に Testosterone の作用が鍵であるとも言われている。

もちろん、積極的な攻めの運動促進やしっかりした栄養管理も体調管理上重要な役割を果たしていることは説明するまでもない重要な事実である。ただそれらの臨床効果も、Testosterone 低下の著しい加齢した男性者達においては、その Testosterone 減退に対する医学的サポートをしっかりと実施してこそ、その生活習慣病への正しい医学的対応も出来るのではないだろうか。それら症例の Testosterone 値問題が全く議論されていないことは不思議ではないか。この問題の理解の啓蒙・普及こそが、現時点での抗加齢医学の重要な臨床的問題点と感じていることを強調しておきたい。

まとめ

では次の論文において、その Testosterone の健康学上の問題点がどのようなものか、具体的に詳しく議論したい。

1979 年に男子更年期障害の概念を、筆者が医学総会で講演した折には、閉経の無い男性にあるは筈がないというかなりの反論の嵐にあった。しかし時間が経つに従い、今や医学界に定着してきた感があるので、安堵している。

それで、その次の問題と言えるこの熟年期障害の概念も、またかなりの反論に見舞われるのかもと覚悟している。理解されるのにかなりの時間がかかるかも知れないが、必ず更年期障害と共に熟年期障害が、車の両輪の複合の如く正しく理解され、男性の加齢性機能減退への適切な医学的対応が定着することを確信しており、多くの方のご賛同を期待している。

参考文献

- 1) 熊本悦明：男性ホルモンは総合的男子力の源～男性ホルモン悪役説から解放され男をもっと長生きさせよう～、日本臨床内科医学会誌、第 28 号第 1 号、2013 年 6 月
- 2) 熊本悦明：中高生男性における医学的問題点 ～その QOL の問題点を中心に～、日本老年医学界雑誌、45 号 3 号 (2008:5)
- 3) 熊本悦明：男は何故女より短命か ～テストステロン低下症候群が引き起こす男の動脈硬化・メタボリック症候群～：2013 年、実業の日本社

熟年期概念の確立と熟年健康医学の研究・啓蒙が、 抗加齢医学分野での急務ではないか？ 後編

日本Men's Health 医学会 理事長 熊本 悦明

男性ホルモン低下により発生する症状

他科の医師方は、はっきりと Testosterone 低下により発症してくる症状を確認する機会も少なく、又は特にそれと生活習慣病との鑑別がむずかしいので、案外臨床的に分別されてはおられないのではと痛感している。

それで少し詳しく、Testosterone 低下で起きる主な症状を説明させて戴くことにする。その内容を大別すると3群に分けられる。

① 精神心理・神経症の症状の発現

Testosterone 低下は、それまで辺縁系の扁桃核・側座核や海馬さらに前頭前野などの脳中枢機能を維持していたセロトニンやドーパミンなどの諸々の神経内分泌物質に著しい低下を発生させる。

これが、更年期・熟年期の男性患者の訴える症状、殊に意欲・やる気・思ったことをすぐ行動に移す積極的行動活性の減退・低下などで、臨床的に重要な問題に繋がっている。一般的には、これらは単に加齢による体調不全とか、年だから仕方がない事と理解されており、かつては筆者も説明が難しいと思っていた。ところが、興味深いことに、最近 Testosterone 補充治療を熟年者中心に行っている日常臨床で、一番患者から言われる治療効果として、完全ではないがこれらの症状がかなり回復するとの報告をされることである。これは筆者もいままであまり期待していなかった知見であり、非常に臨床上感銘を受けている所である。

なお個人によっては Testosterone 低下が比較的急速に、しかも高度におこる場合がある。その場合は精神心理の乱れが厳しく、うつ症状や神経症発現や自律神経障害症状の発症を起しやす。これらは更年期障害や前立腺癌の抗男性ホルモン治療開始時に見られる症状で、極めて特徴的な所見である。なお自律神経失調症状は、女性の更年期障害の特徴のように言われている症状に近い。

臨床的に問題なのは、これらが更年期に発症した場合、そのうつ症状に、多くの内科、心療内科または精神科の医師方から、精神安定剤や抗うつ剤などが処方されている。その結果、Prolactin が上昇したりして、却って症状が増悪している例が少なくない。その薬剤服用を止め、代わり Testosterone 補充することで回復させるという経験はかなりしている。

② 身体体力の減退・体調不全

Testosterone の蛋白同化作用の減退から、全身の細胞内蛋白質の立体再構築が崩れ、全身的体調不全や体力減退・疲れ易さ、またその疲れからの回復の遅れなどに加えて、関節の痛みやさらに筋力や筋量の低下、骨粗鬆症などのロコモ症状も出現してくる。そのみでなく、赤血球減数、ヘモグロビン値低下、さらには免疫力減退をもひきおこす。もう一つ最近特に注目されているのが、血管壁内 NO 産生低下をおこし、それが動脈硬化

につながることである。脂肪代謝障害からくる血管壁内脂肪沈着が、それをさらに増悪させている。

また同時に、Insulin 抵抗性の上昇を起こし、代謝障害などによるメタボリック症候群も発症させている。なぜ女性に比べて、男性にメタボリック症候群発症が2～3倍も多いのか？単に男の生活習慣が悪いからだけでは、この病態をすべて説明できない。

代謝系の加齢変化に、いかに強く Testosterone の加齢性減退が関与しているかが無視されている事が多い。あまり男性での Testosterone 低下問題としての議論はされていない。Anti-Aging 問題の基本的議論に、更年期後の性ホルモン低下問題が、男性に閉経現象がないためか、無視されている。

加齢による心身の機能減退の進み方には、その強弱が生活環境や個人でかなり差があるが、それを何処まで、それを自然な加齢生理であり、止むおえない衰退として受け取るかは、人それぞれである。それは個人個人の人生観や生活環境により異なるので、出てきている臨床症状を積極的に治療対応するか否かは、個人的なまたは受け持ち医の判断が求められてくる。それには文化的医学、人生哲学的医学という、科学的医学を越えた判断が求められてくる。

例えば、眼鏡、補聴器、入れ歯を使用することが、加齢自然主義の人々はどう説明するのか？ Testosterone 補充はなぜ問題なのか？副作用？では事故の多い車になぜ乗る？安全運転すれば良い？では、健康医学の医師が安全運転をしないと反発されるのか？まさに医学の知識ばかりでなく、医学の智慧が求められることになる。加齢による心身の不調に対応する、Active & Well Aging を可能な限り創り、与えられて人生をしっかりと生きるための男性健康医学の理念の確立が、急務であると感じている。

筆者は結論的には、日常生活のやる気を維持し、元気で過ごし、積極的に何かをやることのできる医学が、可能な限り安全に、高齢齢まで実施できるようにすることが求められているのではなかろうか？と信じている。

③ 性機能低下

男性ホルモン低下でおこる脳の性中枢の機能低下で性的関心度・性欲の低下も起きる。この問題も重要であるが、それに加えて、前述の血管壁内の NO 産生低下に脂肪代謝障害による脂肪沈着も起きて、より動脈硬化が進行するが、血管で最も細い陰茎動脈からそれが始まり、勃起能低下に繋がる。そしてまず、男として極めて重要な“男の生理”である夜間睡眠時勃起力減退や早朝勃起の消失として現れてくる。

この生理現象をチェックせずして男の生理を語るのには、医学的に間違いである。現在の我が国の医療では、女性に月経生理について尋ねても、男性の診察時には、生理学教科書にも記載がないためか、男の生理である早朝勃起についてのチェックを

していない。これは男性を生き物と思っていないことであり、片手落ちである。

早朝勃起はレム睡眠時の無自覚勃起と強く関連しているもので、レム睡眠リズムが乱れてくると朝の勃起が無くなる。逆に早朝勃起が回復することはレム睡眠リズムが朝まで続くことなので、中高年男性に多い夜間睡眠時の中途覚醒もかなり無くなってくるのが興味深い。

このように睡眠問題とも絡むが、もう1つ非常に重要なことは、早朝勃起を自認することは“男の男たる自信”や、“朝起き爽快感”ともかなり深く関連しており、極めて重要な臨床的所見である事が忘れられている。殊に一度自覚しなくなったものが、Testosterone 補充で回復する時の男としての Revitalization 感覚の言葉に尽かせない喜びであり、心理学的にも非常に意義がある事と、臨床的に痛感している。

ただ、この早朝勃起は“いわゆる ED”とは必ずしも関係しない。他科の方々は、よくこの性機能問題は単にいわゆる ED 問題かの如く議論されるが、それは、女性 Partner との種々な関係性の影響がかなりある事項であり、男性自身の生理的機能とは関係ない事項であることが少なくない。医学的には、正確な男の生理現象減退としていわゆる ED をみなすべきでない。全く同一視はできないことを理解しておくべきである。殊に中高年者にセックスレスが多い我が国では、いわゆる ED は医学以外の事象が絡みすぎる。取り違えては、医学的判断の誤りを犯しやすい。

具体的な更年期・熟年期のテストステロン低下の臨床

前述の様に Testosterone 低下症候群として、心、身体、男、でそれぞれの衰えが起きてくるのであるが、その心、身体、男、の乱れ方が、一般生理の加齢現象と共に複合して起き、更年期障害、熟年期障害、そして老年期障害となって発症し、臨床的な対応を迫られている。

更年期

50 才代の更年期に入ると、加齢による精巣内の男性ホルモン分泌細胞・ライディヒ細胞の機能低下が始まり、個人差によるバラツキがかなり大きい。ほとんどの男子で Free Testosterone が前論文で示したようなパターンで低下してくるので、男性ホルモン低下症候群が出現してくる事が多い。更年期年代の男性において、特に注目すべきは、生活上のストレスがかなり影響していることである。精巣の Testosterone 分泌機能は脳下垂体よりの Gonadotropin 調節下にある為、強いストレスが加わると ACTH 分泌上昇が起き、それと反比例的に Gonadotropin 分泌が低下し Testosterone 低下を下げる。これが加齢性低下をさらに増悪させている。中年期になるとストレスへの身体反応が、若年時代よりより生理的に過敏になるので、その影響が強く出やすい。生活上のストレスが強い場合早々と 30 歳後半でも更年期障害に見舞われる例もあるほどである。ほとんどの男性はストレスをあまり意識せず暮らしている。症状発症まで問題意識がないので、突然の更年期障害に戸惑うことが頻繁にある。その更年期での急激な Testosterone 減退は、前述のセロトニン・ドーパミン精神神経症状発症を著しく起こし、更年期障害に特徴的なうつ症状が強く出現することが多い。注

目すべきは、若い 20～30 才代では人に決して負けない位の元氣さ自慢で、生活活力があった“モーレッツ社員型”の人ほど、この更年期障害を発症しやすいことを、臨床上よく経験する。ストレス過多の社会人は、かなりしっかり意識して生活の自己管理をすべきである。心療内科、精神科でのガイドラインに、Free Testosterone 低下がなければ“うつ病”と診断せよと記されているが、それには臨床的に誤りが多く、その様な例でも更年期でのうつ反応は Testosterone 投与でかなり改善することを理解して欲しい。(図 1) の様に症状を改善させた例がほとんどである。殊に、一般医方で、若い時に一度“うつ”になった経験のない症例で、Testosterone がさほど低下していなくても、更年期にうつ症状が発症していることを理解されておられない。また最近のストレス社会で新型うつ病が多くなっているなどと報道されていることも怪しく感じている。男性更年期障害の臨床診断学上、内分泌学的により慎重に検討すべきである。筆者はむしろ男性更年期でのうつ症状は、とにかくまず Testosterone 補充から始めるべきであるとさえ信じている。たとえ真の本態性うつでも、低 Testosterone が症状を悪化させている可能性が大きいので、はじめにそれを補正するのが、治療をしやすくすると思っている。

熟年期

更年期での短期的な高度の Testosterone 低下も無く、強い更年期障害を経験せずに無事に熟年期に入れる男性方も、個人差がかなり大きい。60 歳を過ぎ熟年期に入ると、徐々に Testosterone 低下症状が現れ、体調がスムーズにそれに適応できず、前述したラットの実験成績の様に、大なり小なり軽度の身体症状を中心とした体調不全に悩まされ始めてくることが多い。その場合、年齢的に生活習慣病的ニュアンスも出て来ていることも多いので、往々にして、それを単に“生活医習慣病”と片付けられ、それが Testosterone 低下症状のある熟年期障害の合併があると事が理解されていない。社会的によく宣伝されている生活管理改善法や各種の高価なサプリメント服用だけで簡単に改善できるに越したことはないが、我々の臨床経験によれば、その年齢の体調不全のすべてがそんな甘いものではないというのが偽らざる意見である。やはりエンジンオイル的に重要である男性ホルモンレベルが崩れ生理機能の乱れの為であることがほとんどであり、その Testosterone 低下の影響を一応補正して、生活活性力を戻すことが先ず求められているのではない

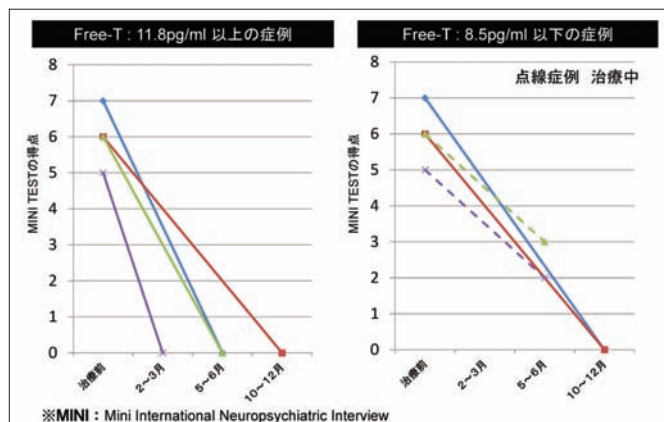


図 1 男性更年期症候群のテストステロン補充による MINI テスト所見の変動

だろうか。

概念的には、Testosterone 低下で体細胞内の蛋白質立体構造が壊れ始めている訳で、それをまず治療学的に一応乱れている Testosterone 下降度を修正すべく Testosterone 補充し、広義の男性力の Revitalization を実施する必要である。それをかなりな例で臨床経験的に検証している。熟年期に入る 60 歳過ぎた多くの該当年齢の男性が、日常感じている体調不調は、比較的高い Testosterone レベルが激しく下降する時におこり易い更年期に好発する”うつ反応的症候”の様なものは比較的少なく、むしろ、やる気・生活活力・体力などの減退、疲れ易いなど身体症状が強くてくる。その為、臨床的にはかなり受け取り方の個人差の問題が絡む。これは恐らく Testosterone 低下が、例えば Free Testosterone 10pg/ml 以下への低下が急激に起こらないと徐々に低下する場合には、脳などが除々のゆっくりしたその変化への慣れの適応が一応出来れば、あまり強い精神神経症状が出ずに済む。しかしその適応が、一応スムーズにいかないと、漠然とした気力減退が出てきているのではと、勝手に推定している。このような事実からも、60 才以上での熟年期障害は、成人期末の 50 才代に経験する強い更年期障害とは、一応分別した病型区分を設定して、より広い視点からの医学的対応をすることが望ましく、又その発想での臨床治療学が治療効果をあげ易いと、経験的に感じている。ただこれも、その大なり小なりある熟年期での体調不調で、その強さや、またそれを自覚し問題視するかどうかの受け取り方に、個人的にかなり大きな幅がある。その熟年世代での Testosterone 低下の体調への影響度を客観的に臨床的にチェックすることはかなり難しい。患者の訴えだけでは、治療が必要か否かの判定が難しいことを常に臨床的には経験している。

男の生理・レム睡眠時勃起 / 早朝勃起のチェック

その為には、積極的な Testosterone 測定と同時に、筆者の基本的な判断法は、”夜間睡眠時勃起のエレクトロメーター（男の生理チェックバンド）測定で 2.5cm 以下の場合を、一応医学的に問題ありとして医学的対応を始めることにしている。それで筆者が、成人で人間ドックで Testosterone 検査や早朝勃起のチェックが抜けているのが問題であると強く主張している訳である。

その様な症例には、積極的に T 補充を試みて、先ずその早朝勃起の回復治療を行うことで、一応内分泌環境変調への不適合状態を修正してあげることにしている。高度の勃起不全で治療反応が悪い場合には、血管拡張剤 Cialis の併用 10mg / 1～2 日、で有効率がかなり上昇する。

すると、本人が今までそれほど問題にしていなかった漠然とした体調不調や、やる気がかなり回復・改善されてきたのを感じずようになり、また同時に、早朝勃起を起こしている夜間レム睡眠リズムも一応回復・安定化することなので、夜間の中途覚醒も無くなるのがほとんどである。さらに、他の種々の臨床症状の改善も色々出てくるので、多くの症例が、自らの生き物・男としての復活の自覚が出て、生活力の若返り Revitalization 感を述懐することが多いのが印象的である。

とにかく Testosterone 下降の乱れによる加齢不適合の体調不調を一度戻すことが、熟年期障害への第 1 ステップと感じてい

る。それから、適切に follow 対応することになるが、何時まで、どの位の期間の Testosterone 補充を続けるのが適切かは、体調改善次第ではあるが、もう 1 つ、何歳まで回復した Vitality を維持するかは、まさに人生哲学的医学ともなる。この点に関してはかなり複雑な議論があるので、ここでは、その詳細は略させて戴く。

ただその様な体調不調の身体症状の治療による回復も、熟年期後期の 80 才年代ともになると、治療学的に手間がかかることが多いのは否めない事実である。そこで健康医学的立場からすると、熟年期前期の早くから生活活力の補正復活をし、適切な interval での間歇的 T 補充で、それなりの Vitality の維持意欲を持ち続けることが、長寿化時代の Healthy aging に加えて Active and Well Aging を味わえるコツの様に感じている。

熟年期障害への医学的対応は、文化的哲学的医学の配慮も大事

成人期末の更年期からすぐ前期高齢者と分類する、現在の奇妙な医学分類が一般化していることに、臨床的観点からかなり違和感がある。又現行の LOH 症候群という診断名が、よく男性更年期障害と同一視されて、60～70 才代の障害症例もすべて男性更年期障害と混同されている。そのうえ、発音上 LOH を”老（ろう）”と言われたと思い、自尊心をかなり傷付けられたという述懐を聞くことが度々ある。かなり無神経な表現と受け取られており、医師も家族も皆で平気で本人に向かい使っているのは、表現の仕方かなり神経質な現社会なのに、かなり時代錯誤と言えまいか？

とにかくその年代を尊敬し、励ますためにも、“熟年期”概念を確立させ、しっかりした科学的・文化的熟年期障害への医学対応を確立すべき時が来ている。検査としては、男の生理・レム睡眠時勃起力をチェックするエレクトロメーター検査、PWV による動脈硬化度検査、また SF36 を含めた各種質問紙検査、もちろん BMI や Testosterone (total & free)、LH, FSH, PRL, DHEA-S, IGF-1, さらに一般血液・生化学検査などなど、も行う。

治療としては、Testosterone 補充のみでなく、重要なのは、同時に血管拡張剤としての Cialis や睡眠安定剤 Melatonin 2～3mg/ 日、更には DHEA 製剤（殊に DHEA や IGF-1 がそれぞれ 100 μ g/dl、100 ng/ml 以下の場合なら DHEA25～50mg/ 日投与）などの併用も行うようにしている。

ただ問題なのは、これら薬剤投与や他の種々の必要な諸検査も含めて一般保険診療で対応できないことである。止むを得ず、私費診療で診療せざるを得ないことが残念である。この問題はかなり複雑なので別の機会に論じたい。細かいことは略すが、関連項目で人間ドックでの検査以上の事が必須と考えている。

見た目の Anti-Aging のすずめ

ここでもう一つ、特に強調しておきたい事がある。それは“見た目の男の Anti-Aging”の大切さである。一般的には、それを外見上の顔のシワやシミなどの対策が、熟年世代男性の見た目の Anti-Aging と受け取られ勝ちであるが、それも大事なことに違いないが、むしろ最重要事項としては、全身的な見た目の Anti-Aging 意識を忘れてはならないことである。

筆者は先ず、基本的な日常の歩き方や姿勢の指導などのカウ

ンセリング的対応・指導が必須と感じている。加齢男性の年寄風の、日常的な前屈み姿勢での歩行姿勢、疲れて元気のない様な姿をよく見掛ける。それはぜひ直ぐ止めて欲しい！治療を始める前に、とりあえずその姿勢の改善から始めましょう！と、話をする。これが先ず熟年期年代にカウンセリングする大事な改善点なのである。

前屈みの姿勢は、重い頭を肩の筋肉が、さらに重い上半身を腰の筋肉が、懸命に崩れ落ちないように後ろに引き支えている。その為、それらの筋群は疲れ切って、肩凝り・腰痛を喚起し体調を崩している。背中をまっすぐに伸ばし、重い頭をその上にまっすぐに載せて歩いて下さい。その為には必ず肘を体の後ろまで引いて、肩甲骨を出来るだけ引き寄せ、胸を張って歩いては如何ですか？それから体の中の治療を始めましょうと説明する。これがまず“見た目の Anti-Aging の第1歩”である。

それに問題は、あの短い85cmのT字形の杖が、本当に良くない。その杖に前屈みで身体を載せながら、腰を曲げ、足をすりながら、トボトボと歩く。正に老人らしい姿。是非そんなのは止めましょう！少し長めの杖を握って、それでしっかり大地を突き押しながら体を伸ばし、胸を開き堂々と歩きませんか。筆者はその様に出来る、やや長い杖を創り、インターネットで売ってもらっている。これぞ見た目にも健康な中高年男性の姿！是非これを流行らせたい！

それに“身なり”もいけない。同じ年配の女性方に比べ、高齢男性は構わな過ぎる。もっと明るい気分になる様な、すっきりした出で立ちこそ、熟年男子の装いたるべし！と、主張している。世に、先ず形から入れという言葉があるのをご存じの筈。

これで、内なる健康、外なる健康、と言う、熟年男性の健康医学が完成すると考えている。それを標語にした研究会も創っている。

長寿化時代の社会的活力を維持していく為にも、熟年期の概念の確立と、その年配の人達に、かなり見られる男の生理の喪失、自覚されている体調不全、身だしなみへの無関心さ等も含めた事項に対する、総合的医学また文化的医学、更に人生哲学的医学での対応をしてこそ、その熟年期障害治療医学と言えまいか。

まとめ

これからの健康医学は、単に科学的医学でなく、文化的医学、さらに人生哲学的医学の発想も含めた広い視点に立った学問・医学と理解すべき時代に来ていると信じている。

現在常識化している種々な老化現象を、単に生活習慣病のみで理解することから、一歩進んだ内分泌学的な適切な医学的解釈が求められている。そして更に文化的・人生哲学的のセンスの取り入れた長寿化時代にふさわしい広視の医学・男性健康医学の確立普及、・社会啓蒙が必須ではないだろうか。

そのためには、長寿化時代社会的活力を維持していく為にも熟年期の好意的な概念の確立と、その人々にかなり見られ、自覚

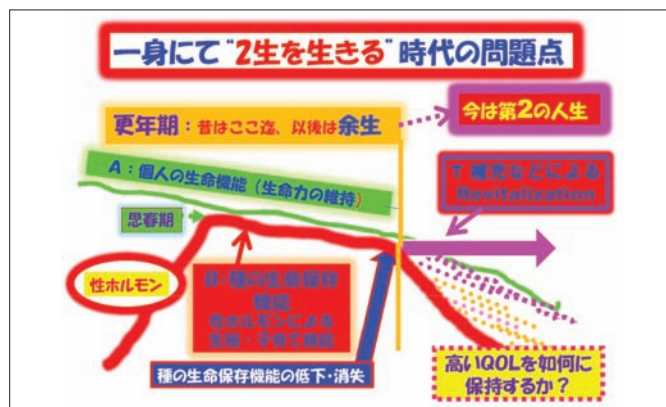


図 2

されている体調不全・熟年期障害への適切な内分泌学医学的対応が出来る男性健康医学を確立普及して、そしてそれを社会にしっかり認知させることが、今や抗加齢医学にとって重要な課題となっていることを強調しておきたい。

さらに纏めてみると、更年期後の嘗て余生であった第2の人生を、Healthy Life だけでなく、少なくとも成人期に準ずる生活活性を保つべく、Testosterone などの助けを借りながら、(図2)の様な Active & Well Life のあるものにする健康医学を確立すべしという事になる。

最期に、多くの60歳以上の加齢熟年男子方々が、生活活力を長く維持しできる Aging を会得し、今や成人期に次いでなお立派に活躍・社会貢献もできる熟年期への医学的理解と対応が、医学界にとよく求められている重要な課題であることを改めて強調しておきたい。社会に貢献しながら新しい長寿化時代を背負う男性群として生きて戴きたい、そのために皆様と一緒に頑張らねばとの思いを強くしている。

参考文献

- 1) 熊本悦明: 更年期障害の成因と対策, 日本医学総会誌, 1979
- 2) 熊本悦明: 男はいつまで男たりうるか—中高年の性を考える Geriatric Medicine.43 (2): 269-293, 2005
- 3) 熊本悦明: 男 面倒見ます 泌尿器科—男性の更年期/熟年期, さらに思春期にも視野を広げて 臨床泌尿器科 58 巻 6 号 (397-405), 2004.4
- 4) 熊本悦明: 追加発言: LOH 症候群の治療学の再検討を 泌尿器外科 28(1), 74-77, 2015
- 5) 熊本悦明: 今、なぜ男性学か? Geriatric Medicine (老年医学) Vol.50(4):429-437, 2012
- 6) 熊本悦明: Anti-aging と男性医学—生き物・男をもっと知ってほしい— 群馬県医学 第 94 号 (抜粋), 2012-12
- 7) 熊本悦明: 中高生男性における医学的問題点—その QOL の問題点を中心に 日本老年医学界雑誌 45 号 3 号 (2008:5)
- 8) 熊本悦明: “男の生理”を知らずして、男の抗加齢医学を語るな 総合臨牀 第 59 巻 第 7 号, 2010.7
- 9) 熊本悦明: 男性更年期 —特に機能低下の問題をめぐって— スズケン PHC, No.10, 1991
- 10) 熊本悦明: 男 面倒見ます 泌尿器科—男性の更年期/熟年期, さらに思春期にも視野を広げて— 臨床泌尿器科 58 巻 6 号 (397-405), 2004.4
- 11) 熊本悦明: 男性更年期 —late-onset hypogonadism の初期段階として考える— 診療内科, 第 8 巻 第 3 号, 200