

# 日本Men's Health医学会 News Letter

vol.10  
December 2012

## テストステロン:すべての男性の活力の源 シンポジウム「LOH診療の現状と問題点」を司会して

関西医科大学腎泌尿器外科学講座 教授

松田 公志



1978年 3月 京都大学医学部卒業、泌尿器科入局  
1986年 11月 京都大学泌尿器科助手  
1991年 9月 関西医科大学泌尿器科学講座助教授  
1995年 6月 関西医科大学泌尿器科学講座教授  
2010年 4月 関西医科大学枚方病院副院長  
2012年 4月 関西医科大学副学長

大阪大学医学部泌尿器科学講座 准教授

辻村 晃



1988年 兵庫医科大学卒業  
1990年 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター  
泌尿器科レジデント  
1997年 大阪大学医学部泌尿器科学講座 助手  
1998年 ニューヨーク大学泌尿器科および細胞生物学  
臨床研究員  
2005年 大阪大学医学部泌尿器科学講座 講師  
2010年 同 准教授

2002年8月28日にNHK総合の人気番組、「ためしてガッテン」がはじめて男性更年期障害を取り上げてから、10年が経過した。さらに、本学会のワーキンググループ諸兄の御尽力で「加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き」が出版されてから、間もなく6年になろうとしている。男性更年期障害はもとより、LOH症候群という名称さえ、患者さんを含めて社会の認知が広がっている。男性にも女性と同じように更年期障害が存在すると初めて主張したのは、本学会理事長の熊本悦明先生の1991年の論文<sup>1)</sup>かと思われるが、20年後の現在、多くの患者さんがテストステロン補充療法の恩恵に浴していることは周知のとおりである。

テストステロンには、さまざまな生理作用がある。性分化、精子形成、性機能、筋肉、骨、造血、発毛の他、近年では気分障害、認知機能、循環器疾患、メタボリック症候群、さらには生命予後への影響についても多くの論文が発表されている。アマゾンで調べてみると、テストステロン関係の専門書籍が近年多数発売されつつあり、多くの研究者、医学者の関心を引いていることが分かる。テストステロンは、男性の心と体、生命を左右する重要ホルモンとしての位置づけが確立しつつあると言えよう。

一方で、更年期男性におけるLOH症候群の診療では、まだま

だ多くの問題が残されている。もっとも大きな問題は、テストステロン補充療法の適応であろう。そもそも、更年期男性のテストステロンの評価をどのように行うべきか。「手引き」では、RIA法で測定するわが国独自の遊離テストステロンを推奨しているが、国際学会では多くの著名な研究者がその測定法に意義を唱えている。日本人の総テストステロンは、欧米人の報告と異なり、加齢とともに減少しないとの報告がなされてきたが、測定キットの問題か、それとも日本人の特性か。そもそも、テストステロンが正常範囲内でも、症状のある更年期男性すべてにテストステロン補充を行ってみたいとはいけないのか、という疑問は以前から存在した。最近では、症状を訴えないもののテストステロンが低下している人は放置していいのか、という問題点も指摘されるようになった。LOH症候群はあくまでもテストステロンの低下から引き起こされる症状症候群である。従って、いわゆる更年期障害もLOH症候群の一症状として出現するが、一方で男性更年期障害症状を呈さないLOH症候群も存在することになる。たとえば、男性ホルモンの低下から生じるメタボリックシンドロームがこれにあたる。これらの人に対して、テストステロン補充が効果的なのかどうかについては、今後の課題であろう。さらに、テストステロン補充が有効な場合、いつまで行うのか、という問題点もある。これについては、日本人LOH患者に対してテストステロン補充療法を行い、症状が改善したところで治療を中止し、その後の症状やテストステロン値の変動を検討した報告がある<sup>2)</sup>。それによれば、治療中止後、確かにテストステロン値は低下するものの、一旦改善した症状はテストステロンの変動に関連することなく維持されていた。すなわち、テストステロン補充を始めたからと言って、必ずしも一生涯、継続し続けなければならないというわけではないようだ。しかし、中止後、治療の再開を希望する患者が存在することも事実であり、治療の継続についても今後、議論が必要となる。最後に、低下したテストステロンを上昇させる手立てはないのか。戦闘、睡眠制限、手術、飛行機操縦、大学入試など

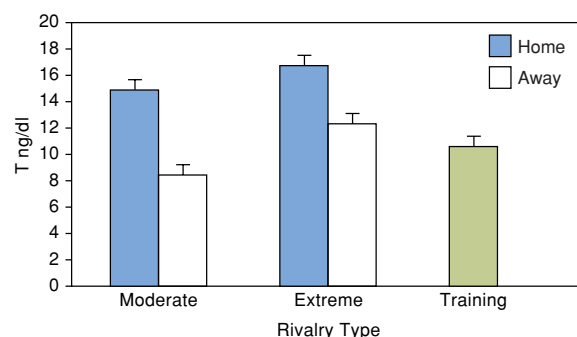


図1 ライバル関係の程度とHome/Awayによるテストステロン値の違い：19人のサッカープレイヤーでの検討（文献3から引用）

のストレス、さらにはマラソンやプロレベルのトレーニングがテストステロンを低下させることは古くから多数報告されている。一方、適度の運動はテストステロンを上昇させる。また、古く1970年代に「ガールフレンドを訪問するときにひげが伸びる」との記述がなされているが、性行動、たとえば絵画や映画による性的刺激やマスターベーションはテストステロンを上昇させることが示されている。サッカー選手の唾液中テストステロンを測定すると、AwayよりHomeの試合前のテストステロンが高く、ライバル心の強い相手のときが高いという<sup>3)</sup>。なかなか一筋縄ではいきそうにもないが、このような研究成果にテストステロンを上げるヒントがありそうな気がする。

本年9月15日に開催された第12回日本Men's Health医学会で、柳瀬敏彦会長のご高配により、「LOH診療の現状と問題点」

と題して5人の演者によるシンポジウムが行われ、現在のわが国のLOH診療について、多角的にアプローチする、極めて実り多いものとなった。ディスカッションでは、日本泌尿器科学会生殖内分泌部会長の並木幹夫教授から、LOH症候群診療の手引きの改定作業開始のお言葉もあった。このシンポジウムを契機に、わが国のLOH診療がさらに前進することを願ってやまない。

#### 文献

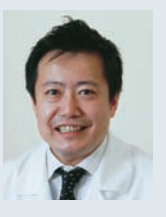
- 1) 熊本悦明, 青木正治: 男性更年期の臨床的問題点. 日本医師会雑誌 106: 372-378, 1991
- 2) Tsujimura A, Takada S, Matsuoka Y, et al: Is discontinuation of hormone replacement therapy possible for patients with late-onset hypogonadism? Int J Urol. 15: 625-629, 2008
- 3) Neave N, Wolfson S: Testosterone, territoriality, and the 'home advantage'. Physiol Behav. 2003 Feb;78(2):269-75

## LOH症候群の予防と集学的治療

帝京大学医学部附属病院泌尿器科 講師

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。



テストステロンの加齢による変化から起こる症状をLOH症候群と定義している。しかしながら、その症状発現には加齢だけではなく様々な原因によるテストステロン低下が関与している可能性が考えられる。最近、テストステロンの変化率がLOH症候群の症状発現を予測する因子であることが報告された。(Holm AC et al. Aging Male. 2011) テストステロン分泌は様々な環境で変化し、食事制限や加齢、睡眠不足、ストレスや薬剤の副作用によって低下する。最近では結婚、出産によってテストステロンが低下することも指摘されている。(Gettler et al. PNAS 2011) また、逆にパートナーの存在、成功体験や運動、筋肉トレーニング、食事などによって上昇することも知られている。現在、米国大統領選挙で共和党と民主党が熾烈な選挙戦を繰り広げているが、4年前のオバマ vs マケインの選挙戦では敗退したマケイン陣営の唾液テストステロンは有意に減少を示した (Stanton et al. PLoS One 2009)。

現在、LOH診療において、日本および国際的なガイドラインで推奨される治療はアンドロゲン補充のみである。しかしながら、以上の観点から加齢以外のテストステロンの低下を「予防」という、予防医学的なアプローチが今後重要となるのではないかと考える。そこで、本稿ではLOH症候群の予防とアンドロゲン補充以外の治療についてまとめた。

現在のところ、実験レベル、臨床レベルでのテストステロン

の上昇、下降に関与する因子として運動、筋肉トレーニング、睡眠、食事、アルコールなどが挙げられる。まずは運動であるが、有酸素運動を行うことで、直後のテストステロンの上昇が確認されている。(Zmuda et al. Metabolism 1996) 激しい運動で上昇傾向が強いことが指摘されているが、いずれも一過性でbaselineのテストステロンが上昇するかについては明らかではない。そもそもテストステロンと筋肉は密接に関連しており、筋肉の活動によって筋肉内テストステロンが上昇することが知られている。それに加えて筋肉トレーニングによって筋肉内のアンドロゲン受容体 (AR) 発現に影響が出ることが知られている。(Ware et al. J Strength Cond Res 1995) 筋肉トレーニングの運動負荷後、筋肉内のARは一時的に発現低下するが、回復期に発現上昇したと報告されている。

運動のタイプでは最大負荷量の75-80%の負荷をかけ10-12回のトレーニングを1-2分の休憩で3-4セット施行することでテストステロンの上昇を認める。(Ahtiainen et al. J Strength Cond Res, 2005. Kraemer et al. Sports Med 2005. Linnamo et al. J Strength Cond Res, 2005.) 前述のとおり、運動負荷後のテストステロン上昇は一過性であるが、運動の種類に応じて、テストステロン上昇は維持可能である。70%負荷を10回3セットやった群と85%負荷を3回8セットやった群—言い換えると普通のスクワットを10回3セットやった群とウェイトリフティングを3回8セットやった群では有意に前者(スクワット群)のほうがテストステロン維持率は高かった(図1)。(Villanueva et al. J Strength and Cond Res 2012) また、運動が及ぼす脳への影響も報告されており、最近の報告では運動によって海馬におけるDHTが有意な上昇を示すことが明らかになっている。これまで、運動療法が認知機能やうつ症状に貢献するメカニズムが明らかではなかったが、テストステロンが介入している可能性が高い。(Okamoto et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2012)

睡眠はテストステロンの維持に極めて重要と考えられている。ヒトにおいて睡眠不足は低テストステロンにつながる。(Schmid et al. Clin Endocrinol, 2012) また、ラットにおいて4日間の不眠ラットモデルで1日目から著明なテストステロン低下を認め、

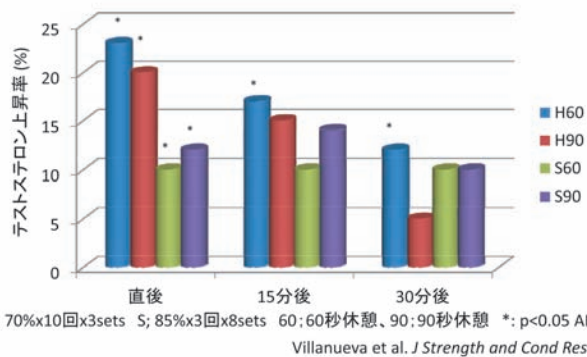


図1 筋トレ後のテストステロン

この低下はその後4日間の睡眠可能な休息をもってしても復活しなかった。徹夜明けのテストステロン低下は戻らないことを念頭に置く必要があると考えられる。(Andersen et al. Sleep Res. 2005)

次に食事であるが、第一に亜鉛がキーとなることが報告されている。亜鉛は牡蠣や豚肉に多く含まれるが、韓国の検討では毛髪の亜鉛の濃度が高い男性のテストステロンは高値であり、亜鉛の摂取がテストステロン維持に重要であるとしている。(Chang et al. Biol Trace Elem Res. 2011) スタミナ食材の代表格のニンニクの効果は賛否両論であるが、その調理法に原因があるのではないかと考えられている。生にんにくではテストステロンが低下したと報告されているが、ニンニクをパウダー状にした食材ではテストステロンの増加を認めた。(Hammami et al. 2008, 2009, Abdelmalik, 2011, Oi et al. J Nutr. 2001) とくに高蛋白の食事とともに摂取するとテストステロン増加の傾向が有意に上昇したとされている。玉ねぎやニンニクにはアリシンという成分があり、テストステロン分泌を促すとされているが、熱に弱くビタミンB1と結合してアリチアミンとなり、これがテストステロンを上昇されると考えられている。ちなみにこのアリチアミンは製品名アリナミンとして日本で販売されている。

次にアルコールとテストステロンの関係であるが、3週間夕食の際にグラス4杯のビールを飲んだ群とノンアルコールのビールを飲んだ群でテストステロン値を比較したところ、有意にノンアルコール群のテストステロンが高かったことが証明された。(Sierksma et al. Alcohol. 2011) ラットによる動物実験ではアルコール摂取群ではやはり有意にテストステロンが低下したのだが、面白いことにアルコールを好んで摂取する群はそうでない群と比較して有意にテストステロンが高かった。(Etelälahti TJ et al. Alcohol 2011) テストステロンが高いオスラットは飲酒を好み、飲酒後のテストステロンレベルは一様に低下するようである。ヒトの日常生活を見ているようである。

最後にLOH患者に対するテストステロン補充以外のアプローチを考えたい。まずは抗不安薬や、抗うつ薬の中でもベンゾジ

アゼピン系薬剤や高プロラクチン血症を介してテストステロンに影響を及ぼすスルピリドなどの内服を減量、中止できないかを検討するが、精神科からの処方ではなかなか中止できない場合が多い。H2ブロッカーなども高プロラクチン血症を引き起こしテストステロン低下につながる恐れがあるため注意を要する。膀胱癌の発がん性で話題となったピオグリタゾンもテストステロンの低下につながる事が分かった。(Sridhar et al. Clinical endocrinology. 2012) 糖尿病患者で内服歴を十分に聴取すべきである。

最近では男性型脱毛や前立腺肥大症の治療薬としての5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬(5ARI)の処方が増えている。5ARIは末梢において5 $\alpha$ 還元酵素を阻害することでジヒドロテストステロン(DHT)の産生を抑制し、末梢血ではテストステロンの値を1-2割程度上昇させることが知られている。5ARIの内服では筋肉量を低下させない。(Bhasin et al. JAMA 2012) このことは血中テストステロンの維持が反映されている。しかし、毛根、前立腺以外に5 $\alpha$ 還元酵素は陰茎に多く分布している。DHTはそもそもテストステロンの13倍から30倍の活性を持つとされており、陰茎において5ARI使用後のDHTの働きを補うためには13倍以上の血中テストステロンが必要である。(Wright et al. Endocrinology 1999) このことから5ARI内服後の性機能障害の報告が最近では相次いでおり、(Irwig et al. and Kolukula et al. JSM 2011) 動物実験でも陰茎海綿体の線維化を促し、不可逆であるとされている。(Pinsky et al. JSM 2011) 特に男性型脱毛に対するフィナステリドの内服が若年者で広まっており、注意が必要である。

サプリメントではテストステロン上昇につながるものとしてトンカットアリ(マレーシアニンジン)の報告がある。76名のLOH患者で有意にテストステロンの上昇を認めた。(Tambi et al. Andrologia, 2012) 漢方薬では柴胡加竜骨牡蛎湯がテストステロン値に影響しなかったもののサイトカインを介し、LOH症状を改善したと報告されている。(Tsujimura et al. Aging Male 2011) 当科の検討では補中益気湯により遊離テストステロンが上昇することが確認された。(熊本友香ら、日本東洋医学雑誌投稿中) また、PDE5阻害薬が抗酸化作用を介してテストステロンを上昇させたことからPDE5阻害薬もLOH症状改善につながる可能性も考えられる。(Yasuda et al. JSM, 2008)

LOH症候群の予防とテストステロン補充以外もしくは併用治療を考えると、今後、患者への生活指導が重要となってくるものと考えられる。また、エンルモンデポー、グロミン以外の治療が使用できない我が国のLOH診療においては、中止すべき薬剤の検討やサプリメント、漢方薬、PDE5阻害薬などの使用や併用も考慮すべきオプションではないかと考えられる。今後のガイドライン作成に期待したい。



## 日本人総テストステロンは加齢により減少しない

金沢大学医薬保健研究域医学系 集学的治療分野(泌尿器科学)准教授  
高 栄哲

1985年 広島大学医学部医学科卒業  
1985年 大阪大学付属病院泌尿器科医員  
1991年～94年 米国国立衛生研究所(NIH)research associate  
1996年 金沢大学付属病院泌尿器科助手  
1999年 同講師  
2004年 金沢大学大学院医学系研究科助教授  
2007年 同准教授  
2010年 金沢大学付属病院臨床教授 兼任



### はじめに

加齢性腺機能低下 (late-onset hypogonadism)、LOH症候群は疾患概念として定着した観がある。いわゆる「更年期障害」と一線を画しているのはテストステロン (Testosterone, T) 値を診断基準にしていることである。

Tは性ホルモン結合グロブリン (Sex hormone-binding globulin, SHBG) と強く結合し、アルブミンとは比較的緩く結合している。そして遊離しているT (Free testosterone, FT) を加え総テストステロン (Total testosterone, TT) という。また、アルブミン結合TとFTを生物学的に意味があるのでバイオアベイラブルT (Bioavailable testosterone, BT) としている。LOH症候群 (あるいは Testosterone deficiency syndrome, TDS) の診断はT値を基本的に臨床症状・徴候を加味して行われる。欧米内分泌学会、ISSAMなどはTTの測定を推奨している (Wang C. et al. Eur J Endocrinol 2008 ; 159:507-14)。わが国では岡村 (IJU 2005 ; 12, 810-4)、岩本 (IJU 2009 ; 16, 168-78) らが、TTは加齢によって変化しないことをうけ、FT値をLOH症候群の診断基準としている。

住民検診を基にした、Massachusetts Male Aging Studyは1156名の40歳から70歳までの健康男性に対して約10年の経過を観察した結果、TTは横断研究で年0.8%、縦断研究で年1.6%減少していたと報告している (Feldman HA et al. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 (2) : 589-598)。また、縦断研究ではBaltimore Longitudinal Study on Agingにおいて、各世代個人約200人、計890人の10年間のTT値およびFT index (TT/SHBG) の値を検討したところ、加齢により漸減していたと報告している (Harman SM et al. J clin Endocrinol Metab 86: 724,2001)。一般にTT値は人種間に差はないと報告されていたので、わが国の加齢によるTT値が漸減しないのは、TT値の測定法に問題がある可能性が指摘されていた。

今回、ボストン大学 (Boston Medical Center) のResearch LabでのTT、SHBG、calculated FT (cFT) の3値を測定できる機会を得たので、その結果を報告する。ただし、TTはLC-MS/MS法 (lcTT)、SHBGは免疫抗体法で測定された。また、calculated FT (cFT) は汎用されているISSAM (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) calculatorではなく、独自法で算定されている (Bhasin S. et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011 ; 96 : 2430-9)。さらにわが国で汎用さ

れている免疫抗体法で測定されたanalog FT (aFT) はDPC社キット (SRLが受注測定)、TT (aTT) はロッシュダイアグノシスキットを用いて本学検査部が測定した。

平成19年度厚生労働科学研究費補助金 (長寿科学総合 研究事業) の1次スクリーニング参加した健康男性血清506サンプルをボストン大学に送付した。サンプルは人間ドック受診者を中心とし午前8時に採血した。本研究は横断的であり、参加者は無病であり、39-90歳 (平均 60.5±15.6, 中央値 59) であった。

### 総テストステロン

表1に測定値を示す。lcTT、SHBG、cFTはボストン大学から報告書に準じた。aTT、aFTはわが国で測定したものである。lcTTとaTTの平均値はそれぞれ436.8ng/mLと483.9ng/mLである (表1)。lcTT値の回帰直線は $y=0.0136x+437.91$ ,  $R^2=1E-06$ であり、加齢による減少はないと考えられる (図1)。lcTTとaTTの相関係数 $y=1.06x$   $R^2=0.426$ であり、図2の相関直線に対して、lcTTが4.0ng/mLを超えると直線の上方に位置することから、テストステロン高値でaTTは相対的に上昇する傾向がある。さらに、6.0ng/mLを超えると、散らばりが大きくなり、むしろ高値のTTに対しaTTが対応できない可能性が示唆された。図1から40歳以降の日本人男性のTTは減少しない

表1. 測定値一覧

	SHBG	lcTT	aTT	cFT	aFT
	nmol/L	ng/dL	ng/dL	pg/mL	pg/mL
平均	65.3	436.8	483.9	58.4	8.2
標準偏差	30.5	167.4	164.0	20.2	2.9
最高	233.8	1378.3	1100.0	150.8	21.5
最低	10.7	50.8	17.0	9.1	0.9
中央値	59.5	421.1	469.0	56.9	8.1

SHBG; Sex hormone binding protein  
aTT; analog total testosterone  
aFT; analog total testosterone  
lcTT; Total testosterone using LC-MS/MS  
cFT; Calculated free testosterone

### 遊離型テストステロン

cFTとaFTの平均値はそれぞれ58.4pg/mLと8.2pg/mLである (表1)。約7倍の差がある。lcTT値が436.8ng/dL (=4368pg/mL) であるので、TT値に対するcFTの比率 (58.4/4368) は1.34%であり、aFT値のそれ (8.2/4368) は0.18%であった。教科書的にはTT値の1-2%がFT値と考えられているので、aFT値を文字通りFTであると受け入れるにはやはり抵抗がある。透析法に固執する理由はどうもここにあるようである。

しかし、今回の測定ではcFT (図3左) とaFT (図3右) の (Pearson r, 95%CI, P値,  $R^2$ ) はそれぞれ (-0.49, -0.554~-0.420, <0.00001, 0.240) と (-0.45, -0.514~-0.374, <0.00001, 0.200) であった。cFTとaFTは、年齢に対する相関はほぼ同様の傾向を示している。統計的にはなんら、読み替えて十分である。

### SHBG

SHBGは (0.51, 0.439~0.569, <0.00001, 0.257) となる (図4)。cFTとaFTのそれぞれの相関係数は-0.49と-0.45であり、それを補うようにSHBGの相関係数は0.51であることから、cFTとaFTの減少の主因はSHBGの加齢による漸増に求められる。したが

って、SHBGが最も信頼できる基準値である。

### cFTとaFTとの関係

cFTとaFTの相関関係を図5に示す。相関直線は $y=6.874x$  ( $R^2=0.4238$ )であり、aFTの7倍すればFT値が算出できる。やはり、aFT値のが高い領域で散らばりが大きい。

### LOH症候群の診断基準

Tは加齢によって変化しない、しかしSHBGが加齢によって増加するのでBT、FTは漸減する。したがってLOH症候群の診断にはSHBGが有用であり、FTかFT indexもいい指標である。

### 性腺機能低下症 (hypogonadism) の診断

さて、男性更年期外来での問題点はLOH症状を訴え、aTT値とaFT値の乖離である。多くは低FTに対し、TTは5ng/mLを超える症例が少ない。「LOH症候群診断の手引き」ではFTが11.8pg/mL以下がT補充療法の適応はあるが、欧米ガイドラインではTTが3.5ng/mL以上ある場合適応はない。金沢大学において、LOH症候群とは関係なくaTTとaFTを同時に測定した患者430 (BPH19%、不妊31%、LOH症候群主訴24%、ED主訴6%、その他20%)を抽出して分析した。検査値だけに限定すると、このような乖離を求めるものは67%に及んでいる。LOH症候群の診断は症状の占める割合が多い訳であるが、FT値を診断基準にする場合TT値との乖離は避けて通れない問題であることを認識すべきであると考えられる。FT値のみで一般のhypogonadismを診断するのは無理があるように思える。

### まとめ (私見)

わが国でのLOH症候群の診断において、TTの測定がLC-

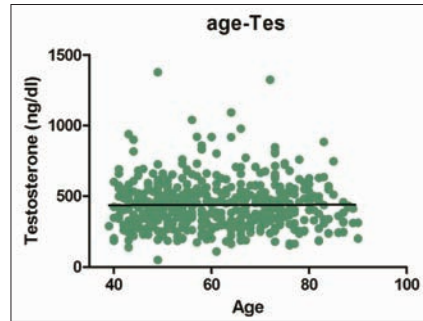


図1 IcTTと年齢

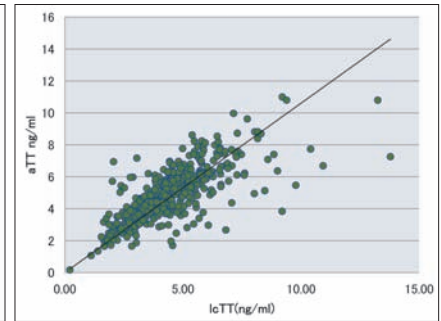


図2 IcTTとaTTの相関直線

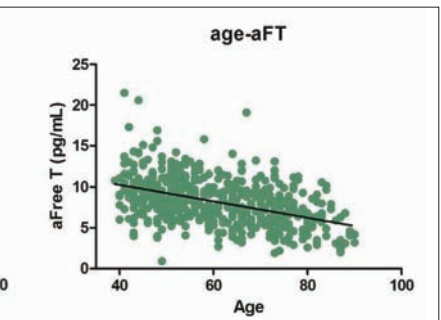
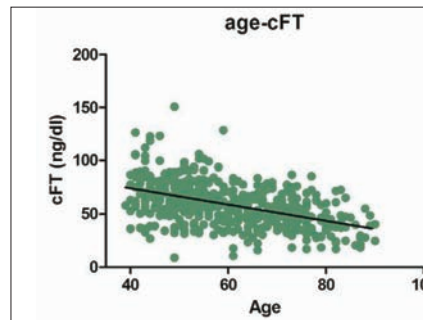


図3 年齢およびcFT (左)とaTT (右)との関係

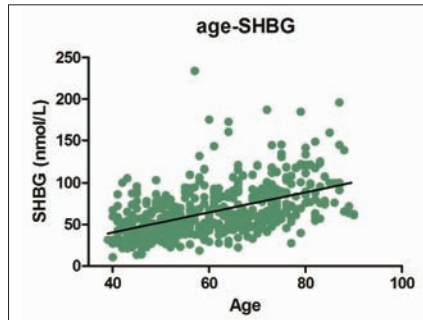


図4 IcTTと年齢

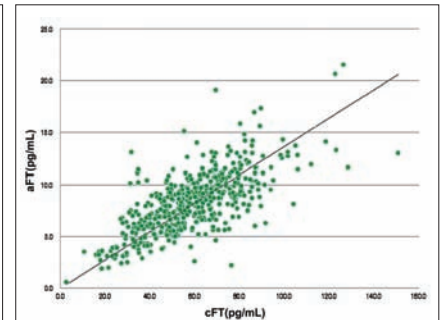


図5 cFTおよびaFTの相関

MS/MS法であっても意味がない。むしろSHBGの測定が最も有用である。さらにいうなら、BTのLC-MS/MS法が最も有用であると結論できるかも知れない (Yamamoto K et al. Int J Urol. 16:894-901 2009)。

## 男性ホルモンと認知機能

東京大学大学院医学系研究科加齢医学 講師

小川 純人

- 1993年 東京大学医学部医学科卒業
- 1996年 日本学術振興会特別研究員
- 2001年 カリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) ポストドクトラルフェロー
- 2005年 東京大学老年病科助手、文部科学省高等教育局医学教育課専門官 (併任)
- 2008年 東京大学大学院医学系研究科加齢医学講師

### はじめに

認知症は、「一度正常に達した認知機能が後天的な脳の障害によって持続的に低下し、日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態」として理解されているが、わが国における認知症患者数は305万人 (2012年) と増加の一途をたどっている。認知症の内訳として、アルツハイマー型認知症 (アルツハイマー病) が最も多く、血管性認知症もあわせるとその大部分を占める。これまでの知見から、認知症発症・進展と男性ホルモンレベルの低下との関連性、および性ホルモンによる神経保護効果等が示唆されている。

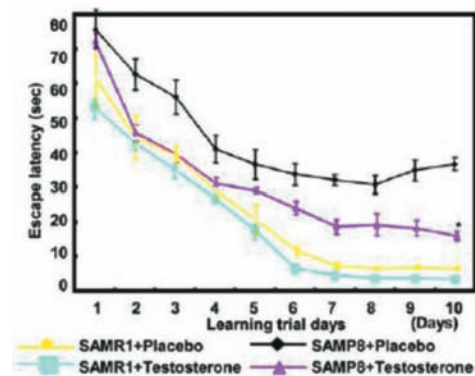


## テストステロンと認知機能

男性では、加齢に伴う性ホルモン低下と男性更年期障害との関連性が知られているが、中には骨強度低下、筋肉量減少、筋力低下を伴うことにより運動機能や身体機能の低下を引き起こすことが指摘されている。加齢に伴う様々な機能変化の中でも、歩行能力、運動機能などの人間の身体機能、生理機能は年齢とともに低下していくことが知られている。また、生殖内分泌器官の機能低下により性ホルモンの動態も大きく変化し、性ホルモンの低下、アンドロゲン受容体 (AR) をはじめとする性ホルモン受容体シグナルの減弱が考えられる。男性において、加齢による性ホルモン低下は、うつ症状、性欲低下、勃起障害をはじめとする男性更年期障害とも関連し、Partial Androgen Deficiency in Aging Male (PADAM)、Late-onset Hypogonadism (LOH) 症候群として理解されている。LOHでは脳をはじめとする男性ホルモンの標的臓器の機能障害や疾病感受性の増加が起るとされており、サルコペニア、骨粗鬆症、転倒、虚弱、死亡率増加等との関連性が示唆されている。こうした加齢に伴って低下する性ホルモンの中でも、男性ホルモンであるテストステロン分泌低下は認知機能低下や認知症発症と関連する可能性が次第に明らかになってきている。脳に対するテストステロン作用によって意欲や行動力の増進が認められる一方で、男性における認知機能障害がLOH症候群の一病型としても理解されるようになってきている。これまでの地域住民を対象とした疫学研究や高齢患者を対象とした観察研究では、血清テストステロン濃度が低い男性において認知機能低下や認知症の発症・進行が早くなるとの報告もあり、アルツハイマー型認知症の男性では血中テストステロン濃度が低値である可能性が指摘されている。地域在住健康常男性の血中男性ホルモン濃度を平均19.1年間 (4~37年間) 観察したBaltimore Longitudinal Study on Agingでは、最終的にアルツハイマー型認知症と診断された男性は観察当初の遊離テストステロン血中濃度 (FTI) が低値を呈し<sup>1)</sup>、また剖検による検討からもアルツハイマー型認知症男性患者の脳内テストステロン量は年齢調整した正常脳と比較して低値であることが報告されている。こうした知見により、加齢に伴うテストステロンレベルの低下が男性におけるアルツハイマー型認知症の発症に関与することが示唆された。長野県在住の軽度要介護高齢者を対象としたわれわれの検討では、血清総テストステロン濃度、遊離テストステロン濃度いずれにおいてもADL (Activities of Daily Living) (R=0.292 and R=0.282)、IADL (Instrumental Activities of Daily Living) (R=0.261 and R=0.408) 等の日常生活機能、HDS-R (Revised Hasegawa's dementia scale) (R=0.393 and R=0.553)、Vitality index (R=0.246 and R=0.396) との間に正の相関が認められた<sup>2)</sup>。また要介護高齢男性において血清テストステロン濃度と生命予後との間に関連性も認められた<sup>3)</sup>。

アルツハイマー型認知症の病態に対する男性ホルモンの関与については未だ解明されていない面も多いが、男性ホルモンがアロマターゼを介して変換されるエストロゲンとして作用する可能性も考えられる。また、テストステロン自体による神経保

図1  
SAMP8マウスにおけるテストステロン補充による認知機能改善効果 (Escape latency: Morris水迷路試験施行時のプラットフォームにたどり着くまでの時間) (文献5より引用)



護作用やA $\beta$ 産生に対する影響も示唆されている。精巣摘除雄マウスではテストステロンレベル低下、脳内A $\beta$ 量増加が認められ、テストステロン補充によりA $\beta$ 量増加は抑制される。また、前立腺癌治療の際に抗アンドロゲン剤、LH-RHアナログ投与によって血中テストステロン濃度低下が認められた場合に、血中A $\beta$ 増加および認知症発症率上昇も認められている<sup>4)</sup>。

テストステロン補充療法の効果を検討した研究は少ない一方で、動物実験や小規模研究で認知機能の改善効果が報告されている。われわれは老化促進モデルマウスとして知られているSAM (senescence accelerated mice) マウスの中でも認知機能障害を呈するSAMP8マウスを用いて、テストステロンと認知機能との関連性およびテストステロン補充による認知機能改善作用について検討を行った。雄12週齢SAMR1および正常老化を呈する対照マウス (SAMR1) それぞれにおける血清テストステロン濃度を測定した。大脳や海馬 (CA1, CA3領域) において、細胞老化マーカーであるsenescence-associated  $\beta$ -gal assay (SA  $\beta$ -gal) を用いた評価を行い、また同部位、領域における長寿遺伝子Sirt1の発現、局在についても免疫組織学的検討により解析した。マウス認知機能についてはMorris水迷路試験、Open field試験によって評価を行った。こうした解析の結果、SAMR1マウスと比較してSAMP8マウスでは認知機能障害が認められたとともに、SAMP8マウスの血清テストステロン濃度はSAMR1に比較して有意に低下し、SAMP8マウスの海馬領域ではSA  $\beta$ -gal活性の上昇が認められた。また、SAMP8マウスにおける認知機能障害はテストステロン補充によって改善し、その改善メカニズムとしてeNOS活性化を介したSIRT1遺伝子発現が関与している可能性が示唆された (図1)<sup>5)</sup>。こうした結果からSAMP8マウスの認知機能障害にはテストステロン減少が関与していることが示唆された一方で、テストステロン補充によってSIRT1発現上昇が認められるなど認知機能改善につながる可能性が示された。

## おわりに

これまでの知見から男性ホルモンの加齢変化と認知機能低下との関連性、およびテストステロン補充等による認知症予防・治療の可能性が示唆されている。今後、男性ホルモンの神経保護作用をはじめとする組織特異性作用の解明が進み、SARM

(selective androgen receptor modulator) やホルモン補充療法 (HRT) を含む、認知症予防・治療に向けた新たな創薬、治療戦略等の幅広い臨床応用が期待される。

#### 文献

- 1) Moffat SD et al: Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology*. 62:188-193, 2004.
- 2) Fukai S et al: Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women. *Geriatr Gerontol Int*

9:282-289, 2009.

- 3) Fukai S et al: Plasma sex hormone levels and mortality in disabled older men and women. *Geriatr Gerontol Int*. 11:196-203, 2011.
- 4) Gillett MJ et al: Relationship between testosterone, sex hormone binding globulin and plasma amyloid beta peptide 40 in older men with subjective memory loss or dementia. *J Alzheimers Dis*. 5:267-269, 2003.
- 5) Ota H et al: Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS ONE*. 7:e29598, 2012.

## テストステロンとメタボリック因子の関係

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学(泌尿器科) 講師  
宮川 康

1990年3月 大阪大学医学部卒業  
1993年7月 米国NIH留学 (visiting fellow)  
1996年4月 国立大阪病院 (医員)  
2003年4月 大阪大学医学部泌尿器科 (助教)  
2009年4月 大阪大学医学部泌尿器科 (講師)



我が国の高齢化率 (65歳以上の高齢者人口が総人口に占める割合) は、2008年には22.1%を記録、超高齢社会へと突入した。今後、高齢化率は団塊の世代が一斉に高齢化を迎える2025年には30%を超え、2050年には40%に達すると推計されている。我が国は、かつて世界が経験したことのない極めて進行の速い高齢化現象に対しての迅速な対策を求められており、高齢者の健康増進や予防医学が国家政策として重要な課題となっている。加齢男性性腺機能低下症候群 (Late-onset hypogonadism: LOH症候群) は「加齢による男性ホルモン低下に関連する臨床的、生化学的症候群」と定義され、その治療は加齢による男性ホルモン低下に起因する臓器機能低下を男性ホルモン補充により予防し、QOLの高い生活を維持させようとする、まさに「健康長寿」の理念にもとづいている。

一方、メタボリックシンドローム (内臓脂肪症候群) は、内臓脂肪蓄積に脂質異常症 (動脈硬化惹起性リポタンパク異常)、高血圧、耐糖能異常 (インスリン抵抗性) を合わせもつ生活習慣病であり、健康長寿の最大の阻害要因となるだけでなく、国民医療費にも大きな影響を与えている。LOH症候群においても、内臓脂肪の蓄積は主要な症状であり、両者は密接に関係しているものと推測され、近年、テストステロンとメタボリックシンドロームの関連性を示唆する報告が増加してきている。テストステロンとメタボリックシンドロームをキーワードにした文献を検索すると、2000年で20本あまりだったが、2005年には60本以上、2010年には120本以上の論文が発表されている。しかしながら、日本人を対象としたテストステロンとメタボリック因

子に関する大規模研究の報告は数少なく、特に健常人を対照とした研究はほとんど無い。

我々は、大阪大学保健センターで健康診断を受けた30歳以上63歳以下の健常男性1154名を対象として、健康診断時に得られたメタボリック因子をもとに、同時に測定された血中テストステロン値との関連を検討してきた。その結果、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) とRIAアッセイ測定によるフリーテストステロン値との関連を見出し報告してきた (Low serum free testosterone level is associated with carotid intima-media thickness in middle-aged Japanese men. *Endocr J*. 59, 809-815, 2012)。

さらに、同集団で内臓脂肪蓄積、高脂血症、高血圧および高血糖といった各メタボリック因子と総テストステロン値 (TT値) との関連を検討した。その結果、メタボ因子が増えれば、TT値が低下する傾向があること、逆にTT値が低下すれば、各メタボ因子保有の危険度が増すことがあきらかとなった。統計学的には、TT値の1SD低下に伴う各メタボ因子のオッズ比 (95%CI) は、内臓脂肪蓄積 (腹囲85cm以上) では1.9 (1.6-2.1)、高血圧 (130/85mmHg以上) では1.5 (1.3-1.7)、高脂血症 (TG150mg/dl以上/HDLコレステロール40mg/dl未満) では1.8 (1.5-2.1)、高血糖 (FBS110mg/dl以上) では1.9 (1.3-2.7) であった。さらに、年齢調整後、TT値を5群に階層化し、TT値6.8ng/ml以上の群をreferenceとした場合、各群におけるメタボリックシンドロームの危険度はTT低下に伴い有意に段階的に増加することが判明した (図1)。今回、発表した我々の横断的研究結果は、健常日本人を対象におけるテストステロンとメタボリックシンドロームの有意かつ密接な関連性を確定したものと考えられる。

近年、メタボリック因子に対するテストステロン補充療法

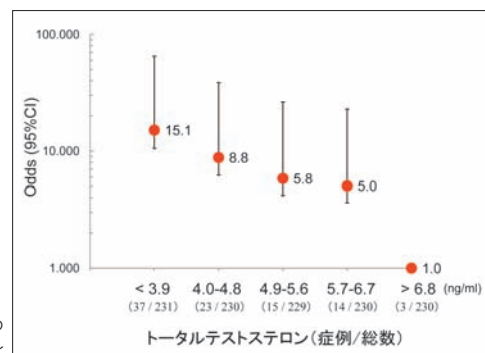


図1 TT値によるMSのオッズ比



(TRT) の効果を示す無作為化比較対照試験 (RCT) の結果が海外から相次ぎ報告されている。オランダのグループは、低テストステロン症を呈する60-80歳 (平均67歳) の高齢健康男性237名に二重盲検RCTを行った。彼らはアンドロール160mg分2を113名に6ヵ月投与した群と110名のプラセボ群を比較検討し、後者では全く変化はなく、前者では有意に除脂肪体重増加 (+1.1kg)、体脂肪率低下 (-1.3%) を認めたと報告している (Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. JAMA 299, 39-52, 2008)。米国からは平均74歳の低テストステロン状態の虚弱高齢者132名に対してテストゲル5mg塗布/日を6ヵ月投与し、プラセボ群130名と比較し、同様に、有意な+1.1kgの除脂肪体重の増加や-0.6kgの体脂肪低下を認めたとしている (Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin

Endocrinol Metab. 95, 639-650, 2010)。さらに、中年層 (50歳代) を対象としたTRTのメタボリック因子に対する効果を検定した最近のRCT5報告のメタアナリシスでもTRTは腹囲長低下のほか、インスリン感受性増加や高脂血症の改善期待できると結論している (Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. J Sex Med, 8, 272-283, 2011)。

我が国の平成16年の国民健康・栄養調査によると、40歳以上の男性の50%超がメタボリックシンドロームあるいはその予備群とされ、その予防の必要性は論を待たない。メタボリックシンドロームの予防、改善は1に運動、2に食事、しっかり禁煙といった生活改善が基本であるが、メタボリックシンドロームとLOH症候群は密接に関連し、互いに互いを悪化させる関係と考えられ、TRTはその悪循環を断ち切るためのツールとして期待できるかもしれない。今後、メタボリックシンドロームに対するTRTの効果について、大規模なRCTによる、日本人でのデータ蓄積が必要であるとともに、長期的には心血管イベント予防効果の評価がなされるべきと考える。

## 現在のLOH症候群診療手引きに再検討すべき問題点あり

日本Men's Health医学会理事長

日本臨床男性医学研究所 所長

熊本 悦明

### 現在のLOH症候群手引きに問題点あり

演者は2004年以来、東京新宿で、男性外来を開き保険診療制限に捕られない私費診療の形で、主にLOH症候群を対象に臨床経験を積んでいる。

大学病院勤務時代と異なり、患者と1対1で平均30分位の時間をかけ、Narrative Based Medicine (NBM) の立場で、全症例にすべて一人ずつ対応し、followしている。その経験の中で得た臨床知見に基づき、現行の治療手引きにある問題点を率直に述べてみたい。

その手引きは、演者も学会理事長の立場から賛成サインもしているが故に、問題点を自分なりに早急に訂正を提案すべき責任ありと痛感しているため、敢えてここに問題提起をしたい。

### “男性ホルモン悪役説を打破せよ”

まず本日主張したい結論的提言を、このタイトル、“男性ホルモン悪役説を打破せよ”として、敢えてはじめに説明しておきたい。

現在の医学界全般、殊に比較的男性医学に関与している医師方さえも、この“男性ホルモン悪役説”の影響を受けていて、男性ホルモン補充療法 (ART) をなるべく避けるか、実施したとしても、敢えて云えば“おっかなびっくり”投与しているのが現状と言え。そのこだわりを改善せずして、この長寿化時代の中老年男性の健康医学は成り立たないと信じている。

ここまではっきり云われると、ほとんどの医師方がかなりの違和感持たれると推察できるが、演者の止むに止まれぬ気持ちで、それを承知の上で、意見を開陳することにする。

あまり内分泌に関わらない医師方の中には、時に男性ホルモンを使わないことを自慢さえている。例えば、患者に男性ホルモン補充療法 (ART) を勧めると、患者から今までの主治医に賛成できないといわれた報告をされる場合が多く、それを納得させるのに苦労する事がしばしばある。

また社会的にも男性更年期障害をspeak outして有名になった“はらたらい氏”も“ホルモンは怖いから避けた”と公表されており、そのために治療に10年もかかったと報告している。何故にこの様な風潮が社会全体にひろがっているのが不可思議であると言いたい。

患者に“事故の少ない乗用車に乗りますか?”と聞くと、安全運転をすればメリットが多いのでとの答えが帰ってくる。ARTも、専門家の医師が副作用 (あまりないが) をチェックしながら安全治療をするので、乗用車のようにメリットが多いと納得させて、治療を始めるが、自覚できる効果が出ると「なるほど。」と、皆喜んでいるのが現状である。

### LOH症候群と“うつ”の関係

LOH症候群の臨床症状としては、“うつ”症状がかなり高頻度に精神神経症状として目立つが (強い中年症例に多い)、現在の手引き書では、血中free Testosterone (free-T) が、いわゆる基準値より低くなければ、むしろ“体質性うつ”と判定して、心療内科・精神科医に治療を依頼すべきであるとしている。①ところがこの様な診療科での治療が難渋して、数種類もの精神安定剤を投与されていても改善しないと訴えて、受診した症例が少なくない。そしてfree-Tがやや高値であると共に、高Prolactin値となっている症例が、**図1**の様に、その



3/4にも達する。

その薬剤服用を中止させて、free-T値の高低にかかわらず“Enarmon Depot 250mg/2週”の治療に切り替えると、ほとんどの症例で症状改善が見られる(図2, 3)。

② もちろん他医受診の無い受診症例でも、free-T値は一応参考資料としてチェックするが、臨床症状があれば、free-T値と関係なく、精神安定剤投与など全く考慮せず、前項と同じ治療方針・ARTで治療対応をしている。ほとんどの症例は他医受診例と同様に症状改善をみている(図4)。

特に強調したいのは、簡易うつ診断用のMINI Testで、“大うつ”と診断されるほどの高得点の症例でも、ほとんどの症例で、3~6ヶ月治療により0点になり正常化している(図3)。臨床的に体質性うつと診断される様な症例でさえも、かなりの症状改善がみられ、6ヶ月治療で効果不十分な場合には精神安定剤治療を加えている。

以上の様な臨床経験からして、中高年男性に発症しているLOH症候群の“うつ症状”を始めとする各種臨床症状は、血中free-T値にかかわらず、何らかの理由で生体内細胞レベルでTestosterone deficiency syndromeを起こしているのでは、と理解している。それによりセロトニンやドーパミンなどの神経内分泌物質の産生低下が起きている共に、セロトニン受容体の機能低下やBDNF減少なども生じていることで、症状発現していると考えている。そしてために積極的なAndrogen補充療法を実

施することが、かなりの治療効果を得ている理由と言える。

### 高free-T値にも拘らずAndrogen補充療法(ART)に反応する理由?

このように現在の測定法で得られる血中free-T値は一応参考にしながらも、それが高値にも拘らずAndrogen補充療法に反応する理由は何か、ということになる。そこで演者はその理由を以下の如く解釈している。

- (a) このようにfree-T値が高いにも拘らず、LOH症候群症状のある症例は、若い頃は徹夜も平気な“いわゆる猛烈社員”であったと自負している者が多い。Dataは無いが、その年代のfree-T値がかなり高値であったものと推定され、現在はfree-T値が健康男性平均値内にあるとはいえ、本人にとっては、かなりな著しい血中free-T値の下降があるのではと解釈すれば、一応の説明可能である。
- (b) free-T値が高いにも拘らず臨床症状があり、ARTによく反応している症例のAndrogen ReceptorのCAG Repeat Lengthを検査したところ、CAG Repeatが25~26(健康男子21~23)であるという知見が得られている。これはその症例のAndrogen Receptor機能が低いために、free-Tが高くてもそのレベルでは充分でなく、更なるTestosterone補充が必要で、それにより症状軽快を見ていのではないかと解釈している(図5)。

(c) 現在我が国で行なわれているfree-T測定法は国際的に問題がありとされているが、事実5pg/ml以下は問題は少ないとしても、それ以上の数値はCalculated-FTに比して、やや高値になる可能性があるという我々のDataがある(今回の学会の一般演題で発表してある)(図6)。

しかし問題の症例群でのCalculated-FTは高額費用の掛かるSHBG測定をしていないために断定できないが、現行の測定値より真のfree-Tがそれ程の高値ではなかった可能性も否定できない。今後は、それを計算可能なようにSHBGも測定し始めてはいるが、これからの検討課題と言える。

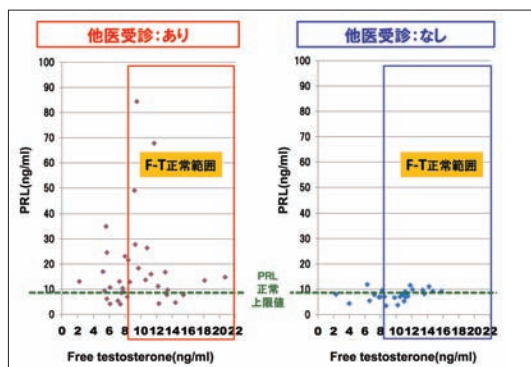


図1 男性外来受診例のFree TestosteroneとProlactinの検査成績  
新宿・城西クリニック症例(熊本:2011年)



図2 LOH症候群症例(38歳男性)

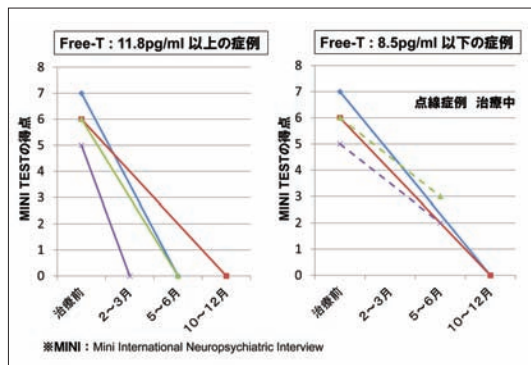


図3 MINI testで《大うつ》と診断されている症例に、Enarmon Depot注射投与した治療成績

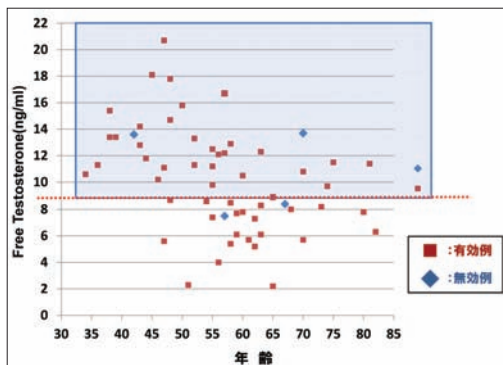


図4 Enarmon Depot 250mg/2week補充療法による治療成績

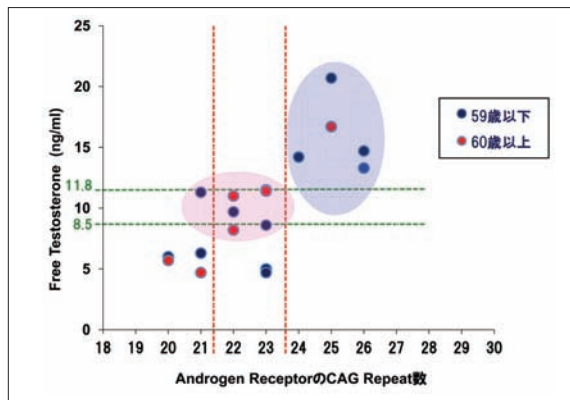


図5 Enarmon Depot投与により症状軽快した症例におけるFree Testosterone値とAndrogen Receptor CAG Repeat数との関連性

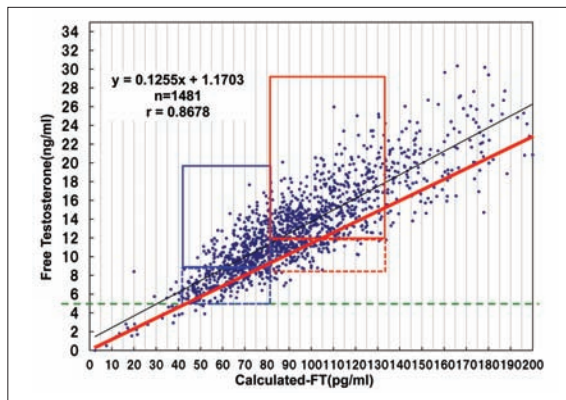


図6 現行のFree Testosterone 測定値と Calculated Testosterone値との比較

以上のような演者の臨床経験を踏まえて、血中free-Tは一応参考資料として測定はするが、それを治療方針の決定基準とするのは不適切と考えて、とりあえずART・Enarmon Depot治療を施行している。その治療方針でほとんどの症例はよく反応し、症状改善をみている。殊に精神安定剤服用でProlactinが高値になり、受診した者さえも、その後の治療でそのProlactin値も正常値に下降するとともに症状も改善しているのは、特記すべきことと思っている。

### 我がAndrogen補充療法の実際

ほとんどの症例が演者の積極的なEnarmon Depot投与という治療方針で症状改善をみていることに、成績が良すぎるのではないかとのコメントといただいているが、自分なりに考えていることを述べてみたい。

演者のAndrogen補充療法の基本方針は、血中free-T値の如何にかかわらず、初期治療としてはEnarmon Depot 250mg/2週を、症状改善をみるまでは特別な副作用がないかぎり、続けている。ほとんどの症例は3~6ヶ月で改善し、その後は月1回に切り替え、徐々に投与間隔を伸ばしていく。

このART内容は、他の医師方より投与量が多すぎるのではないとのコメントもあるが、それなりの理由がある。

250mg投与でも、Enarmon Depot剤での高い血中濃度維持時間は長くて3週間であり、実際に臨床的に治療に反応している患者の感想を詳しく聴取すると、1ヶ月間隔投与では、次回注射前7~10日は薬効が切れている感ありとの訴えが多い。

そのためか、1ヶ月間隔250mg投与治療では、具体的にはintermittent治療となる訳で、臨床効果が不完全になる感が

ある。ヨーロッパでのNebido (少なくとも2ヶ月は血中濃度を維持可能なlong-acting製剤)による治療成績と比べても、見劣りがする。早く改善を望む患者に対しては、Enarmon Depot 250mg/2週投与で高い血中濃度を、間隔をあけずに維持する治療方針が望ましいと考えている。

これが一般に250mg/月を行なっている他医に比して成績良い理由となっているものとも言えよう。

今や、医療関係者がまず、男性ホルモン悪役説から積極的に脱却することが、LOH症候群治療の基本になければならないと感じている。

なお、うつ症状などへの対応のみでなく、夜間睡眠時勃起/早朝勃起回復のためのCialis 5mg/日服用は、ほとんどの症例に実施し、喜ばれている。早朝勃起回復は、セックスストレスの症例がほとんどでも、男性としての自己尊厳・自存心の回復になり、いわゆるED治療とは別の観点から、中高年男性治療のkey的な効果が得られていると感じている。

またLOH症候群に多い睡眠障害については、殊に中途覚醒は前立腺症関連の夜間頻尿の無い限り、ARTで無くなる症例がほとんどである。ARTで早朝勃起の回復を見た殆どの症例はレム睡眠が朝まで回復実現したことから中途覚醒がなくなると推定していたが、期待通りであった。欧州での治療成績報告でも、しっかりしたARTによりpoor sleep からgood sleepへの改善がかなり高率に見られるとされており、同様な結果といえる。

なお、入眠障害を合併することも少なくないが、Bed inする前の入浴などを含めた入眠指導と共に、メラトニン投与を行ない、好成績を得ている。

### まとめ

以上、我が臨床治験に基づき、LOH症候群の治療手引きにおける、血中free-Tとうつとの関連性の解釈が、現行の判定では問題ありとの臨床経験から、今後の検討の参考資料のために、簡単ながら問題提起した次第である。