

# 日本Men's Health医学会 ニューズレター 【Vol.02 Oct.2008】

## 日本 Men's Health 医学会創立の意義について

日本 Men's Health 医学会理事長

理事長 熊本悦明



### § “男性は元気がなく弱くなった？”

最近巷で、このタイトルに書いた“男性は近頃元気がなく、弱くなりましたね”という厳しい評価をよく耳にするようになった。ことに中高年女性から、このようなコメントを聞くことがしばしばある。

如何に男女同権の世の中になったとは言え、女性からそんなことを言われるのは、男性医学を学ぶ我々にとって、誠に残念な社会現象と言わざるを得ない。

そんなことでは困る！男性を、殊に現在の長寿化社会を支えている中高年男性が、より Active に、また Healthy になって頑張っただけで済まなければならないの思いを、強く感じているところである。しかも、男性の寿命が女性より数年短いのは何故か、ということも大問題と言える。

そこで、もう一度、“医学的に男性とは何か？”を改めて考え直した上で、その観点に立って、如何に中高年男性を、“より男らしく Revitalization させ、元気に長生き出来るようにするか”を研究し、またそれを臨床応用していかねばならない、との思いを強くしている。その熱い願いに基づいて創立されたのが、我が日本 Men's Health 医学会なのである。

### § 今、何故男なのか？

最近まで、社会的ばかりか、医学界でさえ、女性には特有の医学的問題が多いが、男性には男性特有の問題など無いかの様に理解されていたとあってよい。

その為、現在社会的に注目を集めつつある性差医療の分野でも、男性問題は殆ど抜きに、女性医療のみを中心に研究促進が行われ、その啓蒙普及も女性に焦点が合わされている。あたかも、世に男性無きがごとき流れである。

しかし、女性医学側に比して、かなり遅れをとっていた男性医学も、徐々に Androgen 研究の基礎的知見が重ねられて来つつあり、それにより男性更年期障害やメタボリック・シンドロームなどの加齢性男性ホルモン低下症候群の医学的問題点がかなり明らかになって来た。その詳しい論議はここでは省くが、中高年男性群に女性側同様、いやそれ以上に、臨床医学的問題が山積していることが示されている。それを無視して、性差医療はありえないと言って良い。一見何気ない様に見える中高年男性の心身には、色々な問題点が医学的に内在しており、しかもその問題点は個人差が大きくかなり複雑なバラツキがある。そこには女性側よりかなり難しい問題点を宿している。それらに

対し臨床上正しく対応できるようにすることが、21 世紀の QOL 向上をメインテーマとする男性医学の焦眉の急の任務といえよう。

世に“難しきもの、そは女なり”と言われていたが、医学的立場から言えば、むしろ“難しきもの、そは男なり”と言うべきものと感じている。その難しい男性の為の医学の発展のために、総合医学的立場から頑張りたいと願っている。

### § 中高年男性に対応する臨床医学の確立

前述の如き男性医学の諸問題が、クローズアップされるようになって来ると共に、今まであまり医学的にも問題視され検討されていなかった、男性の寿命が女性に比して数年も短いことにも関心が出てきた。それを如何に医学的に改善すべきか、長寿化社会における男性医学として、かなり大きな問題点であるという認識が、国際的にも高まって来た。

その様な社会的背景を感じて WHO も動き出し、その支援の下、中高年男性医学の問題点の研究・発展を促進する為に、1998 年に国際 Aging male 研究学会が創立されたのである。またそれに連動して、アジア太平洋 Aging male 研究学会や日本 Men's Health 医学会も創立発足した。まさに、いまや医学領域全体に亘り、また国際的に、中高年の為の男性医学に注目が集まりつつあると言える。

長寿化社会の流れの中で、全体的な立場より老年医学、抗加齢医学会や専門的な性機能学会、Andrology 学会、排尿機能学会、さらには大きく泌尿器科学会も、すでに存在するが、それらの分野は当然のことながら、お互いに密接に関連する問題であり、これを総合的にまとめた形での臨床男性医学が、QOL 医学の立場から必須と言える。それがまさに我が日本 Men's Health 医学会の立場であるといつてよい。

例えば PDE5-inhibitor が、性機能障害のみならず、排尿障害や全身的な心血管系障害も含めた疾患の治療薬として注目を集めつつあり、そのため全身血管系の総合的な治療学としての検討が求められる様になっている。

そしてこの医学的発想は研究のみでなく、医師から保健・介護医学などのパラメディカルの方々も含めた啓蒙的な観点からのカバーをも行なえる学会へと発展していくことが、今や強く求められていると考える。

このように、広い意味での男性医療の多くの関係各位のご協力・ご支援を得て、我が学会が大きく発展し、中高年男性方の Revitalization 及び、QOL 増進に貢献したいものと期している所である。

2008年4月26日、パシフィコ横浜で「メンズヘルスセミナー2008」を開催しました。当時は他の9つのサテライトセミナーと腎臓研究会が同時に開催されていたにもかかわらず、収容人数の120席は満席となり、立ち見ができる程の大盛況でした。それだけ泌尿器科医の中でもメンズヘルス医学に関心が集まっていることが伺えます。



開会の辞では日本泌尿器科学会理事長 奥山明彦先生にご挨拶のお言葉を頂戴しました。座長は、当学会の理事長である熊本悦明先生と東京泌尿器科医会会長の長久保一朗先生が務めました。

## 講演 1 『100歳まで男性！ ～診療に役立つ酸化ストレスの話～』

順天堂大学大学院医学系研究科加齢制御医学講座教授  
白澤卓二先生



近年の抗加齢医学のトピックとして、カロリーリストラクション (CR) は寿命が延びるといことが話題になっています。酵母からマウスに至るまでこの事実は証明されていますが、ウィスコンシン大

学で行われたアカゲザルの実験では成長期後のサルの食事を17年間70%に制限して食べさせたところ、カロリー制限していないサルと比べると毛の色やツヤがよく、皮膚も弾力があって若々しかったという研究結果が紹介されました。100歳以上の長寿者の長寿バイオマーカーを見てみると、低体温傾向、低インスリン傾向、血中 DHEA-s が高いことから、エイジングの進行を止めるには、インスリンをできるだけ上げないことと血中の DHEA-s を高く保つことが重要であると白澤教授は強調されました。また肥満になると脂肪細胞にマクロファージが浸潤して、善玉のアディポサイトカインであるアディポネクチンが分泌されなくなることから、100歳になっても運動している人は動脈硬化が進行しているが、アディポネクチンが高いため心血管イベントの予防ができていることを示されました。また、100歳以上生きるためには生きがいを持つことが重要であり、マウスにおいても豊かな環境で飼育した中高年マウスでは神経細胞が増えたということも報告されました。100歳まで男性として現役で生きるためには、

- ① 生活自立
- ② 生涯現役
- ③ 夢と努力、チャレンジ精神

が重要であると白澤先生は結論づけました。

## 講演 2 『テストステロンとメタボリック症候群』

東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座准教授

秋下雅弘先生



テストステロンの低下は、メタボリック症候群や動脈硬化と関連していること、特にテストステロン濃度は内臓脂肪とアディポネクチンと負の相関があり、テストステロンの低い高齢男性患者にテスト

ステロン補充療法を行うと体脂肪が減るという症例を紹介されました。またテストステロン濃度が高いほど血管内皮機能が高いことを示され、近年テストステロン濃度と CDV に関する疫学研究を紹介されました。

結論としてテストステロンとメタボリック症候群の関係は、  
①高齢男性のテストステロン濃度が下がると、メタボリック症候群の各因子、血管内皮機能障害、心血管障害の発症と関連する。  
②アンドロゲン補充療法によりメタボリック症候群が改善する可能性があるが、十分な根拠はない。  
③運動療法などで内臓脂肪を減らすことでアンドロゲン分泌が増加する可能性がある。  
と秋下先生は結論づけられました。

## 講演 3 『メンズヘルス、世界と日本の取り組み』

金沢大学大学院医学系研究科教授

並木幹夫先生



1998年に International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) が設立され、第1回国際会議が Geneva で開催されました。アジアでも2001年にマレーシアで第1回会議が開催され、国際的にも早くから

この問題への取り組みが見られています。その理由は、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持っているからと考えられます。近年の世界的な流れとして、加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) の研究が盛んに行われるようになってきたことを強調されました。LOH 症候群は、加齢に伴う男性ホルモンの低下に起因し、男性更年期障害の症状や骨減少、筋減少、内臓脂肪蓄積などの徴候をもたらすのが特徴で、生活の質 (QOL) および多臓器の機能に悪影響を及ぼすことがあります。並木教授を中心に日本 Men's Health 医学会、日本泌尿器科学会が、この症候群について診療の手引きを発刊したことにより、LOH の臨床の標準化が大きく進歩したことを示されました。



閉会の辞では、今回の座長である長久保一朗先生から 泌尿器科医の Aging Male という演題で泌尿器科医として歳を取ってもできる手術があるというお話を頂戴しました。また、忙しい中ご来場いただいた台湾のリン先生にも賛辞をいただきました。



## 第 8 回日本 Men's Health 医学会のご案内

東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座 小川 純人（事務局長）

超高齢社会を迎えつつあるわが国において、男性医学の臨床的役割は一層重視されるようになってきており、専門領域を超えて男性医学の研究、啓発を進展させていくことが、医学的にも、社会的にも重要な課題となっております。日本 Men's Health 医学会は、Aging Male 研究会から発展して学術集会も第 8 回を迎え、今年度は東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座 大内尉義教授を会長に、11月 29 日(土)～11月 30 日(日)の 2 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運びとなりました。本学術集会では、「男性更年期と生活習慣病」をテーマの一つの柱と位置づけ、門脇孝教授（東京大学大学院医学系研究科代謝・栄養病態学）による特別講演「メタボリックシンドロームの病態と治療 - 男性更年期との関連」を予定しております。また、男性性機能の権威として知られる Farid Saad 教授（Gulf Medical University School of Medicine, Ajman, UAE）を特別講演 2（イブニングセミナー）にお迎えし、テストステロンと男性医学、性差医学との関連性について基礎的、臨床的知見を講演いただくことになりました。また、シンポジウム 1「高齢男性と排尿機能」、シンポジウム 3「男性更年期と生活習慣病」では、男性医学に関わる基礎、臨床の諸問題と発展性について、第一線でご活躍の先生方から発表、討論を行っていただく予定となっております。さらに、シンポジウム 2「日本の男性を考える（医学・文化・社会）」をはじめとして、医学的、文化的、社会学的見地から多面的に男性を捉えられるよう、学際的な企画も組まれておりあります。これらの特別講演、シンポジウムに加

えて、ランチョンセミナーとして伊藤直樹先生（NTT 東日本札幌病院泌尿器科）をお迎えし、男性性機能に関する最新知見を講演いただく予定となっております。また、モーニングセミナーでは、細井孝之先生（国立長寿医療センター先端医療部）による男性骨粗鬆症の診断、治療に関する講演も予定されております。さらに、1 日目（11 月 29 日(土)）夜には、同研究棟 13 階レストラン「カポ・ペリカーノ」にてイブニングセミナー意見交換会を行う予定となっております。一般演題につきましても、男性医学に関する予防、疫学、病態、診断、治療など多彩な研究内容が発表される予定であり、本学会での活発な討議、参加者間の交流を通じて、男性医学研究、啓発の推進、発展につながるものと期待されます。

高齢者医療の観点からも、家庭医療、地域医療、保健・福祉・介護制度、疾病予防など、医療、福祉の様々な現場において高齢者の特性や性差を考慮する必要性が高まってきており、会員の先生方の積極的なご参加に加えて、コメディカルをはじめとする医療関係者の方々にもできるだけ多く参加いただけるよう、幅広く案内をさせていただいております。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役割を担えるのか、将来展望も含めた様々な視点から広く論じられ、ひいてはわが国における男性医療、高齢者医療の推進、発展に寄与することが期待されます。本学術集会の開催まで約 1 ヶ月となりましたが、引き続き会員の先生方の積極的なご支援、ご協力、ご参加を賜りますよう、何卒宜しく申し上げます。



## THE 3rd ASEAN-JAPAN CONGRESS ON MEN'S HEALTH

日時：2008 年 12 月 1 ～ 3 日

場所：Grand Copthorne Waterfront Hotel, シンガポール

EuroMedicom Japan

寺田 久美子

ASEAN-JAPAN CONGRESS ON MEN'S HEALTH (国際アセアン・日本メンズヘルス学会) がシンガポールで開催されます。この学会では、特に男性の老化についてのマネジメント、心臓血管疾患や変質性疾患、男性の癌、生殖器官の研究、勃起障害、メタボリックシンドローム、ポジティブエイジングの習慣、老化の内分泌学、生殖能力の衰え、男性の美容整形の関与、アジアのヘルスケア企業による高齢男性介護の経済的側面などに関する ASEAN 諸国と日本における経験および成功したアプローチ法についての講演が行われる予定です。

メンズヘルス（シンガポール）協会は、メンズヘルス学会の支部でありこの学会期間中にスタートし、医師、看護師、ヘルスケアカウンセラー、大学や短大の教育者や教師向けの研修、教育とガイドラインの開発を行っています。さらに大学の単位認定コース、学位と修士単位がこの協会より様々なレベルのヘルスケアワーカーや教育関係者に提供されます。認定によって、この資格の保持者は資格のレベルに応じて協

会のアソシエイトメンバーシップ、学位を有するメンバーシップ、または特別会員として適応されます。

この学会はシンガポールの厚生労働省、外科医のインターナショナルカレッジ、インド男性病研究フォーラム、シンガポール性科学学会、香港ヘルシーエイジング&リサーチ学会、台湾抗加齢学会などからサポートを頂いています。また、学会に参加される際には、ぜひシンガポールの名所の観光もお楽しみ下さい。

ASEAN-JAPAN CONGRESS ON MEN'S HEALTH 会長  
Professor Peter H. C. Lim

学会参加のお問い合わせ【日本窓口】  
EuroMediCom(Japan) 四谷オフィス内  
〒160-0002 東京都新宿区坂町 25 番地  
ミツイコスメティックスビル6F  
Tel: 03-5362-0973  
Fax: 03-5362-0975  
担当：寺田（担当者直通電話 090-1799-5158）



## 酸化ストレスに関する文献

# Oxidative stress is inherent prostate cancer cells and is required for aggressive phenotype.

雑誌 : Cancer Research 2008;68(6) p1777-1785

帝京大学医学部泌尿器科

井手 久満



井手 久満 PROFEEL

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。

### 抄録

Reactive oxygen species (ROS) とそれに関連する酸化ストレスが腫瘍形成に重要な役割を担っている。いくつかの研究では、ROS が 2 次的なメッセンジャーとして働き、様々なシグナルカスケードをコントロールしていることが示唆されている。本研究では、3つの様々な悪性度を示す前立腺癌細胞株 (PC3, DU145, LNCaP) および正常前立腺細胞株 (WPMY1, RWPE1 と初代正常前立腺上皮細胞) において酸化ストレスの状態を検討した。本研究では、正常細胞と比較し、前立腺癌細胞において ROS の生成が亢進していることを見出した。また、ROS の産生はミトコンドリアの NAD(P)H oxidase (NOX) システムを介しており、前立腺癌細胞の悪性度に関連していた。さらに、NOX 阻害薬である diphenyliodonium は extracellular signal-regulated kinase (ERK)1/ERK2 および p38 mitogen-activated protein kinase, AKT protein kinaseB を介して cyclin B 依存性の G2-M cell cycle arrest によって細胞増殖を抑制していることが分かった。LNCaP や DU145 より ROS の産生能の高い PC3 では ROS の産生が細胞の浸潤性に重要であった。さらに ROS そのものを中和するよりも、ROS の産生を抑制することにより、ミトコンドリアのポテンシャルを喪失させると同様に matrix metalloproteinase 9 の活性を減少させることで、細胞浸潤を抑制し、また細胞死を増加させる結果が得られた。これらの結果は、はじめて前立腺癌細胞のミトコンドリア外で産生される ROS の本質的役割を示し、ひいては ROS の生成

を抑制することが前立腺癌や他臓器癌を含めた治療戦略となるかもしれないことが示唆された。

### コメント

前立腺癌のほとんどは、 $\pi$  class glutathione S-transferase (GSTP1) 遺伝子のプロモーター領域がメチル化されることにより、その蛋白質を発現していない。GSTP1 は細胞を酸化障害から防護し、発癌を抑制しているたんぱく質と考えられている。前癌病変と考えられる (proliferative inflammatory atrophy) PIA は、De Marzo らが前立腺癌の前段階の病変として提唱した病理組織像で、慢性炎症を伴い、炎症性酸化障害による反応性増殖病変と考えられている。PIA では、約 6% に GSTP1 遺伝子プロモーター領域のメチル化がみられ、これらの組織学的変化を引き起こす炎症性酸化物質が前立腺細胞の発癌過程において重要であることは明らかである。本論文では前立腺癌細胞自体が、その浸潤性を高めるにともない ROS の産生を増加させていることを示した最初の論文である。また、ROS が抗腫瘍効果という点から新たな治療標的となる可能性が示された。加齢男性においては、血中テストステロンの低下とともに、組織アンドロゲンの低下が見られ、アンドロゲンの低下は、前立腺組織の萎縮を引き起こす。テストステロンの低下と酸化ストレスおよび前立腺癌の悪性化がどのように関連しているのか興味深い。



## EDに関する文献

# Regular Intercourse Protects Against Erectile Dysfunction: Tampere Aging Male Urologic Study

雑誌 : American Journal of Medicine (2008) 121, 592-596

大阪大学大学院医学系研究科器管制御外科学 (泌尿器科)

辻村 晃、宮川 康、奥山 明彦



辻村 晃 PROFEEL

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。

### 抄録

背景: 勃起障害は 60 歳以上の男性において一般的である。その原因には身体的および心理・社会的要因が関与する。

方法: 性交回数が、後の勃起障害発生に与える影響を検討する

ため、フィンランド・ピルカンマ地域における郵送質問紙による集団ベースの 5 年間追跡調査研究データを解析した。評価は国際勃起機能スコア 5 項目版 (IIEF-5) によった。調査開始時に勃起障害を有する患者は解析から除外した。研究対象は 55

～75歳（平均59.2歳）の989名の男性。合併疾患は高血圧（32%）、心疾患（12%）、うつ病（7%）、糖尿病（4%）、脳血管異常（4%）であった。

**結果：**中等度～重度勃起障害の発生は全体で1,000人あたり32人/年であった（95% CI, 27-38）。合併疾患および他の主要危険因子を調整後、調査開始時に性交回数が週1回未満と答えた男性は性交回数週1回の男性より2倍の勃起障害発生率であった（発生率1,000人あたり79 vs 33, 95% CI, 1.3-3.8）。勃起障害の危険度は性交回数と逆相関していた。早朝勃起現象と勃起障害発生との間には関連性はなかった。

**結論：**55～75歳の男性では定期的な性交は勃起障害発生の予防となる。これは一般健康状態や生活の質にも影響をあたえる可能性があり、医師は患者の性活動を支援するべきである。

#### コメント

本論文は前向き研究により、少なくとも週1回の性交回数を維持することが中高年において勃起障害発生を予防する可能性があること、さらにその予防効果は性交回数との間にdose-responseがあることを初めて示唆したものである（表参照）。本研究では勃起障害の主要危険因子の調整をおこなって解析していることから性交回数低下が勃起障害発生の原因となることの比較的強いエビデンスを提供しているといえよう。

しかし一方で本研究では性交回数を上位で規定する因子については検討がなされていない。テストステロン補充療法は性衝動や性的活動を増強するという事実<sup>1)</sup>や血清テストステロン濃度が年齢とともに低下する事実<sup>2)</sup>はテストステロンが性交回数を規定する因子の一つであることを容易に想像させる。ところが性腺機能低下状態でない男性において、血清テストステロン濃度は夜間勃起現象頻度との関連性はあるが、性交回数とは相関はないと報告されており<sup>3)</sup>、さらに、マサチューセッツ加齢男性研究では血清テストステロン濃度と勃起障害発生との間には関連性はないとされている<sup>4)</sup>。したがって、テストステロン

値が一義的に性交回数を規定しているとの結論は簡単には得られない可能性が高い。

日本人は世界でもっとも性交回数がすくないとされているが、これには国民性や日本の住宅事情などの社会的因子も関係しているのではないかとされている。性交回数を検討するうえで、今後はこのような因子も考慮するべきと思われる。

本論文の最後に、医師は患者の性活動を支援するべきとの提案がなされている。性交回数維持の指導以外には陰茎リハビリテーション目的のテストステロン補充<sup>5)</sup>やPDE5阻害剤投与などでの介入が考えられる。今後、利害評価に基づいた対応策の提示を期待したい。

1)Schiavi RC, White D, Mandeli J, Levine AC. Effect of testosterone administration on sexual behavior and mood in men with erectile dysfunction. Arch Sex Behav. 1997 Jun;26(3):231-41

2)Tsujiura A, Matsumiya K, Matsuoka Y, Takahashi T, Koga M, Iwasa A, Takeyama M, Okuyama A. Bioavailable testosterone with age and erectile dysfunction. J Urol. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2345-7.

3)Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J, Crapo L, Davidson JM. The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 1983 Sep;57(3):557-62.

4)Kupelian V, Shabsigh R, Travison TG, Page ST, Araujo AB, McKinlay JB. Is there a relationship between sex hormones and erectile dysfunction? Results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2584-8.

表 性交回数および早朝勃起現象別の重度勃起障害発生頻度（年齢・DM・BMI・その他の主要危険因子調節済）

性交回数（回/週）	調査開始時点（人）	勃起障害発生（人）	発生人数（対1000あたり, 95% CI）	オッズ比（95% CI）
<1	93	15	35 (21-58)	2.32 (1.18-4.53)
1	412	32	16 (11-23)	1 (reference)
2	230	7	6 (3-13)	0.41 (0.17-0.99)
≥3	34	1	1 (0.2-11)	0.14 (0.02-0.99)
p < .001				
<b>早朝勃起現象（回/週）</b>				
<1	403	38	20 (14-27)	2.48 (1.23-5.05)
1	178	12	14 (8-25)	2.01 (0.85-4.76)
2-3	309	13	9 (5-15)	1 (reference)
Daily	89	1	2 (0.3-16)	0.37 (0.05-2.90)
p = .002				
Overall	989	65	14 (11-17)	



## テストステロンに関する文献

# Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men

雑誌：Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93:68-75,2008

東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座  
深井志保，秋下雅弘



深井志保 PROFEEL

(ふかいしほ、本名：ネリアス志保)

長野県生まれ。2002年筑波大学医学専門学群卒業。東京大学医学部付属病院・日赤医療センターにて内科初期研修後、関東中央病院代謝内分泌科で2年間シニアレジデントとして研修し、2007年4月東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座に入学。現在大学院2年生。

### 論文抄録

**背景：**高齢男性におけるテストステロン (T) の低下は、加齢に伴って増加する多くの疾患や病態と関連づけられているが、臨床的なアウトカムとの関連を、前向きに直接検証した研究は少ない。

**目的：**地域在住高齢男性における T と死亡率との関連を検討する  
**対象・デザイン：**前向きコホート研究 (n=794)。1984～1987年に血漿 T 値を測定しており、2004年7月まで生存/死亡が追跡可能であった地域在住の50～91歳の男性 (年齢および総 T 値の中央値はそれぞれ73.6歳、300ng/dL) を対象とした。

**結果：**平均11.8年の追跡期間中、538名が死亡した。総 T 値によって4群に分けた場合、年齢、BMI、ウェスト/ヒップ比、飲酒、喫煙、運動量で補正後、最も低い群 (<241ng/dL) はそれ以上の群と比較して総死亡率は40%高かった (HR 1.40; 95% CI 1.14-1.71)。高血圧、糖尿病、心血管系疾患、アディポサイトカイン、エストラジオールなどで補正した場合にも結果にほとんど影響はなかったが、CRP および IL-6 で補正すると若干関連が弱まった。死因別では心血管系疾患および呼吸器疾患による死亡リスクが有意に上昇したが (それぞれ HR 1.38, 95% CI 1.02-1.85; HR 2.29, 95% CI 1.25-4.20)、悪性疾患による死亡とは有意な関連を認めなかった。また、bioavailable T で検討した場合にも類似した結果が得られた (Table 5 参照)。

**結論：**高齢男性において T 低値は他の危険因子とは独立して長期的な (~20年) 生命予後と関連する。

### コメント

最近2年間にテストステロン (T) と生命予後との関連に関する論文がいくつか発表されたが、この論文は比較的観察期間の長い前向き研究の報告である。T 低値が総死亡率と関連したという報告がある一方で<sup>1)2)3)</sup>、関連しなかったという報告もある<sup>4)5)</sup>。結果が異なる理由として、対象集団の違い (年齢、慢性疾患の有無やその重症度、栄養状態)、観察期間の違い、追跡後早期の死亡 (急性疾患) や薬剤の影響が除外されているか、測定方法 (時間、回数、アッセイ) の違いなどが考えられる。関連がなかったとする報告では<sup>4)5)</sup>、対象の平均年齢が比較的若く、追跡期間中の死亡例数が少ないことから、T レベルの保たれている健常な中高年男性よりも虚弱で T の低下した高齢男性において生命予後とより強く関連する可能性がある。死因別には心血管系疾患による死亡リスクとの関連が認められたとする報告が多い。生命予後の予測因子として測定するのは、総 T/遊離 T/bioavailable T のうちいずれが適切か、測定の時期としては観察開始時だけでなく低下度やそのスピードも関連するのか、また、いくつかの報告で示されているように他のホルモンとの関連 (LH, DHEA-S, IGF-1, cortisol など) は重要なのか、など今後の課題が残る。さらに、合併疾患の影響の解釈にも注意が

必要である。T 低値が生命予後に関連するとして、T 低下が疾患の原因となる可能性と疾患が T 低下をきたす可能性がある。肥満に起因する心血管疾患のように T が原因である可能性が高い病態もあれば、悪性腫瘍や進行した糖尿病のように結果として T 低下を招く病態もあり、T 低値が関連するすべての病態を T 補充療法で予防・改善できるわけではない。よって、将来的に生命予後改善を期待して補充療法を行うことを想定した場合、その適応となる T 値の基準とともに (総 T/遊離 T/bioavailable T のうちいずれが適切かも含め) 補充療法の効果がどれだけ期待できるかも十分考慮する必要がある。

- 1) Shores MM, et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. Arch Intern Med. 2006;166:1660-1665.
- 2) Khaw KT, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. Circulation. 2007;116:2694-2701.
- 3) Maggio M, et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. Arch Intern Med. 2007;167:2249-2254.
- 4) Araujo AB, et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. Arch Intern Med. 2007;167:1252-1260.
- 5) Smith GD, et al. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. Circulation. 2005;112:332-340.

Table 5 観察期間による Total/Bioavailable-testosterone 低値群の死因別ハザード比

死因	0-20 yr follow-up		5-20 yr follow-up	
	n	HR (95% CI)	n	HR (95% CI)
<b>Low total testosterone<sup>a</sup></b>				
総死亡	529	1.38 (1.12, 1.69)	409	1.60 (1.27, 2.02)
心血管系疾患	264	1.38 (1.02, 1.85)	199	1.73 (1.23, 2.45)
悪性疾患	127	1.34 (0.89, 2.00)	90	1.22 (0.75, 1.99)
呼吸器疾患	54	2.29 (1.25, 4.20)	46	2.67 (1.37, 5.20)
その他	96	1.13 (0.68, 1.88)	83	1.51 (0.89, 2.56)
<b>Low biotestosterone<sup>b</sup></b>				
総死亡	529	1.44 (1.19, 1.74)	409	1.44 (1.16, 1.80)
心血管系疾患	264	1.36 (1.04, 1.79)	199	1.39 (1.01, 1.92)
悪性疾患	127	1.50 (0.99, 2.26)	90	1.38 (0.82, 2.31)
呼吸器疾患	54	1.84 (1.03, 3.28)	46	1.65 (0.86, 3.14)
その他	96	1.43 (0.91, 2.24)	83	1.56 (0.96, 2.53)

年齢、BMI、ウェスト/ヒップ比、飲酒、喫煙、運動量で補正後

<sup>a</sup> total testosterone 241 ng/dl or greater.

<sup>b</sup> bioavailable testosterone 78 ng/dl or greater.

▼テストステロンと総死亡リスクに関する報告

	対象	症例数 死亡例数 (%)	T 低値群	平均観察期間 デザイン	総死亡リスク
Shores ら <sup>1)</sup>	40 歳以上 平均 63 歳 Clinic-based Veterans	858 206 (24%)	TT<250ng/dL (<8.7nmol/L) or FT<0.75ng/dL (<0.03nmol/L)	4.3 年 Retrospective	HR 1.88 †
EPIC-Norfolk Study <sup>2)</sup>	40 ~ 78 歳 平均 67 歳 地域在住男性	総数 11606 うち 死亡 825/ 対照 1489 (36%)	TT<360ng/dL (<12.5nmol/L)	7 年 Prospective	HR 1.69 †
In-CHIANTI Study <sup>3)</sup>	65 ~ 92 歳 平均 83 歳 地域在住男性	410 126 (31%)	BT<70ng/dL (<2.4nmol/L)	6 年 Prospective	HR 1.48 † (p=0.13) DHEA-S および IGF-1 とともに低下すると HR 2.44 † (p<.001)
Rancho Bernardo Study <sup>4)</sup>	50 ~ 91 歳 平均 74 歳 地域在住男性	794 538 (68%)	TT<241ng/dL (<8.4nmol/L) BT<78ng/dL (<2.7nmol/L)	11.8 年 (~20 年) Prospective	HR 1.40 †
Massachusetts Male Aging Study <sup>4)</sup>	40 ~ 70 歳 平均 50 代前半 地域在住男性	1686 395 (31%)	TT<370ng/dL (<12.8nmol/L)	15.3 年 Prospective	関連なし
Caerphilly Study <sup>5)</sup>	45 ~ 59 歳 平均 52 歳 地域在住男性	2512 482 (19%)	※Cortisol / T ratio で比較 Highest Quintile: Cortisol 553.6nmol/L Testosterone 16.1nmol/L	16.5 年 Prospective	関連なし

† T 最低値群の T 最高値群に対するリスク、† † 最低値群のそれ以上の群に対するリスク  
T, testosterone: TT, Total-testosterone: FT, Free testosterone: BT, Bioavailable testosterone



## ホルモン補充療法に関する文献

# The effect of testosterone therapy on lower urinary tract symptoms/ bladder and sexual functions in men with symptomatic late-onset hypogonadism

雑誌 : Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 93:68-75,2008

富山大学大学院医学薬学研究部腎泌尿器科学講座准教授  
小宮 顕



小宮 顕 PROFEEL

埼玉県鴻巣市生まれ。1992 年千葉大学医学部卒業後、同泌尿器学教室に入局。1998 年に千葉大学大学院修了、米国ジョーンズホプキンス大学に留学後、2006 年千葉大学泌尿器科講師、2008 年千葉県がんセンター泌尿器科医長を経て、富山大学大学院医学薬学研究部腎泌尿器科学講座に准教授として赴任。

### 要約

**目的:** 加齢男性性腺機能低下症候群の症状を有する男性における下部尿路症状及び膀胱、性機能に対するテストステロン補充療法の効果を前向きに検討した。

**方法:** 性機能障害と加齢男性性腺機能低下症候群の症状を有し、当大学病院を受診し治療をおこなった男性 25 名を対象とした。年齢は 38 歳から 73 歳であった。25 名全員に対し、50-100mg のテストステロンジェルの経皮的投与によるテストステロン補充療法を 1 年間施行した。Pressure-flow study を含めた尿流動体検査、前立腺容積、血清の前立腺特異抗原 (PSA) 値 (total および free)、国際前立腺症状スコア (IPSS), Aging Male Symptom (AMS) スコア、国際勃起機能スコア 5 (IIEF5) を治療前と治療後 1 年目で評価した。

**結果:** AMS スコアは平均 40.4±7.3 から 28.8±5.31 へ低下した (p=0.001)。IIEF5 は平均 8.84±3.76 から 14.36±3.62 に上昇した (P=0.001)。膀胱容積と膀胱のコンプライアンスも有意に上昇した (それぞれ p=0.007 と p=0.032)。尿流動態検査の際の最大尿流率を得ているときの排尿筋圧は有意に低下した (p=0.017)。

**結語:** 以上の結果から、加齢男性性腺機能症候群に対するテストステロン補充療法の効果は、性機能の改善だけでなく、膀胱容量の増加やコンプライアンスの増加、さらには排尿筋圧の低下により下部尿路症状や膀胱機能の改善にも期待できることが示唆された。

表 1. テストステロン補充療法前後での臨床データの比較

	治療前	治療後	p 値
Total Testosterone (ng/ml)	2.14±0.53	5.09±2.13	0.001
AMS score	40.4±7.3	28.8±5.31	0.001
IIEF-5	8.84±3.76	14.36±3.62	0.001
IPSS	9.72±7.52	8.16±6.19	0.029
Prostate volume(cc)	25.24±6.74	28.8±7.01	0.001
PSA (ng/ml)	1.26±0.9	1.44±0.87	0.121
Free PSA (ng/ml)	0.42±0.41	0.39±0.38	0.067
Average flow rate (ml/sec)	19.88±8.21	19.48±7.2	0.499
Maximal bladder capacity(ml)	564±175.9	628.6±139.6	0.007
Bladder compliance (ml/cmH20)	46.02±45.89	76.4±72.78	0.032
P detrusor at Qmax (cmH20)	41.48±14.92	33.72±13.35	0.017
Post-voided residual volume(ml)	2.8±8.9	2.8±7.91	0.991

### コメント

加齢男性性腺機能低下症候群において、排尿症状が主要な問題になることは少ないが、本研究ではテストステロン補充療法によって排尿症状や膀胱機能にどのような変化があるかを前向きに検討している。性機能障害 (ED) と排尿障害 (LUTS/BPH) はともに加齢とともに増加するのはよく知られた事実であるが、最近の研究では両者の関連性が盛んに議論されており、LUTS/BPH 患者において ED の有病率が高いことが示されており、さらに ED の危険因子のひとつとして BPH があげられている。ED に対して PDE5 阻害剤による治療を行なうことに

より、国際前立腺症状 (IPSS) スコアでみた排尿症状に有意な改善効果があることも報告されている。したがって、ED と LUTS/BPH には共通の原因があることが示唆され、 $\alpha 1$  受容体や一酸化窒素 (NO)、性ホルモンなどが関与していると考えられる。

一方、加齢とともに男性ホルモン値は低下して様々な病態の原因になっていると考えられているが、ヒトで男性ホルモンと排尿障害 / 膀胱機能の関連性をみた報告は少ない。動物実験での検討では、テストステロンが膀胱収縮に対して抑制作用があること、低テストステロン状態では膀胱排尿筋量が減少することや膀胱に分布するアセチルコリン受容体が減少することに伴って膀胱収縮力も低下すること、またテストステロン補充により膀胱容量が増加するとの報告がある。筆者が千葉大学に在任中に行なった検討でも、テストステロン値と排尿症状や尿流率との関連を示唆する結果を得た。本研究のように、LUTS だけでなく膀胱機能に対する男性ホルモン補充療法の効果をヒトで示した報告は今までなかった。テストステロン補充により、性機能や AMS スコアの有意な改善効果があったことはもちろんであるが、膀胱容量が平均 561mL から 629mL に増加し、膀胱のコンプライアンスも平均 41.5cmH<sub>2</sub>O から 33.7cmH<sub>2</sub>O へと改善、IPSS スコアももともと高くはないものの平均 9.7

から 8.2 と有意に減少した。つまり、テストステロン補充が膀胱に対して効果を発揮し、排尿機能を改善させたことが示されたことになる。LUTS/BPH 症例においてもホルモン補充療法の効果が期待できる可能性があるが、前立腺容積は平均 25.2cc から 28.8cc と有意に増加しており、1年以上テストステロン補充療法を継続した場合、いったん改善した排尿状態を維持できるかどうかは今後の検討課題である。

#### 参考文献

1. Hall R, Andrews P, Hoyle C. Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder. Eur J Uro 449: 301, 2002
2. Mucignat-Caretta C, Bondi M, Caretta A. Endocrine status affects bladder size and postvoid residual urinary volume in mice. Hormones and Behavior 46: 11, 2004
3. Takyu S. Effects of testosterone on the autonomic receptor-mediated function in lower urinary tract from male rabbits. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 84: 330, 1993
4. Celayir S. Effects of different sex hormones on male rabbit urodynamics: an experimental study. Horm Res 60:215-220, 2003
5. Komiya A, Kino M, Kato T, Suzuki H, Naya Y, Kamiya N, Imamoto T, Takano M, Komaru A, Maruoka M, Ichikawa T. Urinary symptoms and sexual function in relation to health-related quality of life. J Urol 177: Suppl. p3, 2007

## 千葉県におけるメンズヘルスサポート事業

従来男性を基準としてきた医療を性差の観点から見直す性差医学はこの10年で定着したといっても過言で無いだろう。特に女性特有の問題である女性更年期、乳癌、女性泌尿器の領域については現在では専門外来が多く医療機関で設けられている。また Women's Health Initiatives に代表されるような、女性のホルモン補充に関する大規模臨床試験の結果が報告されてきたことも性差医療、特に女性の健康医学が大きく注目される要因となった。千葉県は堂本知事が就任以来この性差医療に自治体として取り組みを行っており、女性外来を全国に先駆けて県立病院に開設し、また県の女性の健康支援室を通じ県内の保健センター（保健所）で女性の健康相談を行ってきた。このような流れから性差医療はむしろ女性医療の代名詞でもあったが、一方国際的にはいうまでもなく Men's Health が重要視されてきている。そこで千葉県では昨年から熊本理事長、大内副理事長のお働きかけにより、メンズヘルスサポート事業

帝京大学医学部泌尿器科  
堀江重郎



を開始し、保健医療者への啓発教育と、まず県内君津保健所での男性の健康相談を開始した。

本年はさらに4ヶ所の保健所で健康相談を行っており、Men's Health 医学会メンバーである、東京歯科大市川病院丸茂教授、東邦大学佐倉病院 高波教授、千葉大学 市川教授、および私が担当している。相談内容は ED、男性更年期、排尿障害、泌尿器癌をはじめさまざまであり、病院での外来とはまた異なった視点からの健康問題が提起されている。健康相談を行って、高齢化のなかで Men's Health をどのような視点から健康政策に反映していくか、きわめて重要な問題と再認識した。特に農村部でも community が希少化している現象は、高齢者が支え合う社会構造も難しくなっている現実を実感する。千葉県を嚆矢とする、このような行政と男性医学専門医の協力体制がぜひ多くの自治体にも広がることを願っている。

### 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】大内 耐義教授 (東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座)  
【場 所】  
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  
3) 東京大学医学部教育研究棟 13階 レストラン「カポ・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

【会 期】2009年10月15日(木)～18日(日)  
【会 長】奥山明彦教授 (大阪大学大学院医学系研究科)  
【会 場】大阪国際会議場(予定)  
※なお Asian-Pacific Society for the Study of the Aging Male (APSSAM)、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

### The 3rd JAPAN-ASEAN Men's Health & Aging Conference

【日 時】2008年12月1日(月)～3日(水)

【会 長】Professor Peter H. C. Lim  
【場 所】Grand Copthorne Waterfront Hotel, シンガポール  
URL: www.MensHealthConference2008.com

■2008年10月発行 ■発行/日本 Men's Health 医学会 帝京大学医学部泌尿器科学教室 〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1  
TEL 03-3564-2031 FAX 03-5770-6607 e-mail: info@mens-health.jp http://www.mens-health.jp

■制作/株式会社ライカ