

6. QOL比較 52週目 完全型

		遅延型	即効型
PF	N	40.00	35.00
	Mean	83.667	90.857
	SD	17.794	10.109
	MEDIAN	90.000	95.000
	MIN	20.00	60.00
	MAX	100.00	100.00
	NMISS	3	8
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.0383
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.0186
PR	N	40.00	35.00
	Mean	85.781	91.429
	SD	22.378	12.959
	MEDIAN	100.00	100.00
	MIN	31.25	56.25
	MAX	100.00	100.00
	NMISS	3	8
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.1936
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.6396
BP	N	40.00	34.00
	Mean	74.025	75.853
	SD	25.996	20.207
	MEDIAN	79.000	73.000
	MIN	21.00	31.00
	MAX	100.00	100.00
	NMISS	3	9

(Continued)

6. QOL比較 52週目 完全型

		遅延型	即効型
BP	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.7400
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.8234
GH	N	39.00	35.00
	Mean	61.596	60.214
	SD	19.959	16.838
	MEDIAN	57.000	57.000
	MIN	17.00	20.00
	MAX	100.00	97.00
	NMISS	4	8
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.7499
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.9005
VT	N	39.00	35.00
	Mean	71.688	68.929
	SD	18.423	19.382
	MEDIAN	75.000	68.750
	MIN	25.00	31.25
	MAX	100.00	100.00
	NMISS	4	8
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.5322
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.5461
SF	N	40.00	34.00
	Mean	82.188	86.765
	SD	26.688	19.929
	MEDIAN	100.00	100.00
	MIN	12.50	37.50

(Continued)

6. QOL比較 52週目 完全型

		遅延型	即効型
SF	MAX	100.00	100.00
	NMISS	3	9
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.4130
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.6625
RE	N	39.00	35.00
	Mean	89.316	91.190
	SD	19.398	11.775
	MEDIAN	100.00	100.00
	MIN	16.67	66.67
	MAX	100.00	100.00
	NMISS	4	8
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.6219
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.6494
MH	N	39.00	35.00
	Mean	80.385	77.429
	SD	16.399	18.525
	MEDIAN	85.000	85.000
	MIN	40.00	35.00
	MAX	100.00	100.00
	NMISS	4	8
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.4689
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.5671

(Continued)

6. QOL比較 52週目 完全型

		遅延型	即効型
AMS (心理的)	N	43.00	43.00
	Mean	7.070	6.395
	SD	3.801	4.101
	MEDIAN	7.000	7.000
	MIN	0.00	0.00
	MAX	19.00	15.00
	NMISS	0	0
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.4312
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.7833
AMS (身体的)	N	43.00	43.00
	Mean	12.000	11.628
	SD	5.434	7.241
	MEDIAN	12.000	14.000
	MIN	0.00	0.00
	MAX	21.00	23.00
	NMISS	0	0
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.7882
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.8863
AMS (性功能)	N	43.00	43.00
	Mean	12.395	10.837
	SD	5.729	6.750
	MEDIAN	13.000	13.000
	MIN	0.00	0.00
	MAX	22.00	21.00
	NMISS	0	0

(Continued)

6. QOL比較 52週目 完全型

		遅延型	即効型
AMS (性機能)	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.2518
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.4560
国際前立腺症状スコア計	N	43.00	43.00
	Mean	12.023	9.140
	SD	9.987	9.491
	MEDIAN	9.000	6.000
	MIN	0.00	0.00
	MAX	34.00	33.00
	NMISS	0	0
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.1735
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.1242
国際勃起能スコア5	N	43.00	43.00
	Mean	5.442	8.884
	SD	5.599	7.632
	MEDIAN	4.000	8.000
	MIN	0.00	0.00
	MAX	18.00	24.00
	NMISS	0	0
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.0194
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.0423

6. QOL比較 52週目 境界型

		遅延型	即効型
PF	N	13.00	19.00
	Mean	85.000	91.053
	SD	11.902	7.742
	MEDIAN	85.000	95.000
	MIN	60.00	70.00
	MAX	100.00	100.00
	NMISS	4	4
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.0908
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.1326
PR	N	13.00	19.00
	Mean	82.692	92.763
	SD	37.077	13.861
	MEDIAN	100.00	100.00
	MIN	0.00	50.00
	MAX	100.00	100.00
	NMISS	4	4
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.2866
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.9070
BP	N	13.00	19.00
	Mean	78.615	72.632
	SD	22.500	18.670
	MEDIAN	84.000	72.000
	MIN	22.00	32.00
	MAX	100.00	100.00
NMISS	4	4	

(Continued)

6. QOL比較 52週目 境界型

		遅延型	即効型
BP	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.4190
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.2116
GH	N	14.00	18.00
	Mean	59.571	59.278
	SD	17.526	13.655
	MEDIAN	54.500	57.000
	MIN	32.00	42.00
	MAX	87.50	100.00
	NMISS	3	5
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.9578
	P-VALUE Wilcoxon	.	1.0000
	VT	N	14.00
Mean		70.536	71.181
SD		26.678	16.205
MEDIAN		78.125	75.000
MIN		6.25	43.75
MAX		100.00	100.00
NMISS		3	5
P-VALUE STUDENT T-TEST		.	0.9331
P-VALUE Wilcoxon		.	0.4893
SF		N	14.00
	Mean	81.250	84.868
	SD	30.912	23.041
	MEDIAN	100.00	100.00
	MIN	12.50	50.00
	MAX	100.00	100.00

(Continued)

6. QOL比較 52週目 境界型

		遅延型	即効型
SF	MAX	100.00	100.00
	NMISS	3	4
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.7023
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.7769
RE	N	12.00	19.00
	Mean	88.194	92.105
	SD	28.968	13.168
	MEDIAN	100.00	100.00
	MIN	0.00	50.00
	MAX	100.00	100.00
	NMISS	5	4
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.6112
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.5369
MH	N	14.00	18.00
	Mean	74.286	74.722
	SD	23.440	13.446
	MEDIAN	85.000	75.000
	MIN	25.00	50.00
	MAX	95.00	90.00
	NMISS	3	5
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.9475
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.4091

(Continued)

6. QOL比較 52週目 境界型

		遅延型	即効型
AMS (心理的)	N	17.00	23.00
	Mean	5.824	6.652
	SD	3.340	3.973
	MEDIAN	6.000	7.000
	MIN	0.00	0.00
	MAX	11.00	15.00
	NMISS	0	0
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.4903
P-VALUE Wilcoxon	.	0.4384	
AMS (身体的)	N	17.00	23.00
	Mean	11.176	12.957
	SD	6.673	7.431
	MEDIAN	12.000	14.000
	MIN	0.00	0.00
	MAX	25.00	26.00
	NMISS	0	0
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.4394
P-VALUE Wilcoxon	.	0.2314	
AMS (性機能)	N	17.00	23.00
	Mean	10.765	10.739
	SD	6.369	5.879
	MEDIAN	12.000	13.000
	MIN	0.00	0.00
	MAX	19.00	19.00
	NMISS	0	0

(Continued)

6. QOL比較 52週目 境界型

		遅延型	即効型
AMS (性機能)	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.9896
	P-VALUE Wilcoxon	.	0.9233
国際前立腺症状スコア計	N	17.00	23.00
	Mean	6.235	7.522
	SD	5.826	8.011
	MEDIAN	5.000	6.000
	MIN	0.00	0.00
	MAX	19.00	30.00
	NMISS	0	0
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.5782
P-VALUE Wilcoxon	.	0.7832	
国際勃起能スコア5	N	17.00	23.00
	Mean	7.235	8.652
	SD	7.957	7.714
	MEDIAN	5.000	9.000
	MIN	0.00	0.00
	MAX	21.00	24.00
	NMISS	0	0
	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.5743
P-VALUE Wilcoxon	.	0.4534	

6. QOL比較 差の変化量 (52W-開始時) 完全型

		遅延型	即効型	
52W-開始時	PF	N	39.00	33.00
		Mean	-0.192	-1.785
		SD	11.652	7.821
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-40.00	-35.00
		MAX	20.00	6.11
		NMISS	4	10
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.5066
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.1921
52W-開始時	PR	N	38.00	34.00
		Mean	-1.316	2.941
		SD	18.843	17.959
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-68.75	-43.75
		MAX	37.50	43.75
		NMISS	5	9
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.3313
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.3134
52W-開始時	BP	N	39.00	33.00
		Mean	-2.000	1.030
		SD	23.418	22.971
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-59.00	-38.00
		MAX	48.00	69.00
		NMISS	4	10

(Continued)

6. QOL比較 差の変化量 (52W-開始時) 完全型

		遅延型	即効型	
52W-開始時	BP	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.5828
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.8499
52W-開始時	GH	N	38.00	35.00
		Mean	-0.020	3.579
		SD	15.434	12.133
		MEDIAN	0.000	5.000
		MIN	-37.00	-22.00
		MAX	35.00	40.00
		NMISS	5	8
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.2747
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.3374
52W-開始時	VT	N	38.00	35.00
		Mean	-0.932	1.964
		SD	19.457	19.280
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-50.00	-43.75
		MAX	43.75	50.00
		NMISS	5	8
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.5254
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.6962
52W-開始時	SF	N	39.00	34.00
		Mean	-1.603	2.206
		SD	26.929	20.289
		MIN	-75.00	-37.50

(Continued)

6. QOL比較 差の変化量 (52W-開始時) 完全型

			遅延型	即効型
52W-開始時	SF	MAX	50.00	50.00
		NMISS	4	9
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.5023
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.7378
52W-開始時	RE	N	38.00	34.00
		Mean	-2.193	2.451
		SD	19.918	16.223
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-58.33	-33.33
		MAX	58.33	41.67
		NMISS	5	9
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.2853
P-VALUE Wilcoxon	.	0.2360		
52W-開始時	MH	N	38.00	35.00
		Mean	3.553	2.821
		SD	16.882	17.073
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-30.00	-30.00
		MAX	50.00	60.00
		NMISS	5	8
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.8546
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.9334

(Continued)

6. QOL比較 差の変化量 (52W-開始時) 完全型

			遅延型	即効型
52W-開始時	AMS (心理的)	N	43.00	43.00
		Mean	-0.953	-2.163
		SD	3.909	4.908
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-14.00	-17.00
		MAX	9.00	5.00
		NMISS	0	0
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.2098
P-VALUE Wilcoxon	.	0.4946		
52W-開始時	AMS (身体的)	N	43.00	43.00
		Mean	-1.349	-3.233
		SD	5.802	8.904
		MEDIAN	-1.000	-1.000
		MIN	-15.00	-27.00
		MAX	13.00	21.00
		NMISS	0	0
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.2484
P-VALUE Wilcoxon	.	0.4881		
52W-開始時	AMS (性機能)	N	43.00	43.00
		Mean	-1.256	-3.209
		SD	6.507	7.903
		MEDIAN	0.000	-2.000
		MIN	-18.00	-22.00
		MAX	12.00	21.00
		NMISS	0	0

(Continued)

6. QOL比較 差の変化量 (52W-開始時) 完全型

			遅延型	即効型
52W-開始時	AMS (性機能)	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.2143
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.1157
52W-開始時	国際前立腺症状スコア計	N	43.00	43.00
		Mean	1.209	-2.279
		SD	6.089	7.679
		MEDIAN	0.000	-1.000
		MIN	-10.00	-26.00
		MAX	19.00	18.00
		NMISS	0	0
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.0220
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.0462
52W-開始時	国際勃起能スコア5	N	43.00	43.00
		Mean	-0.884	-0.698
		SD	4.871	6.606
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-14.00	-19.00
		MAX	17.00	19.00
		NMISS	0	0
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.8822
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.6574

6. QOL比較 差の変化量 (52W-開始時) 境界型

			遅延型	即効型
52W-開始時	PF	N	13.00	19.00
		Mean	0.769	1.842
		SD	9.541	7.305
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-10.00	-5.00
		MAX	20.00	25.00
		NMISS	4	4
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.7211
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.4110
52W-開始時	PR	N	13.00	18.00
		Mean	-10.10	0.347
		SD	28.013	14.925
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-100.00	-25.00
		MAX	6.25	50.00
		NMISS	4	5
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.1892
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.4376
52W-開始時	BP	N	13.00	19.00
		Mean	6.077	-2.105
		SD	24.871	22.360
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-26.00	-48.00
		MAX	49.00	46.00
		NMISS	4	4

(Continued)

6. QOL比較 差の変化量 (52W-開始時) 境界型

			遅延型	即効型
52W-開始時	BP	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.3390
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.5635
52W-開始時	GH	N	14.00	18.00
		Mean	1.429	-1.667
		SD	9.841	16.392
		MEDIAN	1.250	0.000
		MIN	-20.00	-40.00
		MAX	20.00	20.00
		NMISS	3	5
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.5378
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.6468
52W-開始時	VT	N	14.00	18.00
		Mean	-0.446	3.819
		SD	20.724	18.950
		MEDIAN	-3.125	3.125
		MIN	-43.75	-31.25
		MAX	31.25	37.50
		NMISS	3	5
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.5487
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.6059
52W-開始時	SF	N	14.00	19.00
		Mean	-4.464	-6.579
		SD	27.125	21.798
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-62.50	-50.00

(Continued)

6. QOL比較 差の変化量 (52W-開始時) 境界型

			遅延型	即効型
52W-開始時	SF	MAX	50.00	37.50
		NMISS	3	4
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.8055
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.7921
52W-開始時	RE	N	12.00	19.00
		Mean	-4.167	6.140
		SD	10.360	24.350
		MEDIAN	0.000	0.000
		MIN	-25.00	-25.00
		MAX	8.33	75.00
		NMISS	5	4
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.1773
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.3509
52W-開始時	MH	N	14.00	18.00
		Mean	-7.500	-1.944
		SD	17.404	15.731
		MEDIAN	-5.000	0.000
		MIN	-40.00	-45.00
		MAX	25.00	20.00
		NMISS	3	5
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.3516
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.3584

(Continued)

6. QOL比較 差の変化量 (52W-開始時) 境界型

			遅延型	即効型
52W-開始時	AMS (心理的)	N	17.00	23.00
		Mean	-2.647	-1.913
		SD	4.834	4.842
		MEDIAN	-1.000	0.000
		MIN	-14.00	-15.00
		MAX	2.00	4.00
		NMISS	0	0
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.6380
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.4643
52W-開始時	AMS (身体的)	N	17.00	23.00
		Mean	-4.824	-1.783
		SD	8.734	8.453
		MEDIAN	-2.000	0.000
		MIN	-23.00	-21.00
		MAX	7.00	8.00
		NMISS	0	0
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.2744
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.1920
52W-開始時	AMS (性機能)	N	17.00	23.00
		Mean	-3.471	-2.826
		SD	8.001	7.975
		MEDIAN	0.000	-1.000
		MIN	-21.00	-23.00
		MAX	4.00	8.00
		NMISS	0	0

(Continued)

6. QOL比較 差の変化量 (52W-開始時) 境界型

			遅延型	即効型
52W-開始時	AMS (性機能)	P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.8022
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.8050
52W-開始時	国際前立腺症状スコア計	N	17.00	23.00
		Mean	-2.647	-1.739
		SD	6.791	9.621
		MEDIAN	-3.000	-1.000
		MIN	-15.00	-24.00
		MAX	12.00	16.00
		NMISS	0	0
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.7415
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.3793
52W-開始時	国際勃起能スコア5	N	17.00	23.00
		Mean	-3.824	-0.522
		SD	7.756	5.853
		MEDIAN	-4.000	-2.000
		MIN	-19.00	-14.00
		MAX	7.00	10.00
		NMISS	0	0
		P-VALUE STUDENT T-TEST	.	0.1328
		P-VALUE Wilcoxon	.	0.1789

研究成果の刊行に関する一覧表

1.

並木幹夫, 高榮哲, 小中弘之, 杉本和宏, 重原一慶
加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH症候群) 診療の手引
泌尿器外科 23(1): 51-54, 2010

2.

並木幹夫, 高榮哲, 小中弘之, 杉本和宏
ホルモン補充療法の実際
治療 91(9): 2206-2211, 2009

3.

Iwamoto T, Yanase T, Horie H, Namiki M, Okuyama A.
Late-onset hypogonadism (LOH) and androgens: validity of the measurement of free testosterone levels in the diagnostic criteria in Japan.
Int J Urol. 16(2): 168-74, 2009

4.

Kobori Y, Koh E, Sugimoto K, Izumi K, Narimoto K, Maeda Y, Konaka H, Mizokami A, Matsushita T, Iwamoto T, Namiki M.
The relationship of serum and salivary cortisol levels to male sexual dysfunction as measured by the International Index of Erectile Function.
Int J Impot Res. 21(4): 207-12, 2009

男性ホルモンの臨床

ホルモン補充療法の実際

並木幹夫* 高 榮哲** 小中弘之*** 杉本和宏

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学(泌尿器科学) *教授 **准教授 ***講師

プライマリ・ケアにおけるポイント

加齢男性性腺機能低下症候群(LOH症候群)は、加齢に伴う相対的な男性ホルモンの低下により惹起するさまざまな身体の異常であるため、診断として遊離テストステロンの測定が必須である。また、男性ホルモン補充に当たっては、除外基準である前立腺癌や睡眠時無呼吸発作の有無などを調べるのみならず、男性ホルモン補充療法中も副作用の出現がないか、定期的な監視が必要である。LOH症候群診療は、まだ始まったばかりの診療であるため、「LOH症候群—加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き」¹⁾などを参考にしながら、慎重に診療を行うことが推奨される。

はじめに

従来、ホルモン補充療法は絶対的な男性ホルモン低下をきたす性腺機能低下症に行われており、原発性に対しては男性ホルモン剤が、二次性に対してはLH-RH、hCGまたは男性ホルモン剤が病態に応じて使用されてきた(図1)。しかし最近は、加齢に伴う相対的な男性ホルモンの低下もさまざまな身体の異常を惹起することが注目され、診療の対象になってきた。

本稿ではメンズヘルスの観点から論じるため、後者の加齢男性性腺機能低下症候群(late-onset hypogonadism: LOH症候群)に対するホルモン

補充療法について、その背景、適応および治療の実際について述べる。

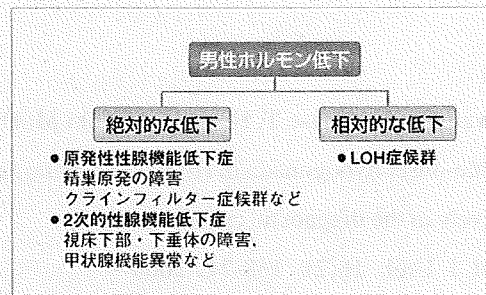


図1 男性ホルモン低下の病態

I 男性ホルモン低下に伴う症状・徴候および男性ホルモン補充の意義

男性ホルモンは全身のさまざまな臓器を標的とし、多くの重要な生理的働きを担っているため、その低下により、筋、骨、中枢神経系、前立腺、骨髄、性機能などへ影響がある(図2)。

男性ホルモンと筋肉量は正の相関を示すことが知られており、男性ホルモン補充により筋肉量と筋力の増加の報告がある²⁾。骨への作用は骨形成

を促進し、骨吸収を抑制する作用があると考えられている。テストステロンの骨量維持作用の一部は体内で転換されるエストロゲンの作用を介するが、男性ホルモン低下と骨塩量低下の相関も知られており、男性ホルモン補充による骨塩量増加については多くの報告がある³⁾。性機能に関連する作用としては、性欲の維持、射精、勃起作用があ

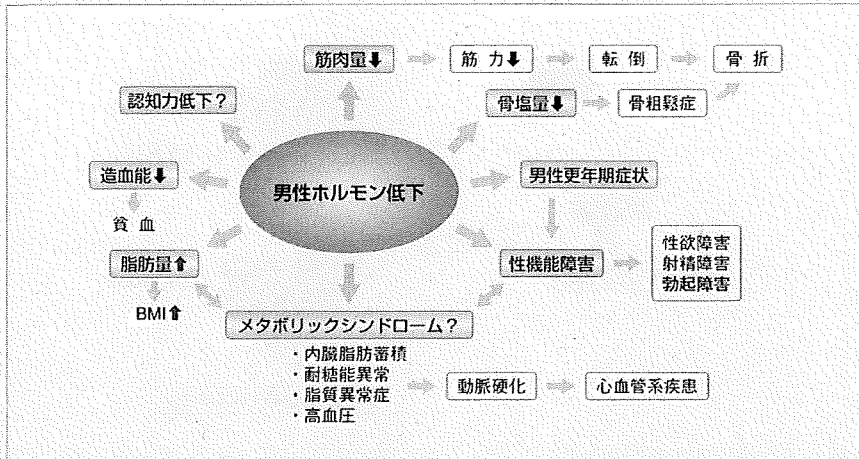


図2 男性ホルモン低下に伴う症状および徴候

り、男性ホルモン補充は男性ホルモン低下に伴う性機能障害には有効である。男性ホルモンと認知力の維持や情動との関連性も示唆されているが、明確な関連性は不明である。男性ホルモンは赤血球産生促進作用があり、男性ホルモン低下により貧血をきたす。逆にテストステロン投与時は多血症に注意する必要がある。

男性ホルモンの糖代謝、脂質代謝への影響は、近年メタボリックシンドロームとの関連において注目されている。この問題については別稿 (p.2195) を参照にいただきたい。

男性ホルモン低下に伴う症状として、当初男性更年期症状が注目されたが、男性更年期障害は必ずしも男性ホルモン低下を伴うとは限らず、LOH

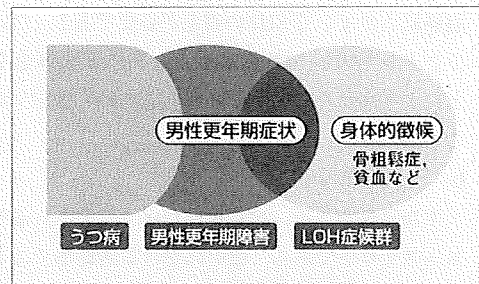


図3 男性更年期障害とLOH症候群の位置付け

症候群と男性更年期障害とは異なる疾患概念であることに注意する必要がある (図3)。男性更年期障害については別稿 (p.2201) を参照にいただきたい。

II 男性ホルモン低下の診断とホルモン補充療法の適応

LOH症候群は男性ホルモン低下に伴う症候群であるため、ホルモンの検査が必須である。ホルモンの検査の中心は血中テストステロンであり、その生化学的な多様性や特性を十分に把握して検査値を分析する必要がある。

1 ホルモン学的検査の実際

a. ゴナドトロピンとほかの下垂体系ホルモン
ゴナドトロピン測定は、原発性性腺機能低下症と二次性性腺機能低下症の鑑別に有用である。したがって、男性ホルモンが低下している場合には、下垂体ホルモンとして黄体化ホルモン (LH)、卵

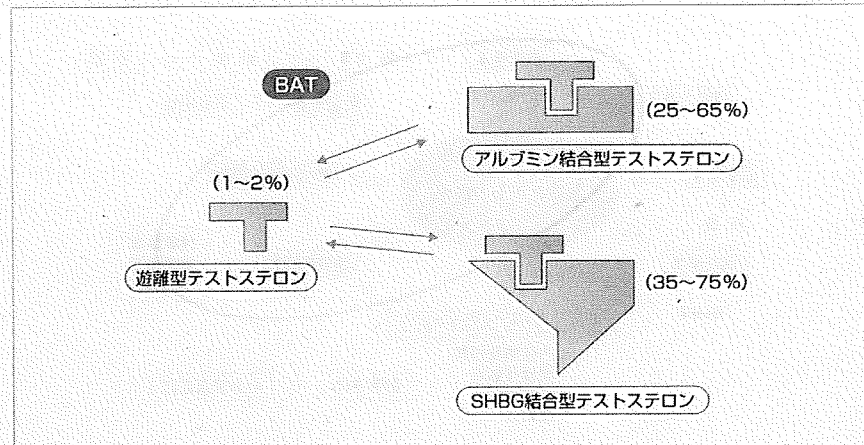


図4 テストステロンの存在様式

胞刺激ホルモン (FSH) の測定が必要である。プロラクチン (PRL) は性機能低下、PRL 産生腫瘍などにより高値をきたすことがあるため、測定することが望ましい。

b. テストステロン

主な男性ホルモンは精巣において産生されるテストステロンである。血中における活性型テストステロンは遊離型 (フリー) テストステロンであり、総テストステロンの1~2%に過ぎない。総テストステロンは、①sex hormone-binding globulin (SHBG) とテストステロンの結合型、②アルブミンとテストステロンの結合型、③遊離型テストステロンの3分画よりなる。アルブミンに結合するテストステロンは容易にアルブミンから解離するため、遊離型テストステロンとアルブミン結合型テストステロンを合わせて、生物活性をもつバイオアベイラブル (bioavailable) テストステロン (BAT) と呼ばれている (図4)。一方、SHBGはテストステロンと強く結合し、その結合型には生物活性はない。さらに加齢によってSHBG結合型テストステロンが増加するため、総テストステロンが変化しなくてもBATは相対的に減少する。現在BAT測定は普及していないため、総テスト

ステロン値とSHBGとアルブミンの実測値から計算によって求めた算定 (calculated) 遊離テストステロンと算定BATを求めることが多い。

c. 副腎ステロイド

副腎アンドロゲンである dehydroepiandrosterone (DHEA) やDHEA-sulfate (DHEA-S) は加齢により、漸減するので、老化指標の一つであるとともに、LOH症状および徴候を惹起する可能性がある。また、血中コルチゾール (cortisol) は、生涯を通じて変動を認めないが、ストレスで変動することが知られているので、LOH症候群と一過性ストレスとの鑑別に有用である。

2 ホルモン補充療法の適応基準値

a. 海外の基準値

LunenfeldらによるISA, ISSAM, EAUのrecommendationでは、LOHの基準値は総テストステロン8nmol/L (2.31ng/mL) 未満とし、正常値を12nmol/L (3.46ng/mL) 以上としている。したがって、8nmol/L以上~12nmol/L未満 (2.31~3.46ng/mL) をボーダーラインと規定し、これらの症例に算定遊離テストステロンの測定を推奨し、診断と治療のアルゴリズムを作成している⁴⁾。

さらにNieschlagら⁵⁾による詳細な指針によれば、生化学的検査は午前7~11時までに採血をして総テストステロンとSHBGを測定することになっている。このように、海外ではLOH症候群の診断のためのアルゴリズムは総テストステロンを基準としている。

b. わが国の基準値

しかしながら、わが国の健常男性の検討から⁶⁾ 総テストステロンは加齢による減少がきわめて軽

度であり、それに対し遊離型テストステロン値は有意に加齢とともに減少すること(図5)、および健康保険の関係で総テストステロンと遊離型テストステロンを同時に測定できないことなどから、「LOH症候群—加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き」¹⁾では遊離型テストステロンをLOH症候群の診断検査とすることを推奨している。

遊離型テストステロン値は一律に平均値で示すことは無理がある。そこでLOH症候群の診断基準

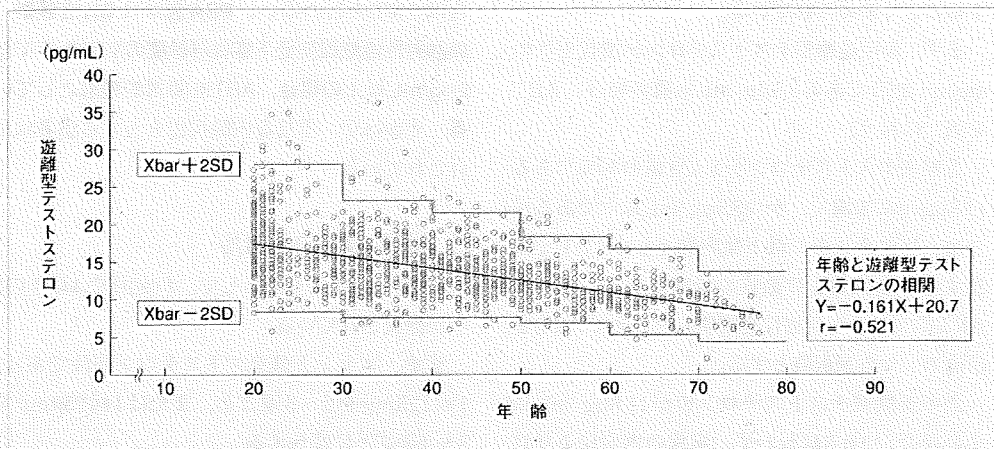


図5 遊離型テストステロン基準値と年齢分布

(文献5)より改変)

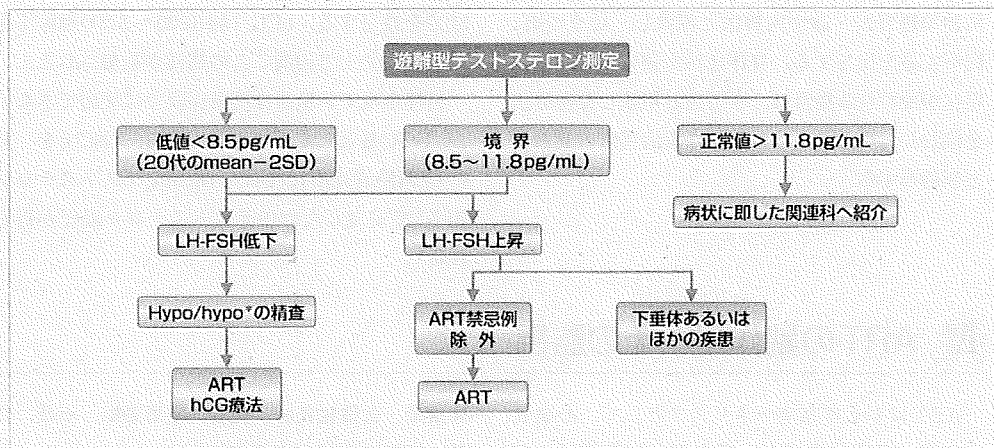


図6 LOH症候群の診断・治療のアルゴリズム

* Hypo/hypo : hypogonadotropic hypogonadism

値として、図5のデータから20代のmean-2SDである8.5pg/mLを正常下限値とした。さらに、8.5pg/mL以上であっても20代の平均値(young adult mean: YAM)の70%値である11.8pg/mL未満までの症例は、男性ホルモン低下傾向群(LOH

のボーダーライン症例)として男性ホルモン補充療法(androgen replacement therapy: ART)の対象とすることが、LOH症候群診断のアルゴリズムとして提案されている(図6)。

III 治療の実際

1 男性ホルモン補充療法(ART)の適応

前項で述べた基準に基づき、ARTの適応が以下のごとく決められている。

まず、血中遊離型テストステロンが20代男性のmean-2SDである8.5pg/mL未満の場合、ARTを第一に行う。

遊離型テストステロンがYAM値の70%である11.8pg/mL未満で、かつ8.5pg/mL以上である場合は、男性ホルモン低下傾向群としてARTを考慮する。症状および徴候の程度に応じ、患者にARTのリスクと有用性を説明したうえでARTを治療の一つの選択肢とする。

血中遊離型テストステロン値が11.8pg/mL以上の場合、ARTは行わず、症状の内容により以下の治療を考慮する。性機能症状が強い場合は、PDE5阻害薬を投与する。心理症状が強い場合は、精神神経科医・診療内科医と相談し、抗うつ薬、抗不安薬を投与する。身体症状が強い場合、骨粗鬆症が疑われる場合は、専門医と相談し薬物療法を検討し、筋力低下に対しては生活習慣の改善などを指導する。

2 ARTの除外基準

前立腺癌患者や睡眠時無呼吸発作を有する場合はARTを行わない。PSA値は「LOH症候群—加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き」¹⁾では2ng/mL以上の場合、ARTを相対的禁忌としている。そのほか、重篤な内臓疾患を有する患者は除外されている。

3 ARTのプロトコル

実際のARTの方法として、わが国では以下の3つが推奨されている。

まず、エナント酸テストステロン筋注であり、1回125mgを2~3週ごと、または1回250mgを3~4週ごとに投与する。

血中LHが正常例に対してはhCG負荷試験を行い、血中テストステロンの反応性が良好であればhCGを投与する。hCG 1回3,000~5,000単位を週1~2回または2週間ごとの筋注が推奨される。

男性ホルモン軟膏は健康保険では使用できないが、OTC薬として市販されている。1回3gを一日1~2回陰囊皮膚に塗布(1回3mgテストステロン相当)で安定した血中テストステロン濃度が得られる⁷⁾。

IV ARTの副作用とその監視

ARTに際し考慮すべきリスクとして、心血管系疾患、脂質代謝異常、多血症、体液貯留、前立腺肥大症、前立腺癌、肝毒性、睡眠時無呼吸

症候群、女性化乳房、瘻瘻、精巣萎縮、不妊、行動・気分の変化があげられる。

治療開始後の血液検査は2~4週後、3ヵ月後、

6ヵ月後, 12ヵ月後, 以後は1年ごとに行い, 検査減を行う。また, 適宜専門医に患者の治療を依頼
 査値に基づいて治療の中止または適宜投与量の増 する。

 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本Men's Health医学会「LOH診療ガイドライン」検討ワーキング委員会(編): LOH症候群—加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き, じほう, 東京, 2007.
- 2) Gruenewald DA, Matsumoto AM: Testosterone supplementation therapy for older men: Potential benefits and risks. J Am Geriatr Soc. 51: 101-115, 2003.
- 3) Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, et al: Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 56: M266-272, 2001.
- 4) Lunenfeld B, Saad F, Hoessl CE: ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. Aging Male. 8: 59-74, 2005.
- 5) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Aging male. 8: 56-58, 2005.
- 6) 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 高榮 哲, 他: 日本人成人男子の総テストステロン, 遊離テストステロンの基準値の設定. 日泌会誌, 95: 751-760, 2005.
- 7) 天野俊康, 竹前克朗, 馬場克幸, 他: 健康男性における遊離型テストステロンの日内変動と男性ホルモン軟骨塗布後のプロフィール. 日性会誌, 20: 12-18, 2005.

本制度策定にかかわった専門医の編集による
特定健診・保健指導のガイドラインの決定版

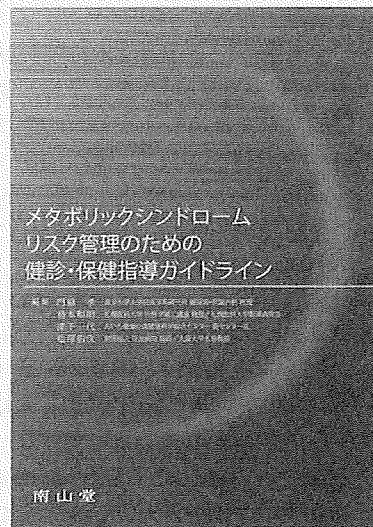
**メタボリックシンドローム
 リスク管理のための
 健診・保健指導ガイドライン**

門脇 孝・島本和明・津下一代・松澤佑次 編

B5判 320頁 2008年3月発売
 定価4,725円(本体4,500円+税5%)

特定健診・保健指導ではメタボリックシンドロームや生活習慣病の予備群を, 情報提供, 動機づけ支援, 積極的支援と3つに階層化された保健指導の対象として生活習慣病予防に努める。

健診にかかわる医師, 健診後患者指導・治療を行うかかりつけ医や医療スタッフに向けて必要な考え方や情報をわかりやすく解説。



 **南山堂** 〒113-0034 東京都文京区湯島4-1-11
 TEL 03-5689-7855 FAX 03-5689-7857 (営業)

URL <http://www.nanzando.com>
 E-mail eigybu@nanzando.com

加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き

並木 幹夫 高 栄 哲 小中 弘之 杉本 和宏 重原 一慶

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学 (泌尿器科学)

● 加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き」作成の経緯

加齢男性性腺機能低下症候群 (late-onset hypogonadism: 以下, LOH 症候群) は男性ホルモンの部分欠乏に因る症状, および徴候からなる症候群であるが, 以前は加齢に伴う生理現象とされ, 診療対象ではなかった。しかし, 高齢化社会の到来により, 高齢者の QOL をいかに維持するかが, 21 世紀医療の大きなテーマとなってきた。ところが, 女性に対するホルモン補充が国際的に広く普及しているのに対し, 高齢男性に対する医療は ED に対する phosphodiesterase type 5 阻害薬の普及以外, あまり医療の対象となつてこなかった。このような高齢男性への医療対策の遅れが直接原因ではないものの, 近年男女間の平均寿命の差が大きく開き, 本邦では約 7 歳男性寿命の方が短い。この事実が WHO を後押しし, 1998 年に Geneva Manifest が発せられるに至り, “Healthy aging for men” がようやく国際的な流れになってきた。そして “The aging male research on gender specific issues in male health” を目的に 1998 年に国際 Aging Male 学会 (以下, ISSAM) が設立され, 日本でも 2001 年に日本 Aging Male 研究会が設立された。ところが当時, 有名人の男性更年期障害体験談がマスコミで大きく取り上げられ, LOH 症候群診療を始めたばかりの診療現場に男性更年期障害を主訴とする患者が多く受診した。男性更年期障害は LOH 症候群の一症状であるが, うつ病と紛らわしく診療現場で混乱も生じた。国際的には 2005 年の ISSAM から LOH 診療

に対する recommendation¹⁾ が発表されていたが, テストステロン値ひとつとっても, 測定しているテストステロンの種類や基準値が海外と異なるなど不都合が少なくなかったため, 本邦独自の LOH 症候群診療ガイドライン作成のワーキンググループが組織された。そのワーキンググループの審議および日本 Aging male 研究会 (2006 年から日本 Men's Health 医学会に名称変更) 学術集会での討議の中で, ガイドラインという名称にするにはエビデンスレベルが低いとの指摘があり, 最終的に「加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き」が 2007 年 1 月に発刊されるに至った。

● 定義およびガイドラインの対象

まず, 男性更年期障害と LOH 症候群の位置付けを明らかにした (図 1)。すなわち, 男性更年期障害は主に更年期に発症する多彩な身体, 精神症状を伴う疾患であり, その原因としてアンドロゲンの低下のみならず, ホルモン以外の精神的, 身体的因子が関与している場合が少なくない。したがって, アンドロゲン低下を伴わない場合, アンドロゲン補充の適応とならない。一方, LOH 症候群は加齢に伴うアンドロゲン低下が原因となっている。この中には男性更年期障害の一部も含まれるが, 自覚症状を伴わないアンドロゲン低下に起因する様々な徴候が含まれる (図 2)。したがって, LOH 症候群の診療の基本はアンドロゲン補充である。

以上のような両疾患の位置付けを明らかにした上で, 今回の診療ガイドラインの対象として LOH 症候群を採用した。

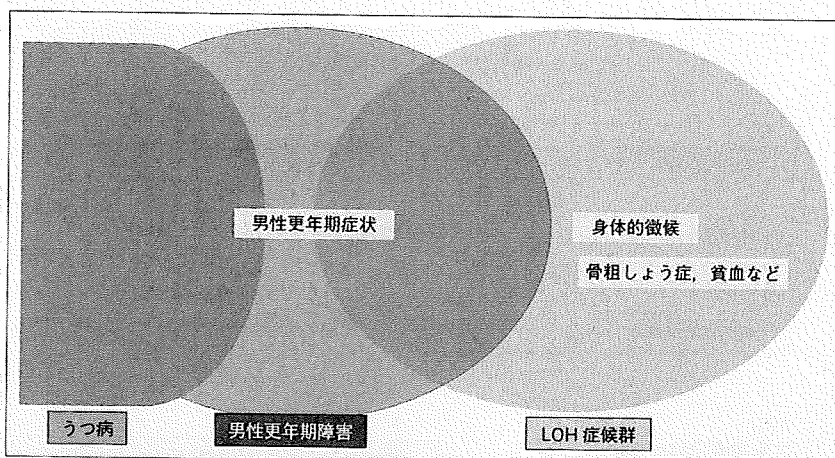


図1 LOH 症候群と男性更年期障害の位置付け

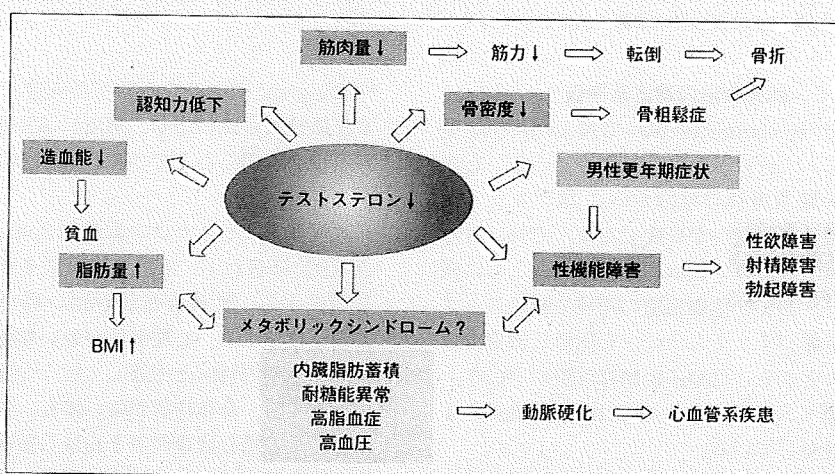


図2 LOH 症候群の病態

LOH 症候群の診断とホルモン補充療法の適応

1. ホルモン学的検査の実際

主な男性ホルモンは精巣で産生されるテストステロンである。血中における活性型テストステロンは遊離型（フリー）テストステロンであり、総テストステロンの1～2%に過ぎない。総テストステロンは、sex hormone-binding globulin (SHBG) とテストステロンの結合同型、アルブミンとテストステロンの結合同型、および遊離型テストステロンの3分画よりなる。アルブミンに結合するテストステロンは容易にアルブミンから解離するため、遊離型テストステロンとアルブミン結合同型テスト

ステロンを合わせて生物活性をもつバイオアベイラブル (bioavailable) テストステロン (BAT) と呼ばれている。

ゴナドトロピン測定は、原発性性腺機能低下症と2次性性腺機能低下症の鑑別に有用である。したがって男性ホルモンが低下している場合には下垂体ホルモンとして黄体化ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) の測定が必要である。

副腎アンドロゲンである dehydroepiandrosterone (DHEA) は加齢により漸減するので、老化指標の1つであるとともに LOH 症状および徴候を惹起する可能性がある。また、血中コルチゾールは生涯を通じて変動を認めないが、ストレスで変動することが知られているので、LOH 症候群と一過性ストレスとの鑑別に有用である。

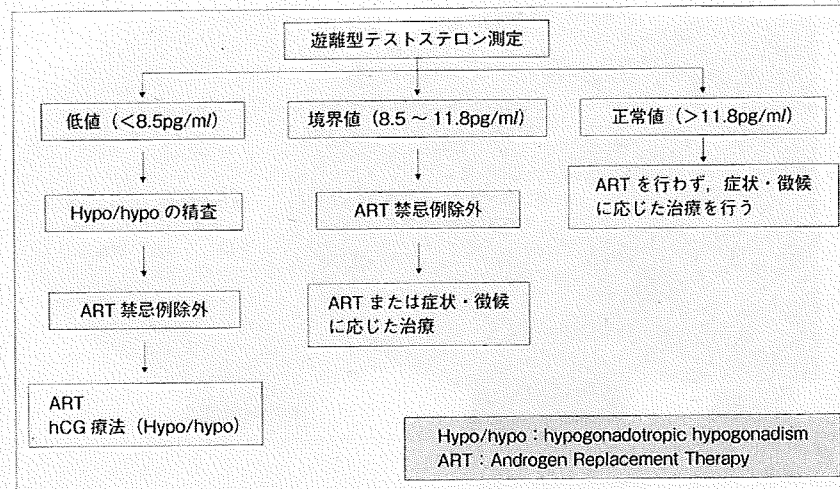


図3 LOH症候群の診断・治療のアルゴリズム

2. ホルモン補充療法の適応基準値

ISSAMのRecommendationではLOHの基準値は総テストステロン値により定めている。しかし、本邦の健常男性の検討から²⁾総テストステロンは加齢による減少が軽度であり、それに対し遊離型テストステロン値は有意に加齢とともに減少すること、および健康保険の関係で総テストステロンと遊離型テストステロンを同時に測定できないことなどから、「LOH症候群診療の手引き」では遊離型テストステロンをLOH診断検査とすることを推奨している。

遊離型テストステロン値は一律に平均値で示すことは無理がある。そこでLOH症候群の診断基準値として20歳代のmean-2SDである8.5pg/mlを正常下限値とした。さらに8.5pg/ml以上であっても20歳代の平均値(Young Adult Mean, YAM)の70%値である11.8pg/ml未満までの症例は男性ホルモン低下傾向群(LOHのボーダーライン症例)とすることがLOH症候群診断のアルゴリズムとして提案されている(図3)。

● 治療の実際

1. 男性ホルモン補充療法(以下、ART)の適応

前項で述べた基準に基づき、ARTの適応が以下のごとく決められている。

まず、血中遊離型テストステロンが8.5pg/ml未満の場合、ARTを第一に行う。

遊離型テストステロンが11.8pg/ml未満で、か

つ8.5pg/ml以上である低下傾向群では、症状および徴候の程度に応じ、患者にARTのリスクと有用性を説明した上でARTを治療の一選択肢とする。

遊離型テストステロン値が11.8pg/ml以上の場合ARTは行わず、症状の内容により以下の治療を考慮する。性機能症状が強い場合はPDF5阻害薬を投与する。心理症状が強い場合は精神神経科医・心療内科医と相談し、抗うつ薬、抗不安薬を投与する。身体症状が強い場合、骨粗しょう症が疑われる場合は専門医と相談し薬物療法を検討し、筋力低下に対しては生活習慣の改善などを指導する。

2. 男性ホルモン補充療法の除外基準

前立腺癌患者や睡眠時無呼吸発作を有する場合はARTを行わない。PSA値では2ng/ml以上の場合は男性ホルモン補充療法を相対的禁忌としている。その他、重篤な内臓疾患を有する患者は除外されている。

3. アンドロゲン補充療法のプロトコール

実際のARTの方法として我が国では以下の3つが推奨されている。

まず、エナント酸テストステロン筋注であり、1回125mgを2～3週毎または1回250mgを3～4週毎に投与する。

血中LH正常例に対してはhCG負荷試験を行い、血中テストステロンの反応性が良好であればhCGを投与する。hCG1回3,000～5,000単位を週1～2回または2週間毎の筋注が推奨される。