

尿道口を閉鎖することもある。

c) 排尿遅延 hesitancy

排尿開始までに時間がかかることをいう。膀胱出口部の括約筋の弛緩に時間がかかることを反映している。遷延性排尿ともいう。

d) 腹圧排尿 straining

排尿の開始や、尿線の維持のために腹圧を必要とする。

e) 排尿時間の延長 protraction

遷延性排尿ともいう。

f) 排尿終末滴下 terminal dribbling

排尿の終了が延長し、尿が滴下する程度に尿勢が低下すること。衣服が尿で汚れやすくなる。

### 3) 排尿後症状

a) 残尿感 feeling of incomplete voiding

排尿後もまだ尿が膀胱に残っているように感じる状態であり、排尿後もすっきりしないと訴える場合がある。膀胱から尿道にかけての炎症によって生じたり、実際に残尿が認められる場合にも同様に感ずる。また、高度な膀胱炎では膀胱刺激が強くなりきわめて強い残尿感と排尿時痛を覚え、トイレより立ち上がれないほど頻回に排尿を試みる。

b) 排尿後尿滴下 postvoid dribbling

排尿直後、便器から離れた後に不随意に尿が出てくる状態。球部尿道にたまった尿は、排尿時に球部の尿道平滑筋によりミルキングされて排出されるが、加齢により、尿の排出が悪くなると、尿滴下が起こる。排尿後に会陰から球部尿道を圧迫すると解消する。排尿終末滴下とは異なる。

c) 二段排尿 micturition in two stages

排尿直後に再び尿意をきたし、もう一度排尿する状態である。大きな膀胱憩室や膀胱尿管逆流症により、高度な水腎症・水尿管症を呈するときにみられる。

### 4) 国際前立腺症状スコア International Prostate Symptoms Score (I-PSS)

下部尿路症状を定量的に評価する方法として国際的に用いられている症状調査票。排尿症状3種

類、蓄尿症状3種類、排尿後症状1種類の7種類の症状をそれぞれ0~5点(5点が最も重症)で患者が自己評価し、合計点で重症度評価を行う。ただし前立腺肥大症に特異的ではない。前立腺肥大症だけでなく、女性も含めた排尿症状の評価、治療効果の評価に用いられている。

### 5) 尿閉 urinary retention, ischuria

膀胱内に尿が貯留しているにもかかわらず、排尿できない状態をいう。下腹部は尿が貯留した膀胱が膨隆している。突然発生する急性尿閉では、尿意は強く、患者は強い苦痛を訴える。恥骨上部の疼痛、強度の不安感が生じ冷汗をみることが多い。前立腺肥大症を有する患者が飲酒した場合(前立腺尿道の急性浮腫および膀胱排尿筋の活動低下によると考えられている)や総合感冒薬など抗コリン作用を有する薬剤を服用した場合にみられることが多い。一方、残尿が徐々に増加し尿閉になった慢性尿閉では、苦痛は少ないが尿意は感じなくなっており、尿が少しずつ漏れる溢流性尿失禁や両側水腎症をきたしている場合が多い。尿閉と無尿の鑑別は重要で、下腹部のエコー検査で容易に鑑別できる。

### 6) 尿失禁 urinary incontinence

本人の意思とは無関係に、尿が漏出する状態を尿失禁という。

a) 持続性尿失禁 continuous incontinence

膀胱に尿を保持できずに、常に尿が尿道より漏れる状態をいう。膀胱外反症のような尿道括約筋の欠損や、前立腺手術時に尿道括約筋を損傷した場合、または先天的な尿管異所開口、あるいは手術操作や放射線治療によって生じた後天的な尿路と腔の交通(尿管腔瘻、膀胱腔瘻)が原因となる。男性の尿管異所開口は尿道括約筋の近位のため、尿失禁を生じない。

b) 腹圧性尿失禁 stress incontinence

骨盤底筋群の脆弱化と、括約筋機能が低下し、咳、くしゃみ、笑い、階段の昇降時やスポーツ時などにより、急に腹圧が加わった場合に、尿の漏れが認められる状態。加齢や出産による骨盤底筋

群の脆弱化，前立腺手術後などが原因となる。

c) 切迫性尿失禁 urge incontinence

強い尿意のために我慢ができず，トイレに到着する前に尿が漏れてしまう状態。排尿筋の不随意収縮が原因となる。過活動膀胱，急性膀胱炎や血管障害などによる神経因性膀胱などが原因となる。

d) 反射性尿失禁 reflex incontinence

尿意を伴わず，膀胱内に尿が溜まると，排尿反射弓を通じた刺激により排尿筋の収縮が不随意に生じ，尿が漏れる状態。高位脊髄損傷で見られる。

e) 溢流性尿失禁 overflow incontinence

慢性尿閉により，最大膀胱容量と残尿が同量となり，有効膀胱容量がゼロになって，常時尿が漏れる状態。蓄尿障害による尿失禁とは異なるため，奇異性尿失禁 paradoxical incontinence ともいわれる。骨盤内末梢神経損傷による神経因性膀胱，高度な前立腺肥大症による慢性尿閉で見られる。溢流性尿失禁が起こるまでの時間経過は長い。患者は尿閉状態であることに気づかないことも少なくない。

f) 機能性尿失禁 functional incontinence

排尿機能に関係なく，認知症や身体運動障害のため，トイレ以外の場所で尿を漏らす状態。

7) 遺尿 enuresis

尿失禁と類似するが，異なる病態に遺尿がある。遺尿は，無意識に排尿が生じる状態で，排尿機能は正常で，残尿なく尿が排出される。トイレトレーニング前の幼児の排尿がこれに該当する。睡眠時の遺尿を狭義の遺尿(夜尿症)とすることもある。5歳児でも15%に夜間遺尿がみられ，15歳でも1%にみられる。原因として睡眠深度の問題や精神的な要素などが考えられる。

## D 疼痛

泌尿器の疼痛は通常，尿路の閉塞か炎症に起因することが多く，急性腹症との鑑別も必要になる。疼痛には疾患をもつ臓器またはその近傍に認められる局所痛 local pain と，当該臓器より離れた部位に感じられる関連痛 referred pain がある。関連痛は複数の臓器が，共通の神経支配を受けていることによる。

1) 腎部痛 renal pain

腎の炎症，水腎症などにより腎盂が拡張し，また腎被膜が伸展されて生じる側腹部，すなわち12肋骨下縁と線棘筋 sacrospinalis の外側にあたる，肋骨脊柱角 costovertebral angle (CVA) の疼痛。心窩部や臍部，まれに精巣や陰唇に放散する。

a) 腎疝痛 renal colic

腎盂内圧が急激に上昇し，腎被膜が伸展され，かつ尿管の蠕動亢進および尿管平滑筋が攣縮することによって引き起こされる激しい腎部痛。悪心，嘔吐，冷汗などの自律神経症状を伴う。腎疝痛の疼痛は間欠的な点で，十二指腸穿孔や急性膀胱炎，あるいはTh10~12の根神経炎による持続的な疼痛と鑑別できる。腎疝痛は尿管に沿って放散する特徴があり，同側の精巣，陰囊，陰唇に放散痛を生じることがある。下部尿管での閉塞では，左側では，大腸憩室炎，右側では虫垂炎との鑑別が必要となる。結石，凝血塊などで尿管が急激に閉鎖されることを原因とする。まれに腎-腎反射 renorenal reflex によって患側の反対側に疝痛発作を生ずる場合がある。高度な急性腎盂腎炎でも腎全体に浮腫を生じ疝痛をきたすことがある。腎梗塞は持続的な強い疼痛を生じる。

b) 腎部鈍痛 renal dullness

側腹部から背部に認める。慢性の尿路閉塞による水腎症，炎症，腫瘍による周囲の圧迫，腎臓内

の出血や多発性嚢胞腎、馬蹄鉄腎、骨盤腎などによる周囲神経叢の圧迫刺激に起因することが多い。精巣の不快感を訴えるにも関わらず、精巣自体には異常な所見がないときには、腎臓あるいは後腹膜臓器の疾患を考慮する必要がある。腎盂腎炎では、肋骨脊柱角の叩打痛 knocking pain が特徴的である。

## 2) 膀胱痛 vesical pain

膀胱の炎症、結石、異物などによる機械的な刺激、急性尿閉による膀胱壁の過伸展により生じる疼痛で、恥骨上部に認め、多くは尿道あるいは外尿道口に放散する。細菌性膀胱炎あるいは間質性膀胱炎では蓄尿時に疼痛が強くなり、排尿後に軽快する。また排尿終了時に強い痛み(排尿終末時痛)や残尿感を感じることがある。恥骨上部に認め、多くは尿道に放散する。排尿に関係のない恥骨上部の疼痛は膀胱とは関係のないことが多い。

## 3) 前立腺痛 prostatic pain

前立腺が急性炎症を起こすと、前立腺の腫脹により被膜が伸展し、会陰部に鈍痛を生じる。鼠径部、肛門の疼痛を訴えることもある。会陰部の不快感や灼熱感を生じる場合には、慢性無細菌性前立腺炎あるいは慢性骨盤疼痛症候群 chronic prostatitis / chronic pelvic pain syndrome が考えられる。

## 4) 尿道痛 urethral pain

尿路疾患の放散痛で尿道が痛む場合と、尿道の疾患による疼痛の場合がある。排尿時の尿道痛は、淋菌性の急性尿道炎に特徴的である。

## 5) 陰茎痛 penile pain

陰茎自体に疼痛を起こす状態。仮性包茎で、翻転された包皮が亀頭を絞扼することにより、亀頭が腫脹する嵌頓包茎、形成性陰茎硬化症(ペイロニー病 Peyronie's disease)や持続陰茎勃起症 priapism による勃起時の鈍痛、陰茎折症、陰部ヘルペス症などを原因とする。

## 6) 陰囊・精巣痛 testicular pain

急性に発症した陰囊部の強い疼痛を急性陰囊症 acute scrotum と呼ぶ。精索精巣回転(捻転)症、急性精巣上体炎、精巣外傷が原因となる。精索精巣回転(捻転)症、精巣外傷では突発的に精巣に激痛を感じ、精索に沿う下腹部に放散する。悪心、嘔吐を伴うことも多い。急性精巣上体炎、急性耳下腺炎性精巣炎も発熱とともに、炎症による被膜の伸展により精巣の激痛を訴える。精索精巣回転(捻転)症は比較的小児から思春期に多いものの、成人でも発症する。通常明け方に多い。明らかな外傷がなければ、精索精巣回転(捻転)症を疑い、ただちにドブラエコーで精巣への血流を評価する必要がある。精索静脈瘤は精巣に鈍痛を認める。精巣水腫、精巣腫瘍では疼痛を訴えないことが多いが、陰囊の炎症を伴って鈍痛を訴えることがある。精巣、陰囊の疼痛は、腎疾患を原因とすることもあるので、局所所見のない場合には放置せず、後腹膜の精査が必要である。

## 7) 背部痛 back pain および腰痛 lumbago

腎疾患すべてにより生じる。膀胱痛や精巣腫瘍など悪性腫瘍の後腹膜腔リンパ節への転移によっても生じる。

## 8) 排尿痛 micturition pain, dysuria, burning micturition, pain on urination

排尿時に膀胱や尿道に感じる灼熱感 burning や疼痛をいう。下部尿路の炎症性疾患に特徴的である。疼痛の出現時期により以下に分類される。

### a) 排尿初期痛 initial micturition pain

排尿開始時に尿道や膀胱に感じる痛みであり、尿道炎、前立腺炎、尿道結石などにより生ずる。

### b) 排尿終末時痛 terminal micturition pain

排尿終了時に尿道や膀胱に感じる痛みであり、膀胱から後部尿道にかけての炎症に起因し、膀胱炎、前立腺炎による場合が多い。

### c) 全排尿痛 total micturition pain

排尿開始時より終了までの全排尿時期に尿道や膀胱に感じる痛みであり、高度な急性膀胱炎、結核性膀胱炎、間質性膀胱炎、膀胱異物、外陰部へ

ルベスなどにより生じる。さらに下腹部がナイフでえぐられるような強い疼痛となると、有痛性排尿困難 strangury をきたす場合もある。

### 9) 射精痛 pain on ejaculation

射精直後に下腹部や会陰に認められる不快感を伴った痛みであり、前立腺炎や前立腺膿瘍、射精管閉塞などにより生じる。

## E 腫瘍

### 1) 側腹部腫瘍 flank mass

腎臓や副腎は上腹部深部に位置するため、かなり大きくなると触知できない。腎腫瘍(腎細胞癌、Wilms 腫瘍)、水腎症、腎嚢胞が代表的なものである。両側腹部に巨大な腫瘍を触知するときは常染色体優性多発性嚢胞腎 autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) を考える。小児の側腹部腫瘍は水腎症が多いが、Wilms 腫瘍、神経芽(細胞)腫、嚢胞性腎疾患なども原因となる。

### 2) 下腹部腫瘍 lower abdominal mass

尿閉により拡張した膀胱を触れる。尿管疾患も触知可能である。骨盤双手診により、局所進展した膀胱癌を触れる。

### 3) 陰茎腫瘍

亀頭部、冠状溝にみられるものは尖圭コンジローマと陰茎癌である。陰茎背側に触れる硬結の多くは形成性陰茎硬化症(Peyronie 病)である。また患者が自発的に包皮下に異物を埋め込んでいることがある。

### 4) 陰嚢内腫瘍 intrascrotal mass

疼痛を伴うものには、急性耳下腺炎急性精巣炎、精巣上体炎、精索捻転症、陰嚢血腫があり、

無痛性のものは精巣腫瘍、陰嚢水腫、精液瘤、結核性精巣上体炎や精索静脈瘤などを考える。小児では鼠径ヘルニアと陰嚢水腫との鑑別が重要である。

## F 外陰部の症候

### a. 尿道分泌物と精液の異常

#### 1) 尿道分泌物

男性の外尿道口に分泌物を認めたときには、性行為感染症による尿道炎を考える。漿液性の分泌物のときにはクラミジア *Chlamydia trachomatis* 感染を疑い、粘濁性黄色調の分泌物の場合には淋菌 *Neisseria gonorrhoeae* 感染を疑う。潜伏期は前者で7~21日、後者では3~10日である。両者の混合感染も多い。血性分泌液では尿道炎を疑う。

#### 2) 精液の異常：血精液(症) hematospermia

射精された精液中に血液が混じる状態をいう。精囊炎や前立腺炎の場合に認められるが、原因不明の場合も多い。前立腺針生検後にも一時的にみられる場合がある。

### b. 男性器の異常

#### 1) 性器發育異常 hypogonitalism

思春期になっても二次性徴が発来しない状態。陰茎、陰嚢、精巣、前立腺が小さく、恥毛、鬚、変声が生じない。性腺機能低下症、Klinefelter 症候群、思春期遅発症などによる。

#### 2) 思春期早発症

幼児期に二次性徴が発現するものをいう。原因として脳腫瘍、精巣腫瘍、副腎腫瘍などがある。低身長をきたす。

### 3) 陰嚢内容の異常

#### a) 片側の精巣が触知されない場合

停留精巣 undescended testis, 片側異所性精巣 ectopic testis, 単精巣症 monorchism, 一側の精巣萎縮 testicular atrophy, 精巣癒合症 synorchism, 精巣摘除術後状態などが考えられるが, 停留精巣の頻度が最も高い。

#### b) 両側の精巣が触知されない場合

両側停留精巣, 両側異所性精巣, 無精巣症 anorchism, 去勢術後状態を考える。

#### c) 一側陰嚢内に2個以上の精巣が触知される場合

精巣過剰症 polyorchism, 交叉性異所性精巣 transverse ectopic testisなどを疑う。

#### d) 精管が触知できない場合

先天性精管欠損症を疑う。嚢胞性線維症 cystic fibrosisなどでみられる。

### 4) 尿道の開口異常

#### a) 尿道下裂 hypospadias

男子の尿道は亀頭先端に開口するが, この外尿道口が陰茎の腹側で, 亀頭から近位の会陰部に至るまでの間に開口する状態をいい, 背側の包皮が異常に長い。高度なものでは立位での排尿ができず, また勃起時に陰茎が腹側に彎曲する。さらに, 陰茎前位陰嚢 prescrotal transposition, prepenile scrotum や二分陰嚢 bifid scrotum を合併することがある。

#### b) 尿道上裂 epispadias

男子では陰茎背側部に外尿道口が開口し, 女子では尿道背側壁が裂開している尿道奇形である。本症は膀胱外反症 bladder exstrophy の軽度のもので考えられている。

### 5) 陰茎の異常

#### a) 矮小陰茎 micropenis

異常に陰茎が小さい状態をいう。性腺機能低下症を考える。

#### b) 埋没陰茎 concealed penis

陰茎が恥骨丘の脂肪内に埋没している状態をいう。陰茎附着筋膜が考えられる。

#### c) 包茎 phimosis

亀頭が露出されていない状態を包茎という。包皮の翻転して亀頭を露出することが不可能な状態を真性包茎 true phimosis という。また亀頭部は見えないが, 包皮が翻転可能な状態を仮性包茎 pseudophimosis という。成長に伴い, 真性包茎の頻度は減少する。仮性包茎で無理に包皮を翻転したために, 包皮が元の位置に戻らず亀頭部の循環障害により腫脹した状態を嵌頓包茎 paraphimosis といい, 通常疼痛を伴う。用手整復あるいは包皮背面切開術を要する。

### 6) 陰茎の皮膚病変

包皮, 亀頭部の炎症を亀頭包皮炎 balanoposthitis と呼ぶ。亀頭や陰茎の腫瘍性病変は, 陰茎癌を疑う。また, 主に亀頭冠状溝部にみられる鶏冠状の腫瘍は尖圭コンジローマ condyloma acuminatum に特徴的である。性器ヘルペス感染症は亀頭に潰瘍を生じる。亀頭冠状溝部に直径約1mmの小さな透明の腫瘍性病変(丘疹)の多発を訴える患者がいるが, これは正常にみられるpearly penile papule といわれる丘疹で, 治療の必要はない。

### 7) 陰嚢内容の腫大

精巣腫瘍, 陰嚢水腫(腫), 精液瘤, 慢性精巣上体炎などを疑う。精索に沿う累々とした軟らかい組織を触れれば, 精索静脈瘤を考える。男性不妊の原因になる。精索静脈瘤が比較的最近に増大をみた場合には腎細胞癌を疑う。

## G 性機能障害

### 1) 性欲低下 loss of libido

性欲低下は性腺機能低下症 hypogonadism の主たる症状である。性腺機能低下症では射精量が減少あるいは射精しない。射精量が正常で, 性欲

が低下している場合はうつ病など心因性の原因を考える。

## 2) 早漏 premature ejaculation

陰茎は正常に勃起するにも関わらず、膣内挿入前または挿入直後1分間以内に射精してしまう状態をいう。心因的な要因による。

## 3) 遅漏 retarded ejaculation, オルガスム欠如 loss of orgasm

遅漏は射精までに長時間を要する状態をいう。オルガスム欠如は性交で性的快感に至らない。心因性、薬剤性、末梢神経障害などによる。

## 4) 勃起障害 erectile dysfunction (ED)

性交時に十分な勃起が得られないか、勃起持続時間が短いため、満足な性交が行えない状態をいう。夜間勃起(nocturnal penile tumescence)あるいは早朝睡眠覚醒時の勃起(morning erection)も認めないことが多い。生活習慣病を合併しやすい。

## 5) 男性不妊

男性に原因のある不妊症には、精液所見の異常、勃起障害、射精障害、性器の異常などの原因がある。

## 6) 男性更年期障害

中高年男性にみられる、性機能障害(性欲低下、勃起障害、射精障害)、精神・心理症状(うつ、不安、疲労感、記憶力・集中力の低下など)、身体症状(筋肉痛、関節痛、ほてり・発汗、睡眠障害、頻尿など)などの愁訴を総称して男性更年期障害と呼ぶ。加齢性腺機能低下症候群によることが多い。

# H 全身症状

## 1) 発熱 fever

急性感染症では急性腎盂腎炎、急性前立腺炎、急性精巣上体炎の頻度が高い。その他には腎膿瘍、腎周囲炎、膿腎症など腎臓の炎症がある。膀胱炎や尿道炎では通常発熱は認められない。発熱とともに、排尿痛や頻尿などの尿路症状、あるいは腎臓痛や、肋骨脊柱角 costovertebral angle の叩打痛や圧痛を伴っていれば感染部位の局在診断が容易になる。急性腎盂腎炎では間欠熱 intermittent fever を、急性前立腺炎や急性精巣上体炎では稽留熱 continued fever を呈することが多い。尿路の閉塞に発熱、悪寒を伴うときには、敗血症を疑い、閉塞を解除する必要がある。不明熱の原因の1つとして、進行性の腎細胞癌や膀胱癌、慢性腎盂腎炎があり、腎細胞癌、膀胱癌では37~38℃台の発熱を認めることがしばしば経験される。また泌尿器科に特異的なものとして、経尿道のカテーテル操作後あるいは膀胱尿道鏡施行後の発熱がある。尿道内のカテーテルや内視鏡操作により尿道常在菌が血中に移行するためとされている。

## 2) 全身倦怠、体重減少

悪性腫瘍、慢性感染症、性腺機能低下症では全身倦怠、体重減少を生じる。腎不全では尿毒症症状を生じる。泌尿器科には高齢者の患者が多く、訴えのある局所のみならず、絶えず全身の観察と診察を行う必要がある。

# 男性更年期障害の症状と徴候

堀江重郎

キーワード●テストステロン, 勃起不全, 早朝勃起, うつ病, LOH 症候群

## ■はじめに一男性更年期障害と LOH

加齢によるアンドロゲンの低下に伴う症状を呈する病態は、加齢に伴う性腺機能低下症として、late-onset hypogonadism (LOH) と国際的に呼ばれている。LOH 症候群の症状および徴候を表1にまとめた。本稿ではテストステロンの作用からみた症状と徴候を概説する。

## ① テストステロンの作用

テストステロンとその代謝物の作用は広い。思春期では第二次性徴の発現にテストステロンは必須であり、性衝動を促し、精子形成に関与する。成人においては、テストステロンは筋肉の量と強度を保つのに必要であり、また内臓脂肪を減らし、造血作用をもち、性欲を起す<sup>1)</sup>。テストステロンは集中力やリスクを取る判断をすることなどの高次精神機能にも関係する<sup>2)</sup>。一方、テストステロン値が低いとインスリン感受性が悪く、メタボリックシンドロームになりやすく<sup>3)</sup>、性機能低下、認知機能の低下、気分障害、内臓脂肪の増加、筋肉量の減少、貧血、骨密度の減少を生じ、男性の QOL を著しく低下させる<sup>4)</sup>。

加齢に伴い精巣でテストステロンを産生するライディッヒ細胞が減少すること、また GnRH (gonadotropin-releasing hormone ; ゴナドト

表1 LOH 症候群の症状および徴候

1. リビドー（性欲）と勃起機能の質と頻度、とりわけ夜間睡眠時勃起の減退
2. 知的活動、認知力、見当識の低下および疲労感、抑うつ、短気などに伴う気分変動
3. 睡眠障害
4. 筋容量と筋力低下による除脂肪体重の減少
5. 内臓脂肪の増加
6. 体毛と皮膚の変化
7. 骨減少症と骨粗鬆症に伴う骨密度の低下と骨折のリスク増加

【日本泌尿器科学会/日本 Men's Health 医学会「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会編:加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き, じほう, 東京, 2007 ; 4 より引用】

ロビン放出ホルモン) の分泌量が減少することにより、テストステロン値は低下していく。40 歳代の 2~5%, 70 歳代の 30~70% でテストステロン値の低下がみられるとされている<sup>5)</sup>。テストステロンの低値はメタボリックシンドローム、心血管疾患、糖尿病、呼吸器疾患のリスクを高め、寿命に関係することが知られている。加齢男性におけるテストステロンの減少は抑うつ状態、性機能低下、認知機能の低下、骨粗鬆症、心血管疾患、内臓脂肪の増加、インスリン抵抗性の悪化、HDL の低下、コレステロール値と LDL の上昇に関与し、メタボリックシンドロームのリスクファクターになる<sup>6-8)</sup>。

Signs and Symptoms of Late-onset Hypogonadism (LOH)

Shigeo Horie : Department of Urology, Teikyo University School of Medicine  
帝京大学医学部主任教授 (泌尿器科)

## II テストステロン値と疾患リスク

テストステロン値は加齢に伴う生活習慣病に関係する疾患バイオマーカーであり<sup>9-12)</sup>、テストステロン低値は内頸動脈の内膜肥厚、下肢末梢動脈、大動脈の動脈硬化性疾患に関連する。テストステロン値は寿命にも関係し、交絡因子の調整を厳密にした最近のコホート研究<sup>13)</sup>では、テストステロン値 250ng/dl をカットオフ値にしたときに、テストステロン低値群ではすべての原因による死亡リスクが 92%、心血管疾患死亡が 156%、がん死亡が 246% 増加することを報告している。

## III 症状とテストステロンのカットオフ値

Wu らは性的症状、QOL、精神神経症状とテストステロン値、フリーテストステロン値との相関を調べたところ、うつ、疲労、激しい身体活動ができないこと、性欲の低下、ED(勃起不全)、朝の勃起の消失が血中テストステロン濃度と関連し、特に性欲の低下、ED、朝の勃起の消失の 3つの症状があることが、テストステロンのカットオフ値の決定 (320ng/dl 以下) に関与したと報告した<sup>14)</sup>。したがって、LOH 症候群の診断にはこれら 3つの症状が必要条件であるとしている。われわれの研究でも、テストステロンと ED の重症度に関連がみられ、テストステロン値が低いと ED が重症であったことと一致する<sup>15)</sup>。

## ■ まとめ

男性更年期障害の背景には LOH 症候群があり、性欲の低下、ED、朝の勃起の消失が LOH 症候群の診断に重要である。LOH 症候群は健康長寿を達成できないリスクとなることから、積極的なスクリーニングが必要である。

..... 文 献 .....

- 1) Bagatell CJ, Bremner WJ: Androgens in men—uses

- and abuses. *N Engl J Med* 1996; 334: 707-714.
- 2) Coates JM, Herbert J: Endogenous steroids and financial risk taking on a London trading floor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 6167-6172.
- 3) Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, et al: Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2618-2623.
- 4) Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al: Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1995-2010.
- 5) Morley JE, Perry HM 3rd: Andropause: an old concept in new clothing. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 507-528.
- 6) Shabsigh R, Katz M, Yan G, et al: Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96: 67M-72M.
- 7) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48: 1-4.
- 8) Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, et al: Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 162-167.
- 9) Mäkinen J, Järvisalo MJ, Pöllänen P, et al: Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1603-1608.
- 10) van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, et al: Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 25-31.
- 11) Tivesten A, Mellström D, Jutberger H, et al: Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. The MrOS Study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1070-1076.
- 12) Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, et al: Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3632-3639.
- 13) Haring R, Völzke H, Steveling A, et al: Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J* 2010; 31: 1494-1501.
- 14) Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al: Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123-135.
- 15) Yasuda M, Ide H, Furuya K, et al: Salivary 8-OHdG: a useful biomarker for predicting severe ED and hypogonadism. *J Sex Med* 2008; 5: 1482-1491.

綜合臨牀 第59巻第7号

(平成22年7月1日発行 別刷)

# 健康長寿バイオマーカーとしてのテストステロン

*Testosterone is a prospective biomarker for healthy longevity*

堀江 重郎

*HORIE Shigeo*

永 井 書 店

# 健康長寿バイオマーカーとしての テストステロン

*Testosterone is a prospective biomarker for healthy longevity*

特集

堀江 重郎  
HORIE Shigeo

メンズヘルス

Key words コホート研究 性腺機能低下症 死亡率 テストステロン低値

## テストステロンの作用と生活習慣病

テストステロン(T)とその代謝物の作用は広い。思春期では、2次性徴の発現にテストステロンは必須であり、性衝動を促し、精子形成に関与する。成人においては、テストステロンは筋肉の量と強度を保つのに必要であり、また内臓脂肪を減らし、造血作用を持ち、また性欲を起す<sup>1)</sup>。テストステロンは、集中力やリスクを取る判断をすることなどの高次精神機能にも関係する<sup>2)</sup>。一方、テストステロン値が低いとインスリン感受性が悪く、メタボリック症候群になりやすく<sup>3)</sup>、また性機能、認知機能、気分障害、内臓脂肪の増加、筋肉量の減少、貧血、骨密度の減少を生じ、男性のQOLを著しく低下させる<sup>4)</sup>。

テストステロンは血液中では98%はたんぱく質に結合している。その約60%はアルブミンに緩く結合し、40%は性ホルモン結合蛋白(sex hormone binding globulin: SHBG)と強く結びついている。たんぱく質に結合していない2%はフリーテストステロンと呼ばれる。加齢に伴い精巣でテストステロンを産生するライディッヒ細胞が減少すること、またGnRHの分泌量が減少することにより、テストステロンは低下していく。40

帝京大学医学部泌尿器科学 主任教授

歳での2~5%、70歳の30~70%でテストステロン値の低下が見られるとされている<sup>5)</sup>。テストステロンの低値はメタボリック症候群、心血管系疾患、糖尿病、呼吸器疾患のリスクを高め、寿命に関係することが知られている。加齢男性でのテストステロン減少は、抑うつ状態、性機能低下、認知機能の低下、骨粗鬆症、心血管疾患、内臓脂肪の増加、インスリン抵抗性の悪化、HDLの低下、コレステロール値とLDLの上昇に寄与し、メタボリック症候群のリスクファクターになる<sup>6)~9)</sup>。

## テストステロン値とコホート研究

テストステロン低値は性腺機能低下症と診断される。性腺機能低下症は、テストステロンが300~350ng/dLをおおむねカットオフとしている。325ng/dLをカットオフとすると、50代、60代、70代、80代での性腺機能低下症の割合はおおよそ12、20、30および50%となる<sup>10)</sup>。あるいは、300ng/dLをカットオフとすると45歳以上の38.7%でテストステロンが低いことが報告されている<sup>11)</sup>。また、テストステロン低値は、内頸動脈の内膜肥厚、下肢末梢動脈、大動脈の動脈硬化性疾患に関連する。これらの結果から、テストステロン値は、加齢に伴う生活習慣病に関係する疾患バイオマーカーといえる<sup>12)~15)</sup>。

表1 コホート研究

研究名	年齢	組み入れ人数	死亡者	1,000人あたりの死亡者	観察期間(年)	文献
MMAS	40~70	1,709	395	15.11	15.3	21
EPIC	40~79	11,606	825	10.15	7	17
Rancho Berniard	50~91	794	538	57.42	11.8	18
SHIP	20~79	1,954	195	13.86	7.2	30
NHANES	20~	1,114	206	11.56	16	29

こういった結果が知られるにつれて、海外ではテストステロン低値に対してテストステロン補充療法がなされるようになってきているものの、健常者においてテストステロンが低値であること自体が、疾患リスクや寿命に関する独立した危険因子であるかどうかについては、必ずしも意見の一致は見えていない。これまで大規模な横断的、あるいは縦断的コホート研究がなされているが、血液中のテストステロン、あるいはフリーテストステロンが低値であると、心血管疾患、がん、肺疾患の罹患率、死亡率が高いという報告<sup>16)~18)</sup>と否定的な報告がある<sup>19)~21)</sup>。

これらの研究での問題点としては、そもそも何かしら疾患があることにより、テストステロン値が下がっていると、見かけ上テストステロン値と、死亡率、罹患率が関連しているように見えてしまう、いわゆる「逆の因果関係」が生じる問題がある<sup>22)</sup>。この点については糖尿病<sup>23)</sup>、慢性閉塞性肺疾患<sup>24)</sup>、アルコール性肝疾患<sup>25)</sup>、慢性腎臓病<sup>26)</sup>、メタボリック症候群<sup>27)28)</sup>では、テストステロンは罹患の独立した危険因子ではなく、疾患のマーカーであることが知られている。

したがって、テストステロンが低値であること自体が、罹患率や死亡率を高めるかどうかについては、死亡の原因となるような疾患がない集団を前向きに調査していくことが必要になる。この場合、多変量解析を行う場合は、年齢、人種、喫煙、体型、アルコール消費量、運動量、教育、収入などの交絡因子などを調整し、さらに登録後早期の死亡者は除いて検討することが望ましい。

表1に最近の前向きコホート研究をまとめた。組み入れ年齢、観察期間、1,000人あたりの死亡者を比較すると、たとえばRancho Bernard研

究<sup>18)</sup>では、比較的高齢者を組み入れており、他の研究の死亡率が1,000人あたり約10人なのに比べて50人と高い、またEPIC研究<sup>17)</sup>は、死亡者と年齢をマッチさせた生存者で比較をする対象研究である点が他の研究と異なっている。また集団をテストステロン値で区分する場合の基準も異なっている。

The Massachusetts male Aging Study (MMAS) 研究<sup>21)</sup>では、集団をテストステロン値で<370, 370-466, 466-545, 545-650, >650 (ng/dL)、フリーテストステロン値では<8.0, 8.0-10.2, 10.2-12.2, 12.2-14.8, >14.8の5群に分けている。結果としてテストステロンは死亡率に寄与せず、またフリーテストステロン値が高いと虚血性心疾患による死亡が多く、低いと肺疾患死が多いという結果になっている。Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 研究<sup>29)</sup>では、テストステロンが<320ng/dL以下と800ng/dL以上、フリーテストステロンが<6.0pg/dL以下と16pg/dL以上で比べると、フリーテストステロンでのみ総死亡率と心血管病による死亡のリスクが低テストステロンで高まるが、がん死亡には関連しない結果が出ている。ところが、Rancho Bernard 研究<sup>18)</sup>では、テストステロン値により集団を10段階に分類して、おのおのの死亡率を出しているが、集団の平均が300ng/dLで、それ以上の群ではテストステロン高値は死亡率の減少には寄与していない。テストステロンのカットオフ値を241ng/dLとすると、これ以下の群は、総死亡率が40%、心血管疾患による死亡が39%、肺疾患による死亡が129%増加する。

The Study of Health in Pomerania (SHIP) 研究<sup>30)</sup>は、組み入れ対象基準、解析における交絡因

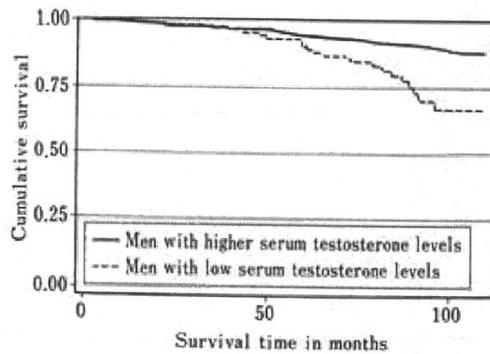


図1 血清テストステロン値のカットオフを8.7nmol/L (250ng/dL)とした時の死亡率の推移  
Kaplan-Meier survival curves for low serum testosterone levels <8.7nmol/L (<250ng/dL) and higher serum testosterone levels >8.7nmol/L (>250ng/dL)

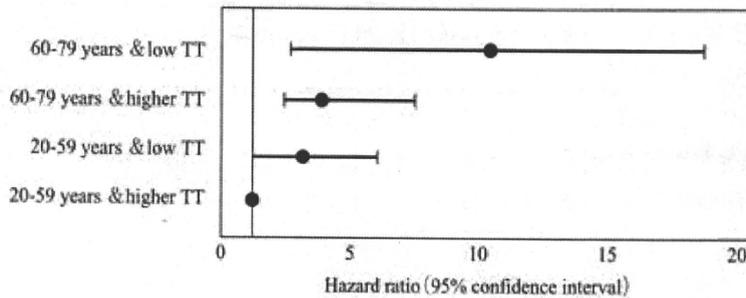


図2 血清テストステロン、年齢と死亡リスク  
60歳以上でテストステロンが低い群で死亡リスクが高い。

子の調整が最も厳密になされている。テストステロン値を250ng/dLをカットオフにしたときに、年齢、腹囲、喫煙、アルコール多飲、運動、腎機能、血清DHEAS値で調整した場合に、すべての原因の死亡リスクが92%、心血管疾患死亡が156%、癌死亡が246%増加することを報告している(図1)。テストステロン低値群は全体の5.0%であったが、喫煙者は少ない一方、高血圧、糖尿病、メタボリック症候群者が多く、運動を定期的に行っているものが少ない特徴がみられた。また20~59歳と60~79歳、テストステロン値が低い群、高い群の組み合わせでは、60~79歳でテストステロンが低い群で死亡リスクが有意に上昇していた(図2)。

以上の結果から、テストステロン値は性腺機能低下症の一般的な基準である、250ng/dL以下でかつ60歳以上の場合に死亡リスクが高まることが予想される。テストステロンは健康長寿の前向きバイオマーカーであることが明らかにされたが、テストステロン低値そのものが疾患を起こす

かどうか、この問題の解決には、高齢者の低テストステロン群に二重盲検試験でテストステロン補充を長期間行う臨床研究が期待される。

### テストステロン減少と臓器障害の機序

テストステロン減少と臓器障害の機序については明らかではないが、テストステロンは活性酸素による酸化ストレスを軽減する作用があることから、テストステロンの低下が血管の健康を障害すると考えられる。われわれの研究では、テストステロンと酸化ストレスマーカー8-OHdGおよびED(勃起不全)の重症度に関連が見られ、テストステロンが低いとEDが重症であり、酸化ストレスマーカーが高値であることが報告されている<sup>31)</sup>。またテストステロンが低いと活力と性機能が損なわれ、QOLに大きな影響を与えることも報告されている<sup>32)</sup>。

このような知見から、加齢に伴う性腺機能低下

症 late onset hypogonadism : LOH が注目され、アジア, ヨーロッパにおいて, 男性の健康を考える「メンズヘルス」をキーワードにテストステロンをバイオマーカーとしたアンチエイジング医学が進展している。

## 文 献

- 1) Bagatell CJ, Bremner WJ : Androgens in men : uses and abuses. *N Engl J Med* 334 : 707-714, 1996.
- 2) Coates JM, Herbert J : Endogenous steroids and financial risk taking on a London trading floor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(16) : 6167-6172, 2008.
- 3) Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, et al : Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 90(5) : 2618-2623, 2005.
- 4) Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al : Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91(6) : 1995-2010, 2006.
- 5) Morley JE, Perry HM 3rd : Andropause : an old concept in new clothing. *Clin Geriatr Med* 19 : 507-528, 2003.
- 6) Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al : Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes : An endocrine society clinical practice guideline. *Clin Endocrinol Metab* 91 : 1995-2010, 2006.
- 7) Shabsigh R, Katz M, Yan G, et al : Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol* 96 : 67M-72M, 2005.
- 8) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al : Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 48 : 1-4, 2005.
- 9) Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, et al : Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 162-167, 2004.
- 10) Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al : Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 724-731, 2001.
- 11) Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al : Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years : The HIM study. *Int J Clin Pract* 60 : 762-769, 2006.
- 12) Mäkinen J, Jarvisalo MJ, Pöllänen P, et al : Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 45 : 1603-1608, 2005.
- 13) van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, et al : Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 157 : 25-31, 2003.
- 14) Tivesten A, Mellström D, Jutberger H, et al : Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 50 : 1070-1076, 2007.
- 15) Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, et al : Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men : the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 3632-3639, 2002.
- 16) Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, et al : Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 166 : 1660-1665, 2002.
- 17) Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al : Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men. *Circulation* 116 : 2694-2701, 2007.
- 18) Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J : Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 68-75, 2008.
- 19) Morley JE, Kaiser FE, Perry 3rd HM, et al : Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 46 : 410-413, 1997.
- 20) Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, et al : Cortisol, testosterone, and coronary heart disease : prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation* 112 : 332-340, 2005.
- 21) Araujo AB, Kupelian V, Page ST, et al : Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med* 167 : 1252-1260, 2007.
- 22) Kaufman JM, Vermeulen A : The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 26 : 833-876, 2005.
- 23) Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al : Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the

- development of type 2 diabetes in middle-aged men : prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 23 : 490-494, 2000.
- 24) Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G, et al : Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172 : 1105-1111, 2005.
  - 25) Bannister P, Oakes J, Sheridan P, et al : Sex hormone changes in chronic liver disease : a matched study of alcoholic versus non-alcoholic liver disease. *Q J Med* 63 : 305-313, 1987.
  - 26) Handelsman DJ, Dong Q : Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22 : 145-161, 1993.
  - 27) Kupelian V, Page ST, Araujo AB, et al : Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 843-850, 2006.
  - 28) Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E : Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 4335-4343, 2006.
  - 29) Menke A, Guallar E, Rohrmann S, et al : Sex steroid hormone concentrations and risk of death in US men. *Am J Epidemiol* 171 (5) : 583-592, 2010. Epub 2010 Jan 18.
  - 30) Haring R, Volzke H, Steveling A, et al : Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J*, 2010 Feb 17. [Epub ahead of print]
  - 31) Yasuda M, Ide H, Furuya K, et al : Salivary 8-OHdG : a useful biomarker for predicting severe ED and hypogonadism. *J Sex Med* 5(6) : 1482-1491, 2008.
  - 32) Novak A, Brod M, Elbers J : Andropause and quality of life : Findings from patient focus groups and clinical experts. *Maturitas* 43 : 231-237, 2002.

