

図7 ADPKD細胞でのAキナーゼ (PKA) とMAPキナーゼの細胞内相互作用の異常

A: 正常尿細管細胞 B: ADPKD  
 正常尿細管細胞においてはPKAを介するシグナルはMAPキナーゼの増殖シグナルを阻害している。しかし、ADPKDにおいてはcAMPの上昇によるPKAの活性化がB-rafキナーゼを活性化するために逆にMAPキナーゼを活性化することとなる。  
 (文献日より引用改変)

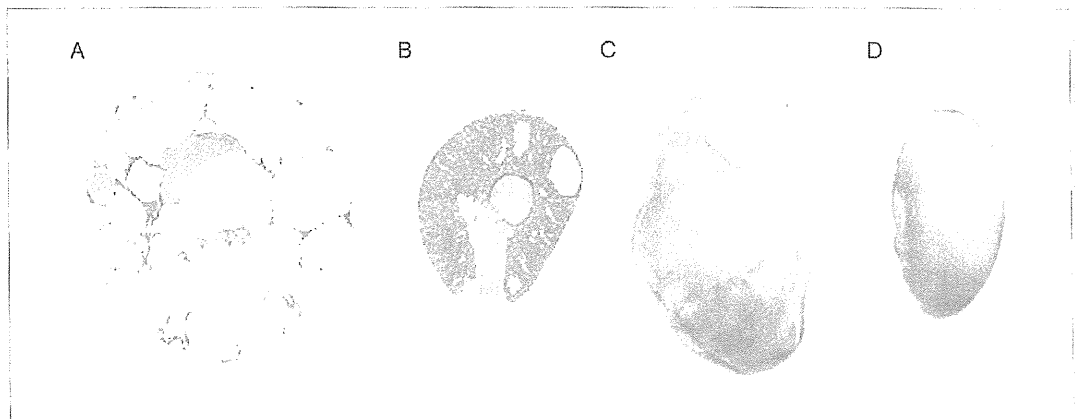


図8 V<sub>2</sub>受容体拮抗薬モザバプタン塩酸塩はpcyマウスの腎嚢胞形成を抑制する (巻頭カラーグラビア参照)

A, C: モザバプタン塩酸塩非投与pcyマウス B, D: モザバプタン塩酸塩投与群  
 モザバプタン塩酸塩は、腎重量、腎嚢胞容積、腎機能を有意に改善した。

(文献15より引用改変)

	V <sub>2</sub> 受容体	V <sub>1a</sub> 受容体
アルギニンバソプレシン	0.78±0.08	0.84±0.08
トルバプタン	0.43±0.06	12.3±0.8
モザバプタン塩酸塩	9.42±0.90	150±15
conivaptan	1.91±0.24	4.30±0.99
SR 121463A	2.75±0.62	304±7.29

表1 バソプレシンと主なV<sub>2</sub>受容体拮抗薬のV<sub>2</sub>受容体とV<sub>1a</sub>受容体へのKi (著者作成)

を示している。げっ歯類とヒトでは、V<sub>2</sub>受容体に種差が存在するため、げっ歯類で有効な薬剤が必ずしもヒトでは有効でないことが多い。ヒトV<sub>2</sub>受容体に特異的な拮抗薬トルバプタンをPCKラットに投与したところ、PCKラットでみられる分子異常である活性型ras、リン酸化ERKの増加を抑え、また腎重量、嚢胞形成およびバイオマーカーである腎組織内cAMP量を有意に抑制した<sup>19)</sup>。表1に、バソプレシンと、主なV<sub>2</sub>受容体拮抗薬のV<sub>2</sub>受容体およびV<sub>1a</sub>受容体への阻害定数(Ki)を示す。トルバプタンは既に利尿薬として臨床治験が進行しており、この結果を基に現在、ADPKD患者に対して臨床治験が開始されている。

嚢胞腎動物モデルでは腎においてV<sub>2</sub>受容体が活性化している。そこで強制飲水により、血漿浸透圧を低くし、バソプレシン分泌を低下させると嚢胞の増大を抑えることができる<sup>18)</sup>。しかしヒトへの臨床試験では、尿量を増加し尿浸透圧が低下しても、cAMP排泄は必ずしも減少していない<sup>19)</sup>。このようにマウスモデルで得られたproof of principleは必ずしもヒトではあてはまらない。ヒトは嚢胞形成がわずかである場合には、PKD1ハプロタイプマウスがモデルとなると考えられるが、PKD1ハプロタイプマウスでは嚢胞形成がみられないものの、相対的なSIADH状態にあることが報告されている。PKD1ハプロタイプマウスは野生型マウスに比べて尿量が少なく尿浸透圧が高い傾向がある。またV<sub>2</sub>受容体拮抗薬への応答が低く、V<sub>2</sub>受容体拮抗薬投与によっても尿量が野生型マウスに比べ少ない傾向にある<sup>20)</sup>。したがって、バソプレシンの阻害を評価することは、治療に重要と考えられる。バソプレシンのアッセイは比較的不安定なため、ADPKDの病態との関連を示した報告はなかった。バソプレシンの前駆体のC末端部分であるcopeptinは、血清中のバソプレシン濃度を反映することが知られている。ADPKDにおいてcopeptin濃度は腎重量や尿中アルブミン量と正に相関し、eGFRと負に相関することから、バソプレシンの作用を阻害することは病態を改善する可能性があると考えられる。

## まとめ

ADPKDは患者のQOLが著しく阻害される遺伝難病であるが、分子遺伝学、細胞生物学、分子生物学の進歩により、疾患遺伝子の機能解析が進み、ついにベンチでの研究成果をベッドサイドで応用できる段階に到達した。バソプレシンの作用を阻害することが腎嚢胞の増大を阻害することがモデル動物で示され、V<sub>2</sub>受容体拮抗薬の治験が現在進行している。

## REFERENCES

- 1) Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, et al: Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 80: 421-427, 1998
- 2) Huan Y, van Adelsberg J: Polycystin-1, the PKD1 gene product, is in a complex containing E-cadherin and the catenins. *J Clin Invest* 104: 1459-1468, 1999
- 3) Muto S, Aiba A, Saito Y, et al: Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet* 11: 1731-1742, 2002
- 4) Praetorius HA, Prokier J, Nielsen S, et al: Bending the primary cilium opens Ca<sup>2+</sup>-sensitive intermediate-conductance K<sup>+</sup> channels in MDCK cells. *J Membr Biol* 191: 193-200, 2003
- 5) Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al: Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 33: 129-137, 2003
- 6) Singla V, Reiter JF: The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science* 313: 629-633, 2006
- 7) Horie S, Higashihara E, Nutahara K, et al: Mediation of renal cyst formation by hepatocyte growth factor. *Lancet* 344: 789-791, 1994
- 8) Wallace DP, Grantham JJ, Sullivan LP: Chloride and fluid secretion by cultured human polycystic kidney cells. *Kidney Int* 50: 1327-1336, 1996
- 9) Hanaoka K, Guggino WB: cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol* 11: 1179-1187, 2000
- 10) Yamaguchi T, Pelling JC, Ramaswamy NT, et al: cAMP stimulates the *in vitro* proliferation of renal cyst epithelial cells by activating the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Kidney Int* 57: 1460-1471, 2000
- 11) Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, et al: Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 63: 1983-1994, 2003
- 12) Yamaguchi T, Wallace DP, Magenheimer BS, et al: Calcium restriction allows cAMP activation of the B-Raf/ERK pathway, switching cells to a cAMP-dependent growth-stimulated phenotype. *J Biol Chem* 279: 40419-40430, 2004
- 13) Ikeda M, Fong P, Cheng J, et al: A regulatory role of polycystin-1 on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator plasma membrane expression. *Cell Physiol Biochem* 18: 9-20, 2006
- 14) Raychowdhury MK, McLaughlin M, Ramos AJ, et al: Characterization of single channel currents from primary cilia of renal epithelial cells. *J Biol Chem* 280: 34718-34722, 2005
- 15) Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, et al: Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V<sub>2</sub> receptor antagonist. *Nat Med* 9: 1323-1326, 2003
- 16) Torres VE, Wang X, Qian Q, et al: Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant

- polycystic kidney disease. *Nat Med* 10: 363-364, 2004
- 17) Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, et al: Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 16: 846-851, 2005
  - 18) Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, et al: Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 17: 2220-2227, 2006
  - 19) Barash I, Ponda MP, Goldfarb DS, et al: A pilot clinical study to evaluate changes in urine osmolality and urine cAMP in response to acute and chronic water loading in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 693-697, 2010
  - 20) Ahrabi AK, Terryn S, Valenti G, et al: PKD1 haploinsufficiency causes a syndrome of inappropriate antidiuresis in mice. *J Am Soc Nephrol* 18: 1740-1753, 2007
  - 21) Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, et al: Copeptin, a Surrogate Marker of Vasopressin, Is Associated with Disease Severity in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010 Oct 7. [Epub ahead of print]

## 唾液テストステロン

井手久満\*, 堀江重郎\*

Ide Hisamitsu, Horie Shigeo

(\* 帝京大学医学部泌尿器科)



## 唾液テストステロンの合成, 分泌

男性ホルモン(アンドロゲン)は, 精巣由来のテストステロン(testosterone), ジヒドロテストステロン(dihydrotestosterone: DHT)のほかに, 副腎由来のデヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone: DHEA), DHEA-S(DHEA-sulfate)などが含まれる。テストステロンの分泌は, 視床下部で合成される性腺刺激ホルモン放出ホルモン(LH-RHもしくはGn-RH)が下垂体前葉を刺激し, 性腺刺激ホルモンであるLH(黄体化ホルモン: luteinizing hormone)およびFSH(卵胞刺激ホルモン: follicle-stimulating hormone)を分泌することによって惹起される。LHは精巣のライディッヒ細胞を刺激してテストステロンの産生を促進するが, FSHはテストステロンとともに精細管内のセルトリ細胞に作用し, 造成機能の維持促進に働く。精巣から分泌されたテストステロンやインヒピンは下垂体や視床下部に作用しネガティブフィードバックとして働く。テストステロンは血中でSHBG(sex hormone binding globulin)やアルブミンなどのタンパク質と結合しており, 他のタンパク質と結合しない活性型であるフリーテストステロンは総量の数%であ

る。テストステロンは標的組織において5 $\alpha$ -reductaseの作用により, 活性のより高いDHTに変換され作用する。DHEAも同様にテストステロンやDHTに変換され作用すると考えられている。テストステロンやDHTの受容体であるアンドロゲン受容体(androgen receptor: AR)は核内受容体であり, テストステロンやDHTと結合すると標的遺伝子の転写因子として作用し, さまざまな生物学的活性を示す。テストステロンは唾液中に分泌され, 血中の約2%を反映している。唾液テストステロンはタンパク質と結合しないため, その濃度は血清フリーテストステロン濃度と類似している<sup>1)</sup>。そのため, 唾液テストステロンは以下に述べるようなさまざまな疾患の指標因子として有用な可能性がある。

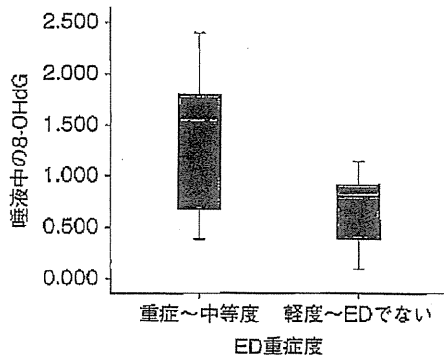


## 唾液テストステロン測定の意義

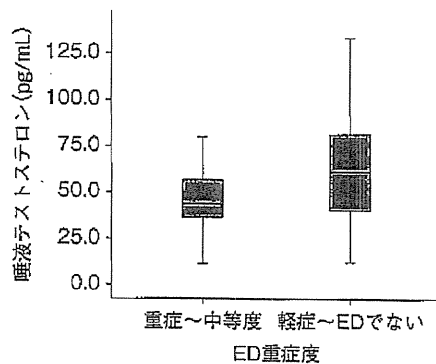
テストステロンが狭心症や動脈硬化, 肥満, メタボリックシンドローム, アルツハイマー病などのさまざまな疾患の成因や予防に関与していることが報告されてきている。さらに, テストステロン濃度と生命予後の関連が示唆され, とくに虚弱でテストステロンの低下した高齢男性においてより強い相関がみられている。これまで, 心血管疾患には性差があり, その原因はエストロゲンにあるとされてきたが, 近年, 心血管疾患の進行にテストステロンの関与が示唆されている。わが国においてはAkishitaら<sup>2)3)</sup>がテストステロン値とメタボリックシンドロームの関連や, 心血管疾患イベントの予測因子となる

## 関連語

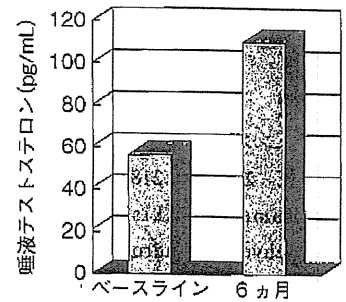
- ・ LOH 症候群
- ・ 酸化ストレス



図① 酸化ストレスとEDの関係  
唾液中8-OHdG(酸化ストレス)とEDの重症度とのあいだには、強い相関がみられる。



図② 唾液テストステロンとEDの関係  
唾液テストステロンはED重症群で有意に低い値を示した。



図③ PDE5阻害薬による唾液テストステロン値の改善  
(Yasuda M et al, 2008<sup>8)</sup>より引用)

ことを報告している。低テストステロンレベルが冠動脈疾患の発症率に関与していることが示されてきており<sup>4)</sup>、さらに、中高年の冠動脈疾患との関連や予後との相関もみられている<sup>5)</sup>。冠動脈疾患と関連する肥満の疫学的研究ではテストステロン値が低いほうが肥満が多い。逆に、体重やBMIが減少すればテストステロンは上昇する。テストステロンの低下はメタボリックシンドロームの進行に関与しているが、高インスリン血症や肥満はテストステロンの低下につながる<sup>6)</sup>。唾液テストステロンは簡便に測定できるメリットがある。これまでの臨床研究はそのほとんどが血清テストステロンでおこなわれているが、さらなる唾液テストステロン研究の蓄積により、疾患予防指標としての測定意義が期待される。

### 唾液テストステロンとLOH症候群

近年、男性にも更年期障害が存在することがマスコミで取り上げられ、わが国でも社会的な関心が高まっている。男性更年期障害は診療上、うつ病などの精神疾患などと病態を区別するために、加齢男性性腺機能低下症候群(late-onset hypogonadism syndrome: LOH症候群)として医学上定義されている。症状は多岐にわたり、男性ホルモン(テストステロン)の働きを理解するうえでも、また、中高年の生活の質や健康増進を進めるうえでも、医学的、社会的に重要な疾患であることが認識されはじめてきている。また、EDは身体的病態、ストレス反応、パートナーとの相互関係から生じる性機能の障害である。身

体的病態としてEDは、低テストステロン、メタボリックシンドロームや心血管疾患とよく関連しており、この相関が患者の罹患率や死亡率にインパクトを与えている<sup>7)</sup>。

酸化ストレスは、加齢やED、男性更年期障害の原因、もしくは症状を進行させる要因のひとつと考えられている。8-OHdG(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)は比較的安定な物質で、生体内で代謝や分解されることなく体液中に速やかに排泄されることから、活性酸素による生体損傷を鋭敏に反映する優れたバイオマーカーである。男性更年期の症状を訴え、メンズヘルス外来を受診したED患者の唾液中8-OHdGを測定したところ、EDが重度の患者で酸化ストレスが高く(図①)、逆に唾液テストステロン値が低いことが示された(図②)。さらに、ED患者に対するPDE5阻害薬の投与は、酸化ストレスを減少させ、唾液テストステロン値を上昇させた(図③)<sup>8)</sup>。これらのデータから唾液テストステロン測定はLOH症候群やEDを未病の段階でスクリーニングし、疾患予防指導や治療に有用な臨床指標となり得る可能性が示唆される。

### おわりに

唾液は医療者の手を必要とせずに非侵襲的に採取することができる。さらに、経時的に簡便に測定できることから、個々人の疾患予防や抗加齢としての指標として有用である。このような観点から、唾液テストステロンの測定の意義は大きく、今後さらなる横断的な臨床研究の発展が望まれている。



文 献

- 1) メンズヘルス診療. 治療, 堀江重郎ほか編, 南山堂, 東京, 2009, pp.2185-2191
- 2) Yamada S Akishita M, Fukai S *et al* : Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int* 10 : 280-287, 2010
- 3) Akishita M Hashimoto M, Ohike Y *et al* : Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis* 210 : 232-236, 2010
- 4) Allan CA, McLachlan RI : Androgens and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17 : 224-232, 2010
- 5) Kaushik M, Sontineni SP, Hunter C : Cardiovascular disease and androgens : a review. *Int J Cardiol* 142 : 8-14, 2010
- 6) Zitzmann M : Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 5 : 673-681, 2009
- 7) Corona G, Maggi M : The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* 7 : 46-56, 2010
- 8) Yasuda M, Ide H, Furuya K *et al* : Salivary 8-OHdG : a useful biomarker for predicting severe ED and hypogonadism. *J Sex Med* 5 : 1482-1491, 2008

# Men's Health研究の現状と課題

帝京大学医学部泌尿器科 ひさすえしんいち いでひさみつ ほりえしげお  
久末伸一、井出久満、堀江重郎

## はじめに

Late Onset Hypogonadism (LOH)症候群は数年前より疾患概念が確立し、日本語では男性更年期障害ともよばれる。かつてはADAM (Androgen deficiency in aging male)やPADAM (Partial androgen deficiency in aging male)とも呼ばれ、国際的なガイドラインも作られるようになった。定義は「加齢に伴う生化学的症候群であり、アンドロゲンに対する感受性低下の有無にかかわらず、アンドロゲンの低下を特徴とする。その結果、QOLの明らかな変化をきたし、多臓器機能に悪影響をもたらす」とされている<sup>1)</sup>。この問題を中心に中高年男性において広く男性機能のみならず、がんや排尿機能などに関しても多角的に取り組もうという学術的分野の総称がMen's Healthと呼ばれており、現代社会を生きる中高年男性の生活の質において重要な問題となってきている。

## 1. LOH症候群の診断

LOH症候群の診断においては男性ホルモンの評価が重要となってくる。わが国では男性ホルモンのうち総テストステロン(総T)と遊離テストステロン(遊離T)が測定可能である。そのうち、体内で活性をもつ生物学的活性Tとよく相関する遊離Tが我が国のガイドラインにおいては評価の対象とされている<sup>2)</sup>。他覚的な所見と並んで重要なのは自覚的な所見である。LOH症候群の自覚症状は精神・心理症状、身体関連症状、性機能関連症状の大きく3つに分類される。精神・心理症状としては、落胆、抑うつ、苛立ち、不安、神経過敏、生気消失、疲労感など、身体症状としては、関節や筋肉症状、発汗、ほてり、睡眠障害、記憶・集中力の低下、肉体的消耗感など、性機能関連症状としては、性欲低下、勃起障害、射精感消失などがある。現在、これらLOH症候群の自覚症状評価のための質問紙はHeinemannらにより作成されたAging Males Symptoms (AMS) rating scaleがある<sup>3)</sup>(表1)。

## 2. 男性ホルモンの補充の適応と効果

精神症状・身体症状：LOH症候群により引き起こされる精神症状としては、鬱、短気、やる気の喪失などがあ

る。また、記銘力の低下や空間認知力などの認知能の低下も知られている。身体症状としては、体のほてりや発汗などがある。これらは従来から指摘されていた女性の更年期障害や男性前立腺がん患者に対するホルモン除去治療時に出現するものと同質である。このような精神・身体症状が男性ホルモン補充療法により改善し患者のQOL(生活の質)向上の可能性はある。

筋・骨格：加齢による男性ホルモンの低下は、筋肉量や筋力、骨に対し影響する。しかし、男性における骨粗しょう症による骨折の原因として男性ホルモン低下は約2割とそれほど多くはない<sup>4)</sup>。このため、骨には女性ホルモンの影響が大きいと考えられてきた。しかし、最近になって男性ホルモンと骨代謝の直接的関係が指摘されてきている<sup>5)</sup>。

メタボリック症候群、脂質代謝、心・血管病変：LOH患者ではメタボリック症候群が起こることが知られている。つまり、体脂肪率の上昇や内臓脂肪の増加が起こることにより、心血管病変のリスクを上昇させるのである<sup>6)</sup>。中高年男性に対する内臓脂肪の減少など脂質代謝の問題、ひいては動脈硬化予防または進行防止のためには男性ホルモン補充療法は重要と考えられる。最近では2型糖尿病と低テストステロンがインスリン抵抗性を通じて強く関係していることが明らかとなってきた<sup>7)</sup>。これにはテストステロンだけではなくSHBGも関与していることもわかってきている。糖尿病治療の一助となる可能性もあり、期待がもたれるところである。

性機能：ホルモン環境と性機能について両者は密接に結びついていると思われ、性欲・性行動と勃起能の2つに関与している可能性が考えられている。テストステロンは性行動に関連がある。特に性欲については高齢の低テストステロン患者における男性ホルモン補充療法でも改善を認める報告がなされている<sup>8)</sup>。テストステロンの低下は夜間睡眠時勃起の程度や頻度に影響を与える。しかし、勃起障害(Erectile Dysfunction; ED)はテストステロン低下だけではなく、血管病変にも大きく影響を受けている<sup>9)</sup>。男性ホルモン補充療法によって全ての高齢ED患者の勃起能が改善するわけではないが、低テストステロンを伴った一部の高齢ED患者には有効である可能性がある。



表1 男性の老化症状に関する質問票 (AMS質問紙日本語版)

症状:	なし	軽い	中程度	重い	非常に重い
点数=	1	2	3	4	5
1. 総合的に調子が思わしくない (健康状態、本人自身の感じ方)					
2. 関節や筋肉の痛み (腰痛、関節痛、手足の痛み、 背中の痛み)					
3. ひどい発汗 (思いがけず突然汗が出る。緊張 や運動とは関係なくほてる)					
4. 睡眠の悩み (寝つきが悪い、ぐっすり眠れ ない、寝起きが早く疲れがと れない、浅い睡眠、眠れない)					
5. よく眠くなる、しばしば疲れ を感じる					
6. いらいらする (当たり散らす、些細なことに 直ぐ腹を立てる、不機嫌にな る)					
7. 神経質になった (緊張しやすい、精神的に落ち 着かない、じっとしていられ ない)					
8. 不安感 (パニック状態になる)					
9. からだの疲労や行動力の減退 (全般的な行動力の低下、活動 の減少、余暇活動に興味がない、 達成感がない、自分をせ かせないと何もしない)					
10. 筋力の低下					
11. 憂うつな気分 (落ち込み、悲しみ、涙もろい、 意欲がわかない、気分のむら、 無用感)					
12. 絶頂期は過ぎたと感じる					
13. 力尽きた、どん底にいると感 じる					
14. ひげの伸びが遅くなった					
15. 性的能力の衰え					
16. 早朝勃起(朝立ち)の回数の 減少					
17. 性欲の低下 (セックスが楽しくない、性交 の欲求がおきない)					

17~26点:「なし」、27~36点:「軽度」、37~49点:「中程度」、50点以上:「重度」

### 3. 男性ホルモン補充療法の実際 —副作用と禁忌—

男性に対して行われているホルモン補充療法の方法としてのテストステロン製剤は、国によって承認されている剤形が異なる。わが国では、厚生省の認可を得ている経口剤がいくつかあるが、経口剤は肝機能障害の頻度が高く臨床的には使用しにくい。現在、わが国でLOH症候群治療の中心となっているのは注射剤(エンアルモン・デポ)である。注射剤の問題点は血中濃度の増加、減少が投与期間中に著明に出現することである。125mg/2週間毎の投与でも数日間生理的な男性ホルモンの値を超え

る可能性があること、日内変動が消失すること、など非生理的なホルモン環境となる。これらが潜在的な副作用の発現や治療効果に影響を与える可能性がある。

男性ホルモン補充療法による副作用としては1)前立腺がんの増悪、2)排尿症状の増悪、3)肝機能障害、4)多血症、5)体液貯留、6)睡眠時無呼吸の増悪が上げられる。

### 4. テストステロンと食事および サプリメント

現在、日本で行える治療の中心が注射剤であることから食事やサプリメントによるLOH症候群の改善が望ま

れるところであるが、LOH症候群の患者のテストステロンがどのような食事で上昇するのかについての検討は、いまだないのが現状である。しかしながら、テストステロンが低下する食事は存在する。まさに今回の特集のタイトルにある草食系男子ならぬ草食男子はテストステロンが低くなる可能性が20歳男性の症例報告で提示された。肉や脂肪を避け、カロテンを多く含むブロッコリーやニンジンなどを連日大量に摂取した結果、筋力の低下、全身倦怠感、性欲減退、勃起能障害が出現した<sup>10)</sup>。検査の結果テストステロンの著明な低下を認め、バランスのとれた食事に切り替えたところ、テストステロンは正常化し、症状改善を認めた。女性の場合、無理なダイエットや拒食症、過剰な運動によって体脂肪が過度に減少するとエストロゲンが低下し無月経となることが知られている<sup>11)</sup>。これは性ホルモンの原料であるコレステロールが枯渇するためにおこるものである。同様のことが男性でも起こりうるがこの症例報告により示された。女性では無月経というはっきりとした兆候があるが、男性には明らかな臨床所見が出現しづらいためにこれまで、報告がなかったものと考えられる。しかしながら、高脂肪食は前立腺がんの発症などにもつながるとされることから、Men's Healthを考えるうえで、低脂肪食がよいのか高脂肪食がよいのかという問題は重要な課題である。今後、高齢者における食事とテストステロンの関係についてのさらなる研究成果が望まれる。

サプリメントではトンカット・アリと呼ばれる植物の抽出物のテストステロン上昇効果が知られている。これは和名ではナガエカサとよばれる東南アジアの有名な民間薬で、マレーシア人参とも呼ばれ古くから体力増強や精力強壮に使われているものである。動物実験ではテストステロンほどの効果は望めないにしても精子形成の改善<sup>12)</sup>や性行動の改善が認められた<sup>14)</sup>。また、ラット骨粗鬆症モデルで有意に骨代謝マーカーを改善したとの報告もある<sup>13)</sup>。ヒトではトンカット・アリの投与によって60%の患者でテストステロンの上昇を認めAMS質問紙のスコアを有意に改善したとの報告がある<sup>10)</sup>。今後、大規模な検討が望まれるところである。

## 5. テストステロンと前立腺がん予防

これまでにテストステロン補充療法による合併症の一つに前立腺がんの増悪を上げた。前立腺がん罹患している場合、テストステロンは明らかに増悪因子であるが、発症についてはいまだに議論が多い。前立腺がんの発症には人種や地域などの遺伝的因子、また食生活や性的活

動などの環境因子も関与していると考えられている。環境因子と前立腺がんの発症に注目すると、高カロリー、高脂肪食の食事摂取と前立腺がん発症のリスクとの関連が報告されている。ハワイアンケースコントロールスタディでは、アメリカにおける前立腺がん発症の25%が高い飽和脂肪酸の食事摂取に関連しているとの報告がある<sup>17)</sup>。

アジアの国々では、豆類などの植物エストロゲン類を含む食事摂取が、前立腺がんの発症率に関与している可能性が指摘されている。欧米の国々と比較し、尿中における植物エストロゲン濃度は、前立腺がん発症の少ないアジア圏の国々において高い。近年、大豆イソフラボン、茶カテキン、リコピンやクルクミンなどのサプリメントによる前立腺がん発症予防が注目されてきている。当科における検討で大豆イソフラボン・クルクミン含有サプリメントは、PSA10以上の高値群で血清PSA値の減少効果があった。また細胞実験ではアンドロゲン受容体の発現が、サプリメントの投与により低下しており、PSAの分泌・産生低下はアンドロゲンシグナルを介する可能性が示唆された。今後、イソフラボンやクルクミンなどのサプリメントが前立腺がんに対する安全かつ有用な予防戦略となるかもしれない。

## おわりに

Men's Healthを考えるうえで、中高年男性のテストステロンが中心的な役割を担っている。LOH症候群はテストステロンの低下が元凶であるが、極端な低脂肪食はさらなる低テストステロンを招き、LOH症状の悪化につながると思われる。しかしながら、高脂肪食は前立腺がん発症のリスクや肥満を通じてメタボリックシンドロームにもつながりかねない。やはり、バランスのとれた食事や栄養摂取と、患者の年齢や社会活動などを考えた食生活の調整が重要と考えられる。今後、これらを踏まえた食事やサプリメントの研究が重要と考えられた。

## 《 《 《 《 参考文献 》 》 》 》 》 》

- 1) Morales A, Lunenfeld B.: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male*. 5(2), 74-86 (2002)
- 2) 日本泌尿器科学会. 加齢男性性腺機能低下症候群(LOH症候群)診療の手引(2007)
- 3) Heinemann LA, Saad F, Heinemann K, Thai DM. Can results of the Aging Males' Symptoms (AMS) scale predict

- those of screening scales for androgen deficiency? *Aging Male*. [Comparative Study]. 7(3), 211-8 (2004)
- 4) Bailie SP, Davidson CE, Jhonson FJ, Francis RM. Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age and Aging*. 21, 139-41 (1992)
  - 5) Kawano H, Sato T, Yamada T, Matsumoto T, Sekine K, Watanabe T, *et al.*: Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100(16), 9416-21 (2003)
  - 6) Godsland I. Changes in metabolic, inflammatory and endothelial indices of cardiovascular risk. Textbook of Men's Health New York: The Parthenon Publishing Group. 317-35 (2002)
  - 7) Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Following the common association between testosterone deficiency and diabetes mellitus, can testosterone be regarded as a new therapy for diabetes? *Int J Androl*. [Review]. 32(5), 431-41 (2009)
  - 8) Morley JE, Perry HM, 3rd, Kaiser FE, Kraenzle D, Jensen J, Houston K, *et al.*: Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc*. 41(2), 149-52 (1993)
  - 9) Marumo K, Nagatsuma K, Murai M.: [Effect of aging and diseases on male sexual function assessed by the International Index of Erectile Function]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 90(12), 911-9 (1999)
  - 10) Adamopoulos D, Venaki E, Koukkou E, Billa E, Kapolla N, Nicopoulou S.: Association of carotene rich diet with hypogonadism in a male athlete. *Asian J Androl*. [Case Reports]. 8(4), 488-92 (2006)
  - 11) Pauli SA, Berga SL.: Athletic amenorrhea: energy deficit or psychogenic challenge? *Ann N Y Acad Sci*. [Research Support, N. I. H., Extramural Review]. 1205, 33-8 (2010)
  - 12) Chan KL, Low BS, Teh CH, Das PK. The effect of *Eurycoma longifolia* on sperm quality of male rats. *Nat Prod Commun*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 4(10), 1331-6 (2009)
  - 13) Wahab NA, Mokhtar NM, Halim WN, Das S.: The effect of *eurycoma longifolia* Jack on spermatogenesis in estrogen-treated rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 65(1), 93-8 (2010)
  - 14) Zanolli P, Zavatti M, Montanari C, Baraldi M.: Influence of *Eurycoma longifolia* on the copulatory activity of sexually sluggish and impotent male rats. *J Ethnopharmacol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 126(2), 308-13 (2009)
  - 15) Shuid AN, Abu Bakar MF, Abdul Shukor TA, Muhammad N, Mohamed N, Soelaiman IN.: The anti-osteoporotic effect of *Eurycoma Longifolia* in aged orchidectomised rat model. *Aging Male*. (2010)
  - 16) Tambi MI, Imran MK, Henkel RR.: Standardised water-soluble extract of *Eurycoma longifolia*, Tongkat ali, as testosterone booster for managing men with late-onset hypogonadism? *Andrologia*. (2011)
  - 17) Bosland MC. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr*. [Research Support, U.S. Gov't, P. H. S. Review]. 2000(27), 39-66



ひさすえ・しんいち / Shin-ichi Hisasue

1995年 札幌医科大学医学部卒業、同年札幌医科大学医学部泌尿器科入局、2004年医学博士学位取得、2005年 Massachusetts 大学 神経内分泌センター博士研究員、2007年 札幌医科大学付属病院助教、2011年 帝京大学医学部付属病院泌尿器科講師、日本泌尿器科学会(専門医・指導医)、日本性機能学会(専門医・評議員)、泌尿器腹腔鏡技術認定医、日本感染症学会(ICD感染制御認定医)、日本メンズ・ヘルス医学会(評議員)  
 専門・研究テーマ：泌尿器科一般、男性学、メンズヘルス、勃起障害  
 最近の主な研究や活動：勃起能と海綿体神経の分布、手指の長さの比とテストステロンレベル  
 著書・論文：Hisasue S, Hashimoto K, Kobayashi K, Takeuchi M, Kyoda Y, Sato S, Masumori N, Tsukamoto T: Baseline erectile function alters the cavernous nerve quantity and distribution around the prostate. *J Urol* 184, 2062-2067 (2010)  
 Hisasue S, Seney ML, Immerman E, Forger NG: Control of cell number in the bed nucleus of the stria terminalis of mice: Role of テストステロン metabolites and estrogen receptor subtypes. *J Sex Med* 7, 1401-1409 (2010)

いで・ひさみつ / Hisamitsu Ide

ほりえ・しげお / Shigeo Horie

## 2. 血 尿

Hematuria

堀江 重郎  
HORIE Shigeo

帝京大学医学部泌尿器科学 主任教授

Key words 顕微鏡的血尿 肉眼的血尿 円柱 尿路上皮癌 学校検尿



### 顕微鏡的血尿と肉眼的血尿

血尿には、肉眼的血尿 (gross hematuria/macroscopic hematuria)：色調により本人が気付く血尿，および顕微鏡的血尿 (microscopic hematuria)：尿潜血反応または顕微鏡によって初めて観察される血尿があり，さらに症候性の有無が問題にされる。

顕微鏡的血尿のスクリーニングには，試験紙法による尿潜血反応が主に用いられる。現在日本国内で市販されている潜血反応試験紙では(1+)がヘモグロビン濃度0.06mg/dL，赤血球20個/ $\mu$ Lに統一されている)。ただし尿潜血反応試験紙には偽陽性や偽陰性反応がみられることがあり，尿沈渣赤血球数を併せて検討すべきである，尿中赤血球数のカットオフ値としては，尿沈渣赤血球数として5個/HPF(400倍強拡大1

視野)が基準とされている。この値は，試験紙法で(+)に相当する。

顕微鏡的血尿が発見される頻度は加齢とともに増加し，男性に比較して女性に多く見られる。Isekiら<sup>1)</sup>が試験紙を用いて18~80歳以上の107,192人の健診受診者を対象として検査を行い，尿潜血反応(1+)以上を血尿ありとして解析した結果から，血尿のみ，または血尿と蛋白尿を認めたものは男性では3.5%，女性では12.3%で，その頻度は加齢とともに増加した(図1)。Yamagataら<sup>2)</sup>が男女56,269人の職場健診受診者を対象として解析した結果から血尿の頻度は，男女を合わせた集計であるが，20歳未満で0.65%，20歳代で0.94%，30歳代で1.68%，40歳代で3.95%，50歳代で3.64%，60歳以上で3.94%であり，40歳代に至るまでは加齢に伴って増加した。

顕微鏡的血尿で円柱の出現を観察することも重要で

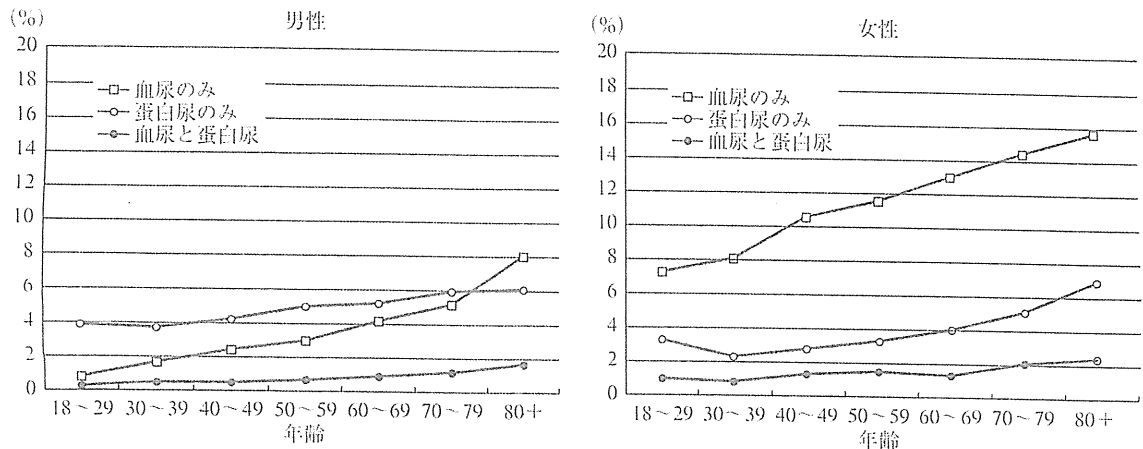


図1 健診受診者に認められた尿潜血反応(1+)以上と蛋白尿の頻度(文献1より改変)

ある。円柱内成分として赤血球が3個以上認めた時に赤血球円柱と判定し、その出血源の多くは糸球体由来であり、一部が尿細管由来と考えられる。また尿中赤血球は、高浸透圧尿または低pH尿では金平糖状を呈し、低浸透圧尿または高pH尿では膨化状および脱ヘモグロビン状(ゴースト状)を呈する。一方、赤血球がコブ状、断片状、ねじれ状、標的状など同一標本において多彩な形態を呈し、大きさは大小不同または小球性を示しているものはdysmorphic RBCと呼ばれ、糸球体性血尿のことが多い。糸球体性血尿では腎実質疾患が考慮される。

一方肉眼的血尿については、悪性腫瘍をはじめ、治療を有すべき疾患の徴候であることが多いため、積極的な検査が行われる。顕微鏡的血尿についてはGrossfeldら<sup>20)</sup>は顕微鏡的血尿の原因を、生命を脅かすもの(尿路性器腫瘍および腹部大動脈瘤)、治療を要するもの(尿路結石症、尿路感染症、尿路通過障害など)、さしあたり治療を必要としないが経過観察を要するもの、およびこれらに含まれず、意義のない病変に分類し、過去の論文を集計したところ、治療または少なくとも経過観察が必要な病変を有する頻度は3.4~56%であるが、33%以上の頻度を示した論文はいずれも50歳以上の男性を対象とした分析であり、さらに56%の頻度を示したものは60歳以上の男性を対象とした分析であることを報告している。また、顕微鏡的血尿患者691例と肉眼的血尿患者309例の合計1,000例(年齢18~92歳、平均55歳)について原因を解析したMarianiらの<sup>21)</sup>報告によると、悪性腫瘍のごとく生命を脅かす病変、生命を脅かさないうが治療を要する病変、または少なくとも経過観察を要する意義ある病変は顕微鏡的血尿群では20.9%、肉眼的血尿では57.6%であった。わが国では、職場健診で尿潜血反応が陽性であった750

例を対象とした検討で、治療または経過観察を要すると考えられた症例は13.9%であった<sup>22)</sup>。



### 顕微鏡的血尿と泌尿器癌 —鑑別診断の進め方

血尿は尿路のどこからでも起こりうるため、尿路に関与する悪性腫瘍の症候として重要である。顕微鏡的血尿の患者で、腎・尿路疾患を呈するものは2.3%、さらに尿路悪性腫瘍の割合は0.5%程度であると報告されている<sup>23)</sup>。悪性腫瘍として発見頻度の高いものは、腎盂尿管癌、膀胱癌、尿道癌を含む尿路上皮癌であるが、腎癌、前立腺癌も顕微鏡的血尿から発見されることがある。また女性の外陰癌や直腸癌、卵巣癌、子宮癌が尿管を巻き込んでいるときには閉塞尿管から出血が起こることがある。膀胱癌、腎癌罹患率は50歳以上に増加していくが(図2、3)、ただし尿潜血の頻度も高齢になるほど男女とも増加していくため、顕微鏡的血尿のすべての患者に悪性腫瘍の精査を行うことは現実的ではない。一方血尿患者の有病頻度は、肉眼的血尿では悪性腫瘍などの生命を脅かす疾患の頻度があきらかに多くなるが、+あるいは++にかかわらず、悪性腫瘍が発見されることも事実である<sup>24)</sup>(図4)。

尿路上皮癌の腎盂尿管癌、膀胱癌、尿道癌は共通した分子病理学的な特徴を持っている。50歳以上の1,340人を2週間毎日試験紙で尿潜血をチェックした研究で<sup>25)</sup>は、このうち21%に1回以上尿潜血(+)が見られ、192人(14%)が泌尿器科的診断を受けたところ16人(1.2%)に悪性腫瘍(膀胱癌9人、腎癌1人、前立腺癌6人)が発見された。したがって、尿潜血検査の膀胱癌発見の陽性予測率(positive predictive value; PPV)は4.7%となる。また、60歳以上の3,152人を10週間毎

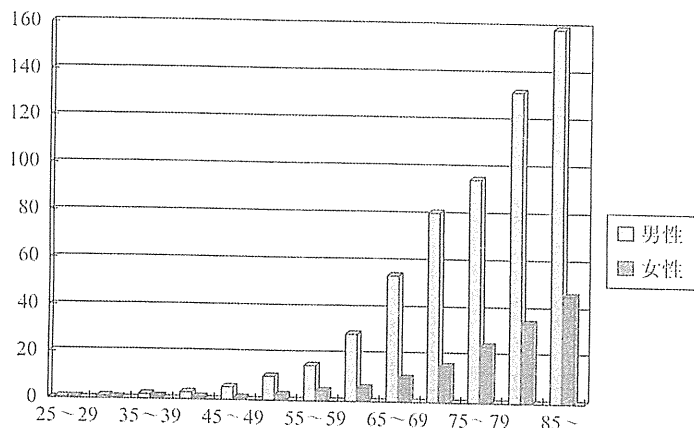


図2 膀胱癌の年齢特異的罹患率(1998)

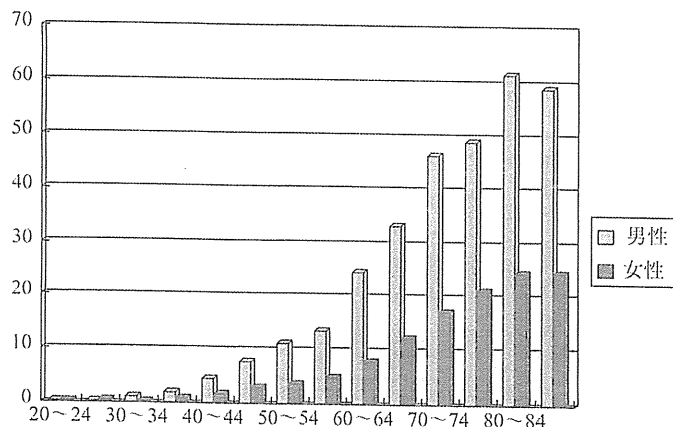


図3 腎癌の年齢特異的罹患率(1998)

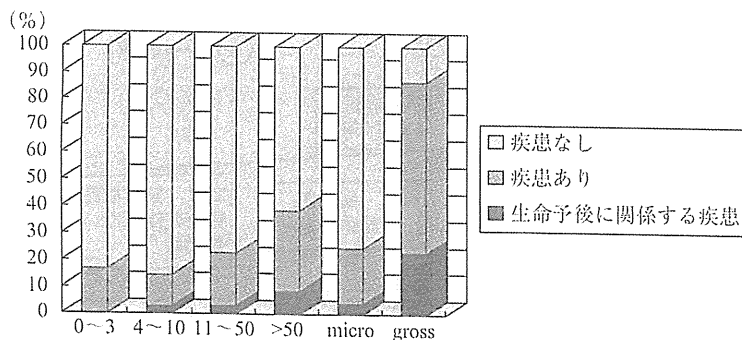


図4 血尿患者の有病頻度(Mariani AJ, et al: J Urol 141: 350, 1989)

日試験紙で尿潜血をチェックした研究では、20%に1回以上尿潜血陽性が見られ、319人(10%)が泌尿器科的診断を受けたところ22人(0.7%)に悪性腫瘍(膀胱癌17人, 前立腺癌5人)が発見されている。したがって、膀胱癌のPPVは5.3%であり、先の研究と近い値が得られている。また膀胱癌が発見された17人のうち13人(76%)は喫煙の既往があった。これらの報告から、中高年以上では顕微鏡的血尿の5%に膀胱癌が発見されること、一方膀胱癌には罹患のリスクがすでにある程度確立していることから、リスクファクターのある患者により詳しい尿路上皮癌のスクリーニングを行うことが妥当と考えられる。

尿路上皮癌の危険因子として、喫煙、有害物質への暴露、年齢40歳以上、泌尿器科疾患の既往、排尿症状、尿路感染、鎮痛剤多用、骨盤放射線照射既往、シクロフォスファミドの治療歴があげられている。これらに該当するものがある場合は、尿路上皮癌の高リスク群とみなされる。ただし女性は男性よりも尿路上皮癌の罹患頻度は少ないため、今回の血尿ガイドラインでは女性は便宜的に60歳以上とした(表1)。これらのリス

表1 尿路上皮癌のリスクファクター  
AUA best practice policy

・喫煙
・職業上での発癌化学薬品(ベンゼン, 芳香族アミン)の曝露
・肉眼的血尿の既往
・40歳以上
・泌尿器科受診歴
・尿路感染症の既往
・排尿刺激症状の既往
・フェナセチン濫用
・骨盤内の放射線照射歴
・シクロフォスファミドの治療歴

クファクターのない群での顕微鏡的血尿患者の取り扱いについては、血尿ガイドラインは図5のフローチャートを提唱している。泌尿器癌の診断には画像診断と尿細胞診がKeyとなる。顕微鏡的血尿をスクリーニングする画像診断として、まず腎臓・膀胱・前立腺の超音波検査を行う。CT検査は顕微鏡的血尿の原因診断に最も優れた画像検査である。とくに小さな腎腫

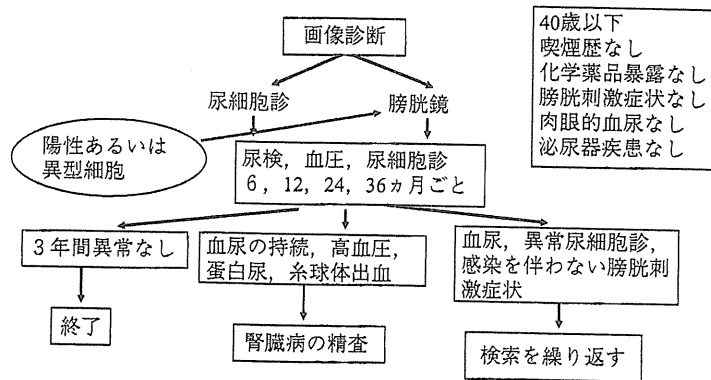


図5 低リスク群

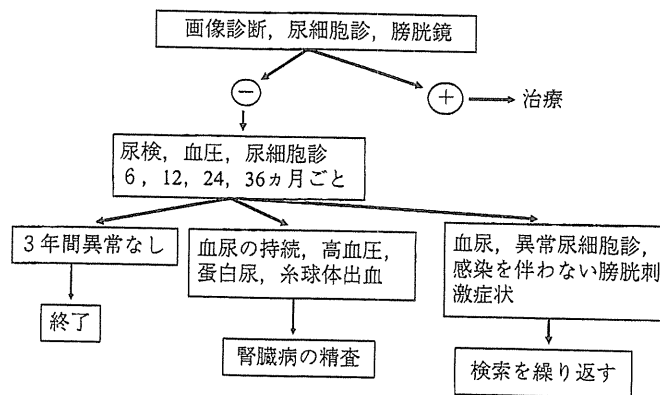


図6 高リスク群

瘍病変は、造影CTの感受性がきわめて高い<sup>8)</sup>。尿細胞診の膀胱癌診断の感度は40~76%である<sup>9)10)</sup>。膀胱洗浄液での細胞診は尿細胞診よりも感度が高い。高分化癌では陰性となることが多く、疑陰性を生じうる。異型細胞が検出された場合には、15%で尿路上皮癌が診断されるため、低リスク群および高リスク群ともに膀胱鏡検査を実施する<sup>11)</sup>。早朝尿での尿細胞診は3日間行うことで膀胱癌の検出率は高まる<sup>12)</sup>。BTA, NMP22などの尿中腫瘍マーカーは、膀胱癌が診断された患者のフォローアップに保険適用がされている。顕微鏡的血尿に対する標準検査として推奨するには十分な根拠はない。低リスク群では膀胱鏡を行う意義は少ない。たとえば40歳以下の顕微鏡的血尿の男性100人に膀胱鏡を施行したが、膀胱癌が発見されたのは0人であった<sup>13)</sup>。あるいは平均年齢57歳の顕微鏡的血尿のある女性177人に膀胱鏡を行ったが、膀胱癌は発見されなかった<sup>14)</sup>。など膀胱鏡の意義に否定的な報告がされている。

一方、リスクファクターを持つ高リスク群では膀胱鏡の施行が望ましい(図6)。膀胱鏡はファイバースコープあるいは電子スコープを備えた施設が多くな

り、痛みを伴わずに行うことができる。また、超音波検査での腎盂の拡張所見も腎盂尿管癌の可能性を示唆するため、さらに腎盂尿管の情報をCTで得ておきたい。静脈性尿路造影検査法は施行頻度が減少しているが、尿路上皮癌が疑われる場合には、腎盂尿管の情報を得るのに安価でよい方法である。

またリスクにかかわらず、顕微鏡的血尿患者のフォローアップは3年間に行いたい。無症候性顕微鏡的血尿発見後3年以内に悪性腫瘍が1~3%に発見されることがあるため<sup>15)</sup>、尿路上皮癌のリスクファクターがある場合には、悪性度の高い尿路上皮癌のスクリーニングのために、尿沈渣、尿細胞診の定期的な経過観察が必要と考えられる。ただし経過観察の方法として、6ヵ月毎の尿検査と尿細胞診、3年毎の膀胱鏡と静脈性尿路造影検査法が適当としているものや<sup>16)</sup>、新たな症状が生じなければ検査の必要がないとするものもあり<sup>17)</sup>、一定の見解をみない。経過観察中に肉眼的血尿を生じた場合、尿路感染症を伴わない膀胱刺激症状を生じた場合、あるいは尿細胞診に異常があった場合には、膀胱鏡およびCT検査を施行するべきである。た

だし、女性の場合には肉眼的血尿、再発性尿路感染症、排尿障害等がなければ、経過観察は不要としている報告も多い。すなわち、女性の場合には生理、性行為、腫疾患などで尿潜血陽性を呈している場合が多く、再検で陰性であれば精査は不要とされる<sup>18)</sup>。ガイドラインでは尿検、血圧、尿細胞診を6、12、24、36ヵ月ごとに行うことを提唱している。



### 肉眼的血尿

成人の無症候性血尿では、尿路上皮癌、腎臓癌、前立腺肥大症、尿路結石症に加えて、腎梗塞や溶連菌感染後急性糸球体腎炎、IgA腎症など糸球体疾患も鑑別に重要である。病因が特定できないいわゆる特発性腎出血には自律神経異常、腎低酸素症、腎杯静脈交通による出血、腎炎、腎盂腎炎による出血、アレルギー、病巣感染性腎出血、検査で発見できない小病巣からの出血、線溶系異常による出血などが原因と推定されている<sup>19)</sup>。左腎静脈が腹部大動脈とその腹側を走る上腸間膜動脈の間に挟まれ、左腎静脈の環流障害による左腎静脈内圧の上昇に伴い、左腎出血が起こる現象が認められる。この現象を、左腎静脈造影所見の特徴からナツクラッカー(クルミ割り)現象またはナツクラッカー症候群(nutracker phenomenon or nutcracker

syndrome)と呼ぶ<sup>20)~22)</sup>。上腸間膜動脈の左右での左腎静脈径の差、造影早期相(皮質造影相)の左腎静脈からの側副血行路への逆流像から診断できる<sup>23)</sup>。内臓脂肪が少ないやせ型の思春期の男児に多いとされ、典型的な場合は反復性肉眼的血尿を呈し、しばしば左側の腰痛や精巣静脈瘤(左腎静脈の狭窄により同静脈に流入する左精巣静脈の還流が妨げられることによる)を伴う。ナツクラッカー症候群は、通常は副血行路の構築とともに血尿は改善するので治療の必要はない。



### 学校検尿における顕微鏡的血尿

学校検尿における顕微鏡的血尿の取り扱いとしては、まず血尿の原因が小児内科的疾患か、泌尿器科的疾患かを鑑別することが第一になる。そのためにはアレルギー性紫斑病や溶血連鎖球菌感染の既往歴、および家族歴の有無や親族における腎不全の有無など、家族歴の詳細な聴取が必要である。検査としては尿中赤血球形態の観察が最も簡便で、相応の精度も併せ持つ。蛋白尿を伴わない顕微鏡的血尿であれば通常は腎生検の適応ではないが、持続的な低補体を伴う場合には膜性増殖性腎炎、また腎不全の家族歴が複数あればAlport症候群の可能性があるため、腎生検の適応としている医療機関が多い。

### 文 献

- 1) Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, et al : Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney International* 49 : 800-805, 1996.
- 2) Yamagata K, Yamaoka Y, Kobayashi M, et al : A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clinical Nephrology* 45 : 281-286, 1996.
- 3) Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, et al : Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults : The American Urological Association Best Practice Policy — Part 1 : Definition, prevalence, and etiology. *Urology* 57 : 599-603, 2001.
- 4) Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al : The significance of adult hematuria : 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 141 : 350-355, 1989.
- 5) 丸茂 健, 村井 勝 : 無症候性顕微鏡的血尿に対する2次スクリーニングの意義. *臨泌* 53 : 39-43, 1999.
- 6) Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al : Home screening for hematuria : results of a multiclinic study. *J Urol* 148 : 289-292, 1992.
- 7) Britton PJ, Dowell AC, Whelan P, et al : A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 148 : 788-790, 1992.
- 8) Warshauer DM, McCarthy SM, Stereet L : Detection of renal masses : sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. *Radiology* 169 : 363-365, 1988.
- 9) Badalament RA, et al : The sensitivity of flow cytometry compared with conventional cytology in the detection of superficial bladder carcinoma. *Cancer* 59(12) : 2078-2085, 1987.
- 10) Badalament RA, et al : The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology, and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* 60(7) : 1423-1427, 1987.
- 11) Novicki DE, JA Stern, R Nemeec : Cost-effective evaluation of indeterminate urinary cytology. *J Urol* 160 : 734-736, 1998.
- 12) Mariani AJ : The evaluation of adult hematuria : a clinical update. *AUA Update Series*. *J Urol* 17 : 186-191, 1998.



- 13) Jones DJ, Langstaff RJ, Holt SD, et al : The value of cystourethroscopy in the investigation of microscopic haematuria in adult males under 40 years. A prospective study of 100 patients. *Br J Urol* 62 : 541-545, 1988.
- 14) Bard RH : The significance of asymptomatic microhematuria in women and its economic implications. A ten-year study. *Arch Intern Med* 148 : 2629-2632, 1988.
- 15) Murakami S, et al : Strategies for asymptomatic microscopic hematuria : a prospective study of 1,034 patients. *J Urol* 144 (1) : 99-101, 1990.
- 16) Winkler HA, Sand PK : The evaluation and management of hematuria in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 8(3) : 156-160, 1997.
- 17) Howard RS, Golin AL : Long-term followup of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 145 (2) : 335-336, 1991.
- 18) Cohen RA, RS Brown : Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 348 (23) : 2330-2338, 2003.
- 19) 栗山忠央 : 所謂特発性腎出血に関する研究. *日泌尿会誌* 55 : 1099-1164, 1964.
- 20) Chait A, Matasar KW, Fabian CE, et al : Vascular impressions on the ureters. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 111 : 729-749, 1971.
- 21) de Schepper A : "Nutcracker" phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belge Radiol* 55 : 507-511, 1972.
- 22) Nishimura Y, Fushiki M, Yoshida M, et al : Left renal vein hypertension in patients with left renal bleeding of unknown origin. *Radiology* 160 : 663-667, 1986.
- 23) Hohenfellner M, Steinbach F, Schultz-Lampel D, et al : The nutcracker syndrome : new aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 146 : 685-688, 1991.
- 24) 中村健治, 山田龍作 : 特発性上部尿路出血の成因に関する臨床的ならびに実験的研究. *日泌尿会誌* 72 : 530-543. 49. 6-80, 1981.
- 25) Igari H : Diagnosis of nutcracker syndrome of the left renal vein : Value of the corticomedullary phase of helical CT. *日医放会誌* 61 : 292-297, 2001.

# 健康長寿バイオマーカーとしてのテストステロン

堀江 重郎

## ポイント

- 生活習慣病をはじめとするさまざまな疾患において、血清テストステロン値は減少する。
- テストステロン値は男性の健康状態についての重要なバイオマーカーである。
- 地域コホート研究により、テストステロン低値は、死亡および心血管疾患をはじめとする疾患特異的な死亡のリスクとなることがわかってきた。

## テストステロンの作用と生活習慣病

テストステロン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、内臓脂肪を減らし、造血作用をもち、また性欲を起こす<sup>1)</sup>。テストステロンは集中力やリスクをとる判断などの高次精神機能にも関係する。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、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>2)</sup>。

加齢に伴い、精巣でテストステロンを産生するLeydig細胞が減少すること、またGnRH(ゴナドトロピン放出ホルモン)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傾向にある。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(高比重リポ蛋白)の低下、コレステロール値とLDL(低比重リポ蛋白)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>3)</sup>ことから、late onset hypogonadism(LOH症候群)と呼ばれ、新しい疾患概念として注目されている。

## テストステロン値とコホート研究

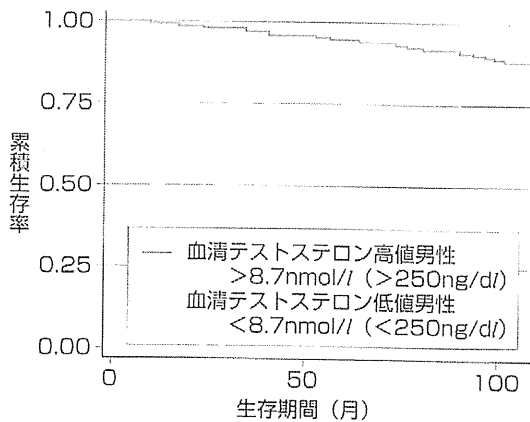
テストステロンが低値であること、すなわち性腺機能低下症はテストステロンが300~350 ng/dlを概ねカットオフとしている。加齢に伴う性腺機能低下症(LOH症候群)で325 ng/dlをカットオフとすると、50代、60代、70代、80代でLOH症候群の割合はおおよそ人口の12、20、30、50%ときわめて高値になる<sup>4)</sup>。テ

1) 堀江重郎：しげお：東京大学泌尿器科学 173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1

002-7699/11/Y-500/論文/COPY

【表 1】テストステロン値と死亡に関する前向きコホート研究

研究名	年齢	組み入れ人数	死亡者	1,000人当たりの死亡者	観察期間(年)	文献
MMAS	40~70	1,709	395	15.11	15.3	7
EPIC	40~79	11,606	825	10.15	7	6
Rancho Berinard	50~91	794	538	57.42	11.8	5
SHIP	20~79	1,954	195	13.86	7.2	9
NHANES	20~	1,114	206	11.56	16	8



【図 1】血清テストステロン値のカットオフを 8.7 nmol/l(250 ng/dl)とした時の死亡率の推移  
Kaplan-Meier 生存曲線。

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必要がある。この場合、多変量解析を行う際には、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 人当たりの死亡者を比較すると、例えば Rancho Bernard 研究<sup>5)</sup>では、比較的高齢者を組み入れており、ほかの研究の死亡率が 1,000 人当たり約 10 人なのに比べて 50 人以上と高い。European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 研究<sup>6)</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、ほか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>7)</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>8)</sup>では、テストステロンが 320 ng/dl 以下と 800 ng/dl 以上、フリーテストステロンが、6.0 pg/dl 以下と 16 pg/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 研究では、テストステロン値により集団を 10 段階に分類して、各々の死亡率を出しているが、集団の平均が 300 ng/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。しかし、テストステロンのカットオフ値を 241 ng/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>9)</sup>は、組み入れ対象基準、解析における交絡

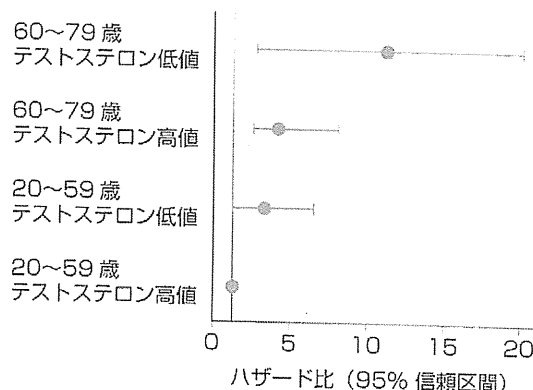
因子の調整が最も厳密になされている。テストステロン値 250 ng/dl をカットオフにしたときに、年齢、腹囲、喫煙、アルコール多飲、運動、腎機能、血清 DHEAS 値で調整した場合に、すべての原因の死亡リスクが 92%、心血管疾患死亡が 156%、癌死亡が 246% 増加することを報告している(図 1)。テストステロン低値群は全体の 5.0% であったが、喫煙者は少ない一方、高血圧、糖尿病、メタボリック症候群者が多く、運動を定期的に行っている者が少ない特徴がみられた。また 20~59 歳と 60~79 歳、テストステロン値が低い群、高い群の組み合わせでは、60~79 歳でテストステロンが低い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

以上のコホート研究の結果から、解析対象、テストステロン値のカットオフ値は多様であるものの、テストステロン低値は死亡リスクであると言える。

### テストステロン減少と臓器障害の機序

テストステロンが減少することが、臓器障害につながる機序は何であろうか？ ひとつには、テストステロンの低下が酸化ストレスを悪化させることが挙げられる。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。

今後、男性の健康を考える「メンズヘルス」においては、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くと期待される。



【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は死亡リスクが高い。

#### 文献

- 1) Bagatell C.J, Bremner WJ : Androgens in men : Uses and abuses. N Engl J Med 334 : 707-714, 1996
- 2) Bhasin S, et al : Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes : An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 91 : 1995-2010, 2006
- 3) Nieschlag E, et al : Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males : ISA, ISSAM, and EAU recommendations. Eur Urol 48 : 1-4, 2005
- 4) Harman SM, 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
- 5) Laughlin GA, et al : Low serum testosterone and mortality in older men. J Clin Endocrinol Metab 93 : 68-75, 2008
- 6) Khaw KT, et al : Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men. Circulation 116 : 2694-2701, 2007
- 7) Araujo AB, et al : Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. Arch Intern Med 167 : 1252-1260, 2007
- 8) Menke A, et al : Sex steroid hormone concentrations and risk of death in US men. Am J Epidemiol 171 : 583-592, 2010
- 9) Haring R, 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 31 : 1494-1501, 2010