

表2. AMSスコア

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, ぐっすり眠れないなど)
⑤よく眠くなる, しばしば疲れを感じる
⑥いらいらする(あたり散らす, 些細なことにすぐ腹を立てる, 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など)
⑧不安感(パニック状態になる)
⑨身体の疲労や行動力の減退(全体的な行動力の低下, 余暇活動に興味がないなど)
⑩筋力の低下
⑪憂うつな気分(落ち込み, 悲しい, 涙もろい, 意欲がわかないなど)
⑫「人生の山は通り過ぎた」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, 性交の欲求が起きない)
*各項目を, 「ない」1点, 「軽い」2点, 「中程度」3点, 「重い」4点, 「極めて重い」5点で集計する。
*合計点で男性更年期障害の症状の重症度をみる: 17~26点「ない」, 27~36点「軽度」, 37~49点「中等度」, 50点以上「重症」

(文献39より引用改変)

は中等度の症状, 50以上は重症としている。また, AMSは診断のみならずARTの治療効果をみるサロゲートマーカーとして優れている<sup>40,41)</sup>。

### ホルモン補充療法の 方法と効果

ARTの方法としては経口剤や注射剤, 皮膚吸収剤があるが, わが国では注射剤 testosterone enanthate (エンアルモンデポー<sup>®</sup>)のみが保険適応となっている。通常2週間おきに125~250mgを筋注することで臨床効果が得られるが, テポ剤の性質を考えると1~2週ごとに60~125mgを投与していくほうがより生理的に近い。また, ゲル剤は注射剤よりも生理的

であり, 欧米ではゲル剤を好む患者が増えている<sup>42)</sup>。最近, 859名の性腺機能低下症患者を対象として, テストステロンゲルを用いたテストステロン補充療法の米国の多施設共同研究 (Testim Registry in the United States: TriUS) が報告された。本研究において, テストステロンゲルの12ヵ月投与は, 血清テストステロン値とフリーテストステロン値を上昇させ, 性機能を改善し, うつ症状を減少させた<sup>43) 44)</sup>。テストステロン補充療法の副作用として, 補充量が多い場合に多血症やacneを生じることがある。

ARTにより前立腺肥大症や前立腺癌が起こることは少ないが, 「手引き」ではPSAを測定し, 2.0ng/mL以上であれば泌尿器科医へ紹介することを勧めている。ARTにより筋肉量, 筋力,

骨密度, 血清脂質プロファイル, インスリン感受性, 気分性欲, 健康感の改善が認められる。インスリン感受性が改善し, また体脂肪が減少する。EDについてはPDE5阻害薬の作用を増強する<sup>45)46)</sup>。

LOH症候群では, 認知機能, 筋力, 骨密度, 性機能, 代謝など, ADLやQOLに関わる多くの生体機能の低下が生じうる。60歳以上の男性の約20%はLOH症候群の可能性があり, これらの患者はARTによりADLの向上や生活習慣病の予防が期待できる可能性がある。65歳以上の地域住民1,677名をスクリーニングし, 虚弱基準(体重減少, 低運動量, 筋力低下, 疲労感, 歩行が遅い, のいずれか)があり, 血清テストステロン値<345ng/dLで前立腺疾患, 排尿障害がなく試験に同意した274名を対象に, テストステロンゲル(50mg/日), プラセボの2群に無作為割り付けを行った二重盲検臨床試験がある。この試験では, テストステロン補充療法により, 膝関節進展筋力の有意な増加, BMIの増加と脂肪量の減少, 高齢虚弱傾向にある男性で, 身体機能の改善, QOL指標(身体症状, 性機能症状)の改善が6ヵ月後にみられている<sup>47)</sup>。欧米やアジアの一部の地域では, 長期間持続型のテストステロン注射薬(testosterone undecanoate, 商品名: Nebido)が臨床に導入され, 10~14週間隔でLOH症候群の患者に投与されている。マレーシアからの最近の報告では, double-blind placebo-controlled trialにおいて, プラセボ群と比較した

Nebido 投与群は48週後、有意に AMS スコアを改善させた ( $p = 0.017$ )<sup>48)</sup>。

高齢者の QOL は今世紀の大きな課題であり、それを解く鍵の一つに性ホルモンがあると考えられる。このような知見から、加齢に伴う性腺機能低下症である LOH 症候群が注目され、アジアや欧州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。

テストステロン補充がアンチエイジングに効果をもたらすかは今後の検討が待たれている。

#### ●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 : 6167-672, 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 : 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 : 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, Järvisalo 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. The MrOS Study in Sweden. *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, 2006
- 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 : 583-592, 2010
- 30) 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* 31 : 1494-1501, 2010
- 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 : 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
- 33) 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
- 34) Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J : Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 68-75, 2008
- 35) 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
- 36) Shabsigh R, Katz M, Yan G, et al : Cardiovascular issues in hypogonadism and testosterone therapy. *Am J Cardiol* 96 : 67M-72M, 2005
- 37) 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
- 38) 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 : LOH 症候群—加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き—男性ホルモン低下による男性更年期障害, 男性ホルモン低下による男性更年期障害, ED, 心身症などの診療マニュアル. 東京, じほう, 2007
- 39) Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, et al : A new aging male's symptoms' (AMS) rating scale. *Aging Male* 2 : 105-114, 1999
- 40) Legross JJ, Meulemann EJ, Elbers JM, et al : Study 43202 Investigators. Oral testosterone replacement I symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 160 : 821-831, 2009
- 41) Moore C, Huebler D, Zimmermann T, et al : The aging males' symptom scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 46 : 80-87, 2004
- 42) Nieschlag E : Testosterone treatment comes of age : new options for hypogonadal men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65 : 275-281, 2005
- 43) Khera M, Bhattacharya RK, Blick G, et al : Improved sexual function with testosterone replacement therapy in hypogonadal men : real-world data from the Testim Registry in the United States (TRiUS). *J Sex Med* 11 : 3204-3213, 2011
- 44) Khera M, Bhattacharya RK, Blick G, et al : The effect of testosterone supplementation on depression symptom in hypogonadal men from the Testim Registry in the US (TRiUS). *Aging Male* 15 : 14-21, 2012
- 45) Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al : Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 2839-2853,

# 男性の抗加齢はテストステロンにあり

堀江重郎

帝京大学泌尿器科学

加齢と共にさまざまな機能が低下する。中でも性ホルモンの低下はさまざまな更年期症状が起こる。男性においてはテストステロンレベルを保つことと、若々しさや元気を保つ方法であることがさまざまなエビデンスにより示されるようになった。

わが国は世界一の長寿国であるが、男女の平均寿命の差は、2010年厚生労働省の発表によると、女性で86.39歳、男性は79.64歳で、この数十年間およそ7年程度の差で推移している。平均寿命の男女差で言えば、日本は決して先進国ではない。また過去15年間男性の肥満者が増加している一方で女性はスリム化している。したがって日本は女性の健康意識が高いと言える。男性の健康寿命を更に延伸する鍵となる要因がテストステロンである。

## テストステロンは社会ホルモン

テストステロンとその代謝物は、男性の成長に重要な役割を果たす。一次性徴としての性器形成および脳の性分化、思春期における第二性徴に必要なホルモンであ

り、性衝動 (sexual behavior) や性機能、また精子も形成することから男性ホルモンと呼ばれている。

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。唾液中のテストステロンはフリーテストステロンとして存在し、活性のあるテストステロン量の指標になる。成人男女の唾液中テストステロン分布を図1に示す。男性は正規分布に、また女性是对数変換すると正規分布に近くなる。唾液テストステロンでは女性の中央値は男性の約1/4であり、相当数の女性では男性の中央値を越えている。女性

におけるテストステロンの作用はまだ十分解明されていないが、決して少ない量ではないことに注目すべきであろう。男性ではテストステロンは精巣、副腎で、女性では副腎、卵巣、脂肪組織から産生される。閉経後の女性ではエストロゲンはテストステロンがアロマターゼにより、変換されることで供給されていることから、テストステロンは閉経後女性にとって重要な働きをしている可能性がある。

## テストステロンと認知機能

テストステロンは認知機能に関係し、また積極性や抗不安作用を有する。

一般に男性の特徴として冒険、旅、新しいことへのチャレンジが挙げられる。ロンドンのシ

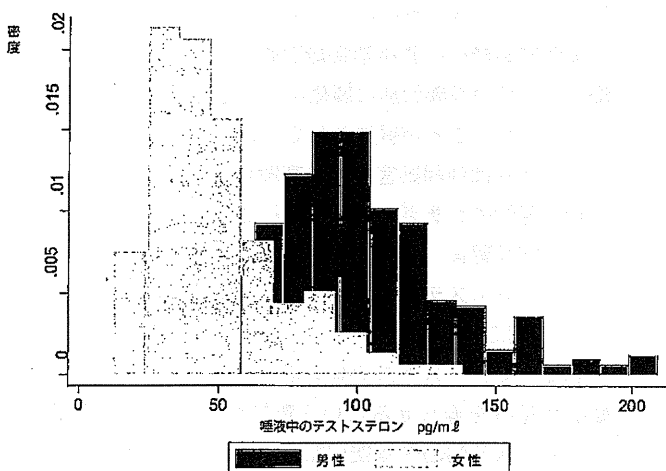


図1 唾液中のテストステロン濃度

Proc Natl Acad Sci U. S. A. 2009 Sep 8;106(36):15268-73.

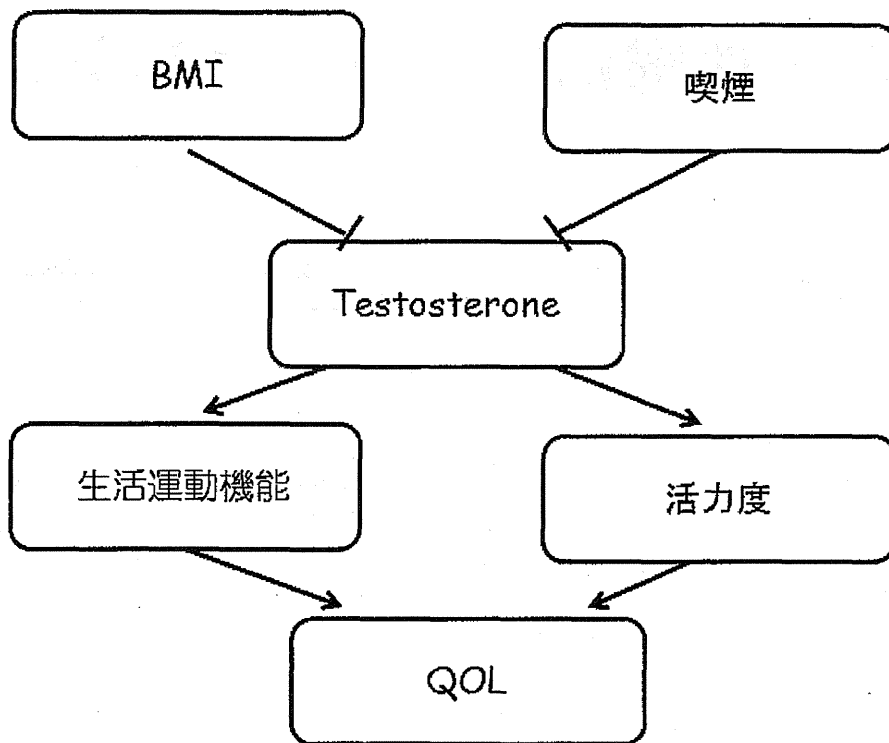


図2 65歳以上の男性のテストステロンとADL, QOL指標

ティーのトレーダーの唾液中テストステロンを調べた研究では、テストステロンが高い日の利益が高く、その説明としてリスクを取れる可能性があるとしている<sup>1</sup>。

テストステロンは競うことにより高まり、勝者になるとさらに上昇するいわゆる winner effect を持つ。また自分が応援しているもの（たとえば野球チーム）が敗れるとテストステロンは低下する。2008年の大統領選挙でのオバマ氏当選の時の共和党、民主党支持者の唾液中テストステロンを測定した結果オバマ氏当選の一方で共和党支持者のテストステロンは落ち込み、時間がたつとさらに低下することが報告された。面白いことに女性では勝敗によるテストステロンの変動は小さい<sup>2</sup>。

またテストステロンが高まると公正、公平を希求し、社会へ貢献する意識が高まるという報告もある。一定の報酬のうちどの程度を寄付するかという一種のゲームの結果をみても、プラセボ投与群に対して、テストステロン投与群が寄付の金額が高いことが示されている<sup>3</sup>。

またテストステロンは下垂体ホルモン、バゾプレシンの転写を調節しているが、テストステロンが高くなると、バゾプレシンも上昇し、尿が濃くなるだけでなく、自分の縄張りを主張する働きがある。イヌやウサギでは除糞するとこのようなマーキングが減ってくる。

虚弱高齢者の日常生活機能調査では、テストステロン濃度は年齢や栄養状態に関係なく、ADL、意欲、認知機能と相関することが報告されている<sup>4</sup>。

われわれは沖縄県宮古島の高齢者でテストステロンと高齢者男性のさまざまな生活指標との関連を検討したところ、喫煙習慣、BMI高値はテストステロンに負に作用し、テストステロン値は生活運動機能、活力度に関連した。(図2)。

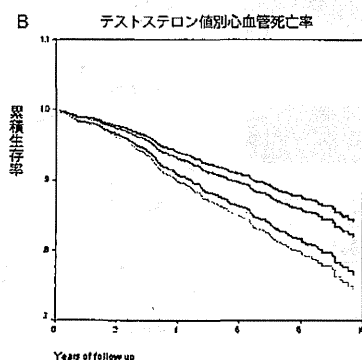
認知症で、テストステロン補充を行うことにより、認知症の進行を遅らせるという報告がある<sup>5</sup>。また高齢モデルマウス SAMP8 は空間記憶が減弱し、血清テストステロンが減少しているが、テストステロンを補充するこ

とで空間記憶力の改善が見られている<sup>9</sup>。テストステロンは、海馬の神経突起を増やすことも最近報告されており<sup>7</sup>、テストステロンは認知機能と関連すると言えよう。逆にテストステロンの低下はうつ病のリスクを高める。テストステロンは神経末端でNOを産生して、神経細胞の情報伝達にかかわる点で抗うつ薬であるSSRIと共通した作用機序を持っている。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>8</sup>。このためテストステロンを保つことが男性の抗加齢の要と言えよう。

### LOH症候群

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、また中枢での性腺刺激ホルモン(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>9</sup>。テストステロン値の低下は、性欲低下や勃起障害、ほてり、発汗、意欲低下など、いわゆる男性更年期障害の症状だけでなく、筋力低下、骨粗鬆症や肥満、脂質代謝異常、動脈硬化、認知機能、メタボリックシンドローム、うつ病にも関係する。

病的なテストステロン低値は性腺機能低下症と呼ばれている。性腺機能低下症は血中テストステロン濃度が300-350 ng/dLを概ねカットオフとしている。325 ng/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300 ng/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



Khaw KT, et al. *Circulation* 116:2694-2701, 2007.)

EPIC-Norfolk コホート研究  
40-79 歳、11,606 例、6-10 年フォロー

	OR of Mortality			
	テストステロン濃度 <360	360-450	450-564	564 <
全死因	1	0.75	0.62	0.59
心血管死	1	0.89	0.60	0.53
がん	1	0.74	0.77	0.71

図3 テストステロン値と死亡

<sup>12-15</sup>。このため、先天性あるいは外傷や腫瘍などによる若年者の性腺機能低下症と区別するため、加齢に伴う性腺機能低下症 (Late Onset Hypogonadism) が疾患概念として登場した。この英語の頭文字を取って LOH 症候群と呼ばれることが多い。LOH 症候群は、男性の健康維持を損なう重要な要因として認知されてきた<sup>16</sup>。加齢によるテストステロン値の低下により、筋肉量の低下、骨塩量低下、性機能障害、体脂肪の増加などがみられる<sup>16</sup>。低テストステロンは、QOL、身体、社会性、気力、認知力、性機能にも影響を与える。一方テストステロンを補充することにより、リビドー、性機能障害、夜間勃起、性衝動、性的満足が改善することが知られている。

最近の大規模コホート研究では、テストステロン値が低い男性は、高テストステロン値の人に比べて、年齢、ライフスタイル、脂質代謝異常症、糖尿病、心血管疾患を除外しても、40%以上死亡率が高まるという結果が出ている。図3のヨーロッパで行われた EPIC コホート研究では、テストステロン濃度が低い群は、心血管障害、がんなど全ての死因に関連し、死亡率が高くなることが示された<sup>17</sup>。

また低テストステロンは、体脂肪、インシュリン抵抗性、低HDL値、高コレステロール値、高LDL値による心血管障害リスクと相関する。最近のエビデンスでは、性腺機能低下症は、中心性肥満、インシュリン調節不全、脂質異常、境界型を含めた高血圧によるメタボリックシンドロームと関係することがわかっている。

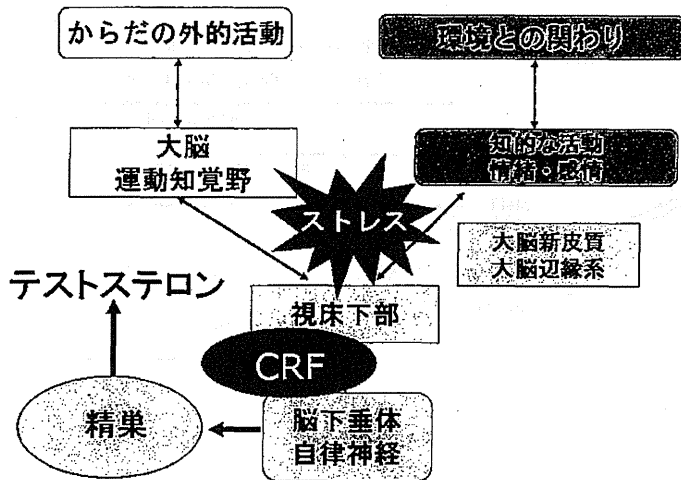


図4 ストレスとテストステロン CRF を介して抑制的に働く

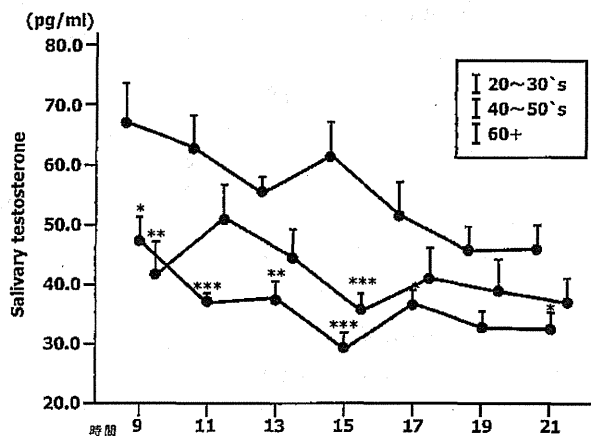


図5 年齢階級別にみた男性の唾液テストステロンの経年変化

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った<sup>18)</sup>。

### なぜテストステロンが下がるのか

精巣でのテストステロン産生の低下で、大きな意味を持つのがストレスである。ストレスは視床下部に働き、CRF と呼ばれるペプチドを産生する。この CRF が GnRH を抑制するため、精巣でのテストステロン産生が低下する (図4)<sup>19)</sup>。ストレスの種類としては、交感神経の緊張が大きい。これは職場での緊張などの自覚できるものから、LED 照明で明るすぎる室内や夜遅くまでパソコンのディスプレイを見ることでも交感神経は緊張する。帝京大学病院で行った唾液テストステロンによる調査結果によると、健康な日本人 40 - 50 歳代の男性のテストステロン値は、60 歳以上の群よりも低い傾向を示した<sup>20)</sup>。(図5) 現在の中間管理職は職場で多大なストレスに見舞われていると考えられる。40 歳以上では副

交感神経を活性化するために積極的なリラクゼーションが必要である。またストレスではないが、子育てをするときにはテストステロンが下がることも知られている。子供に対しては自分をアピールするのでなく、奉仕するのであり、自己を表現するテストステロンは必要ない。合目的な反応と考えられる。

### テストステロンを上げよう!

テストステロンは競争に勝ったり、自分を社会で表現、主張すると上がってくる。したがって、趣味を楽しんだり、気のおけない仲間との遊びの時間がテストステロンには大事である。また低強度の運動を継続することもテストステロンを増加させるが、高強度の運動はむしろテストステロンを低下させる。食事では古来から山芋や人参に、テストステロンあるいは DHEA 増加作用が知られているが、最近タマネギも有効であることが発表されている。また勃起不全治療薬であるバイアグラなどの PDE5 阻害薬もテストステロンを増加させることが報告されており<sup>20)</sup>、抗酸化作用がある食品機能因子がテストステロンを上げる可能性がある。

LOH 症候群は診断されていない予備群や治療を受けていない人も含めると、日本ではおよそ 600 万人存在するとみられている。今後は、LOH 症候群の複雑さを理

解するための保健専門家の教育に加えて、職場や公共施設でスクリーニングテストとLOHに関する情報提供を行うことが、LOHの早期スクリーニングにつながる。加えて、エクササイズ、食事改善、鍼灸・漢方のような代替療法、過度のストレスに対するカウンセリングなどのホリスティックなアプローチは、LOHの予防を含めた男性の健康増進のために必要である。また、アジア、ヨーロッパにおいても、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. Coates JM, Herbert J. Endogenous steroids and financial risk taking on a London trading floor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(16):6167-72.
2. Stanton SJ, Beehner JC, Saini EK, et al. Dominance, politics, and physiology: voters' testosterone changes on the night of the 2008 United States presidential election. *PLoS One*. 2009;4(10):e7543.
3. van Honk J, Montoya ER, Bos PA, et al. New evidence on testosterone and cooperation. *Nature*. 2012;485(7399):E4-5
4. Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Ohni M, Toba K. Testosterone and comprehensive geriatric assessment in frail elderly men. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(9):1324-6.
5. Tan RS, Pu SJ. A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer's disease. *Aging Male*. 2003;6(1):13-7.
6. Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, Kahyo T, Setou M, et al. Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS One*. 2012;7(1):e29598.
7. Hatanaka Y, Mukai H, Mitsunashi K, Hojo Y, Murakami G, et al. Androgen rapidly increases dendritic thorns of CA3 neurons in male rat hippocampus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(4):728-32.
8. Novák A, Brod M, Elbers J. Andropause and quality of life: findings from patient focus groups and clinical experts. *Maturitas*. 2002;43(4):231-7.
9. Morley JE, Perry HM 3rd. Andropause: an old concept in new clothing. *Clin Geriatr Med* 2003;19:507-28.
10. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:724-731.
11. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: The HIM study. *Int J Clin Pract* 2006;60:762-769.
12. Ma kinen J, Järvisalo MJ, Po lla nen P, Perheentupa A, et al. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1603-1608
13. van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Grobbee DE 2003 Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 157:25-31.
14. Tivesten A, Mellström D, Jutberger H, Fagerberg B, Lernfelt B, et al. OhlssonC2007 Low serum testosterone and high serum estradiol associate with lower extremity peripheral arterial disease in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1070-1076
15. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, 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
16. Lunenfeld B, Saad F, Hosel CE: ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males; scientific background and rationale. *Aging Male* 2005;8:59-74.
17. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, Bingham S, Wareham N, 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(23):2694-701.
18. Yasuda M, Ide H, Furuya K, Yoshii T, Nishio K, et al. Salivary 8-OHdG: a useful biomarker for predicting severe ED and hypogonadism. *J Sex Med*. 2008;5(6):1482-91.
19. Dornan WA, Malsbury CW. Neuropeptides and male sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 1989;13(1):1-15.
20. Yasuda M, Furuya K, Yoshii T et al. Low testosterone level of middle-aged Japanese men — the association between low testosterone levels and quality-of-life. *J Men's Health and Gender* 2007; 4: 149-155.
21. Sapienza P, Zingales L, Mastrapieri D. Gender differences in financial risk aversion and career choices are affected by testosterone. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(36):15268-73.

#### Testosterone is a key for male antiaging.

Shigeo Horie, Teikyo University Hospital

In Japan, where the longevity is almost ubiquitously achieved, preventive medicine and one that is directed to the improvement of quality of life would be more stressed. Especially, men's health should be emphasized more since a persistent longevity gap has existed between men and women among Japanese for around 7 years. Testosterone is a hormone that has been appreciated to be responsible for the masculinity of the male gender. However recent findings show that testosterone is indeed a marker for healthy longevity. Decrease in testosterone level can cause various symptoms. Late onset hypogonadism (LOH) jeopardizes the QOL and activities of the middle and senior men. Public awareness and the screening of LOH would be necessary to promote Men's Health in Japan. *Clinical & Functional Nutriology* 2012; 4(4):181-5.



# 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、生氣消失、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、記憶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)向上の可能性がある。

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、 背中での痛み)					
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、性交の欲求がおきかない)					

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も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>13)</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>14)</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>15)</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考えられる。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 Shukur 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

# 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>。

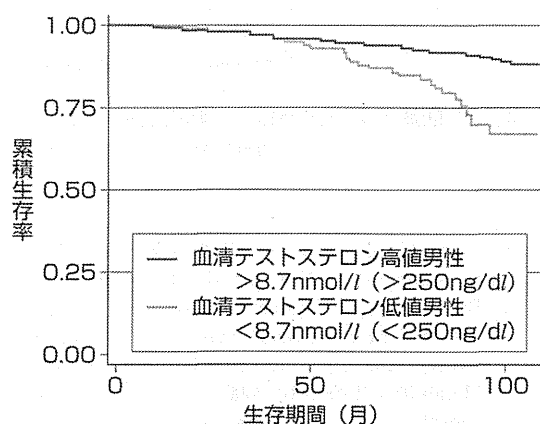
加齢に伴い、精巣でテストステロンを産生するLeydig細胞が減少すること、またGnRH(ゴナドトロピン放出ホルモン)の分泌量が減少することにより、テストステロン値は低下していく傾向にある。テストステロンの低値はメタボリック症候群、心血管系疾患、糖尿病、呼吸器疾患のリスクを高め、寿命に関係することが知られている。加齢男性でのテストステロン減少は、抑うつ状態、性機能低下、認知機能の低下、骨粗鬆症、心血管疾患、内臓脂肪の増加、インスリン抵抗性の悪化、HDL(高比重リポ蛋白)の低下、コレステロール値とLDL(低比重リポ蛋白)の上昇に寄与し、メタボリック症候群のリスクファクターになる<sup>3)</sup>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

【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 人なのに対して 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

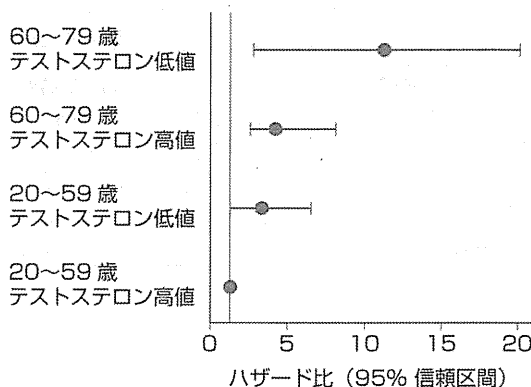
因子の調整が最も厳密になされている。テストステロン値 250 ng/dl をカットオフにしたときに、年齢、腹囲、喫煙、アルコール多飲、運動、腎機能、血清 DHEAS 値で調整した場合に、すべての原因の死亡リスクが 92%、心血管疾患死亡が 156%、癌死亡が 246% 増加することを報告している(図 1)。テストステロン低値群は全体の 5.0% であったが、喫煙者は少ない一方、高血圧、糖尿病、メタボリック症候群者が多く、運動を定期的に行っている者が少ない特徴がみられた。また 20~59 歳と 60~79 歳、テストステロン値が低い群、高い群の組み合わせでは、60~79 歳でテストステロンが低い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

## II. 基礎

# 8. 前立腺癌とビタミンD

Associations of vitamin D with prostate cancer risk

井手 久満・堀江 重郎

Hisamitsu Ide(准教授), Shigeo Horie(主任教授) / 帝京大学医学部泌尿器科

### key words

ビタミンD  
前立腺癌  
発症予防  
ビタミンD受容体  
アンドロゲン受容体

ビタミンDと前立腺癌に関する研究は、ビタミンD摂取の低下が前立腺発癌のリスクを増加させるという仮説から、前立腺癌に対するビタミンD投与の臨床トライアルへと発展した。前立腺癌細胞において、ビタミンDはビタミンD受容体を介して、分化を促進し、増殖を抑制、さらに浸潤抑制、転移抑制へと働く。実際、ビタミンD摂取は前立腺癌のリスクを軽減させることができるのかについては、疫学的研究や臨床研究からはいまだ議論があり、今後さらなる研究の発展が望まれている。

### はじめに

前立腺癌は先進諸国において、人口構成の高年齢化に伴い増加してきている悪性腫瘍である。わが国においても食生活の欧米化、前立腺特異抗原(prostate specific antigen : PSA)による早期血清診断が可能になったことに伴い、その発病率、死亡率ともに増加傾向にある。わが国の癌死亡率の将来予測では、前立腺癌は1995年と比較し、2020年には約5.9倍になると予測されており、全癌種の中で最も増加率が高いとされている<sup>1)</sup>。増加している前立腺癌ではあるが、それでもアジアの国々では欧米と比較し、前立腺癌の発症率は低い。豆類などのイソフラボンを含む食事摂取が、前立腺癌の低い発

症率に関与しており、実際、尿中におけるイソフラボン濃度は、前立腺癌発症の少ないアジア圏の国々において高い<sup>2)</sup>。ビタミンDと前立腺癌の関係においては、紫外線の少ない地域に前立腺癌が多く発症するという北米のデータが知られている。紫外線により皮膚においてビタミンDが産生されることから、その量は日光中の紫外線量に影響される。71ヵ国における前立腺癌死亡率の分析では、より多くの日照時間が前立腺癌のリスクを減少させた。また、1992年にHanchetteとSchwartzは日本人がアメリカ人より前立腺癌が少ない理由として魚油からのビタミンD摂取量の違いを指摘した<sup>3)</sup>(図1)。本稿では、ビタミンDと前立腺癌発症リスクの関連、ビタミンDによる前

立腺癌治療の可能性について概説する。

### ビタミンDと 前立腺細胞における作用

前立腺上皮細胞にはビタミンD受容体やビタミンDの代謝に必要な酵素が発現している。ビタミンDが前立腺上皮細胞のビタミンD受容体と結合すると核内受容体として働き、ビタミンD応答配列を有する cyclin dependent kinase inhibitor p21(サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p21), TGF $\beta$ 2(transforming growth factor  $\beta$  2), フィブロネクチン, plasminogen activator(プラスミノゲン活性化因子)や $\beta$ -インテグリンの発現を誘導し、細胞分化や増殖抑制に働く。特に



II. 基礎 8. 前立腺癌とビタミンD

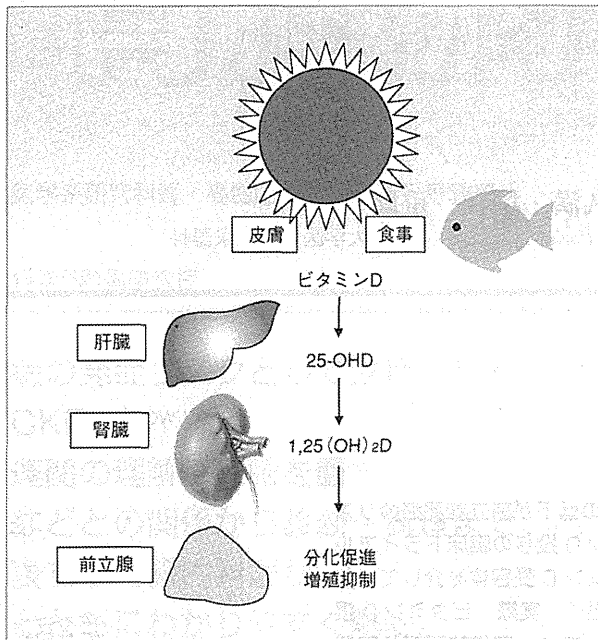


図1 ビタミンDによる前立腺癌予防の可能性

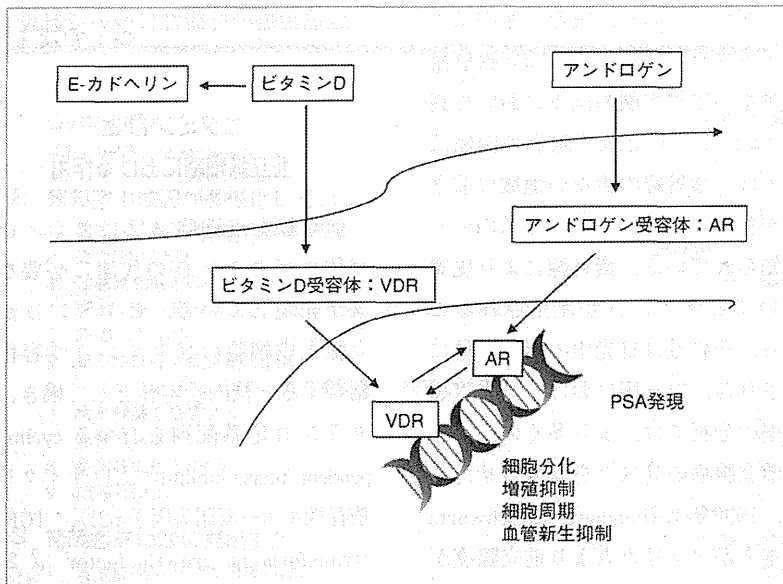


図2 ビタミンDの前立腺細胞における作用

insulin-like growth factor-binding protein-3(インスリン様増殖因子結合蛋白3)やインスリン受容体のプロモータ領域にもビタミンD応答配列がみられ、前立腺細胞の成長や機能に重要な役割を担っていることが示唆されている<sup>4)</sup>。前立腺細胞において、1,25(OH)<sub>2</sub>Dはアポトーシスを誘導し、細胞分化を促進し、テロメラーゼの発現を阻害し、癌細胞においては浸潤を抑制、腫瘍によって促進される血管新生を抑制することが報告されている<sup>5)</sup>。ビタミンDによる前立腺細胞の分化はラットにおける前立腺上皮細胞質の分泌小胞増加やE-カドヘリンの発現上昇から示唆されている。さらにビタミンDはアンドロゲン受容体の発現や活性化、PSAの発現に関与し、間接的に前立腺細胞の分化に関与している(図2)。興味深いことに、アンドロゲンはビタミンD受容体の発現を上昇させ、間接的に前立腺細胞の分化を促進していることが示唆される<sup>6)</sup>(図3)。

ビタミンDと前立腺癌リスク

*In vitro*の検討では、ビタミンDとその代謝産物は前立腺癌細胞に対し、増殖抑制効果や転移抑制効果を有している。それでは食事によるビタミンDの摂取と前立腺発症のリスクは関連があるのだろうか?これまで、多くの疫学的研究がなされ、ビタミンD摂取量、血清ビタミンD値、日照時間により、前立腺癌発症リスク低下に関する報告がなされてきた。しかし、これらの研究からはビタミンDの摂取と前立腺

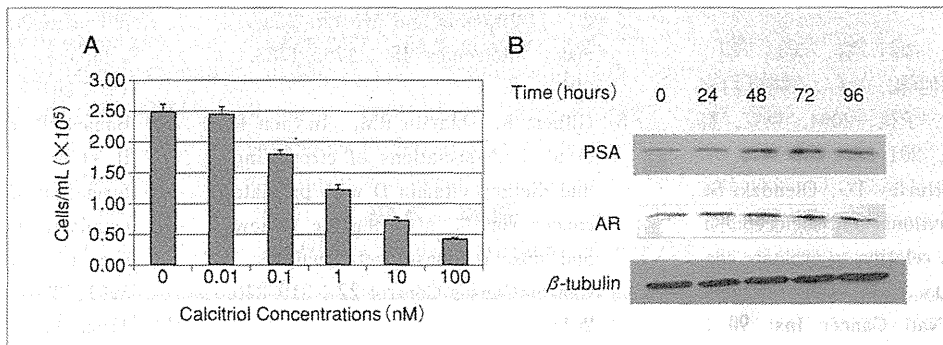


図3 ビタミンDによる前立腺細胞増殖抑制(A)とアンドロゲン受容体の発現上昇(B)  
(文献6を引用)

癌のリスク軽減に関する結論はみられていない<sup>7)</sup>。血清中のビタミンD代謝産物と前立腺癌のリスクに関しては最近、25論文のメタ解析が報告された。これらの研究では14,174名の前立腺癌患者を含み、ビタミンDの摂取と浸潤性前立腺癌のリスクについて検討がなされたが、明確な関連はみられなかった。また、血清25(OH)D値と前立腺癌発症リスクにおいても相関はみられなかったが、血清1,25(OH)<sub>2</sub>D値が浸潤性前立腺癌発症リスクを弱いながらも軽減させた<sup>8)</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>Dの生物学的活性はビタミンD受容体を介している。ビタミンD受容体遺伝子多型と前立腺癌発症リスクに関しては13論文のメタ解析の結果から、3つの遺伝子多型と前立腺癌の関連が示されている<sup>9)10)</sup>。わが国においては羽瀨らが前立腺癌とビタミンD受容体遺伝子多型(Bsm1の対立遺伝子B)との関連を報告している<sup>11)</sup>。また、鈴木らの家族性前立腺癌におけるビタミンD受容体遺伝子多型の検討では、コントロールと比較し有意な関連性はみら

れなかった<sup>12)</sup>。

### ビタミンDと前立腺発癌予防および治療

前述したように、ヒトにおいてビタミンD摂取量と前立腺発癌の抑制効果については明確な結論は出ていない。しかし、ビタミンDアナログのカルシトリオールが前立腺癌の動物モデルであるNkx3.1 Pten変異マウスにおいて、前立腺細胞の発癌過程を遅らせたことが報告されている<sup>13)</sup>。ヒトにおいては、実際に前立腺癌患者にビタミンDの投与が行われている<sup>14)</sup>。最初にOsbornらは、ホルモン療法に不応性になった前立腺癌患者13名に対して、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の投与を行い、50%のPSAの低下を認めたことを報告した<sup>15)</sup>。その後もビタミンDを用いたphase I, IIスタディの報告がなされたが、2007年にBeerらはビタミンDアナログであるDN-101を抗癌剤であるDocetaxelと同時に用いたthe ASCENT試験を報告した<sup>16)</sup>。250名の

ホルモン不応性前立腺癌患者におけるphase IIスタディにおいて、プラセボ群と比較し、DN-101併用群は生存期間中央値が16.4 vs 24.5ヶ月と延長を認めた。しかし、期待されたphase IIIスタディでは900名がエントリーしたが、DN-101併用群においてより多くの死亡例がみられた<sup>17)</sup>。

### おわりに

近年、大豆イソフラボン、茶カテキン、リコピン、クルクミンなどのサプリメントによる前立腺癌発症予防が注目されてきている。特にイソフラボンは1,25(OH)<sub>2</sub>Dの代謝を減少させることから、併用によるビタミンDの抗腫瘍効果増強が期待されている。ビタミンDの至適量や他の薬剤との併用、新しいビタミンDアナログ製剤の可能性など、前立腺癌予防、治療におけるビタミンDの効果はさらなる臨床トライアルの結果が待たれている。

文献

- 1) 大野ゆう子, 中村 隆, 大島 明 : 大島 明, 他 編, がん・統計白書—罹患/死亡/予後—2004. 東京, 篠原出版新社, 201-217, 2004
- 2) Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, et al : Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality ; a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* **90** : 1637-1647, 1998
- 3) Schwartz GG : Vitamin D and intervention trials in prostate cancer ; from theory to therapy. *Ann Epidemiol* **19** : 96-102, 2009
- 4) Gocek E, Studzinski GP : Vitamin D and differentiation in cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* **46** : 190-209, 2009
- 5) Gupta D, Lammersfeld CA, Trukova K, et al : Vitamin D and prostate cancer risk ; a review of the epidemiological literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **12** : 215-226, 2009
- 6) Beer TM, Garzotto M, Park B, et al : Effect of calcitriol on prostate-specific antigen *in vitro* and in humans. *Clin Cancer Res* **12** : 2812-2816, 2006
- 7) Donkena KV, Karnes RJ, Young CY : Vitamins and prostate cancer risk. *Molecules* **15** : 1762-1783, 2010
- 8) Gilbert R, Martin RM, Beynon R, et al : Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk ; a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* **22** : 319-340, 2011
- 9) Chen L, Davey Smith G, Evans DM, et al : Genetic variants in the vitamin D receptor are associated with advanced prostate cancer at diagnosis ; findings from the prostate testing for cancer and treatment study and a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18** : 2874-2881, 2009
- 10) Dianat SS, Margreiter M, Eckersberger E, et al : Gene polymorphisms and prostate cancer ; the evidence. *BJU Int* **104** : 1560-1572, 2009
- 11) Habuchi T, Suzuki T, Sasaki R, et al : Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res* **60**(2) : 305-308, 2000
- 12) Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, et al : Vitamin D receptor gene polymorphism in familial prostate cancer in a Japanese population. *Int J Urol* **10** (5) : 261-266, 2003
- 13) Banach-Petrosky W, Ouyang X, Gao H, et al : Vitamin D inhibits the formation of prostatic intraepithelial neoplasia in Nkx3.1 ; Pten mutant mice. *Clin Cancer Res* **12**(19) : 5895-5901, 2006
- 14) Trump DL, Deeb KK, Johnson CS : Vitamin D ; considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer J* **16** : 1-9, 2010
- 15) Osborn JL, Schwartz GG, Smith DC, et al : Phase II trial of oral 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) in hormone refractory prostate cancer. *Urol Oncol* **1**(5) : 195-198, 1995
- 16) Beer TM : ASCENT ; the androgen-independent prostate cancer study of calcitriol enhancing taxotere. *BJU Int* **96**(4) : 508-513, 2005
- 17) Scher HI, Chi KN, De Wit R, et al : Docetaxel (D) plus high-dose calcitriol versus D plus prednisone (P) for patients (Pts) with progressive castration-resistant prostate cancer (CRPC) : Results from the phase III ASCENT2 trial. *J Clin Oncol* **28** : 15s, 2010(suppl ; abstr 4509)

井手 久満 (Hisamitsu Ide)

平成 3年 6月 宮崎医科大学医学部付属病院泌尿器科  
 平成 7年 4月 国立がんセンター研究所分子腫瘍学部  
 平成11年 4月 カリフォルニア大学ロサンゼルス校  
 ハワードヒューズ研究所  
 平成14年11月 杏林大学医学部泌尿器科学  
 平成19年 9月 帝京大学医学部泌尿器科学 准教授  
 現在に至る。前立腺癌予防やテストステロンが研究テーマ。



# 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—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>2)</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>3)</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>4)</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>5)</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。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>6)</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)