

## II・分担研究報告（別紙3）

令和3年度厚生労働科学研究費補助金(女性の健康の包括的支援対策研究事業)

### 分担研究報告書

#### 多様化した女性の活躍の場を考慮した女性の健康の包括的支援の現状把握および 評価手法の確立に向けた研究

テストステロン低下による性腺機能低下症、および加齢男性性腺機能低下症 (LOH 症候群) についての疫学、  
診断、治療についてのエビデンスに関する文献レビュー

分担研究者 堀江重郎 順天堂大学大学院医学研究科 泌尿器外科学 教授

#### 研究要旨

男性更年期障害の主要な原因である、性腺機能低下症についての疫学、診断、治療についてのエビデンスに関する文献レビューを行った。この結果、男性の性腺機能低下症診療ガイドライン(日本内分泌学会+日本メンズヘルス学会)および、LOH 症候群診療の手引き(日本泌尿器科学会+日本メンズヘルス医学会)の2つのガイドラインを作成した。  
さらにテストステロン補充療法のエビデンスについて無作為割り付けによる臨床研究について検索し、内容をレビューした。

#### 研究協力者

松下一仁 順天堂大学非常勤講師

白川智也 順天堂大学泌尿器外科学博士課程

#### A. 研究目的

中高年男性が女性の更年期と似た症状を呈することが知られており、男性更年期障害という診断病名で保険収載されている。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、造血作用を持ち、また性欲を起す。テストステロンは集中力を高め、リスクを取る、公平公正な判断をすることなど高次精神機能や認知機能にも関係する。テストステロンは社会活動において自己表現をし、達成感を得ると分泌が高まり、社会的な疎外、失望で減少する。LOH 症候群の原因の多くは職場のイベントや問題(パワハラ、長時間勤務、過重労働、シフトワーク、テレワーク、職位の変化、退職)に起因する。女性の更年期障害は閉経という生物学的なイベントに伴うが、男性の更年期障害の多くは外的環境に起因する。

#### 1.男性の性腺機能低下症の症状と徴候

男性の性腺機能低下症とは、男性において永続的に二次性徴が発来しない、発来はするが完成しない、あるいは一度完成した性腺機能が低下する場合をいう。大別して先天性の異常と後天性の異常、また視床下部-下垂体が原因となる低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と性腺自体に異常を呈しフィードバックのため LH、FSH が高値となる高ゴナドトロピン性性腺機能低下症に分類される。また視床下部-下垂体-性腺系の器質的疾患が原因となるものと、器質的異常が明らかでない機能的異常があり、特に後者のうち、加齢による血中テストステロンの低下とそれに伴う種々の症候を呈するものを late-onset hypogonadism (LOH) と呼称する。男性性腺機能低下症は成因や発症時期、またアンドロゲン作用低下の重症度により多彩な症状・徴候を呈し、さらに LOH 症候群では非特異的な所見として精神・心理症状や性機能関連以外の身体所見をも呈してくる。男性の更年期症状ではいろいろ、疲労感、性機能の

低下を初期から認める。

## 2.性腺機能低下症の診断基準

血中総テストステロン値の低下と臨床症状から診断を行う。具体的には、血中総テストステロン値は250ng/dl 未満で低下と診断する。また、ホルモン値はあくまで補助ツールであり、臨床症状と合わせて総合的に診断することが重要である。

## 3.性腺機能低下症の症状調査票

テストステロンには様々な生理的作用があるため、標的臓器は全身にわたる。そのため、テストステロン低下に伴い全身性に種々の症状が生じることとなるため、症状把握のためには問診票が有用である。国際的には、ADAM(Androgen Deficiency in the Aging Male) 質問票や AMS(Aging Males' Symptoms)質問票が多く使われているが、いずれも感度は高いが特異度は低い。また、本邦で開発された問診票としては、熊本式健康調査質問紙が知られている。本邦では文化的・歴史的背景の違いから性に対する意識などが海外とは異なるため、より日本人に適した質問紙となっているのが特徴である。

## 4.性腺機能低下症とうつ病, うつ症状

抑うつ気分, 疲労感, 睡眠障害, 性欲低下, 運動耐容能低下といった症状は, うつ病と低テストステロンを示す性腺機能低下症患者にしばしば共通してみられ, 臨床では診断に迷うことが少なくない。うつ病患者の一部はテストステロン低値であり, テストステロン低値を示す性腺機能低下症患者の一部はうつ病の診断基準に合致することによる。うつ病の診断基準を満たす症例で, かつテストステロン値が低い場合, 通常の抗うつ薬投与が奏功しないようなケースではテストステロン補充療法が考慮される。

## 5.性腺機能低下症と男性不妊

男性不妊の原因としては、造精機能障害や性機能障害、精索静脈瘤、染色体異常などが挙げられるが、初診時の精査において下垂体ホルモンやテストステロン値の測定を行うことがあり、その際に性腺機能低下症を指摘されることが多い。そのため、不妊治療だけでなく、低テストステロンに伴う症状や併存する全身疾患に対しても、適切なマネジメントを行う必要がある。

## 6.テストステロン補充療法は性腺機能低下症に推奨されるか？

筋肉注射あるいは経皮的塗布によるテストステロン補充療法は、下記の症状、徴候、疾患\*を伴う性腺機能低下症に推奨される(エビデンスレベル A)。

\*勃起機能低下、患者報告アウトカムによる生活の質の低下、内臓脂肪の増加、筋肉量の低下、糖尿病男性の性腺機能低下症におけるテストステロン補充療法は増加しており、最近の10年で米国では3倍(1)、欧州では90%(2)、そしてオーストラリアではここ20年で4.5倍(3)の増加が報告されている。さらに米国では性腺機能低下症の診断を受けていない、いわゆるオフラベルでの処方も多いと報告されている(4)。テストステロン補充療法が増加した要因として、加齢男性における性腺機能低下症(Late onset hypogonadism: LOH)が治療可能な病態として認知され、テストステロン補充療法の有用性について報告する論文が増加したこと、また前立腺癌の発症リスクに対する安全性が報告されるようになったことなどが挙げられる。テストステロン補充療法については、北米や欧州の学会から診療ガイドラインが出版されている。

1.International Society for Sexual Medicine

(ISSM 2015)(5), 2.American Urological Association (AUA 2018)(6), 3.British Society for Sexual Medicine (BSSM 2017)(7), 4.Canadian Medical Association Journal (CMAJ 2015)(8), 5.Endocrine Society (ES 2018)(9), 6.European Association of Urology (EAU 2018)(10)

性腺機能低下症の特徴的な症状に、血清総テストステロン値の低下が伴う場合にテストステロン補充療法が適応となる。テストステロン補充療法の目的は、副作用を最小限にしつつ症状を改善することである。多くのガイドラインで若干の違いはあるものの、治療後のテストステロン値の目標範囲が提案されている。全てのガイドラインで、テストステロン補充療法に対する禁忌を共有しており、特に挙児希望、男性乳がんが挙げられている。治療にもかかわらず、症状の改善がない場合にはテストステロン補充療法は中止すべきというコンセンサスが存在している。BSSM(7)とISSM(5)は、6ヵ月の最短治療期間を明示している。

## B. 研究方法

”テストステロン補充療法は性腺機能低下症に推奨されるか”というクリニカルクエスチョン(CQ)に対し、データベースとして MEDLINE/Pubmed を用いて 2000 年から 2020 年までの期間で無作為化比較試験を検索した。検索用語は、テストステロン補充療法に関連した MeSH (Medical Subject Headings)用語 や キーワード (testosterone, testosterone deficiency, testosterone replacement, testosterone therapy, randomized controlled trial, meta-analysis)を含んだ。無作為化比較試験(RCT)は、成人男性において少なくとも 6 か月以上のテストステロン治療を経皮投与もしくは筋肉内注射で行ったものを対象とし、経口テストステロン薬の試験は除外した。

評価アウトカムは、1)性機能、2)QOL、3)body composition、4)メタボリックプロファイルとした。CQ に対する clinical answer において、エビデンスの確実性(強さ)は、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 を参考にした。

## C. 研究結果

### 1)性機能

RCT はテストステロン補充療法の効果を International Index of Erectile Function (IIEF) を用いてプラセボと比較している。PDE5 阻害薬はテストステロン値に影響を与えるため、テストステロン補充療法に PDE5 阻害薬を追加している試験は除外している。投与経路については、8 つの RCT のうち経皮的ジェルもしくはパッチと筋肉注射はそれぞれ 4 つずつであった。8 つの RCT のうち 4 つの RCT において、テストステロン補充療法群は有意に勃起機能を改善していた。特に IIEF スコアが低い、つまり ED 症状が強いほうが改善効果が高かった。メタ解析において、テストステロン補充療法は性機能の改善に有益であると報告されている(10, 11)。

### 2) QOL

Quality of Life をアウトカムとして、Aging Male's Symptom (AMS) scale を使用し、テストステロン補充療法の効果をプラセボと比較した RCT である。テストステロン補充療法の投与経路で見ると 7 つの RCT のうち、6 つは筋肉注射、1 つは経皮的ジェルであった。これらの 7 つの RCT において、4 つがテストステロン補充療法により AMS スコアが有意に改善されると報告していた。メタ解析でもテストステロン補充療法は、AMS scale により測定された QOL をわずかながら改善させると報告している(10)。

### 3) Body composition

Body composition に関しては、Fat mass、Lean mass をアウトカムに含んだ RCT を調査した。4 つ RCT のうち、テストステロン補充療法の投与経路は 3 つが筋肉注射、1 つが経皮的パッチであった。4 つの RCT のうち 2 つにおいて、テストステロン補充療法は、内臓脂肪を有意に減少させ、筋肉量を有意に増加させた。残りの 2 つもその傾向を示していた。メタ解析においても、テストステロン補充療法は体組成の改善、つまり内臓脂肪を減少させ、筋肉量の増加を示した(12)。

### 4)メタボリックプロファイル

メタボリックプロファイルに関して、HOMA-IR、HbA1C をアウトカムに含んだ RCT を調査した。これら 6 つの RCT において、テストステロン補充療法の投与経路は筋肉注射が 4 つ、経皮的ジェルが 2 つであった。6 つの RCT のうち 5 つにおいて、テストステロン補充療法はインシュリン感受性を改善させた。HbA1c の有意な改善は 2 つの RCT で認められたが、コントロール良好な 2 型糖尿病において、インシュリン感受性や HbA1c の改善は認めなかった。メタ解析において、テストステロン補充療法は、インシュリン感受性や HbA1c を改善させることが分かる(13)。

### D. 考察および E. 結論

RCT の解析からテストステロン補充療法は、性功能、QOL、体組成、代謝を改善することがわかる。しかし対象が多岐にわたること、大規模な RCT はこれまでされていないため、エビデンスは十分ではない。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

### 引用文献

1. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA internal medicine*. 2013;173(15):1465-6.
2. Gan EH, Pattman S, S HSP, Quinton R. A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001-2010. *Clinical endocrinology*. 2013;79(4):564-70.
3. Handelsman DJ. Trends and regional differences in testosterone prescribing in Australia, 1991-2001. *The Medical journal of Australia*. 2004;181(8):419-22.
4. Bandari J, Ayyash OM, Emery SL, Wessel CB, Davies BJ. Marketing and Testosterone Treatment in the USA: A Systematic Review. *European urology focus*. 2017;3(4-5):395-402.
5. Dean JD, McMahon CG, Guay AT, Morgentaler A, Althof SE, Becher EF, et al. The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *The journal of sexual medicine*. 2015;12(8):1660-86.
6. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *The Journal of urology*. 2018;200(2):423-32.

7. Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Wylie K, Ossei-Gerning N, et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. *The journal of sexual medicine.* 2017;14(12):1504-23.
8. Morales A, Bebb RA, Manjoo P, Assimakopoulos P, Axler J, Collier C, et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2015;187(18):1369-77.
9. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2018;103(5):1715-44.
10. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, McKenzie LG, Dahm P, Ercan-Fang N, et al. Efficacy and Safety of Testosterone Treatment in Men: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Annals of internal medicine.* 2020;172(2):105-18.
11. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *European urology.* 2017;72(6):1000-11.
12. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *European journal of endocrinology.* 2016;174(3):R99-116.
13. Zhang J, Yang B, Xiao W, Li X, Li H. Effects of testosterone supplement treatment in hypogonadal adult males with T2DM: a meta-analysis and systematic review. *World journal of urology.* 2018;36(8):1315-26.