

公認：日本泌尿器科学会
日本メンズヘルス医学会

late onset hypogonadism

LOH症候群 (加齢男性・性腺機能低下症)

診療の手引き

編集 日本泌尿器科学会
The Japanese Urological Association

日本メンズヘルス医学会
The Japanese Society of Men's Health

LOH症候群
(加齢男性・性腺機能低下症)
診療の手引き作成委員会

late onset hypogonadism

LOH症候群 (加齢男性・性腺機能低下症)

診療の手引き

編集 日本泌尿器科学会
The Japanese Urological Association

日本メンズヘルス医学会
The Japanese Society of Men's Health

LOH症候群
(加齢男性・性腺機能低下症)
診療の手引き作成委員会

刊行にあたって

性腺機能低下症（Hypogonadism）は、もともとは染色体異常、遺伝子異常、あるいは精巣の傷害、腫瘍、機能異常、および中枢神経系の疾患に起因して血中テストステロン値が低値である病態を指していた。高齢化社会の到来に伴い、25年前頃から中高年男性のテストステロンの低下に関心もたれ、女性の更年期障害と似た症状を呈することから andropause, male climacteric など男性の更年期を意味する言葉が使われるようになり、加齢に伴う性腺機能低下症を意味する、partial androgen deficiency syndrome of the aging male (PADAM), late-onset hypogonadism (LOH) といった言葉が登場した。2002年に加齢男性の性腺機能低下症についての初めてのガイドライン¹⁾が海外で出され、そこで使われた late-onset hypogonadism (LOH) が現在も使われている。わが国でも、並木らにより加齢男性性腺機能低下症候群（LOH 症候群）診療の手引き²⁾が2007年に刊行された。今回すべての年齢層に対する「男性の性腺機能低下症の診療ガイドライン」が初めて刊行された³⁾ ことにより、15年ぶりに新進気鋭のエキスパートを中心に全面的な改訂を行った。

主な改訂のポイントは以下のとおりである。

- ① LOH 症候群でのテストステロン低下は必ずしも加齢現象とは言えないため、LOH 症候群を主とし、加齢男性の性腺機能低下症を従とした。
- ② 診断基準として血清（総）テストステロン値が 250ng/dL 以下または血清フリーテストステロン値が 7.5pg/mL とした。
- ③ テストステロン補充療法についてはテストステロン値にこだわらないとした。これはアンドロゲン受容体遺伝子にある CAG リpeat が情報伝達の効率に関係するため、基準値以上であっても有症状の患者にテストステロン補充療法が有効な可能性があるためである。
- ④ 非薬物療法についてもエビデンスに基づき紹介した。

LOH 症候群は ICD-11 には収載されておらず、本邦でも保険収載されていない。しかし 2021 年の調査では中高年就労男性のおよそ 1 割が更年期障害に苦しんでいるという調査⁴⁾ があることから現代社会において、LOH 症候群の適切な診断と的確な治療の重要性が高まっている。

本書が LOH 症候群の診療に関わる医療従事者のみならず男性の更年期症状に関心のあるすべての方々に役立つことを願っている。

2022 年 12 月

LOH 症候群（加齢男性・性腺機能低下症）診療の手引き作成委員会
委員長 堀江 重郎

文 献

- 1) Morales A, Lunenfeld B : International Society for the Study of the Aging Male : 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 : 74-86, 2002
- 2) 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、2007
- 3) 男性の性腺機能低下症ガイドライン作成委員会編：男性の性腺機能低下症ガイドライン。日本内分泌学会 + 日本メンズヘルス医学会、2022
- 4) NHK「更年期と仕事に関する調査 2021」<https://www.nhk.or.jp/gendai/comment/0029/topic042.html>（最終確認 2022 年 3 月 15 日）

LOH 症候群（加齢男性・性腺機能低下症）診療の手引き作成委員会

委員長	堀江 重郎	順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学
副委員長	井手 久満	獨協医科大学埼玉医療センター泌尿器科・低侵襲治療センター
保険委員長	藤井 靖久	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学教室
作成委員	明比 祐子	徳島大学先端酵素学研究所糖尿病臨床・研究開発センター
	天野 俊康	長野赤十字病院泌尿器科
	上芝 元	東邦大学医療センター大橋病院糖尿病・代謝・内分泌内科
	大平 伸	川崎医科大学泌尿器科学教室
	小川 純人	東京大学大学院医学系研究科老年病学
	片岡 智哉	名古屋市立大学大学院医学研究科臨床薬剤学
	熊谷 仁	南カリフォルニア大学老年学部
	熊野 宏昭	早稲田大学人間科学学術院行動医学
	小林 皇	札幌医科大学泌尿器科学
	小宮 顕	亀田総合病院泌尿器科
	佐々木春明	昭和大学藤が丘病院泌尿器科
	重原 一慶	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科泌尿器集学的治療学
	周東 孝浩	群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学
	鈴木 和浩	群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学
	邵 仁哲	京都第二赤十字病院泌尿器科
	田邊真紀人	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科
	谷口 久哲	関西医科大学腎泌尿器外科学
	千葉 公嗣	神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野
	福原慎一郎	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座（泌尿器科学）
	前田 清司	早稲田大学スポーツ科学学術院
松下 一仁	順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学	
溝上 敦	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科泌尿器集学的治療学	
三井 要造	東邦大学医療センター大森病院泌尿器科	
米山 高弘	弘前大学先進移植再生医学講座	
協力委員	白川 智也	順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学
評価委員会		
委員長	永井 敦	川崎医科大学附属病院
委員	伊藤 直樹	NTT 東日本札幌病院泌尿器科
	近藤 幸尋	日本医科大学泌尿器科学教室
	秋下 雅弘	東京大学大学院医学系研究科老年病学
	柳瀬 敏彦	誠和会牟田病院内科

目次

1. LOH の概念・病態の概要	1
2. LOH 症候群の疫学	4
3. テストステロンの産生と生理作用	8
4. 身体症状	14
5. 精神症状	17
6. 性機能	20
7. 代謝異常	23
8. 診断基準	27
9. テストステロン測定 of 臨床的意義	35
10. 症状調査票	40
11. 症状調査票とテストステロン	45
12. 欧米におけるガイドライン	48
13. テストステロン補充療法の方法	52
14. テストステロン補充療法の効果	56
15. テストステロン補充療法の副作用	71
16. その他の薬物治療	79
17. 漢方治療薬	82
18. 運動療法	88
19. 食品機能因子の効果	96
20. LOH 症候群における勃起障害	108
21. LOH 症候群におけるうつ病	114
22. LOH 症候群におけるメタボリックシンドローム	121
23. LOH 症候群における骨粗鬆症	126
24. 今後の展望	130
索引	131

略語一覽

ADAM : Androgen Deficiency in Aging Males
AMS : Aging Males' Symptoms
AR : androgen receptor
ASA : American Society of Andrology
AUA : American Urological Association
BMD : bone mineral density
BMI : body mass index
BSSM : British Society for Sexual Medicine
BT : bioavailable testosterone
CDU : Color Doppler Ultrasound
cFT : calculated free testosterone
cGMP : cyclic GMP
CMAJ : Canadian Medical Association Journal
CVD : cardiovascular disease
CVEs : cardiovascular events
DHEA : dehydroepiandrosterone
DHT : dihydrotestosterone
DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition
EAA : European Academy of Andrology
EAU : European Association of Urology
EBM : evidence-based medicine
ED : erectile dysfunction
EHS : Erection Hardness Score
EMAS : European Male Aging Study
ES : Endocrine Society
FSH : follicle-stimulating hormone
FT : free testosterone
HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale
hCG : human chorionic gonadotropin
HGPN : high grade prostatic intraepithelial neoplasia
HIIT : high-intensity interval training
hMG : human menopausal gonadotropin
HOMA-IR : homeostasis model assessment of insulin resistance
HSP90 : heat shock protein 90
ICI test : intracavernous injection test

IIEF : International Index of Erectile Function
IPSS : International Prostate Symptom Score
ISA : International Society of Andrology
ISSAM : International Society for the Study of Aging Male
ISSM : International Society for Sexual Medicine
JAMQ : Japanese Aging Male Questionnaire
LC/MS : Liquid Chromatography Mass Spectrometry
LH : luteinizing hormone
LOH : late-onset hypogonadism
LPL : lipoprotein lipase
LUTS : lower urinary tract symptoms
MACE : major adverse CVEs
M.I.N.I. : Mini International Neuropsychiatric Interview
MMAS : Massachusetts Male Aging Study
MS : mass spectrometry
NADPH : reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NO : nitric oxide
NPT : nocturnal penile tumescence
PDE5 : Phosphodiesterase type 5
PGE1 : prostaglandin E1
QOL : quality of life
RCT : randomized controlled trial
SDS : Self-rating Depression Scale
SERMs : selective estrogen receptor modulators
SF-36 : Short Form 36 item
SHBG : sex hormone-binding globulin
SHIM : Sexual Health Inventory for Men
SNRI : serotonin norepinephrine reuptake inhibitors
SSRI : selective serotonin reuptake inhibitors
TRT : testosterone replacement therapy
TT : total testosterone
VED : vacuum erection device
YAM : young adult mean

要旨

- ・遊離テストステロンは総テストステロンの1～2%を占める。
- ・加齢に伴うテストステロン低下の程度には個人差を認める場合が少なくない。
- ・加齢に伴うテストステロンの低下要因として、ライディッヒ細胞の減少や機能低下、間脳-下垂体-精巣系の機能異常などが考えられる。
- ・代償性性腺機能低下症として、総テストステロン値が正常範囲かつLH値が高値の状態も知られている。
- ・副腎アンドロゲンの一種として知られているDHEA-Sは20歳前後をピークにそれ以降は加齢に伴って低下する。
- ・LOH症候群は加齢あるいはストレスに伴うテストステロン低下による症候群と定義される。

性腺機能低下症（Hypogonadism）のうち、染色体異常、遺伝子異常、あるいは精巣の傷害、腫瘍、機能異常、および中枢神経系などの疾患に起因するものでなく、主として加齢あるいはストレスに伴うテストステロン値の低下による症候群を加齢男性性腺機能低下（late-onset hypogonadism：LOH）症候群と呼んでいる。

加齢に伴うさまざまな機能変化の中で、精巣をはじめとする生殖内分泌器官の老化は重要であり、LOH症候群についてもテストステロン低下に伴う多臓器機能障害と理解される。LOH症候群の症状としては、全身倦怠感、性欲低下、筋力低下、ED、集中力低下、不眠、いらいら、早朝勃起の減少など多岐にわたる。また、加齢男性でのテストステロン減少が、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、総コレステロール値とlow density lipoprotein cholesterol（LDL）の上昇に関連し、心血管系疾患、糖尿病などの危険因子になる¹⁾。血中レベルにおいて、遊離テストステロン（free testosterone：FT）は総テストステロン（total testosterone：TT）の1～2%を占め、精巣で産生されたテストステロンが末梢組織で作用すると考えられている。男性では、精巣ライディッヒ細胞より分泌されるテストステロンは加齢に伴って低下し、またGnRH分泌量の減少によってもテストステロンは低下すると考えられる（図1）²⁾。また、併存疾患や肥満などに伴う視床下部-下垂体-精巣系の抑制を介して、続発性や機能性のテストステロン低下が認められる。その一方で、加齢に伴うテストステロン低下の程度には個人差を認める場合が少なくない。概して、40歳では2～5%、70歳では30～70%の男性においてテストステロン値の低下が認められるとされている³⁾。テストステロンが加齢に伴って低下する原因・背景として、加齢に伴うライディッヒ細

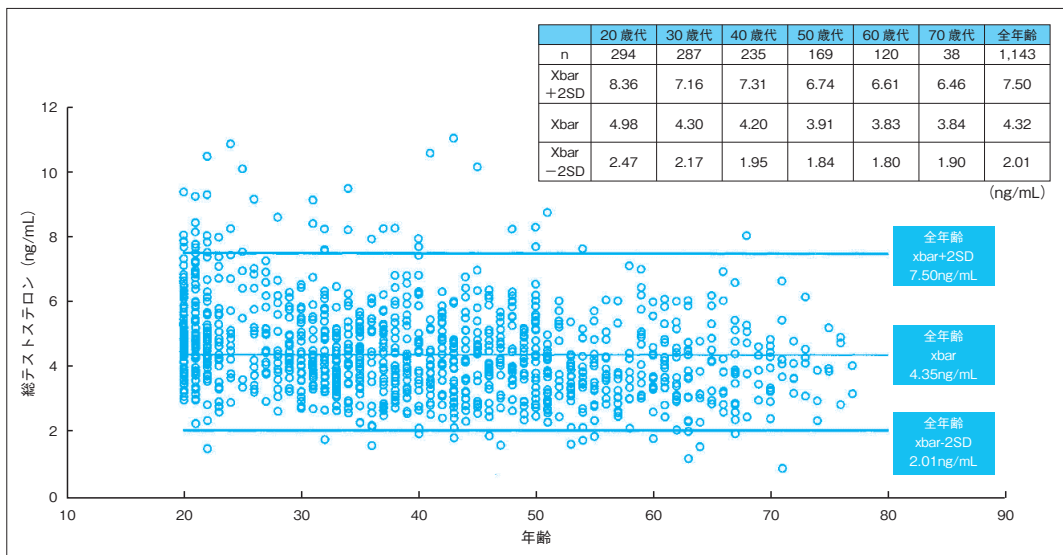


図 1 総テストステロンの基準値（文献 2 より引用）

総テストステロンについて、20～77歳の全例につき一括統計処理を実施した後 Xbar ± 2SD を基準値とした。上限値 (Xbar + 2SD): 7.50ng/mL、平均値 (Xbar): 4.35ng/mL、下限値 (Xbar-2SD): 2.01ng/mL であった (図中の表は年代別および全年齢基準値)。

胞数の減少⁴⁾、ライディッヒ細胞の機能低下（線維化をはじめとした精巣組織変性の増加、精巣への血流低下とそれに伴う低酸素状態、低酸素状態に伴う性ステロイド合成の低下など）などがあげられる^{4~6)}。また、加齢に伴い間脳-下垂体-精巣系の機能異常（視床下部機能の低下による GnRH 低下や乱れ、GnRH に対する下垂体の低反応は不規則かつ低振幅の黄体形成ホルモン (luteinizing hormone : LH) 分泌、テストステロン産生の日内変動の消失など）が認められる可能性も指摘されている^{7,8)}。加えて、European Male Aging Study では代償性性腺機能低下症 (compensated hypogonadism ; TT 値が正常範囲かつ LH 値が高値の状態) が定義されており、欧州 8 地域在住の男性 3,369 人 (40～79 歳) を対象とした横断的調査では、原発性性腺機能低下症、代償性性腺機能低下症はそれぞれ 2.0%、9.5% に認められ、代償性性腺機能低下症と身体的症状との間の関連も示唆された⁹⁾。実際、個々の症例によって血中 LH 値がまちまちである場合が少なくなく、テストステロン補充を行う際には胎盤性性腺刺激ホルモン (human chorionic gonadotropin : hCG) に対する精巣の反応性を調べることも大切である。さらにまた、近年、海馬、骨格筋、脂肪などでも性ホルモン合成経路を介してテストステロンが産生されることが明らかになってきた^{10~12)}。加齢に伴って海馬や骨格筋におけるテストステロンの産生低下が認められることにより、認知症やサルコペニアなどの老年疾患や老年症候群と関連する可能性も考えられる。このほか、性ホルモン前駆体の一種であるデヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone : DHEA) については、その硫酸包合体である DHEA-sulfate (DHEA-S) とともに大半が副腎網状層で合成、分泌されており、副腎アンドロゲンと呼ばれている。血中では大半が DHEA-S の形で存在するが、

DHEA-S のアンドロゲン活性はテストステロンの 5% 前後と弱く，また DHEA-S レベルはいずれも 20 歳前後をピークに，それ以降は加齢とともにほぼ直線的に低下する¹³⁾。

文 献

- 1) Shin YS, Park JK : The Optimal Indication for Testosterone Replacement Therapy in Late Onset Hypogonadism. *J Clin Med* 8 : 209-220, 2019
- 2) 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 高栄哲, 他 : 日本人成人男子の総テストステロン, 遊離テストステロンの基準値の設定. *日泌尿会誌* 95 : 751-760, 2004
- 3) Morley JE, Perry HM 3rd : Andropause : an old concept in new clothing. *Clin Geriatr Med* 19 : 507-528, 2003
- 4) Neaves WB, Johnson L, Porter JC, et al : Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 55 : 756-763, 1984
- 5) Suoranta H : Changes in the small blood vessels of the adult human testis in relation to age and to some pathological conditions. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat* 352 : 165-181, 1971
- 6) Vermeulen A, Deslypere JP : Intratesticular unconjugated steroids in elderly men. *J Steroid Biochem* 24 : 1079-1083, 1986
- 7) Veldhuis JD, Zwart A, Mulligan T, et al : Muting of androgen negative feedback unveils impoverished gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone secretory reactivity in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 529-535, 2001
- 8) Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN : Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 56 : 1278-1281, 1983
- 9) Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al : Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men : evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 1810-1818, 2010
- 10) 木下俊彦, 竹下直樹, 高島明子, 他 : 脂肪組織での性ステロイドホルモン. *アンチ・エイジング医学* 12 : 329-333, 2016
- 11) 相澤勝治 : 筋肉でのテストステロン合成. *アンチ・エイジング医学* 12 : 322-328, 2016
- 12) 川戸佳 : 海馬でのテストステロン産生. *アンチ・エイジング医学* 12 : 316-321, 2016
- 13) 大中佳三, 高柳涼一 : アドレノポーズと DHEA 補充療法—適応の考え方—. *Clinical Calcium* 17 : 1334-1340, 2007

要旨

- ・テストステロンは加齢とともに減少するため、LOH 症候群の頻度は加齢に伴って増加する。
- ・LOH 症候群の診断基準は、本邦と諸外国とで異なり単純な比較はできないため地域ごとの疫学調査が必要である。
- ・本邦において、LOH 症候群の頻度を調査した疫学研究は少なく、人口の高齢化に伴って今後さらに有病者数は増えることが予想される現在において、再調査が望まれる。

平成 30 年の統計によると本邦の平均寿命はすでに 80 歳を超えており、65 歳以上の高齢者の占める割合は 28.1% と世界最高となっている¹⁾。現在もなお高齢者数は増加し続けており、2050 年には約 40% が 65 歳以上となると予測されている。加齢に起因すると考えられていた勃起障害、うつ傾向、記憶力・集中力の低下、倦怠感・疲労感などの精神症状や、筋力の低下、骨塩量の減少、体脂肪の増加などの身体症状が、アンドロゲンの低下に関与している可能性が報告されるようになり、加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism : LOH) 症候群として認知されるようになった。これらの症状・徴候は中高年男性の生活の質 (quality of life : QOL) を損なうことが多く、高齢化社会を迎えた現在において重大な問題である。高齢化に伴って LOH 症候群の有病率は今後さらに増加することが予想される。

I 諸外国における性腺機能低下症の疫学調査

血清テストステロン値は、20～30 歳にピークとなり、30 歳以降は加齢に伴って漸減し年間約 0.4～1.0% 低下するとされている^{2) 3)}。すなわちテストステロン値だけでみた生化学的な性腺機能低下症の頻度は、加齢とともに増加する。

一般的には、LOH 症候群はテストステロンの低下 (性腺機能低下症) に起因する諸症状を伴う病態を示すため、LOH 症候群の頻度は、性腺機能低下の頻度に比べて少ない。実際、米国で実施された 30～79 歳の男性 1,475 例を対象とした横断研究によると、テストステロン値で判断した性腺機能低下症の頻度は 24% であったのに対し、LOH 症候群 (有症候性の性腺機能低下症) は 5.6% であったと報告された⁴⁾。国内外で実施された疫学調査の多くは、テストステロン値を基準とした「性腺機能低下症」の頻度を調査しているのであって、それらは必ずしも「LOH 症候群」の頻度と同義ではないことについては注意が必要である。今までに報告された代表的な疫学調

表 1 諸外国における LOH 症候群の生化学的診断基準と有病率

報告年	報告者	地域	人数	年齢	生化学的診断	有病率	文献
2001	Harman	アメリカ	890	30～89	TT < 325ng/dL	12% (50 歳代), 19% (60 歳代), 28% (70 歳代), 49% (80 歳代)	5
2004	Araujo	アメリカ	1,691 1,087	40～70 48～79	TT < 200ng/dL or FT < 8.9ng/dL	visit 1 : 6.0% (LOH) visit 2 : 12.3% (LOH)	2
2006	Wong	香港	252	45～64	TT < 200ng/dL or TT < 384ng/dL and FT < 8.7ng/dL	9.5% (LOH)	6
2007	Araujo	アメリカ	1,475	30～79	TT < 300ng/dL and FT < 5.0ng/dL	24% (hypogonadism) 5.6% (LOH)	4
2009	Liu	台湾	819	43～87	TT < 300ng/dL TT < 300ng/dL and FT < 5.0ng/dL	24.1% (hypogonadism) 16.6% (hypogonadism) 12.0% (LOH)	7
2012	Tajar	ヨーロッパ (8 カ国)	2,966	40～79	TT < 318ng/dL and FT < 6.4ng/dL	12.6% (hypogonadism) 5.6% (LOH)	8
2013	Kang	韓国	534	40～79	TT < 350ng/dL	25.6% (LOH)	9
2016	Liu	中国	944	40～79	TT < 381ng/dL FT < 7.8ng/dL TT < 381ng/dL and FT < 7.8ng/dL	34.3% (hypogonadism) 49.6% (hypogonadism) 9.1% (LOH)	10

TT : total testosterone, FT : free testosterone, LOH : late-onset hypogonadism

TT, FT の単位はすべて ng/dL に換算して表した

FT 値は測定法が異なるため、本邦の基準の数値と大幅に異なる点が要注意

査の結果を表 1 に示す^{2, 4-10)}。さまざまな疫学調査が実施されているが、性腺機能低下症の有病率は 5.6～49% と報告されており、調査された対象・人種・年齢だけでなく、性腺機能低下症の定義の差異によっても大きく異なっている。ボルチモア加齢縦断研究 (the Baltimore Longitudinal Study of Aging) によると総テストステロン (total testosterone : TT) 値 325 ng/dL をカットオフ値とした場合、50 歳代、60 歳代、70 歳代、80 歳代の性腺機能低下症の頻度はそれぞれ 12%, 19%, 28%, 49% であった⁵⁾。また、マサチューセッツ男性加齢研究 (Massachusetts Male Aging Study : MMAS) によると、40～69 歳の男性 1,691 例のベースラインおよび約 6 年後の LOH 症候群の頻度はそれぞれ 6.0%, 12.3% であり、この解析結果から米国における 40～69 歳の LOH 症候群患者数は 240 万人、年間の新規発症者数は 48 万人と推定された²⁾。ただし、この研究は 1987 年から 1997 年に実施されたものであり、高齢化が進んでいる現在は

LOH 症候群の頻度、新規発症者数ともにはるかに多いものと推測される。

II 本邦における LOH の有病率

本邦と諸外国では性腺機能低下症の診断基準は異なっており、国際的には血中の TT 値が 300 ~ 350ng/dL を治療介入の基準値としている¹¹⁾。一方、本邦で実施された 20 歳から 77 歳の男性 1,172 例を対象とした調査をもとに、加齢とともに減少する遊離テストステロン (free testosterone : FT) 値を診断基準に用いており、FT 値が 8.5 ~ 11.8pg/mL を境界域、8.5pg/mL 未満を治療介入の基準値としている^{12, 13)}。この基準から判断すると、40 歳代の約 10%、50 歳代の約 20%、60 歳代の約 50% が FT 値の境界領域以下であった。その後に行われた疫学調査においても同様の傾向が認められ、日本人では加齢とともに FT 値は有意に低下していた¹⁴⁾。しかし、これらの調査はあくまでもテストステロン値から判断した性腺機能低下症の有病率であり、LOH 症候群の罹患率を示したものではなく、LOH 症候群の罹患率はもっと少ない。なお、本邦の診断基準の FT 値は RIA 法を用いて測定された analogue FT (aFT) 値であるが、海外で用いられている FT 値は calculated FT (cFT) 値であり、両者の値は大きく相違する (表 1)¹⁴⁾。日本人健常男性 498 例を対象とし、Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) を測定のうち、cFT 値と aFT 値を比較した疫学研究によると、cFT 値の平均値は 58.7pg/mL であったのに対して、aFT 値の平均値は 8.3pg/mL であり、およそ 7 倍の差を認めた。ただし aFT と cFT 値は良好な相関関係を認めており ($r=0.706$, $p < 0.0001$)、簡易測定法として aFT 値を用いることは妥当であると結論づけられている¹⁴⁾。

現在、本邦においても高齢化が進み、LOH 症候群の有病率は増加していると思われるが、近年行われた LOH 症候群の疫学調査はなく、現況の実態を把握するためには再度大規模調査を行う必要がある。また、今後さらに高齢化が進むにつれて LOH 症候群の有病者数は増えてくることが予想される。

III 今後の展望

過去に実施された国内外の多くの疫学研究は比較的古いものがほとんどである。とくに本邦においては、LOH 症候群に関する疫学研究は極めて少ない。人口の高齢化に伴って今後さらに有病者数は増えることが予想される現在、さらに疫学調査を実施して LOH 症候群の有病者数を推定することは重要な課題である。

これまで本邦の FT の測定は、簡易測定系である RIA 法測定キットを用いて行われていた。しかし、FT 測定は LOH 症候群の診断としては国際的には標準的ではなく、測定法自体の信憑性についての問題もあった。また、このキットでは放射性物質が使用されるため、管理区域内のみでの使用が義務付けられているため、測定施設が限定されるといった問題もあった。そういった状況下で FT 測定キットの生産が打ち切ら

れ、2015年4月から放射性物質を使用しないELISAキットが販売され、厚生労働省はFT測定法としてその保険適応を認めた。現在はELISA法による測定が主流となっている。そのため、今後はELISA法を用いたFT値の新たな基準の設定が望まれるが、詳細は「**8 診断基準, p.27**」の項に委ねたい。

文 献

- 1) 厚生労働統計協会編：国民衛生の動向2019/2020. 厚生労働統計協会，東京，2019
- 2) Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, et al : Prevalence and Incidence of Androgen Deficiency in Middle-Aged and Older Men : Estimates From the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89 : 5920-5926, 2004
- 3) Bassil N, Alkaade S, Morley JE : The benefits and risks of testosterone replacement therapy : a review. *Ther Clin Risk Manag* 5 : 427-448, 2009
- 4) Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al : Prevalence of Symptomatic Androgen Deficiency in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 4241-4247, 2007
- 5) 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
- 6) Wong SY, Chan DC, Hong A, et al : Prevalence of and Risk Factors for Androgen Deficiency in Middle-Aged Men in Hong Kong. *Metabolism* 55 : 1488-1494, 2006
- 7) Liu CC, Wu WJ, Lee YC, et al : The prevalence of and risk factors for androgen deficiency in aging Taiwanese men. *J Sex Med* 6 : 936-946, 2009
- 8) Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al : Characteristics of Androgen Deficiency in Late-Onset Hypogonadism : Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 1508-1516, 2012
- 9) Kang S, Park HJ, Park NC : Serum total testosterone level and identification of late-onset hypogonadism : a community-based study. *Korean J Urol* 54 : 619-623, 2013
- 10) Liu ZY, Zhou RY, Lu X, et al : Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men From a Community of China. *Asian J Androl* 18 : 747-753, 2016
- 11) 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
- 12) 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 高栄哲, 他 : 日本人成人男子の総テストステロン, 遊離テストステロンの基準値の設定. *日泌会誌* 95 : 751-760, 2004
- 13) Iwamoto T, Yanase T, Horie H, et al : Late-onset hypogonadism (LOH) and androgens : validity of the measurement of free testosterone levels in the diagnostic criteria in Japan. *Int J Urol* 16 : 168-174, 2009
- 14) Taya M, Koh E, Izumi K, et al : Comparison of Testosterone Fractions Between Framingham Heart Study Participants and Japanese Participants. *Int J Urol* 21 : 689-695, 2014

要旨

- ・アンドロゲンの主な産生部位は、男性では精巣（ライディッヒ細胞）と副腎である。
- ・主要なアンドロゲンは、精巣で産生されるテストステロンである。
- ・アンドロゲンは男性生殖器の分化、2次性徴の発現、精子形成、副生殖器の機能、筋力増強などのさまざまな機能を持ち、筋、骨、中枢神経系、前立腺、骨髄、皮膚、性機能、排尿機能などへの影響がある。
- ・アンドロゲン受容体は生殖器のほか脳、血管、末梢神経などに広く分布し、アンドロゲンの標的となっている。
- ・アンドロゲンは標的細胞のアンドロゲン受容体と結合し、核内でアンドロゲン応答遺伝子の転写活性を制御する。
- ・加齢に伴って精巣機能が低下した場合、その影響も多様になる。

アンドロゲンは男性生殖器の分化、2次性徴の発現、精子形成、副生殖器の機能、筋力増強などのさまざまな機能を持ち、筋、骨、中枢神経系、前立腺、骨髄、皮膚、性機能、排尿機能などへの影響がある。またアンドロゲン受容体（androgen receptor：AR）は生殖器のほか脳、血管、末梢神経などに広く分布し、アンドロゲンの標的となっている。アンドロゲンの作用は、これらの標的細胞の核内でアンドロゲン応答遺伝子の転写活性を制御することである（図1）。

I アンドロゲンの産生

アンドロゲンの主な産生部位は、男性では精巣（ライディッヒ細胞）と副腎である。アンドロゲンの95%以上は精巣由来で、残りは主に副腎において生成される¹⁾。精巣ではコレステロールを基質としてテストステロンが産生されるが、副腎では 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼがないためにテストステロンが産生されない。そのため、アンドロゲン作用の比較的弱いアンドロステンジオンやデヒドロエピアンドロステロンおよびその硫酸塩が産生される。血漿中のテストステロンの約98%は性ホルモン結合グロブリン（sex hormone-binding globulin：SHBG）やアルブミンと結合している蛋白結合型であり、1～2%は遊離型として存在している²⁾。アルブミンとの結合はSHBGより緩い。この遊離テストステロン（free testosterone：FT）は、前立腺や精囊、肝などの標的器官に取り込まれて、 5α -還元酵素³⁾により nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（NADPH）を補酵素としてジヒドロテ

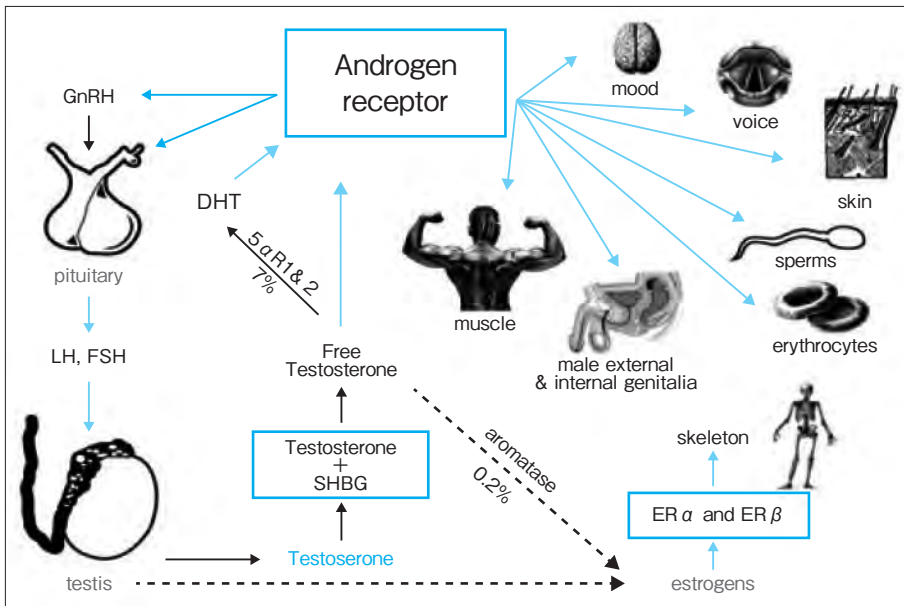


図1 男性におけるアンドロゲン産生と作用（文献22より引用）

テストステロン（dihydrotestosterone：DHT）に変換されてアンドロゲン作用を示す。また副腎由来のアンドロゲンは取り込まれた前立腺などの臓器内の酵素によりテストステロンに転換された後にDHTになる。テストステロンとDHTは同じARに結合して、複合体を形成し、この複合体は二量体を形成する。この二量体はDNA上の特定部位と結合して標的遺伝子を活性化してホルモン作用の発現が起こる。テストステロンに比べDHTはARに対する結合能がより高く、より解離しにくい。DHT-AR複合体はテストステロン-AR複合体より安定で、DNAに対する結合能も高い。その結果としてDHTのアンドロゲンとしての生物活性はテストステロンの1.5倍から3倍とされている⁴⁾。DHTは前立腺細胞内での主要なアンドロゲンである。前立腺ではDHT濃度は組織1g当たり5ngであるが、テストステロンは組織1g当たり1ngと5倍の開きがある。テストステロンはまた、アロマトラーゼによって 17β エストラジオールに変換される。テストステロンの異化（catabolism）は、主に肝や前立腺、皮膚で起こり、尿中に排出される⁵⁾。

II アンドロゲン受容体 (AR)

1. ARの構造

ARは核内受容体スーパーファミリーの1つで、これらにはステロイドホルモン受容体（グルココルチコイド受容体、プロゲステロン受容体、ミネラルコルチコイド受容体、エストロゲン受容体）、甲状腺ホルモン受容体、レチノイン酸受容体などが含まれる。これらは構造上ある程度の相同性を認める。すなわち構造上N末端から、転写調節に関連する、1) N末端領域、2) DNA結合領域、3) C末端ホルモン結合領

域よりなる⁶⁾。これらの受容体は真核生物において遺伝子近くのリポシブエレメントと呼ばれる DNA 配列に結合して遺伝子の活性に影響を与える。AR をコードする遺伝子は X 染色体の q11 ~ 12 の部位にあり、この cDNA は全長 2.8kb で約 910 ~ 920 個のアミノ酸をコードし、8つのエクソンよりなる。N 末端領域（エクソン A）は約 560 のアミノ酸から構成され、Gln・Pro・Gly の繰り返し配列が認められるのが特徴で主に転写調節に関与している。Gln（CAG）の繰り返しの数が少ないほどアンドロゲン活性が高い。Gln の繰り返しの数には人種差があり、黒人・白人・黄色人種の順に長くなっていくが、これは前立腺癌の罹患率および死亡率の頻度の順と一致する。DNA 結合領域（エクソン B および C）は約 70 のアミノ酸から成り、他のステロイド受容体と同様に 2つの zinc finger 構造を持つ。アンドロゲン結合領域（エクソン D から H）は約 250 個のアミノ酸からなり、この領域も他のステロイドホルモン受容体と相同性が高く、DNA 結合領域とともにステロイド特異性に関与している。アンドロゲン結合領域に遺伝子異常が起こるとホルモンとの結合が不可能になるかあるいはアンドロゲン以外のステロイドホルモンとの結合を許してしまうことになる。

2. AR の局在のアンドロゲン作用の発現⁷⁾

AR を介したアンドロゲンの機能が発現される過程は以下のようになっている。

- 1) テストステロンは前立腺などの標的臓器の 5 α -還元酵素によりアンドロゲン活性の高い DHT に変換される。
- 2) 細胞質の Heat shock protein 90（HSP90）と複合体を形成していた AR は DHT との結合により HSP90 がはずれ立体構造が変化して活性型となる。
- 3) 活性型の AR（アンドロゲン-AR 複合体）は核内に移行して二量体を形成し、また Co-factor などと複合体を形成し DNA のアンドロゲンレスポンスエレメントに結合する。
- 4) AR が DNA に作用し遺伝子の転写活性を調節する。

一般にプロモータと呼ばれる基本転写因子（TATA box）と RNA ポリメラーゼが結合して基本量の転写が始まる。アンドロゲンレスポンスエレメントに結合する AR はその転写量を調節している。このようなアンドロゲンの作用は genomic なもので、30 から 60 分程度の時間を要するが、もっと短い時間（秒または分単位）で終了する nongenomic な作用もあるとされている^{8, 9)}。Nongenomic なアンドロゲンの作用が AR を介しているかどうかの結論はでていない。

Ⅲ アンドロゲンの作用および標的臓器

1. 男性の第二次性徴¹⁰⁾

外性器では、陰茎のサイズ増大、陰囊の色素沈着を引き起こす。副性器では、精嚢前立腺の増大と精液の分泌を起こす。喉頭の増大により声帯が成長し、変声を引き起

こす。ヒゲや陰毛，腋毛，胸毛，肛門周囲および全身の体毛を増加させ，頭髪を後退させる。精神面では，積極的で活動的となり，異性への関心を引き起こす。肩幅が増大し，筋肉量を増大させる。また，皮脂腺の分泌が増加する。アンドロゲンがこれらの維持にも作用する。

2. 脳

言語能や空間認識能など一部の認知能には性差があることが示されており，発達段階でのテストステロンの影響とされている。男子性腺機能低下症の研究では，認知能の一部はテストステロン補充療法（testosterone replacement therapy：TRT）で改善できることが示唆されている¹¹⁾。アンドロゲンは乱暴で攻撃的な行動を引き起こし，性欲を維持する¹⁰⁾。また，テストステロンは下垂体へのフィードバックによりゴナドトロピンの分泌を調節する。

3. 精巣

テストステロンは卵胞刺激ホルモン（follicle-stimulating hormone：FSH）とともに精細管に作用して，精子形成を促すとともに，間脳—下垂体—性腺軸を通して，黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）やFSHの分泌に対してネガティブフィードバックを起こす。

4. 男性機能

アンドロゲンは勃起や射精に関与する。特に陰茎勃起のカスケードにおける一酸化窒素の産生，一酸化窒素の放出，およびcyclic GMP（cGMP）の合成増加，それにつながる細動脈平滑筋の拡張および弛緩には十分な量のテストステロンが必要である^{12, 13)}。

5. 骨

骨は性ホルモンの主要な標的器官であり，骨の成長および成熟に性ホルモンが必要である。男性では主に脂肪組織でテストステロンがアロマターゼによりエストロゲンに代謝される。アンドロゲンとエストロゲンの両者の役割分担はいまだ明らかではないが，両者ともに骨代謝においては重要とされる¹⁴⁾。骨芽細胞はARをもち，その増殖と分化はアンドロゲンで増加する¹⁵⁾。エストロゲンは破骨細胞のアポトーシスの誘導により骨量を維持する¹⁶⁾。

6. 骨格筋

アンドロゲンは蛋白同化ステロイドであり筋肉量と関連する。テストステロンは，筋細胞において骨格筋特異的ユビキチンリガーゼを介してIGF-1の産生を促し，骨格筋細胞の増殖抑制因子として知られるmyostatinの発現を抑制することによって筋肉増強作用を有する¹⁷⁾。加齢性の筋萎縮は男性でより顕著であるため，アンドロゲン

の低下の関与が大きいと考えられる¹⁸⁾。

7. 骨髄

アンドロゲンには骨髄での赤血球産生刺激効果がある。ヘモグロビン値は思春期以降テストステロンの上昇とともに15～20%増加するとされ、成人男性は女性よりも一般にヘモグロビン値が高い。この作用がエリスロポエチンによるものかどうかは不明である¹⁹⁾。

8. 前立腺

前立腺はアンドロゲン依存性の臓器であり、その発達および活動にアンドロゲンが必要である。また、前立腺肥大症や前立腺癌の発生や進展との関連性は周知の事実である。

9. 尿路

ARは尿道や膀胱の上皮に発現しており、骨盤の自律神経を通じて、テストステロンが作用している。また、シナプス後の神経伝達により、排尿筋に作用し、nongenomicな作用により抑制(弛緩)するとされる²⁰⁾。また、臨床的にはテストステロン濃度が高いほど、排尿症状や尿流量率が良好であることも示されている²¹⁾。

10. 代謝とテストステロン

この項目については他項(**7** 代謝異常, p.23)に記載されている。

男性ホルモンは主に精巣で産生され、アンドロゲン受容体を介して、全身のさまざまな臓器、さらには後述の代謝にも作用する。加齢に伴って精巣機能が低下した場合、その影響も多様になる。

文 献

- 1) Payne AH : Steroidogenic enzymes in Leydig cells. In : The Leydig cell in health and disease (ed by Payne AH and Hardy MP). pp.157-172, Humana Press, Totowa, NJ, 2007
- 2) Vermeulen A : Transport and distribution of androgens at different ages. In : Androgens and antiandrogens (ed by Martini L and Motta M), pp.53-65, Raven Press, New York, 1977
- 3) Shimazaki J, Kurihara H, Ito Y, et al : Metabolism of testosterone in prostate. 2. Separation of prostatic 17-beta-ol-dehydrogenase and 5-alpha-reductase. Gunma J Med Sci 14 : 326-333, 1965
- 4) Partin AW, Coffey DS : The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In : Campbell's Urology, 7th ed. (ed by Walsh PC et al), pp.1381-1427, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1998
- 5) de Ronde W, Pols HAP, van Leeuwen JPTM, et al : The importance of oestrogens in males. Clin Endocrinol (Oxf) 58 : 529-542, 2003
- 6) Chang CS, Kokontis J, Liao ST : Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. Science 240 : 324-326, 1988

- 7) Suzuki H, Ito H : Role of androgen receptor in prostate cancer. *Asian J Androl* 1 : 81-85, 1999
- 8) Benten WP, Lieberherr M, Sekeris CE, et al : Testosterone induces Ca^{2+} influx via non-genomic surface receptors in activated T cells. *FEBS Lett* 407 : 211-214, 1997
- 9) Jones RD, English KM, Jones TH, et al : Testosterone-induced coronary vasodilatation occurs via a non-genomic mechanism : evidence of a direct calcium antagonism action. *Clin Sci (Lond)* 107 : 149-158, 2004
- 10) The male reproductive system. In : *Ganong's Review of Medical Physiology* 23rd edition, (ed by Barrett KE et al.), pp.402-410, The McGraw-Hill Companies, New York, 2010.
- 11) 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
- 12) Morales A, Buvat J, Gooren LJ, et al : Endocrine aspects of sexual dysfunction in men. *J Sex Med* 1 : 69-81, 2004
- 13) Morales A : Androgens are fundamental in the maintenance of male sexual health. *Curr Urol Rep* 12 : 453-460, 2011
- 14) Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL : Clinical review 144 : Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 1443-1450, 2002
- 15) Ross RW, Small EJ : Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 167 : 1952-1956, 2002
- 16) Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, et al : Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell* 130 : 811-823, 2007
- 17) Mendler L, Baka Z, Kovács-Simon A, et al : Androgens negatively regulate myostatin expression in an androgen-dependent skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 361 : 237-242, 2007
- 18) Forbes GB, Reina JC : Adult lean body mass declines with age : some longitudinal observations. *Metabolism* 19 : 653-663, 1970
- 19) Maggio M, Snyder PJ, Ceda GP, et al : Is the haematopoietic effect of testosterone mediated by erythropoietin ? The results of a clinical trial in older men. *Andrology* 1 : 24-28, 2013
- 20) Yassin AA, El-Sakka AI, Saad F, et al : Lower urinary-tract symptoms and testosterone in elderly men. *World J Urol* 26 : 359-364, 2008
- 21) Komiya K, Kino M, Kato T, et al : Correlations Among Urinary, Sexual, and Testicular Functions and Health-Related Quality of Life. *J Men's Health* 10 : 112-118, 2013
- 22) Corona G, Rastrelli G, Forti G, et al : Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med* 8 : 639-654, 2011

要旨

- ・ LOH 症候群の身体症状は多岐にわたる。
- ・ テストステロンは肥満，メタボリック症候群と密接に関連する。
- ・ 加齢に伴うテストステロンの低下とフレイル・サルコペニア進展との関連が示唆される。
- ・ テストステロンの低下と骨密度低下や骨折頻度の増加には相関がある。

I LOH 症候群における身体症状およびその徴候

加齢男性性腺機能低下（late-onset hypogonadism：LOH）症候群の身体症状は，血中テストステロン低下に伴う変化として，発汗，ほてり，睡眠障害，記憶・集中力低下，肉体的消耗感，筋肉量と筋力低下による除脂肪体重の減少，骨塩量の低下などが認められる。

II 肥満，メタボリックシンドローム

加齢とともに体脂肪率は増加するが，この増加する脂肪は主として内臓脂肪である¹⁾。縦断研究によりテストステロンが内臓脂肪量と関連することが示されており²⁾，さらに肥満によりテストステロンは低下し，テストステロンが低値であることは肥満を助長する。LOH 症候群ではテストステロンが豊富な男性と比較して，脂肪量の割合が高く，除脂肪量が少ないことが示されている³⁾。

テストステロン低値はインスリン抵抗性と相関し，2 型糖尿病の発症と関連する。さらに body mass index（BMI）や腹囲の増加，高血圧，脂質異常症，高血糖などメタボリックシンドロームの要素との関連も報告されている^{4~7)}。

III フレイル・サルコペニア

本邦の 65 歳以上の高齢者の割合は増加の一途をたどり，2018 年に 28.1%，2065 年には約 2.6 人に 1 人が 65 歳以上となる見込みである⁸⁾。フレイルとは，「高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し，生活機能障害，要介護状態，死亡などの転帰に陥りやすい状態」と定義される⁹⁾。フレイルは健康な状態から連続的に要介護へ至る中間段階であり，適切な介入によって再び健康な状態に戻る可逆性を持った概念でもある。診断基準は，体重減少・疲労感・歩行速度の低下・

握力（筋力）低下・身体活動量の低下のうち、3項目以上該当することである。また、サルコペニアとは、「筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少が特徴づけられる症候群で、身体機能障害、生活の質（quality of life：QOL）低下、死のリスクを伴うもの」と定義されている¹⁰⁾。加齢に伴い筋肉、骨、水分などの脂肪以外の成分は減少するが、とくに筋量、筋力の低下は日常活動性を大きく低下させる。近年、フレイルとその重要な要素の一つであるサルコペニアの発症と進展についてテストステロンとの関連が示唆されている。

高齢者における遊離テストステロン（free testosterone：FT）と骨格筋量および筋力との間に正の相関が認められることは多く報告されている^{11, 12)}。

総テストステロン（total testosterone：TT）とFTは脚進展力との間に、TTは握力との間に正の相関が認められる¹³⁾。また、テストステロン低値は身体機能低下や転倒リスク、QOL低下にもつながる可能性があることが報告されている^{14, 15)}。

加齢に伴うテストステロンの低下とフレイル・サルコペニアとの関連に関して、今後さらなる研究が期待される。

IV 骨

前立腺癌に対する治療として精巣摘出術を受けた患者では、骨粗鬆症や骨折を引き起こすことが知られており¹⁶⁾、テストステロンやその代謝産物であるエストロゲンが骨代謝において重要な役割を担っていることが明らかになっている¹⁷⁾。アンドロゲン受容体ノックアウトマウスでは骨形成と骨吸収はともに亢進し、高回転型の骨量低下が認められる¹⁸⁾。ヒトではテストステロン自体の効果よりも転換されたエストロゲンの効果のほうが優位であると報告されている¹⁹⁾。

血中テストステロンの低下と骨密度の低下や骨折頻度の増加とは相関があることが多く報告されている^{20～25)}。

文献

- 1) Forbes GB, Reina JC : Adult lean body mass declines with age : some longitudinal observations. *Metabolism* 19 : 653-663, 1970
- 2) Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, et al : Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 : 485-491, 2000
- 3) Corona G, Vignozzi L, Sforza A, et al : Obesity and late-onset hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 418 Pt 2 : 120-133, 2015
- 4) Jones TH : Effects of testosterone on Type 2 Diabetes and components of the metabolic syndrome. *J Diabetes* 2 : 146-156, 2010
- 5) 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
- 6) Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, et al : Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men ? *Urology* 82 : 814-819, 2013

- 7) Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al : Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 27 : 1036-1041, 2004
- 8) 内閣府 : 令和元年版高齢社会白書 (概要版). 2019. <https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2019/gaiyou/pdf/1s1s.pdf>
- 9) 日本老年医学会 : フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. 2014
- 10) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39 : 412-423, 2010
- 11) Roy TA, Blackman MR, Harman SM, et al : Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283 : E284-E294, 2002
- 12) Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, et al : Aging of skeletal muscle : a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol* (1985) 88 : 1321-1326, 2000
- 13) van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, et al : Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 3276-3282, 2000
- 14) Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, et al : Endogenous Testosterone Levels, Physical Performance, and Fall Risk in Older Men. *Arch Intern Med* 166 : 2124-2131, 2006
- 15) Eichholzer M, Barbir A, Basaria S, et al : Serum sex steroid hormones and frailty in older American men of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Aging Male* 15 : 208-215, 2012
- 16) Daniell HW : Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 157 : 439-444, 1997
- 17) Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL : Clinical review 144 : Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 1443-1450, 2002
- 18) Kawano H, Sato T, Yamada T, et al : Suppressive function of androgen receptor in bone resorption. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 : 9416-9421, 2003
- 19) Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, et al : Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 106 : 1553-1560, 2000
- 20) Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D : EAA clinical Guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology* 6 : 272-285, 2018
- 21) Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, et al : Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women : a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 83 : 2266-2274, 1998
- 22) Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, et al : Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 3626-3635, 1999
- 23) Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, et al : Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 3555-3561, 2001
- 24) Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, et al : Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 39 : 766-771, 1991
- 25) Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM : Testosterone deficiency as a risk factor for hip fracture in men : a case-control study. *Am J Med Sci* 304 : 4-8, 1992

要旨

- ・ LOH 症候群の精神面への影響として、知的活動・認知機能・見当識などの低下や、気分変調、睡眠障害などがあげられる。
- ・ これらの精神症状はテストステロン低下による直接的なもののほか、身体的変化や社会的環境が二次的・三次的に影響してあらわれることがある。
- ・ 精神症状はテストステロン値の低下が中程度進行した状態であらわれる可能性がある。
- ・ 血中テストステロン値と抑うつ症状には一定の関連があるが、すべての抑うつ症状がテストステロンのみで説明できるわけではなく、精神疾患との併存も念頭において診断治療にあたるべきである。
- ・ 加齢に伴うテストステロンの低下は認知機能低下や認知症発症と関連する可能性がある。

I 加齢によるテストステロン低下と精神症状

健康な成人男性は加齢とともに性ホルモンの変化を生じ、血中テストステロンは低下する¹⁾。加齢男性におけるテストステロン低下は、さまざまな症状を引き起こす一因となり、その症状は多岐にわたるが、精神症状・身体症状・性機能関連症状に大別することができる。加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism : LOH) 症候群の精神面への影響として、知的活動・認知機能・見当識などの低下や、気分変調、睡眠障害などがあげられる。これらの症状は性ホルモンの低下により直接的に起こるほか、内臓脂肪の増加や体毛・皮膚の変化などの身体的変化により二次的な精神症状として起こる可能性もある。さらには、体力低下に伴う仕事量の低下や身体的変化による他者との関係性の変化など、社会的な要因による三次的な影響もありうる²⁾。

II 血中テストステロン値と臨床症状の出現

血中テストステロン値と LOH 症候群の臨床症状は必ずしも相関を認めないことが多いが、テストステロン値の低下に伴い、まず性欲・活力の低下、続いて肥満、次に抑うつ・睡眠障害・集中力の欠如・糖尿病、最終的にほてり・勃起不全の順で臨床症状が起こりうるとの報告があり³⁾、精神症状はテストステロン値の低下が中程度進行した状態で呈する可能性がある。

Ⅲ うつ症状

テストステロンレベルと抑うつ症状とは相関し、テストステロン値が低い群は正常群よりも約3倍多くうつ病の診断が下されるとの報告がある⁴⁾。血中テストステロン値は抑うつ患者では低値であるとの報告は多くみられるが^{5~9)}、総テストステロン (total testosterone : TT) 低値とその後うつ病発症リスクの関連を否定した大規模研究が近年報告されている^{10, 11)}。また、加齢に伴うテストステロンの低下は、抑うつ、不安感、いらつきなどを生じる¹²⁾ことが報告されている。加齢に伴う bioavailable testosterone (BT) の低下は抑うつスコアの増加と相関があるとする報告¹³⁾がある一方、BT 値は認知能力、精神症状、性機能、生活の質 (quality of life : QOL) とは関連がないという報告¹⁴⁾もある。アンドロゲン受容体遺伝子の CAG repeat 数はうつ病の発症に相関関係がある¹⁵⁾という報告があり、そのような場合は血中テストステロン値のみでは診断できないことになる。このように、血中テストステロン値と抑うつ症状には一定の関連が示唆されているが、すべての抑うつ症状がテストステロンのみでは説明できず、精神疾患との併存も念頭において診断治療にあたるべきである。

Ⅳ 認知症

加齢に伴うテストステロンの低下は認知機能低下や認知症発症と関連する可能性が近年指摘されており^{16~19)}、日本人を対象にした調査でもテストステロンと認知機能の独立した関連を認める報告がある²⁰⁾。テストステロンは記憶中枢である海馬において強い作用を持つことが知られており²¹⁾、またアミロイドβ毒性に対する神経保護作用も認知症機能改善に関連するとされている²²⁾。これらのことより LOH 症候群の症状の1つとして認知機能低下が起こりうる可能性があるが、テストステロン投与による効果を判定した臨床研究は少なく今後のさらなる検討が待たれる。

文 献

- 1) Tenover JL : Male hormone replacement therapy including “andropause”. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27 : 969-987, 1998
- 2) 織田裕行 : LOH 症候群とうつ症状. *日本医事新報* 4917 : 35-40, 2018
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Burris AS, Banks SM, Carter CS, et al : A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J Androl* 13 : 297-304, 1992
- 6) Undén F, Ljunggren JG, Beck-Friis J, et al : Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in major depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 78 : 138-146, 1988
- 7) Schweiger U, Deuschle M, Weber B, et al : Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion

- in male patients with major depression. *Psychosom Med* 61 : 292-296, 1999
- 8) Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, et al : Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 159 : 456-459, 2002
 - 9) Carnahan RM, Perry PJ : Depression in aging men : the role of testosterone. *Drugs Aging* 21 : 361-376, 2004
 - 10) Kische H, Pieper L, Venz J, et al : Longitudinal change instead of baseline testosterone predicts depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 89 : 7-12, 2018
 - 11) Asselmann E, Kische H, Haring R, et al : Prospective associations of androgens and sex hormone-binding globulin with 12-month, lifetime and incident anxiety and depressive disorders in men and women from the general population. *J Affect Disord* 245 : 905-911, 2019
 - 12) Tenover JL : Testosterone and the aging male. *J Androl* 18 : 103-106, 1997
 - 13) Barrett-Connor E, Von Mühlen DG, Kritz-Silverstein D : Bioavailable testosterone and depressed mood in older men : the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 573-577, 1999
 - 14) Perry PJ, Lund BC, Arndt S, et al : Bioavailable testosterone as a correlate of cognition, psychological status, quality of life, and sexual function in aging males : implications for testosterone replacement therapy. *Ann Clin Psychiatry* 13 : 75-80, 2001
 - 15) Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, et al : Testosterone level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in middle-aged men. *Biol Psychiatry* 50 : 371-376, 2001
 - 16) Barrett-Connor E, Goodman-Guren D, Patay B : Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 3681-3685, 1999
 - 17) Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, et al : Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 50 : 707-712, 2002
 - 18) Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, et al : Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 5001-5007, 2002
 - 19) Chu LW, Tam S, Wong RL, et al : Bioavailable testosterone predicts a lower risk of Alzheimer's disease in older men. *J Alzheimers Dis* 21 : 1335-1345, 2010
 - 20) Fukai S, Akishita M, Yamada S, et al : Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women. *Geriatr Gerontol Int* 9 : 282-289, 2009
 - 21) McHenry J, Carrier N, Hull E, et al : Sex differences in anxiety and depression : role of testosterone. *Front Neuroendocrinol* 35 : 42-57, 2014
 - 22) 孫輔卿, 秋下雅弘 : テストステロンの最新医学. *Progress in Medicine* 35 : 1017-1020, 2015

要旨

- ・性欲（リビドー）低下とEDはLOHにおける代表的な性機能症状である。
- ・LOHではその他の性機能症状としてオルガズムの低下，遅漏，射精障害，射精量の低下がみられることがある。
- ・リビドー低下はテストステロンの低下と密接に関連している。
- ・EDとテストステロンとの関連には一定の見解はないが，LOH患者のEDにはテストステロン補充療法が有用と考えられる。
- ・その他の性機能症状とテストステロンの関連に関しては議論の余地がある。

I LOHにおける性機能症状

LOH症候群では，身体的，心理的，そして性機能に関連する多彩な臨床症状がみられるが，その中でテストステロン低下に最も特異的とされるのが性機能関連症状である¹⁾。

1. 性欲（リビドー）の低下

アメリカ精神医学会が発行している diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) は，男性の性欲低下障害を性的思考や幻想，または性的活動への欲求が持続的または反復的に欠如したものと定義している。これらの症状は最低6ヵ月以上持続し，臨床的に重大な苦痛を患者に引き起こす。性欲低下障害にはさまざまな心理的要因や，ホルモン，薬物などの生物学的要因が関連しており，late-onset hypogonadism (LOH) においては最も一般的な性機能症状である²⁾。

2. ED

勃起障害 (erectile dysfunction : ED) は，満足な性行為を行うのに十分な勃起が得られないか，または維持できない状態が持続または再発すること，と定義される。LOHでは早朝勃起の減少などのED症状が出現する。

3. その他の性機能症状および徴候

性欲低下とED以外に，LOHではオルガズムの低下，遅漏，射精障害，射精量の低下がみられるとの報告もある^{3~6)}。

II 性機能症状とアンドロゲンとの関連

1. 性欲低下とテストステロン

テストステロンは、性欲低下障害を引き起こす代表的な生物学的要因の一つと考えられている。テストステロン値とリビドーとの相関性は、多くの臨床および疫学的研究からも明らかである^{7, 8)}。テストステロン低値は、リビドー低下のリスクを2倍にするとの報告もある⁹⁾。さらに、テストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) による LOH 患者のリビドー改善度は、テストステロン欠乏の程度と直接相関することがメタ回帰分析により示されている¹⁰⁾。このようにリビドーとテストステロンは密接に関連しており、テストステロン値の低下を原因とする LOH 症候群において、リビドー低下は最も典型的な性機能症状と考えられる。

2. ED とテストステロン

動物実験において、陰茎血管平滑筋のアセチルコリンへの応答性はテストステロンの抑制下で著明に低下し、テストステロンの補充により回復することが確認されている¹¹⁾。血中テストステロンレベルの低下は、陰茎血流の減少や勃起能の低下に関連するとする臨床データも存在する^{12, 13)}。一方で、比較的大規模なコホート研究の追跡結果は、テストステロン値と ED との関連性を否定しており¹⁴⁾、テストステロンと ED の関連に関して一定の見解は得られていない。ただし、ED を訴える LOH 症候群患者において、TRT が患者の勃起能を有意に改善させることがメタ解析によって示されている³⁾。したがって、性腺機能低下症で ED を訴える患者に対し、TRT は治療選択肢になりうる。ED 診療ガイドライン [第3版]¹⁵⁾ では、テストステロン低下を伴った ED 患者に対して、TRT を実施することを強く推奨している。

3. その他の性機能症状とテストステロン

テストステロンは中枢神経、脊髄、骨盤底筋、射精管などのさまざまなレベルでオルガズムや射精を調節している可能性がある^{16, 17)}。実際、重度の性腺機能低下患者では、TRT によるオルガズム機能改善効果がみられる¹⁰⁾。しかし、これらの性機能関連症状とテストステロンとの関連を論じた報告は少なく、今後の検討が待たれる。

文 献

- 1) Giagulli VA, Castellana M, Lisco G, Triggiani V : Critical evaluation of different available guidelines for late-onset hypogonadism. *Andrology* 8 : 1628-1641, 2020
- 2) Petak SM, Nankin HR, Spark RF, et al : American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients — 2002 update. *Endocr Pract* 8 : 440-456, 2002
- 3) Maggi M, Filippi S, Vignozzi L, et al : Controversial aspects of testosterone in the regulation of sexual function in late-onset hypogonadism. *Andrology* 8 : 1580-1589, 2020

- 4) Corona G, Jannini EA, Mannucci E, et al : Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *J Sex Med* 5 : 1991-1998, 2008
- 5) Comhaire FH : Andropause : hormone replacement therapy in the aging male. *Eur Urol* 38 : 655-662, 2000
- 6) Arver S, Dobs AS, Meikle AW, Allen RP, Sanders SW, Mazer NA : Improvement of sexual function in testosterone deficient men treated for 1 year with a permeation enhanced testosterone transdermal system. *J Urol* 155 : 1604-1608, 1996
- 7) Rastrelli G, O'Neill TW, Ahern T, et al : Symptomatic androgen deficiency develops only when both total and free testosterone decline in obese men who may have incident biochemical secondary hypogonadism : Prospective results from the EMAS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89 : 459-469, 2018
- 8) Corona G, Petrone L, Mannucci E, et al : The impotent couple : low desire. *Int J Androl* 28 : 46-52, 2005
- 9) Corona G, Rastrelli G, Ricca V, et al : Risk factors associated with primary and secondary reduced libido in male patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 10 : 1074-1089, 2013
- 10) Corona G, Isidori AM, Buvat J, et al : Testosterone supplementation and sexual function : a meta-analysis study. *J Sex Med* 11 : 1577-1592, 2014
- 11) Filippi S, Vignozzi L, Morelli A, et al : Testosterone partially ameliorates metabolic profile and erectile responsiveness to PDE5 inhibitors in an animal model of male metabolic syndrome. *J Sex Med* 6 : 3274-3288, 2009
- 12) Aversa A, Isidori AM, De Martino MU, et al : Androgens and penile erection : evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53 : 517-522, 2000
- 13) Petrone L, Mannucci E, Corona G, et al : Structured interview on erectile dysfunction (SIEDY) : a new, multidimensional instrument for quantification of pathogenetic issues on erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 15 : 210-220, 2003
- 14) Kupelian V, Shabsigh R, Travison TG, et al : Is there a relationship between sex hormones and erectile dysfunction ? Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 176 : 2584-2588, 2006
- 15) 日本性機能学会, 日本泌尿器科学会編 : ED 診療ガイドライン [第3版]. RichHill Medical, 東京, 2018
- 16) Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, Rastrelli G, Maggi M : The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol* 9 : 508-519, 2012
- 17) Rastrelli G, Guaraldi F, Reisman Y, et al : Testosterone replacement therapy for sexual symptoms. *Sex Med Rev* 7 : 464-475, 2019

要旨

- ・テストステロンとその代謝物の生物学的活性は、その作用部位により分類される。
- ・テストステロンはインスリン抵抗性と関連があり、糖代謝にも影響を及ぼしている。
- ・テストステロンは脂質代謝にも影響を及ぼしている。
- ・テストステロンはメタボリックシンドロームと関連がある。

I テストステロンとその代謝物の生物学的活性

テストステロンとその代謝物の生物学的活性は、その作用部位により分類され(図1)¹⁾、男性生殖器の発達と2次性徴後の働きには2つの生物学的働きがあり、男性化 (androgenic) 作用と同化 (anabolic) 作用である。

1. 男性化 (androgenic) 作用

男性生殖器の発達において、陰茎の発育、造精機能の発達を促す。2次性徴後は正常なりビドー (性欲) の維持、射精、勃起作用に関与する。また中枢神経系で男性における攻撃性維持に関与している。

2. 同化 (anabolic) 作用

筋肉量の増加作用、窒素の保持増加作用がある。骨に対して、骨形成促進、骨吸収抑制の両面の作用があるとされている。骨髄での赤血球産生刺激作用がある。ヘモグロビン値は思春期以降のテストステロン上昇とともに15～20%増加する。成人男性は女性よりも一般にヘモグロビン値が高く、テストステロン値の影響が考えられる。テストステロンが低下している男性では、年齢を補正してもヘモグロビン値が低く、テストステロン補充により回復がみられる²⁾。

II インスリン抵抗性と糖代謝

1. テストステロン値とインスリン値は負の相関関係にある

テストステロンとインスリン抵抗性の関係について、テストステロン低値はインスリン抵抗性や2型糖尿病の発症を予知できるという報告がある³⁾。健康男性において、テストステロン値とインスリン値は負の相関関係にあるという報告⁴⁾やテストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) は、インスリン感受性を

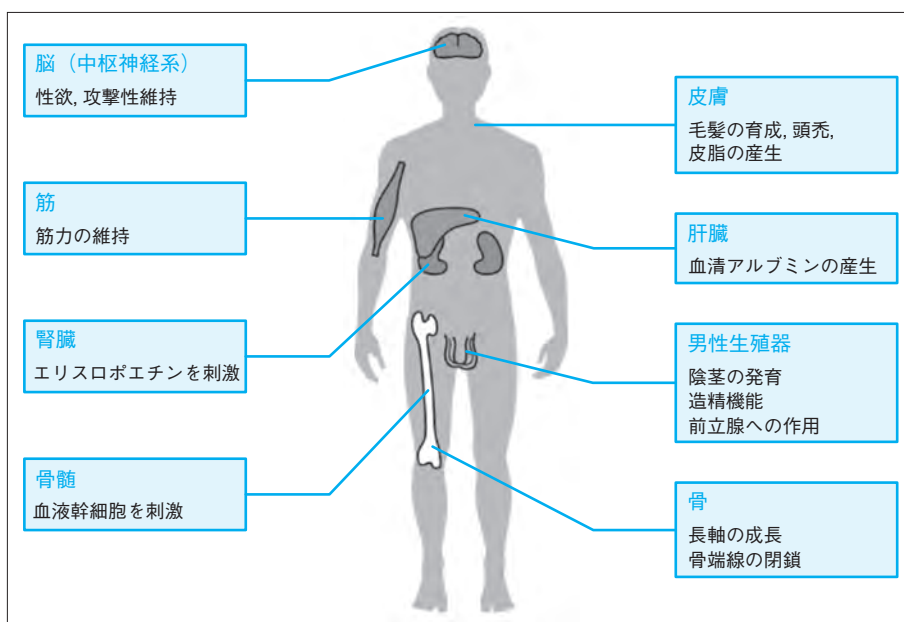


図1 テストステロンの標的臓器での作用（文献1より引用）

改善するという報告もある⁵⁾。

2. テストステロン低値の性腺機能低下を伴う2型糖尿病やメタボリックシンドロームではテストステロン補充で糖代謝が改善する

テストステロンゲルの経皮的投与で2型糖尿病やメタボリックシンドロームを伴った性腺機能低下症男性において、インスリン抵抗性、血糖コントロール、総コレステロールおよびLDL-コレステロールの改善がみられたという報告がある⁶⁾。メタボリックシンドロームを伴う男性性腺機能低下症において、テストステロン製剤（テストステロンエナント酸エステル）は、ウエスト周囲径、体脂肪率、空腹時血糖、HbA1c、中性脂肪のメタボリック因子を改善させるという報告もある⁷⁾。メタアナリシスでは2007～2018年の10件の2型糖尿病の男性症例におけるテストステロン投与のrandomized controlled trials (RCTs) をみると、インスリンレベルとhomeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) で有意に改善がみられている⁸⁾。その中でHbA1cも有意に低下している研究もみられている。しかし、米国内分泌学会の性腺機能低下症ガイドラインでは、テストステロン治療は糖尿病治療の第一義的治療とは推奨されない⁹⁾。

2型糖尿病の約3分の1で低ゴナドトロピン性性腺機能低下症がみられる。テストステロン低値を伴う2型糖尿病をスクリーニングして、テストステロン補充も併用すれば、糖代謝改善に寄与できると思われる。

Ⅲ 脂質代謝

メタアナリシスでは2006～2014年の7件の2型糖尿病を伴う性腺機能低下症におけるテストステロン投与のRCTsをみると、総コレステロールと中性脂肪で有意に低下がみられている¹⁰⁾。またHDL-コレステロールとLDL-コレステロールに関して、有意差はみられなかった。しかしHDL-コレステロールに関しては、個々の報告をみると上昇する報告4件、低下する報告が3件であった。これは人種的な相違、経済的な要因、食習慣の相違が影響していると推定された。

Ⅳ メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームの診断基準は諸外国では、日本と異なっているが、メタボリックシンドロームの構成因子、ウエスト周囲径、血糖、中性脂肪、LDL-コレステロール、BMIは、総テストステロン（total testosterone：TT）値と相関があり、多変量解析を行うとウエスト周囲径が最も強い独立因子であった¹¹⁾。またメタボリックシンドロームの構成因子の数とTT値は負の相関関係にあるとされている¹²⁾。わが国からはTT値400ng/dL未満は、男性メタボリックシンドロームの予測マーカーとなりうるという報告がある¹³⁾。

文 献

- 1) 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、2007
- 2) Basaria S, Dobs AS : Risks versus benefits of testosterone therapy in elderly men. *Drugs Aging* 15 : 131-142, 1999
- 3) Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, et al : Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women : the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 25 : 55-60, 2002
- 4) Simon D, Preziosi P, Barrett-Connor E, et al : Interrelation between plasma testosterone and plasma insulin in healthy adult men : the Telecom Study. *Diabetologia* 35 : 173-177, 1992
- 5) Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, et al : Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 154 : 899-906, 2006
- 6) Jones TH, Arver S, Behre HM, et al : Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 34 : 828-837, 2011
- 7) Shigehara K, Konaka H, Nohara T, et al : Effects of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome among Japanese hypogonadal men : A subanalysis of a prospective randomised controlled trial (EARTH study). *Andrologia*, 50 : doi : 10.1111/and.12815. 2018
- 8) Hackett G : Metabolic effects of testosterone therapy in men with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Sex Med Rev* 7 : 476-490, 2019
- 9) Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al : Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 103 : 1715-

1744, 2018

- 10) Zhang KS, Zhao MJ, An Q, et al : Effects of testosterone supplementation therapy on lipid metabolism in hypogonadal men with T2DM : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Andrology* 6 : 37-46, 2018
- 11) Blaya R, Thomaz LD, Guilhermano F, et al : Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. *Aging Male* 19 : 85-89, 2016
- 12) Blaya R, Blaya P, Rhoden L, et al : Low testosterone levels and metabolic syndrome in aging male. *Curr Pharm Des* 23 : 4470-4474, 2017
- 13) Tanabe M, Akehi Y, Nomiya T, et al : Total testosterone is the most valuable indicator of metabolic syndrome among various testosterone values in middle-age Japanese men. *Endocr J* 62 : 123-132, 2015

要旨

- ・測定値に関わらず臨床症状と併せて総合的に判断することが重要である。
- ・本手引きではテストステロン測定方法としてRIA法によるFTだけでなく、ELISA法によるFT、TT（RIAあるいはCLIA）による診断基準を設ける。
- ・国際的基準に則り、TT値をまず測定することとし補助診断基準としてFTを測定する。
- ・TT値の閾値は250ng/dLとし、FT値の閾値は測定方法にかかわらず7.5pg/mLとする。

I 診断アルゴリズム

最初に本手引きにおける診断アルゴリズムを提示する。測定値に関わらず臨床症状と併せて総合的に判断することが重要である（[図1](#)）。

II 2007年版加齢男性性腺機能低下症候群（LOH症候群）診療の手引きにおける診断基準

1. 概要

加齢男性性腺機能低下（late-onset hypogonadism：LOH）症候群は加齢に伴う性腺機能低下症候群であり、どこまでアンドロゲンが下がれば加齢によるアンドロゲン低下と言えるかが判断基準となる。2007年版手引き¹⁾ではLOH症候群の診断基準値として「日本人成人男子の総テストステロン、遊離型テストステロンの基準値の設定」論文²⁾を採用し、20歳代のmean-2SDである8.5pg/mL未満を正常下限値としている。さらに8.5pg/mL以上であっても、20歳代の平均値（young adult mean：YAM）の70%値11.8pg/mL未満までの症例は、男性ホルモン低下傾向群（LOH症候群のボーダーライン症例）としてテストステロン補充療法（testosterone replacement therapy：TRT）の対象として考慮することとされた。遊離テストステロン（free testosterone：FT）のYAM値比率の考え方を採用した理由は、年齢階層別の平均値の推移が総テストステロン（total testosterone：TT）はLOH症候群を頻発する初老期から老年期にかけてもYAM値の80%までしか減少しないのに対し、FTは加齢とともに直線的に減少し、YAM値の50%までに低下することが観察されたこと、さらには加齢に伴う基準値低下の影響はTTよりもFTの方が顕著であり、TT、FTの基準範囲内（Mean-2SD）にあってもYAM値比率で評価すれば異常値として検出

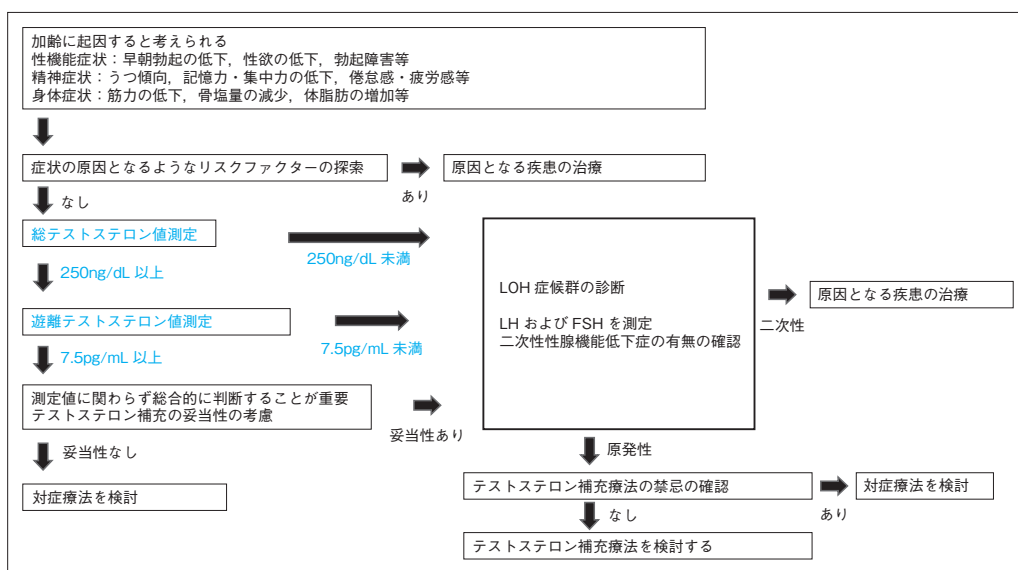


図 1 LOH 症候群 診断のアルゴリズム

できる可能性があると考えたからである。YAM 値の臨床応用はすでに evidence-based medicine (EBM) に基づいて骨粗鬆症での骨密度の評価に日常診療で使われていることなどが参考にされた。

2. 2007 年版手引きにおいて診断基準策定時に議論となったこと

2007 年版手引きの策定時点でもテストステロン基準値をどこにおくか、いずれのテストステロン測定法を採用するかは議論になった点である。当時、米国内分泌学会の Consensus Committee のガイドライン (2001 年)³⁾ では TT 値 200ng/dL 未満を TRT の適応基準値としていた。そして 200 ~ 400ng/dL の間の症例は、FT 値や BAT 値を参考にすることを推奨していた。Lunenfeld らの International Society of Andrology (ISA), International Society for the Study of Aging Male (ISSAM), European Association of Urology (EAU) による LOH 症候群基準値は TT 値 8nmol/L (231ng/dL) 未満とし、正常値を 12nmol/L (346ng/dL) 以上としていた。その間にあるものはボーダーラインとして 8 ~ 12nmol/L (231 ~ 346ng/dL) にあるものと規定し、このボーダーライン症例は算定遊離テストステロン (calculated free testosterone : cFT) の測定を推奨して LOH 症候群の診断と治療のアルゴリズムを作成していた⁴⁾。さらに Nieschlag ら⁵⁾ による詳細な指針によれば、生化学的検査は午前 7 時から 11 時までに採血をして TT 値と性ホルモン結合グロブリン (sex hormone binding globulin : SHBG) 値を測定することになっている。このように海外では LOH 症候群の診断のためのアルゴリズムは TT 値を基準として作成されていた。これは本手引き策定の現在でも変わっていない。しかしながら、わが国の TT 値は加齢による減少が極めて軽度であること、一方 FT 値は有意に加齢とともに減少す

ること、健康保険の関係で TT と FT を同時に測定できないことなどから 2007 年版手引きの「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会としては FT を LOH 症候群の診断検査とすることを推奨した。

3. 2007 年版手引き出版後に問題になったこと

前述のように本邦では診断基準として FT が用いられている。測定方法としては RIA 法による FT 測定が推奨されたため本邦では RIA 法での FT 値が基準として用いられてきた。国際的に FT、もしくは生物学的活性テストステロンを評価する場合、SHBG を用いて計算されているが、わが国の保険診療上では SHBG は保険収載されていない。2015 年に入り RIA 法による FT が測定キットの生産中止により測定できない事態が発生した。唯一 RIA 法による FT 値を採用していた本邦では LOH 症候群の診断ができない状況となり臨床で大きな問題となった。ELISA 法による測定を行うことが可能になったが従来との RIA 法と完全に一致しないこともあり、ELISA 法を用いることの是非が論じられたり、換算式が提唱されたりした。現在では数社から改良型の ELISA キットも販売されており、おおむね実臨床で使用することに関しては問題なくなっている。

それ以前に RIA 法の測定値について国際的に信頼されていない状況は全く変化しておらず、前手引き策定時から現手引き策定時に至るまで RIA 法で FT を測定することに関して議論が尽きない状況が続いている。

本手引きの他のセクションでも言及されている通り、一般的に TT の 1～2% 程度が FT として存在していると考えられており、現在わが国では RIA 法（もしくは ELISA 法）による FT 測定がされているが、その FT 濃度は理論値の 1/7～1/8 となっている。この濃度は ISSAM などの算定 FT (cFT) とも大きく乖離していることから、RIA 法（ならびに ELISA 法）での FT 値が正確な FT 濃度を反映しているか議論がなされており、結論は出ていない。

Ⅲ 本邦における LOH 症候群の新たな診断基準について

1. テストステロン低下と症状の関連性について

テストステロン低下の症状は、一般的に以下の 3 つのドメイン (a) 性的 (勃起不全、早朝勃起の低下等)、(b) 身体的 (女性化乳房や体毛の減少など)、(c) 精神的 (うつ症状など) に大別されている^{6～15)}。

European Male Aging Study では、早朝勃起の消失、性欲低下、勃起不全が血清テストステロン値の低さと関連しており、LOH 症候群の TT 値のカットオフ値は 8～11nmol/L (230～320ng/dL) とされた¹⁶⁾。

しかし、LOH 症候群の患者は性機能の低下だけでなく、疲労、イライラ、気分の落ち込み、集中力と記憶力の低下、身体能力の低下、軽度の原因不明の貧血、睡眠障害などの非特異的な不定愁訴を呈することが多い。テストステロン低下に伴うさまざま

まな症状を有する患者などを入り口にする広範なアプローチが LOH 症候群を早期に発見し治療する上で有益であるとも考えられる。

最終的な診断にはテストステロン値が重要となる。質問紙のセクションに詳細は譲るが、LOH 症候群を含む性腺機能低下症を検出し、他の疾患と区別する際の臨床評価の正確性を向上させるために、さまざまな質問票が開発されてきた。一般的に使用されているものとして、Aging Males' Symptoms Scale (AMS)¹⁷⁾、Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM)¹⁸⁾、Massachusetts Male Aging Study questionnaire または Smith's screener questionnaire (MMAS)¹⁹⁾、Androtest²⁰⁾ などがある。質問紙による評価は十分な感度 (80% 以上) があるにもかかわらず、特異度は限定的 (50% 未満) であることが報告されており、海外の各種ガイドライン作成組織によってそのスタンスは異なる。

本手引きでは海外の種々のガイドラインと同じく臨床症状は LOH 症候群を疑う入り口としての扱いとする。すなわちテストステロン低下により起こりうるすべての症状の一つでも当てはまれば LOH を疑うこととする。

2. テストステロンの評価にはどの検査法を使用すべきか？

LOH 症候群の診断は臨床所見と検査所見の両方からなされるが、検査所見の重要性は大きく、検査方法の信頼性が担保されていることが非常に重要である。LOH 症候群の臨床検査として TT, FT, SHBG, 卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone : FSH), 黄体形成ホルモン (luteinizing hormone : LH) があげられる。海外ガイドラインでは、TT の測定はすべての患者に必要であるが、FT の評価は、SHBG のレベルを変化させる疾患を有する患者、または初期 TT 濃度が正常範囲の下限またはそれに近い患者にのみ適用される可能性があるとされている。

ここでは最も重要な TT と FT について概説する。血清中の TT と FT の濃度は、直接法と間接法によって決定することができる。血清中の TT と FT の濃度は低く、類似の構造を持つ分子が存在するため古くはその評価は常に困難なものであった²¹⁾。テストステロン測定は約 40 年前に導入され、最初は間接的なアッセイが行われた。テストステロンの血清濃度に応じて、カラムまたはペーパークロマトグラフィーを用いて異なる血液量の有機抽出を行い、検体をラジオイムノアッセイ (RIA) で分析する必要があった²²⁾。そのため、測定は高価で面倒で時間がかかり、その結果は検査者の技量に大きく影響されていた。テストステロン測定の精度を向上させるために、間接的な測定法である質量分析法 (mass spectrometry : MS) が開発され、その後ゴールドスタンダードとして採用されてきた²³⁾。その後直接法の新しいプラットフォーム (RIA 法と自動化イムノアッセイ) が開発され、現在に至っている^{24, 25)}。各種ガイドラインにより推奨する TT 測定法は異なっている。FT に関しては、平衡透析がゴールドスタンダードであるが、技術的に難しく、高価で、一般臨床で利用することは非現実的である。FT についてはいずれの海外ガイドラインでもイムノアッセイは再現性のある結果が得られず、推奨されていない。FT を測定するには血清 TT,

SHBG, アルブミンから質量作用式を用いて cFT を算出する方法が提案されており, cFT の値はその信頼性が裏付けられている。

2007 年版手引きでは本邦では RIA 法による FT の測定を採用した。日本人においては TT の低下に比べ FT の低下は年齢に依存することは確かな事実ではある。しかしながら, 海外では上述のように直接測定によって得られた FT 値が全く信頼されないことも 2007 年手引き出版後 10 年以上にわたって異論のない事実であった。

2007 年版手引きでの根拠となった通り, 日本人では加齢に伴う TT の減少は FT ほど著明ではないが TT が低下する LOH 患者も多数存在しており, 本邦においても TT の減少と臨床症状の関連性は報告されており, 世界的なゴールドスタンダードとしての TT を本ガイドラインにおいても採用する。

本手引きでは世界標準にあわせ, TT 値を主診断とし, FT 値を補助診断として使用する。

FT 測定法としては, 前手引き発行時と同じく本邦では計算式で算出される cFT を求めるために必要な SHBG の測定が保険適応外であるため測定が困難であるため, 現在本邦で広く用いられている RIA 法あるいは ELISA 法による測定値を使用する。

3. 本邦における LOH 症候群の診断基準としてのテストステロンのカットオフレベル

まず, テストステロン値と症状は連続的に変動するため LOH 症候群か否かを閾値を用いて二分することは少々無理があり, カットオフ値付近での TT 値の変化が臨床に与える影響は限定的であることに留意すべきである (例えば, TT 値が 249ng/dL または 251ng/dL の場合, LOH 症候群か否かが変わるか? とはいえそうではないと考えられる)。

テストステロンの特徴としては, 日中および季節的变化と個人内変動とかなりの変動性が存在する。その変動の程度は対象者の年齢, 遺伝的背景, 民族性, ライフスタイルの要因, および併存疾患などによって影響を受ける²⁶⁻³⁴⁾。したがって, 午前7時または8時と午前10時または11時の間の空腹時の TT 値の少なくとも2回の測定(4週間隔が望ましい)が, 多くのガイドラインで採用されている^{7, 9-13, 35, 36)}。TT の約40%はSHBGに結合しており, いくつかの条件がTT値に影響を与える可能性がある。血清SHBGの濃度低下(肥満, 糖尿病, グルココルチコイドの使用, ネフローゼ症候群, 甲状腺機能低下症, 先端巨大症など)や血清SHBGの濃度上昇(老化, HIV疾患, 肝硬変および肝炎, 甲状腺機能亢進症など)に関連する疾患を併存する患者では, TT値は実際のFT濃度を反映していない可能性がある。そのため, かなりの割合のLOH患者では, FT値も参考にするべき可能性があると考えられる^{7, 9, 12, 14, 37, 38)}。

TT値あるいはFT値単独と筋力, 骨密度(bone mineral density: BMD), ボディマス指数(BMI)および脂肪量等との関連性については, 高齢男性においていくつかのエビデンスが存在するのみであるが³⁹⁾, TT値とFT値の総合的な判定では,

BMI, 勃起不全, 性欲減退, 早朝勃起の減少などの関連性が示されている^{16, 40)}。

海外ガイドラインで採用されている TT 値と FT 値のカットオフ値をまとめると TT 値は 9.2 ~ 12.1nmol/L (264 ~ 350ng/dL) であった。

FT 値は 3 つのガイドラインで報告されており, 225 ~ 347pmol/L (65 ~ 100pg/mL) であった。繰り返しにはなるが日本で採用されている FT 値 (RIA 法) とは大きく値が異なることに留意が必要である。

経口グルコース負荷は平均 TT 値の 15 ~ 30% の低下と関連している。そのため, 現在の多くのガイドラインでは, テストステロンの血液検査は空腹時に行うべきであることを推奨している。

TT 値が低値の場合では, 二次性の性腺機能低下症の可能性を考え下垂体または視床下部の問題を評価すべきであるとされている。結論として, LOH 症候群の生化学的診断の基準については, 世界的にも未だ合意に達していない。

また, 被験者の年齢や併存疾患, 人種にかかわらず, 同じカットオフ値を使用しなければならないかどうかはまだ定義されていない。

そのため LOH 症候群としての TT の基準値については海外ガイドラインでも 95 パーセンタイルや 97.5 パーセンタイルの考えから正常値が設定されている。そのため本邦でも健康男性を対象とした TT 値の報告の結果から TT の基準値は 250ng/dL とするのが妥当であると考えられる。RIA あるいは ELISA による FT は, 海外ガイドラインを参照して設定することはできないが, 2007 年版手引きに準じて, 本手引きでは LOH 症候群の対象となる 30 ~ 40 歳代の 2SD から 7.5pg/mL を診断基準とすることを推奨する。TT 値, FT 値は重要であるが, その測定値にかかわらず臨床症状と合わせて総合的に判断することが重要である。

文 献

- 1) 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
- 2) 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 高栄哲, 他：日本人成人男子の総テストステロン, 遊離テストステロンの基準値の設定. 日泌会誌 95 : 751-760, 2004
- 3) Endocrine Society : Summary from the second Annual Andropause Consensus Committee, 2002
- 4) Lunenfeld B, Saad F, Hoesl CE : ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males : Scientific background and rationale. Aging Male 8 : 59-74, 2005
- 5) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al : Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Aging Male 8 : 56-58, 2005
- 6) Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al : Evaluation and management of testosterone deficiency : AUA guideline. J Urol 200 : 423-432, 2018
- 7) Hackett G, Kirby M, Edwards D, et al : British society for sexual medicine guidelines on adult testosterone deficiency, with statements for UK practice. J Sex Med 14 : 1504-1523, 2017
- 8) Morales A, Bebb RA, Manjoo P, et al : Diagnosis and management of testosterone deficiency

- syndrome in men : clinical practice guideline. *CMAJ* 187 : 1369-1377, 2015
- 9) Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al : Testosterone therapy in men with hypogonadism : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 103 : 1715-1744, 2018
 - 10) Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, et al : Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 1) : assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust* 205 : 173-178, 2016
 - 11) Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, et al : Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 2) : treatment and therapeutic considerations. *Med J Aust* 205 : 228-231, 2016
 - 12) Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al : European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology* 8 : 970-987, 2020
 - 13) Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al : EAU guidelines on Sexual and Reproductive Health. Available at <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>
 - 14) Morgentaler A, Traish A, Hackett G, et al : Diagnosis and treatment of testosterone deficiency : updated recommendations from the Lisbon 2018 international consultation for sexual medicine. *Sex Med Rev* 7 : 636-649, 2019
 - 15) Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al : Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 18 : 5-15, 2015
 - 16) Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, et al : Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 363 : 123-135, 2010
 - 17) Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, et al : A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male* 2 : 105-114, 1999
 - 18) Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al : Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 49 : 1239-1242, 2000
 - 19) Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB : Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in ageing men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53 : 703-711, 2000
 - 20) Corona G, Mannucci E, Petrone L, et al : ANDROTEST : a structured interview for the screening of hypogonadism in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 3 : 706-715, 2006
 - 21) Trost LW, Mulhall JP : Challenges in testosterone measurement, data interpretation, and methodological appraisal of interventional trials. *J Sex Med* 13 : 1029-1046, 2016
 - 22) Giagulli VA, Vermeulen A : Leydig cell function in infertile men with idiopathic oligospermic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 66 : 62-67, 1988
 - 23) Travison TG, Vesper HW, Orwoll E, et al : Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the United States and Europe. *J Clin Endocrinol Metab* 102 : 1161-1173, 2017
 - 24) Vesper HW, Bhasin S, Wang C, et al : Interlaboratory comparison study of serum total testosterone [corrected] measurements performed by mass spectrometry methods. *Steroids* 74 : 498-503, 2009
 - 25) Huhtaniemi IT, Tajar A, Lee DM, et al : Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry : relevance for the diagnostics in aging men. *Eur J Endocrinol* 166 : 983-991, 2012
 - 26) Rastrelli G, Corona G, Maggi M : Both comorbidity burden and low testosterone can explain symptoms and signs of testosterone deficiency in men consulting for sexual dysfunction. *Asian J Androl* 22 : 265-273, 2020
 - 27) Ruhayel Y, Malm G, Haugen TB, et al : Seasonal variation in serum concentrations of reproductive hormones and urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin in men living north and south of the Arctic Circle : a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67 : 85-92, 2007
 - 28) Plymate SR, Tenover JS, Bremner WJ : Circadian variation in testosterone, sex hormone-

- binding globulin, and calculated non-sex hormone-binding globulin bound testosterone in healthy young and elderly men. *J Androl* 10 : 366-371, 1989
- 29) Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, et al : Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67 : 853-862, 2007
 - 30) Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB, et al : The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 907-913, 2009
 - 31) Orwoll ES, Nielson CM, Labrie F, et al : Evidence for geographical and racial variation in serum sex steroid levels in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : E151-E160, 2010
 - 32) Crabbe P, Bogaert V, De Bacquer D, et al : Part of the interindividual variation in serum testosterone levels in healthy men reflects differences in androgen sensitivity and feedback set point : contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 3604-3610, 2007
 - 33) Ring HZ, Lessov CN, Reed T, et al : Heritability of plasma sex hormones and hormone binding globulin in adult male twins. *J Clin Endocrinol Metab* 90 : 3653-3658, 2005
 - 34) Terrier JE, Isidori AM : How food intakes modify testosterone level. *J Sex Med* 13 : 1292-1296, 2016
 - 35) Kaufman JM, Vermeulen A : The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 26 : 833-876, 2005
 - 36) Kaufman JM, Lapauw B, Mahmoud A, et al : Aging and the Male Reproductive System. *Endocr Rev* 40 : 906-972, 2019
 - 37) Fiers T, Wu F, Moghetti P, et al : Reassessing free-testosterone calculation by liquid chromatography-tandem mass spectrometry direct equilibrium dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 103 : 2167-2174, 2018
 - 38) Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, et al : ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations : investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 12 : 5-12, 2009
 - 39) van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, et al : Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 3276-3282, 2000
 - 40) Corona G, Torres LO, Maggi M : Testosterone therapy : what we have learned from trials. *J Sex Med* 17 : 447-460, 2020

要旨

- ・ SHBG は加齢に伴い増加するが、合併する疾患によって増減するため、TT 値の評価の際には注意する必要がある。
- ・ 血中 SHBG の測定は保険適用がないため、血中 TT、FT および LH (FSH) を測定し、総合的に病態を判断する。
- ・ LOH 症候群には、FT のみ低下する場合と、FT と TT の両方が低下する場合がある。
- ・ TT と FT の両者が低下し、かつ LH の上昇がみられない場合は、2 型糖尿病や肥満を含む他の要因がないか留意する。

I テストステロンの血中存在様式と血中測定項目

男性ではテストステロンの 95% は精巣 Leydig 細胞から分泌される。報告により割合は多少異なるが、血中テストステロンの 43～45% は性ホルモン結合グロブリン (sex hormone binding globulin : SHBG) と、53～55% はアルブミンと結合し、残り 2% が遊離テストステロン (free testosterone : FT) として存在する¹⁾。総テストステロン (total testosterone : TT) は結合型と遊離型の両者を合わせたものである。また FT とアルブミンと結合したテストステロンとを合わせて、生物学的活性テストステロン (bioavailable T) と呼ぶ。

II 血中テストステロン濃度の生理的变化

1. 日内変動

血中のテストステロン値は朝高く、夕方低下する。TT の 16 時の値は朝 8 時の値に比し、30 歳台で 76%、70 歳台で 89% まで低下する²⁾。よって採血は、血中濃度が最も高くなる午前 8～11 時が望ましい。

2. 加齢による変化

(1 LOH の概念・病態の概要, p.1 参照)

III テストステロン測定 of 臨床的意義

血中テストステロン測定は、加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism :

表 1 性腺機能低下症の原因分類（文献 4, 6 より引用改変）

	器質的（古典的）	機能的
原発性 （精巣）	Klinefelter 症候群 停留精巣，無精巣 筋緊張性ジストロフィー 癌治療後（抗がん剤，精巣への放射線治療） 精巣摘出 精巣炎・外傷・捻転 加齢変化	アンドロゲン合成阻害薬 末期腎不全*
続発性 （中枢性）	視床下部・下垂体腫瘍 鉄過剰症候群（ヘモクロマトーシス） 下垂体茎の遮断 視床下部・下垂体への浸潤・破壊性病変 特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下 Kallmann syndrome	高プロラクチン血症 オピオイド，蛋白同化ステロイド使用 グルココルチコイド過剰* アルコール・マリファナ中毒* エストロゲン，GnRH アゴニスト GnRH アンタゴニスト 全身性疾患* 栄養障害・過剰な運動 高度肥満，2 型糖尿病，睡眠障害 臓器不全（肝臓，心臓，肺）* 加齢に関連する併存疾患*

*原発性と続発性の両方の病態が混在

LOH) 症候群をはじめとして機能的または器質的性腺機能低下症の診断には不可欠である。LOH 症候群の診療におけるテストステロン測定の臨床的意義は、①性腺機能低下を疑う症状や併発疾患を認めた場合、要因として低テストステロン血症の有無を確認、②臨床徴候、各種テストステロン値や黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）値などを総合的に勘案し、他の性腺機能低下症を鑑別、③臨床徴候なども参考に T 補充の必要性の検討、④テストステロン補充開始後の血中テストステロンのモニタリングによる至適補充量の調整、の 4 点に要約される。この項では②を中心に概説する。

1. 低 T 血症の有無の確認

前項で記載されているようなさまざまな身体・精神・性機能症状（とくに性機能の低下）があれば、一度、TT（FT）および LH 値の測定が推奨される。TT 値の低下の程度と起こりうる症状または代謝性変化との関係について言及した報告³⁾によると、リビドーや精力の低下は TT 値 15nmol/L (432ng/dL) 未満、肥満は 12nmol/L (346ng/dL) 未満、鬱状態や 2 型糖尿病は 10nmol/L (288ng/dL) 未満、勃起障害 (erectile dysfunction：ED) は 8nmol/L (230ng/dL) 未満で多くみられている。ただし別の項でも述べられているように、症状とテストステロン値との間には必ずしも相関を認めるわけではないため、あくまでも参考にとどめる。

診断の根本にかかわる点として“Free T theory”が見直される evidence が集積さ

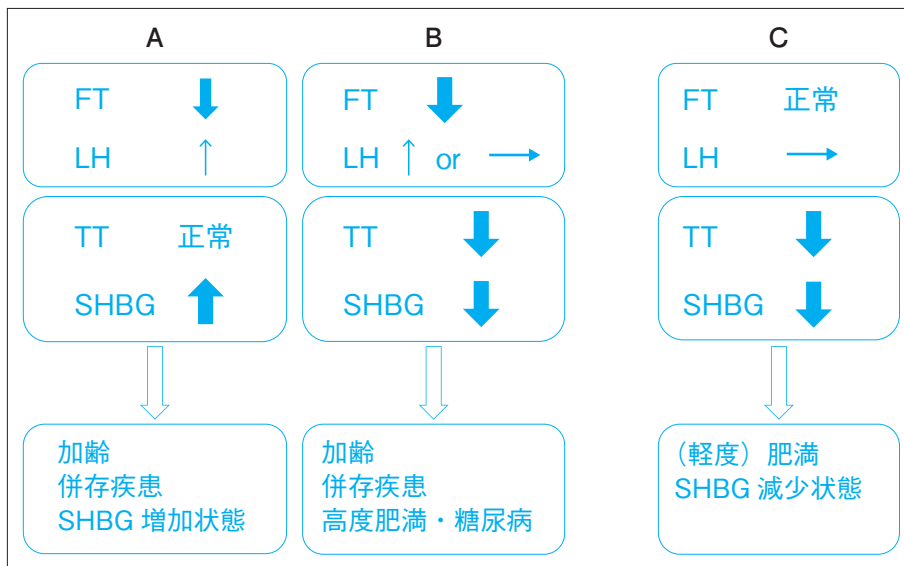


図1 FT, TT, LH, (SHBG) の各値からみた病態の鑑別

れつつあり、今後の課題として付け加えられるべき重要な概念と考える⁴⁾。つまり SHBG と結合していない FT のみが細胞内に取り込まれ、生理活性を有するとの考えがこれまでの Free T theory だったが、最近の報告では、SHBG の構造と機能の解明に伴い、SHBG 結合 T も細胞内への取り込みが生じたり、細胞表面の受容体やシグナル分子と結びつくことにより生理活性を有するという仮説が示されている⁵⁾。このように SHBG をはじめ結合蛋白は、性ステロイドの生理活性に多くの働きを有している可能性があり、これは今回の改定の大きなポイントである TT 値を FT 値とともに LOH 症候群の診断基準に用いた根拠にもなっている。

2. LOH 症候群と他の性腺機能低下をきたす疾患および病態との鑑別

低テストステロン血症を呈する疾患を、障害部位（原発性または続発性）および障害の特性（器質的または機能的）により分類した表を示す（表1）^{4, 6)}。加齢による性腺機能低下には、前項で説明されているように、原発性かつ器質的な要素と、続発性かつ機能的な要素の両方が存在する。障害部位を特定するためには、LH (FSH) の測定が必須であり、原発性の場合 LH 高値、続発性では低値（ただし、機能的な場合には FT 値に対する相対的低値にとどまる場合あり）を示す。続発性かつ機能的なカテゴリーに分類される病態の中には、中高年層で増加する 2 型糖尿病や肥満が存在し⁴⁾、LOH 症候群の病態を修飾すると考えられる。この 2 つの病態では、炎症性サイトカインの生成増加により、肝臓における SHBG の生成を抑制し、結果的に血中 TT 値の低下を招くことが示唆されている⁷⁾。さらに炎症性サイトカインは、視床下部において GnRH の分泌抑制、さらには精巣でのテストステロンの生成も抑制する⁸⁾ことから、血中 FT も低下する。Antonio L らの報告⁹⁾をもとに、LOH に関連または LOH と鑑別すべき病態を、TT 値、FT 値および LH 値により A, B, C の 3 つの

表 2 SHBG 値に影響する因子・病態
(文献 4 より引用改変)

増加	減少
加齢	肥満
AIDS/HIV 感染	糖尿病
肝硬変・肝炎	グルココルチコイド
甲状腺機能亢進症	黄体ホルモン
エストロゲン	ネフローゼ症候群
抗けいれん薬	甲状腺機能低下症
SHBG 遺伝子多型	末端肥大症
	SHBG 遺伝子多型

パターンに分けてみた(図 1)。病態の説明のために SHBG 値も図 1 に追加しているが、FT, TT および LH のみでも A, B, C の分類は可能である。各値の高低を示す矢印はあくまでも概念的なものであり、とくに LH の基準値は、例えば ECLIA 法(ロシユ・ダイアグノスティックス)では 2.2 ~ 8.4mIU/mL (日本人健常男性の 2.5 ~ 97.5% に相当)、CLIA 法(アボットジャパン)では 0.57 ~ 12.07mIU/mL (健常男性の 2.5 ~ 97.5%)と測定法により異なることに留意する。図 1 の A は原発性の性腺機能低下により FT が低下し、それに呼応する形で LH の増加を認め、TT は SHBG の増加により正常値を維持できる病態である。LOH の一部がこれに相当すると考える。ただしこのパターンでは、加齢以外に SHBG を増加させる薬剤の投与歴や疾患(表 2)の合併の有無に留意する。B は FT, TT ともに低下し、LH の相対的な分泌低下を示す病態で、原発性と続発性の性腺機能低下の 2 つの要素を持つ。また同時に SHBG が低下しており、糖尿病や高度肥満などを合併している LOH は、とくにこの病態を呈することが多いと考える。言い換えると、TT と FT の両者が低下し、かつ LH の上昇がみられない場合は、加齢以外の他の要因の影響を考慮する必要がある。C は FT 正常であり、そもそも性腺機能の低下はなく、SHBG を減少させる因子(表 2)により TT が低下している病態である。現在の保険診療の範囲では血中 SHBG 値の測定はできないため、TT, FT および LH を測定し、総合的に病態を把握することが望まれる。

3. テストステロン補充療法 (TRT) の必要性の検討

続発性かつ機能的な性腺機能低下の場合、その要因が排除されることにより性腺機能の改善が期待できるため、テストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) の適応についてはいまだ議論の余地がある。とくにこの病態の中でも重要な要因は肥満であり、減量治療により TT, FT ともに改善する¹⁰⁾ため、TRT の是非については、症例ごとに判断することになる。すなわち III-2. で述べたような鑑別方法を用いて、本来の LOH 症候群の病態に他の要因がどの程度影響しているのかを考慮し、さらに TRT のリスクとベネフィットを勘案して判断する必要がある。

4. TRT 中の血中テストステロン値のモニタリング

TRT 中、適切な補充量を決定するためには、血中テストステロンのモニタリングは必須である。血中テストステロン値の測定のタイミングは、パッチやゲルによる皮下からの吸収や筋注などの投与方法の違いにより決まる（**13** テストステロン補充療法の方法, p.52 参照）。パッチやゲルによる TRT は本邦では保険適用がないが、治療中に安定した血中 TT 濃度が得られるため、欧米の各ガイドラインでは目標とする至適血中濃度が設定されている（**12** 欧米におけるガイドライン, p.48 参照）。

文 献

- 1) Södergård R, Bäckström T, Shanbhag V, et al : Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem* 16 : 801-810, 1982
- 2) Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB, et al : The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 907-913, 2009
- 3) 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
- 4) Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al : Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 103 : 1715-1744, 2018
- 5) Basualto-Alarcón C, Llanos P, García-Rivas G, et al : Classic and Novel Sex Hormone Binding Globulin Effects on the Cardiovascular System in Men. *Int J Endocrinol* : 5527973. doi : 10.1155/2021/5527973, 2021
- 6) Grossmann M, Matsumoto AM : A Perspective on Middle-Aged and Older Men With Functional Hypogonadism : Focus on Holistic Management. *J Clin Endocrinol Metab* 102 : 1067-1075, 2017
- 7) Grossmann M : Hypogonadism and male obesity : Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89 : 11-21, 2018
- 8) Braga PC, Pereira SC, Ribeiro JC, et al : Late-onset hypogonadism and lifestyle-related metabolic disorders. *Andrology* 8 : 1530-1538, 2020
- 9) Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, et al : Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 101 : 2647-2657, 2016
- 10) Camacho EM, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al : Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors : longitudinal results from the European Male Ageing Study. *Eur J Endocrinol* 168 : 445-455, 2013

要旨

- ・スクリーニング目的には症状調査票の使用は推奨されない。
- ・ホルモン補充療法による臨床的効果の監視には有用である。
- ・治療前後に効果の確認や症状の有無、重症度を監視する。
- ・多くの言語に訳されている Aging Males' Symptoms (AMS) スコアが広く使用されている。
- ・日本人向けに開発された質問紙もある。

I LOH 診療に用いる症状調査票

1. LOH 症状に関する質問紙

加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism : LOH) 症候群の診療では、テストステロン減少による多彩な症状をスクリーニングする目的に質問紙が広く用いられてきた。先の診療の手引きにおいても Heinemann らによる Aging Males' Symptoms (AMS) スコア^{1, 2)} が多く用いられるものとして紹介されてきた³⁾。しかし、現在このような疾患特異的な質問紙は感度 (sensitivity) は高いものの特異度 (specificity) が低いことが LOH 症候群診断においては問題となってきた⁴⁾。現在、その低い特異度 (specificity) により欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology : EAU) のガイドラインでは系統的なスクリーニングにおいて質問紙を使用しないことを強く推奨している⁵⁾。しかし、特異度は低いものの AMS スコアなどの質問紙は男性ホルモン補充療法による臨床的効果を監視するには有用と考えられている⁴⁾。ホルモン補充療法の治療効果や治療前の各症状の有無や重症度を監視するにも有用であり、質問紙の利点、欠点を十分に理解して診療に活用していくことが重要である。

2. Aging Males' Symptoms (AMS) スコア^{1, 2)}

Heinemann らによる AMS スコアは、多くの言語に訳されその妥当性が評価された質問紙である⁴⁾。自己記入式の質問紙で、17 項目から構成されている。各項目とも「なし」、「軽い」、「中等度」、「重い」、「非常に重い」の5段階で評価してそれぞれに1から5点の点数をつけ合計点でその訴えの重症度を評価する。他の言語同様に、日本語訳試案もその妥当性が検証されている⁶⁾ (表1)。

妥当性は評価されているものの、使用にあたっては問題点もある。原版である英語版においては因子分析の結果から、各質問項目を心理因子5項目 (質問

表 1 Aging Males' Symptoms (AMS) スコア 日本語訳試案 (札幌医科大学医学部泌尿器科)

	症状	なし	軽い	中等度	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					
2	関節や筋肉の痛み					
3	ひどい発汗					
4	睡眠の悩み					
5	よく眠くなる, しばしば疲れを感じる					
6	いらいらする					
7	神経質になった					
8	不安感					
9	体の疲労や行動力の減退					
10	筋力の低下					
11	憂うつな気分					
12	「絶頂期はすぎた」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					

訴えの程度 17～26点：なし, 27～36点：軽度, 37～49点：中等度, 50点以上：重度

6～8, 11, 13), 身体的因子7項目(質問1～5, 9, 10), 性機能因子5項目(質問12, 14～17)に分類している。しかし, 本邦での因子分析の結果からは, 原版のように分類されないことが示されている⁷⁾。とくに, 質問12「『絶頂期は過ぎた』と感じる」という質問が性機能因子に分類されることは日本語訳試案が開発された当初から疑問視されていた³⁾。しかし, このような問題については原版であるドイツ語での追試験や英語版, 欧州諸国での検討, アジア諸国の検討いずれの検討でも同様な問題が示されている^{2, 7)}。よって, 原版通りに3つの因子に分けて症状の評価を行おうとすると異なった背景因子が含まれる可能性があることがあるが, 全体の症状の評価や個々の症状の評価を治療前後で監視するには問題はないと考えられる。原版通りに因子を分類する場合はその解釈に注意をし, 全体的や個々の症状の監視に上手く使用していくことが大事である。

3. その他のLOH症候群に関する質問紙

Morleyらによる Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM) 質問紙⁸⁾は, 10問からなり, それぞれの項目を「はい」「いいえ」で答えるため回答が簡単である(表2)。特異度 (specificity) が低いことが問題視されている^{4, 9)}が, 現在はスクリーニングの使用は推奨されていないことから, 治療前後の症状の推移をみる目的では簡便である。

また, 日本人向けに開発された質問紙として「健康調査質問紙」(Japanese Aging

表2 Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM) 質問紙 日本語訳試案
(札幌医科大学医学部泌尿器科)

1	性欲（セックスをしたいという気持ち）の低下がありますか	はい	いいえ
2	元気がなくなってきましたか	はい	いいえ
3	体力あるいは持続力の低下がありますか	はい	いいえ
4	身長が低くなりましたか	はい	いいえ
5	「日々の楽しみ」がすくなくなるとか感じていますか	はい	いいえ
6	物悲しい気分・怒りっぽいですか	はい	いいえ
7	持続力は弱くなりましたか	はい	いいえ
8	最近、運動をする能力が低下したと感じていますか	はい	いいえ
9	夕食後うたた寝をすることがありますか	はい	いいえ
10	最近、仕事の能力が低下したと感じていますか	はい	いいえ

表3 健康調査質問紙（Japanese Aging Male Questionnaire : JAMQ）

症状		ほとんどない	ややある	かなりある	特につらい
心理的因子	1. 体調がすぐれず、気難しくなりがち	1	2	3	4
	2. 不眠に悩んでいる	1	2	3	4
	3. 不安感・寂しさを感じる	1	2	3	4
	4. くよくよしやすく、気分が沈みがち	1	2	3	4
身体的因子	5. ほてり、のぼせ、多汗がある	1	2	3	4
	6. 動悸、息切れ、息苦しいことがある	1	2	3	4
	7. めまい、吐き気がある	1	2	3	4
	8. 疲れやすい	1	2	3	4
	9. 頭痛、頭が重い、肩こりがある	1	2	3	4
	10. 腰痛、手足の関節の痛み	1	2	3	4
	11. 手足がこわばる	1	2	3	4
	12. 手足がしびれたり、ピリピリする	1	2	3	4
性的因子	13. 性欲が減退したと感じる	1	2	3	4
	14. 勃起力が減退したと感じる	1	2	3	4
	15. セックスの頻度	2週間に 1～2回以上	月に1～2回	月1回未満	全くない

Male Questionnaire : JAMQ)³⁾がある(表3)。この質問紙は日本人男性では、因子分析によりAMSスコアより各因子にきれいに層別化されることも示されている¹⁰⁾。

II その他の症状に関する質問紙

LOH症候群は多彩な症状を呈する。その症状に対する詳細な質問紙を合わせて使用して症状を監視していくことも日常診療の手助けとなる。

1. 勃起障害

LOH症候群に伴い性機能障害を訴える患者は多い。とくに勃起障害に関しては、Phosphodiesterase type 5 (PDE5) 阻害薬という治療薬もあるため、LOH症候群の

症状によってはPDE5阻害薬と男性ホルモン補充療法を併用する場合もある¹¹⁾。症状が単独の場合は、PDE5阻害薬のみという治療選択枝も考えられる¹²⁾。このように、勃起障害の治療をする場合は国際勃起能スコア（International Index of Erectile Function：IIEF）^{13, 14)} やその簡易版のIIEF-5^{14, 15)} やSexual Health Inventory for Men（SHIM）^{14, 15)}、Erection Hardness Score（EHS）¹⁶⁾などの勃起障害診療の質問紙を活用するのも有用である。

2. 排尿障害

AMSスコアには排尿症状は含まれていない。しかし、前立腺はアンドロゲン依存臓器であり、ホルモン補充療法に際しては前立腺肥大症や前立腺癌などの前立腺疾患の監視には注意を要する。また、排尿症状を有するLOH症候群患者では、ホルモン補充療法による排尿症状の改善も報告されている¹⁷⁾。国際前立腺症状スコア（International Prostate Symptom Score：IPSS）¹⁸⁾などで排尿症状を監視していくことも場合によっては必要である。

3. うつ症状

LOH症候群による精神症状とうつ病とは症状が類似しているため、鑑別が難しい³⁾。本邦では、LOH症候群を伴わないうつ病患者でLOH症候群を診療する専門外来に受診する患者も多いと報告されており注意が必要である¹⁹⁾。よって、初診時や治療前後で精神症状の強い患者に対してうつ病の症状調査票を利用するのも有用である。症状を評価するには自己記入式のSelf-rating Depression Scale（SDS）²⁰⁾、Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）²¹⁾などがある。前者は比較的回答しやすい質問紙で、本邦の臨床研究でも多く使用されている²²⁾。後者は、抑うつ症状のみでなく不安症状も評価できるという特徴がある²³⁾。

文 献

- 1) Heinemann LA, Zimmermann T, Vermeulen A, et al : A new 'Aging Males' Symptoms' rating scale. *Aging Male* 2 : 105-114, 1999
- 2) Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, et al : The Aging Males' Symptoms (AMS) scale : Update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes* 1 : 15, 2003
- 3) 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) Lunenfeld B, Mskhalaya G, Kalinchenko S, et al : Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update. *Aging Male* 16 : 143-150, 2013
- 5) Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al : EAU guidelines on Sexual and Reproductive Health. ISBN 978-94-92671-07-3. 2020
- 6) Kobayashi K, Hashimoto K, Kato R, et al : The aging males' symptoms scale for Japanese men : reliability and applicability of the Japanese version. *Int J Impot Res* 20 : 544-548, 2008
- 7) 小林皇, 加藤隆一, 橋本浩平, 他 : Aging males' symptoms (AMS) スコアの因子分析. 泌尿

器科紀要 55 : 475-478, 2009

- 8) Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al : Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 49 : 1239-1242, 2000
- 9) 河源, 谷口久哲, 木下秀文, 他 : 健康中年男性におけるテストステロンと ADAM および AMS 質問紙の妥当性に関する検討. *日泌尿会誌* 99 : 645-651, 2008
- 10) Horie S, Hisasue S, Nakao M, et al : Correlation between the Japanese Aging Male Questionnaire (JAMQ) and Aging Male's Symptoms (AMS) Scale in Japanese male. *Aging Male* 17 : 35-41, 2014
- 11) Ishidori AM, Buvat J, Corona G, et al : A critical analysis of the role of testosterone in erectile function : From pathophysiology to treatment—A systematic review. *Eur Urol* 65 : 99-112, 2014
- 12) Spitzer M, Basaria S, Travison TG, et al : Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction : a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 157 : 681-691, 2012
- 13) Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al : The International Index of Erectile Function (IIEF) : a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49 : 822-830, 1997
- 14) 木元康介, 池田俊也, 永尾光一, 他 : International Index of Erectile Function (IIEF) およびその短縮版である IIEF5 の新しい日本語訳の作成. *日性機能会誌* 24 : 295-308, 2009
- 15) Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al : Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 11 : 319-326, 1999
- 16) 永尾光一 : 日本語版 EHS 「勃起の硬さスケール」の開発. *日性機能会誌* 24 : 1-3, 2009
- 17) Shigehara K, Konaka H, Koh E, et al : Effects of testosterone replacement therapy on nocturia and quality of life in men with hypogonadism : a subanalysis of a previous prospective randomized controlled study in Japan. *Aging Male* 18 : 169-174, 2015
- 18) 本間之夫, 塚本泰司, 安田耕作, 他 : International Prostate Symptom Score と BPH Impact Index の日本語訳の言語的妥当性に関する研究. *日泌尿会誌* 93 : 669-680, 2002
- 19) Sato Y, Tanda H, Kato S, et al : Prevalence of major depressive disorder in self-referred patients in a late onset hypogonadism clinic. *Int J Impot Res* 19 : 407-410, 2007
- 20) 福田一彦, 小林重雄 : 日本版 SDS™ 自己評価式抑うつ性尺度使用手引. 三京房, 東京, 1983
- 21) Zigmond AS, Snaith RP : The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67 : 361-370, 1983
- 22) 濱井彩乃 : 特集 外来における予防医療 一般健診編 うつ病. *Hospitalist* 3 : 461-470, 2015
- 23) 高橋由佳, 多田はるか, 細川亜耶, 他 : どんなときにうつ病と診断するか—うつ病のスクリーニングから診断まで—. *最新医学* 71 : 1421-1428, 2016

11 症状調査票とテストステロン

要旨

- ・ LOH 症候群の診断において、質問票の中でも AMS と ADAM の感度が高いが、特異度は低いため、質問票単独による診断的有用性は低い。
- ・ 性機能関連質問項目は、種々の血中 T 指標の低下を反映するとの報告が多い。
- ・ テストステロン補充療法 (TRT) の有効性を評価する上で、AMS の総スコアは改善するという報告が多く、質問票は治療効果のひとつの指標になり得る。

加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism : LOH) 症候群の症状は、①抑うつ、不安、疲労感などの「精神症状」、②睡眠障害、記憶や集中力の低下、肉体的疲労感、筋肉量と筋力の低下、骨塩量の低下などの「身体症状」、③性欲低下、勃起障害などの「性機能関連症状」の3つに大別される。これらの症状を総合的に評価し、LOH をスクリーニングする、もしくは LOH の治療効果を評価するため、いくつかの質問票が用いられているが、中でも国際的に広く普及しているのは 1999 年にドイツの Heinemann らによって作成された Aging Males' Symptoms (AMS) 質問票や Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM) 質問票である。他に Massachusetts Male Aging Study (MMAS) 質問票、および本邦独自の熊本式質問票などがあるが、ここでは、AMS 質問票とテストステロン値との関係を中心に概説する。

I 質問票のスコアとテストステロン値との関係

1. AMS 質問票の評価方法

(10 症状調査票, p.40 参照)

2. 症状質問票の診断に対する有用性

AMS スコアは血中総テストステロン (total testosterone : TT) 値と相関しないという多くの報告^{1, 2)}がある。LOH の診断における AMS および ADAM の感度 (83 ~ 97%)^{3, 4)}は各種質問票の中で最も高いものの、特異度は AMS が約 40%, ADAM は 19.7 ~ 30%^{3, 4)}と低く、International Society of Andrology (ISA), International Society for the Study of Aging Male (ISSAM), European Association of Urology (EAU), European Academy of Andrology (EAA) および American Society of Andrology (ASA) はいずれも診断のための質問票の有用性に関しては否定的である⁵⁾。

一方、European Male Aging Study (EMAS) グループは、3,219 名 (40 ~ 79 歳) の男性を対象に、性機能を評価する 3 つの質問項目 (1. erectile dysfunction 2.

frequency of morning erection 3. frequency of sexual thought) と TT および算定遊離テストステロン (calculated free testosterone : cFT) との間に相関関係があることを示し、性機能を反映するこれらの項目を LOH の診断基準に採用している⁶⁾。

また Chen W によると、中国人男性 985 名を対象に AMS スコアと TT, 遊離テストステロン (free testosterone : FT), bioavailable testosterone (BT), 黄体形成ホルモン (luteinizing hormone : LH), 卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone : FSH), estradiol, prolactin および性ホルモン結合グロブリン (sex hormone-binding globulin : SHBG) との関係を検討した結果, AMS 総スコア, 心理的因子および身体的因子のスコアはいずれのホルモン値とも相関を認めなかったが, 性機能因子のスコアは FT, BT, LH, FSH および SHBG と相関を認めたと報告している⁷⁾。

健診を受診した 40 ~ 64 歳の日本人男性 234 名 (平均 51.8 歳) を対象にした検討では, 筋力低下 (AMS 質問項目 No.10), 性的能力の衰え (No.15), 早朝勃起の回数の減少 (No.16) および性欲低下 (No.17) の 4 項目の総スコア 10 点以上はテストステロン欠乏状態を疑うきっかけになると報告している⁸⁾。

3. 症状質問票の治療評価に対する有用性

テストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) の効果を評価するための質問票の有効性については, 一致した見解はないが, TRT 施行により AMS 総スコアは改善したという報告が多くみられる^{9~12)}。しかし, AMS スコアの 3 因子すべてが改善したという報告¹⁰⁾もあれば, 性機能因子のスコアの有意な低下 (改善) はみられなかったという報告⁹⁾もあり, 患者背景 (年齢, 性腺機能低下の程度, 基礎疾患の有無など) やテストステロン補充の方法および観察期間の違いが, 結果に影響していると考えられる。

文 献

- 1) Daig I, Heinemann LA, Kim S, et al : The Aging Males' Symptoms (AMS) scale : review of its methodological characteristics. Health Qual Life Outcomes 1 : 77, 2003
- 2) Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai-Pour HR, et al : Low testosterone concentrations and the symptoms of testosterone deficiency according to the Androgen Deficiency in Ageing Males (ADAM) and Ageing Males' Symptoms rating scale (AMS) questionnaires. Clin Endocrinol (Oxf) 74 : 488-494, 2011
- 3) Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, et al : Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. Maturitas 53 : 424-429, 2006
- 4) Blümel JE, Chedraui P, Gili SA, et al : Is the Androgen Deficiency of Aging Men (ADAM) questionnaire useful for the screening of partial androgenic deficiency of aging men? Maturitas 63 : 365-368, 2009
- 5) Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al : ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations : investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Int J Impot Res 21 : 1-8, 2009

- 6) Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al : Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 363 : 123-135, 2010
- 7) Chen W, Liu ZY, Wang LH, et al : Are the Aging Male's Symptoms (AMS) scale and the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire suitable for the screening of late-onset hypogonadism in aging Chinese men ? *Aging Male* 16 : 92-96, 2013
- 8) Akehi Y, Tanabe M, Yano H, et al : A simple questionnaire for the detection of testosterone deficiency in men with late-onset hypogonadism. *Endocr J* 2022 in press
- 9) Ho CC, Tong SF, Low WY, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int* 110 : 260-265, 2012
- 10) Efesoy O, Çayan S, Akbay E : The Effect of Testosterone Replacement Therapy on Penile Hemodynamics in Hypogonadal Men With Erectile Dysfunction, Having Venous Occlusive Dysfunction. *Am J Mens Health* 12 : 634-638, 2018
- 11) Inoue Y, Nakamura K, Kuwahara Y, et al : Efficacy of Testosterone Treatment in Hemodialysis Patients as Assessed by Aging Males' Symptoms Scores : A Pilot Study. *Am J Mens Health* 12 : 1541-1547, 2018
- 12) Shigehara K, Konaka H, Kato Y, et al : Effect of testosterone replacement therapy on sexual function and glycemic control among hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus. *Int J Impot Res* 31 : 25-30, 2019

12 欧米におけるガイドライン

要旨

- ・ LOH 症候群の診断には、欧米のガイドラインに共通して症状や徴候に加え、テストステロン低下の確認が必要である。
- ・ テストステロン補充療法は精子形成を抑制し、精巣体積を減らすため、診断時には妊孕性や精巣体積の温存を希望しているか確認する必要がある。
- ・ 総テストステロン値のカットオフは、欧米の各学会において若干の違いはあるものの、米国泌尿器科学会では、300ng/dL 未満をカットオフ値として使用することを提唱している。
- ・ 欧米のガイドラインにおいて、テストステロン補充療法の適応患者の決定のためや治療モニタリングのために、質問紙票は推奨されていない。

加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism : LOH) 症候群の診断・治療について、前立腺癌への進展、心血管系イベント、そして治療適応患者の同定が難しいなどと懸念も多く、いまだ論争的になっている。そのような状況にもかかわらず、テストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) は増加しており、最近 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。患者や医療従事者に LOH 症候群の指針を明確に提供するために、北米や欧州から診断・治療に関するガイドラインが出版されている。今回以下に示す学会からのガイドラインを比較する。

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

LOH 症候群の定義はすべてのガイドラインを通して一貫しており、生化学的所見の異常 (テストステロンの低下) と、それに伴う臨床症状・徴候をいう。LOH 症候群の症状は、身体的、心理的、そして性機能を含む。TRT の適応を決定するのは、症状の有無であり、総テストステロン (total testosterone : TT) 値の低下は診断補助として使用される。TRT 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。ほとんどのガイドラインにおいて、体重コントロール、併存疾患の最適なマネージメントを含む生活習慣の改善を治療の第一選択として提案している。前述のように治療のゴールは症状の改善であるが、多くのガイドラインで若干の違いはあるも

表 1 Therapeutic Testosterone Range

Therapeutic T Range	
EAU 2018	Mid ~ normal
ES 2018	350 ~ 600ng/dL
AUA 2018	450 ~ 600ng/dL
BSSM 2017	433 ~ 865ng/dL
CMAJ 2015	404 ~ 505ng/dL
ISSM 2015	Mid ~ normal

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（表 1）。すべてのガイドラインで、TRT に対する禁忌を共有しており、とくに挙児希望、男性乳がんがあげられている。BSSM と ISSM だけが、6 ヶ月の最短治療期間を明示しているが、十分な治療にもかかわらず、症状の改善がない場合には TRT は中止すべきというコンセンサスが存在している。

I 総テストステロン値のカットオフ

すべてのガイドラインにおいて、初期診断のステップとして TT 値を測定することを推奨しているが、TT 値の生化学的カットオフ値にはガイドラインにより違いが存在する。AUA は早朝、異なる日で 2 回測定することを推奨しており、カットオフ値は 300 ng/dL 未満である。EAU も午前 7 時から 11 時（理想的には空腹時）に測定される 2 回の TT 値を、カットオフ値が 231ng/dL 未満として提案している。BSSM の提案は、午前 8 時から 11 時で 4 週間あけて 2 回測定し、カットオフ値は 231ng/dL 未満である。同様に ISSM は少なくとも 1 週間あけて 2 回の測定を午前 8 時から 12 時の間に行い、そのカットオフ値は 231ng/dL 未満を提案している。ES は午前中空腹時の 2 回測定で、カットオフ値は 264ng/dL 未満を提唱している。対照的に、CMAJ は午前 7 時から 11 時の間に測定された 1 回の低テストステロン値でカットオフ値はない（表 2）。

すべてのガイドラインにおいて、TT の測定に液体クロマトグラフィー質量分析法（Liquid Chromatography Mass Spectrometry : LC/MS）がゴールドスタンダードであることに一致しているが、この検査法がすべての施設において実行可能ではないことを認識している。LC/MS が利用できない場合には、CMAJ、BSSM、ES、そして EAU は検証された免疫学的測定法の使用を推奨している。

また AUA は臨床医に対し、LOH 症候群に関連する徴候・症状がない場合でも、原因不明の貧血、骨密度の低下、糖尿病、化学療法治療中、HIV/AIDS、男性不妊、下垂体機能不全、慢性的な麻薬使用者には TT の測定を考慮するよう提案している。

表 2 総テストステロンの生化学的カットオフ値

Biochemical cutoff for low TT	
EAU 2018	<231ng/dL ; 2 回測定 ; 7 ~ 11am 空腹時
ES 2018	<264ng/dL ; 2 回測定 ; morning 空腹時
AUA 2018	<300ng/dL ; 2 回測定 ; early morning
BSSM 2017	<231ng/dL ; 2 回測定 4 週間あけて ; 8 ~ 11am
CMAJ 2015	カットオフなし ; 1 回測定 ; 7 ~ 11am/ 起床後 3 時間以内
ISSM 2015	<231ng/dL ; 2 回測定 1 週間あけて ; 8am ~ 12noon
日本 2022	< 250ng/dL ; 午前中

II 総テストステロン値が基準範囲内からやや低値であった患者への対応

TT 値が低値から基準範囲であった場合に推奨される方針は、追加のホルモン値評価から TRT のトライアル開始までさまざまである。AUA (low to normal TT : > 300ng/dL) は、臨床所見を参考にした包括的な検査を提案する一方で、EAU (low to normal TT : 231 ~ 346ng/dL) と ES (low to normal TT : 200 ~ 400ng/dL) は、遊離テストステロン (free testosterone : FT) の測定を推奨している。対照的に、CMAJ (low to normal TT : 提示なし)、ISSM (low to normal TT : 231 ~ 346ng/dL)、そして BSSM (low to normal TT : 231 ~ 346ng/dL) はそれぞれ、3 ヶ月、6 ~ 12 ヶ月、そして 6 ヶ月の TRT トライアルの開始を推奨している。さらに ISSM は黄体形成ホルモン (luteinizing hormone : LH)、性ホルモン結合グロブリン (sex hormone-binding globulin : SHBG)、プロラクチンの測定を推奨している。同様に BSSM も、FT、LH、卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone : FSH)、SHBG、そしてプロラクチンの精査を推奨している。

III 質問紙票

AUA、EAU、ISSM では、TRT の候補者の同定や治療効果のモニタリングのために、検証された質問紙票はいまや推奨しないとしている。

IV 前立腺検査

基本的にすべてのガイドラインにおいて、直腸診、PSA 検査を TRT の前には推奨している。TRT が前立腺癌の発現・進展に関与するというエビデンスはないが、ほとんどのガイドラインで転移性もしくは再発リスクの高い局所浸潤性前立腺癌に対して TRT を推奨していない。ES は最も厳格なガイドラインとしており、評価されていない前立腺硬結、PSA > 4ng/mL、あるいは高リスク患者の PSA > 3ng/mL には TRT を行わないよう忠告している。AUA と ISSM だけが、前立腺癌患者に対し、ケースバイケースでの TRT を提唱している。CMAJ、EAU、そして BSSM ガイドライ

ンにおいて、治療された限局性前立腺癌で再発を示唆する所見がなければ、TRT をしてもよいとしている。

V Hb, Hct

AUA, BSSM, ES, ISSM において治療前に Hb, Hct の測定が推奨されている。すべてのガイドラインにおいて、TRT と心血管系イベントの関連に十分なエビデンスはないとしているが、AUA は低テストステロン値が心筋梗塞、脳卒中、心血管関連死のリスクを増加させると述べている。しかし、3～6 ヶ月以内に心血管系イベントの既往がある場合には TRT は禁忌となっている。いくつかのガイドラインにおいて、ヘマトクリット値が増加した場合に TRT を行わないよう提案している。ES は Hct > 48%, EAU と BSSM は Hct > 54% としている。

VI 骨密度測定

EAU は骨密度評価を推奨している。AUA はオプションである一方で、BSSM, ES, ISSM ではとくに推奨していない。

文 献

- 1) Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, et al : Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. JAMA Intern Med 173 : 1465-1466, 2013
- 2) Gan EH, Pattman S, Pearce SHS, et al : A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001-2010. Clin Endocrinol (Oxf) 79 : 564-570, 2013
- 3) Handelsman DJ : Trends and regional differences in testosterone prescribing in Australia, 1991-2001. Med J Aust 181 : 419-422, 2004
- 4) Dean JD, McMahon CG, Guay AT, et al : The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. J Sex Med 12 : 1660-1686, 2015
- 5) Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al : Evaluation and Management of Testosterone Deficiency : AUA Guideline. J Urol 200 : 423-432, 2018
- 6) Hackett G, Kirby M, Edwards D, et al : British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. J Sex Med 14 : 1504-1523, 2017
- 7) Morales A, Bebb RA, Manjoo P, et al : Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men : clinical practice guideline. CMAJ 187 : 1369-1377, 2015
- 8) Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al : Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 103 : 1715-1744, 2018
- 9) Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al : EAU guidelines on male hypogonadism. Available at : <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/> Accessed July 30, 2020

13 テストステロン補充療法の方法

要旨

- ・ LOH 症状および徴候を評価した上で、テストステロン補充療法の治療適応を判断する。
- ・ 総テストステロン値および遊離テストステロン値は、治療適応を判断する上での必須項目とはしない。
- ・ 本邦では、医療機関での筋肉内投与によるテストステロン補充療法が一般的である。
- ・ 治療後は LOH 症状および徴候の定期的な評価を行い、患者との共通理解のもとで治療の必要性を判断する必要がある。

I 治療適応

テストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) の適応は、LOH 症状および徴候を有する 40 歳以上の男性である。治療を行うにあたり、治療により生じる利益ならびに不利益、予測されるリスクなどを総合的に評価し、患者への十分な説明および治療への意思を確認する必要がある。

なお、本症候群の診断基準に含まれている総テストステロン (total testosterone : TT) 値 (午前中) 250ng/dL 未満、遊離テストステロン (free testosterone : FT) 値 7.5pg/mL 未満は、いずれも TRT の治療適応を判断する上での必須項目とはせず、あくまで LOH 症状および徴候を中心とした TRT の適応を判断する。治療適応を判断するうえでテストステロン値を必須項目としないのは、アンドロゲン受容体遺伝子 N 末端領域の CAG 繰り返し配列がアンドロゲン受容体の活性効率に影響を及ぼすため¹⁾ CAG の繰り返し配列が長くアンドロゲン受容体の活性効率が低い傾向のあるアジア人ではテストステロン値が基準値以上であっても TRT が有効である可能性があるためである¹⁾ (**3** テストステロンの産生と生理作用, p.8 参照)。欧米におけるガイドラインで示した通り、テストステロン値が基準値以上であっても LOH 症状および徴候から LOH 症候群と判断して TRT が推奨されており^{2~4)}、一定の安全性と有効性が示されているが (**12** 欧米におけるガイドライン, p.48 参照)、テストステロン値が基準値以上である患者のみを対象とした TRT の安全性と有効性を示した報告はなく、とりわけ日本人を対象とした報告はなくエビデンスが不十分であるといえる。そのため、テストステロン値が基準値以上である患者に対して TRT を行う際には、治療による有害事象と治療効果の評価を十分注意して行う必要がある。また、治療適応を判断するうえで LOH 症状および徴候を中心とした判断を行うのは LOH 症候群

が加齢に伴うテストステロンの低下により QOL の低下をきたす症状症候群であるため、TRT の主な目的が QOL の改善にあるためである。

II 治療上の注意事項

治療前に血清 PSA 値を測定することを推奨する。血清 PSA 値 2.0ng/mL 未満を治療開始時の基準値とする。血清 PSA 値 2.0ng/mL 以上、4.0ng/mL 未満の場合は、慎重な検討の上で治療を考慮する。血清 PSA 値 4.0ng/mL 以上の場合、および前立腺癌を疑う所見が存在する場合は、専門医に相談の上、前立腺癌の可能性が否定された場合に限り治療を考慮する。

アンドロゲン依存性悪性腫瘍（前立腺癌や男性乳癌など）を有する症例は、腫瘍の悪化および顕性化を促すことがあるため、TRT を行ってはならない（禁忌）^{5, 6)}。

うっ血性心不全、多血症、前立腺肥大症、悪性腫瘍の骨転移を有する症例は、TRT により症状が増悪することがあるため、注意を要する^{7~10)}。

抗凝血剤（ワルファリンカリウムなど）を内服している場合、併用により抗凝血剤の作用を増強することがあるため、注意を要する¹¹⁾。

III 治療の方法と薬剤

本邦では、医療機関での筋肉内投与が一般的な投与方法である。また、一類医薬品に該当する軟膏製剤も利用が可能である。海外では、筋肉内投与、経皮投与に加えて、経口投与、経粘膜投与（経鼻投与）などの投与方法がある^{12, 13)}。本邦で使用可能な薬剤は以下の通りである。

- ①テストステロンエナント酸エステル：125～250mg を 2～4 週間ごとに筋肉内投与する。本薬剤は投与 4～7 日後に血中 FT が最高値となるため、投与 4～7 日後に一度血中 FT 値を測定することを推奨する。
- ②ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン：本薬剤は患者が造精機能の温存や挙児希望がある場合に使用するため（**16** その他の薬物治療, p.79 参照）、広義の TRT に該当するものであり、TRT としては補助的な役割を担っている。本薬剤は下垂体性性腺機能低下症に対する治療としては保険適応を有しているが、男性性腺機能低下症に対する治療としては保険適応を有していないため、男性性腺機能低下症に対しては保険適応外（自由診療）での治療となることに留意する。1 回 3,000～5,000 単位を週 2～3 回、あるいは 1～2 週ごとに筋肉内投与する。本薬剤は、黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）作用を有しており、ライディッシュ細胞を刺激することによりテストステロンの上昇を促す薬剤である。そのため、本薬剤を投与する前に血中 LH 値を測定することを推奨する¹⁴⁾。血中 LH 値が正常例に対しては胎盤性性腺刺激ホルモン（human chorionic gonadotropin：hCG）テストを行い、血中テストステロンの反応性を確認した上で投与する¹⁵⁾。テストステロンエナント酸

エステルに比べて血中テストステロンの変動が比較的少ないが、投与回数が頻回となる。

- ③男性ホルモンクリーム剤：本薬剤はテストステロンを経皮的に補充する軟膏製剤であり、一類医薬品に該当するため保険適応外（自由診療）での治療となることに留意する。1回3g（テストステロン3mg相当）を陰嚢部、顎下部、腹部などの皮膚に1日1～2回塗布する。テストステロンエナント酸エステルに比べて血中テストステロンの変動が比較的少ないが、皮膚への刺激症状が出現することがある¹⁶⁾。

IV 治療期間

治療開始後は3ヵ月ごとに治療効果判定を行い、副作用などの出現に注意しながら治療継続の適否を判断する。治療効果判定には、LOH症状および徴候の変化を総合的に評価する必要がある。

治療により症状が改善するまでに要する期間は、臓器ごとに異なることに留意する¹⁷⁾。性機能症状は、治療開始後3ヵ月以内に症状の改善を認める¹⁸⁾。

治療は長期間にわたり行われるため、治療に携わる医師は治療開始後3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、以後は少なくとも1年ごとに各臓器におけるLOH症状および徴候に対する定期的な評価を欠かさず行い、治療の継続および中止を判断する際には患者との共通理解が必要となる^{12, 19)}。

文 献

- 1) Tirabassi G, Cignarelli A, Perrini S, et al : Influence of CAG Repeat Polymorphism on the Targets of Testosterone Action. *Int J Endocrinol* 2015 : 298107, 2015
- 2) Dean JD, McMahon CG, Guay AT, et al : The International Society for Sexual Medicine's Process of Care for the Assessment and Management of Testosterone Deficiency in Adult Men. *J Sex Med* 12 : 1660-1686, 2015
- 3) Hackett G, Kirby M, Edwards D, et al : British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. *J Sex Med* 14 : 1504-1523, 2017
- 4) Morales A, Bebb RA, Manjoo P, et al : Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men : clinical practice guideline. *Can Med Assoc J (CMAJ)* 187 : 1369-1377, 2015
- 5) Kardoust Parizi M, Abufaraj M, Fajkovic H, et al : Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy : A systematic literature review and meta-analysis. *Urol Oncol* 37 : 637-646, 2019
- 6) Fentiman IS : The endocrinology of male breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 25 : R365-R373, 2018
- 7) Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, et al : Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism : recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest* 38 : 103-112, 2015
- 8) Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, et al : Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 914-919, 2008

- 9) Boffetta P, Islami F, Vedanthan R, et al : A U-shaped relationship between haematocrit and mortality in a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 42 : 601-615, 2013
- 10) Traish AM, Johansen V : Impact of Testosterone Deficiency and Testosterone Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Metabolic Syndrome. *World J Mens Health* 36 : 199-222, 2018
- 11) Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al : Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 165 : 1095-1106, 2005
- 12) Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al : European Association of Urology Guideline on Sexual and Reproductive Health. *Eur Urol*. 1-232, 2020. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2020.pdf>
- 13) Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al : Evaluation and Management of Testosterone Deficiency : AUA Guideline. *J Urol* 200 : 423-432, 2018
- 14) Mazzola CR, Katz DJ, Loghmanieh N, et al : Predicting biochemical response to clomiphene citrate in men with hypogonadism. *J Sex Med* 11 : 2302-2307, 2014
- 15) Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T, et al : Treatment with human chorionic gonadotropin for PADAM : a preliminary report. *Aging Male* 8 : 175-179, 2005
- 16) Rastrelli G, Maggi M, Corona G : Pharmacological management of late-onset hypogonadism. *Expert Rev Clin Pharmacol* 11 : 439-458, 2018
- 17) Lunenfeld B, Mskhalaya G, Kalinchenko S, et al : Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men : a suggested update. *Aging Male* 16 : 143-150, 2013
- 18) Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al : Lessons from the testosterone trials. *Endocr Rev* 39 : 369-386, 2018
- 19) Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al : ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations : investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 21 : 1-8, 2009

14 テストステロン補充療法の効果

要旨

- ・ TRT の効果判定は、試験ごとの患者背景、TRT の方法や治療期間について考慮する必要がある。
- ・ TRT による効果を骨代謝における bone mineral density (BMD) の増加とした場合、メタ解析による効果は認められていない。
- ・ TRT は筋肉量を増加させ、体脂肪量を減少させる可能性がある。
- ・ TRT は 2 型糖尿病患者の血糖コントロールに有効である。
- ・ TRT が LOH 患者のうつ症状の改善に与える効果については一定の見解が得られておらず、さらなる検討が必要である。
- ・ TRT は国際勃起能スコア (IIEF) で評価した勃起能を改善する。
- ・ TRT による下部尿路症状の悪化は認められない。
- ・ TRT は Aging Males' Symptoms (AMS) スコアで評価された健康関連 QOL を改善する。

テストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) の治療効果判定 (エンドポイント) としては骨, 筋肉 (筋力) / 脂肪, 代謝, 抑うつ, 排尿, 性功能, 生活の質 (quality of life : QOL) があげられる。エンドポイントごとに TRT の治療効果についてのエビデンスを表にまとめた。対象は手引き 2007 年版以降の論文でプラセボを用いた randomized controlled trial (RCT) である。論文ごとに患者背景, 治療の対象となるベースラインのテストステロン値を含む組み入れ対象, 使用された男性ホルモン剤の種類, 投与方法, 投与期間はさまざまであり, 効果判定の解釈には注意が必要である。また治療効果はエンドポイントにより異なる。同じ研究が 2 編以上の論文で報告されている場合は, エンドポイントに見合った論文を採用した (表 1 ~ 7)。

I 骨

骨に対する TRT の効果判定の指標には, bone mineral density (BMD), 骨代謝マーカーが用いられている。検索した 12 編のうち, 3 編で BMD の増加に有効^{1~3)}, 3 編で一部有効^{4~6)}, 4 編で無効^{7~11)}という結果であった。多くは 1 年までの研究である。改善を認めた場合の BMD は大腿骨より腰椎の方が増加の割合が高いようである^{4,6,11)}。骨代謝マーカーと BMD の増加についての乖離を認めるものも存在する^{5,7)}。TRT により骨折のリスクが軽減するか否かを検討した RCT はない (表 1)。Guo ら

表 1 骨

報告者	年	症例数	治療内容	効果	(文献番号)
Fui	2017	49	TU 1,000mg im for 56 wk +very-low-energy diet (10 wk) +weight maintenance (46 wk)	骨代謝マーカーは改善したが、BMD, T-score に変化なし。	7
Snyder	2017	110	T gel (1%) 5g/day for 12mo. (adjusted to keep normal range)	腰椎, 大腿骨のBMD, 硬度を改善させる	1
Shigehara	2017	35	TE 250mg im for 12mo	BMD の増加に有意差あり。	2
Dias	2016	16	T gel 5g/day for 12mo	腰椎 BMD が有意に増加, 大腿骨のBMD は有意な増加なし	4
Sinclair	2016	50	TU 1,000mg im for 12mo	肝硬変を有する患者に対する TRT は骨量・ 骨密度を増加させた。	81
Borst	2014	31	TE 125mg/w with or w/o finasteride 5mg/day for 12mo	腰椎 BMD が有意に増加。	3
Bouloux	2013	237	TU oral 80mg/day (73) 160mg/day (67) 240mg/day (72) for 12mo	160mg, 240 mg で骨代謝マーカーの改善。 240mg で腰椎・大腿骨頭部 BMD が有意に 増加	5
Frederiksen	2013	20	T gel 5-10g (50-100mg testosterone) /day for 6mo	BMD の有意な改善を認めず。	8
Behre	2012	183	T gel 5-10g (50-100mg testosterone) /day for 6mo	BMD の有意な変化なし	9
Kenny	2010	69	T gel 5mg/day for 12-24mo (calcium 15g/day and cholecalciferol 1,000IU/day)	腰椎 BMD の増加。 骨代謝マーカー, 大腿骨 BMD に変化なし	6
Emmelot-Vonk	2008	113	TU 160mg/day oral for 6mo	BMD の増加はなし	10
Basurto	2008	25	TE 250mg/3 wk im for 12mo	腰椎 BMD の増加, 大腿骨のBMD に変化 なし	11

BMD : bone mineral density, TE : testosterone enanthate, TU : testosterone undecanoate

は1編の dehydroepiandrosterone (DHEA) を用いた TRT を含む4編の RCT のメタ解析で, TRT はコントロールと比べて BMD の増加を認めなかったと報告している¹²⁾。Zhang らは10編の RCT をメタ解析し, TRT は治療期間にかかわらず BMD を増加させなかったと報告している¹³⁾。

II 筋肉・脂肪

筋肉量, 体脂肪のバランスを検討した研究では, TRT は筋肉量の増加, 体脂肪量の減少に効果があるとする報告が多い。検索し得た30編のうち, 23編で筋肉量の増加または脂肪量の減少のいずれかにおいて有効であったと報告されている。TRT 症例数が100以上の6編においてはすべての報告において有効であった^{9, 10, 14-17)}。筋力についてはプラセボ群と比較して増加したという報告と^{14, 18, 19)}, 有意差を認めなかった報告がある^{4, 15, 20)} (表2)。Guo らは LOH 患者に対する TRT の効果についてのメタ解析で, TRT 群はプラセボ群と比較して筋肉量の有意な増加を認めたが,

表2 筋肉・脂肪①

報告者	年	症例数	治療内容	効果	(文献番号)
Glntborg	2020	20	TU 1,000mg im for 24 wk.	筋肉量の増加と脂肪量の減少あり。体重、BMI は増加した。	71
Gagliano-Juca	2018	46	T gel 10g (100mg testosterone) /day for 6mo.	筋力の増強に効果あり	18
Fui	2017	49	TU 1,000mg im for 56 wk + diet and weight maintenance for 56 wk	体脂肪量の減少について、食事療法にTRTの上乗せ効果あり	7
Storer	2017	135	T gel 75mg testosterone/day (dose adjusted) for 3yrs.	筋力増強、体脂肪量の減少に効果あり。	14
Fui	2016	49	TU 1,000mg im for 56 wk +diet and weight maintenance for 56 wk	筋肉量の増加、握力に効果あり* (Fui, 2017 と同研究)	19
Dias	2016	12	T gel 5g/day for 12mo.	脂肪量の減少、筋力の増加に効果なし	4
Konaka	2016	169	TE 250mg/4w im for 52 wk	筋肉量の増加、腹囲の減少あり	15
Magnussen	2016	20	T- gel 5g/day (50mg testosterone) for 24wk	筋肉量の増加、体脂肪量の減少に効果あり	24
Sinclair	2016	50	TU 1,000mg im for 12 mo	筋肉量の増加、体脂肪量減少に効果あり	81
Glntborg	2015	20	T gel 50-100mg testosterone/day for 6 mo.	体脂肪量の減少に有効	82
Borst	2014	31	TE 125mg/w im with or w/o finasteride 5mg/day for 12 mo.	体脂肪量の減少、除脂肪体重の増加に有効	3
Gianatti	2014	45	TU 1,000mg im for 56 wk +diet +weight maintenance	筋肉量の増加、体脂肪量の減少に有効	25
Hackett	2014	92	TU 1,000mg im for 30 wk.	BMI, 腹囲の改善に効果あり。	26
Frederiksen	2013	20	T gel 50-100mg testosterone/day for 6 mo.	筋肉量の増加と脂肪量の減少あり。BMI は増加した。	8
Hildreth	2013	96	T gel (dose adjusted) for 12 mo. with or w/o exercise	体脂肪量の減少においては効果あり。	83
Fabbro	2013	13	TE 125mg/2w or 250mg/2w im (weight-based) for 72 days	筋肉、脂肪量に有意差なし	46
Tan	2013	60	TU 1,000mg im for 42wk	BMI, 腹囲の変化に有意差なし	84
Stout	2012	15	mixed testosterone esters 100mg im once/2wk for 12 wk+ exercise	慢性心不全患者に対する運動療法にテストステロン上乗せ効果は骨筋肉の機能改善において認めず。	20
Behre	2012	183	T gel 5-7.5g/day for 6 mo.	筋肉量の増加、体脂肪の減少に効果あり。	9
Jones	2011	108	T-gel (60mg testosterone) /day for 12 mo.	体脂肪量, BMI, 腹囲に効果なし。	27
Travison	2011	106	T-gel (100mg testosterone/day) for 6 mo.	筋力, 筋肉量の増加, 体脂肪量の減少に効果あり。	16
Atkinson	2010	16	T gel 50mg testosterone /day for 6mo.	TRT は筋肉の厚さを改善させた	85
Aversa	2010	42	TU 1,000mg im for 6 mo.	体脂肪量・腹囲の減少に効果あり	56
Kenny	2010	69	T gel 5mg/day for 12-24 mo (calcium 15g/day and cholecalciferol 1,000IU/day)	除脂肪量と骨格筋量の増加に効果あり。	6
Srinivas-Shankar	2010	138	T gel 50 mg/day for 6 mo.	運動機能は効果を認めなかったが、体脂肪量の減少、筋肉量増加に効果あり	17
Mathur	2009	7	TE 1,000mg im for 52 wk	BMI の減少に効果あり。体重, ウエスト・ヒップ比は有意差なし。	86

表2 筋肉・脂肪②

報告者	年	症例数	治療内容	効果	(文献番号)
Agledahl	2008	14	TU 1,000mg im for 52 wk.	体脂肪量を減少させたが、中性脂肪に変化なし。	87
Allan	2008	31	T patch (5mg) for 52 wk.	脂肪量の減少効果、筋肉量の増大効果あり。	88
Emmelot-Vonk	2008	113	TU 160mg/day oral for 6 mo	体脂肪量減少に有効。	10
Kapoor	2007	20	T sustanon 200mg im for 3 mo.	腹囲の減少に有効、体脂肪、BMIは有意差なし	31

BMI・体脂肪量の減少については有意な差を認めなかったと報告している¹²⁾。Coronaらは総テストステロン（total testosterone：TT）値が12 nmol/L未満を対象としたRCTに対するメタ解析で、TRTはプラセボ群と比較して体脂肪量を減少させたと報告している²¹⁾。

Ⅲ 代謝

代謝に関する効果については、17編の報告がある。患者背景として、2型糖尿病を有する患者^{22～31)}、メタボリック症候群を有する患者^{27, 28, 30, 32, 33)}に対するTRTの報告が多い。治療内容に違いがあるものの、TRTによりインスリン抵抗性が改善したという報告と、プラセボ群と比較して有意な変化を認めなかったという報告がおおよそ半数ずつであった。TRTによりHDL-コレステロール値が低下したという報告が散在する^{10, 24, 34)}がその解釈には総コレステロール値やLDL-コレステロール値の変化も加味してその意義を考察する必要がある（表3）。Caiらは2型糖尿病を有するLOH患者に対するTRTについて、5編のRCTをメタ解析し、TRTはプラセボ群と比較して有意に血糖コントロールを改善し、中性脂肪を低下させたと報告している³⁵⁾。Zhangらもまた2型糖尿病を有するLOH患者に対するTRTの8編のRCTを集計し、TRTはプラセボ群と比較して有意に血糖コントロールを改善し、血中総コレステロール値、中性脂肪を低下させたと報告している³⁶⁾。CoronaらのTT値が12nmol/L未満を対象としたRCTに対するメタ解析で、TRTは血中総コレステロール値、トリグリセリド値を低下させたと報告している²¹⁾。

Ⅳ 抑うつ

うつ症状に対するTRTの効果として14編の報告がある。初版では気分あるいは抑うつに対する10編の報告のうち3編で有効であったと報告されている。2007年以後の報告でも効果あり6編^{26, 37～41)}、一部において効果あり2編^{42, 43)}、効果なし6編^{20, 44～48)}と評価はさまざまであった。患者背景や治療法、評価方法においても研究

表3 代謝

報告者	年	症例数	治療内容	効果	(文献番号)
Khripun	2019	40	T gel 50mg testosterone /day for 9mo.	インスリン抵抗性, HDL- コレステロール値の改善に効果あり。	22
Groti	2018	28	TU 1,000mg im for 12 mo.	肥満を有する2型糖尿病患者の血糖コントロール, インスリン抵抗性の改善に有効。	23
Mohler	2018	394	T gel 5g/day for 12 mo.	インスリン抵抗性の改善効果あり。	89
Shigehara	2018	32	TE 250mg/4w im for 52 wk	腹囲, 脂肪量を改善, 血糖コントロールに有効。	32
Huang	2016	36	T- gel 5g/day for 14 wk (dose adjusted)	インスリン抵抗性, 血糖コントロールに効果なし。	90
Magnussen	2016	20	T- gel 5g/day (50mg testosterone) for 24wk	筋肉量増加, 体脂肪量減少に効果を認めたが HbA1c, HOMA-IR に変化なく, HDL- コレステロールの低下を認めた。	24
Gianatti	2014	45	TU 1,000 mg im for 40 wk	糖尿病患者に対して, 除脂肪量, 筋肉量を増加させたが, インスリン抵抗性は改善なし。	25
Hackett	2014	92	TU 1,000mg im for 30 wk.	インスリン抵抗性, 血糖コントロールに効果なし。	26
Jones	2011	108	T-gel (60mg) for 12 mo.	インスリン抵抗性に効果あり, 血糖値・脂質代謝に有意差を認めず。	27
Aversa	2010	42	TU 1,000mg im for 6 mo.	インスリン抵抗性は改善したが, HbA1c は改善なし。	28
Gopal	2010	22	TC (testosterone cypionate) 200mg im for 3 mo.	インスリン抵抗性, 血糖コントロールに効果なし	29
Kalinchenko	2010	113	TU 1,000 mg im for 30 wk.	体重・BMI 低下, インスリン抵抗性, 脂質代謝に有意差なし。	30
Heufelder	2009	16	T- gel 50mg/day for 52 wk + diet and exercise	食事・運動療法へのテストステロン上乗せはインスリン抵抗性, 血糖コントロールに効果あり。	33
Agledahl	2008	14	TU 1,000mg im for 52 wk.	体脂肪量を減少させたが, 中性脂肪に変化なし。	87
Emmelot-Vonk	2008	113	TU 160mg/day oral for 6 mo	インスリン感受性は改善したものの, HDL- コレステロールが低下した。	10
Webb	2008	25	TU 160mg/day oral for 8 wk.	HDL- コレステロールが低下, 血糖コントロールに有意差なし	34
Kapoor	2007	20	T sustanon 200mg im for 3 mo.	脂質代謝においてレプチンの低下を認めたが, アディポネクチンも低下した。	31

HOMA-IR : homeostasis model assessment of insulin resistance

により異なっており, TRT がうつ症状に与える効果については一定の評価は示されていないのが現状である (表4)。Walther らはうつ症状を有する患者に対する27編のRCTをメタ解析し, TRTはプラセボ群と比較して有意にうつ症状を軽減すると報告している。彼らの報告では治療前に低テストステロン値である群とそうでない群との間に効果の差は認められていない⁴⁹⁾。Amanatkar らの9編のLOH患者に対するTRTのRCTに対するメタ解析では, TRTはプラセボ群と比較して有意にうつ症状を改善したと報告している⁵⁰⁾。

表 4 うつ

報告者	年	症例数	治療内容	効果	(文献番号)
Fui	2017	49	TU 1,000mg im for 56 wk +very-low-energy diet (10 wk) +weight maintenance (46 wk)	AMS psychological サブスコア効果なし	44
Wahjoepramono	2016	44	T cream for 24 wk	GDS (うつ症状) は有意に改善。MMSE は有意差なし	42
Snyder	2016	236	T gel 5g/day for 12 mo. (adjusted to keep normal range)	FACT-F は改善なし, SF-36 vitality score, PHQ-9 depression score は改善。	43
Cherrier	2015	10	T gel 50-100 mg testosterone/ day for 6 mo. (adjusted to keep normal range)	言語認知, うつ症状が改善。	37
Hackett	2013	92	TU 1,000mg im for 30 wk	うつ症状の改善なし	26
Gianatti	2014	45	TU 1,000mg im for 40 wk	AMS psychological サブスコア効果なし	45
Borst	2014	31	TE 125mg/w im with or w/o finasteride 5mg/day for 12 mo.	finasteride の有無にかかわらず, GDS (うつ症状), Rey-30 (認知力) が有意に改善。	38
Fabbro	2013	13	TE 125mg/2w or 250mg/2w im (weight-based) for 72 days	テストステロン低値のがん患者に対する TRT は疲労, 不安, うつに対する効果を示さなかった。	46
Zhang	2012	80	TU oral 120-160mg/day for 6 mo.	有症状患者の HADS, PSS, SF-12 を改善	77
Stout	2012	15	mixed testosterone esters 100mg im for 12 wk+ exercise	慢性心不全患者に対する運動療法にテストステロン上乗せ効果はうつ症状に関して効果なし。	20
Pope	2010	50	T gel 5g/day for 6 wk	大うつ患者に効果なし	47
Giltay	2010	113	TU 1,000mg im for 30 wk	うつ症状に効果あり	40
Seidman	2009	13	TC 200mg im for 6 wk	気分変調症に対して効果あり	48
Shores	2009	17	T gel 7.5g/day for 12 wk	気分変調症・軽度うつに効果あり	41

GDS : Geriatric Depression Scale, HADS : hospital anxiety and depression scale, MMSE : Mini-Mental State Examination, PSS : perceived stress scale, SF-12 : 12-Item Short-Form Health Survey, SF-36 : 36-Item Short-Form Health Survey

V 性機能

性機能に対する TRT の効果は, 多くが Aging Males' Symptoms (AMS) スコアにおける性機能因子または国際勃起機能スコア (International Index of Erectile Function : IIEF) の総スコア (IIEF-total) または勃起機能ドメインスコア (IIEF-EF domain) を用いて評価されている。Placebo 群と比較し効果を認めたという報告 (6 編)^{40, 44, 51 ~ 54}, 一部でのみ効果を認めた報告 (3 編)^{27, 55, 56}, 効果を認めなかったという報告 (8 編)^{15, 39, 45, 57 ~ 61} などさまざまであった。Phosphodiesterase type 5 (PDE5) 阻害薬投与患者への TRT の上乗せ効果³⁹, PDE5 阻害薬無効患者への TRT の効果⁵⁹ は認められなかったという報告がある。勃起機能は改善を認めなかったが, 性欲は改善したという報告がある²⁷ (表 5)。Corona らは計 2,298 名の患者を含む 14 編の RCT のメタ解析で, 平均 40 週の TRT 施行群は IIEF の EF ドメインを含むすべてのサブドメインがプラセボ群と比較して有意に改善したと報告している。さらに, EF ドメインの改善はベースラインの TT 値がより低い (< 8nmol/L) 患者群の方が

表5 性機能

報告者	年	症例数	治療内容	効果	(文献番号)
Fui	2017	49	TU 1,000mg im for 56 wk + diet and weight maintenance for 56 wk	IIEF, 性欲の改善に効果あり	44
Hackett	2017	92	TU 1,000 mg im for 30 wk.	IIEF-EF, IIEF-SxD の改善に効果あり	51
Cunningham	2016	234	T gel 5g/day for 12mo	性的活動の改善に効果あり, IIEF-EF はプラセボと有意差なし。	55
Konaka	2016	169	TE 250mg im for 12M	IIEF-5, AMS sexual subscore に有意な改善なし	15
Wu	2016	357	T solution for 12 wk	PGI, IIEF の有意な改善あり。	52
Basaria	2015	156	T gel 1% 7.5g/day for 3 yrs	IIEF-15 のすべてのドメインで有意な改善を認めず。	57
Paduch	2015	36	T solution 2% (60mg testosterone) daily for 16 wk	射精障害の改善を認めず。	58
Gianatti	2014	45	TU 1,000mg im for 56 wk + diet + weight maintenance	AMS のサブドメイン, IIEF-5 に有意な改善認めず。	45
Spitzer	2012	60	T-gel (1%, 10g) with Sildenafil for 14 wk	sildenafil に TRT の上乗せ効果は認められなかった。	39
Amiaz	2011	31	T gel with serotonergic antidepressant for 6 wk	うつ病患者の勃起能に効果あり。	53
Buvat	2011	83	T gel 5g (50mg testosterone) + tadalafil for 12 wk	PDE5i 無効患者への TRT の上乗せ効果は認められなかった。	59
Jones	2011	108	T gel (60mg testosterone) /day for 12 mo.	IIEF-erectile function の改善なし。sexual desire domain, intercourse satisfaction domain の改善に効果あり。	27
Aversa	2010	42	TU 1,000mg im for 6 mo.	IIEF-5, AMS sexual subdomain の改善あり。	56
Giltay	2010	113	TU 1,000mg im for 30 wk	IIEF-5 が有意に改善。	40
Chiang	2009	20	T gel (50mg testosterone/day) for 3mo.	IIEF が有意に改善。	54
Morales	2009	24	TU undecanoate 160mg/day oral for 16 wk	性機能障害を有する LOH 患者に対する有効性は認められず。	60
Allan	2008	31	T patch (5mg) for 52 wk	IIEF スコアの有意な改善を認めず	61

EF : erectile function, IIEF : International Index of Erectile Function, PGI-I : Patient Global Impression of Improvement,

軽度の低下 (< 12nmol/L) 患者群と比べて改善度が高かった⁶²⁾。Zhu らは8編のRCTをメタ解析し, TRT のPDE5 阻害薬への上乗せ効果の有用性を報告している⁶³⁾。

VI 排尿

TRTにより前立腺体積が増大するという報告^{3, 64, 65)}と, TRTによる前立腺体積の変化は認めないという報告がある⁶⁶⁾。投与期間はすべて1年以内であった。TRTにフィナステリドを併用すると前立腺体積の増大は抑えられるようである³⁾。尿流動態検査を行った2編において, 最大尿流量 (Qmax) は増加したと報告されてい

表6 排尿

報告者	年	症例数	治療内容	効果	(文献番号)
Yucel	2017	31	T gel 50mg/day for 3 mo.	IPSS は改善をみなかったが、Qmax は有意な改善あり	67
Vignera	2016	40	hCG 2,000IU (10) T gel (10) TU (10) T enanthate (10) for 6 mo.	hCG は前立腺容積の増大が少なかった。	64
Dias	2016	11	T gel 5 g/day for 12 mo.	前立腺容積増大, IPSS は悪化	65
Meuleman	2015	237	TU oral 80mg/day (73) 160mg/day (67) 240mg/day (72) for 12 mo.	前立腺容積変化なし。240mg 投与群において IPSS-total, IPSS-QoL が改善	66
Shigehara	2015	31	TE 250mg im for 6 mo.	夜間頻尿に効果あり。	91
Borst	2014	31	TE 125mg/wk. im with or without finasteride 5 mg/day for 12 mo.	前立腺体積は増加。Finasteride 併用で抑えられる。IPSS に変化なし。	3
Shigehara	2011	23	TE 250mg im for 12 mo.	IPSS, 尿流量に効果あり。	68

hCG : Human chorionic gonadotropin, IPSS : International Prostate Symptom Score, Qmax : maximum urinary flow rate

る^{67, 68)} (表6)。Kohn らの14編のRCTを含んだメタ解析によると、平均34ヵ月間のTRTではプラセボ群と比較してTRTによる下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms : LUTS) の悪化を認めなかったと報告している⁶⁹⁾。Cuiらは16編のRCTを集計し、12ヵ月までの短期間のTRT、12ヵ月から36ヵ月までの長期間のTRTともにPSA値、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score : IPSS)、前立腺体積についてプラセボ群と差を認めなかったと報告している⁷⁰⁾。

Ⅶ 健康関連 QOL

健康関連 QOL に対する TRT の効果については、質問票として Short Form 36 item (SF-36)、AMS スコアを用いているものが多い。患者背景により、疾患特異的質問票を使用しているものもある。SF-36 を評価した7編^{10, 15, 41, 57, 71~73)}のうち、2編^{15, 71)}において身体的スコアが改善したと報告されているが、他のスコアでは改善がみられなかった。AMS スコアを用いた7編の報告^{9, 17, 40, 44, 73~75)}では、4編^{9, 17, 44, 73)}において性機能因子が改善、2編^{9, 75)}において心理的因子が改善した。加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism : LOH) 症候群に関連する症状を有す患者に対する TRT を評価した4編の研究^{20, 73, 76, 77)}では、いずれにおいてもある程度の効果を得ていた。ベースラインの AMS スコアに基準を置いた3編の研究においても TRT の効果は認められているようである^{9, 75, 78)}。投与期間は52週までであり、より大規模な長期的研究が必要である (表7)。Guo らは LOH 患者に対する TRT の効果についての5編のRCTを含むメタ解析で、TRT 群はプラセボ群と比較して AMS スコアの有意な低下を認めたと報告している¹²⁾。Nian らも LOH 患者に対

表7 QOL

報告者	年	症例数	治療内容	効果	(文献番号)
Glintborg	2020	20	TU 1,000mg im for 24 wk.	SF-36 の身体側面スコアで改善あり。	71
Navarro-Penalver	2018	14	TU 1,000mg im for 12 mo.	QOL 改善に効果なし。	92
Fui	2017	49	TU 1,000mg im for 56 wk + very-low-energy diet (10 wk) + weight maintenance (46 wk)	AMS psychological サブスコア効果なし。 性機能因子で効果あり。	44
Konaka	2016	169	TE 250mg/4w im for 52 wk	SF-36 の role physical subdomain は有意に改善。他のサブドメイン, AMS に有意な改善なし。	15
Santos	2016	26	Training (13) Training + TU 1,000mg (14) TU 1,000mg (12) for 4 mo.	QOL において, TRT の運動療法に対する上乗せ効果は認められず。	93
Brock	2016	357	T solution 2% for 12 wk	TRT は Placebo 群と比べて活力を改善させる傾向がある。	76
Basaria	2015	36	T gel 5-7.5g/day for 14 wk.	SF-36 において有意差は認めなかった。	72
Basaria	2015	156	T gel 75mg/day for 3 yrs.	SF-36 のすべてのサブスケールにおいて有意差なし	57
Spitzer	2013	70	T-gel (1%, 10g) with Sildenafil	PGWBI の有意な変化なし	94
Hackett	2013	92	TU 1,000mg im for 30 wk	AMS は有意な改善を認めず。	74
Fabbro	2013	13	TE 125mg/2w or 250mg/2w im (weight-based) for 72 days	ECOG PS の有意な改善を認めなかった。	46
Zhang	2012	80	TU oral 120-160mg/day for 6 mo.	有症状患者の HADS, PSS, SF-12 を改善	77
Tong	2012	60	TU 1,000mg im for 42wk	SF-12 の精神的スコアを改善, 身体的スコアの改善なし。	78
Stout	2012	15	mixed testosterone esters 100mg im for 12 wk + exercise	慢性心不全患者に対する運動療法にテストステロン上乗せ効果は SF-36 の body pain, vitality に効果あり。ADAM, MLHFQ に改善なし	20
Ho	2012	60	TU 1,000mg im for 48wk	AMS の total, psy-chological domain, somatovegetative domain の改善あり。(*78 と同様の研究)	75
Behre	2012	183	T gel 5-7.5g/day for 6 mo.	AMS somatic subscale 以外のすべてにおいて Placebo と比べて有意に改善	9
Giltay	2010	113	TU 1,000mg im for 30 wk	AMS の有意な改善あり	40
Srinivas-Shankar	2010	138	T gel 50mg testosterone /day for 6mo.	AMS の身体的, 性機能因子の改善に有効。心理的因子に有意差なし	17
Pope	2010	50	T gel 5g/day for 6 wk	Q-LES-Q スコアに有意な改善を認めず	47
Shores	2009	17	T-gel 7.5g for 12w	SF-36, Q-LES-Q スコアに有意な改善なし。	41
Legros	2009	237	TU oral 80mg/day (78) 160mg/day (82) 240mg/day (77) for 12 mo.	160mg の投与群のみ AMS の sexual symptom subscale が改善した。他の AMS スコア, SF-36 の Placebo 群に対する有意な改善なし。	73
Emmelot-Vonk	2008	113	TU 160mg/day oral for 6 mo	SF-36 の有意な改善認めず	10

ADAM : androgen decline in aging males, ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group, MLHF : Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, PGWBI : Psychological General Well-Being Index, Q-LES-Q : Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire

する5編のRCTの解析から、TRTはAMSの総スコアならびにすべてのサブスコアを改善したと報告している⁷⁹⁾。Elliottらの23編のRCTを含むLOH患者(TT値 \leq 12nmol/L)に対するTRTの効果についての報告は、TRTはQOLを有意に改善するとしている⁸⁰⁾。

Meta-Analysisの報告から、現時点におけるLOH患者に対するTRTの効果としては、骨代謝をBMDを指標とした場合、メタ解析によるBMD増加に効果は認められない。TRTは筋肉量を増加させ、体脂肪量を減少させる可能性がある。メタ解析の結果からTRTは2型糖尿病患者の血糖コントロールに有効である。TRTがLOH患者のうつ症状の改善に与える効果についてはさらなる検討が必要である。TRTは国際勃起能スコア(International Index of Erectile Function: IIEF)で評価した勃起能を改善する。TRTによる下部尿路症状の悪化は認められない。TRTはAMSで評価した健康関連QOLを改善する。と総括される。しかし、RCTでは効果を認めなかったという報告も存在するため、その効果判定を行うには、試験ごとの患者背景、TRTの内容について注意する必要がある。今後、大規模かつ長期的な研究や、使用された男性ホルモン剤別にみたさらなるエビデンスの構築が期待される。

文 献

- 1) Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al : Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone : A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 177 : 471-479, 2017
- 2) Shigehara K, Konaka H, Koh E, et al : Effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with osteopenia or osteoporosis : a subanalysis of a prospective randomized controlled study in Japan (EARTH study). *Aging Male* 20 : 139-145, 2017
- 3) Borst SE, Yarrow JF, Conover CF, et al : Musculoskeletal and prostate effects of combined testosterone and finasteride administration in older hypogonadal men : a randomized, controlled trial. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 306 : E433-E442, 2014
- 4) Dias JP, Melvin D, Simonsick EM, et al : Effects of aromatase inhibition vs. testosterone in older men with low testosterone : randomized-controlled trial. *Andrology* 4 : 33-40, 2016
- 5) Bouloux PM, Legros JJ, Elbers JM, et al : Effects of oral testosterone undecanoate therapy on bone mineral density and body composition in 322 aging men with symptomatic testosterone deficiency : a 1-year, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Aging Male* 16 : 38-47, 2013
- 6) Kenny AM, Kleppinger A, Annis K, et al : Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc* 58 : 1134-1143, 2010
- 7) Ng Tang Fui M, Hoermann R, Nolan B, et al : Effect of testosterone treatment on bone remodelling markers and mineral density in obese dieting men in a randomized clinical trial. *Sci Rep* 8 : 9099, 2018
- 8) Frederiksen L, Grintborg D, Højlund K, et al : Osteoprotegerin levels decrease during testosterone therapy in aging men and are associated with changed distribution of regional fat. *Horm Metab Res* 45 : 308-313, 2013
- 9) Behre HM, Tammela TL, Arver S, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogo-

- nadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up. *Aging Male* 15 : 198-207, 2012
- 10) Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, Nakhai Pour HR, et al : Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men : a randomized controlled trial. *JAMA* 299 : 39-52, 2008
 - 11) Basurto L, Zarate A, Gomez R, et al : Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. *Aging Male* 11 : 140-145, 2008
 - 12) Guo C, Gu W, Liu M, et al : Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism : A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Exp Ther Med* 11 : 853-863, 2016
 - 13) Zhang Z, Kang D, Li H : The effects of testosterone on bone health in males with testosterone deficiency : a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 20 : 33, 2020
 - 14) Storer TW, Basaria S, Traustadottir T, et al : Effects of Testosterone Supplementation for 3 Years on Muscle Performance and Physical Function in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 102 : 583-593, 2017
 - 15) Konaka H, Sugimoto K, Orikasa H, et al : Effects of long-term androgen replacement therapy on the physical and mental statuses of aging males with late-onset hypogonadism : a multicenter randomized controlled trial in Japan (EARTH Study). *Asian J Androl* 18 : 25-34, 2016
 - 16) Travison TG, Basaria S, Storer TW, et al : Clinical meaningfulness of the changes in muscle performance and physical function associated with testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66 : 1090-1099, 2011
 - 17) Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al : Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 639-650, 2010
 - 18) Gagliano-Jucá T, Storer TW, Pencina KM, et al : Testosterone does not affect agrin cleavage in mobility-limited older men despite improvement in physical function. *Andrology* 6 : 29-36, 2018
 - 19) Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, et al : Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet : a randomised controlled trial. *BMC Med* 14 : 153, 2016
 - 20) Stout M, Tew GA, Doll H, et al : Testosterone therapy during exercise rehabilitation in male patients with chronic heart failure who have low testosterone status : a double-blind randomized controlled feasibility study. *Am Heart J* 164 : 893-901, 2012
 - 21) Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al : Testosterone supplementation and body composition : results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* 39 : 967-981, 2016
 - 22) Khripun I, Vorobyev S, Belousov I, et al : Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *Aging Male* 22 : 241-249, 2019
 - 23) Groti K, Žuran I, Antonič B, et al : The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male* 21 : 158-169, 2018
 - 24) Magnussen LV, Grintborg D, Hermann P, et al : Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 18 : 980-989, 2016
 - 25) Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, et al : Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes : a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 37 : 2098-2107, 2014
 - 26) Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al : Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depres-

- sion : the BLAST study. *J Sex Med* 11 : 840-856, 2014
- 27) Jones TH, Arver S, Behre HM, et al : Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care* 34 : 828-837, 2011
 - 28) Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al : Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome : results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 7 : 3495-3503, 2010
 - 29) Gopal RA, Bothra N, Acharya SV, et al : Treatment of hypogonadism with testosterone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 16 : 570-576, 2010
 - 30) Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al : Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome : the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73 : 602-612, 2010
 - 31) Kapoor D, Clarke S, Stanworth R, et al : The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 156 : 595-602, 2007
 - 32) Shigehara K, Konaka H, Nohara T, et al : Effects of testosterone replacement therapy on metabolic syndrome among Japanese hypogonadal men : A subanalysis of a prospective randomised controlled trial (EARTH study). *Andrologia* 50, 2018
 - 33) Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, et al : Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 30 : 726-733, 2009
 - 34) Webb CM, Elkington AG, Kraidly MM, et al : Effects of oral testosterone treatment on myocardial perfusion and vascular function in men with low plasma testosterone and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 101 : 618-624, 2008
 - 35) Cai X, Tian Y, Wu T, et al : Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Androl* 16 : 146-152, 2014
 - 36) Zhang J, Yang B, Xiao W, et al : Effects of testosterone supplement treatment in hypogonadal adult males with T2DM : a meta-analysis and systematic review. *World J Urol* 36 : 1315-1326, 2018
 - 37) Cherrier MM, Anderson K, Shofer J, et al : Testosterone treatment of men with mild cognitive impairment and low testosterone levels. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 30 : 421-430, 2015
 - 38) Borst SE, Yarrow JF, Fernandez C, et al : Cognitive effects of testosterone and finasteride administration in older hypogonadal men. *Clin Interv Aging* 9 : 1327-1333, 2014
 - 39) Spitzer M, Basaria S, Travison TG, et al : Effect of testosterone replacement on response to sildenafil citrate in men with erectile dysfunction : a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 157 : 681-691, 2012
 - 40) Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al : Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med* 7 : 2572-2582, 2010
 - 41) Shores MM, Kivlahan DR, Sadak TI, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression). *J Clin Psychiatry* 70 : 1009-1016, 2009
 - 42) Wahjoepramono EJ, Asih PR, Aniwiyanti V, et al : The Effects of Testosterone Supplementation on Cognitive Functioning in Older Men. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 15 : 337-343, 2016
 - 43) Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al : Effects of Testosterone Treatment in Older

- Men. *N Engl J Med* 374 : 611-624, 2016
- 44) Ng Tang Fui M, Hoermann R, Prendergast LA, et al : Symptomatic response to testosterone treatment in dieting obese men with low testosterone levels in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int J Obes (Lond)* 41 : 420-426, 2017
 - 45) Gianatti EJ, Dupuis P, Hoermann R, et al : Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 99 : 3821-3828, 2014
 - 46) Del Fabbro E, Garcia JM, Dev R, et al : Testosterone replacement for fatigue in hypogonadal ambulatory males with advanced cancer : a preliminary double-blind placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 21 : 2599-2607, 2013
 - 47) Pope HG Jr, Amiaz R, Brennan BP, et al : Parallel-group placebo-controlled trial of testosterone gel in men with major depressive disorder displaying an incomplete response to standard antidepressant treatment. *J Clin Psychopharmacol* 30 : 126-134, 2010
 - 48) Seidman SN, Orr G, Raviv G, et al : Effects of testosterone replacement in middle-aged men with dysthymia : a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 29 : 216-221, 2009
 - 49) Walther A, Breidenstein J, Miller R : Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 76 : 31-40, 2019
 - 50) Amanatkar HR, Chibnall JT, Seo BW, et al : Impact of exogenous testosterone on mood : a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Ann Clin Psychiatry* 26 : 19-32, 2014
 - 51) Hackett G, Cole N, Saghiri A, et al : Testosterone replacement therapy : improved sexual desire and erectile function in men with type 2 diabetes following a 30-week randomized placebo-controlled study. *Andrology* 5 : 905-913, 2017
 - 52) Wu F, Zitzmann M, Heiselman D, et al : Demographic and Clinical Correlates of Patient-Reported Improvement in Sex Drive, Erectile Function, and Energy With Testosterone Solution 2. *J Sex Med* 13 : 1212-1219, 2016
 - 53) Amiaz R, Pope HG Jr, Mahne T, et al : Testosterone gel replacement improves sexual function in depressed men taking serotonergic antidepressants : a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Marital Ther* 37 : 243-254, 2011
 - 54) Chiang HS, Cho SL, Lin YC, et al : Testosterone gel monotherapy improves sexual function of hypogonadal men mainly through restoring erection : evaluation by IIEF score. *Urology* 73 : 762-766, 2009
 - 55) Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, et al : Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 101 : 3096-3104, 2016
 - 56) Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al : Efficacy and safety of two different testosterone undecanoate formulations in hypogonadal men with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 33 : 776-783, 2010
 - 57) Basaria S, Harman SM, Travison TG, et al : Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314 : 570-581, 2015
 - 58) Paduch DA, Polzer PK, Ni X, et al : Testosterone Replacement in Androgen-Deficient Men With Ejaculatory Dysfunction : A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 100 : 2956-2962, 2015
 - 59) Buvat J, Montorsi F, Maggi M, et al : Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med* 8 : 284-293, 2011
 - 60) Morales A, Black A, Emerson L, et al : Androgens and sexual function : a placebo-controlled,

- randomized, double-blind study of testosterone vs. dehydroepiandrosterone in men with sexual dysfunction and androgen deficiency. *Aging Male* 12 : 104-112, 2009
- 61) Allan CA, Forbes EA, Strauss BJ, et al : Testosterone therapy increases sexual desire in ageing men with low-normal testosterone levels and symptoms of androgen deficiency. *Int J Impot Res* 20 : 396-401, 2008
 - 62) Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, et al : Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *Eur Urol* 72 : 1000-1011, 2017
 - 63) Zhu J, Zhang W, Ou N, et al : Do testosterone supplements enhance response to phosphodiesterase 5 inhibitors in men with erectile dysfunction and hypogonadism : a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol* 9 : 591-600, 2020
 - 64) La Vignera S, Condorelli RA, Cimino L, et al : Late-onset hypogonadism : the advantages of treatment with human chorionic gonadotropin rather than testosterone. *Aging Male* 19 : 34-39, 2016
 - 65) Dias JP, Melvin D, Shardell M, et al : Effects of Transdermal Testosterone Gel or an Aromatase Inhibitor on Prostate Volume in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 101 : 1865-1871, 2016
 - 66) Meuleman EJ, Legros JJ, Bouloux PM, et al : Effects of long-term oral testosterone undecanoate therapy on urinary symptoms : data from a 1-year, placebo-controlled, dose-ranging trial in aging men with symptomatic hypogonadism. *Aging Male* 18 : 157-163, 2015
 - 67) Yucel C, Keskin MZ, Peskircioglu CL : The Effect of Transdermal Testosterone Administration on Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction : A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Curr Urol* 11 : 4-8, 2017
 - 68) Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, et al : Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy : a randomised controlled study. *Aging Male* 14 : 53-58, 2011
 - 69) Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, et al : Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms : A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 69 : 1083-1090, 2016
 - 70) Cui Y, Zong H, Yang C, et al : The effect of 5 α -reductase inhibitors on prostate growth in men receiving testosterone replacement therapy : a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 45 : 979-987, 2013
 - 71) Glintborg D, Vaegter HB, Christensen LL, et al : Testosterone replacement therapy of opioid-induced male hypogonadism improved body composition but not pain perception : a double-blind, randomized, and placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 182 : 539-548, 2020
 - 72) Basaria S, Travison TG, Alford D, et al : Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency : a randomized controlled trial. *Pain* 156 : 280-288, 2015
 - 73) Legros JJ, Meuleman EJ, Elbers JM, et al : Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism : effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 160 : 821-831, 2009
 - 74) Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al : Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes. *J Sex Med* 10 : 1612-1627, 2013
 - 75) Ho CC, Tong SF, Low WY, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of long-acting testosterone treatment as assessed by the Aging Male Symptoms scale. *BJU Int* 110 : 260-265, 2012
 - 76) Brock G, Heiselman D, Maggi M, et al : Effect of Testosterone Solution 2% on Testosterone Concentration, Sex Drive and Energy in Hypogonadal Men : Results of a Placebo Controlled Study. *J Urol* 195 : 699-705, 2016
 - 77) Zhang XW, Liu ZH, Hu XW, et al : Androgen replacement therapy improves psychological distress and health-related quality of life in late onset hypogonadism patients in Chinese pop-

- ulation. *Chin Med J* 125 : 3806-3810, 2012
- 78) Tong SF, Ng CJ, Lee BC, et al : Effect of long-acting testosterone undecanoate treatment on quality of life in men with testosterone deficiency syndrome : a double blind randomized controlled trial. *Asian J Androl* 14 : 604-611, 2012
 - 79) Nian Y, Ding M, Hu S, et al : Testosterone replacement therapy improves health-related quality of life for patients with late-onset hypogonadism : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Andrologia* 49, 2017
 - 80) Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al : Testosterone therapy in hypogonadal men : a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 7 : e015284, 2017
 - 81) Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, et al : Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone : A randomised controlled trial. *J Hepatol* 65 : 906-913, 2016
 - 82) Glinborg D, Christensen LL, Kvorning T, et al : Differential effects of strength training and testosterone treatment on soluble CD36 in aging men : Possible relation to changes in body composition. *Scand J Clin Lab Invest* 75 : 659-666, 2015
 - 83) Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, et al : Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 98 : 1891-1900, 2013
 - 84) Tan WS, Low WY, Ng CJ, et al : Efficacy and safety of long-acting intramuscular testosterone undecanoate in aging men : a randomised controlled study. *BJU Int* 111 : 1130-1140, 2013
 - 85) Atkinson RA, Srinivas-Shankar U, Roberts SA, et al : Effects of testosterone on skeletal muscle architecture in intermediate-frail and frail elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65 : 1215-1219, 2010
 - 86) Mathur A, Malkin C, Saeed B, et al : Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol* 161 : 443-449, 2009
 - 87) Agledahl I, Hansen JB, Svartberg J : Impact of testosterone treatment on postprandial triglyceride metabolism in elderly men with subnormal testosterone levels. *Scand J Clin Lab Invest* 68 : 641-648, 2008
 - 88) Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, et al : Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 139-146, 2008
 - 89) Mohler ER 3rd, Ellenberg SS, Lewis CE, et al : The Effect of Testosterone on Cardiovascular Biomarkers in the Testosterone Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 103 : 681-688, 2018
 - 90) Huang G, Travison T, Maggio M, et al : Effects of testosterone replacement on metabolic and inflammatory markers in men with opioid-induced androgen deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 85 : 232-238, 2016
 - 91) Shigehara K, Konaka H, Koh E, et al : Effects of testosterone replacement therapy on nocturia and quality of life in men with hypogonadism : a subanalysis of a previous prospective randomized controlled study in Japan. *Aging Male* 18 : 169-174, 2015
 - 92) Navarro-Peñalver M, Perez-Martinez MT, Gómez-Bueno M, et al : Testosterone Replacement Therapy in Deficient Patients With Chronic Heart Failure : A Randomized Double-Blind Controlled Pilot Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 23 : 543-550, 2018
 - 93) Dos Santos MR, Sayegh AL, Bacurau AV, et al : Effect of Exercise Training and Testosterone Replacement on Skeletal Muscle Wasting in Patients With Heart Failure With Testosterone Deficiency. *Mayo Clin Proc* 91 : 575-586, 2016
 - 94) Spitzer M, Basaria S, Travison TG, et al : The effect of testosterone on mood and well-being in men with erectile dysfunction in a randomized, placebo-controlled trial. *Andrology* 1 : 475-482, 2013

15 テストステロン補充療法の副作用

要旨

- ・TRTによる心血管系への影響に関して統一した見解はないが、年齢や既往に応じて、TRT開始後1年以内は慎重に経過をみる必要がある。
- ・TRTによる多血症をきたす可能性があり、定期的な採血での確認が必要である。
- ・TRTにより造精機能障害を高頻度で生じるため、TRT開始にあたっては挙児希望の有無を確認する必要がある。
- ・血清テストステロン濃度と前立腺癌発症リスクについて一定の見解はない。
- ・TRTによる前立腺癌発症リスクの増加に関するエビデンスはない。

I 心血管系への影響

これまでにテストステロンと心血管イベント (cardiovascular events : CVEs) の関連についてはさまざまな報告がなされている。血清テストステロン値と CVEs に関して、血清テストステロンが低値の群では CVEs リスクは上昇するとされる報告^{1, 2, 3)}が散見される一方で、関連がなかったとされる報告もある^{4, 5, 6)}。また興味深いことに Soisson らは血清テストステロン値により5群に分け、最も低い群で2.23倍、最も高い群で3.61倍の CVEs リスクであったと報告している⁷⁾。

テストステロン投与と血管評価を行った報告では、Basaria らはテストステロン低値の男性をテストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) 群とプラセボ投与群に分けて3年間投与を行った結果、内頸動脈における動脈硬化に有意差を認めなかった⁸⁾。また、Budoff らはテストステロン低値の男性の冠動脈をCTで評価し、TRT群とプラセボ群に分けて12ヵ月後に評価したところ、プラセボ群に比しTRT群において非石灰化プラークの増加を認めたが、石灰化プラーク体積での評価では両群に有意差を認めなかった⁹⁾。

実際に性腺機能低下症の患者に対するTRTとCVEsをレトロスペクティブに検討した報告ではSharma らはTRTによりテストステロン値が正常範囲になった群においては補充しなかった群に比し、心筋梗塞のリスクは24%低減したと報告しており¹⁰⁾、Anderson らの報告ではTRTにより血清テストステロン値が正常となった群は低値群に比し、CVEsのリスクは26%低かった¹¹⁾。

一方でVigen らはTRTを行った群においてはCVEsを含めた死亡リスクが29%上昇したと報告している¹²⁾。また、Martinez らの報告ではTRT開始6ヵ月以内では深部静脈血栓症のリスクが63%上昇したが、6ヵ月以降では有意なリスクの上昇は

みられなかった¹³⁾。Etminan らは TRT 開始 90 日以内の患者で CVEs リスク上昇(1.41 倍)を認めたが、90 日以降についてはコントロール群との有意差を認めなかった¹⁴⁾。また、Albert らが行った 45 の試験に関するメタアナリシスにおいて、全年齢、全期間では TRT による CVEs リスクの上昇を認めなかったが、治療開始 1 年以内(1.79 倍)、その中でもとくに 65 歳以上(2.9 倍)においては CVEs リスク上昇を認めた¹⁵⁾。

欧米の関連学会のガイドラインでは TRT による主要有害 CVEs (major adverse CVEs : MACE) への影響については米国臨床内分泌学会、米国内分泌学会、欧州泌尿器科学会、国際性機能学会、国際 Aging male 学会ではリスクの増加はないとしているが、米国泌尿器科学会ではリスクベネフィット比の定量化は困難、英国性機能学会ではリスク増加および低減の両論が記載されている¹⁶⁾。

TRT による心血管系への影響に関して依然として議論の余地のある状況であるが、年齢や既往に応じて、また TRT 開始後 1 年以内は慎重に経過をみる必要がある。

II 多血症

TRT による多血症について、Coviello らの報告では健常者に対して TRT を行ったところ、投与量が増加するにつれて Hb、Hct 値の上昇を認め、また若年者よりも高齢者で顕著であった¹⁷⁾。また、Ip らの報告では性腺機能低下症の男性に対して TRT を行ったところ、血清テストステロン値がより高いことが多血症の予測因子であった¹⁸⁾。

TRT とエリスロポエチンの関連について、Bachman らは 65 歳以上の高齢者に対して 6 ヶ月間 TRT を行う群とプラセボ投与群で比較したところ、TRT 群で Hb、Hct は投与開始後 6 ヶ月間一定の上昇がみられ、エリスロポエチンについては投与開始 1~3 ヶ月間では上昇がみられたが、6 ヶ月後にはベースラインに戻り、この中で TRT によりエリスロポエチンの造血シグナルのセットポイントが再設定された可能性を述べている¹⁹⁾。

投与量との関連について Wang らは性腺機能低下症の男性を 3 群に分けテストステロンを 5mg/day (貼付剤)、50mg/day (Gel 剤)、100mg/day (Gel 剤) で投与したところ、多血症はそれぞれ 2.8%、11.3%、17.9% に認められた²⁰⁾。また投与経路による違いについては Jick らの報告ではテストステロン補充の経口投与群、筋注投与群で比較したところ、多血症の割合は経口投与群で 1.2 (/1,000 人・年)、筋注投与群で 10.1 (/1,000 人・年) と筋注投与群に多血症の割合が多かった²¹⁾。

TRT 施行にあたっては経過観察中に Hb のモニタリングを定期的に行い、開始初期にはとくに注意を払い、多血症の懸念があれば減量や中止も検討する必要がある。

III 睡眠時無呼吸症候群

TRT により睡眠時無呼吸が悪化すること、また原因として末梢性気道閉塞以外の

可能性が言われている^{22, 23)}。Cole らの報告では性腺機能低下症の男性にテストステロン補充を行った結果、コントロール群では閉塞性睡眠時無呼吸が 12.7%であったのに対し、テストステロン投与を受けた群では 16.5%であった²⁴⁾。

Liu らの報告では短期に高用量のテストステロン投与を行った結果、睡眠時間の減少および血中酸素濃度が低値であった時間が増加した²⁵⁾。Lundy らは性腺機能低下症で TRT を受けた男性 474 名を解析した結果、多血症と閉塞性睡眠時無呼吸に有意な相関関係を報告している²⁶⁾。テストステロン補充を行うにあたっては睡眠時無呼吸症候群に関して投与前はもちろんであるが、投与中にも Hb の上昇がみられる場合にはとくに注意する必要がある。

IV 造精機能障害

体外からのテストステロン投与によりゴナドトロピンが抑制されることで最終的に精子形成が抑制され、造精機能障害が起こる。以前は加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism : LOH) 症候群に対する治療対象者の年齢層が高かったが、疾患概念が広まるとともに治療対象も挙児希望のある比較的若い層にも広がりつつあり、TRT と造精機能障害に関する認識は重要と考えられる。Song らは勃起障害もしくはアンドロゲン低下症状のある低テストステロン血症に対して他院で TRT を受けていた上で不妊を主訴とする無精子症および乏精子症患者 20 名について検討した²⁷⁾。テストステロン補充中止後平均 8 ヶ月で 20 名全員が正常精子濃度に回復した。Gu らは健常者 1,045 名に対してテストステロン投与を 30 ヶ月行い精子濃度について検討したところ、95.2%に無精子症もしくは乏精子症を認め、テストステロン投与中止後平均 196 日で精子濃度は回復したが、2 名は回復せず、1 名は乏精子症、1 名は無精子症で開始前には認めなかった両側精巣上体炎所見を 9 ヶ月後に認めた²⁸⁾。また同様に Liu らは避妊を目的にテストステロン投与を行った 30 の試験を統合解析した結果、テストステロン投与中止後精子濃度が $20 \times 10^6/\text{mL}$ まで回復したのは、6 ヶ月で 67%、12 ヶ月で 90%、16 ヶ月で 96%、24 ヶ月で 100%であった²⁹⁾。今後、LOH 症候群の疾患概念が広まるのに伴い、TRT を行う際には事前に造精機能障害、また中止後の回復の可能性についても十分な説明が必要とされる。

V 肝機能障害、女性化乳房、皮膚障害

肝機能障害に関しては Westaby らがメチルテストステロン経口投与を 60 名に行ったところ、19 名に肝機能障害を認めた³⁰⁾。経口投与による肝機能障害については小腸から吸収され門脈を経由した肝臓での初回通過効果によるとされ、筋注や経皮的投与による肝機能障害は非常に稀であるとされている。

アロマターゼによりテストステロンからエストロゲンに転換されることで女性化乳房をきたすとされているが、正常値を目標にした TRT による女性化乳房は稀とされ

ており、TRT の中止により通常は改善する^{31, 32)}。

皮膚障害についてはざ瘡、脂性肌、局所の腫脹、疼痛がみられるが、Wu らはテストステロン投与に関する避妊の効果を目的とした試験で 271 名の健常者に毎週エナント酸テストステロン筋注投与を行ったところ、29.5%にざ瘡・脂性肌を認めたが、中止後 6 ヶ月以内ではほぼ改善がみられた³³⁾。また Dobs らは 66 名の性腺機能低下症の男性に TRT を行い、33%に局所の疼痛、紅斑、腫脹、癬を認めた³⁴⁾。

VI テストステロン補充療法 (TRT) と前立腺癌について

1. 前立腺癌と血清テストステロン濃度の関連について

血清テストステロン濃度と前立腺癌の関連についてはこれまでにさまざまな報告がなされている。Morgentaler らの報告では PSA 4.0ng/mL 以下の性腺機能低下症患者に対して前立腺生検を行ったところ、血清テストステロン 250ng/dL 以下の群で癌を 21%認めたのに対して 250ng/dL を超える群では 12%に癌を認めた³⁵⁾。Mearini らは血清テストステロン低値であることが前立腺生検における前立腺癌の予測因子であったと報告している³⁶⁾。また、Yano らの報告では前立腺生検で癌が検出された患者において Gleason Score がより高い患者群では血清テストステロンは有意に低値であった³⁷⁾。Ide らは前立腺生検で癌が検出された患者において Gleason Score 6 以下の群よりも 7 以上の群の方が血清テストステロン値は有意に低かったと報告している³⁸⁾。Yamamoto らの報告でも前立腺癌に対する前立腺全摘前の血清テストステロン低値 (< 300ng/dL) は断端陽性、術後 PSA 上昇などの独立した予測因子であった³⁹⁾。Isom-Batz ら、Massengill らも前立腺全摘患者における術前血清テストステロン低値と pT3 以上との関連を報告している^{40, 41)}。

前立腺癌と血清テストステロン低値の関連が報告される一方で Watts らは低テストステロン群では前立腺癌発症リスクが低かったと報告している⁴²⁾。また、Muller らの報告では血清テストステロン値と前立腺癌の検出における関連性はなかった⁴³⁾。Roddam らも同様に血清テストステロン値と前立腺癌の検出に関連はなかったとしている⁴⁴⁾。これまでの報告からは血清テストステロン濃度と前立腺癌の関連性について血清テストステロン低値であることは前立腺癌の悪性因子になりうるが、発症リスクとの関連については一定の見解は得られていないのが現状である。

2. TRT と前立腺癌発症について

前立腺癌がアンドロゲン依存性であることから、TRT により前立腺癌発症リスクが増加するか、という重要なクリニカルクエスチョンが設定される。これまでの報告から、TRT により前立腺癌リスクが増加するという明確なエビデンスはない^{45~49)}。Debruyne らは 999 人の性腺機能低下症患者を非 TRT 群 (249 人) と TRT 群 (750 人) に分けて検討したところ、前立腺癌の発症頻度に差を認めなかった (2,009.2 vs 1,059.8/100,000person-year, $p=0.17$)⁴⁵⁾。また Loeb らは Sweden における 38,570 人

の前立腺癌患者と 192,838 人の年齢を一致させた対照群を設定した症例対照研究において TRT と前立腺癌の発症については関連を認めず (odds ratio : 1.03, 95% CI : 0.90 to 1.17), TRT 群では進行性前立腺癌の発症リスクは低かったとしている (odds ratio : 0.50, 95% CI : 0.37 to 0.67)⁴⁶⁾。Walsh らは Veterans Health Administration (VHA) のデータを用いた retrospective inception study では 147,593 人の対象者を解析したところ, TRT 群と非 TRT 群に前立腺癌の発症リスクに差を認めず, また, 補充テストステロン総量のより多い TRT 群の方がより少ない群よりも前立腺癌発症リスクは低かったと報告している⁴⁷⁾。

こうした臨床的な背景に, Morgentaler らの提唱する Saturation Model がある。このモデルではアンドロゲン受容体の飽和するテストステロン濃度は非常に低いために一般的な健常人のテストステロン濃度の高低や, 体外からのテストステロンの補充による前立腺組織への影響には限度があることを示唆している⁵⁰⁾。Marks らは LOH 患者 40 人を TRT 群と Placebo 群に分け, TRT 前と TRT を 6 ヶ月行った後に前立腺生検を行い, 治療前後で血清テストステロン濃度の上昇は認められたが, 前立腺組織内のテストステロンおよびジヒドロテストステロンの濃度に有意な変化はみられなかったと報告している⁵¹⁾。また, 前癌病変と考えられている high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) についてはその後の生検で約 21% に癌が検出されると報告されている⁵²⁾, 一方で Rhoden らは 75 名の性腺機能低下症患者に 1 年間 TRT を行い, このうち HGPIN を有する患者が 20 名含まれていたが, TRT 後に前立腺生検を行ったところ HGPIN を有する 1 名に癌が検出されたのみで, TRT は HGPIN を有する患者に対して有意に前立腺癌リスクを上昇させなかったとしている⁵³⁾。

以上のように, これまでの報告からは TRT による明らかな前立腺癌リスク増加のエビデンスはなく, TRT 前の前立腺に対する十分な評価と施行中の適切なモニタリングがより重要であると考えられる。

文 献

- 1) Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J : Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 68-75, 2008
- 2) Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E, 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* 116 : 2694-2701, 2007
- 3) Hyde Z, Norman PE, Flicker L, et al : Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes : the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 97 : 179-189, 2012
- 4) Shores MM, Arnold AM, Biggs ML, et al : Testosterone and dihydrotestosterone and incident ischaemic stroke in men in the Cardiovascular Health Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 81 : 746-753, 2014
- 5) Haring R, Teumer A, Völker U, et al : Mendelian randomization suggests non-causal associa-

- tions of testosterone with cardiometabolic risk factors and mortality. *Andrology* 1 : 17-23, 2013
- 6) Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, et al : Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men : the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 161 : 435-442, 2009
 - 7) Soisson V, Brailly-Tabard S, Helmer C, et al : A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men : the French 3C cohort study. *Maturitas* 75 : 282-288, 2013
 - 8) Basaria S, Harman SM, Travison TG, et al : Effects of Testosterone Administration for 3 Years on Subclinical Atherosclerosis Progression in Older Men With Low or Low-Normal Testosterone Levels : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314 : 570-581, 2015
 - 9) Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al : Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone. *JAMA* 317 : 708-716, 2017
 - 10) Sharma R, Oni OA, Gupta K, et al : Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 36 : 2706-2715, 2015
 - 11) Anderson JL, May HT, Lappé DL, et al : Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol* 117 : 794-799, 2016
 - 12) Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al : Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 310 : 1829-1836, 2013
 - 13) Martinez C, Suissa S, Rietbrock S, et al : Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism : population based case-control study. *BMJ* 355 : i5968, 2016
 - 14) Etminan M, Skeldon SC, Goldenberg SL, et al : Testosterone therapy and risk of myocardial infarction : a pharmacoepidemiologic study. *Pharmacotherapy* 35 : 72-78, 2015
 - 15) Albert SG, Morley JE : Testosterone therapy, association with age, initiation and mode of therapy with cardiovascular events : a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 85 : 436-443, 2016
 - 16) Salter CA, Mulhall JP : Guideline of guidelines : testosterone therapy for testosterone deficiency. *BJU Int* 124 : 722-729, 2019
 - 17) Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, et al : Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 914-919, 2008
 - 18) Ip FF, di Pierro I, Brown R, et al : Trough serum testosterone predicts the development of polycythemia in hypogonadal men treated for up to 21 years with subcutaneous testosterone pellets. *Eur J Endocrinol* 162 : 385-390, 2010
 - 19) Bachman E, Travison TG, Basaria S, et al : Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin : evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69 : 725-735, 2014
 - 20) Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al : Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 2839-2853, 2000
 - 21) Jick SS, Hagberg KW : The risk of adverse outcomes in association with use of testosterone products : a cohort study using the UK-based general practice research database. *Br J Clin Pharmacol* 75 : 260-270, 2013
 - 22) Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, et al : Testosterone replacement in hypogonadal men : effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22 : 713-721, 1985
 - 23) Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW, et al : Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol* (1985) 61 : 618-623, 1986
 - 24) Cole AP, Hanske J, Jiang W, et al : Impact of testosterone replacement therapy on thrombo-

- embolism, heart disease and obstructive sleep apnoea in men. *BJU Int* 121 : 811-818, 2018
- 25) Liu PY, Yee B, Wishart SM, et al : The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 3605-3613, 2003
 - 26) Lundy SD, Parekh NV, Shoskes DA : Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Polycythemia in Hypogonadal Men on Testosterone Replacement Therapy. *J Sex Med* 17 : 1297-1303, 2020
 - 27) Song SH, Sung S, Her YS, et al : Misuse of testosterone replacement therapy in men in infertile couples and its influence on infertility treatment. *Clin Exp Reprod Med* 46 : 173-177, 2019
 - 28) Gu Y, Liang X, Wu W, et al : Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 1910-1915, 2009
 - 29) Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, et al : Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception : an integrated analysis. *Lancet* 367 : 1412-1420, 2006
 - 30) Westaby D, Ogle SJ, Paradinas FJ, et al : Liver damage from long-term methyltestosterone. *Lancet* 2 : 262-263, 1977
 - 31) Rhoden EL, Morgentaler A : Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 350 : 482-492, 2004
 - 32) Hassan J, Barkin J : Testosterone deficiency syndrome : benefits, risks, and realities associated with testosterone replacement therapy. *Can J Urol* 23 (Suppl 1) : 20-30, 2016
 - 33) Wu FC, Farley TM, Peregoudov A, et al : Effects of testosterone enanthate in normal men : experience from a multicenter contraceptive efficacy study. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. *Fertil Steril* 65 : 626-636, 1996
 - 34) Dobs AS, Meikle AW, Arver S, et al : Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 3469-3478, 1999
 - 35) Morgentaler A, Rhoden EL : Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology* 68 : 1263-1267, 2006
 - 36) Mearini L, Zucchi A, Nunzi E, et al : Low serum testosterone levels are predictive of prostate cancer. *World J Urol* 31 : 247-252, 2013
 - 37) Yano M, Imamoto T, Suzuki H, et al : The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. *Eur Urol* 51 : 375-380, 2007
 - 38) Ide H, Yasuda M, Nishio K, et al : Development of a nomogram for predicting high-grade prostate cancer on biopsy : the significance of serum testosterone levels. *Anticancer Res* 28 : 2487-2492, 2008
 - 39) Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al : Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 52 : 696-701, 2007
 - 40) Isom-Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, et al : Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 173 : 1935-1937, 2005
 - 41) Massengill JC, Sun L, Moul JW, et al : Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 169 : 1670-1675, 2003
 - 42) Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, et al : Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk : A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol* 74 : 585-594, 2018
 - 43) Muller RL, Gerber L, Moreira DM, et al : Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer risk in the placebo arm of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events trial. *Eur Urol* 62 : 757-764, 2012
 - 44) Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al : Endogenous sex hormones and prostate cancer : a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 100 : 170-183, 2008
 - 45) Debruyne FM, Behre HM, Roehrborn CG, et al : Testosterone treatment is not associated

- with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms : prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU Int* 119 : 216-224, 2017
- 46) Loeb S, Folkvaljon Y, Damber JE, et al : Testosterone Replacement Therapy and Risk of Favorable and Aggressive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 35 : 1430-1436, 2017
 - 47) Walsh TJ, Shores MM, Krakauer CA, et al : Testosterone treatment and the risk of aggressive prostate cancer in men with low testosterone levels. *PLoS One* 13 : e0199194, 2018
 - 48) Santella C, Renoux C, Yin H, et al : Testosterone Replacement Therapy and the Risk of Prostate Cancer in Men With Late-Onset Hypogonadism. *Am J Epidemiol* 188 : 1666-1673, 2019
 - 49) Cook MB, Beachler DC, Parlett LE, et al : Testosterone Therapy in Relation to Prostate Cancer in a U.S. Commercial Insurance Claims Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 29 : 236-245, 2020
 - 50) Morgentaler A, Traish AM : Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer : the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 55 : 310-320, 2009
 - 51) Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al : Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism : a randomized controlled trial. *JAMA* 296 : 2351-2361, 2006
 - 52) Amin MM, Jeyaganth S, Fahmy N, et al : Subsequent prostate cancer detection in patients with prostatic intraepithelial neoplasia or atypical small acinar proliferation. *Can Urol Assoc J* 1 : 245-249, 2007
 - 53) Rhoden EL, Morgentaler A : Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer : results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 170 : 2348-2351, 2003

要旨

- ・ LOH 症候群の治療はテストステロン補充療法が中心になるが，挙児希望がある場合などはゴナドトロピン投与などが選択される。
- ・ LOH 症候群に対するゴナドトロピン，クロミフェンの有効性に関してはエビデンスが少ない。
- ・ PDE5 阻害薬によるテストステロン上昇効果が期待される。

テストステロン濃度が低い病態を性腺機能低下症と呼び，原因により精巢性と中枢性に分類される。中高年男性においては，女性の更年期症状と類似した症状を訴えることが多く，いわゆる加齢男性性腺機能低下（late-onset hypogonadism：LOH）症候群に対しては，テストステロン補充療法（testosterone replacement therapy：TRT）が中心となる。しかし，妊孕性の温存を希望する患者には，TRT は造精機能を抑制し，使用しづらい。また，TRT は前立腺癌，血栓症，多血症，心血管系疾患などの既往または併発している患者には慎重にならざるを得ない¹⁾。本稿では TRT に替わる薬物療法について述べるが，長期間投与の安全性を含めた臨床研究が望まれている。

I ゴナドトロピン

中枢性の性腺機能低下症は下垂体前葉機能障害または視床下部の障害により，黄体形成ホルモン（luteinizing hormone：LH）やゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）の分泌が低下する。ゴナドトロピンの補充療法により，テストステロン値の改善が期待できる。ゴナドトロピン投与は，LOH 症候群の患者に対して，患者が造精機能の温存や挙児希望がある場合などに選択されることが多い。リコンビナントもしくは尿中から精製された胎盤性性腺刺激ホルモン（human chorionic gonadotropin：hCG）製剤は，LH 作用を持ちライディッヒ細胞を刺激してテストステロン上昇を促す。human menopausal gonadotropin（hMG）製剤は，卵胞刺激ホルモン（follicle-stimulating hormone：FSH）と LH の作用を持ち，セルトリ細胞，精細胞を刺激し精子の成熟を促すことができる²⁾。

1. ゴナドトロピン補充療法

hCG 製剤：1,000～5,000 単位／回，週 2，3 回筋注する。

hMG 製剤：75～150 単位／回，週 2，3 回筋注する。または，遺伝子組み換え型

FSH 製剤：75～150 単位 / 回，週 2，3 回皮下注射する³⁾。

LOH 患者に関しては hCG 製剤が用いられ，テストステロン上昇作用があるが，その効果については少数例での検討に限られている⁴⁾。LOH 症候群に対する保険適応はない。hMG 製剤，FSH 製剤は男性不妊症において用いられ，hCG 製剤と hMG 製剤を併用する場合もある。

2. GnRH (LHRH) (ゴナドトロピン放出ホルモン) 間欠皮下注射療法

GnRH 製剤に関しては，間欠的投与が必要であり，LOH 症候群の患者に対して治療に用いられることはほとんどない。

II クロミフェン

Selective estrogen receptor modulators (SERMs) のひとつで，エストロゲン受容体の拮抗薬である。フィードバック作用により，GnRH の分泌を促し，下垂体からの FSH と LH の分泌の促進によりテストステロンが上昇する。造精機能障害に対して用いられるが，LOH 症候群の患者でも有効であるとの報告がある。しかし，少数例での検討であり，長期間の安全性を含めた前向き試験が望まれている^{5～8)}。

III PDE5 阻害薬

Phosphodiesterase type 5 (PDE5) 阻害薬は勃起障害 (erectile dysfunction : ED) に対する有効性は極めて高い。ED の改善効果の他に，PDE5 阻害薬の服用にて血中テストステロン値が上昇したと報告されている^{9, 10)}。テストステロン値と性欲との関係は，多くの臨床および疫学的研究から示されており，PDE5 阻害薬に加えて TRT により性欲の改善効果とともに，性腺機能低下症の患者では，勃起の質が改善 (陰茎硬度の改善，勃起の回数など) する。また，PDE5 阻害薬はテストステロン値が高い患者で有効性が高いとされている¹¹⁾。

文 献

- 1) Ide V, Vanderschueren D, Antonio L : Treatment of Men with Central Hypogonadism : Alternatives for Testosterone Replacement Therapy. *Int J Mol Sci* 22 : 21, 2020
- 2) Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, et al : Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy : A meta-analytic study. *Andrology* 2 : 794-808, 2014
- 3) 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き. 日本内分泌学会雑誌 95 : 1-60, 2019
- 4) La Vignera S, Condorelli RA, Cimino L, et al : Late-onset hypogonadism : the advantages of treatment with human chorionic gonadotropin rather than testosterone. *Aging Male* 19 : 34-39, 2016
- 5) Taylor F, Levine L : Clomiphene citrate and testosterone gel replacement therapy for male hypogonadism : efficacy and treatment cost. *J Sex Med* 7 : 269-276, 2010

- 6) Marconi M, Souper R, Hartmann J, et al : Clomiphene citrate treatment for late onset hypogonadism : rise and fall. *Int Braz J Urol* 42 : 1190-1194, 2016
- 7) Wheeler KM, Sharma D, Kavoussi PK, et al : Clomiphene Citrate for the Treatment of Hypogonadism. *Sex Med Rev* 7 : 272-276, 2019
- 8) Rodriguez KM, Pastuszak AW, Lipshultz LI : Enclomiphene citrate for the treatment of secondary male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother* 17 : 1561-1567, 2016
- 9) Carosa E, Martini P, Brandetti F, et al : Type V phosphodiesterase inhibitor treatments for erectile dysfunction increase testosterone levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61 : 382-386, 2004
- 10) Spitzer M, Bhasin S, Travison TG, et al : Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. *Andrology* 1 : 913-918, 2013
- 11) Goldfischer ER, Kim ED, Seftel AD, et al : Impact of low testosterone on response to treatment with tadalafil 5 mg once daily for erectile dysfunction. *Urology* 83 : 1326-1333, 2014

要旨

- ・ LOH 症候群に対する治療の原則は男性ホルモン剤によるテストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy: TRT) であるが, TRT が禁忌であったり適応とならない場合には, 漢方治療薬など他の治療選択肢が必要である。
- ・ 漢方治療の際には, 患者の「証」を判定することが望ましいが, 実際の臨床では LOH 症候群患者は虚～中間証が多く, 実証は少ない。
- ・ LOH 症候群に対し漢方治療薬を使用する際には, 虚証に対する補剤から開始する方が安全性は高い。
- ・ 各患者の症状に応じた漢方治療薬を選択して投与することにより, 高い奏効率が期待される。

I LOH 症候群の治療選択

1. LOH 症候群に対する治療法の原則

加齢によるアンドロゲン低下に伴う症状を呈する加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism: LOH) 症候群に対する治療の原則は, 男性ホルモン剤によるテストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy: TRT) である¹⁾。しかしながら, TRT の副作用として心血管系疾患, 脂質代謝異常, 多血症, 体液貯留, 前立腺肥大症, 前立腺癌, 肝毒性, 睡眠時無呼吸症候群などがあり, TRT が行えない場合もある。また TRT を開始するにあたっては, 血中の遊離テストステロン (free testosterone: FT) 値の低下を確認する必要があるが, LOH 症候群を扱う外来への受診者は, 早期の治療開始を希望する場合もあり, TRT 以外の治療法があることが望ましい²⁾。その選択肢の一つとして漢方治療薬があげられる。

2. 女性更年期障害に対する漢方治療薬

女性更年期障害は従来より周知された病態で, その有力な治療法として広く漢方治療が行われており, 当帰芍薬散, 加味逍遙散, 桂枝茯苓丸は女性更年期障害に対する3大漢方治療薬とされている。これらのメカニズムに関しても, 加味逍遙散, 桂枝茯苓丸は, 血中 IL-8 を抑制することでホットフラッシュを改善し, さらに加味逍遙散は, 血中 IL-6 を抑制することで精神神経症状を改善すると考えられている³⁾。

女性ホルモンの急激な減少によって生じる女性更年期障害に対して漢方治療が行われているが, 加齢による男性ホルモンの低下により症状を呈する LOH 症候群にも漢方治療薬による症状緩和効果を期待して投与される。

表1 実虚問診票（文献5より引用改変）

1. 病人として元気がない方である	病人として元気のある方である	
2. 虚弱体質または貧血	筋肉質または堅太りぎみの体質	
3. 話声に力と張りがない	話声に力と張りがある	
4. 疲れやすい方である	疲れることはない	
5. 人より汗のかきやすい方である	人より汗のかかない方である	
6. 食欲不振、動悸する	食欲旺盛、動悸なし	
7. 下痢ぎみ、大便量多い	便秘ぎみ、大便量少ない	
8. 飲食すると時々下痢する	飲み過ぎても下痢しない	
9. 尿量・尿回数が多い	尿量・尿回数が少ない	
10. 咳をするとき弱々しい	咳をするとき力強く激しい	
0	5	10

II LOH 症候群に対する漢方治療薬

1. 「証」の判定

西洋医学的な病因を検索してそれを治療するというアプローチ法と異なり、東洋医学では同じ病態でも患者個々の体質・体調を基に漢方治療薬を選択する。そのために患者の「証」の判定を行う。「証」とは、患者の現している症状や所見を、気血水、五臓、六病位などといった和漢診断学的な指標で評価し、総合的に得られた診断名である。「証」は生体が正常な状態からどのようにずれているかを示しており、治療の方向性をも示すことになる。身体の病的エネルギーが有り余っている「実証」の場合にはこれを取り去る方向に、治そうとする生命エネルギーが不足している「虚証」の場合にはそれを補うように行い、「補瀉」の原則とされている⁴⁾。しかしながら和漢診療の専門でないと日常の臨床現場において「証」の判定は容易ではない。そこで比較的簡単な問診票を用いそのスコアより、0～44を虚証、45～55を中間証、56～100を実証と判定し、その「証」に基づいて治療に用いる漢方治療薬選択の参考にすることも一法である（表1）⁵⁾。

2. LOH 症候群に対する漢方治療薬の選択

女性の更年期障害女に対する3大漢方治療薬として、当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸が婦人科の臨床にて汎用されている。これらの主な選択基準としては、当帰芍薬散は筋肉が一体に軟弱で疲労しやすく腰脚の冷えやすい虚証、加味逍遙散は体質

表 2 漢方薬選択の基準

・当帰芍薬散	筋肉が一体に軟弱で疲労しやすく腰脚の冷えやすいもの→ <u>虚証</u>
・加味逍遙散	体質虚弱，肩こり，疲れやすく，精神不安など精神神経症状→ <u>(虚～)中間証</u>
・桂枝茯苓丸	体格はしっかりしていて赤ら顔がおおく，腹部は大体充実，下腹部に抵抗のあるもの→ <u>実証</u>
・柴胡加竜骨牡蛎湯	脈力，腹力が充実，神経症，不眠症，うつ状態→ <u>実～中間証</u>
・八味地黄丸	疲労，倦怠感著しく，尿利減少または頻数，陰萎→ <u>虚証</u>
・補中益気湯	消化機能が衰え，四肢倦怠感著しい虚弱体質→ <u>虚証</u>
・柴胡桂枝乾姜湯	脈力，腹力弱く，胸脇苦満を伴う人の，神経症，神経過敏や神経不穩，性別の規定なく更年期障害の適応あり→ <u>(虚～)中間証</u>
・抑肝散	腹直筋が緊張して，イライラ感や不眠などの精神神経症状→ <u>中間～やや虚証</u>

虚弱，肩こり，疲れやすく，精神不安など精神神経症状を有する中間証，桂枝茯苓丸は体格がしっかりしていて赤ら顔で腹部は大体充実し下腹部に抵抗のある実証，といった使い分けを行う。

これら3剤以外にも，脈力・腹力が充実，神経症，不眠症，うつ状態のある実～中間証に対して柴胡加竜骨牡蛎湯，疲労，倦怠感著しく，尿利減少または頻数，陰萎を訴える虚証に八味地黄丸，消化機能が衰え，四肢倦怠感著しい虚弱体質のある虚証に補中益気湯，脈力，腹力弱く，胸脇苦満を伴う人の，神経症，神経過敏や神経不穩を訴える虚～中間証に柴胡桂枝乾姜湯，腹直筋が緊張して，イライラ感や不眠などの精神神経症状のある中間証～やや虚証に抑肝散，などが投与される（表2）。

3. LOH 症候群に対する漢方治療薬の実際

LOH 症候群の治療の原則は TRT であるが，TRT が禁忌であったり，血中男性ホルモン値が判明する前であったり，さらに TRT 以外の治療を希望する場合など，漢方治療薬が選択される。漢方治療薬の選択は「証」を判定して行うのが理想であるが，「補瀉」の原則から，「実証」に用いられる瀉剤を「虚証」に用いないことに注意する。すなわち，病的エネルギーが過剰となっている「実証」に対してさらに補剤を投与しても重篤な状態には至らないが，生命エネルギーが不足している「虚証」に対して身体の病的エネルギーを除く目的で瀉剤を使用すると患者内の生命エネルギー自体が一層減少してしまい全身状態の悪化が著しくなってしまうという考え方からである。

LOH 症候群受診者の実虚問診票のスコアは 47.4 ± 10.2 と低値であり，実証は 17.2%，中間証 48.4%，虚証 34.4% と虚証～中間証が多数を占めていると報告されている⁶⁾。表2に LOH 症候群に使用する主な漢方治療薬をあげたが，多くが補剤に分

類されている。実臨床では、ある程度患者を診ることで、実証か虚証かに大別して虚証と思われる場合に桂枝茯苓丸といった瀉剤を避けるといったことに留意する。LOH 症候群患者の多くは精神・心理的な症状を訴えることが多く、極端な証の偏りが無い場合は、加味逍遙散、柴胡桂枝乾姜湯など神経症に有効な漢方治療薬からはじめてみるのも有用である。

4. LOH 症候群に対する漢方治療薬の効果

マウスやラットによる動物実験結果からは、柴胡加竜骨牡蛎湯などの漢方治療薬投与により血中のテストステロン値が上昇するという報告^{7~9)}も散見されるが、臨床においては漢方治療薬にて血中男性ホルモン値上昇は認められておらず^{10~13)}、LOH 症候群に対する漢方治療薬の機序はテストステロンを介するよりも、インターロイキンやインターフェロンといったサイトカインなどの関与の可能性も考えられている¹¹⁾。

LOH 症候群に対する漢方治療薬の治療効果に関しては、自覚症状が軽度や実証の場合に有効率が高く⁶⁾、「証」を考慮して選択した漢方薬の LOH 症候群症状改善効果は著効 40.5%、有効 30.4%、無効 29.1%で 70.9%に効果が認められた。副作用は全体で 2.1%に認められたが、いずれも軽微であった¹⁴⁾。Aging Males' Symptoms (AMS) スコアによる漢方治療効果の評価では、すべてのスコアの改善が認められた報告^{10, 13)}と、sexual subscore 以外の有意な改善を認めた報告^{11, 12)}があり、少なくとも AMS スコアにおける身体的症状、精神・心理的症状の改善は期待できるものと考えられる。LOH 症候群外来受診者の約 40%はすでに精神科への受診歴があり、LOH 症候群診療においては精神・心理的症状に対する治療は極めて重要である¹⁵⁾。LOH 症候群患者において、身体、精神・心理が辛い症状であり、まずこれらに対する改善を強く希望する。これらの治療後に残存した性機能障害・勃起障害への対応に進むといった経過をよく経験する。勃起障害に関しては、Phosphodiesterase type 5 (PDE5) 阻害薬が極めて有効であるので、併用を行うことで性機能障害・勃起障害に対応していくことは妥当な治療方針である。

5. 漢方治療薬の保険適応の状況

漢方治療薬においては、病気の予防（未病の治療）や体質改善といった概念も含まれている。しかしながら、現在の本邦での医療保険は、疾病の治療薬に対してのみ保険適応が認められている。今回解説してきた漢方治療薬は当然のことながら治療薬として使用しているが、その効能・効果にそって投与する必要がある。本項では、保険適応とし漢方治療薬を適切に使用するために、各漢方治療薬の効能・効果につき、追記する。

一般的に漢方治療薬の効能・効果に関しては、まず体調・体質につき説明し、その患者の次の諸症として具体的な症状などが挙げられており、同じ漢方治療薬でも製薬メーカーによって多少の相違があるが、以下、代表的なものを要約して記載する。

- ・当帰芍薬散：筋肉軟弱，易疲労性，腰脚の冷え～貧血，倦怠感，更年期障害，月

経不順

- ・加味逍遥散：体質虚弱な婦人，易疲労感，精神不安～虚弱体質，月経不順，更年期障害
- ・桂枝茯苓丸：しっかりした体格，赤ら顔，腹部充実～月経不順，更年期障害，辜丸炎
- ・柴胡加竜骨牡蠣湯：比較的体力あり，心悸亢進，精神症状～高血圧，神経衰弱症，陰萎
- ・八味地黄丸：疲労，倦怠感，頻尿～陰萎，腰痛，膀胱カタル，前立腺肥大
- ・補中益気湯：消化機能低下，四肢倦怠感，虚弱体質～食欲不振，陰萎，多汗症
- ・柴胡桂枝乾姜湯：体力弱く，冷え性，神経過敏～更年期障害，神経症，不眠症
- ・抑肝散：虚弱な体質，神経がたかぶる～神経症，不眠症

以上のように，各漢方治療薬の説明の後半部にあげた効能・効果のある症状を確認し，保険適応に合致し，かつ治療効果が期待できる漢方治療薬の投与を検討する。

文 献

- 1) 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
- 2) 天野俊康，小堀善友，松下友彦，他：男性更年期障害治療における漢方薬の位置づけ．日性機能会誌 18：307-311, 2003
- 3) 齋藤 滋：女性医療，母子医療．北島政樹編：漢方の科学化—Kampo Science Visual Review—．ライフサイエンス，東京，2017. pp110-125
- 4) 寺澤捷年：絵でみる和漢診療学．医学書院，東京，2011
- 5) 風間泰蔵，高峰利充，水野一郎，他：男性不妊症における実虚証判定と補中益気湯治療の効果について．日不妊会誌 41：151-158, 1996
- 6) Amano T, Imao T, Takemae K：Clinical efficacy of Japanese traditional herbal medicine (Kampo) in late-onset hypogonadism. *Aging Male* 13：166-173, 2010
- 7) Michihara S, Shin N, Watanabe S, et al：A Kampo formula, saikokaryukotsuboreito, improves serum testosterone levels of castrated mice and its possible mechanism. *Aging Male* 16：17-21, 2013
- 8) Zang ZJ, Ji SY, Dong W, et al：A herbal medicine, saikokaryukotsuboreito, improves serum testosterone levels and affects sexual behavior in old male mice. *Aging Male* 18：106-111, 2015
- 9) Choi SW, Jeon SH, Kwon EB, et al：Effect of Korean Herbal Formula (Modified Ojayeon-jonghwan) on androgen receptor expression in an aging rat model of late onset hypogonadism. *World J Mens Health* 37：105-112, 2019
- 10) Tsujimura A, Takada S, Matsuoka Y, et al：Clinical trial of treatment with saikokaryukotsuboreito for eugonadal patients with late-onset hypogonadism-related symptoms. *Aging Male* 11：95-99, 2008
- 11) Tsujimura A, Miyagawa Y, Okuda H, et al：Change in cytokine levels after administration of saikokaryukotsuboreito or testosterone in patients with symptoms of late-onset hypogonadism. *Aging Male* 14：76-81, 2011
- 12) Nishimatsu H, Kitamura T, Yamada D, et al：Improvement of symptoms of aging in males by a preparation LEOPIN ROYAL containing aged garlic extract and other five of natural medicines - comparison with traditional herbal medicines (Kampo). *Aging Male* 17：112-116,

2014

- 13) Lee KW, Bae SR, Jeong HC, et al : A randomized, controlled study of treatment with Ojajeonjonghwan for patients with late onset hypogonadism. *Aging Male* 23 : 264-271, 2020
- 14) 天野俊康 : LOH 症候群における漢方療法の有用性. *臨泌* 69 : 82-87, 2015
- 15) 天野俊康, 松本侑樹, 下島雄治, 他 : 精神科受診歴を有する加齢男性性腺機能低下症候群外来受診者の検討. *西日泌* 82 : 88-92, 2020

要旨

- ・高いレベルの身体活動量やウォーキング・ジョギングを中心とした有酸素性運動トレーニングは血中テストステロン濃度の増加に重要である。
- ・血中テストステロン濃度の増加を目的とした運動療法では、1回40～60分程度の有酸素性運動を週に3日以上実施することが有効である。
- ・有酸素性運動の中でも、比較的強度の高い速いペースでのウォーキングや軽いジョギングが血中テストステロン濃度の増加には重要であるかもしれない。
- ・有酸素性運動能力や筋力が高いことはLOH症候群の諸症状に対して保護的に作用する。
- ・勃起機能の維持には有酸素性運動能力、筋力、およびその両者を高く保つことが重要である。

近年、疾患の予防や治療における身体活動や運動の役割に注目が集まっており、健康スポーツ科学の分野においてだけでなく、医学の分野においても運動に関する研究が増えてきている。運動療法という概念は、生活習慣病に代表される疾患の予防や治療に運動を活用することであり、とくに肥満や糖尿病、心血管疾患や脂質異常症などに対して有効である。一方で、近年の研究により、日常的な身体活動や長期的な運動トレーニングが血中テストステロン濃度や男性性機能の維持・改善においても重要な役割を果たす可能性が示されている。本稿では、運動療法の概略やこれまでに報告されている運動とメンズヘルスに関する研究を概説する。

I 運動療法の種類

運動療法という言葉を用いる際、ウォーキングやジョギングに代表される有酸素性運動を指すことが多いが、その運動様式にはいくつかの種類があり、目的に応じて適切な運動様式を選択する必要がある。運動療法は大きくウォーキングやジョギングなどの運動を実践する「Aerobic Exercise (Cardiorespiratory Endurance)：有酸素性運動」と筋力トレーニングを実践する「Muscular Fitness：レジスタンス運動」に分類される。

有酸素性運動は比較的低い強度で長時間続けることが可能な運動であり、主に心肺機能の向上を目的として実施される。具体的には、ウォーキングやエアロビクス、水泳、ジョギング、サイクリングなどがあげられる。多くの場合、運動強度は最高心拍数の40～89%程度で実施し、実施時間および頻度については運動強度にもよるが1

回あたり 30～60 分程度、週に 3～5 日程度の頻度で実施することが推奨されている。運動強度を設定する際に用いられる最高心拍数の推定方法はいくつかあり、簡易的な推定式として「推定最高心拍数 = 220 - 年齢」が広く用いられている¹⁾。しかし、実際の最高心拍数は各個人の運動習慣や体型などによって大きく異なることから、推定最高心拍数を用いて運動療法を実施するには注意が必要である。

筋力トレーニングは筋に負荷をかけて実施することからレジスタンス運動と呼ばれる。レジスタンス運動は有酸素性運動とは異なり、重りなどを用いて高い強度で短時間実施する運動であり、主に筋量・筋力の増加を目的として実施される。トレーニングを行う部位については、全身の筋、とくに胸や背中、大腿などの大きな筋をトレーニングすることが望ましいとされている。運動強度については、8～12 回繰り返すことができる負荷で各部位 2～4 セット実施し、最低 48 時間の休息を設けて週に 2～3 日程度実施することが推奨されている。一方で、重りを用いたレジスタンス運動の問題点としてケガのリスクが高いことがあげられる。とくに、運動療法初期の不慣れな時期においては関節や筋のケガのリスクが高くなる。近年、自身の体重を用いて実施する自重負荷トレーニングにおいても実施回数を増やすことで、重りを用いた場合と同様の筋量・筋力の増大が認められることが報告されており²⁾、運動療法の初期には自重負荷トレーニングも効果的であると考えられる。

II 運動とテストステロン

筋量の増加を目的とした運動トレーニング、いわゆるレジスタンストレーニング(筋力トレーニング)が血中テストステロン濃度を増加させることは広く知られている^{3, 4)}。一方で、近年、高いレベルの身体活動量やウォーキング・ジョギングを中心とした長期的な有酸素性運動トレーニングが血中テストステロン濃度の増加に重要である可能性が示されている。40～80 歳の男性 400 名を対象として実施された横断的検討では、質問紙によって評価した日常的な身体活動量が多いほど血中総テストステロン (total testosterone : TT) 濃度が高いことが報告されている⁵⁾。また、日本人成人男性 177 名を対象とした検討において、有酸素性運動能力の指標である最高酸素摂取量と血中 TT 濃度には有意な正の相関関係が認められている⁶⁾ (図 1A)。このことから、日常的な身体活動量や有酸素性運動能力が高いほど血中 TT 濃度が高値であることが明らかにされている。

一方、長期的な有酸素性運動がテストステロン濃度に及ぼす影響については、複数の検討が行われており、その効果には運動の実施回数や強度が重要である可能性が示されている。比較的低頻度の運動回数、すなわち 1 週間あたり 1～2 回程度の運動ではテストステロン濃度は増加しない可能性が示されている。具体的には、若年男性における 1 回 50 分、週 1 回、12 週間のトレーニング、および糖尿病患者における 1 回 45 分、週 2 回、8 週間のトレーニングでは血中および唾液中テストステロン濃度の変化が認められていない^{7, 8)}。一方で、1 週間あたりの運動頻度が 3 日以上の特レーニ

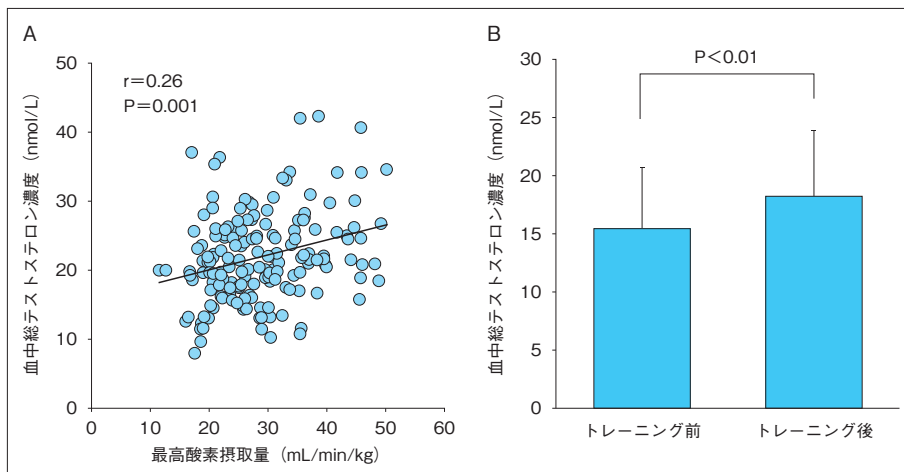


図 1 有酸素性運動能力と血中総テストステロン濃度の関連 (A) および 12 週間の有酸素性運動トレーニング前後における血中総テストステロン濃度 (B) (文献 6, 9 より引用改変)

横断的検討において有酸素性運動能力の指標である最高酸素摂取量と血中総テストステロン濃度には有意な正の相関関係が認められ (A), 12 週間の有酸素性運動トレーニングによって血中総テストステロン濃度は有意に増加した (B)。

ングを行った研究では血中テストステロン濃度が増加する可能性が示されている。肥満男性を対象とした 1 回 40～60 分程度、週 3 日以上 (3 日間の運動教室に加え自宅での運動)、12 週間のトレーニングにより、トレーニング前と比べて血中 TT および遊離テストステロン (free testosterone : FT) 濃度が増加することが明らかにされている⁹⁾ (図 1B)。同様に、若年男性において、1 回 40 分、週 4 回、5 週間の有酸素性運動トレーニングによって血中テストステロン濃度が増加することや¹⁰⁾、1 回 30～45 分、週 3 回、4 週間の有酸素性運動トレーニングで唾液中テストステロン濃度が増加することが報告されている¹¹⁾。これらの結果から、血中テストステロン濃度の増加を目的とした運動療法では、1 回 40～60 分程度の有酸素性運動を週に 3 日以上実施することが有効であると考えられる。

一方、トレーニング期間中の有酸素性運動の強度も重要である。3 軸加速度計を用いて 12 週間のトレーニング期間中の身体活動量およびその運動強度を考慮した研究では、トレーニング期間中の比較的高い強度の有酸素性運動、すなわち早いペースでのウォーキングや軽いジョギングなどの運動時間の増加が血中テストステロン濃度の増大に関連する可能性が明らかにされている⁹⁾。近年、短い時間の高強度有酸素性運動を一定の休息を設けて繰り返し実施する高強度インターバルトレーニング (high-intensity interval training : HIIT) を用いた検討も実施されており、高齢者における 6 週間の HIIT で血中テストステロン濃度が増加することが報告されている¹²⁾。これらの報告から、有酸素性運動の中でも、少し強度の高い運動、すなわち息がはずむような早いペースでのウォーキングや軽いジョギングなどを取り入れることが重要であることが示唆される。

しかしながら、運動の頻度や強度が高ければ高いほど効果的なのかという点につい

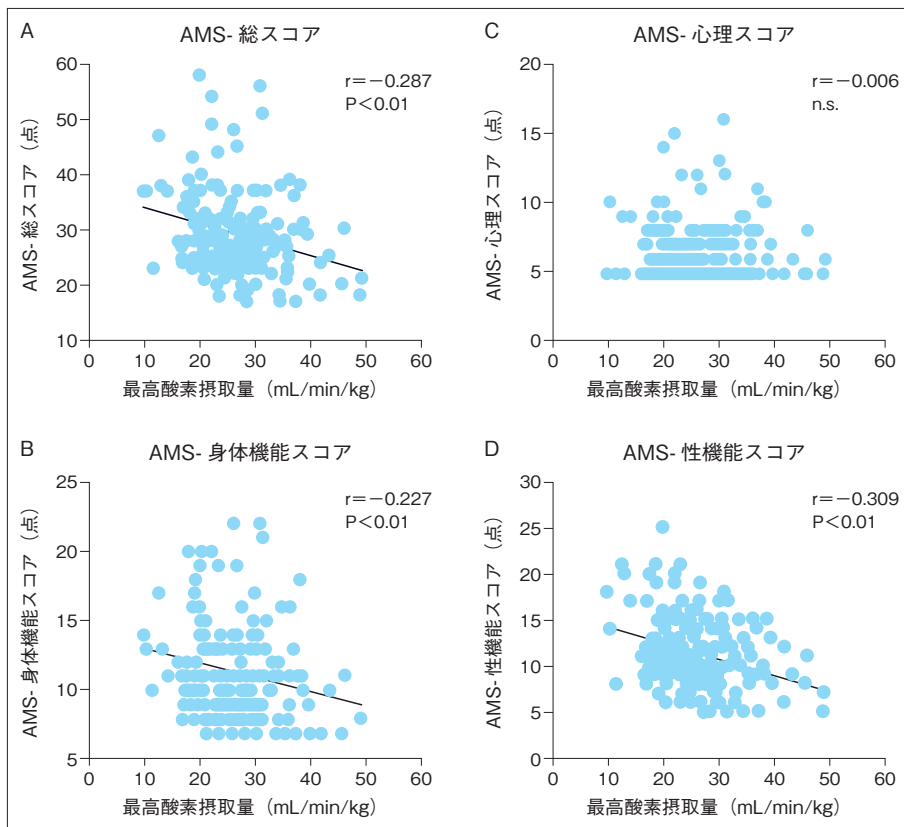


図2 有酸素性運動能力とAMS総スコア(A)、AMS身体機能スコア(B)、AMS心理スコア(C)、およびAMS性機能スコア(D)の関連(文献16より引用改変)
横断的検討において有酸素性運動能力の指標である最高酸素摂取量とAMS総スコア(A)、AMS身体機能スコア(B)、およびAMS性機能スコア(D)には有意な負の相関関係が認められた。

ては注意が必要である。長期的に有酸素性運動トレーニングを継続している若年男性では、トレーニングを実施していない男性に比べて血中テストステロン濃度が低下していることが報告されており¹³⁾、有酸素性運動トレーニングを継続しているアスリートでは精巣におけるテストステロン合成が低下している可能性も報告されている¹⁴⁾。このことから、長期間の高頻度・高強度での有酸素性運動トレーニングはテストステロン濃度を低下させる可能性も考えられる¹⁵⁾。

Ⅲ 運動とLOH症候群

加齢男性性腺機能低下(late-onset hypogonadism: LOH)症候群の診断には血中テストステロン濃度とAging Males' Symptoms(AMS)調査票などによって評価された症状が併せて用いられる。有酸素性運動能力とAMSスコアの関連を検討した横断的研究では、有酸素性運動能力の指標である最高酸素摂取量とAMS総スコア、AMS身体機能スコア、およびAMS性機能スコアには有意な関連が認められ、有酸素性運動能力が高いほどAMSスコアが低い、すなわち症状が軽度であることが報告

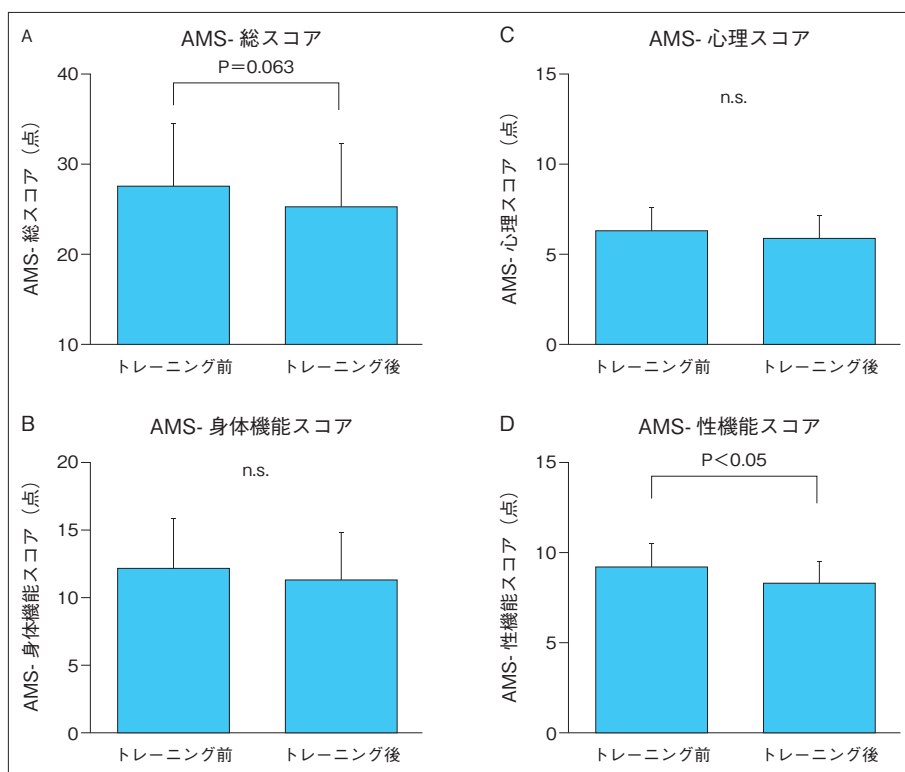


図 3 12 週間の有酸素性運動トレーニング前後における AMS 総スコア (A), AMS 身体機能スコア (B), AMS 心理スコア (C), および AMS 性機能スコア (D) (文献 16 より引用改変)

12 週間の有酸素性運動トレーニングによって AMS 性機能スコアは有意に改善し (D), AMS 総スコアは改善する傾向が認められた (A)。

されている (図 2A, B, D)¹⁶⁾。また、横断的検討の結果を支持するように、12 週間の有酸素性運動トレーニングにより AMS 性機能スコアの有意な改善が認められ (図 3D), AMS 総スコアについてもトレーニング後に値が改善する傾向が認められている (図 3A)¹⁶⁾。これらの結果から、ウォーキングやジョギングなどによって有酸素性運動能力を高めることは、AMS スコアの維持・改善に寄与し、LOH 症候群の予防や治療に有効であることが示唆される。

男性性機能、中でも勃起機能はペニスへの血流によって調整されていることから循環機能と密接に関連し、勃起機能の低下は心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) イベントの予測因子となることやその危険因子である血圧・動脈硬化度の上昇を反映することが明らかにされている^{17~19)}。運動、とくにウォーキングやジョギングなどの有酸素性運動が血中の一酸化窒素 (nitric oxide : NO) やエンドセリンの濃度変化を介して循環機能を改善し、CVD リスクを低下させることは良く知られている^{20, 21)}。前述のように、勃起機能と循環機能は密接に関連することから、近年、身体活動量や運動トレーニングが勃起機能に及ぼす影響についても研究が進められている。日常的な身体活動量と勃起機能の関連については、欧米人 3,906 名を対象とし

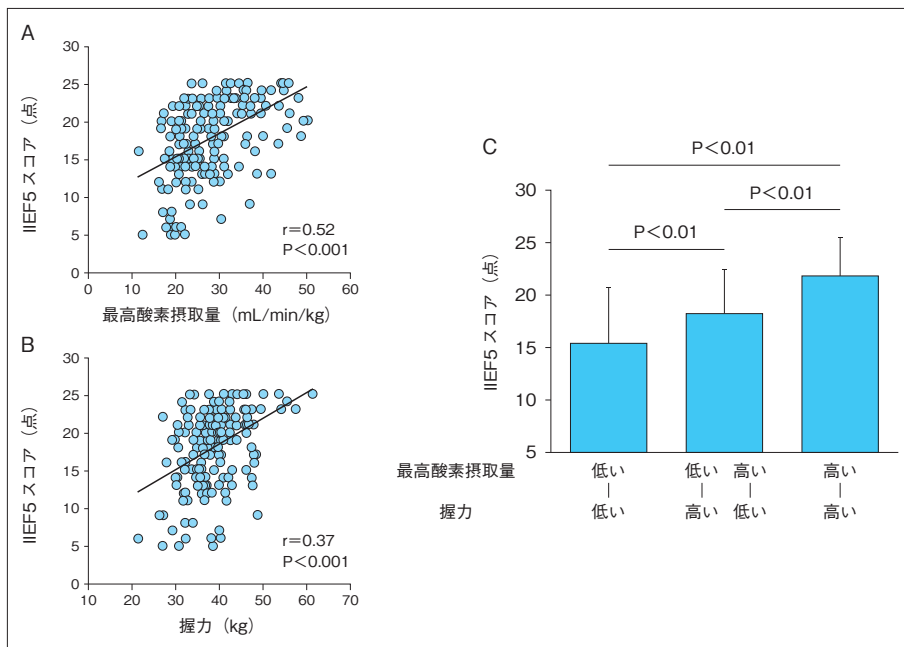


図4 有酸素性運動能力および筋力とIIEF5スコアの関連（文献6より引用改変）

横断的検討においてIIEF5スコアと有酸素性運動能力の指標である最高酸素摂取量（A）および筋力の指標である握力（B）には有意な正の相関関係が認められ、男性性功能障害に対するカットオフ値で対象者を3群に分類したところ、IIEF5スコアは両指標ともカットオフ値を超えている者で最も高く、次いでどちらか1つの指標がカットオフ値を超えている者、両指標ともカットオフ値を超えていない者で最も低い値となった（C）。

た横断的検討において、身体活動量が多い男性では勃起障害を有する割合が低いことが報告されている²²⁾。日本人を対象とした検討では、成人男性においてIIEF5によって評価した勃起機能と有酸素性運動能力の指標である最高酸素摂取量および筋力の指標である握力の関連が検討されており、IIEF5スコアは最高酸素摂取量および握力の両者と有意な正の相関関係を示すことが報告されている（図4A, B）⁶⁾。また、これらの関連は、年齢などの交絡因子で補正後も有意であることから、最高酸素摂取量や握力は年齢などの要因とは独立して男性性功能に関連することが明らかになった⁶⁾。さらに、勃起障害に対する体力指標のカットオフ値に関する検討も行われており、最高酸素摂取量は29.0mL/min/kg、握力は39.2kgという値が算出されている⁶⁾。これらのカットオフ値によって対象者を図4Cに示すような3群に分類すると、IIEF5スコアは両指標ともカットオフ値を超えている者で最も高く、次いでどちらか1つの指標がカットオフ値を超えている者、両指標ともカットオフ値を超えていない者で最も低い値となることが報告されている（図4C）⁶⁾。勃起機能に対する長期間の運動トレーニングの効果については、有酸素性運動トレーニングおよび有酸素性運動トレーニングとレジスタンストレーニングの併用が勃起機能の改善に有効である可能性が示されており、それらをまとめたメタ解析によって運動トレーニングが勃起障害の改善に有効であることが示されている²³⁾。これらの横断的および縦断的な研究結果から、勃起機能の維持・改善には有酸素性運動能力と筋力の両者が重要であることが示唆されている。

本稿では、身体活動や運動トレーニングが血中テストステロン濃度や勃起機能に及ぼす影響について、これまでに報告されている研究を概説した。筋量・筋力の増加を目的としたレジスタンス運動だけでなく、ウォーキングやジョギングなどの有酸素性運動も血中テストステロン濃度や勃起機能の維持・増加に効果的であることが近年の研究によって明らかにされつつある。これらの研究成果は、LOH 症候群の予防や治療における運動療法の確立の一助と成り得ると考えられる。

文 献

- 1) Fox SM 3rd, Naughton JP, Haskell WL : Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Ann Clin Res* 3 : 404-432, 1971
- 2) Kikuchi N, Nakazato K : Low-load bench press and push-up induce similar muscle hypertrophy and strength gain. *J Exerc Sci Fit* 15 : 37-42, 2017
- 3) Häkkinen K, Pakarinen A, Alen M, et al : Neuromuscular and hormonal adaptations in athletes to strength training in two years. *J Appl Physiol* (1985) 65 : 2406-2412, 1988
- 4) Kraemer WJ, Häkkinen K, Newton RU, et al : Effects of heavy-resistance training on hormonal response patterns in younger vs. older men. *J Appl Physiol* (1985) 87 : 982-992, 1999
- 5) Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, et al : Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol* 149 : 583-589, 2003
- 6) Kumagai H, Yoshikawa T, Myoenzono K, et al : Role of High Physical Fitness in Deterioration of Male Sexual Function in Japanese Adult Men. *Am J Mens Health* 13 : 1557988319849171, 2019
- 7) Baillot A, Vibarel-Rebot N, Amiot V, et al : Effects of an 8-week aerobic exercise training on saliva steroid hormones, physical capacity, and quality of life in diabetic obese men. *Horm Metab Res* 44 : 146-151, 2012
- 8) Hiruntrakul A, Nanagara R, Emasithi A, et al : Effect of endurance exercise on resting testosterone levels in sedentary subjects. *Cent Eur J Public Health* 18 : 169-172, 2010
- 9) Kumagai H, Yoshikawa T, Zempo-Miyaki A, et al : Vigorous Physical Activity is Associated with Regular Aerobic Exercise-Induced Increased Serum Testosterone Levels in Overweight/Obese Men. *Horm Metab Res* 50 : 73-79, 2018
- 10) Grandys M, Majerczak J, Duda K, et al : The effect of endurance training on muscle strength in young, healthy men in relation to hormonal status. *J Physiol Pharmacol* 59 Suppl 7 : 89-103, 2008
- 11) Alghadir AH, Gabr SA, Aly FA : The effects of four weeks aerobic training on saliva cortisol and testosterone in young healthy persons. *J Phys Ther Sci* 27 : 2029-2033, 2015
- 12) Hayes LD, Herbert P, Sculthorpe NF, et al : Exercise training improves free testosterone in lifelong sedentary aging men. *Endocr Connect* 6 : 306-310, 2017
- 13) Gullledge TP, Hackney AC : Reproducibility of low resting testosterone concentrations in endurance trained men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 73 : 582-583, 1996
- 14) Hackney AC, Szczepanowska E, Viru AM : Basal testicular testosterone production in endurance-trained men is suppressed. *Eur J Appl Physiol* 89 : 198-201, 2003
- 15) Hackney AC : Effects of endurance exercise on the reproductive system of men : the "exercise-hypogonadal male condition". *J Endocrinol Invest* 31 : 932-938, 2008
- 16) Kumagai H, Myoenzono K, Yoshikawa T, et al : Regular aerobic exercise improves sexual function assessed by the Aging Males' Symptoms questionnaire in adult men. *Aging Male* 23 : 1194-1201, 2020
- 17) Dong JY, Zhang YH, Qin LQ : Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease : meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 58 : 1378-1385, 2011

- 18) Kumagai H, Yoshikawa T, Kosaki K, et al : Deterioration of sexual function is associated with central hemodynamics in adult Japanese men. *Hypertens Res* 43 : 36-44, 2020
- 19) Kumagai H, Yoshikawa T, Myoenzono K, et al : Sexual Function Is an Indicator of Central Arterial Stiffness and Arterial Stiffness Gradient in Japanese Adult Men. *J Am Heart Assoc* 7 : e007964, 2018
- 20) Maeda S, Miyachi T, Kakiyama T, et al : Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 69 : 1005-1016, 2001
- 21) Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, et al : Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 102 : 1270-1275, 2000
- 22) Fergus KB, Gaither TW, Baradaran N, et al : Exercise Improves Self-Reported Sexual Function Among Physically Active Adults. *J Sex Med* 16 : 1236-1245, 2019
- 23) Silva AB, Sousa N, Azevedo LF, et al : Physical activity and exercise for erectile dysfunction : systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 51 : 1419-1424, 2017

要旨

- ・肥満患者に対するカロリー制限での食事療法はテストステロン値を改善させる効果が期待できる。
- ・食事に含まれる栄養成分の不足によりテストステロン値の低下がみられる一方、過剰摂取によるテストステロン値への影響もみられる。
- ・健康食品によるテストステロン値への効果は、有効性の根拠が低いものが多く、大規模な調査研究が必要である。

I 食事成分によるテストステロン値への影響

肥満や糖尿病がテストステロン値低下の原因となるが、食事内容によってもテストステロン値へ影響を及ぼすことが知られている。肥満患者に対する低脂肪食やビーガン料理への変更によるカロリー制限での食事療法ではテストステロン値の有意な上昇が報告されている^{1, 2)}。一方、極端なカロリー制限はテストステロン値低下の原因となる可能性も示唆されている³⁾。

通常の食事におけるタンパク質や炭水化物の変化ではテストステロン値の変化は観察されないものが多い^{4~7)}。一方、運動と組み合わせて炭水化物やアミノ酸を摂取することでテストステロン値の上昇が報告されている^{8~13)}。筋力トレーニングなどの負荷をかける運動では、運動後のテストステロン値が増加することが知られているが、過剰な運動ではテストステロン値が低下することがある。この過剰な運動時にアミノ酸などを摂取することで運動後のテストステロン値の低下を抑制する作用が観察されている¹⁴⁾。これらのことから、食事療法は運動と組み合わせることでテストステロン値の上昇に効果的であると考えられる。

脂質を多く含む食事の摂取が肥満の原因となり、肥満が進行するとテストステロン値が低下することは広く知られている。これに対し、地中海式食事で使用されるオリーブオイルやアラガンオイルという不飽和脂肪酸を多く含む食事ではテストステロン値の上昇が観察されている¹⁵⁾。また、青魚に多く含まれるn-3系脂肪酸を摂取することによりテストステロン値が上昇するとの動物実験の報告がみられるが^{16, 17)}、ヒトではテストステロン値を変化させなかったと報告されている¹⁸⁾。高脂肪食で飼育したラットに対してn-3系脂肪酸を与えた場合にテストステロン値の低下を抑制したことが示されており¹⁹⁾、不飽和脂肪酸の摂取では抗酸化作用に伴う間接的なテストステロン値への影響が考えられる。

食事に含まれる亜鉛や、セレン、ホウ素、マグネシウム、マンガンといったミネラ

ル成分は不足することでテストステロン値の低下が観察されている^{20~24)}。そのため、食事制限などによる摂取不足の場合はサプリメントなどで摂取することが必要となる場合がある。また、動物実験では亜鉛やセレンを摂取した場合にテストステロン値が上昇することが報告されている^{25~28)}。これらのミネラル成分は糖尿病や喫煙などによる精巣でのテストステロン産生の低下を抑制する効果があると考えられている。しかし、これらのミネラル成分は過剰摂取によってもテストステロン値の低下がみられる場合があるため、適正量の摂取が必要である²⁹⁾。

ビタミンは、体内で十分に合成することができないため、健康や正常な生理機能を保つために食物などから摂取する必要がある栄養素である。ビタミンDの摂取量が少ない肥満者を対象としてビタミンDを摂取させたところ、有意にテストステロン値が上昇したという報告がされており、ビタミンDの欠乏に伴うテストステロン低下に対する有効性が考えられる³⁰⁾。しかし、健康な男性に対してビタミンDおよびビタミンEを摂取させてもテストステロン値に影響を及ぼさないことが報告されていることから、テストステロン値の上昇を目的としたビタミン類の摂取は推奨されない^{31~34)}。動物実験においてはビタミンEやビタミンCを摂取することで加齢や糖尿病によるテストステロン値の低下を抑制することが報告されている^{35, 36)}。これらは精巣に対する抗酸化作用により、間接的なテストステロン値への影響が考えられている。

II 健康食品によるテストステロン値への影響

1. アルギニン

アルギニンはウナギやニンニクなどに多く含まれるアミノ酸の一種である。アルギニン自体の摂取ではテストステロン値には変化を及ぼさなかったと報告されているが^{37, 38)}、Phosphodiesterase type 5 (PDE5) 阻害薬であるタダラフィルとの併用でテストステロン値が上昇したと報告されている^{39, 40)}。動物実験ではニワトリに摂取させるとテストステロン値が上昇したと報告されている⁴¹⁾。また、カビ毒の成分の一種であるT-2トキシシンなどによるテストステロン値の低下を抑制することが報告されている^{42~44)}。

2. カフェイン

カフェインはコーヒーノキの豆に多く含まれるアルカロイドの一種である。コーヒーの摂取量が多いほどテストステロン値が高値であったと報告されている⁴⁵⁾。カフェイン自体を摂取した場合にテストステロン値が上昇するとの報告がある一方⁴⁶⁾、変化がみられなかったものや^{47~49)}、減少したとの報告がある⁵⁰⁾。動物実験では過剰なカフェインの摂取によりテストステロン値が低下することが報告されている^{51, 52)}。

3. カルニチン

カルニチンは肉類の赤身に多く含まれるビタミン様物質である。カルニチンの摂取

でテストステロン値には変化を及ぼさなかったと報告されている⁵³⁾。動物実験ではテストステロン値を上昇させたと報告されている^{54, 55)}。

4. クレアチニン

クレアチニンは筋肉へのエネルギー供給にかかわる有機酸の一種であり、筋肉増強目的のサプリメントに含まれることがある。クレアチニンとβアラニンの併用でテストステロン値を上昇させたと報告されているが⁵⁶⁾、多くの論文では変化がみられなかったと報告されている^{57~60)}。

5. コエンザイム Q10

コエンザイム Q10 (ubiquinone) は食肉に多く含まれるビタミン様物質であり、サプリメントとして販売されている。コエンザイム Q10 の摂取によりテストステロン値に上昇傾向がみられたと報告されている一方⁶¹⁾、変化がみられなかったとの報告もある⁶²⁾。動物実験ではコエンザイム Q10 の摂取によりテストステロン値の上昇がみられたと報告されている^{63~65)}。

6. シトルリン

シトルリンはスイカに多く含まれるアミノ酸の一種である。シトルリンはレスベラトロールとの併用で勃起障害の改善に対する有効性が示されているが⁶⁶⁾、テストステロン値には変化を及ぼさなかったと報告されている⁶⁷⁾。

7. ニンニク

ニンニク (*Allium sativum*) はヒガンバナ科の多年草である。鱗茎を摂取することにより、抗がん剤や鉛を投与した病態モデル動物のテストステロン値の低下を抑制する効果が報告されている^{68~70)}。しかし、生のニンニクを多量に摂取することで精巣機能を低下させることで逆にテストステロン値を低下させることが報告されている^{71~73)}。ニンニクがテストステロン値を上昇させる効果を有するかどうかに関しては、ヒトでの報告が不足しており、今後の研究成果が期待される。

8. フェヌグreek

フェヌグreek (*Trigonella foenum-graecum*) はマメ亜科の植物で、ハーブや香辛料としてインドや中東・アフリカで栽培されている。フェヌグreekの摂取によりテストステロン値が上昇することがMeta-analysisにより示されている⁷⁴⁾。動物実験ではカドミウムによるテストステロン値の低下を抑制することが報告されている⁷⁵⁾。

9. プロバイオティクス

乳酸菌をはじめとするプロバイオティクスはサプリメントとしても販売されている。プロバイオティクスサプリメントの摂取によりテストステロン値の上昇が報告さ

れている^{76, 77)}。動物実験においても同様にテストステロン値の上昇が報告されている^{78~81)}。

10. マカ

マカ (*Lepidium meyenii*) は南米に植生する多年生植物の根を基原とし、サプリメントに利用されている。マカエキスを含む清涼飲料水の摂取により Aging Males' Symptoms (AMS) スコアの有意な改善が観察されている⁸²⁾。一方、健常男性を対象としたマカの摂取ではテストステロン値には変化がみられなかったと報告されている^{83~85)}。

11. メラトニン

メラトニンはホルモンの一種であり、本邦ではメラトニン受容体作動薬のラメルテオンが不眠症治療薬として承認されており、海外ではメラトニン自体がサプリメントとして販売されている。ラメルテオンやメラトニンの摂取によりテストステロン値の上昇がみられたとの報告がある一方⁸⁶⁾、変化がみられなかったとの報告もある^{87~91)}。動物実験ではメラトニン摂取自体でのテストステロン値の上昇がみられ^{92~97)}、ビスフェノールなどによるテストステロン値の低下を抑制することが報告されている^{98~103)}。

12. レスベラトロール

レスベラトロールはブドウの果皮やピーナッツの渋皮などに含まれるポリフェノールの一種である。レスベラトロールはシトルリンとの併用で勃起障害の改善に対する有効性が示されているが⁶⁶⁾、テストステロン値には変化を及ぼさなかったと報告されている¹⁰⁴⁾。動物実験ではベンゾピレンや抗がん剤などによるテストステロン値の低下を抑制することが報告されている^{105~107)}。

13. ロイヤルゼリー

ロイヤルゼリーはミツバチが分泌する乳白色のクリーム状物質であり、サプリメントとして販売されている。ロイヤルゼリーを6ヵ月間摂取するとテストステロン値が上昇したと報告されている¹⁰⁸⁾。動物実験ではロイヤルゼリー摂取自体でのテストステロン値の上昇がみられ¹⁰⁹⁾、抗がん剤などによるテストステロン値の低下を抑制することが報告されている^{110~114)}。

表1 健康食品によるテストステロン値への影響①

使用品目	報告者	年	国	症例数	患者背景	内容	効果	文献番号
アルギニン	Andrade	2018	Brazil	20 (男 14/ 女 6)	健常者	運動前にアルギニン 6g を摂取	3 日間のテストステロン値に変化なし	37
	Abel	2005	Switzerland	30	競技者	アルギニン 5.7g, 2.8g を摂取	4 週間のテストステロン値に変化なし	38
	El Taieb	2019	Egypt	108	糖尿病患者	アルギニン 5g を摂取。	8 週間後, テストステロン値が増加し, タダラフィル 10mg の併用でさらに増加。	39
	Abu	2020	Egypt	60	60 歳以上の ED 患者	アルギニン 5g を摂取。	6 週間後, タダラフィル 5 mg の併用でテストステロン値が増加。	40
カフェイン	Frey	2017	America	1410	健常者	カフェインの摂取量とテストステロン値を横断的に解析。	1 日当たりのカフェインの摂取量が多いと血中テストステロン値が高い傾向。	44
	Beaven	2008	New Zealand	24	競技者	運動前に 0, 200, 400, 800mg のカフェインを摂取。	800mg の摂取で運動の 1 時間後のテストステロン値が高値。	45
	Landry	2019	America	9	健常者	運動前に 6mg/kg のカフェインを摂取。	運動によりテストステロン値が増加したが, カフェイン摂取の有無では違いはなし。	46
	Lopez	2019	America	2581	健常者	カフェインの摂取量とテストステロン値を横断的に解析。	カフェインの摂取量とテストステロン値に相関関係は見られない。	47
	Lee	2014	Taiwan	12	健常者	運動の 1 時間前に 6mg/kg のカフェインを摂取。	運動によりテストステロン値が増加したが, カフェイン摂取の有無では違いはなし。	48
	Schliep	2016	America	259 (女性)	健常者	血中カフェイン濃度とホルモン値を解析。	血中カフェイン濃度が高いほどテストステロン値が低値。	49
カルニチン	Kraemer	2003	Finland	10	健常者	カルニチンを 1 日 2g を摂取。	運動によりテストステロン値が増加したが, カルニチン摂取の有無では違いはなし。	53
クレアチニン	Hoffman	2006	America	33	競技者	クレアチニン 10.5g/d を摂取。	クレアチニンの摂取で運動後のテストステロン値が高値。	56
	Tyka	2015	Poland	18	競技者	クレアチニン 0.07g/kg を摂取。	運動後のテストステロン値に変化なし。	57
	Eijnde	2001	Belgium	11	健常者	クレアチニン 20g/d を摂取。	運動によりテストステロン値が増加したが, クレアチニン摂取の有無では違いはなし。	58
	Volek	2004	Finland	17	健常者	クレアチニン 0.3g/kg を摂取。	4 週間のテストステロン値に変化なし	59
	Merwe	2009	South Africa	20	競技者	クレアチニン 25g/d を摂取。	3 週間までのテストステロン値には変化なし。ただし, ジヒドロテストステロン値が増加。	60

表 1 健康食品によるテストステロン値への影響②

使用品目	報告者	年	国	症例数	患者背景	内容	効果	文献番号
コエンザイム Q10	Safarinejad	2009	Iran	212	健常者	コエンザイム Q10 300mg を 26 週間摂取	26 週目で有意な増加, 56 週目でテストステロン値が増加傾向。	61
	Safarinejad	2012	Iran	287	特発性 乏精子症患者	コエンザイム Q10 300mg を 1 日 2 回 12 ヶ月摂取。	12 ヶ月間のテストステロン値に変化なし	62
シトルリン	Silva	2017	Brazil	9	健常者	シトルリン 6g を摂取。	運動負荷後 72 時間までの間, テストステロン値に変化なし	67
プロバイオティクス	Maretti	2017	Italy	41	不妊症患者	乳酸菌入りサプリメントを摂取。	6 ヶ月後, テストステロン値が増加。	76
	McMullen	2006	America	31	健常者	乳酸菌入りカプセルを摂取。	ベースラインではテストステロン値が有意に低かったが, 2 ヶ月後は有意差が見られなかった。	77
マカ	Gonzales	2003	Peru	56	健常者	マカ 1.5, 3.0g を摂取。	12 週間のテストステロン値に変化なし	83
	Gonzales	2002	Peru	57	健常者	マカ 1.5, 3.0g を摂取。	12 週間のテストステロン値に変化なし	84
	Gonzales	2001	Peru	12	健常者	マカ 1.5, 3.0g を摂取。	12 週間のテストステロン値に変化なし	85
メラトニン	Richardson	2009	America	122 (男 53/ 女 69)	不眠症患者	ラメルテオン 16mg を摂取。	裕理テストステロン値が 1 ヶ月後に有意に増加。総テストステロン値は変化なし。	86
	Luboshitzky	2002	Israel	8	健常者	メラトニン 3mg を摂取。	3 ヶ月間テストステロン値に変化なし	87
	Mero	2006	Finland	10	健常者	メラトニン 6mg を摂取。	運動によりテストステロン値に変動が見られるが, メラトニン摂取はテストステロン値に影響なし	88
	Luboshitzky	2000	Israel	6	健常者	メラトニン 6mg を摂取。	1 ヶ月後のテストステロン値に変化なし	89
	Waldhauser	1987	UK	8	健常者	メラトニン 80, 240mg を摂取。	6 時間後のテストステロン値に変化なし	90
	Wright	1986	UK	12 (男 10/ 女 2)	健常者	メラトニン 2mg を摂取。	24 時間のテストステロン値に変化なし	91
	レスベラトロール	Kjaer	2015	Denmark	66	メタボリック シンドローム 患者	レスベラトロール 150, 1000mg を摂取。	4 ヶ月後のテストステロン値に変化なし
ロイヤルゼリー	Morita	2012	Japan	56 (男 31/ 女 25)	健常者	ロイヤルゼリー 3000mg を摂取。	6 ヶ月後のテストステロン値が有意に増加	108

文 献

- 1) Khoo J, Ling PS, Tan J, et al : Comparing the effects of meal replacements with reduced-fat diet on weight, sexual and endothelial function, testosterone and quality of life in obese

- Asian men. *Int J Impot Res* 26 : 61-66, 2014
- 2) Balliett M, Burke JR : Changes in anthropometric measurements, body composition, blood pressure, lipid profile, and testosterone in patients participating in a low-energy dietary intervention. *J Chiropr Med* 12 : 3-14, 2013
 - 3) Müller MJ, Enderle J, Pourhassan M, et al : Metabolic adaptation to caloric restriction and subsequent refeeding : the Minnesota Starvation Experiment revisited. *Am J Clin Nutr* 102 : 807-819, 2015
 - 4) Alemany JA, Nindl BC, Kellogg MD, et al : Effects of dietary protein content on IGF-I, testosterone, and body composition during 8 days of severe energy deficit and arduous physical activity. *J Appl Physiol* 105 : 58-64, 2008
 - 5) Deer RR, Dickinson JM, Fisher SR, et al : Identifying effective and feasible interventions to accelerate functional recovery from hospitalization in older adults : A randomized controlled pilot trial. *Contemp Clin Trials* 49 : 6-14, 2016
 - 6) Mettler S, Mitchell N, Tipton KD : Increased protein intake reduces lean body mass loss during weight loss in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 42 : 326-337, 2010
 - 7) Vasankari TJ, Kujala UM, Viljanen TT, et al : Carbohydrate ingestion during prolonged running exercise results in an increase of serum cortisol and decrease of gonadotrophins. *Acta Physiol Scand* 141 : 373-377, 1991
 - 8) Ratamess NA, Hoffman JR, Ross R, et al : Effects of an Amino Acid/Creatine Energy Supplement on the Acute Hormonal Response to Resistance Exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 17 : 608-623, 2007
 - 9) Sharp CP, Pearson DR : Amino acid supplements and recovery from high-intensity resistance training. *J Strength Cond Res* 24 : 1125-1130, 2010
 - 10) Carli G, Bonifazi M, Lodi L, et al : Changes in the exercise-induced hormone response to branched chain amino acid administration. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 64 : 272-277, 1992
 - 11) Bird SP, Tarpenning KM, Marino FE : Effects of liquid carbohydrate/essential amino acid ingestion on acute hormonal response during a single bout of resistance exercise in untrained men. *Nutrition* 22 : 367-375, 2006
 - 12) de Sousa MV, Madsen K, Simões HG, et al : Effects of carbohydrate supplementation on competitive runners undergoing overload training followed by a session of intermittent exercise. *Eur J Appl Physiol* 109 : 507-516, 2010
 - 13) Kraemer WJ, Hatfield DL, Volek JS, et al : Effects of Amino Acids Supplement on Physiological Adaptations to Resistance Training. *Med Sci Sports Exerc* 41 : 1111-1121, 2009
 - 14) Kraemer WJ, Ratamess NA, Volek JS, et al : The effects of amino acid supplementation on hormonal responses to resistance training overreaching. *Metabolism* 55 : 282-291, 2006
 - 15) Derouiche A, Jafri A, Driouch I, et al : Effect of argan and olive oil consumption on the hormonal profile of androgens among healthy adult Moroccan men. *Nat Prod Commun* 8 : 51-53, 2013
 - 16) Kapourchali FR, Louis XL, Eskin MNA, et al : A pilot study on the effect of early provision of dietary docosahexaenoic acid on testis development, functions, and sperm quality in rats exposed to prenatal ethanol. *Birth Defects Res* 112 : 93-104, 2020
 - 17) Tran LV, Psaltis A, Le LT, et al : Effect of omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid enriched diet on plasma IGF-1 and testosterone concentration, puberty and semen quality in male buffalo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 173 : 63-72, 2020
 - 18) Giltay EJ, Geleijnse JM, Heijboer AC, et al : No effects of n-3 fatty acid supplementation on serum total testosterone levels in older men : the Alpha Omega Trial. *Int J Androl* 35 : 680-687, 2012
 - 19) Li Y, Liu L, Wang B, et al : Impairment of reproductive function in a male rat model of non-alcoholic fatty liver disease and beneficial effect of N-3 fatty acid supplementation. *Toxicol Lett* 222 : 224-232, 2013

- 20) Liu YL, Zhang MN, Tong GY, et al : The effectiveness of zinc supplementation in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Asian J Androl* 19 : 280-285, 2017
- 21) El-Bayoumy K, Richie JP Jr, Boyiri T, et al : Influence of Selenium-enriched Yeast Supplementation on Biomarkers of Oxidative Damage and Hormone Status in Healthy Adult Males : A Clinical Pilo Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 : 1459-1465, 2002
- 22) Naghii MR, Samman S : The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biol Trace Elem Res* 56 : 273-286, 1997
- 23) Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, et al : Magnesium and anabolic hormones in older men. *Int J Androl* 34 : e594-e600, 2011
- 24) Liu XF, Zhang LM, Zhang Z, et al : Manganese-Induced Effects on Testicular Trace Element Levels and Crucial Hormonal Parameters of Hyline Cocks. *Biol Trace Elem Res* 151 : 217-224, 2013
- 25) Aziz NM, Kamel MY, Mohamed MS, et al : Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of zinc supplementation in testes of rats with experimentally induced diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab* 43 : 1010-1018, 2018
- 26) Sankako MK, Garcia PC, Piffer RC, et al : Possible mechanism by which zinc protects the testicular function of rats exposed to cigarette smoke. *Pharmacol Rep* 64 : 1537-1546, 2012
- 27) Cao Z, Shao B, Xu F, et al : Protective Effect of Selenium on Aflatoxin B1-Induced Testicular Toxicity in Mice. *Biol Trace Elem Res* 180 : 233-238, 2017
- 28) Ibrahim HA, Zhu Y, Wu C, et al : Selenium-Enriched Probiotics Improves Murine Male Fertility Compromised by High Fat Diet. *Biol Trace Elem Res* 147 : 251-260, 2012
- 29) Duydu Y, Başaran N, Aydın S, et al : Evaluation of FSH, LH, testosterone levels and semen parameters in male boron workers under extreme exposure conditions. *Arch Toxicol* 92 : 3051-3059, 2018
- 30) Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al : Effect of Vitamin D Supplementation on Testosterone Levels in Men. *Horm Metab Res* 43 : 223-225, 2011
- 31) Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, et al : Vitamin D and Testosterone in Healthy Men : A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 102 : 4292-4302, 2017
- 32) Heijboer AC, Oosterwerff M, Schrotten NF, et al : Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 83 : 105-110, 2015
- 33) Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, et al : Vitamin D supplementation does not prevent the testosterone decline in males with advanced heart failure : the EVITA trial. *Eur J Nutr* 58 : 673-680, 2019
- 34) Schröder H, Navarro E, Mora J, et al : Effects of alpha-tocopherol, beta-carotene and ascorbic acid on oxidative, hormonal and enzymatic exercise stress markers in habitual training activity of professional basketball players. *Eur J Nutr* 40 : 178-184, 2001
- 35) Amer MA : Modulation of age-related biochemical changes and oxidative stress by vitamin C and glutathione supplementation in old rats. *Ann Nutr Metab* 46 : 165-168, 2002
- 36) Mohasseb M, Ebied S, Yehia MA, et al : Testicular oxidative damage and role of combined antioxidant supplementation in experimental diabetic rats. *J Physiol Biochem* 67 : 185-194, 2011
- 37) Andrade WB, Jacinto JL, da Silva DK, et al : l-Arginine supplementation does not improve muscle function during recovery from resistance exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 43 : 928-936, 2018
- 38) Abel T, Knechtle B, Perret C, et al : Influence of Chronic Supplementation of Arginine Aspartate in Endurance Athletes on Performance and Substrate Metabolism - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Sports Med* 26 : 344-349, 2005
- 39) El Taieb M, Hegazy E, Ibrahim A : Daily Oral l-Arginine Plus Tadalafil in Diabetic Patients with Erectile Dysfunction : A Double-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Sex Med* 16 : 1390-1397, 2019

- 40) Abu El-Hamd M, Hegazy EM : Comparison of the clinical efficacy of daily use of L-arginine, tadalafil and combined L-arginine with tadalafil in the treatment of elderly patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 52 : e13640, 2020
- 41) Abbaspour B, Sharifi SD, Ghazanfari S, et al : The effect of l-arginine and flaxseed on plasma testosterone concentration, semen quality and some testicular histology parameters in old broiler breeder roosters. *Theriogenology* 128 : 101-109, 2019
- 42) Zhang YF, Yang JY, Meng XP, et al : l-arginine protects against T-2 toxin-induced male reproductive impairments in mice. *Theriogenology* 126 : 249-253, 2019
- 43) Yang JY, Zhang YF, Nie N, et al : Protective effects of l-arginine against testosterone synthesis decreased by T-2 toxin in mouse Leydig cells. *Theriogenology* 134 : 98-103, 2019
- 44) Jia X, Li Z, Ren X, et al : L-Arginine alleviates the testosterone reduction in heat-treated mice by upregulating LH secretion, the testicular antioxidant system and expression of steroidogenesis-related genes. *Reprod Fertil Dev* 32 : 885-892, 2020
- 45) Frey T, Platz EA, Kanarek N, et al : Consumption of caffeinated beverages and serum concentrations of sex steroid hormones in US men. *Cancer Causes Control* 29 : 157-166, 2018
- 46) Beaven CM, Hopkins WG, Hansen KT, et al : Dose effect of caffeine on testosterone and cortisol responses to resistance exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 18 : 131-141, 2008
- 47) Landry TM, Saunders MJ, Akers JD, et al : Caffeine added to coffee does not alter the acute testosterone response to exercise in resistance trained males. *J Sports Med Phys Fitness* 59 : 1435-1441, 2019
- 48) Lopez DS, Advani S, Qiu X, et al : Caffeine intake is not associated with serum testosterone levels in adult men : cross-sectional findings from the NHANES 1999-2004 and 2011-2012. *Aging Male* 22 : 45-54, 2019
- 49) Lee CL, Cheng CF, Lee CJ, et al : Co-ingestion of caffeine and carbohydrate after meal does not improve performance at high-intensity intermittent sprints with short recovery times. *Eur J Appl Physiol* 114 : 1533-1543, 2014
- 50) Schliep KC, Schisterman EF, Wactawski-Wende J, et al : Serum caffeine and paraxanthine concentrations and menstrual cycle function : correlations with beverage intakes and associations with race, reproductive hormones, and anovulation in the BioCycle Study. *Am J Clin Nutr* 104 : 155-163, 2016
- 51) Bae J, Choi H, Choi Y, et al : Dose- and time-related effects of caffeine on the testis in immature male rats. *Exp Anim* 66 : 29-39, 2017
- 52) Park M, Choi Y, Choi H, et al : High Doses of Caffeine during the Peripubertal Period in the Rat Impair the Growth and Function of the Testis. *Int J Endocrinol* 2015 : 368475, 2015
- 53) Kraemer WJ, Volek JS, French DN, et al : The effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on hormonal responses to resistance exercise and recovery. *J Strength Cond Res* 17 : 455-462, 2003
- 54) El-Sherbini ES, El-Sayed G, El Shotory R, et al : Ameliorative effects of l-carnitine on rats raised on a diet supplemented with lead acetate. *Saudi J Biol Sci* 24 : 1410-1417, 2017
- 55) Elokil AA, Bhuiyan AA, Liu HZ, et al : The capability of L-carnitine-mediated antioxidant on cock during aging : evidence for the improved semen quality and enhanced testicular expressions of GnRH1, GnRHR, and melatonin receptors MT 1/2. *Poult Sci* 98 : 4172-4181, 2019
- 56) Hoffman J, Ratamess N, Kang J, et al : Effect of creatine and beta-alanine supplementation on performance and endocrine responses in strength/power athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 16 : 430-446, 2006
- 57) Tyka AK, Chwastowski M, Cison T, et al : Effect of creatine malate supplementation on physical performance, body composition and selected hormone levels in sprinters and long-distance runners. *Acta Physiol Hung* 102 : 114-122, 2015
- 58) Eijnde BO, Hespel P : Short-term creatine supplementation does not alter the hormonal response to resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 33 : 449-453, 2001

- 59) Volek JS, Ratamess NA, Rubin MR, et al : The effects of creatine supplementation on muscular performance and body composition responses to short-term resistance training over-reaching. *Eur J Appl Physiol* 91 : 628-637, 2004
- 60) van der Merwe J, Brooks NE, Myburgh KH : Three Weeks of Creatine Monohydrate Supplementation Affects Dihydrotestosterone to Testosterone Ratio in College-Aged Rugby Players. *Clin J Sport Med* 19 : 399-404, 2009
- 61) Safarinejad MR : Efficacy of Coenzyme Q10 on Semen Parameters, Sperm Function and Reproductive Hormones in Infertile Men. *J Urol* 182 : 237-248, 2009
- 62) Safarinejad MR : The effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia : an open-label prospective study. *Int Urol Nephrol* 44 : 689-700, 2012
- 63) El-Khadragy M, Al-Megrin WA, AlSadhan NA, et al : Impact of Coenzyme Q10 Administration on Lead Acetate-Induced Testicular Damage in Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2020 : 4981386, 2020
- 64) El-Sayed AI, Ahmed-Farid O, Radwan AA, et al : The capability of coenzyme Q10 to enhance heat tolerance in male rabbits : evidence from improved semen quality factor (SQF), testicular oxidative defense, and expression of testicular melatonin receptor MT1. *Domest Anim Endocrinol* 74 : 106403, 2021
- 65) Sharideh H, Zeinoaldini S, Zhandi M, et al : Use of supplemental dietary coenzyme Q10 to improve testicular function and fertilization capacity in aged broiler breeder roosters. *The-riogenology* 142 : 355-362, 2020
- 66) Shirai M, Hiramatsu I, Aoki Y, et al : Oral L-citrulline and Transresveratrol Supplementation Improves Erectile Function in Men With Phosphodiesterase 5 Inhibitors : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Pilot Study. *Sex Med* 6 : 291-296, 2018
- 67) da Silva DK, Jacinto JL, de Andrade WB, et al : Citrulline Malate Does Not Improve Muscle Recovery After Resistance Exercise in Untrained Young Adult Men. *Nutrients* 9 : 1132, 2017
- 68) Abdrabou MI, Elleithy EMM, Yasin NAE, et al : Ameliorative effects of *Spirulina maxima* and *Allium sativum* on lead acetate-induced testicular injury in male albino rats with respect to caspase-3 gene expression. *Acta Histochem* 121 : 198-206, 2019
- 69) Soleimanzadeh A, Mohammadnejad L, Ahmadi A : Ameliorative effect of *Allium sativum* extract on busulfan-induced oxidative stress in mice sperm. *Vet Res Forum* 9 : 265-271, 2018
- 70) Nasr AY : The impact of aged garlic extract on adriamycin-induced testicular changes in adult male Wistar rats. *Acta Histochem* 119 : 648-662, 2017
- 71) Abdelmalik SW : Histological and ultrastructural changes in the adult male albino rat testes following chronic crude garlic consumption. *Ann Anat* 193 : 134-141, 2011
- 72) Hammami I, Amara S, Benahmed M, et al : Chronic crude garlic-feeding modified adult male rat testicular markers : mechanisms of action. *Reprod Biol Endocrinol* 7 : 65, 2009
- 73) Hammami I, Nahdi A, Mauduit C, et al : The inhibitory effects on adult male reproductive functions of crude garlic (*Allium sativum*) feeding. *Asian J Androl* 10 : 593-601, 2008
- 74) Mansoori A, Hosseini S, Zilae M, et al : Effect of fenugreek extract supplement on testosterone levels in male : A meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res* 34 : 1550-1555, 2020
- 75) Arafa MH, Mohammad NS, Atteia HH : Fenugreek seed powder mitigates cadmium-induced testicular damage and hepatotoxicity in male rats. *Exp Toxicol Pathol* 66 : 293-300, 2014
- 76) Maretti C, Cavallini G : The Association of a Probiotic With a Prebiotic (Flortec, Bracco) to Improve the quality/quantity of Spermatozoa in Infertile Patients With Idiopathic Oligoasthenoteratospermia : A Pilot Study. *Andrology* 5 : 439-444, 2017
- 77) McMullen MH, Hamilton-Reeves JM, Bonorden MJ, et al : Consumption of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* does not alter phytoestrogen metabolism and plasma

- hormones in men : a pilot study. *J Altern Complement Med* 12 : 887-894, 2006
- 78) Xie C, Bian Y, Feng H, et al : Reversal of ciprofloxacin-induced testosterone reduction by probiotic microbes in mouse testes. *Gen Comp Endocrinol* 284 : 113268, 2019
- 79) Lee J, Yang W, Hostetler A, et al : Characterization of the anti-inflammatory *Lactobacillus reuteri* BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. *BMC Microbiol* 16 : 69, 2016
- 80) Poutahidis T, Springer A, Levkovich T, et al : Probiotic Microbes Sustain Youthful Serum Testosterone Levels and Testicular Size in Aging Mice. *PLoS One* 9 : e84877, 2014
- 81) Dardmeh F, Alipour H, Gazerani P, et al : *Lactobacillus rhamnosus* PB01 (DSM 14870) supplementation affects markers of sperm kinematic parameters in a diet-induced obesity mice model. *PLoS One* 12 : e0185964, 2017
- 82) 緒方博丸, 栗原邦彦 : 「マカの元気」摂取による疲労回復効果の検討試験. *薬理と臨床* 19 : 317-331, 2009
- 83) Gonzales GF, Córdova A, Vega K, et al : Effect of *Lepidium meyenii* (Maca), a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties, on serum reproductive hormone levels in adult healthy men. *J Endocrinol* 176 : 163-168, 2003
- 84) Gonzales GF, Córdova A, Vega K, et al : Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia* 34 : 367-372, 2002
- 85) Gonzales GF, Cordova A, Gonzales C, et al : *Lepidium meyenii* (Maca) improved semen parameters in adult men. *Asian J Androl* 3 : 301-303, 2001
- 86) Richardson G, Wang-Weigand S : Effects of long-term exposure to ramelteon, a melatonin receptor agonist, on endocrine function in adults with chronic insomnia. *Hum Psychopharmacol* 24 : 103-111, 2009
- 87) Luboshitzky R, Shen-Orr Z, Nave R, et al : Melatonin Administration Alters Semen Quality in Healthy Men. *J Androl* 23 : 572-578, 2002
- 88) Mero AA, Vähälummukka M, Hulmi JJ, et al : Effects of resistance exercise session after oral ingestion of melatonin on physiological and performance responses of adult men. *Eur J Appl Physiol* 96 : 729-739, 2006
- 89) Luboshitzky R, Levi M, Shen-Orr Z, et al : Long-term melatonin administration does not alter pituitary-gonadal hormone secretion in normal men. *Hum Reprod* 15 : 60-65, 2000
- 90) Waldhauser F, Lieberman HR, Lynch HJ, et al : A pharmacological dose of melatonin increases PRL levels in males without altering those of GH, LH, FSH, TSH, testosterone or cortisol. *Neuroendocrinology* 46 : 125-130, 1987
- 91) Wright J, Aldhous M, Franey C, et al : The effects of exogenous melatonin on endocrine function in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 24 : 375-382, 1986
- 92) Pool KR, Rickard JP, Pini T, et al : Exogenous melatonin advances the ram breeding season and increases testicular function. *Sci Rep* 10 : 9711, 2020
- 93) Samir H, Nyametease P, Elbadawy M, et al : Administration of melatonin improves testicular blood flow, circulating hormones, and semen quality in Shiba goats. *Theriogenology* 146 : 111-119, 2020
- 94) Perumal P, Chang S, De AK, et al : Slow release exogenous melatonin modulates scrotal circumference and testicular parameters, libido, endocrinological profiles and antioxidant and oxidative stress profiles in mithun. *Theriogenology* 154 : 1-10, 2020
- 95) Abdel-Aziz Swelum A, Saadeldin IM, Ba-Awadh H, et al : Effects of melatonin implants on the reproductive performance and endocrine function of camel (*Camelus dromedarius*) bulls during the non-breeding and subsequent breeding seasons. *Theriogenology* 119 : 18-27, 2018
- 96) Sahan A, Akbal C, Tavukcu HH, et al : Melatonin prevents deterioration of erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats via sirtuin-1 expression. *Andrologia* 52 : e13639, 2020
- 97) Alves ÉR, Ferreira CGM, Silva MVD, et al : Protective action of melatonin on diabetic rat testis at cellular, hormonal and immunohistochemical levels. *Acta Histochem* 122 : 151559,

2020

- 98) Muratoğlu S, Akarca Dizakar OS, Keskin Aktan A, et al : The protective role of melatonin and curcumin in the testis of young and aged rats. *Andrologia* 51 : e13203, 2019
- 99) Othman AI, Edrees GM, El-Missiry MA, et al : Melatonin controlled apoptosis and protected the testes and sperm quality against bisphenol A-induced oxidative toxicity. *Toxicol Ind Health* 32 : 1537-1549, 2016
- 100) Bahrami N, Goudarzi M, Hosseinzadeh A, et al : Evaluating the protective effects of melatonin on di (2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular injury in adult mice. *Biomed Pharmacother* 108 : 515-523, 2018
- 101) Mohammadghasemi F, Jahromi SK : Melatonin ameliorates testicular damages induced by nicotine in mice. *Iran J Basic Med Sci* 21 : 639-644, 2018
- 102) Olukole SG, Ajani SO, Ola-Davies EO, et al : Melatonin ameliorates bisphenol A-induced perturbations of the prostate gland of adult Wistar rats. *Biomed Pharmacother* 105 : 73-82, 2018
- 103) Olayaki LA, Alagbonsi IA, Abdulrahim AH, et al : Melatonin prevents and ameliorates lead-induced gonadotoxicity through antioxidative and hormonal mechanisms. *Toxicol Ind Health* 34 : 596-608, 2018
- 104) Kjaer TN, Ornstrup MJ, Poulsen MM, et al : Resveratrol reduces the levels of circulating androgen precursors but has no effect on, testosterone, dihydrotestosterone, PSA levels or prostate volume. A 4-month randomised trial in middle-aged men. *Prostate* 75 : 1255-1263, 2015
- 105) Banerjee B, Nandi P, Chakraborty S, et al : Resveratrol ameliorates benzo (a) pyrene-induced testicular dysfunction and apoptosis : involvement of p38 MAPK/ATF2/iNOS signaling. *J Nutr Biochem* 34 : 17-29, 2016
- 106) Banerjee B, Chakraborty S, Chakraborty P, et al : Protective Effect of Resveratrol on Benzo (a) Pyrene Induced Dysfunctions of Steroidogenesis and Steroidogenic Acute Regulatory Gene Expression in Leydig Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10 : 272, 2019
- 107) Aly HAA, Eid BG : Cisplatin induced testicular damage through mitochondria mediated apoptosis, inflammation and oxidative stress in rats : impact of resveratrol. *Endocr J* 67 : 969-980, 2020
- 108) Morita H, Ikeda T, Kajita K, et al : Effect of royal jelly ingestion for six months on healthy volunteers. *Nutr J* 11 : 77, 2012
- 109) Almeer RS, Soliman D, Kassab RB, et al : Royal Jelly Abrogates Cadmium-Induced Oxidative Challenge in Mouse Testes : Involvement of the Nrf2 Pathway. *Int J Mol Sci* 19 : 3979, 2018
- 110) Abbaszadeh A, Assadollahi V, Alasvand M, et al : Protective effects of royal jelly on testicular torsion induced ischaemia reperfusion injury in rats. *Andrologia* 52 : e13716, 2020
- 111) Tohamy HG, Gad El-Karim DR, El-Sayed YS : Attenuation potentials of royal jelly against hydroxyurea-induced infertility through inhibiting oxidation and release of pro-inflammatory cytokines in male rats. *Environ Sci Pollut Res Int* 26 : 21524-21534, 2019
- 112) Ahmed MM, El-Shazly SA, Alkafafy ME, et al : Protective potential of royal jelly against cadmium-induced infertility in male rats. *Andrologia* 50 : e12996, 2018
- 113) Ghanbari E, Nejati V, Najafi G, et al : Study on the effect of royal jelly on reproductive parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Fertil Steril* 9 : 113-120, 2015
- 114) Amirshahi T, Najafi G, Nejati V : Protective effect of royal jelly on fertility and biochemical parameters in bleomycin-induced male rats. *Iran J Reprod Med* 12 : 209-216, 2014

要旨

- ・勃起障害は心因性要因のほかに、血中テストステロン値にも影響される場合がある。
- ・加齢とともに、生活習慣病による血管内皮障害が進行する。
- ・経口勃起障害治療薬が第一選択治療法である。
- ・テストステロン補充療法が奏功する場合がある。

I LOH 症候群における性機能

1. 性欲低下

アンドロゲンと性欲（リビドー）は相関していると考えられている¹⁾。また、ED 診療ガイドラインでは、勃起障害（erectile dysfunction : ED）のリスクファクターとしてテストステロン低下が取り上げられている¹⁾。しかし、アンドロゲンと性欲の関係についての一定の見解はない²⁾。

加齢男性性腺機能低下（late-onset hypogonadism : LOH）症候群では精神神経症状を主訴とすることが多く、性機能低下や性欲低下を主訴とする症例は多くない³⁾。

性欲低下については、テストステロン補充療法（testosterone replacement therapy : TRT）が適応である（**14** テストステロン補充療法の効果, p.56 参照）。

2. 勃起障害（erectile dysfunction : ED）

中高年の ED は動脈硬化性疾患の合併と密接な関係がある¹⁾。糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病について、ED 診療ガイドラインではリスクファクターとして記載されている。これらの疾患では血管内皮障害をきたすため、血管内皮からの一酸化窒素（nitric oxide : NO）が減少することによる ED が合併すると考えられている。

II ED の診断

1. 問診

1) 過去と現在の性的関係などの性歴を聴取する。ED の発症と LOH 症状の出現時期との関連も重要である。

現在使用している薬剤を必ず確認することが重要である。合併症の確認にもなるが、治療として経口勃起障害治療薬を投与する際に、禁忌となる薬剤があるかどうかを確

認する必要がある。また、薬剤性 ED の可能性を否定することも必要である。

2) 質問票は、国際勃起機能スコア⁴⁾ (International Index of Erectile Function : IIEF) (表 1), および、その 5 項目に限定した IIEF-5^{5, 6)} (表 2) や Sexual Health Inventory for Men (SHIM)^{5, 6)} (表 3) がある。IIEF5 と SHIM の違いは、IIEF5 では設問 2～5 で、0 点 (性的刺激がなかった) が設けられていないが、SHIM では 0 点が設けられていることである。そのため性交頻度が少ない本邦では SHIM の方が有用性は高い。

また、質問の設定期間にも違いがあり、IIEF は 4 週間以内の性交を含む性的活動についての質問票であるが、IIEF5 と SHIM は 6 ヶ月以内の性交を含む性的活動についての質問票であるため、性交を含む性的活動が低い場合は SHIM のほうが有用と考えられる。

さらに、性交の有無にかかわらず、勃起時の陰茎硬度のみに限定した勃起の硬さスケール日本語版 Erection Hardness Score (EHS)⁷⁾ (表 4) もあり、性交がない場合でも参考となる。

2. 臨床検査

テストステロン値のほかに、プロラクチン値、黄体形成ホルモン (luteinizing hormone : LH) 値、卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone : FSH) 値の測定が有用なことがある。また、生活習慣病に関連した随時血糖や脂質プロファイルは動脈硬化性変化を推定する一助になる。

3. 特殊検査

夜間陰茎勃起現象 (nocturnal penile tumescence : NPT) の測定やプロスタグランジン E1 (PGE1) の陰茎海綿体注射 (intracavernous injection test : ICI test), カラー Doppler 検査 (Color Doppler Ultrasound : CDU) がある。それぞれの検査の詳細については ED 診療ガイドライン第 3 版¹⁾ を参照されたい。

Ⅲ ED の治療

1. PDE5 阻害薬

勃起現象は勃起神経末端および血管内皮細胞からの NO が分泌され、陰茎海綿体平滑筋内で cyclic GMP (cGMP) が合成されることにより発現する。Phosphodiesterase type 5 (PDE5) は陰茎海綿体平滑筋内に存在し、cGMP を分解する。その結果平滑筋が収縮し、勃起は消褪する。PDE5 阻害薬は PDE5 の作用を競合的に阻害することにより、平滑筋弛緩作用を持続させる。その結果、勃起が持続することになる。現在、本邦ではシルденаフィル、バルデナフィル、タダラフィルの 3 剤が処方可能である (表 5)。

PDE5 阻害薬を処方する際には、併用禁忌薬に注意する必要がある。とくに循環器

表 1 International Index of Erectile Function (IIEF)

<p>以下の設問に、できるだけ正直に、はっきりと、回答して下さい。 以下の設問に回答する際には、次の用語定義に従って下さい。</p>	<p>8. この4週間、性交をどれくらい楽しみましたか 0 性交をしなかった 1 全く楽しむことができなかった 2 あまり楽しむことができなかった 3 普通に楽しむことができた 4 かなり楽しむことができた 5 非常に楽しむことができた</p>
<p>「性的行為」とは、性交、愛撫（ベッティング）、前戯、自慰（マスターベーション）を指します。 「性交」とは、パートナーの膣へ挿入することを指します。 「性的刺激」には、パートナーとの前戯やエロチックな画像を見るような状況などを含みます。 「射精」とは、ペニスから精液を放出すること（あるいはそのような感覚）を指します。</p>	<p>9. この4週間、性的刺激又は性交の際、どれくらいの頻度で射精しましたか 0 性的刺激も性交もなかった 1 ほとんど、又は全く射精しなかった 2 たまに射精した（半分よりかなり低い頻度） 3 時々射精した（ほぼ半分の頻度） 4 しばしば射精した（半分よりかなり高い頻度） 5 ほぼいつも、又はいつも射精した</p>
<p>以下の設問には、この4週間の状態について当てはまるものをそれぞれ一つずつ選んで印をつけて下さい。</p>	<p>10. この4週間、性的刺激又は性交の際、どれくらいの頻度でオルガズム（絶頂感）を感じましたか 0 性的刺激も性交もなかった 1 ほとんど、又は全く感じなかった 2 たまに感じた（半分よりかなり低い頻度） 3 時々感じた（ほぼ半分の頻度） 4 しばしば感じた（半分よりかなり高い頻度） 5 ほぼいつも、又はいつも感じた</p>
<p>1. この4週間、性的行為の際、どれくらいの頻度で勃起しましたか 0 性的行為はなかった 1 ほとんど、又は全く勃起しなかった 2 たまに勃起した（半分よりかなり低い頻度） 3 時々勃起した（ほぼ半分の頻度） 4 しばしば勃起した（半分よりかなり高い頻度） 5 ほぼいつも、又はいつも勃起した</p> <p>2. この4週間、性的刺激によって勃起した時、どれくらいの頻度で挿入可能な硬さになりましたか 0 性的刺激はなかった 1 ほとんど、又は全くならなかった 2 たまになつた（半分よりかなり低い頻度） 3 時々なつた（ほぼ半分の頻度） 4 しばしばなつた（半分よりかなり高い頻度） 5 ほぼいつも、又はいつもなつた</p>	<p>以下の2つの設問では、「性的欲求」についてお尋ねします。「性的欲求」とは、自慰や性交のような性的行為をしたいと思うこと、性交していることを想像すること、性交できないことでいらだちを感じることを、などの気持ちを指します。</p>
<p>3. この4週間、性交を試みた時、どれくらいの頻度で挿入できませんでしたか 0 性交を試みなかった 1 ほとんど、又は全くできなかった 2 たまにできた（半分よりかなり低い頻度） 3 時々できた（ほぼ半分の頻度） 4 しばしばできた（半分よりかなり高い頻度） 5 ほぼいつも、又はいつもできた</p>	<p>11. この4週間、どれくらいの頻度で性的欲求を感じましたか 1 ほとんど、又は全く感じなかった 2 たまに感じた（半分よりかなり低い頻度） 3 時々感じた（ほぼ半分の頻度） 4 しばしば感じた（半分よりかなり高い頻度） 5 ほぼいつも、又はいつも感じた</p> <p>12. この4週間、性的欲求の程度はどれくらいでしたか 1 非常に低い、又は全くない 2 低い 3 中くらい 4 高い 5 非常に高い</p>
<p>4. この4週間、性交の際、挿入後にどれくらいの頻度で勃起を維持できましたか 0 性交を試みなかった 1 ほとんど、又は全く維持できなかった 2 たまに維持できた（半分よりかなり低い頻度） 3 時々維持できた（ほぼ半分の頻度） 4 しばしば維持できた（半分よりかなり高い頻度） 5 ほぼいつも、又はいつも維持できた</p>	<p>13. この4週間、性生活全般にどの程度満足していましたか 1 非常に不満 2 不満 3 どちらとも言えない 4 満足 5 非常に満足</p>
<p>5. この4週間、性交の際、性交を終了するまで勃起を維持するのはどれくらい困難でしたか 0 性交を試みなかった 1 極めて困難だった 2 とても困難だった 3 困難だった 4 やや困難だった 5 困難でなかった</p>	<p>14. この4週間、パートナーとの性的関係にどの程度満足していましたか 1 非常に不満 2 不満 3 どちらとも言えない 4 満足 5 非常に満足</p>
<p>6. この4週間、何回性交を試みましたか 0 性交を試みなかった 1 1~2回 2 3~4回 3 5~6回 4 7~10回 5 11回以上</p>	<p>15. この4週間、勃起してそれを維持する自信はどの程度ありましたか 1 非常に低い 2 低い 3 中くらい 4 高い 5 非常に高い</p>
<p>7. この4週間、性交を試みた時、どれくらいの頻度で性交に満足できましたか 0 性交を試みなかった 1 ほとんど、又は全く満足できなかった 2 たまに満足できた（半分よりかなり低い頻度） 3 時々満足できた（ほぼ半分の頻度） 4 しばしば満足できた（半分よりかなり高い頻度） 5 ほぼいつも、又はいつも満足できた</p>	

表 2 IIEF5

過去 6 ヶ月の状態について当てはまるものをそれぞれ一つずつ選んで印をつけて下さい。

1. 勃起してそれを維持する自信はどの程度ありましたか
 - 1 非常に低い
 - 2 低い
 - 3 中くらい
 - 4 高い
 - 5 非常に高い
2. 性的刺激によって勃起した時、どれくらいの頻度で挿入可能な硬さになりましたか
 - 1 ほとんど、又は全くなかった
 - 2 たまになった (半分よりかなり低い頻度)
 - 3 時々なった (ほぼ半分の頻度)
 - 4 しばしばなった (半分よりかなり高い頻度)
 - 5 ほぼいつも、又はいつもなった
3. 性交の際、挿入後にどれくらいの頻度で勃起を維持できましたか
 - 1 ほとんど、又は全くなかった
 - 2 たまになった (半分よりかなり低い頻度)
 - 3 時々なった (ほぼ半分の頻度)
 - 4 しばしばなった (半分よりかなり高い頻度)
 - 5 ほぼいつも、又はいつもなった
4. 性交の際、性交を終了するまでに勃起を維持するのはどれくらい困難でしたか
 - 1 ほとんど、又は全くなかった
 - 2 たまになった (半分よりかなり低い頻度)
 - 3 時々なった (ほぼ半分の頻度)
 - 4 しばしばなった (半分よりかなり高い頻度)
 - 5 ほぼいつも、又はいつもなった
5. 性交を試みた時、どれくらいの頻度で性交に満足できましたか
 - 1 ほとんど、又は全くなかった
 - 2 たまになった (半分よりかなり低い頻度)
 - 3 時々なった (ほぼ半分の頻度)
 - 4 しばしばなった (半分よりかなり高い頻度)
 - 5 ほぼいつも、又はいつもなった

領域で広く用いられている硝酸剤は NO ドナーであり、血圧の急激な低下をきたすので注意が必要である。

2. テストステロン補充療法

本邦で使用可能な薬剤は、胎盤性性腺刺激ホルモン (human chorionic gonadotropin : hCG) とテストステロンエナント酸エステルがある。

テストステロンエナント酸エステルは、単独治療でも性欲の改善が得られることもあり、勃起の質 (陰茎硬度の改善、勃起の回数など) が改善する。

また、PDE5 阻害薬での効果が不十分な症例では、テストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) との併用も考慮される^{8, 9)}。

3. 陰圧式勃起補助具 (vacuum erection device : VED)

陰茎に陰圧をかけて膨張させて、陰茎根部を締め付けバンドで絞扼する方法である。

表3 Sexual Health Inventory for Men (SHIM)

過去6ヵ月の状態について当てはまるものをそれぞれ一つずつ選んで印をつけて下さい。

1. 勃起してそれを維持する自信はどの程度ありましたか
 - 1 非常に低い
 - 2 低い
 - 3 中くらい
 - 4 高い
 - 5 非常に高い
2. 性的刺激によって勃起した時、どれくらいの頻度で挿入可能な硬さになりましたか
 - 0 性的刺激はなかった
 - 1 ほとんど、又は全くならなかった
 - 2 たまになった(半分よりかなり低い頻度)
 - 3 時々なった(ほぼ半分の頻度)
 - 4 しばしばなった(半分よりかなり高い頻度)
 - 5 ほぼいつも、又はいつもなった
3. 性交の際、挿入後にどれくらいの頻度で勃起を維持できましたか
 - 0 性的刺激はなかった
 - 1 ほとんど、又は全くならなかった
 - 2 たまになった(半分よりかなり低い頻度)
 - 3 時々なった(ほぼ半分の頻度)
 - 4 しばしばなった(半分よりかなり高い頻度)
 - 5 ほぼいつも、又はいつもなった
4. 性交の際、性交を終了するまで勃起を維持するのはどれくらい困難でしたか
 - 0 性的刺激はなかった
 - 1 ほとんど、又は全くならなかった
 - 2 たまになった(半分よりかなり低い頻度)
 - 3 時々なった(ほぼ半分の頻度)
 - 4 しばしばなった(半分よりかなり高い頻度)
 - 5 ほぼいつも、又はいつもなった
5. 性交を試みた時、どれくらいの頻度で性交に満足できましたか
 - 0 性的刺激はなかった
 - 1 ほとんど、又は全くならなかった
 - 2 たまになった(半分よりかなり低い頻度)
 - 3 時々なった(ほぼ半分の頻度)
 - 4 しばしばなった(半分よりかなり高い頻度)
 - 5 ほぼいつも、又はいつもなった

表4 勃起の硬さスケール日本語版 Erection Hardness Score (EHS)

あなたは自分の勃起硬度をどのように評価しますか？

グレード1：陰茎は大きくなるが、硬くはない
グレード2：陰茎は硬いが、挿入に十分なほどではない
グレード3：陰茎は挿入には十分硬いが、完全には硬くない
グレード4：陰茎は完全に硬く、硬直している

性交に必要な勃起が得られるが、操作が煩雑であり、継続率は高くない。また、陰茎を絞扼するため、使用は30分以内に限定される。抗凝固薬服用など出血傾向がある場合も使用は控える。

現在本邦で入手可能な医療器具として2022年2月に製造販売が承認されているものがある。

表 5 PDE5 阻害薬

	シルденаフィルクエン酸塩	バルデナフィル塩酸塩	タダラフィル
用量	25mg, 50mg (100mg は未承認)	5mg, 10mg, 20mg	5mg, 10mg, 20mg
T _{max} (時間)	0.8 ~ 0.9	0.75	3
T _{1/2} (時間)	2	3.19 ~ 3.98	13.6 ~ 14.6
効果持続時間	4 ~ 5	4 ~ 5	36
食事の影響	吸収 / 効果発現の遅延	なし (高脂肪食では効果減弱)	なし
高齢者*	25mg で開始	65 歳以上は 10mg を超えない	規定なし
初回投与量*	25mg, 50mg	10mg	10mg

*インタビューフォームより

4. 陰茎海綿体注射

PGE1 を陰茎海綿体内に注入する方法で、生理的な勃起が得られる。有効性も高く、患者の満足度も高い。骨盤内手術後などの神経性 ED では極めて有効性が高いが、動脈性 ED では有効性が低下する。海外では広く行われているが、本邦では自己注射が認められていない。詳細については ED 診療ガイドライン第 3 版¹⁾を参照されたい。

5. 陰茎プロステーシス

陰茎海綿体内にプロステーシスを挿入する方法である。本邦では保険外診療となる。詳細は ED 診療ガイドライン第 3 版¹⁾を参照されたい。

文 献

- 1) 日本性機能学会 / 日本泌尿器科学会編：ED 診療ガイドライン（第 3 版）。リッチヒルメディカル，2018
- 2) Corona G, Isidori AM, Aversa A, et al : Endocrinologic control of men's sexual desire and arousal/erection. J Sex Med 13 : 317-337, 2016
- 3) 佐藤嘉一，加藤修爾，大西茂樹，他：男性更年期外来受診患者の自覚症状および内分泌所見の分析。日泌会誌 95 : 8-16, 2004
- 4) Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al : The International Index of Erectile Function (IIEF) : a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 49 : 822-830, 1997
- 5) Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al : Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. Int J Impot Res 11 : 319-326, 1999
- 6) 木元康介，池田俊也，永尾光一，他：International Index of Erectile Function (IIEF) およびその短縮版である IIEF5 の新しい日本語訳の作成。日性機能会誌 24 : 295-308, 2009
- 7) 永尾光一：日本語版 EHS 「勃起の硬さスケール」の開発。日性機能会誌 24 : 1-3, 2009
- 8) Traish AM, Guay AT : Are androgens critical for penile erection in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. J Sex Med 3 : 382-407, 2006
- 9) 林圭一郎，佐々木春明，黒川一平，他：昭和大学藤が丘病院における PDE-5 阻害薬無効症例の ED に対する治療戦略。日性機能会誌 33 : 39-45, 2018

要旨

- ・うつ病には、有病率が高く重症化しやすい大うつ病性障害と、有病率は少ないが慢性化しやすい気分変調症が含まれる。
- ・LOH 症候群と男性更年期障害を概念的に区別した場合、LOH 症候群と大うつ病性障害には明らかな関連はない。
- ・中高年男性における大うつ病性障害の有病率は3～4%あるため、LOH 症候群でも同等に認められると想定される。
- ・中高年男性の気分変調症においては、LOH 症候群の頻度が高まる可能性がある。
- ・中高年男性のうつ状態のある患者にテストステロン投与を行った場合、LOH 症候群の有無にかかわらず、投与量が多い条件で治療効果が認められることが多い。

I LOH 症候群とうつ病

加齢男性性腺機能低下 (late-onset hypogonadism : LOH) 症候群とうつ病との関連を考える場合、LOH 症候群といわゆる男性更年期障害との異同を踏まえる必要がある。

1. LOH 症候群と男性更年期障害

男性更年期障害とは、40代半ばから60代半ばの中年男性において、加齢性のアンドロゲン低下を背景として、女性の更年期障害に類似した自律神経失調症状や精神神経症状（とくにうつ状態）が出現し、さらにほとんどの場合に男性性機能低下（性欲減少と勃起能障害）を合併するといった病態を意味している。しかし、性機能低下が認められたとしても、アンドロゲン低下が目立たないケースも多く、性機能低下には、むしろ症例の持つ抑うつ状態との関連の方が強いということも以前から指摘されている¹⁾。これに対して、LOH 症候群とは、あくまでも「加齢によるアンドロゲンの緩徐な低下に伴う症状を呈する状態」を意味しているため、性腺機能低下によるアンドロゲン低下がみられる病態であり、男性更年期障害の症状とされる、1) うつ、いらいら、不安、集中力低下などの精神症状、2) 筋肉や骨・関節の症状、ほてり、異常発汗、動悸などの自律神経失調症状、3) 性欲低下、勃起障害などの性機能障害、などが認められない者もいるということになる。

上記のように、LOH 症候群と男性更年期障害を概念的に区別すると、男性更年期

障害と中高年男性のうつ病では症状的な重なりが多く十分に弁別できない場合も少なくないと考えられる²⁾。その一方で、LOH 症候群の場合であれば、より確かな関係を実証的に知ることができるはずである。そこで問題になるのは、①中高年男性においてテストステロン値とうつ状態やうつ病の間に関連があるかどうか、②中高年男性のうつ病患者においてテストステロンの低下が認められるかどうか、③中高年男性のうつ病患者においてテストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) に効果が認められるかどうかといった点である。

2. LOH 症候群とうつ病の関連

上記①に関しては、実は多くのコホート研究において、中高年男性におけるテストステロン値とうつ状態の間には関連が認められないという報告がなされており、近年の大規模研究でも、総テストステロン低値が1～4年後のうつ病発症のリスクを高める可能性を否定した報告が複数ある^{3, 4)}。次に②に関しては、中高年の大うつ病性障害に関しては、健常者との間に差があるとする報告とないとする報告があるが、気分変調症ではテストステロンが低下しているとするものが多い⁵⁾。③に関しては、臨床的な意義がより大きい、2018年に大規模なメタ解析と系統的レビューが報告された⁶⁾。1,890名の被験者を含む27件のランダム化比較試験のランダム効果メタ解析の結果、27件のrandomized controlled trial (RCT) (うつ病患者に限らず、テストステロン投与前後でうつ状態の変化を評価した研究)のEffectiveness (うつ状態スコアの改善量の差)に関しても、7件のRCTのEfficacy (うつ状態スコアが50%以上改善した人数の差)に関しても、効果があることが示された。さらに、効果 (Effectiveness) の大きさに関連のある要因の分析を行った結果では、テストステロンの低下の有無、年代 (40～59歳, 60～79歳, 80歳～)、HIV感染の有無、重症度、投与期間の長さ、投与方法とのかかわりはなく、関連が認められたのは、テストステロンの投与量 (週に500mg以上) と治療前の症状の変動の小ささのみであった。

以上をまとめると、LOH 症候群と男性更年期障害を概念的に区別した場合、LOH 症候群全体とうつ病全体では明らかな関連は認められず (しかし、どちらも有病率は高いので、合併することは十分にありうる)、大うつ病に比べて有病率が一桁少ない気分変調症においてはLOH 症候群が認められる可能性があると言えるだろう。その一方で、中高年男性のうつ病患者にテストステロン投与を行った場合、LOH 症候群の有無にかかわらず、投与量が多い条件で治療効果が認められるということになる。そのため、血中テストステロン値の測定に基づいてLOH 症候群の診断がなされている場合には、うつ病診断の必要性はそれほど高くはないとも考えられるが、男性更年期外来に受診する多くの患者に対応する際には、うつ病であるかうつ病が合併している可能性は十分にあり、その場合は、LOH 症候群がない場合でもTRTの効果はある程度期待できるものと考えられる。

II うつ病の診断

精神疾患としてのうつ病には、大きく分けて、大うつ病性障害と気分変調症（持続性抑うつ障害）の2つがある。うつ病を診断するためには、米国精神医学会の診断基準である Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5) が使われることが多いが⁷⁾、結果の信頼性を高めるためには構造化面接を行うことが望ましく、そのためには Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) が利用されることが多い。これは、DSM を日常診療で応用するために開発されたものであり、専門家でなくても短時間で施行可能である⁸⁾。

1. 大うつ病性障害

大うつ病性障害は、一般人口の5～6%（男性では3～4%）の有病率を持つ。表1に、大うつ病性障害の M.I.N.I. による構造化面接の手順を示した。この方法では、まず書いてある通りに読み上げ、意味がよく通じないような場合には説明を補うという形で、正確な回答を得るようにする。具体的には、最初にページの上にある四角の中の2つの質問をし、どちらにも「いいえ」であれば、大うつ病なしと判断し、どちらかが「はい」であれば、指示に従って、最後まで診断を進めることになる。

大うつ病性障害は、うつ病に含まれる病態の中で最も頻度が高く、当然 LOH 症候群との合併人数も多くなるはずである。わが国でも、平成16年に、全国9施設の泌尿器科男性更年期外来の協力を得て、92名の初診患者を対象に質問紙調査を実施した結果、実に44名（47.8%）に大うつ病の診断がついた。また興味深いことに、60代では2割程度しか大うつ病と診断されなかったが、40代、50代では60%程度が診断された⁹⁾。以上は、男性更年期外来を受診した患者を対象にした結果なので、LOH 症候群と合併する大うつ病に加えて、とくに中年期では実際には LOH 症候群を伴わない大うつ病患者が多く受診している可能性があるだろう。前述した通り、血中テストステロン値を測定した上で、LOH 症候群と合併していない大うつ病患者を特定し、適切な治療へとつなげることが望ましい。

2. 気分変調性障害

表2に、気分変調症の M.I.N.I. による構造化面接の手順を示した。最初に付記されているように、「大うつ病-現在」の診断を満たす場合には、この診断は考慮しない。

気分変調症の有病率は一般人口では大うつ病性障害の10分の1程度とされるが、中高年男性では比率が高くなる。そして、60歳以上の高齢者で、大うつ病、気分変調症、健常者のテストステロンを比較すると、気分変調症のみで低かったという報告がある⁵⁾。上記の男性更年期外来を受診した60歳代患者に大うつ病が少なかったことを合わせて考えると、LOH 症候群がより多くなると思われる高年男性では気分変調症が見逃されている可能性がある。したがって、落ち込みなどがありそうな高年男性で、大うつ病性障害の診断基準を満たさない場合には、気分変調症の診断も考慮する必要がある。

表 1 大うつ病性障害の M.I.N.I による構造化面接の手順

A. 大うつ病エピソード			
(➡では、診断ボックスまで進み、すべての診断ボックスの「いいえ」に○をつけ、次のモジュールに進む)			
A1	この2週間以上、毎日のように、ほとんど1日中ずっと憂うつであったり沈んだ気持ちでいましたか？	いいえ はい	1
A2	この2週間以上、ほとんどのことに興味がなくなっていたり、大抵いつもなら楽しめていたことが楽しめなくなっていましたか？	いいえ はい	2
A1, または A2 のどちらかが「はい」である		➡ いいえ はい	
A3	この2週間以上、憂うつであったり、ほとんどのことに興味がなくなっていた場合、あなたは：		
a	毎日のように、食欲が低下、または増加していましたか？または、自分では意識しないうちに、体重が減少、または増加しましたか（例：1ヵ月間に体重の±5%、つまり70kgの人の場合、±3.5kgの増減）？ <u>食欲の変化か、体重の変化のどちらかがある場合、「はい」に○をつける。</u>	いいえ はい	3
b	毎晩のように、睡眠に問題（たとえば、寝つきが悪い、真夜中に目が覚める、朝早く目覚める、寝過ぎてしまうなど）がありましたか？	いいえ はい	4
c	毎日のように、普段に比べて話し方や動作が鈍くなったり、またはいらいらしたり、落ち着きがなくなったり、静かに座っていられなくなりましたか？	いいえ はい	5
d	毎日のように、疲れを感じたり、または気力がなくなりましたか？	いいえ はい	6
e	毎日のように、自分に価値がないと感じたり、または罪の意識を感じたりしましたか？	いいえ はい	7
f	毎日のように、集中したり決断することが難しいと感じましたか？	いいえ はい	8
g	自分を傷つけたり自殺することや、死んでいればよかったと繰り返し考えましたか？	いいえ はい	9
A1～A3の回答に、少なくともA1とA2のどちらかを含んで、5つ以上「はい」がある？		<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> いいえ はい 大うつ病エピソード 現在 </div>	
患者が大うつ病エピソード現在の診断基準を満たす場合 A4 に進む、それ以外は、モジュール B に進む：			
A4 a	現在、憂うつなようですが、これまでの人生で、現在の憂うつな期間とは別に、憂うつであったり、ほとんどのことに興味を失っていたり、先ほどまで話してきたような憂うつに関連した問題の多くを認めた2週間以上の期間がありましたか？	➡ いいえ はい	10
b	現在の憂うつな期間と、その前の憂うつな期間の間に、少なくとも2ヵ月間、憂うつな気分も興味の喪失も認めない期間がありましたか？	いいえ はい	11
		<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> いいえ はい 大うつ病エピソード 過去 </div>	

表2 気分変調症のM.I.N.Iによる構造化面接の手順

B. 気分変調症			
(→では、診断ボックスまで進み、その中の「いいえ」に○をつけ、次のモジュールに進む)			
もし、患者の症状が大うつ病エピソード 現在の診断を満たす場合、このモジュールは評価しない：			
B1	この2年間、ほとんどずっと、悲しく、沈んで、憂うつであると感じていましたか？	→ いいえ はい	17
B2	この2年間の中で、2ヵ月以上、特に気分の問題がない期間がありましたか？	いいえ → はい	18
B3	ほとんどずっと憂うつであると感じていた期間に、あなたは：		
a	明らかに食欲がなかったり、食べ過ぎたりすることがありましたか？	いいえ はい	19
b	眠れなかったり、寝過ぎてしまうことがありましたか？	いいえ はい	20
c	疲労を感じたり、気がないと感じましたか？	いいえ はい	21
d	自信をなくしていませんか？	いいえ はい	22
e	物事に集中することや、物事を決断しづらい感じがありましたか？	いいえ はい	23
f	希望がないと感じましたか？	いいえ はい	24
	B3の回答に2つ以上「はい」がある？	→ いいえ はい	
B4	抑うつ症状のために、仕事、社会、その他の重要な場面において明らかな困難や障害がありましたか？	→ いいえ はい	25
	B4が「はい」である？		
		いいえ はい	
		気分変調症 現在	

Ⅲ うつ病の治療

大うつ病性障害を含む気分障害の専門的治療に関しては、日本うつ病学会が複数のガイドラインを報告しており、その中には、高齢者のうつ病治療ガイドラインも含まれている¹⁰⁾。男性更年期外来を受診する者で大うつ病性障害、気分変調症と診断された場合、精神科や心療内科などの専門科に紹介するか、カウンセリングなどが必要な場合は、公認心理師が勤務する治療施設などに紹介することが望ましいが、患者が希望しないなど、すぐには紹介できないこともあると思われる。そういった場合には、以下に記す薬物療法、非薬物療法などを活用しながら対応し、改善傾向が認められれば様子を見ることも可能である。一方で、急激に悪化する場合もあるので、自殺念慮などの重篤な症状が認められるときには、ためらわずに専門科に紹介した方がよい。

1. 薬物療法

薬物療法には、抗うつ薬、気分調整薬、睡眠薬などが用いられるが、前述の通りテストステロンの有効性も確認されている。

一般的には、大うつ病性障害は薬の効きはよいとされており、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラムを含む選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI)、また、ミルナシブラン、デュロキセチン、ベンラファキシンを含むセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors : SNRI) などの副作用が少ない薬剤は、専門家でなくても使いやすい。大うつ病性障害では、抑うつ気分、興味・喜びの喪失のうち、前者が優勢であれば SSRI、後者が優勢かどちらも強い場合には SNRI を使うとよい。気分の変動性、対人過敏、過食、過眠、鉛様麻痺が認められる非定型の特徴を示す場合には、バルプロ酸ナトリウム、アリピプラゾールなどの気分調整薬が効果を示すことが多い。また、大うつ病性障害に頻発する不眠症状に関しては、寝つきは悪くなく、中途覚醒や早朝覚醒が認められることが多いため、いわゆる睡眠剤ではなく、トラゾドンやミルタザピンなどの抗うつ剤を用いた方がよい。一方、気分変動症には薬物療法は効きにくく、カウンセリングなどが必要になることが多いが、テストステロンが低下している場合には、TRT の実施も選択肢にあがる。

2. 非薬物療法

非薬物療法で有効性が実証されているものは、運動療法、認知・行動療法、リワークなどである。

運動療法は、手軽なウォーキングなどから始めても、かなりの有効性を示すことがあるので、第一に推奨されてよい。1回30分程度のウォーキングを毎日行うことができれば、運動後の気分や気力の改善に加えて、病状全般が次第に改善に向かうことも少なくない。認知・行動療法は、精神科や心療内科などでカウンセリングとして実施されることが多いが、ある程度の時間と専門性が必要になるので、公認心理師が所属する施設に受診することが望ましい。また大うつ病性障害の再発は6割以上と非常に多いが、それを防ぐためには、8週間のグループ療法の形で実施されるマインドfulness認知療法（現実を偏りなく捉える練習を重ねる方法）の有効性が実証されているため、ある程度改善した段階か寛解期に参加を推奨するとよい。さらに、うつ病が原因で休職が続いた場合などには、職場復帰のためのスキルトレーニングや認知・行動療法などが必要になることが多く、それは、リワークと呼ばれるグループ療法の形態で提供されており、有効性が示されている。

文 献

- 1) 熊本悦明：男子更年期序説。ホルモンと臨床 49：783-792, 2001
- 2) Yoshida NM, Kumano H, Kuboki T : Does the Aging Males' Symptoms scale assess major

- depressive disorder? : A pilot study. *Maturitas* 53 : 171-175, 2006
- 3) Kische H, Pieper L, Venz J, et al : Longitudinal change instead of baseline testosterone predicts depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 89 : 7-12, 2018
 - 4) Asselmann E, Kische H, Haring R, et al : Prospective associations of androgens and sex hormone-binding globulin with 12-month, lifetime and incident anxiety and depressive disorders in men and women from the general population. *J Affect Disord* 245 : 905-911, 2019
 - 5) Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, et al : Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 159 : 456-459, 2002
 - 6) Walther A, Breidenstein J, Miller R : Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depression Symptoms in Men : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 76 : 31-40, 2019
 - 7) American Psychiatric Association 編著, 高橋三郎, 大野裕監訳 : DSM-5 精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院, 東京, 2014
 - 8) Sheehan DV, Lecrubier Y 著, 大坪天平, 宮岡等, 上島国利訳 : M.I.N.I. —精神疾患簡易構造化面接法日本語版 5.0.0. 星和書店, 東京, 2003
 - 9) 熊野宏昭, 宮坂菜穂子, 久保木富房 : 男性更年期の症状とうつ病との関連. *泌尿器外科* 18 : 1102-1106, 2005
 - 10) 日本うつ病学会, 気分障害の治療ガイドライン検討委員会 : 日本うつ病学会治療ガイドライン 高齢者のうつ病治療ガイドライン. 2020. <https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/kibun.html> (2020年8月14日)

要旨

- ・LOH 症候群では肥満，メタボリックシンドロームの合併が認められる。
- ・低テストステロンと肥満・メタボリックシンドロームは双方向性に関連している。
- ・生活習慣の改善，薬物療法，外科治療による体重減少により低テストステロンの改善が報告されている。
- ・テストステロン補充療法は体重減少，糖・脂質代謝の改善，心血管疾患の減少が期待されるが，心血管疾患リスクを増やすとの相反する報告もあり今後の検討が必要である。

I メタボリックシンドロームとは

メタボリックシンドロームは肥満，とくに内臓脂肪型肥満・インスリン抵抗性を背景に高血圧，糖代謝異常，脂質代謝異常といった心血管疾患のリスク因子が重積した病態である。日本では内臓脂肪蓄積を反映したウエスト周囲長の増加（男性 $\geq 85\text{cm}$ ，女性 $\geq 90\text{cm}$ ）に加え，高血圧（収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ ），糖代謝異常（空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dL}$ ），脂質代謝異常（トリグリセリド $\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/またはHDL-コレステロール $< 40\text{mg/dL}$ ）のうち2項目以上を満たした場合メタボリックシンドロームと定義する¹⁾。リスク因子はそれぞれの異常が軽度であっても重積することにより心血管疾患のリスクがさらに高まることが知られており，またこれらリスク因子の基盤病態である内臓脂肪蓄積を改善することにより複数のリスク因子をまとめて改善させることができる。

厚生労働省「国民健康・栄養調査結果の概要」平成30年版によると20歳以上の人の肥満（BMIが25以上）の割合は男性32.2%，女性21.9%であり男性の中でも50歳代が37.2%と最も高く，次いで40歳代が36.4%となっている。すなわち疫学的に中高年男性の肥満は問題となっており，また中高年男性の加齢男性性腺機能低下（late-onset hypogonadism：LOH）症候群で肥満，メタボリックシンドロームの合併が認められることから中高年男性の肥満をLOH症候群の観点で捉えることは臨床的に重要と考えられる。

II 肥満・メタボリックシンドロームと低テストステロンの関係

肥満・メタボリックシンドロームは男性のテストステロン低下との関連が示されて

おり、その相関は双方向性である²⁾。臨床的な観察においても前立腺癌治療のための抗アンドロゲン療法により体重増加が認められることから低テストステロンは肥満の原因となり、一方肥満症例において減量により低テストステロンの改善が示されていることから肥満は低テストステロンの原因となっていることが分かる。以下で想定される機序について概説する。

1. 脂肪組織におけるテストステロンの作用

脂肪細胞表面に存在するリポ蛋白質リパーゼ (lipoprotein lipase : LPL) は血中のトリグリセリドを分解し脂肪細胞内に蓄積させる作用を持つが、テストステロンはこの脂肪細胞 LPL を抑制するため低テストステロン状態では脂肪細胞の肥大が生じる³⁾。またテストステロンは脂肪細胞における β 受容体の数を増やし³⁾、幹細胞レベルでの脂肪細胞への分化を抑制し筋細胞への分化を誘導する⁴⁾ため低テストステロンは脂肪組織の増多をもたらす。またアンドロゲン受容体ノックアウトマウスにおいても内臓脂肪の増加が観察されている⁵⁾。

2. 肥満およびその周辺病態と視床下部 - 下垂体 - 精巣系 (H-P-T 系) の連関

脂肪細胞そのもの、あるいは脂肪組織に生じる軽度の炎症を由来とするさまざまな生理活性物質が脂肪組織からは分泌されている。このうち脂肪細胞から分泌されるレプチンは視床下部のキスペプチンニューロンを活性化させ GnRH、黄体形成ホルモン (luteinizing hormone : LH) の分泌を促進することが知られている⁶⁾。肥満例では脂肪組織からのレプチン分泌は亢進しているが一方で視床下部におけるレプチン抵抗性の存在により H-P-T 系の活性化が起こらないことが想定されている⁷⁾。また Leydig 細胞に対するレプチンの直接的な抑制作用も報告されている⁸⁾。また IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α といった炎症性サイトカインはインスリン抵抗性を惹起する一方、視床下部のレベルで H-P-T 系を抑制する^{2, 6)}。炎症と低テストステロンの関連については腸内細菌の関与も示唆されている。肥満例でみられる高カロリー、高脂肪食は腸における粘膜バリア機構を損傷しエンドトキシン血症による炎症を惹起、テストステロンを低下させるとの説である⁹⁾。またインスリン抵抗性により高インスリン血症を生ずるがインスリンはキスペプチンニューロンに抑制的に作用し H-P-T 系を抑制する¹⁰⁾。脂肪細胞に存在するアロマトラーゼによりテストステロンがエストラジオールに転換され、エストラジオールの負のフィードバック作用により H-P-T 系が抑制される機序も想定されているが、LC/MS/MS 法により測定した血中エストラジオールは必ずしも高くないとの報告もある^{2, 6)}。肥満合併症の一つである睡眠時無呼吸症候群を合併した場合、睡眠の質の低下や低酸素状態が低テストステロンを惹起することが報告されている¹¹⁾。

3. 肥満・メタボリックシンドローム症例における血中テストステロンの評価

血中テストステロン (総テストステロン (total testosterone : TT)) の約 98% は、

性ホルモン結合グロブリン (sex hormone-binding globulin : SHBG) 結合型およびアルブミンとの結合型であり、残り 1～2% が遊離テストステロン (free testosterone : FT) として存在する。肝で合成される SHBG は肥満、糖尿病、メタボリックシンドロームにおいて血中濃度が低下することが示されており⁶⁾、したがってこれらの病態では FT に比べて相対的に TT が低下しやすい。実際メタボリックシンドロームの有無との関連では各種アンドロゲン指標のうち TT が最も相関が強く、TT 400ng/dL 未満の群ではメタボリックシンドロームの合併が有意に多くなるとの本邦からの報告¹²⁾がある。TT 400ng/dL はメタボリックシンドロームとの関連で本報告の対象例において求めた値であり、LOH 症候群診断において低テストステロンを判定する値ではないことに留意が必要である。この他にもテストステロンと独立して SHBG がメタボリックシンドロームと相関したとの報告¹³⁾、FT とメタボリックシンドロームの関連が乏しいとのメタ解析¹⁴⁾が報告されている。

Ⅲ メタボリックシンドロームを合併した LOH 症候群の治療

肥満やその周辺の病態に伴う H-P-T 系の抑制の多くは可逆的と考えられており (機能的性腺機能低下症)、減量によりその病態を改善させることが報告されている。食事・運動療法による 10% の体重減少により血中 TT が有意に増加した¹⁵⁾。運動療法による介入では、エルゴメーターを用いた有酸素運動がレジスタンス運動に比べて TT の改善には有効であった¹⁶⁾。2 型糖尿病治療に用いられる GLP-1 受容体作動薬は体重減少作用を持つ。GLP-1 受容体作動薬リラグルチドとテストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy : TRT) とを比較した介入研究では TRT 群に比してリラグルチド群において有意な体重減少、LH、卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone : FSH) の増加が示された¹⁷⁾。また肥満外科手術は減量効果の点では生活習慣の改善や薬物療法を凌駕することが知られている。肥満外科手術、または食事療法による減量効果および性腺機能に関する 24 の報告のメタ解析によると、TT と SHBG の増加は外科手術群および食事療法群の両方で認められたが外科手術群の方がより有効であり、また TT の増加に最も寄与する因子は体重減少の程度であった¹⁸⁾。

TRT はメタボリックシンドロームに対する効果も期待できる。TRT による効果は BMI、ウエスト周囲長、脂質代謝、血圧、空腹時血糖、インスリン抵抗性、動脈硬化度、脂肪肝、骨リモデリングなど多岐にわたって報告されている。その機序としては脂肪組織に対する直接的な作用の他に、食事療法に伴う筋肉量減少を防止し、また心理面への好影響から身体活動量を増やすことが関与している²⁾。

メタボリックシンドロームは心血管疾患の高リスク群であることからその治療目標は心血管疾患の予防にある。しかし TRT の心血管疾患に対する影響については心血管疾患を増やすとのメタ解析の報告¹⁹⁾がある一方、心血管イベント、心血管死を減らしたとの別のメタ解析の報告²⁰⁾もあり一定していない。対象者背景の点で、2 型

糖尿病やメタボリックシンドロームといった心血管疾患リスクの高い群でより TRT が有効²⁰⁾であり, また TRT の治療期間が長期になるほど有効であるとの報告²¹⁾がある。どのような対象者が TRT の恩恵を受けられるかとの点で興味ある報告であり, 今後のさらなる検討が求められる。現状では心血管疾患に一定の懸念が残るため最新の米国内分泌学会のガイドライン²²⁾ではコントロールされていない心不全, 6 ヶ月以内の心筋梗塞・脳卒中, 血栓形成傾向の状態では TRT を推奨していないとしている。

文 献

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会:メタボリックシンドロームの定義と診断基準, 日内会誌 94 : 794-809, 2005
- 2) Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM : Male obesity-related secondary hypogonadism-pathophysiology, clinical implications and management. *Eur Endocrinol* 15 : 83-90, 2019
- 3) Kelly DM, Jones TH : Testosterone : a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol* 217 : R25-R45, 2013
- 4) Singh R, Artaza JN, Taylor WE, et al : Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 144 : 5081-5088, 2003
- 5) Yanase T, Fan W, Kyoya K, et al : Androgens and metabolic syndrome : lessons from androgen receptor knock out (ARKO) mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 109 : 254-257, 2008
- 6) Marcelli M, Mediawala SN : Male hypogonadism : a review. *J Investig Med* 68 : 335-356, 2020
- 7) Sánchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Manfredi-Lozano M, et al : Obesity-induced hypogonadism in the male : premature reproductive neuroendocrine senescence and contribution of Kiss1-mediated mechanisms. *Endocrinology* 155 : 1067-1079, 2014
- 8) Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al : Leptin and androgens in male obesity : evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 3673-3680, 1999
- 9) Tremellen K, McPhee N, Pearce K, et al : Endotoxin-initiated inflammation reduces testosterone production in men of reproductive age. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 314 : E206-E213, 2018
- 10) Clarke H, Dhillon WS, Jayasena CN : Comprehensive review on Kisspeptin and its role in reproductive disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)* 30 : 124-141, 2015
- 11) Kim SD, Cho KS : Obstructive sleep apnea and testosterone deficiency. *World J Mens Health* 37 : 12-18, 2019
- 12) Tanabe M, Akehi Y, Nomiya T, et al : Total testosterone is the most valuable indicator of metabolic syndrome among various testosterone values in middle-aged Japanese men. *Endocr J* 62 : 123-132, 2015
- 13) Bhasin S, Jasjua GK, Pencina M, et al : Sex hormone-binding globulin, but not testosterone, is associated prospectively and independently with incident metabolic syndrome in men. *The Framingham Heart Study. Diabetes Care* 34 : 2464-2470, 2011
- 14) Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, et al : Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 40 : 189-207, 2011
- 15) De Lorenzo A, Noce A, Moriconi E, et al : MOSH syndrome (Male Obesity Secondary Hypogonadism) : clinical assessment and possible therapeutic approaches. *Nutrients* 10 : 474, 2018
- 16) Yeo JK, Cho SI, Park SG, et al : Which exercise is better for increasing serum testosterone levels in patients with erectile dysfunction ? *World J Mens Health* 36 : 147-152, 2018
- 17) Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, et al : Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men. *Endocr Connect* 8 : 195-202, 2019

- 18) Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al : Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 168 : 829-843, 2013
- 19) Onasanya O, Iyer G, Lucas E, et al : Association between exogenous testosterone and cardiovascular events : an overview of systematic reviews. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4 : 943-956, 2016
- 20) Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al : Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications : a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 13 : 1327-1351, 2014
- 21) Wallis CJ, Lo K, Lee Y, et al : Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy : an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4 : 498-506, 2016
- 22) Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al : Testosterone therapy in men with hypogonadism : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 103 : 1715-1744, 2018

要旨

- ・アンドロゲンの骨に対する作用はアンドロゲン自体によるものと、アロマターゼによりエストロゲンに転換されて作用するものの両者がある。
- ・エストロゲンは、抗アポトーシス効果を通じて骨芽細胞による骨形成を促進/維持し、それらの分化を刺激する。
- ・テストステロン補充療法は、骨密度を増加させる可能性は示唆されているが、現状では骨粗鬆症の治療薬としての適応はない。
- ・LOH 症候群患者は、テストステロン補充療法を行いながら、骨粗鬆症の治療が必要な場合は、男性の骨粗鬆症の治療ガイドラインと専門家のアドバイスに従って、骨粗鬆症治療を並行して行うのが良い。
- ・適度な身体運動は短時間で血中テストステロン値を増加させることができ、また適度な身体活動は筋力と骨を増強させる効果がある。

I 男性の骨粗鬆症

男性の骨粗鬆症は、女性の閉経に伴うエストロゲンの急激な減少による原発性骨粗鬆症ではなく、腎不全などの基礎疾患が原因となる二次的なものであることが多い。その続発性骨粗鬆症の中で、性腺機能低下は最も重要な危険因子の1つであり、高齢男性の骨粗鬆症による骨折は、女性と比較してより高い罹患率および死亡率を示している^{1, 2)}。

II 骨と性ホルモン（アンドロゲンとエストロゲン）の関わり

1. 骨に対するアンドロゲンの作用

アンドロゲンの骨に対する作用はアンドロゲン自体によるものと、アロマターゼによりエストロゲンに転換されて作用するものの両者があり、アンドロゲンの中でテストステロンは骨に対して、ヒト間葉系幹細胞、骨芽細胞、骨細胞に直接的に作用して骨形成に影響を与えられている^{3~6)}。

骨に対するアンドロゲンの間接的な影響としては、筋肉量はテストステロン量に依存しているので、テストステロンの低下はサルコペニアをきたし、それによる姿勢の不安定さが骨喪失を促進し、骨粗鬆症や転倒による骨折のリスクを増加させると報告されている^{7~9)}。

2. 骨に対するエストロゲンの作用

エストロゲンは、抗アポトーシス効果を通じて骨芽細胞による骨形成を促進 / 維持し、それらの分化を刺激する¹⁰⁾。

3. 性ホルモン（アンドロゲンとエストロゲン）と骨密度

Finkelstein らは、血中テストステロン値が 200ng/dL 未満の場合、対応する血中エストラジオール値が 10pg/mL を下回り、有意に骨密度の低下をきたすことを報告した¹¹⁾。また、男性の骨に対する性ホルモンの役割を調査した研究の多くも、血中テストステロン値の低下が骨密度の低下に関連していることを報告している^{12, 13)}。

Ⅲ 男性の骨密度の経時的変化とホルモン治療が骨密度に与える影響

1. 男性の骨量の経時的変化

男性の骨量の経時的変化は、成人期に骨量のピークを達成した後、骨量はほぼ変化せず、50 歳以降に徐々に減少し始め、70 歳頃から有意な骨損失が始まるとされる¹⁴⁻¹⁶⁾。そのため LOH 症候群における骨粗鬆症の対象年齢は 70 歳以上と考えられる。

2. テストステロン補充療法が骨密度に与える影響

テストステロン補充療法（testosterone replacement therapy : TRT）の骨密度増加に対する有効性は、ベースラインでの血中テストステロン値の重症度に比例し、ベースラインでの血中テストステロン値が非常に低い男性では有効性が高いと予想される¹⁷⁾。

3. 抗エストロゲン療法が骨密度に与える影響

抗エストロゲン療法（アロマトラーゼ阻害薬およびエストロゲン受容体遮断薬）は、加齢男性性腺機能低下（late-onset hypogonadism : LOH）症候群患者における TRT に代わる治療の選択肢として示唆されているが、とくに長期治療において現時点で、その有効性と安全性が完全には証明されていない¹⁸⁾。

Ⅳ LOH 症候群患者の骨粗鬆症に対するテストステロン補充療法の位置づけ

1. 骨粗鬆症の治療としてのテストステロン補充療法

TRT は、骨密度を増加させる可能性は示唆されているが、現状では骨粗鬆症の治療薬としての適応はなく、骨粗鬆症に対する単独の治療薬として用いることはできない。

2. LOH 症候群患者における骨粗鬆症の治療

LOH 症候群患者で他の症状を合併している場合は、TRT を行いながら、骨粗鬆症の治療が必要な場合は、男性の骨粗鬆症の治療ガイドラインと専門家のアドバイスに

従って、ビスホスホネートやパラソルモン、デノスマブなどを用いた骨粗鬆症治療を並行して行うのが良い^{19~21)}。

V LOH 症候群患者の骨粗鬆症に対する身体活動の効果

1. 身体活動の骨に対する効果

適度な身体活動は、筋肉量を増加させ、身体活動中の筋肉収縮による機械的負荷を通じて骨に同化作用を発揮することによって、テストステロンと相乗的に作用することが報告されている^{22~24)}。

2. 身体活動の血中テストステロン値に及ぼす効果

適度な身体運動は短時間で血中テストステロン値を増加させることができ、また適度な身体活動は筋力と骨を増強させる効果があり、高齢患者の転倒を予防するのにも有効である^{25, 26)}。

文 献

- 1) Cree MW, Juby AG, Carriere KC : Mortality and morbidity associated with osteoporosis drug treatment following hip fracture. *Osteoporos Int* 14 : 722-727, 2003
- 2) Sattui SE, Saag KG : Fracture mortality : associations with epidemiology and osteoporosis treatment. *Nat Rev Endocrinol* 10 : 592-602, 2014
- 3) Vanderschueren D, Vandendput L, Boonen S, et al : Androgens and bone. *Endocr Rev* 25 : 389-425, 2004
- 4) Clarke BL, Khosla S : Androgens and bone. *Steroids* 74 : 296-305, 2009
- 5) Yarrow JF, Wronski TJ, Borst SE : Testosterone and adult male bone : actions independent of 5 α -reductase and aromatase. *Exerc Sport Sci Rev* 43 : 222-230, 2015
- 6) Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY : A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging* 11 : 1317-1324, 2016
- 7) Laurent MR, Dedeyne L, Dupont J, et al : Age-related bone loss and sarcopenia in men. *Maturitas* 122 : 51-56, 2019
- 8) Vandendput L, Mellström D, Laughlin GA, et al : Low testosterone, but not estradiol, is associated with incident falls in older men : the international MrOS study. *J Bone Miner Res* 32 : 1174-1181, 2017
- 9) Greco EA, Pietschmann P, Migliaccio S : Osteoporosis and sarcopenia increase frailty syndrome in the elderly. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10 : 255, 2019
- 10) Zhang W, Panteschenko AG, McCarthy MB, et al : Bone-targeted overexpression of Bcl-2 increases osteoblast adhesion and differentiation and inhibits mineralization in vitro. *Calcif Tissue Int* 80 : 111-122, 2007
- 11) Finkelstein JS, Lee H, Leder BZ, et al : Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. *J Clin Invest* 126 : 1114-1125, 2016
- 12) Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, et al : Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 3555-3561, 2001
- 13) Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, et al : Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 106 :

1553-1560, 2000

- 14) Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al : Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 97 : 135-187, 2017
- 15) Rochira V, Carani C : Estrogen Deficiency in Men. In : Simoni M, Huhtaniemi IT, eds. *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction*. Cham, Switzerland : Springer International Publishing : pp.797-828, 2017
- 16) Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, et al : The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors : a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int* 27 : 1281-1386, 2016
- 17) Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al : Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone : a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 177 : 471-479, 2017
- 18) Awouters M, Vanderschueren D, Antonio L : Aromatase inhibitors and selective estrogen receptor modulators : Unconventional therapies for functional hypogonadism? *Andrology* 8 : 1590-1597, 2020
- 19) Adler RA : Update on osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 32 : 759-772, 2018
- 20) Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D : EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology* 6 : 272-285, 2018
- 21) Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, et al : Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement : drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 39 : 807-834, 2016
- 22) Kemmler W, von Stengel S, Kohl M : Exercise frequency and fracture risk in older adults -how often is enough ? *Curr Osteoporos Rep* 15 : 564-570, 2017
- 23) Herrmann M, Engelke K, Ebert R, et al : Interactions between muscle and bone—where physics meets biology. *Biomolecules* 10 : 432, 2020
- 24) Cauley JA, Giangregorio L : Physical activity and skeletal health in adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8 : 150-162, 2020
- 25) D'Andrea S, Spaggiari G, Barbonetti A, et al : Endogenous transient doping : physical exercise acutely increases testosterone levels—results from a meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 43 : 1349-1371, 2020
- 26) Cano Sokoloff N, Misra M, Ackerman KE : Exercise, training, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men and women. *Front Horm Res* 47 : 27-43, 2016

本邦では2007年に「加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き」が日本泌尿器科学会、日本メンズヘルス医学会から発刊された。加齢男性性腺機能低下（late-onset hypogonadism：LOH）症候群に対する診断・治療に関するガイドラインは、欧米の各学会から出されており、総テストステロン（total testosterone：TT）値を診断の第一基準としている。初版からすでに14年が経過し、今回の改訂においては、国際的な基準に合わせるため、TT値と遊離テストステロン（free testosterone：FT）値の両者を診断の目安とした。LOH症候群の治療として、テストステロン補充療法（testosterone replacement therapy：TRT）の適応を決定するのは症状の有無であり、テストステロン値の低下は診断の補助として使用される。TRTを行う場合、糖尿病や高血圧などの併存疾患のマネジメントや生活習慣の改善も必要となる。今後も、テストステロン測定に関しては、国際的な状況、測定方法、保険、本邦におけるエビデンスの構築など課題も多い。しかし、長寿社会における健康維持という視点からも今後さらなるテストステロン研究、男性医学の発展が望まれている。

LOH症候群（加齢男性・性腺機能低下症） 診療の手引き

定価（本体 3,500 円＋税）

2022 年 12 月 10 日 第 1 版 発行

編 集 日本泌尿器科学会/日本メンズヘルス医学会
LOH症候群(加齢男性・性腺機能低下症)診療の手引き
作成委員会

発行者 鈴木 文治

発行所 医学図書出版株式会社
〒113-0033 東京都文京区本郷 2-29-8 大田ビル
電話 03 (3811) 8210 (代)
FAX 03 (3811) 8236
<http://www.igakutosho.co.jp>

© 日本泌尿器科学会，2022

ISBN978-4-86517-494-6

・  <社出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に社出版者著作権管理機構（電話 03-5244-5088，FAX 03-5244-5089，e-mail：info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

小社は捺印または貼付紙をもって定価を変更いたしません。
乱丁、落丁のものはお買上げ書店または小社にてお取り替えいたします。



9784865174946



1923047035004

ISBN978-4-86517-494-6

C3047 ¥3500E

定価 3,850 円
(本体 3,500 円 + 税10%)