

<特集「心と身体の健康—最近の話題—」>

男性更年期障害

—LOH 症候群の観点から—

邵 仁 哲

京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学*

Late-onset Hypogonadism (LOH)

Soh Jintetsu

Urology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

抄 録

男性更年期障害は、加齢、ストレス、男性ホルモン（アンドロゲン）低下などが原因で生じる。その内、加齢に伴う男性ホルモンの減少によって生じる病態は近年、加齢男性性腺機能低下症候群 Late-onset hypogonadism (LOH 症候群) と呼ばれており、当科では 2004 年 3 月より男性更年期外来を開設し、診療にあたっている。LOH 症候群の本質はアンドロゲン低下に伴う多臓器機能障害である。男性において、アンドロゲンは多くの重要な生理的役割を担っており、筋・骨・中枢神経系・前立腺・骨髄・皮膚・性機能への影響がある。

しかし、いわゆる「男性更年期障害」の症状は大きく精神症状・身体症状・性機能症状の 3 つに分類され、当科では男性ホルモン補充療法を中心に治療を行っている。ただし、その症状のほとんどが「うつ病」などの精神神経科疾患と重なる場合が多く、症状からだけでは、はたして本当に「男性ホルモンの低下=LOH 症候群」が主要な原因であるのかどうかの鑑別は難しい。そのため患者の状態により適宜、精神神経科との連携を密に行うことが必須である。

キーワード：男性更年期障害，LOH 症候群，アンドロゲン，アンドロゲン補充療法，テストステロン。

Abstract

Male menopausal disorder results from causes including aging, stress and male hormone (androgen) deficiency. Among these, the condition that is due to decreased androgen associated with aging is a syndrome recently known as late-onset hypogonadism (LOH), and an outpatient clinic for treatment of male menopause was established in our department in March 2004. LOH is essentially multiple organ dysfunction associated with androgen deficiency. Androgen has many physiological roles in males, and affects muscle, bone, the central nervous system, prostate, bone marrow, skin and sexual function.

However, the symptoms of so-called male menopausal disorder are classified broadly into the three groups of psychiatric, physical and sexual function symptoms, which are treated at our department primarily with androgen replacement therapy. However, most of these symptoms commonly overlap with psychoneurotic disorders such as depression, and it is difficult to differentiate whether androgen

deficiency (=LOH) is indeed the primary cause. Therefore, depending on the condition of the patient, it is essential to cooperate closely with the psychiatric department when appropriate.

Key Words: Male menopausal disorder, Late-onset hypogonadism (LOH), Androgen, Androgen replacement therapy, Testosterone.

はじめに

男性更年期障害は、加齢、ストレス、男性ホルモン（アンドロゲン）低下などが原因で生じる。その内、加齢に伴う男性ホルモンの減少によって生じる病態は近年、加齢男性性腺機能低下症候群 Late-onset hypogonadism (LOH 症候群) と呼ばれており、当科では 2004 年 3 月より男性更年期外来を開設し、診療にあたっている。

男性更年期障害の症状は大きく精神症状・身体症状・性機能症状の 3 つに分類され、当科では男性ホルモン補充療法 (androgen replacement therapy: ART) を中心に治療を行っている。ただし、その症状のほとんどが「うつ病」などの精神神経科疾患と重なる場合が多く、症状からだけでは、はたして本当に「男性ホルモンの低下」が主要な原因であるのかどうかの鑑別は難しい。そのため患者の状態により適宜、精神神経科との連携を密に行うことが必須である。

LOH 症候群の本質と アンドロゲンの作用

男性において、男性ホルモン（アンドロゲン）と称されるものの内、大部分を占めるのが精巣で産生されるテストステロン (testosterone) である。テストステロンはアンドロゲンの 95% 以上を占めており、残りの数%が副腎で産生されるデヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone: DHEA) であるので、アンドロゲンの低下というものは、ほとんどの場合、テストステロンの低下を指している。

また、生体内ではテストステロンはその 50~60% が Sex hormone binding globulin (SHBG) と 30~40% がアルブミンと結合しており、遊離テ

ストステロン (free testosterone: FT) はわずか 2% にすぎない。この内、生理学的活性作用を持つものは、2% の遊離テストステロンと比較的アルブミンとの結合の取れやすい 30~40% のアルブミン結合型とされており、その 2 つを合わせて、bioavailable testosterone と呼んでいる。ただし、bioavailable testosterone は測定が困難であるので、本邦では現在のところ遊離テストステロン値を用いて基準値を設定している。

「LOH 症候群診療の手引き」¹⁾ で提案されている、本邦におけるアンドロゲン補充療法の適応基準値から推測した、本邦の遊離テストステロン低値者の年代別割合を示す(図 1)²⁾。この基準値から判断すると、40 歳代の約 10%、50 歳代の約 20% および 60 歳代の約 50% が遊離テストステロン値の境界領域以下であり、40 歳代から 60 歳代にかけて急激に割合が増加しているのがわかる。

LOH 症候群の本質はアンドロゲン低下に伴う多臓器機能障害である。男性において、アンドロゲンは多くの重要な生理的役割を担っており、筋・骨・中枢神経系・前立腺・骨髄・皮膚・性機能への影響がある(図 2)。アンドロゲンの生物学的活性は、以下のような男性化作用と同化作用に大別される。(「LOH 症候群診療の手引き」より抜粋)

- 1) アンドロゲンには正常なりビドー(性欲)の維持、射精、勃起作用がある。
- 2) アンドロゲンは認知力の維持作用があるとされるが、気分や情動との明確な関連性は不明である。
- 3) アンドロゲンには筋肉量を増加させる作用があり、骨に対しては、骨形成の促進と骨吸収の抑制という両面の作用があると考えられている。

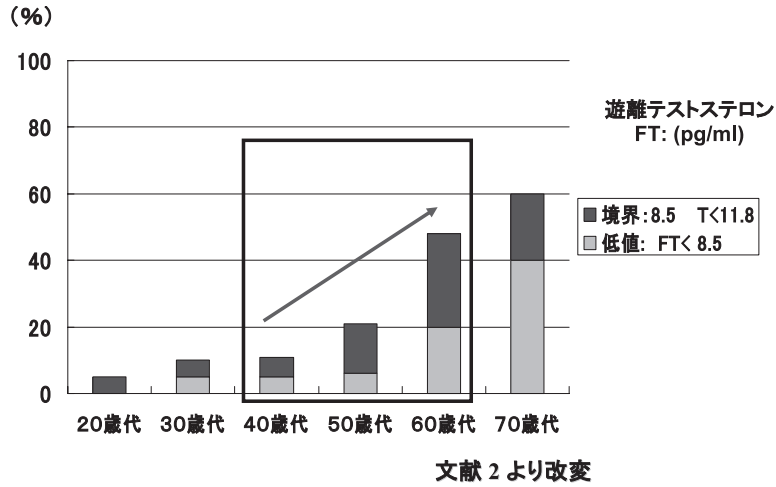


図 1 遊離テストステロン低値の年代別割合 (本邦)

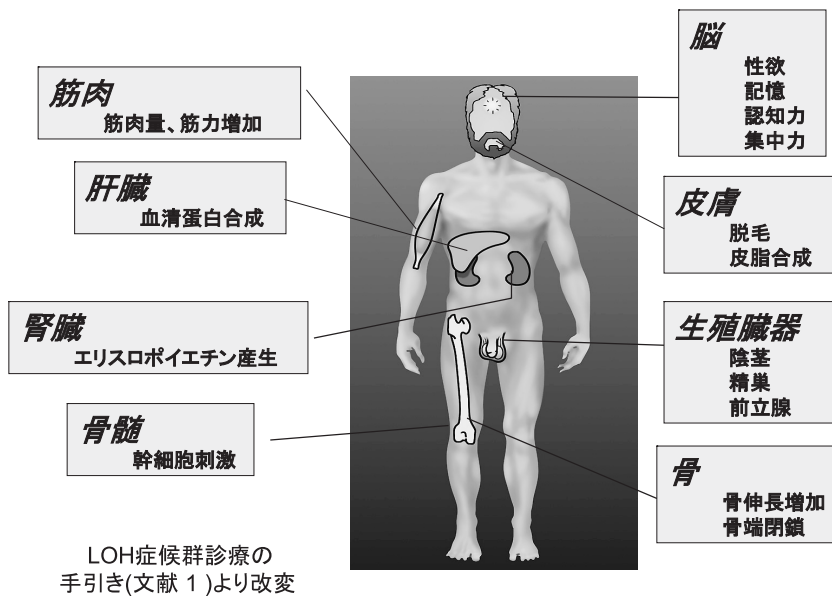


図 2 アンドロゲンの標的臓器での作用

4) アンドロゲンには骨髄での赤血球産生刺激効果がある。

5) アンドロゲンは血中脂質にも影響し、外因性および内因性のテストステロンはいずれも HDL コレステロールを低下させる。

LOH 症候群の臨床症状

それでは、具体的な LOH 症候群の症状とはどのようなものがあるのでしょうか。以下、「LOH 症候群診療の手引き」に記載されている症状を挙げてみる。

LOH 症候群における症状および徴候は、前述

のアンドロゲンの各標的臓器に及ぼす作用が低下することにより、引き起こされると考えられる。すなわち、骨、脂肪、筋肉、認知力、性功能、精神症状などの変化に起因する。

1. 骨

前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法にて骨密度が低下し、骨粗鬆症の発症が認められることから、アンドロゲンやその代謝産物、特にエストロゲンが骨代謝に重要であると考えられる。血中テストステロン低下と骨密度の低下や骨折頻度の増加とに相関があることが報告されている³⁾。

2. 筋 肉

加齢に伴い筋肉、骨、水分などの脂肪以外の成分が減少する。特に筋肉量、筋力の低下は日常活動性を低下させ、転倒、骨折の危険性を増大させる。加齢に伴う筋肉量や筋力の低下が血中テストステロン低下に起因すると考えられている。

3. 脂 肪

加齢により体脂肪率が増加することが古くから報告されている⁴⁾。しかし、脂質代謝に及ぼす血中テストステロン低下の影響は現在のところ不明である。

4. 認知力

認知力とは記憶、言語、算数、空間認識、判断からなる。加齢に伴い、これらの能力、特に記憶力が減退する。血中テストステロン低下と認知力の低下は相関すると報告されている⁵⁾。

5. 性功能

LOH 症候群における性功能症状に関しては、性欲低下（性への関心の低下）が最も典型的な症状とされ、次いで勃起障害（erectile dysfunction: ED）が挙げられ、特に夜間勃起および早朝勃起の低下が顕著である⁷⁾。

6. 精神症状

男性は加齢に伴って血中テストステロンが低下し、抑うつ気分を生じることがある。また、テストステロンレベルと抑うつ症状とは相関するという報告があり⁸⁾、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⁹⁾。

LOH 症候群と メタボリック症候群の関連

最近の研究で、肥満やインスリン抵抗性の獲得およびそこから引き起こされるメタボリック症候群と低アンドロゲン状態すなわち LOH 症候群が関連しているという報告が多くみられる。

メタボリックシンドロームとアンドロゲンとの関連を示唆するものとしては、Haring らは総テストステロン値が低い群ほどメタボリックシンドロームを合併する危険率が有意に上昇すると報告している¹⁰⁾。また筆者らは、一般の糖尿病のない健常人群と糖尿病患者群の比較において、糖尿病群で有意に血中テストステロン値が低値であることを報告した（図3）¹¹⁾。

一方、前立腺癌の治療のひとつとして用いられるアンドロゲン除去療法は、人工的に低アンドロゲン状態を作り出すため、LOH 症候群のモデルとして研究されている。Smith らは、アンドロゲン除去療法を受けた患者が、治療開始わずか3ヶ月後には、インスリン抵抗性を獲得していると報告している¹²⁾。

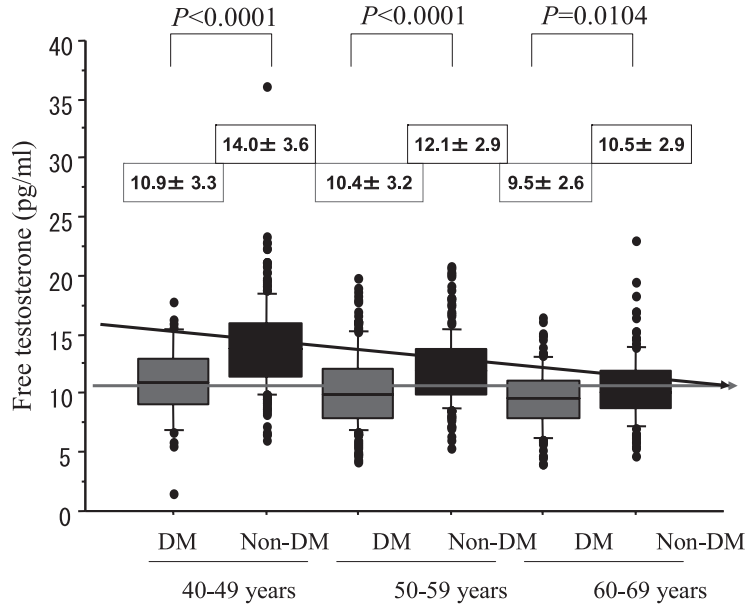
このように LOH 症候群はメタボリック症候群と深く関連していると考えられており、アンドロゲン補充療法がメタボリック症候群の治療法のひとつになりうるかどうか、現在最も注目されているところである。

LOH 症候群の治療

男性更年期障害を引き起こす原因のひとつである LOH 症候群に対して、ホルモン補充療法を行っている。

当科の治療方針は、「LOH 症候群診療の手引き」で推奨されている男性ホルモン補充療法の適応に準じている。

男性ホルモン補充療法の適応は、自覚的あるいは他覚的に更年期症状を有する40歳以上の男性であり、FTが低下している場合としている。男性更年期症状を訴え、受診した患者に血液検査を行い、FTが8.5 pg/ml未満の場合、男性ホルモン補充療法が第一選択となる。また、FTが8.5~11.8 pg/mlの範囲内である場合も境



文献11より改変

図3 フリーテストステロン値の年代別比較 (DM 群と Non-DM 群) DM: diabetes mellitus

界領域群として、男性ホルモン補充療法の対象となりうる。すなわち、症状の程度に応じ、患者に男性ホルモン補充療法のリスク・ベネフィットを説明した上で、同意が得られ、治療の希望があればARTを行う。しかし、FTが11.8 pg/ml 以上の場合は、ARTは行わず、症状に適した治療を考慮しなければならない。すなわち、心理症状が強い場合は精神科医・心療内科医と相談し、抗うつ薬・抗不安薬の投与などを依頼する。また、身体症状や骨粗鬆症が疑われる場合なども各専門医と相談し、薬物療法を検討する。また筋力低下に対しては生活習慣の改善などを指導するという具合に、色々な専門医との連携が必要とされる。

アンドロゲン補充療法の副作用に対する対応

アンドロゲンは多くの臓器、組織に作用するステロイドホルモンである。ARTに際して考慮すべきリスクとして以下の項目が挙げられる。

1. 心血管系疾患

FTが低い場合において冠動脈疾患の罹患率が高いことが報告されていることから、テストステロンを増加させるARTがただちに冠動脈疾患の原因になるとは考えにくい。しかし、長期にわたるARTが心血管系に与える影響は確認されておらず、臨床症状に応じた循環器系検査が必要である。

2. 脂質代謝異常

治療中の血中テストステロン値が生理的な範囲を超えないARTでは脂質代謝に有害な影響を及ぼさないという報告がある一方で、高用量では血中HDLコレステロール低下が観察されることがあるという報告もある。

3. 多血症

ARTを行った性腺機能低下症患者の24%に血栓除去手術またはARTの中断を必要とする多血症が認められたとの報告がある。従って治療に際しては、定期的な血液検査による多血症の監視が重要であると考えられる。

4. 肝毒性

メチルテストステロンの経口投与は約1/3に

肝機能障害を認めたと、ウンデカン酸テストステロンの経口投与、エナント酸テストステロンの筋肉内注射による肝機能障害はまれであると報告されている。

5. 睡眠時無呼吸症候群

ARTは睡眠時無呼吸を悪化させるため、睡眠時無呼吸症候群患者においてARTは禁忌である。

6. その他の副作用

ざ瘡、体毛の増加、潮紅が観察されることがあるが、重要な副作用とは考えられていない。

アンドロゲン補充療法の副作用の監視における対策

これらの副作用をできるだけ回避し、安全にARTを施行するために、副作用の厳密な監視が必要である。具体的にはART開始前に内科的検査、前立腺肥大症に伴う排尿状態に関する国際前立腺症状スコア〔International Prostatic Symptom Score: IPSS〕を用いた評価、睡眠時無呼吸症候群の有無についての聴取を行う。治療開始後の血液検査は2~4週間後、3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後、以後は1年毎とし、検査値に基づいて治療の中止または適宜投与量の増減を行う。排尿状態、睡眠時無呼吸症候群の監視を行い、異常がみられた場合には治療の中止または薬剤の減量を行い、適宜専門医に患者の治療を依頼する。定期的な循環器系検査は必要としないが、臨床症状に応じて行われた検査に異常を認めた場合には、治療を中止して専門医による評価を行う。

アンドロゲン補充療法の治療後の評価

LOH症候群に対する治療は通常、長期間行われる。ARTを行うと、血清テストステロン値は、その治療期間中はほぼ全例上昇する。治療効果についてはその血清テストステロン値の改善に伴い患者が訴える症状の緩和が認められるかを、HeinemannらによるAging males'sympton (AMS) scaleを含めた質問紙で確認することになる。通常、治療開始後1年間は少なくとも3ヶ月毎に治療効果を評価し、治療の継続、中止を含め患者と意思確認を行う。1年を超えて治療を行う場合も定期的な症状の推移を観察することが重要となる。2002年のInternational Society for the Study of the Aging Male: ISSAMによるofficial recommendation⁷⁾では「ART実施中の経過観察は医師および患者双方の責任において行われる。医師は患者に対して定期的な評価の必要性を強調しなければならず、患者はこの要求に応じることに同意しなければならない」と勧告し、医師、患者両方における定期的な評価の重要性を強調している。なお、このrecommendationでは「ARTは通常一生行われるものであり、経過観察も生涯の義務」としているが、この点における本邦での見解を明確にするにはまだ時間を要する。すなわち、現状ではいったんARTを開始したからと言って必ずしも生涯、ARTが必要となるとは断言できず、治療期間においても医師と患者の共通理解が必ず必要となる。なお、副作用が出現した場合には治療効果を認めている場合であっても、治療を中止すべきである。

文 献

- 1) 「LOH症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会。加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き。日本泌尿器科学会/日本Men's Health医学会。東京:じほう、2007; 2-28.
- 2) 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 高 栄哲, 堀江 均, 馬場克幸, 並木幹夫, 名和田新。日本人成人男性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

泌尿誌 004; 95: 751-760.

- 3) Jackson JA, Riggs MW, Spiekerman AM. Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men: a case control study. Am J Med Sci 1992; 304: 4-8.
- 4) Forbes GB, Reina JC. Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. Metabolism 1970; 19: 653-663.

- 5) Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Paray B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3681-3685.
- 6) Christiansen K, Knussmann R. Sex hormones and cognitive functioning in men. *Neuropsychobiology* 1987; 18: 27-36.
- 7) Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male* 2002; 5: 74-86.
- 8) Carnahan RM, Perry PJ. Depression in the aging men: the role of testosterone. *Drugs Aging* 2004; 21: 361-376.
- 9) Tenover JL. testosterone and the aging male. *J Androl* 2007; 18: 103-106.
- 10) Haring R, Völzke H, Felix SB, Schipf S, Dörr M, Roszkopf D, Nauck M, Schöfl C, Wallaschofski H. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes* 2009; 58: 2027-2031.
- 11) Fukui M, Soh J, Tanaka M, Kitagawa Y, Hasegawa G, Yoshikawa T, Miki T, Nakamura N. Low serum testosterone concentration in middle-aged men with type 2 diabetes. *Endocrine Journal* 2007; 54: 871-877.
- 12) Smith MR, Lee H, Fallon MA, Nathan DM. Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer. *Urology* 2008; 71: 318-322.

著者プロフィール



邵 仁哲 Soh Jintetsu

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学 学内講師

略 歴：1991年3月 京都府立医科大学卒業

1991年4月 京都府立医科大学研修医（泌尿器科）

1993年4月 東京工業大学助手（精密工学研究所）

1994年10月 名古屋泌尿器科病院医員

1995年7月 国立滋賀（旧 八日市）病院泌尿器科医長

1998年4月 京都府立医科大学助手（泌尿器科）

2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器機能再生外科学助手

2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学助教

2010年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器外科学学内講師

現在に至る

専門分野：アンドロロジー（男性不妊症・勃起障害・男性更年期障害）

主な業績：1. Soh J, et al. Nicardipine Versus Saline Injection as Treatment for Peyronie's Disease: A Prospective, Randomized, Single-Blind Trial. *Journal of Sexual Medicine* 2010 (in press)

2. Soh J, et al. Characteristic and management of erectile dysfunction after various treatments for prostate cancer. *Int J urol* 2010 (in press)

3. Soh J, Katsuyama M, Ushijima S, Mizutani Y, Kawauchi A, Yabe-Nishimura C, Miki T, Localization of Increased Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in Diabetic Rat Penis; Implication for Erectile Dysfunction. *Urology* 2007; 70: 1019-1023.