

# 男性の性腺機能低下症 ガイドライン 2022

編集

男性の性腺機能低下症ガイドライン作成委員会

一般社団法人 日本内分泌学会

一般社団法人 日本メンズヘルス医学会

## 男性の性腺機能低下症ガイドライン 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

### 作成委員

天野 俊康

長野赤十字病院 泌尿器科

石井 智弘

慶應義塾大学医学部 小児科

井手 久満

獨協医科大学 埼玉医療センター 泌尿器科

伊藤 直樹

NTT 東日本札幌病院 泌尿器科

岩月正一郎

名古屋市立大学大学院 医学研究科 腎・泌尿器科学分野

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

大山 力

弘前大学大学院 医学研究科 泌尿器科学講座

小川 純人

東京大学大学院 医学系研究科 老年病学

蔭山 和則

弘前大学大学院 医学研究科 内分泌代謝内科学講座

方波見卓行

聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 代謝・内分泌内科

川戸 佳

順天堂大学大学院 医学研究科 泌尿器外科学

菅野 潤子

東北大学大学院 医学系研究科 小児病態学分野

功刀 浩

帝京大学医学部 精神神経科学講座

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

白石 晃司

山口大学大学院 医学系研究科 泌尿器科学講座

白川 智也

順天堂大学大学院 医学研究科 泌尿器外科学

鈴木 和浩	群馬大学大学院 医学系研究科 泌尿器科学
高岡 正和	帝京大学医学部 精神神経科学講座
高橋 裕	奈良県立医科大学 糖尿病内分泌内科学
竹石 恭知	福島県立医科大学 循環器内科学講座
立花 修	金沢医科大学 脳神経外科
田邊真紀人	福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科
辻村 晃	順天堂大学 医学部附属浦安病院 泌尿器科
鳥居 俊	早稲田大学 スポーツ科学学術院
西岡 宏	虎の門病院 間脳下垂体外科
長谷川奉延	慶應義塾大学医学部 小児科
畠山 真吾	弘前大学大学院 医学研究科 泌尿器科学講座
濱島 崇	あいち小児保健医療総合センター 内分泌代謝科
濱野 逸人	弘前大学大学院 医学研究科 泌尿器科学講座
福井 道明	京都府立医科大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科学
福岡 秀規	神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科
松井 克之	滋賀県立小児保健医療センター 内分泌代謝糖尿病科
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
村元 啓仁	順天堂大学大学院 医学研究科 泌尿器外科学
八木 弘子	弘前大学大学院 医学研究科 小児科学講座
安井 孝周	名古屋市立大学大学院 医学研究科 腎・泌尿器科学分野
柳瀬 敏彦	誠和会 牟田病院
義久 精臣	福島県立医科大学 循環器内科学講座

(五十音順)

# 男性の性腺機能低下症ガイドライン 2022

## 目次

1. テストステロンの産生と生理作用	1
2. 中枢におけるテストステロンの産生と生理作用	5
3. 男性性腺機能低下症の症状と徴候	8
4. 小児の性腺機能低下症の症状と徴候	11
5. 小児の性腺機能低下症の診断	20
6. 小児・思春期の性腺機能低下症のテストステロン治療	32
7. 小児・思春期の性腺機能低下症のゴナドトロピン治療	38
8. 続発性 中枢性 性腺機能低下症の症状と徴候	46
9. 続発性 中枢性 性腺機能低下症の病因と診断	49
10. 続発性 中枢性 性腺機能低下症の治療	54
11. 性腺機能低下症の診断基準	60
12. 性腺機能低下症の症状調査票	65
13. 性腺機能低下症とうつ病、うつ症状	72
14. 男性の性腺機能低下症とフレイル・サルコペニア・骨粗鬆症	79
15. 性腺機能低下症と認知症	82
16. 運動による性腺機能低下症	85
17. 性腺機能低下症と男性不妊	87
18. 抗がん化学療法による性腺機能低下症	94
19. 前立腺癌に対する内分泌療法は代謝疾患のリスクを高めるか	100
20. 前立腺癌に対する内分泌療法は循環器疾患のリスクを高めるか	105
21. テストステロン補充療法は前立腺疾患のリスクを高めるか	108
22. テストステロン補充療法は生活習慣病のアウトカムを改善するか	112
23. テストステロン補充療法は心血管イベントを増加させるか	116
24. テストステロン補充療法は心不全の予後を改善するか	118
25. テストステロン補充療法はメタボリックシンドロームに有効か	121
26. 性腺機能低下症の症状改善に有効な食品・サプリメント	125
27. CQ テストステロン補充療法は性腺機能低下症に推奨されるか	133
用語索引	138



## 1

# テストステロンの産生と生理作用

## 要旨

テストステロンは主に精巣の間質にある Leydig 細胞で産生される。その他では海馬、筋肉、脂肪でも産生される。血中においてテストステロンは、SHBG 結合型（35～75%）、アルブミン結合型（25～65%）、遊離型（1～2%）と3つの型に分かれる。生物活性を有するアルブミン結合型と遊離型を合わせて、bioavailable testosterone と呼ばれる。総テストステロンは加齢による減少が軽度であり、遊離型は加齢に伴い有意に減少する。また、総テストステロンと遊離テストステロンは、ともに日内変動が存在する。臨床上、総テストステロンも遊離テストステロンも測定する場合は、午前中に採血することが勧められる。テストステロンは多くの重要な生理的役割を担っていて、筋肉、骨、中枢神経系、前立腺、骨髄、皮膚、性機能などへの影響がある。男性生殖器、中枢神経系に対する作用はアンドロゲン受容体を介する作用と考えられ、筋肉、骨、骨髄、皮膚などに対する作用は細胞増殖（cytosolic）による作用と考えられる。

## 1) テストステロンの産生

テストステロンは主に精巣の間質にある Leydig 細胞で産生される。その他では海馬、筋肉、脂肪でも産生される。血中においてテストステロンは、SHBG 結合型（35～75%）、アルブミン結合型（25～65%）、遊離型（1～2%）と3つの型に分かれる。アルブミン結合型と遊離型を合わせて、生物活性を有するバイオアベイラブル・テストステロン（bioavailable testosterone）と呼ばれる。SHBG 結合型は、強く結合しており、生物活性はない。加齢によって SHBG 型が漸増するので、総テストステロンが変化しなくても、バイオアベイラブル・テストステロンは相対的に減少すると考えられる。わが国の健常成人男性の検討（図1、2）から、総テストステロンは加齢による減少が軽度であり、遊離型は加齢に伴い有意に減少することが判明している<sup>1)</sup>。また、総テストステロンと遊離テストステロンは、ともに日内変動が存在する。午前中は高値で比較的安定し、午後低下し、その後上昇するも、夕方から深夜にかけて低下し、深夜に最低値を示す。午前中と深夜の最低値と、半減するくらいの差がある。臨床上、総テストステロンも遊離テストステロンも測定する場合は、午前中に採血することが勧められる。

## 2) テストステロンの生理作用

### 1. テストステロンは多くの重要な生理的役割を担う

テストステロンの生理作用はアンドロゲン受容体を介する作用と細胞増殖（cytosolic）による作用とに分けられる。テストステロンは性腺系以外においても全身の臓器で代謝系を中心とした重要な生理的役割を担っている。すなわち、筋肉、骨、中枢神経系、前立腺、骨髄、皮膚、性機能などへの影響がある。男性生殖器、中枢神経系に対する作用はアンドロゲン受容体を介する作用と考えられ、筋肉、骨、骨髄、皮膚などに対する作用は細胞増殖（cytosolic）による作用と考えられる。テストステロンの減少により、

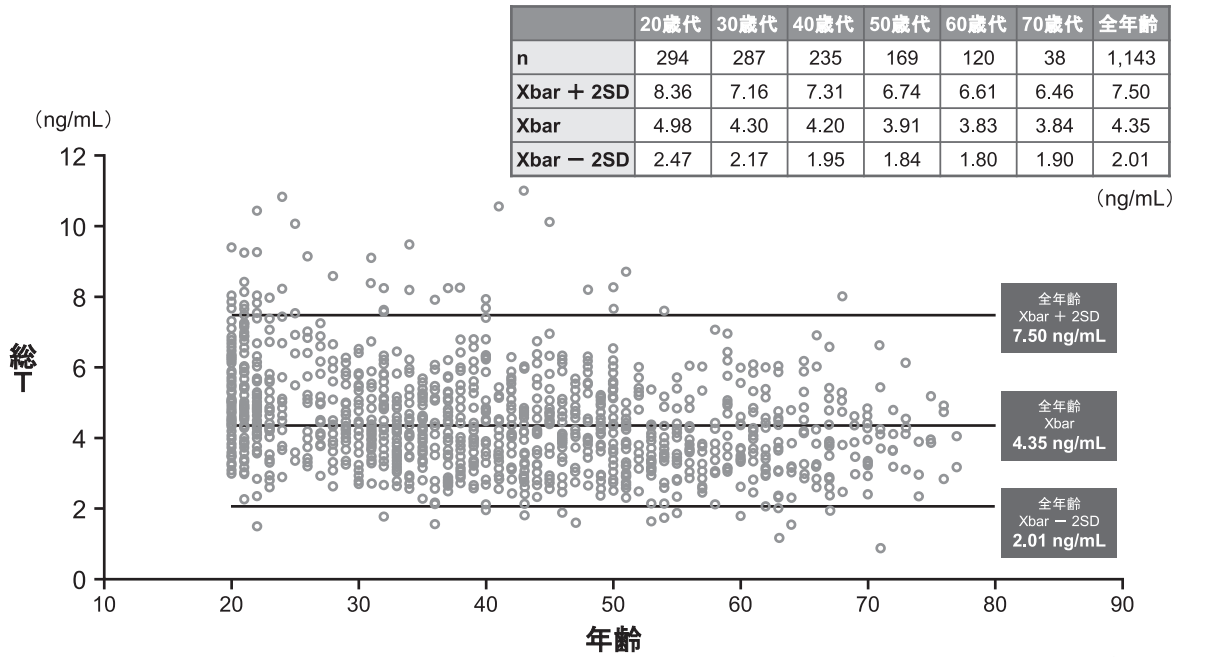


図1 総T基準値

総Tは、20歳～77歳の全例を一括統計処理し、 $Xbar \pm 2SD$ を基準値とした。  
 上限値 ( $Xbar + 2SD$ )：7.50 ng/mL、平均値 ( $Xbar$ )：4.35 ng/mL、  
 下限値 ( $Xbar - 2SD$ )：2.01 ng/mLであった。

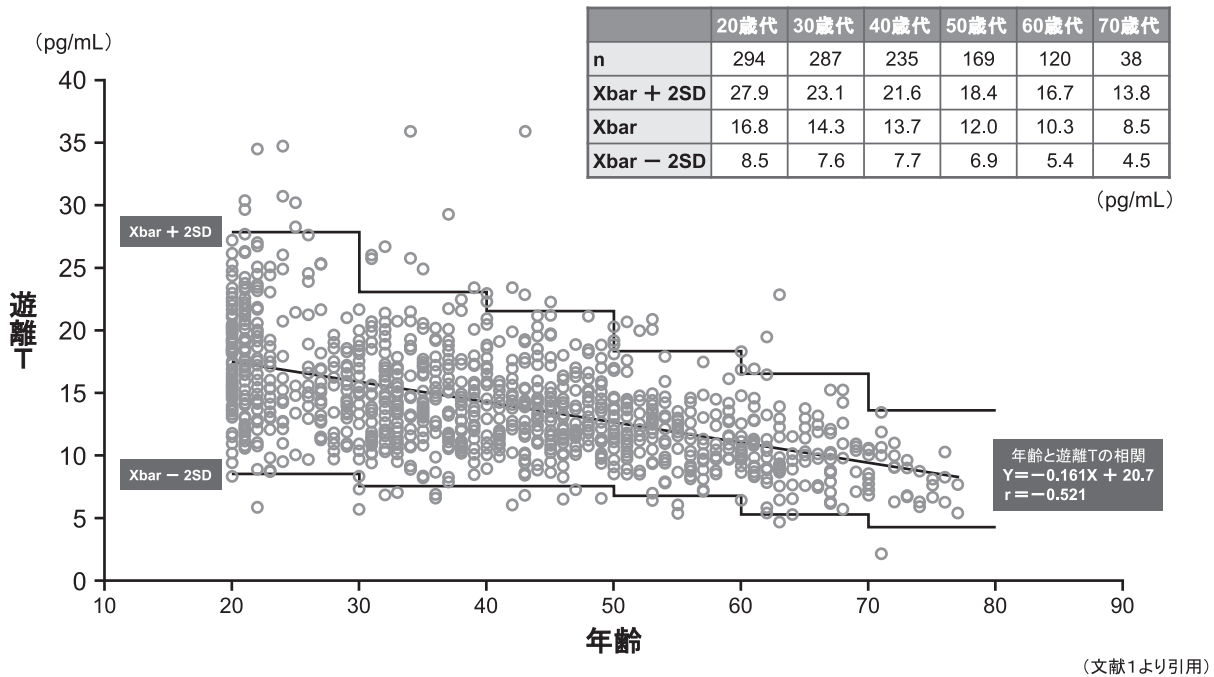
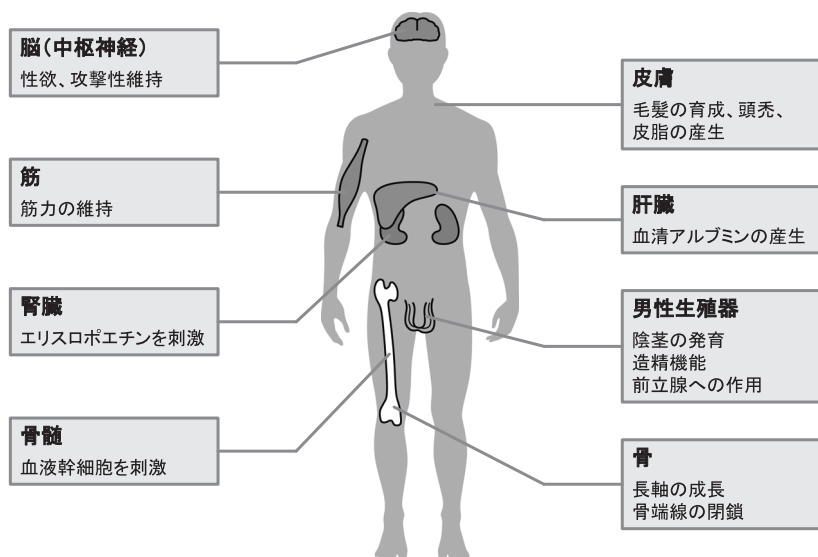


図2 遊離T基準値

遊離Tは、20歳～77歳の全例を10歳毎の年齢群に分け、各年齢群別に統計処理を行い、各々の  $Xbar \pm 2SD$  を基準値とした。高年齢群になるにしたがって、なめらかな低下傾向を示した。(図中の表に年代別基準値を示した)



日本泌尿器科学会・日本Men's Health医学会「LOH症状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（LOH症候群）診療の手引きじほう。2007.

図3 テストステロンの標的臓器での作用

筋肉量の減少、骨量低下、性機能障害、体脂肪増加などがみられる。これは年齢に関係なく、若年者でもテストステロンが減少すれば起きる変化である。

## 2. 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3）、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<sup>2)</sup>。

### 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<sup>3)</sup>。近年ではインスリン抵抗性改善や糖代謝改善の報告<sup>4-7)</sup>もみられている。脂質代謝の面でも、総コレステロールと中性脂肪を低下させる報告<sup>8,9)</sup>がある。

## 参考文献

1. 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 2004; 95: 751-760.

2. Archer J. The influence of testosterone on human aggression. *Brit J Psychol* 1991; 82: 1–28.
3. Basaria S, Dobs AS. Risks versus benefits of testosterone therapy in elderly men. *Drugs Aging* 1999; 15: 131–142.
4. 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* 2006; 154: 899–906.
5. 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* 2011; 34: 828–837.
6. 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* 2018; 50: doi: 10.1111/and.12815.
7. Hackett G. Metabolic effects of testosterone therapy in men with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Sex Med Rev* 2019; 7: 476–490.
8. 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* 2018; 6: 37–46.
9. Blaya R, Thomaz LD, Guilhermano F, et al. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. *Aging Male* 2016; 19: 85–89.



## 2

## 中枢におけるテストステロンの産生と生理作用

## 要旨

男性ホルモンであるテストステロン (T) やジヒドロテストステロン (DHT) は、精巣のみでなく、脳の記憶中枢である海馬でも合成されており、重要な役割を果たしていることがわかってきた。T、DHT の受容体である Androgen Receptor (AR) は空間認知記憶を担う海馬の CA1 領域のグルタミン酸神経に多く発現しており、下流の作用経路も整備されている。ラットやマウスなどを用いた研究から、精巣摘出を行い脳海馬での T、DHT を低下させると空間認知機能が低下することが示されてきた。T、DHT を補充するとこれらの症状が回復することも示されている。このことから、ヒトの場合も加齢に伴う T の減少が起これば、海馬の CA1 神経機能などの低下を引き起こす原因になることが示唆される。T が減少する高齢者でも、脳海馬に T を補充することで、空間認知機能の低下を食い止めることができる可能性がある。

一方、海馬は脳のストレス感知中枢でもあるので、ラットで T、DHT を低下させるとうつ行動が発生する。これは海馬への T、DHT 注入で回復することがわかっている。これと類似して、ヒト中高年者の T 減少によるうつ症状と、T 補充療法による回復が報告されている。

## 1) T の海馬神経シナプスへの早い作用と空間認知記憶

記憶は神経どうしが接合する場所である神経シナプスで形成される。海馬の CA1 領域のグルタミン酸神経のシナプスを共焦点顕微鏡で 3 次元可視化して調べると、ラット海馬のスライスに T や DHT を 2 時間作用させただけで、短期的に神経シナプスの密度を増加させることがわかる<sup>1-3)</sup>。以下では T は total T を指す。男性ホルモン受容体 AR は、記憶中枢の海馬のグルタミン酸神経のうち、空間認知記憶を担う CA1 領域に特に多く発現している。短期的なシナプス増加作用を引き起こす信号系は、「シナプス膜に存在する AR→蛋白キナーゼ (LIMK、MAPK、PKA、PKC)→アクチン制御蛋白のリン酸化→アクチン重合→シナプス増加」である<sup>2,4)</sup>。

AR は、もともと核に移行する核内受容体だが、これらの一部は (核に移行することなく) 神経シナプス内に存在して働くわけである<sup>2)</sup>。この AR はパルミチン化されて膜に結合していることがわかってきており、これがシナプス膜での受容体として T や DHT の早い作用に働いていると思われる<sup>5)</sup>。一方、大多数の核受容体 AR は T や DHT の作用で核に移動し、遺伝子転写作用を引き起こす。遺伝子転写と蛋白合成は時間が 6 時間から 1 日程度と長くかかる、古典的なホルモン作用である。これによりシナプス蛋白が合成されてシナプスに運ばれ、1 日程度たつと機能する神経シナプスが増加する<sup>6)</sup>。このような長期的作用も存在する。

## 2) 海馬での男性ホルモンの合成と、血中から流入する男性ホルモン

記憶中枢の海馬は独自に T、DHT、E2 (E2 は女性ホルモン) を合成している (オスメスの両方とも

に)<sup>7)</sup>。海馬内での濃度を測定すると、血中の T、DHT、E2 の濃度より高いので、海馬の T、DHT、E2 は神経作用の主役だと思われる。

海馬中には、コレステロール→プレグネロン→DHEA あるいは プロゲステロン→T→DHT、あるいは T→E2 という、精巣と卵巣を合わせたような合成経路が神経で見出された。詳しくいうと、海馬スライスには、シトクロム P450<sub>scc</sub>、P450 (17 $\alpha$ )、P450<sub>arom</sub> や、StAR、17 $\beta$ -HSD、3 $\beta$ -HSD、5 $\alpha$ -reductase などの合成酵素が、グルタミン酸神経に発現している<sup>7)</sup>。質量分析 LC/MS/MS によって、海馬中での性ホルモンの濃度を測定すると、成獣オスラットの海馬での濃度は平均すると T (17 nM)、DHT (7 nM) くらいである<sup>8)</sup>。これらの濃度は血中の T、DHT よりも高く、これは局所合成される T、DHT の重要性を示している。mRNA や抗体染色の解析などから見た合成酵素の発現は、精巣と比べて約 1/500 と大変低い。しかし神経細胞は小さく、海馬の体積は 0.1 mL 程度で血管の体積 20 mL の 1/200 程度であるので、海馬での T、DHT の合成量の絶対値は低いが、体積で割った濃度は十分に高い、と説明できる。更に、海馬は全身にステロイドを配達する内分泌器官ではないので、大量の男性ホルモンを合成する必要はなく、地産地消に使うぶんだけ合成しているのである。

一方、精巣が合成する T や DHT が脳に流入して働く、いわゆる内分泌作用も当然起こっている。特にオスの場合海馬内の T の 70~80% は血中から流入する (20~30% は海馬内で合成される)<sup>8)</sup>。精巣から分泌された T は SHBG (sex-hormone binding globulin) に結合した状態で血中を運ばれ、血液脳関門を越えて、神経細胞膜に存在する megalin という SHBG 受容体により、神経細胞内にエンドサイトシスで取り込まれると思われる。その後、細胞内リソソームで SHBG から離脱し free T となり神経内の 5 $\alpha$ -reductase で DHT にも変換されて作用するだろう。T 補充で血中に流入した T も、これと同じ経路をたどって海馬に流入し働くと思われる。

### 3) 老化による脳内の性ホルモン減少と認知機能低下及びその回復

ラットでは老化により海馬内の T や DHT 濃度は大きく減少することがわかった。ラットの血中では T、DHT 濃度の老化による低下は、測定が容易でよくわかっていたが、脳内での測定は現在でも限られた研究室でしかできない状況である。この海馬での男性ホルモンの減少により、神経シナプス密度も減少して、記憶能力は減少すると思われる。T、DHT の補充療法で血流を介して T、DHT を脳海馬に送り込むと、シナプス密度が回復するので<sup>6,9,10)</sup>、海馬の記憶能力が回復するはずである。

ところが、ヒトでは話が複雑になる。欧米人では血中の total T は加齢により減少するので、以上のラットの話はかなりの部分で適用できると思われる。しかし、日本人の血中の total T は加齢ではほぼ減少しないという報告が主流で<sup>11)</sup>、ラットの結果をそのまま適用するのは難しい。日本人でも free T は加齢で減少するのだが。しかし日本人でも LOH 患者は、free T と total T 両方が低下しているので、ラットで明らかになった T 減少→神経シナプス減少という結果は起こっていると思われる。従って、T 補充による効果はあると期待できる。

一方、ラットの精巣摘出により海馬内の T、DHT を低下させると不安様行動が発生する。ここで直接海馬に T や DHT を注入すると、不安様行動から回復することがわかっている<sup>12)</sup>。これは T、DHT の示す抗不安様作用としてよく知られている。ヒトの更年期ではうつ症状や不安様症状が起こる場合がみられるが、これは加齢による性腺機能の低下 (LOH) と同時期に脳の T が減少することによることも関与していると考えられる。従って T 補充療法を用いれば回復現象が起こると考えられる。実際うつ様症状の中老年男性患者に対する T 補充で、効果が認められている報告がある<sup>13-15)</sup>。

## 参考文献

1. Mukai H, Tsurugizawa T, Murakami G, et al. Rapid modulation of long-term depression and spinogenesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons. *J Neurochem* 2007; 100: 950–967.
2. Hatanaka Y, Hojo Y, Mukai H, et al. Rapid increase of spines by dihydrotestosterone and testosterone in hippocampal neurons: dependence on synaptic androgen receptor and kinase networks. *Brain Res* 2015; 1621: 121–132.
3. Murakami G, Hojo Y, Kato A, et al. Rapid non-genomic modulation by neurosteroids of dendritic spines in the hippocampus: androgen, estrogen and corticosteroid. *J Neuroendocrinol* 2018; 30: doi: 10.1111/jne.12561.
4. Hasegawa Y, Hojo Y, Kojima H, et al. Estradiol rapidly modulates synaptic plasticity of hippocampal neurons: involvement of kinase networks. *Brain Res* 2015; 1621: 147–161.
5. Levin ER, Hammes SR. Nuclear receptors outside the nucleus: extranuclear signalling by steroid receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17: 783–797.
6. Leranth C, Petnehazy O, MacLusky NJ. Gonadal hormones affect spine synaptic density in the CA1 hippocampal subfield of male rats. *J Neurosci* 2003; 23: 1588–1592.
7. Hojo Y, Hattori TA, Enami T, et al. Adult male rat hippocampus synthesizes estradiol from pregnenolone by cytochromes P45017alpha and P450 aromatase localized in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 865–870.
8. Hojo Y, Higo S, Ishii H, et al. Comparison between hippocampus-synthesized and circulation-derived sex steroids in the hippocampus. *Endocrinology* 2009; 150: 5106–5112.
9. MacLusky NJ, Hajszan T, Leranth C. Effects of dehydroepiandrosterone and flutamide on hippocampal CA1 spine synapse density in male and female rats: implications for the role of androgens in maintenance of hippocampal structure. *Endocrinology* 2004; 145: 4154–4161.
10. Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, et al. Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS One* 2012; 7: e29598.
11. 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* 2009; 16: 168–174.
12. Edinger KL, Frye CA. Testosterone's anti-anxiety and analgesic effects may be due in part to actions of its 5alpha-reduced metabolites in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 418–430.
13. 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* 2009; 70: 1009–1016.
14. 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* 2019; 76: 31–40.
15. 渡部芳徳、土井直人. 中高年男性うつ病とテストステロン. *アンチ・エイジング医学 日本抗加齢医学会雑誌* 2016; 12: 348–353.

## 3

## 男性性腺機能低下症の症状と徴候

## 要旨

男性の性腺機能低下症とは、男性において永続的に二次性徴が発来しない、発来はするが完成しない、あるいは一度完成した性腺機能が低下する場合をいう。視床下部-下垂体-性腺系のいずれかまたは複数の部位に、胎生期から中高年にいたる様々な時期に起こる異常が原因となるためその病態は広汎にわたる<sup>1,2)</sup>。大別して先天性の異常と後天性の異常、また視床下部-下垂体が原因となる低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と性腺自体に異常を呈しフィードバックのため LH、FSH が高値となる高ゴナドトロピン性性腺機能低下症に分類される。また視床下部-下垂体-性腺系の器質的疾患が原因となるものと、器質的異常が明らかでない機能的異常があり、特に後者のうち、加齢による血中テストステロンの低下とそれに伴う種々の症候を呈するものを late-onset hypogonadism (LOH) と呼称する。

これらの病態における症状・徴候はその発症時期および原因 (表 1)、アンドロゲン欠乏の重症度により異なり、以下に述べる。

## 男性性腺機能低下症の各病態における症状・徴候

46XY 胎児の発生の段階、特に胎生 3 か月までのアンドロゲン低下は外性器異常を呈する。外性器異常は男性外性器が完全に欠如する完全型から陰唇癒合、陰核肥大、小陰茎、会陰部陰囊部尿道下裂、二分陰囊、停留精巣といった中等度のもの、小陰茎や異所性尿道開口といった軽度のものまで、アンドロゲン欠乏の程度により様々である。その原因の多くはアンドロゲン生成に関する先天異常であり Klinefelter 症候群などが含まれる。またアンドロゲン低下は認めないがアンドロゲン受容体などの異常によるアンドロゲン不応症も同様の所見を呈する。

胎生期の 3rd trimester 以降から生後 6 か月の時期でアンドロゲン欠乏を呈する疾患の多くは先天性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症であり、Kallmann 症候群などが含まれる。この疾患群において胎生期 (胎生 3 か月まで) の外性器形成といった男性化は胎盤由来の hCG により刺激されたアンドロゲンによって正常に起こりうる。しかし、その後はゴナドトロピンによる刺激を欠くために小陰茎、精巣萎縮、停留精巣といった異常を呈してくるようになる。

思春期においては、アンドロゲンの作用により二次性徴がおこる。したがって思春期前の時期に起こる性腺機能低下では類宦官体型、骨量増加不良、小児様の外性器、高い声 (アンドロゲンによる喉頭の肥大、声帯の肥厚がおこらないため)、皮下脂肪増加、筋肉の発育不良、女性化乳房、頭髮後退の欠如、髭が薄い、女性型 (逆三角形) の恥毛になる、痤瘡が見られない (アンドロゲンによる皮脂合成が乏しいため)、性欲低下、勃起・射精の不全などがおこる。体型としては身長わりに四肢が長くなりアームスパンが身長より 5 cm を超えて長い、頭頂から恥骨結合までの長さが、恥骨結合から足裏までの長さより 5 cm を超えて短い、といった所見を呈する。思春期前後に発症する性腺機能低下症では性ホル

モンによる成長スパートが見られない一方、性ホルモンによる骨端線の閉鎖が起きないため成人期になっても緩徐かつ持続的に身長が伸び続けることが観察される。

思春期を過ぎた性腺機能低下症の場合、その程度および罹病期間により臨床所見は異なるが性機能・性欲の低下、活力の低下、ホットフラッシュ、不眠、抑うつ、除脂肪体重の低下と体脂肪の増加、骨量低下、女性化乳房、正球性正色素性貧血などを呈する。これらの症候のうち性機能・性欲の低下以外はテストステロン低下に必ずしも特異的ではない。一方、40歳未満の若年者を対象として Androgen Deficiency in Aging Male (ADAM) 質問票を用いた報告<sup>3)</sup>においては総テストステロン低下と最も関連した項目は「活力の低下」であったとされ、若年者においては性機能の低下が必ずしも前面に出てくる所見ではない可能性が指摘されている<sup>4)</sup>。成因についても、思春期以降～成人の例では小児期に多かった先天異常だけでなく肥満や2型糖尿病といった併存する病態に伴う機能的性腺機能低下症や、他疾患に対する薬剤使用、薬物やアルコール濫用の影響が見られるようになってくる(表1)。

中高年になると加齢に伴う生理的な性腺機能低下が多くを占めてくる。加齢による血中テストステロンの低下とそれに伴う種々の症候を呈するものを LOH 症候群と呼ぶ。LOH 症候群による症候は<sup>5)</sup>

- 1) リビドー（性欲）と勃起能の質と頻度、とりわけ夜間睡眠時勃起の減退
- 2) 知的活動、認知力、見当識の低下および疲労感、抑うつ、短気などに伴う気分変動
- 3) 睡眠障害
- 4) 筋容量と筋力低下による除脂肪体重の減少
- 5) 内臓脂肪の増加
- 6) 体毛と皮膚の変化
- 7) 骨減少症と骨粗鬆症に伴う骨塩量の低下と骨折のリスク増加

表1 男性性腺機能低下症の成因

	原発性性腺機能低下症 (高ゴナドトロピン性)	続発性性腺機能低下症 (低ゴナドトロピン性)
先天性	染色体異常 (Klinefelter 症候群、Down 症候群) Y 染色体微小欠損 精巣形成異常、停留精巣をきたす疾患 性分化異常 筋緊張性ジストロフィー 先天性副腎皮質過形成 (リポイド副腎過形成、17 $\alpha$ -水酸化酵素欠損症) LH 不応症	Kallmann 症候群 Prader-Willi 症候群 DAX-1 異常症 下垂体低形成 特発性続発性性腺機能低下症
後天性	精巣炎 (ムンプスウイルス、結核など) 精巣腫瘍 放射線療法、化学療法 精巣外傷、精巣摘出 慢性疾患 (慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患、HIV) ケトコナゾール アルコール依存症 加齢	下垂体疾患 (腫瘍、手術、外鞘、感染症、炎症) 視床下部疾患 (頭蓋咽頭腫などの腫瘍) 高プロラクチン血症 慢性疾患 (2型糖尿病、ヘモクロマトーシス、脂肪性肝炎・肝硬変、冠動脈疾患) 薬剤性 (グルココルチコイド、オピオイド、アンドロゲン、プロゲステロン、エストロゲン、GnRH アナログ) 肥満 低栄養、消耗性疾患、神経性食思不振症 過度の運動 加齢 (併存疾患による)

が挙げられ、2) 3) は①精神・心理症状、4) 5) 6) 7) は②身体症状、1) は③性機能関連症状との3つに分類される。これらの症状の評価として Aging Males Symptoms (AMS) スコアが国際的に頻用されている<sup>6)</sup>。AMS スコアは、精神・心理症状、身体症状、性機能関連症状の全般にわたり合計17問からなる質問票である。これらの多彩な症状のうち、性機能関連症状がテストステロン低下には比較的特異的とされている<sup>7)</sup>。

## おわりに

男性性腺機能低下症は成因や発症時期、またアンドロゲン作用低下の重症度により多彩な症状・徴候を呈し、さらに LOH 症候群では非特異的な所見として精神・心理症状や性機能関連以外の身体初見をも呈してくる。

## 参考文献

1. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Pediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 38.
2. Marcelli M, Mediwala SN. Male hypogonadism: a review. *J Investig Med* 2020; 68: 335–356.
3. Scovell JM, Ramasamy R, Wilken N, et al. Hypogonadal symptoms in young men are associated with a serum total testosterone threshold of 400 ng/dL. *BJU Int* 2015; 116: 142–146.
4. Cohen J, Nassau DE, Patel P, et al. Low testosterone in adolescents and young adults. *Front Endocrinol* 2020; 10: 916.
5. 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：—LOH 症候群—加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き。じほう，東京，2007.
6. Heinemann LAJ, Zimmermann A, Vermeulen C. et al. A new 'aging males' symptoms' rating scale. *Aging Male* 1999; 2: 105–114.
7. Giagulli VA, Castellana M, Lisco G, et al. Critical evaluation of different available guidelines for late-onset hypogonadism. *Andrology* 2020; 8: 1628–1641.

## 4

## 小児の性腺機能低下症の症状と徴候

## 要旨

小児の性腺機能低下症の大規模疫学調査は少なく、発症頻度や原因についても文献によって様々である。症状・徴候については、乳児期では外性器の分化不全や発育不全があるとき、思春期では思春期発来ないし進行に遅延があるときに性腺機能低下症を疑う。性腺機能低下症を疑う場合、先天奇形や特徴的顔貌を含めた身体所見やゴナドトロピン以外の下垂体前葉ホルモン分泌不全症状に伴う随伴症状についても評価する。

## I. 疫学

性腺機能低下症の有病率に関する厳密な疫学研究はないが、軍事記録に基づく調査では低ゴナドトロピン性性腺機能低下症は1万人に1人程度と推測されている<sup>1)</sup>。

小児期の性腺機能低下症の代表的な症状である非典型的な外性器の発症率は4,500人に1人とされているが<sup>2)</sup>、大規模調査はほとんど行われていない。停留精巣単独の場合を除いた非典型的な外性器の頻度はトルコでは800人に1人<sup>3)</sup>、スコットランドでは300人に1人<sup>4)</sup>と報告されているが、性別判定が困難な症例はドイツでは5,000人に1人と報告されている<sup>5)</sup>。ただし、性分化疾患は発生異常など胎児期の性ホルモン欠乏症状以外でも生じるため、胎児期の性腺機能低下症の頻度と完全に一致することはない。

小児期の性腺機能低下症のもう一つの代表的な症状である思春期遅発症の男子における原因として Sedlmeyer らと Varimo らはそれぞれ体質性成長思春期遅延が63%と82%、機能性性腺機能低下症が20%と9%、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症が9%と7%、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症が7%と2%と報告している<sup>6,7)</sup>。思春期遅発症はその定義上、頻度は0.6–2.3%存在するため、思春期の時期での低ゴナドトロピン性および高ゴナドトロピン性性腺機能低下症の頻度は0.05–0.4% (250–2,000人に1人)と推測される。

## II. 発症時期による症状と徴候

- 乳児期では外性器の分化不全や発育不全があるとき、思春期では思春期発来ないし進行に遅延があるときに性腺機能低下症を疑う。

男性ホルモンの分泌状態とその作用は胎児期から成人期にかけて異なるため、成長期にある小児では男性ホルモン欠乏によって生じる症状と徴候も発症時期によって異なる (図1<sup>8)</sup>、表1)。

## 1) 胎児期初期 (第1三半期)

胎児の外性器は胎児期初期に男性ホルモンにより男性型へ分化するため、この時期の男性ホルモン欠

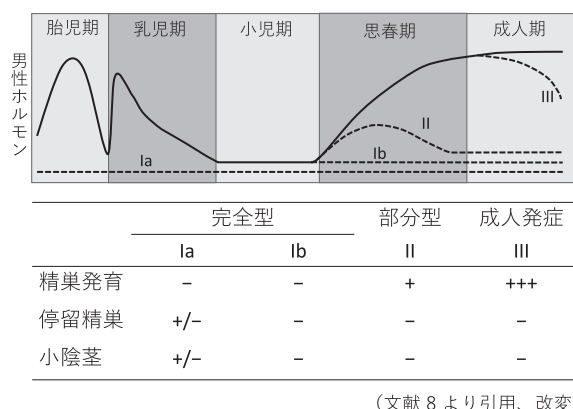


図 1 男性ホルモン欠乏症の発症時期と症状

図中の実線は正常男性、破線は男性ホルモン欠乏症を現す。

表 1 発症時期による男性ホルモン欠乏による胎児期から思春期の症状と徴候

胎児期初期 (第 1 三半期、在胎 14 週まで)	
症状	徴候
外生殖器分化不全	ミクロファルス、尿道下裂、二分陰囊、判別不明性器 (ambiguous genitalia)、正常女性型外生殖器まで様々
胎児期中後期 (第 2・3 三半期) ~ 乳児期	
症状	徴候
外生殖器発育不全	小陰茎 (ミクロペニス) 停留精巣 小精巣
思春期 (ここでは標準的な思春期時期を指す)	
症状	徴候
思春期遅発 (思春期未発来・遅延・未完了)	身長 of 思春期スパートの欠如 ± 成長率の緩徐な低下 精巣発育不良 (小精巣)、小陰茎 (ミクロペニス)、身長に対して不釣合に長い四肢、前思春期型の脂肪分布 (頭部・胸部・腰部)、陰毛や腋毛の男性型発毛形態の欠如、筋発育不良、面皷の欠如、甲高い声
性的関心や性欲の欠如 夜間や朝の自然勃起の減少 乳房腫大および疼痛	無精液症、重度乏精子症、無精子症 女性化乳房

乏によって非典型的な外生殖器が生じる。胎児期初期にはゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) ニューロン系は機能しておらず、黄体形成ホルモン (LH) ではなく胎盤性のヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) によって男性ホルモンが産生されるため、先天性低ゴナドトロピン性腺機能低下症ではこの時期に問題を生じることはなく、法律上の性決定に迷うような判別不明性器 (ambiguous genitalia) は認めない<sup>1)</sup>。

### 非典型的な外生殖器

胎児期初期の男性ホルモンの作用不足によって小陰茎、尿道下裂、二分陰囊、襟巻き状陰囊、陰囊低形成、腹腔内精巣を伴う女性外生殖器などが生じ、46,XY 性分化疾患としての対応が必要である<sup>9,10)</sup>。小陰茎は伸展陰茎長が  $-2.5$  SD 未満であり、構造異常を伴わない場合はミクロペニス、尿道下裂などの陰茎の構造異常を伴う場合はミクロファルスと定義される<sup>11)</sup>。日本人では日齢 1 以降の新生児期で伸展陰茎長 2.4 cm 未満が小陰茎である。多くは早期に気づかれるが、phenotype の両端 (思春期遅発で見つか



る男性型外性器、無月経で見つかる女性型外性器など)は小児期には気づかれないこともある<sup>9)</sup>。原因としては精巣分化異常(完全型性腺異形成 [Swyer 症候群]、部分型性腺異形成、精巣退縮症候群、卵精巢性分化疾患)、アンドロゲン合成障害・作用異常(アンドロゲン合成障害 [17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (HSD) 欠損症・5 $\alpha$ 還元酵素欠損症・先天性リポイド副腎過形成症など]、アンドロゲン不応症 [完全型、部分型]、LH 受容体異常 [Leydig 細胞無形成・低形成]、抗ミューラー管ホルモン (AMH) および AMH 受容体異常 [Müller 管遺残症]) などがある<sup>10)</sup>。

## 2) 胎児期中後期(第2・3三半期)～乳児期

胎児期中期になると GnRH ニューロン系が機能し、男性ホルモンが産生される。この時期に男性ホルモンの作用により陰茎や精巣の発育、精巣の腹腔から陰嚢への下降が始まる。男性ホルモンは出生前後に産生が一旦低下するが、生後1週間から半年くらいの間は GnRH ニューロン系により再び産生されるため、この時期は mini-puberty と呼ばれる<sup>1)</sup>。Mini-puberty 期は思春期以前に視床下部・下垂体・性腺系を評価できる特異な時期である<sup>1)</sup>。この時期にも男性ホルモンの働きで陰茎や精巣が発育し、精巣が下降する<sup>1)</sup>。このため胎児期中後期から乳児期の男性ホルモン欠乏により小陰茎、停留精巣、小精巣が生じる。

### 小陰茎(ミクロペニス)

ミクロペニスは伸展陰茎長が -2.5 SD 未満で陰茎の構造異常を伴わない場合と定義され、日本人では、日齢1以降の新生児期で 2.4 cm 未満、6か月時で 2.6 cm 未満、1歳6か月時で 2.8 cm 未満、3歳時で 3.0 cm 未満を目安とする<sup>10,12)</sup>。原因には低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症、アンドロゲン活性化障害などの内分泌異常による性腺機能低下症のほか、陰茎無形成など発生異常、他の先天奇形の関連症状、特発性もある<sup>13)</sup>。

### 停留精巣

停留精巣は腹腔内から陰嚢内への胎生期の精巣の下降に障害を生じた状態の総称であり、陰嚢内高位、鼠径管内、腹腔内に分類され、精巣がより高位に停滞するほど重症である<sup>10)</sup>。停留精巣は Kallmann 症候群を含む先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症においては 38-78%、Klinefelter 症候群では 27-37%、CHARGE 症候群で 50-70%、Prader-Willi 症候群では 80-90%、Noonan 症候群では 66-80%、Down 症候群では 6.5%、Bardet-Biedl 症候群では 11-13% に認める<sup>14)</sup>。

### 小精巣

精巣容積については、オーキドメーターを用いて計測し、日本人精巣成長曲線で評価する。0歳児の精巣容量の平均値は日本人乳児で 1.1 mL<sup>15)</sup>、中国人では平均 1.1 mL (標準偏差 0.3 mL) で 50 パーセントイル 1.15 mL (3 パーセントイル 0.55 mL、97 パーセントイル 1.93 mL) と報告されている<sup>16)</sup>。小精巣の明確な定義は存在していないが、3 パーセントイル未満もしくは -2SD 未満を目安とすれば乳児では精巣容量 0.5 mL 未満なら小精巣と考えられる。また、前思春期までは精巣容積が 1 mL 未満で、精巣が硬い場合には、いずれの年齢でも精巣分化障害か低ゴナドトロピン性性腺機能低下症によるアンドロゲン合成障害が示唆される<sup>10)</sup>。ただし、オーキドメーターの最小容量は通常 1 mL であり、1 mL 未満を厳密に計測することは困難である。一方、超音波検査ではオーキドメーターで計測した場合の精巣容量

の3-5割程度になるため<sup>17)</sup>、評価の際は計測方法を考慮する必要がある。精巣容量は mini-puberty の時期にも増大するが、FSH によって Sertoli 細胞と胚細胞が増殖することによるので、この時期の精巣容量の増大は成人期の精子産生能力にも影響を与える<sup>1)</sup>。

### 3) 幼児期～前思春期

この時期は中枢性の制御により GnRH ニューロン系が抑制され、性ホルモン分泌が低値となる<sup>18)</sup>。このためこの時期に性腺機能低下症の新たな症状を認めることはない。

### 4) 思春期

GnRH ニューロン系が再び機能しだすことで性ホルモンの分泌が増加し、二次性徴が始まる<sup>1,18)</sup>。男児の思春期発来は精巣容量が 4 mL (3 mL を基準とすることもある) を超えることとされ、その後、陰茎増大、陰毛発生へと進行していく<sup>19)</sup>。日本人男児で 3 mL 以上の精巣容量増大の平均年齢は 10.8-11.5 歳、 $\pm 2SD$  の範囲は 8.2-13.4 歳と報告されている<sup>19)</sup>。この時期の男性ホルモン欠乏は思春期発来に関連した症状を呈する。

#### 思春期遅発

思春期遅発は二次性徴の発来年齢が平均から 2.0-2.5 SD 遅れている場合 (二次性徴の欠如) であるが、男児では精巣容量の増大を 14 歳までに認めない場合と慣習的に定義されている<sup>19,20)</sup>。しかし、15 歳を基準として定義されていることもあり<sup>21)</sup>、厳密に定義されてはいない。また二次性徴が発来から 5 年経っても完了しない場合 (二次性徴の停止) も思春期遅発である<sup>22)</sup>。

正常の思春期発来の時期の個人差は大きく体質性成長思春期遅延のような正常バリエーションもあるため<sup>1)</sup>、思春期遅発があっても必ずしも病的なものとは言えない。欧米での報告では男児における思春期遅発の原因の 63-82% が体質性成長思春期遅延で最も多いが、9-20% が機能性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、7-9% が低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、2-7% が高ゴナドトロピン性性腺機能低下症であった<sup>6,7)</sup>。また、同じ欧米の報告では思春期遅発女児のうち体質性成長思春期遅延は 30-56% であり、思春期遅発症における体質性成長思春期遅延の割合は女児よりも男児で高い<sup>6,7)</sup>。思春期発来の時期には遺伝的要因が 50-70% 関わっているとされ、体質性成長思春期遅延においては 50-70% に思春期遅発の家族歴を持つ<sup>20)</sup>。このため、思春期発来時期の家族歴の聴取が必要となる。

#### 精巣發育不良

思春期に入ると通常は GnRH ニューロン系により刺激された Leydig 細胞によるテストステロン産生によって Sertoli 細胞と胚細胞が増殖することで精巣容量が 4 mL 未満から 12-25 mL へと増大し、精子産生能を獲得する<sup>16,23)</sup>。性腺機能低下症があると精巣容量の増大を認めないことが多いが、性腺機能低下症の状況によっては精巣容量増大を認めて思春期に入っても一時的なことがある。実際に先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の患者の 74% は思春期発来を認めることはないが、26% は精巣容量増大を一時的に認めることがあり、Klinefelter 症候群の一部でも一時的に精巣容量の増大を認めることが報告されている<sup>8,24)</sup>。精巣は放射線照射とアルキル化剤により障害を受けるが、Leydig 細胞は影響が少なく、胚細胞で影響がより大きいため、Leydig 細胞によるテストステロン産生によって二次性徴が発現しても精巣容量は 8-10 mL 以上に成長しない<sup>25,26)</sup>。Sertoli 細胞や胚細胞の障害は無精液症、重度乏精

子症～無精子症の原因となる<sup>25)</sup>。このようなことがあるため、性腺機能低下症を疑う場合には精巣容量が増大して思春期に入ったとしても思春期の完了まで経過観察が必要である。

### 成長スパートの欠如

思春期時期の成長スパートは性ホルモンの影響によるため、性ホルモンが欠乏することで成長スパートが生じず直線的な成長が持続する<sup>1)</sup>。さらに思春期発来が遅れるほど成長率は徐々に低下する<sup>27)</sup>。また、長管骨の骨端線閉鎖が遅延するため、先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症や Klinefelter 症候群の患者では、指極間長（アームスパン）が身長より 5 cm 以上長く、成人身長は健康成人よりも高くなる傾向がある<sup>1)</sup>。

### 女性化乳房

軽度の女性化乳房は思春期中期の男児の 50% 程度で認め、90% は 24 か月以内に軽快する<sup>28)</sup>。テストステロン/エストロゲン比 (T/E<sub>2</sub> ratio) のアンバランスな低値により女性化乳房が生じるが、先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では軽度の女性化乳房を認めることがある。Klinefelter 症候群での女性化乳房は生じやすく、38–88% の患者で認める<sup>29,30)</sup>。

### その他の症状

上記以外にも様々な症状・徴候を認める<sup>31)</sup>。思春期のテストステロン産生増加により起こる筋量の増加（特に肩部と胸部）や体脂肪の減少および男性型への再分布がないため、筋量が少なく、体脂肪も頭部・胸部・腰部を主とする前思春期型分布となる。男性型の陰毛は陰部から臍にかけてひし形の発毛形態をとり、大腿にも広がるが、テストステロン欠乏により女性型の逆三角形となる。さらにアンドロゲン依存性の喉頭拡大および声帯肥厚がないため声の低音化が起こらず、声は高音のままである。皮脂産生の刺激がなく、面皰は発生しない。自然勃起や性的興味も欠如する。

## Ⅲ. 原因疾患に関連する症状と徴候

- 性腺機能低下症を疑う場合、先天奇形や特徴的顔貌を含めた身体所見やゴナドトロピン以外の下垂体前葉ホルモン分泌不全症状に伴う随伴症状についても評価する。

性腺機能低下症の原因疾患によってはゴナドトロピン分泌不全や男性ホルモン分泌不全以外の症状を併発しているため性腺機能低下症以外の症状の有無や程度も評価する必要がある。

### 1) ゴナドトロピン単独欠損症 (Isolated hypogonadotropic hypogonadism, IHH)

ゴナドトロピン分泌不全以外の下垂体前葉ホルモン異常を認めない場合、嗅覚障害を伴わない場合が正常嗅覚単独型低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (normosmic IHH, nIHH)、嗅覚障害を伴う場合が Kallmann 症候群に分類される<sup>1)</sup>。一部に同じ遺伝子変異が原因となっていることもあるため、どちらにも同じような随伴症状を伴うことがある<sup>32)</sup>。Bonomi らの報告によると鏡像運動や腎形成異常は Kallmann 症候群で有意に高頻度であるが、口唇口蓋裂・歯牙無形成や難聴はどちらにも一定の頻度で認める (表 2)<sup>32)</sup>。小陰茎や停留精巣は nIHH でも Kallmann 症候群でも思春期が部分発来するものより思春期が発来しないもので高頻度であるが、全体としては Kallmann 症候群の方が nIHH よりも高頻度である<sup>32)</sup>。

表2 病型毎の単独型ゴナドトロピン分泌不全に伴う症状の比較

	nlHH	Kallmann 症候群
鏡像運動 (%)	2.5	10.9
腎形成異常 (%)	0.4	11.5
口唇口蓋裂・歯牙無形成 (%)	9.8	14.9
難聴 (%)	5.2	7.0
小陰茎 全体 (%)	2.4	7.8
思春期部分発来 (%)	0	5.1
思春期未発来 (%)	3.3	8.8
停留精巣 全体 (%)	21.9	52.7
片側性 (%)	4.2	24.0
両側性 (%)	17.7	28.7
思春期部分発来 (%)	7.8	34.2
思春期未発来 (%)	28.3	60.4
精巣容量 (mL)	4.9 ± 0.2	4.2 ± 0.2
思春期部分発来 (mL)	8.6 ± 0.2	8.0 ± 0.3
思春期未発来 (mL)	2.5 ± 0.1	2.2 ± 0.1

(文献 32 より引用、改変)

## 2) 複合型下垂体機能低下症

合併する他の下垂体ホルモン分泌不全による症状徴候を伴うが、ここでは主に新生児・乳児期の症状徴候について述べる。先天性複合型下垂体機能低下症の児の 2/3 が小陰茎や小精巣、停留精巣などの外性器異常を伴うゴナドトロピン分泌不全を認める<sup>33)</sup>。他にも視神経低形成や正中部欠損や異常（種々の口唇口蓋裂、単一乳中切歯、単眼症、両眼接近症など）を認めることがある<sup>34,35)</sup>。新生児期には低血糖や不活発、無呼吸、びくつき (jitteriness)、けいれん、体重増加不良、高カリウム血症を伴わない低ナトリウム血症、不安定な体温、繰り返す敗血症、不安定な血行動態、胆汁うっ滞、遷延性黄疸などの症状も起こりえるが、必ずしも新生児期に気づかれるわけではない<sup>35)</sup>。乳児では視神経低形成または脳梁欠損症に関連する眼振が観察されることがある<sup>35)</sup>。尿崩症の所見としては胎児期では羊水過多、出生後は多尿、体重減少、神経過敏、脱水や高ナトリウム血症の徴候があり、ミルクよりも水を欲しが<sup>35)</sup>。成長ホルモン分泌不全の小児における最も顕著な症状は成長障害（成長率低下）であるが、一部では正常範囲での成長 (growth without GH) を認めることもある<sup>36)</sup>。

## 3) 小児がん経験者 (Childhood Cancer Survivors, CCS)

脳腫瘍では腫瘍自体や手術、放射線療法によってゴナドトロピン分泌不全が生じることがある。視床下部・下垂体に対する 18–24 Gy の放射線照射や腫瘍自体や水頭症によって GnRH ニューロン系の抑制が解除されて思春期早発症をきたすが、放射線照射が 30 Gy 以上になるとゴナドトロピン分泌不全による性腺機能低下症をきたす危険性が上昇する<sup>25)</sup>。性腺機能低下症に先立って一過性に中枢性思春期早発を認めることもある。CCS では成長ホルモン分泌不全症は中枢性性腺機能低下症よりも合併しやすい疾患であり、中枢性副腎皮質機能低下症 (ACTH 分泌不全) はより生命を脅かす疾患である<sup>25)</sup>。このため CCS で中枢性性腺機能低下症を認める場合には他の下垂体ホルモン分泌不全の症状や徴候がないかにも注意が必要である。

固形腫瘍や血液腫瘍においても、その発生部位と治療により高ゴナドトロピン性性腺機能低下をきたす。精巣は前思春期・思春期ともに手術や放射線照射、抗腫瘍薬により障害を受ける。Leydig細胞によるテストステロン産生能は比較的維持されやすいが、Sertoli細胞と胚細胞はより障害を受けやすい。Leydig細胞は前思春期で24 Gy以上、思春期で30 Gyの放射線照射でテストステロン産生に障害をもたらすが、抗腫瘍剤と併用した場合には14 Gyの放射線線量でも障害を生じうる<sup>25)</sup>。胚細胞はLeydig細胞よりも放射線照射や抗腫瘍剤に対し高感受性のため、造精能障害はテストステロン産生障害よりも起こりやすい<sup>25)</sup>。抗腫瘍剤において造精能障害の高リスクはアルキル化剤（シクロホスファミド、メルファラン、ブスルファン、プロカルバシン、カルムスチン）であり、中等度リスクはプラチナ製剤のシスプラチン、抗腫瘍性抗生物剤のドキソルビシンやダウノルビジン、代謝拮抗剤のシタラビンやメソトレキサートとされる<sup>25)</sup>。さらに胚細胞は0.1 Gyの放射線照射でも精子形成不全を引き起こす可能性があり、障害された造精能は放射線量が1-2 Gyではまれに回復するものも、2-3 Gy以上になるとほとんど回復しない<sup>25)</sup>。胚細胞が障害されていてもLeydig細胞の障害がない場合、二次性徴は発現するが、精巣容量の増加は不十分で8-10 mLに留まる<sup>26)</sup>。

#### 4) Klinefelter 症候群

過剰なX染色体により起こる症候群であり、その症状は過剰X染色体と精巣機能不全による<sup>24)</sup>。核型は47,XXYが80-90%であり、その他はさらに過剰なX染色体を持つ核型（48,XXXXY、48,XXYY、49,XXXXY）やモザイク核型である<sup>29)</sup>。本疾患の頻度には人種差があり、300-1,800人に1人（平均で600人に1人）であるが、日本では1,666人に1人（10万人あたり60人）である<sup>37,38)</sup>。本疾患での性腺機能低下症に関連する症状と頻度は停留精巣が27-37%、小陰茎が10-25%、小精巣（思春期以降の両側合計6 mL以下）が95%超、思春期から成人期の女性化乳房が38-88%である<sup>29,30)</sup>。その他にも出生時の症状として先天奇形・口蓋裂・鼠径ヘルニアが18%未満、小児期の症状として言語発達遅延が40%、学習障害が75%超、精神障害が25%、縦隔腫瘍の発生リスクが500倍未満、成人期の症状として不妊が91-99%、無精子症が95%超、メタボリック症候群が46%、骨粗鬆症が10%、骨折リスクが2-40倍、乳癌発生リスクが50倍未満と報告されている<sup>30)</sup>。

#### 5) その他の症候群

CHARGE症候群は眼コロボーマ、先天性心疾患、後鼻孔閉鎖、成長障害・精神発達遅滞、外陰部低形成（男児での小陰茎や停留精巣、女児での小陰唇低形成）、耳奇形・難聴を特徴とするが、ほとんどで嗅球無形成～低形成と性腺機能低下症を認め、Kallmann症候群の基準を満たす<sup>39)</sup>。CHARGE症候群の原因遺伝子であるCHD7はKallmann症候群の原因遺伝の一つである<sup>40)</sup>。Prader-Willi症候群は新生児期の低緊張と摂食障害、その後の過食と肥満、発達遅滞を特徴とするが、小陰茎、停留精巣80-100%、小精巣76%、小陰茎36%と性腺機能低下症の症状も認め<sup>41)</sup>、これは低ゴナドトロピン性高ゴナドトロピン性性腺機能低下症が加わった状態と考えられている<sup>42)</sup>。Noonan症候群においてはPTPN11遺伝子変異によるものでは高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を伴う<sup>43)</sup>。この他にも低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に加えて、感音性難聴に眼・毛髪・皮膚の色素異常を伴うWaardenburg症候群、指欠損症や全前脳胞症を伴うHartsfield症候群、歯牙低形成や髄鞘形成不全を伴う4H症候群、副腎不全のリスクを伴う先天性副腎低形成など様々な疾患で性腺機能低下症を合併するため、性腺機能低下症以外の症状の有無についても注意が必要である<sup>1)</sup>。

## 参考文献

1. Young J, Xu C, Papadakis GE, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Rev* 2019; 40: 669–710.
2. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91: 554–563.
3. Aydin BK, Saka N, Bas F, et al. Frequency of ambiguous genitalia in 14,177 Newborns in Turkey. *J Endocr Soc* 2019; 3: 1185–1195.
4. Ahmed SF, Dobbie R, Finlayson AR, et al. Prevalence of hypospadias and other genital anomalies among singleton births, 1988–1997, in Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F149–F151.
5. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, et al. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res* 2006; 66: 195–203.
6. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1613–1620.
7. Varimo T, Miettinen PJ, Kansakoski J, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism, functional hypogonadotropism or constitutional delay of growth and puberty? An analysis of a large patient series from a single tertiary center. *Hum Reprod* 2017; 32: 147–153.
8. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, et al. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 152–160.
9. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. Guidelines on Male Hypogonadism. *Urology EAo*. <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/> (参照 2020 年 7 月 31 日)
10. 日本小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会. 性分化疾患の診断と治療. [http://jspe.umin.jp/medical/files/webtext\\_170104.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/webtext_170104.pdf) (参照 2020 年 7 月 31 日)
11. Cimador M, Catalano P, Ortolano R, et al. The inconspicuous penis in children. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 205–215.
12. Ishii T, Matsuo N, Inokuchi M, et al. A cross-sectional growth reference and chart of stretched penile length for Japanese boys aged 0–7 years. *Horm Res Paediatr* 2014; 82: 388–393.
13. Hatipoglu N, Kurtoglu S. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 217–223.
14. Rodprasert W, Virtanen HE, Makela JA, et al. Hypogonadism and cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 10: 906.
15. 松尾宣武, 安蔵 慎, 佐藤清二, 他. 日本人男児の精巣成長に関する検討 小児の心身障害予防 治療システムに関する研究. <https://www.niph.go.jp/wadai/mhlw/1993/h050728.pdf> (参照 2020 年 7 月 31 日)
16. Wang YN, Zeng Q, Xiong F, et al. Male external genitalia growth curves and charts for children and adolescents aged 0 to 17 years in Chongqing, China. *Asian J Androl* 2018; 20: 567–571.
17. Goede J, Hack WW, Sijstermans K, et al. Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 56–64.
18. 緒方 勤. 視床下部－下垂体－性腺系の発生・分化. 日本小児内分泌学会編 小児内分泌学：診断と治療社 2016: 277–280.
19. 小山さとみ. 体質性思春期遅発症と性腺機能低下症. 日本小児内分泌学会編 小児内分泌学第 2 版：診断と治療社 2016: 294–297.
20. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012; 366: 443–453.
21. ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き. 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂). 日内分泌会誌 2019; 95 Suppl: 44–49.

22. Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C, et al. Delayed puberty versus hypogonadism: a challenge for the pediatrician. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 23: 57–61.
23. Grinspon RP, Rey RA. Anti-mullerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 81–92.
24. Akcan N, Poyrazoglu S, Bas F, et al. Klinefelter syndrome in childhood: variability in clinical and molecular findings. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10: 100–107.
25. Gebauer J, Higham C, Langer T, et al. Long-term endocrine and metabolic consequences of cancer treatment: a systematic review. *Endocr Rev* 2019; 40: 711–767.
26. 日本小児内分泌学会 CCS 委員会. 小児がん経験者 (CCS) のための医師向けフォローアップガイド 2016 年 7 月 1 日版. <http://jspe.umin.jp/medical/files/guide161006.pdf> (参照 2020 年 7 月 31 日)
27. Yoshii K, Tanaka T. Establishment of a longitudinal growth chart corresponding to pubertal timing. *Clin Pediatr Endocrinol* 2018; 27: 215–224.
28. Kanakis GA, Nordkap L, Bang AK, et al. EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology* 2019; 7: 778–793.
29. Radicioni AF, Ferlin A, Balercia G, et al. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 839–850.
30. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 20–30.
31. Alvin M, Matsumoto BDA. Testicular disorders. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, et al. (eds). *Williams Textbook of Endocrinology* (14th). Elsevier, 2020: 668–755.
32. Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *Eur J Endocrinol* 2018; 178: 23–32.
33. Braslavsky D, Grinspon RP, Ballerini MG, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in infants with congenital hypopituitarism: a challenge to diagnose at an early stage. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 289–297.
34. Castinetti F, Reynaud R, Quentien MH, et al. Combined pituitary hormone deficiency: current and future status. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 1–12.
35. Kurtoglu S, Ozdemir A, Hatipoglu N. Neonatal hypopituitarism: approaches to diagnosis and treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019; 11: 4–12.
36. Lazar L, Dan S, Phillip M. Growth without growth hormone: growth pattern and final height of five patients with idiopathic combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 82–88.
37. Coffee B, Keith K, Albuzia I, et al. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 503–514.
38. Higurashi M, Iijima K, Ishikawa N, et al. Incidence of major chromosome aberrations in 12,319 newborn infants in Tokyo. *Hum Genet* 1979; 46: 163–172.
39. Pinto G, Abadie V, Mesnage R, et al. CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5621–5626.
40. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism* 2018; 86: 124–134.
41. Crino A, Schiaffini R, Ciampalini P, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 327–333.
42. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012; 14: 10–26.
43. Moniez S, Pienkowski C, Lepage B, et al. Noonan syndrome males display Sertoli cell-specific primary testicular insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: 409–418.

## 5

## 小児の性腺機能低下症の診断

## 要旨

男児の性腺機能低下症は、視床下部－下垂体系が病因の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、性腺自体が病因の高ゴナドトロピン性性腺機能低下症、その他に分類される。出生時から症状が現れる男性性腺機能低下症の大部分が先天性疾患であるが、思春期以降に明らかとなる男性性腺機能低下症は先天性のみならず脳腫瘍などの後天性疾患も含む。小陰茎、尿道下裂、ないし小（無）精巣で性腺機能低下症が疑われる男児では、mini-puberty の時期に血清 LH、FSH、テストステロン基礎値の測定を考慮する。14 歳以上の思春期未発来男児では、LH-RH 負荷試験、hCG 負荷試験などで性腺機能を評価する。LH-RH 負荷後の LH 頂値  $< 2.8$  mIU/mL かつ、hCG 負荷後のテストステロン値  $< 1.04$  ng/mL の場合、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を疑う。先天性ゴナドトロピン単独欠損症の男児では、鑑別診断、予後の推定、治療方針決定のために、遺伝子検査を考慮する。

## I. 視床下部－下垂体－精巣系の発達

視床下部－下垂体－精巣系は適切な男性ホルモン分泌と精子形成を担う。精巣は下垂体から分泌される黄体形成ホルモン（LH）と卵胞刺激ホルモン（FSH）の刺激を受け、LH、FSH は視床下部のゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）の刺激に反応して分泌される。LH は精巣 Leydig 細胞の LH 受容体を介しテストステロン分泌を刺激する。テストステロンは精子形成と男性化に働くとともに、視床下部－下垂体系に働き、GnRH 分泌を制御している。FSH は FSH 受容体を介し Sertoli 細胞を刺激し、精子形成を担う<sup>1,2)</sup>。Sertoli 細胞は思春期前の精巣容積の主たる構成成分であり<sup>3,4)</sup>、抗ミュラー管ホルモン（AMH）とインヒビン B を産生する<sup>3,5)</sup>。AMH は胎児期より未熟な Sertoli 細胞で産生され、ミュラー管の発達を抑制し、男児では出生後に著明に増加して生後 3 か月頃にピークとなり生後 12 か月頃までに低下し、思春期にさらに低下する<sup>3,6)</sup>。インヒビン B は FSH の抑制因子で<sup>3,5)</sup>、FSH の分泌亢進に伴い思春期に上昇する<sup>3,7)</sup>。LH、FSH、テストステロンは、mini-puberty と呼ばれる乳児期早期の生後 2-3 か月をピークとして上昇し、生後 6 か月頃までに低下する（図 1）。Mini-puberty の生理的な意義は不明であるが、Sertoli 細胞の分化や外性器の発育に寄与すると考えられている<sup>8,9)</sup>。

精巣機能の評価には、LH、FSH、テストステロンの測定が基本となる。これらは、mini-puberty の期間には測定可能域に達するが、その後 LH とテストステロンは思春期までは測定感度未満となる<sup>9,10)</sup>。成人では精液検査や精巣超音波検査も精巣機能の評価に用いられるが、前者は小児では施行できず、後者も機能評価に限界がある<sup>3)</sup>。AMH とインヒビン B は思春期前の Sertoli 細胞機能の指標となりうるが<sup>3)</sup>、インヒビン B は本邦では受託機関がない。

男性性腺機能低下症は、精巣の機能障害であり、精子形成やテストステロン分泌が低下する病態である<sup>1)</sup>。視床下部－下垂体系が病因の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症、性腺自体が病因の高ゴナドトロピン性性腺機能低下症、その他に分類される（表 1）。臨床症状は発症時期により分かれ、出生時に



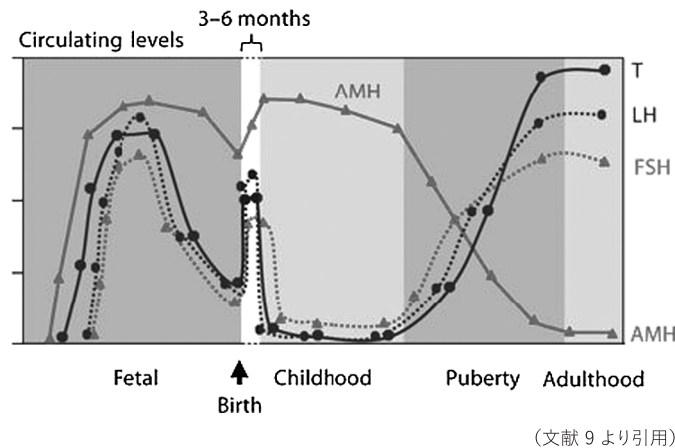


図 1 胎児期から思春期までのホルモンレベル

は小陰茎、尿道下裂、停留精巣など<sup>1)</sup>、思春期年齢以降には二次性徴の発来遅延や進行遅延、一度完成した性腺機能の低下などが生じる<sup>11)</sup>。出生時から症状が現れる男性性腺機能低下症の大部分が先天性疾患であるが、思春期以降に明らかとなる男性性腺機能低下症は先天性のみならず脳腫瘍などの後天性疾患も含む。

## II. 出生時から症状が現れる男性性腺機能低下症

出生時から男性性腺機能低下症を疑わせる症状は、小陰茎（マイクロペニス）、尿道下裂、ないし小（無）精巣などである。診断のアルゴリズムを図 2 に示す。染色体、性腺、または解剖学的性（内・外性器の発育）が非典型的である先天性状態は性分化疾患（disorders of sex development; DSD）と定義され、その原因と重症度は幅広いスペクトラムを示す<sup>12)</sup>。DSD は性染色体異常に伴う性分化疾患（sex chromosome DSD）、46,XY 性分化疾患（46,XY DSD）、46,XX 性分化疾患（46,XX DSD）に大別される<sup>13)</sup>。性別は通常出生時に外性器の形態によって決定されるが、性別決定が困難な非典型的な外性器を有する新生児では、性別の決定は心理社会的 emergency で、迅速で適切な対応を必要とする<sup>12)</sup>。

男児の外性器の診察においては、①陰茎、②陰囊、③性腺、④尿道口について視診と触診を注意深く行う。陰茎については、伸展陰茎長および陰茎の幅を測定する。小陰茎は伸展陰茎長  $-2.5$  SD 未満で、尿道下裂など陰茎の構造異常を伴わない。伸展陰茎長  $-2.5$  SD 未満で構造異常を伴う場合はマイクロファルスと定義される<sup>14)</sup>。日本人では、日齢 1 以降の新生児期で 2.4 cm 未満、6 か月時に 2.6 cm 未満、1 歳 6 か月で 2.8 cm 未満、3 歳時で 3.0 cm 未満の場合に小陰茎と定義される<sup>15)</sup>。思春期年齢までの日本人伸展陰茎長の基準値は Fujieda らにより報告されている<sup>16)</sup>。陰囊については、陰茎前位陰囊、二分陰囊、低形成、左右差を評価する。陰囊部/大陰唇の皺はアンドロゲンの作用によるため<sup>17,18)</sup>、胎児期のアンドロゲン暴露の程度を評価できる。外陰部の色素沈着は、先天性副腎皮質過形成症に特徴的であるが、生後すぐには色素沈着がはっきりしない場合もあり、経時的な観察が必須である。性腺の診察においては、精巣の有無、位置、大きさ、硬度、左右差について評価する。また、尿道口の開口部や膣口の有無を診察する。診察に加えて、染色体検査、一般臨床検査（電解質、コレステロール、一般検尿など）、内分泌検査（性腺系、副腎系、尿中ステロイドプロファイルなど）、画像検査（腹部超音波、腹部骨盤 MRI、尿道造影など）、必要に応じて分子遺伝学的検査を実施する。

表 1 男性性腺機能低下症の分類

1. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症		
先天性	ゴナドトロピン単独欠損症	Kallmann 症候群 ANOS1 FGFR1 FGF8 NELF PROK2 PROKR2 CHD7 など
		嗅覚異常を伴わないゴナドトロピン単独欠損症 GNRH1 GHRHR GPR54 LEP LEPR TAC3 TAC3R など
		DAX1 異常症
	複合型下垂体機能低下症	下垂体柄断裂症候群 遺伝子異常によるもの PROP1 HESX1 LHX3 PHF6 など
	その他	Prader-Willi 症候群 Bardet-Biedl 症候群 CHARGE 症候群など
後天性	中枢神経系の腫瘍・炎症性疾患 その他	頭蓋咽頭腫、胚細胞腫、外傷、放射線治療、リンパ球性下垂体炎など 慢性疾患・代謝・栄養性疾患などによる機能的ゴナドトロピン低下 高プロラクチン血症など
2. 高ゴナドトロピン性性腺機能低下症		
先天性	性染色体異常	Klinefelter 症候群 混合性性腺異形成など
	常染色体異常	Down 症候群など
	精巣分化障害	性腺異形成/無形成 卵精巢性 DSD X-linked lissencephaly with abnormal genitalia (XLAG) Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked (ATRX) CBX2 異常症 GATA4 異常症 Denis-Drash 症候群 Frasier 症候群 Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies and mental retardation (WAGR) 症候群 SF1 異常症 DAX1 重複 SRY 異常症 屈曲肢異形成症 (Campomelic dysplasia) MAP3K 異常症 WNT4 重複 DHH 異常症など
	46,XX 精巢性分化疾患	SRY 転座 SOX9 重複 SOX3 重複 WNT4 異常症 RSPO1 異常症 GR 異常症 NR5A1 異常症など
	ステロイドホルモン合成障害	LH 不応症 Smith-Lemli-Opitz 症候群 先天性リポイド副腎過形成症 コレステロール側鎖切断酵素欠損症 3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症 17-水酸化酵素欠損症 チトクローム P450 オキシドリダクターゼ欠損症 (POR 異常症)
	精子形成障害	FSH 不応症など
	その他	精巣退縮症候群など
	後天性	外傷、腫瘍、炎症、放射線治療、化学療法など
3. その他		
先天性	ホルモン不応症	5α還元酵素欠損症 アンドロゲン不応症など
	精子形成障害	Y染色体q12微小欠失 DFFRY 異常症 Kartagener 症候群 (線毛ジスキネジア 1型) など

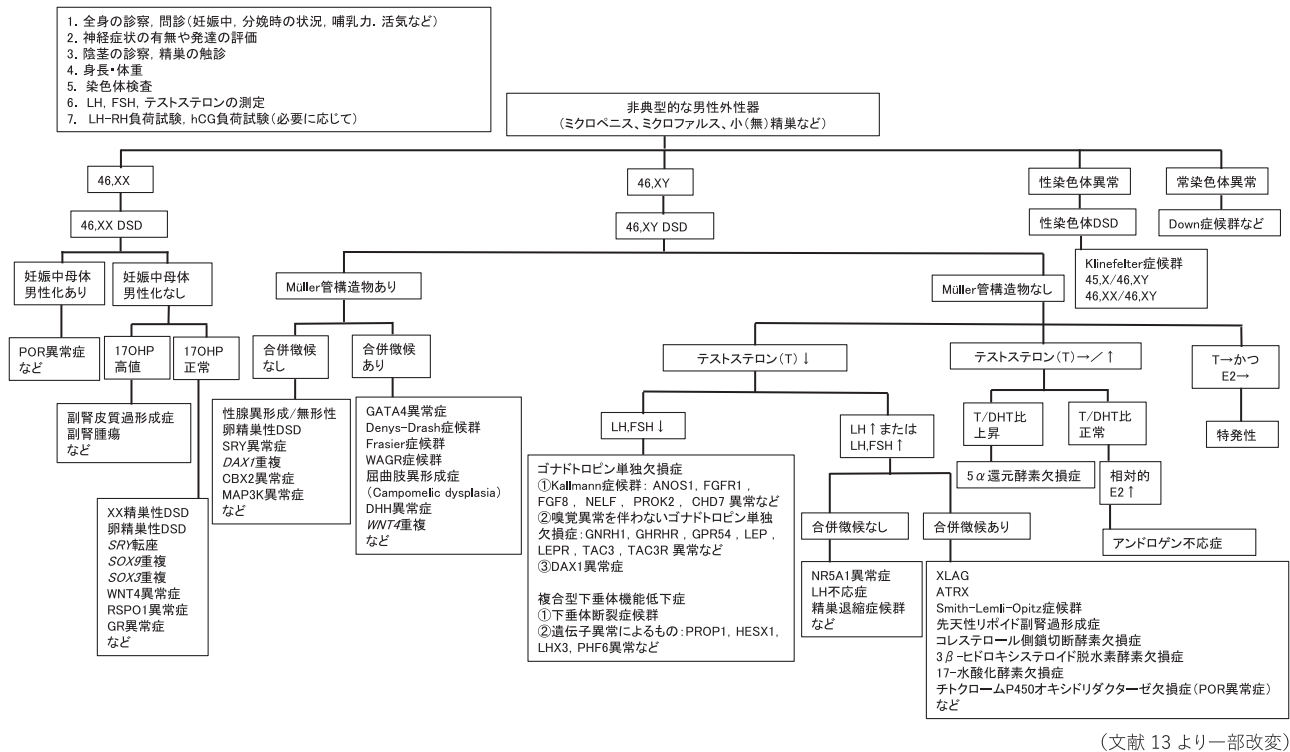


図2 外陰部異常患者のフローチャート

## 1) 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

原因は①ゴナドトロピン単独欠損症、②複合型下垂体機能低下症 (CPHD)、③その他に分類できる。CPHDは2種類以上の下垂体前葉ホルモン欠損を認め、出生時から乳児期に診断されるものは、骨盤位分娩や仮死などの周産期異常と視床下部や下垂体の分化異常の両者がある<sup>19-21)</sup>。男性外性器が形成される胎生期早期では胎盤由来のhCGによりテストステロンが産生されるため、先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の男児では小陰茎のみで、尿道下裂は伴わないことが多い<sup>22)</sup>。Mini-puberty期の男児では、LH、FSH、テストステロンが思春期相当のレベルまで上昇する<sup>23)</sup>。この時期のゴナドトロピンとテストステロンが感度未満であれば、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の可能性が高い。CPHDの場合、新生児、乳幼児期の低血糖、黄疸遷延、呼吸障害や小陰茎、停留精巣などを契機に、早期に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症が診断されることがある<sup>19-21)</sup>。その場合には、他の下垂体前葉ホルモンを評価し、必要に応じて副腎皮質や甲状腺ホルモンなどの補充治療を行う。

## 2) 高ゴナドトロピン性性腺機能低下症

原因は①染色体異常(主として性染色体異常)によるもの、②性腺分化障害によるもの、③ステロイドホルモン合成障害・作用障害によるもの、④後天性の性腺障害によるもの、⑤症候群に伴うものなどに分類できる。Klinefelter症候群は、47,XXYを代表的核型とする性染色体異常症であり、男性約500-1,000人に1人の発症率で、男性の染色体異常症の中で最も頻度が高い<sup>23)</sup>。約90%を占める47,XXX以外に、46,XY/47,XXY、48,XXYY、48,XXXYY、49,XXXXYYなどのバリエーションがある。比較的高身長、長い四肢、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症が典型的な症状である。思春期以降、不妊の精査などで診断されることが多いが、小児期に停留精巣や小陰茎で診断されることもある<sup>24,25)</sup>。Klinefelter症候群の27-37%で停留精巣、10-25%で小陰茎を呈すると報告されている<sup>24,25)</sup>。混合性性腺異形成症では、外性

器の分化の程度は幅広く、外性器が完全男性型の例や、小陰茎や不妊のみの例もある<sup>22)</sup>。精巢分化障害は *SRY*、*SOX9*、*NR5A1*、*WT1*、*DHH*、*ATRX* 遺伝子異常などによって起こることが知られている。典型例は出生時に表現型を生じるが、軽症例では思春期年齢で診断されることもある。ホルモン作用不全による高ゴナドトロピン性性腺機能低下症には LH 不応症、FSH 不応症などがある。完全型の LH 不応症 (type 1) の外性器は通常完全女性型、部分型の LH 不応症 (type 2) の外性器は小陰茎のみと幅広い表現型を持つ<sup>26)</sup>。

### III. 思春期以降に症状が明らかとなる男性性腺機能低下症

男児では、14 歳を過ぎても二次性徴が発来しない、あるいは二次性徴は開始するが完成しない、また、あるいは一度完成した性腺機能が低下する場合、性腺機能低下症を疑う<sup>11)</sup>。低身長で性腺機能低下症に気づかれることもある。思春期以降に症状が明らかとなる男性性腺機能低下症の鑑別診断のためのアルゴリズムを示す (図 3)。初めに、性腺機能低下症を伴う症候群を疑わせる所見がないか全身の診察を行う。変声の有無と開始時期を確認する。神経症状の有無や発達も評価する。触診で精巢容積を測定 (オーキドメーターで精巢容量の 4 mL 以上の増大が二次性徴開始の兆候) し、均一さや硬度を診察する。陰茎の形状を観察し、長さ、幅を測定する。また、恥毛、腋毛、あご髭が出現しているか、脱落がないかを評価する。身長、体重を測定し、SDS や成長曲線で評価する。また、骨年齢を評価し、暦年齢と比較する。性ホルモンは骨端線の閉鎖に必須であるため、男性性腺機能低下症の重症例では骨端線が閉鎖しない。この場合、性ステロイドによる成長スパートがみられず、身長は成人期になっても緩徐かつ比較的一定に伸び続けるのが特徴である<sup>27)</sup>。

#### 1) 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

テストステロン低値かつ、LH や FSH が高値でない場合は、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症か

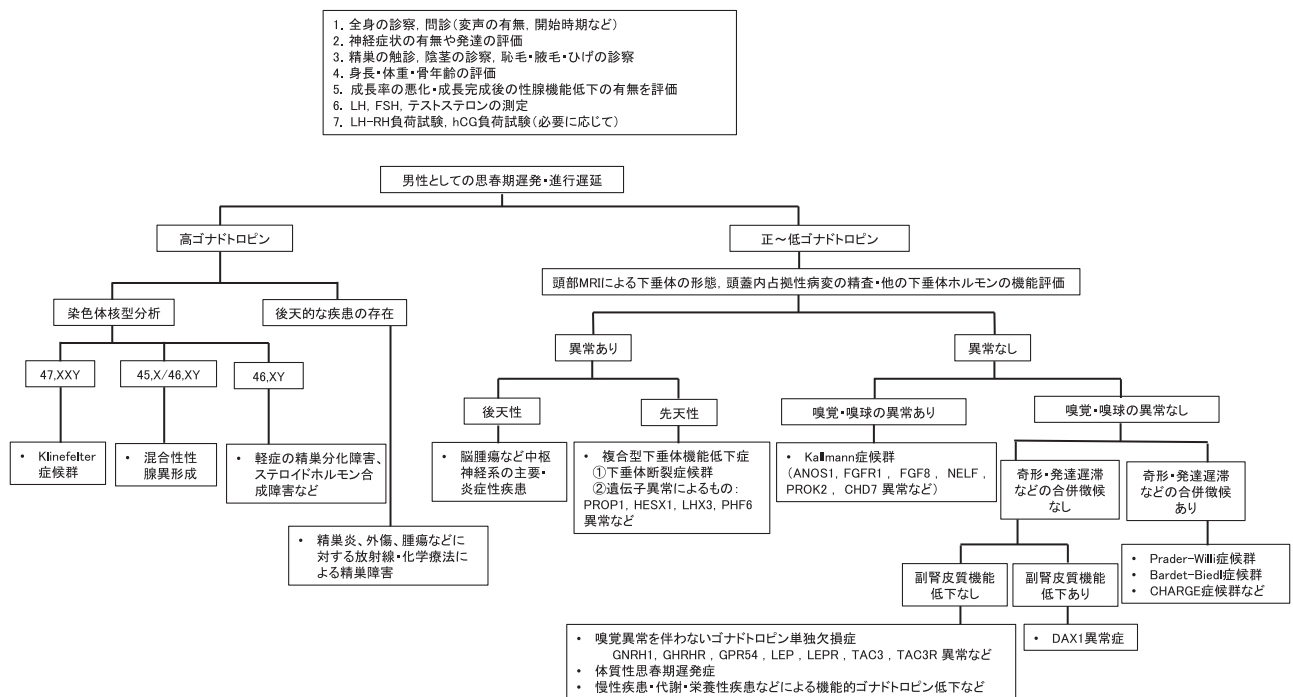


図 3 男性成人性腺機能低下症に対する診断フローチャート

体質性思春期遅発症である。14歳から18歳の思春期遅発の男性82例の検討における、基礎値のFSH  $<0.07$  mIU/mLであれば低ゴナドトロピン性性腺機能低下症という報告もあるが<sup>28)</sup>、LH-RH負荷試験を実施しても両者のLH/FSH値に重複がみられ、厳密には鑑別できない<sup>29)</sup>。Segalらは、LH-RH負荷試験にhCG負荷試験を組み合わせてカットオフを設定し、両者の鑑別に有用であったと報告している<sup>30)</sup>。LH-RH負荷試験でのLH頂値 $<2.8$  mIU/mLかつ、short-hCG負荷試験(1,2,3日目にhCG 1,500単位投与)でテストステロンが負荷後(4日目) $<1.04$  ng/mLをカットオフとすると感度90%、特異度100%で低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断可能と報告している。さらに長期でのlong-hCG負荷試験(8,11,15,18日目にhCG 1,500単位追加投与)でhCG負荷後19日目のテストステロンのカットオフを $<2.75$  ng/mLとすると感度も100%で診断可能と報告している<sup>30)</sup>。また、体質性思春期遅発症は、思春期遅発の家族歴を認めることが多い<sup>31,32)</sup>。体質性思春期遅発症の患者の大規模調査で、77%に+1SD以上の遅れを、38%に+2SD以上の遅れを示す家族歴があったと報告されている<sup>32)</sup>。

原因は①ゴナドトロピン単独欠損症、②CPHD、③その他に分類できる。CPHDでは、他の下垂体前葉ホルモンを評価し、必要に応じて副腎皮質や甲状腺ホルモンなどの補充治療を行う。特に、ゴナドトロピン低値が悪性(進行性)脳腫瘍の一徴候である可能性に留意する必要がある。ゴナドトロピン単独欠損症の場合は、小陰茎、停留精巣、二次性徴の欠如などを契機に発見され、他の下垂体前葉ホルモンの異常が否定されて診断される。Kallmann症候群は嗅覚異常とゴナドトロピン単独欠損症を中核とする先天性疾患で、ゴナドトロピン単独欠損症では最も多く、出生男児の1万人に1人の発症頻度である<sup>33)</sup>。嗅覚の評価(問診、アリナミンテスト)、頭部MRIでの嗅球・嗅溝の検索を行い、異常が見られない場合には嗅覚異常を伴わないゴナドトロピン単独欠損症と定義される<sup>28)</sup>。Kallmann症候群や嗅覚異常を伴わないゴナドトロピン単独欠損症はどの年代においても発症し、その表現型は多様性を示す。胎内の精巣に対するゴナドトロピン刺激の欠如により、新生児期に小陰茎、停留精巣、小精巣などを呈する。思春期では、成長のスパートの欠如による低身長、二次性徴の欠如が認められる。

14-15歳時のLH-RH負荷試験では、ゴナドトロピン頂値が高値であれば高ゴナドトロピン性性腺機能低下症と判断できるが、正常～低反応でかつKallmann症候群などが否定的であっても低ゴナドトロピン性性腺機能低下症とは断定できない。この場合、常に体質性思春期遅発症の可能性を念頭におく。ただし、18歳になっても二次性徴が発来せず、ゴナドトロピンの上昇を認めなければ、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断してよい<sup>34)</sup>。

## 2) 高ゴナドトロピン性性腺機能低下症

テストステロン低値、かつLHやFSH高値の場合は、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症が考えられる<sup>1)</sup>。精巣はホルモン産生と精子形成の二つの主要な機能を有しており、精巣機能障害においては、この二つの機能が障害されている場合と、どちらか一つの機能が障害されている場合がある。性染色体異常によるものが最も多いため、染色体検査を行い、Klinefelter症候群、混合性性腺異形成などの鑑別を行う<sup>11)</sup>。Klinefelter症候群におけるテストステロン値は、思春期開始時には正常範囲の場合も多いが、次第に低下してくる。血中のエストラジオールあるいはエストラジオール/テストステロン比は、しばしば上昇し、女性化乳房を引き起こす<sup>24,25)</sup>。染色体異常がみられない性腺分化障害の一部は性腺の分化にかかわる遺伝子異常に起因し、大部分で出生時にDSDを呈するが、遺伝子機能の残存により外生殖器の男性化が保持され、思春期年齢ではじめて診断に至ることもある。先天性の異常が疑われない場合は、外傷、炎症の既往、腫瘍の否定、化学療法や放射線療法の既往など後天的な病態を検索する。

## IV. 性腺系機能検査

### 1) LH-RH 負荷試験

視床下部-下垂体-性腺の異常をきたす疾患が疑われ、LH-RH に対する下垂体からの性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン）分泌を評価する検査である。

方法：LH-RH 注 100  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ （最大 100  $\mu\text{g}$ ）を静注し、投与前、30分、60分、90分、120分に採血して血清中の LH、FSH を測定する。年齢、性別、思春期のステージにより大きく変化するので、成人の基準値は使用できない。LH-RH 負荷試験による前思春期、思春期の反応の基準値<sup>35)</sup>（表 2）を示す。

### 2) hCG 負荷試験

hCG は妊娠時の絨毛組織で産生されるゴナドトロピンであり、LH 受容体を介して精巣 Leydig 細胞を刺激し、テストステロンの合成や分泌を促進する。生後 2 か月をピークとして生後 6 か月ごろまでの期間は mini-puberty のため、hCG 負荷を行わなくてもテストステロン値が評価可能であるが、この時期を除いた前思春期の男児ではテストステロンの分泌は非常に少ないため、精巣 Leydig 細胞の機能を評価するためには hCG 負荷試験が重要である<sup>32)</sup>。日本で行われている標準的な方法では、hCG 製剤 3,000 単位/ $\text{m}^2$ /日を 3 日間連続で筋注し、3 回目投与終了 24 時間後に血清テストステロン値を測定する。hCG の投与量や投与回数、採血の間隔は報告によって様々に標準化されていない<sup>36)</sup>。負荷後の採血は 3 回目筋注 4 日後（7 日目）に行ったほうが、十分なテストステロンの反応が得られるとの報告もある<sup>37)</sup>。hCG 2,000 単位を 3 日間連続で筋注した Winter ら<sup>38)</sup> の基準値を表 3 に示す。Ishii らは負荷後のテストステロンのカットオフ 1.1 ng/mL を推奨している<sup>39)</sup>。

5 $\alpha$ 還元酵素欠損症は、テストステロン（T）をジヒドロテストステロン（DHT）へ変換する酵素の機能低下による 46,XY DSD で、通常 hCG 負荷後の T/DHT 比が 10 以上の高値を示す<sup>40)</sup>。DHT は保険未収載検査で、2020 年現在、日本では受託機関は限定的である。

hCG 負荷の影響は少なくとも 2~3 週間持続するため、LHRH 負荷試験と hCG 負荷試験を同時に行う場合は、LHRH 負荷を先に行う。また、LHRH 負荷でも T が上昇する<sup>40)</sup>。

## V. 性腺機能低下症における遺伝学的検査の有用性

先天性の男性性腺機能低下症の原因として、染色体異常の他、単一遺伝子異常、インプリンティング異常、多因子疾患があげられる。性腺機能低下症の原因精査において染色体検査は一般的に行われる。染色体異常が見られず、臨床症状や負荷試験でも診断に至らない場合、遺伝子検査が有用となる。単一遺伝子疾患としての性腺機能低下症の責任遺伝子には、精巣の分化に関わる遺伝子、内性器や外性器の形成に関わる遺伝子、ゴナドトロピンやステロイドホルモンの分泌や作用に関わる遺伝子などが含まれる。原因遺伝子や変異の種類が同定できれば、遺伝形式の推定、性腺機能や他の症状の合併の可能性などの予後の推定が可能となる。

### 1) 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

現在までに約 40 個の責任遺伝子が同定されており、このうち *FGFR1* と *FGF8* の変異は 10% 以上で同定される<sup>41,42)</sup>。Kallmann 症候群はゴナドトロピン単独欠損症の約 60% を占め<sup>41,43)</sup>、X連鎖性潜性、常染色体顕性、常染色体潜性など様々な遺伝形式をとる。Kallmann 症候群の責任遺伝子は *ANOS1*、*FGFR1*、

表2 標準児のLH-RH 負荷試験

(mIU/mL)	男 児					
	前思春期			思春期		
	平均	(範囲: M ± 1 SD)	N	平均	(範囲: M ± 1 SD)	N
LH 基礎値	0.2	(0.0~0.4)	50	1.8	(0.8~4.2)	69
LH 頂 値	3.8	(0.4~6.0)	12	26.6	(18.2~38.0)	6
FSH 基礎値	1.3	(0.6~3.0)	47	5.6	(2.9~10.8)	69
FSH 頂 値	9.9	(6.3~15.6)	12	11.4	(5.8~22.3)	6
(mIU/mL)	女 児					
	前思春期			思春期		
	平均	(範囲: M ± 1 SD)	N	平均	(範囲: M ± 1 SD)	N
LH 基礎値	0.2	(0.1~0.4)	45	1.3	(0.4~4.1)	48
LH 頂 値	2.8	(1.6~4.8)	9	11.4	(8.5~15.5)	5
FSH 基礎値	2.9	(2.1~6.1)	44	7.1	(4.8~10.4)	47
FSH 頂 値	18	(14.5~21.9)	9	12.9	(8.3~20.0)	5

(文献 35)

表3 hCG 負荷後のテストステロン値 (hCG 2,000 単位を午前 9 時に 3 日間連続筋注)

年齢 (歳)	症例数	性成熟度 (Tanner)	血中 T (ng/dL) 平均 ± SE		
			負荷前	1 回目注射 24 時間後	3 回目注射 24 時間後
5.5~9.0	8	I	18 ± 4	61 ± 16	173 ± 27
9.1~11.0	8	II	33 ± 6	176 ± 41	264 ± 48
11.1~14.0	17	III	95 ± 27	427 ± 131	607 ± 106
14.1~16.0	10	IV	287 ± 57	728 ± 190	1,198 ± 141
16.1~20.0	9	V	472 ± 50	809 ± 175	1,207 ± 104
20.1 ± 21.9	16	V	534 ± 36	1,333 ± 150	1,391 ± 93

(文献 38 より一部改変)

*FGF8*、*PROKR2*、*PROK2*、*CHD7* など多数あり、各責任遺伝子によって特徴的な随伴症状が認められる<sup>41)</sup>。*ANOS1* 変異では片腎欠損、*FGFR1*、*FGF8* 変異では口唇口蓋裂や骨異常が認められる<sup>41,44)</sup>。Kallmann 症候群では、単一遺伝子のみならず modifier genes と呼ばれる 2 つ以上の遺伝子変異が発症や重症度に関与する oligogenicity の可能性が報告されている<sup>27)</sup>。1 アレルのみの変異では典型例が多いが、2 アレル以上の変異（ホモ接合体あるいは 2 以上の疾患遺伝子の変異を有する）を同時に有する oligogenicity ではより複雑で重症の Kallmann 症候群を呈する<sup>45)</sup>。

近年、中隔視神経形成異常症 (septo-optic dysplasia; SOD) などの疾患に Kallmann 症候群の表現型を含み、遺伝学的、臨床学的にオーバーラップすると報告された<sup>27,46)</sup>。米国と英国の 103 人の CPHD と SOD の患者の遺伝学的解析においては、7.8% の患者が Kallmann 症候群の責任遺伝子である *FGFR1*、*FGF8*、*PROKR2* の何れかの変異を有していたと報告され、前脳の前正中の障害におけるこれらの遺伝子異常の複合的な寄与が示唆される<sup>46)</sup>。

また、外性器が形成される胎生期早期は、胎盤由来の hCG によりテストステロンが産生されるため、先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の男児では小陰茎にはなるが尿道下裂は伴わないことが一般的<sup>22)</sup> であるが、64 人の先天性ゴナドトロピン単独欠損症の患者の臨床症状と遺伝子解析において、47

人 (73.8%) が Kallmann 症候群と診断され、尿道下裂を認めた 4 人中 2 人が Kallmann 症候群であったと報告されている<sup>47)</sup>。またこの報告の *PROKR2* 変異症例では、中枢性障害と精巢性障害の合併 (dual hypogonadotropic hypogonadism) が高頻度でみられていた<sup>47)</sup>。精巢機能がより早期から障害されている可能性があり、*PROKR2* 変異を有する患者では dual hypogonadotropic hypogonadism を念頭において精巢機能を評価すべきである。

嗅覚異常を伴わないゴナドトロピン単独欠損症の原因は、*GHRH1*、*GNRHR*、*KISS1*、*KISS1R* (*GPR54*) 異常症などがある<sup>48-52)</sup>。*GHRH1* 異常症では多くは常染色体潜性遺伝性であるが<sup>48)</sup>、*p.R31C* 変異を有する常染色体顕性遺伝形式で発症する例も報告されている<sup>49)</sup>。*GNRHR* 異常症は、嗅覚異常を伴わない低ゴナドトロピン単独欠損症の原因として最も頻度が高く、家族例の約 40%、孤発例の約 15% に認められる<sup>50)</sup>。*GnRH* 分泌の modulator であるキスペプチンをコードする *KISS1* および *KISS1R* (*GPR54*) の機能喪失型変異も常染色体潜性遺伝性のゴナドトロピン単独欠損症の原因となる<sup>51,52)</sup>。

CPHD の原因は、*PROP1*、*HESX1*、*LHX3* 異常などである<sup>53-55)</sup>。*PROP1* は *POU1F1* 遺伝子発現を調節する転写因子で、*PROP1* 異常では、*POU1F1* 異常と同様に、*GH*、*PRL*、*TSH* の産生が障害されるほか、*LH/FSH* の分泌不全も認められる<sup>53)</sup>。*HESX1* 異常は *SOD* の原因として報告されたが、内分泌異常は *GH* 単独欠損から CPHD まで多彩で、臨床スペクトラムは幅広い<sup>54)</sup>。*LHX3* 異常症では、下垂体ホルモン分泌不全症以外の特徴的な徴候として、頸椎回転異常がある<sup>55)</sup>。

## 2) 高ゴナドトロピン性性腺機能低下症

高ゴナドトロピン性性腺機能低下症をきたす疾患は、精巢分化障害をきたすもの、46,XX 精巢性分化疾患、ステロイドホルモン合成障害などに分類される。精巢分化障害をきたす遺伝子異常は *NR5A1* 異常<sup>56)</sup>、*WNT4* 異常<sup>57)</sup> などがある。*NR5A1* は、視床下部-下垂体-副腎-性腺の発生に重要な転写因子で、*Nr5a1* ノックアウトマウスは副腎、性腺、視床下部内腹側核を欠如し、副腎不全を呈する。ヒト *NR5A1* 異常の初めの 3 例は原発性性腺機能不全と副腎不全を呈したが、その後の報告では、副腎不全は稀とされている<sup>56)</sup>。*WNT4* は男性性分化を抑制する働きを有し、*WNT4* 重複例では、*WNT4* の過剰発現により尿道下裂、未分化精細管を有する線維化した精巢を呈すると報告されている<sup>57)</sup>。46,XX 精巢性分化疾患では、*SRY* 転座<sup>58)</sup>、*SOX9* 重複<sup>59)</sup> などがある。精巢決定遺伝子である *SRY* を含む Y 染色体の X 染色体への転座例では、出生時には外生殖器異常はなく、男性不妊などで思春期以降に気づかれることが多いが、尿道下裂や停留精巢をきたす例もある<sup>58)</sup>。*SOX9* は未分化性腺から胎児精巢分化の過程の重要な転写因子で、この領域を含む重複例では卵精巢などを呈する<sup>59)</sup>。ステロイドホルモン合成障害をきたすものには、前述した *LH* 不応症<sup>26)</sup> の他、Smith-Lemli-Opitz 症候群や先天性リポイド副腎過形成症などがある。Smith-Lemli-Opitz 症候群は、*DHCR7* 異常による先天性コレステロール合成障害で、精神発達遅滞、小頭症、多指症の他、コレステロールが男性ホルモンの前駆物質であるため、精巢の分化に異常を生ずる<sup>59)</sup>。

## 参考文献

1. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68 Suppl 1: 81-88.
2. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am 2007; 36: 283-296.
3. Condorelli RA, Cannarella R, Calogero AE, et al. Evaluation of testicular function in prepubertal children.



- Endocrine 2018; 62: 274–280.
4. Valeri C, Schteingart HF, Rey RA. The prepubertal testis: biomarkers and functions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 224–233.
  5. Hero M, Tommiska J, Vaaralahti K, et al. Circulating antimüllerian hormone levels in boys decline during early puberty and correlate with inhibin B. *Fertil Steril* 2012; 97: 1242–1247.
  6. Aksglaede L, Sørensen K, Boas M, et al. Changes in anti-Müllerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5357–5364.
  7. Petersen C, Soder O. The sertoli cell-a hormonal target and ‘super’ nurse for germ cells that determines testicular size. *Horm Res* 2006; 66: 153–161.
  8. Berensztein EB, Sciara MI, Rivarola MA, et al. Apoptosis and proliferation of human testicular somatic and germ cells during prepuberty: high rate of testicular growth in newborns mediated by decreased apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5113–5118.
  9. Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010; 73: 81–92.
  10. Grinspon RP, Ropelato MG, Bedecarrás P, et al. Gonadotrophin secretion pattern in anorchid boys from birth to pubertal age: pathophysiological aspects and diagnostic usefulness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 698–705.
  11. Styne DM, Grumbach MM. Physiology and disorders of puberty. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2016; 1074–1251.
  12. 日本小児内分泌学会. 性分化・副腎疾患委員会：性分化疾患初期対応の手引き（2011.1 策定、2017.7 修正）. 小児内分泌学会ガイドライン集. 中山書店. 東京 2018; 63–71.
  13. 日本小児内分泌学会性分化委員会. 緒方 勤, 堀川玲子, 長谷川奉延, 他. 性分化異常症の管理に関する合意見解. *日小児会誌* 2008; 112: 565–578.
  14. Cimador M, Catalano P, Ortolano R, et al. The inconspicuous penis in children. *Nat Rev Urol* 2015; 12: 205–215.
  15. Ishii T, Matsuo N, Inokuchi M, et al. A cross-sectional growth reference and chart of stretched penile length for Japanese boys aged 0–7 years. *Horm Res Paediatr* 2014; 82: 388–393.
  16. Fujieda K, Matsuura N. Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence. I. Change of testicular volume. *Acta Paediatr Jpn* 1987; 29: 214–219.
  17. Nishio H, Mizuno K, Moritoki Y, et al. Hemiscrotal agenesis: pathogenesis and management strategies. *Int J Urol* 2016; 23: 523–526.
  18. Wright JE. Congenital absence of the scrotum: case report and description of an original technique of construction of a scrotum. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 264–266.
  19. Mao J, Xu H, Wang X, et al. Congenital combined pituitary hormone deficiency patients have better responses to gonadotrophin-induced spermatogenesis than idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patients. *Hum Reprod* 2015; 30: 2031–2037.
  20. Larson A, Nokoff NJ, Meeks NJ. Genetic causes of pituitary hormone deficiencies. *Discov Med* 2015; 19: 175–183.
  21. Giordano M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 679–691.
  22. Young J, Xu C, Papadakis GE, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Rev* 2019; 40: 669–710.
  23. Kuiri-Hänninen T, Seuri R, Tyrväinen E, et al. Increased activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 98–105.
  24. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome a clinical update. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2013; 98: 20–30.
25. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–283.
  26. Troppmann B, Kleinau G, Krause G, et al. Structural and functional plasticity of the luteinizing hormone/choriogonadotrophin receptor. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 583–602.
  27. Boehm U, Bouloux PM, Dattani M, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 11; 2015: 547–564.
  28. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, et al. Baseline inhibin B and anti-Mullerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5225–5532.
  29. Harrington J, Palmert MR. Clinical review: distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3056–3067.
  30. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 780–785.
  31. Sedlmeyer IL, Hirschhorn JN, Palmert MR. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5581–5586.
  32. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1613–1620.
  33. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism* 2018; 86: 124–134.
  34. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012; 366: 443–453.
  35. 吉澤敦子, 田中敏章, 堀川玲子, 他. IRMA 法による小児期血中 LH, FSH の検討. *ホルモンと臨床*. 1990; 38: 217–221.
  36. Bertelloni S, Russo G, Baroncelli GI. Human chorionic gonadotropin test: old uncertainties, new perspectives, and value in 46,XY disorders of sex development. *Sex Dev* 2018; 12: 41–49.
  37. Adiyaman P, Ocal G, Berberoğlu M, et al. Plasma testosterone response at 1st and 4th day after short- and long-term hCG stimulation test. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 309–314.
  38. Winter JS, Taraska S, Faiman C. The hormonal response to HCG stimulation in male children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 348–353.
  39. Ishii T, Matsuo N, Sato S, et al. Human chorionic gonadotropin stimulation test in prepubertal children with micropenis can accurately predict leydig cell function in pubertal or postpubertal adolescents. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 305–310.
  40. 濱嶋 崇. hCG 負荷試験, hMG 負荷試験. *小児内科* 2013; 45: 824–826.
  41. Men M, Wu J, Zhao Y, et al. Genotypic and phenotypic spectra of FGFR1, FGF8, and FGF17 mutations in a Chinese cohort with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 2020; 113: 158–166.
  42. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R, et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause Kallmann syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254–255: 60–69.
  43. Quinton R, Duke VM, Robertson A, et al. Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55: 163–174.
  44. Costa-Barbosa FA, Balasubramanian R, Keefe KW, et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E943–E953.
  45. Maione L, Dwyer AA, Francou B, et al. Genetics in endocrinology: genetic counseling for congenital

- hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. *Eur J Endocrinol* 2018; 178: R55–R80.
46. Raivio T, Avbelj M, McCabe MJ, et al. Genetic overlap in Kallmann syndrome, combined pituitary hormone deficiency, and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E694–E699.
  47. Wang Y, Gong C, Qin M, et al. Clinical and genetic features of 64 young male paediatric patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87: 757–766.
  48. Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, et al. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2742–2748.
  49. Maione L, Albarel F, Bouchard P, et al. R31C GNRH1 mutation and congenital hypogonadotropic hypogonadism. *PLoS One* 2013; 8: e69616.
  50. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, et al. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 835–851.
  51. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 2012; 366: 629–635.
  52. Brioude F, Bouligand J, Francou B, et al. Two families with normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism and biallelic mutations in KISS1R (KISS1 receptor): clinical evaluation and molecular characterization of a novel mutation. *PLoS One* 2013; 8: e53896.
  53. Pfäffle R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 43–60.
  54. McCabe MJ, Alatzoglou KS, Dattani MT. Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 115–124.
  55. Colvin SC, Mullen RD, Pfaeffle RW, et al. LHX3 and LHX4 transcription factors in pituitary development and disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009; 6 Suppl 2: 283–290.
  56. Domenice S, Machado AZ, Ferreira FM, et al. Wide spectrum of NR5A1-related phenotypes in 46,XY and 46,XX individuals. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016; 108: 309–320.
  57. Jordan BK, Mohammed M, Ching ST, et al. Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1102–1109.
  58. López-Hernández B, Méndez JP, Coral-Vázquez RM, et al. Duplication of SOX9 associated with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *Reprod Biomed Online* 2018; 37: 107–112.
  59. Donoghue SE, Pitt JJ, Boneh A, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31: 451–459.

## 6

## 小児・思春期の性腺機能低下症のテストステロン治療

## 要 旨

テストステロン治療の目的は思春期前と思春期で異なる。思春期前では、小陰茎（マイクロペニス）ないしマイクロファルスを対象とし、立位排尿に困難を覚えないようにすること、男性としての性同一性（gender identity）を揺らがせないことを目指す。思春期以降では、二次性徴の発現不全や進行不良を対象とし、年齢相応に二次性徴を発現させ、完成させることを目指す。

## I. 思春期前のテストステロン治療

- 低ゴナドトロピン性ないし高ゴナドトロピン性性腺機能低下症による小陰茎やマイクロファルスでは、陰茎長を増大する目的でテストステロン治療を考慮する。

## 1) 対象疾患・病態

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症による小陰茎、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症によるマイクロファルスないし小陰茎を対象とする。同人種同年齢の基準値と比較した伸展陰茎長 SD 値が $-2.5$ 未満で、尿道下裂などの解剖学的異常を伴わない場合に小陰茎、伴う場合にマイクロファルスと定義される<sup>1,2)</sup>。治療目的は陰茎サイズの増大で、円滑に立位排尿を行えるようにすること、男性としての性同一性の確立を揺らがせないことを期待して行う。5 $\alpha$ 還元酵素欠損症やアンドロゲン不応症はテストステロンに反応しにくいいため、原則的に治療対象とならない。5 $\alpha$ 還元酵素欠損症に対しては、ジヒドロテストステロン（DHT）外用薬が効果的である<sup>3)</sup>。ただし、我が国では DHT 外用薬は未承認である。

## 2) 治療年齢

各月齢別、年齢別の治療効果を比較した研究がないため、至適年齢は不明である。

## 3) 投与製剤

複数の製剤の治療効果を比較した研究がないため、至適製剤は不明である。

## 4) 投与方法

複数の投与方法の治療効果を比較した研究がないため、至適投与方法は不明である。低ゴナドトロピン性や高ゴナドトロピン性性腺機能低下症など病態別の治療効果を比較した研究もない。陰茎長の増大効果が主要なアウトカムとして報告されている。立位排尿や性同一性をアウトカムとした報告はない。治療期間としては2-6か月が多い。

デポ型エナント酸テストステロン筋肉注射を用いた報告がもっとも多く、年齢にかかわらず25-50 mg/月、3-4か月間の投与により、いずれの報告でも伸展陰茎長は有意に増加している<sup>4-8)</sup>。Ishii ら<sup>4)</sup>は、

0–13 歳（平均 6.5 歳）の小陰茎 53 例に 25 mg/月を 1–4 か月間投与し、全員の伸展陰茎長 SD 値を –2.0 以上に改善させたと報告している。Zenaty ら<sup>6)</sup> は、0.08–1.4 歳（平均 0.7 歳）の小陰茎 19 例に 50–150 mg/m<sup>2</sup> を 2–4 週毎に 3–4 回投与し、16 例で伸展陰茎長 SD 値を 1.0 以上増加させたと報告している。

一方、外用薬の報告は少ない。Arisaka ら<sup>9)</sup> は、0.4–8 歳の小陰茎 50 例にテストステロン外用薬 10 mg/日を 30 日間投与し、伸展陰茎長の平均値を有意に増加させたと報告している。Choi ら<sup>10)</sup> は、3–15 歳（平均 9.7 歳）の小陰茎 22 例に DHT 外用薬 12.5 mg/日（10 歳未満）ないし 25 mg/日（10 歳以降）を 8 週間投与し、22 例全例で伸展陰茎長を増大させ、13 例で伸展陰茎長を基準範囲に改善させたと報告している。Xu ら<sup>11)</sup> は、平均 4.07 歳の小陰茎（マイクロペニス）23 例に DHT 外用薬 0.1–0.3 mg/kg/日を 6 か月間投与し、伸展陰茎長の平均値を有意に増加させたと報告している。5 $\alpha$ 還元酵素欠損症に対する治療効果については、Sasaki ら<sup>3)</sup> が、4 例に Choi ら<sup>10)</sup> と同様のプロトコールで DHT 外用薬を投与し、伸展陰茎長 SD 値を 1.5–3.4 改善させたと報告している。

## 5) 副作用

一過性の恥毛発育<sup>5,8,10)</sup>、外陰部の色素沈着<sup>9)</sup> が報告されている。骨年齢を有意に促進させたとの報告はない。

## 6) 予後

Bin-Abbas ら<sup>12)</sup> は、乳児期に小陰茎に一時的にテストステロン治療を行い、その後テストステロン治療で思春期を導入した中枢性性腺機能低下症 8 例の成人陰茎長について、全員で基準範囲内に到達したと報告している。性機能、性同一性などを評価した報告はない。

## II. 思春期以降のテストステロン治療

- 二次性徴の発来ないし進行遅延をとまなう性腺機能低下症では、テストステロン治療により二次性徴を誘導できる。
- 二次性徴を誘導するテストステロン治療では、少量（デポ型エナント酸テストステロン相当で 25–50 mg、4 週毎）から開始し、2–3 年かけて成人量（デポ型エナント酸テストステロン相当で 250 mg、2–4 週毎）に漸増させる。
- テストステロン治療下の性腺機能低下症の小児では、身長、体重、精巣容積、外性器や恥毛発育の Tanner 分類、骨年齢、血清 LH/FSH/T 値、末梢血、肝トランスアミナーゼ、脂質プロフィール、骨密度を定期的にモニタリングする。

### 1) 対象疾患・病態

高ゴナドトロピン性ないしは低ゴナドトロピン性性腺機能低下症による二次性徴の発来ないし進行の遅延を対象とする<sup>13–16)</sup>。二次性徴の発来時期を評価する際には、同人種同年齢の基準を用いる（表 1）。日本人では、14 歳で精巣容積が 4 mL 未満の場合、15 歳で恥毛発育が見られない場合に遅延と判断する。治療目的は、年齢相応に二次性徴を発現させ、完成させることである。そこには陰茎サイズのみならず、恥毛発育、腋毛発育、成長促進（スパート）、骨年齢進行、筋肉量の獲得、骨量の獲得など多様な項目

表 1 日本人男性の二次性徴発現年齢

	精巣 $\geq$ 3 mL	恥毛発育 Tanner 分類		
		II 度	III 度	IV 度
年齢 (歳、平均 $\pm$ SD)	10.8 $\pm$ 1.3	12.5 $\pm$ 0.9	14.0 $\pm$ 0.3	14.9 $\pm$ 0.3

(文献 18)

が含まれる。

高ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、テストステロン治療が唯一の選択肢となる。一方、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、二次性徴導入時から hCG/FSH を投与するか、テストステロン投与を先行させて二次性徴完成後に hCG/FSH 投与へ切り替えるか、二種類の治療が存在する。この二種類の治療の生殖能力に対する治療効果に有意な差が見られなかったため<sup>17)</sup>、現時点ではどちらを選択すべきか一定の結論は出ていない。

## 2) 治療開始年齢

開始年齢別の治療効果を比較した研究が少ないため、至適開始年齢は確立していない。体質性思春期遅発との鑑別が困難な低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、二次性徴の自然発来を待ち、治療開始時期を平均的な二次性徴発現年齢よりも遅く 14–15 歳程度とする<sup>15)</sup>。一方、内分泌学的検査、家族歴、遺伝子診断などにより二次性徴が自然発来しないと想定される場合には、平均的な二次性徴発現年齢に近い 11–12 歳程度で治療開始を考慮する<sup>15)</sup>。成長ホルモン分泌不全を合併し、治療途上で身長が改善していない症例では、14–15 歳まで治療開始を遅らせることを検討する。

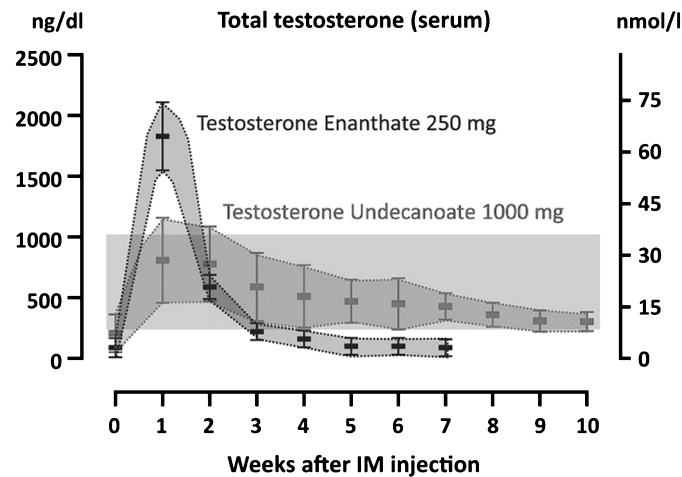
## 3) 投与製剤

デポ型テストステロンエステル製剤（エナント酸エステル、シプロン酸エステル）の筋肉注射がもっとも多く使用されていて、米国で 88%、英国で 89% を占める<sup>13)</sup>。日本では、デポ型エナント酸テストステロン筋肉注射が保険適応として広く使用されている。より半減期の長いデポ型ウンデカン酸テストステロン筋肉注射については、欧米でも使用報告は少なく、我が国では未承認である。その他、外用薬、皮下ペレット、点鼻薬を二次性徴導入目的で使用した報告は限定されている<sup>13,15)</sup>。メチルテストステロン内服やオキサンドロロン内服は肝毒性のため現在では使用されることは少ない。ウンデカン酸テストステロン内服については、肝毒性のリスク低いが、半減期が短く、吸収が不安定であるため、限られた報告しかない。

性腺機能低下症を対象にして、複数の製剤の治療効果を比較した研究は少ない。エナント酸テストステロン筋肉内投与とテストステロン外用投与の比較研究では、体質性思春期遅発の成長率増加に有意差はみられなかった<sup>19)</sup>。

## 4) 投与方法

特定の製剤や特定のプロトコールを比較した研究が少ないため、至適な製剤や投与量は定まっていない<sup>13,16)</sup>。成人男性のテストステロン産生量は 4–12 mg/日である<sup>20)</sup> が、二次性徴の各発達段階に沿ったテストステロン産生量は不明である。また、製剤によって吸収量や半減期は異なるため、投与量や投与間



(文献 14)

図1 エナント酸テストステロンとウンデカン酸テストステロンの薬物動態

隔は対象や製剤によって多様である。デポ型テストステロンエステルの筋肉注射製剤の半減期は、エナント酸テストステロン 4.5 日、ウンデカン酸テストステロン 34 日である (図 1)。ゲルやクリームなどのテストステロン外用薬の半減期は 6 時間である。

二次性徴誘導のための初期治療プロトコールは体質性思春期遅発症と同様で良いと考えられている。エナント酸テストステロン筋肉注射では、25–50 mg (4 週毎) で開始し、6–12 か月毎に 50–100 mg ずつ増量し、2–3 年掛けて成人量である 250 mg (2–4 週毎) まで漸増する<sup>13,16)</sup>。テストステロン外用薬、皮下ペレット、点鼻薬では定まったプロトコールはない。体質性思春期遅発症と鑑別が困難な症例では、二次性徴誘導開始 1 年以内に精巣が増大しない場合に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と判断して、治療を継続する<sup>15)</sup>。

治療効果としては、二次性徴、身長、骨量、生殖能力などが主要なアウトカムとして報告されている。エナント酸テストステロン 100 mg/月で治療開始した群は 250 mg/月で開始した群に比して、 $\Delta$ 骨年齢/ $\Delta$ 暦年齢が有意に低く、身長増加量が 2 倍高かった<sup>21)</sup>。また、100 mg/月で治療を開始すると、外性器の Tanner 分類 IV–V 度までの進行期間が自然発来に比して有意に短くなった<sup>22)</sup>。このため、エナント酸テストステロン相当で 100 mg/月よりは少量から漸増するのが良いと考えられている。

## 5) 副作用

体重増加、痤瘡、前立腺過形成、赤血球増多症、肝トランスアミナーゼ高値、気分の変調、持続勃起症などが報告されている<sup>13,15)</sup>。筋肉注射では、疼痛、発赤、腫脹、無菌性膿瘍などの局所反応が生じうる。高用量では骨端線の早期閉鎖が生じうる。疾患特異的な副作用として、部分型アンドロゲン不応症では女性化乳房に注意する。

## 6) モニタリング

身長、体重、骨年齢、精巣容積、外性器や恥毛発育の Tanner 分類、血清 LH/FSH/T 値、末血、肝機能、脂質プロフィールを 3–6 か月毎に定期的に評価する<sup>16,23)</sup>。骨年齢や骨密度についても、1 年毎に評価する<sup>16,23)</sup>。

## 7) 予後

### a) 二次性徴

テストステロン治療は陰茎長を増加させ、恥毛や腋毛を発育させる。テストステロン治療は性腺機能低下症患者の成人陰茎長を基準範囲内に到達させる<sup>12)</sup>。しかし、精巣の成長や精子形成能の獲得にはFSH作用が必要であるため、テストステロン治療単独での効果はみられない<sup>24)</sup>。

### b) 成長・体組成

テストステロン治療は身長増加率を上昇させ、骨年齢を進行させる。Rosenfieldら<sup>25)</sup>は、11–15歳の性腺機能低下症6例にデポ型シプロン酸テストステロン44 mg/m<sup>2</sup>/月を6か月間投与し、全例で骨年齢が促進することなく、成長率が有意に増加したと報告している。小児期のテストステロン治療による体組成への効果は報告されていない。

### c) 骨量

テストステロン治療は骨量を増加させる。Arisakaら<sup>26)</sup>は、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症12例(15–21歳、中央値18歳)を二群に分け、デポ型エナント酸テストステロン125 mgを2か月毎に2年間筋肉内投与した群と1年目に無治療で2年目に同治療を行った群に分けて橈骨骨密度を比較した。その結果、両群共にデポ型エナント酸テストステロン治療中のみ骨密度が増加していた。

### d) 生殖能力

テストステロン治療単独のみでは生殖能力の改善は期待できない<sup>24)</sup>。テストステロン治療で二次性徴を誘導し、完成後にhCG/FSH治療に切り替えた場合でも、生殖能力は改善しうる。二次性徴誘導初期からhCG/FSH治療を行った場合との比較では、最終精巣容積と精液濃度に有意差はみられなかった<sup>17)</sup>。

## 参考文献

- Palmer LS, Palmer JS. Management of abnormalities of the external genitalia in boys. In: Partin AW DR, Kavoussi LR, Peters CA (eds) Campbell-Walsh-Wein Urology (12<sup>th</sup>). Philadelphia, PA: Elsevier Inc. 2020; 871–904.e810.
- Elder JS. Anomalies of the Penis and Urethra. In: Kliegman RM SGJ, Blum NJ, Shah SS, et al. (eds) Nelson Textbook of Pediatrics (21<sup>st</sup>). Philadelphia, PA: Elsevier Inc. 2020; 2821–2826.e2821.
- Sasaki G, Ishii T, Hori N, et al. Effects of pre- and post-pubertal dihydrotestosterone treatment on penile length in 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency. *Endocr J* 2019; 66: 837–842.
- Ishii T, Sasaki G, Hasegawa T, et al. Testosterone enanthate therapy is effective and independent of SRD5A2 and AR gene polymorphisms in boys with micropenis. *J Urol* 2004; 172: 319–324.
- Burstein S, Grumbach MM, Kaplan SL. Early determination of androgen-responsiveness is important in the management of micropenis. *Lancet* 1979; 2: 983–986.
- Zenaty D, Dijoud F, Morel Y, et al. Bilateral anorchia in infancy: occurrence of micropenis and the effect of testosterone treatment. *J Pediatr* 2006; 149: 687–691.
- Nerli RB, Guntaka AK, Patne PB, et al. Penile growth in response to hormone treatment in children with micropenis. *Indian J Urol* 2013; 29: 288–291.
- Guthrie RD, Smith DW, Graham CB. Testosterone treatment for micropenis during early childhood. *J Pediatr* 1973; 83: 247–252.



9. Arisaka O, Hoshi M, Kanazawa S, et al. Systemic effects of transdermal testosterone for the treatment of microphallus in children. *Pediatr Int* 2001; 43: 134–136.
10. Choi SK, Han SW, Kim DH, et al. Transdermal dihydrotestosterone therapy and its effects on patients with microphallus. *J Urol* 1993; 150: 657–660.
11. Xu D, Lu L, Xi L, et al. Efficacy and safety of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children of different genetic backgrounds with micropenis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 1285–1291.
12. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, et al. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr* 1999; 134: 579–583.
13. Mason KA, Schoelwer MJ, Rogol AD. Androgens during infancy, childhood, and adolescence: physiology and use in clinical practice. *Endocr Rev* 2020; 41: bnaa003.
14. Rey RA, Grinspon RP. Androgen treatment in adolescent males with hypogonadism. *Am J Mens Health* 2020; 14: 1557988320922443.
15. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 38.
16. Bertelloni S, Baroncelli GI, Garofalo P, et al. Androgen therapy in hypogonadal adolescent males. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 292–296.
17. Rohayem J, Nieschlag E, Zitzmann M, et al. Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid. *Andrology* 2016; 4: 1178–1186.
18. Matsuo N. Skeletal and sexual maturation in Japanese children. *Clin Pediatr Endocrinol* 1993; 2 Suppl 1: 1–4.
19. Chioma L, Papucci G, Fintini D, et al. Use of testosterone gel compared to intramuscular formulation for puberty induction in males with constitutional delay of growth and puberty: a preliminary study. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 259–263.
20. Hudson B, Dulmanis A, Coghlan JP, et al. The measurement of androgen production in normal subjects. *Australas Ann Med* 1966; 15: 236–244.
21. Bourguignon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 1988; 9: 467–488.
22. Bourguignon JP, Vandeweghe M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, et al. Pubertal growth and final height in hypopituitary boys: a minor role of bone age at onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 376–382.
23. Stancampiano MR, Lucas-Herald AK, Russo G, et al. Testosterone therapy in adolescent boys: the need for a structured approach. *Horm Res Paediatr* 2019; 92: 215–228.
24. Yang L, Zhang SX, Dong Q, et al. Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 393–399.
25. Rosenfield RL. Low-dose testosterone effect on somatic growth. *Pediatrics* 1986; 77: 853–857.
26. Arisaka O, Arisaka M, Nakayama Y, et al. Effect of testosterone on bone density and bone metabolism in adolescent male hypogonadism. *Metabolism* 1995; 44: 419–423.

## 7

## 小児・思春期の性腺機能低下症のゴナドトロピン治療

## 要旨

小児・思春期のゴナドトロピン治療の目的は、精巣からのテストステロン分泌を促し二次性徴を発現させ完成させることに加え、精巣の分化・発育を促し将来的な精子形成や生殖能力獲得を目指すことにある。治療対象は、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症であり、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症は適応でない。

## I. 乳児期のゴナドトロピン治療

- 乳児期の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、ゴナドトロピン治療により陰茎長を増大させ、精巣を下降できる。

## 1) 対象疾患・病態

小陰茎や停留精巣を有する乳児期の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症が対象疾患となる。乳児期早期には mini-puberty と呼ばれるゴナドトロピン、テストステロンが成人レベルまで一過性に上昇する時期があり、この時期のゴナドトロピンやテストステロンの上昇は Sertoli 細胞や胚細胞の増殖、外性器の発育に参与している<sup>1-6)</sup>。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では mini-puberty 期のゴナドトロピンやテストステロンの上昇が乏しいため、乳児期の生理的な Sertoli 細胞や胚細胞の増殖が妨げられ、将来の精子形成能や生殖能力に影響する可能性が考えられている。乳児期のゴナドトロピン治療は、陰茎長の増大、精巣の下降とともに、精巣を mini-puberty 期の生理的なホルモン環境に近づけることにより Sertoli 細胞や胚細胞の増殖を促し、将来的な精子形成や生殖能力の改善も期待して行われる。なお、4歳頃までは Sertoli 細胞はアンドロゲン受容体をほとんど発現していないため、乳児期のゴナドトロピン治療により精巣内テストステロン濃度が上昇しても精子形成はおこらない<sup>7,8)</sup>。

## 2) 治療年齢

理論的には、生理的なゴナドトロピン上昇を認める乳児期早期が望ましいと考えられるが、各月齢別、年齢別の治療効果を比較した研究がないため、至適年齢は不明である。

## 3) 投与製剤

これまでの報告では、黄体形成ホルモン (LH) 作用のために rhLH が、卵胞刺激ホルモン (FSH) 作用のために rhFSH が使用されている<sup>9-15)</sup>。ただし、本邦では rhLH 製剤は発売されていないため hCG で代用する。

表 1 乳児期のゴナドトロピン治療の報告例

著者	年度	症例数	治療開始年齢	製剤と投与量	投与期間	投与方法	内分泌的結果	臨床結果
Papadimitriou ら	2019	10	0.19–0.78 歳	LH 75 IU, FSH 150 IU/回	3 ヶ月	連日皮下注	インヒビン B、AMH、テストステロン増加	陰莖長、精巣容量増大 停留精巣 (10 例) はすべて陰嚢内に下降 (うち 2 例で再上昇)
Kohva ら	2019	5	0.7–4.2 ヶ月	FSH 7.5–16.7 IU/回 週 2–3 回 T 25mg/月	3–4.5 ヶ月 3 ヶ月	皮下注 筋注	インヒビン B 増加	陰莖長増大
Stoupa ら	2017	6	1.5–5.5 ヶ月	LH 75–225 IU/d, FSH 75 IU/d	3–6 ヶ月	持続皮下注	インヒビン B、AMH、テストステロン増加	陰莖長増大 (1 例除く)
Lambert ら	2016	8	0.25–11 ヶ月	LH 50 IU/d, FSH 75–150 IU/d	5–6.5 ヶ月	持続皮下注	インヒビン B、テストステロン増加	陰莖長、精巣容量増大 腹腔内の 10 精巣中、陰嚢内に 7 精巣が、陰嚢上部に 3 精巣が下降 (1 例で再上昇)
Sarfati ら	2015	1	1	LH 75 IU/d, FSH 75 IU/d	6 ヶ月	持続皮下注	記載なし	陰莖長、精巣容量増大
Bougneres ら	2008	2	8–20 週	LH 50–56 IU/d, FSH 67–125 IU/d	17–28 週間	持続皮下注	インヒビン B、AMH、テストステロン増加	陰莖長、精巣容量増大
Main ら	2002	1	7.9	LH 20 IU, FSH 21.3 IU/回 週 2 回	5.8 ヶ月	皮下注	インヒビン B 増加 テストステロン測定感度以下	陰莖長、精巣容量増大

#### 4) 投与方法<sup>9–15)</sup>

複数の投与方法の治療効果を比較した研究がないため、至適投与方法は不明である。これまでの報告のほとんどで rhLH と rhFSH が併用されており、治療開始年齢は生後 1–6 ヶ月頃、治療期間は 3–6 か月間程度が多く、mini-puberty 時期に合わせて投与されていることが多い。投与法はインスリンポンプを利用した持続皮下注と週 2–3 回あるいは連日での皮下注の報告がある。投与量は持続皮下注の場合は、LH 50–225 IU/日、FSH 67–150 IU/日、連日皮下注では LH 75 IU、FSH 150 IU/回で投与されている。上記治療により、多くの症例で血中ゴナドトロピン、テストステロン値は正常化し、Sertoli 細胞機能を反映するインヒビン B、AMH は正常化する。陰莖長と精巣容量は月齢 (年齢) 相当まで増大することが多く、停留精巣に関しては、腹腔内の 10 精巣のうち、治療後には 7 精巣が陰嚢内に、3 精巣が陰嚢上部まで下降した (1 例で再上昇) との報告<sup>11)</sup> や 10 例すべて陰嚢内に下降した (2 例で再上昇) との報告<sup>13)</sup> がある。これまでの報告を表に示す (表 1)。なお、乳児期の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対する hCG 投与は保険適応内であるが、rhFSH 投与は保険適応外となる。

#### 5) 副作用

乳児期の rhLH、rhFSH 治療に対する副作用はこれまで報告されていないが、長期的影響に関しては不明である。

停留精巣に対する思春期前の hCG 治療では、精巣内で炎症反応様変化を惹起したとの報告<sup>16)</sup> や精原細胞のアポトーシスを誘導したとの報告<sup>17)</sup> があり、思春期前のゴナドトロピン治療が精巣に対して何らかの悪影響を与える可能性は否定できない。ただし、これら報告では停留精巣の原因疾患に関しては言及されておらず、投与年齢、投与製剤、投与量も異なるため、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対する乳児期のゴナドトロピン治療において同様な所見が認められるかどうかに関しては不明である。

#### 6) 予後

思春期以降の長期予後に関しては報告が少なく不明である。乳児期に FSH 治療とテストステロン治療を行った研究では、いったん年齢相当に上昇したインヒビン B が、思春期年齢では無治療の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と差がない値にまで低下していたとの報告がある<sup>10)</sup>。乳児期のゴナドトロ

ピン治療が、思春期時期の治療への反応性や、将来の精子形成や生殖能力に与える影響に関しては不明である。

## II. 思春期導入からのゴナドトロピン治療

- 二次性徴の発来ないし進行遅延をともなう低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、ゴナドトロピン治療により二次性徴を誘導できる。
- 二次性徴を誘導するゴナドトロピン治療では、hCG + rhFSH を少量から開始し、2-3年かけて成人量にまで漸増する。
- ゴナドトロピン治療前のテストステロン治療歴が精子形成に悪影響をおよぼすエビデンスはない。

### 1) 対象疾患・病態

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症で二次性徴の発来がない、あるいは進行の遅延した症例を対象とする。テストステロン治療との最大の差異は、テストステロン治療では精巣容量の増大と精子形成は得られないのに対し、ゴナドトロピン治療では精巣容量の増大、精子形成が期待できることにある。

質的、量的に正常な精子形成を得るためには、FSH と LH 両方の作用が必要である。FSH は未熟な Sertoli 細胞や胚細胞を増殖させ、LH (hCG) は Leydig 細胞からのテストステロン分泌を刺激し精巣内テストステロン濃度を上昇させることにより Sertoli 細胞や胚細胞を分化成熟させ精子形成が促される。精巣容量は、思春期前では Sertoli 細胞に、思春期後半以降では胚細胞に大きく依存しているため、Sertoli 細胞と胚細胞の分化増殖を促すゴナドトロピン治療では精巣容量の増大が得られる。

### 2) 治療開始年齢

テストステロン治療と同様である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の診断が確実で二次性徴獲得が困難であることが強く予測される例では、後述する QOL の面からも平均的な二次性徴発来年齢と同様な時期から治療を開始すべきである。治療開始前に、本人や家族とゴナドトロピン治療とテストステロン治療のそれぞれの利点、欠点を十分に説明して治療を選択するようにする (表 2)。

### 3) 投与製剤

LH 作用のために hCG あるいは rhLH が、FSH 作用のために hMG あるいは rhFSH が使用される。ただし、本邦では rhLH 製剤は使用できないため LH 作用を得るためには hCG を使用する。FSH 作用に関しては、以前は hMG が使用されていたが、hMG は閉経後婦人尿から抽出して製造されているため製剤バッチごとに効果のばらつきがあり、近年はより純粋な FSH 製剤である rhFSH が使用されている。

表 2 ゴナドトロピン治療とテストステロン治療の特徴

	ゴナドトロピン (hCG + rhFSH)	テストステロン
治療対象	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	高、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症
注射回数	1~3回/週	1回/2~4週
注射部位	皮下注 (在宅自己注射)	筋注
男性化	得られる	得られる
精巣容量増大	得られる	得られない
精子形成	得られる	得られない

なお、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対して GnRH 治療の有効性を示した報告も複数存在するが、本稿では GnRH 治療に関しては言及しない。理由は、GnRH 治療はポンプを使用して投与量をプログラムした注入が必要なため手技が煩雑で本邦の実臨床ではほとんど使用されていないこと、下垂体機能が正常である患者にのみ有効であること、ゴナドトロピン治療を明らかに上回る治療効果が証明されていないことなどによる。

#### 4) 投与方法

特定のプロトコルを比較した研究が少ないため、投与方法は定まっていない。

投与量は、成人では hCG はテストステロンが正常化する量、rhFSH は精子形成を見ながら 150 IU/回を週 2-3 回とされているが、小児の場合、ゴナドトロピン、テストステロンとも思春期年齢に徐々に上昇していくため、少量から開始し半年毎くらいで徐々に増量していき 2-3 年かけて成人量まで増量していくことが多い<sup>18,19)</sup>。急激なテストステロンの増加は早期の骨端線閉鎖を生じて最終身長を損なう可能性があるため注意すべきである。治療開始年齢、患者の希望、身長、骨密度などにより増量のペースは症例毎に調整していく。テストステロンが基準値を超える場合は hCG 量を減量する。

hCG 単独投与で男性化や精子形成が得られた報告も散見されるが<sup>20-22)</sup>、hCG + rhFSH 治療と比較すると精子形成能は劣るとする報告が多く<sup>22-24)</sup>、hCG 単独療法は思春期後に発症した低ゴナドトロピン性性腺機能低下症など軽症例において適応すべきとの報告がある<sup>25)</sup>。ただし、二次性徴誘導時に hCG 単独で開始すべきか、hCG + rhFSH で開始すべきかに関して一定の結論は出ていない。

#### ゴナドトロピン治療前にテストステロン治療を行うことは避けるべきか？

思春期導入治療開始当初からゴナドトロピン治療 (hCG + rhFSH) を行うべきか、テストステロン投与を先行させて二次性徴獲得後に hCG + rhFSH 投与へ切り替えるべきかに関して現時点では一定の結論は出ていない。ゴナドトロピン治療前にアンドロゲン治療歴のある群の方の精子形成がより悪かったとの報告<sup>26)</sup>がある一方、影響しないとの報告も多数あり<sup>19,27-29)</sup>、メタ解析ではゴナドトロピン治療前のアンドロゲン投与は精子形成には影響しないと報告されている<sup>30)</sup>。したがって、現時点で二次性徴誘導のためのテストステロン前治療を否定するだけの明確なエビデンスは存在しない。テストステロン治療で二次性徴を獲得してから、いったん hCG + rhFSH 療法で精子形成を確認した後、再度テストステロン療法に戻り、拳児希望時に再び hCG + rhFSH を行うという方法も提唱されている。

#### FSH 先行投与について

FSH は未熟な Sertoli 細胞や胚細胞を増殖させる働きがあり、LH (hCG) はテストステロンの分泌などを介して Sertoli 細胞や胚細胞を分化・成熟させる働きがあるとされている。重度な先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症など mini-puberty 時期に十分なゴナドトロピン刺激を受けていない症例では、ゴナドトロピン治療開始時に hCG 治療を先行させる、あるいは hCG と rhFSH を同時に開始すると未熟な Sertoli 細胞や胚細胞が FSH 作用を受けて増殖する前に hCG によって分泌されたテストステロンの作用を受けることとなり、Sertoli 細胞や胚細胞が十分に増殖する前に分化してしまい精子形成に悪影響を与える可能性が考えられている<sup>25)</sup>。そのため FSH を単独で先行投与し未熟な Sertoli 細胞と胚細胞を増殖させた後に、hCG + rhFSH 治療に移行する FSH 先行治療が提唱されている<sup>31,32)</sup>。理論的には有望な治療法と考えられるが、現在までのところ少数例での報告しかなく、FSH 先行投与を強く

推奨できるだけの明確なエビデンスは存在しない。症例数を増やした前向きな無作為試験による研究が必要である。また、本邦では精子形成誘導のための rhFSH 製剤の適応は、hCG 製剤と併用投与することと薬剤添付文書に明記されており、FSH 先行投与は保険適応外の治療となる。

## 5) 副作用

hCG による女性化乳房が報告されている<sup>33)</sup>。

## 6) モニタリング

テストステロン治療と同様である。LH、FSH をどれくらいの値に維持すべきかに関してはデータが乏しく不明である。なお、現在、臨床現場で使用されている LH 測定キットの hCG との交叉反応はごくわずかであるため、hCG 投与による LH 測定値の影響は無視してよいレベルと思われる。

## 7) 予後

### a) 二次性徴

ほとんどの症例でテストステロンの正常化、精巣容量の増大が認められる<sup>19,23,31,33-36)</sup>。ただし、先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、精巣容量が正常域まで達しないこともまれではない。

### b) 成長

身長予後は良好であると報告されている<sup>18,19)</sup>。治療開始年齢により最終身長に差はなく、テストステロン治療と比較して思春期の獲得身長に有意差はなかったとの報告がある<sup>18)</sup>。ただし、成長ホルモン分泌不全を合併して低身長が目立つような症例では、ゴナドトロピン治療開始を遅らせることも検討する。

### c) 生殖能力

思春期誘導時からゴナドトロピン治療を行っておいた方が、将来の精子形成獲得に有利であるかどうかについては結論が出ていない。

### d) QOL

思春期誘導時からテストステロン治療でなくゴナドトロピン治療を行っておいた方がより QOL を良化させるかについては報告が少なく結論は出ていない。テストステロン治療歴のない群とテストステロンによる二次性徴誘導治療歴のある群の 2 群に対してゴナドトロピン治療を行い QOL を比較した研究では、テストステロン治療歴のある群の方がうつ病尺度が有意に高く、その差はゴナドトロピン治療開始前も開始後も認められたと報告されている<sup>19)</sup>。平均的な思春期の時期に精巣容量増大を伴った完全な二次性徴を得ることが QOL には重要なものかもしれない。

### e) 回復例

先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、約 10-20% の症例で少なくとも一時的には性腺機能が回復すると報告されている<sup>37-39)</sup>。治療を中断して回復の有無の確認を推奨する報告もあるが、思春期小児の場合は二次性徴が完成するまでは治療を継続することが望ましい。原因遺伝子により回復の有無を完全に予測することはできない<sup>40)</sup>。

#### f) 治療に影響する因子

成人と同様に、両側停留精巣がないこと、先天性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症でないこと、精巣容量が大きいこと、インヒビン B や AMH が高い症例などが治療に対してより良好な反応を示すことが報告されている<sup>19)</sup>。

#### 参考文献

1. Berensztein EB, Sciara MI, Rivarola MA, et al. Apoptosis and proliferation of human testicular somatic and germ cells during prepuberty: high rate of testicular growth in newborns mediated by decreased apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5113–5118.
2. Chemes HE. Infancy is not a quiescent period of testicular development. *Int J Androl* 2001; 24: 2–7.
3. Cortes D, Muller J, Skakkebaek NE. Proliferation of Sertoli cells during development of the human testis assessed by stereological methods. *Int J Androl* 1987; 10: 589–596.
4. Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys: progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4905–4907.
5. Muller J, Skakkebaek NE. Fluctuations in the number of germ cells during the late foetal and early postnatal periods in boys. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 105: 271–274.
6. Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, et al. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction* 2003; 125: 769–784.
7. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, et al. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4408–4412.
8. Rey RA, Musse M, Venara M, et al. Ontogeny of the androgen receptor expression in the fetal and postnatal testis: its relevance on Sertoli cell maturation and the onset of adult spermatogenesis. *Microsc Res Tech* 2009; 72: 787–795.
9. Bougneres P, Francois M, Pantalone L, et al. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2202–2205.
10. Kohva E, Huopio H, Hietamaki J, et al. Treatment of gonadotropin deficiency during the first year of life: long-term observation and outcome in five boys. *Hum Reprod* 2019; 34: 863–871.
11. Lambert AS, Bougneres P. Growth and descent of the testes in infants with hypogonadotropic hypogonadism receiving subcutaneous gonadotropin infusion. *Int J Pediatr Endocrinol* 2016; 2016: 13.
12. Main KM, Schmidt IM, Toppari J, et al. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 75–79.
13. Papadimitriou DT, Chrysis D, Nyktari G, et al. Replacement of male mini-puberty. *J Endocr Soc* 2019; 3: 1275–1282.
14. Sarfati J, Bouvattier C, Bry-Gauillard H, et al. Kallmann syndrome with *FGFR1* and *KALI* mutations detected during fetal life. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 71.
15. Stoupa A, Samara-Boustani D, Flechtner I, et al. Efficacy and safety of continuous subcutaneous infusion of recombinant human gonadotropins for congenital micropenis during early infancy. *Horm Res Paediatr* 2017; 87: 103–110.
16. Hjertkvist M, Lackgren G, Ploen L, et al. Does HCG treatment induce inflammation-like changes in undescended testes in boys? *J Pediatr Surg* 1993; 28: 254–258.

17. Dunkel L, Taskinen S, Hovatta O, et al. Germ cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest* 1997; 100: 2341–2346.
18. Sato N, Hasegawa T, Hasegawa Y, et al. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015; 24: 37–49.
19. Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, et al. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? —a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 75–87.
20. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, et al. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1144–1151.
21. Vicari E, Mongioi A, Calogero AE, et al. Therapy with human chorionic gonadotrophin alone induces spermatogenesis in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism—long-term follow-up. *Int J Androl* 1992; 15: 320–329.
22. Yang L, Zhang SX, Dong Q, et al. Application of hormonal treatment in hypogonadotropic hypogonadism: more than ten years experience. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 393–399.
23. Zacharin M, Sabin MA, Nair VV, et al. Addition of recombinant follicle-stimulating hormone to human chorionic gonadotropin treatment in adolescents and young adults with hypogonadotropic hypogonadism promotes normal testicular growth and may promote early spermatogenesis. *Fertil Steril* 2012; 98: 836–842.
24. Kobori Y, Ota S, Okada H, et al. Investigation of treatment for azoospermia due to male hypogonadotropic hypogonadism in Japan. *Int J Urol* 2019; 26: 134–135.
25. Swee DS, Quinton R. Managing congenital hypogonadotropic hypogonadism: a contemporary approach directed at optimizing fertility and long-term outcomes in males. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019; 10: 2042018819826889.
26. Liu PY, Baker HW, Jayadev V, et al. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 801–808.
27. Okada Y, Kondo T, Okamoto S, et al. Induction of ovulation and spermatogenesis by hMG/hCG in hypogonadotropic GH-deficient patients. *Endocrinol Jpn* 1992; 39: 31–43.
28. Ley SB, Leonard JM. Male hypogonadotropic hypogonadism: factors influencing response to human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin, including prior exogenous androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 746–752.
29. Burger HG, de Kretser DM, Hudson B, et al. Effects of preceding androgen therapy on testicular response to human pituitary gonadotropin in hypogonadotropic hypogonadism: a study of three patients. *Fertil Steril* 1981; 35: 64–68.
30. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology* 2014; 2: 794–808.
31. Raivio T, Wikstrom AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 105–111.
32. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1790-E1795.
33. Schopohl J. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone versus gonadotrophin treatment of hypothalamic hypogonadism in males. *Hum Reprod* 1993; 8 Suppl 2: 175–179.



34. Liu L, Banks SM, Barnes KM, et al. Two-year comparison of testicular responses to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1140–1145.
35. Barrio R, de Luis D, Alonso M, et al. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1999; 71: 244–248.
36. Sinisi AA, Esposito D, Maione L, et al. Seminal anti-Müllerian hormone level is a marker of spermatogenic response during long-term gonadotropin therapy in male hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Reprod* 2008; 23: 1029–1034.
37. Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 2007; 357: 863–873.
38. Sidhoum VF, Chan YM, Lippincott MF, et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 861–870.
39. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Management of endocrine disease: reversible hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R267–R274.
40. Dwyer AA, Pitteloud N. Transition of care from childhood to adulthood: congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Dev* 2018; 33: 82–98.

## 8

## 続発性 中枢性 性腺機能低下症の症状と徴候

## 要 旨

男児におけるゴナドトロピン分泌低下症の症候では、二次性徴が起こらないまたは進行の停止を引き起こし、内外性器は発育が不良で幼児様に留まる。成人男性では、性欲低下、勃起障害、不妊とともに、ひげ・陰毛・腋毛の脱落、精巣容積の減少、性器萎縮が引き起こされる。視床下部・下垂体の腫瘍や炎症など後天性の要因による中枢性性腺機能低下症では、他の下垂体前葉ホルモン分泌低下も伴うことが多い。

男児の性腺機能低下症の症候は、発症年齢、テストステロン欠乏の程度や過去の補充療法の使用歴によって異なる。また、これらの状況や元々アンドロゲン受容体数に差があるとされ、個人のアンドロゲン感受性に差が生じる。男児における性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン）分泌低下症では、思春期発来に異常があるため、二次性徴の成熟が起こらないまたは進行の停止を認め、内外性器は発育が不良で幼児様に留まる<sup>1)</sup>。声変わりが起こらず、ひげが生えない。思春期のスパートが起こらず、一時的に低身長になる場合もあるが、骨端線が閉鎖されず身長が伸び続けるため、手足が長く、身長も高くなる類宦官体型を呈する。

成人男性では、性欲低下、勃起障害、不妊を生じる（妊孕性の低下<sup>2)</sup>）。ひげ・陰毛・腋毛の脱落、精巣容積の減少、性器萎縮が引き起こされる。また骨粗鬆症の原因になる。Endocrine Society Clinical Practice Guideline では、テストステロン低下を示唆する症状と徴候について、特異的症候、示唆する症候、非特異的症候と分類している（表1<sup>3)</sup>）。

## I. 先天性・遺伝性の徴候

先天性・遺伝性による性腺機能低下症はまれであるが、特徴的な症状や徴候を呈する疾患群がある<sup>4)</sup>。先天性の中枢性の性腺機能低下症は、視床下部性を呈することが多い。一般的には、生下時より小陰茎や停留精巣を呈し、二次性徴が遅延または欠如する。精神運動発達の遅れを合併することもある。

網膜色素変性症、痙性対麻痺、多指症、肥満、精神遅滞を特徴とした Laurence-Moon-Biedl 症候群は、視床下部性性腺機能低下症を合併することが多い。矮小陰茎が主で、停留精巣などを認める。

新生児期に筋緊張低下、外性器低形成を認め、幼児期以降、過食、肥満、糖代謝異常、知能低下を呈し、アーモンド様眼裂や色素低下などの奇形兆候を特徴とする Prader-Willi 症候群は、視床下部性性腺機能低下症を合併することが多い。生下時より矮小陰茎や停留精巣を呈する。二次性徴は遅延または欠如し、不完全な状態で停滞する場合もある。

嗅覚異常を伴う中枢性の性腺機能低下症として、Kallmann 症候群が有名で、生下時より矮小陰茎や停留精巣を呈し、二次性徴を認めない。嗅覚障害は、脱失からほぼ正常までその程度は幅広い。また、鏡象性不随運動（日本人はまれ）、片腎症、口唇口蓋裂、歯牙欠損、てんかん、感音性難聴、小脳性失調や眼振なども合併することがある<sup>5)</sup>。

**表 1** 男性においてテストステロン低下を示唆する症状と徴候

特異的症候		
性的発達不全または遅延		
二次性徴（陰毛・腋毛）の消失		
精巣萎縮		
示唆する症候		
性欲低下		
勃起障害		
女性化乳房	乳房の不快感	
類宦官体型		
妊孕性の消失		
身長の低下	易骨折性	骨粗鬆症
発汗	ほてり	
非特異的症候		
活力や意欲の低下		
抑うつ		
集中力の低下	記憶力の低下	
睡眠障害	眠気	
軽度貧血		
筋肉量や筋力低下		
体脂肪増加	BMI 増加	

（文献 3 より引用、一部改変）

## II. 後天性の徴候

腫瘍や炎症など後天性の要因によって引き起こされる中枢性性腺機能低下症は、それらの原因や局在の症状とともに性腺機能低下症状を呈する。他の下垂体前葉ホルモンも低下していることが多く、この場合には他のホルモン欠乏による症候を合併する。

神経性食欲不振症（anorexia nervosa）や運動選手の激しい運動が原因で視床下部性と考えられる低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を認めることがあるため、摂食異常や体型、体重の顕著な変化がないか注意する<sup>6)</sup>。

視床下部腫瘍、特に頭蓋咽頭腫によって後天的に引き起こされる女性型の肥満と性器発育不全を主徴とする Fröhlich（フレーリッヒ）症候群では、性腺機能低下症をきたす。頭蓋咽頭腫、異所性松果体腫、下垂体腫瘍、グリオームなどの腫瘍、脳炎や髄膜炎などの炎症性疾患、外傷、嚢胞、変性疾患が原因となる。性腺機能低下症は、視床下部障害によるゴナドトロピン放出ホルモンの分泌不全に起因する。肥満で不活発の症状を呈するが、知能に異常はないとされる。同疾患概念は、近年、使用されなくなってきている<sup>7)</sup>。

## 参考文献

1. ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き. 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）. 日内分泌会誌 2019; 95 Suppl: 44–49.
2. Basaria S. Male hypogonadism. Lancet 2014; 383: 1250–1263.
3. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1715–1744.
4. 高田晋吾, 惣田哲次. 続発性性腺機能低下症. 内分泌症候群 III. 日本臨床 2018; 5–9.

5. 佐藤直子. Kallmann 症候群. 内分泌症候群 III. 日本臨床 2018; 10–19.
6. 加藤 讓. 視床下部症候群：診断と治療のポイントと注意点. 日内会誌. 1994; 83; 2052–2057.
7. 藤澤泰子. 視床下部性腺機能低下症. 内分泌症候群 III. 日本臨床 2018; 131–134.

## 9

## 続発性 中枢性 性腺機能低下症の病因と診断

## 要 旨

男性の中枢性性腺機能低下症は視床下部・下垂体の器質的病変や遺伝子変異（先天性）などにより低ゴナドトロピン性性腺機能低下症をきたした病態。二次性徴の欠如、性欲低下や睾丸萎縮などの特異的症状と内分泌所見に基づき診断する。血中テストステロンの評価は SHBG に影響する加齢、肥満、糖尿病などがある際は注意を要する。原因検索などのため下垂体造影 MRI、他の前葉・末梢ホルモンの評価や必要に応じて遺伝子検査を行う。

## I. 定義

男性の続発性 中枢性 性腺機能低下症は中枢性の病変・病態により二次性に男性ホルモン産生能と精子形成能の障害をきたした病態と定義され、低ゴナドトロピン性 性腺機能低下症をきたす。

## II. 病因

続発性（二次性）性腺機能低下症の病因は、器質的病変と多彩な機能的病態に大きく二分される。前者の大多数を占めるのが中枢性の性腺機能低下症である。

性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）は視床下部の GnRH ニューロンから分泌され下垂体前葉に作用し、性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン：黄体形成ホルモン（LH）と卵胞刺激ホルモン（FSH））の分泌を調節する。GnRH ニューロンは視床下部、下垂体でネットワークを形成し GnRH のパルス状分泌を制御している。この視床下部-下垂体前葉系の器質的障害をきたす病態には様々な腫瘍性病変、炎症性病変などが含まれる。一般に緩徐に増大する下垂体良性病変では機能低下症をきたしにくく、逆に破壊・浸潤傾向の強い腫瘍・炎症性病変や急激に増大する病変では早期から、また他の前葉ホルモンも含めた機能低下症をきたしやすい。下垂体前葉系の機能低下症の中でも性腺刺激ホルモンは GH に次いで障害を受けやすいとされている。

視床下部・下垂体の腫瘍性もしくは炎症性病変に加えてこれらに対する手術や放射線治療、頭部外傷なども中枢性 性腺機能低下症の原因となる。また GnRH ニューロンの胎生期の遊走や分布の障害による Kallmann 症候群は GnRH の産生・分泌・機能に関わる遺伝子変異、複合型欠損症である *PROPI* 変異などとともに関与する先天性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症をきたす<sup>1)</sup>。非常に稀だがヘモクロマトーシス (iron overload syndrome) における下垂体の鉄沈着による性腺・下垂体機能低下症も報告されている。

一方、機能的病態による続発性 性腺機能低下症には、高プロラクチン血症（視床下部での GnRH 分泌抑制）、オピオイドやステロイドなどの薬物、重症肥満、神経性やせ症、全身急性疾患などの多彩な疾患・病態が含まれ、器質性の性腺機能低下症との鑑別を要する<sup>2,3)</sup>。

（病因のまとめ）

- 中枢性 性腺機能低下症の原因は主に視床下部・下垂体の器質的病変：破壊・浸潤傾向の強い腫

瘍・炎症性病変、手術や放射線治療など。

- Kallmann 症候群を含めた遺伝子変異など主に GnRH 分泌・機能障害による先天性低ゴナドトロピン性 性腺機能低下症。
- ヘモクロマトーシス (iron overload syndrome) など。

### Ⅲ. 診断

男性の性腺機能低下症を疑い検査の対象となるのは、本症に特異的もしくは強く疑う症状を認めた場合である。思春期以前に発症し適切な治療が行われていない場合の類宦官体型、二次性徴の欠如、睾丸萎縮 (<6 mL)、陰毛・腋毛の脱落などは本症に特異的な症状であり、性欲 (libido) 低下、勃起障害、女性化乳房、男性不妊症などは本症を強く疑う症状である。一方、倦怠感、抑うつや意欲・集中力低下などは非特異的な症状である。また 30–79 歳男性の 5.6% に症候性 性腺機能低下症を認めたとの報告があるが<sup>4)</sup>、スクリーニング目的に検査をする意義はない<sup>3)</sup>。

Kallmann 症候群では上記の特異的な症状に加えて無嗅症・低嗅症、腎奇形 (片側無形成腎)、口唇口蓋裂、鏡像運動、難聴などを伴うことがあるが、不全型や成人での診断例も報告されている。下記の症候群は稀だが特徴的な徴候や症状を呈する。

- Laurence-Moon-Biedl (Bardet-Biedl) 症候群は常染色体劣性遺伝。短小陰茎が主で、停留精巣や尿道下裂などを認め、網膜色素変性症、痙性対麻痺、多指症、肥満、精神遅滞を伴う。
- Prader-Willi 症候群は第 15 染色体異常。生下時から筋緊張低下、外性器低形成 (停留精巣や小精巣) を認め、多食、肥満、糖代謝異常、知能低下を主徴として、アーモンド様眼裂を特徴とする。小陰茎は乳幼時期には認められないが思春期以降に認めるようになる。

診断と同時に病因検索が必要である。原発性 (精巣) と続発性の鑑別は主に血中ゴナドトロピン測定により行い、続発性 性腺機能低下症と判断された場合には原因を明らかにするための追加の検査を行う。

「ゴナドトロピン分泌低下症の診断の手引き<sup>5)</sup>」の診断基準確実例は、下記 1 と 2 を満たすもの、あるいは Kallmann 症候群の基準を満たすもの。

#### 1. 主症候

- 1) 二次性徴の欠如または二次性徴の進行停止
  - 2) 性欲低下、勃起障害、(男性原因の) 不妊
  - 3) 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮
- のいずれかを満たす。

#### 2. 内分泌検査

以下の 1)–3) のすべてを満たす。

##### 1) 血中ゴナドトロピン基礎値の測定：高値ではない

血中ゴナドトロピン (LH と FSH) が高値でないことは続発性 (二次性) 性腺機能低下症の診断に必要な所見である。LH と FSH は、パルス状分泌を示すため複数回測定することが望ましい。

## 2) ギナドトロピン分泌刺激試験：血中ギナドトロピンは低反応ないし無反応

LHRH、クロミフェンなどによるギナドトロピン分泌刺激試験に対して血中ギナドトロピンは低反応ないし無反応を示す。ただし視床下部性ギナドトロピン分泌低下症の場合は、LHRH の連続投与後に正常反応を示すことがある。この刺激試験は Endocrine Society の診療ガイドラインには記載されていない。

## 3) 血中テストステロンの測定：低値

血中のテストステロンは朝に頂値を呈する日内変動を示すため朝空腹時に2日測定する。

男性ホルモンの約5%は副腎由来、約95%は精巣でつくられるテストステロンである。血中テストステロンの大部分はアルブミンや性ホルモン結合グロブリン (sex hormone-binding globulin: SHBG) と結合しており、遊離型テストステロンは約2-4%のみである。生理活性を有する (生物活性型) テストステロンはこの遊離型とアルブミンと緩く結合したテストステロンである<sup>6)</sup>。また SHBG は加齢、肥満、糖尿病、先端巨大症、甲状腺機能異常など様々な疾患・病態により影響されるため、血中の総テストステロンのみでの評価時には留意する必要がある<sup>3,6,7,8)</sup>。すなわち SHBG に影響する疾患・病態を有する男性、特に総テストステロン値が正常下限値であった場合には遊離型テストステロンを測定することが Endocrine Society の診療ガイドラインでは推奨されている<sup>3,6)</sup>。なお日本人における総テストステロンは加齢による変動が少ないが、遊離型テストステロンは加齢とともに減少する<sup>9)</sup>。

## 4) その他の内分泌検査

プロラクチン値の測定は機能的性腺機能低下症との鑑別に必要であり、その他の前葉・末梢ホルモンの測定および前葉ホルモン分泌刺激試験も性腺系以外の下垂体前葉機能評価に必要である。

## 3. 画像検査

中高年男性の続発性性腺機能低下症、特に孤発例に対する頭部 MRI 検査は費用対効果の観点からは必ずしも推奨されないとの海外の報告がある<sup>10)</sup>。しかし特に汎下垂体機能低下症、持続的な高プロラクチン血症、総テストステロンの著明低値 (<150 ng/dL)、トルコ鞍部の圧迫症状 (視機能障害や頭痛) を呈する例では画像検査は必須である<sup>3)</sup>。

### 1) 頭部 MRI

視床下部・下垂体病変の評価に MRI は不可欠である。前述のように緩徐に増大する良性病変では下垂体機能低下症をきたしにくい (小型の下垂体腺腫や下垂体細胞腫)。逆に胚細胞性腫瘍、転移性腫瘍、炎症性ラトケ嚢胞、下垂体炎など破壊・浸潤傾向の強い悪性腫瘍・炎症性病変や急激に増大する病変 (下垂体卒中) は早期から機能低下症をきたしやすい。腫瘍の浸潤度や炎症の波及などの評価には造影 MRI が必要である。

軽度の高プロラクチン血症を伴う下垂体腫瘍に性腺機能低下症を認めた場合、診断がプロラクチン産生腺腫 (プロラクチノーマ) なのか非機能的な腫瘍による stalk effect なのか、また性腺機能低下症の原因が高プロラクチン血症による機能的なものか下垂体機能低下症の部分症なのか判断が難しいことがある。プロラクチノーマでは腫瘍の大きさと血中プロラクチン値が強く正相関すること、他の前葉機能低下症 (特に GH 分泌不全症) の有無やカベルゴリン治療に対する腫瘍縮小効果の反応性が参考となる。

続発性性腺機能低下症の病因診断のためには視床下部・下垂体領域の評価と同時に嗅球・嗅溝の形

成なども確認する（Kallmann 症候群）。

## 2) その他の画像検査

トルコ鞍部の石灰化の評価は CT（または X 線単純写真）で行う。

臨床的に Kallmann 症候群が疑われる場合には嗅覚検査に加えて全身合併症（片側無形成腎）の検査を行う。

また原発性 性腺機能低下症との鑑別には精巣超音波検査も有効である。

## 4. その他の検査

Kallmann 症候群を含めた先天性の低ゴナドトロピン性 性腺機能低下症が疑われる場合には遺伝子検査を行う。これまでに 25 以上の異なった責任遺伝子変異が報告されている<sup>1)</sup>。

（診断のまとめ）

- 症状や既往歴などから性腺機能低下症を強く疑う場合に検査を行う。
- 総テストステロン、LH、FSH を測定し年齢別基準値をもとに評価する。
- ゴナドトロピン分泌刺激試験を行う（本邦「診断の手引き」）。
- 加齢、肥満、糖尿病など SHBG に影響する疾患・病態を有し、総テストステロンが正常下限値の場合、遊離型テストステロンを測定する。
- 高プロラクチン血症、重症肥満など機能的な低ゴナドトロピン性性腺機能低下症との鑑別が必要。
- 他の前葉・末梢ホルモン測定による下垂体ホルモン分泌異常の有無、下垂体造影 MRI などによる病因検索を行う。
- Kallmann 症候群を含めた先天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では嗅覚障害、合併奇形の有無の確認とともに必要に応じて遺伝子検査を行う。

## 参考文献

1. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European consensus statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 547–564.
2. 男性機能低下症. 日本内分泌学会. 内分泌代科専門医研修ガイドブック. 診断と治療社, 2018; 479–482.
3. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1715–1744.
4. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4241–4247.
5. 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成 30 年度改訂）ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き. 日内分泌会誌 2019; 95 Suppl: 44–46.
6. Goldman AL, Bhasin S, Wu FCW, et al. A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2017; 38: 302–324.
7. 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* 2016; 101: 2647–2657.
8. 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)* 2018; 89: 459–469.

9. Tsujimura A, Matsumiya K, Matsuoka Y, et al. Bioavailable testosterone with age and erectile dysfunction. *J Urol* 2003; 170: 2345–2347.
10. Dalvi M, Walker BR, Strachan MW, et al. The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 858–861.

## 10

## 続発性 中枢性 性腺機能低下症の治療

## 要 旨

男性の性腺機能低下症に対する治療は、思春期～老年期の各ステージでその目的が異なる。テストステロンは第二性徴の発現と成熟に加え、脂質・骨代謝、筋肉の維持、さらに活力やムードにも重要な役割を担っており、その治療目標は多面的である。補充療法を考慮する場合に、テストステロンによる男性らしさ、性欲の維持、さらに妊孕性獲得のためにはテストステロンとともにセルトリ細胞を介した精子形成を促す必要がある。このように治療においては年齢と病態、患者の希望に応じ目標を明確にした対応が必要である。

## I. 治療の目的と意義

まず治療を開始する前には性腺機能低下症の原因精査を行い、遺伝性要因や視床下部・下垂体の器質的疾患の有無を明確にする必要がある。器質的疾患がある場合には、その治療を優先すべきかどうかを検討する。また同時に下垂体前葉ホルモン分泌能の包括的な評価を行い、性ホルモンに優先して補充を開始すべきホルモンがないかを確認する。

男性における続発性 中枢性 性腺機能低下症治療の目的は、年齢、病態、患者が何を望んでいるかによって異なる。小児から思春期にかけては第二性徴の発現、成熟とともに正常な成人身長、骨密度を獲得することが重要だが、その過程で原疾患および性腺機能低下症による小児期の心理発達、成人後の結婚、就職などを含めた心理社会問題に対する負の影響が出ないように配慮する必要がある。

また性成熟期以降における治療の大きな目的として妊孕性の獲得がある。原発性と異なり、続発性性腺機能低下症では理論上適切な治療により妊孕性獲得が可能であるが、方法は十分確立していないため病因・病態に応じた適切な対応が望まれる。更年期から老年期の治療目的は、体組成（脂肪量、徐脂肪量、筋肉量、骨塩量）の適正化、代謝の改善による生活習慣病の予防、サルコペニアや骨粗鬆症の予防、鬱・認知能低下の予防、QoLの改善である。そして治療効果をステージに応じた多面的な指標で評価しながら行っていくことが重要である。

## エビデンス

## 1) テストステロン療法

日本ではテストステロン製剤を筋注で投与するが多い。中枢性 性腺機能低下症患者において、テストステロン補充療法は第二性徴の促進、性欲および勃起能を改善する<sup>1)</sup>。また除脂肪量・筋肉量・骨密度の増加、骨折を予防し、内臓脂肪・筋肉内脂肪を減少する。さらに鬱や悪化したムード、倦怠感の改善効果を認めるが、中年以降での効果には個人差がある<sup>2,3)</sup>。

## 2) hCG-hMG (rFSH) 療法

妊孕性獲得のためにはゴナドトロピン作用をもつ hCG-hMG (あるいは rhFSH；遺伝子組換えヒト FSH 製剤) を用いた治療が必要である。hCG は LH 受容体に結合し、LH より半減期が長いいため LH の代わりに用いられている。内因性 FSH 分泌がある程度保たれている場合には、hCG 単独投与で精子形成を獲得することもあるため、妊孕性獲得のための第一選択薬として用いられる。しかし疾患が第二次性徴前に発症し精巣が十分発育していない患者では、hCG 単独で精子形成を認めることが困難な場合もある。その場合には、hMG もしくは rhFSH を追加する。hCG に rFSH を追加した場合には 46–89% において精子数  $>1.5 \times 10^6$  個に到達可能である<sup>4)</sup>。一般的に hCG と hMG により投与後 6–10 ヶ月で精子形成が獲得され、22–39 ヶ月で受胎が可能になる<sup>5)</sup>。

## 3) GnRH 間欠皮下療法

GnRH 間欠投与法による治療は、視床下部性の性腺機能低下症に有効であり、主に下垂体茎断裂症候群、特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症などの疾患に用いられてきた<sup>6,7)</sup>。本治療は視床下部からの GnRH パルスを模倣した治療法で、下垂体ゴナドトロフ細胞が保たれている場合に有効である。一方で間欠注入持続皮下注ポンプが必要であることや高額なコストの問題があり、これまで主に専門施設で行われてきた<sup>8)</sup>。hCG+hMG (rhFSH) 治療に比べ、テストステロン値の上昇、精巣容積の増大、精子形成について、同等以上の効果が報告されている。用量としては 25 ng/kg を 120 分毎から開始し、血清テストステロン値を見ながら 600 ng/kg まで増量、8–10  $\mu\text{g}$  を 90 分毎の間欠皮下投与が用いられている<sup>7,9,10)</sup>。一般的に、精巣増大、精子形成までに 12 ヶ月を要する。しかし特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症で思春期の全く到来していない患者の 20% では、12–24 ヶ月の治療でも精子形成を認めないという報告がある<sup>7)</sup>。

## II. 治療法

### 1) 妊孕性を求める場合

hCG-hMG (rhFSH) 療法が中心であるが、hCG 療法のみでも妊孕性を獲得することがある。また、下垂体機能が保たれている視床下部もしくは下垂体茎障害では GnRH (LHRH) 間欠皮下注療法の選択肢もある。

- i) hCG 製剤を 1 回 1,500–3,000 単位を自己注射で週 2–3 回から開始する。血清テストステロン値をモニターしながら増減する。小児期はより少量 (125–250 単位) から開始、漸増する。
- ii) hMG 製剤もしくは rhFSH 製剤を 1 回 75 単位、自己注射で週 2 回より開始する。成人では開始 3 ヶ月後に血清テストステロン値 300 ng/dL 以上正常範囲以内を目標とし、hCG 投与量を増減する (最高 5,000 単位/回)。さらに精子形成能をモニターしながら、効果が不十分であれば hMG 製剤もしくは rFSH 製剤を 1 回 150 単位週 3 回まで漸増する。小児の rFSH は 37.5 単位 週 1–2 回皮下注射より開始、1 年程度で成人量まで漸増する。

注) i) をまず単独で試行し、精子形成が得られなければ ii) を追加する。

- iii) GnRH 間欠皮下注療法は 1 回 10–20  $\mu\text{g}$  自動間欠注入ポンプを用いて 90–120 分間隔で皮下注射する<sup>11)</sup>。

## 2) 妊孕性を求めない場合

テストステロン療法を行う。本邦では筋注製剤が保険適用になっている。海外では筋注デポ剤に加え、貼付製剤、塗布製剤などが使用可能であるが、本邦でも塗布製剤を薬剤部で調整し処方している施設もある。

i) 小児：思春期発来時期（平均 11.5 歳）より治療開始。エナント酸テストステロン（デポ剤）1 回 12.5–75 mg を 4 週間毎に筋注より開始し、6 ヶ月から 1 年ごとに 25–50 mg ずつ漸増する。1 回 100–125 mg を 3–4 週間毎に筋注し、数年間かけて成人量に切り替えていく<sup>12)</sup>。

ii) 成人：エナント酸テストステロン（デポ剤）1 回 125 mg を 2–3 週毎、1 回 250 mg を 3–4 週毎に筋注する。テストステロン血中濃度の維持・変動防止には前者が優れている。必要に応じて、投与 4–7 日頃に血中テストステロン・遊離テストステロン値が正常値を超えていないか確認する<sup>13)</sup>。

注 1) 思春期においては、テストステロン開始とともに growth spurt による伸長率の上昇が期待できるが、同時に血中エストロゲン値も増加し骨端線閉鎖を促進するため、開始のタイミングを考慮するとともに、治療中は身長・骨年齢を測定しながら目標最終身長を意識した治療量の調節が重要である。骨年齢 13.7–14.0 歳に性腺ホルモン補充療法を開始すると、最終身長までに 5–6 cm の伸びが期待できる<sup>11)</sup>。成長ホルモン補充療法が必要な患者では、成長ホルモン治療を先行する。

注 2) 保険適用外であるが、テストステロン経皮軟膏の陰囊塗布は、より投与が簡便でかつ安定した血中テストステロン濃度が得られる。成人では 1 回 2–4 mg のテストステロン量を経皮投与する<sup>14)</sup>。

## Ⅲ. 治療上の注意点

### 1) 前立腺癌

男性ホルモン補充療法は禁忌である。治療前に PSA 測定は必須である。40 歳以上では治療前に前立腺癌のスクリーニングを推奨されている（PSA、家族歴、前立腺診察、生検の有無、5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬の使用の確認）。本邦の前立腺癌診療ガイドラインでは、PSA カットオフ値は、全年齢で >4 ng/mL、年齢階層別では（50–64 歳 >3 ng/mL、65–69 歳 >3.5 ng/mL、70 歳以上 >4 ng/mL）が推奨されている<sup>15)</sup>。男性ホルモン補充開始後も PSA のモニターが必要で、治療中に PSA >4 ng/mL もしくは基礎値より 1.4 ng/mL 以上の上昇時は泌尿器科への紹介を勧める。

### 2) 赤血球増加症

男性ホルモン補充療法中はヘマトクリット (Ht) のモニターが必要である。高齢者で Ht 上昇例が多く、Ht >48% では注意が必要である。赤血球増加症では静脈血栓のリスクが上昇する。

### 3) その他

耐糖能改善の目的での使用は推奨されない。その他の副作用としてざ瘡、乳房痛、脂漏性皮膚炎、乳癌、睡眠時無呼吸症候群の増悪がある。また、テストステロン療法が心血管イベント (MACE) の上昇と関与する懸念が議論されているが、結論は出ていない<sup>13)</sup>。

## IV. 今後の課題

- 1) テストステロン製剤は本邦では筋注製剤がその中心となっており、筋注の場合血中濃度の変動が激しい。海外で用いられている長期のデポ剤、塗布製剤、貼付製剤などより安定した血中濃度が得られる薬剤の承認が求められる。
- 2) hCG 自己注射製剤においてはデバイスのために自己注射導入指導が比較的難しく、より簡便なデバイスの開発が期待される。
- 3) 将来的に妊孕性獲得が必要な場合に、早期からのゴナドトロピン治療導入が望ましいのか、妊孕性獲得が必要なタイミングの直前までテストステロンで治療を行うことによるデメリットがあるのかは明らかでない。
- 4) 65 歳以上の高齢者に対する治療継続の意義は明らかでなく、更なる検討が望まれる。

## V. 続発性中枢性性腺機能低下症の治療についての問題点

### 1) 男性プロラクチノーマに伴う性腺機能低下症に対する治療の進め方

- ①カベルゴリンなどの D2 作動薬、必要な場合には下垂体腺腫摘出術にて血中 PRL 値を正常化させる。
- ② PRL 正常化に至らない場合、必要に応じて性腺機能低下症に対し③または④の治療を行う。
- ③ PRL 正常化後 3-6 ヶ月で性腺ホルモンの改善を認めず、性腺機能低下症に伴う症状があればテストステロン療法を開始する。
- ④妊孕性獲得を目指す場合は hCG-hMG (rhFSH) 療法を開始する。

男性プロラクチノーマは 85% がマクロ腺腫であり、高 PRL 血症による性腺機能低下症に加え、腫瘍による下垂体茎やゴナドトロフ自体の障害によって続発性性腺機能低下症が加わっている可能性がある<sup>16)</sup>。性腺機能低下症を伴ったプロラクチノーマ患者では、体脂肪率が高く心血管イベントが多いため、適切な治療が必要である<sup>17,18)</sup>。治療においては、まず PRL を正常化し腫瘍を縮小させることが重要であり、カベルゴリンが第一選択となる<sup>14)</sup>。血中 PRL 値が正常化して 3-6 ヶ月後に性腺機能の改善を認めず、性腺機能低下症状が明らかであれば、テストステロン療法あるいはゴナドトロピン療法を検討する。その場合に、テストステロン高値になるとエストロゲン増加からプロラクチノーマの増大につながる可能性があるため、血中テストステロン値の目標を正常中央値程度とする<sup>16)</sup>。

### 2) 小児間脳下垂体腫瘍治療後における性腺機能低下症に対する補充療法の留意点

小児間脳下垂体腫瘍（頭蓋咽頭腫、胚細胞性腫瘍など）においては治療として手術、化学療法に加えて放射線療法が施行されることも多い。腫瘍自体、手術による視床下部・下垂体障害に加えて、30 Gy 以上の放射線が視床下部下垂体領域に照射された場合は、放射線療法による性腺機能低下症が起こりうるため、第二性徴が適切に発来しているのか、LH/FSH/テストステロンの低下がないかを継続的にモニターする必要がある。そして、性腺機能低下症を認めた場合は腫瘍残存の有無にかかわらず、治療を行うべきである<sup>14)</sup>。男児の場合、13 歳頃からの補充療法の開始が推奨されるが、開始年齢は患児の父親、同胞の第二性徴発来時期を参考に<sup>19)</sup>。

### 3) 思春期前の続発性性腺機能低下症に対する治療で、将来の妊孕性獲得を考慮した治療方針

最初からゴナドトロピン療法を用いるべきか、テストステロン補充療法を先に施行することで妊孕性に差が出るかは結論に至っていない。6-12 ヶ月以内に妊孕性獲得を目指す場合はテストステロン療法ではなく hCG-hMG (rhFSH) 療法を選択することが望ましい。また精巣の発育が不十分な場合にも hMG (rhFSH) 療法が必要になることが多い<sup>13)</sup>。テストステロン補充療法は内因性ゴナドトロピンを抑制し精子形成は刺激されないため、hCG-hMG (rhFSH) 療法前に用いることによって妊孕性獲得率が落ちる懸念が議論されているが、テストステロン補充療法を用いても精子形成は抑制されず中止後精子形成能が回復したとの報告もあり<sup>20,21)</sup>、いまだ結論には至っていない。

### 参考文献

1. Ishidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D, et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a metaanalysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 381-394.
2. 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* 2010; 30: 126-134.
3. 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* 2017; 177: 471-479.
4. Warne DW, Decosterd G, Okada H, et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2009; 92: 594-604.
5. Liu PY, Baker HWG, Jayadev V, et al. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 801-808.
6. Zheng J, Mao J, Xu H, et al. Pulsatile GnRH therapy may restore hypothalamus-pituitary-testis axis function in patients with congenital combined pituitary hormone deficiency: a prospective, self-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2291-2300.
7. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, et al. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4128-4136.
8. Kaufman JM, Lapauw B, Mahmoud A, et al. Aging and the male reproductive system. *Endocr Rev* 2019; 40: 906-972.
9. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol* 2005; 173: 2072-2075.
10. Gong C, Liu Y, Qin M, et al. Pulsatile GnRH is superior to hCG in therapeutic efficacy in adolescent boys with hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2793-2799.
11. ゴナドトロピン分泌低下症の診断と治療の手引き. 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き (平成 30 年度改訂). *日内分泌会誌* 2019; 95 Suppl: 44-49.
12. Sato N, Hasegawa T, Hasegawa Y, et al. Treatment situation of male hypogonadotropic hypogonadism in pediatrics and proposal of testosterone and gonadotropins replacement therapy protocols. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015; 24: 37-49.
13. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine

- Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1715–1744.
14. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2761–2784.
  15. 日本泌尿器科学会 前立腺癌診療ガイドライン 2016年版. メディカルレビュー社.
  16. Duskin-Bitan H, Shimon I. Prolactinomas in males: any differences? *Pituitary* 2020; 23: 52–57.
  17. Colao A, Viale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1704–1711.
  18. Toulis KA, Robbins T, Reddy N, et al. Males with prolactinoma are at increased risk of incident cardiovascular disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 71–76.
  19. van Santen HM, van den Heuvel-Eibrink MM, van de Wetering MD, et al. Hypogonadism in children with a previous history of cancer: endocrine management and follow-up. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 93–103.
  20. Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, et al. Efficacy and safety of an injectable combination hormonal contraceptive for men. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4779–4788.
  21. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, et al. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology* 2014; 2: 794–808.

## 11

## 性腺機能低下症の診断基準

## 要旨

- ・血中総テストステロン値低下と臨床症状で診断する。
- ・血中総テストステロン値が 250 ng/dL 未満で低下と診断する。
- ・イムノアッセイによる血中遊離テストステロン値は診断基準として推奨しない。

男性の性腺機能低下症は精巣におけるテストステロン産生低下に伴い引き起こされる臨床的症候群である。精巣機能は視床下部-下垂体系により調節されており、精巣自体に原因がある原発性性腺機能低下症と、視床下部-下垂体系に原因がある続発性性腺機能低下症とに分けられる。原発性性腺機能低下症の原因としてはクラインフェルター症候群、抗がん剤治療、精巣に対する放射線治療、精巣炎、精巣外傷、加齢などがある。続発性性腺機能低下症の原因としては特発性低ゴナドトロピン性精巣機能不全症、視床下部-下垂体の腫瘍、高プロラクチン血症などがある。

近年加齢男性における性腺機能低下症が注目され<sup>1)</sup>、性腺機能低下症の診断に関しては多くの研究、ガイドラインが報告されているが、血中テストステロン値の診断基準は報告によりばらつきがある。本稿では最近の学会ガイドラインを中心に性腺機能低下症の診断基準について概説する。

## I. 各種ガイドラインにおける精巣機能不全症診断基準

表 1 に American Urological Association (AUA)<sup>2)</sup>、European Association of Urology (EAU)<sup>3)</sup>、International Society for the Study of Aging Male (ISSAM)<sup>4)</sup>、Endocrine Society<sup>5)</sup> のガイドラインから性腺機能低下症診断にあたっての症状・徴候、内分泌検査と血中テストステロン値の定義、診断基準を示した。性腺機能低下症のスクリーニングは、症状や徴候を有する患者に対して、EAU、ISSAM、および Endocrine Society のガイドラインで推奨されている。AUA ガイドラインでは、症状・徴候をスクリーニングせず最初からテストステロン測定を同時に施行している。症状・徴候に関しては、ISSAM ガイドラインでは身体機能、認知機能、性機能で分類し、Endocrine Society ガイドラインでは、特異的、疑い、非特異的に分けている。

## II. 臨床症状・徴候

表 2 に徴候、症状を示す。最も一般的な症状は、勃起不全、性欲の低下、射精の遅延、精液量の減少などの性機能に関連する症状である<sup>6)</sup>。徴候では精巣容量や陰茎のサイズの減少、前立腺の縮小、女性化乳房、陰部および腋毛の減少などが認められる<sup>1,7)</sup>。性機能以外の症状としては、活動性の低下、疲労、ほてり、苛立ち、記憶低下がある<sup>1,8,9)</sup>。性機能以外の徴候としては体組成(除脂肪量および脂肪量)の変化、認知障害、空間記憶、気分、軽度貧血、睡眠障害などを精査する必要がある<sup>1)</sup>。これらの症状、徴候を評価する多くの質問票が報告されており有用である。



表 1 各種ガイドラインにおける精巣機能不全症診断

ガイドライン	スクリーニング（症状、徴候）	検査、低テストステロンの定義	Hypogonadism の診断
AUA、2018	なし	症状、徴候 TT < 300 ng/dL（午前中に 2 回の測定） 65 歳以下では FT 検査	症状、徴候、低 TT
EAU、2015	小精巣、不妊、体毛減少、女性化乳房、筋肉量と筋力低下、内臓脂肪増加、骨粗しょう症、性欲と性功能低下、勃起不全、ホットフラッシュ、気持ちの落ち込み、倦怠感、怒りやすい、睡眠障害、メタボリックシンドローム、インシュリン抵抗性と 2 型糖尿病、認知力低下	午前 11 時までに空腹で採血 TT < 230–350 ng/dL TT が正常値下限付近であれば FT 検査 FT < 63.4 pg/mL 異常が疑われる場合 SHBG 検査 原発性あるいは続発性 hypogonadism の鑑別が必要な場合は LH 検査	症状、徴候、低 TT
ISSAM、2015	身体機能：筋力低下、フレイル 認知機能：集中力・記憶・空間認識障害、睡眠障害 影響するもの：幸福感低下、不安、モチベーション低下、いらいら感 性機能：性欲・勃起力低下	午前 7 時から 11 時の間に採血 1 週間の間隔で検査し 2 回とも TT < 346 ng/dL LH、Prolactin 採血 症状があるが TT 正常の場合は FT 測定、FT < 65 pg/mL。	症状、徴候、低 TT
Endocrine Society Clinical Practice Guidelines、2018	特異的所見：小精巣、体毛減少 疑う所見：性欲や勃起力の低下、女性化乳房、不妊、身長や骨密度低下、ホットフラッシュ 非特異的所見：気分や活力低下、筋肉量や筋力低下、集中力低下、睡眠障害、軽度の貧血、体脂肪の増加	空腹時 TT と再検での確認 TT が正常下限付近であり、SHBG が異常である場合は信頼できる方法での FT 検査 原発性、続発性 hypogonadism 鑑別のため LH、FSH 検査 続発性 hypogonadism であれば prolactin 検査 原発性 hypogonadism で、精巣容積が 6 mL 以下であれば染色体検査	症状、徴候、低 TT TT 正常値は 264~916 ng/dL

AUA: American Urological Association

EAU: European Association of Urology

ISSM: International Society of Sexual Medicine

TT: total testosterone

LH: luteinizing hormone

SHBG: sex hormone binding globulin

FT: free testosterone

FSH: follicle-stimulating hormone

### Ⅲ. 血中テストステロン

性腺機能低下症は血中テストステロン値で診断される。しかし前述したようにガイドライン間でもその診断基準は統一されていない。また総テストステロン値を測定すべきなのか、遊離テストステロン値や生物学的活性テストステロン値の評価が必要なのかも議論のあるところである。

血中テストステロンはタンパクに結合したものと結合していないものから成る。96–98%のテストステロンは性ホルモン結合グロブリン（Sex hormone binding globulin: SHBG）かアルブミンに結合し、わずかに 2–4%が遊離テストステロンとして存在する。アルブミンとは組織の毛細血管レベルでの結合親和性が低いため、遊離テストステロンとアルブミン結合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 testosterone）と考えられている。

表 2 LOH 症候群の臨床症状、徴候

臨床症状	徴候
性機能関連症状	主要なもの
勃起不全	精巣容積、陰茎サイズの減少
性欲低下	前立腺容積低下
射精遅延	女性化乳房
精液量減少	陰毛、腋毛減少
性機能以外の症状	その他
活動性の低下	筋肉量低下と脂肪増加 (BMI 増加)
倦怠感	認知力低下
過剰な苛立ち	空間認識力の低下
記憶力低下	気分変調
ホットフラッシュ	骨密度低下
	軽度の貧血
	睡眠障害

遊離テストステロン値測定は平衡透析法、限外濾過法、アンモニウム沈殿法などにて行われるが、検査可能な施設が少なく日常診療でルーチンに行いにくい方法である。そこで総テストステロン、SHBG、アルブミンを測定し、遊離テストステロン値あるいは生物学的活性テストステロン値を推測する計算式が報告されている<sup>10-12)</sup>。

### 1) 採血時間、採血回数

血中テストステロン値は日内変動や日々の変動があることから、午前7時から11時の間に空腹で採血することが推奨されている<sup>13)</sup>。さらに異なる2日での測定も推奨されている<sup>5)</sup>。

### 2) 総テストステロン値の正常値

血中総テストステロン値の正常値設定は診断、治療適応の上で重要であるが、表1に示すようにガイドライン間でも230~350 ng/dL とばらつきがある。2回の血中総テストステロン値が230 ng/dL (8 nmol/L) 以下であれば性腺機能低下症と診断し、230~346 ng/dL (12 nmol/L) であれば症状などから総合的に判断して臨床的に性腺機能低下症と診断する意見もある<sup>14)</sup>。Endocrine Society は健康で肥満のない19歳から39歳の男性の2.5 percentile である264 ng/dL、5.0 percentile である303 ng/dL を正常下限値の目安として提案している<sup>5)</sup>。

本邦でも健康男性を対象とした血中総テストステロン値が検討されている<sup>15)</sup>。20歳代の (Mean - 2SD) ~ (Mean + 2SD) 値は247 ng/dL ~ 836 ng/dL であり、この範囲を現時点での正常値とし、250 ng/dL 未満を性腺機能低下症と診断する基準として推奨する。

### 3) Sex hormone binding globulin と遊離テストステロン

血中総テストステロンの40~50%がSex hormone binding globulin (SHBG) と結合していることから、SHBGが増加あるいは低下する基礎疾患がある場合は総テストステロン値の解釈を注意すべきであり、

表3 SHBG値に影響を与える疾患、状態

SHBGが増加する	SHBGが減少する
甲状腺機能亢進症	男性ホルモン
高エストロゲン血症	肥満
肝硬変	甲状腺機能低下症
体重減少	インスリン抵抗性、2型糖尿病
成長ホルモン低下	高プロラクチン血症
HIV	高コルチゾール血症／ステロイド治療
	末端肥大症

遊離テストステロン値測定も考慮する必要がある。表3にSHBG値が増減する疾患を示す。本邦では免疫アッセイによる遊離テストステロン値の測定が行われているが、海外のガイドラインでは免疫アッセイは不正確で使用すべきではないとされている。前述したSHBG、アルブミン測定による計算式を用いた推定遊離テストステロン値あるいは推定生物学的活性テストステロン値が推奨されている。

なお、遊離テストステロン値の基準もガイドラインにより異なっており、表1に示す各ガイドラインの推奨値や臨床症状から総合的に判断すべきである。

#### IV. おわりに

性腺機能低下症は特徴的な臨床症状と血中総テストステロン低下で診断される。性腺機能低下症診断の血中総テストステロン値はガイドラインによって若干異なり一部では遊離テストステロン測定も推奨されている（本邦の測定法とは異なる）。症状の程度と血中総テストステロン値から総合的に判断し診断し、治療適応を判断することが肝要である。

#### 参考文献

1. Khera M, Broderick GA, Carson CC 3rd, et al. Adult-onset hypogonadism. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 908–926.
2. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018; 200: 423–432.
3. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al. EAU 2018 guideline on male hypogonadism. <http://www.uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>（参照 2018 年 6 月 16 日）
4. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015; 18: 5–15.
5. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1715–1744.
6. Dean JD, McMahan 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* 2015; 12: 1660–1686.
7. Isidori AM, Giannetta E, Lenzi A. Male hypogonadism. *Pituitary* 2008; 11: 171–180.
8. Ahern T, Swiecicka A, Eendebak RJ, et al. Natural history, risk factors and clinical features of primary hypogonadism in ageing men: longitudinal data from the European Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85: 891–901.
9. Lee DM, O’Neill TW, Pye SR, et al. The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and

- recruitment. *Int J Androl* 2009; 32: 11–24.
10. Zakharov MN, Bhasin S, Travison TG, et al. A multi-step, dynamic allosteric model of testosterone's binding to sex hormone binding globulin. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 399: 190–200.
  11. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666–3672.
  12. Sartorius G, Ly LP, Sikaris K, et al. Predictive accuracy and sources of variability in calculated free testosterone estimates. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 137–143.
  13. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *J Androl* 2009; 30: 1–9.
  14. Livingston M, Kalansooriya A, Hartland AJ, et al. Serum testosterone levels in male hypogonadism: why and when to check—a review. *Int J Clin Pract* 2017; 71: e12995.
  15. 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* 2009; 16: 168–174.

## 12

## 性腺機能低下症の症状調査票

## 要旨

テストステロンには様々な生理的作用があり、その標的臓器は、筋肉、骨、中枢神経、前立腺、骨髄、皮膚、性功能など全身にわたる。性腺機能低下症はテストステロンが低下することにより生じるので、全身的に種々の症状が生じる。Nieschlag らは<sup>1)</sup>、テストステロン低下による症状を挙げている(表1)。これらの症状の有無や重症度を判定する調査票について概説する。

## I. 性腺機能低下症の症状の全般的な調査票

男性の性腺機能低下症は、テストステロンの低下を基礎として身体症状、精神症状、性功能症状を生じる。従って、患者自身の自覚症状を判定することが臨床上極めて重要である。自覚症状の種類とその程度を評価するには、統一の問診票を用いてスコア化することにより、男性性腺機能低下症の診断や治療効果を判定することが必要である。

- 国際的に用いられている主な問診票

(a) セントルイス大学 ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male) 質問票<sup>2)</sup> および modified quantitative ADAM (qADAM) 質問票<sup>3)</sup>

Morley らにより作成された ADAM 質問票は、日本語にも訳されており、全部で 10 問の質問に対し、「はい・いいえ」で回答する(図1)。質問の 3、4、8、9、10 が男性性腺機能低下症の身体症状について、質問 2、5、6 が精神症状について、そして質問 1、7 が性功能症状に関するものであり、質問 1 または 7 が「はい」の場合、またはそれ以外の 8 問中「はい」が 3 問以上あると ADAM と判定される。質問項目が 10 と少なく、答えは「はい・いいえ」と簡単で、ADAM のスクリーニングとしては簡便であるが、有用質問 1、7 が性功能障害に関連したもので、これが「はい」の場合、ADAM と判定されてしまい、日本人の臨床に十分適しているか検討の余地はあり、現在の本邦の臨床での使用頻度は低い。

表 1 LOH 症候群の症状および特徴

- 1) 性欲低下、ED、夜間睡眠時勃起の減少
- 2) 知的活動、認知力、見当識の低下、疲労感、抑うつ短気などの気分変動
- 3) 睡眠障害
- 4) 筋容量と筋力低下
- 5) 内臓脂肪の増加
- 6) 体毛と皮膚の変化
- 7) 骨減少症と骨粗鬆症

(文献 1 より引用、一部改変)

	質 問		
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」が少なくなったと感じていますか	はい	いいえ
6	もの悲しい気分になったり、怒りっぽいですか	はい	いいえ
7	勃起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

設問1あるいは7が「はい」の場合、それ以外の8問中3問が「はい」の場合、男性更年期障害と判定する。

(文献2より引用、一部改変)

#### 図1 ADAM 問診票

#### (b) aging males' symptoms (AMS) スコア<sup>4)</sup>

現在、臨床現場で汎用されている質問票は、Heinemann らの aging males' symptoms (AMS) のスコアである (図2)。これは、17問の質問からなり、それぞれ「なし・軽い・中等度・重い・非常に重い」と5段階の程度で自己回答する。質問の1、2、3、4、5、9、10の7項目が身体的因子について、質問6、7、8、11、13の5項目が心理的因子について、質問12、14、15、16、17の5項目が性機能因子に関するものである。

その総点数は、17～85点になり、17～26点なら加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH) の症状はなし、27～36点だと軽度、37～49点なら中等度、50点以上なら重症と判定される。本邦を含め様々な言語に翻訳されており、国際的な比較検討にも有用である。

#### (c) Massachusetts male aging study (MMAS) 質問票<sup>5)</sup>

8項目からなる質問票で、簡便であり男性ホルモン低下症のスクリーニングとして位置づけられるが、正確な評価を行うには不適切であり、翻訳も進んでおらず、本邦では使用されていない。

#### (d) New England Research Institute (NERI) Hypogonadism 質問票<sup>6)</sup>

質問票の感受性および特異性を改善するために作成されたが、25の質問項目からなっている。しかしながら、十分な評価がなされておらず、臨床的に浸透していない。

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 (健康状態、本人自身の感じ方)					
2. 関節や筋肉の痛み (腰痛、関節痛、手足の痛み、背中の痛み)					
3. ひどい発汗 (思いがけず突然汗が出る、緊張や運動とは関係なくほてる)					
4. 睡眠の悩み (寝つきが悪い、ぐっすり眠れない、寝起きが早く 疲れがとれない、浅い睡眠、眠れない)					
5. よく眠くなる、しばしば疲れを感じる					
6. いらいらする (当たり散らす、些細なことにすぐ腹を立てる、不 きげんになる)					
7. 神経質になった (緊張しやすい、精神的に落ち着かない、じっとし てられない)					
8. 不安感 (パニック状態になる)					
9. 身体の疲労や行動力の減退 (全般的な行動力の低下、活動の減少、余暇活動に 興味がない、達成感がない、自分をせかさないと 何もしない)					
10. 筋力の低下					
11. ゆうつな気分 (落ち込み、悲しみ、涙もろい、意欲がわからない、 気分のむら、無用感)					
12. 「人生の山は通りすぎた」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. 早期勃起(朝立ち)の回数の減少					
17. 性欲の低下(セックスが楽しくない、性交の欲求 が起こらない)					

男性更年期障害の程度 17~26点:なし、27~36点:軽度、37~49点:中等度、50点以上:重度

(文献 4より引用、一部改変)

図 2 AMS 問診票

海外で使用されている以上の主な4質問紙の比較において、感受性 (sensitivity) および特異性 (specificity) は、(a) ADAM および qADAM 質問票では、83.3-97%、19.7-36.6%、(b) AMS スコアでは、83-96%、24-39%、(c) MMAS では、59.9-76%、42.9-59%とされており、(d) NERI はまだ評価には至っていない<sup>7)</sup>。ADAM、AMS、MMAS の比較においても、非特異的にはなるが、スクリーニングには、ADAM および AMS が妥当とされている<sup>8)</sup>。実臨床において、診断の見落としをしないために感受性の高さは重要であり、さらにより特異性も高い (b) AMS スコアが推奨される。AMS スコアは日本語を含め多くの言語に翻訳されており、国際的な研究発表などにおいても受け入れられる指標である点も大きな利点である。

- 本邦で開発された問診票

### (e) 熊本式「健康調査質問紙」、Japanese Aging Male Questionnaire (JAMQ)

上記の国際的な問診票は、性腺機能低下症の症状に対するスクリーニングとしては有用である。しかしながら、本邦において文化的、歴史的背景の相違から性に対する意識など海外とは異なり一律に論ずることは必ずしも正確とはいえない。わが国で開発された男性更年期障害問診票として、熊本の「健康調査質問紙」(図3)が挙げられる<sup>8)</sup>。この健康調査質問紙は、Japanese Aging Male Questionnaire (JAMQ)としてAMSとの比較検討がされており、日本人の場合、性機能に関しては欧米人とは異なるため、身体的、心理的、性機能的要因をそれぞれ個々に検討することが妥当との指摘がされている<sup>9,10)</sup>。

## II. 性腺機能低下症の特有な症状に対する調査票

### (a) 勃起機能

性機能障害には、性欲障害、勃起障害、射精障害、オルガズム障害に分けられる。この中で、男性性腺機能低下症において勃起障害(ED)が重要である。さらにEDに対してはphosphodiesterase type5 (PDE5)阻害剤が極めて有効であるので、EDを診断し希望に応じて治療を行うことは有意義である。EDの質問票としては、15の質問からなる国際勃起機能スコア(International Index of Erectile Function; IIEF)があり、さらにその中でも特に有用性の高い5つの質問をピックアップしたIIEF 5で、さらに

	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. 不眠になやんでいる	1	2	3	4
	3. 不安感・さびしさを感じる	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. 動機、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

#### 参考質問

排 尿 関 連	尿が出にくい、出終わるまでに時間がかかる	1	2	3	4
	たびたび夜中にトイレにおきる	1	2	3	4
	尿意を我慢できなくなり、漏らしたりする	1	2	3	4

(文献9より引用)

図3 健康調査質問紙



日本人の場合、性行為なしの項目を含む Sexual Health Inventory for Men (SHIM) スコア (図 4)<sup>11)</sup> を使用するのが臨床的には適切と考えられる。

## (b) うつ問診票

男性性腺機能低下症や男性更年期障害を扱う臨床現場では、精神・心理的な症状を強く訴える患者も数多く受診する。男性更年期障害外来受診者の 39.1% はすでに精神科の受診歴があり、抗精神薬による治療を受けていたという報告<sup>12)</sup> もあり、精神科を専門としない場合には対応に苦慮することもしばしば経験される。男性更年期障害の診療は、精神科との連携が必須な領域であり、実際に泌尿器科と精神科とが連携して診療を行っている施設もあり<sup>13)</sup>、今後の重要な課題である。本稿では、うつ病の診断およびうつ症状の重症度評価の調査票につき記述する。

### 1. M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview)

うつ病には、大うつ病性障害と気分変調性障害の 2 つがあるとされる。うつ病の診断結果の信頼性を高めるために構造化面接を行うことが望ましく、そのために M.I.N.I. が利用される<sup>9)</sup>。

### 2. Self-rating for Depression Scale (SDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), Hamilton Depression Rating Scar (HAM-D)

うつ病の重症度とその変化の評価のために使用される。SDS と HAD は自己記入式質問紙で、HAM-D は他者評価尺度である。これらはうつ病の診断に使用するものではなく、治療経過に伴ううつ状態の推移を評価する点に留意する<sup>9)</sup>。

最近 6 ヶ月で、該当するところに○を付けてください

		非常に低い	低い	ふつう	高い	非常に高い
1. 勃起を維持する自信の程度はどれくらいありましたか？		1	2	3	4	5
2. 性的刺激による勃起の場合、何回挿入可能な勃起の硬さになりましたか？	性的刺激一度もなし 0	まったくなし または ほとんどなし 1	たまに (半分よりかなり下回る回数) 2	ときどき (半分くらい) 3	おおかた毎回 (半分よりかなり上回る回数) 4	毎回 または ほぼ毎回 5
3. 性交中、挿入後何回勃起を維持することができましたか？	性交の試み一度もなし 0	まったくなし または ほとんどなし 1	たまに (半分よりかなり下回る回数) 2	ときどき (半分くらい) 3	おおかた毎回 (半分よりかなり上回る回数) 4	毎回 または ほぼ毎回 5
4. 性交中に、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？	性交の試み一度もなし 0	ほとんど困難 1	かなり困難 2	困難 3	やや困難 4	困難でない 5
5. 性交を試みたときに、何回満足に性交ができましたか？	性交の試み一度もなし 0	まったくなし または ほとんどなし 1	たまに (半分よりかなり下回る回数) 2	ときどき (半分くらい) 3	おおかた毎回 (半分よりかなり上回る回数) 4	毎回 または ほぼ毎回 5

(文献 11 より引用)

図 4 SHIM スコア

### (c) QOL の評価

男性性腺機能低下症や男性更年期障害においては、生活の質（QOL）も考慮することは重要である。様々な QOL 評価の問診票はあるが、日本語に翻訳された Medical Outcomes Study（MOS）36-item short form Healthy Survey（SF-36）<sup>14)</sup> といった質問票の使用が有用である。SF-36 は、8 のドメイン（身体的因子、心理的因子各 4 項目）につき国民の平均値と比較可能であり、本邦の LOH 症候群患者では低下が認められ、ホルモン療法により半数のドメインにおいて有意な改善が報告されている<sup>15)</sup>。

## III. まとめ

性腺機能低下症では患者の訴えは、身体症状、精神症状、性機能症状は多岐にわたる。海外ガイドラインの recommendation<sup>16)</sup> では、性腺機能低下症は、あくまで男性ホルモンの低下に伴う様々な臨床的・生物化学的的症状とされている。しかしながら、男性ホルモン値は必ずしも症状調査票による症状の程度を反映しない<sup>11,17)</sup>。症状の把握や重症度の定量的な判断には、国際的に比較可能で各国でも翻訳され、かつ広く受け入れられている問診票を使用することが推奨される。

各問診票の特徴、有用性、頻用度などを考慮すると、性腺機能低下症の症状の全般的な調査票としては、現時点では、AMS を使用することが最も推奨される。また、日本人の診療のみを中心とする場合、「健康調査質問紙」・JAMQ も有力な問診票である。さらに性機能、うつ状態、QOL に関する問診票を適宜組み合わせ活用することを推奨する。

## 参考文献

1. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2005; 8: 56–58.
2. Morley JE, Chalton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000; 49: 1239–1242.
3. Mohamed O, Freundlich RE, Dakik HK, et al. The quantitative ADAM questionnaire: a new tool in quantifying the severity of hypogonadism. *Int J Impot Res* 2010; 22: 20–24.
4. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, et al. A new ‘aging males’ symptoms’ rating scale. *Aging Male* 1999; 2: 105–114.
5. Smith KW, Feldman HA, McKinlay JB. Construction and field validation of a self-administered screener for testosterone deficiency (hypogonadism) in aging men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 703–711.
6. Rosen RC, Araujo AB, Connor MK, et al. Assessing symptoms of hypogonadism by self-administered questionnaire: qualitative findings in patients and controls. *Aging Male* 2009; 12: 77–85.
7. Bernie AM, Scovell JM, Ramasamy R. Comparison of questionnaires used for screening and symptom identification in hypogonadal men. *Aging Male* 2014; 17: 195–198.
8. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, et al. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006; 53: 424–429.
9. 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：—LOH 症候群—加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き。じほう，東京，2007。
10. Horie S, Hisasue S, Nakao M, et al. Correlation between the Japanese aging male questionnaire (JAMQ) and aging male’s symptom (AMS) scale in Japanese male. *Aging Male* 2014; 17: 35–41.
11. 日本性機能学会用語委員会. 国際勃起機能スコア (IIEF) と国際勃起機能スコア 5 (IIEF5) の日本語訳. *IMPOTENCE* 1998; 13: 35–38.

12. 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. 西日本泌尿 2020; 82: 88–92.
13. 渡部芳徳, 堀江重郎, 土井直人, 他. 男性更年期障害とうつ病. 精神療法 2018; 44: 617–623.
14. Fukuhara S, Ware JE Jr, Kosinski M, et al. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 healthy survey. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1045–1053.
15. Amano T, Imao T, Takemae K, et al. Profile of serum testosterone levels after application of testosterone ointment (Glowmin) and its clinical efficacy in late-onset hypogonadism patients. J Sex Med 2008; 5: 1727–1736.
16. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendation on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. Aging Male 2015; 18: 5–15.
17. Samipoor F, Pakseresht S, Rezasoltani P, et al. The association between hypogonadism with serum testosterone, FSH and LH in men. Aging Male 2018; 21: 1–8.

## 13

## 性腺機能低下症とうつ病、うつ症状

## 要旨

抑うつ気分、疲労感、睡眠障害、性欲低下、運動耐容能低下といった症状はうつ病と低テストステロンを示す男性の性腺機能低下症にしばしば共通してみられる。うつ病患者の一部はテストステロン低値であり、テストステロン低値を示す性腺機能低下症患者の一部はうつ病の診断基準に合致する。うつ病の診断基準を満たすケースでテストステロンあるいはフリーテストステロンが低値を示す場合、特に通常の抗うつ薬治療が奏功しないようなケースにおいてはテストステロン補充療法が考慮される。

## I. うつ病と男性の性腺機能低下症

抑うつ気分、疲労感、睡眠障害、性欲低下、運動耐容能低下といった症状はうつ病と低テストステロンを示す性腺機能低下症にしばしば共通してみられ、臨床では診断に迷うことが少なくない。うつ病患者の一部はテストステロン低値であり、テストステロン低値を示す男性の性腺機能低下症患者の一部はうつ病の診断基準に合致する。両者の因果関係や関係の方向性も不明であるが、大きく分けて以下の4通りの可能性が考えられる。

- 1) テストステロン低値がうつ症状を引き起こして、うつ病の診断基準に合致するようになる場合で、テストステロン補充療法がうつ症状の改善に有効であると想定される。
- 2) テストステロン低値もうつ病も慢性的なストレスによって引き起こされるため、両者は *epiphenomenon* であり、その場合、ストレスの軽減などが両者の改善に有効であることが想定される。
- 3) うつ病に罹患した結果、二次的にテストステロン低値になる場合で、テストステロンの補充はうつ症状改善に有効ではなく、抗うつ薬や認知行動療法などのうつ病治療によってテストステロンも回復することが想定される。
- 4) 両者は双方向性にリスクを高め合う関係にあり、抗うつ薬治療もテストステロン補充療法も有効であることが想定される。

ここでは、低テストステロンを示す性腺機能低下症患者にうつ病・うつ症状を示す者が多いか、うつ病患者やうつ症状を持つ者の中に低テストステロンの者が多いかに関する疫学的な所見、うつ病患者に対するテストステロン補充療法の有効性に関する臨床研究のエビデンス、男性ホルモン遮断療法を行っている患者におけるうつ病／うつ症状発生リスクに関する検討から得られるエビデンスを概観し、現時点での実際的な臨床実践について提言する。本稿では特に2016年から2020年までに出版された論文を参照した(2015年以前の研究を含むメタアナリシスを含む)。なお、テストステロン補充療法を行う場合、薬剤の選択や副作用に対する配慮も必要となってくるが、それについては他の項目を参照されたい。

本稿では、「うつ病」は世界的に汎用されている米国精神医学会のDSM-5によるうつ病、すなわち大

うつ病性障害や気分変調症の診断基準や ICD-10 のうつ病診断基準に合致する場合を、「うつ症状」はうつ病自己評価尺度 (CES-D) などの質問紙によってうつ症状を評価し、一定のカットオフポイントを用いて (CES-D の場合、16 点以上を用いることが多い) 「うつ症状あり」とした場合に用いた。

## II. 低テストステロン値とうつ病・うつ症状との関連

西オーストラリア大学の Almeida ら<sup>1)</sup> は、71 歳～89 歳の男性地域住民 3,987 人を 15 項目 Geriatric Depression Scale (GDS-15) の 7 点以上を基準にして調べたところ、203 人 (5.1%) がうつ症状をもっていた。うつ症状群は非うつ症状群と比較して、総テストステロン値もフリーテストステロン計算値も有意に低かった (両者とも  $p < 0.001$ )。前者は後者と比較して、喫煙や肥満が多く、教育達成度が低く、認知機能検査 MMSE で 24 点未満の者が多く、抗うつ薬での治療歴が多く、身体疾患の併存も多かった。年齢とこれらの要因を統制しても、うつ症状群は非うつ症状群と比較して、総テストステロン値が最下 25 パーセンタイルを示した頻度は 1.55 倍 (95% CI、0.91–2.63) であり、フリーテストステロン値のそれは 2.71 倍 (95% CI、1.49–4.93) であった。この結果から、テストステロン低値、特にフリーテストステロン値が高齢者のうつ症状と関連することが示唆されたという。上記の研究はとりわけ高齢者におけるうつ症状とテストステロン低値との関連を明確に示したマイルストーン的な研究となった。しかし、横断的な研究であるため、因果関係については不明である。

その後、この研究グループは、ベースラインでうつ症状がない 3,179 人を 8.4～10.9 年間経過観察し、Patient Health Questionnaire (PHQ-9) と電子データベースを用いてうつ症状の発生について調査した<sup>2)</sup>。その結果、135 人 (4.2%) がうつ症状を発症した。ベースラインの血清総テストステロン、ジハイドロテストステロン、フリーテストステロン計算値、エストラジオール値とうつ病発生との関連を検討したところ、血清総テストステロン低値 ( $< 6.4 \text{ nmol/L}$ ) のみがうつ病症状と関連していた (交絡因子を統制した解析でハザード比 1.9、95% CI : 1.1–3.3)。本研究結果から、総テストステロン低値が後のうつ症状の出現のリスクとなる可能性が示唆された。

オランダのライデン大学の Giltay ら<sup>3)</sup> は、469 人の参加者 (うち男性は 166 人 ; 350 人の大うつ病性障害患者と 119 人の対照群 ; 平均年齢  $70.5 \pm 7.3$  歳) を対象に血漿中の総テストステロン、sex-hormone binding globulin (SHBG)、フリーテストステロン計算値を測定した。その結果、ベースラインでは、男性において総テストステロン、フリーテストステロン計算値ともうつ病群は対照群と比較して低値を示した ( $p = 0.008$ , Cohen's  $d = 0.51$  ;  $p = 0.004$ ,  $d = 0.55$ )。この関連は大うつ病性障害の中でも不安障害を合併していない患者においてみられた。総テストステロン値が  $18 \text{ nmol/L}$  未満の男性 9 人のうち、8 人が大うつ病性障害に罹患していた。女性ではホルモン値とうつ病との有意な関連を認めなかった。2 年間経過観察したところ、ベースラインのフリーテストステロン計算値はうつ病の重症度と逆相関を示したという ( $\beta$  係数  $-0.15$ ,  $p = 0.03$ )。

米国のカリフォルニア大学ロサンゼルス校の Korenman ら<sup>4)</sup> の電子カルテを用いた後方視調査では、精巣形成不全や内分泌疾患などの明らかな原因のない性腺機能低下症 (総テストステロン値  $< 10.4 \text{ nmol/L} = 300 \text{ ng/dL}$ ) と診断されていた 186 人の男性 (18 歳～40 歳) でのうつ病 (ICD-9 の診断基準によるうつ病の診断ないし抗うつ薬の使用により確認) は 22.6% であり、性腺機能低下症と診断されていない同年齢範囲の 101,437 人の男性対照群の 6.6% と比較して有意に頻度が高かった ( $p < 0.001$  ; オッズ比 : 1.13, 95% CI : 1.09–1.17)。なお、BMI が 30 以上の肥満は、うつ病群で 42.5% であったのに対し、対照群では 15.6% であり、有意に頻度が高かった ( $p < 0.001$ )。年齢、BMI、民族、人種、アルコール使

用、アヘン剤処方、喫煙歴についてマッチした 930 人の対照群におけるうつ病の頻度は 13.4%であり、やはり有意に高かった ( $p < 0.002$ ; オッズ比 1.14, 95% CI: 1.08~1.17)。しかし、テストステロンを測定され、正常であった 404 人の対照群におけるうつ病の頻度は 16.8%であり ( $p = 0.121$ ; オッズ比 1.04, 95% CI: 0.96~1.12)、テストステロン低値群と有意差はなかった。このことは、うつ症状があるとテストステロンを測定する臨床医が多い可能性と一致する。本研究結果は、男性性腺機能低下症患者においてうつ病の診断基準を満たす者や抗うつ薬を処方されている者の頻度は高く、特に肥満者に多いことが示唆される。しかし、そのオッズ比は 1.1~1.2 と低いことから、強い関連とは言い難い。また、本研究は横断的な検討であり、因果関係については不明である。

Kische ら<sup>5)</sup> は、ドイツで全国的規模の代表性の高いデータ (男性 2,653 人および女性 3,840 人を含む 6,493 人のプライマリケア患者) を横断的 (ベースライン)・縦断的 (1 年後、4 年後) に調査した。ベースラインでの総テストステロン値 (化学発光免疫分析を用いて測定) とうつ病スクリーニング質問票 (Depression Screening Questionnaire: DSQ) で評価されたうつ症状や ICD-10 の単極性うつ病の診断との有意な関連性はスクリーニング時の横断的解析、縦断的解析 (1 年後、4 年後) ともに見られなかった。しかし、男性においては 1 年後の総テストステロン値がベースラインより高くなった群は、4 年後のうつ症状スコアが軽く (総テストステロンの単位変化あたりの  $\beta$  係数  $-0.17$ ; 95% CI:  $-0.31 \sim -0.04$ )、うつ症状 (DSQ で 8 点以上) のリスクが有意に低かった (テストステロンの単位変化あたりのオッズ比 0.84; 95% CI, 0.72~0.98)。女性においてはそうした関連は認められなかった。この研究の著者らは、ベースラインとうつ病/うつ症状の発生に関連がなかったことから、総テストステロン低値がうつ病/うつ症状のリスクとなる可能性は否定的であり、総テストステロンの縦断的变化とうつ症状の発生との間に関連がみられたことは、生活習慣などの改善がテストステロンの上昇とうつ症状発生率の低下の両者をもたらしたという epiphenomenon で説明できるのではないかと述べている。

Asselmann ら<sup>6)</sup> によるドイツ北東部の男性 993 人 (平均  $46.4 \pm 14.2$  歳)、女性 980 人 ( $43.6 \pm 13.9$  歳) を対象とした前向き縦断的一般人口調査では、1 年後にうつ病 (米国精神医学会の DSM-IV による大うつ病性障害または気分変調症) は男性の 6%、女性の 13% に発症したが、液体クロマトグラフィータンデム質量分析法で測定されたベースラインでの総テストステロン、アンドロステンジオンおよび SHBG の値は、うつ病発症の有意な予測因子とならなかったと報告した。男性の総テストステロンの単位変化あたりのうつ病の 12ヶ月のオッズ比は 1.07 (95% CI: 0.73~1.59) であった。この研究では、むしろテストステロンが高い群と不安障害 (特に社交不安障害) との関連が認められた。従って、総テストステロン値がうつ病発症リスクを高める可能性は否定的であることが示唆された。

Chen ら<sup>7)</sup> は、中国の 18 歳以上の男性 (平均年齢  $51.6 \pm 12.8$  歳) 1,166 人を検討した。うつ症状は簡易版 13 項目ベックうつ病尺度によって評価し、0~4 点を非うつ症状群 (856 人)、5 点以上をうつ症状群 (310 人) とした。その結果、うつ症状群は非うつ症状群と比較して化学発光免疫分析によって測定した平均の総テストステロン値、SHBG 値、黄体化ホルモン値はいずれも有意に高かった (いずれも  $p < 0.05$ )。しかし、血清フリーテストステロン計算値 (Vermeulen ら [1999] の方法によって総テストステロン値と SHBG 値から算出) とフリーテストステロン指数 (SHBG 値との比) はうつ症状群が非うつ症状群と比較して有意に低かった ( $p < 0.05$ )。さらに、重回帰分析の結果、フリーテストステロン指数はベックうつ病尺度によって評価された重症度と負の相関を示した ( $p = 0.012$ ,  $\beta = -1.8$ , 95% CI:  $-3.3 \sim -0.41$ )。この研究結果は、総テストステロンではなく、生物学的に活性のあるテストステロン (bioavailable testosterone: BAT) やフリーテストステロン値がうつ症状の有無やその重症度と

関連することを示唆する。

以上のように、テストステロン低値とうつ病やうつ症状との関連は結果が一致していない。①横断的な検討では、総テストステロン値とフリーテストステロン計算値が同様に低値を示したという結果もあるが<sup>3)</sup>、総テストステロン値より、フリーテストステロンの方が強く関連していることを見出した研究が複数存在する<sup>1,7)</sup>。②総テストステロン低値が1~4年後のうつ病のリスクを高める可能性は否定的な報告が複数ある一方<sup>5,6)</sup>、約9年後までの経過観察で関連を支持する結果を得た報告もある<sup>2)</sup>。また、フリーテストステロン計算値がリスクを高めたという報告がある<sup>3)</sup>。③総テストステロン値のベースラインではなく、値の低下とうつ病・うつ症状の発生と関連したという結果もある<sup>5)</sup>。この結果は両者が生活習慣やストレスの変化によって生じる epiphenomenon である可能性が指摘されているが、ホルモンの影響は基礎値よりも変化が重要であるという指摘もあり、テストステロンの上昇がうつ病/うつ症状のリスクを下げる可能性がある。

以上から、総テストステロンやフリーテストステロンの基礎値がうつ病・うつ症状のリスクとなる可能性やホルモン値の変動がリスクと関連する可能性については、今後、さらに縦断的な検討を行っていく必要がある。

### Ⅲ. 男性ホルモン遮断療法とうつ病・うつ症状リスク

テストステロン低値やテストステロン値の低下がうつ病やうつ症状と関連があるとすれば、前立腺癌に対して行われる男性ホルモン遮断療法はうつ病/うつ症状のリスクを高めるのではないかと考えられる。Neadら<sup>8)</sup>はこの関連についての文献について大規模なシステマティック・レビューとメタアナリシスを行った。18研究の168,756人の患者を分析したところ、男性ホルモン遮断療法を受けた前立腺癌患者は、他の治療法や程度の弱い遮断療法を受けた患者と比較して、うつ病/うつ症状のリスクが高かった ( $p < 0.001$ 、相対危険度 1.4 : 95% CI 1.2~1.7)。層別化解析の結果、限局した癌の患者では関連がさらに強かった ( $p < 0.005$ 、相対危険度 1.9 : 95% CI 1.2~2.9)。うつ病の臨床診断をアウトカムにした場合でも有意な関連を認めた ( $p < 0.001$ 、相対危険度 1.2 : 95% CI 1.1~1.3)。しかし、持続的遮断療法と間欠的遮断療法との間に有意差は見出されなかった。以上の結果は、テストステロン低値ないしテストステロン値の低下(変動)がうつ病やうつ症状を引き起こす可能性を示唆する。

### Ⅳ. テストステロン補充療法のうつ病/うつ症状に対する有効性

テストステロン補充療法がうつ病/うつ症状に有効な治療であるかどうかは極めて重要な臨床的疑問である。

代表的な研究として *New England Journal of Medicine* に報告された Snyderら<sup>9)</sup>の臨床試験がある。65歳以上の血清テストステロン値  $< 275$  ng/dL で性腺機能低下症の症状を呈する男性 790人にテストステロン・ゲルまたはプラセボ・ゲルを投与し、性機能、身体機能、活気に注目して1年間経過観察した。その結果、実薬群のテストステロン値は19~40歳の男性の軽度低下~平均レベルまで上昇した。テストステロン値の上昇は性的機能の改善 ( $p < 0.001$ )、歩行速度の上昇 ( $p = 0.003$ )、疲労感の低下 ( $p = 0.006$ ) と関連していた。テストステロン治療群はプラセボ治療群と比較して、Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) で評価した肯定的感情は有意に高く ( $p = 0.04$ 、平均差 0.47)、否定的感情は有意に低かった ( $p < 0.001$ 、平均差: -0.49)。PHQ-9 で評価したうつ症状に関しても、テストステロン治療群はプラセボ治療群と比較して低かった ( $p = 0.004$ 、平均差: -0.72)。ただし、疲労感、感情、

うつなどの「活気」に関する効果量はいずれも 0.2 未満にとどまっていた。

そのほか、同様の研究は多数なされ、近年、2つのシステマティック・レビューとメタアナリシス論文が報告されている。

Elliott ら<sup>10)</sup> は、うつ病やうつ症状を呈した低テストステロン値の男性における 12 週間から 3 年間のテストステロン補充療法の影響をレビューした。12 件のランダム化比較試験 (1998 年から 2015 年にかけて 852 名の被験者) のメタアナリシスを行い、プラセボと比較してテストステロン補充療法がうつ病またはうつ症状を改善すると結論した (SMD,  $-0.23$ ; 95% CI,  $-0.44$  to  $-0.01$ )。しかしそれぞれ治療単独でみると、種類の違う 9 つのテストステロン補充療法はいずれもうつ病への影響に統計的有意差を認めなかった。

Walther ら<sup>11)</sup> は、うつ症状が見られたテストステロン低値および正常な男性も対象とした 27 件のランダム化比較試験のシステマティック・レビューとメタアナリシスを行った (2000 年から 2016 年にかけて発表された研究における 1890 名の被験者)。その結果、テストステロン治療群はプラセボ治療群と比較してうつ症状の改善効果が有意に大きかった ( $p < 0.001$ , Hedges  $g$  0.21, 95% CI 0.10~0.32)。また、うつ症状スコアが 50% 以下に低下した比率は、テストステロン治療群がプラセボ治療群より有意に高かった ( $p = 0.004$ , オッズ比 2.3, 95% CI : 1.3~4.1)。特に、高用量のテストステロン (500 mg/週) で効果がはっきりしていた。なお、ベースラインのテストステロン値が正常な男性に対する効果は低値であった男性に対する効果と統計的有意差はなかった。やや古いメタアナリシスでは、ベースラインのテストステロン値が低値である患者に対しては有効であるが、正常である者には有効でないという結果を出した報告もある<sup>12)</sup>。本研究結果はこの点では一致しておらず、テストステロン補充療法がテストステロン量の正常な男性においてうつ病/うつ症状に効果があるか否かについては、さらなる研究が必要と考えられる。

## V. 考察・指針の提案

うつ病はさまざまな要因が複雑に病因的に働いていると考えられる症候群であることから、うつ病と性腺機能低下症は「鑑別」しなければならないものと考えより、両者の病態を併記すべきであろう。上記のように総テストステロン値やフリーテストステロン値の低値がうつ病/うつ症状と関連するという研究はあるが、否定的な研究もあり、結果は一致していない。しかし、うつ病と性腺機能低下症は症状が類似しているため、テストステロン値などを測定し、性腺機能を評価すべきであろう。男性では体内循環中のテストステロンのうちフリーテストステロンはわずか 2~3% であり、44~65% は SHBG に結合しており、33~54% はアルブミンと結合しているとされる。SHBG と結合したものに活性はないが、フリーテストステロンとアルブミン結合型が生物活性をもち、bioavailable testosterone (BAT) と呼ばれている。従って、総テストステロンだけでなくフリーテストステロンも測定すべきである。なお、テストステロン値は年齢とともに低下することから、中高年のうつ病患者はテストステロン値の測定を積極的に考慮すべきであろう。

うつ病に関連する内分泌系としてストレス応答に中心的な役割を果たす視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 系) がよく知られており、おびただしい数の研究がある。しかし、HPA 系のフィードバック機能を見るデキサメタゾン抑制テストやその変法であるデキサメタゾン/CRH 負荷テストによる所見も一致してない。典型的なうつ病 (メランコリー型) では HPA 系は機能亢進していることが多いが、非定型うつ病や慢性うつ病、心的外傷後ストレス障害に合併するうつ病などではむしろ過剰に抑制されてい



るという報告が多い<sup>13)</sup>。このようにうつ病は heterogenous な疾患であることが、テストステロン値の結果も一致していないことに結び付くと考えられる。実際、視床下部-下垂体-性腺系 (HPG 系) をみる LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) 負荷テスト (LHRH を静脈注射後の黄体化ホルモン、卵胞刺激ホルモンの反応を経時的に測定) では男女ともうつ患者で異常を示さないという報告が古くからあり、結果は概ね一致している (例えば Amsterdam ら<sup>14)</sup>)。一方 HPA 系の亢進は性ホルモンを抑制する働きがあることから、うつ病患者/うつ症状者に時にみられるテストステロン値の低下はストレスによる HPA 系の活性化が関連している可能性も考えられる。

女性ホルモンとうつ病との関連では、産後うつ病や更年期うつ病など、性ホルモンの基礎値というより大きく低下する際にうつ病を発症する可能性が指摘されている。これと一致して、月経前不快気分障害というホルモンの周期的変動に一致して生じる気分障害もある。同様に、男性もホルモンの低下 (変動) によってうつ病/うつ症状が誘発される可能性があるが、この可能性は前立腺癌患者における男性ホルモン遮断療法がうつ病のリスクを高める結果によって支持される。さらに、テストステロンの上昇はうつ病症状を改善することがメタアナリシスで結論されている。ただし、この効果はテストステロンが元来正常であるうつ病に対しても成立するか否かについてはさらなる検討を要する。以上から、少なくともうつ病の診断基準を満たすケースでテストステロンあるいはフリーテストステロンが低値を示す場合、特に通常の抗うつ薬治療が奏功しないようなケースにおいてテストステロン補充療法が考慮されるべきであろう。その際、十分な用量を投与することが重要である。

## 参考文献

1. Almeida OP, Yeap BB, Hankey GJ, et al. Low free testosterone concentration as a potentially treatable cause of depressive symptoms in older men. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 283–289.
2. Ford AH, Yeap BB, Flicker L, et al. Prospective longitudinal study of testosterone and incident depression in older men: the health in men study. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 64: 57–65.
3. Giltay EJ, van der Mast RC, Lauwen E, et al. Plasma testosterone and the course of major depressive disorder in older men and women. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017; 25: 425–437.
4. Korenman SG, Grotts JF, Bell DS, et al. Depression in nonclassical hypogonadism in young men. *J Endocr Soc* 2018; 2: 1306–1313.
5. Kische H, Pieper L, Venz J, et al. Longitudinal change instead of baseline testosterone predicts depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 89: 7–12.
6. 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* 2019; 245: 905–911.
7. Chen Z, Shen X, Tian K, et al. Bioavailable testosterone is associated with symptoms of depression in adult men. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520941715.
8. Nead KT, Sinha S, Yang DD, et al. Association of androgen deprivation therapy and depression in the treatment of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2017; 35: 664.e1–664.e9.
9. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; 374: 611–624.
10. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e015284.
11. 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* 2019; 76: 31–40.
12. 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* 2014; 26: 19–32.
  13. 功刀 浩, 堀 弘明. うつ病の亜型分類への展望—その2. うつ病のバイオマーカーと亜型 特に視床下部–下垂体–副腎系機能との関連について. *臨床精神医学* 2013; 42: 991–998.
  14. Amsterdam JD, Maislin G, Rosenzweig M, et al. Gonadotropin (LH and FSH) response after submaximal GnRH stimulation in depressed premenopausal women and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 311–321.

## 14

## 男性の性腺機能低下症とフレイル・サルコペニア・骨粗鬆症

## 要旨

- 1) フレイル・サルコペニア・骨粗鬆症と男性の性腺機能低下症との関連性が示唆されている。
- 2) 男性の性腺機能低下症に対するテストステロン補充療法がフレイル・サルコペニア・骨粗鬆症を改善させることが示唆される一方で、明確なエビデンスはない。
- 3) フレイル・サルコペニア・骨粗鬆症に対する selective androgen receptor modulator (SARM) の効果は一定した見解が得られていない。

フレイルは「加齢に伴う種々の機能低下を基盤とし、種々の健康障害に対する脆弱性が増加している状態」(日本老年医学会(2014年))とされ、連続的な身体予備能の低下を基盤とし、健康障害のリスクを有する状態として心身の脆弱化を捉えた概念である。フレイルは健康と要介護状態の間に位置する中間的、可逆的な性質を有し、既に身体機能障害や併存症を有する状態とは区別される。また、フレイルはADL (activities of daily living) やQOL (quality of life) に及ぼす影響だけでなく、骨格筋量の減少や筋力・身体機能の低下を特徴とするサルコペニアや、転倒・骨折リスクの上昇とも関連することが明らかになってきており、わが国においてその予防対策は重要な課題となっている。また、これまでの知見から、男性性腺機能低下症や血清テストステロン濃度低下と、フレイル・サルコペニア・骨粗鬆症との間に関連性が示唆されている。

男性性腺機能低下症とフレイルとの関連については、地域在住高齢者2,966名を用いた解析では、男性性腺機能低下症の有病率は2.1%であり、かつ男性性腺機能低下症は筋量低下、歩行速度低下、および一般的な健康状態の低下と関連した<sup>1)</sup>。また、欧州8施設から40-79歳までの3,369名について前向きコホート研究を行った結果では、血清総テストステロン濃度、血清遊離テストステロン濃度、血清ジヒドロテストステロン濃度が高値なほど、フレイルの悪化リスクは減少し、血清テストステロン濃度を高値に保つことによりフレイルになりにくい可能性が示された<sup>2)</sup>。また、慢性腎臓病(CKD)患者においてもテストステロン欠乏とフレイルとの関連性が明らかになってきている<sup>3)</sup>。さらにまた、最近ではサルコペニアとテストステロンとの関連についても示されている<sup>4)</sup>。男性性腺機能低下症とサルコペニアや肥満の間には関連が示された一方で、多因子から成るフレイルとの間の関連は示されなかったとする報告もある<sup>5)</sup>。骨粗鬆症とテストステロンとの関連については、男性性腺機能低下症が骨密度低下と関連したとする報告がある<sup>6)</sup>。同報告では、テストステロン欠乏の一部は相対的エストロゲン欠乏に起因し、血清テストステロン濃度が200 ng/dL以上で、かつ血清エストラジオール(E<sub>2</sub>)が20 pg/mL以上であることが骨量減少を防ぐために必要とされている<sup>6)</sup>。

次に、男性性腺機能低下症に対するテストステロン補充療法(testosterone replacement therapy; TRT)がフレイルの予防・治療になるか、という点については、64人のLOH患者に対して低中等度TRTを行ったところfrailty scoreが改善したという報告がある<sup>7)</sup>一方で、TRTとフレイルとの関連を調べた確かな研究はほとんどない<sup>8)</sup>。サルコペニアに対するTRTの効果については、わが国における

EARTH study による RCT で、男性性腺機能低下症患者 334 人を TRT 群 (n = 169) と対照群 (n = 165) とに無作為に割り付けて解析した結果、TRT 群では下肢筋量の増加と有意に相関した<sup>9)</sup>。また、男性性腺機能低下症とメタボリック症候群を有する患者 40 人について TRT を 6 週間施行した結果では、血清テストステロン濃度とイリシン濃度との間に正の相関が認められた<sup>10)</sup>。イリシンはマイオカインの一種であり筋骨連関に関与する可能性がある。このように、TRT に伴う筋量上昇は指摘されている一方で、TRT による筋力増加については一貫した結果が得られていない<sup>8)</sup>。

また、これまでに数々の研究で、TRT が椎体や大腿の骨密度を上昇させ、骨吸収マーカー低下と関連することが示されているが、TRT と実際の骨折との関連を示す十分なデータはない<sup>6,8)</sup>。先述の EARTH study では、男性性腺機能低下症かつ骨粗鬆症を有する患者 74 人に対し TRT 施行した結果、12 か月の追跡期間中に TRT 群では骨密度上昇と血清アディポネクチン濃度低下が認められた<sup>11)</sup>。こうしたことを受けて、欧州更年期学会議は TRT が骨粗鬆症治療に有用である可能性について言及し、条件付き推奨のステートメントを発表した<sup>12)</sup>。近年開発が進んでいる SARM については、骨形成マーカー上昇や骨吸収マーカー低下、骨密度上昇や骨強度改善につながるものが一部示され、またサルコペニアの改善にも有効である可能性が示唆されている<sup>13-15)</sup>。

これまでの研究からは、男性性腺機能低下症とフレイル・サルコペニア・骨粗鬆症との関連性、および男性性腺機能低下症に対する TRT がフレイル・サルコペニア・骨粗鬆症を改善させることが示唆される一方で、現段階ではいずれも明確なエビデンスはなく、今後の国内外における更なる知見が期待される。

## 参考文献

1. 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* 2012; 97: 1508–1516.
2. Swiecicka A, Eendebak RJAH, Lunt M, et al. Reproductive hormone levels predict changes in frailty status in community-dwelling older men: European male ageing study prospective data. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 701–709.
3. Garibotto G, Picciotto D, Verzola D. Testosterone deficiency, frailty and muscle wasting in CKD: a converging paradigm? *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 723–726.
4. Basualto-Alarcón C, Varela D, Duran J, et al. Sarcopenia and androgens: a link between pathology and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 217.
5. Saad F, Röhrig G, von Haehling S, et al. Testosterone deficiency and testosterone treatment in older men. *Gerontology* 2017; 63: 144–156.
6. Rochira V. Late-onset hypogonadism: bone health. *Andrology* 2020; 8: 1539–1550.
7. Strollo F, Strollo G, Morè M, et al. Low-intermediate dose testosterone replacement therapy by different pharmaceutical preparations improves frailty score in elderly hypogonadal hyperglycaemic patients. *Aging Male* 2013; 16: 33–37.
8. Leung KM, Alrabeah K, Carrier S. Update on testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Curr Urol Rep* 2015; 16: 57.
9. 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* 2016; 18: 25–34.
10. Assyov Y, Gateva A, Karamfilova V, et al. Impact of testosterone treatment on circulating irisin in men with late-

onset hypogonadism and metabolic syndrome. *Aging Male* 2020; 23: 1381–1387.

11. 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* 2017; 20: 139–145.
12. Dimopoulou C, Ceausu I, Depypere H, et al. EMAS position statement: testosterone replacement therapy in the aging male. *Maturitas* 2016; 84: 94–99.
13. Laurent M, Gielen E, Claessens F, et al. Osteoporosis in older men: recent advances in pathophysiology and treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 527–539.
14. Christiansen AR, Lipshultz LI, Hotaling JM, et al. Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy? *Transl Androl Urol* 2020; 9(Suppl 2): S135–S148.
15. サルコペニア診療ガイドライン作成委員会編. サルコペニア診療ガイドライン 2017年版. 一般社団法人日本サルコペニア・フレイル学会, 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター.

## 15

## 性腺機能低下症と認知症

## 要旨

1. 性腺機能低下症と認知症・認知機能低下との関連性が示唆されている。
2. 性腺機能低下症に対するテストステロン補充療法が認知機能低下に有効であるかについては一定した見解が得られていない。

加齢に伴って低下する性ホルモンの中でも、男性ホルモンであるテストステロン分泌低下は認知機能低下や認知症発症と関連する可能性が次第に明らかになってきている。脳に対するテストステロン作用によって意欲や行動力の増進が認められる一方で、男性における認知機能障害が性腺機能低下症の一病型としても理解されるようになってきている。これまでの地域住民を対象とした疫学研究や高齢患者を対象とした観察研究では、血清テストステロン濃度が低い男性において認知機能低下や認知症の発症・進行が早くなるとの報告もあり、アルツハイマー型認知症の男性では血中テストステロン濃度が低値である可能性が指摘されている<sup>1-4)</sup>。地域在住健常男性の血中男性ホルモン濃度を平均 19 年間観察した Baltimore Longitudinal Study on Aging では、最終的にアルツハイマー型認知症と診断された男性は観察当初の血中遊離テストステロン濃度が低値であり<sup>5)</sup>、また剖検による検討からもアルツハイマー型認知症男性患者の脳内テストステロン量は年齢調整した正常脳と比較して低値であることが報告されている。こうした知見などから、加齢に伴うテストステロンレベルの低下が男性におけるアルツハイマー型認知症の発症に関与することが示唆されている。最近の知見でも、71~88 歳の高齢男性 4,069 人を追跡した観察研究では、血清総テストステロン濃度や遊離テストステロン濃度が低いことが認知症発症のリスクになり得るという結果であった<sup>6)</sup>。また、システマティックレビューに基づくメタアナリシスの結果からも、血清テストステロン濃度が低値である場合には、アルツハイマー型認知症のリスクが上昇する可能性も明らかになってきた<sup>7)</sup>。さらにまた、血清テストステロン濃度と、認知症バイオマーカーの一種であるタウとの関連を調べた研究では、男女合わせた解析でも、男性のみの解析でも、血清テストステロン濃度が高いほど脳脊髄液中のリン酸化タウレベルが低い結果となった<sup>8)</sup>。

次に、男性性腺機能低下症を含む血清テストステロン濃度低値の男性にテストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy ; TRT) を行って認知機能を評価した介入研究のうち、65 歳以上の男性性腺機能低下症に対してテストステロンゲルを 1 年間補充した研究では記憶力やその他の認知機能に改善が認められなかった<sup>9)</sup>。また、60 歳以上の男性性腺機能低下症に対してテストステロンゲルを 3 年間補充した検討でも、認知機能改善は認められなかった<sup>10)</sup>。さらにまた、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) を有する肥満患者 (平均年齢 49 歳) に対してテストステロン筋注による TRT を行った結果では、対照群と比較して認知機能に有意な改善・変化が認められなかった<sup>11)</sup>。その一方で、主観的記憶障害があり Mini Mental State Examination (MMSE ; 30 点満点) 24 点以上かつ 50 歳以上の男性性腺機能低下症に対して、テストステロンクリームを経皮的に投与したランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験では、テストステロンクリーム 24 週間投与後にプラセボ 24 週間投与した群 (n

= 22) において、テストステロンクリーム 24 週間投与後に MMSE が 27.3 → 28.3 と 1 点改善し、その後のプラセボ投与 24 週間において同改善は維持された<sup>12)</sup>。さらに、男性性腺機能低下症 (平均 55.8 歳) に対して TRT (Testosterone undecanoate 1,000 mg を 8 週間注射) を行った群 (n = 52) では、対照群 (n = 54) と比較して、8 か月後の Korean-MMSE は有意な改善はなかった一方で、ベースラインの MMSE が 25 点未満であった男性性腺機能低下症に限定して解析した場合には、TRT 群 (n = 13) で有意な MMSE の改善を認めた<sup>13)</sup>。こうした知見を含めた 14 研究のメタアナリシスによれば、effect size は小さいものの、TRT が認知機能低下に抑制的である可能性が示されている<sup>14)</sup> 一方で、23 研究のメタアナリシスによれば TRT が認知機能低下に有効であるとは言えない<sup>15)</sup> など、一定していない。認知症の病態に対するテストステロンの関与については未だ解明に至っていないが、テストステロンがアロマターゼを介して変換されるエストロゲンとして作用する可能性や、テストステロン自体による神経保護作用や  $\beta$  セクレターゼ抑制等を介したアミロイド  $\beta$  産生抑制作用も示唆されている。また、前立腺癌治療の際に抗アンドロゲン剤、LH-RH アナログ投与によって血中テストステロン濃度低下が認められた場合に、血中アミロイド  $\beta$  増加や認知症発症率上昇と関連したという報告もある<sup>16)</sup>。今後、テストステロンの神経作用や認知機能への効果に関する研究がさらに進み、SARM (selective androgen receptor modulator) やホルモン補充療法などの新たな予防・治療法へとつながることが期待される。

## 参考文献

1. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3681–3685.
2. 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* 2002; 87: 5001–5007.
3. Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, et al. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 707–712.
4. Chu LW, Tam S, Wong RL, et al. Bioavailable testosterone predicts a lower risk of Alzheimer's disease in older men. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 1335–1345.
5. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, et al. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology* 2004; 62: 188–193.
6. Ford AH, Yeap BB, Flicker L, et al. Sex hormones and incident dementia in older men: the health in men study. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 98: 139–147.
7. Zhang Z, Kang D, Li H. Testosterone and cognitive impairment or dementia in middle-aged or aging males: causation and intervention, a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2021; 34: 405–417.
8. Sundermann EE, Panizzon MS, Chen X, et al. Sex differences in Alzheimer's-related Tau biomarkers and a mediating effect of testosterone. *Biol Sex Differ* 2020; 11: 33.
9. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA* 2017; 317: 717–727.
10. Huang G, Wharton W, Bhasin S, et al. Effects of long-term testosterone administration on cognition in older men with low or low-to-normal testosterone concentrations: a prespecified secondary analysis of data from the randomised, double-blind, placebo-controlled TEAAM trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 657–665.
11. Melehan KL, Hoyos CM, Yee BJ, et al. Increased sexual desire with exogenous testosterone administration in men with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *Andrology* 2016; 4: 55–61.
12. Wahjoepramono EJ, Asih PR, Aniwiyanti V, et al. The effects of testosterone supplementation on cognitive

- functioning in older men. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016; 15: 337–343.
13. Jung HJ, Shin HS. Effect of testosterone replacement therapy on cognitive performance and depression in men with testosterone deficiency syndrome. *World J Mens Health* 2016; 34: 194–199.
  14. Tan S, Sohrabi HR, Weinborn M, et al. Effects of testosterone supplementation on separate cognitive domains in cognitively healthy older men: a meta-analysis of current randomized clinical trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019; 27: 1232–1246.
  15. Buskbjerg CR, Gravholt CH, Dalby HR, et al. Testosterone supplementation and cognitive functioning in men—a systematic review and meta-analysis. *J Endocr Soc* 2019; 3: 1465–1484.
  16. Gillett MJ, Martins RN, Clarnette RM, et al. Relationship between testosterone, sex hormone binding globulin and plasma amyloid beta peptide 40 in older men with subjective memory loss or dementia. *J Alzheimers Dis* 2003; 5: 267–269.



## 16

## 運動による性腺機能低下症

## 要旨

過度な持久系の運動は視床下部-下垂体-性腺軸の抑制から性腺機能低下を引き起こす可能性があり、持久系競技の女子選手では摂食障害も合併しやすく無月経が生じ、骨量減少がおこることは female athlete triad (FAT) として以前から知られていた<sup>1)</sup>。また、持久系競技の男子選手や訓練兵でも男性ホルモン低下や骨量減少が見られ、食事制限が加わることで増悪することも報告<sup>1,2)</sup>があった。最近、FAT の概念がトレーニングによる消費エネルギーに対して食事により摂取するエネルギーが不足することで生じる利用可能エネルギー不足が引き金になるという Relative Energy Deficiency in Sport (RED-s) に換えられてきた<sup>3)</sup>。持久系競技の男子選手でも同様のメカニズムによる骨量減少が生じることは認識されていたはずであるが、研究は十分に行われていない。日本国内の大学生や実業団男子長距離走選手を対象にした測定結果からは、選手たちの男性ホルモンの平均値は同年代男性の基準値の下限に近く、下限未満の選手も少なくない。高校生長距離走選手では発育段階により男性ホルモンが増加するが、持久性競技に参加していない男子より低値であると推測され、長い年月にわたって男性ホルモンが低値を継続すると骨量獲得に影響し、低骨密度となることが憂慮される。

男子の長距離走選手で低テストステロン血症が見られることは 1984 年に Wheeler et al.<sup>4)</sup> により報告された。その後、Hackney et al. (2005)<sup>5)</sup> により、exercise-hypogonadal male condition と呼ばれ、こうした現象が強いトレーニングと食事制限が加わった軍人にも見られることが Alemany et al. (2008)<sup>6)</sup> により報告された。これらの報告ではテストステロン (T) 値は正常範囲の低値であることが多かったが、ウルトラマラソンに参加した選手の測定結果から、レース後には多くの選手で正常範囲以下に低下していることが示された。一方、15 歳から長距離走トレーニングを継続していた 29 歳男性で骨盤の疲労骨折があり、著しい低骨密度、性腺機能低下症状を有し、テストステロン値だけでなく LH、FSH の低下も呈していたが、クロミフェン治療により正常範囲に回復、性腺機能低下症状も改善したという症例報告が 1997 年に既にみられた (Burge MR et al.<sup>7)</sup>)。もちろん、このような男性ホルモン減少に対する薬物治療はドーピングと認定されてしまうため競技選手では可能でない。

泌尿器科領域の報告では、Panara et al. (2019)<sup>8)</sup> が男性の生殖機能に影響するスポーツ活動をまとめているが、脳に衝撃が加わるスポーツ、精巣静脈瘤が生じやすいスポーツ、睾丸部の温度が上がりやすいスポーツについて注意喚起されているのみで、持久系競技についての言及がない。

最近 Hackney<sup>9)</sup> は視床下部-下垂体-性腺系の抑制により生じる結果に性差がある可能性を述べ、年代別のテストステロンや遊離テストステロンの正常値や hypogonadism の診断となる閾値を紹介している。日本では岩本ら<sup>10)</sup> が 2004 年に成人のテストステロン値、遊離テストステロン値の基準値設定について報告している。若年アスリートの年代は岩本らの対象の下限となり、高校生年代の基準値は不明である。鳥居<sup>11)</sup> は高校生長距離走選手の遊離テストステロン値を測定し、暦年齢でなく最大身長増加年齢との関連を検討すると、両者は高い相関を示し、発育段階に応じて増加していくことが推測された。

ただ、長距離走の影響か、回帰直線から計算すると最大身長増加年齢の5年後でも遊離テストステロン値は10 pg/mLに達しない。岩本らの20歳代の基準値が8.5~27.9 pg/mLである点からすると、正常下限付近にある。また、大学生や実業団選手の年間の変動を検討すると<sup>12)</sup>、ロードレースシーズンからトラックシーズンへの移行期は休養もあり10~15 pg/mLを中心に分布するが、その後の時期は5~15 pg/mLの範囲で推移していた。走行距離が多いと低い傾向にあり、疲労骨折発生者も低い傾向にあった。さらに、遊離テストステロン値と腰椎骨密度値との間に正の相関があり、低テストステロン血症は低骨密度のリスクとなることが考えられる。

## 参考文献

1. Kraus E, Tenforde AS, Nattiv A, et al. Bone stress injuries in male distance runners: higher modified female athlete triad cumulative risk assessment scores predict increased rates of injury. *Br J Sports Med* 2019; 53: 237-242.
2. Hooper DR, Kraemer WJ, Saenz C, et al. The presence of symptoms of testosterone deficiency in the exercise-hypogonadal male condition and the role of nutrition. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117: 1349-1357.
3. Diplá K, Kraemer RR, Constantini NW, et al. Relative energy deficiency in sports (RED-S): elucidation of endocrine changes affecting the health of males and females. *Hormones* 2021; 20: 35-47.
4. Wheeler GD, Wall SR, Belcastro AN, et al. Reduced serum testosterone and prolactin levels in male distance runners. *JAMA* 1984; 252: 514-516.
5. Hackney AC, Moore AW, Brownlee KK. Testosterone and endurance exercise: development of the "exercise-hypogonadal male condition". *Acta Physiol Hung* 2005; 92: 121-137.
6. 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* 2008; 105: 58-64.
7. Burge MR, Lanzi RA, Skarda ST, et al. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in a male runner is reversed by clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1997; 67: 783-785.
8. Panara K, Masterson JM, Savio LF, et al. Adverse effects of common sports and recreational activities on male reproduction. *Eur Urol Focus* 2019; 5: 1146-1151.
9. Hackney AC. Hypogonadism in exercising males: dysfunction or adaptive-regulatory adjustment? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 11.
10. 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* 2004; 95: 751-760.
11. 鳥居 俊. 高校長距離走新入部員の腰椎骨密度は発育段階により異なる. *日小整会誌* 2015; 24: 205-209.
12. 鳥居 俊, 山澤文裕. 男子長距離走選手の骨代謝マーカーの年間変化—トレーニングの変化、疲労骨折発生との関係. *陸上競技研究紀要* 2017; 13: 282-285.

## 17

## 性腺機能低下症と男性不妊

## 要 旨

性腺機能低下症と男性不妊症については密接な関連がある。男性不妊の精査にて低テストステロンおよび性腺機能低下症が指摘されることが多い。不妊治療のみならず、低テストステロンに伴う症状への対応および併存する全身疾患やそれらの将来的な発症を見据えたマネージメントを患者に提供しなければならない。

## I. 男性の性腺機能低下症と男性不妊

造精機能障害は広義には性腺機能低下症の1つである。これらの関連については精巣内テストステロンと精子形成といった基礎的な側面や低テストステロンと男性不妊がしばしば併発する病態についてなど、さまざまな角度から論じられることが多い。

性腺機能低下症と男性不妊については大規模な疫学研究が近年盛んに行われており、エビデンスレベルの高い文献を中心に解説した。性腺機能低下と関連のある男性不妊は薬剤性や性分化異常症に伴うものなどが挙げられるが、これらは症例報告等にて稀なケースとして扱われることが多いため、本項では比較的エビデンスに富みかつ日常診療でしばしば遭遇するクラインフェルター症候群、男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症および精索静脈瘤との関連について取り上げた。医原性の低テストステロンとして問題となっている精巣内精子採取術 (testicular sperm extraction: TESE)、特に顕微鏡下精巣内精子採取術 (microdissection-TESE: micro-TESE) に伴う性腺機能障害および男性不妊治療中の性腺機能低下症の治療の注意点について解説した。

なお我が国の加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き (2007 年版)<sup>1)</sup> においてはフリーテストステロンの測定を推奨しているが、国内外の男性不妊関連における報告においては大部分で総テストステロン値を測定しているため、本項のテストステロン値は血清総テストステロン値を示し、テストステロン値を nmol/L の報告については ng/dL と換算 (換算係数: 0.03467) し表記した。

## II. 性腺機能低下症と造精機能障害

男性不妊外来において勃起障害や射精障害などの性機能障害の比率は高まっている<sup>2)</sup>。一部の症例においてはそれらが低テストステロンによる症状であるが、多くの場合は性腺機能低下症状を訴えることはなく、男性不妊の精査中の内分泌学的評価の過程において低テストステロンが指摘されることが多い。健常人と男性不妊患者のテストステロン値を比較した場合、明らかに男性不妊患者において低テストステロンおよびそれに伴う性腺機能低下症を併発していることは以前から報告されている<sup>3)</sup>。男性不妊患者の30%に性腺機能低下症を伴っており、非閉塞性無精子症 (nonobstructive azoospermia: NOA) であればさらに頻度が上昇すると報告されている<sup>4)</sup>。造精機能とライディッヒ細胞機能、つまりテストステロン産性能、は相関していることが示されている。

European Male Ageing Study においては性腺機能低下の指標として primary hypogonadism (原発性性腺機能低下症) : テストステロン  $< 303$  ng/dL かつ LH  $> 9.4$  IU/L、secondary hypogonadism (続発性性腺機能低下症) : テストステロン  $< 303$  ng/dL かつ LH  $\leq 9.4$  IU/L、subclinical hypogonadism : テストステロン  $\geq 303$  ng/dL かつ LH  $> 9.4$  IU/L に分類し、primary または secondary hypogonadism を低テストステロン、subclinical hypogonadism を isolated high LH や compensated Leydig cell failure (代償性ライディッヒ細胞不全) と定義している<sup>5)</sup>。つまり LH の上昇が時間的に性腺機能低下症に先行して生じることを意味している。言い換えれば一般男性においては加齢等による造精機能の低下および軽度のテストステロン産生低下がトリガーとなり、ネガティブフィードバックによる代償性のゴナドトロピン分泌亢進を生じ、増強した LH 刺激下においてもライディッヒ細胞自体が低反応を示すというシーケンシャルな生理的变化である。これらの変化は健常人における一般的な変化であり、LOH 症候群を背景とした中高年での変化として捉えられている。男性不妊症患者は LOH 症候群とは異なり、対象年齢は平均 30 歳代であり造精機能障害の大部分が特発性、つまり原因不明であるためセルトリ細胞やライディッヒ細胞の機能障害がもともと存在し、同時にテストステロン産生低下を来し、その結果若年から LH および FSH の上昇が生じる可能性も十分に考えられる。

Jorgensen らは欧州複数諸国の健常人 8,182 人 (平均 19.1 歳) を対象にした精液検査と LH およびテストステロン値の相関について横断的研究を報告している<sup>6)</sup>。精子濃度、運動率および正常形態率の低下はテストステロン値との相関を認めなかったものの、LH の上昇およびテストステロン/LH 比の低下と有意な相関を示し、中高年男性において認められている代償性ライディッヒ細胞不全という状態であったことが報告されている。その相関は直線的ではなく、精子濃度が 100 万/mL 未満でその傾向が顕著になる。この研究では精子濃度が 1,500 万/mL 未満の乏精子症が 1,229 人 (15%) 存在したことは最近の先進諸国の精子濃度の状況を反映していると考えられる。Ferlin らは 5,177 人 (平均 31.7 歳) のイタリア人男性において、射出精子数 3,900 万未満では性腺機能低下症のリスクが増し (オッズ比: 12.2、10.2–14.6)、BMI や腹囲の増加、高血圧、脂質異常症などにも関与すると報告している<sup>7)</sup>。

性腺機能低下症と男性不妊症の研究において生活習慣病との関連が非常に注目されている。欧米からの報告では精液所見不良は糖尿病や心血管障害と関連し、生命予後にも関連しうることが報告されている<sup>8,9)</sup>。日本人を対象にした疫学研究においては 3,328 人の男性不妊患者の平均テストステロン値 (387.4 ng/dL) は年齢のマッチした健常人 452 人の T 値 (425.3 ng/dL) と比較し有意に低値であり、男性不妊患者の中でも全身疾患を 1 つでも有している症例においては有さない症例と比較しテストステロン値は有意に低値であったと述べている<sup>10)</sup>。BMI や Charlson Comorbidity Index が高い症例の頻度が欧米からの報告と比較し明らかに低いため、本邦においては精液所見不良が生命予後にまで関連するかどうかは不明であるが、男性不妊患者においては高血圧や高尿酸血症をはじめとする生活習慣病の頻度 (21.7%) は精液所見正常群 (9.1%) と比較すると有意に高かった。米国生殖医学会の診療指針においても男性不妊の診療においては性腺機能低下症や生活習慣病の精査も同時に施行することが推奨されている<sup>11,12)</sup>。

運動等による生活習慣病の改善が性腺機能低下症に及ぼす効果については他項に譲るが、生活習慣病の治療により精液所見の改善を認めうる。本邦からの報告においては男性不妊患者の生活習慣病として高血圧が最も多く、男性不妊外来にて新規に診断された高血圧を治療することで総運動精子数が 6ヶ月間で有意に改善したことが報告されている<sup>10)</sup>。造精機能、性腺機能低下症および多くの生活習慣病は双方向性に関連し合っていることは明らかであり今後のエビデンスの蓄積が待たれるところである<sup>13)</sup>。し

かし精巣内テストステロンレベルは血中と比較し 100–150 倍程度高値であり、しかも測定は非常に煩雑であるため性腺機能低下症と造精機能障害の関連のメカニズムを明確にするためには更なる基礎研究のデータも必要とされる。

### Ⅲ. クラインフェルター症候群

クラインフェルター症候群は、性腺機能低下症と男性不妊を呈する染色体異常の中で最多の疾患である。父親または母親由来の X 染色体減数分裂時の分離不良により過剰な X 染色体により、性腺機能低下を呈する。約 90% が 47,XXY、約 10% が 46,XY/47,XXY のモザイク型で、稀ではあるが 48,XXX、49,XXXXY などの亜型もある<sup>14)</sup>。小児期から言語発達障害や学習障害などを指摘されているケースもあるが男性不妊症で初めて診断されるケースの大部分を占める。一部のケースで射出精子を認めるが一般的には精巣萎縮を認め NOA を呈し児希望の場合には micro-TESE が施行される。

陰毛をはじめ全身の発毛が薄く、外性器が小さいなどの症状を自覚するケースも稀ではないが、一般的には思春期に第 2 次性徴は正常に生じるが、成人期では高ゴナドトロピン性低テストステロンを呈する。つまり思春期ごろから精子形成とテストステロン産性能が経時的に低下する疾患である。思春期には全例に低テストステロンを認めるのではなく 65–85% の症例に認めると報告されている<sup>15)</sup>。成人期までは四肢が長く一見痩せて見えることが多いが、筋肉量は少なく体脂肪率は高い。成人期以降は糖尿病やメタボリック症候群、骨粗鬆症、心血管系疾患などが顕性になることが多いため micro-TESE 施行の有無に関わらず低テストステロンに対するマネジメントが必要とされる。

低テストステロンに対する治療としては、思春期においてはテストステロンエナント酸エステル 50–100 mg を 4 週ごとに筋注する。成人期においては 250 mg を 3–4 週ごとに筋注する。至適投与量についてのエビデンスは乏しく性腺機能低下症状がある場合にはその改善が効果の指標となるが、もともと症状を認めない場合には血液生化学データ、性機能および筋肉量などを参考にしながら投与量および間隔を決定する。問題となるのは性腺機能低下症状をコントロールしながら不妊治療を行う場合である。H ヒト絨毛性ゴナドトロピン、エストロゲン受容体モジュレーターであるクロミフェンについて高ゴナドトロピン性性腺機能低下症症例に対するテストステロン上昇および造精機能についての報告は散見されるが<sup>16)</sup>、テストステロン/エストラジオール比が高いため、その是正としてアロマターゼ阻害剤の有用性を示す報告がある<sup>17)</sup>。

Micro-TESE での精子採取率は 50% 程度であり一般的な NOA より高い<sup>14)</sup>。インヒピン B や抗ミュラー管ホルモンも低値であり精細管のダメージを表していると考えられている<sup>15)</sup>。しかし精巣容積、ゴナドトロピン値およびテストステロン値は精巣内精子の有無とは関係なく、micro-TESE 前の内分泌療法は是非についても意見が分かれており、クラインフェルター症候群におけるテストステロン低下と造精機能障害については不明な点が多い。

### Ⅳ. 男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

男性における性腺機能低下症の大部分は性腺自体に原因のある原発性のものであり、ゴナドトロピン高値を伴っていることが多い。一方、男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (male hypogonadotropic hypogonadism: MHH) は主に視床下部性と下垂体性にわけられ、カルマン症候群のような先天性 (congenital MHH) と下垂体腫瘍や頭部外傷などの後天性 (acquired MHH) がある。本邦では先天性を原発性、後天性を続発性と呼ばれる場合があるが、「性腺機能低下症と造精機能障害」の項で述べたように低テス

トステロンの分類と混同されやすいので注意が必要である。MHH については無治療であれば血清テストステロンは去勢レベルから 100 ng/dL 未満の高度な低テストステロンであるため思春期から一生涯に亘りフォローアップが必要であるが、本稿では成人期における MHH と男性不妊症との関連について解説する。

以前は第二次性徴の発来にはテストステロン療法を、妊孕性獲得を目的とする場合は LHRH 間欠皮下注射または hCG/HMG 療法が試みられていた。hCG 製剤およびリコンビナントヒト FSH 製剤 (rhFSH) の自己皮下注射が使用可能となつてからは挙児希望症例においては hCG/rhFSH 療法が主流となっている。射出精子出現率は概ね 80% 程度であり、無精子症が持続する場合に TESE (micro-TESE を含む) を行った場合にも精子採取可能な症例も存在することを考慮すると MHH に対する hCG/rhFSH 療法は標準的な治療と位置づけられている。本邦の多施設共同研究においては hCG/rhFSH 療法開始後平均 10.7 ヶ月で 88.6% の症例に射出精子が認められており、最も多く使用された薬剤量は hCG : 5,000 単位 × 2 回/週、rhFSH : 150 単位 × 2/週であった<sup>18)</sup>。しかしこれらのゴナドトロピン製剤の投与量や投与期間および至適テストステロン濃度については一定の見解はなく、rhFSH 製剤を先行投与したほうが精子形成が有効に行えるという意見もある<sup>19)</sup>。

一般的に MHH は挙児希望以前に治療されており、原疾患が判明し自己注射も開始されている場合が多いが、不妊治療を契機に受診される MHH の中には adult-onset idiopathic MHH も存在する。第二次性徴は一旦生じ、中には自然妊娠にて挙児があるものの原因不明の性腺機能低下症状や発毛が薄くなるといった症状を伴っていることが多い。以前は稀な病態として報告されていたが<sup>20)</sup>、本邦の多施設共同研究においても 11.7% を占め稀な疾患群ではない。精巣発育も問題ないことが多く、hCG/rhFSH 療法により高率に射出精子を認める。

挙児希望がない MHH の場合にはテストステロン療法または、hCG 療法が行われるが、血中テストステロンの薬物動態は全く異なるものであり、一概にその優劣を比較できるものではないため患者の quality of life などを評価した臨床研究が必要である。

## V. 精索静脈瘤と性腺機能低下症

男性不妊の原因として最多である精索静脈瘤であるが、その術後に性腺機能低下が改善するということが以前から報告されている<sup>21-24)</sup>。精索静脈瘤によるライディッヒ細胞の機能障害により、テストステロン低下に関与が生じ、精索静脈瘤手術によりテストステロンの上昇を、特に血清テストステロン値が低い症例において認めやすいと言われている<sup>25)</sup>。その後のメタアナリシスにおいても精索静脈瘤手術の血清テストステロン上昇における有効性について確認されている<sup>26,27)</sup>。術後に 71~109 ng/dL の血清テストステロンの上昇が認められると報告されており<sup>22,23)</sup>、精索静脈瘤手術は不妊治療のみならず性腺機能低下症治療として施行されることがある。しかし RCT は存在せず、性腺機能低下症状の改善については不明であるため精索静脈瘤手術が性腺機能低下症治療に有用であるかどうかは未だ議論がある。一方で精索静脈瘤と診断された 21,195 名の患者について手術を決定する独立因子について米国の健康保険のデータを用いた解析では、精液検査異常 (オッズ比 : 2.781)、性腺機能低下 (オッズ比 : 2.0)、低テストステロン (オッズ比 : 1.67) と男性不妊以外にも性腺機能低下を理由に精索静脈瘤手術が施行されている現状もある<sup>28)</sup>。本邦においては性腺機能低下が精索静脈瘤手術の適応になることは非常に稀であるが、医療者および患者への情報の浸透および本邦でのデータの蓄積により精索静脈瘤手術が性腺機能低下症においても適応が拡大される可能性はある。

## VI. 男性不妊治療（特に TESE）に伴う性腺機能障害

先述したように男性不妊患者は低テストステロンを伴っていることが多い。つまり男性不妊の精査にて低テストステロンを指摘されることも多いが、テストステロン補充療法は視床下部-下垂体へのネガティブフィードバックを来すため男性不妊症例には禁忌であるため、治療後にテストステロン補充が必要となるケースがあることを念頭に入れ診療を行う必要がある。男性不妊外来への受診は将来的に更に進行する低テストステロンを早期に診断されたという状況でもあり、低テストステロンに伴う様々な生活習慣病の予防を講じる上でも男性不妊治療終了後のテストステロン値の管理は非常に重要である。

Elenkov らは顕微授精（intracytoplasmic sperm injection: ICSI）が必要であった症例においては自然妊娠や人工授精で挙児を得た男性と比較しハザード比 8.81 で治療後にテストステロン補充療法が必要であったことを報告している<sup>29)</sup>。この報告では精液所見に関するデータは示されていないが、一般的には ICSI が必要となる約半数は精液所見が不良であることを示していると考えられる。

不妊治療の高齢化に伴い、体外受精や顕微授精などの補助生殖医療技術が多くの不妊患者に対して施行され、それに伴って男性側に治療としても射出精子を用いるのではなく精巣内精子を用いた顕微授精がしばしば行われている。精巣内精子採取（testicular sperm extraction: TESE）には局所麻酔にて1箇所の精巣組織を採取する conventional TESE と非閉塞性無精子症（nonobstructive azoospermia: NOA）に対して施行される microdissection-TESE（micro-TESE）に分類される。精巣組織にダメージの大きい micro-TESE 後にライディッヒ細胞の減少や精巣内の血流障害による機能障害などにより、重篤なテストステロン低下を認め、それが長期間、場合によっては一生涯持続することがあるため、医原性の低テストステロンとして注意しなければならない。術後に ED や抑うつ、不安および焦燥感などの低テストステロン症状が生じることも多い。

Micro-TESE 術後の血清テストステロンの推移に関する 15 論文のメタアナリシスによれば<sup>30)</sup>、NOA に対する micro-TESE 後には平均 77.9 ng/dL 低下し baseline に戻るまで 18 カ月、生来精巣容積が小さく低テストステロン傾向にあるクラインフェルター症候においては 118.3 ng/dL 低下し 26 カ月でベースラインまで回復すると報告されている（Eliveld）。術後 6 カ月において NOA においては 250~473 ng/mL、クラインフェルター症候群においては 130~182 ng/dL であると報告されている<sup>30)</sup>。特に Sertoli cell only や maturation arrest などの造精機能が低下した症例において生じやすいことも報告されており micro-TESE の病理組織像も術後のフォローにおいて参考になる<sup>31)</sup>。注意すべきこととして micro-TESE を受ける患者は元来テストステロン値が低い患者群であるため、術後の回復は来たさず極端な低テストステロン値で推移する症例も存在する<sup>14)</sup>。Micro-TESE は NOA に対する標準治療とはいえ、手技の統一はなされておらず、精子採取率については多くの施設から報告があるものの術後の低テストステロンについては非常にばらつきがあると推測され今後の検討課題である。必要最低限の組織採取や電気凝固、毛細血管の走行に配慮した精細管の剥離、などにより術後の低テストステロンの発症予防に寄与できると考えられる。

医原性のテストステロン低下であるため、不妊治療として micro-TESE を行った場合は必ず術後のテストステロン値をフォローされるべきである。症状がない場合には TRT は必ずしも必要ではないが、低テストステロンに伴う血液生化学的変化についてはフォローされるべきであり、糖尿病や脂質異常症などの発症にも注意すべきである。

## VII. 男性不妊治療中の性腺機能低下症への対応

不妊治療中はその原因が男性因子および女性因子にかかわらずテストステロン補充療法は行うべきではない。投与されたテストステロンから生成されたエストラジオールによる視床下部-下垂体へのネガティブフィードバックのためゴナドトロピン低下を生じ、乏または無精子症を生じるためである。テストステロン補充療法中止後全例に精子濃度 2,000 万/mL まで改善したという報告<sup>32)</sup> から中止後 21% の症例は永久的な無精子症が続いた<sup>33)</sup>。Kohn らは 1 年以内に 500 万/mL 以上の射出精子の有無別に解析したところ年齢 (38.3 vs. 44.8 歳、 $p < 0.05$ )、テストステロン補充療法の期間 (1.67 vs. 4.0、 $p < 0.01$ ) と、高年齢でテストステロン補充療法の場合はテストステロン補充療法中止後の射出精子の出現率が低下すると報告している<sup>34)</sup>。挙児希望の可能性のある男性へのテストステロン補充療法の適応は造精機能障害の原因について十分評価された上で慎重に判断されるべきである。

## 参考文献

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：—LOH 症候群—加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き。じほう，東京，2007.
2. Yumura Y, Tsujimura A, Imamoto T, et al. Nationwide survey of urological specialists regarding male infertility: results from a 2015 questionnaire in Japan. *Reprod Med Biol* 2017; 17: 44–51.
3. Andersson AM, Jørgensen N, Frydelund-Larsen L, et al. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3161–3167.
4. Bobjer J, Bogefors K, Isaksson S, et al. High prevalence of hypogonadism and associated impaired metabolic and bone mineral status in subfertile men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85: 189–195.
5. 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* 2010; 95: 1810–1818.
6. Jørgensen N, Joensen UN, Toppari J, et al. Compensated reduction in Leydig cell function is associated with lower semen quality variables: a study of 8182 European young men. *Hum Reprod* 2016; 31: 947–957.
7. Ferlin A, Garolla A, Ghezzi M, et al. Sperm count and hypogonadism as markers of general male health. *Eur Urol Focus* 2021; 7: 205–213.
8. Eisenberg ML, Li S, Cullen MR, et al. Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data. *Fertil Steril* 2016; 105: 629–636.
9. Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, et al. Semen quality is a predictor of subsequent morbidity. A Danish cohort study of 4,712 men with long-term follow-up. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 910–917.
10. Shiraishi K, Matsuyama H. Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. *Fertil Steril* 2018; 110: 1006–1011.
11. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103: e18–e25.
12. Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine. Management of nonobstructive azoospermia: a committee opinion. *Fertil Steril* 2018; 110: 1239–1245.
13. Kasman AM, Del Giudice F, Eisenberg ML. New insights to guide patient care: the bidirectional relationship between male infertility and male health. *Fertil Steril* 2020; 113: 469–477.
14. Shiraishi K, Matsuyama H. Klinefelter syndrome: from pediatrics to geriatrics. *Reprod Med Biol* 2018; 18: 140–150.
15. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and



- hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 123–134.
16. Herati AS, Kohn TP, Kassiri B. New frontiers in fertility preservation: a hypothesis on fertility optimization in men with hypergonadotrophic hypogonadism. *Transl Androl Urol* 2020; 9(Suppl 2): S171–S177.
  17. Mehta A, Clearman T, Paduch DA. Safety and efficacy of testosterone replacement therapy in adolescents with Klinefelter syndrome. *J Urol* 2014; 191: 1527–1531.
  18. Kobori Y, Ota S, Okada H, et al. Investigation of treatment for azoospermia due to male hypogonadotropic hypogonadism in Japan. *Int J Urol* 2019; 26: 134–135.
  19. Dwyer AA, Raivio T, Pitteloud N. Gonadotrophin replacement for induction of fertility in hypogonadal men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 91–103.
  20. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, et al. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism—a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 1997; 336: 410–415.
  21. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, et al. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int* 2011; 108: 1480–1484.
  22. Zohdy W, Ghazi S, Arafa M. Impact of varicoelectomy on gonadal and erectile functions in men with hypogonadism and infertility. *J Sex Med* 2011; 8: 885–893.
  23. Hsiao W, Rosoff JS, Pale JR, et al. Varicoelectomy is associated with increases in serum testosterone independent of clinical grade. *Urology* 2013; 81: 1213–1217.
  24. Abdel-Meguid TA, Farsi HM, Al-Sayyad A, et al. Effects of varicocele and serum testosterone and changes of testosterone after varicoelectomy: a prospective controlled study. *Urology* 2014; 84: 1081–1087.
  25. Haydn RP, Tanrikut C. Testosterone and varicocele. *Urol Clin North Am* 2016; 43: 223–232.
  26. Chen X, Yang D, Lin G, et al. Efficacy of varicoelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: a meta-analysis. *Andrologia* 2017; 49: e12778.
  27. Li F, Yue H, Yamaguchi K, et al. Effect of surgical repair on testosterone production in infertile men with varicocele: a meta-analysis. *Int J Urol* 2012; 19: 149–154.
  28. Guercio C, Patil D, Mehta A. Hypogonadism is independently associated with varicocele repair in a contemporary cohort of men in the USA. *Asian J Androl* 2018; 21: 45–49.
  29. Elenkov A, Al-Jebari Y, Giwercman YL, et al. Testosterone replacement therapy in men who conceived with intracytoplasmic sperm injection: nationwide register study. *Eur J Endocrinol* 2020; 182: 423–428.
  30. Eliveld J, van Wely M, Meißner A, et al. The risk of TESE-induced hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2018; 24: 442–454.
  31. Takada S, Tsujimura A, Ueda T, et al. Androgen decline in patients with nonobstructive azoospermia after microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2008; 72: 114–118.
  32. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, et al. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet* 2006; 367: 1412–1420.
  33. Kolettis PN, Purcell ML, Parker W, et al. Medical testosterone: an iatrogenic cause of male infertility and a growing problem. *Urology* 2015; 85: 1068–1073.
  34. Kohn TP, Louis MR, Pickett SM, et al. Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 2017; 107: 351–357.e1.

## 18

## 抗がん化学療法による性腺機能低下症

## 要旨

抗がん化学療法は精子形成機能に対する影響が主体であるため、若年患者における妊孕性への配慮が必要である。AYA 世代の患者においては、抗がん化学療法に先立った妊孕性保存療法が検討されるべきである。テストステロン分泌に対する抗がん化学療法の影響は報告が少なく、テストステロン補充療法についても一定の見解がない。

## I. 抗がん化学療法の精巣での毒性

男性の性腺機能は視床下部－下垂体－精巣系、いわゆる Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis; HPG-axis によって制御されているが、抗がん化学療法による影響を受けるのはこのうち主に精巣である。精巣を構成する細胞として、精子やその前駆体を含む生殖細胞 (Germ cell)、テストステロンを産生するライディッヒ細胞 (Leydig cell)、精子形成を支持するセルトリ細胞 (Sertoli cell) が存在し、このうち生殖細胞が抗がん化学療法の影響をより強く受ける<sup>1)</sup>。そのため、精巣が担う2つの主な機能、すなわち精子形成とテストステロン分泌のうち、前者に対する化学療法の毒性がより大きく、これに関する報告は豊富である。一方で、化学療法がテストステロン分泌に及ぼす影響について報告は限定的である (図1)。本章では、これら2つの性腺機能に対する抗がん化学療法の影響、ならびに、男性がん患者における妊孕性温存療法について概説する。

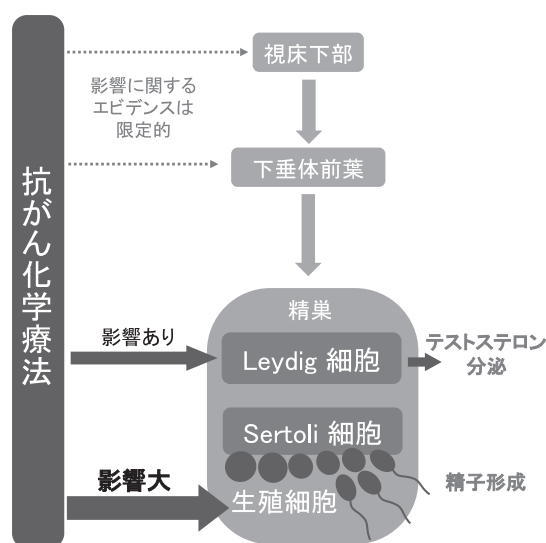


図1 視床下部－下垂体－精巣系各部位と抗がん化学療法の及ぼす影響の大きさ

## II. 抗がん化学療法が精子形成へ及ぼす影響

精子形成の障害はすなわち患者の妊孕性の低下を意味する。そのため、とりわけ思春期・若年成人 (Adolescent and Young Adult; AYA 世代) のがん患者において、化学療法が精子形成へ及ぼす影響は深刻な問題である。抗がん化学療法を開始する前に、がん治療医はがん治療が妊孕性に与える影響についての情報を適切に患者に共有し、妊孕性温存療法について検討すべきである。これは米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) ならびに日本癌治療学会による妊孕性温存ガイドラインにおいても推奨事項として明記されている<sup>2-4)</sup>。各種抗がん化学療法がどれほどの強さで、またどれほどの期間妊孕性に影響するかは、がん治療医や患者にとって重要な情報である。以下に妊孕性に影響を及ぼす代表的な抗がん薬を解説する。

### 1) アルキル化薬

日本癌治療学会の妊孕性温存ガイドラインにおいては、ASCO ガイドラインを参照とした上で、性腺機能への大きさによってグレード分類した表を示している (表1)。このうち高リスクに分類されるシクロホスファミド、イホスファミド、ブスルファン、プロカルバジンなどのアルキル化薬は、精原細胞数を減少させるため、妊孕性への影響が大きいことが知られている<sup>3)</sup>。Green et al. (2014) はアルキル化剤を使用 (放射線非併用) した 214 名の男性小児がん患者を長期間 (中央値 21 年) 追跡した。シクロホスファミド換算で  $4,000 \text{ mg/m}^2$  を超えなければ造精障害を起こす確率は低いが、これ以上では  $1,000 \text{ mg/m}^2$  ごとに無精子症・乏精子症のリスクが増加すると報告している<sup>5)</sup>。

表1 各種抗がん化学療法が男性の妊孕性に及ぼすリスク

リスク	治療プロトコル	投与量などの因子	使用対象疾患
高リスク (治療後、一般的に無精子症が遷延、永続する)	シクロホスファミド総量	$7.5 \text{ g/m}^2$	多くのがん腫、造血幹細胞移植の前処置
	プロカルバジンを含むレジメン	MOPP > 3 サイクル BEACOPP > 6 サイクル	ホジキンリンパ腫
中間リスク (治療後、無精子症が遷延、永続することがある)	重金属を含むレジメン ・BEP ・シスプラチン総量 ・カルボプラチン総量	2-4 サイクル > $400 \text{ mg/m}^2$ > $2 \text{ g/m}^2$	精巣腫瘍
低リスク (一時的な造精機能低下)	アルキル化薬以外の薬剤を含むレジメン	ABVD、CHOP、COP、白血病に対する多剤療法	ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、白血病
	アントラサイクリン系+シタラビン		急性骨髄性白血病
超低リスク	ビンクリスチンを用いた多剤療法		白血病、リンパ腫、肺がん
リスク不明*	タキサン系、オキザリプラチン、イリノテカンなど		多くのがん腫

文献4より抜粋  
\*文献1より引用

## 2) 白金系製剤

また、精巣腫瘍などのレジメンで使用されるシスプラチンに代表される白金系製剤もアルキル化製剤と同じく精原細胞を減少させるため妊孕性への影響が大きい。日本癌治療学会診療ガイドラインにおいては中間リスクに分類されている<sup>4)</sup>。北欧の大規模な臨床研究において、精巣腫瘍患者の抗がん治療後の妊娠成功率は、シスプラチン総投与量 850 mg 以下では 62% だったのに対し、850 mg 以上で 38% と低かった<sup>6)</sup>。また、BEP (ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン) 療法 2 コース、3 コース、4 コースで治療された精巣腫瘍患者での 12 年以内の妊娠成功率はそれぞれ 100%、83%、76% であった<sup>7)</sup>。精巣腫瘍患者では化学療法使用前の段階ですでに妊孕性が低下しているという報告が多く、また、精巣摘除や放射線治療、後腹膜リンパ節郭清 (射精障害を起こす) などが併用される症例もあるため、これら複合的な因子の影響を検討することは容易ではない<sup>8)</sup>。

## 3) その他の抗がん剤

一方で、アルキル化剤と白金系製剤を除く抗がん薬については、妊孕性への影響に関する知見は限定的である。ドキソルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、ダカルバジン、メトトレキサートなどは、造精機能への影響は一時的なものと報告されており<sup>1)</sup>、これらを含むレジメンは日本癌治療学会診療ガイドラインにおいて中間リスクや低リスクに分類されているが、各々の薬剤に対して厳密な投与可能量が示されているわけではない<sup>4)</sup>。さらに、タキサン系製剤、オキザリプラチン、イリノテカンといった抗がん剤に関しては性腺機能に対する影響についての不明な点が多く<sup>1)</sup>、同ガイドラインにおいてもグレード分類がなされていない<sup>4)</sup>。

## 4) 抗がん化学療法が影響を及ぼす期間について

化学療法による影響から妊孕性が回復する期間については、ほとんどの抗がん剤において明確な答えが示されていない。例外的に、白金系製剤を使用した精巣腫瘍患者における妊孕性の回復期間について、標準的レジメン 4~6 サイクル後に精子形成が見られた患者は 2 年で 48%、5 年で 80% であったと報告する先行研究はあるが、その後あまり検討されていない<sup>8,9)</sup>。こういった事情より、各種抗がん剤治療後に性腺機能が回復する時期については予想が難しい。そのため、凍結保存された精子、もしくは化学療法後一定期間を置いて自然に造られた精子のいずれが受精に適しているかの明確なエビデンスはなく、今後更なる検討が必要と思われる。

## 5) 小児がん患者における注意点

また、小児がん患者における抗がん化学療法では、より将来的・長期的な予測を必要とする点や、児や親権者の理解度への配慮が必要な点に留意する必要がある。また、思春期後の男性においては挙児希望者全例に治療開始前の精子保存に関するインフォームド・コンセントを行うことが望ましいが、思春期前の男児における精子保存はその方法が未確立であるため、明確な適応が示されていない<sup>2-4)</sup>。小児がんとして頻度の多い癌種には、白血病、脳腫瘍、骨軟部肉腫、神経芽腫、腎芽腫、肝芽腫といったものがあるが、多くのレジメンにおいて成人でのレジメンと同様に、性腺毒性リスクの高い薬剤が選択されている。日本癌治療学会診療ガイドラインでは、小児においても成人と同様の投与量 (e.g. シクロホスファミド総量 > 7.5 g/m<sup>2</sup> = 高リスク) にてリスク分類されている<sup>4)</sup>。一方で、1 万人を超える小児がん経験者を対象とした米国の大規模研究 Childhood cancer survival study (CCSS) による 2016 年の報告

では、シクロホスファミド  $5 \text{ g/m}^2$  以上で妊孕性喪失のリスクがあるとされる<sup>10)</sup>。小児においては、このように、妊孕性保存の倫理的側面や、認容される抗がん剤投与量など、未だ不確定な要素が多いと言える。

### Ⅲ. 抗がん化学療法がテストステロン分泌へ及ぼす影響

#### 1) ライディッヒ細胞への障害

抗がん化学療法が造精機能に及ぼす影響に関しては報告が散見される一方で、ライディッヒ細胞におけるテストステロン産生への影響については報告が少ない。その中で、比較的大規模な臨床研究として、1,516 人の小児がん患者におけるライディッヒ細胞機能（フォロー期間中央値 22 年）に関する検討が報告されている。ライディッヒ細胞機能不全を血清総テストステロン値  $< 2.50 \text{ ng/mL}$  かつ黄体成長ホルモン値 (LH)  $> 9.85 \text{ IU/L}$  と定義した際、小児がん経験者の 6.9% にライディッヒ細胞機能不全を認め、その予測因子として、年齢、精巣への放射線照射と並んでアルキル化剤使用量  $> 4 \text{ g/m}^2$  (シクロホスファミド換算) が選択された。また、ライディッヒ細胞機能不全はこのコホートにおける総死亡率とも関係していると報告されている<sup>11)</sup>。がん患者における血清テストステロン値・LH 値と予後との報告は未だ少なく、今後検討されるべき分野である。

#### 2) 精巣腫瘍患者におけるライディッヒ細胞障害

また、各癌種の中では、精巣腫瘍患者における化学療法後のテストステロン値に関する研究が散見される。この理由として、精巣腫瘍は AYA 世代の男性に発症する固形癌で最も頻度が高いことや、一般的にシスプラチンを主体としたレジメン (BEP 療法) が使用されることが挙げられる。精巣腫瘍患者における各種がん治療後のテストステロン低下を検討したシステマティック・レビューでは、抗がん化学療法におけるテストステロン低下のリスクは精巣摘除単独治療に比べ 1.8 倍 (Odds ratio 1.8、95% 信頼区間 1.3–2.5、 $p = 0.007$ ) であり、これは放射線治療の 1.6 倍よりも高いリスクと報告されている<sup>12)</sup>。また、テストステロンだけではなく、LH 値への影響も報告されている。Bandak et al. (2016) は精巣腫瘍患者における血清テストステロン値と LH 値の経時的変化を、精巣摘除単独群と、精巣摘除 + BEP 療法群にて治療後 5 年間比較し、後者の群にて有意に LH 値の低下を認めた<sup>13)</sup>。しかしながら、これらの研究は小児～AYA 世代を対象としたものに限られており、それ以上の年代の男性において抗がん剤治療がテストステロン分泌に及ぼす影響については不明な点が多い。

#### 3) テストステロン補充療法

また、抗がん化学療法に起因したテストステロン分泌障害に対し、テストステロン補充療法を行うこととのリスクやベネフィットについては明確なエビデンスがなく、したがってその適応に関するガイドラインもない。例えば、日本泌尿器科学会・日本 Men's Health 医学会により発刊された「加齢男性性腺機能低下症候群—LOH 症候群—診療の手引き」においても、抗がん化学療法に起因する性腺機能低下に関する項目はない<sup>14)</sup>。海外の文献としては米国泌尿器科学会より 2018 年に発表された “Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline” にわずかに記載がある。ここでは、抗がん化学療法を受けた患者ではテストステロン分泌障害のリスクがあるため、テストステロン低下による典型症状がなくても総テストステロンを計測し、一般的なテストステロン分泌障害患者と同様の補充療法アルゴリズムに従うことが勧められている。また、本題と逸れるが、テストステロン補充療法はこれまで前立腺癌患者に禁忌とされており、テストステロン分泌障害患者では治療に先立って前立腺癌の除外

が必須となる<sup>15)</sup>。

## IV. 男性がん患者における妊孕性温存療法

### 1) 精子凍結保存

がん治療医は、がん治療により妊孕性が障害される可能性を患者に伝えると同時に、将来的な挙児希望がある場合、生殖医療を専門とする医師を紹介することが勧められる。男性における妊孕性温存療法として、安全性・有効性が確立している方法は精子凍結保存であり、これは抗がん化学療法前のがん患者においても第一選択である<sup>4)</sup>。ただし、一部のがん患者では、がん治療前に既に造精能が低下していることも報告されている<sup>16,17)</sup>。射出された精液中に精子を認めない無精子症の場合、精巣内精子採取術 (testicular sperm extraction : TESE) が行われることがある。特に、精巣腫瘍患者に対する TESE は Oncological TESE (Onco-TESE) と呼ばれ、患側精巣からの精子採取が避けられない場合もあるが、成功例が報告されている<sup>18)</sup>。

### 2) 凍結精子の利用とその課題点

凍結精子を用いる方法として、本邦では体外受精・胚移植 (IVF-ET)、卵細胞質内精子注入・胚移植 (ICSI-ET) が主流である。抗がん化学療法前に保存した凍結精子の利用に関しては、システマティックレビュー (30 報・11,798 症例) において、先天異常発生率は一般集団と同等の 4% と報告されており、この点での安全性は確立している<sup>19)</sup>。一方で、抗がん化学療法後の患者から得られた凍結精子の利用に関しては、小児がん患者が父親となった際の先天異常発生率は上昇しなかったとの報告はあるものの<sup>20)</sup>、成人がん患者における報告はほとんど無く、今後の検証が必要である。また、保存した精子の利用率の低さが問題視されることがある。先述のシステマティックレビューでは 8%<sup>19)</sup>、本邦でも約 7%<sup>16)</sup> との報告があり、利用率の低さに影響する因子や解決策などが検討されている。

## 参考文献

1. Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, et al. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol* 2007; 46: 480–489.
2. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–2931.
3. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1994–2001.
4. 日本癌治療学会編. 小児, 思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版, 東京, 2017.
5. Green DM, Liu W, Kutteh WH, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude lifetime cohort study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1215–1223.
6. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1580–1588.
7. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 2010; 58: 134–140.
8. Hamano I, Hatakeyama S, Ohyama C. Fertility preservation of patients with testicular cancer. *Reprod Med Biol* 2017; 16: 240–251.

9. Lampe H, Horwich A, Norman A, et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 239–245.
10. Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the childhood cancer survivor study cohort. *Lancet Oncol* 2016; 17: 567–576.
11. Chemaitilly W, Liu Q, van Iersel L, et al. Leydig cell function in male survivors of childhood cancer: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3018–3031.
12. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, et al. Testosterone deficiency in testicular cancer survivors —a systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2016; 4: 382–388.
13. Bandak M, Jørgensen N, Juul A, et al. Longitudinal changes in serum levels of testosterone and luteinizing hormone in testicular cancer patients after orchiectomy alone or bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Eur Urol Focus* 2018; 4: 591–598.
14. 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：—LOH 症候群—加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引き。じほう，東京，2007.
15. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018; 200: 423–432.
16. Hamano I, Hatakeyama S, Nakamura R, et al. Differences in semen characteristics between patients with testicular cancer and other malignancies using various cut-off values. *Int J Urol* 2018; 25: 817–824.
17. Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC, et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009; 181: 736–740.
18. Hamano I, Hatakeyama S, Nakamura R, et al. Onco-testicular sperm extraction (Onco-TESE) from a single testis with metachronous bilateral testicular cancer: a case report. *Basic Clin Androl* 2018; 28: 1.
19. Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, et al. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2016; 33: 29–38.
20. Chow EJ, Kamineni A, Daling JR, et al. Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 887–894.

## 19

## 前立腺癌に対する内分泌療法は代謝疾患のリスクを高めるか

## 要旨

- ・前立腺癌に対する内分泌療法は、肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性の増加などの生活習慣病の発症を促進し、メタボリック症候群のリスクを高める。
- ・前立腺癌に対する内分泌療法は、筋力を低下させ骨塩量の低下を起し、転倒・骨折のリスクを高める。

前立腺癌に対する内分泌療法は、アンドロゲン除去療法（ADT: androgen deprivation therapy）であり、外科的去勢もしくはゴナドトロピン放出ホルモン（Gn-RH）アゴニストまたは Gn-RH アンタゴニストを主軸とした薬物的去勢に加えて、抗アンドロゲン薬を併用した Combined androgen blockage (CAB療法) が主流で行われている。本邦においては、内分泌療法は進行性前立腺癌のみならず、限局性前立腺癌に対しても高齢者を中心に最も多く使用されており、前立腺癌の治療の1つとして重要な位置を占めている。

加齢男性性腺機能低下症（LOH 症候群）のモデルからも分かる通り、テストステロンの標的臓器は全身多岐にわたっており、その低下によって様々な症状・徴候が現れる<sup>1)</sup>。ADT は、テストステロンを急激に去勢域まで低下させることによって、肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性の増加などの生活習慣病の発症を促進させる。さらに筋力・骨塩量を低下させることによってサルコペニア、転倒・骨折のリスクを高め、前立腺癌患者の Quality of life を大きく悪化させる原因ともなり得る。そのため前立腺癌に対して ADT を実施する場合、食生活・生活習慣の改善や、適切な薬物療法を実施することによってこれらの病態の予防に努めることが重要であろう。

本稿では、前立腺癌に対する内分泌療法の代謝疾患に対する影響について述べる。

## I. 肥満

ADT は、除脂肪体重の減少と体脂肪量の増加に関連する。すなわち、筋肉量の減少と体脂肪量増加の重なった状態であるサルコペニア肥満を引き起こす。ADT による体脂肪量の増加は、内臓脂肪よりはむしろ皮下脂肪の増加が有意とされている<sup>2,3)</sup>。これらの変化は約 70% の患者で発生し、治療後の最初の数か月で起こり始め、高齢の患者ほどその変化は大きいとされている<sup>3,4)</sup>。最近のレビューによると、3~12 か月に ADT によって内臓脂肪は 0~22% 増加し、皮下脂肪は 11~30% 増加するとされている<sup>5)</sup>。

近年の横断研究によると、ADT を受けている前立腺癌患者は、健常人に比べて体脂肪量は 4.4~6.4 kg 多いと報告されている<sup>6)</sup>。34 例の前立腺癌患者を対象とした前向き比較対照試験によると 12 か月の ADT によって体脂肪量は 3.5 kg 増加し、除脂肪体重は 1.49 kg 減少した<sup>7)</sup>。その検討では体脂肪の増加は内臓脂肪より皮下脂肪優位の増加であった。さらに同コホートでさらに 1 年間の ADT（合計 2 年間）を継続した場合、体脂肪量の増加および除脂肪体重の減少は持続しているものの悪化は認めなかった<sup>8)</sup>。すなわち一旦増加した体脂肪量は、ADT を継続している間は変化しないものの、食事療法や運動療法をしない限り改善しないことがうかがえる。また日本人 88 例の前立腺癌患者を対象にした前向き試験



によると12か月間のADTにより体脂肪量は21.2%増加、皮下脂肪は29.8%増加、除脂肪体重は8.0%低下した<sup>9)</sup>。

## II. 脂質代謝

一般的にADTによりコレステロール(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール)の増加および中性脂肪の増加が起こる<sup>3)</sup>。前立腺癌177例を対象とした前向き研究によると、12か月のADTによって中性脂肪、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロールはそれぞれ16.2%、10.6%、14.3%、7.8%増加した<sup>9)</sup>。また6か月間のADTを受けた前立腺癌患者33例と、ADT非施行患者40例(対照群)を含む前向き比較対照試験によると、ADT群を受けた患者は対照群に比べて総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロールは有意に増加した<sup>10)</sup>。一方、中性脂肪もADTにより増加したが対照群と比べて有意差は認めなかった。最近のレビューでは24週から12か月のADTによって、総コレステロールは平均3.2~10.6%、中性脂肪は3.8~46.6%増加すると報告されている<sup>5)</sup>。

## III. 耐糖能異常

ADTはインスリン抵抗性を増強させ、血糖の上昇、ヘモグロビンA1c(HbA1c)値の上昇をきたし、2型糖尿病の発症のリスクを高める<sup>3)</sup>。ADTによって、治療後早期(1か月後)から空腹時インスリン濃度(IRI)は増加することが報告されており<sup>11)</sup>、6か月間のADTを施行することによりhomeostasis model assessment for insulin resistance(HOMA-IR)も有意に増加した<sup>10)</sup>。最近のレビューでは、3~12か月のADTによって空腹時血糖は0.3~3.9%、HbA1c値は2.7~3.0%増加したと示されている<sup>5)</sup>。

12,191例の前立腺癌患者を含む大規模な後ろ向きコホート研究によると、ADTは糖尿病の発症のリスクを60%増加させ、そのリスクは特に70歳未満の若年者で高かった<sup>12)</sup>。また患者背景を合わせた4,604例のADT施行およびADT未施行の前立腺癌患者を4年間観察した縦断研究によると、ADTを施行したコホートでは、2型糖尿病発症のリスクが2.19倍高く、特にCAB療法を施行した場合にそのリスクは高かった<sup>13)</sup>。8つの疫学試験から65,695例のADT施行患者および91,893例のADT非施行患者を抽出したメタ解析によると、ADT施行患者の方が糖尿病の発生率は39%高く、そのリスクは6か月以上の治療、GnRH製剤を使用した治療および去勢術の施行であった<sup>14)</sup>。さらに糖尿病を有する前立腺癌患者に対するADTは、有意に血糖コントロールを悪化させる<sup>3,4,15)</sup>。

## IV. 高血圧

一般的に低テストステロン環境は、動脈壁のコンプライアンスを低下させ血管抵抗を増加させることが知られている。最近報告されたアジア人10,843例を対象にした縦断研究によると、ADTは高血圧の新規発症のリスクを1.78倍増加させた<sup>16)</sup>。しかし、ADTと高血圧との関連性については否定的な結果も多く、未だ明確なエビデンスはないといえる<sup>2-4)</sup>。

ただし抗アンドロゲン薬であるアピラテロンとエンザルタミドは高血圧のリスクとなるとされている。これらの薬剤に関する7つのランダム化比較試験を含むメタ解析によると、アピラテロンまたはエンザルタミドは、プラセボに比較して高血圧の発症のリスクを1.98倍、重症高血圧のリスクを2.26倍増加させたことを示している<sup>17)</sup>。さらに新しい抗アンドロゲン薬であるアパルタミド、ダロタミドでも副作用として高血圧が挙げられるが、まとまったデータは十分では無く今後の検討が望まれる。

## V. メタボリック症候群

ADTに伴う肥満、脂質異常症、耐糖能異常などの変化はメタボリック症候群の発症とも深く関連する。1年以上ADTを受けた患者の36~55%は、年齢・人種・前立腺癌のステージとは関係なくメタボリック症候群を発症したと報告されている<sup>3)</sup>。一方、190例の前立腺癌患者に対して間欠ホルモン治療を施行した場合の6か月後、12か月後のメタボリック症候群の発生率は、それぞれ6.8%、14.8%と増加しているものの、継続的にADTを実施したコホートでの他の調査に比べると明らかに少なかった<sup>18)</sup>。9つの試験を含むメタ解析によると、ADTによるメタボリック症候群の発症のリスクはADTを受けていない患者と比較して1.75倍と有意に高かったことを示している<sup>19)</sup>。

## VI. 筋力低下とサルコペニア

LOH症候群の1つの兆候として筋力低下はよく知られており、テストステロン補充療法によって筋肉量および筋力は増強する<sup>20)</sup>。男性の筋力はテストステロン値と有意に相関するとされており、テストステロン値を去勢域まで低下させるADTは、筋力は有意に低下させる<sup>5)</sup>。

ADTを施行している前立腺癌患者は、同年代の健常人に比べて筋肉量は3.0~6.0%、筋力は15~17%低いと報告されている<sup>6)</sup>。39例の前立腺癌患者を検討したChangらの報告によると、14~20週間のADTによって大腿直筋、縫工筋、大腿四頭筋の筋肉量は、それぞれ21.8%、15.4%、16.6%減少した<sup>21)</sup>。また、104例の前立腺癌患者を含むランダム化試験によると、運動療法の無い場合6か月間のADTにより筋肉量(-0.6 kg)および筋密度(-1.1 mg/cm<sup>3</sup>)ともに有意に低下した<sup>22)</sup>。テストステロン低下に伴う筋力の低下の機序としては、筋肉に対するアナボリックホルモンでありinsulin growth factor-1の低下、筋タンパク分解系の亢進、筋アポトーシスの亢進などが報告されている<sup>23)</sup>。

このようなADTに伴うbody compositionの変化は、時に身体機能の低下を伴いサルコペニア・フレイルにつながる。ADTを施行している前立腺癌患者886例、ADT非施行の患者862例を3年間追跡した縦断研究によると、ADT未施行患者での転倒の発生は6.44人/1,000人/年であったのに対し、ADT施行患者では13.37人/1,000人/年と約2倍であった<sup>24)</sup>。Winters-Stoneらは、前立腺癌患者を現在のADT施行群、過去のADT施行群、ADT未施行群の3群に分けて調査したところ、現在または過去にADTを施行した患者は、未施行の患者に比べて有意にフレイルもしくはフレイル予備群に該当した割合が高く、転倒もしくは転倒に関連した受傷の既往が多かったと報告している<sup>25)</sup>。さらにサルコペニア自体がホルモン感受性および去勢抵抗性前立腺癌患者の死亡リスクを高めるという報告もある<sup>26,27)</sup>。

## VII. 骨塩量低下と骨粗鬆症

男性にとってテストステロンが骨塩量の維持に重要な役割を果たしていることはよく知られおり、ADTによるテストステロン値の低下に伴って骨塩量が低下し、骨粗鬆症の発症率は増加する。また、アロマトラーゼによってテストステロンから体内で変換されたエストロゲンも骨塩量の維持に深く関連しており、ADTにより相対的にエストロゲン値も低下することも骨塩量低下のリスクとなる<sup>28,29)</sup>。

一般的に骨塩量は、ADT開始後1年間で約2~8%減少すると言われており、治療開始後12か月間が最も顕著であるとされている<sup>5)</sup>。またADTは、テストステロン値が正常な前立腺癌患者と比較して、骨塩量低下のリスクを5~10倍増加させる報告されている。Lassemillanteらのメタ解析によると、ADTによって発生する骨粗鬆症の頻度は9~53%であり、年齢・ステージ・人種・骨塩量の測定部位

によって大きく異なっていた<sup>30)</sup>。とくにアビラテロンを使用する際には、プレドニンを併用しなければならないため骨塩量低下には注意が必要である。ERA-233 試験では、アビラテロン、プレドニゾロン、ラジウム 233 を併用した場合、明らかに骨折のリスクを増加させたことが示されている<sup>31)</sup>。

いくつかのメタ解析やネットワーク解析によって、ADT は骨塩量低下をきたし骨折や転倒のリスクになり、ビタミン D 製剤やビスフォスフォネート製剤の使用によってそのリスクが明らかに低下することが示されているため、ADT 開始後早期の予防的・治療的介入が薦められている<sup>32,33)</sup>。

## 参考文献

1. Hisasue S. contemporary perspective and management of testosterone deficiency: modifiable factors and variable management. *Int J Urol* 2015; 22: 1084–1095.
2. Gupta D, Chuy KL, Yang JC, et al. Cardiovascular and metabolic effects of androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Oncol Pract* 2018; 14: 580–587.
3. Tzortzis V, Samarinas M, Zachos I, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: focus on metabolic complications. *Hormones (Athens)* 2017; 16: 115–123.
4. Gupta D, Salmane C, Slovin S, et al. Cardiovascular complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017; 19: 61.
5. Mitsuzuka K, Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy. *Int J Urol* 2018; 25: 45–53.
6. Owen PJ, Daly RM, Dalla Via J, et al. The clinical relevance of adiposity when assessing muscle health in men treated with androgen deprivation for prostate cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscl* 2019; 10: 1036–1044.
7. Cheung AS, Hoermann R, Dupuis P, et al. Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 229–237.
8. Cheung AS, Tinson AJ, Milevski SV, et al. Persisting adverse body composition changes 2 years after cessation of androgen deprivation therapy for localised prostate cancer. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: 21–29.
9. Mitsuzuka K, Kyan A, Sato T et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19: 57–62.
10. Gagliano-Jucá T, Burak MF, Pencina KM, et al. Metabolic changes in androgen-deprived nondiabetic men with prostate cancer are not mediated by cytokines or aP2. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 3900–3908.
11. Choi SM, Kam SC. Metabolic effects of androgen deprivation therapy. *Korean J Urol* 2015; 56: 12–18.
12. Tsai HT, Keating NL, Van Den Eeden SK, et al. Risk of diabetes among patients receiving primary androgen deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2015; 193: 1956–1962.
13. Jhan JH, Yeh HC, Chang YH, et al. New-onset diabetes after androgen-deprivation therapy for prostate cancer: a nationwide propensity score-matched four-year longitudinal cohort study. *J Diabetes Complications* 2018; 32: 688–692.
14. Wang H, Sun X, Zhao L, et al. Androgen deprivation therapy is associated with diabetes: evidence from meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2016; 7: 629–636.
15. Morote J, Gomez-Caamano A, Alvarez-Ossorio JL, et al. The metabolic syndrome and its components in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2015; 193: 1963–1969.
16. Wu YH, Jhan JH, Ke HL, et al. Risk of developing hypertension after hormone therapy for prostate cancer: a nationwide propensity score-matched longitudinal cohort study. *Int J Clin Pharm* 2020; 42: 1433–1439.
17. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate

- cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16: e645–e653.
18. Rezaei MM, Rezaei MM, Ghoreifi A, et al. Metabolic syndrome in patients with prostate cancer undergoing intermittent androgen-deprivation therapy. *Can Urol Assoc J* 2016; 10: E300–E305.
  19. Bosco C, Crawley D, Adolfsen J, et al. Quantifying the evidence for the risk of metabolic syndrome and its components following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0117344.
  20. 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* 2016; 18: 25–34.
  21. Chang D, Joseph DJ, Ebert MA, et al. Effect of androgen deprivation therapy on muscle attenuation in men with prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014; 58: 223–228.
  22. Taaffe DR, Galvão DA, Spry N, et al. Immediate versus delayed exercise in men initiating androgen deprivation: effects on bone density and soft tissue composition. *BJU Int* 2019; 123: 261–269.
  23. 福井道明. 前立腺がんの内分泌療法の代謝に及ぼす影響. *Mebio* 2018; 35: 58–66.
  24. Wu FJ, Sheu SY, Lin HC, et al. Increased fall risk in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urology* 2016; 95: 145–150.
  25. Winters-Stone KM, Moe E, Graff JN, et al. Falls and frailty in prostate cancer survivors: current, past, and never users of androgen deprivation therapy. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1414–1419.
  26. Ohtaka A, Aoki H, Nagata M, et al. Sarcopenia is a poor prognostic factor of castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel therapy. *Prostate Int* 2019; 7: 9–14.
  27. Ikeda T, Ishihara H, Iizuka J, et al. Prognostic impact of sarcopenia in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50: 933–939.
  28. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2017; 97: 135–187.
  29. El Badri SAM, Salawu A, Brown JE. Bone health in men with prostate cancer: review article. *Curr Osteoporos Rep* 2019; 17: 527–537.
  30. Lassemlante AC, Doi SA, Hooper JD, et al. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine* 2014; 45: 370–381.
  31. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 408–419.
  32. Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, et al. Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. *BJU Int* 2018; 121: 17–28.
  33. Joseph JS, Lam V, Patel MI. Preventing osteoporosis in men taking androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2019; 2: 551–561.

## 20

## 前立腺癌に対する内分泌療法は循環器疾患のリスクを高めるか

## 要旨

男性ホルモン遮断療法（androgen deprivation therapy；ADT）に使用される luteinizing hormone-releasing hormone（LH-RH）アゴニストが循環器疾患（cardiovascular disease；CVD）に対するリスクを高めるという明確なエビデンスはない。しかし、CVD の既往がある症例ではリスクが高まる可能性が指摘されており、特に投与初期の発症に注意を要する。Gonadotropin releasing hormone（GnRH）アンタゴニストは CVD の既往がある症例で LH-RH アゴニストと比較して CVD 発症のリスクを低下させる可能性が示されている。

## I. 解説

前立腺癌に対する内分泌療法は ADT として LH-RH アゴニストが 20 年以上使用されてきた。そのような状況で、2006 年に ADT による糖尿病および CVD 発症リスクの増加が報告された<sup>1)</sup>。その後もスウェーデンにおける観察研究<sup>2)</sup>をはじめとした観察研究から CVD 発症リスクの増加が報告された。これを受けて、米国心臓学会・米国がん協会・米国泌尿器科学会・米国放射線腫瘍学会より、LH-RH アゴニストによる前立腺癌ホルモン療法に対して、代謝の変化と CVD 発症に留意すべきというコメントが出され<sup>3)</sup>、米国食品医薬品局（FDA）も LH-RH アゴニストに対して CVD リスクの増加を安全性情報に追加した<sup>4)</sup>。その後も非転移性前立腺癌に対する ADT 併用・非併用の放射線療法の治療効果を検討するランダム化比較試験（randomized controlled trial；RCT）における有害事象の評価や、ADT 施行症例の観察研究において、安全性の評価の中の CVD リスクについて meta-analysis が行われた。多くの RCT では CVD リスクを増加させるという報告は無かったが<sup>5)</sup>、観察研究ではリスク増加が報告され<sup>6,7)</sup>、一定した見解は得られていない。2016 年に発刊された日本泌尿器科学会の前立腺癌診療ガイドラインでも、ホルモン療法が心血管疾患による死亡のリスクを上昇させる明らかなエビデンスはないと記載された<sup>8)</sup>。こうした乖離の背景には、ホルモン療法の種類、期間や対象症例の CVD 既往の有無などが考慮されていないという指摘がなされている<sup>5)</sup>。O'Farrell らはスウェーデンの観察研究<sup>2)</sup>について解析症例を追加し、ホルモン療法の種類（LH-RH アゴニスト、アンチアンドロゲン、精巣摘除）、治療開始からの期間、CVD の既往を考慮して検討した<sup>5)</sup>。治療開始前 1 年以内に 2 回以上の CVD イベントのある群で、治療開始半年までの CVD イベントの発症が有意に高いことを報告した<sup>5)</sup>。以上のように、LHRH アゴニストを中心としたホルモン療法は致命的な CVD イベントとの関連を明確に示唆するエビデンスはないが、CVD の既往がある症例では発症リスクが増加する可能性に注意することが重要と考えられている<sup>9,10)</sup>。

近年 GnRH アンタゴニストであるデガレリクスが使用できるようになり、CVD イベントの発症について関心が持たれている。デガレリクスと LH-RH アゴニストの治療効果を比較した 6 つの RCT のデータをまとめたプール解析では、CVD の既往症例で LH-RH アゴニスト投与群が GnRH アンタゴニスト

よりも有意に CVD 発症が増加したと報告された<sup>11)</sup>。一方、フランスにおける観察研究では、LH-RH アゴニストと GnRH アンタゴニストを使用した症例における CVD リスクには有意な差が認められなかったと報告されている<sup>12)</sup>。

2019 年に CVD の既往がある症例に対して、LH-RH アゴニストと GnRH アンタゴニストを 1 年投与し、血管内皮機能および CVD イベントを比較する第 2 相 RCT の結果が報告された<sup>13)</sup>。本試験はホルモン動態や抗腫瘍効果をエンドポイントとせず、循環器系の指標をエンドポイントにした研究として第 2 相試験である点から重要である。80 名がエントリーされ LH-RH アゴニスト 39 例、GnRH アンタゴニスト 41 例に割り付けられた。プライマリーエンドポイントである血管内皮機能に有意差は認めなかったが、セカンダリーエンドポイントである CVD イベントが GnRH アンタゴニストで有意に減少した (18.1%、95% CI 4.6–31.2、 $p = 0.032$ )。これまでの GnRH アンタゴニストは注射剤であるデガレリクスを用いた研究であったが、新規経口 GnRH 製剤であるレルゴリクスの成績が報告された<sup>14)</sup>。48 週間 LHRH アゴニスト (リュープロライド) あるいはレルゴリクスを投与する第 3 相 RCT であり、副作用の解析で major adverse cardiovascular event (MACE) が評価された。試験期間中の MACE 発症はリュープロライド 17.8% に対してレルゴリクスが 3.8% であった。48 週間の累積発症数ではリュープロライド 5.6%、レルゴリクス 2.8% であり、ハザード比 0.46 (95% CI、0.24–0.88) であった。治療開始 16 週までの累積発症数に差が認められている。MACE の既往がある症例はリュープロライド 17.8% に対してレルゴリクス 3.6% の発症率でオッズ比が 5.8 (95% CI、1.5–23.3) であり、MACE の既往がない症例ではそれぞれ 4.2%、2.8% でオッズ比が 1.5 (95% CI、0.7–3.4) であった。本報告でも MACE の既往がある症例で有意に GnRH アンタゴニスト群において CVD の発症リスクが低下していた。

アンドロゲン除去療法による CVD 発症メカニズムは臨床的に、脂肪量増加、筋肉量低下、脂質代謝異常 (血清 LDL コレステロールおよび中性脂肪増加)、インスリン抵抗性、糖尿病、メタボリック症候群などの間接効果が CVD リスクの上昇と関連していると考察されている<sup>3,10)</sup>。また LHRH アゴニスト投与初期のテストステロンフレアが動脈プラークの不安定化を惹起する可能性や<sup>3,15)</sup>、T 細胞の GnRH レセプターを介した活性化による Th1 細胞への分化やマクロファージの活性化による炎症性プロセスによる動脈硬化性プラークの不安定化の可能性が考察されている<sup>15)</sup>。

## 参考文献

1. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4448–4456.
2. Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmbeg L, et al. Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3448–3456.
3. Levine GN, D'Amico AV, Berger P, et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010; 121: 833–840.
4. US Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: update to ongoing safety review of GnRH agonists and notification to manufactures of GNRH agonists to add new safety information to labelling regarding increased risk of diabetes and certain cardiovascular diseases. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-update-ongoing-safety-review-gnrh-agonists-and-notification> (参照 2022 年 5 月 16 日)

5. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1243–1251.
6. Zhao J, Zhu S, Sun L, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One* 2014; 9: e107516.
7. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68: 386–396.
8. 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌資料ガイドライン 2016年版.
9. Higano CS. Cardiovascular disease and androgen axis-targeted drugs for prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2257–2259.
10. Bhatia N, Santos M, Jones LW, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer ABCDE steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. *Circulation* 2016; 133: 537–541.
11. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and antagonist. *Eur Urol* 2014; 65: 565–573.
12. Scailteux LM, Vincendeau S, Balusson F, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: no meaningful difference between GnRH antagonist and agonists—a nationwide population-based cohort study based on 2020–2013 French Health Insurance data. *Eur J Cancer* 2017; 77: 99–108.
13. Margel D, Peer A, Ber Y, et al. Cardiovascular morbidity in a randomized trial comparing GnRH agonist and GnRH antagonist among patients with advanced prostate cancer and preexisting cardiovascular disease. *J Urol* 2019; 202: 1199–1208.
14. Shore N, Saad F, Cookson MS, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2187–2196.
15. Tivesten A, Pinthus JH, Clarke N, et al. Cardiovascular risk with androgen deprivation therapy for prostate cancer: potential mechanisms. *Urol Oncol* 2015; 33: 464–475.

## 21

## テストステロン補充療法は前立腺疾患のリスクを高めるか

## 要旨

テストステロンの働きは骨や筋肉の成長、精巣、陰茎の発達や陰毛の発現に加え、前立腺の分化や機能にも重要な役割をはたしている。前立腺癌においては、抗アンドロゲン療法が著効することから、テストステロンは前立腺の発癌過程を促進する因子と考えられてきた。テストステロンは前立腺癌細胞の増殖において、あきらかな刺激因子である。しかし、血中テストステロン値と前立腺癌の発症にあきらかな関連性はみられていない。前立腺の正常上皮細胞では、テストステロンは分化を促進し、細胞の癌化というプロセスにおいて発癌に対し抑制的に働いている可能性がある。これまでの報告からは、加齢性腺機能低下症に対するテストステロン補充療法は前立腺癌の発症に影響を与えない。また、テストステロン補充療法が前立腺肥大症の症状を悪化させることはない。

## I. 前立腺組織におけるテストステロンの役割

テストステロンは、正常前立腺上皮細胞の増殖・分化に関して、アンドロゲン受容体を介し重要な役割を担っている。マウスを去勢すると前立腺上皮細胞の約9割がアポトーシスによって消失するが、その後アンドロゲンの補充により、完全な形で再生する。アンドロゲン活性を阻害することにより分泌細胞が失われ、アンドロゲン活性を回復すると残った基底細胞から分泌細胞が分化、増殖して再生が行われることが組織学的に観察される<sup>1)</sup>。前立腺疾患発症におけるテストステロンの役割は、エストロゲンの関与や組織中におけるテストステロン濃度、テストステロン代謝酵素やアンドロゲン受容体の変化など様々な因子が絡み合っている<sup>2,3)</sup>。

## II. テストステロン補充療法と前立腺炎

ラットを用いた動物実験モデルにおいて、精巣摘除によって悪化した無菌性前立腺炎をテストステロンの補充によりブロックすることができる<sup>4)</sup>。また、性腺機能低下症の患者ではテストステロン補充療法により、血中の炎症性サイトカインを減少させる<sup>5)</sup>。前立腺肥大症は炎症の関与により進行すると考えられているが、性腺機能低下症の患者の前立腺組織は、正常のテストステロンレベルの前立腺組織と比較し、5倍以上の炎症所見が認められる<sup>6)</sup>。細菌やウイルス感染などによって引き起こされる炎症は酸化ストレスを生じ、酸化ストレスはミトコンドリアやDNAを障害し前立腺肥大や癌などの疾患を引き起こす可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。

## III. テストステロン補充療法と前立腺肥大症

テストステロン補充療法が前立腺肥大症の症状を悪化させることはなく、逆にIPSS (International Prostate Symptom Score (IPSS) の評価に) による排尿症状が改善している<sup>8-11)</sup>。テストステロン補充療法により、下部尿路閉塞による症状<sup>12)</sup>、最大尿流量率<sup>13)</sup>、膀胱のコンプライアンスや容量<sup>14)</sup>の改善が報告



されている。前立腺の容量とテストステロンの関係には議論があるが、加齢性腺機能低下症が前立腺容量の増大に関係していることが報告されている<sup>8,15)</sup>。また、テストステロン補充療法は前立腺の容量を増大させていない<sup>16-18)</sup>。

#### IV. テストステロン補充療法と前立腺癌

##### 1) テストステロン補充療法は前立腺癌のリスクをあげるか

いくつかの種類のアンドロゲンラットでは、低容量のテストステロンが前立腺癌を引き起こすことが知られている。さらに、前立腺の発癌物質にテストステロンを加えると高率に前立腺癌が発生することにより、アンドロゲンはラット前立腺発癌のプロモーターといえる<sup>19)</sup>。ヒトにおいては、加齢による血中テストステロンの低下とともに、組織アンドロゲンの低下が見られ、アンドロゲンの低下は、前立腺組織の萎縮を引き起こす。テストステロンの低下と前癌病変である PIN (prostatic intraepithelial neoplasia) や PIA (proliferative inflammatory atrophy) との関連は不明である。前立腺生検を行った 3,255 名の前立腺癌患者の解析では、血中テストステロン値と前立腺癌リスクの関連はみられていない<sup>20)</sup>。18 の観察研究のメタ解析では、テストステロン値と前立腺癌発症に関連性は示されていない<sup>21)</sup>。前立腺癌においては、低テストステロン値がステージや、病理組織学的悪性度、根治的前立腺全摘除術後の断端陽性率、high グリソンスコアや生命予後に関与していることが示唆されている<sup>22-27)</sup>。

66 歳以上で、テストステロン補充療法を受けた 10,311 人の観察研究では、テストステロン補充療法は中央値 5.3 年で低リスク前立腺癌の発症と関連していた<sup>28)</sup>。テストステロン補充療法を受けた 1,365 名の患者を長期間観察した臨床研究では、14 人しか前立腺癌を発症せず、テストステロンは中央値で 6.3 年間投与されており、12 人のグリソングレードは 4 未満で cT1c、2 人のみがハイリスクの前立腺癌であったが根治が可能であった<sup>29)</sup>。メタ解析の報告では、テストステロン補充療法による前立腺癌リスクの上昇は否定的である<sup>30,31)</sup>。

##### 2) 前立腺癌治療後のテストステロン補充療法

前立腺癌無治療経過観察中の LOH 症状を有する患者にテストステロン補充療法を行った研究が報告され、局所前立腺癌の進行や転移の出現はなかったことが報告されている<sup>32)</sup>。最初に前立腺癌治療後の LOH 症状を有する患者にテストステロン補充療法が施行されたことが報告されたのは 2004 年である。根治的前立腺癌術後の 7 名にテストステロン補充療法が 2 年間行われ、いずれも生化学的再発をみなかった<sup>33)</sup>。その後の報告でも、前立腺全摘除術後のテストステロン補充療法は前立腺癌治療後の再発を増加させていない<sup>34-37)</sup>。テストステロン補充療法の放射線治療後の患者に対しては、LOH の症状は緩和するが、生化学的再発の頻度は低い<sup>38,39)</sup>。しかし、いずれも少数例の検討で今後の前向きな検討が待たれる。

#### 参考文献

1. English HF, Kyprianou N, Isaacs JT. Relationship between DNA fragmentation and apoptosis in the programmed cell death in the rat prostate following castration. *Prostate* 1989; 15: 233-250.
2. Da Silva MHA, De Souza DB. Current evidence for the involvement of sex steroid receptors and sex hormones in benign prostatic hyperplasia. *Res Rep Urol* 2019; 11: 1-8.
3. Banerjee PP, Banerjee S, Brown TR, et al. Androgen action in prostate function and disease. *Am J Clin Exp Urol*

- 2018; 6: 62–77.
4. Wilson MJ, Woodson M, Wiehr C, et al. Matrix metalloproteinases in the pathogenesis of estradiol-induced nonbacterial prostatitis in the lateral prostate lobe of the Wistar rat. *Exp Mol Pathol* 2004; 77: 7–17.
  5. Jones TH, Kelly DM. Randomized controlled trials—mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system. *Asian J Androl* 2018; 20: 120–130.
  6. Vignozzi L, Cellai I, Santi R, et al. Antiinflammatory effect of androgen receptor activation in human benign prostatic hyperplasia cells. *J Endocrinol* 2012; 214: 31–43.
  7. Sfanos KS, Yegnasubramanian S, Nelson WG, et al. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nat Rev Urol* 2018; 15: 11–24.
  8. Delay KJ, Kohler TS. Testosterone and the prostate: artifacts and truths. *Urol Clin North Am* 2016; 43: 405–412.
  9. Yassin DJ, Doros G, Hammerer PG, et al. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. *J Sex Med* 2014; 11: 1567–1576.
  10. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, Pour HRN, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 39–52.
  11. 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* 2010; 58: 1134–1143.
  12. 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* 2013; 111: 1130–1140.
  13. 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* 2011; 14: 53–58.
  14. Morales A, Bebb RA, Manjoo P, et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ* 2015; 187: 1369–1377.
  15. St. Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, et al. Associations between longitudinal changes in serum estrogen, testosterone, and bioavailable testosterone and changes in benign urologic outcomes. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 787–796.
  16. Haider A, Gooren LJ, Padungtod P, et al. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. *Andrologia* 2009; 41: 7–13.
  17. Yassin AA, Saad F. Improvement of sexual function in men with late-onset hypogonadism treated with testosterone only. *J Sex Med* 2007; 4: 497–501.
  18. Minnemann T, Schubert M, Hübler D, et al. A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Aging Male* 2007; 10: 155–158.
  19. Bosland MC. Sex steroids and prostate carcinogenesis: integrated, multifactorial working hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 168–176.
  20. 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* 2012; 62: 757–764.
  21. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 170–183.
  22. Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006;

- 50: 935–939.
23. Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007; 52: 696–701.
  24. Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996; 276: 1904–1906.
  25. Isom-Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, et al. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 1935–1937.
  26. 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* 2003; 169: 1670–1675.
  27. 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* 2007; 51: 375–380.
  28. 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* 2016; 4: 498–506.
  29. Feneley MR, Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment. *J Sex Med* 2012; 9: 2138–2149.
  30. Boyle P, Koechlin A, Bota M, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: a meta-analysis. *BJU Int* 2016; 118: 731–741.
  31. Calof OM, Singh AB, Lee ML, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451–1457.
  32. Morgentaler A. Two years of testosterone therapy associated with decline in prostate-specific antigen in a man with untreated prostate cancer. *J Sex Med* 2009; 6: 574–577.
  33. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004; 172: 920–922.
  34. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 533–536.
  35. Khera M, Grober ED, Najari B, et al. Testosterone replacement therapy following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2009; 6: 1165–1170.
  36. Pastuszak AW, Pearlman AM, Lai WS, et al. Testosterone replacement therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2013; 190: 639–644.
  37. Ory J, Flannigan R, Lundeen C, et al. Testosterone therapy in patients with treated and untreated prostate cancer: impact on oncologic outcomes. *J Urol* 2016; 196: 1082–1089.
  38. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 2007; 109: 536–541.
  39. Pastuszak AW, Khanna A, Badhiwala N, et al. Testosterone therapy after radiation therapy for low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2015; 194: 1271–1276.

## 22

## テストステロン補充療法は生活習慣病のアウトカムを改善するか

## 要 旨

- ・慢性閉塞性肺疾患（COPD）：呼吸機能改善のエビデンスはないが、筋力増強による QOL 改善は期待できる
- ・脂肪性肝疾患：直接脂肪肝を改善するエビデンスはないが、メタボリックシンドローム改善による脂肪肝の改善には期待できる
- ・慢性腎臓病（CKD）：腎機能改善への関与の報告はないが、患者 QOL 改善には効果がある
- ・歯周病：現時点では歯周病への効果は不明である
- ・睡眠時無呼吸症候群（SAS）：テストステロン補充療法は禁忌である
- ・尿路結石：テストステロン補充は尿路結石のリスク因子となる可能性がある

## I. 解説

生活習慣病とは、生活習慣が原因で中高年期以後に好発する病気の総称で、様々な疾患が含まれる。メタボリックシンドローム、心血管障害、骨粗鬆症、悪性腫瘍については他稿に譲り、本稿では 1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）、2) 脂肪性肝疾患、3) 慢性腎臓病（CKD）、4) 歯周病、5) 睡眠時無呼吸症候群、6) 尿路結石の 6 疾患について、男性性腺機能低下との関連とテストステロン補充療法（testosterone replacement therapy；TRT）に関するエビデンスについてまとめた。

## II. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）

## 1) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）

COPD の原因のほとんどが喫煙習慣である。呼吸機能の低下により、身体活動量の低下、骨格筋の萎縮、低栄養、心臓疾患などさまざまな合併症をきたす。COPD 患者では、加齢のほか、低酸素血症、ステロイド製剤の内服、炎症性サイトカインの分泌亢進、喫煙などにより、テストステロン値の低下をきたす<sup>1,2)</sup>。テストステロン低下により、体内の異化/同化バランスが異化の方向に傾くことで、骨格筋が萎縮し、筋力が低下する<sup>3)</sup>。

TRT は COPD における筋力低下を抑制する。Velema らによる 7 文献のレビューでは、5 つの研究で除脂肪体重（fat-free mass；FFM または lean body mass；LBM）が増加していた<sup>4)</sup>。Gaga らは 32 人の中等度～高度 COPD 患者への、高カロリー高タンパク食に加えた、ナンドロロン（同化ステロイド）25 mg/week 計 6 回の筋注とプラセボを比較した二重盲検試験を行った。その結果、TRT により上腕外径、血清総タンパクが有意に増加し、6 分間歩行試験および質問票による QOL が有意に改善した<sup>5)</sup>。また Baillargeon らによる公的データベースを用いた検討では、TRT により比較的若年（40～63 歳）の COPD 患者における呼吸器イベントによる入院率が有意に（4.2%）減少していた<sup>6)</sup>。しかしいずれの研究も、TRT による一秒率や血液ガス分析などといった呼吸機能の改善は証明されていない。

このように TRT は COPD 患者の呼吸機能を改善させるというエビデンスはない。しかし TRT は筋力増加による生活機能や QOL 改善による COPD 合併症の改善効果が期待できる。

## 2) 脂肪性肝疾患

生活習慣が病態に関与する肝臓病には、非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease ; NAFLD) や非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steato-hepatitis ; NASH)、アルコールによるアルコール性肝炎などがあり、長期の罹患により肝硬変や肝不全、肝臓癌のリスクとなる。

脂肪性肝疾患と性腺機能低下症との関連がいくつか報告されている。Jaruvongvanich らによる 5 文献のメタアナリシスでは、個々の研究の異質性が大きい ( $I^2 = 99\%$ 、 $P_{\text{hetero}} < 0.01$ ) ものの、男性性腺機能低下症患者では NAFLD の有病率が 1.79 倍に増加した<sup>7)</sup>。またテストステロン値が低くなるにつれて NAFLD の有病率が上がるという報告もある<sup>8-11)</sup>。

TRT が脂肪性肝疾患に及ぼす効果は、少ないながらも報告されている。Traish らは 225 人の男性性腺機能低下症患者 (肝疾患既往の有無は記載されていない) に、ウンデカン酸テストステロン 1,000 mg を 0、6 週、以後 12 週ごとに 5 年間筋注した。その結果、総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪とともに、肝酵素 (AST および ALT) が低下した<sup>12)</sup>。一方 Huang らは、219 人の 65 歳以上の男性性腺機能低下症患者に、テストステロン軟膏 100 mg またはプラセボを外用し、MRI で肝臓の脂肪量を測定した。その結果、TRT による肝臓脂肪量の減少は見られなかった<sup>13)</sup>。

このように TRT が直接脂肪性肝疾患を改善する、というエビデンスは極めて少ない。しかしメタボリックシンドロームの改善は期待できることから、脂肪性肝疾患の改善や進行抑制が期待できる可能性がある。

## 3) 慢性腎臓病

慢性腎臓病 (CKD) 患者では、体内の慢性炎症関連物質やプロラクチンの上昇により視床下部-下垂体-性腺軸が乱れ、テストステロン低下をきたす<sup>14)</sup>。

腎不全患者に対する TRT が腎機能の改善につながるという報告はないが、患者 QOL についてはいくつかの報告がある。末期腎不全患者に対する TRT の効果として、Snyder らは 2016 年の総説で、TRT は性機能障害の改善には一定の効果があるが、貧血の改善、筋力改善、骨密度改善、精神機能への効果についてはさらに見当が必要であると結論している<sup>14)</sup>。Inoue らは、透析中の LOH 症状のある性腺機能低下患者にエナント酸テストステロン 250 mg を 2 週間毎透析前に 6 ヶ月間筋注した。その結果、AMS (Aging Males' Symptoms) スコアの合計点と身体ドメインの点数の有意な低下 (改善) が見られた<sup>15)</sup>。さらに Yeo らは、LOH 症状のある III~IV 期の腎不全患者に 2% テストステロンゲル 60 mg/day を 3 ヶ月投与し、AMS スコアのすべての (身体、性機能、精神) ドメインだけでなく、SF-36 による QOL の改善が見られた<sup>16)</sup>。

一方、TRT による腎性貧血の改善について、Bao らは 2015 年の総説で、透析患者への TRT により貧血の改善があったという報告は散見されるが、KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) の貧血治療ガイドラインでは、エリスロポイエチン製剤への adjuvant としての TRT を推奨していない、と述べている<sup>17)</sup>。

#### 4) 歯周病

歯周病は、歯周病細菌による口腔内感染症で、口腔内の清潔保持、喫煙、ストレスなどの生活習慣による環境因子と関連するとされ、生活習慣病のひとつと位置づけられている。

Kellesarian らによる、8 文献を検討した systematic review で、唾液または血中テストステロン濃度と慢性歯周炎の関連についてまとめられているが、はっきりとした関連は証明されていない<sup>18)</sup>。

閉経後女性へのエストロゲンやプロゲステロン製剤のホルモン補充に関する報告はあるが、歯周病への効果は証明されていない<sup>19)</sup>。男性への TRT の歯周病への効果についての報告は調べ得た限りは無い。したがって、TRT の歯周病への効果は現時点で不明である。

#### 5) 睡眠時無呼吸症候群 (SAS)

Cole らによると、2 年間の観察期間における SAS の絶対リスクは、TRT を受けた男性において 16.7% で、TRT を受けていない男性の 12.7% より有意に高い<sup>20)</sup>。このように TRT をしている患者では、SAS のリスクが増加する。本邦の「加齢男性性腺機能低下症 (LOH 症候群) 診療の手引き」では SAS 患者への TRT は禁忌とされており<sup>21)</sup>、慎重な病歴聴取と適応の判断が必要である。

#### 6) 尿路結石

尿路結石は、糖尿病、高血圧といった生活習慣病と関連があることや、肥満が結石の再発予測因子であることから、尿路結石はメタボリック症候群の一疾患と捉えられている<sup>22)</sup>。

尿路結石症患者に対する TRT の効果は報告がない。しかし 26,586 人の TRT を受けている男性性腺機能低下症患者の 2 年間の追跡調査では、TRT をしたグループで有意に尿路結石の発症率が高いとされている<sup>23)</sup>。したがって、TRT は尿路結石のアウトカムを改善するというよりは、むしろリスク因子であることが懸念される。

### まとめ

本稿では、(1) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、(2) 脂肪性肝疾患、(3) 慢性腎臓病 (CKD)、(4) 歯周病、(5) 睡眠時無呼吸症候群、(6) 尿路結石、の 6 疾患に対する TRT の効果に関する報告をまとめた。それぞれの研究の、対象患者、TRT のプロトコル、治療期間が一定しておらず、いずれの疾患に対してこれらの疾患のアウトカムを改善させたというエビデンスを得るには現時点では困難である。しかし、リスクを考慮しながら TRT をすることで、いくつかの疾患の QOL の改善が期待できるとも考えられる。

### 参考文献

1. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003; 46: 76s–80s.
2. Balasubramanian V, Naing S. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease: incidence and effects. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 112–117.
3. Debigare R, Marquis K, Cote CH, et al. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 83–89.
4. Velema MS, Kwa BH, de Ronde W. Should androgenic anabolic steroids be considered in the treatment regime of selected chronic obstructive pulmonary disease patients? *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 118–124.

5. Daga MK, Khan NA, Malhotra V, et al. Study of body composition, lung function, and quality of life following use of anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 238–245.
6. Baillargeon J, Urban RJ, Zhang W, et al. Testosterone replacement therapy and hospitalization rates in men with COPD. *Chron Respir Dis* 2019; 16: 1479972318793004.
7. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Riangwiwat T, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2017; 16: 382–394.
8. Volzke H, Aumann N, Krebs A, et al. Hepatic steatosis is associated with low serum testosterone and high serum DHEAS levels in men. *Int J Androl* 2010; 33: 45–53.
9. Kim S, Kwon H, Park JH, et al. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 69.
10. Barbonetti A, Caterina Vassallo MR, Cotugno M, et al. Low testosterone and non-alcoholic fatty liver disease: evidence for their independent association in men with chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2016; 39: 443–449.
11. Yang Q, Wu K, Zhuang Y, et al. Association of total testosterone, free testosterone, bioavailable testosterone and sex hormone-binding globulin with hepatic steatosis and the ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase. *Endocr J* 2018; 65: 915–921.
12. Traish AM, Haider A, Doros G, et al. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 314–329.
13. Huang G, Bhasin S, Tang ER, et al. Effect of testosterone administration on liver fat in older men with mobility limitation: results from a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 954–959.
14. Snyder G, Shoskes DA. Hypogonadism and testosterone replacement therapy in end-stage renal disease (ESRD) and transplant patients. *Transl Androl Urol* 2016; 5: 885–889.
15. 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* 2018; 12: 1541–1547.
16. Yeo JK, Koo HS, Yu J, et al. Effects of testosterone treatment on quality of life in patients with chronic kidney disease. *Am J Mens Health* 2020; 14: 1557988320917258.
17. Bao Y, Johansen KL. Diagnosis and treatment of low testosterone among patients with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2015; 28: 259–265.
18. Kellesarian SV, Malmstrom H, Abduljabbar T, et al. Low testosterone levels in body fluids are associated with chronic periodontitis. *Am J Mens Health* 2017; 11: 443–453.
19. Chaves JDP, Figueredo TFM, Warnavin SVSC, et al. Sex hormone replacement therapy in periodontology—a systematic review. *Oral Dis* 2020; 26: 270–284.
20. Cole AP, Hanske J, Jiang W, et al. Impact of testosterone replacement therapy on thromboembolism, heart disease and obstructive sleep apnoea in men. *BJU Int* 2018; 121: 811–818.
21. 日本泌尿器科学会, 日本 Men's Health 医学会. 「LOH 症状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 (LOH 症候群) 診療の手引き. じほう, 東京, 2007.
22. 日本泌尿器科学会, 日本泌尿器内視鏡学会, 日本尿路結石症学会. 尿路結石症は生活習慣病と関連があるか? 尿路結石症診療ガイドライン (第2版) 2013; 20–22.
23. McClintock TR, Valovska MI, Kwon NK, et al. Testosterone replacement therapy is associated with an increased risk of urolithiasis. *World J Urol* 2019; 37: 2737–2746.

## 23

## テストステロン補充療法は心血管イベントを増加させるか

## 要旨

- ・ テストステロン補充療法が心血管イベントを増加させる明確なエビデンスはない。
- ・ 発症後3か月から6か月以内の心血管疾患や重症心不全併発を認める例にはテストステロン補充療法は推奨されない。心血管疾患発症後6か月以上経過した例に対するテストステロン補充療法の是非は一定した見解が得られていない。

男性性腺機能低下患者におけるテストステロン補充療法 (testosterone replacement therapy ; TRT) が心血管イベント (cardiovascular events ; CVEs) を増加させるか、につき多数の解析が行われてきた。しかし検討結果は必ずしも一致せず<sup>1)</sup>、関連学会から示される診療ガイドラインのステートメントには無視できない相違がある<sup>2-4)</sup>。表1に7学会のTRTの主要有害CVEs (major adverse CVEs ; MACE) に及ぼす影響とMACEの既往歴がある例での適応に関する見解を示す。すべてのガイドラインがTRTによるMACEリスク増加を示す十分なエビデンスはないと述べているが、表記は5学会がリスク増加なしとする一方で、米国臨床内分泌学会はリスク対効果比未算定とし、英国性機能学会はリスク増加の懸念を表している。

立証されたMACEの既往がある患者に対するTRTの可否については地域差がある。米国のガイドライン<sup>5-7)</sup>はMACE発症後の一定期間に限りTRT実施を相対的禁忌 (発症後3か月から6か月以内 ; 米国泌尿器科学会、発症後6か月以内 ; 米国内分泌学会、米国臨床内分泌学会) としている。これに対し欧州のガイドライン<sup>2,8)</sup>は、MACEの既往があればTRTを推奨していない。TRTの実施に影響するMACEは具体的に心筋梗塞、脳血管障害、New York Heart Association IV度の重症心不全が挙げられている。

これまでの介入研究、メタ解析では研究デザインや対象患者の不一致、不十分な追跡期間とイベント発生件数などが再三指摘され<sup>9)</sup>、今後のこれらの諸点を克服した長期前向き介入研究が望まれる。

**表1** テストステロン補償 (TRT) の心血管イベント (MACE) に及ぼす影響とMACE既往歴のある例に対するTRTの適応に関する7学会における見解

	ガイドライン						
	AUA	AACE	BSSM	EAU	ES	ISSM	ISSAM
MACEリスクへの影響	リスク対効果比の算定なし	リスク増加なし	両論併記	リスク増加なし	リスク増加なし	リスク増加なし	リスク増加なし
MACE併発例に対する補償療法	MACE発症後3-6か月以内は実施しない	MACE発症後6か月以内は実施しない	MACE発症時期によらず推奨しない	MACE発症時期によらず推奨しない	MACE発症後6か月以内は実施しない	MACE発症時期によらず推奨しない	MACE発症時期によらず推奨しない

AUA : 米国泌尿器科学会、AACE : 米国臨床内分泌学会、BSSM : 英国性機能学会、EAU : 欧州泌尿器科学会、ES : 米国内分泌学会、ISSM : 国際性機能学会、ISSAM : 国際 Aging male 学会。

(文献2より引用改変)



## 参考文献

1. Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16: 555–574.
2. Salter CA, Mulhall JP. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. *BJU Int* 2019; 124: 722–729.
3. Kirlangic OF, Yilmaz-Oral D, Kaya-Sezginer E, et al. The effects of androgens on cardiometabolic syndrome: current therapeutic concepts. *Sex Med* 2020; 8: 132–155.
4. Ahmed T, Alattar M, Pantalone K, et al. Is testosterone replacement safe in men with cardiovascular disease? *Cureus* 2020; 12: e7324.
5. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1715–1744.
6. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018; 200: 423–432.
7. Goodman N, Guay A, Dandona P, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of testosterone and cardiovascular risk. *Endocr Pract* 2015; 21: 1066–1073.
8. 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* 2017; 14: 1504–1523.
9. Qaseem A, Horwitch CA, Vijan S, et al. Testosterone treatment in adult men with age-related low testosterone: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2020; 172: 126–133.

## 24

## テストステロン補充療法は心不全の予後を改善するか

## 要旨

- 1) TRTによる運動耐容能 (six-minute walk test, shuttle walk test,  $VO_2$  max)、自覚症状およびQOL (NYHA class, Minnesota Living Heart Failure questionnaire) の改善に関する報告があるが、一定した見解は得られていない。
- 2) TRTによる左室駆出率の回復や心負荷 (B型ナトリウム利尿ペプチド) の軽減は明らかではない。
- 3) TRTが心不全の予後を改善 (あるいは悪化) させるエビデンスは確立していない。

## 1) 心不全

高齢化や生活習慣病の増加、急性心筋梗塞の救命率の向上などに伴い、本邦における心不全患者数が増加している。日本循環器学会の急性・慢性心不全ガイドラインでは、『慢性心不全は、慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺、体静脈系または両系にうっ血を来し日常生活に障害を生じた病態』と定義されている<sup>1)</sup>。さらに、国民へ疾患概念を普及するためにわかりやすい定義として、『心不全とは、心臓が悪いために、息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気です。』とされている<sup>1)</sup>。また、心不全は左室駆出率により、左室駆出率の低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction ; HFrEF) と左室駆出率の保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction ; HFpEF) に大別される。

虚血性心疾患、高血圧性心疾患、弁膜症、心筋症などの心臓病が心不全の原因心疾患となるが、その背景には、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病や喫煙、運動不足などの生活習慣が関与するため、それらの管理も重要である。さらに、心不全は心臓のみならず、肺、肝臓、腎臓、骨格筋など多臓器の障害に加え、睡眠時無呼吸症候群、甲状腺機能異常、貧血、サルコペニア、骨粗鬆症、うつ病、不眠症、認知症など多くの併存疾患を有する複合疾患であり、その生命予後は不良である<sup>1)</sup>。テストステロンは、性腺刺激作用に加え、意欲の亢進、蛋白合成、筋力維持、骨形成や骨量の維持、エリスロポエチンを介した造血刺激など多面的な作用を有しており、不足した場合、不眠、抑うつ、認知症、メタボリックシンドローム、骨粗鬆症、貧血を来すため、心不全へ悪影響をあたえることが考えられる。

## 2) 心不全とテストステロン

テストステロンは、心筋細胞に対して、peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) や Akt の活性化などを介して、ミトコンドリア機能を保護し、アポトーシスや線維化を抑制し、心筋保護的に働く<sup>2)</sup>。一方で、電気生理学的作用 (potassium channel の活性化) により、QT 短縮や頻脈などを来す<sup>2,3)</sup>。さらに、蛋白合成による筋力増強や造血作用による貧血改善効果も期待される<sup>3)</sup>。

心不全患者では、非心不全患者と比して、血中テストステロン濃度が低下しており、心不全患者

の37%ではテストステロン欠乏を呈している<sup>4)</sup>が、その原因は明らかではない<sup>5)</sup>。心不全患者にて、testosterone や growth hormone などの蛋白同化ホルモンの低下は不良な予後と関係する<sup>2,3,5)</sup>。心不全の重症化に伴い、性ホルモン (total free testosterone, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulphate) は低値であり、生命予後は不良であった<sup>4)</sup>。運動耐容能は心不全の重要な予後予測指標および治療目標でもあるが、低テストステロン血症を呈する心不全患者の運動耐容能は低下していた<sup>2)</sup>。回復期の非代償性心不全患者を対象とした検討では、総テストステロン低値 (3.0 mg/L 以下) の心不全患者では、心機能に差はないものの運動耐容能は低下しており、生命予後が不良であった<sup>6)</sup>。また、総テストステロン濃度と最高酸素摂取量および心筋障害マーカー (troponin I) に相関を認めた<sup>6)</sup>。テストステロン低下により、異化亢進し、骨格筋が萎縮し、運動耐容能が低下する可能性が考えられている<sup>2,6)</sup>。

### 3) 心不全に対する TRT

TRT により蛋白合成、筋力維持、骨形成や骨量の維持、貧血、不眠・抑うつ、認知症、骨粗鬆症、フレイルやサルコペニアなどの改善が期待されるが、心不全の予後改善効果は明らかではない<sup>5,7)</sup>。HFrEF 患者にて、TRT が筋力および運動耐容能を改善した<sup>8,9)</sup>。TRT による血中テストステロン濃度の上昇と筋力および最高酸素摂取量の改善度には相関を認めた<sup>8)</sup>。しかし、HFrEF 患者を対象とした TRT の効果に関する 11 試験の総説<sup>7)</sup> では、TRT にて、1) 運動耐容能 (six-minute walk test, shuttle walk test, VO<sub>2</sub> max)、自覚症状や QOL (NYHA class, Minnesota Living Heart Failure questionnaire) が改善する傾向があること、特に TRT 後の total testosterone 25 nmol/L 以上の群で運動耐容能が有意に改善したこと、2) 左室駆出率の回復や心負荷 (B 型ナトリウム利尿ペプチド) の軽減は明らかではないこと、3) TRT が心不全の予後を改善、あるいは悪化させるエビデンスは確立していないと報告した<sup>7)</sup>。また、TRT による副作用も明らかではない<sup>5)</sup>。しかし、いずれも少数例のランダム化比較試験 (各 20–76 例) による検討であり、TRT の効果に関しての見解は確立されていない。また、HFrEF と比較し、HFpEF では運動耐容の低下や貧血など心臓外要因の関与が高いことが知られており<sup>10,11)</sup>、TRT の効果が期待されるが、HFpEF を対象とした TRT の検討は行われていない。また、女性心不全患者を対象とした TRT の効果もほぼ検証されていない<sup>5)</sup>。2013 年のアメリカ心臓病学会/アメリカ心臓協会の心不全ガイドラインでは、ルーチンの hormonal therapy は推奨されていない<sup>5,12)</sup>。TRT によるメリット・デメリットを総合的に判断する必要がある。今後、対象患者 (性別、基礎心疾患、左室駆出率、サルコペニアの有無、ベースライン及び TRT 後の total or free testosterone 濃度の基準<sup>5)</sup>、TRT 投与量・期間・方法) の選定、エンドポイント (運動耐容能、心不全増悪入院、心血管イベント、生命予後) の設定、イベント検出を行うための十分な統計デザインなどを克服したランダム化比較試験が望まれる。

また、心不全の基礎心疾患の約 3–4 割が虚血性心疾患であること、高血圧、糖尿病、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群、喫煙などの動脈硬化危険因子を有する患者が多いことから<sup>1)</sup>、TRT による心血管イベント増加のリスク<sup>13,14)</sup> も十分に考慮する必要がある (詳細は他稿、生活習慣病、心血管アウトカムを参照されたい)。

### 参考文献

1. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version. *Circ J* 2019; 83: 2084–2184.
2. Bianchi VE. Testosterone, myocardial function, and mortality. *Heart Fail Rev* 2018; 23: 773–788.

3. Basic Z, Culic V. Central and peripheral testosterone effects in men with heart failure: an approach for cardiovascular research. *World J Cardiol* 2015; 7: 504–510.
4. Jankowska EA, Biel B, Majda J, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation* 2006; 114: 1829–1837.
5. Park S, Gale SE, Watson K. The role of testosterone in patients with heart failure: a systematic review. *Cardiol Rev* 2021; 29: 156–161.
6. Yoshihisa A, Suzuki S, Sato Y, et al. Relation of testosterone levels to mortality in men with heart failure. *Am J Cardiol* 2018; 121: 1321–1327.
7. Tao J, Liu X, Bai W. Testosterone supplementation in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 110.
8. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 919–927.
9. Toma M, McAlister FA, Coglianese EE, et al. Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 315–321.
10. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014; 35: 2797–2815.
11. Correale M, Paolillo S, Mercurio V, et al. Comorbidities in chronic heart failure: an update from Italian Society of Cardiology (SIC) Working Group on Heart Failure. *Eur J Intern Med* 2020; 71: 23–31.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147–e239.
13. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, et al. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013; 11: 108.
14. Qaseem A, Horwath CA, Vijan S, et al. Testosterone treatment in adult men with age-related low testosterone: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2020; 172: 126–133.

## 25

## テストステロン補充療法はメタボリックシンドロームに有効か

## 要 旨

テストステロンの低下はインスリン抵抗性をきたし、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病の発症を促進し、心血管イベント発症のハイリスクとなる。テストステロン補充療法によりメタボリックシンドロームが改善する。

メタボリックシンドロームとは内臓脂肪蓄積型肥満が病態の上流にあり、耐糖能異常、高血圧、脂質異常などの危険因子が集積する状態で、虚血性心疾患、脳血管障害などの心血管疾患を発症するリスクが高まる。一方、テストステロンは加齢とともに低下し、テストステロンの低下は体組成、気分、認知機能、性機能、骨塩量、また心血管疾患のリスクにも関与する。

テストステロンの低下はインスリン抵抗性をきたし、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病の発症を促進するといわれている。前立腺癌に対する去勢術は糖尿病、高血圧、脂質異常症などをきたしやすいのに対して、テストステロン補充療法はそれらの生活習慣病を改善するという報告もある。

## I. テストステロン低下とインスリン抵抗性

肥満はテストステロン低下をひきおこす。それは豊富な脂肪組織に存在するアロマターゼによりテストステロンがエストロゲンに変換されることと、レプチンにより視床下部-下垂体-性腺系が抑制されるからである<sup>1)</sup>。またレプチンは直接作用としてライディッヒ細胞でのテストステロン産生を抑制する。一方、テストステロンが低値であることは肥満を助長する。これはテストステロンが脂肪分解に作用するからである。テストステロン低下は肝臓での脂肪酸合成促進、 $\beta$ 酸化抑制により、脂肪肝を誘発する<sup>2)</sup>。骨格筋においては糖輸送担体の発現を低下させる。また体蛋白の同化・体脂肪の異化を抑制し、除脂肪体重を減少させ、脂肪重量を増加させることにより間接的にインスリン抵抗性を増強する。去勢マウスやARノックアウトマウスでは脂肪肝をきたし、インスリン抵抗性を増強する<sup>2)</sup>。またヒトでも血清テストステロンと脂肪肝は相関したと報告されている<sup>3)</sup>。テストステロンが低値であることはインスリン抵抗性と相関し、2型糖尿病の発症に寄与する<sup>4)</sup>。Telecom Studyでテストステロンが低値の男性は正常の男性に比し、Body Mass Index (BMI)、ウエスト・ヒップ比、血圧、総コレステロール、空腹時血糖、空腹時インスリンが高値であると報告された<sup>5)</sup>。Seidellらは血清遊離テストステロンは内臓脂肪面積と逆相関していると報告し<sup>6)</sup>、また前向き試験でもテストステロン値が低いことは内臓脂肪の増加、ひいてはメタボリック症候群の発症につながると報告された<sup>7)</sup>。クラインフェルター症候群では若年にもかかわらず、原発性性腺機能低下による低テストステロンによりインスリン抵抗性が増強し、糖尿病を高率に発症する。

## II. テストステロン補充療法のメタボリックシンドロームに対する効果

血中テストステロン低値の中年男性に生理的な量のテストステロンを補充するいくつかの研究ではイ

ンスリン抵抗性を改善したと報告されている。

- ・高齢者においてはテストステロン補充により内臓脂肪が減少したことがCT スキャンにて確認された。またMRIにてテストステロン補充は内臓脂肪・皮下脂肪・内臓脂肪と皮下脂肪の比を減少させた<sup>8)</sup>。ただし、これらの効果は補充前のテストステロン値が低値のものだけに限られた。
- ・糖尿病に対しても低テストステロン血症を呈するメタボリックシンドロームに1年間テストステロン補充療法を施行したところ、インスリン抵抗性が改善し、空腹時血糖、HbA1cが低下した<sup>9)</sup>。
- ・メタボリック症候群や2型糖尿病患者に対するテストステロン補充療法のインスリン抵抗性改善作用につき、メタ解析の結果が報告された。メタボリック症候群の患者にテストステロン補充療法を行うと空腹時血糖、中性脂肪、腹囲、インスリン抵抗性指数が有意に低下し、HDL コレステロールが有意に増加した。また2型糖尿病患者にテストステロン補充療法を行うと空腹時血糖、HbA1c、中性脂肪、体脂肪量が有意に減少した<sup>10)</sup>。
- ・テストステロンが低下した255名の男性においてテストステロン補充療法のメタボリックシンドロームの因子の改善を評価した研究では、体重、空腹時血糖、HbA1c、血圧、血中コレステロールいずれも改善した<sup>11)</sup>。
- ・さらに45歳から65歳の中老年男性で、メタボリックシンドロームを呈した患者に限定した解析では、20名にテストステロン補充療法を5年間施行し、補充療法を施行しなかった20名と比較している。それによれば、テストステロン補充療法開始1年目から体重、腹囲、HbA1c、高血圧は有意に改善した<sup>12)</sup>。
- ・5年以上の長期間のデータとして、261名のLOH症候群患者にテストステロン補充療法を施行したところ、体重や腹囲が改善し、空腹時血糖、HbA1c、中性脂肪、LDL コレステロール、血圧が有意に改善したと報告されている<sup>13)</sup>。
- ・2型糖尿病を伴ったメタボリックシンドローム患者に対するテストステロン補充療法のRCTのメタ解析において、テストステロン補充療法は性機能、QOL、血糖コントロール、インスリン抵抗性、貧血、骨塩量、体組成を改善したと報告されている<sup>14)</sup>。ただし、低テストステロン血症を呈しない患者においては有意な効果は認めなかったとされている<sup>15)</sup>。
- ・肥満については、低テストステロン血症を呈する肥満男性411名に対して長期間（最大8年間、平均6年間）のテストステロン補充療法を施行したところ、腹囲、BMIが有意に改善することが報告された<sup>16)</sup>。
- ・テストステロン補充療法のメタボリック因子に関して、59研究における3,029人の補充患者を2,049人のコントロールと比較したメタ解析が報告されている。その結果、テストステロン補充療法は体重、腹囲、BMI、体脂肪量を減少させ、血糖値、インスリン抵抗性を改善させている<sup>17)</sup>。
- ・低テストステロン血症を呈する高齢者に1年間テストステロン補充療法を施行したところ、BMI、総コレステロール、中性脂肪、HbA1cを改善した。ヘマトクリットやPSAが上昇したが、肝機能異常や前立腺癌の発症を増やさなかったと報告されている<sup>18)</sup>。
- ・日本人でも低テストステロン血症を呈するメタボリックシンドロームに1年間テストステロン補充療法を施行したところ、腹囲、体脂肪率、空腹時血糖、HbA1c、中性脂肪が有意に改善したと報告されている<sup>19)</sup>。

テストステロン補充療法のインスリン感受性に対する効果は、体組成の変化や lipoprotein lipase (LPL) 活性の抑制を介する。LPL 活性を抑制することは、中性脂肪の取り込みを抑制し、腹部脂肪組織より

中性脂肪の放出を促進する。また脂肪組織を減少させることは血中遊離脂肪酸を減少させ、インスリン感受性を改善する。筋肉量が増えることもインスリン感受性の改善につながる。テストステロンはグリコーゲンの産生を促進したり、ミトコンドリアの機能を高めることによって代謝を亢進する。基礎研究でテストステロンが直接インスリン抵抗性を改善する機序が報告されている。骨格筋細胞をテストステロンと共培養すると Akt や protein kinase C (PKC) のリン酸化、GLUT4 発現の亢進、細胞膜への移動を介してインスリン抵抗性を改善する<sup>20)</sup>。

### Ⅲ. 今後の展望

現時点での介入試験の結果によるとテストステロンの低下した症例に対し、過量にならない程度の補充療法が代謝や心血管疾患に抑制的にはたらくとされている。ホルモン補充療法をどのような症例に施行するのか、何を指標にホルモンを補充すればいいのか。またどのような経路、投与方法をすればいいのか、効果を評価するにはどれくらいの期間投与が必要なのか、まだまだ不明な点は多くある。近年代謝や動脈硬化に対する臨床論文が飛躍的に増えているが、そのメカニズムを解明するための基礎研究の発展も待たれる。

### 参考文献

1. Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E, et al. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2510–2513.
2. Senmaru T, Fukui M, Okada H, et al. Testosterone deficiency induces markedly decreased serum triglycerides, increased small dense LDL, and hepatic steatosis mediated by dysregulation of lipid assembly and secretion in mice fed a high-fat diet. *Metabolism* 2013; 62: 851–860.
3. Völzke H, Aumann N, Krebs A, et al. Hepatic steatosis is associated with low serum testosterone and high serum DHEAS levels in men. *Int J Androl* 2010; 33: 45–53.
4. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000; 23: 490–494.
5. Simon D, Charles MA, Nahoul K, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: the Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 682–685.
6. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, et al. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism* 1990; 39: 897–901.
7. 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* 2000; 24: 485–491.
8. Schroeder ET, Zheng L, Ong MD, et al. Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4863–4872.
9. 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* 2009; 30: 726–733.
10. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study. *Int J Androl* 2011; 34: 528–540.
11. Traish AM, Haider A, Doros G, et al. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 314–329.
12. Francomano D, Lenzi A, Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic

- and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 527470.
13. Yassin DJ, Doros G, Hammerer PG, et al. Long-term testosterone treatment in elderly men with hypogonadism and erectile dysfunction reduces obesity parameters and improves metabolic syndrome and health-related quality of life. *J Sex Med* 2014; 11: 1567–1576.
  14. Hackett G. Metabolic effects of testosterone therapy in men with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Sex Med Rev* 2019; 7: 476–490.
  15. Grossmann M, Hoermann R, Wittert G, et al. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83: 344–351.
  16. Saad F, Yassin A, Doros G, et al. Effects of long-term treatment with testosterone on weight and waist size in 411 hypogonadal men with obesity classes I–III: observational data from two registry studies. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40: 162–170.
  17. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Therapy of endocrine disease: testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R99–R116.
  18. Canguven O, Talib RA, El Ansari W, et al. Testosterone therapy has positive effects on anthropometric measures, metabolic syndrome components (obesity, lipid profile, diabetes mellitus control), blood indices, liver enzymes, and prostate health indicators in elderly hypogonadal men. *Andrologia* 2017; 49: e12768.
  19. 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* 2018; 50: e12815.
  20. Sato K, Iemitsu M, Aizawa K, et al. Testosterone and DHEA activate the glucose metabolism-related signaling pathway in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E961–E968.



## 26

## 性腺機能低下症の症状改善に有効な食品・サプリメント

## 要旨

摂取することでテストステロンの上昇が期待できる食品、漢方製剤、薬剤がある。  
サプリメントは性腺機能低下症の症状である勃起能、生殖機能の改善に有用である。

最近、「機能性表示食品」という言葉をよく見かけるようになった。これまで国が個別に許可したものを特定保健用食品、国の規格基準に適合したものを栄養機能食品と称してきたが、機能性を分かりやすく表示した商品の選択肢を増やし、消費者が商品の正しい情報を得て選択できるよう、2015年4月、新しく「機能性表示食品」という名称を用いるようになった。機能性の評価は、最終製品を用いた臨床試験、あるいは最終製品又は機能性関与成分に関する文献調査によってなされる。機能性表示食品まで厳密でないとしても、最近、ビタミンやサプリメントの服用が高まりを見せている。これは医療技術・ヘルスケア産業の発展に基づく「人生100年時代」が到来したというメディアの啓発によるところも大きい。「2019年・健康食品の通販事業戦略調査」によると、2018年度の通販健康食品市場は前年度比1.7%増で、市場規模は10年間で約1.3倍に拡大している。食品、サプリメントの服用が高まりを見せているのも、健康志向ブームが影響しているものと言えよう。

男性におけるテストステロンが生殖機能、勃起能のみならず、精神、身体健康維持に重要であることは周知の事実である。健康志向が広がりを見せる中、食品、サプリメント等の服用によりテストステロンの上昇・維持を期待する風潮も高まっている。ここでは、摂取することでテストステロンの上昇が期待できる、いわゆる natural testosterone booster を解説する。また、性腺機能低下症の症状として勃起能、生殖機能を取りあげ、サプリメントの有用性もまとめてみた。

## I. テストステロンに対する効果

Natural testosterone booster として、これまで漢方製剤がいくつかとりあげられている。去勢したマウスに柴胡加竜骨牡蛎湯 (125 mg/kg) を10日間経口投与することで、コントロールに比べて有意に血中テストステロン値が上昇することが報告され、注目された<sup>1)</sup>。テストステロンをエストロゲンに変換するアロマトラーゼ活性が柴胡加竜骨牡蛎湯により阻害されることがそのメカニズムと推測されている。また加齢男性性腺機能低下症候群 (Late onset hypogonadism; LOH) モデルとして24ヵ月齢の高齢マウスを用いた実験でも、柴胡加竜骨牡蛎湯 (300 mg/kg) を3週間投与することで、血中テストステロン値が有意に上昇することも報告された<sup>2)</sup>。この報告では、柴胡加竜骨牡蛎湯により、Leydig細胞でのステロイド産生急性調節タンパク (Steroidogenic acute regulatory protein; StAR) の発現が亢進していた。最近でも同様のLOHモデルマウス (24ヵ月齢) に柴胡加竜骨牡蛎湯を用いた実験で、血中テストステロン値の上昇とともに精巣内のテストステロン値も増加することから、造精機能も向上させるという報告がなされている<sup>3)</sup>。LOH症状を有する男性22名 (平均年齢53.8歳) に対して、柴胡加竜骨牡蛎湯 7.5 g/日を2ヵ月以上投与した報告では、Aging Males symptoms (AMS) 質問票で評価したLOH

症状が有意に改善した<sup>4)</sup>。しかし、この臨床研究では、血中テストステロン値が正常範囲内であった患者に限り柴胡加竜骨牡蛎湯が投与されたことも影響し、柴胡加竜骨牡蛎湯の服用前後で血中テストステロン値の有意な上昇は認められなかった。その後、血中テストステロン値の低下を認めないにも関わらず LOH 症状を有する患者に対して、柴胡加竜骨牡蛎湯を投与した場合、血中テストステロン値に変動はなく、IL-8、IL-13、INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  などのサイトカインが変動することが報告された<sup>5)</sup>。ヒトに対する natural testosterone booster としての柴胡加竜骨牡蛎湯の意味合いについては、今後、血中テストステロン値が低下した患者を対象とした多数例の検討が必要となろう。一方、他の漢方製剤では、47名の LOH 症状を有する患者（平均年齢 52.6 歳）に対して補中益気湯 7.5 g/日を 8 週間投与した臨床研究がある。それによれば、うつに関与すると想定されている副腎皮質刺激ホルモンやコルチゾールの有意な低下とともに、血中遊離テストステロン値が有意に上昇 ( $9.53 \pm 2.38$  pg/mL から  $11.03 \pm 23.67$  pg/mL) していた。補中益気湯を用いた臨床研究では治療前の血中テストステロン値が低値を示した患者も治療対象としていたことが影響しているものと推測される<sup>6)</sup>。柴胡加竜骨牡蛎湯、および補中益気湯は natural testosterone booster として期待が高まる。

漢方製剤以外に、比較的容易に購入できるサプリメントで、ランダム化比較試験にて有用性が確認された natural testosterone booster がいくつか報告されている<sup>7)</sup>。日本でも販売されており、エビデンスの豊富なものとしてはトンカット・アリ (Tongkat Ali; 学名 *Eurycoma longifolia*) が挙げられる。これは、通販サイト・アマゾンを通じて購入される勃起障害 (erectile dysfunction; ED) に対するサプリメントの中で、最も頻用されているものの一つである。もともと、トンカット・アリはマレーシア、インドシナ半島、スマトラ島、ボルネオ島の熱帯雨林の中に自生するニガキ科の植物であり、現地では古くから感染症、発熱、男性力低下 (不妊症、ED) などの治療薬とされてきた。視床下部-下垂体への直接作用によりゴナドトロピンの分泌を促進すること、また柴胡加竜骨牡蛎湯同様、アロマターゼ活性を阻害することから、血中テストステロン値を上昇させると推測されてきた。実際、これまでにサプリメントとしてトンカット・アリを服用することでテストステロンが上昇したという臨床報告がいくつか散見される。まず、トンカット・アリ 200 mg/日を 4 週間服用した 63 名 (男性 32 名、女性 31 名) の検討で、血中テストステロン値が有意に上昇し (+ 37%)、同時に性活動や well-being が改善することが報告された<sup>8)</sup>。また 13 名の ED を主訴とする男性 (57-72 歳) にトンカット・アリ 400 mg/日を 5 週間投与したところ、すべての患者において血中テストステロン値が上昇し、性活動や性欲が高まったことも報告されている<sup>9)</sup>。LOH 症状を有する高齢患者 76 名にトンカット・アリ 200 mg/日を服用したところ、わずか 1 ヶ月間で血中テストステロン値が上昇し、AMS 質問票で評価した症状が改善した<sup>10)</sup>。これらのことより、低下した血中テストステロン値を正常範囲内に戻す観点において、トンカット・アリは注射療法をはじめとするテストステロン補充療法と比較して、より自然な形に近い治療法になるのではないかと期待されている<sup>11)</sup>。日本で流通しているサプリメントでエビデンスの豊富なものとして、テストフェンも挙げられる。これは、マメ科の一年草植物である香辛料の一種、フェヌグreek (コロハ種子) 由来の原料で、古くからインドで栽培され食用や薬用に用いられてきた。フェヌグreek については、メタ・アナリシスで血中テストステロン値を上昇させる可能性が期待されている<sup>12)</sup>。43 歳から 70 歳までの健康男性 120 名を対象にプラセボを用いた二重盲検試験が報告されている。それによれば、テストフェン 600 mg/日、12 週間服用した群はプラセボ群と比較して、AMS で評価した LOH 症状、および早朝勃起や性活動頻度を含めた性機能が改善し、同時に血中テストステロン値が有意に上昇した<sup>13)</sup>。海外では natural testosterone booster としてアシュワガンダ (学名: *Withania somnifera*) の報告も注目され

ている。アシュワガンダはカナリア諸島から南ヨーロッパ、アフリカ、中国にかけて生息する多年性小低木で、独特な刺激臭を有する抗ストレスハーブとして用いられてきた。アシュワガンダによるテストステロン上昇効果については、動物実験で証明されている。モルヒネを投与されたラットは LH 分泌が低下することから血中テストステロン値も低下するが、ここに 0.3 g/kg/日のアシュワガンダを 21 日間投与すると、血中 LH 値と同様、血中テストステロン値の低下が抑制された<sup>14)</sup>。すでに、ヒトにおいても視床下部-下垂体-性腺系に作用し、血中 LH 値とともにテストステロン値を上昇させたとする臨床研究がいくつかなされている。60 名（男性 37 名、女性 23 名）を対象とした試験では、240 mg/日のアシュワガンダを 60 日間投与した男性において、アシュワガンダによる治療群とプラセボ群の間では有意差を認めなかったものの、アシュワガンダによる治療においてのみ治療前後で血中テストステロン値が有意に上昇することが示された<sup>15)</sup>。男性に限ったプラセボを用いた二重盲検クロスオーバー試験も行われており、8 週間の治療期間において血中テストステロン値の有意な上昇も報告されている<sup>16)</sup>。ただし、アシュワガンダはハーブティーとして摂取されている国もあるが、日本では薬事法により医薬品として指定されていることから、通常サプリメントとしては流通していない。

日本で流通しているテストステロンを上昇させる食品、サプリメントとしては亜鉛が最も代表的であろう。亜鉛は生命維持に欠かせない必須ミネラルであり、ヒト臓器では前立腺の亜鉛濃度が最も高く、精漿中の亜鉛濃度は血清の 100 倍、前立腺液は 300 倍であることが知られている。血中亜鉛と血中テストステロンの相関性は古くから報告されており<sup>17)</sup>、亜鉛欠乏でテストステロンの合成・分泌が低下することも報告されている<sup>18)</sup>。動物実験によれば、亜鉛の投与はゴナドトロピン分泌に関与することなく血中テストステロン値を上昇させることが知られており、逆に亜鉛欠乏モデルは視床下部-下垂体-精巣系に影響することなく、Leydig 細胞の機能低下をもたらし、その結果、血中テストステロン値を低下させることが示されている。しかし、ヒトにおいては、亜鉛の投与でゴナドトロピンの変動を認めないものから、少なくとも LH の分泌を亢進させるものまで様々な報告があり、視床下部-下垂体-精巣系への影響については解明されていない。ただし、30 mg/日の投与をわずか 4 週間継続しただけで、血中テストステロン値が有意に上昇したとする報告もあり<sup>19)</sup>、現在のところ、もっとも期待できるサプリメントと言える。また、サプリメントとして広まっているアスパラギン酸についても、動物実験では投与により血中テストステロン値が上昇することが知られている。アスパラギン酸は、テストステロン合成に必要とされるコレステロールの cAMP 転座をミトコンドリア膜内で活性化させることにより、Leydig 細胞でのテストステロン合成を上昇させることが *in vitro* の実験で明らかになっている<sup>20)</sup>。ヒトにおいても、27 歳から 37 歳の男性が 3.12 g/日、12 日間服用するだけで血中テストステロン値が有意に上昇したとする報告がある<sup>21)</sup>。また、緑茶は抗酸化・抗炎症作用から精巣の機能を高めることが期待され、少なくとも糖尿病モデル<sup>22)</sup>、抗癌剤投与モデル<sup>23)</sup> の動物実験においては血中テストステロン値の上昇が示されている。これは緑茶の持つアロマターゼ阻害活性によると考えられている。また、動物実験ではテストステロン値の上昇を認めたハチミツや玉ねぎについては、ヒトに対する臨床研究もなされてきたが、これらの結果は必ずしも有用とは言い切れず、今後の研究課題と思われる。

## II. 性腺機能低下症の症状—勃起能

正常男性は性的刺激を受けると、陰茎海綿体内の血管内皮細胞や骨盤神経に続く陰茎海綿体神経終末において、一酸化窒素 (Nitric oxide ; NO) 合成酵素の作用により基質の L-アルギニンから NO を合成させる。また陰茎海綿体神経に含まれる副交感神経から放出されたアセチルコリンも陰茎海綿体および

血管内皮細胞表面のムスカリン3受容体に結合することより、NO合成酵素を介したNO合成を促す。こうして産生されたNOは海綿体動脈、ラセン動脈とともに陰茎海綿体平滑筋細胞に働きかけ、細胞内の可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激し、グアノシン3リン酸からセカンドメッセンジャーであるサイクリックグアノシン1リン酸（Cyclic guanosine monophosphate；cGMP）を産生させる。このcGMPが細胞内のカルシウム濃度を低下させ、その結果、海綿体動脈・ラセン動脈と海綿体小柱の平滑筋が弛緩し、動脈血が海綿体洞に流入する。拡張した海綿体洞は硬い線維性白膜との間で流出静脈を圧迫し、さらに海綿体洞に血液が充満することになり、勃起が生じる。勃起障害（Erectile dysfunction；ED）の第一選択薬であるホスホジエステラーゼ（PDE）5阻害剤は、このcGMPを非活性型の5'-グアノシン1リン酸に変換させるPDE5の作用を競合的に阻害することで、細胞内のcGMP濃度を上昇させるものである。従って、陰茎海綿体平滑筋細胞内のcGMPを高める食品・サプリメントが勃起能を改善させることになる。

NOはアルギニンを器質としてNO合成酵素により産生されるため、アルギニンを含んだ食品はNOを高めることから、cGMPの上昇が期待できるのではないかと考えられた。しかし、アルギニンからNO合成酵素によりシトルリンに変換され、さらに、そのシトルリンが再度アルギニンに変換されることから、血中アルギニン濃度を高めるにはアルギニンよりシトルリン投与が効果的であることが知られている<sup>24</sup>。これまでに、軽度のED患者がシトルリンを服用したところ、勃起能が改善することが報告されている<sup>25</sup>。シトルリンはスイカ、ゴーヤなどのウリ科の食品に多く含まれているが、通常の食事にこれらの食品を継続的に取り入れることは難しく、食品による勃起能改善効果の報告はない。

一方、ポリフェノールの一種であるレスベラトロールはサーチュイン/サーチュインファミリーの一つ、SIRT1の活性を介してNO合成酵素の活性を上昇させることが報告された<sup>26</sup>。したがって、レスベラトロールもNO増加から、最終的に細胞内のcGMPの上昇をきたすものと推測された。糖尿病を併発したEDモデル（ラット）で、レスベラトロール投与による陰茎海綿体圧の回復が報告されている<sup>27</sup>。大西洋沿岸に生育するフランス海岸松と呼ばれる松の樹皮より抽出されるポリフェノールの一種であるピクノジェノールは、強い抗酸化作用を有し、L-アルギニン、アスパラギン酸との合剤サプリメントがEDを改善させたと報告されている<sup>28</sup>。現在、ポリフェノールを含んだ食品がEDの改善に寄与するものとして注目されている。ただし、レスベラトロールは、赤ワインやブドウの果皮に多く含まれ、他にアーモンドの薄皮、リンゴの皮やザクロ、イチゴなどにも含まれているものの、シトルリン同様、食品のみで継続して摂取し続けることは不可能である。NOの器質であるアルギニンを高めるシトルリン（800 mg/日）とNO合成酵素の活性を高めるレスベラトロール（300 mg/日）との合剤により、PDE5阻害剤の服用はオンデマンドで継続したまま、合剤サプリメントとプラセボとの二重盲検クロスオーバー試験でその効果が検討された。その結果、合剤サプリメント服用にて勃起症状スコア（Sexual Health Inventory for Men；SHIM）が有意に改善することが報告された<sup>29</sup>。なお、レスベラトロールの服用で、テストステロンまで上昇したとする動物実験の結果はあるものの、ヒトにおいてはその効果は未だ明確ではない。

食品においては、改めてナッツの重要性を強調した報告がなされている<sup>30</sup>。これは、食事において、ナッツを含んだものと含まないものを14週間摂取したランダム化比較試験である。それによればナッツを含んだ群で性欲やオルガズムが有意に改善しており、ナッツに含まれている亜鉛成分などが関与しているのではないかと推測されている。

### Ⅲ. 性腺機能低下症の症状—生殖機能

男性の生殖機能を改善させるサプリメントとしてコエンザイム Q10 が挙げられる。コエンザイム Q10 はミトコンドリア内膜に分布する脂質、ユビキノンの一つであり、強い抗酸化作用を有し、細胞膜を活性酸素の障害から保護することから、精子のエネルギー代謝を促進すると推測されてきた。コエンザイム Q10 を 26 週間、1 日 300 mg 服用することで、26 週後に、有意に精子濃度、精子運動率が改善した<sup>31)</sup>。この効果は服用量を 200 mg/日まで減量させても同様であった<sup>32)</sup>。コエンザイム Q10 の精子濃度、精子運動率に対する効果はメタ・アナリシスでも明らかである<sup>33)</sup>。L-カルニチンは生体の脂質代謝に関与するビタミン様物質であり、ミトコンドリアを活性化、ATP を産生させることから生殖機能を改善させるサプリメントの代表である。20 歳から 40 歳の乏精子症（精子濃度 1,000 万~2,000 万/mL、精子運動率 10~30%）を対象とした比較試験では、L-カルニチン 2 g/日を 2 ヶ月内服することで、プラセボ服用時と比較して、有意に総運動精子数を上昇させている<sup>34)</sup>。また、内分泌療法（クロミフェン投与）との併用療法の有用性も報告されているため、性腺機能低下症から生じる生殖機能の低下には適したサプリメントと言える<sup>35)</sup>。

Natural testosterone booster とされる亜鉛は生命維持に欠かせない必須ミネラルであると同時に、基礎的研究で、精漿中の亜鉛が精子細胞膜の安定化や精子アクロシン活性の抑制や精子運動能に関与していることが明らかとなっている。実際、精漿中の亜鉛濃度と精子濃度、精子運動率が相関している<sup>36)</sup>。サプリメントとしては、亜鉛 3 ヶ月間の服用により、精液の質（精液量、精子直進運動性、全正常精子数）が有意に改善した<sup>37)</sup>。これまで、亜鉛と葉酸の併用療法の有用性が期待されてきたが、最近、男性不妊症患者 1,629 人も多数例でのプラセボ併用比較試験にて、葉酸 5 mg/日、亜鉛 30 mg/日、6 ヶ月間の服用にて、精液所見（精液量、精子濃度、精子運動率、正常形態率、総運動精子数）の改善は認めなかったとする否定的な報告<sup>38)</sup> もなされているので、使用について患者への十分な説明が必要となる。

マカも頻用されているサプリメントの一つである。マカはペルーに植生するアブラナ科の植物で現地では古くから様々な疾患に対する民間療法薬として使用されてきた。実際、性腺機能低下症や男性不妊症に対して、日本でも最も認知されているサプリメントの一つである。そのメカニズムは未だ明確ではないが、これまで多くの少数例における検討が報告されてきた。最近、3 つのプラセボを用いたランダム化比較試験と 2 つの観察研究を含んだレビューが報告された。それによれば、マカについては少なくとも精子運動率の改善が期待できると結論付けられている<sup>39)</sup>。

抗酸化作用を有したビタミン剤（ビタミン B12、E、C）も生殖機能の改善が期待され、用いられている。ビタミン B12 は、もともと精巣における DNA 合成を介した代謝賦活作用から頻用されるものの、そのエビデンスは明確ではない。ビタミン E は精子の酸化的障害を抑制する代表的なビタミンであり、特に精子の運動性の維持に関わるとされている。これまでに、ビタミン E を用いた治療のレビューで 67 名中 10 名（14.9%）は出産に至ったことが報告されている<sup>40)</sup>。ビタミン E は内分泌療法（クロミフェン投与）との併用療法の報告も多い。これまでに、クロミフェン 25 mg/日とビタミン E 400 mg/日を 6 ヶ月間服用することで、プラセボと比較して精子濃度、精子運動率が有意に改善したことが知られている<sup>41)</sup>。さらに、クロミフェン 25 mg/日単独群、ビタミン E 400 mg/日単独群、およびその併用群の 3 群間の比較も治療期間 6 ヶ月間において検討され、併用群が精子濃度の改善、精子運動率の改善に関して最も効果的であったと報告されている<sup>42)</sup>。性腺機能低下症による男性不妊症への治療選択肢の一つになるものと思われる。ビタミン C は抗酸化作用を有する代表的なビタミンであり、2,000 mg/日のビタミ

ンCを乏精子症患者に2ヵ月投与したところ、精子濃度のみならず精子運動率および正常形態率が有意に改善した<sup>43)</sup>。ただし、最近、ビタミンE(800 mg/日)とビタミンC(1,000 mg/日)の併用療法における精液所見の改善に関して、否定的な報告がなされていることもあり<sup>44)</sup>、患者へのインフォームドコンセントは重要となる。

抗酸化作用を有する妊活に特化したサプリメント合剤(ビタミンB12、ビタミンE、ビタミンC、コエンザイムQ10、L-カルニチン、アスタキサンチン、亜鉛)の効果の検討では、精液所見不良(精子濃度:500万–1,500万、精子運動率:5%–40%)患者に3ヵ月間投与したところ、総運動精子数が有意に改善した<sup>45)</sup>。抗酸化作用を有したビタミン・サプリメントは性腺機能低下症から生じる生殖機能の補助的治療と位置付けられるであろう。

## 参考文献

1. 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* 2013; 16: 17–21.
2. 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* 2015; 18: 106–111.
3. Zang ZJ, Ji SY, Zhang YN, et al. Effects of saikokaryukotsuboreito on spermatogenesis and fertility in aging male mice. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129: 846–853.
4. 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* 2008; 11: 95–99.
5. 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* 2011; 14: 76–81.
6. 熊本友香, 久末 伸, 安田弥子, 他. 加齢男性性腺機能低下症候群に対する補中益気湯の効果の検討. *日東医誌* 2013; 64: 160–165.
7. Kuchakulla M, Narasimman M, Soni Y, et al. A systematic review and evidence-based analysis of ingredients in popular male testosterone and erectile dysfunction supplements. *Int J Impot Res* 2021; 33: 311–317.
8. Talbott SM, Talbott JA, George A, et al. Effect of Tongkat Ali on stress hormones and psychological mood state in moderately stressed subjects. *J Int Soc Sports Nutr* 2013; 10: 28.
9. Henkel RR, Wang R, Bassett SH, et al. Tongkat Ali as a potential herbal supplement for physically active male and female seniors—a pilot study. *Phytother Res* 2014; 28: 544–550.
10. Tambi MIBM, Imran MK, Henkel RR. Standardised water-soluble extract of *Eurycoma longifolia*, Tongkat ali, as testosterone booster for managing men with late-onset hypogonadism? *Andrologia* 2012; 44 Suppl 1: 226–230.
11. George A, Henkel R. Phytoandrogenic properties of *Eurycoma longifolia* as natural alternative to testosterone replacement therapy. *Andrologia* 2014; 46: 708–721.
12. 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* 2020; 34: 1550–1555.
13. Rao A, Steels E, Inder WJ et al. Testofen, a specialised *Trigonella foenum-graecum* seed extract reduces age-related symptoms of androgen decrease, increases testosterone levels and improves sexual function in healthy aging males in a double-blind randomised clinical study. *Aging Male* 2016; 19: 134–142.
14. Rahmati B, Moghaddam MHG, Khalili M, et al. Effect of *Withania somnifera* (L.) Dunal on sex hormone and gonadotropin levels in addicted male rats. *Int J Fertil Steril* 2016; 10: 239–244.
15. Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, et al. An investigation into the stress-relieving and pharmacological actions of an ashwagandha (*Withania somnifera*) extract: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine*

- (Baltimore) 2019; 98: e17186.
16. Lopresti AL, Drummond PD, Smith SJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study examining the hormonal and vitality effects of Ashwagandha (*Withania somnifera*) in aging, overweight males. *Am J Mens Health* 2019; 13: 1557988319835985.
  17. Hartoma R. Serum testosterone compared with serum zinc in man. *Acta Physiol Scand* 1977; 101: 336–341.
  18. Hunt CD, Johnson PE, Herbel J et al. Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 148–157.
  19. Shafiei N L, Gaeini AA, Choobineh S. Effect of zinc and selenium supplementation on serum testosterone and plasma lactate in cyclist after an exhaustive exercise bout. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144: 454–462.
  20. Nagata Y, Homma H, Lee JA, et al. D-Aspartate stimulation of testosterone synthesis in rat Leydig cells. *FEBS Lett* 1999; 444: 160–164.
  21. Topo E, Soricelli A, D’Aniello A, et al. The role and molecular mechanism of D-aspartic acid in the release and synthesis of LH and testosterone in humans and rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 120.
  22. Bagherpour H, Malekshah AK, Amiri FT, et al. Protective effect of green tea extract on the deltamethrin-induced toxicity in mice testis: an experimental study. *Int J Reprod Biomed* 2018; 17: 337–348.
  23. Sato K, Sueoka K, Tanigaki R, et al. Green tea extracts attenuate doxorubicin-induced spermatogenic disorders in conjunction with higher telomerase activity in mice. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 501–508.
  24. Schwedhelm E, Maas R, Freese R, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 51–59.
  25. Cormio L, De Siati M, Lorusso F, et al. Oral L-citrulline supplementation improves erection hardness in men with mild erectile dysfunction. *Urology* 2011; 77: 119–122.
  26. Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, et al. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 14855–14860.
  27. Fukuhara S, Tsujimura A, Okuda H, et al. Vardenafil and resveratrol synergistically enhance the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in corpus cavernosal smooth muscle cells and its therapeutic potential for erectile dysfunction in the streptozotocin-induced diabetic rat: preliminary findings. *J Sex Med* 2011; 8: 1061–1071.
  28. Ledda A, Belcaro G, Cesarone MR, et al. Investigation of a complex plant extract for mild to moderate erectile dysfunction in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm study. *BJU Int* 2010; 106: 1030–1033.
  29. 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* 2018; 6: 291–296.
  30. Salas-Huetos A, Muralidharan J, Galiè S, et al. Effect of nut consumption on erectile and sexual function in healthy males: a secondary outcome analysis of the FERTINUTS randomized controlled trial. *Nutrients* 2019; 11: 1372.
  31. Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol* 2009; 182: 237–248.
  32. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, et al. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2012; 188: 526–531.
  33. Rafael L, González-Comadrán M, Solà I, et al. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 1147–1156.
  34. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003; 79: 292–300.

35. Mahmoudreza M, Moradi A, Alemi M, et al. Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility: a comparative study. *Urol J* 2010; 7: 188–193.
36. Chia SE, Ong CN, Chua LH, et al. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl* 2000; 21: 53–57.
37. Mahmoud HH, Almashhedy LA, Alsalman ARS, et al. Oral zinc supplementation restores superoxide radical scavengers to normal levels in spermatozoa of iraqi asthenospermic patient. *Int J Vitam Nutr Res* 2015; 85: 165–173.
38. Schisterman EF, Sjaarda LA, Clemons T, et al. Effect of folic acid and zinc supplementation in men on semen quality and live birth among couples undergoing infertility treatment a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 35–48.
39. Lee MS, Lee HW, You S, et al. The use of maca (*Lepidium meyenii*) to improve semen quality: a systematic review. *Maturitas* 2016; 92: 64–69.
40. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD007411.
41. Ghanem H, Shaeer O, El-Segini A, et al. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 93: 2232–2235.
42. ElSheikh MG, Hosny MB, Elshenoufy A, et al. Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: a prospective, randomized trial. *Andrology* 2015; 3: 864–867.
43. Akmal M, Qadri JQ, Al-Waili NS, et al. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. *J Med Food* 2006; 9: 440–442.
44. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, et al. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod* 1999; 14: 1028–1033.
45. Terai K, Horie S, Fukuhara S, et al. Combination therapy with antioxidants improves total motile sperm counts: a preliminary study. *Reprod Med Biol* 2019; 19: 89–94.



## 27

## CQ テストステロン補充療法は性腺機能低下症に推奨されるか

## 推 奨

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

\*勃起機能低下、患者報告アウトカムによる生活の質の低下、内臓脂肪の増加、筋肉量の低下、糖尿病

## I. はじめに

男性の性腺機能低下症におけるテストステロン補充療法は増加しており、最近の 10 年で米国では 3 倍<sup>1)</sup>、欧州では 90%<sup>2)</sup>、そしてオーストラリアではここ 20 年で 4.5 倍<sup>3)</sup> の増加が報告されている。さらに米国では性腺機能低下症の診断を受けていない、いわゆるオフラベルでの処方も多いと報告されている<sup>4)</sup>。テストステロン補充療法が増加した要因として、加齢男性における性腺機能低下症（Late onset hypogonadism；LOH）が治療可能な病態として認知され、テストステロン補充療法の有用性について報告する論文が増加したこと、また前立腺癌の発症リスクに対する安全性が報告されるようになったことなどが挙げられる。しかし、テストステロン補充療法については地域、学会ごとにガイドラインが存在するにも関わらず、検査や治療方法について未だ標準化されていないのが現状である。テストステロン補充療法については、北米や欧州の学会から診療ガイドラインが出版されている。

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

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

## II. テストステロン補充療法のエビデンス

文献による系統的レビューは複数存在するが、テストステロン補充療法をどの患者に行われるべきかについてのエビデンスをサマリーしたものはこれまでにない。今回、“テストステロン補充療法は

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

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

### 1) 性機能 (表 1)

表 1 に挙げている RCT はテストステロン補充療法の効果を International Index of Erectile Function (IIEF) を用いてプラセボと比較している。PDE5 阻害薬はテストステロン値に影響を与えるため、テストステロン補充療法に PDE5 阻害薬を追加している試験は除外している。投与経路については、8 つの RCT のうち経皮的ジェルもしくはパッチと筋肉注射はそれぞれ 4 つずつであった。8 つの RCT のうち 4 つの RCT において、テストステロン補充療法群は有意に勃起機能を改善していた。特に IIEF スコアが低い、つまり ED 症状が強いほうが改善効果が高かった。メタ解析において、テストステロン補充療法は性機能の改善に有益であると報告されている<sup>10,11)</sup>。

### 2) QOL (表 2)

表 2 は、Quality of Life をアウトカムとして、Aging Male's Symptom (AMS) scale を使用し、テストステロン補充療法の効果をプラセボと比較した RCT である。テストステロン補充療法の投与経路でみると 7 つの RCT のうち、6 つは筋肉注射、1 つは経皮的ジェルであった。これらの 7 つの RCT において、4 つがテストステロン補充療法により AMS スコアが有意に改善されると報告していた。メタ解析でもテストステロン補充療法は、AMS scale により測定された QOL をわずかながら改善させると報告している<sup>10)</sup>。

### 3) Body composition (表 3)

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

### 4) メタボリックプロファイル (表 4)

メタボリックプロファイルに関して、HOMA-IR、HbA1C をアウトカムに含んだ RCT を調査した。これら 6 つの RCT において、テストステロン補充療法の投与経路は筋肉注射が 4 つ、経皮的ジェルが 2 つであった。6 つの RCT のうち 5 つにおいて、テストステロン補充療法はインスリン感受性を改善さ

表 1

論文	出典	投与経路	症例数 テストステロン	症例数 プラセボ	トライアル 期間 (週)	年齢 (平均)	テストステロン値 組み込み基準	糖尿病 (%)	性機能 アウトカム 使用ツール	アウトカム
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. 2015 Aug 11; 314(6): 570-81.	TD (1% TG 75 mg)	104	94	156	67.6	TT: 100-400 ng/dL or FT <50 pg/mL	15.1	IIEF-EFD	Difference (95% CI): 1.4 (-0.3 to 3.1), p = 0.10 T 治療群の方が全体として IIEF-EFD はいい傾向にあるが 2 群間で有意差なし
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. 2014 Oct; 99(10): 3821-8.	IM (TU 1,000 mg)	23	25	40	62	TT <12.0 nmol/L (346 ng/dL)	100	IIEF-5	Mean adjusted difference -2.0 (95%CI -3.4, -0.6) p = 0.02 プラセボの方が改善していた
Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome	J Sex Med. 2010 Jul; 7(7): 2572-82.	IM (TU 1,000 mg) Nebido®	113	71	30	52.1	TT <12.0 nmol/L (i.e., 350 ng/dL) or calculated free testosterone <225 pmol/L (i.e., 65 pg/mL)	29	IIEF-5	Mean change 3.5 (TI); 0.4 (プラセボ) p < 0.001 TT 群で IIEF-5 は有意に改善
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. 2013 Jun; 10(6): 1612-27.	IM (TU 1,000 mg)	92	98	30	61.6	TT <12 nmol/L or FT <250 pmol/L	100	IIEF-EFD	Mean change 0.8 (TI); -1.1 (プラセボ) p = 0.005 TT 群で IIEF-EFD は有意に改善
Symptomatic response to testosterone treatment in dieting obese men with low testosterone levels in a randomized, placebo-controlled clinical trial	Int J Obes (Lond). 2017 Mar; 41(3): 420-426.	IM (TU 1,000 mg)	49	51	56	53 (中央値)	TT <12.0 nmol/L	22	IIEF-5	IIEF-5 score ≤ 20 の ED の患者においては、TT で勃起機能が有意に改善
Effects of Testosterone Treatment in Older Men	N Engl J Med. 2016 Feb 18; 374(7): 611-24.	TD (1% TG 50 mg)	234	236	52	71.6	TT <275 ng/dL	不明	IIEF-EFD	Mean change 3.1 (TI); 1.0 (プラセボ) p < 0.001 TT 群で IIEF-EFD は有意に改善
Testosterone therapy increases sexual desire in ageing men with low-normal testosterone levels and symptoms of androgen deficiency	Int J Impot Res. Jul-Aug 2008; 20(4): 396-401.	TD (patches 5 mg)	16	22	52	63.3	TT <15.0 nmol/L	0	IIEF-EFD	Mean change 2.1 (TI); 3.5 (プラセボ) p = 0.62 2 群間で有意差なし
Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study)	Diabetes Care. 2011 Apr; 34(4): 828-37.	TD (2% TG 60 mg)	103	102	52	59.9	TT ≤ 11 nmol/L or FT ≤ 255 pmol/L	62	IIEF-EFD	Mean change 3.2 (TI); 2.5 (プラセボ) p = NS 2 群間で有意差なし

表 2

論文	出典	投与経路	症例数 テストステロン	症例数 プラセボ	トライアル 期間 (週)	年齢 (平均)	テストステロン値 組み込み基準	糖尿病 (%)	AMS mean change テストステロン	結論
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadism to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up	Aging Male. 2012 Dec; 15(4): 198-207.	TD (1% TG)	183	179	24	62	TT <15 nmol/L (4.3 ng/mL) and bioavailable T <6.88 nmol/L (<1.93 ng/mL)	不明	-10.5	テストステロン療法群の方が AMS スコアを有意に改善
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. 2014 Oct; 99(10): 3821-8.	IM (TU 1,000 mg)	44	41	40	62	TT <12.0 nmol/L (346 ng/dL)	100	-3.9	AMS スコアの変化に有意差なし
Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome	J Sex Med. 2010 Jul; 7(7): 2572-82.	IM (TU 1,000 mg) Nebido®	113	71	30	52.1	TT <12.0 nmol/L (i.e., 350 ng/dL) or calculated FT <225 pmol/L (i.e., 65 pg/mL)	29	-12	テストステロン療法群の方が AMS スコアを有意に改善
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. 2013 Jun; 10(6): 1612-27.	IM (TU 1,000 mg)	92	98	30	61.6	TT <12 nmol/L or FT <250 pmol/L	100	-5.2	AMS スコアの変化に有意差なし
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. 2012 Jul; 110(2): 260-5.	IM (TU 1,000 mg)	56	58	48	53	TT <12 nmol/L	20	-9.1	テストステロン療法群の方が AMS スコアを有意に改善
Symptomatic response to testosterone treatment in dieting obese men with low testosterone levels in a randomized, placebo-controlled clinical trial	Int J Obes (Lond). 2017 Mar; 41(3): 420-426.	IM (TU 1,000 mg)	49	51	56	53 (中央値)	TT <12.0 nmol/L	22	-4.8	テストステロン療法群の方が AMS スコアを有意に改善
Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip	Int J Impot Res. Jul-Aug 2008; 20(4): 378-87.	IM (TU 1,000 mg) Nebido®	16	18	52	69	TT <11.0 nmol/L	5	-1.8	AMS スコアの変化に有意差なし

表 3

論文	出典	投与経路	症例数		トリアアル期間 (wk)	年齢 (平均)	テストステロン値 組み込み基準	Lean mass mean change		body fat mass mean change		結論
			テストステロン	プラセボ				テストステロン	プラセボ	テストステロン	プラセボ	
1 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. 2010 Jun; 58(6): 1134–43.	TD (patch 5 mg/day)	24	20	48	77.1	bioavailable T <4.44 nmol/L	1	0.2	-1.7	-0.3	高齢者においてテストステロン療法は、内臓脂肪を減少し、筋肉量を増加させる傾向にあった
2 Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial	JAMA. 2002 Nov 13; 288(18): 2282–92.	IM (TE 100 mg/2 weeks)	21	17	26	70	TT <14.0 nmol/L	1.5	0	-1.1	0	高齢者においてテストステロン療法は、内臓脂肪を減少し、筋肉量を増加させる傾向にあった
3 AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function	J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun; 88(6): 2673–81.	TD (TG 50–100 mg/day or T patch 5 mg/day)	307	99	58	58	TT <10.4 nmol/L	1.7	0.6	-0.8	-0.1	テストステロン療法は、内臓脂肪を有意に減少、筋肉量を有意に増加
4 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. 2010 Feb; 95(2): 639–50.	TD (TG 50 mg)	130	132	24	73.8	TT <12 nmol/L or FT <250 pmol/L	1.08	-0.02	-0.9	-0.3	フレイル高齢者において、テストステロン療法は、内臓脂肪を有意に減少、筋肉量を有意に増加

表 4

論文	出典	投与経路	症例数		トリアアル期間 (週)	年齢 (平均)	テストステロン値 組み込み基準	糖尿病 (%)	Glycemic Parameters and Treatment Effect		結論
			テストステロン	プラセボ					テストステロン療法はインスリン感受性を有意に改善	テストステロン療法はインスリン感受性を有意に改善	
1 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 low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up	Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Nov; 73(5): 602–12.	IM (TU 1,000 mg)	113	71	30	49.8–55	TT <12.0 nm or calculated FT <225 pm	不明	HOMA-IR: 5.4 to 4.3 (p = 0.04) Insulin: 18.9 to 15.6 (p = 0.07)	テストステロン療法はインスリン感受性を有意に改善	
2 Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMESZ study)	Diabetes Care. 2011 Apr; 34(4): 828–37.	TD (2% TG 60 mg)	103	102	52	59.9	TT ≤ 11 nmol/L or FT ≤ 255 pmol/L	62	HOMA-IR: 5.9 to 4.93 (p = 0.04) Not powered for HbA1c or controlled T2DM	テストステロン療法はインスリン感受性を有意に改善	
3 The response to testosterone undecanoate in men with type 2 diabetes is dependent on achieving threshold serum levels (the BLAST study)	Int J Clin Pract. 2014 Feb; 68(2): 203–15.	IM (TU 1,000 mg) Nebido®	97	102	30週+52週 open label	61.6	TT <12 nmol/L or FT <0.25 nmol/L	100	HOMA-IR: 3.52 to 2.48 (after 82 wk) HbA1c: 8.85 to 8.42 in poorly controlled T2DM	テストステロン療法は HOMA-IR、HbA1c、BMI、腰囲を有意に改善	
4 Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial	Diabetes Care. 2014 Aug; 37(8): 2098–107.	IM (TU 1,000 mg)	45	43	40	62	TT <12 nmol/L (346 ng/dL)	100	HOMA-IR: 2.11 to 1.75 (p = 0.08) HbA1c: 6.8 to 7.2 (p = 0.05)	コントロール良好な T2DM において、インスリン感受性や HbA1c の改善なし	
5 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. 2018 Sep; 21(3): 158–169.	IM (TU 1,000 mg)	28	27	48	60.15	TT <11 nmol/L and/or FT <220 pmol/L	100	Insulin 26.03 to 17.51 (p < 0.01) HOMA-IR: 11.45 to 6.81 (p < 0.01) HbA1c: 8.12 to 7.18 (p < 0.01)	テストステロン療法はインスリン値の低下、インスリン感受性、HbA1c を有意に改善	
6 The Effect of Testosterone on Cardiovascular Biomarkers in the Testosterone Trials	J Clin Endocrinol Metab. 2018 Feb 1; 103(2): 681–688.	TD (1% TG)	384	384	48	72	TT <275 ng/dL	37.6	Insulin 19.6 to 17.9 (p = 0.02) HOMA-IR: 5.8 to 5.5 (p = 0.03) HbA1c: 6.3 to 6.3 (p = NS)	テストステロン療法はインスリン感受性を改善したが、HbA1c は改善なし (T2DM は 37% 程度のサンプルにおいて)、つまり T2DM においてより効果的	

せた。HbA1cの有意な改善は2つのRCTで認められたが、コントロール良好な2型糖尿病において、インスリン感受性やHbA1cの改善は認めなかった。メタ解析において、テストステロン補充療法は、インスリン感受性やHbA1cを改善させることが分かる<sup>13)</sup>。

## 参考文献

1. Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, et al. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1465–1466.
2. Gan EH, Pattman S, Pearce SHS, et al. A UK epidemic of testosterone prescribing, 2001–2010. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 564–570.
3. Handelsman DJ. Trends and regional differences in testosterone prescribing in Australia, 1991–2001. *Med J Aust* 2004; 181: 419–422.
4. Bandari J, Ayyash OM, Emery SL, et al. Marketing and testosterone treatment in the USA: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 395–402.
5. 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* 2015; 12: 1660–1686.
6. Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018; 200: 423–432.
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* 2017; 14: 1504–1523.
8. Morales A, Bebb RA, Manjoo P, et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ* 2015; 187: 1369–1377.
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* 2018; 103: 1715–1744.
10. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, et al. Efficacy and safety of testosterone treatment in men: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2020; 172: 105–118.
11. 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* 2017; 72: 1000–1011.
12. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Therapy of endocrine disease: testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R99–R116.
13. 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* 2018; 36: 1315–1326.

# 男性の性腺機能低下症ガイドライン 2022

## 用語索引

### 欧文・数字

#### ●数字

##### 2 型糖尿病

9, 61, 63, 101, 121, 122, 137

##### 5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬

56

##### 5 $\alpha$ -reductase

6

#### ●A

##### Aging Males Symptoms (AMS)

10, 66, 67, 68, 70, 113, 125, 126, 134, 135

##### AMH

13, 20, 39, 43

##### ATRX

22, 24

#### ●B・D・E

##### bioavailable testosterone

1, 61, 74, 76, 136

##### DHEA

6

##### DHH

22, 24

##### E2

5, 6, 15, 79

#### ●K

##### Kallmann 症候群

8, 9, 13, 15, 16, 17, 22, 25, 26, 27, 28, 46, 49, 50, 52

##### Klinefelter 症候群

8, 9, 13, 14, 15, 17, 22, 23, 25

#### ●L

##### late-onset hypogonadism (LOH)

6, 8, 9, 10, 62, 65, 66, 70, 79, 87, 88, 97, 100, 102, 109, 113, 114, 122, 125, 126, 133

##### Laurence-Moon-Biedl (Bardet-Biedl) 症候群

13, 22, 46, 50

##### Leydig 細胞

1, 13, 14, 17, 20, 26, 40, 125, 127

#### ●M・N

##### mini-puberty

13, 14, 20, 23, 26, 38, 39, 41

##### NR5A1

22, 24, 28

#### ●P

##### phosphodiesterase type5 (PDE5) 阻害剤

68, 128

##### Prader-Willi 症候群

9, 13, 17, 22, 46, 50

##### PSA

56, 122

#### ●S・W

##### Sertoli 細胞

14, 17, 20, 38, 39, 40, 41, 94

##### Sexual Health Inventory for Men (SHIM) スコア

69, 128

##### SHBG 結合型

1

##### SOX9

22, 24, 28

##### SRY

22, 24, 28

##### WT1

24

### 和文

#### ●あ行

##### アルブミン結合型

1, 76

##### アンドロゲン

1, 8, 9, 10, 13, 15, 21, 22, 32, 35, 38, 41, 46, 83, 100, 101, 105, 106, 108, 109

##### アンドロゲン受容体

1, 8, 38, 46, 108

##### インスリン抵抗性

3, 63, 100, 101, 106, 121, 122, 123

##### インヒピン B

20, 39, 43, 89

うつ (抑うつ)  
5, 6, 9, 42, 47, 50, 65, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 91,  
118, 119, 126

エストロゲン  
9, 15, 56, 57, 63, 79, 83, 89, 102, 108, 114, 121

●**か行**

海馬  
1, 5, 6

化学療法  
9, 22, 25, 57, 94, 95, 96, 97, 98

下垂体  
8, 9, 11, 13, 15, 16, 20, 22, 23, 25, 26, 28, 41, 46, 47, 49,  
51, 52, 54, 55, 57, 60, 76, 77, 85, 89, 91, 92, 94, 113, 121,  
126, 127

外性器異常  
8, 16, 28

空間認知機能  
5

クロミフェン  
51, 85, 89, 129

高ゴナドトロピン性性腺機能低下症  
8, 11, 13, 14, 17, 20, 22, 23, 24, 25, 28, 32, 34, 38, 89

高プロラクチン血症  
9, 22, 49, 51, 52, 60, 63

国際勃起機能スコア  
(International Index of Erectile Function; IIEF)  
68, 134, 135

骨粗鬆症  
9, 17, 46, 47, 54, 65, 79, 80, 89, 102, 112, 118, 119

骨密度  
33, 35, 36, 41, 54, 61, 62, 79, 80, 85, 86, 113

コレステロール  
3, 6, 21, 22, 28, 101, 106, 113, 121, 122, 127

ゴナドトロピン単独欠損症  
15, 20, 22, 23, 25, 26, 27, 28

ゴナドトロピン治療  
38, 39, 40, 41, 42, 57

ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH)  
9, 12, 13, 14, 16, 20, 28, 41, 47, 49, 50, 55, 100, 101, 105,  
106

●**さ行**

細胞増殖  
1

サルコペニア  
54, 79, 80, 100, 102, 118, 119

酸化ストレス  
108

脂質代謝  
3, 101, 106, 129

思春期遅発症  
11, 14, 25, 35

視床下部  
8, 9, 13, 16, 20, 23, 26, 28, 46, 47, 49, 51, 54, 55, 57, 60,  
76, 77, 85, 89, 91, 92, 94, 113, 121, 126, 127

視床下部－下垂体－性腺系  
8, 77, 85, 121, 127

視床下部－下垂体－精巣系  
20, 94, 127

射精  
3, 8, 60, 62, 68, 87, 96

小陰茎  
8, 12, 13, 15, 16, 17, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 32, 33, 38, 46,  
50

小児がん  
16, 95, 96, 97, 98

心不全  
116, 118, 119

ジドロテストステロン (DHT)  
5, 6, 26, 32, 33, 79

睡眠障害  
9, 47, 60, 61, 62, 65, 72

睡眠時無呼吸症候群  
56, 82, 112, 114, 118, 119

生活習慣病  
54, 88, 91, 100, 112, 114, 118, 119, 121

性腺系  
1, 8, 13, 21, 26, 51, 77, 85, 121, 127

赤血球増加症  
56

前立腺癌  
56, 75, 77, 83, 97, 100, 101, 102, 105, 108, 109, 121, 122,  
133

前立腺肥大症  
108

総テストステロン  
1, 3, 9, 51, 52, 60, 61, 62, 63, 73, 74, 75, 76, 79, 82, 87,  
97, 119, 133

造精機能  
3, 87, 88, 89, 91, 92, 95, 96, 97, 125

造精機能障害  
87, 88, 89, 92

●**た行**

男性化 (androgenic) 作用  
3

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症  
8, 11, 13, 14, 15, 17, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34,  
35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 49, 52, 55, 87, 89

デボ型エナント酸テストステロン筋肉注射  
32, 34

糖代謝

3, 46, 50

同化 (anabolic) 作用

3

### ●な行

二次性徴

8, 14, 17, 21, 24, 25, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 40, 41, 42, 46,  
47, 49, 50, 54, 55, 57, 90

日内変動

1, 51, 62

妊孕性

46, 47, 54, 55, 56, 57, 58, 90, 94, 95, 96, 97, 98

### ●は行

胚細胞

14, 17, 22, 38, 40, 41, 51, 57

ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG)

8, 12, 20, 23, 25, 26, 27, 34, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 55, 57,  
58, 89, 90

複合型下垂体機能低下症 (CPHD)

16, 22, 23, 25, 27, 28

不妊

17, 23, 24, 28, 46, 50, 61, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 126, 129

フレイル

61, 79, 80, 102, 119, 136

プレグネノロン

6

ヘマトクリット (Ht)

56, 122

ヘモグロビン値

3

勃起

3, 8, 9, 12, 15, 35, 46, 47, 50, 54, 60, 61, 62, 65, 68, 87,  
125, 126, 127, 128, 133, 134, 135

### ●ま行

マイクロファルス

12, 21, 32

メタボリックシンドローム

61, 112, 113, 118, 121, 122

### ●や行

遊離テストステロン

1, 3, 56, 60, 61, 62, 63, 79, 82, 85, 86, 121, 126

### ●ら行

リビドー (性欲)

3, 8, 9, 12, 46, 47, 49, 50, 54, 60, 61, 62, 65, 68, 72, 126,  
128

類宦官

8, 46, 47, 50



日本内分泌学会「医学系研究の利益相反（COI）に関する共通指針の細則」第2条に則り、本ガイドラインの内容に関連し、各策定者参加者が開示すべきCOI関係にある企業・組織や団体をまとめた。

申告事項	策定参加者氏名	COI関係にある企業・組織・団体の名称
役員・顧問		
株保有・利益		
特許使用料		
講演料	鈴木和浩 鈴木和浩、竹石恭知、福井道明 福井道明 福井道明 竹石恭知 竹石恭知、福井道明 福井道明 鈴木和浩、福井道明 小川純人、鈴木和浩、竹石恭知 鈴木和浩、福井道明 小川純人、福井道明 西岡 宏 竹石恭知 竹石恭知 西岡 宏、福井道明 鈴木和浩、竹石恭知 竹石恭知 竹石恭知 畠山真吾	アステラス製薬株式会社 アストラゼネカ株式会社 アボットジャパン合同会社 MSD 株式会社 大塚製薬株式会社 小野薬品工業株式会社 興和株式会社 サノフィ株式会社 第一三共株式会社 武田薬品工業株式会社 田辺三菱製薬株式会社 帝人ファーマ株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 ノバルティスファーマ株式会社 ノボノルディスクファーマ株式会社 バイエル薬品株式会社 富士フイルム RI ファーマ株式会社 ブリストル・マイヤーズ株式会社 ヤンセンファーマ株式会社
原稿料		
治験・受託研究・共同研究費	鈴木和浩 鈴木和浩 竹石恭知 功刀 浩 福井道明 功刀 浩 西岡 宏 鈴木和浩 竹石恭知、義久精臣 福井道明	アステラス製薬株式会社 アストラゼネカ株式会社 キャノンメディカルシステムズ株式会社 第一三共株式会社 大正製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 帝人ファーマ株式会社 バイエル薬品株式会社 ミツフジ株式会社 株式会社山田養蜂場

<p>奨学寄附金</p>	<p>鈴木和浩 福井道明 竹石恭知 竹石恭知 竹石恭知 福井道明 福井道明 福井道明 福井道明 鈴木和浩、福井道明 竹石恭知、福井道明 鈴木和浩、竹石恭知 福井道明 福井道明 福井道明 竹石恭知 竹石恭知 竹石恭知 竹石恭知 竹石恭知 福井道明 竹石恭知 竹石恭知</p>	<p>アステラス製薬株式会社 アボットジャパン合同会社 アボットメディカルジャパン合同会社 大塚製薬株式会社 小野薬品工業株式会社 協和キリン株式会社 クラシエ製薬株式会社 興和株式会社 株式会社三和化学研究所 第一三共株式会社 大日本住友製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 帝人ファーマ株式会社 テルモ株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 日本メジフィジックス株式会社 日本メドトロニック株式会社 日本ライフライン株式会社 株式会社フィリップス・ジャパン フィリップス・レスピロニクス合同会社 不二たん白質研究振興財団 富士フイルム富山化学株式会社 ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社</p>
<p>寄付講座所属</p>	<p>竹石恭知 竹石恭知 福井道明 福井道明 福井道明 畠山真吾 竹石恭知 竹石恭知 竹石恭知、義久精臣 竹石恭知、義久精臣 竹石恭知、義久精臣 竹石恭知、義久精臣</p>	<p>アクテリオン・ファーマシューティカルズジャパン株式会社 アボットメディカルジャパン合同会社 小野薬品工業株式会社 大正製薬株式会社 太陽化学株式会社 ニプロ株式会社 日本光電工業株式会社 バイオトロニックジャパン株式会社 フクダ電子株式会社 フクダライフテック株式会社 フクダ電子南東北販売株式会社 フクダライフテック南東北株式会社</p>
<p>贈答品などの報酬</p>		