

Bioavailable Testosteroneと加齢・性機能

辻村 晃¹⁾, 松宮 清美¹⁾, 奥山 明彦¹⁾, 古賀 実²⁾, 竹山 政美²⁾, 岩佐 厚³⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科器管制御外科学 (泌尿器科)

2) 健保連 大阪中央病院泌尿器科

3) 岩佐クリニック

要 約

男性更年期障害partial androgen deficiency in aging male (PADAM) に対する注目度は高く, 最近PADAMに伴った性機能障害を主訴に泌尿器科を受診する患者数が増加している. PADAMは加齢に伴う男性ホルモンの低下が主たる原因である. 一般にtotal testosterone (TT) やRIA法で測定されたfree testosterone (aFT) などが臨床で頻用される一方, 最近free testosteroneとアルブミン結合型testosteroneは合わせてbioavailable testosterone (BT) と称され, 生物学的活性を有する男性ホルモンと理解されている. 今回性機能外来を受診した175名を対象として, BTを含む各内分泌学的所見の加齢による変化, BTと他の内分泌学的検査項目との関連および勃起能との関連につき検討した. 結果としてTTは加齢による変化が認められなかったが, sex hormone binding globulin (SHBG) が加齢に伴い有意に上昇するため, BTは有意に減少した. aFTもBT同様加齢に伴い, 減少した. さらにBTとTT, BTとaFTはきわめて相関が強かった. またthe International Index of Erectile Function 5 (IIEF-5) を用いて評価した勃起能との関連においては, TTおよびaFTとの間に有意な相関関係は認めなかったが, BTとIIEF-5 scoreの間には有意な相関関係が認められた. 加齢により有意に減少し, PADAMの一症状である勃起能障害の症状と相関関係を認めたことより, BTは診断に有用と考えられた.

はじめに

近年, 男性にも更年期障害が存在するという概念が脚光を浴びている. International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM) は「加齢に伴う血中男性ホ

ルモンの低下に基づく生化学的な症候群」をpartial androgen deficiency in aging male (PADAM) と称しているが [1-3], 現在のところ本邦では男性更年期障害 (andropause) とPADAMはほぼ同義語として理解されている. 一般にPADAMの症状は精神・心理症状, 身体症状と性機能関連症状の3つが主なものとされているが, 性機能の側面から泌尿器科を受診する患者も増加している [4-6]. また一般社会でのPADAMに対する関心が高まった背景には, 疾患概念の目新しさに加えて, 高齢化社会を迎えつつある現実と sildenafil citrate発売以降, 勃起障害に対する認識が高まった社会環境があげられる [7].

PADAMは男性ホルモンの低下が主たる原因であり, これは閉経という生理的变化に伴って女性ホルモン (卵巣性エストロゲン) が急激に低下することで生じるとされる女性の更年期障害ととらえ方は同じである. 男性ホルモンの低下を評価する際, 未だいくつかの問題点を有している. 血中アンドロゲンの大部分を占める精巣性testosteroneの約98%は性ホルモン結合グロブリン (sex hormone binding globulin; SHBG) およびアルブミンとの結合型であり, free testosterone (FT) はわずか2%程度である. 本邦においては通常analog ligand immunoassay (RIA法) により測定されたaFTが臨床によく用いられてきた. しかしこのaFTは平衡透析法で得られるFTより低値になることが知られており, その信頼性が疑問視されている [8-10]. また最近, ホルモン活性を有するFTとアルブミン結合型testosteroneは合わせてbioavailable testosterone (BT) と称され, testosteroneの生理的作用を考えるうえでもっとも重要な指標と考えられるようになった [11,12]. しかしBTの測定方法は複雑で自動化がすすんでいないため, 本邦での測定は困難である. そのため, ISSAMは血中TT, SHBGとアルブミンからBTを求める計算式をホームページ上で公開しているが (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) [11], この計算式においても保険診療での測定が認められていないSHBG値が必要となることから臨床で広く使用するには障害が多い.

連絡先: 辻村 晃, 大阪大学大学院医学系研究科器管制御外科学 (泌尿器科), 〒565-0871 吹田市山田丘2-2

TEL: 06-6879-3531

FAX: 06-6879-3539

E-mail: akitsuji@uro.med.osaka-u.ac.jp

今回われわれはTT, aFTを含めた内分泌学的所見とISSAMのホームページで得られたBTとの相関や、それぞれの加齢による変化およびPADAMの症状の1つである勃起能との関連性につき検討を加えた。

対象と方法

大阪大学医学部泌尿器科およびその関連施設の性機能外来を受診した、性機能になんらかの訴えがあった患者175名を対象とした。採血は午前8時から11時までにを行い、total testosterone (TT), aFT, LH, FSH, SHBGおよびTTとSHBGを基にISSAMのホームページを用いて算出されたBTを内分泌学的検査項目とした。勃起能に関しては初診時に得られた国際勃起スコアであるthe International Index of Erectile Function 5 (IIEF-5)にて評価した。IIEF-5は勃起能に関する5つの質問からなり、それぞれを5段階で評価するため、まったく勃起能に障害を認めない人は最高点の25点となるもので、勃

起能評価においてはもっとも広く使用されている質問票である。

これらをもとに、1) 内分泌学的所見の加齢による推移、2) BTと他の内分泌学的所見との関連性、3) TT, aFT, BTのそれぞれとIIEF-5スコアとの関連性を検討した。

結 果

1) 内分泌学的所見の加齢による推移

TT, aFT, SHBGおよびBTの加齢による推移を図1に示す。TTは加齢による有意な低下を認めなかったが($r = -0.011, P = 0.3839$), aFTは有意に低下した($r = -0.212, P < 0.0001$)。またSHBGは加齢により有意に上昇し($r = 0.662, P < 0.0001$)、逆にBTは有意に低下を示した($r = -0.03, P < 0.0001$)。またLHは加齢とともに緩やかに上昇し($r = 0.048, P = 0.0376$)し、FSHも同様であった($r = 0.19, P = 0.0091$; 図2)。

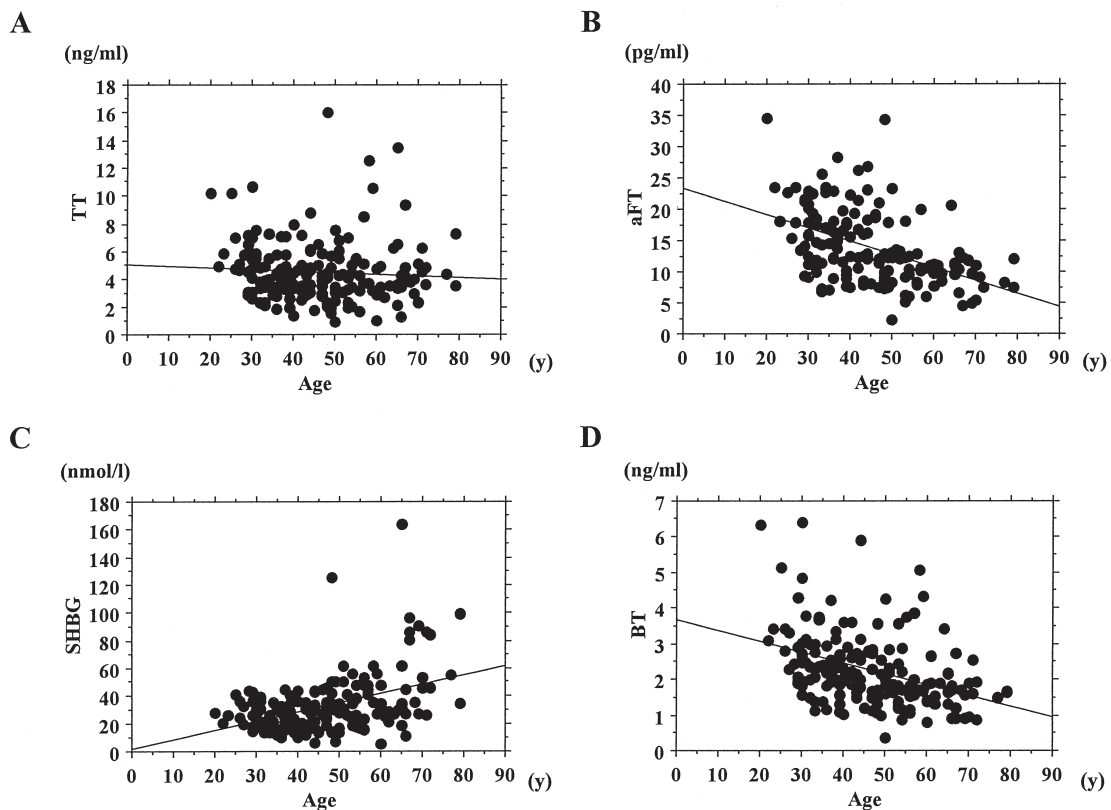


図1 加齢によるTT, aFT, SHBG, BTの推移

- A. total testosterone (TT); $r = -0.011, P = 0.3839$
 B. free testosterone (aFT); $r = -0.212, P < 0.0001$
 C. sex hormone binding globulin (SHBG); $r = 0.662, P < 0.0001$
 D. bioavailable testosterone (BT); $r = -0.03, P < 0.0001$

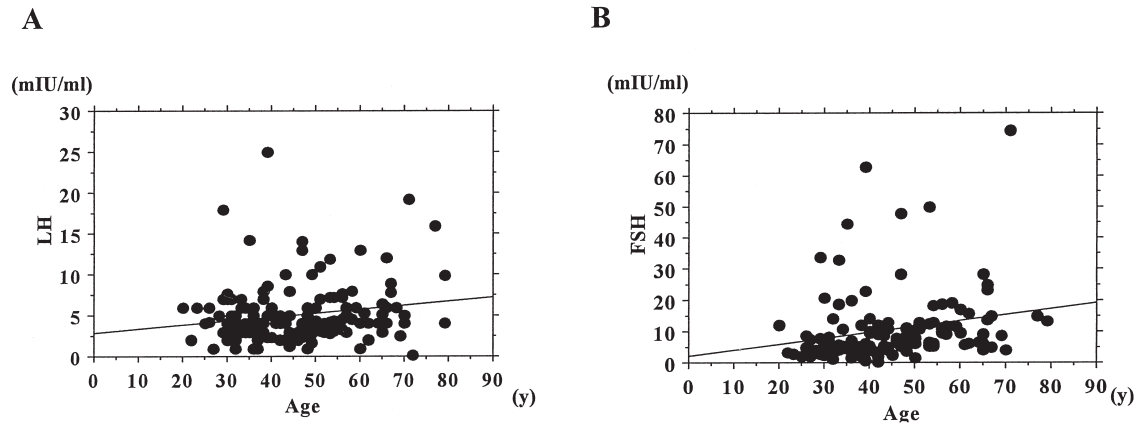


図2 加齢によるLH, FSHの推移
 A. LH; $r=0.048$, $P=0.0376$
 B. FSH; $r=0.19$, $P=0.0091$

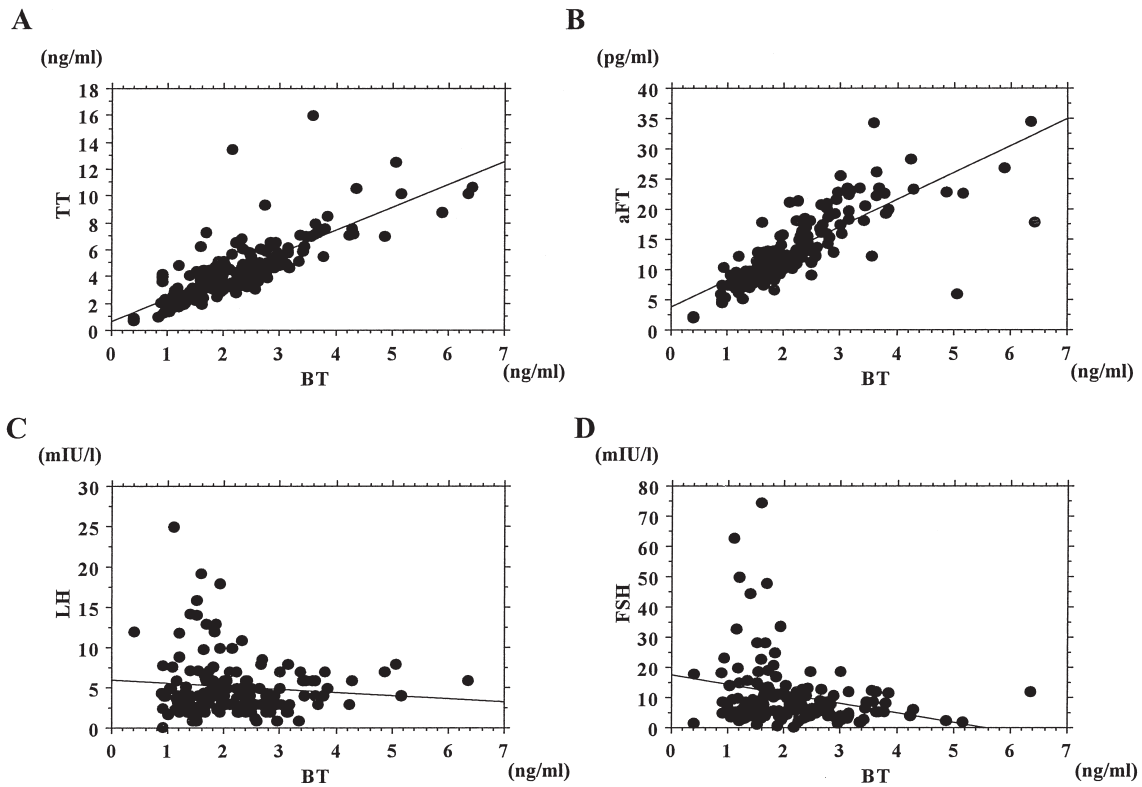


図3 BTと各種ホルモンとの関連
 A. BTとTTとの関連; $r=1.705$, $P<0.0001$
 B. BTとaFTとの関連; $r=4.449$, $P<0.0001$
 C. BTとLHとの関連; $r=-0.377$, $P=0.2399$
 D. BTとFSHとの関連; $r=-3.13$, $P=0.0013$

2) BTとTT, aFT, LH, FSHとの関連性

BTはTT ($r=1.705$, $P<0.0001$) ともaFT ($r=4.449$, $P<0.0001$) ともきわめて高い相関を示した。またFSHとBTの間には有意な負の相関を認めたが ($r=-3.13$,

$P=0.0013$)、LHとBTの間には有意な相関関係は認められなかった ($r=-0.377$, $P=0.2399$; 図3)。

3) TT, aFT, BTとIIEF-5との関連性

TTおよびaFTとIIEF-5スコアとの間には有意な所見

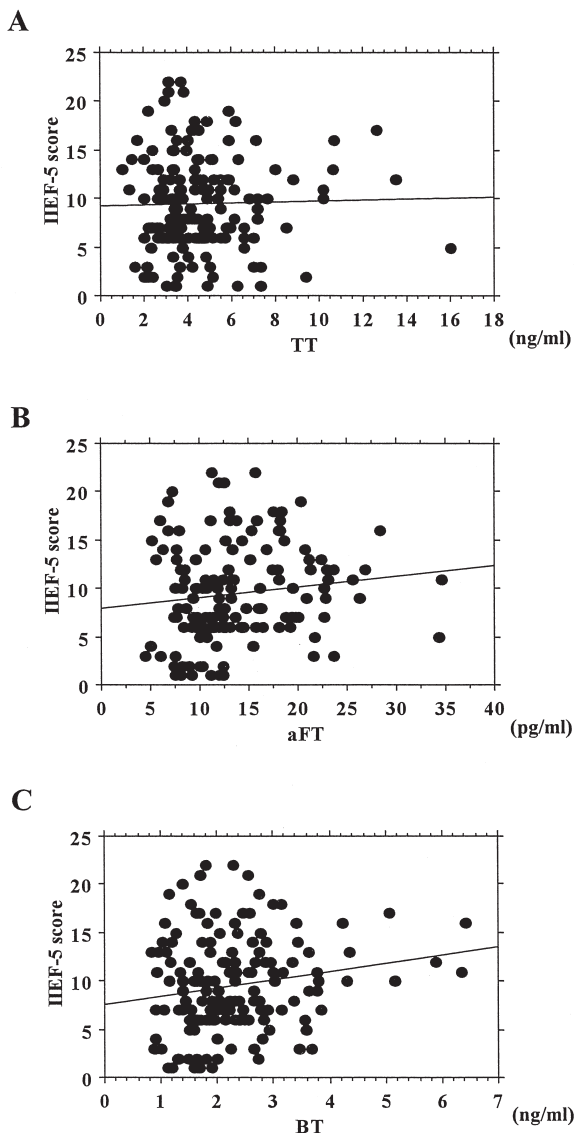


図4 男性ホルモンと勃起能との関連
 A. TTとIIEF-5 scoreとの関連; $r=0.052$, $P=0.7610$
 B. aFTとIIEF-5 scoreとの関連; $r=0.111$, $P=0.1292$
 C. BTとIIEF-5 scoreとの関連; $r=-0.854$, $P=0.0253$

は認められなかった ($P=0.7610$, $P=0.1292$)。BTにおいてはBT値が上昇するに従い、IIEF-5スコアが有意に上昇した ($r=0.854$, $P=0.0253$; 図4)。

考 察

加齢に伴い血中男性ホルモンが低下することは、古くから知られてきた。TTにおいては主に60歳以降に有意に減少するという報告から、加齢に伴う変化は乏しいという報告までさまざまである [13-14]。逆にaFTは20歳代から90歳代まではほぼ直線的に漸減するとされている。また血中SHBGにおいては加齢とともに増加するという

報告が多い [15]。われわれの今回の検討は、性機能外来を受診した患者を対象としているので、結果をそのまま広く健常人にあてはめることには疑問が残る。しかしそれでも過去の報告どおり、TTは加齢による変化がほとんど認められず、aFTとBTは加齢により有意な低下を示した。またLHおよびFSHは加齢に伴い上昇傾向を示したが、これは加齢に伴う精巣機能障害がnegative feedback機構を介して中枢に作用した結果と理解される。TTとaFTはBTときわめて強い相関を示し(図3 B)、さらにaFTの加齢による推移はBTの推移に酷似していた(図1 B, D)。一般に非結合型testosteroneは通常TTの2%程度とされるが、aFTの絶対値が2%よりはるかに低値であることより、aFTの絶対値は信頼度が低いと考えられている。逆にBTは生理的意義を有するtestosteroneと理解されているが、測定法が非常に複雑で、ISSAMがホームページ上で推奨するBTにおいても、保険診療の問題からあまり臨床で用いられていないのが現状である。今回のわれわれの検討から、aFTはその絶対値には問題が残るものの、男性ホルモンの加齢による変化を評価する場合、BT同様1つの目安に成り得るものと思われた。

今回の性機能、とくに勃起能における検討では、男性ホルモン値が上昇するに従い、IIEF-5 scoreが上昇する傾向が示され(図4)、勃起能に男性ホルモンが関与していることが示唆された。男性ホルモンが勃起能に関与していることは古くから動物実験において確かめられている [16-19]。今回、TT、aFT、BTとIIEF-5 scoreとの相関をそれぞれ詳細に検討してみると、この相関関係が統計学的に有意と判定されたのは、BTとIIEF-5の相関においてのみであった。勃起障害はさまざまな原因で生じ、さらに加齢に伴い勃起障害患者が増加することも多数報告がある [20-22]。加齢による男性ホルモンの低下も原因の1つであるが、高齢者における勃起障害全体のなかでいわゆる内分泌性勃起障害が占める割合は比較的少ない。当然ながら今回の検討における対象者がすべて内分泌性勃起障害患者というわけではない。それでもIIEF-5 scoreとの関係において、TTやaFTでは見い出せなかった統計学的有意な相関関係がBTのみに認められたことより、男性ホルモンが勃起能に少なからず影響していることを意味しているのみならず、勃起能の評価にはBTがもっとも適した検査項目であると推測された。

結 論

今回の性機能外来受診患者を対象とした検討では、加

齢との関連性においてはaFTも1つの評価の目安となり得ること、さらに勃起能に関してはBTがもっとも優れた検査項目であることなどが示された。今後、男性ホルモンと勃起能以外の症状との関連性につき対象数を増やして検討したい。さらに一般健常人を対象にした各内分泌学的所見の加齢による推移も検討の余地があるものと思われた。

文 献

- Morales A, Heaton JP, Carson CC 3rd (2000) Andropause: a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 163, 705-712.
- Comhaire FH (2000) Andropause hormone replacement therapy in the ageing male. *Eur Urol* 38, 655-662.
- Vermeulen A (2000) Andropause. *Maturitas* 34, 5-15.
- 辻村 晃, 西村和郎, 松宮清美, 奥山明彦 (2003) 精巣からみた男性更年期. *医学のあゆみ* 205, 388-391.
- 辻村 晃, 奥山明彦 (2003) 男性更年期障害の概念と将来展望. *泌尿外科* 16, 819-823.
- 辻村 晃, 松宮清美, 奥山明彦 (2004) 男性更年期障害とは. *Modern Physician* 24, 265-268.
- 辻村 晃, 西村和郎, 松宮清美, 高橋 徹, 宮川 康, 奥山明彦 (2003) 男性更年期障害への関心—日本性機能学会総会でのアンケート調査より—. *泌尿外科* 16, 757-763.
- Wilke TJ, Utley DJ (1987) Total testosterone, free-androgen index, calculated free testosterone, and free testosterone by analog RIA compared in hirsute women and in otherwise-normal women with altered binding of sex-hormone-binding globulin. *Clin Chem* 33, 1372-1375.
- Rosner W (1997) Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 2014-2015.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM (1999) A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 3666-3672.
- Morales A, Lunenfeld B (2002) Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male* 5, 74-86.
- Morley JE, Patrick P, Perry HM 3rd (2002) Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism* 51, 554-559.
- Korenman SG, Morley JE, Mooradian AD, Davis SS, Kaiser FE, Silver AJ et al (1990) Secondary hypogonadism in older men: its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 71, 963-969.
- Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C (1991) Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 73, 1016-1025.
- Nankin HR, Calkins JH (1986) Decreased bioavailable testosterone in aging normal and impotent men. *J Clin Endocrinol Metab* 63, 1418-1420.
- Mills TM, Wiedmeier VT, Stopper VS (1992) Androgen maintenance of erectile function in the rat penis. *Biol Reprod* 46, 342-348.
- Mills TM, Reilly CM, Lewis RW (1996) Androgens and penile erection: a review. *J Androl* 17, 633-638.
- Bancroft J (1980) Endocrinology of sexual function. *Clin Obstet Gynaecol* 7, 253-281.
- Reilly CM, Stopper VS, Mills TM (1997) Androgens modulate the alpha-adrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum. *J Androl* 18, 26-31.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB (1994) Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 151, 54-61.
- Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB (2000) Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 163, 460-463.
- Marumo K, Nakashima J, Murai M (2001) Age-related prevalence of erectile dysfunction in Japan: assessment by the International Index of Erectile Function. *Int J Urol* 8, 53-59.