

加齢男性性腺機能低下症候群(LOH症候群)診療の手引き

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40239

加齢男性性腺機能低下症候群（LOH 症候群）診療の手引き

並木 幹夫 高 栄哲 小中 弘之 杉本 和宏 重原 一慶

金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学（泌尿器科学）

● 加齢男性性腺機能低下症候群（LOH 症候群）診療の手引き」作成の経緯

加齢男性性腺機能低下症候群（late-onset hypogonadism：以下，LOH 症候群）は男性ホルモンの部分欠乏に因る症状，および徴候からなる症候群であるが，以前は加齢に伴う生理現象とされ，診療対象ではなかった。しかし，高齢化社会の到来により，高齢者の QOL をいかに維持するかが，21 世紀医療の大きなテーマとなってきた。ところが，女性に対するホルモン補充が国際的に広く普及しているのに対し，高齢男性に対する医療は ED に対する phosphodiesterase type 5 阻害薬の普及以外，あまり医療の対象となつてこなかった。このような高齢男性への医療対策の遅れが直接原因ではないものの，近年男女間の平均寿命の差が大きく開き，本邦では約 7 歳男性寿命の方が短い。この事実が WHO を後押しし，1998 年に Geneva Manifest が発せられるに至り，“Healthy aging for men” がようやく国際的な流れになってきた。そして“The aging male research on gender specific issues in male health” を目的に 1998 年に国際 Aging Male 学会（以下，ISSAM）が設立され，日本でも 2001 年に日本 Aging Male 研究会が設立された。ところが当時，有名人の男性更年期障害体験談がマスコミで大きく取り上げられ，LOH 症候群診療を始めたばかりの診療現場に男性更年期障害を主訴とする患者が多く受診した。男性更年期障害は LOH 症候群の一症状であるが，うつ病と紛らわしく診療現場で混乱も生じた。国際的には 2005 年の ISSAM から LOH 診療

に対する recommendation¹⁾ が発表されていたが，テストステロン値ひとつとっても，測定しているテストステロンの種類や基準値が海外と異なるなど不都合が少なくなかったため，本邦独自の LOH 症候群診療ガイドライン作成のワーキンググループが組織された。そのワーキンググループの審議および日本 Aging male 研究会（2006 年から日本 Men’s Health 医学会に名称変更）学術集会での討議の中で，ガイドラインという名称にするにはエビデンスレベルが低いとの指摘があり，最終的に「加齢男性性腺機能低下症候群（LOH 症候群）診療の手引き」が 2007 年 1 月に発刊されるに至った。

● 定義およびガイドラインの対象

まず，男性更年期障害と LOH 症候群の位置付けを明らかにした（図 1）。すなわち，男性更年期障害は主に更年期に発症する多彩な身体，精神症状を伴う疾患であり，その原因としてアンドロゲンの低下のみならず，ホルモン以外の精神的，身体的因子が関与している場合が少なくない。したがって，アンドロゲン低下を伴わない場合，アンドロゲン補充の適応とならない。一方，LOH 症候群は加齢に伴うアンドロゲン低下が原因となっている。この中には男性更年期障害の一部も含まれるが，自覚症状を伴わないアンドロゲン低下に起因する様々な徴候が含まれる（図 2）。したがって，LOH 症候群の治療の基本はアンドロゲン補充である。

以上のような両疾患の位置付けを明らかにした上で，今回の診療ガイドラインの対象として LOH 症候群を採用した。

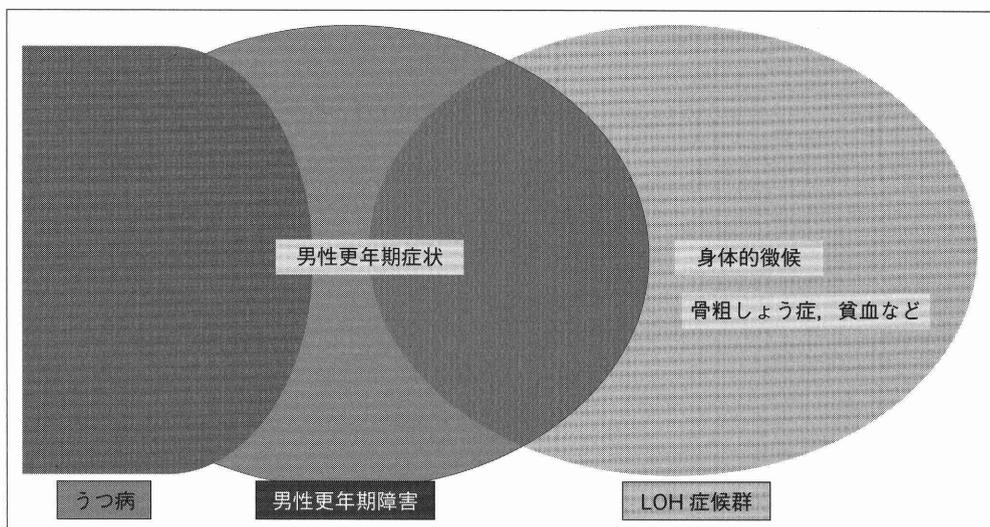


図1 LOH 症候群と男性更年期障害の位置付け

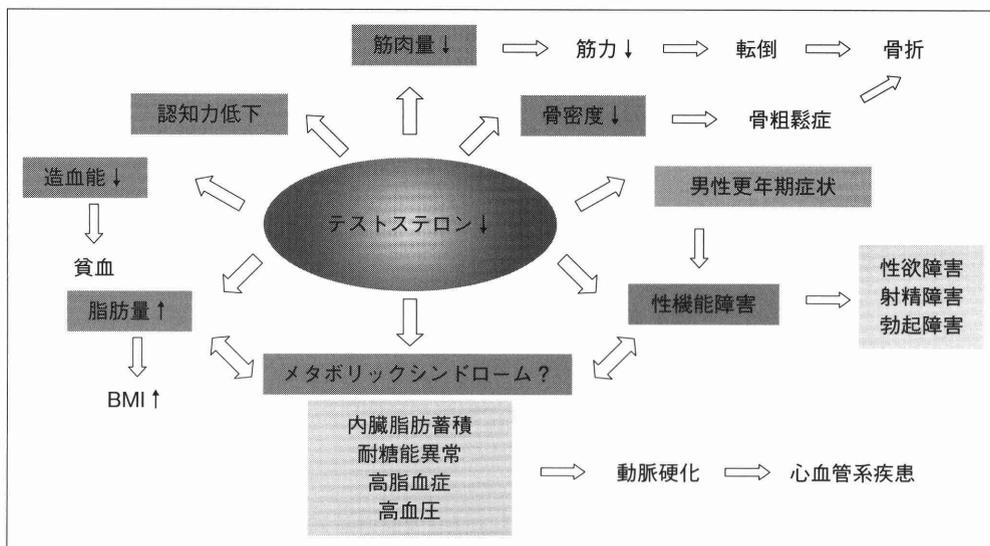


図2 LOH 症候群の病態

● LOH 症候群の診断とホルモン補充療法の適応

1. ホルモン学的検査の実際

主な男性ホルモンは精巣で産生されるテストステロンである。血中における活性型テストステロンは遊離型（フリー）テストステロンであり、総テストステロンの1～2%に過ぎない。総テストステロンは、sex hormone-binding globulin (SHBG) とテストステロンの結合型、アルブミンとテストステロンの結合型、および遊離型テストステロンの3分画よりなる。アルブミンに結合するテストステロンは容易にアルブミンから解離するため、遊離型テストステロンとアルブミン結合型テスト

ステロンを合わせて生物活性をもつバイオアベイラブル (bioavailable) テストステロン (BAT) と呼ばれている。

ゴナドトロピン測定は、原発性性腺機能低下症と2次性性腺機能低下症の鑑別に有用である。したがって男性ホルモンが低下している場合には下垂体ホルモンとして黄体化ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) の測定が必要である。

副腎アンドロゲンである dehydroepiandrosterone (DHEA) は加齢により漸減するので、老化指標の1つであるとともに LOH 症状および徴候を惹起する可能性がある。また、血中コルチゾールは生涯を通じて変動を認めないが、ストレスで変動することが知られているので、LOH 症候群と一過性ストレスとの鑑別に有用である。

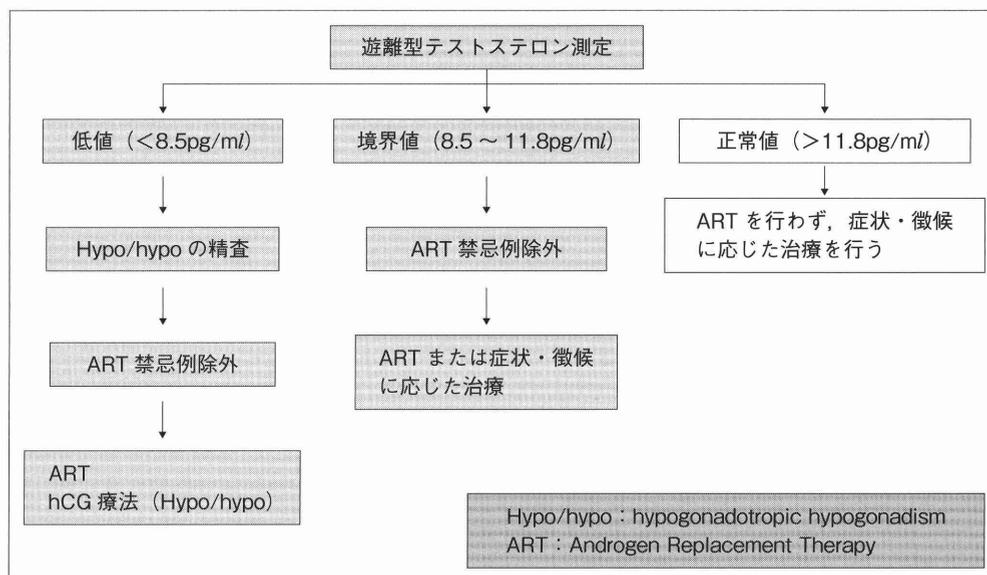


図3 LOH 症候群の診断・治療のアルゴリズム

2. ホルモン補充療法の適応基準値

ISSAM の Recommendation では LOH の基準値は総テストステロン値により定めている。しかし、本邦の健常男性の検討から²⁾ 総テストステロンは加齢による減少が軽度であり、それに対し遊離型テストステロン値は有意に加齢とともに減少すること、および健康保険の関係で総テストステロンと遊離型テストステロンを同時に測定できないことなどから、「LOH 症候群診療の手引き」では遊離型テストステロンを LOH 診断検査とすることを推奨している。

遊離型テストステロン値は一律に平均値で示すことは無理がある。そこで LOH 症候群の診断基準値として 20 歳代の mean-2SD である 8.5pg/ml を正常下限値とした。さらに 8.5pg/ml 以上であっても 20 歳代の平均値 (Young Adult Mean, YAM) の 70% 値である 11.8pg/ml 未満までの症例は男性ホルモン低下傾向群 (LOH のボーダーライン症例) とすることが LOH 症候群診断のアルゴリズムとして提案されている (図3)。

● 治療の実際

1. 男性ホルモン補充療法 (以下, ART) の適応

前項で述べた基準に基づき, ART の適応が以下のごとく決められている。

まず, 血中遊離型テストステロンが 8.5pg/ml 未満の場合, ART を第一に行う。

遊離型テストステロンが 11.8pg/ml 未満で, か

つ 8.5pg/ml 以上である低下傾向群では, 症状および徴候の程度に応じ, 患者に ART のリスクと有用性を説明した上で ART を治療の一選択肢とする。

遊離型テストステロン値が 11.8pg/ml 以上の場合 ART は行わず, 症状の内容により以下の治療を考慮する。性功能症状が強い場合は PDF5 阻害薬を投与する。心理症状が強い場合は精神神経科医・心療内科医と相談し, 抗うつ薬, 抗不安薬を投与する。身体症状が強い場合, 骨粗しょう症が疑われる場合は専門医と相談し薬物療法を検討し, 筋力低下に対しては生活習慣の改善などを指導する。

2. 男性ホルモン補充療法の除外基準

前立腺癌患者や睡眠時無呼吸発作を有する場合は ART を行わない。PSA 値では 2ng/ml 以上の場合は男性ホルモン補充療法を相対的禁忌としている。その他, 重篤な内臓疾患を有する患者は除外されている。

3. アンドロゲン補充療法のプロトコール

実際の ART の方法として我が国では以下の 3 つが推奨されている。

まず, エナント酸テストステロン筋注であり, 1 回 125mg を 2~3 週毎または 1 回 250mg を 3~4 週毎に投与する。

血中 LH 正常例に対しては hCG 負荷試験を行い, 血中テストステロンの反応性が良好であれば hCG を投与する。hCG1 回 3,000~5,000 単位を週 1~2 回または 2 週間毎の筋注が推奨される。

男性ホルモン軟膏は健康保険では使用できないが、OTC薬として市販されている。1回3gを1日1～2回陰囊皮膚に塗布（1回3mgテストステロン相当）で安定した血中テストステロン濃度が得られる⁷⁾。

4. 男性ホルモン補充療法の副作用とその監視

男性ホルモン補充療法に際して考慮すべきリスクとして心血管系疾患，脂質代謝異常，多血症，体液貯留，前立腺肥大症，前立腺癌，肝毒性，睡眠時無呼吸症候群，女性化乳房，ざ瘡，精巣萎縮，不妊，行動・気分の変化が挙げられる。

治療開始後の血液検査は2～4週後，3ヵ月後，6ヵ月後，12ヵ月後，以後は1年毎に行い，検査値に基づいて治療の中止または適宜投与量の増減を行う。また，適宜専門医に患者の治療を依頼する。

● おわりに

LOH診療は始まったばかりであり，診療にあたっては注意深い配慮が必要である。また，今後推奨ランクの高いエビデンスを創出していく必要がある。そういった意味からも，「LOH症候群診療の手引き」を参考にさせていただいて診療を行っていただくことを希望する。それにより，今後診療結果の検証が可能になり，さらにグレードアップした「手引き」さらには文字通りの「ガイドライン」に近い将来作成されることを願っている。

文 献

- 1) Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HH, et al: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 8: 56-58, 2005
- 2) 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 高 栄哲, 他: 日本人成人男子の総テストステロン, 遊離テストステロンの基準値の設定. *日泌尿会誌* 95: 751-760, 2004