

男性更年期障害の重症度分類による 男性ホルモン軟膏の治療効果の検討

テストステロン軟膏共同研究グループ

天野 俊康¹, 今尾 哲也¹, 竹前 克朗¹, 岩本 晃明²

馬場 克幸², 山川 克典², 中澤 龍斗², 吉田 勝美³

杉森 裕樹³, 田中 利明³, 方波見卓行⁴, 田中 政巳⁵

¹長野赤十字病院泌尿器科, ²聖マリアンナ医科大学泌尿器科

³聖マリアンナ医科大学予防医学, ⁴聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌

⁵聖マリアンナ医科大学薬理学

THE EFFICACY OF TESTOSTERONE OINTMENT (GLOWMIN) TREATMENT FOR LATE-ONSET-HYPOGONADISM (LOH) PATIENTS ACCORDING TO LOH SEVERITY

Toshiyasu AMANO¹, Tetsuya IMAO¹, Katsufou TAKEMAE¹, Teruaki IWAMOTO²,
Katsuyuki BABA², Katsunori YAMAKAWA², Ryuto NAKAZAWA², Katsumi YOSHIDA³,
Hiroki SUGIMORI³, Toshiaki TANAKA³, Takuyuki KATABAMI⁴ and Masami TANAKA⁵

¹The Department of Urology, Nagano Red Cross Hospital

²The Department of Urology, St Marianna University School of Medicine

³The Department of Preventive Medicine, St Marianna University School of Medicine

⁴The Department of Endocrinology, St Marianna University School of Medicine

⁵The Department of Pharmacology, St Marianna University School of Medicine

The most basic treatment for late-onset hypogonadism (LOH) is hormone replacement therapy (HRT). In Japan, intra-muscular injection of testosterone (T) has been used for LOH treatment as HRT. Testosterone ointment (Glowmin) has been available for HRT from 1965 as an over-the-counter drug, and the profile of serum T levels and efficacy of testosterone ointment for LOH patients has been reported. In this study, we analyzed the relationship between the efficacy of testosterone ointment and LOH severity. Fifty LOH patients were treated with 6 mg of testosterone ointment per day. After 12 weeks of treatment, they were divided into 2 groups according to the severity of their LOH, serum total T and free T levels, measured by such means as total aging males' symptoms (AMS) score. The improvements of total AMS score, international index of erectile function 5 score and MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) score were observed and analysis of variation was performed. Results showed that the symptoms in the more severe patients had a total AMS score improvement in 4 domains, AMS (psychological), SF-36 body pain (BP), social function (SF), role-emotion, compared to patients with slight LOH. While patients with normal serum T levels felt BP improvement as opposed to patients with low serum T levels, there was no significant difference in the other domains. In conclusion, testosterone ointment is considered to be effective in improving several elements of AMS and SF-36 in patients with a high AMS score.

(Hinyokika Kiyo 53 : 25-29, 2007)

Key words : Testosterone ointment, Late-onset-hypogonadism, LOH severity

緒 言

男性更年期障害 (Late onset hypogonadism : LOH) に対するホルモン補充療法 (HRT) は, これまで本邦において筋肉注射 (エナント酸テストステロン) による治療が行われてきた. しかしながら, エナント酸テストステロン 125~250 mg の筋肉注射では血中テ

ストステロン値は急速に上昇し正常範囲上限を約 1 週間逸脱し, 2~3 週後には前値を下回るといった変動を示す^{1,2)}. この現象は現在のところ特に問題となっていないが, 将来, 前立腺癌の発症率の上昇に寄与するのではないかと危惧される. すでに海外では, 生理的範囲内に維持する Testim, Androgel, Nebido などの薬剤が使用されている. これらの薬剤は本邦では使用

できない状況下である。このような現状において、われわれは、1965年に旧厚生省から承認された OTC (over the counter) として使用可能な男性ホルモン軟膏 (グローミン; 大東製薬工業(株)) の存在を知って臨床試験を行った。薬剤は健常者の陰囊皮膚に塗布することにより、生理的範囲を大きく逸脱せずに血中遊離テストステロン値を上昇させ、4時間後には前値に戻ることを明らかにした³⁾。さらに LOH 患者に1日約 6 mg のテストステロンに相当するグローミンを陰囊皮膚に塗布することにより、男性更年期障害の症状スコア AMS 調査票⁴⁾の心理的・身体的・性機能因子のすべてにおいて有意に改善し、国際勃起機能スコア (IIEF 5)⁵⁾の総得点の改善、健康調査票 SF-36⁶⁾のうち、体の痛み、社会生活、日常役割機能 (精神)、心の健康の4のドメインにおいて改善され、LOH の治療薬として有用であることを報告した⁷⁾。

今回、LOH 患者をその重症度によって分類することにより、同じ LOH 患者でも男性ホルモン軟膏による治療が、重症の方がより効果が上がるのか、それとも軽・中等症の方が改善されやすいのか、両群に差があるのかを検討した。

対象および方法

男性更年期障害外来を受診し、血中総テストステロン (TT) 3.18 ng/ml (ISSAM の基準値)、または遊離型テストステロン (FT) 10.0 pg/ml 未満 (更年期障害外来発症当時で明確な基準がなく暫定的に指標と定めた値)を示した50名 (年齢34~81歳、平均55.5±9.8歳)に対して、文書で同意を得て、男性ホルモン軟膏 (グローミン) を本剤の用法・用量に従って、チューブより 2 cm を1日2回 (6 mg/day のテストステロンに相当)、陰囊皮膚に塗布した。男性ホルモン軟膏塗布前と12週間後の時点で、TT, FT を測定し、AMS, IIEF 5, SF-36 の調査を行った。なお、TT の測定は、RIA・固相法で、DPC (Diagnostic Products Corporation)・トータルテストステロンキット (株ヤトロン)、FT の測定は、RIA・固相法で、DPC (Diagnostic Products Corporation)・フリーテストステロンキット (株ヤトロン) にてそれぞれ行った。

この50名を、投与前の AMS 総得点、TT 値、FT 値に基づき LOH 患者としての重症度分類を行い、男性ホルモン軟膏使用前後の AMS, IIEF 5, SF-36

の変化量 (Δ 値) を観察し、重症度により治療効果に差があるか検討した。

重症度の分類は、4項目すなわち (1) AMS 総得点50点、(2) TT 3.18 ng/ml (ISSAM の基準値)、(3) FT 7.3 pg/ml (YAM 値: 日本人の20歳代の平均値⁸⁾ 50%)、(4) FT 9.1 pg/ml (YAM 値: 日本人の20歳代の平均値⁸⁾ 60%) をそれぞれの cutoff 値として、軽/中等症 vs 重症、または高値 vs 低値をして2分割法にて群分けした。

男性ホルモン軟膏塗布前後の AMS, IIEF 5, SF-36 の Δ 値を、各群間で分散分析 (analysis of variation: ANOVA) にて比較検討した。

結 果

対象となった50名中36名で解析が可能であった。14名については、12週の検討期間中に受診が途切れてしまい、中断した理由については十分な追跡調査がされておらず、不明であった。

4項目の cutoff 値を定め2分割法で重症度分類をしたところ、(1) AMS 総得点50点未満の軽/中等症25名、50点以上の重症11名。(2) TT 3.18 ng/ml 以上の高値12名、3.18 ng/ml 未満の低値24名。(3) FT 7.3 pg/ml (YAM 値の50%) 以上の高値20名、未満の低値16名。(4) FT 9.1 pg/ml (YAM 値の60%) 以上の高値7名、低値20名という群分けとなった (Table 1)。なお、治療前後の TT および FT の値については、以前報告したように塗布1時間後に全例で有意な上昇が認められ⁷⁾、各群分け間では有意差は認められなかった。

これらの4項目について、上記のように重症度別に2群に分けて、男性ホルモン軟膏使用前後の AMS, IIEF 5, SF-36 の変化量 (Δ 値) を、重症度で分類した2群間で分析したところ、P 値が0.05以下で有意差が認められた項目は、(1) AMS の総得点で重症の方が、軽/中等症に比べ、AMS の心理のドメイン、および SF-36 の BP 体の痛み、SF 社会生活、RE 日常的役割一心の計4つのドメインでより改善が認められ、(2) TT 値の高値であった方が、低値に比べ、SF-36 の BP 体の痛みにおいてより改善が認められた (Table 2)。しかしながら、FT のYAM 値50%および60%のいずれも重症度分類別も含め、その他の項目においては、有意差は認められなかった。

Table 1. Thirty six LOH patients were divided into 2 groups according to the results of total AMS score, serum total testosterone level and free testosterone level

Cutoff level	Total AMS score 50		Total T level 3.18 mg/ml		free T YAM 50% 7.6 pg/ml		free T YAM 60% 9.1 pg/ml	
	slight-mod	25	high T	12	≥50 %	20	≥60 %	7
	severe	11	low T	24	<50 %	16	<60 %	29
	Total	36	Total	36	Total	36	Total	36

Table 2. LOH severity and efficacy of testosterone ointment; Results of ANOVA in each group

		Total AMS score			Total T level	
		$\Delta(\text{mean} \pm \text{SD})$	p		$\Delta(\text{mean} \pm \text{SD})$	p
AMS (psychological)	slight-mod	-0.44 $\pm$ 2.84		high	-1.50 $\pm$ 3.80	
	severe	-3.55 $\pm$ 3.86	*	low	-1.33 $\pm$ 3.34	NS
AMS (total)	slight-mod	-3.36 $\pm$ 7.39		high	-5.83 $\pm$ 8.11	
	severe	-7.55 $\pm$ 10.76	NS	low	-4.04 $\pm$ 8.98	NS
IIEF 5	slight-mod	2.61 $\pm$ 5.24		high	1.10 $\pm$ 3.28	
	severe	1.50 $\pm$ 1.90	NS	low	2.78 $\pm$ 4.90	NS
SF 36: Body Pain (BP)	slight-mod	-3.92 $\pm$ 11.15		high	5.05 $\pm$ 10.37	
	severe	5.85 $\pm$ 9.48	*	low	-3.56 $\pm$ 11.13	*
SF 36: Social Function (SF)	slight-mod	2.92 $\pm$ 9.36		high	3.79 $\pm$ 6.38	
	severe	10.28 $\pm$ 6.99	*	low	5.89 $\pm$ 10.37	NS
SF 36: Role Emotional (RE)	slight-mod	2.26 $\pm$ 11.66		high	6.56 $\pm$ 15.14	
	severe	15.75 $\pm$ 12.06	#	low	6.48 $\pm$ 12.62	NS

NS: not significant ($P \geq 0.05$), *: significant ($P < 0.05$), #: significant ($P < 0.01$).

考 察

男性更年期障害 (LOH) に対する治療法には, その症状によってカウンセリング, 抗うつ剤, 勃起障害に対する PDE5 阻害剤, さらに女性更年期障害には汎用される漢方製剤なども使用されるが⁹⁾, 加齢に伴う男性ホルモンの低下により種々の症状を生じるのが LOH とされ¹⁰⁾, その治療の原則はホルモン補充療法 (HRT) である¹¹⁾.

海外においては, 経口剤, 筋肉注射, 経皮剤, 歯肉 (バッカル) 剤など様々な形態の男性ホルモン補充剤が使用可能で, 長期間にわたり血中テストステロン濃度を正常範囲内に維持できるものも存在する¹²⁾. 例えば, 経口薬である Testosterone undecanate (Andriol) は, 1 日 120~240 mg の内服で, 8 時間効果があり, Testosterone undecanate の筋肉注射 (Nebido) は, 1,000 mg を注射すると以後 3 カ月にわたり血中 TT 値を正常範囲に保つ. Testosterone の経皮剤である Testim (1 日 50~100 mg) や AndroGel (1 日 50~100 mg) の塗布で, 血中 TT 値が持続して正常範囲に留まる作用がある¹²⁾.

しかしながら, 本邦で承認されている薬剤は限られているために男性ホルモン補充療法には, 内服薬が吸収の問題や肝機能障害の点より使用されず, これまでは, 筋肉注射 (エナント酸テストステロン) による治療が行われてきた. ただ, 注射後血中男性ホルモンが急速に上昇し, 正常範囲上限を約 1 週間越えて, 以後は漸減し 2~4 週間後には正常値以下になってしまう薬効動態上の問題が指摘されてきた¹³⁾. このような状況の中, OTC である男性ホルモン軟膏 (グローミン) が本邦でも使用可能であり, 前述した海外の薬剤と比べ, その性質は作用期間の短い short acting であ

ることが判明し³⁾, 早朝に高く夕方以降に低下する男性ホルモンの日内変動を考慮した HRT が可能と考えられ³⁾, 実際に LOH の症例に投与しその有用性も確認されている⁷⁾. 今回の検討では, 1 回 2 cm (テストステロン 3 mg に相当) とある用量・用法に従って, 午前中の男性ホルモン値を上昇させるため早朝にまず塗布し, short acting のため効果の持続が困難と考え, さらに夜に塗布して, 1 日のテストステロン量投与量を 6 mg とした. これは 2 週間では 84 mg となり, 筋肉注射 (エナント酸テストステロン) 1A (125 mg) を 2 週間投与した量より少なく, 安全性には問題ないと思われたため, この投与法とした. 現在, TT や FT の日内変動を重視して, 1 日 1 回朝のみの塗布による成績も検討中であり, その投与量に関しても TT や FT の血中濃度を参考にしながら, 至適量を決定していくことも考慮中である.

筋肉注射 (エナント酸テストステロン) による HRT の場合, TT が低値例で有効な場合が多いが, TT 高値でも有効であったり, 低値でも無効例である場合もあることが報告されている¹⁴⁾. 軟膏剤を含めた他の HRT でも, LOH の重症度による効果の違いを示した報告は検索しえた範囲では見あたらなかった.

そこで今回, 男性ホルモン軟膏 (グローミン) がどのようなタイプの LOH においてより有用性が高いか検討するために, 治療前の AMS, TT および FT により重症度分類を行い, AMS, IIEF 5 および SF-36 の治療前後の変化量で, 重症度によって改善率に有意差があるかどうかを検討した. 対象症例は, 検討開始時点では, 血中総テストステロン (TT) 3.18 ng/ml (ISSAM の基準値), または遊離型テストステロン (FT) 10.0 pg/ml 未満 (更年期障害外来発足当時で明

確な基準がなく暫定的に指標と定めた値)としたが、検討が進行中の2004年に日本人成人男子の基準値が設定された⁸⁾ため、重症度分類に関しては、cut off 値として、TT そのまま ISSAM の基準値をそのまま採用し、FT は 7.6 pg/ml (YAM 値の50%) および 9.1 pg/ml (YAM 値の60%) を採用して検討した。

このような基準で解析を行った結果、AMS の重症群は、軽/中等症に比べ、AMS の心理、SF-36 の体の痛み (BP)、社会生活 (SF)、日常的役割機能一心 (RE) の4項目において有意に高い改善率がみられ、LOH として AMS のスコアが高い重症例ほど、上記の症状がより改善されていることが判明した。この結果から、AMS の総スコアが高く LOH の症状がより強い重症群の方が、男性ホルモン軟膏による HRT により症状の改善が著明であり、AMS 総スコアの高い重症群にとって、HRT はより効果が期待できるものと考えられた。

一方、TT の高値群は、低値群に比べ、SF-36 の体の痛み (BP) の1項目において有意に高い改善がみられたが、その他の TT の高値・低値群、FT の高値・低値群 (YAM 値50, 60%いずれも) では、両群間において有意差は認められず、治療前の TT や FT 値から男性ホルモン軟膏の効果につき推測することは困難であると考えられた。

本来、LOH は加齢による男性ホルモンの低下により、身体、精神、性機能などの様々な症状が出現するとされているので、本件の検討を開始する時点では、TT や FT 値によって重症度分類すると、HRT によって TT や FT がより低い群では、著明に治療効果が現れるのではないかと。逆に、TT や FT が比較的高い軽症では血中男性ホルモンの補正がしやすく、治療効果が上がるのではないかと。といった予測をたてて臨床試験に臨んだが、TT および FT 値によって重症度分類したところでは、TT が高値群の方が低値群に比べ、SF-36 の体の痛み (BP) の改善が有意に認められた以外、TT、FT がより高いか低いかわけは、改善率に差が認められなかった。これまでのわれわれの報告では、男性ホルモン軟膏塗布により LOH 患者の血中 TT、FT が上昇し、全体として AMS の心理、身体、性機能のすべてのドメインで有意な症状の改善を認め、SF-36 においても、体の痛み (BP)、社会生活 (SF)、日常役割機能 (精神) (RE)、心の健康 (MH) の各ドメインが有意に上昇した⁷⁾。しかしながら、今回の検討で、LOH を重症度分類して TT、FT の高値と低値との間で、治療効果に差がなかったことは、血中のホルモンレベルだけで、HRT の効果を予測することは困難で、男性更年期障害外来を受診する LOH 患者には TT や FT 値以外にも色々な背景があり、その多様性を示しているものではないかと推察された。

血中男性ホルモンが低値を示す場合に HRT を施行しているものの、男性更年期障害外来の中には、不安うつ症状の患者が相当数含まれていると考えられ、血中男性ホルモンレベルと症状の程度とが一致せず、全体としては HRT が有効であるが、TT や FT レベルでの重症度分類で、高値群と低値との間に有意差がほとんど認められなかったと考えられた。

また、LOH に対して HRT を行う際には、副作用にも十分に配慮する必要がある。その中でもとくに HRT と前立腺癌発生の関連は重要な問題である。筋肉注射 (エンアント酸テストステロン) による治療のように、男性ホルモン値が正常値を超えても差し支えないのか、グロミンのように生理的範囲内の変動に留まるのが安全なのか、まだ結論の出ないところであるが、前立腺癌やその疑いがある場合には、性腺機能低下症に対する HRT は禁忌である¹⁵⁾ので、前立腺特異抗原 (PSA) の測定をあらかじめ行い少しでも高い場合には HRT は行わない。HRT が前立腺癌を引き起こすかどうかという点に関して最近の報告では、1年間勃起障害を伴った性腺機能低下症患者にテストステロンを投与しても PSA の有意な変化はなかったという報告¹⁶⁾や、HRT の6~36カ月後の前立腺癌発生率は一般の発症率と変化ないという報告¹⁷⁾がある一方、HRT を受けた数カ月から数年後¹⁸⁾、さらには10年前に HRT を受けた患者が前立腺癌を発症したという報告¹⁹⁾もある。したがって、現在のところ HRT が前立腺癌発症に関連があるとのエビデンスがあるとはいえないものの、HRT 施行後も長期にわたり前立腺癌の発症に注意をしなければならぬと思われる。

以上より、LOH に対する男性ホルモン軟膏による HRT は、治療前の AMS 総スコアが高い重症群において、AMS の心理、SF-36 の体の痛み (BP)、社会生活 (SF)、日常的役割機能一心 (RE) などの改善がより一層期待される一方、TT や FT の低下の程度によって治療効果に差はなく、男性更年期障害外来受診者の多様性の一端を現しているものと考えられた。

結 語

AMS のスコア、TT や FT の値によって LOH の重症度を分類し、男性ホルモン軟膏 (グロミン) による治療後、AMS、IIEF 5、SF-36 の各スコアの変化率でみた治療効果が重症度によって差があるかを検討し、若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は、第5回 Aging Male 研究会 (2005年11月: 東京) において報告した。

文 献

- 1) Juul A and Skakkebaek NE: Androgens and the aging. Hum Reprod Update 7: 423-433, 2002

- 2) Nakazawa R, Baba K, Nakano M, et al.: Hormone profiles after the intramuscular injection of testosterone enanthate in patients with hypogonadism. *Endocrine J* (in press), 2006
- 3) 天野俊康, 竹前克朗, 馬場克幸, ほか: 健康男性における遊離型テストステロンの日内変動と男性ホルモン軟膏塗布後のプロファイル. *日性会誌* **20**: 13-18, 2005
- 4) Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, et al.: A new "aging males' symptoms" rating scale. *Aging Male* **2**: 105-114, 1999
- 5) Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al.: Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the international index of erectile function (IIEF5) as a diagnostic tool for erectile function. *Int J Impot Res* **11**: 319-326, 1999
- 6) 福原俊一, 鈴鴨よしみ: SF-36v2 日本語版マニュアル. NPO 健康医療評価研究機構, 京都, 2004
- 7) 馬場克幸, 中澤龍斗, 中目真理子, ほか: 男性更年期障害患者におけるテストステロン軟膏の有効性の検討. *日性会誌* **20**: 19-24, 2005
- 8) 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 高 栄哲, ほか: 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礎値の設定. *日泌尿会誌* **95**: 751-760, 2004
- 9) 天野俊康, 小堀善友, 松下友彦, ほか: 男性更年期障害治療における漢方薬の位置づけ. *日性会誌* **18**: 307-311, 2003
- 10) 佐藤嘉一, 加藤修爾, 大西茂樹, ほか: 男性更年期外来受診者の自覚症状および内分泌所見の分析. *日泌尿会誌* **95**: 8-16, 2004
- 11) Morales A and Tenover JL: Androgen deficiency in the aging male: when, who, and how to investigate and treat. *Urol Clin North Am* **29**: 975-982, 2002
- 12) 天野俊康: 男性ホルモン剤の最新トピックス—本邦および海外の現況—. *性差と医療* **3**: 65-70, 2006
- 13) 岩本晃明, 馬場克幸, 中澤龍斗: 男性更年期障害の臨床—ホルモン補充療法 実際とその効果. *Mod Physician* **24**: 283-287, 2004
- 14) 松田公志, 巽 一啓: 男性更年期障害の診断と治療. *泌尿器外科* **16**: 831-837, 2003
- 15) Kirby R and Gould D: Testosterone replacement therapy in hypogonadal men and prostate cancer risk. *BJU Int* **96**: 471-472, 2005
- 16) El-Sakka AI, Hassoba HM, Elbakry AM, et al.: Prostatic specific antigen in patients with hypogonadism: effect of testosterone replacement. *J Sex Med* **2**: 235-240, 2005
- 17) Rhoden EL and Morgentaler A: Risk of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* **350**: 482-492, 2004
- 18) Gaylis FD, Lin DW, Ignatoff JM, et al.: Prostate cancer in men using testosterone supplementation. *J Urol* **174**: 534-538, 2005
- 19) Sengupta S, Duncan HJ, Macgregor RJ, et al.: The development of prostate cancer despite late onset androgen deficiency. *Int J Urol* **12**: 847-848, 2005

(Received on March 27, 2006)
(Accepted on August 22, 2006)

Editorial Comment

わが国では, 安全に使用できるテストステロン (T) 製剤は注射薬だけで, 欧米で広く用いられている貼付薬や軟膏製剤は承認されていない. 徐放製剤の注射薬では, 注射直後の異常に高いT値, 次回注射直前の低いT値などの問題がある. 著者らによって, わが国でも用いることができるT軟膏製剤があり, その有用性が科学的に立証される意義は大きいと考える. ただ, 薬局で誰でも購入, 使用できる薬剤であることが問題で, 未診断の前立腺癌患者が自己診断でT軟膏を使用する恐れもある. やはり, 医師の処方で使用するT製剤の開発が必要と考える.

関西医科大学

松田 公志

Editorial Comment

わが国ではテストステロンエテンナート剤のみが現在 HRT に使用されている. 血中濃度の不安定なテストステロンエテンナート剤に対し, グローミンは血中濃度の安定した薬剤であるが, 著者らも述べているように, グローミンが今後注射薬による LOH 治療に変わるためには, テストステロンの含有量などを症例に合わせて変える必要があるかもしれない.

いずれにしても, 早急に今回のような軟膏, 貼付薬によるテストステロン製剤の多面的な臨床成績や追試成績が報告されることを期待している.

東邦大学

石井 延久