

# 男性ホルモンの苦悩 —前立腺癌内分泌療法は LOH 症候群(男性更年期)を 引き起こすのか—

日本赤十字社和歌山医療センター 第二泌尿器科部

金岡 俊雄 *Tosbio Kanaoka*

## はじめに

中高年以降の男性で、男性ホルモン分泌量の低下に伴い、女性の更年期と似たような症状が出現することがある。これを男性更年期あるいは LOH 症候群 (late onset hypogonadism syndrome 加齢男性性腺機能低下症) と呼ぶ。同じ病態を指すものであるが、最近では LOH 症候群と表現することが多い。勃起障害に代表される「性的症状」、疲労感や筋力低下、骨塩量の減少に伴う「身体症状」、不安感、鬱などの「精神症状」等々、多彩な症状を呈する。男性ホルモンが低値であることと、症状の重症度の評価とで診断を行い、治療は男性ホルモンの投与が行われる。

一方で前立腺癌は、ほとんどがホルモン依存性の癌であり、あらゆる病期において内分泌療法(男性ホルモン遮断療法)の適応がある。男性ホルモン遮断療法は前立腺癌薬物療法の基本となるものである。しかし生理的に存在する男性ホルモンを急速に低下させることは、当然身体に様々な影響を及ぼすことになる。

前立腺癌患者に対する男性ホルモン遮断療法は医原的な LOH 症候群を惹起し QOL の低下につながる可能性がある。逆に、LOH 症候群

に対する男性ホルモンの投与が前立腺癌を誘発する可能性も懸念される。男性ホルモンは泌尿器科医を苦悩させるのである。

筆者の LOH 症候群に関する講演を聞いた前立腺癌内分泌療法中の患者に「私も LOH 症候群になるのでしょうか?」と聞かれたことがある。当然の疑問である。男性ホルモンは患者も苦悩させてしまうのか?

医療は、病気や老化という自然経過への介入である。治療行為により、本来の目的以外の「ひずみ」を生じることがしばしば起こる。そのひずみは合併症や副作用という客観的にもわかる現象として現れる場合もあるが、医療者の気づかない部分で患者を苦しめることも多いのである。

本稿では、男性ホルモン補充療法と遮断療法という、相反する治療法の身体精神状態への影響を考察する。

以下の3点について述べる。

1. LOH 症候群概説、当院での治療成績
2. 前立腺癌内分泌療法概説
3. 前立腺癌内分泌療法は LOH 症候群を引き起こすのか?

一般市民、内分泌療法中の前立腺癌患者、LOH 症候群患者の AMS (aging male's symptom) の比較により得られた知見

(平成24年10月1日受付)(平成24年10月11日受理)  
連絡先：(〒640-8558)

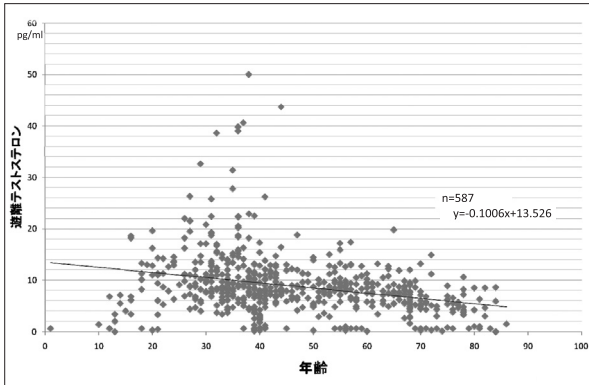
和歌山市小松原通四丁目20番地  
日本赤十字社和歌山医療センター  
第二泌尿器科部

金岡 俊雄

## 男性ホルモんに支配される 「男性」の一生

当院での男性ホルモンの当院での 2004 年から 2011 年までのデータを図 1, 図 2 に示す。

【図 1】遊離テストステロンと年齢



【図 2】総テストステロンと年齢

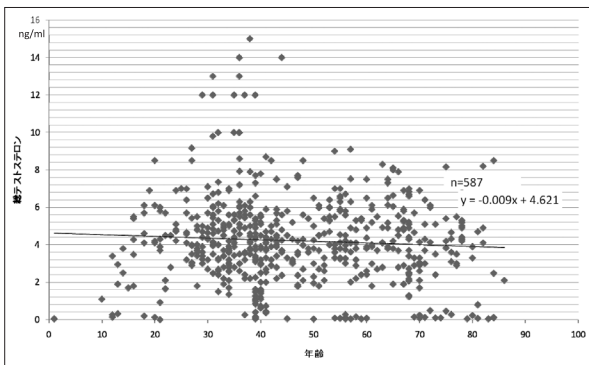
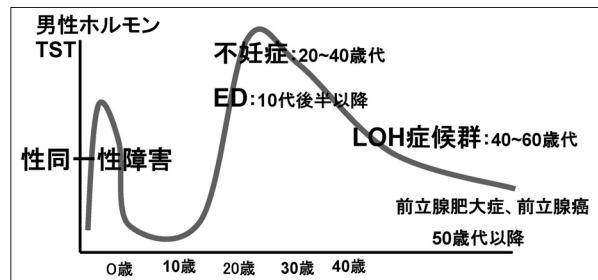


図 1 は活性を持つ遊離テストステロン, 図 2 は総テストステロンである。テストステロンはその大部分がグロブリンやアルブミンと結合しており, 生物学活性を持たない。男性ホルモン活性の評価は遊離テストステロンで行うことが多い。当院の集計データでも, 諸家の報告<sup>1)</sup>と同様, 両者とも加齢に伴い減少傾向がみられるが遊離テストステロンにその傾向が強く見られる。また, 男性ホルモンは加齢により減少するという傾向はあるが, それ以上に, 大きな個人差のあることも明らかである。個人の経年的変化を調べた信頼に足る報告はほとんどないが, 男性ホルモンの経年的変化を模式的に表示すると図 3 のようになるとされる。

年齢による変化は, 女性における性ホルモンの変化と少し異なる。特徴の一つは胎児期から

【図 3】男性の一生



新生児期にかけて, 思春期に匹敵するレベルの男性ホルモンが胎児の精巣から放出されることである。この現象が胎児の脳を男性型へと誘導するといわれる。この時期に母体に強いストレスがかかると, 母体の副腎からのステロイドホルモンの影響で, 男性ホルモンの産生が抑制され脳の男性型への分化が障害される。これが MtF 性同一性障害(男性の肉体を持ちながら女性の心を持つ)の原因とされている<sup>2)</sup>。性の根源にかかわる興味深い現象であるが本稿ではこれ以上触れない。

もう一つの特徴は加齢による減少が女性ほど劇的ではないことである。そのため, 中高年に明らかな症状をきたすことが比較的少ないのである。

先に示したように, 男性ホルモンは個人差が大きく, また採取条件によっても大きく変動する。年齢により身体状態を「正常」に保つための必要量が変化し, その必要量からの逸脱は身体に様々な変調をもたらすのであるが, いわゆる正常値を決めることが難しいため, LOH 症候群の診断を難しいものとし, 疾患概念の確立に時間を要したのである。

### LOH 症候群

(late onset hypogonadism syndrome)  
加齢性腺機能低下症

LOH 症候群の診断は遊離テストステロンの数値と症状から行う。

症状評価にはハイネマンの AMS (aging male's symptom) 質問票<sup>3)</sup>が国際的にも広く用いられている(図 4)。

【図 4】AMS 質問票

番号	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					
2	関節や筋肉の痛み					
3	ひどい発汗					
4	睡眠の悩み					
5	よく眠くなる、しばしば疲れを感じる					
6	いらいらする					
7	神経質になった					
8	不安感					
9	からだの疲労や行動力の減退					
10	筋力の低下					
11	憂鬱な気分					
12	「絶頂期は過ぎた」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	早期勃起回数の減少					
17	性欲の低下					
重症度 : 17~26点 なし、27~36 軽度、37~49 中等度、50点以上 重症						

心理的因子が 5 項目(質問 6 ~ 8, 11, 13), 身体的因子 7 項目 (質問 1 ~ 5, 9, 10), 性機能因子 5 項目(質問 12, 14~17)の合計 17 項目から構成されている。各項目とも、「ない」、「軽い」、「中程度」、「重い」、「非常に重い」の 5 段階で評価し、それぞれ 1 ~ 5 点の点数をつける。合計点数で 37 点以上を中等度、さらに 50 点以上を重症の LOH 症候群の可能性ありとする。

【表 1】遊離テストステロン基準値 (pg/ml)

20~29歳	8.5~27.9
30~39歳	7.6~23.1
40~49歳	7.7~21.6
50~59歳	6.9~18.4
60~69歳	5.4~16.7
70~79歳	4.5~13.8
全年齢	(設定せず)
「フリーテストステロン検討会」	

【表 2】男性ホルモンの働き

• 性機能	性欲の維持 射精 勃起
• 筋肉の維持	筋力の増強 筋肉量の増加
• 脂肪蓄積抑制	体脂肪量の減少
• 認知機能	認知力の維持
• 赤血球産生	
• 骨の形成	骨形成促進、骨吸収抑制

男性ホルモンは、多くの重要な生理的役割を

担っており(表 2)、適正值からの逸脱は身体、精神、性機能に大きな影響を及ぼす。

先に述べたように、男性ホルモンは個体差が大きく、「正常値」の設定は困難である。日本泌尿器科学会学術委員会承認の下に組織された「フリーテストステロン検討会」では「遊離テストステロン」の「男性基準値」を表 1 のように決めている。さらに LOH 症候群ガイドライン検討委員会は 20 歳代の mean ± 2 SD である 8.5 pg/ml を正常下限値としている。8.5 pg/ml 以上であっても 20 歳代の平均値の 70% 値である 11.8 pg/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)として男性ホルモン補充療法の対象とすることも提案している。

しかし筆者の実際の診療経験からは全年齢を通じて 5 pg/ml 以下の症例で男性ホルモン補充療法の有効性が高いという印象である。

## 当院における LOH 症候群治療成績

2011 年 4 月~2012 年 3 月の間に当科で治療を行った 22 名の治療成績を表 3, 4 に示す。

【表 3】当院での治療成績

期間 2011年4月~2012年3月	
• 年齢	58 ± 15.8歳
• 症例数	22例
• 継続回数	8.4 ± 5.5回
• 遊離テストステロン	5.1 ± 2.4 pg/ml
• 効果	excellent 26.3 % (5/19) good 63.2 % (12/19) poor 10.5 % (2/19)
• 継続率	継続中 11例 軟膏へ移行 2例 中止 6例

治療はテストステロンデポー 250mg を 2 週間 ~ 4 週間毎に筋注を行った。

主訴として訴えた項目で 2 ポイント以上改善したものを著効、1 ポイント改善したものを有効とした。複数の訴えのあるものについてはその平均で評価した。著効、有効例は 9 割以上であった。

【表 4】 当院での治療成績

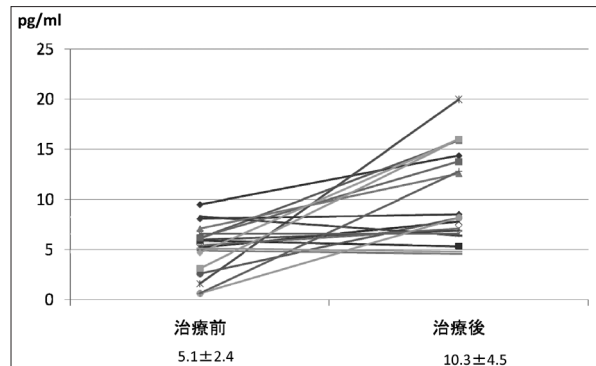
年齢	継続回数	反応	テストステロン	継続中	主訴	参考
34	10	Good	3.1	○	精神症状(神経質)	
76	6	Good	4.7	○	性的症状(ED)	
60	4	Good	5.1	○	身体症状(筋力低下)、性的症状	途中軟膏使用
75	2	Poor	0.1	中止	体の疲労	前立腺癌にて除癌後
20	29	Excellent	0.6	○	精神症状、筋力低下	Prader-willi症候群・精神的安定と著名な筋力アップ
65	11	Excellent	6.6	○	総合症状	一時軟膏使用
65	7	Excellent	5.4	中止	性的症状、総合症状	多血症で瀉血必要となるも継続希望
56	7	Good	7.1	○	精神症状(いろいろ、神経質)	
59	8	Good	6.2	○	総合症状	
60	10	Good	8.1	休業中	性的症状(ED)	
44	6	Excellent	4.9	○	疲労感と精神症状	
24	6	Good	8.3	中止 (拳児希望のため)	性的症状(ED)	
71	12	Good	6	中止	発汗、性的症状(ED)	多血症で中止
69	11	Good	2.6	中止(軟膏へ移行)	総合症状 疲労	
69	8	Good	1.2	3か月中止後再開	著明な筋力低下	
70	6	Poor	5.2	中止	精神症状、不安感	
58	4	Good	6.1	○	発汗	
67	6	Good	5.9	○	精神症状	
60	6	Excellent	9.5	中止(軟膏へ移行)	総合症状、疲労	

数回の投与で効果のあった症例は基本的に3～6箇月継続し、いったん中止あるいは男性ホルモン軟膏使用へと移行するよう勧めている。

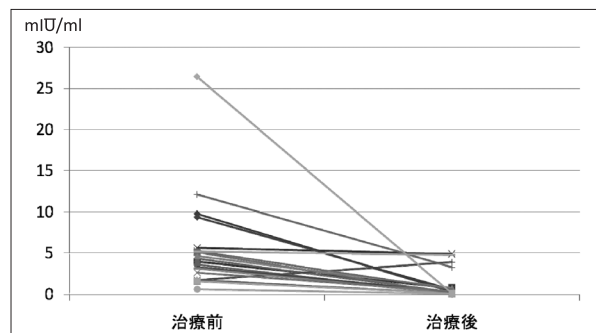
副作用は、多血症が2例で認められ投与中止にて軽快した。懸念された肝機能悪化症例やPSA上昇症例は認めなかった。1例で軽度の女性化乳房出現したが投与継続希望された。

投与前後(投与直前、投与後2～4週)の遊離テストステロン値である(図5)。上昇が明らかでない症例もあるが、全例で同時に測定したLHは著明に抑制されており(図6)、投与後少なくとも一週間以上の期間は高い遊離テストステロン値が維持されていたものと推測可能である。テストステロン軟膏については、血中の男性ホルモン値の増減が生理的状态に近いとして推奨する報告<sup>4)</sup>もみられるが、使用法が患者に依存するため、効果が不確実な印象である。

【図 5】 遊離テストステロン



【図 6】 LH





## LOH 症候群まとめ

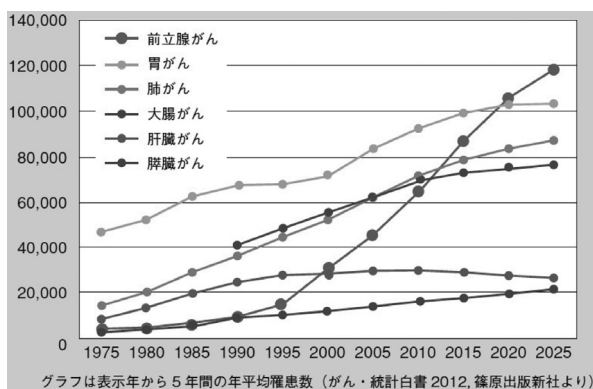
LOH 症候群は男性更年期と同じ病態をさすものである。男性更年期と呼んでいたころは、性機能障害やうつ症状が重視され、比較的限局された患者に対する疾患概念であった。しかし、最近の研究では男性ホルモン減少が、動脈硬化や筋力低下などにも密接に関係していることが明らかになってきており<sup>5)6)7)</sup>、中高年以上の男性の全身疾患として注目されている。当科での治療経験でも有効率は高く、重篤な副作用は多血症以外には認めなかった。しかし肝障害の可能性、前立腺発癌誘発の可能性も懸念されており、現時点では専門医での治療が望ましいと思われる。

加齢により身体能力、気力が低下することは自然なことではあるが、もともと医療は「病気や老化」という自然現象に介入する人類の叡智である。LOH 症候群の治療は、中高年男性の QOL(生活の質)を向上させ、さらに高齢化社会活性化に役立つものと考えられる。

## 前立腺癌内分泌療法

従来、日本人には少なかった前立腺癌であるが生活特に食生活の変化に伴い、罹患数、死亡数ともに急増中である。2012 年のがん統計白書では 10 年後には男性がん罹患数の一位になる可能性が指摘されている(図 7)

【図 7】男性におけるがん罹患数の推移と将来予測



【図 8】前立腺癌内分泌療法の歴史

ホルモン療法の歴史	
1941年～	Hugginsらの「前立腺癌に関する研究」と題した一連の論文から、進行前立腺癌に対して外科的去勢やエストロゲン剤が有効であること、前立腺癌の進展にアンドロゲンが重要な役割を持っていることを示した。(ノーベル賞受賞)
1970～1980年代	抗アンドロゲン製剤の開発が進む。
1986年	世界初のLHRHアゴニスト製剤が英国で承認された。
1991年	日本初のLHRHアゴニスト製剤が承認された。

前立腺癌は代表的なホルモン依存性癌<sup>8)</sup>でありほとんどの症例で内分泌療法(男性ホルモン遮断療法)が著効する。内分泌療法は 1941 年に Huggins らの報告に始まる(図 8)。当初は外科的去勢術やエストロゲン剤による治療が主体であったが、現在では LH-RH agonist 投与による薬物去勢術に抗アンドロゲン剤併用する CAB 療法(combined androgen blockade)が推奨されている<sup>9)</sup>。さらに男性ホルモンの前立腺細胞での代謝を標的とした新たな薬剤も開発され実用化されようとしている<sup>10)</sup>。しかし男性ホルモンの 95%をしめる精巣由来のテストステロンを抑制することが内分泌療法の基本であることは変わっていない。

従来内分泌療法は一定期間(平均して数年)奏功するがその後前立腺癌細胞の再増殖、再燃が起こるといわれてきた<sup>11)12)</sup>。そのため限局性前立腺癌については高齢者、合併症を有するハイリスク患者以外では全摘術などの根治治療が推奨されてきた。しかし内分泌療法による根治の可能性を示唆する報告もみられ<sup>13)</sup>、新たな内分泌治療薬によるコントロール期間の延長も期待できるようになってきており治療期間中の QOL の上昇が、より重要視されるようになってきている。

前立腺癌には、早期発見、治療効果判定ともに非常に有用な PSA というマーカーがある。早期発見される症例も多くその場合には、根治治療としての前立腺全摘が行われる。手術支援ロボット da Vinci が 2013 年度より当院でも導入され、より低侵襲な根治治療が可能となる。しかし今後とも、前立腺癌治療のあらゆる病期

において内分泌療法の重要性は変わらないものと思われる。

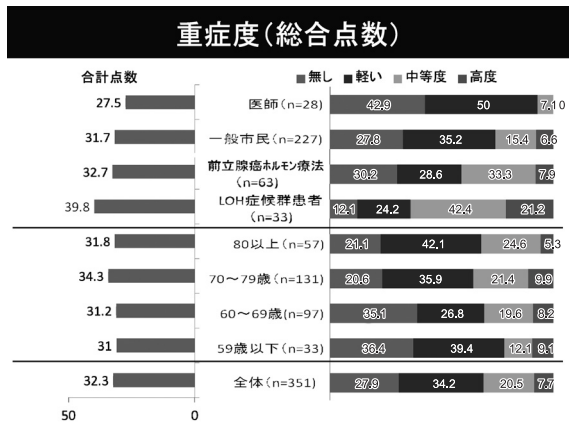
## 前立腺癌内分泌療法は LOH 症候群を引き起こすのか

一般市民、前立腺癌内分泌療法中の患者、当院通院中の LOH 症候群と診断した患者に対しハイネマン問診票を用いて AMS 評価を行った。全項目の回答を得られたのは、一般市民(医学をテーマにした市民公開講座の受講者、重篤な疾患を持たない健常者) 227 名、前立腺癌内分泌療法中の患者 63 名、LOH 症候群と診断された患者 33 名である。ハイネマン質問票各項目についての集計結果を検討する。

### 重症度(図 9)

全項目の合計点数による総合重症度である。前立腺癌患者は LOH 症候群患者より重症度は低く、健常な一般市民とほぼ同等であった。

【図 9】



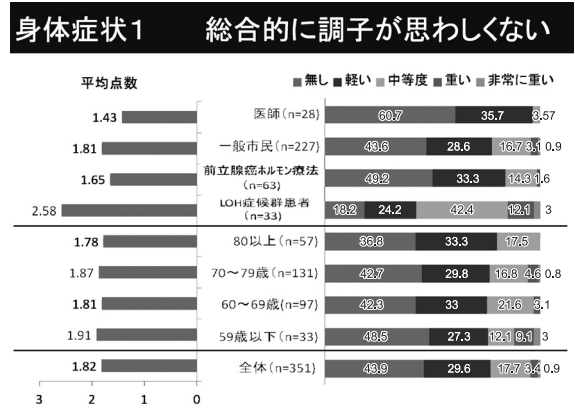
### 身体症状(図 10~16)

項目別の評価では、身体症状では「ひどい発汗」を除き LOH 症候群患者より、さらには健常一般市民よりも良好であった。

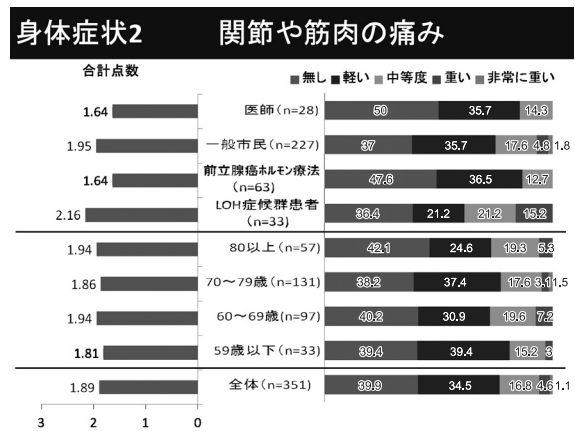
### 精神症状(図 17~21)

全項目で一般市民、LOH 症候群患者より良好との結果であった。

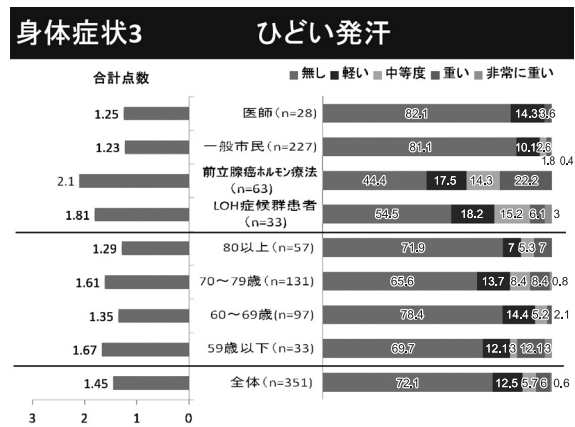
【図 10】



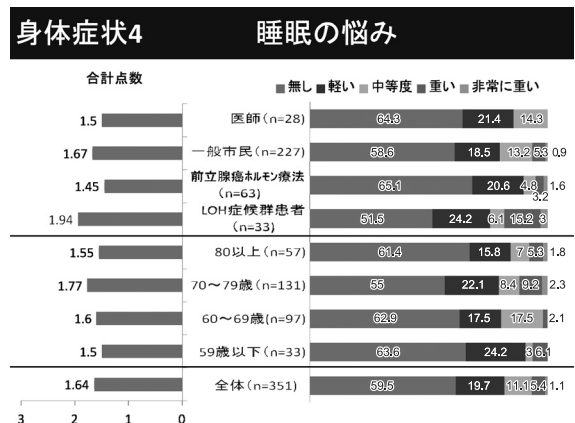
【図 11】



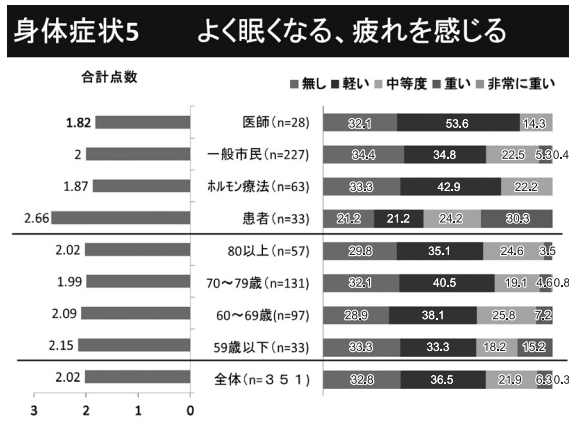
【図 12】



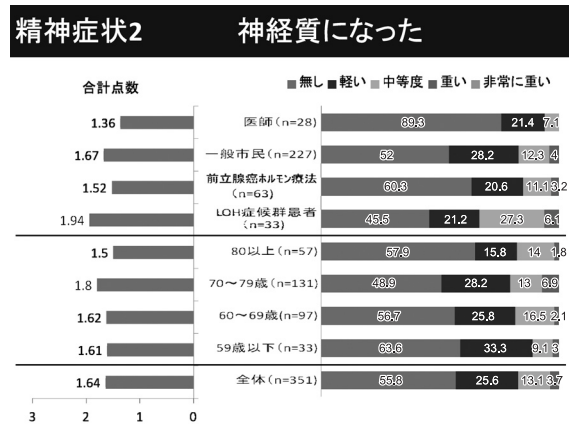
【図 13】



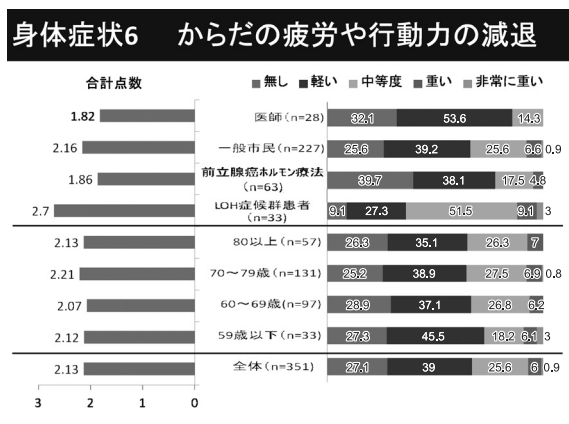
【図 14】



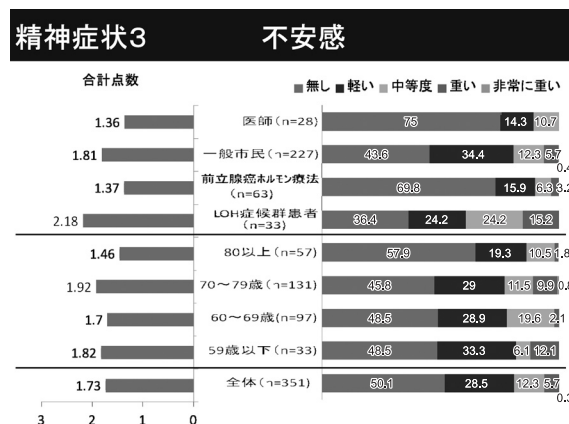
【図 18】



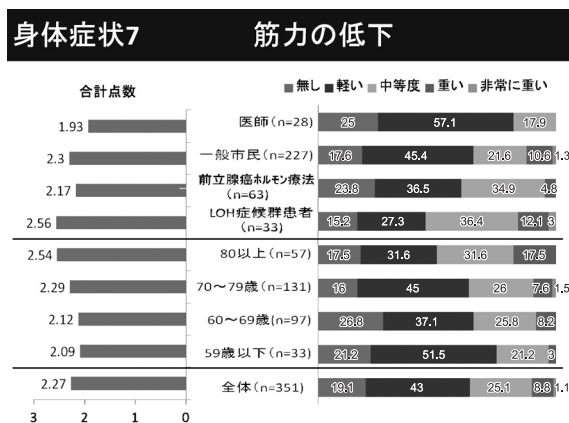
【図 15】



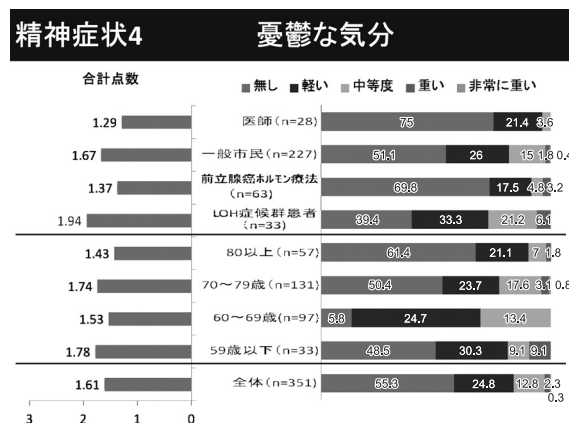
【図 19】



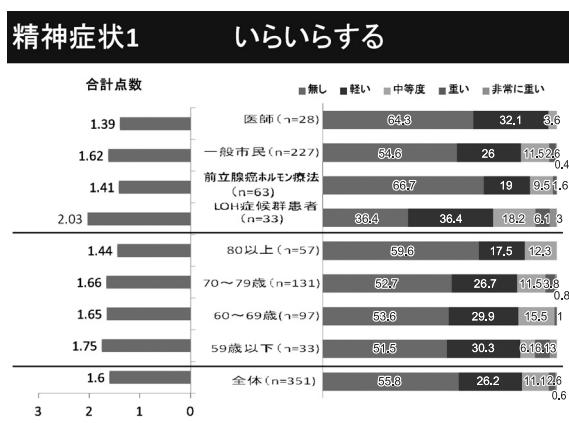
【図 16】



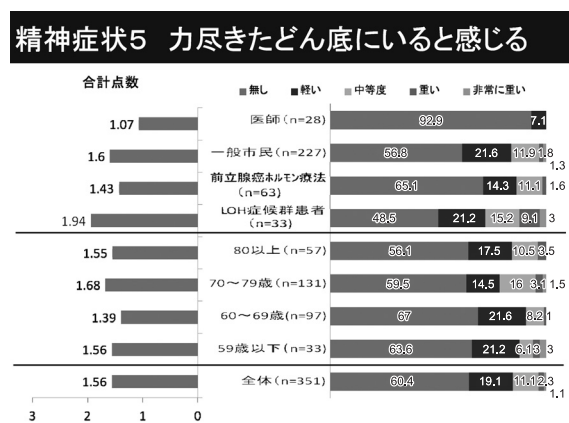
【図 20】



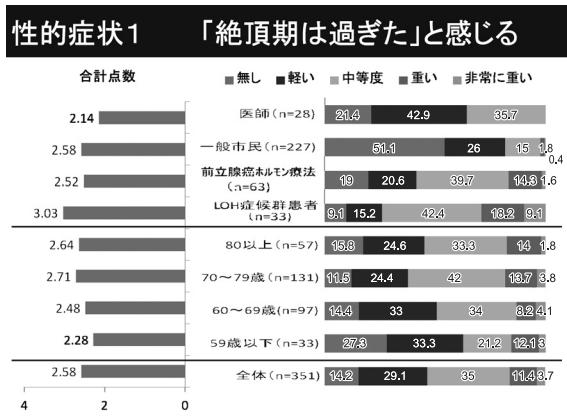
【図 17】



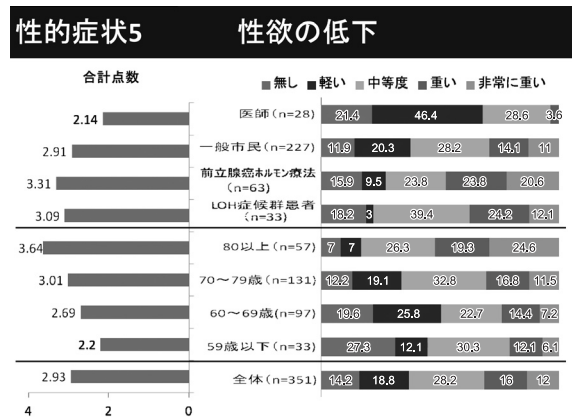
【図 21】



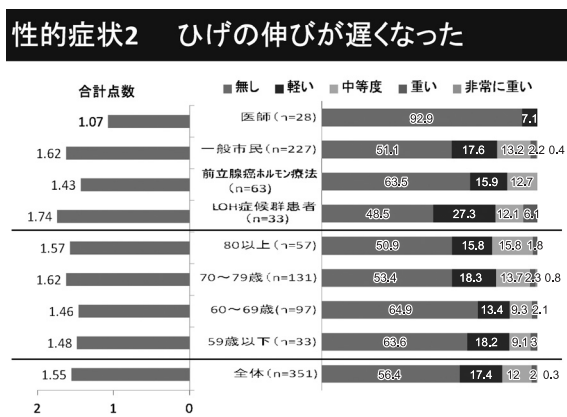
【図 22】



【図 26】



【図 23】



性的症状 (図 22~26)

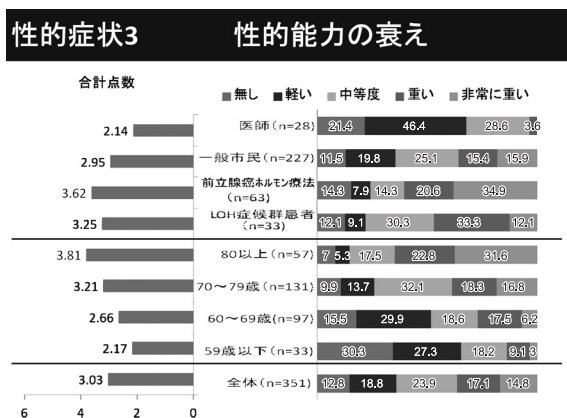
内分泌療法中の患者の自覚症状は大きく低下する。しかし本来性的項目評価であるが、生活全般に対する質問と誤解されがちな「絶頂期は過ぎた」については、内分泌療法中の患者において重症度は低かった。

## 男性ホルモン補充療法は前立腺発癌を誘発するのか

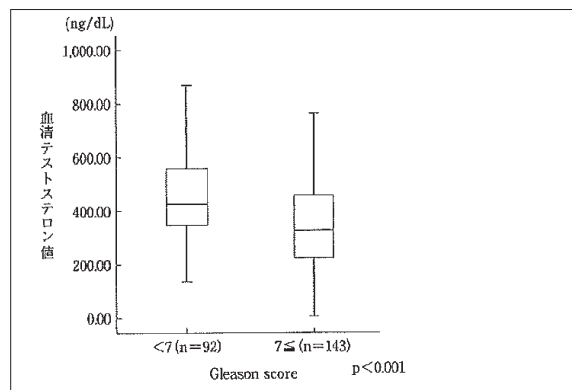
この疑問について筆者は自験データを持っていない。わずかに言えるには、男性ホルモン補充療法を行った33名においてPSAが上昇した患者はいないという事実である。文献的に考察を行う。

まず、前立腺癌患者においては男性ホルモンが癌細胞の増殖において明らかな刺激因子となっているのは確立された事実である。しかし正常前立腺上皮細胞では、男性ホルモンは分化を促進し細胞の癌化に抑制的に働くといわれている。

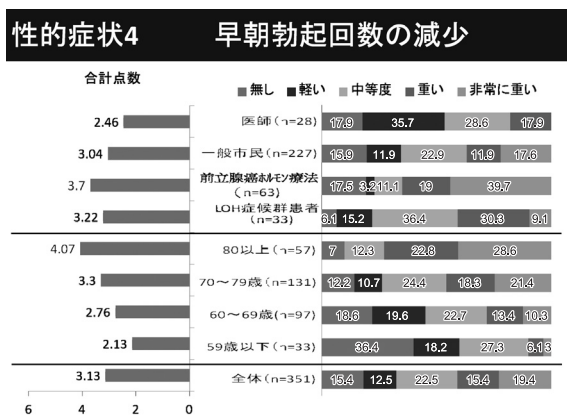
【図 24】



【図 27】 前立腺癌症例における血清テストステロン値の比較



【図 25】





る<sup>14)</sup>。男性ホルモンが低下していく時期に前立腺癌が発癌を起こしてきているという疫学的な事実もある。また悪性度の高い前立腺癌では有意に男性ホルモンが低いという報告が幾つかみられる<sup>15)16)</sup>(図35)。以上の事実からは、男性ホルモンが前立腺癌を誘発するという明らかな証拠はないといえよう。しかし潜在癌の顕在化を促進する可能性は否定できず男性ホルモン補充療法中は、当科では3か月毎のPSA測定を行っている。これにより、逆に癌の早期発見につながり予後をむしろ改善すると考えている。

## まとめ

筆者は、LOH 症候群への男性ホルモン投与、前立腺癌患者への男性ホルモン遮断療法という、相反する治療を行っている。

当然、2つの疑問が生まれる。

1. 男性ホルモン補充療法は前立腺癌を誘発しないのか。
2. 男性ホルモン遮断療法は LOH 症候群を引き起こさないか。

本稿ではこの2つの疑問点について考察した。LOH 症候群患者への男性ホルモン補充の有効性は明らかであるが前立腺癌患者には禁忌であり、また各種のデータからは否定的ではあるが前立腺発癌の可能性も考慮において治療することは必要である。

男性ホルモン遮断療法は、LOH 症候群診断の主項目である男性ホルモンを著明に低下させる。しかし前立腺癌内分泌療法中の患者のAMSは性的症状と LH-RH agonist 投与時によくみられる発汗症状を除いては、予想以上に、極めて良好な身体、精神状態を維持していた。

「男性ホルモン遮断療法は LOH 症候群を引き起こさない」のである。

この結果について考察する。

性機能は男性ホルモン遮断療法により大きく低下している。「性」は中高年期に至ってもQOLを高める重要な因子である。筆者も、そ

の重要性を説き、長年にわたり男性機能障害の治療を行ってきた。しかし身体的「性」には限界がある。この限界を上手に受け入れることがそれ以後のQOL確保に重要である。「性項目」に分類されるが、生活全体への精神的要因に誤解されがちな「絶頂期は過ぎたと感じる」では重症後は健常一般市民よりも低く、人生に対する積極的な姿勢がうかがわれ興味深い事実である。

これらの結果は、癌の告知後コントロール良好な期間が長く「癌を克服した」という意識の反映と考えられる。医療者にとって、前立腺癌内分泌療法は根治療法ではなく、また男性ホルモンの低下による骨塩量の低下、筋肉量の減少などの客観的な副作用があるため無条件に受け入れられる治療法ではない。しかし、今回の問診票調査結果からは、長期間にわたる癌の良好なコントロールが患者の肉体的、精神的自覚症状を大きく改善しているということが見て取れる。この事実は、治療法の選択にあたり、従来考えられている以上に考慮すべき大きな要因であると筆者は考えている。

## 文 献

1. 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 高栄哲, 堀江均, 馬場克幸, 並木幹夫, 名和田新: 日本人成人男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, 日泌会誌 2005; 95: 751-760.
2. 山内俊雄著『性の境界—からだの性とこころの性』2000; 53-68 岩波書店, 東京
3. Heinemann LA, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel, C: A new 'Aging Males' Symptoms' (AMS) rating scale. Aging Male 1999; 2: 105-114.
4. Amano T, Imao T, Takemae K, Iwamoto T 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 : 1727-36.
5. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart* 2010 ; 96 : 1821-1825.
  6. Frederiksen L, H?jlund K, Hougaard DM et al. Testosterone therapy decreases subcutaneous fat and adiponectin in aging men. *Eur J Endocrino* 2012 ; 1661 : 469-476.
  7. 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.
  8. Huggins C, Hodgers CV : Studies of Prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941 ; 1 : 293-297.
  9. Akaza H, Hinotu S, Usami M, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer : long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009 ; 115 : 3437-3445.
  10. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009 ; 324 : 787-790.
  11. Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. combination therapy with flutamide and castration(LH-RH agonist or orchiectomy)in advanced prostatic cancer : a marked improvement in response and survival. *J Steroid Biochem*. 1985 ; 23 : 833-841.
  12. Hinotsu S, Akaza H, Usami M, et al. Current status of endocrine therapy for prostate cancer in Japan-analysis of primary androgen deprivation therapy on the basis of data collected by J-CAP. *Jap J Clin Oncol*. 2007 ; 37 : 775-781.
  13. Labrie F, et al : Can combined androgen blockade probed long-term control or possible cure of localized prostate cancer ? *Urology* 2002 ; 60 : 115-119.
  14. 井手久満, 堀江重郎 ; アンドロゲン環境と前立腺癌. *日本臨床* 2011 ; 69 増刊号 5 : 61-64.
  15. Sekine Y, Ito K, Yamamoto T, Nakazato H, Shibata Y et al. Pretreatment total testosterone levels in patients with prostate cancer in the past two decades in Japan. *Cancer Detect Prev*. 2007 ; 31 : 149-153.
  16. Botto H, Neuzillet Y, Lebret T et al. High incidence of predominant Gleason pattern 4 localized prostate cancer is associated with low serum testosterone. *J Urol*. 2011 ; 186 : 1400-1405.