

EDの 検査・診断・治療



内分泌性ED

性機能とアンドロゲンの関係、およびアンドロゲン補充療法

健保連大阪中央病院泌尿器科医長 古賀 実
Minoru Koga

はじめに

アンドロゲンが男性性機能（勃起機能、リビドー、オルガズムの達成、射精）において重要であることは古くより知られており、精巣にて合成されるテストステロン（T）がその主役を演じている。そのため、視床下部 下垂体 精巣軸におけるテストステロンの低下によって引き起こされたEDが一般に内分泌性EDと考えられ、糖尿病はこの範疇に入らない。1999年に発表されたInternational Society of Impotence Research (ISIR) の分類では内分泌性EDは器質性EDに含まれ（表1）¹⁾、その頻度は数%程度と考えられている。

ここでは、このテストステロンの体内動態やその評価方法、および内分泌性EDを来す疾患や補充療法について述べる。

表1 勃起障害（ED）の分類（1999年、ISIR）

器質性ED
血管性：A 動脈性 B 海綿体性 C 混合性
神経性
解剖性
内分泌性
心因性ED

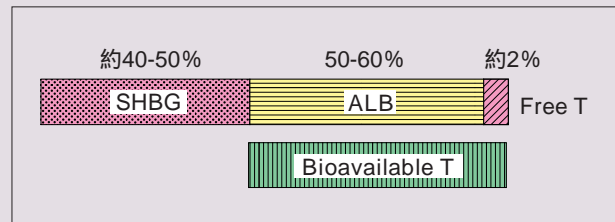


図1 テストステロンの体内動態

テストステロン

テストステロンは視床下部から分泌される性腺刺激ホルモン（GnRH）が下垂体前葉に作用して、ゴナドトロピンである黄体化ホルモン（LH）および卵巣刺激ホルモン（FSH）の分泌を刺激し、このLHが精巣のLeydig細胞に作用して合成される。一方、このLHはテストステロンやエストラジオールによりネガティブ・フィードバックを受ける。合成されたテストステロンはLeydig細胞の細胞膜を拡散現象により通過し血中に放出されるが、その40～50%は肝由来の性ホルモン結合グロブリンsex hormone binding globulin（SHBG）と、また50～60%はアルブミンと結合し体内を循環する（図1）。このため残りの約2%にすぎない遊離型テストステロンのみが標的細胞の細胞質内へ入り特異的な核内レセプターであるアンドロゲンレセプターと複合体を形成しクロマチンの特定部位へ結合する。これにより特定の遺伝子（mRNA）

EDの 検査・診断・治療

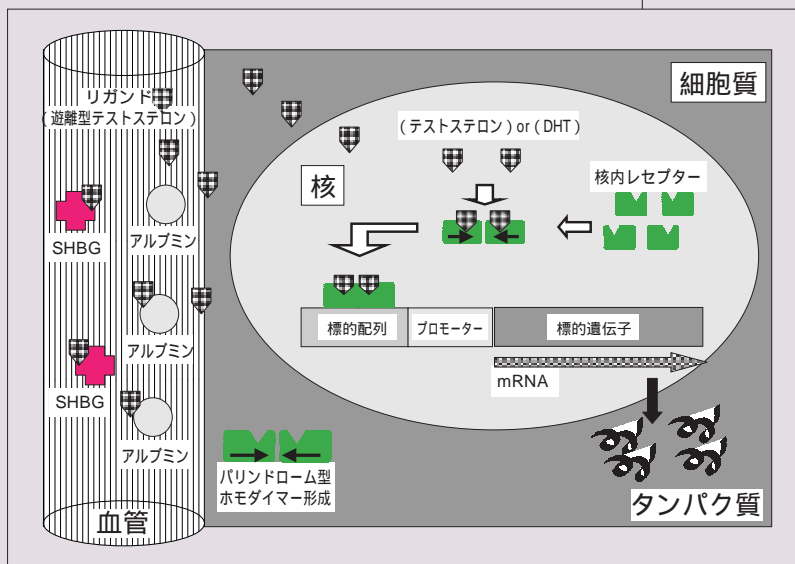


図2 テストステロンの作用機構

の発現が起こりタンパク質が産生されアンドロゲンの作用を発揮する(図2)。また、テストステロンは標的臓器においては5 α -リダクターゼの作用によりさらに強力な作用を有する代謝産物ジヒドロテストステロン(DHT)へ変換され作用するが、DHTのレセプターに対する親和性はテストステロンのものより強いことも知られている。一方で、近年、アルブミン結合型テストステロンはアルブミンへの親和性が弱いため標的組織へのテストステロン供給能をもつものと考えられ、bioavailable testosterone (BT)と表現し、これがテストステロンの生物学的活性を示すよい指標ともいわれている(図1)²⁾。

テストステロンと性機能

テストステロンが性機能に重要な役割をもつことは、種々の動物実験(ラット、ウサギ、イヌ)により報告されている。つまり、実験動物へ去勢術を施すことで勃起現象が消失し、その後、テストステロンを補充することにより勃起現象が回復することで証明されている。さら

にこの手法を用いて詳細な検討がなされており、アポモルフィン投与による勃起誘発実験では去勢術により勃起反応の減少をもたらす、テストステロン補充はこの反応を回復させる。このことはテストステロンの中枢性作用の存在を示唆するものである³⁾。一方、末梢性作用の研究についてはラット海綿体神経の直接的電気刺激による陰茎海綿体内圧測定が行われ、去勢術によりその海綿体内圧の上昇は障害されるが、この障害はテストステロン補充により改善する⁴⁾。この末梢組織での勃起現象に關与する主役は nitric oxide (NO) であることはいうまでもないが、去勢ラットではこのNO合成酵素 nitric oxide synthase (NOS) 活性の低下や⁵⁾、酵素蛋白量の減少⁶⁾、mRNAの発現量の低下⁷⁾が報告され、さらにはウサギを用いた実験で去勢術により陰茎海綿体内における平滑筋の占める割合が20%以上減少し、これもテストステロンの補充にてその回復が得られたことから、テストステロンによる海綿体平滑筋線維の構造にも影響していることが知られている⁸⁾。

ヒトについては、MulliganとSchmitt⁹⁾が1975年より1992年までに報告された論文から、性的興味の増強、性的行動回数の増加、夜間勃起現象回数は増加するが空想的・視覚的勃起には影響なしと結論づけている。しかしながら、Jainら¹⁰⁾はEDに対するテストステロン補充療法の治療成績について、信頼できる16の論文を根拠にメタアナリシスを行い、性腺機能低下症患者については続発性で有効率53%、原発性では75%とその有効性を報告している。さらに、Aversaらは超音波カラードプラ法を用いてヒトの陰茎海綿体平滑筋の弛緩作用と遊離型テストステロンとの間に強い相関があることを報告し、男性ホルモンの海綿体平滑筋弛緩作用への関連を示唆している¹¹⁾。

EDの 検査・診断・治療



EDを来す内分泌障害

EDを来す内分泌障害（表2）には精巣に原因がある原発性性腺機能低下症としてクラインフェルター症候群や精巣摘除術後などがあり、通常、ネガティブ・フィードバックのためLHは高値を呈している。

これに対して、視床下部 下垂体 精巣軸の異常によりテストステロンの分泌障害を生ずる続発性性腺機能低下症には、視床下部でのGnRH分泌障害によるゴナドトロピン単独欠損症や、ゴナドトロピン単独欠損症に嗅覚障害も合併するカルマン症候群、LH単独欠損症（fertile eunach）、Prader-Willi 症候群（HHHO syndrome；Hypotonia, Hypomentia, Hypogonadism, Obesity）などが含まれる。このような先天性疾患は外性器発育不全で受診することがほとんどで、ゴナドトロピン補充療法中にEDを訴えることがある。また、脳腫瘍や、その術後にGnRHの分泌障害が起こることもある。

高プロラクチン血症では、一般的に視床下部におけるドーパミン代謝亢進の結果、GnRHの間欠的パルス状放出が抑制され、ゴナドトロピンの分泌低下が起こるとされる。これはED患者の約5～6%にみられ、しばしばEDとの関連が問題となるが、血中プロラクチン濃度が100ng/dl以下では性腺機能低下症を引き起こすことはまれとされ、EDとの直接的関連は現在もお不明である。原因としては視床下部に発生する腫瘍や下垂体腫瘍（プロラクチノーマ）のほか、薬剤性のものが多く、トランキライザーや抗うつ薬、エストロゲン剤、レセルピン、アルファメチルドーパ、シメチジンなど多くの薬剤に注意を要す。原発性甲状腺機能低下症もnegative feedbackにより高プロラクチン血症の原因となる。

クッシング症候群のような過剰のコルチコステロイドは視床下部からのGnRH分泌を抑制し、またGnRHに対する下垂体の反応も低下することが知られている。また、

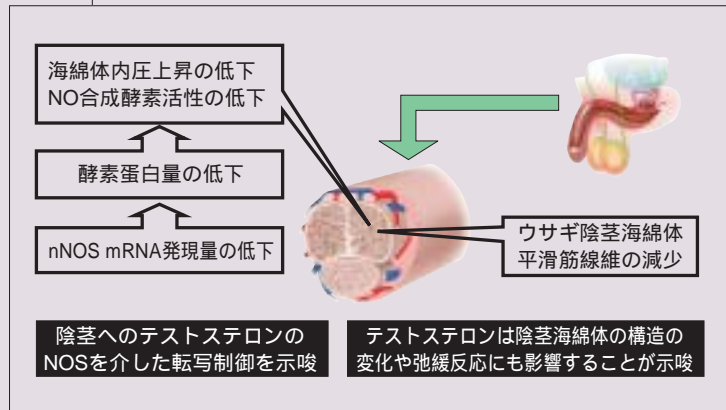


図3 動物実験における男性ホルモンの作用

表2 内分泌性EDを来す疾患

原発性性腺機能低下症

Klinefelter症候群、精巣機能障害、無精巣症

続発性性腺機能低下症

- a. Kallmann症候群、Prader-Willi症候群、LH単独欠損症、視床下部・下垂体腫瘍
- b. 高プロラクチン血症
- c. クッシング症候群
- d. 甲状腺機能亢進症
- e. 甲状腺機能低下症
- f. ヘモクロマトーシス
- g. 薬剤性

甲状腺機能亢進症では比較的多くの症例でリビドーの低下や女性化乳房が生じ、SHBGの増加に伴う遊離型テストステロンの減少や末梢組織におけるアンドロゲンからエストロゲンへの変換が亢進することによるといわれている。逆に、甲状腺機能低下症では全身の代謝機能が低下するためゴナドトロピンの分泌およびテストステロンが低下を来し、性欲減退が起こる。また、ヘモクロマトーシスは組織に鉄が沈着する疾患で、この鉄の毒性のため下垂体前葉ゴナドトロピン分泌細胞が障害される。しばしば30～40歳代に性腺機能低下を初発症状とすることがあるので注意を要する。

EDの 検査・診断・治療

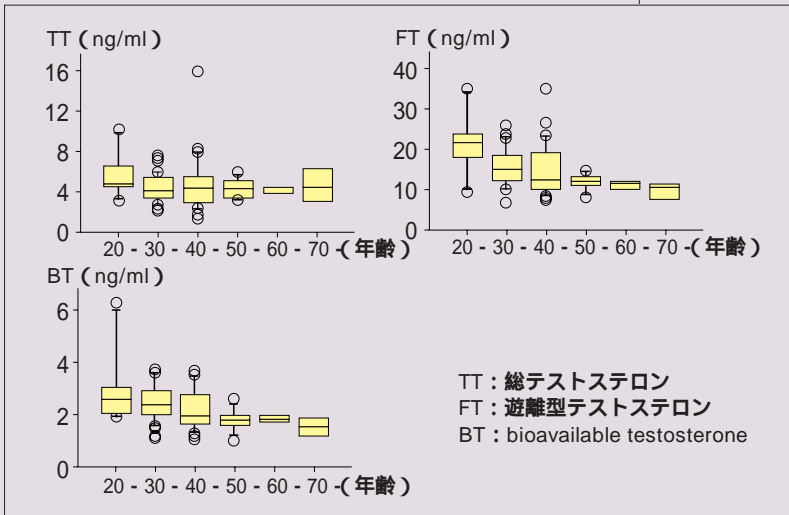


図4 年代別テストステロン

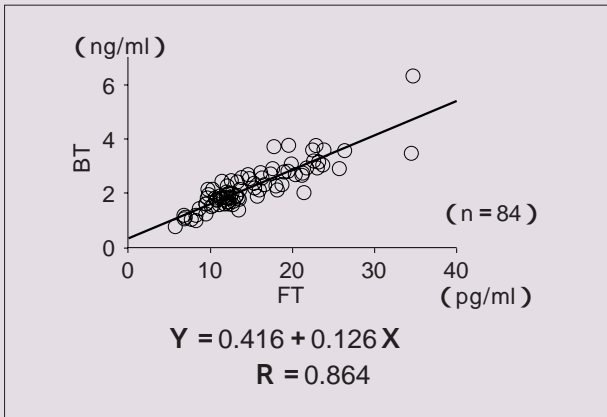


図5 遊離型テストステロン (FT) と bioavailable testosterone (BT)

総テストステロン値が正常であっても、生物学的活性の指標となる遊離型テストステロンの低下する症例も少なくない。特に、SHBGが加齢に伴い増加するため、40歳を過ぎた頃より、明らかに遊離型テストステロンは低下している（図4）。このため著者らは遊離型テストステロンの測定（本邦においては analog ligand RIA 法が主流）を推奨しており、13 pg/mlを一応の指標としている。また、近年、男性更年期障害の指標として、総テストステロン、SHBGおよびアルブミン値より算出される Bioavailable Testosterone値（The International Society for the Study of the Aging Male；ISSAMのホームページ <http://www.issam.ch/freetesto.htm> にて算出可能）が優れているとのことにて評価を試みているが、遊離型テストステロン値との強い相関（ $R=0.864$ ）を認めることから、現時点においては遊離型テストステロン値も臨床的には有用と考えている（図4、5）。

テストステロンの評価方法

テストステロンの測定については、睡眠時の血中濃度が覚醒時のそれよりも高値を示すことから午前10時までに採血することが重要で、一般に総テストステロン値は3ng/ml以上を正常と考え、この測定値により、前章で述べた疾患のスクリーニングが可能と考えている。しかし、

治療

内分泌性EDに対する治療については原疾患に対する治療（高PRL血症や甲状腺、副腎疾患など）があればこれを優先する。また、原疾患が原発性性腺機能低下症の場合

EDの 検査・診断・治療



合テストステロンの補充療法が適応となるが、続発性の場合、特に挙児希望のある場合にはゴナドトロピンの補充が望ましい。これは、テストステロン補充に伴いネガティブ・フィードバックによる精子形成障害のリスクがあるためである。また、ホルモン補充療法においてはテストステロン値を生理的血中濃度(3~12ng/ml)の範囲を保つことが重要となる。

1) ゴナドトロピン補充療法

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対してはLH作用の強いhCGを1000~5000単位を週に2~3回、筋肉内注射を行っているが、正ゴナドトロピン性性腺機能低下症へは、1000~3000単位を1~2週に1回としている。また、妊娠能の向上のため、FSH作用をもつhMG75~150単位をhCGと同時に筋肉内注射を行っている。

2) テストステロン補充療法

現在、経口、経皮投与、および筋肉内注射の三方法が知られており、その特徴を図6に示す。この中で生理的血中濃度を維持するには、経口、経皮投与が理想的と考えられるが、一般に経口テストステロン剤は腸管から吸収された後、肝臓に運ばれ速やかに代謝され不活化される(メチル化テストステロン)。このため側鎖を種々に修飾し吸収されにくくしているものの、そのため肝障害のリスクが若干高い。通常、2~5mg/日が投与される。これに対しリンパ系吸収経口薬剤が海外では使用されているが、残念ながら本邦では未承認である。

経皮吸収剤にはパッチ製剤があり、貼付6時間前後に血中濃度のピークを迎え非常に理想的な製剤ではあるが、約半数の症例に皮膚症状の生じることが欠点とされている。この他、ジェリー製剤もあるが残念ながら両者ともに本邦では未承認である。

筋肉内注射は吸収された後、一旦全身に循環されるた

	利点	欠点
経口	患者のコンプライアンス良	肝障害、吸収・効果不安定
経皮	血中T濃度の変動小(6時間後ピーク)	50%に皮膚症状(本邦未承認)
筋注	作用が安定 肝障害が少ない	注射局所の疼痛 血中T濃度の変動大(3日目ピーク)

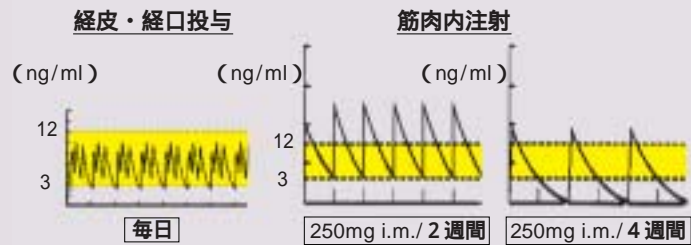


図6 投与経路別利点・欠点(文献12より改変)

め作用が安定して得られることから本邦においては治療の主役となっているが、投与前後の血中T濃度の変動が非常に大きくなることが問題点として挙げられる(図6)。通常、75~150mgを7~10日ごとに投与することが望ましいが、本邦で認可されているエナント酸テストステロンが125mgのため、これを1~2週ごと、もしくは250mgを2~4週ごとに投与している¹²⁾。

テストステロンの作用と副作用

テストステロンは男性性機能への作用のほか、男性の性分化、副性器の発育、二次性徴発現、射精、精子形成に重要な役割を演ずる。また、皮膚、筋肉に対して蛋白同化作用によりいわゆる男性型の体型を形成するほか、意欲、骨量の維持、幸福感や意欲などの精神的な作用をも有している。これ以外にも、エリスロポイエチンを介さない造血作用や脂質代謝への作用を有している。脂質代謝については男性においてはHDL-Cと血中テストステロン値とは正の相関を有するとされるが、補充療法による影響については、芳香化を受けるエナント酸やシピオン酸テストステロンではHDL-Cの低下は起こらず、芳香化を受けない経口テストステロン製剤(メチルテスト

EDの 検査・診断・治療

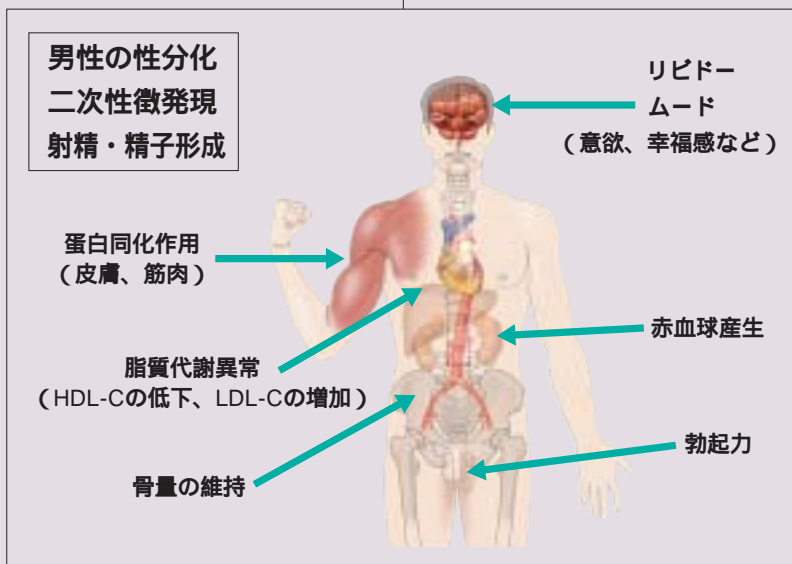


図7 Testosteroneの作用

テロンなど)では、HDL-Cの低下やLDL-Cの増加が報告されている¹³⁾。詳細については文献13を参照いただきたい(図7)。

以上のことから、多血症、高脂血症、肝機能障害に対する定期的血液検査を行うべきであり、また、前立腺については、Latent cancerの顕在化の可能性について結論はでていないが、50歳以上の患者に対しては3カ月ごとの前立腺特異抗原(PSA; Prostatic Specific Antigen)の測定を行い、検査の度に1.4ng/ml以上、もしくは2年間に1.5ng/ml以上の上昇を認めた際には前立腺癌の精査を行うべきとしている。

文献

- 1) Lizza EF, Rosen RC : Definition and classification of erectile dysfunction : Report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. Int J Impot Res 11: 141-143, 1999
- 2) Tsujimura A, Matsumiya K, Matsuoka Y, et al : Bioavailable testosterone with age and erectile dysfunction. J Urol 170 : 2345-2347, 2003
- 3) Melis MR, Mauri A, Argiolas A : Apomorphine-and oxytocin-induced penile erection and yawning in intact and castrated

male rats effect of sexual steroids. Neuroendocrinology 59 : 349-354, 1994

- 4) Reilly CM, Stopper VS, Mills TM : Androgens modulate the alfa-adrenergic responsiveness of vascular smooth muscle in the corpus cavernosum. J Androl 18 : 26-31, 1997
- 5) Lugg J, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF : Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. Endocrinology 136 : 1495-1501, 1995
- 6) Chamness SL, Ricker DD, Crone JK, et al : The effect of androgen on nitric oxide synthase in the male reproductive tract of the rat. Fertil Steril 63 : 1101-1107, 1995
- 7) Reilly CM, Zamorano P, Stopper VS, et al : Androgenic regulation of NO availability in rat penile erection. J Androl 18 : 110-115, 1997
- 8) Traish AM, Moreland RB, Goldstein I, et al : Effects of castration and androgen replacement on erectile function in a rabbit model. Endocrinology 140 : 1861-1868, 1999
- 9) Mulligan T, Schmitt B : Testosterone for erectile failure. J Intern Med 8 : 517-521, 1993
- 10) Jain P, et al : Testosterone supplementation for erectile dysfunction : Results of a meta-analysis. J Urol 164 : 371-375, 2000
- 11) Aversa A, Isidori AM, De Martino MU, et al : Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction. Clin Endocrinol 53 : 517-522, 2000
- 12) Burns-Cox N, Gingell C : Erectile dysfunction; endocrinological therapies, risks and benefits of treatment. In Textbook of Erectile Dysfunction (ed by Carson C, Kirby R, Goldstein I), Isis Medical Media Ltd, Oxford, 1999, pp327-344
- 13) 古賀 実, 竹山正美, 辻村 晃, 奥山明彦 : アンドロゲン補充療法とその効果. 治療学 37 : 79-82, 2003