

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

テストステロン軟膏共同研究グループ
長野赤十字病院泌尿器科
天野俊康，竹前克朗

聖マリアンナ医科大学 泌尿器科
馬場克幸，中澤龍斗，中目真理子，岩本晃明

同 薬理学
田中政巳

同 予防医学
吉田勝美，杉森裕樹，田中利明

同 代謝・内分泌
方波見卓行

要 旨

男性更年期障害（PADAM）に対するホルモン補充療法（HRT）は、本邦では注射剤が主に使用されているが、われわれは昭和40年に旧厚生省より製造承認された男性ホルモン軟膏（商品名：グローミン）が、OTCとして使用可能であることを知った。そこで健康男性ボランティア4名に本剤を1日2回陰囊皮膚に塗布して、血中男性ホルモン値（遊離型テストステロン：FT）を測定し、塗布前の日内変動と比較した。さらに本剤を1週間継続的に経皮的塗布した後も、同様にFTを測定した。その結果、今回の健康男性においてもFT値は午前中に高値を維持し、午後～夕方夜間にかけて低下する日内変動がみられた。男性ホルモン軟膏を塗布すると、FT値は上昇し、1時間後に最大値を示し、約4時間後には元のレベルに戻った。1週間継続的に塗布した後も、FT値は塗布約1時間後に上昇し最大値を示したが、それ以後は漸減し同時刻の塗布前値よりもかえって低下した。以上より、男性ホルモン軟膏は、経皮的に吸収され、健常者であっても血中FT値の上昇は生理的上限をやや上回る程度の増加で、その作用継続時間は比較的短いものの、PADAMに対するHRTとして使用する場合、FTを持続的に高レベルに保つよりも、日内変動に沿ってFT値レベルを調節するといった投与を行うのに適しているものと考えられた。

Key words：男性ホルモン軟膏，遊離型テストステロン，日内変動

緒 言

男性更年期障害（PADAM）に対するホルモン補充療法（HRT）は、本邦では注射剤が主に使用されてきた。しかしながら、臨床の現場では、肝障

害の少ない経口薬や経皮的治療薬の使用が望まれている。このような状況の中で、われわれは昭和40年に旧厚生省より製造承認された男性ホルモン軟膏（商品名：グローミン，大東製薬工業株式会社）が、OTC（over the counter）として使用可能であることを知った。ただ、本剤を塗布した際の血中男性ホルモン値の変動などに関する詳細なデータはなく、実際のPADAMに対する治療を行う

にあたり、これらの基礎的データが必要であると考えられた。そこで健康男性ボランティアにおいて、血中遊離型テストステロンの日内変動と本剤塗布後のプロファイルを測定したので報告する。

対象及び方法

4名の健康成人(40, 47, 49, 59歳)のボランティアの方々から本研究に対する同意文書を取った後に、はじめに血中遊離型テストステロン(FT)の日内変動(10:00, 10:30, 11:00, 12:00, 14:00, 18:00, 21:00, 22:00, 6:00)を測定した。その翌日に、男性ホルモン軟膏(グローミン:1本10g中にテストステロン100mg含有)をチューブの先から2cm程度(1回約3mg, 1日量として約6mgのテストステロン量)を目安に指先に取り1日2回(朝・晩)として10:00および21:00の採血直後に陰囊皮膚に塗布し、塗布後のFTの変動を上記と同時刻に採血し測定した。さらに1日2回(10:00および21:00)、同量のグローミンを塗布し続け、1週間後の同時刻に採血し、FTの測定を行った。

測定には、FT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ترون)にて行った。採血後検体は冷蔵保存して、速やかに(株)ビー・エム・エルにて測定した。

なお採血を施行した日は、室内にて安静で過ごすことを原則とした。

結果

(1) FTの日内変動(図1)

4名のFTの日内変動は、6:00が平均17.1 pg/mlと最も高く、14:00までは13.8~14.0 pg/mlで推移し、夕方から夜にかけて低下し21:00以降11.0~11.8 pg/mlであった。統計学的にも開始時点(10:00)でのFT値を基準として比較すると、6:00~18:00までの測定値では有意差はないものの、21:00, 21:30および22:00の3点では有意に低下していた(Paired t-test: $p=0.018\sim 0.029$)。すなわちFTは、午前中にある程度の高値を持続した後、夕方より低下し、夜間には有意に低下するという日内変動が認められた。

(2) グローミン初回塗布後のFT値(図1)

10:00および21:00の採血直後に約2cmのグローミン(テストステロン約3mgに相当)を陰囊皮膚に塗布した後に測定したFT値は塗布1時間後に平均20.4~23.8 pg/mlと上昇し、以後漸減して4時間後には日内変動値とほぼ同レベルに戻った。統計学的にFTは、塗布1時間後に $p=0.021\sim 0.069$ (Paired t-test)と有意に高値、あるいは高い傾向にあった。

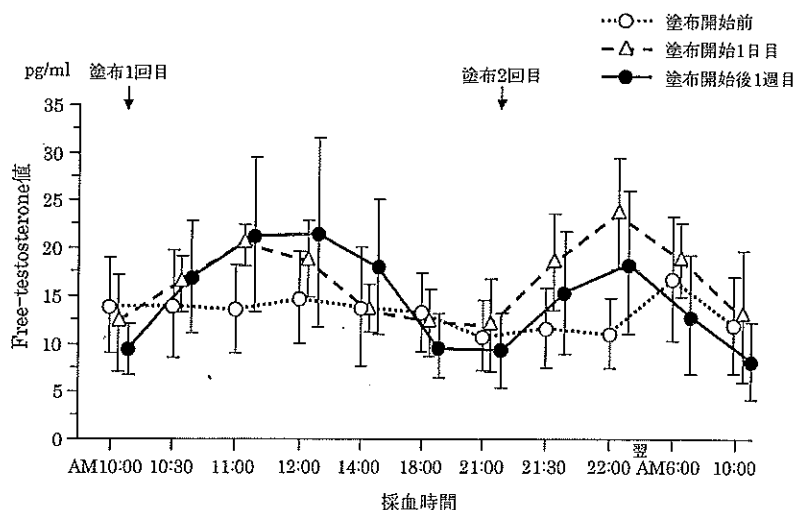


図1 フリーテストステロンの日内変動およびテストステロン軟膏塗布後1日目と1週間目の変動
日内変動・初回男性ホルモン軟膏塗布(10:00および21:00)後・1週間塗布継続後の1日のFT値の推移を示す。

(3) グローミン1週間継続塗布後のFT値(図1)

1週間継続してグローミン2cmを陰囊皮膚に、1日2回(10:00および21:00)塗布した後では、塗布直前のFT値は平均9.2 pg/ml(10:00), 9.4 pg/ml(21:00)と塗布前値より有意に低下していた(Paired t-test: $p=0.035$)。男性ホルモン軟膏を引き続き塗布すると、初回塗布と同様に1時間後に18.6~21.7 pg/mlと有意に上昇、または高い傾向を示した(Paired t-test: $p=0.041\sim 0.085$)。それ以後は漸減し、同時刻の塗布前値よりもかえって低下した。

なお、1週間陰囊皮膚にグローミンを塗布した後も、4名とも自覚症状的に副作用はなく、陰囊皮膚にも発赤その他の異常所見も認められなかった。

考案

加齢に伴う男性ホルモンの低下により身体的症状、精神的症状、性機能関連症状を生じる男性更年期障害(PADAM)¹⁾に対する原則的治療法は、男性ホルモン補充療法(HRT)^{2, 3)}であるが、本邦でのHRTは、従来注射剤のみで行われてきた。筋肉注射によるHRTの場合、男性ホルモンの血中濃度は注射直後より非生理的レベルの高値に上昇し、その後漸減し、約2週間後には治療前値以下に低下してくる⁴⁾。2~3週毎に通院の上、筋肉注射という痛みを伴う投与方法であり、我が国での臨床的現場では肝障害のない経口剤や経皮的治療剤が使用可能となることが期待されてきた。われわれもこのような状況下で、このような製剤がないか検索したところ、OTC(over the counter)として一般薬局で購入可能な男性ホルモン軟膏(商品名; グローミン, 大東製薬工業株式会社)の存在を知った。昭和40年に旧厚生省より製造承認された本剤は、その適応症として男性ホルモン分泌不足による性器の神経衰弱の諸症状、すなわち、勃起力減退、早漏、陰萎、性欲欠乏、性感減退、遺精、睾丸欠落、先天性睾丸發育不全。脳下垂体性腺ホルモンが無効の潜伏睾丸、女性恥部無毛症、乳汁の分泌抑制があげられている。しかしながら、本剤の有効性、塗布後の血中男性ホルモン値の変

動などに関する詳細なデータが出されておらず、PADAMに対するHRTとして使用する前に基礎的なデータを得る必要がある。そこで今回はまず、健康成人男性における血中FT値の日内変動を観察し、その後グローミンを経皮的に投与した際の変化を検討した。

男性ホルモンには日内変動があるため、特に若年者では午前中に採血することが重要である⁵⁾が、今回の健康成人男性4名(40, 47, 49, 59歳)におけるFTの血中濃度をみたところ、午前中には高値を維持し、夕方から夜にかけて低値を示す日内変動が認められた。2004年に発表された日本人成人男子のTTおよびFTの基準値⁶⁾と照らし合わせても、4名ともFT値は午前中において40歳代7.7~21.6 pg/ml, 50歳代の6.9~18.4 pg/mlの正常範囲内に入っており、正常健康男性として問題ないと考えられた。その上で、10:00および21:00の採血直後に約2cmのグローミン(テストステロン約3mgに相当)を陰囊皮膚に塗布した後にFT値を測定した。ステロイド外用剤を経皮的に塗布した場合、部位別吸収率は陰囊が最も高く、以下頬、前頸などの順で効率がよいとされ⁷⁾、今回はグローミンの添付文書通り陰囊皮膚に塗布した。投与したテストステロンの量は、1回に約2cmのグローミンを塗ったが、これはテストステロン約3mgに相当し、1日量として約6mg, 2週間で合計約84mgとなる。この量は、従来のテストステロンのデポ注(エナント酸テストステロン)1~2A(125~250mg)と比較して少量である。グローミンの1回投与量をもう少し増加する必要性がある場合、陰囊皮膚のみでは面積的に不十分となることも考慮して、他の部位(例えば面積の広い下腹部皮膚など)に塗布することも今後の検討課題として挙げられる。

グローミン塗布後FT値は、30分後には上昇がみられ、1時間後に平均20.4~23.8 pg/mlと最大値を示した。しかしながら、それ以後は漸減して4時間後には日内変動値とほぼ同レベルに戻った。このようなFT値の変動は、グローミンは経皮的に速やかに吸収された後、代謝も速やかに行われ

ることを示唆している。テストステロンのデポー筋肉注射した場合、注射後数日で総テストステロン値は急速に上昇した後、漸減して2~3週後には前値に戻る⁴⁾という非生理的な変動を示し、2~3週ごとの通院による筋肉注射が必要となるため、臨床の場において副作用のない内服剤や塗布剤の使用が望まれている。従来の経口テストステロン剤は肝障害などの副作用が強く臨床的には使用されていないが、海外では薬剤の組成を新にすることにより臨床応用可能な薬剤の開発の報告⁸⁾もある。外用剤であるテストステロンのゲルやパッチ剤の比較検討も報告されている⁹⁾。しかしながら、本邦ではまだ注射剤以外に即使用可能な薬剤はないのが現状である。さらに海外で使用されているゲル剤では、テストステロンの量が多く、1日を通して高テストステロン値を維持するといった、日内変動を凌駕してしまう結果が示されている (AndroGel® 1%: United Pharmaceutical, Inc. A Solvay Pharmaceutical, Inc. Company, Marietta, GA USA の製品説明書より)。テストステロン・デポーの筋肉注射や海外で使用されているゲル剤のように、非生理的レベルまでテストステロン値を上げるべきなのか、本来ヒトが有している日内変動という生理的なリズムを大切にすべきか、現時点でははっきりと断言できるものではないと思われる。ただ、PADAM に対する理想的な HRT は、1) 午前8時~12時の間に生理的な血中テストステロン値 (400~700 ng/dl) にする、2) 日内変動を回復させる、3) DHT/テストステロン比および E2/テストステロン比を正常値にしておく、の3点を満たすこととの指摘がある¹⁰⁾。従って日内変動を残したままで HRT をすることは重要であるといえる。今回使用したグローミンは、塗布後の FT 値の変動をみると、効果継続時間は短く、4時間後には前値に戻ることより、早朝~午前中の塗布により日内変動を維持したままで FT 値を上昇できうる可能性があるものと期待される。PADAM に対する HRT を行う際に、グローミンは生理的なリズムである FT の日内変動を維持しながら治療することができる薬剤といえる。

グローミンを1日2回、1日テストステロン量 6mg を陰囊皮膚に塗布し続けたところ、1週間後では塗布直前の FT は使用開始前に比して有意に低下していた。投与直前の FT 値の軽度低下はグローミンを投与されたことにより黄体化ホルモンを介してフィードバックがかかっていることが予想されるが、それでも FT 値は平均 9.2 pg/ml (10:00)、9.4 pg/ml (21:00) と塗布前値より有意に低下しているものの正常範囲内であり⁶⁾、少なくとも1週間程度の継続的使用では問題ないものと思われた。また、男性ホルモン軟膏を塗布した後は、初回投与時と同様に1~2時間後に FT 値のピークを認め以後漸減するパターンが認められたので、毎回グローミンは経皮的に速かに吸収され、かつ代謝も比較的速くされていることが判明した。さらなる長期投与に関しては、まだデータがなく断言しがたいが、今回のテストステロン投与量は、2週間で合計約 84mg と従来の筋肉注射剤の量に比べ少ないこともあり、採血や塗布部の皮膚所見などを定期的に検査しながら慎重に塗布していけば、安全性も保てるものと考えられた。なお、4名のボランティアのグローミン軟膏に対する使用印象は、ベタつかず比較的サラッとした感じであったとのこと、またもし副作用がでた場合にも直ちに中止できることから、安心して使用できるとのコメントであった。

以上より、男性ホルモン軟膏 (グローミン) は、比較的速やかに吸収・代謝され、FT 値の日内変動を保ちながら PADAM に対する HRT が施行可能な薬剤であると考えられた。

結 語

健康成人男子に対し、FT の日内変動を測定後、男性ホルモン軟膏を陰囊皮膚に塗布し、FT の変動を測定したところ、短時間に FT を上昇させる効果が認められた。1週間の継続投与で、軟膏塗布直前には、投与前に比べ若干の FT 値の低下が認められたが、塗布により FT の上昇は毎回確認された。これらの結果に加え、若干の文献的考察を行い報告した。

文献

- 1) 佐藤嘉一, 他 : 男性更年期外来受診患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
- 2) Morales, A. et al. : Androgen deficiency in the aging male : when, who, and how to investigate and treat. *Urol Clin N Am*, 29 : 975-982, 2002.
- 3) Tenover, JL. : Testosterone replacement therapy in older adult men. *Int J Androl*, 22 : 300-306, 1999.
- 4) Juul, A. et al. : Androgens and the aging. *Hum Reprod Update*, 7 : 423-433, 2002.
- 5) 岩本晃明, 他 : 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. *Modern Physician* 24 : 283-287, 2004.
- 6) 岩本晃明, 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.
- 7) Feldmann, RJ. et al. : Regional variation in percutaneous penetration of ^{14}C cortisol in. *J Invest Derm*, 48 : 181-183, 1967.
- 8) Kohn, FM. et al. : A new oral testosterone undecanoate formation. *World J Urol*, 21 : 311-315, 2003.
- 9) Mazer, N. et al. : Comparison of the steady-state pharmacokinetics, metabolism, and variability of a transdermal testosterone patch versus a transdermal testosterone gel in hypogonadal. *J Sex Med*, 2 : 213-226, 2005.
- 10) Comhaire, FH. : Andropause : Hormone replacement therapy in the aging. *Eur Urol*, 38 : 655-662, 2000.