

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

テストステロン軟膏研究グループ
聖マリアンナ医科大学 泌尿器科学教室
馬場克幸，中澤龍斗，中目真理子，岩本晃明

長野赤十字病院 泌尿器科
天野俊康

聖マリアンナ医科大学 予防医学教室
田中利明，杉森裕樹，吉田勝美

同 薬理学教室
田中政巳

同 代謝内分泌学教室
方波見卓行

要 旨

更年期障害を訴える 30 歳以上の患者で，血中総テストステロン値（総 T）が 2.7ng/ml 未満または血中フリーテストステロン値（FT）が 10.0 pg/ml 未満の 50 症例に，グローミン軟膏（1 本 10g 中に T 100mg 含有）をチューブの先から 2 cm 程度（3mg の T）を目安に指先に取り 1 日 2 回朝，夕（1 日 6mg の T）で 12 週間，陰囊皮膚に塗布した。評価方法は，軟膏塗布前，塗布 12 週間後に総 T，FT を測定し，症状スコアとして AMS 調査表，国際勃起機能スコア（IIEF 5）質問表，QOL 問診票として SF-36 を用いてその有効性を検討した。

血中総 T，FT は，塗布前は各々 2.7 ± 1.0 ng/ml， 7.5 ± 2.5 pg/ml であったレベルが，塗布 1 時間後には， 5.5 ± 2.4 ng/ml， 13.3 ± 6.0 pg/ml と，有意な上昇を認めた。AMS では，治療前は，心理的因子 12.4 ± 4.8 ，身体的因子 18.7 ± 4.9 ，性機能因子 14.5 ± 4.6 であったものが，治療後はそれぞれ， 10.9 ± 5.0 ， 16.4 ± 5.1 ， 13.1 ± 4.4 と有意に症状の改善を認めた。SF-36 では，体の痛み，社会生活，日常役割機能（精神），心の健康の各ドメインが改善した。

副作用は，排尿障害，脂漏性湿疹など軽度のものであり，肝機能障害や PSA の上昇などは認めなかった。男性更年期患者におけるホルモン補充療法の治療薬として，グローミン軟膏は安全かつ有効であると考えられる。

Key words：テストステロン，テストステロン軟膏，低テストステロン血症，男性ホルモン補充療法

緒 言

20 世紀の初期には西欧諸国の男性の平均寿命は 50 歳以下であったが，最近では 80 歳に届こうとし

ており，中高年の多くは種々の健康障害を抱えるようになった。女性は閉経によってエストロゲンレベルの急速な低下によってしばしば精神・身体症状を引き起こすことは周知のことである。一方男性の加齢による変化はゆっくりで個人差が大きいが，最近男性でも更年期障害が存在することが報告されている¹⁻⁶⁾。この男性中高年の健康問題

はED, 鬱傾向, 易興奮性, 記憶力・集中力の低下, いらいら感, 倦怠感, 疲労感, 筋量および筋力の減少, 骨量の減少, 体脂肪の増加, 体毛の減少そして皮膚の変化等明瞭な病態から不定愁訴まで多岐にわたっている。これらの諸症状を Wermer はすでに 1939 年に男性の andropause という医学用語を記述している。男性の加齢によるこれらの現象を更年期障害と捉え, 21 世紀の中老年の QOL 向上を求めて私たちは考えていく必要がある。

女性は閉経後, 女性ホルモンが急速に欠乏するため, 種々の更年期障害の症状が出現するのは周知のとおりである。その症状は女性ホルモン補充療法(経口投与)にて改善し, 中老年の精神的, 肉体的健康の向上に寄与している。

一方男性において男性ホルモン補充療法は, 本邦では筋肉注射のみの投与方法しかなく, そのため 2~4 週間毎の通院による注射を受けることを余儀なくされている。男性ホルモン補充療法の理想は, 投与後の血中テストステロン値が非生理的な高値にならない投与方法が望ましく, 従来の筋肉注射では短時間で高濃度に推移し, 持続時間も短いことから他の投与経路での補充が期待されている^{7,8)}。血中テストステロン値が生理的な値を保ち, かつ投与方法が簡便なことを考えると, 経皮的な投与が最も理想的な方法である。そのため良好な drug delivery system を有するテストステロン含有の軟膏での補充が望まれている。

今回, 我々はテストステロン含有の軟膏である市販薬グローミン軟膏(商品名)が男性更年期患者におけるホルモン補充療法の治療薬として適当か, 男性ホルモン値をモニターし, その治療効果について検討した。

対 象

対象は, 聖マリアンナ医科大学病院泌尿器科男性更年期外来に訪れた更年期障害を訴える年齢 30 歳以上の患者(34~81 歳; 平均 55.5±1.4 歳)で, 血中総テストステロン値(T)が 2.7ng/ml 未満または血中フリーテストステロン値(FT)が 10.0pg/ml

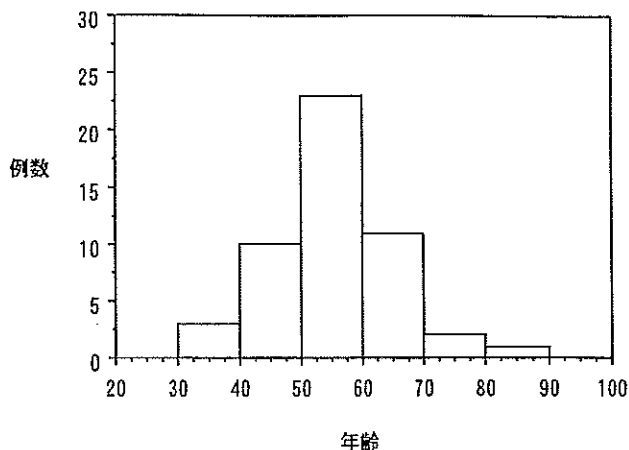


Fig.1 年齢分布

未満の 50 症例である (Fig.1)。

除外基準は PSA が 4.0ng/ml を越える者, 前立腺癌患者, 重度の肝機能障害患者, パートナーが妊婦である者とした。

方 法

【試験方法】

グローミン軟膏(1本 10g 中にテストステロン 100mg 含有の軟膏: 大東製薬工業株式会社)を旧厚生省への認可基準に基づき, チューブの先から 2cm 程度(3mg のテストステロン量)を目安に指先に取り 1日 2回朝, 夕(1日 6mg のテストステロン量)で, 12週間, 陰囊皮膚に塗布した。

被験者の同意取得方法は, 担当医師が調査の目的, 方法, さらに, 被験者が本試験に同意しない場合であっても不利益を受けないこと, 同意した場合でも随時これを撤回できること, 被験者の人権保護など必要な事項について被験者に十分説明し, 被験者の自由意思による同意文書を得た。

【評価方法】

評価方法は, 軟膏塗布前, 塗布 12週間後に下記の項目について検討した。

①血液検査として血算, 一般生化学検査, PSA, 総 T, FT を測定した。採血は, すべて午前中に施行した。なお総 T および FT は共に RIA 法で, それぞれ DPC・テストステロンキット(株式会社三菱化学ヤトロン), DPC・フリーテストステロンキ

ット(㈱三菱化学ヤトロン)を用いた。それぞれの測定はキットの手順書に準じた。測定はすべて、(株)三菱化学ビーシーエルにて実施した。血液検査の評価は、塗布12週間後来院時において、塗布前と塗布1時間後に行った。

- ②男性更年期障害の症状スコアとしてAMS調査表⁹⁾(心理, 身体, 性機能の項目を含む), 性機能評価として国際勃起機能スコア(IIEF 5: International Index of Erectile Function)質問表¹⁰⁾, 一般質問問診票としてSF-36調査票¹¹⁾を用いて, 各々の調査票について検討した。
- ③AMS調査表の重症度別において各質問票での改善度に差が生じるか検討した。
- ④安全性の評価は, 血液検査値と問診票を用いて検討した。

結 果

- ①血中総T, FT値: グローミン塗布開始前は各々2.7±1.0ng/ml, 7.4±2.5pg/mlであったレベルが, 塗布1時間後には各々5.5±2.4ng/ml, 13.3±6.0pg/mlと, 有意な上昇を認めた(Table 1)。
- ②AMSスコアでは, 治療前は, 心理的因子12.4±4.8, 身体的因子18.7±4.9, 性機能因子14.5±4.6であったものが, 治療後, 心理的因子10.9±5.0, 身体的因子16.4±5.1, 性機能因子13.1±4.4と有意に症状の改善を認めた。

各ドメインの治療前後の重症度分類をTable 2に示した。また一段階以上改善した場合を有効として症状の改善度を検討すると, 心理的因子について軽度・中等症例の43%, 重症症例の41%, 身体的因子について軽度・中等症例の33%, 重症症例の52%, 性機能因子について軽度・中等症例の22%, 重症症例の20%に改善をみた。

重症度別にみた治療前後のスコア差でみると, 治療前判定が重症の症例において, 心理的因子では15.2から13.0, 身体的因子では22.3から19.1, 性機能因子では16.0から14.0と有意にスコアの軽減を認めた。

Table 1 治療前後のT, FT値 n=50

	治療前	治療(12週)後	
		塗布前	塗布1時間後
testosterone 値	2.7±1.0 ng/ml	2.5±1.1 ng/ml	*5.5±2.4 ng/ml
Free testosterone 値	7.4±2.5 pg/ml	8.1±4.3 pg/ml	**13.3±6.1 pg/ml

* p<0.05
** p<0.0001

Table 2 治療前後のAMS重症度比較

		治療前 (例数)	治療後 (例数)
心理的因子	正 常	2	10
	軽・中等症	19	20
	重 症	29	20
合 計		50	50
身体的因子	正 常	1	4
	軽・中等症	22	29
	重 症	27	17
合 計		50	50
性機能因子	正 常	1	3
	軽・中等症	8	11
	重 症	41	36
合 計		50	50

- ③SF-36については, 体の痛み(BP), 社会生活(SF), 日常役割機能(精神)(RE), 心の健康(MH)の各ドメインのスコアが, 有意に上昇した。しかしそのスコアは低値であった(Fig.2)。
- ④副作用は, 排尿障害2名, 脂漏性湿疹1名などで, 重篤なものは認めなかった。PSAは治療前1.1±0.9ng/ml, 治療12週後1.2±1.0ng/mlと有意な差は認められなかった。

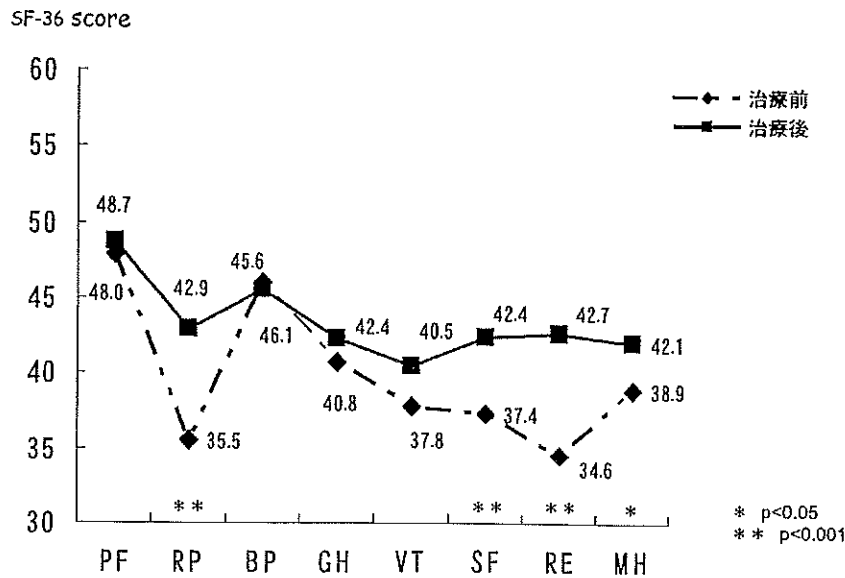


Fig.2 治療前後のSF-36スコア比較

考 察

男性更年期障害の患者が増加しつつある現状において、本邦で使用できるホルモン治療薬は海外に比較して制限されている。多くの施設ではテストステロンの筋肉注射で対応しているが、血中Tのピーク値が生理的な正常範囲を逸脱し高値になることが報告されており、高濃度のテストステロンの暴露が前立腺への影響、特に前立腺癌の誘発要素にならないか懸念されている¹²⁻¹⁴⁾。特に中高年齢者では前立腺潜在癌の存在もあり、テストステロン補充による危険性については考慮すべきであり、この点筋肉注射での投与経路は推奨できない。また、血中濃度の有効期間が短く、あまり安全かつ有用な投与方法とは言えない。海外ではすでにゲルなど経皮的吸収ができる塗布剤が販売されており、安全性と有効性が認められている¹⁵⁻¹⁷⁾。

今回我々は、昭和40年よりサプリメントとして市販されていたテストステロン軟膏(商品名: グローミン軟膏)を知り、本剤の治療効果を検討した。このテストステロン軟膏は、確実に血中T, FT濃度を上げ、症状の改善を認めた。特に重症症例において、心理的因子、身体的因子、性機能因子のすべての因子のスコアの著明な低下を認め、臨床症状全般の改善が期待できると考えた。

副作用としては短期間ではあるが重篤なものはなく、PSAの上昇も認めなかった。また皮膚が弱いといわれている日本人に塗布剤が馴染むかという不安があったが、軽度の皮膚症状が1名に認めただけで中止症例はなかった。長期間投与した場合の副作用は現在観察中であるが、軟膏塗布後の血中Tのピーク値も生理的な正常範囲を逸脱しないことから、危惧されるような問題はないものと考えている。少なくとも現在施行されているテストステロンの筋肉注射よりは安全であるといえるであろう。

結 論

テストステロン含有のグローミン軟膏は、T, FTが正常範囲内にある健常者においても生理的範囲の上限値をやや上回る程度の上昇であることを確認しており、hypogonadism症例でも異常な高値を示すことはない。そして1日2回の軟膏塗布により24時間でT, FT値は2日の日内変動をもたらしていることが判明している。本邦での筋肉注射剤は時に生理的範囲を超えるT, FT値の上昇をみることがあり、内分泌動態からみてもテストステロン軟膏の方が有用であると考えられる。アンケート調査の解析ではAMSの心理的因子、身体

的因子の重症度分類で、重症度症例の方によりスコアの低下を認めた。

以上より、本軟膏は有効性、副作用の面からも男性更年期障害患者の治療において安全で有用な薬剤と考える。

文 献

- 1) Kalan, S.A. : Andropause : endocrinology, erectile dysfunction, and prostate pathophysiology. *J Urol*, 173 : 2058-2059, 2005.
- 2) Wyllie, M.G. : ADAM and the andropause. *BJU Int*, 91 : 883-884, 2003.
- 3) Tan, R.S. : Andropause : introducing the concept of relative hypogonadism in aging males. *Int J Impot Res*, 25 : 319, 2002.
- 4) Tan, R.S. et al. : The andropause and memory loss : is there a link between androgen decline and dementia in the aging male? *Asian J Androl*, 3 : 169-174, 2001.
- 5) Heaton, J.P. et al. : Andropause—a multisystem disease. *Can J Urol*, 8 : 1213-1222, 2001.
- 6) Wu, C.Y. et al. : Age related testosterone level changes and male andropause syndrome. *Chang Gung Med J*, 23 : 348-353, 2000.
- 7) Hong, J.H. et al. : Oral testosterone replacement in Korean patients with PADAM. *Aging Male*, 5 : 52-56, 2002.
- 8) Kunelius, P. et al. : The effects of transdermal dihydrotestosterone in the aging male : a prospective, randomized, double blind study. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 : 1467-1472, 2002.
- 9) Heinmann, E.M. et al. : A new "aging males' symptoms" (AMS) rating scale. *Aging Males*, 2 : 105-114, 1999.
- 10) Rosen, R.C. 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.
- 11) 福原俊一, 他 : 健康関連 QOL 尺度 SF-36 日本版マニュアル. (財)パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001.
- 12) Schaeffer, E.M. et al. : Risks of testosterone replacement. *N Engl J Med*, 350 : 2004-2006, 2004.
- 13) Rhoden, E.L. et al. : Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer : results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*, 170 : 2348-2351, 2003.
- 14) Curran, M.J. et al. : Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 53 : 423-424, 1999.
- 15) Bouloux, P. et al. : Testim 1% testosterone gel for the treatment of male hypogonadism. *Clin Ther*, 27 : 286-298, 2005.
- 16) Marbury, T. : Evaluation of the pharmacokinetic profiles of the new testosterone typical gel formulation, Testim, compared to AndroGel. *Biopharm Drug Dispos*, 24 : 115-120, 2003.
- 17) McNicholas, T.A. et al. : A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function. *BJU Int*, 91 : 69-74, 2003.