若さを保つ魔法の薬？

テストステロン療法は、活力を取り戻し、性欲を高め、頭を冴えさせる。またはそうなると言われている。しかし、この強力な性ホルモンを使う者は自らの健康を危険にさらしているのではないだろうか。

Helen Pearsonが報告する。

原文：A dangerous elixir?

Nature Vol.431 (500-501)/30 September 2004; www.naturejpn.com/digest

足取りを軽くし、性欲を高め、認知機能の低下を防ぐ。テストステロン補充療法の支持者たちは、このホルモンをバイアグラを超える強壮薬とみなしている。多くの男性はもちろん一部の女性までもが、この男性ホルモンを自ら使用していることは不思議ではない。

薬業コンサルタント会社 IMS Health 社（コネチカット州フェアフィールド）の試算によれば、2003年、テストステロンが処方されている米国人男性は200万人を超える。1999年には半分以下の90万人であった。この数字が下げ止まる気配はまだない。

ホルモン剤に手を伸ばす男性の多くが抱えている不安は、若き日の活力を失うことだ。一方、医学界では、通常は年齢と共にテストステロンが減ってゆく健康な男性が、ホルモン療法でいったい何らかの利益を引き出せるものかどうか議論されている。すでに研究されているところでは、テストステロンの補充も前立腺癌の発症を促進するかもしれない。さらに不安視されるのは、テストステロン療法が一部の男性で生涯にわたって続けられるだろうことである。というのも、このホルモンを現在使用している男性の約30%が18～45歳なのだ。

大きな問題は、リスクと利益を評価する元となる臨床データが不足している点にある。専門家は、テストステロン使用者は自らの健康な身体を「実験台」にしているようなものだと述べている。「テストステロン補充療法に対する人気の高まりでいま、詳細な臨床試験を実施して科学界がこれを支持できるものなのか否かを見極めるべき段階に来ている」と、ワシントン大学医学部（シアトル）の老年科医 Bill Hazzard は語っている。

臨床試験の必要性

Hazzard は米医学研究所が召集した専門家委

員会のメンバーで、同委員会は昨年、多くの短期臨床試験を実施することでテストステロン療法の効果の詳細に見極めるべきであると勧告した¹。米国立加齢研究所（メリーランド州ベセスダ）は今年中に、補充療法の利益を得る確率の最も高い高齢男性を対象として、こうした臨床試験を始める予定である。

しかし、このような試験で論争が終息する可能性は低い。研究者のなかには、大規模で長期間にわたる臨床試験でしかテストステロン療法の微妙な利益とリスクは明らかにならないと考える者もいる。「こうした臨床試験を実施しないのは、全く倫理的でないと思います」とワシントン大学（シアトル）の老人学者 Alvin Matsumoto は語る。

テストステロンを実際に使用している男性に尋ねてみれば、このホルモンの需要急増の理由がよくわかる。今年58歳になるボストン在住の測量士 Joe Marcklinger は、うつ病に悩んでいた2年前にテストステロンの使用を始めた。ホルモンを含むジェル剤を毎日規定量、肌に擦りこみ始めたところ、まずは抗うつ剤の世話になることがなくなった。さらに活力が増し、筋肉には張りが出てきた。食欲と性欲も増進した。「気分は上々です。10歳は若返った気がします」と Marcklinger は語る。

テストステロンは脳と行動に作用するほか、精子生産能力を高め、筋肉の成長を促し、骨を強化する。一方で男性型脱毛症の一因であるというマイナス面もある。

精巣によるテストステロン産生は思春期に上昇し、20代、30代は高レベルで保たれる。そしてその後は年に1%ずつ低下してゆく²。こうした自然低下は、女性の閉経^{メノポーズ}に対して「男性更年期^{アンドロポーズ}」と呼ばれている。また女性の卵巣と副腎でも、男性の10%未満と少量ながらもテストステロンがつくられる。そして女性の場合も、このホルモンの産生は年齢と共に

減少してゆくと考えられている。

男性におけるテストステロン療法の適用は、精巣からのホルモン産生が極めて少なくなる、性腺機能低下症での経験に端を発する。この疾患を発症した若い男性には、筋肉の喪失、性欲減退、知力低下といった老化に関連した症状がみられるほか、ぜい肉の増加が認められる。この疾患の有効な治療法の1つがテストステロンである。

信頼できない証拠

医師たちは、果たしてホルモン量が性腺機能低下症と同様のレベルに落ちる高齢男性に利益がもたらされるかどうかについて、長く疑問視していた。しかし、テストステロンの使用は1990年代半ばに急増した。それまで注射剤だったのが、扱いの容易なジェル剤やパッチ剤に代わった時期にあたる。またテストステロンには精子の生産を止める能力もあるので、男性避妊薬としての検討も進められている。

専門家間の激しい論点の1つが、テストステロン産生の自然減に何らかの有害な作用があるのかどうかという点だ。ホルモン産生の低下を体力低下、性欲減退、骨密度低下と関連づけた一連の臨床試験の存在を指摘する専門家もいる。しかし、これらは加齢に伴う自然な機能低下で、テストステロンを唯一の原因とみなすのは難しいと一部の研究者は考えている。「テストステロンは何らかの役割を果たしてはいるでしょう。でも、唯一の原因ではないはずです」と、エモリー大学（ジョージア州アトランタ）の老年科医 Lisa Tenover は語る。もう1つの論点は、他の点では健康な中年以降の男性が、テストステロンの増加によって利益を得るかどうかという点である。ペンシルベニア大学（フィラデルフィア）の Peter Snyder たちが行った有名な臨床試験では、テストステロンパッチを36ヶ月間使用し

テストステロン療法の処方件数

▶ た65歳以上の男性では、プラセボ薬を使用した男性と比較して筋肉量が増し、脂肪量が多く減った³。しかし、2003年に米医学研究所が発表した報告書では、文献上の31の臨床試験の多くが、小規模で短期間の試験であり決定的なものではないと指摘されている。

また、テストステロンの補充によって、前立腺内に存在する潜在的な癌細胞が悪性転換して腫瘍化する確率を高めるのではないかと考えられている。一部の癌療法では、テストステロンレベルを減らすことで前立腺腫瘍の成長を遅らせるが、テストステロン療法と発癌リスクの上昇を関連づけるデータはほとんどない⁴。「説得力のある証拠はまだ得られていません」と、コーネル大学ワイルメディカルカレッジ(ニューヨーク州)の泌尿器科医で、前述の医学研究所専門委員会のメンバーでもあるDarracott Vaughanは語る。

血中テストステロンレベルの測定に広く用いられている方法があまり信頼できるものではないことで、話はさらに不確実なものになってくる。カリフォルニア大学ロサンゼルス校のChristina Wangたちが今年の初めに行った評価では、抗体を使用して血中テストステロン量を測定する8つの試験法が、クロマトグラフィーによる標準的な方法と比べ、高すぎたり低すぎたりする測定結果を数多く示すことが報告されている⁵。

こうした疑問をふまえて、Matsumotoとベイラー大学医学部(テキサス州ヒューストン)のGlen Cunninghamは4年前に共同で、テストステロンの効果を調べるための大規模臨床試験を提案した。この計画は、後に見直しが行われて拡張された。6年間にわたり40ヶ所、6,000人の男性を対象とする1億2,000万ドルのプロジェクトは、国立加齢研究所、退役軍人省、製薬業界の支援を取り付けた。

癌発症の恐れ

ところが、計画は2002年に暗礁に乗り上げた。研究共同体が、米国立衛生研究所の傘下の諸機関に財政的支援を求めている時期のことである。当時、社会ではホルモン療法に対する懸念が高まりつつあった。その理由は、2002年に中止に追い込まれた、女性ホルモン補充療法についての大規模試験、「女性の健康イニシアチブ」にあった。この試験では、ホルモン療法に起因する心臓病、乳癌、卒中の長期リスクが、利益を上回ると判断された⁶。研究者たちは試験の中止を受けて、エストロゲンやプロゲステロンを長期使用している女性たちに対し、治療を見直すようアドバイスはじめた。

過去に、ある前立腺癌の研究プログラムを組織した経験をもつ米国立癌研究所の所長Andrew von Eschenbachは、テストステロンが試験参加者の一部に前立腺癌の発生を促す恐れがある、という不安を引合いに出して、試験の開始に異を唱えた。重責にあるEschenbachの反対表明などいくつかの理由で、この臨床試験は出鼻をくじかれる形となった。「本当に残念です」とCunninghamは語る。

状況を立て直すため米医学研究所の委員会では、大規模臨床試験を開始する前に、テストステロンの利益を示すより多くの証拠が必要だと指摘している。報告書では、65歳以上の男性における体力、性機能、認知、生活の質(QOL)に関する利益を明らかにするために、一連の小規模な調査を実施するよう勧告している。

しかし、MatsumotoやCunninghamをはじめとする研究者たちは、小規模試験の1年や2年という短い期間では、わずかな利益を示すのが関の山だと訴えている。それよりもむしろ「女性の健康イニシアチブ」のような大規模試験を開始し、もし深刻なリスクが明らかになったなら、その時点で中止する方がはるかによいとMatsumotoたちは述べている。「反対派が大規模試験実施の必要性を認めないのは大きな誤りです」と、セントルイス大学医学部(ミズーリ州)のテストステロン療法の擁護者John Morleyは批判する。「小規模試験の結果が明らかになる頃には、すでにベビーブーマーたちのテストステロン使用歴は10年を超える計算になります」。

男性のテストステロン補充療法をめぐる論争が長引く一方で、女性の存在が大きくなりつつある。特に、女性の性機能障害を治療する目的での、テストステロン使用に注目が集まっている。ボストンにあるマサチューセッツ総合病院のJan Shifrenたちが実施した臨床試験では、卵巣摘出後にテストステロンが低値となった女性がテストステロンパッチを使用したところ、プラセボ使用者と比較して性交回数が増えたことが報告されている⁶。プロクターアンドギャンブル社は現在、女性用テストステロンパッチの販売を2005年に開始するために、監督官庁による認可を求めている。他の製薬会社も類似の製品の開発を進めている。

このようなテストステロン剤が市場に投入されれば、「ライフスタイルドラッグ(生活改善薬)」としてこれを使う女性が出てくることが予想される。まさに、勃起力に大きな問題のない男性がバイアグラを使用するのと同じ構図だ。こうした予測に、内分泌学者は懸念を抱いている。というのは、テストステロンには、吹き出物の数を増やし、体毛を濃くする恐れがあり、そしておそらく、適切なモニタリングなしに長期使用することで未知の健康上の問題が引き起こされると考えるからだ。

こうした状況を背景に、女性を対象としたテストステロン療法の安全性と効能を調べるため、大規模で長期に及ぶ臨床試験の実施を求める専門家もいる。「さもないとコントロール不能の大規模な人体実験が展開されることになってしまいます」と、メルボルン近郊のモナシュ大学の泌尿器科医Susan Davisは語っている。そして言うまでもなく、男性ではこうした実験が既に始まっているのだ。 ■

Helen Pearsonは、ネイチャーオンラインのニュースチーム(ニューヨーク)記者。

1. Liverman, C. T. & Blazer, D. G. (eds) *Testosterone and Aging: Clinical Research Directions* (National Academies, Washington DC, 2003).
2. Gray, A., Feldman, H. A., McKinlay, J. B. & Longcope, C. J. *Clin. Endocrinol. Metab.* **73**, 1016–1025 (1991).
3. Snyder, P. J. *et al. J. Clin. Endocrinol. Metab.* **84**, 2647–2653 (1999).
4. Rhoden, E. L. & Morgentaler, A. *N. Engl. J. Med.* **350**, 482–492 (2004).
5. Wang, C., Catlin, D. H., Demers, L. M., Starcevic, B. & Swerdloff, R. S. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 534–543 (2004).
6. Rossouw, J. E. *et al. J. Am. Med. Assoc.* **288**, 321–333 (2002).