症例報告

アナボリックステロイドの濫用による 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の一例

札幌医科大学医学部泌尿器科学教室

高柳 明夫 小林 皇 橋本 浩平 加藤 隆一
舩森 直哉 伊藤 直樹 塚本 泰司

A CASE OF ANDROGENIC ANABOLIC STEROID ABUSE CAUSED HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

Akio Takayanagi, Ko Kobayashi, Kohei Hashimoto, Ryuichi Kato,
Naoya Masumori, Naoki Itoh and Taiji Tsukamoto

Departments of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan

Abstract : A 32-year-old man complained about a reduction of testicular volume and loss of libido. He had been abusing androgenic anabolic steroids (AAS) for 7 years. Genital examination revealed that both testicular volumes were reduced to 13 ml. Endocrinological investigations showed luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and total testosterone (Total T) levels to be low. The level of free testosterone (Free T) was documented to be high. Later, sex hormone-binding globulin (SHBG) and calculated bioavailable testosterone (cBAT) levels were found to be low. Based on these features, we diagnosed his condition as hypogonadotrophic hypogonadism caused by AAS abuse. We first forbade him to use AAS, but the symptoms and endocrinological features were not improved. Then treatment with injections of human chorionic gonadotropin (hCG) was started. About one month after treatment with hCG started, his symptoms and endocrinological features were not improved.

It is well known that AAS abuse induces hypogonadotrophic hypogonadism. It is also reported that normal hormonal function usually recovers after AAS are discontinued, but sometimes the condition is not reversible. In such cases, we should carefully observe the endocrinological features of the patient, and whether the early treatment with hCG injection leads to early recovery of testicular function. It was useful to examine cBAT in this case to understand his endocrinological condition. There are many severe side effects of abusing AAS and thus education about the severe side effects of AAS abuse is necessary.

Key words : androgenic anabolic steroid, abuse, hypogonadotrophic hypogonadism

要旨 : 症例は32歳, 男性. 両側精巣萎縮と性欲減退を主訴に2006年2月9日に当科を初診した. 問診より1999年からのアナボリックステロイド(AAS)の濫用が判明した. 身体所見では両側精巣容積が13 mlと萎縮していた. 内分泌的検査では黄体化ホルモン, 卵胞刺激ホルモン, 総テストステロンは低値であり, 遊離型テストステロン(Free T)は高値だった. また, 後日判明した sex hormone binding globulin (SHBG) も低値であり, 算出された calculated Bioavailable testosterone (cBAT) も低値だった. 以上の所見からAASの濫用による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と診断した. AASの中止のみで経過観察を行ったが改善を認めなかったため, 5月18日より週1回のヒト絨毛性ゴナドトロピン

(hCG) 3,000 単位筋肉注射を開始した。その後 6 月 22 日に内分泌学的検査を施行したが自覚症状、内分泌検査所見ともに改善は認めていない。AAS の濫用により低ゴナドトロピン性性腺機能低下症となることが知られており、一部の患者では AAS 中止後も性腺機能低下症が改善しないことが報告されている。本症例においては hCG 注射を早期に開始したことが早期に精巣機能を改善するかどうかについて今後の注意深い観察が必要である。また、本症例の病状を把握する上では free T よりも cBAT を用いることが有用だったと考えられた。AAS には多くの重篤な副作用があり安易な使用は控えるべきである。また AAS の副作用に関しての広い啓発により濫用を防ぐことが必要と考えられた。

キーワード：アンドロゲン系蛋白同化ステロイド、濫用、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

緒 言

アンドロゲン系蛋白同化ステロイド (AAS; Androgenic Anabolic Steroids) は男性ホルモンに似た作用を持った合成ステロイドホルモンの総称である。AAS は骨粗鬆症や外傷的な消耗の治療に用いられる医薬品であるが、一方で筋肉量や体重を増加させる作用があり近代スポーツで最も頻繁に濫用されている薬剤の一つでもある¹⁾。今回 AAS の濫用によって性腺機能低下症となった症例を経験したので若干の文献的考察とともに報告する。

症 例

患者：32 歳、男性。

主訴：両側精巣萎縮、性欲減退。

既往歴：うつ病、不安神経症（フマル酸クエチアピン、塩酸パロキセチン水和物、スルピリド、ロフラゼブ酸エチル、エチゾラム、ジアゼパム内服中）。

家族歴：特記すべきことなし。

家族構成：妻 30 歳、子 6 歳。

現病歴：患者は 1999 年よりボディビルの筋肉増強目的に個人輸入にて入手した AAS を濫用していた。詳細な使用量は不明であったが、表 1 に示す薬剤を混合して濫用していた。2002 年頃より両側精巣の萎縮、

乳房腫大、性欲減退、全身倦怠感を自覚していたが、性欲減退や全身倦怠感が AAS の使用により改善するため使用を継続していた。2006 年 2 月 9 日上記を主訴に当科を初診した。

初診時現症：身長 168cm、体重 95kg、筋肉質な体型で両側の女性化乳房を認めた。精巣容積は右 13ml、左 13ml と両側とも萎縮していた。その他の身体所見には異常所見を認めなかった。

検査所見：一般血液検査、血液性化学検査では、多血症、肝機能異常を含めて大きな異常は認めなかった。内分泌的検査所見は黄体化ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、総テストステロン (Total T) は低値であったが、遊離型テストステロン (Free T) とエストラジオール (E2) は高値であった (表 2)。また、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) は 30.7pg/ml、甲状腺刺激ホルモン (TSH) は 4.02μU/ml と下垂体ホルモンの異常はなく、脳 MRI 検査でも明らかな下垂体腫瘍は認めなかった。プロラクチンは 19.64ng/ml と正常高値だった。性機能に関しては International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) スコアが 5 点と重症の勃起障害を認め、また、参考のために行った Heinemann's aging males' symptoms (AMS) rating scale は 66 点と心理症状、身体症状、性機能症状のいずれも重度の結果であり、テストステロンの低下に伴う症状の程度が重度にあるものと推測された。また、後日別に採血した sex hormone binding globulin (SHBG) の結果が判明したが低値をとっていた。さらに、SHBG や Total T、血清アルブミン値から計算される calculated Bioavailable Testosterone (cBAT) は極めて低値だった (表 2)。

経過：LH、FSH が低値であること、Free T は高値だったが Total T は低値であり、さらに cBAT も低値であったことから AAS の濫用による続発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症と判断し、AAS の使用中止を指導して経過観察を行った。しかし、AAS 中止指導後 8 週間目の同年 4 月 27 日に内分泌学的検査を再検

表 1 患者が濫用したアンドロゲン系蛋白同化ステロイド

・ nadrolone decanoate
・ methyl testosterone
・ fluoxymesterone
・ mestanolone
・ stanozolol
・ testosterone cypionate
・ testosterone enatate
・ testosterone propionate
・ testosterone phenylpropionate
・ testosterone isocaproate
・ testosterone decanoate

表2 内分泌学的検査所見の推移

	施設基準値	初診時 2月9日	ASS中止2ヵ月後 4月27日	hCG投与1ヵ月後 6月22日
LH (mIU/ml)	1.27—9.57	0.82	< 0.10	< 0.10
FSH (mIU/ml)	1.18—15.82	0.59	0.16	0.21
Total T (ng/ml)	2.84—7.99	0.47	0.25	0.59
Free T (pg/ml)	7.6—23.1	38.5	11.1	35.0
E2 (pg/ml)	10.02—51.62	34.40	34.51	26.71
SHBG (nmol/L)	10—73	3.1	2.4	2.5
cBAT (ng/ml)	1.1 以上*	0.419	0.227	0.542

LH：黄体化ホルモン

FSH：卵胞刺激ホルモン

Total T：総テストステロン

Free T：遊離型テストステロン

E2：エストラジオール

SHBG：sex hormone-binding globulin

cBAT：calculated bioavailable testosterone

*：施設基準値が存在しないため論文11より引用

したが改善は認めなかった(表2)。詳細な問診にて不定期のAAS使用が判明したため、本人に再度使用の中止を勧めて経過観察した。その後もAASを中止して経過を見ていたが、性欲減退や倦怠感が強いいため、AASの中止は短期間だったが内因性のテストステロン産生を期待してヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)3,000単位筋肉注射を5月18日より週1回で開始した。同年6月22日に再度内分泌学的検査を施行したものの、内分泌学的所見は改善を認めなかった(表2)。また、自覚症状も改善はなかった。3ヵ月間治療を継続したが、その後自己判断で通院を中止し、治療中断中である。

考 察

近年アスリートによるAASの濫用により低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の出現が報告されている¹⁾²⁾。長期AAS使用後の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に関しては、AASの中止のみで自然改善するとの報告が多いが^{3)~5)}、一部では中止後も性腺機能が改善しない例も報告されている⁶⁾。AAS中止後の経過観察の期間や積極的な治療開始時期に関しては定まった見解がないが、中止後6ヵ月もしくは24ヵ月の経過観察後に内分泌学的に回復がみられなければ、hCGやヒト閉経ゴナドトロピン(hMG)により治療を開始したほうが良いとする意見がある⁴⁾⁷⁾⁸⁾。一方でhCGやhMG投与に対して否定的な報告もある⁵⁾。また、同様な症例でクエン酸クロミフェンがLH surgeの正常化に有効であったとする報告もあるが⁹⁾、その

図 正常男性における血中でのテストステロンの存在様式とその割合

Free T：遊離型テストステロン

Total T：総テストステロン

Albumin-T：アルブミンに結合しているテストステロン

SHBG-T：SHBGに結合しているテストステロン

BAT：bioavailable testosterone

効果に否定的な意見もある⁷⁾。いずれにしてもAAS中止後も低ゴナドトロピン性性腺機能低下症が改善しない場合の治療法は現段階で定まっていない。本症例においては未だ性腺機能の改善は得られていないが、早期にhCGの投与を行ったことが精巣機能の早期回復につながるかどうかについて今後の経過を注意深く観察する必要がある。

本症例では採血上Free Tは高値だが、Total TやSHBGは低値だった。また算定されたcBATは0.227~0.542ng/mlで推移しており、推奨される基準値である1.1ng/ml以上¹⁰⁾と比べると極めて低値をとっていた。LOHの指標としては一般的には採血の簡便さからFree Tが用いられることが多く、本邦のLOH症候群診療の手引きでも診断基準がFree T<8.5pg/mlと定められている¹¹⁾。しかし、Free Tは血中に存在

する生物活性を持つテストステロンのうちのごく一部を見ているに過ぎず(図), より正確に性腺機能を評価するにはcBATを用いることがすすめられている¹⁰⁾。本症例においてはFree Tが高値のため一見するとテストステロン低下によって出現する症状との関連はないように思われる。しかし, Total TやSHBGが低値をとっているため算出されたcBATは上述のように低値をとっており, そのためLOHに類似するような症状につながったものと考えられる。つまり本症例のように内分泌学的異常がある症例においては, 加齢に伴うLOHとは異なりFree Tのみの測定では正確に病状を把握していない可能性が高い。そのためcBATを計算してLOH様症状の指標とする必要があると考えられた。逆にこのような内分泌学的異常がある症例においてもcBATはLOH様症状の病状把握に有用だったと推測された。また, 本症例ではうつ病の既往があり, うつ病がAMSに影響を及ぼした可能性も考慮しなければならないが, 非常に低下したBATからはテストステロンの低下がAMSスコアに影響を及ぼした可能性が高いと考えられる。

本症例はAASによる性腺機能低下症は認知していたが, 中止により自然に改善するものと安易に認識していた。AASには性腺機能低下症以外にも肝機能障害, 多血など多くの副作用があり, 不可逆性の変化が起る可能性もある。興味本位での使用から重大な合併症を起こす可能性があり, AASの副作用についての広い啓発が必要と考えられる。

結 語

AAS濫用により低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を呈した症例を経験した。AASの中止とhCGの投与を行ったが現在まで性腺機能の改善は認めていない。AASの濫用により重篤な合併症を引き起こす可能性があり, 広い啓発によって濫用を防ぐことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 植木眞琴: アナボリックステロイドによるドーピングの最近の問題点。臨床化学, **29**, 35—40, 2000.
- 2) Sigman M. and Jarow J.P.: Male infertility, in Wein A.J., Kavoussi L.R., Novic A.C., Partin A.W.

and Peters C.A.: Campbell-Walsh urology, 9th edition, p609—653, Saunders, an imprint of Elsevier Inc., Philadelphia, 2007.

- 3) Boyadjiev N.P., Georgieva K.N., Massaldjieva R.I. and Gueorguiev S.I.: Reversible hypogonadism and azoospermia as a result of anabolic-androgenic steroid use in a bodybuilder with personality disorder. A case report. J Sports Med Phys Fitness, **40**, 271—274, 2000.
- 4) Gazvani M.R., Buckett W., Luckas M.J., Aird I.A., Hipkin L.J. and Lewis-Jones D.I.: Conservative management of azoospermia following steroid abuse. Hum Reprod., **12**, 1706—1708, 1997.
- 5) Drakeley A., Gazvani R. and Lewis-Jones I.: Duration of azoospermia following anabolic steroids. Fertil Steril., **81**, 226, 2004.
- 6) Jarow J.P. and Lipshultz L.I.: Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. Am J Sports Med., **18**, 429—431, 1990.
- 7) Turek P.J., Williams R.H., Gilbaugh J.H., 3rd and Lipshultz L.I.: The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. J Urol., **153**, 1628—1630, 1995.
- 8) Menon D.K.: Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. Fertil Steril., **79** (Suppl 3), 1659—1661, 2003.
- 9) Tan R.S. and Vasudevan D.: Use of clomiphene citrate to reverse premature andropause secondary to steroid abuse. Fertil Steril., **79**, 203—205, 2003.
- 10) Morales A. and Lunenfeld B.: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. Aging Male., **5**, 74—86, 2002.
- 11) 日本泌尿器科学会, 日本 Men's Health 医学会「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会: LOH 症候群 加齢男性性腺機能低下症候群 診療の手引き, 日本泌尿器科学会雑誌, **98**, 1—22, 2007.

(2007 年 11 月 5 日受付, 2008 年 5 月 14 日受理)