

## 5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬

聖路加国際病院泌尿器科部長

服部 一紀

(聞き手 山内俊一)

5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬についてご教示ください。

5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬は、前立腺肥大の治療に用いられ、また男性型脱毛にも有効であることが知られています。テストステロンがより強力なアンドロゲンであるジヒドロテストステロンに変換されるのを阻害して作用を示すのですが、フィードバック機構によりテストステロン濃度は上昇すると思われま。アンドロゲンは抗加齢ホルモンとしての作用も知られていますが、これを阻害すると、筋肉量減少、肥満、糖代謝や脂質代謝への悪影響は生じるのでしょうか。ベネフィットとリスクについてご教示ください。

<栃木県勤務医>

**山内** まずこの5 $\alpha$ -還元酵素はどういった酵素なのでしょう。

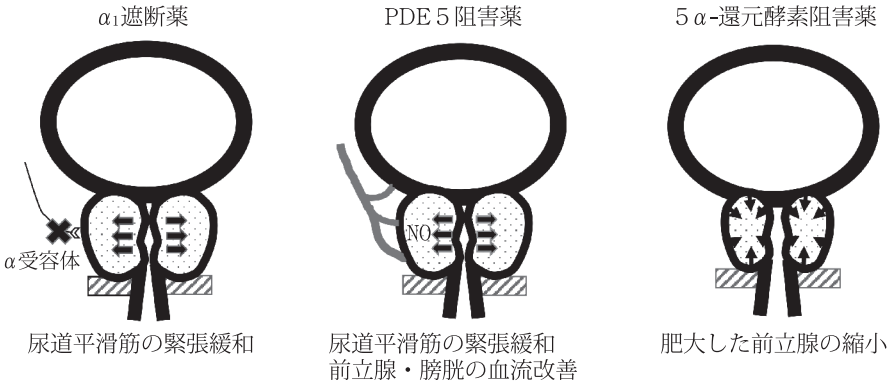
**服部** 5 $\alpha$ -還元酵素とは、主に精巣で産生されるテストステロンを、より効果が強力なジヒドロテストステロン(DHT)に変換させる酵素です。5 $\alpha$ -還元酵素には、少なくともタイプ1とタイプ2の2種類があることが知られていて、タイプ1は皮膚、肝臓などに存在しており、タイプ2は皮膚、肝臓のほかにも、前立腺など男性の生殖器に存在します。

**山内** 酵素があると、普通はそこに

働く薬がよく開発されますし、実際、この場合も阻害薬といったものが開発されているわけですが、具体的にどのようなものがある、どういった疾患に使われるのでしょうか。

**服部** 5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬は、この酵素の働きを阻害することによってテストステロンからDHTへの変換をブロックして、DHTの濃度を低下させます。このことにより頭皮において男性ホルモンによる脱毛を抑制するほかに、1年間の投与で約30%ぐらい前立腺の体積が減少すると報告されていま

図 前立腺肥大症治療薬の作用機序



す。このことによって、前立腺肥大症の諸症状を緩和することが証明されています。

現在、フィナステリドという薬剤とデュタステリドという薬剤が市販されていて、フィナステリドは男性型脱毛症の治療薬、デュタステリドは前立腺肥大症に対して用いられるほか、前立腺肥大症に対する薬剤と異なる商品名で、男性型脱毛症の治療薬としても用いられています。

**山内** 質問では、この阻害薬を投与すると血中テストステロン濃度が上がってくるのではないかという話ですが、いかがでしょうか。

**服部** 5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬を投与すると、当然血中のDHT濃度はおよそ90%低下するといわれています。一方で血中のテストステロン濃度は、ご指摘のとおり、約20%増加します。この

理由として、一部は確かにDHT濃度の低下によるネガティブフィードバック機構も考えられていますが、そのほかにもテストステロンの変換、代謝自体の減少などの要因もあるとされており、その正確な機序は不明な部分もあります。

**山内** 変換すること自体の意義づけといったものはまだよくわかっていないのでしょうか。

**服部** そういうことのようにです。

**山内** もともと男性ホルモン系は筋肉量とか肥満、糖代謝、脂質代謝等、いろいろな代謝にも影響するとされていますが、阻害することによって、全身系への影響はどのように出るのでしょうか。

**服部** まず成人におけるテストステロンの役割として、筋肉量の維持、造血の維持、骨密度の維持、脂肪蓄積の

抑制などがあります。これらの機能には必ずしもDHTは必要としていません。したがって、5 $\alpha$ -還元酵素を投与しても、すでに述べたように、テストステロンの濃度自体はむしろ増加することもあって、その影響は皮膚や前立腺など、5 $\alpha$ -還元酵素が多く存在する組織や臓器に限られ、全身的な影響はないとされています。

**山内** 局所的に働くと見てよいですね。

**服部** そういうことになります。

**山内** もう一つ、こういった全身系の作用があるとすると、むしろテストステロンのほうがDHTよりも強いのではないのでしょうか。

**服部** 全身的な作用としてはテストステロンが主になると思います。

**山内** この阻害薬を投与することによってどういったベネフィット、利点が生じてくるのでしょうか。

**服部** ベネフィットについては、すでに述べましたように、主に男性型脱毛の改善と前立腺の体積の縮小による前立腺肥大症の症状の改善があげられます。

**山内** やはり副作用もあるのですね。

**服部** 副作用として比較的多いものとしては、性欲の減退、勃起機能の低下、いわゆるEDですね。そのほかにも、乳房痛や乳房の腫脹などがあげられます。また、DHTは胎児における男性生殖器の形成に必須ですので、小児は

もちろんのこと、妊娠の可能性のある女性は服用しないこととされています。

**山内** このホルモンは男性ホルモンに影響します。男性ホルモンが大きく影響するのに有名な前立腺がんがありますが、これに対する影響はいかがでしょうか。

**服部** かつて、5 $\alpha$ -還元酵素が前立腺がんの発生を予防できるのではないかという臨床試験が行われたことがありました。その結果、確かに全体としては前立腺がんの発生をある程度抑制することが認められましたが、一方で悪性度の高い前立腺がんはむしろ増加するという報告が当初ありました。その後の詳しい研究の結果、現在ではそれは否定的とされていますが、結局、前立腺がんの発がん予防として、この5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬は用いられていません。

5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬を投与する際の注意点として、前立腺がんの検診目的で前立腺特異抗原、いわゆるPSA検査を行う場合に注意する必要があります。前立腺細胞におけるPSAの産生はDHTの影響を強く受けるので、5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬を投与するとPSAの値は見かけ上約50%に低下します。だからといって、前立腺がんの可能性も50%低下するわけではありませんので、前立腺がんの検診を受ける際にはこの点に注意する必要があります。

**山内** PSAを測定するときは注意が

必要なですね。

**服部** 見かけ上低くなってしまいますので。

**山内** テストステロン濃度というのは当然男性機能に絡みますので、加齢の影響が入ってくると思うのですが、このあたりの最近の知見について教えていただけますか。

**服部** 一般的に50歳代以降、男性の血中テストステロン濃度は緩やかに減少していきます。しかし、個人差も大きいことがわかっていて、高齢になっても実は多くの方は比較的テストステロン濃度が維持されます。最近よく男性更年期という言葉が聞きますが、男性の場合は女性と異なって、明らかにテストステロン濃度が低下するという特定の時期は存在しないので、厳密にいうと男性更年期というべき時期はないことになります。

**山内** 更年期の「期」がないのですね。ただし、加齢でテストステロンが低下するのは明らかですが、どういったことが起こるのでしょう。

**服部** テストステロンが低下することによって、性欲や勃起機能の低下など性機能の低下、筋肉量や骨密度の低下、抑うつ気分、貧血、インスリン抵抗性などが起こり得ます。

**山内** そうしますと、やはり女性と同じような補充療法はあるのでしょうか。

**服部** 高齢者に対するテストステロ

ン補充療法が検討されていますが、そもそもテストステロン補充療法とは、血中のテストステロン濃度が明らかに低下し、その結果として症状を引き起こしている男性に対して、テストステロンを投与することです。日本では定期的な筋肉内注射による投与が一般的ですが、海外では外用薬など、様々な剤形のテストステロン製剤があるようです。

海外におけるテストステロン補充に関する比較的大規模な臨床研究の結果によると、テストステロンの補充により性機能の改善、ヘモグロビン濃度や骨密度の増加、抑うつ気分の改善などが認められました。一方で、認知機能や一般的な活動性の明らかな改善は認められませんでした。また、テストステロン濃度が低下していても何も症状がない人に対するテストステロン補充の明らかな有用性は認められていないため、症状のない人への補充は推奨されていません。

原則として、テストステロン低下による症状がある方に、補充は限られると思います。

**山内** 適応はしっかりと見定めてということですね。最後に、前立腺肥大症に関する薬には、いろいろな種類がありますが、この薬剤が主に担当する領域はどういった方々なのかうかがいたいのですが。

**服部** 一般的に広く用いることがで

きる代表的な薬だと思います。ただ、この薬は即効性がないので、一般に効果が出るまでに半年から1年ぐらいかかります。したがって、通常は $\alpha$ 遮断薬など、比較的症状を緩和する即効性のある薬剤と併用するのが一般的だと思います。

**山内** そのほかの薬剤に関してはい

かがでしょう。

**服部** 最近はNOの産生を増やす薬もよく使われていると思います。

**山内** いろいろと選択幅が広がってきていますし、また、手術的な感じのものもあるのですね。

**服部** そうということになります。

**山内** ありがとうございます。