

# 原著 前立腺癌患者における血清テストステロン値と 臨床的ならびに身体的背景因子との 関連に関する検討

昭和大学医学部泌尿器科学講座

中里 武彦 深貝 隆志 小川 祐  
菅原 基子 麻生 太行 小川 良雄

要約：前立腺癌と血清テストステロン濃度には関連があることが知られている。その一つが前立腺癌細胞に対する直接的な影響であり、その悪性度、進行度、PSA濃度との関連性が問題となっている。また、もう一つの関連としてBMI、骨密度など個体の身体的背景因子への作用がある。今回これらの関係を明らかにする目的で血清総テストステロン値(T)、さらにより生物学的な活性が高いと言われるフリーテストステロン値(free T)を測定し前立腺癌の臨床的、身体的背景因子との関係性を検討した。未治療前立腺癌患者62名(平均75.7±6.7歳)を対象とし、T、free T濃度と前立腺癌のGleason score(GS)、臨床病期、PSA濃度を比較。さらに身体的因子としてBody Mass Index(BMI)、骨吸収マーカーである血清I型コラーゲンN末端架橋ペプチド(NTX)と骨形成マーカーである血清骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、骨密度(BMD)との関連性の検討を行った。この検討の結果、有意な相関としてPSA値が高値であるほどTが低値である傾向が見られた。またBMIが高い患者の方がT、free T濃度が低い傾向がみられた。一方T、free T濃度とGS、臨床病期、BMD、NTX、BAPとの間に有意な関係は見られなかった。これらの結果より低T値環境で成長した癌はPSA濃度が高く、進行速度が速いなど悪性所見が強い可能性が考えられた。さらに低T値の患者はBMIが高く、心血管障害を誘発する可能性があるホルモン療法において有効性、副作用の面で不利になる可能性が示唆され、今後さらなる検討の必要があると思われた。またT値とfree T値の解析結果に乖離がみられることがあり、今後の検討ではそれぞれの意義が明確になるまではT値と同様にfree T値も測定する必要があると思われた。

キーワード：前立腺癌、テストステロン、Gleason score、骨密度、Body Mass Index

近年、日本では前立腺癌が急増している。もともと欧米の男性の癌では最も罹患率が高かったが、日本でも生活様式の西洋化に伴い、前立腺癌が急増してきたと考えられている<sup>1)</sup>。この前立腺癌のリスクファクターについては食生活も含めいろいろ報告されてきているが、前立腺癌の確立した特徴としてその増殖が男性ホルモン、特にテストステロンに依存していることが挙げられる<sup>2)</sup>。もともと生殖器の一部である前立腺は正常細胞の再生、分化にテストステロンが深く関わっており、前立腺癌細胞も同様の性格を持つことが知られている<sup>3)</sup>。このため体内のテストステロンを低下させることにより前立腺癌に大きなダメージをあたえるホルモン療法が広く治療

に應用されているのが現在の前立腺治療の実態である。このように前立腺癌とテストステロンが深い関わりがあることは古くから知られていた。ただこれまでの検討では単純な血清テストステロン値と前立腺癌の発症の関連は証明されていなかった。しかし近年の前立腺癌の世界的な症例数の増加によるデータの集積に伴い低テストステロンの患者の前立腺癌は悪性度が高いとの報告や<sup>4)</sup>、内分泌療法の効果が悪い<sup>5)</sup>、などとの報告がみられテストステロンが前立腺癌の性状に影響を及ぼしている可能性が改めて示唆されてきている。一方テストステロンは一般の男性の検討でこれまで考えられてきた性機能の維持だけでなく全身に対し幅広い影響を及ぼすことが

前立腺癌とテストステロンの関連

Table 1 Patients' Characteristic (n = 62)

Variable	Mean ± SD(range)	n(%)
Age(year)	75.7 ± 6.8(61-88)	
Testosterone		
Total Testosterone(ng/ml)	4.3 ± 2.0(2.0-12.9)	
Free Testosterone(pg/ml)	7.8 ± 2.8(2.8-17.2)	
PSA(ng/ml)	63.7 ± 104.3(5.0-48)	
Gleason Score		
≤ 6		10(16.2)
7		26(41.9)
≥ 8		26(41.9)
Clinical stage		
Localized or locally advanced		52(83.9)
Lymph node metastasis		1(1.6)
Bone metastasis		9(14.5)
Serum bone marker		
BAP(μg/L)	24.7 ± 12.6(8.9-82.6)	
NTX(nmol BCE/L)	12.3 ± 4.3(6.6-29.3)	
Bone mineral density		
Total hip	0.8 ± 0.1(0.4-1.1)	
Femoral neck	0.7 ± 0.1(0.4-1.0)	
Lumber	1.0 ± 0.2(0.6-1.5)	
Total forearm	0.6 ± 0.1(0.4-0.8)	

知られるようになってきた。性機能への関与以外に内臓脂肪の増加、骨粗鬆症の原因、筋肉量の低下などの身体的影響に加え疲労感、抑鬱気分、記憶力の低下などが知られてきている<sup>6-8)</sup>。これらは一般人の検討を基にしたものであるが、高齢男性が中心となる未治療前立腺癌患者のテストステロン値に関しては、内分泌療法の有効性との関連を検討した報告は多く見られるものの、全身状態との関連を検討した報告は見られない。前述した如くテストステロンは前立腺癌発症のリスクとなっている可能性があるため、前立腺癌患者は一般人と異なるテストステロンと全身状態の環境を持っている可能性がある。また近年総テストステロン(T)よりフリーテストステロン(free T)のほうが生物学的活性が高くその測定の有用性が広く知られてきたが、日本人では一般人も含めfree Tと全身状態を検討した報告はほとんど見られていない。このような実態を背景にわれわれは未治療前立腺癌患者の血清T値とfree T値と前立腺癌患者の臨床的、身体的背景の比較検討を行い、その傾向が諸家の一般人の報告と同様であ

るか、また前立腺癌の性状と関連があるかどうか検討を行った。

研究方法

現在、われわれは前立腺癌患者で内分泌療法を施行する患者は治療効果を予測、確認する目的で治療開始前、ならびにその後も定期的にT, free T値を測定していた。今回これらの症例の治療前の値を集計しレトロスペクティブに検討を行った。対象は2003年6月から2010年10月まで、前立腺生検により前立腺癌と診断され内分泌療法を施行前にT, free T値を測定した62例を今回の検討に用いた。患者背景をTable 1に示す。すべての症例が骨シンチグラフィ、CT、MRIにより病期診断がなされている。原則としてT, free T値の測定は日内変動を考慮し午前中に測定された。これらの値を前立腺癌の臨床的背景とT, free T値との関連が予想される身体的背景と比較した。前立腺癌の臨床的背景としては治療前PSA値、診断時のGleason Score(GS)、臨床病期と比較を行った。具体的にはGSは

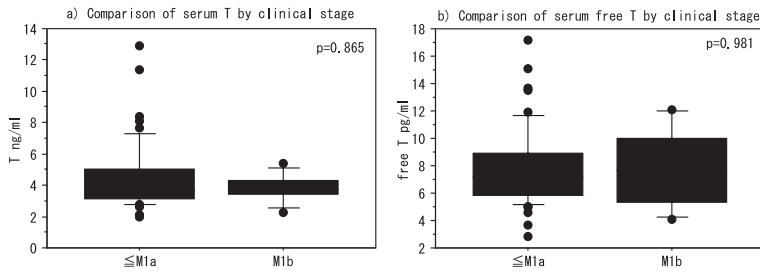


Fig. 1 Comparison of serum T and free T by clinical stage  
M1a means lymph node metastasis except the regional lymph node. M1b means bone metastasis. The respective ranges (bars) as well as 10, 25, 50, 75 and 90% percentiles, are given. (determined by Mann-Whitney U-test).

6 以下, 7, 8 以上の 3 群に分けて検討を行った. 臨床病期は TNM 分類を使用し, 骨転移を認める症例は転移による全身状態の変化, また骨密度, 骨関連マーカーの変化が生じるため身体所見との検討からは除外したが, 前立腺癌の D2 症例も含めた臨床病期と T, free T 値の相関については検討を行った. また身体的要因として年齢, 身長, 体重, Body Mass Index (BMI), 骨関連事象として骨密度, 骨代謝マーカーとして骨吸収マーカーである血清 I 型コラーゲン N 末端架橋ペプチド (NTX) と骨形成マーカーである血清骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) を測定し比較検討を行った. 骨密度は二重エネルギー X 線吸収測定法 (Dual energy X-ray absorptiometry: DEXA) (Hologic 社製 QDR-2000) を用いて大腿骨近位部全体 (Total hip), 大腿骨頸部 (Femoral neck), 腰椎 (Lumber) (L2-4), 橈骨遠位端 (Total Forearm) の BMD (bone mineral density) を測定した.

統計学的処理は相関関係では Spearman rank correlation を用い評価し, 多群間の比較は Kruskal Wallis test, 2 群間の比較は Mann-Whitney U-test により検定を行った.

## 結 果

### 1. 前立腺癌の臨床的的要因とテストステロン値の比較

#### 1) TNM 分類と T, free T の関連

各 TNM 分類において T, free T の値に有意差は見られなかった. さらに, 限局性癌 T2 以下と局所進行性癌 T3 の間に有意差は認めなかった T ( $p = 0.129$ ), free T ( $p = 0.395$ ). T3 以下と有転移症例

(リンパ節転移, 骨転移) の間にも有意差は認めなかった T ( $p = 0.848$ ), free T ( $p = 0.702$ ), 骨転移を示さない M1a 以下群と骨転移を有する M1b 群においても有意差は見られなかった T ( $p = 0.865$ ), free T ( $p = 0.981$ ) (Fig. 1).

#### 2) 治療前 PSA 値と T, free T の相関

治療前 PSA 値と T 値, free T 値の相関を検討した結果は Spearman の順位相関の検定において, PSA が高値であるほど有意に T が低値である傾向が見られた ( $rs = -0.306$ ,  $p = 0.017$ ) ( $rs$  は Spearman rank correlation の相関係数) が, free T においては有意な相関は見られなかった ( $rs = -0.22$ ,  $p = 0.104$ ) (Fig. 2).

#### 3) Gleason Score (GS) と T, free T の関連

GS6 以下, 7, 8 以上の 3 群に分けて T, free T の比較比較を行ったところ, いずれの比較においても各 GS の群と T ( $p = 0.980$ ), free T ( $p = 0.853$ ) と濃度間に有意な関連をみとめなかった (Fig. 3).

### 2. 前立腺癌の身体的要因とテストステロン値の比較

#### 1) 年齢と T, free T の相関

年齢と T, free T 値の相関については年齢と T では有意な相関を示さなかったが ( $rs = 0.001$ ,  $p = 0.961$ ), free T との比較では有意な負の相関を認め ( $rs = -0.288$ ,  $p = 0.044$ ), 高齢であるほど有意に free T が低下する傾向が示された (Fig. 4).

#### 2) 身長, 体重, BMI と T, free T の相関

身長, 体重と T, free T とは有意な相関をみとめなかった (身長: T  $rs = -0.071$ ,  $p = 0.612$ , free T  $rs = 0.140$ ,  $p = 0.338$ ) (体重: T  $rs = -0.270$ ,  $p = 0.540$ , free T  $rs = -0.122$ ,  $p = 0.402$ ). 最も身体

前立腺癌とテストステロンの関連

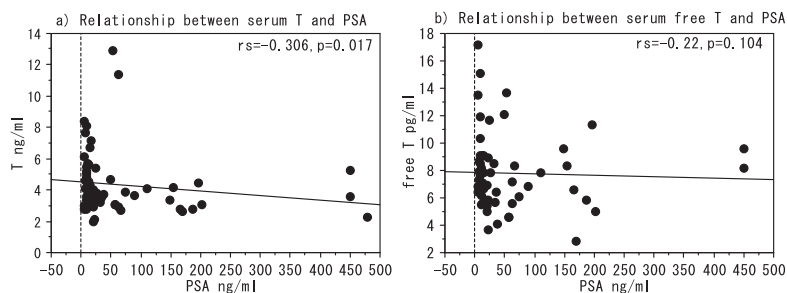


Fig. 2 Relationship between serum T, free T and PSA  
The line means a regression line and rs means coefficient of Spearman rank correlation. Serum T is significantly negatively correlated with PSA, but serum free T is not significantly correlated with PSA. (determined by Spearman rank correlation).

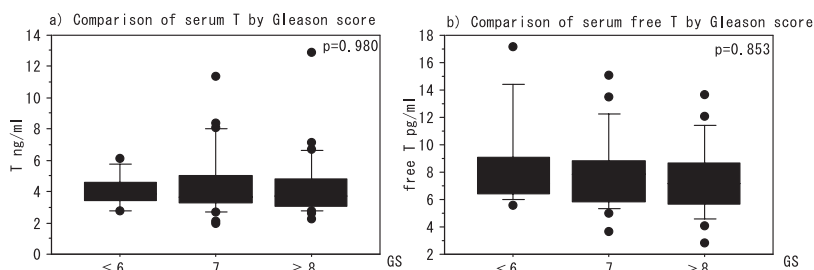


Fig. 3 Comparison of serum T and free T by Gleason score  
The respective ranges (bars) as well as 10, 25, 50, 75 and 90% percentiles, are given. (determined by Kruskal Wallis test).

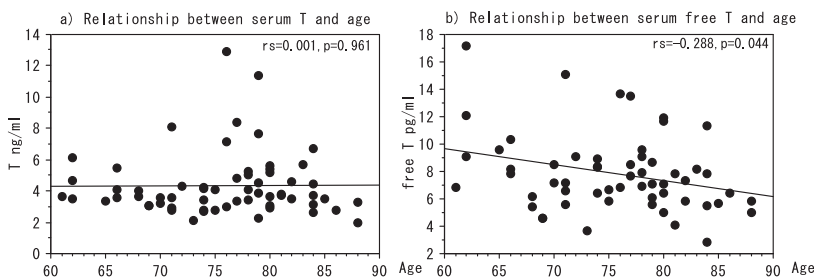


Fig. 4 Relationship between serum T, free T and age  
The line means a regression line and rs means coefficient of Spearman rank correlation. Serum T is not significantly correlated with age, but serum free T is significantly negatively correlated with age. (determined by Spearman rank correlation).

所見を反映すると思われる BMI では、T が高値に保たれているほど BMI が低値であり、負の相関が見られた ( $rs = -0.305$ ,  $p = 0.029$ ). free T と BMI の間には有意差はみられなかった ( $rs = -0.251$ ,  $p = 0.081$ ) (Fig. 5). しかし、日本肥満学会の標準

体重とされる BMI のほぼ中間である BMI22 以上と以下の群に分けて両群の T, free T の濃度を比較すると BMI22 以上の群において有意に T ( $p = 0.021$ ), free T ( $p = 0.017$ ) ともに低値であることが示された (Fig. 6).

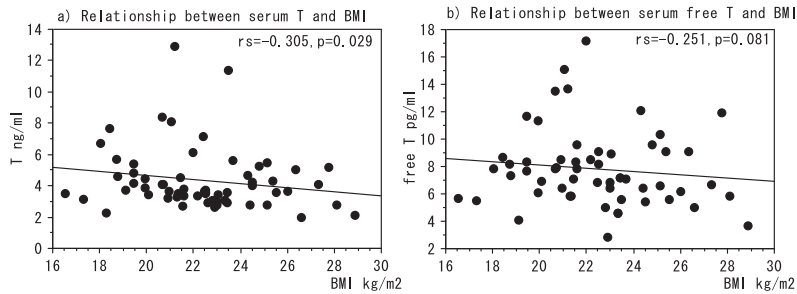


Fig. 5 Relationship between serum T, free T and BMI  
The line means a regression line and rs means coefficient of Spearman rank correlation. Serum T is significantly negatively correlated with BMI, but serum free T is not significantly correlated with BMI. (determined by Spearman rank correlation).

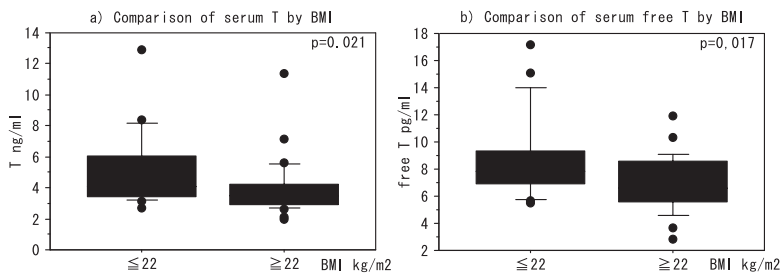


Fig. 6 Comparison of serum T and free T by BMI  
The respective ranges (bars) as well as 10, 25, 50, 75 and 90% percentiles, are given. (determined by Mann-Whitney U-test).

3) 骨関連事象（骨代謝マーカー、BMD）と T, free T の相関

(1) BMD と T, free T の相関

男性の骨粗鬆症の評価は必ずしもどここの部位の骨密度を評価するのが良いか一定の見解はない。今回は主な部位すべてについてBMDとT, free T値をそれぞれ比較した。T値と各部BMDの比較ではLumber:  $p = 0.135$ , Femoral neck:  $p = 0.867$ , Total hip:  $p = 0.299$ , Total F:  $p = 0.820$ といずれも有意差を認めなかった。free T値も同様にLumber:  $p = 0.222$ , Femoral neck:  $p = 0.963$ , Total hip:  $p = 0.486$ , Total F:  $p = 0.583$ と有意な相関を認めなかった。

(2) 骨代謝マーカーと T, free T 値の相関

骨形成マーカーであるBAPとTは  $p = 0.490$ , free Tは  $p = 0.754$ と両方とも有意な相関を認めなかった。骨吸収マーカーであるNTXもTは  $p = 0.329$ , free Tは  $p = 0.949$ でありこちらも有意な相

関は認めなかった。

考 察

1. 前立腺癌の臨床的要因とテストステロンの関係

1) 前立腺癌の臨床病期と T, free T, PSA の関連  
各TNM分類と T, free T の関係性をみると、各群の間に有意差は見られなかった、TNM分類で細分化すると各群の症例数が少なくなり解析の妥当性に影響を与えている可能性があった為、限局性癌T2以下と局所進行性癌T3での分類、転移無しの症例(M0)と有り(M1)の症例、さらにリンパ節転移までの症例M1a以下と骨転移を有する症例M1bに分けて解析を行ったがいずれの群間にも有意差は見られなかった。低テストステロン状態(特にT3 ng/ml以下)は前立腺癌の被膜外浸潤や精嚢浸潤のリスクファクターとする報告が散見されるが<sup>9-11)</sup>、その一方、T3 ng/ml以下の低テストステロン状態は被膜外浸潤や精嚢浸潤と関係なく

T1 ng/ml 以下の場合のみ精囊浸潤との関係性が見られるとの報告もあり<sup>12)</sup> その因果関係については議論されているところである。今回われわれは限局癌と被膜外浸潤においてテストステロン濃度に差が出るのであれば、さらに進行した有転移症例ではさらにテストステロン濃度に影響する可能性を考えて検討を行ったが、癌の進行とテストステロンの値に有意差は認められなかった。

### 2) 前立腺癌診断時 PSA と T, free T の関連

PSA と T, free T の関係性では PSA と T においてのみと負の相関がみられた。テストステロンが PSA に与える影響として、androgen deprivation therapy (ADT) を行うと PSA が低下する事は前立腺癌治療において日常的にみられていることであるが、去勢レベルまで低下しておらず通常レベルより低値であるテストステロンの値が PSA にどの程度影響を与えるかどうかについては一定の見解はない。Morgenthaler らは T3.0 ng/ml 以下の部分的アンドロゲン欠損の患者では、触診で前立腺癌の所見が無く PSA が正常であっても前立腺癌の有病率が 14%と通常より多いことから、低テストステロンは PSA を低下させ PSA の信頼性を損なう可能性を指摘しており<sup>13)</sup>、われわれの結果とは異なり T と PSA の正の相関を報告している。Schalz らは前立腺癌患者を対象とした報告で T3.0 ng/ml 以上と以下の群で PSA の値に有意差が見られず GS8 以上の群で有意に PSA が高値であるとしている<sup>4)</sup>。しかし、これらの報告は T, free T と PSA を比較する際に転移の有無、T staging や GS を分けずに検討しており PSA に影響を与える可能性がある因子が交絡している可能性がある。われわれの検討も合わせるとそれぞれ異なる結果が得られているが、T, free T と PSA の関係性を検討するには PSA の値に影響を与える因子を多変量的に解析する必要があると考えられた。

また、PSA 値は前立腺癌のリスク分類でも使用されるように、治療後の PSA failure や予後を占う指標のひとつとされている。テストステロンが低い症例の方が PSA 値は高値であるということは、低テストステロン環境で成長した癌はその進行速度が速いなど悪性所見が強い癌であることを示している可能性がある。その原因として、本来その発育にテストステロンを必要とする前立腺組織や前立腺癌

が、低テストステロン環境において、それらをあまり必要とせずに発育するようになるといったタイプの癌種への変化などが推測された。今回 free T 値では有意差は認められず、T 値のみで有意差が確認されたことも含め、今後引き続き検討していく必要がある所見と思われた。

### 3) GS と T, free T の関係性について

Schalz らは T3.0 ng/ml 以下の群で GS7.2 ± 1.2, T3.0 ng/ml 以上の群で GS6.2 ± 1.3 と有意差を持ち悪性度が高い前立腺癌発祥リスクが高く、さらに GS5 以下、GS6, GS7, GS8 以上の群で T 濃度を比較すると GS8 以上の群が有意差をもち濃度が低かったことを報告している<sup>4)</sup>。また Botto らは同じ GS7 でも Predominant Gleason pattern 4 の群の方は有意に T 濃度が低いことを報告している<sup>14)</sup>。しかし、Salonia らは前立腺全摘を施行された 673 人を対象としたコホート研究で Gleason score と T 値は関係ないとの報告している<sup>12)</sup>。本研究でも各 GS の群において T, free T 濃度に有意差は認められなかった。諸家の報告は T のみで検討されたものであり、今回 free T においても本研究では有意差を示さなかったことは GS とテストステロンの関係性に対する貴重な検討であったと思われた。これらの報告は低テストステロン状態が悪性度の高い癌を引き起こすという観点からの報告であるが、前立腺癌組織自体がテストステロンに抑制的に働くとの報告もあり、Schalz らは一般高齢者の部分的アンドロゲン欠損の状態の割合は 40 ~ 49 歳で 16.2%、50 ~ 59 歳で 20%、60 ~ 69 歳で 22.6%、80 歳以上で 26%という報告に対して、前立腺癌患者では 50 ~ 59 歳で 29.5%、60 ~ 69 歳で 30.3%、70 ~ 79 歳で 38.8%、80 歳以上で 42.9%と報告しており癌患者において低テストステロン状態の患者が多いことを報告している<sup>4)</sup>。さらに前立腺癌患者において根治的前立腺全摘術を施行すると T, free T の上昇が見られるが、前立腺肥大症の患者で前立腺被膜下摘除術を施行してもこれらの変化は見られないと言われている<sup>15)</sup>。原因としては前立腺癌の作り出す分泌タンパクによる negative feedback が推測されているが、これに対しては今回の前立腺癌患者を対象とした患者群では評価ができず、一般高齢者との比較検討の必要があると考えられた。

## 2. 前立腺癌患者の身体的要因とテストステロンの関係

### 1) 年齢と T, free T の関係性について

欧米の高齢男性は加齢により総テストステロンが低下するため米国内分泌学会の consensus meeting のガイドライン (2001 年), Lunenfeld らによる ISA (The International Society of Andrology), ISSAM (The International Society for the Study of the Aging Male), EAU (The European Association of Urology) の Recommendation でも総テストステロンの値を測定することが推奨されている。しかし、本邦の健常男性の検討から総テストステロンは加齢による減少が極めて軽度であるとされ、一方遊離型テストステロン値は有意に加齢とともに減少すると言われている<sup>16)</sup>。われわれの研究対象群においても年齢と T では  $p = 0.961$  と相関を示さないのに対して、free T では高齢であるほど有意に free T が低下する傾向が示され ( $p = 0.044$ )、本邦の成人男性一般に言われている結果が、骨転移を有さない前立腺癌患者診断時にも同様の事が言える事が示された。

### 2) 骨関連事象と T, free T の関係性について

T, free T の骨への作用に対する報告は多く、androgen deprivation therapy を施行されている患者の骨密度の低下の報告<sup>17, 18)</sup>の他にも、分子生物学のレベルでも様々な報告がある。骨芽細胞への作用としては T, free T を含むアンドロゲンは直接的にまた一部は growth hormone (GH) を介して軟骨細胞および骨芽細胞の増殖・分化を促進し、アポトーシスを抑制することにより骨形成を促進するとされ、その際に Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), Insulin-like growth factor (IGF) などの発現と活性化にアンドロゲンが作用すると言われている。破骨細胞への作用としてはインターロイキン (IL)-6 が破骨細胞を活性化するのを抑制する作用が報告されている<sup>19-21)</sup>。これらの基礎的検討からも、また内分泌療法施行時の著明なテストステロン低下時には骨密度の低下が見られ、また骨関連マーカーの上昇が見られることより、治療前のテストステロン値と骨密度、骨関連代謝マーカーとも相関が見られるのではないかと予想した。しかし、今回のわれわれの検討では T, free T と BMD および骨代謝マーカーである BAP, NTX との間に相関関

係は得られなかった。近年男性の骨粗鬆症についても女性と同じようにテストステロンよりもエストロゲンが強く影響しているとの報告がある。Woo らは 1158 人の中国人男性を対象に prospective に 4 年間の BMD と T, free T, E2 (estradiol), bioE2 (bioavailable estradiol), SHBG (sex hormone binding globulin) の変化を測定したところ T, free T では有意な相関を認めなかったのに対して、E2 では total hip BMD で ( $p = 0.05$ ) の相関を認め、bio E2 では total hip BMD で ( $p = 0.001$ )、Femoral neck BMD では ( $p = 0.01$ ) の E2 より強い相関がみられたことを報告している<sup>22)</sup>。テストステロンが骨形成を促す作用についての報告は多いが、エストロゲンなど骨代謝に影響を与える因子の中ではその役割は限定的なものである可能性がある。実際 ADT を施行している患者は BMD 低下とともにテストステロンが低下しているが、エストロゲンを評価していない報告がほとんどであり、テストステロンはアロマターゼによりエストロゲンに変化する性質を持つためエストロゲンの値も低下している可能性がある。このことを明らかにするには、エストロゲンの結果も含む解析結果が望ましいと考えられた。

### 3) BMI と T, free T の関係性について

T については BMI との負の相関が証明され、T, free T 両方とも BMI22 以上の群で低値であることが証明された。日本肥満学会の基準によると BMI の値で 18.5 未満を低体重、18.5 以上 25 未満を普通体重、25 以上 30 未満を肥満 (1 度)、30 以上 35 未満を肥満 (2 度)、35 以上 40 未満を肥満 (3 度)、40 以上を肥満 (4 度) と分類され、われわれの対象群のほとんどが普通体重に相当していた。そのため T, free T が低いと必ずしも肥満というわけではないが、より BMI が高い傾向が示されたと言えた。高テストステロン値の患者は肥満度低い可能性と、体脂肪が少ないためにテストステロン値が高い両方の可能性があるが今回の検討ではこの原因を明らかにすることはできない。しかしこれまでの報告よりテストステロン値が高値である方がホルモン療法の反応が良好な可能性があること<sup>6)</sup>、またテストステロン値が高い方がホルモン療法施行後の体脂肪の増加による耐糖能障害や心血管障害などの合併症が起りにくい可能性があり、治療前のテストステロン

値がホルモン療法の有効性を判断するうえで有用である可能性が示唆された。

### 3. 前立腺癌患者の T 値と free T 値について

またこれまでの検討結果で示したように項目により T と free T の解析結果の一部に乖離が見られた。臨床の現場では依然, T が使用されることが多いが, free T の方が生物学的活性は高いとの報告もある。われわれの結果も含め日本人においては高齢になるほど T は維持されるが, free T が低下する傾向がみられることもあり, free T の方がより実態を反映している可能性も否定できない。これらの事実より今後の問題を考える際には, T だけでなく, free T の検討は必須であると考えられた。

今回の検討は前立腺癌の治療前テストステロン値, 特に free T 値と前立腺癌患者の身体的所見を日本人症例について検討した初めての研究である。症例数が少なく確定的な結論を言うのは困難であるが転移を認めない前立腺癌患者の治療前のテストステロン環境は一般人と大きな差がない可能性が示された。また前立腺癌の臨床所見との比較では Gleason score, 臨床病期とテストステロン値に相関を認めなかったが, PSA とテストステロン値に負の相関が見られことより, 進行癌では T 値が低い可能性は残され今後の検討課題と思われた。

## 文 献

- 1) Zhou JR and Blackburn GL: Bridging animal and human studies: what are the missing segments in dietary fat and prostate cancer? *Am J Clin Nutr* **66** : 1572S-1580S, 1997.
- 2) Sugimura Y, Cunha GR and Donjacour AA: Morphogenesis of ductal networks in the mouse prostate. *Biol Reprod* **34** : 961-971, 1986.
- 3) Schatzl G, Madersbacher S, Thurnidl T, *et al*: High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* **47** : 52-58, 2001.
- 4) Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, *et al*: Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol* **174** : 2178-2180, 2005.
- 5) Furuya Y, Nozaki T, Nagakawa O, *et al*: Low serum testosterone level predicts worse response to endocrine therapy in Japanese patients with metastatic prostate cancer. *Endcr J* **49** : 85-90, 2002.
- 6) Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, *et al*: Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord* **24** : 485-491, 2000.
- 7) Knoblovits P, Costanzo PR, Rey Valzacchi GJ, *et al*: Erectile dysfunction, obesity, insulin resistance, and their relationship with testosterone levels in eugonadal patients in an andrology clinic setting. *J Androl* **31** : 263-270, 2009.
- 8) 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編: 加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き: 男性ホルモン低下による男性更年期障害, ED, 心身症などの診療マニュアル, じほう, 東京, 2007.
- 9) Isom-Batz G, Blanco FJ Jr, Kattan MW, *et al*: Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol* **173** : 1935-1937, 2005.
- 10) Massengill JC, Sun L, Moul JW, *et al*: Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* **169** : 1670-1675, 2003.
- 11) Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, *et al*: Pre-treatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* **47** : 308-312, 2005.
- 12) Salonia A, Gallina A, Briganti A, *et al*: Preoperative hypogonadism is not independent predictor of high-risk disease in patients undergoing radical prostatectomy. *Cancer* **117** : 3953-3962, 2011.
- 13) Morgentaler A, Bruning CO 3rd and DeWolf WC: Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* **276** : 1904-1906, 1996.
- 14) Botto H, Neuzillet Y, Leuret T, *et al*: High incidence of predominant Gleason pattern 4 localized prostate cancer is associated with low serum testosterone. *J Urol* **186** : 1400-1405, 2011.
- 15) Miller LR, Patin AW, Chan DW, *et al*: Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J Urol* **160** : 449-453, 1998.
- 16) 岩本晃明, 柳瀬敏彦, 高柴 哲, ほか: 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. *日泌会誌* **95** : 751-760, 2005.
- 17) Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, *et al*: Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for



- prostatic carcinoma. *J Urol* **161** : 1219-1222, 1999.
- 18) Bae DC and Stein BS: The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation for advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* **172** : 2137-2144, 2004.
- 19) Kasperk CH, Wakley GK, Hierl T, *et al*: Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism *in vitro*. *J Bone Miner Res* **12** : 464-471, 1997.
- 20) Gill RK, Turner RT, Wronski TJ, *et al*: Orchiectomy markedly reduces the concentration of the three isoforms of transforming growth factor beta in rat bone, and reduction is prevented by testosterone. *Endocrinology* **139** : 546-550, 1998.
- 21) Gori F, Hofbauer LC, Conover CA, *et al*: Effects of androgens on the insulin-like growth factor system in an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Endocrinology* **140** : 5579-5586, 1999.
- 22) Woo J, Kwok T, Leung JC, *et al*: Sex steroids and bone health in older Chinese men. *Osteoporos Int* **23** : 1553-1562, 2012.

THE ASSOCIATION BETWEEN SERUM TESTOSTERONE LEVEL  
AND CLINICAL AND PHYSICAL BACKGROUND FACTORS  
IN THE PROSTATE CANCER PATIENT

Takehiko NAKASATO, Takashi FUKAGAI, Yu OGAWA,  
Motoko SUGAHARA, Takayuki ASO and Yoshio OGAWA  
Department of Urology, Showa University School of Medicine

**Abstract** — It is reported that serum testosterone exerts various effects on the human body with prostate cancer. One of the testosterone actions is prostate cancer activity, and another testosterone action affects the physical condition of prostate cancer patients, such as body mass index (BMI) and bone mineral density (BMD). It is reported that free testosterone has more biochemical activity than total testosterone, thus we examined the relationship between the serum testosterone (total T and free T) level and Gleason score (GS), clinical stage and PSA level of the untreated prostate cancer patients. We also examined the relation between serum testosterone and physical condition, such as BMI, BAP, NTX and BMD. No significant relation was seen between T and GS, clinical stage, BAP, NTX and BMD, however PSA values and serum T level showed an inverse association. This result indicates that the prostate cancer that grows under low testosterone level may have higher malignancy. Another interesting result was the patients with high BMI showed a lower testosterone level. This result may indicate that the prostate cancer patients with higher BMI may have a disadvantage of toxicity of hormone treatment that may increase the risk of cardiovascular events. Statistical analysis showed some differing results between T and free T in our study. We suggest both T and free T should be measured in order to investigate the role of testosterone. Upon elucidation of this role, the prospects of further examination will increase in the future.

**Key words:** prostate cancer, testosterone, Gleason score, bone mineral density, BMI

[受付：2月3日，受理：2月15日，2012]