

## テストステロン欠乏が男性に及ぼす影響とは？

高齢男性は疲労、体重増加、睡眠障害、性欲低下、勃起不全、易怒性等に悩まされがちです。低レベルのテストステロンは加齢に伴い男性を虚弱にし、肉体的、精神的な能力を急激に低下させます。テストステロンの低値は最終的に生活の質を下げ、勤労社会人の生産性に影響を及ぼします。慢性的な低テストステロン状態、すなわち性腺機能低下は、中高年男性における心血管疾患、肥満症および 2 型糖尿病に共通した因子とされています<sup>1</sup>。実際に、糖尿病男性のテストステロン値を正常化することにより、そのような男性の平均余命が伸びる可能性があることが予測されています。テストステロン低値はまた、抑うつ、アルツハイマー病および骨粗しょう症のリスク上昇、疲労、腹部脂肪増加および性欲低下を引き起こします。一方、テストステロン値の正常化は男性の生活の質（QOL）を改善し、中でも明晰な頭脳、自信、筋肉量の増加、骨の強化および健全な性生活をもたらします [図 1]。

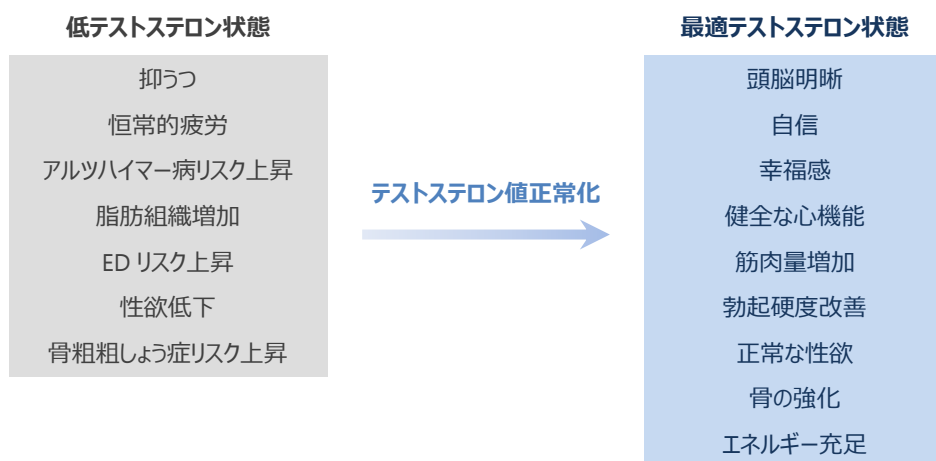


図 1. 最適なテストステロン値がもたらすベネフィット

## テストステロン低値に対する処置の現状について

テストステロン欠乏症の治療はテストステロン補充療法により奏功し、患者さんに新たな寿命をもたらしてきました。しかしながら、禁忌としての重要な副作用および前立腺癌の可能性が報告されています<sup>2</sup>。また、ゲル剤でテストステロン補充療法を行った場合、女性や子供への伝播リスクが指摘されています。さらに、テストステロン療法にはエリスロポエチンの産生を誘発する可能性があります。エリスロポエチンによりヘモグロビンと赤血球の濃度（ヘマトクリット）が上昇し、次に、血液粘性の上昇による脳卒中または心血管疾患事象のリスク上昇を招きます<sup>3</sup>。

## Eurycoma longifolia (トンカットアリ) — テストステロン補充療法に代わる天然のアプローチ

*Eurycoma longifolia* (Tongkat Ali, トンカットアリ) はマレー半島および東南アジアの他の地域の平地林に生息する中型の樹木です [図2]。根から煮出したエキスは男性用の催淫や強壮目的で用いられてきました。そのエキスはまた、マラリア、疲労、発熱、関節炎など多数の病気の治療に用いられたとする報告もあります。その後の研究により、トンカットアリはテストステロン産生を改善・維持し、その結果、インポテンツ、性欲減退、肉体的・精神的な能力、エネルギーレベル、持久力、スタミナ、筋緊張（muscle tone）、免疫系等を改善することが明らかにされました<sup>4-7</sup>。

## トンカットアリの科学的所見

### ホルモンバランスと性の健康

20 年にわたる研究から、*Eurycoma longifolia* (トンカットアリ) の水抽出物は性的に活発な中年雄ラットのみならず性的に不活発な高齢雄ラットの性欲をも向上させることが実証されました<sup>8-10</sup>。臨床試験では、同抽出物が性腺機能低下を認める高齢男性における血清テストステロン濃度を 33~60% 上昇させ、それに伴い 50% を上回る AMS スコア (Ageing Male Symptom Score) および 10% を上回る筋力の改善が認められました<sup>11,12</sup>。

肛門挙筋におけるアンドロゲン促進作用が *in vitro* 実験で明らかになりました<sup>13</sup>。この実験は小規模でバイアグラを捨て去るのに十分な証拠を提供していませんが、催淫物質

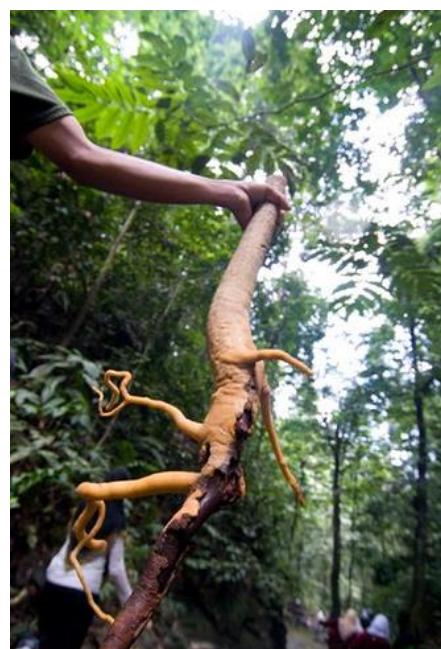


図 2. トンカットアリの根

(aphrodisiac) としてのトンカットアリの伝統的な利用における科学的根拠を示しています。さらにヒトでの試験で、12 週間の試験期間中に性欲 (libido) および性交渉後 (post intercourse) の性的満足度の改善が証明されました<sup>7</sup>。

勃起機能の改善もまた証明されています。軽度の勃起不全を認める 35 歳から 55 歳までの男性を対象に行った 12 週間の臨床試験で、性欲、性的満足度、性交頻度および勃起硬度の上昇が実証されました。実際に、勃起硬度スケール (Erection Hardness Scale)、男性の性的健康に関する調査 (Sexual Health Inventory for Males)、および AMS スコア (Ageing Male Symptom Score) の改善が認められました (それぞれ、 $p=0.012$ ,  $0.03$ ,  $0.047$ )。これらの作用は本質的に、テストステロン値の改善とテストステロン産生を刺激する *E. longifolia* 根抽出物の能力に起因しています。

### 生殖に関する健康

トンカットアリについて受胎能を改善する能力が動物試験と臨床試験の両方で見出されています。トンカットアリはまた、精子数と精子運動性の増加をもたらすことが *in vivo* で明らかにされています。マサチューセッツ工科大学 (MIT) とマレーシア政府との間で実施された 2006 年の共同研究では、テストステロン値と精子運動能を改善するトンカットアリ根水抽出物由来のペプチドが実際に発見されました。これらはさらにヒトでの試験で証明され、精液量、精子濃度・運動能および正常精子の割合の増加が認められました<sup>7,14</sup>。Tambi らは続けて、特発性不妊症患者における出産率の改善を報告しました。

最近行われた研究で、トンカットアリのバイオマーカーであるユーリコマンン (eurycomanone) はテストステロンのエストラジオールへの芳香族化を阻害し、男性におけるエストロゲンの受精阻害作用を減少させることが明らかになりました<sup>15</sup>。精子形成それ自体に及ぼす影響は、主として、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnHR) 刺激によりテストステロン産生を正常レベルまで上昇させる能力に起因しています<sup>16</sup>。従って、出産率の改善の一つはテストステロンの上方制御 (アップレギュレーション, upregulation) によるものとされます。

### エルゴジェニック作用

男性と女性の両方を対象とした複数の臨床試験から、筋肉量、除脂肪体重、筋力および持久力における正のエルゴジェニック作用が明らかにされています<sup>5-6,12,17</sup>。同作用は、運動選手でない被験者にを対象とした試験で開始後 2 週目に認められました。*E. longifolia* 抽出物は正常値に達するまでテストステロン濃度を徐々に上昇させ、作用が現れるまでそのレベルを維持するため、ある程度の時間を要します。

### 抗骨粗しょう症作用

高齢男性における骨粗しょう症は、平均余命の急速な伸びに伴い重要な健康問題の一つになりつつあります。老化はしばしば性腺機能低下と関連し、次にテストステロン欠乏に起因する骨粗しょう症と関連していきます。この病気の最近の治療にテストステロン補充療法があります。これまでに行われた動物試験から *E. longifolia* 抽出物には、(a) 骨カルシウム喪失防止<sup>19</sup>、(b) 骨芽細胞の増殖と破骨細胞のアポトーシスの刺激<sup>20</sup>、(c) 骨微小構造の維持<sup>21</sup>、(d) 骨再吸収マーカーとアップレギュレートされた OPG 遺伝子発現の減少<sup>22</sup> により、骨粗しょう症の過程を減少させる能力のあることが明らかになりました<sup>18</sup>。

### 生活の質

無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験で *E. longifolia* 抽出物の補給を受けた過体重被験者では、階段昇行のような毎日の身体活動を含む身体機能領域の有意な改善と体脂肪量の有意な減少が認められました。

二つの試験で AMS スコアの改善が認められています。Tambi ら (2012 年) の試験では、1 か月後に性腺機能低下の有意な改善が明らかになりました。調査対象となった被験者のうち 71.7% が AMS の問診票で病訴を報告せず、また 90.8% にテストステロン値の正常化が認められました<sup>11</sup>。

### 代謝障害

糖尿病モデルラットでストレプトゾチンに対する *E. longifolia* 抽出物の有意な血糖降下作用が認められ、同抽出物が血糖コントロールに及ぼす影響が明らかになりました<sup>23</sup>。

### 鎮静作用

*E. longifolia* 根水抽出物の抗不安作用 (鎮静作用) はまず動物試験で観察され、次に男女各 32 人を対象とした無作為化プラセボ対照比較試験で証明されました。中等度にストレスを受けている被験者における緊張、怒りおよび錯乱の有意な改善がこの試験で示されました<sup>24</sup>。

全体として考えると、上述した作用はすべてテストステロン値の正常化がもたらす影響によるものであると説明できそうです。

## テストステロン補充療法を超えた *Eurycoma longifolia* Jack 抽出物の利点

*E. longifolia* 抽出物中で存在が明らかにされた生理活性化化合物のユーリコマンンやペプチドの構造は、テストステロンまたはその合成類似体と同様ではありません。従って、そのような化合物はテストステロン産生のネガティブフィードバック機構に直接的な影響を及ぼさず、自然なテストス

テロン産生の増大が起こるように作動します。血中のテストステロン値が正常なレベルに達すると、その産生を減少または停止させる作用が生じます。それ故、さらなる産生刺激に左右されることなくホルモンの正常値が常に維持されます。対照的に、合成のテストステロンは正常かつ自然なテストステロン産生を即座に抑制し、その作用を制御します。これにより私たちの体は、*E. longifolia* では認められていない、テストステロン補充療法に随伴する多数の副作用に曝されることとなります。

ユーロコマンのバイオアベイラビリティは、その乏しい膜透過性と高い初回通過代謝により限定されてしまいます<sup>25</sup>。*E. longifolia*水抽出物の無毒性量 (NOAEL) は1,000 mg/kg (経口) より上であることが明らかにされています。実際の使用量および血中マーカー化合物としてのバイオアベイラビリティの到達レベルはその数値をはるかに下回っており、同抽出物の治療限界内での使用はきわめて安全とされています。*E. longifolia*水抽出物の使用における前立腺癌発生の懸念に関して、同抽出物またはユーロコマンはテストステロン産生を刺激するだけで、血液循環中のテストステロンまたはテストステロン類似体を直接的に増やすことはありません。ネガティブフィードバック機構によりテストステロンの過剰産生が調節されるため、テストステロン値は正常なレベルに到達したらそれを上回ることはありません。無作為化二重盲検プラセボ対照臨床比較試験で、前立腺特異抗原 (PSA) レベルは *E. longifolia* を用いた処置による影響を受けないことが観察されています<sup>7</sup>。

## 推奨用量

複数の臨床試験でこれまでに認められた有効性に基づいて 1 日 200 mg が推奨されています<sup>11-12,14,24</sup>。

## 引用文献

1. Tan HM (2012). Testosterone: Secret to Healthy Aging in Men.
2. Holmang S, Marin P, Lindstedt G, Hedelin H Effect of long-term oral testosterone-undecanoate treatment on prostatic volume and serum prostate specific antigen in eugonadal middle-aged men. *Prostate*. 1993;23(2):99-106.
3. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, Agrwal N, Elamin MB, Gallegos-Orozco JF, Wang AT, Erwin PJ, Bhasin S, Montori VM. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2560-75. doi: 10.1210/jc.2009-2575.
4. Goreja WG (2004) *Tongkat Ali: The Tree that Cures a Hundred Diseases*, Vol. 2. Amazing Herb Press, TNC International Inc, New York, NY, USA, pp. 10-11.
5. Hamzah S, Yusof A. The ergogenic effects of *Eurycoma longifolia* Jack: a pilot study. *Br J Sports Med*. 2003;37:465-466.
6. Sarina MY, Zaiton Z, Aminudin AHK, Nor AK, Azizol AK. Effects of resistance training and *Eurycomalongifolia* on muscle strength, lipid profile, blood glucose, and hormone level in middle-aged women. 4<sup>th</sup> Asia Pacific Conference on Exercise and Sport Science & 8<sup>th</sup> International Sports Science Conference (2009).
7. Ismail SB1, Wan Mohammad WM, George A, Nik Hussain NH, Musthapa Kamal ZM, Liske E. Randomized Clinical Trial on the Use of PHYSTA Freeze-Dried Water Extract of *Eurycoma longifolia* for the Improvement of Quality of Life and Sexual Well-Being in Men. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:429268. doi: 10.1155/2012/429268.
8. Ang HH, Sim MK. *Eurycoma longifolia* Jack enhances libido in sexually experienced male rats. *Exp Anim*. 1997 Oct;46(4):287-90.
9. Ang HH, Ngai TH, Tan TH. Effects of *Eurycoma longifolia* Jack on sexual qualities in middle aged male rats. *Phytomedicine*. 2003;10(6-7):590-3.
10. Ang HH, Lee KL, Kiyoshi M. Sexual arousal in sexually sluggish old male rats after oral administration of *Eurycoma longifolia* Jack. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2004;15(3-4):303-9.
11. Tambi MI, Imran MK, Henkel RR. Standardised water-soluble extract of *Eurycoma longifolia*, Tongkat ali, as testosterone booster for managing men with late-onset hypogonadism? *Andrologia*. 2012 May;44 Suppl 1:226-30. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01168.x.
12. Henkel RR, Wang R, Bassett SH, Chen T, Liu N, Zhu Y, Tambi MI. Tongkat Ali as a potential herbal supplement for physically active male and female seniors--a pilot study. *Phytother Res*. 2014 Apr;28(4):544-50. doi: 10.1002/ptr.5017.
13. Ang HH, Cheang HS. Effects of *Eurycoma longifolia* jack on laevator ani muscle in both uncastrated and testosterone-stimulated castrated intact male rats. *Arch Pharm Res*. 2001 Oct;24(5):437-40.
14. Tambi MI, Imran MK. *Eurycoma longifolia* Jack in managing idiopathic male infertility. *Asian J Androl*. 2010 May;12(3):376-80. doi: 10.1038/aja.2010.7.
15. Low BS1, Choi SB, Abdul Wahab H, Das PK, Chan KL. Eurycomanone, the major quassinoid in *Eurycoma longifolia* root extract increases spermatogenesis by inhibiting the activity of phosphodiesterase and aromatase in steroidogenesis. *J Ethnopharmacol*. 2013 Aug 26;149(1):201-7. doi: 10.1016/j.jep.2013.06.023.
16. Low BS, Das PK, Chan KL. Standardized quassinoid-rich *Eurycoma longifolia* extract improved spermatogenesis and fertility in male rats via the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Ethnopharmacol*. 2013 Feb 13;145(3):706-14. doi: 10.1016/j.jep.2012.11.013.
17. Talbott S, Talbott J, Negrete J, Jones M, Nichols M, Roza J. Effect of *Eurycoma longifolia* extract on anabolic balance during endurance exercise [abstract]. *J Int Soc Sports Nutr*. 2006, 3(1):S32.
18. Saadiah Abdul Razak H, Shuid AN, Naina Mohamed I. Combined Effects of *Eurycoma longifolia* and Testosterone on Androgen-Deficient Osteoporosis in a Male Rat Model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:872406. doi: 10.1155/2012/872406.
19. Shuid AN, Abu Bakar MF, Abdul Shukur TA, Muhammad N, Mohamed N, Soelaiman IN. The anti-osteoporotic effect of *Eurycoma longifolia* in aged orchidectomised rat model. *Aging Male*. 2011 Sep;14(3):150-4. doi: 10.3109/13685538.2010.511327.
20. Mohd Effendy N, Mohamed N, Muhammad N, Naina Mohamad I, Shuid AN. *Eurycoma longifolia*: Medicinal Plant in the Prevention and Treatment of Male Osteoporosis due to Androgen Deficiency. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:125761. doi: 10.1155/2012/125761.
21. Ramli R, Khamis MF, Shuid AN. Bone Micro-CT Assessments in an Orchidectomised Rat Model Supplemented with *Eurycoma longifolia*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:501858. doi: 10.1155/2012/501858.
22. <sup>1</sup>Shuid AN., El-arabi E., Effendy NM., Muhammad N., Mohamed N., Soelaiman IN., *Eurycoma longifolia* upregulates osteoprotegerin gene expression in androgen deficient osteoporosis in rat model. *BMC Complement Altern Med* 12:152 (2012).
23. Husen R, Pihie AH, Nallappan M. Screening for antihyperglycaemic activity in several local herbs of Malaysia. *J Ethnopharmacol*. 2004 Dec;95(2-3):205-8.
24. Talbott SM, Talbott JA, George A, Pugh M. Effect of Tongkat Ali on stress hormones and psychological mood state in moderately stressed subjects. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 May 26;10(1):28. doi: 10.1186/1550-2783-10-28.
25. Chan KL, Choo CY. The toxicity of some quassinoids from *Eurycoma longifolia*. *Planta Med*. 2002 Jul;68(7):662-4.

原著 : Biotropics Malaysia Berhad (2015). Natural Alternative to Testosterone Therapy.

株式会社 光洋商会

www.koyojapan.jp/

東京本社 〒104-0061 東京都中央区銀座1-19-7 銀座一丁目イーストビル3F  
Tel: 03-3563-7531 Fax: 03-3563-7538

大阪支店 〒530-0002 大阪府大阪市北区曽根崎新地2-6-23 MF桜橋ビル10F  
Tel: 06-6341-3119 Fax: 06-6348-1732