遲發型性腺功能低下症



謝昌成[1,2]　蕭雅尤[1]

前言

遲發型性腺功能低下症(late-onset hypogonadism, LOH)，指的是老年男性因血中睪固酮(testosterone)濃度過低導致的臨床症候群，也稱男性更年期(andropause)、老年男性雄性素部分缺乏症候群(partial androgen deficiency of the ageing male, PADAM)或睪固酮缺乏症候群(testosterone deficiency syndrome)。

流行病學

睪固酮的製造會隨老化而減少，LOH的盛行率也逐漸增加。有20%的40至79歲男性，以及將近50%的80歲以上健康老年男性的血中睪固酮偏低。歐洲男性老化的縱貫性研究(European Male Aging Study, 2010,以下簡稱EMAS)發現，40至79歲男性中有2.1%符合LOH診斷，70-79歲的族群可達5.1%，馬薩諸塞州男性老年化研究(Massachusetts Male Aging Study)甚至指出70歲老人中有症狀的睪固酮缺乏盛行率可達18.4%。LOH在性功能障礙或相關慢性病族群的盛行率可高達15%。流行病學研究發現血中睪固酮偏低與老人的功能衰退與死亡率增加有關。

1 大林慈濟醫院　家庭醫學科　主治醫師
2 慈濟大學 醫學系
關鍵詞：late-onset hypogonadism, andropause, testosterone deficiency
通訊作者：謝昌成

生理學

睪固酮是男性最主要的雄性素，其中僅1-2%是游離態(free testosterone, FT)，屬活性睪固酮，與性激素結合球蛋白鍵結(sex hormone binding globulin, SHBG)者較無生物活性。血中總睪固酮濃度在30歲左右達到高峰，而後以每年約1-2%的速度下降，但SHBG、促黃體生成激素(luteinizing hormone, LH)與濾泡促進激素(follicle stimulating hormone, FSH)則隨年齡增長而增加。單純老化造成的睪丸功能衰退通常是和緩的。日夜週期會影響性腺激素釋放素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)的分泌，導致睪固酮濃度的晨昏變化，其濃度在清晨最高，於早上10點後逐漸降低，並於晚上10點達到低點。

原因

性腺功能低下症可分為原發性(起因於睪丸疾病)、次發性(起因於下視丘與腦垂腺疾病)與混合性。單純老化造成的睪固酮不足多是原發性的，但LOH則以是次發性為主(少數為混合性)，可能起因於睪丸間質內細胞(Leydig cell)衰退、SHBG增加、睪固酮受體敏感度改變、腦垂腺-下視丘軸失調、日夜節律喪失與共病症的影響。與LOH相關的共病症包括心血管疾病、高血壓、血脂異常、代謝症候群、胰島素阻抗與第2型糖尿病、肥胖症、肌少症(sarcopenia)、慢性肝病/腎病/阻塞性肺病、衰弱症、骨質不足、貧血與情緒認知障礙。藥物如類鴉片藥物與類固醇，也可能影響LH分泌周期而降低睪固酮分泌。肥胖者的血中睪固酮偏低且發生LOH的風險較高。

症狀

LOH的症狀多為非特異性且與老化過程及共病症難以區分。性相關症狀中以性慾降低及晨間勃起障礙最具特異性(表一)。

診斷

生化學上的性腺功能低下症(biochemical hypogonadism)指的是血中總睪固酮濃度<11 nmol/l(年輕男性的低標準值)。然而，許多睪固酮不足的男性並未有臨床症狀。EMAS(2010)以超過3000位40-79歲的男性為研究對象，將LOH的診斷標準訂為(1)血中總睪固酮濃度<8 nmol/l、或(2)血中總睪固酮濃度為8-11 nmol/l且合併FT<220 pmol/l，以上2種檢驗標準皆需同時存在至少3種性相關症狀(晨間勃起衰退、勃起功能障礙與性慾降低)。血中睪固酮建議於早上10點前空腹採檢。Travison等人(2008)的縱貫性研究發現，將近50%的LOH有自發性緩解情形。當血中睪固酮濃度處於邊緣值，或是有影

表一　LOH的症狀

性相關症狀	認知與活力
性慾減退。 勃起障礙(特別是晨間勃起)。 陰莖敏感度降低。	注意力、記憶力、認知功能衰退。 視覺空間辨識障礙。 活力與機能衰退、疲累、缺乏動力。 情緒低落、焦慮、睡眠障礙。
肌肉、骨骼與身體組成	**其他**
肌肉質量減少。 內臟脂肪增加、腹部肥胖。 體重增加。 骨頭疼痛、骨質流失、骨折。	夜間盜汗、熱潮紅。

資料來源：參考資料4, 7, 10

響SHBG的因素存在時，如肥胖、肝腎疾病、糖尿病、甲狀腺功能亢進或低下、或藥物使用(類固醇、黃體酮、動情素與抗癲癇藥)，可測量FT來協助診斷LOH。要注意的是，老人在急性疾病時容易有暫時性的睪固酮濃度偏低的情形，此時較不適宜診斷LOH。鑑別診斷包括其他次發性性腺低下症原因及相關共病症。性腺低下症的診斷流程，如圖一。

治療

需同時考量LOH的症狀、病人期望、生活品質影響與相關共病症。生活型態調整是第一線治療選擇，著重於增加身體活動與控制體重。統合分析指出，減重(即使經由手術)可增加血中睪固酮及降低SHBG濃度，改善肥胖相關的性腺低下症，且增加療效。

睪固酮補充治療(testosterone replacement therapy, TRT)是第二線治療。當LOH症狀輕微且血中睪固酮濃度僅輕微偏低時，是否需要TRT仍有爭議。

TRT的絕對禁忌症為攝護腺癌與乳癌病人，相對禁忌症包括PSA異常(>4 ng/ml)、PSA>3 ng/ml且屬於攝護腺癌高危險群(非裔美國人、一等親有攝護腺癌病史)、有未確診的攝護腺結節、良性攝護腺肥大造成的嚴重下泌尿道症狀(International Prostate Symptom Score, IPSS >19分)、血球容積比>50%、不穩定的鬱血性心衰竭、半年內發生過缺血性心臟病、未治療的呼吸中止症。有生育計劃的男性不建議接受TRT。肛門指診異常、大於40歲且PSA增加速度>1.4 ng/ml/年者，接受TRT之前應先接受泌尿科醫師評估或經直腸攝護腺超音波切片檢查。接受TRT的第一年應每3至6個月評估症狀、副作用與耐受性，第2年起則每年接受評估。治療期間每3至6個月應接受血中睪固酮濃度檢查。PSA、肛門指診與血球容積比也應定期追蹤。

TRT的可能益處

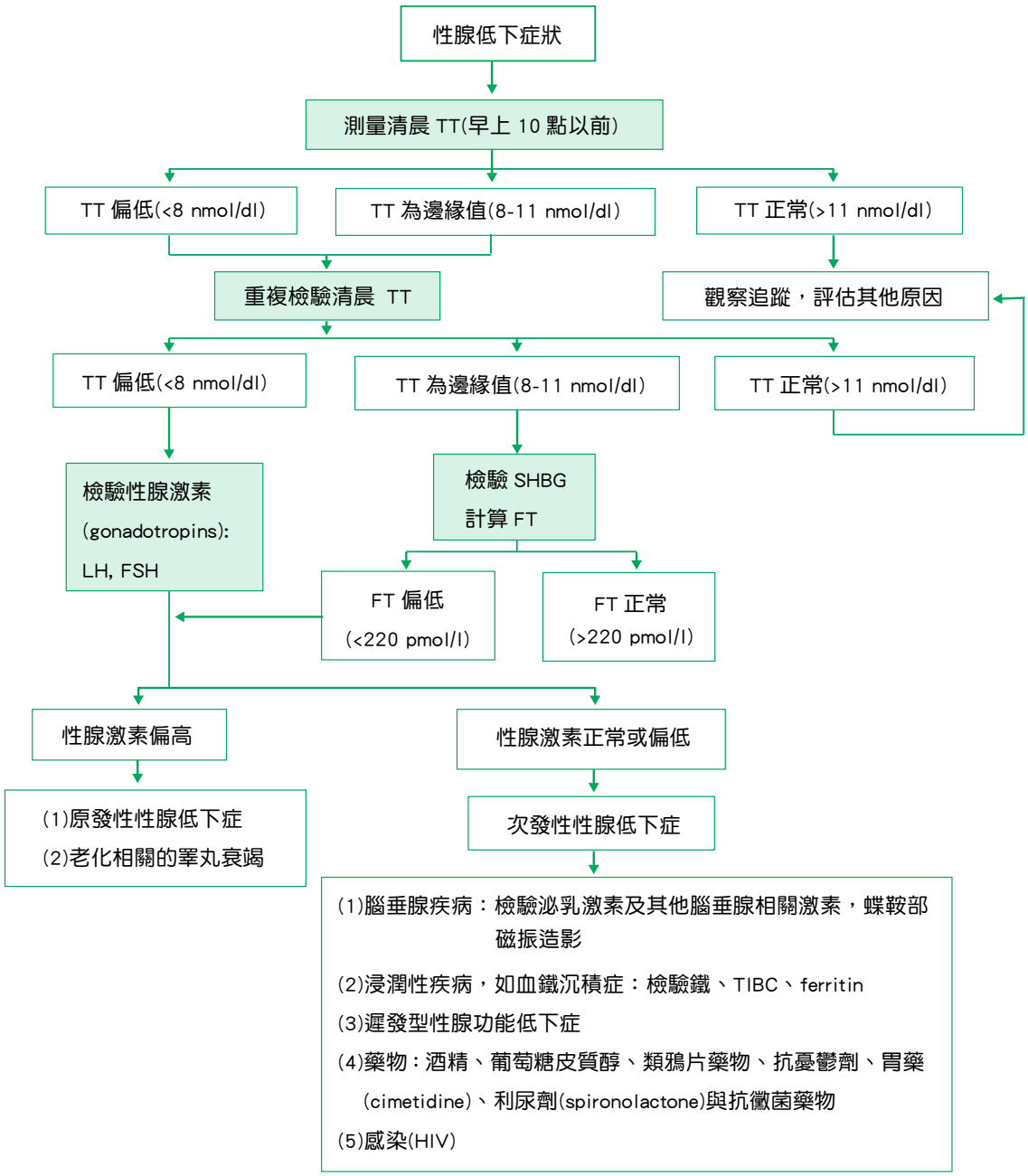
目前仍需更大規模的長期追蹤研究來證實，包括改善LOH病人的肌肉質量與強度、步態與平衡、活動功能、骨質密度(但無法降低骨折風險)、降低體脂比例並增加瘦肉質量(lean body mass)、降低低密度膽固醇(劑量相關)、改善血糖與胰島素阻抗、增加性功能(特別是增加性慾)、改善憂鬱情緒及認知功能等。

TRT的可能風險

一、紅血球增生症(polycythemia)

TRT會增加紅血球生成及血球容積比，屬於劑量相關風險，高齡與短效肌肉注射劑型是最主要的危險因子。血球容積比過高會造成血液過於濃稠，增加血栓風險如中風、心肌梗塞、肺栓塞與深部靜脈栓塞。開始TRT的第1年，建議每3至6個月追蹤血球容積比，往後每年檢查一次，

圖一　性腺低下症的診斷流程



註
TT：total testosterone，總睪固酮
FT：free testosterone，游離態睪固酮
LH：luteinizing hormone，促黃體生成激素
FSH：follicle stimulating hormone，濾泡促進激素
TIBC：total iron binding capacity，總鐵結合能力
資料來源：參考資料7, 10

若血球容積比超過54%時，建議停用或減量直到血球容積比低於50%，重新開始TRT時也應以低劑量開始。

二、攝護腺癌

Pierorazio等人(2010)研究指出，老年男性(>65歲)的攝護腺癌與血中游離態睪固酮可能與睪固酮引發老年男性的攝護腺細胞惡性變化有關。然而，睪固酮並不會引發性腺功能正常男性的攝護腺細胞病變，且多數研究並未發現血中睪固酮濃度與攝護腺癌之間有正相關。即使沒有證據顯示TRT對於攝護腺肥大與攝護腺癌有負面影響，由於TRT的長期安全性仍未確立，目前建議於接受TRT的第一年，定期每3至6個月追蹤PSA與肛門指診，之後每年追蹤。若肛門指診發現有攝護腺結節、PSA>4 ng/ml、每年PSA增加超過1.0 ng/dl時，建議攝護腺切片。若PSA每年增加速度介於0.7-1.0 ng/dl之間，建議每3至6個月追蹤。

三、心血管疾病

雖然Basaria等人(2010)指出衰弱老人接受TRT有較高的心血管疾病風險，然而血中睪固酮濃度與心血管疾病間的相關性仍有爭議。血中睪固酮濃度不足與冠心病、中風、暫時性腦缺氧發作、代謝症候群及第2型糖尿病有關。LOH病人接受TRT會藉由增加肝臟脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase)活性，造成高密度脂蛋白降低，但也會降低總膽固醇與低密度脂蛋白濃度。整體而言，TRT對於血脂肪的影響為中性。雖然多數研究指出TRT對於心血管疾病影響是安全的，但由於TRT可能造成水分滯留及水腫，對於老年族群的安全性也未有定論，目前仍建議近期有缺血性心臟病與不穩定鬱血性心臟病者避免使用TRT。

四、睡眠中止

阻塞性呼吸中止症候群(obstructive sleep apnea syndrome, OSA)會造成低血氧、睡眠品質不佳及白天嗜睡，也增加內臟肥胖、胰島素阻抗、高血壓、中風與心肌缺氧風險。由於TRT可能與OSA加劇有關，所以目前不建議尚未治療的OSA病人接受TRT。

五、其他可能的影響

血中睪固酮增加可能抑制腦垂腺分泌性腺激素，降低睪固酮分泌及精子生成，影響生育。睪固酮相關的皮脂腺分泌增加可能引發皮膚油膩與痤瘡。

有關TRT

目標是將血中總睪固酮濃度提升至正常範圍(14-24 nmol/l)並改善症狀。若接受TRT後並未改善LOH症狀，需考慮停止治療並評估其他原因。由於LOH有自發性緩解的可能，可於接受TRT後適當時機停藥，並評估是否需要繼續接受治療。若無生育考量時，TRT是治療LOH的首選

藥物。目前以經皮吸收凝膠及肌肉注射劑型較常使用。

一、經皮吸收凝膠

約含1-2%睪固酮，以皮膚作為藥物儲存處，持續穩定將睪固酮釋放到血液中，需每天同時間(常用於早上)使用於完整乾燥的皮膚(多用於肩部與上臂)。初始劑量為每天5公克凝膠(含50毫克睪固酮)，可於使用後3至4天達到血中穩定濃度。測量血中睪固酮濃度的時間為使用早上劑量之前，可於使用1週後調整劑量。最大劑量為每天10公克凝膠。女性或兒童應避免接觸殘留凝膠的皮膚。

二、肌肉注射型睪固酮酯化物(ester)

包含十一酸睪固酮(testosterone undecanoate)、庚酸睪固酮(testosterone enanthate)與環戊丙酸睪固酮(testosterone cypionate)。十一酸睪固酮起始劑量為1000毫克，6週後再給予1000毫克，之後維持劑量為每12至14週施打1000毫克，測量血中睪固酮的時間點為每次注射前。庚酸睪固酮與環戊丙酸睪固酮屬短效劑型，起始劑量為每周給予75至100毫克或每2至3週給予150至200毫克，測量血中睪固酮的時間點為兩次注射時間的中點。此類藥物有較高的首渡效應(first pass effect)及肝毒性，常見副作用為局部疼痛與注射後咳嗽。庚酸睪固酮與環戊丙酸睪固酮劑型的血中睪固濃度起伏變化較大，且紅血球增生症風險較高。

其他TRT劑型，包括口(十一酸睪固酮，testosterone undecanoate)、口頰錠(transbuccal testosterone)、經皮吸收貼布、皮下埋藥法則因使用方便性與副作用等因素而較少使用。

篩檢

常見的症狀問卷包括聖路易大學老化男性睪固酮低下問卷(Saint Louis University Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire, ADAM questionnaire)與男性老化症狀問卷(Aging Males Symptoms rating scalequestionnaire, ADAM questionnaire)，對於LOH的篩檢敏感度佳(分別為88%與96%)，但特異性不足(60%與30%)。Spetz等人(2007)與Emmelot-Vonk等人(2011)針對老人族群的ADAM/AMS研究發現，分數與血中睪固酮濃度相關性不高。因此，ADAM/AMS建議用來篩檢LOH而非診斷。雖然歐洲協會指引(2010)認為針對特定族群可檢驗血中總睪固酮濃度，但目前未有證據支持廣泛篩檢。

結論

LOH不僅影響老人的生活品質，也與許多老年共病症有相關性。診斷LOH需同時存在臨床症狀與血中睪固酮濃度低下。治療上以改善生活型態調整為首選，藥物治療為第二線選擇，也需治療相關共

病症。TRT的實證尚未明確，治療前須同時考慮TRT對老人的好處與風險，長期治療的安全性也須考量。

參考資料

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al: Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:2536-59.
2. Basaria S: Testosterone levels for evaluation of androgen deficiency. JAMA 2015; 313:1749-50.
3. Chen CY, Wang WS, Liu CY, Lee SH: Reliability and validation of a Chinese version of the Aging Males' Symptoms scale. Psychol Rep 2007; 101:27-38.
4. Corona G, Rastrelli G, Maggi M: Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; 27:557-79.
5. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai-Pour HR, Grobbee DE, van der Schouw YT: Low testosterone concentrations and the symptoms of testosterone deficiency according to the Androgen Deficiency in Ageing Males (ADAM) and Ageing Males' Symptoms rating scale (AMS) questionnaires. Clin Endocrinol (Oxf) 2011; 74:488-94.
6. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR: Baltimore Longitudinal Study of Aging. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:724-31.
7. Huhtaniemi I: Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. Asian J Androl 2014; 16:192-202.
8. Samaras N, Frangos E, Forster A, Lang PO, Samaras D: Andropause: a review of the definition and treatment. Eur Geriatr Med 2012; 3:368-73.
9. Spetz AC, Palmefors L, Skobe RS et al: Testosterone correlated to symptoms of partial androgen deficiency in aging men (PADAM) in an elderly Swedish population. Menopause 2007;14:999-1005.
10. Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R: Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. Int J Endocrinol 2012; 625434:1-20.