

ECLIA 法を用いた日本人思春期 男女の年齢別総テストステロン値

Age-specific total testosterone levels in Japanese adolescent boys and girls using electrochemiluminescent immunoassay

松田貴雄*1, 清永康平*1,2

キー・ワード : total testosterone, ECLIA, LC-MS/MS
総テストステロン, ECLIA 法, LC-MS/MS 法

【要旨】 (緒言) 女性競技の出場資格に総テストステロン値が利用されようとしている。測定に LC-MS/MS 法が用いられるが、我が国では一般的に ECLIA 法が利用されている。男女とも思春期年代の測定がされておらず、女性の基準値上限が示されていないため、性差を区別できる年齢も不明である。

(方法) 低濃度域の測定精度を上げた ECLIA 法に変更された 2017 年以降に測定された 11 歳から 18 歳までの男子 1524 名、女子 705 名について年齢別に表した。

(結果) 女子では平均±標準偏差 27.7±11.3ng/dL, 95 パーセンタイル値 48.4ng/dL, 最大値 119.2ng/dL であった。男子の 14 歳時の 25 パーセンタイル値は 175.9ng/dL であった。

(考察) 女子では 144ng/dL を超えるものはいなかった。男子は 14 歳以降、女子と明らかに異なる分布を示し、ECLIA 法の検出感度で男女の区分は可能と考えられた。

1. 緒言

スポーツにおいて競技の公平性を担保する目的でドーピングに関して厳しく規制されていることは言うまでもない。女子競技種目が設定された当初から男性の参加を排除する目的で様々な方策がとられてきたが、性分化障害や性自認に関する問題にも対処が必要とされ、その基準については大きな論議のもとになっている。わが国では女性アスリートが競技力向上目的で男性ホルモンを利用することはほとんどなく、性分化障害が少ないとされることもあり、あまり注目されることは少なかったが、今後、避けて通れない問題である。

世界的に女性競技の出場資格に総テストステロン (total testosterone : 以下 T) 値が利用されよう

としている¹⁾が、測定には質量分析計を用いた液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計 (Liquid Chromatograph-tandem Mass Spectrometer : LC-MS/MS) 法が用いられている²⁾。T には構造が類似したステロイドホルモンの交差反応性の問題があり、高精度で T を測定するためには、これ以外に抽出クロマトグラフィー免疫学測定法があるが、いずれも日常診療で用いることが困難なため、我が国では一般的に化学発光免疫測定法が利用されている。これまで男性の測定には問題がないとされてきたが、男性に比べて低濃度の女性の測定で精度が低いとされている³⁾。低濃度域の性能が改良されたキットが販売され、当院でも 2017 年以降、これを用いて測定している。こうしたキットの変遷もあり、また女性では多嚢胞性卵巣症候群⁴⁾の診断以外ではほぼ日常診療で測定される機会が少なく、基準値、および基準値上限が明示されてこなかった。またこうした測定は成人に限られ、男女とも成人になる成熟過程である思春期年代の測定がされていないため、何歳から性差が出るか

*1 国立病院機構西別府病院スポーツ医学センター

*2 南整形外科クリニック

Corresponding author : 松田貴雄 (matsuda.takao.we@mail.hosp.go.jp)

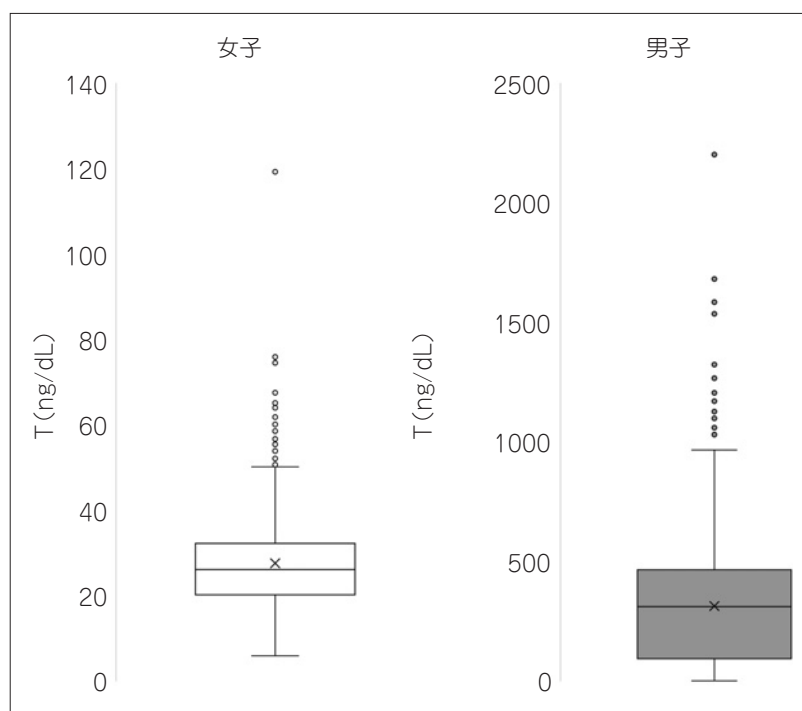


図1 男女別総テストステロン分布
 左：女子 右：男子 T：総テストステロン
 X：平均
 □：下端：25パーセンタイル 上端：75パーセンタイル
 中央線：中央値
 バー：上端：最大値 下端：最小値

も不明である。性差の基準は国際陸上連盟の陸上中距離では5nMに相当する144ng/dL¹⁾が採用されている。日本人におけるTの女性上限値としてこの値が妥当か判断する。年齢別のTの変化を示し、それぞれの年齢における女性上限値を確認する。

2. 対象および方法

対象は国立病院機構西別府病院を受診した患者で、低濃度域の測定精度を上げた化学発光免疫測定法キットが採用され、測定開始した2017年以降、現在までT測定された11歳から18歳までの男子1524名、女子705名について年齢別に測定結果を表した。明らかな性分化障害の患者はいない。Tの測定は、試薬はアーキテクト・テストステロンII(アボットジャパン合同会社)を用いてアーキテクトi2000SR(アボットジャパン合同会社)にて電気化学発光免疫測定(electrochemiluminescent immunoassay：ECLIA)法を用いて測定した。年齢別に評価を行うため平均値±2SD、パーセンタイル値(2.5, 25, 50, 75, 97.5)を算出して箱ひげ図に

て評価を実施した。結果はそれぞれの関係を検討するために正規性の検定を行い、年齢別の比較はノンパラメトリック法よりKruskal-Wallis検定、統計解析にはIBM SPSS Statistics29(SPSS Japan Inc. and IBM company Japan)を用いた。有意水準は5%未満とした。研究は国立病院機構西別府病院の倫理委員会の承認を得て行われ、未成年が対象のため保護者の同意を合わせて得て行われた(西別府病院承認番号30-06)。

3. 結果

男子全体の平均±標準偏差は 315.0 ± 245.2 ng/dLで、女子705名では 27.6 ± 11.3 ng/dLであった。女子の95パーセンタイル値は48.42ng/dLで、男子の25パーセンタイル値は94.0ng/dLに対して、女子はこれを超えたのは1名のみで最大値119.2ng/dLであった(図1・表1左)。

年齢ごとの分布を見たものを図2に示す。男子は14歳時点で 311.1 ± 196.3 ng/dLとほぼ全体と同様となり、25パーセンタイル値は175.9ng/dLであった(表1右・図2左)。男子の13歳時点の

表 1 男女別・年齢別総テストステロン濃度 (ng/dL)
左：男女別全体 右：年齢別 (上：男子 下：女子)

男子

	女子	男子
症例数	705	1524
平均値	27.6	315.0
標準偏差	11.3	245.2
最小値	6.0	3.0
最大値	119.2	2200.0
パーセンタイル	5	100
	25	94.0
	50	312.5
	75	467.0
	95	710.5

年齢 (歳)	11	12	13	14	15	16	17	18
症例数	163	161	272	290	225	211	153	49
平均値	91.9	150.6	232.0	311.1	380.0	474.7	517.8	460.8
標準偏差	180.1	203.3	195.3	195.3	189.4	243.1	216.7	237.4
最小値	3.0	3.0	5.0	7.0	8.0	7.0	60.0	41.0
最大値	1322.0	1207.0	1100.0	1265.0	1128.0	2200.0	1583.0	1210.0
パーセンタイル	5	5.7	7.0	12.8	26.9	181.9	230.5	49.6
	25	9.5	16.4	67.0	270.2	340.6	383.5	334.5
	50	19.6	48.8	190.9	374.3	436.4	494.1	454.6
	75	70.8	215.6	357.1	420.4	488.8	618.0	558.7
	95	464.8	549.2	576.3	621.6	721.5	963.9	932.6

女子

年齢 (歳)	11	12	13	14	15	16	17	18
症例数	9	22	74	89	101	183	175	52
平均値	18.7	22.5	22.9	24.6	27.2	29.1	29.6	33.0
標準偏差	11.4	10.5	8.1	9.4	9.1	10.6	11.1	18.8
最小値	6.0	7.0	7.0	7.8	6.7	8.7	7.0	7.0
最大値	42.1	56.0	52.3	64.1	74.4	60.2	67.6	119.2
パーセンタイル	5	6.0	7.6	13.9	14.7	14.8	15.1	9.2
	25	9.3	14.9	18.0	22.0	22.2	22.1	21.7
	50	16.4	22.1	21.8	23.6	27.0	27.9	29.8
	75	25.5	27.2	25.4	28.9	35.2	34.0	41.4
	95	53.3	42.0	43.2	43.4	51.2	51.0	68.8

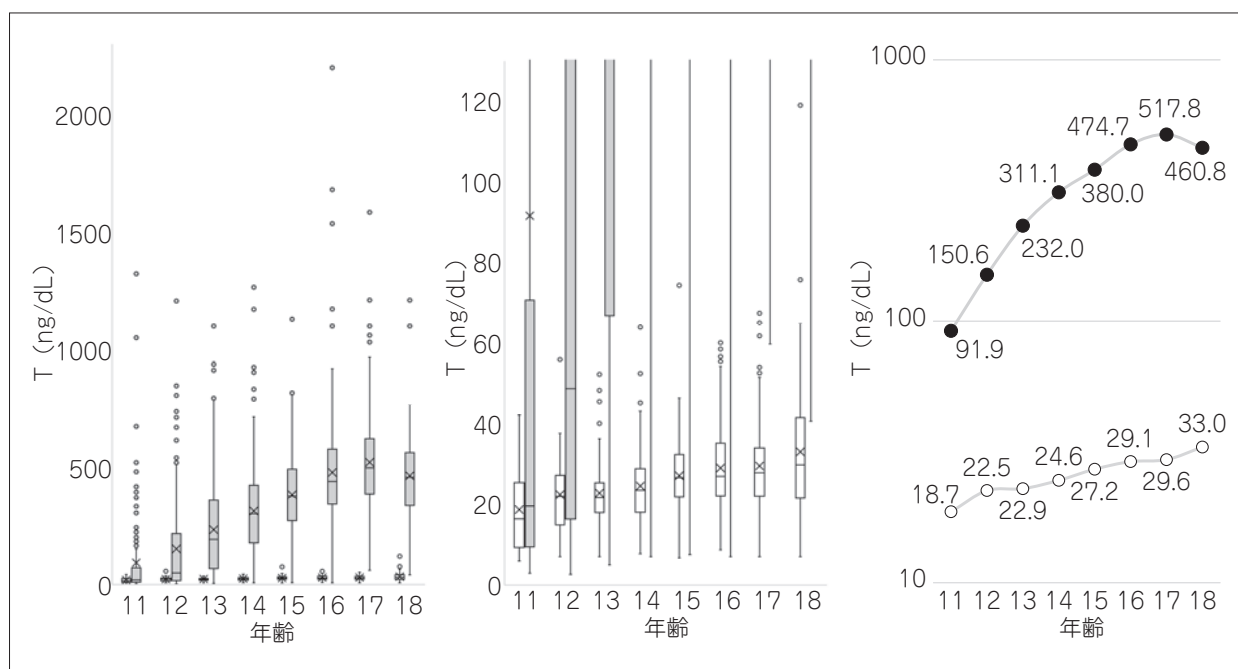


図2 年齢別総テストステロン濃度分布

T: 総テストステロン

左図・中図 白抜き: 女子 黒塗り: 男子

左図: 総テストステロン 0~2500ng/dL の範囲を表す

中図: 総テストステロン 0~130ng/dL の範囲を表す

右図: 対数表示 ○女子平均 ●男子平均

25パーセンタイル値は67.0ng/dLで、女子14歳の最大値は64.1ng/dLであった(表1・図2中)。

図2右に対数表示して男女の平均の推移を示すが、男子の平均値は17歳がピークであった(図2右)。

図3に濃度別分布を示す。女子では、25ng/dL前後がピークとなり、ほぼ100ng/dL以下に分布した。男子は400ng/dL前後がピークであった。男子では11歳81.1%、12歳77.0%が150ng/dL未満で、それぞれ、70.0%、49.7%が50ng/dL未満のため、低値でもピークがみられた。14歳では78.5%、全体の69.6%が150ng/dL以上に分布した(表2)。

4. 考察

世界的にスポーツ現場では女性競技の出場資格にTが利用される。しかしながら我が国では女性でTが測定される機会が少なく、女性の基準値上限がはっきり示されてこなかった。また費用の関係や測定時の手間などから日常臨床では化学発光免疫測定法が利用されてきたが、抗体を用いるため、交差反応性の問題がある。男性の測定には問

題がないとされてきたが、低濃度の女性の測定で精度が低いとされ、キット間でも測定値にばらつきがあることから日本産科婦人科学会の多嚢胞性卵巣症候群の診断基準⁴⁾でも数値の記載は見送られてきた。これに対して低濃度域の測定に適したキットが2017年以降利用されている。アボットジャパン合同会社の旧キットでは、男性の測定値は高い相関があったが、女性では測定値が60%前後の測定値となり、ばらつきも多く、LC-MS/MS法との相関は $r=0.70$ とされていた。これに対して新キットは $r=0.89$ (高濃度の男子は $r=0.98$)と報告されている³⁾。国際ガイドラインIEBG2023⁵⁾でも測定には質量分析計を用いたLC-MS/MS法が勧められ、標準試薬を用いた検量線では5pg/dL(0.05ng/dL)から100ng/dLの濃度範囲で直線性が得られて($r^2=0.9996$)いる⁶⁾。しかしながら女性競技への出場基準の判定に関しては144ng/dLを超えるか超えないかのレベルで、pg/dLレベルの低濃度の検出は必要ないと考えられるため、スクリーニングとしては新キットを用いたECLIA法で対応できるものと推測される。

今回解析を行った11歳から18歳までの女子

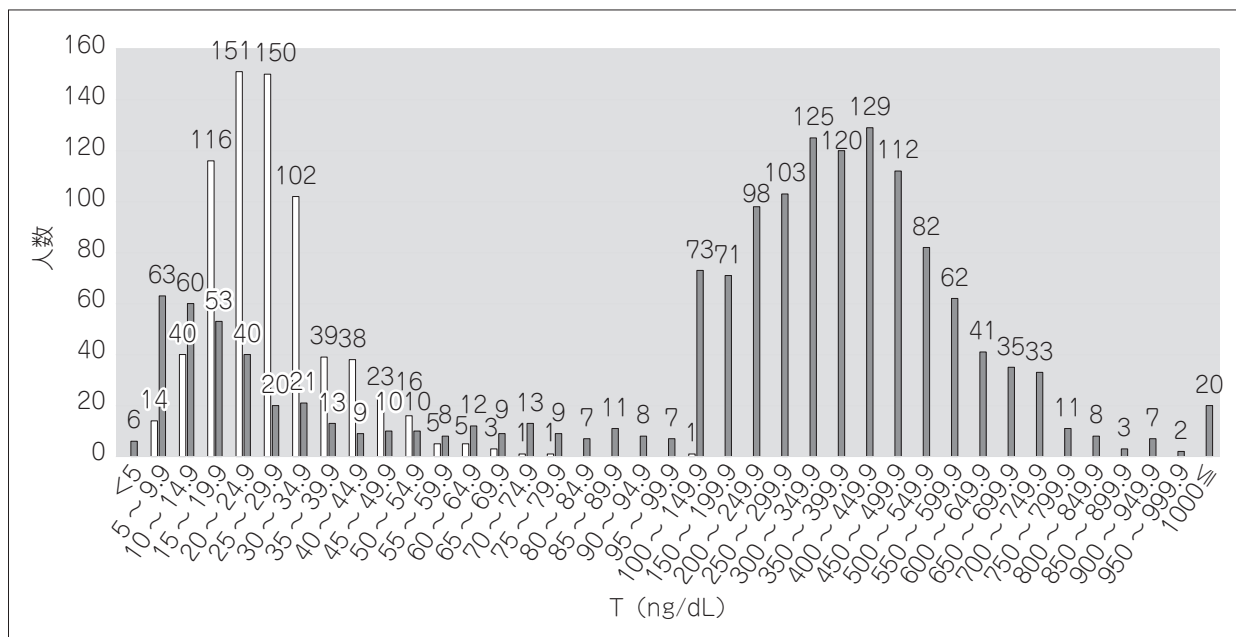


図3 総テストステロン濃度別分布
 T：総テストステロン
 白抜き：女子 黒塗り：男子
 100ng/dL未満 5刻み 100ng/dL以上 50刻み

705名については、それ以前に当院で用いていたEテストTOSO II (テストステロン)(東ソー株式会社)キットを用いたこれまでの報告⁷⁾やエクレーシテストステロンII (ロッシュ社)を用いた報告⁸⁾より若干低下は見られるものの、大きな相違は見られなかった。

女子の95パーセンタイル値は48.4ng/dLで、男子の25パーセンタイル値は94.0ng/dLを超えたのは1名のみであった。当院の小児科、婦人科を受診した女子では性分化障害を疑わせる症例の受診が過去8年間の間になかったことになる。

これまでの報告では男女とも成人の基準値のみで、特に成熟に伴い、急増する男子の未成年のデータはほぼ示されていない。このため、性別変更においてTの曝露が何歳以降に生じるかの日本人における見解は皆無であった。男子1524名の平均±標準偏差は315.0±245.2ng/dLで、14歳時点で311.1±196.3ng/dLとほぼ全体と同様の分布となり、17歳時点で517.8±216.7ng/dLで最高値を示した。13歳で中央値が190.9ng/dL、14歳で25パーセンタイル値が175.9ng/dLと大半が女子競技参加可能な144ng/dLの上限を超える形となる。11歳でも10.4%が300ng/dLを超えるため、性別変更をこの時期以降に行った場合は、骨格や

筋に対してTの曝露による優位性が生じる可能性が考えられる。

14歳以降は男女で明らかな分離を示したことから、必ずしもLC-MS/MS法を用いることなく、ECLIA法で区分は可能と判断される。ドーピング検査はLC-MS/MS法によって実施されるが、日常診療における判断、対応にはECLIA法を用いて行うことが可能と考えられた。

5. 結語

女子705名の95パーセンタイル値は48.4ng/dLで、144ng/dLを超えるものはいなかった。男子では14歳以降70.2%が150ng/dL以上となり、女子とは明らかに異なるピークを示したことから、ECLIA法の利用が可能と考えられた。

利益相反

本論文に関連し、開示すべき利益相反はなし。

著者貢献

Conceptualization：松田 貴雄

Data curation：清永 康平

Formal analysis：清永 康平

Funding acquisition：松田 貴雄

Investigation：松田 貴雄

表 2-1 男子年齢別総テストステロン濃度分布
全体

網掛け (薄) : 150ng/mL 未満 (濃) : 300ng/dL 以上

年齢 (ng/dL)	11	12	13	14	15	16	17	18	合計
	人数	人数	人数	人数	人数	人数	人数	人数	人数
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<50	115	81	61	20	14	2	0.9	2	295
	70.6	50.3	22.4	6.9	6.2	0.9		4.1	19.4
50 ~ 99.9	12	16	25	28	7	2	0.9	3	94
	7.4	9.9	9.2	9.7	3.1	2		6.1	6.2
100 ~ 149.9	5	11	26	20	5	2	0.9	3	73
	3.1	6.8	9.6	6.9	2.2	2		2.0	4.8
150 ~ 199.9	6	8	26	14	9	8	3.8		71
	3.7	5.0	9.6	4.8	4.0	8			4.7
200 ~ 249.9	7	8	19	30	17	11	5.2	1	98
	4.3	5.0	7.0	10.3	7.6	11		2.0	6.4
250 ~ 299.9	1	7	26	33	15	8	3.8	4	103
	0.6	4.3	9.6	11.4	6.7	8		8.2	6.8
300 ~ 349.9	6	5	18	31	29	22	10.4	2	125
	3.7	3.1	6.6	10.7	12.9	22		4.1	8.2
350 ~ 399.9	2	4	21	27	27	22	10.4	4	120
	1.2	2.5	7.7	9.3	12.0	22		8.2	7.9
400 ~ 449.9	1	6	14	26	29	30	14.2	6	129
	0.6	3.7	5.1	9.0	12.9	30		12.2	8.5
450 ~ 499.9	2	4	9	21	21	29	13.7	8	112
	1.2	2.5	3.3	7.2	9.3	29		16.3	7.3
500 ~ 549.9	2	3	9	11	20	13	6.2	6	82
	1.2	1.9	3.3	3.8	8.9	13		12.2	5.4
550 ~ 599.9	1	1	8	12	6	18	8.5	1	62
	0.6	0.6	2.9	4.1	2.7	18		2.0	4.1
600 ~ 649.9	1	1	2	6	8	11	5.2	2	41
	0.6	0.6	0.7	2.1	3.6	11		4.1	2.7
650 ~ 699.9	2	1	3	3	4	11	5.2	2	35
	1.2	0.6	1.1	1.0	1.8	11		4.1	2.3
700 ~ 749.9	2	2	2	1	8	11	5.2	4	33
	1.2	1.2	0.7	0.3	3.6	11		8.2	2.2
750 ~ 799.9			2	1	3	2	0.9	1	11
			0.7	0.3	1.3	2		2.0	0.7
800 ~ 849.9	2	2	2	2	2	1	0.5	1	8
	1.2	1.2	0.7	0.7	0.9	1		0.7	0.5
850 ~ 899.9							3		3
							2.0		0.2
900 ~ 949.9			2	2	3	3	1.4		7
			0.7	0.7	1.4	3			0.5
950 ~ 999.9							2		2
							1.3		0.1
1000 ≤	2	1	1	2	1	5	2.4	2	20
	1.2	0.6	0.4	0.7	0.4	5		4.1	1.3
≥300	17	30	89	145	158	178	84.4	38	790
	10.4	18.6	32.7	50.0	70.2	84.4	88.2	77.6	51.8
合計	163	161	272	290	225	211	153	49	1524

表 2-2 男子年齢別総テストステロン濃度分布
150ng/dL 未満詳細分布状況
網掛け：45ng/dL 未満

年齢 (ng/dL)	11	12	13	14	15	16	17	18	合計									
	人数	人数	人数	人数	人数	人数	人数	人数	人数									
	%	%	%	%	%	%	%	%	%									
<5	4	2	2	2	1	1			6									
5 ~ 9.9	37	17	5	2	0.7	0.4			63									
10 ~ 14.9	25	13	15	3	1.0	1.8		0.5	60									
15 ~ 19.9	14	8.6	16	4	1.4	0.4			53									
20 ~ 24.9	16	9.8	10	2	0.7	1.8			40									
25 ~ 29.9	4	2.5	2	2	0.7	0.9		0.5	20									
30 ~ 34.9	8	4.9	7	3	1.0	0.4			21									
35 ~ 39.9	4	2.5	5	3	1.1	0.3			13									
40 ~ 44.9	2	1.2	1	2	0.7			1	9									
45 ~ 49.9	1	0.6	1	1	0.3	0.4		1	10									
50 ~ 54.9		3	1.9	3	1.0	0.4		1	10									
55 ~ 59.9	2	1.2	2	2	0.7	0.9		2	8									
60 ~ 64.9	2	1.2	3	4	1.4		1	0.7	12									
65 ~ 69.9	2	1.2	4	3	1.0				9									
70 ~ 74.9	2	1.2	4	3	1.0	0.4			13									
75 ~ 79.9	1	0.6	4	3	1.0	0.4			9									
80 ~ 84.9	1	0.6	2	1	0.3	0.4			7									
85 ~ 89.9		1	0.6	3	1.1	0.4			11									
90 ~ 94.9	3	1.8	2	2	0.7				8									
95 ~ 99.9		1	0.6	2	0.7	1		0.5	7									
100 ~ 104.9	1	0.6	3	1	0.3	0.4			6									
105 ~ 109.9	1	0.6	4	5	1.7	0.4			11									
110 ~ 114.9	1	0.6	3	3	1.0	0.5			8									
115 ~ 119.9		2	1.2	1	0.4	0.4			8									
120 ~ 124.9	3	1.8	2	3	1.1	0.3	1	0.7	11									
125 ~ 129.9		1	0.6	5	1.8	0.4			8									
130 ~ 134.9		2	1.2	2	0.7	0.4			6									
135 ~ 139.9			2	2	0.7	1.4	1	0.7	7									
140 ~ 144.9	1	0.6	2	1	0.4	0.5	1	0.7	6									
145 ~ 149.9			2	0.7					2									
<150	133	81.1	108	77.0	112	41.1	68	21.5	26	11.5	6	2.7	4	2.7	6	12.2	462	30.4

Project administration : 松田 貴雄
 Resources : 松田 貴雄
 Software : 清永 康平
 Supervision : 松田 貴雄
 Validation : 清永 康平
 Writing original draft : 松田 貴雄
 Writing review & editing : 松田 貴雄

おける新しい診断基準 (2024) について. 入手先 : https://www.jsog.or.jp/news/pdf/PCOS1_20231204.pdf [参照日 2024 年 5 月 1 日].

文 献

- 1) Betancurt JO, Zakyntinaki M, Martinez-Patiño M, et al. Hyperandrogenic athletes: performance differences in elite-standard 200m and 800m finals. *Journal of sports sciences*. 2018; 36: 2464-2471.
- 2) Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2018; 33: 1602-1618.
- 3) Iwasa T, Matsuzaki T, Minakuchi M, et al. Diagnostic performance of serum total testosterone for Japanese patients with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Journal*. 2007; 54: 233-238.
- 4) 松崎利也, 岩佐 武, 岩瀬 明, 他. 多嚢胞性卵巣症候群に関する全国症例調査の検討結果と本邦における新しい診断基準 (2024) について. 入手先 : https://www.jsog.or.jp/news/pdf/PCOS1_20231204.pdf [参照日 2024 年 5 月 1 日].
- 5) International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. Available at: <https://www.monash.edu/medicine/mchri/pcos/guideline> [Accessed 29 April, 2024].
- 6) LCMS™-8060NX を用いたヒト血清中テストステロンの超高感度分析. 入手先 : https://www.an.shimadzu.co.jp/sites/an.shimadzu.co.jp/files/pim/pim_document_file/an_jp/applications/application_note/18082/an_c227.pdf [参照日 2024 年 4 月 29 日].
- 7) 松田貴雄, 佐藤弘樹. 思春期女性アスリートの稀発月経・無月経診断のための血中総テストステロン基準範囲設定の試み. *日本臨床スポーツ医学会誌*. 2018; 26: 363-368.
- 8) 清永康平, 南 達也, 松田貴雄. 成長期・思春期女子スポーツ選手では総テストステロン低値がスポーツ障害のリスク因子と考えられる. *日本臨床スポーツ医学会誌*. 2023; 31: 324-333.

(受付 : 2024 年 5 月 31 日, 受理 : 2024 年 9 月 18 日)

Age-specific total testosterone levels in Japanese adolescent boys and girls using electrochemiluminescent immunoassay

Matsuda, T.^{*1}, Kiyonaga, K.^{*1,2}

^{*1} Institute of Sport Medicine, NHO Nishibeppu National Hospital

^{*2} Minami Orthopaedic Clinic

Key words: total testosterone, ECLIA, LC-MS/MS

[Abstract] (Introduction) In sports fields worldwide, total testosterone levels are about to be used to qualify female athletes for competition, and LC-MS/MS methods are being used to measure these levels. In Japan, electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) is commonly used, but the upper limit of the reference value for women has not been indicated. The age at which sex differences can be distinguished is also unknown, since the age of puberty has not been measured for both sexes.

(Methods) The results are represented by age for 1524 boys and 705 girls between 11 and 18 years of age who were measured after 2017, when the method was changed to one with increased accuracy in the low concentration range.

(Results) The mean \pm SD for the 705 girls was 27.7 ± 11.3 ng/dL, with a 95th percentile value of 48.4 ng/dL and a maximum value of 119.2 ng/dL. The 25th percentile value for boys at age 14 was 175.9 ng/dL.

(Discussion) None of the girls exceeded the 144 ng/dL. The distribution of boys was clearly different from that of girls after the age of 14, and it was considered possible to separate the sexes by the detection sensitivity of the ECLIA.