

# アンドロゲンとヒト成長ホルモンの 使用に関する公式見解

## Position Stand on Androgen and Human Growth Hormone Use

Jay R. Hoffman,<sup>1</sup> William J. Kraemer,<sup>2, 3</sup> Shalender Bhasin,<sup>4</sup>  
Thomas Storer,<sup>4, 5</sup> Nicholas A. Ratamess,<sup>1</sup> G. Gregory Haff,<sup>6</sup>  
Darryn S. Willoughby,<sup>7</sup> Alan D. Rogol,<sup>8, 9</sup>

<sup>1</sup> Department of Health and Exercise Science, The College of New Jersey, Ewing, New Jersey 08628

<sup>2</sup> Department of Kinesiology

<sup>3</sup> Department of Physiology and Neurobiology, The University of Connecticut, Storrs, Connecticut 06269

<sup>4</sup> Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston University School of Medicine, Boston Medical Center, Boston, MA

<sup>5</sup> Department of Kinesiology, Division of Health Sciences, El Camino College, Torrance California

<sup>6</sup> Division of Exercise Physiology, Department of Human Performance and Applied Exercise Sciences, West Virginia University, Morgantown, West Virginia 26508

<sup>7</sup> Department of Health, Human Performance, and Recreation, Baylor University, Waco, Texas 76798

<sup>8</sup> Department of Pediatrics, University of Virginia, Charlottesville, Virginia; and <sup>9</sup>Department of Pediatrics, Riley Hospital, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

### 抄録

認識されてはいるが誤解の多いスポーツの要求、蛋白同化薬による明白な利益、さらに、蛋白同化薬に代わる有効な選択肢が提供されていないことなどが、結果の如何にかかわらず、蛋白同化薬の濫用を増加させてきた。様々な状況から、肉体的なイメージや競技パフォーマンス、身体能力や体型などを向上させたいという強い欲求が生じ、それらが相互に動機として働いて、蛋白同化薬を利用するというマイナスの決定に影響を及ぼしさらに加速する。蛋白同化薬の濫用を阻止する有効な対策は複雑で、まだ確実とはいえない。さらに蛋白同化薬は効果があり、その濫用により得られた向上を上回る大きな向上のためには、十分なトレーニングや栄養プログラムが必要であり、アスリート側にもコーチ側にも、より多くの活動とより集中的な努力を要求する。自然なトレーニングを行なおうとすれば、アスリートにとって、利用できる近道はほとんどない。NSCAは長年にわたり教育を重視し、アスリート、コーチ、そしてストレングス&コンディショニング専門職がエクササイズプログラムの計画と実施に関する知識を一層深め、高度なスキルを獲得し、技術的な訓練を積むことを支援してきた。栄養戦略

の最適化も、エクササイズやスポーツの要求に対処するために欠くことのできない重要なインターフェースである(516-518)。さらに、研究に裏付けられたサプリメント(ワークアウト前後のタンパク質サプリメントなど)も、一層効果的な適応とエクササイズからの回復を可能にするために、最適な栄養摂取と併せて活用できる有効な手段のひとつとして認知する必要がある。レジスタンスエクササイズは最も効果的なタンパク同化作用をもつ運動様式であり、これまで20年以上をかけて、プログラムデザインの決定プロセスに役立つ数多くの研究が行なわれ、レジスタンスエクササイズの研究基盤はようやく積み上げられた(187,248,305)。栄養学的手法を用いたインターフェースの研究はまだそれほど進んでいないが、自然なトレーニングを目指す一人ひとりのアスリートに、さらに大きな利益をもたらす可能性がある。いずれにせよ、プログラムデザインと栄養は、禁止薬物を使用せずに、運動トレーニングにおける身体適応を最大化しようとする際に、最も注意を払う必要のある2つの重要な領域である。

近年の調査により、過去10～15年で思春期の若者のアンドロゲン使用率が低下したことが示されている

(154,159,246,253,370,441,493)。この年代の学生の間でアンドロゲンの使用が減少した理由は、教育や違法薬物の使用に代わる有効な方法(スポーツサプリメント)など、関連のある複数の要因に帰すことができると思われる。仲間同士の圧力を利用して高校生アスリートを教育し、アンドロゲンを使おうとする意図を減らすことには成功しているが(206)、望ましい広範囲な成果はまだみられない。思春期の若者に対して最も大きな影響力をもつ人々(コーチと教師)を活用することが、教育プログラムの主眼となるべきであろう。コーチが、自分の指導するアスリートたちに現実的なトレーニング目標を提供すること、そしてトレーニングに対する通常の生理学的適応と薬理的に促進される適応との相違を理解することが肝要である。教育機関において、雇用されているコーチがスポーツサプリメントとパフォーマンス増強物質(PED)に関してアスリートの正しい選択を手助けできる最低限の知識をもっていることを保証できるとすれば、その唯一の方法は、厳格なコーチ認定プログラムを経たコーチを採用することである。

NSCAは、倫理的観点と試合におけるフェアプレーの精神に基づき、またアスリートの健康に対する懸念から、アンドロゲンとヒト成長ホルモン(hGH)、その他のPEDの使用を断じて容認しない。本稿で表明するNSCAの公式見解は、人体生理学と人間のパフォーマンスに対するアンドロゲンとhGHの効果を評価した科学研究を批判的に分析した結果に基づいている。競技パフォーマンスを向上させるための蛋白同化薬の使用は、プロスポーツ団体、スポーツ競技連盟、連邦政府の大きな関心を集めている。NSCAは、教育と研究を通じて、アスリートによるアンドロゲンとhGHの不正使用を抑制できると確信している。テストステロンには多種多様な関連物質と分子が存在するため、アナボリックステロイドに代えて、「アンドロゲン(男性ホルモン)」を適切な用語と考える。

1. 濃度依存的手法によりアンドロゲンを投与すると除脂肪体重、筋量、随意最大筋力が増大するが、最大効果をもたらす上限濃度は依然不明である。
2. アンドロゲンとレジスタンストレーニングによる複合的介入は、男性において、どちらかの単独の介入よりも大きな除脂肪体重、筋サイズ、随意最大筋力の増大と関連づけられる。
3. テストステロン療法は、思春期および成人の男性における性機能不全の治療に限って承認されている。しかし、加齢やある種の慢性疾患に伴う機能低下に対しアンドロゲンと選択的アンドロゲン受容体(AR)修飾因子

- のタンパク同化作用を応用する研究も行なわれている。
4. アンドロゲン使用者にみられる有害作用の程度や頻度に関しては、まだ系統的調査は行なわれていない。男性に起こるアンドロゲンの使用による潜在的有害作用には、視床下部・下垂体・性腺系の抑制、気分障害および行動障害、心臓血管系疾患のリスクの増大、アンドロゲン経口投与による肝機能障害、インスリン耐性、座瘡(にきび)、ブドウ糖不耐性、女性化乳房、使用中止後の離脱症状などがある。さらに、多くのアンドロゲン使用者の多薬摂取(向精神薬や補助薬)は、それ自体重大な副作用の危険がある。
  5. 女性におけるアンドロゲン投与の有害作用は、男性で指摘される有害作用に類似している。それらに加えて、アンドロゲンを使用している女性は、陰核肥大、声の低音化、男性型多毛症、体型の変化などの有害作用を経験する可能性がある。このような変化は不可逆的で、アンドロゲンの使用を中止しても回復しない可能性が高い。
  6. 思春期前後の子どもにおけるアンドロゲンの使用は、男性化、早期骨端閉鎖、およびその結果として成人後の低身長をもたらす可能性がある。
  7. 1990年以降、治療目的以外のアンドロゲンの使用は違法とされている。アンドロゲンは、スケジュールⅢの禁止薬物に分類されている。アンドロゲンを含むスケジュールⅢの物質は、いずれの薬物を所持していた場合も、罰金、懲役、またはその両方により処罰される。ボディビルや競技パフォーマンスの増強のためのアンドロゲンの処方も、上記の処罰に相当する。
  8. hGHは、投与後数週間以内に除脂肪体重が増加する。しかし、変化の大部分は水分量の変化であり体細胞量の増加ではない。
  9. hGHが単独で投与されることは稀であり、多くの場合アンドロゲンと組み合わせて投与される。
  10. hGHとレジスタンストレーニングとの組み合わせは、レジスタンストレーニング単独の場合に比べ、男性における除脂肪体重、筋サイズ、最大随意筋力のごくわずかな増大と関連づけられている。
  11. hGHは、成長ホルモン欠損症、ターナー症候群、正常成長曲線から遅れた胎児期の未発達、慢性腎疾患、プラダー・ウィリー症候群、突発性小人症、ヌーナン症候群、SHOX遺伝子欠損症などの疾患をもつ子どもおよび思春期の若者の治療に使用することが承認されている。成人に関しては、成長ホルモン欠損症、筋萎縮を伴うAIDS/HIV(後天性ヒト免疫不全症候群)、短腸症候群の患者に対する投与が認められている。

12. hGHの使用に伴う有害作用の程度と頻度は、明らかに用量依存的である。潜在的な有害作用としては、視床下部・脳下垂体・GH・IGF-1系の抑制、水分貯留、浮腫、関節頭蓋内圧の増大、関節痛と筋肉痛、注射針による感染症(肝炎とHIV/AIDS)などである。これらの有害作用は、男性だけでなく女性にも同様に認められる。
13. アンドロゲンとhGHの使用および濫用に関しては、一般市民だけでなく、アスリート、コーチ、親、医師、アスレティックトレーナーに対する継続的な教育努力が必要である。教育プログラムでは、これらの違法なPEDの利用による潜在的な健康リスク、生理学的適応とパフォーマンスを向上させるためのトレーニングプログラムの最適化、および併用する栄養学的方法などに重点を置く必要がある。さらに、指導しているアスリートに現実的なトレーニング目標と期待をもたせるようにコーチを教育することは、違法なPEDの利用に対する周囲からの圧力を軽減し、違法PEDの潜在的使用者を発見することにも役立つだろう。
14. NSCAは今後さらに、効果的な教育プログラム、アンドロゲンとhGHの急性および長期的な有害作用の証明、トレーニングと栄養介入により競技パフォーマンスを最適化する技術、アスリートのアンドロゲンとhGHの使用中止を支援する取り組み、アンドロゲンとhGHの不正使用の検出手法などの分野で、研究活動を支援し資金を提供する。

アスリートによるアンドロゲンの使用は、過去10年間、マスメディアの大きな関心を集めてきた。メディアがこのテーマに注目するようになったのは近年のことであるため、アスリートによるアンドロゲンの使用が比較的新しい現象であるかのような誤った印象を与えている。実際は、アンドロゲンの使用は何十年も前から行なわれていた。過去半世紀にわたりアスリートがアンドロゲンを使用してきたことにより、これらの化合物の有効性と危険性に対する医学的また科学的な関心が増大したのである。倫理的な問題だけでなく、アンドロゲンにかかわる健康上のリスクにより、主要なスポーツ競技団体がアンドロゲンの使用を阻止する対策に着手した。すべての主要な国内および国際競技団体は、加盟選手のアンドロゲンの使用をすでに禁止している。使用が発覚すれば選手は出場停止処分を受ける。アンドロゲンの使用に対抗して、各種の教育プログラムや意識改革プログラムが展開されてきたが、それらの有効性は明らかではない。大多数のアスリートとコーチは、アンドロゲンの使用に伴う潜在的な副作用やリスクについてはすでに承知してい

る。そのリスクの中には、試合への出場停止も含まれる。それでもなおアスリートやコーチは、薬物の検出を逃れるための隠蔽手段を探し続け、検出不可能なアナボリック薬(hGHなど)を利用する方向に向かっている。

この論題に関しては、これまでに多くの見解や文献レビューが書かれている。だがそれらのレビューには、時代遅れな情報や、不正確で不完全なものも少なからず含まれている。NSCAとアメリカスポーツ医学会(ACSM)が以前見解を発表してから、はや15~20年が経過している。近年マスメディアがPEDに対して厳しい目を向けていることも考慮すると、この問題に関する最新のレビューと検証が必要であると思われる。現在では、アスリートが他のPED(例えば、エリスロポエチン[EPO]、インスリン、甲状腺ホルモンなど)を使用していることが知られている。しかし本報告では、最も広く研究対象となっている薬物、すなわちアンドロゲンとhGHに絞ることとする。またこれらの薬物の臨床用途についても論じる。それぞれの薬物に関して、特に生理学的作用、使用の歴史、PEDとしての有効性に関する研究、使用に伴う医学的な問題に重点を置いて検討する。さらに可能なかぎり、用法と用量、使用頻度、検出方法、隠蔽薬、さらに、これらの薬物と併用されることの多いその他の薬物について解説する。加えて、これらのPEDに関する法的な諸問題、将来の研究の方向性、およびPEDの教育プログラムについても論じる。

## アンドロゲン

アンドロゲンは雄性特性の発達と維持を促す性ホルモンである。なかでもテストステロンは、男性の体内で分泌される主要なアンドロゲンであり、男性化作用(発毛を含む男性の第二次性徴の発現)とタンパク同化作用(骨格筋量と筋力の増大)の両作用をもつ。製薬会社は何十年もかけて、タンパク同化作用のみに特化した、男性化がほとんどあるいは全く起こらないアンドロゲンを開発しようとした。そのような化合物はアナボリックステロイドと総称されるが、ヒトを対象とした臨床試験において、これらの化合物が純粋にタンパク同化作用だけをもつという主張を裏付けるデータはほとんどないのが実態である。すなわち、今日入手可能なステロイド化合物には、男性化(アンドロジェニック)作用とタンパク同化(アナボリック)作用の両作用がある。したがって研究論文においては、アナボリックステロイド、アンドロジェニックステロイド、アナボリック・アンドロジェニック・ステロイドなど、アンドロゲン誘導体を意味する多くの用語が用いられている。本稿では統一性と正確性を期して、アンドロゲン受容体(AR)と結合し、程度の

異なる様々なタンパク同化作用ならびに男性化作用を有する化合物の総称として「アンドロゲン」という用語を用いることとする。

## テストステロンの生理学的作用

テストステロンは19個の炭素で構成されるステロイドで(図1)、3位にケトン基、17位に水酸基、さらに4位に二重結合をもつ。その基本構造は、3個のシクロヘキサン環と1個のシクロペンタン環からなり、10位と13位でメチル基と結合している(472)。テストステロンの生合成は、副腎皮質において、コレステロールが複数の段階を経てデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)とアンドロステンジオンに変換されるところから始まる。アンドロゲンであるアンドロステンジオールとアンドロステンジオンは、天然のテストステロン前駆体である。テストステロンの生合成は、2つの代謝経路により精巣のライディヒ細胞内で起こる。まずプロゲステロン経路( $\Delta 4$ 経路)では、プレグネノロンが $3\beta$ ヒドロキシステロイド・デヒドロゲナーゼと17,20デスマラーゼによってアンドロステンジオールとアンドロステンジオンに変換される。また、 $\Delta 5$ 経路では、プレグネノロンが20,22デスマラーゼによってプレグネノロンに変換され、その後17,20デスマラーゼによってアンドロステンジオールとアンドロステンジオンに変換される。アンドロステンジオールは17 $\beta$ -OH-ステロイド・デヒドロゲナーゼによってテストステロンに変換される。また、アンドロステンジオンも17 $\beta$ -OH-ステロイド・デヒドロゲナーゼによってテストステロンに変換される。

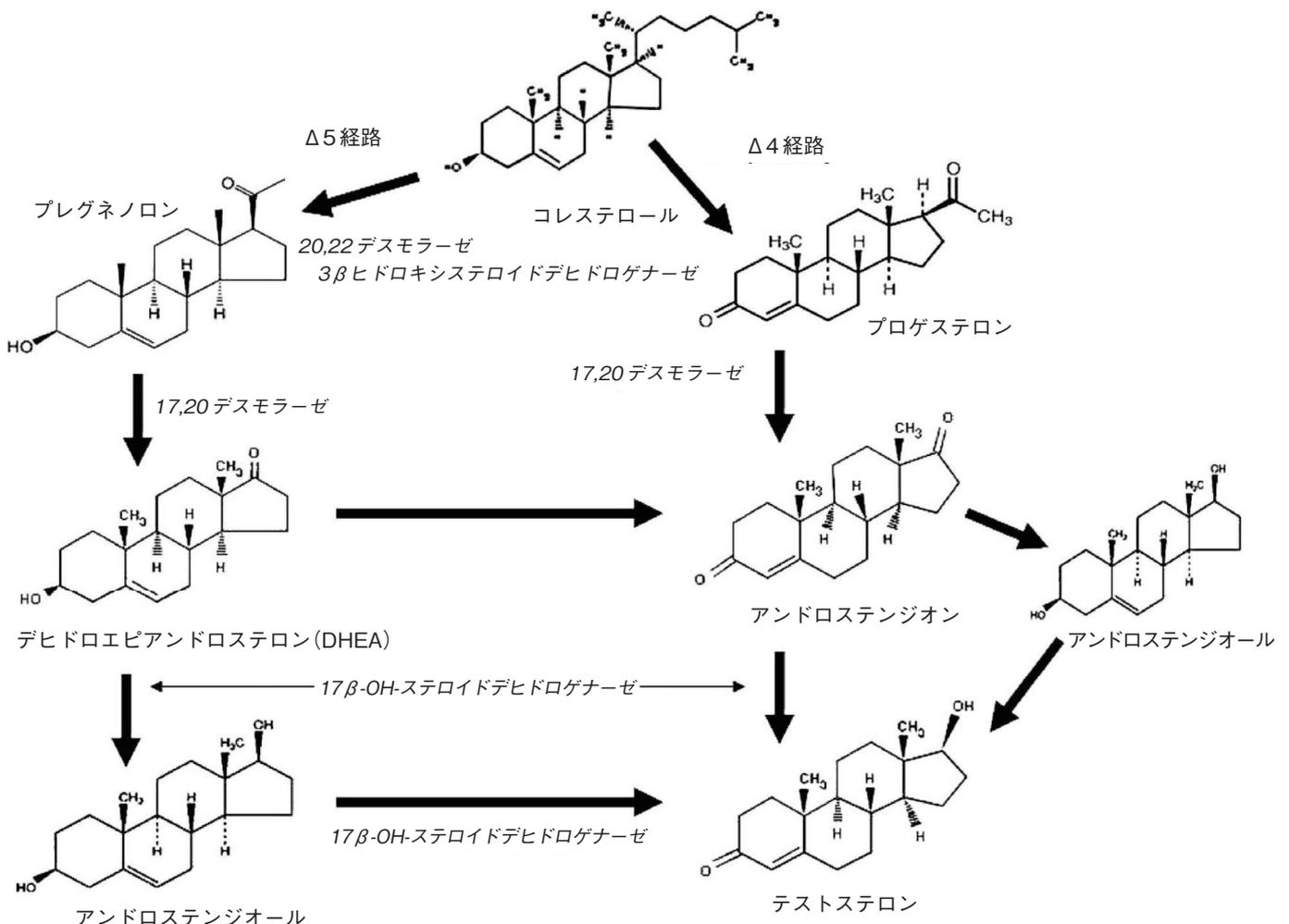


図1 テストステロンの合成

る。次にプロゲステロンは、17 $\alpha$ ヒドロキシナーゼとC17:C21リアーゼによりアンドロステンジオンに変換され、次いで17 $\beta$ ヒドロキシステロイド・デヒドロゲナーゼの触媒により17ケト基が還元されてテストステロンに変換される。その後、DHEA経路( $\Delta$ 5経路)により、プレグネノロンから17 $\alpha$ ヒドロキシプレグネノロンへ、さらにDHEAへと変換され、さらにC17:C21リアーゼにより5 $\delta$ アンドロステンジオールに変換される。

テストステロンもその他のC-19アンドロゲンも、酵素アロマトラーゼの働きにより、ジヒドロテストステロン(DHT)またはエストラジオールに変換される(図2)。男性では、テストステロンの95%以上が黄体形成ホルモン(LH)により制御され、ライディヒ細胞から分泌される。残りの5%は腎臓皮質で変換されるが、女性も卵巣以外では副腎で同様にテストステロンを産生する(ただし女性のテストステロン濃度ははるかに低い)。健康な男性は、1日に約4.0~9.0mgのテストステロンを産生し、その血中濃度は300~1,000ng/dl(10.4~34.7nmol/l)であるが、これに対して女性の血中濃度は15~65ng/dl(0.5~2.3nmol/l)の範囲である(38,59)。DHTは大部分が、5 $\alpha$ 還元酵素により主に他の標的組織(非骨格筋)における末梢変換により生成される。5 $\alpha$ 還元酵素はテストステロンを細胞質内でDHTに変換する酵素である。分泌されたテストステロンは、担体タンパク質と結合するほか、単独の遊離テストステロンとして血液循環により全身を移動する。テストステロンの約35~38%がアルブミンと、残りは糖タンパクである性ホルモン結合グロブリン(SHBG)と結合して循環するが(472)、遊離ホルモン仮説によれば、生体内利用が可能で、細胞膜を通して

拡散し、細胞内の細胞質受容体や細胞膜受容体に結合できるのは、遊離テストステロンだけであると思われる(414)。しかし近年のエビデンスによると、SHBGに結合したテストステロンもメガリン結合タンパク質により細胞内に取り込まれ、生体活性を有することが示唆されている(225,367)。肝臓や脳などの多くの器官において、アルブミン結合テストステロンが分離され、生体利用が可能になるとのエビデンスも次第に増えている(356,432)。循環テストステロンのうち遊離型は0.5~2.5%にすぎない。したがって遊離テストステロン濃度は、総テストステロン濃度とタンパク質結合テストステロン濃度の関数である。テストステロンは人体において多くの重要な役割を果たし、表1に挙げた様々な生理学的システムに影響を及ぼす。テストステロンの働きの大部分は総循環濃度に依存的で、アンドロゲン受容体(AR)とテストステロンの相互作用から直接生じると考えられている。タンパク質遺伝子の転写と翻訳の増加は、筋肥大、筋力、持久力、パワーを増大させるいくつかの変化をもたらす(285,287,458)。さらに、テストステロンは抗糖質コルチコイド活動(すなわち、テストステロンがコルチゾール受容体に高い親和性で結合することで潜在的な異化作用を抑制するか、またはARとの相互調節によって糖質コルチコイドの活動を抑制すること)により筋の同化作用をもたらすこと、インスリン様成長因子-1(IGF-1)の増強作用およびミオスタチンの活性化とシグナル伝達の抑制をもたらすことが示唆されている(38,285,546)。最後にテストステロンは、思春期における生殖器の発達、声の低音化、体毛や髭の出現など二次性徴の発現に重要な役割を果たす。

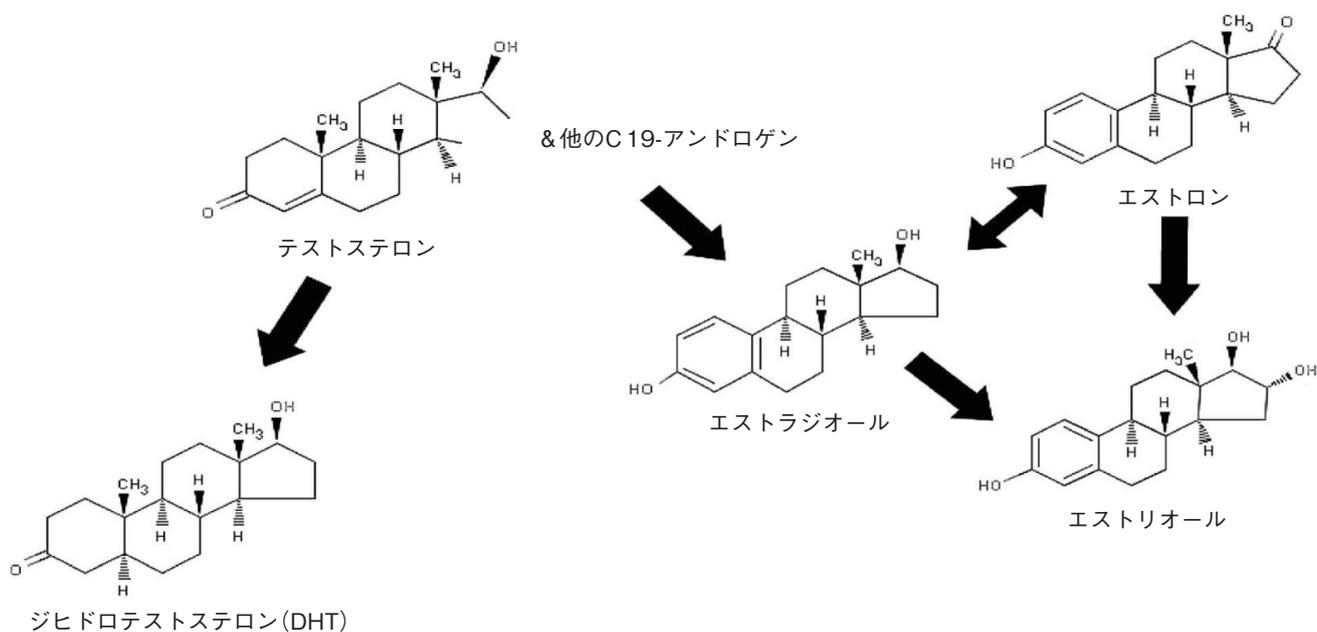


図2 ジヒドロテストステロンと他のエストロゲン(エストラジオール、エストロン、エストリオール)の基本的合成

表1 アンドロゲンが性別に無関係な組織に及ぼす一般的效果

プログラム変数
・除脂肪体重の増加
・心臓組織量の増加
・体脂肪率の低下
・等尺性筋力、動的筋力、パワーの増大
・ワークアウト間の回復能力の促進
・タンパク質の合成、付着、窒素貯留(可能性として反異化作用)の増加
・筋横断面積の増大
・骨端板の成長促進
・赤血球生成、ヘモグロビン、ヘマトクリットの増加
・血管の拡張増加
・骨ミネラル量の増加、骨密度および骨成長マーカーの上昇
・骨芽細胞の制御、骨基質の生成および組織化
・グリコーゲンとクレアチンリン酸の貯蔵増加
・脂肪の分解と低比重リポタンパクの増加、高比重リポタンパクの減少
・神経伝達、神経伝達物質の放出、髄鞘(ミエリン)形成および損傷末梢神経の再生の増加
・ミオスタチン(筋増殖抑制因子)の抑制
・行動変容(攻撃性)
・骨格筋内カルシウム濃度の急性上昇

### テストステロンの合成と分泌のフィードバック制御

テストステロンの合成と分泌の制御は視床下部から始まる。視床下部は神経系と内分泌系を繋ぐ器官であり、ホルモンの分泌を促進または抑制する目的で、脳下垂体に作用する複数の調節ホルモンを分泌する。視床下部によって分泌されるホルモンのひとつがゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)である。GnRHは90～120分おきに規則正しく分泌され、LHの分泌を促進する脳下垂体前葉のゴナドトロピン産生細胞に結合する。循環血液中に放出されたLHは、テストステロン分泌作用を促進する精巣のライディヒ細胞上の受容体に結合する。テストステロンの増加は、負のフィードバックをもたらす。最終的には視床下部・脳下垂体前葉における直接の抑制作用により、過剰な分泌が抑制される。抑制の多くは、末梢組織における芳香化によりテストステロンがエストラジオールに変換されることにより生じる。このエストラジオールの増加によるフィードバックは直接視床下部に伝達され、脳下垂体前葉からのGnRHの分泌が減少し、次いでLHの分泌が減少する。すなわちアンドロゲンは、身体の内因性テストステロンの生成が最小限となるように、視床下部と脳下垂体に負のフィードバックを伝達する。したがって外因性アンドロゲンの使用中には精巣萎縮が起こる可能性がある。アンドロゲンの使用に伴うこの副作用により、多くのアスリートに、アンドロゲンサイクル

を断つ際に内因性テストステロン分泌促進薬への切り換えを促した。この点に関しては本稿の後半で詳細に論じる。

### テストステロンが骨格筋に及ぼす作用機序

テストステロンによって生じる骨格筋量の増加は、タイプI線維とタイプII線維の肥大(470)および筋核数とサテライト細胞数の増加に伴って起こる(491)。テストステロンは、間葉系多分化細胞の筋系譜細胞への分化を促進し、脂肪細胞への分化を抑制する(515,532)。アンドロゲンはARに結合してARと $\beta$ カテニンとの結合を促進し、AR- $\beta$ カテニン複合体を核内に移行させることにより間葉多分化細胞の分化を調節し、その結果T細胞転写因子4(TCF-4)を活性化する(548)。TCF-4は、筋系譜細胞への分化を促進し脂肪細胞への分化を抑制するWnt制御遺伝子の数を調節する(548)。

またテストステロンは、前脂肪細胞の含脂肪細胞への分化を抑制する(548)。生体内では、筋系譜分化に対するテストステロンの効果は、AR拮抗薬であるビカルタミドにより阻害されることから、これらのテストステロンの効果がAR経路を通じて調節されていることが示唆される(548)。アンドロゲンは、非遺伝子的な仕組みにより補助的效果を及ぼす可能性もある。テストステロンにより、わずかながら筋タンパク質の合成が増加し、筋によるアミノ酸の再利用が促進される(448,506)。

### アンドロゲン受容体(AR)

従来から知られているアンドロゲンの遺伝子的作用は、ARにより調節されている。AR遺伝子は、X染色体の長腕(q)11～12番にあり、N末端ドメイン、中央のDNA結合ドメイン、およびC末端リガンド結合ドメインに8つのエクソンコーディング領域を含む遺伝子である(199,375)。第1エクソンには、CAGの3塩基反復を含む複数のDNA反復配列があるが(313)、この配列長は可変的で、長いCAG反復がアンドロゲンの作用を阻害するのに対し、短い反復はアンドロゲンの働きを促進する。ARは核内転写因子スーパーファミリーに属す分子量110kDaの受容体であり、919個のアミノ酸、12個の $\alpha$ -ヘリックス(らせん構造)、2個の $\beta$ シート(平面構造)で構成される。類似の機能をもつ切断されたARタンパク質(87kDa)も確認されている(532)。研究により、脾臓と副腎髄質以外のほとんどすべての組織にARが存在することが明らかにされている(393,491)。

遊離テストステロンが細胞膜を透過して拡散し、C末端リガンド結合ドメインに結合すると、細胞質において、熱ショックタンパク質群からAR分子が生じる。テストステロンのARへの結合は、ARタンパク質の立体構造に変化をもたらす。組織に特定された転写共役因子の動員とリガンド複合体の核への転移をもたらす。そこでAR標的遺伝子の

アンドロゲン反応因子と結合する(161,548)。骨格筋には5 $\alpha$ -還元酵素がほとんど含まれていないことを考慮すると、(DHTではなく)テストステロンが転写を誘発する主要なリガンドであると考えられる。さらにN末端ドメインは、転写シグナルを拡大しARの作用を調節する働きのある転写共役因子スーパーファミリーとの相互作用を行なう主要な領域である(157)。転写共役因子結合はDNA結合ARと転写活性化装置との架橋を形成し、それにより転写と組織選択性を調節する。およそ300の転写共役因子が特定されている(523)。

ARはアンドロゲンと結合することにより安定する(547,548)。アンドロゲンと結合していないARの半減期は1時間であるのに対して、AR-アンドロゲン複合体の半減期は6時間に延びる(287)。アンドロゲンは、ARの核内係留を延長することによりARの分解を遅延させる。テストステロン(ARと相互作用する骨格筋内の基本アンドロゲン)は、DHTまたは合成アンドロゲンの3倍速くARから分離されるため、ARの安定化に果たす効果は低い(547)。しかしテストステロンも大用量であれば、少用量のDHTがもたらすのと同程度の安定効果が生じる(287,547)。したがってARの安定化は用量依存적であると思われる。ARは、リガンドとの結合および分離後、核と細胞質との間で複数回再利用される(427)。AR含量の上方制御は、IGF-1、成長ホルモン(GH)、トリヨードチロニンなどを含む他のホルモンの受容体との相互作用により影響を受ける。一方、糖質コルチコイドとエストロゲンは、ARメッセンジャーRNA(mRNA)を下方制御する(97,161,169,322,419)。

骨格筋におけるAR濃度は、線維のタイプ、短縮性筋活動(レジスタンストレーニングなど)、栄養補給、およびテストステロン濃度などを含むいくつかの要因により変化する(31,84,155,307,415)。レジスタンストレーニングは、ワークアウト後数日以内のAR濃度を上方制御する(31)。しかし、栄養学的介入(タンパク質、糖質など)が行なわれない時の初期反応は(307)、下方制御となる可能性がある(415)。アンドロゲンによるARmRNAの制御は、アンドロゲンの投与量と投与期間により様々に変化する(16,169,306,308,331,355,380,448)。高濃度のアンドロゲンへの長期間の曝露は、若干の組織において、AR濃度の下方制御をもたらす場合がある(83)。

### テストステロンの非ゲノム作用

テストステロンの作用の大部分は、ARによって細胞質内で調節されるが、若干の研究は、テストステロンの急性作用(数秒、数分単位で起こる)が転写を介さない非ゲノム作用により調節されている可能性を示唆している(414)。テストステロンの非ゲノム作用のエビデンスは、かかる作用が、

細胞質内のARを抑制した場合、あるいは細胞膜の透過拡散ができないテストステロン分子を投与した場合にも生じることを示した研究から得られる(170)。テストステロンの非ゲノム作用は、例えば、セルトリ細胞、視床下部、脳下垂体前葉、前立腺、骨芽細胞、免疫細胞、心臓血管の組織と骨格筋で起こることが確認されている(170,414)。骨格筋では、テストステロンの投与により急速に(数分以内)筋内カルシウムが増加し、細胞外シグナル制御キナーゼ(ERK)1/2(マトゲン活性化プロテインキナーゼの一種で筋肥大に関与する媒介物質)によるリン酸化反応が増加することが証明されている(170)。同様の筋内カルシウムの増加は、テストステロン投与後の心臓の筋細胞においても報告されている(515)。テストステロンのこれらの非ゲノム作用は、膜結合性AR(およびGタンパク質に関与するセカンドメッセンジャー・システム)によって調節されているか(170)、おそらくは、SHBGと結合したままの非遊離テストステロンに対する膜結合性SHBG受容体によって調節されているのではないかと指摘されている(414)。しかしテストステロンの細胞膜受容体はまだ単離されていないため、非ゲノムの作用のエビデンスは決定的とはいえない。

### テストステロンの代謝

DHTとエストラジオールへの末梢変換に加えて、テストステロンは2段階の代謝により肝臓で非活性化され、尿中に排出される。第1相の代謝では、循環テストステロンの大部分(および他のアンドロゲン)が、肝臓において、酵素によるA、B、C、D環の酸化、還元、水酸化を経て様々な非活性代謝産物に変換される(437)。テストステロン、アンドロステロンとエチオコラノロンの主要な尿中代謝産物は、酵素17 $\beta$ ヒドロキシデヒドロゲナーゼによって生成され、17-ケトステロイドとして排出される。肝臓/腎臓における第2相の反応には、グルクロン酸または硫酸による第1相の代謝産物の抱合体が含まれる。抱合反応は酵素(UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼなど)により制御されている(48)。すべてのアンドロゲンが抱合体として排出されるわけではなく、オキサンドロロンとスタノゾロールの代謝産物などは、抱合していないものも若干ある(437)。尿中のアンドロゲンまたはその代謝産物の検出は、現在実施されている薬物検査の基本である。

### アンドロゲンの種類

テストステロンは、経口投与された場合、初回通過体循環前代謝により半減期は短い。テストステロン分子における17 $\alpha$ アルキル基の置換は、初回通過体循環前代謝の影響を抑制する。しかし、17 $\alpha$ アルキル化誘導体には潜在的な肝毒性があり、高比重リポタンパク質(HDL)コレステロー

ル値を著しく低下させる。したがってこの17 $\alpha$ アルキル化誘導体の臨床使用は推奨されない。

17 $\beta$ ヒドロキシル基(水酸基)のエステル化により、テストステロン分子の疎水性が高まる。シピオン酸、ウンデカン酸、エナント酸などのテストステロンエステルは、油性溶媒に入れて筋内に注射すると、疎水性の油性デポー剤から全身循環にゆっくりと放出され、活性持続時間が延長される。疎水性の程度は、エステル側鎖の長さに関係があり、シピオン酸やエナント酸などの比較的長いエステルは、プロピオン酸などの短いエステルよりも活性持続時間が長い。テストステロンエステルの脱エステル化は、速度制限的ではない。したがって、テストステロンエステルの血漿半減期と、脱エステル化テストステロンの半減期に大きな違いはみられない。テストステロンエステルの長時間の活性は、主として筋内に注入した油性デポー剤からテストステロンがゆっくりと放出されるためである。

わずかな生化学的修飾により、体循環前代謝、半減期、AR結合親和性、AR安定化、共役因子(活性化補助因子)の動員、核転座、DNA結合親和性、組織選択性などを調節し、生体活性を変えることができる。また生化学的修飾により、結果的に生じる分子が芳香化されるか5- $\alpha$ 還元されるかが決まる場合がある。だがテストステロン分子の構造と活性の関係に関し、現在公表されている情報は少ない。

テストステロン分子に行なわれた最初の修飾のひとつは、C-17 $\alpha$ 位へのメチル基またはエチル基の付加であった。この付加により、テストステロン分子の体循環前代謝が抑制され、経口投与された時にその半減期が延長され活性化する。しかし、経口投与された17 $\alpha$ アルキル化アンドロゲンには潜在的な肝毒性があり、血漿HDLコレステロール値を著しく低下させる。また17アルキル基の置換は、アロマトーゼとの相互作用も低下させる(148)。

数多くのステロイド剤が製造され、文字どおり数百種類以上が合成されているため、本稿では、ステロイド環の置換といかにその置換が薬物の特性に影響を与えるかを含め、基本事項だけに焦点を合わせる。また詳細な分析は、アメリカで流通もしくは使用が承認されているステロイド薬に限ることとする。表2には、何種類かの広く普及しているアンドロゲンに関して、その詳細な構造と化学的情報を提示する。

## テストステロンエステル

テストステロンエステルは補充療法での使用量の増加が認められ、不正使用にも増加傾向がみられる。すべてのテストステロンエステルは、共通点として、テストステロン分子の基本構造の17 $\beta$ ヒドロキシル基に結合した、カルボン酸基(エステル結合)をもつ。これらのエステルは構造と

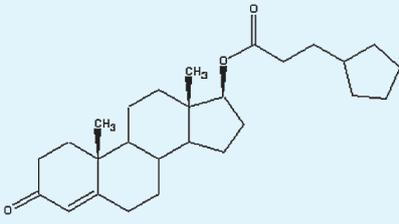
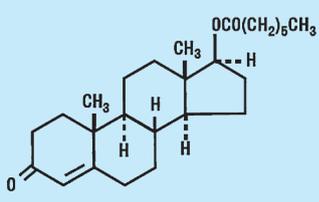
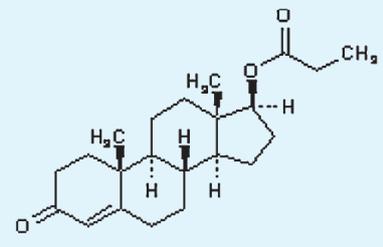
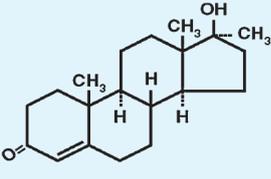
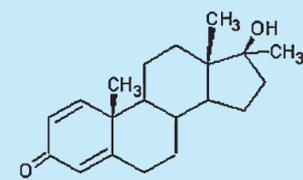
大きさ、さらに組織からのテストステロン放出速度を決定する作用だけが異なる。エステルはステロイドの水溶性を低下させ脂溶性を増加させるため、大きなエステルはよりゆっくりと血中に放出される。ステロイドにエステルが結合していると、エステルによってステロイド受容体への結合が阻害されるため、ステロイドは不活化される。ステロイドの再活性化には、酵素エステラーゼがエステルを切り離し、水素を再びC-17に戻してヒドロキシル基を形成しなければならない。一旦分子がテストステロンとして回復すると、受容体に結合できるようになり、有効なステロイドとして作用する。前述したように、通常エステルはC17に結合しているが、時にはC3への結合がみられることもある。一般に、エステル側鎖が短いほど半減期が短く、薬物の体循環も速い。長くて大きなエステルは大概半減期も長く、さらにゆっくりと体循環へと放出される。一旦体循環に入ると、エステルは遊離テストステロンを残して開裂する。一般的なテストステロン製剤には、プロピオン酸テストステロン、シンピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロンなどがある。

シンピオン酸テストステロンでは、C-17のヒドロキシル基から水素が外れ、1個のシクロペンタン環と1個のカルボニル基(=O)を含む8炭素の側鎖に置換されている。シンピオン酸は、テストステロンの大型エステルのひとつである。テストステロンエステルを分子量の小さいほうから順番に並べると、アセテート(酢酸)、プロピオン酸、フェニルプロピオン酸、イソカプロン酸、カプロン酸、エナント酸、シンピオン酸、デカン酸、ウンデシレン酸、ウンデカノネート酸、そしてラウリン酸である。これらのエステルのうち最も大きいラウリン酸は、炭素原子12個、水素原子24個、酸素原子2個を含む。これらのエステルは、テストステロンに限らず、他のステロイドにも結合する。

## 一般的なテストステロン誘導体

アンドロゲンの開発は、テストステロンの特性とは異なる特性を示す薬物の必要性を中心目標に進められてきたことは明白である。その目標とは、一般的に、テストステロンよりも多くのタンパク同化作用がありながら、男性化作用が少なく、経口投与が可能で、視床下部・脳下垂体・性腺系への影響が少ない薬品を開発することである。大多数のアンドロゲンは、3つの化合物から生成される。テストステロン、DHT、そして19-ノルテストステロンである。19-ノルテストステロンは、その名が示すように、19位の炭素が欠如している以外は、テストステロンと構造上同一である。これらの「親」化合物は、ある化合物のファミリー全体に一定の作用や代謝に関して、異なる特性を示す。

表2 アナボリックステロイドの種類および構造と化学特性

名称	構造	特性
テストステロンエステル		
テストステロン シピオネート		[17-β-ヒドロキシ-4-アンドロステン-3-オン] テストステロン基+シピオン酸エステル 分子式: C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub> 分子量: 412.6112 分子量(塩基): 288.429 分子量(エステル): 132.1184 分子式(塩基): C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> 分子式(エステル): C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub> 融点(塩基): 155°C 融点(エステル): 98 ~ 104°C 有効量: 男性 300 ~ 2,000mg+/週、女性は推奨されない 活性寿命: 15 ~ 16日 検出期間: 3 ヶ月 タンパク同化作用対男性化作用の比率: 100:100
エナント酸テストステロン(プリモテストロン)		[17-β-ヒドロキシ-4-アンドロステン-3-オン] テストステロン基+エナント酸エステル 分子式: C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub> 分子量: 412.6112 分子量(塩基): 288.429 分子量(エステル): 130.1864 分子式(塩基): C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> 分子式(エステル): C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> O <sub>3</sub> 融点(塩基): 155°C 有効量: 男性 300 ~ 2,000mg+/週、女性は推奨されない 活性寿命: 15日 検出期間: 3 ヶ月 タンパク同化作用対男性化作用の比率: 100:100
テストステロン プロピオネート		[4-アンドロステン-3-オン-17β-オール] テストステロン基+プロピオン酸エステル 分子式(塩基): C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> 分子量(塩基): 288.429 分子量(エステル): 74.0792 分子式(エステル): C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> 融点(塩基): 155°C 融点(エステル): 21°C 有効量: 男性 350 ~ 2,000mg+/週、女性 50 ~ 100mg/週 活性寿命: 2 ~ 3日 検出期間: 2 ~ 3週間 タンパク同化作用対男性化作用の比率: 100:100
一般的なテストステロン誘導体		
メチルテストステロン		[17α-メチル-4-アンドロステン-3-オン、17β-オール] 分子量: 302.4558 分子式: C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub> 融点: 162 ~ 167°C 有効量: 男性 25 ~ 100mg/日、女性は不適用 活性寿命: 6 ~ 8時間 検出期間: 4 ~ 6週 タンパク同化作用対男性化作用の比率(範囲): 94 ~ 130:115 ~ 150
メタンドロステノロン (ディアナボル)		[17α-メチル-17β-ヒドロキシ-1,4-アンドロスタジエン-3-オン] 分子量: 300.44 分子式: C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub> 融点: 該当なし 有効量: 25 ~ 50mg(最低10mg、最大100mgの使用報告有り) 活性寿命: 6 ~ 8時間 検出期間: 最長6週間 タンパク同化作用対男性化作用の比率(範囲): 90 ~ 210:40 ~ 60

●メチルテストステロン

メチルテストステロン(メテスト、アンドロイド)は、C-17にメチル基が結合しているだけの非常に基本的なアンドロゲンである。このメチル結合により肝臓での初回通過による分解が回避され、経口投薬が可能となる。しかし用量依存性の肝臓毒性を起こす。メチルテストステロンは、アロマトラーゼにより代謝されて、エストロゲン、17 $\alpha$ メチルエストラジオールとなり、5 $\alpha$ 還元酵素によって17 $\alpha$ メチルDHTに還元される。この化合物は、きわめて強力なアンドロゲン様およびエストロゲン様有害作用を示すため、通常、使用は避けられる。

●メタンドロステノロン

メタンドロステノロン(ディアナボル)は、エストロゲン特性およびアンドロゲン特性を軽減するために、cis-1とcis-2に二重結合が導入されている。芳香化によりエストロゲンの17 $\alpha$ メチルエストラジオールに変換されるが、5 $\alpha$ 還元酵素によって $\alpha$ -ジヒドロメタンドロステノロンに還元される(475)。このステロイドはディアナボルという製品名で、チバ社が1958年に初めて商業生産に着手し、世界中で最も急速に普及し、使用および濫用されたステロイドとなった。この薬剤は、タンパク同化効果が高く、半減期は約4時間である。このアナボリック-アンドロジェニックステロイドはC-17のメチル基によって経口投与が可能であるが、潜在的な肝毒性を有する。チバ社とアメリカのジェネリック薬品企業は1980年代後半に、メタンドロステノロンの製造を

中止した。しかし世界15カ国以上でいまだにジェネリック薬品としての製造が続けられている。

●フルオキシメステロン

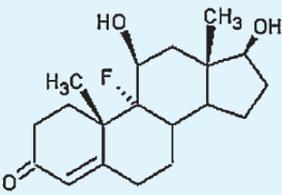
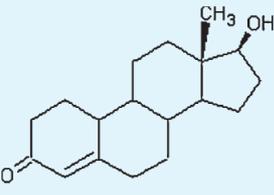
フルオキシメステロン(ハロテスチン)はDHT代謝産物への変換に必要な5 $\alpha$ 還元酵素の基質となる強力なアンドロゲンである。フルオキシメステロンは、9フルオロ基の付加により、タンパク同化作用をほとんどもたないアンドロゲンとなる。だが一方、11 $\beta$ ヒドロキシル基の付加により芳香化が抑制される。C-17メチル基により経口投与が可能となり、外見上は明白な肝毒性はない。この薬物は、タンパク同化作用が乏しいことから治療目的で使用されることは少ないと思われるが、見かけのタンパク同化特性と末梢芳香化の欠如により利用するアスリートも少なくない。

一般的なナンドロロン誘導体

●ナンドロロンデカノエート

ナンドロロンデカノエート(デカデュラボリン)は、10個の炭素からなるデカン酸エステルが17 $\beta$ ヒドロキシル基に付加された、19-ノルテストステロンである。この結合により、この薬物の半減期はかなり延長される。ナンドロロンは治療用量の服用では比較的良好な安全特性を有し、治療有効性の高いアナボリック薬である。ナンドロロンデカノエートは標的組織において、5 $\alpha$ 還元酵素により、効力の少ないアンドロゲンであるジヒドロナンドロロンに還元される。ナンドロロンは、エストロゲンへの芳香化に対する親和性が低いと思

表2 アナボリックステロイドの種類および構造と化学特性(つづき)

名称	構造	特性
フルオキシメステロン (ハロテスチン)		[9- $\alpha$ -フルオロ-11- $\beta$ -ヒドロキシ-17 $\alpha$ -メチル-4-アンドロステン-3-オン、17 $\beta$ -オール] 分子量:336.4457 分子式:C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> FO <sub>3</sub> 融点:240°C 有効量:10 ~ 40 mg/日 活性寿命:6 ~ 8時間 検出期間:2 ヶ月 タンパク同化作用対男性化作用の比率:1,900:850
一般的なナンドロロン誘導体		
ナンドロロンデカノエート (デカデュラボリン)		[19-ノル-アンドロスト-4-エノ-3-オン-17 $\beta$ -オール] 分子量(塩基):274.4022 分子量(エステル):172.2668 分子式(塩基):C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> 分子式(エステル):C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub> 融点(塩基):122 ~ 124°C 融点(エステル):31 ~ 32°C 有効量:男性 200 ~ 600 mg/週(2 mg/体重1ポンド)、女性 50 ~ 100 mg/週 活性寿命:15日 検出期間:最長 18 ヶ月 タンパク同化作用対男性化作用の比率:125:37

われる(501)。ナンドロロンとそのエステル結合(デカノエートとフェニルプロピオネート)は、エステル特性の違いにより半減期が異なるだけである。ナンドロロンデカノエートは注射用製剤で、肝毒性のあるC-17基をもたない。その有効性と安全性により、また世界中で製造されているために、不正使用が最も蔓延している薬物のひとつである。

### ●エチルエストレノール

エチルエストレノール(マキシボリン、オラボリン)は、経口投与可能な19-ノルテストステロン誘導体で、一旦アメリカ市場で販売されたが、すでに供給は中止されている。このアンドロゲンは、ナンドロロンに3-ケト基を削除し、17 $\alpha$ エチル基を付加することにより、初回通過による代謝を減少させた。この3-ケト基の欠如は、ARとの結合を低下させると思われる。この薬物は、治療用量で用いるかぎり、タンパク同化作用も男性化作用もきわめて少ない。

### ●トレンボロン

トレンボロンは結合を若干増やしたナンドロロン誘導体である。最初に、cis-9と10に二重結合を導入することにより芳香化を抑制し、またcis-11と12の二重結合がAR結合性を大きく促進すると考えられる。この薬物は男性化作用とタンパク同化作用の両特性を有すると思われるが、5 $\alpha$ 還元酵素による弱いアンドロゲンへの変換が行なわれていないために、ナンドロロンに比べると男性化作用が強い。トレンボロンはヨーロッパ由来の薬物で、非常に高率で濫用された記録がある。アメリカでは、トレンボロンアセテートとして動物

用製剤に使用されている。

### ジヒドロテストステロン(DHT)誘導体

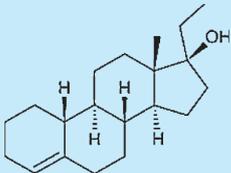
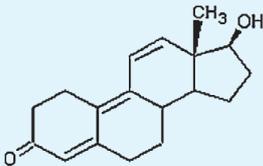
#### ●オキサンドロロン

オキサンドロロン(アナバー)はDHT誘導体で、C-17にメチル基が付加されているために経口投与可能な薬物である。2位の炭素を酸素に置換することにより3-ケト基の安定性が増し、タンパク同化特性を大きく増大させると思われる。この薬物は治療用量での男性化作用はほとんどないが、強いタンパク同化作用をもつと考えられる。オキサンドロロンは5 $\alpha$ 還元酵素により、効力のあるアンドロゲンに還元されることはないと思われ、またDHT誘導体であるため芳香化されない。オキサンドロロンはその減弱した男性化作用により、女性アスリートに頻繁に使用されている数少ない薬物のひとつである。ウエイトリフター、ボクサー、スプリンターなど、体重を増やさずに筋力の増大を図ろうとするアスリートがオキサンドロロンを用いている。

#### ●スタノゾロール

スタノゾロール(ウィンストロール)は、明らかにAR結合を大きく促進する第1シクロヘキサン環上の3,2-ピラゾール基によりもたらされる安定性のため、タンパク同化および男性化特性をもつと想定される薬物である。この薬物は、C-17のメチル化により経口投与が可能であるが、C-17をメチル化せずに注射薬としても製造されている。スタノゾロールは、アンドロゲンとタンパク同化ホルモンに対する感受性の高い組織で活性化すると思われる。DHTよりも弱いア

表2 アナボリックステロイドの種類および構造と化学特性(つづき)

名称	構造	特性
エチルエスノール (マキシボリン、オラボリン)		[19-ノル-17 $\alpha$ -プレグナ-4-エン-17-オール] 分子式: C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O 分子量: 288.46 融点: 76 ~ 78°C 有効量: 男性 40mg(?), 女性 10mg(?) 活性寿命: 8 ~ 12時間
トレンボロン		[17 $\beta$ -ヒドロキシエストラ-4,9,11-トリエン-3-オン] (トレンボロン塩基+酢酸エステル) 分子式: C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> 分子量: 312.4078 分子量(塩基): 270.3706 分子量(エステル): 60.0524 分子式(塩基): C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> 分子式(エステル): C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 融点(塩基): 183 ~ 186°C 融点(エステル): 16.6°C 有効量: 男性 50 ~ 150mg/日、女性は推奨されない 活性寿命: 2 ~ 3日 検出期間: 5 ヶ月 タンパク同化作用対男性化作用の比率: 500:500

ンドロゲンであり、男性化の影響は比較的少ないと思われる。結果的に、芳香化し、エストロゲン代謝産物になることはないと思われる。

### ●オキシメトロン

C-17がメチル化されているため、オキシメトロン(アナドロール)は経口投与可能なステロイドである。2-ヒドロキシメチル基により3-ケト基の安定性が増すため、タンパク同化作用が強化されると想定される。アンドロゲン感受性の高い組織においては、この薬物の作用はDHTの作用とほぼ同様である。つまり、きわめて男性化作用が強い。オキシメトロンは、現時点において発がん性物質であると疑われる唯一のアナボリック・アンドロジェニック・ステロイドである(466)。この薬物は芳香化しにくいと思われる。しかし2-ヒドロキシメチル基によりエストロゲン受容体が活性化されると考えられ、したがって多くのエストロゲン様有害作用を誘発する。さらにC-17のメチル化により、肝毒性があると考えられる。

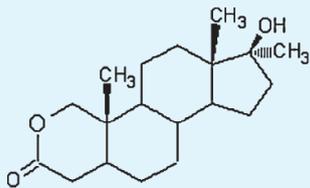
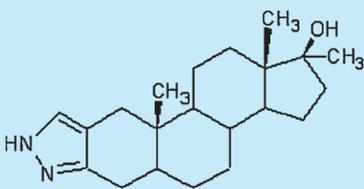
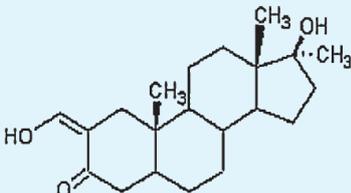
### デザイナーアンドロゲン

実のところ、闇の製薬産業の台頭により、新たに製造さ

れた「デザイナーアンドロゲン」を使用すれば、アスリートたちは薬物検査で検出を免れることが可能となった。これまでの3年間に、薬物検査を潜り抜けた複数のデザイナーアンドロゲンが特定されている。例えば、マドールという製品名で知られるデソキシメチルテストステロンのように、これまで市販されたことのない化合物や(445)、検出を逃れるために特に合成された新規化学的合成剤(テトラヒドロゲストリノン[THG])などがある(105)。デソキシメチルテストステロンには、選択的アンドロゲン受容体調節剤(SARM)としての特性があり、タンパク同化作用の効果を発揮する(147)。BALCO社事件の捜査で明らかとなったTHGは、市場で流通したことはなく、明らかに強力なアンドロゲンとして開発されたが、国際オリンピック委員会(IOC)によって義務づけられた従来の尿検体による薬物検査では検出できない。THGは強力なアンドロゲンであり、ARに対して高い非選択的な親和性で結合するプロゲステリンである。ARに依存的なレポーター遺伝子の発現を促進する。しかし発現レベルはDHTに比べ2段階低い(195)。

デザイナーアンドロゲンに関しては、その高用量での使用に備え、流通前にいかなる生物学的試験も毒性評価も実施されていないため大きな健康リスクが伴う。このような

表2 アナボリックステロイドの種類および構造と化学特性(つづき)

名称	構造	特性
一般的なジヒドロテストステロン誘導体		
オキサンドロロン (アナバー)		[17β-ヒドロキシ-17α-メチル-2-オキサ-5α-アンドロスタン-3-オン] 分子量:306.4442 分子式:C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub> 融点:235 ~ 238°C 有効量:男性 20 ~ 100mg/日 (125mg/体重1kg)、女性 2.5 ~ 20mg/日 活性寿命:8 ~ 12時間 検出期間:3週間 タンパク同化作用対男性化作用の比率(範囲):322 ~ 630:24
スタノゾロール (ウィンストロール)		[17β-ヒドロキシ-17-メチル-5α-アンドロスタノ[3,2-c]ピラゾール] 分子量:344.5392 分子式:C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O 融点:該当なし 有効量:男性 50 ~ 100mg/日、女性 2.5 ~ 10mg/日 活性寿命:8時間 検出期間:3週間(経口) ~ 9週間(注射) タンパク同化作用対男性化作用の比率:30:320
オキシメトロン (アナドロール)		[17β-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチレン-17α-メチル-5α-アンドロスタン-3-オン] 分子式:C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> 融点:178 ~ 180°C 有効量:100mg(最適) 活性寿命:<16時間 検出期間:最長8週間 タンパク同化作用対男性化作用の比率:45:320

科学の転用は、特定の身体組織に対するアンドロゲンの有益な効果を明らかにする可能性もあると思われるが、望ましくない効果については隠蔽されたまま明らかにしない危険性がある。したがって、選択的エストロゲン受容体調節剤(SERM)の根幹をなす作用機序に匹敵する、デザイナーアンドロゲンの受容体結合後の組織選択性に関する理解を一層深める必要がある。

### 選択的アンドロゲン受容体調節剤(SARM)

テストステロンとその合成誘導体の大きな有害作用が知られるようになり(後半で詳細に論じる)、SARMの開発が進められた。これらの合成リガンドは、筋と骨では組織特異的なタンパク同化作用をもたらすが、他の末梢組織では最小限の男性化作用をもたらす誘導体として製造された。このようなSARMは1998年に初めて報告されたが、現在では、キノリン系、三環系、架橋三環系、二環系、アリアルプロピオン酸系、テトラヒドロキノリン系など複数の化合物群が存在する(381,442)。これらのリガンドはARへの結合親和性が高く、そのためタンパク同化特性が強化され、しかもアロマターゼや5 $\alpha$ 還元酵素には応答しないために男性化特性は低い(381,442)。さらに、これらの化合物は良好な薬物動態学的特性を有し、生化学的改変が大きく、治療介入に使用されているアナボリックステロイドおよびその関連化合物に代わる、より望ましい選択肢であることが示唆されている(442)。

### アンドロゲン利用の歴史

運動パフォーマンスの向上に対する関心は、初期の研究の副産物として生じたと思われるが、それらの初期の研究は睾丸抽出物の生理学的影響やパフォーマンスへの影響を測定することが目的であった(194)。科学者たちは、早くも1849年には、睾丸から血流中に分泌される物質が動物の雄の生理学的特性や行動特性に関係があることを示唆していた(194)。多くの人々から近代内分泌学の創始者の一人とみなされているBrown-Séquardは、1889年、睾丸物質の自己実験から得た結果を公表し、筋力、知力、食欲の増加を報告した(156,194)。彼の研究結果は立証されたわけではなかったが、その後睾丸抽出物を注射したり、睾丸を様々な障害をもつ患者に移植したり、臓器療法の新しい分野が誕生した(194)。1889年末までには、約12,000名の医師がBrown-Séquardによる睾丸抽出物を「生命の万能薬」として投与していた(227,494)。

主にBrown-Séquardの研究に基づいて、Zoth&Preglは筋力と競技パフォーマンスに対する睾丸抽出物の注射の効果について調査を開始した(156,244)。Zoth&Preglは、自身に雄牛の睾丸から抽出した物質を注射し、中指の筋力を測定

し、一連の運動中の疲労曲線を記録した。1896年、Zothは睾丸抽出物の注射が筋力と神経筋系の向上をもたらしたことを示唆する論文を発表した(156,244)。これらの研究結果はプラセボ効果であった可能性が高いが、Zothは、パフォーマンスの向上を目的に、アスリートへのホルモン注射を提案したおそらく最初の人物であろう(243,244)。

性ホルモンが初めて分離されたのは1929年になってからである(156,243,244)。この年、Butenandtは性ホルモンのエストロンを妊娠中の女性の尿から初めて分離し、その後、15mgのアンドロステロン(andro=男性、ster=ステロール、one=ケトン)を地元の警官の尿から隔離した功績が認められている(156)。最終的に、尿から分離された性ホルモンと睾丸から分離された性ホルモンの比較が行なわれた。その結果、睾丸から分離されたホルモンは、尿から抽出したホルモン以上に大きな男性化特性をもつことが明らかになった(244)。性ホルモンが分離されて間もなく、新たな科学的発見の道が開かれた。

1930年代になると、製薬会社が精巣ホルモンの分離に高い関心を示し、そのホルモンは、1935年、Károly Davidと彼の研究チームによって「テストステロン」(testo=睾丸、ster=ステロール、one=ケトン)と名付けられた(130,156)。1930年代には、人工的にテストステロンを合成することへの関心が高まり、Butenandt&Hanishは1935年に発表した研究で、コレステロールからテストステロンを合成したことを証明した(130,156)。そのわずか1週間後に、Ruzicja&Wettsteinも人工テストステロンの別の合成方法を論文に発表した(429)。同じ頃Kochakinは、アンドロゲンがタンパク同化作用を刺激し、成長を促進する可能性があるとの報告を行なった。さらに、アンドロゲン療法には様々な疾病をもつ患者の成長を刺激し、組織を修復する効果があると予想された(156,245)。アンドロゲンの合成後間もなく、医療の現場では、経口投与および注射投与できるテストステロン製剤が利用可能となった(544)。

テストステロンのヒトへの応用を目指す初期の研究の多くは、第二次世界大戦前のドイツで行なわれた(500)。事実ドイツでは、1936年のオリンピックに備えてアスリートがテストステロンを投与された可能性がある人と推測する人々がいる(544)。さらに当時の歴史的背景の中で、ドイツ兵が戦場での攻撃性を増すためにテストステロンを投与されたとの指摘もある(519)。しかし、この時期のドイツ人アスリートや兵士によるテストステロンの使用を立証するデータは、今日まで発見されていない(544)。

早くも1937年には、外因性テストステロンの使用がヒトに及ぼす影響を探究するための臨床試験が行なわれた(244)。この初期の研究は、テストステロンプロピオネートの注射投与とメチルテストステロンの経口投与に関する研

究であった(156,244)。結局、初期のテストステロン研究が調査したのは、性腺機能低下症と性機能障害の男性を治療する手段としての合成された新化合物の効果である(244)。現在では、テストステロン療法は様々な疾病の治療に用いられている。例えば、月経過多、疼痛性胸痛症候群、月経困難、エストロゲン誘発性乳がんなど、女性特有の様々な病状の治療にも使用されている(244)。この間の女性へのテストステロン投与により、テストステロンを毎日局所的に使用すると、性欲が亢進し、陰核の肥大をもたらすことが明らかになった(243,244)。女性へのテストステロンの投与は一貫して性欲の亢進をもたらす効果があったが、この薬物に伴う顕著な副作用のため、テストステロン療法は標準的治療にはならなかった。当時の臨床医は、テストステロン製剤を投与された女性患者に陰核肥大が発現しただけでなく、身体や顔の発毛が増加し、また低くかすれた声になることを指摘した(243,244)。これらの副作用の発生は、女性に対しテストステロン療法を用いることの有効性について、科学研究の分野で激しい論争を巻き起こした(244)。

1939年にはBjoeが、性ホルモンが身体パフォーマンスを促進する可能性があることを示唆した(71)。1940年代にはテストステロンが筋の発達を促進することが明らかとなり、テストステロンのパフォーマンス増強効果について多くの推測が生まれた(244)。この仮説は1942年にKearnsと共同研究者によって確認された(286)。彼らの報告によると、去勢馬にテストステロンペレットを移植し、同時にトレーニングを行なったところ、運動パフォーマンスが向上した。また年齢による運動能力の低下も、加齢によるテストステロンの減少と関係があることも推測された。この推測はさらに、テストステロン療法により運動能力を高めることができるという、さらなる推測をもたらした(243,244)。

de Kruijfはその著名な著書『男性ホルモン』において、テストステロンの投与により筋量が増大し、若さを回復し、運動能力が高められたと示唆することによって、テストステロンの使用に関する希望と期待を喚起した(135)。実際de Kruijfは、テストステロンを意図的に用いたアスリートが、試合でどのような活躍をするかをみることは興味深いと指摘した(500)。複数の報告により、1940年代後半および1950年代前半には、西海岸のボディビルダーたちがテストステロン製剤の使用実験を開始したことが明らかになっている(244,544)。さらに1950年代になると、テストステロンとその合成誘導体の使用がスポーツ界に浸透し始めたと思われる(500,544)。

1952年のオリンピックでは、旧ソビエト連邦がウエイトリフティングの試合で突出した好成績を収めたため、何らかのホルモン操作が行なわれたのではないかの推測が生まれた(500)。このような推測は、当時のソビエトのウエ

イトリフターにおけるパフォーマンスを統計的に分析することにより裏付けられると思われる(176)。1954年のウエイトリフティング世界選手権において、John Ziegler博士は、ソビエトの担当医から、ソビエトのウエイトリフターが実際にテストステロンを使用していることを告げられた(500)。世界選手権の終了後、Ziegler博士はアメリカに帰国し、ただちにテストステロンを使って実験を開始した。テストステロンを用いた初期の研究で、博士は、前立腺の障害や性欲の亢進などの有害作用に不安を抱いた(500)。最終的に博士は、このような不安を解消するために、男性化作用が最小限でありながら、顕著なタンパク同化作用をもつ薬物を探し始めた(500)。

1958年、アメリカで初めて製造されたアンドロゲンであるディアナボル(メタンドロステノロン)が、食品医薬品局(FDA)により承認された(156,500)。この新薬は、一時的にせよ、テストステロンの使用に伴う有害作用に対する解決策を提供した。アスリートに対する有効性を探るために、Ziegler博士は、York Barbell Weightliftingチームのメンバー3名にディアナボルを投与した(500)。レジスタンストレーニングと併用すると、アスリートはパフォーマンスの急激な向上を経験し、ディアナボルが非常に効果的な薬物であることが判明した(500)。この薬物のエルゴジェニックエイドとしての利用に関するニュースは、陸上競技やアメリカンフットボールなど、他の筋力・パワー系スポーツへと広がった(544)。

1960年当時は、オリンピック選手によるアンドロゲンの使用はおそらくアメリカとソビエトの筋力系アスリートだけに限られていたため、まだ大きな問題にはなっていなかった(544)。だが4年後の1964年のオリンピックまでには、アンドロゲンの使用はすべての筋力系スポーツへと著しく拡大し(500,544)大きな問題になった(98)。1965年に、旧東ドイツ(GDR)の国有製薬会社により、経口トリナボルが合成された(505)。GDRは1966年には、競技パフォーマンスの向上と1968年にメキシコで開催されるオリンピックに備えて、アスリートに対して、国の資金提供によるドーピングプログラムを開始した(191)。興味深いことに、女性アスリートに対する薬物投与は、GDRが1968年のオリンピックに備えて投与したのが最初であったと思われる(191,505)。

パフォーマンス増強物質(PED)のアスリートによる使用が次第に増加し、様々な競技アスリートの死亡事例が注目を集めるようになり、IOCは1967年に医学委員会を設立した。IOC医学委員会の主な目的は、禁止物質と禁止方法のリストを作成することであった(192)。またIOCは、3つの医学的原則を採択した。(a)アスリートの健康維持、(b)医学倫理およびスポーツ倫理の尊重、そして(c)競技に参加するすべてのアスリートの公平性の確保である(192)。

1968年のオリンピックまでに、特に陸上競技における薬物の使用はさらに増加した(544)。この主張を裏付ける報告によると、アメリカの陸上競技チーム(投擲、短距離走、ハードル、中距離走などの選手)の1/3が、1968年のオリンピック開催までの期間に、これらの薬物を使用していたことが示唆されている(500)。さらにGDRのアスリートの多くが、男女とも、1968年のオリンピックにおいて、組織的に様々なタンパク同化-男性ホルモン作用のある薬物を競技パフォーマンスの増強を目的に使用していたことを立証する文書が発見された(191)。だがこの当時、アンドロゲンの使用が増加していたにもかかわらず、アンドロゲンの摂取に関する倫理的問題に関する議論はほとんど行なわれなかった。アスリートの間で盛んに論じられていたことは、どの薬物が最も効果的かということであった(544)。

アンドロゲンの使用があまりにも流行していたため、1969年、『Track&Field News』誌の編集者であるJohn Hendershottは、これらの薬物を「勝者の朝食」と呼んだほどである(234)。1960年代を通じて、アンドロゲンの総使用量は劇的に増加した。実際、アスリートは服用量を増やし、推奨用量の2～5倍のレベルで使用していたと思われ(544)、パフォーマンスも著しく向上した(191)。しかもアスリートは進んでアンドロゲンを摂取するようになり、経口投与と注射の組み合わせも含めた重複投与(スタッキング)を試し始めた(544)。この間IOCは、禁止薬物リストにアンドロゲンを加えることに失敗した。その理由のひとつは、医学界は、アンドロゲンにはパフォーマンス増強効果がないと示唆し、これらの薬物の使用がパフォーマンスに影響を及ぼす可能性を検討しようとしなかったからである。このような医師の主張は主として、研究デザインに不備のある、いくつかの研究に基づいていた(この点については、次のセクションで詳細に論じる)。結局、多くのアスリートが医師たちに大きな不信感を抱くようになり、アスリートと医学界の溝は深まった(500)。アンドロゲンが禁止薬物リストから除外された2番目の理由は、単に、その時点では、信頼性の高い有効な試験が行なわれていなかったからである(500)。

1973年に、アンドロゲンの検査方法が初めて提案された。第1は放射免疫測定法による方法で、第2はガスクロマトグラフィーと質量分析(GC-MS)の技術を組み合わせた方法であった。最終的にIOCは、最高レベルの正確性を保証するために両方とも採用した。しかしIOCが要求するレベルで検査を実施できる研究所は、世界中に数箇所しか存在しなかった。この検査プロトコルは、ニュージーランドのオークランドで行なわれた英連邦競技大会で初めて実施され、55検体のうち9検体がアンドロゲン陽性と判定された(500)。

1970年代の前半を通じて、GDRのドーピングプログラムはさらに拡大し、未成年者を含む大多数のアスリートに薬

物を提供することが常態化していた(191)。実際、GDRのアスリートが使用する薬物の総用量は、有害作用が明白となるレベルまで急増し続け、特に女性アスリートの男性化は外見上誰が見ても明らかとなった(191)。1974年の検査の導入により、国際競技における成功の裏でアンドロゲンが秘密裡に使われていたことが明らかとなったことで、GDRは独自の問題に直面した。GDRの組織的な薬物プログラムが問題となる可能性が生じたからである。ところが1974年にローマで開催されたヨーロッパ選手権では、尿検体による薬物検査から、ステロイドの陽性反応は全く検出されなかったのである。しかしIOCが新たな薬物検査の方法を開発したため、GDRは最も優秀なアスリートの多くが陽性反応を示すことを恐れる状況となった(191)。

1974年に、GDR政府はアンドロゲンと他のドーピング物質を男女のアスリートに提供することを定めた極秘プログラムを開始した。このプログラムには6つの中心的な概念が含まれていた。(a)国際試合に備えるアスリートの準備とトレーニング過程において、ドーピングが中心的な役割を担うという政府の指令、(b)スポーツドクターがアスリートの定期的な診断を行なうモニタリングプログラムの設立、(c) Sportmesizinischer Dienst(SMD)の管理下で薬物の配付と記録を行なう中央集権的なプログラムの開発、(d)検出回避を可能とする新しい薬物の開発に取り組む系統的な研究プログラムおよび薬物投与プログラムの設立、(e)医師やコーチにドーピングに関する指導を行なう包括的な教育プログラムの開発、さらに(f)ドーピングプログラムの正式な国家機密としての分類(191)である。IOCはすでに1976年のオリンピックで検査を実施することを計画していたため、国際試合で増え続ける輝かしい成果をさらに増やすことを望んでいたGDRにとって、このプログラムの実施時期はきわめて重要であった。

1976年のモントリオールオリンピックで、初めて薬物検査が実施された(500)。このときの競技では、検査結果がアンドロゲンに関して陽性だったアスリートは比較的少数であった(275検査のうち8件)(500)。IOCが定めた薬物検査プログラムに基づいてドーピングと判定されたアスリートはきわめて少数であったが、大会中に集められた調査データによると、競技に参加しているアスリートの約68%がトレーニング中にアンドロゲンを使用していた(98)。IOCの検査プログラムに含まれていない多数の薬物が使用されていたという事実により、初期の薬物検査プログラムは有効とはいえなかった可能性が高い(500)。例えば、ノルボレソンは、人体への投与は一度も承認されることがないにもかかわらず複数のアスリートが摂取していたが、禁止薬物リストには含まれていなかった(98)。しかも当時の検査プログラムには含まれていなかったために、多くのアスリート

が、テストステロンの使用を再開したことが報告されている(500)。

1979年までに、GDRのドーピングプログラムは拡大され、アスリートが複数の薬物を複雑に組み合わせられて投与されるに至った。例えばFranke&Berendonkの報告によると(191)、あるGDRのウエイトリフティング選手は、11.55gのタリナボルの経口投与、13回のテストステロンエステル注射、さらにヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)の投与を受けていたとされる。最もよく知られているのは「ステロイドブリッジング」の開発である。これは検出が容易なステロイドを試合の数週間前にテストステロンエステルに切り換えて、薬物検査を免れる手口である。アスリートは大概、主要な試合までの期間に、側鎖の長さが様々に異なるテストステロンエステルの筋肉注射を繰り返し受けた(191)。このプロセスはGDRやその他多くの国の常套手段であった。1980年代になるまで、検査官がテストステロンの使用を検出できる方法はなかった。

1980年に、西ドイツのケルンにあるIOCの認可を受けた薬物検査研究所の所長であったManfred Donike教授が、テストステロンをエピテストステロンと比較することによって(T:E比)、テストステロンの使用を検出する方法を開発した(500)。テストステロンを使用するとテストステロン濃度は上昇するが、エピテストステロンが同時に増加することはない。したがって、T:E比が6:1のアスリートはドーピングを行なったことが示唆される。モスクワにおける1980年のオリンピック後にT:E比が測定されたが、全アスリートの最高20%が6:1を超えるT:E比であり(29)、女性アスリートの7.1%が同じく6:1を上回るT:E比であることが明らかとなった(191)。T:E比検査が開発された後、IOCはこの検査プロトコルをドーピングコントロールの一部として採用した。

T:E比検査の登場は、GDRが策定したドーピングプログラムに大きな問題を引き起こした。GDRは、1981年の会議において、外因性テストステロンに代わる選択肢を見つけるプログラムが必要であること、またテストステロンをその前駆体(アンドロステンジオン、DHT、ジヒドロアンドロステンジオン、DHEAなど)に変えることが決定された(191)。1982年までに、GDRの科学者たちはすでに、25mgのテストステロンプロピオネートを注射した3日後には、T:E比が薬物検査機関の用いる6:1の基準値を下回ることを測定していた。さらにhCGとクロミフェンはT:E比を変化させないことも発見していた(191)。1983年までにGDRは、テストステロンとエピテストステロンを同時に注射する方法により、T:E比率を6:1の基準値以下に維持できることを把握した。このような情報により、GDRにはドーピングコントロールを免れる方法があった。

T:E比検査はカラカスで行なわれた1983年のパンアメリカン競技会において初めて実施され、合計15名のアスリート(ウエイトリフティング選手11名、自転車1名、フェンシング1名、短距離走1名、砲丸投げ1名)が陽性となった(500)。もっと多くの陽性の検査結果が出た可能性もあったが、12名のアメリカ人選手が検査を免れるために試合を放棄して帰国した。カラカスでのパンアメリカン競技会によって明るみに出たドーピング問題は、ジャーナリストや解説者に衝撃を与えた(500)。このとき、ジャーナリストはアンドロゲンが単にウエイトリフティングなど、オリンピック競技の一部の問題ではなく、すべてのプロスポーツで使用されているとの報道を始めた。さらに不安を煽った事実は、大学(NCAAなど)やプロスポーツ組織(NFL、MLB、NBA、NHLなど)、さらにプロのボディビル団体も、アンドロゲンの使用を阻止するために何ら対策を講じていなかったという事実である(500)。例えばNFLでは、1980年代には、オフenseとディフェンスのラインマンの50~75%がステロイドを使っていたと推定されるが、正確な使用率が判明することは今後もおそらくないと思われる(544)。

T:E比の検査は1984年のロサンゼルスオリンピックから導入されたが、カナダの陸上競技選手に関する最も有名なアンドロゲン陽性事件が起きたのは、1988年のソウルオリンピックの時であった。当時世界最速といわれたカナダのBen Johnsonが、検査の結果スタノゾロールの陽性反応が出た(98)。この検査結果は衝撃波となってスポーツ界に伝わり、結果的にアメリカ政府は薬物濫用防止法(Anti-Drug Abuse Act)を通過させ、アンドロゲンの販売および所持を違法行為とした(98)。さらにIOCは、禁止薬物リストを拡大し、アンドロゲンの使用を隠蔽するためのプロベニシドなどの利尿剤やその他の薬物を追加した(315)。1990年にアメリカ政府はさらに一歩踏み込み、最初のアナボリックステロイド規制法を成立させ、27種のステロイドを、筋肉増強作用のある塩、エステル、異性体とともにクラスⅢの薬物に指定し、単にそれらを所持しただけで懲役刑を課せるようになった(117)。

薬物検査がさらに進歩したため、パフォーマンス向上の手段として、栄養補助食品であるサプリメントの使用に対する関心が高まった。1994年、アメリカ政府は栄養補助食品健康教育法(DSHEA)を可決させたが、この法律は、消費者をある特定物質の摂取リスクから守ることを意図していた。例えば、FDAはこの法令を適用してエフェドラを禁止した(117)。1981年にGDRが初めて使用したプロホルモンのアンドロステンジオンが、1996年に新しいサプリメント成分としてアメリカ市場に紹介された(117)。これは新しいサプリメント成分に分類されていたため、DSHEAの規制対象とはならなかった(117)。実際、1998年にMark

McGwireが使用を認めた際には、アンドロステンジオンは非常に人気の高いサプリメントになっていた(116)。

1999年に、IOCは前例のない新たな対策を講じ、スイスのローザンヌで「スポーツにおけるドーピング世界会議」を召集した。最終的にこの会議は、国際的な反ドーピング運動の基盤としての役割を果たし、2001年の世界アンチ・ドーピング機構(WADA)の設立をもたらした(192)。2002年までに、WADAは3つの主要部分、すなわち(a)規程、(b)国際基準、(c)最も良い実施方法のモデルを含む「世界アンチ・ドーピング規程」を作成した(192)。国際基準はアンチドーピングプログラムに含まれる実施可能で技術的な分野を定め、各アンチドーピング機関とアンチドーピング規程全体の統一を図る役割を果たしている。反ドーピング規程には(a)分析機関、(b)検査手順、(c)禁止リストに含まれる物質、(d)治療目的使用のための免除措置と規則が含まれている(192)。全体としてWADAは、オリンピックおよびIOCの下で行なわれる競技会だけでなく、世界選手権などの国際試合のドーピングコントロールを監督する(192)。これらのドーピングコントロールは、単に競技会で実施されるだけでなく、競技会外でも通知なしで実施される。WADAは、この規程の権限の下で、任意の薬物検査を実施できるように、アスリートに所在を報告することを要求できる。WADAは、アスリートがドーピングコントロール検査で不合格となった場合や検査のために出頭しなかった場合は、制裁措置を科す権限があり、最終的には、アスリートの規定違反数によっては、無期限に試合出場資格を剥奪することもできる。2000年から、WADAはスポーツのための競技会外検査を実施している。これはIOCの監督下で実施される。だが現時点では、アメリカのプロスポーツ団体はWADAに対し、競技会外検査の実施を認めていないし、今後も認める可能性は低いと思われる。

2003年、未知の化合物の入った注射器がアメリカのアンチドーピング機関に送りつけられた。それは、かつてのGDRによって実施されたプログラムに匹敵する大掛かりなドーピングプログラムを暴く物質であった(105,296)。注射器に入っていた化合物は分離され、結局、THGであることが判明したが、THGは当時はまだ検出できない新しいステロイドであった(105,296,298)。この物質の分離後、薬物の出所がBALCO社と関連づけられ、続いてこの薬物と関連のあるスキャンダルが、アメリカのスポーツ界を広く巻き込んだドーピング事件として次々に明るみに出た(298)。2004年までに、マドールと呼ばれる第2のデザイナーステロイドがUCLAの検査機関によって分離された(445)。これらの合成されたデザイナーステロイドの発見は、悪質なアスリートや科学者が、GDRが1980年代にしていたのと同じように、現在もなお薬物検査によるドーピングコントロー

ルを免れようとしていることを示唆していた。

2004年に、アメリカ上院はアスリートによるアンドロゲンとその前駆体の濫用に関する聴聞会を開いた。2004年の終わりまでに、新たなアナボリックステロイド規制法が施行された。この法律には、アンドロステンジオンやアンドロステンジオールなど、多くのステロイド前駆体を含む、26種の新しいステロイド化合物が禁止薬物に含まれている。さらに、THGのようなデザイナーステロイドもこの法律により禁止薬物リストに加えられた(117)。

ドーピングコントロールにおけるもうひとつの変化は、2005年にWADAがT:E比を引き下げたことである。これは、6:1から4:1へのより厳しい分析的知見を示していた(536)。アスリートがT:E比(>4:1)が陽性であった場合には、同位体比質量分析計(IRMS)を使用したフォローアップ検査が使われることとなった(536)。最終的にIRMS検査は、アスリートが合成された禁止薬物を摂取したか否かを決定する正確な方法であることが示唆された(1)。これらの新しい検査方法の出現により、2006年に、ドーピングに関する興味深い発見がもたらされた(アンドロゲン検査についての詳しい考察は後述)。

2006年、スポーツ界はまたもやドーピングスキャンダルによって大きく揺れた。2006年のツール・ド・フランスの前、スペインの他の自転車選手や他のスポーツ選手にドーピング薬物を提供したとして、スペインの治安警察は Dr. Eufemiano Fuentesの捜査を開始した(328)。捜査の結果、数名の上級自転車選手が2006年のツール・ド・フランスで出場停止になり、その中の数名はのちに制裁措置を受けた。2006年のツール・ド・フランスの終わりに、優勝者のアメリカ人選手Floyd Landisが、異常なT:E比により検査結果が陽性となったことが明らかにされ、2008年に、テストステロンを使用した容疑により優勝資格を剥奪された(168)。このときまで、アンドロゲンの使用は筋力・パワー系アスリートに限定されていると広く考えられていた。しかしこのレースのエビデンスから、アンドロゲンの使用が持久系スポーツにも蔓延していることが明らかとなった。

2007年には、アメリカの陸上競技選手であるMarion Jonesが、2000年のシドニーオリンピック中にTHGなどの禁止薬物を服用していたことを認めた(410)。Marion Jonesのケースについて特筆される点は、それまでPEDについて陽性の検査結果が一度も出ていないにもかかわらず、ドーピングの有罪が立証されたことである。彼女は最初、2004年のBALCO社による違法薬物事件との関連が疑われたが、繰り返しアナボリックステロイドの使用を否定していた。しかし2007年に、2000年のオリンピック中もそれ以前もPEDを使用したことを認めた。2007年末までに、プロ野球におけるアンドロゲンの使用に関する独立調査報告

書が公表されたが、その報告は、アンドロゲンや他のPEDの使用がアメリカのプロ野球界で重大な問題となっていることを示唆していた(360)。表3に、アンドロゲンの使用に関する出来事を年代順に示す。

### 運動能力増強物質としてのアンドロゲンの研究

アンドロゲン投与によるパフォーマンス増強効果を調査した研究からは、相反する結果が出ている。アスリートは1950年代半ばからすでに、アンドロゲンの使用による顕著なパフォーマンスの向上を経験していたが(アスリートはこの時期より前に、すでにアンドロゲンの使用を試していた可能性がある)、初期の研究では、アスリートが経験していたタンパク同化作用やパフォーマンス増強作用を裏付ける結果は得られなかった。したがって学界は、エビデンスが不十分であるとしてPEDの有効性を否定した。実際、アメリカスポーツ医学会(ACSM)は、1976年から、その見解を修正した1984年までの間、アンドロゲンに増強効果はないと考えていた(9,10)。これらの研究結果を解釈する場合、いくつかの重要な要因を考慮しなければならない。限定的な効果しか示さなかった初期の研究には、例えば、研究デザインに科学的な不備がある(試験に無作為抽出、二重盲検、プラセボ等を用いない)、アスリートによる実際のアンドロゲンの使用法とは異なる方法を用いるなど、いくつかの問題点がある。これらの研究で、研究者は大抵アンドロゲンをきわめて低用量で投与し(臨床用量、すなわちアンドロゲン欠乏症に一般的に処方される用量は比較的low用量であるが、アスリートの実際の使用量はそれを大きく上回る)、

また、アンドロゲンの使用と平行して被験者にトレーニングを実施することもなかった(一方アスリートは、上級レベルのトレーニングを行っていた)。またアンドロゲンの「スタッキング」すなわち複数の薬物がもたらす複合効果(大抵のアンドロゲン使用者は複数の薬物を同時に摂取する)に関しても調査は行なわれなかった。非鍛錬者を用いた研究もあり(初めに神経系の適応期を経験するため、アンドロゲンの潜在的効果が隠される可能性がある)、また、アンドロゲンの使用と同時に進行されるタンパク質摂取量の増加などの食事的介入(アンドロゲン使用者の多くは、タンパク質とエネルギーの摂取量を増やす)についての調査も行なわれなかった。このような情報も全くないわけではなかったが、1980年以前のアンドロゲン研究では、アンドロゲンの有効性に関して一貫性のある結果は得られなかった。

### 1980年以前のアンドロゲン研究

Samuelsと共同研究者によって行なわれた初期のパフォーマンス研究(434)では、トレーニング経験のない被験者に50mg/日のメチルテストステロン(+250mgのクレアチンハイドレート)を3週間投与したが握力は向上しなかったとの報告がなされた。その後、アンドロゲンのパフォーマンス増強効果が、主としてレジスタンストレーニング経験のない被験者においてより高い頻度で見られるとの研究が再び登場するまで、ほぼ四半世紀が経過した。筋力またはパフォーマンスに対するアナボリックステロイドの増強効果は、複数の研究報告により否定された。例えばFowlerら(190)は、非鍛錬者に16週間、20mg/日のメテノロンアセ

表3 アンドロゲンの使用に関する重大事象年表

年	著者	
1889	Brown-Séguard	睾丸抽出物を注射した自己実験のデータを提供、筋力の向上を示唆。
1896	Zoth & Pregl	睾丸抽出物の筋力と競技パフォーマンスに対する影響を調査し、アスリートのホルモン注射の可能性を初めて示唆。
1928		国際アマチュア陸上競技連盟(IAAF)が、スポーツ連盟として初めてドーピング剤(興奮剤)の使用を禁止。
1929	Butenandt	妊娠中の女性の尿からエストロンを分離、のちにアンドロステロンを警官の尿から分離。
1935	Davidら	テストステロンとして知られる精巣ホルモンを分離。
1935	Butenandt & Hanish	コレステロールからのテストステロン合成に関する最初の論文を発表。
1935	Rusicja & Wettstein	テストステロンの合成に関する2番目の論文を発表。
1935	Kochakin	テストステロンがタンパク同化作用を刺激し成長を促すことを報告、テストステロン療法がある種の障害の治療に有用であることを示唆。
1937		テストステロンの臨床試験が実施される。
1938		アンドロステンジオンが合成される。
1939		各種疾患の治療を目的として、女性へのテストステロンの投与開始。顕著な効果は性的欲求の亢進と陰核の肥大。副作用として声の低音化、髭や体毛の増加が報告された。
1939	Boje	性ホルモンが身体パフォーマンスを促進する可能性を示唆。
1942	Kearnsら	テストステロンの投与により、去勢馬のパフォーマンスが向上したことを報告。
1944		加齢に伴う運動能力の低下には、老化によるテストステロンの減少が関与すると推測。

テートを投与し、被験者の半数はエクササイズを実施せず、残りの半数は1日30分、週5日のエクササイズを行なった。その結果アンドロゲンの使用により、筋サイズ、体重、等尺性筋力のいずれも向上しなかったことを報告した。Weiss & Muller(527)も、高校生を対象に17日間にわたり10 mg/日のディアナボルを投与したが、握力にも体重にも向上効果はないとの結果を得た。Casnerら(104)は6 mg/日のウinstロールを投与し、一部の被験者には週3日のトレーニングを実施したが、等尺性筋力に対するアンドロゲンの効果は全く認められなかった。ただし、体重はアンドロゲン/トレーニング群の増加が大きかった。Fahey & Brown (174)は大学生に対し、週3回、9週間に及ぶトレーニング(1~5レップを3~5セット)中に、2または3週間ごとに体重1 kg当たり1 mgのデカデュラボリンを投与したが、筋力の向上はコントロール群と統計学的に同程度であったことを報告した(13~15 kg対6~10 kg)。Strommeら(486)はウェイトトレーニングのクラスを受講している大学生を対象に、メステロロン(メストラナム)を4週間にわたり75 mg/日ずつ投与し、その後の4週間は150 mg/日ずつ投与した結果、コントロール群と同程度の等尺性筋力の向上を報告した。Herveyと同僚研究者によると(237,238)、100 mgのディアナボル(またはプラセボ)を6週間にわたりクロスオーバーデザインにより投与したところ、体重と周囲径の測定はアンドロゲン使用群により大きな増加が認められたが、リフティングパフォーマンスでは、アンドロゲン群とプラセボ群に有意差は認められなかった。Loughton & Ruhling(329)は、10 mg/日のディアナボルを3週間、次

いで5 mg/日をさらに3週間ウェイトトレーニングおよびランニングプログラムと平行して投与した。その結果、アンドロゲン群におけるより大きな体重の増加がみられたが、筋力のパフォーマンスにおいては有意な相関関係は認められなかったと報告した。

初期の研究の中には、若干だが、トレーニング経験の乏しい被験者において、アンドロゲンによるパフォーマンスの向上の可能性を示した研究もある。Johnson & O'Sheaの報告(273)によると、6週間のウェイトトレーニングを行なっている被験者の半数に、後半の3週間、10 mg/日のディアナボル(+プロテイン)を投与したところ、ステロイド群は、等尺性筋力とスクワット1RMにおいて有意に大きな向上を示した(ただし他の筋力測定値は統計的有意性に達しなかった)。Johnsonら(272)は、追跡研究においても、アンドロゲンがさらに大きく筋力と周囲径を向上させたという同様の結果を報告した。Win-May & Mya-Tu(533)は、5 mg/日のディアナボルを大学生に3ヵ月間投与し(被験者の身体活動に関してはほとんど不明)、ステロイド群の握力、プッシュアップ、プルアップのパフォーマンスがより大きく向上したことを報告した。

初期の研究のうち、鍛錬者を対象にアンドロゲンの使用を調査した大多数の研究は、筋力とパフォーマンスを増強する可能性があることを証明した。O'Shea & Winkler(379)は10 mg/日のアナバル(+プロテイン)を競泳とウェイトリフティングの選手に6週間投与し、筋力の大きな向上を報告した。ただしこの研究では、比較に必要なコントロール群を用いていない。O'Shea(377)は10 mg/日のディアナボル

表3 アンドロゲンの使用に関する重大事象年表(つづき)

年	著者	
1945	de Kruijff	筋量および運動能力の増加を目的に、テストステロンの使用を勧める書籍『男性ホルモン』を出版。テストステロンを意図的に使用したアスリートが、競技でどのような成績をあげるか興味深いと示唆。
1952	Hoffman	York Barbell社のBob Hoffmanが、旧ソ連の選手がオリンピック大会でパフォーマンスの向上を目的にホルモンを使用したと推測。
1954	Zeigler	Zeiglerは、ソ連チームの医師から、ソ連のウェイトリフティング選手がテストステロンを使用していると伝えられた。
1958		製薬会社Ciba Pharmaceutical Companyがディアナボルの発売を開始。
1959	Zeigler	ディアナボル(メタンドロステノロン)の合成後、York Barbell Weightliftingチームのメンバーに対して試用実験を開始。
1960		AAS(タンパク同化男性化ステロイド)の使用は、ソ連とアメリカのウェイトリフティング選手に限定されると推測。
1960		1960年のオリンピックで、デンマークの自転車選手が死亡したことがきっかけで、スポーツ機関によるドーピング(アンフェタミンの使用)の禁止圧力が高まる。
1962		欧州評議会は、麻酔剤、アミン興奮剤、アルカロイド、吸入剤、特定のホルモン等を含む、初の禁止薬物リストを発表。
1964		大多数の筋力パワー系アスリートにAASの使用が拡大。
1965		GDR(ドイツ民主主義共和国、旧東ドイツ)の国営製薬会社VEB Jenapharmが経口トウリナボルを合成。

を4週間にわたりウエイトリフターに投与し(半数はアナボリックステロイド、半数はプラセボを摂取)、ステロイド群のベンチプレスの筋力がより大きく向上したことを報告した(ステロイド群のスクワットの筋力も30%向上したが、有意とはいえはなかった)。Bowers&Reardon(78)は、10mg/日のディアナボル(+プロテイン30g/日)をレジスタンストレーニング経験のある男性に3週間投与し、ステロイド群のより大きな筋力の向上を報告した。Ariel(20)は10mg/日のディアナボルをレジスタンストレーニング経験のある大学生アスリートに4週間投与し、プラセボ群に比べステロイド群の筋力の向上がより大きいことを報告した。その他3件の研究において、Ariel(21,22)は15mg/日のディアナボルを4週間クロスオーバーデザインで投与し、このアンドロゲンの使用による大きな筋力の向上を報告した。興味深いことに、最初にプラセボを摂取した被験者のほうが、最後の4週間にプラセボを摂取した被験者よりも筋力の向上が大きく、アンドロゲンを中止することにより、筋力の向上が減少することが示された。Arielが行なった第2の研究結果によると(22)、先行研究と同様の摂取プロトコルに従った被験者において、その後15週間のデイトレーニング期間中にアンドロゲンから得た筋力向上の低下は、プラセボ摂取中の筋力向上の低下ほど速くなかった。Ward(524)は、ウエイトトレーニング経験のある男子大学生に、4週間の

トレーニング期間中(週3回、5レップ×5セット)、10mg/日のディアナボル(またはプラセボ)を摂取させた。その結果、プラセボ摂取群に比べアンドロゲン群はベンチプレスとスクワットの筋力が有意に大きく向上した。Stamford&Moffattの研究(473)では、20mg/日のディアナボル(+プロテイン30g)を4週間、レジスタンストレーニング経験のある男性に投与し、アンドロゲン群はプラセボ群に比べ、加速的に大きな筋力の向上を示した。O'Shea(378)は8mg/日のウinstロール(+プロテイン0.5g/体重1kg)を1～2年のウエイトトレーニング経験のある男性に5週間投与したところ、アンドロゲン群だけがベンチプレスとスクワットの筋力が向上したと報告した。Freedら(193)は、10mgまたは25mg/日のディアナボルをウエイトリフティング鍛錬者に6週間にわたり投与し、アンドロゲン群の筋力の向上がより大きいとの結果を得たが、用量反応関係は認められなかった。しかしGoldingらの報告(207)では、ウエイトリフティング鍛錬者に10mg/日のディアナボルを12週間(3週間投与、1週間中止のパターンで)投与したが、アンドロゲン群において、プラセボ群より有意に大きな筋力の増大は認められなかった。これらの結果をまとめると、研究の多くは、鍛錬者であるリフティング選手において、アンドロゲンを使用した場合、プラセボに比べ筋力とパフォーマンスがより大きく向上したことを明らかにした。

表3 アンドロゲンの使用に関する重大事象年表(つづき)

年	著者	
1966		GDRはAASを含む不法薬物を調査し、アスリートに投与する組織的なプログラムを開始。組織的なプログラムとして、女性へのAASの投与が初めて記録された。
1967		英国の自転車選手がアンフェタミンを使用した結果、ツール・ド・フランスのレース中に死亡。
1967		IOC(国際オリンピック委員会)が医学委員会を設置し薬物の使用を禁止。
1967		IOCは次の3原則を含む医学的規約を採択。(a)アスリートの健康を守る、(b)医学倫理とスポーツ倫理をともに尊重する、(c)競技に出場する全アスリートの平等を保証する。
1968		AASの使用が増加。1968年のオリンピック大会では、アメリカの陸上競技チームの選手の1/3が薬物を用いたと推定された。GDR代表選手の大多数が組織的にAASを使用。
1968		グルノーブルでの1968年冬季オリンピック大会とメキシコシティでの夏季オリンピック大会で、研究目的で薬物検査を実施。AASは当時まだ禁止薬物に指定されていなかったため、検査は実施されなかった。
1969	Hendershott	『Track & Field News』誌の編集者が、AASをチャンピオンの朝食と称した。
1973		放射免疫測定法およびガスクロマトグラフィーと質量分析の組み合わせが、AASの実施可能な検査法として提案され、IOCは正確性を担保するために両方の検査手続きを採用。
1974		ニュージーランドのオークランドで開催されたコモンウェルスゲームズ(英連邦総合競技大会)において、初のAASの検査が実施された。55の検体のうち9検体からAASが検出されたが、制裁は課されなかった。
1974		GDRは組織的にアスリートに薬物を投与する極秘プログラムを開始しIOCの薬物検査を回避。
1975		ヨーロッパ選手権で、AASの薬物検査で陽性となった2名の陸上競技選手に対し、初めて制裁処分が課された。
1976		1976年オリンピック大会でIOCが薬物検査を実施。検査を受けた275名の選手中8名のアスリート(7名はウエイトリフティング、1名は円盤投げ)がAAS検査で陽性と判明。ウエイトリフティング選手のうち2名がアメリカ人(Mark CameronとPhil Grippaldi)。

## 1980～90年のアンドロゲン研究

この期間に実施されたアンドロゲンのパフォーマンス増強効果に関する研究件数はかなり少ない。しかし研究デザインは改良され、より実際的な研究が行なわれた。Herveyら(239)は、レジスタンストレーニング経験者を対象に、100mg/日のディアナボル(またはプラセボ)を6週間、クロスオーバーデザインにより投与し、アンドロゲン投与期間の上半身と下半身の筋力(握力を除く)が有意に向上したが、プラセボを投与したコントロールトレーニング期間には変化がみられなかったことを報告した。さらにアンドロゲンにより、体重と筋の周囲径もより大きく向上した。これらの値は、ステロイド条件とプラセボ条件間で、かなり大きな違いが認められた。ランダム化クロスオーバーデザインにより、最初にディアナボルを摂取した被験者は、その後のプラセボ条件下での改善は困難であった。Cristら(126)は、テストステロンシンピオネートまたはナンドロロンデカノエート(100mg/週)またはプラセボをストレングストレーニング経験のある男性に3週間投与したが(+プロテインサプリメント)、ピーク等速性筋力と除脂肪体重に有意差は認められなかった。この研究の被験者は感覚的にはより大きな筋力を獲得したと報告したが、等速性テストの結果では有意差は明らかにならなかった。Alenら(45)は、アナボリックステロイド(31.0±14.3mg/日のメタンエディエノン、スタノゾロール、ナンドロロン、および178.4±82.7mg/週の

テストステロン)を自己投与している上級パワー系アスリートを24週間にわたり調査したところ、筋線維断面積、除脂肪体重(FFM)、等尺性最大筋力、スクワットの筋力がアンドロゲンの使用に伴い大きく向上したことを報告した。実験期間後の6週間はステロイドを摂取しなかったにもかかわらず、引き続き向上がみられた。Häkkinen&Alenも事例研究において(223)、上級ボディビルダーが6ヶ月の多種薬物処方と高強度トレーニング中に、FFM、筋力、および筋線維断面積が増大したという同様の結果を報告した。

## 1990年から現在までのアナボリックステロイド研究

複数の研究が、アスリートにおけるアンドロゲンの使用をさらに調査した(76)。これらの研究も先の研究に続いて、分野横断的に、アンドロゲン使用者が非使用者に比べ、より大きな筋力と筋量を有することを報告した(76)。また長期間にわたる研究では、アンドロゲンは除脂肪体重、筋力、パフォーマンスの向上をもたらした(63,196,203,309)。しかしこの期間には、例えば、性腺機能低下症の男性や高齢男性、あるいは患者集団に対して、レジスタンストレーニングと併用したアンドロゲンの臨床的使用について調査した研究が大きく増加した。アメリカでは、大多数の研究機関の検討委員会が、医療環境以外におけるアンドロゲンの投与を非倫理的であるとみなすようになった。したがって、臨床研究の件数は劇的に増大したが、運動に対する効果を調査

表3 アンドロゲンの使用に関する重大事象年表(つづき)

年	著者	
1980		Donike博士がテストステロンのドーピング検査を開発。スクリーニングの基準としてテストステロン対エピテストステロンの比率(T:E比)を6:1に確定。
1980		1980年のモスクワオリンピック大会で、採取直後の尿検体の検査により、全アスリートの20%のT:E比が6:1以上、全女性アスリートの検体の7.1%が6:1以上であることが判明。
1981		GDRはテストステロンの代わりに、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、ジヒドロアンドロステンジオン、デヒドロエピアンドロステロンなど各種代替薬物の投与を決定。
1982		IOCは1984年のオリンピック大会からテストステロン検査を導入。T:E比は6:1より大きいに設定することを決定。
1982		GDRは、T:E比に影響を与えないhCGとクロミフェンの投与を開始。さらにGDRは、テストステロンプロピオネートは注射後3日でT:E比が6:1以下に低下することを発見。
1983		GDRは、外因性テストステロンを用いた際にT:E比を6:1以下に抑えるために必要なエピテストステロンの服用量を発見。
1983		ベネズエラのカラカスで行なわれた1983年パンアメリカン競技大会で、テストステロンのスクリーニング検査を初めて実施。選手15名のドーピングが発覚。ウエイトリフティング11名(若干名がテストステロンを使用)、自転車競技1名、フェンシング1名、短距離1名、砲丸投げ1名が薬物を使用。
1984		ロサンゼルスオリンピック大会で、IOCがT:E比検査を初めて採用。
1988		1988年のオリンピック大会の検査で、Ben Johnsonがスタノゾロール陽性と判定された。
1988		利尿剤および他のAASの隠蔽薬の検査を開始。
1988		アメリカ政府は、医療目的以外のAASの流通や所持を連邦法違反とする薬物濫用防止法を制定。
1990		アメリカ政府、初のアナボリックステロイド規制法を通過させ、筋肉増強塩、エステルおよび異性体とともに27種のステロイドを第3種禁止薬物に指定、単なる所持でも服役刑に処すことを定めた。

した研究は、大部分がアメリカ以外で実施された。

Friedlら(196)は、身体活動の活発な男性にアンドロゲンを6週間投与した。(a)100mgまたは300mg/週のエンアント酸テストステロンか、(b)100mgまたは300mg/週のナンドロロンである。その結果、体重と等速性筋力の増大が300mg/週のエンアント酸テストステロンを投与した大部分の被験者で観察され、用量反応関係があることが報告された。統計的有意性には達しなかったが、やや少ない筋力の増大がナンドロロンの投与でも観察された。Bhasinら(63)は、ウェイトトレーニング経験のある男性にレジスタンストレーニングと同時に高用量(600mg/週)のエンアント酸テストステロンを投与し、アンドロゲン投与にレジスタンストレーニングを組み合わせる場合には、プラセボあるいは単にアンドロゲンを投与しただけで、レジスタンストレーニングを行わない場合に比べ、除脂肪体重と筋力が最も

大きく増加したことを報告した。投与とトレーニングを組み合わせる群では、スクワットとベンチプレスの最大筋力がそれぞれ38%と22%向上したが、これに対して、プラセボとレジスタンストレーニングを組み合わせる群とアンドロゲンだけを投与された群の増加は、それぞれ最大20%および10%であった。Bhasinら(67)、Sinha-Hikimら(460)、Storerら(482)は、レジスタンストレーニング経験のある男性に対し20週間以上にわたり、(レジスタンストレーニングは行わずに)25、50、125、300または600mg/週のエンアント酸テストステロンを投与したが、除脂肪体重、タイプIとIIの筋線維断面積、大腿部の筋量の増加が、高用量で投与した場合ほど(例えば少なくとも125mg/週)大きくなることを報告した。除脂肪体重の増加とアンドロゲンの投与量との間には正の相関関係がみられた。さらに、50、300、600mg/週のエンアント酸テストステロンを投与

表3 アンドロゲンの使用に関する重大事象年表(つづき)

年	著者	
1994		栄養補助食品健康教育法が米国議会を通過。
1996		アメリカで栄養補助食品としてアンドロステンジオンが初めて販売された。
1998		Mark McGwireはアンドロステンジオンの使用を告白、結果的にこの栄養補助食品の販売が徐々に増加。
1998		ツール・ド・フランスで行なわれた抜き打ち検査で、多数の禁止薬物を検出。
1999		スポーツにおけるドーピングに関する初の国際会議が、スイスのローザンヌで開催された。
2001		WADA(世界アンチ・ドーピング機構)の設立。
2001~ 2002		WADAが世界アンチ・ドーピング規程を制定。
2002		UCLAのオリンピック分析研究所が、世界で初めて明らかとなったデザイナーステロイド、ノルボルネトンと分離。
2002		アメリカの自転車トラックレース選手Tammy Thomasがノルボルネトンの摂取により永久追放された。
2003		未知の物質の入った注射器がUSADA(アメリカアンチ・ドーピング機構)に送付され、のちにテトラヒドロゲストリノンとし称されるデザイナーステロイドであることが判明。
2003		Bay Area Laboratory Co-operative(バルコ社)のスクandalにより、多くのアスリートのドーピングが発覚。
2004		第2の既知のデザイナーステロイド、マドールが分離された。
2004		アメリカ合衆国上院は、アスリートによるAASおよびその前駆体の利用に関する聴聞会を開催。
2004		アナボリックステロイド規制法が改正され、26種の新種の化合物と、その時点まで栄養補助食品として一般販売されていた多くのステロイド前駆体を禁止薬物に指定。
2004		IOCはバルコスキャンダルとの関連が疑われたMarion Jonesの調査を開始。
2005		WADAは、ドーピング検査の陽性基準をT:E比4:1に引き下げ、4:1以上を「違反の疑われる結果」とし、アイソトープ量分光分析を使用して合成テストステロンの存在を判定することを決定。
2006		スペインの治安警察は、ドーピングの組織的犯罪計画に関してDr.Eufemiano Fuentesを捜査。このスクandalで自転車競技をはじめ、様々な競技の選手によるドーピングが発覚。
2006		Floyd Landisはツール・ド・フランス中の検査結果が異常なT:E比を示し、陽性と判定された。
2007		2000年のオリンピック大会中のドーピングを認めたMarion Jonesは、その後メダルと記録が剥奪された。
2007		Major League Baseballにおけるステロイドの使用に関する「ミッチェル報告書」が発表された。

GDR=ドイツ民主共和国(旧東ドイツ)、IOC=国際オリンピック委員会、USADA=アメリカアンチ・ドーピング機構、WADA=世界アンチ・ドーピング機構、AAS=タンパク同化男性化ステロイド

した大部分の場合に、筋力が増大し、アンドロゲンの投与量とレッグプレスの筋力の変化には有意な相関関係が認められた。Woodhouseらの追跡研究において(535)、筋サイズの変化とアンドロゲンの投与量には強い相関関係がみられた。アンドロゲンの用量は、タンパク同化反応の最も良い予測値であり、タンパク同化反応における分散の61～65%を説明していた。Kuipersら(309)はボディビルダーに、200 mg/週(第1週のみ)と100 mg/週のナンドロロンデカノエート(またはプラセボ)を8週間(トレーニングと平行して)投与し、ステロイドを使用したボディビルダーだけが筋線維断面積が有意に増加したことを示した。Hartgensら(230)も用量反応関係を明らかにし、筋力トレーニング経験のあるアスリートにおいて、アンドロゲンの臨床用量を超えた投与により三角筋の筋線維断面積が12.6%増加したのに対し、治療用量に近い投与量(200 mg/日のナンドロロンデカノエート)では筋線維断面積は増加しなかったことを報告した。Hartgensら(229)、Kuipersら(310)、およびVan Marken Lichtenbeltら(512)の一連の研究によると、100～200 mg/週のナンドロロンデカノエートを8週間ボディビルダーに投与すると、プラセボより有意に除脂肪量が増加したことが示された。Forbesら(188)は非鍛錬者に体重1kg当たり42 mg以下のエンタート酸テストステロンを12週間投与し、除脂肪体重の大きな増加を報告した。Kouriら(304)はステロイド使用者の体重と筋量が未使用者より多いことを発表した。興味深いことに、研究者らはFFM指数に基づいてステロイドの使用を推測する等式を作成し、アンドロゲン使用者はFFM指数が25.0以上であると報告した。Giorgiら(203)は12週間の期分けされたレジスタンストレーニング中に、体重1kg当たり3.5 mgのエンタート酸テストステロン(またはプラセボ)を投与し、テストステロン群の体重とベンチプレスの筋力(22%対9%)がより大きく増加したと発表した。しかしその後12週間アンドロゲンの投与を中止したところ、増加分の大半が失われた。同様の6週間の投与プロトコルを用いて、Rogersonら(424)はアンドロゲン群におけるベンチプレスの筋力(1RM)と自転車スプリントのパフォーマンスが、プラセボ群と比較して大きく向上したことを報告した。

高齢者(テストステロン補充)、性腺機能低下症の男性、および患者集団におけるアンドロゲンの投与とパフォーマンスを調査した研究が若干ある。一般に、これらの集団はテストステロン濃度が低いために応答しやすい傾向があり、低用量のテストステロン補充療法でも有意な影響を与える可能性がある。テストステロン補充療法は主に錠剤の経口投与、筋肉注射、経皮貼布やゼリー、および舌下錠などにより行なわれる(373)。性腺機能低下症の青年において、若干の研究が50～100 mg/週の低用量のテストステ

ロン補充により、除脂肪体重の増加とごくわずかな筋力の増加が起きたことを示した(64,69)。中年の男性におけるメタ分析によると、テストステロンの補充により除脂肪体重の有意な増加(2.7%)がみられたが、筋力の増加は散発的にみられただけであった(255)。高齢者では、テストステロンの補充(通常低用量)により除脂肪体重と筋力パフォーマンスがやや向上することを示した研究も一部みられるが、テストステロン補充の効果は限定的であるとした研究もあり、データに一貫性はみられない(57,77,85,383)。しかし用量反応関係は認められると思われる。Bhasinら(68)は高齢の男性に25、50、125、300または600 mg/週のエンタート酸テストステロンを20週間投与し、除脂肪体重の増加と投与用量に相関関係があることを明らかにした。さらに、少なくとも125 mg/週のエンタート酸テストステロンを投与した際には、大抵は筋力が増大し、テストステロンの用量とレッグプレスの筋力の変化にも有意な相関関係がみられた。Schroederらの研究(439)では、50または100 mg/日のオキシメトロンを高齢男性に12週間投与した結果、除脂肪体重と筋力の有意な増加がみられた。100 mg/日のオキシメトロンを投与された群の増加がより大きかったが、データは統計的に有意とまではいえなかった。低用量を投与した若干の研究では、効果は限定的であることが示されている。Lambertら(314)は高齢男性に(レジスタンストレーニングと併せて)100 mg/週のエンタート酸テストステロンを12週間にわたり投与し、テストステロンの補充による筋力と除脂肪体重の増加は認められなかったことを報告した。

医学界では、アンドロゲンは、依然、筋力と体重の増加に対して効果的な薬物とみなされている。多くの疾患が体重と骨格筋の減少をもたらすが、これらの減少を補うためにアンドロゲンを使用することが提言されている。アンドロゲン療法は、ヒト免疫不全ウイルス感染症(HIV)/AIDS、肺疾患、肝機能障害、重度の火傷、腎不全、脊髄損傷、および術後の回復期間の患者などで使用されている。これらの研究では、アンドロゲン療法の結果、体重増加が共通にみられる(38,112)。例えばCasaburiら(102)は、100 mg/週のエンタート酸テストステロンまたはプラセボを慢性閉塞性肺疾患(COPD)の患者に10週間投与し、同時にレジスタンストレーニングを実施した。その結果、プラセボ群と比べテストステロン群では、下半身の筋力および持久力が有意に大きく増加したことが判明した。興味深いことに、除脂肪体重はアンドロゲンを投与されていた両群とも(非活動群およびレジスタンストレーニング群)で同様に増加した。Strawfordら(485)は、テストステロン補充療法(100 g/週)とレジスタンストレーニングとの組み合わせを調査するために、トレーニングに加え、プラセボまたは20 mg/日のオキサンドロロンをHIV患者に8週間投与した。その結

果、オキサンドロン群の除脂肪体重および筋力の複数の測定値がプラセボ群よりも大きく増加したことを報告した。またStorerら(483)およびBhasinら(65)も、ナンドロン(150 mg/週)とエナント酸テストステロン(100 mg/週)をそれぞれ投与し、HIV陽性の男性において、それぞれ12および16週間後の除脂肪体重と筋力がより大きく増加したことを発表した。興味深いことに、100 mg/週のエナント酸テストステロンを投与した群にレジスタンストレーニングを付加しても、筋力または除脂肪体重がさらに大きく増大することはなかった(65)。Bhasinら(62)は、レジスタンストレーニングを行わずにテストステロンを12週間経皮貼布により投与すると(2.5 mg/24時間)、HIV陽性の男性の除脂肪量がプラセボより大きく増大したことを示した(筋力の増大は認められなかった)。

### アンドロゲンの臨床応用

テストステロンは成人男性における性腺機能低下症の治療に用いることが承認されている。性腺機能低下症の治療に対するテストステロンの使用に関しては、内分泌学会の専門委員会が作成したガイドラインを参照するとよい(59)。現在、加齢や慢性疾患に伴うサルコペニアや身体機能制限の予防および治療に向けて(57)、骨格筋に対するアンドロゲンのタンパク同化作用の効果を活用するために、相当数の製薬研究が集中的に行なわれている。ただし現在は、これらの症状へのアンドロゲンの応用は2009年段階ではアメリカにおいて承認されてはいない。

### アンドロゲン欠乏症の男性に対するテストステロン療法

テストステロン補充療法は、成人男性のアンドロゲン欠乏症候群の治療に関して、FDAから認可されている(59)。若い男性では、テストステロン療法はアンドロゲン欠乏症の患者に多くの利益をもたらす、重大な副作用のリスクも低い。そのため内分泌学会の専門委員会は、テストステロン濃度の低い、従来のアンドロゲン欠乏症の典型的症状がみられる男性に対し、テストステロン療法を推奨した(59)。

健康ではあるがアンドロゲン欠乏症の男性を対象に、大多数は非盲検で行なわれた試験の系統的レビューによると、テストステロン療法は、FFMおよび随意最大筋力の有意な増大および全身の体脂肪の有意な減少との関連が認められた(57)。また性腺機能低下症の男性におけるテストステロン投与は、椎骨の骨密度を高める(59)。ただし骨折リスクに対する効果は不明である。

テストステロンは、性腺機能低下症の男性において、性機能の多くの領域を改善する(60)。テストステロン療法は、自然発生的な性的思考や空想を刺激し、総合的な性活動のスコアと性欲を増大させ(7,24,311,462,476)、性的な刺激への

関心を高める(6)。健康な、だが性腺機能が低下している男性へのテストステロンの投与は、夜間陰茎勃起現象の頻度と持続時間を増加させる(127)。性腺機能低下症の男性の視覚的な性的刺激に対する勃起反応(311)やオルガスムの頻度(59)はテストステロン療法により変化しないが、精液の量が増加する。

気分や幸福感に対するテストステロンの効果は、まだ十分に調査されていない。例的には、アンドロゲン欠乏症の男性は、テストステロン療法開始後に幸福感と活力の向上を報告している。性腺機能低下症の男性におけるテストステロン補充療法は、気分のプラスの側面をより高め、マイナスの側面を低下させる(522)。しかし気分に対するテストステロン療法の影響を調査したランダム化した臨床試験データは少なく、テストステロン療法がプラセボよりも有意に大きな気分の改善をもたらすことは示されていない(476)。若干の研究は、数も少なく結果に一貫性はみられないが、テストステロンが視覚的空間認識と言語記憶および発話の流暢性に影響を及ぼしたことを報告した(106,261)。

インスリン感受性に対するテストステロン療法の効果に関する研究からは、矛盾する結果が得られている(249,281,343,344,456)。ある地域の居住者の男性を横断的に調査した研究において、低テストステロン濃度はインスリン抵抗性と2型糖尿病のリスク増加と関連しているが、ランダム化した臨床試験においては、テストステロン療法により、インスリン感受性や糖尿病のリスクが改善されたとの一貫性のある結果は示されていない。

### ●テストステロン補充療法に伴う有害作用

若い性腺機能低下症の男性のテストステロン療法に伴う有害作用は低頻度であるとの合意がある(59)。性腺機能低下症の若い男性では、座瘡(にきび)と油性肌が共通にみられる。赤血球増加症はテストステロンの試験において、テストステロン療法に伴い最も頻発する用量制限的な有害作用である(59)。テストステロン療法中の赤血球の増加は、テストステロンの用量および年齢と関係がある(122)。高齢の男性は、ヘモグロビンと血中赤血球容積(ヘマトクリット値)の増加が若者よりも大きい(122)。

テストステロン療法を受けた男性の女性化乳房の発症頻度は低い。テストステロンは、睡眠中の無呼吸を誘発し、悪化させることが報告されている。睡眠時無呼吸症候群の患者は、高頻度で低テストステロン濃度を伴うため、テストステロン療法は、睡眠時無呼吸症候群を改善するとの報告もある。

テストステロン療法は、性腺機能低下症の男性における前立腺特異的抗原(PSA)値を若年者で平均0.3 ng/ml、高齢者では0.43 ng/ml上昇させる(95)。しかし継続的にテス

トステロン療法を行なったからといって、PSAレベルが漸増するわけではない(46,350)。また性腺機能低下症の男性は、同年代のコントロール群よりも前立腺の容積が小さい(46,350)。テストステロン療法の開始後は、対応年齢におけるコントロール群と同程度まで前立腺の容積が増大する。テストステロン療法が、下部尿路疾患を悪化させる、あるいは前立腺がんの原因となるという所見はない。しかし、テストステロンの投与により、転移性前立腺がんの成長が促進される可能性はある。高齢の男性では、前立腺に無症状の前立腺がんが潜んでいることが多い。高齢者へのテストステロン療法は、このような無症状のがんの成長を促し、臨床的な症状が発現する可能性があることが懸念されている(59,61)。テストステロン療法には前立腺の生検が伴うため、前立腺疾患の発見リスクが高まると考えられる(59,61)。

### ●テストステロン療法の禁忌

テストステロン療法は、前立腺がんおよび乳がんの男性には禁忌とされる(59)。テストステロンが重大な有害作用を引き起こす高いリスクのある疾患は、赤血球増加症、未治療で重篤な睡眠時無呼吸症、下部尿路疾患、およびクラスⅢまたはⅣのうっ血性心不全などである。診断が確定されていない前立腺の小結節や硬結がある人、またはPSA値3ng/ml以上の人、適切な泌尿器科の診断を受けずにテストステロン療法を開始すべきではない(59)。

### ●テストステロン療法のモニタリング

テストステロン療法の目的は、健康な青年のテストステロン濃度を正常範囲内の中央値まで引き上げて、アンドロゲンの欠乏による症状を改善し、第二次性徴を誘発し、性機能を維持することである(59)。テストステロン療法を開始した3ヵ月後にテストステロン濃度を測定し、濃度が中間正常範囲になるようにテストステロンの用量や処方調節する。

リスクを最小限に抑え、有害作用を早期に発見するために、内分泌学会の専門委員会は、テストステロン療法の開始前と開始後3ヵ月、さらにその後も年1回は、赤血球容積率と血清PSA、および米国泌尿器科学会(AUA)/国際前立腺症状スコア(IPSS)、前立腺症状などの検査を行なうよう勧告している(59)。また患者は治療開始時点と開始後3ヵ月、その後は毎年1回、デジタル前立腺検査を受ける必要がある。アンドロゲン欠乏症の男性は、基準骨密度を測定するために二重エネルギー X線吸収法(DEXA)により骨密度を測定すべきである。その結果骨粗鬆症のリスクがあるとみなされた患者は、テストステロン療法の開始後1～2年以内に、DEXAにより再測定を行なう必要がある。

### ●性機能障害のためのテストステロン療法

男性の性機能は、テストステロンにより多くの領域が調節されている(60)。先駆的な調査によると、アンドロゲン欠乏症の男性は、性的な刺激に応じた陰茎の勃起は可能ではあるが、全体的な性活動は低下していることが明らかになっている(332,476)。テストステロンは性的思考や性欲(311)、性的興奮、性的刺激への感応性(6)を増大させる。テストステロンの投与により、夜間陰茎勃起の頻度、腫脹度、持続時間が増す(96)。最大限の陰茎硬度には、アンドロゲンの活性閾値濃度が必要である(92)。テストステロンは海綿体の平滑筋の一酸化窒素合成酵素を調節し(332)、海綿体の平滑筋と坐骨海綿体筋、および球海綿体筋に栄養効果を及ぼし(446)、また静脈閉鎖反応にも必要である。しかし、テストステロンが視覚的な性的刺激に対する勃起反応を改善することはなく(311)、通常のテストステロン濃度でありながら勃起障害のある男性の勃起機能やオーガズムを改善することもない(258)。

アンドロゲン欠乏症と勃起障害は中年および高齢の男性の6～10%に共存するが、この2つの障害の分布は、それぞれ独立している(300)。シルデナフィル欠損症の患者で行なわれたテストステロン試験では、これまで決定的な結果は得られていない(26,447)。テストステロンが選択的ホスホジエステラーゼ阻害薬に対する治療反応を改善するという仮定があるが、これを裏付ける十分なエビデンスはない(26,59,447)。

表4は、性腺機能低下症の男性において、アンドロゲン治療によって改善される性機能領域を示している。ランダム化試験の系統的レビューから、正常なテストステロン濃度の男性ではなく、明らかにテストステロン濃度が低い男性の性機能障害に伴う性的活動と性欲を改善することが示されている。これらを考慮して、内分泌学会専門委員会は、「臨床医は、テストステロン濃度が低く、性欲が減退している男性に対して、性欲を高めることを目的に、また勃起障害(ED)のある明らかにテストステロン濃度の低い男性に対しては、EDの原因を診断し、EDの治療法を検討した上で、テストステロン療法を提供することを勧める」としている(59)。しかし専門委員会は、この提言を裏づけるエビデンスの質の低さも指摘している。

表4 アンドロゲン欠乏症の男性を対象としたテストステロン療法による性的機能の改善

1. 自発的な性的想像
2. 性的な聴覚刺激に対する注意力
3. 夜間および日中の勃起頻度
4. 夜間の陰茎勃起の持続時間、程度、頻度
5. 総合的な性的活動スコア
6. 精液の量

●加齢および慢性疾患に伴うサルコペニアおよび機能制限の予防と治療のためのアンドロゲンによるタンパク同化作用の応用

生理学的用量を超えたテストステロンの投与は、性腺機能が正常な青年の骨格筋断面積、除脂肪体重、および随意最大筋力を増大させる(図3)(63)。次の研究は、四肢の骨格筋量、筋サイズ、および随意最大筋力に対するテストステロンのタンパク同化作用が、投与量と遊離テストステロン濃度と相関関係があることを示している(図4)(68)。本節では、加齢と慢性疾患に伴う筋の萎縮と機能的制限を治療に対するテストステロン療法の臨床応用を検討する。

骨格筋に対するテストステロンの作用機序

テストステロンによってもたらされる骨格筋量の増加は、タイプI線維とII線維の筋肥大(460)、そして筋核およびサテライト細胞の数の増加と関連がある(461)。テストステロンは間葉多分化能細胞の筋系譜細胞への分化を促進し、脂肪系譜細胞への分化を抑制する(66,459)。アンドロゲンは間

葉多分化能細胞の分化を制御するが、それはARに結合し、ARとβカテニンとの結合を促し、AR-βカテニン複合体の核への転移を促進し、結果的にTCF-4を活性化することにより行なわれる(458)。TCF-4の活性化により、筋系譜細胞への分化を促進し、脂肪系譜細胞への分化を抑制するWnt制御遺伝子の数が調節される(458)。

またテストステロンは、前脂肪細胞の含脂肪細胞への分化も抑制する(458)。試験管内では、筋組織への分化に対するテストステロンの影響は、AR抑制因子であるピカルタミドにより阻害されるが、この事実は、このような効果がAR経路により調節されていることを示唆している(458)。アンドロゲンが非遺伝子的メカニズムを通して筋を増大させる

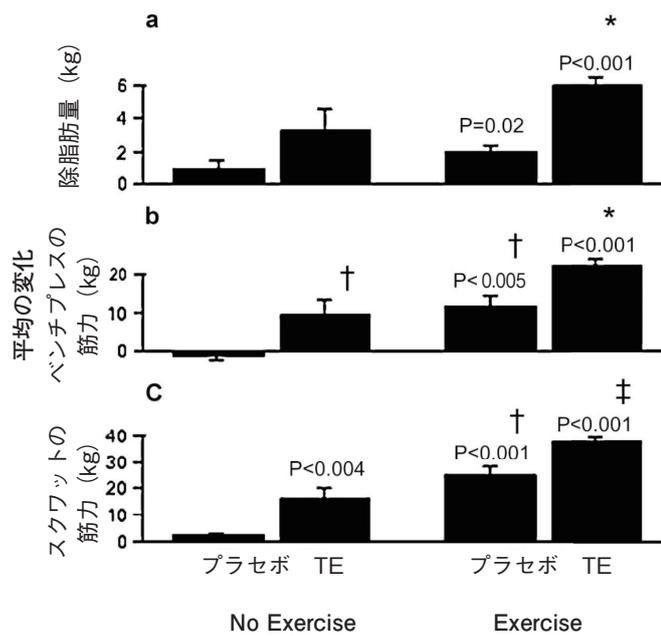


図3 体重1kg当たり週600mgのテストステロンエンアンシエート(TE)を10週間にわたり投与。平均値(±SE)のベースラインからの変化を示す。(65)から修正転載。  
(a) 除脂肪量、(b) ベンチプレスの筋力、(c) スクワットの筋力。  
図のp値は実験群の変化とゼロ変化との比較  
\*p<0.05実験群の変化と各非エクササイズ群の変化との比較  
†p<0.05実験群の変化と非エクササイズプラセボ群の変化の比較  
‡p<0.05実験群の変化と他の3群すべての変化との比較

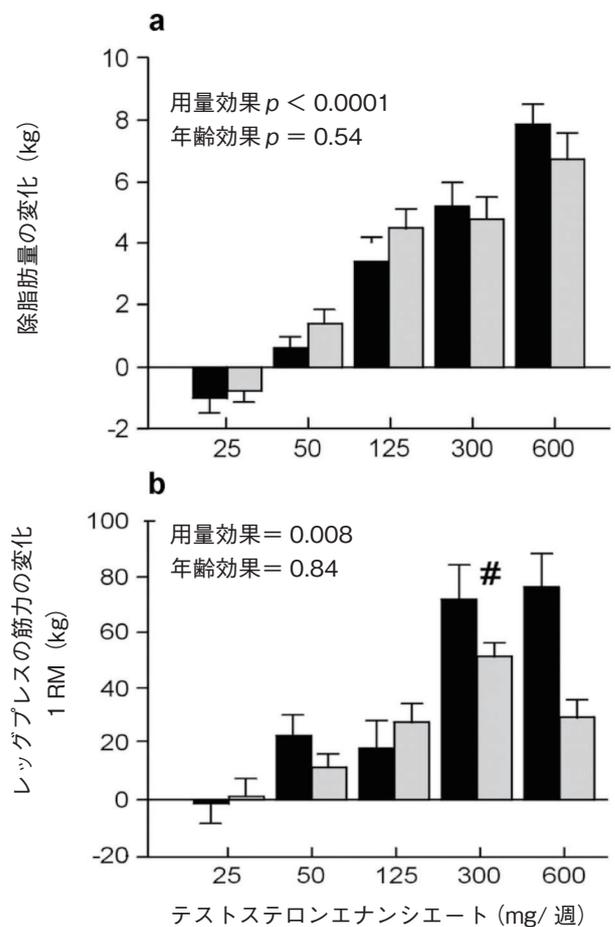


図4 テストステロンエンアンシエートの段階的投与量に対する反応。(68)から修正転載。  
(a) 除脂肪量と(b) レッグプレスの筋力のベースラインからの変化を示す。健康な若年男性(黒)と高齢男性(灰色)をテストステロンエンアンシエートの投与量により5群(週25, 50, 125, 300, 600mg)にランダムに振り分けて、長時間作用型の性腺刺激ホルモン放出作用薬とともに、20週間にわたり筋肉注射により投与した。臨床結果の変化を第20週の値とベースラインの値との差として計測。データは平均±SEMを示す。有意な年齢効果が認められた場合は、それぞれの投薬量における若年男性と高齢男性の値をチューキーの多重比較検定により比較した。同様に、線形モデルで有意な用量効果が明らかになった場合は、異なる用量群をチューキーの多重比較検定により比較した。  
#:25mgと50mgの用量には有意差有り(p<0.05)

効果を及ぼす可能性もある。テストステロンは、わずかに筋タンパク質の合成を増やし、筋によるアミノ酸の再利用を高める(180-182,447)。

筋に対するアンドロゲンの効果を調節するために、テストステロンからDHTへ、またはエストラジオール17- $\beta$ への変換が必要かは明らかではない。テストステロンをDHTに変換するステロイド5- $\alpha$ 還元酵素(SRD5A2)は骨格筋にも低濃度で見られるが、先天的なSRD5A2欠損症の人でも、思春期には筋が正常に発達する。

#### 慢性疾患におけるアンドロゲン療法

低テストステロンは男性における多くの慢性疾患によくみられる特徴であり、筋量、筋力、骨密度、性機能障害、および活力減退と関連づけられる(276)。アンドロゲン代償・補充療法が性腺機能低下の男性や健康で性腺機能の正常な青年や高齢者において、FFM、体重、随意最大筋力などを明らかに増大させるという観察から、HIV感染症、COPD、末期腎疾患(ESRD)などの慢性疾患の患者にみられる筋や身体機能の減衰の治療に、アンドロゲンが有用であろうとの仮説が導かれた。

#### HIV感染者の体重減少に対するテストステロン療法

HIV感染者では、高活性抗レトロウイルス療法を受けている人たちの間でも、低テストステロン濃度が高頻度で見られる(25,153,423)。体重が減少しているHIV感染者では、テストステロンの血中濃度がさらに低く(120)、テストステロン濃度の低下は、筋量と筋力の減少(62,65,215,483)、カルノフスキー指数(がん患者の一般的活動を判定するための指数)の低下(25)、抑うつ気分、および病状の進行(218,412,433)と相関関連がある。

HIV感染者の体重や身体組成に対するアンドロゲン投与の効果を調査した研究の中には、プラセボによるコントロール群を設定していない研究があり(54,205,235,413)、また大多数は、エネルギー摂取量とエクササイズによる刺激をコントロールせずに行なわれた研究である。HIV感染者のテストステロン補充に関してプラセボ対照試験を行なった研究が3件あり(62,65,482)、それらはFFMの増加を報告しているが、他の研究では(119,152)報告されていない。アンドロゲンを投与したHIV感染者の間では、プラセボに対して随意最大筋力の有意に大きな向上がみられた(65,216,217,485)。近年のメタ分析で、テストステロン療法は、うつに対しては中程度の効果(標準偏差単位[SD] -0.6、95%信頼区間[CI] -1.0、-0.2)であったが、生活の質に対する有意な効果は認められなかった(58)。テストステロンとプラセボによる治療を受けたHIV感染者の間で、有害作用の発生率、あるいはCD4+Tリンパ球の数の変化、HIVウイルス負荷、

PSAおよび血漿HDLコレステロールなどに有意差はみられなかった(58)。

HIVに感染した男性におけるテストステロン試験は少数で、異質性比較試験を特徴とする。身体的な機能障害や長期の安全性リスクに対するテストステロンの影響に関するデータはまだない。全体として、テストステロン濃度が低く、体重の減少したHIV感染者における短期の(3~6ヵ月)のテストステロンの使用は、体重と除脂肪体重(LBM)のわずかな増加をもたらす、生活の質や気分がやや改善される。だがこの推論は、様々な試験結果に一貫性がみられないことにより弱まる。これらの点を考慮して、内分泌学会専門委員会は臨床医に対し、「テストステロン濃度が低く、体重が減少しているHIV感染男性の体重維持とLBMおよび筋力の向上を促進する補助的治療として、短期のテストステロン療法を検討すること」を提言している(59)。この提言を裏づけるエビデンスの質は中程度である。

#### 慢性閉塞性肺疾患(COPD)

COPDの患者は、同性、同年代の健康な人と比べると筋力が弱く(55,209,480)、筋横断面積が小さく(55)、上腕中央(468)および大腿中央の筋横断面積(345)と大腿四頭筋の筋力(490)が、COPD患者の死亡率の予測指数であることが示されている。COPD患者における末梢筋力の衰えは、医療リソースの使用の増加とも関連している(131)。COPD患者の骨格筋機能障害のメカニズムは多数指摘されているが、廃用性萎縮、全身の炎症、酸化ストレス、血液ガス異常、副腎皮質ステロイドの使用などが含まれる(11,100,101,421,521)。複数の研究により、COPD患者では低テストステロン濃度が健康な高齢男性よりも高い割合で見られることが報告されているが(100,101,513)、別の研究では、低テストステロン濃度の発生頻度は、健康な同年代のコントロール群以上に高くはないと報告されている(312)。

レジスタンストレーニングは、COPD患者の骨格筋の筋力を増大させ(56,102,400,455,480)、脚伸筋のパワーを向上させる(245)。しかし、これらの変化が身体的な機能の向上をもたらすとのエビデンスは乏しい(400)。近年のエビデンスに基づく肺のリハビリテーションに関するガイドラインは(371,422)、四肢の筋力と筋量を増やすために、レジスタンスエクササイズによるトレーニングの価値を強調している。

4件のランダム化プラセボ対照試験を含む5件の研究が、COPD患者におけるアンドロゲンの効果を調査した(102,125,183,438,542)。Scholsら(438)は、COPDの患者男女217名において8週間で1.5kgの体重増加を報告した。ナンドロロンデカノエート(女性25mg、男性50mg)を投与した被験者に栄養介入とエクササイズ介入を実施したところ、

サプリメントとエクササイズに加えてプラセボを投与した被験者よりも、FFMが大きく増大した( $p < 0.03$ )。プラセボ群では、増加体重の大部分は体脂肪の増加によるものであり、両群の呼吸器の筋力差は指摘されなかった。同様にCreutzbergら(125)は、8週間にわたり隔週で50mgのナンドロロンデカノエートの注射を受けたCOPDの患者は、コントロール群と比較して、DEXAにより測定されたFFMが有意に大きな増加( $1.7 \pm 2.5$ kg対 $0.3 \pm 1.9$ kg)を示した。筋機能と運動能力は両群とも同程度向上した。またFerrearら(183)の報告によると、体重不足のCOPDの患者は、12mg/日の経口スタノゾロールによる6ヶ月の治療後、除脂肪体重が2.5kg増加した。スタノゾロール群とコントロール群のいずれにおいても身体機能の改善あるいは最大吸気圧の変化は証明されなかった。COPDの男女を対象として経口オキサンドロンを用いて実施した多施設、非盲検臨床試験において、Yehら(542)は4ヶ月の治療後、平均2.1kg体重が増加した(除脂肪体重は1.6kg)ことを明らかにした。しかし肺活量検査と6分間歩行距離のいずれにも、有意な変化は認められなかった。

Casaburiら(102)は、COPDの患者にアンドロゲンを投与後、除脂肪体重の増加だけでなく、筋パフォーマンスの有意な増加を初めて証明した。10週間の研究において、「 $2 \times 2$ 」因子デザインを用いて中等度から重症のCOPD患者で(最初の2回の努力呼気肺活量が予測値の40%)、テストステロン濃度の低い(平均値 = 320 ng/dl)47名を以下の4群のいずれかにランダムに振り分けた。レジスタンストレーニングのみ、レジスタンストレーニング+プラセボ、レジスタンストレーニング+100mg/週のエンアント酸テストステロン、または100mg/週のエンアント酸テストステロンのいずれかである。テストステロンを投与された群は、若い健康な男性の中間域の平均最低値であった。レッグプレス筋力は、テストステロンだけを投与された群とレジスタンストレーニングにプラセボを加えた群が17%向上し、テストステロンとレジスタンストレーニングを加えた群では27%向上した。レッグプレスの疲労度(80% 1RMにおいて失敗するまでのレップ数)は、テストステロン群、レジスタンストレーニング+プラセボ群、テストステロン+レジスタンストレーニング群でそれぞれ、2レップ、7レップ、11レップ増加した。除脂肪体重は、テストステロン群で2.3kg、テストステロン+レジスタンストレーニング群で3.3kg増加した。しかしレジスタンストレーニングだけを行なった群の除脂肪体重に変化は認められなかった。したがって、中～重症のCOPDの患者が、テストステロン補充療法を10週間続けると、除脂肪体重、筋力および疲労耐性が有意に改善される。脚部のレジスタンストレーニングはテストステロンと同様の利益をもたらす、介入を組み合わせることにより付加的効果

があることが証明された。

日常生活に必要な身体機能を維持する上で、筋力と疲労耐性の向上は貴重であると思われる。筋横断面積はCOPD患者の死亡率の予測値であるため(345)、増加した筋量を刺激する介入を行なえば、病状の改善が期待できると思われる。しかし、サンプルサイズが小さいこと、試験間に大きな異質性があること、アンドロゲンの投与量が比較的少ないこと、患者にとって重要な結果が含まれていないことなど、これらの試験から得られるエビデンスの質を低下させる原因があり、現在、COPDの患者にテストステロン療法を広く推奨することの妨げとなっている。

### 糖質コルチコイド治療を受けている患者のテストステロン療法

薬理学的用量の糖質コルチコイドの投与は、筋萎縮および高頻度でのテストステロン濃度低下を伴うが(278,336,416,417)、それは視床下部・脳下垂体・性腺軸のすべての要素が抑制されるためである。2件のランダム化プラセボ対照試験において(54,418)、気管支喘息またはCOPDにより糖質コルチコイド治療を受けている患者へのテストステロンの補充が、プラセボよりも平均2.3kg大きな除脂肪体重の増加(95% CI 2.0 ~ 3.6)と体脂肪量の減少(対照 - 3.1 kg、95% CI 3.1、-2.8)をもたらした(57)。これら2件の試験から(54,418)、腰椎(+4%、95% CI 2 ~ 7%)の骨密度増加が明らかとなったが、大腿部の骨密度に対する効果は一様ではなく、また有意ではなかった(57)。糖質コルチコイドによる治療を受けている患者における骨折を予防するためのテストステロンの補充効果に関するデータはない。テストステロンの投与により、穏やかで低頻度の副作用がみられた(124,418)。このようなデータに基づき、内分泌学会専門委員会は、臨床医に対し、「テストステロン濃度が低く、高用量の糖質コルチコイド治療を受けている患者に対し、LBMと骨密度の維持を促進するために、短期間のテストステロン療法を提供すること」を提言した(59)。だがこのような推論は、両研究の被験者数が少ないこと、また片方の研究の追跡調査の脱落率が高いこと、結果に首尾一貫性が無いことなどにより弱められる(57,59)。

### 末期腎不全

ESDRに対する処置として透析を受けている男性のおよそ2/3は、テストステロン濃度が低い(3,457)。ESRDの男性における生殖機能不全は、性機能障害(385)、骨粗鬆症リスク(3)、貧血(86)、および栄養失調(189)などを伴う。頸動脈内膜肥厚とアテローム性プラークの存在は、ESRDの患者の血清テストステロン濃度と負の相関関係があり、内皮依存型血管拡張症と正の相関関係があることが明らかになっ

ている(282)。

運動に対する不耐性と倦怠感は、維持血液透析(MHD)を行なっている多くの患者に共通の症状である(252)。これらの患者における運動能力とトレーニングに関する研究によると、低い運動耐性(32,263,384,481)、筋の脆弱性、低い身体活動レベル(268)、および身体機能障害(73,266,267,271,299)が報告されている。Johansenら(271)は、日常的な活動レベルに対する修正を行なった場合でさえ、透析患者は健全なコントロール群と比較して有意に大きな筋収縮範囲の萎縮が認められることを証明した。筋萎縮は筋の脆弱性に繋がり、歩行速度の低下を招く(271)。筋機能不全と身体的なパフォーマンスの低下は、慢性腎臓病(CKD)の進行早期に起こり、病状の進行につれて徐々に悪化し(318)、ESRD患者の自己申告に基づく生活の質を決定する主要な要因となる(111)。

ESRD患者の身体機能の制限に多数の要因が関与していることは疑いがない。テストステロンやGHなどのタンパク同化ホルモンの濃度低下、身体的不活動、尿毒性筋障害、栄養失調およびカルニチンの不足などが原因として挙げられる(138,271,299,302)。

患者の身体機能と生活の質の改善が期待できるため、筋量と筋力を増大させる治療法には魅力がある。持久力トレーニングやレジスタンストレーニング、その両方を含めたトレーニングおよびアンドロゲンは、筋萎縮と筋の脆弱性を克服するために用いることのできる方法である。

Johansenら(269)は、100 mgのナンドロロンデカノエートを6ヵ月、週1回注射することにより、除脂肪体重が、プラセボ群における $1.9 \pm 0.6$  kgの変化に比べ、 $4.5 \pm 2.3$  kgと有意に増加したことを証明した。筋量の増加は、ナンドロロンの投与群だけで観察された。ウォーキングと階段昇降を合わせた完了時間は、投与群では3.8秒短縮されたが、コントロール群では3.4秒増加した。これらは統計学的に有意な差であった。握力の変化に関しては、群間の差は認められなかった。

Johansenらが近年行なった12週間のランダム化対照試験によると(270)、ナンドロロンデカノエートまたはプラセボ(女性は100 mg/週、男性は200 mg/週)を投与し、レジスタンストレーニングを実施した場合と実施しなかった場合では、ナンドロロン投与のみの群はLMBが $3.3 \pm 2.0$  kg増加し、LMBが有意に増加するという以前の研究結果が確認された。同様に、レジスタンストレーニングと組み合わせてナンドロロンを投与された被験者も、 $3.0 \pm 2.4$  kgのLMBの有意な増加を示した。プラセボを投与されたどちらのコントロール群も、LMBの変化はみられなかった。コントロール群に比べ、ナンドロロン群とエクササイズ群は大腿四頭筋の横断面積が有意に増加したが、両者を合わせた介入を

行なった群がさらに大きく増大した。レジスタンストレーニングを実施した群だけが、下肢に特異的なトレーニングの3RM筋力測定値が向上した。筋サイズ、筋力、および身体組成に対するこれらの効果に、性別による違いは認められなかった。いずれの介入も、単独か複合かにかかわらず、歩行速度、階段昇降、椅子立ち上がりなどの身体機能測定値に有意な変化をもたらした。研究期間が短いため、筋量や筋力の獲得が身体機能の向上に転移するのに必要な神経筋適応の時間が十分ではなかった可能性がある。レジスタンストレーニング群では、自己報告による身体機能の向上が指摘されたが、ナンドロロン群では向上は認められなかった。この研究において使われたナンドロロンデカノエートの用量は、十分良好な耐容性が認められた。ランダム化した患者数79名(男性49名)と86%の完了率とを合わせると、この試験は、今日、アンドロゲンまたはレジスタンストレーニングを用いてMHDの患者を対象に実施した最大規模の試験である。それを認めた上でなお、この研究は身体機能の測定値における有意な変化を検出するだけの十分な統計的検出力があるとまではいえない。

Eiam-Ongら(162)は、29名の透析前のCKDの患者をランダムに振り分け、ナンドロロンデカノエートによるタンパク同化作用を3ヵ月間にわたり調査した。被験者は、CKDに対する従来の治療を受けるか、または従来の治療に加えて100 mgのナンドロロンの注射を週1回受けた。LBMを比較すると、ナンドロロン治療群は $2.1 \pm 2.2$  kg、コントロール群は $0.4 \pm 1.4$  kgでそれぞれ有意に増加した。著者はこれらの患者において、100 mg/週のナンドロロンデカノエートが、重大な有害作用や腎機能の変化をもたらすことなく、LBMを有意に増大させると結論づけた。

慢性腎不全の患者におけるタンパク同化作用を促進するためのナンドロロンデカノエートの理想的な投与量はまだ明らかになってはいない。またアンドロゲンを投与後の筋サイズや筋力の変化が、患者の機能的向上に転移可能であるとのエビデンスもきわめて少ない。アンドロゲン投与を受けている透析患者を対象とした近年の研究においては、自己申告による身体機能の向上はみられないが、それでもなお、これらの患者の罹患率や死亡率の低下との関連において重要である(330)。またESRD患者におけるアンドロゲンをを用いた長期の治療が安全であること、また身体機能(測定と自己報告の両方)、可動性、健康関連結果を改善し、罹患率や死亡率を低下させる上で効果があるかを決定するためには、十分な統計的検出力のある研究がさらに必要である。

## サルコペニアと機能障害のある高齢男性のテストステロン療法

長期的研究だけでなく横断的研究からも、加齢に伴い総テストステロン濃度も遊離テストステロン濃度もともに低下するという同一の結果が得られる(32,128,178,184,212,228,363,401,404,454,550)。「ボルティモア長期加齢研究」において、60歳以上の男性の20%、80歳以上の男性の50%は、総テストステロン濃度が性腺機能低下(325 ng/dl未満)に該当していた(228)。SHBG濃度は、若者よりも中高年の男性が高いため(178,401)、遊離テストステロン濃度の総テストステロン濃度に対する割合は大きく低下する。テストステロン濃度の年齢に応じた低下は、視床下部・脳下垂体・精巣軸の全段階における不具合の結果である。

疫学的研究において(44,45,354,361,376,382,394,428,436,510)、総テストステロンおよび生体利用可能なテストステロンの濃度低下は、四肢の骨格筋量、筋力、および自己報告による身体機能の低下と相関関係がある。また低テストステロン濃度は、多くの疫学的研究において、自己報告やパフォーマンスに基づく身体的な機能低下とも関連づけられる(130,361,376,382,436,510)。性機能障害とテストステロン濃度との関連に関するデータは、これまで一貫した結果は得られていない(17,275,300,341,502,549)。一般的に、勃起障害がみられる男性とそれ以外の男性との間で、血中の総テストステロンと生体利用可能なテストステロンの濃度に有意差は認められない(275,300)。「マサチューセッツ州男性加齢研究(MMAS)」では、性欲の低下をただ1つの質問によって測定したが、その結果、超低濃度のテストステロンだけと関連性があるとされた(502)。良性の前立腺肥大のある50歳以上の男性を対象とした別の研究では、性機能評価表により測定された性機能障害は、血中総テストステロン濃度が225 ng/dl以下の男性だけで報告された(341)。

言語的記憶、視覚的記憶、空間認知、および実行機能の年齢に応じた低下は、テストステロンの年齢に応じた低下と関係づけられている(6,35,109,177,210,240,260,261,452,496)。

うつとテストステロン濃度との関係は、様々な疫学的研究の間で一貫性は認められない(36,137,342,443,444,511)。高齢者の低テストステロン濃度は、「大うつ病」よりもむしろ「小うつ病」およびその関連症状と関連があると思われる(443,444)。ある研究では、気分変調性障害の高齢者は、うつの徴候を全く示さない人に比べてテストステロン濃度が低い(443)。別の研究によると、テストステロン濃度が低い男性は、「うつ症状の自己評価指標」が高く、標準的なテストステロン濃度の人よりも多くのうつの徴候を示した(137)。

男性の骨粗鬆症(MrOS)に関する研究をはじめ(165)、カリフォルニア州のRancho Bernardo Study(214)、マサチュー

セッツ州のFramingham Heart Study(12)、ミネソタ州のOlmsted County Study(354)など、高齢男性を対象とした複数の疫学的研究において(12,165,214,317,354)、生体利用可能なテストステロン濃度が、骨密度、骨構造、および骨の質と関連があることが明らかとなった(317)。これらは、総テストステロン濃度よりも生体利用可能なテストステロン濃度およびエストラジオール濃度との関連性が強い。MrOSの研究において、テストステロン濃度が200 ng/dl以下の男性は、通常のテストステロン濃度の男性よりも骨粗鬆症になる比率が高い(165)。遊離テストステロンは、骨粗鬆症由来の骨折の独立した予測指標であった(352)。

近年のいくつかの研究は、テストステロン濃度と死亡率の関連性を評価した。2件の退役軍人局(VA)による研究(450,451)と前述のRancho Bernardoの研究では(316)、あらゆる原因の総合的な死亡率に関して、テストステロン濃度が低い人の死亡率は、正常なテストステロン濃度の人の死亡率よりも高かったが、MMASでは、テストステロン濃度は全体的な死亡率とは関連づけられなかった(18)。Rancho Bernardoの研究では、テストステロン濃度が4分割の最低区分(<41 ng/dl)に属す男性は、より高濃度の男性よりも、次の20年間に死亡する可能性が40%高かった(316)。テストステロン濃度が低い男性における高い死亡リスクは、年齢、脂肪過多、ライフスタイルを含む他の複数の危険因子とは無関係であった(316)。

テストステロン濃度は、「加齢男性症状スコア」により測定される加齢に関連のある症状や、AUA/IPSSにより把握される下部尿路症状との関連性との相関関係はみられない(323)。また多くの横断的研究により、冠状動脈疾患のある男性とない男性の間で、血清テストステロン濃度に違いは認められなかった。だが他の研究の中には、冠状動脈疾患のある男性は、冠状動脈疾患のない男性に比べて、テストステロン濃度が低いとの報告もなされている(8,34,118,222,540)。これらの疫学的研究、特に横断的研究からは、因果関係を推論することはできない。さらに、たとえテストステロン濃度と健康関連測定値との関係が統計学的に有意であると判明したとしても、その関連性は弱い。

長期にわたるテストステロンのリスクと健康上の利益については、まだ十分に理解されていない。高齢男性を対象としたテストステロン試験は総じてサンプル数が小さく、症状がみられず、テストステロン濃度が低いか低めであっても正常範囲の健康な男性が含まれていること、代理アウトカムを使用していることが特徴である。したがってこれらの研究は、患者にとって重要なアウトカムの向上および前立腺や心臓血管系症状の変化を測定できるだけ十分な検出力があるわけではない(13,72,85,163,182,290,365,383,453,465,497,506,534)。

ランダム化試験の系統的なレビューにおいて(57)、テストステロン療法は、FFM(対照2.5kg、95% CI1.5 ~ 3.4)と右手の握力(対照3.3kg、95% CI0.7 ~ 5.8kg)の有意に大きな増加と関連づけられた(図5)。全身の体脂肪量は、アンドロゲン群がプラセボ群より大きく減少した(対照-2.1kg、95% CI-3.1、-1.1)(163,182,290,364,383,465,497,534)。

またテストステロン療法は、MOS SF-36 質問票の身体機能領域で算定された自己報告による身体機能が改善した(0.5SD単位、95% CI0.03 ~ 0.9)(57,59)。しかし、テストステロン補充療法が高齢男性の大腿四頭筋の筋力、脚部パワー、筋の耐性、身体機能に及ぼす効果は試験間の一貫性はみられず、また、障害や転倒のリスクに対する影響は未調査である(39,163,365,383)。テストステロン濃度の低い高齢男性におけるテストステロン補充療法は、大腿骨の骨密度ではなく、腰椎の骨密度を高める(13,290,465)。しかし、テストステロンが骨折リスクを低減するかは不明である。テストステロン補充療法により、テストステロン濃度の低い高齢男性における性機能は向上するが(74,254)、正常なテストステロン濃度で勃起障害のある男性では改善されない。テストステロン療法は、すべての試験においてではないが、若干の試験において、低テストステロン濃度の高齢者にお

ける視覚-空間スキル、言語の記憶、会話の流暢さを改善することが示されている。だがテストステロンの補充が、高齢男性の認知機能に臨床的に有意な変化をもたらさるかには不明である。活力や健康に関連のある生活の質に対するテストステロン補充療法の効果はまだ調査されていない。高齢者に補充用量のテストステロンを短期間投与することは安全であるが、長期間のテストステロン投与のリスクは依然不明である。

高齢男性におけるテストステロンの潜在的有害作用には、赤血球増加症、睡眠時無呼吸症の誘発または悪化、女性化乳房、および臨床的に検出可能な前立腺症状などが含まれる。テストステロン投与は、PSAの監視態勢が強化されることにより、前立腺生体組織検査の実施数と前立腺がん発見数の増加をもたらす可能性が高い(95)。テストステロンの投与により前立腺がんの無症状の病巣が成長し、臨床的に顕在化する可能性がある。これが患者の死亡率や生存率、また医療費にどのような臨床的影響を与えるかは不明である(57,59)。健康に関連のあるアウトカムに対するテストステロン補充療法の有効性は証明されていないし、そのリスクも大部分未知であるため、内分泌学会の専門委員会は、現在のデータでは、テストステロン濃度の低いすべての高

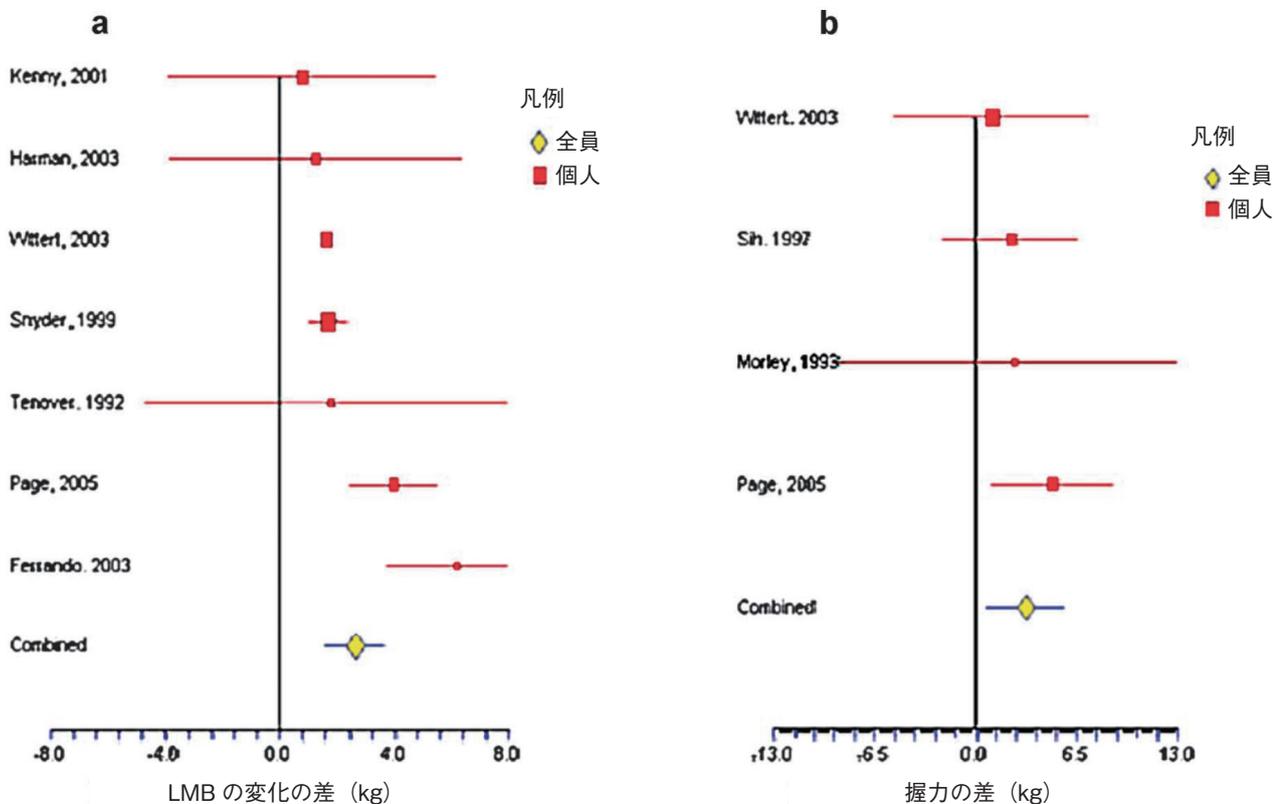


図5 除脂肪量(LBM)と握力の変化。45歳以上の男性のテストステロン投与群とプラセボ群を比較したメタ分析をプロット。(58)から修正転載。

(a)LBMの変化(kg)、(b)右手の握力の変化を示す。プラスの差はテストステロンの効果を示唆する。ゼロを含まない信頼区間はプラセボ群とテストステロン群の有意差を表す。

年齢男性に対するテストステロン療法について、一般的な提言を行なうことはできないと結論づけた(59)。同委員会は、より多くの情報が公表されるまで、高齢男性へのテストステロン投与は、個々の症状に合わせて実施すべきであり、アンドロゲン欠乏症による明らかな症状を経験しているか、明らかに、また常時テストステロン濃度の低い高齢者に限定すべきであると提言している。このような個人においては、テストステロン療法を検討する前にその潜在リスクや有用性について患者と慎重に話し合うべきであり、また潜在的な副作用に対する厳しい監視が必要である(59)。医学研究所の「将来のテストステロン研究の方向性に関する専門委員会」は、この分野のテストステロン療法を最優先分野とみなし、症状のみられる高齢者に対し将来テストステロン療法が有効と思われる4つの分野、すなわち身体機能障害、性機能障害、活力、そして認知機能障害において、系統的な試験を実施することを勧告した(325)。

### アスリート集団におけるアンドロゲンの投与量と投与パターン

アスリートは一般的に、スタッキングによりアンドロゲンを使用する。スタッキングとは、数種類の薬物を同時に摂取する方法である。1種類のアナボリック薬を別のアナボリック薬と同時摂取することにより効力が強まる、というのがスタッキングの根拠である。アスリートは大概、経口、非経口(注射)、両方の化合物を併せて使用する。しかし自己投与の中で最も一般的な方法は注射による投与であると思われる(アンドロゲン使用者の77%が使用)(114)。非経口化合物を用いる主な理由は、健康上の理由およびこの投与経路が結果的により大きな効果をもたらすと信じられていることに関連がある(114)。大抵の使用者は周期的なパターンでアンドロゲンを摂取するが、これは、数週間または数ヶ月の間薬物を投与し、一定期間使用を中止することを意味する。アスリートはピラミッド(ステップアップ)パターンで薬物を摂取することが多く、その場合、数週間かけて徐々に用量を増加させる。サイクルの終盤には、有害な副作用が起こる可能性を減じるために投与量を減少させる。この時点で薬物の使用を完全に中止するアスリートもいるし、あるいは種類の異なる薬物(使用中止後のテストステロン濃度の望ましくない低下を予防するために、内因性テストステロンの生産量を高める可能性のある薬物)の投与サイクルを開始するアスリートもいると思われる。各サイクルの長さには大きな開きがあるが(1週間から728週間まで)、平均的な周期の長さは11週間であるとの報告がある(114)。近年の研究によると、医療目的以外のアンドロゲンの使用パターンは、大概、1年のうち4～6ヵ月であることが示唆される(114,388)。典型的なアンドロゲン処方には平均3.1種類

の薬物が含まれ、投与量は、生理学的補充用量の5～29倍大きく異なることも報告されている(395)。アンドロゲンを自己投与する人のほぼ50%が、1週間に1,000mgを超える大量のテストステロン、またはそれに相当する量のアンドロゲンを摂取している(388)。しかしこの数値は誇張されているかもしれない。Cohenらが指摘するように(114)、近年の調査では、1週間に1,000mg以上のテストステロンまたは相当量のアンドロゲンを自己投与する使用者の割合は、ほぼ10%程度と思われる。いずれにしても、これらのアンドロゲン使用者が期待する効果を得るためには、薬理学的用量よりも多く摂取することが重要である。用量の重要性は、1985年にForbesが発表した古典的研究で明らかにされたが(187)、この研究では、投与されたアンドロゲンの総用量と除脂肪体重の増加との間に対数関係があることが示された。この結果は、PEDを使う多くのアスリートの「多ければ多いほどよい」という考え方に拍車をかけた。

アンドロゲンの使用に関連するもうひとつの問題点は、これらの薬物を自己投与する人の間でしばしばみられる多薬療法である。近年の研究によると、アンドロゲン使用者の96%(500名中481名)が、パフォーマンスの向上をさらに大きくするために、他の蛋白同化薬および/または興奮薬を用い、またアンドロゲンの使用に伴う副作用を軽減するための薬物を併用していることを認めた(388)。これらのアンドロゲン使用者が用いる補助的薬物の中で最も一般的な種類は、脂肪の減少促進を目的とした化合物であると思われる。使用者の65%以上が、薬物の摂取サイクル中にカフェインとエフェドラ/エフェドリンを使用していることを認めた。さらにアンドロゲンの自己投与を認めた4名中1名は、薬物サイクル中に、GH、インスリン、またはIGFを同時に使用していることを示唆した(388)。一般に、アンドロゲンを自己投与する人の半数以上が、アンドロゲンの投与に伴う副作用を軽減または抑制するための薬物も用いている(388)。

### 隠蔽薬およびアンドロゲンと通常併用される薬物

多くの場合、アンドロゲンは、スタッキングの一部として、あるいは薬物検査に備えてステロイドの使用を隠すための隠蔽薬と一緒に摂取されることが多い。これらの隠蔽薬もアンドロゲン同様禁止薬物であり、薬物検査の結果が陽性であれば懲罰の対象となる。以下のセクションでは、アスリートがアンドロゲンとヒト成長ホルモン(hGH)のほかに使用する可能性のある薬物について簡単に検証する。

### 隠蔽薬

隠蔽薬は、アンドロゲンや他の薬物の使用を隠すことにより、薬物検査の結果を陰性にする目的で使用される。時

には、尿を薄めて薬物の使用を隠すことを目的に、利尿薬が使用されることがある。様々な薬物の排泄率を減少させるスルホンアミド(サルファ剤)は、アンドロゲン代謝産物の排泄率を低下させるためにも使用される。しかしこれらの薬物は、薬物検査が原始的であった当時ほど効果的ではない。現在の薬物検査では、たとえスルホンアミドを使用したとしても、尿中のアナボリックステロイドを検出できる。広く用いられているスルホンアミドのひとつがプロベネシドであるが、禁止物質リストに加えられてから、この薬物の使用はアスリートの間で劇的に減少した。プロベネシドはペニシリンの排出を減少させるために1950年代に開発された。プロベネシドが検出されると、薬物検査は不合格となり、資格停止処分を受ける可能性がある。

エピテストステロンを隠蔽薬として用いるアスリートもいる(2)。エピテストステロンは、テストステロンの17 $\alpha$ エピマーで、尿中にテストステロンと同程度の濃度で見られる。その生理学的役割は明らかではないが(反男性ホルモン作用などが想定される)(474)、なかには、ドーピング規程の限度内(4:1)までT:Eの比率を緩和するために(テストステロン処方に似た用量で)エピテストステロンを投与するアスリートもいる。アスリートからの報告によると、検査の1時間前にエピテストステロンの注射をすると薬物検査に「合格」できることが示唆されている。エピテストステロンの投与は検出可能ではあるが(2)、特にエピテストステロンを対象とした検査を行わないかぎり、アスリートが検査をすり抜ける可能性はある。エピテストステロンは市販されていないために入手は困難であり、使用しているのは主に上級アスリートである。最後に、尿検体のすり替え、カテーテルの使用、混合物質の使用など、その他の不正な検体操作もこれまでに報告されている(257)。これらの方法は禁止されており、アスリートによるこのような不正行為を減らすために、より厳しい検査の実施方針が導入されている。

## 利尿薬

利尿薬は腎臓におけるナトリウムの再吸収を阻害し、水分と電解質の尿への排出を誘発する。利尿薬は高血圧、心臓麻痺、浮腫および腎臓病、肝臓病などの治療に使われる(80,241,492)。利尿薬を分類すると、ループ利尿薬(腎臓のヘンレループでナトリウムの再吸収を阻止する作用のあるフロセミド、ブメタニド、エタクリン酸、トスセミド等)、チアジド系利尿薬(遠位尿細管でナトリウムの再吸収を阻止する作用のあるクロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、メトラゾン、トリクロルメチン、キンタゾン等)、およびカリウム保持性利尿薬(アミロリド、トリウムテレン、スピロノラクトン等)がある。ほかにも何種類か利尿薬は存

在するが、一般のアスリートによる使用頻度ははるかに低い。利尿薬は体液/体重の減少をもたらす、アスリートによってアンドロゲン検査の隠蔽剤として使われるが(排尿を速め尿中の薬物濃度を低下させる)、重量別階級を用いるスポーツやボディビルでも用いられる。Benzi(53)は、利尿薬はアンドロゲン、興奮薬、麻酔薬の次に多く使われる第4の薬物であると報告した。利尿薬は禁止薬物であり、尿中から利尿薬残留物が検出された場合は、薬物検査は不合格となる。

利尿薬は短期間使われる。利尿薬には、疲労、虚弱、筋痙攣、筋痛、頭痛、意識混濁、吐き気、食欲不振、心臓の不整脈、筋グリコーゲンの減少など、多くの重大な副作用をもたらす可能性がある。研究によると、40~126mgのフロセミドが体重を2~4%減少させたこと、続いて、自転車のパフォーマンス、 $\dot{V}O_2\text{max}$ 、筋力および力の立ち上がり率を低下させたことが示された(23)。筋力とパワーが若干減少することを示した研究が示唆するように、利尿薬により、有酸素性運動のパフォーマンスは無酸素性運動のパフォーマンスよりさらに大きく低下するように思われる。しかし、穏やかな脱水症状はみられるもののパフォーマンスの低下は全く起こらなかったことを明らかにした研究もある(33)。近年の研究によると(体重は2.2%減少したが)、40mgのフロセミドは、50m、200m、400mスプリントのタイムや垂直跳び跳躍高には影響を及ぼさないことが示された(525)。

## エストロゲン拮抗薬

エストロゲン拮抗薬は、酵素アロマターゼを阻害することによって、またはエストロゲン受容体の活動を阻止することによって、エストロゲンの効果を抑制する薬物である(226)。SARMと同様に、SERMsは組織選択的エストロゲンの活性を阻害するために開発された(226)。エストロゲン拮抗薬は、乳がん、不妊症など様々な疾患や疾病の治療に効果的に利用されてきたが(40,477)、アスリートはエストロゲン拮抗薬をアナボリックステロイドの使用による芳香化作用を低減するために摂取する。男性では、エストロゲン拮抗薬は内因性テストステロンの産生を増加させる可能性があり(226,358)、それが、アンドロゲンサイクルの完了時または完了間近にアスリートがエストロゲン拮抗薬を使用する理由である。アンドロゲンには、芳香化特性がきわめて少ないもの(デカデュラボリンなど)から、より強いもの(イクイポイズ、ディアナボル、ハロステチン、テストステロンなど)まであり(495)、そのためアスリートは、エストロゲン拮抗薬をスタッキングの一部として使う誘惑に駆られる。また異なるテストステロンエステルを使用により、例えばエナンセート対ブシクレート対ウンデノエートでは異なる男性化作用が報告されている(526)。アンドロゲンの

使用によるいくつかの望ましくない副作用(女性化乳房や水分貯留、その他の健康障害)は、エストラジオールや他のエストロゲンへの芳香化により生じる。諸研究により、テストステロンまたはアナボリックステロイドの投与により血漿エストラジオール濃度が有意に上昇することが示されている(85,508)。

エストロゲン拮抗薬の2つのカテゴリーは、アロマトラーゼ阻害薬と受容体遮断薬である。アロマトラーゼ阻害薬には、アミノグルテチミド(シタドレン)、エキセメスタン(アロマシン)、テストラクトン(テルサク)、フォルメスタン(レントロン)、レトロゾール(フェマーラ)とアナストロゾール(アリミデックス)などがあり、芳香化を阻害する。アロマシンはアスリートの間では、最も効果的とはいえなくても、かなり効果的なアロマトラーゼ阻害薬のひとつであると考られている(326)。SERMsと受容体遮断薬、すなわち、クエン酸クロミフェン(クロミド)、クエン酸タモキシフェン(ノルバデックス)、ラロキシフェン(エビスタ)などは、エストロゲン受容体を阻害する。クロミドは、男性ボディビルダー(50~100mg/日)がよく用いる人気の高い薬物で、ステロイドサイクルの終了時に4~6週間よく使用される。ノルバデックスも広範囲に利用されているエストロゲン拮抗薬で、10~30mg/日摂取される。シタドレンもよく使用され、アスリートの報告では250~500mg/日で摂取される(コルチゾールをコントロールする効果を高めるために、さらに高用量で使用される場合もある)。シクロフェニルはステロイドサイクル終了後に4~5週間、400~600mg/日ずつ用いられる(326)。アロマトラーゼ阻害薬、SERMs、およびクロミドなどを含む他のエストロゲン拮抗薬は、WADAなどの競技運営団体により禁止されている(537)。

## 甲状腺薬

甲状腺は2つの重要な規制対象の代謝ホルモンを作り出す。トリヨードチロニン(T3)とチロキシシン(T4)である。甲状腺ホルモンには、ほぼすべての人体細胞において多種多様な作用をもたらすが、その中には、神経系、骨格系、筋系、代謝系、エネルギー消費系などにおけるきわめて重要な作用も含まれる(82,528)。甲状腺薬(主としてレボサイロキシシンナトリウム)は、一般に甲状腺機能不全または甲状腺機能低下症の治療に用いられる(167,530)。理論上、タンパク同化反応の効力を高めるためには、甲状腺ホルモンを他の薬物と相乗的に摂取する。アスリート、特にボディビルダーは、タンパク同化発達プロセスを潜在的に強化するために、またエネルギー(カロリー)の制限に伴う負の代謝効果を相殺するために用いてきた。アスリートが用いる甲状腺薬には、薬理学的用量を超えるサイトメル、トリアカナ、シンスロイドなどがある(326)。甲状腺薬を医師の監督

を受けずに使用すると、視床下部・脳下垂体・甲状腺系の機能障害を招き、骨と骨格筋の異化作用、動悸、興奮、息切れ、不整脈、発汗、吐き気、焦燥感、震え、不安、頭痛などの副作用を惹起する可能性がある(113,167)。甲状腺薬は、治療目的で使用される処方薬であり、競技パフォーマンスの増強に使用することは非倫理的である。運動競技に対する甲状腺薬の潜在的なパフォーマンス増強効果を調査した研究は数が少ない。したがってその有用性は不明であり、使用は禁忌とされる。

## 中枢神経興奮薬

興奮薬は、中枢神経系の活動を活発化し、精神的鋭敏さ、注意力、身体的エネルギー、熱発生、運動パフォーマンスなどを増大させ、例えば、筋力、持久力、反応時間、体重減少などを改善する(27,449)。しかし神経質、不安、心臓触感、頭痛、吐き気、心筋症、高血圧などの副作用があり、稀ではあるが、時には脳梗塞を引き起こす可能性すらある。興奮薬にはアンフェタミン、カフェイン、コカイン、エフェドリンなどがある。興奮薬の多くは禁止薬物に指定されているが、それにもかかわらずアスリートによる使用は決して珍しくはない(537)。カフェイン、プソイドエフェドリン、シネフリン、エフェドリン、メチルエフェドリンは低濃度であれば(<10 $\mu$ g/ml)禁止されない。アンフェタミンは、神経末端部からノルエピネフリン、セロトニン、ドーパミンなどの貯留ホルモンを分泌し、再取り込みを阻害して、シナプス間におけるドーパミンとノルエピネフリンを増加させる(27)。交感神経の反応は、神経伝達物質が多く存在することにより大きく促進される。NCAAとの提携によりアメリカ医師会は、1957年にアスリートによるアンフェタミンの使用の疑いに対して広範囲な調査を開始した(283)。Bentsら(52)は、大学のホッケー選手の7~16%がアンフェタミンの過去または現在の使用を申告したことを明らかにした。摂取されたアンフェタミンは小腸から吸収され、ピーク血中濃度は摂取後1~2時間で起こる(27)。興奮薬の薬理効果は、摂取後10~40分後に現れ、最大6時間維持される。アンフェタミン代謝産物は尿中に排出され、薬物検査により(使用後最大4日間)検出できる。

エフェドラは呼吸器疾患の治療に用いられるが、一般に気管支拡張薬、抗ヒスタミン剤、充血緩和剤などの薬品および減量を謳った製品に含まれている。NCAAはエフェドリンの使用を禁止している。エフェドリンアルカロイドは一般的な風邪薬に含まれ、特に製品によってはラベルに記載されている以上に多量のエフェドリンアルカロイドを含有していることがあるため、アメリカの大学生アスリートは、風邪薬の摂取により薬物検査で違反とされる可能性があることを認識する必要がある(504)。Chesterら(107)によ

ると、フェニルプロパノラミンやプソイドエフェドリンを含む処方箋不要の鼻腔充血緩和剤を36時間かけて摂取すると、最後の摂取から4時間後にピーク尿中濃度となり、最大16時間持続することが示された。エフェドリンの使用は、ボディビルダー(504)、ウエイトリフター(218)、ジムの会員(280)の間で多くみられる。

エフェドリンの使用によるパフォーマンスの変化はあまり明白ではない。プソイドエフェドリンを初めて使用した際のランニングまたは自転車のパフォーマンスに、改善は認められなかった(108,110,202,489)。ただし、自転車運動中のピークパワーと筋力が増大したことを明らかにした研究が1件だけある(201)。エフェドリンだけの摂取について調査した研究は、パフォーマンス増強効果はきわめてわずかであることを示した(50,256)。しかし、カフェイン/エフェドリンのスタッキングは、運動中の血圧、心拍数、血糖値、毎分換気量、インスリン、遊離脂肪酸、乳酸濃度を高める可能性があり(50,224)、パワー発揮能力のより大きな増加をもたらす、疲労困憊までの時間を延長し(50,51)、負荷をかけた3.2km走のタイムを改善した(49)。

#### クレンプテロール

クレンプテロール(スピロペント、プロントペント、ノベガム、クレンアズマ、ブロンコテロールなど)は、興奮薬と同様、ホルモン系、代謝系、心臓血管系、および交感神経系への効果をもつ気管支拡張薬であり、喘息の治療に用いる $\beta 2$ 拮抗薬である。WADAは、クレンプテロールの試合での使用を禁止している。それでもアスリートがクレンプテロールを使用してきた理由は、(a)(他の $\beta 2$ 拮抗薬よりも大きな)筋肥大と筋力の増大をもたらす、(b)脂肪の分解を促進することが示されているためである(99,158,277,471)。クレンプテロールは筋力とパワーを増大させることが明らかになっている(409)。また大概は他の薬物と併用される。アスリートは、2~3週間使用後、2~3週間使用を休止するというように、「オン/オフ」を切り換えてクレンプテロールを使用する。用量は60~140mcg/日である(326)。クレンプテロールの半減期は35時間で、その後の反復投与により蓄積される。クレンプテロールの約97%は8日以内に身体から排出される(334)。クレンプテロールを使用した場合の副作用としては、心拍数の増加、心収縮力、振戦、筋の痙攣、動悸、不眠、不安、頭痛などがある(294)。

#### ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)

hCGは、女性の胎盤にみられる二量体の糖タンパク質ホルモンである(226)。アスリートがhCGを使用する理由は、hCGが体内でテストステロンを作り出すライディヒ細胞を刺激することが明らかになっているためである(226)。男

性では、ライディヒ細胞に特異的な標的受容体があり、LHに非常によく似た働きをする。活性化が周期的なAMP二次的メッセンジャーシステムの活性化をもたらす、ステロイドの生成を促進する(292)。3,000IUのhCGが、アスリートのテストステロンを有意に高めることが証明されている(264)。6,000IUのhCGを注射した2時間後に、血漿テストステロンが50%上昇したことも観察された(430)。血漿テストステロンの上昇ピークは、hCG投与の3~4日後に観察されるため、この反応は二相性であると思われる(292)。投与されたhCGのおよそ20~30%は6日以内に尿により排出される(292)。アスリートがアンドロゲン投与サイクルを下方修正する場合に、睾丸容積とテストステロン生成能力の回復を図り、アンドロゲンに伴うタンパク同化作用をある程度維持することができるように、hCGをアンドロゲンと併用することも多い。サイクルから外れたばかりのアンドロゲン使用者にhCGを1回注射すると、テストステロン濃度が一時的に上昇する(346)、通常のテストステロン濃度を維持するためには、週3回のhCG(5,000IU)の投与を数週間継続することが必要であると思われる(347)。さらに、生体内の自然なテストステロンの生成を増加させるために用いられるhCGは、テストステロンのドーピングを行なっているアスリートが、T:E比を安定化させる(すなわちエピテストステロンを増加させる)ためにも使用されている(292)。Kicmanら(291)およびCowanら(123)は、単回投与したhCG(5,000IU)がテストステロンの有意な上昇をもたらしたが、T:E比の有意な変化はみられなかったことを明らかにした。hCGはテストステロンを増やすため、テストステロンまたはアナボリックステロイドの使用に伴ういくつかの副作用が、特に高用量で使用した場合にみられる。アスリートは3~4週を1サイクルとして、1,000~7,000IUのhCGを5日ごとに注射投与するが、さらに多量のhCGを8週間以上のより長いサイクルで使用するアスリートもいる(326)。

#### 局所肥大薬

局所肥大薬は、主にボディビルダーによって使用される。局所的に注射すると、例えばシンソール、ノロティル、カバージェクトなどの薬物は、筋サイズの一時的な増加をもたらす(326)。以前はエシクレンも使用されたが、それはエシクレンを注射すると局所的に腫れと炎症をもたらしたからである。しかし今日ボディビルダーは、局所的な筋肥大のためには別の薬物を使用している。シンソールは中鎖脂肪酸、リドカイン、ベンジルアルコールが成分で、筋内に注射すると筋束間に留まり、繰り返し注射することにより、多量のシンソールが筋内に貯えられる。ボディビルダーは2~3週間、毎日または1日おきに1~3mlを注射するよう指示される(326)。現時点において、これらの薬物と副作用の

可能性については、科学的にはほとんど何も解明されていない。これらの薬物の使用は非倫理的であり、潜在的に重大な副作用をもたらす危険性がある。

### アンドロゲンの使用頻度

アンドロゲンの治療目的以外の使用がアメリカ国内でどの程度蔓延しているかに関しては、科学的なエビデンスは著しく不足している。最近の報告によると、一生涯における治療目的以外のアンドロゲンの利用は、大学生集団においては1993年以降、常に1%に維持されていることが示唆される(348)。アメリカには4,000万人以上の大卒者がいることを考えると(369)、およそ40万人以上が生涯にアンドロゲンを使用したことがあると推定できる。さらに近年の調査は、アンドロゲン使用者の半数近くが大学卒業以上の学歴であることを示唆している(114)。すなわち、使用者の半数が大卒者ではないということは、生涯にアンドロゲンを使用したことがある人は、アメリカ全体で80万人以上に上ると推定できる。しかし、アンドロゲンの臨床目的以外の使用について調査した大多数は、大学生や青年期のアスリートに的を絞った研究である。一般に、成人のアンドロゲンの使用に関する情報は、自己投与者を対象とした調査に限られている。

成人のアンドロゲン使用者集団においては、使用者の平均年齢は29歳で、その半数近くが少なくとも学士号を有し、自ら使用を認めた人の5%が最高学歴(法学と医学を含む博士号)を取得している(114)。アメリカにおけるアンドロゲンの成人使用者の大多数は白人(88.5%)で、一般市民の平均年収を上回る専門的職業に就いている(114)。アンドロゲン使用者の一般的集団が薬物を利用する主な理由は、筋力や筋量の増大や「外見を良く見せたい」という願望と関係があると思われる(114,246)。薬物の使用に関するその他の動機には、体脂肪の減少、気分の改善、セックスパートナーに魅力を感じさせることなどが含まれる。興味深いことに、調査対象である1,955名のアンドロゲン使用者の男性にとって、ボディビルや競技パフォーマンスは使用動機ではなく、ほとんど重要ではなかった(114)。近年のメディアレポートは、プロ選手や青少年の間でPEDが使用されていることに焦点を当てているが、実は、治療以外の目的でアンドロゲンを自己投与している成人の大多数は競技アスリートではなく、知的な、経済的に安定した白人男性であると思われる。

メディアの取材に基づく、PED、特にアナボリックステロイドとGHの使用は、今日、プロ選手の間で野放しになっていると一般的に信じられている。1995年、アメリカのパワーリフティングチームの67%がアナボリックステロイドを使用していることが報道されたが(520)、NFLでは1970～80年代にかけてのアナボリックステロイドの使用が、選

手の50～90%に及んでいたことを示唆する事例報告もある(543)。しかし過去数年の有効な科学的エビデンスは、競技アスリートによる非合法のPEDの使用が減少していることを示している。NCAAが14,000名の学生を対象に行なった調査において、アンドロゲンを自己投与したことがある大学生アスリートの割合が12年間連続で減少していることが示唆された(14,368)。この調査によると、アンドロゲンの投与を認めた大学生アスリートの数は、1989年の4.9%から2001年の1.4%に減少した。このような傾向はアメリカンフットボールを含むあらゆるスポーツで明白にみられ、アメリカンフットボールでは、この期間に、アスリートによるアンドロゲンの使用は約50%減少した(14,368)。興味深い点は、一般のアンドロゲン使用者の間では、人種/民族による違いが報告されているが、大学生アスリートに関する報告では、より平滑化しているように思われた。大学生アスリートのうち、アフリカ系アメリカ人のアンドロゲン使用者は(1.1%)、白人のアンドロゲン使用者(1.1%)と同程度であると思われる(213)。いずれにしても、プロ選手やオリンピックレベルの能力をもつ選手の間での具体的な使用パターンはいまだ謎であり、残念なことに、アメリカのプロスポーツ団体はいずれも、薬物検査の結果を公表していない。したがって、プロスポーツ界から流出する大部分の情報は中傷や風評に基づいている。

NCAAのPEDに関する調査で最初に生じた不安は、アンドロゲンの使用を自ら認めた大学生アスリートの間で、薬物を初めて使用した年齢が変化していることであった。初めて調査が行なわれた年には、これらの禁止薬物を使用したことのある大多数の大学生アスリートが、大学での競技キャリアの終わりころになって初めてアンドロゲンを使用していた。おそらく、次の段階(プロスポーツ)でプレーするチャンスを高めるためであったと思われる。しかし最近公開された調査結果にみられる傾向は、初めてアンドロゲンを使用するアスリートの低年齢化である。今日では、アンドロゲンの使用を自ら認めた大学生アスリートの40%以上が、高校生時代に薬物を使い始めている(368)。さらに不安なことは、中学生にもアンドロゲンの使用者がいるという報告である(175,478)。だが最新の研究において、これらの結果を裏づけることはできなかった(246)。

思春期の若者におけるアンドロゲンの使用に関する調査も、プロスポーツや大学生アスリートと同様の傾向がみられるように思われる。思春期の若者に関するPEDの使用を調査した初期の研究では、中等教育レベルにおけるアンドロゲンの使用は、男子で6(91)～11%(274)と報告された。過去10～15年間、思春期における若者のアンドロゲン使用率は自己報告で1.6～5.4%の範囲であり、やはり減少傾向にある(154,159,246,253,370,441,493)。より高い使用率(使

用を自ら認めた者が>6%)を示した研究は、特に高校のア  
メリカンフットボール選手を調査した研究であった(478)。  
しかし思春期のアスリートとアスリート以外の若者の間の  
アンドロゲンの使用を比較した研究結果の結論は、まだ得  
られていない。思春期のアスリートとアスリート以外の若  
者の間で、アンドロゲンの使用に差がないことを示した研  
究が若干あるが(154,370)、他の研究は、アスリートが非ア  
スリートより高い頻度でこれらの薬物を使用する傾向があ  
ることを示唆している(441,493)。学生が高校に進学すると、  
思春期の若者のPED使用パターンは増加するよう思われ  
る。近年の研究では、男子高校生(12年生)の6%がアンド  
ロゲンの使用を認めている(246)。さらに、アメリカの思  
春期における若者のアンドロゲン使用率は、中西部(3.0%)、  
西部(2.02%)、北東部(1.71%)、南部(3.46%)であり、南  
部の学生の間で一層蔓延していると思われる(159)。アンド  
ロゲンを自己投与する成人が高学歴であるのとは対照的に、  
これらの薬物を使用する若者の学業成績は平均以下であり、  
気晴らしのために薬物を使う傾向がより強いよう思われ  
る(159,359)。興味深いことに、近年の研究によると、思  
春期における若者のアンドロゲン使用に関しては、他の薬物  
の使用、喧嘩、性的リスクが、スポーツへの参加以上の予  
測指標であることが示唆されている(359)。

アンドロゲンの使用パターンで最も大きな変化のひと  
つは、女性アスリートと思春期の若者の間の蔓延率であ  
る。一般に、アンドロゲンを使用する男性の蔓延率は女性  
の4倍も高く、女性の使用パターンは1.2~1.7%の間であ  
ると報告されている(159,160)。ところが思春期の男子の間  
で使用が減少しているのとは対照的に、思春期の女子によ  
るアンドロゲンの使用頻度が10年前から5年前までの間に  
増大していることが複数の研究者により報告され、その範  
囲は2.0%(359)から2.9%(253)に達している。しかし近年  
の研究では、思春期の女子に関するアンドロゲンの使用頻  
度のこのような拡大傾向は、誇張された可能性があること、  
あるいは少なくとも実際は低下傾向にあることが指摘され  
ている(154,246)。

近年の研究結果は、大学生アスリートと思春期の男子の  
間でアンドロゲンの使用が減少していることを示唆してい  
る。しかし、アナボリックステロイドを初めて使用する機  
会の低年齢化、女性の間での潜在的な蔓延率の上昇、ア  
スリート以外の集団における使用頻度の上昇は、アンドロ  
ゲンの問題が特定の集団に関する部分的な問題というよりも、  
むしろ社会全体の問題になりつつあることを示唆している。

### アンドロゲンの使用と濫用に関する医学的問題

アンドロゲンの不正使用は秘匿されるため、アスリート  
やレクリエーションレベルのボディビルダーでみられるア

ンドロゲンの副作用について、系統的な調査を行なうこと  
は困難である。したがってこれらの調査は、使用した薬物  
の種類、用量、頻度、期間、使用開始年齢、補助的薬物の  
併用に関する散布度が大きいと、内容も希薄であり、混  
乱がみられる。自己申告による薬物使用の実態には、常に  
疑問が付きまとう。

驚くべきことに、アンドロゲン性ステロイドの使用に伴  
う重大な副作用の頻度は、従来報告されているのと同程度  
に低い。だがそれが、これらの薬物は「危険性が低い」とい  
う誤った認識を植えつけ、規制当局にも誤った安心感を与  
えた。このような誤認は、部分的には、臨床試験で用いら  
れたアンドロゲンの用量が、アスリートやレクリエーショ  
ンレベルのボディビルダーが実際に投与する用量よりも有  
意に少なかったために、観察される副作用の頻度が低かつ  
たことに関連している。臨床実験では、エナント酸テスト  
ステロンの投与量は最大で毎週600mgであったが、調査対  
象のアンドロゲン使用者の60%は、1,000mgのテストステ  
ロンまたは同等のアンドロゲンを使用したと報告している  
(388)。しかも、アンドロゲン使用者の25%がGHまたはイ  
ンスリンを併用していた(388)。

**表5**はアンドロゲンの使用に伴う副作用を挙げている。  
その中には、気分障害や精神障害(406)、自殺または殺人に  
よる死亡リスクの上昇(389)、血漿HDLコレステロールの顕  
著な低下や凝固因子の変化(15)を含む心臓血管系の危険因  
子の有害な変化(204,391)、結果的に不妊をもたらす視床下  
部・脳下垂体・性腺軸と精子形成の抑制、および肝酵素の増  
加(144,397,467)などがある。アンドロゲンの濫用者は、同  
時にその他の補助的薬物を併用していることが多く、その  
中にはアンフェタミンやコカインなどの興奮薬も含まれる。  
これらの補助薬物はそれ自体が重大な副作用を起こす場合  
がある。またアンドロゲン濫用者は、HIV感染、傷害、暴  
力など危険性の高い行為を行なう可能性がある。

### アンドロゲンの濫用と死亡率

アンドロゲン使用者の間では、冠状動脈および脳血管障  
害が原因の突然死が多数報告されている(351,531)。しかし  
ながらこれらは主として事例報告であり、アンドロゲンが  
これらの死亡原因に果たす役割を確定することはできない。  
アスリートによるアンドロゲンの使用と死亡率および健康  
に及ぼす影響に関する系統的な調査は、これまで驚くほど  
わずかしかな行なわれていない。Parssinenら(389)は1977  
~82年の間に、82.5~125.0kgの階級におけるウェイト  
リフティングの試合で、上位5位までに入賞した62名のパ  
ワーリフターの間で、死亡率とその背景にある死亡原因の  
調査を行なった。対照群は、一般市民から選んだ同年齢の  
人々である。パワーリフターの13%と年齢を合わせたコン

コントロール群の3%が、この期間に死亡した。自殺、心筋梗塞、肝性昏睡および非ホジキンリンパ腫が、パワーリフターの主な死亡原因であった。したがって、この比較的小規模な研究において、パワーリフターの死亡リスクは、コントロール集団の死亡リスクより4.6倍高かった。別の研究では、死亡し検死が行なわれたアンドロゲン使用者の平均年齢は24.5歳であったが(398)、この著しく若いアンドロゲン使用者の死亡年齢は、ヘロインまたはアンフェタミン使用者の平均年齢よりさらに若い(398)。スウェーデンで行なわれた患者記録を調査した別の研究においても(399)、アンドロゲン使用者の標準死亡率は、非使用者の死亡率より有意に高く、アンドロゲン使用者は早死のリスクが高いことが報告されている。

Thiblinら(498)は死後に法医学的検査が行なわれた34名

のアンドロゲン使用者の死亡原因と方法を調査したところ、32%が自殺、26%が殺人の被害者、35%が不慮の事故と判定された(498)。薬物の重複使用、心臓病、衝動的でコントロール不能な暴力行為などが事故死の一因であった(498)。

早死したアンドロゲン使用者の大多数は、他の向精神薬も使用していた(398)。自殺したアンドロゲン使用者は、自殺直前の期間、うつ症状や軽躁症状を呈すること、暴力行為に及んだこと、あるいは、職場や個人的な生活において対人関係に問題があったことなどが指摘されている(499)。

### アンドロゲンが心臓血管系に及ぼす影響

アンドロゲンはリポタンパクプロフィール、心筋の量と機能、心腔リモデリング(構造変化)、血栓症のリスクなどに影響を及ぼす(75,143,284,340,351,372,431,488)。アンドロゲンの心臓血管系への有害作用を説明できると思われる機序がいくつか提案されている(351)。高用量のアンドロゲンはプロアテローム性脂質代謝異常を誘発し、それによりアテローム性動脈硬化症のリスクを高め、凝固因子と血小板への影響により血栓症のリスクが高まり、血管の酸化窒素に対する効果により血管痙攣を誘発するか、または心筋細胞に対する直接効果により心筋損傷を誘発する可能性がある。(180,349,351)。

血漿中脂質とリポタンパクに対するアンドロゲンの効果は、用量と投与経路(経口、非経口)、およびアンドロゲンが芳香化可能か否かに依存している(29,47,58,75,151,255,265,289,463,464,529,545)。テストステロンの補充用量の非経口投与は、血漿中のHDLコレステロール濃度のわずかな減少を伴うが、総コレステロール、低密度リポタンパク(LDL)コレステロール、中性脂肪の濃度にはほとんどあるいは全く影響を与えない(58,463,529)。ところが超生理学的用量のテストステロンは、たとえ非経口投与した場合でも、HDLコレステロール値を著しく低下させる(63,456)。対照的に、経口投与では、17 $\alpha$ アルキル化され芳香化しないアンドロゲンは、非経口投与されたテストステロンに比べ、血漿HDLコレステロール濃度の一層の低下とLDLコレステロールの上昇を招く(265)。

アンドロジェニックステロイドの使用の間では、左心室の容積増加が報告されている(143,144,284,288,351,392,488)。多くのアンドロゲン使用者が左心室肥大を誘発しうる高強度のレジスタンストレーニングを行なうパワーリフターであるため、パワーリフターで報告される左心室の肥大が、レジスタンストレーニングによるものか、アンドロゲンの使用によるものか、あるいはその両方によるものかは明確ではない(392)。アンドロゲン使用者の間で観察される左心室肥大が有益であるか有害であるかは不明だが、アンドロゲンを使用していたパワー系アスリートにおける左心室機

表5 アンドロゲンの使用と関連付けられる潜在的有害作用

アンドロゲンの大量投与による潜在的有害作用
行動および精神への有害作用 自殺および殺人による死亡リスクの上昇 うつ病 軽躁病および躁病 興奮剤、向精神薬およびhCG、クロミフェン、アロマターゼ阻害薬など補助薬物の使用増加
心臓血管系の合併症 HDL(高比重リポタンパク)コレステロールの低下 LDL(低比重リポタンパク)コレステロールの増加 心臓突然死 心筋の肥大と障害
視床下部-脳下垂体-睾丸軸の長期抑制
肝臓機能障害、新生物と肝臓病
女性化乳房
筋肉注射による潜在的有害作用
局所的感染と膿瘍
HIV、C型肝炎などを含む全身感染症
アンドロゲンの使用に伴う女性に特有の有害作用
男性型多毛症
陰核肥大
上半身の拡張を含む体格変化
乳房萎縮
月経不順
アンドロゲンの使用に伴う子どもに特有の有害作用
早すぎる骨端板融合と成長停止
少年の早すぎる男性化と少女の男性化
不健全な行動が増加する危険性 アルコール、タバコ、他の薬物の使用 シートベルト使用頻度の低下 性的活動の活発化 反社会的行動 成績の低下 絶食、嘔吐、ダイエットビル、下剤などの利用増加

hCG=ヒト絨毛性ゴナドトロピン、HDL=高密度リポタンパク質、LDL=低密度リポタンパク質、HIV=ヒト免疫不全ウイルス

能の研究により、収縮期と弛緩期のどちらの機能にも重大な障害が発見された(140,145)。Urhausenらによる別の研究(507)では、調査時点でアンドロゲンを使用中の男性パワーリフターとボディビルダーの左心室質量と壁厚を超音波心臓検査法を用いて測定し、12ヵ月以上アンドロゲンを使用していない元使用者および一度もアンドロゲンを使用していない未使用者のウェイトリフターと比較した。現在のアンドロゲン使用者は、未使用者または元使用者よりも心室の筋量が多かった(507)。E:A比(拡張早期ピーク血流速度[E波]/心房収縮期ピーク血流速度[A波])が、アンドロゲンを使用しているパワーリフターでは減少し、拡張期の機能が変化していることが示唆された(479)。アンドロゲンの多量投与は、心臓麻痺や線維症のリスクを高めると思われる(143,144,288,351,372,392,488)。アンドロゲンを大量摂取するパワーリフターの心筋組織には、線維性組織と脂肪滴の浸潤がみられる(372)。

アンドロゲンを濫用しているパワー系アスリートの間で、突然死の事例が複数報告されている(143,144,150,185,186,231,333,488)。突然死の多くは、これまで心筋梗塞と関連づけられてきた。心筋梗塞の中には非血栓性とみなされるものがあり、アンドロゲンが冠状動脈の血管痙攣を誘発するとの推測をもたらした(392)。これらの事例報告は主に逸話的であり、アンドロゲンの使用と突然死のリスクの間の因果関係は、科学的に確立されているとは全くいえない。アンドロゲンを使用しているパワー系アスリートのQT間隔(Q波の始めからT波の終わりまでの時間)は短い。これは、類似の左心室質量でありながら、QT間隔が長く、QT間隔のばらつきが増加しない持久系アスリートとは対照的である(479)。QT間隔のばらつきは不整脈罹病生の非侵襲的マーカーとして使用されているが(411)、アンドロゲンを濫用し多量投与しているパワーリフターが、心室不整脈になりやすいかは判明していない。

#### アンドロゲンがアスリートの精神および行動に及ぼす影響

「ステロイド性激怒」といわれる、アンドロゲン使用者の怒りの反応の事例報告は、非常に多くのメディアから注目を集めた。しかしテストステロンのプラセボ対照試験では、怒りのスコアや攻撃的な行動または測定値に関して一貫性のある結果は得られなかった(129,303,407,487,503,541)。複数の試験を通して一貫性がみられないことには、いくつかの要因があると思われる。攻撃的な行動の測定方法が試験間で異なっていたことや、自己報告によるアンケート調査では、小さいが重要な攻撃的変化に気づくだけの情報の細かさが欠けていた可能性もある。アンドロゲンの行動に及ぼす影響に関係するデータを解釈する場合、ウェイトトレーニングとそれに関連した練習の違い、アルコール、向

精神薬、栄養補助食品などの他の物質の併用、本来の性格や精神障害の有無などは、重要な交絡因子である(30)。テストステロンを用いた対照試験で、生理学的補充用量のテストステロンによる攻撃性の有意な変化を証明した研究はひとつもない。実際、健康なアンドロゲン欠乏症の男性におけるテストステロン補充療法は、気分のプラス面が改善され、マイナス面が軽減されることが報告されている(522)。対照試験において攻撃性の測定値が顕著に増加した被験者は少数で(5%以下)、しかも生理学的用量を上回る量でテストステロンを投与した場合に限られ、大多数の被験者はわずかな変化しか示さないか全く変化を示さなかった(129,303,407,487,503,543)。高容量のアンドロゲンの投与が、精神疾患のある集団において怒りの反応を引き起こす可能性があることは考えられる。実際、攻撃的な人、すなわちある種的人格障害のある人ほどアンドロゲンを濫用する傾向が強い。ある調査では、コントロール群に比べアンドロゲン使用者群には、ドアマンや警備員として働いていた人数が多かった(357)。犯罪者のある特定の集団において、武器を使った犯罪により有罪となるリスクはアンドロゲン使用者のほうが高かった(295)。事例報告によると、過去の精神障害歴、反社会的な人格障害または暴力歴のない場合でさえ、高用量のアンドロゲンを投与した男性は、暴力的または殺人的行為に走る場合があることが示唆されている(405)。

攻撃的な行動に対する社会的制約が厳しいために、自己報告による測定法では、回答者の行動の変化を把握することができない可能性がある。しかしアンドロゲンを多量投与している人は、挑発的な課題に直面した際に、予想外に高い攻撃性と激怒をみせる場合がある。Kouriらは、独創的な研究デザインを用いてこの仮定を検証した(303)。研究者たちは、健康な若者へのエナント酸テストステロンの超生理学的用量(600 mg/週)の投与が、プラセボの投与に比べ、攻撃的な反応を有意に増加させると報告した。調査中、健康な青年に対し、ランダムにプラセボまたは段階的用量のテストステロンを投与した。開始時点および介入期間の最後に、参加者は架空の対戦相手とゲームをするよう求められた。被験者は対戦相手が架空であることには気づいていない。被験者は、ボタンAかBのどちらを押すか選択するが、ボタンAを押すと金銭的報酬が得られ、ボタンBを押すと架空の対戦相手から金銭を奪うことができる(攻撃的な反応)。ゲームの目的はできるだけ多額の金銭的報酬を勝ち取ることであり、その目的を達成する最善の方法は、ボタンAを押し続けることである。だが驚くべきことに、エナント酸テストステロンの超生理学的用量(600 mg/週)を投与されている被験者は、より高い頻度でボタンBを選択する傾向があり(架空の対戦相手を罰するために)、テストステロン

を全く投与されていないか、または少量だけ投与されている被験者よりも攻撃的な反応のスコアが高かった。したがって多量のエンタートステロイドを投与されている人は、プラセボまたは低用量のエンタートステロイドを投与されている人よりも、敵対的な状況が生じた時に攻撃的な反応をする確率が高い。

ステロイド使用者は、アンドロゲンの使用中に躁病、軽躁状態、大うつ病などの気分障害を高頻度で経験する(339,406,408,509)。アンドロゲン使用中の大うつ病は従来報告されていたが、高用量のアンドロゲンの使用を中止している間の禁断症状として、より頻繁に観察された(339,406,509)。高用量のアンドロゲンを使用している女性アスリートでは、高確率で軽躁およびうつ症状が報告され、厳格な食事習慣の実行、自分の体型に関する不満とこだわりが報告された(219)。

Kanayamaら(279)は男性の薬物濫用者の中では、高頻度で、過去のアンドロゲンの濫用がみられると報告した。アルコール、コカイン、オピオイド依存症の治療のために入院していた223名の男性の薬物濫用者を調査したところ、13%がかつてアンドロゲンを使用していた。このことから研究者は、アンドロゲン使用者の一部は、薬物を濫用しやすくなると推測している。

## 肝臓毒性

肝酵素、胆汁うっ滞性黄疸、肝臓新生物と肝臓紫斑病などの増加が報告されているが、大部分は経口投与の17 $\alpha$ アルキル化アンドロゲン性ステロイドの使用によるもので(94,146,301,390,466,467)、テストステロンあるいはテストステロンエステルの非経口投与では報告されていない(95)。アンドロゲンの使用に関連して生じる肝臓新生物の大部分は、骨髄異形成症候群の患者で発生している(366)。アンドロゲン投与中の肝機能障害のリスクは、アンドロゲンを非経口摂取している人ではきわめて稀にしかみられず、おそらく誇張されすぎていると思われる(145,247)。さらに、アンドロゲン投与中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼとアラニン・アミノ・トランスフェラーゼの上昇が、肝機能障害の結果であるのか、筋力トレーニングに起因する筋損傷の結果であるのか、あるいはAST遺伝子に対するアンドロゲンの直接の転写効果によるものかは明白ではない(145,397)。

## 視床下部・脳下垂体・精巣軸の抑制

アンドロゲンの投与は、内因性脳下垂体LHと卵胞刺激ホルモン(FSH)の分泌作用を抑制し、間接的に、精巣のテストステロンと精子生産を抑制する(200,337)。視床下部・脳下垂体・精巣軸の予想される抑制により、アンドロゲンを使用

している男性は、受精率が低下し、不妊症になる場合がある(327)。実際、アンドロゲンを単独で、または他の性腺刺激ホルモン抑制剤と組み合わせて、男性の避妊薬として用いる研究が行なわれている(538)。

外因性アンドロゲン投与を中断後、視床下部・脳下垂体軸の回復には、それ以前のアンドロゲンの投与量と継続期間にもよるが、数週間から数ヶ月間必要である(88-90,262)。外因性アンドロゲンの使用を中止すると、外因性テストステロンの効果が次第に失われ、一方、内因軸がまだ十分に回復していないため、循環テストステロン濃度がきわめて低レベルまで下がる。この期間に、使用者はアンドロゲンの不足により、性欲の喪失、性機能の低下、気分の落ち込み、顔面紅潮などの厄介な症状を経験する場合がある。これらの禁断症状を耐え難いと感じる患者の中には、アンドロゲンの使用に逆戻りしたり、他の向精神薬に頼ったりして、濫用と禁断症状、そして依存の悪循環を断ち切れなくなる場合がある(88-90)。FDA認可外のアロマターゼ阻害薬やhCGの使用に踏み切るアスリートもいるが、それは、これらの薬物が視床下部・脳下垂体・精巣軸の回復を速める効果があるとのスポーツ界に蔓延する俗説に基づいている。しかしそのような仮説を裏づけるエビデンスは存在しない。依存のリスクが伴う、視床下部・脳下垂体・精巣軸の長期間の抑制とアンドロゲン性ステロイドの継続的な投与は、アンドロゲン性ステロイドの使用による重大な合併症であり、そのリスクに対する認識はまだ十分に広まっていない。

## 女性化乳房

胸部の柔らかさと膨らみは、芳香化するアンドロゲン性ステロイドの使用と関連づけられることが多い(28,81,139,484)。アンドロゲン使用者における女性化乳房(胸部の膨らみ)の発生率は正確にはわかっていないが、54%という高い発生率も報告されている(28,139,406,484)。女性化乳房の外科的整復のために診療を受けた63名の患者の中で、20名の男性がアナボリックステロイドを使用していたとの報告がある(28)。女性化乳房を予防するために、アスリートがアロマターゼ阻害薬またはエストロゲン拮抗筋をアンドロゲン性ステロイドと組み合わせて使用することは珍しいことではない。

## アンドロゲンの濫用とインスリン抵抗性

インスリン感受性に対するテストステロンの効果は、二相性で、用量依存的である。横断的研究では、低濃度のテストステロンはインスリン抵抗性と2型糖尿病のリスクを高める(132,164,220,221,402,403)。去勢されたネズミも、性腺機能低下症の男性も、テストステロンを補充するとインスリン感受性の測定値が改善される(249)。しかし、超生理

学的用量のテストステロンは、反対に、去勢されたネズミにインスリン抵抗性をもたらす(249)。経口投与された17 $\alpha$ アルキル化アンドロゲンも、インスリン抵抗性および耐糖能異常と関連づけられている(115)。

#### アンドロゲンの筋肉注射に伴うリスク

大多数のアンドロゲン使用者は筋内経路でアンドロゲンを投与する。筋肉注射を使用する人たちの13%は、安全とはいえない方法で注射をしていることが報告されている(388)。筋肉注射の自己投与は、伝染病、筋膿瘍のリスクを高め、敗血症の危険さもある(172)。HIVや肝炎への感染が非経口投与によるアンドロゲン使用者の間で報告されているが、おそらくは、消毒が不十分な針や注射器の共用および使用が原因であると思われる。

#### 過度の筋肥大に伴うリスク

隣接する腱や結合組織に同程度の適応が起こらない場合、アンドロゲンを使用しているアスリートの筋が過度に肥大すると、腱の損傷や断裂、関節への異常なストレスが生じる恐れがある(173)。

#### 補助的薬物の使用に伴うリスク

アンドロゲン使用者の90%が、何らかの補助的薬物を使用している(171,388)。アンドロゲン使用者のほぼ1/4は、hGHまたはインスリンも使用している(388)。コカイン、アンフェタミン、エフェドラなどの追加的な濫用薬物の中には、重大な合併症をもたらす潜在的リスクの高い薬物も含まれている。

#### その他の問題点

前立腺疾患のリスクに対するアンドロゲンの潜在的な影響が懸念されている(57,59,61)。超生理学的用量のアンドロゲンによる、前立腺がん、良性前立腺肥大、下部尿路疾患のリスクに対する長期的影響は明らかではない。

#### 女性によるアンドロゲンの使用に伴う医学的問題

アンドロゲンを摂取する女性は、男性化、男性型多毛症、声の低音化、陰核の肥大、上半身の拡大、バストサイズの減少、月経異常、男性型頭髪脱毛を経験する可能性がある(141,390)。これらの副作用の中には、不可逆的な作用も含まれる。さらに疫学的研究によると、女性におけるテストステロン濃度の上昇は、インスリン抵抗性と糖尿病のリスクを高めることが報告されている(149)。

#### 子どもと思春期の若者によるアンドロゲンの使用に伴う

#### 医学的問題

成人に観察される副作用に加えて、思春期の若者はアンドロゲンの投与により、若年者に固有の副作用の危険性がある(103,425,514)。思春期前または思春期後の少年少女の場合、早期の骨端部融合が起こり、その結果低身長となる可能性がある(103,514)。子どもによるアンドロゲンの濫用は、アルコール、タバコ、他の薬物などの使用、シートベルトの不使用、性的活動の活発化、反社会的な行動、学力の低下、さらに少女たちの絶食、吐き戻し、ダイエットピルや下剤の濫用など、多くの不健全な行動と関連づけられている(514)。また、少年は早熟または加速度的な思春期の変化を、少女は男性化を経験する可能性がある。

#### アンドロゲンの検査

#### 薬物検査における現在の分析方法

アンドロゲンの検出には様々な分析方法があるが、現在の検出技術には、広範囲にわたる検体の前処理が必要であり、したがって処理能力が低いという問題を抱えている。新しい検査方法を開発すれば、適切な基準化合物の調整が必要とはなるが、近代的な薬物検査技術をさらに普及させ、効果的に活用できるだろう。きわめて多数の合成ステロイドや組み換え型ペプチドホルモンが利用可能であるため、検査には常に新たな分析技術が要求される。近年の質量分析手法の進歩は、高分解能質量分析計(HRMS)と組み合わせたガスクロマトグラフィー(GC)の利用により、検出限界を下げる機会をもたらした。GC-MS/MSと四重極型イオントラップを使用することで、分析技術は今後さらに進歩すると思われる。エレクトロスプレー高速液体クロマトグラフィー(HPLC)をHRMSと組み合わせた方法(HPLC-MS)は、すでに尿中のペプチドホルモンの検出と確認に応用されている。オリゴ糖構造のきわめてわずかな違いを検出する能力は、組み換え型糖タンパク質の濫用を検知する方法を提供する可能性がある。しかし単に検出限界を下げるだけでは十分ではない。新しい技術は、検出結果の基本的解釈の基となる根拠の進歩も可能にする。HPLC-MS/MSの応用により、尿中のステロイド抱合体を直接測定できるようになった(1,2)。今では、硫酸塩、グルクロニド、その他の抱合体とテストステロン代謝産物、エピテストステロンの相対的重要度が測定できる(2)。液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)の2段階の検査手順は、より効果的で簡単な検査法であり、ドーピング検査の信頼性を高めるだろう。

このような観点から、世界中の様々な競技団体はすでに、ステロイドグルクロニド-液体クロマトグラフィー/質量分析法により、分析的なアンドロゲンの検出を始めている。一旦アンドロゲンが摂取されると、老廃物として体内から

容易に排泄または除去できるように、アンドロゲンの変換が開始される。尿検体にみられるアンドロゲンの主要な派生物は、グルクロン酸と抱合している。外因性アンドロゲンの検査は、アスリートの尿検体を用いて実施される。尿は2段階のLC-MSを用いて分析される(2)。尿サンプル中の成分を最初に液体クロマトグラフィーを用いて分離し、次に質量分析計を用いてアンドロゲンの存在を検出する(2)。その結果、アンドロゲングルクロニドの濃度が明らかな一連の基準溶液と比較することにより、アンドロゲングルクロニドの濃度を定量化できる(133)。これらのアンドロゲン代謝産物は複合分子であり、純度だけでなく複数の反応段階が必要であるため、それらの前処理には長い時間が必要であり、したがって基準薬物は高価である。さらに近年の閾値の変化、すなわちT:E比が6:1ではなく現在は4:1に変わったため、アンドロゲンの検出方法には一層優れた感度が必要とされる。近年のMSの進歩がこれを可能にした。

#### 低濃度のアンドロゲンの検出に必要な高分解能質量分析

認可された研究所は、2ng/ml以下の濃度でも特定のアンドロゲンを検出できる必要がある。このような低濃度での検出には、HRMSまたは2台の質量分析計を直列に繋いだタンデム質量分析計(MS/MS)が必要である。どちらも従来の質量分析計よりも精度が高い。質量分析計は、化学物質に電子線を照射して荷電粒子(イオン)を生成し、それらを質量電荷比に基づいて分離検出する装置である。分析計を特有の分子フラグメントに合わせることによって、他の化合物からの干渉をほとんど受けることなく、薬物を高精度で検出できる。HRMSは、尿に含まれる重要な標的フラグメントと他の化合物から生じたフラグメントとを区別することが可能であり、従来の技術で検出できた5~10倍低濃度でも、尿中のステロイド代謝産物を検出できる。MS/MSにおいては、最初のイオン化から得たフラグメントに再び照射して質量分析を行なう。また薬物の検出精度を高めるために、新しい試料精製技術が高度な検出技術を補完する目的で開発され、すでに導入されている。大部分のアンドロゲンとそれらの代謝産物に関して、純度の高い抽出物を準備するためにHPLCを用いた方法が開発され、その有効性が認められている。これは現在では既定の分析方法となっている。MS/MS分析を行なうことのできる質量分析計はHRMSを補完でき、したがって、HRMSで同定が困難とされた若干の検体からも決定的な結果を得ることができる。これらの高精度の技術がもたらす重要な利点は、投与後かなり時間が経過してからでもアンドロゲンを検出できることであり、今では、投与後数週間経ってからでも検出が可能である。このようなことは、わずか数年前には不可能であった。

#### 炭素同位体比分析によるアンドロゲンの検出

アンドロゲンの使用を検知するための一般的技術は、尿中のアンドロゲン濃度と、関連化合物であるエピテストステロンの濃度とを比較することである(T:E比)。T:E比が4以上であれば、アンドロゲンの使用を示唆する可能性が高い。しかし体内の自然のT:E比は個人差が大きく、そのため、なかにはアンドロゲンを使用していないにもかかわらず、T:E比が6以上を示す人がいる一方、アンドロゲンを使用しているにもかかわらず4以下に留まる人もいる。自然のT:E比は、ある期間測定すると常に一定で変わらない傾向があるため、長期間のT:E比に変化が認められれば、それはアンドロゲンの使用を示唆する。T:E比の測定を補完できるひとつの技術が、GCを同位体比質量分析計(IRMS)と組み合わせた(GC-IRMS)ものの利用である。この技術は、テストステロンなどが、天然の物質と投与された物質において同位体である炭素13と炭素12の比率に(C12:C13比)測定可能な違いがあるという事実を応用している(天然物質と合成物質では、生成段階の経路が異なるためである)。尿中に検出されたアンドロゲンのC12:C13比を測定することによって、GC-IRMSは、外因性アンドロゲン(合成型)を内因性合成アンドロゲン(自然型)から区別することができる。この方法を用いれば、かつては検出できなかったと思われるケースでも、アンドロゲンの濫用を特定できる。しかし装置が高価である上に、高い精度を必要とし、またより大きなサンプルサイズが必要であるために分析前に準備する検体量が増える。そのため、この技術の応用は容易ではない。

#### 検出基準

アンドロゲンの使用を検知するために使われる基本的な生物学的生体液は、一般に尿である。尿の分析は、アンドロゲンの大多数、特にGC-MSによって容易に同定できる特殊な構造をもつ各種の合成アンドロゲンに対しては、これまで成功していた。だがアンドロゲンの検出には絶対というものはなく、常に限界がつかまとう。アンドロゲンの使用を検知する方法は、尿中のテストステロン(T)濃度の変化に依存している。アンドロゲンの使用を示唆する適切な尿のマーカーを測定する目的で、多数の研究が行なわれた。伝統的に、エピテストステロン(E;17 $\alpha$ ヒドロキシ-4アンドロステロン-3-1)に対するアンドロゲングルクロニドの比率が使用されているが、IOCの医学委員会が採用したように、通常6以上がアンドロゲンの自己投与を示唆する限界値とされる(386)。尿中の正常なT:E比は、アンドロゲンを使用していない健康なアスリートではほぼ1である(293)。高用量のアンドロゲンを使用すると、Tの排泄量が増加することにより、またそれに続くEの生成が減少することにより、T:E比が上昇する(134)。ところが問題は、若干のアス

リートは、アンドロゲンが投与されていないことが後にはっきりと証明されても、T:E比の検査結果が6以上の偽陽性になることがある(133)。だがT:E比の判定にエピテストステロンの硫酸排泄物を考慮することにより、この個人差による問題の影響を軽減できることが提案された。それにより、適切なT:E比の閾値を3とすれば、アンドロゲンの不正使用に関する一層厳密なマーカーとなることが示唆されている(134)。

WADAは、4:1のT:E比をドーピングが疑われる比率と定義している。これは一般集団において予想される1:1の基準値に対してSDが6以上である。しかしこれ以上に小さな比率を使用することは非現実的であると思われる。例えば、公的に入手可能なデータを用いると、2004年以来、T:E比が4:1から6:1の間であった500件のうち、WADAのシステムによる分析結果により不正使用が再確認されたのは3件だけであった。尿中のテストステロンの初期的なGC/MSスクリーニングは、T:E比検査として知られている。Tはテストステロンを表し、Eは天然の非活性テストステロンの異性体であるエピテストステロンを表す。大多数の人のT:E比は通常1:1である。4:1のT:E比は、合成テストステロンの存在を示唆する可能性がある。WADAは、T:E比が4:1以上をアスリートの検体を再検査する必要がある閾値と規定している。尿検体を採取する際、アスリートの検体を2つのガラスビンAとBに分けて入れ、サンプルAを最初に検査する。T:E検査は2つの部分からなる。スクリーニング段階と確認段階である。TとEは、スクリーニング段階において、それぞれのトリメチルシリル誘導体から生成される主要なMSフラグメントイオンによって識別される。クロマトグラムができると、T:E比はピークエリアの比率に基づいて推定される。T:E比が4:1以上の場合は、GC/MSによる確認検査が行なわれる。この検査のために、片方を加水分解し、もう片方は加水分解しない2つの新しい部分標本を準備する。加水分解しなかったほうの部分標本は、尿サンプルが分解していないことを証明するために、遊離TとEを測定する。

興味深いことに、テストステロンの分泌作用はLHに制御されているため、尿中のT:LH比が、アンドロゲンの不正使用を検知する有用なマーカーとなる可能性が示唆されている(87)。高用量のアンドロゲンの使用は、血清と尿の両方でLHの用量依存的抑制をもたらすことが知られている(291)。これは、LHの分泌が通常、エピテストステロンとテストステロン抱合体の減少よりも減少の割合が少ないという仮定に基づいている。したがってT:E比が正常な場合の血中および尿中のT:LH比の増大は、アンドロゲンの使用を示唆すると思われる。これを考慮に入れて尿中のT:LH比が30以上であることは、尿中のT:E比が6以上であるより

も、さらに敏感なアンドロゲンの使用マーカーであること、またT:E比に比べ2倍長く感度が維持されることが証明されている(396)。

#### 遺伝子型が検査結果に及ぼす影響

過去10年にわたるドーピング検査により、アジア系人種は、テストステロングルクロニドの排泄量が少ないことが明らかになっている(136,387)。そのため、アジア系人種が薬物検査で偽陰性となるリスクを増大させている可能性がある。この発見が動機の一部となって、T:E比の正常値の上限が6から4に変更された。近年の研究により、アンドロゲンのグルクロニド抱合に必要な主要酵素であるウリジン二リン酸グルクロニル転写酵素2B17に必要な遺伝子コード(UGT2B17)の欠損が遺伝子多型の場合は、アンドロゲンの代謝産物が、T:E比が0.4未満となることに関与することが示唆された(259)。これは白人集団よりアジア系人種でより一般的にみられる影響である。

Schulzeらによる近年の研究(440)は、遺伝子型が特定されている55名の男性被験者をUGT2B17遺伝子の欠損に関して調査した。これらの被験者の中で、31%が遺伝子欠損に関してホモ(同型)接合で、44%が遺伝子欠損に関してヘテロ(異種)接合で、残りの25%は遺伝子コピーを2個保有していた。被験者は異なる人種から選ばれていた。500mgのエナント酸テストステロンを1回注射した後の尿検体を15日間回収した。その結果、テストステロングルクロニドの排泄増加率が、UGT2B17の遺伝子型に大きく依存していることが証明された。被験者の遺伝子欠損がホモ接合型の被験者の40%は、15日間の研究中的T:E比が、閾値である4には達しなかった。興味深いことに、遺伝子コピーを両方保有していた被験者群のうち14%以上において、T:E比が4以上となり偽陽性となった。しかし、ホモ接合群ではT:E比を1.0に変え、遺伝子の両方のコピーを保有する群では6.0に変えることにより、注射から6日間以内の検査精度は100%に上昇した。テストステロングルクロニド抱合酵素の遺伝子型の違いを考慮することは、より正確なドーピング検査を開発する際に重要であると思われる。

#### アンドロゲンに関する法的諸問題

アンドロゲンの使用には常に医者の方が必要である。しかし過去の記録をたどれば、アンドロゲンは、常に違法薬物として扱われてきたわけではない。しかしアメリカにおいて思春期の若者の間でアンドロゲンの使用に対する圧力が増大した結果、1990年にアメリカ議会は、薬物規制法を改正しアンドロゲンを規制薬物に含めることとした。この法律は、「アナボリックステロイド規正法」として知られている。この法律が成立したことにより、アンドロゲンは

スケジュールⅢの物質に改めて分類され、その影響として、アナボリックステロイドを治療目的以外に使用することは犯罪となった。スケジュールⅢの物質はその他、コデイン、バイコデイン、バピツール酸塩、アンフェタミン、メタンフェタミンなどの弱い麻薬も含まれる。2004年までに改正アナボリックステロイド規正法が成立したが、この法律では、アンドロゲンの定義が修正され、THGなどのデザイナーアンドロゲンやアンドロステンジオンなどのプロホルモンを含む26種類の化合物が追加された。

アンドロゲンを含むスケジュールⅢの物質は、単に所持しているだけで1年未満の懲役および／または1,000ドルの罰金を科せられる。アンドロゲンの所持により逮捕された者が、薬物不法所持またはその他の前科がある場合は、最低でも15日間から最高2年の懲役と2,500ドル以上の罰金が科される。3度目の所持に対する有罪判決では、罰金は最低5,000ドルで、90日以上3年未満の懲役を命じられる。アナボリックステロイドを販売すること、または販売目的でアンドロゲンを所持することは連邦政府の重罪となる。初回の有罪判決により、最高5年の懲役および／または罰金25万ドルにより処罰される。アンドロゲンの流通に関する2度目の有罪決定では、最高10年の懲役刑と50万ドル未満の罰金を科される可能性がある。

アンドロゲンの所持または流通に対する有罪判決は、単に懲役刑および／または罰金を科せられる可能性があるだけでなく、将来の雇用機会を危険に曝す可能性がある。有罪判決を受けた者が、医療あるいは健康保健関連の専門職であった場合は、有罪判決により結果的に登録免許が取り消される可能性がある。さらにスケジュールⅢ物質の所持または流通に関して有罪判決を受けた学生は、学費支援その他の特典を受ける権利を失う。明らかに、非合法のPEDを使用する者は、懲役刑や罰金だけでなく、現在そして将来の雇用の機会を失う大きなリスクに直面することになる。

### 将来の研究の方向性

筋萎縮症におけるアンドロゲン治療の有効性は明白であることが証明されている。継続的な研究を行なうことにより、アンドロゲン療法や運動とアンドロゲン療法の組み合わせから利益を得られる患者集団を特定する必要がある。さらに、投与量に関連した副作用を確認することが、アンドロゲン投与に関するリスク対利益に関するより確実な理解をもたらすだろう。選択的AR調整薬の研究は、この点に関して非常に有望であり、さらなる解明が必要である。

健康な選手集団におけるアンドロゲンの使用に関しては、栄養や運動処方により、また合法的で効果的なサプリメントを適切に取り入れることにより、パフォーマンスの向上を最大化すべきであり、そのための研究を増やす必要が

ある。薬物の不正使用を試そうとしているアスリートに対し、別の効果的な選択肢を提供できれば、あえてリスクを冒そうとするアスリートの数を潜在的に減らすことができるだろう。さらに、アンドロゲンプロファイルの変化が試合期のアスリートに及ぼす影響に関しても、一層理解を深めることが必要である。様々な運動ストレスが加わる間のタンパク同化ホルモンおよび異化ホルモンの変化はすでに証明されているが、トレーニングシーズンや試合期の競技アスリートの変化に関する有効なデータはきわめて少ない。さらに様々な回復法、栄養介入、スポーツサプリメント、エクササイズルーティンが内分泌機能に及ぼす影響を研究する目的でデザインされた調査は、最適なトレーニング環境の整備を促進し、最高の競技パフォーマンスを実現するために、コーチとアスリートが利用できる貴重な情報を提供すると思われる。

### 成長ホルモン

GHに関する本概説の目的は、その大部分が、GHの生理学について古典的な内分泌学の教科書に書かれている内容を越えた部分にある。GHに関しては、一般的な生理学を超えて、身体の発達と競技パフォーマンスの向上を目的としたGHの利用について理解することが重要である。

### 成長ホルモンとは？

GHは、古い文献では「ソマトトロピン」とも呼ばれ、脳下垂体前葉で合成、貯蔵、分泌される多機能のペプチドホルモンである(353)。最も一般的に定量されるGHの型は、191個のアミノ酸で構成されるアイソフォーム(類似した機能をもつアミノ酸配列の異なるタンパク質)である。この分子量22kDaのアイソフォームには多数の切断部位があり、C端に位置する内部ジスルフィド架橋とより小さなジスルフィド架橋に結合するシステイン残基の配置により構造上区別ができる。その他のGHの型には、14アミノ酸の遺伝子欠損により生成される20kDaや、未知の生理学的重要性を有する多くの翻訳後のアイソフォームが存在する(42)。商業目的で製造されるGHは、100% 22kDaアイソフォームであり、これはhGHの濫用を検知する上で重要な情報である。

現在のところ、hGHの濫用を検知する方法は、その有効性がまだ証明されていない。それこそが、アスリートがhGHを使用する主な動機である。さらにhGHは、単独の分子種として存在しないために、測定とその生物学的な特性の解明は容易ではない。hGHには100種以上の様々なアイソフォームが存在し、すべてが2つの遺伝子の片方から生じていることが示唆される(41,43)。翻訳後の修飾にはアセチル化、脱アミノ化、ヘテロオリゴマー形成およびホモオリゴマー形成が含まれる(43,320)。非共有結合かペプチド(シ

ステイン)結合か、どちらかによりオリゴマーを形成する能力は、循環ペプチドの半減期を長くするのに役立つと思われる、またGH受容体との競合的結合など、未発見の生物学的特性をもつ可能性がある。オリゴマーは五量体GHまで報告されているが、二量体のhGHが、翻訳後修飾による産物の中で最も豊富にみられる。ホモオリゴマーとヘテロオリゴマーは、それぞれ22 kDaおよび20 kDaのアイソフォームとして説明される。特に興味深いことは、微小なタンパク質分解フラグメントと大きな集合体がどちらも構成されるということである(43)。体内にはこれらの様々な特性をもつGHアイソフォームが循環していて、その分子量も広範囲にわたる(42)。したがって、パフォーマンスの増強を目的とした蛋白同化剤としてGHを使用した場合の影響を理解することは、きわめて複雑な課題である。

GH効果の調節は、GH受容体との相互作用により行なわれる。GH受容体は、70 kDaのタンパク質で、クラスIサイトカイン/ヘマポエチン・スーパーファミリーの一員である(319)。GH受容体は、連続的なGHリガンドとの相互作用により二量化した、2個の複合体で構成されている。そのときヤヌスキナーゼ・シグナル伝達兼転写活性化因子(JAK/TAT)経路を経由したリン酸化反応カスケードにより、細胞内のシグナル伝達が起こる。GH受容体は、肝臓、筋、脂肪組織など多くの組織に豊富に存在する。しかしGH受容体はあらゆるGHの変異型に特異的に反応するわけではないと思われる(208,251)。例えば脛骨系受容体は生物検定(バイオアッセイ)に用いられるが、単量体22 kDaとの強力な相互作用はないように思われる(208,251)。

### 成長ホルモンの生理学的役割

GHの生理学的役割は子どもを長軸方向に成長させることであり、タンパク同化(組織構成)代謝を促進し、このタンパク同化作用の一部として身体組成を変える。成長ホルモン作用には、その主な媒介者であるIGF-1の肝臓および局所的な合成および分泌が含まれる。その成長促進効果には、骨端での作用と骨芽細胞の分化による長軸方向への骨の成長が含まれる(420)。GHはIGF-1とこれらの役割を部分的に共有するが、それは、身長を伸ばすためには、GHの直接的効果と局所的なIGF-1の産生の両方が必要であることを意味する。

GHの分泌は、成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)によって促進され、ソマトスタチンによって抑制されるが、これらは共に視床下部ホルモンである。しかしGHの調節に影響を与える要因がほかにも多数あり、その大部分が、これらの視床下部ホルモンを通常の経路として用いている。GHの分泌を刺激するのは、深い睡眠、運動、暑さなどのストレス、低血糖、栄養摂取、アミノ酸の一部(下記参照)、そしてク

ロニジン、L-ドーパ(ドーパミン前駆体)、エストロゲン、アンドロゲンなどを含む薬理物質(特に思春期の若者ではエストロゲンに依存するメカニズムを通して)などである。分泌抑制作用には、肥満、糖質の多い食事、 $\beta$ 2アドレナリン拮抗薬などの薬理物質が含まれる。脳下垂体前葉からのGHの分泌は拍動的であり、常に一定量が分泌されるのではなく、集中的に多量のGHが分泌される(236,251)。GH分泌の最大ピークは睡眠後1時間で起こり、その後小さな山が睡眠中に何度か起こる(374)。

その主要な代謝効果は、GH分泌障害の患者において体重や除脂肪体重の減少、体脂肪の増加、骨密度の低下などの変化が起こることから推定される。hGHの投与はこれらの変化の多くを逆転させる(下記参照)と思われるが、天然GHの分泌または外因性GH投与後の時間によって異なる急性効果があるという点で、その効果はそれほど単純ではない。GHは最初の数分はインスリンのように働くが、投与の数時間後には、肝臓および末梢部位において糖尿誘発的(抗インスリン)作用をもつ。ブドウ糖の使用が低下し、脂肪分解が増え、組織は数時間にわたりインスリン様の急性効果に抵抗性を示す。GHの直接的作用には、タンパク質合成をもたらす筋におけるアミノ酸運搬と窒素バランスの上昇、脂肪分解による脂質動員の増加(トリグリセリドの遊離脂肪酸とグリセリンへの加水分解の増加と脂肪酸再エステル化の減少)と脂質酸化の増大などが含まれる。臨床的にこれらの効果は、長期的には、体脂肪の減少と脂肪細胞の縮小や脂質量の減少として顕著に現れる。

GH分泌障害の成人において、GH治療の結果は、FFMの増加、身体細胞量(筋)や全身水分量の増加、特に細胞外区画、さらに体脂肪の中央部から末梢部への貯蔵の再配分を伴う体脂肪の減少である(242)。

GHは生体において、成長と発達、代謝、骨の健康、体水分量、心臓血管の機能など多数の機能を担っている。このような多機能性は、これらのすべての機能を調節するためには、1種類以上の型の異なるGH(分子変異型)が必要であることを意味していると思われる。しかし高強度のレジスタンストレーニングにより強化することを目指す標的組織は筋に集中しているため、本稿の目的に沿って、hGHが筋におけるタンパク質合成に及ぼす効果を中心に考察を進める。実際には、アスリートがhGHを単独で使用することはあまり考えられないため、他のタンパク同化ホルモンのシグナルとhGHとの相互作用を理解することが肝要である。前述したように、GHとアナボリックステロイドは同時に摂取される可能性が高い。図6は、レジスタンスエクササイズに反応したGHのシグナルの役割と、通常はアンドロゲンの使用に伴う他のアナボリックホルモンの関連性のある影響を描写している。

筋肥大に対するhGHの効果は、受容体との二量化により、間接的にmTOR(哺乳類ラパマイシン標的タンパク質)経路を刺激し、その後JAK/STAT経路のリン酸化反応カスケードを活性化する能力にあると思われる。mTOR経路はその下流エフェクターであるリボソームS6キナーゼ1(S6K)、真核生物翻訳開始因子4E-インスリン様成長因子結合タンパク質1(eIF4E-IGFBP-1)および伸長因子2(eEF2)キナーゼを経由して、タンパク質合成における翻訳のいくつかの要素を直接制御する(198,232,338)。

Hayashi&Proud(232)の報告によると、GHはまたeEF2の脱リン酸化を促進し、S6Kを活性化し、合成タンパク質の翻訳、開始、伸長に役割を果たしている。これらの下流効

果は、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼとプロテインキナーゼB(タンパク質リン酸化酵素B)(PKB、AKTともいわれる)に対するGHによる刺激調節の結果であると思われる(232)。

mTOR経路は、細胞外リガンド制御キナーゼ(ERK)によっても活性化されるが、それはがんなどの病態において、GH受容体にGHリガンドが結合するのにつき、JAK/STAT経路のリン酸化反応を通して、筋骨格のタンパク質の合成中に起こる(19,335,426)。骨格筋の発達におけるGHのさらなる役割は、筋核の数を増やし、筋管を使って筋原細胞の融合を促進する能力に参与する(469)。

hGHには、摂取されたアミノ酸をタンパク質合成に取り

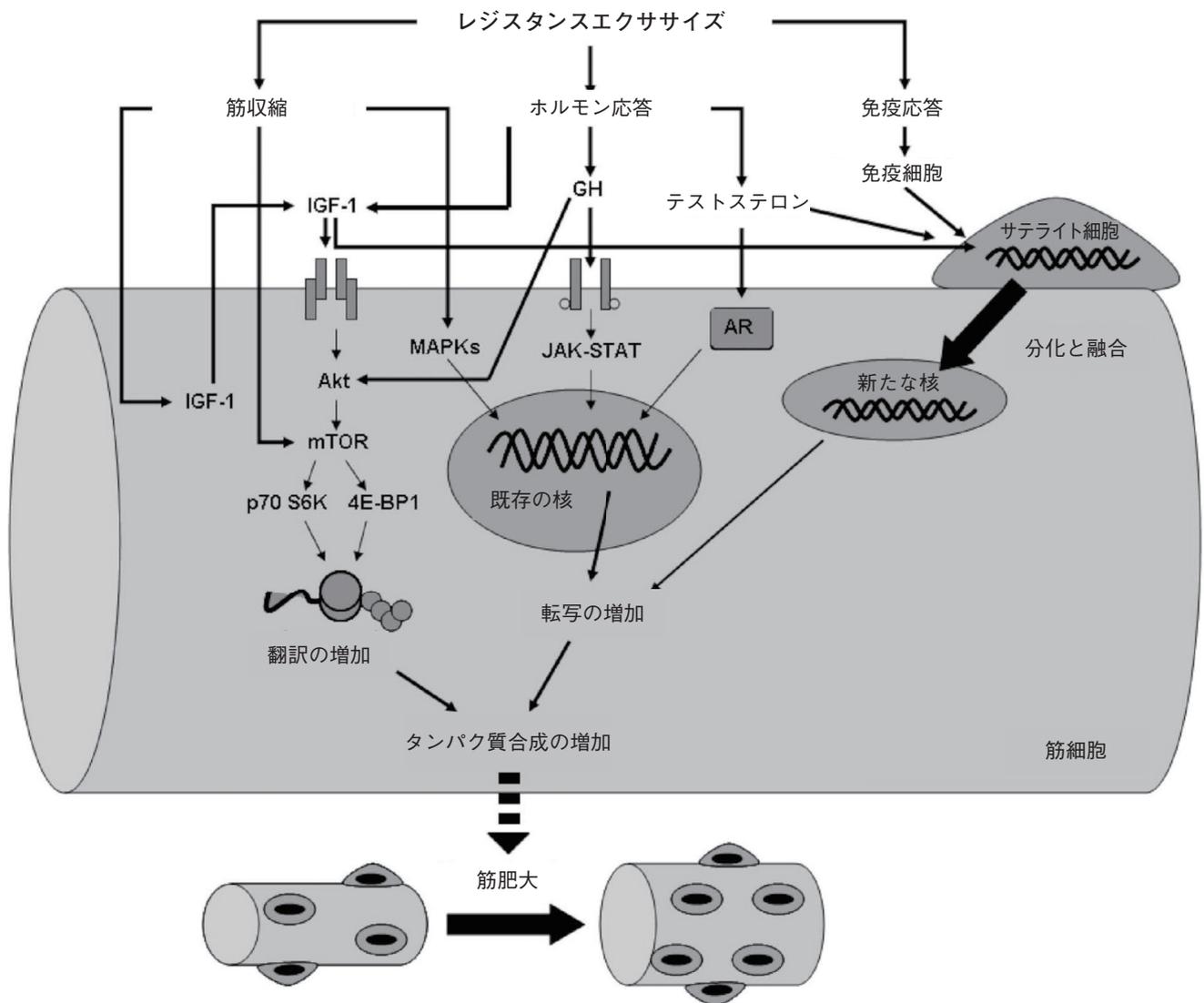


図6 レジスタンスエクササイズに対するシグナル反応の概略。レジスタンスエクササイズは筋線維の収縮を刺激し、内分泌応答と免疫応答が誘発され、続いてサテライト細胞が活性化される。これらの様々なシグナルが転写と翻訳を促進し、やがて筋肥大が促進されるサテライト細胞から生じた筋核の増加に反応して筋線維の肥大が起こる。Spieringら(470)から転載。Akt=プロテインキナーゼB、AR=アンドロゲン受容体、GH=成長ホルモン、IGF-1=インスリン様成長因子-1、JAK=ヤヌスキナーゼ、MAPKs=分裂活性化プロテインキナーゼ、mTOR=ラパマイシン哺乳類標的タンパク質(エムトル)、PI-3K=ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ、p70 S6K=70-kDaリボソームS6キナーゼ、4E-BP1=真核細胞翻訳開始因子4E結合タンパク質-1

入れる際の刺激を与える役割があるとの報告がなされているが、これはおそらく、ロイシンの酸化を減少させ、脂肪分解を増やすことにより起こると思われる。GHはまた、潜在的にインスリンのタンパク質分解作用を抑制し、遊離脂肪酸の有効量を増加させるが、その両方とも、アミノ酸の貯蔵にある一定の影響を与える可能性がある。

しかし、hGHの最も効力のあるタンパク同化作用は、アミノ酸の代謝におけるその役割に関する。外因性GHの注入研究において、Copelan&Nair(121)は、健康な男性にhGHを局所的、一時的に注入し、他のホルモンとは無関係に、全身のロイシン酸化が抑制されたことを報告した。この結果とは対照的に、他の研究者は、前腕への局所的なhGHの注入に応じて、局所的な骨格筋タンパク質の摂取が起きたことを報告したが、全身のタンパク質代謝は影響を受けなかった(197)。さらに、少なくとも1件のエクササイズ研究では、収縮筋による局所的なタンパク質の摂取が起こり、動脈中の濃度の違いが報告されている(79)。しかし、IGF-1などの他のGH調節ホルモンも有意な役割を果たす可能性があり、アミノ酸代謝に対するGHの単独効果については、いまだ異論が絶えない(362)。

#### アスリートによるパフォーマンス増強物質としてのヒト成長ホルモンの使用の歴史

GHは1940年代に初めて生成されたが、きわめて少量であり、競技パフォーマンスのために利用できるhGHは事実上全くなかった(321)。ヒトに対する有効性があるとされるのはヒト(およびサル)の脳下垂体が分泌するGHだけであり、種の異なる生物のGHは使用できない(297)。しかし遺伝子組み換えhGH(rhGH)の合成により、1980年代には事実上無制限に供給することが可能となった。その後、身長伸びが通常より遅れている子どもや思春期の若者、さらにGH分泌不全症の成人や高齢者を対象に、運動パフォーマンスや体型改善の目的で臨床研究が実施された。だがhGHがアスリートに有益なパフォーマンス増強効果をもたらすというエビデンスは、確実であるとも明白であるとも言い難い(324,539)。

#### GHの治療上の役割

GHは低身長の子どもの長軸方向の成長促進に投与される。以下は、FDAがGHの使用を承認した適応疾患である。

- ・GH分泌不全
- ・CKD(慢性腎不全)
- ・ターナー症候群
- ・妊娠期年齢に対して正常な成長率から遅れている小さい胎児
- ・プラダー・ウィリー症候群

- ・特発性低身長症
- ・SHOX遺伝子(低身長ホメオボックス遺伝子)の発現異常
- ・ナーナン症候群

先天的な脳下垂体機能不全の乳幼児において低血糖症を予防する可能性があるが、乳幼児、子ども、思春期の若者におけるGHの最も一般的な効果は長軸方向の成長である。

GHは、GH分泌不全症、HIV/AIDSに起因する筋萎縮、短腸症候群などの成人の患者にも、生理学的、心理学的健康と変化した身体組成の回復を目的に投与されることがある。その他のすべての使用は、FDAの「承認外」の使用である。スポーツ界では、特に2009年初め、連邦議会がメジャーリーグ(MLB)の選手に対する聴聞会を開いたことで多くの関心を集めた。

#### GHを使って行なわれている臨床実験

子どもを対象としたGHの臨床研究は、主に、成長を妨害する様々な疾患をもつ子どもの成長を促進するための研究である。例えば、プラダー・ウィリー症候群など、若干の疾患では、身体組成(除脂肪体重、体脂肪量、特に体脂肪の部位別分布)の変化が調査されている。

成人に対するGH研究の大部分は、以下の2つの正反対の病状に関する研究である。

1. GH分泌不全症の成人に対する研究で、特に健康状態、前述の身体組成の変化、およびGH分泌不全症の成人に対するGH治療は、主に、健康状態に関する患者の満足感を望ましく変化させることであるため(244)、健康状態に関する心理学的側面の変化に関する研究。
2. 成長ホルモン過剰症(末端巨大症)の研究で、特に、身体組成の変化および健康状態に関する満足感の変化に関する研究、および外科手術、放射線療法、薬物治療などでGH値を低下させることによる、患者の心臓血管系危険因子の変化に関する研究(93)。

#### GHの濫用

GHは2006年の禁止薬物リストでは、クラスS2の「ホルモンと関連物質」に分類される。このカテゴリーのペプチドには、IGF-1とインスリンに加え、エリスロポエチン(EPO)とコルチコトロピン(ACTH)が含まれる。GHは今後ますます蔓延率が高まり濫用される傾向にあると思われるが、データを説明する前に、特にインターネット上でhGHと称される物質の多くが、実はhGHではないという事実を指摘する必要があるだろう。もちろんいかなる薬物も、経口投与される薬物がhGHであるはずがない。インターネットや雑誌で宣伝されている製品の多くはhGH分泌促進剤であるが、主としてアミノ酸であり、hGH放出ホルモンの類似化合物であることはほとんどない(435)。GHの充足度の試験には、

アルギニンまたはアルギニンと近い関係にあるオルニチンが用いられることから、アミノ酸がhGHの分泌を促すという概念は確実な科学的証拠に基づいているといえる。だがここで述べられていないことは、GHの分泌刺激試験の前には、これらのアミノ酸の高濃度溶液を静脈投与するという事実である。また、原因にかかわらず、GH分泌後の絶対不応期とその後の相対不応期の生理学的概念は明白ではない(これらの製品がFDAの監督下にはない、栄養補助食品である点に注意が必要である)。

多くの報告により、hGHの不正使用が蔓延していることが指摘されている。それらは(主に)事例的な報告であり、インターネットからも得られる効果に関する「情報」、「アンダーグラウンド・ステロイドハンドブック」の効果をうたった記載、さらに自転車選手や水泳選手などを含むエリート選手からの押収が増加していることなどが元になっている。アスリートは、hGHの投与から一体何を望んでいるのだろうか。アスリートが望むのは無論パフォーマンスの向上である。しかしそれを証明する研究は「臨床試験」であれ、アスリートの観察研究であれ、実施することは困難である。なぜなら、アスリートが1種類の薬物だけを摂取していることは減多になく、大抵は何種類ものサプリメントを「多剤併用」するか、複数のドーピング薬物を合わせて投与しているからである。hGHが明らかに筋力を増大させパフォーマンスを改善することは証明されていないにもかかわらず(324)、hGHは選択すべき薬物のひとつであるとみなされている。その理由は、hGHの摂取を証明することがきわめて困難だからである(検出の可能性については後述)。r hGHの構造は、天然hGHの主要なアイソフォームと全く同一である。hGHの分泌動態は拍動的であり、したがって、その濃度は検出できないほど低いレベルから明らかな「ドーピング」のレベルまで幅広く変化し、循環中の半減期は短い。運動はhGHの分泌に効果的な刺激であり、前述したように、栄養や合法的な栄養補助食品の種類によっても分泌量は変化する可能性がある。

Liuら(324)は、競技パフォーマンスに対するhGHの効果を系統的に検証した。メタ分析に必要な適切かつ厳格な基準を用いて、最大のデータベースから7,599件の表題を検索し、252件の抄録を詳細に検討し、さらにその中から評価に適した56件の論文を全文取得した。研究者のレビューによると、27件の独自の研究について発表された44件の論文だけが厳格な選択基準を満たした。これらの研究において、303名の被験者の大多数が平均20日間、1日1回の注射によりhGHを投与された。被験者は主に若い男性で(平均年齢27歳)、レクリエーションレベルのアスリートであり、上級アスリートではない。平均用量は体重1kg当たり36  $\mu$ g/日であったが、これはGH欠乏症の成人に対する治療用量

の約5～10倍である。

hGH投与群では、非投与群に比べ除脂肪体重が増加し[2.1 kg(95% CI、1.3～2.9 kg)]、統計的に有意とはいえないが体脂肪量がわずかに減少した(-0.9 kg[CI-1.8～0.0 kg])。体重の有意な変化は認められなかった。筋力の変化を適切に評価した研究は2件だけであった(142,550)。これらの研究は42日間と84日間で、最も長期間の試験であった。1RMの随意筋力テストにおいて、hGHを投与した集団の上腕二頭筋の筋力(-0.2 kg[CI-1.5～1.1 kg])または大腿四頭筋の筋力(-0.1 kg[CI-1.8～1.5 kg])に変化は認められなかった。2つ目の研究においても、評価されたその他7つの筋群のいずれにおいても、プラスの筋力の変化は観察されなかった。

hGHの基礎代謝に対する軽度の効果としては、呼吸交換率のわずかな低下が知られているが、これは休息時に糖質よりむしろ優先的に脂肪を燃やすことを反映している。さらに運動能力にはほとんど効果はない。評価した6件の研究は、非常に異なるプロトコルを用いていたが、それらの結果は次のように要約できる。すなわち乳酸濃度が高くなる傾向があり、hGHの脂肪分解性代謝の効果を反映して血漿中の遊離脂肪酸濃度とグリセロール濃度が有意に上昇したが、呼吸交換率は変化しなかった。

これらの研究により、レクリエーションレベルのアスリートにおいて、投与されたhGHはパフォーマンスの向上にほとんど効果がなかったことが示された。これらの研究は継続期間が短く、投与量、継続期間、合法・非合法を含めたその他のサプリメントの併用などに関して、上級アスリートのhGHの投与方法を表しているとは思えない。多くのアスリートが、「著しく」高用量のhGHと併せてステロイドを濫用していることは明らかである。これらの研究のいずれも、0.5～1.0%の「パフォーマンス」の違いを検出することさえ不可能であった。このような微小な差は、優勝者と優勝者以外とを分かつタイム(トラック種目)、距離、高さ(フィールド種目)の差に相当する。

近年、アンドロゲンを常習的に使用している依存患者群において、1週間継続してhGH(19  $\mu$ g/kg/日)を投与すると、筋力、ピークパワー発揮能力が増大し、IGF-1濃度が高まることが指摘された(211)。特に注意を喚起したい点は、適切に採取した尿サンプルからアナボリックステロイドが検出されなかったことである。体重が増加し(おそらくは水分貯留により)、ピークパワー発揮能力も増大した。これは特殊なアスリート群を対象とした研究であり、しかも1件の研究にすぎないが、きわめて慎重に実施された研究ではある。

より大きな集団を対象とした研究では、共通の副作用がみられ、子どもや思春期の若者への投与量に相当する量を

投与された成人被験者にみられる副作用として、軟部組織の浮腫、関節痛、心皮トンネル症候群、多汗症などがみられた。大部分は水分貯留に関連づけられる症状であり、腎臓による塩分と水分のバランスに対するGHの影響に続いて起こると考えられる。

hGHの投与に関して調査した研究は、ほぼすべてに重要な方法論的限界がある。すなわち、筋力と運動能力に関する試験が少ないこと、投与期間が短いこと、投与量が大多数のアスリートが用いている用量と一致しないことである。Liuら(324)は、「GHにパフォーマンス増強特性があると主張することは時期尚早であり、論文レビューからは裏づけられない」と示唆している。「競技パフォーマンスに対するGHの効果について評価した、公表されている数少ないデータによると、GHは短期的には除脂肪体重を増加させるが、筋力を改善するとは思えない。場合によっては運動能力を低下させる可能性さえあることが示唆される。さらに、健康な若者へのGHの投与は、高い頻度で副作用を伴う。」

### GHの濫用の検出

組み換え型GHのアミノ酸配列は、脳下垂体が分泌する主要なGHアイソフォームと全く同一であるため、分析化学者にとって濫用の検出はかなり困難な課題であった。他のペプチドホルモンと異なり、GHはNグリコシル化(糖化形成)部位をもたない。その分泌作用は半減期の短い(16~20分)拍動性分泌である。しかも循環GH結合タンパク質が存在し、他のペプチドホルモン(LHなど)との潜在的な交叉感受性があり、運動やストレスによっても分泌が促進される。尿中でみられるGHは0.1%以下であるため、すべての検出方法に血液検体が必要である。GHの腎臓での分泌作用はまだ十分に解明されておらず、また被験者間で大きなばらつきがある(250)。

GHの分析的アプローチは、アナボリックステロイドに関してすでに確立されているドーピング検査とは対照的に、疫学的検定とGC/MS技術に依存している。rhGHのドーピングを検出するには、一般的に2つの方法がある。第1の方法(直接法)は、比較免疫分析法に基づき、GHアイソフォームの構成の変化を測定する方法である(70)。この方法で最初に注目するのはhGHの「すべての」アイソフォームに結合する抗体のペアを作り、次にrhGHは100% 22kDaアイソフォームであるから、22kDaアイソフォームだけを標的とする抗体のペアを作る。最初の検定は許容的(脳下垂体型)と呼ばれ、第2の検定は特異的(組み換え型)検定と呼ばれる。その原理(理論的根拠)は、rhGH(22kDa)を摂取すればそれだけ、脳下垂体のhGH(特に20kDa)の分泌が低下し、脳下垂体型GH抗体に対して特異的GH抗体の比率が上昇することを意味する。例えば、rhGHを投与された被験者の比

率は、0.6から1.5まで上昇するが、この分析は、rhGHの最後の注射後数日以内に限り有効である。この技術の有効性の検証には、運動が脳下垂体型対組み換え型の比率に及ぼす影響に関する知識(検査)に加えて、独立した確認検査(下記参照)、「最適な検査のタイミング」に関する知識、およびレクリエーションレベルと上級者の両アスリートからのデータが必要である。この方法では、脳下垂体由来のhGHやIGF-1自体、あるいはその主要な循環結合タンパク質であるIGFBP-3(IGF-1/IGFBP-3)などのGH分泌促進薬のドーピングは検出できない(250)。

第2の方法は、hGH(またはIGF-1)に依存するGHに特異的な化学物質を測定する間接的な方法である。IGF系とコラーゲン/骨から複数のマーカーが選択されているが、その理由は、それらがrhGH投与中に著しく変化するからであり、判別関数を用いていくつかのマーカーを組み合わせることが最も有望な方法であると思われる。この方法では、最後の投与から少なくとも2週間まではrhGH補給の検出が可能であるが、第1週を過ぎると検出感度は徐々に低下する。アスリートに対する基準データはすでに確立されている(233)。思春期のアスリートにおけるGH依存マーカーの生理学的変化は、年配のアスリートに比べはるかに劇的である。したがってこの年齢層では、暦年齢よりも成熟年齢に依存した複雑な算定方法を開発しなければ検出はきわめて難しい。これがドーピングコントロールを一層複雑にしている。またこのアプローチを使用したデータは、外傷、微細損傷、あるいは人種的背景などによる影響が軽微であることが特徴である(166)。いかなる検定でもいえることだが、厳しい基準の確立が必要であり、同時併用の薬物濫用による干渉、特にアナボリックステロイドによる干渉は、起こりうる複雑な問題である。差し当たり、情報として最も有効な検査対象の組み合わせは、IGF-1とプロコラーゲンⅢペプチドの濃度、および男女の差別関数である。

### 研究の将来の方向性

GHのドーピング検出分野で行なうべき今後の研究は、現時点で用いられているよりも長期間有効なGH依存的な分析対象の組み合わせを決定する必要がある、またおそらく、IGFとGH分泌促進剤を直接測定するための別の方法も確立する必要があると思われる。世界中の大手製薬会社によって生産されているhGH(あるいは他のペプチドホルモン)に、例えば、尿中に排出される不活性の蛍光マーカーを加えることによって、その不正使用を著しく減らせる可能性がある。その場合、(不自然な)マーカーの検出が、ドーピング違反とみなされるようになるだろう。その結果、これらのホルモンのドーピング違反を著しく減少させると思うが、完全に阻止することは残念ながら不可能であると思われる。

例えば特定の筋にhGHまたはIGF-1 遺伝子を入れるなどの遺伝子ドーピングの時代は、もう目前に迫っている。動物実験はすでに行なわれている(37)。この種の遺伝子ドーピングの検出に有効な方法は、今のところ存在しない。

### 法的諸問題

多くの合法的な薬品に関して当てはまることであるが、すでに承認されている薬品を用いることが「合理的」であっても、医師は、FDAの未承認薬、すなわち特定の疾患に関して臨床試験が行なわれていない薬品を処方する場合がある。しかしrhGHは通常の医薬品とは全く異なる。加齢に関連のある症状(抗加齢効果)またはパフォーマンス増強のために未承認でhGHを処方することは違法となる。大多数のFDA承認薬とは異なり、hGHの処方、保健社会福祉省長官により具体的に承認された適応疾患だけに限られる(前述の適応疾患を参照)。さらにhGHは経口投与されることはなく、また当初より薬品として分類されているため、「栄養補助食品」とはみなされず、栄養補助食品健康教育法(DSHEA)の規則は適用されない。[FDCA 21 USC 321 (ff) (2) (A) (i)]

### 連邦食品・医薬品・化粧品法(FDCA) セクション 303[333]の記載:

- (f) (1) 第2項に規定される場合を除き、セクション 505により保健社会福祉省長官が承認し、医師の指示による疾病の治療および他の認定された疾患の治療以外に、いかなる用途であろうと、ヒト成長ホルモンを人間に使用するために流通させることまたは流通の意図をもって所持することは違法であり、5年以下の懲役か18条に定める罰金、またはその両方に処すものとする。
- (2) 第1項に定められたいかなる違法行為を犯した者も、かかる犯罪に18歳未満の者を関与させた場合には、10年未満の懲役、第18条に定める罰金に処すものとする。
- (3) このサブセクションの第(1)項と第(2)項の違反に対するいかなる有罪判決も、薬物規制法とその第413節の下での処罰の対象となり、重罪を犯したとみなされる。
- (4) 本サブセクションで使用されている「ヒト成長ホルモン」という用語は、ソマトレム、ソマトロピンもしくはそれらと同類の物質を意味する。
- (5) 麻薬取締局(DEA)は、本サブセクションに従い、刑罰に処すべき犯罪の捜査を行なう権限を有する。◆

### References

1. Aguilera, R, Chapman, TE, Starcevic, B, Hatton, CK, and Catlin, DH. Performance characteristics of a carbon isotope ratio method for detecting doping with testosterone based on urine diols: Controls and athletes with elevated testosterone/epitestosterone ratios. *Clin Chem* 47: 292-300, 2001.
2. Aguilera, R, Hatton, CK, and Catlin, DH. Detection of epitestosterone by isotope ratio mass spectrometry. *Clin Chem* 48: 629-636, 2002.
3. Albaaj, F, Sivalingham, M, Haynes, P, Mckinnon, G, Foley, RN, Waldek, S, O'donoghue, DJ, and Kalra, PA. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgrad Med J* 82: 693-696, 2006.
4. Alen, M and Häkkinen, K. Androgenic steroid effects on serum hormones and on maximal force development in strength athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 27: 38-46, 1987.
5. Alen, M, Häkkinen, K, and Komi, PV. Changes in neuromuscular performance and muscle fiber characteristics of elite power athletes self-administering androgenic and anabolic steroids. *Acta Physiol Scand* 122: 535-544, 1984.
6. Alexander, GM and Sherwin, BB. The association between testosterone, sexual arousal, and selective attention for erotic stimuli in men. *Horm Behav* 25: 367-381, 1991.
7. Alexander, GM, Swerdloff, RS, Wang, C, Davidson, T, McDonald, V, Steiner, B, and Hines, M. Androgen-behavior correlations in hypogonadal men and eugonadal men. II. Cognitive abilities. *Horm Behav* 33: 85-94, 1998.
8. Alexandersen, P, Haarbo, J, and Christiansen, C. The relationship of natural androgens to coronary heart disease in males: A review. *Atherosclerosis* 125: 1-13, 1996.
9. American College of Sports Medicine. Position statement on the use and abuse of anabolic-androgenic steroids in sports. *Med Sci Sports* 9: xi-xiii, 1977.
10. American College of Sports Medicine. Position stand: The use of anabolic-androgenic steroids in sports. *Med Sci Sports Exerc* 19: 534-539, 1987.
11. American Thoracic Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 159: S1-S40, 1999.
12. Amin, S, Zhang, Y, Felson, DT, Sawin, CT, Hannan, MT, Wilson, PW, and Kiel, DP. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham study. *Am J Med* 119: 426-433, 2006.
13. Amory, JK, Watts, NB, Easley, KA, Sutton, PR, Anawalt, BD, Matsumoto, AM, Bremner, WJ, and Tenover, JL. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 503-510, 2004.
14. Anderson, WA, Albrecht, MA, and McKeag, DB. *Second Replication of a National Study of the Substance use/Abuse Habits of College Student Athletes*. Report to NCAA. Mission, KS: National Collegiate Athletic Association, 1993.
15. Ansell, JE, Tiarks, C, and Fairchild, VK. Coagulation abnormalities associated with the use of anabolic steroids. *Am Heart J* 125: 367-371, 1993.
16. Antonio, J, Wilson, JD, and George, FW. Effects of castration and androgen treatment on androgen-receptor levels in rat skeletal muscles. *J Appl Physiol* 87: 2016-2019, 1999.
17. Araujo, AB, Esche, GR, Kupelian, V, O'donnell, AB, Travison, TG, Williams, RE, Clark, RV, and Mckinlay, JB. Prevalence of

- symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4241-4247, 2007.
18. Araujo, AB, Kupelian, V, Page, ST, Handelsman, DJ, Bremner, WJ, and Mckinlay, JB. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med* 167: 1252-1260, 2007.
  19. Argetsinger, LS, Campbell, GS, Yang, X, Witthuhn, BA, Silvennoinen, O, Ihle, JN, and Carter-Su, C. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell* 74: 237-244, 1993.
  20. Ariel, G. The effect of anabolic steroid upon skeletal muscle contractile force. *J Sports Med Phys Fitness* 13: 187-190, 1973.
  21. Ariel, G. Prolonged effects of anabolic steroid upon muscular contractile force. *Med Sci Sports* 6: 62-64, 1974.
  22. Ariel, G. Residual effect of an anabolic steroid upon isotonic muscular force. *J Sports Med Phys Fitness* 14: 103-111, 1974.
  23. Armstrong, LE. Diuretics. In: *Performance-Enhancing Substances in Sport and Exercise*. Bahrke, MS and Yesalis, CE eds. Champaign, IL: Human Kinetics, 2002. pp. 109-116.
  24. Arver, S, Dobs, AS, Meikle, AW, Allen, RP, Sanders, SW, and Mazer, NA. Improvement of sexual function in testosterone deficient men treated for 1 year with a permeation enhanced testosterone transdermal system. *J Urol* 155: 1604-1608, 1996.
  25. Arver, S, Sinha-Hikim, I, Beall, G, Guerrero, M, Shen, R, and Bhasin S. Serum dihydrotestosterone and testosterone concentrations in human immunodeficiency virus-infected men with and without weight loss. *J Androl* 20: 611-618, 1999.
  26. Aversa, A, Mazzilli, F, Rossi, T, Delfino, M, Isidori, AM, and Fabbri, A. Effects of sildenafil (viagra) administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males. *Hum Reprod* 15: 131-134, 2000.
  27. Avois, L, Robinson, N, Saudan, C, Baume, N, Mangin, P, and Saugy, M. Central nervous system stimulants and sport practice. *Br J Sports Med* 40: 16-20, 2006.
  28. Babigian, A and Silverman, RT. Management of gynecomastia due to use of anabolic steroids in bodybuilders. *Plast Reconstr Surg* 107: 240-242, 2001.
  29. Bagatell, CJ, Heiman, JR, Matsumoto, AM, Rivier, JE, and Bremner, WJ. Metabolic and behavioral effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 561-567, 1994.
  30. Bahrke, MS and Yesalis, CE. Weight training. A potential confounding factor in examining the psychological and behavioural effects of anabolic-androgenic steroids. *Sports Med* 18: 309-318, 1994.
  31. Bamman, MM, Shipp, JR, Jiang, J, Gower, BA, Hunter, GR, Goodman, A, Mc Lafferty, CL, and Urban, RJ. Mechanical load increases muscle IGF-1 and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol* 280: E383-E390, 2001.
  32. Barnea, N, Drory, Y, Iaina, A, Lapidot, C, Reisin, E, Eliahou, H, and Kellermann, JJ. Exercise tolerance in patients on chronic hemodialysis. *Isr J Med Sci* 16: 17-21, 1980.
  33. Barr, SI. Effects of dehydration on exercise performance. *Can J Appl Physiol* 24: 164-172, 1999.
  34. Barrett-Connor, E and Khaw, KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 78: 539-545, 1988.
  35. Barrett-Connor, E, Goodman-Gruen, D, and Patay, B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3681-3685, 1999.
  36. Barrett-Connor, E, Von Muhlen, DG, and Kritz-Silverstein, D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 573-577, 1999.
  37. Barton-Davis, ER, Shoturma, DI, Musaro, A, Rosenthal, N, and Sweeney, HL. Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 15603-15607, 1998.
  38. Basaria, S, Wahlstrom, JT, and Dobs, AS. Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5108-5117, 2001.
  39. Basu, R, Dalla Man, C, Campioni, M, Basu, A, Nair, KS, Jensen, MD, Khosla, S, Klee, G, Toffolo, G, Cobelli, C, and Rizza, RA. Two years of treatment with dehydroepiandrosterone does not improve insulin secretion, insulin action, or postprandial glucose turnover in elderly men or women. *Diabetes* 56: 753-766, 2007.
  40. Baumann, CK and Castiglione-Gertsch, M. Estrogen receptor modulators and down regulators: Optimal use in postmenopausal women with breast cancer. *Drugs* 67: 2335-2353, 2007.
  41. Baumann, G. Growth hormone heterogeneity: Genes, isohormones, variants, and binding proteins. *Endocr Rev* 12: 424-449, 1991.
  42. Baumann, G, MacCart, JG, and Amburn, K. The molecular nature of circulating growth hormone in normal and acromegalic man: Evidence for a principal and minor monomeric forms. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 946-952, 1983.
  43. Baumann, G, Shaw, M, Amburn, K, Jan, T, Davila, N, Mercado, M, Stolar, M, and MacCart, J. Heterogeneity of circulating growth hormone. *Nucl Med Biol* 21: 369-379, 1994.
  44. Baumgartner, RN, Koehler, KM, Gallagher, D, Romero, L, Heymsfield, SB, Ross, RR, Garry, PJ, and Lindeman, RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in new Mexico. *Am J Epidemiol* 147: 755-763, 1998.
  45. Baumgartner, RN, Waters, DL, Gallagher, D, Morley, JE, and Garry, PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 107: 123-136, 1999.
  46. Behre, HM, Bohmeyer, J, and Nieschlag, E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40: 341-349, 1994.
  47. Behre, HM, von Eckardstein, S, Kliesch, S, and Nieschlag, E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50: 629-635, 1999.
  48. Belanger, A, Pelletier, G, Labrie, F, Barbier, O, and Chouinard, S. Inactivation of androgens by UDP-glucuronosyltransferase enzymes in humans. *Trends Endocrinol Metab* 14: 473-479, 2003.
  49. Bell, DG and Jacobs, I. Combined caffeine and ephedrine ingestion improves run times of Canadian Forces Warrior Test. *Aviat Space Environ Med* 70: 325-329, 1999.
  50. Bell, DG, Jacobs, I, and Ellerington, K. Effect of caffeine and ephedrine ingestion on anaerobic exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 33: 1399-1403, 2001.
  51. Bell, DG, Jacobs, I, and Zamecnik, J. Effects of caffeine, ephedrine and their combination on time to exhaustion during high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol* 77: 427-433, 1998.
  52. Bents, RT, Tokish, JM, and Goldberg, L. Ephedrine, pseudoephedrine, and amphetamine prevalence in college hockey players. *Phys Sports Med* 32: 54-59, 2004.
  53. Benzi, G. Pharmacoeconomics of the drugs used in sports as doping agents. *Pharmacol Res* 29: 13-26, 1994.
  54. Berger, JR, Pall, L, and Winfield, D. Effect of anabolic steroids on HIV-related wasting myopathy. *South Med J* 86: 865-866, 1993.
  55. Bernard, S, Leblanc, P, Whittom, F, Carrier, G, Jobin, J, Belleau, R, and Maltais, F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 629-634, 1998.

56. Bernard, S, Whittom, F, Leblanc, P, Jobin, J, Belleau, R, Berube, C, Carrier, G, and Maltais, F. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 896-901, 1999.
57. Bhasin, S, Calof, OM, Storer, TW, Lee, ML, Mazer, NA, Jasuja, R, Montori, VM, Gao, W, and Dalton, JT. Drug insights: Anabolic applications of testosterone and selective androgen receptor modulators in aging and chronic illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2: 133-140, 2006.
58. Bhasin, S, Calof, OM, Storer, TW, Lee, ML, Mazer, NA, Jasuja, R, Montori, VM, Gao, W, and Dalton, JT. Drug insight: Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2: 146-159, 2006.
59. Bhasin, S, Cunningham, GR, Hayes, FJ, Matsumoto, AM, Snyder, PJ, Swerdloff, RS, and Montori, VM. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1995-2010, 2006.
60. Bhasin, S, Enzlin, P, Coviello, A, and Basson, R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet* 369: 597-611, 2007.
61. Bhasin, S, Singh, AB, Mac, RP, Carter, B, Lee, MI, and Cunningham, GR. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: Recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 24: 299-311, 2003.
62. Bhasin, S, Storer, TW, Asbel-Sethi, N, Kilbourne, A, Hays, R, Sinha-Hikim, I, Shen, R, Arver, S, and Beall, G. Effects of testosterone replacement with a nongenital, transdermal system, androderm, in human immunodeficiency virus-infected men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3155-3162, 1998.
63. Bhasin, S, Storer, TW, Berman, N, Callegari, C, Clevenger, B, Phillips, J, Bunnell, TJ, Tricker, R, Shirazi, A, and Casaburi, R. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 335: 1-7, 1996.
64. Bhasin, S, Storer, TW, Berman, N, Yarasheski, KE, Clevenger, B, Phillips, J, Lee, WP, Bunnell, TJ, and Casaburi, R. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 407-413, 1997.
65. Bhasin, S, Storer, TW, Javanbakht, M, Berman, N, Yarasheski, KE, Phillips, J, Dike, M, Sinha-Hikim, I, Shen, R, Hays, RD, and Beall, G. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA* 283: 763-770, 2000.
66. Bhasin, S, Taylor, WE, Singh, R, Artaza, J, Sinha-Hikim, I, Jasuja, R, Choi, H, and Gonzalez-Cadavid, NF. The mechanisms of androgen effects on body composition: Mesenchymal pluripotent cell as the target of androgen action. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58: M1103-M1110, 2003.
67. Bhasin, S, Woodhouse, L, Casaburi, R, Singh, AB, Bhasin, D, Berman, N, Chen, X, Yarasheski, KE, Magliano, L, Dzekov, C, Dzekov, J, Bross, R, Phillips, J, Sinha-Hikim, I, Shen, R, and Storer, TW. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E1172-E1181, 2001.
68. Bhasin, S, Woodhouse, L, Casaburi, R, Singh, AB, Mac, RP, Lee, M, Yarasheski, KE, Sinha-Hikim, I, Dzekov, C, Dzekov, J, Migliano, L, and Storer, TW. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 678-688, 2005.
69. Bhasin, S, Woodhouse, L, and Storer, TW. Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *J Endocrinol* 170: 27-38, 2001.
70. Bidlingmaier, M and Strasburger, CJ. Technology insight: Detecting growth hormone abuse in athletes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 769-777, 2007.
71. Bjoee, O. Doping. *Bull Health Organ League Nations* 8: 439-496, 1939.
72. Blackman, MR, Sorkin, JD, Munzer, T, Bellantoni, MF, Busby-Whitehead, J, Stevens, TE, Jayme, J, O'connor, KG, Christmas, C, Tobin, JD, Stewart, KJ, Cottrell, E, St. Clair, C, Pabst, KM, and Harman, SM. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: A randomized controlled trial. *JAMA* 288: 2282-2292, 2002.
73. Bohannon, RW, Smith, J, and Barnhard, R. Grip strength in end stage renal disease. *Percept Mot Skills* 79: 1523-1526, 1994.
74. Bolona, ER, Uruga, MV, Haddad, RM, Tracz, MJ, Sideras, K, Kennedy, CC, Caples, SM, Erwin, PJ, and Montori, VM. Testosterone use in men with sexual dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 82: 20-28, 2007.
75. Bonetti, A, Tirelli, F, Catapano, A, Dazzi, D, Dei Cas, A, Solito, F, Ceda, G, Reverberi, C, Monica, C, Pipitone, S, Elia, G, Spattini, M, and Magnati, G. Side effects of anabolic androgenic steroids abuse. *Int J Sports Med* 29: 679-687, 2008.
76. Boone, JB, Lambert, CP, Flynn, MG, Michaud, TJ, Rodriguez-Zayas, A, and Andres, FF. Resistance exercise effects on plasma cortisol, testosterone and creatine kinase activity in anabolic-androgenic steroid users. *Int J Sports Med* 11: 293-297, 1990.
77. Borst, SE Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 33: 548-555, 2004.
78. Bowers, RW and Reardon, JP. Effects of methandrostenolone (Dianabol) on strength development and aerobic capacity. *Med Sci Sports* 4: 54, 1972.
79. Brahm, H, Piehl-Aulin, K, Saltin, B, and Ljunghall, S. Net fluxes over working thigh of hormones, growth factors and biomarkers of bone metabolism during short lasting dynamic exercise. *Calcif Tissue Int* 60: 175-180, 1997.
80. Brater, DC. Clinical pharmacology of loop diuretics in health and disease. *Eur Heart J* 13(Suppl. G): 10-14, 1992.
81. Braunstein, GD. Clinical practice. Gynecomastia. *N Engl J Med* 357: 1229-1237, 2007.
82. Brenta, G, Danzi, S, and Klein, I. Potential therapeutic applications of thyroid hormone analogs. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 632-640, 2007.
83. Bricout, VA, Germain, PS, Serrurier, BD, and Guezennec, CY. Changes in testosterone muscle receptors: Effects of an androgen treatment on physically trained rats. *Cell Mol Biol* 40: 291-294, 1994.
84. Bricout, VA, Serrurier, BD, Bigard, AX, and Guezennec, CY. Effects of hindlimb suspension and androgen treatment on testosterone receptors in rat skeletal muscles. *Eur J Appl Physiol* 79: 443-448, 1999.
85. Brill, KT, Weltman, AL, Gentili, A, Patrie, JT, Fryburg, DA, Hanks, JB, Urban, RJ, and Veldhuis, JD. Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5649-5657, 2002.
86. Brockenbrough, AT, Dittrich, MO, Page, ST, Smith, T, Stivelman, JC, and Bremner, WJ. Transdermal androgen therapy to augment epo in the treatment of anemia of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 47: 251-262, 2006.
87. Brooks, R, Jeremiah, G, Webb, W, and Wheeler, M. Detection of anabolic steroid administration to athletes. *J Steroid Biochem* 11:

- 913-917, 1979.
88. Brower, KJ. Anabolic steroid abuse and dependence. *Curr Psychiatry Rep* 4: 377-387, 2002.
  89. Young, JP, and Hill, EM. Symptoms and correlates of anabolic-androgenic steroid dependence. *Br J Addict* 86: 759-768, 1991.
  90. Brower, KJ, Eliopoulos, GA, Blow, FC, Catlin, DH, and Beresford, TP. Evidence for physical and psychological dependence on anabolic androgenic steroids in eight weight lifters. *Am J Psychiatry* 147: 510-512, 1990.
  91. Buckley, WE, Yesalis, CE, Friedl, KE, Anderson, WA, Streit, AL, and Wright, JE. Estimated prevalence of anabolic steroid use among male high school seniors. *JAMA* 260: 3441-3445, 1988.
  92. Buena, F, Swerdloff, RS, Steiner, BS, Lutchmansingh, P, Peterson, MA, Pandian, MR, Galmarini, M, and Bhasin, S. Sexual function does not change when serum testosterone levels are pharmacologically varied within the normal male range. *Fertil Steril* 59: 1118-1123, 1993.
  93. Bush, ZM and Vance, ML. Management of acromegaly: Is there a role for primary medical therapy? *Rev Endocr Metab Disord* 9: 83-94, 2008.
  94. Cabasso, A. Peliosis hepatis in a young adult bodybuilder. *Med Sci Sports Exerc* 26: 2-4, 1994.
  95. Calof, O, Singh, AB, Lee, ML, Urban, RJ, Kenny, AM, Tenover, JL, and Bhasin, S. Adverse events associated with testosterone supplementation of older men. *J Gerontol Med Sci* 60: 1451-1457, 2005.
  96. Carani, C, Bancroft, J, Granata, A, Del Rio, G, and Marrama, P. Testosterone and erectile function, nocturnal penile tumescence and rigidity, and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal and eugonadal men. *Psychoneuroendocrinology* 17: 647-654, 1992.
  97. Cardone, A, Angelini, F, Esposito, T, Comitato, R, and Varriale, B. The expression of androgen receptor messenger RNA is regulated by tri-iodothyronine in lizard testis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 72: 133-141, 2000.
  98. Carpenter, PC. Performance-enhancing drugs in sport. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36: 481-495, 2007.
  99. Carter, WJ, Dang, AQ, Faas, FH, and Lynch, ME. Effects of clenbuterol on skeletal muscle mass, body composition, and recovery from surgical stress in senescent rats. *Metabolism* 40: 855-860, 1991.
  100. Casaburi, R. Rationale for anabolic therapy to facilitate rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 12: 407-418, 1998.
  101. Casaburi, R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 33: S662-S670, 2001.
  102. Casaburi, R, Bhasin, S, Cosentino, L, Porszasz, J, Somfay, A, Lewis, MI, Fournier, M, and Storer, TW. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 870-878, 2004.
  103. Casavant, MJ, Blake, K, Griffith, J, Yates, A, and Copley, LM. Consequences of use of anabolic androgenic steroids. *Pediatr Clin North Am* 54: 677-690, 2007.
  104. Casner, SW, Early, RG, and Carlson, BR. Anabolic steroid effects on body composition in normal young men. *J Sports Med Phys Fitness* 11: 98-103, 1971.
  105. Catlin, DH, Sekera, MH, Ahrens, BD, Starcevic, B, Chang, YC, and Hatton, CK. Tetrahydrogestrinone: Discovery, synthesis, and detection in urine. *Rapid Commun Mass Spectrom* 18: 1245-1249, 2004.
  106. Cherrier, MM, Asthana, S, Plymate, S, Baker, L, Matsumoto, AM, Peskind, E, Raskind, MA, Brodtkin, K, Bremner, W, Petrova, A, Latendresse, S, and Craft, S. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 57: 80-88, 2001.
  107. Chester, N, Mottram, DR, Reilly, T, and Powell, M. Elimination of ephedrine in urine following multiple dosing: The consequences for athletes, in relation to doping control. *Br J Clin Pharmacol* 57: 62-67, 2004.
  108. Chester, N, Reilly, T, and Mottram, DR. Physiological, subjective and performance effects of pseudoephedrine and phenylpropanolamine during endurance running exercise. *Int J Sports Med* 24: 3-8, 2003.
  109. Christiansen, K. Sex hormone-related variations of cognitive performance in !Kung san hunter-gatherers of Namibia. *Neuropsychobiology* 27: 97-107, 1993.
  110. Chu, KS, Doherty, TJ, Parise, G, Milheiro, JS, and Tarnopolsky, MA. A moderate dose of pseudoephedrine does not alter muscle contraction strength or anaerobic power. *Clin J Sport Med* 12: 387-390, 2002.
  111. Churchill, DN, Torrance, GW, Taylor, DW, Barnes, CC, Ludwin, D, Shimizu, A, and Smith, EK. Measurement of quality of life in end-stage renal disease: The time trade-off approach. *Clin Invest Med* 10: 14-20, 1987.
  112. Clark, MJ, Petroski, GF, Mazurek, MO, Hagglund, KG, Sherman, AK, Lammy, AB, Childers, MK, and Acuff, ME. Testosterone replacement therapy and motor function in men with spinal cord injury: A retrospective analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 87: 281-284, 2008.
  113. Clarke, N and Kabadi, UM. Optimizing treatment of hypothyroidism. *Treat Endocrinol* 3: 217-221, 2004.
  114. Cohen, J, Collins, R, Darkes, J, and Gwartney, D. A league of their own: demographics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult non-medical anabolic steroid users in the United States. *J Int Soc Sports Nutr* 11: 4-12, 2007.
  115. Cohen, JC and Hickman, R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 960-963, 1987.
  116. Cole, CL and Mobley, A. American steroids: Using race and gender. *J Sport Soc Issues* 29: 3-8, 2005.
  117. Collins, RD and Fledstein, AH. Special legal review: The androstenedione ban and the criminalization of steroid precursors- Implications for the sports nutritional supplement market. In: *Essentials of Sports Nutrition and Supplements*. Antonio, J, Kalman, D, Stout, JR, Greenwood, M, Willoughby, DS, and Haff, GG, eds. Totowa, NJ: Humana Press, 2008. pp. 567-579.
  118. Contoreggi, CS, Blackman, MR, Andres, R, Muller, DC, Lakatta, EG, Fleg, JL, and Harman, SM. Plasma levels of estradiol, testosterone, and DHEA do not predict risk of coronary artery disease in men. *J Androl* 11: 460-470, 1990.
  119. Coodley, GO, and Coodley, MK. A trial of testosterone therapy for HIV-associated weight loss. *AIDS* 11: 1347-1352, 1997.
  120. Coodley, GO, Loveless, MO, Nelson, HD, and Coodley, MK. Endocrine function in the HIV wasting syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7: 46-51, 1994.
  121. Copeland, KC and Nair, KS. Acute growth hormone effects on amino acid and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1040-1047, 1994.
  122. Coviello, AD, Kaplan, B, Lakshman, KM, Chen, T, Singh, AB, and Bhasin, S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 914-919, 2008.
  123. Cowan, DA, Kicman, AT, Walker, CJ, and Wheeler, MJ. Effect of

- administration of human chorionic gonadotrophin on criteria used to assess testosterone administration in athletes. *J Endocrinol* 131: 147-154, 1991.
124. Crawford, BA, Liu, PY, Kean, MT, Bleasel, JF, and Handelsman, DJ. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3167-3176, 2003.
125. Creutzberg, EC, Wouters, EF, Mostert, R, Pluymers, RJ, and Schols, AM. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 124: 1733-1742, 2003.
126. Crist, DM, Stackpole, PJ, and Peake, GT. Effects of androgenic-anabolic steroids on neuromuscular power and body composition. *J Appl Physiol* 54: 366-370, 1983.
127. Cunningham, GR, Hirshkowitz, M, Korenman, SG, and Karacan, I. Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 792-797, 1990.
128. Dai, WS, Kuller, LH, Laporte, RE, Gutai, JP, Falvo-Gerard, L, and Caggiula, A. The epidemiology of plasma testosterone levels in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 114: 804-816, 1981.
129. Daly, RC, Su, TP, Schmidt, PJ, Pagliaro, M, Pickar, D, and Rubinow, DR. Neuroendocrine and behavioral effects of high-dose anabolic steroid administration in male normal volunteers. *Psychoneuroendocrinology* 28: 317-331, 2003.
130. David, KG, Dingemans, E, Freud J, and Laqueur, E. On crystalline male hormone from testicles (testosterone). *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 233: 281, 1935.
131. Decramer, M, Gosselink, R, Troosters, T, Verschueren, M, and Evers, G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 10: 417-423, 1997.
132. Defay, R, Papoz, L, Barny, S, Bonnot-Lours, S, Caces, E, and Simon, D. Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. The CALedonia DIAbetes Mellitus (CALDIA) Study Group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 927-934, 1998.
133. Dehennin, L. On the origin of physiologically high ratios of urinary testosterone to epitestosterone: Consequences for reliable detection of testosterone administration by male athletes. *J Endocrinol* 142: 353-360, 1994.
134. Dehennin, L and Matsumoto, A. Long-term administration of testosterone enanthate to normal men: Alterations of the urinary profile of androgen metabolites potentially useful for detection of testosterone misuse in sport. *J Steroid Biochem Mol Biol* 44: 179-189, 1993.
135. de Kruif, P. *The Male Hormone*. Garden City, NY: Garden City, 1945.
136. de la Torre, X, Segura, J, Yang, Z, Li, Y, and Wu, M. Testosterone detection in different ethnic groups. In: *Recent Advances in Doping Analysis*. S.W.A. Gotzman and U. Mareck-Engelke, eds. Koln, Germany: Sport Und Buch Strauss, 1997. pp. 71-90.
137. Delhez, M, Hansenne, M, and Legros, JJ. Andropause and psychopathology: Minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology* 28: 863-874, 2003.
138. Deligiannis, A. Exercise rehabilitation and skeletal muscle benefits in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 61(Suppl. 1): S46-S50, 2004.
139. de Luis, DA, Aller, R, Cuellar, LA, Terroba, C, and Romero, E. Anabolic steroids and gynecomastia. Review of the literature. *An Med Interna* 18: 489-491, 2001.
140. De Piccoli, B, Giada, F, Benetton, A, Sartori, F, and Piccolo, E. Anabolic steroid use in body builders: An echocardiographic study of left ventricle morphology and function. *Int J Sports Med* 12: 408-412, 1991.
141. Derman, RJ. Effects of sex steroids on women's health: Implications for practitioners. *Am J Med* 98(Suppl.): 137S-143S, 1995.
142. Deyssig, R, Frisch, H, Blum, WF, and Waldhor, T. Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters, body composition and strength in athletes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 128: 313-318, 1993.
143. Dhar, R, Stout, CW, Link, MS, Homoud, MK, Weinstock, J, and Estes, NA. Cardiovascular toxicities of performance-enhancing substances in sports. *Mayo Clin Proc* 80: 1307-1315, 2005.
144. Dickerman, RD, McConathy, WJ, Schaller, F, and Zachariah, NY. Cardiovascular complications and anabolic steroids. *Eur Heart J* 17: 1912, 1996.
145. Dickerman, RD, Pertusi, RM, Zachariah, NY, Dufour, DR, and McConathy, WJ. Anabolic steroid-induced hepatotoxicity: Is it overstated? *Clin J Sport Med* 9: 34-39, 1999.
146. Dickerman, RD, Schaller, F, Prather, I, and McConathy, WJ. Sudden cardiac death in a 20-year-old bodybuilder using anabolic steroids. *Cardiology* 86: 172-173, 1995.
147. Diel, P, Friedel, A, Geyer, H, Kamber, M, Laudenschowsky, U, Schanzer, W, Thevis, M, Vollmer, G, and Zierau, O. Characterisation of the pharmacological profile of desoxymethyltestosterone (Madol), a steroid misused for doping. *Toxicol Lett* 169: 64-71, 2007.
148. Dimick, DF, Heron, M, Baulieu, EE, and Jayle, MF. A comparative study of the metabolic fate of testosterone, 17 alpha-methyl-testosterone, 19-nor-testosterone, 17 alpha-methyl-19-nor-testosterone and 17 alpha-methylestr-5(10)-ene-17 beta-ol-3-one in normal males. *Clin Chim Acta* 6: 63-71, 1961.
149. Ding, EL, Song, Y, Malik, VS, and Liu, S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295: 1288-1299, 2006.
150. Di Paolo, M, Agozzino, M, Toni, C, Luciani, AB, Molendini, L, Scaglione, M, Inzani, F, Pasotti, M, Buzzi, F, and Arbustini, E. Sudden anabolic steroid abuse-related death in athletes. *Int J Cardiol* 114: 114-117, 2007.
151. Dobs, AS, Bachorik, PS, Arver, S, Meikle, AW, Sanders, SW, Caramelli, KE, and Mazer, NA. Interrelationships among lipoprotein levels, sex hormones, anthropometric parameters, and age in hypogonadal men treated for 1 year with a permeation-enhanced testosterone transdermal system. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1026-1033, 2001.
152. Dobs, AS, Cofrancesco, J, Nolten, WE, Danoff, A, Anderson, R, Hamilton, CD, Feinberg, J, Seekins, D, Yangco, B, and Rhame, F. The use of a transscrotal testosterone delivery system in the treatment of patients with weight loss related to human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 107: 126-132, 1999.
153. Dobs, AS, Few, WL III, Blackman, MR, Harman, SM, Hoover, DR, and Graham, NM. Serum hormones in men with human immunodeficiency virus-associated wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4108-4112, 1996.
154. Dodge, TL and Jaccard, JJ. The effect of high school sports participation on the use of performance-enhancing substances in young adulthood. *J Adolesc Health* 39: 367-272, 2006.
155. Dorlochter, M, Astrow, SH, and Herrera, AA. Effects of testosterone on a sexually dimorphic frog muscle: Repeated in vivo observations and androgen receptor distribution. *J Neurobiol* 25: 897-916, 1994.
156. Dotson, JL and Brown, RT. The history of the development of anabolic-androgenic steroids. *Pediatr Clin North Am* 54: 761-769, 2007.

157. Dotzlaw, H, Moehren, U, Mink, S, Cato, AC, Iniguez Lluhi, JA, and Baniahmad, A. The amino terminus of the human AR is a target for corepressor action and antihormone agonism. *Mol Endocrinol* 16: 661-673, 2002.
158. Downie, D, Delday, MI, Maltin, CA, and Sneddon, AA. Clenbuterol increases muscle fiber size and GATA-2 protein in rat skeletal muscle in utero. *Mol Reprod Dev* 75: 785-794, 2008.
159. DuRant, RH, Escobedo, LG, and Heath, GW. Anabolic-steroid use, strength training, and multiple drug use among adolescents in the United States. *Pediatrics* 96: 23-28, 1995.
160. DuRant, RH, Middleman, AB, Faulkner, AH, Emans, SJ, and Woods, ER. Adolescent anabolic-androgenic steroid use, multiple drug use, and high school sports participation. *Ped Exerc Sci* 9: 150-158, 1997.
161. Eder, IE, Culig, Z, Putz, T, Menardi, CN, Bartsch, G, and Klocker, H. Molecular biology of the androgen receptor: From molecular understanding to the clinic. *Eur Urol* 40: 241-251, 2001.
162. Eiam-Ong, S, Buranaosot, S, Wathanavaha, A, and Pansin, P. Nutritional effect of nandrolone decanoate in predialysis Patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 17: 173-178, 2007.
163. Emmelot-Vonk, MH, Verhaar, HJ, Nakhai Pour, HR, Aleman, A, Lock, TM, Bosch, JL, Grobbee, DE, and Van Der Schouw, YT. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: A randomized controlled trial. *JAMA* 299: 39-52, 2008.
164. Endre, T, Mattiasson, I, Berglund, G, and Hulthen, UL. Low testosterone and insulin resistance in hypertension-prone men. *J Hum Hypertens* 10: 755-761, 1996.
165. Ensrud, KE, Lewis, CE, Lambert, LC, Taylor, BC, Fink, HA, Barrett-Connor, E, Cauley, JA, Stefanick, ML, and Orwoll, E; O.F.I.M.M.S. Research Group. Endogenous sex steroids, weight change and rates of hip bone loss in older men: The MrOS study. *Osteoporos Int* 17: 1329-1336, 2006.
166. Erotokrito-Mulligan, I, Bassett, EE, Knies, A, Sonksen, PH, and Holt, RI. Validation of the growth hormone (GH)-dependent marker method of detecting GH abuse in sport through the use of independent data sets. *Growth Horm IGF Res* 17: 416-423, 2007.
167. Escobar-Morreale, HF, Botella-Carretero, JI, Escobar del Rey, F, and Morreale de Escobar, G. Review: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4946-4954, 2005.
168. ESPN.com. Landis stripped of tour title for doping, unsure on appeal. Available at: <http://sports.espn.go.com/oly/cycling/news/story?id=3029089>. Accessed 26 March, 2008.
169. Esposito, T, Astore, E, Cardone, A, Angelini, F, and Varriale, B. Regulation of androgen receptor mRNA expression in primary culture of Hardesian gland cells: Cross-talk between steroid hormones. *Comp Biochem Physiol B* 132: 97-105, 2002.
170. Estrada, M, Espinosa, A, Muller, M, and Jaimovich, E. Testosterone stimulates intracellular calcium release and mitogen-activated protein kinases via a G protein-coupled receptor in skeletal muscle cells. *Endocrinology* 144: 3586-3597, 2003.
171. Evans, NA. Gym and tonic: A profile of 100 male steroid users. *Br J Sports Med* 31: 54-58, 1997.
172. Evans, NA. Local complications of self administered anabolic steroid injections. *Br J Sports Med* 31: 349-350, 1997.
173. Evans, NA, Bowrey, DJ, and Newman, GR. Ultrastructural analysis of ruptured tendon from anabolic steroid users. *Injury* 29: 769-773, 1998.
174. Fahey, TD and Brown, CH. The effects of an anabolic steroid on the strength, body composition, and endurance of college males when accompanied by a weight training program. *Med Sci Sports* 5: 272-276, 1973.
175. Faigenbaum, AD, Zaichkowsky, LD, Gardner, DE, and Micheli, LJ. Anabolic steroid use by male and female middle school students. *Pediatrics* 101: 6-14, 1998.
176. Fair, JD. Olympic weightlifting and the introduction of steroids: A statistical analysis of world championship results, 1948-1972. *Int J Hist Sport* 5: 96-114, 1988.
177. Fales, CL, Knowlton, BJ, Holyoak, KJ, Geschwind, DH, Swerdloff, RS, and Gonzalo, IG. Working memory and relational reasoning in Klinefelter syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 9: 839-846, 2003.
178. Feldman, HA, Longcope, C, Derby, CA, Johannes, CB, Araujo, AB, Coviello, AD, Bremner, WJ, and Mckinlay, JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 589-598, 2002.
179. Ferenchick, GS. Anabolic/androgenic steroid abuse and thrombosis: Is there a connection? *Med Hypothesis* 35: 27-31, 1991.
180. Ferrando, AA, Sheffield-Moore, M, Paddon-Jones, D, Wolfe, RR, and Urban, RJ. Differential anabolic effects of testosterone and amino acid feeding in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 358-362, 2003.
181. Ferrando, AA, Sheffield-Moore, M, Wolf, SE, Herndon, DN, and Wolfe, RR. Testosterone administration in severe burns ameliorates muscle catabolism. *Crit Care Med* 29: 1936-1942, 2001.
182. Ferrando, AA, Sheffield-Moore, M, Yeckel, CW, Gilkison, C, Jiang, J, Achacosa, A, Lieberman, SA, Tipton, K, Wolfe, RR, and Urban, RJ. Testosterone administration to older men improves muscle function: Molecular and physiological mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E601-E607, 2002.
183. Ferreira, IM, Verreschi, IT, Nery, LE, Goldstein, RS, Zamel, N, Brooks, D, and Jardim, JR. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 114: 19-28, 1998.
184. Ferrini, RL and Barrett-Connor, E. Sex hormones and age: A cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 147: 750-754, 1998.
185. Fineschi, V, Baroldi, G, Monciotti, F, Paglicci Reattelli, L, and Turillazzi, E. Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death: A pathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 125: 253-255, 2001.
186. Fineschi, V, Riezzo, I, Centini, F, Silingardi, E, Licata, M, Beduschi, G, and Karch, SB. Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: Morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. *Int J Legal Med* 121: 48-53, 2007.
187. Forbes, GB. The effect of anabolic steroids on lean body mass: the dose responsive curve. *Metabolism* 34: 571-573, 1985.
188. Forbes, GB, Porta, CR, Herr, BE, and Griggs, RC. Sequence of changes in body composition induced by testosterone and reversal of changes after drug is stopped. *JAMA* 267: 397-399, 1992.
189. Fouque, D, Guebre-Egziabher, F, and Laville, M. Advances in anabolic interventions for malnourished dialysis patients. *J Ren Nutr* 13: 161-165, 2003.
190. Fowler, WM, Gardner, GW, and Egstrom, GH. Effect of an anabolic steroid on physical performance of young men. *J Appl Physiol* 20: 1038-1040, 1965.
191. Franke, WW and Berendonk, B. Hormonal doping and androgenization of athletes: A secret program of the German Democratic Republic government. *Clin Chem* 43: 1262-1279, 1997.
192. Fraser, AD. Doping control from a global and national perspective. *Ther Drug Monit* 26: 171-174, 2004.

193. Freed, DL, Banks, AJ, Longson, D, and Burley, DM. Anabolic steroids in athletics: Crossover double-blind trial on weightlifters. *Br Med J* 2: 471-473, 1975.
194. Freeman, ER, Bloom, DA, and McGuire, EJ. A brief history of testosterone. *J Urol* 165: 371-373, 2001.
195. Friedel A, Geyer, H, Kamber, M, Laudenschlager, U, Schanzer, W, Thevis, M, Vollmer, G, Zierau, O, and Diel, P. Tetrahydrogestrinone is a potent but unselective binding steroid and affects glucocorticoid signalling in the liver. *Toxicol Lett* 164: 16-23, 2006.
196. Friedl, KE, Dettori, JR, Hannan, CJ, Patience, TH, and Plymate, SR. Comparison of the effects of high dose testosterone and 19-nortestosterone to a replacement dose of testosterone on strength and body composition in normal men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 40: 607-612, 1991.
197. Fryburg, DA, Louard, RJ, Gerow, KE, Gelfand, RA, and Barrett, EJ. Growth hormone stimulates skeletal muscle protein synthesis and antagonizes insulin's antiproteolytic action in humans. *Diabetes* 41: 424-429, 1992.
198. Fujita, S, Abe, T, Drummond, MJ, Cadenas, JG, Dreyer, HC, Sato, Y, Volpi, E, and Rasmussen, BB. Blood flow restriction during low-intensity resistance exercise increases S6K1 phosphorylation and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol* 103: 903-910, 2007.
199. Gelman, EP. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol* 20: 3001-3015, 2002.
200. Gill, GV. Anabolic steroid induced hypogonadism treated with human chorionic gonadotropin. *Postgrad Med J* 74: 45-46, 1998.
201. Gill, ND, Shield, A, Blazevich, AJ, Zhou, S, and Weatherby, RP. Muscular and cardiorespiratory effects of pseudoephedrine in human athletes. *Br J Clin Pharmacol* 50: 205-213, 2000.
202. Gillies, H, Derman, WE, Noakes, TD, Smith, P, Evans, A, and Gabriels, G. Pseudoephedrine is without ergogenic effects during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 81: 2611-2617, 1996.
203. Giorgi, A, Weatherby, RP, and Murphy, PW. Muscular strength, body composition and health responses to the use of testosterone enanthate: A double blind study. *J Sci Med Sport* 2: 341-355, 1999.
204. Glazer, G. Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels. A literature review. *Arch Intern Med* 151: 1925-1933, 1991.
205. Gold, J, High, HA, Li, Y, Michelmore, H, Bodsworth, NJ, Finlayson, R, Furner, VL, Allen, BJ, and Oliver, CJ. Safety and efficacy of nandrolone decanoate for treatment of wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 10: 745-752, 1996.
206. Goldberg L, Elliot, D, Clarke, GN, MacKinnon, DP, Moe, E, Zoref, L, Green, C, Wolf, SL, Greffrath, E, Miller, DJ, and Lapin, A. Effects of a multidimensional anabolic steroid prevention intervention. The Adolescents Training and Learning to Avoid Steroids (ATLAS) Program. *JAMA* 276: 1555-1562, 1996.
207. Golding, LA, Freyding, JE, and Fishel, SS. Weight, size, and strength-Unchanged with steroids. *Phys Sports Med* 2: 39-43, 1974.
208. Gosselink, KL, Grindeland, RE, Roy, RR, Zhong, H, Bigbee, AJ, and Edgerton, VR. Afferent input from rat slow skeletal muscle inhibits bioassayable growth hormone release. *J Appl Physiol* 88: 142-148, 2000.
209. Gosselink, R, Troosters, T, and Decramer, M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 976-980, 1996.
210. Gouchie, C and Kimura, D. The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psychoneuroendocrinology* 16: 323-334, 1991.
211. Graham, MR, Baker, JS, Evans, P, Kicman, A, Cowan, D, Hullin, D, Thomas, N, and Bavies, B. Physical effect of short-term recombinant human growth hormone administration in abstinent steroid dependency. *Horm Res* 69: 343-354, 2008.
212. Gray, A, Feldman, HA, McKinlay, JB, and Longcope, C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 1016-1025, 1991.
213. Green, GA, Uryasz, FD, Petr, TA, and Bray, CD. NCAA study of substance use and abuse habits of college student-athletes. *Clin J Sport Nutr* 11: 51-56, 2001.
214. Greendale, GA, Edelstein, S, and Barrett-Connor, E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: The Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 12: 1833-1843, 1997.
215. Grinspoon, S, Corcoran, C, Lee, K, Burrows, B, Hubbard, J, Katznelson, L, Walsh, M, Guccione, A, Cannan, J, Heller, H, Basgoz, N, and Klibanski, A. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4051-4058, 1996.
216. Grinspoon, S, Corcoran, C, Parلمان, K, Costello, M, Rosenthal, D, Anderson, E, Stanley, T, Schoenfeld, D, Burrows, B, Hayden, D, Basgoz, N, and Klibanski, A. Effects of testosterone and progressive resistance training in eugonadal men with AIDS wasting. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 133: 348-355, 2000.
217. Grinspoon, S, Corcoran, C, Stanley, T, Baaj, A, Basgoz, N, and Klibanski, A. Effects of hypogonadism and testosterone administration on depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 60-65, 2000.
218. Gruber, AJ and Pope, HG. Ephedrine use among 36 female weightlifters. *Am J Addict* 7: 256-261, 1998.
219. Gruber, AJ and Pope, HG. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use in women. *Psychother Psychosom* 69: 19-26, 2000.
220. Haffner, SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: Epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(Suppl. 2): S56-S58, 2000.
221. Haffner, SM, Katz, MS, Stern, MP, and Dunn, JF. The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Metabolism* 37: 683-688, 1988.
222. Hak, AE, Witteman, JC, De Jong, FH, Geerlings, MI, Hofman, A, and Pols, HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: The Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3632-3639, 2002.
223. Häkkinen, K and Alen, M. Physiological performance, serum hormones, enzymes and lipids of an elite power athlete during training with and without androgens and during prolonged detraining. A case study. *J Sports Med Phys Fitness* 26: 92-100, 1986.
224. Haller, CA, Jacob, P, and Benowitz, NL. Enhanced stimulant and metabolic effects of combined ephedrine and caffeine. *Clin Pharmacol Ther* 75: 259-273, 2004.
225. Hammes, A, Andreassen, TK, Spoelgen, R, Raila, J, Hubner, N, Schulz, H, Metzger, J, Schweigert, FJ, Lupp, PB, Nykjaer, A, and Willnow, TE. Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. *Cell* 122: 751-762, 2005.
226. Handelsman, DJ. Clinical review: The rationale for banning human chorionic gonadotropin and estrogen blockers in sport. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1646-1653, 2006.
227. Hansen, B. New images of a new medicine: Visual evidence for the widespread popularity of therapeutic discoveries in America after 1885. *Bull Hist Med* 73: 629-678, 1999.

228. Harman, SM, Metter, EJ, Tobin, JD, Pearson, J, and Blackman, MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 724-731, 2001.
229. Hartgens, F, Van Marken Lichtenbelt, WD, Ebbing, S, Vollaard, N, Rietjens, G, and Kuipers, H. Body composition and anthropometry in bodybuilders: Regional changes due to nandrolone decanoate administration. *Int J Sports Med* 22: 235-241, 2001.
230. Hartgens, F, van Straaten, H, Fideldij, S, Rietjens, G, Keizer, HA, and Kuipers, H. Misuse of androgenic-anabolic steroids and human deltoid muscle fibers: Differences between polydrug regimens and single drug administration. *Eur J Appl Physiol* 86: 233-239, 2002.
231. Hausmann, R, Hammer, S, and Betz, P. Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death-A case report and review of the literature. *Int J Legal Med* 111: 261-264, 1998.
232. Hayashi, AA and Proud, CG. The rapid activation of protein synthesis by growth hormone requires signaling through mTOR. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E1647-E1655, 2007.
233. Healy, ML, Dall, R, Gibney, J, Bassett, E, Ehrnborg, C, Pentecost, C, Rosen, T, Cittadini, A, Baxter, RC, and Sonksen, PH. Toward the development of a test for growth hormone (GH) abuse: A study of extreme physiological ranges of GH-dependent markers in 813 elite athletes in the postcompetition setting. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 641-649, 2005.
234. Hendershott, J. Steroids: Breakfast of champions. *Track and Field News* 22: 3, 1969.
235. Hengge, UR, Baumann, M, Maleba, R, Brockmeyer, NH, and Goos, M. Oxymetholone promotes weight gain in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. *Br J Nutr* 75: 129-138, 1996.
236. Herman-Bonert, VS and Melmed, S. Growth hormone. In: The Pituitary. Melmed, S. ed. Malden, MA: Blackwell Publishing, 2002.
237. Hervey, GR. Are athletes wrong about anabolic steroids? *Br J Sports Med* 9: 74-77, 1975.
238. Hervey, GR, Hutchinson, I, Knibbs, AV, Burkinshaw, L, Jones, PRM, Norgan, MG, and Levell, MJ. Anabolic effects of methandienone in men undergoing athletic training. *Lancet* 2: 699-702, 1976.
239. Hervey, GR, Knibbs, AV, Burkinshaw, L, Morgan, DB, Jones, PRM, Chettle, DR, and Vartsky, D. Effects of methandienone on the performance and body composition of men undergoing athletic training. *Clin Sci* 60: 457-461, 1981.
240. Hier, DB and Crowley, WF Jr. Spatial ability in androgen-deficient men. *N Engl J Med* 306: 1202-1205, 1982.
241. Higgins, B and Williams, B. Pharmacological management of hypertension. *Clin Med* 7: 612-616, 2007.
242. Ho, KK, on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: A statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 157: 695-700, 2007.
243. Hoberman, J. *Testosterone Dreams: Rejuvenation, Aphrodisia, Doping*. Berkeley: University of California Press, 2005.
244. Hoberman, JM and Yesalis, CE. The history of synthetic testosterone. *Sci Am* 272: 76-81, 1995.
245. Hoff, J, Tjonna, AE, Steinshamn, S, Hoydal, M, Richardson, RS, and Helgerud, J. Maximal strength training of the legs in COPD: A therapy for mechanical inefficiency. *Med Sci Sports Exerc* 39: 220-226, 2007.
246. Hoffman, JR, Faigenbaum, AD, Ratamess, NA, Ross, R, Kang, J, and Tenenbaum, G. Nutritional and anabolic steroid use in adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 40: 15-24, 2008.
247. Hoffman, JR and Ratamess, NA. Medical issues associated with anabolic steroid use: Are they exaggerated? *J Sports Sci Med* 5: 182-193, 2006.
248. Hoffman, JR and Ratamess, NA. *A Practical Guide to Developing Resistance Training Programs* (2nd ed). Monterey, CA: Coaches Choice/Healthy Learning, 2008.
249. Holmang, A and Bjorntorp, P. The effects of testosterone on insulin sensitivity in male rats. *Acta Physiol Scand* 146: 505-510, 1992.
250. Holt, RIG and Sonksen, PH. Growth hormone, IGF-I and insulin and their abuse in sport. *Br J Pharmacol* 154: 1-15, 2008.
251. Hymer, WC, Grindeland, RE, Nindl, BC, and Kraemer, WJ. Growth hormone variants and human exercise. In: *The Endocrine System in Sports and Exercise*. Kraemer, WJ and Rogol, AD, eds. Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005.
252. Ifudu, O, Paul, H, Mayers, JD, Cohen, LS, Breznsnyak, WF, Herman, AI, Avram, MM, and Friedman, EA. Pervasive failed rehabilitation in center-based maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 23: 394-400, 1994.
253. Irving, LM, Wall, M, Neumark-Sztainer, D, and Story, M. Steroid use among adolescents: Findings from Project EAT. *J Adolescent Health* 30: 243-252, 2002.
254. Isidori, AM, Giannetta, E, Gianfrilli, D, Greco, EA, Bonifacio, V, Aversa, A, Isidori, A, Fabbri, A, and Lenzi, A. Effects of testosterone on sexual function in men: Results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 381-394, 2005.
255. Isidori, AM, Giannetta, E, Greco, EA, Gianfrilli, D, Bonifacio, V, Isidori, A, Lenzi, A, and Fabbri, A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: A meta-analysis. *Clin Endocrinol* 63: 280-293, 2005.
256. Jacobs, I, Pasternak, H, and Bell, DG. Effects of ephedrine, caffeine, and their combination on muscular endurance. *Med Sci Sports Exerc* 35: 987-994, 2003.
257. Jaffee, WB, Trucco, E, Levy, S, and Weiss, RD. Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. *J Subst Abuse Treat* 33: 33-42, 2007.
258. Jain, P, Rademaker, AW, and Mcvary, KT. Testosterone supplementation for erectile dysfunction: Results of a meta-analysis [in process citation]. *J Urol* 164: 371-375, 2000.
259. Jakobsson, J, Ekstrom, L, Inotsume, N, Garle, M, Lorentzon, M, Ohlsson, C, Roh, HK, Carlstrom, R, and Rane, A. Large differences in testosterone excretion in Korean and Swedish men are strongly associated with a UDP-glucuronosyl transferase 2B17 polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 687-693, 2006.
260. Janowsky, JS, Chavez, B, and Orwoll, E. Sex steroids modify working memory. *J Cogn Neurosci* 12: 407-414, 2000.
261. Janowsky, JS, Oviatt, SK, and Orwoll, ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 108: 325-332, 1994.
262. Jarow, JP and Lipshultz, LI. Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Sports Med* 18: 429-431, 1990.
263. Jette, M, Posen, G, and Cardarelli, C. Effects of an exercise programme in a patient undergoing hemodialysis treatment. *J Sports Med Phys Fitness* 17: 181-186, 1977.
264. Jezova, D, Komadel, L, and Mikulaj, L. Plasma testosterone response to repeated human chorionic gonadotropin administration is increased in trained athletes. *Endocrinol Exp* 21: 143-147, 1987.
265. Jockenhovel, F, Bullmann, C, Schubert, M, Vogel, E, Reinhardt, W, Reinwein, D, Muller-Wieland, D, and Krone, W. Influence of various

- modes of androgen substitution on serum lipids and lipoproteins in hypogonadal men. *Metabolism* 48: 590-596, 1999.
266. Johansen, KL. Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 6: 141-148, 1999.
267. Johansen, KL. The role of nandrolone decanoate in patients with end stage renal disease in the erythropoietin era. *Int J Artif Organs* 24: 183-185, 2001.
268. Johansen, KL, Chertow, GM, Ng, AV, Mulligan, K, Carey, S, Schoenfeld, PY, and Kent-Braun, JA. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 57: 2564-2570, 2000.
269. Johansen, KL, Mulligan, K, and Schambelan, M. Anabolic effects of nandrolone decanoate in patients receiving dialysis: A randomized controlled trial. *JAMA* 281: 1275-1281, 1999.
270. Johansen, KL, Painter, PL, Sakkas, GK, Gordon, P, Doyle, J, and Shubert, T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 17: 2307-2314, 2006.
271. Johansen, KL, Shubert, T, Doyle, J, Soher, B, Sakkas, GK, and Kent-Braun, JA. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: Effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* 63: 291-297, 2003.
272. Johnson, LC, Fisher, G, Silvester, LJ, and Hofheins, CC. Anabolic steroid: Effects on strength, body weight, oxygen uptake and spermatogenesis upon mature males. *Med Sci Sports* 4: 43-45, 1972.
273. Johnson, LC and O'Shea, JP. Anabolic steroid: Effects on strength development. *Science* 164: 957-959, 1969.
274. Johnson, MD, Jay, MS, Shoup, B, and Rickert, VI. Anabolic steroid use by male adolescents. *Pediatrics* 83: 921-924, 1989.
275. Kaiser, FE, Viosca, SP, Morley, JE, Mooradian, AD, Davis, SS, and Korenman, SG. Impotence and aging: Clinical and hormonal factors. *J Am Geriatr Soc* 36: 511-519, 1988.
276. Kalyani, RR, Gavini, S, and Dobs, AS. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36: 333-348, 2007.
277. Kamalakkannan, G, Petrilli, CM, George, I, LaManca, J, McLaughlin, BT, Shane, E, Mancini, DM, and Maybaum, S. Clenbuterol increases lean muscle mass but not endurance in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 27: 457-461, 2008.
278. Kamischke, A, Kemper, DE, Castel, MA, Luthke, M, Rolf, C, Behre, HM, Magnussen, H, and Nieschlag, E. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 11: 41-45, 1998.
279. Kanayama, G, Cohane, GH, Weiss, RD, and Pope, HG. Past anabolic-androgenic steroid use among men admitted for substance abuse treatment: An underrecognized problem? *J Clin Psychiatry* 64: 156-160, 2003.
280. Kanayama, G, Gruber, AJ, Pope, HG, Borowiecki, JJ, and Hudson, JI. Over-the-counter drug use in gymnasiums: An unrecognized substance abuse problem? *Psychother Psychosom* 70: 137-140, 2001.
281. Kapoor, D, Goodwin, E, Channer, KS, and Jones, TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 154: 899-906, 2006.
282. Karakitsos, D, Patrianakos, AP, De Groot, E, Boletis, J, Karabinis, A, Kyriazis, J, Samonis, G, Parthenakis, FI, Vardas, PE, and Daphnis, E. Androgen deficiency and endothelial dysfunction in men with end-stage kidney disease receiving maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 26: 536-543, 2006.
283. Karch, SB. Amphetamines. In: *Performance-Enhancing Substances in Sport and Exercise*. Bahrke, MS, and Yesalis, CE, eds. Champaign, IL: Human Kinetics, 2002. pp. 257-265.
284. Karila, TA, Karjalainen, JE, Mantysaari, MJ, Viitasalo, MT, and Seppala, TA. Anabolic androgenic steroids produce dose-dependant increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med* 24: 337-343, 2003.
285. Kawada, S, Okuno, M, and Ishii, N. Testosterone causes decrease in the content of skeletal muscle myostatin. *Int J Sport Health Sci* 4: 44-48, 2006.
286. Kearns, B, Harkness, R, Hobson, V, and Smith, A. Testosterone pellet implantation in the gelding. *J Am Vet Med Assoc* C/780: 197-201, 1942.
287. Kempainen, JA, Lane, MV, Sar, M, and Wilson, EM. Androgen receptor phosphorylation, turnover, nuclear transport, and transcriptional activation. Specificity for steroids and antihormones. *J Biol Chem* 267: 968-974, 1992.
288. Kennedy, MC and Lawrence, C. Anabolic steroid abuse and cardiac death. *Med J Aust* 158: 346-348, 1993.
289. Kenny, AM, Prestwood, KM, Gruman, CA, Fabregas, G, Biskup, B, and Mansoor, G. Effects of transdermal testosterone on lipids and vascular reactivity in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57: M460-M465, 2002.
290. Kenny, AM, Prestwood, KM, Gruman, CA, Marcello, KM, and Raisz, LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: M266-M272, 2001.
291. Kicman, AT, Brooks, RV, Collyer, SC, Cowan, DA, Nanjee, MN, Southan, GJ, and Wheeler, MJ. Criteria to indicate testosterone administration. *Br J Sports Med* 24: 253-264, 1990.
292. Kicman, AT, Brooks, RV, and Cowan, DA. Human chorionic gonadotrophin and sport. *Br J Sports Med* 25: 73-80, 1991.
293. Kicman, A, Oftebro, H, Walker, C, Norman, N, and Cown, D. Potential use of ketoconazole in a dynamic endocrine test to differentiate between biological outliers and testosterone use by athletes. *Clin Chem* 39: 1798-1803, 1993.
294. Kierzkowska, B, Stanczyk, J, and Kasprzak, JD. Myocardial infarction in a 17-year-old body builder using clenbuterol. *Circ J* 69: 1144-1146, 2005.
295. Klotz, F, Garle, M, Granath, F, and Thiblin, I. Criminality among individuals testing positive for the presence of anabolic androgenic steroids. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1274-1279, 2006.
296. Knight, J. Drugs bust reveals athletes' secret steroid. *Nature* 425: 752, 2003.
297. Knobil, E and Hotchkiss, J. Growth hormone. *Ann Rev Physiology* 26: 47-74, 1964.
298. Kondro, W. Athletes' designer steroid leads to widening scandal. *Lancet* 362: 1466, 2003.
299. Kopple, JD, Storer, T, and Casburi, R. Impaired exercise capacity and exercise training in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 15: 44-48, 2005.
300. Korenman, SG, Morley, JE, Mooradian, AD, Davis, SS, Kaiser, FE, Silver, AJ, Viosca, SP, and Garza, D. Secondary hypogonadism in older men: Its relation to impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 963-969, 1990.
301. Kosaka, A, Takahashi, H, Yajima, Y, Tanaka, M, Okamura, K, Mizumoto, R, and Katsuta, K. Hepatocellular carcinoma associated with anabolic steroid therapy: Report of a case and review of the Japanese literature. *J Gastroenterol* 31: 450-454, 1996.
302. Kouidi, E, Albani, M, Natsis, K, Megalopoulos, A, Gigis, P, Guiba-

- Tziampiri, O, Tourkantonis, A, and Deligiannis, A. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 685-699, 1998.
303. Kouri, EM, Lukas, SE, Pope, HG, and Oliva, PS. Increased aggressive responding in male volunteers following the administration of gradually increasing doses of testosterone cypionate. *Drug Alcohol Depend* 40: 73-79, 1995.
304. Kouri, EM, Pope, HG, Katz, DL, and Oliva, P. Fat-free mass index in users and nonusers of anabolic-androgenic steroids. *Clin J Sports Med* 5: 223-228, 1995.
305. Kraemer, WJ and Ratamess, NA. Fundamentals of resistance training: Progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 36: 674-688, 2004.
306. Kraemer, WJ and Ratamess, NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med* 35: 339-361, 2005.
307. Kraemer, WJ, Spiering, BA, Volek, JS, Ratamess, NA, Sharman, MJ, Rubin, MR, French, DN, Silvestre, R, Hatfield, DL, Van Heest, JL, Vingren, JL, Judelson, DA, Deschenes, MR, and Maresh, CM. Androgenic responses to resistance exercise: Effects of feeding and L-carnitine. *Med Sci Sports Exerc* 38: 1288-1296, 2006.
308. Krongrad, A, Wilson, CM, Wilson, JD, Allman, DR, and McPhaul, MJ. Androgen increases androgen receptor protein while decreasing receptor mRNA in LNCaP cells. *Mol Cell Endocrinol* 76: 79-88, 1991.
309. Kuipers, H, Peeze Binkhorst, FM, Hartgens, F, Wijnen, JAG, and Keizer, HA. Muscle ultrastructure after strength training with placebo or anabolic steroid. *Can J Appl Physiol* 18: 189-196, 1993.
310. Kuipers, H, Wijnen, JAG, Hartgens, F, and Willems, SM. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med* 12: 413-418, 1991.
311. Kwan, M, Greenleaf, WJ, Mann, J, Crapo, L, and Davidson, JM. The nature of androgen action on male sexuality: A combined laboratory-self-report study on hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 557-562, 1983.
312. Laghi, F, Antonescu-Turcu, A, Collins, E, Segal, J, Tobin, DE, Jubran, A, and Tobin, MJ. Hypogonadism in men with chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 728-733, 2005.
313. La Spada, AR, Wilson, EM, Lubahn, DB, Harding, AE, and Fischback, KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 352: 77-79, 1991.
314. Lambert, CP, Sullivan, DH, Freeling, SA, Lindquist, DM, and Evans, WJ. Effects of testosterone replacement and/or resistance exercise on the composition of megestrol acetate stimulated weight gain in elderly men: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2100-2106, 2002.
315. Landis, J and Ziegenfuss, TN. Hormonal supplements: legal and illegal. In: *Essentials of Sports Nutrition and Supplements*. Antonio, J, Kalman, D, Stout, JR, Greenwood, M, Willoughby, DS, and Haff, GG, eds. Totowa, NY: Humana Press, 2008. pp. 541-564.
316. Laughlin, GA, Barrett-Connor, E, and Bergstrom, J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 68-75, 2008.
317. Lauretani, F, Bandinelli, S, Russo, CR, Maggio, M, Di Iorio, A, Cherubini, A, Maggio, D, Ceda, GP, Valenti, G, Guralnik, JM, and Ferrucci, L. Correlates of bone quality in older persons. *Bone* 39: 915-921, 2006.
318. Leikis, MJ, Mckenna, MJ, Petersen, AC, Kent, AB, Murphy, KT, Leppik, JA, Gong, X, and McMahan, LP. Exercise performance falls over time in patients with chronic kidney disease despite maintenance of hemoglobin concentration. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 488-495, 2006.
319. Leung, DW, Spencer, SA, Cachianes, G, Hammonds, RG, Collins, C, Henzel, WJ, Bernard, R, Waters, MJ, and Wood, WI. Growth hormone receptor and serum binding protein: Purification, cloning and expression. *Nature* 330: 537-543, 1987.
320. Lewis, UJ, Singh, RN, Bonewald, LF, Lewis, LJ, and Vanderlaan, WP. Human growth hormone: Additional members of the complex. *Endocrinology* 104: 1256-1265, 1979.
321. Li, CH and Papkoff, H. Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. *Science* 124: 1293-1294, 1956.
322. Lin, MC, Rajfer, J, Swerdloff, RS, and Gonzalez-Cadavid, NF. Testosterone down-regulates the levels of androgen receptor mRNA in smooth muscle cells from the rat corpora cavernosa via aromatization to estrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 45: 333-343, 1993.
323. Litman, HJ, Bhasin, S, O'leary, MP, Link, CL, Mckinlay, JB, and BACH Survey Investigators. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: Results from the Boston area community health survey. *BJU Int* 100: 321-326, 2007.
324. Liu, H, Bravata, DM, Okin, I, Friedlander, A, Liu, V, Roberts, B, Bendavid, E, Saynina, O, Salpeter, SR, Garber, AM, and Hoffman, AR. Systematic review: The effects of growth hormone on athletic performance. *Ann Intern Med* 148: 747-758, 2008.
325. Liverman, CT, Blazer, DG, and National Research Council (U.S.); Committee on Assessing the Need for Clinical Trials of Testosterone Replacement Therapy. *Testosterone and Aging Clinical Research Directions*. National Academies Press: Washington, D.C. Vol 71. 2004. pp. 219.
326. Llewellyn, W. *William Llewellyn's Anabolics 2007* (6th ed). Jupiter, FL: Body of Science, 2007.
327. Lloyd, FH, Powell, P, and Murdoch, AP. Anabolic steroid abuse by body builders and male subfertility. *BMJ* 313: 100-101, 1996.
328. Logothetis, P. Dick Pound Believes Operation Puerto not Limited to Cycling. *International Herald Tribune*. November 14, 2007.
329. Loughton, SJ and Ruhling, RO. Human strength and endurance responses to anabolic steroid and training. *J Sports Med Phys Fitness* 17: 285-296, 1977.
330. Lowrie, EG, Curtin, RB, Lepain, N, and Schatell, D. Medical outcomes study short form-36: A consistent and powerful predictor of morbidity and mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 41: 1286-1292, 2003.
331. Lu, S, Simon, NG, Wang, Y, and Hu, S. Neural androgen receptor regulation: Effects of androgen and antiandrogen. *J Neurobiol* 41: 505-512, 1999.
332. Lugg, JA, Rajfer, J, and Gonzalez-Cadavid, NF. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. *Endocrinology* 136: 1495-1501, 1995.
333. Luke, JL, Farb, A, Virmani, R, and Sample, RH. Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: Pathological and toxicological findings. *J Forensic Sci* 35: 1441-1447, 1990.
334. Lynch, GS. Beta-2 agonists. In: *Performance-Enhancing Substances in Sport and Exercise*. Bahrke, MS, and Yesalis, CE, eds. Champaign, IL: Human Kinetics, 2002. pp. 47-64.
335. Ma, L, Chen, Z, Erdjument-Bromage, H, Tempst, P, and Pandolfi, PP. Phosphorylation and functional inactivation of TSC2 by Erk

- implications for tuberous sclerosis and cancer pathogenesis. *Cell* 121: 179-193, 2005.
336. Macadams, MR, White, RH, and Chipps, BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 104: 648-651, 1986.
337. MacIndoe, JH, Perry, PJ, Yates, WR, Holman, TL, Ellingrod, VL, and Scott, SD. Testosterone suppression of the HPT axis. *J Investig Med* 45: 441-447, 1997.
338. MacKenzie, SJ, Yarwood, SJ, Peden, AH, Bolger, GB, Vernon, RG, and Houslay, MD. Stimulation of p70S6 kinase via a growth hormone-controlled phosphatidylinositol 3-kinase pathway leads to the activation of a PDE4A cyclic AMP-specific phosphodiesterase in 3T3-F442A preadipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 3549-3554, 1998.
339. Malone, DA Jr, Dimeff, RJ, Lombardo, JA, and Sample, RH. Psychiatric effects and psychoactive substance use in anabolic-androgenic steroid users. *Clin J Sport Med* 5: 25-31, 1995.
340. Maravelias, C, Dona, A, Stefanidou, M, and Spiliopoulou, C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. *Toxicol Lett* 158: 167-175, 2005.
341. Marberger, M, Roehrborn, CG, Marks, LS, Wilson, T, and Rittmaster, RS. Relationship among serum testosterone, sexual function, and response to treatment in men receiving dutasteride for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1323-1328, 2006.
342. Margolese, HC. The male menopause and mood: Testosterone decline and depression in the aging male-Is there a link? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 13: 93-101, 2000.
343. Marin, P, Holmang, S, Jonsson, L, Sjoström, L, Kvist, H, Holm, G, Lindstedt, G, and Björntorp, P. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16: 991-997, 1992.
344. Marin, P, Krotkiewski, M, and Björntorp, P. Androgen treatment of middle-aged, obese men: Effects on metabolism, muscle and adipose tissues. *Eur J Med* 1: 329-336, 1992.
345. Marquis, K, Debigare, R, Lacasse, Y, Leblanc, P, Jobin, J, Carrier, G, and Maltais, F. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 809-813, 2002.
346. Martikainen, H, Alen, M, Rahkila, P, and Vihko, R. Testicular responsiveness to human chorionic gonadotrophin during transient hypogonadotropic hypogonadism induced by androgenic/anabolic steroids in power athletes. *J Steroid Biochem* 25: 109-112, 1986.
347. Matsumoto, AM, Paulsen, CA, Hopper, BR, Rebar, RW, and Bremner, WJ. Human chorionic gonadotropin and testicular function: Stimulation of testosterone, testosterone precursors, and sperm production despite high estradiol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 720-728, 1983.
348. McCabe, SE, Bower, KJ, West, BT, Nelson, TF, and Wechsler, H. Trends in non-medical use of anabolic steroids by U.S. college students: Results from four national surveys. *Drug Alcohol Depend* 90: 243-251, 2007.
349. McCarthy, K, Tang, AT, Dalrymple-Hay, MJ, and Haw, MP. Ventricular thrombosis and systemic embolism in bodybuilders: Etiology and management. *Ann Thorac Surg* 70: 658-660, 2000.
350. Meikle, AW, Arver, S, Dobs, AS, Adolphson, J, Sanders, SW, Middleton, RG, Stephenson, RA, Hoover, DR, Rajaram, L, and Mazer, NA. Prostate size in hypogonadal men treated with a nonscrotal permeation-enhanced testosterone transdermal system. *Urology* 49: 191-196, 1997.
351. Melchert, RB and Welder, AA. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc* 27: 1252-1262, 1995.
352. Mellström, D, Johnell, O, Ljunggren, O, Eriksson, AL, Lorentzon, M, Mallmin, H, Holmberg, A, Redlund-Johnell, I, Orwoll, E, and Ohlsson, C. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MROS Sweden. *J Bone Miner Res* 21: 529-535, 2006.
353. Melmed, S and Kleinberg, D. Anterior pituitary. In: *Williams Textbook of Endocrinology* (11th ed.). H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, and P.R. Larsen, eds. New York, NY: Elsevier, 2008. pp. 155-261.
354. Melton, LJR, Khosla, S, Crowson, CS, O'connor, MK, O'Fallon, WM, and Riggs, BL. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc* 48: 625-630, 2000.
355. Menard, CS, and Harlan, RE. Up-regulation of androgen receptor immunoreactivity in the rat brain by androgenic-anabolic steroids. *Brain Res* 622: 226-236, 1993.
356. Mendel, CM. The free hormone hypothesis: A physiologically based mathematical model. *Endocr Rev* 10: 232-274, 1989.
357. Midgley, SJ, Heather, N, and Davies, JB. Levels of aggression among a group of anabolic-androgenic steroid users. *Med Sci Law* 41: 309-314, 2001.
358. Mihailescu, R, Aboul-Enein, HY, and Efstatiou, MD. Identification of tamoxifen and metabolites in human male urine by GC/MS. *Biomed Chromatogr* 14: 180-183, 2000.
359. Miller, KE, Hoffman, JH, Barnes, GM, Sabo, D, Melnick, MJ, and Farrell, MP. Adolescent anabolic steroid use, gender, physical activity, and other problem behaviors. *Subst Use Misuse* 40: 1637-1657, 2005.
360. Mitchell, GJ. *Report to the Commissioner of Baseball of an Independent Investigation into the Illegal Use of Steroids and Other Performance Substances by Players in Major League Baseball 2007*.
361. Mohr, BA, Bhasin, S, Kupelian, V, Araujo, AB, O'donnell, AB, and Mckinlay, JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and frailty in older men. *J Am Geriatr Soc* 55: 548-555, 2007.
362. Moller, N, Copeland, KC, and Nair, KS. Growth hormone effects on protein metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36: 89-100, 2007.
363. Morley, JE, Kaiser, FE, Perry, HM III, Patrick, P, Morley, PM, Stauber, PM, Vellas, B, Baumgartner, RN, and Garry, PJ. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 46: 410-413, 1997.
364. Morley, JE, Perry, HM, III, Kaiser, FE, Kraenzle, D, Jensen, J, Houston, K, Mattammal, M, and Perry, HM Jr. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: A preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 41: 149-152, 1993.
365. Nair, KS, Rizza, RA, O'brien, P, Dhatariya, K, Short, KR, Nehra, A, Vittone, JL, Klee, GG, Basu, A, Basu, R, Cobelli, C, Toffolo, G, Dalla Man, C, Tindall, DJ, Melton, LJ, III, Smith, GE, Khosla, S, and Jensen, MD. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 355: 1647-1659, 2006.
366. Nakao A, Sakagami, K, Nakata, Y, Komazawa, K, Amimoto, T, Nakashima, K, Isozaki, H, Takakura, N, and Tanaka, N. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol* 35: 557-562, 2000.
367. Nakhla, AM and Rosner, W. Stimulation of prostate cancer growth by androgens and estrogens through the intermediacy of sex hormone-binding globulin. *Endocrinology* 137: 4126-4129, 1996.

368. National Collegiate Athletic Association (NCAA). *NCAA Study of Substance Use Habits of College Student Athletes*. 2001. (<http://www.ncaa.org>).
369. National Science Foundation (NSF). 2003 College Graduates in the U.S. Workforce: A Profile. NSF 06-304. 2005.
370. Naylor, AH, Gardner, D, and Zaichokowsky, L. Drug use patterns among high school athletes and nonathletes. *Adolescence* 36: 627-639, 2001.
371. Nici, L, Donner, C, Wouters, E, Zuwallack, R, Ambrosino, N, Bourbeau, J, Carone, M, Celli, B, Engelen, M, Fahy, B, Garvey, C, Goldstein, R, Gosselink, R, Lareau, S, Macintyre, N, Maltais, F, Morgan, M, O'Donnell, D, Prefault, C, Reardon, J, Rochester, C, Schols, A, Singh, S, and Troosters, T. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1390-1413, 2006.
372. Nieminen, MS, Ramo, MP, Viitasalo, M, Heikkila, P, Karjalainen, J, Mantysaari, M, and Heikkila, J. Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. *Eur Heart J* 17: 1576-1583, 1996.
373. Nieschlag, E, Behre, HM, Bouchard, P, Corrales, JJ, Jones, TH, Stalla, GK, Webb, SM, and Wu, FC. Testosterone replacement therapy: Current trends and future directions. *Hum Reprod Update* 10: 409-419, 2004.
374. Nindl, BC, Hymer, WC, Deaver, DR, and Kraemer, WJ. Growth hormone pulsatility profile characteristics following acute heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* 91: 163-172, 2001.
375. Nitsche, EM and Hiort, O. The molecular basis of androgen insensitivity. *Horm Res* 54: 327-333, 2000.
376. O'Donnell, AB, Travison, TG, Harris, SS, Tenover, JL, and Mckinlay, JB. Testosterone, dehydroepiandrosterone, and physical performance in older men: Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 425-431, 2006.
377. O'Shea, JP. The effects of anabolic steroids on dynamic strength levels in weightlifters. *Nutr Rep Int* 4: 363-370, 1971.
378. O'Shea, JP. Biochemical evaluation of the effects of stanozolol on adrenal, liver, and muscle function in man. *Nutr Rep Int* 10: 381-388, 1974.
379. O'Shea, JP and Winkler, W. Biochemical and physical effects of an anabolic steroid in competitive swimmers and weightlifters. *Nutr Rep Int* 2: 351-362, 1970.
380. Oettel, M. Testosterone metabolism, dose-response relationships and receptor polymorphisms: Selected pharmacological/toxicological considerations on benefits versus risks of testosterone therapy in men. *Aging Male* 6: 230-256, 2003.
381. Omwancha, J and Brown, TR. Selective androgen receptor modulators: In pursuit of tissue-selective androgens. *Curr Opin Invest Drugs* 7: 873-881, 2006.
382. Orwoll, E, Lambert, LC, Marshall, LM, Blank, J, Barrett-Connor, E, Cauley, J, Ensrud, K, and Cummings, SR. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men. *Arch Intern Med* 166: 2124-2131, 2006.
383. Page, ST, Amory, JK, Bowman, FD, Anawalt, BD, Matsumoto, AM, Bremner, WJ, and Tenover, JL. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1502-1510, 2005.
384. Painter, P, Messer-Rehak, D, Hanson, P, Zimmerman, SW, and Glass, NR. Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients. *Nephron* 42: 47-51, 1986.
385. Palmer, BF. Sexual dysfunction in men and women with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Adv Ren Replace Ther* 10: 48-60, 2003.
386. Palonek, E, Gottlieb, C, Garle, M, Bjorkhem, I, and Carlstrom, K. Serum and urinary markers of exogenous testosterone administration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 55: 121-127, 1995.
387. Park, J, Park, S, Lho, D, Choo, HP, Chung, B, Yoon, C, Min, H, and Choi, MJ. Drug testing at the 10th Asian games and 24th Seoul Olympic games. *J Anal Toxicol* 14: 66-72, 1990.
388. Parkinson, AB and Evans, NA. Anabolic androgenic steroids: A survey of 500 users. *Med Sci Sports Exerc* 38: 644-651, 2006.
389. Parssinen, M, Kujala, U, Vartiainen, E, Sarna, S, and Seppala, T. Increased premature mortality of competitive powerlifters suspected to have used anabolic agents. *Int J Sports Med* 21: 225-227, 2000.
390. Pavlatos, AM, Fultz, O, Monberg, MJ, and Vootkur, A. Review of oxymetholone: A 17  $\alpha$ -alkylated anabolic-androgenic steroid. *Clin Ther* 23: 789-801, 2001.
391. Payne, AH, Quinn, PG, and Rani, CS. Regulation of microsome cytochrome P-450 enzymes and testosterone production in Leydig cells. *Recent Prog Horm Res* 41: 153-197, 1985.
392. Payne, JR, Kotwinski, PJ, and Montgomery, HE. Cardiac effects of anabolic steroids. *Heart* 90: 473-475, 2004.
393. Pelletier, G. Localization of androgen and estrogen receptors in rat and primate tissues. *Histol Histopathol* 15: 1261-1270, 2000.
394. Perry, HM III, Miller, DK, Patrick, P, and Morley, JE. Testosterone and leptin in older African-American men: Relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism* 49: 1085-1091, 2000.
395. Perry, PJ, Lund, BC, Deninger, MJ, Kutscher, BC, and Schneider, J. Anabolic steroid use in weightlifters and bodybuilders. An Internet survey of drug utilization. *Clin J Sport Med* 15: 326-330, 2005.
396. Perry, PJ, MacIndoe, JH, Yates, WR, Scott, SD, and Holman, TL. Detection of anabolic steroid administration: Ratio of urinary testosterone to epitestosterone vs the ratio of urinary testosterone to luteinizing hormone. *Clin Chem* 43: 731-735, 1997.
397. Pertusi, R, Dickerman, RD, and McConathy, WJ. Evaluation of aminotransferases elevations in a bodybuilder using anabolic steroids: Hepatitis or rhabdomyolysis. *J Am Osteopath Assoc* 101: 391-394, 2001.
398. Petersson, A, Garle, M, Granath, F, and Thiblin, I. Morbidity and mortality in patients testing positively for the presence of anabolic androgenic steroids in connection with receiving medical care. A controlled retrospective cohort study. *Drug Alcohol Depend* 81: 215-220, 2006.
399. Petersson, A, Garle, M, Holmgren, P, Druid, H, Krantz, P, and Thiblin, I. Toxicological findings and manner of death in autopsied users of anabolic androgenic steroids. *Drug Alcohol Depend* 81: 241-249, 2006.
400. Phillips, WT, Benton, MJ, Wagner, CL, and Riley, C. The effect of single set resistance training on strength and functional fitness in pulmonary rehabilitation patients. *J Cardiopulm Rehabil* 26: 330-337, 2006.
401. Pirke, KM and Doerr, P. Age related changes and interrelationships between plasma testosterone, oestradiol and testosterone-binding globulin in normal adult males. *Acta Endocrinol (Copenh)* 74: 792-800, 1973.
402. Pitteloud, N, Hardin, M, Dwyer, AA, Valassi, E, Yialamas, M, Elahi, D, and Hayes, FJ. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2636-2641, 2005.
403. Pitteloud, N, Mootha, VK, Dwyer, AA, Hardin, M, Lee, H, Eriksson, KF, Tripathy, D, Yialamas, M, Groop, L, Elahi, D, and

- Hayes, FJ. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care* 28: 1636-1642, 2005.
404. Pollanen, P, Harkonen, K, Makinen, J, Irjala, K, Saad, F, Hubler, D, Oettel, M, Koskenuo, M, and Huhtaniemi, I. Facts and fictions of andropause: Lessons from the Turku Male Ageing Study. 1st International Congress on Male Health in Vienna, November 2001. pp. 222.
405. Pope, HG Jr and Katz, DL. Homicide and near-homicide by anabolic steroid users. *J Clin Psychiatry* 51: 28-31, 1990.
406. Pope, HG Jr and Katz, DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry* 51: 375-382, 1994.
407. Pope, HG Jr, Kouri, EM, and Hudson, JI. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: A randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 57: 133-140; discussion 155-156, 2000.
408. Porcerelli, JH and Sandler, BA. Anabolic-androgenic steroid abuse and psychopathology. *Psychiatr Clin North Am* 21: 829-833, 1998.
409. Prather, ID, Brown, DE, North, P, and Wilson, JR. Clenbuterol: A substitute for anabolic steroids? *Med Sci Sports Exerc* 27: 1118-1121, 1995.
410. Press, TA. Jones Pleads Guilty, Admits Lying About Steroids NBC Sports. Available at: <http://nbcsports.msnbc.com/id/21138883/>. Accessed 26 March 2008.
411. Pye, M, Quinn AC, and Cobbe, SM. QT interval dispersion: A non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 71: 511-514, 1994.
412. Rabkin, JG, Wagner, GJ, Mcelhiney, MC, Rabkin, R, and Lin, SH. Testosterone versus fluoxetine for depression and fatigue in HIV/AIDS: A placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 24: 379-385, 2004.
413. Rabkin, JG, Wagner, GJ, and Rabkin, R. Testosterone therapy for human immunodeficiency virus-positive men with and without hypogonadism. *J Clin Psychopharmacol* 19: 19-27, 1999.
414. Rahman, F and Christian, HC. Non-classical actions of testosterone: An update. *Trends Endocrinol Metab* 18: 371-378, 2007.
415. Ratamess, NA, Kraemer, WJ, Volek, JS, Maresh, CM, Van Heest, JL, Sharman, MJ, Rubin, MR, French, DN, Vescovi, JD, Silvestre, R, Hatfield, DL, Fleck, SJ, and Deschenes, MR. Effects of heavy resistance exercise volume on post-exercise androgen receptor content in resistance-trained men. *J Steroid Biochem Mol Biol* 93: 35-42, 2005.
416. Reid, IR. Serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 106: 639-640, 1987.
417. Reid, IR, Ibbertson, HK, France, JT, and Pybus, J. Plasma testosterone concentrations in asthmatic men treated with glucocorticoids. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291: 574, 1985.
418. Reid, IR, Wattie, DJ, Evans, MC, and Stapleton, JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 156: 1173-1177, 1996.
419. Reiter, E, Bonnet, P, Sente, B, Dombrowicz, D, de Leval, J, Closset, J, and Hennen, G. Growth hormone and prolactin stimulate androgen receptor, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 receptors levels in the prostate of immature rats. *Mol Cell Endocrinol* 88: 77-87, 1992.
420. Reiter, EO and Rosenfeld, RG. Normal and aberrant growth. In: *Williams Textbook of Endocrinology* (11th ed.). Kronenberg, HM, Melmed, S, Polonsky, KS, and Larsen, PR, eds. New York, NY: Elsevier, 2008. pp. 849-968.
421. Richardson, RS. Skeletal muscle dysfunction vs. muscle disuse in patients with COPD. *J Appl Physiol* 86: 1751-1753, 1999.
422. Ries, AL, Bauldoff, GS, Carlin, BW, Casaburi, R, Emery, CF, Mahler, DA, Make, B, Rochester, CL, Zuwallack, R, and Herrerias, C. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 131: 4S-42S, 2007.
423. Rietschel, P, Corcoran, C, Stanley, T, Basgoz, N, Klibanski, A, and Grinspoon, S. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 31: 1240-1244, 2000.
424. Rogerson, S, Weatherby, RP, Deakin, GB, Meir, RA, Coutts, RA, Zhou, S, and Marshall-Gradisnick, SM. The effect of short-term use of testosterone enanthate on muscular strength and power in healthy young men. *J Strength Cond Res* 21:354-361, 2007.
425. Rogol, AD. Sex steroid and growth hormone supplementation to enhance performance in adolescent athletes. *Curr Opin Pediatr* 12: 382-387, 2000.
426. Rolfe, M, McLeod, LE, Pratt, PF, and Proud, CG. Activation of protein synthesis in cardiomyocytes by the hypertrophic agent phenylephrine requires the activation of ERK and involves phosphorylation of tuberous sclerosis complex 2 (TSC2). *Biochem J* 388: 973-984, 2005.
427. Roy, AK, Tyagi, RK, Song, CS, Lavrovsky, Y, Ahn, SC, Oh, TS, and Chatterjee, B. Androgen receptor: Structural domains and functional dynamics after ligand-receptor interaction. *Ann N Y Acad Sci* 949: 44-57, 2001.
428. Roy, TA, Blackman, MR, Harman, SM, Tobin, JD, Schragar, M, and Metter, EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: E284-E294, 2002.
429. Ruzicka, L and Wettstein, A. Sexualhormone VII. Uber die kunstliche Herstellung des Testikelhormons. Testosteron (Androsten-3-on-17-ol). *Helv Chim Acta* 18: 1264, 1935.
430. Saez, JM and Forest, MG. Kinetics of human chorionic gonadotropin-induced steroidogenic response of the human testis. I. Plasma testosterone: Implications for human chorionic gonadotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 278-283, 1979.
431. Sahraian, MA, Mottamedi, M, Azimi, AR, and Moghimi, B. Androgen-induced cerebral venous sinus thrombosis in a young body builder: Case report. *BMC Neurol* 4: 22, 2004.
432. Sakiyama, R, Pardridge, WM, and Musto, NA. Influx of testosterone-binding globulin (TeBG) and TeBG-bound sex steroid hormones into rat testis and prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 98-103, 1988.
433. Salehian, B, Jacobson, D, Swerdloff, RS, Grafe, MR, Sinha-Hikim, I, and Mccutchan, JA. Testicular pathologic changes and the pituitary-testicular axis during human immunodeficiency virus infection. *Endocr Pract* 5: 1-9, 1999.
434. Samuels, LT, Henschel, AF, and Keys, A. Influence of methyl testosterone on muscular work and creatine metabolism in normal young men. *J Clin Endocrinol* 2: 649-654, 1942.
435. Saugy, M, Roginson, N, Saudan, C, Baume, N, Avois, L, and Mangin, P. Human growth hormone doping in sport. *Br J Sports Med* 40: 35-39, 2006.
436. Schaap, LA, Pluijm, SM, Smit, JH, Van Schoor, NM, Visser, M, Gooren, LJ, and Lips, P. The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 152-160, 2005.
437. Schanzer, W. Metabolism of anabolic androgenic steroids. *Clin Chem* 42: 1001-1020, 1996.

438. Schols, AM, Soeters, PB, Mostert, R, Pluymers, RJ, and Wouters, EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1268-1274, 1995.
439. Schroeder, ET, Singh, A, Bhasin, S, Storer, TW, Azen, C, Davidson, T, Martinez, C, Sinha-Hikim, I, Jaque, SV, Terk, M, and Sattler, FR. Effects of an oral androgen on muscle and metabolism in older, community-dwelling men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E120-E128, 2003.
440. Schulze, JJ, Lundmark, J, Garle, M, Skilving, I, Ekstrom, L, and Rane, A. Doping test results dependent on genotype of UGT2B17 uridine diphospho-glucuronosyl transferase 2B17 the major enzyme for testosterone glucuronidation. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2500-2506, 2008.
441. Scott, DM, Wagner, JC, and Barlow, TW. Anabolic steroid use among adolescents in Nebraska Schools. *Am J Health-Syst Pharm* 53: 2068-2072, 1996.
442. Segal, S, Narayanan, R, and Dalton, JT. Therapeutic potential of the SARMS: Revisiting the androgen receptor for drug discovery. *Expert Opin Investig Drugs* 15: 377-387, 2006.
443. Seidman, SN, Araujo, AB, Roose, SP, Devanand, DP, Xie, S, Cooper, TB, and Mckinlay, J. Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 159: 456-459, 2002.
444. Seidman, SN, Araujo, AB, Roose, SP, and Mckinlay, JB. Testosterone level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in middle-aged men. *Biol Psychiatry* 50: 371-376, 2001.
445. Sekera, MH, Ahrens, BD, Chang, YC, Starcevic, B, Georgakopoulos, C, and Catlin, DH. Another designer steroid: Discovery, synthesis, and detection of 'madol' in urine. *Rapid Commun Mass Spectrom* 19: 781-784, 2005.
446. Shabsigh, R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol* 15: 21-26, 1997.
447. Shabsigh, R, Kaufman, JM, Steidle, C, and Padma-Nathan, H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 172: 658-663, 2004.
448. Sheffield-Moore, M, Urban, RJ, Wolf, SE, Jiang, J, Catlin, DH, Herndon, DN, Wolfe, RR, and Ferrando, AA. Short-term oxandrolone administration stimulates net muscle protein synthesis in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2705-2711, 1999.
449. Shekelle, PG, Hardy, ML, Morton, SC, Maglione, M, Mojica, WA, Suttrop, MJ, Rhodes, SL, Jungvig, L, and Gagne, J. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: A meta-analysis. *JAMA* 289: 1537-1545, 2003.
450. Shores, MM, Matsumoto, AM, Sloan, KL, and Kivlahan, DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 166: 1660-1665, 2006.
451. Shores, MM, Mocerri, VM, Gruenewald, DA, Brodtkin, KI, Matsumoto, AM, and Kivlahan, DR. Low testosterone is associated with decreased function and increased mortality risk: A preliminary study of men in a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc* 52: 2077-2081, 2004.
452. Shute, VJPJ, Hubert, L, and Reynolds, RW. The relationship between androgen levels and human spatial abilities. *Bull Psychonomic Soc* 21: 465-468, 1983.
453. Sih, R, Morley, JE, Kaiser, FE, Perry, HM III, Patrick, P, and Ross, C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: A 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1661-1667, 1997.
454. Simon, D, Preziosi, P, Barrett-Connor, E, Roger, M, Saint-Paul, M, Nahoul, K, and Papoz, L. The influence of aging on plasma sex hormones in men: The telecom study. *Am J Epidemiol* 135: 783-791, 1992.
455. Simpson, K, Killian, K, McCartney, N, Stubbing, DG, and Jones, NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 47: 70-75, 1992.
456. Singh, AB, Hsia, S, Alaupovic, P, Sinha-Hikim, I, Woodhouse, L, Buchanan, TA, Shen, R, Bross, R, Berman, N, and Bhasin, S. The effects of varying doses of t on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and c-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 136-143, 2002.
457. Singh, AB, Norris, K, Modi, N, Sinha-Hikim, I, Shen, R, Davidson, T, and Bhasin, S. Pharmacokinetics of a transdermal testosterone system in men with end stage renal disease receiving maintenance hemodialysis and healthy hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2437-2445, 2001.
458. Singh, R, Artaza, JN, Taylor, WE, Braga, M, Yuan, X, Gonzalez-Cadavid, NF, and Bhasin, S. Testosterone inhibits adipogenic differentiation in 3t3-l1 cells: Nuclear translocation of androgen receptor complex with beta-catenin and T-cell factor 4 may bypass canonical wnt signaling to down-regulate adipogenic transcription factors. *Endocrinology* 147: 141-154, 2006.
459. Singh, R, Artaza, JN, Taylor, WE, Gonzalez-Cadavid, NF, and Bhasin, S. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in c3h 10t1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology* 144: 5081-5088, 2003.
460. Sinha-Hikim, I, Artaza, J, Woodhouse, L, Gonzalez-Cadavid, N, Singh, AB, Lee, MI, Storer, TW, Casaburi, R, Shen, R, and Bhasin, S. Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: E154-E164, 2002.
461. Sinha-Hikim, I, Roth, SM, Lee, MI, and Bhasin, S. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E197-E205, 2003.
462. Snyder, PJ and Lawrence, DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 1335-1339, 1980.
463. Snyder, PJ, Peachey, H, Berlin, JA, Hannoush, P, Haddad, G, Dlewati, A, Santanna, J, Loh, L, Lenrow, DA, Holmes, JH, Kapoor, SC, Atkinson, LE, and Strom, BL. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2670-2677, 2000.
464. Snyder, PJ, Peachey, H, Berlin, JA, Rader, D, Usher, D, Loh, L, Hannoush, P, Dlewati, A, Holmes, JH, Santanna, J, and Strom, BL. Effect of transdermal testosterone treatment on serum lipid and apolipoprotein levels in men more than 65 years of age. *Am J Med* 111: 255-260, 2001.
465. Snyder, PJ, Peachey, H, Hannoush, P, Berlin, JA, Loh, L, Holmes, JH, Dlewati, A, Staley, J, Santanna, J, Kapoor, SC, Attie, MF, Haddad, JG Jr, and Strom, BL. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1966-1972, 1999.
466. Socas, L, Zumbardo, M, Perez-Luzardo, O, Ramos, A, Perez, C, Hernandez, JR, and Boada, LD. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: A report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med* 39: e27, 2005.
467. Soe, KL, Soe, M, and Gluud, C. Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver* 12: 73-79, 1992.

468. Soler-Cataluna, JJ, Sanchez-Sanchez, L, Martinez-Garcia, MA, Sanchez, PR, Salcedo, E, and Navarro, M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest* 128: 2108-2115, 2005.
469. Sotiropoulos, A, Ohanna, M, Kedzia, C, Menon, RK, Kopchick, JJ, Kelly, PA, and Pende, M. Growth hormone promotes skeletal muscle cell fusion independent of insulin-like growth factor 1 up-regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 7315-7320, 2006.
470. Spiering, BA, Kraemer, WJ, Vingren, JL, Ratamess, NA, Anderson, JM, Armstrong, LE, Nindl, BC, Volek, JS, Hakkinen, K, and Maresch, CM. Elevated endogenous testosterone concentrations potentiate muscle androgen receptor responses to resistance exercise. *J Steroid Biochem Mol Biol* 114: 195-199, 2009.
471. Spurlock, DM, McDaniel, TG, and McIntyre, LM. Changes in skeletal muscle gene expression following clenbuterol administration. *BMC Genomics* 7: 320, 2006.
472. Srinivas-Shankar, U and Wu, FCW. Drug insight: Testosterone preparations. *Nat Clin Pract Urol* 3: 653-665, 2006.
473. Stamford, BA and Moffatt, R. Anabolic steroid: Effectiveness as an ergogenic aid to experienced weight trainers. *J Sports Med Phys Fitness* 14: 191-197, 1974.
474. Starka, L. Epitestosterone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 87: 27-34, 2003.
475. Steele, RE, Didato, F, and Steinetz, BG. Relative important of 5  $\alpha$  reduction for the androgenic and LH-inhibiting activities of delta-4-3-ketosteroids. *Steroids* 29: 331-348, 1977.
476. Steidle, C, Schwartz, S, Jacoby, K, Sebree, T, Smith, T, and Bachand, R. Aa2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2673-2681, 2003.
477. Steiner, AZ, Terplan, M, and Pauslon, RJ. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: A meta-analysis. *Hum Reprod* 20: 1511-1515, 2005.
478. Stilger, VG and Yesalis, CE. Anabolic-androgenic steroid use among high school football players. *J Community Health* 24: 131-145, 1999.
479. Stolt, A, Karila, T, Viitasalo, M, Mantysaari, M, Kujala, UM, and Karjalainen, J. QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol* 84: 364-366, 1999.
480. Storer, TW. Exercise in chronic pulmonary disease: Resistance exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 33: S680-S692, 2001.
481. Storer, TW, Casaburi, R, Sawelson, S, and Kopple, JD. Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1429-1437, 2005.
482. Storer, TW, Magliano, L, Woodhouse, L, Lee, ML, Dzekov, C, Dzekov, L, Casaburi, R, and Bhasin, S. Testosterone dose-dependently increases maximal voluntary strength and leg power, but does not affect fatigability or specific tension. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1478-1485, 2003.
483. Storer, TW, Woodhouse, LJ, Sattler, F, Singh, AB, Schroeder, ET, Beck, K, Padero, M, Mac, P, Yarasheski, KE, Geurts, P, Willemsen, A, Harms, MK, and Bhasin, S. A randomized, placebo-controlled trial of nandrolone decanoate in human immunodeficiency virus-infected men with mild to moderate weight loss with recombinant human growth hormone as active reference treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4474-4482, 2005.
484. Strauss, RH and Yesalis, CE. Anabolic steroids in the athlete. *Annu Rev Med* 42: 449-457, 1991.
485. Strawford, A, Barbieri, T, Van Loan, M, Parks, E, Catlin, D, Barton, N, Neese, R, Christiansen, M, King, J, and Hellerstein, MK. Resistance exercise and supraphysiologic androgen therapy in eugonadal men with HIV-related weight loss: A randomized controlled trial. *JAMA* 281: 1282-1290, 1999.
486. Stromme, SB, Meen, HD, and Aakvaag, A. Effects of an androgenic-anabolic steroid on strength development and plasma testosterone levels in normal males. *Med Sci Sports* 6: 203-208, 1974.
487. Su, TP, Pagliaro, M, Schmidt, PJ, Pickar, D, Wolkowitz, O, and Rubinow, DR. Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *JAMA* 269: 2760-2764, 1993.
488. Sullivan, ML, Martinez, CM, Gennis, P, and Gallagher, EJ. The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis* 41: 1-15, 1998.
489. Swain, RA, Harsha, DM, Baenziger, J, and Saywell, RM. Do pseudoephedrine or phenylpropanolamine improve maximum oxygen uptake and time to exhaustion? *Clin J Sport Med* 7: 168-173, 1997.
490. Swallow, EB, Reyes, D, Hopkinson, NS, Man, WD, Porcher, R, Cetti, EJ, Moore, AJ, Moxham, J, and Polkey, MI. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 62: 115-120, 2007.
491. Takeda, H, Chodak, G, Mutchnik, S, Nakamoto, T, and Chang, C. Immunohistochemical localization of androgen receptors with mono- and polyclonal antibodies to androgen receptor. *J Endocrinol* 126: 17-25, 1990.
492. Tang, WH. Pharmacologic therapy for acute heart failure. *Cardiol Clin* 25: 539-551, 2007.
493. Tanner, SM, Miller, DW, and Alongi, C. Anabolic steroid use by adolescents: Prevalence, motives and knowledge of risks. *Clin J Sports Med* 5: 108-115, 1995.
494. Tattersall, RB. Charles-Edouard Brown-Sequard: Double-hyphenated neurologist and forgotten father of endocrinology. *Diabet Med* 11: 728-731, 1994.
495. Taylor, WN. *Anabolic Steroids and the Athlete* (2nd ed.). Jefferson, NC: McFarland and Company, Inc., 2002.
496. Temple, CM and Sanfilippo, PM. Executive skills in Klinefelter's syndrome. *Neuropsychologia* 41: 1547-1559, 2003.
497. Tenover, JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1092-1098, 1992.
498. Thiblin, I, Lindquist, O, and Rajs, J. Cause and manner of death among users of anabolic androgenic steroids. *J Forensic Sci* 45: 16-23, 2000.
499. Thiblin, I, Runeson, B, and Rajs, J. Anabolic androgenic steroids and suicide. *Ann Clin Psychiatry* 11: 223-231, 1999.
500. Todd, T. Anabolic steroids: The gremlins of sport. *J Sport Hist* 14: 87-107, 1987.
501. Toth, M and Zakar, T. Relative binding affinities of testosterone, 19-nortestosterone and their 5  $\alpha$ -reduced derivatives to the androgen receptor and to other androgen-binding proteins: A suggested role of 5  $\alpha$ -reductive steroid metabolism in the dissociation of myotropic and androgenic activities of 19-nortestosterone. *J Steroid Biochem* 17: 653-660, 1982.
502. Trivison, TG, Morley, JE, Araujo, AB, O'donnell, AB, and Mckinlay, JB. The relationship between libido and testosterone levels in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2509-2513, 2006.
503. Tricker, R, Casaburi, R, Storer, TW, Clevenger, B, Berman, N, Shirazi, A, and Bhasin, S. The effects of supraphysiological doses of testosterone on angry behavior in healthy eugonadal men-A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3754-3758, 1996.
504. Tseng, YL, Han, HR, Kuo, FH, Shieh, MH, and Chang, CF. Ephedrine in over-the-counter cold medicines and urine specimens

- collected during sport competitions. *J Anal Toxicol* 27: 359-365, 2003.
505. Ungerleider, S. *Faust Gold: Inside the East German Doping Machine*. New York, NY: Thomas Dunne Books, 2001.
506. Urban, RJ, Bodenbunrg, YH, Gilkison, C, Foxworth, J, Coggan, AR, Wolfe, RR, and Ferrando, A. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 269: E820-E826, 1995.
507. Urhausen, A, Albers, T, and Kindermann, W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart* 90: 496-501, 2004.
508. Urhausen, A, Torsten, A, and Wilfried, K. Reversibility of the effects on blood cells, lipids, liver function and hormones in former anabolic-androgenic steroid abusers. *J Steroid Biochem Mol Biol* 84: 369-375, 2003.
509. Uzych, L. Anabolic-androgenic steroids and psychiatric-related effects: A review. *Can J Psychiatry* 37: 23-28, 1992.
510. Van Den Beld, AW, De Jong, FH, Grobbee, DE, Pols, HA, and Lamberts, SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3276-3282, 2000.
511. Van Honk, J, Tuiten, A, Verbaten, R, Van Den Hout, M, Koppeschaar, H, Thijssen, J, and De Haan, E. Correlations among salivary testosterone, mood, and selective attention to threat in humans. *Horm Behav* 36: 17-24, 1999.
512. Van Marken Lichtenbelt, WD, Hartgens, F, Vollaard, NB, Ebbing, S, and Kuipers, H. Bodybuilders' body composition: Effect of nandrolone decanoate. *Med Sci Sports Exerc* 36: 484-489, 2004.
513. Van Vliet, M, Spruit, MA, Verleden, G, Kasran, A, Van Herck, E, Pitta, F, Bouillon, R, and Decramer, M. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 1105-1111, 2005.
514. Vandenberg, P, Neumark-Sztainer, D, Cafri, G, and Wall, M. Steroid use among adolescents: Longitudinal findings from Project EAT. *Pediatrics* 119: 476-486, 2007.
515. Vicencio, JM, Ibarra, C, Estrada, M, Chiong, M, Soto, D, Parra, V, Diaz-Araya, G, Jaimovich, E, and Lavandero, S. Testosterone induces an intracellular calcium increase by a nongenomic mechanism in cultured rat cardiac myocytes. *Endocrinology* 147: 1386-1395, 2006.
516. Volek, JS. Strength nutrition. *Curr Sports Med Rep* 2: 189-193, 2003.
517. Volek, JS. Influence of nutrition on responses to resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 36: 689-696, 2004.
518. Volek, JS, Forsythe, CE, and Kraemer, WJ. Nutritional aspects of women strength athletes. *Br J Sports Med* 40: 742-748, 2006.
519. Wade, N. Anabolic Steroids: Doctors denounce them, but athletes aren't listening. *Science* 176: 1399-1403, 1972.
520. Wagman, DF, Curry, LA, and Cook, DL. An investigation into anabolic androgenic steroid use by elite U.S. powerlifters. *J Strength Cond Res* 9: 149-154, 1995.
521. Wagner, PD. Skeletal muscles in chronic obstructive pulmonary disease: Deconditioning, or myopathy? *Respirology* 11: 681-686, 2006.
522. Wang, C, Alexander, G, Berman, N, Salehian, B, Davidson, T, McDonald, V, Steiner, B, Hull, L, Callegari, C, and Swerdloff, RS. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men-A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3578-3583, 1996.
523. Wang, L, Hsu, CL, and Chang, C. Androgen receptor corepressors: An overview. *Prostate* 63: 117-130, 2005.
524. Ward, P. The effect of an anabolic steroid on strength and lean body mass. *Med Sci Sports* 5: 277-282, 1973.
525. Watson, G, Judelson, DA, Armstrong, LE, Yeargin, SW, Casa, DJ, and Maresh, CM. Influence of diuretic-induced dehydration on competitive sprint and power performance. *Med Sci Sports Exerc* 37: 1168-1174, 2005.
526. Weinbauer, GF, Partsch, CJ, Zitzmann, M, Schlatt, S, and Nieschlag, E. Pharmacokinetics and degree of aromatization rather than total dose of different preparations determine the effects of testosterone: A nonhuman primate study in *Macaca fascicularis*. *J Androl* 24: 765-774, 2003.
527. Weiss, U and Muller, H. On the problem of influencing strength training with anabolic hormones. *Schweiz Z Sportsmed* 16: 79-89, 1968.
528. Wexler, JA and Sharretts, J. Thyroid and bone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36: 673-705, 2007.
529. Whitsel, EA, Boyko, EJ, Matsumoto, AM, Anawalt, BD, and Siscovick, DS. Intramuscular testosterone esters and plasma lipids in hypogonadal men: A meta-analysis. *Am J Med* 111: 261-269, 2001.
530. Wiersinga, WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 56(Suppl. 1): 74-81, 2001.
531. Wight, JN Jr and Salem, D. Sudden cardiac death and the 'athlete's heart'. *Arch Intern Med* 155: 1473-1480, 1995.
532. Wilson, CM and McPhaul, MJ. A and B forms of the androgen receptor are expressed in a variety of human tissues. *Mol Cell Endocrinol* 120: 51-57, 1996.
533. Win-May, M and Mya-Tu, M. The effect of anabolic steroids on physical fitness. *J Sports Med Phys Fitness* 15: 266-271, 1975.
534. Wittert, GA, Chapman, IM, Haren, MT, Mackintosh, S, Coates, P, and Morley, JE. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58: 618-625, 2003.
535. Woodhouse, LJ, Reisz-Porszasz, S, Javanbakht, M, Storer, TW, Lee, M, Zerounian, H, and Bhasin, S. Development of models to predict anabolic response to testosterone administration in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E1009-E1017, 2003.
536. World Anti-Doping Agency. *World Anti-Doping Program: Guideline Reporting and Management of Elevated T/E Ratios*. WADA Standards and Harmonization/Science and Research: Montreal, Quebec, Canada. 2006. pp. 9.
537. World Anti-Doping Agency. *The World Anti-Doping Code: The 2008 Prohibited List*. <http://www.wada-ama.org/en/prohibitedlist.ch2>. 2008.
538. World Health Organization. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. World Health Organization Task Force on methods for the regulation of male fertility. *Lancet* 336: 955-959, 1990.
539. Yarasheski, KE, Campbell, JA, Smith, K, Rennie, ML, Holloszy, JO, and Bier, DM. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth in young men. *Am J Physiol* 262: E261-E267, 1992.
540. Yarnell, JW, Beswick, AD, Sweetnam, PM, and Riad-Fahmy, D. Endogenous sex hormones and ischemic heart disease in men. The Caerphilly prospective study. *Arterioscler Thromb* 13: 517-520, 1993.
541. Yates, WR, Perry, PJ, MacIndoe, J, Holman, T, and Ellingrod, V. Psychosexual effects of three doses of testosterone cycling in normal men. *Biol Psychiatry* 45: 254-260, 1999.
542. Yeh, SS, Deguzman, B, and Kramer, T. Reversal of COPD-associated weight loss using the anabolic agent oxandrolone. *Chest*

- 122: 421-428, 2002.
543. Yesalis, CE, Courson, SP, and Wright, J. History of anabolic steroid use in sport and exercise. In: *Anabolic Steroids in Sport and Exercise* (2nd ed.). C.E. Yesalis, ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 2000. pp. 51-71.
544. Yesalis, CE, Kennedy, NJ, Kopstein, AN, and Bahrke, MS. Anabolic-androgenic steroid use in the United States. *JAMA* 270: 1217-1221, 1993.
545. Zgliczynski, S, Ossowski, M, Slowinska-Srzednicka, J, Brzezinska, A, Zgliczynski, W, Soszynski, P, Chotkowska, E, Srzednicki, M, and Sadowski, Z. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 121: 35-43, 1996.
546. Zhao, J, Bauman, WA, Huang, R, Caplan, AJ, and Cardozo, C. Oxandrolone blocks glucocorticoid signaling in an androgen receptor-dependent manner. *Steroids* 69: 357-366, 2004.
547. Zhou, ZX, Lane, MV, Kemppainen, JA, French, FS, and Wilson, EM. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: Receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability. *Mol Endocrinol* 9: 208-218, 1995.
548. Zhou, ZX, Wong, C, Sar, M, and Wilson, EM. The androgen receptor: An overview. *Rec Prog Horm Res* 49: 249-274, 1994.
549. Zitzmann, M, Faber, S, and Nieschlag, E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4335-4343, 2006.
550. Zmuda, JM, Cauley, JA, Kriska, A, Glynn, NW, Gutai, JP, and Kuller, LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former multiple risk factor intervention trial participants. *Am J Epidemiol* 146: 609-617, 1997.

From *Journal of Strength and Conditioning Research*:  
Volume 23, Number 5, pages S1-S59. 2009.