

200500351A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

男性ホルモン低下に起因する老年病の治療戦略とその機序に関する総合研究

(H17-長寿-046)

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 秋下 雅弘

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I.	総括研究報告	
	男性ホルモン低下に起因する老年病の治療戦略とその機序に関する総合研究	1
	秋下雅弘	
II.	分担研究報告	
1.	アンドロゲン低下と老年病の関連および運動療法の効果に関する研究	15
	秋下雅弘	
2.	中高年男性うつ病患者における血液中・唾液中アンドロゲン濃度と抑うつ症状との関連に関する研究	21
	熊野宏昭	
3.	高齢患者におけるアンドロゲンの低下と動脈硬化および認知機能に関する研究	28
	神崎恒一	
4.	男性ホルモンによる酸化ストレスの制御とその機序に関する研究	32
	近藤宇史	
5.	睡眠時無呼吸症候群患者における血漿 orexin-A 濃度の検討	35
	寺本信嗣	
6.	男性更年期障害における男性ホルモンの意義と治療に関する研究	40
	堀江重郎	
7.	超高齢女性におけるアンドロゲンと日常生活動作および認知機能に関する研究	44
	柳瀬敏彦	
8.	認知機能障害に対するアンドロゲン補充療法の効果に関する研究	48
	山田思鶴	
9.	閉経後女性における高脂血症の発症とアンドロゲンの役割に関する研究	52
	若槻明彦	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	54
IV.	研究成果の刊行物・別刷	67

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

「男性ホルモン低下に起因する老年病の治療戦略とその機序に関する総合研究」

主任研究者 秋下雅弘 東京大学大学院医学系研究科加齢医学 助教授

研究要旨：老年病の発症・進展におけるアンドロゲン低下の意義とその治療法について検討し、以下の結果を得た。1) アンドロゲン低下と老年病との関連を検討する横断観察研究：健常中高年男性では、DHEA-S 濃度が糖脂質代謝指標と関連した。閉経後女性の高脂血症はアンドロゲン濃度と関連しなかった。男性生活習慣病患者では血管内皮機能とテストステロン濃度が独立した関連を示した。男性更年期およびうつ病患者では疾患指標と血中アンドロゲン濃度は関連しなかったが、うつ病患者の唾液中テストステロン濃度は症状スコアと関連した。男性認知症患者ではテストステロン濃度が認知機能と正の相関を示した。地域在住超高齢女性では、DHEA-S 濃度が認知機能と関連した。要介護高齢者では、男性のテストステロンが日常生活機能全般と、男性の DHEA-S が認知機能と、女性の DHEA-S が基本的 ADL と関連した。2) アンドロゲン補充療法および代替療法の効果を検討する介入研究：虚弱高齢男性に対するテストステロン補充療法により、中間解析で、認知機能の有意な改善を認めた。虚弱高齢女性に対する DHEA 補充療法により、対照群に比し認知機能が有意に改善した。地域在住高齢女性に対する運動療法により、認知機能の改善とテストステロン、DHEA-S 濃度の増加を認めた。3) アンドロゲンの作用機序に関する基礎研究：アンドロゲン受容体欠損マウスは肥満を呈し、その原因は活動量と脂肪分解の低下に由来した。培養平滑筋細胞を用いた血管石灰化モデルにおいて、テストステロンはアンドロゲン受容体を介して血管石灰化を抑制した。DHEA は、酸化生成物と細胞死の抑制、抗酸化物質グルタレドキシンの発現誘導と生存因子 Akt 活性の増加など心筋細胞における酸化ストレス応答性を抑制した。

分担研究者：

熊野宏昭・東京大学大学院医学系研究科心身医学助教授

近藤宇史・長崎大学医歯薬総合大学院分子情報制御教授

神崎恒一・杏林大学医学部高齢医学助教授

寺本信嗣・東京大学大学院医学系研究科加齢医学講師

堀江重郎・帝京大学医学部泌尿器科学教授

柳瀬敏彦・九州大学大学院医学研究院・内分泌代謝学 助教授

山田思鶴・老健施設まほろばの郷施設長

若槻明彦・愛知医科大学産婦人科教授

A. 研究目的

高齢男性におけるアンドロゲンの低下は、性欲低下・うつ症状といったいわゆる男性更年期障害や肥満、高脂血症、骨粗鬆症な

どの生活習慣病、さらに動脈硬化性疾患や痴呆の発症にも関連することが指摘されるようになった。しかし、女性の閉経と異なり男性における性ホルモンの経年的低下は徐々に起きることから、アンドロゲン低下とそれに伴う異常をどのように捉えるかについて一定の見解は得られていない。また、主に性腺由来のテストステロンと副腎由来の dehydroepiandrosterone (DHEA) のどちらが重要であるのかも不明である。実際、明らかな性腺機能低下症を除いて、男性に対するアンドロゲン補充療法は日本ではほとんど行われていない。一方、高齢女性でもアンドロゲンは経年的に低下するが、その意義はよくわかっていない。さらに、閉経後女性に対する女性ホルモン補充療法の有効性は、心筋梗塞・脳卒中の増加、乳癌の増加など有害事象の増加を主な理由に2002年に発表された大規模試験 Women's Health Initiative では否定され、新たなホルモン補充療法の可能性が模索されている。

このような背景から、本研究は高齢者におけるアンドロゲン低下の意義とその治療法の有効性および安全性を明らかにすることを目的とする。そのために、本研究の計画は、(1) アンドロゲン低下と老年病との関連を検討するための横断および縦断臨床研究、(2) アンドロゲン補充療法および代替療法の効果について検討する介入研究、(3) アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究の3要素から構成した。

今年度は、(1) アンドロゲン低下と老年病との関連を検討する横断観察研究として、血中アンドロゲン濃度と1) 健常中高年男性の生活習慣病指標、2) 健常閉経後女性の高脂血症、3) 中高年男性患者の血管内皮

機能、4) 男性更年期障害患者の更年期指数、5) 男性うつ病患者の症状スコア、6) 男性睡眠時無呼吸患者の重症度、7) 男性認知症患者の認知機能と日常生活機能、8) 地域在住超高齢女性の認知機能、9) 要介護高齢者の日常生活機能との関連を検討した。また、(2) アンドロゲン補充療法および代替療法の効果について検討する介入研究として、1) 虚弱高齢男性に対するテストステロン補充療法の効果、2) 虚弱高齢女性に対するDHEA補充療法の効果、3) 男性更年期障害患者に対する漢方薬と抗うつ薬の効果、4) 中高年者に対する運動療法の効果、5) 地域在住高齢女性に対する運動療法の効果を検討した。(3) アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究としては、1) アンドロゲン受容体欠損マウスにおける肥満の発生機序、2) アンドロゲンの血管石灰化抑制作用、3) アンドロゲンの抗酸化作用について検討した。

B. 研究方法

1. アンドロゲン低下と老年病との関連を検討する横断観察研究

1.-1) 中高年男性会社員のアンドロゲン濃度と生活習慣病指標：都内製造会社に勤務する40～60歳の男性会社員102名(平均53歳)を対象とした。社内健診の際に、血中アンドロゲン濃度(総テストステロン、遊離テストステロン、DHEA、DHEA-S)を測定し、他の健診項目との関連を解析した。

1.-2) 健常閉経後女性の高脂血症とアンドロゲン：有経女性、自然閉経女性、有経女性と年齢をマッチした卵巣摘除後女性の3群を対象とし、血中テストステロンとエストロン(E1)、エストラジオール(E2)濃度

および総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール濃度を測定した。さらにLDLの律速酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)と肝性リパーゼ(H-TGL)活性を測定し、3群間で比較検討した。

1.-3) 中高年男性のアンドロゲン濃度と血管内皮機能：超音波装置を用いた上腕動脈の血流依存性血管拡張反応(FMD)検査を当教室にて実施した190名の男性症例(47±15歳、20-79歳)を対象とした。血清ホルモン濃度は、早朝空腹採血によりRIA法で測定し、FMDおよび臨床背景との関連について解析検討した。

1.-4) 男性更年期障害患者の更年期指数：帝京大学医学部付属病院男性更年期外来を受診した29名(30~65歳)を対象とした。ホルモン(総および遊離テストステロン、LH、FSH、コルチゾール)、ADAM質問紙(Morely)、Aging Males Symptoms Rating Scale(AMS)、熊本健康調査票、国際前立腺症状スコア(International Prostate Symptom Scale:IPSS)、Diagnostic and Statistical Manual IV(DSM-IV)を記録・測定した。

1.-5) 男性うつ病患者の症状スコア：東大病院心療内科通院中で45歳以上の男性うつ病患者を対象とした。今年度は14例を研究に組み入れ、血液中および唾液中ホルモン濃度、血中brain-derived neurotrophic factor(BDNF)、Aging Males' Symptoms scale(AMS)、MINI 大うつ病エピソード、Beck depression inventory(BDI)、ストレスに関する質問紙(The Public Health Research Foundation Stress Check List)を測定・評価した。

1.-6) 男性睡眠時無呼吸(SAS)患者の睡

眠障害：SASと診断され、持続陽圧呼吸(nCPAP)による治療を開始した16名を対象とした。Epworth Sleepiness Scale(ESS)、終夜睡眠ポリグラフ検査(PSG)、血漿オレキシンA濃度の測定を行い、各指標の関連とnCPAPの効果を検討した。

1.-7) 男性認知症患者の認知機能と日常生活機能：杏林大学医学部付属病院高齢医学科「物忘れ外来」受診中の男性105例(76.8±7.1歳)、女性89例(75.6±8.9歳)、計195例(76.2±8.0歳)を対象とした。身長、体重、血圧、脈波伝播速度(baPWV)、ABI、基本的ADL(Barthel index)、手段的ADL(iADL)、認知機能(HDSR、MMSE)、うつ(GDS)、意欲(Vitality Index)、DHEA-S、free testosterone、総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDLコレステロール、HbA1cを測定。

1.-8) 地域在住超高齢女性の認知機能：牟田病院(福岡市)及び同関連施設に入院、入所中の90歳から103歳の女性50名を対象とした。血中DHEA(-S)濃度と基本的ADL(Barthel index)、認知機能(改訂長谷川式簡易知能評価スケール、HDSR)を評価し、その関連を検討した。

1.-9) 要介護高齢者の日常生活機能：老人保健施設(まほろばの郷、長野県塩尻市)に通所もしくは入所中の男性82名(70-95歳、平均82±7歳)および女性101名(70-93歳、平均81±6歳)を対象とした。血中アンドロゲン濃度(総テストステロン、遊離テストステロン、DHEA、DHEA-S)を測定し、Barthel Index、手段的ADL(Lawton & Brody)、HDSR、GDS、Vitality Indexとの関係について解析した。

2. アンドロゲン補充療法および代替療法の

表 1. 健常中高年男性における遊離テストステロン (Free-T) およびDHEA-S濃度と各種生活習慣病指標の関係

	Free-T		DHEA-S	
	β	p	β	p
SBP	.224	0.03	.066	NS
TG	.380	0.00	.147	NS
FPG	-.041	NS	-.174	0.08
HbA1c	-.119	NS	-.194	0.06
LDL-C	-.080	NS	-.177	0.08
BMI	.065	NS	.053	NS

β : 年齢調整後の標準回帰係数
SBP, 収縮期血圧; TG, トリグリセリド; FPG, 空腹時血糖値; HbA1c, ヘモグロビンA1c; LDL-C, LDLコレステロール; BMI, 体格指数

効果について検討する介入研究

2.-1) 虚弱高齢男性に対するテストステロン補充療法: 認知機能障害にて桔梗ヶ原病院通院中の男性10名(71~91歳、平均81±6歳)に対しTestosterone Undecanoate (アンドリオール®) 40 mg/日の投与を6か月間行った。投与前、投与3か月後、6か月後に血液検査と日常生活機能評価を実施した。対照として、テストステロン非投与の男性10名(63~89歳、平均79±9歳)に同様な評価を行った。

2.-2) 虚弱高齢女性に対するDHEA補充療法: 認知機能障害にて桔梗ヶ原病院通院中の女性10名(69~90歳、平均81±7歳)に対し、DHEAカプセル(米国アテナクリクス社) 25 mg/日の投与を6か月間行った。投与前、3か月後、6か月後に血液検査と日常生活機能評価を実施した。対照として、DHEA非投与の女性9名(81~89歳、平均86±2歳)に同様な評価を行った。

2.-3) 男性更年期障害患者に対する漢方薬と抗うつ薬の効果: 帝京大学医学部付属病院男性更年期外来を受診した患者のうち、同意の得られた症例に薬理的にアンドロゲン増加作用のある漢方薬(八味地黄丸や補中益湯)を3ヶ月間投与し、有効性と安

表 2. 中高年男性における総テストステロン濃度と血管内皮機能(FMD)との関連.

	標準回帰係数	p値
テストステロン	.328	.000
年齢	-.248	.010
高脂血症	-.191	.026
高血圧	.105	.316
糖尿病	-.130	.140
喫煙	-.235	.010

FMDを従属変数とした重回帰分析の結果を示す。

全性を評価した。

2.-4) 中高年者に対する運動療法: 塩尻市桔梗ヶ原病院主催の「肥満・生活習慣病が気になる方のための運動教室」参加者31名(48-77歳、平均年齢62±8歳、男/女 10/21例、メタボリックシンドローム8例)を対象とした。3か月間の運動教室を実施し、前後で採血と各種機能を評価した。運動教室は週2回、1回90分間、運動療法士が指導し、有酸素運動/ストレッチ運動/筋力トレーニングを組み合わせ、強度はボルグの指数で11-13を目標とした。同様な運動を可能な限り毎日自宅で行わせた。

2.-5) 地域在住高齢女性に対する運動療法の効果: 長野県木祖村で実施された転倒予防運動教室に参加した女性39名(50~80歳、67±8歳)を対象とした。運動教室は月2回開催し、対象者は教室で健康運動指導士の指導を受けた上で、自宅でのストレッチと筋力運動からなる自主運動を3か月間継続した。開始前と3か月後に血液検査と日常生活機能・運動機能評価を実施した。

3. アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究

3.-1) アンドロゲン受容体(AR)欠損マウスにおける肥満の発生機序: Cre-Lox P システムを用いて作成した AR ノックアウト

表3. 虚弱高齢男性におけるアンドロゲン濃度と日常生活機能の関連.

	Total-T	Free-T	DHEA-S	DHEA	E2
Barthel index	0.301**	0.339**	0.127	0.017	0.074
Instrumental ADL	0.254*	0.398**	0.178	0.149	0.144
HDS-R	0.354**	0.472**	0.257*	0.324*	0.114
GDS	-0.053	-0.104	0.036	0.102	-0.165
Vitality index	0.228*	0.407*	0.125	0.204	0.208

年齢調整した標準回帰係数を示す. *p<0.05, **p<0.01

Total-T, total testosterone; Free-T, free testosterone; DHEA-S, dehydroepiandrosterone sulfate; DHEA, dehydroepiandrosterone; E2, estradiol; ADL, activities of daily living; HDS-R, Hasegawa Dementia Scale-Revised; GDS, Geriatric Depression Scale-15 items.

トマウス (ARKO) オスマウスでは生後 12 週目頃より晩発性の肥満をきたすが、その機序を野生型オスマウスとの比較において検討した。

3.-2) アンドロゲンの血管石灰化抑制作用: 培養ヒト大動脈平滑筋細胞を用いて、高リン刺激 (2.6mmol/L) により誘導される石灰化とそれに対する 17-β estradiol および testosterone の影響を検討した。

3.-3) アンドロゲンの抗酸化作用: ラット H9c2 心筋芽細胞を用い、過酸化水素を暴露した後に脂質過酸化物の指標として 4-hydroxynonenal の生成に及ぼす DHEA 前投与の効果を検討した。アポトーシスは MTT アッセイにより、細胞内抗酸化能はグルタチオン (GSH) 濃度測定により評価した。また、グルタレドキシシン (GRX) の遺伝子発現と Akt 活性を検討した。

(倫理面への配慮) 研究は施設の倫理委員会による承認を得て実施し、試験への参加について本人から書面の同意を得て行った。

C. 研究結果

1. アンドロゲン低下と老年病との関連を検討する横断観察研究

1.-1) 中高年男性会社員のアンドロゲン濃度と生活習慣病指標 (秋下): 年齢調整した重回帰分析では、DHEA-S 高値が空腹時血糖値、ヘモグロビン A1c および LDL コレステロールの低値と関連する傾向を示したの

表4. 虚弱高齢女性におけるアンドロゲン濃度と日常生活機能の関連.

	Total-T	DHEA-S	DHEA	E2
Barthel index	0.120	0.225*	0.288**	-0.068
Instrumental ADL	-0.003	0.041	0.166	0.052
HDS-R	-0.028	0.038	-0.037	0.120
GDS	-0.008	-0.066	-0.012	0.052
Vitality index	-0.060	0.140	0.089	0.043

年齢調整した標準回帰係数を示す. *p<0.05, **p<0.01

Total-T, total testosterone; DHEA-S, dehydroepiandrosterone sulfate; DHEA, dehydroepiandrosterone; E2, estradiol; ADL, activities of daily living; HDS-R, Hasegawa Dementia Scale-Revised; GDS, Geriatric Depression Scale-15 items.

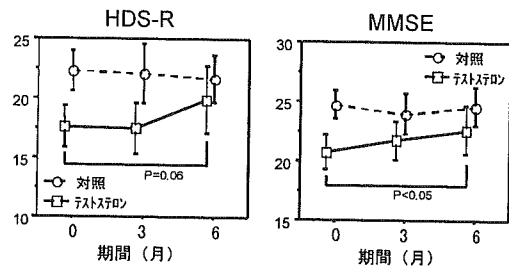
に対し、遊離テストステロン高値が収縮期血圧、トリグリセリドの高値と有意に関連した (表 1)。

1.-2) 健常閉経後女性の高脂血症とアンドロゲン (若槻): TC、TG、LDL-C は、自然閉経女性、卵巣摘除後女性で有意に高値を示したが、HDL-C は差がなかった。LDL-C は E1、E2 とともに有意に負の相関を示したが、テストステロンとは関連がなかった。LPL 活性は低エストロゲン環境の 2 群で有意に亢進していたが、H-TGL 活性は 3 群間で差がなかった。

1.-3) 中高年男性のアンドロゲン濃度と血管内皮機能 (秋下、大池): 総テストステロンおよび DHEA-S 濃度は FMD% と正の相関を示したが (それぞれ $r=0.203$, $p<0.01$ と $r=0.293$, $p<0.001$)、エストラジオールとコルチゾールは相関しなかった。年齢および高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙の有無 (表 2)、あるいは年齢、収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール、ヘモグロビン A1c ($\beta=0.185$, $p<0.01$) を共変数とした重回帰分析でも、テストステロンは FMD% の独立した規定因子であった。DHEA-S は、同様な重回帰分析では FMD% の有意な規定因子でなかった。テストステロン濃度で 4 分位すると、最上位群の FMD% は最下位群の 1.5 倍であった (5.9 ± 4.1 vs. 3.9 ± 2.4 , $p<0.05$)。

1.-4) 男性更年期障害患者の更年期指数 (堀江): 血中総テストステロン値は、

図1. 軽度認知機能障害を有する高齢男性に対するテストステロン補充療法の効果



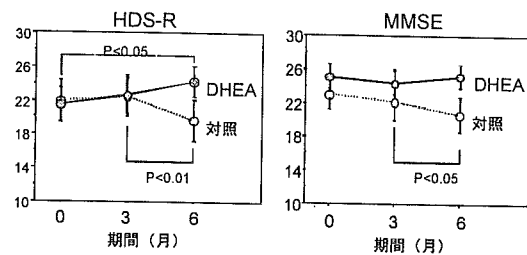
369ng/dl(253.3-754.2)、遊離テストステロン値は 10.5pg/ml(6.7-15.5)であった。テストステロン濃度と自覚症状質問紙であるAMSスコアとの相関は認めなかった。

1.-5) 男性うつ病患者の症状スコア(熊野): ホルモン測定値が得られた8例分のデータを用いて中間解析を施行したところ、血中総テストステロンおよび遊離テストステロンと質問紙データとの間に有意な相関はみられなかった。一方、唾液中テストステロンとAMSスコア ($r=-0.794$, $p<0.05$)、および唾液中テストステロンとPHRF-SCLスコア ($r=-0.882$, $P<0.01$)に有意な負の相関が認められ、唾液中テストステロンとBDIスコアには負の相関傾向 ($r=-0.695$, $p=0.055$) が認められた。

1.-6) 男性 SAS 患者の睡眠障害(寺本): 血漿 orexin-A 濃度は、PSG 上の覚醒指数と相関し、覚醒指数が高いほど早朝覚醒直後の血漿 orexin-A 濃度が低値を示した。nCPAP 治療により orexin-A 濃度は増加し、特に重症群で顕著であった。

1.-7) 男性認知症患者の認知機能と日常生活機能(神崎): 男性は加齢に伴い遊離テストステロンが減少し(平均 8.29 ± 3.33 pg/ml, $r=-0.39$, $p<0.0001$)、女性は大多数が測定感度以下であった (0.45 ± 0.35 pg/ml)。一方、DHEA-Sは男性で加齢に伴う減少が認められたが (843 ± 582 ng/ml、

図2. 軽度認知機能障害を有する高齢女性に対するDHEA補充療法の効果

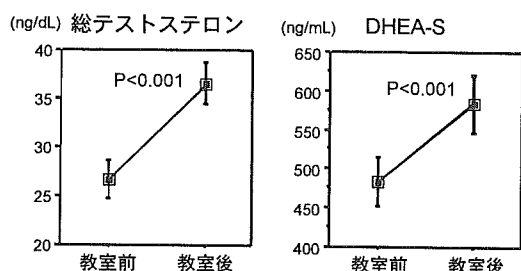


$r=-0.54$, $p<0.0001$)、女性では認められなかった (712 ± 434 ng/ml)。男性では遊離テストステロンとPWVとの間に負の相関 ($r=-0.27$, $p=0.007$)、認知機能 (MMSE、HDS-R) との間に正の相関 (MMSE: $r=0.29$, $p=0.006$, HDS-R: $r=0.22$, $p=0.03$) が認められたが、年齢を独立因子として加えると有意な関係は認められなくなった。

1.-8) 地域在住超高齢女性の認知機能(柳瀬): DHEA-S 濃度と年齢との相関は認めず、80%は 40 歳代女性の正常下限値を超え、5名は 20 歳代女性の正常下限値をも超えた。単変量解析でも多変量解析でも、HDS-Rは血中 DHEA-S あるいは、DHEA 値と 5% のレベルで相関性を認めた。

1.-9) 要介護高齢者の日常生活機能(秋下、山田、浜): 男性の総テストステロンおよび遊離テストステロン濃度は、GDS以外の日常生活機能評価項目と有意な正相関を示し、年齢補正しても同様であった(表3)。一方、DHEAおよびDHEA-S濃度は認知機能とのみ関連し、エストラジオールほどの項目とも関連しなかった。女性では、総テストステロンとエストラジオールほどの項目とも関連せず、DHEAとDHEA-Sは基本的ADL指標とのみ関連した(表4)。これらの関連は、さらに栄養指標(血清アルブミン、総コレステロール)を加えた多変量分析でも同様であった。

図3. 地域在住高齢女性に対する運動教室のアンドロゲン増加効果.



2. アンドロゲン補充療法および代替療法の効果について検討する介入研究

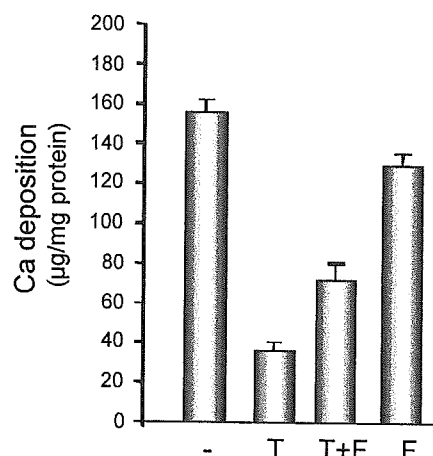
2.-1) 虚弱高齢男性に対するテストステロン補充療法 (山田、秋下) : 治療前と6か月後の比較では、補充療法群にPSA濃度 ($1.5 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$ から $1.4 \pm 0.4 \text{ ng/mL}$) や肝機能の有意な変化無く、その他の有害事象もみられなかった。テストステロンの投与量が少ないせい、遊離テストステロン濃度も有意には増加していなかった。

認知機能については、補充療法群でMMSEは有意に増加し、HDSRも増加傾向を認めた (図1)。対照群では6か月間に有意な変化はなかった。その他の日常生活機能は開始時に比較的保たれていたせい、群間の有意差や6か月間の有意な変化はみられなかった。

2.-2) 虚弱高齢女性に対するDHEA補充療法 (山田、秋下) : 期間中、補充療法群に臨床検査値異常や自覚的有害事象はみられなかった。治療前と6か月後の比較では、DHEA-S濃度 ($632 \pm 48 \text{ ng/mL}$ から $1726 \pm 277 \text{ ng/mL}$, $p < 0.01$) のみならず、総テストステロン ($42.5 \pm 4.0 \text{ ng/dL}$ から $68.3 \pm 6.6 \text{ ng/dL}$, $p < 0.01$) も有意に増加していたが、エストラジオールには有意な変化がみられなかった ($23.5 \pm 3.4 \text{ pg/mL}$ から $26.8 \pm 2.9 \text{ pg/mL}$)。

認知機能については、補充療法群でMMSE、

図4. 高リン刺激による培養血管平滑筋細胞の石灰化とテストステロンの抑制効果. T, testosterone $1 \mu\text{mol/L}$ F, flutamide $10 \mu\text{mol/L}$



HDSRともに6か月間で有意に増加したのに対し、対照群のHDSRは有意に低下、MMSEは有意な変化がなかった (図2)。その他の日常生活機能は開始時に比較的保たれていたせい、群間の有意差や6か月間の有意な変化はみられなかった。

2.-3) 男性更年期障害患者に対する漢方薬と抗うつ薬の効果 (堀江) : 29名中8名はうつ病と診断された。1名は薬物療法を行わず、1名はテストステロン補充療法を実施、その他の27名は漢方薬もしくは抗うつ薬を投与された。漢方薬単独は14名、抗うつ薬単独2名、併用11名であった。症状の推移が追跡可能であった10名のうち8名で症状が軽快し、10名のAMS総スコアは平均44から35に減少した。

2.-4) 中高年者に対する運動療法 (秋下、江頭、山田) : 3か月の運動療法後、体重、ウエスト周囲径、内臓脂肪面積は有意に減少した。一方、ホルモン濃度については、DHEA-S ($792 \pm 72 \text{ ng/mL}$ から $1006 \pm 123 \text{ ng/mL}$, $p < 0.01$) およびコルチゾール ($9.1 \pm 0.6 \mu\text{g/dL}$ から $13.9 \pm 0.9 \mu\text{g/dL}$, $p < 0.01$) が有意に増

加したのに対し、総テストステロン、エストラジオールには有意な変化がなかった。男女別の解析でも同様であった。また DHEA-S の変化と特に関連した身体計測項目は認めなかった。

2.-5) 地域在住高齢女性に対する運動療法の効果 (秋下、山田、茂澄) : 運動教室の前後で比較すると、総テストステロンは 37%、DHEAS は 21% の有意な増加を示した (図 3)。また、timed Up & Go test (-0.8 ± 1.2 秒)、HDSR ($+1.2 \pm 2.5$ 点)、MMSE ($+1.5 \pm 2.2$ 点)、GDS-15 (-0.6 ± 1.5) は有意に改善した。さらに、体重 (-2.0 ± 2.7 kg)、収縮期血圧 (-8.5 ± 15.2 mmHg) は有意に低下し、HbA1c は有意ではないものの低下の傾向を示した。一方、これら改善項目の変化量とホルモン変化量との間には有意な相関はみられなかった。

3. アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究

3.-1) アンドロゲン受容体 (AR) 欠損マウスにおける肥満の発生機序 (柳瀬) : AR 欠損オスマウスでは生後 12 週目頃より晩発性の肥満をきたすが、同マウスでは行動量と酸素消費量の低下を認めた。また、リアルタイム PCR による脂肪組織 mRNA の発現量の検討から、白色、褐色脂肪組織の熱産生蛋白の UCP1 の発現低下と同時に、脂肪分解系酵素の発現低下を認めた。以上より AR 欠損マウスにおける肥満の成因にはエネルギー消費の低下と脂肪分解系の低下が関与する。一方、耐糖能並びにインスリン感受性は正常であったが、その原因として血中 adiponectin 濃度の高値と白色脂肪組織における PPAR γ の発現低下の関与が考えられた。

3.-2) アンドロゲンの血管石灰化抑制作用 : テストステロンおよびエストラジオールの添加により、培養血管平滑筋細胞の石灰化は濃度依存性に抑制された。テストステロンおよびエストラジオールの作用は、それぞれアンドロゲン受容体拮抗薬 flutamide (図 4)、エストロゲン受容体拮抗薬 ICI 182,780 の同時添加により打ち消されたことから、これらの受容体を介する作用と考えられた。

3.-3) アンドロゲンの抗酸化作用 : DHEA の前投与により、過酸化水素で 4 時間処理して起きる H9c2 細胞のアポトーシスが 75% から 40% 以下に減少し、4-hydroxynonenal の生成低下と Akt 活性増加を伴った。DHEA の前投与により細胞内 GSH 濃度が約 2 倍に増加したが、これは GSH 合成の律速酵素の遺伝子発現の上昇を介したものであった。同様に DHEA はレドックス因子 GRX の発現も上昇させた。

D. 考察

本研究は、加齢とともに低下する男性ホルモンつまりアンドロゲンが生活習慣病、うつ病、認知症など老年病・老年症候群の発症・進展に果たす役割を解明し、老年病の予防と治療における新規介入方法を探索することを目的とする。研究計画は、(1) アンドロゲン低下と老年病との関連を検討するための横断および縦断臨床研究、(2) アンドロゲン補充療法および代替療法の効果について検討する介入研究、(3) アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究の 3 要素から成る。アンドロゲンの意義は年齢など症例背景により異なることが予想され、実効性のある結果を

得るためにも診療科を横断して調査研究することが重要である。そのため、研究班はホルモン研究に実績のある老年科（秋下、神崎、寺本、山田）、内分泌科（柳瀬）、心療内科（熊野）、泌尿器科（堀江）、婦人科（若槻）、生化学（近藤）の専門家より構成した。

平成17年度は、背景の異なる9集団を対象にアンドロゲン低下と各種疾患指標および機能評価指標（日常生活機能、精神機能など）を用いた横断研究を実施し、以下の結果が得られた。

1) 健常中高年者では、男性のDHEA-Sが糖脂質代謝指標と相関を示した以外、生活習慣病指標とアンドロゲン濃度に明らかな関連はみられなかった。

2) 健常閉経後女性の高脂血症とアンドロゲン濃度との間に関連はみられなかった。

3) 生活習慣病男性患者では、血管内皮機能とテストステロン濃度が他の動脈硬化危険因子とは独立した関連を示した。

4) 男性更年期障害患者およびうつ病患者では血中アンドロゲン濃度と疾患指標は関連しなかったが、うつ病患者の唾液中テストステロン濃度は症状スコアと相関した。

5) 物忘れ外来症例では、男性でテストステロン濃度が認知機能と正の相関を示したが、DHEA-Sおよび女性では有意な関連を認めなかった。

6) 90歳以上の地域在住女性では、DHEA-S濃度が認知機能と関連した。

7) 要介護高齢者では、男性のテストステロンが日常生活機能全般と、男性のDHEA-Sが認知機能と、女性のDHEA-Sが基本的ADLと関連した。

以上の結果から、老年疾患と血中アンド

ロゲンレベルとの関係は一様でなく、対象の年齢、疾患の種類、病期などによって異なると考えられた。また、うつ病患者でみられたようにホルモン測定方法の影響も考慮する必要があり、今後唾液中テストステロン濃度の測定意義を検討したい。ただ、全体の傾向として、アンドロゲン濃度がより低値で、疾患や機能低下が進行した状態ほど両者の関連が明確になる可能性が示唆された。アンドロゲン濃度と疾患との関係はアンドロゲン補充療法の適応を考慮するに際して重要であり、今後の縦断研究結果と併せて検討していきたい。

また、本研究では、5集団を対象に、アンドロゲン補充療法あるいは代替療法の効果とその安全性について評価し、以下の結果を得た。

1) 虚弱高齢男性に対するテストステロン補充療法の間接解析で、有害事象なく認知機能の改善を認めた。

2) 虚弱高齢女性に対するDHEA補充療法により、有害事象なく認知機能の有意な改善を認めた。

3) 男性更年期障害患者に対する漢方薬・抗うつ薬の投与により症状スコアの改善を認めた。

4) 中高年者に対する運動療法により、DHEA-Sおよびコルチゾール濃度が有意に増加した。

5) 地域在住高齢女性に対する3か月の運動療法により、認知機能の改善とともにテストステロン、DHEA-S濃度の増加を認めた。

以上、アンドロゲン補充療法、代替療法とも一定の有効性と安全性が確認できた。まだ少数例であり、観察期間も数か月と短

いので、症例数を増やすと共に、さらに継続して検討していきたい。

アンドロゲン補充療法が我が国でほとんど実施されていない理由の一つとして作用機序が不明な点が挙げられ、作用機序解明のための基礎研究を実施し、以下の結果を得た。

1) アンドロゲン受容体欠損マウスでは晩発性の肥満を来し、その原因は活動量(エネルギー消費)と脂肪分解の低下によると考えられた。

2) アンドロゲンは培養平滑筋細胞を用いた血管石灰化モデルを抑制し、その作用はアンドロゲン受容体を介するものであった。

3) 培養心筋細胞を用いてDHEAの酸化ストレス応答性を検討したところ、酸化生成物4-HNEと細胞死の抑制、抗酸化物質グルタレドキシンの発現誘導と生存因子Akt活性の増加を認めた。

アンドロゲンの抗肥満作用は、最近注目されているメタボリックシンドロームの発症にアンドロゲン低下が関与することを示唆するとともに、生活習慣病を背景とした老年病の発症へとつながっていく流れの端緒にアンドロゲン低下が位置する可能性をも意味する。一方、アンドロゲンによる血管石灰化抑制作用は、動脈硬化という老化プロセスの中心的病態に関わる現象であり、中高年者の初期血管障害から老年期の心血管イベントまで幅広く関与すると考えられる。さらに、アンドロゲンの抗酸化作用は、今回用いた心筋細胞以外でも報告があり、メタボリックシンドロームや動脈硬化に加えて、老化そのものにも関係する。このような結果から、概してアンドロゲンは老化

や老年病に対して抑制的に作用することが考えられる。今後、上記臨床研究の結果を理論的に説明できるような基礎研究を追加していくことが重要と思われる。

E. 結論

老年病の発症・進展にアンドロゲン低下が深く関係していると考えられ、今後研究を継続していく必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) Arai H, Akishita M, Teramoto S, Arai H, Mizukami K, Morimoto S, Toba K. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatr Gerontol Int* 5:293-297, 2005.
- 2) Yu W, Akishita M, Xi H, Nagai K, Sudoh N, Hasegawa H, Kozaki K, Toba K. Angiotensin converting enzyme inhibitor attenuates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis via p38 MAP kinase inhibition. *Clin Chim Acta.* 364:328-334, 2006.
- 3) Akishita M, Nagai K, Xi H, Yu W, Sudoh N, Watanabe T, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S, Kozaki K, Horiuchi M, Toba K. Renin angiotensin system modulates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Hypertension.* 45:1188-93, 2005.
- 4) Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Nakai R, Toba K. Effects of physical exercise on plasma concentrations of sex

- hormones in elderly women with dementia. *J Am Geriatr Soc* 53:1076-7, 2005.
- 5) Oguri H, Maeda N, Yamamoto Y, Wakatsuki A, Fukaya T. Non-puerperal uterine inversion associated with endometrial carcinoma--a case report. *Gynecol Oncol.* 97;973-975:2005.
- 6) 丸山 修、堀江 重郎 : PADAM 診療の現状と展望 *Urology View* 3:84-90, 2005
- 7) 岡田 弘、丸山 修、堀江 重郎 : 男性更年期障害と男性ホルモン 性差と医療 3:43-49, 2006.
- 8) Wu Y, Ghosh S, Nishi Y, Yanase T, Nawata H, Hu Y: The orphan nuclear receptor NURR1 and NGFI-B modulate aromatase gene expression in ovarian granulosa cells: A possible mechanism for repression of aromatase expression upon luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 146: 237-46, 2005.
- 9) Nishi Y, Hosoda H, Mori K, Kaiya H, Sato T, Fukue Y, Fukushima N, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M: Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghreln. *Endocrinology* 146: 2255-64, 2005.
- 10) Fan W, Yanase T, Wei L, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N, Nawata H: Activation of peroxisome proliferator activated receptor γ and retinoid X receptor inhibits CYP19 transcription through NF- κ B in ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 146: 85-92, 2005.
- 11) Fan W, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Sato T, Kawano H, Kato S, Nawata H: Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity due to decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion. *Diabetes* 54: 1000-1008, 2005.
- 11) Ashida K, Goto K, Zhao Y, Okabe T, Yanase T, Takayanagi R, Nomura M, Nawata H: Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel PTPN7 locus-derived transcript. *Biochim Biophys Acta (Gene Structure Exper)* 1728(1-2): 84-94, 2005.
- 12) Taniyama M, Tanabe M, Saito H, Ban Y, Nawata H, Yanase T: Subtle 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency with homozygous Y201N mutation in an infertile women. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2508-2511, 2005.
- 13) Nagasawa E, Abe Y, Nishimura J, Yanase T, Nawata H, Muta K: Pivotal role of proxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR gamma) in regulation of erythroid progenitor cell proliferation and differentiation. *Experimental Hematology* 33:857-64,2005.
- 14) Kawate H, Wu Y, Ohnaka K, Tao RH, Nakamura K, Okabe T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R.: Impaired nuclear translocation, nuclear matrix targeting, and intranuclear mobility of mutant androgen receptors carrying amino Acid substitutions in the deoxyribonucleic Acid-binding domain derived from androgen insensitivity syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:6162-9. 2005.
- 15) Chen G, Nomura M, Morinaga H, Matsubara E, Okabe T, Goto K, Yanase T, Zheng H, Lu J, Nawata H.: Modulation of androgen receptor transactivation by FoxH1. A newly identified androgen receptor corepressor.

- J Biol Chem. 280:36355-63. 2005.
- 16) Harris SE, Chand AL, Winship IM, Gersak K, Nishi Y, Yanase T, Nawata H, Shelling A; INHA promoter polymorphisms are associated with premature ovarian failure. Mol Hum Reprod 11; 779-784, 2005.
- 17) Fan S, Goto K, Chen G, Morinaga H, Nomura M, Okabe T, Nawata H, Yanase T: Identification of the functional domains of ANT-1, a novel coactivator of the androgen receptor. Biochem Biophys Res Commun 341: 192-201, 2006.
- 18) Liu W, Liu M, Fan W, Nawata H, Yanase T: The Gly146Ala variation in human SF-1 gene: its association with insulin resistance and type 2 Diabetes in Chinese Diabetes Research and Clinical Practice 2006 in press
- 19) Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ohga E, Santa T, Imai K, Hashimoto M, Yoshizumi M, Ouchi Y. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. Circ J. 2005;69:221-6.
- 20) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, et al. Xenobiotic enzymes and genetics of COPD. Chest. 2005;127(1):408-9
- 21) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome. Chest. 2005;127(3):1074-5.
- 22) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, et al. Apoptosis of circulating neutrophils and alveolar macrophages in COPD. Chest. 2005;127(3):1079-80.
- 23) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, et al. Significance of chronic cough as a defense mechanism or a symptom in elderly patients with aspiration and aspiration pneumonia. Eur Respir J. 2005;25:210-1
- 24) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, et al. Nasogastric tube feeding is a significant cause of aspiration pneumonia in mechanically ventilated patients. Eur Respir J. 2006;27(2):436-7
- 25) Kume H, Teramoto S, Tomita K, et al. Bladder recurrence of upper urinary tract cancer after laparoscopic surgery. J Surg Oncol. 2006;93(4):318-322
- 26) Yoshida NM, Kumano H, Kuboki T: Does the Aging Males' Symptoms scale assess major depressive disorder?: a pilot study. Maturitas 53:171-175, 2006.
- 27) 吉田菜穂子, 熊野宏昭: 男性更年期におけるうつ。性差と医療 2(8):29-33, 2005.
- 28) 熊野宏昭, 吉田(宮坂)菜穂子, 久保木富房: 男性更年期の症状とうつ病との関連。泌尿器外科 18(9):18-22, 2005.
- 29) 秋下雅弘, 大内尉義: 内分泌の老化とホルモン補充療法。アンチ・エイジング医学 1:204-209, 2005.
- 30) 秋下雅弘: 老年期における男性ホルモンの意義。性差と医療 3:51-56, 2005.
- 31) 秋下雅弘: ホルモン補充療法の功罪。総合臨床 55:245-248, 2005.
- 32) 秋下雅弘: 血管におけるエストロゲン受容体とその機能。HORMONE FRONTIER in Gynecology 12: 11-16, 2005.
- 33) 秋下雅弘: ホルモン補充療法は心血管イベント予防に有効か? 積極投与の立場から。内科 96(5):937-941, 2005.

34) 秋下雅弘、大内尉義：Androgen 低下と Cardiovascular system. Geriatric Medicine 43:215-218, 2005.

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 秋下雅弘 (エキスパートレクチャー)：テストステロンの新しい作用；メタボリックシンドロームとテストステロン. 日本性機能学会東部総会，東京，2006.2.25

2) 秋下雅弘：(パネルディスカッション) 老年病専門医はどうあるべきか. 老年医学研究からみた老年病専門医の役割. 日本老年医学会学術集会，東京，2005.6.16

3) 秋下雅弘：(教育講演) 性差医学と脈管. 日本脈管学会総会，大阪，2005.12.1

4) 柳瀬 敏彦、名和田 新、岩本 晃明、並木 幹夫：日本人成人男子の総テストステロン、遊離テストステロン異常値の設定 第102回日本内科学会講演会 (大阪) (2005.4.7-4.9)

5) 柳瀬敏彦：『性ステロイドとメタボリックシンドローム』第5回日本内分泌学会九州地方会 イブニングセミナー講演 (2005.10.1、福岡)

6) 中居龍平、浜達哉，山田思鶴，園原和樹，長谷川浩，神崎恒一，鳥羽研二. 痴呆症高齢者における運動療法前後の脳血流変化. 第47回日本老年医学会2005年5月 東京

7) 神崎恒一，杉山陽一，山崎智子，町田綾子，長谷川浩，大荷満生，秋下雅弘，鳥羽研二，井形昭弘. 運動習慣と活力度 体操三井島システム研究. 第47回日本老年医学会2005年5月 東京

8) 園原和樹，秋下雅弘，田中克明，小林義雄，町田綾子，永井久美子，大荷満生，神崎恒一，鳥羽研二. 認知機能障害患者における脳皮質下虚血病変と老年症候群との

関係. 第47回日本老年医学会2005年5月 東京

9) 町田綾子，山田如子，園原和樹，小林義雄，田中克明，中居龍平，神崎恒一，鳥羽研二. 痴呆症例の高齢者総合機能評価を用いた縦断解析による「もの忘れ外来」の効果と課題. 第47回日本老年医学会2005年5月 東京

10) Urata, Y., Ihara, Y., Murata, H., Goto, S., Koji, T., Yodoi, J., Inoue, S., Kondo, T. Analysis of the induction of glutaredoxin 1 by estradiol. 第79回日本生化学会総会 (2005年10月21日)

11) 宮坂菜穂子：男性更年期における症状とうつ病との関連. 第5回マイルドデプレッション研究会，2005.

12) 熊野宏昭：Aging Male の治療—うつ. 第5回日本 Aging Male 研究会，2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

日本特許出願手続き中：「血管老化の予知因子およびその利用」(近藤)

2.実用新案登録
なし

3.その他

研究協力者

東京大学大学院医学系研究科	大池裕美子
同上	江頭正人
同上	孫 輔卿
同上	大谷 真
同上	西川将巳
同上	吉内一浩

同上	赤林 朗
同上	下澤達雄
老人保健施設まほろばの郷	茂澄 修
同上	浜 達哉
牟田病院	牟田和男
早稲田大学	
生命医療工学研究所	吉田菜穂子

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

「アンドロゲン低下と老年病の関連および運動療法の効果に関する研究」

主任研究者 秋下雅弘 東京大学大学院医学系研究科加齢医学 助教授

研究要旨：中高年男性会社員 102 名（平均 53 歳）を対象に生活習慣病関連指標とアンドロゲン濃度との関連を検討した。その結果、DHEA-S 濃度が糖脂質代謝指標と関連した以外、生活習慣病指標とアンドロゲン濃度に明らかな関連はみられなかった。中高年男性患者 190 名（平均 47 歳）を対象に、動脈硬化の初期変化である血管内皮機能とアンドロゲン濃度との関連を検討した。その結果、テストステロンと DHEA-S 濃度は内皮機能と正相関し、特にテストステロンは他の因子と独立した関連を示した。中高年男女 31 名（平均 62 歳）に対して 3 か月間の監視型運動療法を実施し、ホルモン増加効果があるかどうかを検討した。体重と内臓脂肪減少効果はみられ、DHEA-S 濃度は有意に増加したが、テストステロンとエストラジオールは変化しなかった。地域在住高齢女性 39 名に対する 3 か月の運動教室により、運動機能指標の一部および認知機能の改善、血圧と体重の減少がみられ、同時にテストステロンおよび DHEA-S 濃度が増加した。また、ヒト培養血管平滑筋細胞を用いて、アンドロゲンによる血管石灰化調節作用を検討したところ、テストステロン、エストラジオールはいずれも石灰化を抑制した。これらの結果から、アンドロゲン濃度の維持を図ることが高齢者の機能維持および長生きにつながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

高齢男性におけるアンドロゲンの低下は、性欲低下・うつ症状といったいわゆる男性更年期障害や肥満、高脂血症、骨粗鬆症などの生活習慣病、さらに動脈硬化性疾患や痴呆の発症にも関連することが指摘されるようになった。しかし、女性の閉経と異なり男性における性ホルモンの経年的低下は徐々に起きることから、アンドロゲン低下とそれに伴う異常をどのように捉えるかについて一定の見解は得られていない。また、主に性腺由来のテストステロンと副腎由来

の dehydroepiandrosterone (DHEA) のどちらが重要であるのかも不明である。実際、明らかな性腺機能低下症を除いて、男性に対するアンドロゲン補充療法は日本ではほとんど行われていない。一方、高齢女性でもアンドロゲンは経年的に低下するが、その意義はよくわかっていない。さらに、閉経後女性に対する女性ホルモン補充療法の有効性は、心筋梗塞・脳卒中の増加、乳癌の増加など有害事象の増加を主な理由に 2002 年に発表された大規模試験 Women's Health Initiative では否定され、新たなホル

モン補充療法の可能性が模索されている。

本研究の計画は、1) アンドロゲン低下と老年病との関連を検討するための横断および縦断臨床研究、2) アンドロゲン補充療法および代替療法の効果について検討する介入研究、3) アンドロゲンの作用機序について検討する基礎研究の3要素から成る。

今年度は、1) 健常中高年男性のアンドロゲン濃度が生活習慣病指標と関連するかどうか、2) 中高年男性患者のアンドロゲン低下が動脈硬化指標と関連するかどうか、3) 肥満予防の運動教室により中高年者のホルモン濃度が増加するかどうか、4) 高齢女性の運動教室によりホルモン濃度が増加するかどうか、5) アンドロゲンが培養血管平滑筋細胞の石灰化を抑制するかどうかについて検討した。

B. 研究方法

1. 中高年男性会社員のアンドロゲン濃度と生活習慣病指標：都内の製造会社に勤務する40～60歳の男性会社員102名（平均53歳）を対象とした。社内健診の際に、血中アンドロゲン濃度（総テストステロン、遊離テストステロン、DHEA、DHEA-S）を測定し、他の健診項目との関連を解析した。

2. 中高年男性のアンドロゲン濃度と血管内皮機能：超音波装置を用いた上腕動脈の血流依存性血管拡張反応（FMD）検査を当教室にて実施した190名の男性症例（47±15歳、20-79歳）を対象とした。悪性腫瘍、内分泌疾患、ステロイドホルモン服用者は除外した。血清ホルモン濃度は、早朝空腹採血によりRIA法で測定し、FMDおよび臨床背景との関連について解析検討した。

3. 中高年者の運動教室とホルモン濃度：長野県塩尻市桔梗ヶ原病院主催の「肥満・生活習慣病が気になる方のための運動教室」参加者で本試験への参加の同意が得られた男女31例（平均年齢62±8歳、48-77歳、男/女 10/21例、メタボリックシンドローム8例）を対象とした。

3か月間（2005年10月-12月）、週に2回、提携先のスポーツジムに通ってもらい、運動療法士の指導下で運動を行った。同時に自宅でも行える運動を指導し、可能な限り毎日自主的に運動を行ってもらった。運動教室における運動プログラムは、個々の状態にあわせた個別処方を原則とし、有酸素運動/ストレッチ運動/筋力トレーニングを組み合わせて行った。一回の運動教室は休憩も含めて90分間とし、有酸素運動の強度はボルグの指数で11-13を目標とした。

運動療法開始前と終了後（3か月後）の計2回、体重、ウエスト周囲径（臍の位置）、腹部CTによる内臓脂肪面積、ホルモン濃度を測定し、比較検討した。

4. 高齢女性の運動教室とホルモン濃度：長野県木祖村で実施された転倒予防運動教室に参加した女性39名（50～80歳、67±8歳）を対象とした。運動教室は月2回開催し、対象者は教室で健康運動指導士の指導を受けた上で、自宅でのストレッチと筋力運動からなる自主運動を3か月間継続した。開始前と3か月後に血液検査と日常生活機能・運動機能評価を実施した。

5. アンドロゲンの血管石灰化抑制効果：培養ヒト大動脈平滑筋細胞を用いて、高リン刺激（2.6mmol/L）により誘導される石灰化とそれに対する17-beta estradiolとtestosteroneの影響を検討した。

表1. 健常中高年男性における遊離テストステロン (Free-T) およびDHEA-S濃度と各種生活習慣病指標の関係

	Free-T		DHEA-S	
	β	p	β	p
SBP	.224	0.03	.066	NS
TG	.380	0.00	.147	NS
FPG	-.041	NS	-.174	0.08
HbA1c	-.119	NS	-.194	0.06
LDL-C	-.080	NS	-.177	0.08
BMI	.065	NS	.053	NS

β ; 年齢調整後の標準回帰係数
SBP, 収縮期血圧; TG, トリグリセリド; FPG, 空腹時血糖値; HbA1c, ヘモグロビンA1c; LDL-C, LDLコレステロール; BMI, 体格指数

(倫理面への配慮) 研究は施設の倫理委員会による承認を得て実施し、試験への参加について本人から書面の同意を得て行った。

C. 研究結果

1. 中高年会社員のアンドロゲン濃度と生活習慣病指標 : DHEA-Sは空腹時血糖値 ($r=-0.226$, $p=0.02$)、ヘモグロビンA1c ($r=-0.223$, $p=0.03$)、LDLコレステロール ($r=-0.212$, $p=0.03$) と負の相関を、DHEAはトリグリセリド ($r=-0.227$, $p=0.02$) と負の相関を示した。一方、総テストステロンは体格指数 (BMI; $r=-0.201$, $p=0.04$) と負の相関を、遊離テストステロンはトリグリセリド ($r=0.353$, $p<0.01$) と正の相関を示した。年齢調整した重回帰分析では、DHEA-S高値が空腹時血糖値、ヘモグロビンA1cおよびLDLコレステロールの低値と関連する傾向を示したのに対し、遊離テストステロン高値が収縮期血圧、トリグリセリドの高値と有意に関連した (表1)。

2. 中高年男性患者のアンドロゲン濃度と血管内皮機能 : 総テストステロンおよびDHEA-S濃度はFMD%と正の相関を示したが (それぞれ $r=0.203$, $p<0.01$ と $r=0.293$,

表2. 中高年男性における総テストステロン濃度と血管内皮機能 (FMD) との関係.

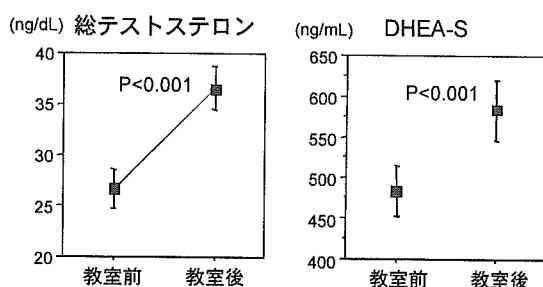
	標準回帰係数	p値
テストステロン	.328	.000
年齢	-.248	.010
高脂血症	-.191	.026
高血圧	.105	.316
糖尿病	-.130	.140
喫煙	-.235	.010

FMDを従属変数とした重回帰分析の結果を示す。

$p<0.001$)、エストラジオールとコルチゾールは相関しなかった。年齢および高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、喫煙の有無 (表2)、あるいは年齢、収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール、ヘモグロビンA1c ($\beta=0.185$, $p<0.01$) を共変数とした重回帰分析でも、テストステロンはFMD%の独立した規定因子であった。DHEA-Sは、同様な重回帰分析ではFMD%の有意な規定因子でなかった。テストステロン濃度で4分位すると、最上位群のFMD%は最下位群の1.5倍であった (5.9 ± 4.1 vs. 3.9 ± 2.4 , $p<0.05$ by Bonferroni test)。

3. 中高年者の運動教室とホルモン濃度 : 3か月の運動療法後、BMI ($25.3 \pm 3.6 \text{kg/m}^2$ から $24.7 \pm 3.1 \text{kg/m}^2$, $P<0.01$)、ウエスト周囲径 ($88.4 \pm 9.8 \text{cm}$ から $85.7 \pm 10.6 \text{cm}$, $P<0.01$)、内臓脂肪面積 ($143.2 \pm 59.6 \text{cm}^2$ から $111.6 \pm 49.2 \text{cm}^2$, $P<0.01$) は有意に改善した。一方、ホルモン濃度については、DHEA-S ($792 \pm 72 \text{ng/mL}$ から $1006 \pm 123 \text{ng/mL}$, $p<0.01$) およびコルチゾール ($9.1 \pm 0.6 \mu\text{g/dL}$ から $13.9 \pm 0.9 \mu\text{g/dL}$, $p<0.01$) が有意に増加したのに対し、総テストステロン、エストラジオールには有意な変化がなかった。

図1. 地域在住高齢女性に対する運動教室のアンドロゲン増加効果.



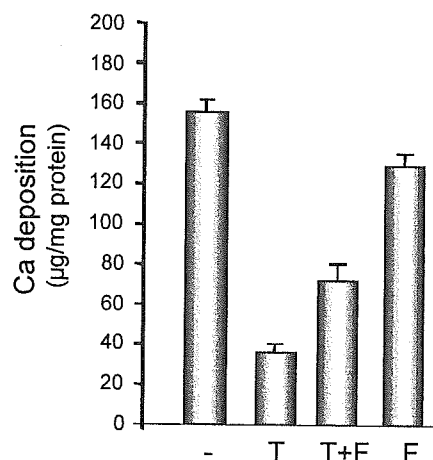
男女別の解析でも同様であった。またDHEA-Sの変化と特に関連した身体計測項目は認めなかった。

4. 地域在住高齢女性に対する運動教室の効果：運動教室の前後で比較すると、総テストステロンは37%、DHEASは21%の有意な増加を示した（図1）。また、timed Up & Go test (-0.8±1.2秒)、HDSR (+1.2±2.5点)、MMSE(+1.5±2.2点)、GDS-15 (-0.6±1.5) は有意に改善した。さらに、体重 (-2.0±2.7 kg)、収縮期血圧 (-8.5±15.2 mmHg) は有意に低下し、HbA1cは有意ではないものの低下の傾向を示した (-0.11±0.25 %, p=0.07)。LDLおよびHDLコレステロール、トリグリセリドに有意な変化はみられなかった。

5. アンドロゲンの血管石灰化抑制効果：テストステロンおよびエストラジオールの添加により、培養血管平滑筋細胞の石灰化は濃度依存性に抑制された。テストステロンおよびエストラジオールの作用は、それぞれアンドロゲン受容体拮抗薬flutamide（図2）、エストロゲン受容体拮抗薬ICI 162,780の同時添加により打ち消されたことから、これらの受容体を介する作用と考えられた。

D. 考察

図2. 高リン刺激による培養血管平滑筋細胞の石灰化とテストステロンの抑制効果. T, testosterone 1 μmol/L, F, flutamide 10 μmol/L



中高年男性におけるテストステロン濃度の低下は動脈硬化性疾患の発症と関連することがMassachusetts Male Aging Studyなどの疫学研究により明らかにされている。この点は老年期における死亡率の増加や日常生活障害にも関係するが、なぜテストステロン低下が動脈硬化に結びつくのかは解明されていない。従来報告では、アンドロゲン低下が糖脂質代謝や内臓肥満の原因となる他に、アンドロゲンが直接血管に作用して動脈硬化を防ぐ可能性が示唆されている。

本研究では、明らかな動脈硬化疾患のない男性会社員を対象に動脈硬化の危険因子とアンドロゲン濃度との関連を調べ、DHEA-S低値が空腹時血糖やヘモグロビンA1c、LDLコレステロールの高値と関連することを示した。一方、テストステロンについては同様な関係がみられず、むしろその高値が血圧、トリグリセリドの高値と関連した。この結果は、DHEAが中高年男性の生活習慣病を防ぐ可能性とともに、年代