

り、ヒスタミンレベルと orexin ニューロン
の間に正のフィードバックの存在も想定さ
れている。

閉塞型睡眠時無呼吸症候群は高血圧症の
独立した危険因子であり、SAS患者におけ
る高血圧の合併率は40%程度、逆に本態性
高血圧と診断された患者がSAHSを併発す
る頻度は30%程度と報告されている。また、
SAHSは脂質代謝異常・糖尿病・インスリ
ン抵抗性・肥満など多彩な病態を呈するた
め、生活習慣病の原因の一端を担う病態で
ある。さらに、生活の質を低下させ、学習
能力・記憶力に影響を及ぼすとともに、交
通事故の頻度を上昇させるなど社会的影響
の大きい重大な症候群である。現時点にお
けるSASの第一選択治療はnCPAPであり、
nCPAPの使用により夜間の呼吸障害のみな
らず日中傾眠の改善がもたらされ、予後の
改善に対する効果も報告されてい。これま
で、nCPAPがもたらす治療効果は自覚症状
としての日中過眠の改善や合併症の改善を
もとに行われている。血漿orexin-A濃度は
睡眠状態を反映する初めての生化学的効果
指標となる可能性を有しており、今後は、
ホルモンやペプチドによる生化学的評価、
病態との関連の一層の解明が求められる。

E. 結 論

睡眠時無呼吸症候群におけるnCPAP治療
開始前の血漿orexin-A濃度はarousal indexと
の間に有意な負の相関を認め、nCPAP治療
後には上昇する。覚醒直後の血漿orexin-A
濃度は睡眠障害の重症度を反映し、治療に
よる睡眠状態の改善を評価する際の有用な
生化学的指標となる可能性がある。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
論文発表

1) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, et al.
Xenobiotic enzymes and genetics of COPD.
Chest. 2005;127(1):408-9

2) Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, et
al. Obstructive sleep apnea causes systemic
inflammation and metabolic syndrome.
Chest. .2005;127(3):1074-5.

3) Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, et
al. Apoptosis of circulating neutrophils and
alveolar macrophages in COPD.
Chest. .2005;127(3):1079-80.

4) 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

5) 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

6) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
なし

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

「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」

分担研究者 堀江 重郎 帝京大学医学部泌尿器科 教授

研究要旨：

【目的】加齢に伴うアンドロゲンの低下の意義と補充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して、1)テストステロン低下と疾患指標との関連についての横断的研究、2)テストステロン補充療法および代替療法の効果に関する介入研究、3)唾液テストステロンの意義に関する研究を計画した。【対象】本学倫理委員会実施承認後の平成17年7月1日から12月末までに、帝京大学医学部附属病院泌尿器科男性更年期外来を受診した29名である。【方法】初診時に自覚症状、内分泌学的検査を実施した。症状に応じてテストステロン補充療法あるいは代替療法を実施した。一部の例で、唾液を採取しテストステロン濃度を測定した。【結果】血中テストステロン値は、369ng/dl(253.3-754.2)で、血中フリーテストステロン値は10.5pg/ml(6.7-15.5)であった。自覚症状質問紙であるAMSとの相関は認めなかった。テストステロン補充療法を実施したのは1名であった。27名は漢方薬あるいは抗うつ薬を用いた代替療法を実施した。1例は治療しなかった。3から6ヵ月後の治療効果判定は10例で実施されている。AMSスコアは45から35に減少し、治療効果を認めた。唾液テストステロン測定は6例で実施した。採取法に問題は生じなかった。【結論】1)男性更年期症状とテストステロン値は必ずしも有意な関連はなかった。2)テストステロン補充療法によらずに、漢方薬あるいは抗うつ薬でも十分な症状の軽減が認められる例があった。3)唾液テストステロンの測定は、採取方法の簡便さから有望な方法であると考えられた。

A. 研究目的

加齢に伴う男性ホルモンの低下が、中年男性における抑うつなどの心理的症状、筋力低下などの身体的症状、性欲低下などの性的症状を生じることが指摘されている。この症候は partial androgen decline in the aging male (PADAM) または late onset hypogonadism (LOH) などと呼ばれる。女性の閉経とことなり男性ホルモンの変化は緩徐であるため、アンドロゲン低下とそれに伴う異常について十分解明されていない。

当科では、これまで男性更年期外来を設け、この症候について臨床研究を行ってきた。今回、加齢に伴うアンドロゲンの低

下の意義と補充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した以下の総合研究に取り組むことを計画した。

- 1) テストステロン低下と疾患指標との関連についての横断的研究
- 2) テストステロン補充療法および代替療法の効果に関する介入研究
- 3) テストステロンの作用機序に関する基礎研究として、唾液テストステロンの意義に関する研究

B. 研究方法

対象

平成17年7月1日以降に当院男性更年期

外来を受診した患者

方法

受診者において、以下の血液検査、疾患指標を実施した。そのうちテストステロン補充療法の適応となった患者にエナント酸テストステロンによるテストステロン補充療法を行い、その有効性と安全性の評価を計画した。また、テストステロン補充療法の代替療法として同意の得られた患者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、同様に有効性と安全性を評価した。

また、唾液テストステロンを測定し、血中テストステロンとの相関を調べた。

なお、本研究は、帝京大学医学部倫理委員会の審査を受け、実施承認されている。受診者からは、研究に関して書面で承諾を得た。

【血液検査】

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）

【疾患指標】

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)

「大うつ病エピソード」

C. 研究結果

受診者数（初診）は30歳から65歳の29名であった。ホルモン値を下表に示す。

	中央値	分布
T.TST (ng/dl)	396	253.3-754.2
F.TST (pg/ml)	10.5	6.7-15.5
LH (mIU/ml)	5.1	1.6-18.7

FSH (mIU/ml)	7.2	2.3-26.9
COR (μ g/ml)	10.75	2.9-24.7

T.TST：総テストステロン

F.TST：フリーテストステロン

自覚症状では、うつ病の診断を心療内科あるいは精神科で受けていた患者が29名中13名(44.8%)であった。それぞれの質問紙の結果を下表に示す。DSM-IVで大うつ病と判断されたのは29名中8名であった。

	中央値	分布
ADAM	8	0-9
AMS	44	26-71
熊本	37	24-57
IPSS	7	0-24
DSM-IV	3	0-8

治療は各症例の症状に応じて実施した。

治療法について下表に示す。

ART+漢方	1人
漢方	14人
漢方+抗うつ薬	11人
抗うつ薬	2人
治療せず	1人

ART:男性ホルモン補充療法

治療効果判定は3-6ヶ月後に行うこととした。評価可能であった症例は10例であった。代表的な症状評価指標であるAMSの総点の推移を下表に示す。

治療前	治療後	変化値
44 (26-71)	35 (21-56)	-8 (-13~+6)

ARTを実施した1例は観察期間が短く、効果判定は未施行であるが、10例中8例は症状の軽減を認めた。

唾液テストステロンの結果が報告されているのは6例である。以下に結果を示す。2例は、血中テストステロン値を測定して

いない。

Sa-T (pg/ml)	T (ng/ml)
64.45	
92.75	
37.03	352.2
25.5	146.9
28.91	394.1
52.5	426.3

Sa-T：唾液中テストステロン

T：血中総テストステロン

D. 考察

受診者の自覚症状は、うつ症状が主である。テストステロン値は、必ずしも低値ではない。これらのことは、我々の臨床研究で明らかとなっている。本研究の対象においても同様の結果が認められた。最近、我が国では血中フリーテストステロン値が8.5pg/ml以下をテストステロン補充療法の適応とする見解がまとまりつつあるが、この基準にしたがうと、29例中3例が適応となるに過ぎない。実際には、これより高値であっても、テストステロン補充療法によって症状の軽減をみることがあり、適応については検討を要するとされている。本研究の対象では1例にテストステロン補充療法を実施した。それ以外は、症状に応じて漢方薬や抗うつ薬を処方することで上記に示したように効果が得られた。

これまでテストステロンの測定は、血液中の総テストステロン値あるいはフリーテストステロン値を測定することが一般的であった。しかし、テストステロンには日内変動があることが知られており、その生理的な意義は未解明であるものの、症状が総テストステロンあるいはフリーテストステ

ロン値と有意な関連がないとすると、日内変動と関連がある可能性も検討されており、侵襲の少ない測定方法の開発が望まれている。唾液テストステロンは、血中のフリーテストステロンが測定できるとされているが、まだ十分な認知を受けていない。そこで我々は測定方法の標準化を計画し、本研究を実施した。症例数がまだ少ないので、評価は十分ではないが、受診者への負担は少なく、また採取方法も容易で現場における混乱はないことから、有望な方法であると考えている。

E. 結論

- 1) 男性更年期症状とテストステロン値は必ずしも有意な関連はなかった。
- 2) テストステロン補充療法によらずに、漢方薬あるいは抗うつ薬でも十分な症状の軽減が認められる例があった。
- 3) 唾液テストステロンの測定は、採取方法の簡便さから有望な方法であると考えられた。

F. 健康危険情報

本研究において健康危険を認めた例はない。

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) 丸山 修、堀江 重郎：PADAM 診療の現状と展望 *Urology View* 3:84-90, 2005
- 2) 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

2. 学会発表

- 1)The 5th world congress on the Aging Male (Salzburg, Austria):February 9-12, 2006. “The efficacy of ‘Aging Male Questionnaire (Kumamoto) for Japanese PADAM patients” (予定を含む。)
- 2) The 5th world congress on the Aging Male (Salzburg, Austria): February 9-12, 2006. “Circadian rhythm of sex hormone levels in PADAM”

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

「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」

分担研究者 柳瀬 敏彦 九州大学大学院病態制御内科 助教授

研究要旨：副腎アンドロゲンの dehydroepiandrosterone (DHEA) 並びに DHEA-sulfate (DHEA-S) は加齢に伴い漸減し、老化指標であると同時に長生き指標としての有用性が示されている。その有益な種々の生理作用から高齢者への DHEA 補充療法が検討されている。血中 DHEA(-S) の生理学的意義を明らかにする目的で 90 歳以上-103 歳までの超高齢者女性 50 人の血中 DHEA と DHEA-S 濃度と身体機能、認知機能との関連を検討した。血中 DHEA-S 値は BARTHEL INDEX、すなわち身体機能とは有意の相関を示さず、改訂長谷川式簡易知能評価スケールで評価された認知機能と有意の正相関を示した。血中 DHEA-S 値が高いほど、認知能が高いという結果から DHEA(-S) と超高齢者の精神機能には何らかの関連が示唆された。

A. 研究目的

副腎アンドロゲンの dehydroepiandrosterone (DHEA) 並びに DHEA-sulfate (DHEA-S) は加齢に伴い漸減し¹⁾、老化指標とも言うべき特徴的変動を示す²⁾。また、DHEA は最近、長生き指標としての有用性も示され、その有益な種々の生理作用から¹⁾ 高齢者への DHEA 補充療法の試みがなされている³⁾。90 歳以上の超高齢者は長寿者として DHEA の生理学的意義の解明のための良いモデルと考えられるが、わが国における研究成績はほとんどない。今回の研究では血中 DHEA(-S) の生理学的意義を明らかにする目的で 90 歳以上-103 歳までの超高齢者女性 50 人の血中 DHEA, DHEA-S 濃度と身体機能、認知機能との相関を検討した。

B. 研究方法

共同研究者の牟田和男医師が経営する牟田病院（福岡市）及び同関連施設に入院、入所中の 90 歳から 103 歳の超高齢女性を対象に検討した。同院で高齢者介護のため日常診療検査として採用している二つの高齢者機能評価検査と早朝空腹時（8 時）採

血の血中 DHEA(-S) 濃度との関連を検討した。入院生活における身体機能は最高 100 点満点で示される BARTHEL INDEX⁴⁾ を用いて評価を行い、認知機能評価に関しては 30 点満点で表記される改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)⁵⁾ を用いて行なった。超高齢者 50 名の内訳は高血圧症 10 名、中等度心不全 5 名、痴呆症 16 名（アルツハイマー型老人性痴呆 13 名、早期発症アルツハイマー病 1 名、脳血管性痴呆 1 名）、健常者 10 名であった。しかしながら、50 名中 45 名の HDS-R は 20 点以下のスコアであり、同 45 名は実質的な痴呆症と診断された。統計学的評価は年齢、血中 DHEA, DHEA-S 濃度、BARTHEL INDEX、HDS-R について、単変量、多変量解析を行なった。検定は SPSS11.5 (Windows) を用いて 5% を有意差のレベルとして検定した。

（倫理面への配慮）

院内における日常診療の範囲内での高齢者機能評価である。

C. 研究結果

50 人の超高齢女性の血中 DHEA-S 濃度は 2-141 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で、年齢との相関は認めな

かった ($r=-0.0174$, $P=0.91$)。50人中、40人(80%)が40歳代女性の正常下限値の $25\mu\text{g/dl}$ を超え、5人の女性では20歳代女性の正常下限値 $85\mu\text{g/dl}$ をも超えた。

BARTHEL INDEXは10人で0/100で他の40人で12/100から100/100のスコアであった。一方、HDS-Rは16人で0/30で他の34人では1/30から24/30のスコアであった。HDS-Rは45人が20点以下のスコアであったことから、これら45名の女性は実質的には痴呆症と考えられた。単変量解析では、血中DHEA-S濃度はHDS-Rと有意に正相関し($R=0.392$, $P<0.05$)、BARTHEL INDEXとは相関を認めなかった($R=-0.009$)。血中DHEA濃度も測定したが、結果は同様でDHEAもHDS-Rと有意の相関を示し($R=0.367$, $P<0.05$)、BARTHEL INDEXとは相関を認めなかった($R=-0.017$)。多変量解析の結果でも、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。一方、HDS-RとBARTHEL INDEXとの間には単変量解析でも多変量解析でも相関性を認めず、痴呆はADLには本質的に影響しないと考えられた。

D. 考察

Rothらのボルチモアの住民を対象とした疫学研究から、長生き群では相対的に血中DHEA-S濃度が高いとの成績が報告されており²⁾、血中DHEA-Sは老化指標としてのみならず、長生き指標としても有用である可能性が示唆されている。今回の検討では超高齢女性の血中DHEA-Sレベルが相対的に高めであったことから、長寿との関連性が示唆された。今後、わが国においても血中DHEA-Sレベルの年次推移と寿命に

関する縦断的研究による検証が望まれる。

今回の検討では、超高齢女性における血中DHEA-SあるいはDHEAレベルはHDS-Rで評価された認知機能と有意の正相関を示し、BARTHEL INDEXによるADL評価とは相関を認めなかった。言い換えれば、血中DHEA-S濃度が高いほど、痴呆の程度が軽いという結果が得られた。アルツハイマー病では血中DHEA-S濃度が相対的に低いと報告されて以来⁶⁾、様々な研究結果が報告されているが、痴呆性疾患では一定の結論が得られていない⁷⁾。我々自身はアルツハイマー病においても脳血管性痴呆においても、痴呆性疾患では血中DHEA-S値がage-matched control群に較べて有意に低いという結果を得ており⁸⁾、DHEA(-S)と高齢者の精神機能には何らかの関連が示唆される。今後、高齢者に対するDHEA補充療法の試みにより、血中DHEA-S濃度を上昇させることにより認知能の改善に繋がるか否かを検証していく必要がある。

E. 結論

90歳以上の超高齢女性では、相対的に高いレベルの血中DHEA-S値が認められ、長寿と関連している可能性が示唆された。またその血中レベルはADL機能よりもむしろ、認知機能と関連している可能性が示唆された。

F. 関連文献

- (1) Nawata H, Yanase T, Goto K et al. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. Mech Ageing Dev 2002;123:1101-1106.
- (2) Roth GS, Lane MA, Ingram DK et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. Science 2002; 297:811.

(3) Baulieu EE, Thomas G, Legrain S et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:4279-4284.

(4) Group NINDS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA. Stroke Study Group. N Engl J Med 1995; 333:1581-1587.

(5) Hosokawa T, Yamada Y, Isagoda A, et al. Psychometric equivalence of the Hasegawa dementia scale-revised with the mini-mental state examination in stroke patients. Percept Mot Skills 1994; 79:664-6

(6) Sunderland T, Merrill CR, Harrington MG et al. Reduced plasma dehydroepiandrosterone concentrations in Alzheimer's disease. Lancet 1989; 2:570.

(7) Yanase T, Nawata H. Chapter 6: Dehydroepiandrosterone (DHEA) and Alzheimer's disease, Health Promotion and Aging, The role of dehydroepiandrosterone (DHEA) edited by Ronald R Watson Harwood academic publishers pp63-70

(8) Yanase T, Fukahori M, Taniguchi S, et al. Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEA-S) in Alzheimer's disease and in cerebrovascular dementia. Endocrinol J 1996; 43:119-123.

G. 健康危険情報: なし

H. 研究発表

1.論文発表

(1) 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

(2) 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 ghrelin. Endocrinology 146: 2255-64, 2005

(3) 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

(4) 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(4):1000-1008, 2005

(5) 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

(6) 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

(7) Nagasawa E, Abe Y, Nishimura J, Yanase T, Nawata H, Muta K: Pivotal role of peroxisome proliferators-activated receptor γ (PPAR γ) in regulation of erythroid progenitor cell proliferation and differentiation. Experimental Hematology 33] 857-64, 2005

(8) 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

(9) Chen G, Nomura M, Morinaga H, Matsubara E, Okabe T, Goto K, Yanase T, Zheng H, Lu J, Nawata H.:

(9) Chen G, Nomura M, Morinaga H, Matsubara E, Okabe T, Goto K, Yanase T, Zheng H, Lu J, Nawata H.:

(9) Chen G, Nomura M, Morinaga H, Matsubara E, Okabe T, Goto K, Yanase T, Zheng H, Lu J, Nawata H.:

(9) 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

(10) 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

(11) 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

(12) 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

(13) 柳瀬 敏彦, 名和田 新: Aging male における肥満 (visceral obesity を中心に). Geriatric Medicine 43: 197-201, 2005

(14) 柳瀬 敏彦, 名和田 新: 特集「男性更年期障害」男性更年期障害と生活習慣病.

Pharma Medica 23: 41-44, 2005

(15) 柳瀬 敏彦: 医学と医療の最前線: DHEA 補充療法の現状と展望.

日本内科学会雑誌 94: 2195-2199, 2005

(16) 柳瀬 敏彦: 特集; 長寿医学と生活習慣病の克服 長寿とホルモン補充療法.

成人病と生活習慣病 35[7]:724-729, 2005

(17) 柳瀬 敏彦, 范 吳強, 名和田 新; アンドロゲン受容体ノックアウトマウスの肥満機序の解明.

Therapeutic Research 26: 52-58, 2005

2. 学会発表

(1) 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)

(2) 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 イーブニングセミナー講演 (2005.10.1、福岡)

(3) 柳瀬 敏彦, 岡部泰二郎, 范 吳強, 野村 政壽, 大江 賢治, 名和田 新: 性ステロイドと体脂肪-ヒトにおける検討- 第5回日本 Aging Male 研究会 (2005.11.26 東京)

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

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

「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」

分担研究者 山田思鶴 老人保健施設まほろばの郷 施設長

研究要旨：軽度認知機能障害を有する男性患者に 6 か月のテストステロン補充療法（Testosterone Undecanoate 40 mg/日内服）、女性患者に DHEA 補充療法（25 mg/日内服）を実施し、非補充の対照群と比較検討した。テストステロン補充および DHEA 補充の双方で、認知機能は補充療法により改善したが、対照群の認知機能は不変もしくは悪化した。6 か月間に問題となる有害事象はみられなかった。

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

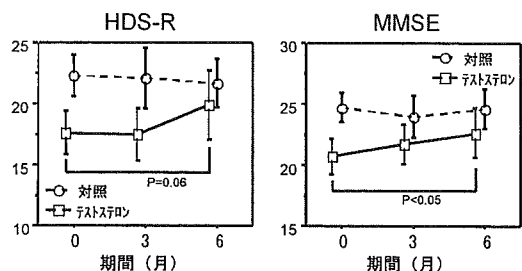
モン補充療法の可能性が模索されている。

本研究では、高齢者に対するアンドロゲン補充療法により、認知症を初めとする老年疾患が改善するかどうか、および日常生活機能が改善するかどうかを検討する。今年度は、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、2) 軽度認知機能障害を有する高齢女性に対する DHEA 補充療法の効果の 2 つの研究に関して中間解析結果を報告する。

B. 研究方法

1. 高齢男性の認知機能障害に対するテストステロン補充療法の効果：アルツハイマー型痴呆もしくは軽度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（早朝空腹時）と日常生活機能評価を実施した。血液検査では、総および遊離テストステロン、DHEA(S)、エストラジオール、高感度 CRP、MCP-1、血算、一般生化学（脂質含む）、空腹時血糖、

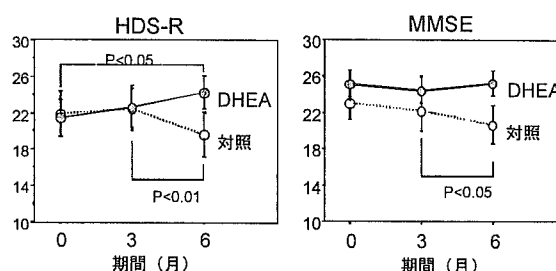
図1. 軽度認知機能障害を有する高齢男性に対するテストステロン補充療法の効果



HbA1c、インスリン、PSAを測定した。日常生活機能としては、Geriatric Depression Scale、Barthel index、手段的ADL (Lawton)、認知機能 (HDS-RおよびMini-mental state examination)、Vitality index、主観的健康度 (Visual analogue scale) を測定した。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. 高齢女性の認知機能障害に対するDHEA補充療法の効果：アルツハイマー型痴呆もしくは軽度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、投与3か月後、6か月後に血液検査 (早朝空腹時) と日常生活機能評価を実施した。血液検査では、総および遊離テストステロン、DHEA(S)、エストラジオール、高感度CRP、MCP-1、血算、一般生化学 (脂質含む)、空腹時血糖、HbA1c、インスリン、PSAを測定した。日常生活機能としては、Geriatric Depression Scale、Barthel index、手段的ADL (Lawton)、認知機能 (HDS-RおよびMini-mental state examination)、Vitality index、主観的健康度 (Visual analogue scale) を測定した。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

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



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. 高齢男性の認知機能障害に対するテストステロン補充療法の効果

治療前と6か月後の比較では、補充療法群にPSA濃度 (1.5±0.4ng/mLから1.4±0.4ng/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か、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には群間の有意差や6か月間の有意な変化はみられなかった。

2. 高齢女性の認知機能障害に対するDHEA補充療法の効果

期間中、補充療法群に臨床検査値異常や自他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±48ng/mLから1726±277ng/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、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には群間の有意差や6か月間の有意な変化はみられなかった。

D. 考察

我々はこれまでに、虚弱高齢男性におけるテストステロン濃度の低下が日常生活機能の全般的低下と関連することを報告している。さらに、本研究課題の中で、テストステロン濃度の低下が生命予後の悪化すなわち短命につながることを平均3.1年の追跡研究により明らかにした。このような結果から、虚弱高齢男性の生活機能増進のためにテストステロン補充療法が有用である可能性がある。

一方、虚弱高齢女性では、テストステロンやエストロゲンではなくDHEA濃度が認知機能やADLと関連することも我々は明らかにしている。したがって、虚弱高齢女性の生活機能増進のためのホルモン補充療法としては、DHEA補充が適当である可能性がある。実際、今回のDHEA補充療法ではDHEAのみならずテストステロン濃度も増加し、DHEA補充によって多面的なホルモン補充が行い得たと考えられる。

このように、高齢男性ではテストステロン、高齢女性ではDHEAと従来 of 研究成果を受けて最適と思われる種類のホルモンを軽度認知機能障害患者に投与し、主に認知機

能への効果を評価した。非補充の対照群では6か月間に認知機能の改善がみられなかった(一部悪化)のに対し、補充療法群ではテストステロン補充、DHEA補充ともに認知機能の有意な改善を認めた。ADLなど他の日常生活機能に対して効果がみられなかったのは、開始時に日常生活障害がほとんどなかったせいと考えられる。

症例数が少なく、補充療法の有用性を結論するには早いですが、これらの補充療法が有望な治療法であることは確かである。今回の研究で、DHEAについては補充群と対照群で開始時の認知機能はマッチしていたが、テストステロンについては対照群の認知機能がやや高く、6か月間の推移についての対等な評価が困難である。また、双方の治療について言えることだが、無作為に補充療法と対照群とを割り付けた訳ではないので、潜在的な交絡因子が否定できない。できれば無作為比較試験により今回の結果を確認するべきであろう。また、少なくとも、開始時の背景をマッチさせるべく、次年度以降にテストステロンの対照を多く組み入れていく必要がある。

E. 結論

男性ではテストステロン補充療法が、女性ではDHEA補充療法が軽度認知機能障害患者の認知機能を改善する可能性がある。

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) 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.

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 山田思鶴、白沢英一郎、神崎恒一、鳥羽研二：グループホーム、老健、在宅生活者における ADL・認知機能の変化。日本老年医学会学術集会，東京，2005.6.16

2) 浜達哉、山田思鶴、清水昌彦、神崎恒一、鳥羽研二：グループホームにおける短期集中リハビリの効果。日本老年医学会学術集会，東京，2005.6.16

3) 杉山陽一、山田思鶴、浜達哉、長谷川浩、神崎恒一、鳥羽研二：加速度記録計を用いた高齢者活動度測定と総合機能評価との関係。日本老年医学会学術集会，東京，2005.6.17

4) 秋下雅弘、山田思鶴、西谷弘美、園原和樹、中居龍平、神崎恒一、大内尉義、鳥羽研二：虚弱高齢男性の血清アンドロゲン濃度と生命予後に関する検討。日本老年医学会学術集会，東京，2005.6.17

5) 清水昌彦、山田思鶴、小林義雄、田中克明、須藤紀子、町田綾子、長谷川浩、神崎恒一、鳥羽研二：施設介護の自立度低下の性差に関する縦断研究。日本老年医学会学術集会，東京，2005.6.17

6) 西谷弘美、山田思鶴、秋下雅弘、大内尉義、神崎恒一、鳥羽研二：地域在住健常高齢女性のアンドロゲン濃度に対する運動教室の効果。日本老年医学会学術集会，東

京，2005.6.17

7) 林秀生、酒井美恵、山田思鶴、秋下雅弘、西谷弘美、秋下雅弘、大内尉義、大荷満生、神崎恒一、鳥羽研二：高齢者のホルモン濃度に対するアミノ酸摂取の効果。日本老年医学会学術集会，東京，2005.6.17

8) 清水昌彦、浜達哉、山田思鶴、神崎恒一、鳥羽研二：グループホームにおける運動の効果。日本老年医学会学術集会，東京，2005.6.16

9) 山田思鶴、浜達哉、林秀生、西谷弘美、秋下雅弘、大内尉義、神崎恒一、鳥羽研二：地域在住健常高齢者の認知機能、運動機能に対する運動教室の効果。日本老年医学会学術集会，東京，2005.6.16

9) 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。日本老年医学会学術集会，東京，2005.6.17

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1.特許取得

なし

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 秋下雅弘

老人保健施設まほろばの郷 浜 達哉

杏林大学医学部 鳥羽研二

「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」

分担研究者 若槻 明彦 愛知医科大学産婦人科 教授

研究要旨：閉経後の高脂血症発症機序を性ステロイドとの関連から検討する目的で低エストロゲン濃度の女性と有経女性を対象とし、エストロゲンとテストステロン濃度と脂質濃度を測定して、比較検討した。低エストロゲン環境の女性で高値を示した LDL コレステロールはエストロゲン濃度とは負の相関を認めたが、テストステロンとは関連性を示さなかった。従って、閉経後の LDL コレステロールの蓄積はエストロゲン濃度の低下が密接に関与するが、テストステロン濃度との関連性は低いことが示された。

A. 研究目的

閉経後に高脂血症の頻度が急激に上昇し、50%以上となる。従って、エストロゲン濃度の低下が脂質代謝異常を惹起する可能性がある。我々はエストロゲン欠乏が脂質代謝に及ぼす影響を検討し、高脂血症の発症機序を明確にしてきた。一方、女性において男性ホルモンと脂質代謝との関連性は明らかではない。今回、閉経後女性の脂質代謝に与えるステロイド濃度（エストロゲンとテストステロン）の影響を検討する目的で、有経女性、自然閉経女性、卵巣摘除後女性の3群での脂質濃度と血中テストステロンとエストロゲン濃度を測定した。

B. 研究方法

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、12時間以上の絶食後に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(TC)、中性脂肪(TG)、HDL コレステロール(HDL-C)、LDL コレステロール濃度

(LDL-C)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。

(倫理面への配慮)

全ての対象患者からは採血前にインフォームドコンセントをとった。

C. 研究結果

有経女性に比較し、自然閉経女性、卵巣摘除後女性では E1、E2 濃度は有意に低値であった。テストステロン濃度は E1、E2 ほどではないが、自然閉経女性、卵巣摘除後女性で有意に低値を示した。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性がなかった。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。

D. 考察

自然閉経女性、卵巣摘除後女性の低エストロゲン環境女性で TC、TG、LDL-C および LPL 活性が高値を示し、LDL-C は E1、E2 いずれとも有意の負の相関を示すことから、エストロゲン濃度の低下が LPL 活性を亢進し、LDL-C の蓄積につながると考えられた。一方、テストステロンはエストロゲン濃度と同様に自然閉経女性、卵巣摘除後女性で低下するが、LDL-C とは関連性を示さず、閉経後高脂血症の発症にはあまり関与しない可能性が示唆された、

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

E. 結論

閉経後の LDL-C の蓄積はエストロゲン濃度の低下が関与するが、テストステロンとの関連性は少ないと考えられた。

F. 健康危険情報

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) 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.

2.学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者

秋下雅弘

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Ota H, Tokunaga E, Chang K, Hikasa M, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Akishita M, Ouchi Y, Kaneki M	Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells.	Oncogene	25	176-85	2006
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
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

Arai H, <u>Akishita M</u> , 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
鳥羽研二, 大河内二郎, 高橋泰, 松林公蔵, 西永正典, 山田思鶴, 高橋龍太郎, 西島令子, 小林義雄, 町田綾子, <u>秋下雅弘</u> , 佐々木英忠	転倒リスク予測のための「転倒スコア」の開発と妥当性の検証	日老医誌	42	346-352	2005
馬場幸, 寺本信嗣, 長谷川浩, 町田綾子, <u>秋下雅弘</u> , 鳥羽研二	痴呆高齢者に対する嚥下障害のスクリーニング方法の検討 簡易嚥下誘発試験と反復唾液嚥下テストの比較	日老医誌	42	323-327	2005
Kojima T, Eto M, Yamaguchi Y, Yamaguchi K, Kozaki K, <u>Akishita M</u> , Ouchi Y.	Tako-tsubo left ventricular dysfunction caused by a fall..	J Am Geriatr Soc	53	2233-5	2005
<u>秋下雅弘</u> , 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
<u>秋下雅弘</u>	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
<u>秋下雅弘</u>	ホルモン補充療法の功罪	総合臨床	55	245-248	2005
<u>秋下雅弘</u>	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

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
秋下雅弘、大内尉義	Androgen低下と Cardiovascular system	Geriatric Medicine	43	215-218	2005

分担研究者

熊野宏昭

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshida NM, Kumano H, Kuboki T	Does the Aging Male's Symptoms scale assess major depressive disorder? : a pilot study.	Maturitus	53	171-175	2006
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
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

神崎恒一

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ota H, Tokunaga E, Chang K, Hikasa M, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Akishita M, Ouchi Y, Kaneki M.	Sirt1 inhibitor, Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells.	Oncogene	25	176-85	2006
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	328-34	2006

Eto M, Toba K, Akishita M, <u>Kozaki K</u> , Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y.	Impact of blood pressure variability on cardiovascular events in elderly patients with hypertension.	Hypertens Res	28	1-7	2005
Akishita M, Nagai K, Xi H, Yu W, Sudoh N, Watanabe T, Ohara-Imaizumi M, Nagamatsu S, <u>Kozaki K</u> , Horiuchi M, Toba K.	Renin-angiotensin system modulates oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats.	Hypertension.	45	1188-93	2005
Kojima T, Eto M, Yamaguchi Y, Yamaguchi K, <u>Kozaki K</u> , Akishita M, Ouchi Y	Tako-tsubo left ventricular dysfunction caused by a fall.	J Am Geriatr Soc.	53	2233-5	2005
Ohike Y, <u>Kozaki K</u> , 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	69	221-6	2005
花岡陽子, 山本寛, 飯島勝矢, 大賀栄次郎, <u>神崎恒一</u> , 大内尉義	原因不明の発熱で発症し,赤芽球瘍が先行した高齢者悪性リンパ腫の1例	日老医誌	42	444-449	2005

近藤宇史

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
近藤宇史、井原義人	グルタチオンシステム。レドックス-ストレス防御の医学	淀井淳司 松尾禎之	医学のあゆみ「別冊」	医歯薬出版	東京	2005	14-18

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ihara Y., Kondo T. et al.	Increased expression of protein C-mannosylation in the aortic vessels of diabetic Zucker rats.	Glycobiology	15	383-392	2005
Ihara Y., Kageyama K., and Kondo T.	Overexpression of calreticulin sensitizes SERCA2a to oxidative stress	Biochem. Biophys. Res. Commun.	329	1343-1349	2005
Ihara Y., Urata Y., Goto S., and Kondo T	Role of calreticulin in the sensitivity of myocardial H9c2 cells to oxidative stress caused by hydrogen peroxide	Am. J. Physiol. Cell Physiol.	290	C208-221	2005

寺本信嗣

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
寺本信嗣, 山本寛,	II 慢性疾患に付随する老年症候群「息切れ」	鳥羽研二	日常診療に活かす老年病ガイドブック1 老年症候群の診かた	MEDICAL VIEW	東京	2005	pp124 - 130
寺本信嗣, 山本寛,	II 高齢者の気管支拡張薬、去痰薬の使い方	大内尉義	日常診療に活かす老年病ガイドブック第2巻 高齢者の薬の使い方	MEDICAL VIEW	東京	2005	Pp114 - 120