

る<sup>1) 2)</sup>。ステロイド性骨粗鬆症は過剰量のステロイド (グルココルチコイド: GC) により起こる続発性骨粗鬆症で、その病態には GC による骨形成の障害が深く関与する。ここでは GC の Wnt 系シグナルに及ぼす影響と、ステロイド性骨粗鬆症の発症への関与について概説する。

## Wnt シグナルとは

Wnt は、もともと翅のないショウジョウバエの変異体の原因遺伝子として発見された *wingless* の哺乳類ホモログであり、*wingless* がマウスのがん遺伝子 *int-1* と高い相同性を持つことより、*wingless* + *int-1* から Wnt (ウイント) と呼ばれるようになった。

Wnt シグナルは、線虫やショウジョウバエから

哺乳動物まで広く保存されており、線虫、ショウジョウバエ、マウスなどの研究により、胎生期の発生・分化や形態形成に重要な働きを担うことが明らかにされている。加えて、Wnt シグナルはがん化やインスリン分泌不全・脂質代謝異常など、さまざまな病態形成にも関与する重要なシグナル伝達系であることも明らかになっている<sup>3)</sup>。

Wnt は、細胞膜に存在する 7 回膜貫通型受容体 Frizzled およびその co-receptor である LDL receptor-related protein 5/6 (LRP5/6) に結合して細胞内へシグナルを伝達する (図 1)。Wnt が結合していない状態では細胞内の  $\beta$ -カテニン は glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) によりリン酸化を受け、ユビキチン化されて分解される。Wnt シグナルにより GSK-3 $\beta$  が阻害される

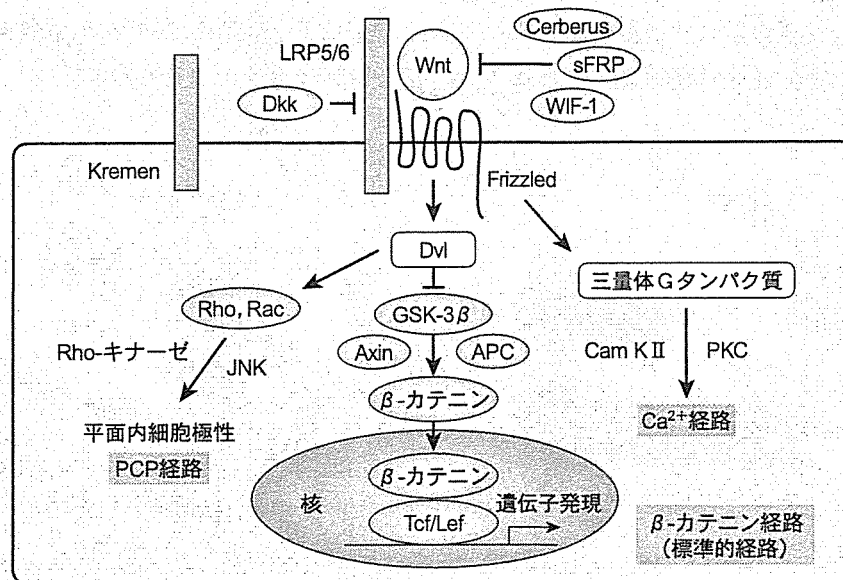


図 1 Wnt シグナル伝達経路

Wnt のシグナル伝達経路には、 $\beta$ -カテニン、転写因子 Tcf/Lef を介した canonical (標準的) 経路、Rho などの低分子 G タンパクを介する PCP 経路、3 量体 G タンパクを介した  $Ca^{2+}$  経路が存在する。骨形成促進作用は主に標準的経路を介すると考えられている。また Wnt シグナルを抑制する分泌性因子として Dkk, sFRP, Cerberus, WIF-1 などが存在する。

Dkk: dickkopf, GC: グルココルチコイド, PCP: planer cell polarity, PKC: プロテインキナーゼ C, sFRP: secreted frizzled-related protein, Tcf/Lef: T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor, WIF-1: Wnt inhibitory factor-1 (文献 11 より)

と、 $\beta$ -カテニンが分解が抑制されて細胞内に蓄積し、さらに核内に移行して転写因子 lymphoid enhancer-binding factor/T-cell factor (Tcf/Lef) と結合し、種々の下流遺伝子の発現を促進する。Wnt シグナル伝達経路のうち、 $\beta$ -カテニンを介したこの経路を標準的 (canonical) 経路と呼ぶが、ほかに Rho などの低分子 G タンパクを介した planar-cell-polarity (PCP) 経路と、3 量体 G タンパクを介した  $Ca^{2+}$  経路が存在する (図 1)。

細胞外で Wnt のシグナルを制御する分子機構も知られている。すなわち、secreted frizzled-related protein (sFRP), Wnt inhibitory factor-1 (WIF-1), Cerberus, dickkopf (Dkk) などの分泌性タンパクは、Wnt あるいは Wnt の受容体に結合することにより、Wnt シグナルを阻害する。

### Wnt シグナルと骨代謝

Wnt シグナルの骨代謝における重要性が明らかになったのは、遺伝性骨代謝疾患である

osteoporosis-pseudoglioma 症候群 (OPPG) の原因が *LRP5* 遺伝子であると示されたこと<sup>4)</sup> に始まる。OPPG は常染色体劣性遺伝形式をとり、著しい骨量低下による骨粗鬆症、易骨折性と目の血管形成異常による偽グリオーマを呈する疾患である。Gong らは、ポジショナルクローニングにより OPPG の原因遺伝子が *LRP5* 遺伝子であることを明らかにした<sup>4)</sup>。OPPG 症例の遺伝子解析により、複数の *LRP5* 遺伝子の変異が見つかったが、いずれも *LRP5* の機能を低下させる loss-of-function 変異であった。

一方、Boyden らは、*LRP5* 遺伝子の別の変異が著しい高骨密度と口蓋外骨腫を呈する常染色体優性遺伝性疾患 (high bone mass) の原因であることを報告している<sup>5)</sup>。*LRP5* 遺伝子の 171 番目のグリシンがバリンに変異する結果、Wnt シグナルのアンタゴニストである Dkk-1 による阻害作用が低下し、Wnt シグナルが増強される gain-of-function 変異と考えられている。

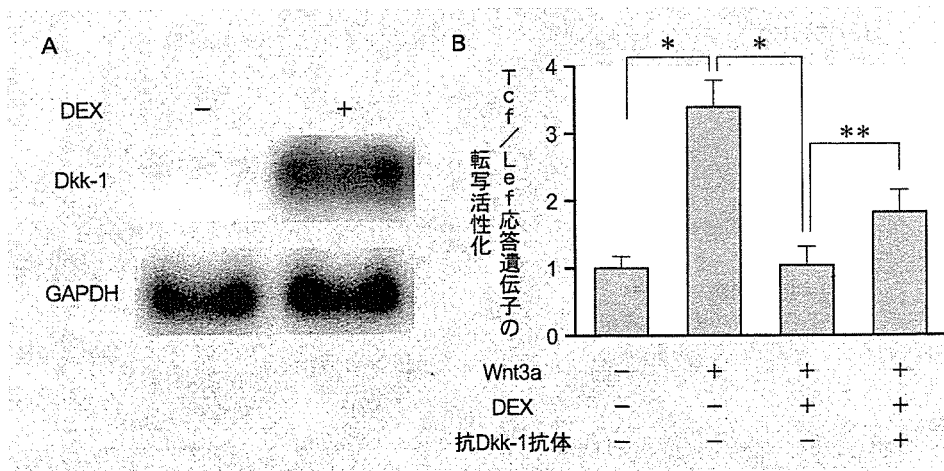


図2 培養ヒト骨芽細胞での DEX による Dkk-1 の発現促進と canonical Wnt シグナルの抑制

A: 培養ヒト骨芽細胞において DEX ( $10^{-7}M$ ) は Wnt のアンタゴニストである Dkk-1 の発現を著しく増加させた。

B: 培養ヒト骨芽細胞において DEX ( $10^{-7}M$ ) は Wnt3a による  $\beta$ -カテニン, Tcf/Lef 応答性遺伝子の転写活性亢進を完全に抑制した。抗 Dkk-1 抗体の添加は DEX による転写抑制を部分的に回復させた (\*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.05$ )。

DEX: テキサメタゾン, Dkk-1: dickkopf-1, Tcf/Lef: T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor (文献 7, 8 より改変)

また、*LRP5* 遺伝子のノックアウトマウスでは、骨粗鬆症と目の異常という OPPG と同様の phenotype を呈することも報告された<sup>6)</sup>。Wntシグナルによる骨形成は、骨の発生・分化に重要な転写因子 core binding factor alpha 1 (*Cbfa1*)/run-related transcription factor 2 (*Runx2*) の作用とは独立したものであり、出生後の骨量と骨強度の増加に重要であることも明らかになった<sup>6)</sup>。

### GCのWntシグナルへの影響

ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズムとして、GCの骨組織に対する直接作用(骨形成抑制と骨吸収亢進)、カルシウム代謝の変化による二次性副甲状腺機能亢進症、下垂体のホルモン分泌抑制を介した性ステロイドの抑制などが考えられているが、中でも骨形成抑制作用が重要視されている

る。そこで、新しい骨形成シグナルとしてその重要性が示された Wnt シグナルに対しても、GC が影響を及ぼす可能性が想定された。

我々は、ヒトの初代培養骨芽細胞を用いて GC の Wnt シグナルに及ぼす影響について検討を行った。培養ヒト骨芽細胞において、臨床的に常用される量の GC であるデキサメタゾンが Wnt シグナルの canonical 経路を完全に抑制すること、この抑制には *LRP5* に結合して Wnt シグナルを抑制する *Dkk-1* の転写レベルでの著明な上昇と細胞内の *GSK-3β* までの経路の抑制によることを見いだした(図2)<sup>7) 8)</sup>。

Smithらも、confluent に達した直後のマウス MC3T3-E1 細胞培養系を用いて、デキサメタゾンが *GSK-3β* を活性化して分化に関連した細胞周期を抑制すること、この機序に phosphoinositide-

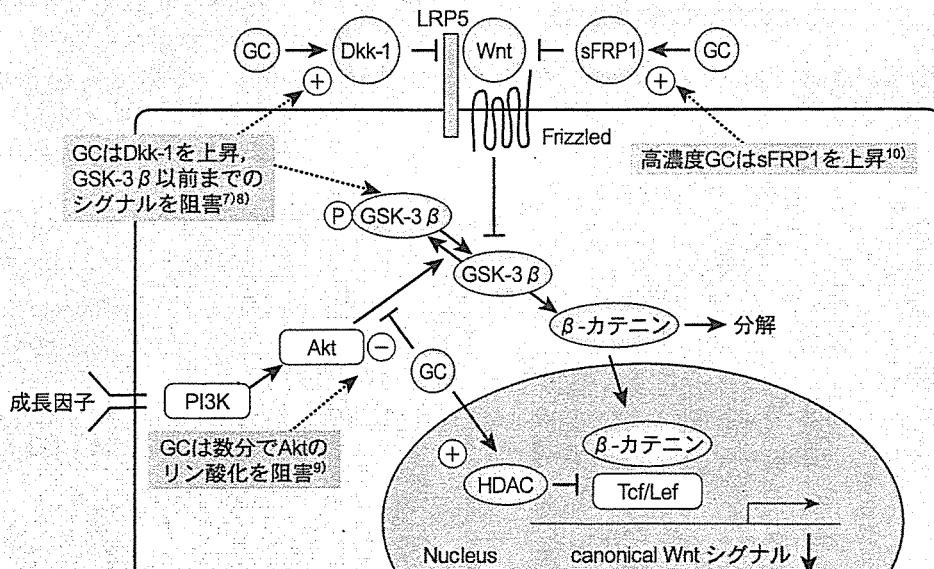


図3 GCのWntシグナルへの影響

GCは骨芽細胞においてWntシグナルのアンタゴニストであるDkk-1やsFRP1の上昇や、WntシグナルによるGSK-3β活性の抑制を阻害することによりcanonical Wntシグナルを抑制する。

Dkk-1: dickkopf-1, GC: グルココルチコイド, GSK-3β: glycogen synthase kinase-3β, HDAC: ヒストン脱アセチル化酵素, PI3K: phosphoinositide-3-kinase, sFRP1: secreted frizzled-related protein 1, Tcf/Lef: T-cell factor/lymphoid enhancer-binding factor

(文献 11 より)

3-kinase (PI3K)/Akt を介した GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -カテニン/Lef 経路の抑制とヒストン脱アセチル化酵素 1 (HDAC1) 活性の刺激が関与することを報告している<sup>9)</sup>。

また、Wangらは、GCがWntシグナルの別のアンタゴニストであるsFRP1を増加させてGCによる骨形成抑制に関与することを報告している(図3)<sup>10)</sup>。

## おわりに

GCによるWntシグナル系の抑制は、ステロイド性骨粗鬆症の発症に大きく関与している可能性があり、Wntシグナル系はステロイド性骨粗鬆症の新しい治療標的として興味を持たれている。今後のさらなる研究の進展を期待したい。

---

## 文 献

- 1) Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM: Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene* **341** : 19-39, 2004.
- 2) Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA : Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* **116** : 1202-1209, 2006.
- 3) 中村 勉, 秋山 徹 : Wntシグナルネットワークの多彩な機能. *生化学* **77** : 5-19, 2005.
- 4) Gong Y, Slee RB, Fukui N, et al: LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* **107** : 513-523, 2001.
- 5) Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al : High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* **346** : 1513-1521, 2002.
- 6) Kato M, Patel MS, Levasseur R, et al : Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol* **157** : 303-314, 2002.
- 7) Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, et al : Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts : novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* **318** : 259-264, 2004.
- 8) Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al : Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* **329** : 177-181, 2005.
- 9) Smith E, Frenkel B : Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -dependent and -independent manner. *J Biol Chem* **280** : 2388-2394, 2005.
- 10) Wang FS, Lin CL, Chen YJ, et al : Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. *Endocrinology* **146** : 2415-2423, 2005.
- 11) 大中佳三, 高柳涼一 : ステロイド性骨粗鬆症発症のメカニズム. *総合臨床* **54** : 2810-2816, 2005.

## 5 性ホルモンとアンチ・エイジング

かわて ひさや たかやなぎりょういち  
■河手 久弥<sup>1)</sup>・高柳 涼一<sup>2)</sup>

1) 九州大学大学院医学研究院 老年医学

2) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学



河手久弥  
1989年九州大学医学部卒業。89年同大学医学部第三内科（現、病態制御内科）入局。96年同大学大学院修了。98年米国ワシントン大学（シアトル）病理学留学。2001年九州大学大学院医学研究院老年医学助手。研究テーマはステロイドホルモン受容体の転写調節機構の解析。趣味は旅行、野球観戦。

Key words : Hormone replacement therapy (HRT), estrogen, testosterone, DHEA, SERM

### Abstract

加齢に伴う性ホルモンの低下は、様々な生活習慣病や老化現象を引き起こす原因になると考えられている。エストロゲン投与が、更年期症状の改善に加えて、冠動脈疾患による死亡率も抑えるという報告に基づいて、ホルモン補充療法(HRT)が欧米を中心に勧められてきた。しかしながら最近の大規模前向き研究において、HRTを受けた群において、乳癌や脳卒中の発症率が増加していたことが報告されて以来、欧米でもHRTに対して慎重な姿勢がとられている。本稿では、アンチエイジングを目的とした性ホルモンの補充療法の現状について概説する。

### はじめに

わが国の高齢化は世界に類を見ないスピードで進んでいる。このような状況の中で、どうすれば老化のスピードを抑え、高齢になって発症する老年疾患を予防し、健康で活動的に生活できる健康寿命を伸ばすことができるかということに人々の興味が集まってきている。老後も健康を保ち続けることは、個人のQuality of Life (QOL:生活の質)を向上させ

るだけでなく、膨大な医療費の抑制や社会全体の活性化という点で大きな意義がある。

老化を促進する原因の一つとして、加齢に伴う性ホルモンの産生量低下が挙げられる。これらの低下したホルモンを外から補充すれば、老化を食い止めることができるのではないかという考えのもとに、従来更年期障害や内分泌機能低下症に対する治療目的で行われていたホルモン補充療法(hormone replacement therapy: HRT)を、アンチエイジングを目的として使用する試みが欧米を中心に盛んに行われてきた。実際にエストロゲンには、抗動脈硬化作用や抗高脂血症作用があることが証明され、また大規模な観察研究の結果からも、HRTが冠動脈疾患や脳卒中による死亡率を抑えるという報告があり、生活習慣病の予防効果が期待されていた。ところが、最近の大規模前向き臨床試験の結果から、HRTを受けている群は、受けていない群と比較して、乳癌や脳卒中の発症率が有意に高いことが明らかになった。また冠動脈疾患の予防に関しても期待されていた効果が得られず、アンチエイジング目的のホルモン補充療法に対してブレーキがかかっているのが現状である。

*Sex hormones and anti-aging:* Hisaya Kawate<sup>1)</sup>, Ryoichi Takayanagi<sup>2)</sup>, 1) Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 2) Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

## 1. 加齢に伴う性ホルモン分泌の低下

ホルモンの分泌能は加齢に伴って変化することが多い。コルチゾールやインスリンなどの生命維持に不可欠なホルモンはほとんど変動しないが、エストロゲン・テストステロン・副腎アンドロゲンなどの性ホルモンは加齢とともに血中濃度が低下する（図1）。

エストロゲンの分泌は、閉経時の卵巣機能低下により激減する。エストロゲン欠乏に起因する更年期障害は、ホットフラッシュ（ほてり、のぼせ）、発汗、冷え性などの血管運動神経症状に加えて、不安、睡眠障害、抑うつなどの精神神経症状や、膣炎、性交痛、尿失禁などの泌尿生殖器症状を伴う。エストロ

ゲン欠乏が長期にわたると、動脈硬化性疾患、骨粗鬆症、高脂血症、アルツハイマー病などを引き起こし、女性のQOLを著しく損なう結果になる。

テストステロンは、エストロゲンのような急激な分泌低下は認めないが、加齢とともに漸減していく。中高年以降の男性ではテストステロン欠乏によって、筋力低下、骨量減少、性欲減退、インポテンツ、記憶力低下、幸福感の低下などの多彩な症状を呈することから、PADAM(Partial androgen deficiency in aging male)という概念が提唱され、男性更年期障害を含めた広い意味で用いられている。

副腎の網状層から分泌されるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)およびその硫酸抱合体DHEA-sulfate(DHEA-S)は副腎アンドロゲン

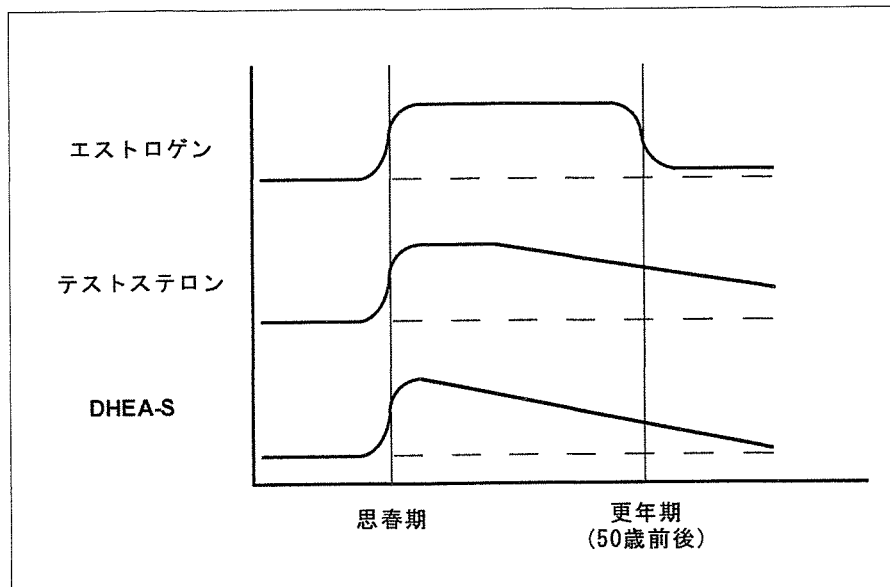


図1 加齢に伴う性ホルモン分泌量の減少

エストロゲン、テストステロン、DHEA-Sの分泌量の加齢変化を示したものである。エストロゲンは、思春期以降、月経周期に伴う増減を繰り返した後に、閉経の際に急激に低下する。テストステロンは30代をピークに漸減する。DHEA-Sは20～30歳代をピークに加齢とともに直線的に低下する。

と呼ばれ、血中に最も多く存在するステロイドホルモンであるが、そのアンドロゲン活性は、テストステロンの約5%と極めて弱い。DHEAの作用機構としては、標的組織に対する直接作用と、末梢組織でテストステロンやエストロゲンに変換されて働く間接作用とが考えられている。DHEA(-S)の血中濃度は20-30歳代をピークに直線的に低下するため、老化の指標とされている。米国における長期縦断追跡研究や動物実験の結果から、長寿と血中DHEA-S濃度が相関することが示されて、抗加齢ホルモンとして注目を集めている。

これらの加齢によって低下した性ホルモンの補充が、老年疾患の予防、健康寿命の延長に繋がる可能性に期待が持たれている。

## 2. エストロゲン補充療法

エストロゲン欠乏に起因する更年期障害に対して、エストロゲン補充療法は著明な改善効果を認める。エストロゲンの単独投与では子宮内膜癌の発症が増加するため、通常はエストロゲンとプロゲステロンの同時投与を行い、子宮摘出後の女性で子宮内膜癌発症の心配のない人に対してはエストロゲン単独投与を行う。エストロゲンには、更年期障害に対する効果に加えて、抗動脈硬化作用および抗高脂血症作用があることが証明され、さらに複数の観察研究の結果から、HRTを受けている人は冠動脈疾患の発症率が低いという報告がなされた。このため更年期障害に対する短期間のエストロゲン補充に加えて、冠動脈疾患・骨粗鬆症などを予防して、閉経後女性のQOLを向上させるというアンチエイジングを目的とした、長期にわたるエストロゲン補充

療法が奨励されるようになった。欧米を中心にHRTを受ける人は増え続け、1990年代後半には約2000万人の女性がHRTを受けていた。

ところがHRTに関する長期にわたる大規模前向き臨床試験の結果(特に2002年のWomen's Health Initiative (WHI)から、HRT施行群において、乳癌・脳卒中・静脈血栓症の発生頻度が有意に高いことが明らかになった(図2)。また期待された冠動脈疾患の予防効果は認められなかった。HRT投与群では、骨量増加と大腸癌の発症率低下というベネフィット(利益)はあるものの、乳癌等のリスク(危険)が上回ったために複数のHRTの臨床試験は予定期間より早く中断された。これらの臨床試験に用いられた薬剤は、ほとんどがエストロゲン0.625mg + 酢酸メドロキシプロゲステロン2.5mgの併用であるが、エストロゲン単独でも、脳卒中の発症率が増加していることが報告された。以上の結果を踏まえて、HRTは更年期障害の改善を目的として短期間で行うべきで、心血管疾患の予防などのアンチエイジング目的での長期のHRTは避けるべきであるという勧告が各学会から出されている。

しかしながら、WHIの結果を一般化することには疑問の声が出てきている。WHI参加女性は、肥満、喫煙、高血圧など心血管疾患のリスクを持った人の割合が多く、HRTの開始年齢も平均63.2歳とかなり高齢である。最新のWHIのサブ解析の結果では、子宮摘出を受けた女性で50歳代の比較的早期にエストロゲン単独の補充療法を開始した群において、HRTが冠動脈疾患の発症率を低下させることが報告された。閉経後早期にHRTを開始すれば、HRTの心血管疾患に対する予防効果が期待できるのかもしれない。また低用量のHRT

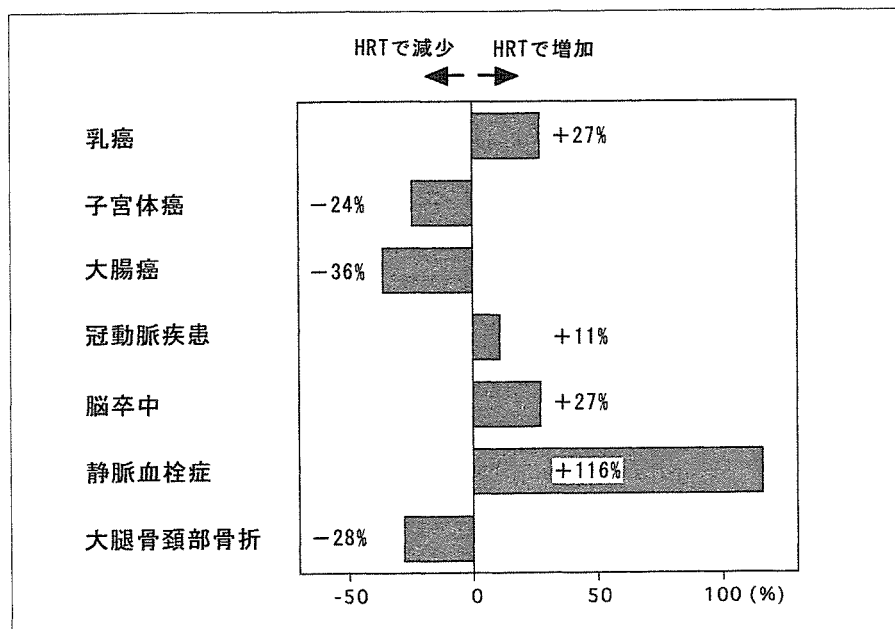


図2 プラセボ群と比較したHRT群における各疾患の発症頻度

や貼付型のエストラジオールの使用で、副作用が軽減される可能性はあるが、まだ大規模臨床試験による評価がなされていない。HRTを行うにあたっては、HRTのリスク（危険）とベネフィット（利益）をよく考慮して、患者に対して十分な説明を行い、慎重に行う必要がある。

わが国でHRTを受けている人の割合は約2%で、欧米諸国や韓国・台湾と比べてもかなり少ない。前述のように、WRIの試験参加者は肥満、喫煙の率が半数を超えており、また血栓症の原因となるFactor V Leiden という凝固因子異常を持つ人の割合が多く、わが国の女性の生活習慣や遺伝的背景とは大きな違いがあるため、WRIなどの欧米での結果をそのままわが国でも適用することには問題があ

る。今後わが国での大規模臨床試験によるHRTの評価が待たれるところである。

### 3. 選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM)

選択的エストロゲン受容体調節薬 (Selective Estrogen Receptor Modulator: SERM)であるラロキシフェンは、エストロゲン受容体に結合して作用を発揮するが、骨代謝や脂質代謝に対してはエストロゲンの作用を促進する一方、乳腺、子宮に対しては逆にエストロゲン作用を抑制する組織特異性を有するため、乳癌や子宮癌などのHRTの重大な副作用を軽減して、エストロゲンの骨や血管に対するアンチエンジング作用だけを強調することが期待さ



れている。実際に、ラロキシフェンを用いた大規模前向き臨床研究の結果、ラロキシフェンによる骨量増加作用および骨折抑制作用、乳癌・子宮癌の発症率の低下が認められた。

しかし、ラロキシフェンがLDLコレステロール低下作用を有するために期待されていた心血管イベントの抑制は認められなかった。副作用としては、更年期障害を助長するという報告があるので、HRTを閉経後一定期間行った後に、ラロキシフェンに切り替えるという選択肢もあり得る。現在ラロキシフェンは骨粗鬆症治療薬としてすでに認可されており、わが国でも急速に普及しているが、心血管疾患の抑制効果に関してはまだ十分に評価されていない。

#### 4. テストステロン補充療法

テストステロンの補充は、筋力増強、骨量増加、性欲・性機能の改善をもたらすことが報告され、欧米では補充療法を受ける人の数が急激な伸びを見せている。しかしながらテストステロン補充療法の効果に関しては、大規模臨床研究に基づく評価が行われておらず、また前立腺癌などの副作用が懸念されているため、今後の早急な検討が望まれる。

わが国でのテストステロン補充療法はデポ剤の筋肉注射が一般的であるが、欧米では経皮的投与（ゲル製剤、パッチ製剤）も広く用いられている。テストステロン欠乏に起因すると考えられる症状を有する人で、血中テストステロン濃度が低下している人がテストステロン補充療法の対象になる。前立腺癌・前立腺肥大症・多血症・睡眠時無呼吸・心機能低下などの可能性を否定した上で投与を開

始する。また投与中も腫瘍マーカーであるPSA(prostate specific antigen)を定期的に測定し、前立腺癌の早期発見に努める必要がある。

#### 5. DHEA

DHEAの生理作用に関しては、主に動物実験レベルで、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗骨粗鬆症作用、免疫賦活作用などが報告されており、ヒトにおいてもDHEA補充療法が生活習慣病の発症や進展を防止することが期待されている。DHEA補充の有効性に関しては、50mg/日のDHEAを6ヵ月間連続投与した場合のsense of well being（幸福感）の改善が報告されている。しかしながら、DHEA補充療法の評価は必ずしも一定しておらず、今後のDHEA補充の大規模臨床試験によるアンチエイジング効果およびリスクの評価が望まれる。

DHEAは、わが国では医薬品として承認されていないが、サプリメントとして比較的容易に入手することができる。しかし、中にはその純度に問題のあるものも含まれている。DHEAはホルモンであるため、服用開始時には、血中ホルモン濃度の測定および前立腺癌等の腫瘍の有無の検索や肝機能の評価が必要である。

#### 6. ホルモン補充療法を行う上での 注意点

近年では、ホルモン製剤の個人輸入が行われており、医療機関を受診せずにサプリメント感覚で安易にホルモン補充療法を行う人が今後さらに増えてくることが予想される。しかしながら、ホルモン補充療法には副作用が

あり、また市販の製品には純度に問題があるものも含まれるため、ホルモン療法の開始にあたっては、医療機関において詳細な内分泌学的検査、腫瘍などホルモン投与が不利益になる疾患の有無を評価して、個人に合ったホルモン補充療法を選択する必要がある。以下にホルモン補充療法施行にあたっての主な注意点を挙げる。

- ① 投与前の十分な検査（特に血中ホルモン濃度）
- ② 悪性腫瘍（乳癌・前立腺癌）等の投与前評価
- ③ 個人のリスク／ベネフィットの評価
- ④ 患者に対する十分な説明、最新情報の提供（特にリスクに関して）
- ⑤ 投与後の定期的なフォローアップ（悪性腫瘍、ホルモン濃度、凝固線溶系）
- ⑥ 大規模臨床試験の結果等に関する最新情報の収集

## おわりに

アンチエイジングを目的とした性ホルモンの補充療法は、高齢化社会の進行とともに更に注目を集める分野ではあるが、個々の治療法の評価に関しては、大規模な臨床試験を長期にわたって行う必要があるため、未だその効果が確定していないものが多い。また現時点での個々のホルモン補充療法の評価に関しては、欧米のデータに頼っているのが実情である。近年わが国でも欧米のライフスタイルが定着してきているとはいえ、遺伝的背景や生活習慣は、わが国と欧米諸国とは依然として大きな隔りがある。今後はわが国独自の大規模臨床試験において、どのような人に対して、どのような投与量、投与方法、投与開始年齢でHRTを行えば、最大限の効果が得られるかというコンセンサスの確立が望まれる。

<BioInformation>

### 第13回日本がん予防学会

日本がん予防学会学会は下記日程で学術集会を開催します。

会期：2006年7月6日（木）～8日（金）

会長：大東 肇 京都大学大学院農学研究科食品生物化学専攻 教授

会場：京都市・ば・る・るプラザ京都

教育講演：胸膜中皮腫の病理診断とその問題点 北市 正則 先生（近畿中央胸部疾患センター）

アスベストの健康リスクを考える 内山 巖雄 先生（京都大学大学院工学研究科）

特別講演：Cancer Chemoprevention with Dietary Phytochemicals: Cellular Signaling Molecules as Prime Targets Prof. Young-Joon Surh National Research Laboratory of Molecular Carcinogenesis and Chemoprevention, College of Pharmacy, Seoul National University

ワークショップ：

がん予防とゼブラフィッシュ 小林 麻己人 筑波大学

炎症を背景とする大腸発がんの化学予防 甲野 裕之 金沢医科大学腫瘍病理学

大腸及び膵臓発がんの抑制機構 高橋 真美 国立がんセンター研究所

酸化ストレス発がんモデルから私たちは何を学んだのか？

シンポジウム：亜熱帯産ショウガ科植物成分の発がん予防効果と作用分子機構

村上 明 京都大学大学院農学研究科

ヒト発癌機構を標的とした癌予防食品因子の探索」

曾和義広 京都府立医科大学大学院医学研究科

抗がん作用の標的分子としての緑茶カテキン受容体 立花 宏文 九州大学大学院

他講演多数

連絡先：第13回日本がん予防学会事務局(株)イーサイドコンベンション事業局内：TEL (075) 213-7057 / FAX (075) 213-7058

※会場でバックナンバーを販売予定です、お立ち寄りください。

# 続発性骨粗鬆症の観点から

河手久弥\*<sup>1</sup>・高柳涼一\*<sup>2</sup>

## abstract

骨粗鬆症は、加齢とエストロゲン欠乏が原因で起こる原発性骨粗鬆症と、他の疾患や薬剤投与などが主因となる続発性骨粗鬆症に分けられる。原発性骨粗鬆症が圧倒的に閉経後女性に多いのに比べて、続発性骨粗鬆症は、男性や若年女性にも多く認められる。骨粗鬆症患者は、椎体や大腿骨頸部の骨折を起こしやすく、日常生活に大きな支障をきたすため、早期に診断し、骨折予防の対策を行う必要がある。続発性骨粗鬆症は、原因が多様で発症機序が異なることもあり、これまでは診断基準がほとんど確立されていなかった。近年、ステロイド治療で頻発するステロイド性骨粗鬆症に注目が集まり、わが国でもステロイド性骨粗鬆症の診断と治療に関するガイドラインが策定され、ステロイド治療を行っている幅広い分野の医師に対してのステロイド性骨粗鬆症の診断および治療の啓発普及が推進されている。

### はじめに

骨粗鬆症は、加齢とエストロゲン欠乏が原因で発症する原発性骨粗鬆症と、他の疾患や薬剤に起因する続発性（二次性）骨粗鬆症に分類される。原発性骨粗鬆症に関しては、診断基準が発表され<sup>1)</sup>、骨粗鬆症に対する医療関係者および一般の人々の関心が高まっている。骨密度を正確に測定する機器の普及や新しい骨粗鬆症治療薬の開発と相まって、骨粗鬆症診療は近年広く普及した。また大規模臨床試験によるエビデンスも蓄積しており、骨粗鬆症の診断および治療に大きく貢献している。

一方、続発性骨粗鬆症は、さまざまな原因によって起こるため、発症機序や病態は不明な点が多く、診断基準も確立されていない。続発性骨粗鬆症のなかには、原疾患のコントロールあるいは薬剤の服用中止によって骨量が回復する場合が少なくないので

鑑別診断が重要である。

### 続発性骨粗鬆症の診断

続発性骨粗鬆症は、表1に示すように薬剤、内分泌疾患、消化器疾患、骨髄疾患、腎疾患、炎症性疾患などのさまざまな原因で引き起こされる<sup>2), 3)</sup>。骨粗鬆症全体の約20%が続発性骨粗鬆症と推定されているが、若年女性や男性では、続発性骨粗鬆症の割合が高く、男性骨粗鬆症の約半数が続発性骨粗鬆症であると考えられている<sup>3)</sup>。原発性骨粗鬆症患者は圧倒的に閉経後の女性が多いため、骨粗鬆症は「閉経後女性の病気」と認識していると、続発性骨粗鬆症を見落としてしまう可能性がある。

続発性骨粗鬆症の診断には、基礎疾患をもっている患者に骨粗鬆症が見つかる場合と、骨粗鬆症と診断された患者に骨量低下を引き起こす原因が見つかる場合の2つのアプローチがある。

\*1 九州大学大学院医学研究院老年医学

\*2 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学教授

表1 続発性骨粗鬆症の主な原因

薬剤	グルココルチコイド（ステロイド） 抗痙攣剤 免疫抑制剤（メトトレキサート、シクロスポリンAなど） ヘパリン長期投与 ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト アロマターゼ阻害剤 コレステラミン
内分泌疾患	甲状腺機能亢進症 原発性副甲状腺機能亢進症 Cushing症候群 インスリン依存性糖尿病 性腺機能低下症（両側卵巣・精巣摘除術後、Turner症候群、神経性食思不振症など） 高プロラクチン血症
消化器疾患	胃切除後 炎症性腸疾患（Crohn病、潰瘍性大腸炎） 吸収不良症候群 Celiac disease 原発性胆汁性肝硬変 原発性硬化性胆管炎 慢性肝障害（慢性肝炎、肝硬変）
骨髄疾患	多発性骨髄腫 白血病・悪性リンパ腫 悪性腫瘍の骨転移 全身性肥満細胞腫症
腎疾患	慢性腎不全 透析骨症
炎症性疾患	関節リウマチ 強直性脊椎炎
先天性疾患	骨形成不全症 ホモシスチン尿症 リジン尿性蛋白不耐症 Osteoporosis-pseudoglioma syndrome Ehlers-Danlos症候群 Marfan症候群
栄養性	栄養不良 アルコール多飲 カルシウム・ビタミンD欠乏
その他	臓器移植 不動（長期臥床など） 慢性閉塞性肺疾患 喫煙

骨粗鬆症は全身の骨量減少を特徴としているが、骨量が減少しただけでは特に症状は現れず、また椎体骨折を起こした場合でさえも、その約3分の2は自覚症状を伴わない。では、どのような場合に骨粗鬆症を疑い、診断を進めて行くべきであろうか。まず、自覚症状として、骨折が好発する部位（椎体、大腿骨頸部、橈骨遠位端、肋骨）の痛み、さらに椎体変形による身長短縮や円背を認める場合には骨粗鬆症

を疑う。また、自覚症状がない場合でも、骨粗鬆症のリスクファクター（高齢、女性、やせ〔低BMI〕、骨折の既往、骨折・骨粗鬆症の家族歴、運動不足、日光曝露不足、喫煙、飲酒、カフェイン多量摂取、早期閉経あるいは閉経前卵巣摘出、カルシウム摂取不足<sup>4)</sup>）を有する場合は、胸腰椎のX線検査、骨量測定、骨代謝マーカーの測定などを行い、骨粗鬆症の診断を進める。胸腰椎のX線検査では、主に椎体骨折の有無を判定し、骨量測定では、原発性骨粗鬆症の診断基準<sup>1)</sup>に従って、若年成人の平均骨量（Young Adult Mean: YAM）の70%未満の場合を骨粗鬆症とする。ただし、ステロイドを服用している場合は、骨量がYAMの80%未満の場合をステロイド性骨粗鬆症と診断している（図1）<sup>5)</sup>。

本来原発性骨粗鬆症は、続発性骨粗鬆症を除外してから診断を下すべきものであるが、骨折の判定や骨量低下のみの測定で、続発性骨粗鬆症の評価が十分に行われていない場合が少なくないと考えられる。骨代謝に影響を与える薬物の投与歴や疾患の既往歴のない骨粗鬆症患者においても、その約3割が続発性骨粗鬆症という報告もある<sup>6), 7)</sup>。続発性骨粗鬆症の原因を調べるには、表2に示すような問診、身体所見、検査所見に注意しながら鑑別診断を進める。表2に示す検査では、原発性骨粗鬆症患者は基本的に正常値を示すので、異常を認める場合は続発性骨粗鬆症と診断して、原疾患の治療を基本に、骨粗鬆症治療を進めていく必要がある。



## ステロイド性骨粗鬆症

ステロイド（グルココルチコイド）は強力な抗炎症作用、免疫抑制作用を有しており、関節リウマチ、膠原病、気管支喘息、血液疾患などの多様な疾患の治療に不可欠な薬剤である。一方ステロイドの長期使用はさまざまな副作用を伴う。なかでもステロイド性骨粗鬆症は頻度が高く、年齢や性別に無関係に発症し、骨量低下に伴って脆弱性骨折を起こすため、日常生活に支障をきたすだけでなく、生命予後にも影響する。

ステロイド投与に伴う骨量減少は、投与開始後3～6カ月で急速に起こり、その後は緩やかに減少す

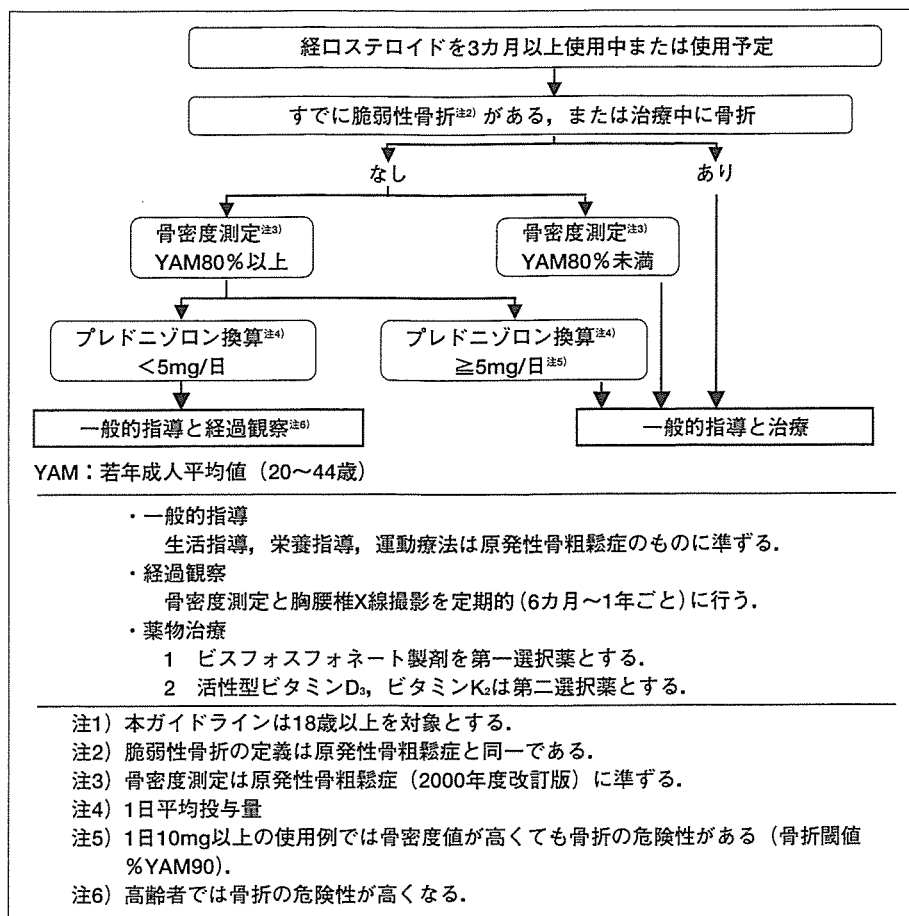


図1  
ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン<sup>注1)</sup>（2004年度版）  
〔参考文献5)より引用改変〕

る二相性を示す。疫学調査の結果からも，ステロイド開始後3～6カ月での新規椎体骨折の発生率が最大で，その後はほぼ一定になることから<sup>8)</sup>，3カ月以上の長期服用をする患者が一次予防の対象になる。ステロイド服用者の椎体骨折の発症危険率は，プレドニゾロン7.5mg/日で5.18倍，2.5～7.5mg/日で2.59倍，2.5mg/日未満でも1.55倍と，低用量でも骨折リスクの増加を認める<sup>9)</sup>。1年以上のステロイド長期投与を受けた人の30～50%に骨折が認められ<sup>10)</sup>，しばしば多発性の骨折が見受けられる。またステロイド性骨粗鬆症は，原発性骨粗鬆症よりも高い骨密度で骨折を起こすことが報告されている。

わが国では，2004年に「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」が策定されて（図1），ステロイド治療を行っているさまざまな分野の医師に対するステロイド性骨粗鬆症の啓発普及が進められている<sup>5)</sup>。ステロイド性骨粗鬆症の治療には，国内外のエビデンスに基づき，第一選択薬としてビス

フォスフォネート製剤，第二選択薬として活性型ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンK<sub>2</sub>製剤を使用することが提案されている。

気管支喘息などの呼吸器疾患には吸入ステロイドの長期使用が行われるが，吸入ステロイドは，内服のステロイドに比べると骨代謝に対する影響は少ない。しかしながら，閉経後女性や骨粗鬆症のリスクファクターをもつ患者が吸入ステロイドを長期使用する場合は，十分な経過観察さらには骨折予防のための治療が必要になる。

## おわりに

表1に示すように，続発性骨粗鬆症の発症要因は多岐にわたる。骨粗鬆症では自覚症状が乏しいため，各専門分野の医師は，重大な合併症としての骨粗鬆症を常に念頭に置いて日常診療にあたらなければ早期診断には結びつかない。また，骨粗鬆症と診断し

	項目	鑑別する疾患
問診	薬物投与の既往	ステロイド性骨粗鬆症など
	月経異常	性腺機能低下症など
	手術歴	性腺摘除, 胃切除など
	痛み・骨折歴	脆弱性骨折 先天性疾患 悪性腫瘍の骨転移
	既往歴 (尿路結石)	慢性疾患の有無 (副甲状腺機能亢進症)
身体所見	身長短縮, 円背	骨粗鬆症に伴う脊椎圧迫骨折
	やせ	甲状腺機能亢進症 悪性腫瘍 神経性食思不振症
	中心性肥満, 皮膚線条, 筋力低下	Cushing症候群
	甲状腺腫, 頻脈, 眼球突出	甲状腺機能亢進症
検査所見	血清カルシウム高値	副甲状腺機能亢進症 悪性腫瘍 多発性骨髄腫
	血清カルシウム低値 尿中カルシウム排泄量低下	吸収不良症候群 ビタミンD欠乏
	血清リン低値	副甲状腺機能亢進症 吸収不良症候群 ビタミンD欠乏
	血清クレアチニン高値	慢性腎不全
	肝機能異常	肝胆道系疾患
	血清アルカリフォスファターゼ高値	肝胆道系疾患 Paget病 悪性腫瘍 骨折
	全血球計算	多発性骨髄腫 白血病 悪性腫瘍の骨転移
	血沈亢進, CRP高値	関節リウマチ 多発性骨髄腫
	高グロブリン血症, 蛋白電気泳動	多発性骨髄腫
	遊離T <sub>4</sub> 高値, TSH低値	甲状腺機能亢進症
	PTH高値	副甲状腺機能亢進症
	ゴナドトロピン, 性ホルモン	性腺機能低下症
	血清25-(OH)-ビタミンD低値	ビタミンD欠乏 栄養不良 肝障害 腎障害
	血中, 尿中コルチゾール高値	Cushing症候群

表2  
続発性骨粗鬆症鑑別診断のポイント

た症例のなかにも続発性骨粗鬆症が含まれるので、原疾患の探索が必要である。続発性骨粗鬆症のなかでも、最も頻度の高いステロイド性骨粗鬆症に関しては、原発性骨粗鬆症とは異なる独自の診断と治療のガイドラインが策定されて、各診療分野での普及が進んでいる。その他の続発性骨粗鬆症に関しても、今後臨床でのエビデンスに基づいた診療指針の策定

が望まれる。

#### 参考文献

- 1) 折茂肇, 林 崇史, 福永仁夫ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版). 日骨代謝会誌 18: 76~82, 2001
- 2) 岡崎亮: 続発性骨粗鬆症の鑑別診断. 醫事新報 4140: 26~32, 2003
- 3) Templeton K: Secondary osteoporosis. J Am Acad Orthop

- Surg 13 : 475~486, 2005
- 4) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al : Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16 : 581~589, 2005
  - 5) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004 edition). *J Bone Miner Metab* 23 : 105~109, 2005
  - 6) Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, et al : Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 4431~4437, 2002
  - 7) Freitag A, Barzel US : Differential diagnosis of osteoporosis. *Gerontology* 48 : 98~102, 2002
  - 8) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C : The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13 : 777~787, 2002
  - 9) van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al : Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15 : 993~1000, 2000
  - 10) Lane NE, Lukert B : The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27 : 465~483, 1998

## 加齢とステロイド\*

河手久弥\*\*  
高柳涼一\*\*\*

**Key Words** : estrogen, testosterone, DHEA, hormone replacement therapy (HRT)

## はじめに

加齢に伴いさまざまなホルモンの分泌能が低下するが、その中でもエストロゲンは、閉経時に急激な分泌低下を認め、このことによって生じるエストロゲン欠乏状態は、ホットフラッシュ (hot flush) などの更年期障害だけでなく、種々の生活習慣病や老化現象の原因になると考えられている。またテストステロンや、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone ; DHEA) およびその硫酸塩のDHEA-sulfate (DHEA-S) も、加齢に伴い漸減することが知られている。一方、副腎皮質から分泌されるコルチゾールやアルドステロンなどの生命維持に必須なホルモンは、明らかな加齢変化を認めない。

近年の急速な高齢化社会の進行に伴い、どのようにすれば、老化のスピードを抑え、高齢になって発症する老年疾患を予防し、健康で活動的に生活できる健康寿命を伸ばすことができるかということに人々の興味が集まってきている。老後も健康を保ち続けることは、個人のquality of life (QOL: 生活の質) を向上させるだけでなく、膨大な医療費の抑制や社会全体の活性化という

点で大きな意義がある。加齢に伴うホルモン産生量の低下が、老化を促進する主な原因の一つと考えられることから、心血管疾患や骨粗鬆症の予防を目的としたホルモン補充療法 (hormone replacement therapy ; HRT) が欧米を中心に積極的に行われてきた。しかしながら最近の大規模前向き研究において、HRTを受けた群において、乳癌や脳卒中の発症率が増加していたことが報告されて以来、欧米でも長期にわたるHRTに対して慎重な姿勢がとられているのが現状である。

## 加齢とエストロゲン

エストロゲンは思春期以降、視床下部-下垂体系からの刺激によって周期的な分泌を繰り返すが、50歳前後の閉経期における卵巣機能低下によりエストロゲン分泌は激減する(図1A)<sup>1)2)</sup>。閉経前のエストロゲンは、卵巣の顆粒膜細胞で合成されるエストラジオール(E<sub>2</sub>)が主体であるが、閉経後は卵巣や副腎で合成されたアンドロステンジオン (androstenedione) が脂肪組織などの末梢組織で変換されたエストロン(E<sub>1</sub>)優位になる。エストロゲン欠乏に起因する更年期障害は、ホットフラッシュ(ほてり、のぼせ)、発汗、冷え性などの血管運動神経症状に加えて、不安、睡眠障害、抑うつなどの精神神経症状や、膣炎、性交痛、尿失禁などの泌尿生殖器症状を伴う(表1)。エストロゲン欠乏状態が長期にわたると、

\* Aging and steroid.

\*\* Hisaya KAWATE, M.D.: 九州大学大学院医学研究院老年医学[☎812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]; Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, JAPAN

\*\*\* Ryoichi TAKAYANAGI, M.D.: 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学



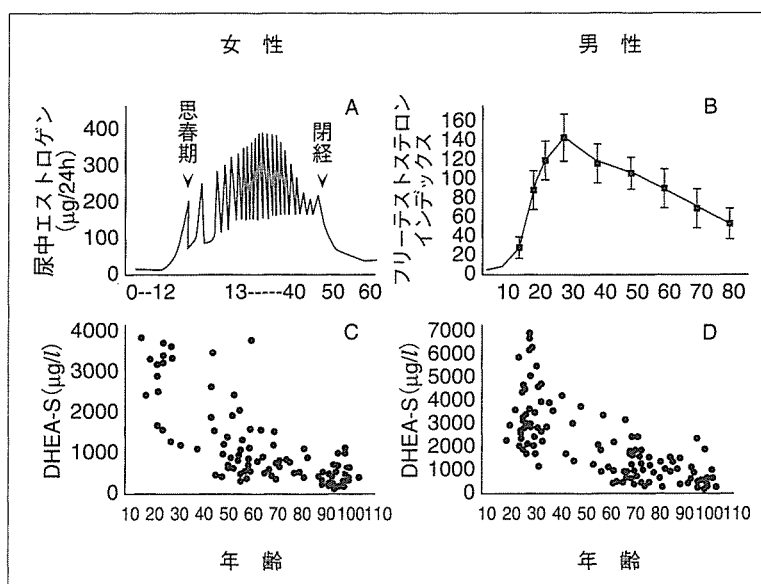


図1 ステロイドホルモン分泌の加齢変化

A: 女性におけるエストロゲンの加齢変化, B: 男性におけるテストステロンの加齢変化, C, D: DHEA-Sの加齢変化, 女性(C), 男性(D) (文献<sup>1)</sup>より引用改変)

動脈硬化性疾患, 骨粗鬆症, 高脂血症, アルツハイマー病などの生活習慣病や老年疾患をひき起こし, 女性のQOLを著しく損なう結果になる<sup>3)-5)</sup>.

### 加齢とテストステロン

テストステロンは, エストロゲンのような急激な分泌低下は認めないが, 加齢とともに漸減していくことが知られている(図1B)<sup>1)2)</sup>. 血中のテストステロンの98%は, 性ホルモン結合グロブリン(sex hormone binding globulin; SHBG)あるいはアルブミンと結合しており, 活性型である遊離テストステロン(free testosterone)は全体の2%程度である. 遊離テストステロンの加齢に伴う低下は, SHBGやアルブミンに結合したテストステロンも含めた総テストステロン(total testosterone)の加齢変化より顕著である. 加齢に伴うSHBGの増加やテストステロンを分泌するLeydig細胞数の低下などが遊離テストステロン低下の原因と考えられている. 中高年以降の男性ではテストステロン欠乏によって, 筋力低下, 骨量減少, 性欲減退, 勃起障害, 記憶力低下, 幸福感の低下などの多彩な症状を呈することから, partial androgen deficiency in aging male (PADAM)という概念が提唱され, 男性更年期障

表1 エストロゲン欠乏に起因する病態

閉経前後より起こるもの
・更年期障害:
自律神経失調・血管運動神経症状: ホットフラッシュ(ほてり, のぼせ), 発汗, 冷え性, 動悸, めまい
精神神経症状: 憂うつ, 不安感, 睡眠障害, 頭痛, 耳鳴り, 知覚障害
運動器官症状: 肩こり, 関節痛, 筋肉痛
・泌尿生殖器症状: 膣炎, 性交痛, 尿失禁, 尿路感染症
閉経後しばらく経ってから起こるもの
・骨粗鬆症
・動脈硬化性疾患(心血管疾患, 脳血管疾患)
・高脂血症
・アルツハイマー型認知症

(文献<sup>3)4)</sup>より引用改変)

害を含めた広い意味で用いられている(表2)<sup>6)-8)</sup>.

### 加齢とDHEA

副腎の網状層から分泌されるDHEAおよびその硫酸抱合体DHEA-Sは副腎アンドロゲンと呼ばれ, 血中にもっとも多く存在するステロイドホルモンであるが, そのアンドロゲン活性は, テストステロンの約5%ときわめて弱い. DHEAの作用機構としては, 標的組織に対する直接作用と,

表2 テストステロン欠乏に起因する病態(PADAM)

・精神症状
活力低下, 易疲労感, 記憶力低下
イライラ感, 抑うつ状態
幸福感の低下
睡眠障害
・身体症状
筋肉量および筋力低下
体力, 労働および運動能力の低下
骨密度低下, 椎体あるいは大腿骨頸部骨折の既往, 身長短縮
発汗, ほてり
内臓脂肪の増加
貧血
・性機能関連症状
性欲減退
勃起障害
陰毛, 腋毛の減少

(文献<sup>4)</sup>より引用改変)

表3 DHEA(-S)の生物作用

抗糖尿病作用
抗動脈硬化作用
抗骨粗鬆症作用
抗腫瘍作用
抗肥満作用
免疫賦活作用
中枢神経への作用

(文献<sup>12)</sup>より引用改変)

末梢組織でテストステロンやエストロゲンに変換されて働く間接作用とが考えられている。DHEAの分泌は男女とも6~7歳ごろから増加し始め、20歳代をピークに加齢とともに直線的に低下するため(図1 C, D), 老化の指標になるのではないかと考えられている。実際に、カロリー制限を行ったアカゲザルは寿命が延長するが、加齢に伴う血中のDHEA-Sの低下速度が緩徐になることが示された<sup>9)</sup>。また、米国ボルチモアの住民を対象とした縦断追跡調査では、血中DHEA高値、血中インスリン低値、低体温が長寿と相関することが示され<sup>10)</sup>、抗加齢ホルモンとして注目を集めている。またDHEAは動物実験において、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗骨粗鬆症作用、免疫賦活作用などを認め(表3)、ヒトにおいてもDHEAが生活習慣病を防止するのではないかと期待されている<sup>11)12)</sup>。

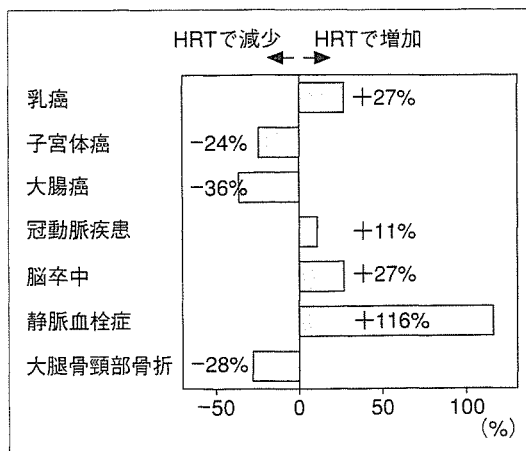


図2 プラセボと比較したHRT群における各疾患の発症頻度 (文献<sup>14)</sup>より引用改変)

### エストロゲン補充療法

エストロゲン欠乏に起因する更年期障害に対して、エストロゲン補充療法は著明な改善効果を認める。エストロゲンの単独投与では子宮内膜癌の発症が増加するため、通常はエストロゲンとプロゲステンの同時投与を行い、子宮摘出後の女性で子宮内膜癌発症の心配のない人に対してはエストロゲン単独投与を行う。エストロゲンには、更年期障害に対する効果に加えて、抗動脈硬化作用および抗高脂血症作用があることが証明され、さらに複数の観察研究の結果から、HRTを受けている人は冠動脈疾患の発症率が低いという報告がなされた<sup>13)</sup>。このため欧米では更年期障害に対する短期間のエストロゲン補充に加えて、冠動脈疾患・骨粗鬆症などを予防して、閉経後女性のQOL向上させるというアンチエイジングを目的とした、長期にわたるエストロゲン補充療法が奨励されるようになった。

ところがHRTに関する長期の大規模前向き臨床試験の結果〔とくに2002年のWomen's Health Initiative (WHI)〕から、HRT施行群において乳癌・脳卒中・静脈血栓症の発生頻度が有意に高いことが明らかになった(図2)<sup>14)</sup>。また期待された冠動脈疾患の予防効果は認められなかったため、HRTは更年期障害の改善を目的として短期間で行うべきで、心血管疾患の予防などのアンチエイジング目的での長期のHRTは避けるべきであ

るという報告が各学会から出されている。

しかしながら、WHI参加女性は、肥満、喫煙、高血圧など心血管疾患のリスクをもった人の割合が多く、HRTの開始年齢も平均63.2歳とかなり高齢であることから、WHIの結果を一般化することには疑問の声も出てきている。最新のWHIのサブ解析の結果では、子宮摘出を受けた女性で50歳代の比較的早期にエストロゲン単独の補充療法を開始した群において、HRTが冠動脈疾患の発症率を低下させることが報告された<sup>15)</sup>。閉経後早期にHRTを開始すれば、HRTの心血管疾患に対する予防効果が期待できるのかもしれない。また低用量のHRTや貼付型のエストラジオールの使用で、副作用が軽減される可能性もある。HRTを行うにあたっては、HRTのリスク(危険)とベネフィット(利益)をよく考慮して、患者に対して十分な説明を行い、慎重に行う必要がある。

#### 選択的エストロゲン受容体調節薬 (selective estrogen receptor modulator ; SERM)

SERMであるラロキシフェン(raloxifene)は、エストロゲン受容体に結合して作用を発揮するが、骨代謝や脂質代謝に対してはエストロゲンの作用を促進する一方、乳腺や子宮に対しては逆にエストロゲン作用を抑制する組織特異性を有する<sup>16)</sup>。そのため、乳癌や子宮癌などのHRTの重大な副作用を軽減して、エストロゲンの骨や血管に対するアンチエンジング作用だけを強調することが期待されている。実際に、ラロキシフェンを用いた大規模前向き臨床研究の結果、ラロキシフェンによる骨量増加作用および骨折抑制作用、乳癌・子宮癌の発症率の低下が認められた。しかし、ラロキシフェンがLDLコレステロール低下作用を有するために期待されていた心血管イベントの抑制は認められなかった<sup>17)</sup>。また、ラロキシフェンの副作用として、更年期障害を助長することが報告されている。

#### テストステロン補充療法

テストステロンの補充は、筋力増強、骨量増加、性欲・性機能の改善をもたらすことが報告され、欧米では補充療法を受ける人の数が急激

な伸びをみせている<sup>18)</sup>。しかしながらテストステロン補充療法の効果に関しては、大規模臨床研究に基づく評価が行われておらず、また前立腺癌などの副作用が懸念されているため、今後の早急な検討が望まれる。

わが国でのテストステロン補充療法はデポ剤の筋肉注射が一般的であるが、欧米では経皮的投与(ゲル製剤、パッチ製剤)も広く用いられている。テストステロン欠乏に起因すると考えられる症状を有する人で、血中テストステロン濃度が低下している人がテストステロン補充療法の対象になる。前立腺癌・前立腺肥大症・多血症・睡眠時無呼吸・心機能低下などの可能性を否定した上で投与を開始する。また投与中も腫瘍マーカーであるprostate specific antigen (PSA)を定期的に測定し、前立腺癌の早期発見に努める必要がある。

#### DHEA補充療法

DHEAの生理作用に関しては、主に動物実験レベルで、抗糖尿病作用、抗動脈硬化作用、抗骨粗鬆症作用、免疫賦活作用などが報告されており、ヒトにおいてもDHEA補充療法が生活習慣病の発症や進展を防止することが期待されている。DHEA補充の有効性に関しては、50mg/日のDHEAを6か月間連続投与した場合のsense of well being(幸福感)の改善が報告されている<sup>19)</sup>。しかしながら、DHEA補充療法の評価は必ずしも一定しておらず、今後のDHEA補充の大規模臨床試験によるアンチエイジング効果およびリスクの評価が望まれる。

DHEAは、わが国では医薬品として承認されていないが、サプリメントとして比較的容易に入手することができる。しかし、なかにはその純度の問題のあるものも含まれている。DHEAはホルモンであるため、服用開始時には、血中ホルモン濃度の測定および前立腺癌等の腫瘍の有無の検索や肝機能の評価が必要である。

#### おわりに

高齢化社会の進行に伴い、エストロゲン、テストステロンといった性ステロイドホルモンの欠乏状態が進行・長期化し、骨粗鬆症、動脈硬

化性疾患，認知症などの老年疾患の発現頻度は今後さらに上昇していくものと予想され，健康に老後の生活を送るためにホルモン補充療法に対する期待が高まってくると考えられる．しかしながら，現時点ではエストロゲン補充療法以外は十分な評価がされているとは言えず，また欧米の大規模臨床試験のデータに頼っているのが実情であり，今後はわが国独自のエビデンスを構築していく必要がある．どのような人に対して，どのような投与量，投与方法，投与開始年齢でHRTを行えば，最大限の効果が得られるかというコンセンサスの確立が望まれる．

## 文 献

- 1) Lamberts SWJ, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997 ; 278 : 419.
- 2) Lamberts SWJ. Endocrinology and aging. In : Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th edition. Philadelphia : Saunders ; 2003. p.1287.
- 3) 矢野 哲，久具宏司，武谷雄二. HRTの臨床. 更年期障害に対する効果. *治療学* 2003 ; 37 : 1024.
- 4) 竹内 亨，堤 治. 加齢に伴う女性性腺機能. *ホルモンと臨床* 2003 ; 51 : 451.
- 5) Harman SM, Blackman MR. The postmenopausal woman. In : Grimley EJ, Frank W, Lynn BB, editors. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. 2nd edition. Great Britain : University Press ; 2000. p.189.
- 6) Haren MT, Morley JE, Chapman IM, et al. Defining 'relative' androgen deficiency in aging men : how should testosterone be measured and what are the relationships between androgen levels and physical, sexual and emotional health? *Climacteric* 2002 ; 5 : 15.
- 7) Matsumoto AM. Andropause : clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Bio Sci Med Sci* 2002 ; 57 : M76.
- 8) Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Rev* 2005 ; 26 : 833.
- 9) Lane MA, Ingram DK, Ball SS, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate : a biomarker of primate aging slowed by calorie restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2093.
- 10) Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science* 2002 ; 297 : 811.
- 11) Takayanagi R, Goto K, Suzuki S, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) as a possible source for estrogen formation in bone cells : correlation between bone mineral density and serum DHEA-sulfate concentration in postmenopausal women, and the presence of aromatase to be enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human osteoblasts. *Mech Ageing Dev* 2002 ; 123 : 1107.
- 12) 高柳涼一，柳瀬敏彦，大中佳三，ほか. DHEA補充療法とその効果. *治療学* 2003 ; 37 : 1081.
- 13) Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1769.
- 14) Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002 ; 360 : 942.
- 15) Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease : The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 357.
- 16) Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1997 ; 337 : 1641.
- 17) Barrett-Conner E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2006 ; 355 : 125.
- 18) Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Eng J Med* 2004 ; 350 : 482.
- 19) Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, et al. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 1360.