

## カルシウム代謝調節ホルモン

血清カルシウム (Ca) 値は非常に厳密に制御されており，高齢者でもこの恒常性は保たれている．しかし，Caを調節するホルモンには加齢による変化がみられる．高齢者ではCa吸収能が低下しており，これには活性型ビタミンD [1,25-(OH)<sub>2</sub>ビタミンD] の血中濃度およびその反応性の低下の関与が考えられている．副甲状腺ホルモン (PTH) は，一般に加齢とともに高値となる．一方，カルシトニンは基礎値，Ca注入に対する反応性とも加齢とともに低下し，標的器官の応答性も低下する．これらの変化は骨粗鬆症に促進的に働くと考えられる．

## 糖代謝調節ホルモン

加齢とともに耐糖能は低下する．インスリン分泌に対する加齢の影響は種々の報告があり，一定の見解が得られておらず，耐糖能低下は主としてインスリン抵抗性<sup>★9</sup>の増大によると考えられている．一方，グルカゴンの基礎分泌には加齢変化はみられない．

## その他のホルモン

血中ノルアドレナリンは加齢とともに上昇する．心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の血中濃度は加齢とともに高値となり，容量負荷に対する分泌反応も増加する．エンドセリン-1の血中濃度も，加齢とともに上昇することが報告されている．食欲調節を行うとされるレプチンは加齢とともに低下する．血中メラトニン濃度も加齢により低下する．

加齢に伴うホルモン検査値の変動について解説した．高齢者においてはバラツキが非常に大きく，異常値のみで診断すると原疾患を見逃す恐れもあり，個々の症例の全体像を把握することが重要と思われる．

(大中佳三，高柳涼一，名和田 新)

## ●文献

- 1) 高柳涼一ら：高齢者の内分泌疾患の特徴．ホルモンと臨床 2001；49 (増刊号：臨床に役立つ内分泌疾患診療マニュアル2001)：210-212.
- 2) 柳瀬敏彦ら：老化とホルモン．内分泌・糖尿病科 1996；2：263-270.
- 3) 井藤英喜：内分泌系の加齢変化と高齢者における内分泌代謝疾患の特徴．折茂 肇編．新老年学．第2版．東京：東京大学出版会；1999．p.851-855.
- 4) 坂田正博ら：黄体化ホルモン (LH)．日本臨牀 1999；57 (増刊：広範囲血液・尿化学検査，免疫学的検査—その数値をどう読むか〈4〉)：27-29.
- 5) 森重健一郎ら：卵胞刺激ホルモン (FSH)．日本臨牀 1999；57 (増刊：広範囲血液・尿化学検査，免疫学的検査—その数値をどう読むか〈4〉)：30-32.
- 6) 足立雅広ら：デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)，デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S)．日本臨牀 1999；57 (増刊：広範囲血液・尿化学検査，免疫学的検査—その数値をどう読むか〈4〉)：157-161.

## ★9 インスリン抵抗性

糖尿病の発症には膵臓からのインスリン分泌の低下や末梢組織でのインスリン感受性の低下が関与する．インスリン感受性が低下した場合，インスリン抵抗性が増大したという．

# 13. 骨粗鬆症，変形性関節症 —早期診断の方法—

## はじめに

高齢化社会が進む中で、人々は、老後も若い頃と同様に活動的に暮らすことを望んでいる。骨粗鬆症や変形性関節症は、加齢に伴いその発生頻度が増加する疾患で、女性に多く認められるが、これらに罹患すると、日常生活動作(ADL)や Quality of Life (QOL) が著しく制限される。骨粗鬆症に伴う椎体骨折や大腿骨頸部骨折は、患者の余命も短縮することが報告されており、医療経済面でも大きな問題になっている。今後増加することが予想されるこれらの疾患を、いかにして早期に発見し、早期治療に結び付けることが、患者の ADL, QOL 低下を防ぎ、元気で暮らせる健康寿命を伸ばす意味で大変重要である。本項では、骨粗鬆症および変形性関節症の病態・診断について概説する。

### I. 骨粗鬆症の病態

骨粗鬆症は、「骨折リスクを増すような骨強度上の問題をすでに持っている人に起こる骨格の

疾患」と定義されている。骨では、破骨細胞によって骨を削る「骨吸収」と骨芽細胞によって骨を作る「骨形成」が繰り返されて(骨のリモデリング)、そのバランスを保つことによって骨の強度が保たれている。骨粗鬆症では、破骨細胞による骨吸収が、骨形成と比較して相対的に亢進するため、骨量が減少し骨の微細構造が変化して骨折しやすくなった病態である。ヒトの骨量は成長とともに増加し、20~40歳代にピーク(最大骨量)を迎え、その後は加齢とともに減少する。女性では閉経後のエストロゲンの枯渇により、急激な骨量減少を認める(図1<sup>1)</sup>)。若いときに十分な最大骨量が得られなかった人や、加齢に伴う骨量減少のスピードが速い人が骨粗鬆症に罹患すると考えられている。骨粗鬆症に伴う骨折は、椎体、大腿骨頸部、橈骨遠位端などに認められ、日常生活動作(ADL)や Quality of Life (QOL) を著しく低下させる。特に大腿骨頸部骨折は寝たきりの原因になり、患者自身の生命予後だけでなく、社会経済的にも大きな問題になっている。わが国の骨粗鬆症患者は1,200万人

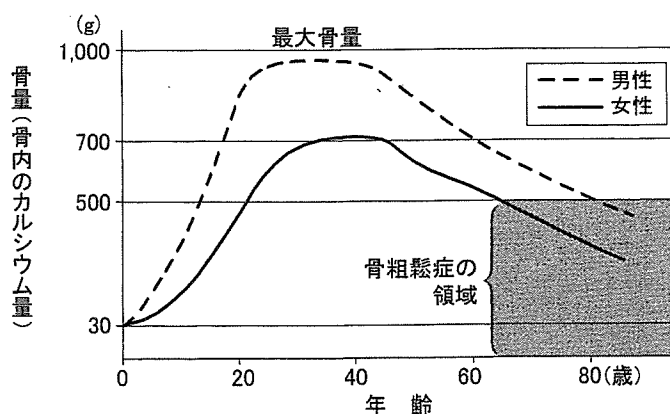


図1 加齢に伴う骨量の変化(文献<sup>1)</sup>を改変)

を超えるものと推定され、高齢化社会の進行とともに、今後ますます患者数が増えることが予想される。

骨粗鬆症は、原発性骨粗鬆症と、他の疾患に起因する続発性(二次性)骨粗鬆症に分類される。原発性骨粗鬆症はさらに、50~60歳代女性の主として海綿骨に起こりやすい閉経後骨粗鬆症(I型骨粗鬆症)と、70歳以上の高齢者において海綿骨と皮質骨の両方で骨量が減少する老人性骨粗鬆症(II型骨粗鬆症)に分類される。また続発性骨粗鬆症の原因としては、副腎皮質ホルモンの長期投与、甲状腺機能亢進症、性腺機能低下症、肝疾患、糖尿病、胃切除、不動などが挙げられる。

## II. 骨粗鬆症の早期診断の必要性

骨量が正常である人に比べると、骨粗鬆症と診断された人が将来骨折を起こす頻度は4倍増加しており、骨量減少者でも正常の人と比べると1.8倍骨折を起こしやす<sup>2)</sup>。また椎体骨折が1カ所に起こると、別の椎体にも骨折が起こりやすくなることがわかっており、さらに椎体骨折が起こると患者のQOLが著しく低下するだけでなく、最近ではその平均余命も短縮することが報告されている<sup>3)</sup>。しかしながら、骨量が減少しただけでは特に自覚症状を認めないため、多くの患者は骨量測定などの骨粗鬆症に関する検査を受けておらず、骨折を起こして病院を受診した際に初めて骨粗鬆症と診断されるケースが多い。早期つまり無症状の時点で骨粗鬆症を診断できれば、予防的薬物治療や転倒防止などの骨折予防措置をとることによって、QOLの維持、生命予後の改善に繋がることが期待される。

## III. 骨粗鬆症の診断

### A. 症 候

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われず、骨折を起こして初めて自覚症状を認める。また、最も頻度の高い椎体骨折を起こした場合でも、その約2/3は自覚症状を伴わない。椎体

骨折による腰背部痛は、新鮮骨折による急性の痛みと、骨折による椎体変形によって生じる慢性の痛みに分けられる。骨折による痛みを自覚しない場合でも、椎体変形に伴う身長短縮や背中が丸くなる円背が起こってくる。軽微な外力によって起こる脆弱性骨折は、椎体以外に大腿骨頸部、肋骨、橈骨遠位端、上腕骨近位端などに起こりやすく、骨折部位の痛みを自覚する。

### B. 診 断

前記のような腰背部痛、身長短縮、円背に加えて、危険因子(高齢、女性、低体重、骨折の既往、骨折・骨粗鬆症の家族歴、運動不足、ステロイドの使用歴、日光曝露不足、糖尿病、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、Ca摂取不足)を有する人に対しては、胸腰椎のX線検査、骨量測定を行い、骨粗鬆症の確定診断を行う(表1、図2<sup>4)</sup>)。

#### 1. 胸腰椎 X 線検査

胸椎および腰椎の2方向のX線写真により、椎体骨折の有無、骨粗鬆化の程度、骨粗鬆症以外の脊椎疾患の有無を判定する。脊椎圧迫骨折の判定は、変形のパターン(楔状椎、魚椎、扁平椎)に応じて、側面像を用いて行う(図3)。その際には、椎体の傾きや回転を考慮した正中撮影を行う必要がある。骨粗鬆化の評価は、椎体の骨梁を指標にして行う。正常では椎体の骨梁は縦横の両方向に密に存在するが、骨粗鬆化が進むとまず横方向の骨梁が減少(骨萎縮度I度)し、さらに縦方向の骨梁も粗になり(骨萎縮度II度)、全体に不明瞭になる(骨萎縮度III度)。椎体の不規則な透過像や破壊所見がある場合は、転移性腫瘍や多発性骨髄腫を疑い、MRIなどの検査を追加する。

#### 2. 骨量測定

骨量の測定は、異なる測定方法を用いて、様々な部位で行われているが、将来の骨折のリスクとの関連、測定値の再現性の点で、腰椎DXA(Dual energy X-ray Absorptiometry)法による骨量測定が最も信頼度が高い。表1の骨粗鬆症診断基準に示すように、若年成人(20~44歳)の平均骨量(Young Adult Mean: YAM)と比較して、80%以上

表1 骨粗鬆症の診断基準(2000年度版)(文献<sup>9)</sup>より引用)

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折あり <sup>a</sup>		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 <sup>b</sup>	脊椎X線像での骨粗鬆化 <sup>c</sup>
正常	YAMの80%以上	なし
骨量減少	YAMの70%以上80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAMの70%未満	あり

YAM：若年成人平均値(20~44歳)

a: 脆弱性骨折：低骨量(骨密度がYAMの80%未満、あるいは脊椎X線像で骨粗鬆化がある場合)が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。

b: 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でない判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は橈骨、第三中手骨、踵骨の骨密度を用いる。

c: 脊椎X線像での骨粗鬆化の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

脊椎X線像での骨粗鬆化	従来の骨萎縮度判定基準
なし	骨萎縮なし
疑いあり	骨萎縮度I度
あり	骨萎縮度II度以上

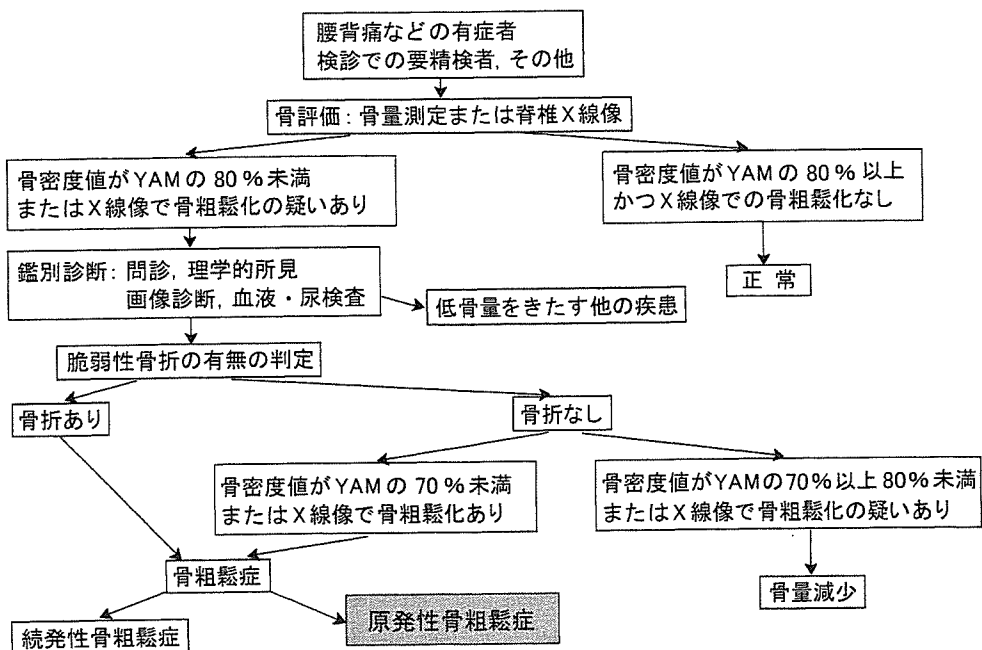


図2 原発性骨粗鬆症診断マニュアル(文献<sup>9)</sup>より引用)

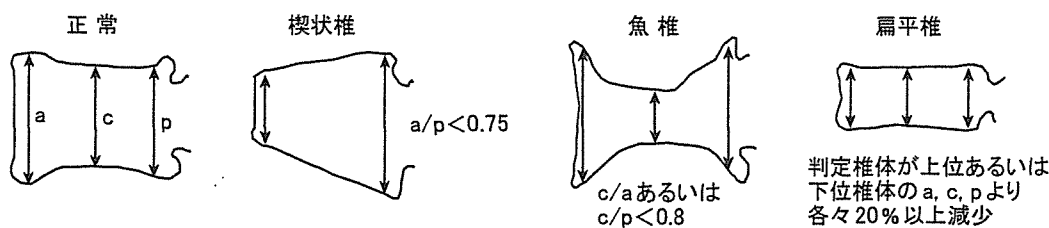


図3 椎体骨折の判定

を正常，70%以上80%未満を骨量減少，70%未満を骨粗鬆症と定義している。ただし，変形性脊椎症の合併などに起因する骨硬化が存在すると見かけ上，骨量が高値を示す場合がある。その場合はX線写真で評価を行うか，大腿骨頸部など他の部位で骨量を測定して診断する。

### 3. 骨代謝マーカー

骨量減少が明らかになった場合，骨代謝マーカーを測定して，骨代謝回転の状態を評価し，骨量が急速に減少する人の特定や，薬物治療の効果判定に用いる。骨代謝マーカーは，破骨細胞による骨吸収を評価する骨吸収マーカーと，骨芽細胞による骨形成を反映する骨形成マーカーに分類される。現在骨粗鬆症に対して保険適応になっているものは，骨吸収マーカーでは尿中あるいは血中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTx)，尿中I型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX)，尿中デオキシピリジノリンの3種類で，骨形成マーカーでは骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)がある。骨代謝マーカー高値は，高骨代謝回転による骨量減少と相関するが，異常高値を示す場合は転移性骨腫瘍などの可能性も疑う必要がある。

### 4. 鑑別診断

椎体のX線検査では，転移性骨腫瘍，多発性骨髄腫の鑑別をする必要がある。また，問診・診察や血液・尿生化学検査にて，基礎疾患の有無を検討し，続発性骨粗鬆症の鑑別診断を行う。通常，原発性骨粗鬆症では，Ca, Pは正常で，炎症所見も認めない。

## IV. 骨粗鬆症の治療(骨折の予防)

骨粗鬆症と診断された患者に対しては，骨折予防のために積極的に薬物治療を行う。また骨量が減少している人の中でも，骨折するリスクが高いと予想される人に対しては早期治療を行う。近年の大規模臨床試験において，骨量増加および骨折抑制効果を認める第3世代のビスフォスフォネート製剤やSERM(selective estrogen receptor modulator)の使用が勧められる。また高齢者では，転倒防止対策も骨折予防の観点から重要である。

## V. 変形性関節症

変形性関節症は，加齢に伴う関節軟骨の変性・摩耗とそれに伴う骨棘形成などの増殖性の骨変化を特徴とする疾患で，中高年，特に女性の膝関節に多く見られる。膝関節の疼痛や可動域制限を認め，歩行困難などによりQOLの低下を引き起こす。明らかな原因の有無で，一次性変形性関節症と二次性変形性関節症に分類されるが，加齢に伴い認められるものは，ほとんどが一次性である。関節に対する荷重が病変の進行に影響するため，骨粗鬆症とは異なり，肥満が発症の危険因子になる。膝関節以外では，手指の遠位指節関節に特徴的なHeberden結節がしばしば認められるが，膝以外の関節に発症する場合は遺伝的素因の関与が報告されている。

## VI. 変形性関節症の診断

変形性関節症の診断は問診，理学所見，およ

表2 変形性膝関節症のX線進行度分類

Grade	骨棘または硬化像	関節裂隙狭小化
0	なし	なし
1	あり	なし
2	あり	あり(関節裂隙中央部で3mm以上6mm未満)
3	あり	あり(関節裂隙中央部で3mm未満)
4	あり	関節裂隙消失(骨破壊)
5	あり	骨陥凹, 破壊

び関節のX線写真によって行う。初期の症状は、座位から立ち上がって歩き始めるときに膝の痛み(膝内側が多い)で、歩き続けると痛みは軽快あるいは消失することが多い。進行すると次第に痛みは安静時にも持続するようになる。その他、関節の腫脹や屈曲・伸展の制限を認める<sup>5)</sup>。膝関節のX線検査では、骨棘形成、関節面の骨硬化、関節裂隙の狭小化などの変化を認める。X線所見による進行度分類によって grade 0~5 までに分けられる(表2)。最も重要なのはリウマチ(RA)との鑑別診断で、(1)血清学的検査、(2)RAでは初発関節は末梢の関節、膝関節から生じるものは稀、(3)X線像は骨萎縮の伴う関節破壊が中心、変形性膝関節症では骨硬化と骨棘形成が主体、などから判定する。治療は日常生活指導や疼痛に対する薬物療法が主体であるが、ヒアルロン酸ナトリウムの関節内注入療法や外科手術が行われる場合もある。

治療へのアプローチ。日本医学会雑誌 2000; 124(9): 13-6.

- 2) Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. JAMA 2001; 286: 2815-22.
- 3) Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 241-9.
- 4) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝, 他. 日本骨代謝学会雑誌 2001; 18: 76-82.
- 5) 富士川恭輔. 変形性膝関節症. からだの科学 2004; 236: 92-7.

参考文献

(河手久弥, 高柳涼一)

- 1) 林 泰史. 骨粗鬆症の病態と症状, 骨粗鬆症-

# 抗加齢療法とは

河手久弥, 高柳涼一 九州大学大学院医学研究院老年医学

## ■抗加齢療法とは

高齢化社会が進むなかで、どうすれば健康で充実した老後を送ることができるかということに、人々の関心が集まってきている。たとえ長生きしても、病気がちであれば幸福感を得ることは困難であろう。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。抗加齢療法は、加齢に伴って生じる疾病や障害を予防あるいは治療して、QOLを改善し、元気で活動的に暮らすことができる健康寿命を延ばすことを目標にしている。

健康寿命

抗加齢療法は、ホルモン補充療法を中心とした内科・産婦人科・泌尿器科から、局所の加齢変化の治療を行う眼科（白内障など）、皮膚科・形成外科（しわ、しみなど）、耳鼻科（難聴など）などを含む幅広い専門分野にまたがる医療である。しかし注意すべきことは、薬物療法や外科的治療だけでは加齢に伴う変化を抑えるには不十分で、食習慣、運動療法、睡眠、禁煙などの個人のライフスタイルの改善が基本になってくる<sup>1)</sup>。

ホルモン補充療法

## ■老化のメカニズム

老化のメカニズムを解明するために、さまざまなモデル動物（線虫、ショウジョウバエ、マウスなど）が用いられているが、これまでの解析結果から、寿命を規定する遺伝子の多くは、種を超えて保存されていることが明らかになってきた。それらの遺伝子産物は、インスリン/インスリン様成長因子 (IGF-I) シグナル伝達系、エネルギー代謝系、酸化ストレス抵抗性などに関与しており、これらは相互作用することが示唆されている<sup>2)</sup>。

また、加齢に伴ってさまざまなホルモンの血中濃度が低下していくことが知られている。女性では閉経後のエストロゲンの欠乏が更年期障害を引き起こすが、そのほかに成長ホルモン/IGF-I、デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)、メラトニン、テストステロンなども加齢に伴い血中濃度の低下を認め、さまざまな老化現象を促進するものと考えられている (図1)<sup>3)</sup>。これらのホルモンを補充することで、老化を防止し、病気の発症を抑えられるのではないかという考えに基づいて、高齢者に対するホルモン補充療法が行われている。

加齢に影響を与える環境因子としては、カロリー制限による寿命延長効果

カロリー制限

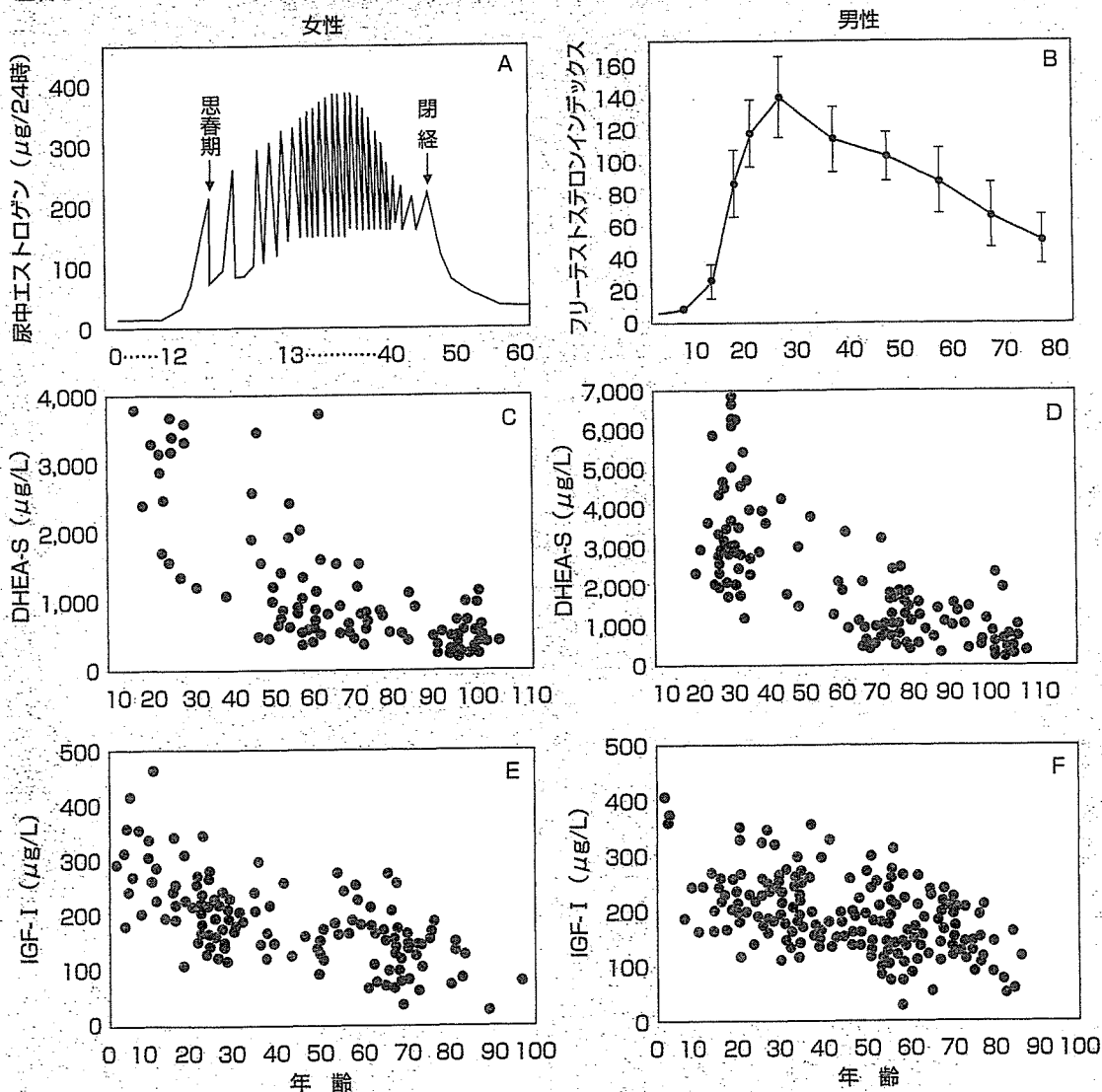
が、マウス・ラットだけでなく霊長類のアカゲザルでも示唆されており、ヒトにおいても長寿に繋がる可能性が高い。カロリー制限を行ったアカゲザルでは、体温の低下、血中インスリン濃度の減少、血中DHEA-Sulfate (DHEA-S) 濃度の増加を認めており、これらの現象と加齢変化がどのように関係するかが興味深い<sup>4)</sup>。

## ■加齢と生活習慣病

生活習慣病は、食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣がそ 生活習慣病

### ■加齢に伴うホルモン分泌量の減少

A, C, Eは健常女性, B, D, Fは健常男性のホルモン分泌量を測定したものである。Aは尿中に分泌されるエストロゲンを測定したもので、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。一方、テストステロンは30歳代をピークに漸減する (B)。DHEA-Sは男女とも20~30歳代をピークに加齢とともに直線的に低下する (C, D)。IGF-Iは成長ホルモンによって主に肝臓で合成が促進されるが、その血中濃度は生理的変動に左右されにくい。IGF-Iも加齢に伴い直線的に低下する (E, F)。



(文献3より引用改変)



の発症，進行に関与する疾患群で，加齢に伴いその発症率は増加する。日本人の主な死因である悪性腫瘍，心血管疾患，脳血管障害などがこれに含まれ，死因全体の約70%を占めている。急速な高齢化と生活習慣の欧米化に伴い，今後も患者数は増加するものと考えられる。先進諸国においては，医療費の大部分が生活習慣病の治療に用いられているため，医療費を削減する意味でも，生活習慣病の予防対策は今後必要不可欠である。

生活習慣病は，複数の遺伝的素因と環境要因が発症に密接に関わっていると考えられている。特にライフスタイルとの関連性が大きい，肥満，高血圧，高脂血症，糖尿病に関しては，薬物療法を開始する前に，根本的な生活習慣の見直しが求められる。具体的には，バランスのとれた食事を腹八分目まで摂る，定期的に運動をする，適度な睡眠，禁煙，過度の飲酒を避けることなどがあげられる。生活習慣病の予防は，健康寿命の延長に繋がる一番の近道であると考えられる。

## ■補完代替医療

補完代替医療は，現代西洋医学を補う医療の総称で，食事療法，運動療法，ビタミン・微量元素等のサプリメント，薬効食品・健康補助食品，精神心理療法などを含んでいる。アメリカでは脚光を浴びている分野であるが，わが国でも健康に対する興味を増大と高度情報化に伴い，代替療法を受ける人が増えてきている。

ただし，現在わが国では，補完代替医療を医療機関で受ける場合は少なく，個人の判断で行われているものがほとんどである。また，現在流通しているサプリメントのなかには，純度の低いものや安全性に問題のあるものも含まれており，また高価なものも多い。今後はこれら代替療法の抗加齢に対する有効性，安全性を科学的に検証して，系統的に行われる必要がある。抗加齢療法を行う側は，患者のニーズに対応するために，補完代替療法に関する知識を増やし，効果が期待されるものは積極的に取り入れていくことが望ましい<sup>9)</sup>。

## ■ホルモン補充療法(HRT)

### ●エストロゲン

閉経によるエストロゲンの欠乏に起因する女性の更年期障害は，のぼせ，ほてり，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，憂うつなどの精神症状を伴う場合が多い。このような症状に対して，エストロゲン，プロゲステロンを用いたホルモン補充療法は顕著な効果があり，欧米では女性のQOL向上を目的として積極的に行われてきた。また，閉経後のエストロゲン低下が，動脈硬化，高脂血症の原因となり，虚血性心疾患の発症率を上げるとの報告があり，心血管イベントの予防も兼ねて，HRTを受ける女性の数は増え続けていた。しかしながら，最近HRTの大規模臨床研究において，乳癌の発生率がHRT施行群において有意に高かったことが報告されて波紋が広がっている。その後の複数の大規模臨床試験においても，HRTは骨量増加，大腸癌の発生率の低下などの有益な効果を認めるが，その利点を上回るリスクとして，乳癌，脳卒中，静脈血栓症の発症率の有意な増加を認め

たために、一部の臨床研究は予定期間より早く中断された。またこれらのスタディでは、HRTが虚血性心疾患の予防に効果があるという結果は得られなかった<sup>6)</sup>。これらの大規模臨床試験で用いられた薬剤は、エストロゲン0.625mg+酢酸メドロキシプロゲステロン2.5mgの場合が多いが、最近ではエストロゲン単独でも、脳卒中の発症率が増加しているという報告がなされた。今後は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、慎重に補充療法を行う必要がある。

## ●テストステロン

加齢に伴うテストステロンの漸減によって、50歳以上の男性では筋力低下、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様な症状を呈することから、最近ではPADAM（partial androgen deficiency in aging male）という概念が提唱され、男性更年期障害の意味で用いられている。

近年、男性高齢者に対するテストステロン補充療法は、欧米において急激な伸びをみせている。テストステロン投与は、筋力増強、骨量増加、性欲・性機能の改善に加えて、抑うつなどの精神症状にも有効とされている。テストステロン補充療法開始前には、血中のホルモン濃度を測定し、諸症状がテストステロンの作用の低下に起因するかどうかを確認する必要がある。また、アンドロゲン依存性増殖を示す前立腺癌の有無には特に注意を払うべきで、疑わしい症例に対しては投与を控えるべきである。その他、多血症、重症の心不全患者に対する投与も禁忌である。投与開始後も、前立腺癌の腫瘍マーカーであるPSAや血算（CBC）、肝機能、血清コレステロールの定期的測定を行い、副作用をフォローアップすることが必要である。

わが国では長時間作用型のテストビロンデポー（250mg/月）の2週間あるいは1カ月に1回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<sup>7)</sup>。

健常高齢者に対するテストステロン補充による前立腺癌発症の危険性に関しては、まだ大規模な長期投与の臨床試験が行われていないので、今後のさらなる検討が必要である。

## ●DHEA（デヒドロエピアンドロステロン）

DHEAおよびその硫酸塩DHEA-Sは、副腎から分泌されるステロイドホルモンで副腎アンドロゲンとよばれるが、そのアンドロゲン活性はテストステロンの約5%しかない。DHEAの分泌は男女とも6~7歳ごろから増加しはじめ、20歳代をピークに加齢とともに直線的に低下する（図1C, D）。前述のとおり、カロリー制限による寿命が延長したアカゲザルにおいて、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。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、抗加齢ホルモンとして、ますます注目を集めている。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、ヒトにおいても生活習慣病を防止することが期待されている。

臨床試験のデータはまだ少ないが、50mg/日を6カ月から1年投与した場合にsense of well-being（幸福感）の改善、骨密度の増加、性的衝動の増大と発汗、皮膚の状態改善などが報告されている。

アメリカではDHEA製剤がサプリメントとして認可されており、日本でも個人輸入されている。しかしながら、なかには純度に問題のあるものもある。また臨床試験によるエビデンスも不十分であるため、今後の大規模な臨床試験によるDHEAの抗加齢効果の評価が待たれる<sup>8)</sup>。また、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が望まれる。

## ○GH（成長ホルモン）

GHも加齢とともに分泌低下を認めるホルモンである。成人のGH欠損症における種々の症状が、通常の老化と類似していることから、GHが抗加齢ホルモンではないかと考えられている。下垂体性小人症の治療にはGHの補充が行われて効果を上げてきたが、健常高齢者へのGH補充療法は1990年のRudmanらの報告で、12名のIGF-I低値を認める高齢者にGH（体重当たり0.03mg）を週3回6カ月間投与したところ、lean body mass（除脂肪体重）の増加、体脂肪の減少、骨密度の増加を認めた<sup>9)</sup>。しかしながら、その後の多数のGHの臨床試験において、体組成の変化は認めるものの、はっきりした機能改善を示す結果は得られていない。またGHの副作用として、浮腫、関節痛、耐糖能障害などに加えて、長期投与による悪性腫瘍の発生も懸念されている。GH補充療法は欧米を中心にかなり普及しているが、GHの抗加齢効果については、臨床的に明確な結論が出ているとはいえず、今後さらなる検討が必要である<sup>10)</sup>。

## ○ホルモン補充療法施行にあたっての注意点

GHやDHEAはホルモンであるにもかかわらず、アメリカではサプリメントとして供給されているため、個人輸入が可能である。したがって医療機関で検査を受けずに、服用を開始する場合も多いと考えられる。安易にホルモンやサプリメントに頼らずに、まずは食生活や運動習慣などのライフスタイルを改善することが最も重要である。

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、腫瘍や前立腺肥大などホルモン投与が不利益になる疾患の有無などを評価して、個人に合った抗加齢療法を指導・実践していく必要がある。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あげる。

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）等の事前評価
3. リスク/ベネフィットの評価
4. 患者に対する十分な説明（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
6. 大規模臨床試験の結果等に関する最新情報の収集

## ■骨粗鬆症の進展防止および骨折予防

骨量は加齢とともに減少するが、女性では閉経後のエストロゲン欠乏によ

る急激な骨量減少により骨粗鬆症を発症する。骨粗鬆症は、破骨細胞によって骨を削る「骨吸収」と骨芽細胞によって骨を作る「骨形成」のバランスが崩れて、骨量が減少し骨の微細構造が変化して骨折しやすくなる病態である。骨粗鬆症に伴う骨折は、日常生活動作（ADL）やQOLを著しく低下させる。特に大腿骨頸部骨折は寝たきりの原因になり、患者自身の生命予後だけでなく、社会経済的にも大きな問題になってきている。わが国で骨粗鬆症に罹患している人は約1200万人を越えるものと推定され、高齢化社会の進行とともに、今後ますます患者数が増えることが予想される。

近年、ビスホスホネート製剤や選択的エストロゲン受容体調節薬（selective estrogen receptor modulator；SERM）が強力に骨吸収を抑制して、骨塩量を増加させ、プラセボ群と比べて有意に骨折を予防することが大規模臨床試験で証明されており、骨量低下に伴う骨折を予防する薬剤として、近年使用量は急速に伸びている。

投与開始にあたっては、X線検査による胸腰椎の圧迫骨折の有無の判定、腰椎骨密度測定装置（DXA）を用いた骨塩量の測定、骨代謝マーカーの測定を行う。また、一部治療抵抗性の患者も存在するので、投与開始後3カ月での骨代謝マーカー測定し、6カ月および1年後に骨代謝マーカーと骨塩量測定を行い、治療効果を判定することが勧められている。

## ■今後の展望

抗加齢療法は、高齢化社会の進行とともにさら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渡って行う必要があるため、いま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抗加齢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、日本と欧米諸国とで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、日本人に適した抗加齢療法を模索していく必要があると考えられる。

### ●文献

- 1) 米井嘉一：抗加齢療法とライフスタイル. 臨床と研究 80(10)：1790-1794, 2003.
- 2) 名倉 潤：老化遺伝子. 老年医学, 朝倉書店, 東京, 2003, p17-19.
- 3) Lamberts SWJ, et al：The endocrinology of aging. Science 278：419-424, 1997.
- 4) Roth GS, et al：Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. Science 297：811, 2002.
- 5) 鈴木信孝：補完代替医療とアンチエイジング医療. 医学のあゆみ 205(4)：242-246, 2003.
- 6) Rossouw JE, et al：Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288(3)：321-333, 2002.
- 7) Kim YC：Hormonal replacement therapy and aging: Asian practical recommendation on testosterone supplementation. Asian J Androl 5(4)：339-344, 2003.
- 8) 高柳涼一, ほか：DHEA補充療法とその効果. 治療学 37(10)：1081-1084, 2003.
- 9) Rudman D, et al：Effects of human growth hormone in men over 60 years old. N Engl J Med 323(1)：1-6, 1990.
- 10) Vance, ML：Can growth hormone prevent aging? N Engl J Med 348(9)：779-780, 2003.

# 高ホモシステイン血症

林 純/前田尚康

Homocysteine and  
Atherosclerosis

ホモシステイン(Hcy)はメチオニン代謝の過程で形成されるアミノ酸である。高Hcy血症は代謝酵素5-メチルテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子の変異や、葉酸・ビタミンB不足で惹起され、動脈硬化症の危険因子のひとつではないかと考えられている。

## 概念

ホモシステイン(homocystein; Hcy)は、必須アミノ酸のひとつ、メチオニン代謝の過程で形成されるアミノ酸である。先天異常による血中Hcy高値・Hcy尿症は、早期の動脈硬化、心筋梗塞、血栓症を引き起こす。近年、欧米で冠動脈疾患の新たな危険因子として、臨床的にも疫学的にも注目されている。

## ホモシステインの代謝(図)

含硫アミノ酸Hcyは、摂取蛋白に含まれる必須アミノ酸であるメチオニンがメチル化されS-アデノシルメチオニンを経て産生される。Hcyの代謝は、①メチオニンへの再メチル化、または②シスタチオニンへのイオウ転移の2つの経路によりなされる。

1. 再メチル化経路：ビタミンB<sub>12</sub>を補酵素としたメチオニン合成酵素による再メチル化、あるいはベタインを基質としたベタイン-Hcy-メチル基転移酵素による再メチル化のいずれかにより、Hcyはメチオニンに再メチル化される。前者においては、摂取葉酸由来の5-メチルテトラヒドロ葉酸がメチル基供与体として必須であり、その産生を担うのが5-メチルテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)である。

2. イオウ転移経路：Hcyのイオウ転移による代謝においては、ビタミンB<sub>6</sub>を補酵素とするシスタチオニン合成酵素の働きによりシスタチオニンからシステインへと変換され、一部グルタチオンに代謝ののち、グルタチオン抱合を受け尿中に排泄、さらにイオウイオンやタウリンに分解され胆汁に排泄される<sup>1)</sup>。

## 高ホモシステイン血症の発症機序

1. 遺伝的素因：イオウ転移経路のシスタチオニン合成酵素と再メチル化経路の重要な酵素MTHFRの異常が代表的なものとして知られている。これらの酵素の欠損がHcy尿症の原因となる。一般集団の動脈硬化危険因子である軽度高Hcy血症の原因のひとつがMTHFR遺伝子の多型性であり、代表的なものがC<sub>677</sub>Tの点変異である。この点変異によりアラニンがパリンに変換することでMTHFRが熱に対し不安定となり、その作用が減弱する。MTHFRの点変異は心疾患を有する高Hcy血症の28%にみられ、冠動脈血管形成術後再狭窄の発症と関連し<sup>2)</sup>、MTHFRの熱不安定性と頸動脈硬化度が正相関を示すとの報告もある。

2. 生活・環境因子：Hcy代謝には葉酸・ビタミンB群が必須であることから、食事習慣や嗜好品により大きく影響される。

3. 二次性高Hcy血症：最も多いのは慢性腎不全で、そのほかに甲状腺機能低下症、薬剤としてはフェニトインやテオフィリンなどの葉酸・ビタミンB群の代謝に影響するもの、降圧利尿薬や脂質降下薬(フィブラート製剤)などの腎作用のあるもので上昇する。

### 用語解説——交絡因子

観察された疾患と因子の関連が、ほかの因子の影響であるかもしれない。このようなほかの因子を交絡因子と呼ぶ。

### 用語解説——古典的な動脈硬化危険因子

高脂血症、高血圧症、糖尿病、喫煙習慣など。

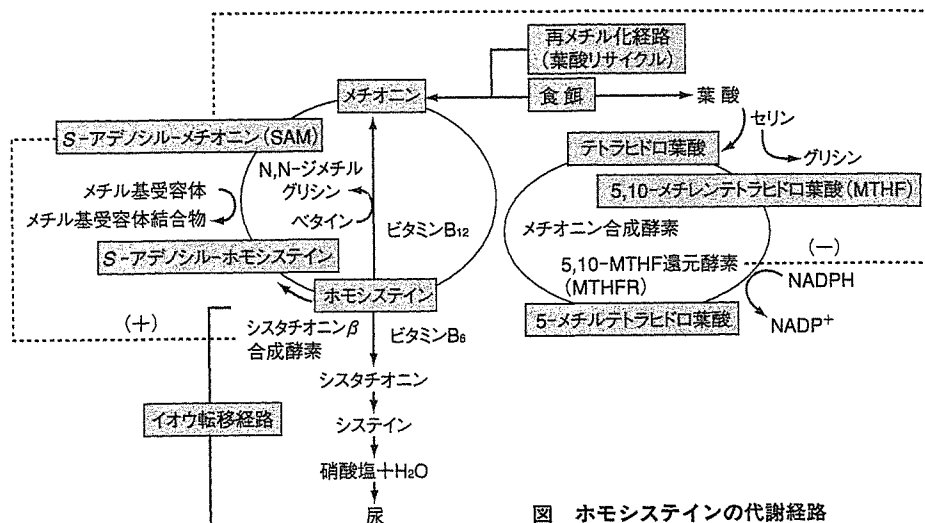


図 ホモシステインの代謝経路

### 動脈硬化の危険因子としてのホモシステイン

欧米の研究によると、 $5 \mu\text{mol/L}$  の血中濃度の上昇で、冠動脈疾患発症の危険率が男性で1.6倍、女性で1.8倍増加することが報告されている<sup>3)</sup>。Hcyは虚血性心臓病発症と死亡に強く関係することが認められている。空腹時Hcyが $12 \mu\text{mol/L}$  以上の場合、脳卒中や末梢動脈閉塞性疾患の相対危険度は1.7で、静脈血栓症では高齢者を除くと4.4と高値を示す<sup>4)</sup>。しかし、高Hcy血症は動脈硬化危険因子としてはいまだ完全には認知されていない。その理由として、血中のHcy値はすでに発症した心血管疾患患者では非常に高い傾向を示し、無症候性の頸動脈硬化症患者では正常であることが挙げられる<sup>5)</sup>。Hcyは動脈硬化の重症度を示す因子であると同時に、交絡因子として作用する可能性が考えられている。

### 酸化ストレスとしてのホモシステイン

酸化ストレスは、内皮障害、脂質過酸化、血管平滑筋増殖を通じて動脈硬化の発症と進展をもたらす。Hcyは血中において急速に自己酸化しホモシステニン、混合ジスルフィド、Hcyチオラクトンに変化するが、この自己酸化の過程でいくつかの活性酸素種が生成され、そのうち過酸化水素が高Hcy血症による血管障害の原因と考えられている。加えて、Hcyチオラクトンは蛋白表面のリジン基にHcyを供給することにより(Hcy化)、蛋白の変性、多重合、凝集をもたらす、多くの酵素を不活性化する。

### 高ホモシステイン血症への対応と治療

現時点では、①家族歴以外に古典的な動脈硬化危険因子が明らかでない例、②危険因子がコントロールされているが動脈硬化が進行する例、③慢性腎不全で原因不明の血栓症や肺梗塞などの症例に限定して血中のHcyの測定を行うことが推奨されている。治療としては、シスチン添加低メチオニン食、葉酸やビタミンB群(とくにB<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>)の投与が有用である。欧米では基礎食品に葉酸を添加することが行われつつある。

#### References

- 1) 松岡秀洋ほか：臨床高血圧 7：318-332, 2001
- 2) Kosokabe T et al：Circulation 103：2048-2054, 2001
- 3) Boushey CJ et al：JAMA 274：1049-1057, 1995
- 4) Hankey GJ et al：Curr Opin Neurol 14：95-102, 2001
- 5) 逢川政文ほか：動脈硬化 29(suppl)：293, 2001

#### 関連事項

- 動脈硬化 ▶▶ 212 頁
- 心血管イベント ▶▶ 220 頁
- 脳血管障害 ▶▶ 234 頁

## I 骨粗鬆症の概念と病態

### 4. 続発性骨粗鬆症の病態

#### ① ステロイド骨粗鬆症

ステロイド骨粗鬆症はステロイド(グルココルチコイド)の過剰状態が原因で発症する代表的な続発性骨粗鬆症である。内因性グルココルチコイド過剰による Cushing 症候群のほか、膠原病や気管支喘息、腎疾患などに対する治療目的で合成グルココルチコイドを外因性に投与した場合にも高頻度で発症する。ステロイド骨粗鬆症の発症には様々な機序が関与するが、中でもグルココルチコイドによる骨形成の抑制作用が最も重要と考えられている。

#### ☐ ステロイド骨粗鬆症の病態生理

ステロイド骨粗鬆症は続発性骨粗鬆症の中で最多を占め、またステロイドの副作用として最も多いもののひとつである。1996年に発表された米国リウマチ学会の報告<sup>1)</sup>によれば、骨粗鬆症患者の約20%(約400万人)がステロイド骨粗鬆症であり、ステロイド長期投与者の25%が骨折を伴っていた。英国の調査でも成人人口の0.9%(約40万人)が長期間ステロイドを服用していた。わが国での実態は不明であるが、中長期のステロイド投与の対象者は60～100万人と推定される。

ステロイド骨粗鬆症は年齢、性別、人種に関係なく発症する。海綿骨が豊富な胸腰椎、肋骨、大腿骨頸部などに好発するため、脊椎圧迫骨折、肋骨骨折、大腿骨頸部骨折の頻度が高い。ステロイド投与開始後、早期(3～6カ月)に発症し、急速に骨量が減少して骨折リスクが高まる。骨量の減少率は初めの数カ月が8～12%と高く、その後は年間2～4%の割合で緩やかに減少する二相性を示す。

新規骨折発生率は経口ステロイド投与(2.5 mg/日以上)開始後3～6カ月で最大となり、その後はほぼ一定となることが最近のメタ解析<sup>2)</sup>にて示されている。ステロイド服用者の脊椎骨折危険率は、プレドニゾン7.5 mg/日以上で5.18倍、2.5～7.5 mg/日で2.59

倍、2.5 mg/日未満でも1.55倍と、低用量でも骨折リスクの上昇を認めている<sup>3)</sup>。非脊椎骨折についても1日20 mgを超えると急激に骨折リスクは増加するが、それ以下の量でもリスクはほぼ直線関係を示し<sup>2)</sup>、骨折に対するステロイド量の安全域はないと考えられている。事実、大腿骨頸部骨折のリスクから安全な1日ステロイド用量を算定すると71  $\mu$ gであったとされる<sup>4)</sup>。骨密度があまり低下していなくても骨折しやすいため、原発性骨粗鬆症に比べて脆弱性骨折の発生率が高い。ステロイドが骨量に加えて骨質にも大きく影響するためと考えられている。脆弱性骨折の危険因子としては、閉経、高齢、体格指数(BMI:body mass index)低値、高い疾患活動性、長期罹患や変形に伴う機能障害や不動などがあげられる。

## □ ステロイド骨粗鬆症の発症メカニズム

ステロイド骨粗鬆症の発症要因として、① グルココルチコイドの骨組織に対する直接作用、② 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、③ 下垂体のホルモン分泌抑制を介した性ステロイド分泌の抑制などの機序が考えられている(図1)<sup>5)</sup>。グルココルチコイドの骨に対する直接作用、中でも骨形成の抑制がその発症に深く関与するとされる。

### 1) グルココルチコイドの骨に対する直接作用

生理量のグルココルチコイドは骨芽細胞の分化・増殖に必要である。最近、Ikedaら<sup>6)</sup>はcDNAマイクロアレイ解析により骨芽細胞の初期の分化に重要な遺伝子としてPLZF (promyelocytic leukemia zinc finger)を見いだした。PLZFはZNF145(zinc finger protein 145)とも呼ばれるKrupple型のzinc finger domainをもつ転写因子で、間葉系細胞から骨芽細胞への分化にCbfa1 (Runx2)の上流で作用することが明らかにされた。

一方、過剰量のグルココルチコイドは骨芽細胞の分化、増殖を抑制し、骨形成を低下させる(図2)<sup>5, 7)</sup>。過剰量のグルココルチコイドは骨芽細胞においてDNA合成を抑制し、骨基質タンパクであるI型コラーゲンやオステオカルシンの産生を抑制、またインスリン様成長因子(IGF:insulin-like growth factor)-I、トランスフォー



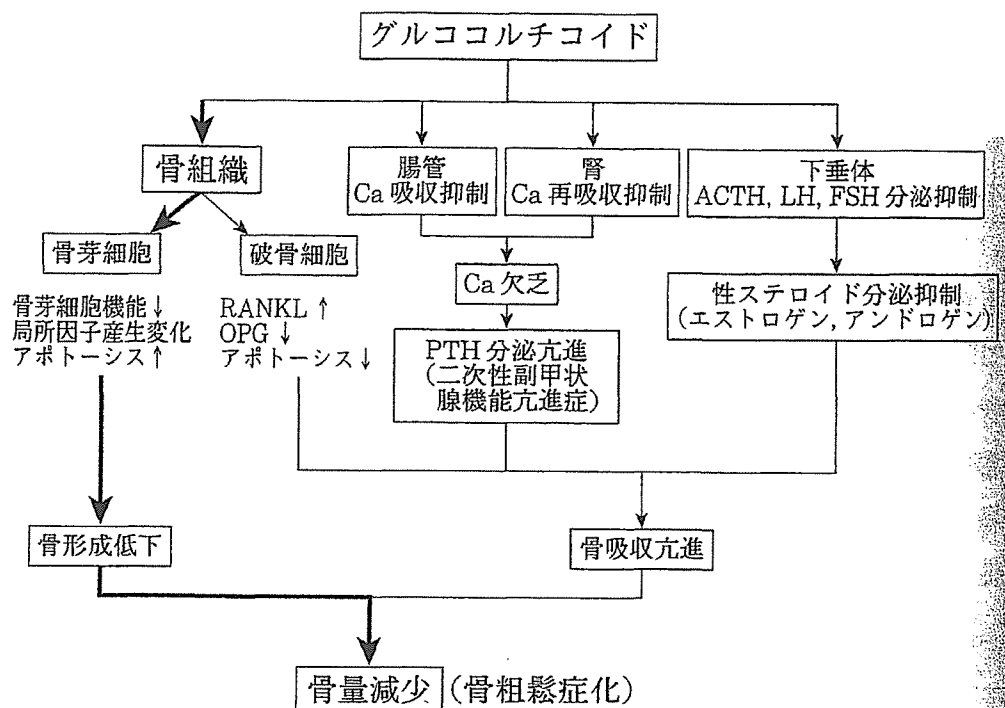


図1 グルココルチコイドによる骨量減少，骨粗鬆症化のメカニズム

ステロイド骨粗鬆症の発症要因としてはグルココルチコイドによる骨形成の抑制が最も重要と考えられている。二次性副甲状腺機能亢進症は比較的大量のグルココルチコイド投与時に認められる。また，下垂体ホルモンの分泌抑制を介した性ステロイドの分泌低下も骨粗鬆症化を促進する。

ACTH：adrenocorticotrop hormone（副腎皮質刺激ホルモン），  
 FSH：follicle stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン），LH：luteinizing hormone（黄体化ホルモン），OPG：osteoprotegerin（オステオプロテジェリン），PTH：parathyroid hormone（副甲状腺ホルモン），  
 RANKL：receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand

（文献5より引用改変）

増殖因子（HGF：hepatocyte growth factor）などの増殖因子の産生を抑制するとともに，コラーゲンを分解するコラゲナーゼ3の産生を増加させる。

また，過剰量のグルココルチコイドは転写因子 Cbfa1（Runx2）の発現を抑制して間葉系細胞の骨芽細胞への分化を抑制するとともに，PPAR $\gamma$ （peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ）の発現を増強して間葉系細胞の脂肪細胞への分化を促進する。

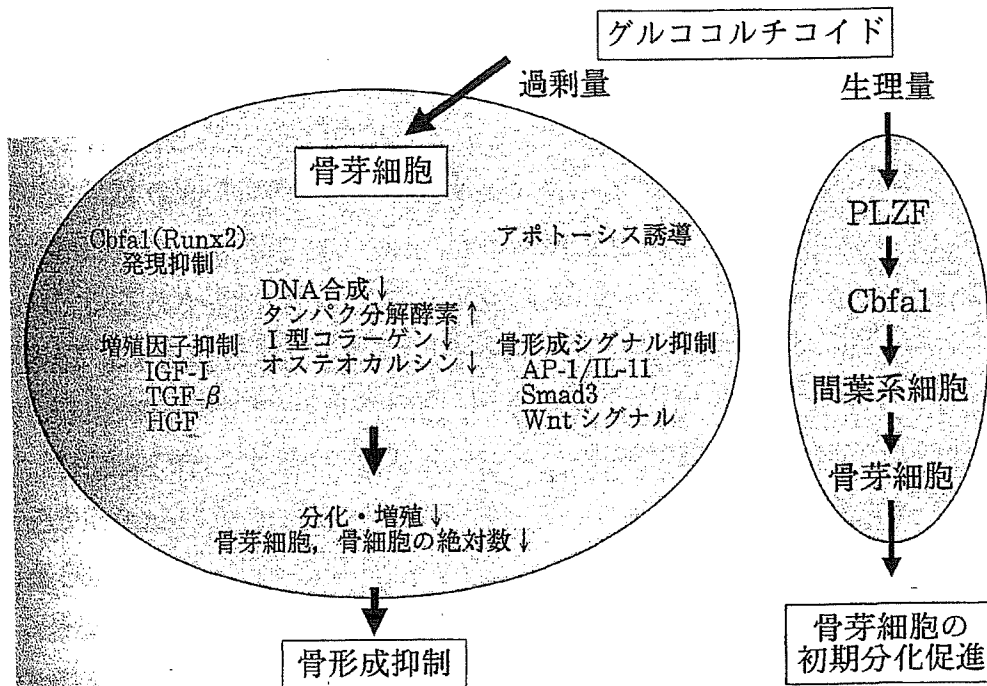


図2 グルココルチコイドの骨芽細胞に対する二面性の作用機序

骨芽細胞の分化の初期段階ではグルココルチコイドは転写因子 PLZF の発現を誘導し、PLZF は Cbfal の発現を促進して骨芽細胞への分化と増殖を促進する。一方、過剰量のグルココルチコイドは骨芽細胞の分化の後期を抑制、アポトーシスを誘導、さらに Wnt などの骨形成シグナルを抑制する。

AP: activating protein, HGF: hepatocyte growth factor (肝細胞増殖因子), IGF: insulin-like growth factor (インスリン様成長因子), IL: interleukin (インターロイキン), TGF: transforming growth factor (トランスフォーミング増殖因子), PLZF: promyelocytic leukemia zinc finger

(文献7より引用改変)

さらに、過剰量のグルココルチコイドは骨芽細胞のアポトーシスを促進するが、その機序として Bcl-2 の発現低下と Bax の発現亢進による Bcl-2/Bax 比の低下が関与する。ステロイド骨粗鬆症のモデルマウスやプレドニゾロンを長期に内服しているヒトの骨組織の生検像でも、骨芽細胞のアポトーシスの亢進を認めている<sup>8)</sup>。

グルココルチコイドは骨形成シグナルにも影響することが、最近報告されている。力学的負荷の低下や加齢に伴う骨形成の低下に関与するシグナル系である AP (activating protein)-1/IL (interleukin)-11

経路をグルココルチコイドが抑制し、骨形成を低下させる可能性がある。グルココルチコイドは培養骨芽細胞において Smad3 依存性のアルカリホスファターゼ (ALP: alkaline phosphatase) 活性や I 型コラーゲンの発現を, Smad3 による転写活性抑制により低下させる。また近年, Wnt の co-receptor である LRP5 遺伝子の機能解析により Wnt シグナルが骨形成の重要なシグナル経路であることが明らかになった。筆者らはヒトの初代培養骨芽細胞において, 臨床的に常用される量のグルココルチコイドが Wnt シグナルの canonical 経路を完全に抑制すること, そしてこの抑制は LRP5 に結合して Wnt シグナルを抑制する Dkk-1 (dickkopf-1) の転写レベルでの著明な上昇と細胞内の GSK-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ) までの経路の抑制によること<sup>9, 10)</sup>を見いだした。グルココルチコイドは骨芽細胞で別の Wnt アンタゴニストである sFRP1 (secreted frizzled-related protein 1) を増加させる作用や, nongenomic な経路を介した GSK-3 $\beta$  への作用も報告されており, グルココルチコイドによる Wnt シグナル系の抑制は, ステロイド骨粗鬆症の発症に大きく関与している可能性が考えられる<sup>7)</sup>。

一方, 過剰量のグルココルチコイドは成熟した破骨細胞に対して骨吸収促進作用を示す。グルココルチコイドは骨芽細胞上の破骨細胞分化因子 RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) の発現を増強し, 破骨細胞分化抑制因子オステオプロテジェリン (OPG: osteoprotegerin) の産生を抑制する<sup>11)</sup>。また過剰量のグルココルチコイドは, 破骨細胞のアポトーシスを抑制する<sup>12)</sup>。これらの結果, 破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化が促進され, また破骨細胞のライフスパンが延長し, 骨吸収が亢進する。しかしながら, ステロイド骨粗鬆症の病態に骨吸収亢進がどの程度関与するのかは, 後述する二次性副甲状腺機能亢進症も含めて議論の余地が多い。

## 2) カルシウム代謝への影響

グルココルチコイドは十二指腸および上部空腸でのカルシウム吸収を低下させる。また腎尿細管へ直接作用してカルシウム再吸収を抑制し, 尿中へのカルシウム排泄を増加させる。これらの結果, カルシウム欠乏が生じ, 副甲状腺ホルモン (PTH: parathyroid hor-

mone)の分泌が亢進して(二次性副甲状腺機能亢進症), 骨吸収を促進する。しかし, ステロイド骨粗鬆症患者の血中PTHは上昇していないこと, グルココルチコイドによる腎でのカルシウム再吸収の抑制には, 臨床的にステロイド骨粗鬆症が発症する(プレドニゾロン換算で5~10 mg/日)よりもかなり大量(30~35 mg/日)のグルココルチコイドが必要であることなどより, ステロイド骨粗鬆症発症の主因とする考え方は否定的である。

### 3) 性ホルモン分泌への影響

過剰量のグルココルチコイドは, 下垂体の黄体化ホルモン(LH:luteinizing hormone), 卵胞刺激ホルモン(FSH:follicle stimulating hormone)の分泌抑制を介してエストロゲン, テストステロンの分泌を抑制する。また, 下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH:adrenocorticotropic hormone)分泌を抑制し, 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(DHEA:dehydroepiandrosterone), デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S:dehydroepiandrosterone sulfate)の分泌を抑制する。DHEA-Sは末梢組織でエストロゲンに変換されるので, 閉経後女性の主要なエストロゲン源と考えられている。これらのホルモン分泌の変化は, 骨粗鬆症化を促進する。

ステロイド骨粗鬆症の病態生理と発症メカニズムについて概説した。過剰量のグルココルチコイドによる骨芽細胞機能の抑制と骨形成の低下は, ステロイド骨粗鬆症発症の主要なメカニズムであり, その分子機構をさらに明らかにすることが今後の重要な課題で, また新しい治療法の開発へつなぐと考えられる。

(大中佳三, 高柳涼一)

### ■ 文 献

- 1) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Arthritis Rheum 39: 1791-1801, 1996