

副腎皮質機能低下症

慢性副腎皮質機能低下症(原発性, 続発性)

Chronic adrenocortical insufficiency(primary, secondary)

Key words : コルチゾール, アルドステロン, 副腎アンドロゲン, Addison 病

大中佳三¹

高柳涼一²

1. 概 念

副腎皮質は3層の構造よりなり, 球状層からはミネラルコルチコイドであるアルドステロンが, 束状層からはグルココルチコイドであるコルチゾールが, 網状層からは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)とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロン-サルフェート(DHEA-S)が分泌されている。慢性副腎皮質機能低下症はこれらのステロイド分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下した状態である^{1,2)}。

2. 病 因

慢性副腎皮質機能低下症(慢性副腎不全)は, 副腎皮質自体の病変による原発性と, 下垂体の副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌不全による続発性に大別される³⁾(表1)。

a. 原発性慢性副腎皮質機能低下症

原発性の慢性副腎不全は1855年英国の内科医 Thomas Addison により初めて報告された疾患で, Addison 病とも呼ばれる。両側副腎皮質の90%以上の破壊により発症する。病因として感染症では結核性が代表的だが, 真菌性や後天性免疫不全症候群(AIDS)に合併するものも近年増えている。特発性 Addison 病は自己免疫性副腎皮質炎による副腎皮質機能低下症である。しばしば他の自己免疫性内分泌異常を合併し, 多腺性自己免疫症候群と呼ばれる。Addison 病に特発性副甲状腺機能低下症, 皮膚カンジダ症を合併す

るI型(HAM症候群)と, Addison 病に橋本病を合併するII型(Schmidt症候群)があるが, そのほかインスリン依存性糖尿病, Basedow病などの自己免疫疾患を合併することもある。特発性 Addison 病では抗副腎抗体陽性のことが多く(60-70%), ステロイド合成酵素のP450_{c21}, P450_{c17}などが標的自己抗原とされている。

我が国で行われた最近の全国調査(厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会)の報告⁴⁾によると Addison 病の患者数は1年間で660例と推定され, 病因としては特発性が42.2%, 結核性が36.7%, その他が19.3%であり, 時代を追うごとに特発性の比率が増加している^{4,5)}。

原発性のその他の病因としては, 副腎皮質ステロイド合成酵素欠損症による先天性副腎皮質過形成(21-水酸化酵素欠損症, 11β-水酸化酵素欠損症, 17α-水酸化酵素欠損症, リポイド過形成など), 先天性副腎低形成, 癌の副腎転移(原発は肺癌が最も多い), ステロイド合成阻害薬などがある。

b. 続発性慢性副腎皮質機能低下症

続発性の慢性副腎不全の病因には, 下垂体の腫瘍, 感染, 出血壊死などによる下垂体前葉機能低下症, ACTH単独欠損症, 膠原病などで長期のステロイド療法により両側副腎機能が抑制されている場合などがある。

¹Keizo Ohnaka: Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
九州大学大学院医学研究院 老年医学 ²Ryoichi Takayanagi: Department of Medicine and Bioregulatory Science
同 病態制御内科学

表1 慢性副腎皮質機能低下症の病因(文献³⁾より引用)

- I. 原発性
1. Addison病(Addison's disease)
 - 1) 感染症: 結核, 真菌, 後天性免疫不全症候群(AIDS)
 - 2) 自己免疫性(特発性副腎萎縮)
 - ① 副腎皮質単独病変
 - ② 多腺性自己免疫症候群
 - I型: Addison病, 特発性副甲状腺機能低下症, 皮膚カンジダ症の合併(HAM症候群)
 - II型: Addison病, 橋本病の合併(Schmidt症候群)
 - (参考)多腺性自己免疫症候群では上記の疾患以外にインスリン依存性糖尿病, パセドウ病, 原発性性腺機能低下症, 悪性貧血, 萎縮性胃炎, 白斑, 中枢神経系疾患などの自己免疫疾患の合併をみることがある。
 - 3) そのほかの副腎病変: 癌の副腎への転移, アミロイドーシス, 巨細胞肉芽腫, 血管障害など。
 - 4) 薬剤性: ステロイド合成阻害薬(アミノグルテチミド, o,p'-DDD, ケトコナゾールなど)
 2. 先天性副腎皮質酵素欠損症
 3. 先天性副腎低形成
- II. 続発性
1. 下垂体前葉機能低下症(腫瘍, 感染, 手術, 外傷, 分娩後出血壊死など)
 2. ACTH単独欠損症
 3. 糖質コルチコイド長期投与
 4. Cushing症候群(副腎腫瘍), Cushing病(ACTH産生下垂体腫瘍)の腫瘍摘出後

3. 診 断

a. 臨床症状

副腎皮質ホルモンの欠落により, 高度の易疲労感, 全身倦怠感, 脱力感, 筋力低下, 体重減少, 低血圧などがみられる。食思不振, 悪心・嘔吐, 下痢などの消化器症状, 無気力, 無関心などの精神症状もみられる。いずれも非特異的な症状であり, 注意深い観察により本症を疑うことが重要である。

b. 理学的所見

Addison病の患者では多くの場合, 手背, 爪, 四肢関節伸展部, 陰部などの皮膚や, 口唇, 口腔粘膜, 歯肉などの粘膜に著明な色素沈着が認められる。続発性副腎皮質機能低下症では色素沈着を認めない。副腎アンドロゲンの低下により性機能の低下や, 女性では腋毛・恥毛の脱落, 月経異常を認めることがある。

c. 一般検査成績

アルドステロン分泌の低下により低Na血症

と高K血症を, コルチゾール分泌の低下により低血糖, 好酸球増多を認める。しばしば正球性貧血を認める。続発性副腎皮質機能低下症ではアルドステロン分泌がほぼ正常に保たれるため, 電解質異常が起りにくい。

d. 画像診断

Addison病の病因鑑別には腹部CTが有用で, 結核性の場合には副腎の腫大や石灰化を, 特発性では副腎の萎縮を認める³⁾。またCTは癌の副腎転移の描出にも有用である。視床下部や下垂体の器質的病変の検索にはMRIやCTが有用である。

e. 内分泌学的検査

1) 血中および尿中ホルモンの基礎値

血中コルチゾール, アルドステロン, DHEA(-S)は低値で, 尿中17-OHCS, 17-KSも低値を示す。血中ACTHは原発性副腎皮質機能低下症ではネガティブ・フィードバックにより高値となるが, 続発性副腎皮質機能低下症では低値を示す。

2) 迅速 ACTH 負荷試験

合成 ACTH_{1-24}}(酢酸テトラコサクチド：コートロシン®) 250 µg を静脈内投与して、投与前、投与後 30 分、60 分に血中コルチゾールを測定する。原発性副腎皮質機能低下症では無反応ないし低反応を示す。続発性副腎皮質機能低下症でも血中コルチゾールの反応はしばしば悪く、鑑別が困難なことがある。また軽度-中等度の副腎皮質機能不全の診断には ACTH 250 µg 負荷では薬理的濃度のため発見が困難で、0.5-1.0 µg の少量 ACTH を用いた迅速 ACTH 試験が有用と報告⁹⁾されている。

3) 連続 ACTH 負荷試験

ACTH-Z(コートロシン Z®) 1mg/日を3日間連続で筋注して、前後で血中コルチゾールと尿中 17-OHCS, 17-KS を測定する。原発性副腎皮質機能低下症では低-無反応だが、続発性副腎皮質機能低下症は有意の反応を示し、その鑑別に有用である。しかし最近では、ACTH 測定の信頼性が高くなり、本試験を行わなくても ACTH の基礎値だけでその鑑別がつくことも多い。

4) CRH 負荷試験

続発性副腎皮質機能低下症の原因が視床下部性か下垂体性かを鑑別するための試験で、静注用 CRH(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン；三菱化学)100 µg を静脈内投与して、投与前、投与後 30 分、60 分、90 分、120 分に血中 ACTH とコルチゾールを測定する。下垂体性では ACTH、コルチゾールとも無反応であるが、視床下部性では ACTH は遅延反応を示す。

4. 治療、予後

a. 維持療法

副腎からの1日基礎分泌量はおよそコルチゾ

ール 20 mg, アルドステロン 0.1 mg であり、これを補充する。通常、グルココルチコイドとしてヒドロコルチゾン(コートリル®)15-20mg/日を、コルチゾールの日内変動を考慮して朝2：夕1に分割して投与する。副腎不全症状の改善、色素沈着の改善、早朝 ACTH 濃度(≤80 pg/ml)などを指標にする。

塩分を十分に摂取していればミネラルコルチコイドの補充は必要ないが、低血圧症や低 Na 血症が改善されないときは、フルドロコルチゾン(フロリネフ®)0.1 mg/日を追加する。補充療法の際には、起立性血圧低下、浮腫、血清 K, 血漿レニン活性などをモニターする。

副腎アンドロゲンの補充は必要ないが、副腎皮質機能低下症の女性では DHEA 50 mg/日の内服により sense of well-being の改善が報告⁷⁾されている。

b. ストレス時の対応

抜歯、外傷、発熱などのストレス時には、グルココルチコイドの必要量が増えるのでステロイド服用量を2-3倍に増量することを指導する。

c. 予 後

本症の予後は、副腎皮質ステロイド剤の開発により劇的に改善したものの、ステロイド服用の中断や感染症、外傷などのストレスにより誘発される副腎クリーゼを起こすと、致命的となり得る。全国調査の成績⁴⁾でも Addison 病の治療・改善は 80.7%である一方、死亡が 3.7%に認められ、的確な診断と治療を要する。副腎クリーゼ予防のためには、①生涯にわたり、ステロイド服用の必要があること、②ストレス時には服用量を増量すること、③副腎不全で治療中であることを示す ID カードを常に携帯することなどの患者教育が最も重要と考えられる。

■ 文 献

- 1) Stewart PM: The adrenal cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed (ed by Larsen PR, et al), p 491-551, W. B. Saunders, Philadelphia, 2002.
- 2) Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency. Lancet 361: 1881-1893, 2003.
- 3) 高柳涼一：慢性副腎不全の急性増悪。救急医学 28: 1075-1078, 2004.
- 4) 名和田 新ほか：副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査。厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会，平成 10 年度研究報告書，p 11-55, 1999.

- 5) 大中佳三ほか：慢性副腎皮質機能低下症[原発性，続発性]。別冊日本臨牀 内分泌症候群(上)，p 553-556，日本臨牀社，1993。
- 6) Abdu TA, et al: Comparison of the low dose short synacthen test($1\mu\text{g}$), the conventional dose short synacthen test($250\mu\text{g}$), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 838-843, 1999.
- 7) Arlt W, et al: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 341: 1013-1020, 1999.

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¹⁾・高柳 涼一²⁾

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 Kawate¹⁾, Ryoichi Takayanagi²⁾, 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

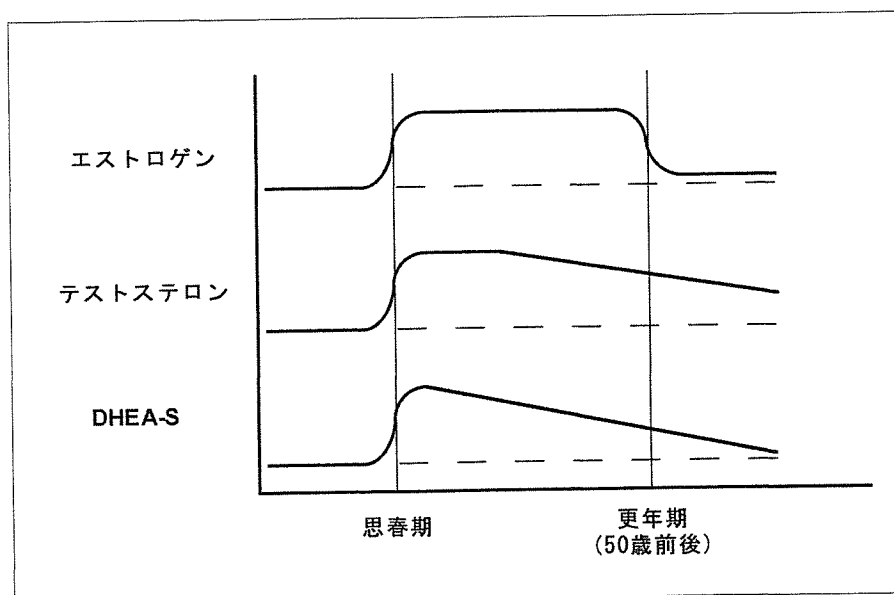


図1 加齢に伴う性ホルモン分泌量の減少

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

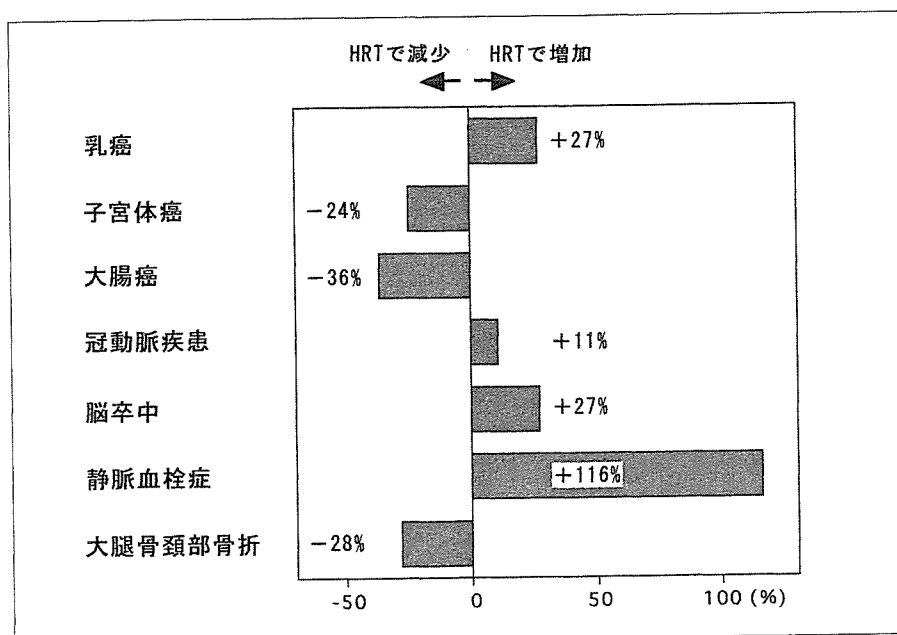


図2 プラセボ群と比較したHRT群における各疾患の発症頻度

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
大腸及び脾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。

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巢機能低下によりエストロゲン分泌は激減する(図1A)¹⁾²⁾。閉経前のエストロゲンは、卵巢の顆粒膜細胞で合成されるエストラジオール(E₂)が主体であるが、閉経後は卵巢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(E₁)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

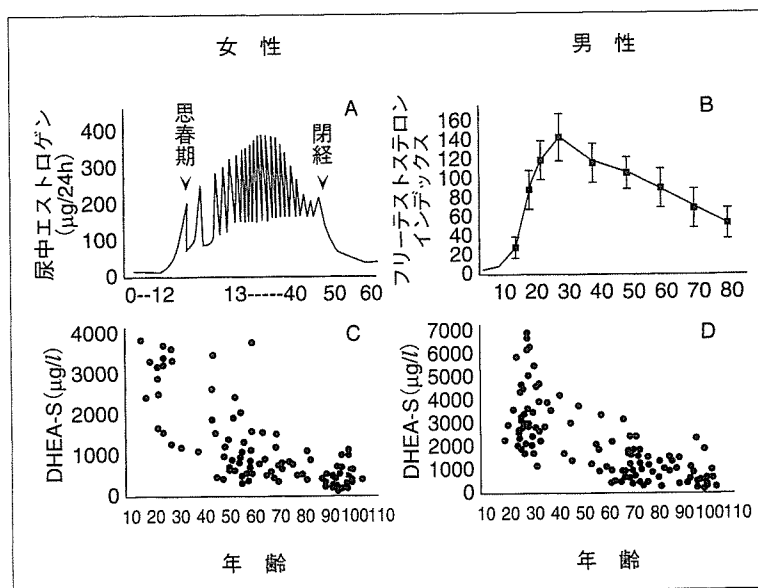


図1 ステロイドホルモン分泌の加齢変化

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¹⁾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^{3)~5)}。

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)¹⁾²⁾。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³⁾⁴⁾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)^{6)~8)}。

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DHEAS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%と比べて弱い。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⁹⁾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¹²⁾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⁹⁾。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、低体温が長寿と関連することが示され¹⁰⁾、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¹¹⁾¹²⁾。

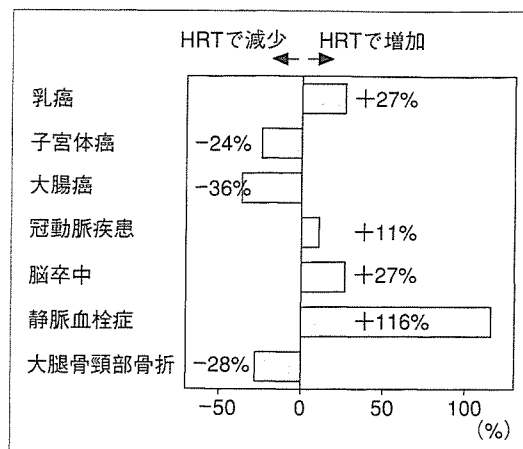


図2 プラセボと比較したHRT群における各疾患の発症頻度 (文献¹⁴⁾より引用改変)

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¹³⁾。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)¹⁴⁾。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

るという勧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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。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イ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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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。

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 D₃ 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.

II. 骨カルシウム代謝

アンドロゲン, DHEA と骨代謝

足立 雅広¹⁾ 高柳 涼一²⁾

男性ホルモン(アンドロゲン)は, 男性において皮質骨と海面骨両者の骨量の増加と維持に重要な働きをしている。アンドロゲン受容体は, 骨芽細胞, 破骨細胞や骨髄間質細胞に発現している。アンドロゲンは, 骨組織において, 各種サイトカインや成長因子の合成やその作用を調節することで, 骨代謝を調節している。デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)は, 骨芽細胞に存在するアロマターゼの作用でエストロゲンに変換される intracrine の作用によって, 閉経後女性の骨量維持に関与している。

Role of androgens and DHEA in bone metabolism

Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyushu University

Masahiro Adachi, Ryoichi Takayanagi

Androgens have a major role in the growth and the maintenance of both cancellous and cortical bone mass in men. Androgen receptor is expressed in osteoblasts, osteoclasts and bone marrow stromal cells. Androgens have been shown to regulate the expression and the activity of several cytokines and growth factors, and control the homeostasis in bones. Dehydroepiandrosterone (DHEA) has a protective effect against osteoporosis in women after menopause through the intracrine mechanism in osteoblasts, which DHEA is converted to estrogen through the aromatase activity.

はじめに

女性ホルモンであるエストロゲンが骨代謝に重要であることは, 閉経後骨粗鬆症の存在でよく知られている。一方, 男子性腺機能低下症の 1/3 に椎体骨折を認め, 男子性腺機能低下症における骨粗鬆症患者において, 男性ホルモン(アンドロゲ

ン)の投与を行うと骨量が増加することなどから, エストロゲンとともに骨量維持機構においてアンドロゲンは重要な働きを持っている。アンドロゲンの骨代謝におけるメカニズムは不明な点が多かったが, 近年の細胞生物学や分子生物学的な研究により手法, その詳細が解明されつつある。デ

*九州大学大学院医学研究院老年医学 ¹⁾(あだち・まさひろ) ²⁾教授(たかやなぎ・りょういち)

ヒドロエピアンドロステロン (DHEA) は、エストロゲンやテストステロン前駆体であり、弱いアンドロゲン活性を有するが、抗骨粗鬆症作用を有し、特に閉経後女性の骨量維持には重要な働きをしている。これら男性ホルモンの一部は、骨組織に存在するアロマトラーゼの働きにより、エストロゲンに変換され、エストロゲン受容体 (ER) を介して作用しており、男性における骨量維持には重要な働きをしていると考えられている。

■ アンドロゲンとその作用機序

アンドロゲンは C_{19} ステロイドの総称で、テストステロン (T)、ジヒドロテストステロン (DHT)、DHEA、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S)、 Δ^4 アンドロステンジオンの5つが含まれる。T は大部分が精巣由来で強力な

男性化作用を示すが、DHEA の 90%、DHEA-S の 99% は副腎由来である¹⁾。また、T は標的細胞において 5α -レダクターゼの作用により、T の約 5 倍の生理活性を持つ DHT に変換される。DHT あるいは T は、標的細胞内のアンドロゲン受容体 (AR) に結合し、その作用を発揮する (図 1)。

AR は転写調節因子であり、標的遺伝子上流の応答配列 (ARE) に結合し、遺伝子の転写を正または負に制御する。AR やその共役因子の異常は、睾丸性女性化症をきたす²⁾。アンドロゲンの一部は、末梢組織に存在するアロマトラーゼの作用によりエストロゲンに変換され、ER を介してエストロゲン作用を発揮する (図 1)。

■ アンドロゲンと骨代謝

成長期において、アンドロゲンの作用により、

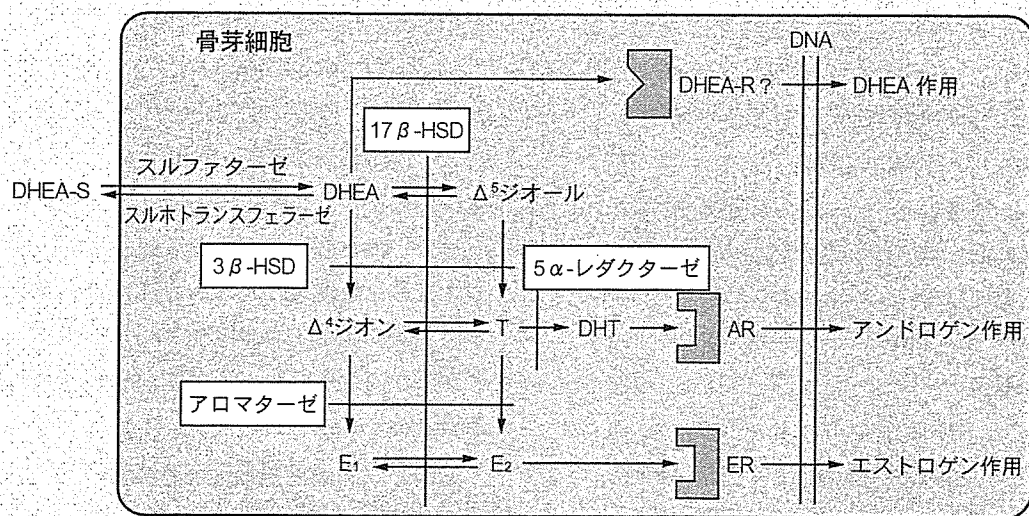


図 1 骨芽細胞におけるステロイド代謝と intracrine 機構

骨芽細胞における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) の作用は、各種ステロイド合成酵素の働きにより、ジヒドロテストステロン (DHT) やエストラジオール (E_2) に変換されて、それぞれアンドロゲン作用、エストロゲン作用を発現する、いわゆる intracrine 作用が主であると考えられている。

17 β -HSD: 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ, Δ^4 ジオン: Δ^4 アンドロステンジオン, Δ^5 ジオール: アンドロステンジオール, T: テストステロン, E_1 : エストロン, AR: アンドロゲン受容体, ER: エストロゲン受容体, DHEA-R: DHEA 受容体

(文献 15 より)

皮質骨、海面骨の骨量が増加する。成熟期以降、前立腺癌等の治療のため去勢手術を受けた患者の骨量は低下している。また、性腺機能低下症患者に見られる骨量の低下は、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (hCG) や黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) 製剤、テストステロンの補充にて回復することから、アンドロゲンは成人男性における骨量維持に対して重要な働きをしていることがわかる。卵巣摘出後のメスのラットの骨量低下は主に海面骨に認められるが、去勢後のオスのラットの骨量低下は成長期、また成熟期以降においても、皮質骨、海面骨の両方に認められる³⁾ ことより、男性におけるアンドロゲンの骨量維持の機構は、女性におけるエストロゲンの作用より重要である可能性がある。

アンドロゲン受容体 (AR) は、骨芽細胞と破骨細胞や骨髄間質細胞に発現している。アンドロゲンは骨芽細胞と破骨細胞の両者において、各種成長因子やサイトカインの合成を制御することで、骨のリモデリングを制御している⁴⁾。

アンドロゲンは骨芽細胞の増殖・分化を促進し、アポトーシスを抑制する。*in vitro* 系において、アンドロゲンは骨芽細胞における腫瘍増殖因子 (TGF)- β の発現を誘導し、また活性化をもたらす⁵⁾。去勢したラットの骨において TGF- β の発現は低下しており、テストステロンの補充によって TGF- β の発現は回復する⁶⁾。インスリン様増殖因子 (IGF) や IGF 結合タンパク (IGF-binding protein) は骨芽細胞の増殖・分化に重要な働きをしているが、アンドロゲンは骨芽細胞の IGF と IGF 結合タンパクの発現を制御している⁷⁾。インターロイキン (IL)-6 は骨吸収を促進し、性ホルモン欠乏時の骨量低下に関与しているといわれるが、アンドロゲンはエストロゲン同様に骨芽細胞や骨髄間質細胞における IL-6 の産生を抑制する⁸⁾ とともに、マウスにおいて IL-6 受容体のリガンド結合領域の gp80 タンパクとシグナル伝達領

域の gp130 タンパクの発現を抑制する⁹⁾。

破骨細胞での AR の発現は骨芽細胞と比較して低く、アンドロゲンの破骨細胞での機能は不明な点が多い。*in vitro* において、アンドロゲンは破骨細胞や破骨細胞前駆細胞に作用することが示された¹⁰⁾。アンドロゲンは、破骨細胞において骨髄細胞非依存的に、破骨細胞分化因子 receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) により誘導される JAK1 の活性や *c-jun* の発現を抑制することで、破骨細胞の分化・活性化を抑制している¹¹⁾。また、エストロゲンとは逆に、RANKL の阻害因子であるオステオプロテゲリン (OPG) の発現を抑制することが示された¹²⁾。

アンドロゲンの一部は、骨組織に存在するアロマターゼの作用にてエストロゲンに変換されるため、アンドロゲン特異的な働きについては評価が困難であったが、AR ノックアウト (KO) マウスを用いた検討にて、アンドロゲンの AR を介する骨量維持のメカニズムが解明された¹³⁾。

AR KO マウス 8 週齢のオスの大腿骨、脛骨は、長さや形状には変化を認めないが、骨量は著明に低下していた。骨形成と骨吸収の指標がともに亢進しており、骨代回転の亢進による骨量低下をきたしていると考えられた。AR KO マウスにテストステロンを投与しても、骨量は野生型と比較して約 50% の回復しか認めなかったことより、アンドロゲンの AR を介する機構が重要であることが証明された。

骨吸収の亢進に関して、AR KO マウスの骨芽細胞初代培養細胞において RANKL の発現が亢進しており、AR の標的遺伝子の可能性が示唆されている。この作用は、アンドロゲンによる破骨細胞の機能亢進の主要なメカニズムの一つと考えられる。また、これらの変化は AR KO マウス 8 週齢のメスにおいては認めないことより、少なくとも閉経前の女性においてはエストロゲンが骨量維持に重要な働きをしており、アンドロゲンの関

与は少ないことが推察される。

DHEA と骨代謝

血中 DHEA, 血中 DHEA-S 値は思春期に急増して, 20 歳前後に頂値に達した後, 加齢に伴い直線的に減少することより, 老化や生活習慣病との関連が注目されている。以前より, 骨密度と血中 DHEA, DHEA-S 値が正相関するという報告が多くなされてきた。我々の検討では, 閉経後女性の腰椎骨塩量がエストラジオールとは相関しないが DHEA-S, エストロンと相関することを見いだし

ている (図 2)¹⁴⁾。

DHEA, DHEA-S の骨芽細胞における作用として, 骨芽細胞に存在する各種ステロイド合成酵素の作用により, DHT あるいはエストラジオール (E_2) に変換されて作用する, いわゆる intracrine 作用が重要である (図 1)¹⁵⁾。DHEA-S は骨芽細胞において, スルファターゼの作用にて DHEA へ変換される。17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (17 β -HSD) の働きでテストステロン (T) へ変換され, さらにアロマトラーゼの作用にて E_2 に変換される。このことから, 骨量維持に関し

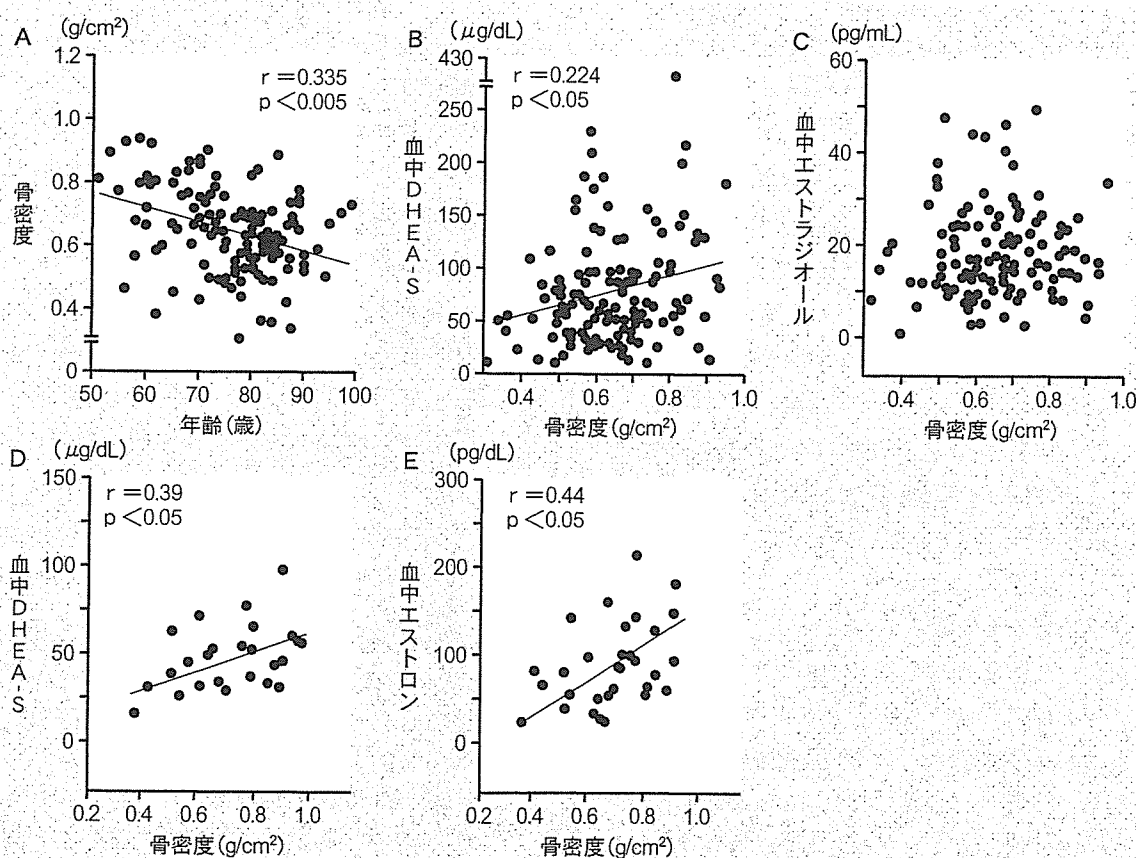


図 2 閉経後女性における骨密度と年齢 (A), 血中 DHEA-S (B と D), 血中エストラジオール (C), 血中エストロン (E) の関係

A・B・C は 51 ~ 99 歳の女性 127 名, D・E は 51 ~ 69 歳の女性 28 名を対象とした。閉経後女性における骨密度と, 血中硫酸デヒドロエピアンドロステロン (DHEA-S) 濃度, 血中エストロン濃度は正の相関を示したが, 血中エストラジオールは相関を認めなかった。

(文献 14 より)

て、副腎アンドロゲンは閉経後女性のエストロゲンの主要な供給源となっていると考えられる。

最近、DHEAがARとERに直接結合し、ARに対しては antagonist として働くが、ER α 、ER β に対しては agonist として働き、特にER β においては 30 nM 濃度の DHEA が、血中レベルのエストロゲン濃度と同等の転写活性化能を示した¹⁶⁾。DHEA をヒト初代培養骨芽細胞に添加すると TGF- β の発現の増加とアルカリホスファターゼの上昇を認めたが、この現象は、3 β -HSD、5 α -レダクターゼ阻害剤投与下でも認めたという報告があり¹⁷⁾、DHEA の直接作用が存在することは否定できない。DHEA、DHEA-S の特異的な受容体は同定されていなかったが、最近血管内皮細胞においては、G α i2,3 とリンクした膜受容体であるという報告がなされた¹⁸⁾。なお、骨組織における特異的な受容体は未だ同定されていない。

70 歳以上の女性に DHEA (50 mg/日) の内服治療を行うと、骨塩量の有意な増加を認める¹⁹⁾ など、海外において、閉経後女性への DHEA 補充療法の有効性が多数報告されている。それに対して、56~80 歳の男性へ DHEA (90 mg/日) の内服治療による効果は認めておらず²⁰⁾、中高年期男性における DHEA 補充療法の骨量維持効果に関しては一定の見解が得られていない。

アロマターゼと骨代謝

アロマターゼは唯一のエストロゲン合成酵素であり、アンドロゲンからエストロゲンの変換を行う。アロマターゼ欠損症の男性例は骨量低下を示し、アロマターゼ KO マウスのオスは、海面骨、皮質骨ともに骨量の低下を認めた²¹⁾。アロマターゼ遺伝子には多くの polymorphism が存在するが、男性において intron 4 に存在する (TTTA)_n のリピート数の小さい集団は、アロマターゼの活性が低く有意な骨量低下を認めた²²⁾。男性における骨量維持には、アンドロゲンとアロマターゼを

介するエストロゲンの作用が重要であると考えられる。

おわりに

本稿では、アンドロゲンと副腎アンドロゲンである DHEA(-S) の骨代謝における作用と、骨組織にも存在するアンドロゲンからエストロゲンへの変換を行うアロマターゼについて概説した。男性においては、女性の閉経のように急激な性ホルモンの減少をきたすような状態がないことや、アンドロゲンの一部はアロマターゼによりエストロゲンに変換されエストロゲン作用を発揮することなどより、アンドロゲンの骨代謝に対する作用は不明な点が多かった。近年、AR KO マウスは高回転型の骨代謝を示し、骨量低下を招くことが示された。今後、骨芽細胞や破骨細胞など、細胞特異的な KO マウスの解析により、AR の骨組織における機能がさらに解明されることが期待される。

DHEA の閉経後女性における骨量維持は主に intracrine 作用を介して行われるが、DHEA 直接作用を示唆する報告もあり、今後、骨組織における DHEA 受容体のクローニングを含めた、DHEA 作用機構の分子生物学的解明が待たれる。

文 献

- 1) 足立雅広, 名和田 新: Dehydroepiandrosterone (DH-EA), Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S). 日本臨床増刊号 第 5 版広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査 4: 157-161, 1999.
- 2) Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, et al: Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. N Engl J Med 343: 856-862, 2000.
- 3) Zhang XZ, Kalu DN, Erbas B, et al: The effects of gonadectomy on bone size, mass, and volumetric density in growing rats are gender-, site-, and growth hormone-specific. J Bone Miner Res