

平成 21 年 6 月 12 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590699

研究課題名（和文） 中高年男性における男性ホルモン低下と動脈硬化との関係解明

研究課題名（英文） Clarification of the relationship between low androgen levels and atherosclerosis in middle-aged men

研究代表者

角野 博之（SUMINO HIROYUKI）

高崎健康福祉大学・看護学部・准教授

研究者番号：10375579

研究成果の概要：中高年男性の加齢に伴う内因性血中男性ホルモン低下が動脈硬化の進行と関係するかを解明するために中高年男性の血清デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体（DHEA-S）や遊離テストステロン（T）の男性ホルモン及び動脈硬化の程度を測定した。年齢補正後、血清 DHEA-S は頸動脈、大動脈、冠動脈硬化の重症度とそれぞれ有意な負の相関関係を示し、血清遊離 T は冠動脈硬化の重症度と有意な負の相関関係を示した。本研究では中高年男性の内因性血中男性ホルモン低下が動脈硬化の進行に関与している可能性が示唆された。

交付額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2007 年度 | 2,600,000 | 780,000 | 3,380,000 |
| 2008 年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：生理学、内科、臨床、老化、ホルモン

1. 研究開始当初の背景

(1) 背景

男性ホルモンは精巣から分泌されるテストステロン及び副腎性のデヒドロエピアンドロステロン（dehydroepiandrosterone: DHEA）とその硫酸抱合体である DHEA-sulfate（DHEA-S）からなる。男性ホルモンのうち、活性型である遊離テストステロン及び DHEA-S の内因性の血中濃度は 20～30 歳をピークに徐々に低下する。これらの男性ホルモンの低下は、男性の更年期障害、肥満、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症などの生活習慣病、さらに動脈硬化性疾患、生活の質低下

など関係することが指摘されるようになってきた。

男性ホルモンと心血管系に関して、従来は女性によるエストロゲンの心血管保護作用とは対照的に男性によるテストステロンは心血管組織に病的に作用すると考えられてきた。しかし、最近では中高年男性における内因性の血中男性ホルモン濃度の低下が心血管疾患の危険因子であることを示唆する報告が多くみられるようになった。実際、最近の国外の疫学研究の横断調査において、高齢男性におけるテストステロンや DHEA-S などの男性ホルモンの血中濃度が低いほど心

血管疾患の発症が多いこと(Muller M, et al. J Clin Endocrinol Metab 88:5076-5086, 2003)、男性の冠動脈疾患患者における血管造影上の冠動脈の狭窄率と血中遊離テストステロン濃度との間に負の相関関係を認めること(Phillip GB, et al. Arterioscler Thromb 14: 701-706, 1994)など多くの報告がある。しかし、国内では2型糖尿病男性における血清 DHEA-S 濃度は頸動脈の内膜中膜複合体壁厚(intima-media thickness: IMT)と負の相関関係を認めた報告(Fukui M, et al. Atherosclerosis 181:339-344, 2005)のみであり、報告がとても少ない。

一方、動物による男性ホルモンの介入実験において、動脈硬化を発症させたウサギに対してテストステロンまたは DHEA を投与したところ、双方とも大動脈の動脈硬化が抑制された報告(Alexandersen P, et al. Circ Res 84:813-819, 1999)がある。このように男性ホルモンが動脈硬化に対して保護的に作用する可能性を有する。

(2) 動機

内因性の男性ホルモン低下が動脈硬化の進行に關与している可能性を有するが、一方で関係しない報告もあり、現在のところ内因性の男性ホルモン低下と動脈硬化に關しての確証がないのが現実である。特に、国内においての報告が極端に少ないのが問題である。

現在、本邦は高齢化社会に突入したが、男性の平均寿命は女性に比べ、約7年も短くなっている。男性の平均寿命を延ばし、寿命を女性に近づけさせるためには何か動脈硬化の進行に關与するものを探索し、それを利用した治療により動脈硬化を抑制することが重要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では中高年男性における内因性の男性ホルモン低下が動脈硬化の進行と関係するか否かを解明することを目的とする。さらに、本研究成果を發展させ、今後の動脈硬化性疾患の治療及び予防法として応用できることを目標としている。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

192例の自主的な参加と同意を得た健康及び高血圧症、脂質異常症、糖尿病などの生活習慣病や動脈硬化性疾患を有する中高年男性。

(2) プロトコール

上記の研究対象者に対して早朝空腹時に身長・体重の測定を行い、10分の安静後に座位にて血圧測定と採血を行った。同日、血管の動脈硬化の程度を評価した。採血にて男性

ホルモン濃度及び動脈硬化關連因子の測定を行った。血管の動脈硬化の評価として、頸動脈 IMT、上腕-足首間の脈波伝播速度(brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV)、冠動脈造影による冠動脈の狭窄率を測定した。男性ホルモンとして血清 DHEA-S 及び血清遊離テストステロン濃度を測定した。動脈硬化關連因子として血清トリグリセリド、血清高比重リポタンパク(HDL)コレステロール、血清低比重リポタンパク(LDL)コレステロール、血漿血糖を測定した。

(3) 頸動脈 IMT 測定による頸動脈の動脈硬化の程度の評価

生活習慣病を有する患者は頸動脈 IMT が肥厚しており、さらに、IMT の肥厚は心血管病の心血管病発症率の増加と關連している。7.5MHz のプローベの連結した超音波測定装置を用いて左右総頸動脈の最大肥厚部とその前後1cmの3点の平均のIMTの厚さ(mm)を測定し、血栓の有無を調べた。

(4) baPWV 測定による動脈の硬化度の評価

baPWV は両腕肘と両足首の4カ所に血圧測定カフを巻き、両手首に心電図電極を付け、上胸部に心音図モニターを装着し、血圧脈波検査装置 VaSera VS-1000(フクダ電子社製)を用いて baPWV (cm/秒)を測定した。baPWV は上腕~足首間の動脈の硬化度を反映し、年齢とともに上昇する。

(5) 冠動脈硬化の重症度の評価

冠動脈造影検査により右冠動脈、左冠動脈主幹部、左前下行枝、左回旋枝の冠動脈の狭窄率を測定した。狭窄率が75%以上を有意狭窄病変とし、冠動脈に有意狭窄病変がなければ0点、冠動脈1枝に有意狭窄病変があれば1点、2枝にあれば2点、3枝にあれば3点と点数化し、冠動脈の有意狭窄病変数により冠動脈の重症度を評価した。ただし、左冠動脈主幹部は狭窄率50%以上を2枝の有意狭窄病変とし、2点とした。

(6) 血液アッセイ

血清 DHEA-S 及び血清遊離テストステロンはラジオイムノアッセイ法にて測定した。血清トリグリセリドは酵素法(遊離グリセロール消去法)、血清 HDL コレステロール及び血清 LDL コレステロールは酵素法(直接法)にて測定した。血漿血糖は酵素法にて測定した。

(7) データの解析

内因性の血中男性ホルモン濃度と血管の動脈硬化の程度及び血中の動脈硬化關連因子に關する横断調査を行うため、データの解析は単回帰及び重回帰を用いて血中男性ホ

ルモンと動脈硬化の程度や血中動脈硬化関連因子との相関関係を求めた。

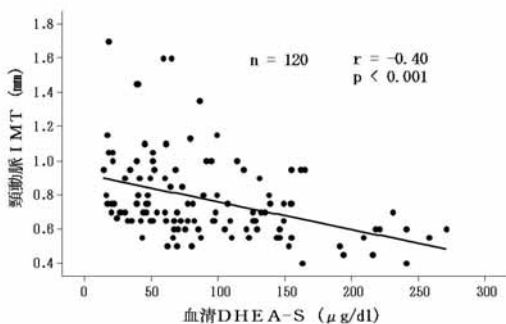
4. 研究成果

(1) 主な成果

血清 DHEA-S と動脈硬化との関係

中年～高齢男性の血清 DHEA-S 濃度は単回帰分析では頸動脈 IMT ($n=120$, $r=-0.40$, $p<0.001$)(図 1)、baPWV ($n=192$, $r=-0.39$, $p<0.001$)(図 2)、冠動脈の有意狭窄病変の数

図 1. 血清 DHEA-S 濃度は頸動脈 IMT と有意な負の相関関係がある(単回帰分析)



($n=178$, $r=-0.32$, $p<0.001$)(図 3)とそれぞれ有意な負の相関関係を示し、年齢ともそれぞれ有意な負の相関関係(IMT: $n=120$, $r=-0.50$, $p<0.001$; baPWV: $n=192$, $r=-0.48$, $p<0.001$; 冠動脈の有意狭窄病変の数: $n=178$, $r=-0.40$, $p<0.001$)を示したが、その他の因子とは有意

図 2. 血清 DHEA-S 濃度は baPWV と有意な負の相関関係がある(単回帰分析)

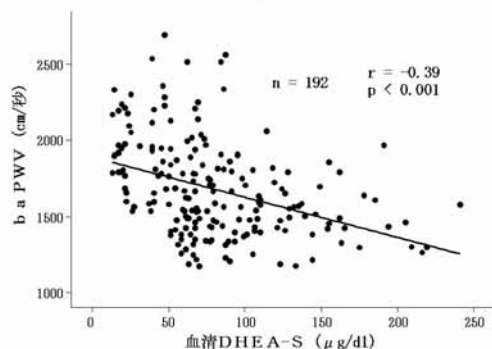
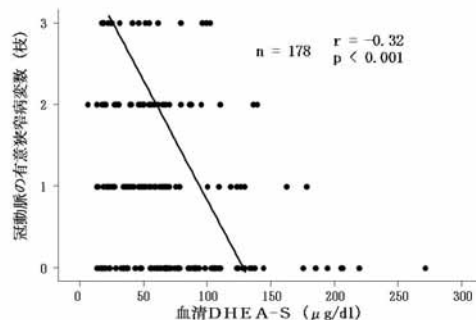


図 3. 血清 DHEA-S 濃度は冠動脈の有意狭窄病変数と有意な負の相関関係がある(単回帰分析)



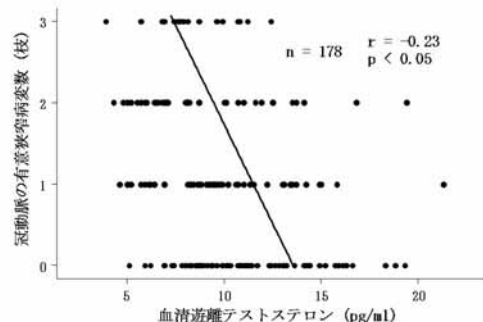
な相関関係がなかった。

重回帰分析により年齢で補正しても血清 DHEA-S 濃度は頸動脈 IMT、baPWV、冠動脈の有意狭窄病変の数とそれぞれ有意な相関関係($p<0.01$)を認めた。

血清遊離テストステロンと動脈硬化との関係

中年～高齢男性の血清遊離テストステロン濃度は単回帰分析では頸動脈 IMT ($n=120$, $r=-0.23$, $p<0.05$)、baPWV ($n=192$, $r=-0.30$, $p<0.001$)、冠動脈の有意狭窄病変の数($n=178$, $r=-0.29$, $p<0.001$)(図 4)とそれぞれ有意な負の相関関係を示した。年齢ともそれぞれ有意な負の相関関係(IMT: $n=120$, $r=-0.40$ 、

図 4. 血清遊離テストステロン濃度は冠動脈の有意狭窄病変数と有意な負の相関関係がある(単回帰分析)



$p<0.001$; baPWV: $n=192$, $r=-0.47$, $p<0.001$; 冠動脈の有意狭窄病変の数: $n=178$, $r=-0.43$, $p<0.001$)を示したが、その他の因子とは有意な相関関係がなかった。

重回帰分析により年齢で補正すると血清遊離テストステロン濃度は冠動脈の有意狭窄病変の数とのみ有意な相関関係を示した。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

本研究では中高年男性の内因性血中男性ホルモン濃度低下が血管の動脈硬化の進行に関与している成果が得られた。この成果は国外での報告と矛盾せず、内因性血中男性ホルモン濃度低下と血管の動脈硬化との関係をより確実なものとした。さらに、本研究成果は国内では初めてのものであり、また、今後の男性の動脈硬化に対する治療戦略の可能性を示唆した貴重な報告であるものと考えられる。

(3) 今後の展望

本研究では中高年男性の内因性血中男性ホルモン濃度が低下している症例ほど血管の動脈硬化が進行していることから、男性ホルモンが血管の動脈硬化に対する保護的作用を有する可能性が示唆された。今後は更年期男性に対する男性ホルモンの投与により、血管の動脈硬化の進行が抑制されるか否か

を確認することが必要であると考えられる。

もし男性ホルモンの投与によって中高年男性の血管の動脈硬化が抑制され、健康増進がはかられれば、医療費増大の削減につながり、医学のみならず国民福祉に貢献する成果が得られるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Sumino Hiroyuki, Ichikawa Shuichi, Kasama Shu, Takahashi Takashi, Kumakura Hisao, Takayama Yoshiaki, Kanda Tsugiyasu, Murakami Masami, Kurabayashi Masahiko. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in postmenopausal women. *Maturitas*, 62, 53-57, 2009, 査読有.

Sumino Hiroyuki, Ichikawa Shuichi, Kasama Shu, Takahashi Takashi, Sakamoto Hironosuke, Kumakura Hisao, Takayama Yoshiaki, Kanda Tsugiyasu, Murakami Masami, Kurabayashi Masahiko. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Hypertension Research*, 31, 1191-1197, 2008, 査読有.

Sumino Hiroyuki, Ichikawa Shuichi, Kasama Shu, Takahashi Takashi, Sakamoto Hironosuke, Kumakura Hisao, Takayama Yoshiaki, Kanda Tsugiyasu, Murakami Masami, Kurabayashi Masahiko. Relationship between brachial arterial endothelial function and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Circulation Journal* 71, 1555-1559, 2007, 査読有.

[学会発表](計4件)

角野博之、Relationship between endogenous free testosterone levels and degree of coronary artery atherosclerosis in men、第73回日本循環器学会総会、2009年3月22日、大阪国際会議場。

角野博之、脂質異常症患者におけるLDL-コレステロール/HDL-コレステロール比と血液レオロジーとの関係、第55回日本臨床検査医学会学術集会、2008年11月29日、名古屋国際会議場。

角野博之、骨粗鬆症または骨量減少閉経後女性における塩酸ラロキシフェンの血圧及びレニン・アンジオテンシン・アルド

ステロン系への影響、第23回日本更年期医学会学術集会、2008年11月15日、ワークピア横浜。

角野博之、骨粗鬆症閉経後女性における頸動脈内膜中膜複合体の肥厚、第54回日本臨床検査医学会学術集会、2007年11月24日、大阪国際会議場。

6. 研究組織

(1)研究代表者

角野 博之 (SUMINO HIROYUKI)
高崎健康福祉大学・看護学部・准教授
研究者番号：10375579

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

酒巻 哲夫 (SAKAMAKI TETSUO)
群馬大学・医学部・教授
研究者番号：20124654

市川 秀一 (ICHIKAWA SHUICHI)
群馬大学・医学部・講師
研究者番号：50396660