3. 性ホルモン・閉経と動脈硬化

秋下 雅弘

Key words : アンドロゲン, テストステロン, DHEA, 老化

(日老医誌 2008; 45: 291-294)

はじめに

動脈硬化性疾患の発症頻度に明らかな性差があり、特に女性では閉経後に増加することから、エストロゲンの動脈硬化抑制作用が注目されてきた。しかし、その臨床応用としてのエストロゲン補充療法は、2002年に発表された Women's Health Initiative に代表されるように、閉経後女性の動脈硬化性疾患を減らすことができず、特に高齢女性に対してはむしろ増加に働く懸念がある。一方、エストロゲンに対して悪玉と見なされてきたアンドロゲンにも生理的役割があり、特に高齢男性のテストステロン減少はむしろ動脈硬化の危険因子であるとする報告が多くみられるようになった。動脈硬化以外にも、勃起障害、うつや火照りなどの男性更年期障害に骨粗鬆症や認知症を加えて、テストステロンの減少に関連する中高年男性の病態を包括して Late-onset hypogonadism (LOH) という概念が提唱されている。また、副腎由来のアンドロゲンである dehydroepiandrosterone (DHEA) が抗老化ホルモンとして注目されているように、女性の動脈硬化にもアンドロゲンは必ずしも悪影響を及ぼしていないと考えられるようになってきた。

本稿では、高齢男性におけるアンドロゲン低下がどのように動脈硬化に影響するか解説し、さらに閉経後女性の動脈硬化におけるアンドロゲンの意義についても述べる。

男性におけるアンドロゲン低下と動脈硬化

男性におけるアンドロゲンの血中濃度は加齢により徐々に低下し、それに並行して動脈硬化性疾患も増加す

るため、両者の関連は年齢という交絡因子を考慮して解釈する必要がある。心筋梗塞慢性期の中年男性患者を同年齢の対照群と比べた研究¹⁾では、血中総テストステロン濃度は心筋梗塞群で低値であり、脳梗塞急性期の高齢男性患者でも総テストステロンおよび遊離テストステロン濃度は疾患群で低値であった²⁾。また、40~70歳の男性1,709名を対象とした Massachusetts Male Aging Study という疫学研究の横断調査³⁾では、遊離テストステロン低値および DHEA-sulfate (DHEA-S) 低値は独立した心疾患の危険因子であった。このようにアンドロゲン低下が心血管疾患に関係する要因としては、動脈硬化に対する影響が大きいと考えられる。実際、アンドロゲン低下と動脈硬化指標との関連についてはいくつかの研究があり、冠動脈疾患患者において血管造影上の冠狭窄率と遊離テストステロン濃度との間に負の相関関係を認めたこと、エコーにより定量した頸動脈内膜・中膜肥厚が総テストステロン濃度の低値と関連したことが報告されている。ロッテルダム研究⁴⁾では、総テストステロンおよび活性型の bioavailable テストステロン値が腹部大動脈石灰化の程度と関連したのみならず、平均6.5年の追跡期間における石灰化の進行にも関連した。

血管内皮機能障害は動脈硬化の初期変化として重要な指標であり、主に一酸化窒素 (Nitric Oxide, NO) の産生/利用障害に基づくと考えられる。生活習慣病患者を主体とした中高年男性患者を対象に、性ホルモン濃度と内皮依存性血管拡張反応である上腕動脈の血流依存性血管拡張能 (Flow-mediated dilation, FMD) を測定した著者らの検討⁵⁾では、血清総テストステロン濃度および遊離テストステロン濃度は FMD と正相関した (図1)。両者の関連は年齢や体格指数 (BMI)、高血圧などの動脈硬化危険因子で補正してもかわらず、テストステロンが直接血管内皮に作用する可能性を示唆した。一方、DHEA-S 濃度は FMD と単相関したものの、動脈硬化危

A. 散布図と単回帰

B. FMDを従属変数とした重回帰

	標準回帰係数	p値
テストステロン	.198	.004
年齢	-.302	.000
BMI	-.174	.012
高脂血症	-.040	.547
高血圧	-.020	.797
糖尿病	-.086	.215
喫煙	-.230	.001

図1 中高年男性における血清テストステロン濃度と血管内皮機能（文献5）より引用）

生活習慣病患者を主体とした中高年男性患者（187名、平均 47 ± 15 歳）を対象に、性ホルモン濃度と内皮依存性血管拡張反応である上腕動脈の血流依存性血管拡張能（Flow-mediated dilation, FMD）を測定した。総テストステロンおよび遊離テストステロンは、様々な交絡因子を独立変数とした重回帰分析でも有意なFMDの規定因子であった。

陰因子で補正すると有意な関連はみられなくなった。血清エストラジオール濃度はFMDと全く関連していなかった。

テストステロンの低下は、動脈硬化危険因子にも関係することが報告されている。HDL-コレステロール低下、トリグリセリド増加といった脂質変化に加え、高血圧、インスリン抵抗性、内臓脂肪蓄積が指摘されている。上述したMassachusetts Male Aging Studyでは、テストステロン低値がその後の2型糖尿病発症につながることを報告している。最近話題のメタボリックシンドロームは、内臓肥満を基盤としてこれらの代謝性異常が蓄積した病態であり、アンドロゲンの低下と関連することが報告されている⁶⁾。

アンドロゲン補充療法の効果と基礎研究の成績

高齢男性のテストステロン低下に対する補充療法の試みも行われている。すべて小規模臨床試験ではあるが、筋肉量の増加に対比した体脂肪の減少、インスリン感受性の改善、LDL-コレステロールの低下が報告されているが、効果が認められなかったとする報告も同程度みられる。血管内皮機能に関しては、テストステロンを静脈内投与すると60分後にはFMDが改善したことが報告されている⁷⁾。

これらの臨床研究の結果を理論的に裏付ける基礎実験の成績はまだ十分になく、その点がアンドロゲン補充療法の普及を阻害する一つの要因にもなっている。血管壁にもアンドロゲン受容体があるが、筆者らの検討では、

テストステロンやアンドロゲン様作用のある漢方薬⁸⁾による内皮細胞でのNO産生亢進は、アンドロゲン受容体を介したNO合成酵素の活性化によるものであった。雄のアンドロゲン受容体欠損マウスは晩発性肥満を来すが、その原因は行動活性の低下に伴うエネルギー消費の低下によるとされている⁹⁾。この2つは、アンドロゲン低下が血管内皮機能障害およびメタボリックシンドロームの原因となりうることを示すものであり、今後さらに詳細な分子機序を明らかにするべきである。

閉経後女性におけるアンドロゲンと動脈硬化

閉経前の若年女性で内因性エストロゲンが動脈硬化予防・血管保護に働くことに異論はないであろう。若年者のFMDに性差があり、女性ではエストロゲンの周期的変動に依存してFMDが変動すること¹⁰⁾もこの点を支持する。それに対して、エストロゲン濃度が著しく低下した閉経後女性では性ホルモンの意義が変わってくると考えられる。

図2に、著者らがFMDと性ホルモン濃度を測定した50～69歳の中高年男女のホルモン濃度を示す。総テストステロン濃度は女性ではもちろん低く、男性の約1/10しかない。また、DHEA-S濃度も女性では男性より低いが、エストラジオールすら女性では男性の半分程度しかないことに注目すべきである。つまり、閉経後女性のホルモン環境には、閉経前女性に比べるともちろん、同年代の男性と比べてもよいところが無いのである。このようなホルモンの低下に比して、動脈硬化性疾患とい

図2 中高年男女の性ホルモン濃度

生活習慣病患者を主体とした50～69歳の外来患者を対象に、dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S)、総テストステロン (Total-T)、エストラジオール (E2) 濃度を測定し、年代別に示した。

A. 散布図と単回帰

B. FMDを従属変数とした重回帰

	標準回帰係数	p値
DHEA-S	.344	.003
年齢	-.029	.805
BMI	.083	.579
高脂血症	-.291	.010
高血圧	-.195	.117
糖尿病	-.183	.212
喫煙	.021	.844

図3 閉経後女性における血清 DHEA-S 濃度と血管内皮機能 (文献11)より引用)

生活習慣病患者を主体とした閉経後女性患者 (115名, 平均 57 ± 5 歳, 48～65歳) を対象に, 性ホルモン濃度と内皮依存性血管拡張反応である上腕動脈の血流依存性血管拡張能 (Flow-mediated dilation, FMD) を測定した. dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) は, 様々な交絡因子を独立変数とした重回帰分析でも有意な FMD の規定因子であった。

う点では閉経後の中高年女性もまだ男性より頻度が少ないが, 70歳くらいで性差は消失し, 血管内皮機能は中高年ですでに男女同程度に障害されている。

これらを背景に, 改めて閉経後女性の FMD と性ホルモン濃度との関連を解析してみた。図3に示すように, FMD は DHEA-S 濃度と正相関し, 両者の関連は年齢や BMI, 高血圧などの動脈硬化危険因子で補正しても有意

であった¹¹⁾。それに対し, エストラジオール濃度は FMD と全く関連せず, また男性とは異なりテストステロン濃度も FMD と関連していなかった。

ま と め

アンドロゲンの低下が動脈硬化に結びつくという確証はまだない。筆者らの結果も含めて上述した研究のほと

んどは横断研究であり、否定的報告も多いことから、アンドロゲン低値が、しかもどの程度の低値が動脈硬化に関係するのかについて、大規模縦断研究により確認する必要がある。加齢とともに成長ホルモンなどアンドロゲン以外のホルモンも低下し、動脈硬化を含む様々な老年疾患に関与するとされる。したがって、アンドロゲンと動脈硬化の関係は、これらのホルモンも含めて検討していくことが重要だと思われる。また、閉経後女性に対するエストロゲン補充療法では観察研究と介入試験とで結果が著しく異なったように、アンドロゲン補充療法の効果についても試験デザインに注意しながら評価を定めていく必要があろう。いずれにしても、善玉エストロゲン vs. 悪玉アンドロゲンという単純な図式は古く、性ホルモンの意義は明らかに男女で異なるという認識を持つことが重要だと思われる。

文 献

- 1) Sewdarsen M, Vythilingum S, Jialal I, Desai RK, Becker P: Abnormalities in sex hormones are a risk factor for premature manifestation of coronary artery disease in South African Indian men. *Atherosclerosis* 1990; 83: 111-117.
- 2) Jeppesen LL, Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS, Winther K: Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 749-754.
- 3) Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB, Longcope C: Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 217-228.
- 4) Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA: Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3632-3639.
- 5) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al.: Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res* 2007; 30: 1029-1034.
- 6) Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al.: Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036-1041.
- 7) Ong PJ, Patrizi G, Chong WC, Webb CM, Hayward CS, Collins P: Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 85: 269-272.
- 8) Yu J, Eto M, Akishita M, Kaneko A, Ouchi Y, Okabe T: Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: A possible involvement of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353: 764-769.
- 9) Fan W, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Sato T, et al.: Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity caused by decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion. *Diabetes* 2005; 54: 1000-1008.
- 10) Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, et al.: Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92: 3431-3435.
- 11) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, et al.: Association of plasma dehydroepiandrosterone-sulfate levels with endothelial function in postmenopausal women with coronary risk factors. *Hypertens Res* 2008; 31: 69-74.