

# Aging and Androgen

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/40182">http://hdl.handle.net/2297/40182</a>

## 加齢とアンドロゲン

並木 幹夫\*<sup>1</sup> 高 栄哲 高島 三洋\*<sup>2</sup>

\* 1 金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学 (泌尿器科学) \* 2 根上総合病院泌尿器科

**要旨:** 住民検診を受診したいいわゆる健康高齢男性では、加齢に伴い血中 free testosterone (Free-T), estradiol の低下を認めたが, total testosterone (Total-T) は変化しなかった。Free-T の変化は骨密度, 末梢血赤血球数の低下と有意な相関を示したが, estradiol は相関を認めなかった。現在性腺機能の評価に最も汎用されている Free-T の基準値の設定の見直しが行われているが, bioavailable testosterone 測定の新しい方法が開発され, 将来の臨床応用が期待される。主に副腎から分泌される dehydroepiandrosterone (DHEA) と DHEA sulfate も加齢とともに有意に低下したが, これらのホルモンの役割および抗加齢を目的とした補充療法の意義については不明な点が多い。

**key words** 加齢, アンドロゲン, テストステロン

## はじめに

女性の加齢に伴うエストロゲンの低下およびエストロゲン低下に起因する更年期障害はよく知られている。一方, 加齢に伴うアンドロゲンの低下についての報告は余り多くなく, それに起因する男性更年期障害の存在もごく最近注目されてきたばかりである<sup>1)</sup>。本稿では加齢に伴うアンドロゲンの変化について概説すると同時に, 最近注目されている bioavailable testosterone と DHEA の意義についても言及する。

## Aging and Androgen

Mikio Namiki\*<sup>1</sup>, Eitetsu Koh and Mitsuhiro Takashima\*<sup>2</sup>  
Department of Integrative Cancer Therapy and Urology,  
Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences\*<sup>1</sup>  
and Department of Urology, Neagari General Hospital\*<sup>2</sup>

key words : aging, androgen, testosterone

\* 1 金沢市宝町 13-1 (076-265-2390) 〒 920-8640

## I. 加齢に伴うアンドロゲンの変化

高齢者の性腺機能低下は, その症状が特異的でなく, また多因子性であるため診断が難しい。高齢者ではアンドロゲンによるフィードバック機構が変化したり, アンドロゲン受容体濃度が変化することも性腺機能低下の原因と考えられているが, 性腺機能低下の最大の原因は血中アンドロゲンの低下に起因することは明らかである。このため血中アンドロゲン濃度の測定が最も信頼性の高い診断法である。

加齢に伴う血中アンドロゲン濃度の低下に関する報告は少なくないが, その低下が加齢そのものによる低下か, 高齢者が有する慢性疾患に伴うものか, 加齢に関連する他の因子に起因かについてはまだ議論のあるところである<sup>2)</sup>。

加齢とともに低下するホルモンとして, total testosterone (Total T), free testosterone (Free T), estradiol, dehydroepiandrosterone (DHEA), dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) などが報告されている<sup>3~6)</sup> が, その臨床的意義については必ずしも明らかではない。図 1 ~ 5 は石川

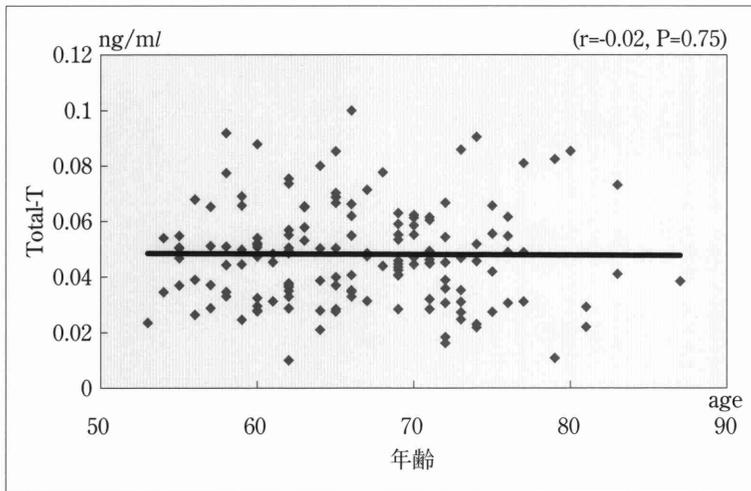


図1 年齢と total testosterone  
有意な相関を認めなかった。(スピアマン順位相関係数検定)

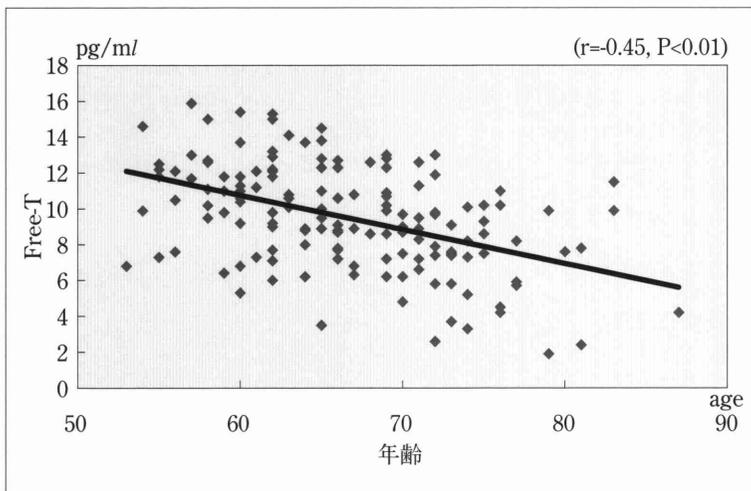


図2 年齢と free testosterone  
有意な負の相関を認めた。(スピアマン順位相関係数検定)

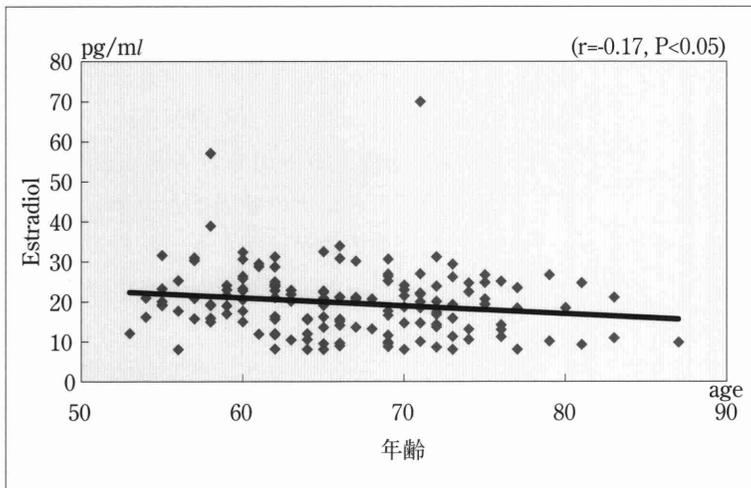


図3 年齢と estradiol  
有意な負の相関を認めた。(スピアマン順位相関係数検定)

県の町民検診を受診したいわゆる健康な集団で、各種ホルモンの加齢に伴う変化を見たものであるが、Total T 以外のホルモンは加齢に伴い有意に低下している。Total T は加齢によっても変化していないが、性ホルモン結合グロブリン (sex

hormone binding globulin, SHBG) が加齢とともに増加するため、ホルモン作用発現に関与している遊離型 testosterone (後述) は加齢とともに減少する。主に現在活性型アンドロゲン濃度を評価するため用いられている Free T は、最近基準

図4 年齢と DHEA  
有意な負の相関を認めた。(スペアマン順位相関係数検定)

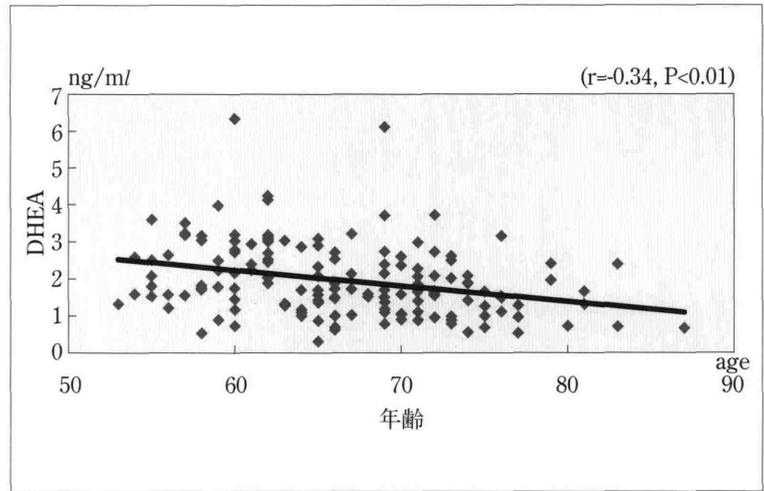


図5 年齢と DHEAS  
有意な負の相関を認めた。(スペアマン順位相関係数検定)

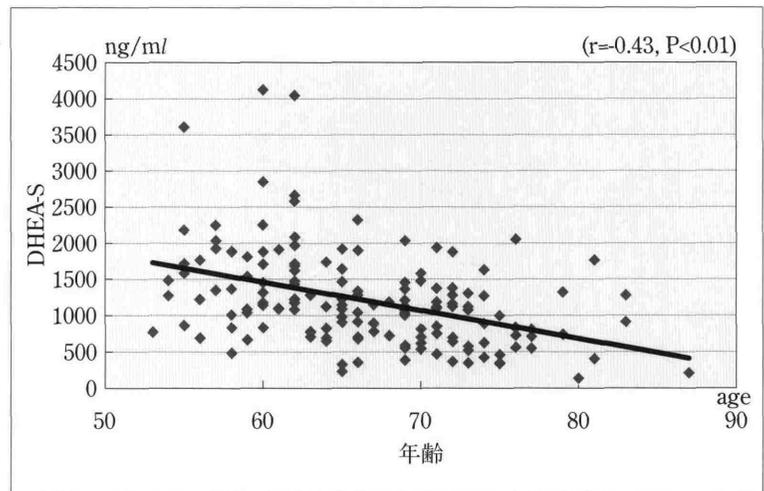
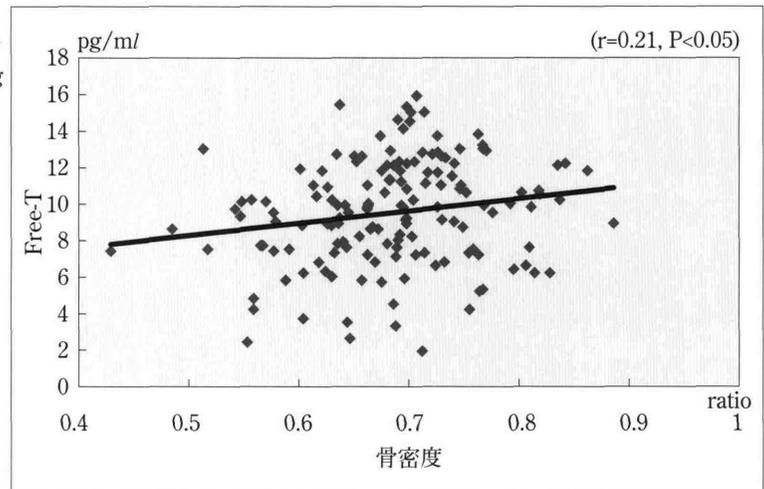


図6 Free testosterone と骨密度  
有意な正の相関を認めた。(スペアマン順位相関係数検定) 骨密度は young adult との比 (ratio) で表示している。



値の見直しが行われたが、以前の基準値より大幅に基準値が下がり臨床の現場で混乱が生じている。このため新しい基準値の設定に向け議論が行われており、近日中に発表される予定である（私信）。

前述の町民検診では加齢に伴うホルモンの変化の臨床的意義を調べるために、各種ホルモン濃度と骨密度および末梢血赤血球数の相関を検討した。骨密度と有意な正の相関を示したのはFree T（図6）のみで、女性の場合骨密度と関係が深

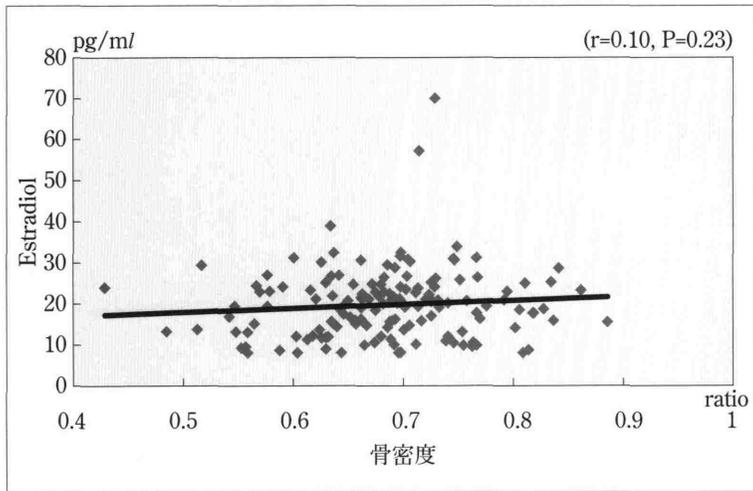


図7 Estradiol と骨密度  
有意な相関を認めなかった。(スเปアマン順位相関係数検定) 骨密度は young adult との比 (ratio) で表示している。

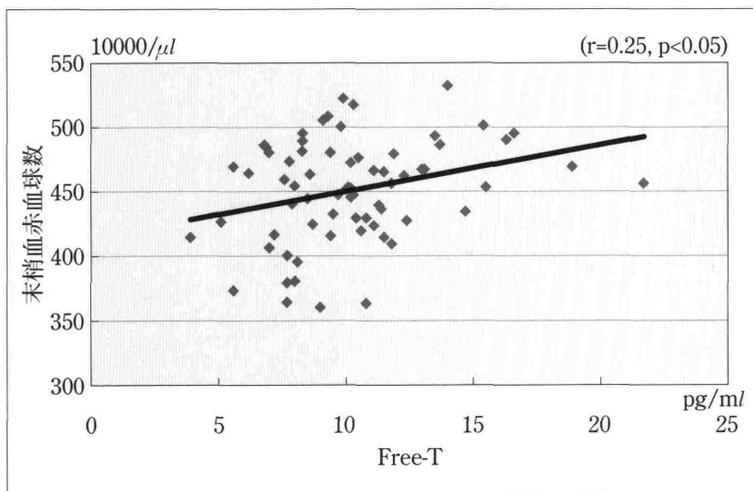


図8 Free testosterone と末梢血赤血球数  
有意な正の相関を認めた。(スเปアマン順位相関係数検定)

い estradiol は男性では有意な相関を示さなかった (図7)。赤血球数と有意な正の相関を示したのも Free T (図8) のみで、他のホルモンは有意な相関を示さなかった。

## II. Bioavailable testosterone 測定とその意義

性腺機能を評価する最も生理的な指標は血中 testosterone の測定であるが、血中 testosterone は大きく共有結合型と非共有結合型とに分類される。共有結合型はグルクロン酸や硫酸と抱合し、水溶化し非活性型となる。一方、非共有結合型は蛋白結合型 testosterone と考えられ、アルブミンや SHBG などと水素結合やファンデルワイス力で比較的弱く結合している。これら全体は容易に有機溶媒で抽出され Total T とされている。ところが、アルブミンに結合する testosterone (Alu-T) は SHBG と結合した testosterone

(SHBG-T) よりも結合力が弱く、容易に遊離し、遊離型 testosterone (Free T) と合わせて bioavailable testosterone (BAT) と呼ばれている (図9)<sup>7)</sup>。つまり、BAT は硫酸によって除去される SHBG-T 分画以外の free T と Alu-T を合計したものと考えられている。現在、硫酸沈降法によって SHBG-T を処理して BAT を測定する方法が、他のステロイドの影響が少なく最も信頼できる方法と考えられている。しかし、硫酸沈降法による測定は極めて時間を要し、自動化も困難だと考えられている。このため、Total T, SHBG, albumin を測定して換算する calculated bioavailable testosterone を BAT の代用していることもあるが、経費や時間がかかる点がいやなり難点である。ごく最近 SHBG-T をカラムに吸着して除去後、BAT を測定する方法が開発され、自動化が可能のため将来の臨床応用が期待されている<sup>8)</sup>。新しい方法で測定した BAT と calculated BAT は有意に相関し、測定の信頼性

図9 血中で testosterone の存在様式とその割合

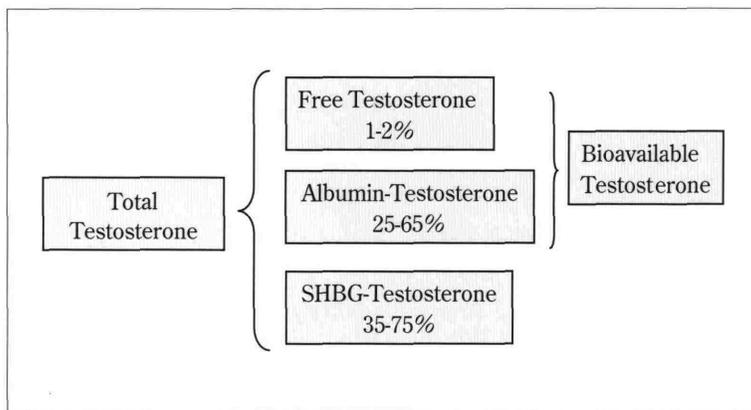
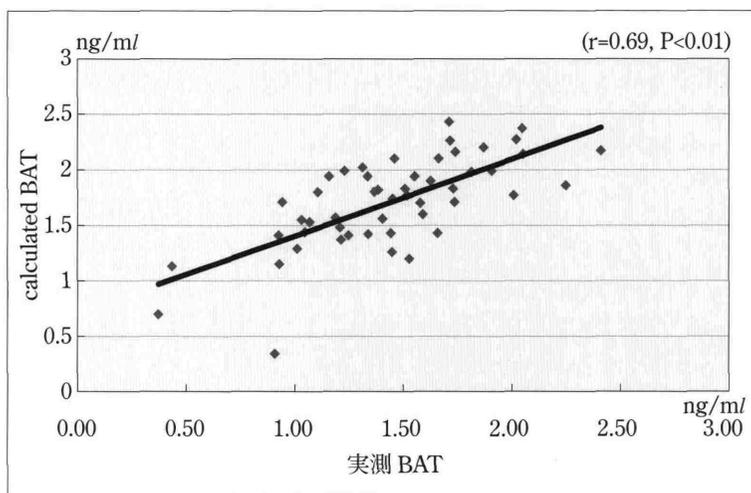


図10 実測 bioavailable testosterone と calculated bioavailable testosterone 有意な正の相関を認めた。(スピアマン順位相関係数検定)



も証明されている (図10)。

### Ⅲ. DHEA, DHEA-S のアンドロゲン作用

DHEA とその硫酸エステルである DHEA-S は副腎皮質から主に分泌されるアンドロゲンである。ヒトでは DHEA と DHEA-S は副腎、末梢で平衡状態にあるが、その血中半減期はそれぞれ 30 分、7～20 時間と DHEA-S の方が長い、臨床マーカーとして DHEA-S が用いられることが多い。

DHEA は testosterone と比しアンドロゲン作用が弱い余り重要視されていなかったが、最近多くの可能性を有するホルモンとして期待されてきた。DHEA には抗糖尿病、抗動脈硬化、抗肥満、抗骨粗鬆症、抗癌、抗自己免疫等の種々の有益な作用が動物実験で証明されてきた。ヒトでは加齢に伴い血中 DHEA が低下するため、

DHEA 補充療法の抗加齢としての有用性が検討されてきた。Morales ら<sup>9)</sup> は、高齢男女に DHEA を毎日 50 mg 投与することで、有意な sense of well being の改善を報告している。Yen ら<sup>10)</sup> は DHEA を補充された高齢男性で lean body mass と筋力の増強、fat mass の減少を認めたと報告している。しかし、DHEA 補充療法の有用性を認めない報告や、男女で効果が異なるという報告もある<sup>11)</sup>。

以上のように、現時点での DHEA 補充療法の臨床評価は見解が一定していない。この原因の一つは DHEA の作用機序が必ずしも解明されていないことに起因する。DHEA の作用機序の一つは末梢細胞における intracrine、すなわち testosterone や estradiol への変換による間接作用である。直接作用としては脳における neurotransmitter receptor を介する neurosteroid としての作用が sense of well-being の改善に関係していると考えられている<sup>12)</sup>。しかし、

DHEA 特異的受容体の有無については不明で、その解明が待たれる<sup>13)</sup>。

## おわりに

Aging male の治療を考える上で、加齢に伴うアンドロゲンの変化を正確に捉えることが必要であるが、Free-T の基準値設定、BAT 測定法の確立、DHEA のアンドロゲンとしての意義の解明など、解決すべき課題がまだ多い。

## 文 献

- 1) Schulman, C. and Lunenfeld, B.: The aging male. *World J Urol*, **20**, 4-10, 2002.
- 2) Schatzl, G., et al.: Serum androgen levels in men: impact of health status and age. *Urology*, **61**, 629-633, 2003.
- 3) Gray, A., et al.: Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab*, **73**, 1016-1025, 1991.
- 4) Vermeulen, A. and Kaufman, JM.: Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res*, **43**, 25-32, 1995.
- 5) Morley, JE., et al.: Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism*, **46**, 410-413, 1997.
- 6) Harman, SM., et al.: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, **86**, 724-731, 2001.
- 7) Vermeulen, A.: Diagnosis of partial androgen deficiency in the aging male. *Ann Endocrinol*, **64**, 109-114, 2003.
- 8) personal communication.
- 9) Morales, AJ., et al.: Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab*, **78**, 1360-1367, 1994.
- 10) Yen, SS., et al.: Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann New York Acad Sci*, **774**, 128-142, 1995.
- 11) Baulieu, EE., et al.: Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA*, **97**, 4279-4284, 2000.
- 12) Bergeron, R., et al.: Potentiation of neuronal NMDA response induced by dehydroepiandrosterone and its suppression by progesterone: effects mediated via sigma receptors. *J Neurosci*, **16**, 1193-1202, 1996.
- 13) Allolio, B. and Arlt, W.: DHEA treatment: myth or reality?. *Trends Endocrinol Metab*, **13**, 288-294, 2002.