

氏名(本籍) 佐々木 昭彦(福井県)
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与番号 乙第 1336号
 学位授与日付 平成 15年 3月 13日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 学位論文題目 内因性アンドロゲンと総頸動脈内膜中膜肥厚の関連について
 審査委員 (主査) 教授 安田 圭吾
 (副査) 教授 森田 啓之 教授 玉舎 輝彦

論文内容の要旨

【背景及び目的】

近年、動脈硬化性疾患の頻度や性差と関連する要因の一つとして性ステロイドの役割が注目されており、特にエストロゲンの抗動脈硬化作用について多くの研究が報告されている。これと比較すると、男性におけるアンドロゲンの役割についての研究は未だ少ない。過去の研究ではアンドロゲンが動脈硬化促進的に働くことを示唆する成績は得られていない。むしろ、テストステロンの低下が動脈硬化の代謝性リスクファクターに悪影響を及ぼす可能性が示唆されている。また、冠動脈疾患を発症した患者での低テストステロン血症が報告されているが、冠動脈疾患と血中テストステロンの関連を調べた前向き研究では、低テストステロン血症との関連は認められておらず、テストステロンの役割に結論は得られていない。テストステロン以外の内因性アンドロゲンの中で、dehydroepiandrosterone sulfate (以下DHEAS) は血中に最も多量に存在するアンドロゲンであり、動脈硬化進展に対する抑制的な影響が報告されている。しかしながら、動脈硬化のひとつの指標とされる頸動脈内膜中膜肥厚とDHEASに関する前向き研究において、両者の関連について否定的な見解が示されるなど定説は得られていない。本研究では、内因性アンドロゲンと冠動脈疾患のリスクファクターである脂質代謝、インスリン抵抗性、そして肥満及び体脂肪分布の関連について検討し、さらに、動脈硬化の指標とされる総頸動脈内膜中膜肥厚と内因性アンドロゲンとの関連を解析した。

【対象および方法】

対象は1996年から1998年に人間ドック精密コースを受診した男性400人である。平均年齢は 50.6 ± 8.2 歳、平均body mass index (以下BMI) は 23.3 ± 2.9 kg/m²である。対象者において冠動脈疾患の既往や心電図で虚血性変化を示した例は除外した。内因性アンドロゲンは、-20°Cにて凍結保存した血清を用いRIA法にて測定した。また血中において蛋白と結合していない遊離テストステロンを併せて評価するため、total testosterone (以下total T), sex hormone-binding globulin, 血清アルブミン値よりbioavailable testosterone (以下bioavailable T) を算出した。動脈硬化の指標として、10Mhzプローブを用いて超音波検査で計測した総頸動脈内膜中膜複合体厚 (intimal-medial thickness of common carotid artery :IMT) を用いた。肥満の指標として、BMI, インピーダンス法により計測した体脂肪率、腹部CT検査で臍の高さでの内蔵脂肪面積 (intra-abdominal fat area : IAF) と皮下脂肪面積 (abdominal subcutaneous fat area : ASF) を測定した。また、75g経口ブドウ糖負荷試験を行い、空腹時血糖値、血糖曲線下面積、空腹時インスリン値、インスリン曲線下面積、インスリン抵抗性の指標HOMA-Rを算定した。さらに、血清脂質、血圧も測定した。解析には、Statistical Analysis System (SAS) version 6.12 for Windowsを用い、Spearmanの順位相関係数によって評価を行った。

【結果】

血清total T濃度と各因子との相関について、単相関ではtotal Tと年齢は相関を認めなかった。肥満、体脂肪分布の因子については、BMI, 体脂肪率, IAF, ASFと有意な負の相関を認めた。糖代謝関連因子ではFPG, F1R1, HOMA-R, AUC-PG, AUC-IRIと負の相関を示し、血清脂質についてはHDLコレステロールと正相関

を、中性脂肪と負の相関を認めた。血圧とも有意な負相関を認めた。これらの相関は年齢及び喫煙を統計学的に補正しても保たれていた。血清bioavailable T濃度と各因子との相関ではtotal Tとは異なり、単相関でbioavailable Tと年齢は負の相関を示した。また、肥満、体脂肪分布の因子と負相関を認め、糖代謝関連因子と負の相関を示し、HDLコレステロールと正相関を認めた。血圧とも有意な負の相関を認めた。年齢と喫煙を補正してもこれらの有意な相関はFPG, AUC-PG及びHbA1cを除いて保たれていた。血清DHEAS濃度と各因子との相関は、単相関で年齢がDHEASと最も強い負相関を示し、年齢と喫煙を補正した偏相関では、BMI、体脂肪率、ASFが有意に正相関したがIAFは有意な相関を示さなかった。糖代謝関連因子もDHEASと有意な相関は示さず、血清脂質についてはHDLコレステロール値と弱い正相関を認めるのみであった。IMTと各因子との相関では単相関で年齢はIMTと正相関を示した。年齢と喫煙を補正し偏相関を検討したところ、bioavailable TがIMTと弱い正相関を示したが、total TとDHEASはIMTと有意な相関を示さなかった。またbioavailable TとIMTの相関についてBMI, HOMA-R, HDLコレステロール、血圧の影響を考慮して検討したところ正の相関はより増強され、同様の手法にてtotal Tにも有意な正相関を認めた。その他IAFがIMTと正の相関を示したが、BMIや体脂肪率は相関を認めなかった。IMTはFPG, FIRI及びHOMA-Rと正の相関を示し、HDLコレステロール値に負の相関を認めた。血圧との有意差は認めないものの正相関する傾向が認められた。

【考察】

テストステロンと動脈硬化リスクファクターの関連については、脂質代謝を介した影響、特にHDLコレステロールと正の相関関係があるとの報告が複数なされており、今回の我々の結果でも脂質代謝への影響は抗動脈硬化作用的であった。他の動脈硬化促進因子としてインスリン抵抗性の関与が挙げられるが、本研究においてtotal T及びbioavailable Tはインスリン抵抗性指標と負の相関を示し、テストステロンがインスリン抵抗性に対し抑制的に働く可能性を示していると考えられる。また動脈硬化を促進する独立した因子として腹部脂肪蓄積が注目されているが、total T及びbioavailable Tと肥満、脂肪分布に関する因子はすべて負の相関を示した。今回の結果からはtotal T及びbioavailable Tは動脈硬化のリスクファクターに関して抑制的に作用している可能性が示唆されたが、動脈硬化の初期変化を反映するといわれるIMTについては、bioavailable Tは正相関を示し、特に、動脈硬化のリスクファクターが与える影響を考慮した多変量解析において、bioavailable TはIMTに対しより強い正の相関を示し、total Tも弱いながらもIMTに正の相関を示した。今回の結果は従来よりテストステロン値が動脈硬化のリスクファクターと負の相関を示すことが多くの報告で認められているにもかかわらず、前向き研究ではそのような関係が得られていない事実を考える上で興味深いと思われる。テストステロン投与は加齢変化に伴う身体機能及び精神活動の減退への改善効果が期待されているが、我々の成績はテストステロンが心血管系へ及ぼす影響を慎重に評価する必要性を指摘している。一方、DHEASは頸動脈内膜中膜肥厚と関連を示さず、脂質代謝及びインスリン抵抗性との関連も認めず、体脂肪分布においても腹部皮下脂肪量と正相関を認めたのみであった。我々の成績からは、DHEAS濃度の変化が加齢に伴う現象であり、加齢に伴う身体的変化のひとつのマーカーではあるが、DHEASが直接的あるいは間接的に抗動脈硬化作用を有する可能性は否定的であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 佐々木昭彦は、成人男性における内因性アンドロゲンと動脈硬化のリスクファクターとの関連を明らかにし、またテストステロンが肥満、体脂肪分布、糖代謝、脂質代謝、血圧とは独立して動脈硬化に影響する可能性を明らかにした。本研究は、アンドロゲンが人体に及ぼす影響を検討する上で重要な知見となると共に、肥満、糖尿病、高脂血症及び動脈硬化性疾患など生活習慣病における病態解明の進展に少なからず寄与するものと認められる。

[主論文公表誌]

内因性アンドロゲンと総頸動脈内膜中膜肥厚の関連について

岐阜大医紀 51 ; 29-37 (2003)