

不思議な性ホルモン

巻頭インタビュー

東京大学大学院医学系研究科教授（老年病学）

秋下雅弘

構成◎飯塚りえ *composition by Rie Izuka*

イラストレーション◎小湊好治 *illustration by Koji Kominato*

ホルモン療法は 老年病予防の切り札となるか!?

ギリシャ語で「刺激するもの」という意味のホルモンの存在は、18世紀ごろにはすでに知られていた。体内で分泌されるホルモン様の物質は、現在見つかっているだけでも100種類以上ある。それぞれの分量はごくわずかだが、そのどれもが、体温や糖の血中濃度を調節するなど生理機能を整える物質だ。なかでも性ホルモンと呼ばれるいくつかの物質は生殖に関わる重要なホルモンなのだが、老化と深い関わりがあるとして注目が集まっている。

「ホルモン」には、アミノ酸から生成されるペプチドホルモン、血液中のコレステロールから生成されるステロイドホルモン、アミノ酸誘導体ホルモン、プロスタグランジンといった種類があり、免疫、生殖、脳内の情報伝達、消化、排泄など生命活動を維持する役割を担っています。脳内の視床下部という部位で分泌がコントロールされ、脳下垂体、甲状腺、すい臓、精巣、卵巣といった臓器で生成されます。

エストロゲンやアンドロゲンといった性ホルモンは、ステロイド系です。女性ホルモンとして代表的なエストロゲンは、主に卵巣内の卵胞や黄体から分泌される

ホルモンで、女性の月経や妊娠をコントロールし、また皮下脂肪を増やしたり、コラーゲンの生成を促すといった働きで、女性らしい丸みを帯びた体型、肌や毛髪のハリやツヤを作ります。エストロゲンにはまた、破骨細胞の作用を抑制して骨芽細胞を増やすといった働きもあります。エストロゲンが減少した閉経後の女性に骨粗鬆症が多いのは、そのためです。また食物などで取り入れたビタミンDを活性型ビタミンD₃に変換させるのもエストロゲンの作用です。

“男性ホルモン”とされるアンドロゲンには、精巣で作られるテストステロンと副腎皮質で生成されるデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）などがあります。アンドロゲンにも男性を“男性らしく”する作用があります。具体的には——（1）筋肉を増強させ、男性らしい体のラインを作る。（2）タンパク質を筋肉や内臓に変える助けをする。（3）内臓脂肪を抑制する。（4）皮脂の分泌を促進する。（5）体毛の発育を促進する。（6）生殖器官や精子を形成する。（7）性欲を高める——といったものです。テストステロンは、運動選手のドーピングに使用される薬剤とえば、その作用が想像しやすいでしょう。

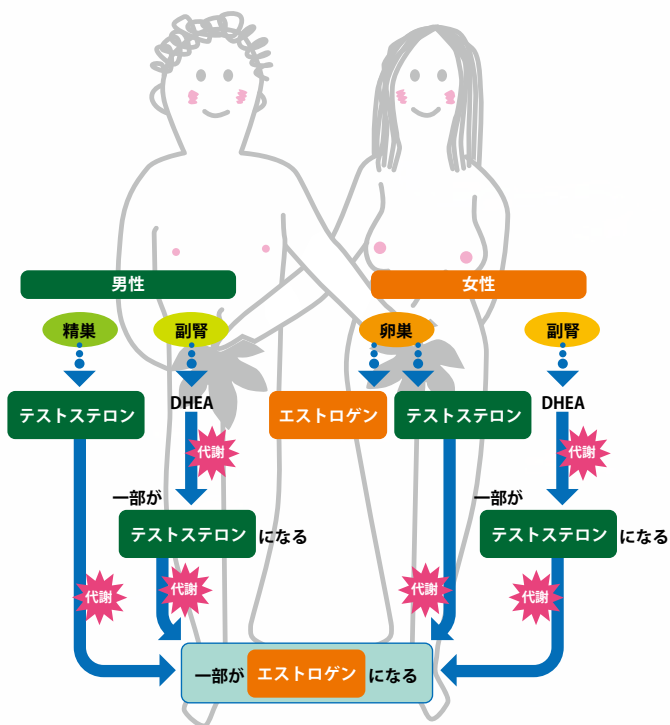
性ホルモンについては、ちょっとした誤解があるか

秋下雅弘（あきした・まさひろ）
東京大学大学院医学系研究科教授（老年病学）。1960年鳥取生まれ。85年東京大学医学部卒業後、同学部老年病学教室助手、ハーバード大学研究員を経て、2002年杏林大学医学部高齢医学助教授。04年東京大学助教授（後、准教授に職名変更）。13年現職。東京大学高齢社会総合研究機構副機構長兼任。著書に『男が40を過ぎてなんとなく不調を感じ始めたら読む本』（メディカルトリビューン）など。



それぞれの臓器から性ホルモンが分泌される。男女ともに男性ホルモンとされる「テストステロン」、女性ホルモンとされる「エストロゲン」を持つ。

■図1 体内における性ホルモン生成の流れ



もしれません。「男性ホルモン」「女性ホルモン」と呼ばれていますが、それぞれの性特有のものではなく、エストロゲンは男性の体内でも、アンドロゲンは女性の体内でも、それぞれ分泌されています(図1)。男性と女性で大きく異なるのは、各ホルモンの量です。

エストロゲンの受容体は1980年代に発見されました。それ以来研究が進められ、同時に女性の更年期についても社会の理解が深まってきたと思われます。エストロゲンは、50歳前後にみられる閉経に伴って激減し、最終的には、減るというよりほとんど消失するというホルモンです。エストロゲンが不足すると、自律神経、脳、血管、骨などにその影響が及び、動悸や不眠、頭痛、肩こり、イライラなど、いわゆる更年期障害と呼ばれるさまざまな症状が現れます。発汗やほてりといった「ホットフラッシュ」といわれる症状は、血管の収縮・拡張をうまくコントロールすることができなくなるために起こるものです。これらの症状は、やがてエストロゲンがなくなった状態に体が慣れていくことで、段々と落ち着いていきます。

このように女性の場合、ホルモンの変化が閉経とい

う、分かりやすい形で表に現れてくることもあって、更年期の現象をとらえやすいのですが、男性の更年期については、長い間、単なる加齢変化、心因的なものとして医学的な対象とされず、理解も進みませんでした。今は、多くの方が男性にも更年期があるという認識を持つようになりましたが、それでも男性の更年期の原因となる男性ホルモン「アンドロゲン」については、非常に研究が少ないというのが実状です。しかし、先のようなアンドロゲンの作用をみる時、女性のみならず男性ホルモンも同様に更年期的症状を起こすだろうことは容易に想像できます。

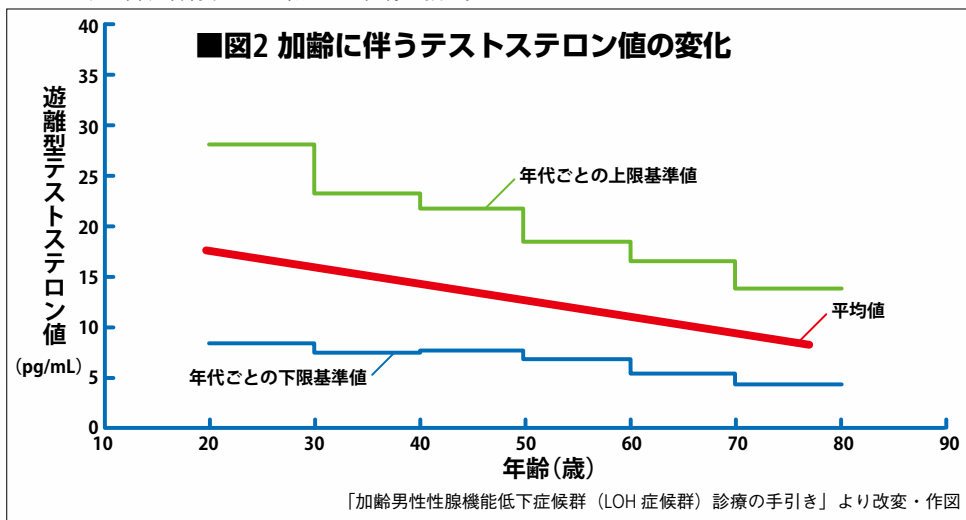
つらい男性の更年期

アンドロゲン(テストステロン)の場合は、女性と違って20代をピークに一定の割合で緩やかに減少します(図2)。閉経のように明確な変化がなく、また体の不調を訴える人も少ないため、男性自身も深刻にとらえてこなかったという事情があります。しかし、アンドロゲンの量は若いころから個人差が大きく、精神的ストレスで視床下部に抑制がかかると、ストンと低下して急に症状が現れることがあります。男性の更年期は、女性のそれに匹敵するつらい症状を伴うことも分かってきていますが、潜在的には40歳ごろから幅広い年代で症状が出始め、また女性のそれよりも症状も複雑です。そこで女性の更年期とは区別して男性の更年期は、「LOH症候群(Late-Onset Hypogonadism)」と呼ばれています。離婚やリストラなどが引き金となるケースも多く、現代病といえます。

もちろん性ホルモンの低下は、男女ともに性機能の衰えという形でも現れます。むしろ男性では、ED(勃起不全)でパートナーの要求に応えられないなどが原因となって、アンドロゲンの低下に気づくことがほとんどです。女性では、性器の変化を認識している方が逆に少ないようですが、エストロゲンの減少から閉経までの流れは、生殖機能を失うことと直結しており、分泌物が減ったり、膣の萎縮など性器の形態にも変化が現れるため、性活動に支障を来すといった問題もあります。高齢社会を迎えて高齢者の性の問題もまた、きちんと取り組むべきだろうと思います。

性ホルモンというと、生殖機能や「老けずに若々し

テストステロン量は個人差が大きいですが、各年代の平均値を取ると20代がピークで、以降、右肩下がりの緩やかな直線を描く。



くいたい」といういわゆるアンチエイジング的な発想において注目されがちですが、それだけでなく更年期における不調が、その後に発症する生活習慣病とされるものの前兆であるといわれています。その根拠の一つとして、体内にあるホルモンは100種類以上とされており、年齢によって変化しないというものが少なくないという一方で、先述のように性ホルモンは加齢による変化が非常に大きく、いってみればホルモンの低下それ自体が老化現象であるといえることです。

またこの20年ほどでホルモンの受容体の研究も進みました。それによって、性ホルモンの受容体が、生殖に関わる臓器だけでなく、脳、筋肉、骨など多くの臓器にも存在するということが分かってきたのです。受容体が存在するということは、そこに性ホルモンも存在し、その臓器に作用し得るということに他なりません。加齢などで分泌量が減れば、それらの臓器にも影響があるはずで

中止となったホルモン補充療法

性ホルモンの中で最もよく知られているのは女性ホルモンの一つ、エストロゲンでしょう。受容体が見つかったからアンチエイジング、さらに抗動脈硬化作用なども分かってきたため、心臓病予防にも注目が集まりました。1995年頃にはアメリカ心臓協会(AHA)が、「閉経後、すべての女性は心臓病予防のために、エストロゲンのホルモン補充療法(HRT)を受けるべき」とコメントするほどでした。これを受けて、米国国立衛

生研究所(NIH)によるWomen's Health Initiative(WHI)というプロジェクトにおいて、エストロゲン内服剤の臨床試験が大規模に行われました。

ところが、プロジェクトがスタートして約5年後、投与された群で心筋梗塞、静脈血栓症、乳がんが増えるといった、ネガティブなデータが出て、結局プロジェクトは中止となっ

てまいりました。また、認知症も増加するという結果でした。欧米では、WHI以前、閉経後女性の40%程、アジアでは20%程度がHRTを受けていましたが、この調査が発表されて以降、エストロゲンのHRTも否定的にとらえられるようになってしまったのです。この調査に使用された製剤には、黄体から分泌されるプロゲステロンが含まれていたことや、エストロゲンが乳がんを誘発する物質であることから、乳がんの増加に関してはある程度想定されていたことで、我々研究者に驚きはありませんでしたが、血管に対しては良い影響があるだろうとされていたにもかかわらず心臓病などが増えたことは、非常に大きなインパクトがありました。プロゲステロンを除いたエストロゲン投与の試験も行われましたが、こちらも心疾患に影響はなかったものの、脳卒中が増加してしまいました。このプロジェクトはその後のHRTに、大きな影響を与えることとなりました。

現在エストロゲンHRTに対しては、各国独自のガイドラインが出ています。日本では、急激なホルモン量の変化に体を徐々に慣らしていくまでの暫定的な治療の一つとして最大5年を中止の目安として行われています。5年を超えて継続すると乳がんが増えるからです。日本のエストロゲンHRT実施率は非常に低いのですが、私見では、更年期や閉経直後という方には有効だと考えています。他方、閉経から10年以上経た高齢者が使用するには、血栓症、脳卒中、心筋梗塞の増加がみられるため、あくまでも副次的な治療法と

されています。

私がアンドロゲンに目を向けるきっかけとなったのは、先のWHIの結果です。当時、テストステロンやDHEAといったアンドロゲンを病気の予防に役立つという発想はほとんどありませんでしたが、エストロゲンHRTの結果を受けて、では男性ホルモンにも違う意味があるのではないかと考えたわけです。

生活習慣病とテストステロンの関連性

アンドロゲンの一つであるテストステロンは、体内濃度の個人差が大きいホルモンです。例えば独身男性より既婚男性のほうが低く、既婚男性でもセックスレスだと高い傾向にあります。生殖のためのホルモンですから、パートナーがいるかどうかで分泌量が変化するようにです。

テストステロンは、このように平均的な値というのが定めにくく、そのため個人の病気とテストステロンの濃度との関係を量りにくい側面がありますが、集団としてみた場合、やはりテストステロンの濃度と疾病、死亡率とは関連があるようです。

テストステロンの低い男性は、心血管疾患、骨粗鬆症、認知症など生活習慣病や老年疾患の発生が多いことが分かっています。私たちの研究でも、平均年齢48歳の生活習慣病を抱えた男性を追跡調査した結果、テストステロンの値が低い人のほうが心筋梗塞や脳梗塞を起こしやすいという結果となりました。テストステロンが低下することによって、HDL-コレステロールが低下し、トリグリセリドの増加といった脂質異常、高血圧、内臓脂肪増加など、メタボリック症候群と共通する点が多くみられますし、骨密度と関係があることも分かっています。

テストステロン低下はまた、うつ病のような症状を呈することがあります。イライラ、不安、疲労感、睡眠障害などです。しかし、そもそも性ホルモンは視床下部でコントロールされているので、うつ病になるとテストステロンが下がる傾向にあり

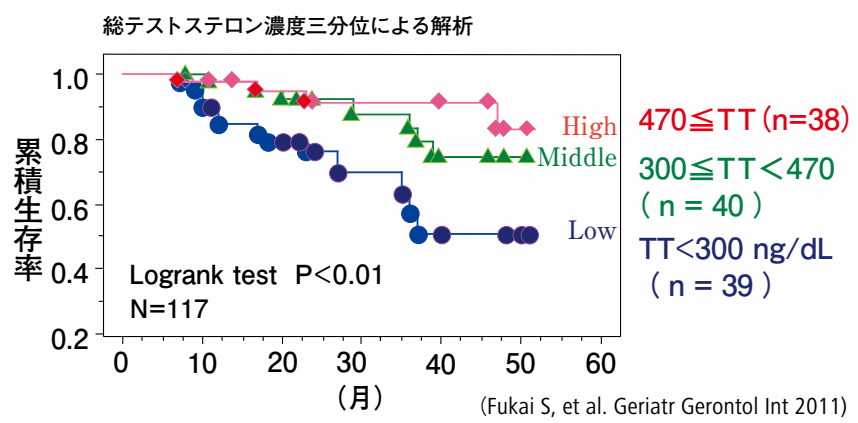
ます。ですからうつ病なのか、あるいはホルモン低下によるうつ症状なのかをしっかりと見極める必要があります。テストステロン低下によるうつ症状の場合には、テストステロンの投与によって改善されることが多いのですが、本来のうつ病の方に投与して症状が改善されるかという点、必ずしもそうではないからです。その点を留意しつつ、うつの治療にテストステロンを補助的に使用することも選択肢の一つになり得ると思います。またうつのバイオマーカー的なものがない中では、テストステロンの値が一つの指標になるかもしれません。

先述したように、加齢によるテストステロンの変化は緩やかです。ですからうつ症状は、加齢によるテストステロンの低下だけで現れるのではなく、何か精神的なダメージを受ける出来事があり、それが引き金となってテストステロンがぐっと減少したことによるものと考えべきでしょう。

テストステロンHRTはアメリカで600万人の人が受けています。むしろ多すぎるのではないかと議論もあるほどですが、日本ではほとんど普及していません。日本にはテストステロンHRTを行うのに適当な内服薬や貼付薬がないという現実も関連しています。

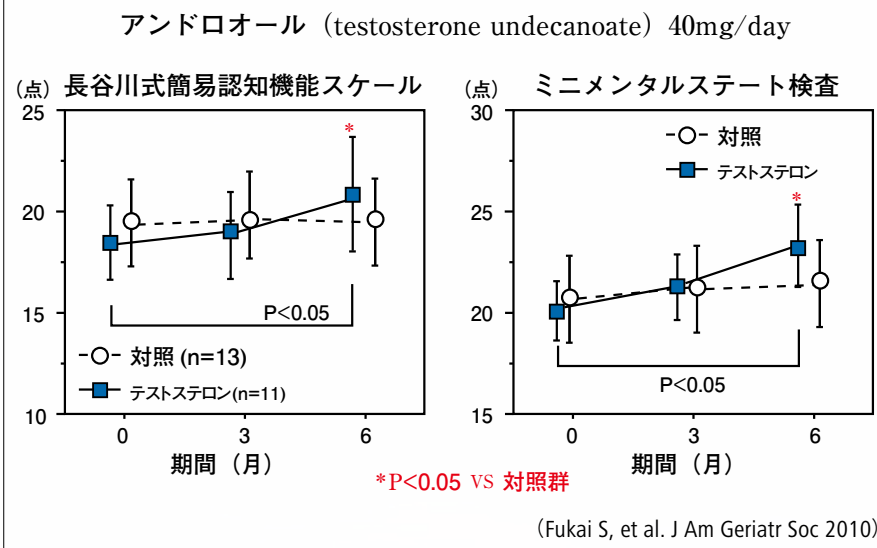
テストステロンは前立腺がんを悪化させることも分かっているため、HRTを行う際には、きちんと検査をし、経過を観察する必要があります。しかしテストステロンの値が高い男性が必ず前立腺がんを発症する

■図3 要介護男性でのテストステロンと死亡率の関連性



70～96歳の男性117人を対象にした調査。血中テストステロンが低い群では生存率が下がる。血中濃度の高い群と中位群で生存率に有意な変化がないことからテストステロンの濃度が高いと生存率が高いというよりも、濃度の低い群で生存率が低いという解釈となる。

■図4 軽度認知機能障害に対するアンドロゲンHRTの効果



2つの認知機能テストにおいて認知機能の改善を示す。男性は特に平均点が1から2点上昇した。

かという、むしろ値の低い男性のほうが、罹患率が高いという報告もあるなど、テストステロンと前立腺がんの関係はそれほど単純ではありません。従来、テストステロンは心臓や血管に悪影響を及ぼすとされていましたが、それとは異なる結果が出ている今、今後、研究が進むに従ってテストステロンの常識も大きく変化していくことでしょう。

「DHEA」は老年医療の鍵となるか

DHEAは、アンチエイジングへの期待が高まっているホルモンです。米国国立老化研究所 (NIA) が長生きの男女に対して行った調査では、長生きの人には、(1) インスリン濃度が低い。(2) 体温が低い。(3) DHEAの分泌が多い——という共通した特徴があるとしています。

DHEAは男女ともに体内に最も豊富にある性ホルモンで、緩やかに減少していきます。女性では閉経後も多く分泌され、DHEA濃度が高い人ほど長生きし、低い人ほど血管機能や認知機能が低下しているという結果が出ました。私は、閉経後、エストロゲン減少の影響を経た女性における加齢現象の一部は、DHEAの減少によって説明できるのではないかと考えています。

男性の場合は、テストステロンの値が高いほど長生

きです。この点について、私見ではDHEAも関与しているのではないかと考えています。実はDHEAは、その受容体が見つかっていません。受容体だけがあって結合する物質が同定されていないという「オーファンレセプター」は数多くありますが、逆に受容体が見つからないという物質は多くありません。そのためDHEA固有の機能も分かっていませんが、ただDHEAはテストステロンやエストロゲンの前駆体でもあり、ある段階でテストステロン、エストロゲンの分泌が下がると、DHEAがそれにとって代わり、

最終的にはテストステロンとして働くのではないかと考えられます。アンチエイジングだけでなく老年医学においても、DHEAには期待が集まっています。

私は延べ900人の高齢者を対象にアンドロゲンと認知機能や生活動作などの関係を調べたことがあります。一部の男性にはテストステロン、女性にはDHEAの飲み薬を服用してもらって6カ月間、その効果を調べました。日本では飲み薬は手に入らないため、海外から調査のために輸入した薬剤を使用しました。この調査では、単語記憶や少し前のことを思い出せるかどうかの遅延再生といった機能が改善するという結果が得られています。特にテストステロンを投与した男性群への効果は顕著で、現在使用されている「アリセプト」などの認知症の薬と同程度だったことはもっと注目されてしかるべきではないかと考えています(図4)。

アンドロゲンの研究はまだ始まったばかりで、分かっていないことも非常に多い研究分野です。機能障害のない高齢者に投与しても、さまざまな機能が戻って若返るのかというところではなく、むしろ心臓病が増えるなど悪影響を及ぼすことがあります。テストステロンの値には、閾値のようなものがあり、一定の値以下になった時に影響が出るという物質だと考えられます。ですから老年病予防のために、アンドロゲンを20代のレベルに戻るほど投与するなどといった治療

は行われるべきではありません。ただ私たちが試みた治療のように認知症状がある患者には有効性が高いのですから、アンドロゲンHRTが認知症にどれほどの効果があるのか、本格的な調査を行う必要があると考えています。

日本のLOH症候群の患者数は600万人と推定されますが、LOH症候群はそのままでは終わらず、患者の多くがその後、糖尿病や心血管疾患、脳卒中などといった生活習慣病、認知症を発症することとなります。そうやって初めて治療となるのですが、今後、日本の医療費が加速度的に増大していくのは自明です。その中で病気を上流から食い止める、そこまででなくとも発症を遅らせるために、HRTが積極的に検討されるべきだと考えるのです。

HRTの課題として、日本で適当な製剤がないことが挙げられます。WHIの調査で使用したエストロゲンの内服薬は、妊娠中の馬の尿を使ったものでヒト由来ではない上、飲み薬のため肝臓を通る際に血栓促進物質を産生する作用があるなど、課題は少なくありません。安価だったために使用されたのですが、ヒト本来のエストロゲンとは異なる可能性もあり、その結果によってエストロゲンのHRTにネガティブな印象を与えてしまったのは残念なことです。

テストステロンは注射と軟膏がありますが、注射は通院して行うため、医者にも患者にも負担がかかりますし、一日のテストステロンの分泌量として本来は、朝高く、夜に向かって減少するという波を描くのに対し、注射ではそのコントロールができないため、リズムを作るのに苦労します。また軟膏はベタつくのであまり好まれません。DHEAも日本では薬がありません。

このように、女性の更年期、男性のLOH症候群や老化に伴う病気に対して使用できる薬が乏しい中、現状では性ホルモンの低下速度を緩やかにする方法として、効果があるといえるのは運動習慣です。

平均年齢66.8歳、メタボリック症候群予備軍の男性12人に定期的な運動をしてもらい、体の変化をみるという研究を行いました。月に2回ジムでバランス運動、筋力トレーニング、有酸素運動の指導をした後、週5回、自宅での運動を3カ月続けた後の変化をみるというものでした。ここでは、ウエストサイズは変わ

りませんでした。平均で体重は1kg、内臓脂肪面積は22%減少するという結果が出ています。肝心のホルモンも、血中のテストステロン8.2pg/mlから9.1pg/ml、DHEAの値も30%上昇したのです。

運動はテストステロンの分泌を促す

認知症に有効な非薬物療法として、最も強いエビデンスがあるのもまた運動です。運動がなぜ認知症予防につながるのかは分かっていませんが、運動はテストステロンの分泌を促し、テストステロンが増加すれば筋肉の合成が高まります。それだけでなく骨にも作用するなど多面的な効果が認められています。ですから私は、認知症における運動効果を説明する上で、ホルモンは一つの鍵になるのではないかと考えています。

加齢によってテストステロンが下がることは間違いないです。女性には更年期という概念が浸透しているので、不調の原因に思い当たる方が多いかもしれませんが、先に書いたように男性はED気味だということがきっかけでLOH症候群と診断されるケースも多くあります。逆にいえばそうした理由がないと、男性は体調が悪いなと感じても放置してしまうのですが、男性が40代を過ぎて不調を感じたら、テストステロンの値を調べてみてもよいのではないかと思います。

生物の中で生殖機能を失ってなお、数十年生きるといえるのはヒトくらい、といってもよいでしょう。性ホルモンというのは、種を維持する生殖という機能に必要なホルモンです。逆にいえば、そのホルモンがなくなり、生殖機能を失うということは生物としての使命を全うしたということと同義でもあります。そういった視点からみれば、性ホルモンと老化現象が深く関わりがあることは、当然の帰結といえるでしょう。

ヒトの平均寿命自体、1947年当時は、男性50歳、女性54歳でした。その時点では性ホルモンの減少によるさまざまな不具合が問題になる前に、ヒトも亡くなっていったわけです。現代の私たちは、生物学的にはいってみれば、“異常”な状態で、進化の過程で遺伝子の劇的な変化が起きたのではないかともいわれています。とすれば、数十年前の研究とはまた異なる視点が必要です。ホルモンの研究は古くて新しい分野なのです。

