

デヒドロエピアンドロステロン (DHEAS) の値と 長寿との関係について ——一般住民を対象とした長期疫学的研究より——

久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門

助教 榎本美佳

(共同研究者)

久留米大学医学部地域医療連携講座

教授 足達 寿

はじめに

「健康で長生きする」ことは世界中の願いであり、医学においても永遠のテーマである。厚生労働省の報告によると 2009 年の日本の平均寿命は男性が 79.6 歳（前年 79.2 歳）、女性が 86.4 歳（前年 86.0 歳）と男女ともに 3 年連続で過去最高を更新している (1)。同年の人口動態統計では悪性新生物（30.1%）、心疾患（15.6%）、脳血管疾患（10.6%）が原因で亡くなっている (1)。これらの疾患は食の欧米化および自動車社会による運動不足—生活習慣病—によって発症しやすいが、老化（加齢）によっても病気を引き起こしやすくなると考えられる。現在、老化のプロセスを病気の一つとして捉え、「健康で長生き」する方法を発見することが医学の課題となっている。「老化」とは加齢に伴い身体および精神の機能や器官が低下する過程を示すが、老化は体内の様々なホルモンの変化にて制御されていると考えられ、ホルモンの環境変化が注目されている。そのホルモンの一つがデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) である。

DHEA とは、血中では 95% が硫酸化体の DHEAS として存在し、主に副腎で分泌され、ヒト—霊長類にだけ存在する (2)。ステロイド骨格を有し、テストステロンやエストロゲンの前駆体として末梢組織で必要なときに性ステロイドに転換され (2)、それ自体のホルモン活性は弱い、生体内でもっとも高濃度に存在する（テストステロンの 100-500 倍、エストロゲンの 1000-10000 倍）ステロイドホルモンである (2)。また、DHEAS は糖尿病の予防、動脈硬化の抑制、癌の抑制といった生活習慣の予防や、記憶力の維持、抵抗力の強化 (3) など多彩な作用が報告されていることから、恒常性維持に欠かせない役割を担っていることが考えられ、欧米では若返りの特効薬として注目されている。しかし、これまでの DHEA の投与実験や疫学研究から、

肥満(4)、糖尿病(5)、動脈硬化(6)、発癌、骨粗鬆症などを防ぐ働きがあり、記憶維持にも好影響を与えるなど様々な有益な作用があることが報告されている一方、否定的な意見もあり、一定の見解が得られていない。

そこで、30年間におよび長期前向き研究で940人を対象に予後調査を行い、生命予後との関係を検討し、DHEASが長寿の予知因子となり得るかを明らかにする。

方法

田主丸検診は、1958年以来福岡県久留米市の一農村地区で継続的に毎回約1000-2000名にもものぼる対象者が受診する循環器検診で、循環器疫学で有名な世界7ヶ国共同研究の指定区域であり、悉皆率が高いため selection bias が少ないことも特徴の一つである。今回の研究は、1978年に行った住民検診で20歳以上の940名(男性396名、女性544名)が対象で、ベースライン時に身体計測、血圧測定、心電図検査、および空腹時採血にて血清DHEASを含む血液・生化学検査を測定した。血清DHEAS値はRIA法(Radioimmunoassay)(7)にて測定した。

2009年12月まで、詳細に30年間の予後調査を行った。940名すべてに手紙を郵送し、アンケート形式で生存を確認した。また、返答が得られなかった対象者は電話にて生死の確認をした。病院・医院にてカルテの閲覧を行い死因の調査を行った。

すべての解析は統計ソフトSAS(8)を用いて分析を行った。

結果

図1に示すように、男女とも直線的(男性; $r=-0.632$ 、女性; $r=-0.625$)に年齢毎に減少傾向を認め($p<0.0001$)、男性より女性が各年齢層で低値($p<0.0001$)であった。

2009年時点の生死別にみたベースライン時のDHEAS値は生存男性 $174.1 \pm 12.7 \mu\text{g/dl}$ 、死亡男性 $108.0 \pm 6.5 \mu\text{g/dl}$ 、生存女性 $98.2 \pm 5.9 \mu\text{g/dl}$ 、死亡女性 $59.5 \pm 3.6 \mu\text{g/dl}$ と、男女とも生存者のほうが死亡者と比較し有意($p<0.001$)に高値であった。その他、生存者と比較して死亡者は年齢($p<0.001$)、血圧($p<0.05$)、および血糖値($p<0.05$)においても有意に高値であった。

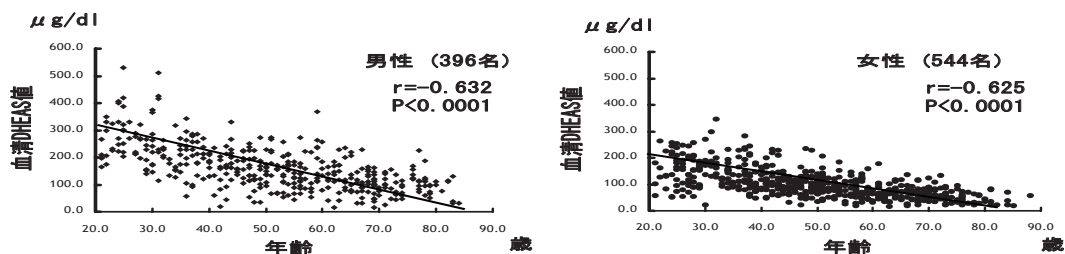


図1 ベースライン時における(1978)血清DHEAS値の分布図

DHEAS 値は年齢と有意に関連することから、男性では年齢で補正後の Cox の比例ハザードモデルにおいて DHEAS が高値であるほど生存と有意に関連 (ハザード比 0.131, 95%信頼区間 0.029-0.584)を示した。さらに、血圧(ハザード比 1.025, 95%信頼区間 1.010-1.041)と血糖値(ハザード比 1.015, 95%信頼区間 1.005-1.025)も生死と関連を認めたため、年齢に加え、収縮期血圧と空腹時血糖値で補正後の Cox の比例ハザードモデルにおいても、男性では DHEAS の有意性は残り、DHEAS のみが死亡と有意な負の関連(ハザード比 0.075, 95%信頼区間 0.014-0.394, $p < 0.01$)を認めた。女性では DHEAS 値は生死と関連を認めなかった。

表 DHEAS 三分割における生死の予測確率

| 男性 | DHEAS 1 分割 | DHEAS 2 分割 | DHEAS 3 分割 |
|---------------------------|------------|-------------|--------------|
| DHEAS 値、 $\mu\text{g/dl}$ | 17-129 | 130-199 | 200-510 |
| 死亡者/全体人数、人 | 95/109 | 35/108 | 16/107 |
| 補正なし | 87.2% | 32.4% | 15.0% |
| 年齢で補正後 | 41.1% | 25.9% | 21.9% |
| 年齢、収縮期血圧、および血糖値で補正後 | 37.7% | 24.1% | 16.0% |
| オッズ比 | 1.000 | 0.525 | 0.315 |
| 95%信頼区間 | | 0.256-1.075 | 0.124-0.799* |

*; $P < 0.05$

表は男性における DHEAS 値のグループ別にみた全死亡の予測確率を示す(ロジスティック分析)。DHEAS 値を低い値から高い値まで人数がほぼ同数になるように 3 分割した場合の、死亡の予測確率を見てみると、補正前・補正後の全てにおいて DHEAS 値の最も高値群で有意な低い予測確率を認め、統計学的に有意な低い Odds 比[0.315(95%信頼区間(0.124-0.799))]を示した。女性では明らかな有意差を認めなかった。

また、図 2 に示すように血清 DHEAS 値を 3 分割後の Kaplan-Meier 法による生存曲線にてみてみると、男性では 15 年までは 3 群間で有意性を認めなかったが、20 年の観察期間を過ぎたところで、高値群と低値群において有意な群間差 ($p < 0.001$) を示した。女性では有意性を認めなかった。

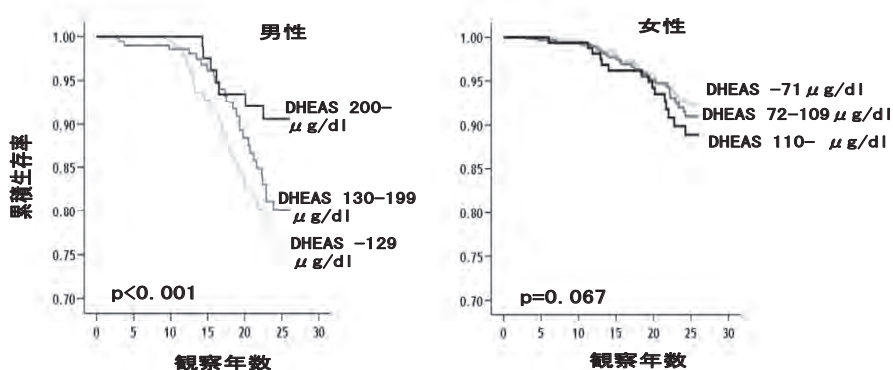


図2 年齢、血圧および血糖値で補正後の累積生存率

考察

ステロイドホルモンの一つであるコルチゾールは一生を通じて血中濃度に変化は認められないが、DHEAS は年齢とともに変動する。血清 DHEAS は男女ともに成長につれて増加して 20 歳台半ばにピークを迎え、以後加齢とともに著しく低下して、70 歳台ではピーク値の 20% の濃度、80 歳台では 5% にまで漸減すると言われている (2)。この報告と比較しても本研究においても図 1 のように、男女とも年齢毎に直線的に減少傾向を認めた。このように、年齢による変動を認めることから、DHEAS は老化の指標として着目され、次第に研究が進み始めている。

Roth ら (9) はボルチモアの男性住民の数百名を 20 年以上調査し、DHEAS

値が高い群で有意に生存率が高いことを報告した。Barrett-Connor ら (6) も 50 歳以上の男性 242 人を 12 年間調査し、DHEAS 値は全死亡および心血管死と負に関連していることを報告した。今回の研究においても、20 年の観察期間を過ぎたところで、Roth らの報告 (9) と同じように男性では高値群と低値群において有意な群間差を示した。このことから DHEAS の高値は長寿の予知因子であることが示唆される。

他のホルモンと比較して、DHEA は加齢に伴う低下が最も明瞭で血中濃度の推移の把握が容易であり、経口投与が可能なことから、補充療法としては理想的なホルモンではないかと考えられている (10)。わが国においても男性に抗老化目的で DHEA を補充すれば、寿命が延びる可能性があり、今後の DHEA の研究のさらなる発展が期待されている。

要約

一般住民を対象とした田主丸検診において、男性は DHEAS が高値であることは長生きであることが示された。わが国独自のエビデンスを構築したことで、DHEAS を測定することは今後の医療現場で老化の判断に貢献および寄与する基礎資料となり、その測定は有用性が高いと考えられる。

謝辞

本研究の実施に際し、研究助成を頂きました財団法人大和証券ヘルス財団に深く感謝いたします。また、久留米市田主丸町総合支所、地域振興課の方々、検診対象地区区長の方々を始め、関係者の皆様に感謝申し上げます。

文献

- (1) 国民衛生の動向 2010 年 財団法人厚生統計協会
- (2) Labrie F, Luu-The V, Belanger A, et al: Is Dehydroepiandrosterone a hormone? J Endocrinol. 2005;187:169-196.
- (3) Yen SSC. Dehydroepiandrosterone sulfate and longevity: New clues for an old friend. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:8167-8169.
- (4) Tchernof A, Labrie F, Belanger, et al: Obesity and metabolic complications: contribution of DHEAS and other steroid hormones. Journal of Endocrinology 150:S155-S164, 1996
- (5) Shoriock ED, Buffington CK, Hubert GD, et al: Divergent correlations of circulating Dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone with

insulin levels and insulin receptor binding. J Clin Endocrin Metab 66:1329-1331, 1988

(6) Barrett-Connor E, Khaw K-T, Yen SSC: A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. N Engl J Med 315:1519-1524, 1986

(7) Sekihara H, Osawa N, Ibayashi H. A radioimmunoassay for serum dehydroepiandrosterone sulfate. Steroids. 1972;20:813-824.

(8) SAS Institute. SAS/STAT Software: Changes and enhancements through release 6.12. Cary, NC: SAS Institute Inc; 1997.

(9) Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al: Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. Science 297:811, 2002

(10) 柳瀬敏彦: DHEA 補充療法の現状と展望. 日本内科学会雑誌 94:161-165, 2005