九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

成人男性の性ホルモン，体脂肪分布，体力と糖・脂質代謝指標との関連性

庄野，菜穂子
Department of Community Health Science, Saga Medical School

桧垣，靖樹
Department of Community Health Science, Saga Medical School

西住，昌裕
Department of Community Health Science, Saga Medical School

佐々木，悠
Department of Internel Medicine II . Chikushi Hospital, Fukuoka University

他

https://doi.org/10.15017/631

出版情報：健康科学. 17, pp.75-86, 1995-02-25. 九州大学健康科学センター
バージョン：
権利関係：

成人男性の性ホルモン，体脂肪分布，体力と糖・脂質代謝指標との関連性

庄 野 菜穂子　桧 垣 靖 樹　西 住 昌 裕
佐 々 木 悠*　熊 谷 秋 三**

The Relationships of Sex Hormones, Body Fat Distribution, and Physical Fitness to Lipid and Glucose Metabolism in Men

Naoko SHONO, Yasuki HIGAKI, Masahiro NISHIZUMI, Haruka SASAKI*, Shuzo KUMAGAI**

Summary

The contribution of age, obesity, physical fitness as well as smoking and alcohol consumption in determining the plasma sex hormones(free testosterone ; free T, estradiol ; E2, dehydroepiandrosterone-sulfate; DHEA-S), and sex hormone binding globulin(SHBG) levels, and the relationships of the sex hormones and SHBG to lipid and glucose metabolism were investigated in 217 healthy men aged from 18 to 59 years. The participants in this study included both lean and obese subjects. In a simple correlation analysis, free T was found to correlate significantly with age, body mass index(BMI), waist to hip ratio(WHR), estimated maximal oxygen uptake($\dot{V}O_2max$) and alcohol consumption. The level of E2 was significantly correlated with age, WHR as well as alcohol and smoking consumption. The level of DHEA-S significantly correlated with age, while the level of SHBG significantly correlated with age, BMI, percent of body fat(%fat) and smoking consumption. By means of a multiple linear regression analysis, it was demonstrated that free T was independently and negatively related to age, E2 was independently and negatively related to age and smoking, while SHBG was independently and positively related to age and negatively related to BMI. A simple correlation analysis showed that free T showed a significant negative association with total cholesterol(TC), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), atherogenic index(AI), triglyceride(TG), and fasting blood glucose(FBS), while E2 was significantly associated with TC, LDL-C, AI and FBS. The level of DHEA-S showed a significant negative association with AI, TG and FBS, and a positive association with fasting insulin(FIRI). The level of SHBG was significantly associated with TC, high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) and LDL-C, and negatively with FIRI. A multiple linear regression analysis indicated that DHEA-S was one of the independent determinants of TG, HDL-C and AI, while SHBG was one of the

1) Department of Community Health Science, Saga Medical School, Saga 849, Japan.
2) * Department of Internel Medicine II, Chikushi Hospital, Fukuoka University, Chikushino 818, Japan.
3) ** Institute of Health Science, Kyushu University 11, Kasuga 816, Japan.

determinants of HDL- C and FIRI. Furthermore, the E2 level was one of the independent determinants of LDL-C and FBS. The free T was not selected as an independent variable for any dependent variables. This is the first report in which both SHBG and DHEA-S were independently observed to be positively related to HDL-C, and thus E2 is considered to be one of the independent predictors of LDL-C and FBS.
key words: Sex hormones, Sex hormone binding globulin, Lipid and glucose metabolism, Body fat distribution, Physical fitness.

(Journal of Health Science, Kyushu University, 17：75-86,1995)

はじめに

性ホルモンは，動脈硬化を含めた心血管疾患危険因子の決定因子の一つと考えられる。その間接的知見として，男性は女性に比べて中性脂肪，LDL コレステロールが高く，HDL コレステロールが低いこと[1]，男性の冠動脈疾患の発症は閉経前女性と比較すると高頻度であるが，閉経後女性では男性と同程度に増加すること[2]が知られている。つまり，エストロゲンの抗動脈硬化作用およびテストステロンの動脈硬化促進作用が示唆されてきた。また最近，腹部内臓型肥満に伴うインスリン抵抗性[3]，高インスリン血症，脂質代謝異常[4]における性ステロイドホルモンの関与も注目されている。女性における androgenic な変化は糖・脂質代謝異常を促進することが指摘されているが[5)6)]，男性における報告は少なく，一致した見解は得られていない[7)8)]。

性ホルモン結合蛋白 (sex hormone binding globulin；SHBG) 水準は，遊離型のテストステロン及びエストラジオールを反映しており，肥満女性における SHBG の低下は，androgenicity の間接尺度と考えられている[9]。SHBG は性差に関係なく，加齢に伴って増加し[10)11)12)]，肥満度の増加に伴って低下する事が知られている[12)13)14)]。また，閉経前後の女性を対象とした prospective study によれば，SHBG の低濃度群にインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM)[15]や心筋梗塞[16]の発症頻度が高いとの報告もある。SHBG の決定因子としては性ホルモン，年齢，肥満以外に，Semmens[12]や Kumagai ら[17]が指摘するごとく，体力指標との関連性も認められている。さらに近年，SHBG は性差，年齢を問わず，HDL コレステロール[7)18)]やインスリン抵抗性のマーカーとなる可能性[19)20)21)22)23)]も指摘されている。著者ら[24]も同様に，健常成人男性において血中 SHBG レベルが HDL-C 水準に影響する独立変数であることを指摘している。

一方，副腎由来のアンドロゲンである dehydroepiandrosterone (DHEA) および dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) は，性ホルモンとしての活性は極めて弱いものの，抗肥満作用，抗動脈硬化作用，抗癌作用など種々の生理的作用を有する[25)26)27)]。また両ホルモンの特徴として，性差に関係なく加齢とともに直線的に低下することも知られている[28)29)30)]。

男性における血中 DHEA-S 濃度は，肥満度と逆相関することが報告されているが[31]，DHEA 投与による抗肥満作用に関する成績は必ずしも一致していない[32)33)]。また血管造影で確認された冠動脈硬化所見や[34]，冠動脈疾患による死亡率が血中 DHEA-S 低濃度群において有意に高いことが prospective study によって確認されている[35]。一方，動物に対する DHEA の投与実験でも抗動脈硬化作用が確認されている[36)37)]。

血中 DHEA-S と脂質代謝との関連に関しては，健常成人男性において中性脂肪と逆相関，HDL コレステロールと正相関することが報告されているが[38]，LDL-C とは相関しないとの報告もある[34]。また，肥満を伴う若年男性への DHEA 投与実験では，血清脂質に変化を認めていない[33]。

糖代謝に関しては，健常男性において，グルコースクランプ試行中の高インスリン血症を介した血中 DHEA-S の抑制[39]，空腹時及び経口糖負荷試験 (OGTT) 120分時の血中インスリンと DHEA-S 濃度との逆相関[40]，及び NIDDM に対する DHEA の治療効果[41)42)]などが報告されている。しかし，DHEA (S) と糖代謝との関連性について否定的報告も散見される[8)32)36)]。

ところで，Kumagai ら[43]は肥満男性を対象に検討を加え，体力が糖・脂質代謝レベルを決定する有意な独立変数であることを明らかにしており，さらに Houmard ら[53]も同様な成績を報告している。

本研究では，過去に SHBG が HDL-C のマーカーであることを検討した同一集団[24]を対象に，新しい指標としての DHEA-S を加え，再検討を実施した。すなわち，1) 血中性ホルモン (free testosterone；free T, estradiol；E2, DHEA-S) および SHBG の決定要因としての年齢，肥満指標，体力指標，喫煙，飲酒の貢献度，また2) 冠動脈疾患危険因子としての糖・脂質代謝指標と上記の項目との関連性について検討を加えた。

Table 1. Characteristics of study subjects

Variables	Mean	S.D.	Min.	Max.
Age (yrs)	39.4	13.7	18.0	59.0
BMI (kg/m²)	22.4	2.6	16.7	35.9
%Body fat	18.3	6.3	6.0	39.0
Waist to hip ratio	0.84	0.06	0.69	0.99
$\dot{V}O_2max$ (ml/kg/min)	36.4	5.4	23.7	51.3
Total cholesterol (mg/dl)	200.7	36.1	114.0	291.0
LDL cholesterol (mg/dl)	124.4	32.4	38.0	224.2
HDL cholesterol (mg/dl)	53.1	11.2	32.9	81.1
Total-C/HDL-C	3.9	1.1	2.15	7.45
Triglycerides (mg/dl) §	98.6	50.1	50.0	665.0
Fasting glucose (mg/dl)	89.0	10.9	70.0	146.0
Fasting insulin (mg/dl) §	4.5	1.9	1.5	18.0
Free testosterone (pg/ml)	22.9	7.5	6.3	44.8
Estradiol (pg/ml)	25.7	12.9	10.0	60.0
SHBG (nmol/l)	38.4	18.5	7.0	97.0
DHEA-S (ng/ml)	2091.0	899.6	320.0	5880.0

§ : Log-transformed for statistical testing.

Table 2. Simple correlation coefficients

	SHBG	DHEAS	Estradiol	Free testosterone
Age	.415	−.373	−.180	−.557
BMI	−.228	n.s.	n.s.	−.166
%Fat	−.213	n.s.	n.s.	n.s.
WHR	n.s.	n.s.	−.141	−.334
$\dot{V}O_2max$	n.s.	n.s.	n.s.	.300
Alcohol	n.s.	n.s.	−.165	−.157
Cigarettes	.153	n.s.	−.164	n.s.

Above listed correlation coefficients are significant at the 5% level.

Table 3. Simple correlation coefficients

	TC	HDL-C	LDL-C	AI	TG §	FBS	FIRI §
Age	.502	n.s.	.403	.390	.375	.342	−.145
BMI	.297	−.217	.304	.371	.255	.183	.326
%fat	.215	−.215	.238	.294	.221	n.s.	.377
WHR	.495	−.178	.460	.478	.395	.272	.226
$\dot{V}O_2max$	.425	.202	−.380	−.432	−.383	−.252	−.261
Alcohol	.192	n.s.	n.s.	n.s.	.327	.167	n.s.
Cigarettes	n.s.	−.150	n.s.	.189	.161	n.s.	−.193
SHBG	.161	.147	.134	n.s.	n.s.	n.s.	−.287
DHEA-S	n.s.	n.s.	n.s.	−.206	−.162	−.137	.193
Estradiol	−.190	n.s.	−.186	−.141	n.s.	−.235	n.s.
Free testosterone	−.268	n.s.	−.215	−.159	−.172	−.242	n.s.

Above listed correlation coefficients are significant at the 5% level.
§ : Log-transformed for statistical testing.

方　法

1）対象者

糖・脂質代謝に影響する薬剤の服用歴のない成人健常男性217名（平均39.4±13.7歳；18－59歳）を対象とした。

2）測定項目

形態指標：肥満尺度として，身長と体重より body mass index (BMI)，皮脂厚より体脂肪率(%fat)を求めた。皮脂厚は harpenden caliper を用いて上腕背部と肩甲骨下部を測定し，長嶺の方法[44]で体密度を求め，Brozek ら[45]の式を用いて%fat を算出した。体脂肪分布の間接尺度として，ウエストとヒップの比よりウエスト・ヒップ比(WHR)を用いた。ウエストはへそレベル，ヒップは臀部の最大囲を計測した。

体力指標：有酸素的作業能力の指標である最大酸素摂取量($\dot{V}O_2max$)を電動式自転車エルゴメーター(フクダ電子社製 ML1400)を用い間接法にて測定した。

血液検査項目：12時間以上絶食後の早朝空腹時に肘

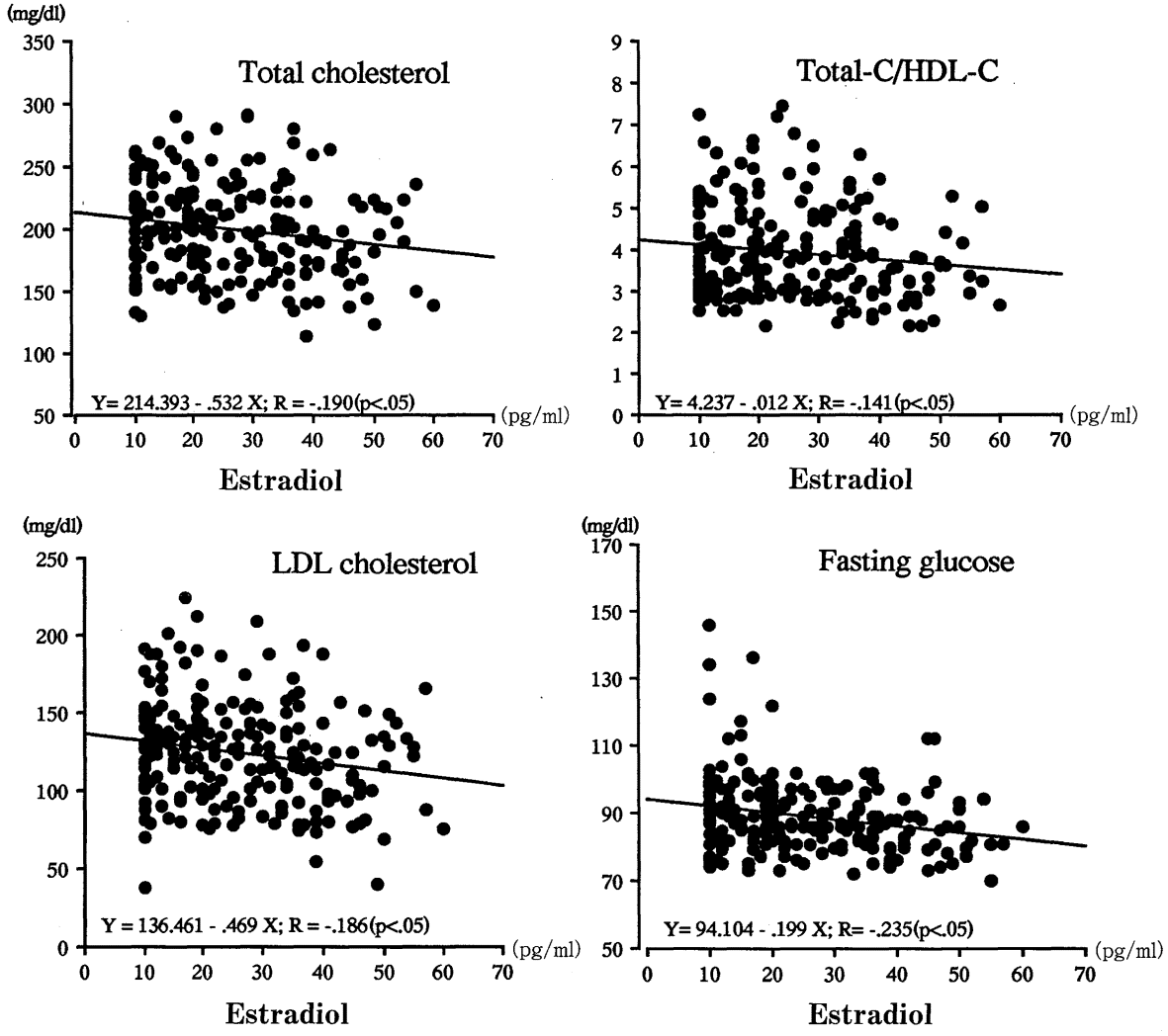
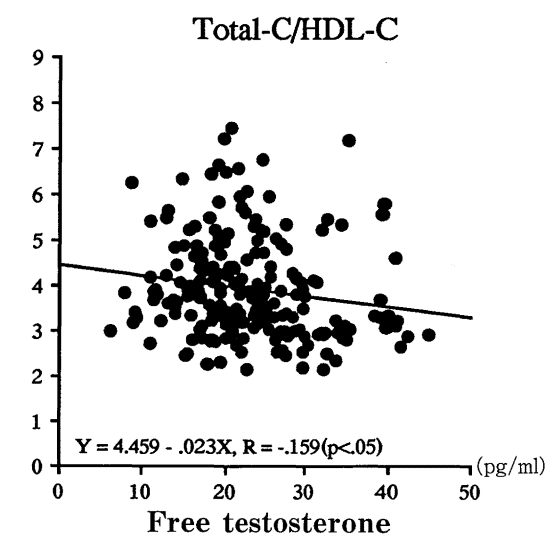
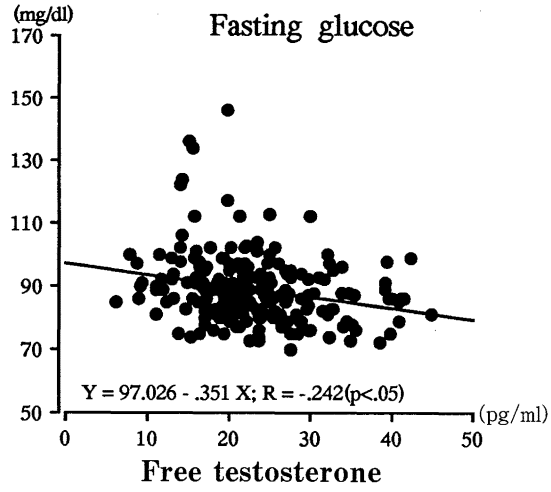
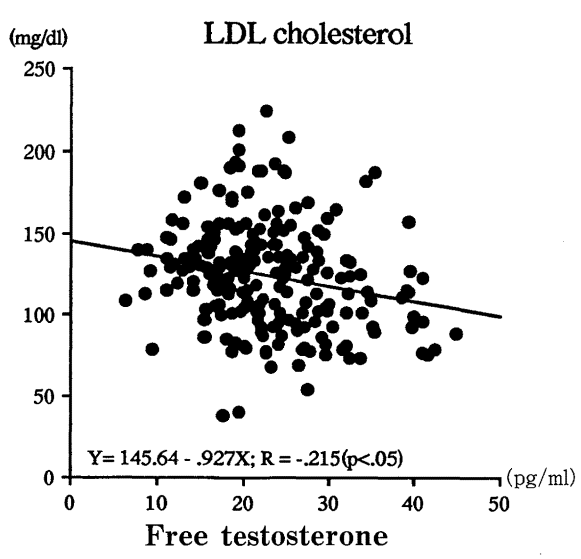
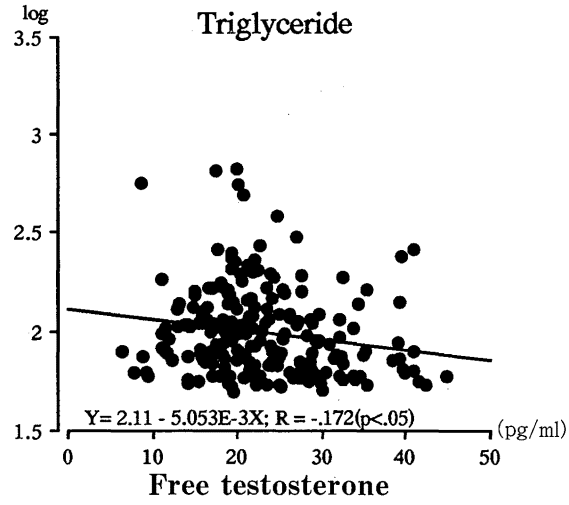


Fig 1. Relationships of estradiol to total cholesterol, LDL cholesterol, atherogenic index, and fasting glucose.









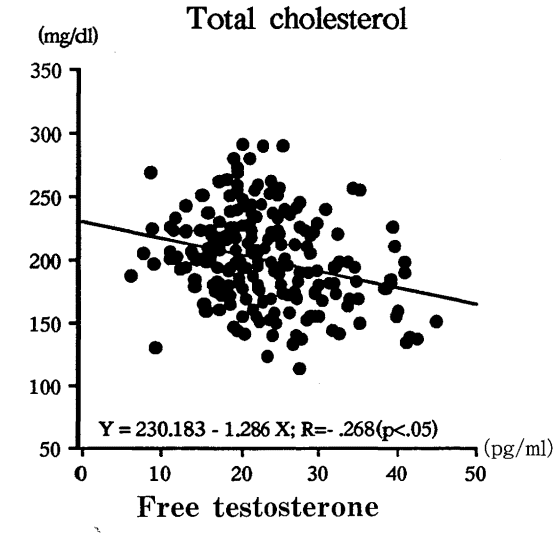


Fig 2. Relationships of free testosterone to total cholesterol, LDL cholesterol, atherogenic index, triglyceride and fasting glucose.

静脈より採血を行った。脂質代謝指標として，総コレステロール(TC；酵素法)，中性脂肪(TG；酵素法)，HDL コレステロール(HDL-C；酵素法)を測定した。LDL コレステロール(LDL-C)は Friedwald ら[46]の推定式に基づいて算出した。動脈硬化指数(atherogenic index：AI)として，TC と HDL-C の比(TC/HDL-C)を用いた。糖代謝指標として，血糖(FBS；酵素法)，

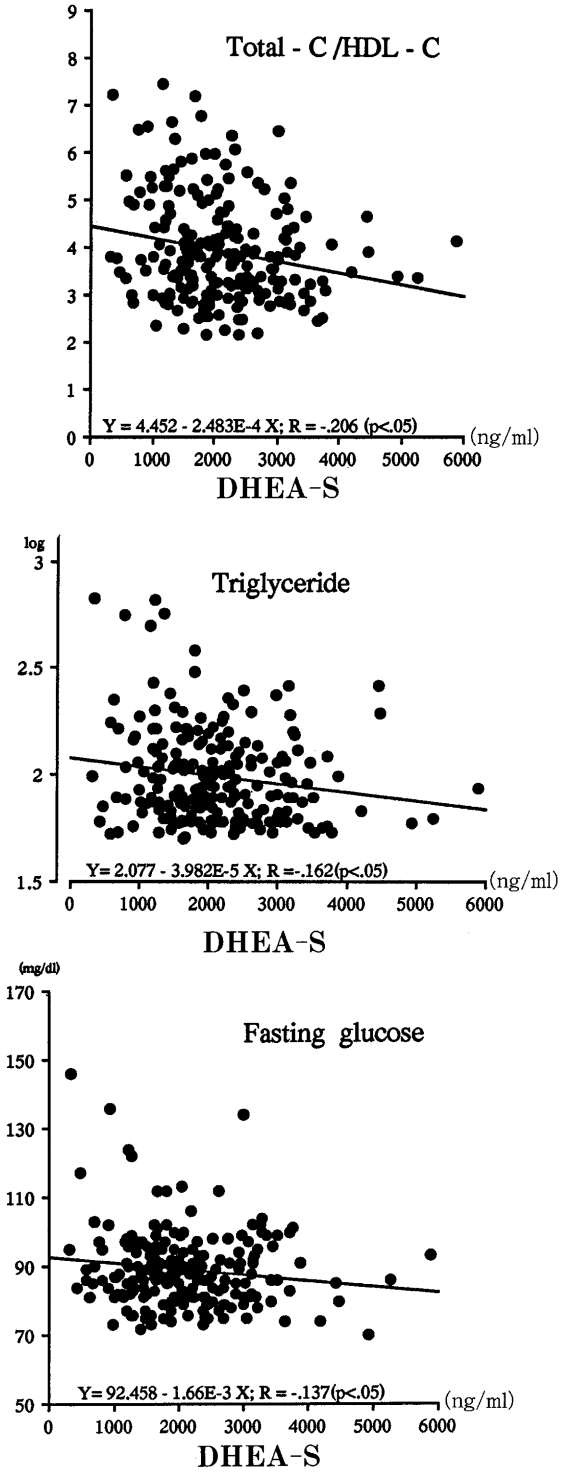


Fig 3. Relationships of DHEA-S to atherogenic index, triglyceride, and fasting glucose.

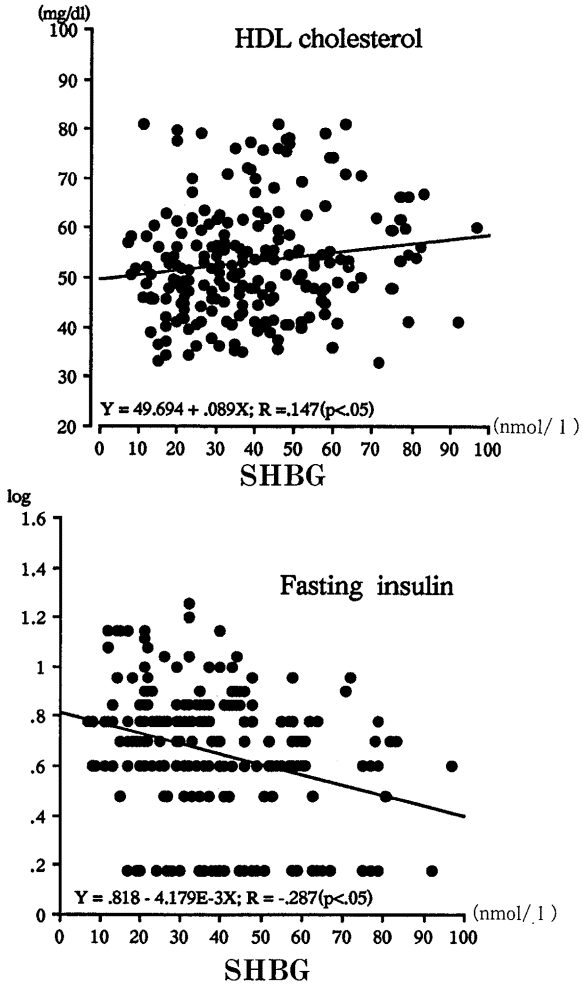


Fig 4. Relationships of SHBG to HDL cholesterol and fasting insulin.

Table 4. Multiple stepwise regression for lipid and glucose parameters

	Std.Coeff. or partial cor.	P value	R^2(%)
Total cholesterol			
Age	.320	<.05	24.9
WHR	.303	<.05	5.5
E2	−.110	n.s.	
free T	.016	n.s.	
SHBG	.038	n.s.	
DHEA-S	.055	n.s.	
			30.4
HDL cholesterol			
BMI	−.193	<.05	4.3
Cigarettes	−.184	<.05	2.1
SHBG	.193	<.05	1.5
DHEA-S	.194	<.05	2.7
E2	.018	n.s.	
free T	−.063	n.s.	
			10.6
TC/HDL−C			
WHR	.334	<.05	22.5
DHEA-S	−.160	<.05	2.7
$\dot{V}$O2max	−.189	<.05	2.7
Cigarettes	.144	<.05	1.8
E2	.044	n.s.	
free T	0.59	n.s.	
SHBG	−.096	n.s.	
			28.8
Triglycerides*			
WHR	.216	<.05	15.2
Alcohol	.241	<.05	5.5
VO2max	−.176	<.05	1.8
DHEA-S	−.134	<.05	1.4
E2	.026	n.s.	
free T	.035	n.s.	
SHBG	−.106	n.s.	
			23.9
LDL cholesterol			
WHR	.334	<.05	20.8
Age	.234	<.05	2.2
Alcohol	−.177	<.05	2.0
E2	−.125	<.05	1.1
free T	.044	n.s.	
SHBG	.069	n.s.	
DHEA-S	.107	n.s.	
			26.1
Fasting Glucose			
Age	.310	<.05	11.3
E2	−.179	<.05	2.7
free T	−.037	n.s.	
SHBG	.079	n.s.	
DHEA-S	−.003	n.s.	
			14.0
Fasting Insulin*			
%Fat	.325	<.05	13.8
SHBG	−.197	<.05	4.2
Cigarettes	−.139	<.05	1.5
E2	−.106	n.s.	
free T	.046	n.s.	
DHEA-S	.107	n.s.	
			19.5

*：Log-transformed for statistical testing

インスリン(FIRI：IRI キット；Pharmacia, Upsala, Sweden)を測定した。性ホルモンとしては，エストラジオール(E2：Coat-A-Count Estradiol キット；DPC, Los Angels, USA)，遊離テストステロン(free T：Coat-A-Count Free Testosterone キット；DPC, Los Angels, USA), DHEA-S(Coat-A-Count DHEA-SO4；DPC, Los Angels, USA), SHBG(SHBG [125 I] Assay キット；Farmos Daiagnostica, Oulunsalo, Finland)を測定した．SHBG は immuno-radiometric assay 法によって，IRI, E2, free T, DHEA-S は radioimmunoassay 法によって分析した。

生活習慣：喫煙量は一日あたりの喫煙本数，飲酒量は日本酒一合を1単位と換算した一週間あたりの飲酒量を自記式アンケート調査で求めた。

3）統計処理

統計処理には，統計解析ソフト Stat View を用い，スピアマンの単相関，及びステップワイズ法を用いた重回帰分析を実施した。5％水準をもって統計学的に有意差ありと評価した。

結　果

対象者は，平均年齢39.4(18−59)歳，BMI 22.4(16.7−35.9)，%fat 18.3(6−39)%，WHR 0.84(0.69−0.99)，$\dot{V}O_2$max36.4(23.7−51.3)ml/kg/min であった(Table 1)。

単相関分析の結果，加齢に伴い SHBG は有意に増加，DHEAS は有意に減少することが明らかとなった(Table 2)。肥満尺度との関連では，SHBG は BMI，%fat と負の相関を認めた。一方，DHEA-S には肥満指標との有意な相関を認めなかった。$\dot{V}O_2$max，飲酒量と SHBG および DHEAS との間には，いずれも有意な相関を認めなかった。喫煙本数と SHBG との間には有意な正の相関を認めた。ステップワイズ重回帰分析の結果（表は省略），年齢は E2, free T, DHEA-S および SHBG の決定要因であった。また BMI は SHBG の，喫煙本数は E2の決定要因であった。

Table 3 には糖・脂質代謝指標と年齢，各肥満指標，体力指標，喫煙本数，飲酒量，E2, free T, DHEA-S および SHBG との間の単相関分析の結果を示した。E2 は TC, LDL-C, AI, FBS との間に負の相関(Fig.1)，free T は TC, LDL-C, AI, TG, FBS との間に負の相関を認めた(Fig.2)。DHEA-S は AI, TG, FBS との間には有意な負の相関，FIRI との間には正の相関を認めた(Fig.3)。また SHBG は TC, HDL-C, LDL-C との

間に正の相関，FIRI との間に負の相関を認めた(Fig. 4)。しかし変数相互の間にも有意な相関を認めたため，年齢，各肥満度指標，体力指標，喫煙本数，飲酒量，および E2, free T, SHBG, DHEA-S を独立変数としたステップワイズ重回帰分析を実施した(Table 4)。その結果，肥満指標のうち，WHR は TC, LDL-C, AI, TG の有意な独立変数であり，体力指標である $\dot{V}O_2max$ は，AI と TG の有意な独立変数であった。また性ホルモンのうち DHEA-S は，他の変量を伴って TG, HDL-C, AI の有意な独立変数の一つであり，SHBG は他の変量を伴って HDL-C, FIRI の有意な独立変数の一つであることを認めた。また E2は，他の変量を伴って LDL-C と FBS の有意な独立変数であった。

考　察

本研究の結果から，成人男性において年齢は肥満度，体力，喫煙，飲酒とは独立した性ホルモン及び SHBG の予測因子であることを認めた(Table 2)。これまでにも，DHEA-S は成人以降加齢に伴い直線的に減少[28)29)30)]，SHBG は増加することがすでに報告されている[10)11)12)]。

また本研究では従来の研究と同様[7)10)13)16)24)]，SHBG は BMI の増加に伴い減少することを認めた。腹部型肥満の間接尺度である WHR と SHBG との間には，負の関連性が報告されているが[7)11)13)16)]，今回の検討では WHR との間には関連性は認めなかった。Seidell ら[11)]は，肥満男性(25－50歳，n＝23)を対象に，SHBG は，WHR および CT スキャンで評価した内臓脂肪量との間には有意な負の相関を認めるが，BMI とは関連しないことを報告している。一方，Pasquali ら[21)]は，肥満者を含む成人男性（n＝70）を対象に，著者らと同様に SHBG は BMI と関連するが，WHR との間には関連性のないことを指摘している。これらの成績より，SHBG の決定要因として肥満度の関与が強く示唆されるが，いずれの肥満尺度が SHBG の決定要因として重要であるかについては明かではない。

DHEA(S)の決定要因としては，加齢に加え，肥満の影響が報告されている[31)36)]。Haffner ら[31)]は，軽度肥満者を含む成人男性において，WHR と DHEA-S との関連は年齢と BMI を補正しても，なお有意な逆相関を示すことを報告している。一方，著者らの成績と同様に，肥満男性において，BMI，WHR のいずれの指標とも関連はないことも報告されている[21)]。また，動物への DHEA 投与実験では，抗肥満作用を有することが明らかにされているが[47)48)49)]，人への成績は一致を見ていない[34)35)]。即ち，正常体重を示す若年男性への投与では，体脂肪の低下を認めているが[34)]，若年肥満男性ではそのような変化を認めていない[35)]。従って，肥満と DHEA-S との関連を明らかにするためには今後更に検討が必要であろう。

DHEA-S の決定要因として，他に喫煙[35)]，身体活動量[50)51)]など諸因子の関与も報告されている。本研究に於いて，喫煙や体力に関しても検討を加えたが，有意な関連性は認めなかった。

糖・脂質代謝指標を従属変数とした重回帰分析を行った結果(Table 4)，肥満尺度(BMI，%fat，WHR)のうち，腹部脂肪蓄積の間接的指標である WHR は，TC, TG, LDL-C, AI の独立変数として強く関与していることが示唆された。近年，WHR は糖尿病や冠動脈疾患のみならず，それらの発症に関与する危険因子の優れた予測変量であることが明らかにされており[53)]，本研究での成績もそれらの成績を支持するものと考えられた。

$\dot{V}O_2max$ で評価した体力指標は，TG 及び AI の決定要因の１つであることが示唆された。体力と糖・脂質代謝指標との関連性については，いくつかの報告がある[53)54)]。Kumagai ら[43)]は，肥満を伴う成人男性を検討し，運動中の血中乳酸値が 4mM（Onset of blood lactate accumulation；OBLA）に相当する酸素摂取量を体力指標とすることによって，同様な成績を報告している。また Houmard ら[53)]は，中高年男性の疲労困憊に至るまでのトレッドミル時間を用いて評価した体力指標は，インスリン反応性及び HDL-C の決定要因の１つであることを報告している。これらの諸成績から推定すると，身体活動量低下に伴う筋肉量の低下に加え，内臓脂肪蓄積の増加などが誘因となって体力低下を招き，更に糖・脂質代謝異常の発症につながるものと考えられる。

著者らの知る限り，本研究は SHBG, DHEA-S の双方が，HDL-C との間に独立した正の相関を明らかにした最初の報告と考えられる。著者らは，SHBG と HDL-C 水準との間に正の相関を報告しているが[17)24)]，同様な関連性は，閉経前[5)12)]，閉経後[6)]の女性，男性[12)18)]を対象とした研究においても確認されている。性ホルモンは，HDL-C 代謝に関与する lipoprotein lipase(LPL)活性と hepatic triglyceride lipase(HTGL)活性の調節を介して HDL-C 水準の決定に関与していると考えられるが[54)55)]，SHBG がいかなる機序を介して HDL-C 代謝に関与するかは現在なお不明である。したがって，現時点では SHBG は成人男女の HDL-C 水準の一つの

マーカーとなりえるとも推定される。

DHEA-S と HDL-C との間の正の関連については，従来 Nafziger ら[56]や，Haffner ら[38]も報告している。一方，男性の糖尿病患者においては，有意な関連性は認められていない[57]。これらの成績から推定すると，DHEA-S は少なくとも健常男性の HDL-C 水準との間には正の関連を有すると考えられるが，その機序については更に検討を要すると考えられる。

また本研究では，DHEA-S は負の関連性を伴って TG 及び AI の独立変数の 1 つであったが，同様な成績は，既に報告されている[38][56][57]。また，Haffner ら[38]は TC や LDL-C との間にも有意な負の関連を指摘している。

ところで本研究では，E2は負の関連性を伴って LDL-C 及び FBS の独立変数の 1 つであった。しかしながら，現在なお男性におけるエストロゲンの意義については不明な点が少なくない。Haffner ら[38]は，E2と HDL-C との間に負の関連を認めているが，本研究ではその様な成績は得られなかった。一方，Bagatell ら[59]は，生理的レベルの E2は健常男性において HDL2-C レベルの維持に必要なのではないかと述べている。Ebelling と Koivisto[26]は，閉経前後，性差，肥満などを介した背景にある性ホルモン環境の相違が関与する可能性を指摘している。すなわち，DHEA-S が性ホルモン環境の相違によって，女性ホルモン様，あるいは男性ホルモン様の作用を発現するとする考えである。この仮説に従えば，混乱した成績の一部は説明可能かもしれない。

本研究において，SHBG は空腹時インスリンの有意な独立変数の 1 つであった。類似の成績は，Preziosi ら[23]によっても報告されている。女性における SHBG の低下は，相対的男性化（relative androgenicity）の間接尺度とされているが[15]，男性における SHBG 低下の意義については不明な点も少なくない。近年 SHBG は，高インスリン血症やインスリン抵抗性の優れたマーカーの一つである可能性が指摘され注目された[19]。さらに，肥満に伴う SHBG の低下にも高インスリン血症の関与が指摘され[61]，ミニマルモデル[20]，OGTT のインスリン面積で評価したインスリン抵抗性[21]，hyperinsulinemic euglycemic clamp 法[22]で評価したインスリン感受性の他に，インスリン分泌の pulse frequency[60]と SHBG との間に有意な相関性を認めることが報告されている。本研究では，空腹時で，健常人と思われる集団においても，SHBG はインスリンの有意な独立変数の一つであった。

参考文献

1）Heiss, G., Tamir, I., Davis, C. E., Tyroler, H.A., Rifkind, B. M., Schonfeld, G., Jacobs, D., and Frantz, I.D.：Lipoprotein cholesterol distributions in selected North American populations：The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation, 61：302-315, 1980.

2）Kannel, B. K., Hjortland, M. C., McNamara, P. M. and Gordon, T.：Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. Ann. Intern. Med, 14：444-452, 1976.

3）Björntorp, P.：Metabolic implication of body fat distribution. Diabetes Care, 14：1132-1143, 1991.

4）Després, J. P., Moorjani, S., Lupien, P. J., Tremblay, A., Nadeau, A. and Bouchard, C.：Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, 10：497-511, 1990.

5）Haffner, S. M., Katz, M. S., Stern, M. and Dunn, J.：Association of decreased sex hormone binding globulin and cardiovascular risk factors. Arteriosclerosis, 9：136-143, 1989.

6）Haffner, S. M., Dunn, J. F. and Katz, M. S.：Relationship of sex hormone-binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose, and insulin concentration in post menopausal women. Metabolism, 41：278-284, 1992.

7）Stefanic, M. L., Williams, P. T., Krauss, R. M., Terry, R. B., Vranizan, K. M. and Wood, P. D.：Relationships of plasma estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin with lipoproteins, apolipoproteins, and high density lipoprotein subfraction in men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 64：723-729, 1987.

8）Phillips, G.B. ：Relationship between serum sex hormones and the glucose-insulin-lipid defect in men with obesity. Metabolism, 42：116-120, 1993.

9）Anderson, D. C.：Sex - hormone - binding globulin. Clin. Endocrinol, 3：69-96, 1974.

10）Longcope, C., Goldfield, S. R. W., Brambilla, D. J. and McKinlay, J.：Androgens, estrogens, and

sex hormone-binding globulin in middle-aged men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 71 : 1442-1446, 1990.

11) Seidell, J. C., Bjorntrop, P., Sjostrom, L., Kvist, H. and Sannerstedt, R. : Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and c-peptide levels, but negatively with testosterone levels. Metabolism, 39 : 897-901, 1990.

12) Semmens, J., Rouse, I., Beilin, L. J. and Masarei, J. R. L. : Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and women. Metabolism, 32 : 428-432, 1983.

13) Haffner, S. M., Katz, M. S., Stern, M. P. and Dunn, J. F. : Relationship of sex hormone binding globulin to overall adiposity and body fat distribution in a biethnic population. Int. J. Obesity, 13 : 1-9, 1989.

14) Glass, A. R., Swerdloff, R. S., Bray, G. A., Dahms, W. T. and Atkinson, R. L. : Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 45 : 1211-1219, 1976.

15) Lindstedt, G., Lundberg, P. A., Lapidus, L., Lundgren, H., Bengtsson, C. and Björntrop, P. : Low sex hormone-binding globulin concentrations as independent risk factor for development of NIDDM. Diabetes, 40 : 123-128, 1991.

16) Lapidus, L., Lindstedt, G. Lundberg, P-A., Bengtsson, C. and Gredmark, T. : Concentrations of sex-hormone binding globulin and corticosteroid binding globulin in serum relation to cardiovascular risk factors and to 12-year incidence of cardiovascular disease and overall mortality in postmenopausal women. Clin. Chem., 32 : 146-152, 1986.

17) Kumagai, S, Shono, N., Kondo, Y. and Nisizumi, M. : The effect of endurance training on the relationships between sex hormone binding globulin, high density lipoprotein cholesterol, apoprotein A1 and physical fitness in premenopausal women with mild obesity. Int. J. Obesity, 18 : 249-254, 1994.

18) Leszczynki, D. E., Kokatnur, M. G. and Kummerow, F. A. : Serum sex hormone binding globulin and high density lipoprotein cholesterol in male patients at risk for coronary heart disease. Med. Sci. Res., 15 : 575-576, 1987

19) Nestler, J. E. : Editorial : Sex hormone-binding globulin : a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance ? J. Clin. Endocrinol. Metab., 76 : 273-274, 1993.

20) Haffner, S. M., Katz, M. S., and Dunn, J. F. : The relationship of insulin sensitivity and metabolic clearance of insulin to adiposity and sex hormone binding globulin. Endocrine Res., 16 : 361-376, 1990.

21) Pasquali, R., Casimirri, F., Cantobelli, S., Melchionda, N., Labate, A. M. M., Fabbri, R., Capelli, M. and Bortoluzzi, L. : Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. Metabolism, 40 : 101-104, 1991.

22) Birkeland, K. I., Hanssen, K. F., Torjesen, P. A. and Vaaler, S. : Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 76 : 275-278, 1993.

23) Preziosi, P., Barrett-Connor, E., Papoz, L., Roger, M., Saint-Paul, M., Nahoul, K. and Simon, D. : Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women : The Telecom Study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 76 : 283-287, 1993.

24) 熊谷秋三，佐々木悠，庄野菜穂子，森山善彦：健常成人男性の糖・脂質代謝指標と性ホルモンおよび性ホルモン結合グロブリン(SHBG)との関連性．動脈硬化，21 : 503-509，1993．

25) Regelson, W., Kalimi, M. and Loria, R. : DHEA : some thoughts as to its biologic and clinical action. Dehydroepiandrosterone (DHEA), Walter de Gruyter & CO., Berlin; New York; Printed in Germany, 405-445, 1990.

26) Ebeling, P. and Koivisto, V. A. : Physiological importance of dehydroepiandrosterone. Lancet, 343 : 1479-1481, 1994.

27) Drucker, W. D., Blumberg, J. M., Gandy, H. M., David, R. R. and Verde, A. L. : Biologic activity of dehydroepiandrosterone sulfate in man.

J. Clin. Endocrinol. Metab., 35 : 48-54, 1972.

28) Orentreich, N., Brind, J. L., Rizer, R. L. and Vogelman, J. H. : Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. J. Clin. Endocrinol. Metab., 59 : 551-555, 1984.

29) Orentreich, N., Brind, J. L., Vogelman, J. H. Andes, V. R. and Baldwin, H. : Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 75 : 1002-1004, 1992.

30) Salvini, S., Stampfer, M. J., Barbieri, R. L. and Hennekens, C. H. : Effects of age, smoking and vitamins on plasma DHEAS levels : a cross-sectional study in men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 74 : 139-143, 1992.

31) Haffner, S. M., Valdez, R. A., Stern, M. P. and Katz, M. S : Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. Int. J. Obesity, 17 : 643-649, 1993.

32) Nestler, J. E., Barlascini, C. O., Clore, J. N. and Blackard, W. G. : Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men : J. Clin. Endocrinol. Metab., 66 : 57-61, 1988.

33) Usiskin, K. S., Butterworth, S., Clore, J. N., Arad, Y., Ginsberg, H. N., Blackard, W. G. and Nestler, J. E. : Lack of effect of dehydroepiandrosterone in obese men. Int. J. Obesty, 14 : 457-463, 1990.

34) Herrington, D. M., Gordon, G. B., Achuff, S. C., Trejo, J. F., Weisman, H. F., Kwiterovich, P. O. and Pearson, T. A. : Plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients undergoing diagnostic coronary angiography. J. Am. Coll. Cardiol., 16 : 862-870, 1990.

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

36) Gordon, G. B. and Weisman, H. F. : Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. J. Clin. Invest., 82 : 712-720, 1988.

37) Arad, Y., Badimon, J. J., Badimon, L., et al : Dehydroepiandrosterone feeding prevents aortic fatty streak formation and cholesterol accumulation in cholesterol-fed rabbit. Arteriosclerosis, 9 : 159-166, 1989.

38) Haffner, S. M., Mykkänen, L., Valdez, R. A. and Katz, M. S. : Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 77 : 1610-1615, 1993.

39) Nestler, J. E., Clore, J. N., Strauss III, J. F. and Blackard, W. G. : The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acantosis nigricants. J. Clin. Endocrinol. Metab., 64 : 180-184, 1987.

40) Haffner, S. M., Valdez, R. A., Mykkänen, L., Stern, M. P. and Katz, M. S. : Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. Metabolism, 43 : 599-603, 1994.

41) Buffington, C. K., Pourmotabbed, G. and Kitabchi, A. E. : Case report : Amelioration of insulin resistance in diabetes with dehydroepiandrosterone. Am. J. Med. Sci., 306, 320-324, 1993.

42) Coleman, D. L., Schwizer, R. W. and Leiter, E. : Effect of genetic background on the therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetes-obesity mutants and in aged normal mice. Diabetes, 33 : 26-32, 1984.

43) Kumagai, S., Tanaka, H., Kitajima, H., Ogawa, K., Yamauchi, M., Morita, N., Inoue, M. and Shindo, M. . : Relationships of lipid and glucose metabolism with waist-hip ratio and physical fitness in obese men. Int. J. Obesity, 17 : 437-440, 1993.

44) 長嶺晋吉：皮下脂肪厚からの肥満の判定．日本医師会雑誌，68：824-912，1972.

45) Brozek, J. and Henschel, A. Eds. : Techniques for measuring body composition. National Academy of Science-National Research Council, Washington, D. C., 1961. p300.

46) Friedwald, W. T., Levy, R. I. and Fredrickson,

D. S. : Estimation of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem., 18 : 499-502, 1972.

47) Cleary, M. P. and Zisk, J. F. : Anti-obesity effect of dehydroepiandrosterone in lean and obese middle-aged female zucker rats. Int. J. Obesity, 10 : 193-204, 1986.

48) Mohan, P. F. and Cleary, M. P. : Effect of short-term DHEA administration on liver metabolism of lean and obese rats. Am. J. Physiol., 255 : E1-E8, 1988.

49) Abadie, J. M., Wright, B., Correa, G., Browne, E. S., Porter, J. R. and Svec, F. : Effect of dehydroepiandrosterone on neurotransmitter levels and and appetite regulation of the obese zucker rat. Diabetes, 42 : 662-669, 1993.

50) Lopez, S, A., Wingo, C. and Herbert, J. A. : Total serum cholesterol and urinary dehydroepiandrosterone in humans. Atherosclerosis, 24, 471-481, 1976.

51) Sonka, J., Gregoroval, I. and Tomsova, Z. : Plasma androsterone, dehydroepiandrosterone and 11-hydroxycorticoids in obesity : effects of diet and physical activity. Steroids Lipids Res., 3 : 65-74, 1972.

52) Björntrop, P. : The association between obesity, adipose tissue distribution and disease. Acta. Med. Scand., (Suppl 723) : 121-134, 1988.

53) Houmard, J. A., Wheeler, W. S., McCammon, M. R., Holbert, D., Israel, R. G. and Barakat, H. A. : Effect of fitness level and regional distribution of fat on carbohydrate metabolism and plasma lipids in middle to older-aged men. Metabolism, 40 : 714-719, 1991.

54) Colvin, P. L., Auerbach, B. J., Douglas, Case, L., Hazzard, W. R. and Applebaum-Bowden, D. : A dose-response relationship between sex hormone-induced change in hepatic triglyceride lipase and high-density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women. Metablism, 40 : 1052-1056, 1991.

55) Tikkanen, M. J. and Nikillä, E. A. : Regulation of hepatic lipase and serum lipoproteins by sex steroids. Am. Heart J., 113 : 562-567, 1987.

56) Nafziger, A. N., Jenkins, P. L., Bowlin, S. J. and Pearson, T. A. : Dehydroepiandrosterone, lipids and apoproteins : associations in a free living population. Circulation, 82 (Suppl 3) : 469, 1990.

57) Barrett-Connor, E. : Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern. Med., 117 : 807-811, 1992.

58) Mortola, J. F. and Yen, S. S. C. : The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 71 : 696-704, 1990.

59) Bagatell, C. J., Knopp, R. H., Rivier, J. E. and Bremner, W. J, : Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein$_2$ cholesterol levels in normal men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 78 : 855-861, 1994.

60) Peris, A. N., Stanger, J. I., Plymate, S. R., Vogel, R. L., Heck, M. and Samols, E. : Relationship of insulin secretory pulses to sex hormone-binding globulin in normal men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 76 : 279-282, 1993.

61) Roser, W. : Plasma steroid-binding proteins. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 20 : 697-720, 1991.