

犬の去勢が体組成に及ぼす影響に関する研究

日本大学大学院獣医学研究科獣医学専攻

博士課程

小林豊和

2013

<目次>

| | |
|--|------|
| 緒言 | p. 1 |
| 研究 1 重水希釈法を用いた犬の去勢による体脂肪ならびに体組成の比較に 関する研究 | p. 5 |
| 背景 | p. 6 |
| 材料および方法 | p. 7 |
| 結果 | p.10 |
| 考察 | p.12 |
| 小括 | p.15 |
| 研究 2 CT と体脂肪測定ソフトを用いた犬の去勢による体組成変化の比較に 関する研究 | p.23 |
| 背景 | p.24 |
| 材料および方法 | p.26 |
| 結果 | p.29 |
| 考察 | p.30 |
| 小括 | p.34 |
| 研究 3 犬の去勢が脂質代謝関連物質に及ぼす影響に関する研究 | p.46 |
| 背景 | p.47 |
| 材料および方法 | p.50 |
| 結果 | p.53 |
| 考察 | p.56 |
| 小括 | p.58 |
| 総括 | p.71 |
| 謝辞 | p.72 |
| 引用文献 | p.73 |

緒言

肥満は身体への脂肪組織の過剰な蓄積と定義され、犬の一般的な栄養異常の1つとされている[1]。人においては、肥満による様々な健康障害が数多く報告されている。特に、Ⅱ型糖尿病、高血圧症、高脂血症、心疾患の発生と密接に関連するため、肥満は健康管理上で最も重要な危険因子の1つであると認識されている[2, 3]。犬や猫においても肥満による健康障害は、骨関節炎、呼吸器異常、グルコース不耐性と糖尿病、高血圧症、難産、心臓機能不耐性、腫瘍の発生率の増加、麻酔リスクの増加などが指摘されている[1, 4]。

人と同様に犬および猫の肥満も、摂取カロリーが消費カロリーを上回ることにより発症すると一般的には認識されている。肥満状態の犬と猫では、寿命短縮と代謝性疾患が高率に発生するといわれている[5]。イギリスで実施された最も規模の大きな臨床研究では、11ヶ所の獣医診療施設の8,268頭の犬のうち、2.9%は過度の肥満、21.4%は肥満、すなわち24%に体重の超過および外見的に肥満と判断された個体が存在したと報告されている[6]。また、米国の大規模な臨床研究では、60ヶ所の動物病院から集めた約23,000頭の犬のデータうち、25%に体重の超過または外見的に肥満であると判断された個体が存在した[7]。さらに、猫においても、前述のイギリスにおける臨床研究では、獣医師のもとに来院した2,000~10,000頭のうち、25%が体重過剰か肥満であったと報告されている[8]。このように、小動物開業獣医師のもとに来院する犬や猫の約1/4が、体重過剰もしくは外見的に肥満であるとの調査結果が示されている[6, 7, 8]。犬や猫ではその体重が適正体重の15%以上を上回ると、心臓疾患や関節疾患の悪化、糖尿病の発症など肥満に関連する弊害が身体に起

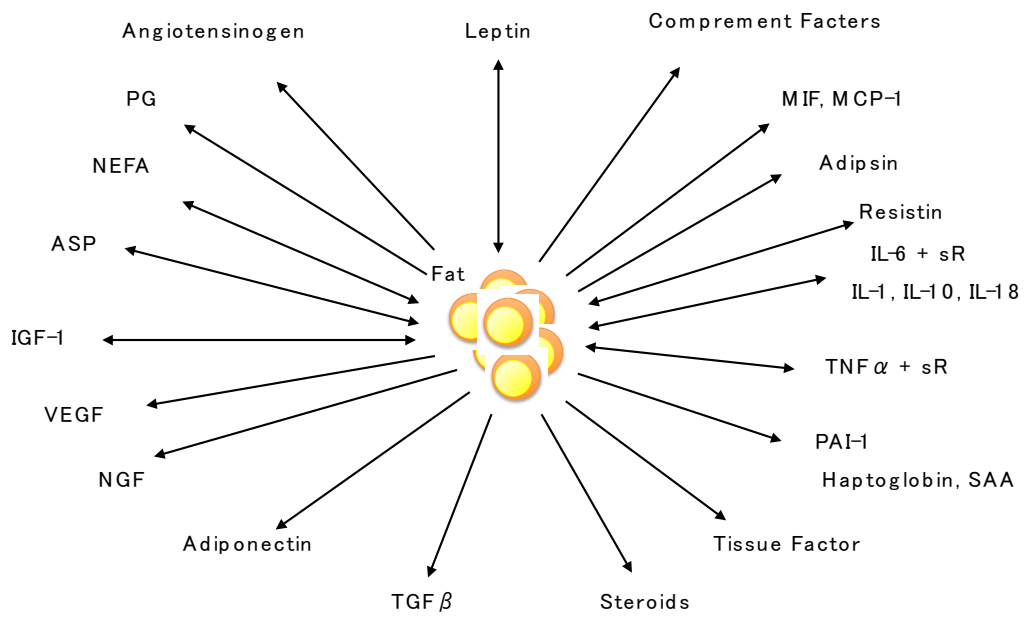
ることが指摘されている[7, 9]。

人の肥満は、カロリーの過剰摂取、運動不足、代謝性疾患の二次的作用が主な原因で発症する。犬や猫の場合、これらの原因に加えて、去勢・避妊による性ホルモン濃度の変化が肥満の発症要因となることが知られている[2, 10]。小動物臨床の分野において去勢・避妊を受ける動物の割合は、世界的に増加傾向にある[11]。日本の内閣府の統計では、2012年現在、日本で実施されている去勢・避妊は全飼育頭数の約48%に上る[12]。主な去勢・避妊の実施の理由としては、望まない繁殖や、性ホルモンに起因する疾患の回避、生殖活動に伴う様々な問題行動を回避することなどが挙げられている[11]。近年、問題行動回避のためには去勢・避妊の時期は性ホルモンに暴露される前が良いとされ、6～9ヶ月齢で手術をするケースが増加している[11]。Edney等は、去勢・避妊した犬の肥満発生率は2倍以上に上昇すると報告している[6]。術後に容易に肥満になる要因として、Jeusette等[13]は、雌のビーグル4頭を用いた研究で、卵巣摘出後のエネルギー代謝量は術前と比較して、約30%減少することを挙げている。

これらの先行研究が示しているように、獣医領域における去勢・避妊に関連する肥満研究では主に体重変化のみをモニターしており、体組成変化に着目した研究は少ない[10, 14]。一方、人では予防医療の見地から、肥満は重要な研究課題の一つであり、その内容は体重の増加ではなく体脂肪量の増加に着目した報告が多い。なぜなら体脂肪量の変化によって、脂肪細胞から分泌されるホルモンやサイトカインなどの分泌量が変わるからである[15]。これらの脂肪細胞由来伝達物質の分泌量の変化が、人での研究において様々な疾病の発症と深いかかわりを持つことが知られている[16]。元来、「太る」ことが原因で引き起こされるとされていた

疾病にも、これらの脂肪細胞由来伝達物質の分泌量の変化が原因で発症する疾病があることも明らかにされている[17, 18] (図 1)。

このような背景から、本研究では犬の去勢が体脂肪量および体組成の変化に及ぼす影響について研究した。更に、去勢によって犬の身体に悪影響が生じるのであれば、その影響を最小限に抑えることを目的として、去勢を実施する時期についても検討した。



Obesity, Diabets, and Adrenal Disorders. Graves, T. K. 2010 Revision

図 1. 脂肪細胞由来伝達物質

研究 1

重水希釈法を用いた犬の去勢による体脂肪ならびに
体組成の比較に関する研究

背景

先行研究が明らかにしているように、犬や猫では去勢後、体重が増加することが知られている[6, 7, 8]。しかし、体脂肪量や体組成に着目した研究は、獣医領域では少ない[10, 14]。体脂肪量ならびに体組成の変化に関する研究は、予防医学の見地から、今後獣医領域でも重要視されるべき課題の一つであると推測される。

また、多くの獣医師が犬に去勢を実施しているのが現状であるが、もし去勢によって犬の身体に好ましくない影響が生じるのであれば、その影響を最小限にすべきであると考えます。そこで、本研究では未性成熟期および性成熟期の各時期における去勢による体脂肪量および体組成の変化を、術後 1 年間にわたり測定し、検討した。体組成の測定には、Son等の原理を応用した重水希釈法を用いた[19, 20, 21]。

材料および方法

供試犬

本実験には一般家庭で飼育され、飼い主が去勢手術を希望した雄犬 13 頭を用いた。供試犬のプロフィールを表 1-1 に示した。すべての供試犬は一般身体検査、血液生化学検査および CBC 検査において異常を認めなかった。供試犬を去勢の実施時期によって未性成熟群（生後 5 ヶ月齢、 $n=5$ ）と性成熟群（生後 1 歳齢、 $n=8$ ）の二群に分け、それぞれ去勢を実施した。体重および体脂肪率は、去勢直前およびその 1、3、6、12 ヶ月後に測定した。

給餌方法

未性成熟群には生後 1 歳齢まではサイエンスダイエット パピー（384kcal/100g 日本ヒルズ・コルゲート(株)、東京）、またはアイムス 子犬用（375kcal/100g P&G アイムス(株)、神戸）のドックフードを給餌した。給与量は体重から安静時エネルギー要求量を（ $RER=70BW^{3/4}$ ）を求め、月齢によって推奨されている一日当たりエネルギー要求量（~6 ヶ月齢：3.2RER、6~12 ヶ月齢：2.4RER）を算出して決定した。生後 1 歳齢以降はサイエンスダイエット アダルト（377kcal/100g 日本ヒルズ・コルゲート(株)、東京）、またはアイムス 成犬用（363kcal/100g P&G アイムス(株)、神戸）ドックフードを給餌した。給与量は体重から安静時エネルギー要求量（ $RER=70BW^{3/4}$ ）を求め、運動量や生活環境によって一日当たりエネルギー要求量（1.6~2.0RER）を算出して決定した。なお生後 1 歳齢以降は、給与量を一定に保った。

一方、性成熟群には、試験期間中はサイエンスダイエット アダルト

(377kcal/100g 日本ヒルズ・コルゲート(株)、東京)、またはアイムス 成
犬用(363kcal/100g P&G アイムス(株)、神戸)ドックフードを給餌した。
給与量は体重から安静時エネルギー要求量 ($RER=70BW^{3/4}$) を求め、運
動量や生活環境によって一日当たりエネルギー要求量 (1.6~2.0RER) を
算出し、決定した。試験期間中は、給与量を一定に保った (表 1-2)。

去勢

麻酔前の準備として橈側皮静脈に 22~24G 留置針にてカテーテルを設
置し、シュアプラグ (テルモ(株)、東京) を接続した。麻酔前投薬として、
硫酸アトロピン (0.025mg/kg) を背側頸部に皮下投与した後、塩酸ミタ
ゾラム (0.1~0.2mg/kg) および酒石酸ブトルファノール (0.1~0.2mg/kg)
を静脈内 (IV) に投与した。次いで、プロポフォール (4mg/kg、IV) に
よる麻酔導入を行った後、気管内チューブを挿管し、イソフルラン (1.5%)
と酸素 (20 l/min) の吸入により麻酔を維持した。麻酔中の呼吸管理は、
動物用自動呼吸器 (compos β EV、(株)メトラン、川口) を用いた。

麻酔後、陰囊上部を切皮し睪丸を摘出する術式で、去勢を実施した。

体脂肪測定

体脂肪率および体脂肪量は重水希釈法によって測定した [19, 20, 21]。
重水 (D2O) は脂肪以外の組織に均一に分布する非放射性同位元素であ
り、体内で代謝されず無害で測定しやすいため、標識物質 (トレーサー)
として適している。先ず血中に自然に存在している重水量を測定するた
めに、橈側皮静脈または頸静脈より採血し、血清を分離後、冷凍保存し
た。その後、重水 (D2O : 0.2g/kg) を背側頸部に皮下投与した。重水を
投与した 2 時間後に再度採血して、血清の分離後、冷凍保存を行った。

重水濃度の測定には質量分析計（20-22 Isotope Ratio Mass Spectrometer、SerCon LTD、Cheshire）を用いた。測定はSon等の方法に準じて行った[19, 20]。測定された血清重水濃度と体重から、次の計算式により体脂肪率および体脂肪量を算出した。

$$\text{体水分量 kg} = \text{体重} \times 0.2 / \text{血清重水濃度} \% \times 10$$

$$\text{除脂肪量 kg} = \text{体水分量} / 0.732$$

$$\text{体脂肪率} \% = (\text{体重} - \text{除脂肪量}) \times 100 / \text{体重}$$

$$\text{体脂肪量 kg} = \text{体重} \times \text{体脂肪率}$$

テストステロンの測定

血中テストステロン濃度は、EIA法で測定した。測定はすべての個体において、去勢手術直前、手術1週間目、2週間目、4週間目のそれぞれの時期に橈側皮静脈または頸静脈より採血して実施した。

本研究の統計処理には、Student's t-testを用いて行い、 $p < 0.05$ を統計的に有意差ありとした。

結果

去勢に伴う血中テストステロン濃度の変化

手術直前のテストステロン濃度は、未性成熟群では $1.07 \pm 0.57 \text{ng/ml}$ であったが、性成熟群は $5.74 \pm 1.09 \text{ng/ml}$ で有意に高値を示した ($p < 0.01$)。手術後 1 週間目の未性成熟群のテストステロン濃度は、 $0.32 \pm 0.07 \text{ng/ml}$ まで減少し、その後も同様のレベルを維持した。一方、性成熟群のテストステロン濃度は、同様に $0.87 \pm 0.29 \text{ng/ml}$ まで減少し、その後も同様のレベルを維持した。両群のうち、性成熟群のテストステロン濃度は、手術直前と手術後 1 週間目の間に有意な減少を認めた ($p < 0.01$) (図 1-1)。

去勢に伴う体重、体脂肪量、除脂肪量の変化

未性成熟群は、成長に応じて体重の増加が認められた。体重の平均値は去勢手術時には $7.5 \pm 2.5 \text{kg}$ であったが、手術 6 ヶ月目には $11.1 \pm 3.1 \text{kg}$ 、手術 1 年目には $11.6 \pm 3.6 \text{kg}$ にそれぞれ増加した (図 1-2)。去勢手術 6 ヶ月目の除脂肪量と体重は、去勢手術時を 1 とする相対値で比較すると、それぞれ 1.36 と 1.53 に増加していた。また手術 1 年目には、それぞれ 1.44 と 1.59 で、手術 6 ヶ月目と変化はなかった (図 1-3)。その一方で、体脂肪量は、体重、除脂肪量の増加に比べて、著しく増加がみられた。手術 6 ヶ月目の体脂肪量の相対値は 2.11、1 年目は 2.12 に上昇した (図 1-3)。また、体脂肪率は手術時の平均値が 22.7%であったのに対し、手術 6 ヶ月目には 30.3%に増加した (図 1-2)。

性成熟群では、食事の給与量を手術後から一定に保ったところ、手術 1 年目まで体重および除脂肪量に大きな変動は認められなかった。体重の

平均値は、去勢手術時は $14.0 \pm 9.1\text{kg}$ であったが、手術 1 年目は $15.5 \pm 9.5\text{kg}$ であった (図 1-4)。体重および除脂肪量の手術 1 年目の相対比はそれぞれ 1.12 と 1.02 であった。一方、体脂肪量の手術 1 年目の相対比は 1.53 であった (図 1-5)。体脂肪率は去勢手術時の平均値が 20.6% であったのに対し、手術 1 年目には 27.7% に上昇した (図 1-4)。去勢前後の体脂肪率の上昇には、有意差が認められた ($p < 0.01$)。

考察

近年、人において脂肪細胞から分泌されるさまざまなメディエーターが疾病と深いかかわりを持つことが明らかになり、さらにそれらの分泌が体脂肪量の増減、つまり肥満や痩せに伴って変化することが明らかになってきている[15, 16, 17, 18]。このことは、体脂肪量の変化を知ることが、予防医学上極めて重要であることを意味している。肥満の原因は基本的には人と犬で同じであるが、犬では去勢や避妊といった特有の原因がそれらに加わる。そこで本研究では、性成熟状態の異なる犬を去勢し、体組成ならびに体脂肪量の変化を検討した。これまでに、去勢後の体重増加に関する報告はいくつか存在するが、体脂肪量変化に関する報告はほとんどない[10, 14]。人の医療では、体脂肪の測定にはいくつかの方法が用いられている。本研究において採用した重水希釈法は、二重エネルギーX線吸収分析法（DEXA）とならび、体脂肪量測定の標準法として知られている[21]。重水希釈法の犬での使用例は少ないが、Ishioka等[22]はこの方法による犬の体脂肪量測定について報告している。このことは、犬においても重水希釈法による体脂肪量測定が有効であることを示している。

人における研究では、性腺機能低下症の男性では体脂肪の有意な増加がみられ、その症状はテストステロンの投与によって減少することが報告されている[23]。Mauras等[24]は、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログの投与によって若齢健常成人の血中テストステロン濃度を低下させ、体脂肪率の上昇と安静時エネルギー消費量の低下を引き起こすことを証明した。獣医学領域では同様の研究は見当たらないが、本研究において性成熟前（生後5ヶ月齢）に去勢を実施した群では、生後1歳齢の体脂

肪率が平均 30.3%であった。その一方で、性成熟群の去勢直前の体脂肪率は平均 20.6%であった。よって生後 1 歳齢時の体脂肪率は、未性成熟群が性成熟群よりも統計的に有意に高値を示した ($p < 0.01$)。このことから、犬においても雄性ホルモンの影響により、体脂肪の蓄積する量が人と同様に変化することが推察された。

テストステロンは男性において、体脂肪を減らし基礎代謝を高める作用を有すると推測されている [25]。これらの人の研究結果から、本研究の性成熟群においては血中テストステロンが減少することにより、筋肉量すなわち除脂肪量が減少することが予想された。しかし、性成熟群は手術 1 年目まで体重および除脂肪量に大きな変化は認められず、体脂肪量のみが有意に上昇した。すなわち筋肉量の明らかな減少は認められなかった。その理由として考えられるのは、供試犬は一般家庭で飼育されているが運動量が日常的に多く、適度な運動による筋骨格刺激により、筋肉量が維持された可能性が考えられた。その一方で未性成熟群では、除脂肪量も成長に伴い増加したが、体脂肪量の方が著しい上昇傾向を示した。生後 1 歳齢で比べると、生後 5 ヶ月齢で去勢をした未性成熟群の体脂肪率は、未去勢の性成熟群の体脂肪率を大きく上回った。未性成熟群のこのような体組成の変化は、成長期にテストステロンの影響を受けなかったことが原因である可能性は十分に考えられた。

獣医療においては、ペットとして飼われている犬や猫に対する去勢・避妊が一般的に行われている。なぜなら、中性化を行うことによって、性ホルモンに関連のある疾病の予防や、繁殖行動に関連するストレスを軽減させることが可能とされているからである [11]。しかし一方で、本研究で実証されたように、去勢手術によって体脂肪量の増加、即ち肥満のリスクが上昇するのも事実である。人の医療では、加齢等により血中テ

ストステロン濃度が低下することにより、骨格筋量が減少し、体脂肪量が増加する、サルコペニア肥満と呼ばれる病態が問題視されている[26]。獣医療分野では同様な報告はないが、去勢の弊害を少なくするためには術後に運動を積極的に取り入れて、筋肉量の維持、増進に努めることが大切ではないかと示唆された。

小括

本研究では、犬において去勢により体脂肪率が上昇し、体組成が大きく変化することを重水希釈法を用いて明らかにした。

供試犬を生後5ヶ月齢で去勢をした未性成熟群と生後1歳齢で去勢した性成熟群に分け、去勢による体組成の変化の比較を試みた。その結果、未性成熟群の方が体脂肪量の上昇率が高い傾向が認められた。

表 1-1. 供試犬のプロフィール

未性成熟群 (n=5)

| 供試犬番号 | 犬種 | 体重(kg) |
|-------|--------------|--------|
| 1 | ボーダーコリー | 8.5 |
| 2 | ミニチュアダックスフント | 5.0 |
| 3 | ジャックラッセルテリア | 7.0 |
| 4 | ミニチュアシュナウザー | 5.6 |
| 5 | ボーダーコリー | 11.2 |

性成熟群 (n=8)

| 供試犬番号 | 犬種 | 体重(kg) |
|-------|----------------|--------|
| 1 | アメリカンコッカースパニエル | 9.3 |
| 2 | ゴールデンレトリバー | 29.3 |
| 3 | ミニチュアダックスフント | 7.3 |
| 4 | エアデールテリア | 20.5 |
| 5 | ミニチュアダックスフント | 4.0 |
| 6 | 雑種 | 23.3 |
| 7 | キャバリア | 8.1 |
| 8 | ウェルシュコーギー | 10.4 |

表 1-2. 未性成熟群と性成熟群における給餌方法

| 未性成熟群 | |
|---------|-----------|
| | 給与量 (RER) |
| 6 ヶ月まで | 3.2 |
| 6-12 ヶ月 | 2.4 |
| 12 ヶ月以降 | 1.6-2.0 |

| 性成熟群 | |
|---------|----------|
| | 給与量(RER) |
| 12 ヶ月以降 | 1.6-2.0 |

* 生後 12 ヶ月迄は子犬用ドッグフード、それ以降は成犬用ドッグフードを給与した

* $RER=70BW^{3/4}$

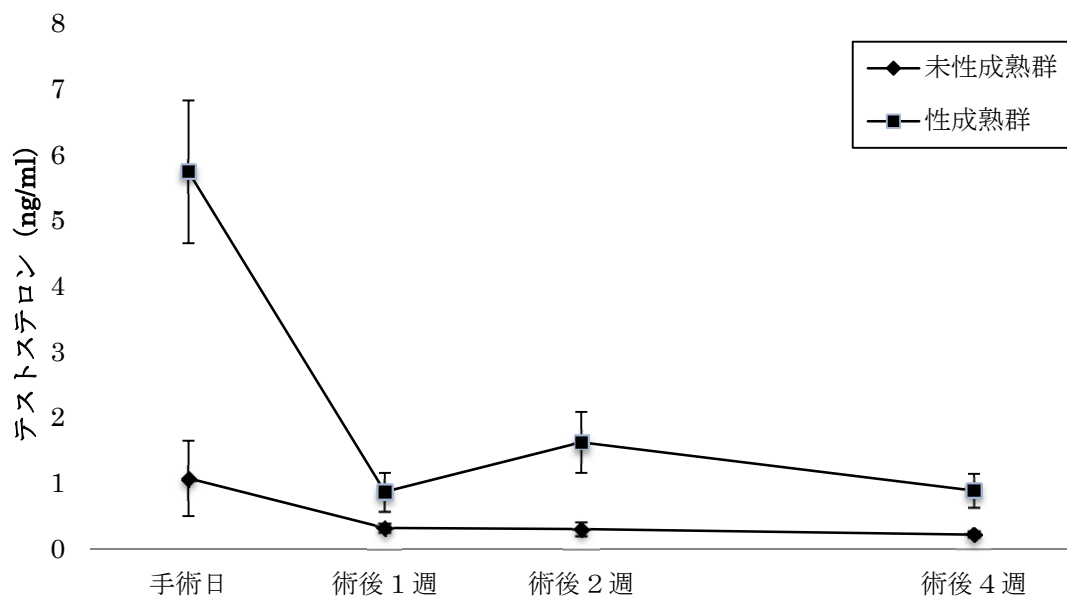


図 1-1. 未性成熟群と性成熟群における去勢後のテストステロン濃度の変動

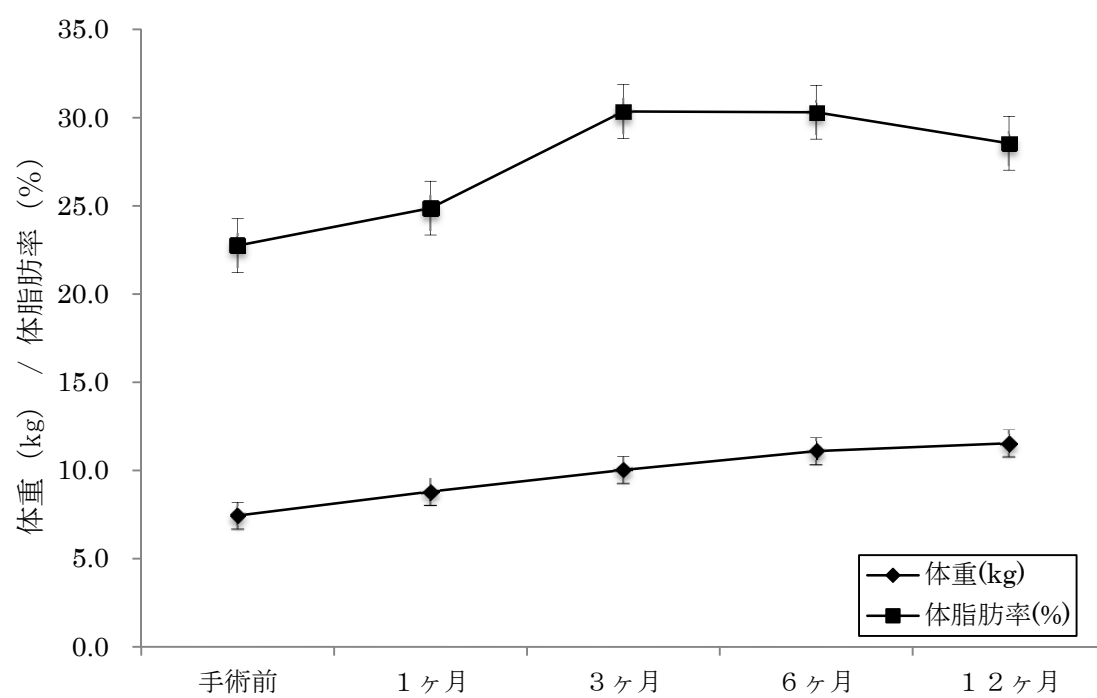


図 1-2. 未性成熟群における去勢後の体重および体脂肪率の変動

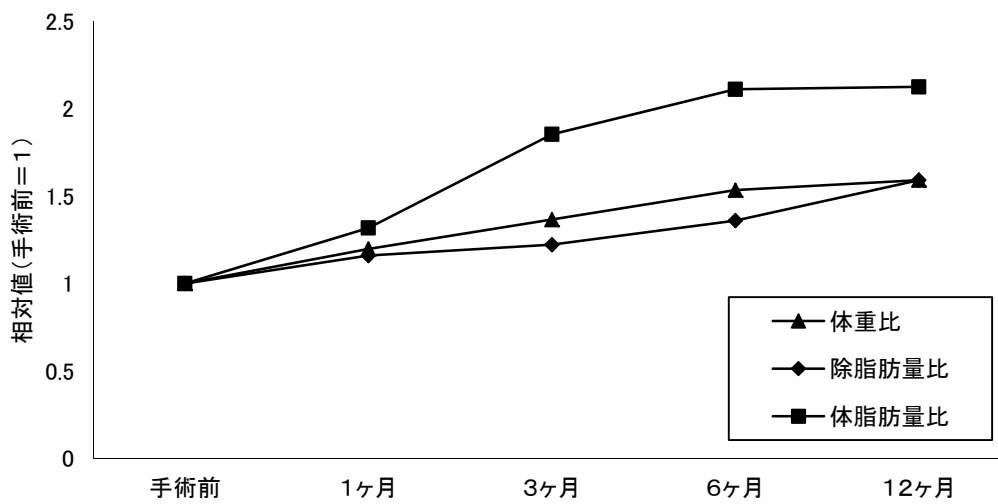


図 1-3. 未性成熟群における去勢後の、体重、除脂肪量、体脂肪量の相対比

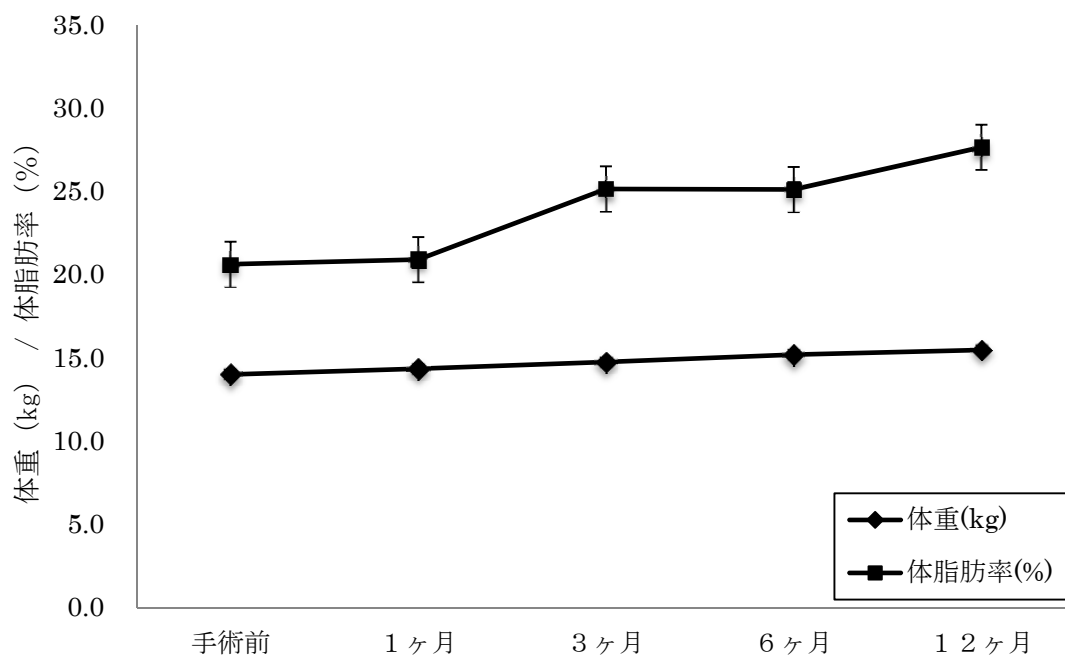


図 1-4. 性成熟群における去勢後の体重および体脂肪率の変動

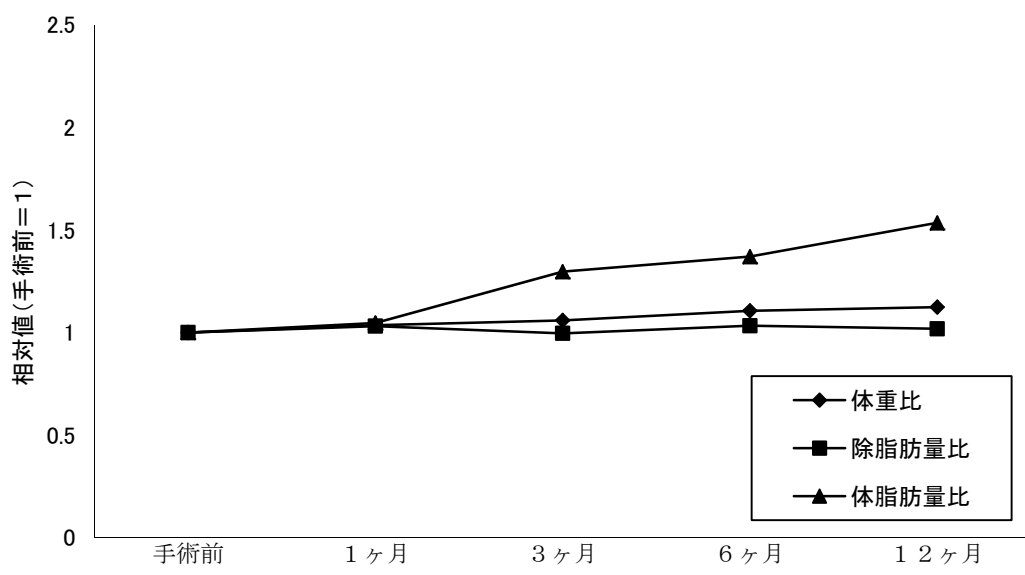


図 1-5. 性成熟群における去勢後の体重、除脂肪体重、体脂肪量の相対比

研究 2

CT と体脂肪測定ソフトを用いた犬の去勢による
体組成変化の比較に関する研究

背景

肥満の診断は、犬においては犬種や年齢、性別による体格の違いが著しいため、その判定が難しい。臨床の現場においては一般的に **Body Condition Score (BCS)** や **Muscle Condition Score(MCS)**が、肥満度の判定に用いられている。BCSは体脂肪を評価する方法で、胸部の皮下脂肪を中心に触診を行い、5段階または9段階のレベル分けて肥満度を評価するものである。一方、MCSは目視検査並びに側頭骨、肩甲骨、腰椎および骨盤の触診により評価する手法である[27]。筋肉量の減少は体力、免疫機能に悪影響を及ぼし、人では死亡率にも影響することが報告されている[28, 29]。犬におけるMCSの判定は、現在開発と検証の段階にある。しかし、これらの方法による肥満度の判定は、測定者の経験や主観に左右され、必ずしも客観的なデータとは成り得ない。また、BCSは触診と視診から判定を下すため、人で問題視されている内臓脂肪の有無を判定することは難しい。

科学研究として犬の体格を測定する方法としては、MRI、CT、超音波画像診断、体内水分濃度グラフ、アイソトープ希釈法による体内水分量、体内総カリウム量、生物電氣的インピーダンス、DEXA（二重エネルギーX線吸収分析法）などが実施されている[30]（表 2-4）。

人の医療においては、体脂肪量並びに体脂肪率の測定にCTが一般的に用いられており、その有用性が評価されている[31, 32]。日本ではメタボリックシンドローム検診の実施に伴い、CT用の体脂肪測定ソフトウェアが多くの病院で導入されている。その一方で、獣医療ではCTを使用した体脂肪の測定は、現在のところ臨床の現場では実施されていない。したがって、CTデータを利用した犬の体脂肪測定の専用ソフトは開発さ

れていない。

そこで本研究では、人で用いられている体脂肪測定用ソフトを犬に用いて、その有用性を検討した。また同時に、雄犬における去勢後の体脂肪の増加に注目し、去勢時と術後1年目の体組成の変化を、CTならびに人用体脂肪測定ソフトを用いて比較、検討を行なった。

材料および方法

供試犬

本実験には一般家庭で飼育され、去勢手術を希望した3頭を用いた。犬種はミニチュアダックスフント、ウェルシュコーギー、エアデールテリアで、すべての供試犬は一般身体検査、生化学検査およびCBC検査において異常を認めなかった。供試犬のプロフィールは、表1に示した(図2-1)。

すべての供試犬は生後1歳齢でCT撮影と去勢をおこなった。更にその1年後にCT撮影をおこなった。

給餌方法

試験期間中はサイエンスダイエット アダルト (377kcal/100g 日本ヒルズ・コルゲート株、東京) またはアイムス 成犬用 (363kcal/100g P&G アイムス株、神戸) の2種類のドックフードを給餌した。給与量は体重から安静時エネルギー要求量 ($RER=70BW^{3/4}$) を求め、運動量や生活環境によって一日当たりエネルギー要求量 (1.6~2.0RER) を算出した。各供試犬は試験期間中を通じて、給与量を一定に保った。

麻酔管理

麻酔前の準備として橈側皮静脈に24~22G留置針にてカテーテルを設置し、シュアプラグ (テルモ株、東京) を接続した。麻酔前投薬として、硫酸アトロピン (0.025mg/kg) を皮下投与した後、塩酸ミタゾラム (0.1~0.2mg/kg) および酒石酸ブトルファノール (0.1~0.2mg/kg) を静脈内に投与 (IV) した。次いで、プロポフォール (4mg/kg、IV) による麻

酔導入を行った後、気管内チューブを挿管し、イソフルラン（1.5%）と酸素（2 l/min）の吸入のより麻酔を維持した。麻酔中の呼吸管理は手動で行い、CT 画像撮影中は呼吸バックにより、供試犬の息止めを行った。

去勢手術の実施にも同様の麻酔を施し、呼吸は動物用自動呼吸器（compos β EV、株メトラン、川口）を用いて管理した。

去勢手術

麻酔後、陰囊上部を切皮し睾丸を摘出する術式で、去勢を実施した。

CT 撮影条件

撮影には 16 列マルチスライス CT（Aquilion 16、東芝メディカルシステムズ株、大田原）を用いた。撮影は管電圧 120kV、管電流 200mA、撮影スライス厚 1~2mm に設定した。撮影中は供試犬を腹臥位に保定した。

画像処理

撮影された画像は、CT 撮影装置において再構成関数 FC10 ORG にて再構成した後、画像処理ソフトウェア（AZE Virtual Place Plus、AZE株、東京）に転送した。画像データは、最終的に人用体脂肪解析ソフト（AZE Virtual Place Lexus、AZE株、東京）を用いて解析した。解析にあたって CT 値を-190/-30HU に設定し、脂肪領域の範囲を定めた。本研究において評価の対象とする CT 断面像は、先行研究を参考にして胸椎（T6、T9、T12）と腰椎（L3、L5）とした[22]。CT 画像において、各断面における皮下脂肪および腹腔（胸腔）内脂肪の変動を比較検討した。

体脂肪測定

CTを撮影する前日に、重水希釈法による体脂肪測定を行った。

本研究の統計処理には、Student's t-testを用いて行い、 $p < 0.05$ を統計的に有意差ありとした。

結果

供試した 3 頭の全例で、去勢後 1 年目で体重および体脂肪率は上昇した。CT 画像において T6、T9、T12、L3、L5 の各部位の断面における体脂肪量を測定したところ、去勢後 1 年目で皮下脂肪量は有意に増加した ($p < 0.01$) (表 2-2、2-3)。また、重水希釈法で求めた体脂肪率の上昇と、CT で測定した体脂肪量の上昇には、有為な相関が認められた (図 2-1)。内臓脂肪は L3 断面のみ有意に上昇が認められた ($p < 0.05$)。T6 および T9 断面においては、全脂肪面積に対する胸腔内脂肪が占める割合 (%visceral fat) は、有意 ($p < 0.05$) に減少した。L3 および L5 断面においては全脂肪面積に対する腹腔内脂肪が占める割合は概ね減少したが、有意差は認められなかった。すなわち、この結果は腹腔内および胸腔内脂肪の上昇率に比べて、皮下脂肪の上昇率が有意 ($p < 0.05$) に高いことを示している。去勢後 1 年経過時の胸部から腹部の特に T9、T12、L3 断面の領域で、皮下脂肪の上昇率が高かった。また腹部断面 (L3、L5) に限っては、腹側よりも特に背側で皮下脂肪の蓄積が顕著であった (図 2-2)。

考察

獣医学領域では、去勢後に脂肪蓄積量が増加することは、経験的に知られている。例えば、産業動物である牛や豚に対して去勢を行うことによって脂肪の蓄積が増加し、結果として肉質が柔らかくなるとの報告がある[33]。本研究では、犬においても去勢後に体脂肪が増加することを、CTおよび人用体脂肪解析ソフトを用いて初めて実証した。また本研究ではCT画像解析により、人とは異なる犬特有の体脂肪の付着部位が明らかになった。人では一般的に、肥満によって皮下および腹腔内に脂肪蓄積がおこるが、臨床的には腹腔内への脂肪の蓄積が特に問題視されている[30, 31]。一方、本研究により、犬では肥満により腹部背側の脂肪の蓄積が、最も顕著であることが明らかとなった(図 2-2)。すなわち、すべての個体の腹部CT断面像から、腹側面に比べて背側面での脂肪蓄積が最も増加することを、本研究は初めて明らかにした。

また、犬では腹部背側に存在する腹膜ラインが、人と比較して明瞭に描出されないことが判明した(図 2-2)。CTを利用した人の体脂肪解析ソフトは、一般的に腹腔内(内蔵)脂肪と皮下脂肪を自動的に分別する機能を持つ。その際に、腹部背側の腹膜ラインの存在が重要となる。人はこの腹部背側の腹膜が明瞭に描出されることと、腹膜と皮下脂肪の間に筋層が存在するために、体脂肪解析ソフトにより、自動的に皮下脂肪と腹腔内脂肪の分別が可能となっている。しかし、犬においては、背側の腹膜ラインが明瞭ではないという解剖学的な特徴[34, 35]により、腹部背側部の皮下脂肪と腹腔脂肪の自動分別認識が困難であった。よって、本研究では腹部背側の腹膜ラインの描出手動で行った。

本研究では、人で問題視されている腹腔内脂肪は、去勢後1年経過し

た犬では、皮下脂肪に比べて各断面でほとんど増加しなかった。しかし、それらの断面のうち第三腰椎断面（L3）のみ、全例で内臓脂肪率は上昇していた。CT を利用した人の肥満度判定は、臍部位の腹部横断面での皮下および腹腔内の脂肪の蓄積状態を判断している[32]。犬において臍の部位は犬種によって個体差はあるが、おおむね第三腰椎断面付近と一致する。したがって本研究においても、第三腰椎での CT 断面像を腹腔内脂肪の判断断面として用いた。

犬の肥満度判定の基準は、現在までのところ BCS 以外には明確には定められていない[27]。本研究により、CT を利用した肥満度判定の際に、第三腰椎断面（L3）での判定が有用であることが明らかになったことから、今後この部位での内臓脂肪の蓄積が、肥満度判定の指標の一つになることが期待される。

一方、皮下脂肪蓄積に関しては、本研究では T9、T12 および L3 各断面領域で、脂肪蓄積の上昇率が高かった。小動物臨床分野では日常の診療において、視診ならびに触診を主体とした BCS を用いて肥満度の判定を行っているが、その際には胸部肋骨部位の触診が重要とされている[27]。しかし、本研究の結果から L3 部位の背側の皮下脂肪の付着状況も触診で確認し、統合的に BCS の判定を行うべきであると考えられた。

Ishioka 等[22]は人の CT 値ではなく犬固有の CT 値を設定することで、重水希釈法によって測定された体脂肪率の増加と、CT の画像との相関が得られたと報告している。本研究では人の肥満度判定に一般的に用いられている CT 値（-190/-30HU）で測定したところ、体脂肪率の上昇との間で、有為な相関が認められた（図 2-1）。この知見は人用の体脂肪解析ソフトが犬にも使用可能であることを示すものである。

獣医臨床分野では、一般的に犬の肥満度の判定に CT 検査は用いられ

ていない。その理由としては、高額の撮影費用と全身麻酔の必要性が挙げられる。人では肥満度判定には CT、MRI、DEXA による体脂肪率測定などが一般的に用いられており、それらの分析結果には強い相関性が示されている [30, 31]。獣医領域では猫の肥満度判定に関してのみ、CT、MRI、DEXA を用いた報告がある [36]。一方、獣医臨床で一般的に用いられている BCS による肥満度判定は、特殊な器具を用いる必要もなく全身麻酔の必要もないが、個人の主観に左右され、客観性に乏しいという難点が指摘されている。本研究では、すべての個体に内臓脂肪の増加が認められたが、それらは BCS の増加という変化には表れなかった。BCS は体表面の触診により肥満度を判定する方法であるため、その判定結果は皮下脂肪の量に依存する。したがって BCS では内臓脂肪の動向を反映させることは出来ない。人では内臓脂肪の増加が、生活習慣病を悪化させる要因と見なされており、内臓脂肪の蓄積には注意が必要であることが知られている [5]。本研究では対象とした犬は 2 歳齢と若齢ということもあり、内臓脂肪の増加は、皮下脂肪の増加ほど顕著ではなかった。しかし、特に腹部における内臓脂肪は増加傾向にあり、犬でも加齢に伴い、内臓脂肪の増加が予想された。今後、中高齢犬に対して本研究と同様に CT ならびに人用体脂肪解析ソフトを用いることにより、犬の内臓脂肪と生活習慣病の関係を検討することが可能と思われた。

本研究では、重水希釈法による体脂肪率の測定も同時に行った。その結果、どの個体も緩やかではあるが、体脂肪率の上昇が認められた。また BCS による肥満度判定でも、評価のランクが変わる程の変化は認められなかった。一方、CT 画像によって、容易に腹部背側の皮下脂肪の顕著な増加を判断することが出来た。特に内臓脂肪の増加は、CT 所見でなければ見出すことの出来ない所見であった。本研究では、それぞれの犬に

1歳で去勢を実施し、1年経過した時点で肥満度を比較した。しかし、人で肥満ならびに内臓脂肪の蓄積が生活習慣病を引き起こす危険因子として問題視されるのは、日本の厚生労働省の報告によると主に中高齢以降である[29, 37, 38]。犬種により異なるが、一般的な犬の中高齢は7歳以降であるとされている。犬でも中高齢では内臓脂肪の蓄積が顕著になる可能性はあるが、現段階では証明されていない。

小括

本研究において、人用体脂肪測定ソフトが犬にも応用可能であることを明らかにした。また、CT と人用体脂肪測定ソフトを用いて、犬の去勢による体組成の変化を明らかにした。その結果、若齢犬の肥満においては、内臓脂肪よりも皮下脂肪の蓄積が顕著であることが判明した。特に、腹部背側（L3, L5）の皮下脂肪の蓄積が顕著であり、この部位の触診がBCSによる測定では有効な判断材料となることを、本研究は明らかにした。

表 2-1. 供試犬のプロフィール

| 供試犬番号 | 犬種 | 性別 | 体重 (kg) |
|-------|--------------|----|---------|
| 1 | エアデールテリア | ♂ | 20.5 |
| 2 | ウエルッシュコーギー | ♂ | 10.4 |
| 3 | ミニチュアダックスフンド | ♂ | 7.3 |

表 2-2. CT による去勢前後の体脂肪量および内臓脂肪率の比較

| | | 1 | | 2 | | 3 | |
|-------------------------|-----|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | | Before | After | Before | After | Before | After |
| 皮下脂肪 (cm ²) | T6 | 14.6 | 25.0 | 9.8 | 30.4 | 15.9 | 35.0 |
| | T9 | 11.8 | 30.7 | 11.0 | 31.1 | 15.3 | 38.0 |
| | T12 | 8.5 | 29.8 | 10.4 | 28.5 | 12.5 | 34.8 |
| | L3 | 17.1 | 42.2 | 15.2 | 41.5 | 9.2 | 31.4 |
| | L5 | 22.2 | 36.4 | 19.2 | 39.9 | 11.0 | 33.2 |
| 内臓脂肪 (cm ²) | T6 | 4.6 | 5.8 | 4.7 | 5.0 | 3.5 | 4.1 |
| | T9 | 5.1 | 4.7 | 4.9 | 4.8 | 3.6 | 6.8 |
| | T12 | 14.3 | 7.0 | 4.2 | 15.8 | 7.5 | 9.0 |
| | L3 | 9.5 | 19.5 | 13.4 | 30.6 | 17.2 | 24.8 |
| | L5 | 5.3 | 10.0 | 10.0 | 7.3 | 9.7 | 18.6 |
| 体脂肪 (cm ²) | T6 | 67.7 | 24.1 | 45.8 | 52.7 | 102.5 | 64.6 |
| | T9 | 40.9 | 36.6 | 63.8 | 59.4 | 112.0 | 80.0 |
| | T12 | 24.3 | 26.6 | 51.3 | 32.5 | 149.4 | 100.5 |
| | L3 | 72.7 | 29.1 | 62.8 | 69.7 | 214.6 | 144.6 |
| | L5 | 45.9 | 41.6 | 80.8 | 76.4 | 261.4 | 180.5 |
| 内臓脂肪率 (%) | T6 | 24.0 | 18.8 | 32.4 | 14.0 | 18.0 | 10.5 |
| | T9 | 30.2 | 13.2 | 31.0 | 13.3 | 19.2 | 15.2 |
| | T12 | 62.7 | 19.1 | 28.8 | 35.7 | 37.4 | 20.5 |
| | L3 | 35.9 | 31.6 | 46.8 | 42.4 | 65.2 | 44.1 |
| | L5 | 19.3 | 21.6 | 34.3 | 15.5 | 46.9 | 35.9 |
| 体重 (kg) | | 20.5 | 20.6 | 10.4 | 11.3 | 7.3 | 8.6 |
| 体脂肪率 (%)* | | 19.0 | 21.0 | 21.7 | 24.1 | 19.0 | 30.2 |

*重水希釈法により測定した

表 2-3. CT による供試犬の平均値による去勢前後の体脂肪量および内臓脂肪率の比較

| | | 平均値 | | t-test |
|-------------------------|-----|--------|-------|--------|
| | | Before | After | |
| 皮下脂肪 (cm ²) | T6 | 13.4 | 45.2 | ** |
| | T9 | 12.7 | 49.9 | ** |
| | T12 | 10.5 | 46.5 | ** |
| | L3 | 13.8 | 57.6 | ** |
| | L5 | 17.5 | 54.7 | ** |
| 内臓脂肪 (cm ²) | T6 | 4.3 | 7.4 | NS |
| | T9 | 4.6 | 8.1 | NS |
| | T12 | 8.7 | 15.9 | NS |
| | L3 | 13.4 | 37.4 | *** |
| | L5 | 8.3 | 17.9 | NS |
| 内臓脂肪率 (%) | T6 | 24.8 | 21.7 | *** |
| | T9 | 26.8 | 20.8 | *** |
| | T12 | 42.9 | 37.6 | NS |
| | L3 | 49.3 | 59.1 | NS |
| | L5 | 33.5 | 36.5 | NS |
| 体脂肪 (cm ²) | T6 | 72.0 | 70.7 | NS |
| | T9 | 72.2 | 88.0 | NS |
| | T12 | 75.0 | 79.8 | NS |
| | L3 | 116.7 | 121.7 | NS |
| | L5 | 129.4 | 149.3 | NS |
| 体重 (kg) | | 12.7 | 20.3 | NS |
| 体脂肪率 (%)* | | 19.9 | 37.7 | NS |

* 重水希釈法により測定した

** $p < 0.01$

*** $p < 0.05$

ns $p > 0.05$

表 2-4. 体組成の各種測定法

| 名称 | 測定法の説明 | 簡便性 | 信頼性 |
|------------|--|-----|-----|
| 密度法 | 体密度から脂肪量・除脂肪量の占める比率を推定する | × | ○ |
| インピーダンス法 | 身体に微弱な電流を流し、抵抗を測定することにより体内水分量を推定し、除脂肪量を求める | ○ | △ |
| 二重エネルギーX線法 | 2種類のX線を照射した際の減衰係数から脂肪量、骨塩量およびそれ以外の軟部組織量を求める | × | ○ |
| 重水希釈法 | 既知量の重水を投与し、均一に希釈された後、その体液の一部を採取・測定し、分布容積を求める | × | ○ |
| キャリパー法 | キャリパーを用いて皮下組織の厚みを測定し、体密度を推定する | ○ | △ |
| 画像診断法（超音波） | 超音波診断により体内の各部位の皮下脂肪厚を測定する | ○ | △ |
| 画像診断法（CT） | CTにより脂肪断面積を測定する | × | ○ |

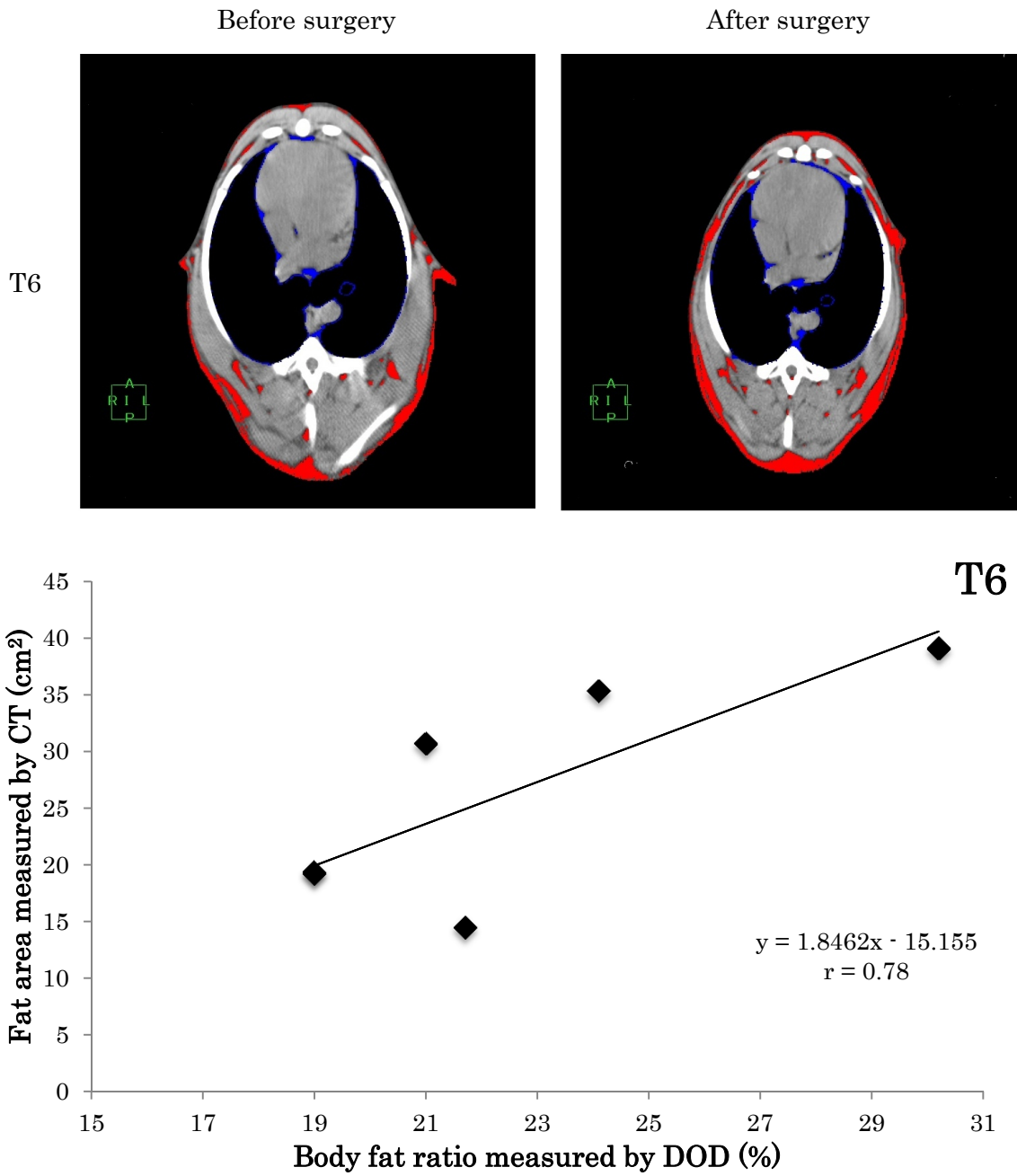


図 2-1-1. T6 断面における体脂肪面積と体脂肪率との相関図

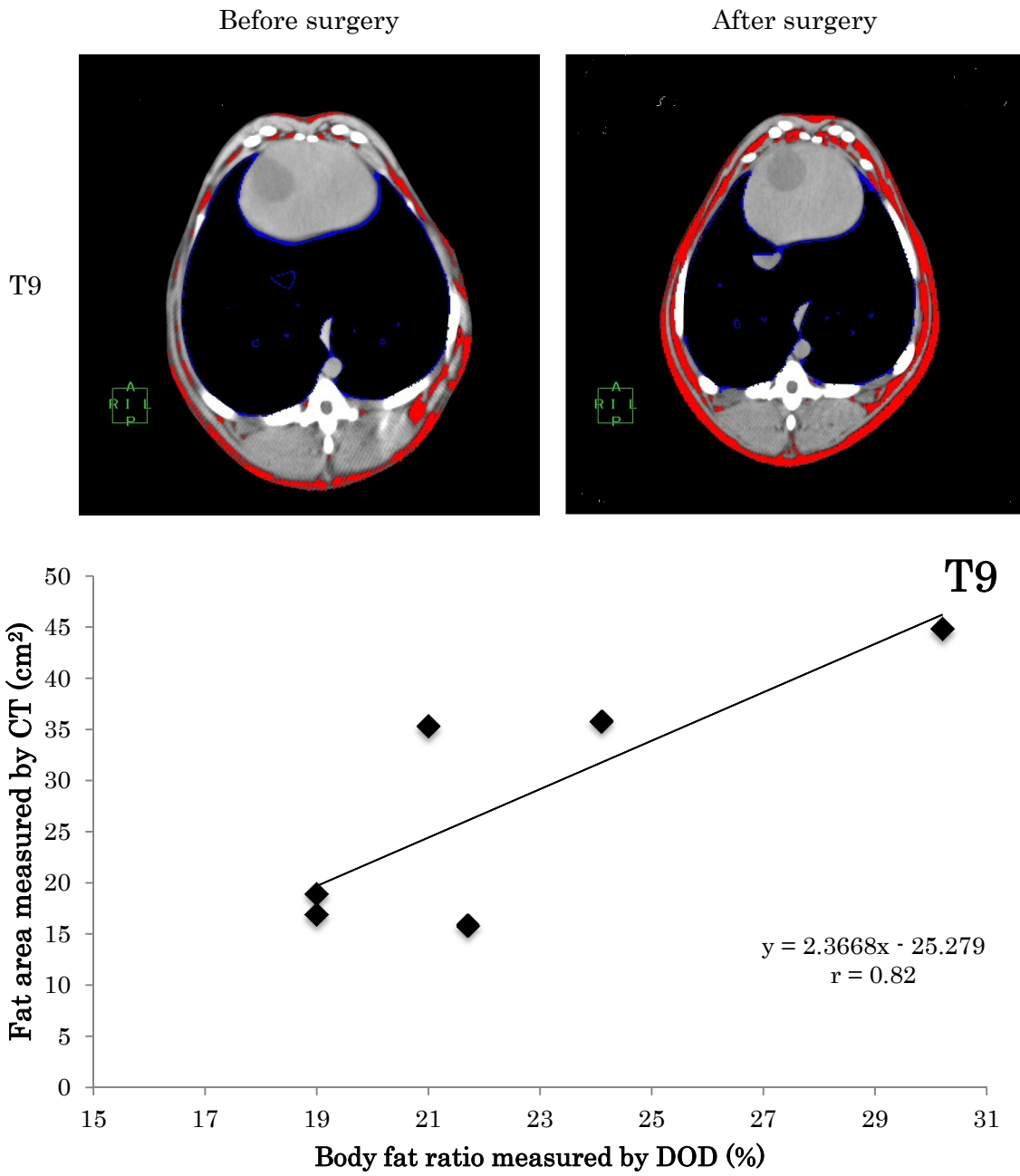


図 2-1-2. T9 断面における体脂肪面積と体脂肪率との相関図

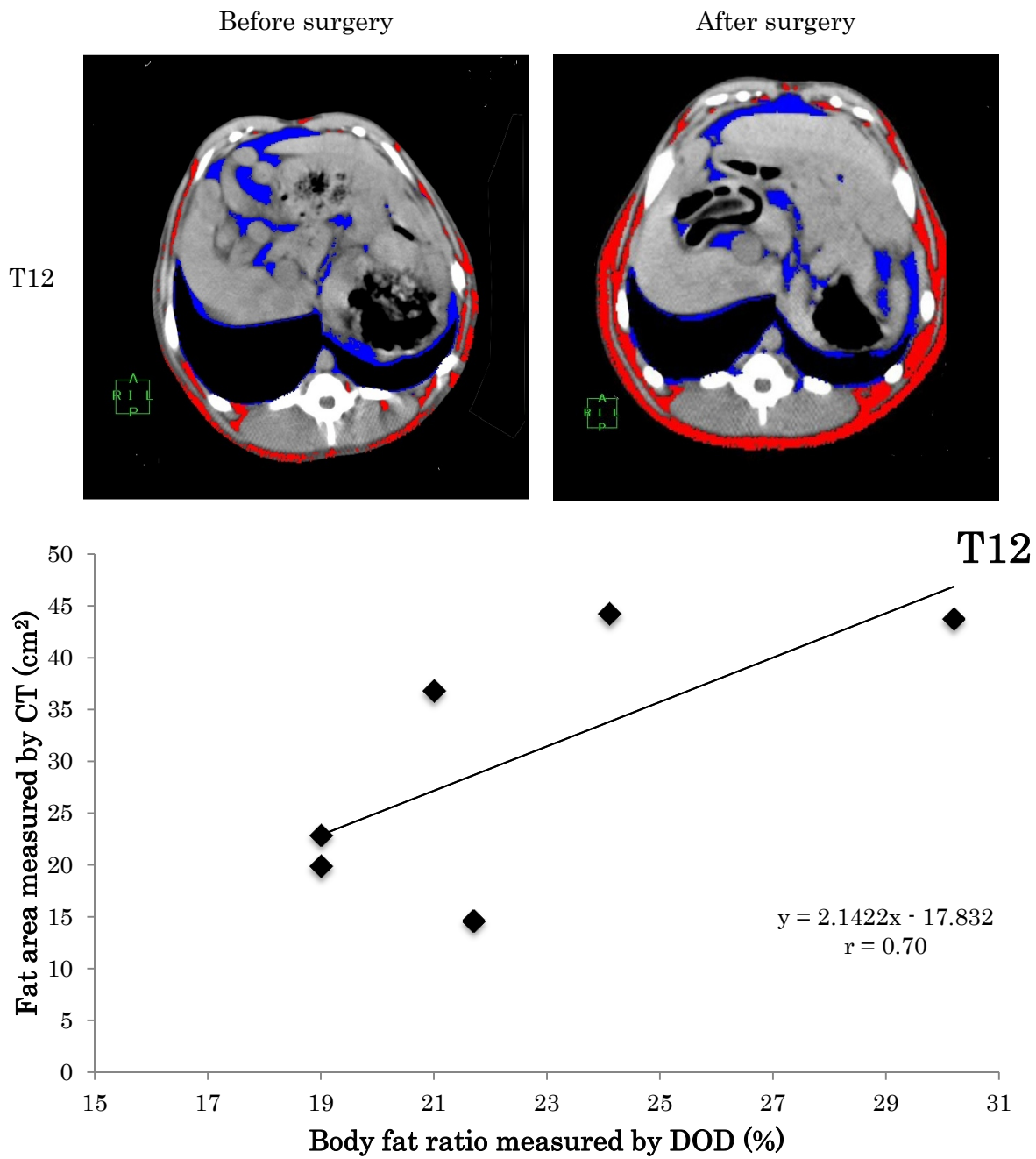


図 2-1-3. T12 断面における体脂肪面積と体脂肪率との相関図

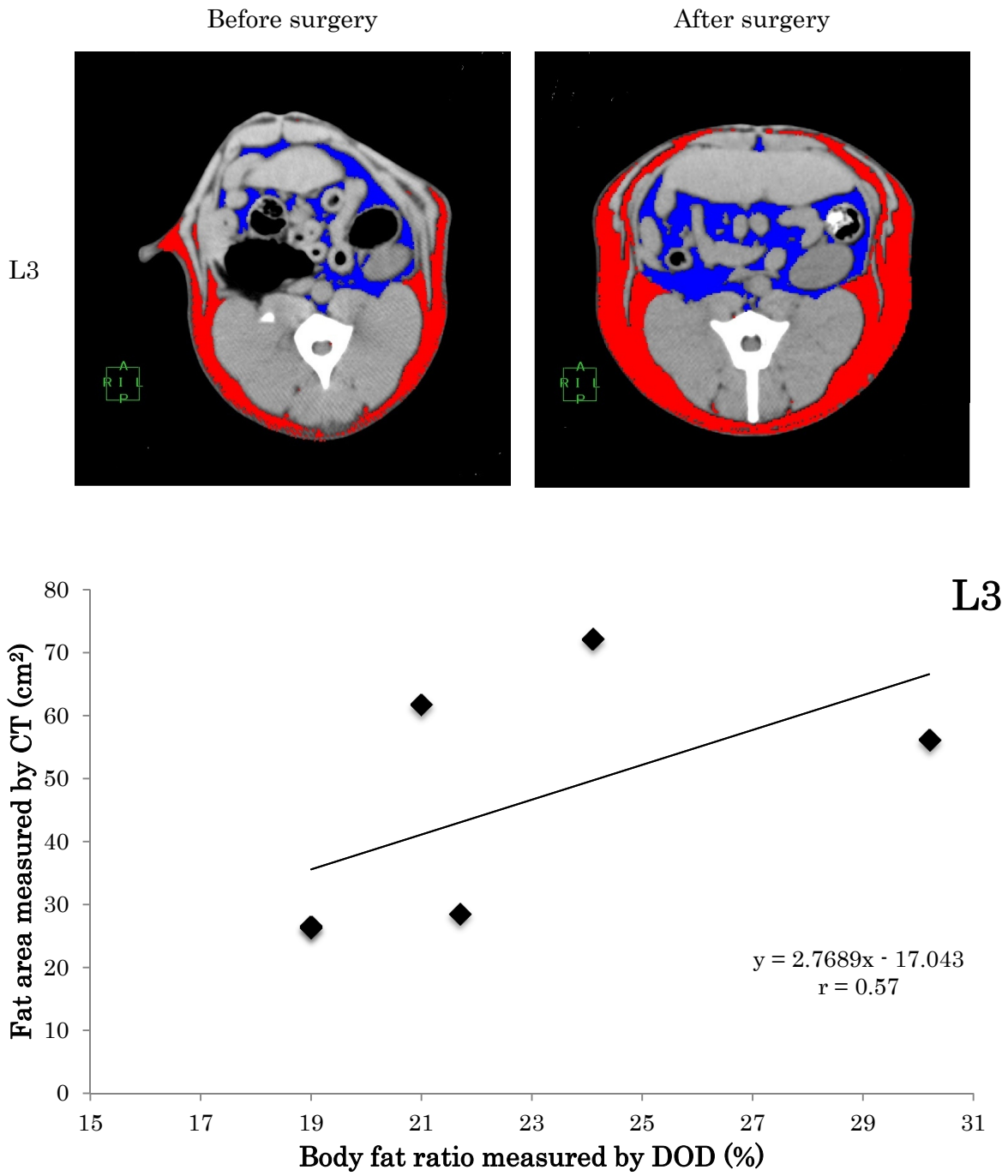


図 2-1-4. L3 断面における体脂肪面積と体脂肪率との相関図

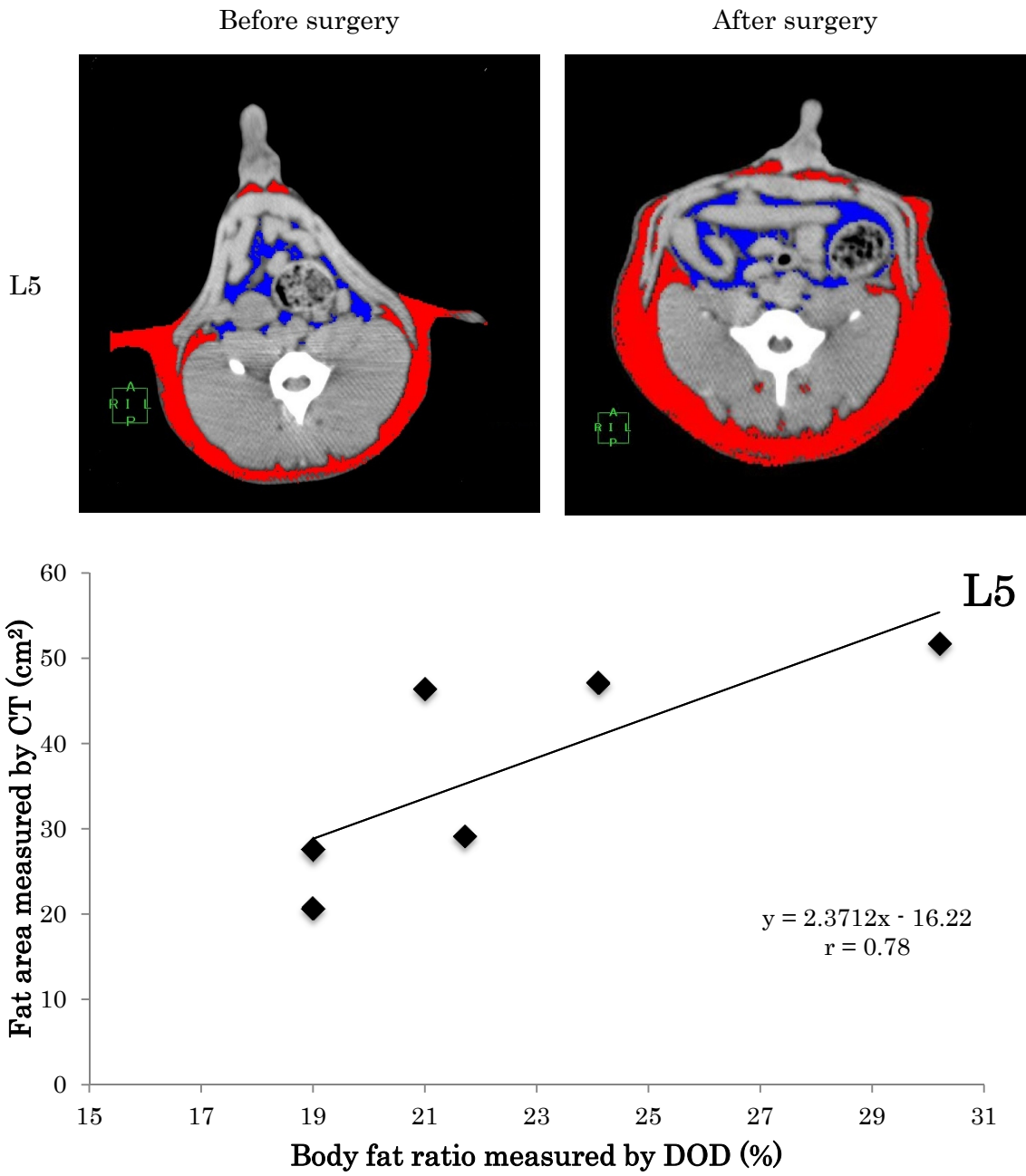


図 2-1-5. L5 断面における体脂肪面積と体脂肪率との相関図

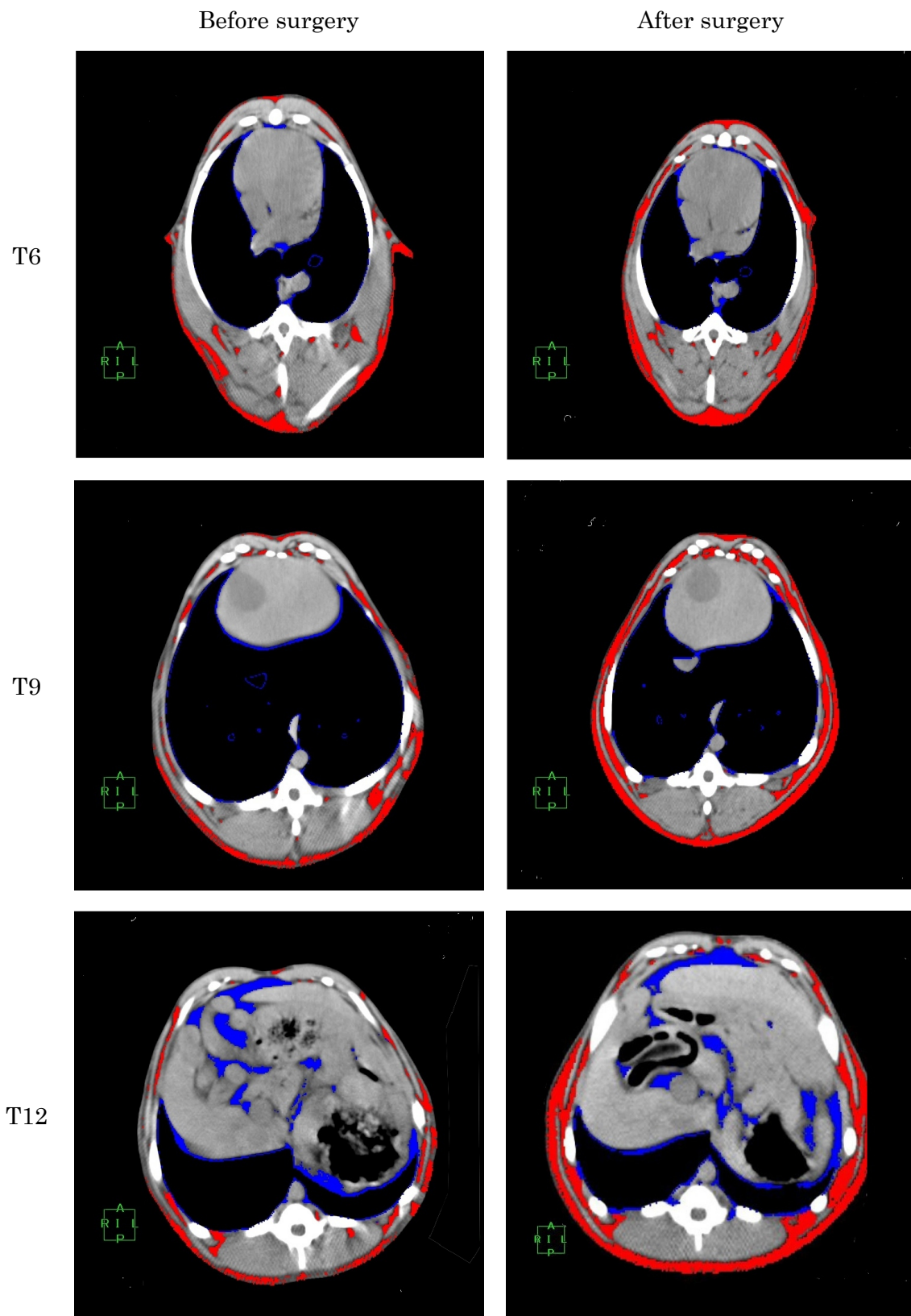


図 2-2-1. 胸部における CT 画像による去勢前後の体脂肪量の比較

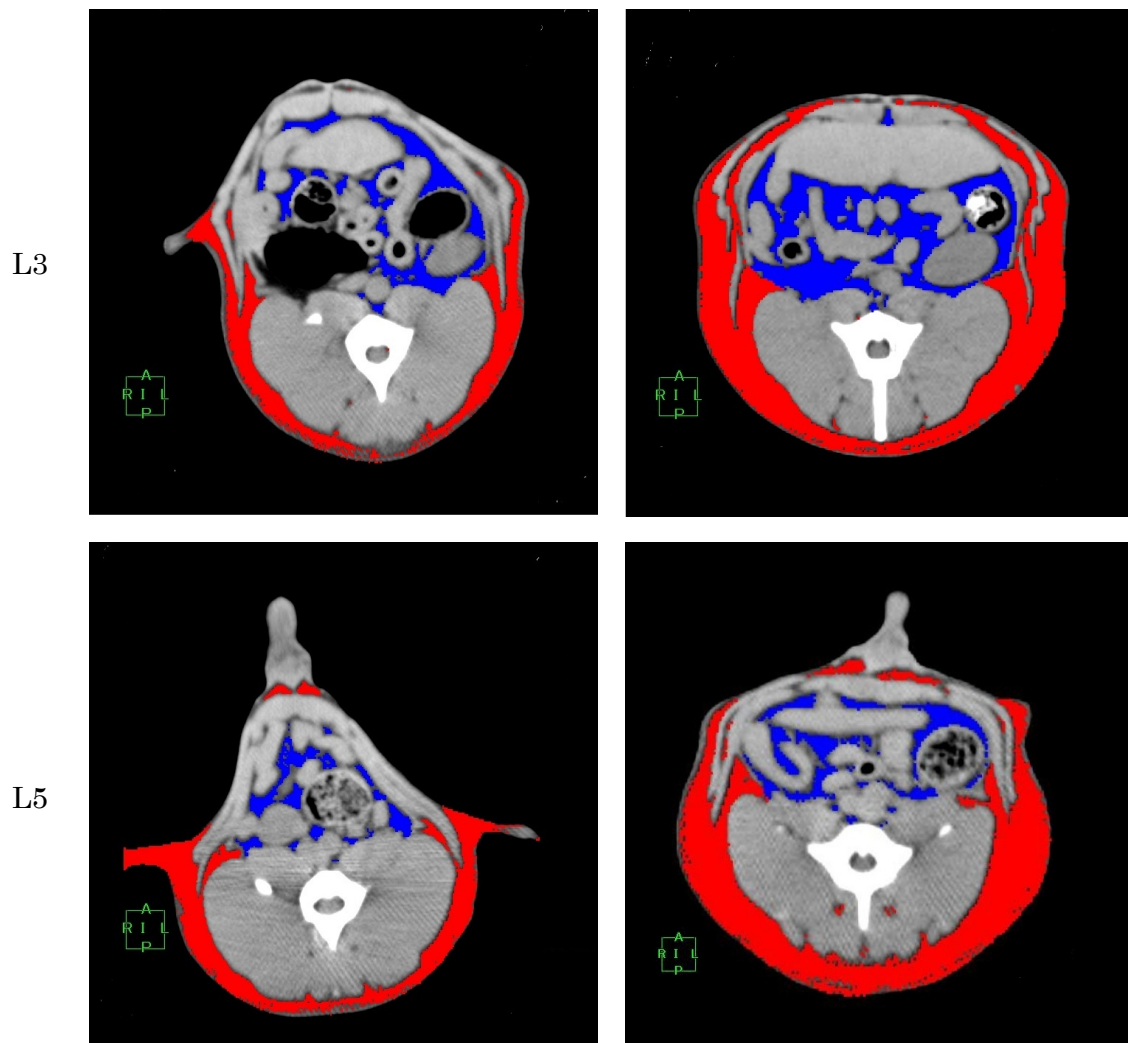


図 2-2-2. 腰部における CT 画像による去勢前後の体脂肪量の比較
 関心領域を-190/-30HU に設定して T3, T6, T9, L3 および L5 断面で、CT を用いて計測した。赤の領域は皮下脂肪を示し、青の領域は内臓脂肪を示す。

研究 3

犬の去勢が脂質代謝関連物質に及ぼす
影響に関する研究

背景

人での研究において、精巣の Leydig 細胞より産生される雄性ホルモンの本態であるテストステロンは、高齢男性では1年に1%ずつ血中濃度が低下すると報告されている[39]。過負荷にさらされた骨格筋が顕著に肥大する際、筋線維の基底膜と形質膜の間に局在する筋衛星細胞が極めて重要な役割を果たすことが知られているが[40, 41]、テストステロンにはこの筋衛星細胞数を増加させる作用があり、テストステロンレベル低下を伴う性腺機能低下症患者や、高齢者にテストステロンを投与すると、筋肉量や筋力が増加することが知られている[42]。下垂体や精巣の疾患などによりテストステロンが欠乏するような状況においては、骨格筋量が低下すること、さらに、このような状況においてテストステロンを投与することにより、骨格筋量が増加することが報告されている[43, 44]。また、前立腺患者に対しアンドロゲン除去療法を行うことにより、体脂肪量、体重は増加し、骨格筋量は低下することが知られている[45, 46]。一方、牛における去勢後の肉質の変化についての報告があるが[33]、犬猫などの小動物領域では性ホルモンと骨格筋量に関する報告は少ない。

近年、人の医療ではサルコペニア肥満が注目を集めている。サルコペニアは、筋肉量低下および筋力、身体機能の低下と定義され[47]、サルコペニア肥満は、サルコペニアと肥満の両者が合併した状態であり、Lim 等は、サルコペニア肥満は単なるサルコペニアや肥満と比べて、メタボリックシンドロームのリスクが高いと報告している[26]。サルコペニア肥満は生活の質（QOL）を低下させ、生活習慣病の発症のリスクを高めることから、高齢医療の必要な研究課題の一つに挙げられている[48]。サルコペニア肥満では、筋肉量の低下が熱産生の低下を引き起こし、そ

の結果、体脂肪量は更に増加し活動性が低下することから、更なる筋肉量の低下が引き起こされるという悪循環が懸念されている。男性においては、血中テストステロン濃度の低下がサルコペニアの発症と関連していることが、多数の研究で報告されている[49, 50]。

肥満におけるホルモンやサイトカインの分泌量の変動に関する研究が、人では多数報告されている。なぜならば、これらの分泌量の変化が、生活習慣病などの様々な疾病の発症と関連していることが明らかにされているからである[15, 16, 51]。サルコペニアおよびサルコペニア肥満においても、その発症のメカニズムを究明する観点から、ホルモンやサイトカインの変動に着目した研究が多数報告されている[17, 52]。

一方、獣医療の分野では去勢は一般的に行なわれているが、去勢後のホルモンやサイトカインの変動に関する報告は少ない。Fukuda 等[53]は犬における研究で、精巣を摘出することで血中テストステロン濃度は低下し、骨密度が低下する可能性を示唆しているが、骨格筋量の変化に関しては検討されていない。そこで、本研究では、犬の去勢後の体組成の変化ならびに体組成に影響をおよぼすことが知られている、ホルモンやサイトカインの血中濃度の変化について検討した。人における研究では、様々なホルモンやサイトカインが体組成に影響を及ぼすことが知られているが、本研究ではレプチン、IGF-1、成長ホルモン（GH）およびインスリンに着目し、その変動を検討した。

レプチンは脂肪細胞より分泌される食欲抑制ホルモンで、人では体脂肪率の上昇と正の相関を示すことが知られており、インスリン同様に血糖値を低下させる[54]。IGF-1はGHの作用によって肝臓で産生される、インスリン様成長因子である。骨格筋や骨の成長を促進し、人では体脂肪率と負の相関を示すことが知られている[52]。成長ホルモンの主な作

用は若齢動物における成長を促進することであるが、筋肉量の増加、体脂肪量の減少、骨の石灰化にも関与している。人とマウスにおける研究では、肥満状態では血中の成長ホルモン濃度の低下が認められている[55, 56]。人における研究では、肥満や内臓脂肪の蓄積によりインスリン抵抗性が生じ、その結果脂質代謝異常の発症を引き起こすことが知られている[57]。

材料および方法

供試犬

本研究には、研究 1 と同じ 13 頭の雄犬を用いた。供試犬のプロフィールを表 3-1 に示した。すべての供試犬は一般身体検査、血液生化学検査および CBC 検査において異常を認めなかった。供試犬を去勢の実施時期によって未性成熟群（生後 5 ヶ月齢、n=5）と性成熟群（生後 1 歳齢、n=8）の二群に分け、それぞれ去勢を実施した。去勢直前およびその 1、3、6、12 ヶ月後に、体重、体脂肪量および除脂肪体重を測定した。同時に採血を行ない、関連物質の血中濃度を測定した。

給餌方法

未性成熟群には生後 1 歳齢まではサイエンスダイエット パピー（384kcal/100g 日本ヒルズ・コルゲート(株)、東京）、またはアイムス 子犬用（375kcal/100g P&G アイムス(株)、神戸）のドックフードを給餌した。給与量は体重から安静時エネルギー要求量を（ $RER=70BW^{3/4}$ ）を求め、月齢によって推奨されている一日当たりエネルギー要求量（~6 ヶ月齢：3.2RER、6~12 ヶ月齢：2.4RER）を算出して決定した。生後 1 歳齢以降はサイエンスダイエット アダルト（377kcal/100g 日本ヒルズ・コルゲート(株)、東京）、またはアイムス 成犬用（363kcal/100g P&G アイムス(株)、神戸）ドックフードを給餌した。給与量は体重から安静時エネルギー要求量（ $RER=70BW^{3/4}$ ）を求め、運動量や生活環境によって一日当たりエネルギー要求量（1.6~2.0RER）を算出して決定した。なお生後 1 歳齢以降は給与量を一定に保った。

一方、性成熟群には、試験期間中はサイエンスダイエット アダルト

(377kcal/100g 日本ヒルズ・コルゲート(株)、東京)、またはアイムス 成
犬用(363kcal/100g P&G アイムス(株)、神戸)ドックフードを給餌した。
給与量は体重から安静時エネルギー要求量 ($RER=70BW^{3/4}$) を求め、運
動量や生活環境によって一日当たりエネルギー要求量 (1.6~2.0RER) を
算出し、決定した。試験期間中は給与量を一定に保った (表 3-2)。

去勢

麻酔前の準備として橈側皮静脈に 22~24G 留置針にてカテーテルを設
置し、シュアプラグ (テルモ(株)、東京) を接続した。麻酔前投薬として、
硫酸アトロピン (0.025mg/kg) を背側頸部に皮下投与した後、塩酸ミタ
ゾラム (0.1~0.2mg/kg) および酒石酸ブトルファノール (0.1~0.2mg/kg)
を静脈内 (IV) に投与した。次いで、プロポフォール (4mg/kg、IV) に
よる麻酔導入を行った後、気管内チューブを挿管し、イソフルラン (1.5%)
と酸素 (20 l/min) の吸入により麻酔を維持した。麻酔中の呼吸管理は、
動物用自動呼吸器 (compos β EV、(株)メトラン、川口) を用いた。

麻酔後、陰囊上部を切皮し睾丸を摘出する術式で、去勢を実施した。

体脂肪測定

体脂肪率および体脂肪量は重水希釈法によって測定した [21, 22, 23]。
重水 (D₂O) は脂肪以外の組織に均一に分布し、非放射性同位元素であ
り、体内で代謝されず無害で測定しやすいため、標識物質 (トレーサー)
として適している。先ず血中に自然に存在している重水量を測定するた
めに、橈側皮静脈または頸静脈より採血し、血清を分離後、冷凍保存し
た。その後、重水 (D₂O : 0.2g/kg) を背側頸部に皮下投与した。重水を
投与した 2 時間後に再度採血して、血清の分離後、冷凍保存を行った。

重水濃度の測定には質量分析計（20-22 Isotope Ratio Mass Spectrometer、SerCon LTD、Cheshire）を用いた。測定はSon等の方法に準じて行った[21, 22]。測定された血清重水濃度と体重から、次の計算式により体脂肪率および体脂肪量を算出した。

$$\text{体水分量 kg} = \text{体重} \times 0.2 / \text{血清重水濃度} \% \times 10$$

$$\text{除脂肪量 kg} = \text{体水分量} / 0.732$$

$$\text{体脂肪率} \% = (\text{体重} - \text{除脂肪量}) \times 100 / \text{体重}$$

$$\text{体脂肪量 kg} = \text{体重} \times \text{体脂肪率}$$

テストステロンの測定

血中テストステロン濃度は、EIA法で測定した。測定はすべての個体において、去勢手術直前、手術1週間目、2週間目、4週間目のそれぞれの時期に橈側皮静脈または頸静脈より採血して実施した。

脂質代謝関連物質の測定

レプチン、IGF-1、インスリンおよびGHの血中濃度は、キットを用いてELISA法により測定した。測定はすべての個体において、去勢手術直前および1、3、6、12ヶ月後に、橈側皮静脈または頸静脈より採血して実施した。

本研究の統計処理には、Student's t-testを用いて行い、 $p < 0.05$ を統計的に有意差ありとした。

結果

去勢に伴う血中テストステロン濃度の変化

手術直前のテストステロン濃度は、未性成熟群では $1.07 \pm 0.57 \text{ng/ml}$ であったが、性成熟群は $5.74 \pm 1.09 \text{ng/ml}$ で有意に高値を示した ($p < 0.01$)。手術後 1 週間目の未性成熟群のテストステロン濃度は、 $0.32 \pm 0.07 \text{ng/ml}$ まで減少し、その後も同様のレベルを維持した。一方、性成熟群のテストステロン濃度は、同様に $0.87 \pm 0.29 \text{ng/ml}$ まで減少し、その後も同様のレベルを維持した。両群のうち、性成熟群のテストステロン濃度は、手術直前と手術後 1 週間目の間に有意な減少を認めた ($p < 0.01$) (図 3-1)。

去勢に伴う体重、体脂肪量、除脂肪量の変化

未性成熟群は、成長に応じて体重の増加が認められた。体重の平均値は去勢手術時には $7.5 \pm 2.5 \text{kg}$ であったが、手術 6 ヶ月目には $11.1 \pm 3.1 \text{kg}$ 、手術 1 年目には $11.6 \pm 3.6 \text{kg}$ にそれぞれ増加した (図 3-2)。去勢手術 6 ヶ月目の除脂肪量と体重は、去勢手術時を 1 とする相対値で比較すると、それぞれ 1.36 と 1.53 に増加していた。また手術 1 年目には、それぞれ 1.44 と 1.59 で、手術 6 ヶ月目と変化はなかった (図 3-3)。その一方で、体脂肪量は、体重、除脂肪量の増加に比べて、著しく増加がみられた。手術 6 ヶ月目の体脂肪量の相対値は 2.11、1 年目は 2.12 に上昇した (図 1-3)。また、体脂肪率は手術時の平均値が 22.7%であったのに対し、手術 6 ヶ月目には 30.3%に増加した (図 3-2)。

性成熟群では、食事の給与量を手術後から一定に保ったところ、手術 1 年目まで体重および除脂肪量に大きな変動は認められなかった。体重の

平均値は、去勢手術時は $14.0 \pm 9.1\text{kg}$ であったが、手術 1 年目は $15.5 \pm 9.5\text{kg}$ であった (図 3-4)。体重および除脂肪量の手術 1 年目の相対比はそれぞれ 1.12 と 1.02 であった。一方、体脂肪量の手術 1 年目の相対比は 1.53 であった (図 3-5)。体脂肪率は去勢手術時の平均値が 20.6% であったのに対し、手術 1 年目には 27.7% に上昇した (図 3-4)。去勢前後の体脂肪率の上昇には、有意差が認められた ($p < 0.01$)。

血中レプチン濃度の変化

未性成熟群では、去勢時の血中レプチン濃度は $2.65 \pm 1.13\text{ng/ml}$ であったが、術後 1 年経過時には $4.46 \pm 4.76\text{ng/ml}$ に上昇した。=体脂肪率の上昇と血中レプチン濃度には、正の相関が認められた ($r = 0.99$)。性成熟群では、去勢時の血中レプチン濃度は $1.52 \pm 1.50\text{ng/ml}$ であったが、術後 1 年経過時には $3.12 \pm 3.18\text{ng/ml}$ に上昇し、統計学的に有意差が認められた ($p < 0.05$)。体脂肪率の上昇と血中レプチン濃度には、正の相関が認められた ($r = 0.89$) (図 3-6)。

血中 IGF-1 濃度の変化

未性成熟群では、去勢時の血中 IGF-1 濃度は $460.9 \pm 168.4\text{ng/ml}$ であったが、術後 1 年経過時には $185.4 \pm 63.5\text{ng/ml}$ に減少し、統計学的に有意差が認められた ($p < 0.05$)。体脂肪率と血中 IGF-1 濃度には、負の相関が認められた ($r = -0.83$)。性成熟群では、去勢時の血中 IGF-1 濃度は $240.7 \pm 207.4\text{ng/ml}$ であったが、術後 1 年経過時には $156.0 \pm 113.4\text{ng/ml}$ に減少し、統計学的に有意差が認められた ($p < 0.05$)。体脂肪率の上昇と血中 IGF-1 濃度には、負の相関が認められた ($r = -0.90$) (図 3-7)。

未性成熟群、性成熟群ともに、血中 IGF-1 濃度と血中レプチン濃度には負の相関が認められた (図 3-8)。

血中インスリン濃度の変化

未性成熟群では、去勢時の血中インスリン濃度は $0.64 \pm 0.21 \text{ ng/ml}$ であったが、術後 1 年経過時には $0.94 \pm 0.65 \text{ ng/ml}$ に上昇した。体脂肪率の上昇と血中インスリン濃度には、正の相関が認められた ($r = 0.84$) (図 3-9)。性成熟群では、去勢時の血中インスリン濃度は $1.37 \pm 0.99 \text{ ng/ml}$ であったが、術後 1 年経過時には $1.77 \pm 1.97 \text{ ng/ml}$ となり上昇傾向は認められたが、体脂肪率の上昇との相関は認められなかった。

血中 GH 濃度の変化

未性成熟群では、去勢時の血中 GH 濃度は $34.0 \pm 6.8 \text{ ng/ml}$ であったが、術後 1 年経過時には $36.8 \pm 7.2 \text{ ng/ml}$ でほとんど変化を認めなかった。性成熟群においても、去勢時の血中 GH 濃度は $34.6 \pm 8.5 \text{ ng/ml}$ であったが、術後 1 年経過時も $32.9 \pm 3.3 \text{ ng/ml}$ で、ほとんど変化を認めなかった。

体脂肪量、除脂肪量、レプチン、IGF-1 の変動を図 3-10 に示した。

考察

人では、30歳を過ぎると10年毎に約5%前後の割合で筋肉量が減少し、60歳を超えるとその減少率は加速することが報告されている[58]。加齢に伴い、栄養摂取、筋繊維数、同化ホルモン（GH、インスリン、テストステロン）および成長因子であるIGF-1などは減少し、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインなどは増加し、これらの要因がサルコペニア発症に関与していると考えられている[59, 60]。高齢者だけでなく健康な若齢男性においても、血中テストステロン濃度の低下が骨格筋量の低下を引き起こすことが報告されている。Mauras等は健康な若年男性6名を対象にGnRHアナログを投与し、ダウンレギュレーションによってテストステロンを減少させた。その結果、体脂肪量は増加し、除脂肪体重は減少したと報告している[24]。また、安静時のエネルギー消費量も9%減少したと報告している。

本研究において、未性成熟群および性成熟群の双方で、去勢後の体脂肪量の増加および体組成が変化することが証明された。人における先行研究から、本研究においても骨格筋量が去勢後低下することが予想されたが、術後1年の経過では両群ともに骨格筋量の減少は認められなかった。その理由としては、本研究の供試犬は若齢で運動量が比較的多い環境で飼育され、観察期間が1年間と短期間だったことが考えられた。今後、長期的に経過を観察することで、新たな知見が得られる可能性があると思われる。

一方、レプチンとIGF-1に関しては興味深い知見が得られた。未性成熟群、性成熟群ともに体脂肪率の上昇と血中レプチン濃度には正の相関が認められ、血中IGF-1濃度とは負の相関が認められた。また、両群と

もに血中レプチン濃度と血中 IGF-1 濃度の間には、負の相関が認められた。この結果は、人のサルコペニアにおけるレプチン、IGF-1 の変動と同様の傾向を示し [17, 52]、去勢により骨格筋量が減少する可能性があることを示唆するものと思われる。

レプチンは脂肪細胞より分泌される食欲抑制ホルモンであり、インスリン同様に血糖値を低下させ、基礎代謝を上昇させることが知られている [61, 62]。Kohara 等は、レプチンがサルコペニア肥満の発症に関与している可能性を示唆している [17]。IGF-1 は、インスリン様成長因子で、GH の刺激により肝臓で産生され、筋や骨格の成長に関与している [52]。Hayes 等は、人においてテストステロンが減少している状態で IGF-1 を投与することで、骨格筋の減少が抑制されたと報告している [63]。Cleveland 等は、ニジマスの培養細胞を用いて、IGF-1 によるタンパク質の合成と分解を確認している [64]。また、IGF-1 による骨格筋のタンパク分解抑制のメカニズムや筋肉量増加促進のメカニズムに関する報告もある [65, 66]。

犬において去勢後体重が増加することは、臨床に携わる獣医師ならば誰もが経験することである。本研究において、去勢後は体重が増加するだけでなく、体脂肪率が上昇し、体組成が変化することが明らかになった。体脂肪率の上昇には、レプチンや IGF-1 が関与している可能性は十分に考えられる。しかし、体脂肪率の上昇と体組成が変化するメカニズムは、現在までのところ解明されてはいない。本研究の測定結果は、そのメカニズム解明の一助となることが期待された。

小括

犬に去勢を行なうことにより、血中テストステロン濃度は減少する。その結果、人で報告されているような体脂肪量の増加や骨格筋量の減少が起こることが予想された。本研究においては体脂肪量の増加は認められたが、骨格筋量の減少は認められなかった。しかし、去勢後血中 IGF-1 濃度は体脂肪率の変動と負の相関を示し、統計的に有意に減少した。一方、血中レプチン濃度は去勢後体脂肪率の上昇と正の相関を示し、統計的に有意に増加した。これらの動向は、人のサルコペニア肥満と同様の結果を示すものである。

本研究において、犬に去勢を行なうことにより、骨格筋量が減少する可能性が示唆された。

表 3-1. 供試犬のプロフィール

| 未性成熟群 (n=5) | | |
|-------------|----------------|--------|
| 供試犬番号 | 犬種 | 体重(kg) |
| 1 | ボーダーコリー | 8.5 |
| 2 | ミニチュアダックスフント | 5.0 |
| 3 | ジャックラッセルテリア | 7.0 |
| 4 | ミニチュアシュナウザー | 5.6 |
| 5 | ボーダーコリー | 11.2 |
| 性成熟群 (n=8) | | |
| 供試犬番号 | 犬種 | 体重(kg) |
| 1 | アメリカンコッカースパニエル | 9.3 |
| 2 | ゴールデンレトリバー | 29.3 |
| 3 | ミニチュアダックスフント | 7.3 |
| 4 | エアデールテリア | 20.5 |
| 5 | ミニチュアダックスフント | 4.0 |
| 6 | 雑種 | 23.3 |
| 7 | キャバリア | 8.1 |
| 8 | ウェルシュコーギー | 10.4 |

表 3-2. 未性成熟群と性成熟群における給餌方法

| 未性成熟群 | |
|---------|-----------|
| | 給与量 (RER) |
| 6 ヶ月まで | 3.2 |
| 6-12 ヶ月 | 2.4 |
| 12 ヶ月以降 | 1.6-2.0 |

| 性成熟群 | |
|---------|----------|
| | 給与量(RER) |
| 12 ヶ月以降 | 1.6-2.0 |

* 生後 12 ヶ月迄は子犬用ドッグフード、それ以降は成犬用ドッグフードを給与した

* $RER=70BW^{3/4}$

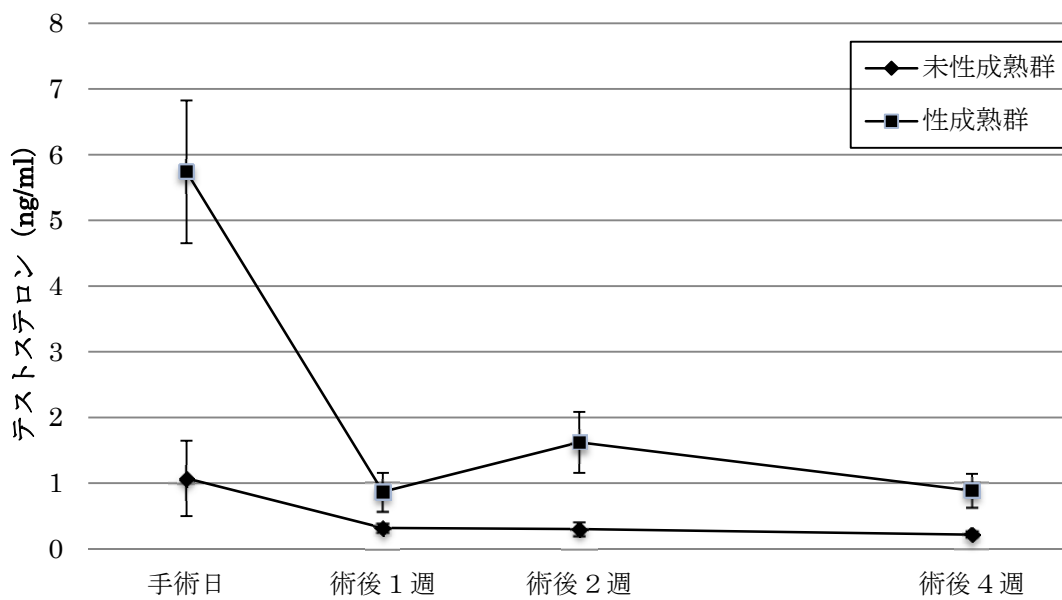


図 3-1. 未性成熟群と性成熟群における去勢後のテストステロン濃度の変動

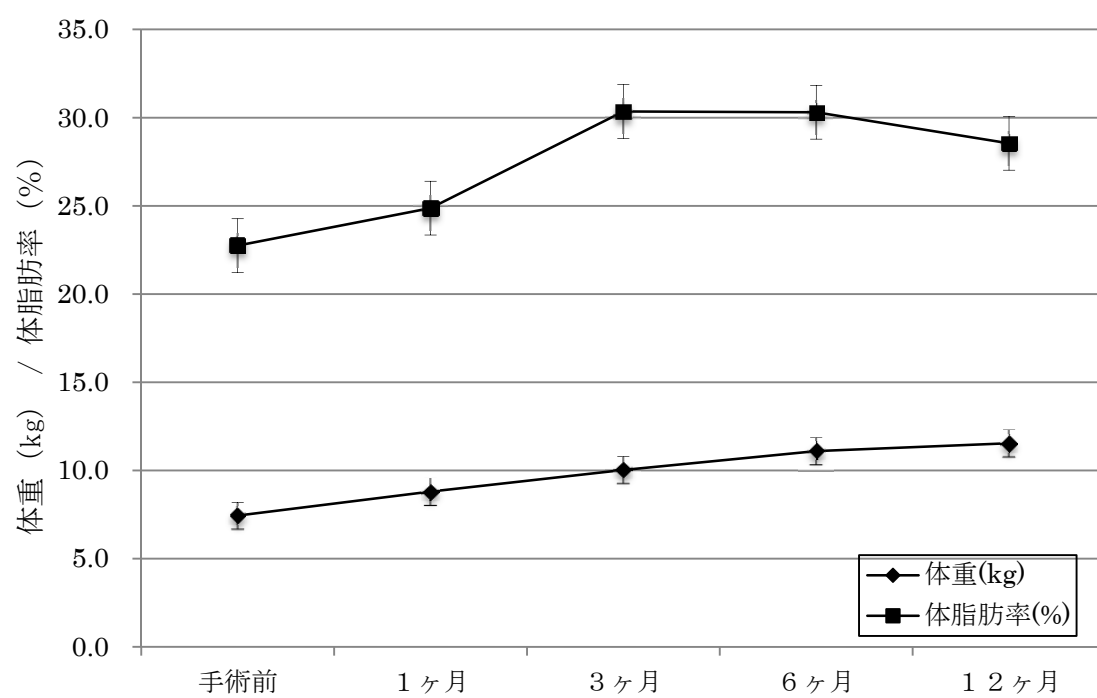


図 3-2. 未性成熟群における去勢後の体重および体脂肪率の変動

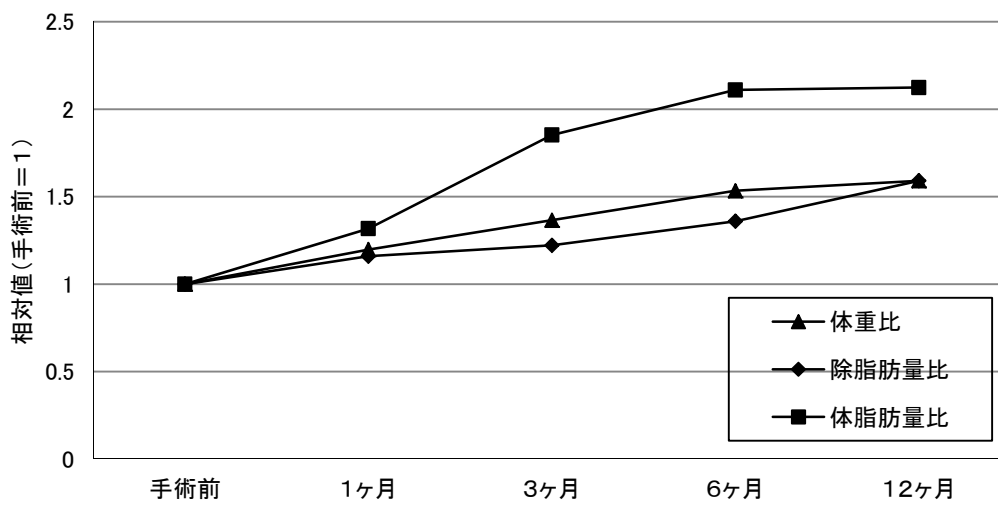


図 3-3. 未性成熟群における去勢後の、体重、除脂肪量、体脂肪量の相対比

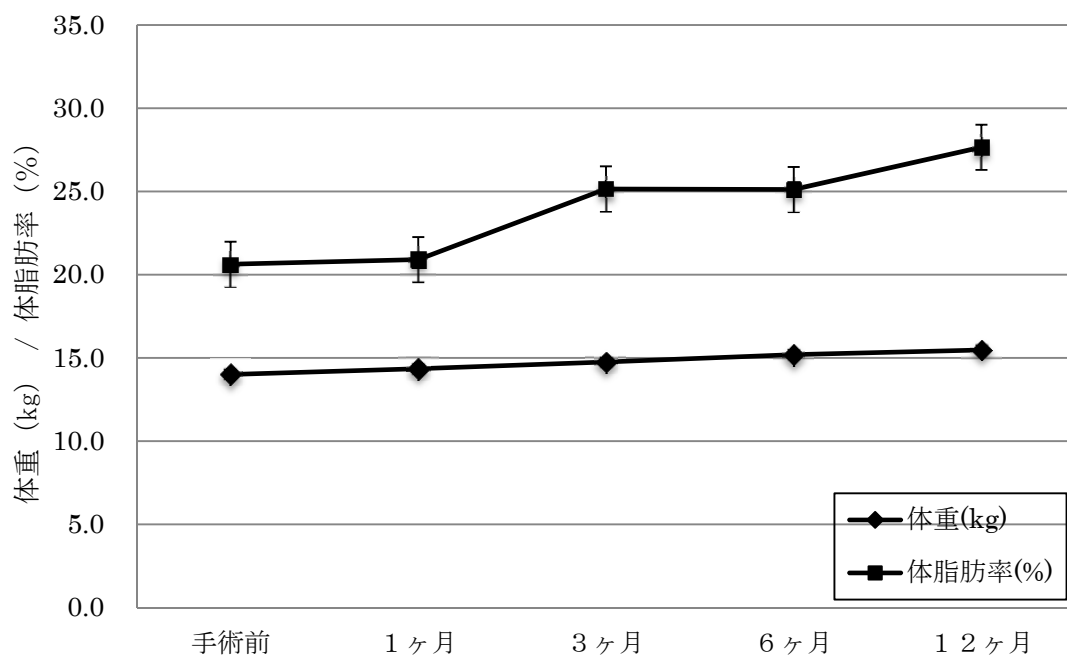


図 3-4. 性成熟群における去勢後の体重および体脂肪率の変動

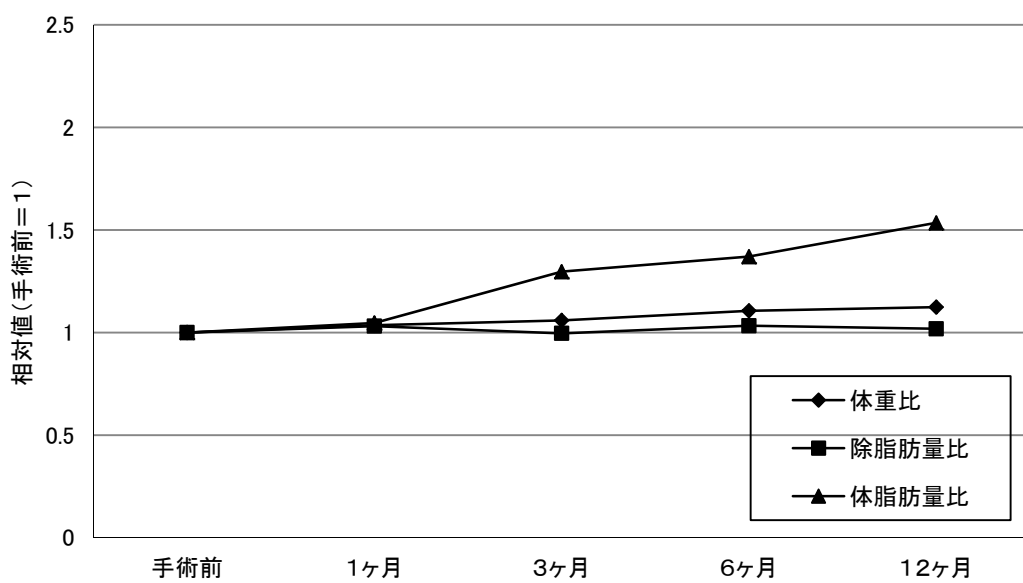
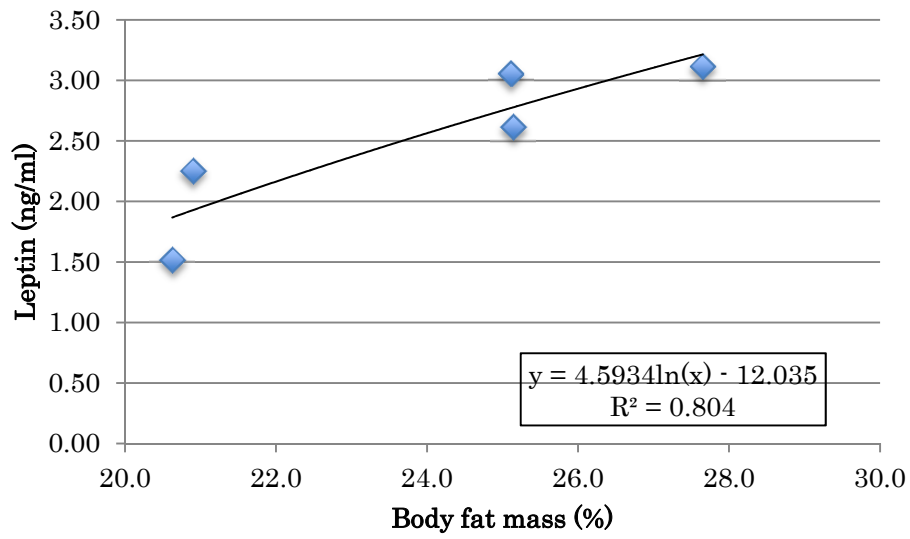


図 3-5. 性成熟群における去勢後の体重、除脂肪体重、体脂肪量の相対比

性成熟群



未性成熟群

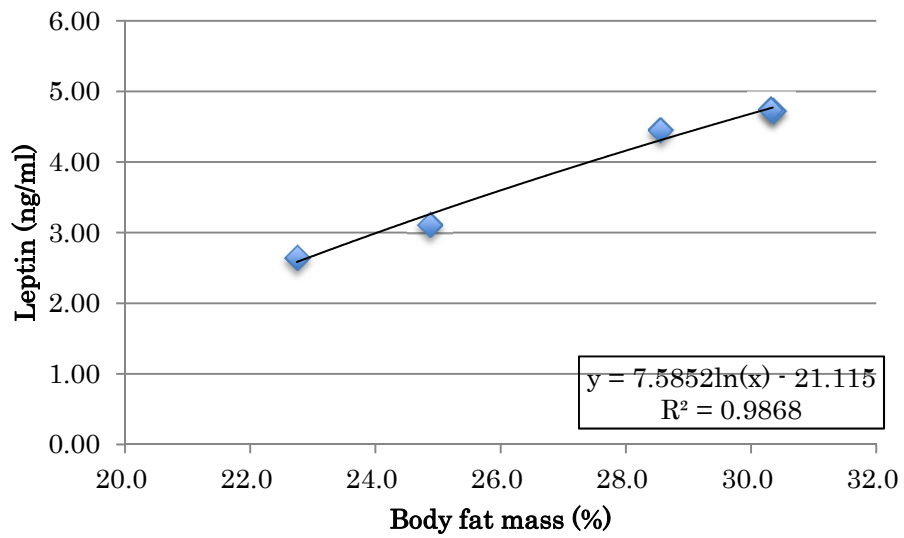


図 3-6. 未性成熟群と性成熟群における血中レプチン濃度と体脂肪率との相関

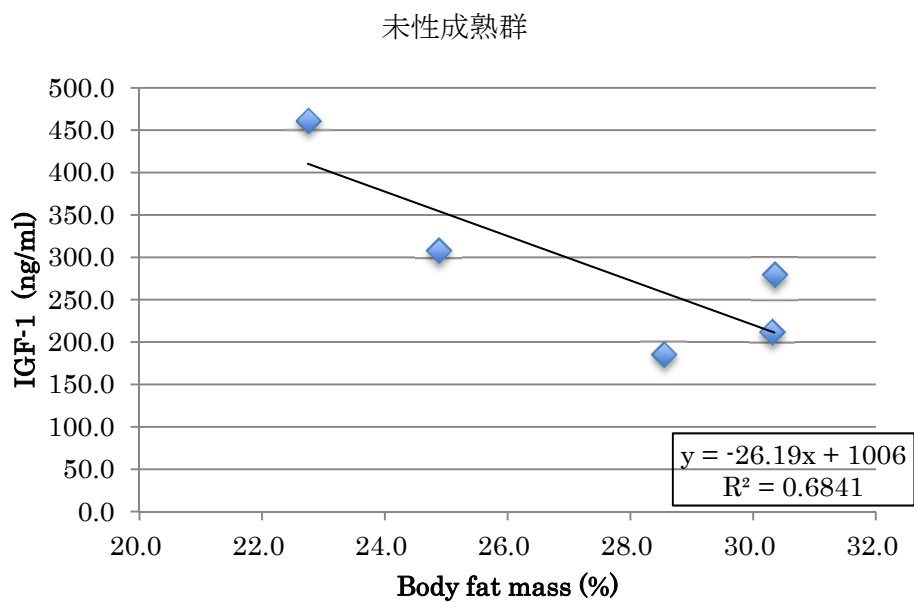
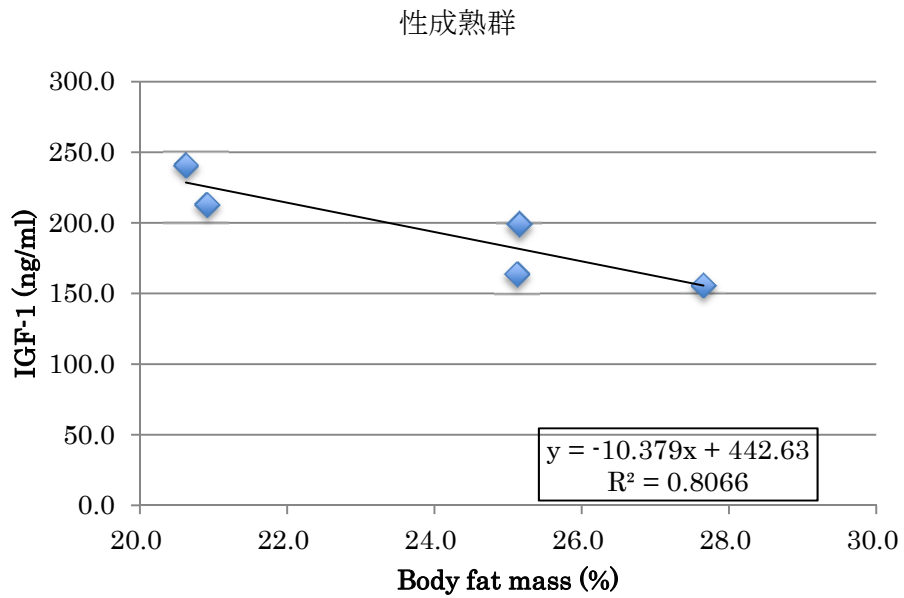


図 3-7. 未性成熟群と性成熟群における血中 IGF-1 濃度と体脂肪率との相関

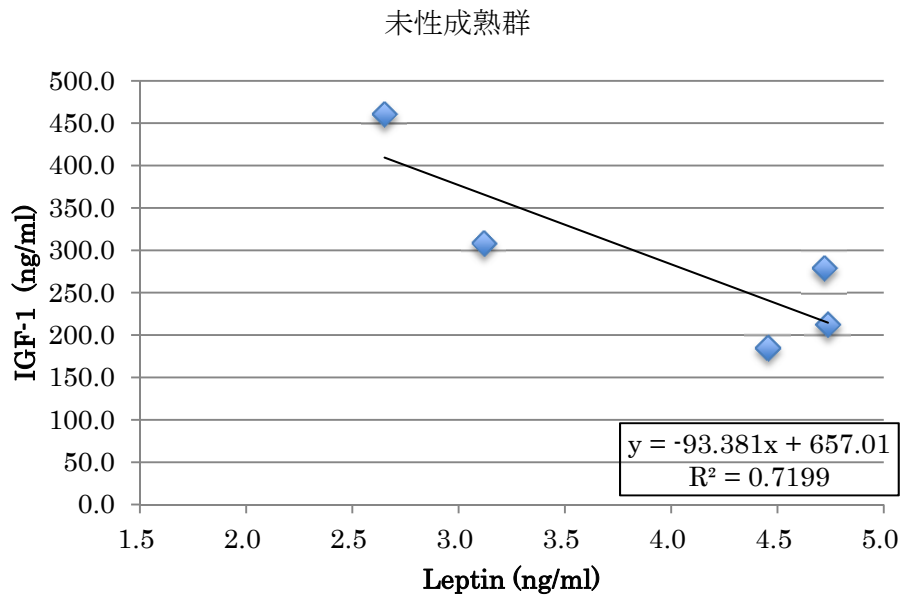
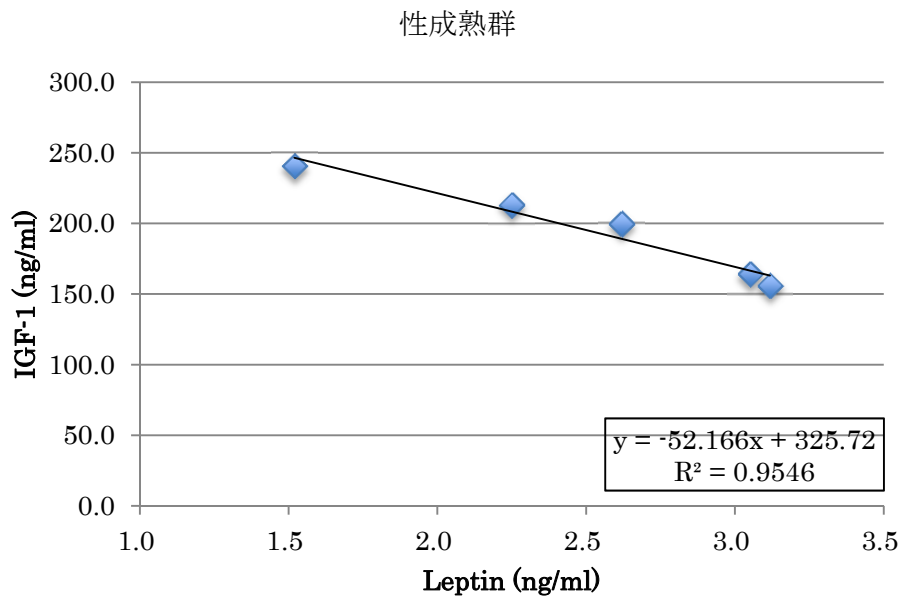


図 3-8. 未性成熟群と性成熟群における血中レプチン濃度と血中 IGF-1 濃度との相関

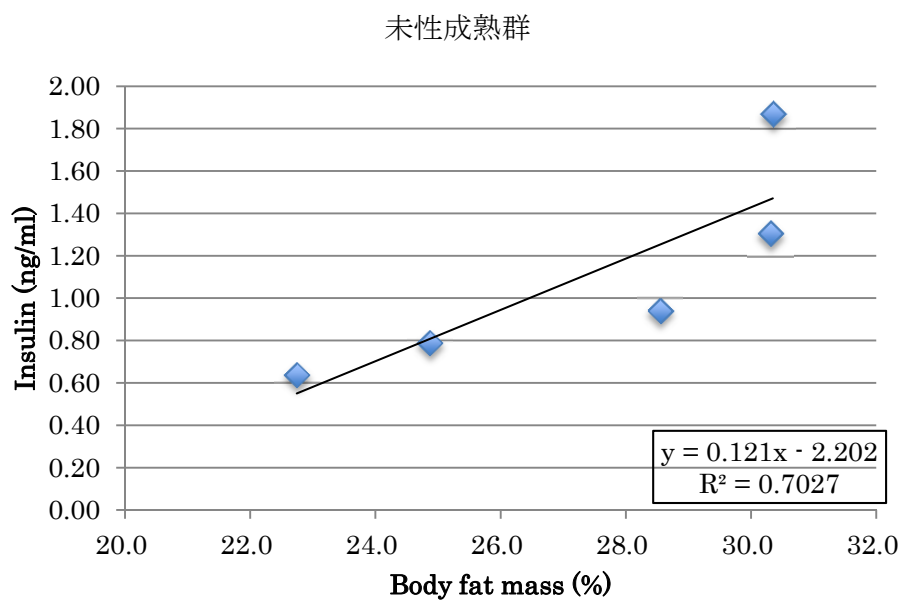


図 3-9. 未性成熟群における血中インスリン濃度と体脂肪率との相関

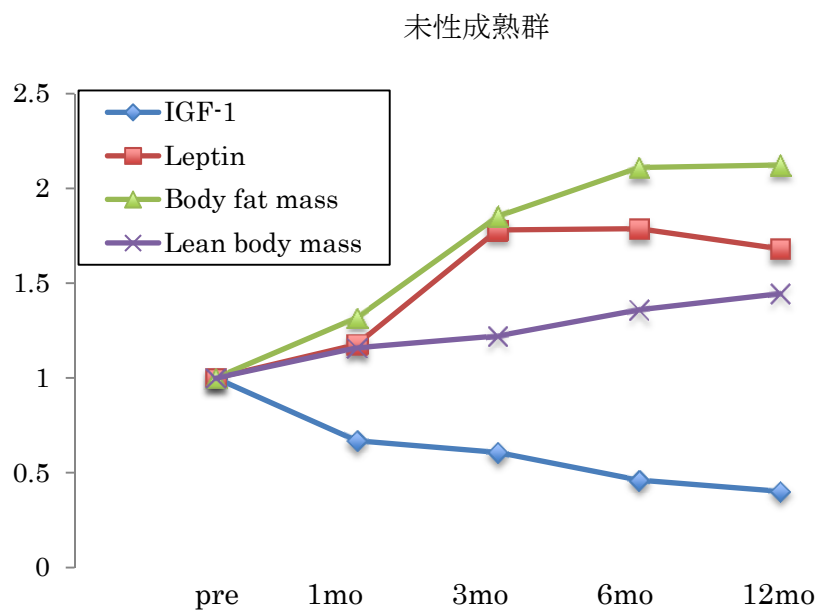
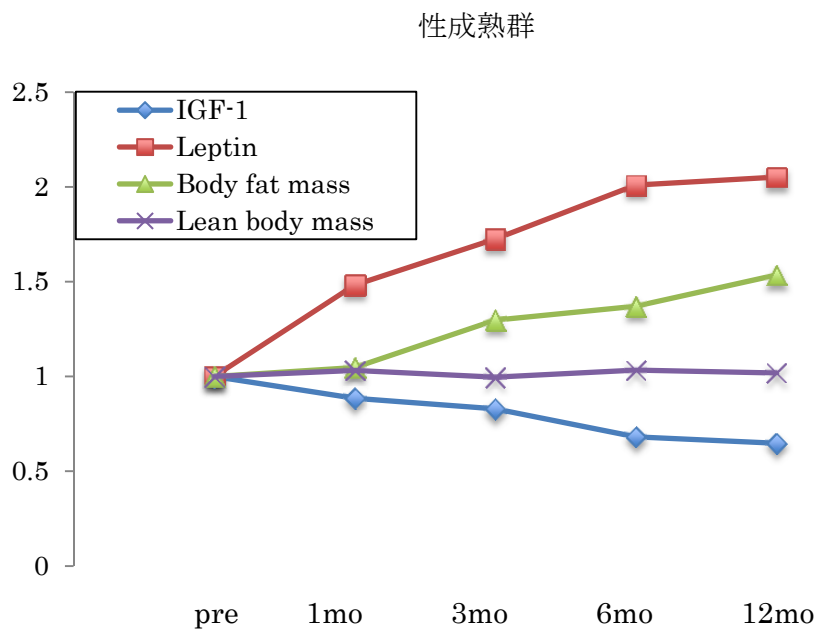


図 3-10. 未性成熟群と性成熟群における血中レプチン濃度、血中 IGF-1 濃度、体脂肪量および除脂肪量の変動の比較

総括

本研究では、犬の去勢が体組成におよぼす影響について、重水希釈法を用いて検討した。その結果、去勢によって体脂肪率が統計的に有意に上昇し、体組成が大きく変動することを証明した。

CTを用いた研究では、若齢犬では去勢により内臓脂肪よりも皮下脂肪が統計的に有意に上昇することを明らかにした。特に、腹部背側への皮下脂肪の蓄積が顕著であった。BCSでの肥満度の判定には、この部位の触診を考慮する必要があることを本研究は明らかにした。また、人用の体脂肪解析ソフトが、犬にも応用可能であることを明らかにした。

去勢による体脂肪率の上昇ならびに体組成が変化するメカニズムは、現在までのところ明らかにされていない。本研究で得られた血中 IGF-1 濃度や血中レプチン濃度の変化は、そのメカニズム解明の一助となることが期待された。

本研究から、去勢は未性成熟時の生後 5 ヶ月齢よりも、性成熟に達した生後 1 歳齢で実施した方が、体脂肪率の上昇ならびに体組成の変動を最小限に抑えられる可能性が高いことが示唆された。本研究では、去勢後の経過観察期間が 1 年間と短期間であった。今後は症例数を増やし、長期的に観察を実施したいと考えている。これにより、更なる知見が得られる可能性があり、今後の課題として研究を予定している。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の御指導を賜りました日本大学生物資源科学部の金山喜一教授に深甚なる謝意を表すとともに、御助言および論文の御校閲を賜りました同学部の湯川眞嘉 教授、佐藤常男教授、鯉江洋准教授に深謝いたします。さらに本研究を実施する上で御協力ならびに御助言をいただいた同学部 渡部 敏元教授、北川勝人准教授、帝京科学大学大辻一也教授に深謝いたします。

引用文献

1. Zoran, D. L. 2010. Obesity in dogs and cats, a metabolic and endocrine disorder. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **40**: 221-239.
2. Visscher , T. L. and Seidell, J. C. 2001. The publichealth impact of obesity. *Annu. Rev. Public Health.* **22**:3 55-75.
3. Eckel, R. H., Kahn, S. E., Ferrannini, E., Goldfine, A. B., Nathan, D. M., Schwartz, M.W., Smith, R. J. and Smith, S.R. 2011. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized. *J. Clin. Endocrinol Metab.* **96**: 1654-63. doi: 10.1210/jc.2011-0585.
4. Kealy, R. D., Lawler, D. F., Ballam, J. M., Mantz, S. L., Biery, D. N., Greeley, E. H., Lust, G., Segre, M., Smith, G. K. and Stowe, H. D. 2002. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **220**: 1315-1320.
5. Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. J., Holden , S. L., Cuthbertson, D. J., Biourge, V., Morris, P. J. and German, A. J. 2012. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. *BMC. Vet. Res.* **28**: 8:147. doi: 10.1186/1746-6148-8-147.
6. Edney, A. T. and Smith, P. M. 1986. Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom. *Vet. Rec.* **118**: 391-396.
7. Burkholder, W. J. and Toll, P. W. 2000. Obesity. pp. 401-402. *In*: Small Animal Clinical Nutrition, 4th ed. (Hand, M. S., Thatcher, C. D., Remillard, R. L. and Roudebush, P. eds.), Mark Morris Institute, Kansas.
8. Scarlett, J. M., Donoghue, S., Saidla, J. and Wills, J. 1994. Overweight cats: prevalence and risk factors. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **18** Suppl 1: S22-28.
9. McGreevy, P. D., Thomson, P. C., Pride, C., Fawcett, A., Grassi, T. and Jones, B. 2005. Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. *Vet. Rec.* **156**: 695-702.

10. Salmeri, K. R., Bloomberg, M. S., Scruggs, S. L. and Shille, V. 1991. Gonadectomy in immature dogs: effects on skeletal, physical, and behavioral development. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **198**: 1193-203.
11. Kustritz, M. V. 2007. Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **231**: 1665-1675
12. 内閣府 <http://www.env.go.jp/council/14animal/y140-30/mat01.pdf>
13. Jeusette, I., Detilleux, J., Cuvelier, C., Istasse, L. and Diez, M. 2004. Ad libitum feeding following ovariectomy in female Beagle dogs: effect on maintenance energy requirement and on blood metabolites. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr (Berl)*. **88**: 117-121.
14. Flynn, M. F., Hardie, E. M. and Armstrong, P. J. 1996. Effect of ovariectomy on maintenance energy requirement in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **209**: 1572-1581.
15. Matsuzawa Y., Funahashi T. and Nakamura T. 1999. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **18**: 892: 146-154.
16. Wajchenberg, B. L. 2000. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* **21**: 697-738.
17. Kohara, K., Ochi, M., Tabara, Y., Nagai, T., Igase, M. and Miki, T. 2011. Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PLoS. One.* **6**: e24633. doi: 10.1371/journal.pone.0024633.
18. Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M. and Shimomura, I. 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* **114**: 1752-1761.
19. Son, H. R., d'Avignon, D. A. and Laflamme, D. P. 1998. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometry and measurement of total body water content by deuterium oxide dilution for estimating body composition in dogs. *Am. J*

- Vet. Res.* **59**: 529-532.
20. Burkholder, W. J. and Thatcher, C. D. 1998. Validation of predictive equations for use of deuterium oxide dilution to determine body composition of dogs. *Am. J. Vet. Res.* **59**: 927-937.
 21. Mawby, D. I., Bartges, J. W., d'Avignon, A., Laflamme, D. P., Moyers, T. D. and Cottrell, T. 2004. Comparison of various methods for estimating body fat in dogs. *Anim. Hosp. Assoc.* **40**: 109-114.
 22. Ishioka, K., Okumura, M., Sagawa, M., Nakadomo, F., Kimura, K. and Saito, M. 2005. Computed tomographic assessment of body fat in beagles. *Vet. Radiol. Ultrasound.* **46**: 49-53.
 23. Rolf, C., von Eckardstein, S., Koken, U. and Nieschlag, E. 2002. Testosterone substitution of hypogonadal men prevents the age-dependent increases in body mass index, body fat and leptin seen in healthy ageing men: results of a cross-sectional study. *Eur. J. Endocrinol.* **146** : 505-511.
 24. Mauras, N., Hayes, V., Welch, S., Rini, A., Helgeson, K., Dokler, M., Veldhuis, J. D. and Urban, R. J. 1998. Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**: 1886-1892.
 25. Köhn, F. M. 2006. Testosterone and body functions. *Aging Male.* **9**: 183-188.
 26. Lim, S., Kim, J. H., Yoon, J. W., Kang, S. M., Choi, S. H., Park, Y. J., Kim, K. W., Lim, J. Y., Park, K. S. and Jang, H. C. 2010. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care.* **33**: 1652-1654. doi: 10.2337/dc10-0107.
 27. Baldwin, K., Bartges, J., Buffington, T., Freeman, L. M., Grabow, M., Legred, J. and Ostwald, D. Jr. 2010. AAHA Nutritional assessment guidelines for dogs and cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **46**: 285-296.
 28. Heitmann, B. L. and Frederiksen, P. 2009. Thigh circumference and risk of

- heart disease and premature death: prospective cohort study. *BMJ.* **3**; 339:b3292. doi: 10.1136/bmj.b3292.
29. Landi, F., Cruz-Jentoft, A. J., Liperoti, R., Russo, A., Giovannini, S., Tosato, M., Capoluongo, E., Bernabei, R. and Onder, G. 2013. Sarcopenia and mortality risk in Frail older persons aged 80 years and older: results from ilSIRENTE study. *Age Ageing.* **42**: 203-209.
 30. Kullberg, J., Brandberg, J., Angelhed, J. E., Frimmel, H., Bergelin, E., Strid, L., Ahlstrom, H., Johansson, L. and Lonn, L. 2009. Whole-body adipose tissue analysis: comparison of MRI, CT and dual energy X-ray absorptiometry. *Br. J. Radiol.* **82**: 123-130.
 31. Kim, Y. J., Lee, S. H., Kim, T. Y., Park, J. Y., Choi, S. H. and Kim, K. G. 2013. Body fat assessment method using CT images with separation mask algorithm. *J. Digit. Imaging.* **26**:155-162.
 32. Yoshizumi, T., Nakamura, T., Yamane, M., Islam, A. H. M. W., Memju, M., Yamasaki, K., Arai, T., Kotani, K., Funahashi, T., Yamashita, S. and Matsuzawa, Y. 1999. Abdominal fat: Standardized technique for measurement at CT. *Radiology.* **211**: 283-286.
 33. Marti, S., Realini, C. E., Bach, A., Pérez-Juan, M. and Devant, M. 2011. Effect of vitamin A restriction on performance and meat quality in finishing Holstein bulls and steers. *Meat Sci.* **89**: 412-418.
 34. Assheuer, J. and Sager, M. 1997. Abdomen. pp. 347-403. *In: MRI and CT Atlas of the dog*, Blackwell Science, Berlin.
 35. Done, S. H., Evans, S. A., Goody, P. C., Baines, E. A. and Stickland, N. C. 2009. The abdomen. pp. 324-330. *In: Color atlas of veterinary anatomy Vol.3*, 2nd ed, Elsevier, Amsterdam.
 36. Buelund, L.E., Nielsen, D.H., McEvoy, F.J., Svalastoga, E.L. and Bjornvad, C.R. 2011. Measurement of body composition in cats using computed tomography and dual energy X-ray absorptiometry. *Vet. Radiol. Ultrasound* **52**: 179-184.

37. McNeill , A. M., Katz , R., Girman, C. J., Rosamond, W. D., Wagenknecht, L. E., Barzilay, J. I., Tracy, R. P., Savage, P. J. and Jackson, S. 2006. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Older People: The Cardiovascular Health Study A. *J. Am. Geriatr. Soc.* **54**: 1317-1324.
38. Ministry of Health, Labor and Welfare. National Health and Nutrition Survey 2011 http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h23-houkok_u-05.pdf (in Japanese).
39. Morley, J. E., Kaiser, F. E., Perry, H. M. 3rd., Patrick, P., Morley, P. M., Stauber, P. M., Vellas, B., Baumgartner, R. N. and Garry, P. J. 1997. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism.* **46**: 410-413.
40. Hawke, T. J. and Garry, D. J., 2001. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J. Appl. Physiol.* **91**: 534-551.
41. Rosenblatt, J. D., Yong, D. and Parry, D. J. 1994. Satellite cell activity is required for hypertrophy of overloaded adult rat muscle. *Muscle Nerve.* **17**: 608-613.
42. Rolland. Y., Czerwinski, S., Abellan, V. K. G., Morley, J. E., Cesari, M., Onder, G., Woo, J., Baumgartner, R., Pillard, F., Boirie, Y., Chumlea, W. M. and Vellas, B. 2008. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J. Nutr. Health Aging.* **12**: 433-450.
43. Katznelson, L., Finkelstein, J. S., Schoenfeld, D. A., Rosenthal, D. I., Anderson, E. J. and Klibanski, A. 1996. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**: 4358-4365.
44. Benito, M., Vasilic B, Wehrli, F. W., Bunker, B., Wald, M., Gomberg, B., Wright, A. C., Zemel, B., Cucchiara, A. and Snyder, P. J. 2005. Effect of testosterone replacement on trabecular architecture in hypogonadal men. *J. Bone Miner. Res.* **20**: 1785-1791.
45. Smith, M. R. 2004. Osteoporosis and obesity in men receiving hormone

- therapy for prostate cancer. *J. Urol.* **172**(5 Pt 2): S52-56; discussion S56-57.
46. Smith, M. R., Finkelstein, J. S., McGovern, F. J., Zietman, A. L., Fallon, M. A., Schoenfeld, D. A. and Kantoff, P. W. 2002. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**: 599-603.
47. Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F.C., Michel, J.P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M. and Zamboni, M. ; European Working Group on Sarcopenia in Older People. 2010. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* **39**: 412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
48. 荒木 厚, 周 赫英, 森聖二郎. 2012. Sarcopenic Obesity 代謝からみたサルコペニアの意義 日老医誌 **49**: 210-213
49. Roy, T. A., Blackman, M. R., Harman, S. M., Tobin, J. D., Schragger, M., and Metter, E. J. 2002. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **283**: E284-294
50. Krasnoff, J.B., Basaria, S., Pencina, M. J., Jasuja, G. K., Vasan, R. S., Ulloor, J., Zhang, A., Coviello, A., Kelly-Hayes, M., D'Agostino, R. B., Wolf, P. A., Bhasin, S. and Murabito, J. M. 2010. Free testosterone levels are associated with mobility limitation and physical performance in community-dwelling men: the Framingham Offspring Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **95**: 2790-2799. doi: 10.1210/jc.2009-2680.
51. Lago, F., Dieguez, C., Gómez-Reino, J. and Gualillo, O. 2007. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **3**: 716-724.
52. Giovannini, S., Marzetti, E., Borst, S. E. and Leeuwenburgh, C. 2008. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in

- older adults. *Mech. Ageing. Dev.* **129**: 593-601. doi: 10.1016/j.mad.2008.08.001.
53. Fukuda, S. and Iida, H. 2000. Effects of orchidectomy on bone metabolism in beagle dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **62**: 69-73.
54. Paz-Filho, G., Mastronardi, C., Franco, C.B., Wang, K. B., Wong, M. L. and Licinio, J. 2012. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **56**: 597-607.
55. Luque, R. M. and Kineman, R. D. 2006. Impact of obesity on the growth hormone axis: evidence for a direct inhibitory effect of hyperinsulinemia on pituitary function. *Endocrinology.* **147**: 2754-2763.
56. Scacchi, M., Pincelli, A. I. and Cavagnini, F. 1999. Growth hormone in obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **23**: 260-271
57. 北条麻理子, 永原章仁, 宮崎招久, 渡辺純夫. 2008. 消化器疾患とメタボリックシンドローム 日消誌 **105**: 1711-1721
58. Lexell, J., Taylor, C. C., and Sjöström, M. 1988. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J. Neurol. Sci.* **84**: 275-94.
59. Chahal, H. S. and Drake, W. M. 2007. The endocrine system and ageing. *J. Pathol.* **211**: 173-180.
60. Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D. R., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Nevitt, M. and Harris, T. B. 2002. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **57**: M326-332.
61. Dyck, D. J. 2009. Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **34**: 396-402. doi: 10.1139/H09-037.
62. Martin, S. S., Qasim, A. and Reilly, M. P. 2008. Leptin resistance:

a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**:1201-1210. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.060.

63. Hayes, V. Y., Urban, R. J., Jiang, J., Marcell, T. J., Helgeson, K. and Mauras, N. 2001. Recombinant human growth hormone and recombinant human insulin-like growth factor I diminish the catabolic effects of hypogonadism in man: metabolic and molecular effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **86**: 2211-2219.
64. Cleveland, B. M. and Weber, G. M. 2010. Effects of insulin-like growth factor-I, insulin, and leucine on protein turnover and ubiquitin ligase expression in rainbow trout primary myocytes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **298**: R341-350. doi: 10.1152/ajpregu.00516.2009. Epub 2009 Dec 9.
65. Heszele, M. F. and Price, S. R. 2004. Insulin-like growth factor I: the yin and yang of muscle atrophy. *Endocrinology*. **145**: 4803-4805.
66. Sacheck, J. M., Ohtsuka, A., McLary, S. C. and Goldberg, A. L. 2004. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogen-1 and MuRF1. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **287**: E591-601.