

## 文 献

- 1) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333, 2002.
- 2) Wakatsuki A, et al: Estrogen-induced small low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 91: 234-240, 1998.
- 3) Wakatsuki A, et al: Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 104: 1773-1778, 2001.
- 4) Hsia J, et al: Women's Health Initiative Investigators: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 166: 357-365, 2006.
- 5) Arca M, et al: Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 271: 453-459, 1994.
- 6) Wakatsuki A, Sagara Y: Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol* 85: 523-528, 1995.
- 7) Wakatsuki A, Sagara Y: Effects of continuous medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism in postmenopausal women receiving estrogen. *Maturitas* 25: 35-44, 1996.
- 8) Marcovina SM, Morrisett JD: Structure and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 6: 136-145, 1995.
- 9) Shlipak MG, et al: Estrogen and progestin, lipoprotein (a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 283: 1845-1852, 2000.
- 10) Nagano Y, et al: High density lipoprotein loses its effect to stimulate efflux of cholesterol from foam cells after oxidative modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 6457-6461, 1991.
- 11) Wakatsuki A, et al: Effects of estrogen on susceptibility to oxidation of low-density and high-density lipoprotein in postmenopausal women. *Maturitas* 28: 229-234, 1998.
- 12) Wakatsuki A, et al: Estrogen-induced small low density lipoprotein particles may be atherogenic in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 37: 425-430, 2001.
- 13) Wakatsuki A, et al: Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 106: 1771-1776, 2002.
- 14) Wakatsuki A, et al: Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 108: 808-813, 2003.
- 15) The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 273: 199-208, 1995.
- 16) Salpeter SR, et al: Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 21: 363-366, 2006.

【メタボリックシンドローム 3】

# 閉経後の高トリグリセリド血症

—FIELDスタディが教えるもの

■ 若槻 明彦\*

## はじめに

女性の場合、閉経年齢を過ぎるとLDLが蓄積し、心血管疾患のリスクが高くなるのが報告されているが、トリグリセリド(TG)についてはあまり注目されてなかった。しかし近年、血中TG値が高値になると、LDLの小粒子化やレムナントの増加、善玉のHDLコレステロールの減少、血栓症の増加など動脈硬化に悪影響を及ぼすことがわかってきた。本稿では女性の高TG血症の頻度や冠危険因子、閉経後の脂質代謝特性、さらにはフェノフィブラートで最近行われた臨床試験の成績とその解釈について概説する。

## 高トリグリセリド血症の頻度

高TG血症の男女間の頻度の差異をみると、基本的には男性が高率であり、70歳以下では35%前後で推移する。一方、女性の場合は、閉経年齢である50歳前後からその頻度は急増し、25%程度まで上昇する(図1)。閉経後の高TG血症の増加は、内臓脂肪の蓄積のため遊離脂肪酸が増加し、肝臓内でのTG合成が高まるためといわれている。

## 高トリグリセリド血症と冠危険因子

### 1. 低HDLコレステロール血症

HDLは血管内皮下の泡沫細胞内に含まれた多

量のコレステロールを血管壁外に汲み出す脱泡沫化作用を有し、動脈硬化に抑制的に作用する。血中TG濃度が高値になると、HDLコレステロール濃度が低値になることが知られている。これには2つの機序が考えられる。まずVLDLなどのTGリッチ蛋白がリポ蛋白リパーゼ(LPL)によって代謝される過程でHDLが産生されるが、LPL活性低下が要因で高TG血症を発症する場合には、VLDLの代謝が遅延するためHDL産生が減少する。また、HDL粒子内のTGとコレステロールエステル(CE)は、コレステロールエステル転送蛋白によってほかのリポ蛋白粒子と受け渡しが行われる。血中TGが高値になるとこの脂質転送が活性化し、HDL粒子はTGが豊富になる代わりにCEが少なくなる。

### 2. 高レムナント血症

レムナントはTGリッチリポ蛋白の中間代謝物であるため、高TG血症と高レムナント血症は密接に関連する。レムナントの特徴としてはLDLとは異なり、酸化変性を受けることなくマクロファージに取り込まれ、泡沫化する点である。また、動脈壁内に取り込むコレステロールの量はLDLよりも多いともいわれており、高レムナント血症は動脈硬化の重大なリスク因子となる。

### 3. Small dense LDL粒子の増加

従来から血中TG値が高値になるとLDLサイズが小型化することが知られていた。この機序には3つの機序が考えられる。まず血中TG値が上昇するとリポ蛋白間での脂質転送が活性化し、TG-

\* わかつき あきひこ：愛知医科大学産婦人科  
(〒480-1195 愛知郡長久手町大字岩作字雁又21)

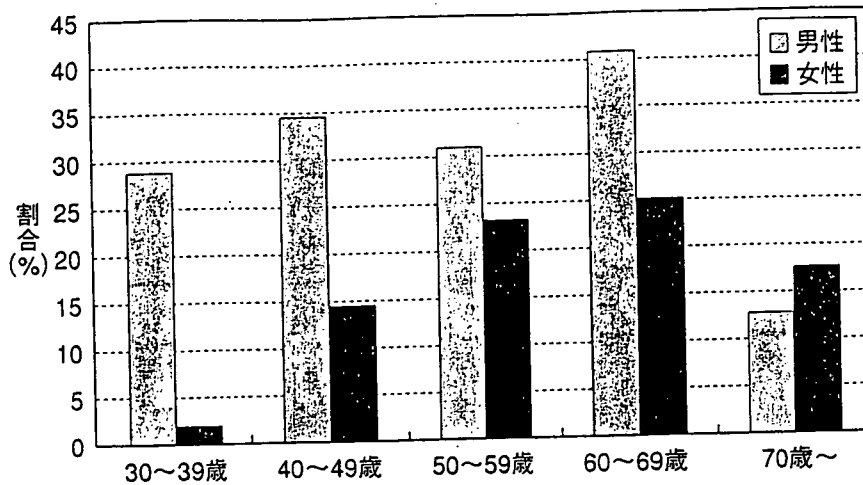


図1 空腹時における性別高トリグリセリド血症者の割合  
(厚生労働省：第5次循環器疾患基礎調査，2002)

rich CE-poor LDL 粒子となる。次にリパーゼの存在下で LDL 内の TG が加水分解するため LDL の深層脂質濃度が減少し、サイズが減少する<sup>1,2)</sup>。Small dense LDL 粒子は、血中では肝の LDL 受容体との親和性に乏しいため LDL を肝内に取り込みにくく、血中に停滞しやすい<sup>3)</sup>。また、血管内皮下では活性酸素に容易に酸化変性されるためマクロファージに貪食され、泡沫細胞に変化しやすい<sup>4)</sup>。さらには血管内皮を直接傷害することも知られており<sup>5)</sup>、大型 LDL よりも動脈硬化に促進的であり、超悪玉 LDL と呼ばれている。

#### 4. 血液凝固・線溶

高 TG 血症の場合、TG 値は第Ⅷ、X 凝固因子や活性型 PAI-1 と正の相関があることがわかっている。メタボリック症候群では増加した内臓脂肪から分泌される TNF- $\alpha$  が TG 上昇に働き、PAI-1 は線溶系抑制に働く。また、高 TG 血症はフィブリノーゲンからトロンビンへの生成促進やプラスミン活性低下をきたすことが報告されている。したがって、高 TG 血症では血栓形成が促進される。

#### 閉経後の脂質代謝特性

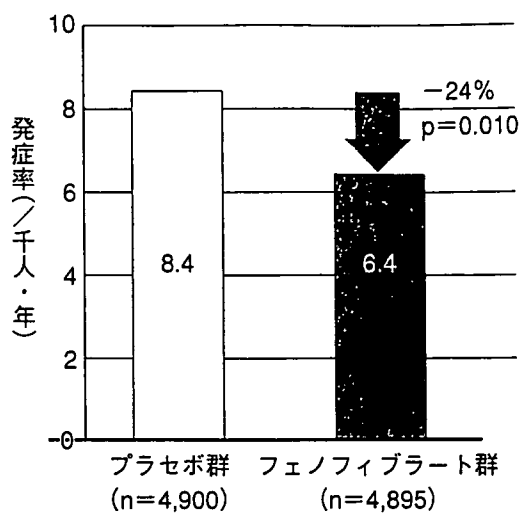
自然閉経や両側卵巣摘出によりエストロゲン濃度が低下すると血中 LDL 粒子数が増加する<sup>6)</sup>。LDL 粒子数の増加には 2 つの機序が考えられる。まずエストロゲン濃度が低下すると、肝の LDL 受容体からの LDL の取り込みが低下するため、

血中に LDL が停滞することが報告されている<sup>7)</sup>。次に LDL の律速酵素の 1 つである LPL 活性がエストロゲン濃度の低下により亢進する<sup>6)</sup>。したがって、低エストロゲン環境の女性においては、LPL 活性の亢進による LDL 合成系の亢進と、LDL 受容体減少による異化系の低下が原因で血中に LDL が蓄積すると考えられる。

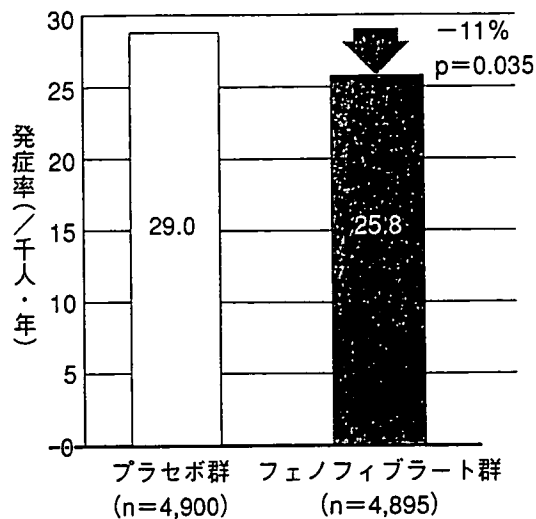
TG 値も低エストロゲン環境女性で高値を示す<sup>6)</sup>。われわれの検討により閉経後の高 TG 血症が LDL を小粒子化することがわかっている。また、閉経後女性を LDL 粒子径が 25.5 nm 以上の pattern A と、25.5 nm 未満の pattern B (冠動脈疾患の発症と密接に関係) に分類して検討してみると、LDL コレステロールは有経女性に比較し、pattern A、B いずれの群も高値を示したが、pattern B の閉経後女性では、TG が高値で、LDL の被酸化性は亢進していた。したがって、閉経後の TG の増加により小型化された LDL は、活性酸素に容易に酸化されやすい LDL 粒子であることが示された。また、エストロゲン欠乏で低下した血管内皮機能は pattern B の場合、さらに低下することも示され、閉経後の小型 LDL は血管内皮機能にも抑制的に作用することが明らかになった<sup>8)</sup>。

#### FIELD Trial<sup>9)</sup>

The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Trial<sup>9)</sup> とは、軽度の高 TG 血症を呈する II 型糖尿病患者を対象として



a. 非致死性心筋梗塞



b. 全心血管イベント

図2 FIELD試験  
(The FIELD study investigators. Lancet, 2005)

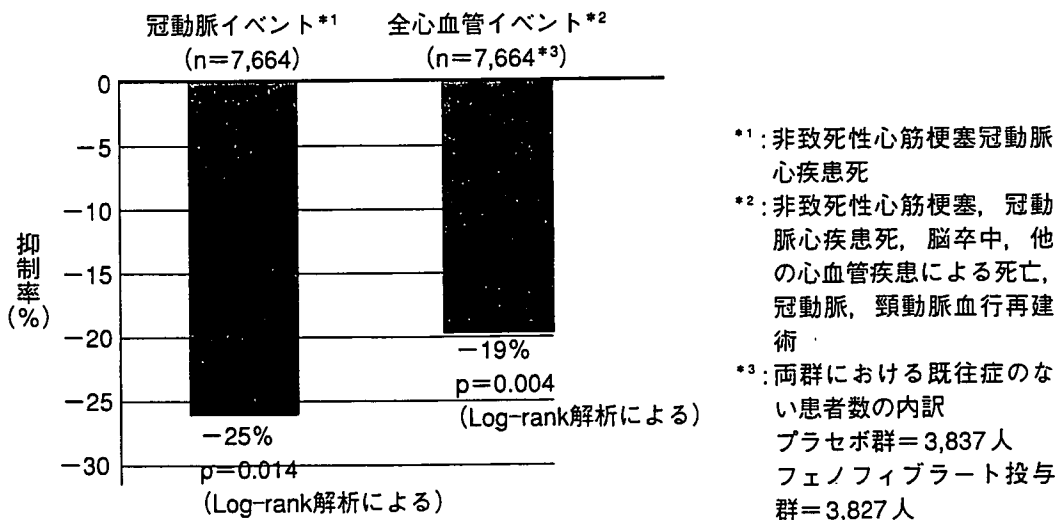


図3 FIELD試験——次予防効果 (既往症のない患者での結果)  
(Early online publication. Lancet, 2005)

\*1: 非致死性心筋梗塞冠動脈心疾患死  
\*2: 非致死性心筋梗塞, 冠動脈心疾患死, 脳卒中, 他の心血管疾患による死亡, 冠動脈, 頸動脈血行再建術  
\*3: 両群における既往症のない患者数の内訳  
プラセボ群=3,837人  
フェノフィブラート投与群=3,827人

フェノフィブラートを投与し, 心血管疾患リスクについて検討した試験である。その結果, 非致死性心筋梗塞と全心血管イベントはそれぞれ24%, 11%低下することが示された (図2)。また一次予防効果についてみれば, 冠動脈イベントと全心血管イベントはそれぞれ25%, 19%とさらなる低下が認められており (図3), この結果, 血行再建術の施行率も有意な減少がみられている。さらに最近のサブ解析の結果, 全心血管イベントのハザード比は男性では差がなく, 女性のみ有意な低下が報告されている (図4)。この理由についてははっきりしないが, 女性の高TG血症に対する積

極的治療の必要性を示していると解釈するべきである。これらのFIELD試験の結果は, フィブラートのTG低下作用のみならず, 血管内皮機能改善作用や糖質代謝改善作用, LDL粒子径の大型化など多面的作用の効果と考えられる。事実, フェノフィブラートを用いたDiabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) 試験では, TGの低下とともにLDL粒子サイズの大型化が認められている<sup>10)</sup>。

## おわりに

従来, 女性の高コレステロール血症や高TG血

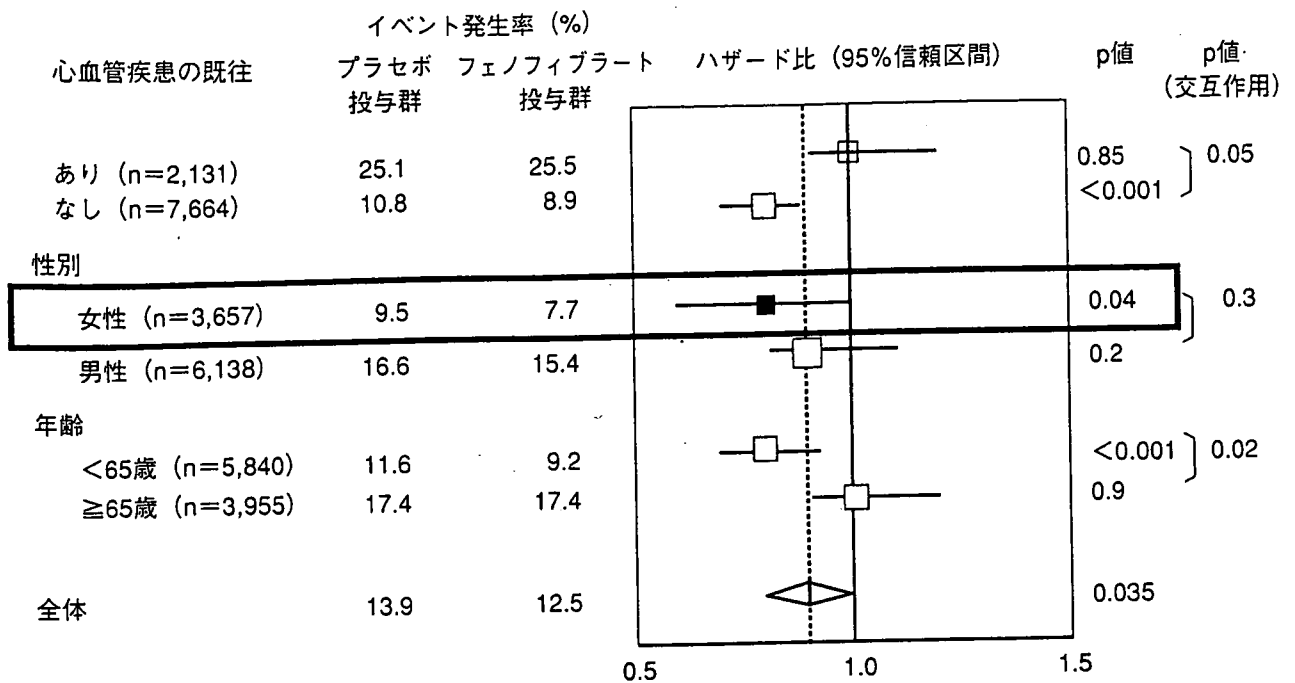


図4 FIELD試験—全心血管イベント (層別解析)  
(The FIELD study investigators. Lancet, 2005)

症の必要についての明確な結論がなかった。特にTGに関してはコレステロールほど重きが置かれてなかったが、最近ではメタボリック症候群が注目されはじめ、高TG血症の治療意義も重要視されるようになってきた。しかし、高TG血症の積極的治療を示唆するエビデンスには未だ乏しかった。今回のフェノフィブラートを用いたFIELD試験の結果は、糖尿病を伴った閉経後女性におけるTG低下療法の有益性を証明するものと考えられる。女性の場合は50歳を過ぎると内臓脂肪の増加から高TG血症の頻度が上昇することから、閉経後の脂質スクリーニングを積極的に推奨し、心血管疾患の発症予防を積極的に行うべきである。

#### 文献

- 1) Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, et al : Lipid transfer reactions and lipid composition of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women receiving estrogen. *Obstet Gynecol* 94 : 492-497, 1999
- 2) Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, et al : Lipolytic enzyme effect on small low-density lipoprotein particles in women treated with estrogen. *Obstet Gynecol* 97 : 333-337, 2001
- 3) Nigon F, Lesnik P, Rouis M, et al : Discrete sub-species of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res* 32 : 1741-1753, 1991
- 4) Tribble DL, Holl LG, Wood PD, et al : Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 93 : 189-199, 1992
- 5) Vakkilainen J, Makimattila S, Seppala-Lindroos A, et al : Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. *Circulation* 102 : 716-721, 2000
- 6) Ikenoue N, Wakatsuki A, Okatani Y : Small low-density lipoprotein particles in women with natural or surgically induced menopause. *Obstet Gynecol* 93 : 566-570, 1999
- 7) Arca M, Vega GL, Grundy SM : Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 271 : 453-459, 1994
- 8) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al : Small low-density lipoprotein particles and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 177 : 329-336, 2004
- 9) Keech A, Simes RJ, Barter P et al : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* 366 : 1849-1861, 2005
- 10) Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al : Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease : the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 107 : 1733-1737, 2003

## 〈HRT コンセンサスミーティング 2〉

# 心疾患に対する HRT の位置づけ

愛知医科大学産婦人科

若 槻 明 彦

### はじめに

ホルモン補充療法 (HRT) に抗動脈硬化作用があることが多くの観察試験で証明されたため、心血管疾患 (CVD) の死亡率の高い米国ではその予防目的で 30~40% の閉経後女性が HRT を受けるようになった。しかし、1998 年の Heart and Estrogen/Progestin Study (HERS)<sup>1)</sup> や 2002 年の Women's Health Initiative (WHI)<sup>2)</sup> により、従来とは逆に CVD リスクを増加することが示された。このため閉経後女性を対象として積極的に推奨されてきた HRT はデメリットがメリットを上回ると判断され、適応が制限されるようになった。一方、WHI のサブ解析が最近発表され、60 才以上の HRT は冠動脈疾患リスクを増加するが、60 才未満での HRT は逆にリスクを低下することが報告され<sup>3)</sup>、HRT の作用には年齢が大きく影響することが示された。

本項では最近の臨床試験や我々の研究成果を踏まえて、HRT の弱点を回避できるこれからの具体的な方法について概説する。

### 1. CVD リスクに関する HRT の臨床試験

#### (1) Nurses Health Study<sup>4)</sup>

米国の看護師を対象に行ったアンケート調査であり、HRT による冠動脈疾患と脳卒中の死亡に関する相対危険度は各々 0.47 と 0.68 と低値で、HRT が動脈硬化に抑制的に作用することが示された。これらの臨床試験により、1992 年に American College of Physicians は「すべての閉経後女性に HRT を考慮すべき」と勧告したため、米国で HRT が広く普及するようになり、本邦でもこの頃

から HRT についての理解が徐々に深まりはじめた。

#### (2) Estrogen/Progestin Interventions Trial (PEPI) 試験<sup>5)</sup>

PEPI 試験はエストロゲンのみならずプロゲステン製剤が脂質代謝などに与える影響を検討したものであり、HRT は脂質代謝の改善作用を有し、CVD の発症予防に有効であろうと結論され、American Heart Association (AHA) は 1995 年に「すべての虚血性心疾患を有する閉経後女性に HRT を考慮すべき」とした。さらに 1997 年には「虚血性心疾患の 1 次予防に関し、高 LDL 血症のような危険因子を多数有する閉経後女性には HRT を考慮すべき」という内容の勧告を出したので、米国では HRT がさらに普及していった。

しかし、PEPI 試験以外の大規模臨床試験の多くは観察試験によるもので、信頼性に関しては未だ疑問点が残された。そこで、無作為化した前向き 2 重盲検試験での結果が必要とされ、この頃すでに開始されていた後述する HERS や WHI の結果に期待がよせられた。

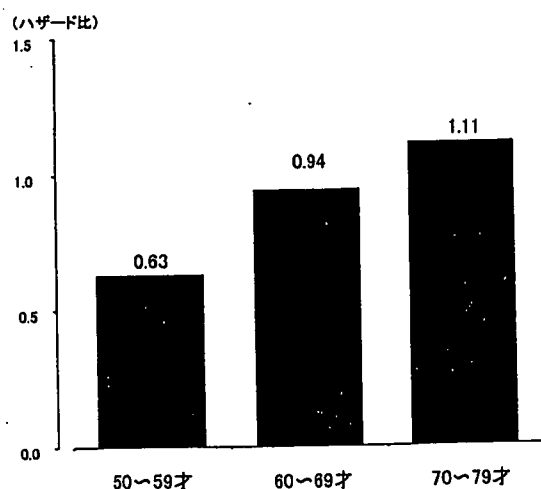
#### (3) HERS<sup>6)</sup>

虚血性心疾患を有する女性を対象とし、HRT が CVD のイベント発生にどのような影響を与えるかを前向き無作為化・2 重盲検法を用いて検討した試験である。その結果、PEPI 試験の結果と同様に、HRT 群は脂質代謝改善作用を有することが示されたが、従来の報告とは全く異なり、最初の数年間に限ってイベント発生の増加を認めた。このため AHA は 2001 年に「虚血性心疾患を有す

る閉経後女性に対し、CVDの2次予防としての使用は推奨しない」と従来とは全く逆の勧告を出した。一方、HRT開始して数年間を経過するとCVDイベントが低下する傾向にあったため、さらに数年間、試験を継続した。しかし最終的には、プラセボ群とHRT群間にCVDイベント発生率に差はなく、HRTの効果が否定される結果となった。

#### (4) WHI (エストロゲン+黄体ホルモン投与群)<sup>2)</sup>

米国のNational Institute of Health (NIH)は更年期以後の米国女性のQOLに関する疾患の研究を目的としてWHIを企画した。試験は健康女性を対象とし、前向きに、無作為・2重盲検法で行われた。エストロゲンと黄体ホルモン併用のHRT群における解析結果では、HRT群で心筋梗塞が29%、脳卒中が41%、肺塞栓症が113%増加している。従って、HRTのCVDに対する1次予防についても否定的な結果となり、AHAは「HRTはCVDの1次および2次予防の目的で施行すべきでない」と勧告するに至った。このWHIの成績は本邦ではマスメディアによりかなりの偏りをもって報道されたため、HRT施行中の女性のみならず更年期医療に携わっている医療従事者にも強い衝撃が与えられ、HRTの可否について現在、極めて混乱した状態となっている。



(Writing group for the WHI Investigators. Arch Intern Med, 2006)

図1 結合型エストロゲン投与による冠動脈疾患リスク (WHI サブ解析)

#### (5) WHI (エストロゲン単独投与群)<sup>6)</sup>

CEE単独投与による結果が2004年に報告された。その結果はCEE+MPA群とは異なり、冠動脈疾患と乳癌のリスクは増加せず、脳卒中がHRT群と同様に増加することが示された。従って、CVDリスクにMPAが悪影響を与えている可能性があるが、エストロゲン投与方法も悪影響していると考えられる。

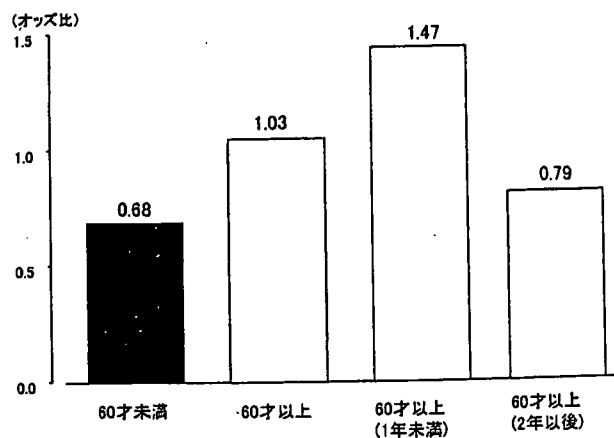
#### (6) WHI サブ解析<sup>3)</sup>

エストロゲン単独投与が冠動脈疾患に与える影響について、年齢別に検討したサブ解析が2006年に報告された。その結果、年齢が50から79才までいずれの年齢においてもHRTは冠動脈疾患リスクを増加せず、50~59才の女性ではそのリスクを低下することが示されている (図1)。

#### (7) HRTと冠動脈疾患のメタ解析<sup>7)</sup>

23の臨床試験のなかで39,049人のエストロゲン単独あるいはエストロゲンにプロゲステロン併用した女性を対象とし、冠動脈疾患リスクを検討した試験である。

WHIサブ解析と同様に60才未満では冠動脈疾患リスクは低下するが、60才以上では差がないことが示されている。また、60才以上のなかでは、HRT開始後1年未満であればそのリスクは増加するが、2年以後であれば低下することも示されている (図2)。



(Salpeter SR et al. J Gen Intern Med. 2006)

図2 エストロゲン単独あるいはエストロゲン+プロゲステロンによる冠動脈疾患リスク (23の臨床試験の統計, 39,049人対象)

これらの臨床試験の結果から、閉経後10年以上経過してすでに動脈硬化が存在する症例へのHRTはCVDリスクを上昇させるが、閉経早期の比較的若年齢では逆に抗動脈硬化的に作用すると推測される。

2. HRTのCVDリスクに対する悪影響

経口エストロゲンによる中性脂肪(TG)の増加がLDLを悪玉の小型粒子に変化させたり<sup>8)</sup>、血管炎症に促進的に作用することがすでに明らかにされている<sup>9)</sup>。そこで経口エストロゲンのLDL粒子径や血管炎症マーカーに与える影響を60才以

上と未満群に分別して検討した。

(1) TGとLDL粒子径

60歳以上、未満いずれの群とも経口エストロゲン投与によりTGは有意に増加し、LDL粒子径は有意に減少した(図3)。しかし、TGとLDL粒子径の変化量は60歳以上群が60歳未満群に比較し、有意に大であった(図4)。従って、60才以上の女性に経口エストロゲン投与を投与するとTGは容易に上昇し、悪玉の小型LDLに変化しやすいことが示唆された。なぜ、60才以上でTGが上昇しやすいかはリパーゼなど酵素活性のさらなる検

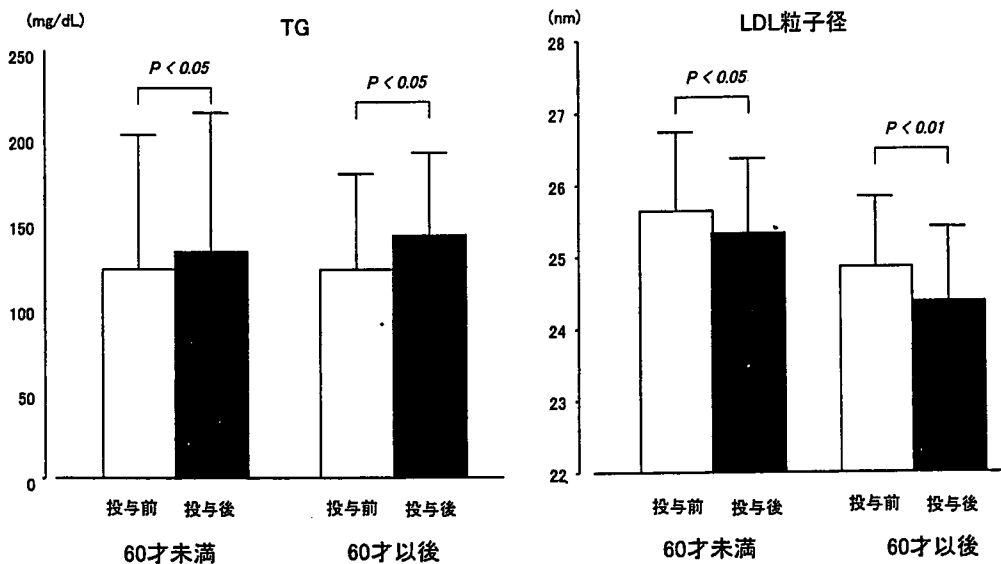


図3 経口エストロゲンによるTGとLDL粒子径の変化

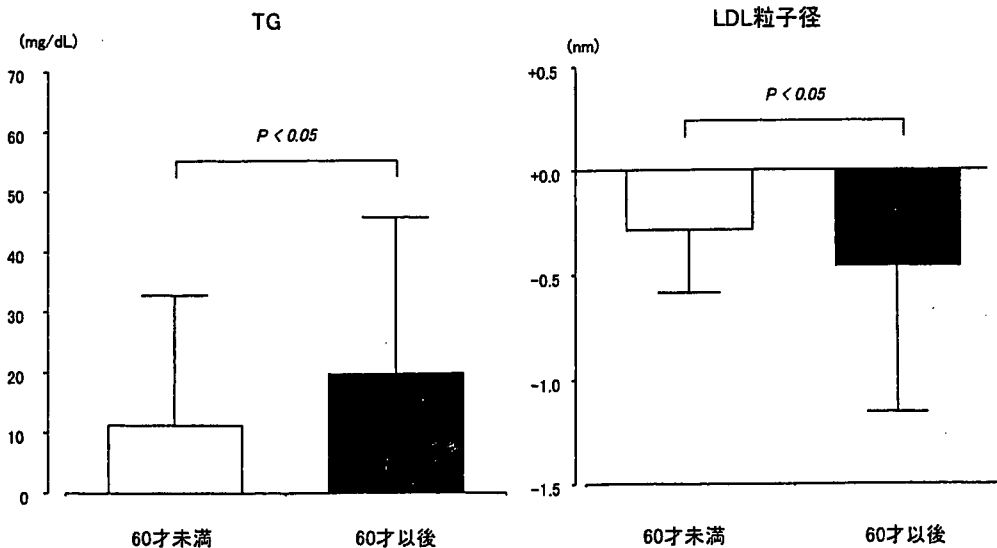


図4 経口エストロゲンによるTGとLDL粒子径の変化量



討が必要である。

(2) 血管炎症マーカー

60歳以上、未満いずれの群とも経口エストロゲンにより高感度CRP、血清アミロイド蛋白Aは有意に増加し(図5)、増加量は両群とも差がなかった(図6)。従って、経口エストロゲン投与による血管炎症マーカーの上昇には年齢で差がないことが確認された。しかし、若年で動脈硬化巣がない場合には血管炎症の影響はあまりないと考えられるが、加齢で動脈硬化巣が存在する場合に血

管炎症が促進されると、matrix metalloproteinaseなどの蛋白分解酵素が産生され、血管内との境にある線維性被膜が脆弱化し、破綻しやすくなる。従って、臨床的に比較的高齢者で動脈硬化巣を有する女性に経口エストロゲンを投与すると、血管炎症の促進から急性冠症候群を発症しやすくなると推測される。

3. CVD リスクに対する対策

我々は経口エストロゲン量の低用量化や、経皮エストロゲンを使用することでTG上昇からの

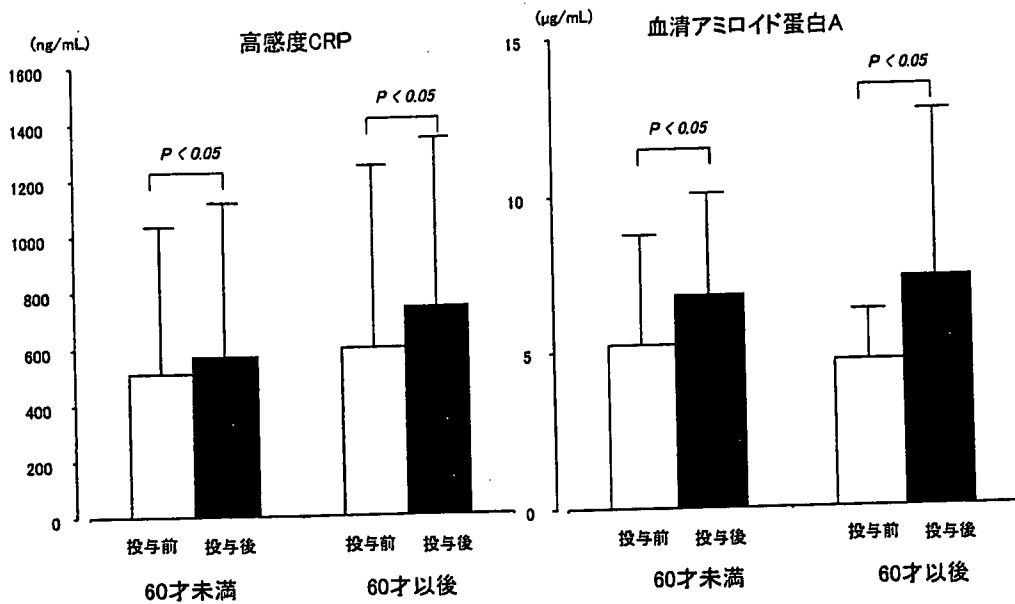


図5 経口エストロゲンによる高感度CRPと血清アミロイド蛋白Aの変化

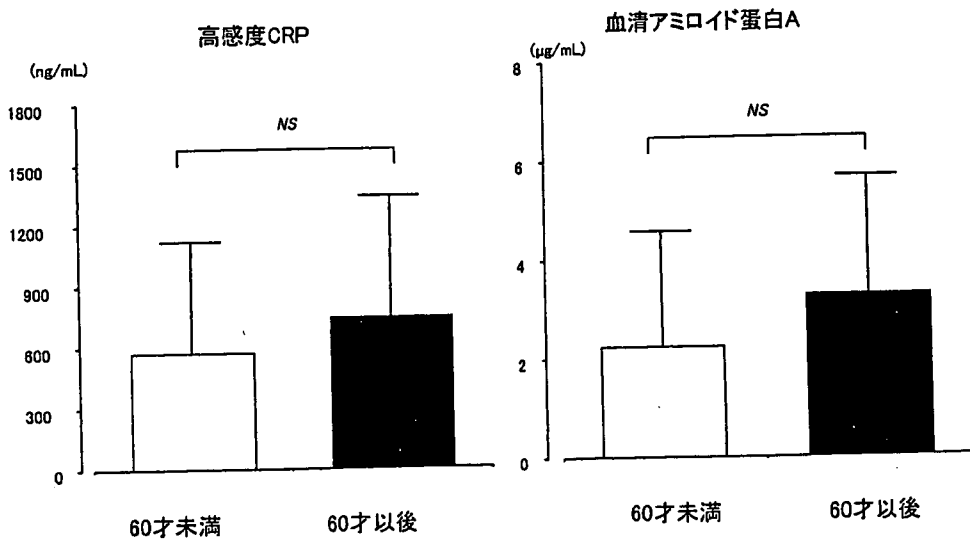


図6 経口エストロゲンによる高感度CRPと血清アミロイド蛋白Aの変化量

LDL小粒子化や血管炎症促進作用などの悪影響を回避できることを証明している<sup>10)11)</sup>。また、経皮エストロゲンは経口とは異なり、線溶凝固系に影響が少ないため、血栓症リスクも少なくなることも報告されている<sup>12)</sup>。

従って、HRT施行する場合、60才未満の女性には従来の経口エストロゲンでもよいが、60才以後の女性の場合には経口エストロゲン量の低用量化や、経皮エストロゲンを推奨するべきと考えられる。

#### おわりに

従来、HRTは更年期障害以外に骨粗鬆症や動脈硬化疾患にも使用されていたが、2002年のWHI以後、HRTの適応疾患がかなり制限され、更年期障害のみとなった。しかし、WHIサブ解析など最近の臨床試験によると、HRTの施行年齢がかなり影響していることがわかってきた。また、HRTの投与量や投与方法なども考慮すれば、近い将来、再び多くの疾患群に適応となる可能性があると考えられ、さらなる検討が必要である。

#### 関連論文

1. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280 : 605—613, 1998
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288 : 321—333, 2002
3. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease : the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 166 : 759, 2006
4. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmeno-

- pausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 325 : 756—762, 1991
5. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 273 : 199—208, 1995
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291 : 1701—1712, 2004
7. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report : Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 21 : 363—366, 2006
8. Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, et al. Estrogen-induced small low density lipoprotein particles may be atherogenic in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 37 : 425—430, 2001
9. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate on vascular inflammatory markers in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 105 : 1436—1439, 2002
10. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 106 : 1771—1776, 2002
11. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 108 : 808—813, 2003
12. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 362 (9382) : 428—432, 2003

# 閉経期の内分泌変化に伴う脂質代謝異常

若槻 明彦\*

## はじめに

更年期を迎えると、卵巣機能の低下とともにエストロゲン濃度は減少し始める。エストロゲンは脂質代謝と密接に関連しており、閉経後のエストロゲン濃度の低下は、脂質代謝異常を惹起し、心血管系疾患 (CVD) の重大なリスクとなる可能性がある。実際に女性の CVD リスクは閉経年齢である 50 歳以後に増加することが報告されている<sup>1)</sup>。

エストロゲンは LDL コレステロール (LDL-C) 低下や HDL コレステロール (HDL-C) 上昇など脂質代謝改善作用をはじめ、多くの抗動脈硬化作用を有するため、閉経後のホルモン補充療法 (HRT) は CVD リスクを低下すると考えられてきた。このためコレステロールが高値の症例にも HRT を適応してきたが、2002 年の Women's Health Initiative (WHI) により逆に HRT はリスクを増加することが報告され<sup>2)</sup>、HRT の適応症例が制限されるようになった。しかし、今年発

表された WHI サブ解析では、HRT 開始年齢により CVD リスクは異なり、若年齢での HRT はリスク低下に結びつくことが確認されている<sup>3)</sup>。

一方、女性の高コレステロール血症に関しては、治療的意義は少ないとの意見もあり、軽度から中等度の高コレステロール血症は放置されることが多かった。しかし、最近報告された臨床試験により、女性の高コレステロール血症や高中性脂肪 (TG) 血症に対するスタチン製剤やフィbrate 製剤の治療効果が証明されている。

本稿ではまず今年改訂された動脈硬化性疾患予防ガイドラインの内容について述べ、閉経後に発生する脂質代謝の変化やその管理方法、さらには最近の HRT の考え方について概説する。

## 1. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版<sup>4)</sup>

### 1 高脂血症の名称変更

これまで総コレステロール (TC) が 220 mg/dl 以上、TG が 150 mg/dl 以上、LDL-C が 140 mg/dl 以上、HDL-C が 40 mg/dl 未満を高脂血症と呼んできた。しかし、HDL-C は低値の場合に病的意義があるため、名称が高脂血症から脂質異常症に変更された。

Wakatsuki Akihiko

\* 愛知医科大学産婦人科  
(〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21)

表1 リスク別脂質管理目標値 (ガイドライン 2007)

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dL)		
		LDL-C 以外の 主要冠危険因子	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	II (中等度リスク群)	1~2	<140		
	III (高リスク群)	3以上	<120		
二次予防 生活習慣の改善とともに薬物療法を考慮する	冠動脈疾患の既往		<100		

## 2 脂質異常症の診断基準

TCはLDLやHDLすべてのリポ蛋白のコレステロールの総和を意味するため、診断基準から外れた。したがって、今回の新しい脂質異常症の診断基準は12時間以上の絶食後採血で、LDL-Cが140 mg/dl以上、TGが150 mg/dl以上、HDL-Cが40 mg/dl未満の場合を言う。この診断基準は薬物療法の開始基準を表記しているものではなく、薬物療法の適応に関しては他の危険因子も勘案し、決定されるべきである。なお、TCで判断する場合には220 mg/dl以上を高LDL-C血症とするが、原則としてLDL-C値で評価し、TC値は参考値とする。LDL-Cは直接測定法を用いるか、Friedewaldの式( $TC - HDL - C - TG/5$ )で計算するが、TGが400 mg/dl以上の場合、この式は用いず、直接測定法にてLDL-Cを測定する。

## 3 女性に関するステートメント

今回、閉経前後の女性に関し、以下が推奨されている。

①閉経前の女性における脂質異常症に対しては、生活習慣改善による非薬物療法が中心となる。

②閉経前であっても家族性高コレステロール血症や二次予防ならびに一次予防のリスクの高い患者には、個々の症例に応じて薬物療法も考慮す

る。

③閉経後の女性の脂質異常症においては、生活習慣の改善が優先されるが、危険因子を十分勘案して薬物療法も考慮する。

## 4 リスク別脂質管理目標値 (表1)

一次予防を目的とした場合のカテゴリーは、LDL-C以外の主要冠危険因子の数により、低から高リスクに分別される。LDL-C以外の主要冠危険因子とは、加齢(男性≥45歳、女性≥55歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-C血症(<40 mg/dl)を指す。LDL-Cの脂質管理目標値は低リスクの場合には160 mg/dl未満に、中等度リスクの場合には140 mg/dl未満に、高リスクの場合には120 mg/dl未満に、またカテゴリーには関係なく、HDL-Cは40 mg/dl以上で、TGは150 mg/dl未満に設定されている。一方、冠動脈疾患の既往がある二次予防の場合にはLDL-Cは100 mg/dl未満とさらに厳しく設定されている。また、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併や糖尿病の存在は高リスク扱いとされている。

## 2. 閉経後脂質異常症の発症機序

有経女性と自然閉経女性、さらには有経女性と年齢をマッチさせた両側卵巣摘除後女性の3群間で脂質代謝動態を比較検討してみると、LDL-C、LDLアポリipoprotein B (LDLアポB)濃度はいずれも有経女性に比較し、閉経女性および両側卵巣摘除後女性で高値を示している<sup>5)</sup>。LDLアポBはLDL1粒子あたりに1分子存在するため、その濃度はLDL粒子数を意味すると言われているので、エストロゲン濃度の低下がLDL粒子数の増加につながると考えられる。この要因として、まずエストロゲン濃度が低下すると、肝のLDL受容体からのLDLの取り込みが低下するため、血中にLDLが停滞することが報告されている<sup>6)</sup>。次に、LDLの律速酵素の一つであるリポ蛋白リパーゼ活性がエストロゲン濃度の低下により亢進する<sup>7)</sup>。したがって、エストロゲン濃度が低下した女性では、リポ蛋白リパーゼ活性の亢進によるLDL合成系の亢進と、LDL受容体減少による異化系の低下が原因で血中にLDLが蓄積すると考えられる。

HDL-CやHDLアポAI, AIIは3群間で差がないことから、エストロゲン濃度低下に伴う血中HDL粒子数の変動はないが、TGはエストロゲン濃度の低い女性で高値を示す<sup>5)</sup>。高TG血症は、より動脈硬化に促進的な小型のLDL粒子を産生することが最近注目されている。小型LDLが動脈硬化の進行に際し超悪玉である理由として、肝のLDL受容体との親和性に乏しいため血中にLDLが停滞しやすいこと<sup>8)</sup>や、容易に活性酸素に酸化変性され、マクロファージに取り込まれやすいことなどがある<sup>9)</sup>。さらに酸化LDLは、動脈硬化の発症と密接に関連する血管内皮機能を傷害的に作用することも最近報告されている。我々は閉経後の高TG血症がLDLを小粒子化することを

明らかにしている<sup>5)</sup>。また閉経後女性をLDL粒子径が25.5 nm以上のpattern Aと、25.5 nm未満のpattern B (冠動脈疾患の発症と密接に関係)に分類して検討してみると、LDL-Cは有経女性に比較し、閉経後のpattern A, Bいずれの群も高値を示したが、pattern Bの閉経後女性ではTGが高値で、LDLの被酸化性の亢進を示した。したがって、閉経後のTGの増加により小粒子化されたLDLは活性酸素に容易に酸化されやすい超悪玉LDLになっていることが示された。また、エストロゲン欠乏で低下した血管内皮機能はpattern Bの場合、pattern Aよりもさらに低下することも示され、閉経後の小型LDLは血管内皮機能にも抑制的に作用することも明らかになった<sup>10)</sup>。

## 3. 閉経後脂質異常症の管理

高脂血症の存在は動脈硬化の重大な危険因子であるが、Japan Lipid Intervention Study (JLIT)で低コレステロールになるとむしろ死亡率が増加するとの報告や、男女間の冠危険因子の比較で女性の場合、高コレステロール血症のオッズ比は1.0前後との報告などから<sup>11)</sup>、女性の高コレステロール血症はCVDリスクにならないと考えられ、治療する必要がないとの意見が多かった。一方、欧米での疫学試験の成績ではコレステロール濃度と死亡率とは明らかに正の相関があるので、女性の場合でもコレステロールは低下すべきとの意見もあり、これまでは閉経後脂質異常症の治療の是非について一致した見解がなかった。しかし、最近行われた信頼性の高い、前向きで無作為・二重盲検法で行われた大規模臨床試験の結果が報告され、高LDL血症、高TG血症の治療意義が確立された。

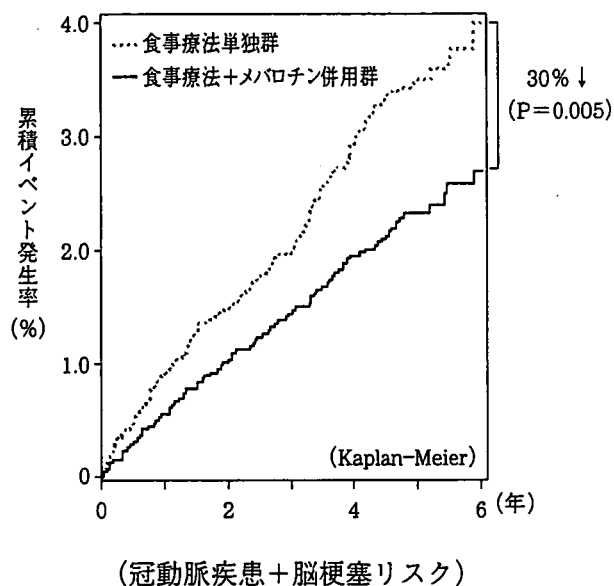
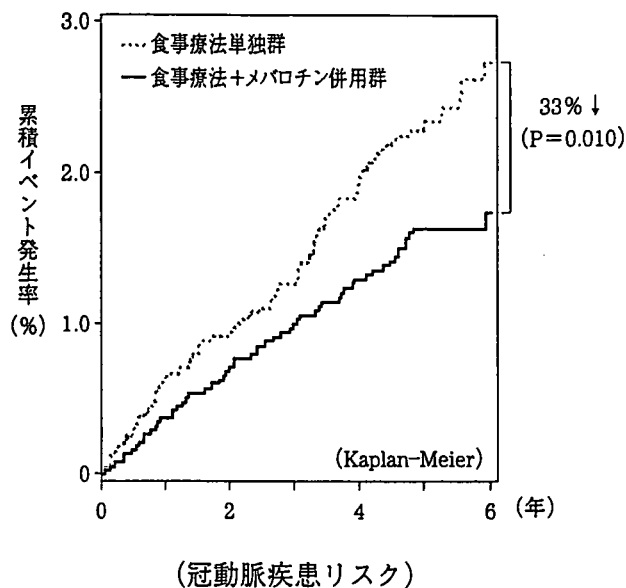


図1 MEGA Study  
(Nakamura H et al : Lancet, 2006)

## 1 Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study (MEGA Study)<sup>12)</sup>

本邦の高脂血症患者に対して、スタチン（プラバスタチン）投与を行い、CVDの一次予防効果を見た試験である。対象には女性が68%と大半を占め、しかもTCが平均約240 mg/dlと軽度～中等度の高TC血症の患者が中心だったため、この試験により閉経後高脂血症の治療の是非が判明すると期待されていた。その結果が昨年報告され、プラバスタチンは有意に冠動脈疾患を33%および冠動脈疾患+脳梗塞の発症を30%抑制することが明らかになった（図1）。さらにサブ解析が最近報告され、プラバスタチンの効果には男女差がなく、さらに女性を年齢で細かく分類すると、冠動脈疾患、冠動脈疾患+脳梗塞、脳卒中におけるハザード比は加齢とともに低下し、60歳以上で最も低いことが明らかになった。したがって、MEGA Studyの結果より、女性の高コレステロール血症は軽度であっても治療するメリットがあり、特に比較的高齢女性に対する積極的治療の必要性が証明された。

## 2 The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Trial<sup>13)</sup>

II型糖尿病患者を対象としてフェノフィブラートを投与し、CVDリスクについて検討した試験である。FIELDはMEGAとは異なり、逆に男性が高率であることが特徴である。その結果、非致死性心筋梗塞と全心血管イベントは各々24%、11%低下することが示され、一次予防効果についてみれば、冠動脈イベントと全心血管イベントは各々25%、19%とさらなる低下が認められている（図2）。さらにサブ解析の結果、全心血管イベントのハザード比は男性では差がなく、女性のみ有意な低下が報告されていることから、FIELD試験の結果は、女性の高TG血症に対する積極的治療の必要性を示している。

## 4. HRTと脂質異常症

HRTは脂質代謝改善作用をはじめ、多くの抗動脈硬化作用を有し、CVDリスクを低下するとその数多くの観察試験が報告されたため、閉経後高コレステロール血症の第一選択薬とされてきた。

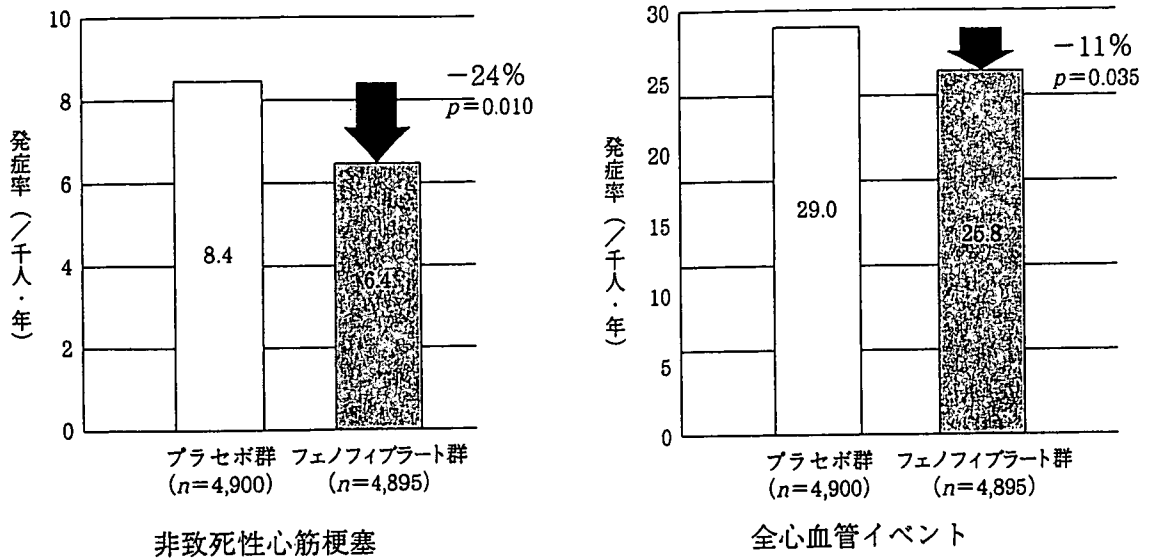


図2 FIELD試験  
(The FIELD study investigators. Lancet, 2005)

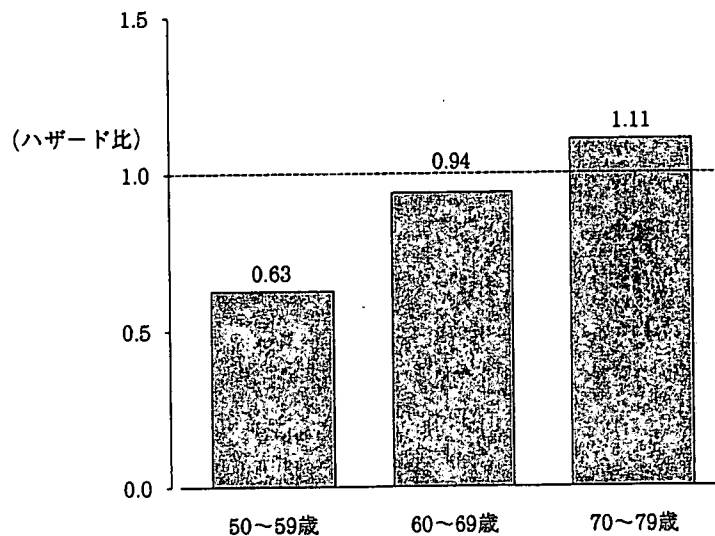


図3 結合型エストロゲン投与による冠動脈疾患リスク  
(WHI サブ解析)  
(Writing group for the WHI Investigators. Arch Intern Med, 2006)

しかし、1998年のHeart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS)では虚血性心疾患を有する女性へのHRTは冠動脈イベントを有意に増加させると報告され<sup>14)</sup>、2002年にはWomen's Health Initiative (WHI)<sup>2)</sup>により、健康女性に対するHRTが心筋梗塞や脳卒中のリスクを増加することが示された。したがって、現在ではHRTは高脂血症の適応から除外されている。しかし、2004年に報告されたWHIでは、

エストロゲン単独投与で冠動脈疾患リスクの増加はないが、脳卒中リスクは黄体ホルモン使用したHRT群と同様に上昇したと報告している<sup>15)</sup>。これらの結果は酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)が悪影響していると考えられるが、脳卒中はエストロゲン単独でも増加することからエストロゲン自身にも問題があると推測できる。その後、WHIサブ解析が報告された。その結果、エストロゲン単独群を年齢別に解析してみると、

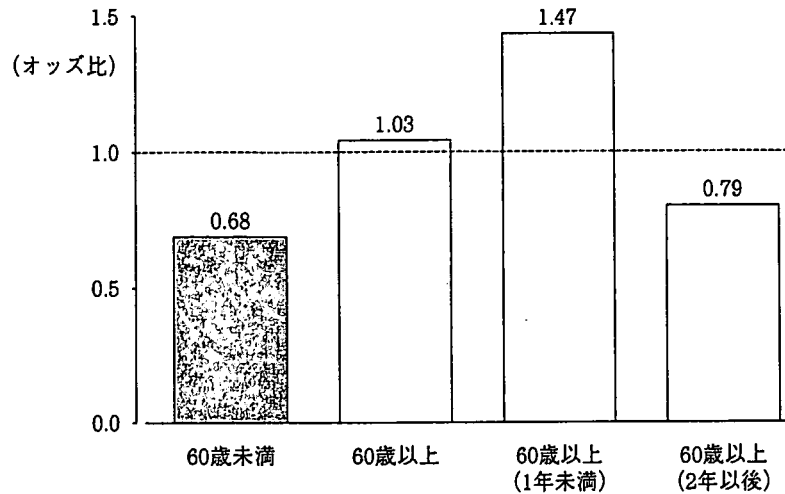


図4 エストロゲン単独あるいはエストロゲン+プロゲステロンによる冠動脈疾患リスク  
(23の臨床試験の統計, 39,049人対象)  
(Salpeter SR et al : J Gen Intern Med, 2006)

冠動脈疾患リスクのハザード比は50～59歳では0.63と低く、加齢とともにそのリスクが上昇することが示されている(図3)<sup>3)</sup>。さらに23の臨床試験を統計したメタアナリシスによれば、エストロゲン単独あるいはエストロゲン+プロゲステロンを使用した場合、冠動脈疾患リスクのオッズ比は60歳未満では0.68と低値であることが示されている。一方、60歳以上の平均は1.03であり、HRTの施行期間で分類すると、HRT開始後1年未満では1.47と上昇するが、それ以後は0.79と低下することが示されている(図4)<sup>16)</sup>。

以上の成績から、HRTは閉経後早期の50歳代に開始すれば冠動脈疾患リスクの低下が期待できるが、HERSやWHIのように対象患者の年齢が60歳以上の場合、逆にエストロゲンの悪影響が好影響を相殺するため逆にリスクが上昇すると推測できる。

なぜHRTの施行年齢の違いでこのような解離が起こるのか。我々は経口エストロゲンが血管炎症に促進的に作用することを明らかにしている<sup>17)</sup>。すなわち、プラークの存在する症例に経口エストロゲンが投与されると、プラーク内の炎症が活性化させ、不安定化する可能性がある一方、比較的若年層であればプラークは存在しないた

め、エストロゲンを投与しても好影響が期待される。しかし、プラークは加齢とともに徐々に形成される。したがって、プラークを有する女性に経口エストロゲンを投与すると血管炎症が促進され、冠動脈疾患リスクの増加につながると推測される。また経口エストロゲンはTGを上昇し、LDLを小粒子化することも明らかにしている<sup>18)</sup>。LDL小粒子化のCVDリスクに与える影響が年齢により異なる可能性も考えられる。

一方、冠動脈疾患の場合とは異なり、エストロゲン投与は脳卒中リスクを増加する。特に虚血性脳卒中はハザード比が1.93と増加するが、出血性脳卒中は逆に0.64と低下する。そこで虚血性脳卒中について年齢別の解析結果を見ると、年齢や閉経後年数に関係なくエストロゲンはそのリスクを増加することが示されている(図5)<sup>19)</sup>。また、別の臨床試験でも同様に、エストロゲン投与が年齢に関係なく脳卒中リスクを増加することが報告されている<sup>20)</sup>。したがって、経口エストロゲンには脳卒中リスクを増加させる作用があると考えられ、今後、その詳細な機序や対策にはさらなる検討が必要である。

以上のことから、CVDリスクの観点から、HRTは血管炎症促進作用のない経皮的エストロ



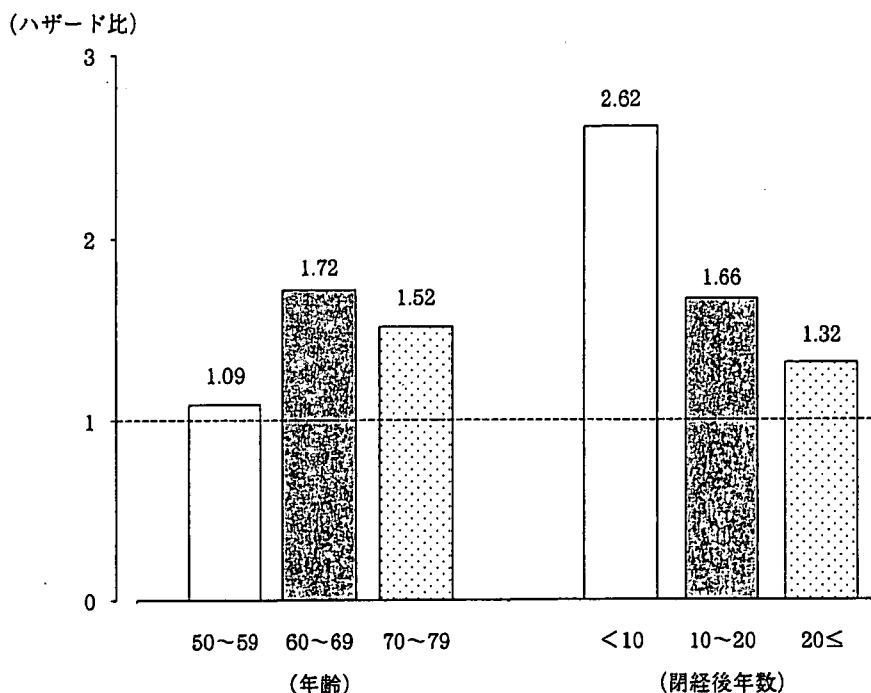


図5 結合型エストロゲンと脳卒中 (WHI サブ解析)  
(Susan L et al : JAMA, 2006)

ゲン<sup>21)</sup>や低用量の経口エストロゲン投与<sup>22)</sup>が望ましく、しかも閉経後の比較的早期に開始するべきである。しかし、Food and Drug Administration (FDA) の勧告から、現時点では脂質異常症の症例やCVDリスク低下を目的としたHRTは適応ではないと考えるべきである。

## おわりに

以前、HRTは脂質代謝改善作用を有することから、閉経後脂質異常症にも積極的に行われてきた。しかし、WHIの報告以後、その適応が制限され、脂質異常症に対する現時点での適応はないと考えるべきであるが、最近の様々な報告から、HRTの投与方法や投与時期を考慮すれば、CVDリスクを低下できる可能性があり、今後のさらなる検討が必要である。一方、最近行われたMEGAやFIELD試験により、閉経後高TC血症や高TG血症に対する抗脂血剤の治療意義が証明されたことから、閉経後脂質異常症はCVDの重大なり

スク因子として考えなくてはならない。また厚生労働省の報告によると、閉経後の脂質異常症の頻度は50%以上と高率で、男性よりも高率になることから、更年期での脂質スクリーニングを推奨し、脂質異常症と診断されれば、積極的に抗脂血剤を投与し、女性のQOL向上に努める必要がある。

## 文献

- 1) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al : Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 85 : 447-452, 1976.
- 2) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288 : 321-333, 2002.
- 3) Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al : Conjugated equine estrogens and coronary heart disease : the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 166 : 759, 2006.
- 4) 日本動脈硬化学会 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版.
- 5) Ikenoue N, Wakatsuki A, Okatani Y : Small low-density lipoprotein particles in women

- with natural or surgically induced menopause. *Obstet Gynecol* 93 : 566-570, 1999.
- 6) Arca M, Vega GL, Grundy SM : Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 271 : 453-459, 1994.
  - 7) Wakatsuki A, Sagara Y : Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol* 85 : 523-528, 1995.
  - 8) Nigon F, Lesnik P, Rouis M, et al : Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res* 32 : 1741-1753, 1991.
  - 9) Tribble DL, Holl LG, Wood PD, et al : Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 93 : 189-199, 1992.
  - 10) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al : Small low-density lipoprotein particles and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 177 : 329-336, 2004.
  - 11) Kawano H, Soejima H, Kojima S, et al : Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J* 70 : 513-517, 2006.
  - 12) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368 : 1155-63, 2006.
  - 13) Keech A, Simes RJ, Barter P, et al : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* 366 : 1849-1861, 2005.
  - 14) Hulley S, Grady D, Bush T, et al : Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280 : 605-613, 1998.
  - 15) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291 : 1701-1712, 2004.
  - 16) Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al : Brief report : Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 21 : 363-366, 2006.
  - 17) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al : Different effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on matrix metalloproteinase and their inhibitor in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 : 1948-1949, 2003.
  - 18) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al : Estrogen-induced small low density lipoprotein particles may be atherogenic in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 37 : 425-430, 2001.
  - 19) Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al : Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 113 : 2425-2434, 2006.
  - 20) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, et al : Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 197 : 1465-1477, 2007.
  - 21) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al : Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 106 : 1771-1776, 2002.
  - 22) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al : Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 108 : 808-813, 2003.



## 脂質異常症の臨床的意義 —HDLは予防・治療の標的か、指標か—

### 4. HDL代謝の性差

Wakatsuki Akihiko  
若槻 明彦\*

\*愛知医科大学産婦人科教授

#### はじめに

脂質異常症の中で、血中LDLの増加が心血管疾患(CVD)のリスクを増加させることが注目されてきた。事実、LDLコレステロール濃度とCVDリスクには、正の相関があることが認められている<sup>1)</sup>。しかし、血中HDLもLDLと同様に重要で、血中濃度はCVDリスクと逆相関することがわかっている。Sasaiらによれば、冠動脈の狭窄は、総コレステロールやLDLコレステロールよりもHDLコレステロールや中性脂肪(TG)との間に相関があることが示されており<sup>2)</sup>、HDLが動脈硬化に対して抑制的に作用していることは明らかである。

一方、脂質異常症のガイドラインには男女の違いはないが、脂質代謝は男女間に多くの異なる点が存在するため、その差異を理解する必要がある。本稿は、特にHDL代謝の男女間の違いについて概説する。

#### HDL代謝と抗動脈硬化作用

HDLの直径は7~10 nmと小型粒子で、重量の半分は蛋白であり、アポ蛋白(AI, AII, C, E)、転送蛋白、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)、paraoxonase-1などの酵素が結合している。HDLは、肝臓と小腸上皮細胞や超低比重リポ蛋白(VLDL)から中間比重リポ蛋白(IDL)への代謝過程で合成され、原始型HDLとして産生される。肝より分泌されるLCATの作用により、遊離コレステロールがエステル化され球状のHDL<sub>3</sub>となり、血管内皮下に蓄積した余剰な遊離コレステロールを引き抜く。HDL<sub>3</sub>内

の遊離コレステロールは、LCATによりさらにエステル化され、HDL<sub>2</sub>となる。HDL内に蓄積したコレステリルエステルは、コレステリルエステル転送蛋白(CETP)によってアポBリッチリポ蛋白(VLDL, IDL, LDL)に移行し、肝のLDL受容体から取り込まれ処理される。HDLは、コレステリルエステルを転送した代わりにTGを受け取り、TGリッチとなるが、肝性リパーゼによりTGが加水分解されてHDL<sub>3</sub>に変換される。このように、HDLは細胞内のコレステロールを血管壁外に汲み出す脱泡沫化作用を有し、動脈硬化に抑制的に作用する。また、HDLは抗酸化作用を有し、LDLの酸化を抑制することや、内皮細胞でのNO産生に促進的に作用することもわかっている。さらに、プロスタサイクリンの産生を促したり、抗炎症作用や抗血栓作用など多くの抗動脈硬化作用を有することも報告されている<sup>3,4)</sup>。

#### HDLコレステロール濃度の性差

##### 1. TG, HDLコレステロールの年次推移

血中TGが高値であるとHDLコレステロール濃度が減少することが知られている。これは、VLDLの代謝障害が原因でTG高値となる場合、HDLはVLDL代謝過程でも産生されるので低HDLとなるためである。また、TG濃度の上昇は、CETPを介した脂質転送を活性化させるため、HDL内のコレステロールをアポBリッチリポ蛋白に渡し、HDL内のコレステロールは減少する<sup>5)</sup>。このように、HDLコレステロールはTG濃度と密接に関連する。

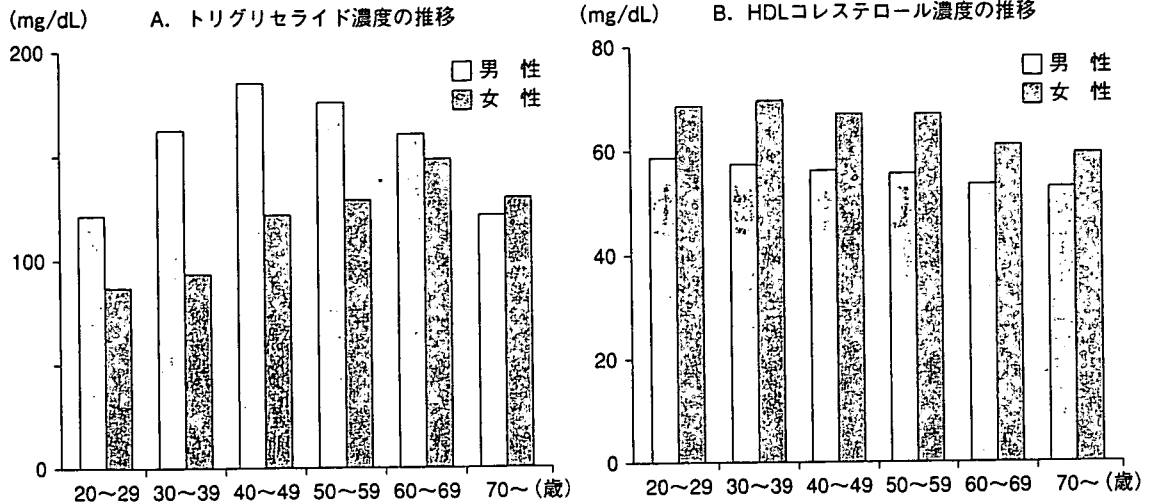


図 1

(文献 6 より引用)

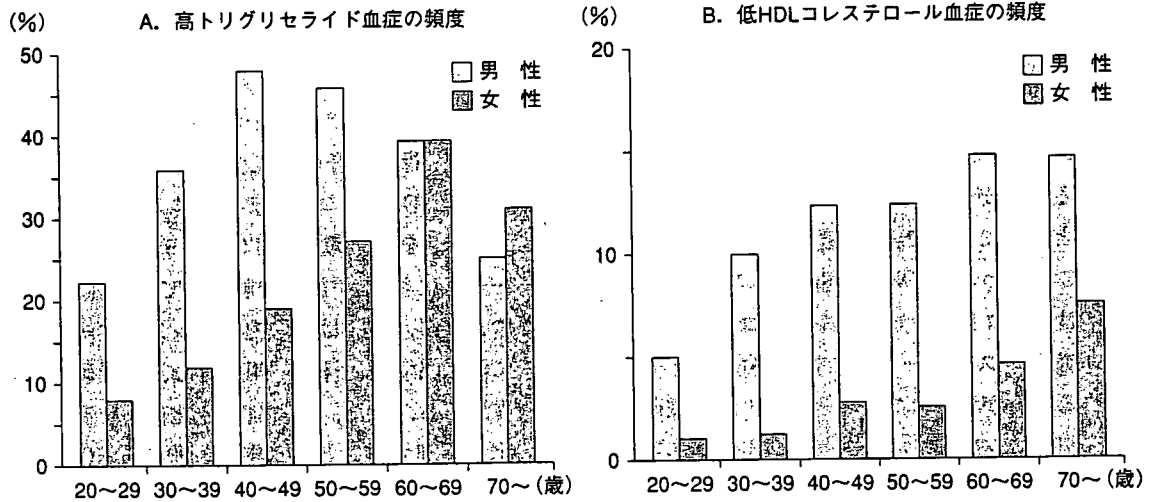


図 2

(文献 6 より引用)

TG濃度をみると、男性は女性より高値で推移し、40～49歳をピークとし、その後減少傾向にある。しかし女性の場合、閉経年齢である50歳以後に上昇し、最終的に男女差がなくなる。HDLコレステロール濃度は、生涯、男性に比較し女性が高値を示す。男性の場合、ほぼ一定濃度で推移するが、女性は閉経年齢の50歳以後、減少傾向にある(図1)<sup>6)</sup>。したがって、基本的には、男性は女性に比較してTG濃度が高く、HDL濃度が低値である。これは前述したように、TG濃度とHDLコレステロール濃度はCETPを介した逆相関関係にあるためと考えられる。一方、女性の場合、TG濃度が低いHDLコレステロールは高値であるが、閉経後のTG増加がHDLコレステロール濃度を低下させ、徐々に男

性型に近づく傾向にある。

## 2. 高TG, 低HDLコレステロール血症の頻度

日本動脈硬化学会のガイドラインにより、高TG血症は血中TG濃度が150 mg/dL以上、低HDLコレステロール血症はHDLコレステロール濃度が40 mg/dL未満と規定されている。高TG血症の頻度は、TG濃度の推移と同様に60歳前までは男性が高率で推移するが、閉経年齢の50歳以後には女性の頻度が上昇し、ほぼ同率となる。低HDLコレステロール血症の頻度は、女性に比較して男性が圧倒的に高率である。女性の場合、50歳以後その頻度は上昇する推移を示すが、70歳以後も男性が高率である(図2)<sup>6)</sup>。