

図3 年齢、性別の心血管系疾患発症率 (Framingham研究20年追跡調査) (文献10より引用)

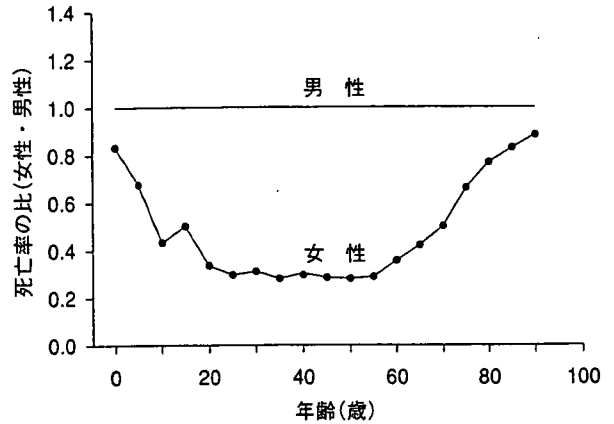


図4 本邦における心疾患による死亡率の男女比 (国民衛生の動向2002年：厚生統計協会)

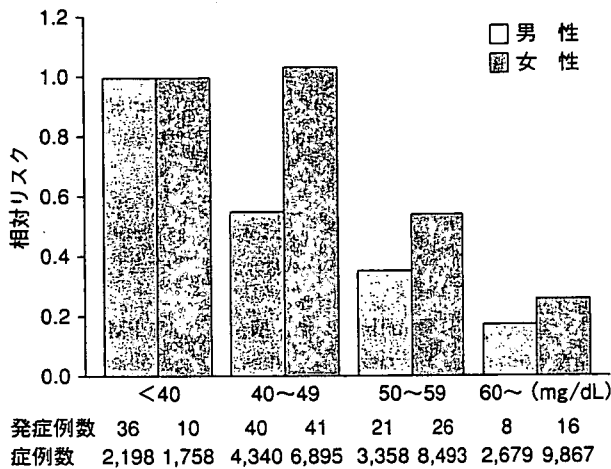


図5 HDLコレステロールと冠動脈イベントリスクの関係 (文献11より引用)

脂質代謝特性の性差

女性の場合、エストロゲンが脂質代謝に影響することが数多く報告されている。エストロゲンはLDLコレステロールを減少させ、HDLコレステロールを増加させる抗動脈硬化作用を有することが知られている⁷⁾。更年期になると卵巣機能の低下とともにエストロゲン濃度が低下し始め、最終的に閉経を迎える。エストロゲン濃度の低下はリポ蛋白リパーゼ活性を亢進させ⁸⁾、肝のLDL受容体数を減少させることから⁹⁾、血中にLDLが蓄積する。また、閉経後、内臓脂肪が増加することから多量の遊離脂肪酸が産生され、肝内でのTG合成を高める。結果的に肝からのVLDL産生が亢進するため、血中TG濃度が上昇し、HDLコレステロールは

減少すると考えられる。

CVDの発症率、死亡率の性差

Framingham Studyによると、CVDの発症頻度は、50歳以前では男性が女性の3～4倍高率であるのに対し、50歳以後になると女性の頻度が急激に増加し、70歳代でほとんど男女差がなくなる(図3)¹⁰⁾。わが国でも心疾患の死亡率は、50歳以前では男性が高率で推移するが、それ以後は女性が急増し、最終的に男女差がなくなる(図4)。したがって50歳以前では、CVDの発症や死亡リスクは男性が高率であるが、女性の場合は閉経するとCVDリスクが上昇することを示している。これらの結果は脂質代謝の変化とほぼ同様であり、閉経後女性のCVDリスクの増加は、LDLコレステロールの上昇に加え、TG増加によるHDLコレステロール低下も寄与している可能性が考えられる。

Sasakiらによる血中HDLコレステロール濃度と冠動脈イベントリスクとの関係を見ると、男女ともにHDLコレステロール濃度の低下とともに相対リスクは上昇するが、HDLコレステロール値が同等である場合には女性のリスクが高くなることが示されている(図5)¹¹⁾。これは、基本的に女性のHDLコレステロールが男性より高値であるためと考えられる。したがって、この結果からも、閉経後のCVDリスク上昇にはHDLコレステロール低下が関与していると考えられる。

おわりに

近年、CVDリスクに対する高TG、低HDLコレステ

ロール血症の重要性が注目されているが、高LDLコレステロール血症に比較して臨床試験が少ないのが現状である。高TG血症に対しては、フィブラート製剤投与でCVDリスクが低下する報告が散見されるが、HDLコレステロールを直接増加させる治療法が確立していないのは、その介入試験ができないためと考えられる。一方、スタチン製剤やフィブラート製剤などは、TG低下によりHDLコレステロールを二次的に増加させる。これは、TG濃度を低下させることによってCETPを介するHDLコレステロール減少を抑制するためである。したがって、理論的にCETPを抑制する薬剤があればHDLコレステロールを直接増加させることができる。また、ニコチン酸や運動、適度なアルコールも増加作用を有することが知られており、閉経後女性へのエストロゲン投与は、LDLコレステロールを減少させるのみならずHDLコレステロールをも増加させる。いずれにしても、男女ともに低HDLコレステロール血症がCVDリスクであることは、これまでの臨床試験で証明されている。今後、HDLコレステロールを増加させる薬剤の開発が望まれる。



献

- 1) Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al ; ASCOT investigators : Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-1158.
- 2) Sasai K, Okumura-Noji K, Hibino T, et al : Human cho-

lesteryl ester transfer protein measured by enzyme-linked immunosorbent assay with two monoclonal antibodies against rabbit cholesteryl ester transfer protein : plasma cholesteryl ester transfer protein and lipoproteins among Japanese hypercholesterolemic patients. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 1466-1473.

- 3) Rosenson RS : Low HDL-C : a secondary target of dyslipidemia therapy. *Am J Med* 2005 ; 118 : 1067-1077.
- 4) Cutri BA, Hime NJ, Nicholls SJ : High-density lipoproteins : an emerging target in the prevention of cardiovascular disease. *Cell Res* 2006 ; 16 : 799-808.
- 5) Musliner TA, Herbert PN, Kingston MJ : Lipoprotein substrates of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase from human post-heparin plasma. *Biochem Biophys Acta* 1979 ; 575 : 277-288.
- 6) 厚生労働省 : 平成15年国民健康・栄養調査報告, 厚生労働省, 東京, 2005.
- 7) Wakatsuki A, Sagara Y : Effects of continuous medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism in postmenopausal women receiving estrogen. *Maturitas* 1996 ; 25 : 35-44.
- 8) Wakatsuki A, Sagara Y : Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 523-528.
- 9) Arca M, Vega GL, Grundy SM : Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 1994 ; 271 : 453-459.
- 10) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al : Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1976 ; 85 : 447-452.
- 11) Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, et al ; J-LIT Study Group : Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J* 2006 ; 70 : 810-814.

Gender Differences in HDL Metabolism

Akihiko Wakatsuki*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University

High-density lipoprotein (HDL) is secreted by the liver, intestine and triglyceride rich lipoproteins during the process of its degradation. Plasma HDL cholesterol concentrations are regulated by cholesterol ester transfer protein (CETP). HDL is regarded as a protective factor against coronary heart disease, because HDL particles remove cholesterol from the foam cells and transport it to the hepatocytes. Increased plasma triglyceride concentrations may stimulate cholesterol transport via CETP, resulting in decreased HDL cholesterol concentrations. Plasma concentrations of triglyceride (TG) are higher, while plasma HDL cholesterol concentrations are lower in men than in women during their life. However, after menopause in women, plasma TG concen-

trations increase and this TG increase may be accompanied by a concomitant decrease in HDL cholesterol concentrations. Risk of cardiovascular disease (CVD) is greater in men, but it increases after menopause in women. Dyslipidemia such as high TG and low HDL cholesterol after menopause may be related to elevated CVD risk in women.