

**Abstract**

Observational studies have reported that postmenopausal estrogen replacement therapy (ERT) significantly reduced mortality from coronary heart disease (CHD). In fact, ERT has beneficial effects on plasma lipids, endothelial function, low-density lipoprotein (LDL) oxidation, and hemostatic factors. However, the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) and the Women's Health Initiative (WHI) demonstrated that estrogen and progestin therapy increased the risk of CHD. Thus, hormone therapy has adverse effects as well as favorable effects on the risk of CHD. Oral estrogen-induced increase in plasma triglycerides decrease the size of LDL particles that are more susceptible to oxidative modification. Oral estrogen increases vascular inflammatory markers such as C-reactive protein, interleukin-6, and serum amyloid A protein. In addition, it increases plasma matrix metalloproteinase (MMP) that degrades collagen and elastin and predispose it to rupture with thrombus formation, but reduced their inhibitors such as tissue inhibitor of MMP (TIMP). Medroxyprogesterone acetate (MPA) combined with estrogen decreases plasma high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and inhibits endothelial function. In contrast, transdermal estrogen administration decreases plasma triglyceride and produces larger LDL particles that are resistant to oxidation, and favorably affects vascular inflammatory and reverses oral estrogen-induced imbalance between MMP and TIMP. Similarly, low dosage oral ERT does not affect adversely on plasma triglycerides or LDL particle size and vascular inflammatory markers or MMP/TIMP. Since androgenic properties of MPA may act adversely on endothelial function and HDL cholesterol, micronized progestin which has less androgenic effect may not attenuate the favorable effects of estrogen on these parameters. Studies are needed to investigate whether low dosage or transdermal ERT and concurrent use of natural progesterone are effective for the risk of CHD in healthy postmenopausal women and women with established coronary disease.

---

## Effects of Heparin and Chemically Modified Heparins on *Chlamydia Trachomatis* Serovar D Infection of HeLa 229 Cells in Culture

SHINGO KINOSHITA<sup>1)</sup>, YASUYUKI NOGUCHI<sup>1)</sup>, HIROKO HABUCHI<sup>2)</sup>, HIROMITSU YABUSHITA<sup>1)</sup>, KOJI KIMATA<sup>2)</sup> and AKIHIKO WAKATSUKI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute-cho, Aichi 480-1195, Japan

<sup>2)</sup> Institute for Molecular Science of Medicine, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute-cho, Aichi 480-1195, Japan

(Background and Purpose) The prevalence of sexually-transmitted disease caused by *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) has greatly increased in recent years especially among young Japanese females, although antibiotics have shown to be effective for such infection. Because it is often asymptomatic, many cases are left untreated. However, there are no valid ways to prevent the chlamydial infection without the proper use of condoms. The process of infection by *C. trachomatis* is considered to sometimes involve attachment to host genital epithelial cells via host cell surface heparan sulfate. We previously reported that the exogenous addition of heparin and its 2-O-desulfated derivatives (2-ODS heparin) inhibited *C. trachomatis* serovar L2 infection in a competitive manner. This study was designed to determine *in vitro* whether *C. trachomatis* serovar D attachment to HeLa 229 cells is also competitively inhibited by heparan sulfate analogues, heparin and 2-ODS heparin.

(Materials and Methods) HeLa 229 cells were inoculated with *C. trachomatis* serovar D and then incubated with heparin, or its derivatives to assess inhibition of chlamydial infectivity by an inclusion suppression test.

(Results) Heparin and 2-ODS heparin showed a significant inhibition of the attachment of *C. trachomatis* serovar D to host cells, but 6-ODS heparin did not.

(Conclusion) Taken together, our previous observations on the same inhibition of *C. trachomatis* serovar L, heparin and 2-ODS heparin can be used for the inhibition of the chlamydial infection. Since the 2-ODS heparin used in this study has no anti-coagulant activity, it may be used in clinical practice with minimal side effects.

Key words: *C. trachomatis*, heparin, 2-ODS heparin, 6-ODS heparin

### INTRODUCTION

The rate of artificial abortion among young adolescents has been increasing steadily since 1995, a clear evidence that more and more teenagers have casual sexual intercourse without contraceptives. *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) is now the most common

sexually-transmitted disease in Japan since 1996 in both males and females<sup>1)</sup>. Oral administration of antibiotics is effective to prevent infection, but because this disease shows no symptom or sign, it often remains untreated and can result in serious infertility among females with fallopian tubal stenosis or peritu-

bal adhesion<sup>2)</sup>. Therefore, prevention of *C. trachomatis* transmission during sexual intercourse is most important. Currently, the only effective technique to prevent genital *C. trachomatis* infection is the proper use of a condom. If used correctly, it can reduce the risk of *C. trachomatis* transmission. However even under these circumstances, development of a new preventive measure is considered worthwhile.

Infection of the organism to the host epithelial cells has been reported to be mediated by the chlamydial attachment to heparan sulfate proteoglycans on the host extra-cellular matrix. We previously described that heparan sulfate analogues, heparin and its 2-O-desulfated derivative, significantly inhibited *C. trachomatis* serovar L2 infection<sup>3)</sup>. However, *C. trachomatis* serovar L2 is rare. Therefore, we needed to examine if their analogues are also effective on the inhibition *C. trachomatis* serovar D which accounts for more than 50% of genital *C. trachomatis* infection.

Using serovar D in this study, we have examined whether heparin, its 2-O-desulfated derivative, and 6-O-desulfated derivative (Fig. 1) reduce the infectivity of *C. trachomatis* serovar D to genital epithelial cells. We also determined whether these polysaccharides are potentially beneficial as antichlamydial microbicides.

## MATERIALS AND METHODS

### *Heparin and its derivatives*

The periodate-oxidized heparin, its chemically 2-O-desulfated derivatives (2-ODS heparin), and its 6-O-desulfated derivatives (6-ODS heparin) were obtained from Seikagaku Corp. (Tokyo, Japan). Periodate-treated heparin and these O-sulfated derivatives have been shown to have no anti-coagulation activities<sup>4)</sup>. Without exception, heparin and the derivatives used in this study are all periodate-treated.

### *Assessment of inhibition of C. trachomatis infectivity*

HeLa 229 cells were plated in 96-well tissue

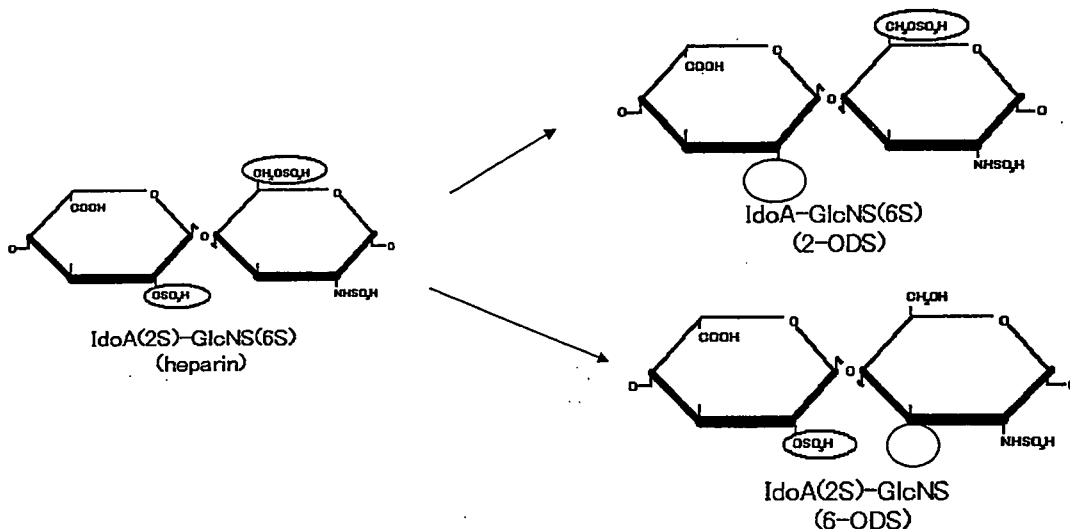


Fig. 1. Structure of heparin isomer unit

The periodate-oxidized heparin, its chemically 2-O-desulfated derivatives (2-ODS heparin), and its 6-O-desulfated derivatives (6-ODS heparin) is shown. Periodate-treated heparin and these O-sulfated derivatives have been shown to have no anti-coagulation.

culture plastic plates and maintained at 37°C in 5% CO<sub>2</sub> for 24 hr in Eagle's minimum essential medium (MEM) supplemented with 10% heat-inactivated fetal calf serum. After the HeLa 229 cells formed confluent monolayers, the medium was removed. *C. trachomatis* serovar D/UW-3/Cx was diluted with a sucrose-phosphate glutamic acid (SPG) medium to a concentration of  $4 \times 10^4$  IFU/ml, and the monolayered HeLa 229 cells were then inoculated with 250  $\mu$ l of *C. trachomatis*. The infected monolayers were centrifuged for 1 hr at 600  $\times$  g at room temperature, and the supernatants containing *C. trachomatis* were discarded. Each well was washed with a fresh culture medium once and incubated with 500  $\mu$ l of the culture medium supplemented with cyclohexamide (1  $\mu$ g/ml) at 37°C in 5% CO<sub>2</sub> for 72 hr. After incubation, infected monolayers containing HeLa 229 cells were fixed with ethanol. *C. trachomatis* inclusions produced in the cytoplasm of HeLa 229 cells were then stained by means of ABC technique using monoclonal antibody of mouse anti-human *C. trachomatis* (Biomeda) as a primary antibody solution. Inhibition of infectivity by various reagents was determined by counting the average number of inclusions in four microscopic fields containing infected cells stained with hematoxylin and eosin.

*Inhibition of C. trachomatis serovar D infectivity by heparin*

HeLa 229 cells were inoculated with *C. trachomatis* serovar D and then incubated with heparin or its derivatives to assess inhibition of *C. trachomatis* serovar D infectivity. Furthermore, we investigated if an inhibitory effect of heparin on the intracellular chlamydial growth either before or after *C. trachomatis* is attached to the host cells. In this experiment, reagents were added either

to SPG, designated SPG (+) culture fluid (-), or to culture fluid, designated SPG (-) culture fluid (+). Heparin or the derivatives at concentrations of 0.1  $\mu$ g/ml, 1.0  $\mu$ g/ml, 10  $\mu$ g/ml, and 100  $\mu$ g/ml were added to either SPG or culture fluid, and the mixed fluids remained for 30 min at room temperature, followed by centrifugation.

*Inhibition of C. trachomatis serovar D infectivity after receiving heparin derivatives*

Heparin and its derivatives were examined for the inhibition activity of *C. trachomatis* infectivity by the methods described above. To determine whether inhibition by heparin or its derivatives involves *C. trachomatis* before adhesion to host cells or HeLa 229 cells,  $4 \times 10^4$  IFU of *C. trachomatis* was adsorbed for 30 min to SPG-diluted heparin or its derivatives at concentrations of 0.1  $\mu$ g/ml, 1.0  $\mu$ g/ml, 10  $\mu$ g/ml, and 100  $\mu$ g/ml. The pretreated *C. trachomatis* (500  $\mu$ l) was added to the top of 500  $\mu$ l of 30% sucrose in a 1.5 ml tube and centrifuged for 1 hr at 8000  $\times$  g, by which *C. trachomatis* was separated from heparin or the heparin derivatives. A yield of 50  $\mu$ l of sediment containing *C. trachomatis* was obtained from the bottom of the tube and then mixed with 100  $\mu$ l of SPG. The mixture was inoculated to each of 96-well plastic plates containing confluent monolayered HeLa 229 cells, and inhibition of inclusion formation was examined. After *C. trachomatis* and heparin at various concentrations of 0.1  $\mu$ g/ml, 1.0  $\mu$ g/ml, 10  $\mu$ g/ml, and 100  $\mu$ g/ml were added to SPG, the mixture stood at room temperature for incubation. After 30 min, the number of inclusions was measured before and after contact with HeLa 229 cells.

Each assay was performed in duplicate, and in each figure bars indicate standard devia-

tion. We used t-test in each assay.

## RESULTS

### *Inhibition of C. trachomatis serovar D infectivity by heparin*

Inhibition of *C. trachomatis* infection was assessed by the addition of heparin before and after attachment of the organism to HeLa 229 cells. The group receiving reagents before attachment of *C. trachomatis* was defined as SPG (+) culture fluid (-), and the other group receiving reagents after attachment of *C. trachomatis* was defined as SPG (-) culture fluid (+). The SPG (+) culture fluid (-) showed a dose-dependent inhibition of infectivity with a reagent concentration of 1  $\mu\text{g/ml}$  or larger, whereas SPG (-) culture fluid (+) did not (Fig. 2).

### *Inhibition of C. trachomatis serovar D infectivity by heparin derivatives*

Two different heparin derivatives, 2-ODS and 6-ODS, were tested for effects on *C. trachomatis* infection of HeLa 229 cells. Addition of 2-ODS before attachment to the host cells revealed a significant dose-dependent reduction of infectivity when its

concentration was more than 0.1  $\mu\text{l/ml}$ . In contrast, 6-ODS did not show any obvious inhibition (Fig. 3).

Further experiments were done to determine whether effective reduction of *C. trachomatis* infectivity by heparin and 2-ODS results from their influence on the organism before attachment to host cells, or their direct influence on the host cells. *C. trachomatis*, mixed with SPG supplemented with heparin or 2-ODS, was centrifuged to remove reagents, and was inoculated to host cells. Although heparin or 2-ODS heparin was absent at time of attachment of *C. trachomatis* to host cells, inhibition of infectivity occurred in a dose, dependent manner with concentrations more than 0.1  $\mu\text{g/ml}$  (Fig. 4).

## DISCUSSION

In this in vitro experimental study we have examined whether heparin and its derivatives as well as heparin, inhibit infectivity and growth of *C. trachomatis* serovar D in cultured HeLa 229 cells derived from human cervical carcinoma. The effect of heparin on *C. trachomatis* serovar L2 had already been

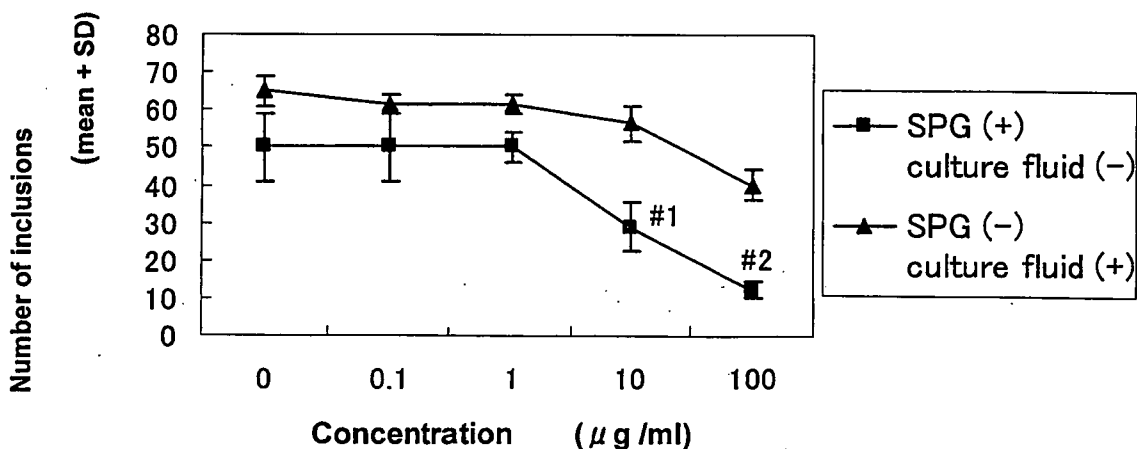


Fig. 2. Inhibition of *C. trachomatis* infection by heparin. The SPG (+) culture fluid (-) showed a dose-dependent inhibition of infectivity with a reagent concentration of 1  $\mu\text{g/ml}$  or larger, whereas SPG (-) culture fluid (+) did not. #1, #2  $p < 0.001$  vs 0  $\mu\text{g/ml}$  (SPG+ culture fluid-)

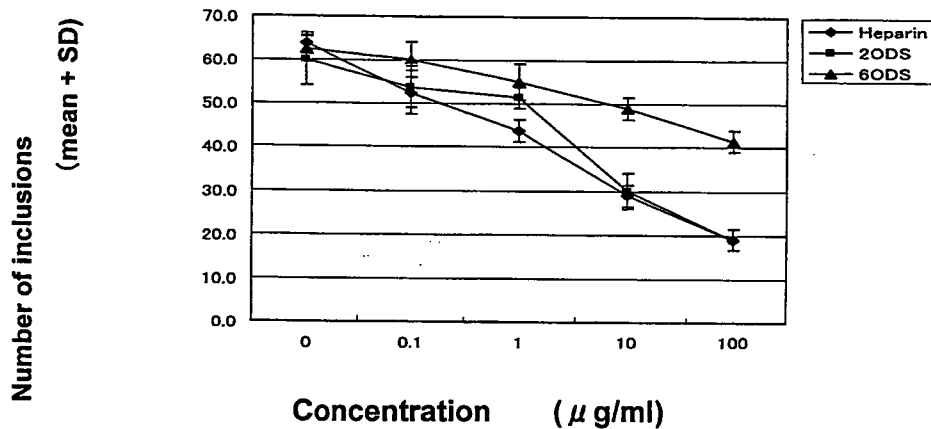


Fig. 3. Effect of heparin, 2-ODS and 6-ODS on inhibition *C. trachomatis* infection. Addition of 2-ODS before attachment to the host cells revealed a significant dose-dependent reduction of infectivity when its concentration was more than 1 µg/ml. In contrast, 6-ODS did not show any obvious inhibition.  
 n.s. heparin vs 2-ODS (1 µg/ml~100 µg/ml)  
 $p < 0.01$  heparin vs 6-ODS (1 µg/ml~100 µg/ml)

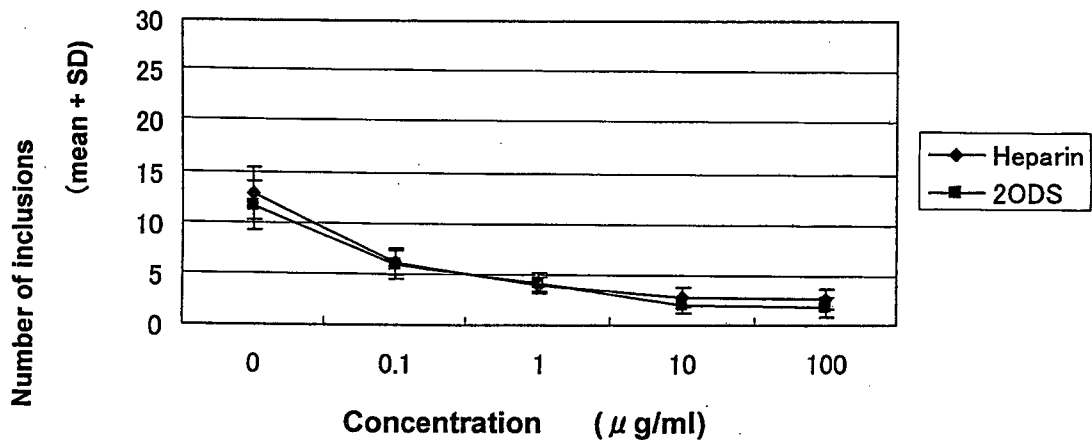


Fig. 4. Inhibition of infection after removing excess heparin and heparin derivatives. After removing excess heparin and heparin derivatives, heparin and 2-ODS showed a dose-dependent inhibition of infectivity.

examined in our previous study<sup>3</sup>.

Heparan sulfate proteoglycans are a group of cell surface components usually anchored to the plasma membranes via transmembrane core proteins or glycosylphosphatidylinositol<sup>4</sup>. These proteoglycans bind to a large spectrum of cellular ligands, including matrix components, growth factor, lipolytic enzymes, protease inhibitors, and transcriptional regulators<sup>5</sup>. In addition, heparan sulfate proteoglycans have been shown to function as

receptors for a variety of infectious agents<sup>6,7</sup>.

Our results demonstrated that heparin is able to lead to a significant reduction in intracytoplasmic inclusions of *C. trachomatis* serovar D when its concentration is 10 µg/ml or more. Furthermore, we showed that formation of intracytoplasmic inclusions due to *C. trachomatis* serovar D is markedly inhibited by addition of heparin when administered before attachment of *C. trachomatis* serovar D to host cells. Therefore, it is likely

that heparin also affects the attachment of *C. trachomatis* serovar D to the host cell cytoplasm.

Results of our in vitro experiments provide evidence that both 2-ODS heparin and heparin, of which had been lost completely, by periodate oxidization anti-coagulant activities are also able to reduce infectivity, as revealed by a decrease in the number of intracytoplasmic inclusions by *C. trachomatis* serovar D. These results suggest that inhibition appears to depend on the heparan sulfate structure and that administration of heparin before *C. trachomatis* serovar D attachment to the genital epithelial cells may produce a potential chemotherapeutic interaction for the prevention of *C. trachomatis* serovar D. The results from this study on *C. trachomatis* serovar D are the same as those of our previous study on serovar L2. Since inhibition of *C. trachomatis* infectivity was shown by both serovar groups, the result supports the effectiveness of heparin and 2-ODS heparin, and the idea that they could be used in practice. Collectively, 2-ODS heparin as well as heparin interacts with *C. trachomatis* prior to adhesion to host cells. Antigen detection PCR is available for diagnosis of *C. trachomatis*-caused diseases with a high degree of certainty and a course of macrolide and new quinolone antibiotics is the treatment of choice for *C. trachomatis*-caused genital diseases. Aside from diagnosis and therapy, few measures are available for the prevention

of *C. trachomatis* infection. Of the heparin and its derivative evaluated in this in vitro study, 2-ODS heparin without anticoagulation action can be used for the prevention of *C. trachomatis* infection. Further clinical studies are needed in this issue.

#### REFERENCES

- 1) Noguchi M, Noguchi Y, Nakabe K, Sato E, Yabushita H, Tubal. Infertility associated with Chlamydia trachomatis infection. Asian Med J 1999; 42: 220-4.
- 2) Brunham RC, Maclean IW, Binns B, Peeling RW. Chlamydia trachomatis: its role in tubal infertility. 1985; 152: 1275-82.
- 3) Yabushita H, Noguchi Y, Habuchi H. Effects of chemically modified heparin on Chlamydia trachomatis serovar L2 infection of eukaryotic cells in culture. Glycobiology 2002; 12: 345-51.
- 4) Brunham RC, Binns B, McDowell J, Paraskevas M. Chlamydia trachomatis infection in women with ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1986; 67: 722-6.
- 5) Zhang JP, Stephens RS. Mechanism of *C. trachomatis* attachment to eukaryotic host cells. Cell 1992; 69: 861-9.
- 6) Su H, Caldwell HD. Sulfated polysaccharides and a synthetic sulfated polymer are potent inhibitors of Chlamydia trachomatis infectivity in vitro but lack protective efficacy in an in vivo murine model of chlamydial genital tract infection. Infect Immun 1998; 66: 1258-260.
- 7) Su H, Raymond L, Rokey DD, Fisher E, Hackstadt T, Caldwell HD. A recombinant Chlamydia trachomatis major outer membrane protein binds to heparan sulfate receptors on epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 11143-8.

# 閉経後高脂血症の管理

*Management of postmenopausal hyperlipidemia*



特集

若槻 明彦  
WAKATSUKI Akihiko

性差医療

Key words エストロゲン 閉経女性 LDL 中性脂肪

高脂血症とは、血中脂質のなかで主にコレステロールと中性脂肪(TG)が増加する場合をさす。低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)は、増加すると動脈硬化へと進展するため悪玉コレステロールと呼ばれている。悪玉LDLは肝のLDL受容体から取り込まれ、血中濃度が維持されている一方、血管壁内にも取り込まれ、活性酸素に酸化変性される。マクロファージは酸化される前のLDLは認識しないが、酸化されたLDLのみを一方向的に貪食し、最終的に泡沫細胞となり粥状硬化に進展する。実際に血中コレステロール濃度の上昇は、冠動脈疾患の発症や死亡率を上昇させるとの疫学的成績が報告されており<sup>1)</sup>、血中コレステロールの蓄積が冠動脈疾患の発症と密接に関与することが明らかにされている。

Framingham Study やわが国の心血管疾患(CVD)のリスクをみると女性の場合、閉経年齢の50歳を超えると男性の頻度に急激に近づくことが示されている。したがって、女性の場合、エストロゲン濃度の減少がCVDリスクを増加することが考えられる。

総コレステロール(TC)の経年的推移をみると、50歳前では男性が高値で推移するが、それ以後、逆に女性が高値となる。高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)は男女ともに50歳頃まで変化することなく推移し、それ以後、若干低下する。一方、TGも30歳頃より上昇し、60歳頃でピークを示す<sup>2)</sup>。これらの経年的な脂質濃度の変化より、閉経後のエストロゲン濃度の急激な低下がTCやTGの上昇をきたし、CVDの発症に結びつくと考えられる。したがって、CVDの発症予防という観点から、閉経後高脂血症の診断と治療が重要となる。



表1 患者カテゴリー別管理目標値

患者カテゴリー		脂質管理目標値(mg/dl)				その他の危険因子の管理			
	冠動脈疾患*	他の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	<240	<160	≥40	<150	高血圧学会のガイドラインによる	糖尿病学会のガイドラインによる	禁煙
B1		1	<220	<140					
B2		2							
B3		3	<200	<120					
B4		4以上							
C	あり		<180	<100					

(動脈硬化学会, 2002)

TC: 総コレステロール, LDL-C: LDL コレステロール, HDL-C: HDL コレステロール, TG: トリグリセリド

\*冠動脈疾患とは, 確定診断された心筋梗塞, 狭心症とする。

\*\*LDL-C 以外の主要冠危険因子 加齢(男性≥45歳, 女性≥55歳), 高血圧, 糖尿病, 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低 HDL-C 血症(<40mg/dL)

- ・原則として LDL-C 値で評価し, TC 値は参考値とする。
- ・脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める。
- ・脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症の合併は B4扱いとする。
- ・糖尿病があれば他に危険因子がなくとも B3とする。
- ・家族性高コレステロール血症は別に考慮する。



### 高脂血症の診断基準

日本動脈硬化学会は TC: 220mg/dl 以上, TG: 150mg/dl 以上, LDL-C: 140mg/dl 以上を高脂血症の基準に設定し, HDL-C が 40mg/dl 以下も治療の対象とした。2002年には脂質管理基準も新しく改訂され, 冠動脈疾患やその危険因子が存在しない場合には患者カテゴリー A に分類され TC: 240mg/dl, LDL-C: 160mg/dl と従来の基準より高く設定されている。しかし女性の場合, 年齢55歳以上が危険因子とされており, また閉経後は血圧も上昇し, 糖尿病の頻度も増えるため実際には B1以上となることが多く, 脂質コントロールには注意を払うべきである(表1)<sup>3)</sup>。



### 高脂血症のタイプと頻度

高脂血症には原発性と2次性がある。内科的な基礎疾患が存在する場合やアルコールや薬剤性による高脂血症は2次性高脂血症で, 基礎疾患が存在しない場合を原発性高脂血症と診断する。したがって, 高脂血症と診断されれば, 原発性か2次

表2 高脂血症表現型による WHO 分類の診断基準 (厚生省特定疾患原発性高脂血症調査研究班)

I型	カイロミクロンのみの上昇
IIa型	血清コレステロール220mg/dl 以上, 血清トリグリセライド150mg/dl 以下, LDL-コレステロール*150mg/dl 以上, 電気泳動でβリポ蛋白のみ濃染
IIb型	血清コレステロール220mg/dl 以上, 血清トリグリセライド150mg/dl 以上, LDL-コレステロール150mg/dl 以上, 電気泳動でβおよび pre-βリポ蛋白の濃染
III型	電気泳動により broad-βの確認
IV型	血清コレステロール220mg/dl 以下, 血清トリグリセライド150mg/dl 以上, 電気泳動で pre-βリポ蛋白のみ濃染
V型	カイロミクロンと VLDL(pre-βリポ蛋白)の上昇

\*: LDL-コレステロール=(総コレステロール)-(HDL-コレステロール)-(トリグリセライド/5)

性を鑑別するとともに高脂血症の病型や遺伝性の有無についても検討すべきである。高脂血症の病型は TC と TG の値により I~V型まで分類され(表2), 遺伝型による分類では表3に示したように家族性高コレステロール血症や家族性複合型高脂血症などがある。日常臨床で頻繁に遭遇するタイプは TC のみが高値の IIa型と TC, TG が高値の IIb型である。

高脂血症の頻度は, 50歳以前では男性が高率で

表3 家族性高コレステロール血症と家族性複合型高脂血症の診断基準

## a 家族性高コレステロール血症の診断基準

大項目	①原則として血清総コレステロール値260mg/dl 以上でⅡ a またはⅡ b の表現型を示す。 ②腱黄色腫*または皮膚結節性黄色腫が存在する。 ③ LDL 受容体の分析により受容体活性低下ないし種々の異常が認められる。
小項目	①眼瞼黄色腫 ②若年性(<50歳)角膜輪 ③若年性(<50歳)虚血性心疾患

- ・大項目のうち2個以上有する場合は確診。
- ・大項目のうち1個と小項目のうち1個以上有する場合は疑診。
- ・ただし第一度近親者に確診例のみられる場合は大項目1個のみで確診し得る。

## b 家族性複合型高脂血症の診断基準

大項目	①Ⅱ b 型, Ⅱ a 型, Ⅳ型の表現型のいずれかを示す。 ②第一度近親者に上記のいずれかのタイプの高脂血症が存在し, 本人を含め少なくとも1名にⅡ b 型またはⅡ a 型が存在する。 ③家族性高コレステロール血症を除外し得る。
小項目	①多くは血清総コレステロール値が300mg/dl 以下。 ②経過中にⅡ a 型⇔Ⅱ b 型⇔Ⅳ型と表現型が変化し得る。 ③思春期以降に高脂血症が増悪する。 ④腱黄色腫を伴わない。

- ・大項目のすべてを満たせば確診。
- ・小項目は参考。

\*: X線軟線撮影またはゼロラジオグラフィによるアキレス腱肥厚の判定(側面で最大径9mm以上)が有用である。

LDL: 低比重リポ蛋白

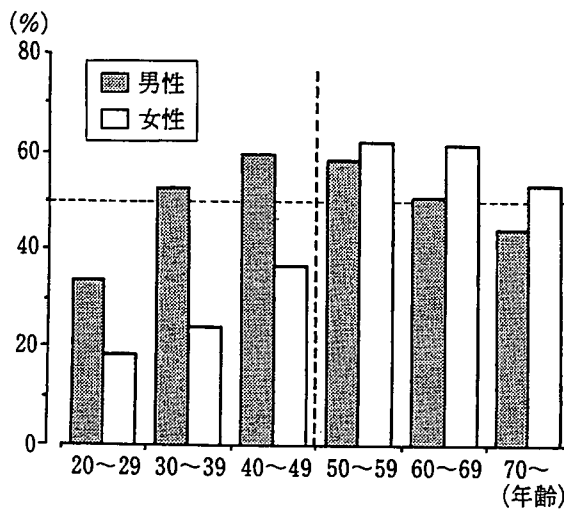


図1 高脂血症の頻度(厚生労働省, 1999)

推移するのに対し, それ以後では逆に女性が高率となり, 50%以上の割合で高脂血症と診断される(図1)。したがって, エストロゲン濃度の低下が高脂血症の頻度を増加させるものと考えられる。また, 日本人と欧米人の平均コレステロール値の年次推移をみると, 欧米人は年々低下しているのに対し, 日本人は上昇し続け, 1990年に本邦女性

の平均コレステロール値が欧米人女性を上回っており, 閉経後女性の高脂血症を増加は, エストロゲンの低下に加え, 食生活を含めたライフスタイルの変化も重要な要因と推測される。

### 閉経後の脂質代謝

閉経後, エストロゲン濃度が低下すると, 肝の LDL 受容体との親和性が低下するため, 血中に LDL が停滞する<sup>4)</sup>。また, 同様に LDL の律速酵素の1つであるリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性が亢進する<sup>5)</sup>。したがってエストロゲン濃度の低下が LDL の合成系を亢進し, 異化系を低下させるため, LDL は血中に蓄積すると考えられる。HDL-C は閉経後に若干低下する<sup>6)</sup>や, 変化しない<sup>7)</sup>などの報告があり, 一定した見解はない。

一方, TG は TC と同様, 閉経後に上昇すること報告されており<sup>7)</sup>, 閉経後の内臓肥満の増加が関与する可能性がある。内臓脂肪は血中遊離脂肪酸を増加し, 肝内での TG 合成につながるといわ

れている。高TG血症は、低HDL血症やインスリン抵抗性などとの関連性がいわれているが、atherogenicな小粒子LDLを産生することがとくに近年注目されている<sup>8)</sup>。われわれは、閉経前後の女性や両側卵巣摘除後女性のLDL粒子サイズと血中脂質濃度との関連性を検討し、閉経後に上昇するTGがLDLを小粒子化させることを明らかにしている<sup>7)</sup>。小型LDLは大型に比較し、肝のLDL受容体との親和性に乏しいため血中に停滞しやすく<sup>9)</sup>、血管壁内では活性酸素に酸化変性を受けやすいことから<sup>10)</sup>超悪玉LDLと呼ばれている。したがって、低エストロゲン環境になると血中に小型LDL粒子が多量に蓄積するため血管壁内にも侵入し、容易に活性酸素に酸化され、マクロファージに取り込まれ泡沫細胞に変化していく。このように、閉経後女性のLDLの蓄積は、量的にも質的にもCVDの最大の危険因子と考えられる。



### 閉経後高脂血症の管理方法

これまでホルモン補充療法(HRT)はCVDリスクを低下するとの数多くの報告がなされたため<sup>11)</sup>虚血性心疾患の死亡率の高い米国ではその予防目的で30~40%閉経後女性がHRTを受けていた。実際にHRTにはLDL-CやLp(a)を低下させ、HDL-Cを増加させる脂質代謝改善作用を有するため、HRTは閉経後高脂血症の第一選択薬とされてきた。しかし、最近行われたHeart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)<sup>12)</sup>や、Women's Health Initiative (WHI)<sup>13)</sup>でこれまでとは逆にHRTはCVDリスクを増加することが示された。何故HRTがCVDリスクに悪影響を与える結果になったのか。これらの試験デザインや対象者にさまざまな問題点が存在するとの指摘もあるが、われわれの検討によれば経口エストロゲンがTGを上昇し、LDLを超悪玉の小型粒子に変化させること、血管炎症に促進的に作用すること、さらにはエストロゲンに併用する酢酸メドロ

キシプロゲステロンがエストロゲンの有する血管内皮改善作用や、HDL-C上昇作用に相殺的に作用することが明らかになっている。いずれにしても、現時点では残念ながらHRTは高脂血症の適応ではなくなった。現在の閉経後高脂血症の治療としては、LDL-Cが高値の場合にはスタチン製剤が、TGが高値の場合にはフィブラートやEPA製剤が適応となる。スタチンやフィブラート系薬剤の副作用として頻度は低いものの、横紋筋融解症の可能性もある。したがって、筋肉痛の有無やCKの定期的チェックが、また高齢者や腎機能が低下した女性には注意する必要がある。



### 閉経後高脂血症の脂質低下療法は必要か

女性の高コレステロール血症はCVDのリスクにならないとの疫学的報告が散見され、コレステロール低下療法の必要性について疑問が投げかけられている。一方女性の場合、高コレステロール血症よりも高TG血症や低HDL血症がリスクになるとの報告もあり、一致した見解はない。現在、本邦においてプラバスタチンを使用したManagement of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study Group (MEGA Study)が終了している。この試験の対象には女性が2/3と多く含まれており、しかもTCが220~270mg/dlと日常われわれがよく遭遇する軽度~中等度の高TC血症の患者がほとんどを占めるので、この試験結果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る。一方、TCが300mg/dlを超え、家族性高コレステロール血症が疑われる場合や、2次予防目的には積極的にコレステロール低下療法を行うべきである。



### おわりに

従来HRTが閉経後高脂血症の第一選択薬とさ

表4 HAP Consensus meeting 結果

1. 女性の高脂血症は虚血性心疾患, 虚血性脳疾患発症の重要な危険因子である。
2. 健診は女性における高脂血症の発見のために重要である。
3. 更年期に達した女性は高脂血症のスクリーニングを受けるべきである。
4. 女性においては, とくに禁煙および間食過多と運動不足の改善による一次予防が重要である。
5. エストロゲン欠乏は脂質代謝に影響し, 高LDL血症, 高TG血症(高Small-dense LDL血症を含む), 低HDL血症を惹起する。
6. 女性の高脂血症は, 生活習慣の改善を前提として, 日本動脈硬化学会・動脈硬化性疾患診療ガイドラインの手順に従って治療すべきである。
7. 高コレステロール血症に対してはスタチン系薬剤, 高TG血症にはフィブラート系薬剤による治療が推奨される。なお, 併用は慎重に行う。
8. ホルモン補充療法(HRT)を更年期障害の治療として行っている場合には, 高脂血症の改善効果も期待される。
9. 高脂血症の治療効果および薬物療法の有害事象の判定のため, 定期的検査が必要である。

れ, HRT 単独で脂質目標値まで低下しない場合に他剤との併用を推奨してきた。しかし, 前述したごとく現時点ではHRTは適応ではなくスタチンやフィブラート系薬剤が選択される。また, これらの薬剤の必要性についても現在賛否両論である。一方, 最近行われたHealthy Aging Projects for Womenによるconsensus meetingの結果を示す(表4)。閉経後は高TC血症の頻度は50%以上, 高TG血症が25%と高脂血症の頻度は増加する。高TG血症はLDLを超悪玉のsmall, dense LDLに変化させるので, 少なくともTCとTGいずれも高値のⅡb型の高脂血症を呈する場合, 動脈硬化により促進的なLDLが増加することになるので, 積極的に治療する必要があると考えられる。

#### 文 献

- 1) Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA: Cholesterol reduction in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 332: 512-521, 1995.
- 2) Sekimoto H, Goto Y, Goto Y, et al: Changes of serum total cholesterol and triglyceride levels in normal subjects in Japan in the past twenty years. *Research committee on familial hyperlipidemia in Japan. Jpn Circ J* 47: 1351-1358, 1983.
- 3) 北 徹ほか: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン, 2002年版. 日本動脈硬化学会, p9, 2002.
- 4) Arca M, Vega GL, Grundy SM: Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 271: 453-459, 1994.
- 5) Wakatsuki A, Sagara Y: Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol* 85: 523-528, 1995.
- 6) Assmann G, Schulte H: The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 116: 1713-1724, 1988.
- 7) 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.
- 8) McNamara JR, Jenner JL, Li Z, et al: Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb* 12: 1284-1290, 1992.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 325: 756-762, 1991.
- 12) 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.
- 13) 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.

[女性内科的疾患]

# 高脂血症

若槻 明彦\*

## 1 病因・病態

### 1. リポ蛋白代謝

肝内で合成された超低密度リポ蛋白 (VLDL) が血中に分泌され、中間密度リポ蛋白 (IDL)、低密度リポ蛋白 (LDL) へと変換される。LDLは肝のLDL受容体から取り込まれ、血中濃度が維持されるが、血管壁内にも侵入する。高密度リポ蛋白 (HDL) は肝や消化管から分泌されたり、VLDLからIDLへの異化過程でも産生される。血中にLDLが増加すると血管内皮下に取り込まれ、活性酸素に酸化変性される。マクロファージは酸化される前のLDLは認識しないが、酸化されたLDLのみを一方向的に貪食後、最終的に破裂して泡沫細胞となり、粥状硬化に進展する。中性脂肪 (TG) の増加はHDLコレステロール (HDL-C) を低下したり、LDLを超悪玉の小型粒子に変化させたり動脈硬化に促進的に作用する。一方、HDLは泡沫細胞内に存在するコレステロールを血管壁外に汲み出す脱泡沫作用を有し、粥状硬化の進展を抑制する。

したがって、高脂血症とは血中にLDLコレステロール (LDL-C) やTGが増加した状態を指し、HDL-Cの低下も治療の対象となる。

### 2. 閉経後高脂血症の発症機序

エストロゲン濃度が低下すると、肝のLDL受容体の親和性が低下するため、LDLが肝内に取り込まれにくくなり、血中にLDLが停滞する<sup>1)</sup>。

また、LDLの律速酵素の1つであるリポ蛋白リパーゼ (LPL) 活性が亢進することも示されており<sup>2)</sup>、エストロゲン濃度の低下がLDLの合成系を亢進し異化系を低下させるため、LDLは血中に蓄積する。HDL-Cは閉経後に若干低下する<sup>3)</sup> という報告や変化しない<sup>4)</sup> という報告があり、一定した見解はない。

TGもエストロゲン濃度の低下に伴い上昇することが報告されている<sup>4)</sup>。これは閉経後の内臓肥満の増加が血中遊離脂肪酸を増加し、肝内でのTG合成につながるためと考えられている。高TG血症は低HDL血症やインスリン抵抗性などとの関連性が指摘されているが、超悪玉の小粒子LDLを産生することが近年特に注目されている<sup>5)</sup>。われわれは、閉経前後の女性や両側卵巣摘除後女性のLDL粒子サイズと血中脂質濃度との関連性を検討し、閉経後に上昇するTGがLDLを小粒子化させることを明らかにしている<sup>4)</sup>。小型LDLは大型に比較し、肝のLDL受容体との親和性に乏しいため血中に停滞しやすく<sup>6)</sup>、血管壁内では活性酸素に酸化変性を受けやすいことから<sup>7)</sup>、超悪玉LDLと呼ばれている。

したがって、低エストロゲン環境になるとLDL-CとTGがいずれも増加するIIb型高脂血症が増加するため、血中に小型LDL粒子が多量に蓄積することになり、動脈硬化により促進的になると考えられる。

\* わかつき あきひこ：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 患者カテゴリー別管理目標値

患者カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dl)				その他の危険因子の管理			
	冠動脈疾患*	他の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	< 240	< 160	≥ 40	< 150	高血圧学会の ガイドライン による	糖尿病学会の ガイドライン による	禁煙
B1		1	< 220	< 140					
B2		2							
B3		3	< 200	< 120					
B4		4以上							
C	あり		< 180	< 100					

(動脈硬化学会, 2002)

TC: 総コレステロール, LDL-C: LDLコレステロール, HDL-C: HDLコレステロール, TG: トリグリセリド

\*: 冠動脈疾患とは, 確定診断された心筋梗塞, 狭心症とする。

\*\* : LDL-C以外の主要冠危険因子

加齢 (男性 ≥ 45歳, 女性 ≥ 55歳), 高血圧, 糖尿病, 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低HDL-C血症 (< 40mg/dl)

- ・原則としてLDL-C値で評価し, TC値は参考値とする。
- ・脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める。
- ・脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症の合併はB4扱いとする。
- ・糖尿病があればほかに危険因子がなくともB3とする。
- ・家族性高コレステロール血症は別に考慮する。

## 2 閉経後高脂血症の症状・検査方法・診断

高脂血症の頻度は女性の場合50歳を超えると50%以上に増加し, 男性よりも高率となる。女性の平均閉経年齢は50歳であり, 閉経後のエストロゲン濃度の低下が脂質代謝異常を惹起すると推測される。高脂血症が存在しても何ら臨床症状を認めないが, 高脂血症の状態が長期間継続すると, 粥状硬化の形成から心筋梗塞や脳卒中など動脈硬化性疾患へと進展する。したがって, 心血管疾患(CVD)の発症予防のために閉経直後から血中脂質濃度のスクリーニングが必要となる。

血中脂質を検査する場合, 12時間以上の絶食後に採血をし, 総コレステロール(TC), TG, HDL-C濃度を調べる。LDL-C濃度はTC, TG, HDL-CからFriedewaldの式( $TC - TG/5 - HDL-C$ )から推測することができるが, TGが400 mg/dl以上と高値の場合にはばらつきが大きくなるため, 最近では信頼性が高い直接法で測定することが多い。絶食後に採血する理由は, 食事摂取によりTG濃度は影響されやすく, 空腹時より大幅に

高値を示すためである。したがって, 絶食後の条件下で採血した結果, TC: 220 mg/dl以上, TG: 150 mg/dl以上, LDL-C: 140 mg/dl以上が高脂血症の基準に設定され, HDL-Cが40 mg/dl未満も治療の対象としている(日本動脈硬化学会)<sup>8)</sup>。

## 3 閉経後高脂血症の治療

### 1. 脂質管理基準

2002年に新しく改訂されており, 冠動脈疾患やその危険因子が存在しない場合には患者カテゴリーAに分類され, 管理目標値はTC: 240 mg/dl, LDL-C: 160 mg/dl未満と従来の基準より高く設定されている。しかし女性の場合, 年齢55歳以上が危険因子とされており, 閉経後は血圧も上昇し, 糖尿病の頻度も増えるため, 実際には患者カテゴリーがB1以上となることが多い。このため, 脂質コントロールをする場合には合併症の有無をチェックする必要がある(表1)<sup>8)</sup>。

### 2. ホルモン補充療法(HRT)と高脂血症

HRTにはLDL-CやLp(a)を低下させ, HDL-Cを増加させる脂質代謝改善作用, 抗酸化作用, 血管拡張作用など多くの抗動脈硬化作用を有し,

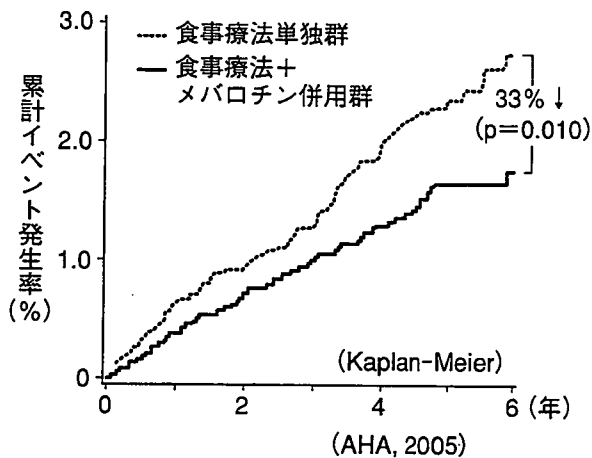


図1 MEGA Study (冠動脈疾患リスク)

疫学的にもHRTがCVDのリスクを低下することが報告されたため<sup>9)</sup>、虚血性心疾患の死亡率の高い米国ではCVD発症の予防目的で多くの閉経後女性がHRTを受けるようになった。このようにHRTは、閉経後高脂血症の第一選択薬とされ、National Cholesterol Education Programも閉経後高脂血症に対するHRTを強く推奨していた。しかし、最近行われたHeart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)<sup>10)</sup>やWomen's Health Initiative (WHI)<sup>11)</sup>で、これまでとは逆にHRTはCVDリスクを増加することが示された。

最近のわれわれの検討により、HRTには動脈硬化に好影響を有する一方、促進的な作用もあることが明らかにされている。例えば、経口エストロゲンは前述したようにLDL-Cを低下し、HDL-Cを増加させるが、(1)TGを上昇させ、LDLを小型粒子に変化させる<sup>12)</sup>、(2)血管炎症に促進的に作用する<sup>13)</sup>、(3)エストロゲンに併用する酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)がエストロゲンの有する血管内皮改善作用やHDL-C上昇作用に相殺的に作用する、などがある<sup>14)</sup>。一方、これらの悪影響は、(1)エストロゲンの投与方法を経口から経皮に変更する<sup>15)</sup>、(2)経口投与量を減量する<sup>16)</sup>、(3)MPAのような合成型プロゲステロンからアンドロゲン作用のない天然型に変更する、などで回避できることがわかってきた<sup>17,18)</sup>。

しかし、HERSやWHIの報告により、現時点

ではHRTは高脂血症の適応から除外された。

### 3. 閉経後高脂血症の治療の実際

HRTが適応でなくなった現在、LDL-Cが高値の場合にはスタチン製剤が、TGが高値の場合にはフィブラートやEPA製剤が選択されるようになり、TGの治療目標値は150 mg/dl未満で、HDL-Cは40 mg/dl以上に維持すべきである。HDL-Cを上昇させる薬剤は少ないが、TGを低下させるとHDL-Cは上昇することが多い。スタチンやフィブラート系薬剤の副作用として、頻度は低いものの、横紋筋融解症や肝機能障害の可能性がある。したがって、治療中、筋肉痛の有無や肝酵素、CKの定期的チェックが必要であり、高齢者や腎機能が低下した女性には特に注意すべきである。また、スタチンとフィブラートとの併用は横紋筋融解症のリスクが高くなるため原則禁忌である。

## 4 閉経後高脂血症の治療のポイント

女性の高コレステロール血症はCVDのリスクにならないとの疫学的報告がこれまで散見され、コレステロール低下療法の必要性について一致した見解がなかった。そこで、American Heart Association (AHA)で報告されるManagement of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study Group (MEGA Study)の結果に期待が寄せられていた。

これは食事療法と食事療法+スタチン製剤(プラバスタチン)により、冠動脈疾患および冠動脈疾患+脳梗塞の一次予防効果をみた試験であり、対象には女性が70%程度と大半を占め、しかもTCが220~270 mg/dl(平均240 mg/dl)と日常臨床上よく遭遇する軽度~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考えられていた。その結果が今年の11月にAHAで報告され、食事療法+スタチン製剤群は食事療法単独群に比較し冠動脈疾患を33%(図1)、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2)。

したがって、この試験結果を踏まえて現段階で

は、TCが300 mg/dl以上で家族性高コレステロール血症が疑われる場合や、CVDの2次予防目的はもちろんのこと、軽度～中等度の高TC血症の場合にも積極的にコレステロール低下療法を行うべきと考えられる。また、閉経後はTGも増加し、LDLは超悪玉の小型粒子に変化することからTGの低下も必要となる。MEGA Studyの結果について男女間での差異があるのかなど、さらなるサブ解析が期待される。

## 文献

- 1) Arca M, Vega GL, Grundy SM : Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 271 : 453-459, 1994
- 2) Wakatsuki A, Sagara Y : Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol* 85 : 523-528, 1995
- 3) Assmann G, Schulte H : The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study : Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 116 : 1713-1724, 1988
- 4) 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
- 5) McNamara JR, Jenner JL, Li Z, et al : Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb* 12 : 1284-1290, 1992
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 北 徹, 他 : 動脈硬化性疾患診療ガイドライン. 2002年版. 日本動脈硬化学会, p9, 2002
- 9) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al : Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 325 : 756-762, 1991
- 10) 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
- 11) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : Risks and benefits of estrogen plus

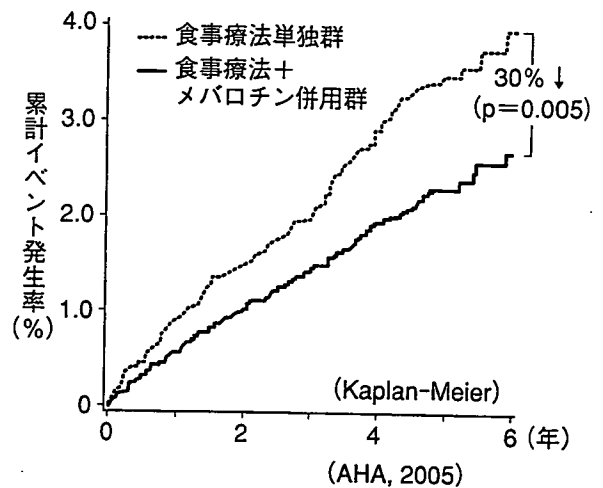


図2 MEGA Study (冠動脈疾患+脳梗塞リスク)

progesterin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288 : 321-333, 2002

- 12) 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
- 13) 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
- 14) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al : Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 104 : 1773-1778, 2001
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, et al : Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 98 : 1158-1163, 1998



## V. エストロゲン

### エストロゲンと疾患

## 高脂血症

### Hyperlipidemia

若槻明彦

**Key words** : 閉経後女性, エストロゲン, 中性脂肪, LDL粒子径

#### はじめに

Framingham Studyによると心血管系疾患(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, 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1-a)<sup>1)</sup>. 我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, 女性が急増する(図1-b).

高脂血症の頻度も女性の場合50歳を超えると50%以上に増加する. 女性の平均閉経年齢は50歳であり, 閉経後のエストロゲン濃度の低下が脂質代謝異常を惹起するものと考えられる. 実際に閉経後のエストロゲン低下は, 血中低密度リポ蛋白(LDL)や中性脂肪(TG)を増加し, 高密度リポ蛋白(HDL)を低下することが知られている<sup>2)</sup>. 一方, ホルモン補充療法(HRT)は多くの動脈硬化抑制作用を有し, 多くの観察試験によりCVDリスクを低下することが報告されてきたが, 最近の前向き大規模臨床試験により, HRTがCVDのリスクを逆に増加することが示されている. これはHRTが抗動脈硬化作用以外に動脈硬化に促進的な作用も有するためと考えられる. 著者らはエストロゲンには脂質に対し, LDLを低下させ, HDLを増加させる好影響を有する反面, TGをも増加させ, LDL

を酸化されやすい小型の粒子に変化させることを報告している<sup>3)</sup>.

本稿では閉経後女性の脂質代謝特性とその管理方法を中心に概説する.

#### 1. 高脂血症の臨床的意義

リポ蛋白は肝から超低密度リポ蛋白(VLDL)として血中に分泌され, 中間密度リポ蛋白(IDL), LDLへと変換される. LDLは肝のLDL受容体から取り込まれ, 血中濃度が維持されるが, 一方では血管壁内に侵入する. HDLは肝や消化管から分泌されたり, VLDLの異化過程でも産生される.

##### a. 高LDL血症

血中LDLが血管内皮下に侵入すると, 活性酸素に酸化変性される. マクロファージはスカベンジャー受容体から酸化されたLDLのみを一方的に取り込み, 最終的に破裂し, 泡沫細胞となる. したがって, 血中にLDLが蓄積してくると, 粥状硬化の形成が促進される. 疫学的にもコレステロールの増加に伴い, 冠動脈疾患の発症危険率と死亡率が増加することが示されている(図2)<sup>4)</sup>.

##### b. 高TG血症

血中TGが上昇するとLDLを超悪玉の小型の粒子に変化させる. 小型LDLは血中では肝の

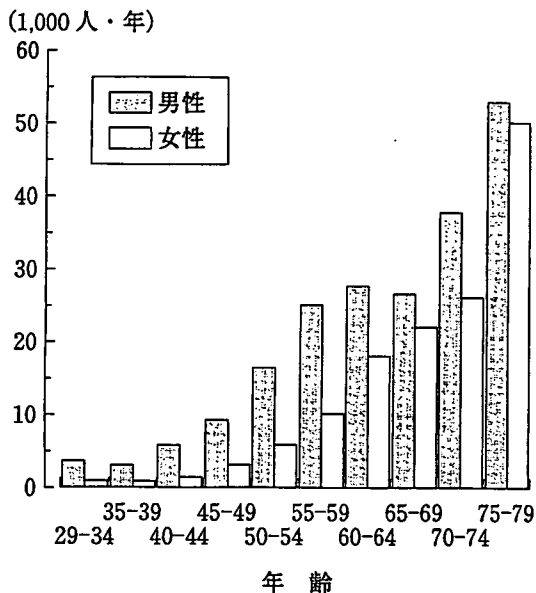


図 1-a 年齢、性別の心血管系疾患発症率 (Framingham 研究 20 年追跡調査)

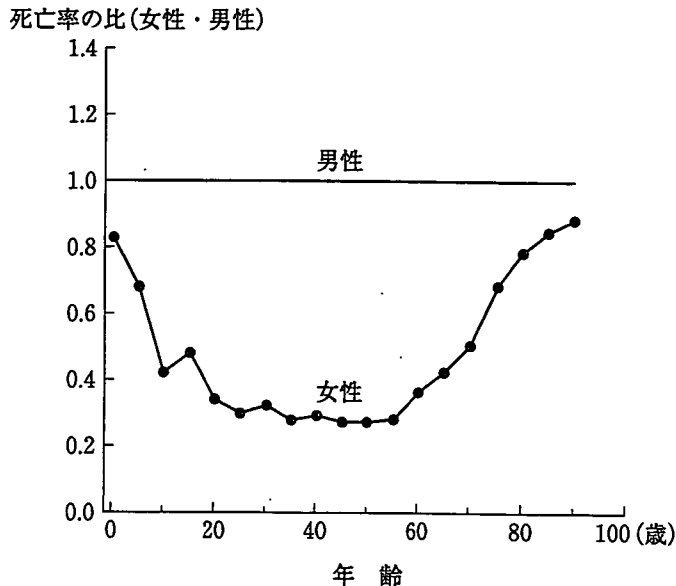


図 1-b 我が国における心疾患による死亡率の男女比 (国民衛生の動向 2002 年：厚生統計協会)

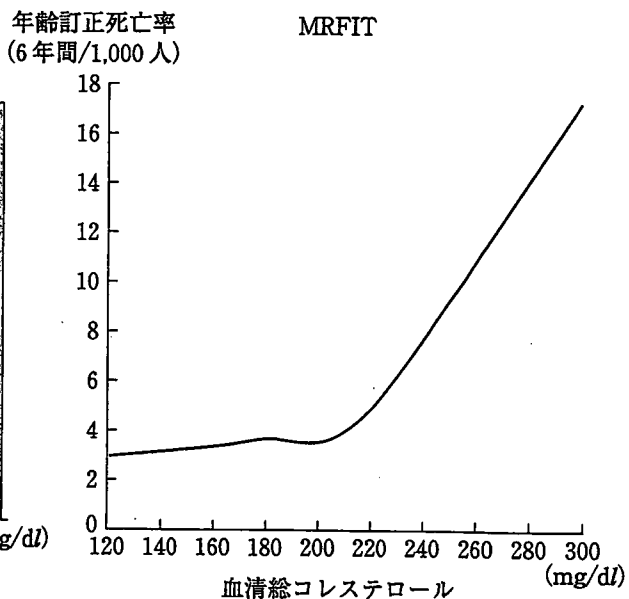
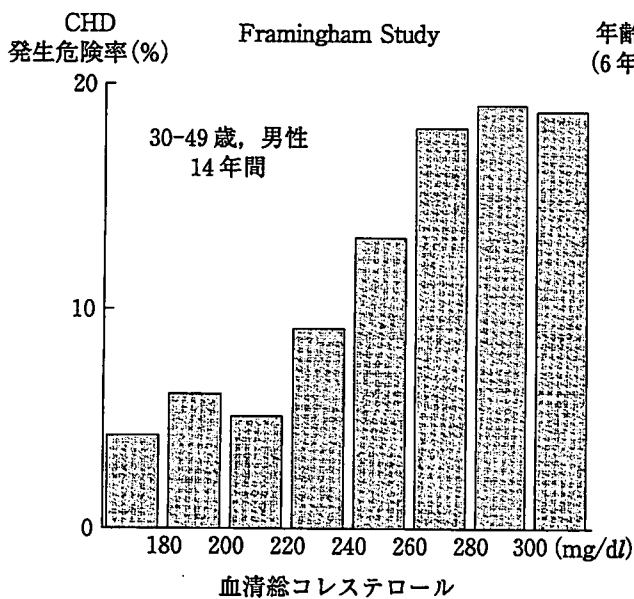


図 2 血清総コレステロールと冠動脈疾患の発生危険率および死亡率との関係 (Levine GN, et al: N Engl J Med, 1995.)

LDL 受容体との親和性に乏しいので、肝内に取り込まれにくく、血中に停滞しやすい<sup>5)</sup>。また、血管内皮下では活性酸素に容易に酸化されるといわれており、動脈硬化に促進的に作用する<sup>6)</sup>。

c. 低 HDL 血症

TG が高値になると HDL コレステロールは低下することが知られており、両者の濃度には密接な関連がある。HDL は泡沫細胞内に蓄積し

た余剰な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する。したがって、HDL が減少すると脱泡沫化作用が低下し、動脈硬化へと進展する。

2. 閉経後脂質代謝の特性

月経を有する有経女性と自然閉経後女性、更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検討した。

**a. 総コレステロール(TC), LDLコレステロール, LDLアポリipoprotein B (LDLアポB)**

総コレステロール(TC), LDLコレステロール, 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, 閉経後女性および両側卵巣摘除後女性で高値を示す<sup>7)</sup>. LDLアポBはLDL 1粒子当たり1分子存在するため, その濃度はLDL粒子数を意味するといわれているので, 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. LDL粒子数の増加の機序としては, 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>8)</sup>. また lipoprotein lipase (LPL) 活性がエストロゲン濃度の低下により亢進することが知られており<sup>9)</sup>, 低エストロゲン環境の女性では, 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.

**b. 高TG血症**

HDLコレステロールや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TCと同様, 低エストロゲン環境女性で高値を示す<sup>7)</sup>. 高TG血症はそれ自体で単独のCVDの危険因子であると報告されているが, それ以外にも, より atherogenic である小型のLDL粒子を産生することが最近注目されている. 実際に低エストロゲン環境の両群でLDLの小粒子化が認められる. 更に酸化LDLは, 動脈硬化の発症と密接に関連する血管内皮機能に障害的に作用することも最近報告されている<sup>10)</sup>.

閉経後女性をLDL粒子径が25.5nm以上のpattern Aと, 25.5nm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, TC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の被酸化性の指標であるlag timeは

短縮し, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)は高値を示す. したがって, 閉経後のTGの増加は, LDLを酸化されやすい小型の粒子に変化させる可能性が示された. 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, 更に低下することも示され<sup>11)</sup>, 閉経後の小粒子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.

### 3. 高脂血症の診断と頻度

1987年に日本動脈硬化学会は総コレステロール(TC) 220mg/dl以上, 中性脂肪(TG) 150mg/dl以上, LDLコレステロール(LDL-C) 150mg/dl以上を高脂血症の基準に設定した. しかし, 日本人のTC値とLDL-C値の相関図から1997年に日本動脈硬化学会はLDL-Cの診断基準を140mg/dl以上と訂正した.

1999年の厚生労働省による高脂血症の頻度は, 50歳以前では男性が高率で推移するのに対し, 50歳以後では逆に女性が高率となり, 50%以上の割合で高脂血症と診断される(図3). 著者らの統計からも, 閉経後や両側卵巣摘除後にその頻度が急増し, 半数以上が高コレステロール血症と診断されることから, エストロゲン濃度の低下が高脂血症の頻度を増加させるものと考えられる. また, 日本人と欧米人の平均コレステロール値の年次推移をみると, 欧米人は年々低下しているのに対し, 日本人は上昇し続け, 1990年に本邦女性の平均コレステロール値が欧米人女性を上まわっている. したがって, 閉経後女性の高脂血症の増加は, エストロゲンの低下に加え, 食生活を含めたライフスタイルの急激な変化も重要な要因と推測される.

### 4. 閉経後高脂血症の治療

2002年に脂質管理基準が新しく改訂され, 冠動脈疾患やその危険因子が存在しない場合にはTC 240mg/dl未満, LDL-C 160mg/dl未満と従来より高く設定された. 一方, 危険因子として糖尿病が存在する場合, 管理基準は厳しい設定となっている(表1).

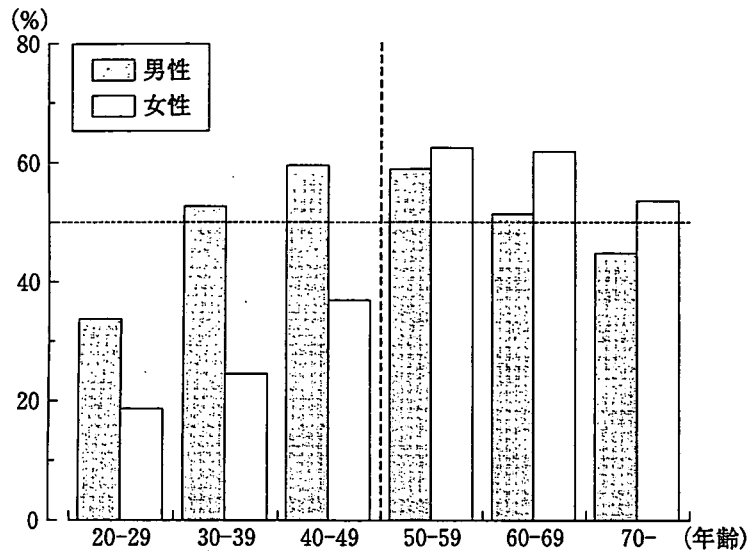


図3 高脂血症の頻度(厚生労働省, 1999)

#### a. HRTと大規模臨床試験

エストロゲン欠乏がCVDのリスクになる一方、エストロゲン補充はLDLやLp(a)を低下し、HDLを増加する脂質代謝改善作用をはじめ、抗酸化作用、血管内皮機能改善作用、接着因子抑制作用、降圧作用など多くの抗動脈硬化作用を有し、動脈硬化に抑制的に作用することが数多くの疫学的研究により証明されてきた。このためCVDの死亡率が高率の欧米では1990年代、HRTが広く推奨され、閉経後女性の30-40%に当たる約1,000万人がHRTを受けるようになった。日本でも同様にこの頃からHRTが積極的に推奨されるようになったが、最近行われた幾つかの前向き2重盲検比較試験で従来の成績に相反する成績が報告された。例えば、1998年のHeart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)によれば、CVDを有する女性に対し、HRTはイベント発生を抑制できず、最初の1年間は逆にHRTによりイベントが増加したと結論しており<sup>12)</sup>、HRTはCVDの2次予防には無効という結果であった。更にWomen's Health Initiative (WHI)によると、健康な閉経後女性を対象とした場合でもHRTはCVDの発症を抑制できず、逆に発症を軽度増加したと報告している<sup>13)</sup>。

HERSやWHIのstudy designには対象者におけるCVDの危険因子が多かったなどの問題点

はあるものの、HRTには動脈硬化に抑制的な作用のみならず、促進的な作用も有すると考えるべきである。これには幾つかの要因が考えられるが、エストロゲンによるTG増加がその一つである可能性がある。著者らの検討によれば、エストロゲンによるTG増加が15mg/dl未満の症例ではLDLサイズに変化なく、LDLの被酸化性の指標であるthiobarbituric acid reactive substances (TBARS)は低下する。一方、TG増加が15mg/dl以上の症例ではLDLの小粒子化が認められ、TBARSは逆に上昇する。したがって、TG増加のない症例ではエストロゲンの抗酸化作用が期待できるが、TGが増加する症例ではLDLが小粒子化されるため、エストロゲンの抗酸化作用が相殺され、逆に酸化されやすい小型LDLとなることが明らかになり<sup>3)</sup>、エストロゲンのTG上昇作用が動脈硬化に促進的であることが証明された。

一方、従来の経口エストロゲンとは異なり、経皮的エストロゲン<sup>14)</sup>あるいは低用量とした経口エストロゲン投与<sup>15)</sup>の場合にはTG増加からのLDLの小粒子化はみられず、エストロゲンの抗酸化作用が期待できることが最近報告されている。しかし、これまでとは異なり、現時点ではHRTは閉経後高脂血症の適応にはならないと考えられている。