

表1 患者カテゴリー別管理目標値(日本動脈硬化学会, 2002)

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					

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。
- ・脂質管理は先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。

b. スタチン, フィブレート製剤

LDLが高値の場合には基本的にスタチン製剤が第一選択となる。脂質管理目標値は表1のごとく, 冠危険因子の程度によってその値が定められている。ちなみにHERSのサブ解析では, HRTとスタチンを併用した群ではCVDリスクの増加はないと報告している。これはスタチンの脂質低下作用以外の多面的作用がエストロゲンの悪影響を抑制した可能性が考えられる。

TGが高値の場合にはフィブレート製剤が選択される。閉経後女性の場合, LDLが高値となる頻度は50%以上で, 高TG血症となる頻度は約25-30%であり, 両者を同時に治療する症例も少なくない。しかし, スタチンとフィブレート製剤の併用は横紋筋融解症の副作用の危険性が高まるため, 原則禁忌とされており, 注意する必要がある。

おわりに

女性の高脂血症は治療する必要がないという意見や, 積極的に脂質低下すべきという意見など様々で, 一致した見解はない。現在, 実地臨床の場で最も遭遇する機会の多いTCが250-300mg/dlの女性患者を対象としたスタチン製剤の臨床成績がまもなく報告される。その結果により, 閉経後高脂血症の治療の意義が明確になることを期待したい。しかし最近, 女性の場合, LDLコレステロールよりもむしろTGやHDLコレステロールがCVDのリスク因子として注目されている。閉経後女性の場合, 前述したようにLDLが蓄積するのみならずTGも増加するために超悪玉といわれるsmall, dense LDLを産生する。したがって, 現時点では少なくとも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症例や, LDLとTGいずれも高値を示す症例の場合には積極的に治療すべきと考えられる。

文 献

- 1) Kannel WB, et al: Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 85: 447-452, 1976.
- 2) Sekimoto H, 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) 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.
- 4) Levine GN, et al: Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 332: 512-521, 1995.
- 5) Nigon F, 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.
- 6) Tribble DL, et al: Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 93: 189-199, 1992.
- 7) Ikenoue N, et al: Small low-density lipoprotein particles in women with natural or surgically induced menopause. *Obstet Gynecol* 93: 566-570, 1999.
- 8) Arca M, et al: Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 271: 453-459, 1994.
- 9) Wakatsuki A, Sagara Y: Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol* 85: 523-528, 1995.
- 10) Tanner FC, et al: Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 83: 2012-2020, 1991.
- 11) Wakatsuki A, et al: Small low-density lipoprotein particles and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 177: 329-336, 2004.
- 12) Hulley S, 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.
- 14) 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.
- 15) 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.



Question

性差や年齢との関係は？

性差や年齢による違いはありますか？

若槻明彦

愛知医科大学産婦人科

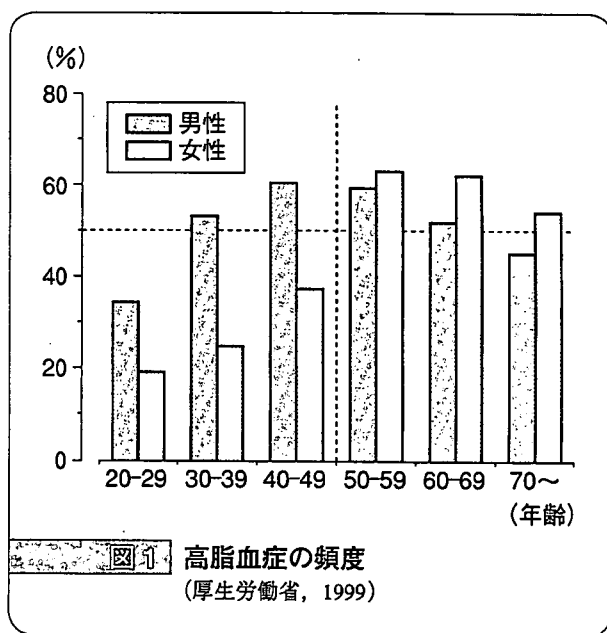
Answer

1. 高脂血症と脂質代謝の経年的男女差

厚生労働省による男女の高脂血症の頻度をみると、50歳以前では男性が高率で推移するのに対し、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ようになります(図1)。さらに脂質代謝の観点から詳細にみても、総コレステロール(TC)の経年的推移は、50歳以前では男性が高値で推移しますが、それ以後逆に女性が高値となります。中性脂肪(TG)は基本的に男性が高値ですが、女性の場合、30歳頃より上昇し、60歳頃で男性と同率となります。善玉のHDLコレステロール(HDL-C)は女性が高値を示すものの、男女共に50歳頃まで変化することなく推移し、それ以後、若干低下し、60歳でほぼ男女差がなくなります¹⁾。

2. 心血管疾患(CVD)の経年的男女差

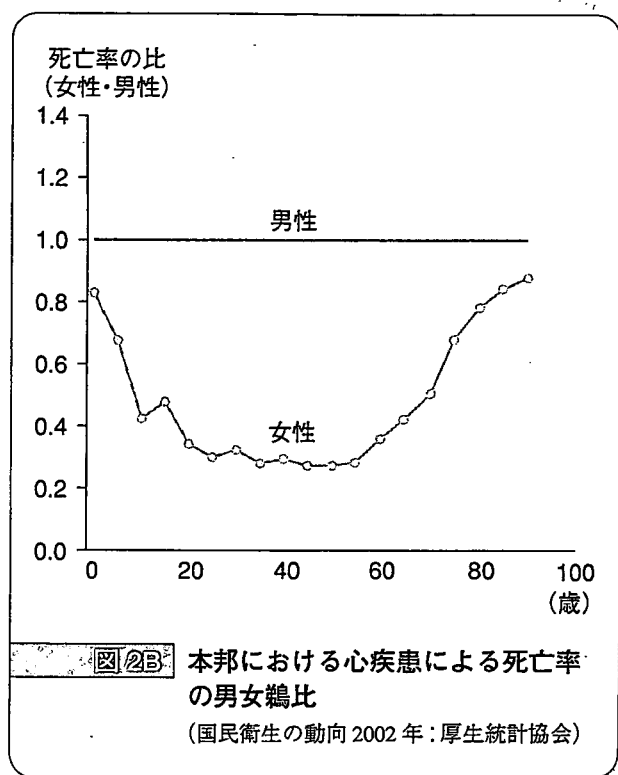
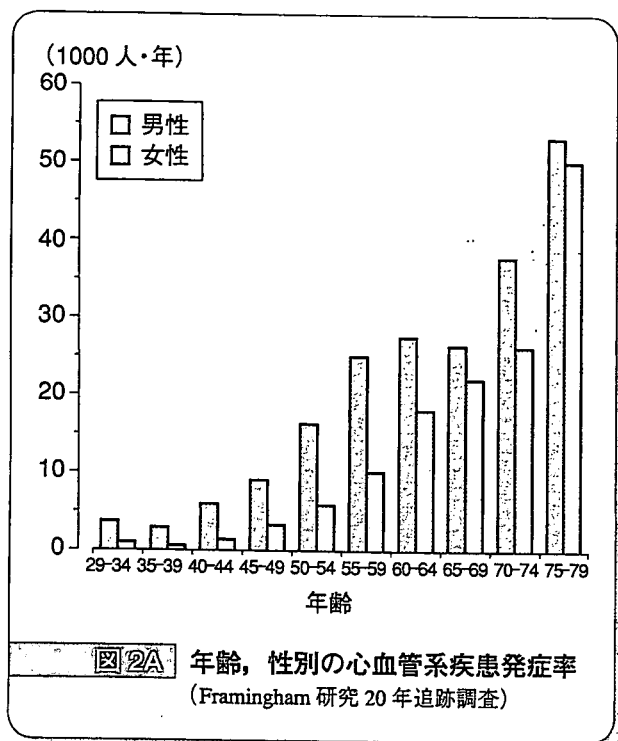
高脂血症の存在は粥状硬化から心筋梗塞や脳卒中などCVDの発症へとつながります。Framingham Studyによると、CVDの発症頻度は、50歳以前では男性が女性の3~4倍高率であるのに対し、それ以後、女性の頻度が急激に増加し、70歳代でほとんど男女差がなくなります。(図2A)²⁾。わが国でも心疾患の死亡率は50歳以前では、男性が高率で推移しますが、それ以後、女性の頻度が急増し、最終的にはほぼ同率となります(図2B)。従って、女性の場合、閉経後の脂質代謝異常がCVD発症につながる可能性が考えられます。



3. 閉経後女性の脂質代謝特性

閉経後に高脂血症やCVDの頻度が増加するのは、エストロゲン濃度の低下にあることがわかっています。低エストロゲン環境になると肝のLDL受容体との親和性が低下するため、血中にLDLが停滞します。また、LDLの律速酵素の1つであるリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性が亢進します。従って、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ます。

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、閉経後の内臓肥満の増加



が関与する可能性があります。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ます。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ますが、atherogenic な小型 LDL を産生することが、特に近年注目されています。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ます³⁾。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、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超悪玉 LDL と呼ばれています。従って、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きます。このように閉経後の 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ます。

参考文献

- 1) 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
- 2) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, *et al.* : Menopause and risk of cardiovascular disease ; The Framingham study. *Ann Intern Med* 85 : 447-452, 1976
- 3) 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

 **KEY WORD**

高脂血症：12時間以上の絶食後という条件下での採血で、TC：220mg/dl以上、TG：150mg/dl以上、LDL-C：140mg/dl以上、HDL-C：40mg/dl未満の場合をいいます。

粥状硬化：LDLが血管内皮下に侵入すると活性酸素に酸化変性されます。マクロファージは酸化される前のLDLは認識せず、酸化LDLのみを一方向的に貪食し、最終的に破裂して泡沫細胞へと変化する。粥状硬化を形成していきます。



高脂血症が存在しても症状に現れないため、無症状のうちに動脈硬化が進行し、心筋梗塞や脳卒中の発症へとつながります。従って、脂質検査が必要ですが、特に女性の場合、閉経後にその頻度が急激に増加するため、検査の希望がなくても閉経後女性には脂質スクリーニングを勧めるべきです。

症例・プライマリー・ケア(救急)

Case Study and Primary Care Medicine

骨粗鬆症

Osteoporosis

はじめに

卵巣ホルモンのエストロゲンは45歳頃から徐々に低下し始め、50歳で閉経を迎える。エストロゲン濃度の低下はさまざまな病態を惹起するが、最も早期に発症するのは更年期障害であり、閉経の前から顔のほてりや発汗などの症状が出現してくる。従来、更年期障害は5年程度経過すると治癒すると考えられてきたが、最近になり閉経後10年以上経過し、骨粗鬆症や動脈硬化性疾患など生活習慣病のリスクが増加することがわかってきた。しかし、これらの疾患群は無症状で長期間経過することから、骨折や心筋梗塞あるいは脳卒中などを発症してはじめて気づくことから重大な問題となっている。

この項ではとくに骨粗鬆症に焦点を当てて、その病態や診断基準、さらには治療、予防方法について概説する。

骨粗鬆症の診断基準と頻度

骨粗鬆症とは骨量が減少し、骨微細構造の劣化により骨強度が低下し、骨折を起こしやすくなった全身的疾患と定義されており¹⁾、その性別、年齢別発症頻度をみると女性の場合、閉経年齢である50歳を超えると急激にその頻度が増加し、男性の6~8倍高率になるといわれている。したがって、エストロゲン濃度の減少が骨量減少と関連する可能性が示唆される。

日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会によれば、低骨量の評価は原則として腰椎骨密度を、脊椎X線は骨密度の測定または評価が困難な場合に用い、腰椎骨密度が適当でないと判断される場合には、大腿骨頸部や第二中手骨あるいは踵骨の骨密度を用いるとされている。骨密度を用いた場合、20~44歳の若年成人平均値の80%以上が正常、80%未満70%以上が骨量減少、70%未満が骨粗鬆症と定義されている(表1)²⁾。また骨量を測定する場合には、骨代謝マーカーも同時に測定するべきである。骨代謝マーカーは骨量が減少する前から変化することが知られており、骨量減少症や骨粗鬆症の病態や治療効果判定に有用である。骨吸収マーカーとしては尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)とデオキシピリジノリン(DPD)、骨形成マーカーとしては骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)などが保険適応となっており、6カ月に1回程度の検査が望まれる。

閉経後の骨量と骨代謝の変化

骨量は骨形成と骨吸収のバランスにより規定されている。骨量の経年的変化をみると、男女ともに最大骨量である30~40歳頃まで増加し、その後減少する。骨量はどの年代でも女性に比較し男性が多く、女性の場合には、50歳を過ぎると急激に減少する。したがって、閉経後骨粗鬆症の最大の原因はエストロゲン濃度の減少であり、好発部位は腰椎や橈骨末端といわれている。

閉経後に骨量減少する際の骨代謝は骨吸収も骨形成も亢進する高回転型であることが知られているが、骨吸収の割合が骨形成に比較して圧倒的に多いために骨量は減少する³⁾。

(表1) 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年改訂案)

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I. 脆弱性骨折 ^(注1) あり		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 ^(注2)	脊椎X線像での骨粗鬆症化 ^(注3)
正常	YAMの80%以上	なし
骨量減少	YAMの70%以上～80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAMの70%未満	あり
YAM: 若年性成人平均値(20～44歳)		
注1 脆弱性骨折: 低骨量(骨密度がYAMの80%未満、あるいは脊椎X線像で骨粗鬆症化がある場合)が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折、骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。		
注2 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を用いる。		
注3 脊椎X線像での骨粗鬆症の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。		
	脊椎X線像での骨粗鬆化	従来の骨萎縮度判定基準
	なし	骨萎縮なし
	疑いあり	骨萎縮度I度
	あり	骨萎縮度II度以上

1. エストロゲン低下による骨吸収亢進の機序

1) サイトカインを介する作用

IL-1, TNF, GM-CSFなどのサイトカインは単球-マクロファージ系の破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化を促し、骨吸収を促進すると報告されている。これらのサイトカインは、閉経後や卵巣摘除後、有意に上昇し、骨吸収は亢進するといわれており、エストロゲンを補充すると、サイトカイン濃度は低下し、骨吸収も抑制されることが明らかにされている⁹⁾。したがって、エストロゲン欠乏により上昇したサイトカインにより、骨吸収が亢進すると考えられる。IL-1の骨吸収作用としては、コラゲナーゼ産生の亢進、PGE2の分泌亢進、また、他のサイトカインであるIL-6の産生も促進するといわれている。IL-6はIL-1と同様に、破骨細胞の形成を促進するといわれており⁹⁾、IL-6ノックアウトマウスを用いた実験では、卵巣摘除を行っても骨吸収の亢進も骨量減少もみられないことが証明されている⁹⁾。このようにエストロゲンはサイトカインを中心とした局所因子にも影響を与え、間接的に骨代謝に関与している。

2) 副甲状腺ホルモン(PTH)、ビタミンD₃、カルシトニンを介する作用

低エストロゲン環境になると、骨吸収の亢進に引き続き血中カルシウム濃度が高値となるため、腸管からのカルシウム(Ca)の吸収促進作用を有する1,25(OH)₂D₃産生も低下する。また副甲状腺ホルモン(PTH)の分泌も低下するため骨芽細胞機能が低下し、骨量が減少する。一方、カルシトニンは破骨細胞に受容体が存在し、破骨細胞に直接作用して、骨吸収を抑制する。エストロゲン欠乏はカルシトニンの分泌を抑制することから、骨吸収は亢進される。このようにエストロゲンはPTH、カルシトニンなどのホルモンやビタミンDなどに作用して、間接的に骨代謝や骨量に影響を及ぼす。

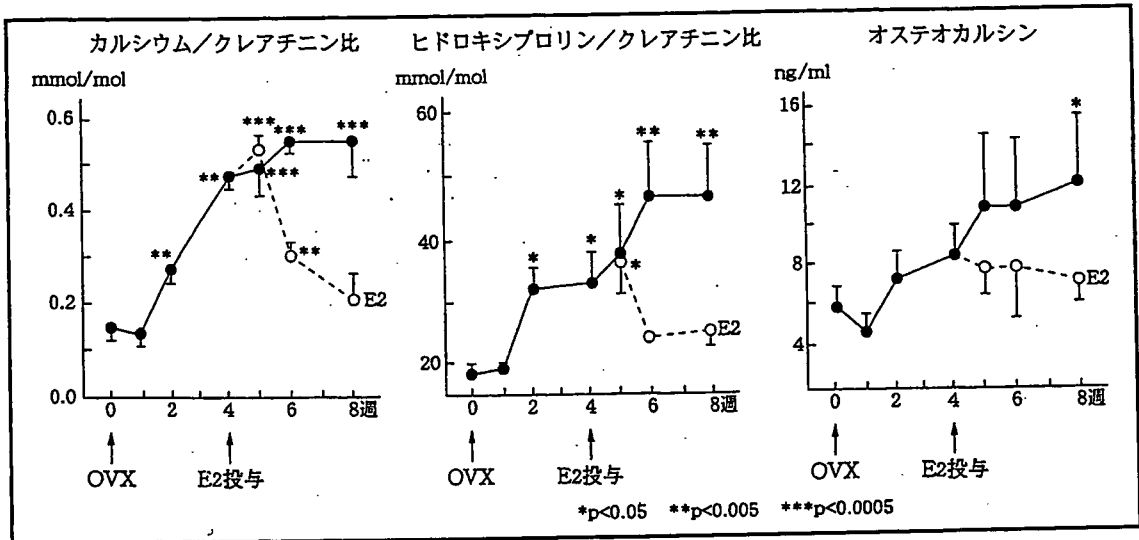


図1 卵摘による各種骨代謝マーカーとエストロゲン投与による経時的変化 [Pacificiら(1991)より改変]

○：エストロゲン処理，●：エストロゲン未処理

卵巣摘除により、尿中の吸収マーカーの指標であるカルシウム/クレアチニン比、ヒドロキシプロリン/クレアチニン比および骨形成マーカーの指標であるオステオカルシンはいずれも上昇し、エストロゲンを投与すると、いずれのマーカーも低下する。

OVX：卵巣摘除，E2：エストラジオール

2. 閉経後骨粗鬆症が高回転型である理由

Pacifici et al. による動物実験の成績によれば⁹⁾、ラットの両側卵巣を摘出し、低エストロゲン環境にすると、2週間後より骨吸収マーカーであるカルシウム/クレアチニン比やヒドロキシプロリン/クレアチニン比が上昇する。さらにその6週間後にはじめて骨形成マーカーであるオステオカルシンが上昇する(図1)。したがって、エストロゲン濃度が減少するとまず、骨吸収が亢進し、その後骨形成が亢進する。この理由としてはエストロゲン濃度が低下して骨吸収が亢進する要因としては前述の如くであるが、骨吸収に伴い骨基質内に存在した骨形成サイトカインであるTGF-βやIGF-1などが遊離してくるために骨吸収に遅れて一過性に骨形成も亢進する⁷⁾。しかし、2次的に亢進した骨形成よりも骨吸収亢進の程度が大きいため骨量は減少する。

骨粗鬆症の治療、予防薬

1. 骨吸収抑制剤

エストロゲン製剤、ビスフォスフォネート製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)、カルシトニン、ビタミンD、K2、カルシウムなどがある。

1) エストロゲン製剤

閉経後女性にエストロゲンを補充すると骨量が増加することが多くの疫学試験で明らかにされている。エストロゲンには骨吸収抑制作用があり、腰椎のみならず大腿骨頸部の骨量も増加させることが報告されている⁸⁾。さらに骨粗鬆症の治療あるいは予防のエンドポイントである骨折も明らかに減少できることが多くの疫学試験で証明されている。このため、これまでは閉経後骨粗鬆症の第一選択薬にエストロゲンが挙げられたが、最近行われた前向き2重盲検試験のWomen's Health Initiative(WHI)により⁹⁾、ホルモン補充療法(HRT)は骨折や結腸癌のリスクを低下させる一方、乳癌、血栓症や冠動脈疾患、脳卒中のリスクを増加させるとの結果が報告されたため、デメリットがメリットを上回ると判断

され、残念ながら現時点では骨粗鬆症の積極的適応とはならない。米国の Food and Drug Administration (FDA) によれば HRT を施行する場合、骨粗鬆症のリスクの予防が HRT のリスクを上回る場合にのみ適応としている。ただし更年期障害を有する症例には HRT が適応となるので、この場合には HRT の骨量増加効果が期待できる。

2) ビスフォスフォネート製剤

HRT が選択しにくくなった現在、強力な骨吸収抑制作用と著明な骨量増加や骨折抑制作用を有するビスフォスフォネート製剤が閉経後骨粗鬆症の第一選択薬となりつつある。疫学的にもアレンドロネートやリセドロネートの骨折予防効果が Fracture intervention trial (FIT)¹⁰⁾ や Vertebral risedronate therapy (VERT)¹¹⁾ で報告されている。

一方、ビスフォスフォネート製剤は朝食前に内服する必要があるなど内服方法が煩雑で、コンプライアンスが悪いなどの欠点がある。また胃腸障害の副作用も存在するが、最近、週に1回内服の薬剤が開発中であり、強い期待がよせられている。

3) 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)

閉経後骨粗鬆症の治療・予防を目的として最近市販されていた薬剤である。SERM の臨床試験として Multiple outcome of raloxifene evaluation (MORE) 試験がある。MORE 試験によれば、骨粗鬆症と診断された閉経後女性に対し、ラロキシフェンを3年間投与した結果、骨折が有意に抑制されたと報告されており、SERM の有効性が証明されている。

SERM で興味深い点はエストロゲンのアゴニスト作用とアンタゴニスト作用の両者を備え持つことである。例えば血管系や骨にはアゴニスト作用に乳腺や子宮内膜には逆にアンタゴニスト作用に作用する。したがって、SERM は骨量を増加するのみならず、心血管系のリスクを減少することも報告されており、さらに乳癌のリスクも有意に低下させることが知られている。このように SERM は骨量増加や骨折予防のみならず副次的好影響も有するので、女性のトータルヘルスケアの面から有望な薬剤となりうる。しかし、更年期障害の症状を悪化させる可能性も指摘されており、閉経直後の使用には適当ではない。また若干ながら血栓症の頻度も増加するといわれているため、血栓症の高リスクの女性には適応とならない。

2. 骨形成促進剤

蛋白同化ホルモン、ビタミン K2、PTH などがある。蛋白同化ホルモンに関しては効果を証明する臨床データがない。ビタミン K2 は骨基質の合成促進作用があるといわれているが、明らかにその効果を証明できるデータはない。一方、PTH に関しては間欠投与により海綿骨の骨形成促進作用を示し、骨折を予防できたとの報告がある¹³⁾。

おわりに

閉経後骨粗鬆症の原因はエストロゲン低下であることはすでに明らかにされている。しかし、骨量が減少しても無症状のため放置し、最終的に骨折で気付く女性も少なくない。腰椎や大腿骨の骨折から寝たきりになると死亡率は急激に増加するといわれている。したがって、閉経直後からの骨量のスクリーニングをするべきで、骨量減少の予防が最も重要である。

一方、エストロゲンはつい最近まで閉経後骨粗鬆症の第一選択薬であったが、前述したように WHI の報告で HRT のリスクが多かったとの結論から積極的使用は控えられるようになり、現時点ではビスフォスフォネートあるいは SERM を使用する機会が増えてきた。

以前はすべての閉経後女性に HRT を推奨していたが最近では逆に副作用ばかりが目立ち、患者のみならず医療従事者までが HRT を敬遠するようになってきた。しかし、HRT は更年期障害には著明な効果があるほか、さまざまな好影響を有する。我々の研究により HRT の心血管疾患に対する悪影響は投与ルートを経口から経皮に変更することや、経口エストロゲン量を減量することで回避できることもわかってきた¹³⁾¹⁴⁾。近い将来、エストロゲンの好影響が温存され、しかも副作用の少ない新しい HRT の確立が望まれる。

《参考文献》

1. Consensus development conference : Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991 ; 90 : 107—110
2. 折茂 肇, 他. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). *日本骨代謝学会誌* 2001 ; 18 : 76—82
3. Riggs BL. Pathogenesis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 1342—1346
4. Pacifici R, et al. The effects of surgical menopause and replacement on cytokine release from human blood monocytes. *Proc Acad Sci USA* 1989 ; 88 : 5134—5138
5. Jilka RL, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss : Mediation by interleukin-6. *Science* 1992 ; 257 : 88—91
6. Poli V, et al. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J* 1994 ; 8 : S130
7. Pfeilschifter J, et al. Characterization of the latent transforming growth factor β complex in bone. *J Bone Min Res* 1990 ; 5 : 49—58
8. The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density : results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996 ; 276 : 1389—96
9. 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* 2002 ; 288 : 321—333
10. Cummings SR, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998 ; 280 : 2077—82
11. Reginster J, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos. Int* 2000 ; 11 : 83—91
12. Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1434—41
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* 2002 ; 106 : 1771—1776
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* 2003 ; 108 : 808—813

〈若槻 明彦*〉

*Akihiko WAKATSUKI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University, Aichi

Key words : Postmenopausal women · Estrogen · Bone mineral density

学際領域の診療

Interdisciplinary Practice

遺伝カウンセリング

Genetic Counseling

遺伝カウンセリングとは

遺伝カウンセリングとは、遺伝相談とも同義に呼称されることもあるが、表1のように定義されている。来談者(クライアント、カウンセラー)と相談対応者(カウンセラー)が時間をかけ、十分納得を求めながら、繰り返して行われるものである点から、通常の医療のなかで医療行為を十分説明し、医療者に患者が同意を与えるインフォームドコンセントとは異なるものである。

遺伝カウンセリングで扱われる診療領域

一般的な遺伝カウンセリングで取り扱われる遺伝病(狭義のメンデル遺伝病から、広く一般の生活習慣病まで)に関する相談をはじめ、表2に示したような多岐にわたる領域が遺伝カウンセリングの対象となる。最近の産科医療機関では『妊娠前外来』として妊娠、結

(表1) 遺伝カウンセリング

遺伝カウンセラーが遺伝性疾患の患者、あるいはその可能性を持つ者、家族に対して生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、医学的判断に基づき適切な情報を提供し、支援する診療行為である。

厚生科学研究 遺伝医療システムの構築と運用に関する研究班(古山班), 2000年

(表2) 遺伝カウンセリングの対象領域

- ・妊娠中の疾患罹患、服薬、レントゲン等の環境因子の影響の相談
- ・流産(習慣流産)、死産、不妊、の原因・治療に関するもの
- ・出生前診断に関連したもの
 - ・羊水穿刺診断(主に染色体、生化学)
 - ・絨毛採取診断(主に遺伝子診断)
 - ・画像診断(超音波、MRI、CT)
 - ・マーカーテスト(血液マーカー)
 - ・母体血中胎児細胞、DNA検査
- ・着床前診断に関連したもの
- ・生殖医療に関する相談(ARTの影響、不妊の原因、影響等)
- ・高齢妊娠
- ・先天異常に関する相談 既往出産、家系親族内での出産
- ・遺伝性疾患に関する相談(遺伝形式の説明、遺伝確率、疾患の説明、診断、診療、生活支援)
- ・結婚・育児に関する相談(近親婚、家族歴、環境因子)
- ・遺伝性腫瘍(家族性腫瘍)
- ・遺伝子診断・遺伝子研究に関する相談

婚前の相談としてこれらの遺伝性疾患に関するさまざまな要請に答えている場合も多い。

遺伝カウンセリングの実際

実際のカounselingの流れは図1のとおりである。Counselingでは該当疾患(異常)の正確な診断名が必要であるが、不確実な場合も多く、あいまいのまま話を進めざるえない例も多い。家族親族関係を尊重した上で進めることが重要であり、当該患者本人の協力同意なくしては詳細な情報収集は困難である。Counselingの対象疾患が確定できればその医学的情報提供がより明確となり、遺伝予後・確率等の予測も可能となる。遺伝子診断を含む診断検査の選択にあたっては、インフォームドコンセントではなく、インフォームドチョイスであるべきとされ、被検査者の「知らないでいる権利」(検査自体を受けない)は尊重されなければならない。未成年者の場合でも16歳以上は本人自身の選択同意が必要であり、15歳以下の場合においても、

十分に本人の有益性を検討するために情報提供が必要である。現在本邦では遺伝子検査が通常診療の中で施行された場合、商法に定められた生命保険等における契約時の告知義務が生じることとなる。必要に応じて、該当する疾患の専門医との連携、社会支援体制、当事者団体等についての情報も必要に応じて提供することとなる。遺伝カウンセリング一般にいえることであるが、1回のみのカounselingは、多くの場合誤って理解していることも多いことから、再Counselingにより、正しく医学情報が理解されたかどうか、その情報に基づく自己決定がなされたかの確認をすることが重要である。とくに胎児診断が関与した遺伝カウンセリングは妊娠時期により妊婦本人の選択肢が影響を受けることから、詰まった日程に振り回されることも少なくない。短期な日程でも、可能な限り上記のプロセスを重視して望むべきであろう。

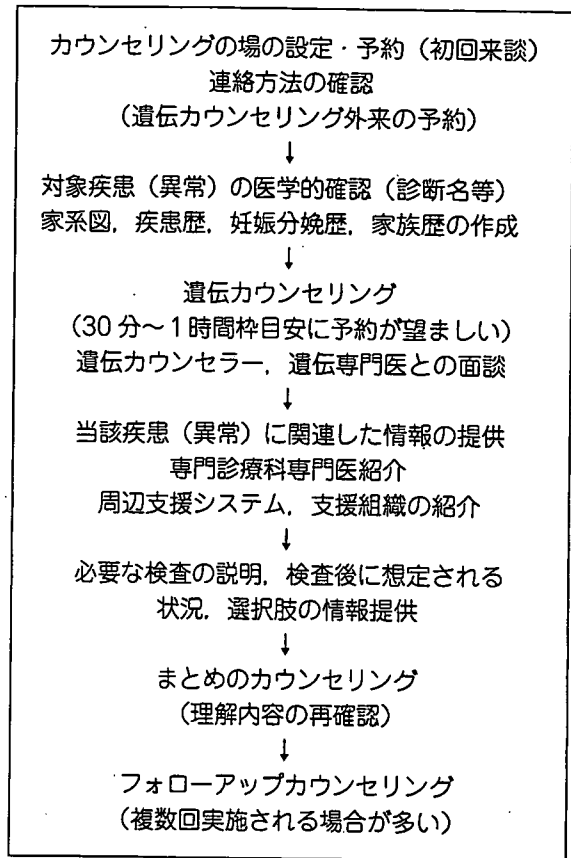
遺伝カウンセリングに求められる姿勢

1. プライバシーの尊重

遺伝情報は究極の個人情報といわれる。情報の守秘は最も重要である。総合病院などにあっては事務窓口、電話交換台に至るまで遺伝カウンセリング来談希望者の情報の守秘・プライバシーポリシーの徹底が重要である。

2. 傾聴、共感の姿勢

遺伝カウンセリングでは来談者からの話に傾聴、共感の姿勢を持つことが重要である。まずはじっくりと聞く姿勢を示すところからすべては始まる。クライアントから「カウンセラーには聴く心がない」、さらに「話を深めるにふさわしい受容状況もない」、「本音の話



(図1) 遺伝カウンセリングの流れ

〈シンポジウム I-(4)〉

動脈硬化の観点からみたこれからのホルモン補充療法

愛知医科大学産婦人科

若 槻 明 彦

Hormone replacement therapy and cardiovascular disease

Akihiko WAKATSUKI

Department of Obstetrics and Gynecology Aichi Medical University School of Medicine

Summary According to the observational studies, postmenopausal estrogen replacement therapy (ERT) significantly reduced mortality from coronary heart disease (CHD). ERT has beneficial effects on plasma lipids, endothelial function, low-density lipoprotein (LDL) oxidation, and hemostatic factors. In contrast, 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 triglyceride decreases 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 reduces 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 postmenopausal women.

(J Jpn Menopause Soc 2006 ; 14 : 107-114)

はじめに

Framingham Study によると閉経年齢の 50 才以後に心血管疾患 (CVD) の発症率が上昇し、最終的に男性の頻度とほぼ同率になることが示されている¹⁾。本邦における心疾患死亡率も同様に 50 才を越えると女性のリスクが急増し、男女差がな

くなってくる。従って、エストロゲン濃度の低下が CVD 発症と密接に関連することが伺える。一方、ホルモン補充療法 (HRT) は LDL コレステロール (LDL-C) や Lp (a) を低下し、HDL コレステロール (HDL-C) を増加する脂質代謝改善作用、抗酸化作用、血管拡張作用、エンドセリン 1

抑制作用, 接着因子低下作用, 降圧作用など多くの動脈硬化抑制作用を有し, CVDの発症や死亡率を減少することが多くの観察試験により証明されてきた。しかし, 最近行われた信頼性の高い無作為化された前向き2重盲検試験により, HRTはCVDリスクを逆に増加すると結論され, HRTを断念する症例が増加している。米国ではCVDによる死亡率が高率であるため, その予防目的も含めて多数の閉経後女性がHRTを受けていたが, 本邦ではHRTを受けていたほとんどの症例が更年期障害の治療目的だったため, 閉経後女性のQOLに多大なる悪影響を及ぼしている。この前向き2重盲検試験では対象者の年齢が高齢でCVDの程度が重度であったことや, 肥満, 高血圧, 喫煙者などのCVDの危険因子を有する患者が多数存在したなどの欠点はあるものの, 従来HRTは動脈硬化に抑制的な作用を有する一方, 促進的作用もあると考えるべきである。従って, 従来HRTの短所を明確にし, 今後HRTをどう改善すべきかを検討する必要がある。

本稿ではHRTとCVDリスクに関するこれまでの臨床試験を中心とした歴史, HRTのCVDリスクへの悪影響, さらにその改善策について概説する。

1. HRTとCVDリスクの歴史

(1) CVDリスクに肯定的な臨床試験

①Nurses Health Study²⁾

米国の看護師を対象に行ったアンケート調査である。この試験では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ている。

これらの結果を基に, 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。

②Estrogen/Progestin Interventions Trial (PEPI) 試験³⁾

HRTを施行する際, 子宮を有する女性には子宮内膜癌の発症予防目的でプロゲステロン製剤を併用

するが, PEPI試験はエストロゲンのみならずプロゲステロ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る。HRTの方法は結合型エストロゲン(CEE)0.625mg単独群, CEE+酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)併用群, CEE+micronizedプロゲステロン(MP)併用群, プラセボ群に分類され, CEEはLDL-Cを低下し, HDL-Cを増加することが示された。しかし, MPAはCEEのHDL-Cの増加作用に相殺する一方, MPには相殺作用がないことも示された。また, MPAのみならずMPでも子宮内膜保護作用が認められたので, 脂質代謝という観点からみると, MPの使用が適切と結論している。PEPI試験の結果から, 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Women's Health Initiative (WHI)やHeart and Estrogen/Progestin Study (HERS)の結果に期待がよせられた。

(2) CVDリスクに否定的な臨床試験

①HERS⁴⁾

冠動脈疾患を有する女性を対象とし, CEE 0.625mg+MPA 2.5mgの連続投与が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LDL-Cを低下し, HDL-Cを増加させることが示されたが, 最初の数年間に限ってイベント発生の増加を認めた。HERSでは対象者の年齢が高齢であり, 冠動脈疾患の程度が重度の患者が多かったことなど, 試験デザインに欠点はあるものの, 従

表1 経口エストロゲンと脂質, LDL 粒子径

	エストロゲン投与前	エストロゲン投与後	Significance
総コレステロール (mg/dL)	244.11±47.93	223.77±35.63	P < 0.005
中性脂肪 (mg/dL)	105.50±62.96	147.31±73.58	P < 0.005
HDL コレステロール (mg/dL)	61.25±13.22	72.00±18.99	P < 0.05
Apolipoprotein AI (mg/dL)	152.88±35.44	167.00±38.31	P < 0.05
Apolipoprotein AII (mg/dL)	38.56±7.69	42.65±9.18	P < 0.05
Apolipoprotein B (mg/dL)	115.53±38.63	107.73±31.62	P < 0.005
LDL コレステロール (mg/dL)	136.90±22.87	114.00±21.11	P < 0.001
LDL apolipoprotein B (mg/dL)	104.43±14.40	86.69±14.40	P < 0.001
LDL 粒子径 (nm)	25.74±0.66	24.95±0.78	P < 0.001

LDL : low-density lipoprotein. HDL : high-density lipoprotein.

(Wakatsuki A et al., *Obstet Gynecol*, 1997)

来の報告とは全く異なる成績であったため、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。

②WHI (CEE+MPA 投与群)⁹⁾

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。HRT群はCEE 0.625mg+MPA 2.5mgの合剤を1錠/日の連続投与でおこなった。その結果、HRT群において乳癌の発症が前もって設定してあった数値を超えたため、試験は2002年に急遽、中止された。HRT群における解析結果では、全死亡率や全ての癌の発症はHRT群とプラセボ群間で差がなかったが、HRT群で全心臓疾患は22%増加し、骨折は24%低下した。さらにこの結果を詳細にみても、HRT群で心筋梗塞が29%、脳卒中が41%、肺塞栓症が113%、乳癌が26%増加する一方で、大腸癌は37%、大腿骨骨折は34%減少しているが、総合的にはHRTによるリスクがベネフィットを上回ると判定された。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。

③WHI (CEE 投与群)⁶⁾

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。

2. HRTがCVDリスクを増加した要因

(1) 経口エストロゲンによる中性脂肪 (TG) の増加がLDLを小粒子化する。

経口エストロゲンはLDL-Cを低下し、HDL-Cを増加する脂質代謝改善作用を有するが、TGも増加させる。このTG増加の臨床的意義は従来ないとされてきたが、我々の検討により、LDLを超悪玉の小型LDLに変化させることを明らかにした(表1)^{7,8)}。小型LDLが超悪玉である理由としては、肝のLDL受容体との親和性に乏しいため血中にLDLが停滞しやすく⁹⁾、血管壁内では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、粥状硬化に進展しやすいことがある¹⁰⁾。

LDLの小粒子化の機序には3つのステップが

表2 経口、経皮エストロゲンと炎症マーカー

	コントロール		経口		経皮	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
MMP-1 (ng/mL)	155±1.82	125±1.11	119±2.02	131±1.32	113±1.04	114±0.73
MMP-3 (ng/mL)	112±6.0	113±6.2	138±6.4	168±8.9**	138±5.3	133±7.5
MMP-9 (ng/mL)	25.6±5.2	28.1±16.1	25.6±8.9	25.2±8.0	31.1±13.0	33.7±10.8
TIMP-1 (ng/mL)	68.1±11.9	69.9±18.4	71.2±17.2	63.2±13.1**	76.4±14.7	83.4±19.9*

MMP, Matrix metalloproteinase ; TIMP, Tissue inhibitor of metalloproteinase ;

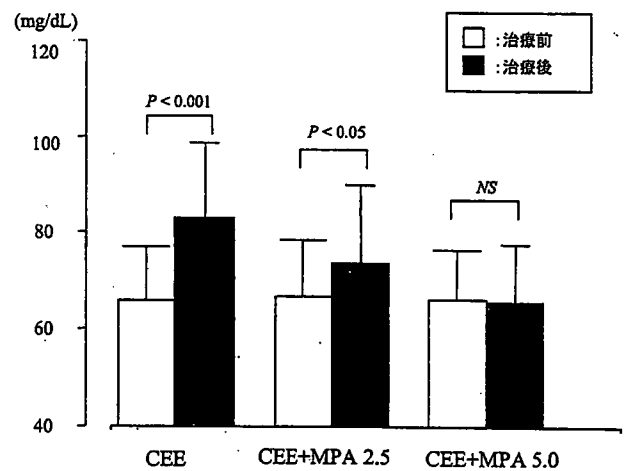
*P < 0.1 ; **P < 0.05

(Wakatsuki A et al., Arterioscler Throm Vasc Biol, 2003, 2004)

あることを明らかにしている。まず最初は経口エストロゲンによるTGの増加である。次にTG増加がリポ蛋白間の脂質転送能を亢進させ、深層脂質であるTGとコレステロールエステル(CE)成分に変化を与え、TG-rich, CE-poorなLDL粒子に変化させる¹¹⁾。この状態ではまだLDLサイズに変化はないが、最終的に少量のリパーゼが存在するとTGを加水分解し、LDLは小粒子化する¹²⁾。

(2) 経口エストロゲンが血管炎症に促進的に作用する。

動脈硬化の発症、進展には血管の炎症が密接に関与することが注目されている。急性冠症候群の発症機序としてはまず、血管プラーク内の炎症が活発になり、さらに蛋白分解酵素のmatrix metalloproteinase (MMP)が活性化され、プラークの線維性被膜が脆弱化し、最終的に破綻する。破綻後は血管内に血栓が急速に充満するため、急性症状を呈するようになる。このように血管炎症はCVDのイベントを増加させる重大な危険因子である。我々は経口エストロゲンの炎症マーカーに対する影響を検討し、高感度CRPや血清アミロイド蛋白A (SAA)やinterleukin-6 (IL-6)などの急性炎症マーカーを上昇し、MMP-3を上昇、MMPに抑制的に作用するtissue inhibitor of MMP (TIMP)-1を低下させることを明らかにした(表2)¹³⁾¹⁴⁾。従って、HERSにおけるHRTのCVDイベントの増加は、経口エストロゲンの血管炎症促進作用がプラークを不安定にさせた可能性が考えられる。



(Wakatsuki A et al., Circulation, 2001)

図1 経口エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロンがHDLコレステロールに与える影響

(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)がエストロゲンの抗動脈硬化作用に相殺する。

①脂質：経口の結合型エストロゲン(CEE)に併用するMPAの量を0, 2.5, 5.0mgの3群に分別して3カ月間連続投与するとLDL-Cはいずれの群も同様に低下するが、HDL-CはCEE単独群で増加するが、MPAはその併用量と用量依存的に低下させることが示された(図1)¹⁵⁾。従って、MPAはLDL-Cへの影響は否定的であるが、HDL-Cを低下させることが明らかになった。

②血管内皮機能

超音波プローブで上腕動脈径を計測し、内皮依存性の血管拡張反応をflow mediated vasodilation (FMD)とし、内皮非依存性の血管拡張反応をnitroglycerin induced vasodilation (NID)とし

表3 低用量エストロゲンがLDLの粒子径と被酸化性に与える影響

	CEE					
	コントロール		0.3125 mg		0.625 mg	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
LDL 粒子径 (nm)	25.46±1.13	25.44±0.90	25.50±0.89	25.41±0.74	25.99±1.00	25.46±0.96 **
LDL-derived TBARS (nmol/200 µg)	21.6±9.4	23.3±10.9	20.0±3.7	17.2±2.8 *	19.0±9.3	20.5±9.8
LDL-lag time (min)	—	—	74.8±11.6	84.7±12.8 **	82.9±11.1	84.6±6.1

CEE, conjugated equine estrogen ; LDL, low-density lipoprotein ;

TBARS, thiobarbituric acid reactive substances ;

* P < 0.05 ; ** P < 0.01 vs 投与前

表4 経皮エストロゲンがLDLの粒子径と被酸化性に与える影響

	コントロール		経口投与		経皮投与	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
LDL 粒子径 (nm)	25.46±1.13	25.44±0.90	26.08±0.96	25.59±0.91 ***	25.42±0.72	25.70±0.71 **
LDL subclass pattern A/B (no. of subjects)	7/5	7/5	11/5	6/10 *	11/5	11/5
LDL-derived TBARS (nM/200 µM)	21.6±9.4	23.3±10.9	16.3±9.1	16.3±10.2	17.3±4.8	14.9±4.6 **

LDL, low-density lipoprotein ; TBARS, thiobarbituric acid reactive substances ;

* P < 0.1 ; ** P < 0.05 ; *** P < 0.01 versus 投与前

た。いずれの群も NID には変化なかったが、FMD は CEE 単独投与で上昇し、MPA 併用群で MPA の量と用量依存的に低下した (図 2)。従って、MPA はエストロゲンによる血管内皮改善作用に相殺的に作用することが明らかになった。一方、エストロゲンや MPA の血管平滑筋への作用は否定的であると考えられる¹⁵⁾。

3, 悪影響を回避した新しい HRT

(1) 低用量の経口エストロゲンあるいは経皮的エストロゲン投与

これまで HRT のほとんどは経口投与であったが、この場合、初回の肝通過効果が悪影響していると考え、経口エストロゲン量の減量する、あるいは HRT の投与ルートを経口から経皮へ変更する方法を考案した。実際には従来の CEE 0.625mg と 0.3125mg の連日投与さらには経皮エストロゲン 0.72mg の隔日投与を 3 カ月間行ない、下記の

パラメーターを比較検討した。

①脂質および LDL 粒子サイズ

CEE 0.625mg の場合、総コレステロール (TC) と LDL-C は低下し、HDL-C は増加する。CEE 0.3125mg の場合は、HDL-C には変化がないが、TC と LDL-C は同様に低下した。従って、低用量にしてもエストロゲンの LDL-C の低下は温存されることが明らかになった。一方、経皮エストロゲンではいずれも変化なく、脂質に関しては経口のほうが有利と考えられる。しかし、CEE 0.625 mg では TG が増加し、LDL は小粒子化する。このため、LDL の被酸化性の指標である TBARS や lag time は変化せず、LDL の小粒子化がエストロゲンの抗酸化作用に相殺的に作用した可能性が示唆された。CEE 0.3125mg では TG の増加や LDL の小粒子化はなく¹⁶⁾、経皮エストロゲンでは逆に TG は低下し、LDL は大型化した¹⁷⁾。このため、両

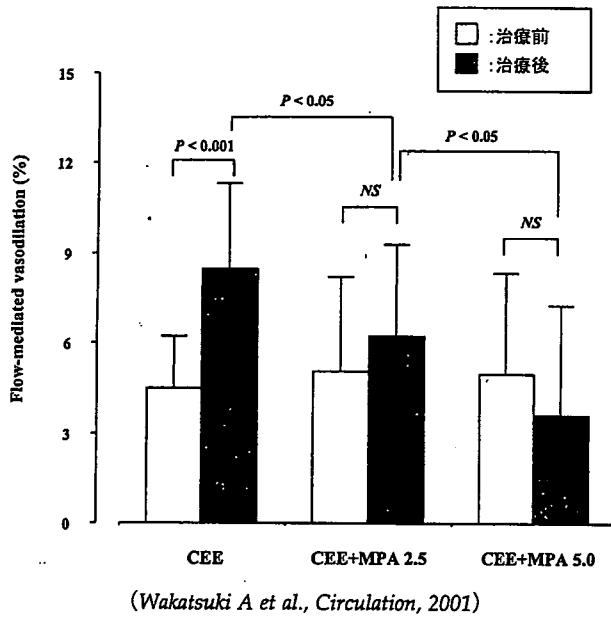


図2 経口エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロンが内皮機能に与える影響

群ともにLDLの小粒子化がないため、TBARSはいずれも低下し¹⁶⁾¹⁷⁾、エストロゲンの抗酸化作用が発揮でき(表3, 4)、従来の経口エストロゲンの悪影響を回避できることが示された。

②血管炎症

CEE 0.625mgでは血管炎症マーカーであるCRPやSAAさらにはIL-6などを上昇させ、MMP-3も増加し、TIMP-1は低下する。従って、血管炎症に促進的に作用し、プラークの破綻に促進的に作用する可能性が示唆された。CEE 0.3125mgでは血管炎症マーカーやMMP, TIMPに影響せず¹⁸⁾、経皮エストロゲンではCRPを低下させ、TIMP-1を上昇させることが示された¹⁹⁾。従って、低用量の経口エストロゲンでは従来の経口のような血管炎症促進作用はなく、経皮では逆に炎症に抑制的に作用し、プラークを安定化させる可能性が考えられた(表2)。

血中の単球は血管内皮上をローリング後、接着因子により接着し、内皮下に侵入してマクロファージに変化する。CEE 0.625mgではVCAM-1, ICAM-1に変化ないが、E-selectinは低下する。CEE 0.3125mgでも同様の変化を認めることから、低用量でもE-selectin低下作用は温存

されることが示された¹⁸⁾。一方、経皮投与の場合、全ての接着因子が低下した。近年、CRPの上昇は接着因子の発現を亢進させることが知られており²⁰⁾、従来の経口エストロゲンの場合、CRPの上昇がエストロゲンの接着因子抑制作用に相殺するが、経皮ではCRPはむしろ低下するためエストロゲンの好影響が発揮できたものと考えられる。

③血管内皮機能

3群についてFMDとNIDを測定してみると、NIDはいずれの群も変化ないが、FMDは3群ともに上昇することが示された。従って、いずれも血管平滑筋機能には影響しないが、エストロゲンの内皮機能改善作用は低用量投与や経皮投与でも温存されることが明らかになった。

(2) 併用するプロゲステン製剤の選択

MPAのような合成型プロゲステン製剤はアンドロゲン作用を有するため、HDL-Cや血管内皮機能に抑制的に作用するが、天然型プロゲステン製剤にはアンドロゲン作用がないため、これらの悪影響は認めないと考えられる。脂質に関して検討したPEPI studyでは、各HRT群でLDL-Cは同様に低下するが、HDL-CはCEE単独群で上昇し、MPA併用群で低下する。しかし、天然型プロゲステンのMPではHDL-Cの低下はないことが示されている³⁾。またエストロゲンの血管内皮改善作用も同様にMPを併用しても温存されることが示されている²¹⁾。従って、エストロゲンに併用するプロゲステン製剤としては合成型プロゲステン製剤に代わり、天然型プロゲステンが考慮されるべきであるが、残念ながら日本では使用されておらず、MPAに頼らざるを得ない。我々はMPAの臨床的成績から、子宮を有する女性でMPAを連続併用投与する場合にはMPAは5.0mgより2.5mgを、また子宮摘出後の女性にはMPAを併用しないエストロゲン単独投与を推奨している。また、アンドロゲン作用の少ないdydrogesteroneも考慮すべきであるが、今後、臨床的に検討する必要がある。

おわりに

従来HRTは全ての閉経後女性に適応すると考えられ、高脂血症や骨粗鬆症などの症例にも第一

選択としてきたが、HERSやWHIの報告以来、HRTの適応は更年期障害のみとなっている。従って、現段階では高脂血症にはHRTではなく、スタチンやフィブラート製剤が適応である。しかし、これまでの多くの基礎的、臨床的データでHRTが抗動脈硬化作用を有することには証明されており、HRTのCVDに対する短所が明確になり、さらに従来行ってきたHRTの改善策もかなり具体化してきた。今後は、日本人を対象としたさらなる臨床的検討を加え、将来CVDリスクの低下が可能なHRTの確立が望まれる。

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. 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
3. 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
4. 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
5. 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
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. Wakatsuki A, Ikenoue N, Sagara Y. Effect of estrogen on the size of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 90 : 22—25, 1997
8. Wakatsuki A, Ikenoue N, Sagara Y. Estrogen-induced small low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 91 : 234—240, 1998
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. 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
12. 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
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, 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al. Effect of Lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 : 571—576, 2004
19. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al. Different effects of oral and transdermal estrogen replacement

- ment therapy on matrix metalloproteinase and their inhibitor in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23 : 1948—1949, 2003
20. *Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET.* Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 102 : 2165—2168, 2000
21. *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
-