

【循環器疾患と性差 3】

# 高脂血症と性差

■ 若槻 明彦\*

## はじめに

心血管系疾患 (cardiovascular disease : CVD) の発症リスクは年齢とともに増加するが、その程度は男女間でかなり差がある。CVDにはいくつかの危険因子があるが、高脂血症の存在はなかでも重大な一因である。この理由として、悪玉の low-density lipoprotein (LDL) が血中に蓄積すると血管壁内に侵入し、活性酸素に酸化変性される。酸化LDLはマクロファージに一方的に貪食され最終的に泡沫細胞を形成し、最終的に粥状硬化へと進展するからである。実際に総コレステロール (TC) が増加すると冠動脈疾患の発症リスクや死亡率が上昇することが疫学試験で証明されている<sup>1)</sup>。一方、中性脂肪 (TG) の増加はLDLを超悪玉の小型の粒子に変化させることが知られている。

高脂血症の年齢別頻度やパターンも男女間で大きな差異を認め、閉経後は男性に比較し女性が高率になる。しかし疫学報告により、女性の高脂血症は男性の場合とは異なりCVDリスクにならないことが示されたため、女性の高脂血症は治療する必要がないとの意見も多く、一致した見解はなかった。昨年末に抗脂血症剤の治療効果に関する報告が行われ、女性の高脂血症は治療するか否かについて明らかになりつつある。

本稿では男女間におけるCVDリスクおよび高

脂血症頻度の違い、閉経後高脂血症の発症機序や治療の是非について概説する。

## CVDリスクの男女差

### 1. Framingham Study

CVDの発症頻度は、50歳以前では男性は女性の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る (図1a)<sup>2)</sup>。

### 2. 本邦の心疾患による死亡率の比率

50歳以前では男性が高率で推移するが、以後女性が急増し、最終的には男性とほぼ同率になる (図1b)。

50歳は女性の閉経年齢であるので、これらの報告よりエストロゲン濃度の低下がCVDのリスクになると想像される。

## 高脂血症頻度の男女差

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2)。われわれの統計からも、閉経後や両側卵巣摘除後にその頻度が急増し、約半数以上が高コレステロール血症と診断されることがわかっている。すなわち、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と考えられ、CVDのリスクになっている可能性がある。また、欧米人の平均コレステロール値は年々低下しているのに対し日本人は上昇し続け、1990

\* 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)

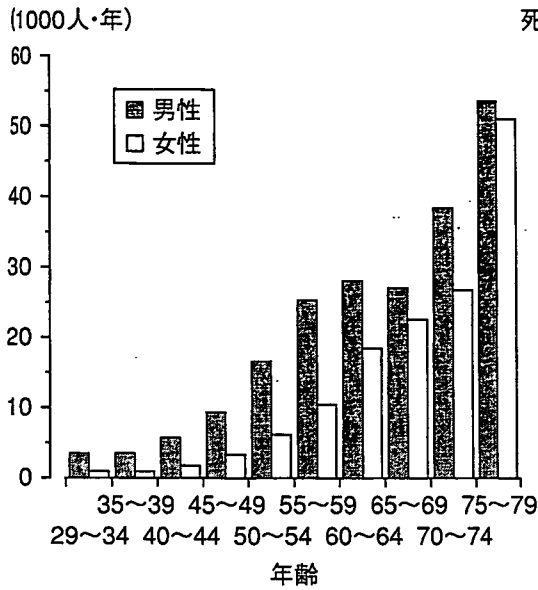


図1a 年齢、性別の心血管疾患発症率 (Framingham 研究20年追跡調査)

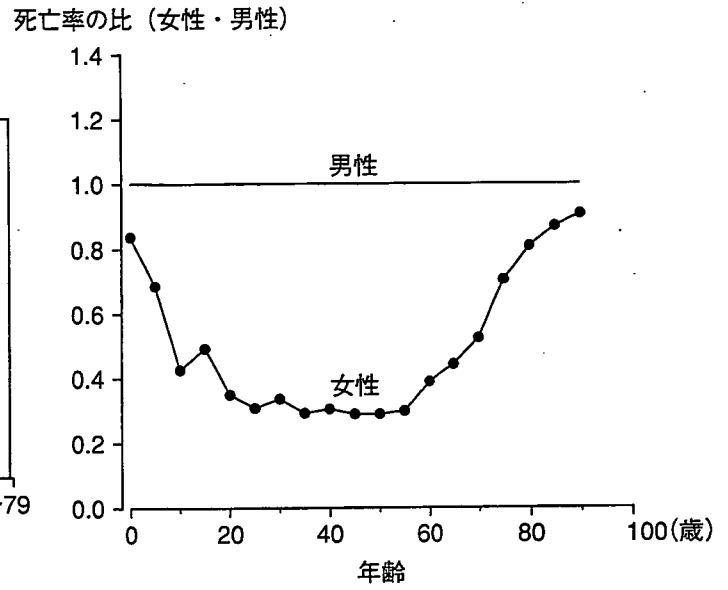


図1b 本邦における心疾患による死亡率の男女比 (国民衛生の動向2002年：厚生統計協会)

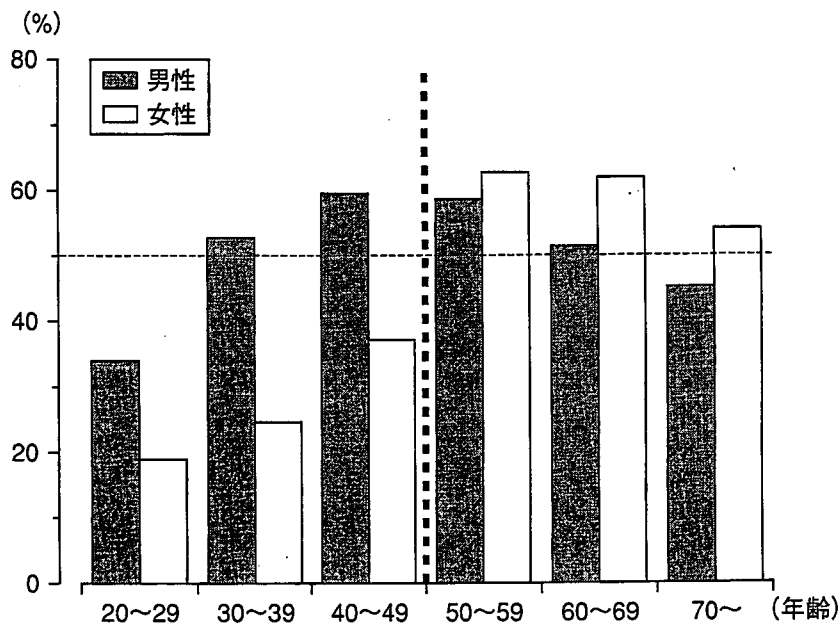


図2 高脂血症の頻度 (厚生労働省, 1999)

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考えられる。

### 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>3)</sup>。さらに、LDLの律速酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性を亢進させることも報告されており<sup>4)</sup>、エストロゲン濃度の低下がLDLを血中に蓄積させる。High-density lipoproteinコレステロール(HDL-C)に関しては、閉経後に若干低下するという報告や変化しないなどの報告がある。

TGもエストロゲン濃度の低下に伴い上昇する<sup>5)</sup>。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報告されているが、LDLを小粒子化することが近年とくに注目されている。小型LDLは血中では肝のLDL受容体との親和性に乏しいため血中に停滞しやすく、血管内皮下では活性酸素に酸化されやすいため、超悪玉と呼ばれている。われわれは閉経後に上昇するTGがLDLを小粒子化させることを明らかにしている<sup>5)</sup>。したがって、低エストロゲン環境になるとLDLコレステロール(LDL-C)とTGいずれも増加するため、血中に小型LDL粒子が多量に蓄積し、粥状硬化により促進的になる。

### 閉経後高脂血症の治療の是非

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高くなるとの報告や、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でCVDリスクにならないなどの報告がなされ<sup>6)</sup>、中等度以下の女性の高脂血症は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から、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、これまでは閉経後高脂血症の治療の是非について一致した見解がなかった。

Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study (MEGA Study)は、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の一次予防効果をみた試験である。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2005年に報告され、スタチンは冠動脈疾患を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。さらに、eicosapentaenoic acid (EPA)を使用したJapan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)では、

EPAは不安定狭心症と非致死性冠動脈イベント発症率を有意に低値にし、主要冠動脈イベント発症率も19%有意に低下させることが示されている。JELISもMEGA Studyと同様に男女比が3:7と女性が多かったのが特徴である。

MEGA Studyの結果は男女間でどう異なるかなどサブ解析が必要であるが、対象者に女性が多かったことから、女性の軽度～中等度の高コレステロール血症の積極的治療には大きなメリットがあることが証明された。一方、EPA製剤はTG低下作用を有することから、JELISの結果はTG低下がCVDリスク低下に結びついた可能性が考えられる。女性の場合、閉経するとコレステロールのみならずTGも増加し、高TG血症はLDLを超悪玉のsmall denseに変化させる。JELISの場合も女性対象者が多かったことから、閉経後は高TC血症のみならず高TG血症も治療する必要があると考えられる。

### おわりに

従来、ホルモン補充療法(HRT)はCVDリスクを低下させることや脂質代謝改善作用を有することから、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Women's Health Initiative (WHI)<sup>7)</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、HRTは高脂血症の適応とはならなくなった。一方、閉経後高脂血症の治療の是非についてはこれまでにさまざまな意見があったが、最近の臨床試験により治療するメリットが証明され、これまでの論議に終止符が打たれた。今後は閉経後の高TC、高TG血症は積極的に治療し、動脈硬化性疾患のリスクを低下させ、女性のQOLを維持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) 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) Arca M, Vega GL, Grundy SM : Hypercholesterol-

- emia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. JAMA 271 : 453-459, 1994
- 4) Wakatsuki A, Sagara Y : Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. Obstet Gynecol 85 : 523-528, 1995
  - 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, 1997
  - 6) 天野恵子, 大川真一郎 (編) : 女性における虚血性心疾患 (村山正博監修). pp118-124, 医学書院, 2000
  - 7) 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
-

## 最新の治療

# 閉経後ホルモン補充療法と心血管疾患

若 槻 明 彦\*

### 内 容 紹 介

閉経後のエストロゲン減少は心血管疾患 (CVD) のリスクを増加する。一方、ホルモン補充療法 (HRT) は、CVD リスクを低下するといわれてきたが、最近の大規模臨床試験では全く逆に増加すると報告されている。これは酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) が HDL や血管内皮に悪影響を与える可能性があること、経口ルートでのエストロゲン投与は TG 増加から LDL を小粒子化することや血管炎症に促進的に作用することなどが関係している。一方、投与ルートを経口から経皮への変更や経口エストロゲン投与量の減量で、LDL サイズや血管炎症マーカーへの悪影響を回避できることが明らかになっている。さらに MPA から天然型プロゲステンへ変更することで、エストロゲンの HDL や内皮機能への好影響を温存することも示されつつある。今後はエビデンスに基づき、CVD リスク低下が可能で副作用の少ない HRT を確立する必要がある。

### は じ め に

心血管疾患 (CVD) の発症は、50歳以前では男性が高率で推移するが、それ以後、女性の頻度が急増し、70歳代で男女差がなくなる (図 1)<sup>1)</sup>。また、本邦における心疾患の経年的死亡率においてもほぼ同様の推移を示す (図 1)。一方、閉経後ホルモン補充療法 (HRT) は主に更年期障害の治療に有効であるが、それ以外にも抗動脈硬化作用や骨量増加作用、さらには痴呆の予防効果などがあることから、生活習慣病の予防目的にも施行されてきた。とくにエストロゲンの抗動脈硬化作用に関しては、大規模臨床試験で HRT が CVD の発症予防に効果的であることが示されてきた。例えば、Nurses' Health Study では HRT による CVD および脳卒中の相対危険度は各々 0.47, 0.68 と減少することが報告されており<sup>2)</sup>、CVD による死亡率が高い欧米ではその予防を目的とし、多くの閉経後女性が HRT を受けてきた。しかし、Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) や Women's Health Initiative (WHI) により、HRT は CVD リスクを増加すると従来とは全く逆の結果が報告された<sup>3), 4)</sup>。これらの試験デザインには多くの欠点はあるものの、従来の HRT には長所のみならず短所もあることが考えられる。また、HRT の投与ルートや投与量さらには併用するプロゲステン製剤

#### —Key words—

エストロゲン, 閉経, 脂質, 血管内皮, 血管炎症

\* Akihiko Wakatsuki: 愛知医科大学産婦人科

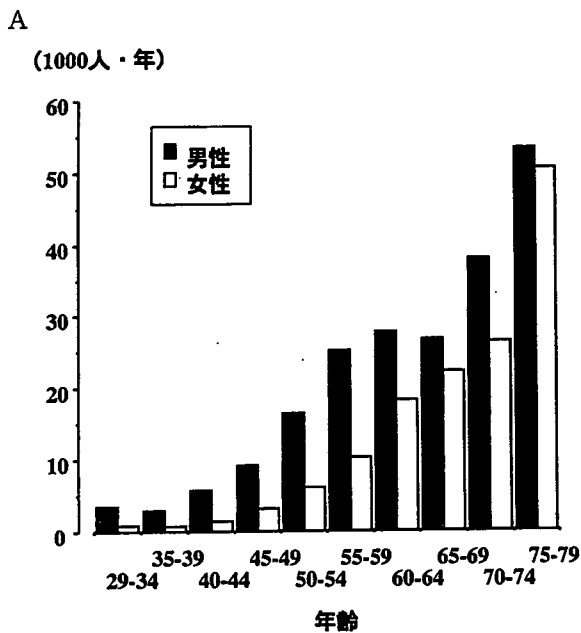


図1 A 年齢, 性別の心血管疾患発症率 (Framingham 研究20年追跡調査)

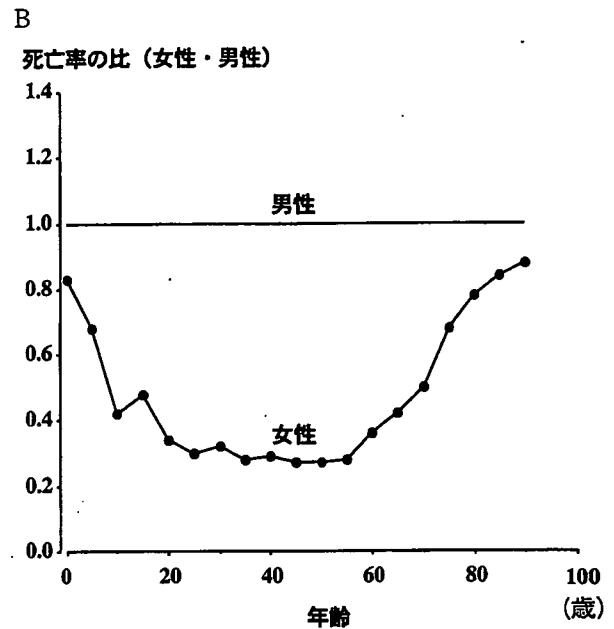


図1 B 本邦における心疾患による死亡率の男女比 (国民衛生の動向2002年: 厚生統計協会)

の変更により, これらの悪影響を回避できる可能性も明らかになっている。この稿では, 閉経後のCVDリスク増加の要因や, HRTのリスクとベネフィット, さらには将来のHRTのあり方について概説する。

## I. 閉経後のCVDリスク増加の要因

### 1) 脂質代謝

閉経後, エストロゲン濃度が低下すると, 肝のLDL受容体の親和性が低下するため, 血中にLDLが停滞する<sup>9)</sup>。また, 閉経後や両側卵巣摘除後, 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, LDL合成の亢進につながることも明らかにされている<sup>9)</sup>。従って, 血中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, 閉経後, 血中にLDLが蓄積すると考えられる。HDLコレステロールは閉経後に若干, 低下する<sup>7)</sup>や変化しない<sup>8)</sup>などの報告があり, 一定した見解はない。

一方, TGはTCと同様に閉経後に上昇すること報告されており<sup>9)</sup>, 閉経後の内臓肥満の増加が関与する。高TG血症は超悪玉といわれる

小粒子LDLを産生することが近年注目されており<sup>10)</sup>, 閉経前後の女性および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から, 閉経後に上昇するTGがLDLを小粒子化させることが明らかにされている<sup>9)</sup>。小型LDLは大型LDLに比較し, 血中に停滞しやすく<sup>11)</sup>, 血管壁内では活性酸素に酸化されやすいことから<sup>12)</sup>, より動脈硬化に促進的である。従って, 低エストロゲン環境になると血中に蓄積した小型LDL粒子は血管壁内で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た後, 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。

### 2) 血管内皮機能

血管内皮由来の血管拡張反応は, 月経期には低値であるが, 卵胞期に上昇し, 黄体期に若干低下することや, 閉経後に低下することなどが報告されており, エストロゲン濃度と密接に関連する。上腕動脈の血管反応は心の冠動脈の反応を鋭敏に反映するといわれており, また非侵襲的に検査できることから臨床的に応用されており, 内皮依存性の血管拡張反応はflow

mediated vasodilation (FMD) で表し、内皮非依存性の血管拡張反応は nitroglycerin induced vasodilation (NID) で表わされる。この方法で測定してみると、FMD は有経女性に比較して閉経後や両側卵巣摘除後の女性で明らかな低下が示されているが、NID には差がない<sup>13)</sup>。従って、エストロゲン欠乏は血管平滑筋には影響せず、血管内皮機能の低下に関連すると考えられる。内皮機能障害は動脈硬化の進展の最初のステップといわれており、閉経後女性の場合、CVD の重大なリスクとなる。

## II. 閉経後ホルモン補充療法 (HRT) の CVD への好影響

### 1) 脂質代謝

経口エストロゲン投与は血中 LDL 粒子を減少し、HDL 粒子を増加させることが知られている。エストロゲン投与は閉経後に減少した肝の LDL 受容体を再度増加させ、さらに IDL から LDL への変換を司る肝性リパーゼ (H-TGL) 活性を抑制することから<sup>14)</sup>、LDL の合成系を抑制し、異化系を亢進させることで血中 LDL 濃度を低下させると考えられる。一方、HDL は H-TGL によって肝に運搬されるので、H-TGL 活性の抑制は血中 HDL を増加させることにもつながる<sup>14)</sup>。このようにエストロゲンは悪玉の LDL を減少させ、善玉の HDL を増加させるといった脂質代謝改善作用を有する。

Lp(a) は高分子糖蛋白である Apo(a) と LDL 様粒子との複合体であり<sup>15)</sup>、その濃度は 90% が遺伝子によって規定されている。Lp(a) は単独の動脈硬化促進因子として注目されており、25~30mg/dl になると CVD のリスクが約 3 倍高率になることが知られている。Lp(a) を低下させる薬剤は極めて少ないが、なかでもエストロゲンは Lp(a) を著明に低下することが知られている。HERS では CVD の 2 次予防に対し、HRT は効果がなかったが、Lp(a) の高い症例に対しては HRT が効果的であったことが報告されている<sup>16)</sup>。

### 2) 抗酸化作用

血中 LDL は血管内皮下に侵入し、活性酸素に酸化変性される。マクロファージは酸化された LDL のみを認識して一方的に取り込み、粥状硬化へと進展する。一方、HDL も同様に酸化されることが知られている。しかし、HDL は LDL の場合とは異なり、マクロファージに取り込まれて泡沫化することはないが、酸化されることにより HDL の脱泡沫化作用が障害されると報告されている<sup>17)</sup>。従って、LDL のみならず HDL の酸化過程も粥状硬化の進展には重要である。

エストロゲンはエストロン、エストラディオール、エストロンさらにその代謝産物のカテコールエストロゲンいずれも構造上 A 環がベンゼン環であり、OH 基を有するため抗酸化作用がある。従って、エストロゲン補充は LDL や HDL の被酸化性を抑制する可能性がある。臨床的にもエストロゲン投与が LDL と HDL の被酸化性の指標である thiobarbituric acid reactive substances (TBSRS) 濃度を低下するとともに<sup>12)</sup>、銅イオンにより内因性の抗酸化因子が消費されるまでの時間 (lag time) を延長し、不飽和脂肪酸が酸化される速度 (propagation rate) を低下させることが報告されており、エストロゲンはそれ自身の抗酸化作用により LDL のみならず HDL の被酸化性を抑制する。

### 3) 血管内皮改善作用

エストロゲン投与は閉経後に低下した FMD を有経女性のレベルまで上昇させるが NID には影響しないことがわかっている。従って、エストロゲン投与は低下した血管内皮機能を改善させるが、血管平滑筋への作用は否定的と考えられる。また、投与ルートに関係なく、経皮エストロゲンでも内皮機能は改善するとの報告や、低用量の経口エストロゲンの場合も通常量の場合とほぼ同程度の FMD 上昇効果を有するとの報告もある<sup>18)</sup>。

## III. HRT の CVD への悪影響

### 1) 経口エストロゲンの LDL 小粒子化

経口エストロゲンは LDL を減少し、HDL を

表1 経口と経皮エストロゲンの差異

結合型エストロゲン	経口エストロゲン		経皮エストロゲン
	0.625 mg	0.3125 mg	
<b>脂質</b>			
TC	低下	低下	不変
TG	上昇	不変	低下
HDL-C	上昇	不変	不変
LDL-C	低下	低下	不変
LDLサイズ	低下	不変	上昇
LDL酸化	不変	低下	低下
<b>血管炎症マーカー</b>			
高感度CRP	上昇	不変	低下
血清アミロイド蛋白A	上昇	不変	不変
MMP/TIMP	上昇	不変	低下
ICAM-1	不変	不変	低下
VCAM-1	不変	不変	低下
E-selectin	低下	低下	低下
<b>血管内皮機能</b>			
FMD	上昇	上昇	上昇

アンダーライン：CVDへの悪影響

増加させる脂質代謝改善作用を有する一方、TGを増加させる。以前はHRTによるTG増加の臨床的意義はないとされてきたが、最近の検討によりHRTで増加したTGがLDLを小粒子化することが明らかになっている<sup>19,20)</sup>。臨床的にさらに検討してみると、エストロゲンでTGが増加しない症例ではLDLサイズに変化なく、LDLのTBARSは低下する。一方、TGが有意に増加する症例ではLDLの小粒子化が認められ、TBARSは逆に上昇する。従って、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になると考えられる<sup>21)</sup>。このようにエストロゲンのTG上昇作用は動脈硬化に促進的である。

またエストロゲンがLDLを小粒子化させる機序として、以下の3つの過程があることが明

らかにされている。第1段階として、エストロゲンが血中TGを増加させ<sup>19,20)</sup>、第2段階では高TG血症がリポ蛋白間の深層脂質転送を亢進させ、TG-rich、コレステロールエステル-poorなLDL粒子に変化させる<sup>20)</sup>。さらに最終段階として少量のリパーゼの存在がLDL内の豊富なTGを加水分解し、LDLは小粒子化する<sup>22)</sup>。

## 2) 酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) と脂質代謝、血管内皮機能

エストロゲンに併用するMPAが脂質代謝に与える影響を検討した結果、MPAはエストロゲンによるLDLコレステロール低下作用へは影響しないが、エストロゲン投与で上昇したHDLコレステロールをMPAの用量依存的に低下することが示されている。さらにMPAはNIDへは影響しないが、FMDを用量依存的に低下することから、MPAはHDLコレステロールと同様に血管内皮機能にも悪影響すること



表2 合成型と天然型プロゲステロンの差異

	合成型	天然型 *
<b>脂質</b>		
TC	不変	不変
TG	不変	不変
HDL-C	低下	不変
LDL-C	不変	不変
<b>血管内皮機能</b>		
FMD	低下	不変

アンダーライン：CVDへの悪影響

(The Writing Group. JAMA, 1995)

\* (Gerhard M et al., Circulation, 1998)

が明らかにされている<sup>23)</sup>。

### 3) エストロゲンの血管炎症促進作用

動脈硬化の発症，進展には血管の炎症が密接に関与する。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である matrix metalloproteinase (MMP) の活性化に伴い，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。

経口エストロゲンは，高感度CRPなど急性炎症マーカーとMMPを上昇し，MMPの抑制蛋白である tissue inhibitor of MMP (TIMP) を低下させることがわかっている<sup>24)</sup>。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脆弱化させた可能性が考えられる。

## IV. 将来的なHRTのあり方

### 1) 経皮的エストロゲン補充療法

経口エストロゲンでは血中TGが増加するが，最近行われた研究によれば，経皮の場合，TGはむしろ減少することから，LDLは経口の

場合とは反対に大型化し，LDLの被酸化性は抑制され，エストロゲンの抗酸化作用が発揮できることが示されている<sup>25)</sup>。さらに経皮の場合には経口のような血管炎症促進作用がないことも示されている<sup>24)</sup> (表1)。

### 2) 低用量の経口エストロゲン補充療法

最近の報告によれば低用量の経口エストロゲンの場合，TG濃度やLDL粒子サイズは変化せず，LDLの被酸化性が抑制されることが証明されており，通常量の経口エストロゲンと同程度の内皮改善作用があることも示されている<sup>18)</sup> (表1)。

### 3) 併用するプロゲステロン製剤

MPAのような合成型プロゲステロン製剤はアンドロゲン作用を有するために，HDLコレステロールの低下や，血管内皮の抑制につながる。一方，天然型プロゲステロン製剤の micronized progesterone 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ことも明らかにされている<sup>26,27)</sup>。従って，エストロゲンに併用するプロゲステロン製剤としては合成型プロゲステロン製剤に代わり，天然型プロゲステロ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いない。今後，アンドロゲン作用の少ないプロゲステロン製剤の開発が望まれる (表2)。

## おわりに

HERSやWHIの報告以来、HRT施行中の女性のみならず医療従事者までがHRTの開始、継続に不安を持っており、HRTを断念する症例も少なくない。しかし、これまでの多くの基礎的、臨床的データでHRTが抗動脈硬化作用も有することは疑いのないところである。最近の研究により、HRTのCVDに対する短所が明確になりつつあり、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, Gordon T : 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) 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.
- 4) 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.
- 5) Arca M, Vega GL, Grundy SM : 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) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Wakatsuki A, Ikenoue N, Sagara Y : Effects of estrogen on susceptibility to oxidation of low-density and high-density lipoprotein in postmenopausal women. *Maturitas* **28** : 229-234, 1998.
- 13) 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.
- 14) Wakatsuki A, Sagara Y : Effects of continuous medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism in postmenopausal women receiving estrogen. *Maturitas* **25** : 35-44, 1996.
- 15) Marcovina SM, Morrisett JD : Structure and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* **6** : 136-145, 1995.
- 16) Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E et al : Estrogen and progestin, lipoprotein (a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* **283** : 1845-1852, 2000.
- 17) Nagano Y, Arai H, Kita T : 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.
- 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, Sagara Y : Estrogen-induced small low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* **91** : 234-240, 1998.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue Net al : Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium - dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* **104** : 1773-1778, 2001.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.

# 性差医療

SERIES

## 高脂血症と性差

若槻明彦\*

\*愛知医科大学産婦人科

Key Words/閉経後女性, LDL, 中性脂肪

### 要旨

閉経後のエストロゲン濃度の低下は血中に low-density lipoprotein (LDL) を蓄積するとともに、中性脂肪 (TG) も増加させる。上昇した TG は LDL を超悪玉の小型粒子に変化させる。しかし、女性の高脂血症は心血管疾患 (CVD) のリスクにならないとの意見もあり、その治療の是非について一致した見解はなかった。2005年11月に3つの抗脂血症剤の治療成績が報告され、スタチン、EPA製剤、フェノフィブラート製剤の使用はCVDリスクを低下させることが証明された。これらの臨床試験は男女間の違いなど、さらなるサブ解析が必要であるが、2つの試験の対象者は女性が大半であったことから、女性の高脂血症は治療する価値があると解釈するべきである。

### はじめに

高脂血症の存在は、心血管系疾患 (CVD) の重大なリスクとなりうる。たとえば、悪玉の Low-density lipoprotein (LDL) が血中に蓄積すると、肝の LDL 受容体から取り込まれる一方、血管壁内に侵入し、活性酸素に酸化変性される。この酸化 LDL はマクロファージに一方的に貪食され、最終的に泡沫細胞を形成し、粥状硬化へと進展する。実際に、総コレステロール (TC) が増加すると、冠動脈疾患の発症リスクや死亡率が上昇することが疫学試験で証明されている<sup>1)</sup>。一方、中性脂肪 (TG) の増加は LDL を小粒子化することが知られている。小型 LDL は血中では肝の 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>2)</sup>、血管内皮下では活性酸素に酸化されやすいため<sup>3)</sup>、超悪玉といわれている。

高脂血症のタイプは男女間で大きく異なり、男性は高 TG 血症が、女性は高 TC 血症を示すタイプが多い。女性の脂質代謝は男性とは異なり、エストロゲン濃度が密接に関与しており、閉経後のエストロゲン濃度の低下は高脂血症の発症に結びつく。実際に、閉経年齢である50歳を超えた女性の高脂血症の頻度は男性よりも高率である。しかし、わが国における疫学試験により、女性の高 TC 血症は CVD のリスクに

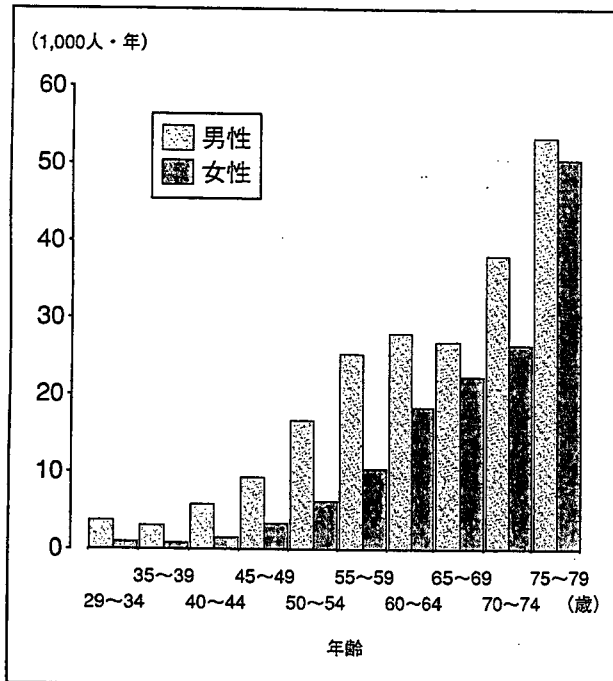


図1 年齢、性別の心血管系疾患発症率 (Framingham 研究 20 年追跡調査)

ならないとの報告があり<sup>4)</sup>、閉経後高脂血症は治療すべきか否か一致した見解はなかった。昨年、American Heart Association (AHA) で、3つの抗脂血症剤の治療効果に関する報告が行われ、この疑問が解決されつつある。

本稿では、CVD リスクおよび高脂血症の性差、閉経後高脂血症の発症機序や管理方法を最近の臨床成績を参考にしながら概説する。

### CVD リスクと高脂血症頻度の男女差

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、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ることが示されている(図1)<sup>5)</sup>。わが国の心疾患による死亡率の比率でも、50歳以前では男性が高率で推移するが、以後女性が急増し、最終的には男性の比率に追いつく(図2)。したがって、エストロゲン濃度の低下がCVDの大きなリスクになると考えられる。

厚生労働省による高脂血症の頻度は、50歳

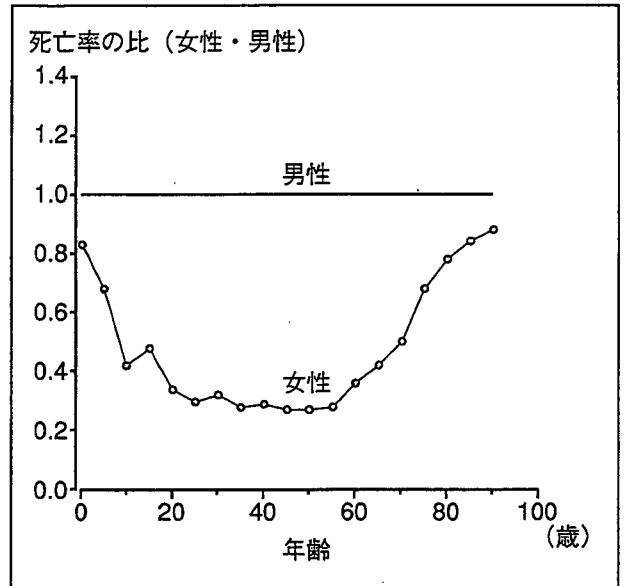


図2 わが国における心疾患による死亡率の男女比 (国民衛生の動向 2002 年：厚生統計協会)

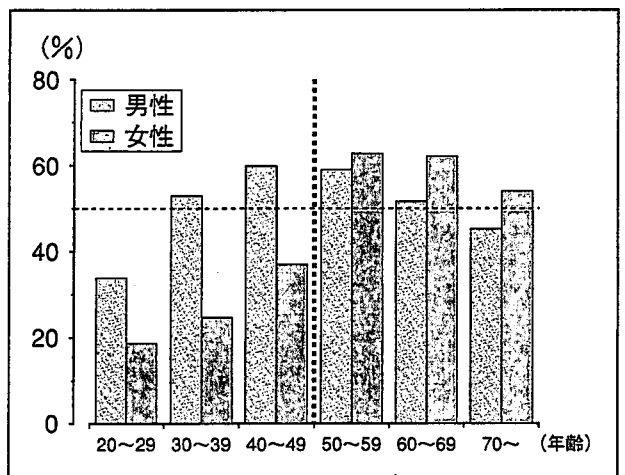


図3 高脂血症の頻度 (厚生労働省, 1999)

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)。われわれの教室の統計からも、閉経後や両側卵巣摘除後にその頻度が急増し、約半数以上が高コレステロール血症と診断されることがわかっている。すなわち、エストロゲン濃度の低下が高脂血症の頻度を増加させ、CVDの大きなリスクになっていると推測される。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年にわが国女性の平均

コレステロール値が欧米人女性を上まっており、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考えられる。

**閉経後高脂血症の発症機序**

自然閉経や卵巣摘除により、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>9)</sup>。さらに、LDLの律速酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性を亢進させることも報告されており<sup>7)</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が血中に蓄積する。High-density lipoprotein (HDLコレステロール) (HDL-C) に関しては、閉経後に若干低下する<sup>8)</sup>、との報告や、変化しない<sup>7)</sup>などの報告がある。

TGもエストロゲン濃度の低下に伴い上昇する<sup>7)</sup>が、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報告されているが、超悪玉の小粒子LDLを産生することが、近年とくに注目されている<sup>9)</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、超悪玉のLDLに変化させることを明らかにしている<sup>7)</sup>。したがって、低エストロゲン環境になるとLDLコレステロール(LDL-C)とTGいずれも増加するため、血中に小型LDL粒子が多量に蓄積し、粥状硬化により促進的になる。

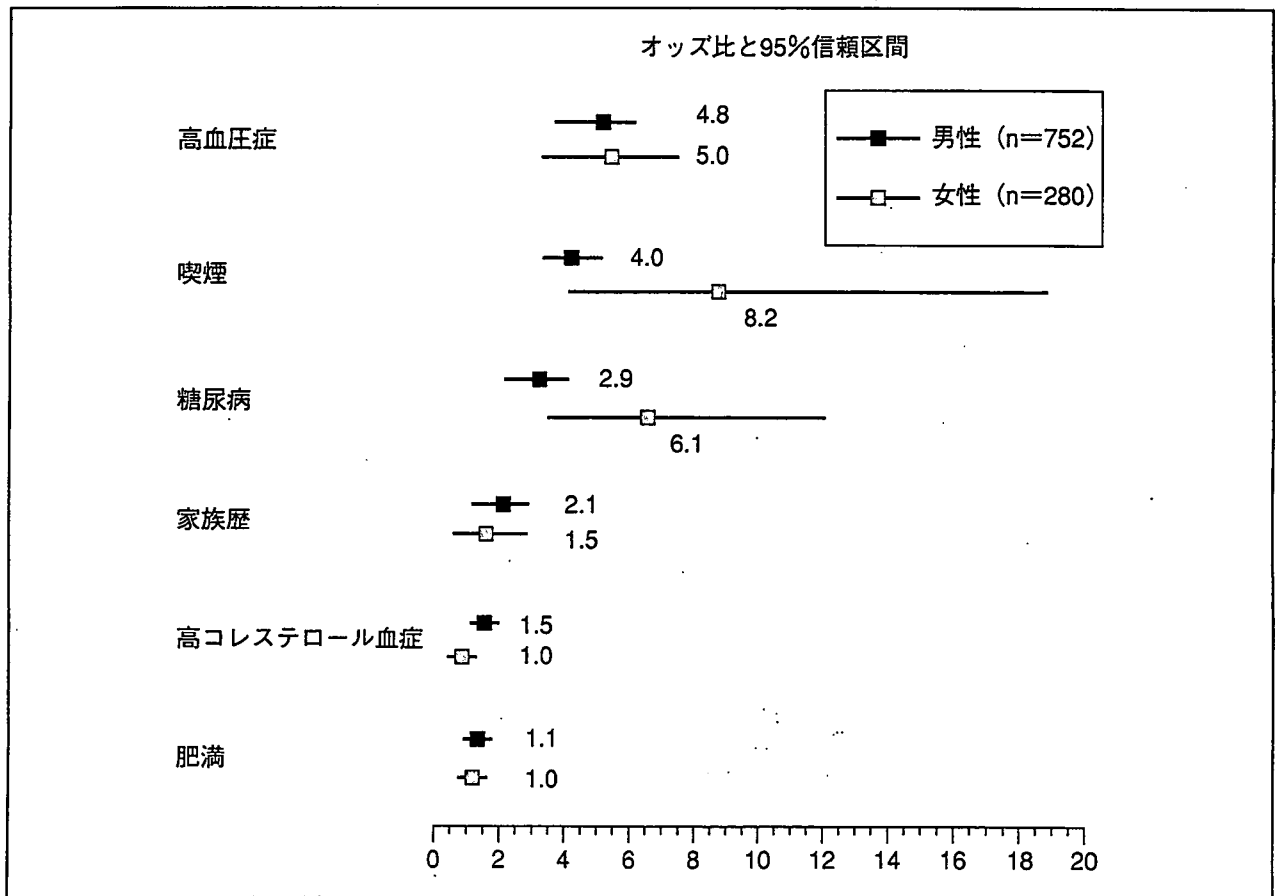


図4 男女別冠危険因子の頻度

閉経後高脂血症の治療の是非に関するこれまでの意見

前述したように、高脂血症の存在は動脈硬化の重大な危険因子であるが、シンバスタチンを使用したわが国の介入試験である Japan Lipid Intervention Study (JLIT) で低コレステロールになると、むしろ死亡率が高くなるとの報告や、男女間の冠危険因子の比較によれば、女性の場合、高コレステロール血症のオッズ比は 1.0 で CVD リスクにならないなどの報告がなされ (図 4)<sup>4)</sup>、中等度以下の女性の高脂血症は放置してもよいとの意見が多かった。また、女性の高コレステロール血症よりも高 TG 血症や低 HDL 血症が CVD リスクであるとの報告なども散見された。一方、欧米での疫学試験によれば、男女ともにコレステロールが増加すれば CVD の発症や死亡率が増加することや、CVD リスクは LDL-C と一次相関があることから、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、これまでは閉経後高脂血症の治療の是非について一致した見解がなかった。

最近の抗脂血症剤に関する臨床試験

1. 臨床試験結果

1) Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study (MEGA Study)

7,832 症例の高脂血症患者に対して、食事療法と食事療法+スタチン製剤 (プラバスタチン) 投与を行い、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る。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 2005 年の 11 月に American Heart Association (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、有意に冠動脈疾患を 33% (図 5:A) 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 5:B)。

2) Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)

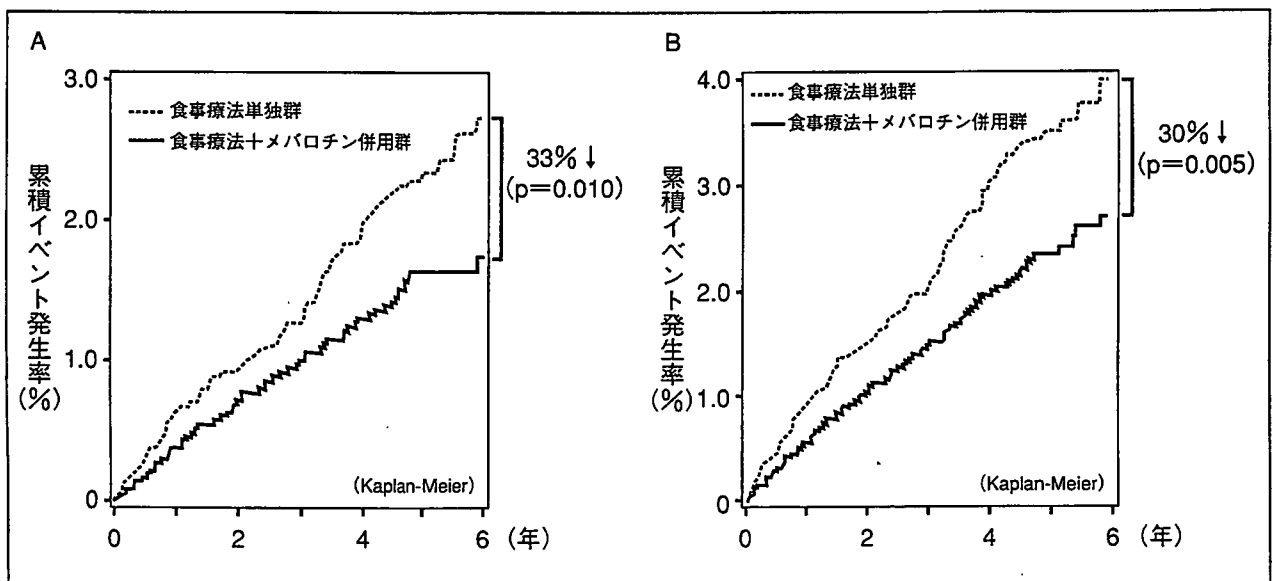


図 5 MEGA Study  
A : 冠動脈疾患リスク, B : 冠動脈疾患+脳梗塞リスク

(AHA, 2005)

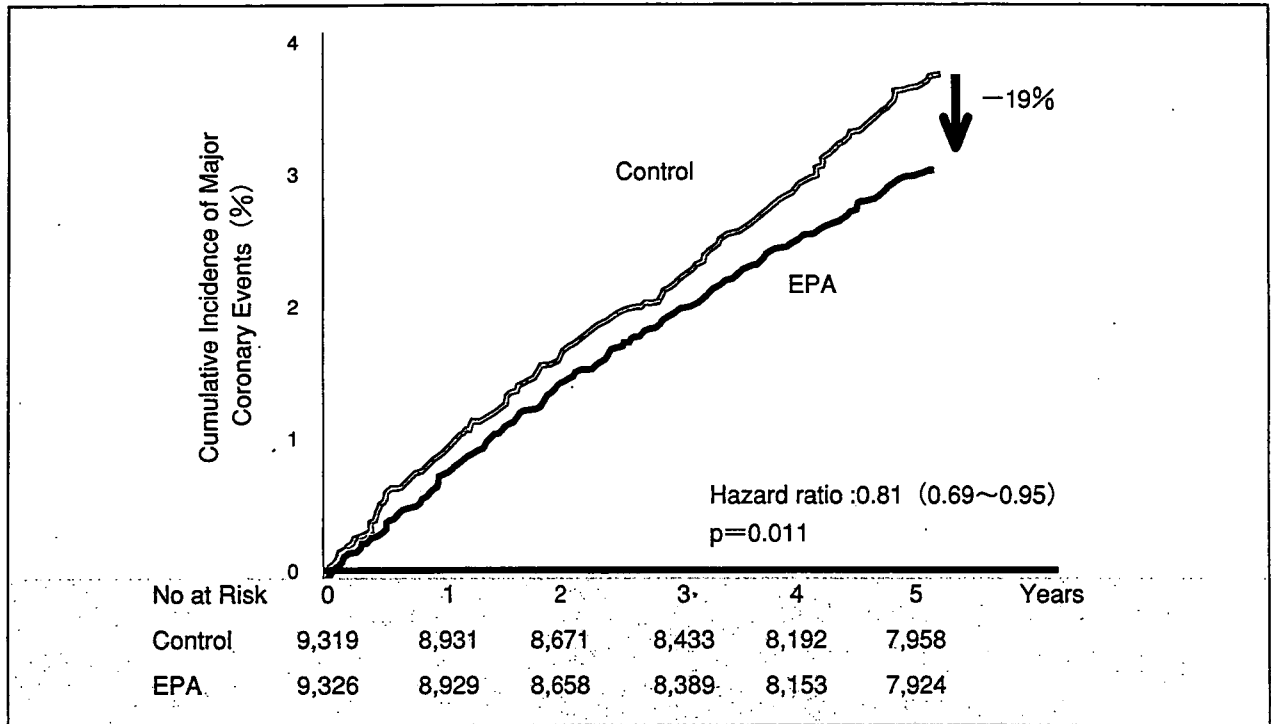


図6 JELIS (主要冠イベントリスク)

(AHA, 2005)

高脂血症を有する 18,645 患者を対象に、プラバスタチンあるいはシンバスタチンを投与した対照群、スタチン製剤に eicosapentaenoic acid (EPA) を併用した EPA 群の 2 群に分別し、冠動脈疾患イベント率、冠動脈死亡率、総死亡率を比較検討した試験である。対象者の特徴としては、MEGA Study と同様に男女比が 3 : 7 と、女性が多かったのが特徴である。その結果、EPA 群の不安定狭心症と非致死性冠動脈イベント発症率が対照群に比較し、有意に低値であり、主要冠動脈イベント発症率も 19% 有意に低いことが示されている (図 6)。

### 3) Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD)

2 型糖尿病患者 9,795 人を対象とし、プラセボ群とフェノフィブラート製剤を投与した群の 2 群において冠動脈イベント、全心血管イベントについて検討された。その結果、フェノフィブラート群はプラセボ群に比較し、冠動脈疾患死の発生率には差がなかったが、非致死性心筋梗塞は有意に 24% 低下した (図 7)。ま

た、サブ解析において、フェノフィブラート群は心血管疾患の既往のない患者では、全心血管イベントが 19% (図 8)、冠動脈イベントが 25% 有意な低下を示した。さらに、フェノフィブラート群は糖尿病に伴う細小血管障害の発症リスクを低下し、糖尿病性網膜症に対するレーザー治療の累積導入率も低下させることも明らかにされている。

### 2. 臨床試験結果の解釈

MEGA Study の結果より、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～中等度の高コレステロール血症の積極的治療にも大きなメリットがあることが証明された。MEGA Study の対象者に女性が多かったことから、この結果は女性の高コレステロール血症患者に当てはめることができると考えられる。

EPA 製剤とフェノフィブラート製剤は中性脂肪を積極的に低下させる。したがって、JELIS と FIELD 試験の結果は、TG 低下作用



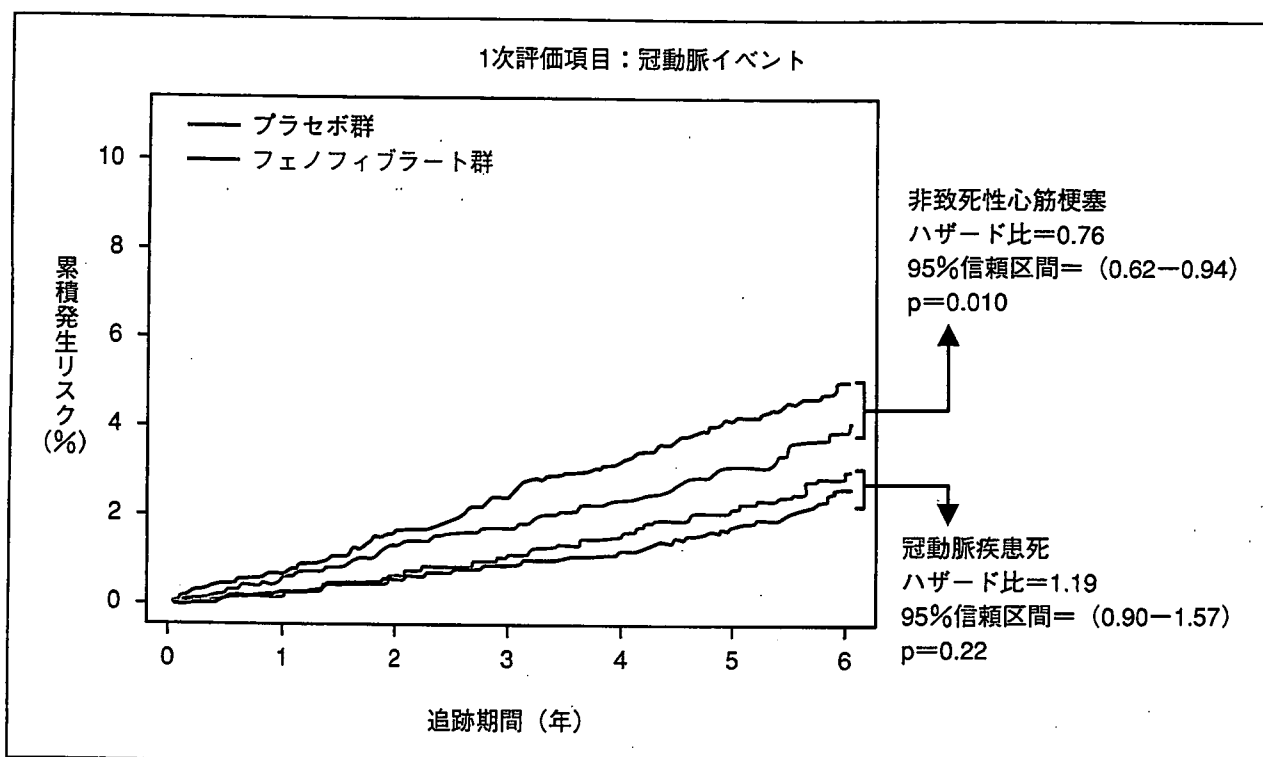


図7 FIELD (非致死性心筋梗塞と冠動脈疾患死)

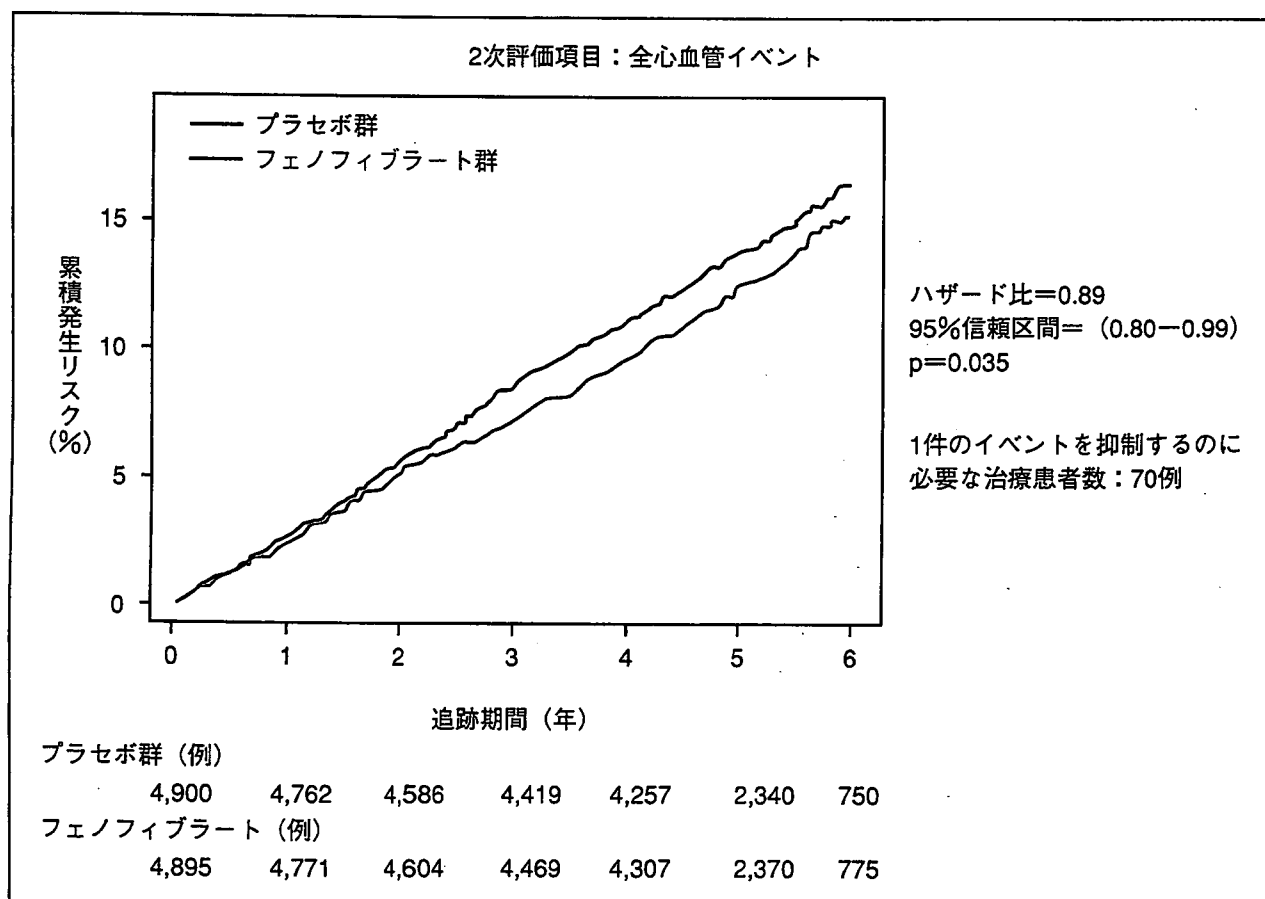


図8 FIELD (全心血管イベント)

がCVDリスク低下に結びついた可能性が考えられる。女性の場合、閉経するとコレステロールのみならずTGも増加し、高TG血症はLDLを超悪玉のsmall denseに変化させる。したがって、閉経後は上昇したコレステロールのみならずTGも低下させる必要があることが、これらの臨床試験結果から伺える。

**閉経後高脂血症の管理方法**

ホルモン補充療法 (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、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>10)</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 を受けるようになり、わが国でも 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>11)</sup> や Women's Health Initiative (WHI)<sup>12)</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。われわれの検討により、HRT には抗動脈硬化作用を有する反面、いくつかの動脈硬化促進作用も有することを明らかにし、その改善策もかなり具体化してきた。しかし、HERS や WHI の報告により、現在では HRT は高脂血症の適応ではなくなり、LDL-C が高値の場合には、スタチン製剤が、また、TG が高値の場合には、フィブラート製剤か EPA 製剤が適応となる。

脂質管理基準は 2002 年に新しく改訂され、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、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

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 (< 40 mg/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。

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。一方、TG と HDL-C の管理目標値は、それぞれ 150 mg/dl 未満、40 mg/dl 以上と設定されている (表 1)<sup>13)</sup>。

閉経後女性の場合、LDL-C 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、スタチンとフィブラ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

MEGA, JELIS, FIELD の 3 つの臨床試験成績は男女間の違いなど、さらなるサブ解析が必要であるが、現段階では閉経後の高 TC および高 TG 血症は治療したほうがよいと解釈できる。閉経後高 TC 血症の頻度は閉経後女性の 50% 以上であることから、未だ未治療の女性も多く存在することが予想される。高脂血症の存在は自覚症状がないまま心筋梗塞や脳卒中へと徐々に進展する。現在、わが国における死亡率のトップは癌であるが、心と脳血管死の合計は癌死亡率と同率である。したがって、閉経後は必ず定期健診を心掛けることが重要で、要治療の脂質レベルであれば積極的に脂質低下療法を行い、女性の QOL を維持する必要がある。

### 参考文献

- 1) Levine GN, et al.: Cholesterol reduction in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 332:512-521, 1995.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 天野恵子, 大川真一郎 (編): 女性における虚血性心疾患 (村山正博監修), pp118-124, 医学書院, 2000.
- 5) Kannel WB, et al.: Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 85:447-452, 1976.
- 6) Arca M, et al.: 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) 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.
- 9) McNamara JR, et al.: Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb* 12:1284-1290, 1992.
- 10) Stampfer MJ, 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.
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) 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.

◎著者連絡先

---

〒480-1195 愛知郡長久手町岩作雁又21  
愛知医科大学産婦人科  
若槻明彦