

更年期と高脂血症

若槻明彦*

閉経後のエストロゲン低下は LDL の律速酵素であるリポ蛋白リパーゼ活性を亢進し、肝の LDL 受容体の減少きたすため、血中に LDL が蓄積する。また、内臓脂肪の増加により、中性脂肪 (TG) も上昇する。これまで、閉経後の高 LDL、高 TG 血症の治療の必要性は少ないと考えられてきた。しかし、最近の臨床試験で、女性の軽度～中等度の高コレステロールおよび高 TG 血症を治療することで、心血管疾患 (CVD) リスクの低下が示されたことから、閉経後高脂血症に対する積極的治療の必要性が証明された。

一方、ホルモン補充療法 (HRT) は脂質代謝改善作用を有するが、HRT と CVD に関する臨床試験の結果、HRT の適応は制限され、現時点での高脂血症の適応はなくなった。しかし、今年報告された臨床試験において、閉経後早期での HRT の施行が CVD リスクの低下に結びつくことが示されている。従って、HRT の開始年齢や投与ルート、投与量を考慮すれば、CVD リスクを低下できる可能性はあると考えられる。

はじめに

閉経後のエストロゲン濃度の低下は、高脂血症の発症と密接に関連し、心血管系疾患 (CVD) の重大なリスクとなりうる。実際に女性の CVD リスクは 50 歳以後に増加することが知られている¹⁾。しかし、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考えられ、軽度～中途度の閉経後高脂血症は積極的に治療されることはなかった。一方、最近報告された臨床試験により、女性の高コレステロール血症、高 TG 血症に対する抗脂血症剤の治療効果が証明されている。

ホルモン補充療法 (HRT) は抗動脈硬化作

用を有し、CVD リスクを低下すると考えられてきた。しかし、Women's Health Initiative (WHI) により逆に HRT はリスクを増加することが報告され²⁾、HRT の適応症例が制限されるようになった。一方、今年発表された WHI サブ解析では HRT 開始年齢により、CVD リスクも変化することが確認されている³⁾。

本稿では閉経後高脂血症の発症機序や管理方法、さらには HRT についての考え方を中心に概説する。

1. 更年期の内分泌学変化

卵巣からのエストロン (E_1)、エストラジオール (E_2) の分泌は 20 歳代でピークを示し、以後緩やかに漸減し、50 歳頃の閉経の時期に一致して急激に減少する。 E_1 と E_2 の変化を比較してみると、 E_1 の低下は E_2 ほど、急激でない。これは、閉経前に卵巣組織からのエストロ

*Akihiko WAKATSUKI (教授)

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

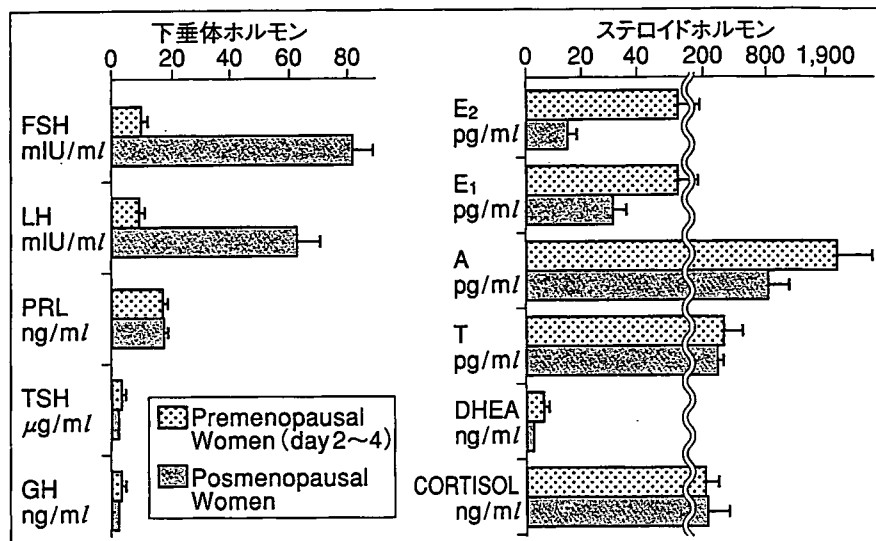


図 1 閉経前後におけるホルモン値の変化

卵巣由来のホルモン (E₁, E₂, A, T) は、閉経後に分泌は低下する。
 PRL: プロラクチン A: アンドロステンジオン
 TSH: 甲状腺刺激ホルモン T: テストステロン
 GH: 成長ホルモン CORTISOL: コルチゾール
 DHEA: デヒドロエピアンドロステロン

(Jappe RB: Management of aging, reproductive endocrinology physiology, pathophysiology and clinical management. 1997)

ゲン分泌が中心であったものが、閉経後、脂肪組織、副腎、卵巣間質からのアンドロステンジオンが芳香化により、主に脂肪組織において、E₁へと転換されるためである。従って、閉経前のエストロゲンはE₂中心であるが、閉経後はE₁が中心となる。テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、コルチゾールは閉経前後で変化はない。一方、エストロゲン濃度の減少に伴い、下垂体ホルモンである黄体化ホルモン、卵胞刺激ホルモンが上昇してくるが、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、成長ホルモンは変化しない (図1)⁴⁾。

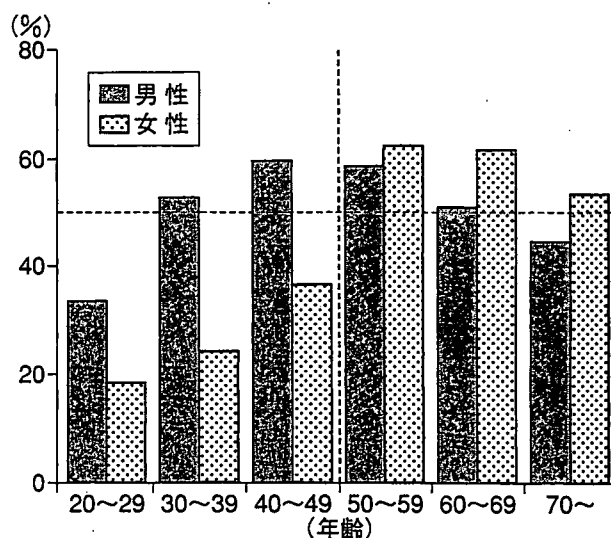


図 2 高脂血症の頻度 (厚生労働省, 1999)

II. 高脂血症の頻度

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、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2)。すなわち閉経後の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大きな要因と考えられ

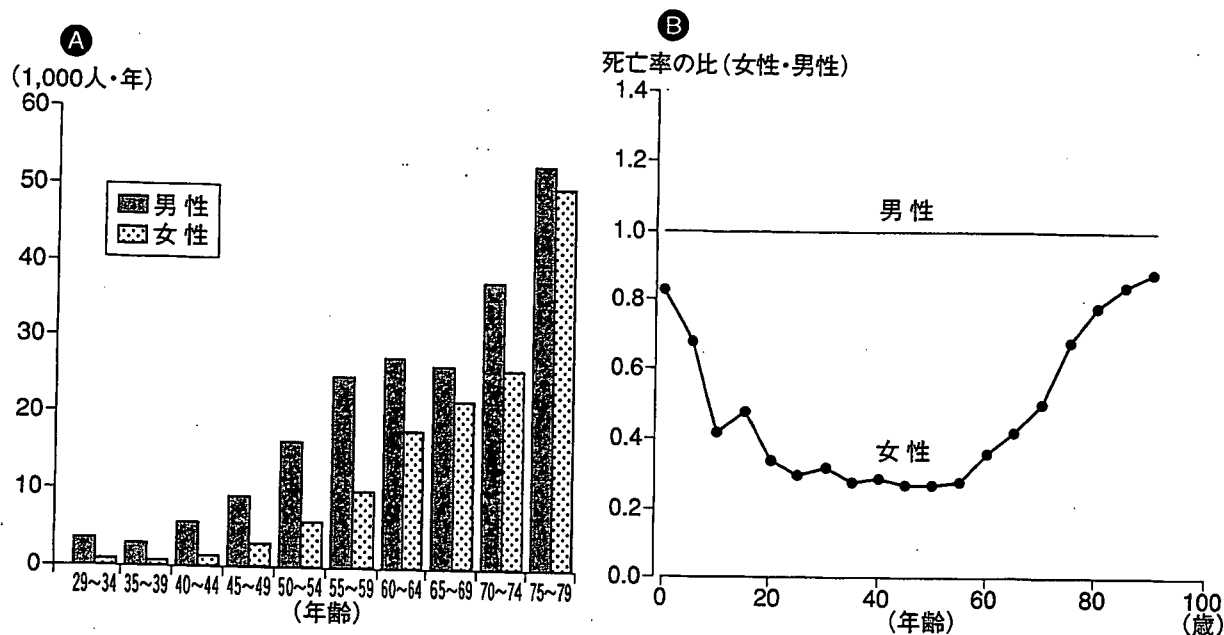


図3

- ① 年齢、性別の心血管系疾患発症率 (Framingham 研究 20 年追跡調査)
 ② 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)

る。

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 3 ①)¹⁾。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、それ以後女性の頻度が急増し、最終的には男性の比率に追いつく (図 3 ②)。CVD の危険因子には高脂血症、高血圧、糖尿病、喫煙、肥満などがあるが、閉経後女性の場合、エストロゲン低下により発症する高脂血症の存在が CVD の重大なリスクになっていると考えられる。

III. 高脂血症の診断

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)、中性脂肪 (TG)、HDL コレステロール (HDL-C) 濃度を調べる。LDL コレステロール (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。従って、日本動脈硬化学会の定義によると、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されている⁵⁾。

IV. 閉経後高脂血症の発症機序

有経女性と自然閉経女性さらには有経女性と年齢をマッチさせた両側卵巣摘除後女性の 3 群間で脂質代謝動態を比較検討してみると、LDL-C, LDL アポリポプロテイン B (LDL アポ B) 濃度はいずれも有経女性に比較し、閉経女性および両側卵巣摘除後女性で高値を示している⁶⁾。LDL アポ B は LDL1 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

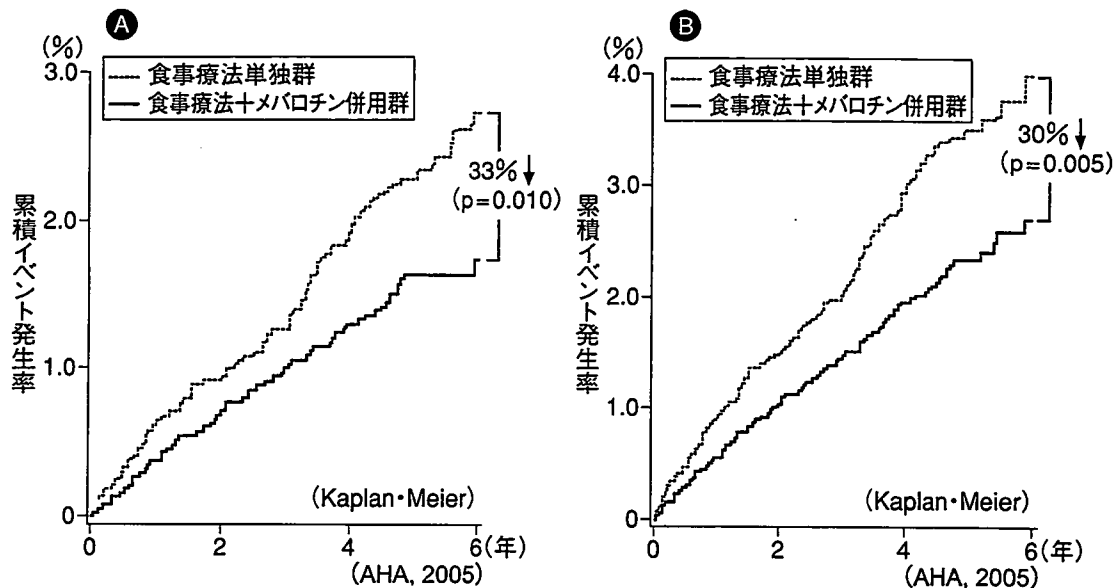


図 4

- ① MEGA Study (冠動脈疾患リスク)
 ② MEGA Study (冠動脈疾患+脳梗塞リスク)

の低下が LDL 粒子数の増加につながると考えられる。LDL 粒子数の増加には二つの機序が考えられる。まずエストロゲン濃度が低下すると、肝の LDL 受容体からの LDL の取り込みが低下するため、血中に LDL が停滞することが報告されている⁷⁾。次に LDL の律速酵素の一つであるリポ蛋白リパーゼ活性がエストロゲン濃度の低下により亢進する⁸⁾。従って、低エストロゲン環境の女性では、リポ蛋白リパーゼ活性の亢進による LDL 合成系の亢進と、LDL 受容体減少による異化系の低下が原因で血中に LDL が蓄積すると考えられる。

HDL-C や HDL アポ AI, AII は 3 群間で差がないことから、エストロゲン濃度低下に伴う血中 HDL 粒子数の変動はないが、TG はエストロゲン濃度の低い二つの群の女性で高値を示す⁶⁾。高 TG 血症は、より動脈硬化に促進的な小型の LDL 粒子を産生することが最近注目されている。小型 LDL が動脈硬化の進行に際し、超悪玉である理由として、肝の LDL 受容体との親和性に乏しいため血中に LDL が停滞しやすいことや⁹⁾、容易に free radical に酸化変性され、マクロファージに取り込まれやすいことなどがある¹⁰⁾。さらに酸化 LDL は、動脈硬化の

発症と密接に関連する血管内皮を傷害することも最近報告されている。われわれは閉経後の高 TG 血症が LDL を小粒子化することを明らかにしている⁶⁾。また閉経後女性を LDL 粒子径が 25.5 nm 以上の pattern A と、25.5 nm 未満の pattern B (冠動脈疾患の発症と密接に関係) に分類して検討してみると、LDL-C は有経女性に比較し、閉経後の pattern A, B いずれの群も高値を示したが、pattern B の閉経後女性では、TG が高値で、LDL の被酸化性の亢進を示した。従って、閉経後の TG の増加により小粒子化された LDL は活性酸素に容易に酸化されやすい超悪玉 LDL になっていることが示された。また、エストロゲン欠乏で低下した血管内皮機能は pattern B の場合、pattern A よりもさらに低下することも示され、閉経後の小型 LDL は血管内皮機能にも抑制的に作用することも明らかになった¹¹⁾。

V. 閉経後高脂血症の治療

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

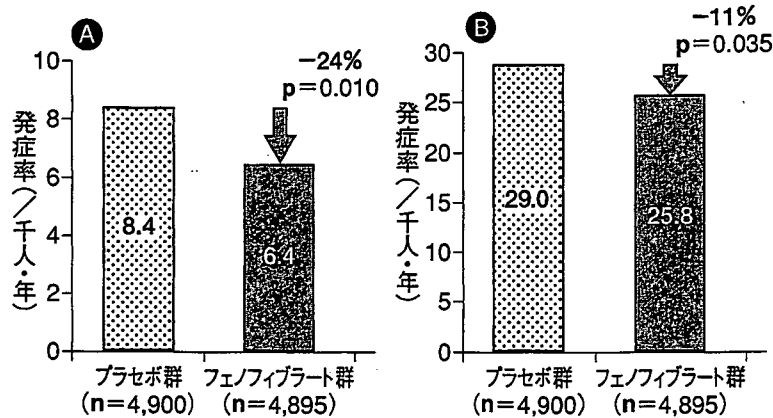


図5

- ① FIELD 試験 非致死性心筋梗塞
 ② FIELD 試験 全心血管イベント

(The FIELD study investigators. Lancet, 2005)

亡率が増加するとの報告や、男女間の冠危険因子の比較で女性の場合、高コレステロール血症のオッズ比は1.0前後との報告などから¹²⁾、女性の高脂血症はCVDリスクにならないと考えられ、中等度以下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ではコレステロール濃度と死亡率とは明らかに正の相関があるので、女性の場合でもコレステロールは低下すべきとの意見もあり、これまでは閉経後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。このため、昨年 American Heart Association (AHA) で報告された信頼性の高い、前向きで無作為・二重盲検法で行われた大規模臨床試験の結果に期待された。

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

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が平均約240 mg/dlと軽度～中等度の高TC血症の患者が中心だったため、この試験により閉経後高脂血症の治療の是非が判明すると期待されていた。その結果が昨年報告され、プラバスタチンは有意に冠動脈疾患を33%および冠動脈疾患+脳梗塞の発

症を30%抑制することが明らかになった（図4）。さらにサブ解析が最近報告され、プラバスタチンの効果には男女差がなく、さらに女性を年齢で細かく分類すると、冠動脈疾患、冠動脈疾患+脳梗塞、脳卒中におけるハザード比は加齢とともに低下し、60歳以上で最も低いことが明らかになった。従って、MEGA Studyの結果より、女性の高コレステロール血症は軽度であっても治療するメリットがあり、とくに比較的高齢女性に対する積極的治療の必要性が証明された。

2. The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Trial¹³⁾

Ⅱ型糖尿病患者を対象としてフェノフィブラートを投与し、CVDリスクについて検討した試験である。FIELDはMEGAとは異なり、逆に男性が高率であることが特徴である。その結果、非致死性心筋梗塞と全心血管イベントは各々24%、11%低下することが示され（図5）、一次予防効果についてみれば、冠動脈イベントと全心血管イベントは各々25%、19%とさらなる低下が認められている。さらにサブ解析の結果、全心血管イベントのハザード比は男性では差がなく、女性のみ有意な低下が報告されていることから、FIELD試験の結果は、女性の高TG血症に対する積極的治療の必要性を示している。

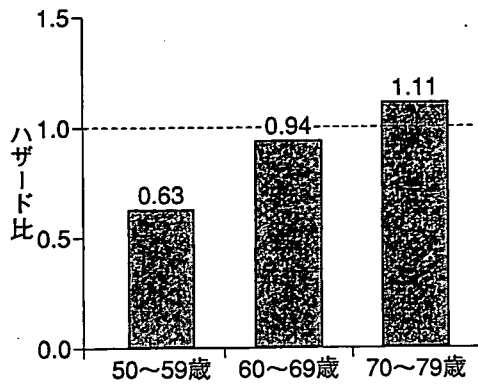


図6 結合型エストロゲン投与による冠動脈疾患リスク (WHI サブ解析)
(Writing group for the WHI Investigators: Arch Intern Med, 2006)

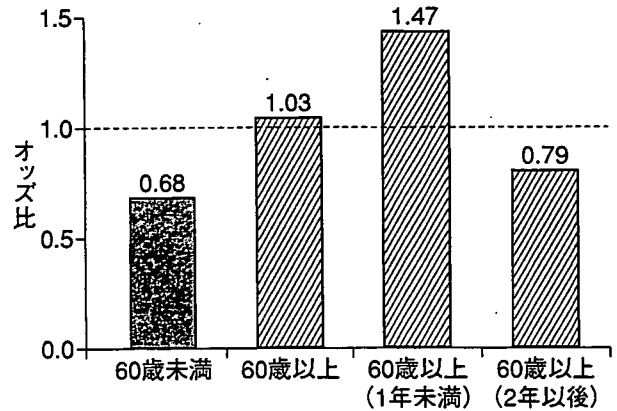


図7 エストロゲン単独あるいはエストロゲン+プロゲステロンによる冠動脈疾患リスク (23の臨床試験の統計, 39,049人対象)
(Salpeter SR et al: J Gen Intern Med, 2006)

VI. 高脂血症とHRT

HRTは脂質代謝改善作用をはじめ、多くの抗動脈硬化作用を有し、CVDリスクを低下することとの数多くの観察試験が報告されたため、閉経後高脂血症の第一選択薬とされてきた。しかし、1998年のHeart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)では虚血性心疾患を有する女性へのHRTは冠動脈イベントを有意に増加させると報告され¹⁴⁾、2002年にはWomen's Health Initiative (WHI)²⁾により、健康女性に対するHRTが心筋梗塞や脳卒中のリスクを増加することが示された。従って、現在ではHRTは高脂血症の適応から除外された。しかし、2004年に報告されたWHIではエストロゲン単独投与で冠動脈疾患リスクの増加はないが、脳卒中リスクは黄体ホルモンを使用したHRT群と同様に上昇したと報告している¹⁵⁾。これらの結果は酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)が悪影響していると考えられるが、脳卒中はエストロゲン単独でも増加することからエストロゲン自身にも問題があると推測できる。その後しばらくHRTとCVDに関する報告がなかったが、今年になり、幾つかの論文が掲載されている。まずWHIサブ解析の結果によれば、エストロゲン単独群を年齢別に解析

してみると、冠動脈疾患リスクのハザード比は50~59歳では0.63と低く、加齢とともにそのリスクが上昇することが示されている(図6)³⁾。さらに23の臨床試験を統計したメタアナリシスによれば、エストロゲン単独あるいはエストロゲン+プロゲステロンを使用した場合、冠動脈疾患リスクのオッズ比は60歳未満では0.68と低値であることが示されている。一方、60歳以上の平均は1.03であり、HRTの施行期間で分類すると、HRT開始後1年未満では1.47と上昇するが、それ以後は0.79と低下することが示されている(図7)¹⁶⁾

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

なぜHRTの施行年齢の違いでこのような解離が起こるのか。われわれは経口エストロゲンが血管炎症に促進的に作用することを明らかにしている¹⁷⁾。すなわち、プラークの存在する症例に経口エストロゲンが投与されると、プラーク内の炎症が活性化させ、不安定化する可能性がある一方、プラークは比較的若年層であれば、未だ存在しないため、エストロゲンを投与しても好影響が期待される。しかし、プラークは加齢とともに徐々に形成される。従って、プラー

クを有する女性に経口エストロゲンを投与すると血管炎症が促進され、CVD リスクの増加につながると推測される。また経口エストロゲンはTGを上昇し、LDLを小粒子化することも明らかにしている¹⁸⁾。LDL小粒子化のCVDリスクに与える影響が年齢により異なる可能性も考えられるが、さらなる検討が必要である。

以上のことから、CVDリスクの観点からみると、60歳未満の女性には経口エストロゲンでもよいが、60歳以上では血管炎症促進作用のない経皮的エストロゲン¹⁹⁾や低用量の経口エストロゲン投与²⁰⁾が望ましいと考えられる。しかし、Food and Drug Administration (FDA)の勧告から、現時点では高脂血症症例やCVDリスク低下を目的としたHRTは適応ではないと考えるべきである。

おわりに

本邦における死亡率のトップは癌であるが、女性の場合、心と脳血管死の合計すなわち動脈硬化による死亡率は癌死亡率より高率である。また、MEGAやFIELD試験により、閉経後高TC血症や高TG血症の治療意義が証明されたことから、閉経後高脂血症はCVDの重大なりリスク因子として考えなくてはならない。閉経後の高脂血症の頻度は50%以上と高率であるが、高脂血症が存在しても臨床症状は認めない。従って、CVD予防の観点から、閉経後は必ず脂質スクリーニングを推奨し、女性のQOL向上に努める必要がある。

文 献

- 1) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al : Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*, **85** : 447-452, 1976.
- 2) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, **288** : 321-333, 2002.
- 3) Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al : Conjugated equine estrogens and coronary heart disease : the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*, **166** : 759, 2006.
- 4) Jappe RB : Management of aging, reproductive endocrinology physiology, pathophysiology, and clinical management. 4th ed, pp301-319, Saunders, 1999.
- 5) 北 徹 : 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, pp9, 2002.
- 6) Ikenoue N, Wakatsuki A, Okatani Y : Small low-density lipoprotein particles in women with natural or surgically induced menopause. *Obstet Gynecol*, **93** : 566-570, 1999.
- 7) Arca M, Vega GL, Grundy SM : Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA*, **271** : 453-459, 1994.
- 8) Wakatsuki A, Sagara Y : Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol*, **85** : 523-528, 1995.
- 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, Shinohara K, et al : Small low-density lipoprotein particles and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis*, **177** : 329-336, 2004.
- 12) Kawano H, Soejima H, Kojima S, et al : Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J*, **70** : 513-517, 2006.
- 13) Keech A, Simes RJ, Barter P, et al : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet*, **366** : 1849-1861, 2005.
- 14) Hulley S, Grady D, Bush T, et al : Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, **280** : 605-613, 1998.
- 15) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy :

the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, **291** : 1701-1712, 2004.

- 16) Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al : Brief report : Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*, **21** : 363-366, 2006.
- 17) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al : Different effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on matrix metalloproteinase and their inhibitor in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **23** : 1948-1949, 2003.
- 18) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al : Estrogen-induced small low density lipoprotein particles may be atherogenic in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*, **37** : 425-430, 2001.
- 19) 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.
- 20) 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.



女性とメタボリックシンドローム

3. 女性と生活習慣病

4) 女性と高脂血症

わか ち せ び に
若槻明彦*

愛知医科大学産婦人科。

Key Words/閉経後女性, エストロゲン, 高脂血症

要旨

脂質代謝異常には LDL コレステロールや中性脂肪 (TG) の上昇, HDL コレステロールの低下などがある。女性の場合, エストロゲン濃度が低下すると, LDL コレステロールや TG が高値となり, TG の上昇は LDL を酸化されやすい small dense LDL に変化させる。閉経後高脂血症の治療に関しては賛否両論あったが, 最近報告された臨床試験で, LDL コレステロール, TG いずれも治療意義のあることが証明された。したがって, 女性で高脂血症を認めた場合にはスタチンやフィブラートを積極的に投与すべきである。

はじめに

心筋梗塞や脳卒中などの動脈硬化性疾患の危険因子には, 高脂血症, 高血圧, 糖尿病, 肥満, 喫煙などがある。脂質代謝異常として, LDL コレステロール (LDL-C) や中性脂肪 (TG) の上昇, HDL コレステロール (HDL-C) の低下が心血管疾患 (CVD) リスクに関与する。

女性の場合, 50 歳以後に脂質代謝に乱れを生じることがわかっており, エストロゲン濃度の低下と密接に関連することが想定できる。

しかし, わが国では女性の高コレステロール

血症は CVD リスクにならないと考えられ, 軽度～中等度の閉経後高脂血症は積極的に治療されることはなかった。一方, 最近報告された臨床試験では, 女性の高コレステロール血症, 高 TG 血症に対する抗脂血症薬の治療効果が証明されている。

ホルモン補充療法 (HRT) は抗動脈硬化作用を有し, 従来 CVD リスクを低下すると考えられてきた。しかし, Women's Health Initiative (WHI) により, 逆に HRT はリスクを増加することが報告され¹⁾, HRT の適応症例が制限されるようになった。しかし, 最近報告された WHI サブ解析では HRT 開始年齢により, CVD リスクも変化することが確認されている²⁾。

本稿では、脂質代謝異常から動脈硬化への進展する機序、閉経後高脂血症の頻度や発症機序、さらには管理方法について概説する。

脂質代謝異常から動脈硬化への進展機序

1. 高LDL血症

肝から産生されたVLDLはIDLからLDLにまで変化する。LDLは肝のLDL受容体から取り込まれ、血中濃度が維持されているが、血中に過剰に蓄積すると、血管内皮下に侵入し、活性酸素により酸化変性される。酸化LDLはマクロファージに一方的に貪食され、最終的には泡沫細胞を形成し、粥状硬化へと進展する。したがって、血中にLDLが蓄積すると、冠動脈疾患や脳卒中などのリスクが増加することは多くの疫学データに証明されている。

2. 高TG血症

血中TGが高値になると、低HDL血症、インスリン抵抗性、肥満、高血圧、血栓形成、内皮機能低下など様々な動脈硬化に促進的な病態と関連して動脈硬化に促進的に作用するが、近

年とくにLDL粒子サイズを減少し、超悪玉のsmall dense LDLを産生することが注目されている。しかし、これまで高TG血症の臨床的意義は高LDL血症に比較して低いと考えられてきたが、わが国で2001年に日本人の秋田、高知、茨城、大阪の4地域住民1万1千人(40~69歳)を対象とした16年間の追跡研究が行われ、TGが冠動脈疾患のリスクファクターであるこ

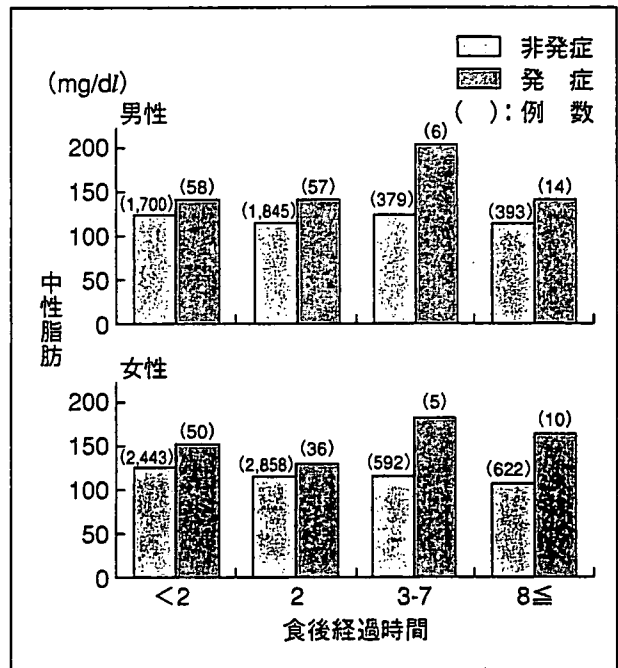


図1 食後経過時間別の中性脂肪と虚血性心疾患 (Iso H et al. Am J Epidemiol, 2001)

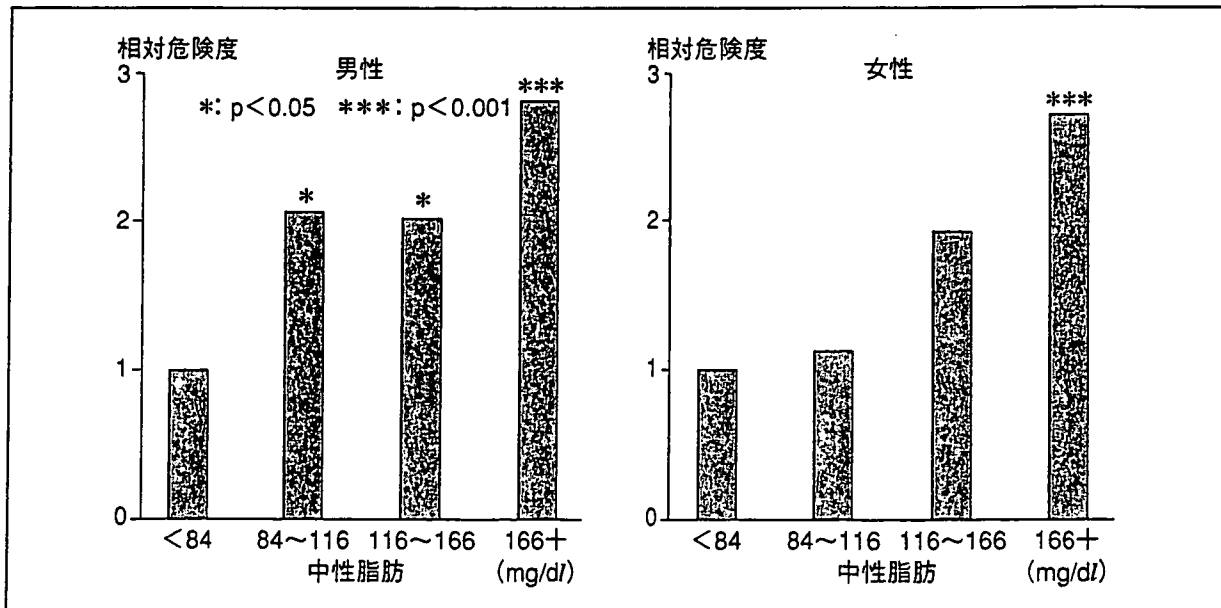


図2 中性脂肪と冠動脈疾患の発症リスク (Iso H et al. Am J Epidemiol, 2001)

とが示されている。この研究によると、TG値は冠動脈疾患の発症例が非発症例に比較して高値にシフトされており、食後TG値においても同様の結果が報告されている(図1)³⁾。また、TG値が84 mg/dl未満に比較し、166 mg/dl以上になるとは冠動脈疾患の発症リスクが男女とも3倍になることも示されている(図2)³⁾。したがって、高TG血症は動脈硬化の重大なリスクと考えるべきである。

3. 低HDL血症

HDLは肝や腸管、さらにはVLDLからIDLへの代謝課程で産生される。HDLは血管内皮下に侵入し、蓄積した泡沫細胞内のコレステロールを血中に処理する脱泡沫化作用を有する。また、HDLはそれ自身、抗酸化作用をも有し、抗動脈硬化的に作用する。したがって、HDL粒子が減少すると、動脈硬化に促進的に作用することは多くの臨床成績で証明されている。

高脂血症の診断

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、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、日本動脈硬化学会の定義によると、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されている⁴⁾。

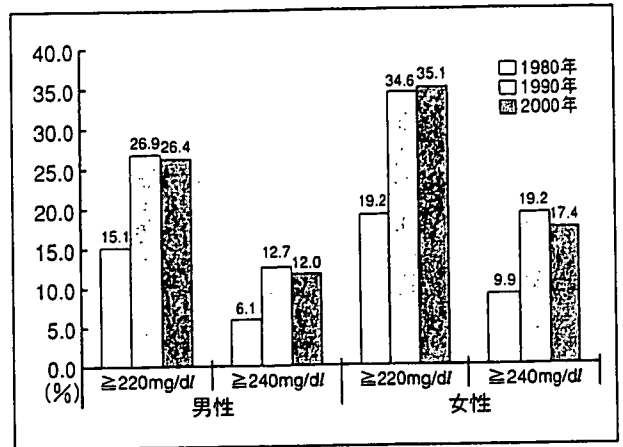


図3 高コレステロール血症者の割合
(循環器疾患基礎調査より)

高脂血症の頻度

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、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。したがって、女性の場合、閉経すなわちエストロゲン濃度の低下が高脂血症の発症と密接に関与することが推測される。また1980年から10年ごとの高コレステロール血症患者の男女の頻度をみると、男性に比較し、女性が高率で、その頻度は男女とも徐々に増加している(図3)。さらに日米間の平均コレステロール値を年代で比較してみると、米国人は年々低下しているのに対し、日本人は上昇し続け、1990年にわが国の女性の平均コレステロール値が米国人女性を上まわっている。すなわち閉経後女性の高脂血症の増加は、エストロゲン低下に加え、食生活を含めたライフスタイルの急激な変化も大きな要因と考えられる。

閉経後高脂血症の発症機序

有経女性とエストロゲン濃度の低い自然閉経

女性さらには有経女性と年齢をマッチさせた両側卵巣摘除後女性の3群間の脂質代謝動態を比較検討してみると、LDL-C、LDLアポリポ蛋白B (LDLアポB) 濃度はいずれも有経女性に比較し、自然閉経および両側卵巣摘除後女性で高値を示している⁹⁾。LDLアポBはLDL1粒子あたりに1分子存在するため、その濃度はLDL粒子数を意味するといわれており、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粒子数の増加には2つの機序が考えられる。まずエストロゲン濃度が低下すると、肝のLDL受容体からのLDLの取り込みが低下するため、血中にLDLが停滞することが報告されている⁹⁾。次にLDLの律速酵素の一つであるリポ蛋白リパーゼ活性がエストロゲン濃度の低下により亢進する⁹⁾。したがって、低エストロゲン環境の女性では、リポ蛋白リパーゼ活性の亢進によるLDL合成系の亢進と、LDL受容体減少による異化系の低下が原因で血中にLDLが蓄積すると考えられる。

HDL-CやHDLアポA I, A IIは3群間で差がないことから、エストロゲン濃度低下に伴う血中HDL粒子数の変動はないが、TGはエストロゲン濃度の低い2つの群で高値を示す⁹⁾。高TG血症は、より動脈硬化に促進的な小型のLDL粒子を産生することが最近注目されている。小型LDLが動脈硬化の進行に際し、超悪玉である理由として、肝のLDL受容体との親和性に乏しいため血中にLDLが停滞しやすいことや⁷⁾、容易にfree radicalに酸化変性され、マクロファージに取り込まれやすいことなどがある⁹⁾。さらに酸化LDLは、動脈硬化の発症と密接に関連する血管内皮機能を傷害することも最近報告されている。われわれは閉経後の高TG血症がLDLを小粒子化することを明らかにしている⁹⁾。また閉経後女性をLDL粒子径が25.5 nm以上のpattern Aと、25.5 nm未満のpattern B (冠動脈疾患の発症と密接に関係) に分類し

て検討してみると、LDL-Cは有経女性に比較し、閉経後のpattern A, Bいずれの群も高値を示したが、pattern Bの閉経後女性では、TGが高値で、LDLの被酸化性の亢進を示した。したがって、閉経後のTGの増加により小粒子化されたLDLは活性酸素に容易に酸化されやすい超悪玉LDLになっていることが示された。また、エストロゲン欠乏で低下した血管内皮機能はpattern Bの場合、pattern Aよりもさらに低下することも示され、閉経後の小型LDLは血管内皮機能にも抑制的に作用することが明らかにされている⁹⁾。

女性の高脂血症の治療意義に関する臨床試験

高脂血症の存在は動脈硬化の重大な危険因子であるが、Japan Lipid Intervention Study (JLIT) で低コレステロールになるとむしろ死亡率が増加するとの報告や、男女間の冠危険因子の比較で女性の場合、高コレステロール血症のオッズ比は1.0前後との報告などから (図4)¹⁰⁾、女性の高脂血症はCVDリスクにならないと考えられ、中等度以下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ではコレステロール濃度と死亡率とは明らかに正の相関があるので、女性の場合でもコレステロールは低下すべきとの意見もあり、これまでは閉経後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。このため、昨年 American Heart Association (AHA) で報告された信頼性の高い、前向きで無作為・二重盲検法で行われた大規模臨床試験の結果に期待された。

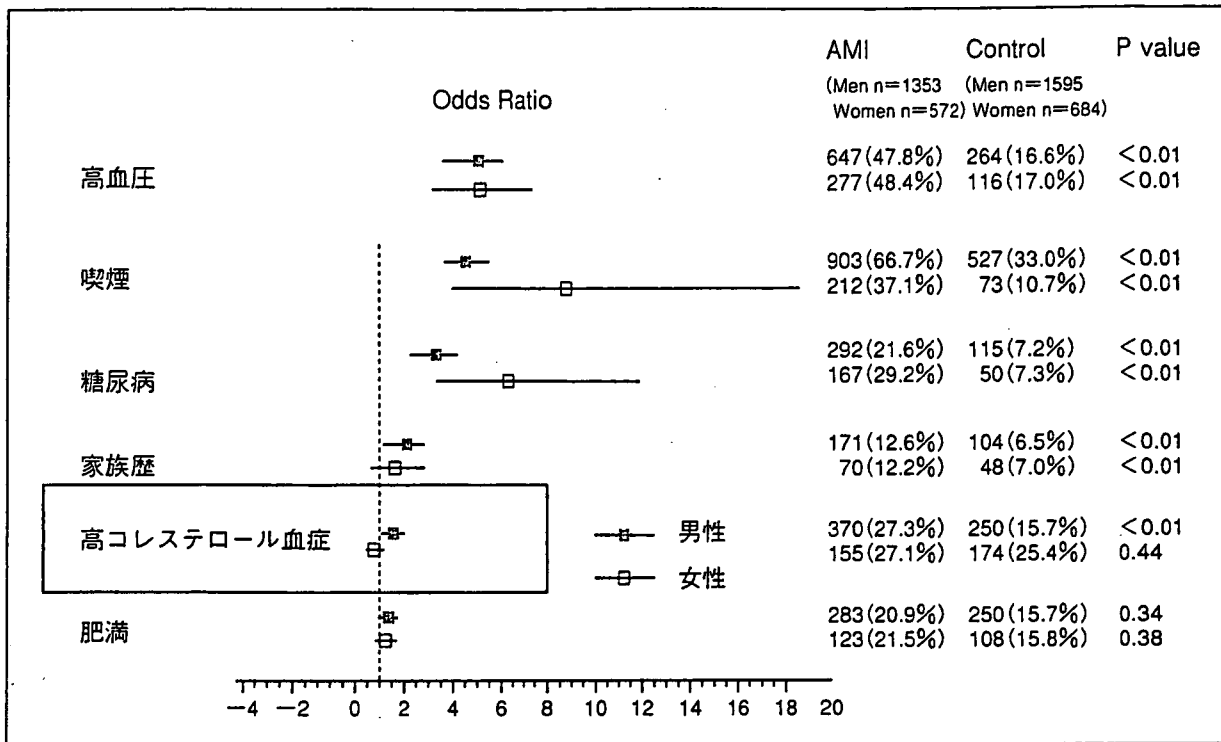


図4 心筋梗塞に対する動脈硬化危険因子のオッズ比 (Kawano H. et al. Circulation J, 2006)

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

わが国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が平均約240 mg/dlと軽度～中等度の高TC血症の患者が中心だったため、この試験により閉経後高脂血症の治療の是非が判明すると期待されていた。その結果が昨年報告され、プラバスタチンは有意に冠動脈疾患を33%および冠動脈疾患+脳梗塞の発症を30%抑制することが明らかになった。さらにサブ解析が最近報告され、プラバスタチンの効果には男女差がなく、さらに女性を年齢で細かく分類すると、冠動脈疾患、冠動脈疾患+脳梗塞、脳卒中におけるハザード比は加齢とともに低下し、60歳以上で最も低いことが明らかになった。したがって、MEGA Studyの結果より、女性の高コレステロール血症は軽度であっても治療するメリットがあり、特に比較的高齢

女性に対する積極的治療の必要性が証明された。

わが国では多くのスタチン製剤が存在するが、いずれも粥状硬化の基質ともいえる血中LDLを低下させることが主な作用である。しかし、それ以外にも抗炎症作用、抗酸化作用、血管内皮改善作用、抗凝固作用などのプレオトロピック効果がある。したがって、MEGA試験の結果はLDL低下のみならず、それ以外のプレオトロピック効果が作用した可能性もある。

2. The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Trial¹¹⁾

Ⅱ型糖尿病患者を対象としてフェノフィブラートを投与し、CVDリスクについて検討した試験である。FIELDはMEGAとは異なり、逆に男性が高率であることが特徴である。その結果、非致死性心筋梗塞と全心血管イベントは各々24%、11%低下することが示され、一次予防効果についてみれば、冠動脈イベントと全心血管イベントは各々25%、19%とさらなる低下が認められている。さらにサブ解析の結果、全心血管イベントのハザード比は男性では差がな

く、女性のみ有意な低下が報告されていることから、FIELD 試験の結果は、女性の高TG血症に対する積極的治療の必要性を示している。

一方、同じフェノフィブラートを用いた Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) 試験では、TGの低下とともにLDL粒子サイズの大型化が認められている。従って、FIELD 試験の結果はLDL粒子サイズへの好ましい効果を反映した可能性も十分考えられる¹²⁾。

閉経後高脂血症の管理方法

前述したごとく、女性の場合、閉経を迎えるとLDLやTGが上昇してくる。しかし、高脂血症の存在は自覚症状としては何ら認めないため、放置されることが多い。したがって、閉経前後になれば、必ず脂質スクリーニングを推奨すべきである。

MEGA や FIELD 試験の結果より、脂質検査で高LDL血症と診断された場合にはスタチン製

剤を、高TG血症の場合にはフィブラート製剤を積極的に投与するべきと考えられる。実際の管理方法は動脈硬化学会のガイドラインにしたがい(表1)⁴⁾、冠危険因子のない場合、総コレステロールは240 mg/dl未滿、LDLコレステロールは160 mg/dlであるが、冠危険因子の増加とともにより厳重な脂質管理が要求されている。閉経後女性の場合、高血圧や糖尿病の頻度が増加するので、脂質目標値に注意する必要がある。

高脂血症とホルモン補充療法 (HRT)

HRTは脂質代謝改善作用をはじめ、多くの抗動脈硬化作用を有し、CVDリスクを低下することとの数多くの観察試験が報告されたため、閉経後高脂血症の第一選択薬とされてきた。しかし、1998年のHeart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS)では虚血性心疾患

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。

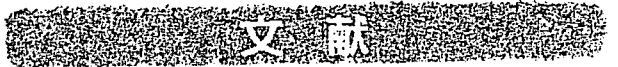
を有する女性へのHRTは冠動脈イベントを有意に増加させると報告され¹³⁾、2002年にはWomen's Health Initiative (WHI)¹⁴⁾により、健康女性に対するHRTが心筋梗塞や脳卒中のリスクを増加することが示された。したがって、現在ではHRTは高脂血症の適応から除外された。しかし、2004年に報告されたWHIではエストロゲン単独投与で冠動脈疾患リスクの増加はないが、脳卒中リスクは黄体ホルモン使用したHRT群と同様に上昇したと報告している¹⁴⁾。これらの結果は酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)が悪影響していると考えられるが、脳卒中はエストロゲン単独でも増加することからエストロゲン自身にも問題があると推測できる。その後しばらくHRTとCVDに関する報告がなかったが、今年になり、いくつかの論文が掲載されている。まずWHIサブ解析の結果によれば、エストロゲン単独群を年齢別に解析してみると、冠動脈疾患リスクのハザード比は50～59歳では0.63と低く、加齢とともにそのリスクが上昇することが示されている¹⁵⁾。さらに23の臨床試験を統計したメタアナリシスによれば、エストロゲン単独あるいはエストロゲン+プロゲステロンを使用した場合、冠動脈疾患リスクのオッズ比は60歳未満では0.68と低値であることが示されている。一方、60歳以上の平均は1.03であり、HRTの施行期間で分類すると、HRT開始後1年未満では1.47と上昇するが、それ以後は0.79と低下することが示されている¹⁵⁾。

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

おわりに

MEGAやFIELD試験により、閉経後高コレステロール血症や高TG血症の治療意義が証明された。したがって、閉経後高脂血症はCVDの重大なリスク因子と考え、スタチンやフィブラートによる積極的な治療が必要となる。

一方、HRTに関する最近の臨床試験によれば、比較的若年女性には動脈硬化に予防的であることが示されている。HRTがCVDリスクを増加した要因として、経口エストロゲン投与による血管炎症促進や血中TG上昇からsmall dense LDLの産生などが考えられる。これらの悪影響は年齢により異なる可能性が考えられるが、詳細な機序解明にはさらなる検討が必要である。いずれにしても現時点ではHRTはCVD予防や高脂血症の適応外である。しかし、近い将来、HRTの適応症例について再度見直される時期がくることを期待したい。

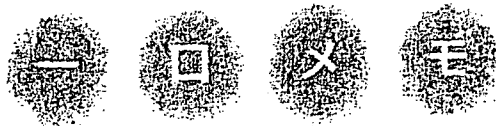


- 1) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 288: 321-333, 2002.
- 2) Hsia J, et al.: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 166:759, 2006.
- 3) Iso H, et al.: Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. Am J Epidemiol 153:490-499, 2001.
- 4) 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, p 9, 2002.
- 5) Ikenoue N, et al.: Small low-density lipoprotein particles in women with natural or surgically induced menopause. Obstet Gynecol. 93:566-570,

- 1999.
- 6) Arca M, et al.: Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. JAMA 271:453-459, 1994.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Wakatsuki A, et al.: Small low-density lipoprotein particles and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. Atherosclerosis. 177:329-336, 2004.
 - 10) Kawano H, et al.: Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. Circ J 70:513-517, 2006.
 - 11) Keech A, et al.: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 366:1849-1861, 2005.
 - 12) Vakkilainen J, et al.: Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). Circulation 107:1733-1737, 2003.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) Salpeter SR, et al.: Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. J Gen Intern Med 21:363-366, 2006.

著者連絡先

(〒480-1195)
 愛知県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



HRTの適応と実際

従来、HRTは更年期障害のみならず、骨粗鬆症、高脂血症やアルツハイマー病予防目的でも積極的に使用されてきた。しかし、大規模臨床試験により、HRTの適応は更年期障害のみに制限され、しかも少量で短期間が推奨されている。一方、最近の臨床データではHRTに肯定的な意見もでており、HRTの適応疾患を定めるにはさらなる検討が必要である。エストロゲン投与の実際としては経口よりも経皮ルートが好ましいことがわかっている。その理由として、経皮投与の場合、経口のような中性脂肪の上昇からくるLDLの小粒子化や血管炎症促進作用、血栓形成傾向などの悪影響が少ないなどが報告されている。

(若槻明彦)

ホルモン補充療法と心血管疾患

Hormone replacement therapy and cardiovascular disease



若槻明彦

Akihiko WAKATSUKI

愛知医科大学産婦人科

◎ホルモン補充療法(HRT)は心血管疾患(CVD)のリスクを低下すると考えられてきたが、大規模臨床試験で逆にリスクを増加することが報告され、HRTの適応が制限されるようになった。しかし、最近発表されたサブ解析でHRTは閉経早期であればCVDリスクを低下するが、高齢になれば逆にリスクを増加することが示された。HRTには、①酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)がHDLや血管内皮に抑制的に作用する、②経口エストロゲンによる中性脂肪(TG)増加がLDLを小粒子化する、③血管炎症に促進的に作用する、などの悪影響があることがわかっている。一方、経皮的エストロゲン投与や経口エストロゲンの減量、また天然型プロゲステロンの使用でこれらの悪影響を回避できることが示されている。したがって、HRTを施行する際には、エストロゲンの投与ルートや投与量、プロゲステロンの種類さらにはHRTの投与時期を考慮する必要がある。



Key word エストロゲン，閉経後女性，心血管疾患

Framingham Study やわが国の疫学成績によれば、平均閉経年齢である50歳以後に心血管疾患(CVD)の発症率が上昇し、70歳以後で男性のリスクとほぼ同率になることが示されている¹⁾。したがって、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推測される。ホルモン補充療法(HRT)〔「サイドメモ」参照〕は、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、接着分子低下作用、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といわれてきた。しかし、2002年のWomen's Health Initiative(WHI)²⁾により、HRTはCVDリスクを逆に増加すると報告され、HRTの施行が制限されるようになった。しかし、わが国でHRTを受けていたほとんどの症例は更年期障害の治療目的で、閉経後女性のQOLに多大なる悪影響を及ぼしている。このように現在、HRTの実際について混乱した状態にある。WHIについては対象者年齢が高齢で、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が指摘されていた。実際に最近発表さ

れたWHIのサブ解析では、60歳未満でのHRTは冠動脈疾患リスクを減少するが、60歳以上では逆

サイド
メモ

ホルモン補充療法(HRT)とは

更年期周辺になると卵巣機能の衰えからエストロゲン濃度が低下し、ホットフラッシュや発汗などの症状が発症する。HRTは更年期障害にはきわめて効果的であることから、多くの患者に使用されるようになった。投与方法としては子宮摘出後の患者にはエストロゲン単独投与がよいが、子宮を有する女性の場合、エストロゲンを単独投与すると子宮内膜癌の発生が増加するために少量の黄体ホルモン併用の必要がある。一方、さまざまな研究によりエストロゲンには更年期障害の緩和以外にも骨量増加から骨折予防効果や動脈硬化抑制作用を有することが明らかにされ、とくに虚血心疾患の多い欧米ではその予防目的で30~40%の閉経後女性がHRTを使用するようになった。しかし、2002年の大規模臨床試験により、その効果が否定されたため現在までHRTの使用について躊躇する症例が多くなっている。

にリスクを増加することが示されている³⁾。

本稿では、HRTのCVDリスクに対する悪影響や今後の具体的なHRTの方法について概説する。

HRTとCVDの歴史

1. Nurses Health Study⁴⁾

アメリカの看護師を対象に行ったアンケート調査であり、HRTによる冠動脈疾患と脳卒中の死亡に関する相対危険度はそれぞれ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。これらの結果をもとに、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、アメリカでHRTが広く普及するようになり、わが国でもこのころからHRTについての理解が徐々に深まりはじめた。

2. Estrogen/Progestin Interventions Trial (PEPI)試験⁵⁾

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チ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チ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。結合型エストロゲン(CEE)はLDLコレステロール(LDL-C)を低下し、HDLコレステロール(HDL-C)を増加するが、MPAはCEEのHDL-Cの増加作用を相殺する一方、天然型プロゲスチンには相殺作用がないことも示された。したがって、脂質代謝という観点からみて天然型プロゲスチンの使用が適切であると結論している。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“虚血性心疾患の一次予防に関し、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、アメリカでは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、信頼性に関してはいまだ疑問点が残された。そこで、無作為化した前向

きの二重盲検試験での結果が必要とされ、このころすでに開始されていたWHIやHeart and Estrogen/Progestin Study(HERS)の結果に期待が寄せられた。

3. HERS⁶⁾

冠動脈疾患を有する女性を対象とし、CEE 0.625 mg+MPA 2.5 mg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は無作為化・二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、従来報告とはまった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の二次予防としての使用は推奨しない”と従来とはまったく逆の勧告を出した。

4. WHI(CEE+MPA投与群)²⁾

アメリカのNational Institute of Health(NIH)は更年期以後のアメリカ女性の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・二重盲検法で行われた。HRT群はCEE 0.625 mg+MPA 2.5 mgの合剤を1錠/dayの連続投与で行った。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。しかし、後述するCEE単独群では悪影響が認められず、試験を継続することとなった。HRT群における解析結果では全死亡率やすべての癌の発症は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ると、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(図1)、総合的にはHRTによるリスクがベネフィットを上まわると判定された。したがって、HRTのCVDに対する一次予防についても否定的な結果となり、AHAは“HRTはCVDの一次およ

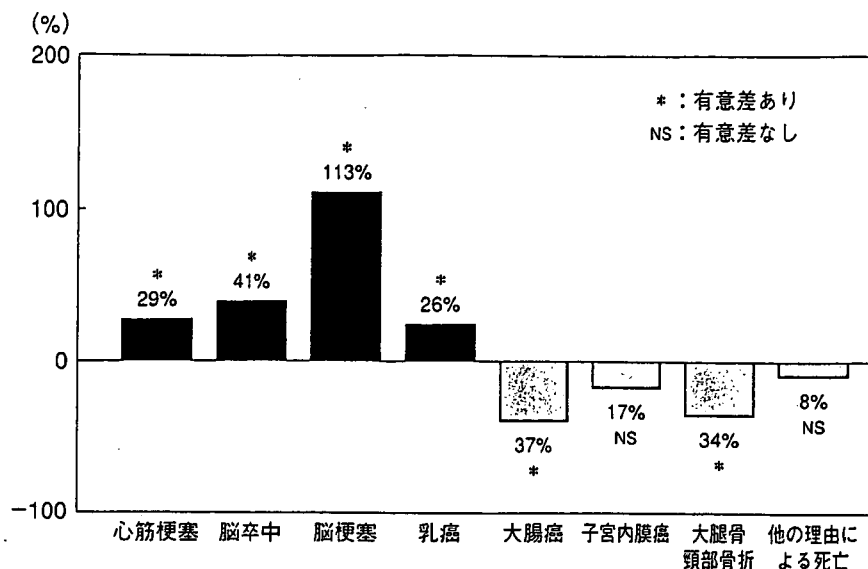


図 1 Women's Health Initiative (WHI) の試験解析結果

び二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 の成績はわが国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 の適応症例がかなり制限されるようになった。

5. WHI (CEE 単独投与群)⁷⁾

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

6. 最近報告された HRT と冠動脈疾患リスクに関する臨床試験

WHI のサブ解析によると、冠動脈疾患リスクのハザード比はエストロゲン投与年齢が 50~59 歳では 0.63 と低く、加齢とともにそのリスクは増加することが示されている³⁾(図 2)。さらに、23 の臨床試験を統計したメタアナリシスによれば、エストロゲン単独あるいはエストロゲン+プロゲステロンを使用した場合、冠動脈疾患リスクのオッズ比は 60 歳未満では 0.68 と低値であることが示されている。一方、60 歳以上の平均は 1.03 であり、HRT の施行期間で分類すると、HRT 開始後 1 年未満では 1.47 と上昇するが、それ以後は 0.79

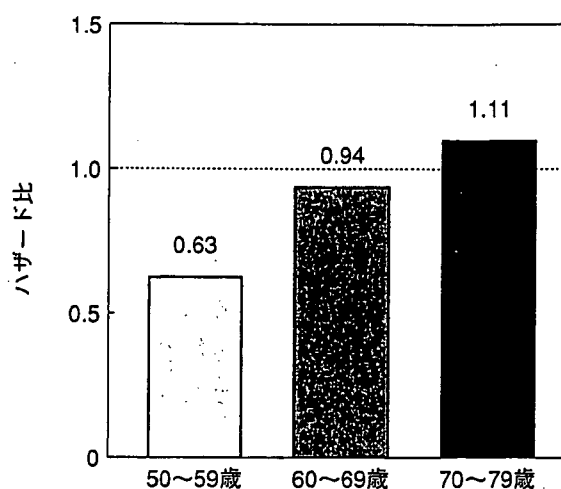


図 2 結合型エストロゲン投与による冠動脈疾患リスク (WHI サブ解析, 2006)

と低下することが示されている⁸⁾。

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、著者らの検討により LDL を超悪玉の小型 LDL に変化させることを明らかにした⁹⁾。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、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。

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。著者ら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^{10,11)}。したがって、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。

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

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, 5.0 mg の 3 群に分別して 3 カ月間連続投与すると、血管内皮機能と 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いずれも低下させることが示された¹²⁾。したがって、MPA は血管内皮と HDL-C に抑制的に作用することが明らかになった。

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を減量する、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 0.625 mg と 0.3125 mg の連日投与さらには経皮エストロゲン 0.72 mg の隔日投与を 3 カ月間行い、下記のパ

ラメータを比較検討した。

① 脂質および LDL 粒子サイズ……CEE 0.625 mg の場合、LDL-C は低下し、HDL-C は増加する。CEE 0.3125 mg の場合は HDL-C には変化がないが、LDL-C は同様に低下した。したがって、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 は酸化されやすい小型に変化し、エストロゲンの抗酸化作用に相殺的に作用する。CEE 0.3125 mg では TG の増加や LDL の小粒子化はなく¹³⁾、経皮エストロゲンでは逆に TG は低下し、LDL は大型化した¹⁴⁾。このため、エストロゲンの抗酸化作用が発揮でき、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 0.625 mg 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。したがって、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 0.3125 mg では血管炎症マーカーや MMP, TIMP に影響せず¹⁵⁾、経皮エストロゲンでは CRP を低下させ、TIMP-1 上昇させることが示された¹¹⁾。したがって、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。

③ 血管内皮機能……3 群について血管内皮機能と平滑筋機能の指標である 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。したがって、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¹⁶⁾。したがって、