

エストロゲンに併用するプロゲスチン製剤としては合成型プロゲスチン製剤に代わり天然型プロゲスチンが考慮されるべきである。

### 3. 閉経後早期でのHRT開始

WHIのサブ解析やメタアナリシスの成績から、HRTは50歳代に開始すれば冠動脈疾患リスクの低下が期待できるが、WHIのように対象患者の年齢が60歳以上の場合、逆にリスクが上昇すると推測できる。したがって、HRTの開始時期は閉経後早期が望ましいと考えられる。

### おわりに

2002年のWHIの報告以来、現在HRTを受けている女性のみならず医療従事者までがHRTの開始、継続に不安をもっており、HRTを断念した症例も少なくない。しかし、最近の研究によりHRTのCVDに対する短所が明確になり、従来行ってきたHRTの改善策もかなり具体化してきた。また、WHIサブ解析などからHRT開始時期を考慮すればCVDリスクを低下できることもわかってきた。しかし、現段階ではHRTはCVDリスク低下目的での適応とはならない。今後は日本人を対象としたさらなる臨床的検討を加え、CVDリスクの低下が可能なHRTの確立が望まれる。

### 文献

- 1) Kannel, W. B. et al. : *Ann. Intern. Med.*, 85 : 447-452, 1976.
- 2) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : *JAMA*, 288 : 321-333, 2002.
- 3) Hsia, J. et al. : *Arch. Intern. Med.*, 166 : 357-365, 2006.
- 4) Stampfer, M. J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 325 : 756-762, 1991.
- 5) The Writing Group for the PEPI Trial : *JAMA*, 273 : 199-208, 1995.
- 6) Hulley, S. et al. : *JAMA*, 280 : 605-613, 1998.
- 7) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : *JAMA*, 291 : 1701-1712, 2004.
- 8) Salpeter, S. R. et al. : *J. Gen. Intern. Med.*, 21 : 363-366, 2006.
- 9) Wakatsuki, A. et al. : *Obstet. Gynecol.*, 90 : 22-25, 1997.
- 10) Wakatsuki, A. et al. : *Circulation*, 105 : 1436-1439, 2002.
- 11) Wakatsuki, A. et al. : *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23 : 1948-1949, 2003.
- 12) Wakatsuki, A. et al. : *Circulation*, 104 : 1773-1778, 2001.
- 13) Wakatsuki, A. et al. : *Circulation*, 108 : 808-813, 2003.
- 14) Wakatsuki, A. et al. : *Circulation*, 106 : 1771-1776, 2002.
- 15) Wakatsuki, A. et al. : *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24 : 571-576, 2004.
- 16) Gerhard. M. et al. : *Circulation*, 98 : 1158-1163, 1998.

\* \* \*

## IV. 脂質代謝異常の臨床 高脂血症

### 高脂血症の管理と治療 特殊療法

### ホルモン補充療法

Hyperlipidemia and hormone replacement therapy

若槻明彦

**Key words** : 閉経後女性, エストロゲン, ホルモン補充療法, 高脂血症

#### はじめに

閉経後のホルモン補充療法(HRT)は、ほてりや発汗などに代表される更年期障害の治療を中心に施行されていたが、脂質代謝改善作用をはじめとする多くの抗動脈硬化作用を有することから、心血管疾患(CVD)の死亡率が高い欧米では30-40%の閉経後女性がCVD発症予防の目的でHRTを使用してきた。しかし、2002年に発表されたWomen's Health Initiative(WHI)により<sup>1)</sup>、HRTは心筋梗塞や脳卒中などのCVDリスクを増加するといったこれまでとは全く逆の報告がなされ(図1)、HRTの適応疾患が制限されるようになった。実際に著者らは、HRTは脂質代謝に好ましい効果を有するが、経口エストロゲンがトリグリセリド(TG)を上昇させたり<sup>2)</sup>、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HDLコレステロールを低下させたりする悪影響も有することも明らかにしている<sup>3)</sup>。一方、2006年のWHIサブ解析によれば、HRTの開始年齢を考慮すれば冠動脈疾患リスクを低下できるという内容であり<sup>4)</sup>、現時点でHRTがCVDリスクにどのような影響を与えるかについての明確な結論はない。

本稿ではHRTが脂質代謝に与える影響と高脂血症に対する今後のHRTのあり方について

概説する。

#### 1. HRTが脂質代謝に与える好影響

##### a. エストロゲンの脂質代謝改善作用

経口エストロゲンは閉経後に減少した肝のLDL受容体を再度増加させ<sup>5)</sup>、中間比重リポ蛋白(IDL)からLDLへの変換をつかさどる肝性リパーゼ(H-TGL)活性を抑制することから<sup>6)</sup>、血中LDL濃度を低下させると考えられる。一方、H-TGLはHDLを肝に運搬する作用も有するので、H-TGL活性の抑制は血中HDLの増加にもつながる<sup>7)</sup>。

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>8)</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<sup>9)</sup>。

##### b. エストロゲンの抗酸化作用

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

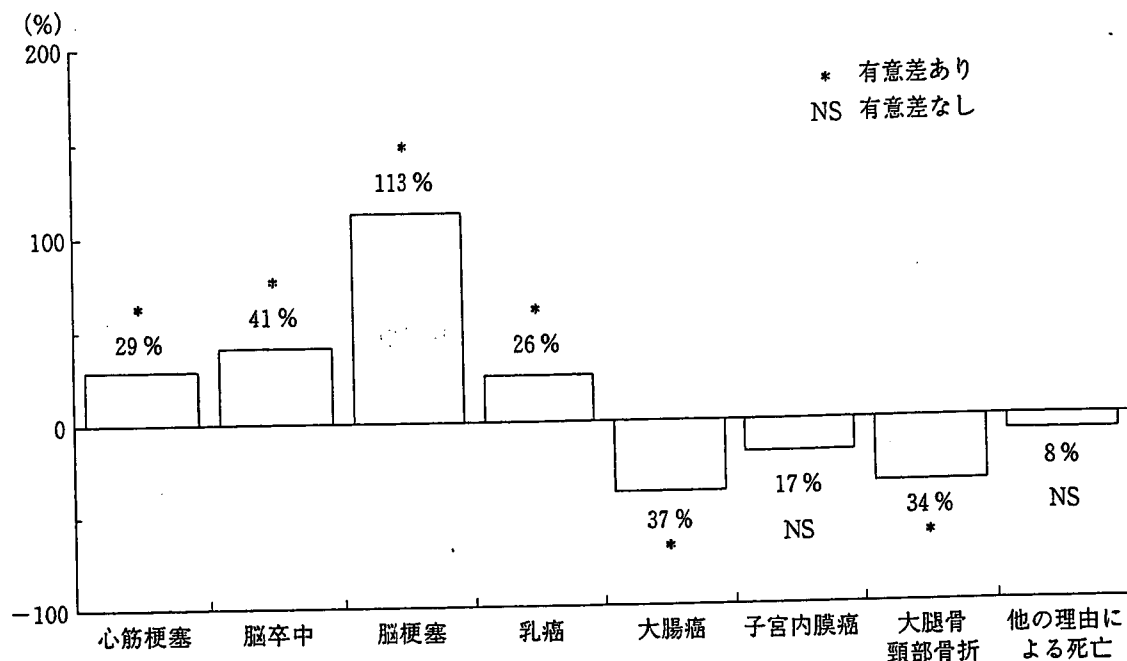


図1 Women's Health Initiative の試験解析結果

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>10)</sup>。したがって、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を有する。著者らはエストロゲン補充がLDLやHDLの被酸化性を抑制することを証明している<sup>11)</sup>。

## 2. HRTが脂質代謝に与える悪影響

### a. エストロゲンによるTG増加とLDL小粒子化

経口エストロゲンはLDLを減少し、HDLを増加させる一方、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、最近の著者らの検討により、エストロゲンにより増加したTGがLDLを小粒子化することがわかっている<sup>2)</sup>。更にエストロゲンによるTG増加が実際にatherogenicかどうかを検討し、TG増加の少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になることが明らかにされている<sup>12)</sup>。

### b. 酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)と脂質代謝

子宮を有する女性には子宮内膜癌の予防目的で、エストロゲンにプロゲステン製剤の併用が必要である。MPAが脂質代謝に与える影響を検討した成績によると、エストロゲンで低下したLDLコレステロールは、MPAを併用しても同様の低下を認めることから、MPAのLDLコレステロール濃度への影響は否定的と考えられる。一方、HDLコレステロールはLDLコレステロールの場合とは異なり、エストロゲン投与で上昇するが、MPAの併用量と用量依存的に減少することが明らかにされている<sup>3)</sup>。すなわちMPAはエストロゲンのHDLコレステロール増加作用に相殺的に作用すると考えられる。

## 3. これからのHRTのあり方

### a. 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、経皮エストロゲンでは、変化ない～減少すると

報告されている。したがって、経皮エストロゲンではLDLの小粒子化が回避できる可能性が示唆される。著者らの行った経口と経皮のエストロゲン補充の比較試験によれば、経皮の場合にはTGは減少することから、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>13)</sup>。したがって、経皮にすることにより、LDLの小粒子化という経口投与の悪影響を回避できることが示された。

#### b. 低用量の経口エストロゲン補充療法

現在、経口エストロゲンのほとんどは結合型エストロゲン(CEE)0.625mgが用いられている。しかし、最近の報告によれば、脳卒中の相対危険率はCEEの量と用量依存的に増加するが、0.3mgの低用量で逆に低下することが示されている。更に糖尿病患者における心筋梗塞の相対危険率も同様にCEEの量と用量依存的に増加することがわかっている。したがって、経口エストロゲン量を減量することで、エストロゲンの悪影響を回避できる可能性がある。著者らの行ったCEE 0.625mgと0.3125mgの比較試験によれば、CEE 0.3125mg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から、低用量にするとLDLの小粒子化がなく、エストロゲンの抗酸化作用が発揮できると考えられる<sup>14)</sup>。

このように元来、高TG血症を有する症例やCEE 0.625mg/日でTGが増加する症例には、経皮HRTや低用量HRTが適応になる可能性がある。

#### c. 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コレステロールを低下させる。一方、micronized progesteroneのような天然型プロゲステロン製剤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<sup>15)</sup>。したがって、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おらず、MPAに頼らざるを得ないが、合成型プロゲス

チン製剤のなかでもアンドロゲン作用の少ないプロゲステロン製剤を選択すべきと考えられる。

## 4. 最近発表されたエストロゲンとCVDに関する報告

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、加齢とともにその比は上昇することが示されている<sup>4)</sup>(図2)。更に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<sup>16)</sup>(図3)。

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、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

2005年に報告されたManagement of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study(MEGA) StudyやThe Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes(FIELD)試験により、閉経後高コレステロール血症や高TG血症の治療効果が証明され、スタチンやフィブラートによる積極的な治療の重要性が確認された。一方、HRTに関しては、2002年のWHI報道以来、CVDの適応からははずれている。しかし、今年のWHIサブ解析によれば、高齢ではエストロゲンの悪影響が出るが、閉経後早期であれば、むしろ好影響が期待できるとの結果であった。事実WHIの平均年齢は67歳と比較的高齢である一方、我が国でのHRT施行年齢はほとんどが50歳代とほぼ至適年齢である。しかし、現時点で

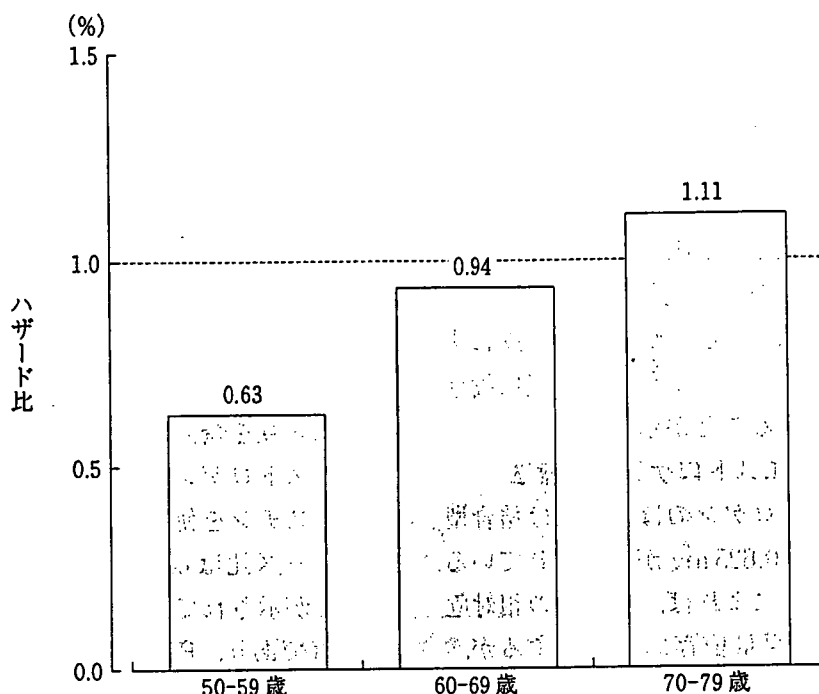


図2 結合型エストロゲン投与による冠動脈疾患リスク (WHI サブ解析, 2006)

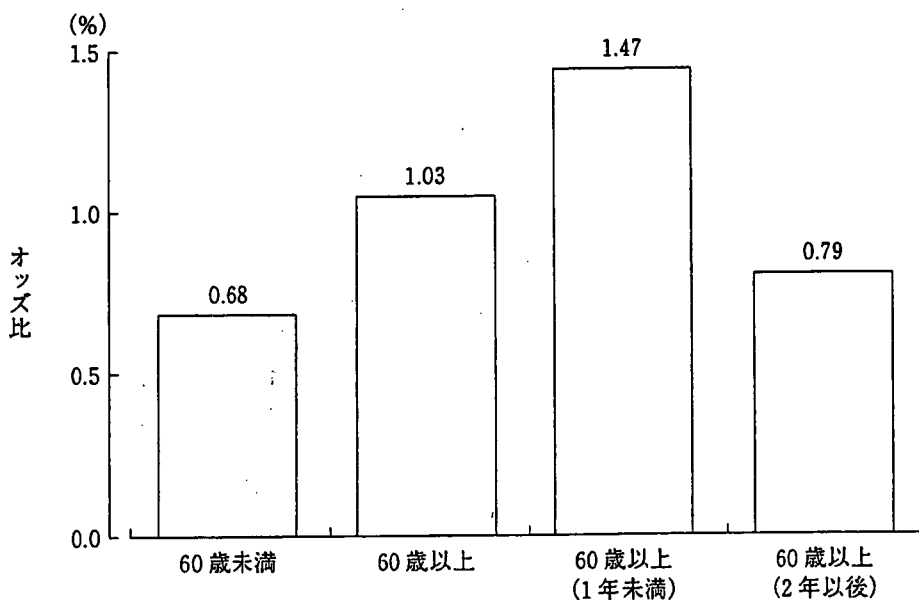


図3 エストロゲン単独あるいはエストロゲン+プロゲステンによる冠動脈疾患リスク

はまだHRTは高脂血症の積極的適応とはならない。今後、HRTの投与ルートや投与量更には投与年齢を考慮すれば、CVDリスクを低下で

きるHRTが確立できる可能性があり、更なる研究が必要である。

## 文 献

- 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) Wakatsuki A, et al: Estrogen-induced small low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 91: 234-240, 1998.
- 3) Wakatsuki A, et al: Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 104: 1773-1778, 2001.
- 4) Hsia J, et al; Women's Health Initiative Investigators: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 166: 357-365, 2006.
- 5) Arca M, et al: 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) Wakatsuki A, Sagara Y: Effects of continuous medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism in postmenopausal women receiving estrogen. *Maturitas* 25: 35-44, 1996.
- 8) Marcovina SM, Morrisett JD: Structure and metabolism of lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 6: 136-145, 1995.
- 9) Shlipak MG, et al: Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 283: 1845-1852, 2000.
- 10) Nagano Y, et al: 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.
- 11) Wakatsuki A, et al: Effects of estrogen on susceptibility to oxidation of low-density and high-density lipoprotein in postmenopausal women. *Maturitas* 28: 229-234, 1998.
- 12) 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.
- 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* 106: 1771-1776, 2002.
- 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* 108: 808-813, 2003.
- 15) 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.
- 16) 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.

[メタボリックシンドローム 3]

# 閉経後の高トリグリセリド血症

—FIELDスタディが教えるもの

若槻 明彦\*

## はじめに

女性の場合、閉経年齢を過ぎるとLDLが蓄積し、心血管疾患のリスクが高くなることが報告されているが、トリグリセリド(TG)についてはあまり注目されてなかった。しかし近年、血中TG値が高値になると、LDLの小粒子化やレムナントの増加、善玉のHDLコレステロールの減少、血栓症の増加など動脈硬化に悪影響を及ぼすことがわかってきた。本稿では女性の高TG血症の頻度や冠危険因子、閉経後の脂質代謝特性、さらにはフェノフィブラートで最近行われた臨床試験の成績とその解釈について概説する。

## 高トリグリセリド血症の頻度

高TG血症の男女間の頻度の差異をみると、基本的には男性が高率であり、70歳以下では35%前後で推移する。一方、女性の場合は、閉経年齢である50歳前後からその頻度は急増し、25%程度まで上昇する(図1)。閉経後の高TG血症の増加は、内臓脂肪の蓄積のため遊離脂肪酸が増加し、肝臓内でのTG合成が高まるためといわれている。

## 高トリグリセリド血症と冠危険因子

### 1. 低HDLコレステロール血症

HDLは血管内皮下の泡沫細胞内に含まれた多

量のコレステロールを血管壁外に汲み出す脱泡沫化作用を有し、動脈硬化に抑制的に作用する。血中TG濃度が高値になると、HDLコレステロール濃度が低値になることが知られている。これには2つの機序が考えられる。まずVLDLなどのTGリッチ蛋白がリポ蛋白リパーゼ(LPL)によって代謝される過程でHDLが産生されるが、LPL活性低下が要因で高TG血症を発症する場合には、VLDLの代謝が遅延するためHDL産生が減少する。また、HDL粒子内のTGとコレステロールエステル(CE)は、コレステロールエステル転送蛋白によってほかのリポ蛋白粒子と受け渡しが行われる。血中TGが高値になるとこの脂質転送が活性化し、HDL粒子はTGが豊富になる代わりにCEが少なくなる。

### 2. 高レムナント血症

レムナントはTGリッチリポ蛋白の中間代謝物であるため、高TG血症と高レムナント血症は密接に関連する。レムナントの特徴としてはLDLとは異なり、酸化変性を受けることなくマクロファージに取り込まれ、泡沫化する点である。また、動脈壁内に取り込むコレステロールの量はLDLよりも多いともいわれており、高レムナント血症は動脈硬化の重大なリスク因子となる。

### 3. Small dense LDL粒子の増加

従来から血中TG値が高値になるとLDLサイズが小型化することが知られていた。この機序には3つの機序が考えられる。まず血中TG値が上昇するとリポ蛋白間での脂質転送が活性化し、TG-

\* 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)

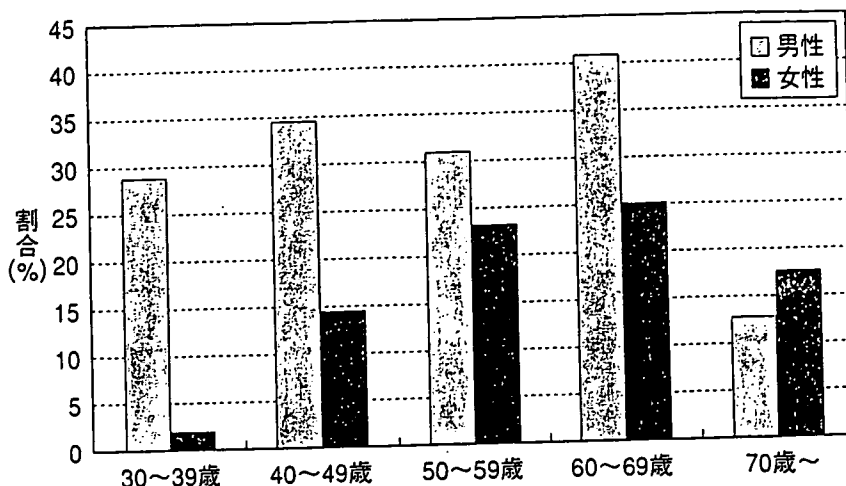


図1 空腹時における性別高トリグリセリド血症者の割合  
(厚生労働省：第5次循環器疾患基礎調査，2002)

rich CE-poorLDL粒子となる。次にリパーゼの存在下でLDL内のTGが加水分解するためLDLの深層脂質濃度が減少し、サイズが減少する<sup>1,2)</sup>。Small dense LDL粒子は、血中では肝のLDL受容体との親和性に乏しいためLDLを肝内に取り込みにくく、血中に停滞しやすい<sup>3)</sup>。また、血管内皮下では活性酸素に容易に酸化変性されるためマクロファージに貪食され、泡沫細胞に変化しやすい<sup>4)</sup>。さらには血管内皮を直接傷害することも知られており<sup>5)</sup>、大型LDLよりも動脈硬化に促進的であり、超悪玉LDLと呼ばれている。

#### 4. 血液凝固・線溶

高TG血症の場合、TG値は第Ⅶ、X凝固因子や活性型PAI-1と正の相関があることがわかっている。メタボリック症候群では増加した内臓脂肪から分泌されるTNF- $\alpha$ がTG上昇に働き、PAI-1は線溶系抑制に働く。また、高TG血症はフィブリノーゲンからトロンビンへの生成促進やプラスミン活性低下をきたすことが報告されている。したがって、高TG血症では血栓形成が促進される。

#### 閉経後の脂質代謝特性

自然閉経や両側卵巣摘出によりエストロゲン濃度が低下すると血中LDL粒子数が増加する<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。次にLDLの律速酵素の1つであるLPL活性がエストロゲン濃度の低下により亢進する<sup>6)</sup>。したがって、低エストロゲン環境の女性においては、LPL活性の亢進によるLDL合成系の亢進と、LDL受容体減少による異化系の低下が原因で血中にLDLが蓄積すると考えられる。

TG値も低エストロゲン環境女性で高値を示す<sup>6)</sup>。われわれの検討により閉経後の高TG血症がLDLを小粒子化することがわかっている。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コレステロールは有経女性に比較し、pattern A、Bいずれの群も高値を示したが、pattern Bの閉経後女性では、TGが高値で、LDLの被酸化性は亢進していた。したがって、閉経後のTGの増加により小型化されたLDLは、活性酸素に容易に酸化されやすいLDL粒子であることが示された。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、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なった<sup>8)</sup>。

#### FIELD Trial<sup>9)</sup>

The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Trial<sup>9)</sup>とは、軽度の高TG血症を呈するⅡ型糖尿病患者を対象として



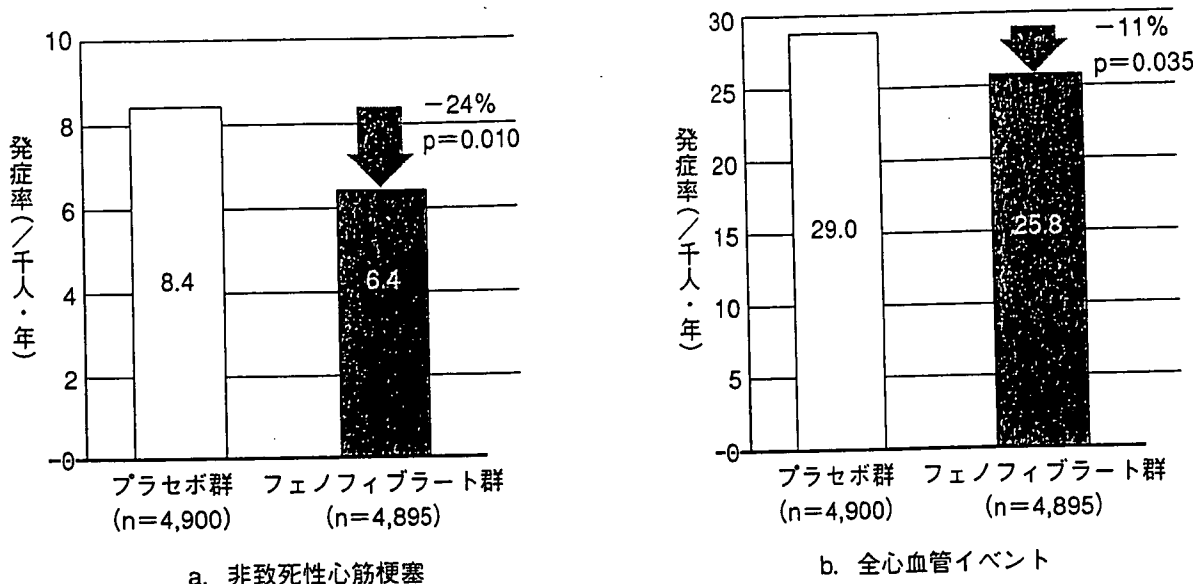


図2 FIELD試験  
(The FIELD study investigators. Lancet, 2005)

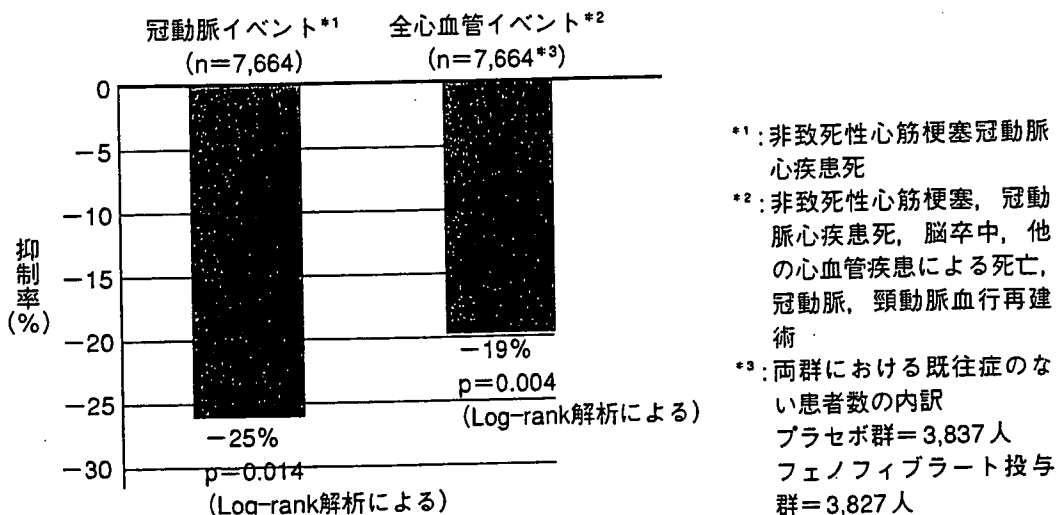


図3 FIELD試験——次予防効果 (既往症のない患者での結果)  
(Early online publication. Lancet, 2005)

フェノフィブラートを投与し、心血管疾患リスクについて検討した試験である。その結果、非致死性心筋梗塞と全心血管イベントはそれぞれ24%、11%低下することが示された(図2)。また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それぞれ25%、19%とさらなる低下が認められており(図3)、この結果、血行再建術の施行率も有意な減少がみられている。さらに最近のサブ解析の結果、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(図4)。この理由についてははっきりしないが、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と解釈するべきである。これらのFIELD試験の結果は、フィブラートのTG低下作用のみならず、血管内皮機能改善作用や糖質代謝改善作用、LDL粒子径の大型化など多面的作用の効果と考えられる。事実、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<sup>10)</sup>。

### おわりに

従来、女性の高コレステロール血症や高TG血

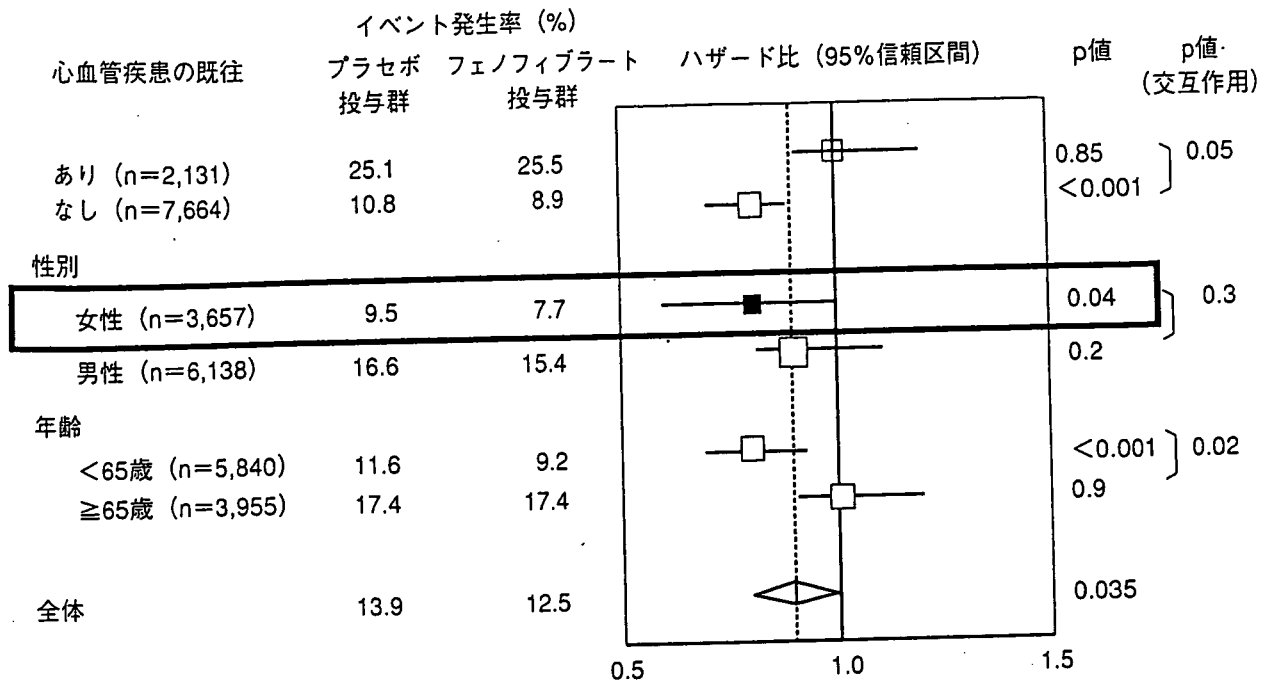


図4 FIELD試験—全心血管イベント (層別解析)  
(The FIELD study investigators. Lancet, 2005)

症の必要についての明確な結論がなかった。特にTGに関してはコレステロールほど重きが置かれてなかったが、最近ではメタボリック症候群が注目されはじめ、高TG血症の治療意義も重要視されるようになってきた。しかし、高TG血症の積極的治療を示唆するエビデンスには未だ乏しかった。今回のフェノフィブラートを用いたFIELD試験の結果は、糖尿病を伴った閉経後女性におけるTG低下療法の有益性を証明するものと考えられる。女性の場合は50歳を過ぎると内臓脂肪の増加から高TG血症の頻度が上昇することから、閉経後の脂質スクリーニングを積極的に推奨し、心血管疾患の発症予防を積極的に行うべきである。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Vakkilainen J, Makimattila S, Seppala-Lindroos A, et al : Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. *Circulation* 102 : 716-721, 2000
- 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, Ikenoue N, Shinohara K, et al : Small low-density lipoprotein particles and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 177 : 329-336, 2004
- 9) 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
- 10) Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, 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

## 〈HRT コンセンサスミーティング 2〉

# 心疾患に対する HRT の位置づけ

愛知医科大学産婦人科

若 槻 明 彦

### はじめに

ホルモン補充療法 (HRT) に抗動脈硬化作用があることが多くの観察試験で証明されたため、心血管疾患 (CVD) の死亡率の高い米国ではその予防目的で 30~40% の閉経後女性が HRT を受けるようになった。しかし、1998 年の Heart and Estrogen/Progestin Study (HERS)<sup>1)</sup> や 2002 年の Women's Health Initiative (WHI)<sup>2)</sup> により、従来とは逆に CVD リスクを増加することが示された。このため閉経後女性を対象として積極的に推奨されてきた HRT はデメリットがメリットを上回ると判断され、適応が制限されるようになった。一方、WHI のサブ解析が最近発表され、60 才以上の HRT は冠動脈疾患リスクを増加するが、60 才未満での HRT は逆にリスクを低下することが報告され<sup>3)</sup>、HRT の作用には年齢が大きく影響することが示された。

本項では最近の臨床試験や我々の研究成果を踏まえて、HRT の弱点を回避できるこれからの具体的な方法について概説する。

### 1. CVD リスクに関する HRT の臨床試験

#### (1) Nurses Health Study<sup>4)</sup>

米国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た。これらの臨床試験により、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。

#### (2) Estrogen/Progestin Interventions Trial (PEPI) 試験<sup>5)</sup>

PEPI 試験はエストロゲンのみならずプロゲステ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り、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 HERS や WHI の結果に期待がよせられた。

#### (3) HERS<sup>1)</sup>

虚血性心疾患を有する女性を対象とし、HRT 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 群は脂質代謝改善作用を有することが示されたが、従来の報告とは全く異なり、最初の数年間に限ってイベント発生の増加を認めた。このため 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。

(4) WHI (エストロゲン+黄体ホルモン投与群)<sup>2)</sup>

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。エストロゲンと黄体ホルモン併用のHRT群における解析結果では、HRT群で心筋梗塞が29%、脳卒中が41%、肺塞栓症が113%増加している。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。

(5) WHI (エストロゲン単独投与群)<sup>6)</sup>

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。

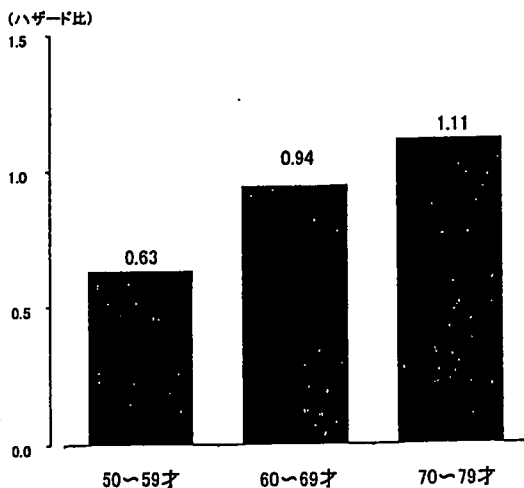
(6) WHI サブ解析<sup>3)</sup>

エストロゲン単独投与が冠動脈疾患に与える影響について、年齢別に検討したサブ解析が2006年に報告された。その結果、年齢が50から79才までいずれの年齢においてもHRTは冠動脈疾患リスクを増加せず、50~59才の女性ではそのリスクを低下することが示されている(図1)。

(7) HRTと冠動脈疾患のメタ解析<sup>7)</sup>

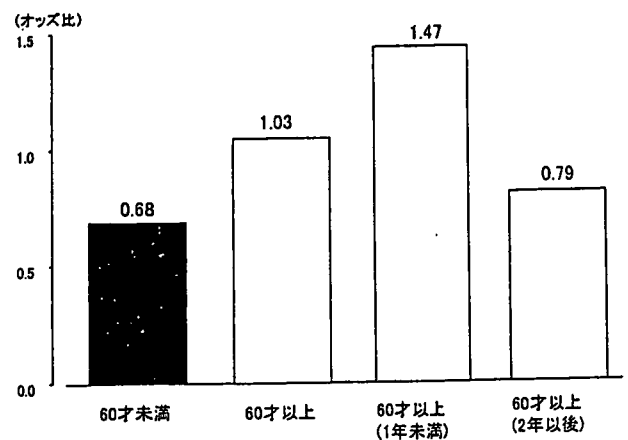
23の臨床試験のなかで39,049人のエストロゲン単独あるいはエストロゲンにプロゲステロン併用した女性を対象とし、冠動脈疾患リスクを検討した試験である。

WHIサブ解析と同様に60才未満では冠動脈疾患リスクは低下するが、60才以上では差がないことが示されている。また、60才以上のなかでは、HRT開始後1年未満であればそのリスクは増加するが、2年以後であれば低下することも示されている(図2)。



(Writing group for the WHI Investigators. Arch Intern Med, 2006)

図1 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)



(Salpeter SR et al. J Gen Intern Med. 2006)

図2 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)

これらの臨床試験の結果から、閉経後10年以上経過してすでに動脈硬化が存在する症例へのHRTはCVDリスクを上昇させるが、閉経早期の比較的若年齢では逆に抗動脈硬化的に作用すると推測される。

2. HRTのCVDリスクに対する悪影響

経口エストロゲンによる中性脂肪(TG)の増加がLDLを超悪玉の小型粒子に変化させたり<sup>8)</sup>、血管炎症に促進的に作用することがすでに明らかにされている<sup>9)</sup>。そこで経口エストロゲンのLDL粒子径や血管炎症マーカーに与える影響を60才以上と未満群に分別して検討した。

上と未満群に分別して検討した。

(1) TGとLDL粒子径

60歳以上、未満いずれの群とも経口エストロゲン投与によりTGは有意に増加し、LDL粒子径は有意に減少した(図3)。しかし、TGとLDL粒子径の変化量は60歳以上群が60歳未満群に比較し、有意に大であった(図4)。従って、60才以上の女性に経口エストロゲン投与を投与するとTGは容易に上昇し、悪玉の小型LDLに変化しやすいたことが示唆された。なぜ、60才以上でTGが上昇しやすいかはリパーゼなど酵素活性のさらなる検

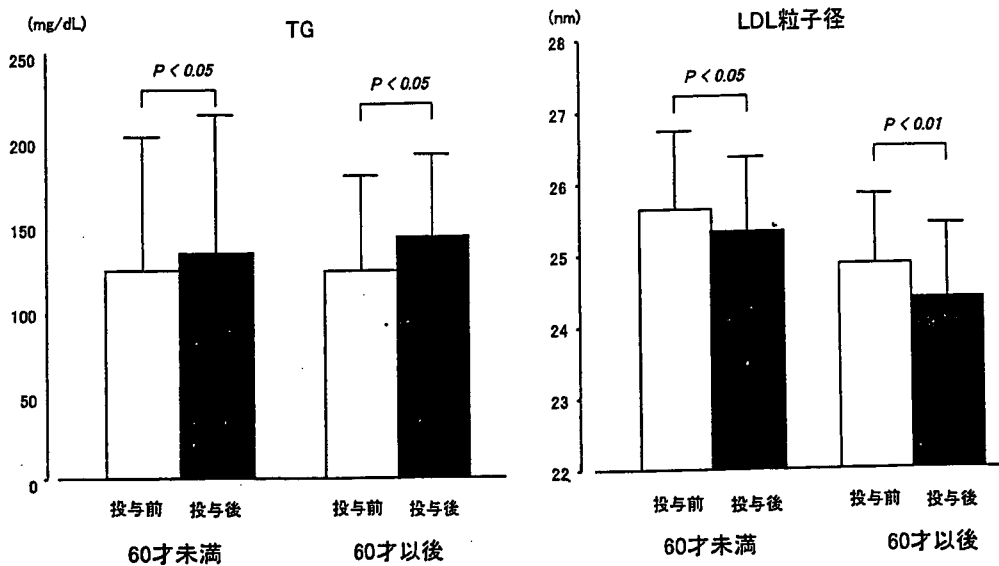


図3 経口エストロゲンによるTGとLDL粒子径の変化

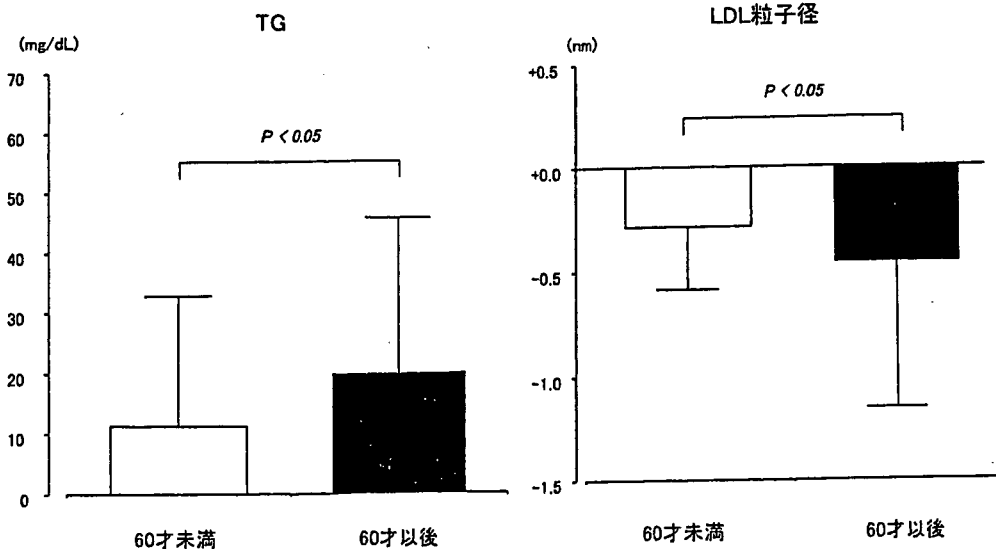


図4 経口エストロゲンによるTGとLDL粒子径の変化量

討が必要である。

(2) 血管炎症マーカー

60歳以上、未滿いずれの群とも経口エストロゲンにより高感度CRP、血清アミロイド蛋白Aは有意に増加し(図5)、増加量は両群とも差がなかった(図6)。従って、経口エストロゲン投与による血管炎症マーカーの上昇には年齢で差がないことが確認された。しかし、若年で動脈硬化巣がない場合には血管炎症の影響はあまりないと考えられるが、加齢で動脈硬化巣が存在する場合に血

管炎症が促進されると、matrix metalloproteinaseなどの蛋白分解酵素が産生され、血管内との境にある線維性被膜が脆弱化し、破綻しやすくなる。従って、臨床的に比較的高齢者で動脈硬化巣を有する女性に経口エストロゲンを投与すると、血管炎症の促進から急性冠症候群を発症しやすくなると推測される。

3. CVD リスクに対する対策

我々は経口エストロゲン量の低用量化や、経皮エストロゲンを使用することでTG上昇からの

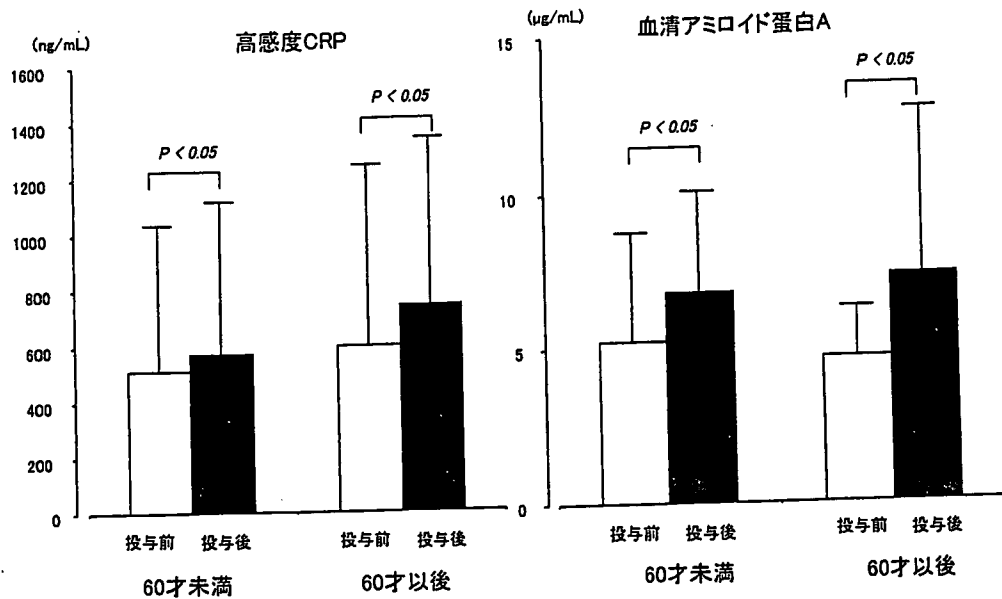


図5 経口エストロゲンによる高感度CRPと血清アミロイド蛋白Aの変化

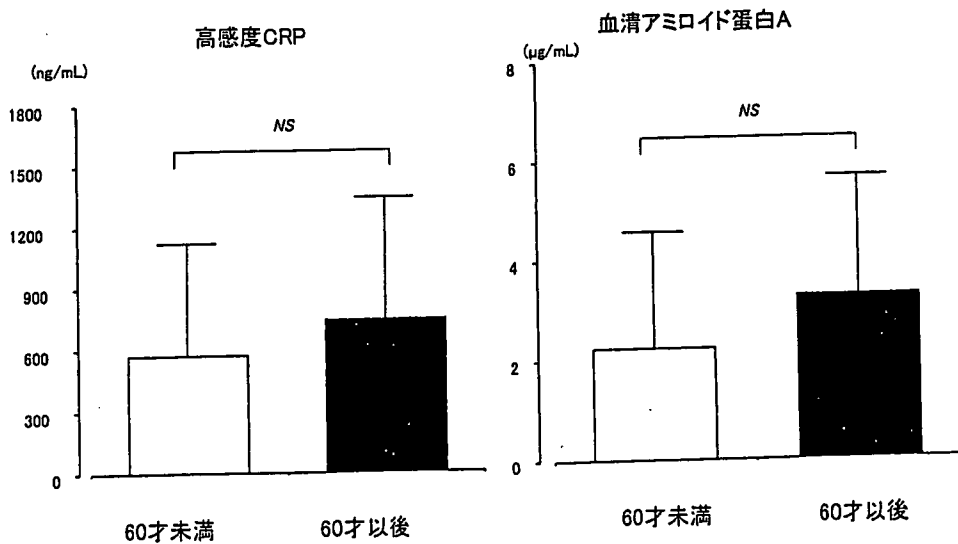


図6 経口エストロゲンによる高感度CRPと血清アミロイド蛋白Aの変化量

LDL小粒子化や血管炎症促進作用などの悪影響を回避できることを証明している<sup>10)11)</sup>。また、経皮エストロゲンは経口とは異なり、線溶凝固系に影響が少ないため、血栓症リスクも少なくなることも報告されている<sup>12)</sup>。

従って、HRT施行する場合、60才未満の女性には従来の経口エストロゲンでもよいが、60才以後の女性の場合には経口エストロゲン量の低用量化や、経皮エストロゲンを推奨するべきと考えられる。

#### おわりに

従来、HRTは更年期障害以外に骨粗鬆症や動脈硬化疾患にも使用されていたが、2002年のWHI以後、HRTの適応疾患がかなり制限され、更年期障害のみとなった。しかし、WHIサブ解析など最近の臨床試験によると、HRTの施行年齢がかなり影響していることがわかってきた。また、HRTの投与量や投与方法なども考慮すれば、近い将来、再び多くの疾患群に適応となる可能性があると考えられ、さらなる検討が必要である。

#### 関連論文

1. 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
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. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmeno-

- pausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 325 : 756—762, 1991
5. 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
  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. 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
  8. 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
  9. 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
  10. 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
  11. 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
  12. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 362 (9382) : 428—432, 2003

# 閉経期の内分泌変化に伴う脂質代謝異常

若槻 明彦\*

## はじめに

更年期を迎えると、卵巣機能の低下とともにエストロゲン濃度は減少し始める。エストロゲンは脂質代謝と密接に関連しており、閉経後のエストロゲン濃度の低下は、脂質代謝異常を惹起し、心血管系疾患 (CVD) の重大なリスクとなる可能性がある。実際に女性の CVD リスクは閉経年齢である 50 歳以後に増加することが報告されている<sup>1)</sup>。

エストロゲンは LDL コレステロール (LDL-C) 低下や HDL コレステロール (HDL-C) 上昇など脂質代謝改善作用をはじめ、多くの抗動脈硬化作用を有するため、閉経後のホルモン補充療法 (HRT) は CVD リスクを低下すると考えられてきた。このためコレステロールが高値の症例にも HRT を適応してきたが、2002 年の 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<sup>2)</sup>、HRT の適応症例が制限されるようになった。しかし、今年発

表された WHI サブ解析では、HRT 開始年齢により CVD リスクは異なり、若年齢での HRT はリスク低下に結びつくことが確認されている<sup>3)</sup>。

一方、女性の高コレステロール血症に関しては、治療的意義は少ないとの意見もあり、軽度から中等度の高コレステロール血症は放置されることが多かった。しかし、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や高中性脂肪 (TG) 血症に対するスタチン製剤やフィブラート製剤の治療効果が証明されている。

本稿ではまず今年改訂された動脈硬化性疾患予防ガイドラインの内容について述べ、閉経後に発生する脂質代謝の変化やその管理方法、さらには最近の HRT の考え方について概説する。

## 1. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版<sup>4)</sup>

### 1 高脂血症の名称変更

これまで総コレステロール (TC) が 220 mg/dl 以上、TG が 150 mg/dl 以上、LDL-C が 140 mg/dl 以上、HDL-C が 40 mg/dl 未満を高脂血症と呼んできた。しかし、HDL-C は低値の場合に病的意義があるため、名称が高脂血症から脂質異常症に変更された。

Wakatsuki Akihiko

\* 愛知医科大学産婦人科

(〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21)



表1 リスク別脂質管理目標値 (ガイドライン 2007)

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dL)		
		LDL-C以外の 主要冠危険因子	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	II (中等度リスク群)	1~2	<140		
	III (高リスク群)	3以上	<120		
二次予防 生活習慣の改善とともに薬物療法を考慮する	冠動脈疾患の既往		<100		

## 2 脂質異常症の診断基準

TCはLDLやHDLすべてのリポ蛋白のコレステロールの総和を意味するため、診断基準から外れた。したがって、今回の新しい脂質異常症の診断基準は12時間以上の絶食後採血で、LDL-Cが140 mg/dl以上、TGが150 mg/dl以上、HDL-Cが40 mg/dl未満の場合を言う。この診断基準は薬物療法の開始基準を表記しているものではなく、薬物療法の適応に関しては他の危険因子も勘案し、決定されるべきである。なお、TCで判断する場合には220 mg/dl以上を高LDL-C血症とするが、原則としてLDL-C値で評価し、TC値は参考値とする。LDL-Cは直接測定法を用いるか、Friedewaldの式 $(TC - HDL - C - TG/5)$ で計算するが、TGが400 mg/dl以上の場合、この式は用いず、直接測定法にてLDL-Cを測定する。

## 3 女性に関するステートメント

今回、閉経前後の女性に関し、以下が推奨されている。

①閉経前の女性における脂質異常症に対しては、生活習慣改善による非薬物療法が中心となる。

②閉経前であっても家族性高コレステロール血症や二次予防ならびに一次予防のリスクの高い患者には、個々の症例に応じて薬物療法も考慮す

る。

③閉経後の女性の脂質異常症においては、生活習慣の改善が優先されるが、危険因子を十分勘案して薬物療法も考慮する。

## 4 リスク別脂質管理目標値 (表1)

一次予防を目的とした場合のカテゴリーは、LDL-C以外の主要冠危険因子の数により、低から高リスクに分別される。LDL-C以外の主要冠危険因子とは、加齢(男性≥45歳、女性≥55歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-C血症(<40 mg/dl)を指す。LDL-Cの脂質管理目標値は低リスクの場合には160 mg/dl未満に、中等度リスクの場合には140 mg/dl未満に、高リスクの場合には120 mg/dl未満に、またカテゴリーには関係なく、HDL-Cは40 mg/dl以上で、TGは150 mg/dl未満に設定されている。一方、冠動脈疾患の既往がある二次予防の場合にはLDL-Cは100 mg/dl未満とさらに厳しく設定されている。また、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併や糖尿病の存在は高リスク扱いとされている。

## 2. 閉経後脂質異常症の発症機序

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ipoprotein 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<sup>5)</sup>。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言われてるので、エストロゲン濃度の低下がLDL粒子数の増加につながると考えられる。この要因として、まずエストロゲン濃度が低下すると、肝のLDL受容体からのLDLの取り込みが低下するため、血中にLDLが停滞することが報告されている<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。したがって、エストロゲン濃度が低下した女性では、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女性で高値を示す<sup>5)</sup>。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<sup>8)</sup>や、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やすいことなどがある<sup>9)</sup>。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的に作用することも最近報告されている。我々は閉経後の高TG血症がLDLを小粒子化することを

明らかにしている<sup>5)</sup>。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も明らかになった<sup>10)</sup>。

## 3. 閉経後脂質異常症の管理

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<sup>11)</sup>、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、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、これまでは閉経後脂質異常症の治療の是非について一致した見解がなかった。しかし、最近行われた信頼性の高い、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が報告され、高LDL血症、高TG血症の治療意義が確立された。

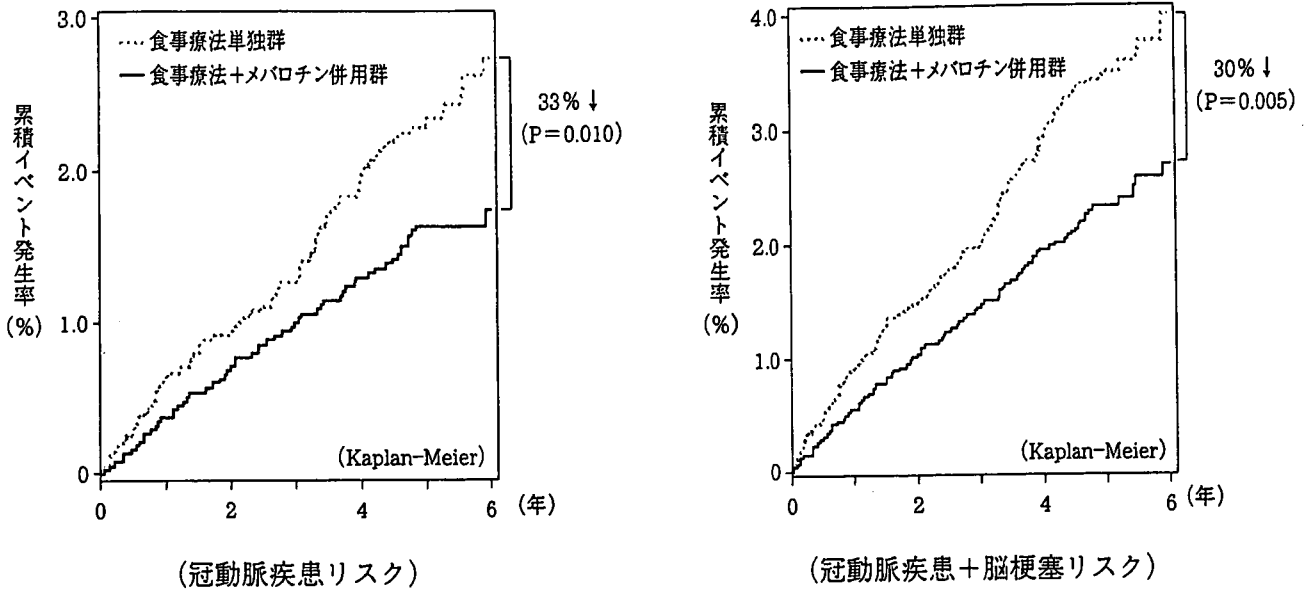


図1 MEGA Study (Nakamura H et al : Lancet, 2006)

**1 Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study (MEGA Study)<sup>12)</sup>**

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の一次予防効果を見た試験である。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1）。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。

**2 The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Trial<sup>13)</sup>**

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（図2）。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。

**4. HRTと脂質異常症**

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リスクを低下するとその数多くの観察試験が報告されたため、閉経後高コレステロール血症の第一選択薬とされてきた。

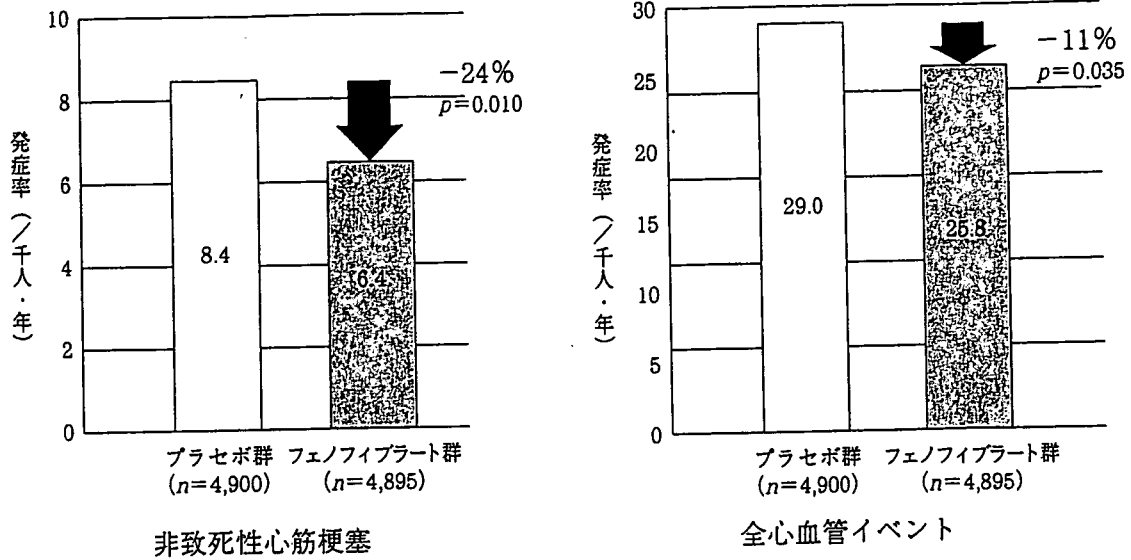


図2 FIELD試験  
(The FIELD study investigators. Lancet, 2005)

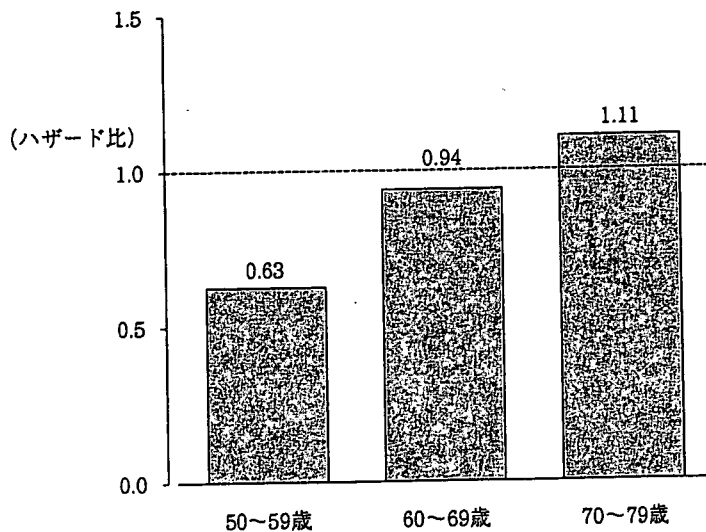


図3 結合型エストロゲン投与による冠動脈疾患リスク  
(WHI サブ解析)  
(Writing group for the WHI Investigators. Arch Intern Med, 2006)

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<sup>14)</sup>、2002年にはWomen's Health Initiative (WHI)<sup>2)</sup>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ている。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<sup>15)</sup>。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、WHIサブ解析が報告された。その結果、エストロゲン単独群を年齢別に解析してみると、