

図4 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)

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3)<sup>9)</sup>。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4)<sup>10)</sup>。

以上の成績から、HRTは閉経後早期の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、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逆に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。我々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<sup>11)</sup>。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、比較的若年層であればプラークは存在しないた

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。したがって、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、冠動脈疾患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<sup>18)</sup>。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。

一方、冠動脈疾患の場合とは異なり、エストロゲン投与は脳卒中リスクを増加する。特に虚血性脳卒中はハザード比が1.93と増加するが、出血性脳卒中は逆に0.64と低下する。そこで虚血性脳卒中について年齢別の解析結果を見ると、年齢や閉経後年数に関係なくエストロゲンはそのリスクを増加することが示されている(図5)<sup>19)</sup>。また、別の臨床試験でも同様に、エストロゲン投与が年齢に関係なく脳卒中リスクを増加することが報告されている<sup>20)</sup>。したがって、経口エストロゲンには脳卒中リスクを増加させる作用があると考えられ、今後、その詳細な機序や対策には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、HRTは血管炎症促進作用のない経皮的エストロ

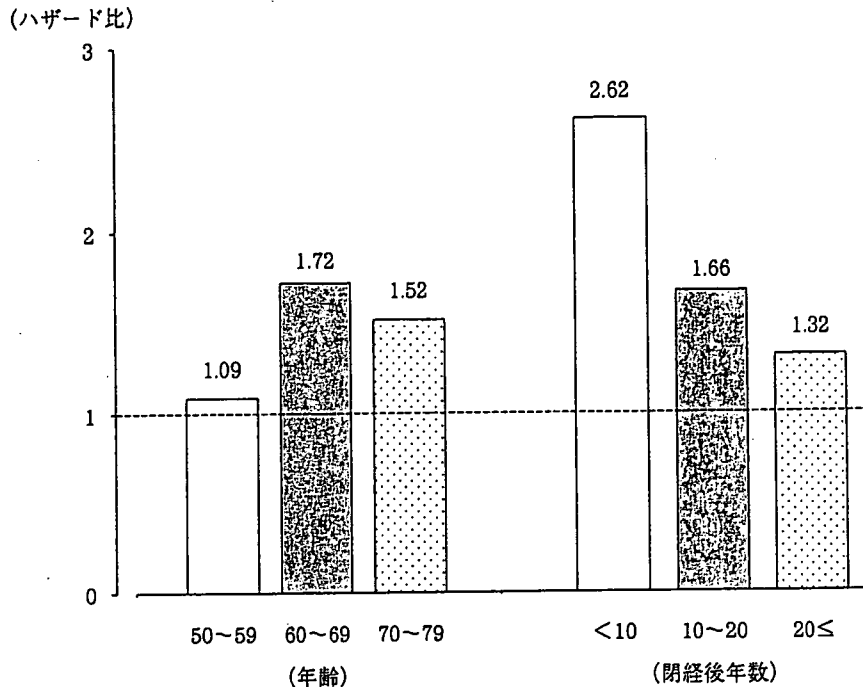


図5 結合型エストロゲンと脳卒中 (WHI サブ解析)  
(Susan L et al : JAMA, 2006)

ゲン<sup>21)</sup>や低用量の経口エストロゲン投与<sup>22)</sup>が望ましく、しかも閉経後の比較的早期に開始するべきである。しかし、Food and Drug Administration (FDA) の勧告から、現時点では脂質異常症の症例や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

以前、HRTは脂質代謝改善作用を有することから、閉経後脂質異常症にも積極的に行われてきた。しかし、WHIの報告以後、その適応が制限され、脂質異常症に対する現時点での適応はないと考えるべきであるが、最近の様々な報告から、HRTの投与方法や投与時期を考慮すれば、CVDリスクを低下できる可能性があり、今後のさらなる検討が必要である。一方、最近行われたMEGAやFIELD試験により、閉経後高TC血症や高TG血症に対する抗脂血剤の治療意義が証明されたことから、閉経後脂質異常症はCVDの重大なり

スク因子として考えなくてはならない。また厚生労働省の報告によると、閉経後の脂質異常症の頻度は50%以上と高率で、男性よりも高率になることから、更年期での脂質スクリーニングを推奨し、脂質異常症と診断されれば、積極的に抗脂血剤を投与し、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) 日本動脈硬化学会 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版.
- 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, 1999.
- 6) Arca M, Vega GL, Grundy SM : 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) 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.
  - 9) 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.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 12) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368 : 1155-63, 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) Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al : Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 113 : 2425-2434, 2006.
  - 20) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, et al : Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 197 : 1465-1477, 2007.
  - 21) 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.
  - 22) 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.



## 脂質異常症の臨床的意義 —HDLは予防・治療の標的か、指標か—

### 4. HDL代謝の性差

Wakatsuki Akihiko  
若槻 明彦\*

\*愛知医科大学産婦人科教授

#### はじめに

脂質異常症の中で、血中LDLの増加が心血管疾患(CVD)のリスクを増加させることが注目されてきた。事実、LDLコレステロール濃度とCVDリスクには、正の相関があることが認められている<sup>1)</sup>。しかし、血中HDLもLDLと同様に重要で、血中濃度はCVDリスクと逆相関することがわかっている。Sasaiらによれば、冠動脈の狭窄は、総コレステロールやLDLコレステロールよりもHDLコレステロールや中性脂肪(TG)との間に相関があることが示されており<sup>2)</sup>、HDLが動脈硬化に対して抑制的に作用していることは明らかである。

一方、脂質異常症のガイドラインには男女の違いはないが、脂質代謝は男女間に多くの異なる点が存在するため、その差異を理解する必要がある。本稿は、特にHDL代謝の男女間の違いについて概説する。

#### HDL代謝と抗動脈硬化作用

HDLの直径は7~10 nmと小型粒子で、重量の半分は蛋白であり、アポ蛋白(A I, A II, C, E)、転送蛋白、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT), paraoxonase-1などの酵素が結合している。HDLは、肝臓と小腸上皮細胞や超低比重リポ蛋白(VLDL)から中間比重リポ蛋白(IDL)への代謝過程で合成され、原始型HDLとして産生される。肝より分泌されるLCATの作用により、遊離コレステロールがエステル化され球状のHDL<sub>3</sub>となり、血管内皮下に蓄積した余剰な遊離コレステロールを引き抜く。HDL<sub>3</sub>内

の遊離コレステロールは、LCATによりさらにエステル化され、HDL<sub>2</sub>となる。HDL内に蓄積したコレステリルエステルは、コレステリルエステル転送蛋白(CETP)によってアポBリッチリポ蛋白(VLDL, IDL, LDL)に移行し、肝のLDL受容体から取り込まれ処理される。HDLは、コレステリルエステルを転送した代わりにTGを受け取り、TGリッチとなるが、肝性リパーゼによりTGが加水分解されてHDL<sub>3</sub>に変換される。このように、HDLは細胞内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。また、HDLは抗酸化作用を有し、LDLの酸化を抑制することや、内皮細胞でのNO産生に促進的に作用することもわかっている。さらに、プロスタサイクリンの産生を促したり、抗炎症作用や抗血栓作用など多くの抗動脈硬化作用を有することも報告されている<sup>3,4)</sup>。

#### HDLコレステロール濃度の性差

##### 1. TG, HDLコレステロールの年次推移

血中TGが高値であるとHDLコレステロール濃度が減少することが知られている。これは、VLDLの代謝障害が原因でTG高値となる場合、HDLはVLDL代謝過程でも産生されるので低HDLとなるためである。また、TG濃度の上昇は、CETPを介した脂質転送を活性化させるため、HDL内のコレステロールをアポBリッチリポ蛋白に渡し、HDL内のコレステロールは減少する<sup>5)</sup>。このように、HDLコレステロールはTG濃度と密接に関連する。

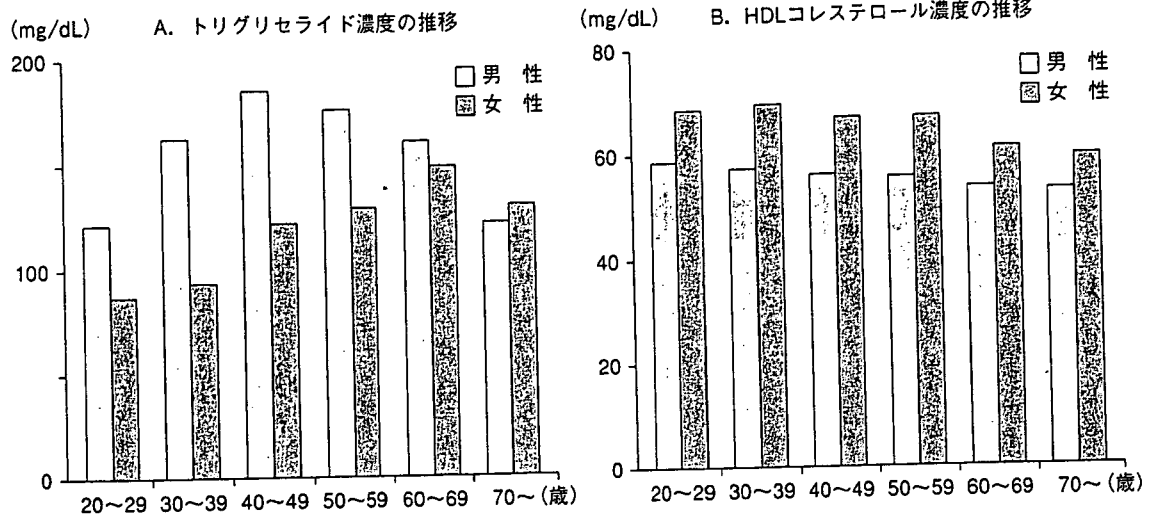


図1

(文献6より引用)

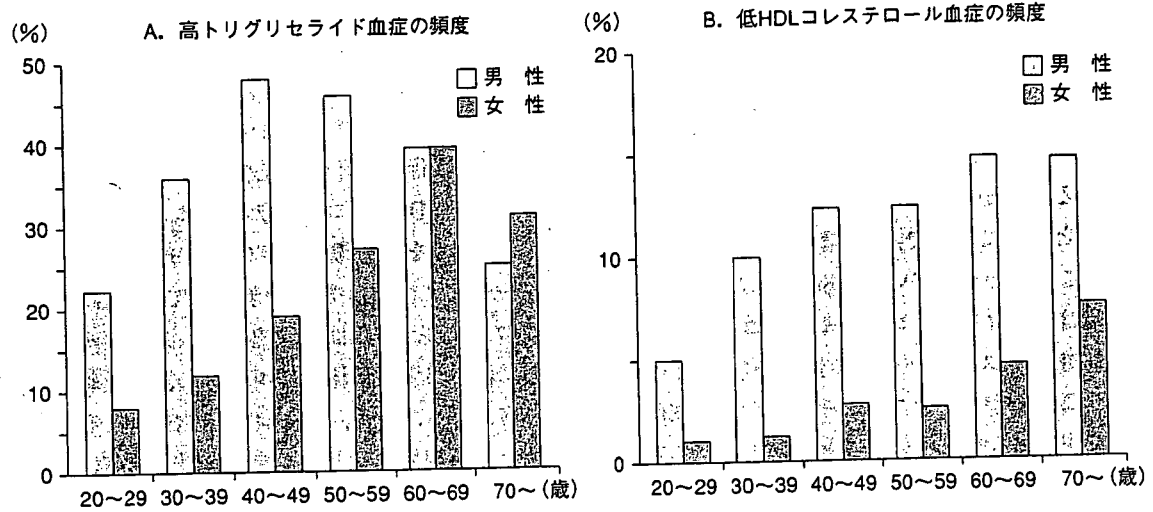


図2

(文献6より引用)

TG濃度をみると、男性は女性より高値で推移し、40~49歳をピークとし、その後減少傾向にある。しかし女性の場合、閉経年齢である50歳以後に上昇し、最終的に男女差がなくなる。HDLコレステロール濃度は、生涯、男性に比較し女性が高値を示す。男性の場合、ほぼ一定濃度で推移するが、女性は閉経年齢の50歳以後、減少傾向にある(図1)<sup>6)</sup>。したがって、基本的には、男性は女性に比較してTG濃度が高く、HDL濃度が低値である。これは前述したように、TG濃度とHDLコレステロール濃度はCETPを介した逆相関関係にあるためと考えられる。一方、女性の場合、TG濃度が低いためHDLコレステロールは高値であるが、閉経後のTG増加がHDLコレステロール濃度を低下させ、徐々に男

性型に近づく傾向にある。

## 2. 高TG, 低HDLコレステロール血症の頻度

日本動脈硬化学会のガイドラインにより、高TG血症は血中TG濃度が150 mg/dL以上、低HDLコレステロール血症はHDLコレステロール濃度が40 mg/dL未満と規定されている。高TG血症の頻度は、TG濃度の推移と同様に60歳前までは男性が高率で推移するが、閉経年齢の50歳以後には女性の頻度が上昇し、ほぼ同率となる。低HDLコレステロール血症の頻度は、女性に比較して男性が圧倒的に高率である。女性の場合、50歳以後その頻度は上昇する推移を示すが、70歳以後も男性が高率である(図2)<sup>6)</sup>。

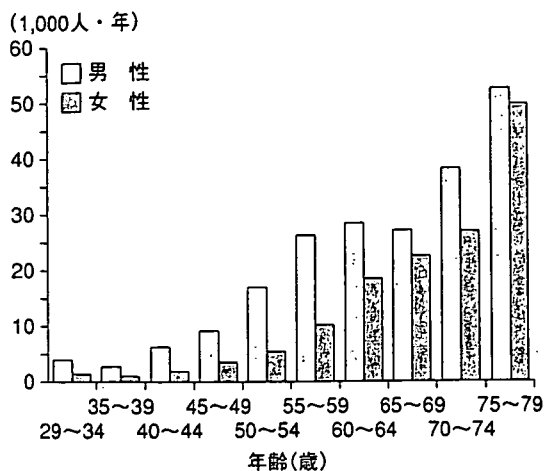


図3 年齢、性別の心血管系疾患発症率 (Framingham研究20年追跡調査) (文献10より引用)

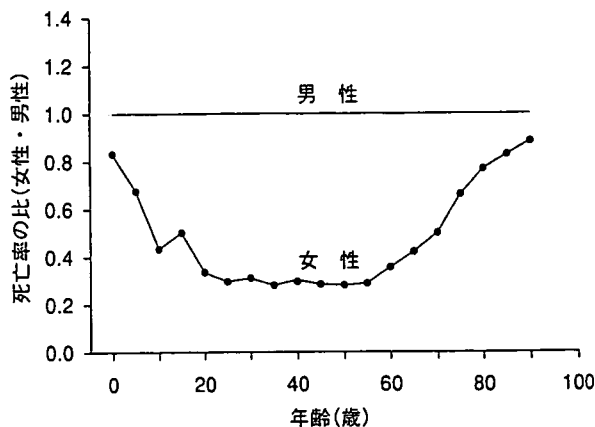


図4 本邦における心疾患による死亡率の男女比 (国民衛生の動向2002年：厚生統計協会)

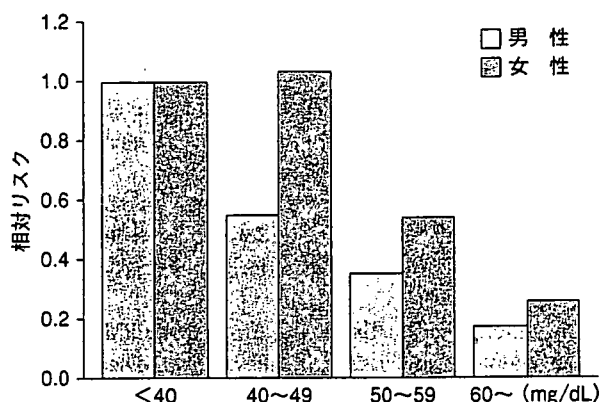


図5 HDLコレステロールと冠動脈イベントリスクの関係 (文献11より引用)

### 脂質代謝特性の性差

女性の場合、エストロゲンが脂質代謝に影響することが数多く報告されている。エストロゲンはLDLコレステロールを減少させ、HDLコレステロールを増加させる抗動脈硬化作用を有することが知られている<sup>7)</sup>。更年期になると卵巣機能の低下とともにエストロゲン濃度が低下し始め、最終的に閉経を迎える。エストロゲン濃度の低下はリポ蛋白リパーゼ活性を亢進させ<sup>8)</sup>、肝のLDL受容体数を減少させることから<sup>9)</sup>、血中にLDLが蓄積する。また、閉経後、内臓脂肪が増加することから多量の遊離脂肪酸が産生され、肝内でのTG合成を高める。結果的に肝からのVLDL産生が亢進するため、血中TG濃度が上昇し、HDLコレステロールは

減少すると考えられる。

### CVDの発症率、死亡率の性差

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、50歳以後になると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3)<sup>10)</sup>。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するが、それ以後は女性が急増し、最終的に男女差がなくなる(図4)。したがって50歳以前では、CVDの発症や死亡リスクは男性が高率であるが、女性の場合は閉経するとCVDリスクが上昇することを示している。これらの結果は脂質代謝の変化とほぼ同様であり、閉経後女性のCVDリスクの増加は、LDLコレステロールの上昇に加え、TG増加によるHDLコレステロール低下も寄与している可能性が考えられる。

Sasakiらによる血中HDLコレステロール濃度と冠動脈イベントリスクとの関係をみると、男女ともにHDLコレステロール濃度の低下とともに相対リスクは上昇するが、HDLコレステロール値が同等である場合には女性のリスクが高くなること示されている(図5)<sup>11)</sup>。これは、基本的に女性のHDLコレステロールが男性より高値であるためと考えられる。したがって、この結果からも、閉経後のCVDリスク上昇にはHDLコレステロール低下が関与していると考えられる。

### おわりに

近年、CVDリスクに対する高TG、低HDLコレステ

ロール血症の重要性が注目されているが、高LDLコレステロール血症に比較して臨床試験が少ないのが現状である。高TG血症に対しては、フィブラート製剤投与でCVDリスクが低下する報告が散見されるが、HDLコレステロールを直接増加させる治療法が確立していないのは、その介入試験ができないためと考えられる。一方、スタチン製剤やフィブラート製剤などは、TG低下によりHDLコレステロールを二次的に増加させる。これは、TG濃度を低下させることによってCETPを介するHDLコレステロール減少を抑制するためである。したがって、理論的にCETPを抑制する薬剤があればHDLコレステロールを直接増加させることができる。また、ニコチン酸や運動、適度なアルコールも増加作用を有することが知られており、閉経後女性へのエストロゲン投与は、LDLコレステロールを減少させるのみならずHDLコレステロールをも増加させる。いずれにしても、男女ともに低HDLコレステロール血症がCVDリスクであることは、これまでの臨床試験で証明されている。今後、HDLコレステロールを増加させる薬剤の開発が望まれる。



## 献

- 1) Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al ; ASCOT investigators : Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-1158.
- 2) Sasai K, Okumura-Noji K, Hibino T, et al : Human cholesteryl ester transfer protein measured by enzyme-linked immunosorbent assay with two monoclonal antibodies against rabbit cholesteryl ester transfer protein : plasma cholesteryl ester transfer protein and lipoproteins among Japanese hypercholesterolemic patients. *Clin Chem* 1998 ; 44 : 1466-1473.
- 3) Rosenson RS : Low HDL-C : a secondary target of dyslipidemia therapy. *Am J Med* 2005 ; 118 : 1067-1077.
- 4) Cutri BA, Hime NJ, Nicholls SJ : High-density lipoproteins : an emerging target in the prevention of cardiovascular disease. *Cell Res* 2006 ; 16 : 799-808.
- 5) Musliner TA, Herbert PN, Kingston MJ : Lipoprotein substrates of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase from human post-heparin plasma. *Biochem Biophys Acta* 1979 ; 575 : 277-288.
- 6) 厚生労働省 : 平成15年国民健康・栄養調査報告, 厚生労働省, 東京, 2005.
- 7) Wakatsuki A, Sagara Y : Effects of continuous medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism in postmenopausal women receiving estrogen. *Maturitas* 1996 ; 25 : 35-44.
- 8) Wakatsuki A, Sagara Y : Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 523-528.
- 9) Arca M, Vega GL, Grundy SM : Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA* 1994 ; 271 : 453-459.
- 10) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al : Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1976 ; 85 : 447-452.
- 11) Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, et al ; J-LIT Study Group : Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J* 2006 ; 70 : 810-814.

## *Gender Differences in HDL Metabolism*

Akihiko Wakatsuki\*

\*Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University

High-density lipoprotein (HDL) is secreted by the liver, intestine and triglyceride rich lipoproteins during the process of its degradation. Plasma HDL cholesterol concentrations are regulated by cholesterol ester transfer protein (CETP). HDL is regarded as a protective factor against coronary heart disease, because HDL particles remove cholesterol from the foam cells and transport it to the hepatocytes. Increased plasma triglyceride concentrations may stimulate cholesterol transport via CETP, resulting in decreased HDL cholesterol concentrations. Plasma concentrations of triglyceride (TG) are higher, while plasma HDL cholesterol concentrations are lower in men than in women during their life. However, after menopause in women, plasma TG concen-

trations increase and this TG increase may be accompanied by a concomitant decrease in HDL cholesterol concentrations. Risk of cardiovascular disease (CVD) is greater in men, but it increases after menopause in women. Dyslipidemia such as high TG and low HDL cholesterol after menopause may be related to elevated CVD risk in women.