

生涯教育

- Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, Mantzoros CS : Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans : cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 ; 88(10) : 4823-31.
- 34) Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, Liao EY : Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res.* 2006 ; 21(10) : 1648-56.
- 35) Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL : Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest.* 2003 ; 111(8) : 1221-30.
- 36) Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J, Orwoll ES, Genant HK, Cummings SR : Body size and hip fracture risk in older women : a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Am J Med.* 1997 ; 103(4) : 274-80.
- 37) Farmer ME, Harris T, Madans JH, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, White LR : Anthropometric indicators and hip fracture. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Geriatr Soc.* 1989 ; 37(1) : 9-16.
- 38) Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ : Anthropometric measurements and vertebral deformities. *European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. Am J Epidemiol.* 1997 ; 146(4) : 287-93.
- 39) Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR : Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. *The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Am J Epidemiol.* 1992 ; 135(5) : 477-89.
- 40) Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR : Factors associated with appendicular bone mass in older women. *The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med.* 1993 ; 118(9) : 657-65.
- 41) Nordin BE, Need AG, Bridges A, Horowitz M : Relative contributions of years since menopause, age, and weight to vertebral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 ; 74(1) : 20-3.
- 42) Slemenda CW, Hui SL, Williams CJ, Christian JC, Meaney FJ, Johnston CC Jr : Bone mass and anthropometric measurements in adult females. *Bone Miner.* 1990 ; 11(1) : 101-9.
- 43) Sowers M, Kshirsagar A, Crutchfield M, Updike S : Body composition, age and femoral bone mass of young adult women. *Ann Epidemiol.* 1991 ; 1(3) : 245-54.
- 44) Harris S, Dallal GE, Dawson-Hughes B : Influence of body weight on rates of change in bone density of the spine, hip, and radius in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1992 ; 50(1) : 19-23.
- 45) Reid IR, Ames RW, Evans MC, Sharpe SJ, Gamble GD : Determinants of the rate

生涯教育

- of bone loss in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 ; 79 (4) : 950-4.
- 46) Sowers MR, Clark MK, Jannausch ML, Wallace RB : Body size, estrogen use and thiazide diuretic use affect 5-year radial bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1993 ; 3(6) : 314-21.
- 47) Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. : Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women : a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 ; 77(3) : 683-6.
- 48) Reid IR : Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone.* 2002 ; 31 (5) : 547-55.
- 49) Baumgartner RN, Ross RR, Waters DL, Brooks WM, Morley JE, Montoya GD, Garry PJ : Serum leptin in elderly people : associations with sex hormones, insulin, and adipose tissue volumes. *Obes Res.* 1999 ; 7(2) : 141-9.
- 50) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA : Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes : close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 ; 86(5) : 1930-5.
- 51) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. : Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999 ; 257(1) : 79-83.
- 52) Ukkola O, Santaniemi M : Adiponectin : a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med.* 2002 ; 80 (11) : 696-702.
- 53) Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE : The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med.* 2001 ; 7(8) : 947-53.
- 54) Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y : Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation.* 2000 ; 102 (11) : 1296-301.
- 55) Yokota T, Meka CS, Medina KL, Igarashi H, Comp PC, Takahashi M, Nishida M, Oritani K, Miyagawa J, Funahashi T, Tomiyama Y, Matsuzawa Y, Kincade PW : Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest.* 2002 ; 109 (10) : 1303-10.
- 56) Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y : PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001 ; 50(9) : 2094-9.

原 著

メタボリックシンドロームにおける診断スクリーニングとしての体成分分析の
有用性—合併症数および脈波伝播速度による検証—

東京女子医科大学医学部産婦人科学

オオハラ マミ イシタニ ケン ナカノ チエ ハシモト カズノリ オオタ ヒロアキ
大原 麻美・石谷 健・中野 千枝・橋本 和法・太田 博明

(受理 平成21年10月8日)

Usefulness of Bioelectrical Impedance Analysis for Metabolic Syndrome Screening:
Verification of Number of Complications and Brachial-ankle Pulse Wave VelocityMami OHARA, Ken ISHITANI, Chie NAKANO,
Kazunori HASHIMOTO and Hiroaki OHTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

We screened a high-risk group for metabolic syndrome (Met-S) by bioelectrical impedance analysis (BIA). In order to validate the screening method by BIA, we investigated a number of complications and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV). We measured body weight, body height, abdominal circumference (AC), and visceral fat area (VFA) by BIA in 93 female outpatients (mean age, 55.9 years) in our department. Then, we classified the patients into four groups, and compared each group according to the number of complications and baPWV value. The number of complications and baPWV values were significantly higher ($p < 0.05$) in the high AC (≥ 90 cm) and high VFA (≥ 100 cm²) groups and the normal AC and high VFA groups than those in the normal group. On the other hand, the number of complications and baPWV values in the high AC and normal VFA groups were not significantly different from those in the normal group. Our results suggest that BIA is useful in screening for Met-S because it is minimally invasive and inexpensive.

Key words: metabolic syndrome, bioelectrical impedance analysis, abdominal circumference, pulse wave velocity

緒 言

近年、わが国における過食と運動不足の生活習慣は肥満者の急増を生みだし、特に女性においては60歳以上で著明であることから、中高年女性の健康支援として肥満による疾病の予防対策が急務となっている¹⁾。肥満は全身肥満だけでなく内臓肥満も死亡リスクと関連し、内臓肥満はメタボリックシンドローム (metabolic syndrome: Met-S) の根幹をなす病態である²⁾。

そのMet-Sは、動脈硬化性疾患である脳血管障害や虚血性心疾患の危険因子として注目されている。またMet-Sでは、内臓肥満とそれに伴うインスリン抵抗性を基盤とし、高血圧、高血糖、脂質代謝異常などの危険因子が複雑な相互作用を示し、動脈硬化症の形成に関与している³⁾。わが国でもMet-Sに関

して2005年に診断基準が制定され、その啓蒙・予防に国を挙げて取り組んでいる。厚生労働省では診断基準に達しないが、減量によりリスクが改善する可能性がある肥満を「Met-S予備群」と位置付け、保健指導の対象としている。

Met-Sのわが国における必須診断基準の一つに臍部ウエスト周囲径測定 (abdominal circumference: AC) が定められている。ACは一般臨床において内臓脂肪蓄積を簡便で安価に評価できる方法である一方で、海外では測定位置が異なり測定精度の問題から必須診断項目としない基準も複数存在し、具体的な診断基準は国際的に統一されていない⁴⁾。

従来は腹部CTによる内臓脂肪面積測定が正確な内臓脂肪蓄積を評価できる唯一の方法であったが、生体電気インピーダンス測定法 (bioelectrical im-

表 参加者の臨床背景

	Group A	Group B	Group C	Group D	Total
Number	68 (53)	6 (3)	8 (6)	11 (6)	93 (68)
Age (years)	55.5 ± 8.4 (55.2 ± 8.1)	55.7 ± 7.6 (57.0 ± 9.2)	55.8 ± 8.7 (56.2 ± 8.5)	58.7 ± 9.7 (56.2 ± 9.8)	55.9 ± 8.5 (55.7 ± 8.4)
Height (cm)	155.2 ± 6.1 (155.1 ± 5.6)	154.8 ± 6.8 (156.7 ± 9.5)	152.5 ± 5.1 (154.2 ± 4.6)	153.7 ± 6.2 (154.7 ± 4.0)	154.8 ± 6.0 (155.2 ± 5.9)
Weight (kg)	50.6 ± 6.4 (51.0 ± 6.2)	57.3 ± 10.1 (59.7 ± 14.0)	57.1 ± 6.7 (59.3 ± 6.3)	67.5 ± 10.9 (70.2 ± 10.3)	53.6 ± 9.1 (54.9 ± 6.5)
BMI (kg/m ²)	21.0 ± 2.5 (21.1 ± 2.6)	23.8 ± 2.3 (24.0 ± 3.0)	24.5 ± 2.3 (25.0 ± 2.6)	28.5 ± 3.8 (29.4 ± 4.4)	22.3 ± 3.6 (22.5 ± 3.8)
AC (cm)	78.8 ± 6.7 (78.6 ± 6.4)	85.9 ± 1.9 (87.3 ± 1.5)	92.8 ± 2.1 (92.8 ± 2.5)	98.5 ± 8.4 (99.3 ± 9.5)	82.8 ± 9.6 (82.7 ± 9.0)
VFA (cm ²)	67.4 ± 21.3 (66.9 ± 21.7)	106.8 ± 6.6 (106.4 ± 9.4)	88.3 ± 8.8 (88.3 ± 9.4)	120.0 ± 15.6 (115.0 ± 12.5)	74.7 ± 24.5 (75.1 ± 23.2)

Values in parentheses are for the population examined by baPWV. Values show as mean ± SD or number.
BMI : body mass index, AC : abdominal circumference, VFA : visceral fat area.

pedance analysis : BIA 法)により, 簡便かつ高精度に体脂肪率や内臓脂肪面積を推定する機器が最近開発されており, Met-S 診断における臨床応用への期待が高まっている⁹⁾.

そこで, 本研究では Met-S 診断スクリーニングにおける BIA 法の有用性を検討する目的で, BIA 法による体成分分析装置を用いて体脂肪率および内臓脂肪面積を測定した。さらに, Met-S に関連する合併症数および上腕足首間脈波伝播速度 (baPWV) 測定を評価項目として BIA 法ならびに臍部ウエスト周囲径測定法における Met-S 診断スクリーニング法としての妥当性を比較検討した。

対象および方法

2006~2008 年に当科更年期外来を受診した女性で, 書面による同意を得た 93 例(33~74 歳, 平均年齢 55.9 ± 8.5 歳)を対象とした。すなわち更年期障害や骨粗鬆症等により通院している中高年女性が対象であり, 調査時に症状の安定した他科通院者は対象に含めた。また, 悪性腫瘍に対しての治療者は除外した。

参加者全員に身長, 体重, 血圧, AC を測定した。Body mass index (BMI) を身長, 体重の測定値から算出した。また overnight fasting にて採血をし, 血清総コレステロール, 中性脂肪, HDL コレステロール, 空腹時血糖を測定した。

次に BIA 法による体成分分析装置 InBody S20 (Biospace, Seoul) を用いて内臓脂肪面積 (visceral fat area : VFA) を測定した。BIA 法による VFA は, 各電気抵抗値と腹部 CT による VFA とを同時に多人数測定したデータを用いて作成した推定回帰

式により算出される。よって, BIA 法による VFA と腹部 CT による VFA との相関係数は 0.922 と高い相関が得られている。これら肥満指標の基準値は, AC : 女性 90cm 未満, BMI : 18.5kg/m²以上および 25kg/m²未満, VFA : 100cm²未満とした。さらに AC と VFA によって, Group A : 両者ともに正常, Group B : VFA のみ高値群, Group C : AC のみ高値群, Group D : 両者ともに高値群, の 4 群に群別した。

調査時に Met-S に関連する合併症が存在する数の評価を Met-S 診断の構成因子に基づき, 1)~3) の該当数を計数した。

1) 高血圧 : 降圧剤内服治療中, 収縮期血圧 130 mmHg 以上または拡張期血圧 85mmHg 以上

2) 高血糖 : 糖尿病にて治療中, または空腹時血糖 110mg/dl 以上

3) 脂質代謝異常 : 内服治療中, 中性脂肪 150mg/dl 以上, または HDL コレステロール 40mg/dl 未満
さらに, 心血管疾患発生リスクと相関し, 動脈硬化の評価法として確立している脈波伝播速度を測定する目的で血圧脈波検査装置フォルム PWV/ABI (COLIN, 東京) を用いて baPWV を測定した。

各指標値は平均値 ± 標準偏差で示した。2 群間の比較は Mann-Whitney の U 検定および Spearman の順位相関係数を用いて分析し, p < 0.05 を有意とした。

結 果

本研究の対象者における臨床背景を示す(表)。対象者 93 例中 6 例 (6.5%) が Met-S 診断基準を満たした。

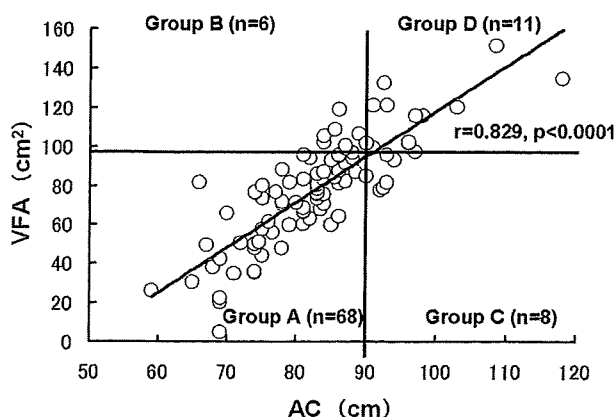


図1 各グループにおける内臓脂肪面積と臍周囲径の分布

AC: abdominal circumference, VFA: visceral fat area.

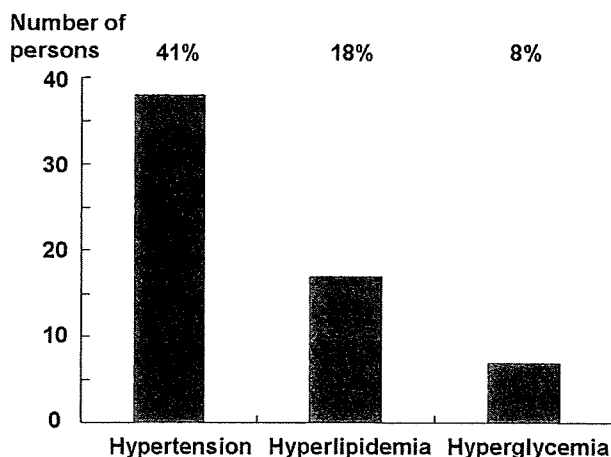


図2 メタボリックシンドローム合併症の内訳

ACとVFAとは強い正相関($r=0.829$, $p<0.01$)を示し、AC 90cmはVFA100cm²にはほぼ相当した(図1)。

合併症数の内訳は高血圧(38例, 41%), 脂質代謝異常(17例, 18%), 高血糖(7例, 8%)の順の頻度で認められた(図2)。また、各対象者における合併症数は、0(43例, 46%), 1(40例, 43%), 2(8例, 9%), 3(2例, 2%)であった(図3)。

次に各群における平均合併症数を2群間で比較した(図4)。Group Dは合併症数が最多であり、最少のGroup Aと比較して明らかな有意差($p<0.0001$)を認めた。ACのみ高値のGroup CではGroup Aと合併症数に有意差を認めないが、VFAのみ高値のGroup BではGroup Aと比較して有意($p<0.05$)に合併症が多かった。

さらに、対象者のうち68例に対してbaPWVを測定し、baPWV施行各群における平均baPWV(平

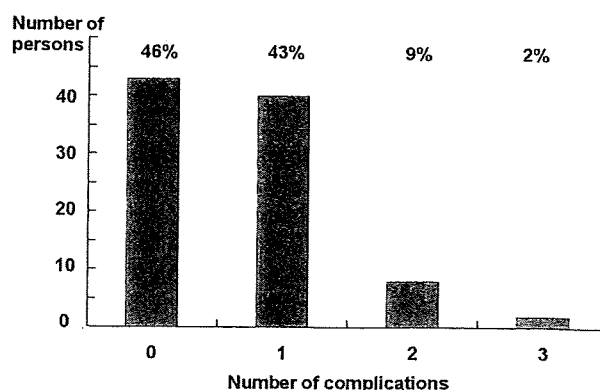


図3 メタボリックシンドローム合併症数の内訳

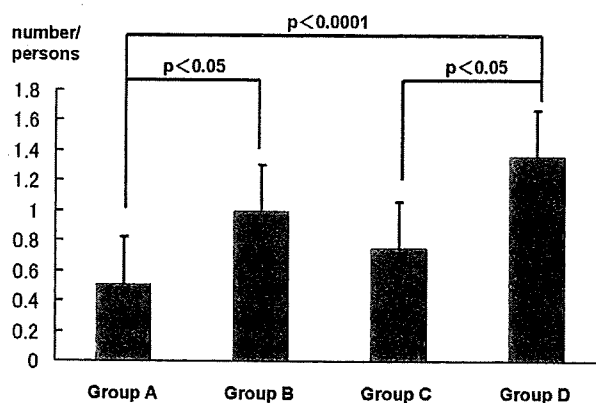


図4 各群における合併症数の比較

均±標準偏差, cm/s)を2群間で比較した(図5)。なお、baPWV施行各群における臨床背景を表の括弧内に示した。PWV施行Group D($1,693.3 \pm 214.2$)はbaPWV値が最高であり、最低のGroup A($1,376.3 \pm 217.3$)と比較して明らかな有意差($p<0.0001$)を認めた。ACのみ高値のGroup C($1,236.8 \pm 195.2$)では、Group AとbaPWV値に有意差を認めないが、VFAのみ高値のGroup B($1,440.5 \pm 195.0$)では、Group Aと比較して有意($p<0.05$)に高値であった。

考 察

腹部肥満、高血圧、高血糖、脂質代謝異常などの疾患が同一個体に重複して存在するMet-Sは、わが国における診断基準では内臓脂肪蓄積が必須項目である⁶⁷⁾。内臓脂肪の蓄積量を評価するゴールドスタンダードは臍高位におけるCT検査であり、CTによるVFAが男女ともに100cm²以上が内臓脂肪蓄積状態とされている。この基準は、VFAが100cm²を超えると男女ともに動脈硬化に関連する複数の病態を合併する頻度が高いことから定められている。しかし、CT検査は被爆やコストの問題、煩雑性など

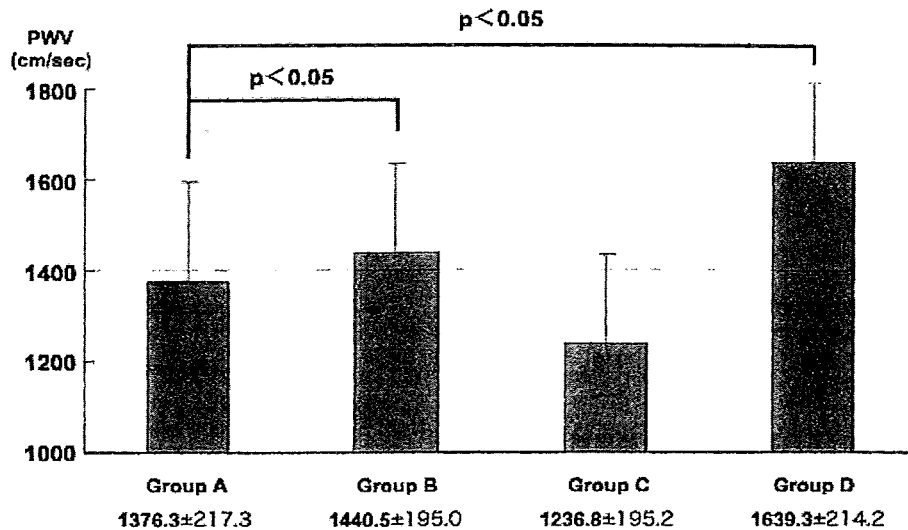


図5 各群におけるPWV値の比較

の面から、一般臨床で施行することは困難である。そのため、内臓脂肪蓄積の評価にはACの測定を用いており、女性の場合CTによるVFAが 100cm^2 以上に相当する 90cm 以上を基準としている。また、内臓脂肪蓄積の性差は50歳未満では顕著であり²⁾、中高年女性を対象とした本研究においてハイリスク群であるGroup B, Dに属する人数が、コントロール群であるGroup Aと比較して少ない一因と考えられる。これらの理由により、特に妊娠可能年齢の女性においては被曝リスクのない低侵襲で安価なMet-Sスクリーニング法が求められている。

ACの測定はMet-S診断スクリーニングの指標として簡便であり一般診療の場において広く用いられている。HanらはACと心血管疾患や糖尿病発症リスクとの関連を報告し、わが国でも4,000人を対象とした検診データに基づき、AC高値による内臓肥満では、高血圧、高血糖、脂質代謝異常における危険因子の集積が多くなることを報告している⁸⁾⁹⁾。しかし、海外のMet-S診断基準においては国際糖尿病連合のIDF基準では肋骨下縁と上腸骨稜の midpoint レベルでの腹囲測定が必須項目であり、さらに米国の改訂版NCEP-ATP III基準では腸骨稜レベルでの腹囲測定となっているものの必須項目としていないことから、Met-S診断基準そのものが世界的には統一されていない状況にある。内臓脂肪蓄積型肥満による心血管イベントの高リスク者を感度・特異度よく抽出するためには、現在のACの測定基準である男性 85cm 以上、女性 90cm 以上に関して今後、新たな疫学研究および臨床研究を踏まえて科学的検証を行

う必要があるとされている⁴⁾。

VFA測定においてBIA法による体成分分析は、簡便かつ高精度に計測する機器の開発が進み、近年注目されている。RyoらはBIA法を腹部に応用し、VFAを直接的に計測する腹部BIA法を開発し、腹部CT検査でのVFAと高い相関($r=0.88$, $p<0.0001$)を示すことを報告しているが、まだ一般化には至っていない¹⁰⁾。本研究で用いた体成分分析装置は、各四肢に2点の電極を装着した8点接触型電極を用いて $1\text{kHz}\sim 1\text{MHz}$ の6種の多周波数分析にて、人体を5つの伝導体とみなし各部位でのインピーダンスを測定している。測定機器は比較的小型で測定時間は2~3分間であり、測定に熟練を要さないため簡便性、即時性に優れている。また、本装置は高い精度で体水分量や体脂肪量の測定が可能であり、血液透析患者における体液量評価やドライウエイトの設定に有用であると報告されている¹¹⁾。

baPWVは血管弾性を非侵襲的に測定して動脈石灰化の程度を評価できる方法として知られているが、なかでもbaPWVは測定が簡便であることから急速に普及し、我々の報告をはじめ、動脈硬化性疾患や骨粗鬆症との関連等に関して数多くの臨床研究が報告されている¹²⁾¹³⁾。また、baPWVはCT画像から求めたVFAと非常に高い相関を示すが、皮下脂肪面積とは相関しないことが報告されている¹⁴⁾。

今回の検討において、Met-Sハイリスク群では正常群と比較してbaPWVが有意に高値であった。一般住民を対象としてMet-Sの臨床解析を行った端野・壮瞥町研究、吹田研究においても、我々と同様

の結果を報告しており、Met-S患者での動脈硬化の進展が示唆される¹⁵⁾¹⁶⁾。さらに、端野・壮瞥町研究では、6年間の追跡調査を行っており、Met-S患者では、正常より2.23倍の心疾患発症および死亡リスクの上昇が認められた¹⁵⁾。また、吹田研究での追跡調査では、Met-S診断基準の構成因子である肥満、高血圧、高血糖、脂質代謝異常の累積数に応じて、脳卒中、心筋梗塞の相対危険度が増加した¹⁶⁾。これらより、baPWVは、Met-Sにおいても動脈硬化の鋭敏な指標となり、さらに、Met-Sの予後を予測する指標にもなり得ると考えられる。

本研究の結果からBIA法による体成分分析によってBMIやAC測定のみではスクリーニングされない集団(Group B)が抽出され、これらは正常群と比較して合併症数やbaPWV値が有意に増加することからMet-Sハイリスク集団であることが明らかとなった。

結 論

本研究において、BIA法による体成分分析はMet-S診断スクリーニングに有用であることを見出した。Met-S診断スクリーニングにおいてACを用いる測定法の議論だけでなく、CTやMRI検査以外の簡便な方法で、いかに高い感度・特異度をもって内臓脂肪蓄積を評価できるかが重要である。その点、BIA法による体成分分析は安価で低侵襲、簡便であることから近い将来、一般臨床において普及することにより、内臓肥満に起因する疾病予防に寄与することが期待される。

文 献

- 1) 太田博明：トータルヘルスケアとしての更年期医療 メタボリックシンドロームへの傾きにおける実態の把握と対応. 産婦治療 93 : 723-732, 2006
- 2) Pischon T, Boeing H, Hoffmann K et al: General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 359: 2105-2120, 2008
- 3) Jiamsripong P, Mookadam M, Alharthi MS et al: The metabolic syndrome and cardiovascular disease: part 2. *Prev Cardiol* 11: 223-229, 2008
- 4) 高本偉碩, 門脇 孝：肥満とメタボリックシンドローム メタボリックシンドロームの病態, 診断基

- 準, 治療. カレントセラピー 27 : 322-326, 2009
- 5) 志賀利一：メタボリックシンドロームの病態診断 内臓肥満の診断法 腹部BIA法. 日臨 64 : 491-494, 2006
- 6) Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity: New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 66: 987-992, 2002
- 7) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 94 : 794-809, 2005
- 8) 中村 正, 梁 美和, 岡内幸義ほか：メタボリックシンドロームの病態診断 内臓肥満の診断法 ウエスト周囲径測定法. 日臨 64 : 485-490, 2006
- 9) Han TS, van Leer EM, Seidell JC et al: Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 311: 1401-1405, 1995
- 10) Ryo M, Maeda K, Onda T et al: A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care* 28: 451-453, 2005
- 11) 佐々木信博, 上野幸司, 白石 武ほか：高精度体成分分析装置 (InBody S20) を用いた血液透析患者の体液量評価 生体電気インピーダンス (BIA) 法はDWの指標になり得るか? 日透析医学会誌 40 : 581-588, 2007
- 12) Mikumo M, Okano H, Yoshikata R et al: Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 27: 89-94, 2009
- 13) Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M: Brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome in a Japanese population: the Minoh study. *Hypertens Res* 28: 125-131, 2005
- 14) 原田早苗, 武田和夫：早期発見及び発症抑制の方法論 脈波伝播速度 (PWV) 測定. 日臨 62 : 1136-1142, 2004
- 15) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S et al: Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men—the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res* 28: 203-208, 2005
- 16) 小久保喜弘：メタボリックシンドロームに関するコホート研究 吹田研究が示す一般住民でのメタボリックシンドロームの臨床像. 日臨 64 : 68-73, 2006

特集

各診療科における漢方医学からみたアンチエイジング

特集によせて

漢方医学とアンチエイジング

ーメタボリックシンドロームを中心にー

太田 博明

1. 漢方医学と現代医学

中国の古典にも記載されているように、漢方医学では「未病を治す」ということが一つの大きな特徴である。この「未病を治す」とは単純に「病気にならないようにする」ことであり、いいかえれば、疾病が完成しないうちに初期症状に注目して治療することである。これら予防医学的な側面とともに早期発見・早期治療を意味し、現代医学にも通じる考え方である。

最近、インフルエンザが流行しているが、いくら流行してもかかる人とかからない人がおり、この差は体力や疲労度、また環境などが関与するものと思われるが、内部環境を整えれば外部からの影響を受けない、病気には罹患しないというのが未病の

発想である。特に近代化以前は、人類は感染症との戦いであったので、病因が判らない以前は内部環境の整備が特に重要であったことは良く理解できる。

一方、もう一つの「未病を治す」意としての早期発見・早期治療は現代医学においても重要視されている。因みに、1956年、わが国の3大死因の癌、脳卒中、心臓病を「成人病」とし、検診の普及を図った結果、早期発見・早期治療としての実が挙げ¹⁾ことはよく知られている。漢方医学における「未病を治す」意義はこのように現代医学においても勿論、相通ずるものがある。すなわち、現代医学においては昨年4月よりメタボリックシンドローム (Met-s) を標的とした特定健診・特定保健指導が行われているが、これがまさに「未病を治す」に該当する。

2009年1月23日受理

OHTA Hiroaki : Department of Obstetrics and Gynecology

東京女子医科大学産婦人科学教室：〒162-8666東京都新宿区河田町8-1

表1 8学会*合同委員会によるメタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積		2005年
ウエスト周囲径	男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm	
(内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)		
上記に加え以下のうち2項目		
高トリグリセリド血症 かつ/または 低HDLコレステロール血症	$\geq 150\text{mg/dL}$ $< 40\text{mg/dL}$ 男女とも	
最高(収縮期) 血圧 かつ/または 最低(拡張期) 血圧	≥ 130 mmHg ≥ 85 mmHg	
空腹時高血糖	$\geq 110\text{mg/dL}$	

*日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本肥満学会
日本循環器学会、日本腎臓学会、日本血栓止血学会、日本内科学会

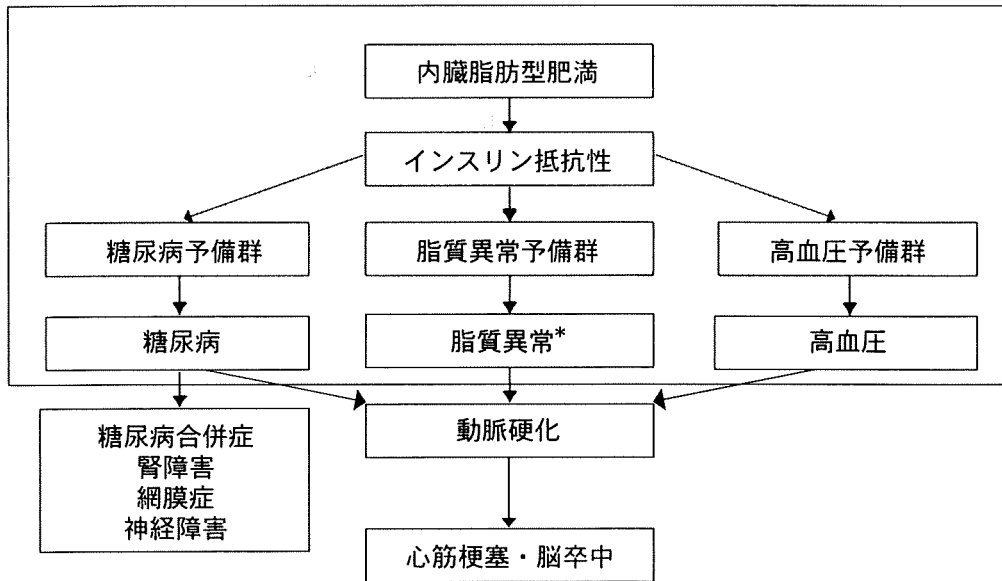
2. 加齢による肥満とメタボリックシンドローム

近年、わが国においては、若い女性の「やせ」が医学的にも社会的にも問題となっている。しかし、節制を重ねている女性も60歳を超えると、BMI 25以上の肥満者の割合が急に増加し、Met-sに傾き、各種生活習慣病発症の契機²⁾となっている。脂肪分解は β_3 アドレナリン(AR)が関与するといわれ、エストロゲン分泌が低下すると内臓脂肪における β_3 ARの受容体発現量が低下し、内臓脂肪が蓄積し、閉経後期間とともにそれが加速する³⁾ことによって、加齢とともに閉経後10年、60歳位からMet-sを呈するようになる。

Met-sとは、わが国の8学会合同委員会による2005年の診断基準⁴⁾によると、内臓脂

肪蓄積 100cm^2 以上の脂肪蓄積に加え、高トリグリセリド血症($\geq 150\text{mg/dL}$)、低HDLコレステロール血症($< 40\text{mg/dL}$)のいずれかもしくは両方、または最高(収縮期)血圧($\geq 130\text{mmHg}$)、最低(拡張期)血圧($\geq 85\text{mmHg}$)のいずれかもしくは両方、または空腹時高血糖($\geq 110\text{mg/dL}$)の3項目のうち、2項目に該当する場合とされている(表1)。内臓脂肪型肥満はインスリン抵抗性が高まり、糖尿病、脂質異常、高血圧の予備群となる(図1)。これらの予備群がこの度の特定保健指導が主たる標的とする部分である。この予備群は表1の基準から、各種の程度があり、漢方医学から「未病を治す」という範疇に入るものである。これらの予備群はやがて予備群の域を超え、本格的な糖尿病、脂質異常症、高血圧へと進展し、疾病は確立し、保健指導の域

メタボリックシンドロームの病態



*脂質異常に総コレステロールまたはLDLコレステロールが含まれていないことに注意
部分が特定保健指導が主たる標的とする部分

図1

を超えるわけである。この3疾患においても各々軽度から、中等度、高度と幅広い病態があり、病態により保健指導に加え、各種の薬物介入を要することとなる。

これらのある程度以上の糖尿病、脂質異常症、高血圧は放置し続けたり、治療が奏効せず、ある程度以上の期間その状態が持続することにより、血管内皮の機能障害を呈する。各種要因により内皮機能障害を呈するが、それによってNO産生の低下、炎症性サイトカインの産生亢進、接着因子の発現亢進などが複合的に関与し、動脈硬化の発現となる（図2）。動脈硬化の初期段階においては機能的変化のみ出現し、やがて器質的変化の出現となり、器質的変化はさらに進展し、臓器障害の出現となる（図3）。これらの過程により、臓器障害の終末像と

して、脳卒中・心筋梗塞などのいわゆるイベント発生となる。以上のごとく、Met-sが進展すると動脈硬化を発症することとなり、ここからはMet-sの枠を超えた、いわゆる生活習慣病の端緒となり、生活習慣病の終末像が脳卒中、心筋梗塞のイベント発生である。

3. メタボリックシンドロームの治療と漢方医学

Met-sの中核をなす病態は糖尿病、脂質異常症、高血圧であり、各々血液検査の結果をもとに病態を把握し、抗糖尿病薬やインスリン、脂質低下薬、降圧薬によって薬剤介入を行うのが現代医学による西洋医学である。しかし、Met-sの源流となる内臓

内皮機能障害と動脈硬化の発生・進展

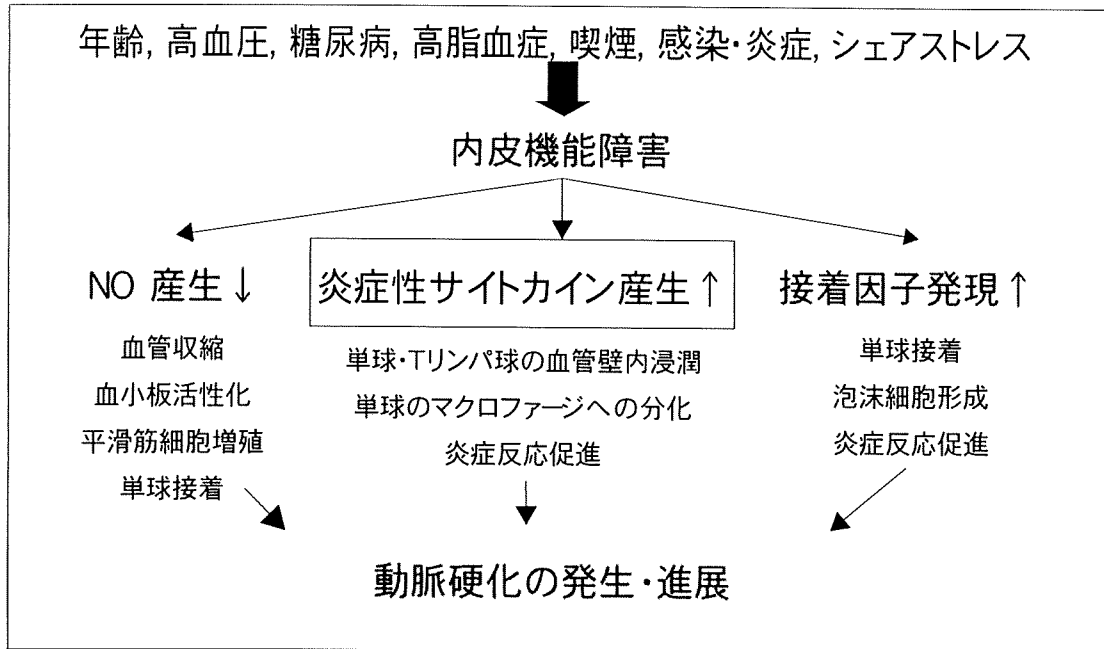


図2

動脈硬化の進展とその評価法

松尾 汎 Mebio 2005 改変

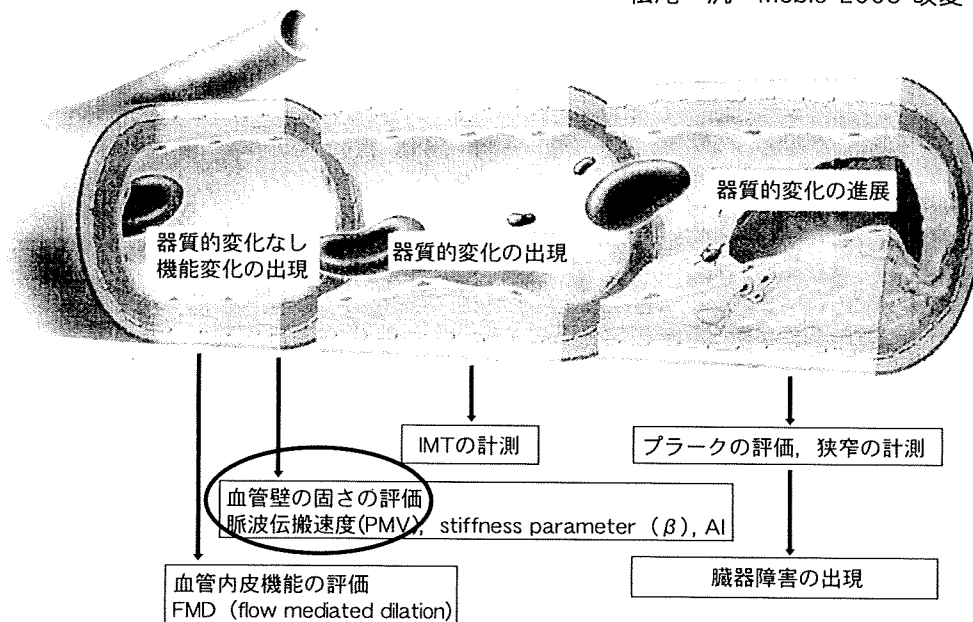
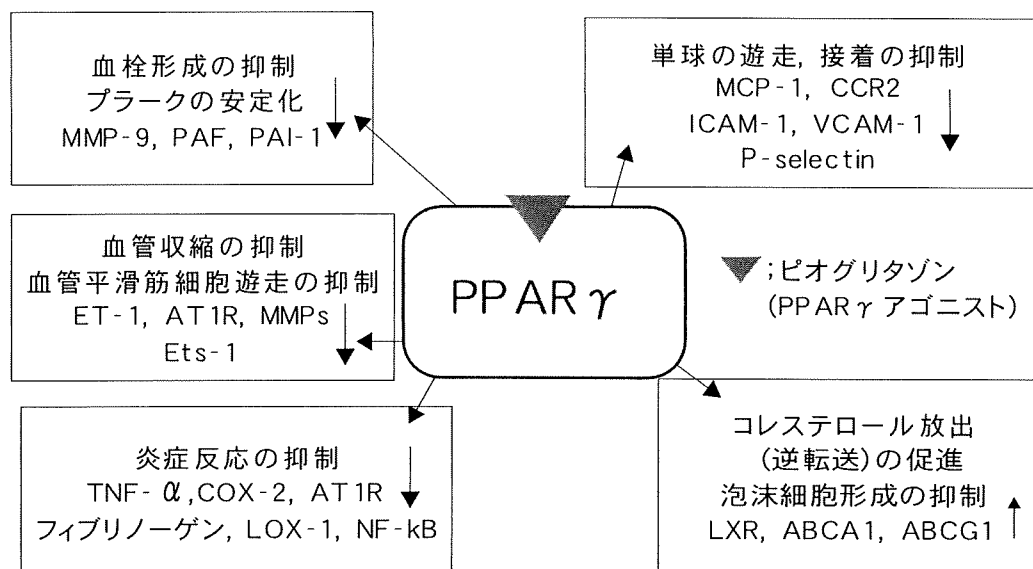


図3

PPAR γ アゴニストによる動脈硬化の発症・進展抑制

PPAR γ アゴニストはPPAR γ の活性化を直接的に促進する

Staels B et al Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002 改変

図4

脂肪の蓄積と、それに伴うインスリン抵抗性であるが、西洋医学の立場からも世界中でその治療薬の創薬活動が行われているが、現在のところ肥満そのものに対しては臨床応用にまだ達する状況にはない。西洋医学には抗肥満薬として唯一マシンドールがあるが、特殊な目的以外には適応されず、現在、西洋医学的に内臓肥満に対応できる薬物療法はない状態である。

但し、西洋医学にも肥満による炎症やインスリン抵抗性に対して、転写因子であるPPAR γ agonistである経口糖尿病薬のピオグリタゾンがPPAR γ の活性化を直接的に促進するといわれている。しかし、このピオグリタゾンは図4のごとく、単球の遊走、接着の抑制、血栓形成の抑制、プラークの安定化、血管収縮の抑制、血管平滑筋細胞

の遊走抑制、炎症反応の抑制、コレステロール放出（逆転送）の促進、泡沫細胞形成の抑制など、各種要因による動脈硬化の発症・進展抑制を目指した治療薬剤であり、抗肥満薬剤ではない。事実、図5のごとくピオグリタゾン36ヵ月投与により、HbA_{1c}、トリグリセリドの有意な低下とHDL-Cの有意な上昇が認められ、糖代謝と脂質代謝低下作用が示されている。

一方、漢方医学には肥満に対して効果が期待できるものとして防風通聖散と防己黄耆湯がある。漢方医学的には肥満は過食による「食毒」や水分代謝が滞った「水毒」、および月経、妊娠、分娩、更年期などの女性ホルモンの変動や冷えに伴う血液の停滞、すなわち「瘀血」などが原因となって起こると考えられている。またイライラな

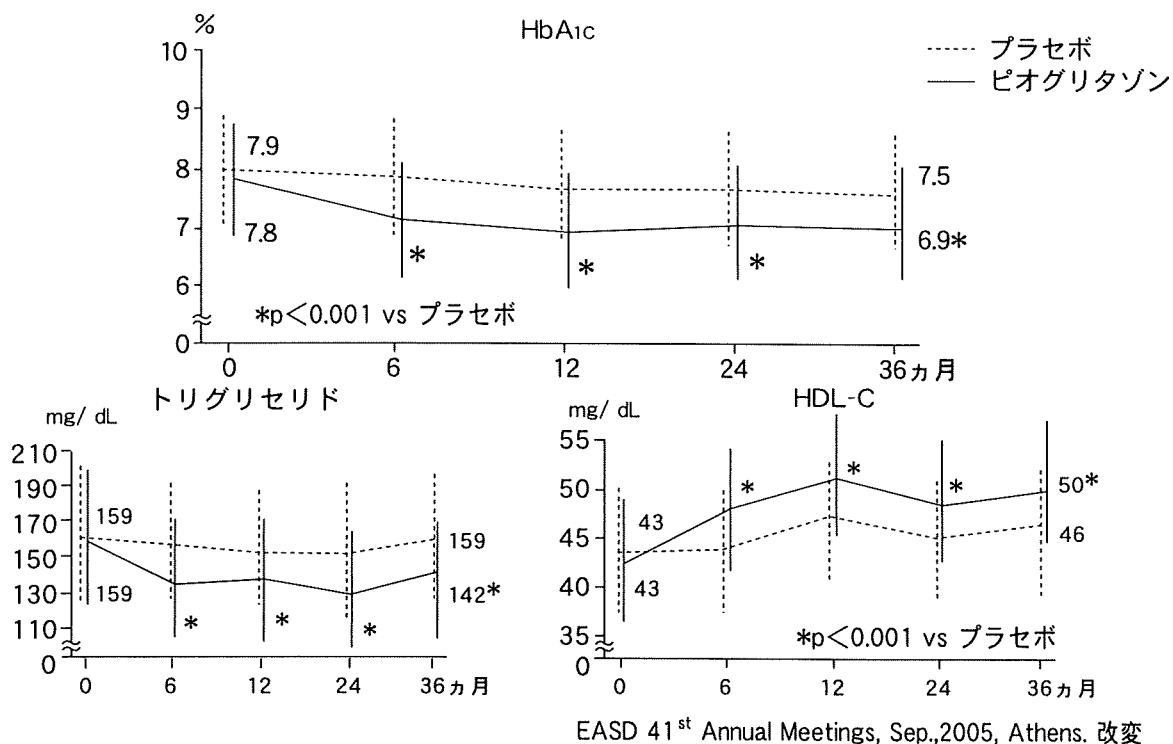


図5 ピオグリタゾンの糖代謝と脂質代謝低下作用

どの「気逆」、抑うつや精神不安などの「気うつ」などの気の異常によっても過食になることがある。肥満の治療にあたっては、これらの気・血・水の異常を把握し、陰陽、虚実を見極め、個々の証に適した漢方薬が処方されている。

頻用される処方としては、実証には防風通聖散、大柴胡湯、水毒を認める場合には越婢加朮湯や防已黄耆湯、瘀血に対しては桃核承気湯、桂枝茯苓丸、気の異常に対しては柴胡加龍骨牡蛎湯、加味逍遥散、抑肝散、半夏厚朴湯などがある。ここでは、代表的処方例である防風通聖散と防已黄耆湯について記載する。

漢方医学的に実証で体力があり堅太りタイプの場合で、かつ太鼓腹で、のぼせや浮

腫があり、腹部は臍を中心として膨満する場合には防風通聖散を用いる。一方、虚証で体力が低下し、色白で水太りタイプの人には防已黄耆湯を用いる（表2）。このうちの防風通聖散は18種類の生薬から構成され、特に麻黄にはエフェドリンが含まれており、また甘草、荊芥、連翹にはカフェイン様の働きを持つキサンチン誘導体が含まれており、ホスフォジエステラーゼ阻害作用を有する。そのため交感神経系が活性化され、白色脂肪細胞の脂肪分解促進と褐色脂肪細胞の熱産生作用が認められ（図6）⁵⁾、その結果、体重を減少させることが報告されている。

また、卵巣摘出ラットの体重増加に対する防風通聖散の効果が実際に検討⁶⁾ されてい

表2 肥満に対する漢方薬

方剤	方位	目標となる身体状況, 症状
防風通聖散	裏熱実証 臓毒発散, 排泄 太鼓腹肥満 脾胃実熱	食物の偏り, 食事時間のずれなどによる肥満 とくに腹部の皮下脂肪が多く, 高血圧に起因する のぼせ, 肩こり, 動悸などを有し, 便秘がち
防己黄耆湯	裏熱虚証 気虚, 風水, 風湿 風湿の身重 脾虚痰湿	気虚があり, 水毒が停滞し, 身体が重く感じる 女性に多い水太り体質で, 疲れやすく, 多汗

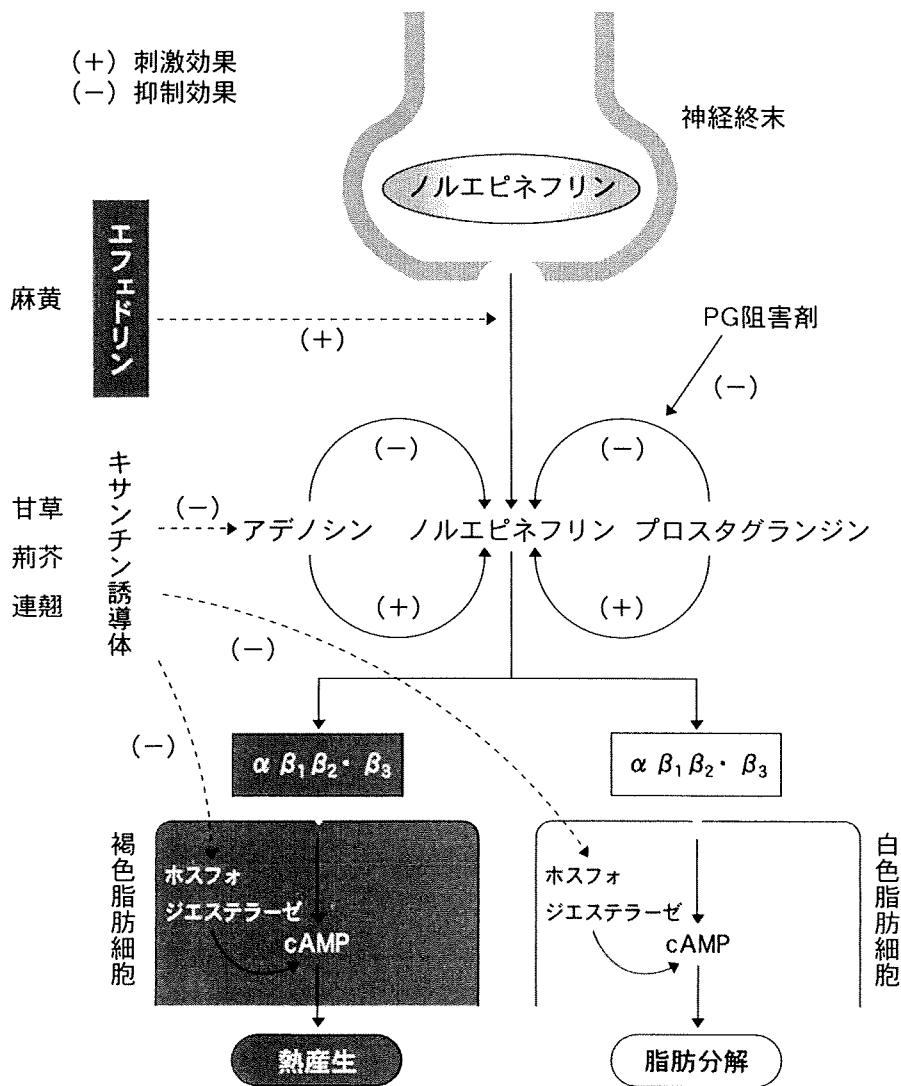


図6 防風通聖散の抗肥満作用機序 (文献5より改変)

る。その結果、摂餌量を制限することによって防風通聖散は、体重増加を有意に抑制し、褐色脂肪細胞や白色脂肪細胞の増加についても有意な抑制作用を示すという。また、対照薬としたエストロゲンも摂餌量、褐色脂肪あるいは白色脂肪の増加を抑制する。しかし、防風通聖散は卵巣摘出によるエストロゲンや子宮重量の減少に対しては全く影響を及ぼさないという。以上から、防風通聖散の抗肥満作用は血中のエストロゲンに影響することなく、褐色脂肪細胞の活性化に基づいていることが示唆されている。

一方、ヒト臨床例においてもカマグを対照薬とした比較試験⁷⁾において、肥満症で便秘の患者に防風通聖散を6ヵ月投与したところ、防風通聖散群では対照群に比較して体重が約3kg、有意に低下した。しかも安静時の基礎代謝量は対照群に比し、有意な高値を認めている。このことは防風通聖散が基礎代謝量を落とさず、減量させる効果があるということを示唆する。

おわりに

本稿では、「漢方医学とアンチエイジング」という特集によせて、漢方医学的に格好な対象疾患であるMet-sを取り上げた。周知のごとく、漢方医学の基礎は、黄帝内経に「聖人は未病を治す」と記載されているごとく、予防医学である。ここで取り上げたMet-sはまさに未病状態であり、漢方医学的な治療対象となり得る疾患である。Met-s

は放置すれば、やがて動脈硬化を来し、心血管系疾患への進展が予想される。このような病態に対して、西洋医学では各々の原因に対する個別的な原因療法とライフスタイルの是正・改善によって対応しているのが現状であろう。このようにMet-sは多因子的要因によって発症する病態であり、全人的に捉える漢方医学にて対応する格好の対象疾患と思われる。

最後に、本特集は漢方医学とアンチエイジングというテーマにて、各診療科における専門家によって記載していただいた。従来とは異なる観点からアプローチされているので、向後の日常診療のお役に立てただけであれば幸いである。

文献

- 1) 太田博明：生活習慣病を視点においた更年期医療のあり方。日本更年期医学会雑誌11 (1) : 173-179, 2003
- 2) 太田博明：トータルヘルスケアとしての更年期医療—メタボリックシンドロームへの傾きにおける実態の把握と対応。産婦人科治療 93 (6) : 723-732, 2006
- 3) 柳本茂久, 太田博明ほか：閉経後女性における脂肪蓄積形態の変化とそのメカニズムの解析。日更年医誌 8 (Suppl) : 130, 2000
- 4) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準。日本内科学会雑誌 94 (4) : 188-203, 2005
- 5) Yoshida T, Sakane N, Wakabayashi Y et al: Thermogenic, anti-obesity effects of bofu-tsusho-san in MSG-obese mice. Int J Obes Relat Metab Disord. 19 (10) :717-22, 1995
- 6) Hioki C, Yoshimoto K, Yoshida T: Efficacy of bofu-tsusho-san, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. Clin Exp Pharmacol Physiol. 31 (9) :614-9, 2004
- 7) 吉田俊秀, 日置智津子：肥満治療としての漢方薬の作用機序—防風通聖散を中心に 医学のあゆみ, 202 (12) : 1005-1009, 2002

更年期から取り組むトータルヘルスケア —その重要性と実践のために—

Total Healthcare Starting from Menopause Onwards :
Its Importance and Practice

太田 博明

(東京女子医科大学産婦人科学教室 教授)

Hiroaki OHTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, 162-8666

概要 われわれが行ってきた更年期から取り組むトータルヘルスケアとしての成果を記載した。わが国の閉経後女性においても、その多くが動脈硬化を患っており、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: Met-s) に陥っていることが判明している。また閉経後女性は高脂血症化を来しているが、脂質代謝指標のうち、特に高トリグリセリド血症および低 HDL-C 血症であると、PWV 値は高くなり、動脈硬化との関係がより強いことも判明した。これらの原因として閉経によるエストロゲン欠乏が関係しており、それにより脂質代謝は劣化し高脂血症化を来すとともに、欠乏が長期化すると、動脈硬化を呈する。しかし、閉経後早期から HRT を開始すると、PWV 値は未閉経者と変わらず、血管壁は未閉経者レベルを維持している。さらに閉経とともに骨密度も低下するが、この低骨密度自体も動脈硬化の独立した危険因子であることが判明しつつある。われわれの検討でも骨形成マーカーである BAP は、動脈硬化への傾きを示し、骨血管相関を示唆するものではないかと考えている。女性の致命的ライフイベントを阻止するためには、悪性腫瘍対策もさることながら、Met-s への傾きを回避する必要がある。すなわち、更年期から取り組む骨と血管系を守る意義は、寝たきりや介護を抑止する上において、きわめて重要である。(更年期と加齢のヘルスケア 6: 32—39, 2007)

キーワード トータルヘルスケア, メタボリックシンドローム, 動脈硬化, 脳血管障害, 骨粗鬆症, 骨折・転倒

はじめに

わが国の閉経後女性は、閉経とともに脂質代謝は劣化し、高脂血症の頻度が高まるが、同じ頃か

ら高血圧傾向となる。さらに閉経とともに臓器脂肪の蓄積がはじまり、閉経後 5 年以上、年齢的には 55 歳以上となると、さらに臓器脂肪が増量することが判明している。これらのことは最近の調査

第 5 回更年期と加齢のヘルスケア学術集会 (2006 年 11 月 19 日 東京開催) 特別講演にて発表

[受付日] 2007 年 2 月 5 日 [受領日] 2007 年 2 月 15 日

[別刷請求先] 太田博明 東京女子医科大学 産婦人科学教室

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

においても、60歳以上のわが国の女性におけるBMI (body mass index) が25以上の肥満者の割合は20年前よりも10年前が、さらに10年前より、最近の方が明らかに増加していることと一致している。これらはとりもなおさず、過食や運動不足などの不健康な生活習慣によるものであり、内臓脂肪の蓄積を起因とする各種の代謝異常とアディポサイトカインの分泌異常は遺伝素因的に高血糖、高脂血症、高血圧としてあらわれ、放置し続けると動脈硬化を生ずる。この動脈硬化の傾きを今後はいかにして予防（一次予防）し、進展させない（二次予防）かが重要課題となろう。

動脈硬化が確立してからでは遅きに失するので、その対策は更年期から取り組むことが重要である。そこで、本講演では「更年期から取り組むトータルヘルスケアの重要性と実践のために」と題して講演したので、その要旨を記載する。

わが国の閉経後女性におけるメタボリックシンドロームへの傾き

1988年 Reaven GM¹⁾らの syndrome X (X症候群)にはじまり、1989年の Kaplan NM²⁾の deadly quartet (死の四重奏)、1991年の De Fronzo RA³⁾の syndrome of insulin resistance (インスリン抵抗性症候群)、そしてわが国では Matsuzawa Y⁴⁾によって1995年提唱された visceral fat syndrome (内臓脂肪症候群)はいずれも、肥満、高血糖、高脂血症、高血圧の動脈硬化に関する危険因子が個人に集積して出現することを指摘したものであった。これら4つの症候群の

病態の本態は上記のごとく、ほぼ同一であるところから、これらは一括して multiple risk factor syndrome (多危険因子症候群)と総称されるに至った。

その後、高脂血症では高トリグリセリド血症と低HDL-コレステロール (C)血症が脂質代謝異常の主体となるもので、インスリン抵抗性の増大や small dense LDL やレムナントの増加を惹起することが判明した。これらを受けて、米国高脂血症治療ガイドライン (National Cholesterol Education Program : NCEP, Adult Treatment Panel III : ATP III)では、表1の5項目のうち3項目以上を満たす場合をメタボリックシンドローム (metabolic syndrome : Met-s)と定義した。わが国では、この症候群の基礎となるのは腹腔内脂肪蓄積であることに鑑み、表2のごとく、内科系8学会合同委員会にて Met-S 診断基準を作成した。

久山町の調査 (40~79歳)では Met-s の罹患率は8.2%といわれているが、東京女子医科大学更年期外来受診者における Met-s の罹患率は93例【55.9±6.5歳 (33~74歳)】中6例で6.5%に認められた。久山町の調査対象は一般者であり、われわれの対象は更年期外来受診者という特殊なコホートであるため、久山町よりも若干若年齢であることを反映して、罹患率はやや低値であったが、この罹患率の類似性は特記される。

次に内臓脂肪型肥満の判定として、内臓脂肪面積100cm²に相当するウエスト周囲径を用いているが、わが国では男性85cm以上、女性90cm以上としている。このウエスト周囲径の値に関しては

表1 メタボリック症候群の定義

米国高脂血症治療ガイドライン (NCEP ATP III)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・内臓脂肪型肥満：ウエスト周囲径 (*：日本人の場合)
男性：> 102 (85*) cm, 女性：> 88 (90*) cm ・高TG血症：150 mg/dL以上 ・低HDL-C血症：男性：40 mg/dL未満, 女性：50 (40*) mg/dL未満 ・高血圧：130/85 mmHg以上 ・空腹時血糖：110 mg/dL以上 |
|---|

NCEP : National Cholesterol Education Program
ATP III : Adult Treatment Panel III

以上の5項目のうち3項目以上を満たす場合をメタボリック症候群と定義する
JAMA 2001 改変

議論のあるところではあるが、女性は男性と同じウエスト周囲径であっても皮下脂肪によるものが大きく、内臓脂肪はさほどではないということを反映している。

われわれは、腹腔内脂肪蓄積をウエスト周囲径の実測とともに bioelectrical impedance analysis (BIA) 法を用いた内臓脂肪面積 (visceral fat area) の測定を行った。その結果、両者には $r=0.824$,

表2 8学会*合同委員会によるメタボリックシンドロームの診断基準

2005年

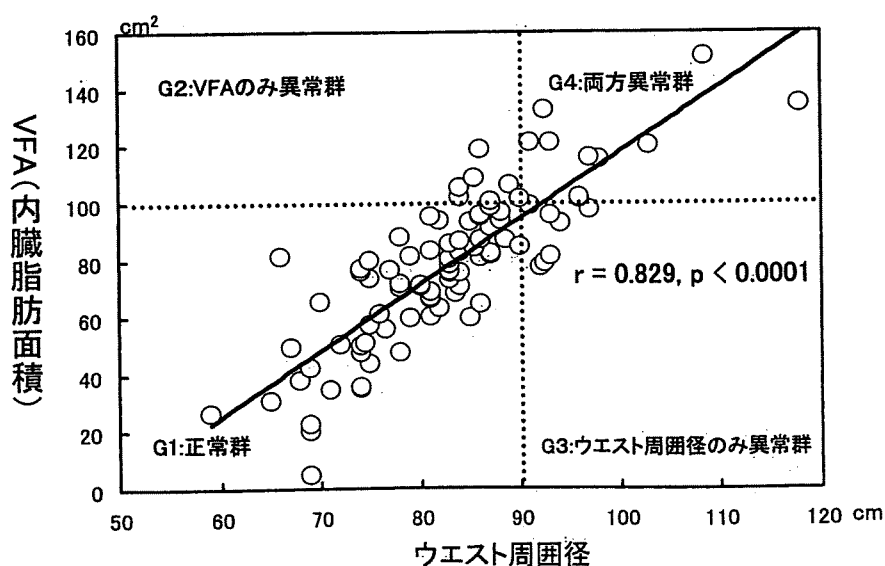
腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$ (内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)
上記に加え以下のうち2項目	
高トリグリセリド血症 かつ/または 低 HDL コレステロール血症	$\geq 150\text{mg/dL}$ $< 40\text{mg/dL}$ 男女とも
最高 (収縮期) 血圧 かつ/または 最低 (拡張期) 血圧	$\geq 130\text{mmHg}$ $\geq 85\text{mmHg}$
空腹時高血糖	$\geq 110\text{mg/dL}$

*日本動脈硬化学会, 日本糖尿病学会, 日本高血圧学会, 日本肥満学会, 日本循環器学会, 日本腎臓学会, 日本血栓止血学会, 日本内科学会

$p < 0.0001$ と強い正相関を認めた (図1)。これら2指標の異常の有無で、4群に層別して Met-s の存在を検討した。その結果、両者とも異常例では11例中4例(36%)に Met-s の存在を認めた。また、両者とも正常例では Met-s の存在はなく、VFAのみ、異常例でも Met-s の存在はなく、ウエスト周囲径のみ、異常例では8例中2例(25%)に Met-s の存在を認めた。このような結果は VFA よりもウエスト周囲径の方が Met-s スクリーニングに関し、鋭敏なようにもみえる。そこで、Met-s 診断基準の該当項目である高トリグリセリド血症、低 HDL-C 血症、高血圧、高血糖の合併症数を4群比較した。その結果、図2に示すように、合併症数はウエスト周囲径 90cm 以上よりも VFA 100cm^2 以上の方が、合併症数の増加とより関係することが判明した。以上より BIA 法を用いた VFA の測定は Met-s の診断・管理に有益な検査法であることが示唆された。

高脂血症による動脈硬化への傾き

閉経後女性はエストロゲンの低下による脂質代謝の劣化から高脂血症の有症率が高まり、動脈硬化へと進展するとされている。そこで、動脈硬化の初期段階の変化である機能的変化の評価法である脈波伝搬速度 (pulse wave velocity: PWV) による血管壁の硬さを測定し、脂質代謝指標との相関



ウエスト周囲径とVFAは強い相関がある
2指標の異常の有無で4群に層別する

図1 ウエスト周囲径とVFAとの相関と対象の層別化

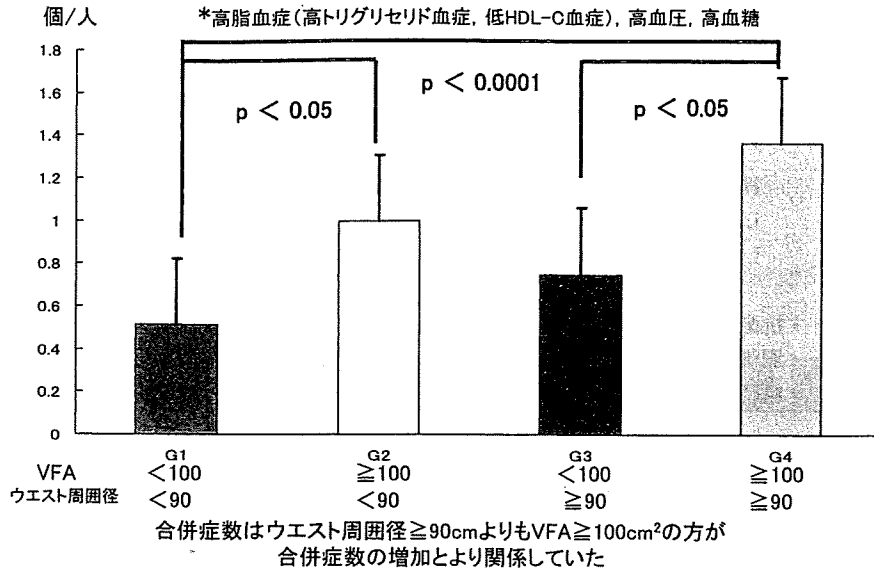


図2 層別した4群における合併症数*の比較

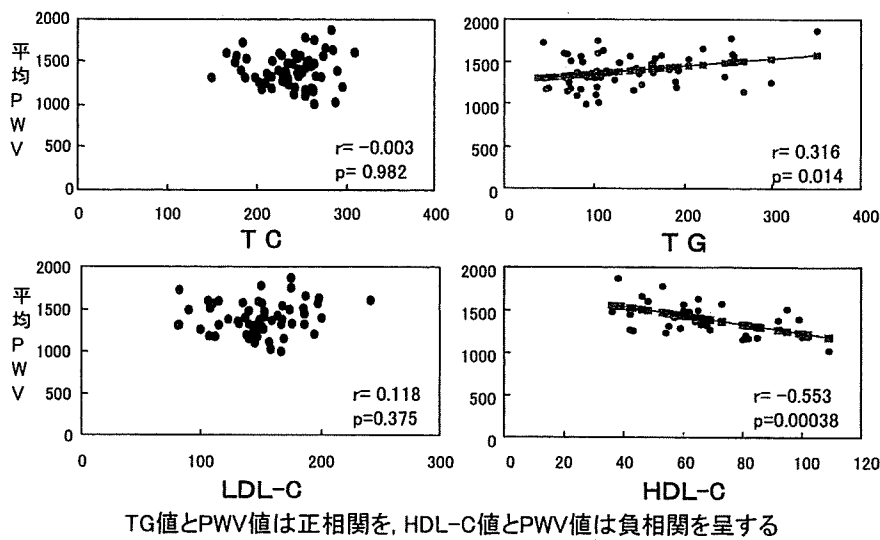


図3 脂質代謝指標とPWV値との相関 n = 62

を検討した。その結果、総コレステロール (total cholesterol: TC) や LDL-C と PWV 値との相関は認められなかったが、トリグリセリドとは有意な正相関 ($r = 0.316$, $p = 0.014$) を、また HDL-C とは有意な負相関 ($r = -0.553$, $p = 0.00038$) を認めた (図3)。なお、ここで Met-s との診断該当項目であるトリグリセリドと HDL-C とのみ PWV 値は相関を認め、TC や LDL-C との相関が認められなかったことは診断基準の妥当性を示すものであるとともに PWV 値は動脈硬化の初期段階の評価法として有用であることを示すものである。

次にこのような動脈硬化性変化の初期段階を評価し得る PWV を用いて、血管壁硬化度から、閉経および HRT が血管に及ぼす影響について検討した。その結果、未閉経例における月経正順と不順とでは PWV 値には有意差はなく、未閉経例と閉経後早期例とでも PWV 値には有意差はなかった。しかし、閉経後後期例では、閉経後早期例と比較すると、PWV 値は上昇し、有意傾向を示した。また、閉経後早期にホルモン補充療法 (hormone replacement therapy: HRT) を導入すると、同じ年齢、閉経後期間であっても PWV は未閉経

表3 エストロゲンによる抗動脈硬化作用

リスクファクターに対する作用	血管に対する直接作用
<p>●脂質代謝に対する作用</p> <p>HDL コレステロール↑ LDL コレステロール↓ Lp (a) ↓</p> <p>・抗酸化作用 ・肥満抑制作用 ・糖代謝改善作用</p>	<p>●内皮依存性血管拡張作用</p> <p>●nitric oxide ↑ ●endothelin-1 ↓</p> <p>・プロスタサイクリン ・内皮細胞保護作用 ・内皮非依存性血管拡張作用 ・カルシウム拮抗作用 ・平滑筋細胞遊走・増殖抑制</p>
●無作為比較試験にて確認	

エストロゲンの動脈硬化抑制作用は、リスクファクターに対する作用と血管に対する直接作用に分けられる

レベルを維持した。以上から、血管硬化度の推移は、月経が正順な時期から閉経後早期までは大きな変化は認められないが、閉経後後期では硬化度が増加する。一方、閉経後早期でのHRT導入は、未閉経と同じPWV値を示したことにより、血管壁弾性力の維持に効果を有すると考えられる。

これらのことはエストロゲンによる抗動脈硬化作用を示すものと思われる(表3)。エストロゲンの間接作用であるリスクファクターに対する作用としては、従来から脂質代謝に対する作用が知られている。すなわち、HDL-Cを上昇させ、LDL-CおよびLp(a)を低下させる。またエストロゲンのリスクファクターに対する作用としては、それ以外にも抗酸化作用、肥満抑制作用、糖代謝改善作用が知られている。一方、血管に対する直接作用として、エストロゲンには内皮依存性の血管拡張作用があり、nitric oxideを上昇させ、endothelin-1を低下させることがRCTにて確認されている。さらにプロスタサイクリンを介する作用のほかに、内皮細胞保護作用、内皮非依存性血管拡張作用、カルシウム拮抗作用、平滑筋細胞の遊走や増殖抑制などもあるとの見解もある。これらのエストロゲンの抗動脈硬化作用から、HRTの導入の時期によっては好結果をもたらすことが十分に考えられる。

動脈硬化と骨粗鬆症との疾患関連性

古くからカルシウム移動説があり、骨粗鬆症に

てカルシウムが溶出すると、それは血管の石灰化、すなわち動脈硬化を来たすというものであった。このように単純なものではないが、骨粗鬆症と動脈硬化、動脈硬化と骨粗鬆症の間には相互に疾患関連性があるという骨血管相関が次第に判明しつつある。そして骨粗鬆症と心血管系病変の基盤にある骨量の低下と血管の石灰化とが極めてリンクした疾患関連性を有していることが、臨床的にも分子細胞学的にも示されている。

それらの事実を示すものとして、閉経後女性における四分位骨量と年齢補正死亡率との関係⁹⁾に関して、図4のごとく、骨量が少ないと骨量の多いものの死亡率よりも約3.5倍となり、しかも、その死因の1つとして心血管死亡率は約4.5倍高いという。また最近でもMORE(multiple outcomes of raloxifene evaluation)試験⁹⁾のプラセボ群において、骨粗鬆症であると骨量減少よりも心血管系イベントの発症率が4年間で約4倍高いという(図5)。さらに、椎体骨折数と心血管系イベント発症程度をオッズ比で表した図6では、骨折のないものを1.0とすると、1個の骨折では1.8(95%信頼区間0.9~3.5)、2個では2.1(0.9~5.1)、3個以上では3.4(1.7~6.9)となるという。すなわち、椎体骨折の有無および数で心血管系イベントの発症率は上昇する。なお、この報告では骨粗鬆症と骨量減少における心血管系イベントの発症リスクについてもさらに検討を加えている。心血管系イベントの発症リスクは通常、わが国では男女ともに順