

動脈硬化の性差とホルモン補充療法

秋下 雅弘

要 旨：動脈硬化の性差と閉経の影響は、エストロゲンの抗動脈硬化作用によるとされる。一方、ホルモン補充療法(HRT)が閉経後女性の動脈硬化を抑制するかどうか注目されている。多くの観察研究の結果と異なり、米国の大規模比較試験ではむしろHRTにより冠動脈疾患と脳卒中が増加した。したがって現時点では、動脈硬化予防のために通常のHRTを行うことは適当でない。今後、血栓症などHRTの有害作用を減らす工夫が必要である。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 179-184)

Key words: Hormone replacement therapy, Menopause, Estrogen, Venous thromboembolism

はじめに

若年女性における虚血性心疾患や脳血管障害など動脈硬化性疾患の発症頻度は、同年代の男性に比べるとかなり少ない。しかし、更年期以降増加し、加齢とともにしだいに男性のレベルに近づく。この現象は、女性ホルモン特にエストロゲンによる動脈硬化抑制作用と、閉経を境にした内因性エストロゲンの消失で説明されている。したがって、ホルモン補充療法(hormone replacement therapy: HRT)を行うことで、閉経後女性における動脈硬化の進展が抑制され、結果的に動脈硬化性疾患の発症が減少するかどうかに興味を持たれる。本稿では、動脈硬化疾患の性差と閉経後女性の動脈硬化に対するHRTの適応・問題点について述べる。

1. 動脈硬化の性差と閉経による変化

動脈硬化性疾患の発症に性差があることは、多くの疫学研究より明らかにされている。Fig. 1Aに米国のフラミンガム研究¹⁾の結果を示す。50歳以下の女性では、心血管系疾患の発症頻度は低く男性の半分以下であるが、50歳以後増加し、70歳以上では男女差はほとんど認めなくなる。日本の疫学研究^{2, 3)}の結果を見ても、全体的に欧米と比較して発症頻度が低いものの、性差と高齢女性における増加という点で同様の傾向である。フラミンガム研究¹⁾では40歳代前半から50歳代前半の女性について年代別に閉経の有無を検討し、閉経をきたした女性の方が心血管系疾患の発生率が明らかに高いことを示し(Fig. 1B)、閉経そのものがリスク

であることを示唆している。

このように更年期以降女性の動脈硬化性疾患が増加する背景として、閉経後の女性において高脂血症、高血圧症、肥満、インスリン抵抗性など、動脈硬化の危険因子が著しく増加すること、一酸化窒素(NO)の産生刺激作用や血管平滑筋細胞の増殖抑制作用といったエストロゲンの血管保護作用が失われることがあげられる。実際、日本人閉経後女性の高脂血症患者は同年代の男性の2～3倍にも増加し、50歳代女性の血清総コレステロール平均値は230mg/dl近くになる。平均的変化を見ると、加齢および閉経により総コレステロール、トリグリセリドともに増加するが、男性と比べてLDLコレステロールのみが高いIIa型高脂血症の比率が多い。

2. エストロゲンの動脈硬化に対する作用 (Table 1)

2-1. エストロゲンと動脈硬化危険因子

A. 脂質に対する影響

エストロゲンの脂質代謝改善作用は数多くの報告から明らかになっている⁴⁾。エストロゲンは肝のLDL受容体活性を上昇させ、LDLの血中から肝への取り込みを増加させることで血中LDL低下に作用する。また、肝性トリグリセリドリパーゼ活性を抑制することで、IDLからLDLへの転換を抑制し、血中LDLを下げるとともに、肝へのHDL取り込みが抑制され血中HDLが上昇、HDL₂からHDL₃への分解を抑制し、血中HDL₂が増加する。さらに、肝、小腸におけるアポA-Iの合成を増

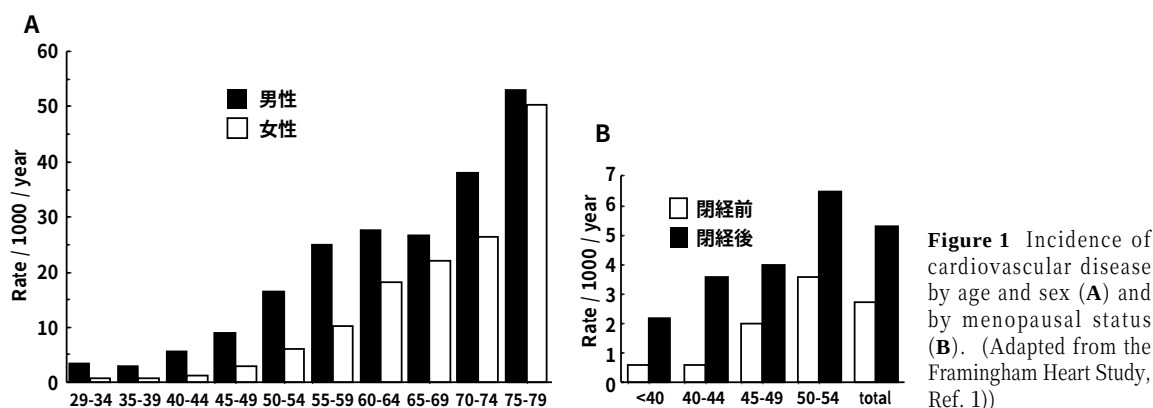


Figure 1 Incidence of cardiovascular disease by age and sex (A) and by menopausal status (B). (Adapted from the Framingham Heart Study, Ref. 1))

Table 1 Anti-atherogenic effects of estrogen

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

●無作為比較試験にて確認

加することでHDL産生が増加する。エストロゲンはLp(a)の低下作用も有するが、これはスタチン系脂質低下薬には見られない作用として重要である。また、脂質レベル以外に、LDLの酸化抑制作用も報告されている。その一方で、トリグリセリドおよびsmall, dense LDLという動脈硬化促進的な脂質が、エストロゲンにより増加するという面も存在する。

B. 血圧に対する影響

若壮年期を通じて女性の血圧は男性よりやや低く、高血圧症の頻度も少ないが、更年期以降この性差は消失する⁵⁾。一方、避妊薬ピルは昇圧に作用するが、健常閉経後女性へのHRTは血圧に影響しないかむしろやや下げるようである。またエストロゲンは、アンジオテンシン変換酵素の産生およびアンジオテンシンIIタイプ1受容体の組織発現を抑制する一方で、アンジオテンシノーゲンの産生を亢進させる。このような二面性には、エストロゲンの投与量(ピルはHRTより高力価)が関係しており、条件によってどちらかの作用が前面に出るのかもしれない。

C. その他の危険因子に対する影響

閉経により体脂肪が増加するのに対し、エストロゲン投与が体脂肪、特に内臓脂肪を抑制することが動物実験、臨床研究により明らかにされている⁶⁾。また、中枢神経に作用して食欲を抑制することも確認されている⁷⁾。他に、糖尿病の改善効果も報告されているが、機序など未解明な部分が多い。

2-2. エストロゲンの血管に対する直接作用

エストロゲンの抗動脈硬化作用の約50%は、上記危険因子に対する作用で説明可能であるが、残りの大部分は血管に対する直接作用によるとされる⁸⁾。以下に述べるような作用が知られている。

A. エストロゲン受容体(estrogen receptor, ER)

ERには、従来型であるER α のほかに、最近クローニングされたサブタイプのER β があり、両者とも血管内皮細胞(EC)および血管平滑筋細胞(VSMC)で発現している。ER α とER β を比較すると、DNA結合領域は相同性が高いが、N端などは相同性が低い。機能的には、

Table 2 Use of postmenopausal hormones and mortality among participants in the Nurses' Health Study. (Adapted from Ref. 18))

死亡原因	女性ホルモン使用歴		
	非使用者	現使用者	使用歴有
全死亡原因	1.0	0.63	1.03
冠動脈疾患	1.0	0.47	0.99
脳卒中	1.0	0.68	1.07
がん全体	1.0	0.71	1.04
乳がん	1.0	0.76	0.83

Nurses' Health Study (1976-1994)

ER β のエストロゲンとの結合性はER α と同等であるが、組織分布と転写制御に異なる点がある。in situハイブリダイゼーションを用いた検討⁹⁾によると、ER β は血管傷害後の再生ECおよび内膜のVSMCで顕著に発現しているが、ER α はこのような変化を示さず、結果として傷害後のER β 発現量はER α より明らかに多い。ただ、ERサブタイプのノックアウトマウスに血管傷害を作成した検討では、エストロゲンの血管傷害反応抑制作用に関して、現時点でER α とER β は相補的に機能するという結果である。

B. 内皮細胞に対する作用

まず、エストロゲンによる内皮依存性血管拡張作用が挙げられる。内皮依存性血管拡張反応の一種である上腕動脈の血流依存性血管拡張反応は、月経周期に伴う血中エストラジオールの変動と関連し¹⁰⁾、HRTで増強した¹¹⁾。

エストロゲンによる内皮依存性血管拡張作用は、ECでの一酸化窒素(NO)産生増加を中心に説明されている。NOは血管拡張だけでなく、平滑筋細胞増殖抑制、血小板凝集抑制など多面的に作用するので、エストロゲンの抗動脈硬化作用に深く関係している可能性もある。エストロゲンによるNO産生は、内皮型NO合成酵素(eNOS)の転写・合成による経路と、eNOS活性化による経路¹²⁾が見つかっている。その他、プロスタサイクリンの産生増加¹³⁾、エンドセリン-1の産生抑制¹⁴⁾もエストロゲンのECに対する作用として報告されている。また、エストロゲンは、動脈硬化の重要なステップであるECのアポトーシスを抑制し¹⁵⁾、増殖・再生を促進することも報告されている。さらに、サイトカインにより誘導される接着分子の発現が、エストロゲン

により抑制されることも報告されている。

C. 血管平滑筋細胞に対する作用

動脈切片を用いた検討により、エストロゲンは直接VSMCに作用して血管拡張作用を発揮し、この作用には細胞内カルシウム流入の抑制が関係していることが明らかにされている¹⁶⁾。さらに、VSMCの遊走および増殖は動脈硬化形成において、非常に重要な過程であるが、エストロゲンはこれらの過程を抑制することが示されている¹⁷⁾。同様に血管壁細胞でありながら、ECとVSMCとでエストロゲンに対する増殖反応が異なる理由は不明である。

3. 動脈硬化に対するHRTの適応

HRTを行っている閉経後女性の方が、行っていない閉経後女性に比べて、動脈硬化性疾患の発症が少ないことが多くの観察研究により報告されている。その相対危険度は約0.5であり、エストロゲンの動脈硬化抑制作用を支持するものであった(Table 2)¹⁸⁾。

しかし、大規模比較試験であるHeart and Estrogen/Progestin Replacement Study(HERS)¹⁹⁾の結果が1998年に報告され、最も標準的な処方である結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロンによるHRTを行った場合、冠動脈疾患に対する二次予防効果が見られなかった。また、同様なHRTによる一次予防効果を見たWomen's Health Initiative(WHI) Trialの結果²⁰⁾が2002年に報告され、HRTにより冠動脈疾患が1.29倍に、脳卒中が1.41倍に増加してしまった(Fig. 2)。WHIでは、Body mass index ≥ 25 という日本では肥満に分類される症例が約2/3、HRT施行歴のある症例が約1/4、喫煙歴のある症例が約半数と、わが国の閉経後女性にそのまま当てはめるには問題もある。しかし、これら米国の大規模試験の結果を受けて、HRTの効果と問題点について改めて議論が起きている。

そのポイントは、脂質代謝改善作用や血管内皮機能改善作用といったHRTによる抗動脈硬化作用が、凝固・線溶系を介した血栓症の増加やその他のHRTによる好ましくない作用(Table 3)によって、打ち消されてしまうのではないかということである。子宮がんの予防目的で併用されるプロゲステロンがよくない、あるいは用量が多いということも指摘されており、現在、用法・用量の工夫が行われている。具体的には、半量(隔日服用)HRTと貼付剤の有用性が検討されるべきで

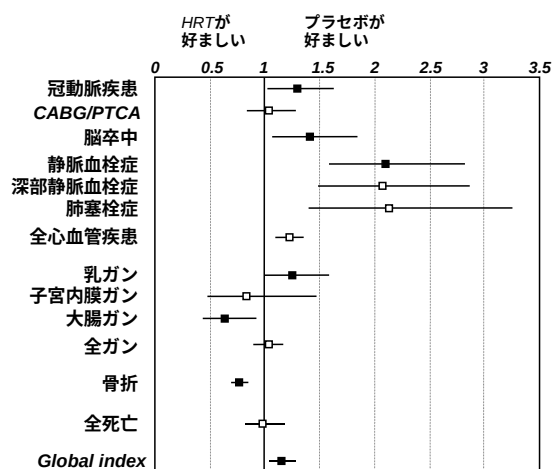


Figure 2 Clinical outcomes and hormone use in the Women's Health Initiative. Primary endpoints and hazards ratios with 95% CI are shown. (Adapted from Ref. 20))

Table 3 Unfavorable effects of estrogen in regard to atherosclerosis.

脂質	トリグリセリド増加 small, dense LDL増加
血圧/心血管	アンジオテンシノーゲン増加
炎症	CRP増加
凝固・線溶系	プロトロンビンフラグメント増加 VII因子増加 アンチトロピンIII低下

Table 4 Conclusions of the Consensus Meeting of HAP Working Seminar 2002

- 閉経後の女性の一部においては、心血管疾患発症リスクは明らかに増加する。
- 従来の観察研究結果から、心疾患のリスクはHRTで軽減され则认为られていたが、最近の米国におけるWHIの報告で、閉経後女性に対するCEE+MPA配合剤によるHRTでは心筋梗塞、脳卒中の発症はかえって増加することが示された。
- 日本人女性を対象とした大規模臨床研究はないが、WHIの結果をそのままが国の女性に当てはめることは必ずしも適切ではない。
- WHIの対象者は、日本人女性とはかなり異なるプロファイルであったが、日本人女性のプロファイルも今後これに近づく傾向があり、この結果を十分念頭においておく必要がある。
- 一方、これまでの多くの基礎的・臨床的研究結果では、エストロゲンの心血管機能に対する好ましい作用が示されているので、他の用法・用量を用いたHRTにより、好ましい結果が得られる可能性がある。
- しかし、これを指示するエビデンスの集積がないかぎり、心血管疾患の予防を主目的としてHRTを行うべきではない。
- 最近のエビデンスから、少なくとも以下の症例では、HRTにより心血管疾患の発症リスクが高くなると考えられるので、リスクとベネフィットを考慮して、薬剤の変更・減量・中止、あるいは他の薬剤の併用などを行う必要がある。
 - 血栓症のリスクの高い症例(肥満症、糖尿病、喫煙など)
 - HRT前、HRT中の高TG血症

ある。厚生労働省長寿科学「高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法」研究班(大内尉義班長)の研究²¹⁾では、半量HRTの場合、通常量HRTに比べて、凝固・線溶系、血清トリグリセリドへの影響は少なく、血管内皮機能改善作用や脳血流増加は同等に認められた。また、貼付型エストラジオールは、内服薬と異なり肝臓の初回通過効果がないため、凝固・線溶系、血清トリグリセリドへの影響は少ない。さらに、動脈硬化予防という点では、現在開発中の選択的エストロゲン受容体調節薬(selective estrogen receptor modulator: SERM)

に期待がもたれる。

結局、現時点では、動脈硬化予防のために通常量のHRTを行うべきではない。一方、更年期障害や骨粗鬆症の治療・予防目的でHRTを行う場合に、動脈硬化への影響は考慮に入れる必要がある。**Table 4**に、女性の加齢と健康を考える非営利団体Healthy Aging Projects for Women(HAP)の、2002年10月に行われた心血管疾患に関するコンセンサスミーティングでの結論を示す。ここに動脈硬化を考慮したHRTの考え方が明記されているが、重要なことは、病態を含めた症例の全体像か

らHRTの適応を個々に判断することであろう。

おわりに

従来の大規模観察研究は、虚血性心疾患を含むHRTの広範な効用を示唆していた。しかし、HERSとWHIという無作為試験の結果はHRTの動脈硬化に対する効果を否定するものであった。エストロゲンの作用機序から考えても全く無効とは考えにくく、今後、対象の選択と処方の工夫により、安全性と有用性を高めることが期待される。

文 献

- 1) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM et al: Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*, 1976, **85**: 447-452.
- 2) 上田一雄: 循環器疾患の危険因子, 本邦における特徴とその変遷. *日循協誌*, 1994, **29**: 57-67.
- 3) Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y: Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. *Jpn Circ J*, 1990, **54**: 414-421.
- 4) Godsland IF: Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein(a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril*, 2001, **75**: 898-915.
- 5) August P, Oparil S: Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**: 1862-1866.
- 6) Tchernof A, Poehlman ET, Despres JP: Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy. *Diabetes Metab*, 2000, **26**: 12-20.
- 7) Liang YQ, Akishita M, Kim S et al: Estrogen receptor beta is involved in the anorectic action of estrogen. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, **26**: 1103-1109.
- 8) Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 1801-1811.
- 9) Makela S, Savolainen H, Aavik E et al: Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to estrogen receptors alpha and beta. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, **96**: 7077-7082.
- 10) Hashimoto M, Akishita M, Eto M et al: Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation*, 1995, **92**: 3431-3435.
- 11) Hashimoto M, Miyao M, Akishita M et al: Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause*, 2002, **9**: 58-64.
- 12) Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP et al: Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature*, 2000, **407**: 538-541.
- 13) Jun SS, Chen Z, Pace MC et al: Estrogen upregulates cyclooxygenase-1 gene expression in ovine fetal pulmonary artery endothelium. *J Clin Invest*, 1998, **102**: 176-183.
- 14) Akishita M, Kozaki K, Eto M et al: Estrogen attenuates endothelin-1 production by bovine endothelial cells via estrogen receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **251**: 17-21.
- 15) Sudoh N, Toba K, Akishita M et al: Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Circulation*, 2001, **103**: 724-729.
- 16) Han SZ, Karaki H, Ouchi Y et al: 17 beta-Estradiol inhibits Ca²⁺ influx and Ca²⁺ release induced by thromboxane A₂ in porcine coronary artery. *Circulation*, 1995, **91**: 2619-2626.
- 17) Akishita M, Ouchi Y, Miyoshi H et al: Estrogen inhibits cuff-induced intimal thickening of rat femoral artery: effects on migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 1997, **130**: 1-10.
- 18) Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*, 1997, **336**: 1769-1775.
- 19) 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*, 1998, **280**: 605-613.
- 20) 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*, 2002, **288**: 321-333.
- 21) 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン(大内尉義編), メディカルレビュー社, 東京, 2001.

Sex Difference in Atherosclerosis and the Effects of Hormone Replacement Therapy

Masahiro Akishita

Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine

Key words: Hormone replacement therapy, Menopause, Estrogen, Venous thromboembolism

Estrogen has been implicated in the sex difference and postmenopausal increase in atherosclerosis. A number of observational studies have demonstrated that the incidence of cardiovascular disease is lower in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy (HRT) than in those without HRT. Basic research including animal experiments has also shown various aspects of the anti-atherosclerotic action of estrogen. In randomized controlled trials such as the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study and the Women's Health Initiative, however, HRT was ineffective or even somewhat harmful. Consequently, HRT should not be used for the treatment and prevention of atherosclerosis at present. Attempts to reduce adverse reactions such as thromboembolism are needed.

(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 179-184)