

性差医学と脈管

秋下 雅弘

要 旨：脈管学にも明確な性差は存在し、例えば、冠動脈疾患の発症頻度は若年女性で男性より少なく、閉経以降増加して高齢者では男性のレベルに達する。このような性差にはエストロゲンが大きく関係しているが、男性におけるテストステロンの血管保護作用も最近では指摘されている。性差を考慮した脈管疾患の治療薬に特別なものはなく、むしろ心理状態や生活習慣の性差を考慮に入れるべきであろう。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 137-141)

Key words: gender-specific medicine, estrogen, testosterone, angiology, vascular

はじめに

性差医学はgender-specific medicineあるいはgender-sensitive medicineと呼ばれ、遺伝子やホルモンなどに基づく生物学的性差sex differenceと受療行動、環境などの社会的性差gender differenceの側面がある。脈管学の分野でも、脈管疾患の性差、性ホルモンの脈管作用、性差を考慮した脈管疾患の治療といった点で性差医学の視点が必要であり、本稿でも取り上げる。

脈管疾患の性差と女性ホルモンの作用

米国のフラミンガム研究¹⁾によると、若年女性では圧倒的に冠動脈疾患や脳梗塞など動脈硬化性疾患は少ないが、閉経を迎える50歳頃から急速に発症者が増加し、最終的には男性のレベルまで達する。日本の厚生労働省による統計をみても同様の傾向がうかがえる(Fig. 1)。動脈硬化性疾患に性差がみられる理由として危険因子の性差が挙げられる。高血圧の頻度は、境界領域も含めると、若年者では女性は男性に比べて少なく、中年以降増加して男性と同程度になる(Fig. 2)。高脂血症の頻度も加齢とともに女性が男性を追い抜き、50～69歳女性の総コレステロール平均値は220mg/dL以上と、基準値を超えている(Fig. 3)。

これらの性差と加齢による変化は、内因性女性ホルモンが閉経を境に枯渇することによると考えられてい

る。上述したフラミンガム研究¹⁾でも、40～50歳代でみると、閉経している女性は同年齢の閉経していない女性に比べて冠動脈疾患が多い。一方、欧米では更年期障害や美容目的に行われていたエストロゲンによるホルモン補充療法(hormone replacement therapy: HRT)が冠動脈疾患予防にも有効である可能性が注目され、1980年代末から基礎研究も進んだ。動物に高コレステロール食負荷や血管傷害を加えると、形成される動脈硬化はオスよりメスの方で少ないものの、卵巣摘出で増加し、逆にエストロゲン補充で元に戻ることが数多く報告されている。エストロゲンは、高脂血症や肥満など心疾患危険因子に対する作用のみならず、一酸化窒素の分泌増加を介した内皮依存性血管拡張作用(Fig. 4)²⁾、血管収縮物質エンドセリン-1の抑制³⁾など多面的に動脈硬化抑制に作用することがわかった。

閉経後HRTを行っている女性と行っていない女性を比べたNurses 'Health Studyなどの観察研究によると、HRT施行者では冠動脈疾患が半減し心疾患に対する有効性が示唆された。しかし、教育・経済レベルおよび元々の健康度がHRT施行者の方で高いことから、無作為比較試験が必要と考えられ、二次予防効果をみたHERS(Heart and Estrogen / progestin Replacement Study)⁴⁾、一次予防効果をみたWHI(Women 's Health Initiative)⁵⁾という大規模試験が米国で行われた。HERSでは、4年間の追跡で、結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロ

東京大学大学院医学系研究科加齢医学

2006年 1月20日受理

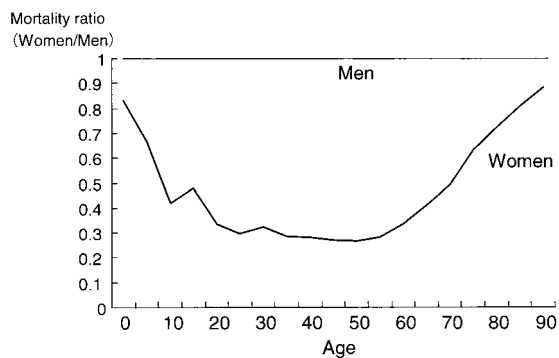


Figure 1 Cardiovascular mortality in Japan; women vs. men (Ministry of Health, Labour and Welfare, 2002).

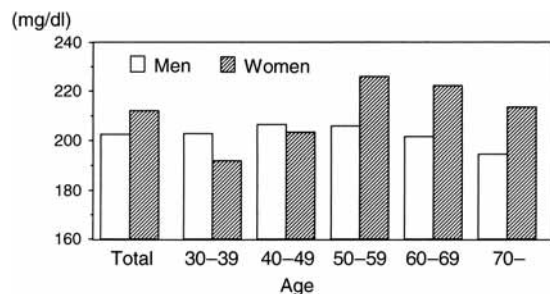


Figure 3 Plasma total cholesterol levels by sex and age in Japan (Ministry of Health and Welfare, 1996).

ゲステロンの併用により冠動脈疾患を含む心疾患は減少せず、同様の用法・用量で行われたWHIでは、5年間の追跡で、プラセボに比べて冠動脈疾患、脳卒中ともに増加してしまった (Fig. 5)。

女性の循環器疾患予防という意味でWHIの結果は大変残念であったが、この結果を日本人女性にそのまま当てはめることには議論がある。まず、参加者が60歳代後半と高齢なことで、閉経直後にHRTを開始すれば結果が異なる可能性がある。また、体格指数BMI (body mass index) が25以上の肥満者が2/3を超え、半数は喫煙者であるなど危険因子の多い集団であったことも問題である。さらに、用法・用量の問題や、それに関連する血栓形成も問題とされている (Table 1)。そのため、半量のHRT、貼付型エストロゲン、SERM (selective estrogen receptor modulator: 選択的エストロゲン受容体調節薬) を用いて新たな検討が進められている。

しかし、まだ反論する臨床データはなく、AHA

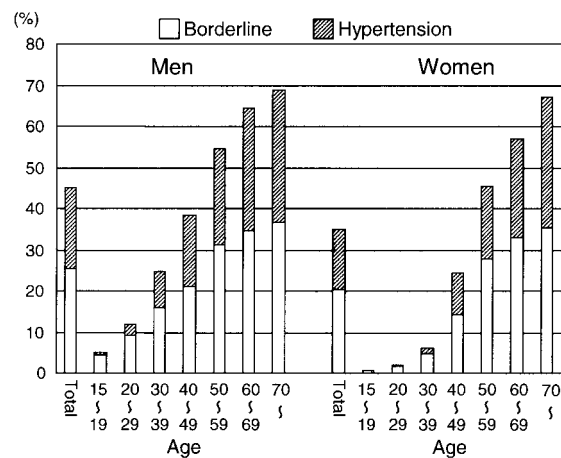


Figure 2 Incidence of hypertension by sex and age in Japan (Ministry of Health and Welfare, 2000).

(American Heart Association) や北米更年期学会では、心疾患予防のためのHRTは基本的に行うべきではないと勧告している。われわれも、酢酸メドロキシプロゲステロンを含む通常量のHRTは、心疾患予防のために行うべきではないと考えている。

男性ホルモンと脈管疾患

従来、エストロゲンの心血管保護作用に対してテストステロンは心血管組織に病的に作用すると考えられてきた。しかし最近では、高齢男性におけるアンドロゲン濃度の低下が動脈硬化など心血管疾患の危険因子であることを示唆する報告が多くみられるようになり、アンドロゲン補充療法の効果を検討する試みも行われている。

女性のエストロゲンと異なり男性のアンドロゲン濃度は加齢とともに徐々に低下するため、アンドロゲンと脈管疾患の関連は年齢という交絡因子を考慮して解釈する必要がある。心筋梗塞慢性期の中年男性患者を同年齢の対照群と比べた研究では、血中総テストステロン濃度は心筋梗塞群で低値であり、脳梗塞急性期の高齢男性患者でも総テストステロンおよび遊離テストステロン濃度は疾患群で低値であった。また、40~70歳の男性1,709名を対象としたMassachusetts Male Aging Studyという疫学研究の横断調査⁶⁾では、遊離テストステロン低値および副腎由来アンドロゲンのDehydroepiandrosterone-sulfate

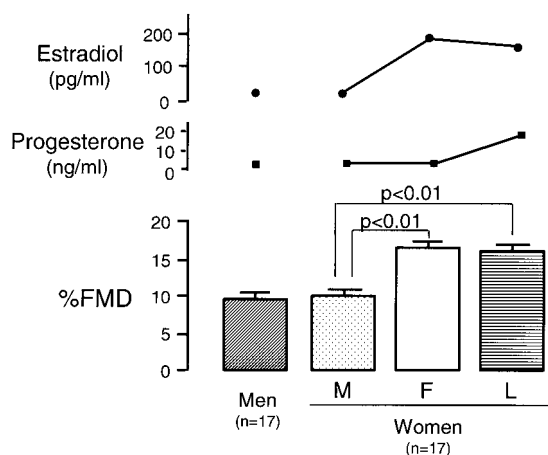


Figure 4 Sex difference and menstrual cycle effect on flow-mediated vasodilation (FMD) of brachial artery.²⁾
M: Menstrual phase, F: Follicular phase, L: Luteal phase

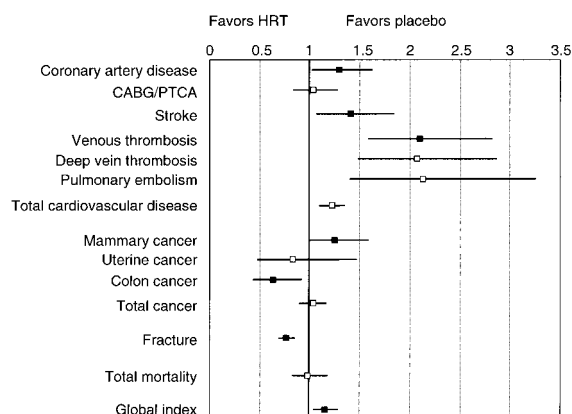


Figure 5 Principal results of Women's Health Initiative.⁵⁾

Table 1 Effects of estrogen on atherosclerosis

	Favorable	Unfavorable
Lipids	↓ LDL-C ↑ HDL-C	↑ TG ↑ small, dense LDL
Coagulation/ Fibrinolysis	↓ PAI-1 ↓ Fbg	↑ PTF ↑ factor VII ↓ ATIII
Inflammation/Adhesion	↓ Adhesion molecules	↑ CRP
Blood pressure/ Vessels	↓ ACE activity ↑ EDRF (NO) ↓ ET-1 ↑ PGI ₂ ↓ VSMC migration/proliferation	↑ Angiotensinogen

(DHEA-S)低値は独立した心疾患の危険因子であった (Fig. 6)。軽度の低テストステロン血症を呈した症例にテストステロン投与を行った小規模研究では、心虚血の改善、血管内皮機能の改善などが報告されているが、心疾患の発症予防効果は不明であるし、大規模試験も行われていない。DHEA投与の効果も明らかでない。

性差を考慮した脈管疾患診療

まず、高脂血症についてだが、シンバスタチンを用いて日本人のコレステロールレベルと冠動脈疾患発症率を分析したJ-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) による

と、コレステロールが同レベルの場合の発症率は男性に比べて女性の方が明らかに低い。しかし、高血圧、糖尿病、喫煙など危険因子重複が冠動脈疾患にもたらすインパクトには性差があり、これらの因子が集積すると女性の発症率は急上昇する。特に喫煙の影響は大きく、こうした危険因子をきちんと管理していくことは女性では男性以上に重要である。逆に、こうした危険因子がない高コレステロール血症単独の場合には、女性では男性より多少緩やかな管理でもよいように思われる。

心不全患者に対するアンジオテンシン受容体ブロッ

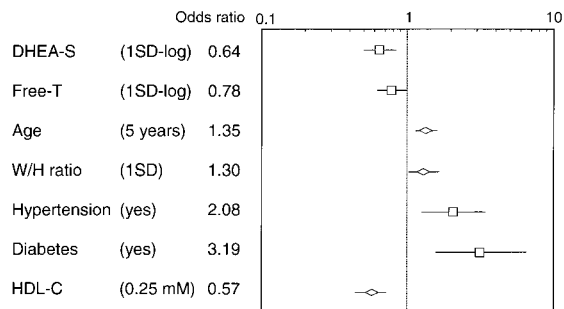


Figure 6 Plasma androgen levels and incidence of cardiovascular disease in middle-aged men: Massachusetts Male Aging Study.⁶⁾

DHEA-S: Dehydroepiandrosterone-sulfate, Free-T: Free testosterone, HDL-C: HDL cholesterol, W/H ratio: Waist-to-hip ratio

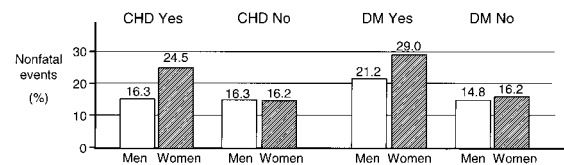


Figure 7 Sex difference in the prognosis of patients with heart failure: Val-HeFT subanalysis.⁷⁾

CHD: coronary heart disease, DM: diabetes mellitus

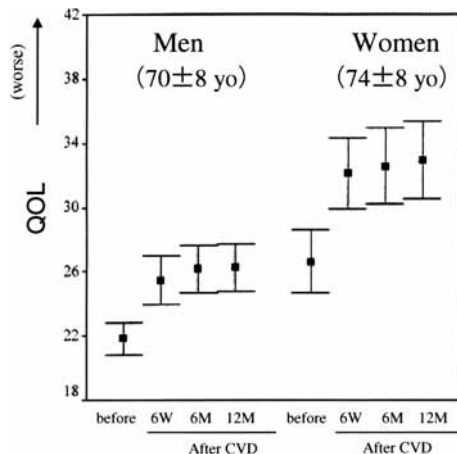


Figure 8 Change of QOL after cardiovascular disease (CVD).⁸⁾

カーの効果を見たVal-HeFT(Valsartan Heart Failure Trial)の男女別サブ解析⁷⁾では、治療薬にかかわらず死亡率は男性の方が高く、入院など死亡以外の心不全悪化はむしろ女性の方が多かった。また、冠動脈疾患や糖尿病を有する場合には、女性の方が男性より予後が悪いという結果であった(Fig. 7)。従来、女性の心疾患患者は男性より予後が悪い、あるいは性差はないということが報告されているが、一般に心疾患を有する女性は男性より進行した重症例が多い特徴があり、その点も予後に影響する可能性が高い。また、女性の心疾患患者は男性よりQOLが低いことも報告されている。オランダの研究⁸⁾によると、発症前後でQOLを比較したとこ

ろ、悪化度に性差はないものの、女性の前値が低いために発症後も女性の方がQOLが低いという結果であった(Fig. 8)。一般に女性は男性より、年齢にかかわらずうつ状態の人が多く、高齢者ではADL(activities of daily living)が低下しやすいこともわかっているため、脈管疾患の治療に際しても考慮に入れる必要がある。

脂質低下薬、降圧薬など脈管疾患治療薬そのものの有効性に関して明らかな性差の報告はない。J-LITでは、LDLコレステロール1mg/dLの低下により冠動脈疾患の発症リスクは男女とも1.7%低下していた。欧米の大規模試験でも、スタチンによる心血管疾患発症抑制効果は、相対リスクでみると男女で同程度であった。上述したVal-HeFT⁷⁾でも、相対リスクでみると、Valsartanの予後改善効果に性差は認められなかった。したがって、男女で循環器薬の使い分けを行うほどのエビデンスは現在のところはないといえる。薬剤の副作用に関しては、ACE(angiotensin converting enzyme)阻害薬による空咳、カルシウム拮抗薬による血管浮腫など女性の方に幾分出やすいとされる。

予防面では、女性の方が喫煙、運動不足など危険因子の重複の影響が大きいという特徴からみて、早めに生活習慣の是正に取り組むよう指導することが重要であろう。

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) Hashimoto M, Akishita M, Eto M et al: Modulation of en-

- dothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation*, 1995, **92**: 3431–3435.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al: 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.
- 6 Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB et al: Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Ann Epidemiol*, 1998, **8**: 217–228.
- 7 Majahalme SK, Baruch L, Aknay N et al: Comparison of treatment benefit and outcome in women versus men with chronic heart failure (from the Valsartan Heart Failure Trial). *Am J Cardiol*, 2005, **95**: 529–532.
- 8 van Jaarsveld CH, Sanderman R, Ranchor AV et al: Gender-specific changes in quality of life following cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Epidemiol*, 2002, **55**: 1105–1112.

Gender-specific Medicine and Angiology

Masahiro Akishita

Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Key words: gender-specific medicine, estrogen, testosterone, angiology, vascular

Apparent gender differences exist in the field of angiology. Incidence of coronary artery disease is significantly lower in younger women than in men of the same age, but rapidly increases after menopause and reaches the level of men in advanced age. Epidemiological findings and experimental data suggest the pivotal role of estrogen in the sex difference of vascular disease. It has also been reported that testosterone may exert vasoprotective actions in older males. While there is no clear evidence that indicates gender-specific medical treatment of vascular disease, gender differences in psychological and habitual statuses need to be taken into consideration. (J Jpn Coll Angiol, 2006, **46**: 137–141)