女性における加齢および更年期の血管系に及ぼす影響

前田 美季¹⁾ 中村 千種³⁾ 内垣亜希子²⁾ 弓庭喜美子⁴⁾ 内海みよ子¹⁾
志波 充¹⁾ 三家登喜夫⁵⁾ 宮井 信行⁶⁾ 有田 幹雄¹⁾

要 約 目的：加齢とともに高血圧の罹患率は増加するが、閉経との関連は明らかではない。女性の加齢及び閉経による血管系に及ぼす影響を明らかにするため、年齢により分類し比較検討した。**方法：**151名の中高年女性を性成熟期群、移行期群、閉経期群に分類し、身体計測、血圧測定、血液生化学検査、上腕・足首脈波速度（brachial-ankle pulse wave velocity：baPWV）、血圧脈波検査（Augmentation Index：AI）、内皮依存性血管拡張反応（flow-mediated vasodilation：%FMD）、心エコー図検査を実施し、3群間の心・血管系に及ぼす影響を比較した。**結果：**収縮期血圧は性成熟期群に比し閉経期群、移行期群が有意に高値を示し、移行期群と閉経期群間にも有意差がみられた。baPWVは、性成熟期群に比し閉経期群で有意に高値を示し、移行期群と閉経期群間にも有意差がみられた。AIは性成熟期群に比し閉経期群、移行期群が有意に高値を示した。%FMDは性成熟期群、移行期群に比し閉経期群が有意に低値を示し、血清クレアチニン、推算糸球体濾過値（eGFR）、高感度CRPは有意に高値を示した。E/Aは性成熟期群に比し閉経期群、移行期群が有意に低値を示し、移行期群と閉経期群間にも有意差がみられた（いずれも $p<0.05$ ）。**結論：**加齢および閉経により血圧の上昇、動脈硬化の進行、血管内皮機能の低下などが認められた。女性の健康管理や心血管イベント防止のためには、年齢に応じたエストロゲンの作用による心血管系の変化を理解することが重要であることが示唆された。

Key words：血圧、動脈硬化、血管内皮機能、閉経

（日老医誌 2011；48：158-162）

緒 言

加齢とともに高血圧症や糖尿病などの生活習慣病の罹患率は増加する。それは結果として、虚血性心疾患や脳卒中などを発症する基盤病態になっている。性差の視点から高血圧症を比較すると、厚生労働省の国民栄養調査から高血圧症は青年・中年期には男性に比し女性の罹患率は低く、高齢期に同等となることがわかる。またFramingham studyの縦断研究結果においては、65歳以降の女性は男性に追いつくものの超えることはないことが示されている¹⁾。一方で、閉経が血圧に与える影響は、加齢による経年変化を超えるとする報告とそうではないと

する報告²⁾があり、明確にはされていない。

女性の虚血性心疾患の罹患率は男性よりも低いとされているが、女性には閉経後に増加するという特徴がある。女性ホルモンの特にエストロゲン代謝は血管壁への直接作用を介した抗動脈硬化作用に関連性があることを示唆している研究報告もある³⁾。そこで今回、女性の加齢及び閉経による血管系への影響を明らかにするために、年齢を基準に3群に分類し比較検討をおこなった。

方 法

1) 対象

対象はA県北部に在住の地域の健診に参加した女性151名である。また対象者は、事前に検査の目的を説明し、本人から同意を得られた者である。開始時の検査で血圧が著しく高い例、腎機能が著しく低下している例、降圧薬、糖尿病治療薬、抗脂血症薬を服用中の例は除外した。なお、本研究は学部内の人権に関する委員会の承認を得た。

2) 調査方法

身長・体重を測定し、Body Mass Index（BMI）を算

1) M. Maeda, M. Utsumi, M. Siba, M. Arita：和歌山県立医科大学保健看護学部

2) A. Uchigaki：和歌山県立医科大学大学院保健看護学研究科

3) C. Nakamura：瀬藤病院

4) K. Yuba：かつらぎ町役場花園支所

5) T. Sanke：和歌山県立医科大学臨床検査医学教室

6) N. Miyai：大阪教育大学

受付日：2010. 3. 15, 採用日：2010. 11. 2

Table 1 Characteristics of subjects

女性 (n=151)	性成熟期 (n=23)	移行期 (n=50)	閉経期 (n=78)
年齢 (歳)	39.1 ± 4.3	50.2 ± 2.7	59.6 ± 4.6
身長 (cm)	157.4 ± 4.5	157.2 ± 5.5	153.2 ± 5.4*
体重 (kg)	58.7 ± 14.9	59.4 ± 9.5	56.0 ± 8.5
BMI (kg/m ²)	24.6 ± 6.6	24.7 ± 3.2	23.8 ± 3.2

(mean ± SD). *p<0.05, *: 性成熟期群 vs 閉経期群

出した。血圧はオムロンデジタル自動血圧計 (HEM-907) で安静座位の状態ですべて1回測定した。血液生化学検査、上腕・足首脈波速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV, オムロン formPWV/ABI にて測定)、血圧脈波検査 (Augmentation Index: AI, オムロン HEM900AI にて測定)、ALOKA SSD-4000SV にて心エコー図検査を実施した。心尖部四腔断面で左室流入血流速波形を記録し、左室急速流入期の血流を示す E 波、心房収縮期の血流を示す A 波より左室拡張機能の指標の E/A を算出した。

腎機能の指標として推算糸球体濾過値 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) を算出した。また血管内皮機能の指標として、ALOKA SSD-PROSOUNDα10 にて非侵襲的血管エコー法 (FMD 法) を実施した。測定方法は超音波を使用し、安静臥床下による上腕駆血法を用い、収縮期血圧よりも高い値 (収縮期血圧 + 20 mmHg) で 3 分間駆血した。解放直後、解放後 30 秒、60 秒、90 秒、120 秒、150 秒の Length を測定し、内皮依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilation: %FMD) を算出した。

3) 分類

女性が性成熟期の終わりに卵巣の活動性がしだいに消失し、月経が停止することを閉経といい、その時期を閉経期と定義している⁴⁾。日本産婦人科学会では月経の消失を、実際には無月経が 1 年間持続した後さかのぼって閉経だったと判定するとしている。このように、閉経を迎えた時期は明確ではないため、本研究では年齢を用いて分類をおこなった。現在、日本人の平均閉経年齢は 50.5 歳、更年期とはその前後 5 年間、45 歳頃から 55 歳頃までを一般には指している。今回は中高年女性 151 名のうち 45 歳未満を性成熟期群 (23 名)、45 歳から 54 歳を移行期群 (50 名)、55 歳以上を閉経期群 (78 名) の 3 群に分類した。

4) 統計処理

全てのデータは、平均値 ± 標準偏差で表した。統計処理は t 検定を用い、p<0.05 を有意とした。多変量解析には SPSS Statistics 14.0 を使用しステップワイズ法に

よる重回帰分析をおこなった。

結 果

1) 3 群間の身体的比較結果

(1) 対象者の特性

対象者全体の平均年齢は 54.0 ± 7.4 歳、性成熟期群は 39.1 ± 4.3 歳、移行期群は 50.2 ± 2.7 歳、閉経期群は 59.6 ± 4.6 歳であった。性成熟期群を基準に移行期群、閉経期群と比較すると、閉経期群の身長は 153.2 ± 5.4 cm で、性成熟期の 157.4 ± 4.5 cm に比し有意に低値を示した (p<0.05)。移行期群の身長は 157.2 ± 5.5 cm で性成熟期群と有意差はみられなかった。体重、BMI は、移行期群、閉経期群とも性成熟期群と有意差はみられなかった (Table 1)。

(2) 血圧、血管弾性、動脈硬化指標

収縮期血圧は、性成熟期群の 115.5 ± 12.6 mmHg に比し移行期群は 129.7 ± 23.7 mmHg、閉経期群は 137.6 ± 18.1 mmHg といずれも有意に高値を示した (p<0.05)。また、移行期群と閉経期群の間にも有意な差がみられた (p<0.05)。拡張期血圧は、3 群間に有意差はみられなかったが、閉経期群 82.7 ± 10.2 mmHg、移行期群 81.7 ± 16.0 mmHg、性成熟期群 77.9 ± 10.6 mmHg の順に高値を示した。baPWV は、性成熟期群の 1,137.9 ± 150.0 cm/sec に比し閉経期群は 1,582.2 ± 231.9 cm/sec と有意に高値を示した (p<0.05)。また、移行期群の 1,299.2 ± 200.2 cm/sec と閉経期群の間にも有意な差がみられた (p<0.05) が、性成熟群と移行期群の間には有意差はみられなかった。AI は、性成熟期群の 81.7 ± 9.6% に比し移行期群は 90.3 ± 13.0%、閉経期群は 90.6 ± 12.9% といずれも有意に高値を示した (p<0.05)。高感度 CRP は、性成熟期群の 0.08 ± 0.11 mg/dl に比し閉経期群は 0.18 ± 0.33 mg/dl と有意に高値を示した (p<0.05)。%FMD は、性成熟期群の 17.8 ± 5.0%、移行期群の 18.1 ± 8.3% に比し閉経期群は 14.1 ± 6.0% と有意に低値を示した (p<0.05) (Table 2)。

(3) 腎機能

血清クレアチニン、は、性成熟期群 0.59 ± 0.09 mg/dl

Table 2 Results of comparison in Women

	性成熟期 (n=23)	移行期 (n=50)	閉経期 (n=78)
収縮期血圧 (mmHg)	115.5±12.6	129.7±23.7*	137.6±18.1 ◇ +
拡張期血圧 (mmHg)	77.9±10.6	81.7±16.0	82.7±10.2
baPWV (cm/sec)	1,137.9±150.0	1,299.2±200.2	1,582.2±231.9 ◇ +
AI (%)	81.7±9.6	90.3±13.0*	90.6±12.9+
血清クレアチニン (mg/dl)	0.59±0.09	0.59±0.09	0.64±0.17 ◇ +
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	91.2±15.1	95.8±21.8	78.3±16.0 ◇ +
高感度 CRP (mg/l)	0.08±0.11	0.12±0.3	0.18±0.33+
E/A	1.54±0.34	1.07±0.25*	0.87±0.18 ◇ +
% FMD	17.8±5.0	18.1±8.3	14.1±6.0 ◇ +
総コレステロール (mg/dl)	201.9±36.7	222.3±46.5	228.7±49.0+
HDL コレステロール (mg/dl)	67.2±16.1	61.8±12.6	61.1±19.6
LDL コレステロール (mg/dl)	122.3±30.4	133.4±33.2	138.7±40.6
空腹時血糖 (mg/dl)	87.7±7.7	90.2±12.2	93.7±21.8
インスリン (μU/ml)	6.0±8.5	5.1±3.3	4.9±2.9
HOMA-R	1.65±2.58	1.04±0.76	1.16±0.69

(mean±SD). * p<0.05

*: 性成熟期群 vs 移行期群, + : 性成熟期群 vs 閉経期群, ◇ : 移行期群 vs 閉経期群

Table 3 Results of multiple regression analysis with SBP

	標準化係数	T 値	p
baPWV	0.403	7.334	0.0001
AI	0.128	2.603	0.0001
E/A	0.263	4.031	0.0001

有意であった因子のみ表示

と移行期群 0.59 ± 0.09 mg/dl に比し閉経期群は 0.64 ± 0.17 mg/dl と有意に高値を示し, eGFR は, 性成熟期群 91.2 ± 15.1 ml/min/1.73 m² と移行期群 95.8 ± 21.8 ml/min/1.73 m² に比し閉経期群は 78.3 ± 16.0 ml/min/1.73 m² と有意に低値を示した ($p < 0.05$) (Table 2).

(4) 左心室機能

E/A は, 性成熟期群の 1.56 ± 0.12 に比し移行期群は 1.05 ± 0.27 , 閉経期群は 0.89 ± 0.24 と有意に低値を示し, また移行期群と閉経期群の間にも有意な差がみられた ($p < 0.05$) (Table 2).

(5) 糖及び脂質代謝

総コレステロールは, 性成熟期群の 201.9 ± 36.7 mg/dl に比し閉経期群が 228.7 ± 49.0 mg/dl と有意に高値を示した ($p < 0.05$). LDL コレステロールは, 閉経期群 138.7 ± 40.6 mg/dl, 移行期群 133.4 ± 33.2 mg/dl, 性成熟期群 122.3 ± 30.4 mg/dl の順に高値を示し, HDL-コレステロールは, 閉経期群 61.1 ± 19.6 mg/dl, 移行期群 61.8 ± 12.6 mg/dl, 性成熟期群 67.2 ± 16.1 mg/dl の順に低値を示したが, いずれも各群間の比較において有意な差は

認められなかった. 空腹時血糖, インスリン, HOMA-R は, いずれも各群間の比較において有意な差は認められなかった (Table 2).

2) 重回帰分析結果

収縮期血圧を従属変数とし, 今回検討した血圧以外の項目を独立変数としてステップワイズ法で回帰分析をおこなった結果, baPWV, AI, E/A が収縮期血圧と関連する独立した因子であった (Table 3).

考 察

加齢により進行する動脈硬化には, ストレス, 喫煙などの因子が影響する. さらに生活習慣の影響で内臓脂肪型肥満によりインスリン抵抗性が生じ, 代謝異常の結果として脂質異常症, 糖尿病が生じている. これらの危険因子の重積によって動脈硬化の進行が加速される. 上記に挙げた危険因子は本人の意識や生活習慣の改善によって大きく左右されるが, 一方, 生活習慣の改善とは無関係に影響する加齢と性差が, 動脈硬化の進展に対してどのような影響をもたらすのか, 中高年女性 151 名を対象として, 性成熟期, 移行期, 閉経期に分け, 血管系に及ぼす影響を検討した結果を基に考察した.

更年期に血圧が上昇するかについては, コレステロール値のように明確な結果は出ていない⁵⁾. Staessen JA ら⁶⁾によると, この時期には様々な変化が生じるために, 血圧が上昇しやすくなる可能性はあると述べている. BMI をマッチさせて比較すると血圧の差がないことより, 更年期にみられる血圧の上昇は, エストロゲンの影

響より肥満の影響を受けているとの報告もみられる⁷⁾。本研究の女性の収縮期血圧をみると性成熟期群が最も低く、更年期にあたる移行期群や閉経期群との間に有意な差がみられ、閉経期群になると正常高値血圧の域に達していた。

厚生労働省研究班の調査では収縮期血圧 120 mmHg 未満/拡張期血圧 80 mmHg 未満の正常に比し、160/100 mmHg 以上の高血圧の人たちが死亡するリスクは、男性で 40 代が 3.4 倍と最も高く、50 代で 2.2 倍に低下し、加齢に伴いリスクも低下する。一方、女性は 40 代で 1.4 倍、50 代 1.9 倍、60 代 2.1 倍、70 代 1.5 倍と 60 代にピークを認める。また心血管系疾患の発生頻度を年齢と性別に調査した Framingham 研究では、男性では年齢とともに徐々に心血管系疾患の発生頻度が増加する一方、女性では閉経前には心血管系疾患はほとんどみられないが、閉経後に著明に増加し、最終的には同年代の男性に迫いつくという報告がある⁸⁾。また、閉経後の女性の肥満を伴う高血圧では、肥満のない高血圧に比し心血管系疾患の発生頻度が高いとする報告もある⁹⁾。心血管系疾患発症の危険因子として血圧値が大きく関与することは言うまでもないが、性差による特徴も関与する可能性が示唆される。本研究では、更年期にあたる移行期群で正常血圧ながらも、性成熟期群より高値を示したことより、この時期から生活習慣改善に対する意識を持つことの重要性も考えられた。

エストロゲンは、血管拡張作用を有しており、強力な血管拡張作用を持つ endothelial nitric oxidesynthase の発現を亢進させること¹⁰⁾やアセチルコリン誘発性血管拡張作用を増強すること¹¹⁾が報告されている。内因性のエストロゲンが欠乏することにより、早期に血管内皮機能が障害されることなどから、エストロゲンの欠乏が動脈硬化性疾患に強く影響を与えている可能性が示されている¹²⁾¹³⁾。またエストロゲンの代謝が抗動脈硬化作用に関連をもつことも示唆されている¹⁴⁾。本研究では、%FMD が性成熟期群、移行期群に比し閉経期群は有意に低値を示した。閉経後のエストロゲン低下が血管内皮機能の低下に関与している可能性が示唆された。

次に baPWV は、性成熟期群と移行期群に比し閉経期群は有意に高値を示したが、性成熟群と移行期群の間には有意差はみられなかった。一般に baPWV は、加齢とともに高値を示すとされている。抗動脈硬化作用をもつエストロゲンが低下した閉経期になって baPWV が高値を示したことより、女性での動脈硬化は加齢によるものだけではなく、エストロゲンが関与している可能性が示唆された。高感度 CRP や腎機能についても同様の傾向

がみられ、閉経の関与の可能性が示唆された。

AI, E/A は、収縮期血圧と同様に移行期群ですでに性成熟期と有意な差がみられた。多変量解析では、収縮期血圧と AI, E/A の間に有意な関係がみられたことより、AI, E/A は血圧と同様に移行期から加齢の影響を受ける可能性が考えられた。

女性では閉経により脂質代謝に影響を及ぼすと一般的に言われている^{15)~17)}。今回の結果では HDL コレステロールは減少傾向、LDL コレステロールでは増加傾向にあったが有意差はみられなかった。対象を選ぶ際に、脂質異常症、糖尿病の治療者を除外しているためと考えられた。

結 論

加齢および閉経により血圧の上昇、動脈硬化の進行、血管内皮機能の低下などが認められた。女性の健康管理や心血管イベント防止のためには、年齢に応じたエストロゲンの作用による心血管系の変化を理解することが重要であることが示唆された。

文 献

- 1) Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA: Epidemiology and risk of hypertension: the Framingham Study. *J Hypertens* 1988; 6: S3-S9.
- 2) Luoto R, Sharrett AR, Schreiner P, Sorlie PD, Arnett D, Ephross S: Blood pressure and menopausal transition: the Atherosclerosis Risk in Communities study (1987-95). *J Hypertens* 2000; 18: 27-33.
- 3) 中村保宏: ヒト血管平滑筋細胞におけるエストロゲンの抗動脈硬化作用機序の解析. *東北医学雑誌* 2005; 117(1): 53-57.
- 4) 日本産科婦人科学編: 産科婦人科用語集・用語解説集, 第2版, 金原出版, 東京, 1997, p39-181.
- 5) Oparil S: Hypertension in postmenopausal women: pathophysiology and management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1966; 4: 38-51.
- 6) Staessen JA, Celis H, Fagard R: The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 587-592.
- 7) Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, Lanska V, Zecova S: Blood pressure around the menopause: a population study. *J Hypertens* 2008; 26: 1976-1982.
- 8) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T: Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
- 9) Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG: Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women. *Hypertension* 2008; 52: 865-872.
- 10) Vagnoni KE, Magness RR: Estrogen and lipopolysaccharide stimulation of prostacyclin production and the levels of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in ovine

- uterine arteries. *Biol Reprod* 1998; 59: 1008–1015.
- 11) Volterrani M, Rosano G, Coats A: Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99: 119–122.
 - 12) Ohmichi M, Kanda Y, Hisamoto K, Morishige K, Takahashi K, Sawada K, et al.: Rapid changes of flow-mediated dilatation after surgical menopause. *Maturitas* 2003; 44: 125–131.
 - 13) 藤巻正樹, 上杉エリ子, 小林健二, 斎藤恵子, 曾根隆一郎, 高木智匡ほか: 女性ホルモンと動脈硬化の関係. *東京都医師会雑誌* 57 (4): 447–455.
 - 14) 南野 徹: 老化シグナルと心血管病. *分子心血管病* 2008; 9 (2): 170–177.
 - 15) Bengtsson C, Bjorkelund C, Lapidus L, Lissner L: Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1993; 307 (6916): 1385–1388.
 - 16) Scarabin PY, Plu-Bureau G, Bara L, Bonthon-Kopp C, Guize L, Samama MM: Haemostatic variables and menopausal status: influence of hormone replacement therapy. *Tromb Haemost* 1993; 70 (4): 584–587.
 - 17) Beacle Cm, Collins P: The menopause and the cardiovascular system. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1996; 10: 483–451.

Effects of aging and menopause on women's vascular systems

Miki Maeda¹⁾, Chigusa Nakamura³⁾, Akiko Uchigaki²⁾, Kimiko Yuba⁴⁾, Miyoko Utsumi¹⁾, Mitsuru Siba¹⁾, Tokio Sanke⁵⁾, Nobuyuki Miyai⁶⁾ and Mikio Arita¹⁾

Abstract

Aim: The morbidity of hypertension increases with aging although the exact relationship between hypertension and menopause has not been clearly elucidated. Therefore we set out to clarify the effects of aging and menopause upon women's vascular systems.

Methods: We divided 151 elderly and middle-aged women into 3 groups (premenopause group, menopause group and post-menopause group). We measured height, weight, blood pressure (BP), total cholesterol (T-chol), HDL-cholesterol (HDL-chol), LDL-cholesterol (LDL-chol), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), creatinine (Cr), triglyceride (TG), fasting blood glucose (FPG), IRL, HOMA-R, brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), augmentation index (AI), percentage of flow-mediated dilatation (%FMD), and echocardiography.

Results: In the post-menopause and menopause groups systolic BP and AI were significantly higher than those in the pre-menopause group. There was a significant difference in systolic BP between the post-menopause group and menopause group. In the post-menopause group, baPWV, Cr, and hsCRP were significantly higher than those in the pre-menopause group. There was significant difference in baPWV between the post-menopause group and menopause group. In the post-menopause group, %FMD and eGFR were significantly lower than those in other 2 groups. In the post-menopause group and the menopause group, E/A was significantly lower than in the pre-menopause group. There was also a significant difference in E/A between the post-menopause group and the menopause group.

Conclusions: Elevated blood pressure, atherosclerosis and endothelial dysfunction were associated with aging and menopause in their present study. These results suggest that understanding women's cardiovascular changes which accompany aging are important for women's health care and prevention of cardiovascular events.

Key words: *Blood pressure, Atherosclerosis, Endothelial function, Menopause*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2011; 48: 158–162)

1) School of Health and Nursing Science, Wakayama Medical University

2) Master of Health and Nursing Science, Wakayama Medical University

3) Seto Hospital

4) Town Katsuragi Hanazono Branch Office

5) Department of Clinical Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Wakayama Medical University

6) Osaka Kyoiku University