1) 心血管系の老化と女性ホルモン—心不全とエストロゲン—

野出 孝一

Key words：心不全，女性ホルモン，老化，心筋細胞，高血圧

(日老医誌 2003；40：332—335)

動脈硬化が閉経後女性において進展が急速に進行することは良く知られており，女性の老化と女性ホルモンとの関係は，以前より言われてきた．狭心症や心筋梗塞等の高齢者において発症する血管老化による疾患に内因性のエストロゲンが保護的に作用していることもよく知られているところである．一方で，心筋梗塞の発症率や死亡率は年々低下しているにもかかわらず，心臓病の終末像である心不全患者の総数は増加し続けている．米国では毎年40万人が発症し，200万人の心不全患者がいるが，約100万人が心不全で入院しており，毎年90億ドルがその医療費に支払われ，社会的問題となっている．一つは平均寿命の増加によるが，心疾患による生存率が増加したことも50歳以降の心不全の発症率が2倍になった原因である．心不全の発症と予後に関して，性差が存在することはいくつかの研究によって示唆されてきた．心不全の最大の病因は虚血性心疾患であるが，女性での心筋梗塞後の心不全は左室収縮能低下は軽度であるにもかかわらず，発症が多いことが報告されている．本稿では主に心筋梗塞後の心不全に焦点をあてて，その発症，進展における性差について概説する．

1949年から米国Framingham Studyでは心不全の5,200人の前向き試験を行っている．心不全の最大の病因は冠動脈疾患と高血圧であるが，心不全における冠動脈疾患の割合は女性では48%と，男性の59%に比べて頻度は低く，1988年に終了した40年間の解析では，冠動脈疾患の発症率は低下していたにもかかわらず，冠動脈疾患による心不全は増加していた^{1)~3)}．すなわち男性での冠動脈疾患の発生率は8%減少したが，冠動脈疾患を有する心不全患者は46%増加しており，女性でも同様で冠動脈疾患の患者数は16%減少したが，心不全患者は46%増加していた．男性では1,000人のうち2.3人，

女性で1,000人のうち1.4人，45歳以上では男性1,000人のうち7.2人，女性1,000人のうち4.7人に毎年心不全発症があった．

1980年からの前向き試験は平均15年間の観察期間だが，心不全の診断後の1, 2, 5, 10年の生存率は，いずれも女性の方が高く，男性よりも女性の方が生存期間が長いことが示された（男性1.7年，女性は3.2年）．また，心不全の診断後90日以内に死亡した群を含めても，女性（5.4年）は男性（3.2年）に比べて生存期間が長く，5年生存率は女性で88%，男性で79%であった．男性の心不全による死亡率が高いのは，女性の方が高齢であること（72歳 vs 68歳）を考えると性差との関連がさらに強くなり，年齢で補正しても，性差による長期生存率の差は変わらなかった．

このように，Framingham Studyでは心不全患者で女性の方が長期生存率が高かったが，National Health and Nutrition Examination Surveyにおいても同様であり，10年間の心不全の死亡率は男性54%，女性24%であった⁴⁾．

長期生存率がよいのに反して，MICIS Studyでは，心筋梗塞後6カ月の観察では女性は入院時と入院後10日目の左室駆出能が保たれているにもかかわらず，心不全の発症率が高かった⁵⁾．この差は，女性の方が高齢であったことや糖尿病，高血圧の合併率が高かったことだけでは説明できず，イタリアでCCUに入院した641例の心筋梗塞患者を対象にした調査でも，女性の方が心不全になりやすい傾向があったが，死亡率は差がなかった⁶⁾．Worcester Heart Attack Study (WHAS) は，急性心筋梗塞で入院した患者の生存率を調査したものであるが，4,100例の心不全の発症と予後が検討された^{7)~9)}．心筋梗塞に伴う心不全は男性（33%）より女性（46%）において有意に高率であった．多重解析でも性差が独立した危険因子であった．ただイタリアの研究と同様，年齢を考慮した入院中の死亡率は，女性と男性で差はな

図1 年齢による心不全の発症率

74歳以下で、女性が男性より高い心不全の発症率を有する。*: $p < 0.01$, *: $p < 0.025$.

図2 年齢と性差による死亡率の差

75歳以上の女性の心不全患者は院内死亡率が高い。*: $p < 0.05$.

かった (図1,2)。退院後の長期予後は、心不全の有無にかかわらず性差はなかった。特発性拡張型心筋症は男性に主に発症すると報告されてきた。女性の特発性拡張型心筋症では心不全末期に左室末期収縮期容量と末期拡張期容量の増大が著明であり、運動耐用能が低下していることも報告されている¹²⁾。また虚血性心不全の長期生存率が女性で高いのに反し、非虚血性心不全である特発性拡張型心筋症 303 例の3年間の生存率は女性で低くなっていることが示された (図3)。

図3 特発性拡張型心筋症 303 例における性差と年齢 (文献 12 より改変引用)

50歳以下では男性の方が患者数は多いが、50歳以降では女性が多くなる。

心疾患における性差

心不全における ACE 阻害薬の大規模臨床試験として CONSENSUS trial はエナラプリルの重症心不全に対する生存率に対する効果を検討したものであるが、登録された 30% は女性であり、3/4 に冠動脈疾患、1/2 に心筋梗塞の既往があった¹⁵⁾。エナラプリルを投与された男性では 6 カ月後の死亡率が 51% 低下したが、女性ではわずか 6% の低下にとどまった。

SAVE trial も心筋梗塞後の左室機能不全患者に対するカプトリルの効果を検討したものであるが、カプトリルは性差によらずすべての死亡率を低下すると報告されていたが、初期のエンドポイントでは危険率の低下は女性では軽度であった¹⁶⁾。このように、ACE 阻害薬は女性において効果が低い可能性があるが、この理由は不明であり今後の検討課題である。また女性の患者が少数であることから、心不全大規模試験での女性の患者の登録を多くする必要がある。

心肥大は非虚血性心不全の重要な原疾患であるが、心肥大における性差もいくつか報告されている。Liao らは黒人を対象に、心肥大を有する患者では、男性よりも女性に心疾患による死亡が多いこと、高血圧閉経後女性ではエストロゲン補充療法群で優位に心筋重量が小さいことを確認した¹⁷⁾。高血圧以外の圧負荷においても、Carroll らは大動脈狭窄の程度は同様であったのにもかかわらず、男性は左室重量の増加と左室内腔の拡大と左室機能不全が少ないことが、女性で左室壁肥厚が著明なことを認めた¹⁸⁾。また閉経後 5 年以降には、後壁と中隔

図4 特発性拡張型心筋症 303 例の3年間の生存率 (文献12より改変引用)
有意ではないが、女性の方が生存率は低値の傾向である。

の壁厚が10%厚くなることを報告している。女性で心筋梗塞後心不全は収縮不全は軽度であるにもかかわらず高率に起こっていることは、その発症に拡張不全が関与していることが考えられるが、エストロゲン補充療法により、左室拡張能の指標である早期心房流入波形が増高することが報告されており、エストロゲンにより、左室心筋の拡張能が改善することが示唆される。

Prouderらは閉経女性において、経皮的エストロゲン製剤を6カ月投与すると、血中のACE活性やノルエピネフリン濃度が低下することを報告しており¹⁹⁾、心肥大抑制のメカニズムに神経体液性因子が関与している可能性がある。

エストロゲンの心筋細胞肥大抑制作用

上述のように高血圧性心肥大の進展には性差があり、女性ホルモンの心肥大抑制効果が認められているが、そのメカニズムは明らかではなかった。心筋細胞にもエストロゲン受容体が存在し、エストラジオールはラット新生児心筋細胞でエストロゲン受容体の核内移行を促進し、種々の遺伝子の転写調節に関与することから、エストロゲンが心筋細胞肥大に関与する遺伝子発現調節を行っていることが考えられる。

ラット胎児心筋細胞において、17β-エストラジオールはアンジオテンシンII(AII)、フェニレフリンによる3H-ロイシンの取り込みと心筋肥大マーカーであるANFプ

ロモーター活性の増加を抑制したが、プロゲステロンには抑制効果が認められなかった²⁰⁾。エストロゲン受容体阻害薬であるICI 182780投与下では、17β-エストラジオールの心肥大抑制効果は消失した。また、17β-エストラジオールは、AIIによる①転写因子NF-AT3・AP-1活性化、②ERK活性化、③イノシトール1,4,5-三リン酸(IP3)産生、④Gq蛋白のGTP結合能、を協調的に抑制した。一方、17β-エストラジオールは抑制性G蛋白であるGi蛋白のGTP結合能と[125I]-AIIのAII受容体への結合能は変化させなかったことから、エストロゲンはGqの活性化抑制を介し、ラット心筋細胞肥大を抑制することが考えられる(図4)。

上述のごとく、心不全の発症、進展に少なくとも一部に性差が独立して影響していることを、これらの結果は示唆している。

高齢女性における心血管疾患管理において、動脈硬化等の全身の血管病、心肥大、心不全等の心臓病、高脂血症、糖尿病等の代謝内分泌疾患などさまざまな角度からみたアプローチが必要である。女性ホルモンであるエストロゲンの作用にはまだまだこういった疾患や病態にたいする効果でわかっていないところも多い。またエストロゲン以外のプロゲステロンの作用もよく検討されていない。今後、基礎的、臨床的なそれらの研究により、HERS試験、WHI試験では解決できなかった冠動脈疾患に対するホルモン補充療法の新しい形が展開されると考えら

れる。高齢女性にとって、循環器疾患以外の骨粗鬆症等も重要な疾患であり、運動耐用能等のQOLの改善も生命予後の改善とともに今後も課題であると思う。

文 献

- 1) McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al.: The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441—1446.
- 2) Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al.: The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75: 126—133.
- 3) Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA: Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 1988; 115: 869—875.
- 4) Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al.: Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301—306.
- 5) Tofler GH, Stone PH, Muller JE, et al.: Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 473—482.
- 6) Puletti M, Sunseri L, Curione M, et al.: Acute myocardial infarction: sex-related Differences in prognosis. *Am Heart J* 1984; 108: 63—66.
- 7) Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, et al.: Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 Through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986; 255: 2774—2779.
- 8) Goldberg RJ, Gore JM, Haffajee CI, et al.: Outcome after cardiac arrest during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 251—255.
- 9) Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, et al.: Incidence and case fatality rates of acute Myocardial infarction (1975—1984): the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J* 1988; 115: 761—767.
- 10) Node K, Kitakaze M, Kosaka H, et al.: Amelioration of ischemia-and reperfusion-induced myocardial injury by 17 β -Estradiol: role of nitric oxide and calcium-activated potassium channels. *Circulation* 1997; 96: 1953—1963.
- 11) Node K, Kitakaze M, Kosaka H, et al.: Roles of NO and Ca-activated K channels in coronary vasodilation induced by 17 β -estradiol in ischemic heart failure. *FASEB J* 1997; 11: 793—799.
- 12) De Maria R, Gavazzi A, Recalcati F, et al.: Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group. *Am J Cardiol* 1993; 72: 580—585.
- 13) Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP: Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29—34.
- 14) Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, et al.: Echocardiographic evidence for the existence of distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 85—89.
- 15) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429—1435.
- 16) Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, et al.: Effects of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 80—86.
- 17) Liao Y, Cooper RS, Mensah GA, et al.: Left ventricular hypertrophy has a greater impact on survival in women than in men. *Circulation* 1995; 92: 805—810.
- 18) Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, et al.: Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86: 1099—1107.
- 19) Proudler AJ, Asmed AIH, Crook D, et al.: Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet* 1995; 346: 89—90.
- 20) Node K, Fukazawa R, Liao JK: Inhibition of angiotensin-induced cardiomyocyte hypertrophy by estrogen. *Circulation* 1999; 100: 625.