

1. 更年期の健康維持

佐久間一郎

Key words：閉経，更年期障害，エストロゲン，ホルモン補充療法，虚血性心疾患

(日老医誌 2004；41：393—395)

女性の生涯とエストロゲン

女性は思春期に月経が初来して初潮を向かえ、やがて正常な月経周期が維持されると、卵巣から周期的にエストロゲンが放出されるようになる(図1)。エストロゲンは脂肪組織に蓄積し、その結果血中濃度の過度な増減は抑えられ、エストロゲンの効果により骨塩量維持、皮膚粘膜の保護、コレステロール血中濃度低下、動脈硬化進展抑制など、女性にとって望ましい状態が現れる¹⁾²⁾。しかし、更年期となると卵巣からのエストロゲン生成が低下して月経は不規則となり、やがて閉経となる。閉経後女性では血中エストロゲンは副腎皮質や卵巣間質から生成されるアンドロゲンが、脂肪組織のアロマターゼによって変換される分のみとなり、しばしば同年齢の男性よりも低値となる。更年期以降、エストロゲンの低下・欠落により、更年期障害、骨粗鬆症、老人性陰炎、さらにコレステロール増加など種々の症候が出現する(図

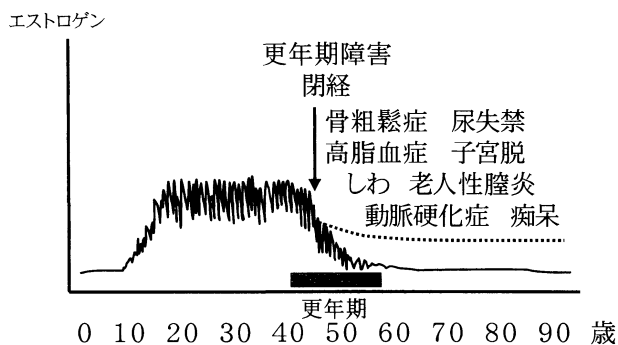


図1 女性の生涯とエストロゲンの変化による症状
更年期となりエストロゲンが減少すると順次欠落症状が出現する。エストロゲン欠落症状は、ホルモン補充療法でエストロゲン濃度を増加させることにより(点線)、軽減することが期待される。

1)。このエストロゲンの欠落症状を補う治療法がホルモン補充療法(HRT)であり、エストロゲンの血中濃度がわずかに増加するだけで(図1)、その欠落症状を改善することができる¹⁾²⁾。しかも、その脂質改善効果や動脈硬化進展抑制作用から、虚血性心疾患(IHD)を減少させると期待され、欧米では多用されてきた。ところが、最近の無作為化偽薬対照比較試験(RCT)の結果、HRTでは乳癌や血栓症が増え、むしろ心血管イベントを増加させる場合のあることが明らかとなり³⁾、現在HRTに可否について再考がなされている状態である。

日本人女性の虚血性心疾患

魚や豆腐を多く摂り、肥満も少なく先進国ではIHDの最も少ない国であった日本も、食事の西欧化や車・電化製品の普及など、生活の変化により肥満症や糖尿病、高血圧症などの生活習慣病が増加した結果、虚血性心疾患は上昇しつつある。女性は規則的に月経が到来している間は、エストロゲンの抗動脈硬化作用により同年齢の男性と比較してIHD発症は15～20年ほど遅く、閉経後には急に増加するが⁴⁾⁵⁾、その傾向はわが国でも認められる。エストロゲンはコレステロールを低下するなどの脂質改善効果以外に、心臓や脳で毛細血管を増生させる作用(図2)や⁴⁾⁵⁾、種々の血管弛緩因子を増強させる作用を有し⁶⁾、心筋や脳の血流を増やして虚血よりの防御を担っていると考えられる。

われわれは北海道で、急性心筋梗塞および急性冠症候群を発症した女性患者168例に対し、年齢・性別と地域を一致させた対照257例を健康診断受診者から無作為に選び、ロジスティック回帰分析により、急性心筋梗塞発症に対する各種IHD危険因子の相対危険度を検討した。その結果、各IHD因子の相対危険度は、高血圧症がオッズ比(OR)5.767($p<0.001$)と最も高く、低HDLコレステロール血症OR3.427($p<0.01$)、耐糖能異常OR2.42($p<0.05$)の順であった。しかし、高コレステロール血症のORは1未満の値となった。一般的に女性は男性に比してIHD危険因子の寄与が高いことが知られているが、本検討でも女性では高血圧と中性脂肪のORが

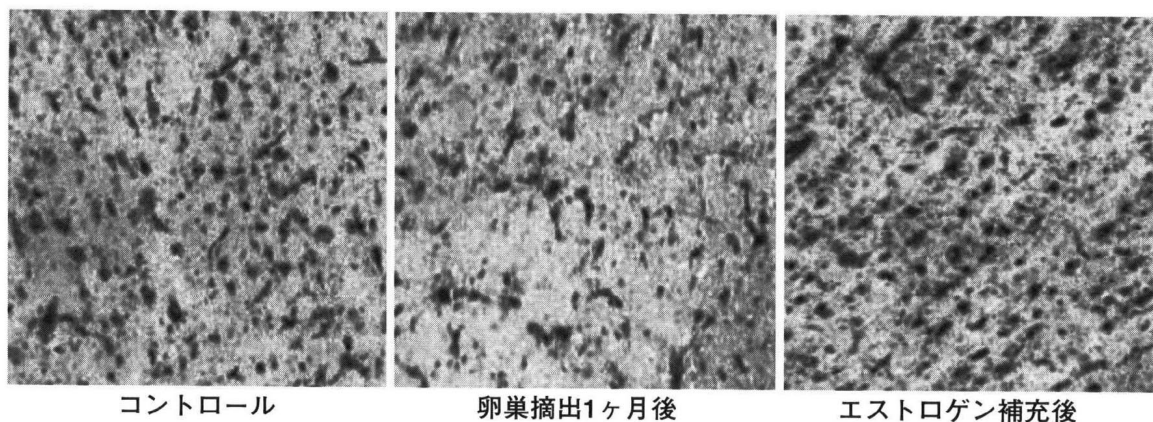


図2 中年雌ラットにおける強制閉経（卵巣摘出）（中）とエストロゲン補充（右）の脳毛細血管への影響

エストロゲン欠乏により毛細血管濃度が減少し、それがエストロゲン補充により回復している。文献5より改変

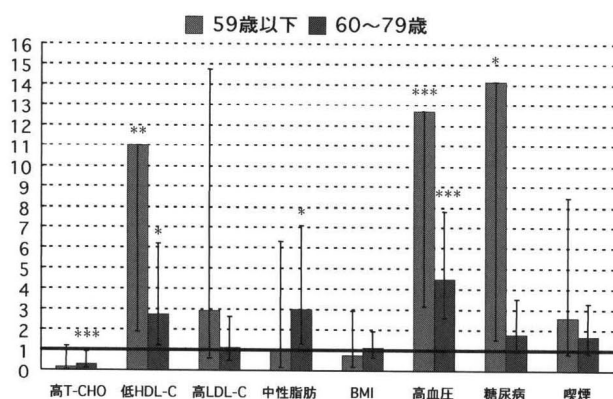


図3 北海道の女性心筋梗塞患者における各種危険因子の健常者に対するオッズ比
 $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$

高値となった。さらに、40～50歳代の比較的若年で心筋梗塞を発症した女性では、糖尿病と高血圧、低HDLコレステロール血症のORが10を超え、著明に高かった（図3）。

近年、内臓脂肪蓄積を原因とする metabolic syndrome の動脈硬化への関与が注目されている。肥満、高血圧、耐糖能異常、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症がその徴候であるが、女性では内因性エストロゲンが内臓脂肪蓄積を抑制するものの、閉経後にはその作用が消失して MRF 症候群が悪化しやすい¹⁾。本検討の結果はわが国では閉経後女性の IHD 発症に metabolic syndrome が関与すること、特に更年期や閉経後間もない比較的若年で発症する女性ではその寄与が大きいことを示唆しているものと考えられる。平成13年末に日本循環器学会は「虚血性心疾患の一次予防ガイドライン」を公表したが²⁾、そのなかでは肥満の是正や食事・運動へ

の励行が喚起され、さらに metabolic syndrome で出現する動脈硬化惹起性の強い small dense LDL やレムナントへの留意が指導されている。

ホルモン補充療法と虚血性心疾患発症予防

結合型エストロゲン（CEE）のみを用いるエストロゲン補充療法（ERT）、および酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）を併用する HRT（子宮残存者では子宮体癌を防ぐため、プロゲステロンを併用する）では LDL コレステロールが減り、HDL コレステロールが増加する。しかし、CEE は常用量では中性脂肪を増加させることがある。

閉経後女性への IHD は動脈硬化進展を抑制し、IHD の発症減少に寄与する可能性があり、Nurses' Health Study など種々の観察研究でそれが示されたことから⁸⁾⁹⁾、1990年代には欧米で多くの内科医や循環器医が HRT を施行してきた。しかし、観察研究による HRT の IHD 予防効果は、HRT を受ける女性が、より健康に留意し、経済的にも恵まれていて医療を受ける機会が多いなど、種々のバイアスによるもの指摘があり、無作為化偽薬対照比較試験（RCT）の必要性が叫ばれていた。実際、IHD の一次予防および二次予防に関する RCT である WHI（Women's Health Initiative）³⁾および HERS（Heart and Estrogen-progestin Replacement Study）¹⁰⁾・HERS II¹¹⁾で得られた結果は、HRT には虚血性心疾患の予防に効果がないこと、さらに副作用として以前から指摘されていた乳癌や静脈血栓症の増加が証明されたものであった。

観察研究では IHD 発症を半減させた HRT が、RCT では効果がなかった理由としては、まず今回の RCT では肥満、高血圧、糖尿病などを有し、健康管理の悪い低所得層の女性を対象にしたためとの考えがある。WHI

では既往歴にはIHDはないものの、危険因子を多数有する女性が多かった³⁾。また、CEE投与により中性脂肪が増加すると、脂質プロファイルがむしろ動脈硬化惹起性に悪化することが知られており¹²⁾、CEEとMPAの併用を用いたRCTではこれが悪影響を及ぼした可能性がある。

わが国の女性に対するHRT・ERTの適応

わが国でも、HRT・ERTが更年期以降の女性の quality of life を向上させることが期待される。特に、わが国の女性は欧米と比較して肥満が少なく、さらにIHDが欧米より少ないことから、動脈硬化の進展も欧米女性と比べて遅いと考えられ、HRT・ERTの抗動脈硬化作用が充分発揮される可能性がある。さらに、わが国の女性には静脈血栓症発症増加の原因となる第V因子のLeiden異常や、プロトロンビン異常症などの遺伝子異常が認められず、HRTとERTの重大な副作用である肺梗塞は起きずらい。ただし、乳癌は30~40%増加する可能性が高く、今後は抗乳癌・抗子宮癌作用を有し、骨塩量増加作用もあるラロキシフェン等の選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM: selective estrogen receptor modulator) の応用が期待される¹³⁾。

わが国の女性に対するHRT・ERTでは、CEEを通常量 (0.625mg) 投与するとエストロゲンの血中濃度がやや高くなり、乳房痛や出血、さらに中性脂肪増加を惹起する場合が多い。それに比し、CEEの半量もしくは隔日投与、さらにエストラジオール貼付薬、エストリオール製剤などは、脂質の悪化や凝固系への副作用が少なく、わが国女性に使用しやすい用法であり^{14)~16)}、更年期以降の女性の健康維持に大いに寄与すると考えられる。

文 献

- 1) Mosca L: The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2263—2272.
- 2) Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801—1811.
- 3) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2000; 288: 321—333.
- 4) Jesmin S, Sakuma I, Hattori Y, Kitabatake A: In vivo estrogen manipulations on coronary capillary network and angiogenic molecule expression in middle-aged female rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1591—1597.
- 5) Jesmin S, Hattori Y, Sakuma I, Liu MY, Mowa CN, Kitabatake A: Estrogen deprivation and replacement modulate cerebral capillary density with vascular expression of angiogenic molecules in middle-aged female rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 181—189.
- 6) Sakuma I, Liu MY, Sato A, Hayashi T, Iguchi A, Kitabatake A, et al.: Endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries of middle-aged rats: influence of oestrogen. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 48—54.
- 7) 北畠 顕 (班長): 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. *Jap Circ J* 2001; 65 (Suppl V): 999—1076.
- 8) Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al.: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769—1775.
- 9) Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, et al.: Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000; 343: 530—537.
- 10) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, 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* 1988; 280: 605—613.
- 11) Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al.: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49—57.
- 12) 佐久間一郎: ホルモン補充療法に関する大規模臨床試験. *日本医師会雑誌* 2002; 128: 1225—1228.
- 13) Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hosszowski K, et al.: Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847—857.
- 14) 佐久間一郎: ホルモン補充療法の臨床的作用, 5) 脂質代謝, インスリン抵抗性, 肥満. 改訂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 (武谷雄二, 大内尉義編), メディカルレビュー社, 東京, 2004, p152—159.
- 15) 佐久間一郎: ホルモン補充療法の臨床的作用, 6) 血液凝固・線溶系. 改訂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 (武谷雄二, 大内尉義編), メディカルレビュー社, 東京, 2004, p160—164.
- 16) 佐久間一郎, 北畠 顕: 生活習慣病における What's New—その臨床応用—, ホルモン補充療法の適応. *Progress in Medicine* 2003; 23: 75—82.
- 17) Koh KK, Shin MS, Sakuma I, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, et al.: Effects of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; in press.
- 18) Koh KK, Sakuma I: Should progestins be blamed for the failure of hormone replacement therapy to reduce cardiovascular events in randomized controlled trial? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; in press.