

## I. レクチャーシリーズ—どうあるべきか21世紀の女性医療—

## 5. 中高年女性の健康ケア —エストロゲンの動脈硬化抑制作用について—

山形大学医学部  
産科婦人科学教授  
倉智 博久

座長：東京女子医科大学教授  
黒島 淳子

### はじめに

わが国では急速に高齢化が進み、平均的な閉経年齢である50歳をこえる女性は全人口の21%、2,500万人に及ぶ(1999年厚生省人口動態調査による)。この人口は今後さらに増加するものと思われ、したがって、閉経後女性の生活の質(QOL)を高く保つことは重要である。閉経後女性にはエストロゲンの欠乏にともなうさまざまな疾病がみられ、とくにそのQOLを大きく低下させる疾患として骨粗鬆症と動脈硬化が重要である<sup>1)</sup>。なかでも動脈硬化はQOLを著しく損なう脳血管障害や心疾患の原因として重要であり、その予防は医学的に重要な課題である。閉経前の女性には心・血管系疾患は非常に少ないが、閉経後は心・血管系疾患が急増し、65歳以降は男性と同程度の発症率となる(図1)<sup>2)</sup>。これらの疫学成績は女性ホルモンが女性の体を心・血管系疾患から強く守っていることを示唆する。さらに、閉経後女性にHRTを行うことによって、心・血管系疾患が予防されることが、従来、おもに疫学的研究成果に基づいて明らかとされた<sup>3)4)</sup>。我々もそれを支持する臨床成績を得ている<sup>5)</sup>。エストロゲンの抗動脈硬化作用は臨床的にあるいは予防医学的に意義を有することからも、その機序を明らかとすることは重要である。

### エストロゲンの抗動脈硬化作用

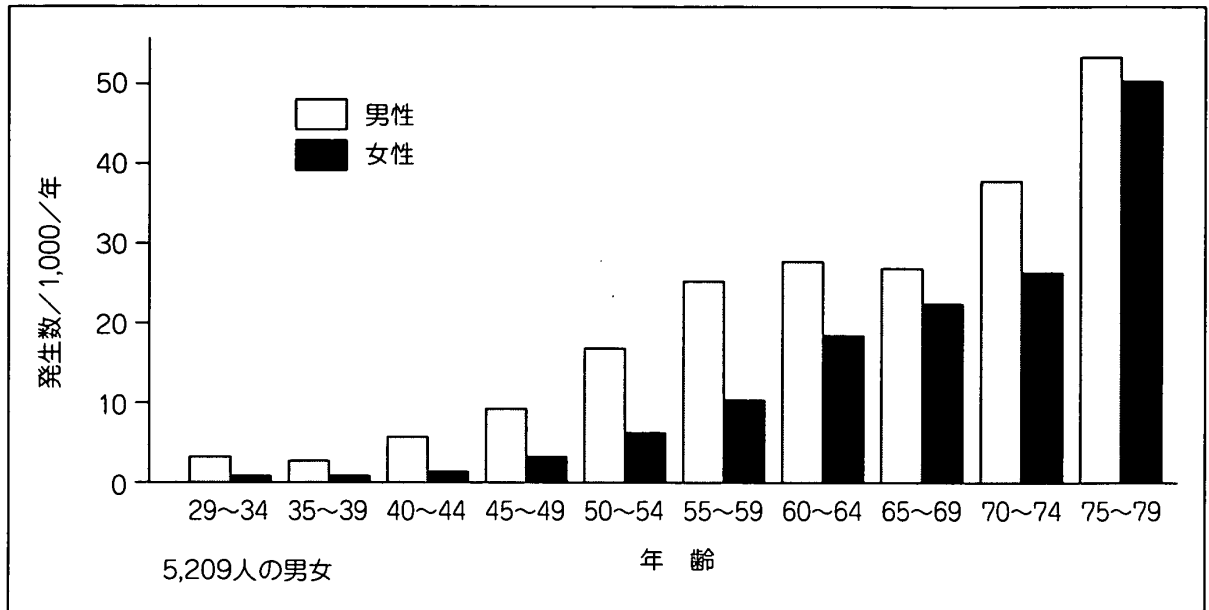
エストロゲンの抗動脈硬化作用には、エストロゲンの血管に対する直接作用と間接的な作用の両者がある(図2)<sup>6)</sup>。間接的な作用は、エストロゲンが血清のコレステロールを低下させること<sup>7)</sup>、あるいは閉経後女性の肥満を抑制すること<sup>8)</sup>などによって動脈硬化を抑制するものである。閉経後には、エストロゲンの欠乏による血清コレステロール値の上昇がみられる。我々の山形県での調査でも、閉経後女性の約50%近くで高コレステロール血症(総コレステロールが220mg/ml以上)がみられ、高脂血症はまさに閉経後女性の病態であるといっても過言でない。これに対し、エストロゲンの投与は、総コレステロール

Health Care for the Postmenopausal Women : Anti-atherogenic Effects of Estrogen

Hirohisa KURACHI

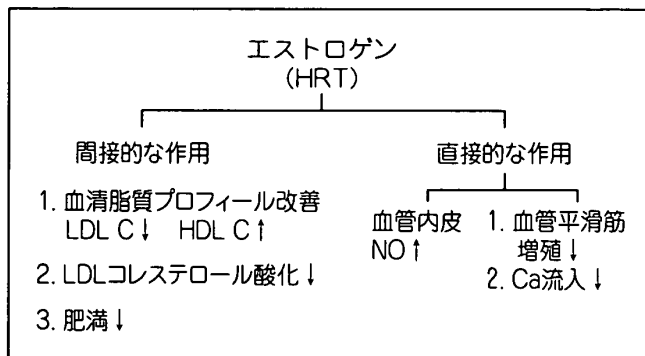
Department of Obstetrics and Gynecology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata

Key words : Estrogen · Atherosclerosis · Hormone replacement therapy · Women's medicine · Signal transduction

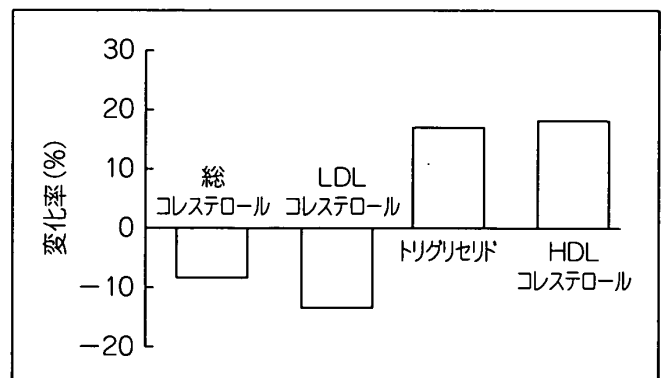


Kannel WB et al. Ann Intern Med 85 : 447, 1976

(図1) 年齢別・性別の心血管疾患の発生数(Framingham 研究).  
閉経後女性に心血管系疾患が急増することが示されている。文献2)より引用。



(図2) エストロゲンによる直接的, 間接的な動脈硬化抑制の機序. 文献6)より引用。

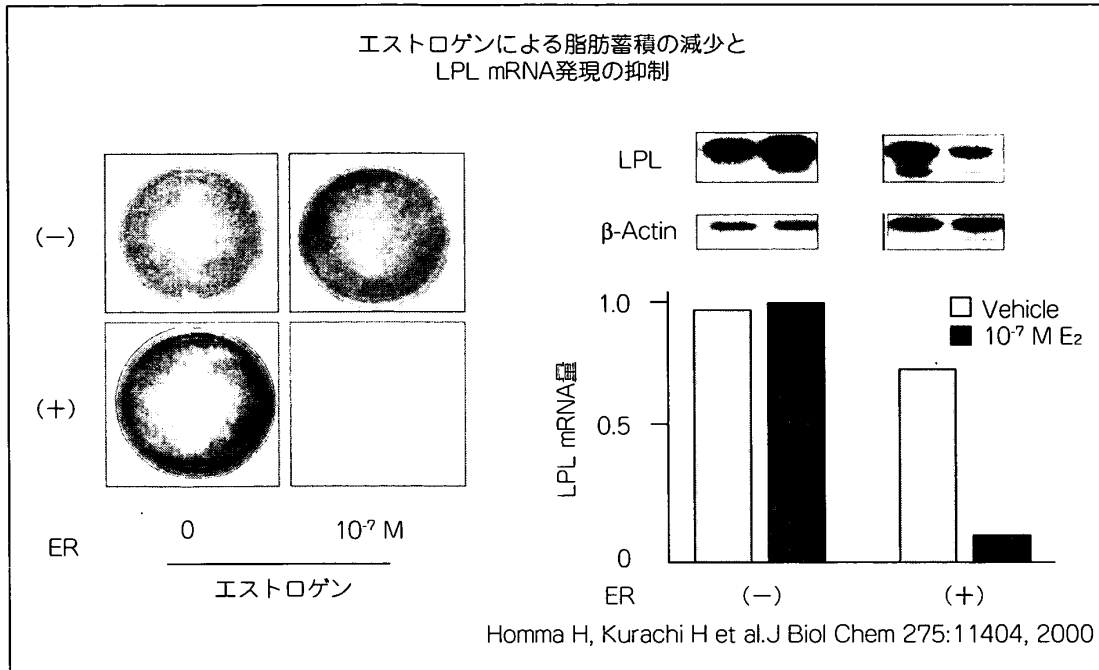


(図3) 血清脂質値に対するエストロゲンの効果. 文献6)より引用。

と LDL コレステロールの減少, さらには HDL コレステロールの上昇をもたらす(図3)<sup>9)</sup>.

閉経後は肥満, とくに, 内臓肥満が起こりやすく<sup>9)</sup>, これが心・血管系疾患のリスク因子となるが, エストロゲンの投与は内臓肥満も抑制する<sup>9)</sup>. 我々は, in vitro で, エストロゲンが脂肪合成の律速酵素の1つである lipoprotein lipase の発現を抑制し, 脂肪細胞への脂肪蓄積を減らすことを確認した(図4)<sup>10)</sup>.

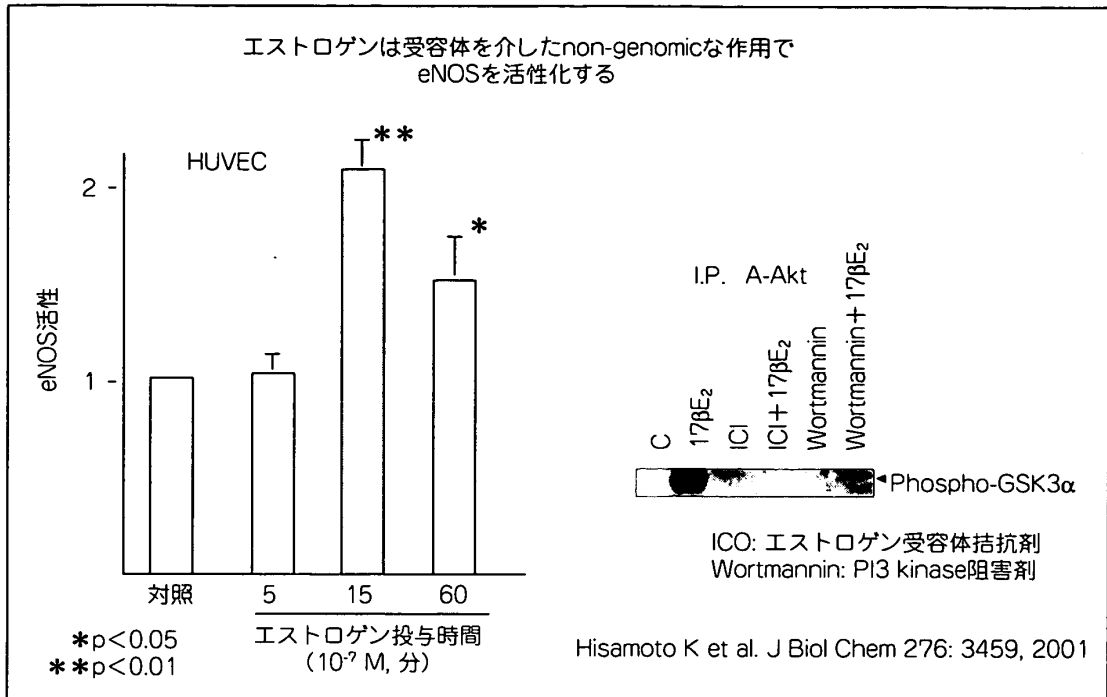
上記のように, エストロゲンは間接的な作用でも動脈硬化を抑制するが, 最近では, 血管に対する直接作用の方がより重要であると考えられている<sup>11)</sup>. 血管壁に対する直接作用で重要な点は, 1) 血管内皮を保護し, 血管内皮細胞での一酸化窒素(NO)産生を増加させること, 2) 血管平滑筋細胞の血管内皮下への遊走と, そこでの平滑筋細胞の増殖を抑制



(図4) エストロゲンの脂肪蓄積抑制作用. エストロゲン受容体(ER)をもたない脂肪細胞(ER(-))ではエストロゲンの効果はみられないが, ERを遺伝子導入によって発現させると(ER(+)), エストロゲン投与で, 染色された脂肪が大幅に減少していることが分かる(左図). 脂肪合成の律速酵素の1つである lipoprotein lipase(LPL)発現量を northern blot 法にて検討すると, ER存在下ではエストロゲン( $E_2$ )の作用で, 大幅にLPL発現量は減少した(右図). 以上の結果から, エストロゲンは脂肪の合成を抑制することによって脂肪の蓄積を減少させると考えられる. 文献10)より引用.

すること, である. これらの機序を明らかにしようとする基礎的研究も注目されており; 我々は, エストロゲンは, 血管内皮細胞で, PI3 kinase を介して Akt をリン酸化し, これが NO 産生に重要であることを明らかとした(図5)<sup>12)</sup>. さらに, エストロゲンが血管平滑筋細胞の増殖を抑制する機序についても検討した. エストロゲンは MAP キナーゼの中で p38 と呼ばれるシグナル伝達系路を特異的に活性化し, 平滑筋細胞のアポトーシスを誘導し, これが血管平滑筋細胞の増殖を抑制するうえで重要な意義を有することを明らかとした.

図6に示した動脈硬化発症のメカニズムを示す図では, エストロゲンは血中の LDL コレステロールを減少させるとともに, これが, いったん血管壁へ侵入してもその酸化を抑制する. さらに, 血管壁に蓄積したコレステロールを引き抜くという役割を有する HDL コレステロールを増加させるという作用も合わせもつ. この間接作用に加えて, 血管壁へ直接作用して, 血管内皮からの NO 産生を増加させ, 血管平滑筋細胞の病的な増殖を抑制する. エストロゲンは, これらの多くの作用を通じて動脈硬化を強く抑制するものと考えられる.



(図5) エストロゲンは血管内皮細胞で、PI3 kinase-Akt 経路を介してNO産生酵素を活性化する。血管内皮細胞(HUVEC)において、エストロゲンは15分と早い反応で endothelial NO synthase(eNOS)を活性化する(左図)。この時、エストロゲン(17βE<sub>2</sub>)によってAktが活性化されるが、これはエストロゲン受容体拮抗剤(ICI)やPI3 kinase阻害剤(Wortmannin)で疎外されることから、エストロゲンは受容体とPI3 kinaseを介してAktを活性化すると思われる。われわれは、また、Aktの活性化がeNOS活性化に必須であることも確認した。文献12)より引用。

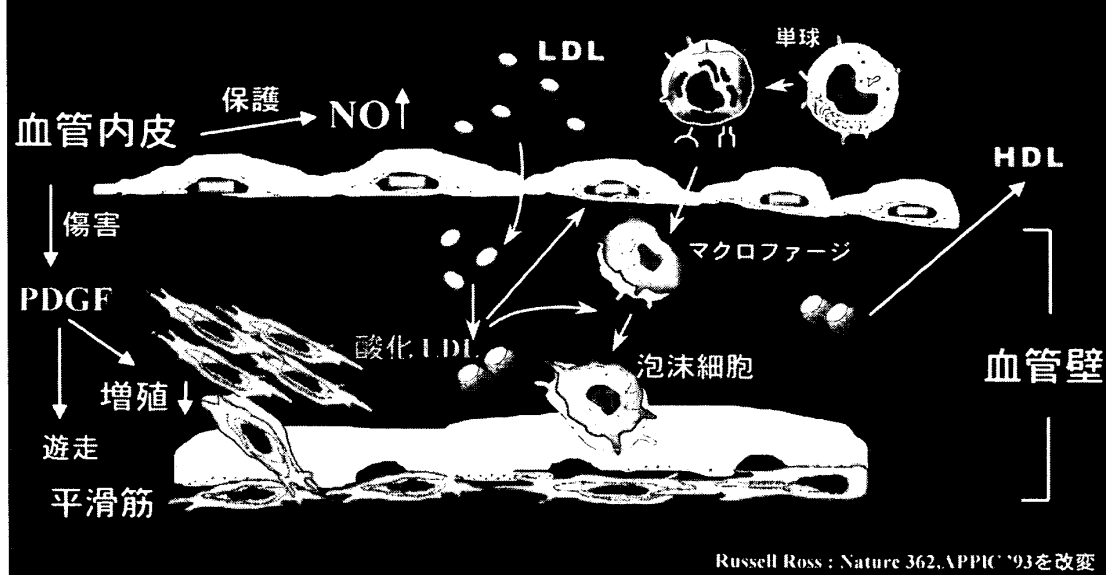
### HRTの位置づけ

このエストロゲンの動脈硬化抑制作用は、とくに、心・血管系疾患の多い米国では1990年代初頭から注目され、American Heart Associationが中心となって閉経後女性の、心血管系疾患予防にHRTを積極的に考慮するよう勧告が行われてきた。ところが、1998年に発表された大規模な2次予防についての前向き試験(HERS)の結果では、意外なことに2次予防にはHRTの効果がみられなかった<sup>13)</sup>。この発表以来、心血管系疾患予防に対するHRTの勧告はやや

(表1) 子宮癌検診時に女性内科的アプローチを

	スクリーニング	2次的検査項目
血清脂質	総コレステロール HDLコレステロール LDLコレステロール 中性脂肪	Lp(a) 遊離脂肪酸 Apo-AI, B, E レムナント
血管	血圧	脈波伝導速度(PWV) 中内膜複合体厚(IMT)
骨粗鬆症	骨塩量 DEXA法, pQCT 定量的超音波法(QUS)	骨吸収マーカー NTx, DPD
その他	血糖	

## エストロゲンの動脈硬化抑制のメカニズム



Russell Ross : Nature 362, APPIC '93を改変

(図6) 動脈硬化モデルにおけるエストロゲンの動脈硬化抑制作用。エストロゲンは血中のLDLを低下させ、血管壁内でのLDLの酸化を抑制するとともに、壁内に蓄積したコレステロールを引き抜く(HDLの増加)。さらに、血管壁に直接作用して血管内皮でのNO産生を増やし、また、血管平滑筋の増殖を抑制する。Russell Ross Nature 362, APPIC '93を改変。

トーンダウンした。しかしながら、このHERSについてはあまりにも重症な患者ばかりが対象になっていることなどに多くの批判が起こり、現在は少なくとも1次予防としてHRTを積極的に考慮すべきであると考えられる。わが国でも、昨年、日本循環器学会が日本の内科系学会としては初めて、「閉経後女性にはHRTを考慮するよう推奨する」という勧告を出した。

### おわりに

閉経後女性には多くの健康上の問題が起こる。たとえば、閉経後女性の半数に高脂血症がみられるということは、我々産婦人科医がもっと注目し、積極的にかかわるべきである。その1つの方法として、毎年の子宮癌検診時に、表1に示した項目の女性内科的アプローチで閉経後女性の健康のケアをしていただきたいと思います。

#### 《参考文献》

1. 大内尉義編. 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. メディカルレビュー社, 2001
2. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease : the Framingham study. Ann Intern Med 1976 ; 85 : 447—452

3. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *New Engl J Med* 1991 ; 325 : 756—762
4. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *New Engl J Med* 1996 ; 335 : 453—461
5. Ohmichi M, Ikegami H, Kurachi H, Node K, Morishige K, Nishio Y, Adachi K, Matumoto K, Hayakawa J, Tasaka K, Azuma C, Murata Y. Effects of bezafibrate and simvastatin on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia resistant to hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001 ; 38 : 279—286
6. Skafar DF, Xu R, Morales J, Ram J, Sowers JR. Clinical review 91 : Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocr Metab* 1997 ; 82 : 3913—3918
7. Lobo RA. Clinical review 27 : Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocr Metab* 1991 ; 73 : 925—930
8. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, Greendale GA. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators. *J Clin Endocr Metab* 1997 ; 82 : 1549—1556
9. Panotopoulos G, Ruiz JC, Raison J, Guy-Grand B, Basdevant A. Menopause, fat and lean distribution in obese women. *Maturitas* 1996 ; 25 : 11—19
10. Homma H, Kurachi H, Nishio Y, Takeda T, Yamamoto T, Adachi K, Morishige K, Ohmichi M, Matsuzawa Y, Murata Y. Estrogen suppresses transcription of lipoprotein lipase gene : existence of a unique estrogen-response element on the LPL promoter. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 11404—11411
11. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New Engl J Med* 1999 ; 1801—1811
12. Hisamoto K, Ohmichi M, Kurachi H, Hayakawa J, Kanda Y, Nishio Y, Adachi K, Tasaka K, Miyoshi E, Fujiwara N, Taniguchi N, Murata Y. Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial nitric-oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 3459—3467
13. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998 ; 280 : 605—613