

Ⅱ. クリニカルカンファランス

4. HRT の功罪
—HRT と脂質代謝—

川口市立医療センター産婦人科部長・
周産期センター長（日本大学医学部講師）
栃木 武一

座長：京都府立医科大学教授
本庄 英雄

はじめに

閉経婦人においてエストロゲンの分泌低下は血清総コレステロールの上昇を招き動脈硬化疾患を助長するため、エストロゲンの分泌低下は動脈硬化疾患に対する大きなリスクファクターとなっている。したがって、HRT は日常診療において閉経婦人の高脂血症の治療法の一つとして、更に予防法の一つとしても重要である。そこで、今回私に与えられたテーマである HRT と脂質代謝について、脂質代謝の立場から HRT の功罪を中心に以下の 4 項目について検討を加えた。検討項目は、まず脂質代謝とステロイドホルモン、次に現在本邦で卵巣欠落症候群や更年期障害などに一般的に用いられているエストロゲン製剤と脂質代謝との関係について、次に HRT の方法と脂質代謝との関係、そして最後に高脂血症の治療と HRT との関係の 4 項目であった。

脂質代謝とステロイドホルモンについて

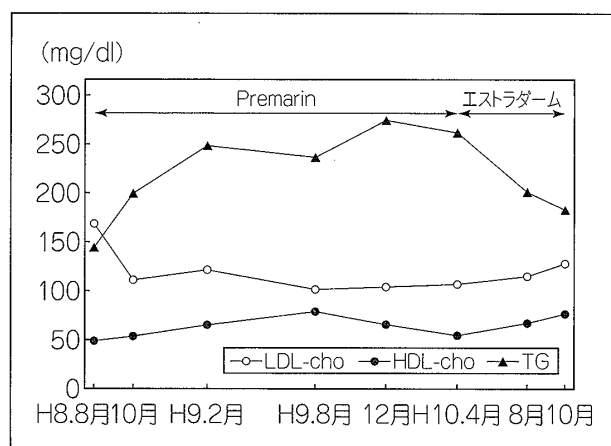
月経周期における血中コレステロール (cho) の変化について、LDL-cho は卵胞期に高値を示し、黄体期に低下傾向を示す¹⁾。このような性周期における変化は血液の液性成分ばかりでなく細胞成分である赤血球中の脂質においても表 1 で示す如く認められる¹⁾。すなわち、リン脂質及び総コレステロールとも卵胞期に比較して黄体期に低下する傾向を認めた。そこでエストロゲンの作用を明らかにするため、第 2 度無月経患者にオバデポ (10mg) を投与し 2 週間後の血中脂質の変化はリン脂質、総コレステロール、LDL-cho とも低下を示した¹⁾。しかしながら性周期における脂質の変化は卵巣から分泌されるエストロゲンと脂質代謝に対して相反する作用を示すプロゲステロンの作用により複雑な動態を示す。閉経期を迎えるとエストロゲンやプロゲステロンの作用が欠落し、LDL-cho の上昇や HDL-cho の低下傾向を示す²⁾。このような現象はエストロゲンによる肝臓での LDL 受容体の増加や肝臓でのトリグリセライドリパーゼ活性の抑制やリンゴ蛋白リパーゼへの作用等の消失又は変化によるといわれている。したがって、HRT によるエストロ

(表 1) 正常月経周期における赤血球中脂質

cycle	卵胞期	黄体期
TG ($\mu\text{g}/10^6\text{RBC}$)	< 0.01	< 0.01
PL ($\mu\text{g}/10^6\text{RBC}$)	0.150 ± 0.024	0.121 ± 0.048
NEFA (mEq/l)	—	—
T-cho ($\mu\text{g}/10^6\text{RBC}$)	0.114 ± 0.051	0.104 ± 0.040

(n = 6, mean $\pm$ S.D., — : undetectable)

(栃木武一, 他, 1993)¹⁾



(図1) 症例 (50歳, PGPP)

ゲンの投与は肝臓への LDL-cho の取り込みを促進し、結果的に血中コレステロールの低下を起こすため極めて重要な意義を有している。

現在本邦で用いられているエストロゲン製剤

更年期障害や卵巣欠落症候群に対して、現在本邦で用いられているエストロゲン製剤に関して、経口投与では結合型エストロンやエストリオール、経皮投与ではエストラジオールが用いられている。結合型エストロンの経口投与では血中エストロンの増加ばかりでなくエストラジオールも増加する。一方エストラジオールの経皮投与では主に血中エストラジオールのみ増加する³⁾。このようにホルモン剤の相違ばかりでなく投与経路の違いにより、LDL-cho については同じように低下を示すが、高脂血症の一つとして重要なトリグリセライドについては相反する変化を示すといわれている⁴⁾。実際の症例についてみると、図1で示した両側卵巣切除症例では、健診にて高脂血症を指摘され結合型エストロン (Preamarin) を投与し、LDL-cho は低下を示したが、トリグリセライドは増加した。その後のエストラジオール (エストラダーム) の経皮投与に変更したところトリグリセライド値は低下を示した。

したがって、更年期障害や卵巣欠落症候群に用いられているエストロゲン製剤に関して、これら薬剤による脂質代謝への効果をみると、経口剤と経皮剤との間に相違があるように思われる。そこで HRT を実施する場合エストロゲン製剤の選択も脂質代謝を考えるうえに重要である。

HRT の方法と脂質代謝との関係について

現在 HRT の方法にはエストロゲン単独療法 (連続的投与, 周期的投与), エストロゲン・プロゲステロン (酢酸メドロキシプロゲステロン) 併用療法 (連続的投与, 周期的投与) がある。そこで年齢48歳から59歳の症例を対象として、結合型エストロン (0.625mg) 単独投与群, 結合型エストロン (0.625mg) とプロゲステロン (2.5mg) の併用投与群, 経皮的エストラジオール投与群, エストリオール (2mg) 投与群について脂質代謝の変化を表2に示した。結合型エストロン単独投与群及びプロゲステロン併用投与群と経皮的エストラジオール投与群とも LDL-cho は低下し、トリグリセライドに関して経皮的エストラジオール投与群で低下した。エストリオール経口投与群でも同様の傾向を示した。なお、LDL-cho と HDL-cho の比はどの投与群でも改善を示した。そこで脂質代謝に対

(表2) 各種 HRT による血中脂質濃度の比較

HRT	Control (n = 20)	結合型 E ₁ (n = 12)	結合型 E ₁ + P ₄ (n = 12)	E ₂ (経皮) (n = 11)	E ₃ (n = 18)
T-cho (mg/dl)	221 ± 21	201 ± 16	223 ± 22	198 ± 15	229 ± 16
TG	110 ± 18	113 ± 15	99 ± 21	66 ± 23 ^{a)}	121 ± 19
HDL-cho	61 ± 18	64 ± 13	102 ± 23 ^{b)}	61 ± 11	81 ± 21 ^{c)}
LDH-cho	140 ± 13	102 ± 19 ^{d)}	105 ± 20 ^{e)}	118 ± 21	129 ± 14
LDL/HDL	2.3	1.6	1.0	1.9	1.6

Control との比較; ^{a)}: p < 0.01, ^{b)}: p < 0.01, ^{c)}: p < 0.05, ^{d)}: p < 0.05, ^{e)}: p < 0.05

(表3) 冠動脈疾患の予防, 治療の観点からみた日本人のコレステロール値適正域および高コレステロール血症の診断基準値

	総コレステロール (mg/dl)	LDL - コレステロール (mg/dl)
適正域	200 未満	120 未満
境界域	200 ~ 219	120 ~ 139
高コレステロール血症	220 以上	140 以上

(日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会報告, 1997)⁷⁾

して悪影響を示す可能性のあるプロゲステロン併用療法に注目した。

Udoff et al. の報告⁵⁾ではプロゲステロン併用では総コレステロール及び LDL-cho とともに低下か不変で上昇をするという報告は認められなかった。HDL-cho は低下, 不変, 上昇と一定の変化は認められなかった。したがって, 現在日常診療に用いられている HRT はエストロゲン単独かエストロゲンとプロゲステロンの併用が用いられているが, 後者の場合プロゲステロンの併用による脂質代謝への悪影響は認められないものと思われる。

高脂血症の治療と HRT との関係

従来より高脂血症の診断基準は, 総コレステロール 220mg/dl 以上, トリグリセライド 150mg/dl 以上, LDL-cho 140mg/dl 以上とされている。1997年の日本動脈硬化学会の高脂血症診断ガイドライン⁶⁾では, 総コレステロールと LDL-cho に境界域を設け, 適正域が 200 未満と 120 未満と従来より引き下げられている (表 3)。これらの区域別に治療目標を区別して, 治療すべきであるとしている。WHO の高脂血症の分類⁷⁾では, I 型から V 型に分類され, 日本の女性の高脂血症のタイプは LDL-cho の増加する II a と II b 型が多く, 両者で全体の 75% を占めている⁸⁾。そこで日本婦人における高脂血症の治療であるが, 食事療法や運動療法は重要であるが, 今回は薬物療法と HRT について述べる。

一般的に薬物療法としては, HMG-CoA 還元酵素阻害剤, 陰イオン交換樹脂, Probucol, 植物コレステロール, CIPB 系薬剤, ニコチン酸系薬剤, EPA 等がある。前者の四つの薬剤は, 主にコレステロールを低下させ, 後者の三つの薬剤は主に血中トリグリセライドを低下させる。もし日本婦人の高脂血症の治療を考える場合コレステロールを低下させる薬剤に注目する必要がある。そこで HRT の作用機序であるが, 主に肝臓での LDL 受容体の増加により血中コレステロールの低下を導く作用である。そこで HRT 作用効果を考えてみると HMG-CoA 還元酵素阻害剤の作用効果と類似している。HRT 単独投与でも LDL-cho は低下するが, 実際に HRT と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用することにより, 相乗効果のあることも報告されている⁹⁾。しかも, その効果は主に LDL-cho

の低下に働くとされている。

したがって、高脂血症に対するHRTの治療効果については、高脂血症のパターンを検討することにより、他の高脂血症治療剤と同様にその効果も期待できる。しかも両者を併用することにより、治療効果は更に高まるものと推測される。

まとめ

HRTは閉経以降の女性の心筋梗塞、脳卒中などの動脈硬化性疾患の発生率の低下に貢献している。その作用機序としてはHRTによる脂質代謝への作用や、血管系への直接作用を介してなど多彩である。前者の作用は極めて有益な現象であるが、用いたエストロゲンの種類によりトリグリセライドの増加や、その値に改善が認められることもあり、患者の脂質レベルに合ったHRTの方法を選択する必要があるかもしれない。また、高脂血症患者の治療に対しても高脂血症の治療薬剤とHRTの併用又はHRT単独療法でも高脂血症患者によっては効果が期待できるかもしれない。

謝 辞

第51回日本産科婦人科学会総会（平成11年4月10日東京）：生涯研修プログラム、クリニカルカンファレンスに発表の機会を与えて下さいました第51回日本産科婦人科学会会長佐藤和雄教授に深謝致します。また、座長の労をおとり下さいました本庄英雄教授に感謝致します。

《参考文献》

- 1) 梶木武一, 梶木明人, 末永美樹, 橋本芳美, 山田祐士, 佐藤和雄. 性ステロイドホルモンと脂質代謝—性周期をめぐって—. 産婦人科の世界 1993; 45: 127—134
- 2) Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary disease in women: Perspective from the Framingham Study. Am Heart J 1987; 114: 413—419
- 3) 三宅 侃, 田坂慶一, 中川 力. 閉経後健康婦人におけるEstradiol TTSと結合型エストロゲン錠との生物学的利用能の比較試験. 薬理と治療 1992; 20: 4525—4537
- 4) Cheang A, Sitruk-Ware R, Samsioe G. Transdermal oestradiol and cardiovascular risk factors. Brit J Obstet Gynec 1994; 101: 571—581
- 5) Udoff L, Langenberg P, Adashi E. Combined continuous hormone replacement therapy. Obstet Gynecol 1995; 86: 306—316
- 6) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会報告；高脂血症診療ガイドライン. 動脈硬化 1997; 25: 1—34
- 7) Beamont JL, Carlson LA, Cooper GR, Fejfar Z, Strasser T, Fredrickson. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias bull. World health organ 1970; 43: 891—909
- 8) 垂井清一郎. 我が国における高脂血症表現型の分布および血清脂質値と血管合併症発症の関連. 原発性高脂血症調査研究班昭和61年度研究報告書, 1988
- 9) 廣田憲二. ホルモン補充療法による予防医学的な対応と治療—3. 動脈硬化・高脂血症. Prog Med 1998; 18: 55—58