

## シンポジウム4 ホルモン補充療法—その基礎と臨床—

## 心血管疾患の発症予防を目的とした新しいホルモン補充療法の開発

高知大学助教授 若 槻 明 彦

## 目 的

閉経後女性のホルモン補充療法(HRT)は心血管疾患(CVD)のリスクを減少すると報告されてきたが, 1998年のHeart and estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)によれば, すでにCVDを有する女性に対し, HRTはイベント発生を増加すると結論され, さらに2002年のWomen's Health Initiative (WHI)でもHRTはCVDの発症を増加することが報告された。これらの臨床試験の結果によりHRTを断念する症例が増加しているが, そのほとんどは更年期障害の治療目的の症例で, 閉経後女性のQOLに多大なる悪影響を及ぼしている。エストロゲンの有する数多くの動脈硬化抑制作用とこれらの臨床試験の結果を考え合わせると, HRTには抗動脈硬化作用のみならず, 動脈硬化に促進的な作用も有すると考えられ, 従来のHRTの短所を明確にし, 今後のHRTの改善策が必要である。我々はすでにHRTの短所として以下の3点を明らかにしてきた。①経口エストロゲン投与による中性脂肪(TG)上昇がLDLを酸化されやすい小型の粒子に変化させる。②経口エストロゲンは血管炎症マーカーの高感度CRPや血清アミロイド蛋白A(SAA)などを増加するのみならず, 線維性被膜を溶解する蛋白分解酵素であるmatrix metalloproteinase(MMP)を上昇し, その抑制因子であるtissue inhibitor of MMP(TIMP)を低下させることから, プラークの破綻に促進的に作用する。③エストロゲンに併用する酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)がエストロゲンのHDL増加作用や血管内皮改善作用に相殺する。これらの悪影響はHRTの投与ルートや投与量, さらにはプロゲステン製剤の種類を考慮することで回避できる可能性がある。本研究の目的は, HRTの経皮投与や経口エストロゲン投与量の低用量化が, 血中脂質やLDLの粒子サイズ, さらには血管炎症マーカーに与える影響を従来の経口HRTの場合と比較検討し, CVDリスク低下が可能なHRTを確立するこ

とである。

## 方 法

同意を得た閉経後, 卵巣摘除婦人を対象とし, 結合型エストロゲン(CEE)を0.625mg/日あるいは0.3125mg/日経口投与するCEE 0.625mg群とCEE 0.3125mg群, estradiol patch 0.72mgを隔日に貼布する経皮エストロゲン群および無治療のコントロール群の4群に分別した。各群の投与前および投与3カ月後に①血中脂質として総コレステロール(TC), LDLコレステロール(LDL-C), HDLコレステロール(HDL-C), LDLの粒子サイズおよび被酸化性の指標としてのthiobarbituric acid reactive substances(TBARS)を測定した。②血管炎症マーカーとして高感度CRP, SAA, IL-6や蛋白分解酵素のMMP1, 3, 9およびTIMP-1さらには接着因子としてICAM-1, VCAM-1, E-selectinを測定した。③血管内皮機能(shear stress test): 安静時において上腕動脈の虚血, 再灌流を行い, その前後で血流, 血管径の変化を超音波ドップラーで求め, 血管内皮を介したNO由来の血管拡張反応であるFlow-mediated vasodilation(FMD)を測定した。またニトログリセリン舌下後の血管径を測定し, 血管平滑筋機能を意味するnitroglycerin-induced vasodilation(NID)を測定した。

## 結 果

①CEE 0.625mg群ではTC, LDL-Cは減少し, HDL-Cは有意に増加したが, TGは上昇した。CEE 0.3125mg群でも同様にTC, LDL-Cは減少したが, HDL-CとTGは変化しなかった。一方, 経皮エストロゲン群はTC, HDL-Cに影響しなかったが, TGは逆に有意な低下を示した。LDL粒子径はCEE 0.625mg群で有意に減少したが, CEE 0.3125mg群では変化なく, 経皮エストロゲンでは逆に有意に増加した。被酸化性のマーカーであるTBARSはCEE 0.625mg群では変化なく, CEE 0.3125mg群と経皮エストロゲンで有意に減少し

た。コントロール群ではいずれも変化しなかった。また治療による LDL 粒子径の変化は TG の変化および TBARS の変化と有意な負の相関を示した。② CEE 0.625mg 群では CRP, SAA, IL-6 すべて上昇したが, CEE 0.3125mg 群ではいずれのマーカーも変化しなかった。一方, 経皮エストロゲン群では SAA, IL-6 に変化なく, CRP は逆に低下した。MMP1,9 はいずれの群も差はなかったが, MMP3 は CEE 0.625mg 群で上昇し, CEE 0.3125mg 群と経皮エストロゲン群で差がなかった。TIMP-1 は CEE 0.625mg 群で低下したが, CEE 0.3125mg 群では変化せず, 経皮エストロゲン群では逆に上昇した。CEE 0.625mg 群と CEE 0.3125mg 群では, E-selectin のみ低下したが, 経皮エストロゲン群では ICAM-1, VCAM-1, E-selectin 全て低下した。コントロール群ではいずれも変化がなかった。③ FMD はコントロール群以外の全ての群で有意に上昇したが, NID はいずれの群も差を認めなかった。

### 考 察

通常量の経口エストロゲン投与は TG 増加が LDL を酸化されやすい小型の LDL に変化させ, エストロゲンの抗酸化作用に相殺的に作用することが示された。一方, 経口エストロゲンの低用量化あるいは経皮的エストロゲン投与は TG の上昇を抑制することで, LDL を酸化されにくい大型粒子に変化させ, エストロゲンの抗酸化作用が発揮できると考えられた。経口エストロゲンによる TG の増加は first hepatic pass effect のためといわれており, エストロゲンを低用量化したり経皮的投与にすることで, この悪影響を最小限にできると考えられる。また通常量の経口エストロゲンは血管炎症に促進的に作用するとともに MMP/TIMP バランスに乱れを生じ, プラークの破綻に促進的に作用する可能性が示唆された。一方, 低用量の経口エストロゲンや経皮エストロゲン投与では血管炎症マーカーへの悪影響は認めず, 内皮機能は改善されることが示された。したがって, エストロゲン投与量の減量化や経皮への投与ルートの変更により, 内皮機能改善作用は温存されつつも, 従来の HRT の血管炎症に対する悪影響を回避でき, CVD リスクを低下できる可能性が示唆され

た。近年, 脳卒中の発症や糖尿病患者の心筋梗塞発症のリスクは経口エストロゲンの投与量と用量依存的に増加することが示されており, 低用量の経口エストロゲンでは逆にリスクの低下が報告されている。これらの報告は従来の経口エストロゲンの投与量が過剰で, 低用量化することで本来のエストロゲンの抗動脈硬化作用が発揮できることを示唆し, 我々の成績を支持するものである。

HERS や WHI の成績に世界中のエストロゲン研究者が注目していたが, HRT の CVD リスク増加の要因のみならずその改善策は全く解明されていなかった。我々はこれまで, HRT の弱点に焦点を当てて検討し, 少なくとも 3 つの要因があることを独自に明らかにした。とくに経口エストロゲンの TG 増加はこれまで臨床的意義はないと考えられ, 動脈硬化の発症に関与するとの報告もなかったが, 我々は経口エストロゲンによる TG 増加は LDL を小型化し, 易酸化性にすることでエストロゲンの抗酸化作用に相殺的に作用することを初めて明らかにした。また, エストロゲンには血管炎症促進作用のみならずプラーク破綻に促進的に作用する可能性も初めて明らかにし, 従来の HRT のメリット, デメリットを明確化した。今回の研究により, HRT の改善策として, 経口エストロゲンの低用量化あるいはエストロゲンを経皮投与に変更することでこれらの HRT の欠点を回避し, CVD リスク低下に結びつく可能性も示唆した。一方, エストロゲンに併用する MPA の HDL-C や血管内皮への抑制作用は合成型プロゲスチン製剤の有するアンドロゲン作用のためと考えられる。実際にアンドロゲン作用の少ない天然型プロゲスチン製剤はエストロゲンの HDL-C 増加作用や内皮改善作用に悪影響がないことが報告されている。しかし, 残念ながら現在, 本邦には臨床で使用できる天然型プロゲスチン製剤がないため, 今後, アンドロゲン作用の少ないプロゲスチン製剤である dydrogesterone などについての検討が必要である。これらの研究成果により, CVD の 1 次, 2 次予防効果を有するとともに閉経後女性の QOL の改善が期待される新しい HRT の確立が望まれる。