

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Diseases

13. 閉経後脂質異常症

Postmenopausal Dyslipidemia

はじめに

閉経に伴うエストロゲンの低下は更年期障害、骨塩量低下(骨粗鬆症)、老人性腔炎(萎縮性腔炎)ばかりでなく、心筋梗塞、脳卒中などの心血管系疾患(CVD)の発生とも関連することが知られている。この原因のひとつである脂質異常症の発生頻度も50歳以前では男性が高率であるが、50歳(閉経)を超えると女性の頻度が急増し、男性より高率となる。有経女性では、エストロゲンが何らかの形で脂質代謝に良い影響を及ぼし、動脈硬化に防御的に働いているものと考えられる。さらに、更年期は環境も大きく変わる時期であり、食生活を含めたライフスタイルの変化も脂質異常症の大きな原因となっている。一方、肥満を体脂肪組織の過剰な蓄積と定義すると、肥満よりも脂肪組織の蓄積部位の異常(体脂肪分布の異常)が脂質異常症などの内分泌・代謝異常と関連して重要であることが知られるようになっている。閉経は加齢による変化とは独立して上半身型体脂肪分布(内臓型肥満あるいは内臓脂肪型体脂肪分布ともいう)への移行に関与する。このような体脂肪分布の変化も、エストロゲンの低下とは独立して、閉経以降に起こる脂質異常症などの内分泌・代謝異常の発生と関連している。

本稿では、閉経女性と脂質異常症について、エストロゲンの低下や体脂肪分布の変化と関連させて概説するとともに、脂質異常症の治療についても言及する。

加齢や閉経による脂質異常症や動脈硬化性疾患の発生頻度

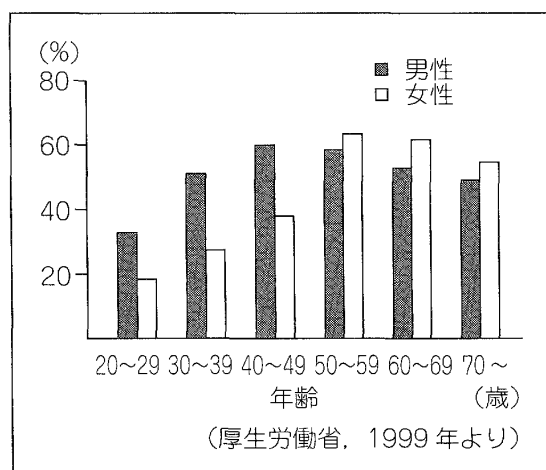
2007年の動脈硬化性疾患予防ガイドラインによりこれまでの高脂血症から脂質異常症という名称に変更された。脂質異常症の診断基準は、

- ①高 LDL-C(low density lipoprotein cholesterol)血症は140mg/dL 以上、
- ②低 HDL-C(high density lipoprotein cholesterol)血症は40mg/dL 未満、
- ③高トリグリセライド血症(TG)は150mg/dL 以上、

である。従来の基準と異なる点は総 cholesterol(TC)が診断基準から除外されたことである。なお、12時間以上の絶食後の採血が条件としては必要である。

厚生労働省(1999)による脂質異常症の頻度は、50歳以前では男性が高率であるが、50歳以降になると女性の50%以上が脂質異常症に該当するようになる(図 E-13-1)。わが国の冠動脈疾患(CHD)は閉経前の女性では極めて稀であるが、閉経を境にその発生頻度は極端に増加する。そして、女性の死亡率の中でも CVD は重要な位置を占めるようになる(図 E-13-2)¹⁾。TG は40歳以降に上昇し、TC と LDL-C は50歳以降急激に上昇する。一方、HDL-C は50歳以降に低下する(図 E-13-3)²⁾。閉経(エストロゲンの低下)は女性の脂質異常症の重要な因子であると言える。

Ikenoue ら³⁾は加齢とは別に閉経によるエストロゲンの低下が TC や TG の上昇に関連しているか否かをさらに明確にする目的で、有経女性、閉経女性、さらに有経女性と年齢をマッチさせた両側卵巣摘除女性の3群間で比較検討した(表 E-13-1)。その結果、TC、



(図 E-13-1) 脂質異常症の頻度

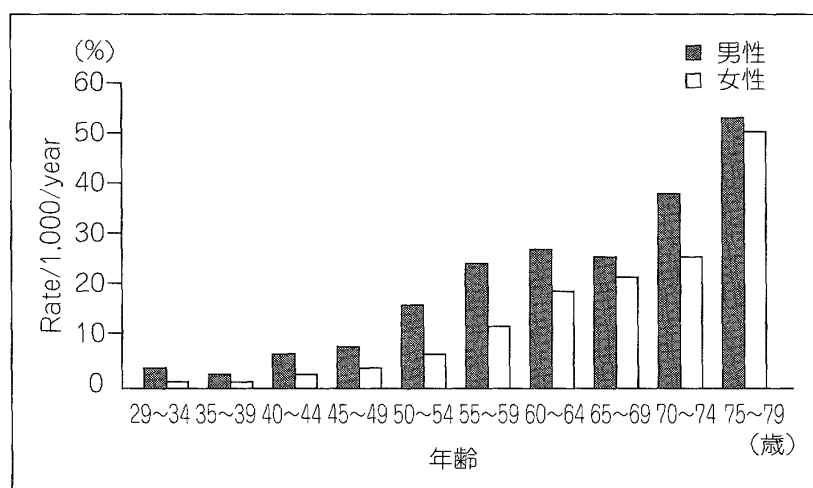
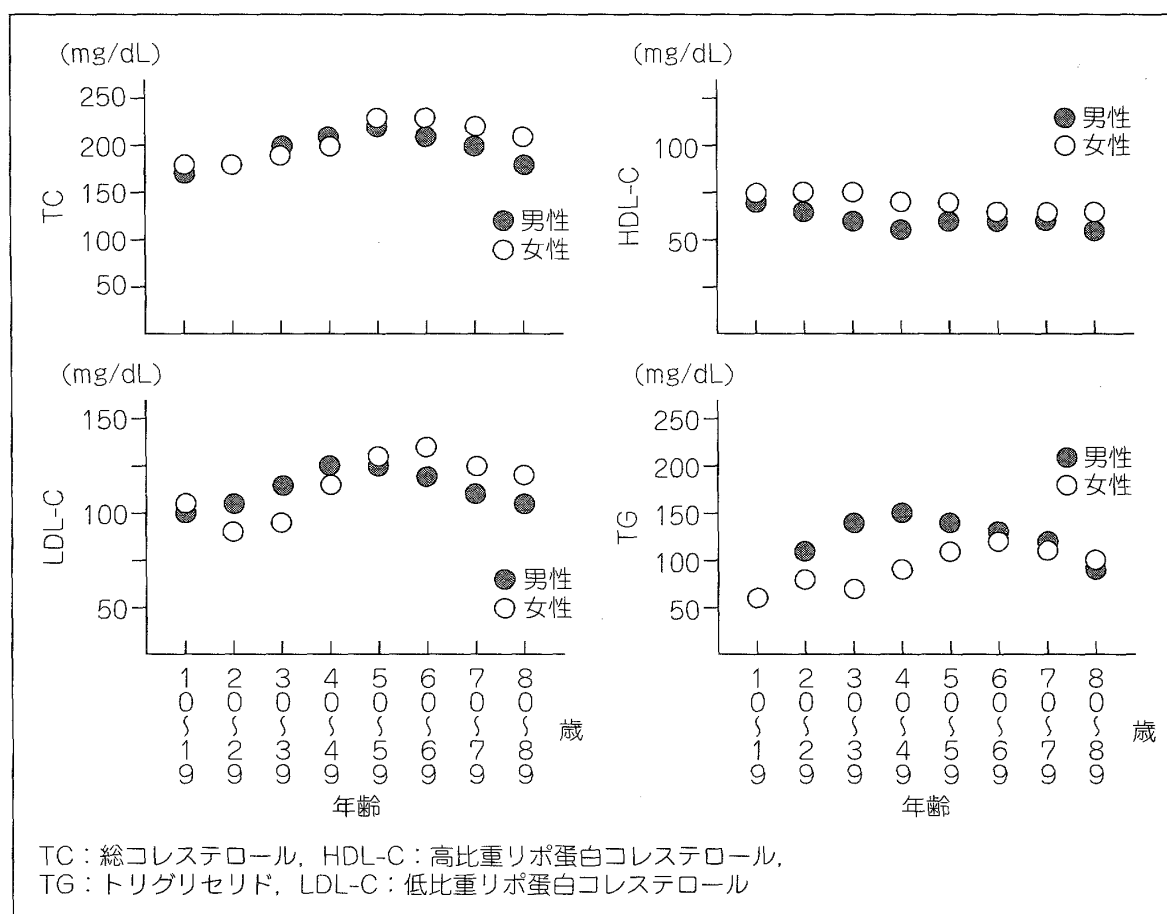
LDL-C, LDL アポプロテイン B(アポ B)はいずれも有経女性に比較して, 閉経女性および両側卵巣摘除女性で高値であった。若槻⁹⁾によると, LDL アポ B は LDL1 粒子あたりに 1 分子存在するため, その濃度は LDL 粒子数を意味するという。従って, エストロゲン濃度の低下が血中の LDL の粒子数を増加させ, 閉経によるエストロゲンの低下は肝の LDL 受容体からの LDL の取り込みを低下させ, 血中に LDL を停滞させるという。また, LDL の律速酵素 lipoprotein lipase (LPL) 活性はエストロゲンの低下により亢進することから, 低エストロゲン環境においては, LPL 活性の亢進による LDL 合成系の亢進と, LDL 受容体減少による異化系の低下が原因

となって血中に LDL が蓄積するとしている。閉経後は TG が増加することが知られている。この増加は体重増加や加齢などを考慮に入れたとしても閉経そのものも独立して関与しており, エストロゲンの減少が関与している可能性が高い⁵⁾。高 TG 血症は, より動脈硬化に促進的な小型の LDL を産生することがわかってきている⁶⁾。この小型の LDL は, エストロゲンの抗酸化作用を相殺し, 動脈を粥状硬化に進展させやすい LDL に変化させることがわかっている⁷⁾。さらに, 小粒子化された LDL は酸化され, 直接血管内皮機能を傷害することも明らかになっている。

脂質異常症の治療—ホルモン療法(HT)を中心に—

脂質異常症の治療において, 食事療法によるライフスタイルの改善は男女, 更年期前後を問わず重要である。食事療法や運動を含むライフスタイルの改善については後述する。平野は⁵⁾、食事療法, ライフスタイルの改善で有意な改善がない場合, 内科的には他のリスクファクターとの関連を考慮し薬物療法を選択するように勧めている。薬物療法としてのスタチンはエビデンスの豊富な LDL-C 低下薬であり, 挙児希望のない中高年女性や更年期女性には第一選択と考えられる。LDL-C が正常で TG 高値, 低 HDL-C が著明な場合にはフィブラートやニコチン酸を考慮する。脂質異常症の薬物療法を表 E-13-3⁴⁾に列挙する。

エストロゲンは LDL-C 低下や HDL-C 上昇など脂質代謝異常改善作用をはじめ, 多くの抗動脈効果作用を有するため, 更年期女性に HT は CVD を減少させると考えられてきた。しかし, 2002 年の Women's Health Initiative (WHI) の報告では, HT 投与で CHD はコントロールに比べ 1.29 倍に, また脳卒中は 1.41 倍に増加した。ところが, その後の WHI のサブ解析により閉経後早期に HT を投与すれば CHD のリスクは低下する傾向にあることが判明した⁸⁾。エストロゲン単独投与による CHD 疾患のリスクのハザード比は 50~59 歳では 0.63 と低く, 加齢とともにそのリスクが上昇することが示されている⁹⁾。この理由の一つにエストロゲンの抗動脈硬化作用は動脈硬化がさほど進展していない時には有効であるが, 高度に進行していれば逆に悪化させる可能性がある, などが考えられる。すなわち, HT 導入には最適の年齢があるといえる。この概念を「The window of opportunity」という。最近では, 更年期女性への心血管疾患に対する HT の適応は, 治療開始時期(患者の年齢や閉経後年数), エストロゲン製剤の種類, 量および投与経路によって異なると考えられるようになった。

(図 E-13-2) 虚血性心疾患の発症率¹⁾(図 E-13-3) 血清脂質の加齢変化²⁾

若槻⁴⁾は経口エストロゲンでは TC 減少, HDL-C 上昇, LDL-C 減少などのメリットはあるが TG 上昇, LDL サイズの減少, LDL 酸化不変などのデメリットがあるとしている。一方, 経皮エストロゲンは TG 低下, HDL-C 不変, LDL-C 不変などのメリットを有するとしている。経皮エストロゲンは経口エストロゲンとは異なり, 初回肝通過効果(first

(表 E-13-1) 有経女性, 閉経女性, 卵巣摘除女性における脂質代謝動態³⁾

	有経女性	閉経女性	卵巣摘除女性	P
Total cholesterol(mg/dL)	184.11±41.58	269.25±43.10 ***	240.31±45.81 **	< .001
Triglyceride(mg/dL)	92.14±33.09	125.16±43.61 *	124.49±61.69 *	< .05
HDL cholesterol(mg/dL)	59.68±11.64	59.66±13.72	62.49±15.62	NS
Apolipoprotein A- I (mg/dL)	125.14±22.09	134.77±19.41	138.50±17.21	NS
Apolipoprotein A- II (mg/dL)	33.40±3.85	36.62±4.41	39.60±9.97	NS
Apolipoprotein B(mg/dL)	100.85±32.29	128.23±19.95 *	131.70±31.47 *	< .05
LDL cholesterol(mg/dL)	100.29±34.32	163.35±35.86 ***	147.82±18.50 **	< .001
LDL apolipoprotein B(mg/dL)	69.71±10.42	122.70±19.32 ***	112.45±34.38 **	< .001
LDL particle diameter(nm)	25.88±0.86	25.29±0.72 *	25.29±0.84 *	< .05
Lipoprotein lipase (μ mol/mL per hour)	9.97±3.90	13.56±2.68 *	13.72±2.83 *	< .05
Hepatic triglyceride lipase (μ mol/mL per hour)	15.11±8.11	14.92±6.14	15.27±7.02	NS

* P < .05, ** P < .005, *** P < .001 vs 有経女性

NS(not significant)

hepatic effect)がないために, 逆に TG は低下し, LDL-C は大型化する⁷⁾. このためにエストロゲン自身の抗酸化作用が発揮され, 血管壁内では活性酸素に酸化されにくく, 粥状硬化に進展しにくい LDL に変化するという. 表 E-13-2 にエストロゲンの投与経路による脂質代謝への作用の違いを示した¹⁰⁾. さらに, 経口エストロゲンには CRP などの血管炎症マーカーの増加, 凝固系の活性化など動脈硬化促進作用があるが, 経皮エストロゲンではそれらの作用が見られない.

体脂肪分布の変化からみた閉経女性の脂質異常症

更年期は, 思春期や産褥期と並んで女性が肥満になり易い時期である. 特に更年期肥満女性は過食, 運動不足, 精神的ストレス, エストロゲンの低下などにより上半身型体脂肪分布(内臓型肥満ともいう)になり易いことが報告されている(図 E-13-4)¹¹⁾. 内臓(腸間膜や大網)に脂肪が過剰に蓄積するとなぜ脂質異常症などの生活習慣病(ひいてはメタボリック症候群)になりやすいかは以下のように考えられる. 内臓脂肪は皮下脂肪に比較して代謝活性が高く, 脂肪合成, 分解を活発に繰り返しており, 蓄積容量に応じて代謝産物の free fatty acid(FFA)を門脈に放出している. FFA は門脈を通じて肝臓に直接流入し TG や cholesterol 合成を促進し脂質異常症を発生させ, インスリンの異化を抑制して高インスリン血症を生じると考えられる. それ以外に, 内臓肥満では肝臓での sex hormone binding globulin(SHBG)の産生が低下し, 結果的に血中の free testosterone や free estradiol が上昇する.

われわれは全身型 dual-energy X-ray absorptiometry(DXA, QDR2000, Hologic, USA)で身体各部位の体脂肪量を測定し, 軀幹・下肢脂肪量比(trunk/leg fat: T/L)を体脂肪分布の指標としている¹²⁾. T/L はウエスト・ヒップ周囲比に類似するが, 筋肉組織が含まれていないことからウエスト・ヒップ周囲比より正確に体脂肪分布を評価できる. その結果 T/L は有経女性(平均で約0.8, n=816), 男性(1.2, n=92), 閉経女性(1.4, n=406)の順に相互に有意差をもって上昇した. T/L $\geq$ 1.0を上半身型体脂肪分布と定義する

(表 E-13-2) エストロゲンの脂質代謝への作用経口と経皮エストロゲンの作用¹⁰⁾

	経口エストロゲン		経皮エストロゲン
	0.625mg	0.3125mg	
総コレステロール	↓	↓	→
中性脂肪	↑	→	↓
LDL-コレステロール	↑	→	→
HDL-コレステロール	↓	↓	→
LDL サイズ	↓	→	↑
LDL 酸化	→	↓	↓

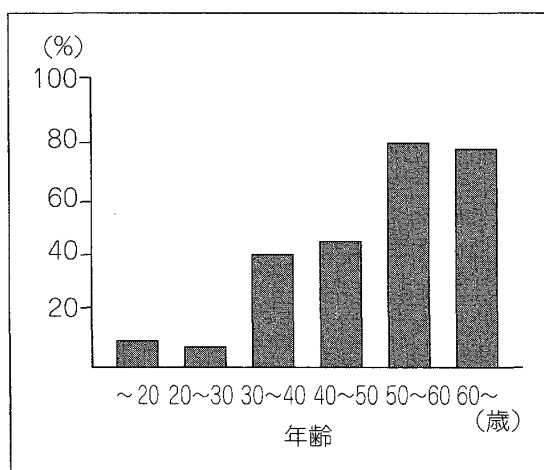
LDL：低比重リポ蛋白，HDL：高比重リポ蛋白

(表 E-13-3) 脂質異常症の薬物療法⁴⁾

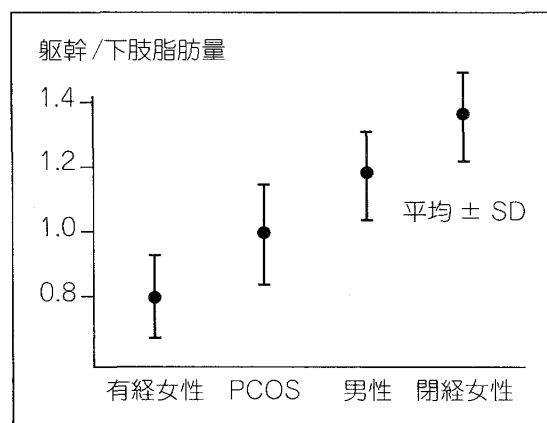
分類	一般名
1. スタチン製剤	プラバスタチン，シンバスタチン，フルバスタチン アトルバスタチン
2. フィブラート系薬剤	クロフィブラート，クリノフィブラート，ベザフィブラート クロフィブラートアルミニウム，ゲムフィプロシル フェノフィブラート
3. プロブコール製剤	プロブコール
4. 陰イオン交換薬	コレスチラミン，コレスチポール，コレスチミド
5. 脂質系薬剤 植物ステロール 多価不飽和脂肪酸誘導体 リン脂質 胆汁酸	ソイステロール， γ -オリザノール イコサペント酸エチル ポリエノスファチジルコリン ウルソデスオキシコール酸
6. ビタミン系薬剤 リボフラビン パントテン酸 ニコチン酸 α -トコフェロール	リボフラビン パンテチン ニコチン酸，ニコモール，ニセリトロール ニコチン酸トコフェロール
7. 酵素製剤	エラスターゼ
8. 糖蛋白製剤	デキストラン硫酸ナトリウムイオウ

と、有経女性では35.5%(290/816)、閉経女性では73.9%(300/406)、男性では71.7%(66/92)が上半身型脂肪分布を呈した(図 E-13-5)¹³⁾。女性は加齢や閉経により T/L 比が上昇していく¹³⁾。一方、肥満度の指標である体脂肪率も加齢とともに上昇してはいくが、T/L ほど相関係数は高くなく、linear regression curve の傾きも大きくない。すなわち、加齢や閉経によって肥満に傾くのではなく、体脂肪分布が上半身型(内臓脂肪型)に傾くと言った方がより正確といえる。このような加齢や閉経による上半身型体脂肪分布への移行は、閉経によるエストロゲンの低下とは別に、閉経以降に起こる脂質異常症の発生と関連する¹⁴⁾。

更年期になるとなぜ体脂肪分布が上半身型(内臓脂肪型)体脂肪分布へ移行しやすいか



(図 E-13-4) 女性肥満における年齢と内臓型肥満の発症率¹¹⁾



(図 E-13-5) 更年期女性の躯幹/下肢脂肪量

は、以下のように考えられている。

①加齢や閉経による運動量の低下や筋力の低下。

筋力の低下が身体各部位によって異なることが関係しているかもしれない。

②エネルギーの摂取と消費のアンバランス(摂取量>消費量)。

③卵巣ホルモン(エストロゲン)の低下。

④男性ホルモンの相対的高値。この点に関して、閉経移行期には SHBG が次第に低下する結果 free testosterone 優勢のホルモン環境になるため、加齢やその他の共変量とは無関係に内臓型肥満(メタボリック症候群)の罹患率が上昇するという報告が最近なされた¹⁵⁾。

閉経による上半身型体脂肪分布(内臓脂肪型体脂肪分布)への移行の防止

加齢や閉経に伴う上半身型体脂肪分布への移行を防止、あるいは軽減させることは脂質異常症やメタボリック症候群の発症リスクを低下させるという点で重要である。表 E-13-4に体脂肪分布に影響を及ぼす因子を列挙した。これらは脂質異常症の予防や治療に示唆を与える。とりわけ、食事と運動療法の組み合わせは重要である¹⁶⁾。

1) 運動

運動により上半身型体脂肪分布(内臓脂肪型体脂肪分布)への移行が軽減できる。われわれの横断的研究では、運動群(n=57, 平均年齢60.4±6.4歳, 平均閉経後年数10.5±7.3年)と対照群(n=130, 平均年齢60.7±6.5歳, 平均閉経後年数10.6±7.5年)の比較では、体脂肪率は運動群32.8±6.7%, 対照群35.7±6.8% (p<0.01)であり、躯幹・下肢脂肪量比は運動群1.16±0.34%, 対照群1.38±0.37% (p<0.01)であり、運動群で躯幹・下肢脂肪量比と体脂肪率が有意に低かった¹⁷⁾。運動により皮下脂肪よりも内臓脂肪が減少しやすい。また運動療法は、体重の減少とは独立して糖脂質代謝を改善する作用がある。

2) 食生活や生活習慣の適正化

高シヨ糖食、高脂肪食を避ける。飲酒や喫煙は上半身型体脂肪分布(内臓脂肪型体脂肪分布)に関連しており、したがって飲酒を控えることや禁煙も上半身型体脂肪分布(内臓脂肪型体脂肪分布)の予防になる。食事療法には3つの柱がある。①減量を目的とした摂取エネルギーの制限。②炭水化物(糖質)、脂質、タンパク質といった3大栄養素の摂取割合を再調整し、それぞれの栄養素の中身選択への工夫。③食行動の是正(例えばゆっくり時間をかけて食事をする)である¹⁸⁾。また極端なダイエットによる肥満防止、治療は、筋肉量の低下を伴うので勧められない。まず、生活習慣の偏りを是正することが重要である。

3) 体脂肪分布異常に対するホルモン療法(HT)

HTに含まれるエストロゲンは大腿部の lipoprotein lipase activity を高め、腹部の

(表 E-13-4) 体脂肪分布に影響を及ぼす因子

1. 加齢や閉経
 - 1) 加齢による運動量の低下や筋肉量の低下
 - 2) エネルギーの摂取と消費のアンバランス
 - 3) 卵巣ホルモンの低下
 - 4) 男性ホルモンの相対的高値
2. 肥満
3. 低身長
4. 運動不足
5. 男性ホルモン
6. エネルギーの過剰摂取(高ショ糖食, 高脂肪食)
7. 飲酒
8. 喫煙
9. 遺伝, 体質
10. ストレス
11. その他

lipolytic activity を高める. このような機序を介して HT は上半身型体脂肪分布への移行を軽減している. 実際に Haarbo らは, 2年間の縦断的研究で HT は上半身型体脂肪分布への移行を軽減出来たとしている¹⁹⁾. Reubinoff らは1年間の縦断的研究で上半身型体脂肪分布への移行を軽減できるが, 完全には防止出来ないとしている²⁰⁾. すなわち, 体脂肪分布や体型を変える目的だけで HT を行うことは, 現時点では適応がない. HT は体脂肪分布異常の改善という点では, 運動や食生活, 生活習慣の適正化ほどの重要性はないと考えられる. しかしながら, HT の投与開始時期やエストロゲン製剤の種類, 量, 投与経路によっては, 異なる結果が出る可能性がある. 今後の検討課題である.

《参考文献》

1. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes : A 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986 ; 111 : 383—390
2. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, et al. Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000. J Atheroscler Thromb 2005 ; 2 : 98—106
3. Ikenoue N, Wakatsuki A, Okatani Y. Small low-density lipoprotein particles in women with natural or surgically induced menopause. Obstet Gynecol 1999 ; 93 : 566—570
4. 若槻明彦. 中高年女性の脂質代謝. 中高年女性医学入門, 永田行博(編), 医薬ジャーナル社, 2003 ; 68—77
5. 平野 勉. 中高年女性の脂質異常症とその対策. 産婦治療 2009 ; 98 : 951—957
6. Wakatsuki A, Ikenoue A, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Small low-density lipoprotein particles and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. Atherosclerosis 2004 ; 177 : 329—336
7. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. Circulation 2002 ; 106 : 1771—1776

8. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007 ; 297 : 1465—1477
9. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogen and coronary heart disease : the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 357—365
10. 若槻明彦. 閉経後エストロゲン療法のリスク・ベネフィット—経口と経皮の差異. *Clinical Obstet-Gynecol* 2009 ; 13 : 8—11
11. 村野俊一, 斎藤 康. 中高年女性の肥満と高脂血症. *産婦人科治療* 1998 ; 76 : 249—252
12. Douchi T, Ijuin H, Nakamura S, et al. The relation between body fat distribution and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 1996 ; 22 : 353—358
13. Douchi T, Oki T, Maruta K, Kuwahata R, Yamasaki H, Nagata Y. Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome : its implication in the future risks for lifestyle-associated disease. *Jpn J Fertil Steril* 1999 ; 44 : 119—125
14. Douchi T, Ijuin H, Nakamura S, et al. The relation between body fat distribution and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 1996 ; 22 : 353—358
15. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrel K. Menopause and the metabolic syndrome : the study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 1568—1575
16. 長坂昌一郎. 内臓脂肪蓄積を是正する効果的な治療法はありますか? *日医師会誌* 2007 ; 136 : S240
17. Douchi T, Yamamoto S, Oki T, et al. The effect of physical exercise on body fat distribution and bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2000 ; 35 : 25—30
18. 多田紀夫. 食事療法の実際. *日医師会誌* 2007 ; 136 : S200—204
19. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1991 ; 40 : 1323—1326
20. Reubinoff BE, Wurtman J, Rojansky N, et al. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women : a prospective study. *Fertil Steril* 1995 ; 64 : 963—968

〈堂地 勉*, 岩元 一朗*〉

*Tsutomu DOUCHI, *Ichiro IWAMOTO

* *Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima*

Key words : Menopause · Dyslipidemia · Hormone replacement therapy ·
Upper body fat distribution · Abdominal visceral obesity

索引語 : 閉経, 脂質異常症, ホルモン補充療法, 上半身型体脂肪分布, 内臓型肥満