

エストロゲンと生活習慣病

柴田 洋孝* 齊藤 郁夫*

はじめに

ホルモンは、体のさまざまな組織より合成、分泌されることが示されている。特に、女性ホルモンが生活習慣病に重要な役割をしていることは、循環器疾患などの発生率が男女の性別により大きく異なることから推定されている。すなわち、同じ血清コレステロール値を有しても、女性は男性より冠動脈疾患 (coronary artery disease: CAD) に罹患する年齢が 10~15 年遅いと言われている。また、閉経前女性では CAD は少なく、閉経を迎える 50 歳以降になるにつれて CAD は増加するが、エストロゲン補充療法を行うことにより、再び減少することが示されている。このようなことから、閉経後女性における CAD の予防法が問題となり、その中でもエストロゲンを用いたホルモン補充療法 (hormone replacement therapy: HRT) が最近特に注目されている¹⁻⁸⁾。女性ホルモンであるエストロゲンは、循環器疾患の他にも骨密度を増加させることから、骨粗鬆症の予防にも重要であることが示されており、またアルツハイマー病の発症が女性で少ないことから、その発症予防にも重要である可能性がある。しかし一方では、エストロゲン療法により血栓傾向の助長や、長期投与による乳癌・子宮内膜癌の発生などの危険も指摘されている。最近まで、

エストロゲンによる CAD 予防効果は、エストロゲン作用により血中脂質濃度を低下させるためと考えられていたが、その機序はエストロゲンの臨床的有用性の 1/3 位を占めるにすぎない¹⁻⁸⁾。すなわち、エストロゲンの血管系への直接作用が、エストロゲンの循環器疾患への実質的な予防効果と考えられている。このように、女性ホルモンであるエストロゲンは女性生殖器、乳腺、骨、脳などを標的臓器とするほか、心・血管系にも作用すると考えられている。エストロゲンは血管拡張に作用し、血管障害や動脈硬化を抑制する。

1. エストロゲンの産生および植物エストロゲン

女性ホルモンのエストロゲンの中で、 17β -エストラジオールは女性の卵巣における夾膜細胞および顆粒膜細胞において産生される。その際に、男性ホルモンであるテストステロンから、アロマターゼという酵素によりエストラジオールに変換されるが、この酵素は卵巣のみならず、脂肪組織、神経細胞、精巣のライデッヒ細胞などにも存在しており、それらの局所でのエストロゲン産生に関与していることが知られている。閉経により卵巣機能が低下するにつれて、このエストロゲン産生が低下してさまざまな症状を呈するが、若年でも体脂肪が極端に低下すると、

* 慶應義塾大学保健管理センター

局所でのエストロゲン産生の低下も引き起こし無月経をきたすことがある。一方、閉経後は体内で内因性にはエストロゲンが産生されなくなるが、大豆などの植物にエストロゲン様の構造を有する植物エストロゲン (phytoestrogen) と呼ばれる成分が多く含まれ、これらを外因性に多く摂取することにより、心血管疾患、骨粗鬆症などの危険が減少するとの報告もある⁹⁾。エストロゲンは多くの組織に対して、特に心血管系、骨、乳腺、子宮内膜、脳、肝臓などに多様な作用が報告されている (表 1)。最近、体内で産生される 17β -エストラジオールは、表 1 に示すように身体に良い作用ばかりではなく、乳癌、子宮癌などの危険もあることから、これら癌化作用の危険のない薬剤として、ラロキシフェンなどのエストロゲンレセプター調整薬 (selective estrogen receptor modulator; SERM)^{6, 10, 11)} が開発され、その臨床試験も進行中であり、臨床応用に大きな期待がよせられている。

2. エストロゲンの血管病変における作用

エストロゲンは、血清脂質濃度、凝固線溶系、抗酸化システム、一酸化窒素 (NO)、プロスタグランジン (PG) などの血管作動性物質産生を引き起こし、血管病変の進展に関与する (表 2)。

1) エストロゲンと脂質

エストロゲンは、肝臓の低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体の活性化による血清 LDL-コレステロールの低下作用を示す。また、肝臓でのトリグリセライド (TG) 合成を亢進して、超低比重リポ蛋白 (VLDL) 分泌を増加するとともにリポ蛋白リパーゼ活性を抑制するために、血中での VLDL の異化が抑制され、結果として血清 TG および VLDL-アポ B の増加をき

表 1 エストロゲンの組織に対する多様な作用

1. 神経防御作用
2. 気分変動の安定化
3. 眼圧の低下
4. 心臓防御作用
5. 動脈拡張作用
6. 皮膚の老化防止
7. 骨密度の増加
8. 乳腺の成長、増殖、乳癌の危険因子
9. 子宮内膜の増殖、分化、子宮内膜癌の危険因子
10. 大腸癌の危険抑制因子
11. 肝臓における血液凝固因子、リポ蛋白受容体産生増加

表 2 エストロゲンの動脈硬化に対する作用

1. 血清脂質に対する作用
 - 血清 LDL-コレステロール低下
(肝臓 LDL 受容体活性化)
 - 血清 HDL-コレステロール増加
(アポ A1 合成亢進, 肝性リパーゼ抑制)
 - 血清トリグリセライド増加
(VLDL 分泌亢進, リポ蛋白リパーゼ抑制)
 - Lp (a) 低下
 - LDL の酸化抑制
2. 血液凝固・線溶系に対する作用
 - 動脈硬化抑制に好ましい作用
 - 組織プラスミノーゲン活性化因子増加
 - フィブリノーゲン低下
 - PAI-1 減少
 - アンチトロンビンⅢ低下
 - プロテイン S 低下
 - 動脈硬化抑制に好ましくない作用
 - 血液凝固因子Ⅶ増加
 - 血栓形成傾向
3. 血管機能に対する作用
 - 血管運動性に関する作用
 - 内皮細胞からの NO 産生亢進, NO 合成酵素発現増強
 - PGI₂ 産生増加
 - 血管内皮機能に関する作用
 - 接着因子発現の抑制 (VCAM-1, ICAM-1 など)
 - 抗炎症作用 (E-セレクトイン, VCAM-1 など)
 - Ca 流入の抑制および K チャネル活性化
 - 血管平滑筋細胞の増殖抑制
 - 血管内皮細胞の修復促進

たす。さらに、エストロゲンはアポ A1 合成亢進、肝性リパーゼの抑制により高比重リポ蛋白 (HDL)-コレステロールを増加させ、リポ蛋白 a 抗原 [Lp (a)] の低下作用、LDL-コレステロールの酸化を抑制する抗酸化作用も示されている。以上のようなエストロゲンの脂質に対する影響は、いずれも抗動脈硬化作用と考えられるが、血清 TG の増加作用は反対に血栓形成傾向に導くことになる。プロゲステロンとの併用投与は、エストロゲンによる脂質の変化を軽度にする。

2) エストロゲンと血液凝固・線溶系

エストロゲンによる血液凝固系および線溶系への影響は多様であり、CAD 発症に対し好ましい作用と好ましくない作用がある。CAD 発症に対し好ましい作用としては、組織プラスミ

ノーゲン活性化因子 (tPA) の増加、血漿フィブリノーゲンの低下、抗凝固蛋白であるアンチトロンビンⅢ、プロテイン S が低下、および抗線溶蛋白であるプラスミノゲン活性化因子抑制物質-1 (PAI-1) の低下があげられる。それに対して、CAD 発症に対し好ましくない作用としては、血液凝固因子Ⅶの増加などがあげられる。これらエストロゲンの血液凝固・線溶系への多様な効果は、用いたエストロゲンの形状、用量、治療期間に依存する。

3) エストロゲンと血管障害、動脈硬化、高血圧

エストロゲンは長期的には血管平滑筋細胞の増殖抑制と、内皮細胞の増殖促進を引き起こすことにより、動脈硬化抑制効果を示す。図 1 に示すように、動脈硬化刺激は血管内皮-白血球

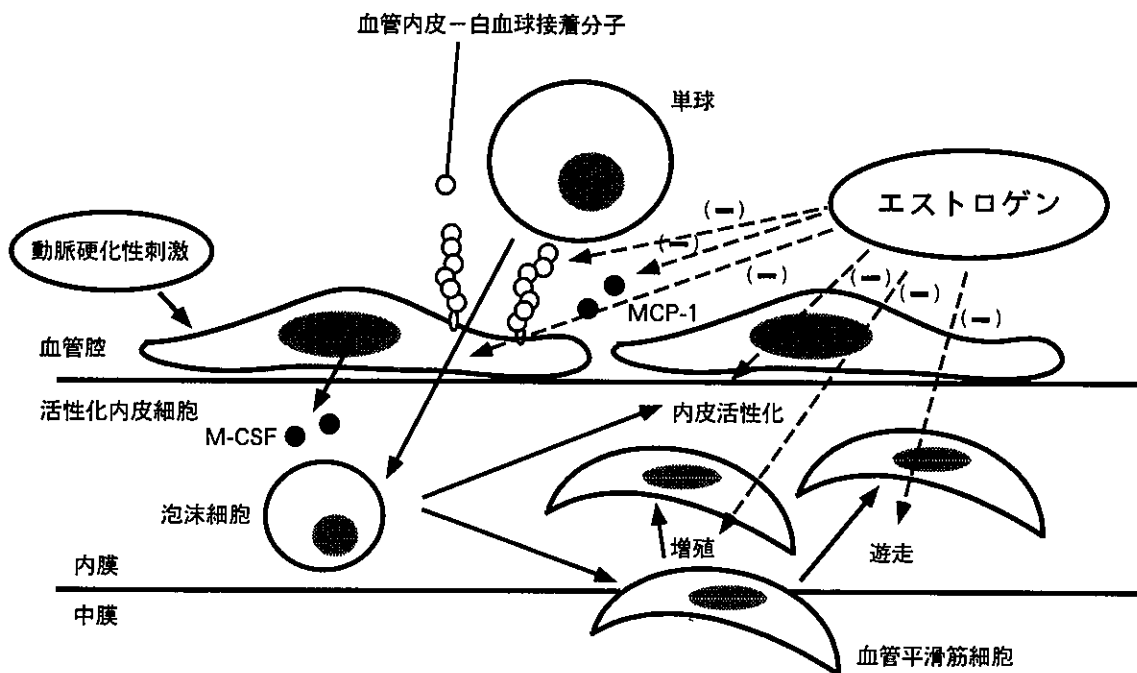


図 1 エストロゲンの動脈硬化抑制のメカニズム

動脈硬化性刺激により、血管内皮細胞の核内において炎症性転写因子である NF-kB や AP-1 により血管内皮-白血球接着分子 (vascular cell adhesion molecule-1, intercellular adhesion molecule-1, E-selectin), monocyte chemoattractant protein type 1 (MCP-1) およびマクロファージ成長因子 (macrophage colony-stimulating factor; M-CSF) などの遺伝子発現が誘導される。これが、循環血液中の単球の活性化内皮細胞への接着を増加させ、さらに内膜内への集積を増加させる。そして、内膜内への脂質の集積および内皮活性化を永続化させ、血管平滑筋細胞の中膜から内膜への遊走、増殖を引き起こす。これらの過程をエストロゲンは抑制することにより、局所の抗炎症因子および抗動脈硬化因子として作用する。(文献⁶⁾より改変)

接着分子, monocyte chemoattractant protein type 1 (MCP-1) およびマクロファージ成長因子 (M-CSF) などの発現を誘導することにより, 血液中の単球の内皮細胞への接着を増加させ, さらに内膜内への集積を増加させる。また, このことが内膜内への脂質の集積を永続化させ, 血管平滑筋細胞の内膜への遊走, 増殖を引き起こし, 動脈硬化が進行する。エストロゲンはこれらのさまざまなステップに対して抑制的にはたらくことにより, 動脈硬化の発生, 進展を抑制することが知られている⁶⁾。内因性エストロゲンは, 血栓形成抑制作用や動脈硬化進展抑制作用から生体防御にきわめて有用であり, 更年期を過ぎた女性ではエストロゲンの産生低下とともに高血圧, 動脈硬化の発症が促進され, 心筋梗塞, 脳卒中などが増加してくる。しかし一方では, 経口避妊薬としてあるいは更年期障害の治療薬として多量のエストロゲンが投与されると, 副作用として血圧上昇や血栓症が起きてくるのが問題となっている。

3. Evidence-based medicine (EBM) からみたエストロゲン補充療法 (HRT) の有効性

近年, ヒトで実際に有効性が証明されたデータに基づいて治療するという考え方が主流であり, EBM と呼ばれている。ヒトでどれ位効いたかということの評価するために, 臨床試験のデザインのランクづけを行い, その結果からより良い治療法を選択できるというメリットがある。

1) 更年期障害に対する EBM

女性の加齢に伴うエストロゲン欠乏症状である, 顔のほてり, 異常発汗, 老人性陰炎, 不眠, 抑うつ症状などが, HRT により改善することが無作為臨床試験により証明されている。

2) 骨粗鬆症における EBM

骨粗鬆症の臨床試験では, 最近治療目標である骨折の防止効果の有無をみる必要があるとなり, 代用として骨量が増加すればよいという指標は用いられなくなった。3~5年にわたる大規模な骨折防止についての臨床試験が行なわれ, 1996~2001年までに6つの結果が報告された。用いられた薬剤は, ビスホスホネートであるアレンドロネートとリセドロネート, エストロゲンレセプター調整薬 (SERM) のラロキシフェン¹²⁾, およびカルシトニンである。結果をまとめると, 骨粗鬆症における脊椎骨折の防止率は, アレンドロネートでは約50%, リセドロネート, ラロキシフェンで約40%, カルシトニンで約35%ということである。骨粗鬆症による脊椎骨折は薬物治療で半分近くが抑制できることが示された。このように, 骨粗鬆症の治療においてもエストロゲンレセプター調整薬 (SERM) のラロキシフェン¹⁰⁻¹²⁾が有効性が示されたが, 骨粗鬆症のみの治療目的には, その他の有効な治療薬の選択があることも同時に証明されている。

3) 冠動脈疾患 (CAD) における EBM

閉経後女性にエストロゲンを中心としたHRTを行うと, 動脈硬化性疾患の発症が減るか否かについては, 諸外国でさまざまな大規模研究が行われている。一部で否定的な結果もあるが, 大半の研究において50%以下に抑えられるという結果が報告されている。また, 心血管事故とは別に, 冠動脈造影による冠動脈硬化の評価や剖検による動脈硬化の評価では, 閉経による促進効果とエストロゲンによる予防効果が認められている。40歳代以前の女性の心筋梗塞や脳梗塞の発症率が非常に低いことから, 閉経前のエストロゲンに抗動脈硬化作用があることが推測されてきたが, 実際に動物モデルやヒトにおいて, エストロゲンはさまざまな機序

で抗動脈硬化作用を呈することが明らかとなってきた。これまでの報告をまとめると、HRT 群では、非 HRT 群と比べて CAD 発症率が 35～44% 低下することが報告されている。これらの結果を受けて、米国心臓協会 (American Heart Association: AHA) では二次予防として「すべての虚血性心疾患を有する閉経後女性に HRT を考慮すべきである」という勧告を出し、一次予防についても「高 LDL 血症などの危険因子を有する閉経後女性に HRT を考慮すべきである」との勧告を出した。しかし、これまでの HRT の臨床成績は断面調査を中心とした観察成績であり、HRT 施行者の年齢、健康への関心度、経済環境などは非施行者とかなり異なっていた。今後、これらのバイアスを取り除くために無作為二重盲検予防試験による有用性の判定が必要となる。

近年報告された、HRT の有用性をみた無作為二重盲検二次予防試験である Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)¹³⁾ 試験では、2,763 名の CAD 既往のある閉経後女性 (平均年齢 66.7 歳) をエストロゲン + プロゲステロン投与群とプラセボ群の 2 群に分け、CAD 再発率を約 4 年間にわたり観察した。その結果、実薬群ではプラセボ群と比べて LDL-コレステロールが 14% 低下し、血清 TG, HDL-コレステロールはそれぞれ 8%, 10% 増加した。しかし、投与開始 4 ヶ月から 1 年の CAD 再発は、実薬群の方がプラセボ群より有意に多く、試験終了後の集計では非致死性心筋梗塞と心疾患死の発生には両群で有意差を認めず、HRT の CAD 二次予防の有用性は認められなかった。本試験結果は、HRT に虚血性心疾患予防効果がないことを意味するわけではないが、閉経後の女性に対する HRT の有効性は、コレステロール低下作用を有するスタチン系薬剤との比較を含めて今後の検討課

題である。また、すでに HRT を開始して 2 年以上経過している CAD 疾患既往ありの閉経女性に対しては、HRT を中止する必要がないことも示唆された。

また、The Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) 試験¹⁴⁾ では、閉経後女性における動脈硬化の程度を血管造影で評価している。HERS 試験でエストロゲンが CAD の二次予防に有効でなかった理由として、プロゲステロンを同時投与したことが関係しているとも考えられたが、ERA 試験ではエストロゲン単独投与群でも、動脈硬化抑制効果が観察されなかった。その他 ERA 試験の結果は、基本的には HERS 試験の結果を支持するものであった。

これに対し、米国心臓協会 (AHA) は、2001 年 7 月に HRT のガイドラインの改訂¹⁵⁾ を発表し、その適応が変わりつつある。すなわち、HRT が CAD の二次予防には有効でなく、むしろ HRT を開始した最初の 1 年間に心臓疾患発症の危険が高まることが示された。したがって、心臓疾患の既往のある女性への HRT は開始すべきでないが、既に数年 HRT を開始している場合は、心臓疾患防止以外のメリットがある場合のみ継続治療も可能とした。心臓疾患の二次予防の目的のみでは HRT は行うべきでないというのがガイドラインの趣旨である。また、心臓疾患の既往のない女性の一次予防に有効か否かは、現時点では明らかな結果がなく、進行中の臨床試験の結果が待たれる。

4. HRT の対象疾患

エストロゲンは女性だけに有用かという大きな問題がある。エストロゲンの男性に対する効果については、1970 年代の Coronary Drug Projects (CDP)¹⁶⁾ においてその有用性は否定されている。すなわち、男性にエストロゲンを

投与すると、女性とほぼ同様な血清脂質の変化を認めるが、CADの発症率が1年目、2年目と逆に増加したため、中止されている。

エストロゲンの補充療法は、更年期症状、骨粗鬆症に加えて、CAD、アルツハイマー病の予防などにも有効であることが示唆され、今まで特に欧米では広くHRTが行われてきた。しかし、2001年7月に米国心臓協会(AHA)がHRTのガイドラインの改訂¹⁵⁾を発表したことにより、現在大きな転機を迎えようとしている。要約すれば、心臓疾患の治療に対し、現時点では明らかな有効性は示されておらず、更年期症状や骨粗鬆症のみがEBMで明らかに証明された対象疾患である。実際、前述したように骨粗鬆症に対しては、ビスホスホネート製剤の有効性が示されており、HRTに頼る必要性は必ずしもない。しかしながら、CADの罹患率に明らかな男女差があることから、エストロゲンがその防止に働いている可能性は依然高く、今後エストロゲンレセプター調整薬のラロキシフェンの臨床試験¹⁷⁾などの結果が待たれる。

おわりに

閉経後女性の主な死因の1つであるCADの予防は、保健管理上大きな課題である。エストロゲンに高脂血症、CAD、骨粗鬆症など多くの疾患の予防効果があることは明らかであるが、実際のHRTでのエストロゲンによるCADの二次予防効果に対しては、疑問視するガイドラインが昨年発表された。したがって、保健管理面からの有効なアプローチとして、生活習慣の是正、すなわち禁煙、適切な栄養摂取、定期的な運動などはすべての閉経後女性に勧めるべきで、さらに血清脂質や血圧コントロールは薬物療法を用いて厳格に行う必要がある。現在、米国では2万人以上の閉経後女性を対象とした大

規模な無作為二重盲検一次予防試験が進められており、同時に無作為二重盲検二次予防試験の準備も進んでいる。おそらく、現行のHRTではなく、エストロゲンレセプター調整薬のラロキシフェンなどの組織特異的な薬物療法が、CADの予防に有効であることが期待される。現在、ラロキシフェンの無作為二重盲検試験¹⁷⁾も進行中であり、これらの結果に基づいて今後のガイドラインが示されていくものと思われる。

文 献

- 1) Manson JE, Martin KA: Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 345: 34-40, 2001
- 2) Gruber CJ, et al: Production and action of estrogens. *N Engl J Med* 346: 340-352, 2002
- 3) Grodstein F, et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*, 336: 1769-1775, 1997
- 4) Mendelsohn ME, et al: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 340: 1801-1811, 1999
- 5) Skafar DF, et al: Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 3913-3918, 1997
- 6) Simoncini T, et al: Direct vascular effects of estrogens and selective receptor modulators. *Curr Opin Obst Gynecol* 12: 181-187, 2000
- 7) 柴田洋孝, 猿田享男: エストロゲンの循環器領域での役割. *ホルモンと臨床*, 48: 51-61, 2000
- 8) 柴田洋孝, 猿田享男: 女性ホルモンと血管機能. *最新医学*, 55: 19-27, 2000
- 9) Bingham SA, et al: Phyto-oestrogens: where are we now? *Br J Nutr* 79: 393-406, 1998
- 10) Cosman F, et al: Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. *Endocr Rev* 20: 418-434, 1999
- 11) Shibata H, et al: Role of co-activators and co-repressors in the mechanism of steroid/thyroid receptor action. *Recent Prog Horm Res*, 52: 141-165, 1997
- 12) Ettinger B, et al: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with

- osteoporosis treated with raloxifene. JAMA 282: 637-645, 1999
- 13) Hulley S, 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 280: 605-613, 1998
- 14) Herrington DM, et al: Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med 343: 522-529, 2000
- 15) Mosca L, et al: Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 104: 499-503, 2001
- 16) The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 232: 360-381, 1975
- 17) Mosca L, et al: Design and methods of the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) study. Am J Cardiol 88: 392-395, 2001