

第2回 HAP ワーキングセミナーコンセンサスミーティング 女性と心血管疾患～エストロゲンと加齢の関与～

2002年10月25日、第2回HAPワーキングセミナーコンセンサスミーティングが「女性と心血管疾患～エストロゲンと加齢の関与～」をテーマに開催されました（於：城山観光ホテル、鹿児島）。当日は、約80名の参加のもと、活発なディスカッションが行われ、そしてコンセンサスを得ることができました。

講演の概略およびコンセンサスを以下に掲載します。

テーマ	女性と心血管疾患～エストロゲンと加齢の関与～
開催日時	2002年10月25日
会場	城山観光ホテル（鹿児島）

【プログラム】

1. Opening Remarks
麻生 武志 先生 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生殖機能協関学 教授
2. Introduction
野崎 雅裕 九州大学大学院医学研究院 生殖病態生理学 助教授 (代理 麻生 武志 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生殖機能協関学 教授) *野崎雅裕助教授が欠席されたため、麻生武志教授に代役をお願いしました。
3. Over view
Basic/Clinical ～エストロゲン／プロゲステロゲンの心血管系への作用 ①血管に対する作用 河野 明 熊本大学医学部 循環器内科 ②心臓に対する作用 野出 孝一 佐賀大学医学部 循環器内科 教授 ③凝固・線溶系に対する作用 佐久間 一郎 北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科 講師 ④脂質に対する作用 若槻 明彦 高知医科大学 周産母子センター 助教授
4. Discussion
野崎 雅裕 九州大学大学院医学研究院 生殖病態生理学 助教授 (代理 麻生 武志 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生殖機能協関学 教授) 秋下 雅弘 杏林大学医学部 高齢医学 助教授
5. Conclusion
野崎 雅裕 九州大学大学院医学研究院 生殖病態生理学 助教授 (代理 麻生 武志 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生殖機能協関学 教授) 秋下 雅弘 杏林大学医学部 高齢医学 助教授

【コンセンサス】

Opening Remarks

「コンセンサス形成」を目標に活発な議論を展開

麻生 武志 東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 生殖機能協関学 教授

H2002年7月にWHI閉経女性を対象に米国で行われた大規模臨床試験WHI (Women's Health Initiative Randomized Trial) の中間結果が報告されたことを機に、HRTのあり方を改めて検証する動きが世界中で広がり、今日に至っています。

HRTの是非をめぐって情報が錯綜し、混乱している現在、臨床医が、そして一般の女性たちが、わが国におけるHRTをどのように考えていけばよいのか。本セミナーでは、HRTの血管、心臓、凝固・線溶系、脂質への影響について4人の演者にオーバービューしていただき、さらに会場での議論を重ねることで、コンセンサスを得てまいりました。

Introduction

心血管疾患におけるHRTの位置づけ—大規模臨床試験およびガイドラインより—

野崎 雅裕 九州大学大学院 医学研究院 生殖病態生理学 助教授

HRTの位置づけはポジティブからネガティブへ

大規模臨床試験でHRTのベネフィットが報告されていた時期には、「すべての女性に対して、40歳になったとき、もしくは希望があったときにHRTについて助言する」といった勧告がAHA/ACCから出されていました。しかし、2001年になるとAHAは、HERSの試験結果を受ける形で、「二次予防目的のホルモン補充療法は行うべきではない」との勧告を出し、さらに2002年には「冠動脈疾患および脳卒中の一次予防ガイドライン」からHRTに関する記述を削除されています。

本セミナーでは、現状においてネガティブな位置づけを強いられているHRTについて議論を重ねることで、現場のニーズに応えうるコンセンサスを提示したいと考えています。

Overview

Basic/Clinical ~エストロゲン／プロゲステロゲンの心血管系への作用

[1]血管に対する作用

河野 宏明 熊本大学医学部循環器内科

骨日本人の狭心症患者は、動脈硬化よりも、冠攣縮に起因して発症する方が多く、全狭心症患者の約4割に冠攣縮が関与しているという報告もみられます。

今回、冠攣縮が血管内皮機能障害に起因する可能性を示唆する実験データが得られたことから、エストロゲンの血管内皮機能への影響を中心に検討しました。その結果、エストロゲンによる血管内皮依存性弛緩反応の改善および冠攣縮性狭心症発作の抑制が認められました。

これまでの臨床経験およびいくつかのデータを総合的に考えますと、冠攣縮性狭心症が多い日本人においては、HRTの適応を一律に否定すべきではないと思われます。胸痛や動悸を主訴とした内科あるいは循環器内科の受診患者のなかには、更年期を背景にした神経症例も少なくありません。もちろん器質的な検査も必要ですが、器質的病変がなくても、患者のQOLを向上させる治療法を積極的に考慮すべきでしょう。とくにHRTは有効な治療法であり、産婦人科医の協力を得ながら、内科でも行っていく必要があると考えています。

[2]心臓に対する作用

野出 孝一 佐賀大学医学部 循環器内科 教授

エストロゲンのもつ脂質改善作用、血管保護作用、心筋保護作用により、動脈硬化が抑制され、さらに心臓が保護されることが知られています。循環器疾患のなかでも、動脈硬化とともに大きなテーマである心肥大、さらに再灌流障害に対するエストロゲンの効果について検討しました。

その結果、心肥大のシグナルカスケードにおいてエストロゲンは、細胞内カルシウム、転写因子AP-1、

NFAT-3の活性を抑制することが確認されました。また、カスケードのスタート地点に位置するGq蛋白に対しても、エストロゲンは受容体を介してその活性を抑制することが示唆されました。

更年期女性では、心血管内皮機能の低下をひとつの発端として、運動耐用力低下→運動不足→肥満→高脂血症という悪循環が生じます。そこにうつ症状などが重なってきます。これからの更年期障害の治療においては、産婦人科を中心に、内科医、整形外科医、精神科医らの協力のもと、心血管内皮機能改善効果の期待できるHRTをうまく使用して、この悪循環を断ち切ることが大きなポイントになるものと思われます。

[3]凝固・線溶系に対する作用

佐久間 一郎 北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科 講師

2002年に報告されたWHIでは、HRT群で脳卒中や静脈血栓症が多いとのデータが示され、日本の臨床医からも大きな反響をもって受け止められました。そこで、わが国の女性におけるエストロゲンの凝固・線溶系への影響を、投与量および投与方法の違いにより検討しました。

その結果、結合型エストロゲン（CEE）は凝固・線溶系に大きな影響を及ぼすものの、エストラジオール（E2）経皮的投与ではほとんど影響を与えないことが認められました。

WHIのスタディで虚血性心疾患が増加した背景には、CEEは肝臓への初回通過効果により凝固・線溶系を亢進させるため、凝固亢進は血栓形成を、線溶亢進はプラークの破綻を促進する可能性が考えられます。また、CEEはCRPを上昇させるなど、炎症反応を惹起する可能性がある、CEEでは中性脂肪を増加することから、LDL粒子が小粒子化され、脂質プロファイルが動脈硬化惹起性に傾く可能性がある、といったことが考えられると思います。

CEEの半量投与、あるいはE2経皮投与では、凝固・線溶系を亢進させず、中性脂肪やCRPの変化も認められないことから、わが国の女性が、とりわけ更年期障害の短期間をのぞき慢性的にHRTを継続する場合には、これらの用法・用量が望ましいと考えられます。

[4]脂質に対する作用

若槻 明彦 高知医科大学 周産母子センター 助教授

エストロゲンの抗動脈硬化作用が証明されているにもかかわらず、最近行われたHRTと心血管疾患に関する大規模臨床試験において一次および二次予防が無効でした。その理由がいくつか指摘されていますが、今回は、エストロゲンによる血中グリセライドの上昇とLDLの小粒子化に焦点をしばって検討しました。

結合型エストロゲン（CEE）の投与によって、LDLの粒子サイズは明らかに小粒子化しているものの、酸化されやすさの指標であるLDL-TBARSにほとんど変化は認められませんでした。また、経皮エストロゲンおよび低用量CEEについても検討したところ、経皮エストロゲンでは総コレステロール、HDL、LDLともに有意な変化は認められませんでした。TGは有意な低下が認められました。またLDLの粒子径も大型化し、TBARSも減少が認められました。CEEの半量投与では、TGの上昇、LDLの小粒子化は認められず、TBARSの有意な減少を認めました。

これらの結果から、閉経後女性におけるエストロゲンとしては、経皮的エストロゲン、あるいは低用量CEEが適応になると考えられます。HRTには抗動脈硬化作用もありますが、その反面さまざまな有害な作用もあるということをきちんと認識し、これらの有害な作用をいかにして回避するかということ、個別に考えていくことが重要であろうと思います。

Discussion

論点1：わが国の閉経後女性において、心血管疾患の発症リスクを増加させるファクターは何か？

論点2：国のWHIでは、HRT(CEE + MPA同時連続投与)により心血管疾患発症が増加したが、日本女性ではどうか？

論点3：心血管疾患の予防・治療を目的としたHRTの適応はあるか？

論点4：心血管リスクを軽減するHRTのあり方は？

Conclusion

第2回HAPワーキングセミナーにおける講演、討論の帰結として、以下のような結論が得られました。

- ①閉経後の女性の一部においては、心血管疾患発症のリスクは明らかに増加する。
- ②従来の観察研究結果から、心疾患のリスクはHRTで低減されると考えられていたが、最近の米国におけるWHIの報告で、閉経後女性に対するCEE+MPA配合剤によるHRTでは心筋梗塞、脳卒中の発症はかえって増加することが示された。
- ③日本人女性を対象とした大規模臨床研究はないが、WHIの結果をそのままわが国の女性にあてはめることは必ずしも適切ではない。
- ④WHIの対象者は、日本人女性とはかなり異なるプロファイルであったが、日本人女性のプロファイルも今後これに地下づく傾向があり、この結果を十分念頭においておく必要がある。
- ⑤一方、これまでの多くの基礎的・臨床研究結果では、エストロゲンの心血管機能に対する好ましい作用が示されているので、他の用法・用量を用いたHRTにより、好ましい結果が得られる可能性がある。
- ⑥最近のエビデンスから、少なくとも以下の症例では、HRTにより心血管疾患の発症リスクが高くなると考えられるので、リスクとベネフィットを考慮して、薬剤の変更・減量・中止、あるいは他の薬剤の併用などを行う必要がある。
 1. 血栓症のリスクの高い症例（肥満症、糖尿病、喫煙など）
 2. HRT前、HRT中の高TG血症