

綜 説

エストロゲンと女性の冠動脈疾患

松 田 昌 子

山口大学医療技術短期大学部 宇部市南小串1-1-1

Key words : 虚血性心臓病、動脈硬化、エストロゲン、ホルモン補充療法、閉経

はじめに

女性における冠動脈疾患の発症は男性に比べ約10年遅いといわれている。^{1) 2)} 閉経前の女性の心筋梗塞の発症率は男性に比べ低く、閉経後は徐々に男性の発症頻度に近くなる。女性の閉経前の冠動脈疾患に対する女性ホルモン、エストロゲンの予防的役割、そしてその閉経後の治療への応用は興味深い。

ここでは、冠動脈疾患の疫学的性差の特徴、エストロゲンの心血管系への作用、さらにエストロゲンを中心としたホルモン補充療法の現状と今後の女性の循環器疾患診療のあり方について述べてみたい。

心筋梗塞の発症機序

心筋梗塞は冠状動脈に動脈硬化性病変が起こりその閉塞によって発症する。³⁾ 動脈硬化の多くは、第一段階として高脂血症、喫煙、高血圧、糖尿病、クラミジア感染などによる内膜障害が起こり、そこにマクロファージやT-リンパ球、さらには平滑筋細胞などが集積する。このプラークが成長し、内部のコアの増大と表面を被う皮膜の菲薄化によりやがて破裂する。そこに血小板の凝集が起こり、その血栓により急激な血管腔狭小化、そして場合により閉塞をきたす(図1)。⁴⁾ そのような冠状動脈の変化は、その狭窄の程度が強ければ狭心症へ、閉塞すれば心筋梗塞となる(図2)。⁵⁾ このように、臨床的には冠動脈疾患の進展過程は予期しがたく、その中でも突然に起こる心筋梗塞に対してはその予防が重要なものとなってくる。

冠動脈疾患による死亡率を男女間で比較すると、男性における発症頻度はいずれの年齢群でも高いが、しかし、50歳以降は女性における発症率の増加は男性を上回り、男女差が小さくなる(図3)。⁶⁾ 女性においては、50歳前後の閉経とともに、血中エストロゲン濃度が低下し、それが冠動脈疾患の増加につながってくると考えられている。

エストロゲンの産生

エストロゲンは性ステロイドホルモン生合成経路の最終段階でアンドロゲンからアロマトラーゼを介して合成される(図4)。エストロゲンはestradiol, estrone, 及びestriolの3つのタイプで存在するが、そのうち最も強力な作用をもつものはestradiolで、その大部分は卵巣から分泌される。閉経後は副腎皮質や卵巣間質から分泌されるアンドロゲンの前駆物質が、脂肪組織のようなアロマトラーゼが多く存在する組織でエストロゲンに変換されるが、その多くはestroneでestradiolの血中濃度は閉経前には50-500pg/mlの範囲内で変動していたものが5-20pg/mlと低下する。⁶⁾ この閉経後の血中濃度は、同年齢の男性に比較し同じか、より低値となる。^{2) 6)}

エストロゲンの作用機序

エストロゲンは他のステロイドホルモンと同様にほとんどが細胞内受容体と結合し、リガンド誘導性に標的遺伝子の発現を制御する。⁷⁾ エストロゲン受容体(ER)は現在、ER(alpha)とER(beta)の2種類の遺伝子構造が確定されており、²⁾ それらは、生殖系臓器の他、心臓、血管、脳、骨など多くの臓器に様々な密度で分布している。このような遺伝子を介した作用は数時間から数日後に出現してくる。

平成12年4月3日受理

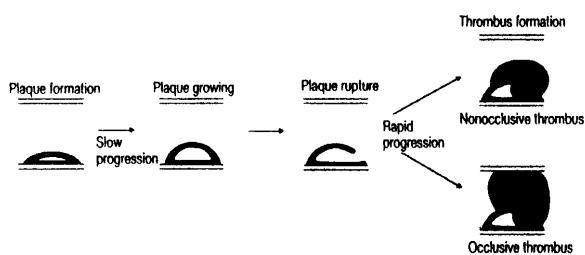


図1 病学的冠動脈疾患の進展. 血管壁にプラークが形成され成長していく過程は緩徐に進み, それがいったん破裂すると表面に血栓が形成され, 急速に血管壁の狭窄あるいは閉塞に至る.⁴⁾

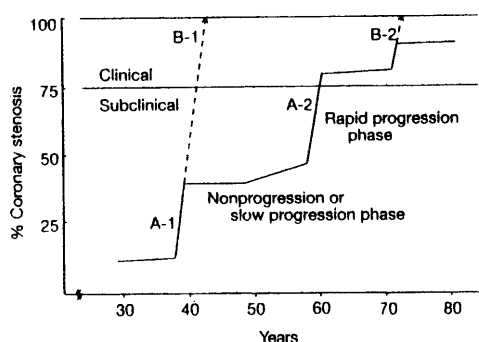


図2 血管造影所見からみた冠動脈疾患の進展. 冠動脈狭窄は急激な進展と緩徐な進展の時期があり, 有意な狭窄がなく, 臨床症状もない状態から完全閉塞に至る心筋梗塞と, 有意狭窄及び臨床症状がある状態から完全閉塞に至る場合とがある.⁴⁾

エストロゲンの作用には, 上記のような遺伝子の発現を起こすことなく出現する急性作用があり, これには未知の細胞膜受容体の関与が示唆されている。⁸⁾ しかし一方では, 細胞内受容体と同じものが細胞膜に存在しているとの推測もあり, まだ明確なことは不明である。^{9), 10)}

エストロゲンの心・血管系への作用

心血管系に対するエストロゲンの保護作用は, 従来, 動脈硬化予防のための脂質低下を介した間接的な作用と考えられていたが, 表1に示すように, その他に, 直接エストロゲンが及ぼす作用が多くあることがわかってきた. それらの作用は, 細胞内遺伝子が関与しない (non-genomic) と考えられる急性血管拡張作用と細胞内遺伝子が関与する (genomic) と考えられる慢性作用に分けられる。²⁾ 急性作用はエストロゲン投与後数分で出現するもので, 内皮細胞由来血管弛緩因子 (EDRF), 一酸化窒素 (NO) の増加や血管平滑筋細胞膜のCaチャンネル電流抑制作用により血管拡張をきたす. 慢性作用は数時間から数日間以後に出現するもので, 動脈硬化抑制, 血

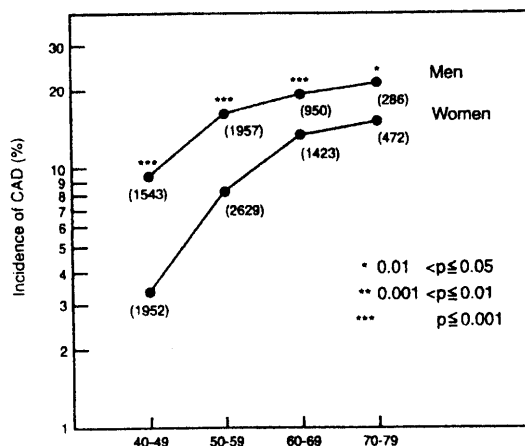


図3 年齢別冠動脈疾患発症率。

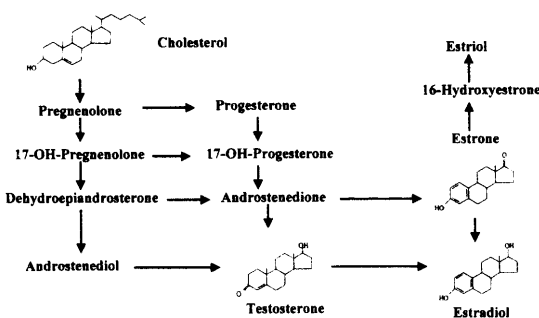


図4 エストロゲンの生成過程⁷⁾

表1. エストロゲンの心・血管保護作用

- 血管拡張作用
- 抗酸化作用
- 血液凝集抑制
- 心筋増殖抑制
- 血管平滑筋細胞増殖抑制
- 脂質代謝改善
- プロスタサイクリン合成促進

管傷害に対する反応抑制, 内皮細胞増殖促進, 血管平滑筋細胞増殖抑制作用などがある。

血管拡張作用

エストロゲンの血管拡張作用は主に血管内皮由来弛緩因子 (EDRF), 一酸化窒素 (NO) によるものと細胞膜イオン電流の変化によるものと考えられる。²⁾

NO分泌促進

正常の血管内皮細胞ではL-arginineからNO合成酵素 (eNOS) によりNOが産生され, その作用は血管拡張による血圧低下, 血小板凝集抑制, 白血球接着抑制, 血管平滑筋増殖抑制などが挙げられる¹¹⁾. エストロゲンが急性に血管拡張を起こすことはin vivo^{12), 13)} でもin vitro¹⁴⁾ でも観察されている. これにはeNOSの活性化によるNO産生が増加し, この反応

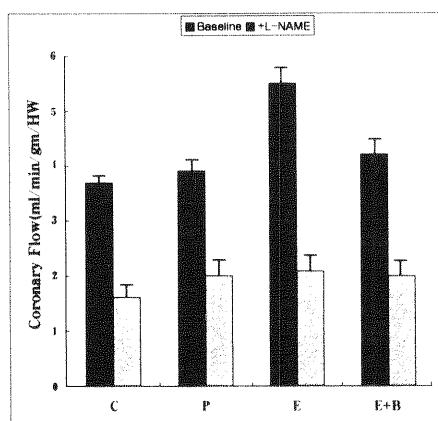


図5 L-NAME投与による冠血流の変化.¹⁷⁾

Baseline:L-NAME投与前冠血流； L-NAME:L-NAME投与後冠血流

C:コントロール群；P:プロゲステロン投与群；E:エストロゲン投与群；

E+P:エストロゲン及びプロゲステロン投与群

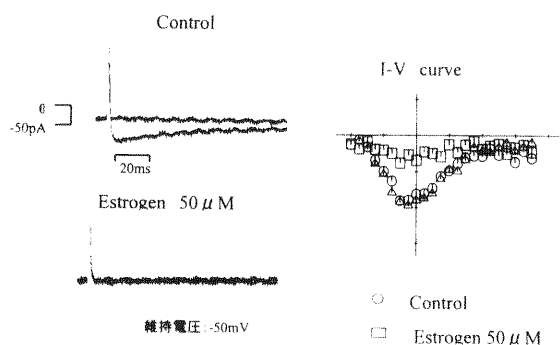


図6 エストロゲンによる平滑筋細胞膜Caチャンネル電流の抑制。
I-V curve:電流-電圧曲線。

はER拮抗剤により消失することからエストロゲンの急性血管拡張作用の一部分はERを介してeNOSが刺激されその結果NO産生が増加することによって考えられる。¹⁵⁾ エストロゲンのNOを介する血管拡張作用はこのような急性効果の他に、NOSの遺伝子発現を増強して血管拡張をもたらす慢性の効果も存在する。¹⁶⁾ 図5は卵巣摘出後エストロゲンを投与されたウサギの摘出心臓における冠動脈血流を測定し、それがeNOS拮抗剤、L-nitro-L-arginine methylester(L-NAME)により減少したものをみたものである。エストロゲンを投与されたウサギの冠血流は有意に他の群より多く、L-NAMEによりその差は消失した。¹⁷⁾

Caイオン電流抑制

平滑筋細胞膜には心筋や神経細胞と同様にNa⁺やK⁺、Ca²⁺、Cl⁻などのチャンネルが存在し、それらの

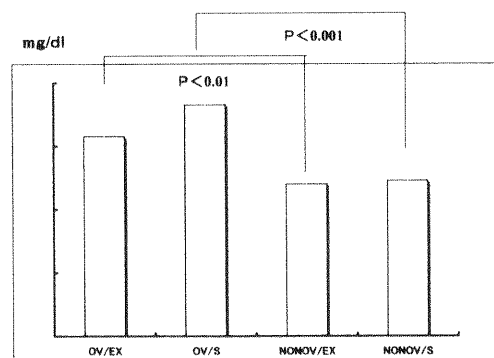


図7 血清コレステロール値に対する卵巣摘出と定期的運動の影響.¹⁷⁾

OV/EX:卵巣摘出運動群； OV/S:卵巣摘出安静群；

NONOV/EX:卵巣非摘出運動群； NONOV/S:卵巣非摘出安静群

イオンが移動することにより膜電位が変化し収縮や弛緩がおこる。エストロゲンはCa²⁺のL-型電流を濃度依存性に抑制することが報告されている。¹⁸⁾ 図6はpatch-clamp法により培養平滑筋細胞のL-型Ca²⁺電流を観察したものである。コントロールでは細胞膜電位が約0mVの付近で最高の内向き電流が得られたが、エストロゲンを50μMで作用させると消失した。しかし、このイオン電流を抑制するエストロゲン濃度は生理的な血中濃度(360-2200pM/L)に比べ1000倍以上高いため、本当に意味をもつものかどうか議論の余地がある。

抗酸化作用

エストロゲンが抗酸化作用をもち、LDLコレステロールの酸化を抑制することにより動脈硬化の予防に寄与することがin vivo,¹⁹⁾ in vitro²⁰⁾のいずれの研究でも多く報告されている。その機序としてはエストロゲン受容体を介して活性酸素の産生や破壊を調節する酵素の遺伝子発現に変化が起こるためと考えられている。しかし、一方で生理的血中濃度ではこのような作用はおこらないとの報告もあり、エストロゲンの直接的な作用によるものかあるいは強力な抗酸化作用をもつ一酸化窒素の作用も関与するのか、まだ結論は得られていない。

細胞増殖抑制

エストロゲンはその抗酸化作用によりフリーラジカルによる血管平滑筋の細胞膜のリン脂質の酸化を防ぎ、さらには酸化により誘発される細胞増殖を抑制する。²¹⁾

脂質代謝改善

閉経後の女性における高コレステロール血症は臨

床的に冠動脈疾患のリスクファクターとして問題になるが、エストロゲンの投与によりLDLコレステロールの血中濃度は減り、HDLコレステロール及び中性脂肪の濃度は上昇することが知られている。²²⁾ 図7は、雌ラットを用いて、卵巣摘出群と非摘出群に分け、それぞれの群をさらに運動群と安静群に分け、血清コレステロール値を比較したものである。運動群でも安静群でも卵巣摘出群は有意に高いコレステロール値を示した。¹⁷⁾

このような脂質代謝に対するエストロゲンの作用は、エストロゲン受容体を介して肝臓のLDL受容体の活性が上昇し、血中LDLコレステロールの肝臓への取り込みが増加し、血中のLDLコレステロールを低下させることになる。HDLコレステロール代謝については、エストロゲンがアポA-1蛋白を増加させることによるものが大きい要因であるといわれている。²²⁾

血液凝固抑制

エストロゲンは受容体誘導性に肝臓での凝固因子やフィブリノーゲン産生に影響を与える事がわかっている。²⁾ エストロゲン投与により血漿フィブリノーゲンが低下し血栓形成に対して抑制的に働くと言われている。一方で、高濃度のエストロゲンにより凝固因子VIIが増加し血栓症のリスクを高めることも報告されている。低容量のエストロゲン投与は血栓形成に対して抑制的に働くと考えられ、抗動脈硬化作用につながると考えられる。²³⁾

プロスタサイクリン合成促進

プロスタサイクリンは血管内皮細胞内でアラキドン酸からサイクロオキシゲナーゼにより生成され血小板凝集を抑制し、血管拡張作用をもつ。エストロゲンはサイクロオキシゲナーゼの遺伝子発現を増強することによりプロスタサイクリンの分泌を促進すると考えられている。^{2),24)}

以上のようにエストロゲンの心・血管保護作用は多岐にわたり、それぞれ単独に、また互いに関連して抗動脈硬化作用をもたらす。

ホルモン補充療法

閉経後の女性に対する性ホルモン補充療法は、従来更年期症状の改善、最近では骨粗しょう症や虚血性心疾患の予防目的で用いられている。虚血性心疾患

予防目的には、エストロゲンの種々の抗動脈硬化作用が有効に働くものと考えられている。1991年のNurses' Health Study²⁵⁾において臨床的にもその有効性が強く示唆された。しかし、エストロゲンによる乳癌や子宮内膜癌、血栓形成などのリスクの増大はホルモン補充療法を行う上で常に問題となることは否めない。また、投与経路も経口か経皮か、エストロゲン単独使用か、プロゲステロンとの併用か、副作用が少ない最もよい投与方法についての結論はまだ見いだされていない。これらの問題を解決する一つの方法は、標的臓器、即ち血管あるいは血管内皮に特異的に作用するエストロゲンの開発であると考えられる。

今後の女性の循環器疾患診療

表2. 女性の冠動脈疾患への対応の問題点

患者側：社会的地位、家庭内での役割患者の意識
医師側：医師の先入観、病歴判定の難しさ、検査の判読
社会環境的：社会的に少ないサポート

エストロゲンの抗動脈硬化作用にもかかわらず、心筋梗塞後の女性の生存率は男性よりも低く予後も悪いと報告されている。²⁶⁾ 循環器疾患一般について、男性に比べ女性に対する診断、治療は不十分であることは欧米では早くから指摘され、そのための対策がとられてきている。しかし、日本では、冠動脈疾患は男女ともに欧米に比べ少なく、女性は特に少ないという状況のため、ほとんど特別な対策はとられていない。そこには表2に示すように、患者側、医師側、社会環境などそれぞれの側に問題点があり、これらを解決することが女性の虚血性心疾患の予後、QOLの改善へとつながると考えられる。

文 献

- 1) Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1997;96:2468-2482
- 2) Mendelsohn ME, Karas RH. Mechanisms of disease: the protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New Engl J Med* 1999;340:1801-1811
- 3) Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999;340:115-126
- 4) Matsuda Y, Kramer JR, Matsuda M. Progression

- and regression of coronary artery disease-linkage of clinical, pathologic, and angiographic findings. *Clin Cardiol* 1995;18: 412-417
- 5) Newnham HH, Siberberg J. Women's hearts are hard to break. *The Lancet* 1997;349:s13-s16
 - 6) Yen SSC, Jaffe RBV, eds. Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991
 - 7) Genuth SM. The reproductive glands. In: Bern RM, Levy MN. eds. Physiology. Baltimore, Md: Mosby-Year Book, 1993
 - 8) 加藤順三. エストロゲン受容体の最近の進歩. ホルモンと臨床 1996; 44: 575-587
 - 9) Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 1997;59:365-393
 - 10) Pappas TC, Gametchu B, Watson CS. Membrane estrogen receptors identified by multiple antibody labeling and impeded-ligand binding. *FASEB J* 1995;9:404-410
 - 11) Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-2012
 - 12) Collina P, EoaANO fmx, aeewl PM wr L. 17 β -estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:24-30
 - 13) Gutta V, Quyyumi AA, Prasad A, Panza JA, Waclawiw M, Cannon RO III. The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1997;96:2795-2801
 - 14) Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor (α) mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest* 1999;103:401-406
 - 15) Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova ZI, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest* 1999;103:401-406
 - 16) Binko J, Majewski H. 17 β -estradiol reduces vasoconstriction in endothelium-denuded rat aortas through inducible NOS. *Am J Physiol* 1998;274:H853-H859
 - 17) Matsuda M, Iwata T, Ueda J, Okano K, Fujii R, Fujisawa K, Yamamoto K. Role of estrogen in women's health. Proceeding for 11th International Conference of women engineers and scientists. 1999;204-205
 - 18) Kitazawa T, Hamada E, Kitazawa K, Gaznabi AKM. Non-genomic mechanism of 17 β -estradiol-induced inhibition of contraction in mammalian vascular smooth muscle. *J Physiol (Lond)* 1997;499:497-511
 - 19) Sack MN, Rader DJ, Cannon RO III. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994;343:269-270
 - 20) Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 β -estradiol. *Circulation* 1997;95:1378-1385
 - 21) Dubey RK, Tyurina YY, Tyurin VA, Gillespie DG, Branch RA, Jackson EK, Kagan VE. Estrogen and tamoxifen metabolites protect smooth muscle cell membrane phospholipids against peroxidation and inhibit cell growth. *Circulation Res* 1999;84:229-239
 - 22) 野崎雅裕, 中野仁雄. 更年期女性の高脂血症と動脈硬化. *Lipid* 1997;8:439-444
 - 23) Bellinger DA, Williams JK, Adams ME, Honore EK, Bender DE. Oral contraceptives and hormone replacement therapy do not increase the incidence of arterial thrombosis in a nonhuman primate model. *Arterioscler Thromb* 1998;18:92-99
 - 24) Jun SS, Chen Z, Pace MC, Shaul PW. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-1 gene expression in ovine fetal pulmonary artery endothelium. *J Clin Invest* 1998;102:176-183
 - 25) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. *New Engl J Med* 1991;325:756-762
 - 26) Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1999;341:217-225

Role of Estrogen in Women's Health

Masako MATSUDA

*School of Allied Health Sciences Yamaguchi University
Minami-Kogushi 1-1-1, Ube 755-8505, Japan*

SUMMARY

Women's health care has become important as women live longer. The incidence of cardiovascular disease has increased with attenuation of beneficial effect of estrogen after menopause. Estrogen has coronary vasodilating effects through nitric oxide and prevents atherosclerosis by modulating risk factors such as cholesterol lowering. Hormone replacement therapy with estrogen is effective for prevention of atherosclerosis.