

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008年度～2010年度

課題番号：20590646

研究課題名(和文)

病院ベースの患者対照研究により閉経後の卵巣の意義を探る

研究課題名(英文)

Evaluation of the postmenopausal ovarian function in hospital based case-control study

研究代表者

上村 浩一 (UEMURA HIROKAZU)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：50346590

研究成果の概要(和文)：

年齢や肥満度が高いほど、同年齢でも卵巣機能が低下しているほど、上腕-足首間の脈波伝播速度(PWV)が高く、血管壁の弾力性が低下していた。PWVや腰椎骨密度の年齢調整平均値は自然閉経後と両側卵巣摘出後の女性で差を認めなかった。また、血中のエストラジオール濃度やFSH・LH濃度も両群間で差を認めなかった。PWV値で評価した際、日本人女性の中心性肥満の基準として腹囲80cmが妥当であり、さらには身長に応じた基準の設定が望ましいと考えられた。

研究成果の概要(英文)：

As age or obesity indexes increased, and as ovarian function decreased, the values of the brachial-to-ankle pulse wave velocity (baPWV) increased, that is to say, the vascular elasticity decreased. Age-adjusted means of bone mineral density of the lumbar spines and baPWV as well as circulating estradiol, LH and FSH levels did not differ between women with natural menopause and those with surgical menopause (bilateral oophorectomy). When a value of baPWV was assessed, abdominal circumference of 80 cm might be proper as criteria of the central obesity in Japanese women, and it was thought to be desirable to establish detailed criteria of the central obesity according to their body height.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：自然閉経、両側卵巣摘出、動脈硬化、脈波伝播速度、中心性肥満、骨密度

1. 研究開始当初の背景

女性では閉経期に卵巣機能の低下により

エストロゲンが急激に低下し、閉経後女性の血中エストラジオール濃度は男性よりも低くなる。このエストロゲンの急激な低下を引

き金として、内分泌系や免疫系が大きく変化し、骨代謝や脂質代謝等が大きく変化する。女性では、閉経期以後のエストロゲン欠乏の持続が骨粗鬆症や動脈硬化性疾患の発症に関与することが知られている。日本人女性の平均閉経年齢は 50～51 歳と数十年前と比べてほとんど変化していないとされる一方、平均寿命は延伸し、閉経後年数は 35 年にも及ぶようになり、骨粗鬆症による骨折や動脈硬化性疾患の予防が今後ますます重要な課題となってくる。

子宮疾患等で子宮を摘出する際に、45 歳以上の婦人の場合、卵巣がんの予防のために予防的な両側卵巣摘出がしばしば施行されるが、施設により方針が異なる。両側卵巣摘出の直後は、自然閉経時と比べて血中エストロゲンがより急激に低下するので、一過性に更年期症状が強く出現したり、骨密度が急激に低下したりするが、その後ある程度の期間が経過すると、その時の急激な変化は相殺され骨粗鬆症や動脈硬化性疾患などの罹患頻度などが自然閉経時と差がなくなるのか、あるいは閉経後の卵巣が機能を有し、内分泌系や免疫系に卵巣の有無により差があり続けるのかどうかについてはほとんど検討されていない。予防的な両側卵巣摘出については賛否両論があるが、閉経後の卵巣機能の有無やその意義についてのデータがほとんどないのが現状である。

2. 研究の目的

自然閉経後と両側卵巣摘出後の女性で、血中の性ホルモンやサイトカインの濃度、骨代謝・血中脂質濃度などに差があるかどうか、さらには、骨粗鬆症や動脈硬化性疾患などの有病割合やその代替指標に差があるかどうかについて検討することで、閉経後の卵巣が閉経後の病態に好影響を与えるほどの機能を有しているのかどうかを推察する。また、その結果を踏まえて、予防的な両側卵巣摘出の是非について提言することで、施設間の方針の違いを解消するとともに、閉経後女性の QOL の向上や健康寿命の延伸、さらには医療費削減に貢献したい。

3. 研究の方法

両側卵巣摘出後の女性が多く受診・通院しているという理由から、大学病院ベースで、両側卵巣摘出後女性の群と、その対照として自然閉経後女性の群の 2 群を設けて、閉経後の病態に 2 群で差があるかどうかを検討する。

具体的には、徳島大学病院産科婦人科外来を受診あるいは通院中の自然閉経後ならびに両側卵巣摘出後で同意の得られた女性を対象として、診療時の検査に加えて、採血および生活習慣や生殖歴等に関する自記式質

問票調査をするとともに、以下の項目について測定する。

- ・身長、体重、血圧、腹囲、臀囲
 - ・上腕-足首間の脈波伝播速度 (PWV : pulse wave velocity) ; 動脈硬化初期における血管壁の弾力性の低下を捉える指標であり、将来の心血管系疾患の発症の予測因子の 1 つとされている
 - ・腰椎骨密度 (DEXA 法)、骨代謝マーカー、血中 PTH、カルシウム、リン濃度
 - ・血中性ホルモン濃度 ; エストロゲン (エストラジオール、エストロン)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体化ホルモン (LH)、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEAS)、性ホルモン結合グロブリン (SHBG)
 - ・血中脂質濃度
 - ・空腹時血糖値
- など

上記の各指標について、自然閉経群と両側卵巣摘出群における差異を検討する。さらに、閉経後女性の初期動脈硬化指標 (PWV 値) や骨密度に影響を及ぼす因子についても検討する。

4. 研究成果

(1) 60 歳以上の自然閉経後女性と両側卵巣摘出後女性の血中エストラジオール濃度や血中 FSH・LH 濃度を比較したところ、両群間で差を認めなかった。自然閉経後数年以上経過した女性のエストロゲンはそのほとんどが、副腎由来のアンドロゲンが末梢の脂肪組織等でアロマターゼにより変換されたものであり、卵巣由来のものはあっても微量であることが示唆された。さらに、血中総コレステロール濃度や空腹時血糖値についても比較したところ、両群間で有意な差を認めなかった。

(2) 閉経周辺期の女性も含めて、PWV 値と月経状態との関連を検討したところ、月経整順群、月経不規則群、閉経後群となるにつれて PWV 値は高くなり、年齢調整平均値でも、月経整順群で 1379 ± 60 cm/sec、月経不規則群で 1402 ± 63 cm/sec、閉経後群で 1453 ± 23 cm/sec と、その関係は変わらなかった。同年齢でも、卵巣機能が低下するほど (卵巣のエストロゲン産生能が低下するほど)、PWV 値が高くなる、すなわち動脈壁の弾力性が低下することがわかった。

(3) 閉経後女性において、PWV 値と年齢や体格指標、血圧などの各臨床項目との順位相関を検討すると、表 1 のような結果であった。

表1 PWV 値と各臨床項目との順位相関

		相関係数	P 値
年齢	(歳)	0.551	<0.001
閉経後年数	(年)	0.281	0.005
BMI	(kg/m ²)	0.195	0.031
腹囲	(cm)	0.260	0.004
収縮期血圧	(mmHg)	0.758	<0.001
拡張期血圧	(mmHg)	0.576	<0.001
心拍数	(回/分)	0.210	0.020

PWV 値は年齢、収縮期および拡張期血圧と有意な強い正の相関を認め、閉経後年数、BMI、腹囲、および心拍数と有意な正の相関を認めた。閉経後年数よりも年齢が PWV 値に強い影響を与えていることがわかる。これらの関係は、年齢で補正した偏順位相関でも、同様の結果であった(表3)。

表3 PWV 値と各臨床項目との偏順位相関 (年齢で補正)

		相関係数	P 値
BMI	(kg/m ²)	0.249	0.007
腹囲	(cm)	0.215	0.021
収縮期血圧	(mmHg)	0.736	<0.001
拡張期血圧	(mmHg)	0.583	<0.001
心拍数	(回/分)	0.223	0.017

PWV 値は血圧にも強い影響を受けており、PWV 値は動脈壁の硬化(弾力性の低下)と血圧の両方を反映していると考えられる必要がある。動脈壁の硬化は、年齢や肥満度が高いほど進んでおり、血管の弾力性低下を予測する簡便な指標として心拍数が有用である可能性が示唆された。

(4) 次に、閉経の種類による PWV の年齢調整平均値を比較すると、自然閉経後女性で 1441 ± 31cm/sec (mean ± SE)、両側卵巣摘出後女性で 1439 ± 40cm/sec と差を認めなかった。閉経後の卵巣には、血管壁の弾力性を保持するほどの機能は有していない可能性が示唆された。DEXA 法で測定した腰椎骨密度の年齢調整平均値についても比較したところ、両群間で有意な差を認めなかった。

(5) 中心性(内臓)肥満の指標のひとつである腹囲について、80cm, 85cm, 90cm をカットオフ値として、肥満群と非肥満群の2群に分けて、PWV の年齢調整平均値を比較すると、80cm をカットオフ値とした場合に、非肥満群と比較して肥満群で有意に高値を示したが、85cm および 90cm をカットオフ値として分けた際には肥満群と非肥満群で有意な差を認めなかった(表4)。

表4 腹囲のカットオフ値の違いによる PWV の年齢調整平均値(cm/sec)

	年齢調整平均値	標準誤差	P
腹囲			
< 90cm	1434	22	0.997
≥ 90cm	1434	52	
腹囲			
< 85cm	1421	24	0.313
≥ 85cm	1466	37	
腹囲			
< 80cm	1394	27	0.032
≥ 80cm	1481	29	

この結果は、日本のメタボリック症候群の診断基準の必須項目である腹囲 90cm 未満の女性でも PWV 高値を示す女性が多いことを示しており、さらに検討すると、腹囲が(80cm 以上) 90cm 未満であるにもかかわらず PWV 値が高い女性は概して身長が 150cm 以下と低く、中心性肥満の指標として、女性においては身長に応じた基準の設置が望ましいことが示唆された。すなわち、中心性(内臓)肥満の指標である腹囲の日本人女性のカットオフ値としては、日本の現行基準である 90cm より、改定 NECP ATP III (2005 年版)のアジア人向けの基準である腹囲 80cm で区切るのが妥当であり、さらには、身長の要因を加味した腹囲の基準を考案することが望ましいと考えられた。

以上より、自然閉経後数年以上経過した女性の血中エストロゲン濃度は、両側卵巣摘出後女性と差を認めず、動脈硬化初期の血管壁の弾力性の低下を捉える指標である PWV 値や腰椎骨密度を指標として検討する限りにおいて、45 歳以上で子宮疾患等により子宮を摘出する際に、将来の卵巣がんの予防のための両側卵巣摘出を施行することを否定するほどの機能が閉経後の卵巣にあるいえないという結果であった。

今回の検討結果は、PWV 値や骨密度といった代替アウトカムを評価した横断調査であり、今後は心血管疾患や骨折の発生といった真のアウトカムを指標とした前向き研究による検討が望まれる。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

〔学会発表〕（計 3 件）

1. 上村浩一、他. 閉経後女性の動脈ステイフネスに影響を及ぼす因子の検討. 第 69 回日本公衆衛生学会総会. 2010 年 10 月 27 日、東京都.

2. 上村浩一、他. 閉経周辺期女性の血管脈派伝播速度に影響を及ぼす因子の検討. 第 25 回日本更年期医学会学術集会. 2010 年 10 月 3 日、鹿児島市.

3. 上村浩一、他. 閉経後骨粗鬆症・骨量減少婦人への骨吸収抑制剤の骨密度反応性を左右する因子の検討. 第 68 回日本公衆衛生学会総会. 2009 年 10 月 22 日、奈良市.

〔図書〕（計 0 件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上村 浩一 (UEMURA HIROKAZU)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・准教授
研究者番号：50346590

(2) 研究分担者

有澤 孝吉 (ARISAWA KOKICHI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研
究部・教授
研究者番号：30203384

日吉 峰麗 (HIYOSHI MINEYOSHI)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研
究部・学術研究員(特任助教)
研究者番号：30363162
(H20, 21→H22 連携研究者)

(3) 連携研究者

()

研究者番号：