

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591945

研究課題名（和文） 心血管疾患の発症予防を目的とした新しいホルモン補充療法の開発

研究課題名（英文） Postmenopausal hormone therapy for decrease the risk of cardiovascular disease

研究代表者 若槻明彦 (WAKATSUKI AKIHIKO)  
愛知医科大学・医学部・教授  
研究者番号：90191717

## 研究成果の概要：

閉経後ホルモン療法が心血管系疾患(CVD)のリスクを上昇する機序として、エストロゲンに併用する黄体ホルモンである酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)が大きな要因と考えられている。今回の我々の研究から、MPA はエストロゲンの血管内皮機能改善効果を相殺することや、その機序として MPA が直接一酸化窒素合成酵素(NOS)を抑制し、一酸化窒素(NO)の産生を抑える可能性が明らかになった。一方、MPA はエストロゲンの有害事象の一つである血管炎症促進作用を抑制し、動脈硬化巣(プラーク)を安定化させる可能性も考えられ、MPA には CVD に対して両面性あることが明らかになった。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
20 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：産婦人科学

キーワード：更年期医学

## 1. 研究開始当初の背景

(1)閉経後ホルモン療法はこれまで CVD の予防に有効とされてきたが、2002 年の Women's Health Initiative の報告により、エストロゲンと MPA の併用投与は、逆に CVD リスクを増加する一方、エストロゲン単独ではリスク上昇のないことが判明した。これらの報告より、MPA が CVD リスクに悪影響を与えている可能性が考えられる。

(2)これまでの我々の検討により、MPA は LDL コレステロールには影響しないが、エストロゲンの有する HDL コレステロール上昇作用や血管内皮機能改善効果を MPA 量と用量依存的に抑制し、エストロゲンの抗動脈硬化作用を相殺する可能性が明らかになっている。

(3) プラークの炎症が活性化すると、急性冠

症候群の発症を促進することが知られており、血管炎症は CVD リスクの面から極めて重要である。一方、我々は経口エストロゲンは血管炎症に促進的に作用し、プラークを不安定化させる可能性を報告してきたが、MPA が血管炎症に与える影響は明らかにされていない。

## 2. 研究の目的

(1)エストロゲンの血管内皮機能改善効果を抑制する MPA の悪影響の機序を解明する目的で、閉経後女性を対象とし、エストロゲン単独投与とエストロゲンに MPA 併用する群における血管内皮機能、血管拡張作用を有する一酸化窒素(NO)、内因性の NO 合成酵素を抑制する asymmetrical dimethylarginine (ADMA)の変化を比較検討する。

(2)経口エストロゲンの血管炎症促進作用に MPA がどのように作用するかを検討する目的で、閉経後女性を対象とし、エストロゲン単独投与とエストロゲンに MPA 併用する群における血管炎症マーカーを測定し、両群で比較する。

## 3. 研究の方法

(1)更年期障害症状を有する同意を得た自然閉経あるいは両側卵巣摘出後女性を対象とし、結合型エストロゲン(CEE)0.625mg/日の単独投与群と CEE 0.625 mg+MPA2.5 mg/日の併用群に分別し、3 ヶ月間の投与前後において、① 血管内皮機能の指標としてシェアーストレストテストによる上腕動脈の血管拡張反応(FMD)を計測した。② NO 濃度の指標として血中 NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>濃度を測定した。④ 内因性 NOS 抑制物質の ADMA 濃度を測定した。

(2)更年期障害症状を有する同意を得た自然閉経あるいは両側卵巣摘出後女性を対象とし、結合型エストロゲン(CEE)0.625mg/日の単独投与群と CEE 0.625 mg+MPA2.5 mg/日の併用群に分別し、3 ヶ月間の投与前後において、① 血管炎症マーカーとして高感度 CRP、血清アミロイド蛋白 A (SAA)、IL-6 濃度を測定した。② 接着因子として ICAM-1、VCAM-1、E-selectin 濃度を測定した。③ ホモシステイン濃度(Hct)を測定した。

## 4. 研究成果

(1)CEE 単独群では FMD は有意に上昇したが、CEE+MPA 併用群では有意な変動はなかった。従って、これまでの我々の報告と同様に MPA はエストロゲンの血管内皮機能改善効果を相殺することが明らかになった。また、内因性の NOS 抑制物質である ADMA 濃度は CEE 単独群で低下しており、エストロゲン自

身の血管内皮機能改善効果の一機序として、ADMA 産生低下が明らかになった。また、CEE+MPA 併用群では CEE 単独群の場合と同程度に ADMA は低下しており、MPA の内皮機能抑制作用は ADMA を介さない可能性が考えられた(図 1)。一方、NO 濃度は CEE 単独群では有意に上昇するものの、CEE+MPA 併用群では有意な変動がなく、エストロゲンのもつ NO 産生促進作用に MPA は抑制的に作用することが初めて明らかになった(図 2)。従って、MPA の血管内皮機能抑制作用の機序としては、ADMA には影響せず、直接 NOS に作用して NO 産生を抑制する可能性が示唆された。

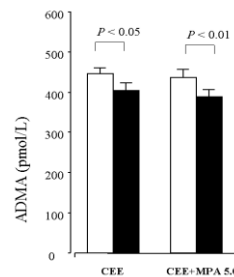


図1. ADMA濃度の変化

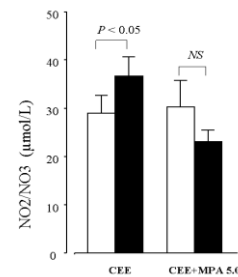


図2. NO濃度の変化

(2)CEE 単独群、CEE+MPA 併用群いずれもホモシステイン濃度、IL-6 濃度に有意な変動はなかったが、CRP、SAA 濃度はいずれも CEE 単独群で有意な上昇を示した。一方、CEE+MPA 併用群では上昇は認めなかった(図 3)。また、CEE 単独群では VCAM-1、ICAM-1 に変化なく、E-selectin 濃度のみに有意に低下したが、CEE+MPA 併用群では ICAM-1、VCAM-1、E-selectin 濃度全て有意な低下を示した。従って、経口エストロゲンは血管炎症を促進させ、プラークを破壊させる悪影響を有するが、MPA はそのエストロゲンの炎症促進作用を抑制し、プラークを安定化させる可能性が示唆された。

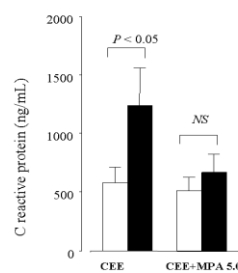


図3A. CRP濃度の変化

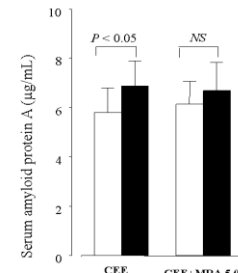


図3B. SAA濃度の変化

今回の研究から、エストロゲンに併用する MPA の作用としては、直接 NOS に作用し、NO の産生を抑制することでエストロゲンの血管内皮機能に相殺する可能性が考えられた。しかし、MPA は経口エストロゲンの有

する血管炎症促進作用を抑制し、プラークを安定化させる可能性もあり、CVD リスクに対して、両面性を有することが示された。

近年、MPAの血管内皮機能やHDLコレステロールに対する悪影響はそれ自身のテストステロン作用が影響している可能性が指摘されている。テストステロン作用のない黄体ホルモンとして天然型黄体ホルモンがあげられるが、本邦にはない。一方、**Dydrogesterone** はテストステロン作用のないことが知られており、天然型黄体ホルモンに代わる可能性がある。有害事象のない閉経後のホルモン療法を確立するためには、今後さらなる臨床研究が必要である。

#### 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 16 件)

- 1) 若槻明彦. 特集 女性とメタボリックシンドローム / 3. 女性と生活習慣病 4) 女性と高脂血症. 産科と婦人科, 69:449-456, 2007, 査読無
- 2) 若槻明彦. ホルモン補充療法と心血管疾患. 医学のあゆみ, 221: 1295-1299, 2007, 査読無
- 3) 若槻明彦. IV. 脂質代謝異常の臨床 高脂血症 高脂血症の管理と治療 特殊療法ホルモン補充療法. 日本臨床, 65: 499-503, 2007, 査読無
- 4) 若槻明彦. 閉経後の高トリグリセリド血症 - FIELD スタディが教えるもの -. 臨床婦人科産科, 61: 924-927, 2007, 査読無
- 5) 若槻明彦. 心疾患に対する HRT の位置づけ. 日本更年期医学会, 15: 98-102, 2007, 査読無
- 6) 若槻明彦. 卒後研修プログラム 4. WHI 報告の問題点とHRTの今後. 日本産科婦人科学会, 59: N577-581, 2007, 査読無
- 7) 若槻明彦. 特集 更年期の女性医学/閉経期の内分泌変化に伴う脂質代謝異常. 産婦人科の世界, 59: 797-804, 2007, 査読無
- 8) 若槻明彦. 特集 脂質異常症の臨床的意義 -HDL は予防・治療の標的か、指標か-/HDL代謝の性差. Progress in Medicine, 27: 2817-2821, 2007, 査読無
- 9) 若槻明彦. 特集 循環器疾患と性差医療/高血圧と性差. 医学と薬学, 58: 832-837, 2007, 査読無
- 10) 若槻明彦. 脂質の変化. 日本更年期医学会雑誌, 16: 140-145, 2008, 査読無
- 11) 若槻明彦. 脂質代謝異常の性差. 血

- 管医学, 9: 141-146, 2008, 査読無
- 12) 若槻明彦. 高脂血症・冠動脈疾患. 産科と婦人科, 75: 722-723, 2008, 査読無
  - 13) 若槻明彦. 閉経後の生活習慣病とその対策. 産婦人科治療, 96: 973-979, 2008, 査読無
  - 14) 若槻明彦. 特集 閉経後女性のヘルスケア エストロゲンの種類と投与ルートによる作用・副作用の違い. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY, 15: 209-214, 2008, 査読無
  - 15) 若槻明彦. HRT ガイドライン解説 -HRT の期待される効果-. 日本更年期医学会ニューズレター, 14: 10, 2008, 査読無
  - 16) 若槻明彦. 特集 性ステロイドホルモンの作用 エストロゲン エストロゲンと骨代謝. 産科と婦人科, 76: 160-166, 2009, 査読無

[学会発表] (計 40 件)

- 1) 若槻明彦. Opening Lecture/脂質代謝に対するホルモン補充療法の功罪. 東海性差医療・生活習慣病医学研究会, 2007. 4. 7, 名古屋
- 2) 若槻明彦. 卒後研修プログラム/WHI 報告の問題点と HRT の今後. 第 59 回日本産科婦人科学会. 2007. 4. 14, 京都
- 3) 若槻明彦. ランチョンセミナー/閉経後女性に発症する生活習慣病の対策 -骨粗鬆症と高脂血症の予防、治療について-. 第59回日本産科婦人科学会, 2007. 4. 16, 京都
- 4) 若槻明彦. 特別講演/一般診療における妊婦・更年期女性の取り扱い. 岡崎市医師会学術講演会, 2007. 7. 6, 岡崎 (愛知)
- 5) 若槻明彦. 特別講演/これからのホルモン補充療法のあり方 -最近の大規模臨床試験の結果を踏まえて-. 福島県産婦人科医会県中地区勉強会, 2007. 9. 20, 福島
- 6) 若槻明彦. 特別講演/これからのホルモン補充療法のあり方 -最近の大規模臨床試験の結果を踏まえて-. 北九州産婦人科講演会, 2007.10.16, 福岡
- 7) 若槻明彦. 特別講演/閉経後生活習慣病の治療・予防戦略. 沼津市医師会学術講演会, 2007.10.25, 静岡
- 8) 若槻明彦. 特別講演/閉経後ホルモン補充療法と心血管のリスク・ベネフィット. 道南産科婦人科医, 2007.11.2, 北海等
- 9) 若槻明彦. 特別講演/これからのホルモン補充療法のあり方 -最近の大規模臨床試験の結果を踏まえて-. 和歌山市伊那・伊賀郡産婦人科合同研修会, 2007.11.10, 和歌山

- 10) 若槻明彦. ランチョンセミナー「日本女性のクオリティーエイジング(QA)を考えるー新しい選択肢から見る婦人科ビジネスの展望ー」/日本女性のクオリティーエイジング(QA)とエストロゲン. 第22回日本更年期医学会学術集会, 2007.11.17, 東京
- 11) 若槻明彦. 特別講演/これからのホルモン補充療法のあり方ー最近の大規模臨床試験の結果を踏まえてー. 平成19年度第3回滋賀県産婦人科医学会学術研修会, 2007.12.9, 滋賀
- 12) 若槻明彦. スポンサードレクチャー「女性のヘルスケアとホルモン療法」～思春期から性成熟期、メノポーズまでを考える～/HRTを再考する～新しい剤形登場でHRTはどう変わるか～. 第60回日本産科婦人科学会, 2008.4.12, 横浜
- 13) 若槻明彦. イブニングレクチャー「我が国におけるHRTガイドライン作成の意義と展望」/HRTの期待される効果. 第60回日本産科婦人科学会, 2008.4.14, 京都
- 14) 若槻明彦. これからのホルモン補充療法のあり方～最近の大規模臨床試験の結果を踏まえて～. 神戸市産婦人科医学会研修会, 2008.4.19, 神戸
- 15) 若槻明彦. 特別講演/閉経後ホルモン補充療法と心血管疾患ーHRTガイドラインを中心にー. 東予産婦人科医学会, 2008.5.21, 新居浜
- 16) 若槻明彦. 特別講演/閉経後脂質異常症の管理. 脂質異常症領域講演会, 2008.5.29, 福岡
- 17) 若槻明彦. 閉経後ホルモン療法と心血管疾患ーHRTガイドラインを中心にー. 第3回女性と生活習慣病研究会, 2008.8.1, 横浜
- 18) 若槻明彦. エビデンスからみたHRTのリスク・ベネフィットーガイドラインを中心にー. 第343回合同学術講演会, 2008.9.12, 東京
- 19) 若槻明彦. 閉経後ホルモン療法の新ガイドラインについて. 愛知県産婦人科医学会第4回学術研修会(三河ブロック), 2008.9.13, 豊橋
- 20) 若槻明彦. ランチョンセミナー/閉経後ホルモン療法と心血管疾患～HRTを中心に～. 第35回日本産婦人科医学会学術集会, 2008.10.12, 福井
- 21) 若槻明彦. 特別講演/HRTのリスク・ベネフィットーガイドラインを中心にー. 宮崎市郡産婦人科医学会, 2008.10.16, 宮崎
- 22) 若槻明彦. 特別講演/閉経後ホルモン補充療法と心血管疾患～HRTガイドラインを中心に～. 第5回大阪医科大学産婦人科オープンクリニカルカンファレンス, 2008.11.1, 大阪
- 23) 若槻明彦. 特別講演/HRTのリスク・ベネフィットーガイドラインを中心にー. 西部地区産婦人科医学会, 2008.11.13, 広島
- 24) 若槻明彦. ランチョンセミナー/経口と経皮エストロゲン補充療法のリスク・ベネフィット. 第23回日本更年期医学会学術集会, 2008.11.16, 横浜
- 25) 若槻明彦. 特別講演/HRTのリスク・ベネフィット～ガイドラインを中心に～. 特別講演/HRTのリスク・ベネフィット～ガイドラインを中心に～, 2008.11.20, 高知
- 26) 若槻明彦. 特別講演/閉経後女性におけるHRTと心血管疾患～ガイドラインを中心に～. メタボリックシンドローム対策セミナー, 2008.11.27, 名古屋
- 27) 若槻明彦. 特別講演/HRTのリスク・ベネフィットーガイドラインを中心にー. 日産婦第187回学術研修会ー日医生涯教育制度認定講座, 2008.11.29, 佐賀
- 28) 若槻明彦. ランチョンセミナー/HRTのリスクベネフィットーガイドラインを中心にー. 平成20年度秋季日本産科婦人科学会静岡県地方部会学術集会, 2008.12.14, 静岡
- 29) 若槻明彦. 特別講演/HRTのリスク・ベネフィット. 第17回愛知県産婦人科臨床懇話会, 2009.1.17, 名古屋
- 30) 若槻明彦. HRTのリスク・ベネフィットーガイドラインを中心にー. 第3回大分HRT研究会, 2009.2.6, 大分
- 31) 若槻明彦. スポンサードセミナー/HRTの過去、現在、未来. 第14回日本更年期医学会ワークショップ, 2009.2.7, 鹿児島
- 32) 若槻明彦. シンポジウム HRTガイドライン/HRTのリスク・ベネフィットーエストロゲン投与ルートの違いを中心に. 性差医学・医療学会第2回学術集会, 2009.2.8, 東京
- 33) 若槻明彦. 循環器・代謝面におけるHRTのリスク・ベネフィット. 第2回「生殖と女性医学」講演会, 2009.2.14, 東京
- 34) 若槻明彦. 特別講演/閉経後女性に対するHRTのリスク・ベネフィット～ガイドラインを中心に～. 第34回仙台産婦人科医学会学術講演会,

(3)連携研究者

- 2009.2.18, 仙台
- 35) 若槻明彦. 特別講演／閉経後女性に対するHRTのリスク・ベネフィット～ガイドラインを中心に～. 香川県産婦人科学術講演会, 2009.2.20, 高松
  - 36) 若槻明彦. 特別講演／閉経後女性に対するHRTのリスク・ベネフィット～ガイドラインを中心に～. 北信産婦人科医会学術講演会, 2009.2.24, 長野
  - 37) 若槻明彦. 特別講演／HRTのリスク・ベネフィット－HRTガイドラインを中心に－. 第296回岡山四水会, 2009.2.25, 岡山
  - 38) 若槻明彦. 経口と経皮エストロゲン補充療法のリスクとベネフィット, 名古屋産婦人科臨床研究会, 2009.2.28, 名古屋
  - 39) 若槻明彦. 閉経後女性に対するHRTのリスク・ベネフィット～ガイドラインを中心に～. 水戸臨床婦人科懇話会学術講演会, 2009.3.5, 水戸
  - 40) 若槻明彦. 閉経後女性に対するHRTのリスク・ベネフィット～ガイドラインを中心に～. 北伊勢産婦人科医会学術講演会, 2009.3.18, 四日市

[図書] (計5件)

- 1) 若槻明彦. 永井書店, 必携 女性の医療学－外来で役立つ実践ガイド－. 2007, 141-147
- 2) 若槻明彦. 金芳堂, プライマリケア産婦人科 ベッドサイドで役立つ30症例. 2007, 245-253
- 3) 若槻明彦. 中外医学社, 産婦人科学テキスト. 2008, 153-164
- 4) 若槻明彦. 最新医学社, 新しい診断と治療のABC 13／代謝1 脂質異常症(高脂血症). 2008, 418-425
- 5) 若槻明彦. 文光堂, 婦人科ナーシングプラクティス. 2008, 172-177

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

若槻明彦(AKIHICO WAKATSUKI)  
愛知医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 90191717

(2)研究分担者