

若年女性における血管障害

中塚 幹也

岡山大学大学院保健学研究科 成育加齢領域, 岡山大学医学部・歯学部附属病院 産科婦人科

キーワード：血管障害, 酸化ストレス, 思春期やせ症, 多嚢胞性卵巣症候群, 不育症

はじめに

日本人の死因の上位3位(2004年)を粗死亡率(人口10万対)で見ると, 悪性新生物253.9, 心疾患126.5, 脳血管障害102.3であり, 心血管障害への対策が重要であることがわかる。生物学的性(Sex)や社会的な性(Gender)が, 多くの疾患に影響を与えていることは, 性差医療の分野では明らかになっており, 心血管障害も性差の影響が大きい疾患であることが知られている。米国のフラミンガム研究では, 50歳以下の女性では心血管系の疾患の発症頻度は低く男性の半分以下であるが, 閉経すると増加し, 70歳以上では男女差はほとんどなくなるとされる¹⁾。これには, エストロゲンの心血管保護作用が関連していると考えられており, 更年期に入りエストロゲンが低下すると, 脂質代謝異常, 血圧上昇なども発生し, 動脈硬化は進行し心血管イベント(心筋梗塞や脳梗塞など)を起こすと考えられている。また, 若年女性でも, 血中エストロゲンのレベルが低くなる月経直後に, 心筋梗塞は起こりやすいことも知られている²⁾。日本においては, 若年

女性の心血管障害のリスクは, 男性と比較して低く, 生殖年齢の女性の急性心筋梗塞による死亡率は, 男性の約5分の1, 脳血管障害による死亡率も約2分の1とされる。若年女性の心血管イベントのリスク因子としては, 肥満や喫煙などが知られているが, 一見して健康であっても, 早期の血管障害が進行しつつある若年女性は存在するであろうか。

メタボリック症候群予備軍としての多嚢胞性卵巣症候群

メタボリック症候群(metabolic syndrome)は, 内臓肥満に加えて, 高血圧, 脂質異常, インスリン抵抗性などを有する状態であり, 糖尿病などの生活習慣病や, 心血管イベントの発症に関与している。40歳以上の3分の1に当たる約2,000万人がメタボリック症候群やその予備軍とされ, メタボリック症候群の対策を推進し, 半減させることができれば, 2兆6,000億円の医療費の削減が見込めるとされる。厚生労働省は, 医療制度改革の中で, 生活習慣病対策として「メタボリック症候群」に照準を合わせている。

多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic ovary syndrome: PCOS)は生殖年齢の女性の4~11%に見られ, 最も頻度の高い内分泌疾患の1つである³⁾。排卵障害にとまらぬ無月経や破綻出血による不正性器出血のため産

平成19年2月受理
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話: 086-235-6895 FAX: 086-235-6895
E-mail: mikiya@cc.okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆



体外受精が始まり活気のあった岡山大学医学部産科婦人科生殖内分泌グループに加入, 生殖内分泌, 生殖免疫をベースとして, 臨床, 研究を続けている。生殖内分泌グループとして, 腹腔鏡下手術や卵子や胚の取り扱いの技術を生かし, 悪性リンパ腫や白血病, 各種の癌などの治療で卵巣機能が廃絶する可能性のある女性の卵巣組織の凍結保存を行っている。内分泌療法, 先天的性器異常の手術の専門性を生かすべく, ジェンダークリニックにおいて性同一性障害の治療にも参加し, また, 全国的にも数少ない不育症専門外来の開設や, 厚生労働省の施策である不妊専門相談センター「不妊・不育とこころの相談室」の開設などにも携わった。

米国NIHで取り組んでいた一酸化窒素(NO)に関する研究(実は, 勃起障害の研究も含まれていました。)以来, 血管障害の評価に関しては, 現在も臨床応用を目指し研究を続けている。また, 2006年よりは, 岡山大学医学部保健学科においても, 日本中で崩壊しつつある「助産師教育と周産期医療システム」の再生について取り組み始めている。

婦人科を受診し、ホルモン療法などが行われる。このPCOSでは、メタボリック症候群の発生率が高く、心血管イベントとの関連も知られている⁴⁻⁸⁾。

しかし、若年女性ではPCOS症例であっても、一見、大きな異常は見られない(表1)。Body mass index (BMI) からみると若干肥満傾向が見られるが、一般の健康診断で行われる血圧、血糖値、総コレステロール値では、健常婦人と比較して、有意な差は見られないことも多い。しかし、もう少し詳細に検査してみると、空腹時のインスリン値は高く、インスリン抵抗性の見られる症例が高率に存在する。また、脂質代謝に関し

ても、異常値とは言えないまでもHDL-コレステロール値は低く、LDL-コレステロール値は高い。このようにPCOS症例は、メタボリック症候群 (metabolic syndrome) 予備軍の様相を呈している。

酸化ストレスは血管障害の原因となる。糖尿病、自己免疫疾患、喫煙などの酸化ストレス下では、カルボニル化合物が蛋白を修飾し、非酵素的な糖化反応で生成する終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products : AGEs) が産生され⁹⁾、直接的に、あるいは、血管障害などを介して組織障害を起こす (カルボニルストレス) (図1)。PCOS症例では、血清の蛋白

表1 多嚢胞性卵巣症候群の特徴

| | 健常婦人 (n=109) | 多嚢胞性卵巣症候群 (n=86) | p 値 |
|--------------------------|--------------|------------------|---------|
| 年齢 (歳) | 28.2±4.3 | 27.6±5.5 | n.s. |
| BMI (kg/m ²) | 21.2±3.8 | 23.9±6.0 | <0.0001 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 114.6±13.5 | 115.5±13.1 | n.s. |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 70.0±8.8 | 69.7±9.0 | n.s. |
| LH (mIU/ml) | 3.4±1.3 | 7.3±3.8 | <0.0001 |
| Testosterone (ng/ml) | 0.43±0.31 | 0.71±0.7 | <0.0001 |
| 空腹時血糖 (mg/dl) | 85.3±9.4 | 89.4±9.7 | n.s. |
| 空腹時 Insulin (μU/ml) | 5.4±2.4 | 8.4±3.4 | <0.0001 |
| 総コレステロール (mg/dl) | 182.6±29.2 | 187.1±34.3 | n.s. |
| HDL-コレステロール (mg/dl) | 70.8±13.5 | 54.3±12.6 | <0.0001 |
| LDL-コレステロール (mg/dl) | 98.1±23.8 | 111.7±31.9 | <0.001 |

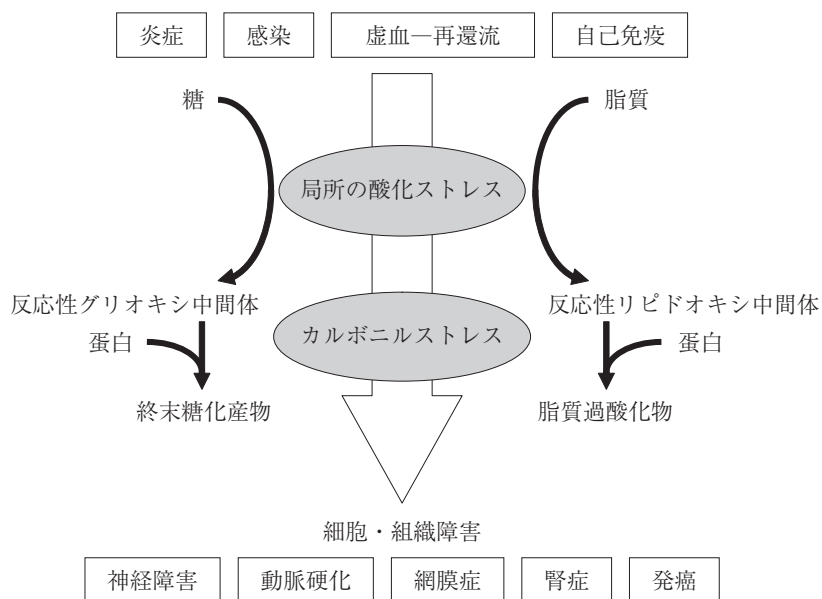


図1 カルボニルストレス

酸化ストレス下で発生し、蓄積する蛋白カルボニルや終末糖化産物 (Advanced Glycation End Products : AGEs) は、組織障害を引き起こす。

カルボニルや AGEs が上昇しており、酸化ストレスが充進していると考えられる⁶⁾。

PCOS 症例において卵胞期に子宮動脈血流が不良であることは以前から報告されており、性ステロイドホルモンの関与が推測されていた¹⁰⁾。私達は、受精卵の着床時期に当たる黄体期においても、PCOS 症例では子宮動脈血管抵抗 (Pulsatility Index : PI) 値が有意に高いことを示し、高い流産率の原因の1つである可能性を指摘した^{7,8)}。この子宮動脈 PI 値は、体重や BMI との間に弱い正の相関が、また、HDL-コレステロールとの間には、弱い負の相関が見られる ($R = -0.36$, $p < 0.004$)。

現在のところ議論が分かれているものの、PCOS 症例が中高年となった頃に心血管イベントの発症率は高いとの報告は多い^{4,11,12)}。しかし、若年の PCOS 症例に対しては、無月経や破綻出血による不正性器出血の治療は行われるが、将来の生活習慣病や心血管イベントの発生を念頭に置いた診療は行われていないのが現状である。若年の PCOS 症例でも軽度の糖代謝異常や脂質代謝異常や早期の血管障害が検出されれば、積極的に生活指導などを行うべきであろう。

思春期女性のやせと血管障害

月経不順を主訴に来院する若年女性の中には、体重減少に伴う視床下部性無月経の症例が含まれている。これらのやせの女性においても血清の蛋白カルボニル値は高く、酸化ストレスは充進している⁶⁾。临床上はこのような症例に対する心血管リスク因子の検索も必要であると考えられる。

思春期やせ症 (神経性食欲不振症, Anorexia nervosa : AN) は女性に多く発症し、体重減少とともに四肢の冷感や徐脈が見られ、電解質異常や肝機能障害などが進行する¹³⁾。不整脈や QT 間隔の延長、低血圧などにより死亡する症例もある。最近の厚生労働省研究班の報告では、中学、高校の6年間で、思春期やせ症と診断された女子生徒は全体の0.6%であり、医療施設は受診していないが急激な体重減少、摂食行動の異常、無月経などから、思春期やせ症の疑いとされる女子生徒も1.7%存在しているとされる。主要症状や成長曲線を用いた早期診断指針が示されたこともあり注目されており、成長曲線からはずれて、「不健康なやせ」と評価される生徒の比率を学校平均でみると、中学3年生では5.5%、高校3年生では13.2%ともされる。

思春期やせ症では、成長ホルモン、コルチゾールの低下が見られ、これらは、血管障害を促進する可能性がある。このような思春期やせ症の女性では、健常女性に比較して、心血管障害リスクの指標とされる apolipoprotein-B (Apo-B) や interleukin-6 (IL-6) の上昇が報告されている¹⁴⁾。しかし、同様に心血管障害リスクの指標とされる高感度 CRP 値は低下しているともされ、今後の研究が待たれる。

妊娠という負荷テスト

妊娠中に耐糖能異常を一時的に示す妊婦は多く、このような女性はその後の一生のうちに糖尿病を発症するリスクが高いことは知られている。このように、「妊娠は生理的な負荷テスト」とも言える。妊娠高血圧症候群 (妊娠中毒症) も、妊娠という負荷により一時的に血圧の上昇、蛋白尿が発生するが、妊娠が終了するとともに消失する。この妊娠高血圧症候群の病態の主体は血管内皮障害と考えられている¹⁵⁾。

妊娠高血圧症候群では、子宮動脈の血管抵抗 (PI) 値は上昇しており、特に子宮の血流悪化は胎児発育遅延と関連する^{16,17)}。眼動脈の血管抵抗は妊娠中ほとんど変化しないとされるが、妊娠高血圧症候群では、眼動脈 PI 値は有意に低下し、拡張終期血流速度 (End-diastolic flow velocity) は上昇する。私達の定義した眼動脈血流波形における Peak ratio (ピーク比) (図2) は血圧上昇に関連して高値をとり、妊娠高血圧症候群における高血圧の鋭敏な指標である^{17,18)}。

上腕を駆血後に開放すると、血流によるズリ応力により血管内皮から一酸化窒素 (Nitric Oxide : NO) が産生され、上腕動脈の血管拡張反応 (Flow-mediated Vasodilation : FMVD) が起こるが、妊娠高血圧症候群では、血管内皮障害に伴い FMVD は低下していることが知られている¹⁷⁾。このように血管障害の観点からは、妊娠という負荷により妊娠高血圧症候群を発生した症例は、その後の中高年に達した年齢で高血圧や動脈硬化の発症につながる可能性がある¹⁹⁾。

自己免疫疾患と心血管障害

自己免疫疾患症例では、心血管疾患のリスクが高いことが知られている²⁰⁾。若年女性に発症率の高い関節リウマチ症例では心血管疾患の発症リスクは約2倍とされる。同様に若年女性に多く、妊娠時に流産や死産

を繰り返すことの多い全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) に関しても心筋梗塞との関係が知られている。フラミンガム研究の対象となった一般住民女性と女性の SLE 症例との心筋梗塞の発生率を比較すると、35~44歳では一般住民の0.16%に対して、SLE 女性では8.39% (オッズ比 52.43) であり非常に高率である²¹⁾。SLE では、全身性の炎症に伴い炎症性サイトカインが上昇しており、血管内皮障害が発生、動脈硬化へ移行すると考えられる。炎症、血管内皮活性化、血管リモデリングなどの指標である matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) や tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) が上昇していること²²⁾や、血管の硬化度の亢進は CRP 値や補体 (C3) 価と相関していること²³⁾も報告されている。また、SLE 症例では、上腕動脈の FMVD は低下しており、頸動脈の粥状 (アテローム性) 変化を超音波検査で測定する内中膜肥厚度 (intima-media thickness : IMT) も高値であることが知られている²²⁾。このように、若年女性においても、自己免疫疾患の症例では血管障害に留意する必要がある。

不育症と血管障害

SLE の臨床症状の1つとして、流産、死産、胎児死亡を繰り返す不育症がある。しかし、SLE 症例は産婦人科を受診する不育症症例のごく一部に過ぎない。私達は、不育症症例では子宮動脈血管抵抗が高値である症例が多く、子宮血流の不良が着床や妊娠の維持に悪影響を及ぼしている可能性を指摘している²⁴⁻²⁸⁾。このため、新しい概念として、「血管障害に伴う不育症」の存在を提唱してきたが、このような症例において全身

的な血管障害は見られるのであろうか。

流死産を繰り返している以外は健康である20~30代の若年の不育症女性における私達の検討では、子宮動脈血管抵抗値が高いのみではなく、血管障害のマーカーである Adrenomedullin (図3)²⁹⁾や Thrombomodulin³⁰⁾なども上昇していることが明らかになっている。このことは、不育症症例で全身的な血管障害も進行していることを示唆している。実際に血圧脈波検査を施行すると、不育症症例では血管壁硬化の指標である (Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity :

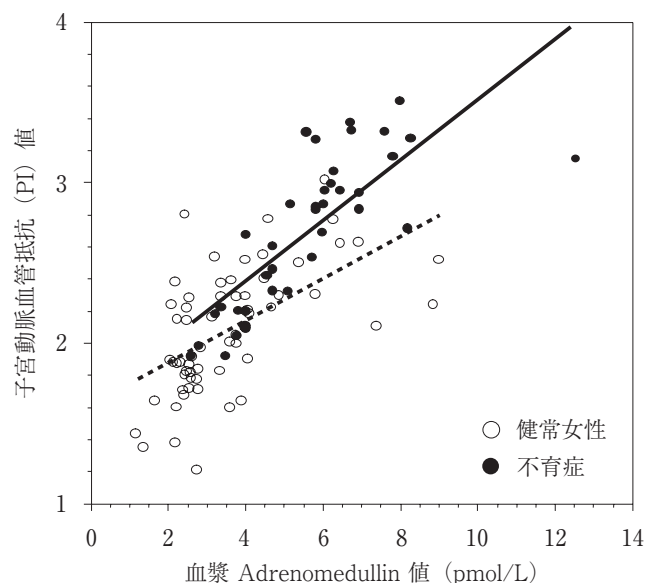


図3 不育症症例における血漿 Adrenomedullin 値と子宮動脈血管抵抗値

血漿 Adrenomedullin 値と子宮動脈 Pulsatility Index 値は相関しており、いずれも、不育症症例では、健康婦人に比較して上昇している。

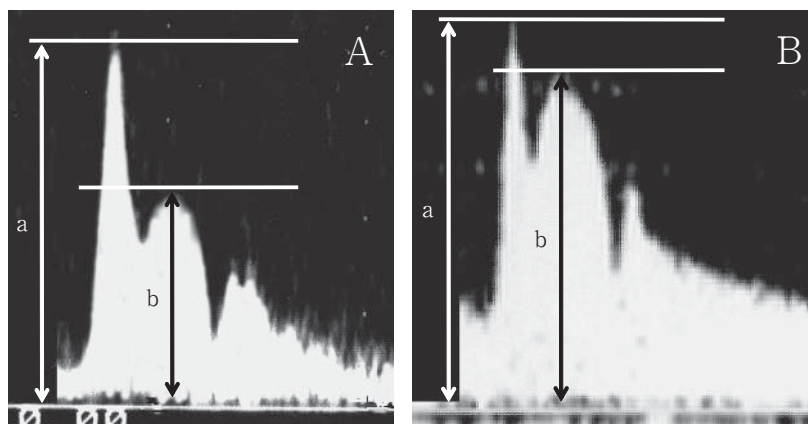


図2 眼動脈血流速度波形

A : 正常妊婦. B : 妊娠高血圧症候群. 血圧上昇例では、Peak ratio = b/a が高値になる。

baPWV) が健常婦人に比較して有意に高値である (図4)³¹⁾。これには、抗リン脂質抗体に代表される自己抗体が関与していると考えられるが、抗リン脂質抗体を検出できず、その他のスクリーニング検査でも原因を特定できない原因不明不育症症例の中にも、血管障害を持つ一群が存在しているようである。

流産、死産を予防し妊娠を維持するという意味では不育症症例の臨床成績は向上してきた。しかし、生児を得た後の女性の一生を考えると、心血管イベントの発生を考慮した対策が必要である。

おわりに

心血管イベントの発生を予防するためには、若年で心血管症状のない時期にリスク因子を発見する必要がある。しかし、若年女性が、人間ドックなどの健康診断を受診する率は低い。もともと心血管障害のリスクの低い若年女性を効率よくスクリーニングするためには、肥満、喫煙などに加えて、PCOS、ダイエットなどに伴う月経不順、あるいは、妊娠中の流産、死産、妊娠高血圧症候群などの合併症に注目して、心血管イベントのリスク因子を検索し、積極的に予防策を講じる必要がある。この戦略において女性のプライマリー

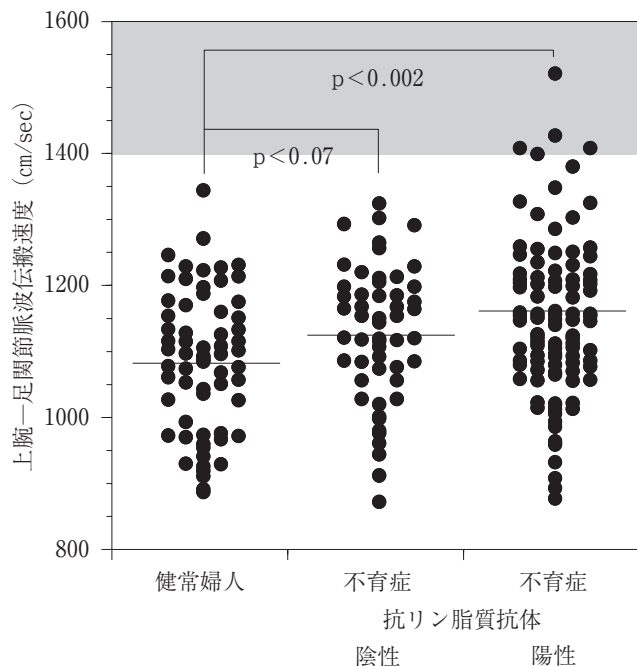


図4 不育症症例における動脈の硬化度
不育症例では、上腕一足関節脈波伝搬速度が亢進している。抗リン脂質抗体陽性症例では、若年者でも1,400cm/secを超える異常高値を示す症例が見られる。

ケアを担う産婦人科医の役割は重要であり、生活習慣病や心血管系を担当する内科との協力体制の中で、生活改善の指導を行い、症例によっては薬物療法を依頼する必要がある。また、基礎医学や検査学領域と連携した早期血管障害の検査法やマーカーの開発や、臨床応用への橋渡しをすることも有意義であろう。

文 献

- 1) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T : Menopause and risk of cardiovascular disease : the Framingham study. *Ann Intern Med* (1976) **85**(4), 447-452.
- 2) Mukamal KJ, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, Mittleman MA : Variation in the risk of onset of acute myocardial infarction during the menstrual cycle. *Am J Cardiol* (2002) **90**(1), 49-51.
- 3) Carmina E, Lobo RA : Polycystic ovary syndrome (PCOS) : arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* (1999) **84**(6), 1897-1899.
- 4) Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH : Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2000) **20**(11), 2414-2421.
- 5) Legro RS : Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease : a premature association? *Endocr Rev* (2003) **24**(3), 302-312.
- 6) 中塚幹也, 小西秀樹, 野口聡一, 菊池由加子, 鎌田泰彦, 羽原俊宏, Chekir Chebib, 平松祐司, 工藤尚文 : 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) における脂質異常と酸化ストレス. *日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌* (2003) **9**, 16-18.
- 7) Chekir C, Nakatsuka M, Kamada Y, Noguchi S, Sasaki A, Hiramatsu Y : Impaired uterine perfusion associated with metabolic disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2005) **84**(2), 189-195.
- 8) 中塚幹也, Chekir Chebib, 鎌田泰彦, 佐々木愛子, Hao Lin, 野口聡一, 平松祐司 : 多嚢胞性卵巣症候群における脂質代謝異常 : インスリン抵抗性と子宮動脈血管抵抗. *産婦の実際* (2005) **54**(10), 1621-1626.
- 9) 中塚幹也, Chebib Chekir, 小西秀樹, 佐々木愛子, 鎌田泰彦, 野口聡一, 平松祐司 : 妊娠高血圧腎症と advanced glycation end products (AGEs). *産婦の実際* (2005) **54**(3), 493-497.
- 10) Aleem FA, Predanic M : Transvaginal color Doppler determination of the ovarian and uterine blood flow characteristics in polycystic ovary disease. *Fertil Steril* (1996) **65**(3), 510-516.
- 11) ESHRE Capri Workshop Group : Hormones and

- cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* (2006) **12**(5), 483-497.
- 12) Krentz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E : Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women : evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause* (2007) Jan 19 ; [Epub ahead of print].
 - 13) 中塚幹也 : 今日のな月経の話 : 生理用品の45年の軌跡, 小野清美編, ふくろう出版, 岡山 (2006) pp. 147-159.
 - 14) Misra M, Miller KK, Tsai P, Stewart V, End A, Freed N, Herzog DB, Goldstein M, Riggs S, Klibanski A : Uncoupling of cardiovascular risk markers in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr* (2006) **149**(6), 763-769.
 - 15) 中塚幹也 : 妊娠高血圧症候群・IUGR における母体の子宮動脈・眼動脈・上腕動脈の血流動態 : 中毒症から妊娠高血圧症候群へー過去から未来へー, 日本妊娠高血圧学会編, メジカルビュー社, 東京 (2005) pp 136-137.
 - 16) Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Asagiri K, Habara T, Noguchi S, Kudo T : Long-term Transdermal nitric oxide donor improves uteroplacental circulation in women with preeclampsia. *J Ultrasound Med* (2002) **21**(8), 831-836.
 - 17) Takata M, Nakatsuka M, Kudo T : Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* (2002) **100** (5 Pt 1), 931-939.
 - 18) Nakatsuka M, Takata M, Tada K, Kudo T : Effect of nitric oxide donor on ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclamptic women. *J Ultrasound Med* (2002) **21**(3), 309-313.
 - 19) Anderson CM : Preeclampsia : exposing future cardiovascular risk in mothers and their children. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* (2007) **36**(1), 3-8.
 - 20) Abou-Raya A, Abou-Raya S : Inflammation : a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* (2006) **5** (5), 331-337.
 - 21) Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH : Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus : comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* (1997) **145**(5), 408-415.
 - 22) de Leeuw K, Freire B, Smit AJ, Bootsma H, Kallenberg CG, Bijl M : Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2006) **15**(10), 675-682.
 - 23) Bjarnegrad N, Bengtsson C, Brodzki J, Sturfelt G, Nived O, Lanne T : Increased aortic pulse wave velocity in middle aged women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2006) **15**(10), 644-650.
 - 24) 中塚幹也 : 不育症診療の新展開 : 子宮血流動態と不育症. 産と婦 (2001) **68**, 724-729.
 - 25) 中塚幹也, 羽原俊宏, 工藤尚文 : 不育症の新しいトレンド : 子宮動脈血流と不育症. 産婦の治療 (2001) **82**, 548-551.
 - 26) Habara T, Nakatsuka M, Konishi H, Asagiri K, Noguchi S, Kudo T : Elevated blood flow resistance in uterine arteries of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* (2002) **17**(1), 190-194.
 - 27) Nakatsuka M, Habara T, Noguchi S, Konishi H, Kudo T : Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss. *J Ultrasound Med* (2003) **22**(1), 27-31.
 - 28) 中塚幹也 : 流産, 不育症と超音波検査. 産婦の実際 (2006) **55**(9), 1403-1408.
 - 29) Nakatsuka M, Habara T, Noguchi S, Konishi H, Kudo T : Increased plasma adrenomedullin in women with recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* (2003) **102**(2), 319-324.
 - 30) 中塚幹也, 小西秀樹, 鎌田泰彦, Chebib Chekir, 羽原俊宏, 野口聡一, 工藤尚文 : 不育症の病態別にみた子宮動脈血管抵抗および凝固関連マーカーの妊娠経過による変化. 産婦の実際 (2004) **53**(6), 925-930.
 - 31) 中塚幹也, 野口聡一, 鎌田泰彦, 佐々木愛子, Chekir Chebib, 平松祐司 : 血圧脈波検査による不育症症例の血管障害の検討. 日産婦誌 (2005) **57**(2), 514.