

原 著

閉経後女性における長期ホルモン補充療法および 経口エストロゲン製剤より経皮エストロゲン製剤へ 変更した際の各種動脈硬化指標と血清脂質に及ぼす 効果に関する臨床的研究

獨協医科大学越谷病院 産科婦人科

安藤 昌守 浜田 佳伸

要 旨 長期間のホルモン補充療法 (Hormone replacement therapy : HRT) や、経口エストロゲン剤から経皮剤への変更が動脈硬化指標と血清脂質に及ぼす影響について検討した。長期間のHRTを行なっている患者をその投与法により次の3群に分けた。結合型エストロゲン (conjugated equine estrogen : CEE) 0.625 mg/日を含むHRT (平均7.0年間) を行なっている CEE 0.625 mg 群 (n = 21), CEE 0.3125 mg/日を含むHRT (平均6.0年間) を行なっている CEE 0.3125 mg 群 (n = 13), およびHRTを受けていない non-HRT 群 (n = 19) とした。これらの3群の患者を対象として、hs-CRP, Lp (a), 総コレステロール (TC), 中性脂肪 (TG), HDL-C, LDL-C を観察開始時から12ヶ月後まで6ヶ月毎に測定した。CEE 0.625 mg 群の21名中11名では12ヶ月後に経皮エストロゲン剤に変更し、6ヶ月後に上記項目を測定した。CEE 0.625 mg 群のhs-CRPはCEE 0.3125 mg 群と無治療群間に比して有意に高かった。CEE 0.625 mg 群のLP (a) は無治療群に比して有意に低かった。TC/HDL比はCEE 0.3125 mg 群が無治療群に比して有意に低かった。各群の動脈硬化指標と血清脂質のいずれでも、12ヶ月間の観察期間中に有意な変化は認められなかった。経皮エストロゲン剤に変更後、hs-CRPとLp (a) は有意に低下した。以上の結果より、長期間のCEE 0.3125 mg/日投与は心筋梗塞発症と最も高い相関を示すとされるhs-CRPおよびTC/HDL比を改善させることを明らかにした。さらに、経口エストロゲンから経皮エストロゲンへの変更も心筋梗塞発症と相関を示すhs-CRPとLp (a) を低下させることが示された。

Key Words : ホルモン補充療法, 動脈硬化指標, 血清脂質, 結合型エストロゲン, 経皮エストロゲン

緒 言

1998年にHeart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Groupが冠動脈疾患を持つ女性に対し、結合型エストロゲン (CEE) 0.625 mg + 酢酸メドロキシプロゲステロン (medroxy-progesterone acetate : MPA) 2.5 mgの連続投与開始後、約3年間冠動脈疾患発生率が上昇することを報告した¹⁾。また、2002年のアメリカのWomen's Health Initiative (WHI)

が、CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mgの連続投与によって心血管疾患 (coronary heart disease : CHD) の相対リスクが1.26に上昇することが報告された²⁾。すなわち、ホルモン補充療法 (Hormone replacement therapy : HRT) によるCHDの1次および2次予防効果が否定される結果が示されたのである。このWHI報告は、50歳~79歳 (平均63.2歳) までの女性にCEE 0.625 mg/日 + MPA 2.5 mg/日を連続投与したものであり、対象者のbody mass index (BMI) も平均28.5、また喫煙率も高いなど、本邦でのHRT対象者とはその背景がかなり異なっていた。しかし、経口CEEによるHRTの短所も指摘されており、薬剤の投与ルートの変更や投与量の減量が試みられている。近年の知見では、CEE 0.3125 mg/日や経皮エストロゲン製剤によるHRTにおける観察では動脈硬化に対す

平成19年10月12日受付, 平成19年10月30日受理
別刷請求先: 安藤昌守

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50
獨協医科大学越谷病院 産科婦人科

表1 患者背景 (観察開始前)

	CEE 0.625群 (n = 21)	CEE 0.3125群 (n = 13)	無治療群 (n = 19)	p value
年齢 (歳)	59.5 ± 1.1	62.1 ± 1.7	62.8 ± 1.5	NS
身長 (cm)	154 ± 1.2	153.4 ± 1.5	152.0 ± 1.6	NS
体重 (kg)	51 ± 1.1	50.9 ± 1.9	52.2 ± 1.4	NS
HRT	CEE 0.625 mg 単独 : 11 (連続投与)	CEE 0.3125 mg : 7 + P 1.25 mg (連続投与)	—	
	CEE 0.625 mg + P 5 mg : 8 (周期的順次投与)	CEE 0.3125 mg : 6 (連続投与)	—	
	CEE 0.625 mg + P 2.5 mg : 1 (周期的順次投与)	—	—	
	CEE 0.625 mg + P 5 mg : 1 (連続投与)	—	—	
HRT 期間 (年)	7.1 ± 0.7	6.0 ± 0.7	—	NS

mean ± SE

る良い影響が明らかになってきている³⁻⁵⁾。しかし、症例によっては長期間のHRTが必要な場合がある。また、長期間CEEによるHRTを受けてきたが、途中から経皮エストロゲン製剤に変更した場合の動脈硬化指標や脂質代謝について検討した報告は少ない。今回、我々は長期間HRTを受けてきた閉経後患者、およびCEE内服から経皮エストロゲン製剤に変更した閉経後患者の動脈硬化指標と血清脂質について検討した。

方 法

1. 対象

2003年3月から12月まで、当科更年期外来において継続してHRTを受けている患者のうち、心血管疾患や高血圧の現症および既往がなく、HRT以外には動脈硬化指標や脂質代謝に影響を及ぼす薬剤の投薬を受けていない患者を対象とした。対象は少なくとも3年間以上のHRTを受けており、HRTの投与方法により次の3群に分類した(表1)。CEE 0.625 mg/日の単独投与あるいはMPA 2.5 ~ 5.0 mg/日の併用投与を受けている患者21名(平均HRT期間7.1 ± 0.7年)をCEE 0.625 mg群とし、CEE 0.3125 mgの単独投与あるいはMPA 1.25 mgの併用投与を受けている患者13名(平均HRT期間6.0 ± 0.7年)をCEE 0.3125 mg群とした(表1)。また、HRTを受けていない閉経後女性19名を無治療群とした(表1)。

観察開始12ヵ月後にCEE 0.625 mg群21名のうち、無作為に11名を選び、CEE 0.625 mg/日から経皮エストロゲン製剤(エストロゲンパッチ)4.33 mg × 2/週または0.72 mg/2日投与に変更した(経皮エストロゲン群、平均HRT期間7.0 ± 1.0年)。

なお、本研究期間内にHRT以外の薬剤の併用は行わな

表2 経皮エストロゲン変更患者の背景 (観察開始前, n = 11)

年齢 (歳)	57.5 ± 1.5
身長 (cm)	156 ± 1.3
体重 (kg)	53 ± 0.9
パッチ変更前のHRT	
CEE 0.625 mg 単独 (周期的投与)	: 9
CEE 0.625 mg + P 5 mg (周期的順次投与)	: 1
CEE 0.625 mg + P 5 mg (連続投与)	: 1
パッチ変更前のHRT 期間 (年)	7.0 ± 1.0
hsCRP (ng/ml)	1312 ± 383
Hcy (nmol/ml)	7.9 ± 0.6
t-PAI-1 (ng/ml)	14.6 ± 1.4
T-chol (mg/dl)	226 ± 7.0
TG (mg/dl)	92 ± 8.2
LDL-chol (mg/dl)	127 ± 4.9
HDL-chol (mg/dl)	77.8 ± 5.7
LP (a) (mg/dl)	14.2 ± 3.2

かった。本研究は学内倫理委員会の承認を得た後、対象者に書面によるインフォームド・コンセントを得て、日常診療の中でオープン試験として行った。

2. hsCRP, Hcy, t-PAI-1の測定

hsCRP, Hcy, t-PAI-1の測定はSRL社(東京)に依頼した。CEE 0.625 mg群, CEE 0.3125 mg, 無治療群に対し、観察開始時、開始後6ヶ月、開始後12ヶ月の時点で外来において空腹時採血を行い、高感度CRP [hsCRP (ng/ml)], ホモシステイン [Hcy (nmol/ml)], 組織プラスミノゲンアクチベータ・プラスミノゲンアクチベータインヒビター複合体 [t-PAI-1 (ng/ml)] を測定

表3 観察開始時の動脈硬化指標, 血清脂質

	CEE 0.625群 (n = 21)	CEE 0.3125群 (n = 13)	無治療群 (n = 19)	p value
hs-CRP (ng/ml)	1324 ± 286	520 ± 146 [†]	501 ± 83 [†]	
Hcy (nmol/ml)	6.6 ± 0.4	6.8 ± 0.5	7.6 ± 0.4	NS
t-PAI-1 (ng/ml)	13.2 ± 1.8	14.3 ± 1.1	17.2 ± 1.6	NS
T-chol (mg/dl)	216 ± 10	215 ± 10	216 ± 8.0	NS
TG (mg/dl)	100 ± 12.7	94 ± 10	93 ± 9.5	NS
LDL-chol (mg/dl)	120 ± 7.9	120 ± 8.9	129 ± 6.1	NS
HDL-chol (mg/dl)	77.2 ± 6.9 [§]	73.9 ± 5.5 [§]	65.7 ± 3.5	
LP (a) (mg/dl)	12.4 ± 3.0 [§]	16.5 ± 4.7	18.7 ± 2.7	

[†] p < 0.05 vs CEE 0.625 mg 群

[§] p < 0.05 vs 無治療群 Mean ± SE

した。採血後、3,000 rpmで10分間遠心して血清と血漿を分離し、-20℃で凍結し、採取毎にSRL社に搬送した。hsCRPはN-ラテックスCRP II (デイドベーリング社)を用いてネフェロメトリー法を用いて測定した。Hcyは蛍光クロマトグラフ法を用いて測定した。t-PAI-1はLPIA・tPAIテスト(三菱化学ヤトロン社)を用い、ラテックス近赤外比濁法を用いて測定した。

経皮エストロゲン群は変更前と変更後6ヶ月の上記項目を測定した。CEE 0.625 mg群の内、経皮エストロゲンに変更しなかった10名はCEE 0.625 mg投与を継続して上記項目を測定した。

3. 血清脂質の測定

CEE 0.625 mg群, CEE 0.3125 mg群, 無治療群に対し、観察開始時, 開始後6ヶ月, 開始後12ヶ月の時点で外来において空腹時採血を行った。総コレステロール [[TC (mg/dl)], 中性脂肪 [TG (mg/dl)], LDL-C (mg/dl), HDL-C (mg/dl), LP (a) (mg/dl) を測定し, TC/HDL-C比 (TC/HDL) を算出した。

経皮エストロゲン群は変更前と変更後6ヶ月の上記項目を測定した。CEE0.625mg群の内、経皮エストロゲンに変更しなかった10名はCEE 0.625 mg/日投与を継続して上記項目を測定した。

4. 統計解析

各項目の測定値の平均値はすべて平均±SEで示し、推移を比較検討した。各群内の時系列分析は2元配置分散分析を用い、群内の観察時期毎の比較はDunnの検定を行った。群間の時系列分析は混合デザイン2要因分散分析 [split plot design analysis of variance (ANOVA)] を用い、群間の観察時期毎の比較はWilcoxon検定を用いた。経皮エストロゲン群は変更前後でWilcoxon検定を行

った。有意水準はp<0.05とした。統計解析ソフトはStatFlex ver.5 (Artec社, 大阪)を用いた。

結 果

1. 患者背景

観察開始時のCEE 0.625 mg群, CEE 0.3125 mg群, 無治療群の患者背景を表1に示した。CEE 0.625 mg群, CEE 0.3125 mg群, 無治療群との間に年齢, 身長, 体重に有意差は認めなかった。CEE 0.625 mg群とCEE 0.3125 mg群との間に、観察開始時までのHRT期間について有意差は認めなかった。

CEE 0.625 mg群24名のうち、1名が観察中にHRT中止を希望し、また別の2名が観察開始時に高TC血症 (TC ≥ 260 mg/dl) が判明し除外した。HRTを開始した理由は、全員が更年期症状を訴えたためであった。CEE 0.3125 mg群15名のうち、1名がHRT中止を希望し、またその他の1名が原因不明の理由で来院しなくなったために除外した。CEE 0.3125 mg群もHRTを開始した理由は、全員が更年期症状を訴えたためであった。HRTの種類、平均HRT期間は表1に示した。無治療群23名のうち、2名は一過性の炎症に起因するhs-CRPの変動を認め、2名は原因不明の理由で来院しなくなったため、除外した。

経皮エストロゲン群の患者背景を表2に示した。HRTを開始した理由としては、全員が更年期症状を訴えたためであった。経皮エストロゲン剤に変更する前のHRTの種類は表2に示した。

2. CEE 0.625 mg群, CEE 0.3125 mg群, 無治療群の比較

観察開始時の各群の動脈硬化指標, 血清脂質の数値を表3に示した。

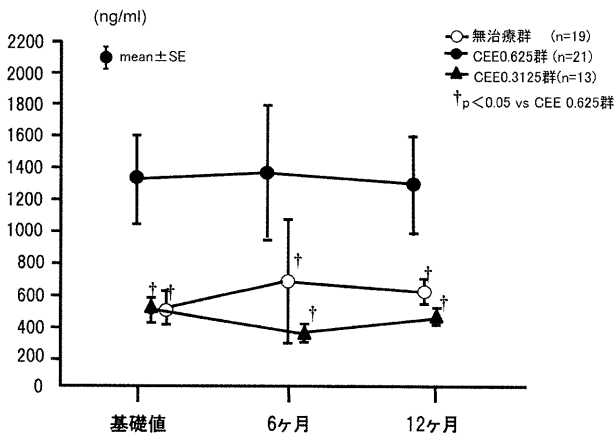


図1 hs-CRPの推移

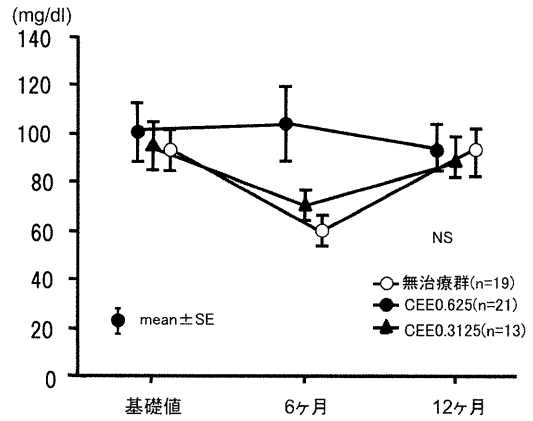


図4 TGの推移

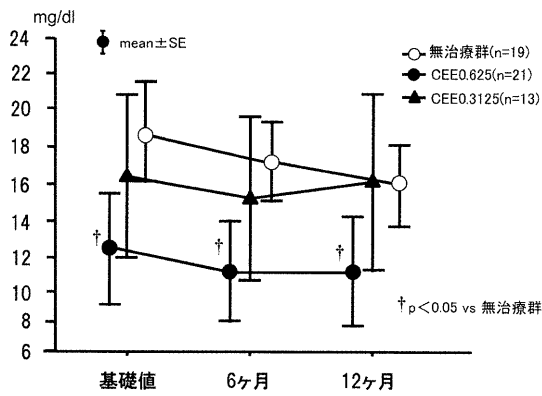


図2 LP (a) の推移

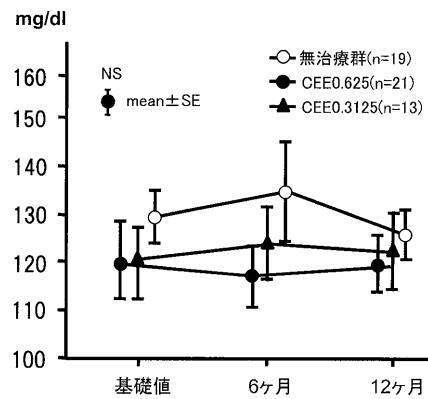


図5 LDL-Cの推移

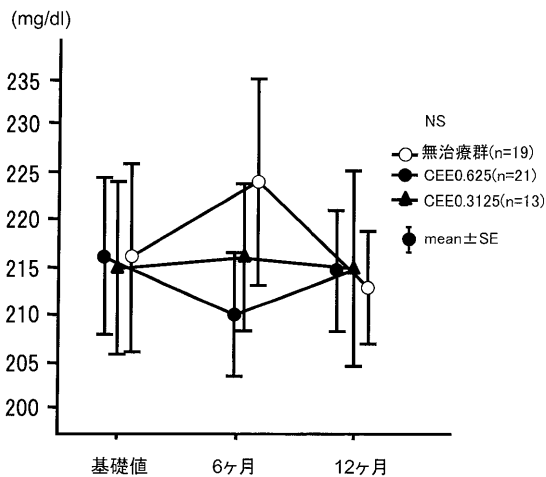


図3 TCの推移

hs-CRPの変動を図1に示した。観察開始時のhs-CRPはCEE 0.625mg群がCEE 0.3125mg群および無治療群と比較して有意に高かった (1324 ± 286 ng/ml vs 520 ± 146, 520 ± 146, 501 ± 83, p < 0.05)。CEE 0.625

mg群, CEE0.3125mg群, および無治療群のhs-CRPはいずれも、観察開始時より12ヶ月まで有意な変動を認めなかった。CEE0.625mg群のhs-CRPはすべての観察時にCEE 0.3125mg群および無治療群に比較して有意に高かった (p < 0.05)。

Hcy, t-PAI-1はCEE 0.625mg群, CEE 0.3125mg群, 無治療群間の3群間に有意差を認めず, また, 観察開始時より12ヶ月後まで有意な変動を認めなかった。Hcy, t-PAI-1は各観察時において3群間に有意差を認めなかった。

Lp (a) の変動を図2に示した。観察開始時のLp (a) はCEE 0.625mg群が無治療群と比較して有意に低かった (11.7 ± 2.7 vs 18.0 ± 2.4, p < 0.05)。CEE 0.625mg群, CEE 0.3125mg群, 無治療群共にLp (a) はいずれも、観察開始時より12ヶ月後まで有意な変動を認めなかった。CEE 0.625mgのLp (a) はすべての観察時に無治療群に比較して有意に低かった (p < 0.05)。

TC, TG, LDL-Cの変動をそれぞれ図3, 図4, 図5に示した。観察開始時のTC, TG, LDL-CはいずれもCEE

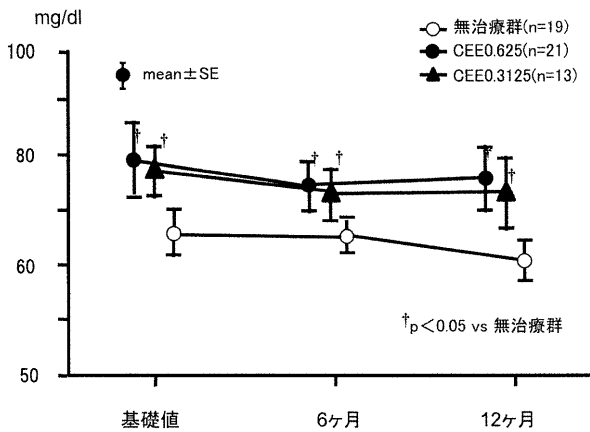


図6 HDL-cholesterolの推移

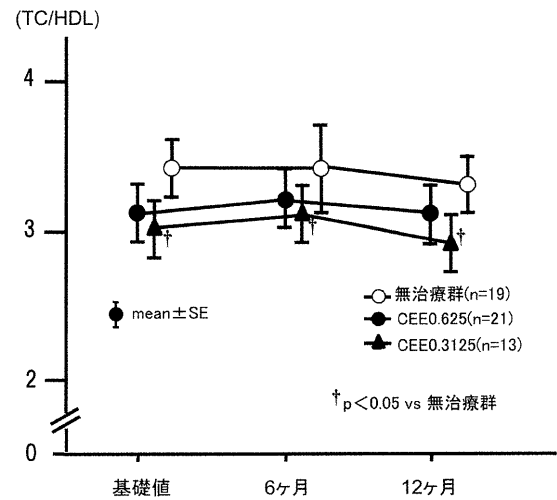


図7 TC/HDLの推移

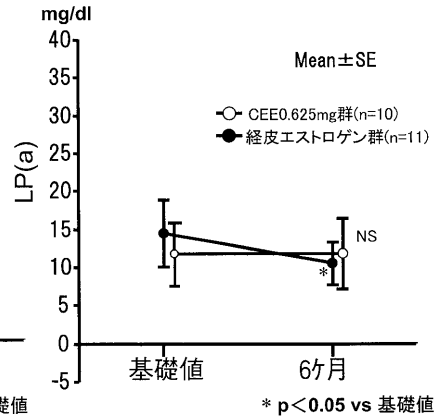
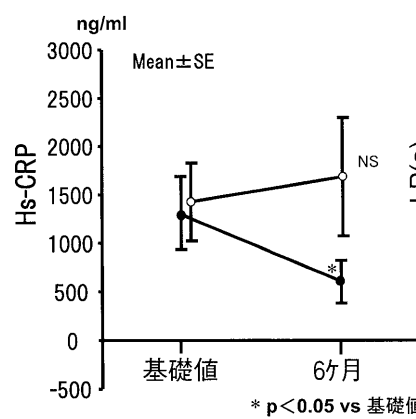


図8 経皮エストロゲンへ変更後のhs-CRP, LP (a) の推移

0.625 mg群, CEE 0.3125 mg群, 無治療群の3群間に有意差を認めなかった. 3群のTC, TG, LDL-Cは観察開始時より12ヶ月後まで有意な変動を認めなかった. 各観察時において3群間に有意差を認めなかった.

HDL-Cの変動を図6に示した. 観察開始時のHDL-Cは, CEE 0.625 mg群およびCEE 0.3125 mg群が無治療群と比較して有意に高かった ($79.4 \pm 5.4, 81.6 \pm 5.1$ vs 67.5 ± 3.1 $p < 0.05$). 3群のHDL-Cは観察開始時より12ヶ月後まで有意な変動を認めなかった. CEE 0.625 mg群とCEE 0.3125 mg群のHDL-Cはすべての観察時に無治療群と比較して有意に高かった ($p < 0.05$).

TC/HDL比の変動を図7に示した. 観察開始時のTC/HDL比はCEE 0.3125 mg群が無治療群と比較して有意に低かった (3.02 ± 0.2 vs $3.40 \pm 0.2, p < 0.05$). 3群のTC/HDL比は観察開始時より12ヶ月後まで有意な変動を認めなかった. CEE 0.3125 mg群のTC/HDL比はすべ

ての観察時期に無治療群に比較して有意に低かった ($p < 0.05$).

3. 経皮エストロゲン剤変更後

経皮エストロゲン群のhs-CRP, Lp (a) の変化を図8に示した. 経皮エストロゲン剤に変更して6ヵ月後, hs-CRPは有意に低下した (1313 ± 383 vs 596 ± 158 ng/ml, $p < 0.05$). 経皮エストロゲン剤に変更して6ヵ月後, LP (a) は有意に低下した (14.1 ± 3.1 vs 11.0 ± 2.4 mg/dl, $p < 0.05$). 経皮エストロゲン群のhs-CRP及びLp (a) の変化率は, CEE 0.625 mgを継続した患者より有意に高かった (hs-CRP: -36.1 ± 14.7 vs $25.6 \pm 18.0\%$, $p < 0.05$, Lp (a): -12.1 ± 7.4 vs $11.7 \pm 9.8\%$, $p < 0.05$). Hcy, t-PAI-1は有意な変化を認めなかった. 血清脂質の推移を図9, 図10に示した. t-chole, TG, HDL-C, LDL-C, TC/HDLは有意な変化を認めなかった.

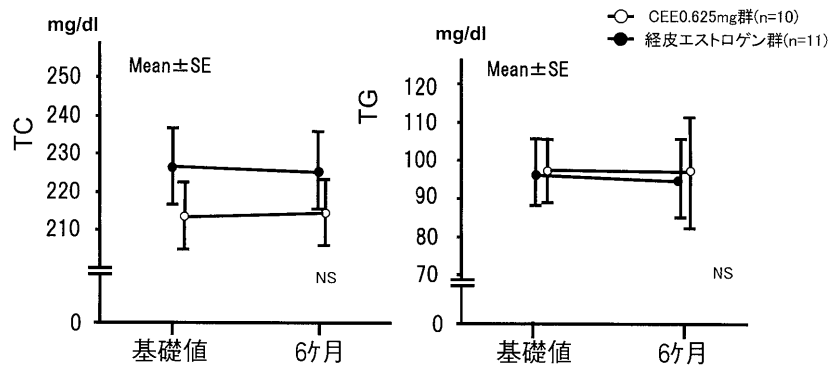


図9 経皮エストロゲンへ変更後のTC, TGの推移

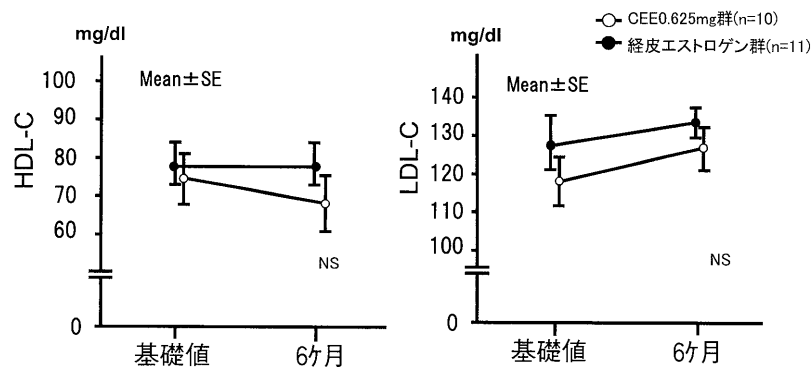


図10 経皮エストロゲンへ変更後のHDL-C, LDL-Cの推移

考 察

女性のCHDは50歳以降に増加する⁶⁾ことから内因性女性ホルモンが抗動脈硬化的に作用している可能性がいわれてきた⁷⁾。従来の大規模臨床研究においてCHDの予防におけるHRTの有効性が報告されてきた⁸⁾。また、閉経後、エストロゲン濃度が低下すると、肝のLDL受容体の親和性が低下するため、血中にLDL-Cが停滞するといわれている⁹⁾。Wakatsukiらは、閉経後、LDLの律速酵素であるリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性が亢進し、LDL合成の亢進につながることを報告している¹⁰⁾。高TG血症は単独のCVDの危険因子であり、また動脈硬化を促進する小粒子LDLを産生する¹¹⁾。小粒子LDLは大粒子LDLに比較して血中に停滞しやすく、血管壁内で酸化されやすい¹²⁾。

閉経後女性にCEEを3ヶ月投与すると、TCやLDL-Cは低下し、HDL-Cは増加する³⁾。Lp(a)は高分子糖蛋白であるApo(a)とLDL様粒子との複合体であり、その濃度は90%が遺伝子によって規定されている¹³⁾。Lp(a)はLDLよりも酸化されやすく、マクロファージに取り込まれやすいといわれ、またTGB-β抑制を介し

た血管平滑筋増殖作用を有し、線溶系に抑制的に作用する^{13,14)}。このため、Lp(a)が25~30mg/dlになるとCVDのリスクが約3倍高率になるといわれている¹⁴⁾。Lp(a)を低下させる薬剤はきわめて少ないが、エストロゲンはLp(a)を低下させることが知られており¹⁴⁾、HERS報告ではLp(a)の高い症例ではHRTがCHD発症予防に有効であったことが報告されている¹⁵⁾。

CEEはLDL-Cを減少させ、HDL-Cを増加させる脂質代謝改善作用を有する一方で、TGを増加させる。HRTで増加したTGはLDLを小粒子化させ、小粒子LDLは動脈硬化に促進的に働く¹⁶⁾。

最近、hs-CRP、Hcy、t-PAI-1の高値がCHDの新たな危険因子といわれている¹⁷⁾。動脈硬化の進展プロセスが炎症反応であることから、炎症により血中濃度が鋭敏に反応するhs-CRPがCHDの発症を予測する因子として注目されている^{17,18)}。欧米諸国の疫学的研究ではhs-CRPとCHDの発症との関連が報告されている¹⁾。Ridkerらは動脈硬化の指標としてhs-CRPとTC/HDLが心血管系の病態と最も高い相関を示す指標としている¹⁸⁾。Wakatsukiらは、閉経後女性にCEE 0.625mgを3ヶ月投与するとhs-CRPが上昇するが、CEE 0.3125mg/日の投

与では上昇しないと報告している⁴⁾。永田らは経皮エストロゲン剤投与はCEE 0.625 mg/日投与に比べて有意にhs-CRP, TC/HDL比を改善したと報告している¹⁹⁾。

筆者らの検討では, hs-CRP, Lp (a), Hcy, t-PAI-1, TC, TG, HDL-C, LDL-Cは3群とも, 群内の時系列において有意な変動はみられなかった。もともと3年以上の薬剤投与を受けており, HRTの効果が安定していると考えられるため, 群内の時系列において有意な変動がなかったと推察される。

CEE 0.625 mg群は, Lp (a)の改善は認めしたが, CHD発症と最も高い相関を示すhs-CRPは無治療群やCEE 0.3125 mg群に比較して有意に高く, またTC/HDL比は無治療群と比較して有意差を認めなかった。CEE 0.3125 mg群のhs-CRPは無治療群と有意差を認めなかったが, TC/HDL比は無治療群と比較して低かった。これらの結果より, CEE 0.3125 mgによるHRTは, 長期間であっても, 動脈硬化指標に与える影響が回避でき, その一方で, 脂質代謝に良い効果を与えることが示された。CEE 0.625 mgによるHRTでは, Lp (a)は長期間改善するが, hs-CRP値は高く, Wakatsukiらの報告⁴⁾とほぼ同レベルであった。CEE 0.625 mg/日を経皮エストロゲン剤に変更すると, hs-CRP, Lp (a)の有意な改善を示した。CEE 0.625 mg群のhs-CRPは長期にわたって高かった可能性があるが, 経皮エストロゲン剤変更によって改善することが示された。経口と経皮エストロゲンの比較試験では, 経皮の場合, TGは減少し, LDLは経口の場合とは反対に大型化し, LDLの被酸化性が抑制される結果が示されている。経皮エストロゲンに変更したことで経口投与に伴うLDLの小型化が改善されたため, hs-CRPが低下したと考えられた。

hs-CRPは, 内臓脂肪の増加に影響される。本研究ではBMIの推移は検討しなかった。これは, 長期間のHRTを施行中で, BMIが平均21程度の全身状態が定常状態であると考えられた女性を対象とし, 比較的短期間の検討であったことが理由の一つである。しかし, BMIの変動を調査することで, より明確にhs-CRPの変動を検討できた可能性がある。また, CEE 0.3125 mg投与の優位性が示されたが, CEE 0.625 mg投与からCEE 0.3125 mgに変更することの検討は行わなかった。CEE 0.3125 mgに変更することで動脈硬化指標が改善する可能性があり, 今後, 検討すべきと思われた。以上2点が本研究のlimitationsと考えられた。

長期間であっても, CEE 0.3125 mg/日投与はCEE 0.625 mg/日投与の短所を伴わず, また経皮エストロゲンに変更することで, CEE 0.625 mg/日投与の短所を改善することが示された。今後, 長期間のHRTが必要な症例

には, 最初にCEE 0.625 mg/日を投与しても, 低用量HRTや経皮エストロゲンの投与に移行することが主流になることが予想され, これらのHRTは閉経後女性のquality of lifeに寄与するものと考えられた。

本研究は「高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法に関する総合的研究」班 (主任研究者: 大内尉義) の共同研究者 (大藏健義) への研究費助成金による。

謝 辞 本稿を終えるにあたり, 本研究, 本稿作成のご指導を賜りました獨協医科大学越谷病院産科婦人科大藏健義教授に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Hulley S, Grady D, Bush T, et al. : Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *JAMA*, **280** : 321-333, 1998.
- 2) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, **288** : 321-333, 2002.
- 3) Wakatsuki A, MD, Okatani Y, MD, Ikenoue N, MD, et al. : Effect of Lower Dose of Oral Cojugated Equine Estrogen on Size and Oxidative Susceptibility of Low-Density Lipoprotein Particles in Postmenopausal Women. *Circulation*, **108** : 808-813, 2003.
- 4) Wakatsuki A, MD, Ikenoue N, MD, Shinohara K, et al. : Effect of Lower Dose of Oral Cojugated Equine Estrogen on Inflammatory Markers and Endothelial Function in Healthy Postmenopausal Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **24** : 571-576, 2004.
- 5) Wakatsuki A, MD, Okatani Y, MD, Ikenoue N, MD, et al. : Different Effect of Oral Cojugated Equine Estrogen and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Size and Oxidative Susceptibility of Low-density Lipoprotein Particles in Postmenopausal Women. *Circulation*, **106** : 1771-1776, 2002.
- 6) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. : Menopause and risk of cardiovascular disease : The Framingham study. *Ann Intern Med*, **85** : 447-452, 1976.
- 7) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. : Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health

- study. *N Engl J Med.*, **325** : 756-762, 1991.
- 8) Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. : Postmenopausal Hormone replacement Therapy and Mortality. *N Engl J Med.*, **326**(25) : 1769-1775, 1997.
 - 9) Arca M, Vega GL, Grundy SM, et al. : Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA*, **271** : 453-459, 1994.
 - 10) Wakatsuki A, MD, Sagara Y, MD, Fukaya T, MD, et al. : Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomy women. *Obstet Gynecol.*, **85** : 523-528, 1995.
 - 11) McNamara JR, Jenner JL, Li Z, et al. : Changes in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb.*, **12** : 1284-1290, 1992.
 - 12) Tribble DL, Holl LG, Wood PD, et al. : Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis*, **93** : 189-199, 1992.
 - 13) Marcovina SM, Morrisett JD. : Structure and metabolism of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol.*, **6** : 136-145, 1995.
 - 14) 佐久間一郎 : ホルモン補充療法の臨床的作用 4) 脂質代謝, インスリン抵抗性 : 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン, 大内尉義 (編), メディカルビュー社, 東京, 125-133, 2001.
 - 15) Shilipak M. G, Simon J. A, Vittinghoff E, et al : Estrogen and progestin, lipoprotein (a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA.*, **284** : 1845-1852, 2000.
 - 16) Wakatsuki A, MD, Ikenoue N, MD, Sagara Y, et al. : Estrogen-induced small low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Obstetrics Gynecol.*, **91** : 234-240, 1998.
 - 17) 磯博康 : 新しい危険因子は予防に貢献できるか. *医学のあゆみ.* **207** : 473-476, 2003.
 - 18) Paul M, Mary C, Meir J, et al. : Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy man. *N Engl J Med.*, **336** : 973-979, 1997.
 - 19) 永田英明, 野崎雅裕, 中野仁雄 : ホルモン補充療法における心血管疾患予防効果の検討—投与方法における hs-CRP と TC/HDL の比較—. *日本更年期医学会雑誌.* **11** : 27-33, 2003.

Clinical Studies on the Effects of Long-term Hormone Replacement Therapy and Transdermal Estrogen Therapy on Inflammatory Markers, Plasma Lipids and Lipoproteins in Postmenopausal Women

Masamori Ando, Yoshinobu Hamada

*Department of Obstetrics and Gynecology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital
Minami-Koshigaya, Koshigaya, Saitama 343-8555, Japan*

The purpose of this present study was to investigate the effects of long-term oral hormone replacement therapy and transdermal estrogen replacement therapy on vascular inflammatory markers, plasma lipids and lipoproteins in postmenopausal women who had received long-term HRT for more than 3 years, with a mean of 6.2 years. 53 postmenopausal women were divided into 3 groups by hormone replacement regimens: 21 women having received either 0.625 mg daily of conjugated equine estrogen (CEE) or CEE plus 2.5–5 mg daily of medroxyprogesterone acetate (MPA) (CEE 0.625 mg group), 13 having received either 0.3125 mg of CEE or CEE plus 1.25–2.5 mg daily of MPA (CEE 0.3125 mg group), and 19 having never received HRT (non-HRT group). Serum levels of hs-CRP, Lp (a) lipoprotein, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), HDL-C, LDL-C and the ratio of TC to HDL-C (TC/HDL-C) in the CEE 0.625 mg, CEE 0.3125 mg and non-HRT groups were determined at the initiation of observation and thereafter every 6 months for 12 months. In 11 out of the 21 women in the CEE 0.625 mg group, we changed the hormone replacement regimen from CEE to transdermal estrogen after 12 months of observation (TE group) and determined the above-mentioned serum levels before and 6 months after the administration of transdermal estrogen.

The mean basal level of hs-CRP was significantly higher in the CEE 0.625 mg group than in the CEE 0.3125 mg and non-HRT groups. The mean basal level of Lp (a) was significantly lower in the CEE 0.625 mg group than in the non-HRT group. The mean basal level of HDL-C was significantly higher in both the CEE 0.625 mg and CEE 0.3125 mg groups than in the non-HRT group. The mean basal ratio of TC/HDL-C was significantly lower in the CEE 0.3125 mg group than in the non-HRT group. During the 12 months of observation, no significant changes were observed in any of serum lipids, inflammatory markers and lipoproteins in the CEE 0.625 mg, CEE 0.3125 mg and non-HRT groups. The mean basal levels of hs-CRP and Lp (a) in the TE group were significantly decreased 6 months after the administration of transdermal estrogen. It was concluded from the results that the markers for cardiovascular events could serologically be decreased after the long-term administration of CEE 0.3125 mg or transdermal estrogen in comparison with CEE 0.625 mg.

Key words: conjugated equine estrogen, transdermal estrogen, serum lipid, high-sensitivity CRP, TC/HDL ratio