

産婦人科における中高年女性の生活習慣病対策

新潟大学医学部附属病院周産母子センター（主任：田中憲一教授）

倉 林 工

New Measures in Obstetrics & Gynecology to Life-Style Related Disease
of High and Middle-Aged Women

Takumi KURABAYASHI

*Perinatal intensive care center, Niigata University Hospital
(Director: Prof. Kenichi TANAKA)*

Genetic factor and environmental factor cause life-style related disease. It is important for us to detect the high risk women for osteoporosis. Although pregnancy and lactation cause bone loss and high turnover, they are not risk factors for osteoporosis in human. Hormone replacement therapy (HRT) is the first choice of the treatment for postmenopausal osteoporosis, climacteric disturbance and hyperlipidemia. Vitamin D receptor gene polymorphism (Taq) is useful to detect the effect of HRT for osteoporosis. Abdominal fat index is useful to detect high risk of post-operative pulmonary embolism. β 3 -adrenergic receptor polymorphism (Trp64Arg) may be one of the thrifty genes. New measures to life-style related disease of high and middle-aged women has started in Obstetrics & Gynecology.

Key words: life-style related disease, osteoporosis, hormone replacement therapy, obesity, gene polymorphism
生活習慣病, 骨粗鬆症, ホルモン補充療法, 肥満, 遺伝子多型

1. は じ め に

女性の平均寿命が83才となり、閉経後約30年をいきいきと過ごすための健康管理が大切となってきた。閉経前

後各々約5年間の更年期には、エストロゲン低下による各種症状、すなわち、更年期障害、膣壁萎縮、泌尿生殖器症状、皮膚萎縮、尿失禁、さらに骨量減少やコレステロール上昇が始まる。よって、遅くともこの頃からの健

Reprint requests to: Takumi KURABAYASHI,
Perinatal intensive care center,
Niigata University Hospital,
Niigata City, 951-8520 JAPAN.

別刷請求先：〒951-8520 新潟市旭町通1-754
新潟大学医学部附属病院周産母子センター
倉 林 工

健康管理が重要である。

我々は、1993年4月から附属病院産婦人科外来内に“いきいき外来”を開設した¹⁾²⁾。その基本概念は、『長い人生をいきいきと過ごすために、特に卵巣ホルモン不足による婦人の各種の異常(骨粗鬆症、高脂血症、更年期障害)を早期発見、治療することを目的とする。さらに将来の婦人内科的クリニックのモデルをめざす。』としており、略称は“いきがい”＝“生き甲斐”である。その対象は、1)骨粗鬆症、高脂血症のスクリーニング希望女性およびそれらの異常者、2)更年期障害を主訴とする女性、3)卵巣機能不全や両側卵巣摘出後女性、4)婦人科悪性腫瘍治療後の女性である。

平成9年度の厚生白書では、食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣が、発症、進行に関係する疾患群を「生活習慣病」と定義し、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、高尿酸血症、癌などが該当するが、骨粗鬆症も「生活習慣病」に準じて対応すべきと考える。これらの疾患は、遺伝要因と環境要因とが関与し、特に後者については若い頃から生活習慣の改善に心がけて病気を予防することが大切である。

2. 産婦人科と骨粗鬆症

産婦人科の骨粗鬆症への取り組みは、骨折する前にいかに骨密度の低い、いわゆる骨粗鬆症のハイリスク女性を見つけ、日常生活指導や薬物療法を開始するにかかっている。若年期に最大骨密度を増加させるとともに、更年期の骨密度低下を防止することがポイントである。本来最大骨密度を示す時期である20～40才女性において、卵巣機能不全は骨粗鬆症の危険因子であり、早発閉経やターナー症候群ではホルモン補充療法(HRT)でも十分に骨密度が回復しない症例もある³⁾。高プロラクチン血症でも骨密度が低い⁴⁾、妊娠中に種々の合併症によりステロイド剤を内服した褥婦は、分娩直後の骨密度が低下している⁵⁾。

我々はラットの妊娠・分娩・授乳モデルを作成し、骨密度への影響を検討した。ラットの腰椎では、1)妊娠末期に骨吸収の亢進により骨密度の低下を示すが、分娩直後にすみやかに回復し、2)授乳群は非授乳群に比べ骨吸収・骨形成の亢進により高回転型骨代謝となり、骨密度が低下し、3)授乳胎仔数と骨密度が負の相関を示した⁶⁾。また、分娩後は授乳の有無に関わらず、骨髄中の脂肪量・数とも低下した⁷⁾。

また当科では産褥3～5日目にDual energy X-ray absorptiometry(DXA)法による腰椎骨密度検

診を行っている。授乳期間中は6か月まで骨密度が減少するがその後回復傾向にあること⁸⁾、妊娠・分娩・授乳を繰り返すと骨密度が増加すること(初回: $1.009 \pm 0.119 \text{ g/cm}^2$, 2回目 1.025 ± 0.116 ; $n=111$, $p<0.0001$)が明らかになった⁹⁾。すなわち、妊娠・分娩・授乳により、一時的に骨密度が低下しても、その後回復することから、多産婦が骨粗鬆症のハイリスクとはならない。また、妊娠・授乳期は、自分の一生の骨の健康について考えてみる良い機会とも考えられる。

我々は、平成3年度より、新潟県北蒲原郡紫雲寺町においてDXA搭載検診車にて骨密度健診を行ってきた¹⁰⁾。BMIと骨密度は正の相関が有り、痩せた女性は骨粗鬆症のハイリスクである。骨密度検診の意義として、まず低骨密度者をスクリーニングして薬物療法を受けることにより、明らかに骨密度の増加を認めた。また、骨密度健診による日常生活の改善程度と長期的な骨密度変化を検討した¹¹⁾。乳製品からのカルシウム摂取量の変化と腰椎骨密度変化率との関係について、健診3年後になると、カルシウム摂取量が増加した女性ほど腰椎骨密度変化率が増加しており、特に45～60歳に限ると、相関係数 $r=0.31$ ($p=0.02$)で正の相関を認めた。さらに、3年後のカルシウム摂取変化量が1日あたり100mg以上の増加群、 $-29 \sim 99 \text{ mg}$ までの不変群、 -30 mg 以下の低下群に分け、45～60歳に限ると、健診前に比べ骨密度変化率は、増加群 -1.0% 、不変群 -3.0% 、低下群 -5.3% であった。乳製品からのカルシウム摂取を現状よりも1日あたり100mg以上増加するように指導し継続することが、日常生活の改善目標の一つとして重要と考えられた。

3. 産婦人科とホルモン補充療法(hormone replacement therapy; HRT)

HRTとは、主に更年期以降の女性に女性ホルモンを投与する治療法であり、更年期以降の高齢女性の健康増進のために、予防医学的観点からも注目されている。しかし、閉経後女性のHRT施行率は欧米での30～50%に対し、日本ではわずか1～2%である。HRTの適応を表1に示す。我々のマウスを用いた基礎的研究では、生理的な量のエストロゲンは肝臓内の胸腺外T細胞の活性化を高めることも判明した¹²⁾。

子宮のある女性に対するHRTのさいには、子宮体癌防止のために黄体ホルモン(プロゲステロン)併用が必須である。プロゲステロンの骨代謝への作用について、ラットモデルを用いて検討した¹³⁾。プロゲステロン単独

表1 HRT の適応

対症的適応	<ul style="list-style-type: none"> ・更年期障害 <ul style="list-style-type: none"> 血管運動神経症状（のぼせ、ほてり、冷え性、発汗異常） 自律神経症状（動悸、めまい） 精神神経症状（うつ状態、イライラ感、不眠、頭痛） 運動器系症状（肩凝り、腰痛、関節痛） 知覚障害（手足のしびれ、蟻走感） ・泌尿生殖器症状 <ul style="list-style-type: none"> 萎縮性膀胱炎、性交障害、尿失禁 ・骨粗鬆症 ・高脂血症 ・老人性痴呆
予防的適応	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症の危険因子を有する女性 ・閉経後骨量減少 ・閉経前の両側卵巣摘出 ・早発閉経 ・長期の GnRH アナログ療法

GnRH: ギナドトロピン放出ホルモン

では骨密度が減少するが、エストロゲンと併用することにより、エストロゲン単独よりも骨形成の亢進と若干の骨密度増加を示した。

一般に HRT の骨密度増加効果は開始後 1～2 年までであり、3 年以降は維持効果のみである。また治療効果も個人差がある。我々は HRT の骨密度増加効果の一部に、染色体 12 番にあるビタミン D 受容体遺伝子多型 (Taq) も関与していることを明らかにした¹⁴⁾。ビタミン D 受容体遺伝子多型が HRT による骨密度増加に関与する機序として、1) HRT により血清 1,25 (OH) 2D が上昇すること、2) 閉経前女性に 1,25 (OH) 2D 投与すると、多型により血清 PTH の低下に差があること、3) カルシウム摂取が少ない場合、多型により腸管からのカルシウム吸収率が異なることなどが考えられる。

HRT の問題点として、不正性器出血や血栓症の増加以外に子宮体癌や乳癌の発生頻度の増加がある。子宮体癌は黄体ホルモン併用により低下するが、乳癌については触診のみでなくマンモグラフィーを用いた乳癌検診を行っている。また、若年の婦人科悪性腫瘍（子宮頸癌、卵巣癌、初期の子宮体癌）による卵巣摘出術後には、その後の QOL を考えて患者からの同意を得た場合には

HRT を行っており、5 年たっても骨密度が維持されていることを確認している¹⁵⁾。このような悪性腫瘍患者には退院時に「骨・脂質代謝チェックリスト」を作成し、悪性腫瘍の再発のみでなく生活習慣病についても外来フォローを厳重に行っている（図 1）。

4. 産婦人科と肥満

近年、産婦人科手術後に術後肺塞栓症が散見されるようになり、当科でも肥満度 30% 以上や心疾患合併、70 才以上の高齢、血栓症既往等の女性には術後ヘパリン療法を行っている。しかし、術後ヘパリン療法の適応をみさない女性 4 名に術後肺塞栓症が発症した。術前に内臓脂肪型肥満のスクリーニングとして超音波断層法による腹壁脂肪指数 (Abdominal fat index: AFI) を測定したところ、AFI 0.85 以上かつ高血圧症合併 (140 / 90 mmHg または降圧剤内服) の場合は術後肺塞栓症のハイリスクであることが判明した¹⁶⁾。現在では、AFI 0.85 以上かつ高血圧症合併の場合も術後ヘパリン療法の適応としている。

白色脂肪組織での脂肪分解や褐色脂肪組織での熱産生は、交感神経系の支配を受けており、1989 年に白色脂肪細胞と褐色脂肪細胞に $\beta 3$ アドレナリン受容体 (AR) が見い出された。交感神経からノルアドレナリンが放出されると、脂肪細胞に分布した $\beta 3$ AR に働きシグナル伝達が行われ、白色脂肪組織での脂肪分解や褐色脂肪組織での熱産生が起きる。それゆえ、 $\beta 3$ AR が減少したり機能異常が起これば、脂肪分解や熱産生は減弱し肥満につながると予想される。1995 年に Walston らは $\beta 3$ AR 遺伝子の 64 番目の Trp が Arg に置き換わったミスセンス変異 (Trp64Arg) が存在し、肥満や糖尿病発症に関与していることを報告し、以後世界中から賛否の報告がされている¹⁷⁾。

我々はこの変異について中高年のオーストラリア人 686 例で検討したところ、約 14% が heterozygote であり、女性に限り BMI とその変異の頻度が正の相関を示した¹⁸⁾。また heterozygote の女性は wild type に比べ腹部脂肪が多く拡張期血圧が高く、さらに興味深いことに初経の早期化、妊娠・分娩回数の有意な増加を示した（図 2）。すなわち、この変異は常に肥満や糖尿病に関連した患者というわけではなく、生存に有利なように進化した変異であると考えられる。Neel はすでに 1962 年にこの概念を thrifty gene hypothesis (儉約遺伝子仮説) として発表しており、20 才以降の糖尿病発症女性は初経が 6～8 ヶ月早いことを指摘している¹⁹⁾。

		入院時	退院時	正常値
		(20 / /)	(20 / /)	
身長	(cm)			
体重	(kg)			
BMI	(kg/M ²)			
AFI (P/S 比)				<0.7
血圧		/	/	
		(20 / /)	(20 / /)	
DXA (L2-4BMD)	(g/cm ²)			<0.71 骨粗鬆症 <0.81 骨量減少
		(20 / /)	(20 / /)	
TG	(mg/dl)			<220
TG	(mg/dl)			<150
HDL-C	(mg/dl)			>40
LDL-C	(mg/dl)			<160

※ 1週間以上の入院患者さんを対象,3ヵ月以上入院の場合は退院時の検査も行う。

- * HRT ☐ なし
☐ あり : 方法
: 開始日 (20 / /)
: ☐ 同意, ☐ 子宮内膜検査, ☐ 乳房検査
- * 骨 ☐ 異常なし
☐ 生活指導
☐ 薬物 : 方法
: 開始日 (20 / /)
- * 脂質 ☐ 異常なし
☐ 生活指導
☐ 生活指導
☐ 薬物 : 方法
: 開始日 (20 / /)
- * その他

図1 骨・脂質代謝チェックリスト

この $\beta 3$ AR の変異は,まさに thrifty gene の1つと考えられる。また我々の検討では,日本人閉経前女性で変異があると血清総コレステロールと LDL コレステロールが有意に増加し,体重と BMI が増加傾向を示したが,閉経後女性ではこれらの差は消失した。また日本人の妊婦でこの変異があると,有意な妊娠中の体重増

加と新生児の出生体重増加が示された²⁰⁾。この変異が50%以上存在するピマインデアンは,38000年前に中央アジアからメキシコに移動し,一部がアメリカ南西部アリゾナ州に移住した。アメリカの彼等は,第二次大戦後の飽食生活により,肥満・糖尿病を高率に発症したが,メキシコで質素な食生活を送る彼等には,肥満・糖尿病が

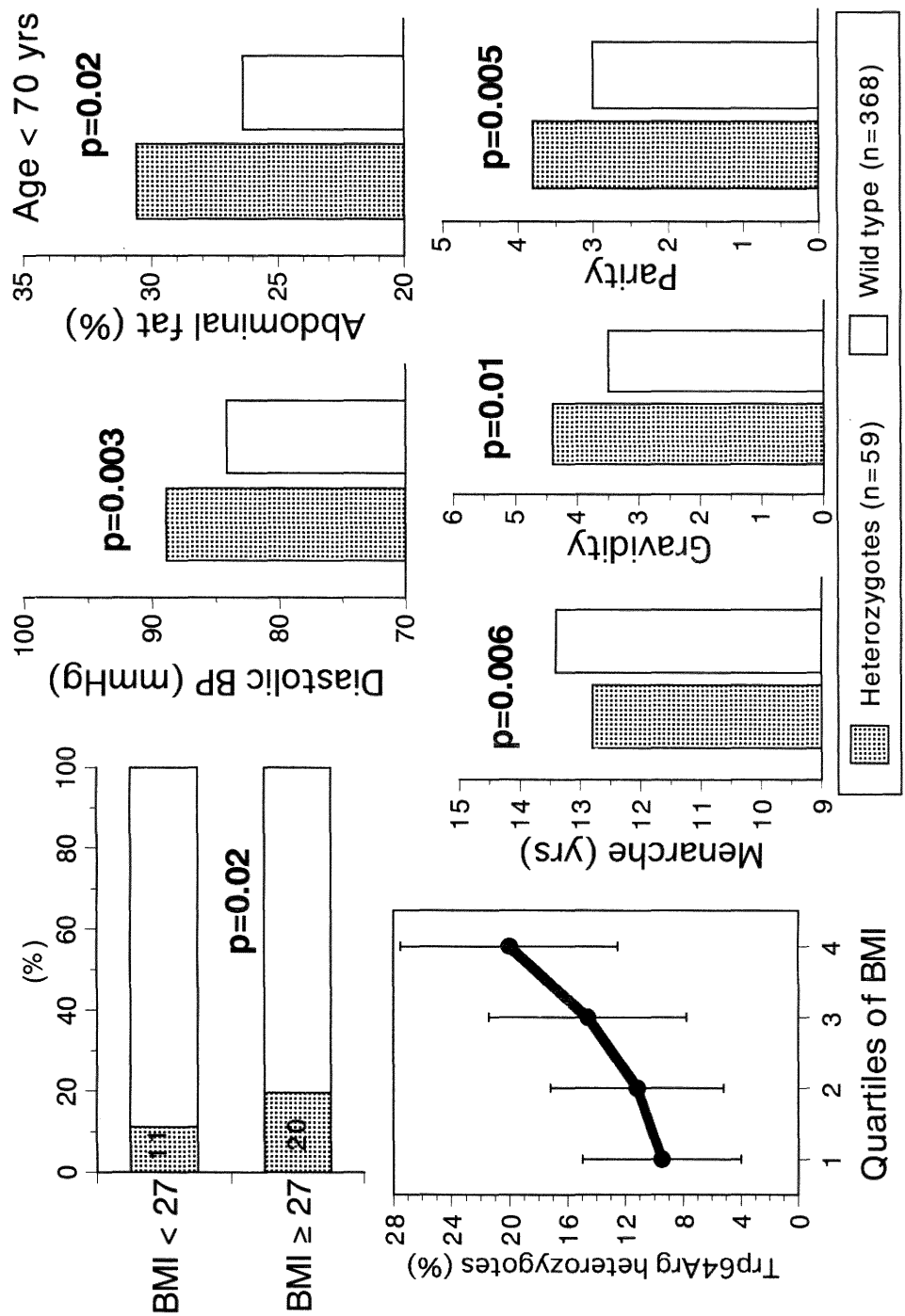


図2 女性の $\beta 3$ アドレナリン受容体遺伝子多型(Trp64Arg)による臨床的特徴 (n=427) (文献18より引用)

少ない。同じモンゴロイド系を祖先とし約1/3にこの変異が存在する日本人の将来は、どのようになるのだろうか。

肥満対策として、 $\beta 3$ AR agonist の臨床応用も考えられる。 $\beta 3$ AR agonist である BRL 35135 投与ならびに卵巣摘出 (OVX) ラットモデルを用いて、 $\beta 3$ AR agonist が腹腔内脂肪におよぼす影響を調べた。食事制限や $\beta 3$ AR agonist 投与は腹腔内脂肪/体重比 (intraabdominal fat ratio: IAF ratio) を有意に低下させ、また後腹膜脂肪細胞の size も縮小させた²¹⁾。さらに $\beta 3$ AR agonist は腰椎の骨髓脂肪細胞の size を縮小させ、骨髓脂肪細胞と骨代謝との関連性を示唆する所見が得られた²²⁾。

5. お わ り に

本稿では、中高年女性の生活習慣病、特に骨粗鬆症と肥満の早期診断と予防対策について、これまで我々が行ってきた基礎研究、臨床研究、フィールドワークの結果を示し、新たな産婦人科医療の一面について報告した。どれも今後のさらなる検討が必要である。

産婦人科における中高年女性の健康管理に対する取り組みは、まだスタートしたばかりであるが、今後さらに重要になってくるだろう。女性を愛する人々が、真の女性の幸福のために、長い人生をいきいきと過ごせるような中高年女性の健康管理について考えていかなければならない。

21世紀は女性の時代である。

参 考 文 献

- 倉林 工: 更年期 “いきいき外来”. 日更年医誌, 3: 21~23, 1995.
- 倉林 工 他: 当科における “いきいき外来” 開設について. 日産婦新潟地方部会誌 70: 20~27, 1993.
- Kurabayashi, T., et al.: Effect of hormone replacement therapy on spinal bone mineral density and T lymphocyte subsets in premature ovarian failure and Turner's syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 42: 25~31, 1993.
- 藤巻 尚 他: 高プロラクチン血症婦人の骨代謝動態に関する検討. 日産婦誌 46: 423~428, 1994.
- 田村 希 他: 妊娠中のステロイド内服による産褥期骨密度の検討. *Osteoporosis Japan* 9: 26~28, 2001.
- Tojo, Y., et al.: Bone structural and metabolic changes at the end of pregnancy and lactation in rats. *Am J Obstet Gynecol* 178: 180~185, 1998.
- Honda, A., et al.: Effect of pregnancy and lactation on trabecular bone and marrow adipocytes in rats. *Calcif Tissue Int* 67: 367~372, 2000.
- Honda, A., et al.: Change of bone mineral density in lumbar vertebra and serum hormone during pregnancy and lactation. *Int J Gynecol Obstet* 63: 253~258, 1998.
- Matsushita, H., et al.: Bone mineral density of the lumbar spine after parturition in Japanese women. Submitted.
- 富田雅俊 他: 地域住民の骨粗鬆症検診の現況. 日産婦誌 49: 179~184, 1997.
- 倉林 工 他: 女性における予防医学. 骨粗鬆症の予防. 産科と婦人科. 67: 520~532, 2000.
- Yahata, T., et al.: Physiological dose of estrogen regulates extrathymic T cells in female mice. *Cell Immunol* 171: 269~276, 1996.
- Yamamoto, Y., et al.: Effects of progestins on the metabolism of cancellous bone in aged oophorectomized rats. *Bone* 22: 533~537, 1998.
- Kurabayashi, T., et al.: Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in Japanese women. *Am J Obstet Gynecol* 180: 1115~1120, 1999.
- Kurabayashi, T., et al.: Effect of long-term hormone replacement therapy on the bone in ovariectomized women with cancer. *Int J Gynecol Obstet* 60: 271~277, 1998.
- Nishikawa, N., et al.: Use of the abdominal wall fat index determined ultrasonographically for assessing the risk of postoperative pulmonary embolism. *Int J Gynecol Obstet* 68: 241~247, 2000.
- Walston, J., et al.: Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the $\beta 3$ -adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 333: 343~347, 1995.
- Kurabayashi, T., et al.: The $\beta 3$ -adrenergic receptor gene Trp64Arg mutation is overrepresented in obese women: Effects on weight, BMI, abdominal fat, blood pressure and reproductive history in an elderly Australian population. *DIABETES* 45: 1358~1363, 1996.

- 19) Neel, J.V.: Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by progress. *Am J Hum Genet* **14**: 353~362, 1962.
 - 20) Arakawa, M., et al.: Polymorphism of $\beta 3$ -adrenergic-receptor gene associated with maternal body weight gain and fetal body weight. *Int J Gynecol Obstet* **62**: 243~248, 1998.
 - 21) Tomita, M., et al.: Effects of the $\beta 3$ adrenergic receptor agonist on development obesity in oophorectomized rats. Submitted.
 - 22) Kurabayashi, T., et al.: Effects of a $\beta 3$ adrenergic receptor agonist on bone and bone marrow adipocytes in the tibia and lumbar spine of the ovariectomized rat. *Calcif Tissue Int.* **68**: 248~254, 2001.
-