

性差医療(4)循環器疾患における性差

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2019-12-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 佐藤, 加代子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032374

性差医療

(4) 循環器疾患における性差

東京女子医科大学循環器内科

サトウ カヨコ
佐藤加代子

(受理 2019 年 7 月 1 日)

Gender Medicine

(4) Gender Differences in Cardiovascular Disease

Kayoko Sato

Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Differences in cardiovascular disease are found between the genders. In women, it is known that estrogen has both indirect and direct protective effects on the cardiovascular system. This includes a decrease in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), an increase in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), the vasodilation response by endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) synthase, and prostacyclin synthesis.

Many cases of coronary spastic angina and acute coronary syndrome (ACS) have been observed during the menstrual and the late luteal phases of the menstrual cycle, corresponding with low levels of estrogen. After menopause, the risk of atherosclerosis and associated conditions such as; dyslipidemia, hypertension, obesity, diabetes, T cell activation, and adhesion molecules, increase. Consequently, the risk of a cardiovascular event also increases. In addition, regarding the pathological mechanism underlying ACS, erosion is observed most prominently during pre-menopause, whereas plaque rupture is observed in post-menopause.

Furthermore, microvascular angina is often found in menopausal women displaying various symptoms, thus a diagnosis may be difficult. We recognize a decrease in vascular endothelial function and the coronary flow reserve and a high level of lactic acid in the coronary sinus as diagnostic criteria. Regarding problems associated with the “super-aging” society, there are many elderly female patients with HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) who have diastolic dysfunction. Also well-known are cases of atherosclerosis and osteoporosis progressed by common risk factors, and recently, vascular bone disease.

There are characteristics in women for microvascular angina and heart failure, as well as ischemic heart disease, due to atherosclerosis caused by the sex hormone environment in later life stages. Considering gender-specific medicine in the prevention and treatment of cardiovascular disease is important for healthy aging of women.

Key Words: gender-specific medicine, estrogen, T cell, atherosclerosis, microvascular angina

✉: 佐藤加代子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学循環器内科

E-mail: sato.kayoko@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.89.4_73

Copyright © 2019 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

はじめに

循環器疾患は発症率や病態、社会的背景を含む臨床像、またライフステージにより性差を認める。その重要性を考慮した性差医学 (gender-specific medicine) が 1980 年代後半から米国 NIH (National Institute of Health) を中心に始まり、2004 年に米国心臓病協会 (American Heart Association : AHA) より「女性のための心血管疾患予防ガイドライン」¹⁾が発表された。わが国においても 1990 年代後半より性差医学の重要性が認識されて、2010 年に日本循環器学会から「循環器領域における性差医療に関するガイドライン」²⁾が発表され、世界一平均寿命の長い日本女性における心血管疾患の性差研究の重要性が認識された。

女性ホルモンであるエストロゲンには、心血管に対する様々な間接的保護作用と直接的保護作用があることが知られている。閉経によりホルモン環境が激変すると、脂質異常症、高血圧症、肥満、糖尿病などの動脈硬化リスクが増加し、それを基盤に心血管イベントリスクが上昇する。また、最近では骨粗鬆症と動脈硬化や血管石灰化の関連である骨・血管相関 (vascular bone disease) が明らかとなり、この点においてもエストロゲン欠乏による骨吸収亢進が二次的動脈硬化進展をもたらすことが示唆される。本稿では、エストロゲンの心血管に対する作用と閉経前・更年期・高齢女性における動脈硬化への影響や、性差の認められる代表的な虚血性疾患について概説する。

1. エストロゲンの心血管に対する作用

エストロゲンには様々な心血管系に対する間接的保護作用と直接的保護作用があることが知られている (**Figure 1**)³⁾。エストロゲンの間接的保護作用は、肝臓、小腸、末梢組織に作用し脂質代謝に影響を及ぼす。肝臓や末梢組織の low-density lipoprotein (LDL) 受容体数および活性を増加させ、肝性トリグリセリドリパーゼ (hepatic triglyceride lipase : HTGL) の活性を抑制することで血中 LDL コレステロールを低下させる。また、肝臓、小腸における high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) の主要構成蛋白である apolipoprotein fraction A-I (アポ AI) の合成も促し、血中 HDL-C 増加をもたらす。さらに、リポ蛋白 (a) (Lipoprotein (a)) や small dense LDL を減少させる効果もある。

エストロゲンは、血管平滑筋細胞や血管内皮細胞、

心臓に発現するエストロゲンレセプター α (estrogen receptor α : ER α) やエストロゲンレセプター β (estrogen receptor β : ER β) に結合し直接的保護作用を発揮する⁴⁾。血管内皮細胞では、内皮依存性血管拡張反応である血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated diameter : FMD)、内皮型 NO 合成酵素 (endothelial NO synthase : eNOS) 活性、プロスタサイクリン (prostacyclin : PI) 産生、内皮由来過分極因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factor : EDHF) 産生をそれぞれ増加させる。一方、エンドセリン-1 (endothelin-1 : ET-1) 産生や内皮細胞のアポトーシス、接着分子発現を抑制する。また骨髄からの内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell : EPC) の増加も促す⁵⁾。血管平滑筋細胞に対する直接作用としては血管拡張作用を示し、また血管障害後の血管平滑筋細胞の遊走や増殖を抑え新生内膜肥厚を抑制する³⁾⁶⁾。最近ではエストロゲンが血管収縮、血管肥厚、動脈硬化促進、心筋肥大、心筋収縮力の増大作用のあるアンジオテンシン II の受容体である AT1 受容体の血管平滑筋細胞における発現を抑制することが明らかとなった⁷⁾⁸⁾。これら内因性エストロゲンによる心血管保護作用により閉経前女性は心血管疾患の発症が少ないと考えられている。

2. 性周期および更年期以降におけるエストロゲンの心血管に対する影響

閉経前女性の性周期にはエストロゲンの低い月経期、エストロゲンの高い卵胞期、排卵期、エストロゲンが低下しプロゲステロンの増加する黄体期とあり、この内因性女性ホルモンの月経周期による変動が心血管に影響を及ぼす。若年女性では、FMD が性周期によるエストロゲン変化に伴い変動することが知られている⁹⁾。これは ER を介する eNOS リン酸化または Akt/PKB を介する作用と考えられている。実際、閉経前女性の冠攣縮性狭心症や急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) の発症、運動負荷による ST 変化はエストロゲン分泌の低い黄体末期から月経期に多く (**Table 1**)^{10)~12)}、閉経後 15 年で急激に冠動脈疾患罹患率は増加して 75 歳では男女同等となる (**Figure 2**)¹³⁾。また、男女とも動脈硬化進展に伴い ER α および ER β の血管壁の発現は低下し¹⁴⁾¹⁵⁾、ER 遺伝子プロモーター領域の DNA methylation や ER 遺伝子のユビキチン化が ER 不活性化をもたらすと考えられている¹⁶⁾。一方、女性で ER β の発現が年齢に関係なく石灰化を伴う冠動脈硬化病

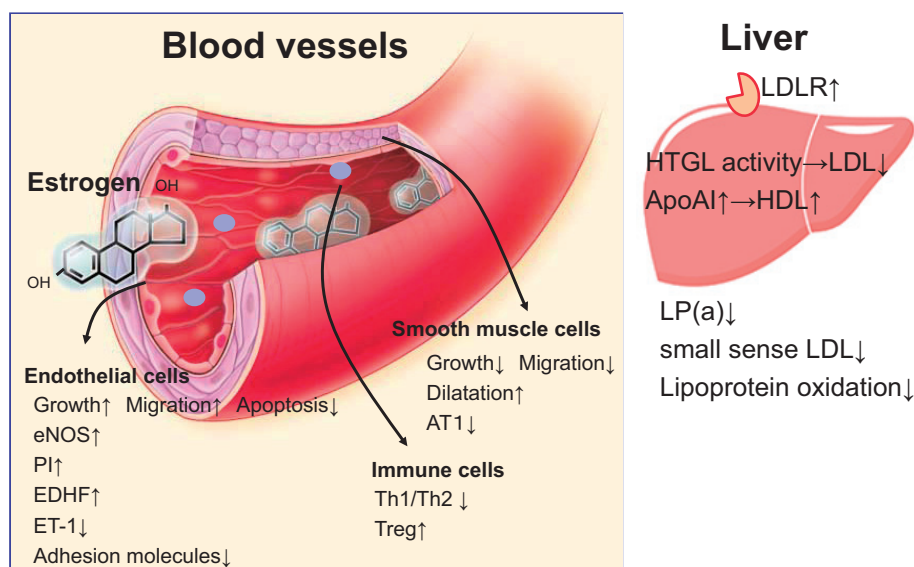


Figure 1 The protective direct and indirect effects of estrogen.
eNOS, endothelial NO synthase; PI, prostacyclin; EDHF, endothelium-derived hyperpolarizing factor, ET-1, endothelin-1; Treg, regulatory T cell.

Table 1 Physiological circulatory function and diseases in the menstrual cycle.

	Menstrual phase	Follicular phase	Luteal phase
Physiological circulatory function	Diastolic blood pressure ↓ HR ↓	Systolic blood pressure ↓ Diastolic blood pressure ↓ HR ↓ RPP ↑ Schneider Index ↑ FMD ↑ QT ↑ Early depolarization ↑	 FMD ↑ QT ↓
Disease	Supraventricular tachycardia ↑ Idiopathic ventricular tachycardia ↑ Vasospastic angina ↑ Effort angina pectoris ↑ Acute coronary syndrome (ACS) ↑ Menstrual asthma ↑ Catamenial pneumothorax ↑	Vasospastic angina ↓ Effort angina pectoris ↓	

RPP, rate-pressure product; FMD, flow-mediated dilatation.

変や閉経後の進行した動脈硬化病変で増加を認め¹⁷⁾, エストロゲンのER α 依存的な抗動脈硬化作用がER β を介するシグナルにより制御されている可能性も示唆された。さらに, 女性でER β 遺伝子多型が高血圧や心血管リスクと関連するとの報告や¹⁸⁾¹⁹⁾, 男性ではER α 遺伝子多型が心血管イベントリスクと相関を認め²⁰⁾, 17 β -エストラジオール溶出性ステントが再狭窄予防に有効 (EASTER trial) と報告された²¹⁾. ER β とER α を介するシグナルが独立して心血管機能を調節している可能性もあるが詳細は解明されていない。

女性は閉経すると血中エストロゲンレベルは急激に低下し, 約2年で男性の血中レベルよりやや低下する。男性および閉経後の女性の内因性エストロゲンは副腎性男性ホルモンであるデヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone : DHEA) よりアロマターゼにより変換され生成される (**Figure 3**). 男女とも DHEA は思春期以降, 加齢とともに減少する aging marker であり, NO を介して抗動脈硬化作用を発揮すると考えられている²²⁾. このように男女とも内因性エストロゲンが心血管保護作用を持つと考えられる。

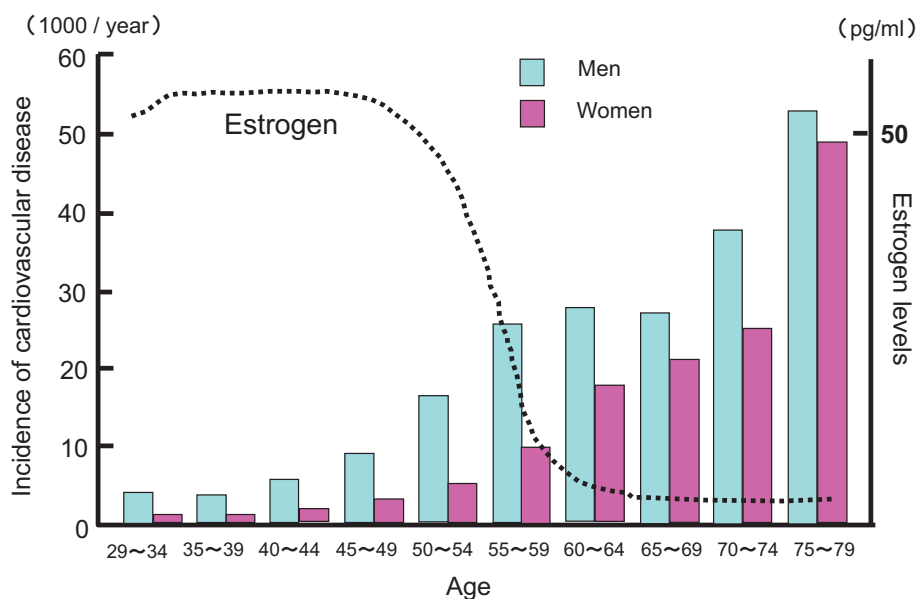


Figure 2 Incidence of cardiovascular disease and estrogen levels. Modified from reference 13).

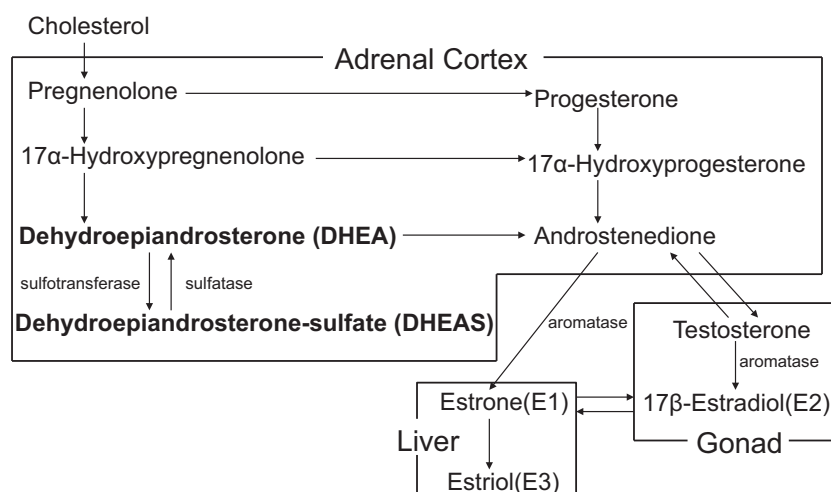


Figure 3 Pathways of steroid hormones.

3. エストロゲンの動脈硬化進展に関わる炎症細胞への作用

自己免疫性疾患における性差は広く知られているが、血管の慢性炎症である動脈硬化に対しても性ホルモンは深く関与している。動脈硬化の進展には $CD4^+$ helper T cell (Th) のうち炎症性サイトカインを産生する $IFN\gamma^+$ Th1 や $IL17^+$ Th17 は促進的に、 $CD4^+CD25^+$ 制御性 T 細胞 (Treg) は抑制的に働くと考えられている²³⁾。エストロゲンは $TNF\alpha$ 、 $IFN\gamma$ などの炎症性サイトカイン、アディポカイン、接着分子、eNOS、ET-1、酸化ストレスなどの血管炎症を抑制するとともに²⁴⁾、T 細胞の Th1/Th2 バランスに

も影響を及ぼすことが知られている。低エストロゲン状態で Th1 優位に、高エストロゲン/プロゲステロン状態では Th2 優位に分化する。また、エストロゲンは Treg を増加させることも知られる²⁵⁾。一方、DHEA は Th1、Th2 ともに抑制する。自己免疫性疾患では Th1 や Th17 優位の関節リウマチは妊娠で寛解し、Th2 優位の SLE は妊娠で増悪する²⁶⁾。我々の更年期女性における検討では、活性化した接着分子 P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) 陽性の $CD4^+$ T 細胞がエストラジオール/ER を介する刺激で血管内皮細胞障害を誘導し²⁷⁾ (**Figure 4**)、女性の閉経以降に急速に進展する動脈硬化の一つの機序と

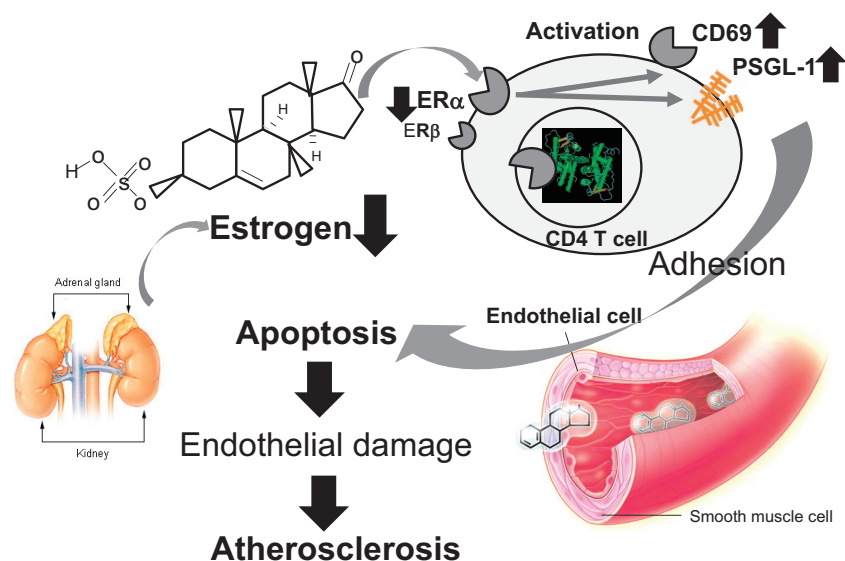


Figure 4 Activated PSGL-1⁺CD4⁺ T cells induced endothelial cell apoptosis in perimenopausal women.

考えられた。

4. 女性における動脈硬化病変と虚血性心疾患の特徴

1) 急性冠症候群発症の病理学的機序

冠動脈の動脈硬化性変化は、5～10歳の幼少期より脂肪線状として始まり、20歳ごろには隆起性線維脂質性プラークとなり、中年期には様々な動脈硬化病変を認めるようになる。急性冠症候群（ACS）発症の病理学的機序は、冠動脈プラークの不安定化からプラーク破綻（plaque rupture）やプラークびらん（plaque erosion）が起こるためと考えられている（Figure 5）。不安定プラークの特徴は薄い線維性被膜に被われた大きな脂質コア（lipid core）とマクロファージ・T細胞・好中球などの炎症細胞集積や血管新生、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞のアポトーシスなどの特徴を認める（Figure 6）²⁸⁾²⁹⁾。プラークを不安定化する因子としては「血管内皮細胞の機能障害や傷害」、「炎症性細胞のプラーク内集積と活性化」、「局所血栓形成能の亢進」が上げられる³⁰⁾。剖検例の急性心筋梗塞の責任冠動脈病変は60%にプラーク破綻、40%にプラークびらんであるが、閉経前女性におけるACSの病理学的原因はプラークびらんが多く³¹⁾³²⁾、血管内皮細胞のアポトーシスなどが血管傷害に重要と考えられる²⁷⁾³³⁾。

2) 動脈硬化リスク因子と虚血性心疾患の性差

日本人女性は平均50歳で閉経するが、その前後5年（45～55歳）の更年期からエストロゲンが低下し、脂質異常症、高血圧、糖尿病、肥満などのリスク因

子が増加し血管機能の低下を生じる。動脈硬化リスク因子の種類は男女で同じであるが、リスク因子ごとの発症率や心血管イベントに対する危険率には性差が認められている。脂質異常症は、特にLDL-コレステロールが女性は50歳代以降で男性よりむしろ高くなる。女性は男性に比較して、低HDL-コレステロール血症、高トリグリセライド血症の心血管系疾患への関与が大きい。高血圧症は閉経前の女性では罹患率が低い。経口避妊薬服用により高血圧が増加するので注意が必要である。また、収縮期血圧が10 mmHg上昇すると虚血性心疾患罹患・死亡の危険度は、男性では15%増加するが女性では明らかではない。糖尿病は、耐糖能障害の段階から虚血性心疾患のリスクであるが、女性ではその傾向が特に高い。糖尿病のある女性では、冠動脈疾患発症に対する相対危険度は男性の2倍、糖尿病のない女性の4倍である。さらに、女性は冠動脈疾患死の相対危険度は男性の1.5倍である³⁴⁾³⁵⁾。糖尿病のある女性のリスクを高めている原因の一つに、糖尿病の女性は男性に比べて十分な治療を受けておらず、コントロール不十分である傾向がある。

日本人の初回発症心筋梗塞のリスク因子は、男性では高血圧・喫煙・糖尿病の順であるが、女性では喫煙・糖尿病・高血圧の順であり³⁶⁾、女性では糖尿病の治療が非常に重要である³⁷⁾。女性の虚血性心疾患の死亡率は50歳代までは男性の1/3であるが、高齢期にはリスク因子の性差、虚血性心疾患の死亡率ともに差が縮小し、むしろリスク因子保有頻度が高

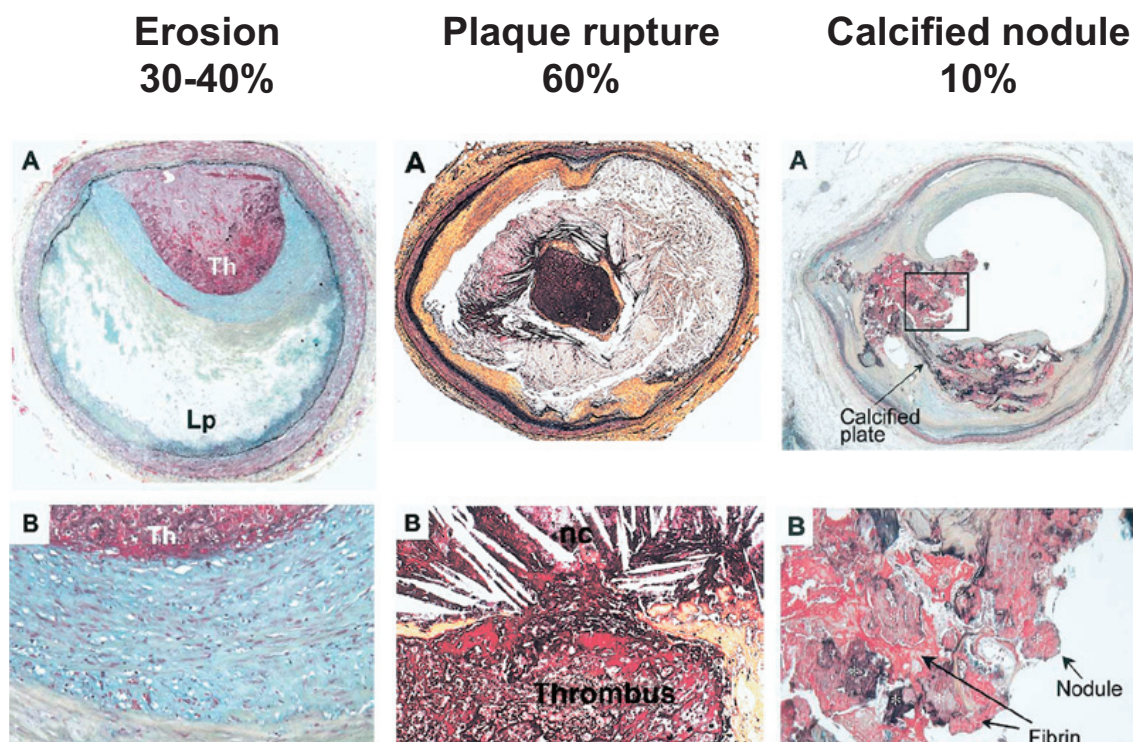


Figure 5 Pathology of acute coronary syndrome (ACS).

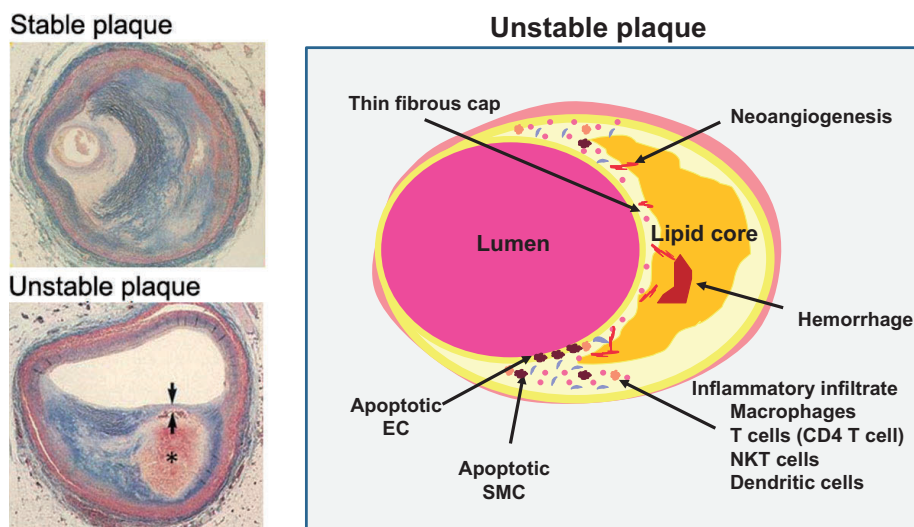


Figure 6 Characteristics of unstable plaque. Stable plaque has a thick fibrous cap, less lipid core, less inflamed cells and no thrombus. Whereas, unstable plaque contains a large lipid core with hemorrhage, neoangiogenesis, apoptosis of smooth muscle cells and endothelial cells, and many inflamed cells. A thin fibrous cap overlies the lipid core.

く高齢で発症すると予後は不良である。また、男性では心筋梗塞として発症することが多いのに対し、女性では非典型的な症状を主訴とする狭心症として発症することが多く、発症から受診・治療までの時間が遅延することも大きな問題である。

3) 冠攣縮性狭心症

冠動脈に動脈硬化による狭窄病変がなく、攣縮により胸痛や心電図でST上昇が生じる冠攣縮性狭心症 (coronary spastic angina) の頻度は、男性に比較的多い。国内の1,525例の冠攣縮研究会のレジストリ研究では男性77%、女性23%であった。女性にお

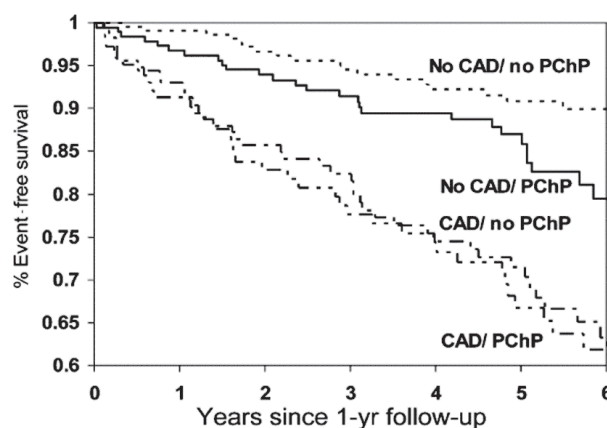


Figure 7 Event-free survival from cardiovascular (CV) events by coronary artery disease (CAD) and persistent chest pain (PChP). CV events were defined as CV death, myocardial infarction, congestive heart failure, or stroke. Modified from reference 40.

いて喫煙の頻度が少ないことも影響している。また、女性では75%以上の器質的狭窄が少なく、冠攣縮誘発試験では、限局型よりもびまん性の冠攣縮が多いのも特徴である。閉経前女性の冠攣縮性狭心症の発作が月経周期内の内因性エストロゲンレベルと密接に関係し、黄体末期から月経期にかけて増加し、卵胞期にかけて減少することは前述したとおりである³⁸⁾。女性の冠攣縮性狭心症にエストロゲン製剤の投与が有効である場合が報告されている³⁹⁾。

4) 微小血管狭心症

微小循環狭心症 (microvascular angina) は、男女比1:5で女性 (特に閉経後) に多い疾患である。冠動脈に有意狭窄が明らかでなく、100 μ m以下の微小血管における収縮亢進や拡張反応不全による不均一な血管拡張に伴う凍結現象が起こることにより生じると考えられており⁴⁰⁾⁴¹⁾、冠攣縮性狭心症に合併することもある。発症年齢は30代半ばから60代半ば、特に40~50代の更年期前後の女性に多い。症状は一般的な狭心症症状に加え、安静時や非典型的な場合、30分以上遷延することもあり判断の難しい症例も多い。微小血管収縮により不定愁訴に近い、消化器症状、あごの痛み、肩甲骨痛、後頭部痛などの多彩な症状を呈する。また、症状は精神的ストレス、糖尿病、脂質異常症、高血圧症、メタボリックシンドローム、喫煙などで誘発される。診断は血管内皮機能である反応性充血指数 (reactive hyperemia index: RHI) の低下、PET (positron emission tomography) による冠血流予備能低下、心臓カテーテル検査における冠血流予備能低下やペーシング負荷時の冠静脈洞の乳酸値の高値が有用である。現在のところ

は、確立した治療はなく、狭心症の特効薬である硝酸剤や発作時のニトロペンの有効率は50%以下で、ジルチアゼムが奏効する例が多い。十分な効果が得られない場合は、スタチンやACE阻害剤等NO産生を増加させ得る薬剤、メタボリック症候群などでは運動・食事療法、適度な飲酒と禁煙指導、また精神的サポートが有用である。予後は動脈硬化性の狭心症と違い、The Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study (WISE Study) にエントリーされた673例の平均5.2年の検討では、有意狭窄もなく虚血所見のない患者群は心筋梗塞や脳卒中になることは少ないが、胸痛の消退しない患者群では心血管イベント発症率が2倍強あり⁴²⁾、注意深い診断治療が必要である (Figure 7)。

5. 超高齢化社会の問題点：心不全、骨・血管相関とエストロゲン

社会の高齢化率は65歳以上の高齢者の割合で表すが、2012年日本の高齢化率は24.1% (男性21.2%、女性26.9%) であった。「高齢社会」は高齢者14%以上とWHOで規定されており、日本は「超高齢化社会」といえる。超高齢化社会に伴い死因に占める心不全の割合は増加しており、女性の心不全患者の平均年齢は男性より高い。心不全の基礎心疾患危険因子は、男性は虚血性心疾患、女性は高血圧、糖尿病、肥満が多い。女性の心不全は左心収縮能がEF (ejection fraction) $\geq 50\%$ と保たれており拡張不全が主な病態であるHFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) が多く、予後は良い。男性は左室拡大、EF $<40\%$ の左室収縮能低下を呈するHFrEF (heart failure with reduced ejection frac-

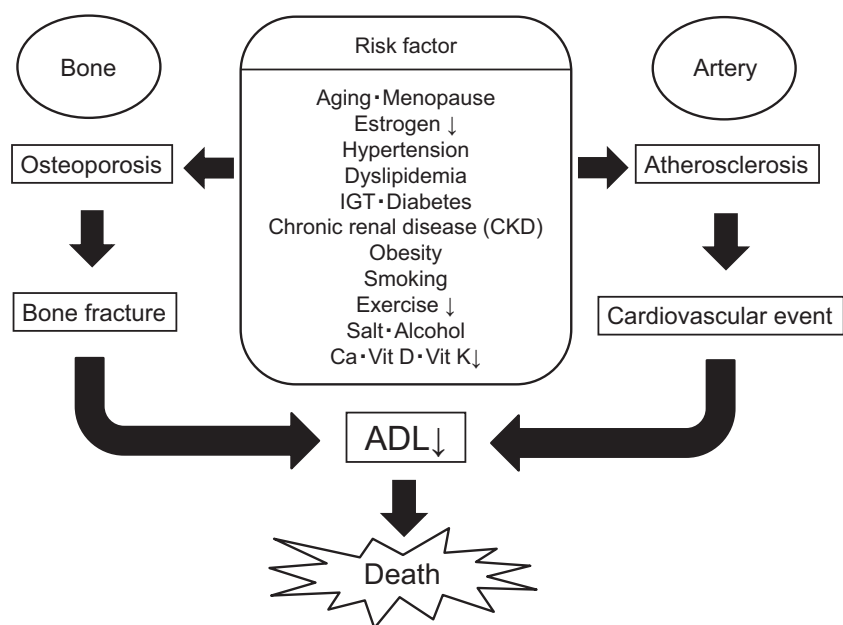


Figure 8 The common risk factors in vascular bone disease.

tion)が主であることが多い。女性の心不全の特徴である HFpEF には心筋蛋白遺伝子の発現や細胞内 Ca イオンの変動等に対するエストロゲンの影響が心筋のリモデリングへ関連していることが示唆されている⁴³⁾⁴⁴⁾。

高齢者では動脈硬化が進展し血管石灰化や骨粗鬆症が多く認められる。骨粗鬆症に対してエストロゲンは破骨細胞の ER α を介して Fas リガンドの発現を促進し、アポトーシスを誘導して破骨細胞寿命を短縮させる⁴⁵⁾。卵巣摘除や閉経後の女性では、エストロゲン低下により骨吸収の亢進、骨形成の低下による骨量の減少が進行する。高齢女性では、動脈硬化と骨粗鬆症は共通の要因により進展するため、骨・血管相関 (vascular bone disease) が強いことが指摘されているが⁴⁶⁾ (Figure 8), まだ解明に至っていないことも多い。

おわりに

現在、わが国における循環器疾患の男女比は、出生時には 15% ほど男性が多いが、50 歳の閉経期にはほぼ同数、高齢者では女性が増加し 80 歳では女性が男性の 2 倍となる。また、女性はライフステージでの性ホルモン環境により、動脈硬化進展による虚血性心疾患のみならず、微小血管狭心症や心不全に特徴を認める。女性のウェルエイジング (well-aging) には、gender-specific medicine を考慮した心血管疾患の予防と治療が今後ますます重要となる。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* **104**: 672-693, 2004
- 2) 鄭 忠和, 天野恵子, 上野光一ほか: Guidelines for Gender-Specific Cardiovascular Disease (JCS2010). *JCS* **74**: 1085, 2010
- 3) Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* **340**: 1801-1811, 1999
- 4) Meyer MR, Barton M: ER α , ER β , and gpER: novel aspects of oestrogen receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* **83**: 605-610, 2009
- 5) Hamada H, Kim MK, Iwakura A et al: Estrogen receptors alpha and beta mediate contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells to functional recovery after myocardial infarction. *Circulation* **114**: 2261-2270, 2006
- 6) Orshal JM, Khalil RA: Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **286**: R233-R249, 2004
- 7) Nickenig G, Bäumer AT, Grohè C et al: Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* **97**: 2197-2201, 1998
- 8) Liu HW, Iwai M, Takeda-Matsubara Y et al: Effect of estrogen and AT1 receptor blocker on neointima formation. *Hypertension* **40**: 451-457; discussion 448-450, 2002
- 9) Hashimoto M, Akishita M, Eto M et al: Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* **92**: 3431-3435, 1995
- 10) Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M et al: Men-

- strual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med* **135**: 977–981, 2001
- 11) **Lloyd GW, Patel NR, McGing E et al**: Does angina vary with the menstrual cycle in women with premenopausal coronary artery disease? *Heart* **84**: 189–192, 2000
 - 12) **Hamelin BA, Méthot J, Arsenault M et al**: Influence of the menstrual cycle on the timing of acute coronary events in premenopausal women. *Am J Med* **114**: 599–602, 2003
 - 13) **Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM et al**: Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* **85** (4): 447–452, 1976
 - 14) **Losordo DW, Kearney M, Kim EA et al**: Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* **89**: 1501–1510, 1994
 - 15) **Nakamura Y, Suzuki T, Miki Y et al**: Estrogen receptors in atherosclerotic human aorta: inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by estrogens. *Mol Cell Endocrinol* **219**: 17–26, 2004
 - 16) **Kim J, Kim JY, Song KS et al**: Epigenetic changes in estrogen receptor beta gene in atherosclerotic cardiovascular tissues and in-vitro vascular senescence. *Biochim Biophys Acta* **1772**: 72–80, 2007
 - 17) **Christian RC, Liu PY, Harrington S et al**: Intimal estrogen receptor (ER) beta, but not ERalpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 2713–2720, 2006
 - 18) **Rexrode KM, Ridker PM, Hegener HH et al**: Polymorphisms and haplotypes of the estrogen receptor-beta gene (ESR2) and cardiovascular disease in men and women. *Clin Chem* **53**: 1749–1756, 2007
 - 19) **Ogawa S, Emi M, Shiraki M et al**: Association of estrogen receptor beta (ESR2) gene polymorphism with blood pressure. *J Hum Genet* **45**: 327–330, 2000
 - 20) **Sudhir K, Chou TM, Chatterjee K et al**: Premature coronary artery disease associated with a disruptive mutation in the estrogen receptor gene in a man. *Circulation* **96**: 3774–3777, 1997
 - 21) **Abizaid A, Al bertal M, Costa MA et al**: First human experience with the 17-beta-estradiol-eluting stent: the Estrogen And Stents To Eliminate Restenosis (EASTER) trial. *J Am Coll Cardiol* **43**: 1118–1121, 2004
 - 22) **Hayashi T, Esaki T, Muto E et al**: Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through its conversion to estrogen: the possible role of nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**: 782–792, 2000
 - 23) **Sato K**: Helper T cell diversity and plasticity. *Circ J*: official journal of the Japanese Circulation Society **78**: 2843–2844, 2014
 - 24) **Chakrabarti S, Lekontseva O, Davidge ST**: Estrogen is a modulator of vascular inflammation. *IUBMB Life* **60**: 376–382, 2008
 - 25) **Polanczyk MJ, Carson BD, Subramanian S et al**: Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+CD25+regulatory T cell compartment. *J Immunol* **173**: 2227–2230, 2004
 - 26) **Lang TJ**: Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol* **113**: 224–230, 2004
 - 27) **Gomita K, Sato K, Yoshida M et al**: PSGL-1-expressing CD4 T cells induce endothelial cell apoptosis in perimenopausal women. *J Atheroscler Thromb* **19**: 227–236, 2012
 - 28) **Sato K, Niessner A, Kopecky SL et al**: TRAIL-expressing T cells induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque. *J Exp Med* **203**: 239–250, 2006
 - 29) **Sato K, Nuki T, Gomita K et al**: Statins reduce endothelial cell apoptosis via inhibition of TRAIL expression on activated CD4 T cells in acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* **213**: 33–39, 2010
 - 30) **van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM et al**: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* **89**: 36–44, 1994
 - 31) **Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP et al**: Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**: 1262–1275, 2000
 - 32) **Yahagi K, Davis HR, Arbustini E et al**: Sex differences in coronary artery disease: pathological observations. *Atherosclerosis* **239**: 260–267, 2015
 - 33) **Burke AP, Farb A, Malcom GT et al**: Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* **97**: 2110–2116, 1998
 - 34) **Huxley R, Barzi F, Woodward M**: Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* **332**: 73–78, 2006
 - 35) **Lee WL, Cheung AM, Cape D et al**: Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care* **23**: 962–968, 2000
 - 36) **Kawano H, Soejima H, Kojima S et al**: Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J* **70**: 513–517, 2006
 - 37) **Madonna R, Balistreri CR, De Rosa S et al**: Impact of sex differences and diabetes on coronary atherosclerosis and ischemic heart disease. *J Clin Med* **8**: pii: E98, 2019
 - 38) **Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M et al**: Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med* **135**: 977–981, 2001
 - 39) **Kawano H, Motoyama T, Hirai N et al**: Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. *J Am Coll Cardiol* **37**: 735–740, 2001
 - 40) **Mohri M, Koyanagi M, Egashira K et al**: Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm.

- Lancet **351**: 1165–1169, 1998
- 41) **Cianflone D, Lanza GA, Maseri A**: Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes. Eur Heart J **16** [Suppl I]: 96–103, 1995
 - 42) **Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ et al**: Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Eur Heart J **27**: 1408–1415, 2006
 - 43) **Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE et al**: Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. J Am Coll Cardiol **34**: 264–273, 1999
 - 44) **Douglas PS, Katz SE, Weinberg EO et al**: Hypertrophic remodeling: gender differences in the early response to left ventricular pressure overload. J Am Coll Cardiol **32**: 1118–1125, 1998
 - 45) **Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T et al**: Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. Cell **130**: 811–823, 2007
 - 46) **Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R et al**: Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. JAMA **302**: 1666–1673, 2009

性差医療

執筆者	所属	内容	掲載号
神尾孝子	乳腺・内分泌外科	(1) 乳腺外科領域	89 (1)
近藤光子	呼吸器内科	(2) 呼吸器領域	89 (2)
片井みゆき	総合診療科	(3) 代謝内分泌領域	89 (3)
佐藤加代子	循環器内科	(4) 循環器領域	89 (4)
石黒直子	皮膚科	(5) 皮膚科領域	89 (4)
内田啓子	学生健康管理室/腎臓内科	(6) 腎臓領域	89 (5)
清水優子	神経内科	(7) 神経内科領域 免疫疾患（妊娠～産褥）	89 (6)