

# 循環器領域における性差医療に関するガイドライン

## Guidelines for Gender-Specific Cardiovascular Disease (JCS2010)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本胸部外科学会，日本外科学会，日本高血圧学会，日本更年期学会，  
日本産科婦人科学会，日本循環器心身医学会，日本心エコー図学会，  
日本心血管インターベンション治療学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，  
日本心不全学会，日本性差医学・医療学会，日本超音波医学会，日本動脈硬化学会，  
日本内科学会，日本薬学会，日本老年医学会

|     |         |                           |     |         |                       |
|-----|---------|---------------------------|-----|---------|-----------------------|
| 班長  | 鄭 忠 和   | 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学     | 協力員 | 小 菅 雅 美 | 横浜市立大学附属市民総合医療センター    |
| 班員  | 天 野 恵 子 | 静風荘病院                     |     | 島 本 和 明 | 札幌医科大学医学部内科学第二講座      |
|     | 上 野 光 一 | 千葉大学大学院薬学研究院高齢者薬剤学        |     | 鈴木 敦    | 東京女子医科大学循環器内科         |
|     | 大 内 尉 義 | 東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座       |     | 代 田 浩 之 | 順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学   |
|     | 笠 貫 宏   | 早稲田大学先端生命医科学センター          |     | 高 梨 秀一郎 | 榊原記念病院心臓血管外科          |
|     | 下 川 宏 明 | 東北大学大学院循環器病態学             |     | 龍 野 一 郎 | 千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学   |
|     | 清 野 精 彦 | 日本医科大学千葉北総病院循環器内科         |     | 田 中 裕 幸 | ニコークリニック              |
|     | 友 池 仁 暢 | 国立循環器病研究センター              |     | 戸 田 宏 一 | 国立循環器病研究センター          |
|     | 野 出 孝 一 | 佐賀大学循環器・腎臓内科              |     | 中 川 幹 子 | 大分大学医学部循環器内科          |
|     | 松 崎 益 徳 | 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学      |     | 野 口 輝 夫 | 国立循環器病研究センター          |
|     | 松 田 昌 子 | 山口大学大学院医学系研究科保健学専攻病態検査学講座 |     | 橋 村 一 彦 | 国立循環器病研究センター          |
|     | 若 槻 明 彦 | 愛知医科大学産婦人科学講座             |     | 濱 崎 秀 一 | 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学 |
| 協力員 | 秋 下 雅 弘 | 東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座       |     | 早 野 智 子 | 関門医療センター循環器科女性総合診療    |
|     | 飯 田 真 美 | 中濃厚生病院                    |     | 平 瀬 徹 明 | 国立循環器病研究センター研究所       |
|     | 井 上 勝 美 | 小倉記念病院                    |     | 福 井 寿 啓 | 榊原記念病院心臓血管外科          |
|     | 井 上 聡   | 東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座       |     | 福 本 義 弘 | 東北大学大学院循環器病態学         |
|     | 井 上 晃 男 | 獨協医科大学心臓・血管内科学            |     | 本 江 純 子 | 府中恵仁会病院               |
|     | 上 島 弘 嗣 | 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学         |     | 宮 田 昌 明 | 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学 |
|     | 大 原 貴 裕 | 国立循環器病研究センター              |     | 宮 本 恵 宏 | 国立循環器病研究センター          |
|     | 萩 野 均   | 国立循環器病研究センター              |     | 村 田 和 也 | 山口大学医学部附属病院検査部        |
|     | 尾 辻 豊   | 産業医科大学第2内科学               |     | 諸 橋 憲一郎 | 九州大学大学院医学研究院          |
|     | 河 野 宏 明 | 佐賀大学循環器・腎臓内科              |     | 安 田 聡   | 東北大学大学院循環器病態学         |
|     | 神 崎 秀 明 | 国立循環器病研究センター              |     | 嘉 川 亜希子 | 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学 |
|     | 栗 原 由美子 | 順天堂大学循環器内科                |     |         |                       |
|     | 桑 原 和 江 | 東京女子医科大学循環器内科・神経精神科       |     |         |                       |

外部評価委員

小 川 久 雄 熊本大学大学院生命科学研究部循環  
器病態学  
杉 本 恒 明 関東中央病院

細 田 瑳 一 日本心臓血圧研究振興会  
山 口 徹 虎の門病院  
吉 川 純 一 西宮渡辺心臓・血管センター  
(構成員の所属は2010年10月現在)

## 目 次

|                          |      |                                                    |      |
|--------------------------|------|----------------------------------------------------|------|
| <b>I. 序文</b> .....       | 1087 | 10. 微小血管狭心症                                        | 1115 |
| 1. ガイドラインの作成にあたって        | 1087 | <b>IV. 心不全</b> .....                               | 1116 |
| 2. クラス分類                 | 1087 | 1. 緒言                                              | 1116 |
| 3. エビデンスレベル              | 1088 | 2. 総論                                              | 1116 |
| <b>II. 基礎</b> .....      | 1088 | 3. 臨床所見                                            | 1117 |
| 1. 遺伝子・発生学               | 1088 | 4. 検査・診断                                           | 1118 |
| 2. 性ホルモン                 | 1089 | 5. 内科的治療                                           | 1119 |
| 3. 病理                    | 1089 | 1) 非侵襲的治療                                          | 1119 |
| 4. 生理                    | 1090 | 2) 侵襲的治療                                           | 1119 |
| 5. 薬理                    | 1091 | 6. 外科的治療                                           | 1121 |
| 6. ライフサイクルに伴う変化          | 1092 | <b>V. 心筋症</b> .....                                | 1122 |
| 1) 妊娠                    | 1092 | 1. 肥大型心筋症                                          | 1122 |
| 2) 女性の更年期                | 1094 | 2. 拡張型心筋症                                          | 1123 |
| 3) 男性の更年期                | 1094 | 3. 二次性心筋症                                          | 1123 |
| 7. 加齢                    | 1095 | 4. たこつぼ型心筋症                                        | 1125 |
| <b>III. 虚血性心疾患</b> ..... | 1096 | <b>VI. 弁膜症</b> .....                               | 1126 |
| 1. 緒言                    | 1096 | <b>VII. 不整脈</b> .....                              | 1127 |
| 2. 疫学                    | 1097 | <b>VIII. その他の心臓疾患（感染性心内膜炎・心臓腫瘍・心筋炎・心膜疾患）</b> ..... | 1129 |
| 3. 臨床所見                  | 1097 | <b>IX. 胸部大動脈瘤・腹部大動脈瘤・解離性大動脈瘤</b> .....             | 1129 |
| 4. 検査・診断                 | 1100 | <b>X. 末梢血管疾患（閉塞性動脈硬化症・パージャール病・レイノー症候群）</b> .....   | 1131 |
| 5. 内科的治療                 | 1103 | <b>XI. 脳梗塞、動脈の塞栓症および血栓症</b> .....                  | 1133 |
| 1) 非侵襲的治療                | 1103 | <b>XII. 動脈炎</b> .....                              | 1133 |
| 2) 侵襲的治療                 | 1103 | <b>XIII. 静脈瘤・深部静脈血栓・肺血栓塞栓症</b> .....               | 1135 |
| 6. 外科的治療                 | 1104 | <b>XIV. 原発性肺高血圧症および肺性心疾患</b> .....                 | 1135 |
| 7. ホルモン補充療法（HRT）         | 1104 | <b>XV. 高血圧性疾患</b> .....                            | 1136 |
| 1) 女性のHRT                | 1104 | 1. 更年期の高血圧                                         | 1136 |
| 2) 男性のHRT                | 1107 | 2. 妊娠高血圧                                           | 1137 |
| 8. 予防                    | 1107 | <b>XVI. ライフスタイル</b> .....                          | 1137 |
| 1) 脂質異常症                 | 1107 | 1. 栄養                                              | 1137 |
| 2) 高血圧                   | 1108 | 2. 運動                                              | 1139 |
| 3) 糖尿病                   | 1109 | 3. 精神                                              | 1140 |
| 4) 肥満とやせ                 | 1110 | <b>文献</b> .....                                    | 1141 |
| 5) メタボリックシンドローム          | 1112 |                                                    |      |
| 6) 喫煙                    | 1113 |                                                    |      |
| 9. 冠攣縮性狭心症               | 1114 |                                                    |      |

(無断転載を禁ずる)

## I 序文

### 1 ガイドラインの作成にあたって

1999年に横浜で開催された第47回日本心臓病学会シンポジウム「女性における虚血性心疾患」の席上で、天野により米国において1980年代後半から急速に脚光を浴びてきた性差医学・医療について紹介が行われた。米国政府が医学・医療における性差（Gender/Sex）研究に力を入れるようになったきっかけは、米国における死因第一位の心血管疾患死亡が政府の強力な健康施策の展開により、男性では1980年代に確実に減少し始めたにもかかわらず、女性では粛々と上昇し続け、1984年には男女が逆転し、その後も男性での減少、女性での上昇が続いたことによる。1990年には女性循環器科医Bernadine Healy女史がNIH（National Institutes of Health）のDirectorに指名され、NIH内にOffice of Research on Women's Healthが開設された。American Heart Association（AHA）ならびにAmerican College of Cardiology（ACC）も学会として政府とともに、循環器分野における性差医学・医療研究を押し進め、一般市民への啓発活動を活発化させてきた。その結果、正常な心血管の解剖、生理から機能に至るまで、はたまた、心血管疾患の発症から進展・予後に至るまで、あらゆるところに性差が認められ、その萌芽が細胞の段階で既に認められることもあれば、社会的なジェンダーを背景として生じることもあることが明らかになっている。

今回、現在までのエビデンスをもとに循環器分野における性差をまとめ、提示する背景には、ガイドラインが作成されることにより、この分野における研究が加速されることを狙っている。通常のガイドラインは既に多くの臨床知見と疫学研究が出揃ってきている、またはきつつある段階で、日常診療の標準化を目標としたマニュアル的な要素が強いものであるが、今回のガイドラインは性差医学（Gender-based Biology）の誕生そのものが1995年と極めて新しい学問分野であるため、今後の循環器分野における基礎・臨床研究への新しい視点を提供するという側面が強い。

基礎として遺伝子、性ホルモン、病理、生理、薬理、ライフサイクルに伴う正常な心血管変化を取り上げ、臨床としては（1）虚血性心疾患、（2）心不全、（3）心筋症、（4）

弁膜症、（5）不整脈、（6）そのほかの心臓疾患（感染性心内膜炎、心臓腫瘍、心筋炎・心膜疾患）、（7）大動脈瘤、（8）末梢血管疾患、（9）脳梗塞、動脈の塞栓症および血拴症、（10）動脈炎、（11）静脈瘤・深部静脈血拴・肺血拴塞栓症、（12）原発性肺高血圧症および肺性心疾患、（13）高血圧性疾患、（14）ライフスタイルを取り上げている。中でも、高齢社会を迎え、急速に増えつつある虚血性心疾患と心不全には、欧米を中心とした疫学研究が盛んに行われており、我が国でも大いに参考となると考えられ、多くの項が割かれている。しかし、実際には、欧米人とは遺伝子、生活習慣の異なる日本人に対し、欧米での結果をそのまま当てはめることが妥当であるかどうかは疑問である。やっと最近、日本でも多施設の参加を得て、臨床疫学研究が実施されるようになり、また結果の解析においても、性差を考慮した解析が行われるようになってきている。既に、国際的な循環器性差医学の流れは、染色体をはじめとする循環器分子生化学の分野での性差、薬物動態や薬理作用における性差、性ホルモンの心血管への直接・間接的生理作用における性差、動脈硬化と免疫の関係における性差等に向けられており、今後日本でも性差基礎研究における成果が大いに期待されている。一方、日本女性は世界で最も虚血性心疾患死亡率の低いことで有名であり、日本人の食習慣、生活習慣に始まり、遺伝子的な特徴に至るまで、多くの点で、日本人が他の国から見て興味深い研究対象であることも事実である。

いまだ十分といえるエビデンスが揃っているわけではないが、今後このガイドラインをきっかけとして、動脈硬化性心血管疾患をはじめとする循環器領域の性差研究が進み、男女ともにさらに良い医療を受けることができることを祈念している。

クラス分類およびエビデンスレベルは従来のガイドラインを参考に以下の様に記載した。

### 2 クラス分類

クラスⅠ：手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

クラスⅡ：手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が一致していない。

Ⅱ a：エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い。

Ⅱ b：エビデンス、見解から有用性、有効性がそ

れほど確立されていない。

クラスⅢ：手技、治療が有効、有用でなく、時に有害であるとのエビデンスがあるか、あるいはそのような否定的見解が広く一致している。

### 3 エビデンスレベル

レベル A：複数の無作為介入臨床試験または、メタ解析で実証されたもの。

A<sup>+</sup>：レベル A の中で、日本人のデータで実証されたもの。

レベル B：単一の無作為介入臨床試験または、大規模な無作為介入でない臨床試験で実証されたもの。

レベル C：専門家および/または、小規模臨床試験（後向き試験および登録を含む）で意見が一致したもの。

## Ⅱ 基礎

### 1 遺伝子・発生学

- 個体の性は精巣、または卵巣のどちらを分化させるかによって決定される。
- 遺伝的性決定には、精巣決定遺伝子または卵巣決定遺伝子を使う方法がある。

#### 1 生殖腺の発生

生物の性は「精子を産生する個体を雄、卵子を産生する個体を雌」と定義される。したがって、発生過程における精巣もしくは卵巣への分化が性を決定付ける。生殖腺（精巣と卵巣）や腎臓、さらにそれらに付属する組織は泌尿生殖器官と呼ばれ、側板中胚葉と中間中胚葉を起源とする。この領域の頭部側からは前腎が、次いで尾部側へ向かって中腎と後腎が分化するが、哺乳類では中腎より上部の前腎はすぐに消失する。この時期の特徴は頭部側より尾部側へ1本の管が通っていることで、この管が後に中腎管と呼ばれる管である。体腔が形成される頃には泌尿生殖隆起が、引き続き泌尿生殖隆起から生殖堤と中腎が分離する。生殖堤は後に生殖腺を形成する。中腎には中腎管の他に中腎傍管が形成され、その後それぞれ雄と雌の付属生殖器官へと分化する。次いで、生殖腺

領域には性差が現れ、雄では精巣が、雌では卵巣が分化するのである。精巣の間質に男性ホルモンを産生するライディッヒ細胞が分化してくるのもこの時期である。一方、卵巣の発達には出生直前に始まり、女性ホルモンの産生も出生以降に始まる。以上の経過をもって精巣と卵巣が発生するが、この2つの組織で産生される性ホルモンはその他の組織の性差形成を促すこととなる。

#### 2 2つの遺伝的性決定様式

遺伝的性決定には2つの方法があり、1つは雄決定遺伝子を、もう1つは雌決定遺伝子を使う方法である。前者を採用した生物の性染色体をXとY、後者を採用した生物の性染色体をZとWと呼んでいる。ヒトを含む哺乳類はXYの性決定様式をとり、XYは雄に、XXは雌に分化する。そして、性を決める最も重要な遺伝子はY染色体上の雄決定遺伝子とされている。これに対し、鳥類はZWの性決定様式をとる。この場合には、XYの性決定様式とは逆に、異型の性染色体を1本ずつ持つ個体（ZW）は雌に、同型の性染色体を2本持つ個体（ZZ）は雄に分化するのである。したがって、W染色体の雌決定遺伝子が最も重要な遺伝子となる。その他の爬虫類、両生類、魚類にも遺伝的性決定を採用する種が多く見受けられるが、XYとZWの性決定様式が混在している。

#### 3 多様な性決定遺伝子

これまでにXYの性決定様式を採用した哺乳類<sup>1)</sup>とメダカ<sup>2)</sup>で雄（精巣）決定遺伝子が、そしてZWの性決定様式を採用したアフリカツメガエル<sup>3)</sup>雌（卵巣）決定遺伝子が同定されている。哺乳類で同定された性決定遺伝子（精巣決定遺伝子）SRYはY染色体に位置し、SOX遺伝子ファミリーに分類される。このファミリーはDNA結合能を持つHMGドメインを有し、転写を調節するが、SRYについては不明である。また、メダカの性決定遺伝子DMYはDMファミリーに分類され、転写因子として機能すると考えられる。この2つの例から分かったことは、SRYとDMYが異なるタイプのDNA結合ドメインを持っており、異なる祖先型遺伝子から進化したということであった。すなわち、ある条件を満たした遺伝子であれば性決定遺伝子になり得ることを示唆していた。そしてこのことは、アフリカツメガエルの性決定遺伝子の同定を通じて実証された。DMWと命名されたこの遺伝子はDMドメインを有し、両生類で見つかった初めての性決定遺伝子としてだけでなく、W染色体の性決定遺伝子、すなわち卵巣決定因子として同定された初めての例でもあった。そして、この結果のもう1つの



重要な点は、DMドメインを持つ因子が雄決定因子と雌決定因子の両方になり得ることを示したことであった。

## 2 性ホルモン

- 性ホルモンは、特異的な受容体を介して作用する。性生殖系、全身臓器への働きに加え、心血管への直接作用の理解が、その循環器における作用メカニズムを知る上で欠かせない。
- 性ホルモン受容体は核内で転写制御に働き、標的遺伝子ネットワークを調節する。また、核外で働く、non-genomic作用についても注目されている。

性ホルモンには、エストロゲン、プロゲステロン、およびアンドロゲンが含まれ、これらの作用には共通なメカニズムがある。エストロゲンはステロイドホルモンの一種であり、エストロゲン受容体（ER）に結合することにより作用を発揮する。ERは、他の性ホルモン受容体とともに、核内受容体スーパーファミリーに属する。核内においてERは、リガンド依存性の転写因子として機能する。

ERは、子宮や卵巣といった女性生殖器官や乳腺だけでなく、男性の精巣や、血管内皮・血管平滑筋、骨芽細胞、中枢神経細胞にも分布しており、これはエストロゲンの多様な作用を示唆している。このERには、 $\alpha$ および $\beta$ という2つのサブタイプが知られている。エストロゲンは、受容体のC末側にあるリガンド結合ドメイン（ligand-binding domain; LBD）に結合し、転写共役因子との結合および2量体化、DNA上の特異的応答配列（エストロゲン応答エレメント；ERE）との結合を引き起こす。転写共役因子としては、コアヒストンの修飾状態を変化させる複合体やヒストン上のクロマチンの立体構造を変化させる等の複数の複合体が知られており、これら複合体とRNAポリメラーゼII複合体により、特定の遺伝子が転写される。

プロモーター部位にエストロゲン応答配列を持ち、転写される遺伝子は、エストロゲン刺激により特異的に直接誘導される遺伝子であり、一次応答遺伝子と呼ばれる。一次応答遺伝子の中には、さらに他の遺伝子の転写を活性化するものが含まれていると考えられ、それらの働きを介して転写が誘導される遺伝子を二次応答遺伝子と呼ぶ。これらの下流の応答遺伝子の作用の総和が、エストロゲンの作用となって現れる。一方、細胞質に存在するERの一部が核内へ移行せずに、細胞膜近傍においてシグナル伝達を調節するnon-genomic作用が知られてい

る。さらに、核内受容体の他に、膜に存在するGタンパク質共役型の性ホルモン受容体も報告されている。

エストロゲンの心血管への作用は、大きく直接作用と間接作用に分類できる。エストロゲンにより、血管は拡張し、また内皮損傷からの回復は早まるとされる。血管拡張作用に関しては、核外作用の関与も想定される。エストロゲンは迅速な血管拡張を引き起こし、eNOSの活性化を伴う。エストロゲンによりPI3-kinaseのp85サブユニットと結合し、Aktのリン酸化を亢進させ、AktがeNOSをリン酸化し活性化する経路が提唱されている。また、エストロゲンは、転写因子としての核内受容体の働きを介して、血管内皮細胞においてNOS発現量を増加させることにより、長期的な血管拡張効果をもたらす。VEGFの発現増加による血管損傷に対する保護作用、内皮細胞のアポトーシス抑制作用も有する。エストロゲンの血管平滑筋に対する直接作用として遊走抑制作用が知られ、理論上は動脈硬化病変が生じにくくなると考えられる。血管に対する間接作用は、その肝臓に対するエストロゲンの作用、脂質代謝、凝固系に及ぼす影響等多彩である。

さらに、アンドロゲンもNOを介する、あるいは介さない血管拡張能等の心血管への直接作用が報告されており、性生殖系、全身臓器、代謝への影響を考慮する必要がある。エストロゲンだけでなくアンドロゲン、プロゲステロンも心血管への直接作用、間接作用を有し、循環器系に対する性ホルモンの作用機構は複雑なものとなっている<sup>4)</sup>。

## 3 病理

- 女性のプラーク破綻は、びらんによるものが多い（レベルC）。
- 僧帽弁逸脱症と僧帽弁輪石灰化は、女性に多く発症する（レベルC）。

これまでの病理学的報告にて、明らかな性差の認められるものに限定して概説する。

### 1 虚血性心疾患

エストロゲンの抗動脈硬化作用により、閉経前女性の虚血性心臓病の発症率が低いことは周知のとおりである。急性冠症候群（acute coronary syndrome；ACS）はプラーク破綻（disruption）に引き続く血栓の形成を基本病態とするが、この機序には、線維性被膜より粥腫にまで血管壁の断裂が及ぶ破裂（rupture）と、破綻範囲が

血管内膜表層に局限するびらん（erosion）の二種類がある（図1）。冠動脈血栓症による突然死161例（非糖尿病例）の検索によれば、女性においてはプラークびらんが多いことが認められており（男性16% vs 女性41%）<sup>5)</sup>、この傾向は閉経前の女性で特に顕著である<sup>6)</sup>。

## 2 弁膜症

過去にはリウマチ性のものが大半を占めていたが、現在では加齢に伴う弁尖とその支持組織の変性や虚血性心疾患等に起因するものが多い。今日、僧帽弁逆流の原因として僧帽弁逸脱症（mitral valve prolapse; MVP）が重要視されているが、本疾患には明らかな性差がみられ、女性に優位に多いとの報告をみる（1,984剖検例の検索にて男性3.9% vs 女性5.2%の頻度）<sup>7)</sup>。弁尖は全体が白色不透明に肥厚し、プロテオグリカンの沈着による粘液腫様変性像を主体とする。また、高齢者の僧帽弁逆流に多い僧帽弁輪石灰化（mitral annular calcification; MAC）も女性に多発し（60歳以上の600剖検例で男性6.7% vs

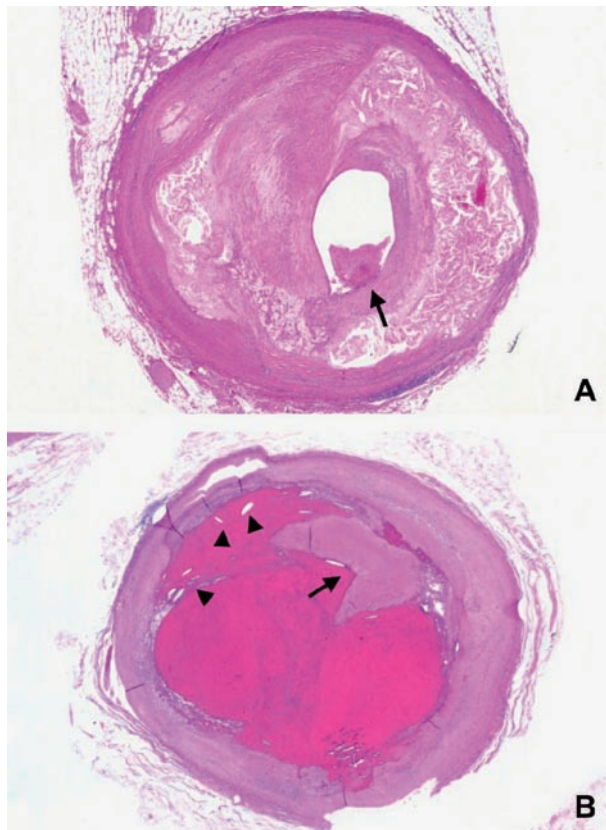
女性13.3%）、さらに女性では加齢とともに明らかな増加傾向がみられる<sup>8)</sup>。石灰化は概して後尖側の弁輪より始まり、徐々に前尖側の弁輪にまで及び、高度沈着例ではしばしば腱索や心筋等の弁下組織も巻き込む（図2）。

## 4 生理

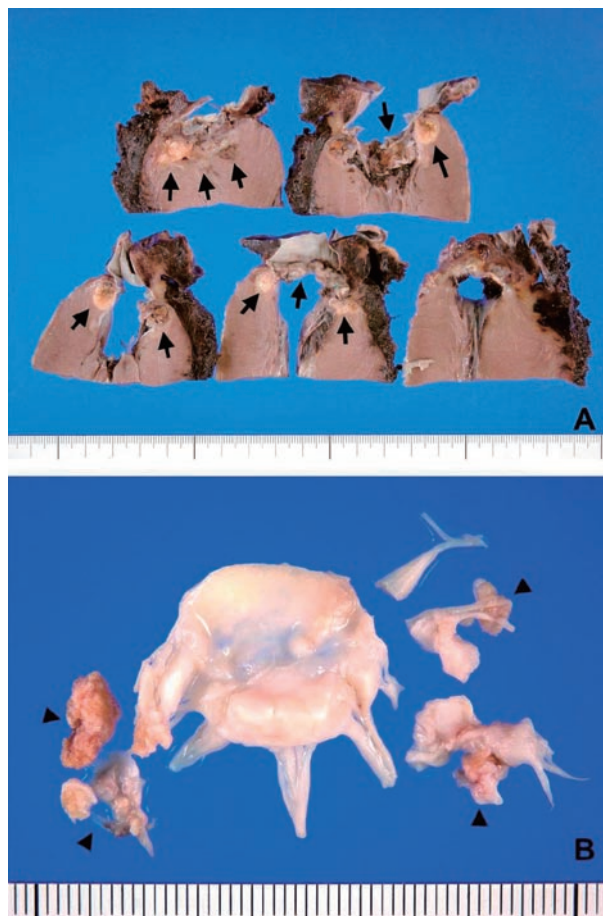
- エストロゲンは、血管内皮細胞において内皮型一酸化窒素合成酵素の活性化により内皮依存性血管弛緩反応を促進する（レベルC）。
- エストロゲンは、主にエストロゲン受容体ER  $\alpha$  を介して抗動脈硬化作用を発揮する（レベルC）。
- エストロゲンは、負荷により誘導される遺伝子発現の変化を修飾することにより心肥大を抑制する（レベルC）。
- エストロゲンは心筋虚血再灌流障害を軽減する（レ

図2 僧帽弁輪石灰化の病理像（弁置換術後急性期死亡例）

図1 冠動脈プラークのびらん（A）と破裂（B）の病理像



A: 心臓突然死亡例。内膜表層の一部が剥脱し（矢印）、血小板の凝集塊を主体とした非閉塞性の血栓形成像を認める。B: 急性心筋梗塞症例。プラークの崩壊（矢印）ならびに閉塞性血栓の形成を認める（矢頭：コレステロール結晶の遺残）。



A: ほぼ全周性に、僧帽弁輪部の左室心基部心筋層に亜小指頭大の石灰化巣の形成を認める（矢印）。B: 摘出された弁尖（後尖）は全体に肥厚し、弁輪部ならびに腱索にも石灰沈着像を認める（矢頭）。

ベルC)。

- 女性の基礎代謝量は男性よりも低い（レベルC）。

青壮年期における冠動脈疾患罹患率、血管弛緩反応、左室肥大、虚血再灌流障害、不整脈等において性差が認められることが知られている。内皮細胞、平滑筋細胞を中心とした血管細胞や心筋細胞はエストロゲン受容体およびテストステロン受容体を発現し、これら性ホルモンは心血管系組織に直接作用すると考えられている<sup>9)</sup>。

血管内皮細胞において、エストロゲンは内皮型一酸化窒素合成酵素の遺伝子・蛋白発現を増加させ、また非ゲノム作用による内皮型一酸化窒素合成酵素の活性化により一酸化窒素産生を増加させることにより内皮依存性血管弛緩反応を促進する<sup>10)</sup>。上腕動脈の内皮依存性血管弛緩反応は月経周期に伴う血中エストラジオール値の変動と相関し、ホルモン補充療法により増強する。血圧は、青壮年期においては女性が男性に比して低い傾向にあるが更年期以降急速に増加し始め、70歳代には明らかな性差は認められなくなる。ホルモン補充療法では、主に血管弛緩に加えて交感神経活性の抑制を介して血圧低下が観察される。

エストロゲンは血管弛緩に加えて、白血球の血管内皮への接着抑制、平滑筋細胞の遊走・増殖抑制、血小板凝集抑制等の血管障害抑制作用を示す<sup>11)</sup>。各種の動脈硬化モデル動物に対して外因性に17 $\beta$  エストラジオールを投与すると動脈硬化性病変の形成が抑制されることが報告されていることから、エストロゲンは抗動脈硬化作用を有すると考えられる。動脈硬化モデルであるApoEノックアウトマウスにおいて、17 $\beta$  エストラジオールの動脈硬化抑制作用がエストロゲン受容体ER $\alpha$ 欠損によりほぼ消失することから、ER $\alpha$ が主要な抗動脈硬化シグナルの伝達因子であると考えられる<sup>12)</sup>。

心臓超音波法により求めた左室重量係数は男性に比して女性において有意に小さいことが示されている。一方、加齢に伴う左室重量係数の増加率は、特に閉経期以後においては男性に比して女性において高い。培養心筋細胞において、17 $\beta$  エストラジオールはエストロゲン受容体を介してカルシニューリンの活性を抑制することによりアンジオテンシンIIやエンドセリンによって誘導される心筋細胞肥大を抑制する。実験動物では、雄に比して雌において圧負荷による左室リモデリングおよび心筋におけるナトリウム利尿ペプチドや $\beta$ ミオシン重鎖の発現亢進が軽度であることが報告されている。また圧負荷が誘導する心肥大はエストロゲン投与によって有意に抑制される<sup>13)</sup>。したがって、負荷に対する適応が分子レベル

において性差を示し、エストロゲンは圧負荷や液性因子によって誘導される心肥大を抑制すると考えられる。また、急性心筋梗塞における再灌流療法による心筋救済効果は、女性においてより大きいことが明らかとなっている。実験的心筋虚血再灌流障害において、エストロゲンは主に一酸化窒素の産生増加、ミトコンドリアKATPチャンネルの活性化、活性酸素種の抑制を介して心筋保護作用を有することが示されている<sup>14)</sup>。心拍数については女性の方が男性より高く、心拍変動も女性の方が大きい。

代謝面においても性差は観察される。基礎代謝量は発達期に高く、成人期に安定した後は加齢とともに減少する。この間、一貫して男性よりも女性は低いことが示されている<sup>15)</sup>。

## 5 薬理

- 一般的に薬物代謝酵素活性は女性の方が低いことや腎クリアランスも女性で小さいこと等から、体格の小さい女性では薬物血中濃度が高くなりがちである。
- 女性の副作用発現頻度が高い薬物が多い（レベルC）。

薬物療法において薬効や副作用に男女差がしばしば現れる。この理由の1つに薬物の体内動態や薬理作用に性差が存在することが挙げられる。このような男女差は、男女の体格の差やそれに伴う臓器の大きさの差だけですべて説明がつくわけではない。この性差には薬力学的および薬物動態学的な発現機構があり、それら両者の作用が複雑に組み合わさって臨床的性差として現われる。

性差発現を薬物動態からみた場合、一般的に男性は女性に比べ肺活量が大きく、体重が重く、体内水分量、循環血液量や筋肉量が多く、脂肪量が少ない。したがって、吸入薬は肺胞面積の大きい男性に取り込まれやすく、水溶性薬物の分布容積は男性が大きく、脂溶性薬物の分布容積は女性が多い。一方、薬物の血中濃度は主に分布容積とクリアランスにより決定されるので、一般的に薬物代謝酵素活性は女性の方が低いことや腎クリアランスも女性で小さいこと等から、体格の小さい女性では薬物血中濃度が高くなりがちである。

生体にとって異物である薬物を、より水溶性の高い化合物に代謝する肝臓や消化管でのチトクロームP450 (CYP) やグルクロン酸抱合能 (UGT) 等の薬物代謝酵素活性の性差もクリアランスに大きな影響を与える。また、薬物の吸収や排泄に影響を与えるトランスポーター



の性差も薬物動態に影響を与えることが明らかになってきた。薬物動態に影響を及ぼす一般的な性差発現を表1にまとめた<sup>16), 17)</sup>。

妊娠時にも薬物動態が変化することはよく知られている。最もよく知られている薬物動態学的変化は、体内総水分量の増加や腎血液流量と糸球体ろ過率の上昇である。したがって、腎から排泄される薬物では、妊娠時における投与量を考慮しなければならない場合がある。また、妊娠時にはCYP1A2やCYP3A4等の薬物代謝酵素やNAT2等の抱合酵素の活性が上昇することも知られている。

その他、経口避妊薬の使用の有無も含めて薬物動態の性差には薬物代謝酵素の遺伝子多型の人種差も考慮する必要がある。

薬理作用の性差は、薬物の臨床効果や副作用発現に影響を与える<sup>18) - 20)</sup> (表2)。例えば、塩酸ピオグリタゾン、ジアゼパムやselective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)の効果は男性に比べて女性で強く現れる。また、心電図QT間隔延長やACE阻害薬による空咳は女性に多く発現する。さらに、薬剤性肝障害やアレルギー性皮膚炎も女性に多い。これらには、性ホルモンや免疫機能あるいはセロトニン等の受容体の性差が関与することが明らかにされつつある。

薬物動態と薬理作用における性差発現機構には未解明な部分も多い。肝機能や腎機能は加齢により低下するた

め、性差とともに年齢差についても考慮する必要がある。

## 6 ライフサイクルに伴う変化

### 1 妊娠

- ACE阻害薬は妊娠一期においても禁忌である（クラスⅢ，レベルB）。
- SSRI全体では胎児・新生児の心血管疾患との間に関連性は認められない（レベルB）。
- 先天性心疾患を有する妊婦における妊娠，殊に複雑心奇形の妊婦では早産の率が高く，新生児体重が低く，出産児の死亡率も高い（レベルC）。
- 生下時体重とその後の心血管病との間には逆相関がある（レベルB）。
- 正常分娩・帝王切開による分娩においては，感染が疑われない限り，予防的抗生剤投与は行わない。抗生剤は人工弁，心内膜炎の既往を有する等のhigh-risk患者においてのみ考慮する（クラスⅠ，レベルC）。
- 妊娠第一期にワルファリンを投与されていた群で妊娠・出産成功率が低い（クラスⅢ，レベルB）。
- 子癇例ではその後の心血管疾患の発症率が高い（レベルA）。

心疾患と妊娠・出産については，2005年に日本循環器学会より「心疾患患者の妊娠・出産の適応，管理に関するガイドライン」<sup>21)</sup>が出されており，また2009年に，このガイドラインの部分改定のための日本循環器学会，学術委員会ガイドライン作成班が立ち上げられている。今回の循環器領域における性差医療に関するガイドライ

表1 薬物動態に影響を及ぼす諸過程における一般的な性差発現

| 吸収過程（生物学的利用率）                             |    |      |
|-------------------------------------------|----|------|
| 経口投与                                      | 女性 | > 男性 |
| 経皮投与                                      | 女性 | = 男性 |
| 吸入投与                                      | 男性 | > 女性 |
| 分布過程（一般に体格は男性の方が女性より大きいため，総分布容積は男性の方が大きい） |    |      |
| 水溶性薬物の分布容積                                | 男性 | > 女性 |
| 脂溶性薬物の分布容積                                | 女性 | > 男性 |
| アルブミン結合率                                  | 男性 | = 女性 |
| α1-酸性糖タンパク質結合率                            | 男性 | > 女性 |
| 代謝過程（代謝活性あるいは酵素タンパク質含量）                   |    |      |
| CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6                    | 女性 | ≥ 男性 |
| CYP1A2, CYP2E1                            | 男性 | ≥ 女性 |
| CYP2C9, CYP2D6, NAT2                      | 男性 | = 女性 |
| 抱合酵素UGT                                   | 男性 | > 女性 |
| 排泄過程（腎クリアランス）                             |    |      |
| 糸球体ろ過率                                    | 男性 | > 女性 |
| 尿細管再吸収率                                   | 男性 | > 女性 |
| 尿細管分泌量                                    | 男性 | > 女性 |
| トランスポーター（これまでに報告のあるもの）                    |    |      |
| 肝P糖タンパク質量                                 | 男性 | > 女性 |
| 尿細管尿酸再吸収率                                 | 男性 | > 女性 |

表2 薬物・副作用に性差の報告がある薬物の例

|     | 薬物名       | 作用           | 性差    |
|-----|-----------|--------------|-------|
| 効果  | 塩酸ピオグリタゾン | インスリン抵抗性改善作用 | 女性>男性 |
|     | κオピオイド作動薬 | 鎮痛作用         | 女性>男性 |
|     | アスピリン     | 脳梗塞の発症予防     | 女性>男性 |
|     | ジルチアゼム    | 降圧作用         | 女性>男性 |
|     | SSRI      | 抗うつ作用        | 女性>男性 |
|     | ジアゼパム     | 抗不安作用        | 女性>男性 |
| 副作用 | アセトアミノフェン | 肝障害の発現頻度     | 女性>男性 |
|     | 塩酸ピオグリタゾン | 浮腫の発現        | 女性>男性 |
|     | ACE阻害薬    | 空咳の発生        | 女性>男性 |
|     | ソタロール     | QT延長・TdPの出現  | 女性>男性 |
|     | キニジン      | QT延長・TdPの出現  | 女性>男性 |
|     | NSAIDs    | アレルギー性副作用    | 女性>男性 |



ンでは、2005年の「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン」に記載された内容については、そちらを参照していただくこととし、その後の新しい報告について述べる。

#### ① 薬と先天性心疾患の関連について

ACE阻害薬は妊娠一期においても禁忌である（クラスⅢ，レベルB）。妊娠の二期・三期には使用が既に禁忌となっているが、妊娠一期への影響については定かではなかった。Cooperら<sup>22)</sup>は1985～2000年に誕生したTennessee Medicaidに登録された29,507例の新生児について、母親のACE阻害薬への妊娠第一期での曝露と先天性奇形の発生との間に関連性がみられるか否かを検討した。曝露群の非曝露群に対する相対危険度（Risk Ratio; RR）は、先天性奇形全体で2.71，先天性心血管奇形で3.72，中枢神経奇形で4.39であった。ACE阻害薬以外の降圧薬使用群では先天奇形発生率の上昇は認められなかった。

SSRI全体では胎児・新生児の心血管疾患との間に関連性は認められない（レベルB）。EinarsonらによるTeratology Information Service（カナダ・欧州）のネットワークを使っでの検討では<sup>23)</sup>，妊娠第一期にParoxetineに曝露された1,174例の新生児における先天性心血管疾患の発生率は非曝露群と同じ0.7%であった（レベルB）。

AlwanらによるNational Birth Defects Prevention Study（カナダ）登録例における妊娠前1か月～妊娠後3か月のSSRI曝露と奇形の関連性の検討（先天奇形を生じた9,622例と対照例4,092例）では<sup>24)</sup>，SSRI曝露と心血管疾患との関連は認められなかった（レベルB）。

Louikらによる、1993～2004年のBirth Defects Study（米国）登録例における妊娠前1か月～妊娠後3か月のSSRI曝露例と非曝露例の検討では<sup>25)</sup>，sertraline曝露例で中隔欠損（オッズ比2.0）が，paroxetine曝露例で右室流出路閉塞（オッズ比3.3）の発生率が高い（クラスⅢ，レベルB）。しかしSSRI全体では心血管疾患との間に関連性は認められなかった（レベルB）。

メイヨークリニックからの自験例（1993～2005年，25,214出産）によれば<sup>26)</sup>，SSRI曝露例は808例。先天性心奇形は3例（0.4%）で、非曝露例における心奇形発生率（0.8%）との間に有意差を認めなかった（レベルC）。

先天性心血管疾患の発生率を減少・増加させる因子についての意見広告がAHAから出され<sup>27)</sup>，2006年5月までの文献がまとめられている（レベルC）。

#### ② 先天性心疾患患者における妊娠・出産のアウトカム

先天性心疾患を有する妊婦における妊娠，殊に複雑心奇形の妊婦では早産の率が高く，新生児体重が低く，出産児の死亡率も高い<sup>28), 29)</sup>（レベルC）。

生下時体重とその後の心血管病との間には逆相関がある（レベルB）。Lawlorらが1950～1956年にScotland, Aberdeenで誕生した10,803名を対象として前向きに調査した結果では，生下時体重が1kg増加で年齢補正ハザード比が冠動脈疾患で0.62，脳卒中で0.38となった<sup>30)</sup>。

#### ③ 妊娠時の弁膜症の管理

2008年のACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Diseaseの改訂で<sup>31)</sup>，妊娠時の弁膜症の管理の項で，心内膜炎の予防が新しくなっている<sup>31)</sup>。正常分娩・帝王切開による分娩においては，感染が疑われない限り，予防的抗生剤投与は行わない。抗生剤は人工弁，心内膜炎の既往を有する等のhigh-risk患者においてのみ考慮する（クラスⅠ，レベルC）。

1986～2002年の英国における人工弁置換術後の妊娠における抗凝固療法についての報告が2008年になされ，妊娠第一期にワルファリンを投与されていた群で妊娠・出産成功率が低かった<sup>32)</sup>（クラスⅢ，レベルB）。機械弁60妊娠，生体弁45妊娠で，機械弁では30%，生体弁では60%のLive Birthであった。機械弁では流産を37%に認めたが，生体弁では2%に過ぎなかった。弁膜症と妊娠については，ElkayamらによるSTATE-OF-THE-ART PAPERも参考にされたい<sup>33), 34)</sup>。

#### ④ 子癇と心血管疾患との関連

子癇例ではその後の心血管疾患の発症率が高い（レベルA）。Bellamyらは、1960～2006年に報告された研究のメタ解析により，妊娠中子癇を経験した女性でその後，心血管疾患，がんの罹患率，死亡率が高いか否かを調査した<sup>35)</sup>。3,488,160の妊娠中，198,252の子癇例があった。非子癇例に比し，子癇例では高血圧（RR = 3.7），虚血性心疾患（RR = 2.16），脳卒中（RR = 1.81）で明らかに心血管疾患の発症率が高い。

McDonaldらは、5つのCase-control studyと10のcohort studyから子癇例116,175例，非子癇例2,259,576例についてメタ解析を行った<sup>36)</sup>。Coronary Heart Disease（CHD）のリスクはCase-control studyでオッズ比は2.47，cohort studyで2.33であった（レベルA）。

Helsinki Birth Cohort Studyは、1934～1944年に誕生

した6,410名において、妊娠・出産時の母親の子癇発症と出生児のその後の心血管疾患発症との間の関連性を調査した<sup>37)</sup>。脳卒中においては関連性を認めたが（ハザード比1.9）、冠疾患においては関連性は認めなかった（レベルB）。

## 2 女性の更年期

- 閉経は、女性の心血管疾患、特に虚血性心疾患の危険因子である（レベルA）。
- 女性では、更年期から、脂質異常症、高血圧、糖尿病、肥満等の危険因子の増加（レベルA）、および血管機能の低下（レベルB）がみられる。

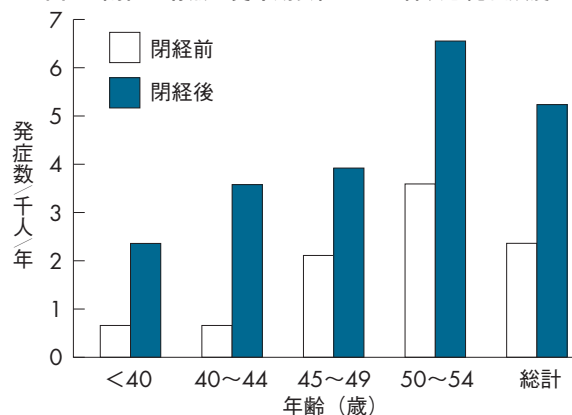
日本人女性は平均50歳で閉経するが、その前後5年間、つまり概ね45～55歳を更年期と呼ぶ。この時期は、性成熟期から生殖不能期への移行期であるが、卵巣からのエストロゲン分泌低下に直接由来する症状に、家庭・社会環境の変化によるストレスが加わり、更年期障害と呼ばれる多彩な症状を呈する。血中E2濃度はまだ変動するものの、卵巣刺激ホルモン（Follicle stimulating hormone; FSH）が30 mIU/ml以上の場合、卵巣機能が低下しており更年期であると判断できる<sup>4)</sup>。両側卵巣摘出術による人工的閉経および45歳未満の早期自然閉経も更年期と同様の病状を呈する。

更年期障害の症状としては、ホットフラッシュ（ほてり、のぼせ）に加えて発汗、冷え性といった血管運動神経症状、不眠、抑うつ、情緒不安定といった精神神経症状、肩こりや疲労感のような運動神経症状がある。更年期障害は内科疾患や精神疾患等器質的疾患との鑑別が重要で、動悸やめまいを主訴に内科、循環器科を受診する更年期障害患者が多い点に注意する必要がある。

更年期には、更年期障害以外にも様々な病態が出現する。循環器疾患の頻度は、40歳頃まで非常に少ないものの、更年期から増加する。この現象には閉経が密接に関係しており、心血管疾患と閉経の関係を調べたフラミンガム研究によると、更年期のどの年齢層でも閉経後女性の方が有経女性に比べて心血管疾患（図3）<sup>38)</sup>、特に虚血性心疾患<sup>39)</sup>の発症は多い（レベルA）。日本の疫学研究でも更年期から女性の心血管疾患が増えることから、日本人でも同様と考えられる。

更年期に循環器疾患が増加する原因として、エストロゲンの心血管保護作用が失われることと、危険因子である生活習慣病が増加することが挙げられる。実際、脂質異常症等各危険因子はいずれも更年期以降増加し<sup>40)</sup>（レベルA）、日本人女性の平均血清LDL-コレステロール値

図3 閉経の有無と更年期女性の心血管疾患発症頻度



文献38より改変

は50歳以降男性を超える<sup>41)</sup>。HDL-コレステロール値はほとんど変化しないものの、トリグリセリド値は更年期以降増加して男性のレベルに近づく<sup>41)</sup>。同様に、高血圧および糖尿病の頻度も更年期以降増加し<sup>40)</sup>、男性との差は小さくなる。このような生活習慣病増加の背景として更年期の体格変化は顕著で、米国の研究<sup>42)</sup>では更年期にウエスト周囲径は約1 cm/年増加し、日本でも40歳代に比べて50歳代の肥満者（BMI 25以上）は1.5倍に増加する<sup>40)</sup>。また、血管内皮機能<sup>43)</sup>や脈波伝搬速度<sup>44)</sup>等の血管機能も更年期以降低下する。

## 3 男性の更年期

- 中高年男性のテストステロン分泌低下は、循環器疾患の危険因子である（レベルB）。
- 中高年男性のテストステロン分泌低下は、動脈硬化指標と関連する（レベルB）。
- 中高年男性のテストステロン分泌低下は、2型糖尿病、メタボリックシンドロームの危険因子である（レベルB）。

男性のテストステロン分泌は、20歳頃をピークに加齢とともに緩徐に低下するが、性ホルモン結合グロブリンは加齢とともに増加するため、生物活性型や遊離型テストステロンの加齢による低下はより顕著である。テストステロン濃度とその加齢変化には個人差が大きく、男性の更年期を年齢で定義するのは適当でないが、一般に40歳代～60歳代まで幅広く対象とされる。

近年の研究で、中高年男性の血中テストステロン低下が様々な疾病と関連することがわかり、加齢男性性腺機能低下症候群（Late-onset hypogonadism; LOH）という疾患概念が提唱されている。テストステロン低下は、抑

うつ、不眠、性欲低下といった精神神経症状、ほてり、発汗過多といった血管運動神経症状、さらに骨量減少、メタボリックシンドローム、動脈硬化、認知機能低下等多様な病態と関係するとされる。

中高年男性の血中テストステロン低値が、冠動脈疾患等循環器疾患による死亡の危険因子であることが複数の疫学研究<sup>45)~47)</sup>で示されているが、関連ないとの報告もある（レベルB）。テストステロン値は頸動脈肥厚<sup>48)</sup>、上腕動脈血流依存性血管拡張反応<sup>49)</sup>といった動脈硬化指標とも関連することが報告されているが、因果関係は明確でない。

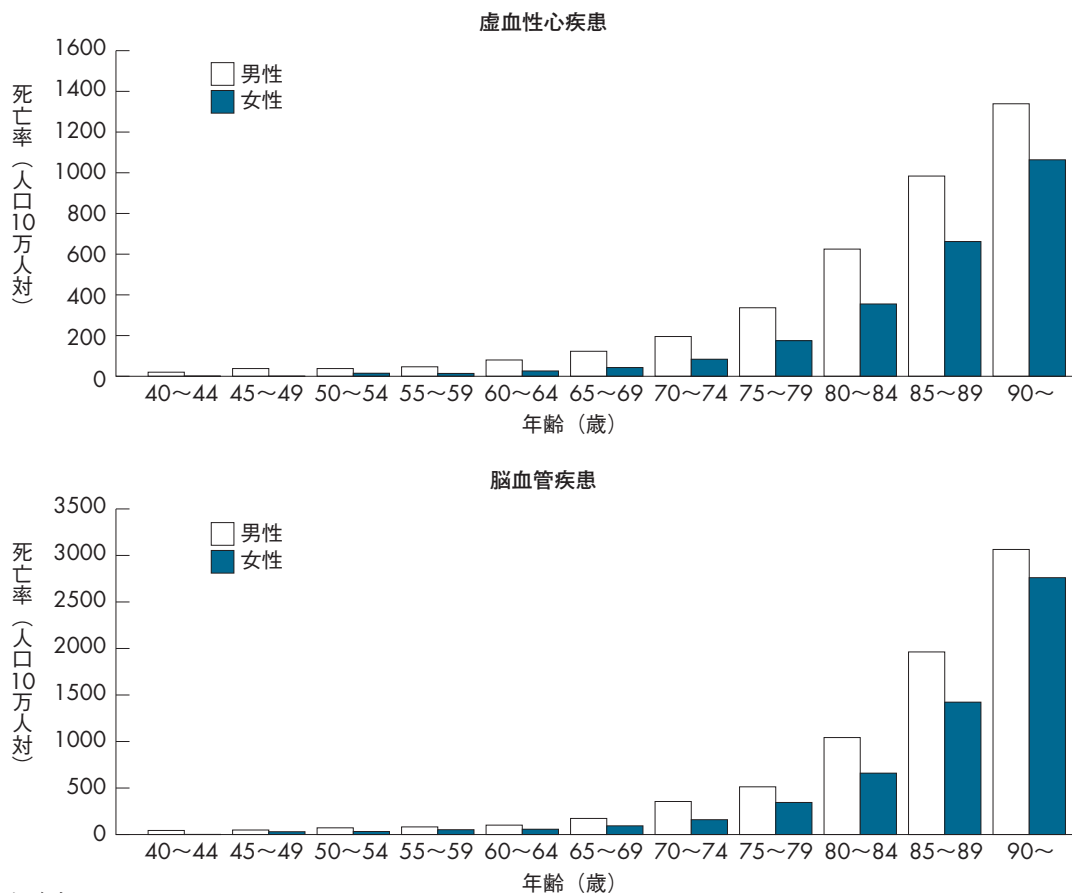
中高年男性のテストステロン分泌低下は、高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームと関連するとの横断研究が各々複数あり、2型糖尿病<sup>50), 51)</sup>およびメタボリックシンドローム<sup>51)</sup>の危険因子であることを示した縦断疫学研究がそれぞれ複数ある（レベルB）。

## 7 加齢

- 循環器疾患の加齢性増加は、男性でより早期に出現し、高齢期に性差が縮小する（レベルB）。
- 脂質異常症、高血圧、糖尿病、肥満等危険因子の加齢性増加は、男性でより早期に出現し、高齢期に性差が縮小する（レベルB）。
- 血管内皮機能、脈波伝搬速度等の血管機能にも、同様な加齢変化の性差がみられる（レベルB）。

加齢が循環器疾患の強い危険因子である点は男女で共通だが、そのパターンには明らかな性差が存在する。虚血性心疾患と脳血管疾患の性別・年齢別死亡率<sup>52)</sup>を図4に示すが、男性に比べると女性で頻度が低く、加齢変化に約10歳の性差を認める。特に50歳代までの女性では非常に少なく男性の1/3以下であるが、それ以降次第に性差は小さくなる。若年期～中年期における顕著な性差（男性＞女性）と高齢期における性差の縮小あるいは消

図4 性別・年齢別死亡率



文献52より改変



失という現象は、フラミンガム研究<sup>38)</sup>等欧米の疫学研究や久山町研究<sup>53)</sup>等日本の疫学研究でも同様である（レベルA）。これらの性差に対応して、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007では、危険因子としての加齢を、男性45歳以上、女性55歳以上と男女別に定義している<sup>54)</sup>。

加齢による循環器疾患の増加には、危険因子の加齢に伴う増加、長年危険因子に被曝することの影響、危険因子とは独立した循環器系の加齢変化等が寄与し、いずれにも性差がみられる。加齢に伴い血清LDL-コレステロール、トリグリセリドの平均値は上昇するが、男性では30歳代に上昇して60歳代まではほぼ一定であるのに対し、女性では40歳代から上昇する<sup>41)</sup>。50歳代以降、トリグリセリド値の性差は縮小し、LDL-コレステロール値は女性の方が高くなる。HDL-コレステロール値は、男性では30歳代以降低下するが、女性ではほとんど変化しない<sup>41)</sup>。高血圧症および肥満の頻度も中年期まで男性の方が多く、50歳代以降性差は縮小する<sup>40)</sup>。糖尿病は男女ともに40歳代から増加が顕著になるが、どの年代でも男性の方が多く<sup>40)</sup>。以上のように、危険因子の加齢性増加は男性の方でより早期に出現し、高齢期に性差が消失あるいは逆転するものと、性差（男性＞女性）が残存するものがある（レベルA）。

循環器系の加齢変化で性差が明確なのは、血管内皮機能とArterial Stiffnessである（レベルA）。血管内皮細胞からのNitric Oxide（NO）分泌能を血流依存性血管拡張反応として臨床的に評価すると、男性は40歳頃から低下するが、女性は遅れて50歳頃から低下する<sup>43)</sup>。また、上腕-足首の脈波伝搬速度（Pulse Wave Velocity; PWV）によりArterial Stiffnessを評価すると、男性では直線的な加齢性増加を示すのに対し、女性では50歳頃まで男

性より低値で加齢性増加も少ないが、その後の加齢変化は男性より著しく、60歳頃には性差が消失する<sup>44)</sup>。

### III 虚血性心疾患

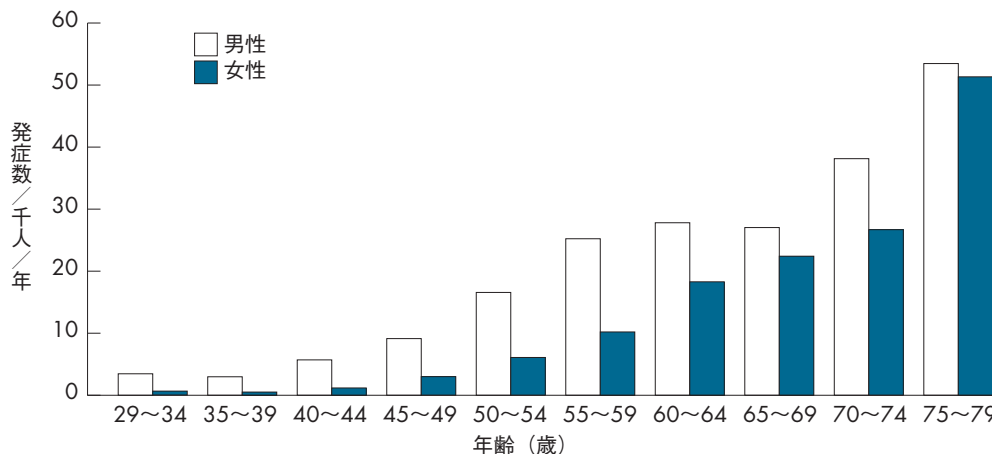
#### 1 緒言

- 女性は男性に比較して虚血性心疾患の発症が少ない（レベルA）。
- 女性の虚血性心疾患は閉経後に増加することから、内因性女性ホルモンの抗動脈硬化作用の関与が示唆される（レベルB）。

#### 1 虚血性心疾患における性差

虚血性心疾患の発症に関しては、2：1～4：1の比率で男性の方が多く、年齢が上がるにつれて、特に閉経後には女性の発症率が増加し男性のそれに追いつくという特徴がある（図5）<sup>38)</sup>。近年急性心筋梗塞症の発症に関して、52か国52,000名のデータを解析したINTER-HEART研究<sup>55)</sup>においても、男性では55～60歳前後での発症に対して、女性では8～10歳遅れて発症し、男女間で発症時期に違いがあることが報告された。女性の心血管病は、高齢で発症することにも一部関係があるのか、いったん発症すると予後は不良である。1979年以降30年に及ぶ宮城心筋梗塞対策協議会レジストリ研究においても、急性心筋梗塞症の2008年院内死亡率は男性が6.3%に対して女性では12.2%と2倍であることが報告されている<sup>56)</sup>。

図5 虚血性心疾患罹患率の年齢・性差



文献38より改変

## 2 女性の冠動脈疾患の特徴

前述のように、女性では比較的高齢での発症となることも関係し、糖尿病や高血圧症等の冠危険因子の重積例が多いことが特徴の1つである。冠動脈自体も細く、石灰化や蛇行等より進行性の血管病変を合併する率が高い。また女性では、診断や治療の機会が男性に比し少なく重症化しやすい社会的な背景があることも指摘されている。

器質的な特徴とともに、女性には機能的な障害を伴った病因・病態が存在する。特に微小血管狭心症<sup>57), 58)</sup>の患者では、女性の占める割合（特に閉経後女性）が圧倒的に高い。

## 3 エストロゲンと虚血性心疾患

エストロゲンには、心血管に対する種々の保護的作用（血管平滑筋弛緩作用・脂質代謝改善作用・抗酸化作用・線溶系改善作用・一酸化窒素合成系酵素誘導作用）がある<sup>59)</sup>。閉経前女性では男性と比べて虚血性疾患が少ないのは内因性エストロゲンの抗動脈硬化作用によるものと考えられている。閉経後のcardiac syndrome X女性患者に対して17 $\beta$ -estradiolを経皮的に投与すると、運動負荷テストでの胸痛出現、ST変化出現までの時間、運動耐容能の改善が認められる<sup>60), 61)</sup>等、疾患によってはホルモン補充療法が有用である可能性がある。一方で、ホルモン補充療法に関する大規模無作為プラセボ対象介入試験では一次・二次予防効果ともに認められなかったとの報告もなされており<sup>62), 63)</sup>、その導入の時期、用量、投与方法（例：経皮的エストラジオール）等、今後さらなる検討が必要であると思われる<sup>59)</sup>。

## 2 疫学

- 女性の虚血性心疾患罹患率・死亡率は男性の1/3～1/5程度である。
- 女性の虚血性心疾患の危険因子は男性と異なるものではない。

## 1 虚血性心疾患の罹患率・死亡率の性差

虚血性心疾患の罹患率・死亡率は、極端な性差が存在する。すなわち、男性の罹患率・死亡率が高く、女性のそれらは極端に低い<sup>64) - 70)</sup>。図6は、世界保健機関(WHO)の国際共同研究Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA)

Projectと我が国の同様の診断基準で調査した、35～64歳の年齢調整心筋梗塞罹患率を男女別に示したものである<sup>64), 65)</sup>。女性の心筋梗塞罹患率は、男性のそれよりも1/3～1/5程度であり、ここで示した我が国の6集団の成績はもちろんのこと、世界に共通した現象である<sup>64), 65)</sup>。他の我が国における、長期間の地域におけるモニタリングの成績も同様である<sup>66) - 70)</sup>。また、年齢調整虚血性心疾患死亡率も男性に高く女性に低い（2005年の年齢調整急性心筋梗塞死亡率：男性25.9/10万人、女性11.5/10万人）<sup>71)</sup>。

初発の心筋梗塞症患者的平均年齢は、我が国の女性では男性のそれよりも約8年程度高く<sup>68), 70)</sup>、それだけ女性が男性よりも心筋梗塞になりにくいことを示している。初発の女性心筋梗塞患者の平均年齢が男性より高い分、女性の心筋梗塞患者の1か月以内の致命率は男性よりも高い<sup>70)</sup>。

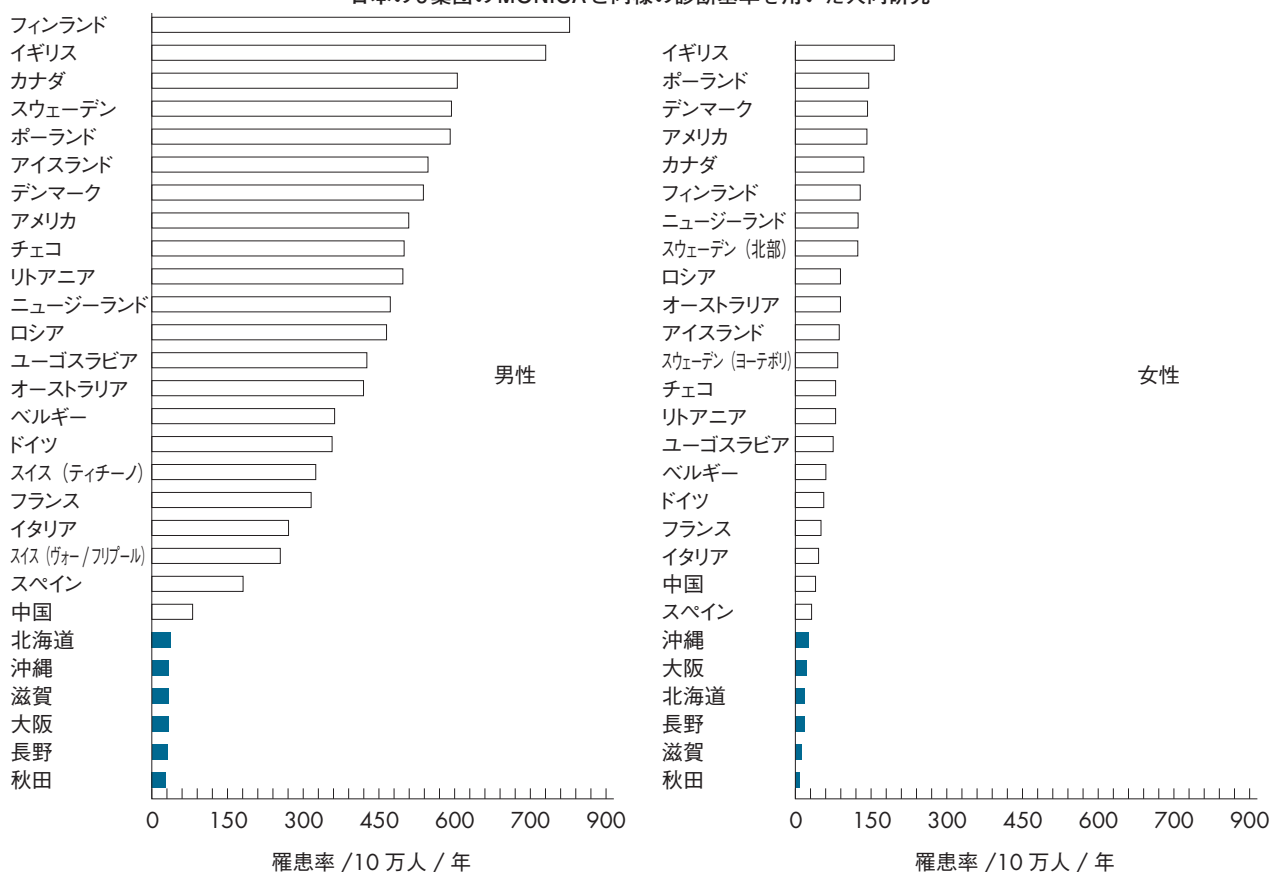
## 2 虚血性心疾患危険因子の性差

虚血性心疾患の主要な危険因子は、高血圧、喫煙、脂質異常症、糖尿病等である<sup>64), 65)</sup>。Keysらの世界7か国共同研究(Seven Countries Study)で明らかにされたように、飽和脂肪酸の摂取量が多い集団は血清総コレステロール値が高く、心筋梗塞罹患率・死亡率が高い<sup>73)</sup>。また、HDL-コレステロールの低いことも危険因子である<sup>74), 75)</sup>。男女で危険因子が異なることはなく、女性の虚血性心疾患の罹患率が低いとはいえ、危険因子が存在すれば、女性も男性同様に罹患率・死亡率が高くなる<sup>74), 75)</sup>。女性の虚血性心疾患罹患率・死亡率が男性よりも低いのは、危険因子を持っていることが影響している<sup>72), 76)</sup>。特に、血清総コレステロール値は、女性が閉経するまでは男性よりも低く<sup>77)</sup>、そのことともあいまって、血清総コレステロール値と虚血性心疾患との関連は、NIPPON DATA 80 (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged 80)の追跡調査が示すように、男性ほど顕著ではない(図7)<sup>72)</sup>。

## 3 臨床所見

- 男性では心筋梗塞として発症することが多いのに対して、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い(レベルB)。
- 急性心筋梗塞は男性に比べて約10年遅れて発症するが、高血圧、糖尿病、脂質異常症の危険因子保有頻度が高い(レベルB)。

図6 性別にみた急性心筋梗塞罹患率の比較，WHO共同研究のMONICAおよび日本の6集団のMONICAと同様の診断基準を用いた共同研究



文献64, 65より改変

- 胸痛に対する知覚，ストレスに対する反応に男女で差異がある（レベルC）。
- 女性では発症から受診・治療までの時間（decision time）が遅延する（レベルC）。
- 急性心筋梗塞は，女性では男性よりもKillip分類の重症度は高いが，女性であること自体が生命予後規定因子には該当しない（レベルC）。

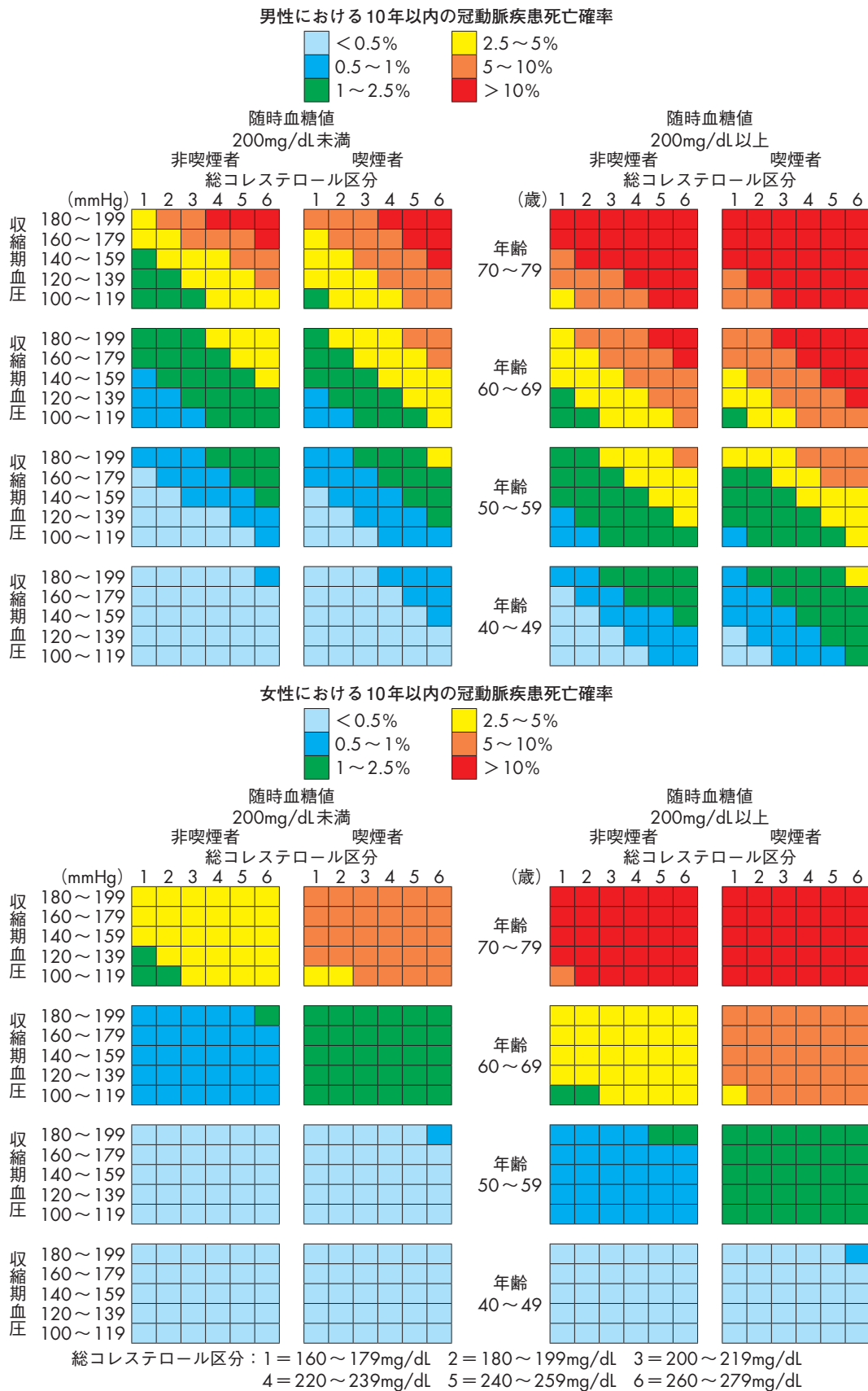
フラミンガム研究では，26年のフォローアップの期間に男性では急性心筋梗塞43%，不安定狭心症8%，狭心症26%，心臓突然死10%を発症したのに対し，女性では急性心筋梗塞29%，不安定狭心症9%，狭心症47%，心臓突然死7%と，男性とは異なり女性では狭心症の発症頻度が高いことが報告されている<sup>78)</sup>。さらに，虚血性心疾患は女性では男性に約10年遅れて発症することが述べられているが，我が国の急性心筋梗塞を対象に分析した報告でも，女性は男性に約10年遅れて（72歳 vs 62歳<sup>79)</sup>発症し，冠危険因子では，女性は男性に比べ高血圧，糖尿病，脂質異常症を有する比率が高いことが示されて

いる<sup>79) - 81)</sup>。

自覚症状については，女性では男性のような典型的な胸痛というよりも，むしろ顎や喉の痛み，腹部症状（腹痛，吐き気や嘔吐，食欲不振），背部痛，肩の痛み等の非典型的な症状を訴えることが多く（表3，図8）<sup>79) - 83)</sup>，病歴の聴取や身体所見を取る場合に注意を要する。また，虚血性心疾患症例を対象に心理学的，生理学的分析を加えると，女性では男性に比べ，労作時よりも平常行動時や精神的ストレス時に狭心症症状が出現することが多く，心理テストでは，「うつ」「不安状態」「危害回避性」等の因子の影響が大きいこと，熱刺激に対する疼痛閾値が著しく低下していること（疼痛を訴えやすい）等が報告されている<sup>84)</sup>。さらに女性では，精神的ストレス時の $\beta$ エンドルフィン上昇が男性に比較して低値であること（疼痛緩衝機序が弱い），しかし運動負荷時の $\beta$ エンドルフィン上昇には男女差を認めないこと等が示されており，生理学的疼痛閾値の性差と，感情面，記述面の性差を反映している<sup>84)</sup>。

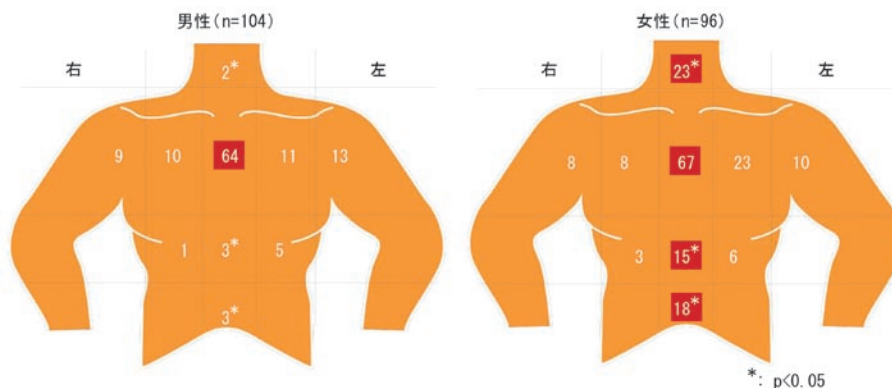


図7 性別の10年における累積冠動脈疾患死亡危険度（NIPPON DATA80の19年間の追跡調査より）



文献72より改変

図8 狭心症における胸痛の局在（％）の比較



文献83より改変

表3 急性心筋梗塞，狭心症の自覚症状の性差比較

|               | 急性冠症候群                                           | 急性心筋梗塞                                                                            |
|---------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 女性により多く見られる症状 | 背部痛<br>呼吸困難感<br>消化不良感<br>あご・喉の痛み<br>吐き気・嘔吐<br>動悸 | 腹痛<br>背部痛<br>めまい<br>呼吸困難感<br>倦怠感<br>あご・喉の痛み<br>食欲不振<br>吐き気・嘔吐<br>動悸<br>肩の痛み<br>失神 |
| 男性により多く見られる症状 |                                                  | 胸痛<br>冷汗                                                                          |

文献82より改変

## 1 発症から受診まで

1986～1995年にスコットランドで発症した初回急性心筋梗塞201,114例（病院収容前死亡例も含む）について分析した報告によると<sup>85)</sup>，女性の方が病院収容前に死亡する例が少ないが入院後の死亡率は女性の方が若干高く，女性では急性心筋梗塞発症後に病院に生存到着する可能性が高い反面，男性よりも遅れて受診し入院後の治療に対する効果には不利益が観察されている。

女性では非典型的な症状で発症することが多いので心筋梗塞を疑わないことが多いこと，さらに「心筋梗塞は男性の病気」という従来の認識や，閉経前には危険因子を認めなかったため閉経後もそのまま低リスクであるという誤った認識等が影響していることが考えられる。

## 2 患者背景因子

JACSS（Japanese Acute Coronary Syndrome Study）の報告<sup>80)</sup>によると，2001～2003年にJACSSに登録された急性心筋梗塞例のうち，急性期に梗塞責任動脈に対す

るステント留置術が実施された2,981例（女性790 vs 男性2,191）を対象に分析すると，女性は男性に比べ高齢（73歳 vs 65歳）で，Killip分類class II以上および心原性ショックが多く，収容時の血糖値が高く，血清クレアチニン値が低値であった。女性の方が男性よりも急性期死亡率は高かったが（9.4% vs 5.2%），多変量解析で背景因子を補正すると，Killip分類重症度，血糖値，血清クレアチニン値，TIMI血流分類が独立した予後規定因子であり，女性であること自体は予後規定因子にはならなかった。

## 3 自覚症状

女性では胸痛受診時に心電図変化を認めない症例が多いこと<sup>81)</sup>，運動負荷試験で十分な負荷を到達できないこと，さらに胸痛発症は労作に関連しない場合が多いのでホルター心電図等で評価することが勧められる。また胸痛精査における冠動脈造影では，女性では器質的狭窄病変の頻度が少なく冠攣縮性狭心症や微小血管狭心症が疑われることが多いが，心筋梗塞と診断された症例では冠動脈重症度に性差は認められない<sup>79)～81), 86)</sup>。

## 4 検査・診断

- 胸痛受診時，女性では男性に比べ心電図変化を認めないことが多い（レベルC）。
- 女性では運動負荷試験で十分な負荷を到達できないことが多く，さらに胸痛発症は労作に関連しない場合が多いので非侵襲的検査で制限が多い（レベルC）。
- 胸痛精査における冠動脈造影では，女性では器質的狭窄病変の頻度が少なく冠攣縮性狭心症や微小血管狭心症が疑われることが多いが，心筋梗塞と診断された症例では冠動脈重症度に性差は認められない

(レベルC)。

- 冠動脈に有意狭窄のない女性症例で、心筋虚血が認められる微小血管障害群では、心血管イベントが有意に高頻度に生じている（レベルB）。
- 急性冠症候群症例において、女性では男性に比べトロポニン T、トロポニン I、CKMB等の心筋壊死マーカーが上昇している例が少ないにもかかわらず、高感度CRPやBNP等の炎症マーカー、心筋ストレスマーカーの上昇例が男性に比し多い（レベルB）。

検査・診断にあたっては、前述（Ⅲ-3 臨床所見）のような女性の臨床所見の特徴を勘案して対応することが必要である。

## 1 心電図

典型的な労作性狭心症の発作時にはST低下が出現し、心内膜側の心筋虚血を示唆する。また、発作時のT波逆転（陰転、あるいは陰性T波の偽正常化pseudonormalization）も虚血を示唆する変化である。冠攣縮性狭心症ではST偏位のみならず陰性U波の出現を見ることがある。異型狭心症では発作時ST上昇が特徴（冠攣縮による貫壁性心筋虚血）の1つであり、発作時ST上昇とともに引き継いで心室期外収縮や心室頻拍、房室ブロック等重症不整脈が出現することが多い。女性では、冠動脈に有意狭窄がなく冠攣縮も否定される場合でも微小血管狭心症について留意する必要がある。

我が国で臨床開発された心筋梗塞診断生化学バイオマーカー臨床研究<sup>87), 88)</sup>の追加分析では、胸痛受診時の心電図所見は、男女それぞれST上昇（39% vs 26%）、ST低下（26% vs 16%）、心電図変化なし（9% vs 35%）と、女性では受診時に心電図変化を認めない症例が極めて多いことが示されている<sup>81)</sup>。ただし、最終的にCCUに収容され急性期に梗塞責任動脈に対するステント装着術が実施された急性心筋梗塞2,981例を対象に分析したJACSSの報告<sup>80)</sup>によると、ST上昇の頻度（88% vs 87%）に男女差は認められていない。

## 2 ホルター心電図

胸痛発作時のみならず、無症候性心筋虚血に関する評価にも有用である。発作出現の時間帯、心拍数との関係、発作持続時間、頻度、ST偏位（低下、上昇の程度、出現誘導部位）等について検討する。女性では乳房の影響で電極の装着が不確実になることがあるので注意する。

## 3 運動負荷試験

虚血性変化出現の心電図誘導部位、ST偏位の程度、ST偏位の回復過程、不整脈出現等について検討する。女性では労作に関係しない胸痛症状を訴えることが多いが、ホルター心電図のみならず運動負荷試験を実施することにより、冠動脈の器質的狭窄病変の関与や無症候性心筋虚血についても評価することができる。また、女性に多い僧帽弁逸脱症では運動負荷によりⅡ、Ⅲ、aVFのST低下が発現し偽陽性化を呈することが多い<sup>89)</sup>。

## 4 心エコー検査

女性では、乳房により超音波プローブの入射角が制限されることがあるので体位変換等の工夫が必要である。

## 5 心臓核医学検査

女性では、十分な運動負荷がかけられないままに終了することが多いこと、乳房によるシンチグラム減弱（特に下後壁）に注意を要する。

## 6 冠動脈MD-CT

外来において低侵襲で精緻な冠動脈リスク評価をすることが可能な本法は、女性でも受け入れられやすい。また、女性に多い微小血管狭心症に対する器質的狭窄病変の除外にも極めて有用である<sup>90)</sup>。

## 7 冠動脈造影検査

NIH主導のWISE（Women's Ischemia Syndrome Evaluation）Studyのpilot phase dataとして、心筋虚血が疑われた女性323例の冠動脈狭窄病変を定量的評価法により分析した結果、34%は正常ないし微小病変（20%狭窄未満）、23%で軽度病変（20～50%狭窄）、43%で有意狭窄（50%狭窄以上）が診断され、形態学的にcomplex plaqueが見出された症例は10%未満であった。しかし2年間の心イベントは、それぞれ5.5%、10.8%、17.7%であり、軽度病変の群でも有意狭窄の群と同様にイベント発生率が高いことが報告されている<sup>91)</sup>。

前述の我が国の心筋生化学バイオマーカー臨床研究<sup>87), 88)</sup>の追加分析でも、冠動脈造影で有意狭窄がなかったものは男性では7%のみであったのに対して、女性では23%と明らかに狭窄なしの症例が多く、胸痛を主訴に循環器救急に受診し急性心筋梗塞が疑われた女性症例の4例に1例では冠動脈造影で有意狭窄が認められないことが示されている<sup>81)</sup>。この成績はWISE Studyの成績にほぼ一致するものと解釈される。

## 8 冠動脈血管機能検査

WISE Studyは、女性の心筋虚血発症について病態生理学的な特徴を報告している<sup>92)–94)</sup>。すなわち、冠動脈に有意狭窄が認められない症例の47%で、アデノシン、ATP、パパペリン等の冠動脈投与後の冠動脈血流速度予備能は2.5以下を示し、この現象は冠動脈微小血管機能障害（微小血管狭心症）を反映すること、さらに、アセチルコリン冠動脈投与後の血管拡張反応の欠如（血管内皮機能障害、冠攣縮性狭心症）、アデノシン冠動脈投与後の抵抗血管拡張反応の欠如（微小血管障害）が女性の心血管イベント予知因子として重要であること等が明らかにされている（図9）<sup>92)–94)</sup>。

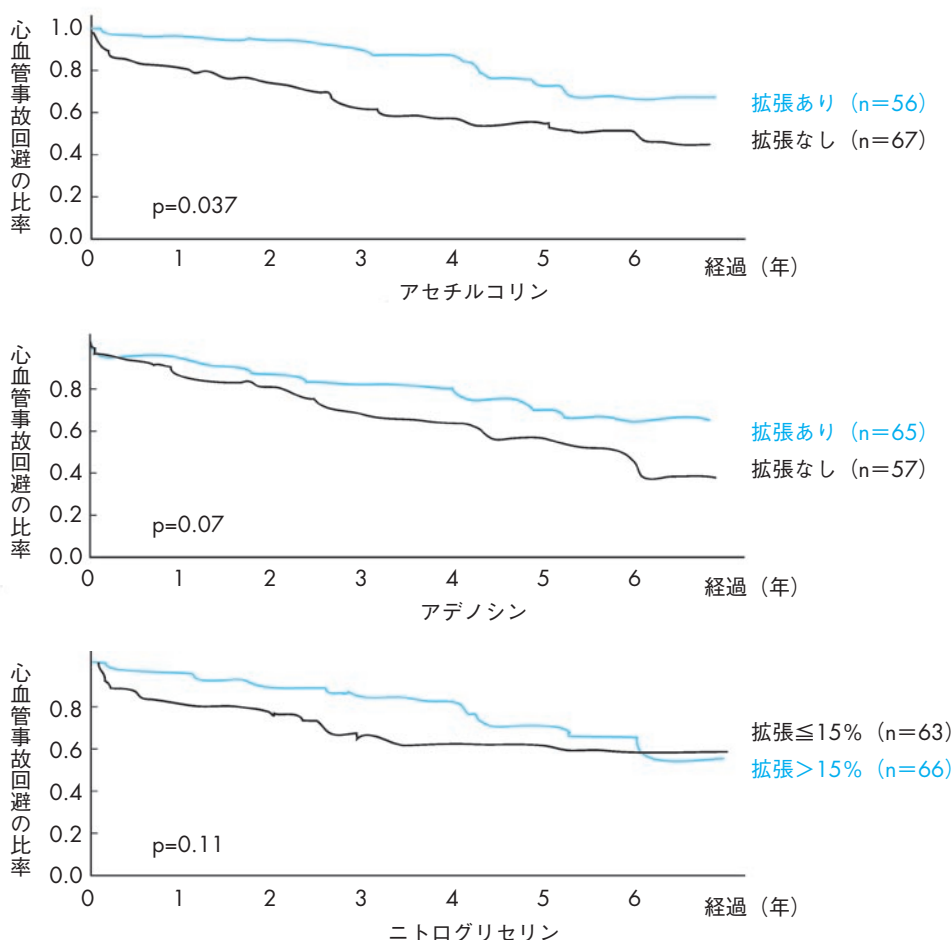
さらにWISE Studyでは、冠動脈に有意狭窄のない女性症例でPhosphorus-31 nuclear magnetic resonance (<sup>31</sup>P-NMR) spectroscopyによりhandgrip負荷に対する心筋の高エネルギー燐酸代謝の動的反応（PCr/ATP比の推移）

についても分析しており、NMR異常（PCr/ATP比20%以上低下）が認められる微小血管障害群では、心血管イベント（特に不安定狭心症による入院、カテーテル検査実施）が有意に高頻度に生じていることを示している<sup>95),96)</sup>（Ⅲ－10微小血管狭心症を参照）。

## 9 血液生化学検査

大規模臨床試験TACTICS-TIMI 18エントリーの1,865例（34%女性）について心筋生化学バイオマーカーの上昇の性差について分析した成績が報告されており、女性では男性に比べ、トロポニンT、トロポニンI、CKMB等の心筋壊死マーカーが上昇している例が少ないにもかかわらず、高感度CRPや脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）等の炎症マーカー、心筋ストレスマーカーの上昇例は男性に比し有意に多いことが示されている<sup>97)</sup>。心筋生化学バイオマーカーの反応に性差が存在することにも注意を要する<sup>81),97)</sup>。

図9 女性における冠動脈内投与に対する冠動脈拡張反応と予後（WISE Studyより）



文献94より改変



## 5 内科的治療

### 1 非侵襲的治療

- 女性は男性と比べ抗血小板薬や抗凝固薬の投与による出血性リスクが高い（レベルC）。
- 急性冠症候群において低リスクの女性患者では早期保存的治療戦略が推奨される（レベルA）。

欧米のガイドラインで特に男性と女性を区別した治療指針の記載はされていない。薬物治療の詳細については他のガイドライン<sup>98)–103)</sup>に譲り、ここでは特に女性における留意点を述べる。

#### ①治療一般における性差

欧米ではガイドラインの適応に準じた薬物治療－アスピリン、クロピドグレル、抗凝固薬、 $\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬、スタチン等の使用頻度が女性で低いという報告が多い<sup>104)–107)</sup>。この理由として、女性は男性と比べ虚血性心疾患の確定診断が難しいことや非循環器医により治療されていることが多いこと、他に社会経済的要因等が考えられている<sup>105)</sup>。女性の虚血性心疾患患者は、高齢で糖尿病や高血圧を高率に合併し高リスクであることから<sup>80), 104)–107)</sup>十分な薬物治療が必要である。ただし女性では、抗血小板薬や抗凝固薬の投与による出血性合併症が多いことに注意する<sup>108)</sup>。さらにST上昇型急性心筋梗塞症で心破裂は高齢女性に多いとされている<sup>109)–111)</sup>。出血性合併症により入院期間は延長し死亡率は上昇する<sup>108)</sup>。出血性リスクを軽減するためには腎機能（クレアチニン・クリアランスや糸球体濾過率等で評価する）や体重により投与量を調整する必要がある<sup>108), 112), 113)</sup>。

#### ②発症機序、薬物治療の効果における性差

急性冠症候群の発症には、男性では血栓塞栓が、女性では炎症や微小循環障害の関与が大きいことが示唆されている<sup>97), 114), 115)</sup>。低用量アスピリンの心筋梗塞一次予防効果は、男性では認められたが女性では認められなかった<sup>116)</sup>。非ST上昇型急性冠症候群でメタ解析の結果では、早期侵襲的治療による予後改善効果は、男性では認められたが女性では心筋壊死マーカー陽性等高リスク例に限られた<sup>115)</sup>。男女ともバイオマーカー上昇例では予後は不良で、早期保存的治療に比べ早期侵襲的治療が予後を改善する。一方、いずれのマーカーも上昇していない場合、男性では両治療法で予後に差はないが、女性では早

期保存的治療に比べ早期侵襲的治療の方がむしろ予後は不良である。急性冠症候群において低リスクの女性患者では早期保存的治療戦略が推奨される<sup>97), 112), 115)</sup>。しかしながら、治療法の選択はリスクとベネフィットのバランス評価が重要であり、個々の症例の病態に応じて決定されなければならない。

### 2 侵襲的治療

- 経皮的冠動脈インターベンション（PCI）の対象となる女性患者はより高齢で合併症の頻度が高く（レベルA）、血管径もより小さい（レベルC）ことから、術後合併症の発生頻度が高い（レベルA）。
- 薬剤溶出性ステント（DES）における、再狭窄率や1年後のMACEは男女で同等である（レベルA）。

待機的PCI（Percutaneous coronary intervention）については、既に発表されている「冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン（冠動脈バイパス術の適応を含む）－待機的インターベンション」に準ずる<sup>117)</sup>。

#### ① 患者背景および病変背景の差異について

虚血性心疾患に対する内科的侵襲的治療は、現在ではステント留置術を主体としたPCIが行われている。

侵襲的治療を受ける患者背景については、女性は男性より有意に高齢であり、高血圧・糖尿病・うっ血性心不全の合併がより高頻度であり、心臓以外の合併疾患例を把握する必要がある<sup>118), 119)</sup>。これに対し、男性では喫煙者が多く、過去に冠血行再建術を受けた患者が女性より高頻度である<sup>118)</sup>（レベルB）。脂質異常症については、女性で高率であったとする報告<sup>120)</sup>と男性で高率であったという報告<sup>121)</sup>があり、臨床研究の対象となった母集団の違いによると考えられる。病変背景では、男性で多枝病変の罹患が多く<sup>122)</sup>、女性では不安定狭心症としての発症が多い（レベルB）。罹患枝数は女性で少ないものの、冠動脈の血管径が男性に比べて有意に小さく、この差はステントやバルーンのサイズ選択に影響する。血管内エコー法により左主幹部を観察した結果、女性では全血管面積および血管内腔面積が有意に小さいことが明らかとなっている<sup>123)</sup>（レベルC）。したがってPCIを始める時点で、女性は疾患および病変背景が不利であることを認識しておく必要がある。

## ② 冠動脈バルーン形成術およびBMS時代におけるPCIの成績

1970年以降、急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法は男女ともに死亡率を減少させたが、狭心症に対する冠動脈バルーン形成術（POBA; plain old balloon angioplasty）については女性で合併症がより多く、バイパス手術では女性の死亡率が有意に高かったと報告された<sup>124)</sup>（レベルA）。BMS（bare metal stent）の時代になると、1年後のMACE（major adverse cardiovascular events）の頻度に男女差がなくなり<sup>118), 119)</sup>、ステントの導入が女性に対するPCIの成績を改善することが明らかとなった（レベルA）。BMSの再狭窄率は糖尿病症例や小血管に対するPCI症例で多いが、2つの要因を有する女性でむしろ再狭窄率が低かったという報告もある<sup>125)</sup>（レベルB）。ただし、女性では術後の血管合併症（輸血を必要とする穿孔部の出血）や腎不全の合併が多いため<sup>126)</sup>（レベルC）、PCI後にも注意深い観察が必要である。

## ③ DES導入後におけるPCIの成績

DESがPCIに導入されて以降、再狭窄率の頻度は男女で同等であると報告された<sup>122)</sup>（レベルB）。DES（drug-eluting stent）留置後の再狭窄率および1年後のMACEは、男女ともにBMSに比べて著しく減少した<sup>127), 128)</sup>（レベルA）。DES留置後の新生内膜の程度についても、男女差は認められないと報告されている<sup>129)</sup>。しかし、DES留置後はより長期に抗血小板療法を継続する必要があるため、症例数は少ないが閉経前の女性に対するPCIでは月経の影響にも配慮してBMSかDESかを選択する必要がある。

## 6 外科的治療

- 一般に心臓外科手術を受ける女性は、男性に比し高齢、体格は小さく、術前状態が悪い傾向にある（レベルB）。
- 術後成績は女性が不良とする報告と（レベルB）、男女の成績は同等とする報告とがある（レベルB）。
- 内胸動脈等の動脈グラフトを使用する頻度が女性の方が低い（レベルB）。女性においても、可能な限り内胸動脈を中心とした動脈グラフトの使用が推奨されている（クラスI，レベルB）。

虚血性心疾患に対する冠動脈バイパス術（Coronary Artery Bypass Graft; CABG）は術式および手術器具の進

歩により成績は向上してきた。しかし、患者背景は徐々に変化しつつあり、高齢化とともに女性の比率も増加している。

CABGを受ける患者の性差に関する臨床研究は数多くあるがその成績および見解は様々である。アメリカ胸部外科学会（Society of Thoracic Surgeons; STS）のdatabaseを利用した報告<sup>130), 131)</sup>によると、冠動脈バイパス術をうける女性の割合は約29%であり、女性の比率が低い理由は明らかでないが男性と比較し病変枝数が少なく、心機能も比較的良好であるため手術適応になる症例が少ないと推測されている<sup>132)</sup>。また、エストロゲンには心血管保護効果があるといわれており<sup>133)</sup>、閉経前の女性が罹患する比率が低いと考えられている。一般に心臓外科手術を受ける女性は、男性に比し高齢、体格は小さく、術前状態が悪い傾向にある（レベルB）。内胸動脈等の動脈グラフトを使用する頻度が女性の方が低い（レベルB）。女性においても、可能な限り内胸動脈を中心とした動脈グラフトの使用が推奨されている<sup>134)</sup>（クラスI，レベルB）。

我が国における女性に対するCABGの治療指針としては、日本循環器学会2006年版「虚血性心疾患に対するバイパスグラフトと手術術式の選択ガイドライン」<sup>135)</sup>に記載があり、参考となる。

現在のところ明確な治療指針は明らかになっていないため、文献を参考に症例に応じて対応することとなる。性差によるCABGの成績を比較した報告を表4～表6に示す。

## 7 ホルモン補充療法（HRT）

### 1 女性のHRT

- 経口HRT（CEE+MPA）は冠動脈疾患と脳卒中リスクを上昇させる（クラスIII，レベルB）。
- 経口の結合型エストロゲンは冠動脈疾患を上昇させないが、脳卒中リスクを上昇させる（クラスIII，レベルB）。
- 経皮エストロゲンは冠動脈疾患リスクを低下させる（クラスII a，レベルB）。

### ① HRTと冠動脈疾患（CHD）

これまで多くの観察試験でHRTはCHD（Coronary Heart Disease）リスクを低下させることが報告されてきたが、Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study（HERS）<sup>160)</sup>やWomen's Health Initiative（WHI）<sup>161)</sup>（図10）

表4 女性の成績が不良とする報告

| 文献番号 | 報告年  | 筆頭著者            | 内容                                                                                                                                    |
|------|------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 136  | 1982 | Fisher          | 7,411例のCASS studyの中で女性の手術死亡率は不良であった（男性1.9% vs 女性4.5%）。                                                                                |
| 137  | 1984 | Cosgrove        | 24,672例の自験例。単独CABG患者のリスクの1つに女性が挙げられた。                                                                                                 |
| 138  | 1992 | Hannan          | New York市の成績。手術死亡率は女性の方が悪かった（男性3.08% vs 女性5.43%）。術前状態を補正しても女性の方が悪かった（男性3.33% vs 女性4.45%、危険率1.52）。                                     |
| 139  | 1993 | Weintraub       | 13,368例の自験例。術前状態は女性の方が悪く、男性より高齢で糖尿病合併率が高かった。手術死亡率は女性の方が高かった（男性1.6% vs 女性3.8%）。                                                        |
| 140  | 1995 | Carey           | 1,335例の自験例。女性の方が高齢で、糖尿病合併が多かった。入院死亡、遠隔生存率ともに女性の方が悪かった。特に糖尿病を合併している男女を比較すると、女性の死亡率は11%、男性は3.6%であった。                                    |
| 141  | 1998 | Edwards         | STS databaseによる344,913例。High risk症例を除くとすべての症例で女性の死亡率が高かった。                                                                            |
| 142  | 2001 | Hogue           | STS databaseによる416,347例。手術死亡は女性の方が高かった（男性3.5% vs 女性5.7%）。また、脳梗塞の合併も女性の方が高かった（男性2.4% vs 女性3.8%）。                                       |
| 143  | 2002 | Vaccarino       | 51,187例のnational databaseから。術前状態は女性の方が悪かった。手術死亡率は女性の方が高く、特に50歳未満では3倍高かった（男性1.1% vs 女性3.4%）。また、50～69歳では危険率は2.4倍（男性1.1% vs 女性2.6%）であった。 |
| 144  | 2002 | Zister-Gurevich | 4,835例の自験例。術後180日の時点での死亡率は女性の方が悪く（男性4.4% vs 女性7.8%）、その後の遠隔生存率も女性が悪かった。                                                                |
| 145  | 2004 | Guru            | 54,425例のオンタリオ地方の患者。女性の方が高齢で術前状態が悪かった。術後早期は女性の死亡率が高かった（危険率1.44）が、遠隔期には差は認めなかった（危険率0.89）。                                               |

表5 粗死亡率は女性が不良であるが補正すると男女間に差はなしとする報告

| 文献番号 | 報告年  | 筆頭著者      | 内容                                                                                                                                                              |
|------|------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 146  | 1990 | Khan      | 2,297例の自験例。入院死亡率は女性の方が悪かった（男性4.6% vs 女性2.6%）。術前状態は女性の方が高齢でACSが多く、心不全が多かった。年齢と術前状態を補正すると男女間に差はなかった。                                                              |
| 147  | 1993 | O' Connor | 3,055例の自験例。女性の手術死亡率が高かった（男性3.3% vs 女性7.1%、危険率2.23）。術前状態は女性の方が高齢、糖尿病が多く、緊急手術が多かった。内胸動脈の使用頻度は女性に低かった（男性78.4% vs 女性64.8%）。体表面積を補正すると男女間の死亡率の差はなかった（危険率1.18）。       |
| 148  | 1997 | Hammar    | 3,933例のストックホルム市の成績。死亡率は女性が悪い（男性1.7% vs 女性3%、危険率1.8）が、年齢と体表面積を補正すると男女間に差はなくなった。                                                                                  |
| 149  | 2003 | Woods     | 5,324例の自験例。女性の方が高齢で、対表面積小さく、糖尿病が多く、緊急例が多かった。死亡率は女性が高かった（男性1.95% vs 女性3.16%）が、術前状態を補正すると同等であった。しかし、術後腎機能障害、心不全等の合併症は女性に多かった。                                     |
| 150  | 2003 | Koch      | 15,597例の自験例。術前状態を補正すると死亡率は男女間に差は認めなかった。しかし、女性の術後心筋梗塞は多かった。                                                                                                      |
| 151  | 2007 | Humphries | 25,212例の自験例。術前状態は女性の方が悪く、高齢、糖尿病合併、心不全合併が多かった。手術死亡率は女性の方が悪かった（男性2.0% vs 女性3.6%）。しかし体表面積で補正すると死亡率に差は認めなかった（危険率1.26）。                                              |
| 152  | 2007 | Puskas    | STS databaseを使用した42477例。女性の方が高齢、術前状態が悪かった。手術死亡率は女性が高く（男性1.4% vs 女性2.8%）、合併症も多かった。人工心肺を使用した群では女性の危険率高かった（1.47）が、人工心肺を使用しない群（Off-pump CABG）群では同等の成績であった（危険率1.27）。 |
| 153  | 2008 | Ranucci   | 4,546例の自験例。単変量解析では女性は手術死亡の危険因子であった（危険率1.5）が、多変量解析すると危険因子とはならなかった（危険率1.38）。                                                                                      |
| 154  | 2009 | Fu        | 5,288例の自験例。女性は高齢、糖尿病多く、術前状態悪かった。女性の手術死亡率が高かった（男性0.85% vs 女性3.7%）。人工心肺を使用した群では女性が危険因子（危険率2.285）であったが、Off-pump CABG群では同等であった（危険率1.344）。58か月の遠隔では生存率に差は見られなかった。    |

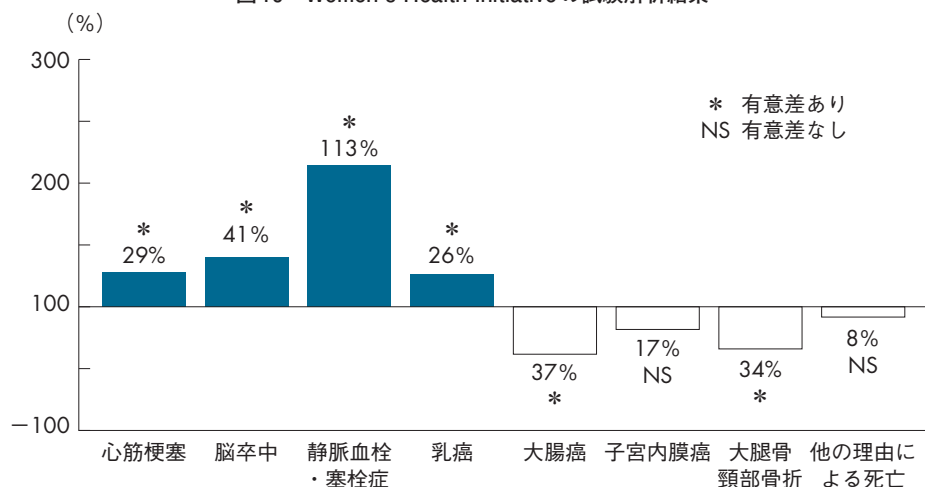
によりHRTは逆にCHDリスクを上昇させることが確認された。これらの試験には経口の結合型エストロゲン（Conjugated Equine Estrogen; CEE）と酢酸メドロキシプロゲステロン（Medroxyprogesterone Acetate; MPA）の合剤が使用されていた。しかしその後、経口CEE単独ではCHDリスクが上昇しないことが報告され<sup>162)</sup>、さらに、WHIサブ解析により、HRTの開始時期が50歳代

であればCHDリスクの上昇はなく、加齢とともに上昇することが確認された<sup>163)</sup>。経皮ルートのエストロゲンは心筋梗塞リスクを低下することが最近になり報告された<sup>164)</sup>（図11）。また、経皮ルートのエストロゲンは経口に比較して脂質代謝や血管炎症への悪影響がなく<sup>165), 166)</sup>、メリットが大きいことがわかっている。

表6 男女の成績は同等とする報告

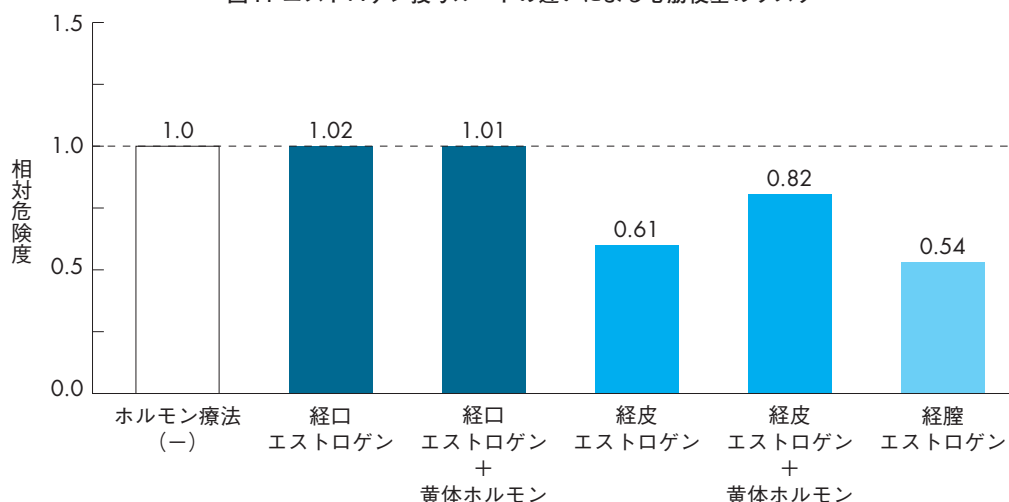
| 文献番号 | 報告年  | 筆頭著者          | 内容                                                                                                                                                                           |
|------|------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 155  | 1995 | Mickleborough | 1,487例の自験例。女性は高齢で、糖尿病が多く、体表面積は小さかった。死亡率に差はなく（男性1.4% vs 女性1.1%）、合併症にも差は認めなかった。                                                                                                |
| 156  | 1998 | Jacobs        | BARI study から1,829例（CABGとPCI含む）。術前は女性が高齢で心不全が多く、糖尿病が多かった。女性の方が内胸動脈の使用頻度が少なかった（男性75% vs 女性72%）。5.4年の遠隔期死亡率は男女間に差はなかった（男性12.0% vs 女性12.8%）。しかし、術前状態を補正すると女性の方が予後は良かった（危険率0.6）。 |
| 157  | 1999 | Aldea         | 1,743例の自験例。女性は男性より高齢で術前状態が不良であった。しかし、手術死亡率に有意差は認めなかった（男性1.0% vs 女性1.5%）。                                                                                                     |
| 158  | 2000 | Abramov       | 4,823例の自験例。術前状態は女性の方が高齢、対表面積小さく、緊急症例が多く、糖尿病が多く、心不全が多かった。女性は内胸動脈の使用頻度が低かった（男性86.1% vs 女性76.2%）。手術死亡率は同等であった（男性1.8% vs 女性2.7%）。しかし、遠隔期生存率は女性の方が良好であった（5年で男性90.0% vs 女性93.1%）。  |
| 159  | 2008 | Parolari      | 5,935例の自験例。女性の方が高齢、体表面積小さく、糖尿病合併多く術前状態悪いが、手術死亡率変わらず（男性0.7% vs 女性0.7%）。Propensity scoreでマッチングしても死亡率は不変であった（男性1.4% vs 女性0.7%）。                                                 |

図10 Women's Health Initiativeの試験解析結果



文献161より改変

図11 エストロゲン投与ルートの違いによる心筋梗塞のリスク



文献164より改変



## ② HRTと脳卒中

WHIで経口のCEE+MPAおよびCEE単独でも脳卒中リスクを増加させることがわかっている<sup>161)</sup>。脳卒中のなかでは虚血性脳卒中のハザード比は高いが、出血性脳卒中は逆に低い。虚血性脳卒中を年齢別に検討してみると、冠動脈疾患の場合とは異なり、年齢や閉経後年数に関係なくそのリスクを増加させることが示されている<sup>167)</sup>。経皮エストロゲンと脳卒中に関する臨床試験が少なく、その影響は現時点では不明である。

## 2 男性のHRT

- 中高年男性に対するテストステロン補充療法により、心血管疾患の予防効果はみられないが、まだ検討不足である（クラスⅡb, レベルB）。
- 男性冠動脈疾患患者に対するテストステロン補充療法により、血管内皮機能の改善（クラスⅡb, レベルC）や虚血閾値の改善（クラスⅡa, レベルA）が報告されている。

中高年男性のテストステロン低下が様々な疾患と関連することがわかり、テストステロン補充療法の適応が検討されるようになってきた。さらに、テストステロン低値が、虚血性心疾患による死亡<sup>45) - 47)</sup>や動脈硬化の進展<sup>48)</sup>と関連するという疫学研究も相次いで報告され、虚血性心疾患の治療や予防に対するテストステロン補充療法の効果に関心が持たれている。

現在まで、テストステロン補充療法による虚血性心疾患の一次もしくは二次予防効果を検討した大規模試験はみられない。プラセボ対照小規模試験（Randomized Controlled Trial; RCT）をまとめたメタ解析（合計1,642名）<sup>168)</sup>では、虚血性心疾患を含む心血管イベントの発生率に有意差はなかったが、各研究の規模や追跡期間が様々で検証的ではない（クラスⅡb, レベルB）。以下に関連する研究をまとめた。

動脈硬化指標に対する効果：男性冠動脈疾患患者に対するテストステロンの急性<sup>169)</sup>および慢性<sup>170)</sup>投与により、内皮依存性血管拡張反応が改善した報告とそうでないとする報告がある（クラスⅡb, レベルC）。

心筋虚血に対する効果：男性冠動脈疾患患者に対するテストステロンの急性虚血改善効果に加えて、数週間のテストステロン投与により、運動負荷時の虚血閾値の改善（心電図上ST低下までの時間延長）を示した小規模RCT<sup>171), 172)</sup>がある（クラスⅡa, レベルA）。

その他、慢性心不全患者に対する長期のテストステロ

ン投与で運動耐容能と自覚症状が改善したとの小規模RCTがある<sup>173)</sup>（クラスⅡb, レベルB）。

## 8 予防

### 1 脂質異常症

- 脂質異常症は50歳以後では女性が高率となる（レベルA）。
- 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（レベルB）。
- 男性では高LDL-コレステロール血症に対するスタチンの心血管系疾患の予防の有用性は確立されている（クラスⅠ, レベルA）。
- 閉経前女性の脂質異常症は特に生活習慣の改善を優先することが推奨される（クラスⅠ, レベルB）。
- 男女とも生活習慣の改善を行ったにもかかわらず管理目標値を達成できない場合は、個々に応じた薬物療法を行うことが推奨される（クラスⅠ, レベルA）。

#### ① 我が国における脂質異常症と心血管性疾患

脂質異常症の頻度は50歳以前では男性が高率であるが、50歳以後では女性が高率となる。心血管系疾患の発症率は加齢とともに増加するが、女性は男性よりも年齢分布が10年高い<sup>174)</sup>。その原因としてエストロゲン作用や女性特有のライフスタイルが関与している。

#### ② 性差から見た脂質異常症

##### 1) 高LDL-コレステロール血症

総コレステロール値は40歳代までは男性が高いが、50歳代以降は女性が高くⅡa型が多い。主に男性を対象とした大規模試験ではスタチンの心血管系疾患の一次・二次予防の有用性は示されている<sup>175), 176)</sup>。しかしながら、日本人を対象として一次予防効果をみたMEGA Studyでは被験者に女性が68%と多数含まれ、サブ解析から女性の心血管系イベントは男性の1/3と低かった。食事+プラバスタチン治療群における心血管系疾患のリスクは男性では35%有意に低下し、女性は25%低下したが有意差はなく、低下傾向を示すにとどまった。また高齢女性で高い治療効果の可能性が示された<sup>177)</sup>。

##### 2) 低HDL-コレステロール血症

HDL-コレステロール値は女性が男性よりいずれの年齢においても高値を示すが、女性では閉経年齢の50歳

以後急速に低下する。Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) で男女とも HDL-コレステロール値の低下とともに冠動脈イベントリスクが増加した<sup>178)</sup>。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版ではHDL-コレステロールの管理目標値は40mg/dL以上と設定されているが<sup>179)</sup>、HDL-コレステロール値が同等の場合には女性のリスクが高くなることは示されており<sup>178)</sup>、2004年米国の女性のための心血管疾患予防ガイドラインではHDL-コレステロールの管理目標値が50mg/dLに引き上げられた<sup>180)</sup>。

### 3) 高トリグリセライド血症

トリグリセライド値は男性がいずれの年齢においても高く推移するが、女性では30歳頃から上昇し60歳頃で男女差が少なくなる。高トリグリセライド血症は糖尿病患者に多く含まれ、日本の糖尿病患者の解析からLDL-コレステロールに次いでトリグリセライドが冠動脈疾患の有意なリスクファクターで<sup>181)</sup>、日本人の2型糖尿病患者でのトリグリセライド管理の重要性が示された<sup>182)</sup>。一次＋二次予防効果をみたFenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) studyでは特に2型糖尿病患者にフィブラートを投与すると非致死性心筋梗塞や全心血管イベントの発症率がそれぞれ24%と11%低下した。女性のサブ解析で全心血管イベントの有意な減少を認めたが、男性で有意なリスクの低下は認められなかった<sup>183)</sup>。さらに一次＋二次予防効果をみたJapan EPA lipid intervention study (EJELIS) では70%が女性を占める高脂血症患者に対してeciosapentaenoic acid (EPA) を投与すると不安定狭心症と非致死性冠動脈イベント発症率が低下し、主要冠動脈イベント発症率も19%有意に低下し<sup>184)</sup>、女性では男性に比較して高トリグリセライド血症の動脈硬化性疾患への関与が大きいことが示唆された。

### ③ 脂質異常症の管理

脂質異常症は性差を考慮した治療が必要である。閉経前女性の脂質異常症に対して、生活習慣の改善を優先的に行うことが推奨されるが<sup>185)</sup>、閉経前であってもリスク因子に応じて飛躍的に心血管リスクが高くなり<sup>186)</sup>、治療介入はリスク因子を勘案し決定されるべきである。そして、脂質異常症では生活習慣の改善を行ったにもかかわらず、管理目標値を達成できない場合は個々に応じた薬物療法を行うことが推奨される。

## 2 | 高血圧

- 男性と女性では年齢別の高血圧罹患率が異なる（レ

ベルB）。

- 閉経前の女性は男性に比べて高血圧の罹患率が低い（レベルB）。
- 妊娠可能な女性では胎児への影響の少ない薬物を選択する（レベルA）。
- 収縮期血圧10mmHgの上昇した場合の脳卒中罹患・死亡の相対危険度は男性では約20%、女性では約15%増加する（レベルA）。
- 収縮期血圧が10mmHg上昇した場合の虚血性心疾患罹患・死亡の危険度は男性では15%増加するが、女性では明らかでない（レベルA）。

我が国の高血圧有病者は4,000万人と推定されており、医療機関受診者の実に3人に1人が高血圧に罹患している<sup>187)</sup>（レベルA）。高血圧に性差が存在することは以前より知られていたが、ガイドラインや教科書に言及されるようになったのは最近のことである。女性に特有の高血圧症としては妊娠高血圧、更年期高血圧が挙げられるが、これらは別項に譲ることとし、本稿では高血圧の性差疫学と発症機序や病態生理における性差を中心に述べる。

男性と女性では高血圧罹患率が年齢ごとに異なる。男性では30歳代から加齢とともに増加し、70歳頃にピークとなり以後は一定となる。一方女性では40歳頃までは頻度は低いが50歳代になって急速に増加し始め、70歳代では男性と同様の有病率となる<sup>188)</sup>（レベルB）。高血圧性臓器障害と関連すると考えられる自由行動下血圧測定においても、男性は年齢とともに、女性は50歳頃から上昇を認める<sup>189)</sup>（レベルB）。

高血圧発症の性差は性ホルモンによる血圧調節が影響する可能性が考えられている。40歳代までの女性に高血圧罹患率が少ない点には、女性ホルモンの作用が関与する。エストロゲンは血管内皮細胞における一酸化窒素(NO)<sup>190)</sup>、プロスタサイクリンの産生亢進<sup>191)</sup>、さらにはアンジオテンシン変換酵素(ACE)活性の抑制<sup>192)</sup>やアンジオテンシン type 1 (AT1) 受容体の発現抑制<sup>193)</sup>といったレニン・アンジオテンシン系(RAS)抑制を介した血管内皮由来の機序、あるいは血管平滑筋細胞における細胞内カルシウム流入抑制を介する末梢血管抵抗の低下による血管拡張作用<sup>194)</sup>により血圧の上昇を抑える。またエストロゲンには食塩感受性を低下させて腎からのナトリウム排泄を促進する働きもあり<sup>195)</sup>、こうした女性ホルモンの作用により、閉経前の女性は男性に比べて高血圧の頻度が低くなる。しかし一方で経口避妊薬服用により高血圧が増加する<sup>162)</sup>ように、エストロゲン過剰

は昇圧に傾くと考えられる。また男性ホルモンの血圧に対する作用も明らかになりつつある。テストステロンは血漿レニン活性を増加させ<sup>196)</sup>、アンジオテンシノーゲンに対しても増加させる方向に作用する<sup>197)</sup>との報告があり、テストステロンのこうしたRAS活性化亢進作用が男性の血圧上昇に関与している可能性がある(レベルC)。血圧値は生活習慣によって影響されるが、40歳代までの女性では喫煙、飲酒、肥満、脂質異常症、糖尿病等の危険因子の頻度が同年代の男性より少ない、あるいは程度が軽い<sup>198)</sup>ことも女性で血圧が低い要因である(レベルA)。

高血圧の薬物治療に関しては、男性では病因・病態に基づき服用回数・副作用等を考慮して個々の薬物を処方する<sup>198)</sup>。女性の場合も基本的には同様であるが、妊娠可能な時期は胎児に対する催奇形性を考慮し、胎児への影響の少ない薬物を選択する<sup>198)</sup>(レベルA)。一般的に女性は浮腫を合併することが多く、少量の降圧利尿薬が有効な場合がある。更年期女性におけるホルモン療法の降圧効果に関しては一定の見解をみないが、動悸等の交感神経緊張症状のある患者では $\beta$ 遮断薬も有効である<sup>199)</sup>(レベルC)。高齢者では男女とも、中枢神経や代謝系に悪影響を及ぼさず、穏やかに効く薬剤を少量から使用する<sup>198)</sup>(レベルA)。

高血圧の臓器障害における性差を検討すると、脳血管疾患ではほとんどの年代で男性は女性の約2倍、同一死亡率の男女年齢差は5~7歳程度である(レベルA)。脳卒中の頻度は男女とも血圧レベルと相関するため、元来血圧レベルが低い女性は男性より頻度が少ないと考えられる。しかしながら脳卒中発症率(年齢調整)は男性では順調に低下しているのに対し、元来低率であった女性の脳出血発症率が近年増加し、脳梗塞は女性における発症の低下が鈍っていることで男女差が消失しつつある<sup>200)</sup>。「健康日本21」によれば収縮期血圧10mmHgの上昇は、男性では約20%、女性では約15%、脳卒中罹患・死亡の相対危険度を高める<sup>201)</sup>(レベルA)。心血管疾患では若年者は男性が女性の5~6倍で年齢差も15歳程度と大きい。高血圧と心疾患の関連は脳卒中との関連性よりも弱い。心疾患を虚血性心疾患に限定した場合でも同様である。収縮期血圧が10mmHg上昇した場合の虚血性心疾患罹患・死亡の危険度は男性では15%増加するが、女性では明らかでない<sup>201)</sup>(レベルA)。

### 3 糖尿病

- 糖尿病は、耐糖能障害の段階から虚血性心疾患のリスクを高める。その傾向は女性の方が強く、糖尿病

による冠動脈疾患死の相対危険度は、男性の1.5倍となる(レベルA)。

- 糖尿病女性の冠動脈疾患発症リスク比は、糖尿病でない男性の2倍、糖尿病でない女性の4倍である(レベルB)。
- 女性での冠動脈疾患死のハザード比は、糖尿病の方が冠動脈疾患既往より高い(レベルB)。
- 我が国の2型糖尿病患者における心血管疾患の危険因子は、女性では中性脂肪、罹患期間、LDL-コレステロール、男性ではLDL-コレステロール、中性脂肪、喫煙の順で相関が強い(レベルB)。
- 糖尿病の女性は、糖尿病の男性に比し、十分な治療を受けていない傾向がある(レベルB)。

日本における糖尿病の95%は2型であり、この稿では、特に断りのない場合2型糖尿病を対象としている。

#### ① 虚血性心疾患の危険因子としての性差

虚血性心疾患に対する糖尿病のリスクは、男性よりも女性の方が大きく、糖尿病による冠動脈疾患死の相対危険度は、女性は男性の約1.5倍である<sup>202), 203)</sup>。我が国の高脂血症患者を対象としたJ-LITでも、糖尿病患者における冠動脈疾患の相対危険度は、女性が3.07、男性が1.58であった<sup>178)</sup>。

日本人の初回発症心筋梗塞の危険因子は、男性では高血圧・喫煙・糖尿病の順であるのに対して、女性では喫煙・糖尿病・高血圧の順であり<sup>204)</sup>、この結果も、糖尿病のリスクが女性において高いことを示している。

男性に冠動脈疾患が多い傾向は、糖尿病患者においても同様であるが、糖尿病があると、女性であっても、冠動脈疾患発症のリスク比が糖尿病でない男性の2倍となる<sup>205)</sup>。欧米諸国より冠動脈疾患の発症率が低い日本においても、同様の傾向が認められる<sup>206), 207)</sup>。

女性では、冠動脈疾患の既往よりも、糖尿病を持つ方が冠動脈疾患死のリスクが高かったことがフラミンガム研究等で明らかとなり<sup>208)</sup>、AHAによる「女性のための心血管疾患予防ガイドライン」は、糖尿病を冠動脈疾患既往と同じ高リスクに分類している<sup>180)</sup>。

#### ② 年齢の影響

エストロゲンが動脈硬化に対して保護的な作用を持つことから、虚血性心疾患の発症率は女性で低く、男性より10年ほど遅れて発症率が上昇する。

よって、閉経は心血管疾患の危険因子であり<sup>205)</sup>、閉経が早いことも心血管リスクを高める一因となる<sup>209)</sup>。



糖尿病女性の閉経前と閉経後でのリスクを比較した研究報告はまだないが、虚血性心疾患の有病率を、年齢で分けて比較したスウェーデンの研究では、45～54歳の閉経期にあたる糖尿病女性の有病率は、20歳年上の非糖尿病女性と同程度と報告している<sup>210)</sup>。

Boothらは、糖尿病患者の心血管リスクは、男女とも15歳年上の非糖尿病患者と同程度で、糖尿病の女性では、同年齢の非糖尿病男性と同等かそれ以上のリスクとなるが、エストロゲンの動脈硬化に対する保護的な効果は、糖尿病によって減少はするが消失はしないという結果を示した<sup>211)</sup>。

NIPPON DATA 80の「10年後の冠動脈疾患死亡のリスク評価チャート」<sup>72)</sup>をみても、男性に比して女性では、年齢がリスクに影響していることがうかがえる。

### ③ 脂質異常の合併における性差

日本の2型糖尿病患者を対象としたJapan Diabetes Complications Study (JDACS)の9年次報告によると、冠動脈疾患の危険因子は、相関の強い順に、LDL-コレステロール、トリグリセライド、HbA1cとなっている。これを性別に見ると、男性ではLDL-コレステロール、トリグリセライド、喫煙、HbA1cの順であるのに対し、女性ではトリグリセライド、糖尿病罹患期間、LDL-コレステロールの順であった<sup>206)</sup>。男女ともにHbA1cよりもトリグリセライドやLDL-コレステロール等の脂質の方が、危険因子としての重要度が高いことがわかる。

糖尿病では、インスリンの作用低下によりトリグリセライドの原料である糖が血中に増加するだけでなく、リポ蛋白リパーゼ活性も低下するため、トリグリセライドを大量に含むカイロミクロン、VLDL、および中間代謝産物のレムナントが増加して、血中トリグリセライド上昇が起こる。このレムナントは、レムナント様リポ蛋白コレステロール (RLPコレステロール)として測定でき、フラミンガム研究は、RLPコレステロールが女性における心血管疾患の独立した危険因子であったと報告している<sup>212)</sup>。女性では、糖尿病があるとRLPコレステロールが2倍に増加したという報告もあり<sup>213)</sup>。JDACSで、糖尿病女性の最も強い危険因子がトリグリセライドであったことを、裏付けるものである。

一般に、トリグリセライドが増加するとsmall dense LDLもそれに正相関して増加する。久山町研究では、糖尿病群において、LDL-コレステロール値が低い段階から循環器疾患の相対的リスクが有意に上昇していたが<sup>214)</sup>、トリグリセライドが高い糖尿病患者では、LDL-コレステロール値によらず、動脈硬化惹起性のsmall

dense LDLが増加しているため、注意が必要である。

糖尿病に合併する脂質異常症については、複数の大規模試験により、スタチンの虚血性心疾患予防における有効性と安全性が報告されている<sup>215)～218)</sup>。スタチンを使った14の無作為試験からの再解析の結果、年齢、性別、LDL-コレステロール値、心血管疾患の既往の有無等にかかわらず、スタチンが1型を含む糖尿病患者の心筋梗塞や冠動脈疾患死等のリスクを有意に減少させたことから、すべての糖尿病患者にスタチン治療を考慮すべきであるとした<sup>219)</sup>。

### ④ 虚血性心疾患予防を目的とした治療と問題点

糖尿病患者は、脂質異常や高血圧等複数の心血管疾患のリスクを持つことが多いため、診断早期からの血糖・脂質・血圧等の厳格なコントロールと生活習慣の改善が重要である<sup>220)～222)</sup>。その詳細については、それぞれのガイドラインに従う。

残念なことに、糖尿病女性は、男性と比べて十分な治療を受けていない傾向があり、HbA1cが7%未満にコントロールされている割合が少なく、スタチン、降圧剤、アスピリンを投与されている割合も少ないといったことが指摘されている<sup>203), 223)</sup>。糖尿病女性が糖尿病男性よりも冠動脈疾患死のリスクが高い理由として、このような治療上のバイアスが影響している可能性も示唆されている。

2007年の厚生労働省の調査で、糖尿病またはその可能性があると考えられた人のうち、何らかの治療を受けていたのは男女とも50数%しかおらず、40歳代女性では、わずか30%であった<sup>224)</sup>。また、糖尿病に関する知識を問うアンケートでは、糖尿病が心血管リスクであることを知っている人は、男女とも半数にも満たなかった。

我が国におけるこのような糖尿病患者の現状から、糖尿病に関する一般への啓蒙は極めて重要な課題であり、診断早期からの治療の機会を逃さないようにすべきである。とりわけ、糖尿病の女性では、虚血性心疾患における性差が減少し、同年齢の非糖尿病男性と同等以上のリスクがあること、男性と比べ治療が不十分になる傾向があることをよく認識し、治療に当たる必要がある。

## 4 肥満とやせ

- 肥満とやせの性差の特徴として、男性では近年徐々に肥満が増加しているのに対して、女性では減少傾向を示している（レベルB）。
- 肥満の発症率は50歳未満では男性の方が、50歳以上では女性の方が高くなる（レベルB）。



## ① 肥満とやせの性差

表7に日本肥満学会、WHOの肥満基準に従った日本人の肥満分布を示す。BMI25.0以上は男性では1976年15.2%であったが、2006年には29.7%に増加している。女性では1976年21.1%であったが、2006年21.4%とほとんど変化がなかった<sup>225), 226)</sup>。1985～2005年の肥満の推移を示したデータでは、BMI平均を年代別に見てみると、男性では年代ごとに徐々に肥満が増加しているの

に対して、女性では減少傾向を示している。これは若い女性ではやせている人口が増加していることによる。肥満の発症率は50歳未満では男性の方が、50歳以上では女性の方が高くなる（図12）<sup>187)</sup>（レベルB）。

## ② 肥満とやせと循環器疾患

日本人を対象とした研究として、40～79歳の男性43,889名と女性61,039名を約10年間追跡研究した研究結果が報告されている<sup>227)</sup>。この間、男性1,707名、女性1,432名が循環器疾患で死亡している。

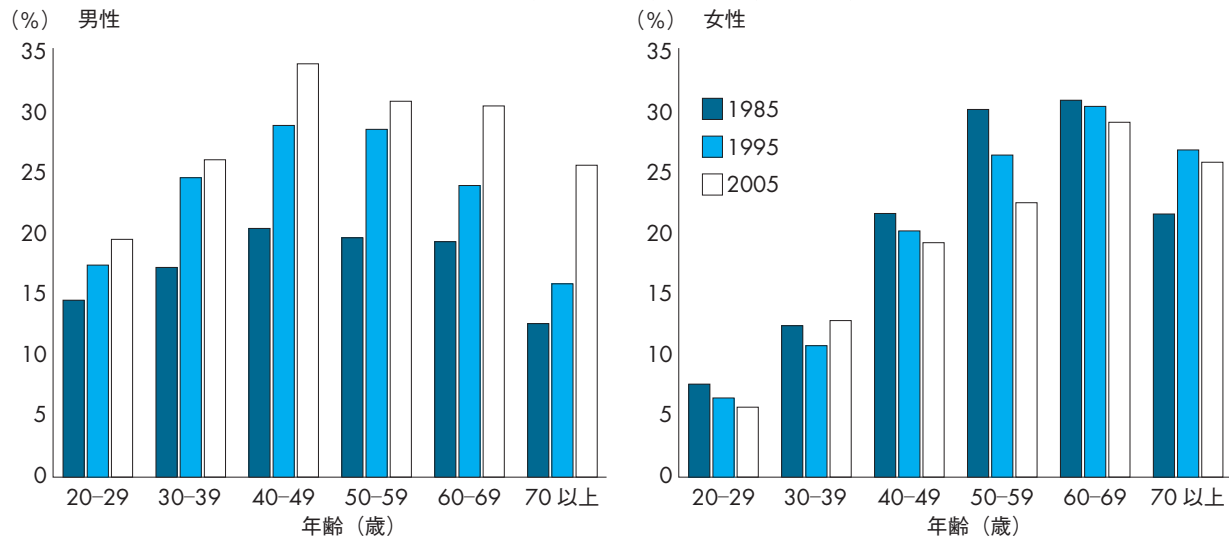
BMIが18.5未満、18.5以上21.0未満、21.0以上23.0未満、23.0以上25.0未満、25.0以上27.0未満、27.0以上の6つの群に分け、死亡率が最も低かったBMIが23.0以上25.0未満のグループ（正常体重のうちやや太り気味の群）の死亡率を1として他のBMI群の循環器疾患による死亡率と比較している（図13）<sup>227)</sup>。虚血性心疾患の死亡は、男性ではBMI27.0以上の肥満群で多く（相対危険度；RR 2.1）、女性ではBMI18.5未満のやせ群で多かった（RR 1.8）（レベルB）。脳内出血の死亡は男女

表7 肥満の判定基準と日本人の分布  
(1999年国民栄養調査20歳以上)

| BMI      | 日本肥満学会基準 | WHO基準           | 男性     | 女性     |
|----------|----------|-----------------|--------|--------|
| 18.5未満   | 低体重      | underweight     | 5.10%  | 9.40%  |
| 18.5～<25 | 普通体重     | normal range    | 68.60% | 69.10% |
| 25～<30   | 肥満(1度)   | preobese        | 23.80% | 18.40% |
| 30～<35   | 肥満(2度)   | obese class I   | 2.50%  | 3.10%  |
| 35～<40   | 肥満(3度)   | obese class II  | /      | /      |
| 40以上     | 肥満(4度)   | obese class III | /      | /      |

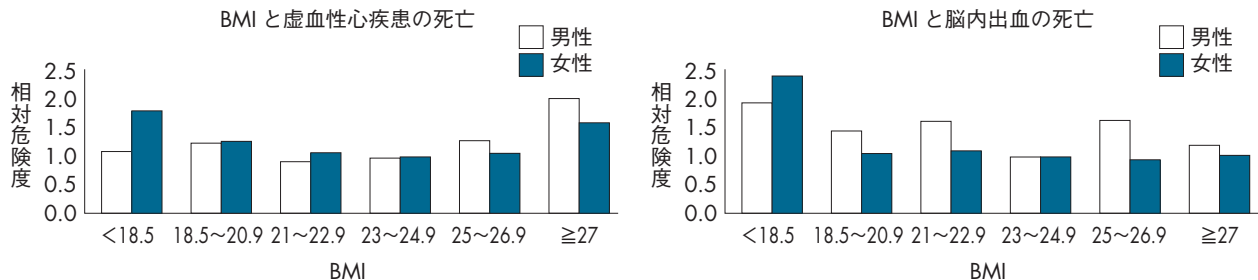
註：肥満2度の%は、肥満3度以上も含む値である。

図12 肥満者（BMI 25以上）の割合（20歳以上）



文献187より改変

図13 BMI群別循環器疾患による死亡率



文献227より改変

ともにBMI18.5未満のやせ群に多かった（RR 男性2.0 vs 女性2.3）（レベルB）。これらの関連はもともと病気のあった可能性のある追跡開始から5年未満の死亡者を除いても、また、喫煙の有無で検討しても認められた。この研究からは、循環器疾患による死亡が最も少ないのは、BMIが23～25kg/m<sup>2</sup>の群であった（レベルB）。

## 5 メタボリックシンドローム

- メタボリック症候群は男性の方が圧倒的に多いが、女性も60歳以上になると増加してくる（レベルB）。
- 中年の働き盛りの隠れた耐糖能障害も男性の方が女性よりも多く、注意が必要である（レベルB）。

### ① メタボリック症候群の頻度

臍部におけるCTにて内臓脂肪蓄積100cm<sup>2</sup>以上を認め、メタボリック症候群と診断された頻度を人間ドックと健診の受診者をもとに調査した結果、男性では50.5%、女性では11.6%にメタボリック症候群を認めた。男性の方がメタボリック症候群の頻度は圧倒的に高く、しかも年齢に従いその頻度は上昇した。一方、女性では60歳を超えると一気にメタボリック症候群の頻度が上昇した<sup>228)</sup>。

### ② メタボリック症候群診断基準

メタボリック症候群診断基準を表8に示す<sup>229)</sup>。世界糖尿病連盟（IDF）、日本内科学会、米国コレステロール教育プログラム（NCEP）、等海外学会から発表されているウエスト周囲径に関する診断基準はまちまちである。IDFは日本人のメタボリック症候群診断基準のウエスト周囲径を男性90cm、女性80cm以上と、発表した。「メタボ健診」（特定健康診査）は2008年4月より開始となったが、メタボリック症候群の必須診断基準に腹囲が入っているため、腹囲基準が超えている、あるいはBMI25以上でなければ、他の項目（血圧、脂質、血糖、喫煙等）に異常があっても特定保健指導の対象とはならないことになっている<sup>230)</sup>。女性の腹囲基準が男性より

も大きいことと、HDL-コレステロール基準が男女共通であるのは日本だけであり、この2つの基準に対する異論も多く、現在見直し作業が進行中である。

### ③ 治療方針

近年、我が国でも糖尿病および耐糖能障害（IGT）患者が増加している。平成18年度の国民栄養調査では1,870万人が糖尿病およびその予備軍と診断されている。実際、現在まで耐糖能障害を指摘されたことはない40～55歳の会社勤務の男女1,142名（男性914名平均50.7歳 vs 女性228名平均49.4歳）を対象として経口ブドウ糖負荷試験を行ったところ、男女とも空腹時血糖は年齢とともに増加した。しかしながら、その値は男性の方が高値であった。耐糖能障害および糖尿病の割合も男性の方が高値であった。中年の隠れた耐糖能障害は男性の方が多い傾向がある（図14）<sup>231)</sup>。

隠れた耐糖能障害を早期に発見し、生活習慣改善の指導を行うことが将来の動脈硬化性疾患発症予防につながる。食後過血糖が動脈硬化を促進することから、糖尿病に至る前の耐糖能障害に対しても積極的に生活習慣改善指導を行う必要がある。

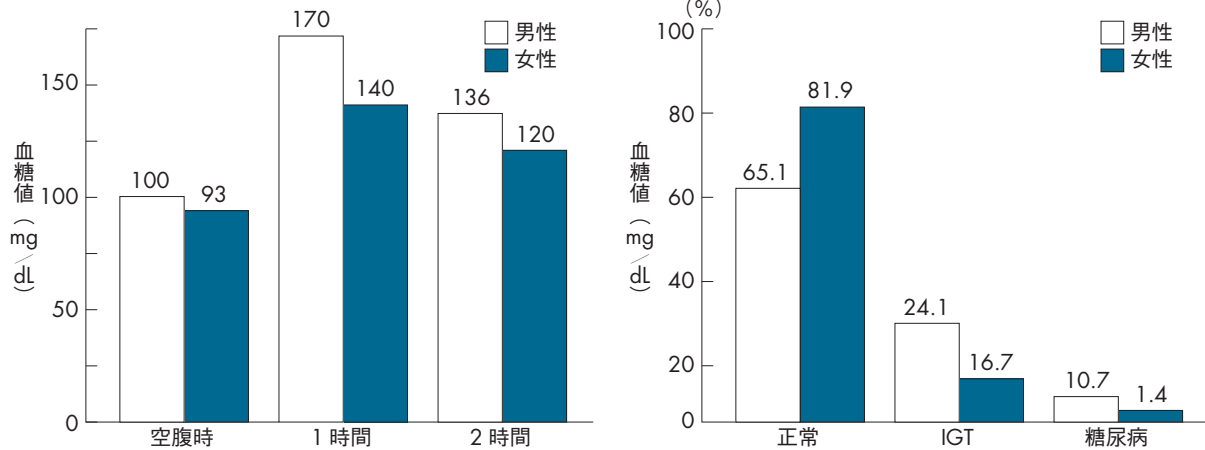
### ④ メタボリック症候群の生活習慣改善指導

耐糖能障害、脂質異常、高血圧は、1つの疾患は軽くても、重なることで動脈硬化性疾患に罹患しやすくなることをしっかりと説明し、理解してもらう必要がある。内臓脂肪は代謝が活発な組織であるため、少しの減量でも内臓脂肪は大きく減少することになる。したがって、現在の体重あるいは腹囲を5%程度減らすことを目標に、月単位あるいは年単位で少しずつ減量を行うことが重要である<sup>232)</sup>。その際に、個々人の生活習慣の問題点を明らかにすることが必要である。仕事、食生活、運動習慣、通勤手段、喫煙習慣等について調査を行い、コメディカルの協力も得ながら、生活習慣改善を指導していく。メタボリック症候群は生活習慣と密接に関連する病態である。わずかな減量でも大きな効果が期待できる。

表8 メタボリック症候群診断基準

| 日本内科学会基準（2005年）                                                                                                               | IDF基準（2005年）                                                                                                                              | NCEP-ATPⅢ基準（2005年）                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 腹囲男性85cm、女性90cm以上が必須<br>・血圧130/85mmHg以上<br>・血糖110mg/dL以上<br>・トリグリセライド150mg/dL以上<br>または<br>HDL-コレステロール40mg/dL未満<br>上記3項目中2項目以上 | 腹囲男性90cm、女性80cm以上が必須<br>・血圧130/85mmHg以上<br>・血糖100mg/dL以上<br>・トリグリセライド150mg/dL以上<br>・HDL-コレステロール<br>男性40mg/dL、<br>女性50mg/dL未満<br>上記4項目中2項目 | ・腹囲男性90cm、女性80cm以上<br>・血圧130/85mmHg以上<br>・血糖100mg/dL以上<br>・トリグリセライド150mg/dL以上<br>・HDL-コレステロール<br>男性40mg/dL、<br>女性50mg/dL未満<br>上記5項目中3項目以上 |

図14 糖尿病および予備軍の調査  
ブドウ糖負荷試験実施後の血糖値の変化 糖尿病および予備軍の頻度



熊本県の糖尿病および予備軍と今まで診断されたことない、会社員（40～55歳）男性914名（平均50歳）、女性228名（平均49歳）文献231より改変

このような特徴をよく理解させ、積極的、そして継続的に生活習慣改善に取り組ませるとともに、医療者側もしっかりとサポートしていく必要がある。これは、男女に関係なくすべての人にいえることである。

## 6 喫煙

- 男女ともに、喫煙は虚血性心疾患罹患・死亡を有意に上昇させる（レベルA<sup>+</sup>）。
- 男女ともに禁煙は虚血性心疾患のリスク減少効果がある（クラスI，レベルA<sup>+</sup>）。
- 我が国における虚血性心疾患に及ぼす喫煙リスクの人口寄与危険度は、男性の方が女性より高い（レベルB）。
- 喫煙は女性の自然閉経発来を早め、心血管疾患発症の危険因子となる（レベルB）。
- ニコチンパッチ、または、バレンクリンによる禁煙薬物治療は男女ともに効果がある（クラスI，レベルA）。

### ① 日本人の性別年代別喫煙率<sup>233)</sup>

我が国の成人男性喫煙率はどの年齢層においても減少傾向にあり、1966年のピーク時の83.7%に対し平成21年には38.9%と半数以下となった（30歳代が最も高く46.9%）が、諸外国と比べるといまだ高い。2009年の成人女性喫煙率は11.9%であり（30歳代が最も高く16.8%）諸外国と比べると低い、ほぼ横ばいである。女性の60歳以上の喫煙率は減少して6%前後で安定し、増加傾向にあった20歳代は2002年（24.3%）、30歳代

は2004年（21.3%）にピークとなった後減少に転じた。

### ② 虚血性心疾患罹患・死亡に及ぼす喫煙の影響

日本人における大規模なコホート調査研究のうち、男女別に検討された主なものを表9に示す<sup>66), 234) - 238)</sup>。NIPPON DATA 80の女性を除いて、男女ともに既知の危険因子を調整した上の解析で、喫煙は虚血性心疾患罹患・死亡を有意に上昇させることが示されている（レベルA<sup>+</sup>）。このうちJACC（Japan Collaborative Cohort）Study<sup>237)</sup>では性差の有無も検討されており、喫煙による死亡リスクは女性において幾分高い傾向が見られたが、統計学的有意には至っていない。また、禁煙によるリスク減少効果は、男女ともに認められた（クラスI，レベルA<sup>+</sup>）。

日本人は喫煙率に大きな性差があり、虚血性心疾患に及ぼす喫煙リスクの人口寄与危険度としては女性より男性の方が高くなっている〔JPHC（Japan Public Health Centre-based prospective）Study 1990年のコホート：男性46%（%CI 34～55%）vs 女性9%（0～18%）〕。

### ③ 喫煙と閉経

フラミング研究では、同じ年齢層で見た場合に、閉経後の人が閉経前の人より心血管疾患発症は高いことが示されている<sup>38)</sup>。喫煙者は非喫煙者に比べて自然閉経発来が約2年早まることや、喫煙量増加が閉経の早期発来をもたらすことが報告されており<sup>239)</sup>、喫煙が抗エストロゲン作用を持つためとされる<sup>240)</sup>。逆に禁煙した女性での閉経の発来は非喫煙女性と喫煙女性の中間とな

表9 我が国における喫煙習慣が虚血性心疾患・死亡に及ぼす影響を男女別に検討した主なコホート研究

|                                         | 調査期間               | 調査対象・人数            |                          | 最終指標     | 相対危険度                                  | 信頼区間                   |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|----------|----------------------------------------|------------------------|
| 久山町 <sup>234)</sup><br>(レベルB)           | 1961～1984年<br>23年間 | 40歳以上<br>1,603名    | 男性699名<br>女性904名         | 虚血性心疾患罹患 | 2.38 <sup>b</sup><br>2.22 <sup>b</sup> | 1.90～5.22<br>1.04～4.75 |
| 広島・長崎 <sup>66)</sup><br>(レベルB)          | 1958～1984年<br>26年間 | 全年齢<br>16,738名     | 男性6,444名<br>女性10,294名    | 虚血性心疾患罹患 | 2.00 <sup>b</sup><br>2.30 <sup>b</sup> | p<0.1<br>p<0.01        |
| 6府県コホート <sup>235)</sup><br>(レベルB)       | 1966～1978年<br>13年間 | 40歳以上<br>265,118名  | 男性122,261名<br>女性142,857名 | 虚血性心疾患死亡 | 1.71 <sup>a</sup><br>1.78 <sup>a</sup> | N.A.<br>N.A.           |
| NIPPONDATA 80 <sup>236)</sup><br>(レベルB) | 1980～1994年<br>14年間 | 30歳以上<br>9,687名    | 男性4,250名<br>女性5,437名     | 虚血性心疾患死亡 | 1.72 <sup>b</sup><br>ns <sup>b</sup>   | 1.14～2.58              |
|                                         |                    | 30歳～69歳<br>8,721名  | 男性3,813名<br>女性4,908名     | 虚血性心疾患死亡 | 1.87 <sup>b</sup><br>ns <sup>b</sup>   | 1.21～2.91              |
| JACC Study <sup>237)</sup><br>(レベルB)    | 1989～1999年<br>10年間 | 40歳～79歳<br>94,683名 | 男性41,782名<br>女性52,901名   | 虚血性心疾患死亡 | 2.51 <sup>a</sup><br>3.35 <sup>a</sup> | 1.79～3.51<br>2.23～5.02 |
|                                         |                    | 40歳～64歳            | 男性N.A.<br>女性N.A.         | 虚血性心疾患死亡 | 4.15 <sup>a</sup><br>4.50 <sup>a</sup> | 2.15～8.01<br>2.09～9.70 |
| JPHC Study <sup>238)</sup><br>(レベルB)    | 1990～2001年<br>11年間 | 40歳～59歳            | 男性19,782名                | 虚血性心疾患罹患 | 2.85 <sup>a</sup>                      | 1.98～4.12              |
|                                         |                    |                    | 女性21,500名                |          | 3.07 <sup>a</sup>                      | 1.48～6.40              |

a: 全喫煙者, b: 1箱あたり, ns: not significant N.A.: not applicant

る<sup>239)</sup>。Nurses' Health Study<sup>241)</sup>では、自然閉経の早期発来が心血管疾患発症の危険因子であり、喫煙者のみにその関係が認められることが報告されている（レベルB）。

#### ④ 禁煙治療の性差

喫煙およびタバコ依存症治療に関する米国の標準ガイドライン（2008年版）<sup>242)</sup>によれば女性は禁煙の際に男性より補助が必要である<sup>243)</sup>。女性には禁煙に際して直面するうつ症状、体重増加の心配、月経周期との関係等の禁煙を困難にする因子が数多く存在している<sup>244)～246)</sup>。しかし、効果の性差については一定の見解はないが、ニコチンパッチやバレニクリン等の薬物による禁煙治療は男女とも有効である<sup>247)～250)</sup>（クラスⅠ，レベルA）。

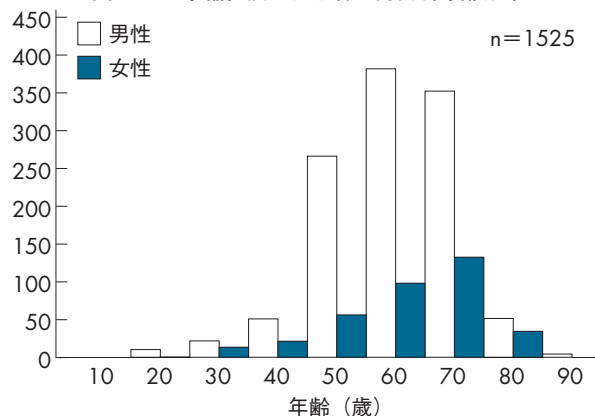
## 9 冠攣縮性狭心症

- 冠攣縮性狭心症は男性に比較的多い（レベルB）。
- 閉経後女性の冠攣縮性狭心症に対してエストロゲン製剤の投与が有用である場合がある（クラスⅡb，レベルB）。

### 1 疫学と臨床像

冠攣縮性狭心症の頻度は、相対的に男性に多いことが国内外の研究より明らかにされている<sup>251)</sup>。冠攣縮研究会による全国47施設共同レジストリー研究でも、登録された1,525例の冠攣縮性狭心症患者の77%（n=1166）が男性、23%（n=359）が女性であった（図15）。末田らは臨床像の男女比較を報告している。女性（n=26）では男性（n=178）に比し、重要な危険因子であ

図15 冠攣縮性狭心症患者の男女別年齢分布



冠攣縮研究会多施設共同レジストリー研究より

る喫煙の頻度が少なかった（女性15% vs 男性85%）<sup>252)</sup>。冠動脈造影検査所見では、女性において器質的冠狭窄（≥75%狭窄）の合併が少なく、また冠攣縮誘発試験では、限局型よりもびまん性の冠攣縮を示した<sup>252)</sup>。

### 2 エストロゲンと冠攣縮

「冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン」（JCS2008）<sup>98)</sup>からの抜粋を示す。閉経前女性の冠攣縮性狭心症患者の狭心症発作は、月経周期内の内因性エストロゲンと密接に関連する<sup>253)</sup>。発作頻度は、エストロゲンと内皮依存性拡張反応が低下する黄体末期から月経期にかけて増加し、エストロゲンと内皮依存性拡張反応が上昇する卵胞期にかけて減少する<sup>254)</sup>。

閉経後女性の冠攣縮性狭心症に対してエストロゲン製剤の投与が有用である可能性が報告されている<sup>255)</sup>。エストロゲン投与前、投与中および投与中止後に過換気負



荷試験を行い、その有効性を検討したところ、投与前およびプラセボ投与中は狭心発作が誘発されたが、実薬（エストロゲン製剤）投与中は狭心発作が全く誘発されなかった。内皮依存性拡張反応も症状に一致して推移した（図16）。カルシウム拮抗薬を中心とした通常の薬物治療に対して抵抗性を示す冠攣縮性狭心症女性患者では、治療オプションの1つとして考慮すべきものと思われる。

## 10 微小血管狭心症

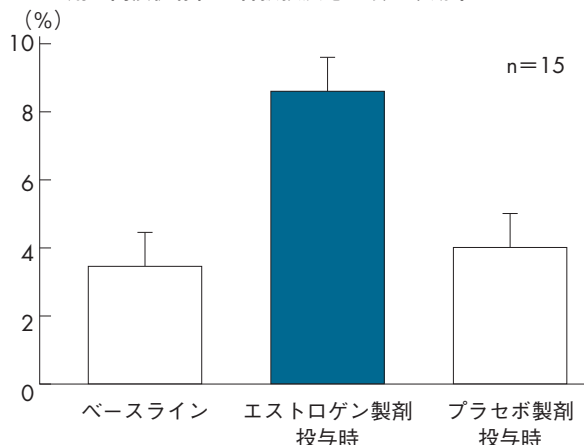
- 心表面の太い冠動脈に有意狭窄が明らかではないにもかかわらず狭心症状を呈する患者（微小血管狭心症）の頻度は、男性より女性（特に閉経後）に多い（レベルB）。
- 女性の微小血管狭心症の予後は必ずしも良好とはいえない（レベルB）。

### 1 微小血管狭心症

狭心症が疑われた患者において冠動脈造影で正常所見であった割合は、男性8%に対して女性41%と有意に高いことが報告されている<sup>256)</sup>。これらの患者のうち少なくとも一部は、冠動脈造影では検出できない100 $\mu$ m以下の微小冠動脈の機能異常が胸痛や心筋虚血の発現に関与する可能性が示唆されている<sup>58)</sup>。このような疾患群が、微小血管狭心症（microvascular angina）と定義される<sup>58)</sup>、<sup>257)</sup>。

微小血管狭心症では、男性よりも女性、特に閉経後の女性に多く、70%を占めるとの報告もある<sup>57)</sup>。胸痛の性状としては、一般的な狭心症の症状とほぼ同様であるが、症状は労作時だけではなく安静時にも出現し、硝酸

図16 閉経後女性の冠攣縮性狭心症に対するエストロゲン製剤の内皮依存性血管拡張反応に及ぼす効果



文献255より改変

薬に対する反応が半数以上で不良であり、30分以上遷延することもある。また、心表面の太い冠動脈の攣縮による冠攣縮性狭心症に合併することもある<sup>258)</sup>。

## 2 診断と治療

微小血管狭心症の診断には、心臓カテーテル検査における冠血流予備能の測定や、ペーシング負荷時の冠静脈洞の乳酸代謝測定が有用である。最近では、<sup>13</sup>N-ammoniaを用いたpositron emission tomography（PET）による非侵襲的な冠血流予備能測定が診断に有用であることも報告されている<sup>259)</sup>。心臓核医学的アプローチばかりではなく、Magnetic resonance imaging（MRI）とドプタミ薬物負荷を組み合わせた方法でも、微小冠動脈の機能異常に合致する所見が得られており<sup>260)</sup>、今後の展開が注目される。

現在のところ、微小血管狭心症に対する確立した治療法はない。カルシウム拮抗薬等の一般的な抗狭心症薬治療にて十分な効果を得られない場合は、スタチンやACE阻害薬等NO産生を増加させ得る薬剤の追加が有用である場合がある。またRhoキナーゼ阻害薬注射薬が予防に有効であることが報告されており、今後の経口薬の開発が期待される<sup>261)</sup>。微小血管狭心症に対する治療効果の性差については、まだ明らかにされていない。

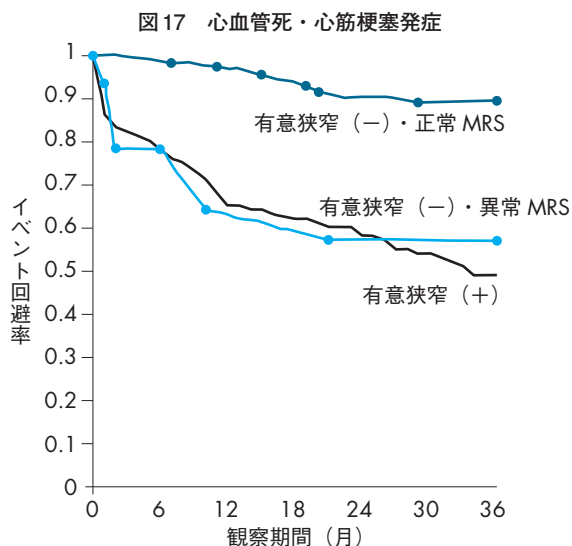
## 3 予後

以下に示すWISE Studyの結果から、女性の微小血管狭心症の中には、比較的高いリスクが高い患者群が存在することが明らかになった。

有意狭窄が認められなかった74例を対象に、核磁気共鳴分光法（magnetic resonance spectroscopy; MRS）による虚血評価を行ったところ、約20%の症例で虚血所見が認められた。この異常MRS群では、3年間の観察期間における心血管死・心筋梗塞発症回避率は57%であり、有意狭窄を認めた352例のイベント回避率52%とほぼ同等の結果であった。なお有意狭窄もなく虚血所見も認められなかった群のイベント回避率は87%と他の2群に比し良好であった（図17）<sup>96)</sup>。

アセチルコリンに対する冠動脈血管反応性を評価した163例を、48か月追跡したところ、58例に心血管イベント（死亡、狭心症・心筋梗塞・心不全・脳卒中による入院、血行再建）が認められた<sup>94)</sup>。血管反応性の異常は、これらの独立した予後予測因子であった<sup>94)</sup>。

WISE Studyにエントリーされた673症例を、50%以上の動脈硬化性病変の有無と、少なくとも1年以上にわたって胸痛が持続しているか否かで4群に分類し、比較



文献96より改変

検討した<sup>262)</sup>。平均5.2年の観察期間において、病変もなく胸痛もない患者群に比し、病変はないものの胸痛が消退しない患者群では、心血管イベントの発症率が2倍強であった。一方、病変のある患者群では、症状の有無による差異は認められなかった<sup>262)</sup>。男性の微小血管狭小症における予後に関する検討は、まだなされていない。

## IV 心不全

### 1 緒言

これまで、心血管疾患に関する多くの研究は男性を対象に行われ、女性に関するものは少なかった。近年、心疾患を持つ女性の増加や性差医学への関心の高まりから、性差に注目する研究が著しく増加してきたが、その多くは冠動脈疾患に関するものであった。心不全における性差研究は遅れをとったものの、心筋に対する種々の刺激や負荷に対する遺伝子学的、生理学的反応には明確な性差があることが示されるようになり、心不全の発症率や病態にも多くの性差があることがわかってきた。

性差を生み出す中心的役割を果たすのがエストロゲンであることは広く認められている。閉経後や卵巣切除術後の女性において種々の心血管保護作用が失われること等から、エストロゲンが心血管疾患に対して予防的に作用しているという報告<sup>263), 264)</sup>が数多くある一方、エストロゲン投与は無効または予後を悪化させるという臨床報

告もあり<sup>161), 265), 266)</sup>、その作用機序については議論が定まっていない<sup>267)</sup>。

心不全はすべての心疾患の経過の進行した段階で必ず現れる病態であることから、患者は高齢者が多く、また、その基礎疾患や危険因子が性差を作り出す重要な役割を担っているが、まだ解明されていないことが多く、今後の研究が待たれる。

## 2 総論

- 心不全の罹患率、発症率の絶対数では性差は小さいが、女性は長寿で、高齢になって心不全を発症することが多いため、年齢調整罹患率、年齢調整発症率のいずれも男性の方が高い（レベルB）。
- 女性の心不全患者の平均年齢は男性より高い（レベルB）。
- 心不全の基礎疾患危険因子として、男性は虚血性心疾患、女性は高血圧、糖尿病、肥満が多い（レベルB）。
- 女性の心不全では、左室収縮能は正常に保たれ、拡張不全が主な病態である場合が多く、男性は左室拡大、収縮能の低下が主となることが多い（レベルB）。
- 女性の心不全の特徴である正常収縮能と拡張能低下には、心筋のリモデリングへのエストロゲンの影響が関連している可能性が高い（レベルC）。
- 女性の心不全は男性に比し予後が良い（レベルB）。

### 1 罹患率・発症率

心不全罹患患者数や死亡者数は、欧米諸国はもちろん、日本においても年々増加している<sup>268) - 272)</sup>。しかし、その危険因子の予防法や治療法の進歩により、心不全のリスクを持ちながら生存する人が増加したことや、検査法の進歩により心不全の診断能力が高まったことを考慮すると疫学的推移は多面的に判断しなければならない。2005～2006年の米国のNational Health and Nutrition Examination Survey<sup>269)</sup>では20歳以上の人口における心不全患者の占める割合は約2.5%、570万人で、そのうち女性は約44%、男性は56%と男性の心不全患者の割合が多く、2004年までの調査結果と逆転した。年齢調整罹患率は女性2.0%、男性3.2%と男性の罹患率が高く、その差は拡大している。1980～2003年の新規心不全発症者数は女性32万人、男性35万人と男性が多い。年齢階級別に新規発症者数を見ると、65～74歳では女性は女性の約2倍であるが、高齢になるに従って差は縮小している。フラミンガム研究によると、心不全の患者数は

20年間で倍増しているが、年齢調整発症率は減少しつつあり、40年間で人口10万人あたり、男性は10%、女性は約20%減少している<sup>270)</sup>。同じくフラミンガム研究では、40歳以上の人が生涯に心不全を起こす可能性は男女ともにほぼ同じで約20%であるが、基礎疾患やリスクファクターによる影響が男女で異なり、虚血性心疾患由来の心不全を除くと、男性11.4%、女性15.4%と女性の方が生涯有病率は高い<sup>271)</sup>。

## 2 発症年齢

米国の報告では女性は男性より高齢で心不全を発症する<sup>272)</sup>。日本でも、男性66.3歳、女性72.2歳と高齢女性が多い<sup>273)</sup>。

## 3 予後

生存率や入院率でみる予後は、男性より女性の方が良い<sup>273) - 275)</sup>。しかし、基礎疾患が虚血性心疾患の場合、男性との差はなくなるかむしろ悪くなる<sup>276) - 278)</sup>。女性の心不全の予後が男性より良い理由はまだ十分解明されていない。予後に影響を与える因子にも性差があり、心房細動は女性の、QRS幅延長とBMI増加は男性の予後に影響を与える<sup>278)</sup>。

心不全患者の全死亡数における突然死の割合は女性39%、男性46%と女性の突然死は男性より少なく、突然死のハザード比は男性に比べ0.7と低い<sup>279)</sup>。

## 4 基礎疾患・危険因子

心不全の基礎疾患や危険因子として代表的なものは冠動脈疾患、高血圧、弁膜症、拡張型心筋症、糖尿病、肥満、加齢等で、これは男女共通のものである。しかし、それらの発症頻度には明らかな性差が認められている<sup>280) - 282)</sup>。

心不全患者の75%に高血圧が合併しているが<sup>271)</sup>、高血圧が原因となる心不全は女性に多い<sup>277) - 281)</sup>。心不全患者のうち、女性の55~59%、男性の39%が高血圧であり、正常血圧者に対し高血圧患者の心不全を発症する割合は、女性は3倍、男性は2倍と女性に対する影響が大きい<sup>281)</sup>。圧負荷に対する心筋の反応の差によると考えられている。

冠動脈疾患を原因とする心不全は、男性に比べ女性では少ない<sup>276), 279)</sup>。しかし、一旦心筋梗塞を発症すると心不全に移行する率は女性で高く<sup>276)</sup>、年齢調整危険率は、男性3.7に対して女性7.6と約2倍であり、予後は男性より悪い<sup>276), 279)</sup>。

糖尿病は、男性に比べ、女性において、より強い心不

全の危険因子となる<sup>277), 282), 283)</sup>。フラミンガム研究では、糖尿病が背景にあると、女性は8倍、男性は4倍の発症率の増加を認めた<sup>277)</sup>。

肥満も、女性の心不全患者においてはリスクファクターとなる<sup>283), 284)</sup>。

## 5 病態生理

心不全の進行は心筋のリモデリングと深く関連している。その過程は心筋梗塞後の左室壁の非薄化と心腔拡大や収縮性低下を伴うものと、高血圧等の圧負荷による求心性左室肥大と拡張能低下を伴うものに大別され、前者は男性に、後者は女性に多いことが多くの臨床試験からわかってきた<sup>277), 281), 285) - 287)</sup>。高齢女性の心不全患者では左室の収縮能は正常であるにもかかわらず拡張能異常を有するものが多く、男性は収縮性の障害が主な病態である例が多い(図18)<sup>288)</sup>。女性の心不全患者における圧負荷への反応は、心筋の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関与による可能性が高い<sup>289), 290)</sup>。このようなエストロゲンの心筋に対する直接作用の他、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系<sup>291), 292)</sup>等神経体液性因子の心筋リモデリングへの関与等を介する間接的な作用からも心不全の性差がもたらされる可能性がある。

## 3 臨床所見

- 女性では動悸、息切れは、心不全の症状以外にも更年期障害やパニック症候群の症状として訴えることがあるため、注意して問診をとることが必要である。

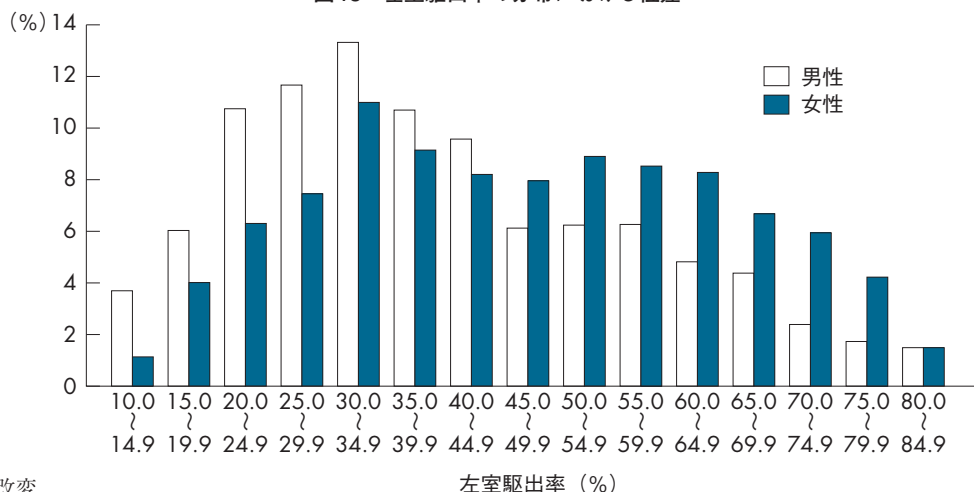
## 1 自覚症状

左房圧上昇、肺うっ血を原因とした労作時の息切れや呼吸困難が主体である。動悸、息切れは、心不全の症状以外にも呼吸器疾患、貧血、甲状腺疾患、更年期障害の症状として訴えることや、パニック症状の1つとして呼吸困難、動悸を訴えることがあり、心配事や精神的ストレスの有無等の詳細な問診の上除外診断が必要である<sup>293)</sup>。低心拍出量の自覚症状は、全身倦怠感、頭痛等の神経症状、食思不振等、非特異的なものも多い。Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Studyでは心不全の呼吸困難症状は女性に多くみられると報告している<sup>294)</sup>。

## 2 身体所見

III音、IV音、肺野湿性ラ音、胸部X線にて肺うっ血・

図18 左室駆出率の分布における性差



文献288より改変

肺水腫所見がみられ、四肢冷感、夜間尿、乏尿、脈圧の低下がみられる。

ADHERE Studyでは、心不全の所見としての肺うっ血、肺水腫は女性で多くみられると報告している<sup>294)</sup>。心臓性浮腫は肝性浮腫、貧血、腎性浮腫等と鑑別を要すが、女性に多い浮腫としては月経前浮腫、妊娠性浮腫、甲状腺機能低下、静脈閉塞性による浮腫がある。静脈閉塞性浮腫を疑う場合には、経口避妊薬やホルモン補充療法(HRT)の薬剤の使用歴、習慣性流産の既往についての問診も詳細に行う。貧血は心不全患者において、予後と深くかかわる因子であり<sup>295) - 297)</sup>、女性に多い<sup>295), 297), 298)</sup>。女性では、鉄欠乏貧血をはじめ、過多月経・子宮筋腫、妊娠貧血等産科・婦人科に特有の原因もあるため、婦人科・産科との連携を密に行いながら診断を進める必要が

ある。

心不全患者の臨床的特徴の性差について表10に示す。

## 4 検査・診断

- 女性では左室収縮機能の保たれた(LVEF>40%)拡張不全が多く、高齢者ほど多いが、男性では年齢との関係はみられない(レベルB)。

## 1 心機能評価

収縮機能の評価は収縮不全、拡張不全の診断に不可欠である。一般的には左室駆出率(LV ejection fraction; LVEF)が用いられ、収縮不全と拡張不全の鑑別には40～50%以上が基準として用いられることが多い<sup>299)</sup>。女

表10 心不全患者の臨床的特徴の性差

| 筆頭著者<br>(文献番号) | Ofili et al.<br>(300) | Adams et al.<br>(274) | Simon et al.<br>(303) | Ghali et al.<br>(278) | Galvao et al.<br>(294) | Mullens et al.<br>(304) |
|----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|
| n (M/F)        | 588/612               | 331/99                | 2132/515              | 2115/593              | 50,713/54,674          | 226/52                  |
| 年齢             | M<F                   | ns                    | M<F                   | M>F                   | M<F                    | ns                      |
| 糖尿病            | M<F                   | ns                    | ns                    | ns                    | ns                     | ns                      |
| 喫煙歴            | M>F                   |                       | M>F                   | M>F                   | M>F                    | M>F                     |
| 高血圧            | ns                    |                       | M<F                   | ns                    | M<F                    | ns                      |
| 高脂血症           | M<F                   |                       |                       |                       | M>F                    | ns                      |
| 冠動脈疾患          | M>F                   | M>F                   | M>F                   |                       | M>F                    | M>F                     |
| 拡張型心筋症         |                       |                       |                       |                       |                        | M<F                     |
| LVEF           | ns                    | ns                    | ns                    | M<F                   | M<F                    | ns                      |
| ヘモグロビン値        |                       |                       |                       |                       | M>F                    | ns                      |
| クレアチニン値        | M>F                   |                       |                       |                       | M>F                    | ns                      |
| 心房細動           |                       | ns                    | ns                    | M>F                   | M>F                    |                         |
| 心胸郭比           |                       |                       |                       | M<F                   | M<F                    |                         |
| 左脚ブロック         |                       |                       | M<F                   | M<F                   |                        |                         |

M：男性，F：女性，ns：not significant



性では左室収縮機能の保たれた（LVEF＞40％）拡張不全が多い<sup>300),301)</sup>。また女性では拡張機能障害は高齢者ほど多く、男性では年齢との関係はみられない<sup>301)</sup>。LVEFは心不全患者の予後予測の重要な因子であるが、女性ではLVEFが強力な予後予測因子であるという報告<sup>278)</sup>がある一方で、性差はないとする報告もみられる<sup>302)</sup>。

## 5 内科的治療

### 1 非侵襲的治療

- 女性では、ジギタリス投与量は血中濃度を参考にし、慎重に決定する必要がある（クラスⅡa、レベルB）。

#### ① ACE阻害薬

心不全におけるACE阻害薬の効果を検討した12の大規模臨床試験のメタ解析において、男性ではACE阻害薬の有用性が示された（クラスⅠ、レベルA）が、女性ではその有用性を認めなかった<sup>305)</sup>（クラスⅡb、レベルA）。この結果には、対象症例が男性10,213例、女性2,373例と女性が少ないことが影響している可能性がある。

#### ② β遮断薬

β遮断薬を用いた4つの大規模臨床試験のメタ解析において、男女ともにβ遮断薬の心不全に対する有用性が示され、有用性の性差は認めなかった<sup>305)</sup>（クラスⅠ、レベルA）。

#### ③ アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）

ARB以外の標準的治療薬が投与されている心不全患者に対するバルサルタンの効果をプラセボと比較したVal-HeFTでは、女性でバルサルタン投与により死亡率と合併症発症率を有意に減少させた（ $p=0.0435$ ）（クラスⅠ、レベルB）が、男性は減少傾向にとどまった（ $p=0.0528$ ）<sup>306)</sup>（クラスⅡa、レベルB）。非致死性合併症発症率や心不全による入院は、男女ともにバルサルタンの併用により低下した<sup>306)</sup>（クラスⅠ、レベルB）。

カンデサルタンの心不全に対する効果をプラセボと比較したCHARM-Overallで、男女ともにカンデサルタンによる全死亡の低下が認められた<sup>307)</sup>（クラスⅠ、レベルB）。

#### ④ ジギタリス

Digitalis Investigation Group試験のサブ解析結果において、男性ではジゴキシン投与により総死亡の低下は認められなかった（クラスⅡb、レベルB）が、女性ではジゴキシン投与により総死亡が増加した<sup>308)</sup>（クラスⅢ、レベルB）。しかし、SOLVD試験の登録症例においてジギタリス治療の性差のサブ解析が行われ、ジギタリスにより男女とも総死亡率は低下し、男女同等の有用性が報告された<sup>309)</sup>（クラスⅠ、レベルB）。Adamsらの解析では女性においてジゴキシンの血中濃度が0.5～0.9 ng/mLでは死亡率に影響はなく罹患率には好影響を認めるが、1.2 ng/mL以上では有害と報告している<sup>310)</sup>。女性でのジギタリス投与量は、血中濃度を参考にし、慎重に決定する必要がある。

#### ⑤ 抗アルドステロン薬

ACE阻害薬、ループ利尿薬、ジギタリスを併用している重症心不全患者においてスピロラクトン投与の有用性を報告したRALESでは、男女ともに抗アルドステロン薬の併用により総死亡が減少した<sup>311)</sup>（クラスⅠ、レベルB）。また、EPHESUSでは、急性心筋梗塞後心不全患者においてエプレレノン併用により、男女ともに総死亡が減少した<sup>312)</sup>（クラスⅠ、レベルB）。抗アルドステロン薬の心不全に対する有用性の性差は認めなかった。

#### ⑥ 運動療法

心不全の死亡に対する運動療法の効果を検討したメタ解析において、男性では有用性を認めた（クラスⅠ、レベルA）ものの、女性では有用性を認めなかった<sup>313)</sup>（クラスⅡb、レベルA）。女性の登録数が男性に比べ極端に少ないことが影響しており、今後、女性を対象とした検討が必要である。

#### ⑦ 和温療法

和温療法の効果については、前向き多施設共同研究において、通常の心不全治療に比べ、和温療法併用により心不全患者のBNPや心胸郭比や左房・左室内腔径が有意に低下することが報告されている<sup>314)</sup>（クラスⅠ、レベルB）。このサブ解析では、心不全に対する和温療法の有用性に性差を認めなかった。

## 2 侵襲的治療

- 女性と男性とで不整脈基質の違いを示唆する報告もあるが、これまでのICDの大規模臨床試験では、死

亡率およびICDの作動率ともに有意差は認められていない（レベルB）。

- CRTの大規模臨床試験による検討でも、死亡率およびCRT治療の効果に関しては、明らかな性差は認められていない（レベルB）。

デバイス治療の急速な進歩に伴い、心不全症例に対する植込み型心臓除細動器（implantable cardioverter defibrillator; ICD）や心臓再同期療法（cardiac resynchronization therapy; CRT）の使用頻度が増加している。これらの治療効果に性差があるのかという問いに対して、十分なエビデンスといわれるものは少ない。これまでのICDやCRT治療に関するコホート研究や臨床試験をみると対象例における女性の比率が少なく、そのサブ解析には限界がある。男女の割合の違いについては、冠動脈疾患や低心機能を有する心不全患者の割合が男性で多いことに基づくとされている<sup>315)</sup>。限られたデータではあるが、ここでは心不全例に対するデバイス治療の効果について、性差という視点から述べる。

#### ① ICD治療における性差

フラミンガム研究によると、すべての年齢層において女性の心臓突然死発生率が男性に比し低いことが報告されている<sup>316)</sup>。現在までに冠動脈疾患を有する患者の総死亡率あるいはICDによる適切作動の頻度について、性差に関する報告がいくつかあるが、一定の見解はない<sup>317), 318)</sup>。Lampertらは、冠動脈疾患を有しICDを植込んでいる男性340名、女性59名を対象として後ろ向きに検討したところ、生存率では性差を認めなかったが、男性が女性に比しICDの適切作動および頻回作動（elec-

trical storm）に頻度が高かったことを報告している<sup>317)</sup>（レベルC）。その理由として、男性の方が持続性単形性心室頻拍の既往を持つ例、電気生理学的検査にて心室頻拍/細動が誘発された例が多かったことより、不整脈基質の違いを示唆している<sup>318)</sup>。

しかし、冠動脈疾患を有する高リスク患者を対象にICDの突然死二次予防あるいは一次予防効果を検討した大規模臨床試験（Multicenter Unsustained Tachycardia Trial; MUSTT, Multicenter Automatic Defibrillator Trial-II; MADIT II）では、死亡率およびICDの適切作動ともに性差は認められなかった<sup>319) - 321)</sup>（レベルB）（表11）。

一方、非虚血性心筋症については生存率およびICDの適切作動には概ね性差がない。ChenらはICD治療を受けている非虚血性心筋症患者連続201例を後ろ向きに検討したところ、死亡率およびICDの適切作動とも性差を認めなかった<sup>322)</sup>（レベルC）。日本人非虚血性拡張型心筋症患者173例を対象とした検討でも、ICDの適切作動および頻回作動には性差を認めなかった<sup>323)</sup>（レベルC）。大規模臨床試験からは、非虚血性拡張型心筋症を対象にICDの突然死一次予防を検討したNon-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation（DEFINITE）にて、ICDの適切ショック作動には性差を認めなかったが、男性ではICD治療群が標準治療群より生存率が高かったことに比べ、女性ではICD治療群と標準治療群で生存率に差がなかった<sup>324)</sup>（レベルB）。また、対象例の55%が非虚血性心疾患であるSudden Cardiac Death in Heart Failure Trial（SCD-HeFT）のサブ解析によると総死亡は男性が女性に比し高かったが、ICD植込み例でみると総死亡に性差を認めなかった<sup>325)</sup>（レベルB）（表11）。

表11 大規模臨床試験の予後における性差

| 試験名 |                          | 対象患者 |       | エンドポイント             | ハザード比（95%信頼区間）                           |
|-----|--------------------------|------|-------|---------------------|------------------------------------------|
|     |                          | 全人数  | 女性（%） |                     |                                          |
| ICD | AVID <sup>319)</sup>     | 1016 | 21    | 死亡                  | 男性14.4% vs 女性15.5%                       |
|     | MUSTT <sup>321)</sup>    | 704  | 10    | 不整脈死または心静止          | （EPガイド治療群）<br>男性12% vs 女性9%, p = ns      |
|     | MADIT II <sup>320)</sup> | 1232 | 16    | 死亡                  | ICD有効性のハザード比<br>男性0.66 vs 女性0.57, p = ns |
|     | DEFINITE <sup>324)</sup> | 458  | 29    | 死亡                  | ICD有効性のハザード比<br>男性0.49 vs 女性1.14, p = ns |
|     | SCD-HeFT <sup>325)</sup> | 2521 | 23    | 死亡                  | ICD有効性のハザード比<br>男性0.73 vs 女性0.96, p = ns |
| CRT | CARE-HF <sup>327)</sup>  | 812  | 26    | 死亡または主要心血管イベントによる入院 | CRT有効性のハザード比<br>男性0.62 vs 女性0.64, p = ns |

AVID, Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators; MUSTT, Multicenter UnSustained Tachycardia Trial; MADIT II, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial- II; DEFINITE, Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation; SCD-HeFT, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial; CARE-HF, Cardiac Resynchronization-Heart Failure; NYHA, New York Heart Association

## ② CRT治療における性差

Bleekerらは、CRT治療を受けた173名の連続患者を対象としてCRTの反応性に関する性差を検討した結果を報告している。CRTの適応基準はNYHA心機能分類Ⅲ～Ⅳ度、左室駆出率 $\leq 35\%$ 、完全左脚ブロックを有する心不全患者である。21%の女性が含まれ、NYHA心機能分類や生活の質（Quality of life; QOL）、運動耐容能の改善について性差を認めず、生存率は1年後（男性86% vs 女性93%）および2年後（男性80% vs 女性84%）とも性差を認めなかった<sup>326)</sup>（レベルC）。

大規模臨床試験については、NYHAⅢ～Ⅳ度の心不全患者を対象としたCARE-HFによると、全死亡および心不全入院に対するCRTの効果には性差を認めなかった<sup>327)</sup>（レベルB）（表11）。

## 6 外科的治療

- 低左心機能ICM（EF $< 35\%$ ）に対するCABGに関しては報告が少ないが、在院死亡率に性差は認められない（レベルB）。
- 虚血性心筋症に対する左室形成術において女性は周術期死亡の有意な危険因子である（レベルB）。
- 大動脈弁置換術後、女性においてEFの改善がより顕著であると報告されているが、術後早期、遠隔期の生存率には性差を認めない（レベルB）。
- 慢性心不全の低左心機能に伴った機能性僧帽弁閉鎖不全に対する僧帽弁手術の術後早期、遠隔期の成績に性差は有意な影響を及ぼしていない（レベルC）。
- 開心術後心不全に対する左心補助人工心臓（LVAD）手術において女性は手術死亡の有意な危険因子である（レベルB）。
- 女性は拡張型心筋症に対するLVAD手術後の右心不全の有意な危険因子である（レベルB）。
- 心移植において、女性レシピエントであることは10年生存率の有意危険因子である（レベルB）。
- 心移植において、女性ドナーであることは移植後死亡の有意な危険因子である（レベルC）。

血中エストロゲン濃度の低下は、内皮細胞の障害、炎症性サイトカインの増加を引き起こす。これらにより人工心臓、心停止を伴う心臓手術において虚血再灌流傷害が増悪し手術成績に影響すると考えられている<sup>328)</sup>。心不全に対する外科治療としては低心機能心に対するCABG、大動脈弁置換術、僧帽弁輪形成術（mitral an-

nuloplasty; MAP）、左室形成術、左心補助人工心臓（left ventricular assist device; LVAD）、そして心移植がある。

### 1 虚血性心筋症（ICM）に対するCABG

CABG Patch trialの900名のデータを元に解析した研究によると、EF $< 35\%$ のICMに対するCABGの周術期死亡率は、術前心不全症状のある症例や再手術症例では有意に高いが、性差の影響は受けていない（男性5.93% vs 女性3.55%,  $p = 0.257$ ）。またこの研究では術後入院期間も性差の影響を受けていない<sup>329)</sup>。EF $< 20\%$ のICMに対する210名のCABGの解析においても、周術期死亡率に性差の影響はない<sup>330)</sup>。しかしながら中期遠隔期成績においては、EF $< 30\%$ の115症例に対するCABGの中期遠隔期の死亡率に関して、女性は有意な危険因子であった<sup>331)</sup>。

### 2 虚血性心筋症に対する左室形成術

米国胸部外科学会のデータベースの解析によると約2年間に731名に対して左室形成術が行われ、その周術期死亡率は9.3%であったが、女性は周術期死亡の有意な危険因子であった（補正オッズ比1.61）<sup>332)</sup>。International registry of left ventricular volume reduction による568例での検討では、左室形成術の心事故回避生存率に性差を認めていない<sup>333)</sup>。

### 3 慢性低左心機能症例に対する大動脈弁手術

心不全を伴った重症大動脈弁狭窄症は内科的治療では予後は2年以下であり、手術（大動脈弁置換術）の適応であるが、左心機能の低下した症例の手術リスクは高い。416例の低心機能（LVEF $< 40\%$ ）症例に対する大動脈弁置換術の解析では、女性であることは術後院内死亡の有意な危険因子ではなかった<sup>334)</sup>。EF $< 35\%$ 、大動脈弁の平均圧較差 $< 30\text{mmHg}$ の52症例の手術成績を検討した報告によると術後、女性においてEFはより顕著に改善を示したが、周術期死亡率は21%、3年の累積生存率は61%であり、ともに性差の影響を受けなかった<sup>335)</sup>。大動脈弁置換術後、女性においてEFの改善がより顕著であることは他でも報告されており左室の圧負荷に対する順応に性差があると考えられている<sup>336)</sup>。

### 4 慢性低左心機能症例に対する僧帽弁手術

通常の僧帽弁手術後の死亡率に性差が有意に関与することは米国胸部外科学会のデータベースにおける



24,977名の解析から明らかになっている。術後院内死亡は、女性が男性より高いが、年齢の進行とともにその差は減少していくと報告されている<sup>328)</sup>。EF<30%の低左心機能症例66例の機能性僧帽弁閉鎖不全に対する僧帽弁形成術の検討では術後早期、遠隔期の成績に性差を認めていない<sup>337)</sup>。

## 5 急性、慢性心不全に対するLVAD手術

開心術後のショックに対するLVAD手術の成績に関しては、米国胸部外科学会の10年間のデータベースによると5,735名の患者にLVADが使われ、54.1%が生存退院したが、女性は手術死亡の有意な危険因子であった（オッズ比1.49）<sup>338)</sup>。

慢性拡張型心筋症に対するLVAD手術においては術後の右心不全は死亡原因となり得る合併症である。266例のLVAD手術において女性は術後右心不全発症の有意な危険因子であり、クリーブランドクリニックにおける245症例での検討でも女性は術後右心不全発症の有意な危険因子であった（オッズ比4.5）<sup>339), 340)</sup>。感染はLVAD術後合併症として予後に関与する重要な因子であるが、214例の埋込型LVADにおける検討では女性は術後敗血症の有意な危険因子ではなかった<sup>341)</sup>。

## 6 心移植

The Transplant Research Databaseでの1,251症例での解析では女性レシピエントであることは術後1年目以降の免疫拒絶の有意な危険因子であった<sup>342)</sup>。そして国際心肺移植学会のレジストリーでは女性レシピエントであることは10年生存率の有意な危険因子であった<sup>343)</sup>（レベルB）。

ドナーとレシピエントの組み合わせについて性差が影響することが知られている。女性のドナーからの移植心は移植後の血管病変を起こしやすいといわれており、最近の報告では女性から女性への移植が最もそのリスクが高い<sup>344)</sup>。スタンフォード大学での869症例での検討では、男性ドナーに比べて女性ドナーからの移植は男性レシピエントの1年、5年、10年の生存率を有意に低くするが、ドナーの性差は女性レシピエントの生存率には影響しない。また女性ドナーは移植後死亡の独立した有意な危険因子であった<sup>345)</sup>（レベルC）。

## V 心筋症

### 1 肥大型心筋症

- 肥大型心筋症の有病率は男性の方が女性より高い（レベルB）。
- 肥大型心筋症の女性の死亡率は男性と変わらない。しかし、女性の方が心不全、脳卒中等心不全に関連する死亡が男性より多い（レベルB）。
- 女性の発症年齢は男性より高齢であり、発症時の自覚症状は女性の方が強い（レベルB）。
- 肥大型心筋症において異常Q波は、男性より女性に多くみられる。心房細動や心室性頻拍の合併率は男女の違いはない（レベルB）。
- 心室中隔基部がS字型に張り出しているタイプの肥大型心筋症は、高血圧を合併した女性に多い（レベルB）。
- 左室流出路狭窄の合併頻度および、左室流出路圧較差の程度は女性の方が高い（レベルB）。

### 1 有病率、予後、診断について

肥大型心筋症（hypertrophic cardiomyopathy; HCM）の有病率に関しては、人口10万人あたりおよそ200名程度と考えられ<sup>346)</sup>、男女比は、1.2～2.9倍と男性に多いが<sup>347)～350)</sup>、25歳以上では性差はないという報告もある<sup>350)</sup>。1999年の厚生省心筋症調査研究班の調査では全体の男女比は2.3倍で、特に30歳以降では年齢とともに男女比の増加傾向がみられた<sup>351)</sup>。これまで心筋サルコメア関連蛋白等100以上の遺伝子変異が報告されているが、有病率の男女差は説明できない。

また、国内2,155例の追跡調査で、5年生存率は86%、年間死亡率は2.2～3.0%と報告されたが死亡率に性差を認めなかった<sup>352)</sup>。欧米では、突然死に性差がないとする報告や<sup>353)</sup>女性の死亡率が男性よりも高いとする報告がある<sup>354)</sup>。主な死因として突然死、心不全増悪、心房細動に伴う塞栓症等が挙げられる。しかし、心不全の重症化あるいは心不全・脳卒中死に関しては、女性のリスクは男性に比べ50%高く、50歳を過ぎるとさらに顕著となる<sup>355)</sup>。予後不良な拡張相への移行は、男女比1.4～1.6倍と男性に多い<sup>355), 356)</sup>。予後良好とされる心尖部肥大型心筋症は、男女比2.9～3.0倍と男性に多いとされ



る<sup>357), 358)</sup>。HCMの6%に脳梗塞を含む塞栓症を合併し、その9割に心房細動ないし発作性心房細動が存在していたとの報告があるが、塞栓症の発症は、男性4.5%、女性7.5%と女性に多かった<sup>359)</sup>。

HCM患者の初診時の平均年齢は、男性36～38歳に対し女性45～47歳と女性の方が高齢で<sup>352), 353)</sup>、息切れ、胸痛、倦怠感、ふらつき、動悸の等の自覚症状は女性の方が強いという報告が多い<sup>350), 352), 353)</sup>。女性のHCM発症年齢が高いのには、エストロゲンの作用が関与しており、50歳以上で特に予後が悪化するの、閉経の影響という意見もある<sup>353)</sup>。

HCMの大部分で何らかの心電図異常が見られ、異常Q波は男性5.8%に対し、女性28.6%と女性に高頻度に認められるという報告がある<sup>360)</sup>。心房細動<sup>361)</sup>や非持続性心室性不整脈<sup>362)</sup>の合併に性差は認められない。

心エコー検査では女性では加齢に伴って壁厚の減少が観察されるという報告がある<sup>363)</sup>。心室中隔基部がS字型に張り出しているタイプは、高血圧を合併した高齢女性に多く、遺伝子変異は13%にしか認めないことから<sup>364)</sup>、HCMと異なった病態を見ている可能性がある。また、男性のHCMではアンドロゲン受容体遺伝子の変異が左室肥大に関連しているという報告もある<sup>365)</sup>。30 mmHg以上の左室流出路狭窄を合併する頻度は、男性23～73%に対し、女性37～82%とやや女性に多い<sup>353), 354)</sup>。初診時の左室流出路圧較差も男性42～58 mmHgに対し、女性54～62 mmHgと有意に女性の方が高い<sup>353), 354)</sup>という報告がある。しかし、運動負荷によって誘発される流出路狭窄に性差は認められない<sup>366)</sup>。

## 2 治療について

妊娠に関しては、重症例に関しては、慎重な管理を要する（「肥大型心筋症の診療に関するガイドライン」（2007年改訂版）<sup>367)</sup>参照）。β遮断薬やアミオダロンの使用頻度に関して男女差は認められず、また、効果に関する性差の報告はない。

閉塞性肥大型心筋症に対する治療である心室中隔心筋切除術の効果について、男女の違いがあるかどうかは一定の見解がない。効果に性差はないという報告と<sup>368)</sup>、その術後の長期予後は、女性の方が悪いという報告がある<sup>369)</sup>。後者は、手術時の状態が女性の方がより重症であった可能性がある。経皮的な中隔心筋焼灼術（percutaneous transluminal septal myocardial ablation; PTSM）は、症例によっては手術療法にも匹敵するが、その適応や効果についての性差は不明である。DDDペースメーカーおよびICDの適応や有効性に関しても性差

は不明である。

## 2 拡張型心筋症

- 拡張型心筋症の有病率は60歳代にピークがあり、男女比は2.6:1と男性に多い（レベルB）。
- 拡張型心筋症の生命予後に明らかな性差はない（レベルB）。

### 1 有病率と予後、症状について

拡張型心筋症（dilated cardiomyopathy; DCM）の有病率について、我が国での1998年の統計の年齢別推定有病率は60歳代にピークがあり、男女比は2.6:1と男性に多い<sup>351)</sup>。

拡張型心筋症の生命予後は、ACE阻害薬やβ遮断薬の処方増加に伴い改善してきている。我が国での5年生存率が1989年以前では60%前後であるが、1990年以降は80%以上に改善している<sup>370), 371)</sup>。生命予後に関する性差の報告は少なく、予後不良因子として海外では男性を挙げている報告<sup>372)</sup>もあるが、我が国では明らかな性差は見当たらない<sup>373)</sup>。

DCMと診断された男性238名、女性65名の自覚症状を比較した検討では、女性の方が自覚症状が強かった（NYHA 3度以上の頻度：男性39% vs 女性48%、 $p < 0.05$ ）<sup>374)</sup>。一般に慢性心不全患者で、女性は男性に比べて運動耐容能が劣るため労作時の息切れ、全身倦怠感等の心不全症状を訴えやすいと考えられる<sup>375)</sup>。

### 2 治療について

現時点では、すべての心不全に関する臨床試験が性差からの結果の相違をエンドポイントにしていないため、治療に関しての男女差は不明である。また拡張型心筋症に限っての臨床試験も数が少なく性差の詳細は不明である（多くの大規模臨床試験では左室駆出率<35%ないしは<40%に限定しており、心不全の原疾患はDCMに限定されていない）。この2つの理由から、DCM症例に限っての治療に関する性差を示すエビデンスは、現時点では存在しない。

## 3 二次性心筋症

- 原発性アミロイドーシスに対する通常の化学療法は、女性で奏効率が高く生存期間が長い（レベルC）。
- 原発性アミロイドーシスに対する心移植後の予後は、男性の方が良い（レベルB）。

- 老人性アミロイドーシスの頻度は、女性の方が高い（レベルB）。
- 家族性アミロイドーシスは、女性の方が重篤化しにくい（レベルC）。
- ファブリー病の女性のヘテロ接合体は、男性の半接合体に比べて、心肥大の発症時期は遅く、進行も遅い（レベルB）。
- 女性は、より容易にアルコール性心筋症を発症しやすい（レベルB）。
- 心サルコイドーシスは、女性に多い（レベルB）。
- 糖尿病に伴う心肥大・心機能低下は女性において頻度が高い（レベルB）。
- 甲状腺機能亢進症に伴う心機能障害は、男性で頻度が高い（レベルC）。
- 若年性関節リウマチに心疾患が合併する頻度は男性が高い（レベルC）。
- アントラサイクリンによる心筋障害は、女性で頻度が高く、使用薬剤や使用量についての注意を要する（レベルB）。
- 周産期心筋症では、心エコーによる心機能評価が予後の予測に有用であり、心機能が改善しない例では母子の予後はともに悪い（レベルC）。

本稿で取り扱う範囲は、2006年のAHAのガイドライン<sup>376)</sup>で示された二次性心筋症に周産期心筋症を加えたものである。すなわち、様々な全身性疾患（他臓器疾患）に伴って生じた心筋障害とする。これは以前の分類では、特定心筋症とされてきたグループである。広範な領域にわたるが、性差を取り上げた研究は多くはない。適切な文献がなかった領域は取り上げていない。これらの文献の多くは観察研究であり、発症頻度や予後について述べられたものである。治療に関する性差を扱った文献は少ない。したがって、エビデンスも発症頻度や予後に関するものが多い。

## 1

## 浸潤性疾患に伴う二次性心筋症 (アミロイドーシス)

### ① 原発性アミロイドーシス

原発性アミロイドーシスに対して通常の化学療法を行った場合には、女性で奏効率が高く（奏効率：男性50% vs 女性71%）、生存期間も長い（生存期間中央値：男性8か月 vs 女性37か月）<sup>377)</sup>（レベルC）。原発性アミロイドーシスに対して心移植を行った場合に、女性の予後は悪い<sup>378)</sup>。1年生存率は男性で84%であったが、女性

で64%であった。

### ② 老人性アミロイドーシス

高齢者で心筋にアミロイドが沈着する老人性アミロイドーシスは、心房細動や心不全の原因になる。剖検例についての検討では女性の方が老人性のアミロイド沈着の頻度が高い<sup>379), 380)</sup>（レベルB）。一方、心不全で入院となった老人性アミロイドーシスの検討では男性例が多く<sup>381)</sup>、心不全発症に至る率は男性が高い可能性がある。

### ③ 家族性アミロイドーシス

家族性アミロイドーシスの家系内で比較すると、心エコー上の重症度は女性の方が軽い<sup>382)</sup>（レベルC）。この差は閉経後には失われ、女性ホルモンの関与が想定される。

## 2

## 蓄積性疾患に伴う二次性心筋症

ファブリー病は伴性劣性遺伝をとるとされてきた。しかし、女性のヘテロ接合体においても心ファブリー病を発症することより、X染色体遺伝であることが判明した<sup>383)–385)</sup>。しかし、女性のヘテロ接合体は、男性の半接合体に比べて、心肥大の発症時期は遅く、進行も遅いとされている<sup>383)–385)</sup>（レベルB）。

最近ファブリー病に対して、酵素補充療法が行われるようになった。少数例の検討しかなくないが、男性においても<sup>386)</sup>、女性においても<sup>387)</sup>、酵素補充療法には心肥大を抑制する効果が認められた（レベルC）。

## 3

## 中毒による二次性心筋症

女性は、男性よりもアルコール性心筋症を来す閾値が低く、短期間の飲酒でアルコール性心筋症にかかりやすい<sup>388), 389)</sup>（レベルB）。また、男女ともにアルコール摂取量と心筋障害の程度は比例するが、女性では男性に比してアルコール摂取量と心筋障害の程度の相関性がより顕著となる<sup>389)</sup>（レベルC）。

## 4

## 炎症性疾患に伴う二次性心筋症

心サルコイドーシスは、我が国においては中年以降の女性に多いということが報告されている<sup>390)–393)</sup>（レベルB）。しかし、この性差は、人種によって異なり、白人においては心サルコイドーシス発症の性差は認められない<sup>390)</sup>。

治療にはステロイドが使用される。ステロイド使用後の予後の性差は認められなかった<sup>394)</sup>（レベルC）。

## 5 内分泌疾患に伴う二次性心筋症

### ① 糖尿病

疫学的な検討からは、糖尿病患者では心肥大・心機能低下が認められるが、これは女性で頻度が高い<sup>395), 396)</sup> (レベルB)。1型糖尿病患者において、女性では早期から心肥大を認める<sup>395)</sup>。2型糖尿病患者においても、女性ではより若い時期から心肥大が生じる<sup>396)</sup>。

### ② 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症に心機能障害・心不全を合併することがある。男性に多いということが報告されている<sup>397)</sup> (レベルC)。心機能障害が遷延するものも男性で多い。

一方、甲状腺機能亢進症は発作性心房細動の背景疾患となることが知られている。心房細動の背景疾患としての甲状腺機能亢進症の頻度は女性で多い<sup>398)</sup>。

## 6 自己免疫疾患に伴う二次性心筋症

多くの自己免疫疾患の発症率は女性で高い。しかし、若年性関節リウマチに、心膜炎、心筋炎を合併する頻度は男性が高い<sup>399)</sup> (レベルC)。

## 7 抗がん剤による二次性心筋症

アントラサイクリンの使用によって心筋障害が発生することが知られている。小児期にアントラサイクリンによる治療を受けた場合には、成人してから心筋障害が発生することがある。中年以降の乳がんにおけるアントラサイクリン治療も、心筋障害を発生させることがある<sup>400)</sup>。心筋症発症の予測因子としては、アントラサイクリンの総使用量、女性であることが挙げられる<sup>401) - 404)</sup> (レベルB)。アントラサイクリン系以外の抗がん薬でも心筋障害を来し得るが、これも女性が多い<sup>404)</sup>。一方、抗がん薬投与に伴う無症候性の心筋障害の頻度は男性に多いとする報告もある<sup>405)</sup>。使用薬剤を変更したり、投与量を調節したりすることによってこれらの性差による影響が少なくなる可能性がある<sup>406), 407)</sup>。

## 8 周産期心筋症

妊娠中または産後に心筋が障害されることがあり、周産期心筋症 (peripartum cardiomyopathy; PPCM, 産褥心筋症) と呼ばれるが原因はわかっていない。

PPCM患者で心拡大が継続した人では予後が悪く、次回妊娠でも永続的に心機能が悪化する可能性が高いことが報告されている<sup>408), 409)</sup>。さらに、高齢、多産婦、双胎、

高血圧のある妊婦に心筋症のリスクがあることも示唆された<sup>409)</sup>。PPCMの患者44名を対象に次回妊娠における、母児の影響を検討した研究では、左心機能の改善のなかった群では母児の予後が不良であり、児は早産傾向で、また、流産率も高かった。

妊娠前に拡張型心筋症の既往を有していた妊産婦8例 (DCM群) と、妊娠中または分娩後5か月以内に心筋症を発症し周産期心筋症と診断された女性23例 (PPCM群) を比較したレトロスペクティブ研究では、児のアウトカムは2群とも全般に良好であったが、平均12か月後における母体アウトカムはPPCM群で有意に不良であった<sup>410)</sup>。

## 4 たこつぼ型心筋症

- たこつぼ型心筋症の有病率は閉経後の女性に多い (レベルB)。
- たこつぼ型心筋症の誘因として精神的・肉体的苦痛が前駆することが多いが、女性では精神的ストレスの関与が多く、男性では肉体的ストレスの関与が多い傾向がある (レベルC)。

たこつぼ型心筋症は、1990年に佐藤ら<sup>411)</sup>がはじめて報告して以来、我が国からの報告が突出している。性差からみた本疾患の最大の特徴は、男性と比べて閉経後の女性に圧倒的に多く、何らかの精神的・肉体的ストレスが前駆している症例が多いということである。欧米では2003年のDesmetら<sup>412)</sup>の報告からであるが、その成因にも関連してBroken heart syndrome, Stress-induced cardiomyopathyとの名称で報告され、日本人以外にも起こり得る病態として認知されつつある。

## 1 有病率、誘因、予後について

2000年に行われた特発性心筋症研究班の多施設全国アンケート調査での有病率は、急性心筋梗塞を疑い緊急冠動脈造影を施行した症例の平均2.3% (0.3~6.25%) であった<sup>413)</sup>。欧米の報告では、心電図でST上昇を伴い急性冠症候群を疑われた症例の1.5~2.2%以内で発症していた<sup>414), 415)</sup>。男女比に関しては、我が国のTsuchihashiらが報告した多施設集積された88例の報告では、男女比は1:6.3で女性に明らかに多く<sup>416)</sup>、欧米の報告でも閉経女性の比率が圧倒的に多かった (82~100%)<sup>414), 415)</sup>。特発性心筋症研究班の多施設全国アンケート調査466例の検討では、発症年齢に男女差は認められていない<sup>413)</sup>。欧米でも、DonohueらがPubMedから検索した185例の



報告では、男女の発症年齢は男性64.9歳、女性67.9歳で男女差は認められなかった<sup>417)</sup>。

たこつば型心筋症の誘因として精神的・肉体的苦痛が多いが、明確な誘因が指摘できないものも30%程度ある<sup>414), 417), 418)</sup>。我が国の報告では、精神的ストレスの関与は男性15% (2/13名) に対し女性44% (28/63名) と女性優位であり、逆に手術等の医療行為や事故による肉体的ストレスは男性53% (7/13名)、女性32% (20/63名) と男性に多い傾向を認めた<sup>413)</sup>。

たこつば型心筋症の死亡率、および再発における男女差は不明である。我が国および欧米の報告では、院内死亡率は1～8%と低く、再発率は2～10%である<sup>414) - 416), 418) - 420)</sup>。2002年の全国アンケート調査 (79施設) で618例中死亡は25例 (4.45%) で、重症後遺症 (心室瘤、完全房室ブロック、心不全再発) は8例 (1.3%) にみられた。また、過去10年間で、論文に記載された死亡例は40例あり、死因の中で心臓に関連するものでは心破裂が6例と最も多かった。死亡を含めた院内における心事故に性差が寄与することはなかった<sup>417)</sup>。また、予後に性差が存在するか否かは不明である。

## VI 弁膜症

- 大動脈弁狭窄症の発症頻度は男性が高いが、75歳以上の高齢者に限局すると、女性の方が高い (レベルB)。
- 大動脈弁閉鎖不全症の発症頻度は男性が高い (レベルB)。
- 大動脈弁置換術後10年生存率は女性の方が低い (レベルB)。
- 僧帽弁狭窄症は女性に多い (レベルB)。
- 重度僧帽弁閉鎖不全症において女性は男性より死亡率が高く、手術を受ける割合が低い (レベルB)。

心臓弁膜症の性差に関してエビデンスを基礎としたガイドラインに関しては、「心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン」<sup>21)</sup>、「弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン」<sup>421)</sup>、「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」<sup>103)</sup>が出版されているが、その他に様々な注意点がある。

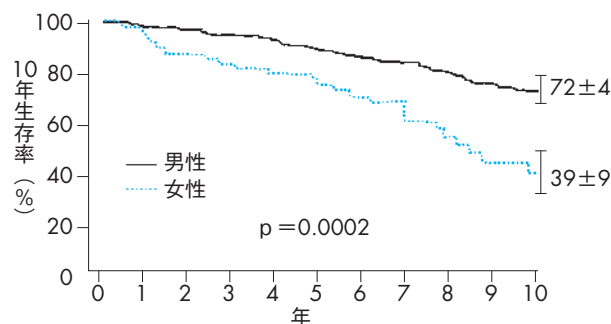
## 1 大動脈弁狭窄症 (AS)

リウマチ性・変性性・先天性の主に3つの原因により出現する。米国の65歳以上5,201名の心エコー結果で、男性は大動脈弁の変性/狭窄の独立した危険因子であった (オッズ比2.03)。しかし75歳以上の高齢者に限局すると、女性の方がAS発症率が高かった<sup>422)</sup> (レベルB)。これは女性の平均寿命が長いこと、変性から狭窄へ進行する期間も長くなることが影響していると考えられる。先天性の原因のほとんどは二尖弁であり、男性に多い (男女比3:1～4:1)<sup>423)</sup>。ASにおいて同じ大動脈弁輪径では、男性の方が左室の拡張末期容積や左室重量が大きく、女性の方が左室駆出率が高い<sup>424)</sup>。しかし、体表面積 (BSA) で補正するとこの差はなくなるという報告もある<sup>425)</sup>。ASに対する大動脈弁置換術の5年生存率は男女同等である<sup>425)</sup>。

## 2 大動脈弁閉鎖不全症 (AR)

フラミンガム研究によると、男性1,696名、女性1,893名を対象にした心エコー検査で、trace以上のARを認めたのは男性13%、女性8.5%であり、AS同様ARにおいても男性はARの独立した寄与因子である (オッズ比1.6) と報告している<sup>426)</sup> (レベルB)。しかし、大動脈弁置換術後10年生存率は女性の方が悪い (72±4% vs 39±9%) (図19)<sup>427)</sup> (レベルB)。この原因として、女性は体格が小さく、左室内腔径が手術適応数値に達することがほとんどなく、胸部症状が出現してから手術が行われるため、手術時期が遅れることが影響していると考えられる。女性においてARを評価する際には、左室内腔径をBSAで補正し、体格の小さな場合は早めの手術を考慮することが推奨される。上行大動脈拡大に伴うARに

図19 重症ARに対する大動脈弁置換術の長期予後



文献427より改変



においては弁尖の器質的変化は著明でないことが多く、拡大した大動脈基部を正常サイズの人工血管に置換することにより、自己弁を温存し、人工弁を使用しない外科治療が可能となっている。自己弁温存手術は若い女性にとってより利点の大きい治療法である。

### 3 僧帽弁狭窄症 (MS)

以前はリウマチ性が多かったが、リウマチ熱が激減したことと高齢化に伴い、非リウマチ性が原因のMSが増加している。MSの頻度は女性に多く、約2/3の症例が女性である<sup>428)</sup>。若年女性においては、妊娠時に初めて胸部症状の症状出現を認めることがある。高齢女性は活動が落ちているため胸部症状が出にくく、運動負荷心エコー等で運動耐用能を評価することがMS重症度判定に有用である<sup>31)</sup>。

### 4 僧帽弁閉鎖不全症 (MR)

MRの原因の1つである僧帽弁逸脱症 (MVP) は、フラミンガム研究では女性に多いと報告されているが (男性2.1% vs 女性2.7%)<sup>429)</sup> (レベルB)、男性の方が多いという報告もある (男性0.7% vs 女性0.4%)<sup>430)</sup> (レベルB)。MVPは若年女性に多く認め、加齢とともに頻度が減少するといわれている。これは若年女性にはやせが多く、胸腔前後径が狭いため心臓が前後に圧迫されることにより、僧帽弁逸脱の所見を呈することがあることが影響している可能性がある。フラミンガム研究は、MRの発症頻度は男女同等と報告している<sup>422)</sup>。メイヨークリニックの心エコーでMVPと診断された女性4,461名、男性3,768名の予後調査では、MRの重症度と関係なく、女性は左室内腔径・左房径が男性より小さいが、BSAで補正すると男性より大きくなった。重度MR患者の手術を受ける割合は女性が低く (女性52% vs 男性60%)、MRを伴わない、もしくは軽度MRのMVP患者の15年生存率は女性の方が男性より高いが、重度MRのMVP患者の15年生存率は女性の方が低かった (女性60% vs 男性68%)<sup>431)</sup> (レベルB)。アメリカ胸部外科学会の僧帽弁形成術/置換術を施行した24,977名の解析では、40～59歳のperimenopauseの女性は同年齢の男性に比べ、2.5倍も周術期死亡率が高く、その差は加齢とともに減少すると報告しているが<sup>432)</sup>、その機序については不明である。女性の左室内腔径は過小評価されている恐れがあり、このことがMVP診断後の女性の手術率が低く、死亡率が高いことに影響を与えている可能性があるた

め、女性のMR患者に対しては、身体サイズを考慮するとともに逆流量を測定し手術適応について慎重に検討する必要がある。近年MRに対する術式は僧帽弁置換術から僧帽弁形成術へと変わってきている。この治療はワルファリン内服継続の必要がなく、妊娠可能な若い女性にとってより利点の大きい治療法といえる。

### 5 人工弁

性差医学と関連する人工弁の選択についてはガイドラインが出版されている<sup>421)</sup>。

### 6 抗凝固療法

妊娠中も含めた抗凝固療法に関してガイドラインが出版されている<sup>21), 103)</sup>。

## VII 不整脈

- QT延長症候群の心事故は、男性では小児期に多いが (特にLQT1)、女性では思春期以降にも発生するため $\beta$ 遮断薬の継続投与が必要である (クラスI, レベルB)。
- 心房細動は男性に多く発症する (レベルB)。女性では脳梗塞の合併やワルファリンによる出血の合併症が多い (レベルB)。
- 女性の心房細動患者は男性に比し高齢で、動悸や疲労感等の症状を訴える場合が多く、生活の質 (QOL) が低い (レベルB)。
- 心房細動患者の冠動脈疾患の合併は男性に多く<sup>433), 434)</sup>、高血圧、弁膜症、甲状腺機能異常、左室収縮能の保たれた心不全の合併頻度は女性の方が男性より高い (レベルB)。
- Brugada症候群は圧倒的に男性に多く (レベルB)、失神や突然死の頻度が高い (レベルC)。

不整脈にみられる性差は、発生頻度の違いだけでなく、背景にある病態、自覚症状、誘因や危険因子、診断や治療、そして予後にも認められる<sup>435)</sup>。本ガイドラインでは、主としてQT延長症候群、心房細動、Brugada症候群について解説する。

## 1 QT延長症候群

先天性QT延長症候群は思春期までは、男女間の患者発生率に差を認めないが、思春期を境に男性患者が激減し、女性患者の割合が増加する<sup>436)</sup>（レベルB）。遺伝子型別に解析すると、小児期にはLQT1の男児は女児に比し心事故の発生率が有意に高かったが、LQT2とLQT3では有意な性差を認めなかった<sup>436), 437)</sup>（レベルC）。β遮断薬は小児期の心停止や突然死のリスクを有意に減少した<sup>438), 439)</sup>。したがって男性の先天性QT延長症候群、特にLQT1患者に対しては、小児期にはβ遮断薬を投与し慎重な経過観察が必要である（クラスI，レベルC）。しかし、思春期以降にはテストステロンの作用によりQT時間は短縮し、同時に不整脈も起こりにくくなる<sup>439), 440)</sup>。

これに対し、女性の先天性QT延長症候群患者は、思春期以降もQT時間の延長が持続し、心事故の発生が継続して起こるため、生涯を通して慎重な経過観察が必要である<sup>436), 440)</sup>（レベルB）。またLQT2の妊婦では、妊娠中よりもむしろ出産後9か月以内に心事故が多く発生し、β遮断薬内服で出産後の心事故の発生は抑制される<sup>441)</sup>。したがってQT延長症候群の女性患者、特にLQT2の患者は妊娠中のみでなく出産後も継続してβ遮断薬を内服する必要がある（クラスI，レベルB）。

二次性QT延長症候群の頻度は、抗不整脈薬起因性<sup>442)～445)</sup>、抗不整脈薬以外の薬剤性<sup>446)～449)</sup>、徐脈性<sup>450)</sup>のいずれの場合も7：3の割合で女性の方が男性より多い（レベルB）。したがって、女性にQT延長作用のある薬剤を投与する際には、QT時間のモニタリングを頻繁に行うと同時に、徐脈の合併や血清カリウム値の低下に留意する必要がある。

## 2 心房細動

心房細動は加齢とともに増加するが、いずれの年齢でも女性より男性に多く発症する<sup>451)～453)</sup>（レベルB）。日本循環器学会疫学的調査によると、我が国における心房細動の罹患率は、男性は女性の約3倍（1.35% vs 0.43%）である<sup>452)</sup>。心房細動の臨床像には明らかな性差が存在し、女性の心房細動患者は男性に比し高齢で、動悸や疲労感等の症状を訴える場合が多く、生活の質（QOL）が低い<sup>433), 434)</sup>（レベルB）。また、冠動脈疾患の合併は男性に多く<sup>433), 434)</sup>（レベルB）、高血圧、弁膜症、甲状腺機能異常、左室収縮能の保たれた心不全の合併頻度は女性

の方が男性より高い（レベルB）。

心房細動の治療には、抗不整脈薬を用いて洞調律を維持するリズムコントロールと、心拍数の調整のみを行うレートコントロールがある。欧米の大規模研究によると、リズムコントロール群とレートコントロール群の間で生命予後には統計学的有意差が認められなかった<sup>454)～457)</sup>（レベルA）。一方、RACE（Rate Control Versus Electrical Cardioversion）studyを男女別に検討すると、男性では両治療間で予後に差はないが、女性ではリズムコントロールよりレートコントロール群の方が予後良好であった<sup>458)</sup>（レベルB）。特に女性患者のリズムコントロール群では、心血管死、心不全、血栓塞栓症、抗不整脈薬の重大な副作用の合併が多く認められた。しかしこれらの合併症は男性では両治療群間に差を認めなかった。日本のJ-RHYTHM（Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation）Study<sup>459)</sup>では、発作性心房細動はリズムコントロールの方がレートコントロールより有意に予後良好であったが、この傾向は男性にのみ認められ、女性では両治療群間に差は認められなかった（レベルB）。

抗凝固療法を行っていない場合の脳梗塞の合併頻度は女性が男性より高率である<sup>433), 460)</sup>（レベルB）。またワルファリン内服下の重大な出血の合併頻度は女性が男性より3.35倍高い<sup>434)</sup>（レベルB）。したがって、女性の心房細動患者では、レートコントロールを選択することが推奨され、ワルファリンを用いた抗凝固療法を厳密に行う必要がある。ワルファリン投与下にはPT-INRのモニタリングを注意深く行い、過剰投与による出血の危険性を回避する努力が必要である。また女性患者に抗不整脈薬を投与する際には、QT時間の延長や催不整脈作用の発現に留意する必要がある。

妊娠・出産時の心房細動の治療に関しては、「心房細動治療（薬物）ガイドライン」<sup>461)</sup>を参照されたい。妊娠中は、ジゴキシン、β遮断薬、ジヒドロピリジン系以外のCaチャネル遮断薬によるレートコントロールが推奨され<sup>462)</sup>、やむを得ず抗不整脈薬を用いて除細動を行う場合は、キニジン、プロカインアミド、ピルジカイニドのいずれかを使用する。また、妊娠経過を通して抗凝固療法が必要となる。なお、妊娠中の電氣的除細動は安全とされている<sup>463)</sup>。

## 3 Brugada症候群

Brugada症候群は圧倒的に男性に多い不整脈である（男女比8：1～9：1）<sup>464)～467)</sup>（レベルB）。本症候群の一

部にはNaチャンネルをコードする遺伝子SCN5Aの変異が同定されているが、同じSCN5Aの変異を有していても、表現形として男性ではBrugada症候群が、女性では孤立性伝導障害が現れるという報告がある<sup>468)</sup>。

Brugada症候群の臨床像や危険因子、予後にも性差が存在する<sup>469)</sup>。男性患者は女性に比し失神や突然死の頻度が高く、予後も不良である（レベルC）。男性では従来からの危険因子（有症候、type 1心電図、心室細動の誘発）が予後予測因子となるのに対し、女性ではむしろ伝導障害（PQ時間やQRS時間延長）が予後予測因子となる。

#### 4 その他の不整脈

特発性心室頻拍の発生頻度には明らかな性差が認められる<sup>470)</sup>。左室起源のペラパミル感受性特発性心室頻拍は若年男性に頻発し（男女比3.4:1.0）（レベルB）。右室流出路起源の特発性心室頻拍は男性より女性に多い傾向がある（男女比1:2）（レベルB）。房室ブロックの中ではヒス束内ブロック（BHブロック）は女性に、ヒス束下ブロック（HVブロック）は男性に多い傾向にある<sup>471), 472)</sup>（レベルC）。不適切洞性頻拍（inappropriate sinus tachycardia）は若年女性に多く<sup>473) - 475)</sup>（レベルC）。房室結節回帰性頻拍も女性に多い（男女比1:2）<sup>476) - 478)</sup>（レベルC）。一方、上室性頻拍<sup>478), 479)</sup>に対して施行したカテーテルアブレーションの成功率、合併症および再発率には男女差は認められないが、心房細動に対するアブレーションの重大な合併症は、男性より女性で高率に認められた<sup>480)</sup>（レベルB）。

## VIII

### その他の心臓疾患（感染性心内膜炎・心臓腫瘍・心筋炎・心膜疾患）

- 感染性心内膜炎で塞栓症発症および1年死亡率が高いことの予測因子として、女性であることが挙げられている（レベルC）。
- 原発性心臓腫瘍の頻度はまれではあるが、その半数近くを心臓粘液腫が占め、心臓粘液腫症例は一般に中年女性に好発するとされる（レベルC）。
- 心臓粘液腫の約10%にカーニー複合疾患（Carney complex）と呼ばれる常染色体優性遺伝性のCushing症候群が存在する。その頻度に男女差はないとする説と、女性に頻度が多いとする説がある。

カーニー複合疾患の中には、PRKAR1A遺伝子の変異により精子の正常な成熟が妨げられた家族性の男性不妊症例もみられる（レベルC）。

- 心外膜炎の主な原因疾患の全身性自己免疫疾患、乳がんは元来女性の罹患率が高いため、心外膜炎の罹患患者も女性が多い（レベルB）。

Duke診断基準に基づき感染性心内膜炎と診断された症例を対象に、感染性心内膜炎における塞栓症の危険度と1年死亡率の予測因子を解析評価した結果の報告がある。それによると、疣腫径が15mm以上、高齢、女性、血清クレアチニン値2mg/L以上、起炎菌が黄色ブドウ球菌（S aureus）、中等度もしくは重症のうっ血性心不全の合併があることが、塞栓症発症および1年死亡率が高いことの予測因子とされている<sup>481)</sup>。

心臓腫瘍は、原発性腫瘍と他臓器から心臓への転移性腫瘍の2つに分類されるが、原発性腫瘍はまれである<sup>482)</sup>。原発性心臓腫瘍の約35～58%は組織学的に良性の心臓粘液腫が占め<sup>482), 483)</sup>、一般に中年女性の左房に好発し、外科的切除をしやすいと再発は少ないとされる<sup>484)</sup>。心臓粘液腫の約10%にカーニー複合疾患（Carney complex）と呼ばれる常染色体優性遺伝性のCushing症候群が存在する。カーニー複合疾患では、心臓や皮膚の粘液腫、黒子症、メラニン性神経鞘腫、睪丸腫瘍、内分泌障害等が発症する。その頻度には、男女差がないとする説<sup>485), 486)</sup>と、女性に頻度が多いとする説<sup>487), 488)</sup>がある。カーニー複合疾患の中には、家族性に染色体17q24上のPRKARIA遺伝子が突然変異している症例群がある。PRKARIA遺伝子が損傷すると、精子の正常な成熟が妨げられるため、男性不妊症の原因となる<sup>489) - 491)</sup>。

心外膜炎疾患を原因別に大きく分類したものを、表12に示す<sup>492)</sup>。

## IX

### 胸部大動脈瘤・腹部大動脈瘤・解離性大動脈瘤

- 女性の腹部大動脈瘤の発生頻度は男性より少ないが、高齢者に多く、破裂性大動脈瘤が多い（レベルB）。
- 女性の腹部大動脈瘤の手術成績は、男性よりも予後が悪いとする報告がある（レベルB）。
- 胸部大動脈のステント治療に関しては、女性は心血



表 12 心外膜疾患原因

| 感染性                                                                                                            | 2型免疫作用                                                                                                                                            | 全身性自己免疫疾患                                                                                                       | 接近する臓器の疾患                                                                               | 代謝障害                                                            | 転移性心外膜腫瘍                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>ウイルス 30～50% (a)</li> <li>細菌 5～10% (a)</li> <li>真菌・寄生体 まれ (a)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>反応性心膜炎 23.1% (a)</li> <li>リウマチ熱 20～50% (b)</li> <li>手術後症候群 20%以下 (b)</li> <li>心筋梗塞後症候群 1～5% (b)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>SLE 30% (b)</li> <li>関節リウマチ 30% (b)</li> <li>全身性硬化症 50%以上 (b)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>心筋炎 30% (b)</li> <li>急性心筋梗塞 5～20% (b)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害 30% (b)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>肺がん 40% (c)</li> <li>乳がん 22% (c)</li> <li>白血病・リンパ腫 15% (c)</li> </ul> |

a: Marburg Pericarditis registry (1988～2001) において、心膜穿刺術・心嚢観察鏡下での心外膜生検を実施した連続260症例中での発症率

b: 各疾患（例：SLE）の罹患患者の中での心外膜炎の発症率

c: 新生物による心外膜炎（原発・転移を含む）患者の中での発症率

管合併症の危険因子であるという報告がある（レベルC）。

- 急性大動脈解離は、68%対32%で男性に発症が多く、女性の約半数は70歳以上の高齢で発症していた（レベルB）。
- 大動脈解離患者の死亡率は、女性の方が高い（レベルB）。

## 1 腹部大動脈瘤の頻度

大動脈瘤の発生頻度に関する全国規模の統計はなく、その正確な頻度はいまだ不明である<sup>493)</sup>。1998～2002年の我が国における剖検例からのデータでは、年間7,228例の剖検があり、大動脈瘤は総剖検数の2.73%に認め、男女比は3:1と報告されている<sup>493)</sup>。腹部大動脈瘤(AAA)に関して、スウェーデンのAAA破裂に関する1971年と1986年の発生頻度の比較では、人口10万人あたり5.6名から10.6名へと患者数は倍増している<sup>494)</sup>。AAAの男女比率は、圧倒的に男性比率が高く、女性は20%程度であるが、女性では破裂が多く、より高齢である<sup>495)～498)</sup>（レベルB）。閉経後女性におけるAAAの危険因子に関する報告では、50～79歳の閉経後女性161,808名中、467例（0.2%）にAAAが見つかり184例の心血管イベントが発生した。AAA罹患は年齢、喫煙と強く関連していたが、糖尿病や閉経後のホルモン療法との関連はみられなかった<sup>499)</sup>。

## 2 腹部大動脈瘤の手術適応と治療成績

カナダの男性108例、女性21例の検討ではAAA径には男女間で差がなかったが（女性 $62 \pm 9.0$  mm vs 男性 $63.4 \pm 10.8$  mm,  $p = 0.89$ ）、瘤径/正常大動脈径比率は

女性で大きく（女性 $2.82 \pm 0.52$  vs 男性 $2.55 \pm 0.42$ ,  $p = 0.02$ ）、linear regression analysisでも男性の55 mmが女性で52 mmに相当し、したがって女性では52 mmが手術適応として妥当とされている<sup>500)</sup>。日本循環器学会の「大動脈瘤・大動脈解離診断ガイドライン（2006年改訂版）」では、非破裂腹部大動脈瘤手術適応について男性は55mm以上、女性は50mm以上と女性の手術適応となる瘤径を男性より小さく設定している<sup>493)</sup>。

米国では年間45,000名のAAAによる死亡があり、その男女比は4:1とされている<sup>495)</sup>（レベルB）。米国からの報告で<sup>496)</sup>、AAA症例220,403例に関する大規模疫学研究の結果、37,016例（17%）が破裂性であり、女性の占める割合が高率であった（オッズ比1.40）。さらに破裂例において、女性では男性に比べ手術を受ける割合が少なく（女性59% vs 男性70%,  $p < 0.0001$ ）、かつ死亡率が高かった（女性43% vs 男性36%,  $p < 0.0001$ ）。一方、待機手術例においては、ステントグラフト治療（女性2.1% vs 男性0.83%,  $p < 0.0001$ ）、手術（女性6.1% vs 男性4.0%,  $p < 0.0001$ ）、全体（女性4.8% vs 男性2.6%,  $p < 0.0001$ ）、いずれにおいても女性が高い死亡率を呈した（レベルB）。また、女性においてステントグラフト治療の割合が少なかった（女性32.4% vs 男性46.7%,  $p < 0.0001$ ）。

多変量解析では、待機手術・緊急手術ともに、高齢、女性が死亡の危険因子であった。また、女性において術後入院期間の長期化や自宅退院率の低下を認めた<sup>497)</sup>。

AAAに対するステントグラフト治療に限った報告では、704例がクリブランドクリニックで治療を受け、女性比率は13.5%で、男性例に比べやや高齢（ $p = 0.009$ ）、かつ瘤径は小さめであった。死亡率は男性1.3% vs 女性3.1%、3年生存率も男性80% vs 女性78%で、両者間に差を認めなかった。Endoleak等の合併症の発生割合に差を認めなかったが、女性において術後2年目



の瘤の退縮を高率に認めた ( $76 \pm 8.1\%$  vs  $57 \pm 3.5\%$ ,  $p = 0.019$ )<sup>501)</sup>. メイヨークリニックの241例の検討では、女性は12%に過ぎず、男性に比べ高齢であった (女性79.9歳 vs 男性74.9歳,  $p = 0.0003$ ). また、女性の瘤径は男性と同様であったが (女性54.1 mm vs 男性55.5 mm), 中枢側neckが細く (女性23.1 mm vs 男性25.5 mm,  $p < 0.0001$ ) かつ短かった (女性18.9 mm vs 男性30.4 mm,  $p < 0.0001$ ).

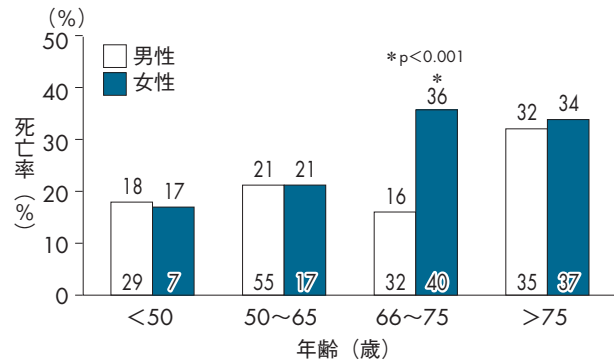
### 3 胸部大動脈瘤の頻度と治療成績

胸部大動脈瘤に関しては性差を扱った報告は少ない。ステントグラフト治療140例、手術94例、計234例 (女性比率45.3%) の検討では、AAAの場合と同様に、女性はステントグラフト治療の際の血管合併症の危険因子であり (男性20% vs 女性10%,  $p = 0.01$ ), 手術、ステントグラフト治療の両方においてより長い時間を必要とした<sup>502)</sup> (レベルC)。

### 4 大動脈解離 (解離性大動脈瘤)

大動脈解離の性差を扱った報告は少ない。急性大動脈解離の1,078例を扱ったInternational Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) からの報告では、68% vs 32%で男性に発症が多く、女性の約半数は70歳以上の高齢で発症していた (図20)<sup>503)</sup> (レベルB)。女性は脳虚血症状や破裂所見、低血圧や心タンポナーデも高頻度に認め、死亡率も高率であった。年齢とStanford分類、高血圧で調整した解析では、女性の死亡率が高かった (オッズ比1.4,  $p = 0.04$ )。年代別の検討では、死亡率の男女差は66~75歳で最も顕著であった (図21)<sup>503)</sup> (レベルB)。さらに、外科治療成績も不良であった (死亡率: 女性

図21 大動脈解離の男女別年齢別死亡率



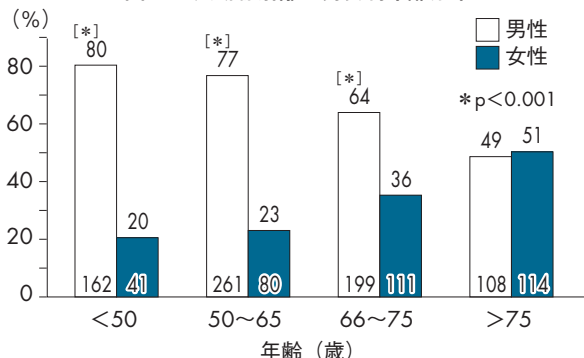
文献503より改変

32% vs 男性22%,  $p = 0.013$ )<sup>503)</sup>. 大動脈解離に関連して、マルファン症候群 (男性113例、女性108例) における大動脈基部拡大について検討した結果、平均大動脈基部拡大率は男性 0.42 mm/year (SE 0.05), 女性0.38 mm/year (SE 0.04) であった。男性患者の1/7 (1.5 mm/year, SE 0.5), 女性患者の1/9 (1.8 mm/year, SE 0.3) において急速大動脈基部拡大を認め、緩徐拡大群に比べ高頻度にA型解離を認めた (25% vs 4%,  $p < 0.001$ )。最終的に、男性4例、女性9例にA型大動脈解離を認めた。マルファン症候群の女性患者においては男性患者の大動脈基部手術適応基準から5 mm小さい段階での適応を考えるべきとの意見がある<sup>504)</sup> (レベルC)。また、マルファン症候群の女性患者の妊娠・出産に関しては、弁輪径44 mm以上では、大動脈解離の危険が高いため、妊娠を避けるよう指導すべきである<sup>21)</sup>。

X

**末梢血管疾患 (閉塞性動脈硬化症・バージャー病・レイノー症候群)**

図20 大動脈解離の男女別年齢分布



文献503より改変

- 閉塞性動脈硬化症の欧米での罹患頻度は、閉経前の女性は低いですが、閉経後は急速に増加し、男性と同等にまで達する (レベルC)。一方、我が国では男性が女性に比し圧倒的に罹患頻度は高い (レベルC)。
- 女性では間歇性跛行が発現しにくいいため発見もされにくい。そのため血行再建術の施行率は男性に較べ低い (レベルC)。
- 男性では喫煙が、女性では糖尿病が、閉塞性動脈硬化症との関連性が強い (レベルC)。
- バージャー病は30~40歳の若年者、特に男性に圧倒的に多い (レベルB)。

- バージャー病は喫煙の影響が大きいことが確立されているが、最近では女性の喫煙率の増加に伴い、女性の比率が増加してきている（レベルC）。
- レイノー症候群は男性よりも女性に多くみられ、女性の発症は40歳以前に多い（レベルC）。

## 1 閉塞性動脈硬化症

閉塞性動脈硬化症は、下肢の動脈硬化による動脈閉塞が原因で生じる下肢の虚血性疾患で、最近では末梢血管疾患としてはバージャー病を追い抜き最も頻度が高い。大血管疾患と同様に閉経前の女性には少ないが、閉経後は急速に罹患頻度が増加し、男性と同等にまで達する。1998年の欧州のRotterdam Studyでは、無症候性の閉塞性動脈硬化症の頻度は男女ほぼ同等であった（男性16.9% vs 女性20.5%）<sup>505)</sup>（レベルC）。しかしながら、我が国での報告では、閉塞性動脈硬化症の男性の発生頻度は女性の約10倍の頻度であった<sup>506)</sup>（レベルC）。欧米と日本の性差による頻度の違いは、日本での喫煙率が、女性に比して男性に圧倒的に多いことがその1つの原因ではないかと推測されている。

女性の閉塞性動脈硬化症では、男性に比し下肢筋力が弱く、下肢関節炎の合併も多いため、活動性が低くなり、そのため間歇性跛行が出にくい。また、女性の閉塞性動脈硬化症は骨粗鬆症や脊椎管狭窄症との合併が多いため、閉塞性動脈硬化症による間歇性跛行が発見されにくい<sup>507)</sup>（レベルC）。これらの影響もあり、女性での下肢の血行再建術の施行率は男性に比べ低い<sup>508)</sup>（レベルC）。

閉塞性動脈硬化症に関連する危険因子としては、男性では喫煙歴との関連性が認められるが、女性では関連性は低い<sup>509)</sup>（レベルC）。

女性の方が糖尿病の影響を受けやすいといわれており、米国からの報告では、25年以上の糖尿病歴を有する糖尿病患者において、無症候性閉塞性動脈硬化症の発症率は、女性がより高い発症率を示した（男性11% vs 女性30%）<sup>510)</sup>（レベルC）。

閉塞性動脈硬化症をankle pressure index（API）で評価したRotterdam Studyではホルモン補充療法（HRT）を1年以上継続することで有意の改善が認められた<sup>511)</sup>（クラスII b，レベルC）。冠動脈疾患では、HRTによる二次予防効果のみならず一次予防効果でも懐疑的な結果が出ているが、閉塞性動脈硬化症に対するHRTの有効性については、さらなる検証が必要と思われる。

## 2 バージャー病（閉塞性血栓性血管炎）

バージャー病は特異な血管炎に起因する慢性動脈閉塞症であり、難治性血管炎の1つとして厚生労働省の難治性疾患の指定を受けている。バージャー病は、喫煙の影響が大きいことは確立されているが、病因については、自己免疫異常との関連性が注目されているものの解明されたとはいいがたい。30～40歳の若年者、特に男性に圧倒的に多いといわれている。佐々木らが、我が国でのバージャー病の男女比は約10:1、喫煙歴は93.2%に認めたと報告している。我が国での1980年代まで女性での罹患率は極めて少なかったが、最近では女性の喫煙率の増加に伴い、女性の比率は増加して9.3%を占めるまでに至っている<sup>512)</sup>（レベルC）。一方、米国の1990年の報告では女性の比率は23%と既に高い比率を示していた<sup>513)</sup>（レベルC）。今後もバージャー病の罹患率の性差は女性の喫煙習慣の推移により変動する可能性がある。

バージャー病の治療では禁煙が最も重要である。禁煙が不成功の場合には潰瘍形成と下肢切断術の頻度が有意に上昇するとの報告があり<sup>512)</sup>（クラスII a，レベルB）、男女ともに禁煙がバージャー病の重要な予後規定因子である。

## 3 レイノー症候群

レイノー現象は寒冷刺激や精神的緊張を誘因として、手足の小動脈に一過性の攣縮を生じる現象を指す。レイノー病といわれる突発性のものと、膠原病等に伴って発現する二次性のレイノー症候群に大別される。レイノー現象は男性よりも女性に多くみられ、Framingham Offspring Studyではレイノー現象は、男性の5.8%に対し、女性は約2倍の9.6%にみられた<sup>514)</sup>（レベルC）。我が国では、男性の1.2%に対し、女性はその2倍の2.2%にみられたとの報告がある<sup>515)</sup>（レベルC）。Planchonらによれば、レイノー病は女性では40歳前に発症することが多く男性より早い<sup>516)</sup>（レベルC）。

レイノー症候群は、全身性硬化症の約95%、混合性結合組織病の約85%、全身性エリトマトーデスの約10～45%、皮膚筋炎や多発筋炎患者の約20%にみられ、これらの膠原病は女性に多いためレイノー症候群も女性に多い<sup>517)</sup>（レベルC）。

Fraenkelらは、レイノー現象発現に影響する因子について男女別の解析を行った。その結果、加齢と喫煙は男

性でのみ危険因子となるが、非既婚者であることとアルコール消費が多いことは、女性においてのみ危険因子となり得ると報告している。さらに既婚女性でも、別居、離婚、あるいは死別していることがレイノー現象の頻度を増大させると報告している。以上のことよりストレスがレイノー現象と関連する可能性を指摘している<sup>514)</sup>(レベルC)。よって、レイノー現象には発症機序に性差が存在する可能性がある。

予防については、喫煙・寒冷刺激・精神的ストレスを避けることが重要であること<sup>518)</sup>(クラスI, レベルC)、治療に関しては第一選択薬としてCa拮抗薬が症状の軽減に有効であることは、男女ともに共通である<sup>519)</sup>(クラスII a, レベルC)。

## XI

### 脳梗塞、動脈の塞栓症 および血栓症

- 脳梗塞の発症は、我が国の疫学研究から男女比は1.5:1.0と報告されている(レベルB)。
- 我が国の研究では、耐糖能異常における脳梗塞の相対危険度は男性1.60倍、女性2.97倍と女性で有意に高い(レベルB)。
- 喫煙による脳梗塞発症リスクは、女性の方が男性より高い(男性1.3倍 vs 女性2.0倍)(レベルB)。

#### 1

#### 脳梗塞

厚生労働省の統計によると、脳卒中患者の平均在院日数はすべての疾患の中で最も長く、男性では85日、女性では126日に達している<sup>520)</sup>。男性より女性の入院期間が長いのは、男性に比べ自尊心の低下と日常生活動作障害に関連していることが示唆されている。

脳梗塞の発症は、久山町等の疫学研究から、男女比は1.5:1.0程度と報告されている。「健康日本21」によれば収縮期血圧10 mmHgの上昇は、男性では約20%、女性では約15%、脳卒中罹患・死亡の相対危険度を高める<sup>201)</sup>(レベルA)。

糖尿病は、脳梗塞発症のリスクを2~3倍高くする確立した危険因子であり、欧米の研究では、糖尿病における脳卒中の相対危険度は男性1.8~2.18倍、女性2.17倍~2.2倍である<sup>521)~523)</sup>。我が国の研究では、耐糖能異常における脳梗塞の相対危険度は男性1.60倍、女性2.97倍と女性で有意に高い<sup>524)</sup>。

喫煙による脳梗塞発症リスク増加は、男性では非喫煙者の1.3倍、女性では2.0倍であり、若年および喫煙量が多いほどリスクが高い<sup>525)</sup>(レベルB)。

40歳以上で脳卒中既往のない1,621例を32年間追跡した久山町研究によると、脳梗塞を発症したのは298例(ラクナ梗塞167例、アテローム血栓性脳梗塞62例、心原性脳梗塞56例、病型不明13例)で、全脳梗塞およびすべての病型において、男性の発症率は女性の約2倍であり、女性より男性で高い値または保有率を示したのは、左室肥大・耐糖能異常・飲酒・喫煙であり、男性より女性で高い値または保有率を示したのは、ST下降・総コレステロール・BMIで、左室肥大および心房細動は、男女ともに、心原性脳梗塞の有意な危険因子であった<sup>526)</sup>。また、抗凝固治療をしていない心房細動患者の脳梗塞合併の割合は女性が多いという報告もある(Ⅶ 不整脈 2 心房細動を参照)。

#### 2

#### 腸間膜動脈閉塞症

年齢は70歳代から80歳代をピークとするものが多く、男女比に関しては様々な報告があり一定していない。

#### 3

#### 肢動脈閉塞症

四肢動脈閉塞症の男女比に関する報告はない。心臓カテーテル検査後のコレステロール塞栓症の発症頻度は1.4%で、男女における発症頻度は同等であった<sup>527)</sup>。

## XII

### 動脈炎

- 高安動脈炎の男女比は1:8と女性に多く、女性の初発年齢は20歳前後にピークがある(レベルB)。
- 側頭動脈炎の発症は女性に多い(1.7:1.0)(レベルB)。
- 結節性多発性動脈炎の発症は男性に多い(3:1)(レベルB)。

#### 1

#### 高安動脈炎

厚生労働省の特定疾患に指定されており、現在5,000名あまりが登録されている。現在の年齢分布は50歳代が多い。男女比は1:8と女性に多く(表13)<sup>528)</sup>、女性の初発年齢は20歳前後にピークがある。男性でははっ

きりとしたピークは認められない（図22）<sup>529), 530)</sup>。このことから、本疾患の発症に女性ホルモンが関与していることが示唆される。

## 2 側頭動脈炎（巨細胞性動脈炎）

60歳以上の高齢者に多く発症し、我が国の1997年の調査では男女比は1.0:1.7で、発症平均年齢は71.5歳で、男女とも60歳後半から70歳代にピークがある<sup>531)</sup>。

表13 高安動脈炎患者の男女比

| 国     | 症例数   | 女性    | 男性  | 女性/男性比 |
|-------|-------|-------|-----|--------|
| 日本    | 2,148 | 1,909 | 239 | 8.0    |
| 韓国    | 47    | 40    | 7   | 5.7    |
| 中国    | 500   | 370   | 130 | 2.8    |
| タイ    | 63    | 43    | 20  | 2.2    |
| インド   | 106   | 63    | 43  | 1.6    |
| イスラエル | 56    | 32    | 18  | 1.8    |
| トルコ   | 14    | 11    | 3   | 3.7    |
| メキシコ  | 237   | 207   | 30  | 6.9    |
| ブラジル  | 73    | 61    | 12  | 5.1    |
| コロンビア | 35    | 26    | 9   | 2.9    |

文献528より改変

## 3 結節性多発動脈炎

厚生労働省特定疾患免疫疾患調査研究班の難治性血管炎分科会の全国調査によると、結節性多発動脈炎の年間新規発症患者数は、100万人あたり0.5人程度と推察され、発症時平均年齢は54.8歳であり、男女比は3:1であった<sup>532)</sup>。

## 4 顕微鏡的多発血管炎

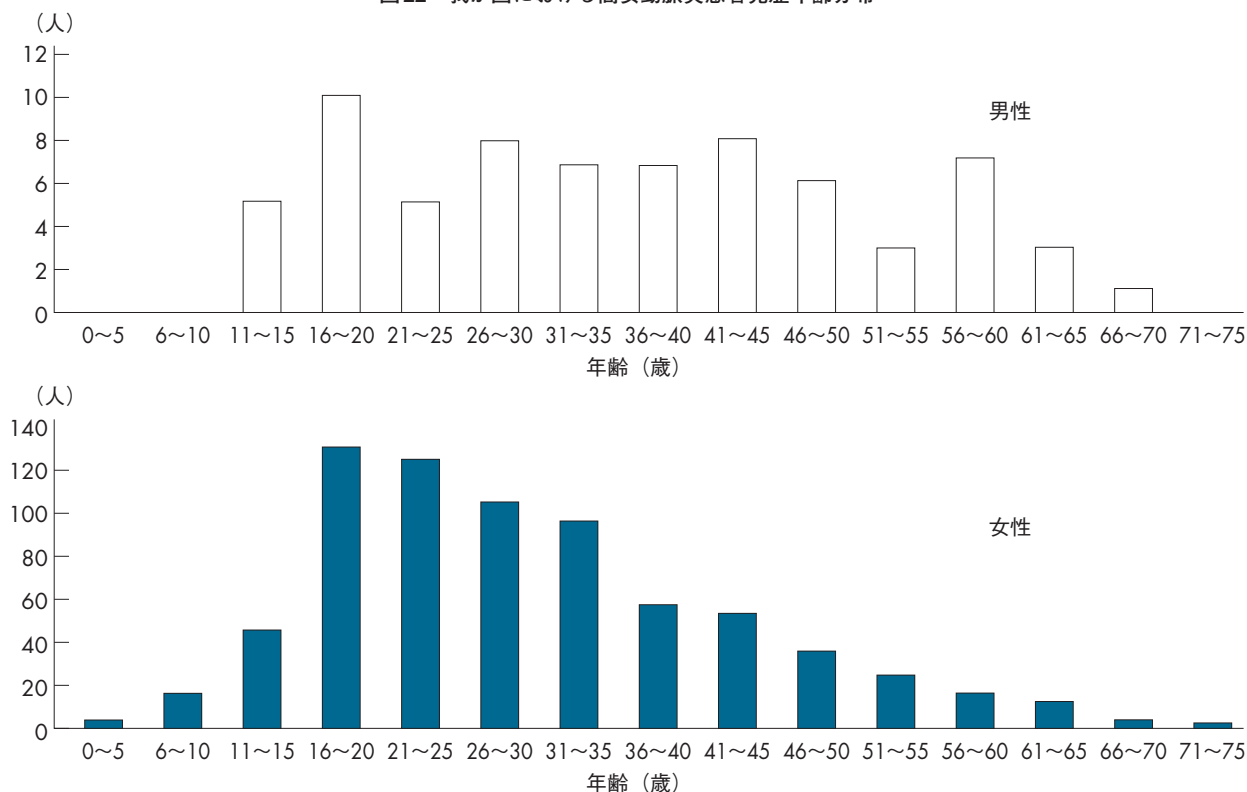
全国の年間発症数は約1,400名で、発症年齢は50～60歳以上の高齢者に多く、男女差はあまりない<sup>533)</sup>。

## 5 ウェゲナー肉芽腫症

厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班の報告によると、好発年齢は40～60歳代に多く、男女比は1:1で性差はない<sup>534)</sup>。

我が国における動脈炎患者発症年齢分布を表14に示す。

図22 我が国における高安動脈炎患者発症年齢分布



文献530より改変



表 14 我が国の動脈炎患者発症年齢分布

| 動脈炎             | 好発年齢             | 性差          |
|-----------------|------------------|-------------|
| 高動脈炎            | 20歳前後にピーク        | 1:8で女性が多い   |
| バージャー病          | 20～40歳代に多い       | 男性がほとんど     |
| 側頭動脈炎または巨細胞性動脈炎 | 60歳代後半から70歳代にピーク | 1:1.7で女性が多い |
| 結節性多発動脈炎        | 40～60歳に多い        | 3:1で男性が多い   |
| 顕微鏡的多発血管炎       | 50～60歳以上に多い      | 男女差はあまりない   |
| ウェゲナー肉芽腫症       | 40～60歳代に多い       | 1:1で男女差はない  |

## XIII

## 静脈瘤・深部静脈血栓・肺血栓塞栓症

- 一次性静脈瘤は女性に多い（レベルB）。
- 肺血栓塞栓症は女性に多い（レベルB）。

## 1

## 静脈瘤

表在静脈や穿通枝の弁機能不全に起因する一次性静脈瘤と深部静脈瘤・血栓性静脈炎・外部からの圧迫等に起因する二次性静脈瘤に分けられるが、一次性静脈瘤は立位作業・妊娠・出産・遺伝的要因によるものが多いため女性に多く、静脈瘤の頻度は、男性の10～15%、女性の20～25%に合併すると報告されている<sup>535)</sup>（レベルB）。

## 2

## 深部静脈血栓症

深部静脈血栓症の原因として、脱水、感染、長時間の乗り物移動・長期臥床・手術等による血流うっ滞、エストロゲン製剤の使用、抗リン脂質抗体症候群等により、深部静脈に血栓が生じ、炎症を起こす病態である。発症頻度は1万人当たり年間5人と報告されているが、男女比の報告はない。しかしながら、深部静脈血栓症を原因とする肺血栓塞栓症の発症は、1996年時点で人口100万人当たり28人と推定され、米国における人口100万人当たり500人前後の発症数と比較すると少ない。性別は男性より女性に多く、好発年齢は60歳代から70歳代にピークを有していると報告されている<sup>536)</sup>。

また、閉経後のエストロゲンホルモン補充療法（HRT）が深部静脈血栓症を約3倍増加させるとの報告もある<sup>537)</sup>ため、当該患者では注意が必要である。

## 3

## 肺血栓塞栓症

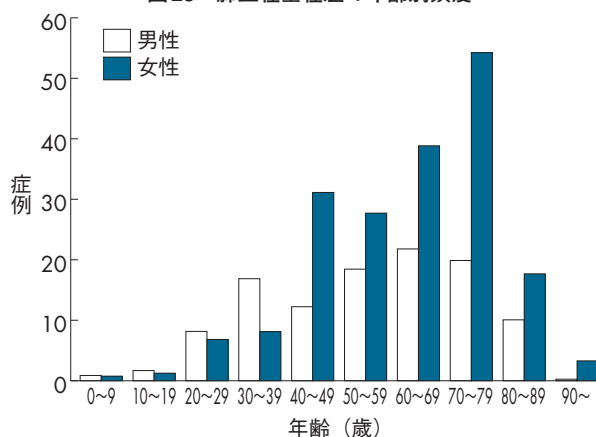
従来、欧米に比較し我が国では頻度が少ないとされていたが、近年の食生活の欧米化に伴うためか、その頻度が増加傾向であると報告されている。性別や好発年齢は、日本人に関する調査では、肺塞栓症研究会共同作業部会調査<sup>538)</sup>（図23）によると、男性より女性に多く、60歳代から70歳代にピークを有している。

## XIV

## 原発性肺高血圧症および肺性心疾患

- 突発性および家族性肺動脈性肺高血圧症の発症率は女性に多い（レベルB）。
- 肺動脈性肺高血圧症を有する女性では、妊娠は禁忌である。
- 肺性心疾患は男性に多くみられる。

図23 肺血栓塞栓症の年齢別頻度



文献538より改変

## 1 原発性肺高血圧症

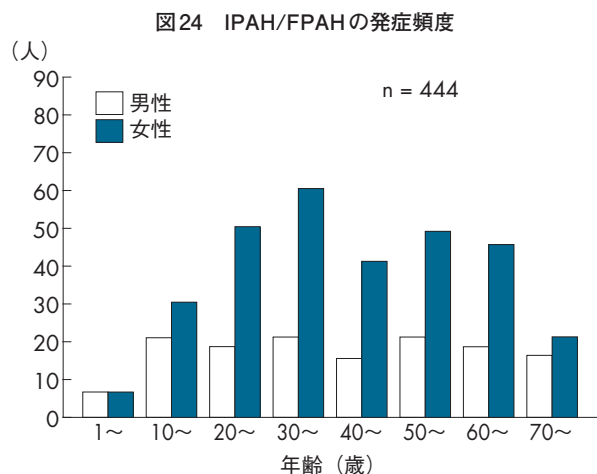
ここでは主にこれまで原発性肺高血圧症（PPH）として知られてきた疾患に対する治療ガイドラインについて解説する（この領域のガイドラインはすでに日本循環器学会により「肺高血圧症治療ガイドライン（2006年改訂版）」<sup>539)</sup>が発行されている）。2003年に定められた肺高血圧症ベニス分類以降、従来の孤発性PPHは特発性肺動脈性肺高血圧症（Idiopathic PAH; IPAH）に、家族性PPHは家族性肺動脈性肺高血圧症（Familial PAH; FPAH）に名称を変更することが提唱されたため、以後従来のPPHを意味する内容についてはIPAH/FPAHと記載する。

まず、IPAH/FPAHの発症頻度は100万人に1～2人とされている<sup>540)</sup>。成人におけるIPAH/FPAHの発症率は、20歳代から60歳代までピークを認め、男女比は1.0：2.6と女性に多い傾向がある（図24）<sup>541)</sup>。特に、発症ピークの30歳前後では圧倒的に女性が多い。これに対して男性では、特に好発年齢というものではなく全年齢層にほぼ均等に分布して発症している。20歳未満では男女差はない。

なお、IPAH/FPAHを含めた肺動脈性肺高血圧症を有する女性では、妊娠は禁忌である<sup>21), 542)</sup>（レベルA）。

## 2 肺性心疾患

COPDの男女比が3：1と男性に多いため、肺性心疾患は男性に多くみられる。



文献541より改変

## XV 高血圧性疾患

### 1 更年期の高血圧

- 女性では、更年期以降、高血圧が増加する（レベルB）。
- 女性は男性に比してレニン・アンジオテンシン系阻害薬による降圧効果が低い（レベルC）。
- 女性の降圧薬としての利尿薬投与は、男性よりも効果的である（レベルC）。

更年期や妊娠高血圧の管理については、日本高血圧学会による高血圧診療ガイドライン（JSH2009）<sup>198)</sup>と日本循環器学会の循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2005年）において詳述されており、両ガイドラインの内容を含めて紹介する。

女性では更年期までは、男性よりも高血圧は少なく、平均的な血圧も低い。更年期を過ぎると血圧が上昇し高血圧が増加することは、我が国の疫学や厚生省の統計でも明らかにされている。血圧上昇には、エストロゲンをはじめとするホルモンの変動が関与するものと考えられている。加えて、更年期女性ではストレスに対する反応性の増強や、精神面での不安定さも加わり、白衣高血圧や白衣現象が多くなることも知られている。このような更年期の高血圧管理に対して、ホルモン補充療法や向精神薬あるいは漢方薬による治療等が行われることもあるが、降圧効果に関しては十分な成績は示されていない。

更年期障害の治療薬としてエストロゲンが用いられ、大量使用では血圧上昇や血栓塞栓症を来すとされてきた。エストロゲン大量使用の血圧上昇機序としては、アンジオテンシノーゲン産生量の増加に基づくアンジオテンシンⅡ産生亢進が推測されている。Women's Health Initiative（WHI）報告<sup>161)</sup>では閉経後女性においてエストロゲンは心血管イベントを増加させたことから、最近では少量の慎重使用<sup>162)</sup>が推奨され、その条件下では高血圧を来すことは少ない。このように、閉経期女性ではホルモン補充療法は血圧に影響しないと考えてよいが、高血圧の素因を有しているような場合には血圧が上昇することもあるので、定期的な血圧測定を行うことが望ましい。

ACE阻害薬と利尿薬を比較したANBP2（Second

Australian Blood Pressure) 試験では、男性ではACE阻害薬が心血管イベント発症の予防効果が大きかったが、女性では両薬剤の効果に差はなかった<sup>543)</sup>。ALLHATでは、ACE阻害薬と利尿薬との比較で、脳卒中予防効果において男性では両薬剤に差はなかったが、女性では利尿薬の方が脳卒中予防効果が大きかった<sup>544)</sup>。降圧薬の効果に関する性差としては、女性においては男性に比してACE阻害薬の心血管イベント予防に対する効果が低い点が挙げられる<sup>545)</sup>。女性の場合、更年期になってエストロゲンとプロゲステロンとのバランスが崩れ、水分貯留が起こりやすくなり、体流量依存性高血圧に近い形となっているためと考えられている<sup>546)</sup>。このことから、利尿薬がより効果的と考えられるが、現時点では、更年期女性ではどのような降圧薬が適しているのかは各種ガイドラインにおいても明示されていない。

## 2 妊娠高血圧

- 妊娠に高血圧を合併すると、周産期異常や心血管系、腎の合併症等母子ともに異常が多くなる。
- 既往に妊娠高血圧がある場合や高血圧が妊娠前からある場合は、140/90 mmHg以下を目標に降圧療法をすすめる（レベルB）。
- 降圧薬としては、メチルドパとヒドラジンのエビデンスがある（クラスI，レベルA）。

妊娠中にみられる高血圧は、妊娠高血圧症候群の新しい定義・分類として表15に示すように平成17年4月に改訂された<sup>547)</sup>。妊娠に高血圧を合併すると、早産、Intrauterin growth restriction (IUGR)、周産期死亡、妊娠高血圧症候群等の周産期異常を伴いやすい。中でも、妊娠高血圧症候群を合併すると、常位胎盤早期剥離や周産期死亡は増加するといわれている<sup>548)</sup>。また、原疾患も妊娠により影響を受けて、悪性高血圧、脳出血、心不全、腎機能障害等が起こりやすくなるので、血圧の適切な管理が必要である。

妊娠高血圧の治療に関しては、軽症高血圧を呈する妊娠高血圧症候群患者のメタ解析<sup>549)</sup>では、降圧薬療法により、臓器障害を伴わない軽症高血圧から重症高血圧への移行が半分以上に減少したが、妊娠高血圧腎症への進展頻度は変わらず、周産期死亡や早産にも有意差を認めなかった。そのようなことから、現時点では妊娠中の軽症高血圧に対する降圧治療には否定的な意見が多く<sup>550)</sup>、ESH-ESC2007ガイドライン<sup>551)</sup>では収縮期血圧150 mmHg以上、拡張期血圧95 mmHg以上で薬物による降

圧治療をすすめている。既往に妊娠高血圧症候群がある場合や高血圧が妊娠以前からある場合には、より積極的に薬物による降圧治療を行い、収縮期血圧140 mmHg以下、拡張期血圧90 mmHg以下を降圧目標とするよう提唱している。

降圧薬としては、安全性が十分に確認されているメチルドパとヒドラジンが、現在に至るまで妊娠中の高血圧の治療の主流として用いられてきた<sup>552)</sup>。しかし、これらの降圧薬の降圧効果は弱く、最近ではCa拮抗薬の有用性が少しずつ認められるようになってきており、欧米諸国のガイドラインでもCa拮抗薬の使用が認められている<sup>553), 554)</sup>。我が国では多くのCa拮抗薬の薬剤情報に妊娠中は禁忌と記載されているが、少なくとも重篤な副作用の報告がほとんどないこと、また諸外国では使用がガイドラインでも認められていることより、十分なインフォームドコンセントを得た上で、必要に応じて使用することは可能と考えられる。β遮断薬についてはエビデンスのあるαβ遮断薬であるラベタロールが中心的に用いられている。アテノロール、メトプロロールも妊娠後期には安全で有効である。ACE阻害薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）は妊娠中には禁忌とされている<sup>555)</sup>。妊娠高血圧腎症は血液濃縮・循環血漿量低下を伴っており、利尿薬の使用はこれを悪化させて胎盤血流量が低下する可能性が強いため、妊娠高血圧腎症の患者には、肺水腫や心不全徴候がないかぎり原則として利尿薬を使用しない。

## XVI ライフスタイル

### 1 栄養

- n-3系脂肪酸の摂取とHDL-コレステロールの関係は、男性で正の相関が見られ、日本人男性の海洋由来の血清n-3系脂肪酸と頸動脈IMTの間には負の相関が見られた（レベルC）。
- 米国人女性では血漿EPA濃度が高いほど非致死性心筋梗塞のリスクが低下する（レベルC）。
- 女性は男性に比べ体重で補正すると2倍以上菓子類を摂取している。マーガリン、ショートニング、菓子類に含まれるトランス型脂肪酸の摂取は、冠動脈疾患と有意な正の相関関係が認められており、食品の摂取にみられる性差を念頭においた栄養指導が必

表 15 妊娠高血圧症候群の定義・分類

| 1. 名称：         | 妊娠中毒症を妊娠高血圧症候群（pregnancy induced hypertension；PH）との名称に改める。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                      |  |     |     |    |                                                                           |                                           |    |                                                              |                                                      |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--|-----|-----|----|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 2. 定義：         | 妊娠20週以後、分娩後12週までに高血圧がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、且つこれらの症候が偶発合併症によらないものをいう。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                      |  |     |     |    |                                                                           |                                           |    |                                                              |                                                      |
| 3-1. 病型分類      | <p>1 妊娠高血圧腎症（preeclampsia）<br/>妊娠20週以降に初めて高血圧が発症し、且つ蛋白尿を伴うもので分娩後12週までに正常に復するもの。</p> <p>2 妊娠高血圧（gestational hypertension）<br/>妊娠20週以降初めて高血圧が発症し、分娩後12週までに正常に復するもの。</p> <p>3 加重型妊娠高血圧腎症（super imposed preeclampsia）<br/>1) 高血圧症が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に蛋白尿を伴うもの。<br/>2) 高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に、何れか、または両症候が増悪するもの。<br/>3) 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に高血圧が発症するもの。</p> <p>4 子癇（eclampsia）<br/>妊娠20週以降に初めて痙攣発作を起こし、てんかんや二次性痙攣が否定されるもの。発症時期により妊娠子癇・分娩子癇・産褥子癇とする。</p>                                                                                                                                                  |                                                      |  |     |     |    |                                                                           |                                           |    |                                                              |                                                      |
| 3-2. 症候による亜分類  | <p>1) 症候による病型分類</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>高血圧</th><th>蛋白尿</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>軽症</td><td>           血圧がいずれかに該当する場合<br/>           ①収縮期血圧が140mmHg以上で160mmHg未満<br/>           ②拡張期血圧が90mmHg以上で110mmHg未満         </td><td>原則として24時間尿を用いた定量法で判定し、300mg/日以上で2g/日未満の場合</td></tr> <tr> <td>重症</td><td>           血圧がいずれかに該当する場合<br/>           ①収縮期血圧が160mmHg以上の場合<br/>           ②拡張期血圧が110mmHg以上の場合         </td><td>2g/日以上の場合。随時尿を用いる場合は複数回の新鮮尿検査で、連続して3+（300mg/dl）以上の場合</td></tr> </tbody> </table>                                                                                                      |                                                      |  | 高血圧 | 蛋白尿 | 軽症 | 血圧がいずれかに該当する場合<br>①収縮期血圧が140mmHg以上で160mmHg未満<br>②拡張期血圧が90mmHg以上で110mmHg未満 | 原則として24時間尿を用いた定量法で判定し、300mg/日以上で2g/日未満の場合 | 重症 | 血圧がいずれかに該当する場合<br>①収縮期血圧が160mmHg以上の場合<br>②拡張期血圧が110mmHg以上の場合 | 2g/日以上の場合。随時尿を用いる場合は複数回の新鮮尿検査で、連続して3+（300mg/dl）以上の場合 |
|                | 高血圧                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 蛋白尿                                                  |  |     |     |    |                                                                           |                                           |    |                                                              |                                                      |
| 軽症             | 血圧がいずれかに該当する場合<br>①収縮期血圧が140mmHg以上で160mmHg未満<br>②拡張期血圧が90mmHg以上で110mmHg未満                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 原則として24時間尿を用いた定量法で判定し、300mg/日以上で2g/日未満の場合            |  |     |     |    |                                                                           |                                           |    |                                                              |                                                      |
| 重症             | 血圧がいずれかに該当する場合<br>①収縮期血圧が160mmHg以上の場合<br>②拡張期血圧が110mmHg以上の場合                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2g/日以上の場合。随時尿を用いる場合は複数回の新鮮尿検査で、連続して3+（300mg/dl）以上の場合 |  |     |     |    |                                                                           |                                           |    |                                                              |                                                      |
| 2) 発症時期による病型分類 | <p>妊娠32週未満に発症するもの早発型（early onset type）、妊娠32週以降に発症するものを遅発型（late onset type）とする。</p> <p>付記</p> <p>1) 妊娠蛋白尿（gestational proteinuria）：妊娠20週以降に初めて蛋白尿が指摘され、分娩後12週までに消失するもの。病型分類には含めない。</p> <p>2) 高血圧症（chronic hypertension）：加重型妊娠高血圧腎症を併発しやすく妊娠高血圧症候群と同様の厳重な管理が求められる。妊娠中に増悪しても病型分類は含めない。</p> <p>3) 肺水腫・脳出血・常位胎盤早期剥離およびHELLP症候群は必ずしも妊娠高血圧症候群に起因するものではないが、かなり深い因果関係がある重篤な疾患である。病型分類には含めない。</p> <p>4) 高血圧をh・H、蛋白尿をp・P（軽症は小文字、重症は大文字）、早発型をEO（early onset type）、遅発型をLO（late onset type）、加重型をS（super imposed type）および子癇をCと略記する。<br/>例）妊娠高血圧腎症は（Hp-EO）、（hP-LO）など、妊娠高血圧は（H-EO）、（h-LO）など、加重型妊娠高血圧腎症は（Hp-EOS）（hP-LOS）、など、子癇は（HP=EOSC）、（hP-LOSC）などと表示する。</p> |                                                      |  |     |     |    |                                                                           |                                           |    |                                                              |                                                      |

文献547より引用

要である（レベルC）。

厚生労働省「国民健康・栄養調査」（平成17年）によると、栄養素エネルギー比（性・年齢階級別）は、男性は炭水化物、女性はたんぱく質や脂質の比率が高い<sup>187)</sup>。また、男性は体型的に大きく、食品別に女性に比べ20%以上多く摂取するのは米・加工品、魚介類、肉類、嗜好飲料類等、逆に女性が男性より20%以上多く摂取するのは果実類、乳類、菓子類等で、特に菓子類は、女性が男性に比べ体重で補正すると2倍以上摂取している。

コレステロール摂取量と心筋梗塞発症との関係について、米国人男性のHealth Professional Study、米国人女性のNurses' Health Studyでは、ともに関連性はなかつ

た<sup>556), 557)</sup>（レベルC）。しかし、日系中年男性（ハワイ在住）のHonolulu Heart Programでは、コレステロール摂取量が325mg/1,000kcal以上になると心筋梗塞による死亡が増加した<sup>558)</sup>（レベルC）。卵の摂取量と血中総コレステロール値との関係について、NIPPON DATA 80では、男性では関連なく、女性では卵の摂取量の増加は血中総コレステロールの上昇と関連したものの、心筋梗塞死との関連はなかった<sup>559)</sup>（レベルC）。

脂肪酸摂取については、日本人の研究では、すべての脂肪酸で男性が多く摂取し、n-3系/n-6系の摂取比率は男性の方が高かった<sup>560)</sup>（レベルC）。日本人と日系米国人（ハワイ）を対象にしたINTERLIPID Studyでは、n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取とHDL-コレステロール



の関係について、男性では正相関があり、女性では相関がなかった<sup>561)</sup>(レベルC)。

男性を対象にした研究では、日本人では海洋由来の血清n-3系脂肪酸レベルは日系米国人や米国白人の2倍高く、一方、動脈硬化度は日本人で低く、海洋由来のn-3系脂肪酸レベルと頸動脈IMTの間に負相関が認められ、日系米国人や米国白人では同様の関係は認めなかった<sup>562)</sup>(レベルC)。

血清脂肪酸は、女性ではn-6系多価不飽和脂肪酸であるリノール酸、アラキドン酸(arachidonic acid; AA)の比率がともに高く、血清n-3系/n-6系比およびEPA/AA比は低かった<sup>560)</sup>(レベルC)。このことは菓子類に多く含まれるn-6系多価不飽和脂肪酸の影響と考えられる。

米国人女性のNurses' Health Studyでは、血漿エイコサペンタエン酸(ecicosapentaenoic acid; EPA)濃度が高いほど非致死性心筋梗塞のリスクが低く、血漿EPAおよびドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid; DHA)の血中濃度が高くなるほどHDL-コレステロールが高くなり、一方、中性脂肪やE-セレクトイン等の炎症マーカーが低くなった<sup>563)</sup>(レベルC)。

マーガリン、ショートニング、菓子類に含まれるトランス型脂肪酸の摂取について、Nurses' Health Studyでは、冠動脈疾患と有意な正の相関関係が認められており、食品の摂取にみられる性差を念頭においた栄養指導が今後は必要である<sup>557)</sup>(レベルC)。

## 2 運動

- 運動により心血管疾患のリスクは男女ともに改善するが、女性においてその効果はより大きい(レベルB)。
- 女性の筋肉量は男性に比べて少ないが、その組成はタイプI線維の占める割合が大きく、瞬発力は弱い、持続的運動には向いている(レベルB)。
- 女性の筋肉量は少ないため、基礎代謝、運動時のエネルギー代謝量のいずれも男性に比べて低く、肥満になりやすい(レベルB)。
- 男性に比べ、女性は運動習慣、運動量いずれも少なく、肥満になりやすい(レベルB)。

## 1 運動療法の有用性

米国心臓病学会は、女性の心血管疾患予防のガイドラインの中で、ライフスタイルの修正、中でも禁煙、運動、適切な栄養摂取、肥満予防が動脈硬化性心疾患の予防およびリスク・ファクターの是正のために最優先課題だと

述べている<sup>180)</sup>。

## 2

## 運動療法の効果に関する疫学的エビデンス

適度な運動範囲内では、運動量が多いほど心血管疾患をはじめとするあらゆる種類の慢性疾患による死亡率は男女いずれにおいても減少する<sup>185), 564) - 567)</sup>(レベルB)。女性において、その効果はより大きい<sup>567)</sup>(レベルB)。

## 3

## 運動療法に対する性ホルモンの影響

閉経早期(48~52歳)の女性に対するHRTは運動耐容能を改善するという報告がある<sup>568)</sup>一方、閉経後(55~65歳)の女性に対するHRTは運動耐容能を改善しないという報告がある<sup>568), 569)</sup>。

## 4

## 運動習慣

運動習慣のある者(1回30分、週2日以上実施し、1年以上継続している者)の割合と運動量は、女性より男性において多い。特に70歳以上の高齢者では、その差が大きい<sup>224)</sup>。

## 5

## 運動器(筋、骨)の性差

女性は男性に比べ、アンドロゲンの量が低く、脂肪が多いため、筋肉の体積が小さい。その結果、基礎代謝量、運動時のエネルギー代謝量のいずれも女性の方が低く、エネルギーの消費量は少ない<sup>570)</sup>。

女性の骨格筋は持久運動に適するタイプIの筋線維の割合が大きく、男性は瞬発運動に適するタイプIIaの割合が大きく、女性の筋収縮におけるエネルギー源は男性に比べ好気性代謝過程に依存する割合が大きい<sup>570) - 572)</sup>。したがって、瞬発的な強い力を出すことは男性が、持続的な運動には女性が適応していると考えられる。

## 6

## 推奨される運動処方

運動強度は中等度以上<sup>573)</sup>、運動時間は、連続でも短時間運動の蓄積でもよく<sup>573) - 576)</sup>、種類は持続的有酸素運動とレジスタンス運動の併用が推奨されている(レベルA)。有酸素運動は心血管疾患の一次予防、二次予防いずれにおいても広く有効性が認知されているが、レジスタンス運動も筋肉の容積増加、筋肉の代謝改善、転倒予防、脂肪組織の減少や運動能力増強等の点で重要性が認められている<sup>577)</sup>。男性より筋肉量が少なく脂肪組織が多い女性には有効であろうと推定されるが性差の有無についてのエビデンスはまだ少ない。

### 3 精神

- 心筋梗塞後の女性では、うつ病の頻度が高く、より重症で罹患期間が長い（レベルB）。
- 摂食障害患者の90～95%は女性であり、心血管系の重大な合併症として、QT延長、心室性不整脈、突然死、心不全が挙げられる。

#### 1 うつ病の有病率

健常人と虚血性心疾患患者（CAD）の双方を対象とした多くの前向き研究によれば、うつ病と境界域のうつ症状は、その後の心血管系イベントのリスクを上昇させることが示されている。

一般的に、うつ病の有病率は高齢になるほど高くなり、女性は、男性より有病率は高い。心筋梗塞後の女性では、男性と比べて明らかにうつ病の併存率が高く、さらに、心筋梗塞後の若年女性（60歳未満）においては、男性に比べてうつ病の有病率が高かった<sup>578)</sup>。

#### 2

#### うつ病がCADの経過と転帰に及ぼす影響

予後に関する性差のデータは少ないが、心筋梗塞後の女性のうつ病は、長期的な心理的ストレスに関連し、より重症で罹患期間が長いと報告されている<sup>579), 580)</sup>。

#### 3

#### ストレスと食行動の性差（摂食障害を中心に）

摂食障害は、医学的疾患のなかで、最も性差の認められる疾患の1つであり、その性差は主に社会的・文化的側面から生じると考えられている。摂食障害の男性例は患者全体の概ね5～10%と見積もられており、発症率に大きな性差がみられるものの、性以外の患者像や発症後の症状・経過・合併症等、障害としてのアウトプットにはほとんど性差は確認されておらず、治療も同様と考えられている。心血管系の重大な合併症として、QT延長、心室性不整脈、突然死、心不全が挙げられる。また、国内において、摂食障害にたこつぽ心筋症を合併した女性患者についての報告がある<sup>581)</sup>。

## 文 献

1. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346: 240-244.
2. Matsuda M, Nagahama Y, Shinomiya A, et al. DMY is a Y-specific DM-domain gene required for male development in the medaka fish. *Nature* 2002; 417: 559-563.
3. Yoshimoto S, Okada E, Umemoto H, et al. A W-linked DM-domain gene, DM-W, participates in primary ovary development in *Xenopus laevis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 2469-2474.
4. 武谷雄二, 大内尉義編. 改訂 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. 東京: メディカルレビュー社; 2004.
5. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997; 336: 1312-1314.
6. 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* 1998; 97: 2110-2116.
7. Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV. The floppy mitral valve. Study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. *Br Heart J* 1978; 40: 468-481.
8. Sugiura M, Uchiyama S, Kuwako K, et al. A clinicopathological study on mitral ring calcification. *Jpn Heart J* 1977; 18: 154-163.
9. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 313-340.
10. Simoncini T, Hafezi-Moghadam A, Brazil DP, et al. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 2000; 407: 538-541.
11. Xing D, Nozell S, Chen YF, et al. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 289-295.
12. Hodgins JB, Krege JH, Reddick RL, et al. Estrogen receptor alpha is a major mediator of 17beta-estradiol's atheroprotective effects on lesion size in Apoe<sup>-/-</sup> mice. *J Clin Invest* 2001; 107: 333-340.
13. Donaldson C, Eder S, Baker C, et al. Estrogen attenuates left ventricular and cardiomyocyte hypertrophy by an estrogen receptor-dependent pathway that increases calcineurin degradation. *Circ Res* 2009; 104: 265-275.
14. Murphy E, Steenbergen C. Cardioprotection in females: a role for nitric oxide and altered gene expression. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 293-300.
15. 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室. 日本人の食事摂取基準 (2010年版): 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 東京; 2009.
16. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, et al. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 241-259.
17. Schwartz JB. Drug metabolism. Principles of Gender-Specific Medicine. (Legato M, ed). Elsevier Academic Press; 2004: 825-829.
18. Khan A, Brodhead AE, Schwartz KA, et al. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 318-324.
19. Lee Ellis, Scott Hershberger, Evelyn Field, et al. Sex Differences: Summarizing More Than a Century of Scientific Research. New York: Psychology Press; 2008.
20. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
21. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン. *Circ J* 2005; 69, Suppl. IV: 1267-1342.
22. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-2451.
23. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 749-752.
24. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 2684-2692.
25. Louik C, Lin AE, Werler MM, et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 2675-2683.
26. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, et al. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 23-27.
27. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115: 2995-3014.
28. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006; 113: 517-524.
29. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2303-2311.
30. Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, et al. Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 2005; 112: 1414-1418.
31. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 fo-

- cused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: e1-e142.
32. Shannon MS, Edwards MB, Long F, et al. Anticoagulant management of pregnancy following heart valve replacement in the United Kingdom, 1986-2002. *J Heart Valve Dis* 2008; 17: 526-532.
33. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 223-230.
34. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 403-410.
35. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974-986.
36. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156: 918-930.
37. Kajantie E, Eriksson JG, Osmond C, et al. Pre-eclampsia is associated with increased risk of stroke in the adult offspring: the Helsinki birth cohort study. *Stroke* 2009; 40: 1176-1180.
38. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
39. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 157-161.
40. 健康・栄養情報研究会（編）. 国民健康・栄養の現状—平成18年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より. 東京: 第一出版; 2009.
41. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, et al. Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 98-106.
42. Sowers M, Zheng H, Tomey K, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 895-901.
43. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-476.
44. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003; 166: 303-309.
45. Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, et al. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation* 2005; 112: 332-340.
46. Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007; 116: 2694-2701.
47. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 68-75.
48. Muller M, van den Beld AW, Bots ML, et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004; 109: 2074-2079.
49. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, et al. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res* 2007; 30: 1029-1034.
50. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000; 23: 490-494.
51. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004; 27: 1036-1041.
52. 厚生労働省大臣官房統計情報部（編）. 平成14年度人口動態統計. 東京: 厚生統計協会; 2004.
53. 上田一雄. 循環器疾患の危険因子, 本邦における特徴とその変遷. *日循協誌* 1994; 29: 57-67.
54. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年度版. 協和企画; 2008.
55. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952.
56. Takii T, Yasuda S, Takahashi J, et al. Trends in acute myocardial infarction incidence and mortality over 30 years in Japan: report from the MIYAGI-AMI Registry Study. *Circ J*; 74: 93-100.
57. Cannon RO, 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-1343.
58. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998; 351: 1165-1169.
59. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-1753.
60. Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol* 1996; 54: 13-20.



61. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, et al. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1500-1505.
62. Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 81-89.
63. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
64. Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 278-286.
65. Ueshima H, Sekikawa A, Miura K, et al. Cardiovascular disease and risk factors in Asia: a selected review. *Circulation* 2008; 118: 2702-2709.
66. Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. *Circ J* 1990; 54: 414-421.
67. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke* 2003; 34: 2349-2354.
68. Fukiyama K, Kimura Y, Wakugami K, et al. Incidence and long-term prognosis of initial stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2000; 23: 127-135.
69. Kitamura A, Sato S, Kiyama M, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 71-79.
70. Rumana N, Kita Y, Turin TC, et al. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1358-1364.
71. 厚生労働大臣官房統計情報部 (編). 表5.28 心疾患の病類別にみた性・年次別死亡数・百分率・粗死亡率及び年齢調整死亡率 (人口10万対). 東京: 厚生統計協会; 2009.
72. NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J* 2006; 70: 1249-1255.
73. XVII. The diet, in *Coronary heart disease in seven countries* (Keys A, ed). *Circulation* 1970; 41, 4S1: 1162-183.
74. Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994; 89: 2533-2539.
75. Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002; 66: 1096-1100.
76. Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke* 2004; 35: 1836-1841.
77. 循環器病予防研究会. 第5次循環器疾患基礎調査結果. 中央法規 2002.
78. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390.
79. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, et al. Differences between men and women in terms of clinical features of ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 222-226.
80. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, et al. Sex differences in early mortality of patients undergoing primary stenting for acute myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 217-221.
81. 清野精彦, 小川晃生, 安武正弘, 他. 虚血性心疾患—中高年期. 性差からみた女性の循環器疾患診療 (天野恵子・山口 徹, 編): メジカルビュー社; 2006: 64-82.
82. DeVon HA, Zerwic JJ. Symptoms of acute coronary syndromes: are there gender differences? A review of the literature. *Heart Lung* 2002; 31: 235-245.
83. Philpott S, Boynton PM, Feder G, et al. Gender differences in descriptions of angina symptoms and health problems immediately prior to angiography: the ACRE study. Appropriateness of Coronary Revascularisation study. *Soc Sci Med* 2001; 52: 1565-1575.
84. Sheps DS, Kaufmann PG, Sheffield D, et al. Sex differences in chest pain in patients with documented coronary artery disease and exercise-induced ischemia: Results from the PIMI study. *Am Heart J* 2001; 142: 864-871.
85. MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, et al. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 729-735.
86. Oe K, Shimizu M, Ino H, et al. Effects of gender on the number of diseased vessels and clinical outcome in Japanese patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2002; 66: 435-440.
87. Seino Y, Ogata K-i, Takano T, et al. Use of a Whole Blood Rapid Panel Test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with Rapid Troponin T and Myoglobin Tests. *The American Journal of Medicine* 2003; 115: 185-190.
88. Seino Y, Tomita Y, Takano T, et al. Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction: comparison between heart-type fatty acid-binding protein and troponin T tests. *Circ J* 2004; 68: 144-148.
89. Procacci PM, Savran SV, Schreiter SL, et al. Prevalence of clinical mitral-valve prolapse in 1169 young women. *N Engl J Med* 1976; 294: 1086-1088.
90. Pundziute G, Schuijff JD, Jukema JW, et al. Gender influence on the diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography coronary angiography for detection of ob-

- structive coronary artery disease. *Heart* 2008; 94: 48-52.
91. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol* 2001; 87: 937-941.
92. Reis SE, Holubkov R, Lee JS, et al. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease. Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1469-1475.
93. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001; 141: 735-741.
94. von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 722-725.
95. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000; 342: 829-835.
96. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993-2999.
97. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18) substudy. *Circulation* 2004; 109: 580-586.
98. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン. *Circ J* 2008; 72, Suppl. IV: 1195-1238.
99. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性心筋梗塞 (ST上昇型) の診療に関するガイドライン. *Circ J* 2008; 72, Suppl. IV: 1347-1442.
100. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性冠症候群の診療に関するガイドライン (2007年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007\\_yamaguchi\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_yamaguchi_h.pdf) (2010年2月閲覧).
101. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2006年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006\\_ishikawa\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_ishikawa_h.pdf) (2010年2月閲覧).
102. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン (2006年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006\\_kitabatake\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_kitabatake_h.pdf) (2010年2月閲覧).
103. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Circ J* 2004; 68, Suppl. IV: 1153-1219.
104. Radovanovic D, Erne P, Urban P, et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart* 2007; 93: 1369-1375.
105. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 832-837.
106. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, et al. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J* 2009; 157: 141-148.
107. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113: 490-498.
108. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108-3116.
109. Becker RC, Hochman JS, Cannon CP, et al. Fatal cardiac rupture among patients treated with thrombolytic agents and adjunctive thrombin antagonists: observations from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction 9 Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 479-487.
110. Weaver WD, White HD, Wilcox RG, et al. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. GUSTO-I investigators. *JAMA* 1996; 275: 777-782.
111. 小川洋司, 笠貫 宏, 八木勝宏, 他. 性差からみた日本人の急性心筋梗塞症の長期予後: HIJAMI研究の結果から. *循環制御* 2004; 25: 230-235.
112. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Car-

- diovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-157.
113. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
114. Jacobs AK. Women, ischemic heart disease, revascularization, and the gender gap: what are we missing? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47, 3 Suppl: S63-S65.
115. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 71-80.
116. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
117. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン(冠動脈バイパス術の適応を含む): 待機的インターベンション。 *Circ J* 2001; 65, Suppl. IV: 835-839.
118. Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A, et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1608-1614.
119. Malenka DJ, Wennberg DE, Quinton HA, et al. Gender-related changes in the practice and outcomes of percutaneous coronary interventions in Northern New England from 1994 to 1999. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2092-2101.
120. Nicholls SJ, Wolski K, Sipahi I, et al. Rate of progression of coronary atherosclerotic plaque in women. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1546-1551.
121. Presbitero P, Belli G, Zavalloni D, et al. "Gender paradox" in outcome after percutaneous coronary intervention with paclitaxel eluting stents. *EuroIntervention* 2008; 4: 345-350.
122. Abbott JD, Vlachos HA, Selzer F, et al. Gender-based outcomes in percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2007; 99: 626-631.
123. Kim SG, Apple S, Mintz GS, et al. The importance of gender on coronary artery size: in-vivo assessment by intravascular ultrasound. *Clin Cardiol* 2004; 27: 291-294.
124. Eysmann SB, Douglas PS. Reperfusion and revascularization strategies for coronary artery disease in women. *JAMA* 1992; 268: 1903-1907.
125. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, et al. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J* 2003; 24: 1523-1530.
126. Thompson CA, Kaplan AV, Friedman BJ, et al. Gender-based differences of percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 25-31.
127. Solinas E, Nikolsky E, Lansky AJ, et al. Gender-specific outcomes after sirolimus-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2111-2116.
128. Lansky AJ, Costa RA, Mooney M, et al. Gender-based outcomes after paclitaxel-eluting stent implantation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1180-1185.
129. Kaneda H, Ako J, Kataoka T, et al. Impact of gender on neointimal hyperplasia following coronary artery stenting. *Am J Cardiol* 2007; 99: 491-493.
130. Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, et al. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. *JAMA* 2004; 291: 195-201.
131. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et al. The society of thoracic surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1856-1864; discussion 1864-1865.
132. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, et al. Kirklin/Barratt-Boyes cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2003.
133. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-1811.
134. Edwards FH, Ferraris VA, Shahian DM, et al. Gender-specific practice guidelines for coronary artery bypass surgery: perioperative management. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2189-2194.
135. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。虚血性心疾患に対するバイパスグラフトと手術術式の選択ガイドライン。 *Circ J* 2006; 70, Suppl. IV: 1477-1553.
136. Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB, et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 334-341.
137. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, et al. Primary myocardial revascularization: Trends in surgical mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88, 5 Pt 1: 673-684.
138. Hannan EL, Bernard HR, Kilburn HC, Jr., et al. Gender differences in mortality rates for coronary artery bypass surgery. *Am Heart J* 1992; 123, 4 Pt 1: 866-872.
139. Weintraub WS, Wenger NK, Jones EL, et al. Changing clinical characteristics of coronary surgery patients. Differences between men and women. *Circulation* 1993; 88, 5 Pt 2: II79-86.
140. Carey JS, Cukingnan RA, Singer LK. Health status after myocardial revascularization: inferior results in women. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 112-117.
141. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, et al. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 125-131.
142. Hogue CW, Jr., Barzilai B, Pieper KS, et al. Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: a society of thoracic surgery national database report. *Circulation*

- tion 2001; 103: 2133-2137.
143. Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, et al. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation* 2002; 105: 1176-1181.
144. Zitser-Gurevich Y, Simchen E, Galai N, et al. Effect of perioperative complications on excess mortality among women after coronary artery bypass: The Israeli Coronary Artery Bypass Graft study (ISCAB). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 517-524.
145. Guru V, Fremes SE, Tu JV. Time-related mortality for women after coronary artery bypass graft surgery: a population-based study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1158-1165.
146. Khan SS, Nessim S, Gray R, et al. Increased mortality of women in coronary artery bypass surgery: evidence for referral bias. *Ann Intern Med* 1990; 112: 561-567.
147. O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, et al. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1993; 88, 5 Pt 1: 2104-2110.
148. Hammar N, Sandberg E, Larsen FF, et al. Comparison of early and late mortality in men and women after isolated coronary artery bypass graft surgery in Stockholm, Sweden, 1980 to 1989. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 659-664.
149. Woods SE, Noble G, Smith JM, et al. The influence of gender in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: an eight-year prospective hospitalized cohort study. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 428-434.
150. Koch CG, Khandwala F, Nussmeier N, et al. Gender and outcomes after coronary artery bypass grafting: a propensity-matched comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 2032-2043.
151. Humphries KH, Gao M, Pu A, et al. Significant improvement in short-term mortality in women undergoing coronary artery bypass surgery (1991 to 2004). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1552-1558.
152. Puskas JD, Edwards FH, Pappas PA, et al. Off-pump techniques benefit men and women and narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1447-1456.
153. Ranucci M, Pazzaglia A, Bianchini C, et al. Body size, gender, and transfusions as determinants of outcome after coronary operations. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 481-486.
154. Fu SP, Zheng Z, Yuan X, et al. Impact of off-pump techniques on sex differences in early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1090-1096.
155. Mickleborough LL, Takagi Y, Maruyama H, et al. Is sex a factor in determining operative risk for aortocoronary bypass graft surgery? *Circulation* 1995; 92, 9 Suppl: II80-II84.
156. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1998; 98: 1279-1285.
157. Aldea GS, Gaudiani JM, Shapira OM, et al. Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1097-1103.
158. Abramov D, Tamariz MG, Sever JY, et al. The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 800-805.
159. Parolari A, Dainese L, Naliato M, et al. Do women currently receive the same standard of care in coronary artery bypass graft procedures as men? A propensity analysis. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 885-890.
160. 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) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
161. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
162. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
163. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.
164. Lokkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2660-2668.
165. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 106: 1771-1776.
166. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al. Different effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on matrix metalloproteinase and their inhibitor in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1948-1949.
167. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113: 2425-2434.
168. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 29-39.
169. Ong PJ, Patrizi G, Chong WC, et al. Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 85: 269-272.
170. Kang SM, Jang Y, Kim JY, et al. Effect of oral administration of testosterone on brachial arterial vasoreactivity in men



- with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 862-864.
171. English KM, Steeds RP, Jones TH, et al. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation* 2000; 102: 1906-1911.
  172. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart* 2004; 90: 871-876.
  173. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, et al. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 57-64.
  174. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-151.
  175. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
  176. Drummond GA. ASCOT-LLA: questions about the benefits of atorvastatin. *Lancet* 2003; 361: 1987-1988.
  177. Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study). *Circulation* 2008; 117: 494-502.
  178. Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, et al. Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J* 2006; 70: 810-814.
  179. Chung YB, Kita H, Shin MH. A 27 kDa cysteine protease secreted by newly excysted *Paragonimus westermani* metacercariae induces superoxide anion production and degranulation of human eosinophils. *Korean J Parasitol* 2008; 46: 95-99.
  180. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672-693.
  181. Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, et al. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 145-147.
  182. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
  183. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861.
  184. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098.
  185. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.
  186. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, et al. Syndrome X and mortality: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 958-966.
  187. 健康・栄養情報研究会 (編). 国民健康・栄養の現状—平成17年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より. 東京: 第一出版; 2008.
  188. 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 (編). 血圧測定について. 第5次循環器疾患基礎調査の概要. 厚生労働省ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kenkou/jyunkan/jyunkan00/gaiyo02.html> (2010年2月閲覧).
  189. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, et al. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian Population Study. *Blood Press Monit* 1996; 1: 13-26.
  190. Hayashi T, Yamada K, Esaki T, et al. Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 847-855.
  191. Jun SS, Chen Z, Pace MC, et al. Estrogen upregulates cyclooxygenase-1 gene expression in ovine fetal pulmonary artery endothelium. *J Clin Invest* 1998; 102: 176-183.
  192. Brosnihan KB, Li P, Ganten D, et al. Estrogen protects transgenic hypertensive rats by shifting the vasoconstrictor-vasodilator balance of RAS. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1997; 273: R1908-R1915.
  193. Nickenig G, Baumer AT, Grohe C, et al. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 1998; 97: 2197-2201.
  194. Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. The vascular protective effects of estrogen. *Faseb J* 1996; 10: 615-624.
  195. Otsuka K, Suzuki H, Sasaki T, et al. Blunted pressure natriuresis in ovariectomized Dahl-Iwai salt-sensitive rats. *Hypertension* 1996; 27: 119-124.
  196. Ellison KE, Ingelfinger JR, Pivor M, et al. Androgen regulation of rat renal angiotensinogen messenger RNA expression. *J Clin Invest* 1989; 83: 1941-1945.
  197. Chen YF, Naftilan AJ, Oparil S. Androgen-dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats. *Hypertension* 1992; 19: 456-463.
  198. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編). 高血圧治療ガイドライン2009. 2009.
  199. 上園慶子. 高血圧と性差 (特集 性差を考慮した生活習慣病対策をめざして) — (生活習慣病の予防・診断・治療における性差). *EBMジャーナル* 2008; 9: 553-559.
  200. 藤島正敏, 藤原 裕, 山懸 元. 高血圧性血管合併症は時

- 代とともに変わる. 臨床と研究 1999; 76: 11-15.
201. 健康日本21企画検討会, 健康日本21計画策定委員会報告書. 健康日本21 (21世紀における国民健康づくり運動について). 東京: 健康・体力づくり事業財団; 2000: 147-164.
202. 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* 2000; 23: 962-968.
203. 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* 2006; 332: 73-78.
204. Kawano H, Soejima H, Kojima S, et al. Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J* 2006; 70: 513-517.
205. Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 1995; 155: 57-61.
206. 曾根博仁, 横手幸太郎, 山崎義光, 他. 大血管合併症. 厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業. 2型糖尿病患者のQOL, 血管合併症及び長期予後改善のための前向き研究. 平成19年度総括研究報告書 2008: 38-43.
207. Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes* 1996; 45, Suppl 3: S14-S16.
208. Natarajan S, Liao Y, Cao G, et al. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1735-1740.
209. Cui R, Iso H, Toyoshima H, et al. Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: the JACC study. *J Epidemiol* 2006; 16: 177-184.
210. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29-36.
211. Wirehn AB, Ostgren CJ, Carstensen JM. Age and gender differences in the impact of diabetes on the prevalence of ischemic heart disease: a population-based register study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 497-502.
212. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 229-236.
213. Schaefer EJ, McNamara JR, Shah PK, et al. Elevated remnant-like particle cholesterol and triglyceride levels in diabetic men and women in the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 989-994.
214. 清原裕. 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連-久山町研究. 糖尿病合併症 2000; 14: 80-84.
215. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
216. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519.
217. Keech A, Colquhoun D, Best J, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2713-2721.
218. Tajima N, Kurata H, Nakaya N, et al. Pravastatin reduces the risk for cardiovascular disease in Japanese hypercholesterolemic patients with impaired fasting glucose or diabetes: diabetes subanalysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Atherosclerosis* 2008; 199: 455-462.
219. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-125.
220. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
221. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
222. Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. *N Engl J Med* 2008; 359: 1618-1620.
223. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, et al. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 514-520.
224. 厚生労働省報道発表資料. 平成19年国民健康・栄養調査の概要. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5a.html> (2010年2月閲覧).
225. 日本肥満学会. Ⅲ 診断基準. 肥満症治療ガイドライン. 肥満研究 2006; 12: 10-15.
226. 健康・栄養情報研究会 (編). 厚生労働省 国民健康・栄養調査報告〈平成16年〉東京: 第一出版; 2006.
227. Cui R, Iso H, Toyoshima H, et al. Body mass index and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC study. *Stroke* 2005; 36: 1377-1382.
228. Miyawaki T, Hirata M, Moriyama K, et al. Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. *Proc Jpn Acad, Ser B* 2005; 81: 471-479.
229. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 2005; 94: 188-203.
230. 厚生労働省保健局. 特定健康診査・特定保健指導の円滑な実施に向けた手引き 平成19年7月. <http://www.mhlw>.

- go.jp/bunya/shakaihoshoh/iryouseido01/pdf/info03d-1.pdf (2010年2月閲覧).
231. Kawano H, Soejima H, Fujii H, et al. Prevalence of Changes in Undiagnosed Glucose Intolerance According to Age and Gender in Japanese Middle-Aged Working People. *Circ J* 2009; 73: 1062-1066.
  232. 日本肥満学会. 肥満症治療ガイドライン2006. 肥満研究 2006; 12.
  233. 平成21年JT全国たばこ喫煙者率調査. 厚労省の最新たばこ情報. <http://www.health-net.or.jp/tobacco/front.html> (2010年2月閲覧).
  234. Kiyohara Y, Ueda K, Fujishima M. Smoking and cardiovascular disease in the general population in Japan. *J Hypertens Suppl* 1990; 8: S9-15.
  235. 平山雄. 喫煙と動脈硬化との関係に関する疫学的研究—約27万人の40才以上の成人の13年間継続観察成績を中心に(動脈硬化症—臨床の進歩〈特集〉)—(動脈硬化の危険因子). 最新医学 1981; 36: 798-809
  236. 上島弘嗣. 1980年循環器疾患基礎調査の追跡研究(NIPPON DATA). 日循協誌 1997; 31: 231-237.
  237. Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 170-179.
  238. Baba S, Iso H, Mannami T, et al. Cigarette smoking and risk of coronary heart disease incidence among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 207-213.
  239. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 651-658.
  240. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 502-514.
  241. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1061-1066.
  242. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline. Rockville (MD) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service 2008: 156-157.
  243. Zhu S, Melcer T, Sun J, et al. Smoking cessation with and without assistance: a population-based analysis. *Am J Prev Med* 2000; 18: 305-311.
  244. Perkins KA, Levine M, Marcus M, et al. Tobacco withdrawal in women and menstrual cycle phase. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 176-180.
  245. Allen SS, Hatsukami DK, Christianson D, et al. Withdrawal and pre-menstrual symptomatology during the menstrual cycle in short-term smoking abstinence: effects of menstrual cycle on smoking abstinence. *Nicotine Tob Res* 1999; 1: 129-142.
  246. Smith SS, Jorenby DE, Leischow SJ, et al. Targeting smokers at increased risk for relapse: treating women and those with a history of depression. *Nicotine Tob Res* 2003; 5: 99-109.
  247. Munafo M, Bradburn M, Bowes L, et al. Are there sex differences in transdermal nicotine replacement therapy patch efficacy? A meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: 769-776.
  248. Perkins KA, Scott J. Sex differences in long-term smoking cessation rates due to nicotine patch. *Nicotine Tob Res* 2008; 10: 1245-1251.
  249. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, et al. Efficacy and tolerability of varenicline, an  $\alpha_4\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers *Clin Ther* 2007; 29: 1040-1056.
  250. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an  $\alpha_4\beta_2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
  251. Shimokawa H, Nagasawa K, Irie T, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with variant angina. A comparative study between western and Japanese populations. *Int J Cardiol* 1988; 18: 331-349.
  252. Sueda S, Suzuki J, Watanabe K, et al. Clinical characteristics of female patients with coronary spastic angina: comparison with male patients. *Circ J* 2000; 64: 416-420.
  253. Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M, et al. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med* 2001; 135: 977-981.
  254. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, et al. Menstrual cyclic variation of endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery: possible role of estrogen and nitric oxide. *Proc Assoc Am Physicians* 1996; 108: 473-480.
  255. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 735-740.
  256. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, et al. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ* 1994; 308: 883-886.
  257. Cianflone D, Lanza GA, Maseri A. Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes. *Eur Heart J* 1995; 16, Suppl. I: 96-103.
  258. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, et al. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 847-851.
  259. Graf S, Khorsand A, Gwechenberger M, et al. Typical chest pain and normal coronary angiogram: cardiac risk factor analysis versus PET for detection of microvascular disease. *J Nucl Med* 2007; 48: 175-181.
  260. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction

- in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 466-472.
261. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, et al. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 15-19.
262. 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* 2006; 27: 1408-1415.
263. Reis SE, Holubkov R, Young JB, et al. Estrogen is associated with improved survival in aging women with congestive heart failure: analysis of the vesnarinone studies. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 529-533.
264. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1238-1245.
265. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; 335: 239.
266. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Effect of hormone therapy on mortality rates among women with heart failure and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95: 289-291.
267. Konhilas JP, Leinwand LA. The effects of biological sex and diet on the development of heart failure. *Circulation* 2007; 116: 2747-2759.
268. e-Stat政府統計の総合窓口. 人口動態調査. 平成20年人口動態統計. 上巻. 死亡. <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do> (2010年2月閲覧).
269. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480-486.
270. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-1402.
271. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068-3072.
272. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, et al. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 60-69.
273. Shiba N, Nochioka K, Kohno H, et al. Emerging problems of heart failure practice in Japanese women: lessons from the CHART study. *Circ J* 2008; 72: 2009-2014.
274. Adams KF, Jr., Sueta CA, Gheorghiade M, et al. Gender differences in survival in advanced heart failure. Insights from the FIRST study. *Circulation* 1999; 99: 1816-1821.
275. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, et al. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105: 1585-1591.
276. Kannel WB. Epidemiological aspects of heart failure. *Cardiol Clin* 1989; 7: 1-9.
277. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115.
278. Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Adams KF, et al. Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2128-2134.
279. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007; 115: 3111-3120.
280. Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, et al. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1450-1458.
281. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562.
282. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1017-1020.
283. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-977.
284. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121, 3 Pt 1: 951-957.
285. Johnstone D, Limacher M, Rousseau M, et al. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol* 1992; 70: 894-900.
286. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955.
287. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 217-223.
288. 眞芽みゆき, 筒井裕之. 心不全における性差. *循環器内科* 2010; 68: 126-131.
289. Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 264-273.
290. 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* 1998; 32: 1118-



- 1125.
291. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 97: 1766-1772.
292. Krishnamurthi K, Verbalis JG, Zheng W, et al. Estrogen regulates angiotensin AT1 receptor expression via cytosolic proteins that bind to the 5' leader sequence of the receptor mRNA. *Endocrinology* 1999; 140: 5435-5438.
293. Heo S, Moser DK, Lennie TA, et al. Gender differences in and factors related to self-care behaviors: a cross-sectional, correlational study of patients with heart failure. *Int J Nurs Stud* 2008; 45: 1807-1815.
294. Galvao M, Kalman J, DeMarco T, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail* 2006; 12: 100-107.
295. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-225.
296. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-1786.
297. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Anemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003; 90: 303-308.
298. Philbin EF, DiSalvo TG. Influence of race and gender on care process, resource use, and hospital-based outcomes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 82: 76-81.
299. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。慢性心不全治療ガイドライン（2005年改訂版）。[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005\\_matsuzaki\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005_matsuzaki_h.pdf)（2010年2月閲覧）。
300. Ofili EO, Mayberry R, Alema-Mensah E, et al. Gender differences and practice implications of risk factors for frequent hospitalization for heart failure in an urban center serving predominantly African-American patients. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1350-1355.
301. Samuel RS, Hausdorff JM, Wei JY. Congestive heart failure with preserved systolic function: is it a woman's disease? *Womens Health Issues* 1999; 9: 219-222.
302. Schmaltz HN, Southern DA, Maxwell CJ, et al. Patient sex does not modify ejection fraction as a predictor of death in heart failure: insights from the APPROACH cohort. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1940-1946.
303. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, et al. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375-380.
304. Mullens W, Abrahams Z, Sokos G, et al. Gender differences in patients admitted with advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 102: 454-458.
305. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-1538.
306. Majahalme SK, Baruch L, Aknay N, et al. Comparison of treatment benefit and outcome in women versus men with chronic heart failure (from the Valsartan Heart Failure Trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 529-532.
307. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-766.
308. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-1411.
309. Domanski M, Fleg J, Bristow M, et al. The effect of gender on outcome in digitalis-treated heart failure patients. *J Card Fail* 2005; 11: 83-86.
310. Adams KF, Jr., Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 497-504.
311. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
312. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
313. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189.
314. Miyata M, Kihara T, Kubozono T, et al. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: Results of a prospective multicenter study. *J Cardiol* 2008; 52: 79-85.
315. Yarnoz MJ, Curtis AB. Sex-based differences in cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator therapies: effectiveness and use. *Cardiol Rev* 2006; 14: 292-298.
316. Gillum RF. Sudden coronary death in the United States: 1980-1985. *Circulation* 1989; 79: 756-765.
317. Lampert R, McPherson CA, Clancy JF, et al. Gender differences in ventricular arrhythmia recurrence in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2293-2299.
318. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, et al. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998; 136: 205-212.

319. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
320. Zareba W, Moss AJ, Jackson Hall W, et al. Clinical course and implantable cardioverter defibrillator therapy in postinfarction women with severe left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1265-1270.
321. Russo AM, Stamato NJ, Lehmann MH, et al. Influence of gender on arrhythmia characteristics and outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 993-998.
322. Chen HA, Hsia HH, Vagelos R, et al. The effect of gender on mortality or appropriate shock in patients with nonischemic cardiomyopathy who have implantable cardioverter-defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 390-394.
323. Takahashi A, Shiga T, Shoda M, et al. Gender difference in arrhythmic occurrences in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillator. *Heart Vessels* 2010; 25: 150-154.
324. Albert CM, Quigg R, Saba S, et al. Sex differences in outcome after implantable cardioverter defibrillator implantation in nonischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008; 156: 367-372.
325. Russo AM, Poole JE, Mark DB, et al. Primary prevention with defibrillator therapy in women: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 720-724.
326. Bleeker GB, Schalij MJ, Boersma E, et al. Does a gender difference in response to cardiac resynchronization therapy exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1271-1275.
327. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.
328. Song HK, Grab JD, O'Brien SM, et al. Gender differences in mortality after mitral valve operation: evidence for higher mortality in perimenopausal women. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 2040-2045.
329. Argenziano M, Spotnitz HM, Whang W, et al. Risk stratification for coronary bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction: analysis of the coronary artery bypass grafting patch trial database. *Circulation* 1999; 100, Suppl. 2: II119-II124.
330. Kaul TK, Agnihotri AK, Fields BL, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with an ejection fraction of twenty percent or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1001-1012.
331. Shapira OM, Hunter CT, Anter E, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction--early and mid-term outcomes. *J Card Surg* 2006; 21: 225-232.
332. Hernandez AF, Velazquez EJ, Dillum MK, et al. Contemporary performance of surgical ventricular restoration procedures: data from the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database. *Am Heart J* 2006; 152: 494-499.
333. Kawaguchi AT, Suma H, Konertz W, et al. Left ventricular volume reduction surgery: The 4th International Registry Report 2004. *J Card Surg* 2005; 20, s6: S5-S11.
334. Sharony R, Grossi EA, Saunders PC, et al. Aortic valve replacement in patients with impaired ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1808-1814.
335. Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000; 101: 1940-1946.
336. Morris JJ, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Gender differences in left ventricular functional response to aortic valve replacement. *Circulation* 1994; 90, 5 Pt 2: II183-II189.
337. Gummert JF, Rahmel A, Bucerius J, et al. Mitral valve repair in patients with end stage cardiomyopathy: who benefits? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 1017-1022.
338. Hernandez AF, Grab JD, Gammie JS, et al. A decade of short-term outcomes in post cardiac surgery ventricular assist device implantation: data from the Society of Thoracic Surgeons' National Cardiac Database. *Circulation* 2007; 116: 606-612.
339. Fitzpatrick JR, 3rd, Frederick JR, Hsu VM, et al. Risk score derived from pre-operative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 1286-1292.
340. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, et al. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002; 106, 12 Suppl. 1: I198-I202.
341. Gordon SM, Schmitt SK, Jacobs M, et al. Nosocomial bloodstream infections in patients with implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 725-730.
342. Kubo SH, Naftel DC, Mills RM, Jr., et al. Risk factors for late recurrent rejection after heart transplantation: a multiinstitutional, multivariable analysis. *Cardiac Transplant Research Database Group. J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 409-418.
343. Aurora P, Edwards LB, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eleventh official pediatric lung and heart/lung transplantation report--2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 978-983.
344. Yamani MH, Erinc SK, McNeill A, et al. The impact of donor gender on cardiac peri-transplantation ischemia injury. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1741-1744.
345. Al-Khaldi A, Oyer PE, Robbins RC. Outcome analysis of donor gender in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 461-468.
346. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* 2004; 116: 63-65.
347. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of

- hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92: 785-789.
348. Maron BJ, Spirito P, Roman MJ, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1510-1514.
  349. Zou Y, Song L, Wang Z, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med* 2004; 116: 14-18.
  350. Brimacombe M, Walter D, Salberg L. Gender disparity in a large nonreferral-based cohort of hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Womens Health* 2008; 17: 1629-1634.
  351. Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66: 323-336.
  352. Naseriaddeli A, Miura K, Matsumori A, et al. Prognosis and prognostic factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide study. *Heart* 2007; 93: 711-715.
  353. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 480-487.
  354. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009; 119: 1703-1710.
  355. Biagini E, Coccolo F, Ferlito M, et al. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors, and prognostic implications in pediatric and adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1543-1550.
  356. Harris KM, Spirito P, Maron MS, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 114: 216-225.
  357. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 638-645.
  358. Lee CH, Liu PY, Lin LJ, et al. Clinical features and outcome of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy in Taiwan. *Cardiology* 2006; 106: 29-35.
  359. Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 301-307.
  360. Ohmoto-Sekine Y, Suzuki J, Shimamoto R, et al. Gender-specific clinical characteristics of deep Q waves in hypertrophic cardiomyopathy. *Gend Med* 2007; 4: 274-283.
  361. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-2524.
  362. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 873-879.
  363. Maron BJ, Casey SA, Hurrell DG, et al. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1195-1198.
  364. Bos JM, Theis JL, Tajik AJ, et al. Relationship between sex, shape, and substrate in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008; 155: 1128-1134.
  365. Lind JM, Chiu C, Ingles J, et al. Sex hormone receptor gene variation associated with phenotype in male hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 217-222.
  366. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006; 114: 2232-2239.
  367. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 肥大型心筋症の診療に関するガイドライン (2007年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007\\_doi\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_doi_h.pdf) (2010年2月閲覧).
  368. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 470-476.
  369. Woo A, Williams WG, Choi R, et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 111: 2033-2041.
  370. Azuma A, Matsuo A, Nakamura T, et al. Improved survival of idiopathic dilated cardiomyopathy in the 1990s. *Circ J* 1999; 63: 333-338.
  371. Matsumura Y, Takata J, Kitaoka H, et al. Long-term prognosis of dilated cardiomyopathy revisited: an improvement in survival over the past 20 years. *Circ J* 2006; 70: 376-383.
  372. Bahler RC. Assessment of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chest* 2002; 121: 1016-1019.
  373. Miura K, Matsumori A, Naseriaddeli A, et al. Prognosis and prognostic factors in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide study. *Circ J* 2008; 72: 343-348.
  374. De Maria R, Gavazzi A, Recalcati F, et al. Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol* 1993; 72: 580-585.
  375. Daida H, Allison TG, Johnson BD, et al. Comparison of peak exercise oxygen uptake in men versus women in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 85-88.
  376. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and

- Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.
377. Lebovic D, Hoffman J, Levine BM, et al. Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone. *Br J Haematol* 2008; 143: 369-373.
378. Kpodonu J, Massad MG, Caines A, et al. Outcome of heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1763-1765.
379. Hodkinson HM, Pomerance A. The clinical significance of senile cardiac amyloidosis: a prospective clinico-pathological study. *Q J Med* 1977; 46: 381-387.
380. Steiner I. The prevalence of isolated atrial amyloid. *J Pathol* 1987; 153: 395-398.
381. Ng B, Connors LH, Davidoff R, et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1425-1429.
382. Rapezzi C, Riva L, Quarta CC, et al. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. *Amyloid* 2008; 15: 40-48.
383. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1668-1674.
384. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130: 367-373.
385. Linhart A, Palecek T, Bultas J, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000; 139: 1101-1108.
386. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94: 153-158.
387. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, et al. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 617-627.
388. Fernandez-Sola J, Estruch R, Nicolas JM, et al. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol* 1997; 80: 481-485.
389. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-Sola J, et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA* 1995; 274: 149-154.
390. Iwai K, Sekiguchi M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 26-31.
391. Iwai K, Tachibana T, Hosoda Y, et al. Sarcoidosis autopsies in Japan. Frequency and trend in the last 28 years. *Sarcoidosis* 1988; 5: 60-65.
392. Sekiguchi M, Kaneko M, Hiroe M, et al. Recent trends in cardiac sarcoidosis research in Japan. *Heart and Vessels* 1985; 1, Suppl. 1: 45-49.
393. Yazaki Y, Isobe M, Hiramitsu S, et al. Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 537-540.
394. Takada K, Ina Y, Yamamoto M, et al. Prognosis after pacemaker implantation in cardiac sarcoidosis in Japan. Clinical evaluation of corticosteroid therapy. *Sarcoidosis* 1994; 11: 113-117.
395. Suys BE, Katier N, Rooman RP, et al. Female children and adolescents with type 1 diabetes have more pronounced early echocardiographic signs of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 1947-1953.
396. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, et al. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-89.
397. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, et al. Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart* 2007; 93: 483-487.
398. Vergara P, Picardi G, Nigro G, et al. Evaluation of thyroid dysfunction in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7, Suppl. 1: 104-106.
399. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP, et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 1992; 34: 57-62.
400. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3808-3815.
401. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1544-1552.
402. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1738-1743.
403. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1926-1934.
404. Alidina A, Lawrence D, Ford LA, et al. Thiotepa-associated cardiomyopathy during blood or marrow transplantation: association with the female sex and cardiac risk factors. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999; 5: 322-327.
405. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1864-1871.
406. Torti FM, Bristow MM, Lum BL, et al. Cardiotoxicity of epirubicin and doxorubicin: assessment by endomyocardial biopsy. *Cancer Res* 1986; 46: 3722-3727.
407. Torti FM, Bristow MR, Howes AE, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;



- 99: 745-749.
408. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: a longitudinal echocardiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1129-1132.
409. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 1053-1061.
410. Bernstein PS, Magriples U. Cardiomyopathy in pregnancy: a retrospective study. *Am J Perinatol* 2001; 18: 163-168.
411. 佐藤光. 多枝 spasm により特異な左室造影「ツボ型」を示した stunned myocardium. *臨床から見た心筋細胞障害* 1990: 54-64.
412. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003; 89: 1027-1031.
413. 河合祥雄, 鈴木宏昌, 田代浩之. タコツボ型心筋症の本邦報告例ならびにアンケート調査集計の検討. *厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班研究報告集. 平成12年度研究報告集* 2001: 124-126.
414. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858-865.
415. Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation* 2008; 118: 397-409.
416. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11-18.
417. Donohue D, Movahed MR. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 311-316.
418. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523-1529.
419. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 448-452.
420. 河合祥雄. たこつぼ心筋障害, またはたこつぼ (Ampulla or Amphora) 心筋症: 本邦学会報告例の検討. *呼吸と循環* 2000; 48: 1237-1248.
421. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン. *Circ J* 2002; 66, Suppl. IV: 1261-1323.
422. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634.
423. Olson LJ, Edwards WD, Tajik AJ. Aortic valve stenosis: etiology, pathophysiology, evaluation, and management. *Curr Probl Cardiol* 1987; 12: 455-508.
424. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86: 1099-1107.
425. Milavetz DL, Hayes SN, Weston SA, et al. Sex differences in left ventricular geometry in aortic stenosis: impact on outcome. *Chest* 2000; 117: 1094-1099.
426. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; 83: 897-902.
427. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Surgery for aortic regurgitation in women. Contrasting indications and outcomes compared with men. *Circulation* 1996; 94: 2472-2478.
428. Olson LJ, Subramanian R, Ackermann DM, et al. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 22-34.
429. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 1-7.
430. Hepner AD, Ahmadi-Kashani M, Movahed MR. The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason. *Int J Cardiol* 2007; 123: 55-57.
431. Avierinos JF, Inamo J, Grigioni F, et al. Sex differences in morphology and outcomes of mitral valve prolapse. *Ann Intern Med* 2008; 149: 787-795.
432. Song HK, Grab JD, O'Brien SM, et al. Gender differences in mortality after mitral valve operation: evidence for higher mortality in perimenopausal women. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 2040-2044; discussion 2045.
433. Dagres N, Nieuwlaat R, Vardas PE, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 572-577.
434. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* 2001; 103: 2365-2370.
435. Villareal RP, Woodruff AL, Massumi A. Gender and cardiac arrhythmias. *Tex Heart Inst J* 2001; 28: 265-275.
436. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97: 2237-2244.
437. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 103-109.
438. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2008; 117: 2184-2191.
439. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of b-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of non-compliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of b-blocker treatment "failures". *Circulation* 2009; 119: 215-221.
440. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 329-337.
441. Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome and

- pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1092-1098.
442. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-2597.
443. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996; 94: 2535-2541.
444. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al. JTc prolongation with d,l-sotalol in women versus men. *Am J Cardiol* 1999; 83: 354-359.
445. Pratt CM, Camm AJ, Cooper W, et al. Mortality in the Survival With ORal D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *Am J Cardiol* 1998; 81: 869-876.
446. Bednar MM, Harrigan EP, Ruskin JN. Torsades de pointes associated with nonantiarrhythmic drugs and observations on gender and QTc. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1316-1319.
447. Drici MD, Knollmann BC, Wang WX, et al. Cardiac actions of erythromycin: influence of female sex. *JAMA* 1998; 280: 1774-1776.
448. Reinhoel J, Frankovich D, Machado C, et al. Probucol-associated tachyarrhythmic events and QT prolongation: importance of gender. *Am Heart J* 1996; 131: 1184-1191.
449. Justo D, Zeltser D. Torsades de pointes induced by antibiotics. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 254-259.
450. Kawasaki R, Machado C, Reinhoel J, et al. Increased propensity of women to develop torsades de pointes during complete heart block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 1032-1038.
451. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375.
452. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
453. Iguchi Y, Kimura K, Aoki J, et al. Prevalence of atrial fibrillation in community-dwelling Japanese aged 40 years or older in Japan: analysis of 41,436 non-employee residents in Kurashiki-city. *Circ J* 2008; 72: 909-913.
454. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-1794.
455. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840.
456. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
457. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-1696.
458. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, et al. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1298-1306.
459. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009; 73: 242-248.
460. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005; 112: 1687-1691.
461. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008年改訂版）. *Circ J* 2008; 72, Suppl. IV: 1582-1638.
462. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, et al. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2003; 88: 129-133.
463. Schroeder JS, Harrison DC. Repeated cardioversion during pregnancy. Treatment of refractory paroxysmal atrial tachycardia during 3 successive pregnancies. *Am J Cardiol* 1971; 27: 445-446.
464. Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, et al. Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1799-1805.
465. Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 45-51.
466. Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 1130-1159.
467. Eckardt L. Gender differences in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 422-424.
468. Kyndt F, Probst V, Potet F, et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation* 2001; 104: 3081-3086.
469. Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1567-1573.
470. Nakagawa M, Takahashi N, Nobe S, et al. Gender differences in various types of idiopathic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 633-638.
471. Gupta PK, Lichstein E, Chadda KD. Chronic His bundle block. Clinical, electrocardiographic, electrophysiological, and follow-up studies on 16 patients. *Br Heart J* 1976; 38: 1343-1349.
472. 遠藤康弘, 笠貫 宏, 大西 哲, 他. ヒス束内ブロックの臨床的・電気生理学的検討, およびその長期予後. 呼吸と循環 1986; 34: 43-49.
473. Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK, et al. Mechanism of 'in-

- appropriate' sinus tachycardia. Role of sympathovagal balance. *Circulation* 1994; 90: 873-877.
474. Lee RJ, Kalman JM, Fitzpatrick AP, et al. Radiofrequency catheter modification of the sinus node for "inappropriate" sinus tachycardia. *Circulation* 1995; 92: 2919-2928.
  475. Krahn AD, Yee R, Klein GJ, et al. Inappropriate sinus tachycardia: evaluation and therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995; 6: 1124-1128.
  476. Rodriguez LM, de Chillou C, Schlapfer J, et al. Age at onset and gender of patients with different types of supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1213-1215.
  477. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. *N Engl J Med* 1992; 327: 313-318.
  478. Dagues N, Clague JR, Breithardt G, et al. Significant gender-related differences in radiofrequency catheter ablation therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1103-1107.
  479. Hu YF, Huang JL, Wu TJ, et al. Gender differences of electrophysiological characteristics in focal atrial tachycardia. *Am J Cardiol* 2009; 104: 97-100.
  480. Spragg DD, Dalal D, Cheema A, et al. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 627-631.
  481. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112: 69-75.
  482. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995; 333: 1610-1617.
  483. Fieno DS, Saouaf R, Thomson LE, et al. Cardiovascular magnetic resonance of primary tumors of the heart: a review. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 839-853.
  484. Kuon E, Kreplin M, Weiss W, et al. The challenge presented by right atrial myxoma. *Herz* 2004; 29: 702-709.
  485. Wilkes D, Charitakis K, Basson CT. Inherited disposition to cardiac myxoma development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 157-165.
  486. Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. *Lancet Oncol* 2005; 6: 501-508.
  487. Stratakis CA, Pras E, Tsigos C, et al. Genetics of Carney complex: parent of origin effects and putative non-Mendelian features in an autosomal dominant disorder; absence of common defects of the ACTH receptor and RET genes. *Pediatr Res* 1995; 37: 99A (Abstr.).
  488. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4041-4046.
  489. Premkumar A, Stratakis CA, Shawker TH, et al. Testicular ultrasound in Carney complex: report of three cases. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 211-214.
  490. Young S, Gooneratne S, Straus FH, 2nd, et al. Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 50-58.
  491. Wieacker P, Stratakis CA, Horvath A, et al. Male infertility as a component of Carney complex. *Andrologia* 2007; 39: 196-197.
  492. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 587-610.
  493. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2006年改訂版). *Circ J* 2006; 70, Suppl. VI: 1569-1646.
  494. Acosta S, Ogren M, Bengtsson H, et al. Increasing incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg* 2006; 44: 237-243.
  495. Harthun NL. Current issues in the treatment of women with abdominal aortic aneurysm. *Gend Med* 2008; 5: 36-43.
  496. McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the United States, 2001-2004. *J Vasc Surg* 2007; 45: 891-899.
  497. Dillavou ED, Muluk SC, Makaroun MS. A decade of change in abdominal aortic aneurysm repair in the United States: Have we improved outcomes equally between men and women? *J Vasc Surg* 2006; 43: 230-238.
  498. Larsson E, Granath F, Swedenborg J, et al. More patients are treated for nonruptured abdominal aortic aneurysms, but the proportion of women remains unchanged. *J Vasc Surg* 2008; 48: 802-807.
  499. Dua MM, Dalman RL. Identifying abdominal aortic aneurysm risk factors in postmenopausal women. *Womens Health* 2009; 5: 33-37.
  500. Forbes TL, Lawlor DK, DeRose G, et al. Gender differences in relative dilatation of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 564-568.
  501. Ouriel K, Greenberg RK, Clair DG, et al. Endovascular aneurysm repair: gender-specific results. *J Vasc Surg* 2003; 38: 93-98.
  502. Dillavou ED, Makaroun MS. Predictors of morbidity and mortality with endovascular and open thoracic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2008; 48: 1114-1120.
  503. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, et al. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation* 2004; 109: 3014-3021.
  504. Meijboom LJ, Timmermans J, Zwinderman AH, et al. Aortic root growth in men and women with the Marfan's syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1441-1444.
  505. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185-192.
  506. 対馬信子, 松尾 汎, 中島伸之, 他 国立循環器病センターにおける閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者の動向と長期予後について. 循環器病研究の進歩 1991; 12: 26-36.

507. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 222-228.
508. Feinglass J, McDermott MM, Foroohar M, et al. Gender differences in interventional management of peripheral vascular disease: evidence from a blood flow laboratory population. *Ann Vasc Surg* 1994; 8: 343-349.
509. Powell JT, Edwards RJ, Worrell PC, et al. Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in smokers: a case-control study. *Atherosclerosis* 1997; 129: 41-48.
510. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990; 39: 1116-1124.
511. Westendorp IC, in't Veld BA, Grobbee DE, et al. Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2498-2502.
512. Sasaki S, Sakuma M, Yasuda K. Current status of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in Japan. *International Journal of Cardiology* 2000; 75, Suppl. 1: S175-S181.
513. Olin JW, Young JR, Graor RA, et al. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Circulation* 1990; 82, Suppl. IV: IV3-IV8.
514. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, et al. Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 306-310.
515. Harada N, Ueda A, Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 649-655.
516. Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, et al. Primary Raynaud's phenomenon: age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology* 1994; 45: 677-686.
517. Porter JM, Rivers SP, Anderson CJ, et al. Evaluation and management of patients with Raynaud's syndrome. *Am J Surg* 1981; 142: 183-189.
518. Adee AC. Managing Raynaud's phenomenon: a practical approach. *Am Fam Physician* 1993; 47: 823-829.
519. Cerinic MM, Generini S, Pignone A. New approaches to Raynaud's phenomenon [corrected]. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 544-556.
520. 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課保健統計室. 退院患者の平均在院日数等. 平成20年（2008）患者調査の概況. 厚生労働省ホームページ. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/08/dl/03.pdf>（2010年2月閲覧）.
521. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-2038.
522. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, et al. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1987; 257: 949-952.
523. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988; 128: 116-123.
524. 大村隆夫, 上田一雄, 清原 裕, 他. 一般住民の22年間追跡調査における耐糖能異常と脳卒中発症の関連: 久山町研究. *糖尿病* 1993; 36: 17-24.
525. Mannami T, Iso H, Baba S, et al. Cigarette smoking and risk of stroke and its subtypes among middle-aged Japanese men and women: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004; 35: 1248-1253.
526. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke* 2000; 31: 2616-2622.
527. Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, et al. The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 211-216.
528. Numano F, Okawara M, Inomata H, et al. Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000; 356: 1023-1025.
529. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 血管炎症候群の診療ガイドライン. *Circ J* 2008; 72, Suppl. VI: 1253-1318.
530. 小林 靖, 沼野藤夫, 中島伸之. 大型血管炎の臨床に関する小委員会報告 高安動脈炎（大動脈炎症候群）. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会平成10年度報告書 1999: 171-184.
531. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, et al. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 594-598.
532. 中林公正. 中・小型血管炎の疫学. 予後, QOLに関する小委員会報告. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会平成10年度報告書 1999: 38-48.
533. 難病情報センター. 結節性動脈周囲炎(2)顕微鏡的多発血管炎. [http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/025\\_2.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/025_2.htm) (2010年2月閲覧).
534. 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班 2002.
535. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. *Br J Surg* 1994; 81: 167-173.
536. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. *Circ J* 2004; 68, Suppl. IV: 1079-1134.
537. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-983.
538. 三重野龍彦, 北村 諭. わが国の実態. 呼吸と循環 1989; 37: 923-927.
539. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 肺高血圧症治療ガイドライン(2006年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006\\_nakano\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_nakano_h.pdf) (2010年2月閲覧).
540. The International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994; 105, 2 Suppl: 37S-41S.
541. 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎, 他. 臨床調査個人票を



- 用いた原発性肺高血圧症の解析. *Prog Med* 2006; 26: 314-318.
542. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1650-1657.
  543. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *New England Journal of Medicine* 2009; 348: 583-592.
  544. The ALLHAT Officers and Coordinators for the Allhat Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
  545. Miller JA, Cherney DZ, Duncan JA, et al. Gender differences in the renal response to renin-angiotensin system blockade. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2554-2560.
  546. Tominaga T, Suzuki H, Ogata Y, et al. The role of sex hormones and sodium intake in postmenopausal hypertension. *J Hum Hypertens* 1991; 5: 495-500.
  547. 妊娠高血圧症候群の定義と分類. *日産婦誌* 2004; 56: 12-13.
  548. von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 941-945.
  549. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, et al. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 2000; 96, 5 Pt 2: 849-860.
  550. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-799.
  551. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
  552. von Dadelszen P, Menzies J, Gilgoff S, et al. Evidence-based management for preeclampsia. *Front Biosci* 2007; 12: 2876-2889.
  553. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
  554. Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R, et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol* 2007; 23: 539-550.
  555. Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. *Mol Cell Biochem* 1997; 176: 61-71.
  556. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996; 313: 84-90.
  557. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1491-1499.
  558. McGee D, Reed D, Stemmerman G, et al. The relationship of dietary fat and cholesterol to mortality in 10 years: the Honolulu Heart Program. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 97-105.
  559. Nakamura Y, Okamura T, Tamaki S, et al. Egg consumption, serum cholesterol, and cause-specific and all-cause mortality: the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 58-63.
  560. Yamada T, Strong JP, Ishii T, et al. Atherosclerosis and  $\omega$ -3 fatty acids in the populations of a fishing village and a farming village in Japan. *Atherosclerosis* 2000; 153: 469-481.
  561. Okuda N, Ueshima H, Okayama A, et al. Relation of long chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake to serum high density lipoprotein cholesterol among Japanese men in Japan and Japanese-American men in Hawaii: the INTERLIPID study. *Atherosclerosis* 2005; 178: 371-379.
  562. Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, et al. Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: a cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 417-424.
  563. Sun Q, Ma J, Campos H, et al. Blood concentrations of individual long-chain n-3 fatty acids and risk of nonfatal myocardial infarction. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 216-223.
  564. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS, Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA* 1995; 273: 1179-1184.
  565. Hu FB, Willett WC, Li T, et al. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2694-2703.
  566. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002; 347: 716-725.
  567. Noda H, Iso H, Toyoshima H, et al. Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1761-1767.
  568. Mercurio G, Saiu F, Deidda M, et al. Effect of hormone therapy on exercise capacity in early postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 780-787.
  569. Snabes MC, Herd JA, Schuyler N, et al. In normal postmenopausal women physiologic estrogen replacement therapy fails to improve exercise tolerance: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 110-114.
  570. Shephard RJ. Exercise and training in women, Part I: Influence of gender on exercise and training responses. *Can J Appl Physiol* 2000; 25: 19-34.

571. Staron RS, Hagerman FC, Hikida RS, et al. Fiber type composition of the vastus lateralis muscle of young men and women. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 623-629.
572. Kent-Braun JA, Ng AV, Doyle JW, et al. Human skeletal muscle responses vary with age and gender during fatigue due to incremental isometric exercise. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1813-1823.
573. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; 116: 1081-1093.
574. Jakicic JM, Winters C, Lang W, et al. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *JAMA* 1999; 282: 1554-1560.
575. Donnelly JE, Jacobsen DJ, Heelan KS, et al. The effects of 18 months of intermittent vs. continuous exercise on aerobic capacity, body weight and composition, and metabolic fitness in previously sedentary, moderately obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 566-572.
576. Murphy M, Nevill A, Neville C, et al. Accumulating brisk walking for fitness, cardiovascular risk, and psychological health. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1468-1474.
577. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2007; 116: 572-584.
578. Mallik S, Spertus JA, Reid KJ, et al. Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 876-883.
579. Drory Y, Kravetz S, Hirschberger G. Long-term mental health of women after a first acute myocardial infarction. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1492-1498.
580. Stern MJ, Pascale L, Ackerman A. Life adjustment postmyocardial infarction: determining predictive variables. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1680-1685.
581. Ohwada R, Hotta M, Kimura H, et al. Ampulla Cardiomyopathy after Hypoglycemia in Three Young Female Patients with Anorexia Nervosa. *Internal Medicine* 2005; 44: 228-233.