

第8章 女性

- 高血圧、糖尿病、喫煙などの危険因子管理は閉経前後ともに重要である。特に糖尿病、喫煙は男性に比較し女性の冠動脈疾患リスク上昇と関連する。
- 高血圧や糖尿病の治療強化は個々の患者の病態に応じて行うが、禁煙指導はすべての年齢層の女性に行う。
- 閉経前女性の脂質異常症に対しては生活習慣改善が治療の中心となる。
- 閉経前であっても家族性高コレステロール血症や冠動脈疾患二次予防、およびハイリスク患者の一次予防には薬物療法も考慮する。
- 閉経後女性の脂質異常症に対しても生活習慣改善が優先されるが、リスクの高い患者には薬物療法を考慮する。

1 日本人女性における動脈硬化性疾患の現状

2018年の人口動態統計による男女別死亡数・死亡率の順位をみると、男性の場合、悪性新生物が最も多く、心疾患、脳血管障害と続く。女性では悪性新生物に次いで心疾患、老衰、脳血管障害の順であるが、心疾患と脳血管障害を併せた死亡数・死亡率は悪性新生物よりも多い¹⁾。一方、心筋梗塞に関しては女性の発症率は男性より低い^{2,3)}。1990年から2000年初頭に行われたわが国の疫学調査では、女性の心筋梗塞の年齢調整発症率（10万人/年）は、男性の20～50%である⁴⁻⁷⁾。女性では閉経後に心筋梗塞の発症率が増加するが、それでも男性よりそのリスクは低い⁷⁾。しかし冠動脈イベント発症後の死亡率は、欧米人のみならず⁸⁻¹¹⁾日本人でも^{12,13)}女性が男性より高いと報告されている。日本人女性は高齢化が進んでおり、また高齢になるほど心筋梗塞発症率、死亡率も増加しており⁷⁾、これらを見据えた対策が今後重要である。

日本人における脳梗塞の年齢調整発症率は心筋梗塞より高いが、女性は男性の50～70%程度である^{4-6, 14-16)}。女性の脳梗塞発症率は加齢とともに増加し、75歳以上では男性の60～90%となり、心筋梗塞に比べ男女差が縮小する^{7, 15, 16)}。一方、急性発症脳梗塞患者の多施設横断研究では、入院期間、発症時および退院時の状況など含めた病態は男性より女性で重篤であることが報告されている¹⁷⁾。

日本人において脳梗塞発症率は心筋梗塞発症率より高く、脳梗塞発症率の男女差は心筋梗塞より少な

いこと、女性の高齢化が進んでいることなどから、女性の脳梗塞予防と虚血性心疾患による心不全管理も今後の重要課題である。

2 女性における動脈硬化危険因子と動脈硬化性疾患の関連

1) 血清脂質

血清脂質値の加齢に伴う変化は男女で大きく異なっている。令和元年国民健康・栄養調査報告によれば、LDL-Cとnon-HDL-Cは男性では特徴的な経年的変化はないが、女性の場合、平均閉経年齢である50歳前では男性より低値であるが、50歳以後に上昇して男性より高値となる。TGも同様で50歳前は男性が高値で推移するが、女性の場合、50歳を過ぎると上昇して男性の値に近づく。HDL-Cは女性が高値で推移するが、男女ともに大きな経年的変化はない¹⁸⁾。このように女性の場合、閉経を契機に脂質代謝に変動をきたす大きな要因の1つにエストロゲン低下が関連すると考えられており、また加齢、閉経後の血清脂質の変化、特にLDL-Cの変化は女性の動脈硬化性疾患のリスクに大きく影響していると考えられる。

女性において冠動脈疾患発症とTC、あるいはLDL-Cの関連を前向きに検討した疫学研究が報告されている。JALS-ECC¹⁹⁾ではTC低値群に比べ高値群の多因子調整冠動脈疾患発症リスクが有意に高くなっていた。またCIRCSではLDL-C 30 mg/dL増加ごとの多因子調整心筋梗塞発症リスクが1.42と有意に高いことが示された²⁰⁾。

一方、冠動脈疾患死亡との関係をみた EPOCH-JAPAN では40～69歳の女性において、TC 高値群で低値群に比べ有意にリスクが高く²¹⁾、NIPPON DATA 80でも高TC血症群で女性の多因子調整リスクが有意に高かった²²⁾。しかし Ibaraki Prefectural Health Study では、LDL-C との有意な関連は認められなかった²³⁾。以上よりコレステロールは女性の冠動脈疾患発症の有意なリスクであり、死亡のリスクを高める可能性も示唆される。

TC と脳梗塞発症リスクとの関係が JPHC study²⁴⁾、EPOCH-JAPAN²¹⁾ で検討されたが、女性では有意な関連がみられなかった。

Iso らは女性においても TG 高値が心筋梗塞発症、あるいは虚血性心血管疾患発症の有意な危険因子であることを報告した^{25, 26)}。また JALS-ECC¹⁹⁾、CIRCS²⁷⁾ では女性において冠動脈疾患発症リスクと non-HDL-C の有意な関連が示されたが、死亡リスクとの関連は明らかでなかった²⁸⁾。

以上より TC、LDL-C、TG、non-HDL-C などの異常は日本人女性においても冠動脈疾患発症の重要な危険因子であると考えられる。

2) 喫煙

令和元年における20歳以上の習慣的喫煙率は男性で29.9%であるのに対し、女性では8.1%と少ない¹⁾。しかし、JPHC Study Cohort²⁹⁾ や Suita Study³⁰⁾ では、女性でも喫煙者の心筋梗塞発症率は非喫煙者に比べ、3～8倍高いことが示された。また冠動脈疾患死亡リスクも喫煙女性では有意に高くなっていった^{31, 32)}。わが国の研究を含むメタ解析において、喫煙の冠動脈疾患リスクに及ぼす影響は男性よりむしろ女性で大きいと報告された³³⁾。急性冠症候群に対する多施設共同研究である JACSS では、男性に比べ女性の喫煙がきわめてハイリスクであり、男性のオッズ比4.0に対し、8.2と高いことが示された³⁴⁾。

喫煙は女性の脳梗塞発症の有意なリスクである³⁰⁾。受動喫煙は日本人女性のくも膜下出血のリスクを高めるが、脳梗塞との関連は認められていない³⁵⁾。

喫煙は女性の冠動脈疾患および脳梗塞の重要な危険因子としてとらえる必要がある。

3) 高血圧

血圧は男女とも経年的に上昇する¹⁾。日本で行われた疫学研究では女性の高血圧は冠動脈疾患の有意な危険因子ではなかったが^{36, 37)}、血圧上昇とともに冠動脈疾患発症リスクが高くなる傾向が認められた³⁷⁾。一方、高血圧は女性の脳梗塞発症の有意な危険因子であることが報告された³⁶⁻³⁸⁾。高血圧と心血管死亡リスクとの関連を見た NIPPON DATA 80 で

は、II度高血圧による心血管死亡リスク上昇は30～59歳の若い世代のみに見られ、60歳以上の群では認められなかった³⁹⁾。

以上より、高血圧は女性の脳梗塞の重要なリスクであり、若年期からの管理が必要と考えられる。

4) 糖尿病

糖尿病の頻度は男女ともに経年的に上昇するが、糖尿病が強く疑われる者の割合は男性で13.8%、女性で7.7%と男性で高率である¹⁾。JPHC Study⁴⁰⁻⁴²⁾、久山町研究⁴³⁾、Suita study⁴⁴⁾ では、冠動脈疾患、脳梗塞の発症・死亡リスクは非糖尿病群に比べ糖尿病患者で有意に高いことが報告されている。NIPPON DATA 80 では、高齢で随時血糖 200 mg/dL 以上の場合、女性の冠動脈疾患リスクの高いことが示されている⁴⁵⁾。JACCS では心筋梗塞発症のオッズ比は男性糖尿病患者2.90に対し、女性糖尿病患者で6.12と、女性でのリスク増大が報告された³³⁾。わが国の研究を含む糖尿病患者のメタ解析でも女性の冠動脈疾患のリスクは44%⁴⁶⁾、全脳卒中のリスクは27%⁴⁷⁾ 男性より高いことが報告されている。

3 動脈硬化性疾患の一次予防と二次予防

動脈硬化性疾患予防の基本は生活習慣の改善である。米国の Nurses' Health Study (NHS) では、非喫煙、運動量増加、適正体重維持、アルコール制限、健康的な食生活などの因子を多数有するほど冠動脈疾患発症リスク⁴⁸⁾ や心突然死のリスク⁴⁹⁾ が減少することが明らかとなった。また NHS と Health Professionals Follow-up Study を合わせた解析では、上記5因子すべてを持つ女性の脳梗塞発症リスクは、すべて持たない女性の0.19と極めて低いことが報告された⁵⁰⁾。さらに27歳～44歳の若年女性を対象とした NHS の検討でも、上記5因子にテレビ視聴時間短縮を加えた6因子をすべて持つ女性の冠動脈疾患のハザード比は、全く持たない集団に比べ0.08と低値であることが示された⁵¹⁾。女性において若年時からの健康的な生活習慣維持は動脈硬化性疾患予防戦略の要である。

喫煙の冠動脈疾患リスクに対する影響は男性より女性の方が大きい³²⁾。しかし禁煙するとその影響は低下する³⁰⁾。喫煙は妊娠に悪影響を及ぼすこと⁵²⁾、禁煙による動脈硬化リスク低下は年齢にかかわらず認められることより⁵³⁾、女性では若年からの禁煙指導が極めて重要である。

スタチンによる女性の冠動脈疾患一次予防を検討した大規模臨床試験は少ない。わが国で行われた MEGA Study は対象の68%が70歳以下の閉経後女性であった。スタチン投与群の冠動脈疾患及び脳梗塞

のリスク低下は女性で有意ではなかったが⁵⁴⁾、女性サブ解析で(冠動脈疾患+脳梗塞)をエンドポイントとすると、55歳以上の年齢層から有意なリスク低下が認められた⁵⁵⁾。JUPITERでは、対象女性3,426人に対するスタチン投与でプラセボ群に比べ、不安定狭心症や再灌流療法リスクは有意に低下したが、心筋梗塞や脳血管障害予防効果は明らかでなかった⁵⁶⁾。またこれらのイベントを包括した一次エンドポイントのリスクは65歳以上の高齢女性で有意に低下したが、65歳未満では有意な低下は認められなかった⁵⁵⁾。スタチンを用いた大規模臨床27試験、174,000名を対象としたCTTのメタ解析では血管疾患既往のない患者において、LDL-C 38.7 mg/dL低下ごとの心血管疾患リスク低下は男性で0.72と有意であったが、女性は0.85と低下傾向を示すにとどまった⁵⁷⁾。

女性においてスタチンによる動脈硬化性疾患の初発予防効果は男性に比べ明らかでなく、生活習慣改善が治療の中心となる。ただし家族性高コレステロール血症、二次予防患者、ハイリスクと考えられる一次予防患者などでは薬物治療を考慮する。閉経前の女性において冠動脈疾患に対する脂質異常症のリスクを示すエビデンスはほとんどなく、続発性脂質異常症の鑑別と生活習慣改善による対応が基本となる。スタチンを服用した妊婦の胎児における催奇形性リスクに関しては意見の一致を見ていないこと⁵⁸⁻⁶⁰⁾、また乳汁移行の検討が不十分なため、妊婦、授乳婦への投与は禁忌とされている。

二次予防に関しては、4S、CAREなど11研究のメタ解析が報告され、スタチンにより心血管イベントリスクが男性0.82、女性0.81とともに有意に低下することが報告された⁶¹⁾。CTTの結果でも血管疾患既往を持つ患者のLDL-C 38.7 mg/dL低下ごとの心血管疾患リスク低下は女性0.84と男性同様有意であった⁵⁷⁾。わが国で脳梗塞既往患者のスタチンによる再発予防試験J-STARSが行われた。5年の前向き調査でアテローム血栓性脳梗塞のリスクが67%と有意に低下したが、男女別にみると女性では有意な低下がみられなかった⁶²⁾。

以上より冠動脈疾患二次予防においては女性も適切な治療が必要であるが、女性のスタチンによる脳梗塞再発予防効果は明らかでない。

糖尿病治療において、厳格な血糖コントロールは冠動脈疾患予防に寄与するが⁶³⁾、効果発現には長期間を要し^{64, 65)}さらにその効果は細小血管障害リスク低下に比べて低い⁶⁶⁾。低血糖のリスクが高まるので患者の病態に配慮した治療強化が必要である^{63, 67)}。糖尿病の動脈硬化性疾患発症に与える影響は男性より女性で大きい^{46, 47)}。女性に合併した糖尿病は高血

糖以外の危険因子を含めた包括的管理を早期から行うことが重要である。

高血圧は女性の脳梗塞発症の重要な危険因子であり、冠動脈疾患との関連も示唆されている。高血圧患者数は男女とも加齢とともに上昇するが、60歳以降は女性患者数が男性を上回る⁶⁸⁾。閉経後はLDL-Cも増加し¹⁷⁾動脈硬化性疾患のリスクが増大するので、閉経後女性の高血圧管理は重要である。降圧療法に関する研究のメタ解析では、心血管疾患イベントリスク低下に明らかな性差はないと報告されている⁶⁹⁾。

閉経前女性の高血圧に対する介入試験は行われていない。現時点では二次性高血圧の鑑別を十分に行うこと、生活習慣改善を中心に若い時期から治療を進めることが妥当である。妊娠に関連した高血圧や更年期高血圧の管理に関しては日本高血圧学会のガイドライン⁷⁰⁾に準ずる。

4 ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy, HRT)

更年期障害の治療、骨粗鬆症の予防に効果的で閉経後女性に行われるHRTと心血管疾患リスクに関する臨床試験はこれまで多数報告されている。冠動脈疾患を合併した2,763名の女性にHRT(結合型エストロゲン+酢酸メドロキシプロゲステロン)を行ったHERSでは、冠動脈疾患や脳血管障害リスク低下は認められなかった^{71, 72)}。また16,608名の健康な閉経後女性を対象とし、HRT(結合型エストロゲン+酢酸メドロキシプロゲステロン)の効果を検討したWHIでは、脳梗塞の発症リスクが1.44⁷³⁾、冠動脈疾患発症リスクが1.24⁷⁴⁾と有意に増加した。また並行して行われた結合型エストロゲン単独補充療法でも脳梗塞発症リスクが1.55と有意に増加していた⁷⁵⁾。ただしHRTによる冠動脈疾患や脳血管障害のリスク増加は年齢に依存しており、60歳未満の女性ではいずれも有意なリスク増加は見られず、冠動脈疾患についてはむしろ低い傾向にあった^{75, 76)}。

日本産科婦人科学会と日本女性医学学会が合同で作成したHRTガイドライン2017年度版⁷⁷⁾によれば、心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往と脳卒中の既往はHRT禁忌とし、肥満、60才以上または閉経後10年以上の新規投与の場合、冠攣縮および微小血管狭心症の既往、重度の高TG血症、コントロール不良な糖尿病や高血圧を合併する場合は慎重投与とされている。HRTの心血管疾患リスクへの影響についてはWHIやHERSなどこれまで否定的な報告が多かったが、エストロゲンの脂質代謝や血管機能の改善効果は証明されており、経皮エストロゲンでは心筋梗塞リスクが有意に低下するとの報告も

あることから⁷⁸⁾、WHIやHERSで使用された以外のエストロゲンや黄体ホルモンの種類や投与量、投与経路、さらにはHRTの開始年齢についても今後の検討が必要である。日本女性医学学会は動脈硬化性疾患予防ガイドラインに準拠しつつ、女性に特化した「女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針」を作成している。この中で、脂質異常症を有し、更年期障害のある女性の場合、生活習慣の改善を試みると同時にHRTが推奨されている⁷⁹⁾。

現在、わが国においては女性の冠動脈疾患発症率が欧米に比べてかなり低い³⁾。高血圧の管理により脳血管障害発症率の低下も認められている³⁾。その反面、食生活の欧米化と身体活動不足など動脈硬化性疾患上昇の新たな懸念材料が増えつつある。女性は男性より長寿であり、動脈硬化性疾患の生涯リスクを考慮して早期からの管理が特に重要である。

文 献

- 厚生労働省. 平成30年(2018)人口動態統計月報年計(概数)の概況. 2019.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
- Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:278-86.
- 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;23:127-35.
- 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;34:2349-54.
- 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;52:71-9.
- 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;167:1358-64.
- Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, et al. Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol* 1996;78:9-14.
- Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction-I. *Arch Intern Med* 1998;158:981-8.
- Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:3034-8.
- Marso SP, Gowda M, O'Keefe JH, et al. Improving in-hospital mortality in the setting of an increasing risk profile among patients undergoing catheter-based reperfusion for an acute myocardial infarction without cardiogenic shock. *J Invasive Cardiol* 2003;15:711-6.
- Kimura Y, Takishita S, Muratani H, et al. Demographic study of first-ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Intern Med* 1998;37:736-45.
- 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;70:217-21.
- Kubo M, Hata J, Doi Y, et al. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 2008;118:2672-8.
- Turin TC, Kita Y, Rumana N, et al. Ischemic stroke subtypes in a Japanese population: Takashima Stroke Registry, 1988-2004. *Stroke* 2010;41:1871-6.
- Kita Y, Turin TC, Ichikawa M, et al. Trend of stroke incidence in a Japanese population: Takashima stroke registry, 1990-2001. *Int J Stroke* 2009;4:241-9.
- Maeda K, Toyoda K, Minematsu K, et al. Effects of sex difference on clinical features of acute ischemic stroke in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1070-5.
- 厚生労働省 令和元年国民健康・栄養調査報告. 2020.
- Tanabe N, Iso H, Okada K, et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC. *Circ J* 2010;74:1346-56.
- Imano H, Noda H, Kitamura A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med* 2011;52:381-6.
- Nagasawa SY, Okamura T, Iso H, et al. Relation between serum total cholesterol level and cardiovascular disease stratified by sex and age group: a pooled analysis of 65,594 individuals from 10 cohort studies in Japan. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e001974.
- Sugiyama D, Okamura T, Watanabe M, et al. Risk of hypercholesterolemia for cardiovascular disease and the population attributable fraction in a 24-year Japanese cohort study. *J Atheroscler Thromb* 2015;22:95-107.
- Noda H, Iso H, Irie F, et al. Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med* 2010;267:576-87.
- Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: the JPHC study. *Atherosclerosis* 2012;221:565-9.
- Iso H, Naito Y, Sato S, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001;153:490-9.
- Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al. Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis* 2014;237:361-8.
- Kitamura A, Noda H, Nakamura M, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2011;18:454-63.
- Noda H, Iso H, Irie F, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease among Japanese men and women: the Ibaraki Prefectural Health Study. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:30-6.
- 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;13:207-13.
- Higashiyama A, Okamura T, Ono Y, et al. Risk of smoking and metabolic syndrome for incidence of cardiovascular disease-comparison of relative contribution in urban

- Japanese population: the Suita study. *Circ J* 2009;73:2258-63.
- 31) Honjo K, Iso H, Tsugane S, *et al.* The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tob Control* 2010;19:50-7.
 - 32) Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, *et al.* Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:480-91.
 - 33) Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011;378:1297-305.
 - 34) Kawano H, Soejima H, Kojima S, *et al.* Sex differences of risk factors for acute myocardial infarction in Japanese patients. *Circ J* 2006;70:513-7.
 - 35) Nishino Y, Tsuji I, Tanaka H, *et al.* Stroke mortality associated with environmental tobacco smoke among never-smoking Japanese women: a prospective cohort study. *Prev Med* 2014;67:41-5.
 - 36) Miura K, Nakagawa H, Ohashi Y, *et al.* Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation* 2009;119:1892-8.
 - 37) Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens* 2009;22:273-80.
 - 38) Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, *et al.* Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama study. *J Hypertens* 2009;27:2437-43.
 - 39) Takashima N, Ohkubo T, Miura K, *et al.* Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: a 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J Hypertens* 2012;30:2299-306.
 - 40) Cui R, Iso H, Yamagishi K, *et al.* Diabetes mellitus and risk of stroke and its subtypes among Japanese: the Japan public health center study. *Stroke* 2011;42:2611-4.
 - 41) Saito I, Kokubo Y, Yamagishi K, *et al.* Diabetes and the risk of coronary heart disease in the general Japanese population: the Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Atherosclerosis* 2011;216:187-91.
 - 42) Kato M, Noda M, Mizoue T, *et al.* Diagnosed diabetes and premature death among middle-aged Japanese: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *BMJ Open* 2015;5:e007736.
 - 43) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, *et al.* Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2010;41:203-9.
 - 44) Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, *et al.* The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res* 2010;33:1238-43.
 - 45) NIPPON DATA 80 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;70:1249-55.
 - 46) Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542-51.
 - 47) Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.
 - 48) 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.
 - 49) Chiuve SE, Fung TT, Rexrode KM, *et al.* Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. *JAMA* 2011;306:62-9.
 - 50) Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, *et al.* Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947-54.
 - 51) Chomistek AK, Chiuve SE, Eliassen AH, *et al.* Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:43-51.
 - 52) Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173,687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011;17:589-604.
 - 53) 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;161:170-9.
 - 54) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
 - 55) 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.
 - 56) Mora S, Glynn RJ, Hsia J, *et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121:1069-77.
 - 57) Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, *et al.* Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-405.
 - 58) Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004;350:1579-82.
 - 59) Edison RJ, Muenke M. Gestational exposure to lovastatin followed by cardiac malformation misclassified as holoprosencephaly. *N Engl J Med* 2005;352:2759.
 - 60) Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, *et al.* Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035.
 - 61) Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, *et al.* Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909-19.
 - 62) Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, *et al.* The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) : a Multi-center, Randomized, Open-label, Parallel-group Study. *EBioMedicine* 2015;2:1071-8.
 - 63) Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, *et al.* Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
 - 64) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
 - 65) 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;359:1577-89.
 - 66) Stratton IM, Adler AI, Neil HA, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

- 67) Fox CS, Golden SH, Anderson C, *et al.* Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1777-803.
- 68) Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan: where are we now? *Circ J* 2013;77:2226-31.
- 69) Turnbull F, Woodward M, Neal B, *et al.* Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-80.
- 70) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2019. ライフサイエンス出版 2019.
- 71) 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;280:605-13.
- 72) Grady D, Herrington D, Bittner V, *et al.* Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
- 73) Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, *et al.* Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-84.
- 74) Manson JE, Hsia J, Johnson KC, *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
- 75) Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425-34.
- 76) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
- 77) 日本産科婦人科学会, 日本女性医学学会. ホルモン補充療法ガイドライン2017年度版. 公益社団法人 日本産科婦人科学会 2017.
- 78) Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, *et al.* Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008;29:2660-8.
- 79) 「女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針2018年度版」作成委員会. 女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針 2018年度. 診断と治療社 2018.