

## 超高齢女性における血管内皮機能と女性ホルモンとの関係：前腕動脈虚血性反応性充血からの検討

## Relationship Between Endothelial Function and Female Hormone Level in Very Old Females: Evaluation From Ischemic Reactive Hyperemic Response in Forearm Vessels

大畑 修三  
石橋 豊  
平野 能文  
坂根 健志  
高橋 伸幸  
菅 森 峰  
井上 慎一  
加藤 晴美  
落合 康一  
佐野 和也  
村上 陽  
島田 俊夫

Shuzo OHATA, MD  
Yutaka ISHIBASHI, MD  
Yoshifumi HIRANO, MD  
Takeshi SAKANE, MD  
Nobuyuki TAKAHASHI, MD  
Takashi SUGAMORI, MD  
Shin-ichi INOUE, MD  
Harumi KATOH, MD  
Koichi OCHIAI, MD  
Kazuya SANO, MD  
Yo MURAKAMI, MD  
Toshio SHIMADA, MD

### Abstract

Recently, the mechanism of longevity in females was proposed to be associated with female hormones. This study examined the effect of aging and sex on vascular endothelial function, and the relationship between female hormone level and endothelial function by ischemic reactive hyperemic response in the forearm using plethysmography.

The study population consisted of 246 healthy subjects aged from 20 to 76 years (119 males, 127 females) and 20 healthy females aged 85 years and older (85 to 103 years; mean age 94 years) without distinct cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus, renal disease, liver dysfunction or anemia. Levels of the female hormones, estradiol and estriol, were measured in females aged more than 85 years.

The duration of reactive hyperemia decreased with aging, but the difference between males and females was not significant at any age. In females, the duration was markedly decreased from  $110 \pm 36$  sec in the fifties to  $81 \pm 29$  sec in the sixties or older ( $p < 0.05$ ). Excess flow also showed similar changes to the duration of reactive hyperemia.

The duration of reactive hyperemia and excess flow in females aged 85 years and older were similar to those in the fifties, but was significantly longer than those in females 60 years or older. The concentrations of estradiol ( $44.9 \pm 27.1$  pg/ml) and estriol ( $22.1 \pm 13.4$  pg/ml) in females aged 85 years were higher than in the sixties. There was a positive correlation between the duration of reactive hyperemia and the concentration of estradiol ( $r = 0.56, p < 0.01$ ) or estriol ( $r = 0.57, p < 0.01$ ).

In summary, vascular endothelial function was impaired gradually with aging, but preservation of the function in healthy, very old females was closely associated with levels of female hormone.

J Cardiol 2000; 35(6): 417-424

### Key Words

■ Endothelium      ■ Estrogen      ■ Elderly (female)

島根医科大学 第四内科：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane Medical University, Shimane

Address for reprints: OHATA S, MD, The Fourth Department of Internal Medicine, Shimane Medical University, Enya-cho 89-1, Izumo, Shimane 693-8501

Manuscript received March 29, 1999; revised October 4, 1999; accepted February 14, 2000

## はじめに

女性の平均寿命は84歳と、男性の78歳に比べて長い。その差の発生機序はいまだ不明である。しかし、近年、女性ホルモンと心疾患、高脂血症、痴呆、骨粗鬆症といった疾患との関連を示唆する報告がなされ、女性優位の長寿の機序の一つとして女性ホルモンが注目されつつある。女性ホルモンには抗動脈硬化作用があることが動物実験で示され、虚血性心疾患の二次予防として閉経後の女性への投与が推奨されているが、その抗動脈硬化作用の機序の一つとして血管内皮機能の改善効果が報告されている。

血管内皮機能を臨床において観察する方法は限られているが、前腕動脈内にアセチルコリンを注入して得られる血管内皮由来の一酸化窒素を介した前腕血流量増加反応を観察する方法と、前腕への血流を一定時間駆血遮断し、その後、駆血解除したあとの反応性充血を観察する方法とがあるが、後者は非観血的にできることから一般検診にも応用が可能である。

我々はこの虚血性反応性充血反応を4年前から一般検診の項目の一つとして導入し、反応性充血反応からみた血管内皮機能の検討を行っている。今回は、加齢とともに低下するとされる血管内皮機能をこの反応性充血反応から検討し、さらに女性長寿を支える85歳以上の超高齢女性の血管内皮機能および女性ホルモンとの関連について検討した。

## 対象と方法

## 1. 対象

1996年7月-1998年6月の2年間の外来1日ドック受診者750例、および老人収容施設に入所中の39例、計789例で前腕血流量測定および反応性充血反応の観察を行った。そのうち、明らかな心血管疾患および高血圧症、糖尿病、腎疾患、肝機能異常、貧血を持たない20-76歳の246例(男性119例、女性127例)、および85歳以上(年齢85-103歳、平均年齢94歳)の健常女性20例を抽出して解析を行った。いずれの例も、喫煙については非喫煙者および禁煙後2年以上経過しているものを対象とし、総コレステロール240mg/dl未満、かつ中性脂肪200mg/dl未満、かつ低比重リポ蛋白(low-density lipoprotein: LDL)コレステロール140mg/dl未満、空腹時血糖値が110mg/dl未満を示す

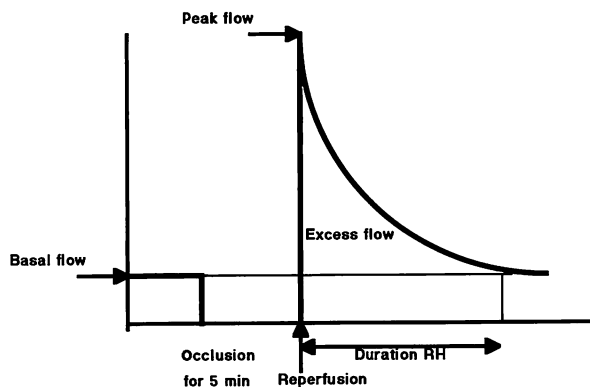


Fig. 1 Parameters in reactive hyperemia

The flow was measured using venoocclusive plethysmography on the forearm. The duration of reactive hyperemic response was defined as the time for the flow to return to  $\pm 5\%$  of basal flow.

RH = reactive hyperemia.

ものを抽出した。高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)コレステロールについては制限を加えなかった。

## 2. 方法

前腕血流量を、プレチスモグラフィ(EC-5R, Plethysmography, Hokanson製)を用いて測定し、前腕動脈5分間駆血後の反応性充血による前腕血流量変化を15秒ごとに駆血前値に回復するまで観察した。得られた流量曲線より反応性充血持続時間、最大血流量、最小血管抵抗の各パラメーターを算出した。また、基礎血流量と最大血流量との差、反応性充血持続時間、そして得られた流量曲線で囲まれた範囲を excess flow と定義した(Fig. 1)。

末梢血・生化学検査は、血流量測定の検査前に採血を行って測定し、85歳以上の超高齢女性においては、エストラジオール(estradiol:  $E_2$ )、エストリオール(estriol:  $E_3$ )も併せて測定した。なお $E_2$ 、 $E_3$ の測定は、 $E_2$ をMEIA法で、 $E_3$ をラジオイムノアッセイ法で行った。他の老人施設で無作為に抽出した同年代の高齢女性30例(平均年齢88歳)で測定された $E_2$ 、 $E_3$ それぞれの値は、 $16.5 \pm 11.1$ 、 $13.0 \pm 7.0$ pg/mlであった。

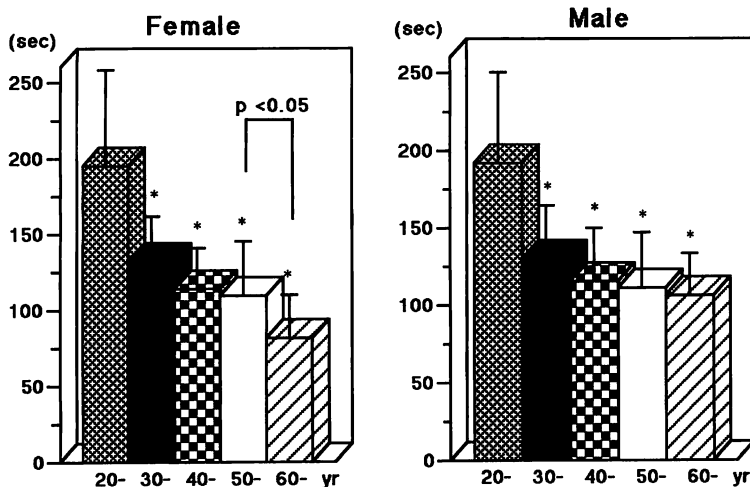
## 3. 統計解析

統計解析は、対応のないt検定ならびに $\chi^2$ 検定を用い、85歳以上の超高齢女性における反応性充血と $E_2$ 、

**Table 1 Forearm blood flow and vascular resistance during reactive hyperemia**

	Sex	Twenties	Thirties	Forties	Fifties	Sixties
Basal FBF (ml/min/dl)	Female	3.0±0.4	2.8±1.2	2.8±0.1	2.9±1.1	3.0±1.4
	Male	2.6±1.0	2.6±1.2	2.4±0.9	2.5±1.1	2.3±0.7
Basal FVR (mmHg/ml/min/dl)	Female	20.8±0.3	34.3±13.1*	35.0±13.5*	38.1±17.1*	34.2±13.4*
	Male	33.8±13.5	41.5±17.0*	44.9±18.3*	47.4±21.4*	47.1±10.7*
Peak FBF (ml/min/dl)	Female	28.2±4.9	30.1±9.4	30.8±10.6	34.2±8.4	26.1±8.6 <sup>†</sup>
	Male	31.8±6.0	33.7±8.1	31.7±8.4	33.9±10.1	30.9±7.1
Min FVR (mmHg/ml/min/dl)	Female	2.2±0.1	3.0±1.0*	3.2±1.4*	3.1±1.3*	4.0±1.5* <sup>†</sup>
	Male	2.6±0.5	2.8±0.6	3.3±1.4*	3.2±0.9*	3.5±1.1*

Values are mean ± SD. \* $p < 0.05$  vs subjects in the twenties, <sup>†</sup> $p < 0.05$  vs subjects in the fifties. FBF=forearm blood flow; FVR=forearm vascular resistance.

**Fig. 2 Effects of aging on duration of reactive hyperemia in females and males**

The duration of reactive hyperemia decreased with aging in both females and males. In females, the difference between subjects in the fifties and subjects aged 60 years and older was significant.

\* $p < 0.05$  vs fifties.

$E_3$ の関係は一次回帰の検討を行い、いずれも $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

## 結 果

### 1. 対象者背景

平均血圧は、男女ともに20歳代と比較して各年代で有意に上昇し(いずれも $p < 0.05$ )、85歳以上の女性は平均血圧 $103 \pm 13$  mmHgと最も高い値を示した。心拍数、脂質検査値、血糖値には年代での差は認められず、また男女間での比較では各指標とも差を認めなかった。

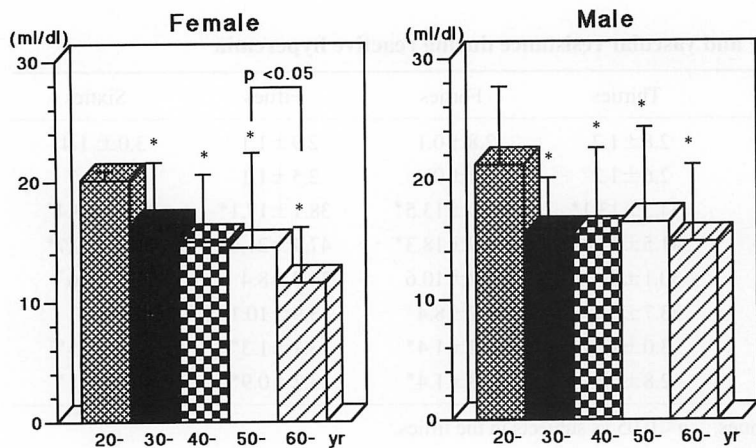
### 2. 各年齢層での安静時前腕血流量および虚血性反応性充血反応

基礎血流量については、男女ともに加齢に伴う変化はなかったが、基礎状態での血管抵抗は血圧の上昇に

呼応して30歳以上の各年代とも20歳代に比べて高い値を示した。反応性充血に伴う最大血流量は男性では各年代で同程度の値を示したが、女性では50歳代から60歳代で有意に低い値を示した。最小血管抵抗は20歳代に比べて男女とも加齢とともに高い値を示し( $p < 0.05$ )、女性では50歳代から60歳代でさらに高い値を示した( $p < 0.05$ ; Table 1)。

反応性充血持続時間への加齢の影響をFig. 2に示す。各年代とも男女間での差は認められなかったが、いずれも20歳代に比べて加齢とともに短縮していた。各年代間の比較では男性では有意な変化はなかったが、女性では50歳代で $110 \pm 36$ 秒であったのに対して、60歳代では $81 \pm 29$ 秒とさらに有意に短縮した( $p < 0.05$ )。

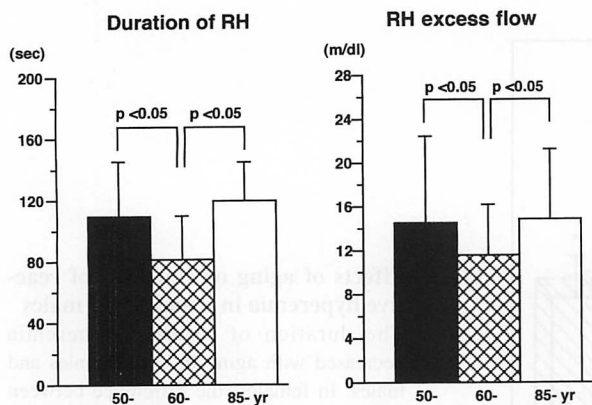
女性におけるexcess flowについても50歳代で $15 \pm 8$  ml/dlであったのに対して、60歳代では $11 \pm 4$  ml/dl



**Fig. 3 Effects of aging on excess flow in females and males**

Excess flow decreased with aging in both females and males. In females, the difference between subjects in the fifties and subjects aged 60 years and older was significant.

\* $p < 0.05$  vs fifties.



**Fig. 4 Comparison of duration of reactive hyperemia and excess flow between females in the fifties, 60 years and older, and 85 years and older**

The duration of reactive hyperemia and excess flow in females aged 85 years and older were similar to those in females in the fifties.

Abbreviation as in Fig. 1.

とさらに有意に減少し ( $p < 0.05$ ), 反応性充血持続時間と同様な変化が得られた (Fig. 3). ここで, 閉経後の女性は50歳代で20例中10例であったのに対して, 60歳代では17例全員が閉経後女性であったことから, 50歳代と60歳代での女性ホルモンが関与していることを示唆していると考えられる.

### 3. 超高齢女性における虚血性反応性充血反応: 50, 60歳代女性との比較

85歳以上の超高齢女性においては, 基礎血流量  $2.9 \pm 1.1 \text{ ml/min/dl}$ , 基礎血管抵抗  $23.3 \pm 4.7 \text{ mmHg/ml/min/dl}$  で, 他の年代の女性と比較して有意差は認められなかった. 反応性充血反応での最大血流

量は  $41.3 \pm 21.9 \text{ ml/min/dl}$  と高い値を示したが, ばらつきが大きく, 他の年代との比較で統計学的有意差は認められなかった. 最小血管抵抗は  $4.5 \pm 0.9 \text{ mmHg/ml/min/dl}$  と他の年代と比較して高い値を示したが, これは超高齢者の高い血圧に起因した結果と考えられた. 一方, 反応性充血の持続時間, excess flow を50歳代, 60歳代の女性と比較すると, Fig. 4に示すように60歳代の女性と比べて有意に増加しており ( $p < 0.05$ ), 50歳代の女性とほぼ同じ値を示した.

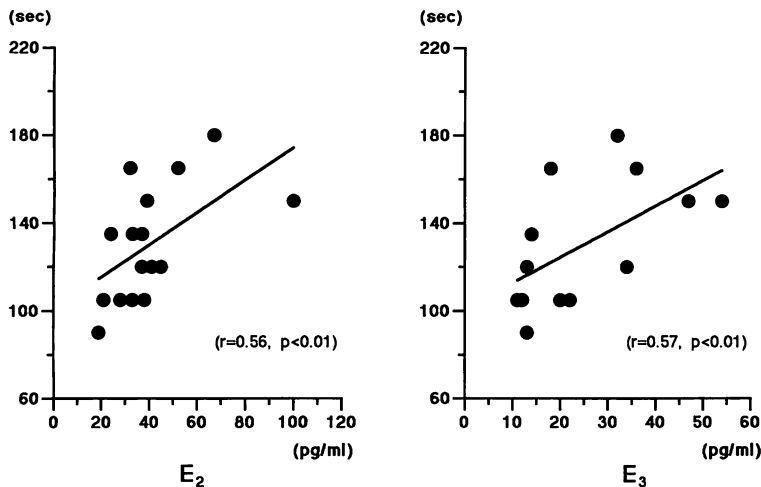
### 4. 超高齢女性における反応性充血持続時間と女性ホルモンとの関係

測定して得られた85歳以上の超高齢女性20例の  $E_2$ ,  $E_3$  の平均値はそれぞれ  $44.9 \pm 27.1$ ,  $22.1 \pm 13.4 \text{ pg/ml}$  と, 他の老人施設で無作為に抽出した同年代の女性30例での値,  $E_2$   $16.5 \pm 11.1$ ,  $E_3$   $13.0 \pm 7.0 \text{ pg/ml}$  より高い値を示した (いずれも  $p < 0.05$ ). 超高齢者群の反応性充血持続時間と女性ホルモンとの関係を見ると,  $E_2$  とは  $r = 0.56$  ( $p < 0.01$ ),  $E_3$  とは  $r = 0.57$  ( $p < 0.01$ ) と有意な正相関を得た. このことは, 今回の対象とした超高齢女性の前腕動脈の虚血性反応性充血持続時間に, 女性ホルモンが密接な関連を持つことを示唆している (Fig. 5).

## 考 察

### 1. 虚血性反応性充血反応に及ぼす加齢の影響

基礎血流量は男女とも加齢による影響は明らかではなかったが, 基礎血管抵抗は加齢に伴う血圧上昇に呼応して次第に高い値を示した. このことは加齢により



**Fig. 5 Relationship between the duration of reactive hyperemia and estradiol (E<sub>2</sub>) or estriol (E<sub>3</sub>) in females aged 85 years and older**

There was a positive correlation between the duration of reactive hyperemia and E<sub>2</sub> ( $r=0.56$ ,  $p<0.01$ ) or E<sub>3</sub> ( $r=0.57$ ,  $p<0.01$ ).

動脈硬化が強くなり血管の弾性が低下することに起因するものであり、これまでの報告<sup>1)</sup>に一致した結果となった。

反応性充血からみた指標では、最小血管抵抗が男女とも加齢に伴い上昇し、また反応性充血持続時間、excess flowとも加齢により次第に弱い反応を示した。とくに女性では60歳代において50歳代と比べて有意に低い値を示した点が注目される。この現象が男性で認められなかったことを考えると、50歳から60歳において閉経を迎えた女性が多くなっていたことが一因と考えられた。しかし、一方、我々は50歳代のグループにおいて、閉経前女性と閉経後女性での反応性充血の程度の比較を行ったが、両者に差はなかった。このことは女性生理の影響を否定するものとも考えられるが、単に閉経によるホルモンの減少のみによる変化ではなく、経年的な変化が加わった姿と考えられる。

男女の比較では、基礎血流量、血管抵抗、反応性充血持続時間、excess flow、いずれもそれぞれの年代において男女間には有意な差は認められなかった。しかし、60歳代において、反応性充血持続時間、excess flowとも女性で男性より低い値を示す傾向があった。閉経前女性では、同年代の男性に比べて心血管疾患の発生率が半分以下であるのに対し、閉経後増加し、70歳以降になると男女差がなくなるといったKannelら<sup>2)</sup>の報告もあり、非常に興味深い結果が得られたと考えられる。

## 2. 超高齢女性における反応

今回の研究において、85歳以上の超高齢女性における反応性充血の程度が、60歳代女性と比べて有意に大きく、50歳代女性と同程度であったことは、特筆すべきことと思われる。今回の研究は経年的な追跡調査ではないので、その差について言及することはできない。しかし、今回対象とした超高齢女性の血管機能が50歳代の女性と同程度であったことは、50歳代の機能を高齢まで維持している結果と考えられる。さらに超高齢女性において反応性充血持続時間とE<sub>2</sub>、E<sub>3</sub>とがいずれも弱いながらも有意な正相関を呈したことは、一般的に50-60歳代のE<sub>2</sub>、E<sub>3</sub>が20pg/ml以下であること<sup>3)</sup>を考えると、超高齢女性の血管機能への女性ホルモンの関与が示唆される。今後、さらに追加、追跡調査を行う必要があるが、女性ホルモンの維持は長寿の一つの因子となるかもしれない。

## 3. 女性ホルモンと血管機能

現在、エストロゲンに抗動脈硬化作用があるといわれており、その機序としてさまざまな可能性が示唆されている。脂質代謝に対してエストロゲンは、肝性トリグリセリドリパーゼ活性を抑制して、HDLコレステロールの増加<sup>4,5)</sup>ならびに肝のLDLレセプターを増加させて、血中LDLコレステロールの低下<sup>6-8)</sup>、血中Lp(a)の低下<sup>9)</sup>、LDLコレステロールの酸化抑制<sup>10)</sup>などの動脈硬化抑制作用を示すと報告されている。

一方、血管への影響として、1979年、Iamsら<sup>11)</sup>は自然発症高血圧ラットを用いた研究で、雌に対する卵

巢摘出が高血圧の発症を促進し、エストロゲン補充が逆にそれを抑制したという女性ホルモンの降圧作用を初めて報告した。その機序として、Reisら<sup>12)</sup>は、冠動脈疾患を持つ閉経後女性にエストロゲンを急性投与したところ、アセチルコリンの冠動脈内投与に対する血管の反応性が改善したとして、内皮由来血管弛緩因子である一酸化窒素との関係を示唆した。また、血中エストロゲン濃度が女性の性周期によって変化し、それに伴い前腕動脈でみた内皮依存性血管拡張反応が、エストロゲン濃度の変化に合わせて変動するとした報告<sup>13)</sup>も、女性ホルモンと一酸化窒素の密接な関連を示唆している。さらに、エストロゲンはCa感受性を変化させることなく細胞内へのCa流入を抑制するといったCa拮抗薬類似の作用の報告もあり<sup>14)</sup>、いずれも血管拡張作用としてのエストロゲンの降圧効果を示したものである。一方で、血管内皮由来の収縮因子の一つであるエンドセリンの産生をエストロゲンが抑制するといった報告もある<sup>15)</sup>。最近では、ラットの大腿動脈を用いた慢性実験において、損傷された部位での平滑筋細胞の増殖、遊走を抑制することによるリモデリング抑制効果も報告されており<sup>16)</sup>、血管内皮を含めた血管機能への女性ホルモンの関与が強く示唆される。

今回の研究結果から、対象とした超高齢女性が良好な血管機能を持ち、その指標が女性ホルモンと密接な関連を持っていたことは、長期にわたり女性ホルモンが維持され、その抗動脈硬化作用が良好な結果をもたらしたと考えられる。しかし、閉経後女性へのエストロゲン補充療法の有用性については、いまだ結論が得られていない。すなわち、心血管疾患の一次予防効果に関しては50%の抑制効果がある<sup>17)</sup>とされる一方、二次予防効果については、80歳未満の心血管疾患を持つ閉経後女性を対象とした研究で、ホルモン補充療法には心血管疾患の事故の発生予防効果はなく、むしろ副作用である血栓塞栓症、胆のう疾患、乳癌などの発生率が高く、二次予防としてのホルモン補充療法は推奨できないと報告されている<sup>18)</sup>。我々の研究結果は、血管機能の維持にホルモン補充療法が有用となりうることを示唆したが、最終結論を得るためには今後さら

なる研究が必要である。

#### 4. 本研究の限界

今回の研究では、85歳以上の女性でのみ女性ホルモンの測定をしており、他の年代での女性あるいは男性例での女性ホルモンと反応性充血反応の程度との関連の検討が不十分であり、今後の検討課題である。

また血管内皮機能の指標として、今回は非観血的な虚血性反応性充血に用いたが、反応性充血だけで血管内皮機能のすべてを言及することはできない。我々は、未発表ではあるが、今回の研究に先立ち、動脈穿刺下にアセチルコリン注入による内皮依存性の血管拡張反応が内因性の一酸化窒素産生阻害薬により減弱し、また虚血性反応性充血反応の持続時間、excess flowも減少することを確認している。このことから、今回の研究結果は血管内皮機能の側面は捉えているのではないかと考えている。しかし、今後、今回の被検者を心血管事故の発生率などの面から追跡調査することにより、この検査方法の有用性を検討する必要がある。

最後に、超高齢者の男性の検討ができていないことも、この研究の限界の一つである。今回対象とした超高齢女性は多くは90歳以上の年齢で、痴呆のない、しかもそれぞれの収容施設においては掃除洗濯も含めて日常生活のすべてを自分でできる高齢者のみを選んで検査が行われた。同様の男性を、同数選出することは難しかったことから今回の検討からは除外した。今後例数を重ねて検討したいと考えている。

#### 結 語

- 1) 虚血性反応性充血反応は、加齢とともに低下した。
- 2) とくに50歳代と60歳代の女性の間においては、有意差をもって虚血性反応性充血反応の低下を呈し、これは閉経による女性ホルモンの影響を示唆した。
- 3) 85歳以上の超高齢女性の虚血性反応性充血反応は、50歳代女性とほぼ同等の結果を得て、E<sub>2</sub>、E<sub>3</sub>と反応性充血持続時間において弱いながらも正の相関を認めた。

## 要 約

近年、女性優位の長寿の機序の一つとして女性ホルモンが注目されている。今回我々は前腕への血流を一定時間駆血遮断し、その後、駆血解除したあとの反応性充血を観察することによって血管内皮機能と加齢および女性ホルモンとの関連を検討した。

プレチスモグラフィを用い、明らかな心血管疾患および高血圧症、糖尿病、腎疾患、肝機能異常、貧血を有しない20-76歳の246例(男性119例, 女性127例), および85歳以上の健常女性20例(年齢85-103歳, 平均年齢94歳)を対象として検査を行った。85歳以上の女性においてはエストラジオール(E<sub>2</sub>), エストリオール(E<sub>3</sub>)も併せて測定した。

反応性充血持続時間は男女間での差を認めなかったが、男女とも20歳代に比べて加齢とともに短縮していた。また、女性においては50歳代の110±36秒に対して、60歳代では81±29秒とさらに短縮していた( $p < 0.05$ )。

85歳以上の超高齢女性においては、反応性充血持続時間, excess flowとともに、60歳代の女性と比べて有意に増加しており( $p < 0.05$ ), 50歳代の女性とほぼ同じ値を示した。この超高齢女性でのE<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>値はそれぞれ44.9±27.1, 22.1±13.4 pg/mlで、60歳代の女性の値に比べて高い値を示した。E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>値と反応性充血持続時間との間には有意な正相関を得た(E<sub>2</sub>:  $r = 0.56$ ,  $p < 0.01$ ; E<sub>3</sub>:  $r = 0.57$ ,  $p < 0.01$ )。

虚血性反応性充血反応からみた血管内皮機能は男女とも加齢とともに低下するが、健康な超高齢女性においては、比較的高いレベルの女性ホルモンと密接に関連してその機能は保たれていた。

*J Cardiol* 2000; 35 (6): 417-424

## 文 献

- Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP: Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: The Framingham study. *JAMA* 1981; **245**: 1225-1229
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T: Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; **85**: 447-452
- 森 一郎, 河野伸造, 西村哲一, 儀保善英, 林 信昌: 老化, 内分泌, 性機能: 女性. 総合臨 1982; **30**: 63-65
- Tikkanen MJ, Kuusi T, Nikkila EA, Sane T: Very low density lipoprotein triglyceride kinetics during hepatic lipase suppression by estrogen: Studies on the physiological role of hepatic endothelial lipase. *FEBS Lett* 1985; **181**: 160-164
- Carlson LA, Holmquist L, Nisson-Ehle P: Deficiency of hepatic lipase activity in post-heparin plasma in familial hyper-alpha-triglyceridemia. *Acta Med Scand* 1986; **219**: 435-447
- Honjo H, Tanaka K, Urabe M, Naitoh K, Ogino Y, Yamamoto T, Okada H: Menopause and hyperlipidemia: Pravastatin lowers lipid levels without decreasing endogenous estrogens. *Clin Ther* 1992; **14**: 699-707
- Shiomi M, Ito T, Watanabe Y: Increase in hepatic low-density lipoprotein receptor activity during pregnancy in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: An animal model for familial hypercholesterolemia. *Biochim Biophys Acta* 1987; **917**: 92-100
- Mabuchi H, Sakai Y, Watanabe A, Haba T, Koizumi J, Takeda R: Normalization of low-density lipoprotein levels and disappearance of xanthomas during pregnancy in a woman with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism* 1985; **34**: 309-315
- Sacks FM, McPherson R, Walsh BW: Effect of postmenopausal estrogen replacement on plasma Lp (a) lipoprotein concentrations. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 1106-1110
- Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M, for the Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators: Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1069-1075
- Iams SG, Wexler BC: Inhibition of the development of spontaneous hypertension in SH rats by gonadectomy or estradiol. *J Lab Clin Med* 1979; **94**: 608-616
- Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS, Resar JR, Zacur HA, Gerstenblith G, Brinker JA: Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; **89**: 52-60
- Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y: Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; **92**: 3431-3435
- Han SZ, Karaki H, Ouchi Y, Akishita M, Orimo H: 17  $\beta$ -estradiol inhibits Ca<sup>2+</sup> influx and Ca<sup>2+</sup> release induced by thromboxane A<sub>2</sub> in porcine coronary artery. *Circulation* 1995; **91**: 2619-2626
- Akishita M, Ouchi Y, Miyoshi H, Orimo A, Kozaki K, Eto M, Ishikawa M, Kim S, Toba K, Orimo H: Estrogen

- inhibits endothelin-1 production and c-fos gene expression in rat aorta. *Atherosclerosis* 1996; **125**: 27–38
- 16) Akishita M, Ouchi Y, Miyoshi H, Kozaki K, Inoue S, Ishikawa M, Eto M, Toba K, Orimo H: Estrogen inhibits cuff-induced intimal thickening of rat femoral artery: Effects on migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1997; **130**: 1–10
- 17) Belchetz PE: Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1062–1071
- 18) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; **280**: 605–613