

背景

フラミンガム研究を代表とする疫学研究により明らかにされているように、高コレステロール血症は高血圧、喫煙と並んで冠動脈疾患、脳卒中の古典的な危険因子である。イギリスでおこなわれた糖尿病患者を対象に高血糖の是正が心血管病のリスクの抑制になるかを検証した大規模臨床研究（UKPDS）においても、高コレステロール血症は高血糖（糖尿病）と並んで、心血管病の危険因子であることが示されている。

近年の我が国における、動物性脂肪の摂取の増加を含めた食生活の変化は高コレステロール血症の高有病率に拍車をかけている。（約2430万人、循環器疾患基礎調査報告、1990年）我が国における心血管病に関する代表的な疫学研究である久山町研究の比較的最近の調査（第3集団）においても、心血管病発症に対して高血圧の寄与度よりも、高コレステロール血症、糖尿病、肥満の寄与度が大きいことが示されている。この知見は、一般集団においても、高コレステロール血症が心血管病の危険因子であることを示すとともに、近年の我が国の生活習慣の変化により、心血管病の危険因子として耐糖能障害、肥満がクローズアップされてきたことを示した点において注目される。

一方、国立循環器病センターの吹田研究、上述の久山町研究においても、肥満（内臓脂肪肥満）、耐糖能障害、脂質代謝異常、高血圧症などの病態を一人の個人に重積するメタボリックシンドロームの有病率が増加していることが示されている。メタボリックシンドロームを有する者は、欧米において心血管病のハイリスク群であることが示されており、この症候群に内在する脂質代謝異常の病態の把握は重要である。すなわち、低HDL血症（古典的危険因子）とともに、高中性脂肪（TG）血症、高VLDL血症、高small dense LDL血症がメタボリックシンドロームに特徴的な脂質代謝であり、心血管病発症のリスクとしてその新しい評価は重要である。また、この脂質代謝異常は糖尿病、肥満に伴う脂質代謝異常と病態的には同じであると考えられ、糖尿病、肥満の有病率の増加を考慮すると、さらに、その病態の理解と対策は重要である。

スタチン系薬剤（HMGCoAリダクターゼ阻害薬）によりLDLコレステロールを低下させることで心血管病の発症を抑制できるかを検討した多くの大規模臨床研究は、すべてスタチンによるLDLコレステロールの低下は心血管病イベントを有意に抑制できることを示している。さらに、スタチンは急性冠症候群の再発の抑制、急性冠症候群の原因である冠動脈の動脈硬化性プラークの破綻の抑制効果も示され、適正なLDLコレステロール低下療法の重要性を示唆している。また、これらの臨床研究は、心血管病のハイリスク群（糖尿病、冠危険因子の重積、メタボリックシンドロームなど）および、冠動脈疾患、脳卒中の既往のある者に対してより厳格な管理目標値を設定する根拠を示した。このことは、心血管病の1次予防、2次予防に関して重要なメッセージを提供して

いる。

我が国で行われた大規模な調査（J-LIT）においても、コレステロール値と心血管病のリスクについては欧米と同様な結果が示され、日本人の管理目標値のひとつのエビデンスとされている。

原発性高脂血症（遺伝性高脂血症）も心血管病の発症の原因として重要である。その中で家族性高コレステロール血症と家族性複合型高脂血症が、発症頻度が高いこと、若年性動脈硬化をもたらす点で重要である。家族性高コレステロール血症は、LDL コレステロール代謝に不可欠な LDL 受容体遺伝子変異によってもたらされ、その発症頻度は500人に1人であり、若年性冠動脈疾患の大きな原因となっている。家族性複合型高脂血症をもたらす遺伝的素因は現在まだ解明されていないが、その頻度は家族性高コレステロール血症と同等かそれ以上と報告されており、若年性動脈硬化症の原因として大きな位置を占めている。また、家族性複合型高脂血症は特徴的な脂質代謝異常を含め、その病態はメタボリックシンドロームに類似しており、その病因、遺伝的基盤の解明は“ありふれた（common）”症候群であるメタボリックシンドロームの病態、遺伝的基盤の理解につながる事が考えられる。従って、原発性高脂血症の病態、遺伝的基盤の更なる解明は“ありふれた”高脂血症および動脈硬化症の病因の理解、治療法の開発につながると考えられる。

これらを背景に次の事柄が課題になると考えられる。

- ①高脂血症の検診体制はほぼ確立した感があるが、さらに心血管病のリスク評価を適正に行う方策を確立すること。すなわち、リスクの程度に応じて管理目標値を設定し、具体的な治療プロトコルを確立すること。
- ②糖尿病とそのハイリスク群（メタボリックシンドローム、肥満）に合併する脂質代謝異常の成因、病態の解明を進め、現在の薬物療法に加え新規の治療法を開発すること。
- ③原発性高脂血症の病態、遺伝的基盤の研究をさらに進め、早期発見の有効な方法、遺伝的素因に基づいた治療法を確立すること。また、この成果を、“ありふれた（common）”高脂血症の病態の理解、治療法の開発につなげること。
- ④高脂血症治療と心血管病発症の予防に関する我が国における生活習慣の改善を含めた多施設ランダム化介入臨床試験を実施し、日本人における治療ガイドラインを再評価すること。

現在の問題点と展望

高脂血症の成因、病態に関する基礎研究では、LDLレセプターの同定と家族性高コレステロール血症における遺伝子変異の同定などの先進的な成果を受け、我が国独自の業績は着実に発表されてきた。また、この分野より、メタボリックシンドロームの成因に

関するひとつの新しい知見が生まれつつある。疫学研究、臨床研究においても、日本動脈硬化学会、厚生省原発性高脂血症調査研究班などを核に、我が国独自のエビデンス、診断基準、治療ガイドラインが策定されてきた。国立循環器病センターにおいても、原発性高脂血症の病態の解明と遺伝子診断、治療法の開発などにその貢献は大きい。

従って、今後これらの基礎、疫学、臨床研究をさらに展開し、高脂血症の成因、病態、遺伝的基盤に関する知見を集約し、心血管病のリスク評価、発症予知、予防について、包括的な方策を確立することが課題である。

研究課題

1) 基礎研究と展開研究

コレステロール代謝、中性脂肪代謝に関与する多くの分子、レセプター、転写因子ネットワークは近年飛躍的に解明され、高脂血症の成因、病態の理解が深まったばかりでなく、糖代謝（糖尿病）、肥満、メタボリックシンドローム、およびそれらに合併する高脂血症の成因、病態の解明に多きく貢献している。我が国においても、着実に成果がでており、これらの基礎研究をさらに進展させることが課題である。展開研究においても、スタチン系薬剤の開発など我が国の研究によりもたらされており、上記の基礎研究の進展とともに、高脂血症のより成因に根ざした診断、新規薬剤の開発が課題である。特に、高脂血症の発症の基盤に存在する病態の理解と、それに関与する分子、遺伝子をシードにした創薬を中心とした展開研究は、動脈硬化症の有効な予防法の確立につながることが期待される。

高脂血症の成因に関与する遺伝子の多くは同定され、その機能解析により、原発性高脂血症を含めた高脂血症の病態の理解は大きく進歩するとともに、我が国においても、ミレニアムゲノムプロジェクトの下に、脂質代謝に関連する遺伝子のSNP、ハプロタイプなどのゲノム情報が蓄積されてきた。今後、まだその遺伝的素因が解明されていない家族性複合型高脂血症などの原発性高脂血症の原因遺伝子を同定すること、“ありふれた（common）”高脂血症の遺伝的基盤の解明を上記の基礎研究の成果を踏まえて行うことが課題である。展開研究として高脂血症の遺伝的素因の診断用チップの開発など、動脈硬化症の早期のリスクの判定に有効な手段の開発が期待される。

2) 疫学研究と臨床研究

欧米においては、多くの大規模ランダム化臨床試験により、スタチンによるLDLコレステロール低下療法は心血管病の抑制をもたらすことが明らかにされている。また高脂血症を合併した心血管病発症のハイリスク群（糖尿病、メタボリックシンドローム）においても、抑制効果は有意であり、より厳格な管理基準が提唱されている。我が国においても、高脂血症と心血管病リスクとの関連に関する臨床研究（J-LIT）が行われ、これ

らを基に、日本人における高脂血症治療ガイドラインが策定され、治療に大きく貢献している。久山町研究においても、高コレステロール血症は、日本人心血管病の独立したリスクファクターであることが示されている。今後、今までの我が国の疫学、臨床研究を踏まえ、以下のことが課題である。

(i) 高脂血症患者を対象に、ランダム化介入臨床試験を行い、より適正な日本人の高脂血症治療のエビデンスを確立すること。(1次予防)

(ii) 心血管病のハイリスク群(糖尿病、メタボリックシンドローム、心血管病、とくに急性冠症候群をすでに有する者)においても、ランダム化介入試験を行い、同様のエビデンスを確立すること。(2次予防、3次予防)

(iii) 動脈硬化危険因子の多因子管理の心血管病抑制に対する有効性を高脂血症治療の観点から明らかにすること。

5. 他の生活習慣病への対策

高尿酸血症や高ホモシステイン血症も生活習慣に関係しており、心血管危険因子と考えられている。これらの頻度も少なくなく、また高血圧などの生活習慣病を合わせ持つ場合が多い。高尿酸血症や高ホモシステイン血症が循環器病に関係することは観察的研究で示されているが、これらに対する治療が循環器病を予防できるかどうかについては明らかではない。

高尿酸血症や高ホモシステイン血症、さらに他の循環器病に関係する生活習慣や関連する疾患についても、予防や治療に関する臨床的介入研究を含む総合的な対策を要すると考えられる。

6. 看護師(保健師)としての活動

急激な高齢社会となり、生活習慣病に伴う痴呆・寝たきり等の要介護状態の増加が深刻な社会問題となっている。生活の質(QOL)を低下させることなく、健康寿命の延伸を図るためには、生活習慣病の二次予防、三次予防だけでなく一次予防が重要となる。

1) 一次予防(発症予防に対して)

生活習慣(肥満、運動不足、栄養バランスの不良、飲酒・喫煙習慣、ストレス等)が大きな発症要因となる生活習慣病の予防には、生活習慣を改善するためニシンポジウムや講演会などの企画・開催を行い、情報提供、健康教育を推進する必要がある。若年から健康な人に対しての教育の場として、学校では食生活・運動について養護教員・栄養士を中心に指導し、保健師が定期的に介入を行う。また、地域社会

では保健師・企業内診療所では看護師・保健師が情報提供・健康教育とリスク予備軍のサポートを行う。

2) 二次予防（早期発見、早期治療）

集団検診や人間ドックによる早期発見を行い、病状に応じた早期治療を行う。初回治療時には、糖尿病や高血圧の教育入院による疾患の理解と生活習慣改善の必要性を教育し、合併症を予防する。

看護師は、他職種と一緒に生活習慣改善プログラムを作成し、患者の生活環境に見合った指導を行う。家庭での血圧測定や血糖測定の指導を行い、指導した内容が退院後実行できているか、外来看護師やかかりつけ医の看護師が継続的なモニタリングや必要時再指導を行う。

3) 三次予防（疾患の治療・機能回復・機能維持）

心疾患や脳卒中の予防のため、継続治療の必要性と合併症への知識を深め、これまでの生活習慣の振り返りと見直しを行う。生活習慣改善プログラムの修正により、病状や合併症の進行を遅らせるよう援助する。

4) 今後の課題

- ・糖尿病療養指導師など専門の知識・技術を有した看護師の育成と活用方法を検討
- ・教育入院の有用性の証明と効果的な教育入院のあり方の検討
- ・ライフステージにおける啓蒙活動の具体化

文献

- 1) 第5次循環器疾患基礎調査（平成12年）. 厚生労働省統計表データベースシステム.
- 2) Chobanian AV et al: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 289: 2560-2572, 2003
- 3) Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 21: 1011-1053, 2003
- 4) Kawano Y, Omae T: Lifestyle modifications in the management of hypertension: benefits and limitations. CVD Prevention 1: 336-346, 1998
- 5) 河野雄平：厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究」平成15年度 総括・分担研究報告書
- 6) 平成14年度糖尿病実態調査報告. 平成16年6月厚生労働省健康局
- 7) 厚生労働科学研究費補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「糖尿病におけ

る血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究 (JDCStudy)」平成 15 年度 総括・
分担研究報告書

- 8) 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版 日本動脈硬化学会
- 9) 高脂血症治療ガイド 2004 年版 日本動脈硬化学会
- 10) 厚生労働省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 報告書

班構成

生活習慣病対策班： 高血圧腎臓内科 河野 (主), 稲永, 神出
 動脈硬化代謝内科 吉政, 宮本
 予防検診部 岡山, 小久保
 看護部 石田, 宮田, 中島

循環器病10年戦略－生活習慣病対策

現状・問題点

循環器病と生活習慣病

高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病は循環器病の危険因子
生活習慣病に生活習慣と遺伝が関与
生活習慣病の有病率は高く増加傾向

生活習慣と生活習慣病

食生活や喫煙などの生活習慣は生活習慣病、循環器病に関係
過食と運動不足による肥満者の増加
食塩摂取量が多く、喫煙者も多い

生活習慣病の問題点

診断、治療、コントロールが不十分
生活習慣改善は実行と維持が難しい
社会的な啓蒙、教育、指導が不足

戦略・研究課題

ストラテジー

Population strategy とHigh risk strategy
小児から高齢者まで全国民に向けて
保健医療関係者と社会の活動と交流

研究課題

生活習慣病治療の大規模臨床試験
遺伝子情報の個別治療への応用
生活習慣改善の長期介入試験
コホート研究、臨床疫学とメタ分析
プロテオームの基礎及び応用研究
ゲノム創薬の開発と応用

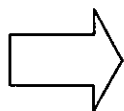
社会的課題

全国民への生活習慣病検診と啓蒙
生活習慣病対策の普及と実践
健康情報、食品表示の適正化
生活習慣病対策の医療経済的検討

目標

主要目標

生活習慣の改善による
生活習慣病の予防
生活習慣病の診断と治療
による循環器病の予防
生活習慣病の管理による
循環器病の予後改善



生活習慣病対策により、循環器病の発症率、死亡率を25%減少させる

循環器病対策 10 年戦略

女性のための循環器病対策

A. スローガン：

女性が健康で快活に活動できるように。
母と子の健康と輝かしい未来のために。

B. 背景

近年の女性を取り巻く社会環境、ライフスタイルは著しく変化し、性差に根ざした女性の医療の必要性和重要性が認識されつつある。1990 年代初めから、米国では、性差に基づく女性医療（性差医療）（Gender-specific or Gender-sensitive Medicine）の必要性が認識された。先駆けとして、1985 年に Public Health Service (PHS) の Edward N. Brandt 医師が Task Force on Women's Health Issues の中で、「すべての年齢の女性において、女性特有な病態について医学生物学的研究の必要性」を報告し、1986 年に、National Institute of Health (NIH) は女性及び少数民族・人種を調査研究の対象に含むことを義務付ける通達を交付している。1990 年、NIH は、女性の疾病予防・診断・治療及び関連する基礎研究を支援する目的で、Office of Research on Women's Health (ORWH) を開設し、1991 年には更年期女性の QOL を脅かす疾患の研究のため、the Women's Health Initiative (WHI) プロジェクトを立ち上げた（約 20 万人の中老年女性が参加）。1994 年、米国保健社会福祉省（Department of Health and Human Service；HHS）は食品医薬局（Food and Drug Administration；FDA）に Office on Women's Health (OWH) を設けた。1996 年、OWH は全米 6 カ所に女性の健康・医療にかかわる研究、教育、医療の実際を先駆けるための学術的な健康センターである、National Center of Excellence (COE) in Women's Health を整備し、現在では約 19 カ所のセンターが整備されている。その後、2004 年 2 月、米国心臓協会（American Heart Association；AHA）は Circulation 誌に「女性のための心血管疾患予防ガイドライン」を発表し、現在までの種々の臨床的エビデンスに基づいた提案を行っている。その中で、人種や年齢などの差異に基づいたエビデンスの確率の必要性を述べている。

我が国の性差医療の現状は、2001 年に、鹿児島大学と千葉県立東金病院での女性専門外来の立ち上げに始まる。その後、本年 3 月までに、全国に約 200 の女性専門外来、45

の男性外来が誕生している。女性外来では女性に係わるすべての医療を行うというもの、現状では婦人科医や内科医が担当し婦人科疾患が大半を占めている。循環器疾患などの専門性の高い疾患に対しては、必ずしも女性外来が必要であるかは明らかではなく、適切な対応が望まれる現状である。

厚生労働省では、「医療提供体制の改革ビジョン」の中で、「女性専門外来を設置し、さらに、女性の健康問題に係わる調査研究等を推進し、女性の患者の視点を尊重しながら地域における必要な医療が充実される体制の確保に取り組む」とし、本年3月、厚労省の上田茂審議官は性差医療・医学研究会で「“性差に基づく医療”に関する調査・研究は、これまで十分ではなかった。3カ年計画で基礎調査を行い、性差医療を検討したい。」と述べた。

C. 現在の問題点

以上のように、米国においては、約20年前から女性の生物学的、医学的、社会的な性差に基づく女性の医療を推進する体制作りが開始され、女性のための心血管疾患予防ガイドライン（米国心臓病学会）などの成果が公表されている。しかしながら、我が国においては、女性の医療に関する認識はまだ不十分であり、調査、研究は緒についたばかりである（性差医療、医学研究会）。さらに、その性差医療の展開は今後の課題に残されている。

循環器病および危険因子である糖尿病などの生活習慣病における性差に関する調査、研究から、発症リスク、予後、病態に性差の影響があることが示されているが、多くの成績は欧米のものである。また、身体活動（運動）、喫煙、食事（栄養）などの生活習慣、心理的・精神的要因において存在する性差も循環器病と密接に関連することも示されているが、その分析はまだ不十分である。さらに、近年疾患の遺伝的素因に性差が存在することも明らかにされており、性差のゲノム基盤の情報が集積されつつある。このように、日本の性差医療への取り組みは始まったばかりであり、現状では女性が医療機関に受診しやすい環境を作ったことにとどまっている。“性差に基づく医療”に関する調査・研究はまだほとんど行われていない。これらのことを背景に、わが国における女性のための循環器病対策を推進するために、性差が循環器病の発症、進展、予後に与える影響を医学的、社会的な側面から包括的に検討することの意義と必要性はきわめて大きく、急を要するものである。また、AHAの提言にあるように、日本でも女性のための種々の疾患に対するガイドラインの確立が必要であり、その中でも循環器疾患については予後に性差があるとの報告もあるため、確立が望まれる。

D. 研究課題・対策の目標

- 1、女性の体とライフスタイルに優しい循環器病医療の確立
- 2、女性のための循環器疾患予防ガイドラインの確立
- 3、循環器疾患合併女性の妊娠・出産・育児の安全性確保
- 4、女性外来の効果の評価

E. 研究課題と対策（各論）

- 1) 循環器病と危険因子の疾患感受性における遺伝的性差を明らかにする。
- 2) 女性の循環器病とその危険因子の発症、病態、予後に関するエビデンスを確立する。
- 3) 臨床研究の対象としての女性の位置付けを再評価する。

臨床研究への女性の参加について

循環器疾患予防戦略を確立する上で、大規模臨床試験によって得られたエビデンスが必要不可欠であることは、異論のないところである。しかし、これまで行われてきた多くの循環器疾患領域の大規模臨床試験で、女性における効果を確認できる適切な数の被験者を組み入れたものは、予想以上に少ないのが現状である (1)。特に、治療的介入を含む試験では、妊娠可能であることを除外基準とする試験が多く、女性における当該介入の有効性、安全性に関するデータが不足する結果を招いている。

この状況に対応し、米国では 1990 年に NIH 内に女性健康研究局 (office of Research on Women's Health: OHRP) を設置、1993 年には NIH Revitalization Act において、臨床研究計画における女性と少数民族集団の組み入れ状況を、臨床研究計画の審査項目の一つとして明確化した (2)。2000 年には、これらの NIH の一連の政策に対する米国会計検査院の調査結果を報告し、その中で「第Ⅲ相臨床試験において、女性と男性との潜在的差異を同定することに更に努力すべきである」としている。

妊娠・出産可能な年齢の女性の臨床研究への組み入れについては、米国科学アカデミー医学研究書は、頭から除外すべきではなく、研究に参加することで得られる利益と不利益、また (特に妊娠中の女性を含む場合) 胎児への傷害を起こすリスクについて、個々の研究において検討されるべきであるとの見解を示している (4)。

我が国においても、各年齢層の女性の臨床研究、特に治療的介入を含む臨床試験への

組み入れを推進すべきである。その前提として、

- ①特に妊娠・出産可能な年齢層の女性の臨床研究への参加について、科学的、倫理的議論を尽くした上で、ガイドラインを策定することが必要。
- ②男性、女性を問わず、臨床研究に参加することの利益と不利益について、個々の研究において被験者にわかりやすい形で明確化（可能なら数値化）することが必要。
- ③個々の研究実施計画書の審査において、女性被験者の組み入れについて、有効性、安全性の検討を加えた上で、科学的、倫理的に審査することが必要
- ④女性の循環器病予防のためのホルモン補充療法（SERTを含む）を再検討する。

日本での女性の心血管病の予防、治療におけるホルモン補充療法（エストロゲン受容体調整薬を含む）の効果の検証とエビデンス

WHI は閉経後の女性における疾患の発症予防対策を総合的に評価することを目的に、米国の 50 から 79 歳の健康な一般閉経後女性を対象とした大規模前向き臨床試験を総数約 16 万人の閉経後女性を 40 の医療施設に登録して、1991 年から 15 年の計画で開始していたが、2002 年、HRT の影響を追跡する WHI Hormone Program の一部を中止した。

このプログラムでは、子宮のある女性 16,608 人を対象とし、これを HRT 群（結合型エストロゲン 0.625mg/日、酢酸メドロキシプロゲステロン 2.5mg/日の配合剤を連続服用）と対照群（偽薬を服用）の 2 群に無作為に分け、HRT 群：8,506 人、対照群：8,102 人（試験開始時）を対象に一次予防比較試験が 8.5 年間を予定研究期間として開始された。主要評価項目は、冠動脈疾患（非致死性心筋梗塞、冠動脈疾患による死亡）、浸潤乳がんの発症であり、副次評価項目として、脳卒中、肺塞栓、子宮内膜がん、結腸・直腸がん、大腿骨頸部骨折および死亡とし、主要ならびに副次評価項目におけるリスクとベネフィットを総合評価する global index についても分析することになっていた。試験開始後、データおよび安全性に関する諮問委員会が定期的にかかれていたが、2002 年 5 月の委員会において、平均試験期間 5.2 年の時点で評価を行ったところ、HRT 群では対照群に比して骨折と結腸・直腸がんのリスクは有意に減少するものの、浸潤乳がんは予め設定したリスクの範囲を逸脱していることが判明した。また、さらにこの HRT 群の試験を継続すると、総合評価においてもリスクがベネフィットを上回る可能性があるとの結論が下され、WHI Hormone Program の 1 つであるこの HRT 群の試験だけを中止することにした。そして、この HRT を冠動脈疾患の一次予防を目的として開始すべきではなく、現在これのみを主たる目的で本 HRT を行なっている場合には継続すべきでないとの結論が発表された。

心血管系への影響としては、すでに冠動脈疾患を有する女性への 2 次予防には有用でな

いと報告に加えて、一次予防にも効果が認められなかったという報告は初めてのものである。また静脈血栓症のリスクが高まることも本試験で対象となった女性において確認された。しかし、これらの疾患の米国における発症率はいずれも日本に比して有意に高く、乳がんでは3倍以上、血栓症では10-20倍に達すると報告されており、これら疾患の危険因子である肥満（試験対象女性の平均BMIは28.5）、高血圧（試験対象女性の35%）、過去・現在を含めた喫煙習慣（試験対象女性の50%）、試験参加以前からのHRTの経験（試験対象女性の25%）などを有する女性が対象者に多く含まれている点なども考慮すると、日本とは疾病構造、死亡率および遺伝的背景や生活習慣が異なる対象集団での試験であることに留意した上でデータを解釈すべきであり、本試験の結果が日本女性に当てはまるか否かについては疑問の余地が残されている。

そこで、日本独自に女性の心血管病の予防、治療におけるHRTの効果、さらにエストロゲン受容体調整薬、健康な一般閉経後女性だけではなく卵巣欠落症候群女性に対するHRT、子宮のない女性に対するエストロゲン単剤投与などをエビデンスに基づき検証し、ガイドラインを作成する必要がある。

5) 女性外来の効果の評価

もともと「女性医師が女性患者に対応する」という形で婦人科、精神科を中心に始められる事が多かった日本の女性専門外来であるが、コミュニケーション能力と専門科に関わらない広い知識が必要であること、看護師らによるカウンセリング、的確な担当医師の決定が患者満足度に関わり、医師の性別による満足度の差はなかったとの指摘もされてきている(5)。

厚生労働省「医療提供体制の改革ビジョン」の中の、「女性専門外来を設置し、さらに、女性の健康問題に係わる調査研究等を推進し、女性の患者の視点を尊重しながら地域における必要な医療が充実される体制の確保に取り組む」を鑑み、今後、患者満足度だけでなく地域における医療行政を視野に入れた基礎調査を行う必要がある。

6) 循環器疾患合併女性の妊娠・出産・育児の安全性確保

リプロダクティブヘルス・ライツでは、女性は自らの考えで妊娠するかしないか、いつ、何回妊娠するかを決定する権利を持つ、としている。循環器疾患合併女性にとっても、疾患を理由に妊娠は許可されて行うものではない。

まして、禁止できるものではない。こういった現在のような個人の価値観の多様性が認

知られている社会において、循環器疾患合併女性の安全な妊娠・出産・育児を支援するために、現状をエビデンスに基づき検証しガイドラインを作成する必要がある。

(1) 母体循環器病態の母体・胎児への影響

母体の循環器病の種類により妊娠が母体に及ぼす影響、心疾患が直接胎児に及ぼす影響は大きく異なる。肺高血圧若しくは Eisenmenger 症候群では、流産死産、子宮内発育遅延、胎児仮死といった胎児の合併症、母体の肺出血、心不全、低酸素症の進行ともにリスクが高く、妊娠の末期まで妊娠の継続が可能な事は少ない。妊娠30週前後で何らかの症状が発現することがほとんどであることより、帝王切開・早産・未熟児出生に備える必要がある。心疾患妊婦管理でNICUでの専門的治療や看護、サポートのための社会的資源の活用（家族・地域での体制・社会福祉）が必要な理由がここにある。また、弁置換術後の妊娠も、妊娠中の体外循環使用の胎児に対する安全性は全く保証されていないことより、妊娠経過中のほとんど全期間を通して入院が必要になるなど、専門的治療や看護、サポートを要する。これに対して、徐々に進行してくるうっ血性心不全、母体の発作性上室性頻拍症（PSVT）、母体の徐脈性不整脈などでは、病態の変化に伴って可及的速やかに治療を行う必要、注意深い観察は必要であるが、質の高い妊娠分娩管理によって母児ともに健康に周産期を過ごせる可能性がきわめて高い。

このように、さまざまな疾患のリスクごとに周産期管理の方法、予後をエビデンスに基づき検証しガイドラインを作成する必要がある。

(2) 妊娠に関するカウンセリング

循環器疾患合併女性にとっては妊娠の中断も出産と同様リスクを伴うことである。計画的妊娠により出産・育児だけでなく社会活動をも支援するために、避妊に関するカウンセリングの重要性が認識されるべきである。患者の疾患とライフスタイルにより患者自身が選択できる方法をいつでも患者に情報提供できるようガイドラインの作成が必要である。

(3) 妊娠中の薬剤使用

妊娠中の薬剤使用について現在、明確なガイドラインはない。多くの場合、薬剤添付文書には「妊婦への投与の安全性は確認されていない」との表現が記述されているのみである。機械弁置換術後の妊娠中のワーファリンからヘパリンへの切り替えについても、未解決の部分が多い。多くの場合は、薬剤の影響より薬剤を中断する事の影響すなわち疾患の悪化の影響がより強いとの判断で薬剤は継続せざるを得

ない現状であるが、今後臨床例の集積と情報の蓄積により、循環器疾患の妊娠中の薬剤使用についての正しい情報の提供システムの構築が求められる。

(4) 妊娠と深部静脈血栓症・肺塞栓の予防予知

妊娠に伴う凝固系の変化が深部静脈血栓症発症に深くかかわっている事が知られている。予知・予防と発症した場合の治療法の確立と肺塞栓の予防対策の確立が求められる

(5) 妊娠高血圧

妊娠中症候群として数多くの発症メカニズムについての議論がある。いまだに発症メカニズムは解決していない。短期発症モデルなので、遺伝子や分子生物学的手法による蛋白解析などに期待がある。

(6) 妊娠と頭蓋内出血

若年発症の頭蓋内出血対策に等しい。妊娠を合併している場合、医療システムのあり方が問題となり、地域の救急救命センターと周産期医療センターはいずれも妊娠中の母体頭蓋内出血に対応できない事がある。地域における医療行政を視野に入れた基礎調査を行い、システムを構築する必要がある。

(7) 循環器疾患の次世代への影響

母に先天性疾患がある場合の児への発生率は自然発生約 5 倍である。ヒトの胎児病の発生には遺伝因子と環境因子が複雑に絡む事が知られている。

将来の医療のあり方を問う重要な課題である。

参考文献

1. AHA Guidelines. Evidence-based guidelines for Cardiovascular Disease prevention in women. Circulation 2004 ; 109:672-693.
2. National Institutes of Health Revitalization Act of 1993 (Public Law 103-43) , 107 Stat. 22 (codified at 42 U.S.C. § 289. a-1) , June 10, 1993.
3. U.S. General Accounting Office. Women' s Health:NIH Has Increased Its Efforts to Include Women in Research (GAO/HEHS-00-96, May, 2000) .
4. Mastroianni AC, Faden R, Federman D, eds.Women and Health

Research. Ethical and Legal Issues of Including Women in
Clinical Studies. Institute of Medicine. National Academy Press,
Washington DC, 1994.

5. GSM最前線 性差と医療 Vol.1 No.1, 2004, 8

対策班

吉政 康直、 千葉 喜英、 中村 敏子、山本 晴子、 石原 由紀、
野口 輝男、 本郷 千草、 本杉 ふじえ

高齢者の循環器病疾患対策—10年間計画

1. スローガン

循環器疾患にならない安心な老後を

循環器疾患になっても自力で生活できる医療環境を

2. 総論

高齢化が急速に進行するわが国において、今後も活力ある社会を保ち続けるためには高齢者が健康であることが大切である。循環器病の代表である心血管疾患と脳血管疾患はわが国の三大死因の第二位と第三位を占め、特に高齢者での発症率が高い。その中でも、虚血性心臓病をはじめとする心血管疾患の終末病態である心不全は高齢化社会の中でその罹患患者数が急速に増加しつつあり、その病態解明および新しい治療法の開発は医学的にも社会的にも急務である。また、脳血管疾患は、その死亡率こそ底打ちの傾向を示しているが、いわゆる寝たきり状態への移行率はむしろ増加し今や高齢者における要介護の最重要疾患となっている。大血管・末梢血管疾患も、年々増加の趨勢にあり、高齢者の生命予後・生活の質の低下をもたらす重要な一因となっている。

そこで、高齢者が、1) 心血管疾患・脳血管疾患などの循環器病に陥らないようにするために、2) 心血管疾患・脳血管疾患に陥ったとしてもその障害を最小限に食い止めることができるように、また3) また再度、心血管疾患・脳血管疾患に陥らないですむように、循環器医療をより現実対処型にしていく必要がある。

高齢者にとって大切なことは、日常生活に復帰し、生きがいを持って生活し、その天寿を通常の生活の中で全うしていくことであろう。このための方策を今後10年の日本における高齢者循環器疾患の戦略として考えていきたい。

3. 現在の問題点

現在、高齢者に対する心血管疾患・脳血管疾患医療のあり方に関して、熟慮された理念に乏しいことは全世界的課題であるとしても、わが国において日常診療場面の具体的指針やその背景となるべきデータが極めて乏しいことは由々しき事実である。たとえば、高齢者の最適な血圧、最適のコレステロール値など、具体化したものがないのが現状である。また、薬剤の用量をはじめとする治療のガイドラインもエビデンスに乏しい。今後、高齢化社会が急速に拡大することが明らかであるので、EBMに基づいたガイドラインのアルゴリズムの妥当性が科学的に検証されなければならない。

4. 研究課題とその対策

具体的には、A. 循環器病疾患における高齢者の定義、B. 高齢者循環器病疾患自体への医学的な取り組み、C. 医療サイドでの有機的結合を介した高齢者循環器病疾患への取り組み、D. 社会において高齢者循環器病疾患患者をいかに受け入れるかに対する取り組みが必要になる。これらに対しての今後10年間での指針を示したい。

A. 循環器疾病における高齢者とは

まず、高齢者とは、何歳からを指すのかが問題である。加齢現象には大きな個人差が認められるようになり、ある一定の暦年齢をもって高齢者を定義づけて医療対策を行うことは適当ではなくなってきた。その場合、暦年齢と実際の生理機能年齢との隔たりの個人差も十分考慮される必要がある。そして臨床生理学的研究及び疫学研究として、心血管機能と暦年齢の関係を明らかにし、さらに循環器疾患症例において、暦年齢と心血管障害・脳血管障害の進展度との関係を明らかにする必要がある。循環器医療対策上は、暦年齢ではなく、心血管系が明らかな加齢現象を示し始める年齢をもって、高齢者を定義すべきであると思われる。循環器医療対策上の年齢(実年齢)を、いかなる方法を用いて評価するかが今後の大きな問題になる。

現時点では、便宜上職場などで検診が受けられなくなる定年後の状態、つまり、65歳以上を高齢者とするのが社会学医学的には妥当であろう。

B. 高齢者の循環器疾病一次予防

1. 高齢者が脳血管・心血管疾患などの循環器疾患に陥らないために(一次予防)

循環器病の一次予防において最も重要なことは、実年齢を若く維持することである。暦年齢の増加を避けることは不可能であるが、実年齢を増加させないことは可能であり、これを達成するための方策を検討する。

1-1 目標

1-1-1. ガイドライン作成のためのEBM

高齢者にとって年齢が最大のリスクであるが、これに加えて、コレステロール、高血圧、糖尿病、喫煙、高尿酸血症などのリスクファクターをどの程度抑えればいいのかを検討する。さらに、飲酒、運動、食事などどのようにすれば一番健康で長生きできるかを探る必要がある。

1-1-2. 健康年齢の評価

暦年齢は高齢に達しても心血管疾患・脳血管疾患対策上の実年齢が若く維持されている人は少なくない。一方、低暦年齢にもかかわらず実年齢が高齢化している人も少なくない。暦年齢の高低にかかわらず、心血管系が若く維持されている年齢(健康年齢)を評価する指標を見出すことが重要である。特に、高齢者の健康年齢はバ

リエーションが大きいので、その臨床指標が求められている。臨床において外観の老化の程度が身体老化の程度の反映であることが多いが、それを科学する方法を考えたい。

1-1-3 生活のあり方の検討

高齢者においていかなる生活習慣が心血管疾患・脳血管疾患一次予防に寄与しているのかを本邦におけるエビデンスとして確立する必要がある。単に血圧値・コレステロール値などの静的身体特性ばかりではなく、例えば運動頻度や種類、睡眠時間や他人との会話頻度・時間などの動的な心身特性や温度・湿度環境、対人環境（独居、老人ホーム、家族との同居）がいかに循環器疾患発症と関連するかに注目する必要があるだろう。

その上でこれまでのコホート疫学研究の成果を踏まえて、非疾病集団における例えば運動頻度や強度と虚血性心疾患発症率との関連など大規模で息の長い研究の実施が新たに必要と思われる。

1-2 具体的方策

1-2-1. 予防のための薬物療法・非薬物療法の妥当性に関する検討

心筋梗塞・脳卒中の予防のためにアスピリン、スタチンなどの薬剤が使用されるがそれが高齢者においても妥当か否かを検討する必要がある。

薬物療法を用いた一次予防が大きな成果をあげた場合、心血管系疾患の治療に要する費用は激減することになるが、いずれが医療経済学上有効であるかを考慮する必要がある。

運動量、食事内容、飲酒量などについては、現在推奨されている最適値が高齢者においても妥当であるか否かを検討する必要がある。

1-2-2. 疫学ベースにおける検討

リスクファクターの検出、健康年齢の評価のためには、病院における臨床研究ではなく、疫学研究のようなフィールドワークが必要である。そのためには国立循環器病センターにおける吹田研究、西有田研究や九州大学の久山町研究などの疫学研究を進める必要がある。

1-2-3. 一次予防に関連する基礎実験

非疾病集団からの加齢による循環器疾患発症を観察しようとする場合、疫学研究はエビデンス確立のために必須であるが、必要とされる時間や費用は膨大である。このため、老齢動物や老化細胞を用いて予め仮説を検証した上で臨床研究デザインを設計することは有用であると思われる。進歩の著しい遺伝子・分子生物学研究に

より、かかる基礎実験の中から加齢による循環器疾患発症の抑制因子が発見されることになれば、本邦から世界に発信しうる新規薬剤の創薬に繋がる可能性も皆無ではなからう。

また、現行の保険システムでは、一次予防のための薬剤には保険適応がない。しかし、一次予防に要する医療費が疾患治療費を大きく下回る可能性はある。そのような仮定のうえで、新しい予防薬の開発を考える必要がある。

2. 脳血管・心血管障害を最小限に食い止めるために（2次予防）

2-1 努力目標

2-1-1 現在の治療法の最善化

心血管障害、脳血管障害の治療法は種々のエビデンスをふまえながら進歩してきたが、現在行われている治療法が高齢者において最適であるとは未だ言い難い。過去のエビデンスは高齢者主体のコホートから得られたものとは限らない。高齢者における最適な治療法をさらに模索する必要がある。心不全においては、ACE阻害薬、ベータ遮断薬の妥当性、脳卒中については降圧薬使用（脳出血）・非使用（脳梗塞）の妥当性である。

2-1-2 看護による生活習慣の最適化

生活習慣病の結果である循環器疾患の発症において、その生活習慣や生活リズムの変調が果たす役割は看過できないはずである。医師が行う薬物介入と並んで、生活習慣の改善は重要な二次予防戦略の一つである。現在、糖尿病で広く行われているような教育入院を高血圧・高脂血症等の生活習慣病全般に適応することにより、看護はまさに重要な役割を果たすことが可能と考えられる。例えば、高血圧においては各家庭で使っている自動血圧計と病院での測定値を比較することにより、在宅血圧測定に自信を持ち実施率の上昇が期待される。早朝高血圧や血圧日内変動測定の重要性の理解を得ればさら効果的である。また、食事内容による血中コレステロールの変動や血糖値の変動を直接的に理解できる機会を作り出すことができる。

2-2 具体的方策

2-2-1 大規模薬剤介入試験による高齢者によるエビデンスの獲得

心血管障害治療や脳梗塞治療に種々の薬物治療が行われているが、高齢者を主体とした試験においてその安全性や有用性が確認されたわけではない。高齢者を対象とした大規模試験を行い、エビデンスを蓄積していく必要がある。

2-2-2 日常診療データに基づいたマイニング法による治療の最適化

高齢者における、医療情報・カルテ情報を集約し、どのような疾病に対して、また重症度に応じて、いかなる治療を選択するのが最適であるかを明確にするためには、データマイニング法が有用である。本法によりルーチンの日常診療から生み出され続ける膨大なデータを、時間や費用を掛けずにかつ方法自体が薬剤有害作用を生ずることなく分析することが可能である。データの解釈には専門医療従事者が医学的観点から意味付けを行った上での取捨選択が必要とされるが、大規模薬剤介入試験を補完する新たな臨床ツールとして注目される。高齢者における、医療情報・カルテ情報を集約し、どのような疾病に対してその重症度に応じていかなる治療をするべきかをデータマイニング法にて最適化する試みは検討に値するだろう。

2-2-3 ゲノム医学に基づいた疾患関連遺伝子の探索、およびその解析

高齢者における疾病について、高齢者にて、生活習慣病が持続した時、循環器病が発症する要因をゲノムの面からその関連遺伝子をさぐる。

2-2-4 基礎医学からのトランスレーショナル医学の実践

現在の心血管障害、脳血管障害の治療は、緊急に生じたダメージを最小限に食い止めようとする受動的コンセプトのうえに成り立っている。心血管障害、脳血管障害をより根治的に治療するためには能動的コンセプトが必要であり、このために遺伝子治療技術、再生治療技術を臨床応用していく必要がある。

また、現在の脳梗塞血栓溶解治療は超早期来院例においてのみ有用であり、90%の例では施行不能である。脳梗塞サイズ縮小する活性酸素消去剤などを用いた基礎実験の報告はこれまで有効な実地診療には繋がらなかった。また完成した脳梗塞と神経機能障害を軽減しうる薬物も実現していない。心筋梗塞に対しても血栓溶解治療や血管形成術は急性期に有効であるが、心機能障害を伴う慢性期心筋梗塞に対しては各種抗心不全薬の薬効が立証されてはいるものの急性期治療の劇的な効果に比しては十分なものではない。その間隙を埋められる手段として今日、幹細胞を利用する再生医学の基礎研究の発展が目覚しく、実験的に脳梗塞・心筋梗塞の機能障害を軽減する報告が相次いでいる。まだ実験的段階ではあるものの、再生医療を脳梗塞・心筋梗塞の新規治療法として開発するためのトランスレーショナル研究を開始してゆくべきであろう。

3. 脳血管・心血管障害が生じた後に何をすべきか(3次予防)

3-1 努力目標

3-1-1 現在の予防法の最善化

現在行われている再発予防法が高齢者において最適であるとは言い難い。現行の再発予防法の最適性を検証するためにデータを集める必要がある。心不全において