厚生労働科学研究費補助金
子ども家庭総合研究事業

循環器病発症と重症化に及ぼす性差と最適治療法の検索に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

平成 19 (2007) 年 3 月

主任研究者 友 池 仁 暢
国立循環器病センター

目　　次

Ⅰ　総括研究報告書
循環器病発症と重症化に及ぼす性差と最適治療法の探索に関する研究 …… 1
友池　仁暢

Ⅱ　分担研究報告
1. 循環器疾患合併女性の妊娠・出産・育児の安全性確保のためのエビデンスの確立 …… 9
池田　智明
2. 女性のための循環器疾患予防ガイドラインの確立 …… 14
岡山　明
3. 女性のための高脂血症、糖尿病予防ガイドラインの確立 …… 16
吉政　康直
4. 女性のための高血圧予防のエビデンスの確立 …… 19
河野　雄平
5. 循環器救急疾患における性差の検討 …… 22
野々木　宏
6. 女性のための脳卒中治療ガイドラインの確立に関する研究 …… 24
峰松　一夫
7. 女性のための不整脈治療ガイドラインの確立 …… 26
鎌倉　史郎
8. 心不全の病態生理・治療における性差に関する研究 …… 28
北風　政史
9. 心臓外科手術における性差ガイドライン作成に関する研究 …… 30
小林　順二郎
10. 女性のための看護ガイドラインの確立 …… 33
徳永　尚美
11. 循環器病治療の臨床研究データベースの作成 …… 35
宮本　恵宏

Ⅲ　研究成果の刊行に関する一覧表 …… 37

Ⅳ　研究成果の刊行物・別刷 …… 45

Ⅰ.総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
総括研究報告書

循環器病発症と重症化に及ぼす性差と最適治療法の探索に関する研究

主任研究者　友池　仁暢　国立循環器病センター　病院長

研究要旨　本研究では、過去の女性を対象とした疫学研究および臨床研究を整理しシステマティック・レビューを行うとともにデータベース化し、そのデータベースに基づき必要とされる疫学研究や臨床研究を立案・実行する。さらに、システマティック・レビューされた文献データベースと今後蓄積される性差に基づく臨床研究の臨床データとを合わせた性差医療臨床研究推進システムを構築する。その結果、性差に基づく循環器疾患診療の質を向上させることが期待される。
1）本年度は循環器専門医により 1）循環器疾患合併女性の妊娠・出産・育児の安全性確保、母体の循環器病が母体と胎児に及ぼす影響を鑑みた適切な周産期管理、2)女性の循環器病（脳卒中、冠動脈疾患、心不全、不整脈など）の内科的・外科的治療、3)女性の危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙など）の管理目標、に関する臨床的課題の列挙と、それに関する文献の検索と集積をおこなった。

分担研究者
池田　智明　国立循環器病センター
周産期部門　部長
岡山　明　国立循環器病センター
予防検診部門　部長
吉政　康直　国立循環器病センター
動脈硬化代謝部門　部長
河野　雄平　国立循環器病センター
腎臓高血圧部門　部長
野々木　宏　国立循環器病センター
心臓血管内科部門　部長
峰松　一夫　国立循環器病センター
脳血管内科部門　部長
鎌倉　史郎　国立循環器病センター
心臓血管内科部門　部長
北風　政史　国立循環器病センター
心臓血管内科部門　部長
小林　順二郎　国立循環器病センター
心臓血管外科部門　部長
徳永　尚美　国立循環器病センター
看護部門　部長
宮本　恵宏　国立循環器病センター
臨床研究開発部　医長
朝倉　正紀　国立循環器病センター
臨床研究開発部　医長

A. 研究目的

本研究はエビデンスに基づく循環器病の性差医療ガイドラインを策定し、女性の循環器疾患発症の予防と重症化に対する最適な治療に資することを目的とする。

米国においては、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、我が国の医療における、性差に関する認識はエビデンスの質、量ともに不足しており、海外のデータやコンセプト（概念）がそのまま流用されるという安直さが散見され、このような状況を脱却するための調査、研究は緒についたばかりである。

また、身体活動（運動）、喫煙、食事などの生活習慣、心理的社会的要因が循環器病と密接に関連することはよく知られているが、日本社会における女性の役割や立場は欧米とは全く異なり、独自の分析が不可欠である。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。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。そのために、日本でも女性のための種々の疾患に対するエビデンスの集積・整理とそれに基づく循環器病性差医療ガイドラインの作成が急務である。

B. 研究方法

上記の目的を達成するため、初年度（平成 18 年度）は、周産期領域と各循環器病領域の専門家（池田、吉政、河野、野々木、峰松、鎌倉、北風、小林、徳永）と臨床循環器疫学の専門家（岡山）が 1) 循環器疾患合併女性の妊娠・出産・育児の安全性確保。母体循環器病態の母体・胎児への影響。 2) 各年齢の女性の危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙など）の循環器病に対する寄与度とその管理目標値。 3) 各年齢の女性の循環器病（脳卒中、冠動脈疾患、心不全、不整脈など）の診療。 4)循環器疾患における女性外来の効果、看護ケアに関する推奨を示すべき臨床的課題（クリニカル　クエスチョン）を列挙する。その根拠として欧米のガイドラインも参考にする。また、妊娠に関しては、1)妊娠に関するカウンセリング、2)妊娠中の薬剤使用、3)妊娠と深部静脈血栓症・肺塞栓の予防予知、4)妊娠高血圧、5)妊娠と頭蓋内出血、6)循環器疾患の次世代への影響などについても十分なクリニカル　クエスチョンを列挙する。列挙されたクリニカル　クエスチョンに関する文献を MEDLINE データベース、医学中央雑誌データベースから検索、集積する。

（倫理面への配慮）

文献データベースを用いた研究であり、倫理的な問題は発生しなかった。しかし、疫学及び臨床研究を行う場合、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針に従い倫理委員会の承認を得た上で研究対象者のインフォームドコンセントを得て行う。

C. 研究結果

1. 臨床的疑問の列挙

各臨床専門家にて下記のような分野ごとの臨床的疑問を検討した。

①循環器疾患合併女性の妊娠・出産・育児について（池田）
②女性の生活習慣（運動、食事、喫煙など）について（岡山）
③女性の高血圧診療について（河野）
④女性の糖尿病診療について（吉政）
⑤女性の高脂血症治療について（吉政）
⑥女性の脳卒中診療について（峰松）
⑦女性の急性期医療について（野々木）
⑧女性の冠動脈疾患について（野々木）
⑨女性の心不全治療について（北風）
⑩女性の不整脈治療について（鎌倉）
⑪女性の外科的治療について（小林）
⑫女性の循環器疾患における看護ケアについて（徳永）

検討の結果あげられた臨床的疑問は以下の通りである。

１－１．女性は喫煙あるいは受動喫煙により心血管疾患の発症リスクが高くなるか？

１－２．脳卒中の既往のない女性（Patient）において喫煙（Intervention/Exposure）は男性（Comparison）よりも脳卒中の発症リスクとして大きいか（Outcome）？

１－３．女性の禁煙支援の有効性は？

２．　くも膜下出血のリスクは閉経後と閉経前で異なるか？

３．　メタボリックシンドロームの女性の大血管障害(Macrovascular disease)は非メタボリックシンドロームの女性に比べて高いか？

４．　女性の肥満と高血圧・糖尿病・高脂血症との関連の強さはどうか？

５．　2 型糖尿病患者の女性の大血管障害(Macrovascular disease)は非糖尿病女性に比べて高いか？

６．　2 型糖尿病患者の女性の癌の発生率は非糖尿病女性に比べて高いか？

７．　女性の 2 型糖尿病患者で高次脳機能障害、認知症の発生率は非糖尿病女性に比べて高いか。

８．　高脂血症患者の女性の大血管障害

(Macrovascular disease)は非高脂血症女性に比べて高いか？

９．　閉経期の高脂血症に生活習慣改善は有効か？

１０．高血圧を有する女性に生活習慣改善（塩分制限、体重減量、アルコール制限、運動、ミネラル摂取）は有効か？

１１．女性は男性と比べて白衣高血圧、仮面高血圧が多いか？

１２．女性は男性と比べて 24 時間血圧に変動があるか？

１３．心筋症（拡張型、肥大型）を有する女性（Patient）の妊娠・出産（Intervention/Exposure）は合併していない妊産婦（Comparison）に比べて母児の予後はどうか（Outcome）？

１４．弁膜症、シャント疾患を有する女性の心不全患者（Patient）において妊娠出産（Intervention/Exposure）は妊娠出産しない場合（Comparison）に比して心機能予後・生命予後を悪化させるか（Outcome）？

１５．肺高血圧症を有する女性（Patient）の妊娠・出産（Intervention/Exposure）は合併していない妊産婦（Comparison）に比べて母児の予後はどうか（Outcome）？

１６．器械弁置換女性患者（Patient）のヘパリン＋ワァーファリンによる抗凝固療法（Intervention/Exposure）はヘパリン単独群（Comparison）に比べて妊娠時の母児の予後、合併症に関してすぐれているか（Outcome）？

１７．マルファン症候群を有する女性（Patient）の妊娠・出産（Intervention/Exposure）は合併していない妊産婦（Comparison）に比べて母児の予後はどうか（Outcome）？

１８．大動脈瘤を有する女性（Patient）の妊娠・出産（Intervention/Exposure）は合併していない妊産婦（Comparison）に比べて母児の予後はどうか（Outcome）？

１９．妊娠～産褥期の脳卒中の特徴は何か？（予防・治療法も含めて）

２０．妊娠中の女性は上室性頻拍発作に対する自己緩和対策が困難となるか？

２１．女性の２型糖尿病または妊娠糖尿病は出産の危険因子となるのか？

２２．家族性高コレステロール血症を有する女性（Patient）の妊娠・出産（Intervention/Exposure）は合併していない妊産婦（Comparison）に比べて母児の予後はどうか（Outcome）？

２３．女性の高脂血症は出産の危険因子となるのか？

２４．女性の高血圧症は出産の危険因子となるのか？

２５．脳卒中・心血管疾患の危険因子（高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドローム）を有する女性は、男性と同じように治療すべきか？

２６．女性の２型糖尿病患者における、スルフォニルユレア剤（SU 剤）、インスリン抵抗性改善剤またはインスリンのよる血糖管理は大血管障害の発症を抑制できるか？

２６－１．女性の２型糖尿病患者の血糖管理目標値の達成度は男性の 2 型糖尿病患者に比べて高いか?

２６－２．女性の２型糖尿病の治療の効果は閉経前後で変化があるか？

２７．女性の高血圧の治療の効果、副作用は男性と比べて高いか？

２８．高血圧症の女性の心血管病の発症は血圧降下療法により抑制できるか？

２９．高脂血症患者の女性の大血管障害(Macrovascular disease)はスタチンにより抑制できるか？

２９－１．女性の高脂血症の治療の効果は閉経前後で変化があるか？

３０．メタボリックシンドロームの女性の大血管障害(Macrovascular disease)は生活習慣の改善により抑制できるか？

３１．急性心不全に関する性差、予後の違い、重症度、原因疾患に差がないか？

３２．循環器救急搬入に性差はないか？：発症から来院までに遅れはないか、予後に差は？

３２－１．女性は AMI になった時、救急隊を要請するのに、男性より時間がかかるか？

３２－２．女性は AMI になった時、救急隊を要請

するのに、なぜ男性より時間がかかるのか？
３２－３.女性はACSの胸痛発症時に医療機関を選定するのに、男性より時間がかかるか？
３２－４.女性は男性より急性心筋梗塞の診断が困難か？
３２－５.女性は胸痛を訴え緊急外来受診時に男性より心筋虚血の診断が着かないことが多いか？
３２－６.女性は急性心筋梗塞で入院時に、LVEFに差がないが、湿性ラ音、胸部レ線での肺うっ血の頻度が高い？
３３．脳卒中を発症した女性は（男性と同じように）迅速に病院に搬送されているのか？
３４．院外心停止に性差はないか？：救命率に差はないか？原因疾患に差はないか？
３５．女性は胸痛を訴えても、冠動脈に有意狭窄を認めないことが多いか？
３６．女性は胸痛を訴え緊急外来受診しても、心筋虚血ではないことが多い？
３７．女性は急性心筋梗塞の初期治療で、男性より積極的治療を受ける機会が少ない？
３８．女性は急性心筋梗塞の短期、長期死亡率が高い？
３７－１.女性の冠動脈疾患の予後は男性より悪いのか？
３９．冠動脈疾患のある女性は心臓リハビリテーションや在宅運動療法により予後は改善するか？
４０．女性の閉塞性動脈硬化症の治療として血管バイパス術は予後を改善するのか？
４１．冠動脈バイパス術は女性の虚血性心疾患患者の予後を改善するのか？
４２．高齢女性の心不全患者（Patient）において女性ホルモン類似薬投与（Intervention/Exposure）は非投与（Comparison）に比べ心不全の病態を改善するか（Outcome）？
４３．性周期で心不全の病態は変化するのか？
４４．産褥性心筋症において心機能回復を予測する因子は何か？
４５．高齢者（60～75 才）の孤立性心房細動（lone af）の女性に抗血栓療法は必要か？
４６．Brugada症候群の女性の予後は良好か？
４７．後天性ＱＴ延長症候群は女性に多く発症するか？
４８．Brugada 症候群に対し、女性ホルモン療法は有効か？
４９．神経調節性失神(NMS)は女性に多く、かつ予後が悪いか？
５０．脳卒中の既往のない女性（Patient）において非弁膜性心房細動(Intervention/Exposure)は男性（Comparison）に比べて脳卒中の発症リスクとして大きいか（Outcome）？
５１．非弁膜性心房細動を有する女性（Patient）に経口抗凝固療法（Intervention/Exposure）は同様の状態の男性（Comparison）に比べて出血のリスクが高いか（Outcome）？
５２．女性（Patient）は奇異性脳塞栓の発症頻度(Intervention/Exposure)が男性(Comparison)よりも高いか（Outcome）？
５３．無症候性頸動脈狭窄を有する女性（Patient）に頸動脈内膜剥離術（Intervention/Exposure）は同様の状態の男性（Comparison）に比べて有効性が低いか（Outcome）？
５４．症候性頸動脈狭窄を有する女性（Patient）に頸動脈内膜剥離術（Intervention/Exposure）は同様の状態の男性（Comparison）に比べて有効性が低いか（Outcome）？
５５．脳卒中に罹患した女性患者（Patient）ではリハビリテーション治療（Intervention/Exposure）を行っても男性患者（Comparison)に比べて機能予後の回復が不良か（Outcome）？
５６．閉経期以後の女性に対するホルモン補充療法は、脳卒中予防に役立つか？
５７．未破裂脳動脈瘤を有する女性に対して予防処置（クリッピング術、コイル留置術）を行うべきか？
５８．脳動脈解離の原因、病態、予後に男女差はあるのか？
５９．女性の脳卒中は男性のそれより重篤か？（脳卒中の転帰に男女差はあるのか？）
６０．脳卒中急性期の合併症のうち、男性に比

べ女性に多い（特徴的な）ものは何か？
６１．　女性の弁置換患者における生体弁の耐久性は男性と同等であるか？
６２．　女性に多い狭小大動脈弁輪は弁置換術の成績を低下させるか？
６３．　女性に多い狭小冠動脈径は冠動脈バイパス術の成績を低下させるか？
６４．　女性は男性に比べてストレスに対して回避能力が高いのか？
６５．　手術・治療に関して、女性は男性に比べて自己決定できる能力が高いのか？
65－１．若年女性と高齢の女性では、自己管理（特に心疾患をはじめ、慢性疾患）において困難と感じる点、病気の与えるその人へのインパクト、セルフエフィカシーなどが違うのではないか？
６６．　女性は男性に比べて痛みの閾値が高い(痛みに強い)のか？
６７．　女性は男性に比べてＩＣＵシンドロームを発症する頻度が高いのか？

2. システマティックな検索式による文献検索

臨床専門家によるワーキンググループからあげられた臨床的疑問に対して国立病院機構京都医療センター　小田中徹也氏を代表とし、藍野大学中央図書館　増田 徹氏、京都桂病院図書室　神山貴子氏、三菱京都病院図書室　井上智奈美氏、関西労災病院図書室　寺澤裕子氏、兵庫県立光風病院図書室　佐藤道子氏からなるリサーチ・ライブラリアンのグループにより分野ごとに文献の検索を行った。

第１次文献検索の結果に対する検討会を行い人種差に関する扱い、MeSHの利用、疫学（epidemiology）研究と因果関係を議論する前向き研究(prospective study)の扱い、総説の孫引きの活用、性差についての言及の必要性などを検討し、さらにリサーチ・ライブラリアンと臨床専門家の相互のやり取りによりヒット論文を確定した。**(詳細は各分担研究者からの報告を参照)**

D. 考察

当初の年次計画では、初年度は女性の循環器疾患の臨床的課題の列挙と、それに関する文献の検索と集積をおこない、２年度は集積した文献から、循環器病治療臨床研究データベース、循環器病予防臨床研究データベースの作成、性差に関する臨床研究データベースを作成し、３年度は「循環器病性差医療ガイドライン」の策定をおこなうこととしていた。初年度は性差を考慮した臨床的疑問の列挙と関連文献の収集がすすめられており、これまであまり認識されていなかった循環器予防、循環器疾患合併妊娠、循環器診療における性差の問題点が明らかとなった。

今後、性差を考慮した臨床研究のエビデンスのデータベースの作成を行う。さらに、当初文献の吟味だけでは難しいと考えられていた多くの臨床的課題が存在することから、性差を考慮した最適な循環器診療の確立のために必要と思われる臨床研究を計画しすすめる予定である。

本研究ではシステマティック・レビューを行った上で性差に基づく循環器病治療文献データベース、性差に基づく循環器病予防文献データベースを作成することを目的の一つとする。その上で女性の循環器疾患予防と診療の上で重要であるにも関わらずその情報がないデータやエビデンスについては臨床研究を行い、性差医療文献データベースと性差に基づく臨床研究の臨床データのデータベースからなる「性差医療推進データベース（Gender-specific Medicine Promoting Database, GMPD)」を作成し、性差医療の臨床研究を進める上で有効に活用できる運用システムを国立循環器病センターに構築し、性差医療の質の向上を目指す全国の医師に提供することを最終年度の目標とする。

E. 結論

本研究を進めることにより性差医療文献データベースと性差に基づく臨床研究の臨床データのデータベースからなる「性差医療推進データベース（Gender-specific Medicine Promoting Database, GMPD）」を作成し、性差医療の臨床研究を進める上で有効に活用できる運用システムを国立循環器病センターに構築することができる。将来の性差に基づく循環器疾患診療の質の向上と診療体制の確立のための臨床研究をすすめる基盤を形成することができる。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
該当なし

1. 論文発表

1) Kimura K,Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Sakata T, Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tomoike H, Miyata T. Polymorphisms in vitamin K-dependent gamma-carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population. Int J hematol 2006;84(5):387-97.

2) Sai k, Itoda M, Kurose K, Katori N, Kaniwa N, Komamura K, Kotake T, Marishita H, Tomoike H, Kamakura S, Kitakaze M, Tamura T, Yamamoto N, Kunitoh H, Yamada Y, Ohe Y, Shimada Y, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo M, Kamatani N, Ozqwa. Genetic variations and haplotype structures of the ABCB1 gene in a Japanese population: an expanded haplotype block covering the distal promoter region, and associated ethnic differences. Annls of Human Genetics 2006;70:605-22.

3) Kokubo Y, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Inamoti N , Kamide K , Kawano Y, Miyata T. Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. Hypertens Res. 2006;29:611-19.

4) Kimura R, Sakata T, Kokubo Y, Okamoto A, Okayama A, Tomoike H, Miyata T. Plasma protein S activity correlates with protein S genotype but is not sensitive to identify K196E mutant carriers. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006;4:2010-3.

5) Soyama A, Saito Y, Ohno Y, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ozawa S, Sawada J. Diverse structures of chimeric CYP-REP7/6-conaining CYP2D6 and a novel defective CYP2D6 haplotype harboring single-type *36 and CYP-REP7/6 in Japanese. Drug Metab Pharmacokinet. 2006;21(5):395-405.

6) Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otuski T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T. Genotypes of vitamine K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. Thromb Res. 2006

7) Kim J, Ogai A, Nakatani S, Hashimoto K, Kanzaki H, Komamura K, Asakura H, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M. Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective studies. J Am Coll Cardiol. 48(7);1378-84.

8) Okazaki M, Usui S, Fukui A, Kubota I, Tomike H. Component analysis of HPLC profiles of unique lipoprotein subclass cholesterols for detection of coronay artery disease. Clin Chem. 2006

9) Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Okayama A, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y, Tomoike H. Assessment of genetic effects of polymorphisms in the MCP-1 gene on serum MCP-1 levels and myocardial infarction in Japanese. Circ J. 2006;70(7):805-9.
10) Kamide K, Kokubo Y, Hanada H, Nagura J, Yang J, Takiuchi S, Tanaka C, Banno M, Miwa Y, Yoshii M, Matayoshi T, Yasuda H, Horio Y, Okayama A, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T. Genetic variations of HSD11B2 in hypertensive patients and in the general population, six rare missense/frameshift mutations. Hypertens Res. 2006;29(4):243-52.
11) Sugiyama S, Hirota H, Kimura R, Kokubo Y, Kawasaki T, Suehisa E, Okayama A, Tomoike H, Hayashi T, Nishigami K, Kawase I, Miyata T. Haplotype of thrombomodulin gene associated with plasma thrombomodulin level and deep vein thrombosis in the Japanese population. Thromb Res. 2007 119:35-43
12) Kimura R, Honda S, Kawasaki T, Tsuji H, Madoiwa S, Sakata Y, Kojima T, Murata M, Nishigami K, Chiku M, Hayashi T, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Ikeda Y, Miyata T. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. Blood. 2006 15; 107(4):1737-8.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
   特になし。
2. 実用新案登録
   特になし。
3. その他

研究協力者

中山健夫（京都大学大学院医学研究社会健康医学系専攻健康情報学分野）、小田中徹也（国立病院機構京都医療センター図書館）、増田 徹（藍野大学中央図書館）、神山貴子（京都桂病院図書室）、井上智奈美（三菱京都病院図書室）、寺澤裕子（関西労災病院図書室）、佐藤道子（兵庫県立光風病院図書室）、山本晴子、横山広行、舩津俊宏、金智明、土井香（国立循環器病センター）

Ⅱ.分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

循環器疾患合併女性の妊娠・出産・育児の安全性確保のためのエビデンスの確立

分担研究者　池田智明　国立循環器病センター周産期診療科

研究要旨　心臓合併妊娠・分娩のなかでも最もハイリスクである①心筋症、②肺高血圧、③器械弁置換後、④マルファン症候群合併妊娠について、文献的考察とともに、それぞれの合併症において、国立循環器病センター周産期診療科における24年間のわたる後方視的検討を行った。また、国外における治療センターの視察、交流をおこなった。以上のことを総合して、わが国の、これら循環器疾患合併女性管理の改善策を検討した。

A. 研究目的

重篤な先天性心疾患など、これまで生殖年齢に達することが稀であった循環器病の予後が、近年の医学の進歩によって大きく改善し、これらを合併する妊娠・分娩例が増加してきた。疾患それぞれに対して、管理ガイドラインが必要ではあるが、諸外国に比べてわが国においては、遅れている現状である。本研究は、循環器病合併妊娠・分娩・育児をめぐる諸問題に関して、文献検索と臨床研究を通し、我が国のスタンダードな管理方法を作製するためのエビデンスを蓄積することである。

B. 研究方法

（1）Medlineなどのデータベースを利用して、①心筋症、②肺高血圧、③器械弁置換、④マルファン症候群の合併妊娠についての臨床的疑問に関する文献的検索を行った（関西労災病院図書室　寺澤裕子）。臨床的疑問は、以下の通りである。

①心筋症（拡張型、肥大型）を有する女性の妊娠・出産は合併していない妊産婦に比べて母児の予後はどうか？

②肺高血圧症を有する女性の妊娠・出産は合併していない妊産婦に比べて母児の予後はどうか？

③器械弁置換女性患者のヘパリン＋ワーファリンによる抗凝固療法はヘパリン単独群に比べて妊娠時の母児の予後、合併症に関してすぐれているか？

④マルファン症候群を有する女性の妊娠・出産は合併していない妊産婦に比べて母児の予後はどうか？

（2）1982年（昭和57年）以降24年間に国立循環器病センター周産期科が取り扱った、心疾患合併妊娠から、①心筋症、②肺高血圧、③器械弁置換、④マルファン症候群について検討した。

（3）英国において開催された「心臓病と妊娠」に関する、2回の教育セミナーに参加し、Royal Brompton Hospitalの成人先天性心疾患部門であるMichael Gatzoulis教授の回診および討論を行った。また、心臓病合併妊娠患者および妊娠を希望する患者のために、妊娠・分娩・育児の計画チャートを作製した。

（倫理面への配慮）

本年度の研究において、個人が明らかになるデータの公表は行わない。

C. 研究結果

（1）データベースから抽出した分件数は以下のとおりであった。①心筋症137　②肺高血圧67、③器械弁置換154、④マルファン症候群24。

検索結果の評価は、器械弁置換とマルファン症候合併妊娠は、感度・特異度ともほぼ満足できる結果であった。心筋症合併妊娠に関して、感度はよいが、胎児新生児の心筋症の論文が混入しており、特異度が悪かった。また、はい高血圧合併妊娠に関して、感度・特異度とも不良であった。

（2）国立循環器病センター周産期科24年間の治療経験を基に検討

①拡張型心筋症合併妊娠

拡張型心筋症は左室拡大による収縮不全を特徴とする疾患であり、その合併妊娠は母体死亡につながるハイリスク妊娠である。1982 年 1 月から 2006 年 9 月までの約 25 年間に当センターで妊娠・分娩管理をした拡張型心筋症は、18 例（20 妊娠）であった。これらについて、年齢、経産回数、発症機転、発症時の心機能検査、妊娠・分娩・産褥時の心機能の変化、分娩週数、分娩方法および母児の予後についてけんとうした。20 妊娠中 10 妊娠が妊娠中または前回妊娠後に拡張型心筋症と診断された症例（以後 A 群）、10 妊娠が妊娠前に拡張型心筋症と診断され妊娠した症例（以後 B 群）であった。分娩週数は、A 群が平均 33.5 週、B 群が 37.6 週で、有意に（$p<0.01$）A 群の方が早産となっていた。A 群は B 群に比べて妊娠中期の左室短縮率が悪い傾向にあり（22.7% vs 32.0%）、特に分娩後は有意に悪化していた（16.0% vs 32.3%; $p<0.01$）。A 群のうち 1 例が分娩時母体死亡、2 例が産後半年以内に死亡、また、現在内科フォロー中の 3 例に心不全が悪化している。一方 B 群は、すべて NYHA 1 度、左室拡張末期径＜60mm、左室短縮率＞30%であり、妊娠中および分娩後に悪化症例はなかった。拡張型心筋症合併妊娠でも、妊娠前にコントロール良好で心機能が保たれている例であれば、満期までの妊娠の継続は可能であり、分娩後の経過も良好であった。一方、妊娠時発症群は、心不全の悪化により早産になる例や分娩後の予後が悪い例が多く、妊娠中断も含めより慎重に管理すべきである。

②肥大型心筋症合併妊娠

肥大型心筋症を合併した妊娠例の予後不例因子は明確でない。1982 年から 2005 年までの間に当センターにて妊娠、分娩管理を行った、肥大型心筋症を合併した母体と児の転帰について後方視的検討を行った。肥大型心筋症を合併した妊娠は 19 例、25 分娩であった。1）妊娠前の NYHA 分類は全症例において 1 度または 2 度であり、8 妊娠において、NYHA 分類の悪化を認めた。この 8 例中 3 例に不整脈の悪化を認めた。妊娠中の死亡例は認めなかったが、1 例が分娩 1.5 年で死亡した。2）分娩方式は症状・心機能の悪化により、満期前に妊娠を中断した場合は帝王切開を行ったが、症状・心機能の悪化がみられず、満期まで妊娠を継続可能であった場合は硬膜外麻酔下に経膣分娩を試みた。3）分娩週数は 29 週から 40 週、平均出生体重は 2524g（1013～3994g）であった。1 例が子宮内胎児死亡となった。早産は 11 例であり、母体の症状・新機能悪化による母体適応での人工早産が 10 例、子宮内発育遅延による人工早産が 1 例であった。4）母体適応により、早産となった症例を不良群、36 週以降まで妊娠を継続できた群を良好群として、妊娠中期での左室拡張末期径（LVDD）を比較すると、不良群において LVDD が小さい傾向にあった（39 vs 43 mm）。妊娠中の不整脈コントロール不良例、妊娠前の NYHA 分類が 2 度の症例では早期娩出が必要となる症例が多い。分娩後にも血栓症等の重篤な合併症を引き起こす例もあるため引き続き、授乳期にも厳重な管理が必要である。また人工早産となる症例が多く、未熟児管理のできる体制は不可欠であると考えられた。

③肺高血圧合併妊娠

【目的】肺高血圧症（PAH）は、一般に妊娠は禁忌とされているが、軽症から重症まで幅広い病態が存在し、重症度やその原因によっては、妊娠継続が可能な例が含まれていると考えられる。

【方法】今回過去 24 年間に当センターで経験した 22 例の PH 合併妊娠を検討した。PAH は心カテーテル検査による平均肺動脈（PA）圧が 25mmHg 以上とし、40mmHg 未満を軽症、それ以上を重症とした。心臓超音波検査では、肺動脈の推定収縮期 PA 圧が 30mmHg 以上とし、50mmHg 未満を軽症、それ以上を重症とした。PAH の原因として 1999 年の Rich 分類を行い、妊娠・分娩経過、母児の予後について検討した。

【成績】22 例の平均分娩週数は 33 週、平均出生体重は 1828g、帝王切開 16 例、鉗子分娩 6 例であった。原因別では、肺動脈性 PAH が 20 例であり、内訳は、原発性 3 例、先天性心疾患合併 15 例（内 Eisenmenger 症候群 4 例）、膠原病 2 例であった。肺静脈性 PAH は僧帽弁膜症 1 例、血栓塞栓性 PAH は 1 例であった。重症群は 15 例（原発性と Eisenmenger 全例、先天性心疾患合併 4 例、血栓塞栓性 PAH は 1 例）、軽症群は 7 例であった。帝王切開は軽症群では 1 例だけであったが、重症群では 7 例であった。平均分娩週数、平均出生体重は軽症群 38 週、3011 g、重症群 31 週、1529g であった。軽症群では 3 例とも 37 週以降の分娩となったが、重症群では全例早産（22 週—36 週）

となった。肺動脈圧の推移を見ると、軽症群ではほとんど上昇しなかったが、重症群では3例を除き上昇した。
ニューヨーク心臓協会（ＮＹＨＡ）心機能分類は軽症群では全例が、妊娠前はⅠ度で、その後もⅠ度のまま推移したのに対して、重症群では妊娠前からⅡ度以上を示し、妊娠経過と共に更に悪化した。母体死亡例が重症例1例に起こった。
【結論】肺高血圧合併妊娠の中でも比較的予後の良い症例があり、肺血圧の程度、妊娠初期のNYHA分類を参考にして、患者に説明することが重要である。

④器械弁合併妊娠

器械弁置換後の妊娠は母児にとって、最大リスク妊娠・分娩の一つである。母体には母体の心機能の悪化と抗凝固療法の調節、また胎児に対しては奇形、流産の恐れと、胎児出血の危険性がある。1983年から2005年までに当センターで管理した、12例、16妊娠の器械弁合併妊娠を後方視的に検討した。僧帽弁置換7例、三尖弁置換7例、および大動脈弁置換2例であった。妊娠6～13週の時点で、ワーファリンからヘパリンに抗凝固剤の変更を行った。1例は13例から再度ワーファリンを開始した。4例が自然流産、3例が中絶（2例は絨毛膜下出血のため）、1例は30週での子宮内胎児死亡、2例が未熟性が原因の新生児死亡であった。生児が得られたのは6例のみであり、5例が早産であった（27～36週）。8例の分娩は全て帝王切開であった。妊娠早期に抗凝固剤をヘパリンに切替えた11例のうち2例に人工弁の血栓症を併発したが、2例ともヘパリンの投与法が皮下注射であり、静脈持続注入をおこなった4例には血栓性弁不全は起こらなかった。13週以降、ワーファリンを投与した1例は、胎児の頭蓋内出血を起こした。器械弁置換後の妊娠は抗凝固剤の厳密な調整が重要であり、血栓性弁不全、児の合併症に関して特別な注意が必要である。

⑤マルファン症候群および大動脈解離合併妊娠

マルファン症候群合併女性では妊娠時に心血管系リスクが増加するとされている。マルファン症候群合併妊娠の適切な周産期管理方法について検討した。1982年から2005年に当科で周産期管理したマルファン症候群合併症例16例、延べ22分娩について後方視的に検討した。初経産では初産が16例、1経産が5例、2経産が1例であった。年齢は20～24歳が1例、25～29歳が9例、30～34歳が8例、35～39歳が4例であった。マルファン症候群の家族歴を持つ症例は12例であり、血縁に突然死がある症例（詳細不明を含む）は6例であった。分娩形式は鉗子分娩が12例、頭位経腟分娩が1例、帝王切開例が9例であった。前回帝王切開術後の1例を除き、母体適応による急速遂娩であった。分娩週数は37週以降が13例、37週未満は9例であり、その内訳は1例が子宮内感染による早産、8例は母体心血管イベントによる人工早産であった。大動脈弁輪拡張症は14例にみられ、そのうち大動脈径が40mm以上は6例であった。妊娠中に大動脈解離を発症した症例は5例で、産褥期には1例であった。また妊娠前に大動脈解離に対する手術を受けた症例は3例であった。大動脈解離発症例では妊娠前からマルファン症候群として管理されていた例は2例であり、4例はマルファン症候群とは気づかれていなかった。母体死亡はなく、児は24週で子宮内胎児死亡した1例を除き、全例が生存している。諸外国では大動脈径拡大をリスク因子とする報告があるが今回の検討では妊娠前から管理された管理症例は2例で、大動脈径と解離発症との関連は不明であった。母児の予後は良好な結果であるが、今後発見されていない症例のピックアップも含めさらに症例を重ねていく必要がある。

（３）海外の心臓病合併妊娠治療機関と交流

以下の如く、英国において開催された「心臓病と妊娠」に関する、2回の教育セミナーに参加した。

① 英国産婦人科学会主催の「Cardiac Disease and Pregnancy, follow up to the 51st RCOG Study Group」2006年11月20日、London, UK（出席者：池田智明）
② South West Cardiac Obstetric Meeting, Cardiac Disease in Pregnancy (Suitable for cardiologists, obstetricians, anaesthetists, midwives & nurses) 2007年、1月22日、Bristol, UK（主席者：根木玲子）

また、同時期に合わせて Royal Brompton Hospital の成人先天性心疾患部門である Michael Gatzoulis 教授の回診および討論を行った。これを機会に、心臓病合併妊娠患者およ

び妊娠を希望する患者のために、妊娠・分娩・育児の計画チャート（案）（別紙１）を作製した。現在、国立循環器病センター周産期診療科において、試用中である。

D. 考察

心疾患合併妊娠は、疾患頻度が比較的まれであること、疾患が多様であること、さらに手術術式なども時代とともに頻繁に変遷を繰り返していることにより、エビデンスに基づいた標準的医療の対象となり難い領域であった。したがって、心疾患合併妊娠は、症例報告や医師の個人的経験に基づいた、妊娠・分娩管理法であることは否めない。”Evidence sparse medicine”の領域で重要なことは1）自施設の経験を遅滞なくフィードバックすること、2）各施設の治療経験や文献に夜治験を広く共有すること、そして3）患者・家族へはこの自施設の経験や他施設や論文の治験とを区別して説明することが重要である。本年度の研究により、わが国のこの分野のガイドライン作成のための、第一歩が踏み出されたものと考える。

E. 結論

心臓合併妊娠・分娩のなかでも最もハイリスクである①心筋症、②肺高血圧、③器械弁置換後、④マルファン症候群合併妊娠について、文献的考察とともに、それぞれの合併症において、国立循環器病センター周産期診療科における24年間のわたる後方視的検討を行った。また、国外における治療センターの視察、交流をおこなった。以上のことを総合して、わが国の、これら循環器疾患合併女性管理の改善策を検討した。次年度は、検討疾患を広げるとともに、広く国内外において情報交換をおこなっていく予定である。

F. 健康危険情報

本年度の研究において、健康に危険をきたした可能性はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1）Kawamata K, Neki R, Yamanaka K, Endo S, Fukuda H, Ikeda T, Douchi T. Risks and Pregnancy Outcome in Women With Prosthetic Mechanical Heart Valve Replacement .Circulation Journal vol.71, No2, Feb 211-213. 2007

2）池田智明　心疾患合併妊娠とその取り扱い方。産婦人科治療 93:129-136.2006

3）池田智明、山中薫　子宮内蘇生。周産期医学　36:817-821.2006

4）川俣和弥　重症心疾患合併妊娠の管理。周産期医学　36:861-867.2006

5）遠藤紫穂　池田智明　妊娠中の偶発症候—産科医のプライマリケア。胸痛・背部痛。臨床婦人科産科　60:1276-1279.2006

6）時任ゆり、池田智明　新生児仮死。小児科　47:1713-1724.2006

2. 学会発表

1）根木玲子、妊産婦における静脈血栓塞栓症、国立循環器病センター平成17年度研究所セミナー

2）遠藤紫穂、日高庸博、山中薫、川俣和弥、根木玲子、池田智明　当科で経験したマルファン症候群合併妊娠22例の検討　第58回日本産科婦人科学会学術講演会、2006.4

3）根木玲子、日高庸博、遠藤紫穂、山中薫、川俣和弥、池田智明　妊娠19週に大動脈解離のため、選択的脳灌流を用いた対外循環下に手術を行い、母子共に救命しえたマルファン症候群の一例、第58回日本産科婦人科学会学術講演会、2006.4

4）山中薫、根木玲子、川俣和弥、遠藤紫穂、日高庸博、池田智明　重症肺高血圧合併妊娠5例の検討、第58回日本産科婦人科学会学術講演会、2006.4

5）川俣和弥、根木玲子、山中薫、遠藤紫穂、日高庸博、池田智明　周産期肺塞栓予防のための深部静脈血栓症合併妊娠に対する一時的下大静脈フィルターの使用経験、第58回日本産科婦人科学会学術講演会、2006.4

6）根木玲子、池田智明、宮田敏行、福井　温、末原則幸、和栗雅子、藤田富雄　妊産婦における静脈血栓塞栓症についての検討、第20回大阪大学産婦人科オープンクリニカルカンファレンス、2006.6

7）山中薫、根木玲子、川俣和弥、福田裕償、遠藤紫穂、池田智明　重症肺高血圧合併妊娠の検討　第42回日本周産期・新生児学会学術集会、2006.7

8）根木玲子、遠藤紫穂、福田裕償、山中薫、川俣和弥、池田智明　妊産婦における静脈血栓塞栓症についての検討　第 42 回日本周産期・新生児学会学術集会、2006.7

9）QT 延長症候群合併妊娠 7 例の検討　時任ゆり、山中薫、根木玲子、尾本暁子、池田智明　第 9 回成人先天性心疾患研究会、2007.1

１０）　肺高血圧症を合併した 22 例の妊娠　山中薫、根木玲子、尾本暁子、時任ゆり、池田智明　第 9 回成人先天性心疾患研究会 2007.1

１１）　拡張型心筋症合併妊娠　尾本暁子、時任ゆり、山中薫、根木玲子、池田智明　第 9 回成人先天性心疾患研究会, 2007.1

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

研究協力者

国立循環器病センター周産期科：　根木玲子、川俣和弥、山中薫、尾本暁子、遠藤紫穂、時任ゆり、野澤政代、上田恵子

国立循環器病センター動脈硬化代謝内科：　宮本恵宏

関西労災病院図書室司書：　寺澤裕子

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

女性のための循環器疾患予防ガイドラインの確立

分担研究者　岡山　明　国立循環器病センター　予防検診部門

研究要旨　循環器予防の性差に関する臨床的疑問の列挙と文献データベースのシステマティック・レビューを実施し、臨床的疑問に対して文献を収集した。今後、これらの文献の精読を行い、性差ガイドライン作成に必要なエビデンスの収集方法についてさらに検討を重ねる予定である。

A. 研究目的

過去の女性を対象とした疫学研究を整理しシステマティック・レビューを通して、性差に基づく循環器疾患の発症予防における治療方針の成立を目指す。

B. 研究方法

1）臨床的疑問の列挙：循環器疾患の予防領域において、性差に関する臨床的疑問を列挙し、疑問の定式化を行った。

2）臨床的疑問に関する文献検索：ガイドライン作成に関する文献収集の経験を有する専門家グループと共同で、定式化した臨床的疑問に関連するキーワードを抽出し、検索式を決定した。その検索式を用いて、医学中央雑誌データベース及び MEDLINE データベースより文献を抽出した。（松下記念病院図書館司書　若杉亜矢）。

3）文献の吟味：上記のプロセスを経て抽出された文献の内容を吟味し、当該臨床的疑問に関連するエビデンスを含んだ文献を選択した。本プロセスにおいて、適切な文献が選択できなかった場合は、一つ前のプロセスに立ち戻り、キーワード及び検索式を見直して再度文献の抽出・吟味を行った。

（倫理面への配慮）

文献データベースを用いた研究であり、倫理的な問題は発生しなかった。

C. 研究結果

循環器疾患の発症予防において、以下に示す5の臨床的疑問が列挙された。

① 女性は喫煙あるいは受動喫煙により心血管疾患の発症リスクが高くなるか？
② 脳卒中の既往のない女性（Patient）において喫煙（Intervention/Exposure）は男性（Comparison）よりも脳卒中の発症リスクとして大きいか（Outcome）？
③ 女性の禁煙支援の有効性は？
④ くも膜下出血のリスクは閉経後と閉経前で異なるか？
⑤ 女性の肥満と高血圧・糖尿病・高脂血症との関連の強さはどうか？
⑥ 閉経期の高脂血症に生活習慣改善は有効か？

上記の各臨床的疑問に対して、それぞれ①-③医中誌　76報、Medline　321報、④医中誌120報、Medline 8報、⑤医中誌　200報、Medline 261報、⑥医中誌13報、Medline　1報の文献が抽出された。

D. 考察

臨床的疑問をもとに文献のシステマティック・レビューを実施したが、検索式が適当でなく関連のない文献が多く検索された臨床的疑問もあるがおおむね良好な検索結果であった。今後は過去の文献を精読し、現時点で得られているエビデンスを明確にした上で、今後収集す

べき情報とその収集方法についての検討を加えることが必要と思われた。

E. 結論

本年度は、循環器の予防領域における性差に関する臨床的疑問の列挙と文献データベースのシステマティック・レビューを実施し、臨床的疑問に対して文献を収集した。今後、これらの文献の精読を行い、性差ガイドライン作成に必要なエビデンスの収集方法についてさらに検討を重ねる予定である。

F. 健康危険情報

データベースや文献を対象とした研究であり、健康危険に該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

①著者：論文名．雑誌名　巻（号）：ページ、発行年.

該当なし

2. 学会発表

①発表者：演題名．学会名、開催地、開催日、開催年.

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

研究協力者

松下記念病院図書館司書　若杉亜矢

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

女性のための高脂血症、糖尿病予防ガイドラインの確立

分担研究者　吉政康直 国立循環器病センター　動脈硬化代謝部門

研究要旨　糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームの性差に関する臨床的疑問の列挙と文献データベースのシステマティック・レビューを実施し、臨床的疑問に対して文献を収集した。今後、これらの文献の精読を行い、性差ガイドライン作成に必要なエビデンスの収集方法についてさらに検討を重ねる予定である。

A. 研究目的

過去の女性を対象とした疫学、臨床研究を整理しシステマティック・レビューを通して、性差に基づく糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームの治療におけるガイドラインの成立を目指す。

B. 研究方法

糖尿病、高脂血症領域において、性差に関する臨床的疑問を列挙し、疑問の定式化を行った。さらに、ガイドライン作成に関する文献収集の経験を有する専門家グループと共同で、定式化した臨床的疑問に関連するキーワードを抽出し、検索式を決定した。その検索式を用いて、医学中央雑誌データベース及び MEDLINE データベースより文献を抽出した。（松下記念病院図書センター司書　若杉亜矢）。

（倫理面への配慮）

文献データベースを用いた研究であり、倫理的な問題は発生しなかった。

C. 研究結果

糖尿病、高脂血症領域において、以下に示す5の臨床的疑問が列挙された。

① メタボリックシンドロームの女性の大血管障害(Macrovascular disease)は非メタボリックシンドロームの女性に比べて高いか？
② 2型糖尿病患者の女性の癌の発生率は非糖尿病女性に比べて高いか？
③ 女性の2型糖尿病患者で高次脳機能障害、認知症の発生率は非糖尿病女性に比べて高いか。
④ 高脂血症患者の女性の大血管障害は非高脂血症女性に比べて高いか？
⑤ 女性の2型糖尿病または妊娠糖尿病は出産の危険因子となるのか？
⑥ 家族性高コレステロール血症を有する女性の妊娠・出産は合併していない妊産婦に比べて母児の予後はどうか？
⑦ 女性の2型糖尿病患者における、スルフォニルユレア剤　(SU剤)、インスリン抵抗性改善剤またはインスリンのよる血糖管理は大血管障害の発症を抑制できるか？
⑧ 女性の2型糖尿病患者の血糖管理目標値の達成度は男性の2型糖尿病患者に比べて高いか?
⑨ 女性の2型糖尿病の治療の効果は閉経前後で変化があるか？
⑩ 高脂血症患者の女性の大血管障害(Macrovascular disease)はスタチンにより抑制できるか？
⑪ 女性の高脂血症の治療の効果は閉経前後で変化があるか？
⑫ メタボリックシンドロームの女性の大血管障害(Macrovascular disease)は生活習慣の改善により抑制できるか？

上記の各臨床的疑問に対して、それぞれ医中誌とMedlineから文献が抽出された。

D. 考察

臨床的疑問をもとに文献のシステマティック・レビューを実施したが、検索式が適当でなく関連のない文献が多く検索された臨床的疑問が多かった。また、これまで臨床的疑問として検証されていないため適切な論文が当たらなかったのではないかとも考えられた。今後は過去の文献を精読し、現時点で得られているエビデンスを明確にした上で、今後収集すべき情報とその収集方法についての検討を加えることが必要と思われた。

E. 結論

本年度は、メタボリックシンドローム、糖尿病と高脂血症における性差に関する臨床的疑問の列挙と文献データベースのシステマティック・レビューを実施し、臨床的疑問に対して文献を収集した。今後、これらの文献の精読を行い、性差ガイドライン作成に必要なエビデンスの収集方法についてさらに検討を重ねる予定である。

F. 健康危険情報

データベースや文献を対象とした研究であり、健康危険に該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

①著者：論文名．雑誌名　巻（号）：ページ、発行年.

1. Takaoka M, Uemura S, Kawata H, Imagawa K, Takeda Y, Nakatani K, Naya N, Horii M, Yamano S, Miyamoato Y, ***Yoshimasa Y***, Saito Y. Inflammatory Response to a cute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26:2083-2089.
2. Nakano M, Hamada T, Hayashi T, Yonemitsu S, Miyamoto L, Toyoda T, Tanaka S, Masuzaki H, Ebihara K, Ogawa Y, Hosoda K, Inoue G, ***Yoshimasa Y***, Otaka A, Fushiki T, a Nakao K. α２ isoform-specific activation of 5' adenoseine monophosphate-activated protein kinase by 5-aminoimidazole-4-carbozamide-1-β-D-ribonucleoseide at a physiological level activates glucose transport and increases glucose transporter 4 in mouse skeletal muscle. Metabolism. 2006; 55:300-308.
3. Makino H, Miyamoto Y, Sawai K, Mori K, Mukoyama M, Nakao K, ***Yoshimasa Y***, Suga S: Altered gene expression related to glomerulogenesis and podocyte structure in early diabetic nephropathy of db/db mice and its restoration by pioglitazone. *Diabetes* 2006; 55:2747-2756.
4. Makino H, Mukoyama M, Mori K, Suganami T, Kasahara M, Yahata K, Nagae T, Yokoi H, Sawai K, Ogawa Y, Suga S, ***Yoshimasa Y***, Sugawara A, Tanaka I, Nakao K: Transgenic overexpression of brain natriuretic peptide prevents the progression of diabetic nephropathy in mice.