

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  
探索に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

平成20(2008)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・・・7  
池田智明
2. 女性のための高脂血症、糖尿病予防ガイドラインの確立・・・13  
吉政康直
3. 女性のための高血圧予防のエビデンスの確立・・・15  
河野雄平
4. 循環器救急疾患における性差の検討・・・18  
野々木宏
5. 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・・・21  
峰松一夫
6. 女性のための不整脈治療ガイドラインの確立・・・25  
鎌倉史郎
7. 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・・・28  
小林順二郎
8. 女性のための看護ガイドラインの確立・・・31  
徳永尚美
9. 循環器病治療の臨床研究データベースの作成・・・33  
宮本恵宏
10. 循環器病治療の臨床研究データベースの作成・・・33  
朝倉正紀

### 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・・・47

# 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

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の原著論文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今後必要とされる疫学研究や臨床研究を明らかにし、国内外の研究者を募ってそれらのエビデンス化を推進する。この目的のために、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。昨年度は循環器専門医により性差に関する臨床的課題の列举と、それに関する文献の検索と集積をおこなった。本年度はそのエビデンス論文の批判的吟味を行い、構造化抄録を作成するとともに必要とされた個別研究を立案し実行した。

### 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  
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  
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、社会的な特質を尊重した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、性差が循環器病と密接に関連することはよく知られている。わが国における性差医療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求められている。

### 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）を列挙した。なお、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詳細にクリニカル クエスチョンを列挙した。これらクリニカル 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、集積した。本年度は網羅的に収集した原著論文を批判的に吟味選別し、該当論文について構造化抄録を作成した。これらを基に、必要とされる臨床研究を立案し研究班を組織した。

#### （倫理面への配慮）

文献データベースの調査研究では、倫理的な問題は発生しなかった。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準拠した研究計画を作成し、倫理委員会の承認を得た上で研究を実施した。

### C. 研究結果

#### 1. エビデンス集の作成手順とその経過

1) 臨床専門家により 67 個の臨床的疑問（クリニカル・クエスチョン：CQ）が立案された。これらを基に本研究班は具体的な設問として 81CQ を設定した。

2) 各 CQ に対して検索用英文キーワードと目標論文を設定し、ライブラリアンが検索式によるアンサー論文の検索（1次検索）をおこない、全体

として 6,104 論文（英文 3,569 論文、邦文 2,535 論文）を得た。

3) 臨床専門家によりタイトルと抄録によるアンサー論文の絞り込み（2次検索）をおこない、41 個の CQ に関する 310 論文を求めた。

4) 臨床専門家はこれら原著論文の絞り込みと追加論文の検討（3次検索）を行い、35 個の CQ に関する 190 論文を採択した。

5) 個々のアンサー論文について臨床専門家、文献情報専門家、臨床統計専門家が批判的吟味を行い、日本語化した上で構造化抄録を作成した。抄録の内容としては、研究の種類、地域、性別、対象年齢、調査期間、セッティング、研究デザイン、循環器領域分野の区分、目的、対象患者、介入・危険因子、主なアウトカム評価、結果、結論、要旨（アブストラクト）、エビデンスレベル、研究の長所短所及びコメントを含むこととした。

#### 2. 性差に関する臨床研究の立案と実行

本年度行われた個別研究は以下の通りである。

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？（CQ32-1）

アンサー論文としては米国、ドイツ、本邦から各 1 報の 3 論文の報告があるが、本邦の報告では性別よりも年齢が寄与因子として有意義であった。

横山広行、野々木宏（国立循環器病センター心臓血管内科部門）らは「女性の循環器病の初期診療体制に関する研究」として全国 27 病院に急性心筋梗塞で救急受診した 478 名の女性を含む 1896 名の登録調査を解析し、女性は病院受診までの時間が男性より長く、特に重症心不全で女性の到着時間が長いことをみいだした。女性では重症心不全の症候が見逃されている可能性が示唆された。

2) 肺高血圧症（PAH）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？（CQ15）

アンサー論文は 7 つあったがいずれも欧米のものであり単施設の報告では 14 症例までの症例集積報告のみであった。

そこで野澤政代、池田智明（国立循環器病センター 周産期部門）らにより「肺高血圧（PAH）合併妊娠についての症例集積研究」として24年間に当センターで経験したPAH合併妊娠40症例について心臓カテーテル検査もしくは心臓超音波検査によって軽症・重症と分類し、妊娠経過と予後について検討した。分娩例は22例あり重症心不全例も11例あった。今後、母・児の長期予後について調査する予定である。

3) 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？（CQ63）

アンサー論文は7つあったがいずれも欧米のものであった。女性が冠動脈バイパスの手術成績を悪化させる危険因子である可能性が示唆されたが、体格（BSA）や選択される術式などを併せて考慮すれば、成績の有意差が認められなくなる可能性もあった。

船津俊宏、小林順二郎（国立循環器病センター心臓血管外科）らは「冠動脈バイパス手術の遠隔成績におよぼす性差の影響についての後ろ向きコホート研究」を行った。2001年1月～2005年12月における当センターでOPCABをおこなった症例906例（男性740例、女166例）について検討したところ術式に男女の差はなく現在までの予後にも差はなかった（生存率 男性94.0%、女性94.4%）が、早期グラフト閉塞率は女性に多かった（男性3.9%、女性7.2%、 $P=0.03$ ）。女性における冠動脈再建術としてバイパス術とPCIとの差を検討する必要があると考えられた。

さらに、以下の臨床研究が立案されており、来年度にかけて行われる予定となっている。

- ①性周期が心不全女性の体液調節と病態発現に及ぼす影響に関する前向き観察研究（国立循環器病センター 看護部 土井香、徳永尚美）
- ②致死性不整脈疾患の性差に関する調査（国立循環器病センター 心臓血管内科 鎌倉史郎）
- ③糖尿病合併症・治療の性差に関する調査研究（国立循環器病センター 代謝内科 吉政康直）
- ④高血圧の性差に関する研究（国立循環器病センター 腎・高血圧内科 河野雄平）
- ⑤拡張型心筋症合併妊産婦の予後に関する研究

（国立循環器病センター 周産期内科 池田智明）

⑥マルファン症候群合併妊産婦の予後に関する研究（国立循環器病センター 周産期内科池田智明）

⑦QT延長症候群合併妊産婦の予後に関する研究（国立循環器病センター 周産期内科 池田智明）

⑧脳血管障害合併妊産婦の予後に関する研究（国立循環器病センター 周産期内科 池田智明）

⑨先天性心疾患合併妊産婦の予後に関する研究（国立循環器病センター 周産期内科 池田智明）

#### 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。計画通り進行中である。

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をすすめたが、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。

本年度は、システムティック・レビューを行った上で性差を考慮した臨床研究のエビデンスのデータベースを作成した。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た。

来年度（最終年度）は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。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個別に臨床研究をすすめていく。

#### 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

##### 1. 論文発表

- 1) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, Myoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, Watanabe K, Fukuzawa S, Hirayama A, Nakamura N, Kimura K, Fujii K, Ishihara M, Saito Y, Tomoike H, Kitamura S, the J-Wind Investigators. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007; 370(9597):1483-93.
- 2) 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
- 3) Banno M, Hanada H, Kamide K, Kokubo Y, Kada A, Yang J, Tanaka C, Takiuchi S, Horio T, Matayoshi T, Yasuda H, Nagura J, Tomoike H, Kawano Y, Miyata T. Association of genetic polymorphisms of endothelin-converting enzyme-1 gene with hypertension in a Japanese population and rare missense mutation in preproendothelin-1 in Japanese hypertensives. *Hypertens Res.* 2007;30:513-20.
- 4) Sakata T, Okamoto A, Morita T, Kokubo Y, Sato K, Okayama A, Tomoike H, Miyata T. Age- and gender-related differences of plasma prothrombin activity levels. *Thromb Haemost* 2007; 97(6):1052-3.
- 5) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H. Sex hormone and gender difference - role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(4):415-21.
- 6) Miyake Y, Kimura R, Kokubo Y, Okayama A, Tomoike H, Yamamura T, Miyata T. Genetic variations in PCSK9 in the Japanese population: rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population. *Atherosclerosis* 2008; 196:29-36
- 7) Takashima N, Niwa, Y, Mannami T, Tomoike H, Iwai N. Characterization of subclinical thyroid dysfunction from cardiovascular and metabolic viewpoints. The Suita Study, *Circ J.* 2007; 71(2):191-5.
- 8) Kamide K, Kokubo Y, Yang J, Matayoshi T, Inamoto N, Takiuchi S, Horio T, Miwa Y, Yoshii

- M, Tomoike H, Tanaka C, Banno M, Okuda T, Kawano Y, Miyata T. Association of genetic polymorphisms of ACARDAB and COMT with human hypertension. *J. of Hypertension* 2007;25(1):103-10.
- 9) 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.* 2007;120 (2);181-6.
- 10) 奈倉淳子、小久保喜弘、川西克幸、小谷泰、伊達ちぐさ、岡山明、友池仁 暢 吹田市基本健診での生活習慣とメタボリックシンドロームに関する研究 厚生指標 2007;54(3):1-6
- 11) 友池仁暢 動脈硬化予防の完成 科学者コミュニティが描く未来の社会 2007:176-7.
2. 学会発表
- 1) Okayama A, Tomoike H. Evaluation of clinical indicators using standardized prognosis method for acute cardiovascular disease. Symposium 11 “Clinical quality management and clinical indeicators for patient care in cardiovascular medicine” (第 71 回 日本循環器学会 神戸 平成 19 年 3 月 15-17 日)
- 2) Asakura M, Kim J, Asanuma H, Shintani Y, Minamino T, Seguchi O, Myoishi M, Ohara T Tomoike H, Kitakaze M, J-Wind investigators. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as an adjunct to reperfusion therapy for acute myocardial infarction: lessons form J-WIND trials. Roundtable discuccions 3 “Discovery of adjunctive therapies of acute myocardial infarction-from bench to bedside-” (第 71 回 日本循環器学会 神戸 平成 19 年 3 月 15-17 日)
- 3) 斯波真理子、杉沢貴子、槇野久士、宮本恵宏、太田直孝、高木敦子、浦敏郎、吉政康直、友池仁暢 シンポジウム 4 若年者急性心筋梗塞のリスクファクターの特徴 6. 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体における若年心筋梗塞例の特徴 第 39 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 プログラム・抄録集 2007:138 (2007 年 7 月 13 日、14 日 大阪国際会議場)
- 4) 杉沢貴子、斯波真理子、槇野久士、吉政康直、及川眞一、友池仁暢. 230 家族性高コレステロール血症(FH)の冠動脈疾患危険因子の解析 第 39 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 プログラム・抄録集 2007:274 (2007 年 7 月 13 日、14 日 大阪国際会議場)
- 5) 太田直孝、斯波真理子、宮本恵宏、杉沢貴子、浦敏郎、新井浩司、佐藤清、槇野久士、吉政康直、友池仁暢. 231 LDL 受容体遺伝子異常と家族性高コレステロール血症(FH)病態 第 39 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 プログラム・抄録集 2007:274 (2007 年 7 月 13 日、14 日 大阪国際会議場)
- <その他>
- 1) 友池仁暢 循環器病の克服 脈管学 2007;47 Suppl I :S55
- 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)、桑村純子(洛和会音羽病院図書室)、若杉亜矢(松下記念

病院図書センター)、

平石敦子、大久保舞子(国際医学情報センター)、

山本晴子、横山広行、船津俊宏、土井香、

嘉田晃子、蔡志紅、吉武里津子(国立循環器病センター)

## Ⅱ.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 初年度、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年間に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。本年度は、文献情報と性差に基づく臨床研究のエビデンスとをあわせて検討した。上記①、②について構造化抄録をまとめ、最終年度の「性差医療推進データベース」に向けて性差医療臨床研究推進体制を構築した。

### 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、わが国においては、いまだに整備されていない。本研究班は、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集積し、医療の質向上を図るシステム作りを目指した。

### B. 研究方法

初年度は、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（CQ）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補とはどうか？

2年次において、さらに、文献情報と性差に基づく臨床研究のエビデンスとを合わせて検討した結果、臨床的疑問として以下の2つを選択した。①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）？アンサー論文：9編

②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）？アンサー論文：7編

また、医療統計学の専門家と批判的吟味を行い、エビデンスを整理した上で、臨床研究で活用できるよう日本語化した構造化抄録を作成した。

さらに、3年次にむけて性差の観点から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臨床的疑問についてさらなる個別研究を企画した。

（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)?

拡張型心筋症の患者の妊娠は禁忌であるといわれてきた。その根拠の一つとして、周産期心筋症 PPCM(peripartum cardiomyopathy)の自然歴があげられる。以下に PPCM の母児の予後に対する文献的考察を示す。

#### ■定義

- ① 妊娠最後の1ヶ月一分娩後5ヶ月以内に発症した心筋症(左心室の拡張と心機能の低下)
- ② 心不全を説明できる他の病態が存在しない
- ③ 妊娠最後の1ヶ月以前に明らかな心疾患がない

#### ■リスク因子

- ・ 30才以上での分娩
- ・ 3回目以上の分娩、
- ・ 妊娠高血圧
- ・ 双胎妊娠(リスク因子:文献ID CF0086)

#### ■臨床症状

##### 症状

- ・ 発作性夜間呼吸困難 (81%)
- ・ 運動時の呼吸困難 (74%)
- ・ 咳 (70%)
- ・ 起座呼吸 (70%)

##### 徴候

- ・ 心拡大 (100%)
- ・ ギャロップリズム(S<sub>3</sub>音) (100%)
- ・ 浮腫 (48%)

#### ■心電図変化

- ・ T波逆転を伴う左心室肥大 (44%)
- ・ T波逆転を伴う正常-低電圧のQRS complex (33%)

#### □妊娠の心機能に与える影響。

- ・ PPCMは産褥期に改善するとは言い切れない。

周産期における心筋症は産褥期に改善する報告が散見されるが本研究では severe 症例で 8/9、 mild 症例で 1/2 で心機能に改善が認められなかった。(表1、文献ID CF0084)

#### □DCMとPPCMの心機能の比較

・ PPCMはDCMに比べて心機能の予後が悪い(NYHA class III, IV)。

予後不良群はPPCM 52% DCM 4%。

PPCMの予後に関しては当論文(文献ID CF0085), Demakisら(1), O'Connellら(2)が予後はおおよそ50%が不良としている。しかし、他文献ではPPCMの予後に関して7~93%が予後不良と報告され、ばらつきが多い。理由の一つに施設間の診断法の違いが考えられる。

(1)Demakis J, Rahimtoola S, Sutton G, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. Circulation 1971;44:1053-61

(2)O'Connell J, Costanzo-Nordin M, Subramanian R, et al.

Peripartum cardiomyopathy: clinical, hemodynamic, histologic and prognostic characteristics. J Am Coll Cardiol 1986;8:52-6

(表2、文献ID CF0085)

#### □PPCMのリスク因子

PPCMの患者では30才以上での分娩、3回目以上の分娩、PIH、双胎妊娠が正常群と比較して有意に高く認められた。(文献ID CF0086)

#### □PPCM患者の予後

PPCMを発症から6ヶ月以内に心臓拡大が軽快したグループA(14人)、軽快しなかったグループB(13人)に分け、予後を検討した。心臓拡大が持続した人では予後が悪く、次の妊娠で永続的に心

機能が悪化する可能性が高い事が明瞭に示された。表3参照。

(文献 ID CF0086)

PPCM(peripartum cardiomyopathy)の追跡調査で生存者、死亡者、でエコー所見に有意差があったのはEF(22.8±11.7 vs 10.6±1.5)とLVEDD(5.8±1.2 vs 6.9±0.7)である。表4(文献 ID CF0087)

PPCMの患者44名を対象として次回妊娠における、母児の影響を検討した。妊娠後に左心室壁の収縮率は低下した。児は早産傾向で出生する傾向にあったが、流産率は高かった。(文献 ID CF0089)

PPCMの診断を行い、その予後の良かった群、悪かった群が診断時期のエコー所見と相関する事を述べている。PPCM診断時期のエコー所見が予後推測にも役立つ事を述べた画期的な論文である。(表5参照、文献 ID CF0090)

文献 ID CF307では127名の肥大型心筋症HCM(hypertrophic cardiac myopathy)(40名が妊娠前診断、87名が最初の妊娠後に診断)患者が271回の妊娠を経験した。妊娠中に心不全徴候を呈したものの割合は28.3%であり、その90%は妊娠前から症候性であった事から妊娠はHCMに対して寛容であるという結論を出している。

②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)?

わが国では先天性心疾患合併の妊娠・分娩に関しては、日本循環器病学会の「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」があり、取り扱いはこれに準拠する。Eisenmenger

症候群や原発性肺高血圧症は、疾患そのものが難治で生命予後不良であり、妊娠においては母体死亡率30-70%、早産児やIUGR発生率50%以上といわれ、母児における死亡・罹患率はいずれも高く、妊娠は禁忌で中絶の適応とされており、海外でも同様の管理法が多い。従って、肺高血圧やEisenmenger合併妊娠を総合的に取り扱った報告は少なく、今回選出された7つの文献の多くが、個々の施設の後方視的な症例集積もしくは文献報告の集積を検討したものに止まる(まとめの表参照)。7つの文献は4つが単施設の症例集積(CF00091, CF00093, CF00095, CF00309)、2つが自験例に文献報告を加えて検討したもの(CF00097, CF00098)、1つはアンケート調査(CF00092)となっている。単施設からの症例集積は、症例数が4例(5分娩)から14例(15分娩)で統計学的検討をするには少ない症例数であるが、個々の症例を詳しく検討しており、妊娠・分娩管理の要点をまとめている。自験例に文献報告を加えた2つの文献は症例数が全体で115例、125例と多く、疾患別に母体・児の予後を検討しており、一部は統計に多変量解析も用いている。一方アンケート調査は、調査対象がイギリス全土に渡り、回答率も高く、エビデンスレベルは高いが、結果が母体死亡数・児死亡数にのみに止まり、臨床情報は少ない。これらの文献によると、PHもしくはEisenmenger合併妊娠は、満期産まで妊娠を継続できる症例も散見されるものの、母体死亡率は14~38%と依然として高率で予後不良であり、大学病院などの高度医療機関による集中管理を行っていても依然として管理困難な併存症をとまなう妊娠の一つであると考えられる。

近年、肺高血圧に対してbreakthroughともいわれる治療薬として、プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)療法やエンドセリン受容体遮断薬などが開発さ

れた。わが国では原発性肺高血圧症の臨床試験で80%の症例に改善が認められ、同疾患に対して1999年にPGI<sub>2</sub>注射薬(epoprostenol)が承認され、肺高血圧に対して経口薬(beraprost)の適応が追加された。米国でも1991-92年にかけて原発性肺高血圧症の患者での比較試験が行われ、1995年にFDAより認可されている。これらの治療薬の妊婦・褥婦への投与可否の問題はあるが、このような新しいvasodilatorの登場により、妊娠前の心機能の改善や妊娠・分娩の管理が進歩する可能性がある。今回の7つの文献は1970-90年代の症例集積を中心とするものであり、epoprostenolやNO吸入を施行した症例は僅かであった。2000年代に入って、これらの新しい肺高血圧治療薬によって管理された肺高血圧合併妊娠の症例報告も散見されるので、今後、症例の集積が待たれるところである。

#### 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、病態が多様であること、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関する知見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知見とを区別して説明することが重要である。昨年度の研究により、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られる。

また、今年度、最終的に性差の観点より周産期の循環器合併症における臨床的疑問が13個から4個に減ったことは、性差医療のエビデンスを集積・整理することで性差医療のエビデンス不足

やその必要性を明らかにされた。このことから最終年度において「性差医療推進データベース」の作成に向け、個別研究の推進を行う意義と必要性はきわめて大きいと考える。

#### E. 結論

初年度は、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。

本年度は、文献情報と臨床的エビデンスにより検討の結果、最終的に先の①、②の2つの臨床的疑問に絞り込み、臨床統計学の専門家と批判的評価を行い、将来のガイドライン作成資料、また新たな臨床研究のプロトコル作成の資料となり得る構造化抄録をまとめた。次年度は、性差の観点から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以下の課題について個別研究の推進をはかる予定である。

個別研究の詳細は以下のとおりである。

- (1) 拡張型心筋症合併妊産婦の予後に関する研究
- (2) マルファン症候群合併妊産婦の予後に関する研究
- (3) QT延長症候群合併妊産婦の予後に関する研究
- (4) 脳血管障害合併妊産婦の予後に関する研究
- (5) 先天性心疾患合併妊産婦の予後に関する研究

#### F. 健康危険情報

本年度の研究において、患者や被験者の健康に危険をきたした事例はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Edaravone inhibits lipid peroxidation in neonatal hypoxic-ischemic rats: an in vivo

- microdialysis study Noor JI, Ueda Y, Ikeda T, Ikenoue T Neurosci Lett. 414:5-9.2007
- 2) A framework for standardized management of intrapartum fetal heart rate patterns.. "Parer JT, Ikeda T" Am J Obstet Gynecol. 197;26:el-6,2007"
- 3) Dual role of intrauterine immune challenge on neonatal and adult brain vulnerability to hypoxia-ischemia." Ang X, Hagberg H, Nie c, Zhu C, Ikeda T, Mallad C" J Neuropathol Exp Neurol. 66:552-561.2007
- 4) "Prenatal exposure to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126) promotes anxiogenic behavior in rats." "Orito K, Gotanda N, Murakami M, Ikeda T, Egashira N, Mishima K, Fujiwara M," "Tohoku J exp med, 212(2)151-157,2007"
- 5) Staged operations for posthemorrhagic hydrocephalus in extremely low-birth-weight infants with preceding stoma creation after bowel perforation ; surgical strategy." Nakano S, Sugimoto T, Kawasoe T, Koreeda A, Kondo K, Ikeda T, Kai K, Wakisaka S." Childs Nerv Syst. 2007;23:459-463
- 総説
- 1) Stem cells and neonatal brain injury. Ikeda T Cell Tissue Res. 2007 (in print)
- 2) 新しい胎児心拍数図ー新しい胎児心拍数図についてその要点を教えてください。一回答ー尾本 暁子 池田 智明  
産婦人科専門医にきく最新の臨床 I 周産期 E 妊娠後期と分娩 2007:68-71. 中外医学社
2. 学会発表
- 1) 「分娩時胎児心拍数モニタリングの解説」 TOG ナースセミナー
- 2) 「糖尿病と妊娠ー女性の糖尿病発症スクリーニングとなるか」
- 第一回北摂生活習慣病と血管合併症を考える会
- 3) 「母体死亡に関する問題」 母体保護法指定医師研修会
- 4) 「周産期脳障害の診断と治療」 愛知周産期フォーラム  
平成19年度近畿産婦人科学会第一回理事会・周産期研究部会
- 5) 「Mechanism and repair of neonatal brain damage」 Brain '07 and Brain Pet'07
- 6) 「周産期医学と再生医学」 神経組織の成長・再生・移植研究会 第22回学術集会ランチョンセミナー
- 7) 「先天性心疾患の妊娠出産ー避妊の考え方或は産科医が望むことー」 先天性心疾患セミナー
- 8) 「糖尿病と産婦人科のかかわり」 第9回池田糖尿病勉強会
- 9) 「母体死亡をめぐる問題」 大阪府産婦人科医会北河内地区平成19年度学術勉強会
- 10) 「分娩時胎児心拍パターンによる標準的管理について」 第28回和歌山周産期医学研究会
- 11) 「分娩時における胎児心拍数モニタリングの読み方と分娩管理法」
- 12) 「胎児心拍数パターンを基にした分娩管理法」 SSニューイヤーセミナー
- 13) 「周産期医学と性差医学」 性差医学・医療学会 第1回学術集会教育講演1
- 14) 「胎児先天性心疾患が分娩に及ぼす影響」 第14回に本胎児心臓病研究会学術集会
- 15) 母体死亡なぜ起こるの？日本の現実 宮崎県産婦人科病医院従事者研修会

### 第12回ひむかセミナー

- 16) 「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」平成19年度厚生労働科学研究子ども家庭総合研究事業公開シンポジウム

### 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

### 3. その他

#### 研究協力者

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、  
桂木真司（国立循環器病センター周産期科）  
宮本恵宏（国立循環器病センター動脈硬化代謝内科）

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）、  
寺澤裕子（関西労災病院図書室）、  
平石敦子、大久保舞子（国際医学情報センター）

嘉田晃子、蔡志紅、吉武里津子（国立循環器病センター）



## 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ムティック・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、性差医療のエビデンスと課題を系統的に把握するために性差医療臨床研究推進システムを構築し、「性差医療推進データベース」の作成に向け研究を重ねる予定である。

### A. 研究目的

女性を対象とした疫学、臨床研究の既発表論文を整理しシステムティック・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「性差医療推進データベース」の作成を目指す。

### B. 研究方法

初年度は、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と検索式を決定した。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）。

本年度は、さらに、抽出された文献の構造化抄録の作成とシステムティックレビューを行った。

#### （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

糖尿病、高脂血症領域において、最終的には以下に示す3個の臨床的疑問に絞られた。

- ① メタボリックシンドロームの女性の心血管障害 (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型糖尿病または妊娠糖尿病は出産の危険因子となるのか？

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評価した（①13編、②2編、③9編）。

本年度は、文献データベースのシステムティック・レビューを実施した。また、これらの文献の精読を行い、構造化抄録を作成した。

### D. 考察

初年度、臨床的疑問をもとに文献のシステムティック・レビューを実施し、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た。

今年度は、さらに性差医療のエビデンスを集積・整理することで性差医療のエビデンスの不足や必要性を明らかにした。

本年度は、性差の観点から循環器疾患予防と診療の上で重要であるにも関わらず、その情報がない課題について臨床研究を企画・実施する意義は大きいと考える。また、個別研究として「糖尿病合併症・治療の性差に関する調査研究」を推進し、性差医療臨床研究データベースに登録し、今後、循環器疾患予防と診療の上で臨床研究に活用される臨床データベースを作成する予定である。

## E. 結論

メタボリックシンドローム2型糖尿病の女性についての文献を収集し、エビデンスを明らかにすることができた。

## 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

吉政 康直

- 1) Ito A, Suganami T, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Takeya M, Kamei Y, Ogawa Y: Role of MAPK phosphatase-1 in the induction of monocyte chemoattractant protein-1 during the course of adipocyte hypertrophy. *J Biol Chem*, 35: 25445-25452, 2007.
- 2) Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Suga S, Makino H, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Sagawa N, Fujii S. Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring: possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease. *Endocrinology*. 148(3): 1218-1225, 2007.
- 3) Suzuki M, Takamisawa I, Yoshimasa Y, Harano Y. Association between insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes and the effects of pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract*. 76: 12-17, 2007.
- 4) Makino H, Doi K, Hiuge A, Nagumo A, Okada S,

Miyamoto Y, Suzuki M, Yoshimasa Y. Impaired flow-mediated vasodilatation and insulin resistance in type 2 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*, 79(1): 177-182, 2008.

- 5) Okada S, Makino H, Nagumo A, Sugisawa T, Fujimoto M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A, Yoshimasa Y. Circulating CD34-positive cell number is associated with brain natriuretic peptide level in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*, 31: 157-158, 2008.

### 2. 学会発表

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

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

研究協力者

岸本一郎、槇野久士、杉澤貴子、南雲彩子（国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科）  
桑村純子（洛和会音羽病院図書室）、若杉亜矢（松下記念病院 図書センター）  
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）、  
平石敦子、大久保舞子（国際医学情報センター）、  
嘉田晃子、蔡志紅、吉武里津子（国立循環器病センター）

## 女性のための高血圧予防のエビデンスの確立

分担研究者 河野雄平 国立循環器病センター高血圧腎臓内科

研究要旨 女性のための高血圧の予防と治療のエビデンスを確立することを目的として、重要と考えられる臨床的課題をとりあげ、これに関する文献の検索と収集を行った。臨床的課題は、①高血圧を有する女性に生活習慣改善は有効か？、②女性は男性と比べて白衣高血圧、仮面高血圧が多いか？、③女性は男性と比べて24時間血圧に変動があるか？、④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？、⑤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？である。各課題に関する文献を検索し、それぞれの課題についての主要論文を選択した。これらの文献を中心とする詳細な分析と評価により、女性の高血圧の病態や予防、治療についてのエビデンスが明らかとなり、女性の循環器病の予防につながることを期待される。

### A. 研究目的

本研究は、体系的に過去の臨床研究の性差に基づく検討と女性を対象とした高血圧の予防と治療に関する疫学研究および臨床研究のシステマティック・レビューと、課題の発見によって今後必要とされる疫学研究や臨床研究の立案・実行、それらの研究結果を含む性差に基づく臨床研究データのデータベース化により、性差に基づく高血圧および循環器疾患診療の質の向上と診療体制の確立を目的としている。

### B. 研究方法

初年度は、女性の高血圧に関して、その循環器病に対する寄与度とその管理目標値に関する推奨を示すべく、高血圧の病態や予防、治療についての重要な臨床的課題（クリニカル クエスチョン）の列挙をおこなった。さらに、文献検索の専門家により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システマティックに収集した。

本年度は、まず、女性についての結果を明示している文献に絞込んだ。また、新たに選択し

た文献を4編追加した。最終的に選択された文献38編については医療統計学の専門家と批判的吟味を行い、構造化抄録としてまとめた。

（倫理面への配慮）

本年度の研究は臨床的疑問に関する文献の検索と評価であり、倫理的な問題はない。

### C. 研究結果

女性の高血圧の病態や予防、治療について、①高血圧を有する女性に生活習慣改善は有効か？、②女性は男性と比べて白衣高血圧、仮面高血圧が多いか？、③女性は男性と比べて24時間血圧に変動があるか？、④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？、⑤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？の臨床的疑問をとりあげた。各疑問点に関する文献を検索し、それぞれの課題について医療統計学の専門家とともに批判的に評価をした（①7編、②9編、③6編、④4編、⑤12編）。また、原論文の要約を日本語化したうえで、構造化抄録を「性差に基づく循環器病診療文献データベース」として作成した。

#### D. 考察

わ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、また、日本の性差医療への取り組みは始まったばかりである。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、進展に与える影響を理解し、予防と治療についての有効性を検討し、医療の質を高めることの意義と必要性は大きいと考えられる。

高血圧は普遍的な疾患であるが、循環器病の最大の危険因子であることはよく知られている。高血圧は男女ともに高頻度にみられるが、血圧値や有病率には性差があり、食塩などの環境要因や降圧薬の効果にも性差が示唆されている。しかし、降圧治療の心血管病の予防効果を含めて、高血圧についての性差と、女性における適切な予防と治療に関しては、まだ不明な点が少ない。

本分担研究においては、女性のための高血圧の予防と治療のエビデンスを確立することを目的として、今年度は重要と考えられる臨床的疑問をとりあげ、これに関する文献の検索と収集を行った。具体的には先に述べた①高血圧を有する女性に生活習慣改善は有効か？、②女性は男性と比べて白衣高血圧、仮面高血圧が多いか？、③女性は男性と比べて24時間血圧に変動があるか？、④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？、⑤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？の各臨床的疑問について詳細な分析と評価を行なった。①については、質の高い介入研究として評価できるものが多かった。②では、女性が男性よりも白衣効果の比率が高く白衣高血圧が多いことを示し、仮面高血圧は男性に多い結果が示されていた。③においては、6編のうち3編が日本国内でのケースが挙げられており、24時間血圧の変動性は有意に女性に大きいとする例が多くみられた。また、そのうち加齢に伴い、変動性の上昇度が大きい可能性を示唆していた。④では、Ca拮抗薬アムロジピン、β遮断薬ペタキソロールの降圧効果は女性の方が大きく、アムロジピンでは副作用も男性より多いことが示されていた。⑤については、女性では降圧療法による心血管予後への絶対的有益性は女性の方が小さく、冠動脈疾患予防効果については女性の方が絶対的効果は小さ

いが、相対的効果は大きいことなども示唆していた。以上のように、女性の高血圧の病態や予防、治療についてのエビデンスが明らかとなり、今後、女性の循環器病の予防につながるものが期待される。

また、次年度の「性差医療推進データベース」作成にあたり、個別研究として「高血圧の性差に関する研究」をすすめる予定である。

#### E. 結論

これらの文献を中心とする詳細な分析と評価により、女性の高血圧の病態や予防、治療についてのエビデンスが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tomiyama M, Horio T, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H, Nakahama H, Kawano Y: Reverse white-coat effect as an independent risk for left ventricular concentric hypertrophy in patients with treated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 21: 212-219, 2007.
- 2) Kato T, Horio T, Tomiyama M, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H, Nakahama H, Kawano Y: Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 22: 911-916, 2007.
- 3) Kawano Y, Ando K, Matsuura H, Tsuchihashi T, Fujita T, Ueshima H: Report of the Working Group of the Japanese Society of Hypertension: (1) Rationale for dietary salt reduction and salt-restriction target level for the management of hypertension. *Hypertens Res* 30: 879-886, 2007.
- 4) Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K,