

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

分担研究報告書

「女性における循環器疾患の特性に関する研究」

分担研究者 名前 嘉川 亜希子

所属 鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学特任助教

研究要旨：慢性腎臓病が虚血性心疾患に及ぼす影響及び、慢性腎臓病と他の虚血性心疾患寄与因子との関連について性差の観点から検討した。虚血性心疾患と有意な関連を認めたのは、女性においては空腹時血糖、HDL-C、年齢、eGFR であり、男性においては、空腹時血糖、BMI、年齢であった。また、慢性腎臓病と有意な関連を認めたのは、女性においては HDL-C であり、男性においては、年齢であった。eGFR と HDL-C とは女性においてのみ有意な正の相関関係を認めた。女性において慢性腎臓病と HDL-C は虚血性心疾患に強く関係し、慢性腎臓病は HDL-C に強く影響を受けている結果が得られた。昨年度までの研究で、女性では HDL コレステロールが酸化 LDL を減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことを報告しているが、本年度の研究結果とあわせて、女性においては、HDL-C の内皮機能保護作用や動脈硬化進展抑制作用が、CKD 抑制を介して、IHD 発症予防に寄与している可能性が示唆される。

A. 研究目的

近年の性差に注目した研究により、虚血性心疾患 (Ischemic heart disease: IHD) の成因、出現症状、危険因子などに性差のあることが明らかになりつつある。また、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は虚血性心疾患の独立した危険因子として注目されているが、CKD と IHD の関連に及ぼす性差の影響についての検討は十分になされていない。本研究の目的は、CKD が IHD に及ぼす影響及び、CKD と他の IHD 寄与因子との関連について性差の観点から検討することである。

B. 研究方法

対象は、当科にて冠動脈造影検査を施行され、Kagoshima University Hospital Cardiac Laboratory database に登録された連続 2595 名（女性 832、男性 1763 名、

平均年齢 65 歳）。IHD は冠動脈造影で冠血管狭窄率 50%以上の有意狭窄病変を有する症例と定義した。腎機能は estimated glomerular filtration rate (eGFR) = $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (女性はこれに $\times 0.742$) の計算式を用いて評価し、CKD は eGFR $< 60 \text{ mL/min/m}^2$ と定義した。同時に Body mass index (BMI)、中性脂肪、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール、空腹時血糖、平均体血圧、高感度 CRP、インスリン抵抗性を他の寄与因子として測定し、IHD 及び CKD との関連について検討した。

(倫理面への配慮)

研究プロトコールは、鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得た。また、それぞれの症例には、書面にて研究参加への承諾を得た。

C. 研究結果 (表 1、図 1～5)

ロジスティック回帰分析で IHD の有無と有意な関連を認めたのは、女性においては空腹時血糖、HDL-C、年齢、eGFR であり(odds 比 1.02, 95% CI 1.01, 1.03, $p<0.001$, odds 比 0.96, 95% CI 0.94, 0.98, $p<0.001$, odds 比 1.04, 95% CI 1.01, 1.07, $p<0.01$, odds 比 0.98, 95% CI 0.97, 0.99, $p<0.05$)、男性においては、空腹時血糖、BMI、年齢であった(odds 比 1.01, 95% CI 1.002, 1.02, $p<0.03$, odds 比 1.13, 95% CI 1.05, 1.21 $p<0.01$, odds 比 1.07, 95% CI 1.05, 1.09, $p<0.0001$)。eGFR、HDL-C と IHD は女性のみにおいて有意な関連を認めた。またロジスティック回帰分析で CKD と有意な関連を認めたのは、女性においては HDL-C であり(odds 比 0.97, 95% CI 0.95, 0.99, $p<0.01$)、男性では年齢であった(odds 比 1.02, 95% CI 1.00, 1.03, $p<0.05$)。

D. 考察

CKD は IHD の独立した危険因子として注目されており、また HDL-C の IHD に及ぼす影響は、女性の方が男性より高いことが報告されている。本研究では女性において、CKD と HDL-C は IHD に強く関係し、CKD は HDL-C に強く影響を受けている結果が得られた。女性においては、HDL-C の内皮機能保護作用や動脈硬化進展抑制作用が、CKD 抑制を介して、IHD 発症予防に寄与している可能性が示唆される。

E. 結論

女性において、CKD と HDL-C は IHD に強く関係し、CKD は HDL-C に強く影響を受けている。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

2.学会発表

1. 日本性差医学・医療学会第三回学術集会 (2010年2月 東京)

「冠動脈造影症例 2595 例から検討した慢性腎臓病と虚血性心疾患の関連における性差」
鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学 嘉川亜希子 濱崎秀一 石田実雅
片岡哲郎 桶谷直也 才原啓司 奥井英樹
新里拓郎 窪園琢朗 桑波田聡 藤田祥次
市来仁志 吉野聡史 神田大輔 鄭 忠和

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

なし。

表1

患者背景

	male		female	
	Non-IHD (n=498)	IHD (n=1265)	non-IHD (n=394)	IHD (n=438)
Age (yrs)	60±14	66±10 *	61±15	69±10 ^{†‡}
eGFR (ml/min/m ²)	70±21	63±24 *	74±26	62±23 ‡
BMI (kg/m ²)	23±3	24±3 *	22±3 *	23±3 ^{†‡}
Triglycerides (mg/dl)	128±93	135±81	109±62 *	112±54 †
HDL-C (mg/dl)	52±15	48±14 *	58±15 *	53±15 ^{†‡}
LDL-C (mg/dl)	112±31	111±31	115±33	117±34 †
hsCRP (mg/dl)	0.4±1.0	0.5±1.2	0.3±0.6*	0.5±1.0 ‡
FPG (mg/dl)	104±26	114±33	103±26	119±43 [‡]
HOMA-R	1.8±2	2.7±3.3	2.3±3.2	3.1±6.6
Mean BP (mmHg)	92±17	94±17 *	95±17	90±15 †

* < 0.05 vs male non-IHD, † < 0.05 vs male IHD, ‡ < 0.05 vs female non-IHD,

図1. Hazard ratio of parameters to IHD in women

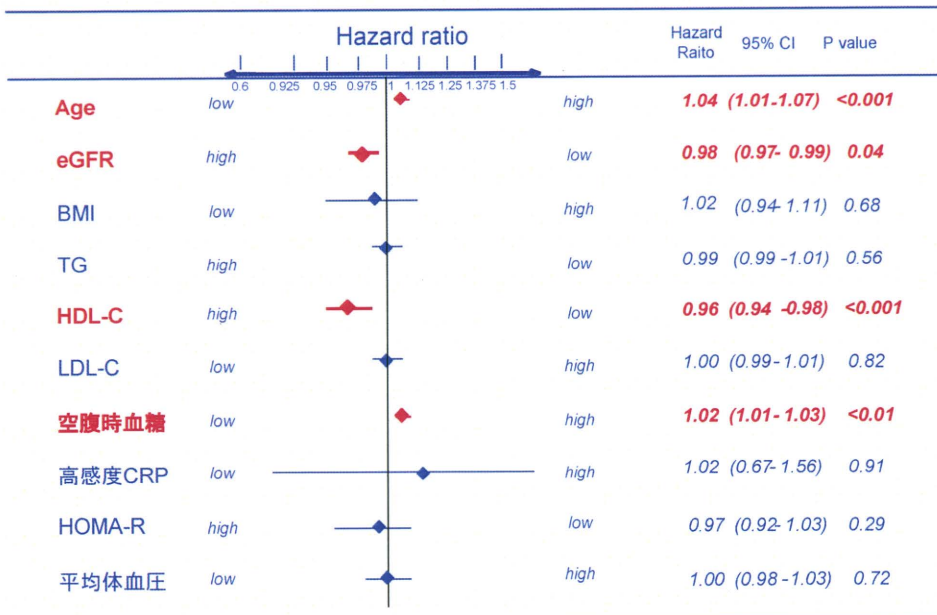


图2. Hazard ratio of parameters to IHD in men

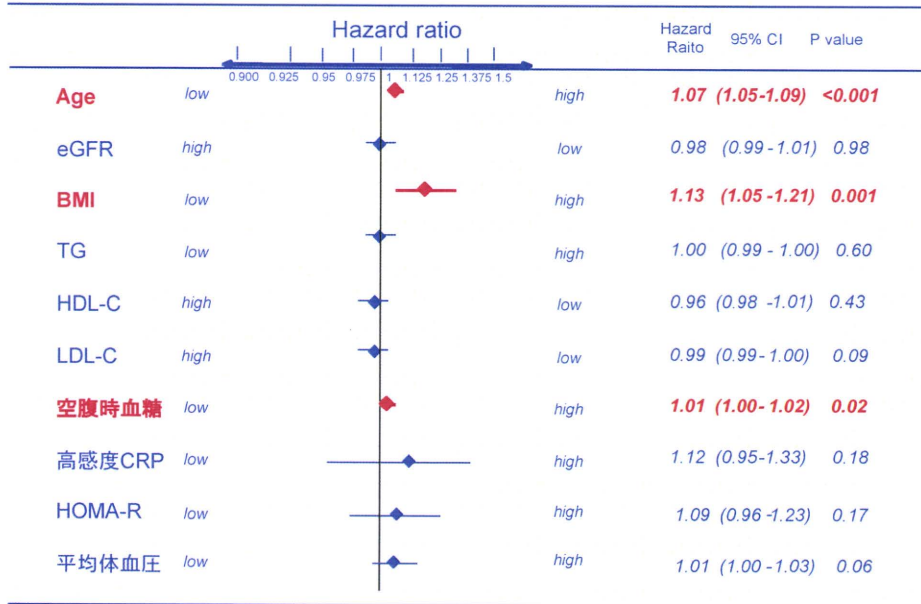


图3. Hazard ratio of parameters to CKD in women

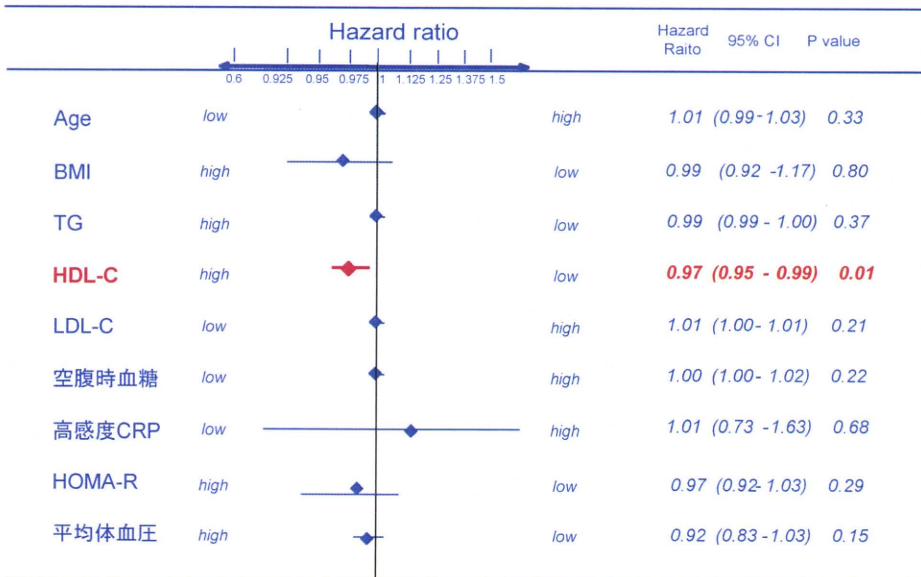


図4. Hazard ratio of parameters to CKD in men

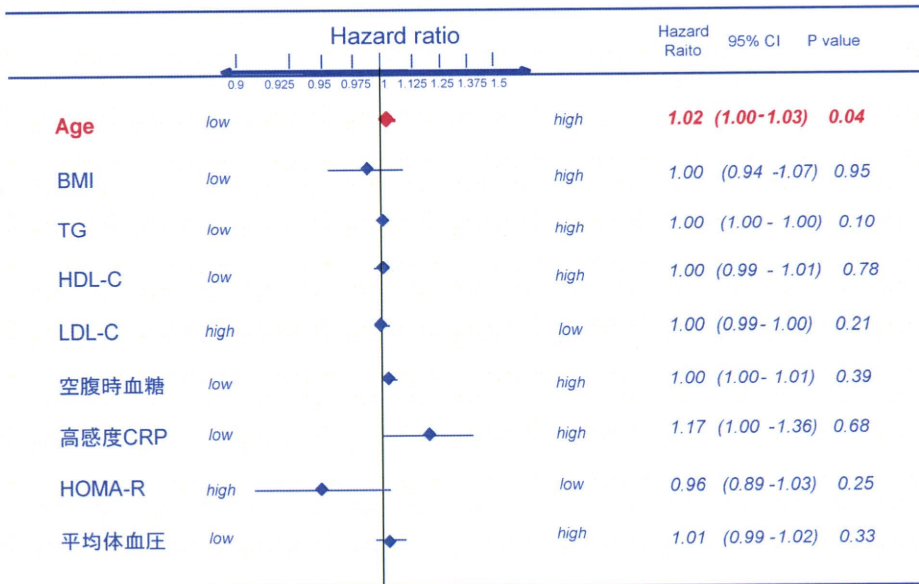
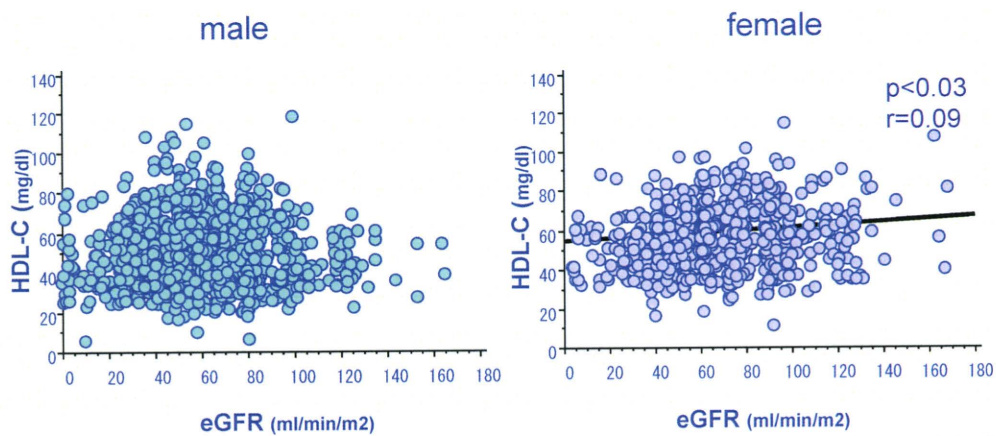


図5. HDL-C vs. eGFR



分担研究報告書

性差を考慮した生活習慣病対策に関する Evidence の整理（文献検索・データベース化）

研究協力者 原田亜紀子（財団法人パブリックヘルスリサーチセンター 研究員）

研究要旨

本邦で行われたコホート研究の成果を収集し、生活習慣病の発症・進展に関し性差の視点で考察を加え、データベース化することを目的とした。本年度は平成 20 年度に収集した 908 件の文献中、エンドポイントががんの発症および死亡に関する論文を検討の対象とし、年齢や性差の視点を加え文献レビューを行い、また、研究班最終年度の成果として、抄録シートをまとめたレビュー冊子ならびにエビデンステーブルの作成を行った。

A. 研究目的

本邦において、生活習慣病の発症や死亡をエンドポイントとした疫学研究は数多く行われているが、生活習慣病の発症・進展に関し、性差の視点を加え研究成果を整理したものは少ない。そこで、本研究は、本邦で行なわれたコホート研究からのエビデンスを収集し、データベース化することとする。

B. 研究方法

平成 20 年度の本研究班で収集した文献 908 件を分野ごとに整理したうえで、本年度はコホート研究のデザインで、アウトカムががんの発症及び死亡に関する文献のレビューを行った。4名の研究者でアブストラクトを中心に、下記の除外基準に該当する論文を除き読み進め、標準化された抄録シート（図1）にまとめる作業を行った。

－除外対象－

- ①コホート研究でないもの（ただし、RCT 後の追跡集団については採用とする）
- ②横断研究
- ③エンドポイントががんでないもの（リスクファク

ーの変化、QOL、認知機能などがエンドポイント
は不採用）

④研究デザイン論文、方法論の論文（測定方法
等の妥当性研究など）

⑤総説、narrative なレビュー（ただし、メタアナリ
シス、システマティックレビューは採用）

また、昨年度にレビューを実施した総死亡、循環器
疾患、糖尿病、CKD、高血圧についても引き続きデ
ータベースの整備を実施した。

C. 結果・考察

がんをエンドポイントした計 140 件の論文を抽出
した。各種リスクファクターとがん罹患、死亡の関連
を検討したものが多かったが、国内で実施されてい
る少数の大規模コホート研究からの成果が中心で
あった。大規模な集団からの成果であるが、がんの
種類によっては、性別や年齢別の視点で考察を加
えることが難しかった。今年度は研究班最終年度の
成果として、抄録シートをまとめたレビュー冊子なら
びにエビデンステーブルの作成を行った（別冊とし
て作成）。

図1 抄録シート例

ID	37	分類(エンドポイント)	CVD	分類(エンドポイント)	メタボリックシンドローム
著者	XXXXXXXX, XXXXXXXX, XXXXXXXX, XXXXXXXXXX				
タイトル	Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men.				
文献	Hypertens Res 2005 Mar;28(3):203-8				
キーワード	metabolic syndrome, National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, insulin resistance, prognosis				
抄録	<p>Results of a 6-year follow-up study were used to determine whether the concept of and the criteria for metabolic syndrome as defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) can be applied to Japanese men for prediction of the occurrence of cardiac disease. The subjects were 808 men who underwent mass health check-ups in 1993 and who were not on medication for hypertension, diabetes or hyperlipidemia. Individuals who had hypertriglyceridemia, hypo-high density lipoprotein (HDL) cholesterolemia, high blood pressure, and/or high fasting plasma glucose levels were identified on the basis of the NCEP-ATP III criteria. Not in conformity with the NCEP-ATP III, however, a cut-off value of 85 cm was used for waist girth as an indicator of abdominal obesity. The subjects who had 3 or more risk factors were judged as having metabolic syndrome. The proportion of subjects having metabolic syndrome was 25.3%. In the 6-year follow-up study, cardiac disease occurred in 11.7% of the subjects in the metabolic syndrome group and in 6.7% of the subjects in the non-metabolic syndrome group. Results of regression analysis using Cox's proportional hazards model showed that subjects in the metabolic syndrome group had a 2.2-times greater risk of developing cardiac disease than did subjects in the non-metabolic syndrome group. The concept of metabolic syndrome as defined in the NCEP-ATP III was therefore considered to be useful for predicting the occurrence of cardiac disease in Japanese men.</p>		<p>1993年に健診を受けた男性808人(平均年齢60.3歳。追跡期間は6年)。NCEP-ATP IIIの男性のメタボリックシンドローム(MS)の基準のうち、腹囲については>85cmとLMSを判定。 MS群197例、非MS群583例で本コホートでのMS例は25.3%であった。平均追跡期間は4.8年で、期間中の心疾患発症は49例(うち狭心症が30例、心筋梗塞15例、心不全4例)であった。MS別では、MS群での発症は18例、非MS群の発症は31例であった。非MS群に対し、年齢、喫煙、TCで調整後のMS群の心疾患発症の相対リスクは2.23(95%信頼区間1.14-4.34, p=0.019)であった。</p>		
エンドポイント	CHD(狭心症、心筋梗塞)、心不全の発症および死亡				
リスクファクター	血圧、中性脂肪、腹囲、血糖。NCEP-ATP IIIの男性のメタボリックシンドローム(MS)の基準のうち、腹囲については>85cmに基準変更しLMSを判定。				
対象集団	1993年に、A町とB町の健診を受けた住民のうち高血圧、糖尿病、高脂血症治療を受けていなかった男性808人(平均年齢60.3歳)。				
主な結果	平均追跡期間は4.8年で、期間中の心疾患発症は49例(うち狭心症が30例、心筋梗塞15例、心不全4例)であった。MS別では、MS群での発症は18例、非MS群の発症は31例であった。非MS群に対し、年齢、喫煙、TCで調整後のMS群の心疾患発症の相対リスクは2.23(95%信頼区間1.14~4.34, p=0.019)であった。				
性差	男性のみの検討				
担当	xxxx	採択:	<input type="checkbox"/> 採用	<input type="checkbox"/> 削除	<input type="checkbox"/> 保留
		(コメント:			

研究成果の刊行に関する一覧表

1)論文発表、著書

1. A. Gonzalez-Canga, K. Ugai, M. Suzuki, H. Okuzawa, E. Negishi, K. Ueno. Association of cytosine-adenosine repeat polymorphism of the estrogen receptor- β gene with rheumatoid arthritis symptoms. *Rhumatol. Int* 30 : 1259-1262, 2010
2. 上野光一. 男女で異なる薬の効き方. *栄養と料理*. 76 : 90-97, 2010
3. 佐藤洋美、奥澤紘子、山浦克典、上野光一. 一般用医薬品販売制度改革に対する薬学生、薬剤師、一般消費者の意識比較に関する調査. *医療薬学* 36 : 406-412, 2010
4. 佐藤洋美、伊藤彩乃、上野光一. 薬物効果における性差と人種差. *呼吸器内科* 17 : 190-197, 2010
5. 上野光一、松本友香理、佐藤洋美. 薬剤師の立場から考える更年期障害との上手な付き合い方. *更年期と加齢のヘルスケア*. 9 : 134-140, 2010
6. 上野光一、佐藤洋美. 薬物代謝における性差. *診断と治療*. 98 : 1173-1177, 2010
7. 上野光一、佐藤洋美. 病態生理からアプローチした薬物療法 高齢者と薬物療法(上). *ファーマシストふらす* No. 8 : 4-9, 2010
8. 上野光一、佐藤洋美. 病態生理からアプローチした薬物療法 高齢者と薬物療法(下). *ファーマシストふらす* No. 9 : 4-9, 2010
9. 菅井波名、鶴飼加奈子、竹尾愛理、平井愛山、天野恵子、並木隆雄、佐藤洋美、山浦克典、松村正明、上野光一. 更年期障害における ER β 遺伝子多型解析と臨床応用. *漢方と最新治療*. 19 : 341-348, 2010
10. 佐藤洋美、上野光一. 薬物代謝における性差. *ファルマシア*. 47, 2011 (印刷中)
11. 堂本暁子、天野恵子 著 : 堂本暁子と考える医療革命—性差医療が日本を変える. 中央法規、東京、2009
12. 天野恵子、新出真理 著 : 女性のためのコレステロールガイド. 保健同人社、東京、2010
13. 天野恵子 : 高齢者、女性、妊娠と心血管疾患. 川名正敏他編 循環器病学 pp1269-1313、西村書店、東京、2010
14. 天野恵子 : 性差医療を知っていますか? *デンタルハイジーン* 29 : 726-729, 2009
15. 天野恵子 : 内科医として知っておきたい性差. *日本医師会雑誌* 138 : 943-948, 2009
16. 天野恵子 : 臨床医学における性差の意義. *成人病と生活習慣病* 39 : ①067-1071, 2009
17. 天野恵子 : 女性と心疾患. *総合臨床* 58 : 2137-2138, 2009
18. 天野恵子 : 性差医療、その歴史と背景. *成人病と生活習慣病* 39 : 1055-1065, 2009
19. 天野恵子 : 日本の性差医療の現況. *Clinical Neuroscience* 27 : 1174-1175, 2009
20. 天野恵子 : 「女性外来」からみた中高年女性のヘルスケア. *産婦人科治療* 100 : 363-369, 2010
21. 天野恵子 : 女性循環器 医の離職リスクを回避するために. *心臓* 42 : 1557-1560, 2010

22. 天野恵子：性差医学・医療とは。 診断と治療 98：1072-1077, 2010
23. 天野恵子：ウイメンズヘルスと性差医学. ウイメンズヘルスナーシング概論(女性の健康と看護) 村本淳子、高橋真理編、pp 9-14,NOUVELLE HIROKAWA、東京、2010
24. 柳堀 朗子、千葉県基本健康診査データ収集システム確立事業担当グループ：千葉県基本健康診査データ収集システム確立事業から得た特定健診への示唆。日本公衆衛生学雑誌 57:1075-1083, 2010
25. So Kuwahata, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Tetsuro Kaaoka, Akiko Yoshikawa, Koji Orihara, Masakazu Ogawa, Naoya Oketan, Keishi Saihara, Hideki Okui, Takuro shinsato, Takuro Kubozono, Hitoshi Ichiki, Shoji Fujita, Takuro Takumi, Satoshi Yoshino, Mitsuhiro Nakazaki, Masaaki Miyata, Chuwa Tei. Effect of Uric Acid on Coronary Microvascular Endothelial Function in Women: Association with eGFR and ADMA. J Atheroscler Thromb, 2010; 17: 259-269

研究成果の刊行物・別冊

研究代表者天野恵子：女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした性差を考慮した生活習慣病対策研究別冊－日本人を対象とした疫学研究の抄録集. 平成 20～22 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）1-190 ページ.

