

「病気にならない」「再発させない」 —— コホート研究と心臓リハビリの最新動向

国立循環器病研究センターでは、循環器病に関わる中核的な組織として、予防医療の拠点となるよう診療と研究に取り組んでいます。循環器病の予防医療には病気を未然に防ぐ1次予防、症状の進展を抑え遅らせたり、再発を防止したりする2次予防があります。今号では、“予防医療”をテーマに、わが国唯一の都市部住民コホート研究である吹田研究を基盤とした疫学研究、心臓病の再発予防に高い効果を示す心臓リハビリテーションの普及に向けた課題について、取り上げます。

循環器病の予防が重視されるわけ

病気になってから治すのではなく、病気になることを防ぐ“予防医療”を重視しようという動きが今、広まっています。心臓病、脳卒中などの循環器病を発症した場合、手術や投薬などの治療を受けることとなりますが、それは患者さんにとって大きな負担となります。医療費もかかります。病気による社会的な損失も無視できません。その上、治療法が進歩した今でも、多くの循環器病は完全には治癒することができません。そこで、予防医療が重視されることになるわけです。当センターも予防医療を重点ミッションとして取り組んでいます。



宮本 恵宏 予防健診部長
予防医学・疫学情報部長

予防医療の中には、ポピュレーション・アプローチという方法があります。これは、たとえば、塩分を減らした食事を推奨するなど、集団全体に対して働きかけ、全体としてリスクを下げるという手法ですが、それを行うためには、発症要因は何かなど、根拠となる事実=エビデンスを知らなければなりません。

予防医療の確かな根拠を求めて

高血圧や脂質異常などの危険因子と循環器病の因果関係の多くは、アメリカで行われたコホート研究「フラミンガム研究」が明らか

にしたものです。コホート研究とは、特定の要因をもつ集団ともたない集団を追跡し、病気の発症との関連などを調べる研究のことです。しかし、アメリカの調査が日本にもそのまますべて当てはまるかどうかはわかりません。そこで、日本でもコホート研究を行い、日本発のエビデンスを創出しようと当センターが1989年からスタートさせたのが吹田コホート研究です。

日本にも久山町研究など先行する研究がありました。それらと吹田研究の大きな違いは人口集中地区の住民を対象にしている点。吹田研究は日本で唯一の都市部コホート研究です。

ナショナルセンターである当センターには、診療ガイドラインの策定や医療政策に反映させるために適切なデータを出していくこと、データをいろいろな大学、研究者が広く活用できるように提供すること、などの責務があると考えられます。そのようなナショナルセンターの役割を意識して、吹田研究は始められました。

先輩先生方の後を受けて、吹田研究を統括する立場にある私としては、長い年月を積み重ねてきたこの調査研究から成果をできるかぎり引き出して、発表していかなければならないと思っています。また、日本人の生活様式の変化に対応した新しい次のコホート研究も立ち上げていかなければなりません。時代に合ったコホート研究をしていかなければ、昔の生活様式のリスクばかりを観察していることになるからです。今後、行うことになる新しいコホート研究では、ここ10年で大きく進歩したゲノム研究の成果を反映して、ゲノムを含めた調査をデザインしていかなければならないでしょう。さらに、そこで得られた成果は、病気の発症が予測される特定の個人に対して、発症前に介入して予防する“先制医療”へとつながっていくことになると考えています。

当センターが進める循環器病予防医療

吹田研究を中心としたコホート研究 = 日本発のエビデンスの創出

循環器病の発症を防ぐ生活習慣の立証

質の高いデータの集積

医療政策への反映に生かす
診療ガイドラインの策定に生かす

他のコホート研究でのデータ活用
多くの医療機関でも広く活用

1989年開始、吹田コホート研究

日本で唯一の都市部住民を対象にした疫学調査

困難多い、都市部の追跡調査を敢行 現代の日本の健康の実態解析に貢献

当センターでは1989年から、吹田市保健センター、吹田市医師会のご協力を頂き、循環器病のコホート研究を行っています。

コホート研究とは、特定の要因をもつ集団ともたない集団を追跡調査、疾病の発生率などを比較して、要因と発症の関連を調べる研究のこと。たとえば、喫煙習慣があつてメタボリックシンドロームの人たちと喫煙習慣がない人たちやメタボではない人たちの健康状態を追跡し、生活習慣病の発症と喫煙習慣、メタボとの関連を探るといったものです。コホート研究で得られたデータ、解析などの成果は根拠＝エビデンスとして、予防、治療に役立てられます。

エビデンスを得る研究には、新薬の治験などでよく用いられる、投薬した集団と投薬しない集団にランダムにわけて、経過を観察し比較する「ランダム化比較試験 (RCT)」という手法があります。この手法に比べ、コホート研究は自然な過程を時間を追って観察できる、複数の疾病についての調査がしやすく、ある要因が健康に与える影響を幅広く調べることができる、などのメリットがあります。

吹田コホート研究	
対象	住民台帳から無作為抽出され、基本健診を受診した30～79歳の男女。 第1次コホート：1989年に抽出された6,485人 第2次コホート：1996～1997年に抽出された1,329人
開始年	1989年
調査項目	身長、体重、血圧、総コレステロール、HDL-C、トリグリセリド、HbA1c、空腹時血糖および負荷後2時間血糖(75g経口ブドウ糖負荷試験による)、頸動脈内膜-中膜肥厚度、総頸動脈内径/外径(超音波検査による)、喫煙、飲酒、食事、身体活動、ストレス、既往歴、疾患家族歴、服薬状況など

ただし、コホート研究は時間がかかります。特に生活習慣と関わりが深い循環器病の場合は、有用な成果を得るために調査期間が長年にわたることが避けられません。調査期間が長くなれば調査対象者の転居など、さまざまな困難が出てきます。そのむずかしさから、吹田研究以前は人の移動も少ない、人口集中度の低い地域で実施されたものしかありませんでした。しかし、現在、日本の人口の3分の2が都市部に住むとされます。わが国の現状を反映している循環器病の実態を把握するためには、都市部の一般市民を対象とした研究が必要でした。そこで、当センターが始めたのが、人口30万人以上の都市である地元・吹田市の住民を対象にしたコホート研究。日本初の都市部住民を対象にした吹田コホート研究でした。

無作為抽出の市民6,500人を20年追跡 続々と論文発表。予防の確かな根拠示す

吹田研究の調査対象は住民基本台帳から無作為で抽出した吹田市住民のうち、研究への参加を同意し、当センターの健診を受診された方々。1989年の開始時で6,485人。1996年に第二次コホートとして再度、無作為抽出を行い、1,329人の方々にご協力いただいています。スタート時の健診のあとは2年に1度追加健診をうけていただくほか、年1回生活習慣や発症の有無についての問診票を自己記入して提出していただいています。

調査項目は、基本的な循環器健診のほか、他の調査では行われていなかった腹囲の測定、空腹時の採血、血圧測定を5分間安静後に3回測定するなど最初から実施してきました。たとえば、他の研究では行われていなかった腹囲の測定を吹田では最初から行っていたことで、メタボリックシンドロームと腹囲との関連の議論が盛んな今、議論の根拠となる貴重なデータを提供することができます。当初の調査のデザインが優れていたことが確認できる、吹田研究ならではの貢献といえます。

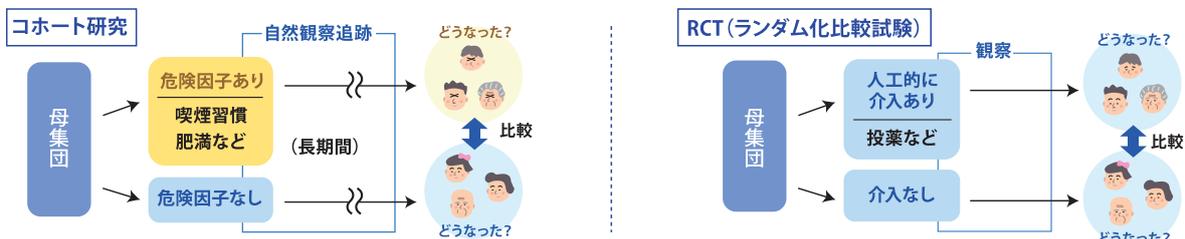
研究開始から20年余り、集積されたデータから今、成果を報告する論文が続々と発表されています。2008年の最初の論文から、現在までに16本が発表されました。これらの論文の中には、海外の専門誌に掲載、引用されるものもあり、“SUITA”は世界的にも認知度が高まっています。

研究を通じて見えてきた吹田研究の対象者の特徴は、全国平均に比べ血圧は低く、コレステロールは高め。脳卒中による死亡は全国平均より低いが、急性心筋梗塞による死亡が多い、というもの。一般に心筋梗塞が多い欧米に対して、脳卒中が多いのが日本の特徴であることからすると、吹田市民は欧米化が進んでいると見ることができます。しかし、欧米のような肥満はみられず、欧米化というよりも、都市型の現代的日本人像を示していると考えられます。

都市型の特徴と同時に、他の人口集中度の低い地域におけるコホート研究と変わらない結果も多く確認されています。それもまた、地域差のない日本人のエビデンスとして意義のある成果です。

発表された論文のなかには、欧米ではすでに裏付けられている結果もあります。しかし、それが日本の調査で確認されたことで、現在わが国で行われている循環器病の予防や治療が適切であることが裏付けられたことが重要です。根拠に基づく医療を推進する確かなエビデンスが、吹田研究から今、次々と生み出されているのです。

コホート研究とRCTの違い



吹田コホート研究の成果

—— 長年継続するデータの蓄積が、予防に役立つ知見を裏付ける

吹田コホート研究の成果は、論文にまとめられ、2008年から続々と発表されています。これまでに発表された論文は16本。

その中から、一般生活者にも身近な話題を2つピックアップして紹介します。

成果
1

よく飲む男は脳梗塞になりにくい、しかし… γ-GTPが高いと飲酒で逆にリスク増大

■調査内容

2011年文献 東山綾

- ・ 心血管疾患既往がない、飲酒経験がない、または現在飲酒している者で30~79歳の男性2,336人(禁酒した人は除外)を12.5年間追跡。
- ・ 飲酒状況によって全体を4つのカテゴリーにわけて解析。

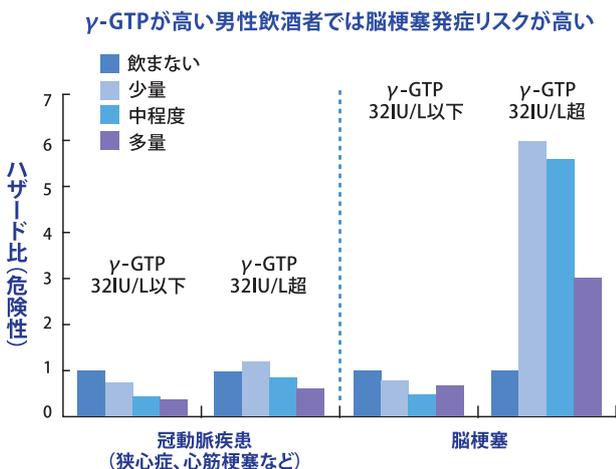
飲酒未経験者:521人

少量飲酒者(1日2.0杯未満):317人

中程度飲酒者(1日2.0杯以上4.0杯未満):796人

多量飲酒者(1日4.0杯以上):702人

(1杯=エタノール換算摂取量11.5グラム=0.5合)



これは、γ-GTP値の高い人低い人に分けて、飲酒量と心筋梗塞などの冠動脈疾患、脳梗塞の発症リスクとの関連を検討した初の研究。

図からは、お酒をよく飲む人ほど心筋梗塞、脳梗塞のリスクが小さくなっているのがわかります。飲酒は心筋梗塞、脳梗塞の予防に役立つということ。ただし、γ-GTPが高い人では、お酒を飲むほど心筋梗塞のリスクは概ね小さくなっていますが、脳梗塞のリスクはぐんと高くなっています。γ-GTP値の高い人は、脳卒中予防のためには飲酒をさけたほうがよい。飲酒は心筋梗塞、脳梗塞のリスクを減らすからといって、飲めばいい訳ではないということです。

では、γ-GTP値が低ければ、心筋梗塞、脳梗塞の予防のためにどんどん飲めばいいかというそうともいえない。γ-GTPは肝臓の解毒作用に関係する酵素。飲みすぎて、肝臓の細胞がこわれれば、γ-GTPは血液中に漏れ出てγ-GTP値は上がってしまいます。飲酒はほどほどに、適度な飲酒が心筋梗塞、脳梗塞両方の予防につながります。

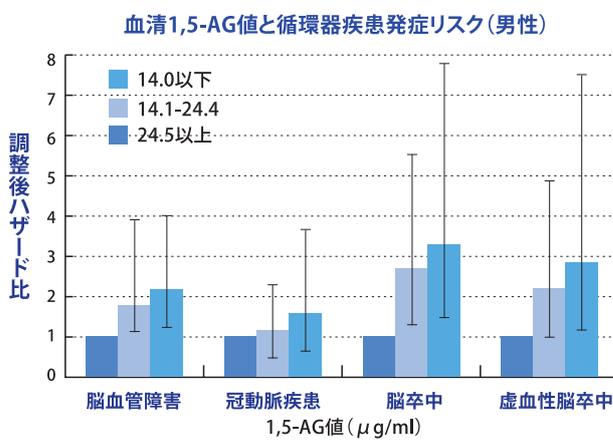
成果
2

食後の高血糖は糖尿病の1歩手前 高くなれば、循環器病の危険高まる

■調査内容

2010年文献 渡邊至

- ・ 1989年に抽出された吹田研究の対象者の中で、血清サンプルが冷凍保存されていた2,406人から心血管疾患の既往者などを除外した2,095人(男性991人、女性1,104人)を11.1年間追跡



糖尿病になる前に境界型あるいは軽症糖尿病という段階があります。その段階で日本人の場合、食後の血糖値が高くなる傾向があります。ところで、血糖値が高くなって、尿に糖が出ると、それに伴い1,5-AGという物質は血液中で減少します。つまり、血液中の1,5-AGの数値が低いほど、食後の血糖値が高いということになります。図は1,5-AGの量と脳卒中や心臓病の発症の危険性の関連を調べたものです。1,5-AGの値が高い人が発症する危険性を1とすると、値が低くなるにつれ危険性が高くなることがはっきりと現れています。特に脳卒中では危険性が3倍以上になっています。つまり、1,5-AGの値が低い人=食後の血糖値が高い人は脳卒中になりやすいということです。健診などで、食後の血糖値が高いことを指摘されたら、糖尿病はもちろん、他の循環器病の危険が高いから注意すること、血糖値を下げる生活改善を心がけた方がよいということになります。

この研究における1,5-AGのように、体の中の変化を定量的に測る指標になる物質を“バイオマーカー”と呼びます。この物質をバイオマーカーにすれば、分析できるのではないかと思いついても、その物質を含む尿や血液が残っていて、しかもその提供者が追跡調査されていないければ何も導き出せません。吹田研究では開始時から血清をマイナス80度で保存してきました。そのおかげでこの研究が可能になったわけです。

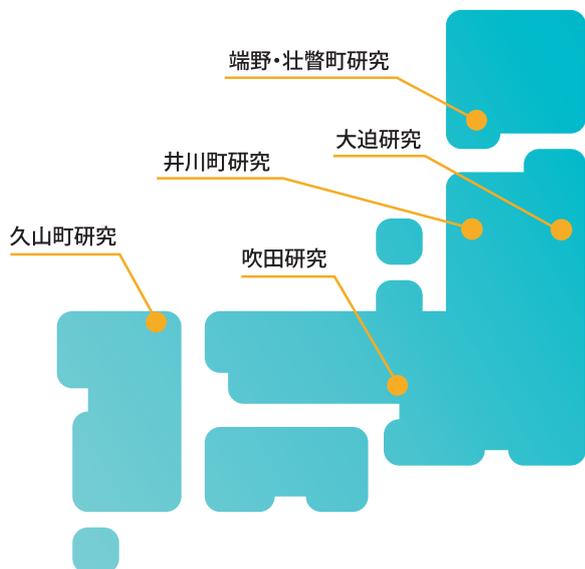
各地のコホート研究と連携

全国規模データの解析でエビデンスの蓄積めざす

吹田コホート研究の他にも、半世紀をこえる歴史を誇る「久山町研究」(福岡県糟屋郡)、家庭での自己血圧測定で高血圧治療ガイドラインの策定にも貢献するデータを出した「大迫町研究」(岩手県花巻市)、1963年に大阪府立成人病センター(現・大阪府立健康科学センター)と町の連携で始められた「井川町研究」(秋田県井川町)など、各地でいくつもの特色あるコホート研究が行われています。

それぞれの研究は調査対象、項目、方法など異なる部分もありますが、互いにデータを出し合うなどして、連携して成果を生み出すとする共同研究も行われています。そうした共同研究に当センターも積極的に関与しています。他の地域の研究と比較できるだけでなく、一地域に限定されない日本全体にあてはまる解析に寄与することができるからです。現在、当センターが関わる循環器病関連の疫学研究プロジェクトには「EPOCH-JAPAN(エポックジャパン)」、「NIPPON DATA」などがあります。

各地の代表的コホート研究



EPOCH-JAPAN 13コホートを統合する大規模プロジェクト

EPOCH-JAPANは生活習慣病発症予防データベースの構築と利用を目的とした統合的なコホート研究。吹田のほか、9地域のコホート研究とNIPPON DATA80など全国を対象とした3コホートが参加、死亡データベースが合計19万人に及ぶ大規模なプロジェクトです。

「調査対象数が少ない場合には、性別、年齢別、BMI別など細かく分けて解析できないことでも、EPOCH-JAPAN規模のデータが集まれば可能になります。それによって、詳しいエビデンスを創出することができます」と予防健診部の渡邊至医師は話します。

また、すでにそれぞれのコホート研究から報告されていることであっても、大規模なデータの解析から改めて明らかにできれば、「その地域だけのことではないか?」といった疑問の挟む余地のない、揺るぎないエビデンスとなります。

EPOCH-JAPAN	
対象	参加コホートの選定基準: 健診項目がある、10年前後の追跡が1,000人以上 総死亡データベース: 13コホート、計約19万人、200万人/年 循環器死亡データベース: 10コホート、計9万人、100万人/年
方法	国内のコホートのうち、調査の目的に合致したデータを有するコホートの男女を選択し、危険因子の保有状況と疾患による死亡等との関連を検討する。
調査項目	研究内容により異なる。

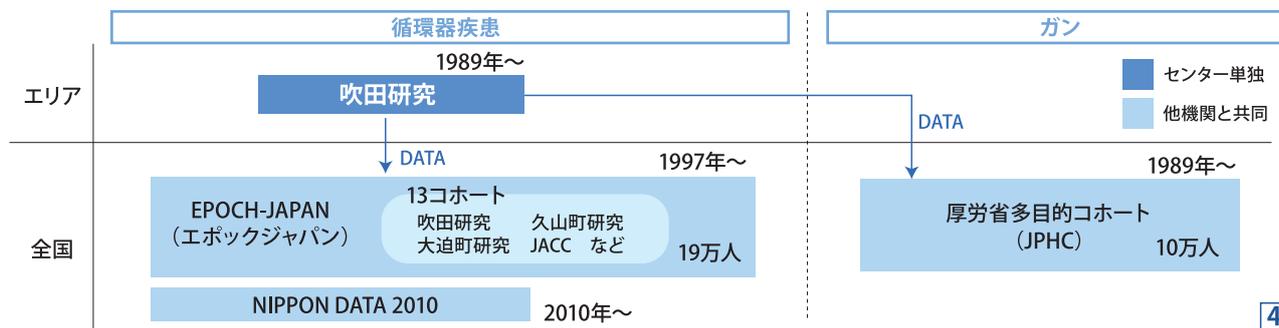
NIPPON DATA2010 調査対象はランダムチョイスした全国代表

国が10年に1度実施してきた循環器疾患基礎調査の登録者を対象にした全国規模のコホート研究「NIPPON DATA80」、「NIPPON DATA90」。その後継調査として、2010年国民健康・栄養調査と同時に実施された厚生労働省の指定研究が「NIPPON DATA2010」。対象は全国から無作為に選ばれた300地区で国民健康・栄養調査に参加した20歳以上の成人。EPOCH-JAPANが各地のデータを集めて日本全体に共通するエビデンスを創出するものなら、NIPPON DATAはランダムに選んだ全国の代表集団を追跡調査することで、やはり日本人のエビデンスを創出しようとするものといえます。

NIPPON DATA80、90には当センターは参加していませんでしたが、2010年には各地の保健所でのデータ収集や、集められたデータの整理、解析などの作業に協力しています。

NIPPON DATA2010	
対象	全国から無作為に選ばれた300地区において、国民健康・栄養調査(2010年)に参加した20歳以上の男女
開始年	2010年
調査項目	国民健康・栄養調査項目の他に、追加の問診、心電図検査、血液検査

当センターが関わるコホート研究



心臓病で倒れたら、“心リハ”で2次予防

—— 安静第一でなく運動を。投薬と同等の効果のデータも。

心臓病の再発予防とQOL高める

30年前の医学部の教科書には心不全、心筋梗塞、狭心症などの患者さんは、運動してはいけないと書いてありました。しかし、今では適度な運動に学習指導、生活指導、カウンセリングなどを加えた「心臓リハビリテーション」を行うことが、心臓病の再発防止に高い効果があることがわかっています。



後藤 謙一
循環器病リハビリテーション部長

心臓病の患者さんが過剰な安静生活を続けると、体力、運動能力や身体の調節機能が低下し、運動時に息切れなどの症状が出現しやすくなります。それだけでなく、どの程度、からだを動かしてよいのかわからずに不安を感じ、うつ状態になる場合もあります。心臓リハビリはこのような患者さんの状態を改善し、体力と自信を取り戻し、快適な家庭生活、社会生活への復帰を促す総合的活動プログラムです。

リハビリというと、脳卒中で倒れた患者さんや整形外科の手術後に行うリハビリを思い浮かべる方が多いでしょう。しかし、心臓リハビリの目標は短期的な機能回復ではありません。心臓病の患者さんの日常生活における快適さ、すなわちQOL(クオリティ・オブ・ライフ)の向上や再発予防といった長期的なゴールをめざすのが心臓リハビリです。

急性心筋梗塞3日目で廊下を歩く

30年ぐらい前の全国調査によると、急性心筋梗塞で倒れた患者さんが病室から廊下に出て歩き始めるのは26日目というデータがあります。それが今は、当センターでは2日目には看護師がベッドの横に来て、「立ってみましょうか?」と促し、3日目になったらもう廊下へ出ます。そして、4日目には200メートル歩くことに挑戦していただき、そのテストに合格すれば、心臓リハビリ室での運動療法に参加していただくことになります。

心臓リハビリ室での運動は、動くベルトの上の早足歩行、自転車こぎ、など。はじめに運動負荷試験をして、その結果に従って最適な運動メニューを医師が個別に決定し、医師、看護師、理学療法士などの監視の下、心電図をモニターしながら行います。

退院後も3～5ヶ月間、週1～3回、通院リハビリに参加していただきます。通院リハビリとご自宅での運動療法を合計して週3～7回の

運動が目標です。その後は、ご自宅あるいは近くのスポーツ施設での運動と食事や禁煙などの生活改善を続けていただきます。

心臓リハビリの効果は顕著で、海外の調査では心臓病患者8,940人を対象に心臓リハビリを行った患者と行わなかった患者を追跡調査したところ、3年後には心臓リハビリした患者の方が25パーセントも死亡率が低かったという結果が出ています。これは、心筋梗塞治療のガイドラインで標準治療として推奨されている薬物に匹敵する効果です。

しかし、残念ながら心臓リハビリの社会的認知度は高くありません。以前、一般の方5,000人に行った調査では、脳卒中、整形のリハビリは治療の中身まで知っている方が7割を占めました。ところが、心臓リハビリについては、聞いたこともないという方が7割でした。

心リハ施設が足りない

現在、国内には循環器病の看板を掲げる病院は1,500以上ありますが、そのうち、心臓リハビリを受けられる認定施設は約280カ所しかありません。さらに、外来で通院リハビリを行っている病院はそのまた半分もありません。



心臓リハビリテーション風景

心臓リハビリ施設が少ない理由はこれまで施設基準が非常に厳しかったこと、医師の認識の低さなどがあります。心臓リハビリ実施施設を増やすことは今後の大きな目標です。会社の休みが取れない、経済的に苦しい、交通が不便、介助がないと外出できない、などの理由で退院後の心臓リハビリを継続できない方も多くいます。そういう患者さんのためにも、地域ごとに健康増進センターのようなものがあって、そこで心臓病の人は心臓リハビリを、糖尿病の人には運動教室などがあれば、というのが私の考えです。アメリカでは、朝6時ぐらいから開いていて、そこで運動プログラムに参加してから出勤するという方式が普通です。心臓リハビリは患者さんの利便性を考慮した施策を実行しなければ、広がっていきません。

患者さんが心臓リハビリを初めて受けるときには、「生きるか死ぬかの瀬戸際まで行ったのに、運動なんかできるんだろうか?」「仕事に復帰できるんだろうか?」とすごく不安に満ちた表情をしています。しかし、心臓リハビリを続けるうちに、自信がついて、表情が明るくなっていきます。そういう場面を目の当たりにするにつけ、多方面の方々の協力を得ながら、広く社会的に心臓リハビリの認識を深める啓発・普及活動が必要だという感を強くします。

心臓リハビリテーションの流れ



心臓弁膜症の専門外来を開設

心臓血管の内科と外科が連携、最先端の検査、治療を提供

心臓の弁に障害が起き、本来の役割を果たせなくなる弁膜症の患者さんのための専門外来「弁膜症クリニック」を10月3日、開設しました。

心臓弁膜症には、僧帽弁や大動脈弁が開き具合が悪くなって血液がスムーズに流れなくなる弁狭窄症、弁の閉じ具合が悪くなって、いったん流れ出した血液の一部が戻ってしまう弁閉鎖不全症があり、体を動かしたときに息切れや呼吸困難などの症状があらわれます。患者数は推定200万人。症状が軽い場合は薬で治療しますが、重症になると、弁を修復する形成手術や人工弁に置きかえる手術を行うことになります。

クリニックでは心臓血管内科、心臓血管外科の専門医チームが、検査、診断、最先端の治療を提供。症状に応じて、投薬治療、カテーテルを用いた弁植え込み術、開胸手術など、適切なあらゆる治療を行います。内視鏡手術支援ロボット、ダヴィンチによる手術も取り入れています。また、2011年1月に日本で初めて導入した手術台と心・脳血管X線撮影装置を組み合わせたハイブリッド手術室も使用します。

外来診察は、月、金曜の午前9時から11時、水曜の午後1時から4時。

- 心臓手術の新しい時代に向けて
- 内視鏡手術支援ロボット「ダヴィンチ」を導入

当センターの心臓血管外科では、心臓病治療の1つとして、内視鏡手術支援ロボット「ダヴィンチSサージカルシステム」*1（米Intuitive Surgical社製）を用いた手術を行う体制づくりを進めています。

ダヴィンチSサージカルシステムでは、術者は手術台から離れた場所にあるコンソール*2で内視鏡の3D画像を見ながら、鉗子やメスを取り付けた3本のアームを遠隔操作して手術を行います。従来、胸の中央を切開していた心臓手術に比べ、ダヴィンチを用いた手術では胸の横を小さく切開するので、目立たず、患者さんの負担も少なく、日常生活へも短期間で復帰することができます。

また、従来は見るができなかった角度からの画像や拡大画像などを確認したり、これまでできなかった鉗子*3の動きをすることができ、より複雑な手術が可能になっています。

心臓外科医をはじめ、臨床工学技士、麻酔医、看護師による「チーム・ダヴィンチ」は、海外研修を含むトレーニングを重ね、ロボットを用いた心臓手術の新時代の開拓に取り組んでいます。



手術台では、小さな切開から内視鏡、鉗子を挿入。



術者はコンソールから遠隔操作

*1 ダヴィンチSサージカルシステム：現在、ダヴィンチSサージカルシステムを用いた手術は、一部の保険診療が認められています。

*2 コンソール：コンピュータを操作するために使う入出力装置。制御卓、操作卓などとも呼ばれます。

*3 鉗子：はさみに似た形の金属性の医療器具。手術や治療のときに、器官や組織などを挟んで、牽引したり圧迫したりするのに用います。