

日本学会議主催学術フォーラム
「性差研究に基づく科学技術・イノベーション」
(2022年9月8日、東京)

循環器系の性差と対応

日本性差医学・医療学会 前理事長
国際医療福祉大学 副大学院長
東北大学 客員教授・名誉教授

下川 宏明



COI開示

国際医療福祉大学/東北大学 下川宏明

宮城県心筋梗塞対策協議会

宮城県、宮城県医師会

冠攣縮研究会

日本心臓財団

東北大学医学系研究科 循環器EBM開発学寄附講座

第一三共、バイエル薬品、協和発酵キリン、興和創薬、
大日本住友製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、他12社

講演料

第一三共、バイエル薬品、日本ベーリンガーインゲルハイム

第8回国際性差医学会学術集会(2017年9月14~16日、仙台)

 **IGM Congress 2017**

**The 8th Congress of
the International Society for
Gender Medicine**

*-Trends in Gender Medicine:
Super-aging Society and Globalization-*

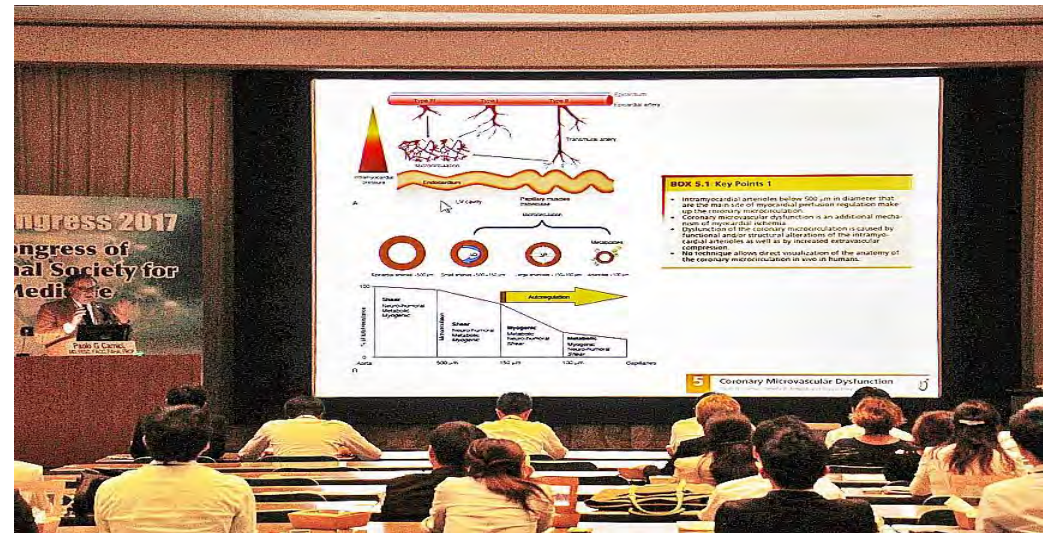
September 14(Thu)-16(Sat), 2017
Sendai International Center, Miyagi, Japan

President:
Hiroaki Shimokawa, MD, PhD
Professor and Chairman,
Department of Cardiovascular Medicine,
Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

Call for Abstracts: February 1 - April 28, 2017
Pre-Registration: June 1 - August 4, 2017

Management Secretariat
c/o Japan Convention Services, Inc.
Marukin Bldg., 4-34 Hasekuramachi,
Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-0824,
Japan
Tel: +81-22-722-1311
Fax: +81-22-722-1178
E-mail: igm2017@convention.co.jp

<http://www2.convention.co.jp/igm2017/>



循環器系の性差と対応

1. Overview

2. 東日本大震災における知見

3. 循環器疾患と性差

循環器系の性差と対応

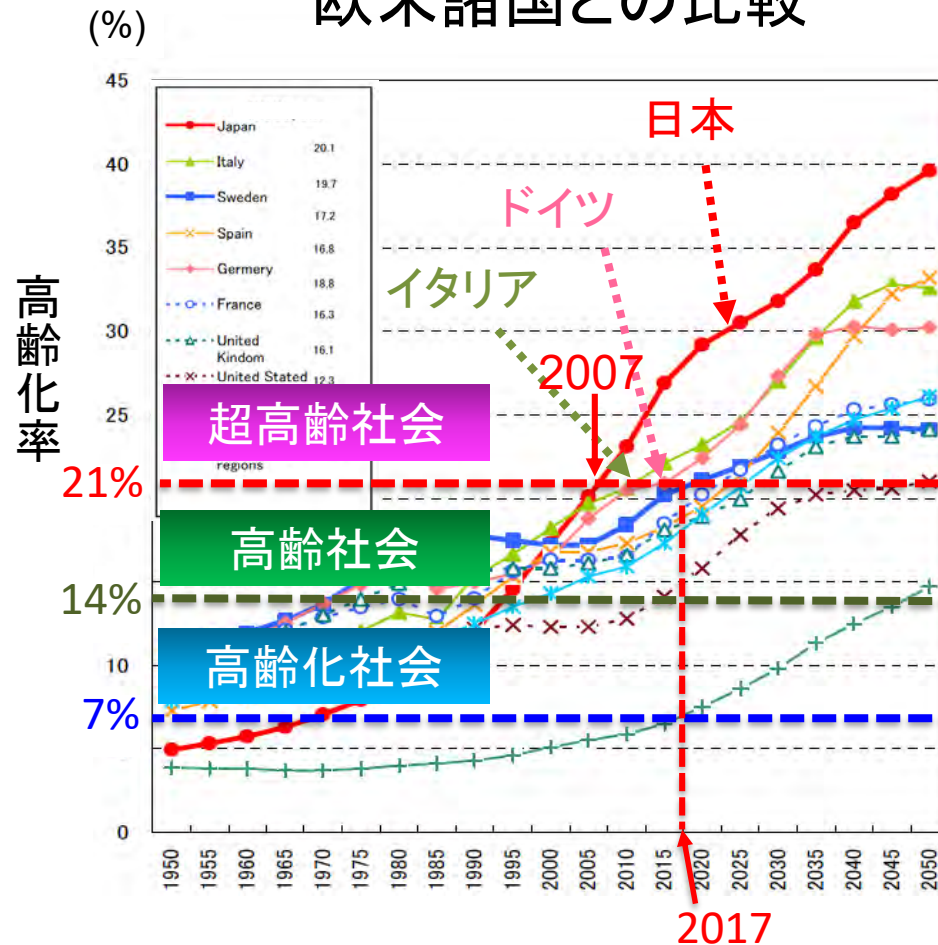
1. Overview

2. 東日本大震災における知見

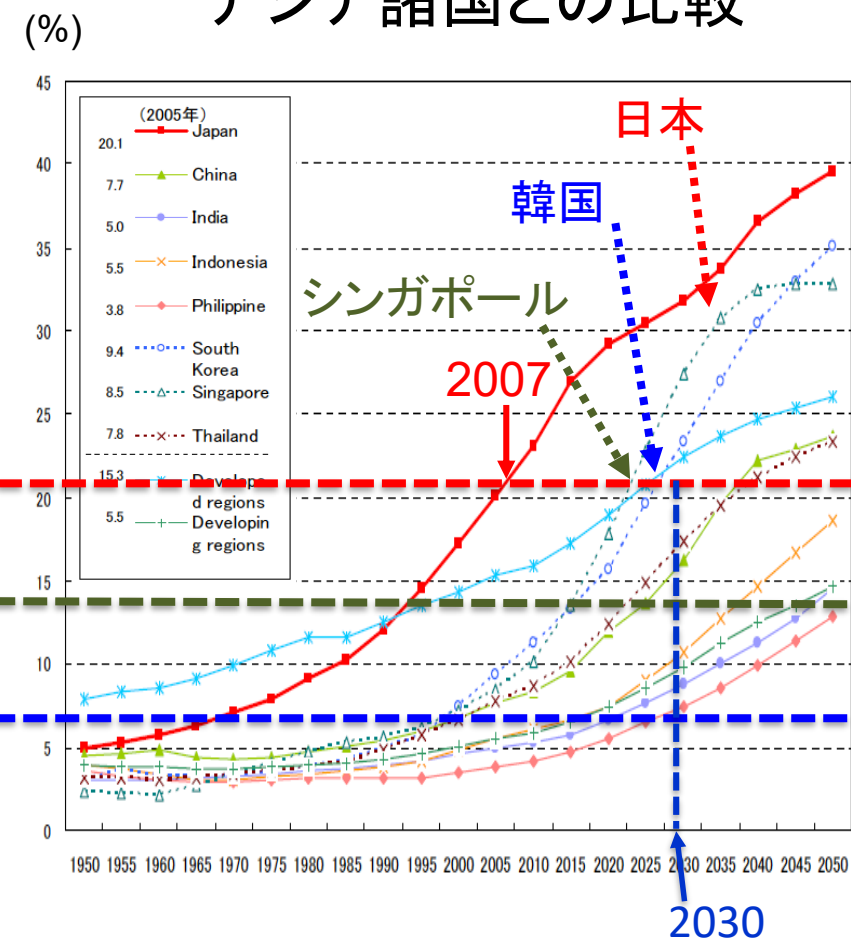
3. 循環器疾患と性差

世界における高齢者の増加

欧米諸国との比較



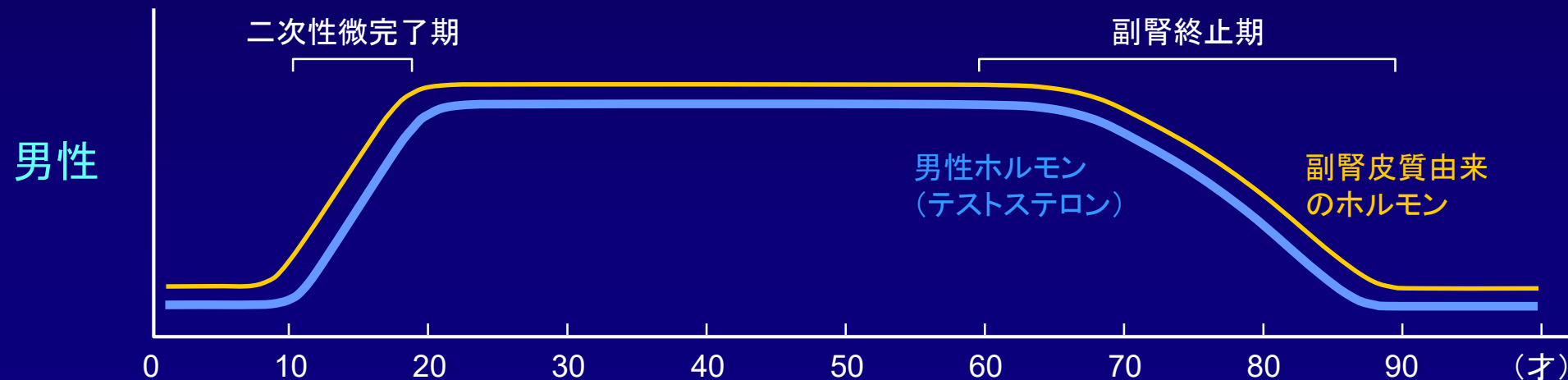
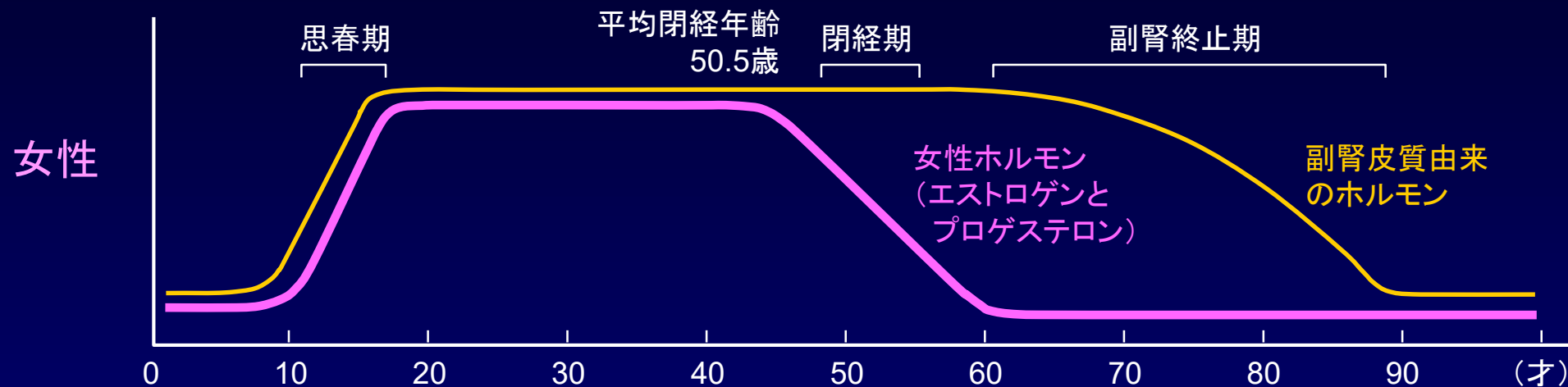
アジア諸国との比較



(Adopted from Cabinet Office Japan: Annual report on the aging society, 2008.)

女性の一生 vs. 男性の一生

女性と男性のホルモン分泌環境の違い



女性ホルモンの主な作用

1. 血管の拡張作用(血管内皮、血管平滑筋)

減少・欠失: 高血圧症

2. 脂質代謝改善作用

減少・欠失: 高脂血症

3. 抗酸化作用

減少・欠失: 動脈硬化の促進

4. 血栓形成抑制作用

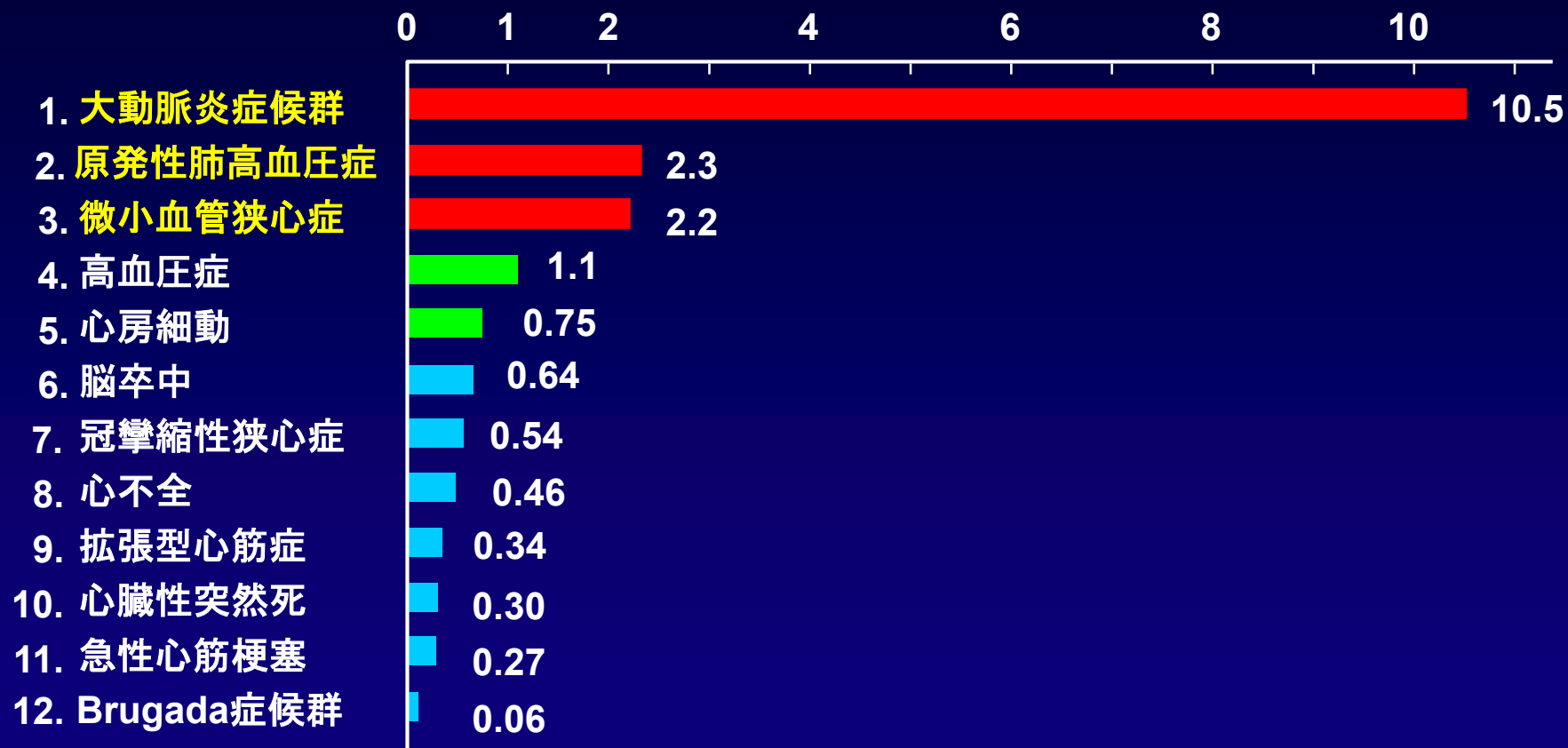
減少・欠失: 血栓症

5. NO合成促進作用

減少・欠失: 動脈硬化の促進

わが国の循環器疾患における性差

女性:男性比



出典: 1・2・9. 特定疾患(難病)医療受給者証所持者数(H18)
4・6. 第5次循環器疾患基礎調査
7. J Cardiovasc Pharmacol. (2004)
10. Circulation. (1996)
12. J Am coll Cardiol. (2001)

3. Lancet (1998)
5. J Epidemiol. (2005)
8. CHART 1/2 研究(東北大学)
11. J Intern Med. (2000)

循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008—2009年度合同研究班報告)

循環器領域における性差医療に関するガイドライン

Guidelines for Gender-Specific Cardiovascular Disease (JCS2010)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本胸部外科学会，日本外科学会，日本高血圧学会，日本更年期学会，
日本産科婦人科学会，日本循環器心身医学会，日本心エコー図学会，
日本心血管インターベンション治療学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，
日本心不全学会，日本性差医学・医療学会，日本超音波医学会，日本動脈硬化学会，
日本内科学会，日本薬学会，日本老年医学会

班長	鄭 忠 和	鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・ 代謝内科学	協力員	小 菅 雅 美	横浜市立大学附属市民総合医療センター
班員	天 野 恵 子	静嵐荘病院	島 本 和 明	札幌医科大学医学部内科学第二講座	
	上 野 光 一	千葉大学大学院薬学研究科高齢者薬剤学	鈴 木 敦	東京女子医科大学循環器内科	
	大 内 尉 義	東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座	代 田 浩 之	順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学	
	笠 貫 安	早稲田大学先端生命医科学センター	高 梨 秀一郎	榊原記念病院心臓血管外科	
	下 川 宏 明	東北大学大学院循環器病態学	龍 野 一 郎	千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学	
	清 野 精 彦	日本医科大学千葉北総病院循環器内科	田 中 裕 幸	ニコークリニック	
	友 池 仁 暢	国立循環器病研究センター	戸 田 宏 一	国立循環器病研究センター	
	野 出 孝 一	佐賀大学循環器・腎臓内科	中 川 幹 子	大分大学医学部循環器内科	
	松 崎 益 徳	山口大学大学院医学系研究科器官病 態内科学	野 口 輝 夫	国立循環器病研究センター	
	松 田 昌 子	山口大学大学院医学系研究科保健学 専攻病態検査学講座	橋 村 一 彦	国立循環器病研究センター	
	若 槻 明 彦	愛知医科大学産婦人科学講座	濱 崎 秀 一	鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・ 代謝内科学	
協力員	秋 下 雅 弘	東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座	早 野 智 子	閩門医療センター循環器科女性総合診療	
	飯 田 真 美	中濃厚生病院	平 瀬 徹 明	国立循環器病研究センター研究所	
	井 上 勝 美	小倉記念病院	福 井 寿 啓	榊原記念病院心臓血管外科	
	井 上 聡	東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座	福 本 義 弘	東北大学大学院循環器病態学	
	井 上 晃 男	獨協医科大学心臓・血管内科学	本 江 純 子	府中恵仁会病院	
	上 島 弘 嗣	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学	宮 田 昌 明	鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・ 代謝内科学	
	大 原 貴 裕	国立循環器病研究センター	宮 本 恵 安	国立循環器病研究センター	
	荻 野 均	国立循環器病研究センター	村 田 和 也	山口大学医学部附属病院検査部	
	尾 辻 豊	産業医科大学第2内科学	諸 橋 憲一郎	九州大学大学院医学研究院	
	河 野 宏 明	佐賀大学循環器・腎臓内科	安 田 聡	東北大学大学院循環器病態学	
	神 崎 秀 明	国立循環器病研究センター	嘉 川 亜希子	鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・ 代謝内科学	
	栗 原 由美子	順天堂大学循環器内科			
	桑 原 和 江	東京女子医科大学循環器内科・神経精神科			

女性患者の診察のポイント

1. 年齢、閉経前か後か？

子宮摘出術の場合：卵巣温存の有無

2. 危険因子の有無

特に喫煙：エストロゲンの効果を消去

3. 症状が非典型的・多彩なことが多い

4. 身体構造の違い

少ない体重、小さい臓器、高い体脂肪率、
少ない全水分量

5. 薬物動態

生理学的因子、薬物代謝酵素、等

6. 社会的背景

循環器系の性差と対応

1. Overview

2. 東日本大震災における知見

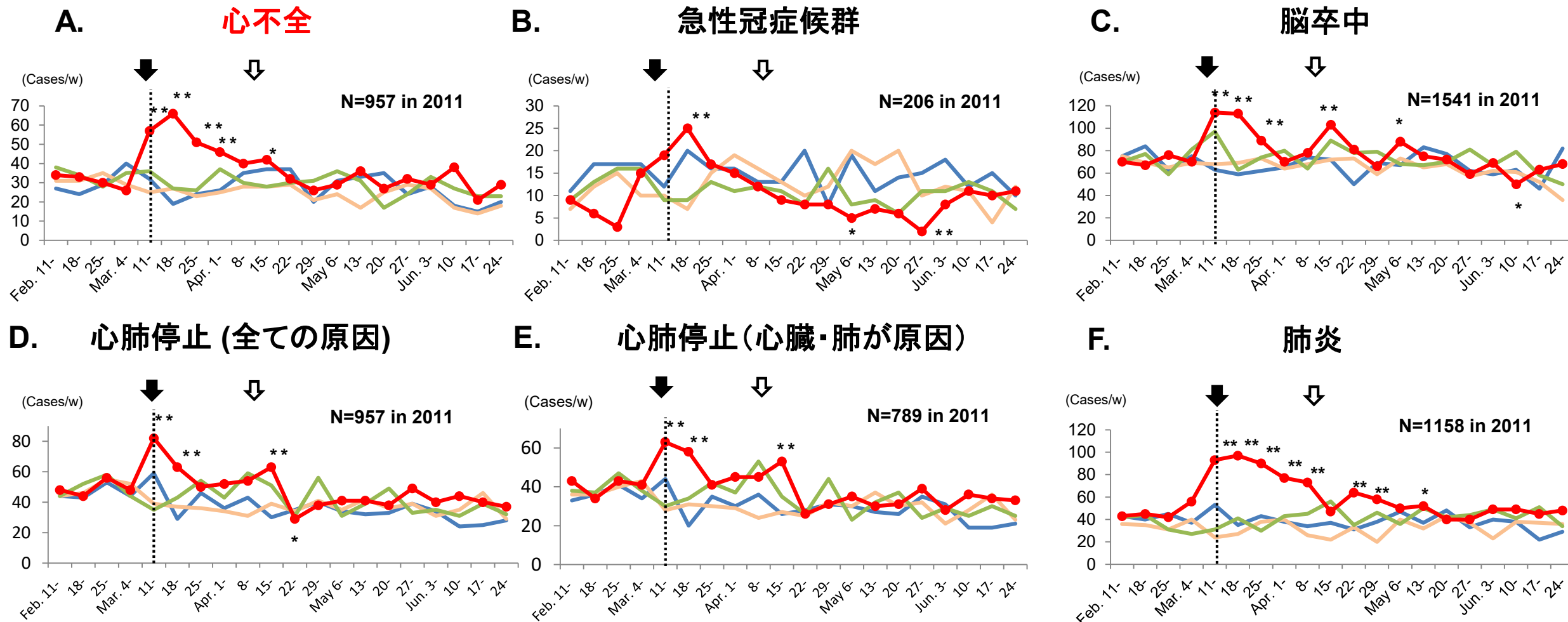
3. 循環器疾患と性差





石巻市の
避難所

東日本大震災における循環器疾患の増加(週単位)



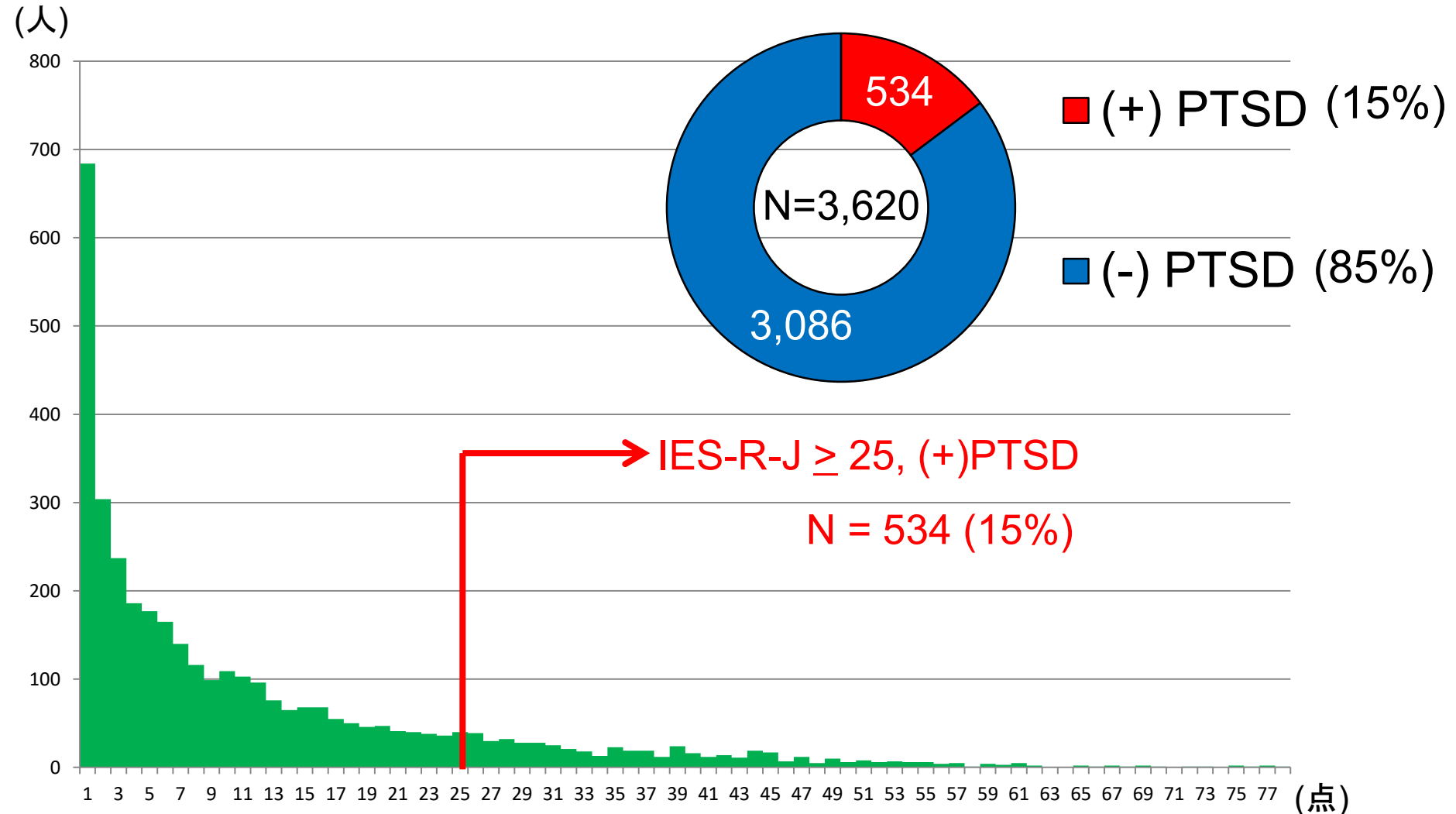
↓: 東日本大地震 (マグニチュード 9.0, 2011年3月11日)

⇩: 最大の余震 (マグニチュード 7.0, 2011年4月7日)

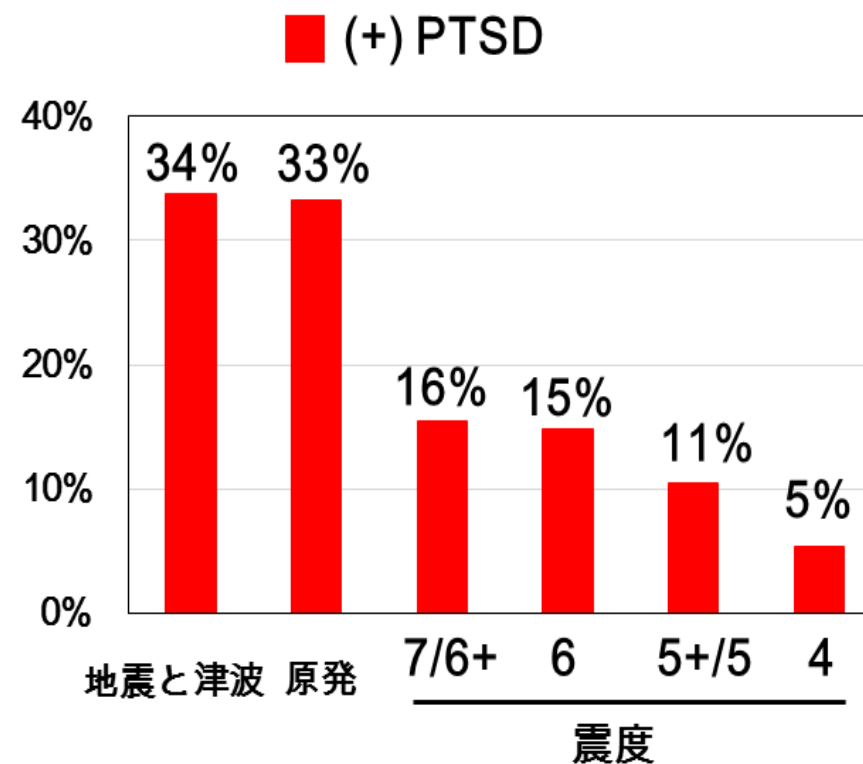
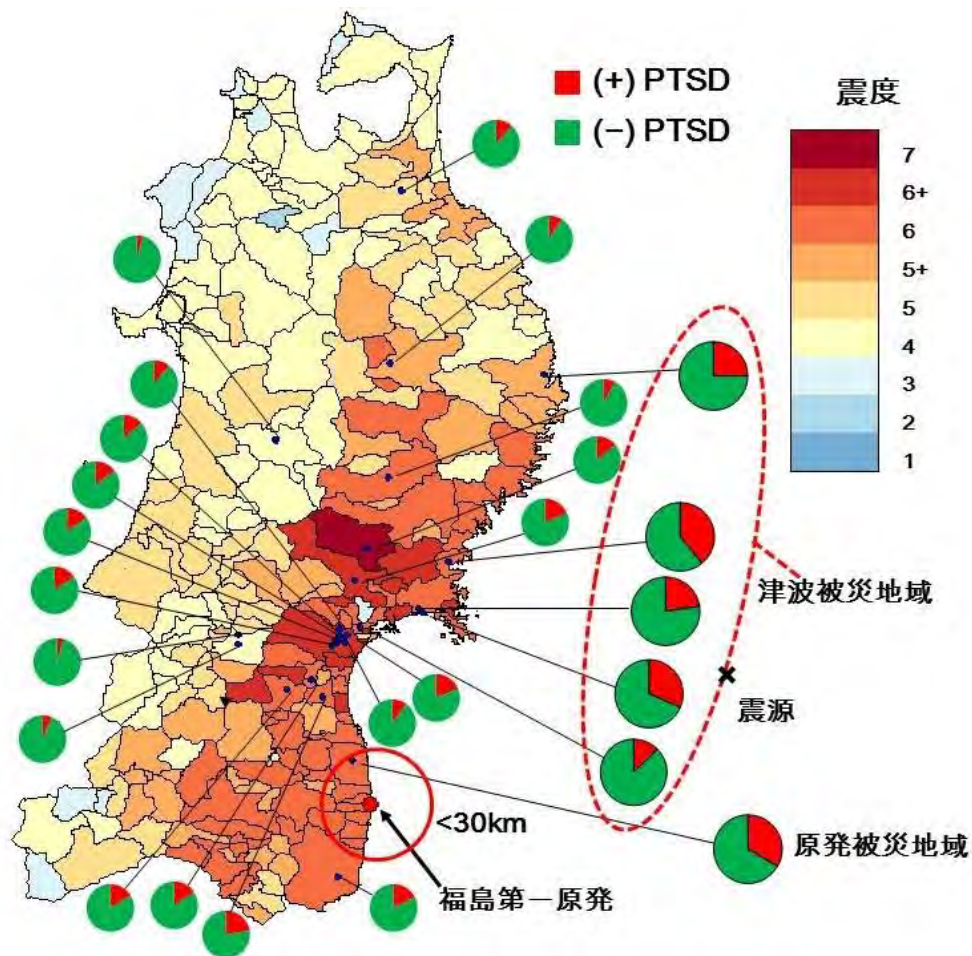
(* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)

(Aoki, Shimokawa, et al. *Eur Heart J.* 2012;33,2796-2803.)

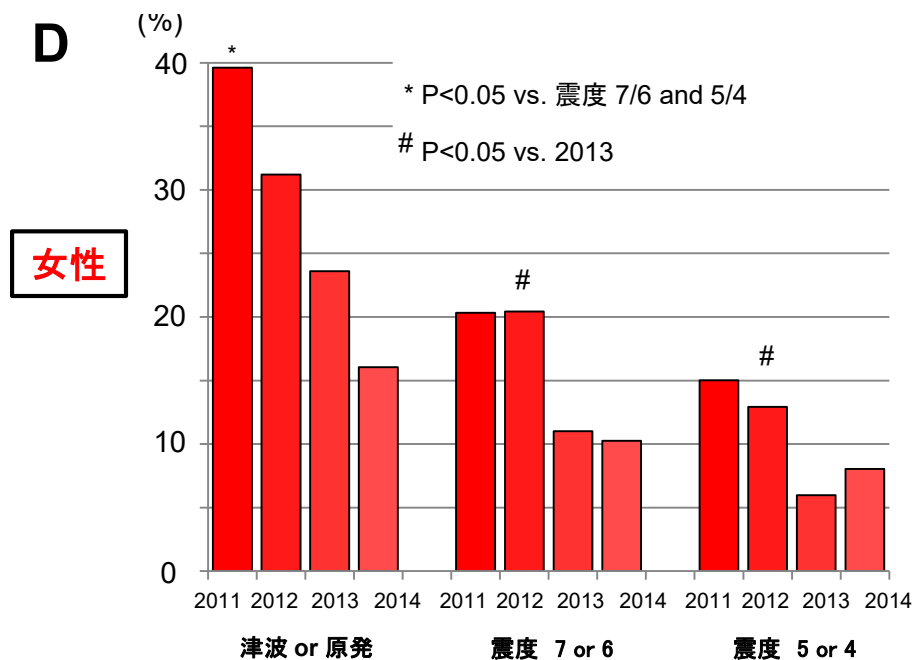
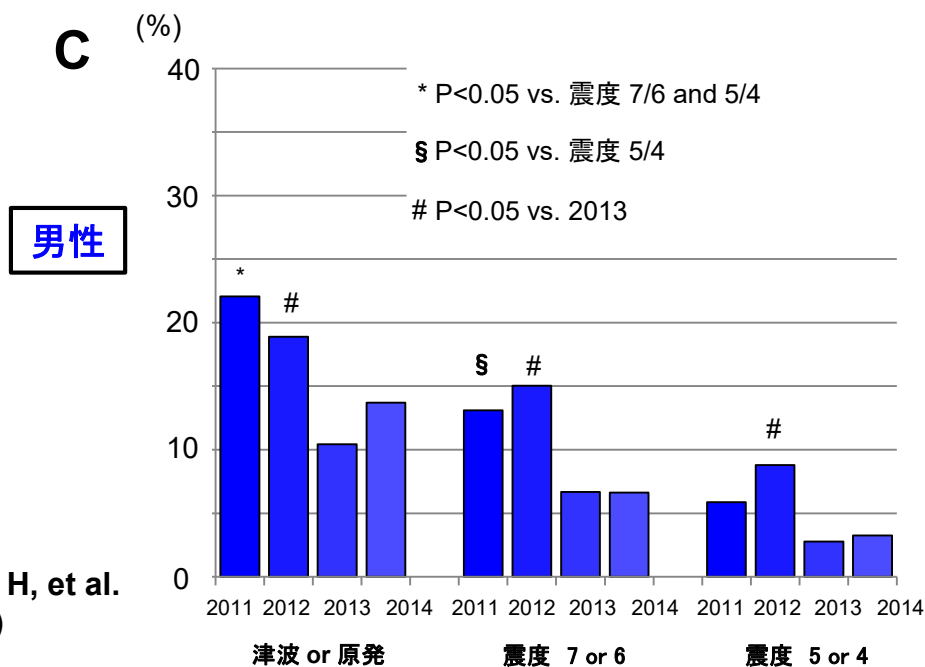
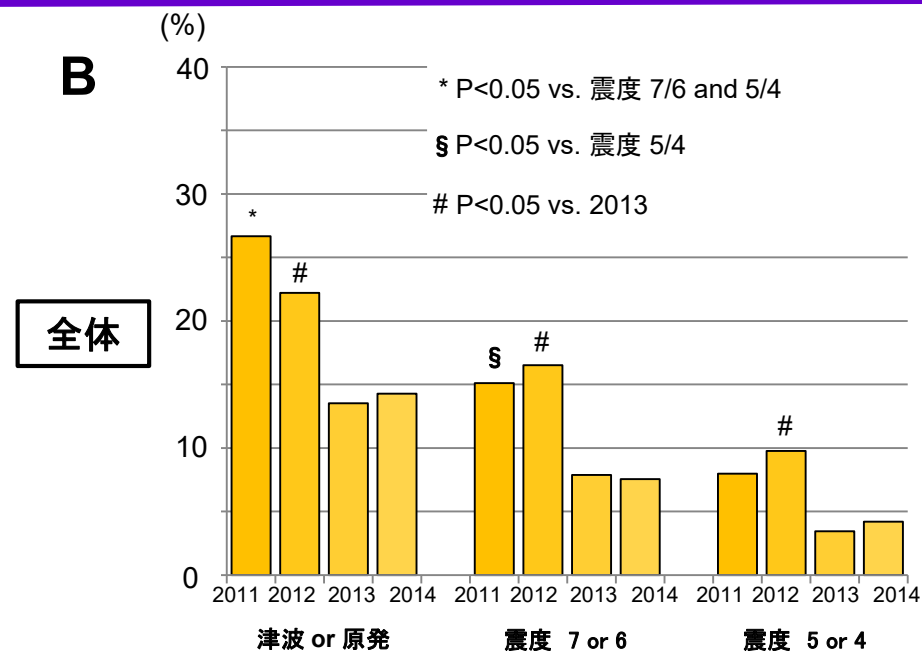
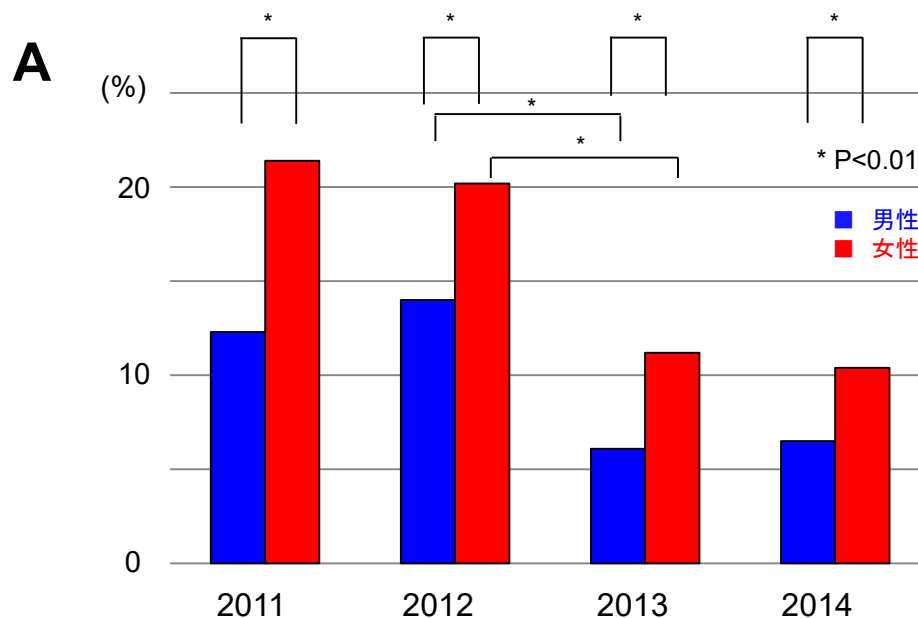
PTSDの頻度 (2011年)



地域別・被害別のPTSD頻度 (2011年)

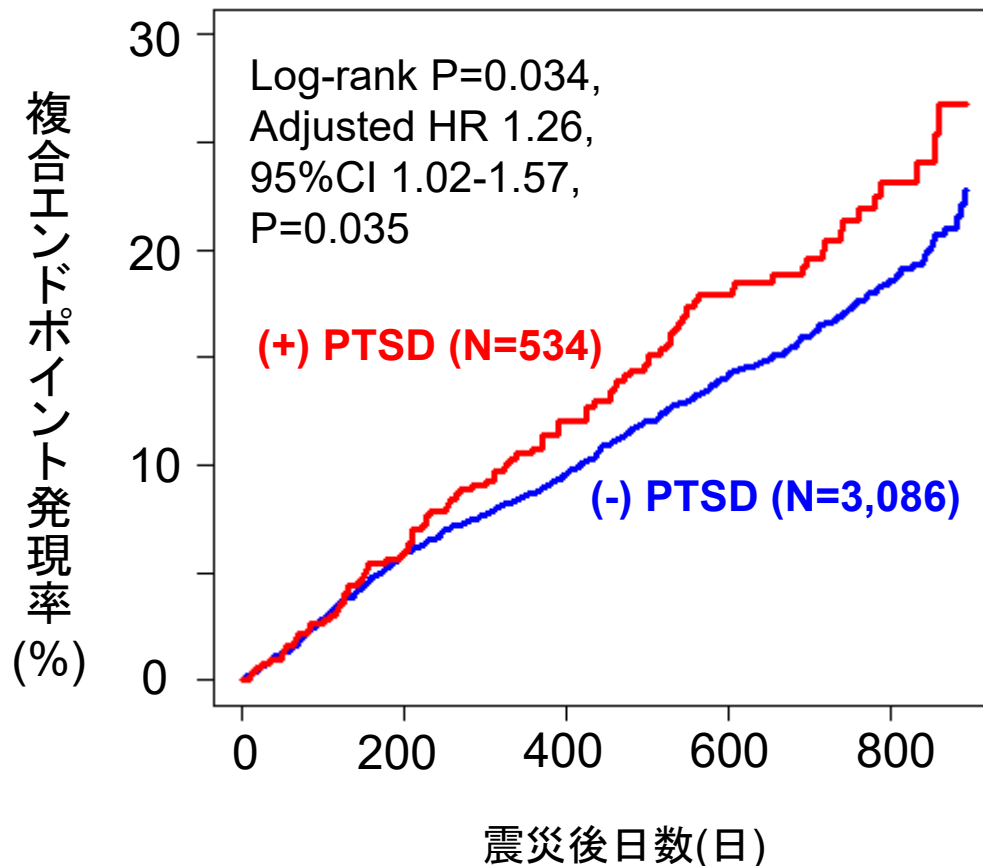


PTSDの頻度 (2011～2014年)



東日本大震災後のPTSDと慢性心不全患者の予後

- 観察期間: 2011.10.1~2014.3.11(平均2.0年)
- 複合エンドポイント = 全死亡 + AMI + 脳卒中 + 心不全入院 + 狭心症入院



	(-) PTSD N=3,086	(+) PTSD N=534
全死亡	190 (6.1%)	41 (7.6%)
AMI	11 (0.3%)	4 (0.7%)
脳卒中	70 (2.2%)	12 (2.3%)
心不全入院	165 (5.3%)	41 (7.6%)

共変量: IES-R 25点以上, 性別, 年齢, 心不全Stage C/D, 心不全入院歴, EF50%未満, BMI, 癌の既往, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 高血圧既往, 脂質異常既往, 糖尿病既往, 心拍数, BNP, eGFR, Hb, 虚血性心疾患既往, 心房細動, β 遮断薬内服, RAS阻害薬内服, Ca拮抗薬内服

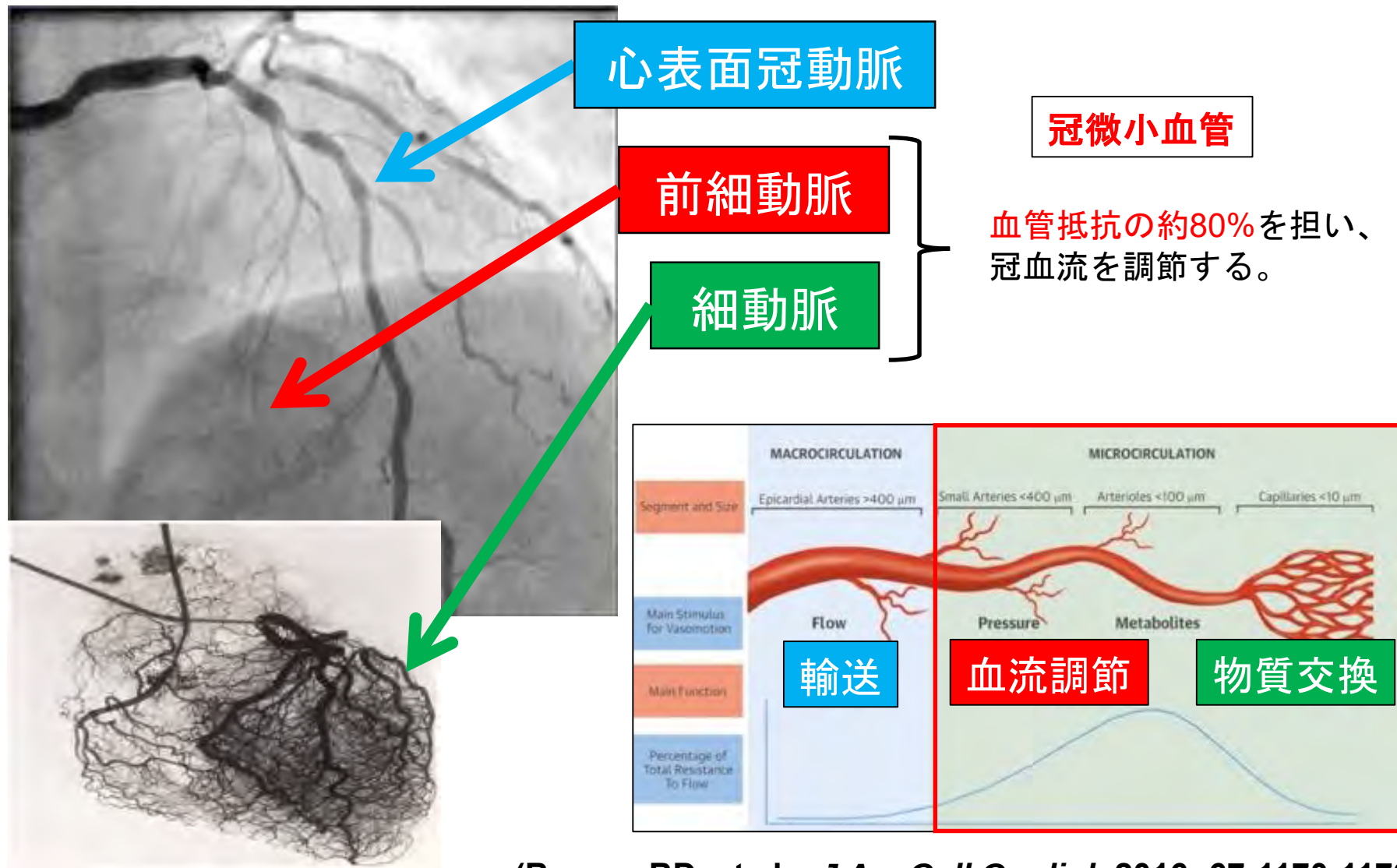
循環器系の性差と対応

1. Overview

2. 東日本大震災における知見

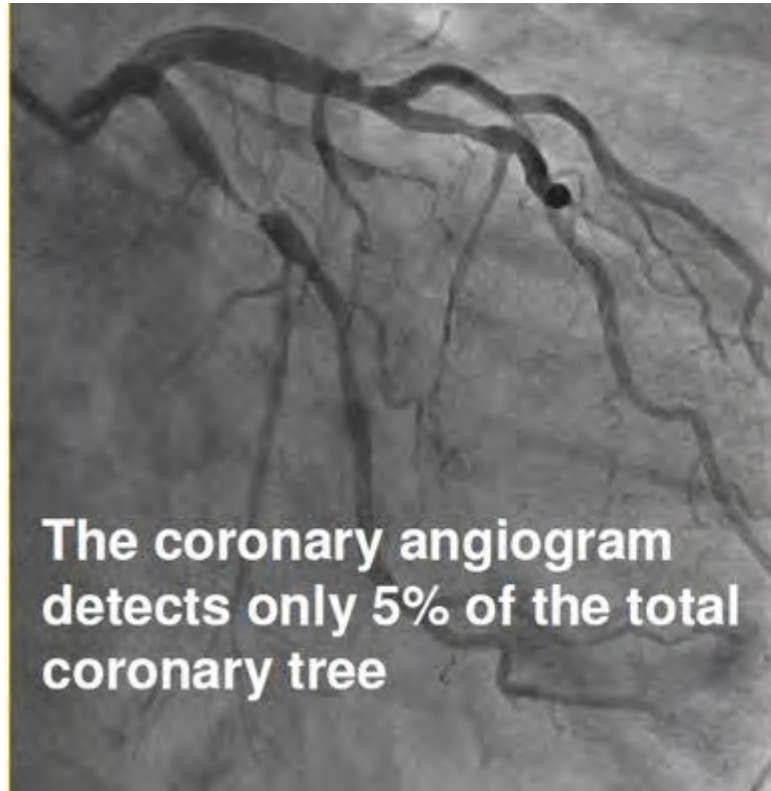
3. 循環器疾患と性差

冠循環の調節



(Bruyne BD, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:1170-1172.)

冠動脈造影で見ている血管は 冠循環のわずか5%

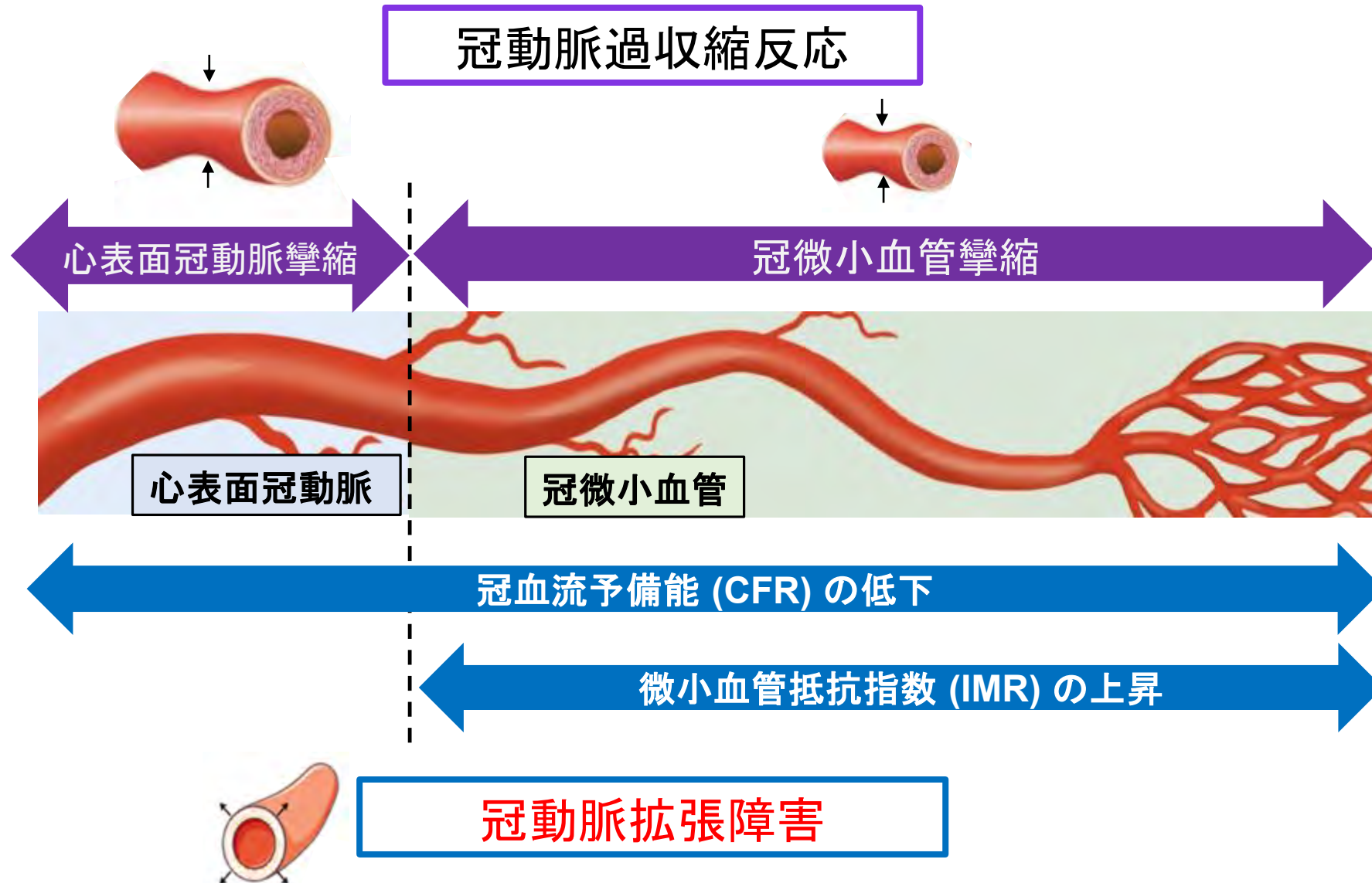


心表面冠動脈
(太い冠動脈)



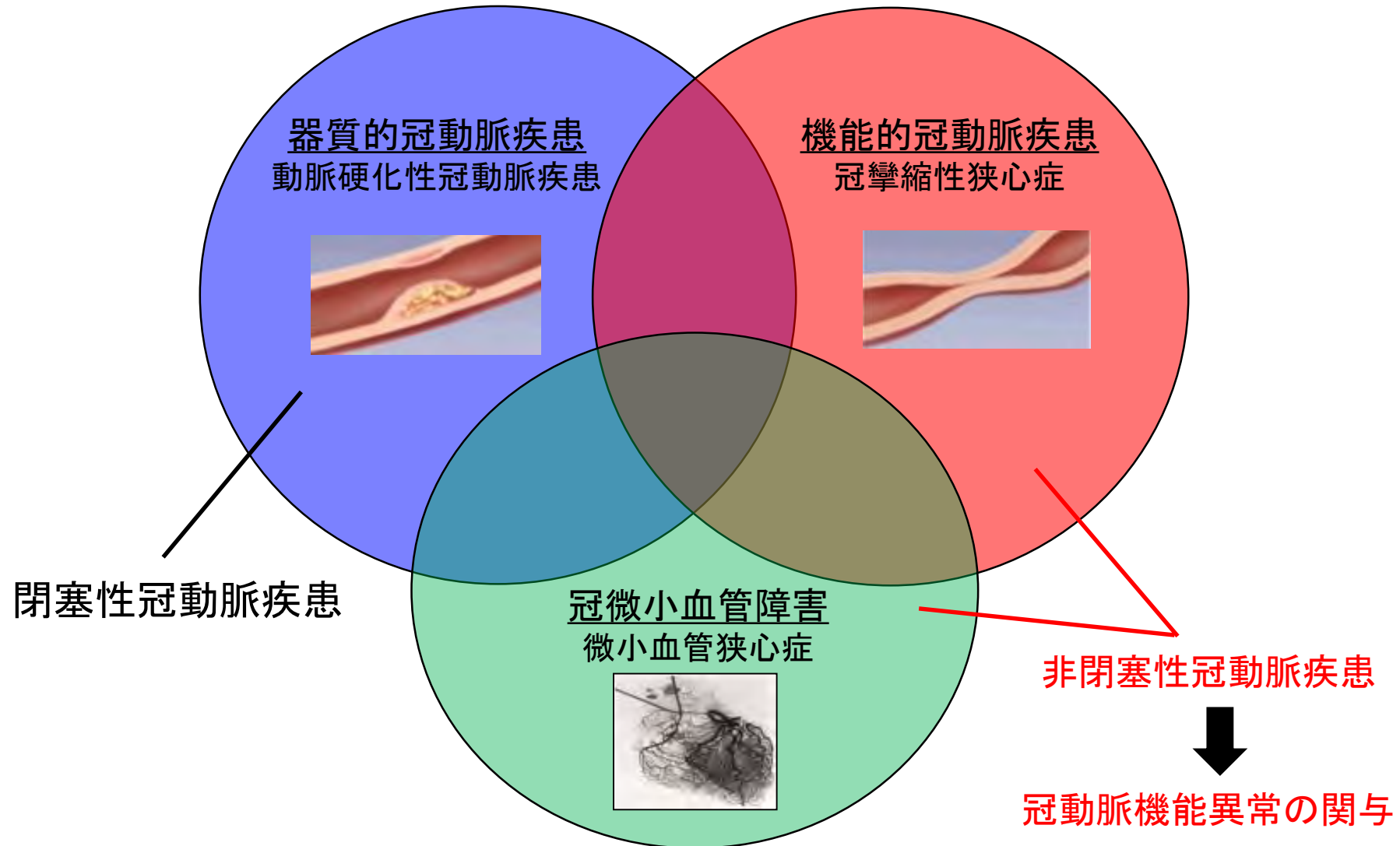
冠微小血管

冠動脈機能異常の検査法



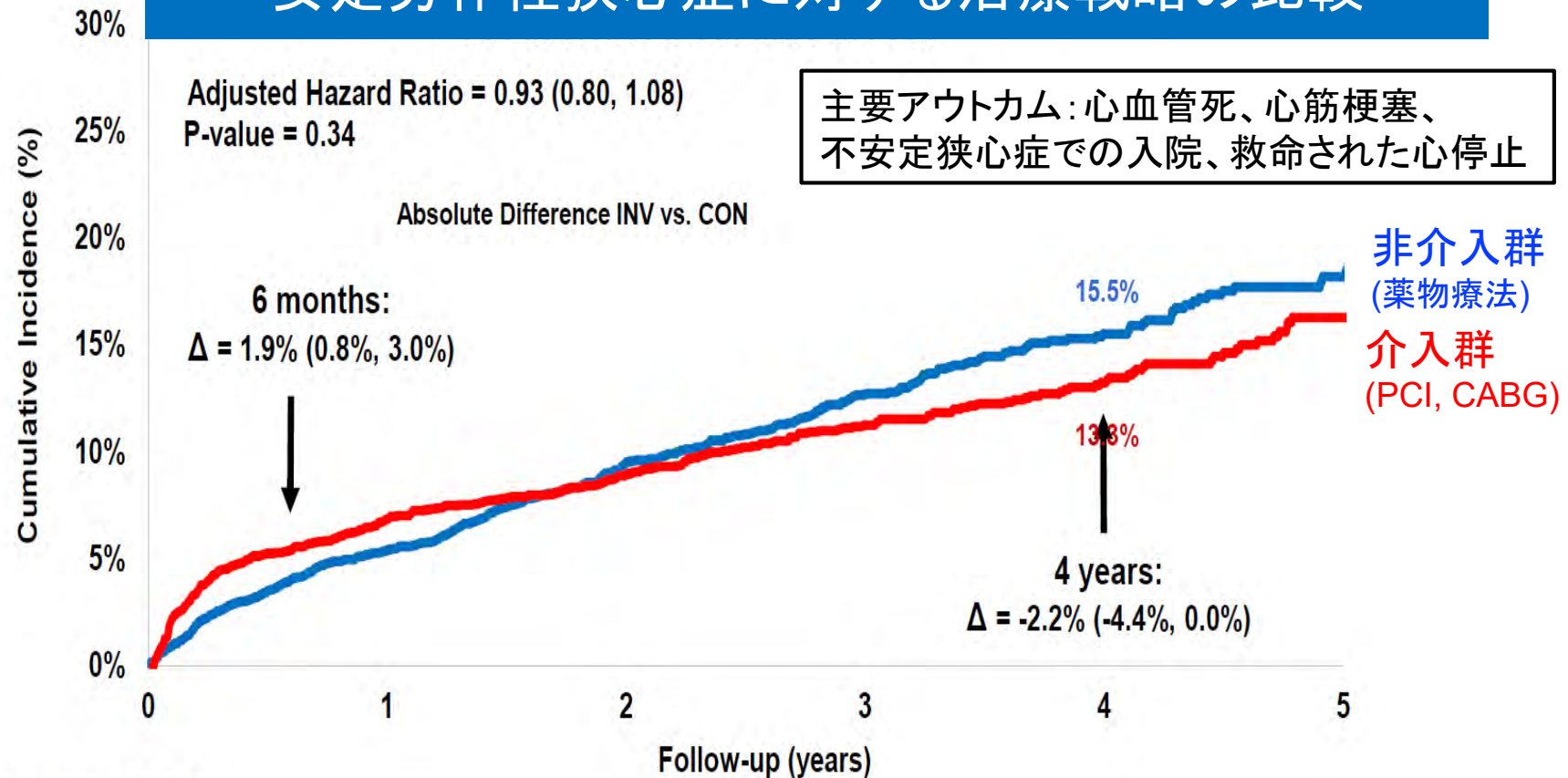
(Bruyne BD, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1170-1172.)

安定狭心症における心筋虚血の機序



Ischemia Trial

—安定労作性狭心症に対する治療戦略の比較—

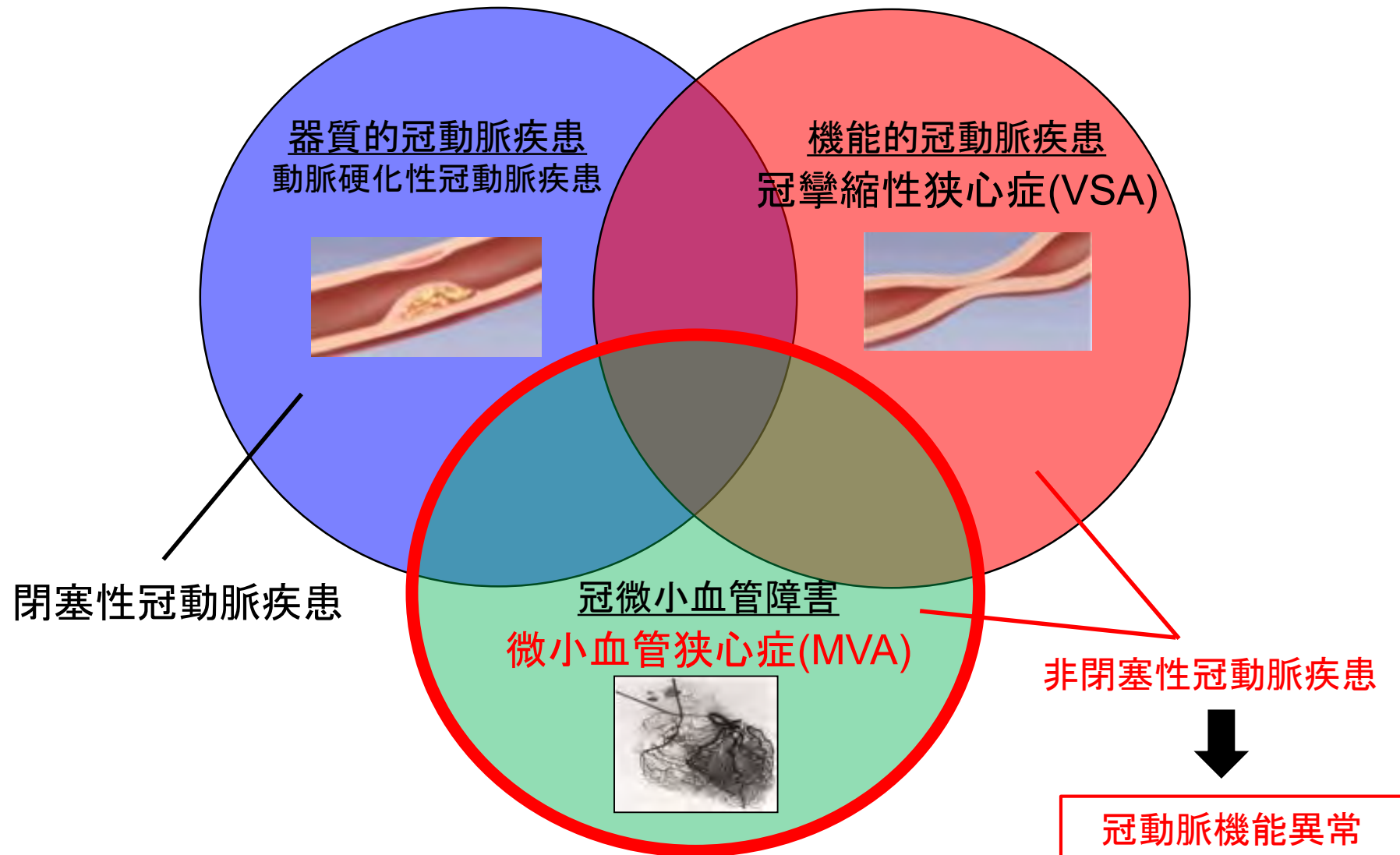


Subjects at Risk

CON	2591	2431	1907	1300	733	293
INV	2588	2364	1908	1291	730	271



慢性冠症候群 (CCS)における心筋虚血の機序



微小血管狭心症 (MVA) の臨床像



- ・女性、特に閉経後に多く発症
- ・胸痛の性状や心電図変化は他の狭心症と同様
- ・労作時以外にも安静時胸痛で発症することがある
- ・胸痛の持続時間が長い（10分以上～数時間）
- ・通常の冠動脈造影のみでは診断困難
- ・速効性硝酸剤は半数以上の症例で無効

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with
Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS2008)

女性の虚血性心疾患の特徴

1. 非典型的な多彩な症状を伴うが多い
(動悸、呼吸困難、悪心・嘔吐、胃もたれ等)
2. 安静時にも生じることが多い
3. 診断が遅れて治療開始が遅れることが多い
4. いったん心筋梗塞を発症すると男性より
予後が悪い(特に閉経前～更年期)



COVADIS

Coronary Vasomotor Disorders International Study Group

2012年設立

HOME

SUMMITS

PARTICIPANTS

PUBLICATIONS

FUNDING SUPPORT

DEFINITIONS

CONTACT



Promoting
international collaborative research

冠微小血管障害の国際診断基準 (COVADIS)

1. 心筋虚血による症状を有する
 - a. 労作性かつ/もしくは安静時胸痛
 - b. その他の症状（息切れなど）
2. 閉塞性冠動脈疾患のないこと（50%狭窄以下もしくはFFR0.8以上）
 - a. 冠動脈CTで確認
 - b. 侵襲的冠動脈造影
3. 心筋虚血の証明
 - a. 胸痛発作時の虚血性心電図変化
 - b. 心筋血流の異常および壁運動異常を伴う負荷による胸部症状
もしくは虚血性心電図変化の誘発
4. 冠微小血管機能障害の証明
 - a. CFRの低下
 - b. 冠微小血管攣縮（アセチルコリン負荷で誘発）
 - c. IMRの異常
 - d. Slow flow現象（TIMI frame count>25など）

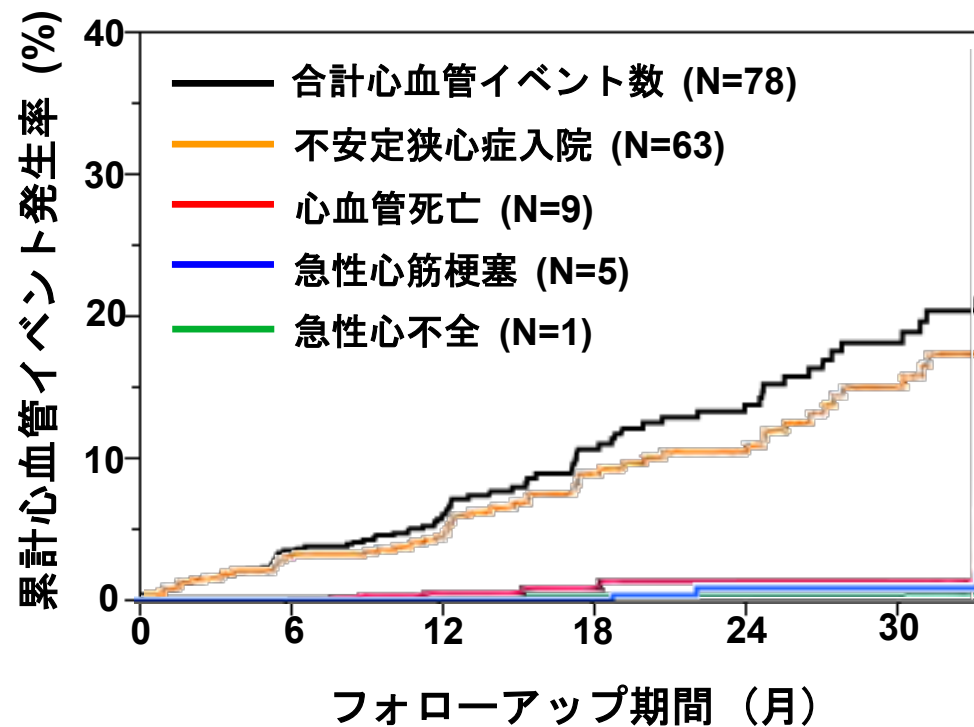
微小血管狭心症 (MVA)に関する国際前向き登録研究 (COVADIS)

研究デザイン：多施設、前向きコホート研究（2015年7月～2019年12月）



微小血管狭心症患者の長期予後

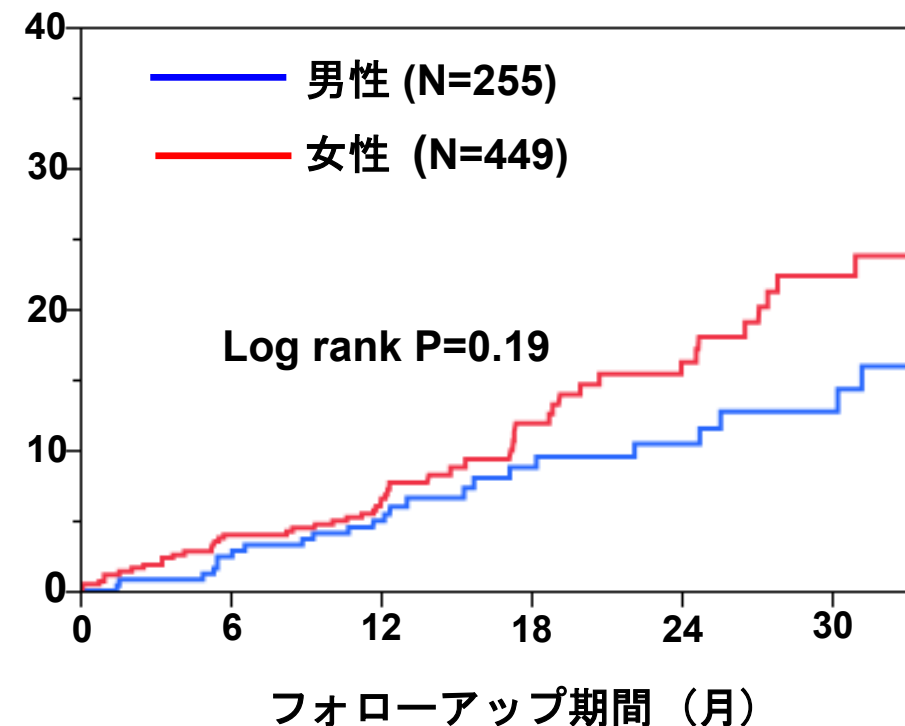
A 主要心血管イベント



No. at risk

678	637	336	227	144	95
-----	-----	-----	-----	-----	----

B 性差



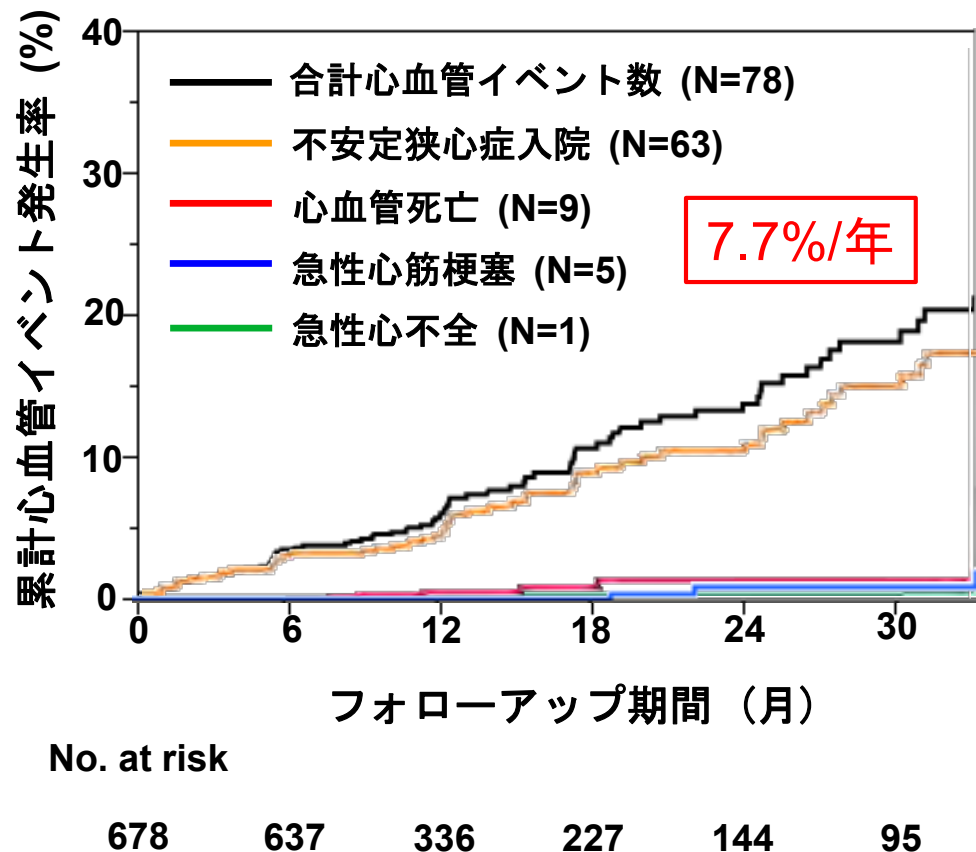
No. at risk

男性	248	238	216	120	90	59
女性	430	405	351	133	103	59

長期予後の比較(MVA vs. IHD)

A

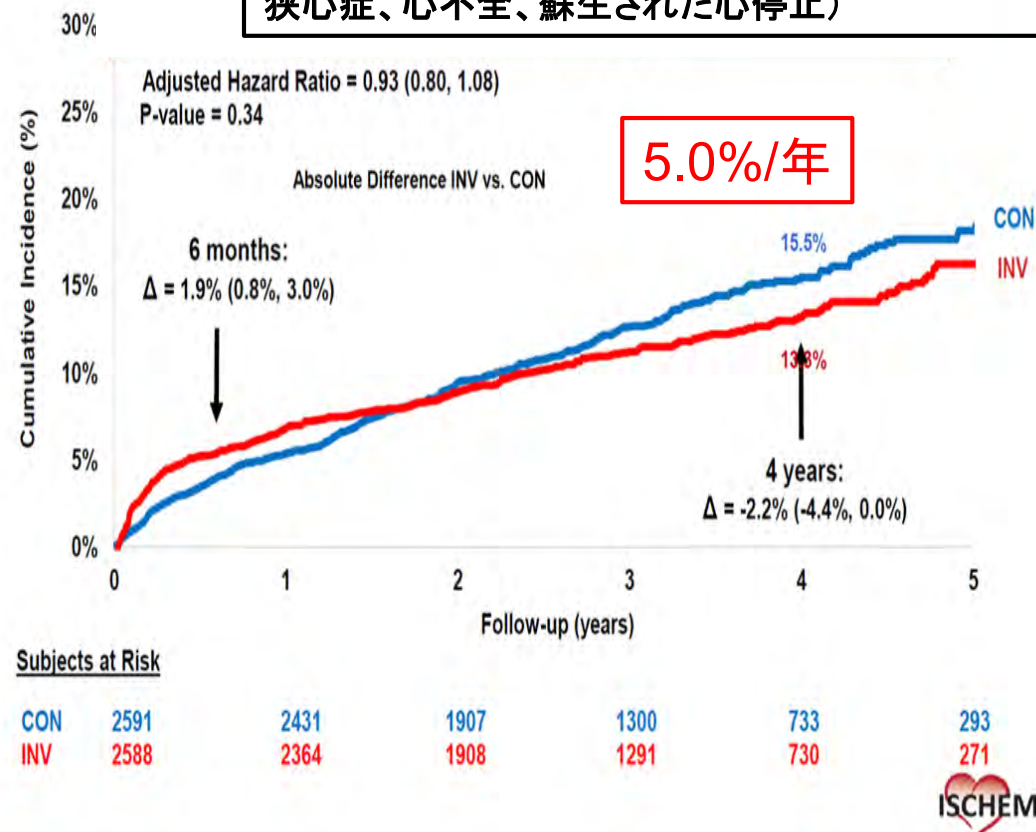
COVADIS Study (MVA)



B

ISCHEMIA Study (IHD)

主要エンドポイント: 心血管死, 心筋梗塞, 入院 (不安定狭心症、心不全、蘇生された心停止)



Disease of the smallest heart blood vessels is important global health problem

First international study to describe characteristics and prognosis for microvascular angina

27 May 2021

Topic(s): *Stroke; Coronary Artery Disease, Acute Coronary Syndromes, Acute Cardiac Care;*

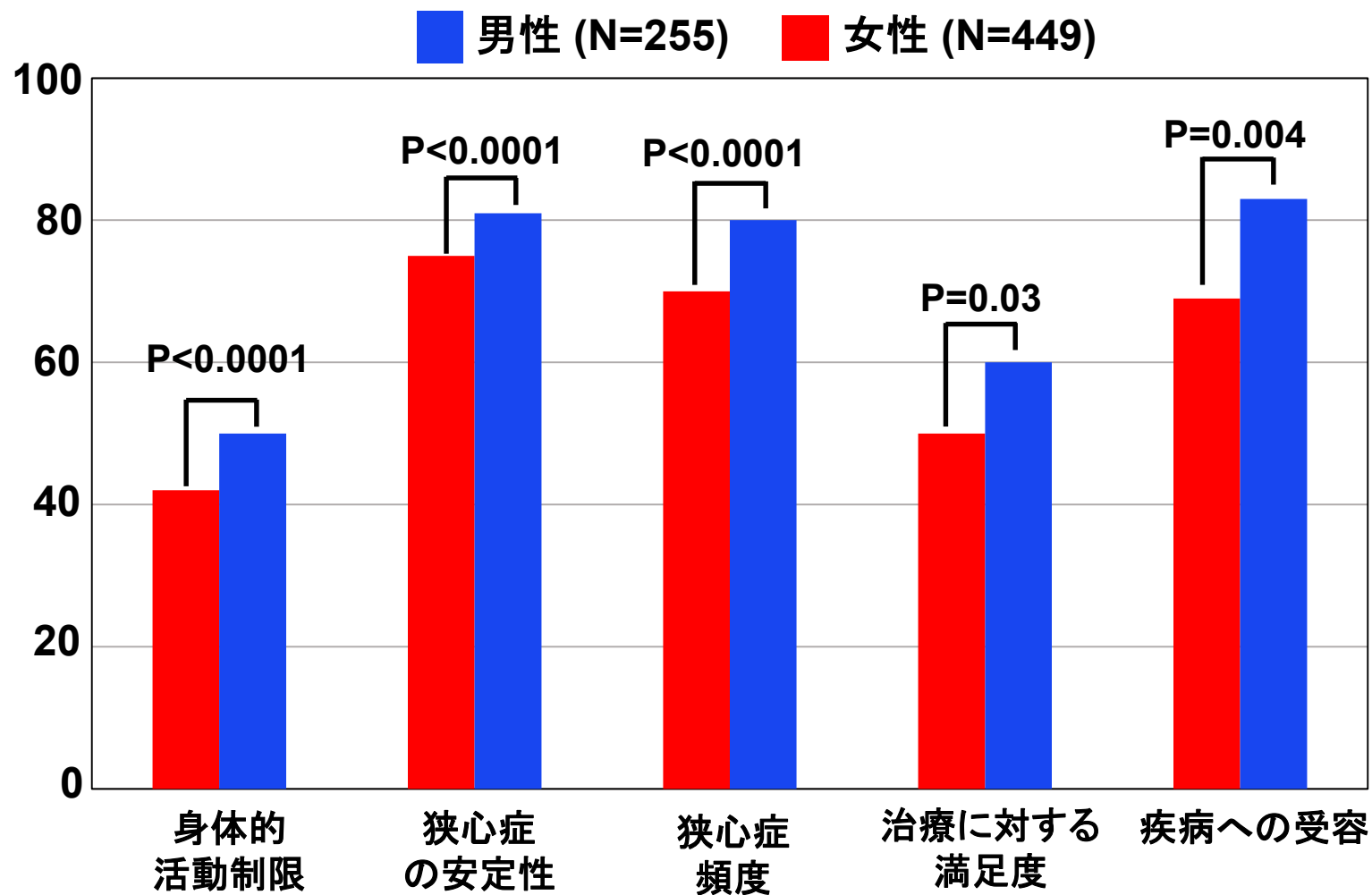
Sophia Antipolis, 27 May 2021: For the first time, a prospective, international study has shown that chest pain caused by problems with the very small vessels supplying blood to the heart is an important health problem that increases the risk of heart attacks, stroke and death due to cardiovascular reasons.

The study, which is published today in the *European Heart Journal* [1], recruited 686 patients from 14 institutions in seven countries on four continents [2] between July 2015 and December 2018 to investigate microvascular angina (MVA). Until now, MVA was widely thought to be a benign disease that mainly occurs in women. However, the study showed that during one to two years of follow-up until December 2019, events such as stroke, heart attack and hospitalisation for chest pain (angina) occurred in nearly 8% of patients each year. Men and women were almost equally affected and the prognosis was no different according to sex or ethnicity.

(<https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases>)

微小血管狭心症患者のQOLにおける性差

シアトル狭心症質問票 (Seattle Angina Questionnaire, SAQ)
によるQOLの評価 (各項目100点満点で評価)



(Shimokawa H, et al. *Eur Heart J.* 2021;42:4592-4600.)

冠動脈機能異常における性差

心表面の太い冠動脈

冠微小循環



太い冠動脈の攣縮

冠微小循環障害, CMD

頻度 男性 > 女性

頻度 女性 > 男性

予後 男性 = 女性

予後 女性 = ~ < 男性

ACh 感受性 男性 = 女性

Microvascular spasm 女性 > 男性

Ergonovine 感受性 男性 > 女性

冠微小循環抵抗 男性 = 女性

びまん性spasm 女性 > 男性

冠血流予備能 (CFR) 男性 > 女性

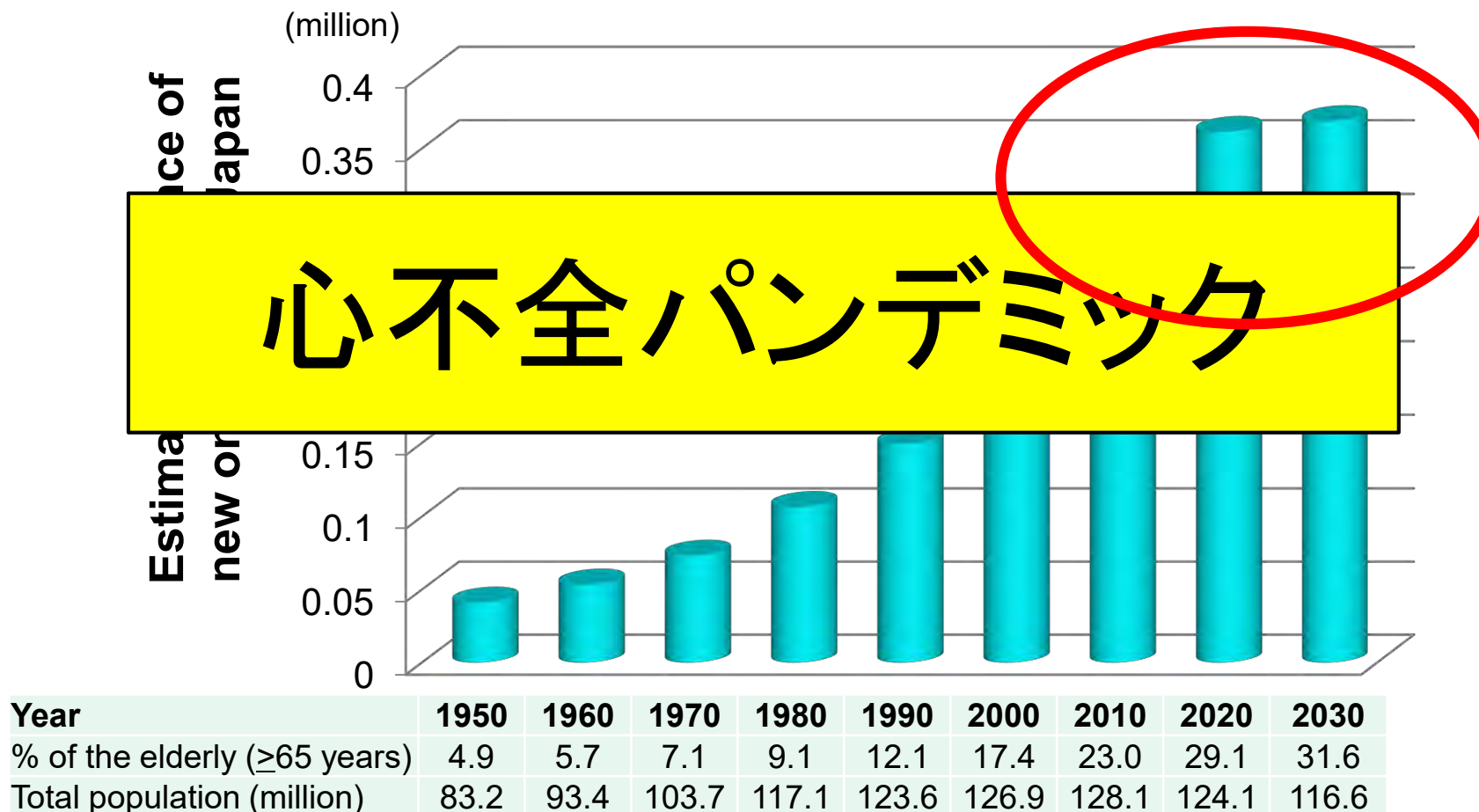
冠微小循環障害の併存 女性 > 男性

運動耐用能 男性 > 女性

(Nishimiya K, Shimokawa H. *Italian J Gender-specific Med.* 2021;7:15-21.)

わが国における高齢者心不全の増加

日本の65歳以上の人口における心不全新規発症推定数の推移



米国フラミンガム研究の高齢者(65歳以上)における年間心不全新規発症率(10/1000人・年、*Circulation*. 2002;106:3068-72.)をわが国の人口統計(<http://www.stat.go.jp/data/topics/pdf/topics72.pdf>)に外挿して計算した。

(Shimokawa H, et al. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:884-92.)

慢性心不全患者におけるHFpEFの増加

■ HFrEF (収縮不全)

■ HFpEF (拡張不全)

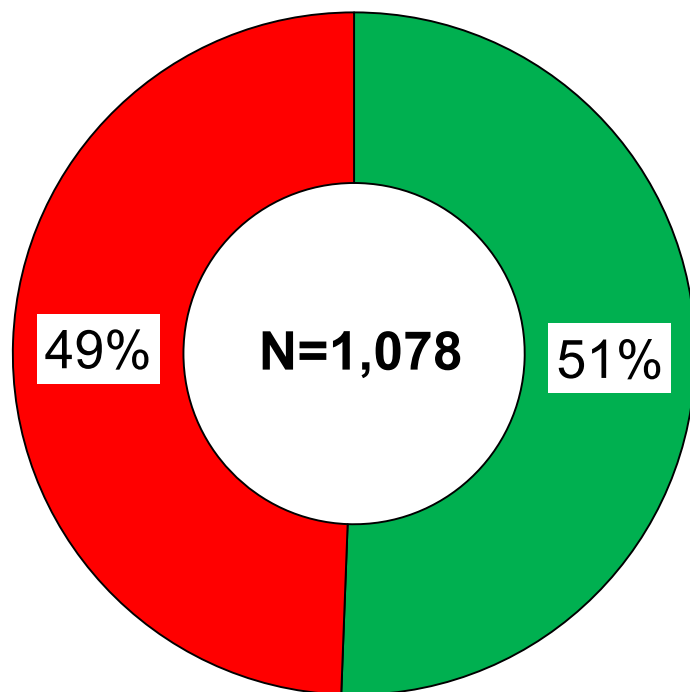


CHART-1研究
(2000～2005)

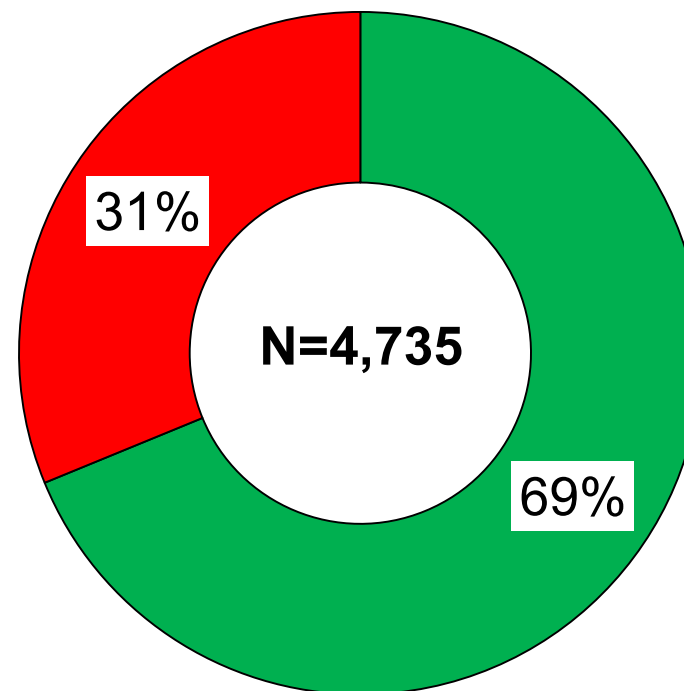
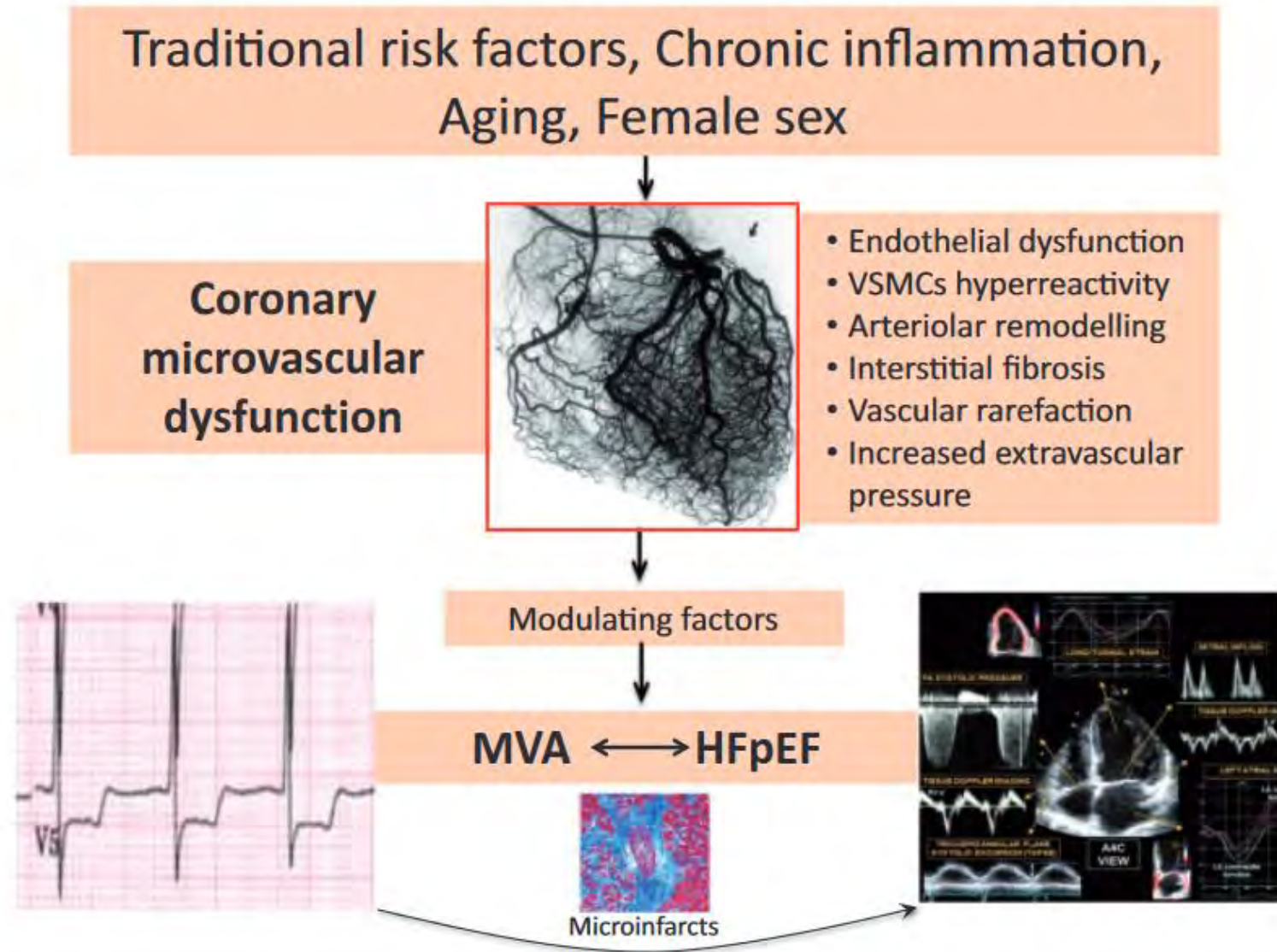


CHART-2研究
(2006～)

Possible involvement of CMD in HFpEF



Take Home Messages

- 人生100歳時代を迎え、性差医学・医療が益々重要
- ホルモン環境の違いが性差に大きく影響
- 心身のストレス(東日本大震災)と性差
- 虚血性心疾患の成因における冠微小循環障害の重要性と性差
- 微小循環障害と性差(HFpEF、認知症、etc.)

謝 辞（敬称略）

竹下 彰(故人) Paul M. Vanhoutte(故人)

東北大学循環器内科教室員の皆さん

東北大学病院の皆さん

九州大学循環器内科教室員の皆さん

米国留学時代からの世界中の友人(特にCOVADISグループ)

研究費

- AMED
- 文科省(科研費、CREST、他)
- 厚労省
- 日本心臓財団
- 日本医師会
- 経産省・NEDO、他

1. 冠攣縮・Rho-kinase

貝渕弘三(名大)、瀬戸 実(旭化成ファーマ)

2. 血管内皮

筒井正人(琉大)、矢田豊隆(川崎医大)、James Liao (Harvard大)、赤池孝章(東北大)

3. 大規模疫学研究

東北心不全協議会、冠攣縮研究会

ご清聴ありがとうございました