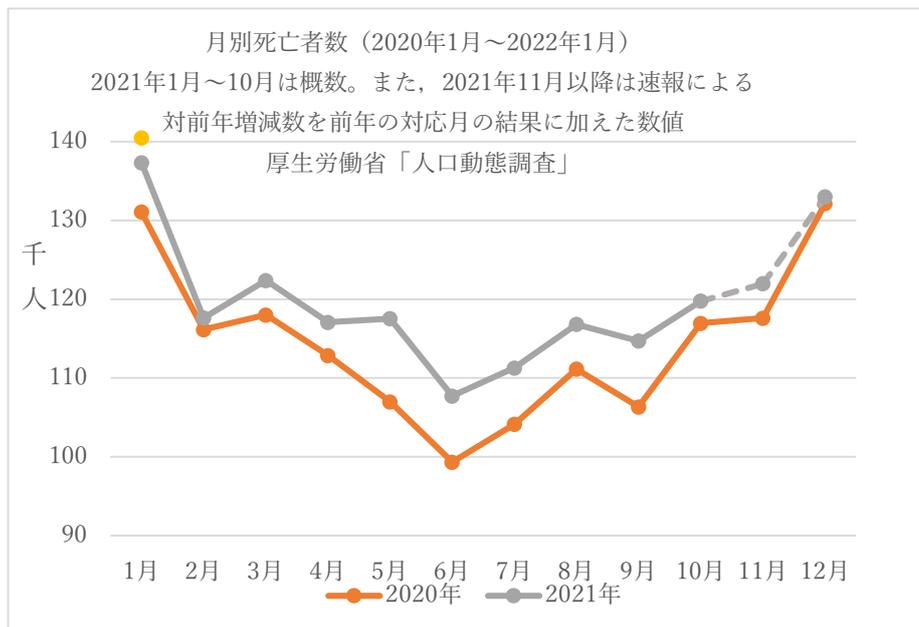


厚生労働行政推進調査事業費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)

循環器病対策推進基本計画に基づく、重点的に推進すべき循環器病
の研究領域の同定及び研究開発戦略の策定のための研究

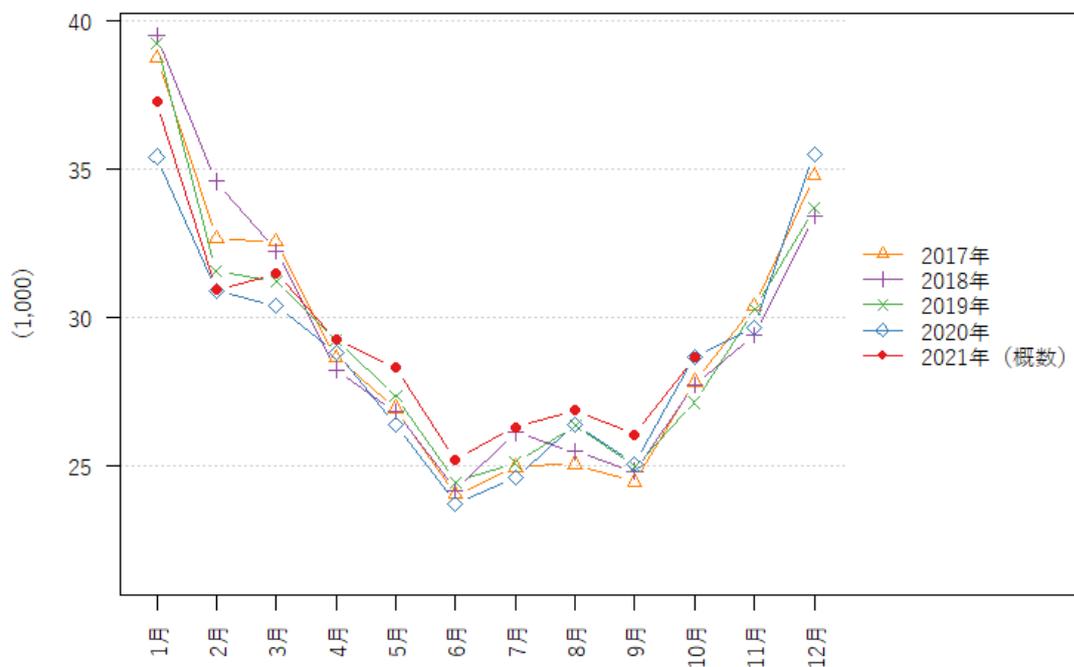
研究代表者	永井良三	自治医科大学
研究分担者	小川久雄	熊本大学
研究分担者	小室一成	東京大学循環器内科
研究分担者	宮本 享	京都大学脳神経外科
研究分担者	峰松一夫	医療法人医誠会
研究分担者	相澤健一	自治医科大学附属病院
研究協力者	平野照之	杏林大学脳卒中医学
研究協力者	小笠原邦昭	岩手医科大学脳神経外科
研究協力者	坂田恒昭	大阪大学
研究協力者	辻真博	日本科学技術振興機構

2020年と2021年の月別死亡者数の違い



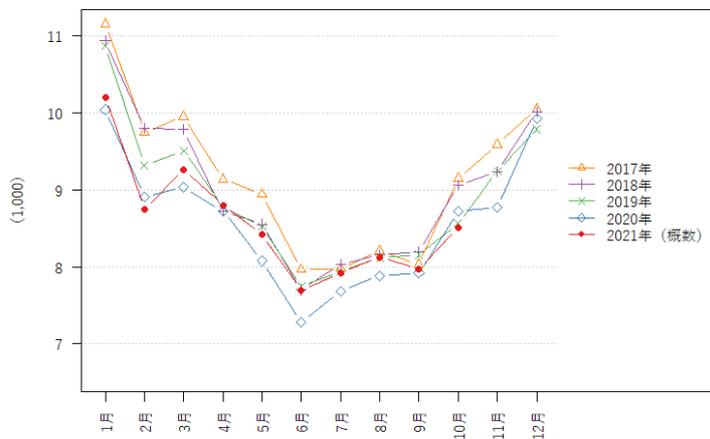
循環器疾患は冬に死亡者が大きく増加する

09000 循環器系の疾患
 による国内で発生した日本人の月別死亡数



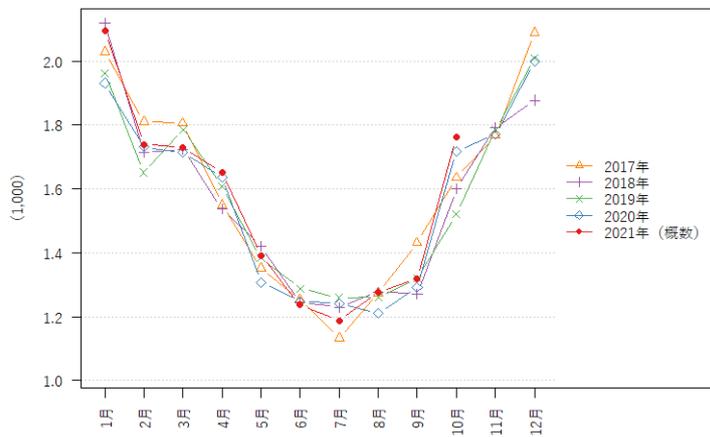
厚生労働省「人口動態調査」を基に作成 (S. O.)
 注：便宜、概数を確定値と同列に比較している

09000のうち 09300 脳血管疾患
による国内で発生した日本人の月別死亡数



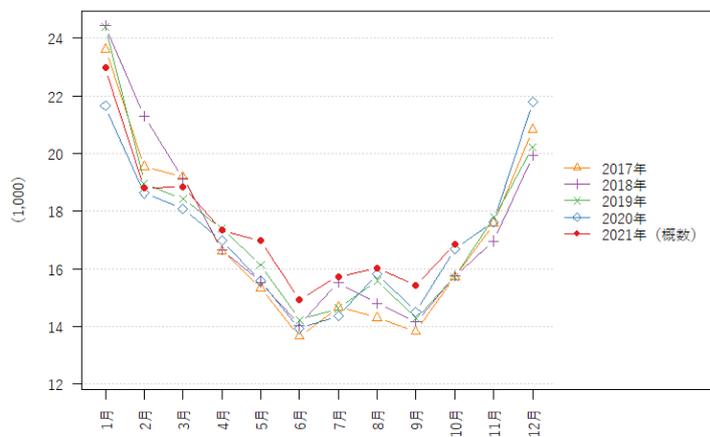
厚生労働省「人口動態調査」を基に作成 (S.O.)
注:便宜,概数を確定値と同列に比較している

09000のうち 09400 大動脈瘤及び解離
による国内で発生した日本人の月別死亡数



厚生労働省「人口動態調査」を基に作成 (S.O.)
注:便宜,概数を確定値と同列に比較している

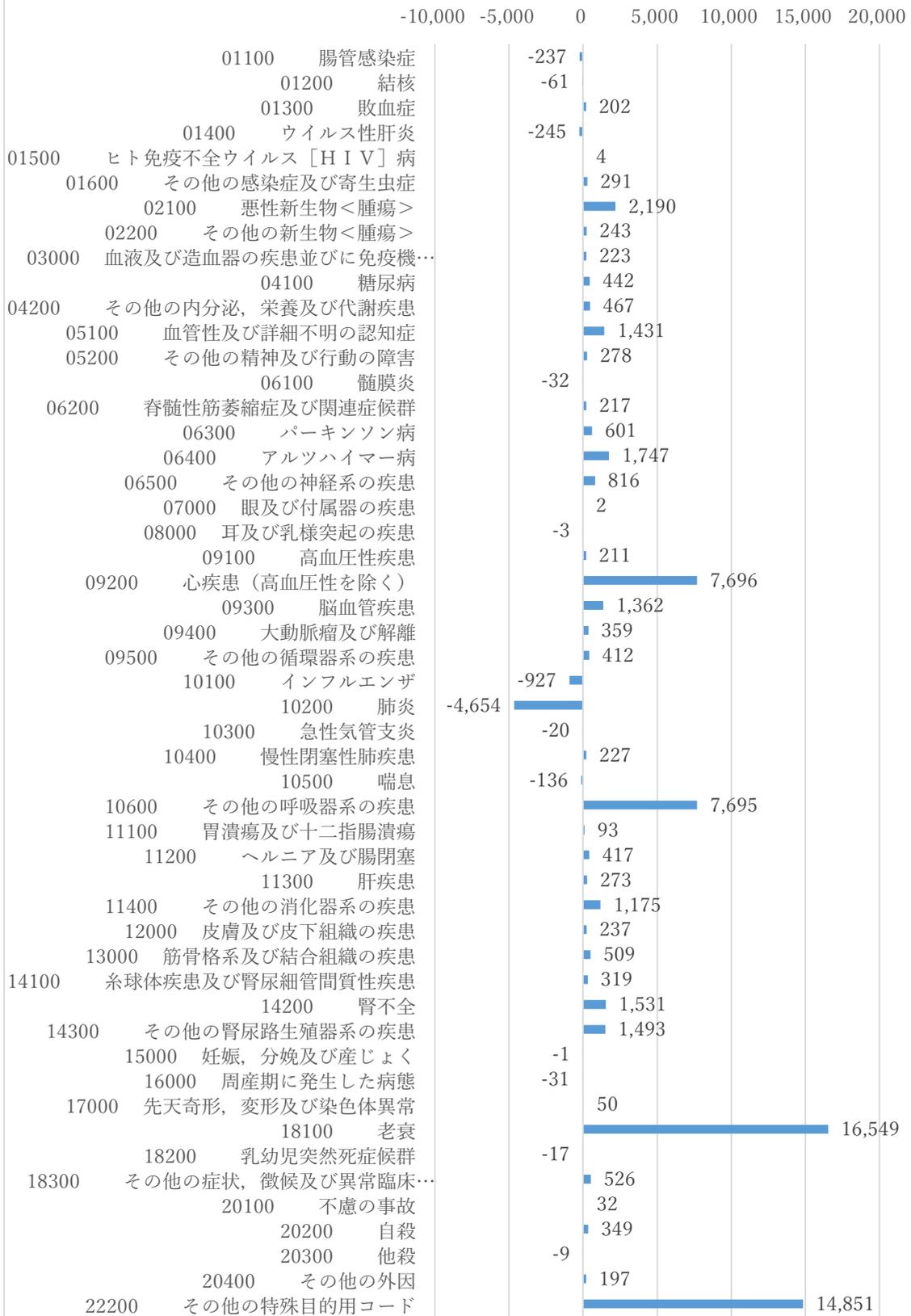
09000のうち 09200 心疾患 (高血圧性を除く)
による国内で発生した日本人の月別死亡数



厚生労働省「人口動態調査」を基に作成 (S.O.)
注:便宜,概数を確定値と同列に比較している

2021年1～10月と2020年1～10月の死因別にみた死亡数の増減

(死因簡単分類を編集)



循環器病対策の重要性と研究の方向性

研究代表者 永井 良三 自治医科大学 学長

「ヒトは血管と共に老いる」といわれる。人間は一生の間に必ず循環器病を罹患するために、脳卒中、心臓血管病その他の循環器病は、高齢化の進む世界各国の重大な健康・医療上の課題である。とくに高齢社会となったわが国では、できるだけ介護を受けずに自立した人生を過ごせるように、健康寿命を延伸することが喫緊の課題である。しかし循環器病は必ずしも高齢者の疾患ではなく、小児期、青壮年期、高齢期のいずれの年代でも発症する。例えば、先天性心臓・血管病は出生数の**1%**に生じ、時代で変わることはない。かつて不治の病だったこれらの疾患は、外科手術により成人に達することが可能となったものの、いずれ心不全や難治性不整脈を高頻度で発症する。こうした循環器病患児約**1万人**が毎年成年に達しており、治療と管理の体制構築が急がれている。また働き盛りの世代では、ストレス、過食、運動不足が続くと、高血圧や動脈硬化を基にした循環器病を生ずることは広く知られている。

循環器病対策の重要性は、循環器病が我が国の主要な死亡原因であることから明らかである。2018(平成30)年の人口動態統計によると、心疾患は死亡原因の第2位、脳血管疾患は第4位、両者を合わせた死亡者数は年間**31万人**に及び、悪性新生物に匹敵する。脳心血管疾患の重要な原因となる高血圧患者を含めると、我が国の循環器病患者数は数千万人に達する。

心臓病や脳卒中は死亡率が高いだけでなく、生涯にわたる管理が必要となる点で重要である。心臓発作や脳卒中で救命されたとしても、その後、心不全、不整脈、運動障害、不随意運動などで身体機能が低下し、健康寿命短縮の要因となるからである。

このように循環器病には、感染症やがんとは異なる医学的および社会的側面がある。したがって循環器病を克服するための研究は、循環器病固有の特徴を踏まえることが重要である。

1. 循環器病のリスク因子と経過

成人で発症する循環器病の多くは、糖尿病、腎臓病、高脂血症、高血圧などを背景に、数十年の経過を経て発症する。これらの疾患には、遺伝素因に加えて、食事や運動などの生活習慣が複合的に関与する。

このため循環器病では、生涯にわたる多角的な対策が重要である。循環器病を発症する前であれば、生活習慣やリスクの管理、とくにメタボリック症候群、糖尿病、高血圧、高脂血症の予防と管理、脳、心臓、血管、腎臓等による臓器障害の予防、循環器病の発症後は急性期、回復期、慢性期の治療とリハビリが重要である。さらに循環器病が安定期に入っても、重症化、合併症発症、再発の防止に、最大限の注意を払わなければならない。

これらの複合的に作用する要因がどのようにして循環器病のリスクとなり、発症や重症化に至るか、その機序はほとんど不明である。このため循環器病の克服には、そのメカニズム

の解明が重要であるが、心臓や血管のみに焦点を絞って研究を進めるのではなく、異なる臓器や異なるシステム（自律神経、中枢神経、骨髄、腎臓、腸内細菌など）との相互作用も分析する必要がある。さらにその知見に基づいてバイオマーカーを見出し、治療法を開発する必要がある。

一方、急速に増加している心不全では、治療によってバイオマーカーの数値が改善しても、長期予後が改善するとは限らない。このため治療法の評価には、長期間にわたる生存率、重大な発作の頻度、**QOL**、健康寿命などの指標に基づくことが重要であり、そのためには詳細な患者データを集積し、観察研究、開発研究、臨床試験が必須であり、これらを容易に実施できる体制を整備することが重要と考えられる。

2. 急性期の循環器病

循環器病は急激に発症すると、数分から数時間の単位で生命に関わる事態となる。とくに脳卒中、急性冠症候群（急性心筋梗塞および不安定狭心症）、大動脈解離、急性心不全、致死的不整脈などはいずれも短期間に死亡する可能性が高い。

わが国の循環器病の年間発生数の全貌はいまだに不明であるが、概数として脳梗塞は約**20万5千例**、脳内出血は約**6万8千例**、くも膜下出血は約**2万例**、急性心筋梗塞は約**7万6千例**、急性大動脈解離は約**2万5千例**、重篤な心不全は約**30万例**と推定されている。また重篤な不整脈は突然死に至る可能性が高く、わが国の年間突然死約**8万人**の主要な原因となる。これらの循環器病は救命措置が必要であるが、病院に到着しても死亡率は**8-13%**に及ぶ。さらに急性期に救命されたとしても、当初の処置が遅れると脳や心臓、腎臓などの臓器に重大な障害を残す。後遺症により、日常生活の活動度が大きく低下し、退院後に介護が必要となることが多い。急性期循環器病においては、医師（救急医、心臓血管外科医、脳外科医、循環器内科医、脳卒中医など）、看護師、薬剤師、理学療法士、臨床工学技士などによる高いレベルのチーム医療が求められ、標準化された救急医療体制を確立し、全国に均質化する必要がある。研究においては、急性期循環器病の病態解明と治療法、重症化と合併症の防止法の開発が重要課題である。また新規の治療法は、必ず臨床研究を行い、生存率、重症化率、合併症発症率などのアウトカムから評価しなければならない。

急性期循環器病の発症早期は、患者自身はもとより、医療者も危機が迫っていることに気づかないことが多い。そのため急変するという循環器病の特徴と発症早期の適切な対応に関して、デバイスや遠隔医療を開発し、医療者と患者・国民に対する効果的な啓発活動に結びつけることが重要である。

3. 回復期の循環器病

急性期循環器病は救命されたとしても、障害を受けた脳や心臓血管の機能を回復するためにはリハビリテーションを欠かせない。脳卒中、心臓血管病のいずれにおいても、早期かつ継続的なリハビリテーションは、回復後の生活の質に高い効果を示す。しかしいまだに循環

器病リハビリテーションは十分に普及しておらず、そのプログラムの内容や実施する期間についても議論が多い。そこで回復期の循環器病とリハビリテーションのあり方、さらに医療提供体制についても、データをもとにした研究が必要である。

4. 慢性期の循環器病

慢性期の循環器病は、完全に健常な状態に回復するわけではない。後遺症が慢性的に残ることが多く、また一見健康体に回復したようにみえても、強い身体的あるいは心理的ストレスを受けると、心不全や不整脈などの合併症を発症したり、原病が重篤化したりする。循環器病は突然死の主要な原因であり、長い経過の間に再発することも多い。さらに心臓病は脳卒中の原因となり、脳卒中患者が心臓病を起こすこともまれではない。このように循環器病は、発症から数十年間の経過のなかで、多彩な病像を示しつつ、異なる病態に遷移する。

循環器病の多様な経過は、異なる高度を飛行する飛行機に譬えることができる。健常者が高度1万メートルを順調に飛行する飛行機とすれば、慢性期の循環器疾患は、高度数百メートルの飛行機である。高高度であれば天候の影響を受けにくい、低空の飛行では天候や地形などの外的環境の影響を受けやすく、わずかなバランスの乱れにより事故に至る。また安定飛行をするための維持機構は、両者で大きく異なる。これが循環器病管理と重症化・合併症予防のポイントであり、どのような制御機構や危機管理システムが関わるか、状態が悪化したときに、効果的な介入をどのように行うべきか、さらに日常の生活管理をどのように行うべきかを、ゲノム等のオミックスや細胞機能に視点を置いて、動物モデルと臨床例を対象に研究することが極めて重要である。これらの研究成果を医薬品や医療機器・デバイス開発を行い、教育啓発活動を進めれば、循環器病であっても天寿を全うすることができる。

こうした研究成果の例として、循環器病の研究者は、心臓や血管、血圧の制御機構の解析だけでなく、近年は臓器連関による生理機能の制御という新しいコンセプトを提示してきた。慢性期の恒常性維持機構と破綻について、遺伝子、分子、細胞、さらに臓器連関の観点から研究を進め、適切な診断・治療法の開発を目指すことは、わが国の循環器病研究の強みであり、時宜にかなったものである。この視点からバイオマーカーや創薬研究が発展すれば、わが国のイノベーションに大きな貢献をなす。

5. 循環器病の社会経済的負担

循環器病は、社会経済的負担が大きいことも特徴である。平成29年度傷病分類別医科診療医療費30兆8335億円のうち、循環器系疾患の占める割合は**6兆782億円(19.7%)**に及び、がん以上の医療費を要している。

救急医療に関しては、平成30年度版「救急・救助の現況」（総務省消防庁）によると、救急自動車による急病による救急出動件数のうち、脳疾患、心疾患等を含む循環器系は全体の16.2%を占め、特に高齢者ではその割合が高い。また急病の傷病程度に疾病分類を分析すると、死亡及び重症（長期入院）において、脳疾患や心疾患が占める割合が高い。

医療費や救急体制だけでなく、年間10兆円に及ぶ介護においても循環器病は大きな存在である。実際、2016（平成28）年の国民生活基礎調査によると、介護が必要となった原因に占める割合は、脳血管疾患が16.6%、心疾患が4.6%であり、両者を合わせた循環器病は21.2%と最多である。したがって循環器病を克服する新しい医療技術を開発するだけでなく、循環器医療の適応や有効性の検証とともに、費用対効果に関する研究も進めなければならない。

6. 優先して推進すべき研究課題

1) マウスからヒトへ「循環器病三位一体研究」：マルチオミックス・動物モデル・臨床詳細データの統合

循環器病は、複合的かつ動的な恒常性維持機構の破綻によって生ずる。このため遺伝子、分子、細胞、臓器連関などによる環境遺伝相互作用を、まず動物の病態モデルで研究を進めなければならない。このために小型動物及び中型動物を用いた病態モデルを開発することが重要である。さらに動物モデルで明らかにされた知見は、詳細に記載された多数の臨床症例を対象に検証する。

詳細かつ縦断的に時系列で記載された臨床データセットは、ゲノム等のバイオバンクの機能も兼ねる。これにより、研究課題の抽出、病態や医薬品の効果を反映するバイオマーカーの開発、医薬品・医療機器開発の際のコホート、さらに循環器病の発症、重症化、合併症、再発のリスク因子や予後の疫学的分析が可能となる。なおこの詳細な臨床データセットは、現在、国立循環器病センターを中心に進めている6循環器疾患登録よりもはるかに詳細なもので、中核的な高機能病院がネットワークを作って行うのが望ましい。

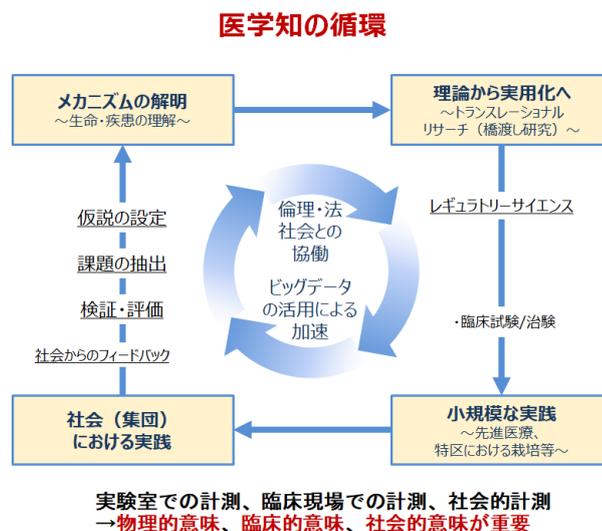
2) 市民参加型の循環器病予防研究と遠隔医療システムの開発

循環器病は数十年にわたる長い経過をとり、病態は徐々に変化する。このため入院や外来診療のみでは、病像を把握することは難しい。そこで診察の間隙となる日常生活における循環器病の状態を把握するために、デバイス、在宅検査キット、遠隔医療のためのIT開発などが求められる。得られたデータは、上記の「循環器病三位一体研究」と統合し、数理モデルを用いたビッグデータ分析やAI開発へ展開する。これらの研究成果は、循環器病の早期発見や重症化・合併症・再発予防システムとして活用され、一般の市民が循環器病を予防し、循環器病とともに賢く生きる教育ツールとすることができる。

3) 循環器病研究のイノベーションエコシステム

上記の研究課題を進めることによって、循環器病研究は循環型の研究サイクルを構築することができる。従来、基礎研究から薬事承認というリニアモデルで考えられていた研究開発

は、社会のなかで評価され、新たな課題や仮説を生み出し、再び基礎研究に還元されなければならない(図)。こうした「医学知の循環」を形成するためには、人材育成、オープンイノベーション体制、さらにITインフラ(医療情報を含めたビッグデータ解析アルゴリズム)の開発が必要である。これにより循環器病研究は、社会の理解と参加を得つつ、学術のフロンティアへ進むことが可能となる。実際、これを推進する実力は、現在の日本の循環器病学に備わっている。



7. 循環器病研究による循環器病の予防・予後改善への効果

一連の研究を推進することにより、循環器病の健康医療上の課題に関して、以下の改善が期待される。すなわち、1)循環器病の予防意識の向上(生活習慣改善、高血圧、糖尿病、高脂血症などの管理)、2)急性循環器病発作(脳卒中、急性冠動脈症候群、急性大動脈解離、重篤な心不全、致死性不整脈など)の発生数減少、3)啓発活動とデバイス開発による循環器病発作の兆候の早期発見と、合理的な早期対応(救急体制など)、4)合理的治療と、医薬品・デバイス開発による循環器病発作症例の急性期予後の改善、5)慢性期における心不全・致死性不整脈発症の減少、6)再発防止、7)突然死防止、などである。これらの効果が複合的に作用すれば、少なくとも5年の健康寿命の延伸は可能である。加えて、循環器病研究振興をもとに、わが国の医薬品・医療機器イノベーションが推進される。