

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11287

研究課題名(和文)子宮内膜症女性の心血管系疾患発症に対する先制医療の可能性 - 臨床疫学的アプローチ

研究課題名(英文) Possibility of preemptive medicine for cardiovascular disease in women with endometriosis: a clinical epidemiology approach

研究代表者

水沼 英樹 (Mizunuma, Hideki)

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授

研究者番号：10125875

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、子宮内膜症罹患女性の背景因子が心血管系疾患の発症リスクにどのような影響を与えているか明らかにすることを目的とした。研究の対象は2001年から2007年に日本ナースヘルス研究に登録された女性8,285名である。登録時子宮内膜症罹患歴のある女性は478名(5.8%)であった。8年間の観察期間における心血管系疾患の発生は、子宮内膜症罹患歴のある女性では15名(3.1%)、罹患歴のない女性では285名(3.7%)であった( $P=0.74$ )。今後、日本ナースヘルス研究のコホートを用いて観察期間を延長し、子宮内膜症罹患の有無と心血管系疾患の発症に関する研究を継続する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮内膜症は性成熟期女性の約10%に認められ、女性の生涯にわたってquality of lifeを損ねる疾患である。心血管系疾患はその病態の基盤に動脈硬化症があるが、動脈硬化の発症には血管局所のみならず全身性の慢性炎症の関与が重要である。最近の疫学調査において、子宮内膜症と動脈硬化および心血管系疾患を関連付ける研究成果が、日本と米国から相次いで報告されており、子宮内膜症の加療が心血管系疾患の発症予防につながる可能性がある。観察期間を延長することで、子宮内膜症罹患女性の背景因子と心血管系疾患の関連が明らかになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify whether background factors in women with endometriosis affect the risk of developing cardiovascular diseases. The subjects of the study were 8,285 women registered in the Japan Nurses' Health Study from 2001 to 2007. At the time of enrollment, 478 women (5.8%) had a history of endometriosis. The incidence of cardiovascular disease during the 8-year observation period was 15 (3.1%) in women with a history of endometriosis and 285 (3.7%) in women without a history ( $P = 0.74$ ). In the future, it is necessary to extend the observation period using the cohort of Japan Nurses' Health Study and continue research between endometriosis and the development of the cardiovascular disease.

研究分野：女性医学

キーワード：子宮内膜症 心血管系疾患 炎症 ナースヘルス研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

わが国における女性の死亡原因の第1位は悪性新生物(24.2%)であるが、第2位の心疾患(16.7%)と第4位の脳血管系疾患(9.4%)を合わせた心血管系疾患は死亡原因全体の26.1%を占める<sup>1)</sup>。心血管系疾患はその病態の基盤に動脈硬化症があるが、動脈硬化の発症には血管局所のみならず全身性の慢性炎症の関与が重要である<sup>2)</sup>。

子宮内膜症は性成熟期女性の約10%に認められ、女性の生涯にわたって quality of life を損ねる疾患である。子宮内膜症病変局所ではサイトカインによる炎症反応が病変の進展・増悪に関与している<sup>3)</sup>。近年、子宮内膜症病変局所の炎症反応は全身性に影響を与えることが報告され、特に心血管系疾患との関連が注目されている。

最近の疫学調査において、子宮内膜症と動脈硬化および心血管系疾患を関連付ける研究成果が、日本と米国から相次いで報告された<sup>4,5)</sup>。これらの疫学研究は、子宮内膜症による慢性炎症が動脈硬化および心血管系疾患の発症リスクと関連することを示唆するものである。

しかしながら、子宮内膜症に対する外科的治療やホルモン療法の有無が心血管系疾患の発症に影響を与えるかどうかは不明であり、子宮内膜症罹患女性のどのような背景因子が心血管系疾患のリスクに影響を及ぼしているかについての明確な答えは存在していない。

## 2. 研究の目的

本研究では、子宮内膜症罹患女性の背景因子が心血管系疾患の発症リスクにどのような影響を与えているか明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究は前向き観察研究である。研究の対象は2001年から2007年に日本ナースヘルス研究に登録された女性15,019名のうち、登録時(ベースライン)に子宮内膜症の有無の記載にないもの、心血管系疾患を発症していたもの、子宮内膜症がなく両側卵巣摘出していたものを除外した、8,285名である。これらの研究対象のコホート登録後8年間の調査データを解析対象データとした。

子宮内膜症の診断は、Yasuiらの同コホートを用いた先行研究から<sup>6)</sup>、画像診断を用いて診断された場合と画像診断を用いない場合に分類することが可能であるが、本研究では両者を合わせたものを子宮内膜症罹患女性とした。心血管系疾患は、一過性脳虚血、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞とした。心血管系疾患の新規発生率を子宮内膜症の罹患の有無についてカイ2乗検定を行い、P値0.05%以下で有意差ありとした。

## 4. 研究成果

研究対象8,285名中、登録時子宮内膜症罹患歴のある女性は478名(5.8%)、罹患歴のない女性は7,807名(94.2%)であった。登録時閉経前の女性は6,199名(74.8%)、閉経後の女性は2,086名(25.2%)であった。子宮内膜症の治療歴のある女性は333名(69.7%)、治療歴のない女性は106名(22.2%)、治療に関して不明が39名(8.1%)であった。

子宮内膜症罹患歴の有無と心血管系疾患の発生について解析を行った。心血管系疾患の発生は、子宮内膜症罹患歴のある女性では15名(3.1%)、罹患歴のない女性では285名(3.7%)であった(P=0.74)。疾患別に心血管系疾患の発生率と子宮内膜症の罹患の有無について解析を行った。心筋梗塞の発生は、子宮内膜症罹患歴のある女性では4名(0.8%)、罹患歴のない女性は44

名(0.6%)、狭心症の発生は、子宮内膜症罹患歴のある女性では6名(1.3%)、罹患歴のない女性では94名(1.2%)、脳卒中の発生は、子宮内膜症罹患歴のある女性では4名(0.8%)、罹患歴のない女性では99名(1.3%)、一過性脳虚血の発生は、子宮内膜症罹患歴のある女性では1名(0.2%)、罹患歴のない女性では48名(0.6%)であった。いずれの疾患の発生率に関しても、子宮内膜症の罹患で有意な変化は認めなかった(表1)。

今回の我々の行った前向き観察研究では、子宮内膜症の罹患歴のある女性が新規の心血管系疾患の発症について有意な増加は認めなかった。その理由として以下の事が考えられる。心血管系疾患の発生数が、子宮内膜症罹患歴のある女性で15例と少なかったことが理由の一つと考えられた。これは、コホート登録後の観察期間が8年と短いことが影響していると考えられる。女性の死因の約25%が心血管系疾患であることから、観察期間を延長していくに従って心血管系疾患の発生数は増加すると考えられる。また、閉経後の女性が約25%含まれており、ホルモン補充療法(hormone replacement therapy, HRT)を施行している女性も少なからず存在している。今回は、心血管系疾患の発生数が少なく、HRTの影響について解析を行わなかったが、HRTが心血管系疾患の発症に影響を与えた可能性がある。今後、日本ナースヘルス研究のコホートを用いて観察期間を延長し、子宮内膜症罹患の有無と心血管系疾患の発症に関する研究を継続する必要がある。

表 1. 子宮内膜症罹患の有無と心血管系疾患の発症数

		子宮内膜症あり (n = 478)	子宮内膜症なし (n = 7807)	P 値
<b>心筋梗塞</b>	有り	4 (0.8%)	44 (0.6%)	0.357
	無し	474 (99.2%)	7763 (99.4%)	
<b>狭心症</b>	有り	6 (1.3%)	94 (1.2%)	0.829
	無し	472 (98.7%)	7713 (98.8%)	
<b>脳卒中</b>	有り	4 (0.8%)	99 (1.3%)	0.526
	無し	474 (99.2%)	7708 (98.7%)	
<b>一過性脳虚血</b>	有り	1 (0.2%)	48 (0.6%)	0.529
	無し	477 (99.8%)	7759 (99.4%)	
<b>心血管系疾患(合計)</b>	有り	15 (3.1%)	285 (3.7%)	0.704
	無し	463 (96.9%)	7522 (96.3%)	

< 引用文献 >

- 1) 厚生労働省 平成 27 年人口動態統計
- 2) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-1695.
- 3) Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-519.
- 4) Nagai K, Hayashi K, Yasui T, et al. Disease history and risk of comorbidity in women's life course: a comprehensive analysis of the Japan Nurses' Health Study baseline survey. *BMJ Open.*

2015;5(3):e006360.

- 5) Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA. Endometriosis and Risk of Coronary Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(3):257–264. (Nagai K et al. *BMJ Open* 2015)
- 6) Yasui T, Hayashi K, Nagai K, et al. Risk profiles for endometriosis in Japanese women: results from a repeated survey of self-reports. *J Epidemiol*. 2015;25(3):194–203.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 俊文  (Takahashi Toshifumi)  (20302292)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授    (21601)	