

論文の内容の要旨

論文題目

臨床統計学的手法を用いた肥満・糖尿病と心血管疾患の解明

山田朋英

序文

心血管疾患 (Cardiovascular disease; CVD) は世界の主死因の一つである。しかし自覚症状なく進行し、病状出現時には既に進行例である患者も多い。現在、無症状患者に対し心血管疾患のスクリーニング検査が行われているが有用性に関しては議論がある。スクリーニング前の適切なリスク評価と高リスク患者の同定が重要である。フラミンガムリスクスコアは、年齢、性別、LDL、HDL、血圧、糖尿病、喫煙など冠動脈危険因子の項目を用い、今後 10 年以内の心血管疾患リスクの推定を可能とし世界中で汎用されている。近年、リスクモデルの推定精度を高めるため、モデルに新しいリスク評価項目 (バイオマーカー、遺伝因子) を追加する方法が提案されている。これまでに我々は臨床統計学的手法を用いて、肥満・糖尿病と心血管疾患の関連について幾つかの異なる研究デザインで検討してきた。後ろ向き研究として、冠動脈 CT での冠動脈内プラーク堆積と糖尿病、心拍回復と無症候性心筋虚血、糖尿病網膜症と心血管疾患の関連について報告した。次に、メタアナリシスによる手法を用いて、昼寝時間と糖尿病、檳榔の咀嚼習慣、アデノウィルス 36 感染と心血管疾患の関連について報告した。

本論文の主題である男性型脱毛症と勃起障害について述べる。男性型脱毛症 (Androgenetic alopecia; AGA) は、男性の脱毛症の最も大きな原因である。成人男性の 30-40% を占め、80 歳までに男性の 80% に生じる。発症機序として遺伝やアンドロゲンの影響を受け、種々の程度の細毛や脱毛が、主に頭頂部や前頭部の頭皮に認めることが特徴である。これまで複数の研究で、男性型脱毛症の存在と心血管疾患リスクの関連が報告されていたが研究毎で関連の程度は様々であった。

勃起障害 (Erectile dysfunction; ED) は満足な性交に必要な勃起と維持ができない状態である。糖尿病男性は非糖尿病男性と比べ勃起障害の有病率が高い。糖尿病男性の 20% から 90% に勃起障害を認め、加齢、糖尿病罹病期間、糖尿病の重症度に伴い有病率が増加する。男性型脱毛症と同様、幾つかの研究で心血管疾患の関連が報告されている。

本研究の目的は男性型脱毛症と勃起障害の心血管疾患リスクへの影響を明らかにすることである。これにより心血管疾患の予防と早期診断、治療介入 (抗血小板薬、スタチン薬など) に役立つ可能性がある。我々は現時点での研究結果を網羅し包括的な結論を導くために、メタアナリシスの手法を用いて両者の関連を調べた。

1) 男性型脱毛症と心血管疾患のメタアナリシス

方法

Medline、Cochrane Library などの系統的電子検索を用いて、1951 年から 2012 年までの間に報告済の男性型脱毛症と心血管疾患リスクの関係を報告した観察研究を選択した。2 人の研究者が別々に論文評価

しデータ抽出した。統合相対リスクはランダム効果モデルにより計算した。

結果

850 文献中、3 コホート研究と 3 患者対照試験が選択された(総計 36990 名)。コホート研究では、男性型脱毛症患者の非脱毛症患者に対する心血管疾患の調整相対リスク(Relative Risk:RR)は 1.32(95%CI:1.08-1.63, $P=0.008$, $I^2=25\%$)であった。また 60 歳以下の若年男性に限った解析においても同様の関連を認めた(RR 1.44, 95%CI 1.11-1.86, $P=0.006$, $I^2=0\%$)。ハミルトンスケールを用いた解析では、頭頂部型脱毛症と心血管疾患の関連は重症度に依存していた(重症頭頂部型: RR 1.48 (1.04-2.11, $P=0.03$);中等度頭頂部型: RR 1.36(1.16-1.58, $P<0.001$);軽度頭頂部型: RR 1.18(1.04-1.35, $P<0.001$))。しかし、前頭部型脱毛症と心血管疾患との間には有意な関連を認めなかった(RR 1.11(0.92-1.32, $P=0.28$))。

考察

頭頂部脱毛症のある患者は、非脱毛症患者に比べ有意に心血管疾患リスク増加に関連していたことを示した。本関連は、特に若年の脱毛症患者でリスクが高かった。しかし興味深いことに、前頭部脱毛症患者と心疾患の間には有意な関連を認めなかった。脱毛症と心血管疾患の関連は脱毛症の重症度に正に依存していた。

ミノキシジル (Minoxidil) (商品名 Rogaine(ロゲイン)/Regaine(レゲイン)) は、男性型脱毛症治療で最も人気のある薬の 1 つである。ミノキシジルは当初、降圧薬(血管拡張薬)として開発された。本薬剤は頭皮の血管拡張とカリウムチャネル開放によって、毛包への酸素と栄養の供給、血流を改善すると考えられている。これは telogen phase の髪の毛の脱落を誘導し、その後 anagen phase の濃い髪に置換する。一般にミノキシジルは頭頂部型脱毛症のみに効果があり、前頭部型脱毛症には効果が乏しい。これは我々今回示した、頭頂部型脱毛症は前頭部型脱毛症に比べてより心血管疾患に関連していたという結果を支持した。

男性型脱毛症と心血管疾患の関連についてはまだ十分に解明されていない。古典的冠動脈危険因子(例:加齢、高血圧、脂質異常症、喫煙)が両者のリスク因子であることから、男性型脱毛症は動脈硬化症のマーカーであるとする意見がある。事実、過去の研究では、男性型脱毛症とインスリン抵抗性、メタボリック症候群、高血圧症、喫煙と正の関連が報告されている。また高インスリン血症、慢性炎症、アンドロゲンへの末梢組織での感受性亢進の関与も示唆されている。本解析では、各論文から抽出した、既に冠動脈危険因子によって十分調整後の相対リスクを統合しても、男性型脱毛症は独立して心血管疾患イベントリスク増加に関与していた。両者の関連は明らかではないが、テストステロンなどの他の要因が心疾患発症に関与していた可能性がある。

2) 糖尿病患者における勃起障害と心血管疾患のメタアナリシス

方法

Medline、Cochrane Library などの系統的電子検索を用いて、1951 年から 2012 年までの間に報告済の糖尿病患者での勃起障害と心血管疾患リスクの関係を報告した観察研究を選択した。2 人の研究者が別々

に論文評価しデータ抽出した。統合相対リスクはランダム効果モデルにより計算した。

結果

12 研究(3 コホート研究、9 横断研究)が選択され、総計 22,586 名中 3,791 名の心血管疾患が報告された。コホート研究内での解析では、非勃起障害糖尿病男性に対する勃起障害糖尿病男性の統合相対リスク(RR)は心血管疾患 1.63(95%CI 1.23-2.16, $P=0.001$)、冠動脈性心疾患 1.62(95%CI 1.43-1.84, $P<0.001$)と有意な増加を認めた。Funnel plot, Begg's テスト, Egger's テストは有意な出版バイアスを認めず、メタ回帰分析でも、勃起障害評価法、年齢、HbA1c、BMI、糖尿病罹病期間とイベントリスク間に有意な関連を認めなかった。横断研究内での解析でも、勃起障害糖尿病男性の統合オッズ比(Odds Ratio; OR)は心血管疾患 3.39(95%CI 2.58-4.44, $P<0.001$)、冠動脈性心疾患 3.43(95%CI 2.46-4.77, $P<0.001$)、末梢血管疾患 2.63(95%CI 1.4-4.91, $P=0.002$)と有意な増加を認めた。

考察

勃起障害患者は心血管疾患リスクが有意に増加した。勃起障害のある糖尿病男性は著しく生活の質(Quality of life)が低下することが知られる。しかし多くの医者は患者の性的健康について問診しないので大多数は未治療のまま放置される。本研究の結果は勃起障害の有無に関する問診の意義を支持するかもしれない。

勃起障害と心血管疾患のメカニズムとして動脈サイズ仮説がある。アテローム性動脈硬化症は、同程度に全ての主要な血管床に影響を及ぼす。陰茎動脈は、冠動脈よりも直径が小さい(陰茎動脈 1-2mm vs 冠動脈 3-4mm)ので、動脈硬化プラークの蓄積による影響が早期に出ることによって、勃起障害は心血管イベントに先行するマーカーとなるという説である。シルデナフィル(sildenafil)(商品名バイアグラTM)は勃起障害によく用いられる薬であるが、元々狭心症治療薬(血管拡張薬)として研究開発が始まった経緯がある。本薬は cGMP の分解を行う PDE-5 の酵素活性を阻害し、これが陰茎周辺部の NO 作動性神経に作用し血管を拡張させ、血流量が増加することで機能する(勃起)する。

本解析は、男性型脱毛症の解析と同様、各文献で、既に冠動脈危険因子で十分に調整後の相対リスクを統合しても、勃起障害が心血管疾患に独立して関連していた。この理由は明らかでないが、ED 患者においてもテストステロンやうつなどの他因子の影響などが関与している可能性がある。

結論

男性型脱毛症と勃起障害は独立して心血管疾患リスク増加に関連していた。男性型脱毛症と勃起障害は、高血圧や脂質異常症の有無についての問診と同様に、心血管疾患危険因子、マーカーとなる可能性が示唆された。今後の課題として、1) Framingham risk score のような確立した冠動脈性心疾患リスク評価法に、男性型脱毛症と勃起障害を評価項目として追加することにより、より心血管疾患ハイリスク患者の同定の精度が向上するかについての検証、2) 男性型脱毛症と勃起障害に対する治療の心血管疾患リスク低下に対する影響も検証していく。今後は、継続的な疫学調査のために院内コホートと住民コホートの構築を行う。また将来の個別化治療を目標として、種々の異なるデザインの臨床研究を行う予定である。