



J. Carl Holowaty
cholowaty@rgare.com

編集者から一言

読者の皆様へ

今回の『リフレクションズ』は、超過死亡率の主な原因二つをテーマに取り上げます。まず、Dr.オスカー・カルタヤによる「癌における進歩」と題する記事では、癌の引受査定や検査に関する最新の概念について詳細に考察します。こうした「前向きな」アプローチが悪性腫瘍の早期発見と治療における突破口となることが期待されています。

次にRGAアジア太平洋・リージョナル・メディカル・ディレクターであるDr.ポール・デイビス執筆による「心不全に関する考察」を掲載します。これは、Dr.デイビスの『リフレクションズ』への初の投稿です。生命保険や就業不能保険の申込や保険金請求の評価に適用するにあたり、次第に診断が増加する心疾患について、臨床および保険に関する広範な専門知識を共有してくれます。

皆様にとってこれらの記事が興味深いものであることを願っています。ご質問などがございましたら、ご遠慮なくお問い合わせください。

J. Carl Holowaty M.D., D.B.I.M.

癌に関する進歩

Dr. Oscar A. Cartaya M.D., M.P.H., M.S., D.B.I.M.

Vice President and Medical Director
RGA Reinsurance Company

1970年代に開始された「癌との闘い」、およびリサーチに巨額の費用が費やされているにもかかわらず、癌の死亡率は長年の間非常に高いままになっています。理由の一つは、19世紀末に端を発する、癌の性質および治療方法に関する旧来型の形態学的、病理学的知見に基づく、狭小な考え方の枠組みにあります。要するに、従来、癌は器官内において無秩序に増殖、転移可能であり、程度は様々だが基本的には元の組織と同じ種類にとどまる組織塊と考えられてきました。例えば、乳癌は、異常な行動を起こしますが、乳房組織のままにとどまるというものです。

細胞や組織について、分子生物学的にもゲノムの機能に関しても分析できるようになったことが癌の広範な概念の新しい枠組みにつながりました。こうした枠組みによって、同分野における進歩が大いに期待できます。この広範な概念の枠組みにおいて、癌の組織は、その起源にかかわらず、元の組織とは異なるものとして認識されます。この新しい概念の枠組みは、治療、診断、画像検査の発達につながり、そのいくつかは近い将来に広く利用されることとなるでしょう。



この新しい概念の枠組みは、癌を別の器官と認識するものです。つまり、元の器官と同様な特色をいくつか共有しながら、元の器官とは異なる独自の特色や機能を有します。別の器官とみなしていけば、癌は、独自の間質組織および独自の血管供給により支えられることとなります。これらは癌細胞によって制御され影響を受けており、癌の成長や生存に欠かせない存在です。悪性細胞は、自己の支持組織や血管構造を得るために、周辺の器官から正常な間質組織や血管構造を選抜し動員しなければなりません。そうしなければ、形成したばかりの悪性腫瘍が増殖、進展することはできません。それゆえ、浸潤性癌が形成されるまでのプロセスは、浸潤性癌へと必ず進行する、単一の変異悪性細胞が出現しているかどうかによって決まるわけではありません。むしろ、悪性細胞の機能や増殖は、周囲にある元の器官の間質組織や血管系を選択し、組織する悪性細胞の能力によって決まります。悪性細胞や支持間質組織、および血管構造など、構成要素の組合せによって、新しい浸潤性癌組織が形成されるのです。

当記事は、筆者が昨年9月に出席した”Critical Issues in Tumor Microenvironment, Angiogenesis, and Metastasis, from Bench to Bedside to Biomarkers”と題する最先端の研究会議（ハーバード・メディカル・スクール開催）に基づいています。この会議では、癌の新しい概念の枠組みについて包括的な考察が行われ、今後の治療の方向性が示唆されました。本記事の目的は新しい診断や治療の技術を中心に、最新動向をご紹介します。保険や引受査定に与える影響について簡単に考察することにあります。

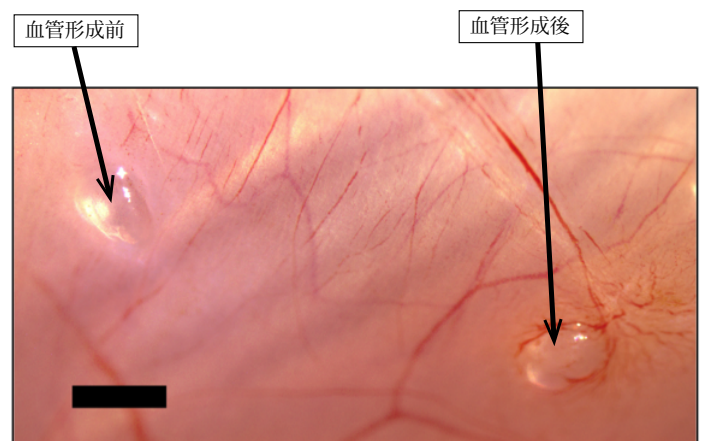
異常な組織細胞から浸潤性癌へ変化していくプロセスは、形態学的な段階を踏んで進行すると捉えられています。つまり、異型度の軽度な順に、過形成、化生、異形成、上皮内癌、浸潤癌です。

従来の形態学的、病理学的枠組みでは、こうした細胞異型には悪性とみなされず、治療が必要であると考えられなかったものもあることを理解する必要があります。癌の新しい概念の枠組みでは、当然ですが、早期非悪性の段階でも、浸潤性癌発症の予防を目的とした早期治療の対象と考えられています。癌は何か、癌はどのように進行するかを定義する概念の枠組みを拡大することは、癌治療の改善の可能性を示唆する大きな意味があります。

支持組織の活動

癌の新しい概念の枠組みでは、腫瘍の増殖や進行は支持組織の活動の度合いに左右されると考えます。急激に増殖する癌では支持組織の高レベルの活動が必要で、つまり、癌の間質組織や血管構造の急激な成長や腫瘍のニーズに対応した、支持組織の代謝系活動の変化がみられます。一方、進行が遅く、変化が小さい腫瘍では、相対的に低レベルの支持組織の活動しか必要になりません。図1をご参照ください。試験動物に癌細胞・組織の懸濁剤を投与することにより得られた実験的転移を示しています。図の左側の腫瘍は支持組織に至りましたが、適切な血管供給がなく、休眠状態であり、ほとんど活動がみられません。しかし、右側の腫瘍は、刺激因子を産生し、新しい血管を形成しています。こうした新しい血管が腫瘍の血管構造となり、急激に増殖することができるようになります。

図1



縮尺比: 上記棒線 = 1mm

• Moses MA, Harper J. The Regulation of Tumor Angiogenesis: From the Angiogenic Switch Through Tumor Progression. In: L. P. Bignold, Volume Editor. *Cancer: Cell Structures, Carcinogens and Tumor Pathogenesis*; EXS 96: 2005. p.223--268

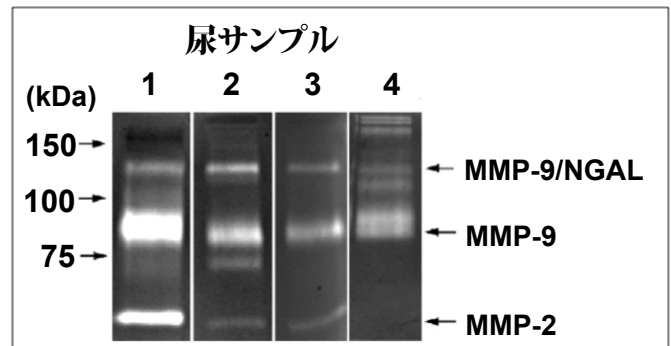
活発に増殖する癌に必要な間質組織や血管構造の高レベルの活動性は、組織の生検をすることなく、様々な技法によって検出することが可能です。血管組織の新しい成長（血管新生）を刺激する上で、中心となる因子は、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）です。ただし、他の多くの重要な分子レベルでの反応過程と同様に、血管新生においても、他の多数の因子が関与していることを理解する必要があります。活発な代謝活動や間質組織の急激な増殖は、マトリクス・メタロプロテアーゼ（MMP）などのいくつかのプロテアーゼの高レベルな活性に関連している場合があります。これは、体内組織の至る所でみられます。しかし、非常に活発で劇的な上昇がみられるような大量の組織の増殖や間質組織の再構築がなければ、通常、安定的つまり不活発な状態です。このような癌の間質細胞の高レベルの代謝活性や急激な血管形成に伴って分泌される多くの化合物は、標準的な分析方法により体液において検出できます。

特に、癌患者の体液を用いて高レベルの代謝活動や間質組織の増殖に関連する化合物を発見し、その化合物を用いて活動性の癌の存在診断に応用した研究は重要です。中でも、MMP（多様な種類のMMPが同定され、MMP9 やMMP2のように、番号を付与して識別されています）および好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（N-Gal）を用いた研究が多数行われてきました。

こうした酵素は、増殖期の様々な癌を持つ患者の尿で見られます。図2は、多様なタイプの活性化した癌を持つ患者の尿検査において同定された高分子量（HMW）プロテアーゼのクロマトグラフィーを示しています。活性化した癌や急激に増殖する組織のみられない正常患者のサンプルでは、こうした高分子量プロテアーゼの分泌はみられません。これは、活性化した癌の診断検査の開発につながり、現在、米国食品医薬品局（FDA）の承認取得が進行中です。

図2

癌患者の尿サンプルにおける 高分子量プロテアーゼMMPの同定



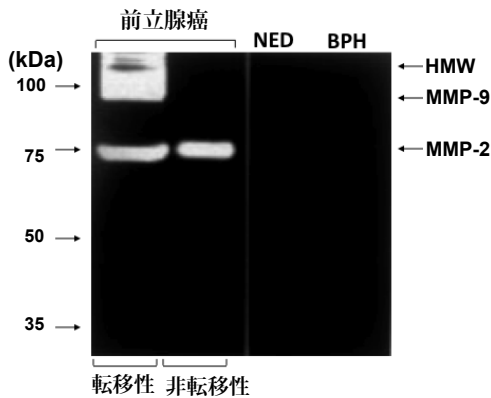
Yan, L, Borregaard, N, Kjeldsen, L, Moses, MA. J. Biol. Chem. 276: 37258-37265 (2001)

このような診断のための検査が保険ビジネスに持つ重要性を強調するために、現在の診断技術では診断や経過観察が難しい癌に関して収集されたデータを考察します。まず、男性によくみられる死亡原因である前立腺癌を取り上げます。皆さんご存じのように、PSA値の上昇が前立腺肥大症（BPH）または前立腺癌に起因するのかわかることは困難です。フリーPSAの分析が発達したことで、ある程度解明しましたが、フリーPSA検査ではまだ確実な区別はつきません。

図3は、転移性・非転移性前立腺癌、BPH、および前立腺上皮内腫瘍（PIN）や前立腺癌に伴う神経内分泌分化（NED）と診断された患者の尿サンプルにおけるクロマトグラフィー分析を示しています。明らかに、活動性の高い前立腺癌患者のサンプルでは、高分子量プロテアーゼMMPがみられますが、NEDやBPHの患者ではみられません。

図3

癌患者の尿サンプルにおける
MMPによる疾患状態の予測



n = 患者150名・患者 8,500名超において検証された

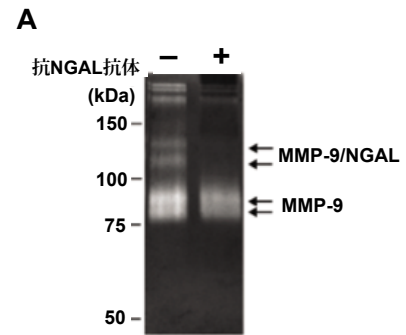
Moses, MA, Wiederschain, D, Loughlin, KR, Zurakowski, D, Lamb, CC, Freeman, MR. Cancer Res. 58: 1395, 1998

ここで、女性によくみられる死亡原因である乳癌を考察します。線維嚢胞性・線維結節性疾患のある女性の乳癌の発見が非常に難しいことはよく知られています。このような場合には、マンモグラフィーを連続で行う必要があり、連続生検も必要であることが多いにもかかわらず、それでも常に生検により乳癌の小病巣を見逃す可能性はあります。こうした申込者の引受査定は難しいことがあります。

図4は、乳癌患者、および乳癌を発症していない対照群の尿サンプルにおけるクロマトグラフィー分析を示しています。対照群では、尿サンプルに高分子量プロテアーゼ (MMPおよびN-Gal) はみられませんでした。乳癌患者の22名のうち、19名では検知されました。これはまだ初期的な研究ですが、乳癌群における偽陰性症例は非常に低く、対照群には偽陽性症例がないことは明らかです。

図4

転移性乳癌の女性の尿サンプルにおいて
頻繁に検知されるMMP-9およびNGAL



B

尿サンプル	症例数	MMP-9/ NGAL 陽性	MMP-9/ NGAL 陰性
乳癌	22	19*	3
正常な年齢対応 対照群	27	0*	27

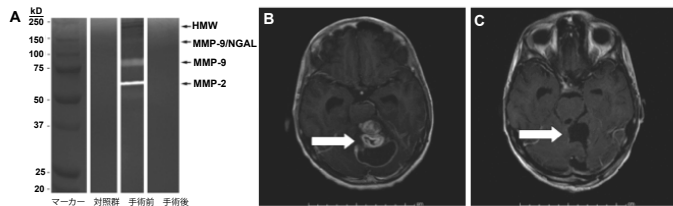
n = 患者150名・患者 8,500名超において検証された

Fernandez CA, Yan L, Louis G, Yang J, Kutok JL, Moses, MA Clin. Cancer Res. 11:5390, 2005

ここで、脳腫瘍を考察します。脳のエリアの特性によって、特に、治療後のMRIにおいて増殖した腫瘍の残存小病巣がみられる場合、治療後の脳腫瘍の経過観察は困難です。

図5は、外科的切除前後の脳腫瘍患者、および正常な対照群の尿サンプルにおいて同定された高分子量 (HMW) プロテアーゼのクロマトグラフィー分析を示しています。また、腫瘍切除前後の患者の脳MRIも示しています。腫瘍切除前の患者の尿サンプルにはMMPがみられますが、正常対照群、および腫瘍切除後の脳腫瘍患者の尿サンプルでは検知されません。

尿サンプルにおいて検知される MMPと脳腫瘍の状態との相関関係



Smith, E, Manfredi, M, Scott, RM, Black, PM, Moses, MA, Neurosurgery, 60: E1148-9, 2007
Smith ER, Zurakowski D, Saad A, Scott RM, Moses MA, Clin Cancer Res, 14(8): 2378-86, 2008

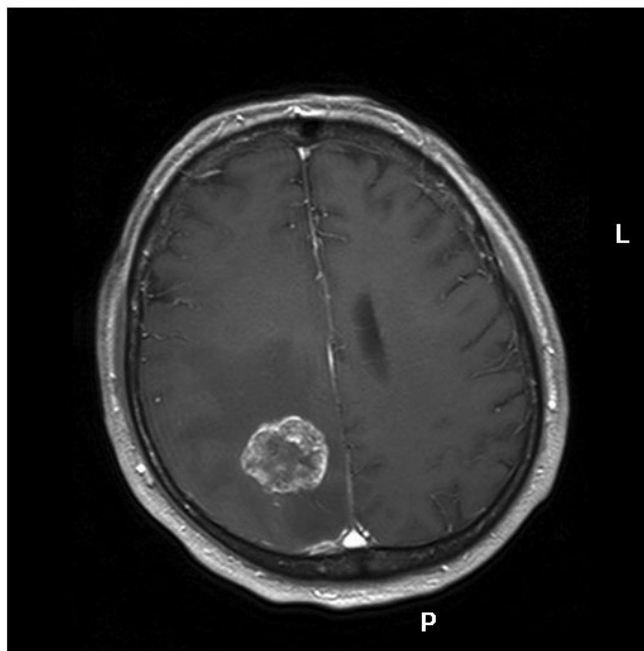
引受査定観点では、こうした尿バイオマーカー検査が入手できるようになれば、MRIに変化があるかどうか確認をするために延期することなく、迅速に、できるだけ適切な回答ができる可能性があります。一方で、こうした検査を入手することにより、活発に増殖する腫瘍の発現が尿バイオマーカーにより示唆されているような申込においては、好ましくない回答も迅速になされるでしょう。こうした検査は申込者の尿サンプルの簡単な検査であることを考慮すると、保険業界において利用することが望ましい結果につながる可能性があります。

こうした検査はFDAの認可をまだ得ておらず、特定の癌の診断を目的にしているわけではないことを再度明確にしておきます。こうした検査が示すものは、活動性の癌に伴う支持細胞活動の異常な増加です。癌の診断は別途行わなければなりません。支持細胞が高レベルの代謝活動を起こす疾患や生理的なプロセス（重篤な外傷や手術からの回復、または小児期における急成長など）では、こうした検査において偽陽性を示す可能性があります。そのような疾患や通常の生理学的プロセスにおいて、尿の高分子量（HMW）プロテアーゼの発現が検査されてきたかどうかはここでは触れられません。

画像検査

癌の画像には独自の難しさがあります。MRIの画像検査は、組織の密度や濃度の差異に基づいていることを理解しなければなりません。活性化した癌は、異常な血管構造を持つことがわかっています。豊富な血管に満ち、活発に発達しています。癌の血管は血管外へ漏出しやすく、つまり正常な血管よりも漏出性が高く、画像検査に使用される造影剤の漏出を起こします。それゆえ、MRIにより腫瘍塊としてみとめられるものは、漏れ出た造影剤と一緒に小腫瘍塊を見ているのかもしれない。化学療法が進むにつれ、腫瘍の血管の漏出が変化し、画像検査による実際の腫瘍サイズの決定、および治療効果の経過観察が難しくなります。後頭葉腫瘍のある脳のT1強調画像を下記に示します。

画像 1



T1強調画像による後頭葉腫瘍

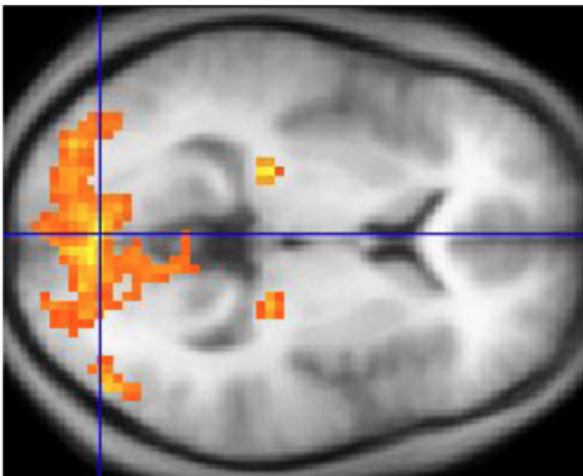
benutzer:marvin_101

Wikipedia

この問題を解決するために、様々な新画像検査方法が開発されてきました。そのうち多くは漏出した造影剤や浮腫の同定を目的としています。将来はその利用は広がるでしょう。ですから、保険業界としては、こうした新技術が実際に何を測定しているのか、進歩に遅れずについて行く必要があります。また、新技術によっては、透過性や水の移動性（浮腫）を検査するための特別な造影剤を使用し、実際の腫瘍サイズの決定に役立つものもあります。こうした新技術の多くは、学術機関において、腫瘍の化学療法への反応レベルを決定するのに現在使用されています。

さらに進歩的で実験的な画像検査方法には、脳の病巣が疑わしいエリアに伴う代謝活動増加の同定を試みたものもあります。こうした技術の概念は非常に興味深いものです。MRIのBOLD（血液酸素レベル依存）法は、脳の特定のセクションにおける酸素利用の上昇を示唆します。こうした技術は、神経活動の高さを示唆するために使われてきました。正常な脳組織は活性化しない限り、休眠状態であるので、BOLD法は機能的な脳組織を決定するのに使用できるかもしれません。脳腫瘍は、刺激を与えても、活性化の特徴的なパターンを示しません。それゆえ、BOLD法の利用によって、どこで正常な脳組織が終わり、どこから腫瘍が始まるのか、決定することが理論上可能です。こうしたMRIのBOLD法の利用はまだ実験段階ですが、神経外科手術において、切除範囲の計画、および腫瘍のない脳の重要部位の回避に関して非常に重要になるでしょう。

画像 2



神経活動を伴う、脳の特定のセクションにおける血流の上昇を示すMRIのBOLD法

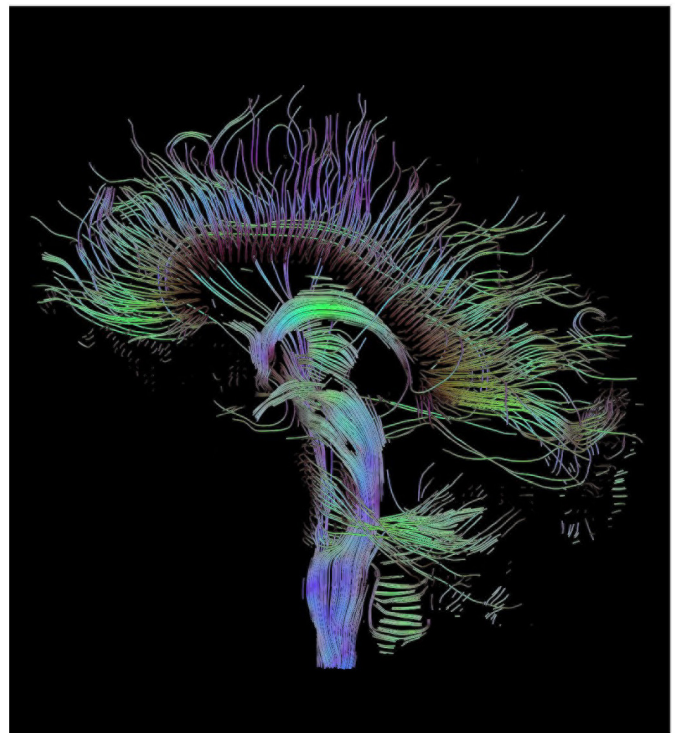
Washington Irving

Wikipedia

組織の代謝活動を示す連続PETスキャンとMRIスキャンを重ね合わせた方法の開発が進行しています。これは、MRIにおける異常が周辺組織の代謝活動とどのように相関するかを示しています。このように画像を重ね合わせる技術を利用することにより、MRIによる病変と高レベルの代謝活動との位置関係から、病変が活性化した癌である可能性が高いことを示すことができます。

全く新しく発達した方法がトラクトグラフィーであり、これは脳の白質内髄液の流動経路を研究する技術です。白質には明確に区別される管があり、それを通して髄液は特定の方向に流れています。腫瘍の出現によりこうした管が障害され、管のないエリアが生じます。管のないエリアを同定し、標準的なMRIの病変と比較することが可能です。治療の効果がみられるにつれ、腫瘍のサイズが縮小し、腫瘍に占められていたエリアに正常のように見える管が回復してきます。トラクトグラフィーの画像は3D操作が可能です。

画像 3



脳の水分の流れを示す拡散テンソル画像（DTI）を使用したトラクトグラフィー

Thomas Schultz

Wikipedia

ゲノム亜型

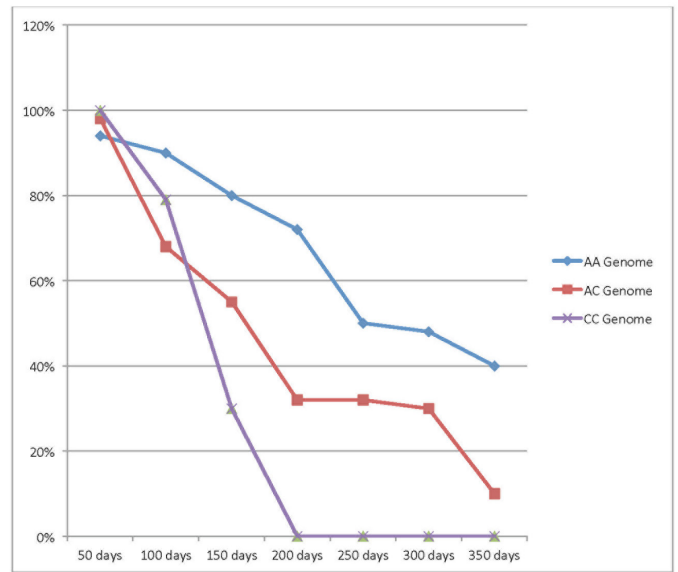
Dr. ジョージ・スレッジが2007年の乳癌に関する研究において言及しているように、癌の内部細胞の行動はダーウィンによる生物の進化における行動に喩えられます。各細胞は環境の進化圧力を被り、生存や繁殖を達成するためにそれに反応します。癌の治療は、古典的な進化の観点で検討しなければなりません。個々の癌細胞は、ゲノムによって拘束されています。つまり、主要なゲノム分類によって癌の各種類が同定されます。こうしたゲノム分類は複雑な体系であり、個々の分子や経路には治療の対象になる応用形があります。環境やゲノムによって、癌腫瘍の細胞が治療に対し、同じように反応するわけではありません。

自然界の生物の種に起きると同様な考え方で、悪性腫瘍における個々の細胞が進化の圧力を受けることを概念化するのは困難ですが、この見方を裏付けする証拠が多数あります。これは、共通ゲノムによる制約は受けるものの、悪性腫瘍の個々の細胞は、化学療法などの外部刺激圧力に適応し、存続するために個々に反応することを意味しています。

ここで、腫瘍の主なゲノム分類つまりゲノム亜型が治療後の生存に与える影響を示したいと思います。腫瘍の主なゲノム亜型はすべての腫瘍においてみられます。図6に示す例は、膵臓癌のゲノム亜型です。膵臓癌は、治療に反応せず、急激に死亡を起こすかもしれない、致死的な腫瘍です。

この例において、癌患者は全員Bevacizumabによる同一の治療を受けていますが、ゲノム亜型により3つのグループに分けられました。当該グループの比較において、生存期間に関する大きな差異をみとめることは難しくありません。図6が示すように、各ゲノム亜型の平均生存はAAで309日、ACでは171日、CCは144日です。ゲノム亜型AAの生存率(中央値)はゲノム亜型CCと比べて、2倍以上長いことがわかります。

図6



Lambrechts, Carmeliet, et al.

図6により、癌による生存期間が腫瘍のゲノム亜型如何で異なることが明らかです。腫瘍のゲノム亜型によって、治療への反応を含み、どのように癌が環境に反応するのかが規定されるので、これは当然のことと言えます。前例は膵臓癌を用いましたが、すべての種類の癌がゲノム亜型による差異を示し、それゆえ治療後の生存期間においてもゲノムに基づく差異があることがわかっています。

引受査定観点では、癌患者の生存が腫瘍の主たるゲノム亜型によって決定されることを明確にすべきです。こうしたゲノム情報は、現在、生検や腫瘍切除後の標準的な病理報告書には含まれていません。しかし、生存予測の相違が顕著であることから、将来はこうしたゲノム情報が病理報告書に含まれる可能性があります。当該情報が病理報告書にみられ始めた時には、こうした点に留意すべきです。

支持組織を対象にした癌治療

支持組織および血管供給が癌の増殖や発達に果たす重要な役割を認識した上で、支持細胞を対象にした癌治療の新しい方法を開発するという考え方がみられます。こうした治療の主な標的は、癌の発達に不可欠となる腫瘍血管による供給システムです。

効果的な抗癌剤が開発されてきましたが、大半は、特定の血管成長因子の単クローン抗体、主にVEGFに基づいています。

こうした治療の適切なタイミングが長い間討議されており、腫瘍が悪性、浸潤性に進行するまでに治療を開始することに関心が集まっています。治療の早期開始の目的は、重篤な悪性浸潤性腫瘍の形成を予防することにあります。癌治療のために抗癌剤を使用した初期の試みは、癌の血管供給破壊の結果、癌細胞破壊率を最大化するという概念に基づいています。つまり、研究文献では「剪定(プルーニング)」と呼ばれている方法です。

血管剪定のアプローチを用いた治療プログラムで明確な成功を収めたものは、癌進行のどの病期においてもまだみられません。問題は、血管新生を刺激し制御する機序の複雑さのように思われます。Dr.スレッジが言及しているように、こうした複雑さは癌固有の特性と組み合わせられています。あらゆる単一の癌細胞は、それぞれが治療や低酸素症などによって起きるストレスに対してばらばらに作用・反応し、血管剪定治療の失敗の原因となります。

現時点ではいくつかの説明が可能です。悪性腫瘍の血管供給は、正常組織の血管供給とは異なることが知られています。自己の成長に対応するため血管成長を刺激しようとして、腫瘍が血管再生に必要である、様々な血管成長因子を急激的に不均衡な量で分泌します。こうした不均衡な血管成長因子が腫瘍血管構造を形成します。その特徴は、内皮結合の不足により大きな血管は漏出性であること、また小血管や毛細血管が相対的に欠乏していることです。その結果、急激に成長している腫瘍部分は相対的に低酸素となり、こうした部位の悪性細胞は、他の

腫瘍細胞に比べて、幹細胞様(未分化)となり、相対的な低酸素に耐えられるようになります。また、こうした細胞は、治療薬が到達しにくくなっています。腫瘍血管の漏出性はまた、悪性細胞が体循環へと入りやすくなり、転移、拡散に有利に働く因子となります。

癌に対する血液供給が「血管剪定」抗癌治療によって劇的に低下した時に、何が起きているかを可視化するのは難しいことではありません。多数の悪性細胞が死滅しますが、低酸素症を生き延びることができ、化学療法が到達しにくく、死滅したあるいは死滅しつつある周辺の腫瘍細胞から解放された腫瘍細胞の方が、より悪性の(分化していない)腫瘍となります。これらは転移を起こしやすい細胞であり、望ましい治療結果となりません。それゆえ、「血管剪定」のための抗癌剤は主要な癌治療としてではなく、従来型の薬剤の補助的な治療として利用されてきました。このように組合せた方法はある程度成功を収めています。

現在、腫瘍の血管供給に関する「血管系の正常化」という考えに基づいた別の治療法がテストされています。これは、治療の一部として、バランスを取った血管増殖刺激因子と拮抗因子の供給により達成されます。この方法により腫瘍への血液灌流を高めることが期待されています。それゆえ、転移を起こしにくい、低分化でない悪性細胞に有利に働き、化学治療薬が腫瘍全体に到達しやすくなります。この方法では、大量の癌細胞の破壊を目標としておらず、望ましい結果としては、転移や癌の拡がりの可能性を低減し、より治療しやすい癌細胞を、安定的に破壊していくことです。これは非常に有望な方法です。前述の二つの治療方法と癌腫瘍の通常状態との比較を示した、次のページの表をご参照ください。



祝 受賞!

RGA米国部門のヴァイス・プレジデント&メディカル・ディレクター、Dr.ロバート・コーテスが米国保険医学会総会において、同学会への貢献を称えられ、本年度の「会長賞」を受賞しました。

血管剪定	癌	血管正常化
化学療法の状態として用いられる抗血管新生治療	通常の腫瘍の状態	血管増殖因子製剤と他の化学療法薬の組合せを調整する
対象：低酸素症による癌細胞の最大限の破壊		対象：腫瘍への適切な循環の回復
極度な血液供給低下を起こし、腫瘍には大きな血管はほとんど残さない	直径の大きな血管による血液供給の不足、および腫瘍全体に対する不適切な血液供給	腫瘍のすべてのエリアに対して適切な血液供給を回復させ、血管の外見は正常に見える
治療の目標：癌細胞の最大限の破壊。わずかに残る悪性細胞は非常に未分化で、転移を起こしやすく、化学療法に耐性がある。	腫瘍細胞に対する様々な血液供給。低酸素症のエリアにあり、より未分化な腫瘍細胞を生む。一方、適切な酸素供給を受け、正常組織のように作用する腫瘍細胞もあり、こうした場合は化学療法の影響を受けやすい	治療の目標：腫瘍への血液供給は正常化され、腫瘍細胞の分化を高め、転移を起こしにくくする。酸素供給の改善した腫瘍細胞は化学療法が到達しやすくなり、感受性も高まる。転移拡散のリスクが低く、腫瘍細胞を徐々に安定的に破壊することは、好ましい治療成果である
化学療法：残存腫瘍細胞への到達は非常に困難であり、化学療法への耐性を増す		化学療法：残存腫瘍細胞への到達が容易であり、化学療法への感受性を維持する
残存悪性細胞は、他の腫瘍細胞と堅固に結合しておらず、血管供給を通じて自由に移動可能になり転移を起こす		血管供給が正常な状態で維持されている限り、腫瘍細胞の移動性は低下し、転移を起こしにくくする
剪定は、低酸素症により、最も迅速に悪性細胞を破壊することに焦点があり、転移拡散リスクの増加、究極的には治療が失敗に終わる可能性がある		血管正常化は、他の化学療法薬に対する腫瘍細胞の到達、感受性の維持に焦点をあてる。徐々に、安定的な悪性細胞の破壊方法であり、転移リスクを最小限に抑え、最終的には「血管剪定」法よりも成功する

患者が耐えられる限り、化学療法薬の最大投与量を利用する方法に基づく、従来の癌の化学療法は、同じ化学療法薬で投与量を減少させ、頻度を増加させた方法（メトロノーム療法）よりも結果が悪いことが多数の研究所において確認されています。化学療法実施に関するこの方法はメトロノーム療法と呼ばれていますが、この治療は、副作用が少なく、化学療法に対する耐性が良好であるだけでなく、癌自体の治療が成功する可能性が増加します。この方法では、従来の方法に比べて、悪性細胞を低レベルで安定した速度で破壊し、癌の支持間質組織や血管供給を死滅させ、治療に対する反応を向上させます。

転移

転移性拡散は最も多い癌の死亡原因です。それゆえ、患者の生存を最大化するためには、転移性拡散を予防しなければなりません。癌転移のプロセスは継続的ですが、原発腫瘍の状態や治療への反応如何により、疾患の経過における進行の速度は異なります。

転移プロセス自体は極めて非効率的なものです。血液循環に到達した悪性細胞や細胞群1万個のうち、一つだけが転移に成功すると算定されています。

転移病巣を形成するために、悪性細胞や細胞群は、以下の通り、多くの固有の段階を通過しなければなりません。

1. 他腫瘍細胞との結合からの解放
悪性細胞は移動可能になり、腫瘍から独立する
2. 血管内への侵入
血液循環やリンパの流れに入るための血管壁への侵入。腫瘍血管に固有の漏出性が一助となる
3. 遠隔部位の血管壁への固着
4. 血管外への移行
(堅固な内皮結合がみられる) 正常な血管壁を
通って周辺組織へ侵入
5. 遠隔部位で、活発に浸潤する腫瘍へと増殖
これには新しい器官の支持間質組織の基質を選択すること、および腫瘍のための新しい血管構造の発達を刺激することを必要とする

以上の各段階で、当該段階に到達した大多数の悪性細胞の死滅あるいは不活化がみられます。非常に限定的な数の細胞や細胞群のみが生存し、存続可能な転移を実現させます。すべての悪性細胞が転移できるわけではありません。未分化の(幹細胞様の)細胞のみが転移可能となります。

悪性細胞群、特に支持間質組織を持つ場合は、単一細胞に比べて、転移に成功する傾向にあります。さらに、種類を問わず、あるいは個々の悪性細胞か、悪性細胞群と間質細胞かにかかわらず、血管壁、特に堅固な内皮結合を持つ正常な血管壁に固着するためには、悪性細胞やその細胞群は血小板に囲まれていなければなりません。血小板群がなければ、悪性細胞や細胞群は遠隔血管に固着、侵入し、転移することができません。プロセスが完

了し、新しい活性化した浸潤腫瘍病巣が形成されると、増殖と拡散の新しいサイクルが開始します。

癌治療の新しい目標

癌の生物学について新知識が得られたことで、新しい治療体系が生まれています。例えば、いくつかの種類の間では、化学療法に反応し、急速に抵抗力を持つようになることが知られています。これは、ゲノムの活性化と抵抗を引き起こす因子の産生によるもので、細菌のように、突然変異によって起こるわけではありません。一つの化学療法薬に抵抗力を持つ一方で、他の薬剤に対する感受性が高まるかもしれません。腫瘍の悪性度を低く保ち、転移を防ぐ治療と同様に、腫瘍への化学療法の到達を促進する療法が支持されていくはずで

血液や体液由来のバイオマーカー、および血流から得た限定的な量の腫瘍細胞は、治療変更の必要性の判断に用いられるかもしれません。本質的に、癌治療成功の最大のチャンスは、極度に有効な化学療法薬を開発することではなく、個々にオーダーメイドされた治療にあるという段階に到達しようとしています。

個々にオーダーメイドされた治療は、化学療法薬への癌の感受性をテストする能力、または最適な用法(少量で頻繁な投与がより好ましい)による化学療法薬の組合せに、影響を受けます。オーダーメイドされた治療は、癌細胞の治療への反応における変化に対応して、頻繁に変えなければなりません。そのため患者に対する継続的な経過観察やテストが必要であり、癌の転移性を最低限に抑えるために最善の努力を尽くさなければなりません。この種の治療は非常にコストが高く、裕福な個人にしか利用されない傾向にあります。このような目標の達成に必要な薬剤のいくつかは、まだ実験段階にあります。この種の治療法では、治療的介入に対する癌細胞の反応に対応して、治療プロトコールがほとんど無限大となるため、規制当局から承認を得ることはできないかもしれません。それゆえ、この種の治療を行う医療機関は、主流ではなく、実験的とみなされるかもしれません。しかし、癌治療の成功の可能性は、この主の治療方法を用いることによって最大化されます。癌の感受性検査の技術や装置の開発に多数の会社が努力を傾注しています。

結論および保険への影響

本記事において説明した研究の多く、特に尿バイオマーカーは、規制当局の認可を得るまでには長い道のりが予想されます。尿バイオマーカーの保険業界に与える影響だけが生命保険の引受査定においては重要であるのかもしれませんが。新しいツールによって、PSA値上昇の査定の難しさを解決し、MRIにおいて増殖した腫瘍の残存小病巣がみられる困難な評価を明確にし、連続マンモグラフィを要する線維嚢胞性・線維結節性疾患のある多くの女性申込者を迅速に査定できるようになる可能性があります。本記事における、活性化した癌の検知に対する尿バイオマーカーの利用に関する考察は、RGAの会社としての公式な見解というわけではないことをご理解ください。

転移や拡散に関する考察、および新しい治療方法は、オーダーメイドされた癌治療を現在あるいは将来受けようとする、生命保険高額契約の申込者の場合では、特に重要になる可能性があります。こうした申込者は、非常に悪化した癌の病歴を有しながら、驚くほど治療成果が良好である場合、実験段階の治療を海外で受けていたのかもしれません。

このような申込の評価は困難ですが、将来は誰もが対応しなければならない日が来るかもしれず、備えておく必要があります。

最後に、評価に慣れてきた標準的なMRI検査に加えて、特定の場合に用いられる新しいMRI画像検査データの入手、その評価を開始する可能性が高まっています。保険業界として、こうした最新動向や保険ビジネスへの影響を認識しておかなければなりません。 ■

参考文献

1. 当考察は、主に以下の会議を参考情報として利用しています。

Jain, R.K., Director, "Critical issues in tumor microenvironment, angiogenesis, and metastasis, from bench to bedside" (September 27 to 30, 2010). Harvard Medical School, Department of Continuing Medical Education and Massachusetts General Hospital, Boston, MA

当考察において引用した発表内容は以下の通りです。

Carmeliet, P., vascular growth, genomics
Fidler, I.J., metastasis
Jain, R.K., tumor microenvironment
Moses, M.A., urinary biomarkers
Sledge, G.W., "evolutionary" forces in cancer
Sorensen, A.G., imaging
Weinberg, R.A., metronomic therapy

2. 当考察において用いた参考文献は以下の通りです。

Batchelor, T.T., et. al., *Cancer Research*. 11:83-95, 2007.

Fernandez, C.A., et. al., *Clinical Cancer Research*. 11:5390, 2005.

Jain, R.K. *Scientific American*. January, 2008.

Moses, M.A. et. al., "The regulation of tumor angiogenesis." *From the Angiogenic Switch to Tumor Progression*. Bignold, L.P. Volume Editor. *Cancer Cell Structures, Carcinogenesis, and Tumor Pathogenesis*, EXS 96:223-268, 2005.

Moses, M.A., et. al., *Cancer Research*. 58:1396, 1998.

Sledge, G.W. "The evolution of targeted biological therapies." *The Breast*. :S1-S3, 2007.

Smith, E., et. al., *Neurosurgery*. 60:E1148-49, 2007.

Smith E., et. al., *Clinical Cancer Research*. 14(8):2378-86, 2008.

Yan, L., et. al., *J. Biol. Chemistry*. 276:37258-65, 2001.



Oscar A. Cartaya M.D., M.P.H., M.S., D.B.I.M.
ocartaya@rgare.com

Dr.オスカー・カルタヤは、RGAリインシュアランスカンパニーのヴァイス・プレジデント&メディカル・ディレクターであり、米国部門の引受・支払査定への専門的なアドバイスをトレーニングの提供を責務としています。米国保険医学会の会員であり、カナダ生命保険医長協会および米国中西部医長協会のメンバーでもあります。

心不全に関する考察

Dr. Paul Davis FRACP

Chief Regional Medical Director, Asia Pacific
RGA International Corporation

心不全に関する考察

- 心不全とは何か？
- 診断や評価はどのように行われるのか？
- 死亡リスクに関する留意点は何か？

慢性うっ血性心不全は、死亡や障害の主な原因の一つです。心室機能障害に対する理解や治療が顕著に進歩しているにもかかわらず、依然として主要な健康問題の一つになっています。

心不全の死亡率は、大半の癌の死亡率を上回り、年間20%にもおよんでいます。¹治療に対する反応が不良な重症症候性心不全の年間死亡率は40%です。全体では、4年で50%の患者が死亡しています。²心不全の有病率は、2~3%であり、発生率は上昇し続けています。

心不全患者の大多数は高齢者であり、有病率は70~80歳以上の高齢者では約10~20%まで急激に上昇します。²

年齢調整発生率は、男性3.8:1000、女性2.9:1000であり、65歳超では10:1000に近づいています。^{4,5}

生涯に心不全を発症するリスクは、10%から20%です。¹²

心不全は、若年では女性よりも男性において多くみられ、当該年齢層において虚血性心疾患の有病率が男性の方が高いことを反映しています。高齢者では性別を問わず有病率は同程度になります。²

心不全診断後の年齢調整死亡率は、女性よりも男性の方が高まります（男性は女性の1.33倍）。⁵

人口の高齢化、心筋梗塞のようなイベントにおける生存率の上昇、肥満や糖尿病など心不全危険因子の割合の増加、診断技術の向上、および心不全の治療の改善によって、心不全の有病率や心不全による入院は増加しています。

心不全は、65歳超では入院の原因の第1位であり、病床を占める患者の約10%に症状がみられると言われていいます。⁵

過去10年間に於いて、米国では心不全の入院が160%増加しました。心不全による入院後の死亡率は2年で30~40%であり、10年では70~80%まで上昇します。

多くの国において過去15年間に心不全診断後の生存率が上昇したにもかかわらず、高い死亡率は変わっていません。^{3,4,5}

2009年の米国の死亡数では、心不全は約28万4000人を占めています。一方、肺癌は16万人、乳癌4万1000人、前立腺癌では3万人です。

過去数十年の間、多くの心不全の定義が提案されてきましたが、浮腫や肺うっ血があること、および活動能力の低下や息切れがみられることに焦点があてられています。

心不全は次の3つのパラメーターによって定義される臨床症候群として理解するとよいでしょう。

- 息切れや下腿浮腫などの心不全の症状
- 肺うっ血や静脈拡張などの心不全の臨床兆候
- 心臓の器質的、機能的異常に関する診察や画像検査による客観的な証拠

臨床的な心不全は、心不全の発症につながる危険因子の発現によって始まる病態の終末像です。時間の経過と共に、こうした多様な危険因子が器質的心疾患の発症につながり、最終的には心拍出量低下やそれに伴う症状や兆候がみられる心機能低下を誘発します。

心不全の発症に関する主な危険因子

- 年齢
- 高血圧
- 虚血性心疾患
- 糖尿病
- 肥満
- 睡眠時無呼吸
- アルコール、ウイルス、および化学療法により誘発された心毒性
- 腎不全
- 心臓弁膜症
- 喫煙
- 遺伝性素因 – 遺伝性心筋症

機能低下の解剖学的、器質的原因

- 左室肥大
- 心房細動およびその他の頻脈性不整脈
- 伝導障害
- 広範な虚血による機能損失
- 心筋梗塞および心毒性物質による筋力喪失
- 進行性心臓弁膜症
- 慢性的な圧負荷および容量負荷の悪化

心不全の病期は心臓の構造および機能に基づき分類される

Stage A

- 心不全の危険因子
- 器質的心疾患がない
- 心不全の兆候や症状がない

Stage B

- 危険因子を原因とした器質的心疾患
- 心不全の兆候や症状がない

Stage C

- 危険因子を原因とした器質的心疾患
- 心不全の兆候や症状がある

Stage D

- 器質的心疾患の進行
- 最大限の治療にもかかわらず、心不全の重篤な兆候や症状がある

地域ベースのデータは限定的であるため、こうした基準に基づく心不全の報告数は実際よりも下回っています。国民集団のデータは保険医学や正確な危険選択にとって重要です。

2004年にオルムステッド郡（米国ミネソタ州）において行われた、一般集団ベースのロチェスター疫学プロジェクトでは、心不全の危険因子の割合および死亡率予測

値が報告されています。⁵ 調査期間である1979～2000年において、心不全の発生率は男女共に上昇しています。

心不全の発生率は、年齢および冠動脈疾患、心筋梗塞、心臓弁膜症、および従来の心血管疾患危険因子の有病率と顕著な相関関係があります。心不全の発生率が上昇したにもかかわらず、心不全の死亡率は減少しました。

心不全の病期によるコホートの死亡率分析が2007年に行われました。⁶

- Stage A - 危険率 1.6
- Stage B - 危険率 1.8
- Stage C - 危険率 8.7 (重症度により7.3～15.0)
- Stage D - 危険率 31.5

こうした死亡率データは、心不全の危険因子を有する申込者 (Stage A) や器質的心疾患を有する申込者 (Stage B) に対する超過死亡率の一般的な査定ガイドラインと整合的です。

症候性心不全がみられる申込者 (Stage C および D) は、超過死亡率により謝絶体にする必要があります。

またこの分析では、心不全の年齢別各病期有病率が報告されています。引受査定観点では、こうした地域ベースの研究結果は重要です。

心疾患や心不全のみられない集団では、加齢に関連した、心不全の危険因子の有病率が高まります。⁶

- 45～54歳 - 27.9%
- 55～64歳 - 25.1%
- 65～74歳 - 18.3%
- 75歳以上 - 12.3%

顕性器質的疾患がみられるようになるため、単一の危険因子の有病率は加齢と共に減少します。

臨床的心不全のみられない集団では、加齢に関連した、器質的心疾患の高い有病率がみられます。⁶

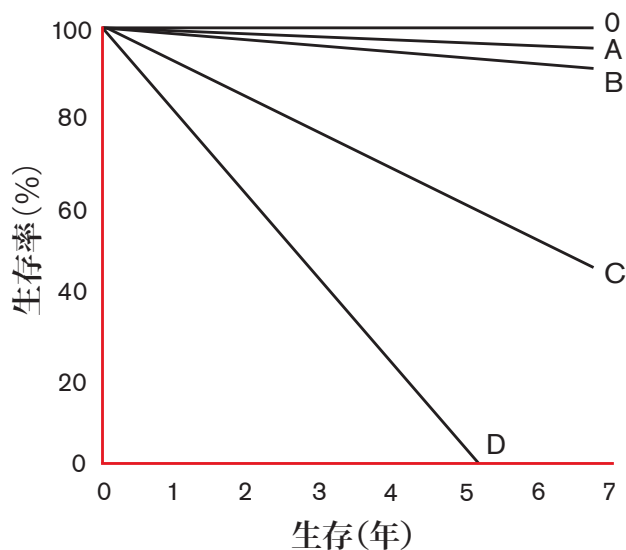
- 45～54歳 - 23.0%
- 55～64歳 - 32.3%
- 65～74歳 - 46.2%
- 75歳以上 - 39.0%

顕性症候性心不全の有病率は高齢者では劇的に増加します。⁶

- 45～54歳 - 2.2%
- 55～64歳 - 6.6%
- 65～74歳 - 14.6%
- 75歳以上 - 39.4%

心不全の病因は必ずしも特定されていませんが、年齢、虚血性心疾患、心筋梗塞を伴う虚血性心疾患、高血圧、糖尿病、肥満、およびアルコールが大半の地域において心不全の主な原因です。

病期別生存曲線は、一般的な引受査定のアプローチと整合的です。



様々な研究において、個々の危険因子別に心不全リスクの大きさを予測することが試行されました。

- 糖尿病は心不全リスクを200～500%増加させる
- 糖尿病患者では、HbA1cが1%上昇することにより心不全による死亡や入院が12%増加する

- 肥満では、BMIの単位が一つ増すにつれ、心不全の発生率が約7%増加する
- 40～70歳における心筋梗塞の後、5年後に症候性心不全となるリスクは10%となる
- 70歳超における心筋梗塞の後、5年後に症候性心不全となるリスクは25%となる
- 高血圧は心不全リスクを200～300%増加させる
- 閉塞性睡眠時無呼吸では、心不全リスクが240%増加する
- 喫煙は心不全リスクを150%増加させる

心不全の評価

心不全の病期の定義に加えて、ニューヨーク心臓協会 (NYHA) によって、症状に基づく心不全の重症度分類が策定されてきました。大半の場合、この重症度分類が保険ビジネスにおける生前給付金の定義の基盤を成しています。

NYHA I度

- 症状はなく、通常の行動は制限されない

NYHA II度

- 中等度あるいは通常の行動により症状がある

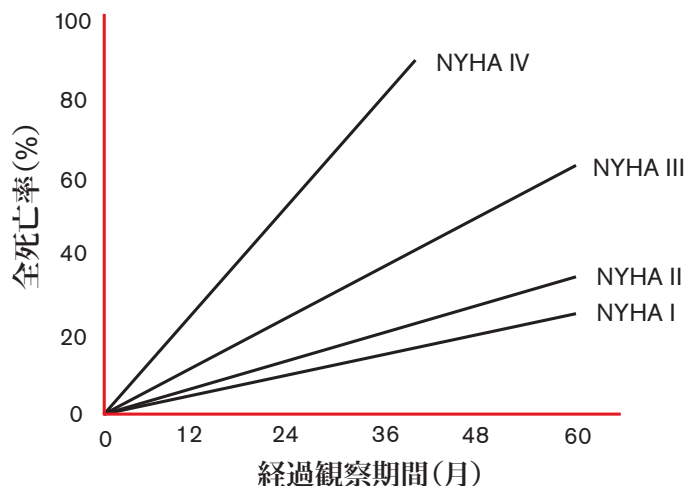
NYHA III度

- 軽度の行動により症状があり、安静時は無症状

NYHA IV度

- 安静時においても症状がある

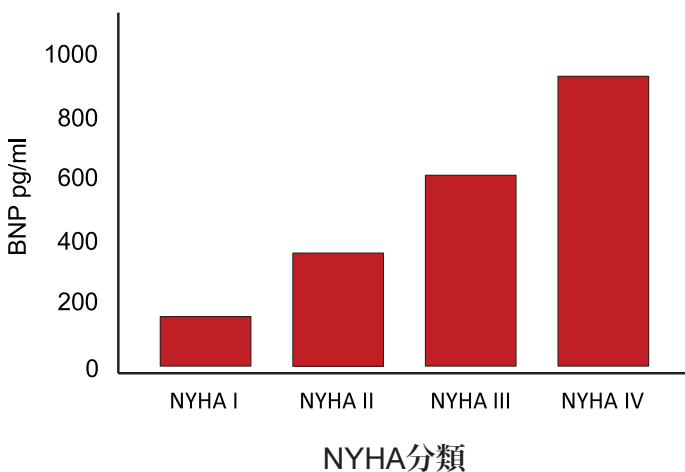
この分類は予後の予測において重要であり、超過死亡率と整合性があり得ますが、おおむね主観的な分類体系です。⁷



この分類の適切性は証明されていますが、NYHA分類と心機能不全の客観的な測定方法を連動させることにメリットがあることは確かです。

画像検査（エコー、心臓CT、心臓MRIなど）に加えて、心不全の重症度に関する情報が得られる血液中バイオマーカーが、心不全治療のエンドポイントの評価に有効です。こうしたバイオマーカーには、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体（ProBNP）、および脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）があります。このようなナトリウム利尿ペプチドは心筋により分泌され、心不全において重篤度と相関して上昇します。診断・治療目的の臨床診療への利用が増加した結果、こうしたホルモンの情報は次第に入手可能になっています。

分散や重複は顕著であるものの、ナトリウム利尿ペプチドの測定値はNYHA分類と同等とみなされます。^{8,9}



BNP値は年齢、その他の要因により異なりますが、すべての病期の心不全に関して有益な情報を与えてくれます。

保険医学において最も価値のある画像検査方法は依然として心エコー図です。心臓の解剖および機能の評価する画像診断方法として最もコスト効果や利用性が高く、正しい死亡リスクのデータが得られます。左室機能不全の駆出率はANP、ProBNP、およびBNPによってモニターされます。

心不全の評価方法としてエコーの利用を理解するためには、収縮不全および拡張不全の概念を知らなければなりません。今日、心臓の収縮（収縮機能）および心臓

の充満（拡張機能）は共にエネルギーに依存したプロセスであると認識されています。心機能の拡張期は単に受動的な弛緩ではなく、肥大、浸潤過程、および虚血を含む、心筋の疾患によって障害が起き得る能動的なプロセスです。

心臓は収縮期と拡張期の両方で機能低下を起こすことがあります。収縮不全は心エコーで駆出率の低下がみられます。拡張障害では、左室駆出率は正常または正常下限に保たれていますが、左室充満に関するパラメーターの低下がみられます。

拡張機能障害は、次第に心不全の重要な原因と認識されるようになり、心不全の約50%にみられます。エコー検査の報告数も徐々に増加しています。収縮不全と拡張不全の両方が存在することもよくみられます。

収縮不全は、拡張不全（典型的には50-70歳）に比べて、若年で発症しやすく、一般にアルコール、ウイルス、および心毒性物質によって誘発された心筋の不全または損傷によって起こります。このような状態は、拡張型心筋症と呼ばれ、一般にX線検査により心臓の拡大がみられます。左室機能不全の重症度と死亡率、および臨床的心不全発症の可能性には相関関係があります。

拡張不全は、高齢者に多い傾向があります。胸部X線検査では心臓は正常なサイズであり、駆出率は正常レベルに保たれています。女性高齢者の有病率が最も高く、左心肥大や高血圧がよくみられる素因です。厚さが増した心室壁の硬直が原因で、心臓の充満が損なわれ、その後、肺うっ血を発症します。左心肥大は加齢により増加し、左心室重量は20歳から70歳までに約15%増加します。

収縮不全では、左室駆出率が40~45%未満に低下した場合、超過死亡率がみとめられます。¹駆出率が30~35%未満に低下した場合には、顕著な超過死亡率が伴います。こうした集団では、心臓突然死の発生を軽減する目的で植え込み型除細動器による治療がしばしば試みられます。こうした収縮不全の死亡リスクは、査定標準では心筋梗塞や心筋症などの疾患において反映されています。

収縮不全に伴う死亡リスクに加えて、駆出率の低下と臨床的心不全の発症には直接的な相関関係もあります。これは、心筋梗塞後で証明されています。¹⁰

駆出率の低下とナトリウム利尿ペプチドの測定値には相関関係があるため、この二つのパラメーターは申込者や保険金請求者の査定に関して有益で補完的な情報を与えてくれます。¹³

拡張不全においても、超過死亡率がみられます。左室収縮性が保持された心不全（HFPEF）と左室収縮性が低下した心不全（HFREF）の死亡率は類似しています。

心不全発症後の5年死亡率は約70%です。¹⁴拡張不全と比べて、収縮不全の方が超過死亡率は高まります。これはおそらく、収縮不全の有病率が若年者で高く、拡張不全の有病率は高齢者の方が高いことを反映しています。

心不全の引受査定

顕性症候性心不全の罹患率・死亡率により、通常は申込者を謝絶体にするようになります。

心不全の病歴のある申込者は、保守的に、そして誘因に関して評価を行うべきです。

直接的に明らかではないかもしれませんが、心不全発症の危険因子として知られている疾患の超過死亡率を通して、引受査定のプロセスには、常に、心不全リスクの評価が関与してきました。糖尿病、高血圧、虚血性心疾患、肥満、心臓弁膜症などの危険因子に対して、超過死亡率が適用されます。また、そうしたレーティングの対象である既往リスクの結果発症する、実際の心臓の器質的、機能的異常に対しても超過死亡率が適用されます。これには、左室肥大、心筋梗塞、心房細動などの不整脈、および左脚ブロックなどの伝導障害があります。

収縮不全の引受査定

症候性収縮不全および駆出率が悪化した申込者は明確な謝絶体です。

収縮不全は、駆出率が一定期間安定しており、悪化する進行性のリスクがない申込の場合のみ、評価検討の対象になります。

駆出率が40～45%超と安定しており、病因が非虚血性である場合が最良のリスクです。一方、駆出率が40～45%未満であり糖尿病や心筋梗塞の病歴のある場合は、最悪のリスクになります。

収縮不全の申込者に関しては、次のようなパラメーターについて評価すべきです。

- 年齢
- 病因
- 残存および関連する危険因子
- NYHA分類に基づく心機能
- 画像検査に基づく重篤度
- BNPおよびProBNPなどのバイオマーカーに基づく重篤度

拡張期心不全の引受査定

顕性症候性拡張不全の申込は謝絶体になります。エコー検査により報告された拡張不全は、異常を示すパラメーターの原因と共に評価すべきです。拡張不全の超過死亡率は年間約4～8%です。引受査定において、エコーで拡張障害が同定された場合は、高血圧や左室肥大などの疾患を評価する際、こうした超過死亡率を考慮すべきです。

引受査定において、心電図上の左室肥大は拡張障害の可能性を示しており、そのように査定すべきです。

明確な原因は見当たらないながらも、心エコーで拡張障害のみが報告される件数が徐々に増加しています。心エコーによる拡張障害のみの場合、特に高齢者で心不全の病歴がなく心不全発症のリスクがない場合、通常は超過死亡率を適用せずに評価されます。

心不全の支払査定

心不全の生前給付金の支払査定は最も困難です。特定疾病保険や短期・長期就業不能保険は、各国による多様な定義に基づいて査定されていますが、障害のNYHA分類によって評価しなければならないことがよくあります。

支払査定は心不全の原因に関して行われ、客観的に重篤度を測定したデータを入力しない限り、支払を承認すべきではありません。保険金請求上の症状の重篤度が客観的に重篤度を測定したデータと一致している場合、査定が最も容易です。また、職業は重要な留意点です。

心不全の患者において、症状の重篤度と駆出率予測値が真に乖離していることがあることは、よく知られていますが、支払査定では困難な課題になっています。このような状況ではBNPが有用です。

専門医の診断書を扱う必要があり、第三者機関の専門医の意見を求めることもよく行われています。専門医により最善の治療が行われているにもかかわらず、就業不能状態のままである場合に限り、給付金の支払を承認することが肝要です。

現代の治療方法には、心機能、心不全の症状、および死亡率を改善する効果があります。ウイルス性心筋症やアルコール性心筋症などの心不全の原因は可逆的です。

改善する可能性がなく、「診断時の」心不全が今後も変化しないという明確な証拠がない限り、治療が数カ月実施され、ある時点以降の機能の改善について記述がなされてから、生前給付の支払を承認することが推奨されます。 ■

参考文献

1. Predictors of mortality & morbidity in patients with chronic heart failure.
Pocock SJ *European Heart Journal* 2006 27 65-67
2. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.
European Heart Journal 2008 29 2388-2442
3. Heart failure incidence and survival (ARIC study).
Loehr LR *American Journal Cardiology* 2008 101 1016-1022
4. Heart failure.
Jessup M *NEJM* 2003 348 20 2007-2017
5. Trends in heart failure incidence and survival in a community based population.
Roger VL *JAMA* 2004 292 3 344-350
6. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages
Ammar KA *Circulation* 2007 115 1563-1570
7. NYHA classes and mortality in heart failure with preserved ejection fraction.
Ahmed Ali *American Heart Journal* 2006 151 444-450
8. The evolving role of nesiritide: Natriuretic peptides
Zineh I *Pharmacotherapy* 2003 23 10 1266-1280
9. B type natriuretic peptide: a review
Cardarelli R *Journal American Practice* 2003 16 327-333
10. Prognostic implications of echocardiography in advanced heart failure
Thoran V *Current Opinion in Cardiology* 2004 19 238-249
11. Relationship of disease pathogenesis & risk factors for HF with preserved or reduced ejection fraction.
Lee DS *Circulation* 2009 119 3070-3077
12. Guidelines for the prevention detection & management of chronic heart failure 2006
Krum H *MJA* 2006 185 10\
13. NP for Assessment of Cardiac Function in Stable Ischaemic Heart Disease. M Richards *JACC* 2006 47 52-60



Dr. Paul Davis FRACP
pdavis@rgare.com

Dr. ポール・デイビスは、心臓専門臨床医であり、オーストラリアのシドニーでRGAインターナショナル・コーポレーションのメディカル・ディレクターを務めています。引受・支払査定への専門的アドバイス、トレーニング、医学研究、および商品開発を責務としています。デイビスは、医師の専門団体である王立オーストラリア医学校の正会員であり、オーストラリアおよびニュージーランド循環器学会、オーストラリア医師会、米国保険医学会、およびオーストラリア生命保険引受・支払査定協会のメンバーでもあります。

えうご期待

えうご期待

Longer Life Foundationは、RGAとワシントン大学医学部（ミズーリ州セントルイス）が協賛する非営利団体であり、健康増進、および長寿や健康状態の予測に役立つリサーチへの資金提供を目的として設立されました。同財団の使命は、長寿化や生活の質の向上につながる研究を援助し、疾患予後規定の方法の改善を模索することにあります。これは、国民の健康推進にも保険会社にも有益です。



過去10年間、同財団は54件に上るリサーチに資金を提供し、38件は専門家によって検証され、医学学術誌に発表されました。このように資金援助した研究はすべて国民の健康推進や保険業界に何らかの点で貢献していますが、特に保険業界の関心の高い研究成果を成し遂げたものがあります。アクチュアリー、アンダーライター、医長にとって特に重要な研究を下記の通りご紹介いたします。

- 長寿—退化プロセスの減速化、および長寿延長を目的とした、遺伝子および加齢プロセスの機序の研究
- カロリー制限—人体や長寿に対するカロリー制限の影響評価を目的とした、「最適栄養によるカロリー制限」と呼ばれる厳格な食事療法に従う自主的集団の研究
- 肥満—小児や成人の食事や肥満に関連してインターネットで提供される国際的な治療法の効果に関する、学際的な研究チームによる調査、および体格に伴うリスク評価における胴囲の重要性

- 冠動脈性心疾患—血管に供給される血流速度、および心筋の動きを計測することで血管閉塞や機能を診断するために音波を用いた、糖尿病患者の冠動脈疾患を検知する新しい方法の開発
- 高齢者の認知機能—認知機能低下や認知症を検知するための質問票の開発、および認知機能維持と身体活動の関係の研究
- ゲノム研究—疾患の予後予測の向上、および治療の個別対応化を目的とした疾患の遺伝的基盤やゲノム学の利用に関する研究
- 癌—癌のスクリーニング検査に関連した研究（すなわち、リンパ節サンプルにおいて報告される虚偽性症例10%の低減を目的とした、新しいテストの開発、他の疾患つまり併存疾患が癌の生存に与える影響を表した癌生存曲線図表の開発、腎臓癌の存在を示唆する分子を検知するバイオマーカーを用いた、シンプルで非浸潤性尿検査の開発、子宮癌患者の治療成果を予測する遺伝子マーカーの同定）

Longer Life Foundationの詳細な情報については、同財団のホームページwww.longerlife.orgをご参照ください。

ご質問は、同財団の理事を務めるRGAインターナショナル・コーポレーション、ヴァイス・プレジデント&メディカル・ディレクター、Dr.フィリップ・スモーリーまでお問い合わせください。

Phillip Smalley M.D., FRCPC

Managing Director

Longer Life Foundation:

A RGA/Washington University Partnership

psmalley@rgare.com



本誌は、ReFlections (RGA's Medical Underwriting Newsletter) の日本語版です。

© 2012, RGA Reinsurance Company

無断複写・転載を禁じます。RGAは、本誌において提供される情報の正確性を確保するために相応の努力を払うものとし、いかなる不正確な記述や脱落があろうとも、これによる一切の責任を負いません。

RGAリインシュアランス カンパニー日本支店

〒107-6241 東京都港区赤坂9丁目7番1号 ミッドタウンタワー41F

TEL 03-3479-7191 (代表)

URL <http://www.rgare.com/>

© 2012, RGA Reinsurance Company. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form without the prior permission of the publisher.

For requests to reproduce in part or entirely, please contact: publications@rgare.com

RGA has made all reasonable efforts to ensure that the information provided in this publication is accurate at the time of inclusion and accepts no liability for any inaccuracies or omissions.



The security of experience. The power of innovation.