

厚生労働科学研究費補助金

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした
性差を考慮した生活習慣病対策の研究

平成 20 年度～22 年度 総合研究報告書

主任研究者 天 野 恵 子

平成 23 年 (2011 年) 3 月

女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした
性差を考慮した生活習慣病対策の研究

平成 20 年度～22 年度 総合研究報告書

目次

総合研究報告

女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした性差を考慮した生活習慣病対策 の研究	天野恵子-----	1
--	-----------	---

参考)	平成 20 年度	総括研究報告書-----	
	平成 21 年度	総括研究報告書-----	
	平成 22 年度	総括研究報告書-----	
	平成 22 年度	総括研究報告別冊-----	

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
総合研究報告書

女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした性差を考慮した生活習慣病対策の研究

主任研究者 天野 恵子 千葉県衛生研究所 嘱託

研究要旨

生活習慣病の発症・進展における性差を明らかにし、性差を考慮した生活習慣病予防を可能とするため、性差に関する国内外の既知のエビデンスの集約と千葉県「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」において収集したデータの二次解析を中心として研究を進めた。千葉県「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」において収集したデータの二次解析からは、千葉県が平成15年度から実施した「健康増進および疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業」のデータを二次利用し、循環器疾患危険因子を中心に性・年齢階級別に5年間の変化及び年齢階級別の値を比較検討した。その結果、年齢階級別の値、5年間の変化に明白な男女差が認められた。また、平成19年度の約40万件のデータを用いて、メタボリックシンドロームの危険因子保有状況を性・年齢階級別に比較検討した。その結果、肥満者にリスク保有数が多く、男女で保有数に差はあるが、その差は高齢になると小さくなることが明らかになった。「おたっしや調査」からは、肥満と食事の洋風化が60歳以下の集団で日常化していることがうかがわれた。現在のBMIに、早食い、5年間のBMI変化が正に関連したことは、早食いが肥満をもたらしている可能性を示唆していた。「県民健康基礎調査」からも肥満者では、早食いで、運動が不足しており、栄養成分表示への関心が低いことが明らかになった。喫煙の健康影響については、肺がんなど呼吸器への影響は多くの人々が理解していたが、脳卒中や心筋梗塞など生活習慣病との関連は知っている割合は50%前後であり、生活習慣病と喫煙に関しての知識の普及が必要と考えられた。平成22年度に行った「特定健診データ収集、分析・評価事業」の平成20年度特定健診データ（男性166,648件、女性239,273件）解析からは、腹囲は、男性では脳卒中、心疾患の既往とは有意な関連がなかったが、女性では脳卒中において95cm以上であることは脳卒中の既往のリスクとなっていた。喫煙は男性のみ脳卒中、心疾患の既往と関連していた。高血圧、糖尿病、脂質異常のリスク保有と脳卒中、心疾患の既往との関連では、男女とも脳卒中には高血圧が最大のリスクであることが明らかになった。リスクの組み合わせでは、脳卒中よりも心疾患の方がリスク保有数との関連は明白であった。男女で比べると、男性は女性よりもリスク保有数が増えると心疾患既往リスクが高くなっており、男女で危険因子の疾患発症への寄与の強さが異なることが考えられた。脳卒中や心疾患の既往の有無と生活習慣病危険因子の関連を横断的に検討することにより、その性差等が明らかになったことは、性差に基づく生活習慣病予防対策を検討するための一助になると考えられる。「健康生活コーディネート事業」からは、千葉県内12団体で平成16年10月から平成21年9月までの間に行われた9ヶ月間における運動教室参加者2031名（男性527名、女性1504名）を対象として介入時、中間（3ヶ月後）および介入後（9ヶ月後）での参加者の教室参加継続率、体組成関連（体重、BMI、体脂肪率、筋肉率）の変化およびプログラム実施状況（一日当たりの平均総歩数・しっかり歩数および筋トレ実施回数）を性差、初期体型差およびプログラム実施形態（教室型とライフスタイル型）の違いが及ぼす影響という観

点から評価を行った。その結果、①体力年齢の変化や平均歩数および平均しっかり歩数（10分以上の連続歩行数）においては、男性が女性より有意に高い値を示した。②男女とも体力年齢や体重は肥満群（BMI25以上）が正常群（BMI25未満）より有意な改善を示した。③ 高齢群（65歳以上）と中年群（40歳 - 64歳）との比較では、体力、体組成の変化などのトレーニング効果においては男女ともに有意な差はみられなかった。④ プログラム実施形態別では、男性では、ライフスタイル型が教室型に比べて体重が大きく減少した。体力年齢に関しては3ヶ月間の変化では教室型がライフスタイル型より大きく改善されたが、9ヶ月目で評価した場合、両群間に差はみられなかった。女性では、体力年齢は教室型がライフスタイル型より大きく改善したが、体重に関してはライフスタイル型が教室型より大きく減少する傾向がみられた。

女性外来データファイリング事業は、平成18年度より全国への働き掛けを始め、平成19年度より軌道に乗った。平成22年度の研究参画施設は17施設、受診患者累計数は3940人であった。受診患者の特性分析では、病悩既往歴は1年が最も多く全体の2割を占め、3年以内で約半数、5年以内で7割以上を示した。また、10年以上も他院に通院していた患者も2割程度いることが明らかになった。過去に通院した医療機関数については、初めて病院に受診した患者は全体の2割程度で、1件から3件が6割を占めた。前の医療機関医師の説明理解度は、約半数が理解している程度で、治療効果についても約6割は治療効果が無し（少しは治療効果有りを含む）と言う回答であった。疾患分類では精神的疾患が最も多く、どの年齢層でも一様に分布されており、年々精神的症状を主訴とする受診者が女性外来受診者に占める割合が高くなっていった。ストレス背景因子は34歳以下では仕事・職場関係が最も多く、それ以外の年齢層では、家族・自分自身が大半を占めていた。治療の中で明らかになったことは、最も多かった主訴の精神的症状の8割以上が精神的疾患と更年期症候群の2疾患で占められており、また、更年期症候群の症状分布が、精神的症状の他に、胸部呼吸器循環器症状、自律神経症状(血管運動神経)、めまい・ふらつき、全身症状、頭痛、肩こり・腰背部痛、自律神経症状(末梢循環不全)、痛み・痺れ(関節)など、非常に多様な表現系を持つことである。今回の調査では、治療中に他科へ紹介された患者が338人（紹介率8.6%）おり、精神科と産婦人科を合わせると半数弱になり、産婦人科疾患（月経困難症、子宮筋腫）、気分障害・単極性うつ病、適応障害などが主な紹介疾患であった。主病名と有効治療の相関について解析した結果では、有効とされた治療の約半数を漢方薬が占め、更年期症候群に最も多く、精神的疾患、婦人科疾患、不定愁訴・自律神経失調症などがそれに続く。漢方薬以外では、詳細な説明、抗うつ薬、抗不安薬、ホルモン補充療法に治療改善効果が高かった。治療介入効果の分析では、全疾患分類におけるSF-36（健康）の平均では、治療介入後も、全ての指標で国民平均値よりは低下してはいるが、治療介入効果の有意性（ $P<0.05$ ）は得られていた。SRQ-D（うつ）やSTAI（不安）についても同様に境界まで改善されていた。今年度のデータ解析結果の特徴は、女性外来における35歳未満の若年患者で、飲酒歴が20.8%、喫煙歴が24.9%と全国の此の年代層の平均に比べて高いことである。また、飲酒歴を持つ患者、喫煙歴を持つ患者では、前者で精神的症状が20.8%、後者では24.3%と精神症状の訴えが極めて多かった。

薬物動態の性差に応じた生活習慣病薬物療法の最適化に関する研究としては、平成20年度に医療機関から処方される医薬品の男女別使用実態調査をおこなった。医薬品の男女別使用実態調査には、全国25病院より協力が得られ、処方箋数は1,846,188枚（男910,276枚、女935,912枚）、処方薬剤数は男性3004種、女性3076種であった。性別に占有率70%（処方数100）以上の薬剤の薬効分類をみると、男性は循環器官用薬24%、

泌尿生殖官及び肛門用薬21%、代謝性医薬品18%であったのに対し、女性は代謝性医薬品12%、中枢神経系用薬11%、漢方製剤10%と、医薬品男女別使用実態に明らかな差がみられた。平成21年度には医療機関から処方された漢方製剤および糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス錠^B）の処方実態調査を行った。全国の研究協力病院22施設に2008年3月1ヶ月間に処方された薬剤（注射剤を除く）を抽出し、男女別、年齢別に解析を行った結果、①漢方製剤は、処方数・処方方剤種類ともに女性多く、男女ともに「大建中湯」、「芍薬甘草湯」の処方数が多かった。それ以降は男性では「小建中湯」「半夏瀉心湯」が、女性では「当帰芍薬散」「加味逍遥散」の処方が特に多かった。年齢別では、男性中年～高齢者で「八味地黄丸」「牛車腎気丸」が、女性青年～更年期で「当帰芍薬散」「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」が、さらに、男性小児～青年で「小建中湯」が多いなどの特徴がみられた。アクトス錠^Bの処方実態調査の結果は、処方用量7.5 mgは女性においてアクトス錠^B処方中7.9%であり、男性の1.9%に対して約4倍処方されていた。15 mgからのさらなる減量には過剰な薬効の発現や副作用の発現の可能性が考えられた。このような使用実態の性差は添付文書の使用上の注意の項に記載された性差が反映されていると考えられた。一方、男性では加齢による低用量化がみられたが、女性ではそのような変化はみられなかった。基礎研究としては、平成20年度にマウス3T3L1脂肪細胞における性ホルモンのPPAR γ タンパク質発現に及ぼす影響について検討した結果、3T3L1脂肪細胞において、エストラジオールによるエストロゲン受容体を介したPPAR γ タンパク質増加作用、テストステロンによるPPAR γ タンパク質減少傾向及びDHTによるアンドロゲン受容体を介したPPAR γ タンパク質減少作用が示唆された。平成21年度には、3T3-L1脂肪細胞株を用いたPPAR γ 発現に関する*in vitro*での検討を行い、女性ホルモンはピオグリタゾン塩酸塩によるPPAR γ 発現量の減少を抑制し、男性ホルモンはPPAR γ 発現量の減少を促進することにより、ピオグリタゾン塩酸塩の作用の性差発現の一因となっている可能性が考えられた。平成22年度には、臨床的に薬効および副作用に性差発現が報告されている糖尿病治療薬のピオグリタゾン塩酸塩（アクトス錠, Pio）について、肥満関連インスリン抵抗性と慢性炎症の間に深い関係があることを踏まえ、Pioの作用点としては炎症性メディエーターである一酸化窒素（NO）を取り上げ、NOの産生に性ホルモンが及ぼす影響を3T3-L1脂肪細胞を用いて検討を行った結果、E2によるNO過剰産生の抑制が、Pioのインスリン抵抗性改善作用における性差発現の一因となっている可能性が示唆された。

女性における循環器疾患の特性に関する研究では、平成20年度には正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、血流依存性血管拡張反応（%FMD）と、冠血管危険因子との関連性について検討した結果、閉経後女性において、単回帰分析で%FMDはトリグリセライドと負の相関を、HDLコレステロールと正の相関を認め、重回帰分析ではHDLコレステロールが血流依存性血管拡張反応に最も影響を及ぼすことが示唆された。正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、HDL-Cは冠動脈血管内皮機能の重要な予測因子となり得る。平成21年度には、昨年度までの研究にて、閉経後女性においてのみ、HDLコレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすことが確かめられたことから、HDLコレステロールと酸化LDLとの関連を検討した。代表的な酸化LDLであるMDA-LDLは、女性においてのみHDLコレステロールと有意な負の相関を認めた。女性では、HDLコレステロールが酸化LDLを減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことが示唆された。平成22年度には、慢性腎臓病が虚血性心疾患に及ぼす影響及び、慢性腎臓病（CKD）と他の虚血性心疾患（IHD）寄与因子との関連について性差の観点から検討し、CKDとHDL-Cは

IHDに強く関係し、CKDはHDL-Cに強く影響を受けている結果が得られた。
性差を考慮した生活習慣病対策に関するEvidenceの生理(文献検索・データベース化)では、平成20年度に908論文を抽出した。平成21年度に908論文の中でエンドポイントを心血管疾患または総死亡としている論文の読み込みとサマリー作成を進めた。平成22年度は、平成20年度に抽出された908論文の中で、エンドポイントが“がん”の論文の読み込みとサマリー作成を進め、文献レビュー集を完成させた。文献レビュー集については、性差に関する情報を広く国民及び医療従事者に提供し、性差を考慮した生活習慣病対策に資するために、平成21年度に「コホート研究.NET」WEBサイトの開発を行い、完成した文献レビュー集を掲載した。

研究分担者

上野 光一	千葉大学大学院薬学研究院教授
久野 譜也	筑波大学大学院人間総合化学研究科准教授
柳堀 朗子	千葉県衛生研究所主幹
嘉川 亜希子	鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科特任助教

研究協力者

原田 亜紀子	元千葉県衛生研究所研究員、 現パブリックヘルスリサーチセンター ストレス研究所研究員
--------	---

A. 研究目的

生活習慣病の発症、進展には性差が大きく関与する。しかし、日本では日本人のデータ作成が遅れているばかりでなく、既に欧米の研究から明らかにされている情報についても、医療従事者に周知徹底されていない。性差に関するエビデンスを千葉県「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」データの二次使用により構築していくとともに、既知のエビデンスを集約し、データベース化し、テキスト化し、IT環境下での情報の共有を可能としたうえで、特定健康診断・特定保健指導の現場や性差を考慮した医療の実践の場である女性外来に導入し、その実効性を検討することを目的としている。一方、臨床研究並びに基礎研究への性差の視点の導入を推し進め、新しい知見を発信する。

B. 研究方法

1. 千葉県の「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」データの二次使用による性差を考慮した生活習慣病対策に関する Evidence の構築

千葉県が平成 15 年度から実施してきた「女性の健康疫学研究事業」「健康生活コーディネート事業」のうち、女性の健康疫学研究事業のうち県衛生研究所へのデータ提供が可能であった、①おたっしや調査（鴨川市におけるコート調査研究）、②県民健康基礎調査、③健康増進及び疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業の 3 事業ならびに健康生活コーディネート事業を対象事業とし、各事業で得られた個別データを 2 次解析用データとして収集する対象とし、平成 20 年度は各事業について、そのデータ収集方法を報告書、担当者への聞き取り等により情報収集を行った。健康生活コーディネート事業については、栄養情報システムからの結果は入手が困難で、運動、QOL、医療費のデータを 2 次解析用データとして収集する対象とした。

平成 21 年度は、平成 14 年度から 18 年度まで実施された「健康増進および疫学調査のための基本健康診査デー

タ」のデータ 368,052 件に対して、平成 18 年度の時点で薬を服用していない者および受療していない者における 5 年間の測定値の経年変化について、性、年齢階級別に平均値、標準偏差を求めるとともに、5 年間の測定値の差の有無を繰り返し測定データの分散分析により検討した。平成 19 年度のデータ 402,486 件については、腹囲の代わりに BMI を用い、BMI が 25 以上を内臓肥満該当者として、メタボリックシンドローム判定基準に基づく血糖高値、脂質異常、血圧高値の集積を男女で比較した。統計処理は Spss for Windows Ver.14.0J を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。また、「千葉県健康生活コーディネート事業」より、平成 16 年 10 月から平成 21 年 9 月までの間に実施された千葉県内 10 自治体および 2 民間団体の運動教室 9 ヶ月間プログラム参加者で 40 歳以上 80 歳未満の男女 3672 名のうち、運動教室実施期間中、すべての測定データに欠損がない参加者 2031 名（男性 527 名、女性 1504 名）を対象として、プログラム開始前、3 ヶ月後、9 ヶ月後における運動プログラムの実施度の変化や体組成および体力の変化について検討した。プログラム開始前、3 ヶ月後、9 ヶ月後における運動プログラムの実施度の変化や体組成および体力の変化については一元反復（Post hoc test は Scheffe 法）を用いた。また、開始前から 9 ヶ月後までの各群間の体組成や体力の変化量の比較には対応のない t 検定を用いた。更に、男女別、年代別、初期体型別、運動プログラムの実施度や効果の違いについては二元配置分散分析を用いた。全ての測定値は平均値±標準偏差で示した。なお、統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

平成 22 年度には、おたっしや調査から、平成 20 年度の食習慣の年齢別特徴を明らかにするとともに、平成 20 年の BMI および平成 15 年度から 20 年度にかけての BMI の変化に関連する要因を検討した。平成 19 年 2 月に BDHQ による食事調査、平成 20 年 8 月に生活習慣調査を郵送法で実施し、BDHQ には 2514 名、生活習慣調査には 2623 名か

ら回答を得た。追跡調査の両方に回答のあった4209名(男1910名、女2299名)を分析対象とした。年齢階級は平成15年度調査時点の年齢を60歳未満、60～69歳、70歳以上の3群に分けた。平成20年の日常生活習慣や食生活の回答とBMIの3区分との関連を平均値の差の検定またはカイ2乗検定により検討した。現在のBMIに関連する食生活要因については、重回帰分析により検討し、標準偏回帰係数と95%信頼区間を求めた。有意水準は $p=0.05$ とし、0.05未満を有意とした。統計解析はSPSS for Windows14.0Jを用いた。県民健康基礎調査は、生活習慣病予防のためのポピュレーションアプローチとして取り上げるべき課題を明確にすることを目的に、平成17年、19年、21年に実施した「生活習慣に関するアンケート調査」結果の経年変化及び平成21年度的生活習慣に関するアンケート調査から生活習慣と心身の健康状態の関連を検討した。生活習慣に関するアンケート調査は、15歳以上の県民を対象に、保健所圏を層とし、保健所管轄下の市町村を無作為に抽出し、人口構成に合わせて抽出数を割り振った後、住民台帳より対象者を無作為抽出して、郵送法により実施した。調査対象者数は、平成17年が8,000人、平成19年と21年は6,000人であり、各調査における回答率は平成17年が38.2%、平成19年が36.2%、平成21年が43.3%であった。結果の分析は、共通する設問に関しては3年間の回答の比較を行った。平成21年のデータについては、肥満度と生活習慣の関連をクロス集計により検討した。また、平成21年のデータにより、健康関連QOLとストレスや身体状況、ライフイベント等との関連を検討した。特定健診データ収集、分析・評価事業では、千葉県健康福祉部より、県下全市町村(平成20年度は56市町村)より収集した特定健診診査等の個別データを2次解析用データとして提供を受けた。県では市町村の同意の下、法定報告を千葉県国保連合会経由で行う市町村については千葉県国保連合会から、独自に行う市について

は各市から、県が提供した連結可能匿名化ID作成プログラムにより連結可能匿名化IDを付与し、個人識別情報(氏名・住所)を削除したデータを収集している。平成20年度の特定健診データについて、重篤な生活習慣病である心疾患、脳卒中の既往者と非既往者の現在の危険因子の状況を検討した。収集したデータ数は、男性166,648件、女性239,273件であった。標準的質問票における「脳卒中の既往の有無」「心疾患の既往の有無」の回答を従属変数とし、メタボリックシンドロームの危険因子である腹囲、耐糖能異常、高血圧、脂質異常との関連を、年齢を調整してロジスティック回帰分析により性別に検討した。腹囲は70cmから5cm刻みで7カテゴリーに分類した。耐糖能異常該当者は空腹時血糖が110mg/dl以上またはHbA1cが5.5%以上または血糖を下げる薬の服薬者、高血圧該当者は収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上または降圧剤服薬者、脂質異常該当者は中性脂肪150mg/dl以上またはHDLコレステロール39mg/dl以下またはコレステロール降下薬等の脂質異常改善薬の服薬者を該当者とした。データに欠損がある場合は、分析対象外とし、男性112,955件、女性160,763件を分析に用いた。統計処理はSpss for Windows Ver.16.0Jを用い、 $p<0.05$ を有意とした。

2.ITを活用した女性外来データファイリングシステム

平成17年度に性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築と女性外来の確立を目指し、当該研究プロジェクトを発足させた。初年度は、女性の臨床データを集積するためのツール「データファイリング」と治療介入効果を解析するための指標を用いた「自己問診ツール」を構築し、平成18年度より当該研究に賛同する全国の女性外来開業施設の医師にデータファイリングシステムを順次導入して行き、平成19年度より本格的に稼働した。データファイリングシステムは、院内のLAN環境で完結するWEB型システ

ムであり、大学病院のような患者が多科に受診することを想定して、各診療科に端末を設置することで、複数医師によるデータファイリングを共有することができ、同一患者 ID による所見が診療科単位で作成できる構造にした。データファイリングシステムには、患者サマリデータ、問診データ、所見データおよびマスタ（テンプレート）を実装したデータベースが設置されており、①初診時に患者サマリ情報、②来院時に問診情報、③診察時に所見情報がそれぞれのテーブルに登録される。④データベースに日々蓄積されたデータを定期的にエクスポートして、そのデータ（コード化された CSV ファイル）をデータセンタの研究者へ配信する。⑤データセンタでは、各施設より回収した CSV ファイルをファイルコンバータに取り込むことで自動的にデータファイリングのマスタコードを取得してコード変換する。⑥クロス集計、統計解析後、回収した素データを廃棄する。⑦分担研究協力者により統計解析データをエビデンスに基づく治療介入評価として分析し、各施設の研究協力者等へ情報開示する。

3.薬物動態の性差に応じた生活習慣病薬物療法の最適化に関する研究

平成 20 年度医薬品男女別使用実態調査：全国の主要病院へ郵送にてデータ提供協力の依頼を行い、25 病院より協力を得られた。2008 年 3 月 1 日から 31 日の 1 ヶ月間に処方された薬剤（注射剤を除く）をオーダリングシステムにより抽出し、薬価基準収載医薬品コードを用いて薬効群ごとに分類し、基礎データとした。基礎データをもとに、薬効分類別処方数や年齢別処方数について解析を行った。

平成 21 年度漢方製剤および糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩の処方実態調査：全国 22 病院で 2008 年 3 月の 1 ヶ月間に処方された薬剤（注射剤を除く）をオーダリングシステムにより抽出していただき、薬価基準収載医薬品コードを用いて薬効群ごとに分類し、基礎データとした。薬効分類のうち 1) 「5.生薬及び漢方処方に基づく医薬

品」（「51.生薬」「52.漢方製剤」「59.その他の生薬および漢方処方にに基づく医薬品」）および 2) 「396.糖尿病用剤」に含まれる薬剤を抽出し、男女別処方数や年齢別処方数について解析を行った。平成 21 年度・22 年度生活習慣病等の性差に関する情報収集：生活習慣病治療薬をはじめとする医薬品の薬物動態および副作用発現における性差に関する文献検索を行った。検索方法は、MEDLINE においてキーワード検索を行った。薬物動態情報の検索のキーワードは、(gender difference OR sex difference OR sex characteristic OR gender characteristic) AND (pharmacokinetics)とし、human に限定し、性差のある適当な内容のものを抽出した。同じように副作用情報の検索のキーワードは、(gender difference OR sex difference OR sex characteristic OR gender characteristic) AND (side effect OR adverse effect)とし、human に限定し、適当な内容のものを抽出した。

平成 20 年度・21 年度・23 年度基礎研究：平成 20 年度は、マウス 3T3-L1 脂肪細胞における PPAR γ タンパク質の発現に対する性ホルモンの影響を観察した。マウス 3T3-L1 細胞をコンフルエントまで増殖させ、さらに 2 日間培養した後、insulin、dexamethazone、IBMX に 2 日間暴露し、さらに insulin のみで 2 日間暴露させ脂肪細胞へ分化誘導した。女性ホルモンとして 17 β -エストラジオール (E2)、男性ホルモンとしてテストステロン (Testo)、ジヒドロテストステロン (DHT) を用い、分化誘導後 14 日後から 1 週間、2 週間添加し、細胞を回収した。また、エストロゲン受容体 (ER)、アンドロゲン受容体 (AR) との関連を調べるため、ER 拮抗薬であるラロキシフェン、AR 拮抗薬であるフルタミドを用いた。回収した PPAR γ 蛋白質の発現量を Western blot 法にて定量した。平成 21 年度は、マウス 3T3-L1 脂肪細胞における PPAR α タンパク質発現に及ぼすピオグリタゾン塩酸塩および性ホルモンの影響を検討した。マウス 3T3-L1 細胞を

コンフルエントまで増殖させ、さらに 2 日間培養した後、insulin、dexamethazone、IBMX に 2 日間暴露し、さらに insulin のみで 2 日間暴露させ脂肪細胞へ分化誘導した。ピオグリタゾン塩酸塩、女性ホルモンとして 17 β -エストラジオール (E2)、男性ホルモンとしてジヒドロテストステロン (DHT) を用い、分化誘導後 14 日後から 2 週間添加し、細胞を回収した。回収した PPAR α 蛋白質の発現量を Western blot 法にて定量した。平成 22 年度には、ピオグリタゾン塩酸塩 (Pio) の薬効であるインスリン抵抗性改善作用として、炎症性メディエーターである一酸化窒素 (NO) および NO 産生に関与する合成酵素等に着目し、これらに対する性ホルモンの影響を検討した。マウス 3T3-L1 細胞をコンフルエントまで増殖させ、さらに 2 日間培養した後、insulin、dexamethazone、IBMX に 2 日間暴露し、さらに insulin のみで 2 日間暴露させ脂肪細胞へ分化誘導した。分化誘導させた day 14 の細胞に、Cytokine cocktail {10 ng/mL IFN- γ 、10 μ g/mL LPS, 10 ng/mL TNF- α } を添加し 24 時間刺激した。このとき、Pio、女性ホルモンとして 17 β -エストラジオール (E2)、男性ホルモンとしてジヒドロテストステロン (DHT) を用い、Pio および E2 は DMSO に、DHT は ethanol に溶解させ (溶媒の最終濃度 \leq 0.01%)、Cytokine cocktail と共添加した。細胞を回収し、24 時間後、上清とタンパク質、あるいは mRNA を回収して解析に用いた。回収した上清から Griess 法により NO 産生量を求めた。また、リアルタイム RT-PCR 法および Western blotting 法により NO 合成酵素である iNOS 発現や iNOS の合成に必要な補酵素である GTPCH 発現を求めた。

4. 女性における循環器疾患の特性に関する研究

平成 20 年度・21 年度：冠動脈造影検査上、有意な狭窄病変 (狭窄率 $>$ 30%) を認めない閉経後女性 50 名 (平均年齢 68 ± 8 歳)、男性 93 名 (平均年齢 66 ± 8 歳) である。冠動脈左前下降枝に選択

的にパパベリンを投与し、血流依存性血管拡張反応 (%FMD) を測定して、冠動脈内皮機能を評価した。ニトログリセリン投与時の血管拡張反応 (%NTG) も内皮非依存性血管機能として評価した。寄与因子として、Body mass index (BMI)、平均体血圧 (mean BP)、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライド、空腹時血糖、HOMA-R、C-reactive protein (CRP) を測定し、冠動脈内皮機能との関連を検討した。

平成 22 年度：対象は、鹿児島大学第一内科にて冠動脈造影検査を施行され、Kagoshima University Hospital Cardiac Laboratory database に登録された連続 2595 名 (女性 832、男性 1763 名、平均年齢 65 歳)。IHD は冠動脈造影で冠血管狭窄率 50% 以上の有意狭窄病変を有する症例と定義した。腎機能は estimated glomerular filtration rate (eGFR) = $194 \times \text{Cr} - 1.094 \times \text{年齢} - 0.287$ (女性はこれに $\times 0.742$) の計算式を用いて評価し、CKD は eGFR $<$ 60 mL/min/m² と定義した。同時に Body mass index (BMI)、中性脂肪、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール、空腹時血糖、平均体血圧、高感度 CRP、インスリン抵抗性を他の寄与因子として測定し、IHD 及び CKD との関連について検討した。

5. 性差を考慮した生活習慣病対策に関する Evidence の整理 (文献検索・データベース化)

平成 20 年度：国内外で実施されているコホート研究から得られた循環器疾患・がん予防の Evidence を性差の視点で整理するため、本邦の関連文献の検索とデータベース化を行った。

平成 21 年度：本年度はコホート研究のデザインで、アウトカムが総死亡、循環器疾患 (虚血性心疾患、脳卒中) の発症及び死亡であるものを検討対象とし、対象論文を読み進めた。除外対象は、①コホート研究でないもの (ただし、RCT 後の追跡集団については採用とする)、②横断研究、③エンドポイントが心血管疾患・総死亡でないもの (リスクファクターの変化、QOL、認知機

能などがエンドポイントは不採用)、④研究デザイン論文、方法論の論文(測定方法等の妥当性研究など)、⑤総説、narrativeなレビュー(ただし、メタアナリシス、システムティックレビューは採用)である。

平成22年度:本年度はコホート研究のデザインで、アウトカムががんの発症及び死亡に関する文献のレビューを行った。また、昨年度にレビューを実施した総死亡、循環器疾患、糖尿病、CKD、高血圧についても引き続きデータベースの整備を実施した。

C. 研究結果

1. 千葉県の「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」データの二次使用による性差を考慮した生活習慣病対策に関する Evidence の構築

平成14年度に千葉県が「女性の健康に関する疫学調査検討会」(座長 天野恵子)を発足し、検討の結果、安房地域のコホート調査、全県を対象とした健康に関するアンケート調査、市町村の実施している基本健康診査のデータの収集解析等の7つの調査研究が平成15年度から開始された。本研究はこの中の「おたっしや調査」「県民健康基礎調査」「健康増進及び疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業」の3事業と健康生活コーディネート事業を対象事業とし、各事業で得られた個別データを2次解析用データとして収集する対象とした。

a. おたっしや調査(表1):

おたっしや調査では、平成15年度に鴨川市・天津小湊町(言:鴨川市)に住民票を有する40歳以上の全住民に対し、郵送法による生活習慣等の調査を実施した(ベースラインアンケート)。コホート調査は平成15年度から20年度までの①総合検診のデータ収集、②介護認定状況の把握、③転居・死亡の把握を同意したものを追跡対象者として6年間の追跡を行った。平成17年に中間アンケート調査、平成19年に栄養調査、平成20年に最終アンケート調査を実施した。千葉県は市が実施する総合健診(平成19年度まで)、特定健診(平

成20年度)を受診した追跡同意者の検査結果等を、市健康推進課保健予防係より電子データとして提供を受けた。疾病発症については、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、骨折の発症の有無の確認を郵送法による質問紙調査で平成17年度、18年度、20年度に行った。平成18年度、20年度については、対象疾患の発症があった者で医療機関への確認を承諾した者については、医療機関で対象疾患の発症の有無、発症年月日等を確認した。死亡・転出については、2月1日を基準日とし、追跡対象者の基準日時点の住民票異動状況について、市の市民生活課市民係より情報提供を受けた。介護認定情報は、基準日における介護認定状況を市民健康管理課介護保険係において、介護認定審査結果(医師の意見書を含む)を閲覧し、追跡対象者について認定された介護度、原因疾患等を転記し、必要な情報を得た。循環器疾患死亡の死因確認は、県健康福祉部長名による死亡小票の目的外使用を厚生労働省に申請し、その許可の下に安房保健所にて追跡対象者の死因など(市院、死亡年月日等)を収集し、循環器疾患死亡(脳卒中、心筋梗塞、突然死、狭心症)の有無を確認した。平成22年度に、おたっしや調査から、平成20年度の食習慣の年齢別特徴を明らかにするとともに、平成20年におけるBMI、平成15年度から20年度にかけてのBMI変化の度合いに関連する要因を検討した。現在のBMIは男女とも年齢が高くなると有意に減少していた。5年間のBMI変化量をみると、女性は高齢者の減少量が60歳未満に比べて70歳以上の方が多かったが、男性にはそのような関連はみられなかった。年齢と食品群別摂取量をみた。男性では乳製品、魚介類、卵類、豆類、芋類、野菜類、菓子類、果物類は60歳未満に比べて70歳以上の摂取量が有意に多く、肉類、炭水化物類は60歳未満が70歳以上より摂取量が有意に多かった。女性では、魚介類、卵類、芋類、野菜類、果物類の摂取は60歳未満が他の年代より少なかったが、乳製品、肉類、炭水化物類の摂取量には有意差はなか

った。身体計測値や食品群別摂取量を BMI 判定区分で比べると、男女とも平成 20 年の BMI 判定区分が痩せ、標準、肥満の順に平成 15 年からの BMI 変化量が小さくなっていた。食品群別摂取量は、男性では豆類、芋類、野菜、穀類の摂取量が痩せ群で少なかったが、女性では BMI 判定区分間で食品群別摂取量に有意な差はなかった。

BMI 判定区分と生活習慣との関連を見たところ、男女とも、BMI 区分が痩せ、標準、肥満の順に食べる速さが早いと回答する割合が増加し、男性では野菜の摂取量が多いと回答した割合は肥満群が他の群より少なかった。喫煙者は痩せ群が最も多く、標準、肥満の順に減少していた。女性では麺類の汁を飲む割合は痩せ群で少なく、家庭の味付けは痩せ、標準、肥満の順で濃いと回答した割合が多くなっていた。女性では、野菜の摂取量、喫煙と BMI の間に有意な関連はみられなかった。現在の BMI に関連する要因の重回帰分析結果は、現在の BMI は男女共に食べる速さが速いことと有意な正の関連を示し、男性は喫煙者では BMI が有意に低く、女性は麺の汁を飲むこと、濃い味付けを好むことが BMI の増加と関連していた。

b. 県民健康基礎調査：

調査対象は 15 歳以上の県民を住民基本台帳から層化無作為抽出により選択した。調査対象者数は、平成 17 年が 8,000 人、平成 19 年と 21 年は 6,000 人であり、各調査における回答率は平成 17 年が 38.2%、平成 19 年が 36.2%、平成 21 年が 43.3%であった。調査項目は平成 17 年、19 年、21 年の 3 回の調査に共通のもの（栄養・食生活、運動、休養・こころの健康、たばこ、酒、歯、健康診断・生活習慣病、癌、病気、貴方の健康、健康増進事業）が多かったが、各回で調査目的に応じて単独に実施した項目も含まれていた。平成 21 年の調査においては、健康関連 QOL との関連をみる目的でライフイベントやうつ病のスクリーニングに関連する項目が追加された。調査方法は郵送法である。3 回の調査での回答状況は、1)

健康関連 QOL の指標である SF8 では、平成 21 年度の値は平成 19 年度とは有意な差はなかったが、平成 17 年度と比べると男性では体の痛み、活力を除く 6 項目で有意に低く、女性では有意差はないが平成 17 年より 21 年は値が低下していた。いずれの年度でも、男性より女性の値が低い傾向がみられた。2) 食生活や運動、喫煙等の生活習慣では、朝食の摂取について週に 6 日以上食べる割合は男性より女性の方がいずれの調査においても高かったが、男女とも減少傾向がみられた。身体活動・運動の実施についてはいつもしている割合は男女とも平成 19 年より増加し、3 回の調査では最も多くなっていた。喫煙率は男性では減少したが、女性では変化がなかった。喫煙が健康に与える影響に関しては、全ての項目で「知っている」割合が平成 17 年度よりは増加していたが、脳卒中や心臓病に影響を与えることを知っていたのは半数未満であった。3) 不満・悩み・苦労・ストレスの保有については、たくさんあった割合は平成 17 年より平成 19 年は男女とも減少し、平成 19 年と 21 年では大きな違いはなかった。また、不満・悩み・苦労・ストレスの解消状況は、平成 21 年は平成 17 年、19 年よりも十分できている割合が増加していた。男女で比べると、十分できている割合、全くできていない割合ともに男性が女性より高かった。何とかできている、あまりできていない割合は男女差が小さかった。

次に、平成 21 年データで肥満と生活習慣の関連について検討した。栄養成分表示をほとんど見ない割合は、肥満者が最も多く、普通、やせの順に少なくなっていた。男女別に見ると、男性より女性の方が、いつもみている・時々みている割合は高く、女性では肥満度が高い方が栄養成分表示を見る頻度が減少する傾向がみられたが、男性ではそのような関連は明白ではなかった。運動の状況では、身体活動をいつも行っている割合は肥満者がやせ、普通よりも低かったが、以前していたが現在はしていない、全くしたことがないの

合計では、やせと肥満はほぼ同数で 3 割を超えていた。男女別に見ると、男性ではいつもしている割合は肥満者よりもっとも低く、普通・やせとの差が約 9 ポイントあったが、女性では体型と身体活動をいつもしている割合との関連はみられなかった。1 回 30 分以上の運動を週 2 回以上、1 年以上続けている割合は、男女とも普通の体型が最も高く、やせ、肥満と続いていた。男女とも普通と肥満者の運動実施状況には 10 ポイント以上の開きがあった。食べる速さでは、男女とも肥満者、普通、やせの順で食べる速さが速い割合は低下し、遅い割合が増加していた。肥満者で食べる速さが速いと回答した割合は男性が女性より高かった。

c. 健康増進及び疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業(表 2～4)

千葉県健康福祉部が平成 15 年度から実施してきた、健康増進及び疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業では、県は市町村に協力を依頼し、同意を得た市町村又はその市町村から委託されている各健診検査機関が、基本健診データを匿名化した上で県衛生研究所に提出した。県衛生研究所は、精度管理情報に基づく検査値標準化のための情報と匿名化した基本健診データを収集し、解析を行っている。データ提供を受けた市町村名を表 2 に示した。

平成 19 年度については、千葉県衛生研究所が市町村に協力を求めて独自に収集し、41 市町村からデータ提供を受けた。平成 19 年度データについて協力の得られた市町村名を表 3 に示した。

収集できたデータ数は、平成 14 年度は 53,838 件、15 年度 55,135 件、16 年度 77,297 件、17 年度 91,415 件、18 年度 88,167 件、19 年度 402,486 件であり、データ総数は **770,538** 件であった(表 4)。

1. 同一集団における 5 年間の健診測定値(図 1～7)

1) 解析対象数

平成 14 年から 18 年の 5 年間の健診

測定値が得られた者のうち、平成 18 年度に医療機関にかかってなく、服薬なしの者は 18,371 人(男性 5,242 人、女性 13,129 人)であり、年齢階級別の分布は表 4 に示すように、男性は 60 歳代が 37.8%、女性は 50 歳代が 35.2% で最も多かった。

2) BMI の性・年齢階級別、年次推移 図 1 に示すように、男女の年齢階級別の年次推移を比較すると、男性は 40 歳代をピークに加齢とともに値が低下しているのに対し、女性では 60 歳代をピークとする山形のカーブを描いていた。

3) 収縮期血圧の性・年齢階級別、年次推移

図 2 に示すように、男性と女性を比べると、男性は 40 歳代から平均値が 120 mmHg を上回っているが、女性が 120 mmHg を超えるのは 55 歳以上であり、若い年代では女性の方が血圧は低い、70 歳以上では男女の平均値の差がほとんどなくなっている。男性では 40 歳未満から 70～74 歳までの年齢階級においては、血圧が毎年上昇する傾向がみられ、トレンドは有意であった。女性では 40 歳未満から 75～79 歳までの年齢階級において、血圧が毎年上昇する傾向がみられ、トレンドは有意であった。

4) 拡張期血圧の性・年齢階級別、年次推移

図 3 に示すように、男性では年齢による大きな違いがみられないが、女性では 40 歳未満、40 歳代は 50 歳以降の年代に比べて値が低く、年代による違いがみられた。男性は、40 歳未満から 60～64 歳の年齢階級においては、値が加齢に伴い上昇する傾向がみられ、トレンドは有意であった。女性では 45～49 歳、50～54 歳、55～59 歳、65～69 歳、75～79 歳において測定値のトレンドが有意であり、加齢に伴い値が高くなる傾向がみられた。トレンドが有意ではなかった 60～64 歳、70～74 歳においても、2002 年に比べると、2006 年の値は有意に高かった。

5) 総コレステロールの性・年齢階級別、年次推移

図 4 に示すように、男性は 40 歳未満

及び 40～45 歳の値が高く、その後は年齢に伴い減少しているのに対し、女性では 40 歳未満から 55～59 歳にかけて値が年々増加し、65～69 歳以降は値が低下していた。男性では、40 歳未満から 70～74 歳の年齢階級においては、55～59 歳を除いては値が毎年増加する傾向があり、トレンドは有意であった。女性では 40 歳未満から 65～69 歳の年齢階級において値が毎年増加する傾向があり、トレンドは有意であった。

6) 中性脂肪の性・年齢階級別、年次推移

図 5 に示すように、男性では 40 歳代の値が最も高く、年齢が高くなると値が低下する傾向がみられた。女性では 40 歳未満から年齢階級別の値は大きく増加し、55～69 歳がピークとなり、その後は緩やかに低下していた。男性では、いずれの年齢階級においても 2002 年から 2006 年に向けて値が低下する傾向がみられ、55 歳から 79 歳までの各年齢階級においてはトレンドが有意であった。女性では 40～44 歳、45～49 歳においては値が毎年増加し、トレンドが有意であった。60 歳以上では 2002 年から 2006 年にむけて、測定値が低下する傾向がみられた。

7) HDL コレステロールの性・年齢階級別、年次推移

図 6 に示すように、測定値に明らかな男女差がみられ、男性は年齢による値の違いは明確ではないが、女性では年齢が高くなると値が低下する傾向がみられた。男性では、全体としては 2002 年から 2006 年に向けて値が増加する傾向がみられ、45～49 歳、60～64 歳、65～69 歳ではトレンドが有意であった。女性では年齢階級別の平均値は、高齢になると低下していたが、各年齢階級別の 5 年間の測定値のトレンドでは、40 歳未満から 54 歳までの各年齢階級では値が有意に増加していた。

8) 随時血糖の性・年齢階級別、年次推移

図 7 に示すように、各年代の平均値を男女で比べると、男性は女性より高い傾向がみられ、男性は 55 歳以上の年齢階級では測定値がほぼ同じであるの

に対し、女性では年齢に伴い値が増加する傾向がみられた。男性の値を年齢階級別にみると、いずれの年代においてもその変化に一定の方向は見られなかった。女性については 40 歳未満から年齢階級が上がるについて測定値が高くなっていったが、5 年間の変化としてみると、一定の傾向はみられなかった。

9) GOT、GPT、 γ -GTP の性・年齢階級別、年次推移

GOT は、男性は 75 歳以上で値が低下しているが、それ以前の年代では年齢階級による違いは明確ではなかった。女性では 60 歳以上では平均値に大きな違いはなかったが、40 歳から 60 歳にかけては、年齢に伴い値が増加する傾向がみられた。GPT は男性は年齢が高くなると値が低下していたが、女性では 50～69 歳をピークとする山形を示していた。GOT、GPT は男女とも 5 年間の測定値の変化に一定の傾向は見られなかった。 γ -GTP は、男性は 40～45 歳の値が最も高く、年齢に伴い値が低下していたが、女性では 55～64 歳をピークとする山形を示していた。また、女性では 80 歳以上を除く各年齢階級において、測定値が 2002 年から 2006 年に向けて増加する傾向があり、トレンドが有意であった。

10) クレアチニンの性・年齢階級別、年次推移

クレアチニン測定値は男性が女性より高く、男女とも 55 歳以降では年齢が高くなると値が増加する傾向がみられた。測定値は 2002 年に比べて 2003 年が大きく低下し、その後は毎年増加するというパターンがみられた。

2. 平成 19 年度のデータによる、BMI を用いたメタボリックシンドロームのリスク集積状況

BMI が 25 未満と 25 以上の群に分け、年齢階級別のメタボリックシンドロームの判定基準に基づく血糖、脂質異常、血圧のリスク集積状況を比較した。BMI が 25 未満の群において、年齢階級別のリスク保有状況を男女で比較すると、対象数の少ない 40 歳未満を除くと、いずれの年代においても男性より女性の方がリスクなしの割合が高く、

リスク保有数は男性の方が有意に多かったが、年齢が高くなるとその差は小さくなっていった。BMIが25以上の群では、リスク保有の割合はBMI25未満の群に比べて男女とも高かったが、男女のリスク保有の状況では、BMIが25未満の場合と同様であった。男性の年齢階級別リスク保有状況は、BMIが25未満、BMIが25以上のいずれの場合でも、年齢が高くなるとリスクの保有数やリスクを1つ以上保有する割合が増加し、年齢による違いは有意であった。BMIが25未満の群に比べ、25以上の群ではリスクを保有する割合はいずれの年代でも高く、肥満者にリスク保有者が多いことを示していた。BMIが25未満であっても、40歳代でリスクを保有しない割合は約4割、リスクを2つ以上保有する割合が約2割と、非肥満の若年者であってもリスクを複数持つ割合が5人に1人という状況であった。BMIが25以上の場合は40歳代であっても約45%がリスクを2つ以上保有しており、50歳代ではリスクを2つ以上保有する割合が半数を超えていた。リスクを3つ保有する割合は40歳代から50歳代にかけて約5ポイント増加し、その後はほぼ同じ割合で推移していた。

女性についての年齢階級別のリスク保有状況は、BMIが25未満、BMIが25以上のいずれの場合でも男性と同様に年齢が高くなるとリスクの保有数やリスクを1つ以上保有する割合が増加し、年齢による違いは有意であった。また、BMIが25未満の群に比べ、25以上の群ではリスクを保有する割合はいずれの年代でも高く、肥満者にリスク保有者が多いことを示していた。BMIが25未満の場合、40歳代でリスクを保有しない割合は約7割であり、リスクを2つ以上保有する割合は5%程度であったが、70歳以上になるとリスクを保有しない割合は2割未満となり、2つ以上の保有者は約3割となっていた。女性では40歳代から50歳代にかけてリスク保有者の増加が大きく、血圧、脂質異常においてその増加が大きかった。BMIが25以上の場合は40

歳代であっても3割以上がリスクを1つ以上保有しており、肥満者ではリスクを保有する割合が高かった。また、40歳代から50歳代にかけてリスクを2つ以上持つ割合が20ポイント近く増加していた。

3. 平成20年度特定健診・特定保健指導に係るデータ収集、評価・分析事業—特定健診結果にみる循環器疾患既往と生活習慣病危険因子の関連の検討（表5，6）

平成20年度については、千葉県健康福祉部より、特定健診・特定保健指導に係るデータ収集、評価・分析事業において県下全市町村（平成20年度は56市町村）より収集した特定健診診査等の個別データを2次解析用データとして提供を受けた。県では市町村の同意の下、法定報告を千葉県国保連合会経由で行う市町村については千葉県国保連合会から、独自に行う市については各市から、各提供元が県の提供した連結可能匿名化ID作成プログラムにより連結可能匿名化IDを付与し、個人識別情報（氏名・住所）を削除したデータを収集した。収集したデータ数は、男性166,648件、女性239,273件であった。解析対象者の年齢分布は、65歳以上が男女とも半数を超えており、65～69歳が最も多く、男性は全体の3分の1、女性では3割を占めていた。一方、60歳未満は男女とも約2割と少なかった。腹囲は、男性は80～85cm未満と85～90cm未満がほぼ同じ割合であり、これらで半数を占めていた。女性では75～80cm未満、80～85cm未満、85～90cm未満がほぼ同じ割合であり、これらで約6割を占めていた。脳卒中の既往者は男性7.6%、女性4.3%、心疾患の既往者は男性4.7%、女性2.3%であり、いずれも男性が多かったが、心疾患既往者の割合の男女差は有意ではなかった。血圧、血糖、脂質異常のリスク保有の状況では、男女とも高血圧のみのリスク保有者が最も多く、約3割を占めていた。3つのリスクを保有しない割合は男性18.1%、女性27.3%であり、女性の方が多かった。

脳卒中・心疾患の既往有無と腹囲の

関連では、性・年齢階級別に脳卒中の既往の有無で腹囲の平均値を比較した結果、男女とも55歳以上では既往者の腹囲が有意に大きかった。性・年齢階級別に心疾患の既往の有無で腹囲の平均値を比較した結果は、男性は全年齢、女は55歳以上で既往者の腹囲が有意に大きかった。

脳卒中・心疾患の既往有無と危険因子の保有数では、性・年齢階級別に脳卒中の既往の有無で危険因子の保有数を比較した結果、男女とも既往者はリスクの保有数が有意に多かった。既往者のリスク保有状況を男女で比べると、若年者では男性に比べて女性はリスクを多く持つ割合が低かったが、高齢になると男女差は小さくなっていった。性・年齢階級別に心疾患の既往の有無で危険因子の保有数を比較した結果は、男女とも既往者はリスクの保有数が有意に多く、既往者のリスクの保有状況を男女で比べると、脳卒中と同様に若年者では男性に比べて女性はリスクを多く持つ割合が低かったが、高齢になると男女差は小さくなっていった。

脳卒中・心疾患の既往有無と腹囲・危険因子の関連を解析した結果(表4&5)、年齢を調整したオッズ比では、男性は腹囲と脳卒中既往とは有意な関連がみられず、女性では95cm以上では既往のリスクが有意に高かった。男性では喫煙者は非喫煙者より有意に既往者が多く、男女で違いがみられた。危険因子の保有との関連では、男性では危険因子の保有が1つ以上であれば、有意に既往者が多かったが、女性では血糖のみの危険因子保有者においては既往者と非既往者に差はなかった。危険因子の個数、組み合わせと脳卒中既往との関連をみると、男女とも高血圧の危険因子を保有していると、既往のオッズ比が大きい値を示していた。リスクの保有数では、高血圧を有していれば、リスク保有数が多い方が既往のリスクが高かった。次に、腹囲と心疾患既往には、年齢を調整したオッズ比では、男女とも有意な関連がみられなかった。男性では喫煙者は非喫煙者より有意に既往者が多く、男女で違いが

みられた。危険因子の保有との関連では、男性では危険因子の保有が1つ以上であれば、有意に既往者が多かったが、女性では血糖のみの危険因子保有者においては既往者と非既往者に差はなかった。危険因子の個数、組み合わせと心疾患既往との関連をみると、男女ともリスク保有数の多い方が心疾患既往のリスクが高くなっていった。高血圧または脂質異常のリスクを1つのみ保有している場合は、男女の心疾患既往リスクのオッズ比に大きな差はなかったが、2つ以上のリスクを保有する場合は、男性の方が女性より既往リスクが高くなっていった。また、2つのリスクの組み合わせでは、男女とも高血圧と脂質異常を有する場合のオッズ比が最も高く、高血圧と糖尿病のリスク保有の場合が最も低かった。男女で比較すると、いずれの組み合わせでも男性の方が女性よりオッズ比が大きく、その差はリスク保有数が多くなると広がる傾向がみられた。

2. ITを活用した女性外来データファイリングシステム(図8)

平成22年度の研究参画施設は17施設、受診患者累計数は3940人であった。受診患者の特性分析では、病悩既往歴は1年が最も多く全体の2割を占め、3年以内で約半数、5年以内で7割以上を示した。また、10年以上も他院に通院していた患者も2割程度いることが明らかになった。過去に通院した医療機関数については、初めて病院に受診した患者は全体の2割程度で、1件から3件が6割を占めた。前の医療機関医師の説明理解度は、約半数程が理解している程度で、治療効果についても約6割は治療効果が無し(少しは治療効果有りを含む)という回答であった。疾患分類では精神的疾患が最も多く、どの年齢層でも一様に分布されており、年々精神的症状を主訴とする受診者が女性外来受診者に占める割合が高くな

っていた。ストレス背景因子は34歳以下では仕事・職場関係が最も多く、それ以外の年齢層では、家族・自分自身が大半を占めていた。治療の中で明らかになったことは、最も多かった主訴の精神的症状の8割以上が精神的疾患と更年期症候群の2疾患で占められており、また、更年期症候群の症状分布が、精神的症状の他に、胸部呼吸器循環器症状、自律神経症状(血管運動神経)、めまい・ふらつき、全身症状、頭痛、肩こり・腰背部痛、自律神経症状(末梢循環不全)、痛み・痺れ(関節)など、非常に多様な表現系を持つことである。今回の調査では、治療中に他科へ紹介された患者が338人(紹介率8.6%)おり、精神科と産婦人科を合わせると半数弱になり、産婦人科疾患(月経困難症、子宮筋腫)、気分障害・単極性うつ病、適応障害などが主な紹介疾患であった。主病名と有効治療の相関について解析した結果では、有効とされた治療の約半数を漢方薬が占め、更年期症候群に最も多く、精神的疾患、婦人科疾患、不定愁訴・自律神経失調症などがそれに続く。漢方薬以外では、詳細な説明、抗うつ薬、抗不安薬、ホルモン補充療法に治療改善効果が高かった。治療介入効果の分析では、全疾患分類におけるSF-36(健康)の平均では、治療介入後も、全ての指標で国民平均値よりは低下してはいるが、治療介入効果の有意性($P<0.05$)は得られていた。SRQ-D(うつ)やSTAI(不安)についても同様に境界まで改善されていた。

今年度のデータ解析結果の特徴は、女性外来における35歳未満の若年患者で、飲酒歴が20.8%、喫煙歴が24.9%と全国のこの年代層の平均に比べて高いことである。また、飲酒歴を持つ患

者、喫煙歴を持つ患者では、前者で精神的症状が20.8%、後者では24.3%と精神症状の訴えが極めて多かった。

3. 薬物動態の性差に応じた生活習慣病薬物療法の最適化に関する研究

医薬品男女別使用実態調査(平成20年度): 全国110病院に依頼し、25病院から協力を得られた。処方数は1,846,188枚(男910,276枚、女935,912枚)、処方薬剤数は男性3004種、女性3076種であった。性別に占有率70%(処方数100)以上の薬剤の薬効分類をみると、男性は循環器用薬24%、泌尿生殖官及び肛門用薬21%、代謝性医薬品18%であったのに対し、女性は代謝性医薬品12%、中枢神経系用薬11%、漢方製剤10%と、医薬品男女別使用実態に明らかな差がみられた。循環器用薬の使用頻度は、他薬効分類医薬品と比べ男女とも45歳以降薬剤処方数が大きく増加するが、女性の増加は男性よりも10歳程度遅いことが解った。また、74歳までは男性の処方数のほうが多く75歳以降は減少するが、女性は75歳以上でも循環器用薬の薬剤処方数が増加を続けていた。

医療機関から処方された漢方製剤および糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩(アクトス錠^B)の処方実態調査(平成21年度): 全国の研究協力病院22施設に2008年3月1ヶ月間に処方された薬剤(注射剤を除く)を抽出し、男女別、年齢別に解析を行った結果、①漢方製剤は、処方数・処方方剤種類ともに女性多く、男女ともに「大建中湯」、「芍薬甘草湯」の処方数が多かった。それ以降は男性では「小建中湯」「半夏瀉心湯」が、女性では「当帰芍薬散」「加味逍遙散」の処方が特に多かった。年齢別では、男性中年～高齢者で「八味地黄丸」「牛車腎気丸」が、女性青年～更年期で「当

帰芍薬散」「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」が、さらに、男性小児～青年で「小建中湯」が多いなどの特徴がみられた。アクトス錠^Bの処方実態調査の結果は、処方用量7.5 mgは女性においてアクトス錠^B処方中7.9%であり男性の1.9%に対して約4倍処方されていた。

平成20年度・21年度・23年度基礎研究：平成20年度は、マウス3T3-L1脂肪細胞におけるPPAR γ タンパク質の発現に対する性ホルモンの影響を観察した。3T3-L1脂肪細胞において、エストラジオールによるエストロゲン受容体を介したPPAR γ タンパク質増加作用、テストステロンによるPPAR γ タンパク質減少傾向及びDHTによるアンドロゲン受容体を介したPPAR γ タンパク質減少作用が示唆された。平成21年度には、マウス3T3-L1脂肪細胞におけるPPAR α タンパク質発現に及ぼすピオグリタゾン塩酸塩および性ホルモンの影響を検討した。3T3-L1脂肪細胞株を用いた*in vitro*での検討では、ピオグリタゾン塩酸塩の添加によりPPAR γ タンパク質量が減少した。さらに、生理的濃度の17 β -estradiol(E2)を共添加することにより、PPAR γ タンパク質量が有意に回復した。一方、Dihydrotestosterone(DHT)を共添加することにより、PPAR γ タンパク質量がさらに減少する傾向が見られた。すなわち、女性ホルモンはピオグリタゾン塩酸塩によるPPAR γ 発現量の減少を抑制し、男性ホルモンはPPAR γ 発現量の減少を促進することにより、ピオグリタゾン塩酸塩の作用の性差発現の一因となっている可能性が考えられた。平成22年度には、臨床的に薬効および副作用に性差発現が報告されている糖尿病治療薬のピオグリタゾン塩酸塩（アクトス錠、Pio）

について、肥満関連インスリン抵抗性と慢性炎症の間に深い関係があることを踏まえ、Pioの作用点としては炎症性メディエーターである一酸化窒素(NO)を取り上げ、NOの産生に性ホルモンが及ぼす影響を3T3-L1脂肪細胞を用いて検討を行った結果、炎症惹起条件下で3T3-L1脂肪細胞におけるNO産生は一過性に上昇したが、Pio及び女性ホルモンである17 β -estradiol(E2)はこのNO過剰産生を抑制した。一方で、dihydrotestosterone(DHT)はNO産生に影響を与えなかった。また、E2はNO過剰産生に関与するNO合成酵素のひとつであるiNOSのタンパク質発現には影響を与えなかったが、NOSの合成律速酵素の補酵素であるGTPCH発現を抑制し、間接的にiNOS活性を抑制する可能性が示唆された。一方で、男性ホルモンのDHTはNO産生に影響を与えなかった。以上よりE2によるNO過剰産生の抑制が、Pioのインスリン抵抗性改善作用における性差発現の一因となっている可能性が示唆された。

4. 女性における循環器疾患の特性に関する研究

平成20年度には正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、血流依存性血管拡張反応(%FMD)と、冠血管危険因子との関連性について検討した結果、閉経後女性において、単回帰分析で%FMDはトリグリセライドと負の相関を、HDLコレステロールと正の相関を認め、重回帰分析ではHDLコレステロールが血流依存性血管拡張反応に最も影響を及ぼすことが示唆された。正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、HDL-Cは冠動脈血管内皮機能の重要な予測因子となり得る。平成21年度には、昨年度ま

での研究にて、閉経後女性でのみ、HDLコレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすことが確かめられたことから、HDLコレステロールと酸化LDLとの関連を検討した。代表的な酸化LDLであるMDA-LDLは、女性においてのみHDLコレステロールと有意な負の相関を認めた。女性では、HDLコレステロールが酸化LDLを減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことが示唆された。平成22年度には、慢性腎臓病が虚血性心疾患に及ぼす影響及び、慢性腎臓病（CKD）と他の虚血性心疾患（IHD）寄与因子との関連について性差の観点から検討し、CKDとHDL-CはIHDに強く関係し、CKDはHDL-Cに強く影響を受けている結果が得られた。

5.性差を考慮した生活習慣病対策に関するEvidenceの整理（文献検索・データベース化）

初年度に検索した908件の文献の中、除外基準に当てはまるものを除いた、がんをエンドポイントした計140件と心血管疾患・総死亡をエンドポイントとした147件の論文を抽出した。年度が上がるにつれ、性差を検討した結果の記載のある論文が多くなっていた。循環器疾患ならびに総死亡をエンドポイントとした論文に比べ、癌をエンドポイントとした論文は、各種リスクファクターとがん罹患、死亡の関連を検討したものが多かったが、国内で実施されている少数の大規模コホート研究からの成果が中心であった。大規模な集団からの成果であるが、がんの種類によっては、性別や年齢別の視点で考察を加えることが難しいと考えられた。平成22年度は研究班最終年度の成果として、抄録シートをまとめたレビュー冊子ならびにエビデンステーブルの

作成を行い（別冊として作成）、文献レビュー集については、性差に関する情報を広く国民及び医療従事者に提供し、性差を考慮した生活習慣病対策に資するために、昨年度開発した「コホート研究.NET」WEBサイトに掲載した。

D.考察

1. 千葉県の「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」データの二次使用による性差を考慮した生活習慣病対策に関するEvidenceの構築

平成14年から18年までの5間の基本健康審査結果について、性別に各年齢階級別の平均値および各年齢階級における5年間の推移を比較した結果、検査項目により男女で大きな違いがあることが明らかになった。男女を比べると、40歳代、50歳前半では男性は女性より血圧、中性脂肪、血糖などの値が高いが、70歳以上になると男女差が小さくなっており、男性に比べて女性のほうが、加齢に伴う変化が大きいことを示していた。閉経に伴うエストロゲンを初めとする女性ホルモンの減少が、脂質代謝異常、高血圧症、肥満などの動脈硬化の危険因子を増加させていると考えられる。5年間の経時的な変化では、女性ホルモンの変化の影響で、女性では総コレステロールについては、40～44歳、45～49歳、50～54歳においての5年間の増加は顕著であった。男性では、40歳代、50歳代にBMI、中性脂肪、拡張期血圧、総コレステロール、GPT、 γ -GTPがピークを示している。メタボ健診がこの世代に向けて施行されることは理にかなっていると考えられる。次に、男女で循環器疾患危険因子の動態が大きく異なることから、平成19年度のデータ402,486件について、腹囲の代わりにBMIを用い、

BMI が 25 以上を内臓肥満該当者として、メタボリックシンドローム判定基準に基づく血糖高値、脂質異常、血圧高値の集積を男女で比較した。年齢階級別のメタボリックシンドローム危険因子の保有状況を BMI 別に比較した結果においても、肥満の有無に関わらず、男性は女性に比べてリスクの保有は多いが、保有率の差は年齢により縮小していた。女性では、閉経期以降の循環器疾患予防対策が重要である。日本人における冠動脈危険因子の重みの性差を検討した結果では、男性でオッズ比の高い因子は、高血圧、喫煙、糖尿病、家族歴、高コレステロールの順であるのに対して、女性では喫煙、糖尿病、高血圧、家族歴であり、高コレステロールと肥満の寄与度は小さいとの報告もある（河野宏明、女性における心疾患の特徴－虚血性心疾患，Heart View 4, 714-21,2000）。メタボリックシンドロームの予防においては男女で重点を置く危険因子の優先順位が異なると考えられる。本研究においても、男女の危険因子保有状況の違いや、その変化の違いは明らかであり、メタボリックシンドローム予防の保健指導においては、性差を考慮した取り組みが必要である。「おたっしや調査」では、平成 20 年度の食習慣の年齢別特徴を明らかにするとともに、平成 20 年の BMI、平成 15 年度から 20 年度にかけての BMI の変化に関連する要因を検討した。その結果、60 歳未満の男性では肉類の摂取量が多く、魚や野菜の摂取量が少ないという特徴がみられ、食事が肉を中心とした洋風化をしていることが推測された。女性では肉類の摂取量は年齢による差はなかったが、魚、野菜の摂取量は男性と同様に 60 歳未満が他の年代より少なく、若い年代における魚

離れがうかがわれた。平成 15 年から 20 年までの BMI の変化量をみると、平成 20 年の BMI が肥満の群では平成 15 年から平成 20 年にかけて BMI は増加していたが、標準、痩せの群では BMI は減少していた。現在太っている人は平成 15 年からの変化も太る方向であった。重回帰分析の結果では、男女とも平成 15 年度から BMI が増えたこと、食べる速さが速いことは現在の BMI が高いことと有意に関連しており、現在の BMI が低いことは年齢が高いこと、食べる速さが遅いことと有意に関連していた。食べる速さが早いことと肥満の関連が明らかになった。肥満者への生活習慣の改善の指導において、「ゆっくり食べる」という指導が肥満の改善に有効な可能性が示唆された。一方、男性喫煙者では BMI が低いという関連が示されたが、喫煙は食欲を抑制し、心血管疾患や慢性閉塞性肺疾患など生活習慣病の大きなリスクであることを考えると、複合的な影響の結果が喫煙者では BMI が低いという結果に結びついたと考えられる。女性では肥満者で味付けが濃い、麺の汁を飲むという塩分摂取量の多い食生活を送っていることが示唆された。塩分摂取量が多いことは体内の水分貯留を増加させるために肥満につながっている可能性も考えられるが、痩せ群、標準群に比べ肥満者では体型に比較的無頓着で食習慣に対する改善意識が低いということも考えられる。平成 17 年から 21 年まで各年で実施した生活習慣調査（県民健康基礎調査）結果では、運動習慣については、実施している割合が増加していたが、朝食の摂取は男女とも週に 6 日以上摂取する割合が減少し、ストレスの解消については全くできていない割合が男女とも減少しないなど、県民

の生活習慣は必ずしも生活習慣病予防に望ましい方向に向かっているとは言えなかった。喫煙については、男性では調査をするたびに喫煙率が低下していたが、女性では横ばい状態であり、女性の喫煙防止、禁煙指導が今後の課題と考えられる。また、喫煙の健康影響については、肺がんなど呼吸器への影響は多くの人々が理解していたが、脳卒中や心筋梗塞など生活習慣病との関連は知っている人が少なく、生活習慣病と喫煙に関しての知識の普及が必要と考えられた。生活習慣病と密接な関連を持つ肥満について、肥満者では、早食い、運動不足であり、栄養成分表示への関心が低いことが明らかになった。肥満の解消には食事コントロールと運動の実施が重要であるが、栄養成分表示を見ない割合が多いことは、摂取する食品のエネルギーや栄養素への関心が低いことが推察される。肥満者に対して栄養成分表示への関心を高めるように働きかけることは、肥満者自身が自分の摂取エネルギー量に関心を持ち、適切なエネルギー摂取量に向けた生活改善につながることを期待される。肥満者に限らず、栄養成分表示を活用した健康づくりをポピュレーションアプローチとして実施していくことも、生活習慣病予防のために有用と考える。また、肥満者では、食べる速さが速いことが明らかになった。この結果は、肥満者自身が「自分は早食い」と認識していることを示しており、早食いは過食につながるという研究成果を正しく肥満者に伝え、ゆっくり食べるように保健指導などを通して働きかけることが必要である。

特定健診データ収集、分析・評価事業(平成20年度)の特定健診データ(男性166,648件、女性239,273件)につ

いて、年齢調整をした上で、脳卒中、心疾患の既往リスクを生活習慣病の危険因子の保有状況に基づいて検討した結果、腹囲は、男性では脳卒中、心疾患の既往とは有意な関連がなかったが、女性では脳卒中において95cm以上であることが脳卒中既往のリスクとなっていた。男性ではレファレンスとした70cm未満を除くと、70cm以上では脳卒中、心疾患共にオッズ比の大きさは腹囲が大きくなると高くなるというトレンドの関連が見られたが、有意ではなかった。しかし、女性の腹囲については男性のような明確な関連はみられなかった。喫煙は男性のみ脳卒中、心疾患の既往と関連していた。女性について関連がみられなかったのは、対象者の過半数が60歳以上と喫煙率の低い年代であるために、喫煙者・非喫煙者共にCVD既往者の人数が少なかったためと考えられる。高血圧、糖尿病、脂質異常のリスク保有と脳卒中、心疾患の既往との関連では、男女とも脳卒中には高血圧が最大のリスクであることが明らかになった。高血圧と脳卒中の関連は従来から明らかにされており、本結果もこれを支持するものであった。リスクの組み合わせでは、脳卒中よりも心疾患の方がリスク保有数との関連は明白であった。男女で比べると、男性は女性よりもリスク保有数が増えると心疾患既往リスクが高くなっており、男女で危険因子の疾患発症への寄与の強さが異なることが考えられた。また、心疾患、脳血管疾患共に男女とも糖尿病のみのリスク保有と疾患の既往リスクとの関連は強くなかったが、今回の調査対象者では糖尿病のリスク保有者の割合が低いことが影響している可能性も考えられた。また、本調査は、脳卒中、心疾患の既往の有無が本人の自

己申告に基づくため、その正しさにおいては課題が残る。また、1回の検査結果で関連を検討しているため、検査値が本人の日常の状況を正確に表していない可能性もある。心血管イベントが数年以内の場合と10年以上経ている場合では、発症前と現在のライフスタイルや身体状況の違いが大きいと考えられるが、特定健診においては脳卒中や心疾患の発症時期が分からないため、その点は考慮されていない。このような課題はあるが、脳卒中や心疾患の既往の有無と生活習慣病危険因子の関連を横断的に検討することにより、その性差等が明らかになったことは、性差に基づく生活習慣病予防対策を検討するための一助になると考えられる。

2. ITを活用した女性外来データファイリングシステム

今回の調査で、10年以上も他院に通院していた患者が2割程度いること、前の医療機関医師の説明を十分に理解できていない患者が約半数にのぼること、治療効果についても約6割が治療効果無し（少しは治療効果ありを含む）と回答していることが明らかとなった。疾患分類では精神的疾患が最も多く、どの年齢層でも一様に分布されており、年々精神的症状を主訴とする受診者が女性外来受診者に占める割合が高くなっている。ストレス背景因子は34歳以下では仕事・職場関係、それ以外の年齢層では、家族・自分自身である。ある意味では女性外来の一番の役割は、患者を精神的混乱の状態から（人生相談も含めて）救い出すことである。主訴としての精神的症状の8割以上が精神的疾患と更年期症候群の2疾患で占められており、また、更年期症候群の症状分布が、精神的症状の他に、胸部呼吸器循環器症状、自律神経症状(血管

運動神経)、めまい・ふらつき、全身症状、頭痛、肩こり・腰背部痛、自律神経症状(末梢循環不全)、痛み・痺れ(関節)など、非常に多様な表現系を持つことは、中高年女性の治療を難しくしており、一般の医療者には十分に理解されていない。そのことが、女性更年期障害患者の医療機関たらいまわしまたは心療内科への無責任ともいえる紹介につながっており、今後、更年期症候群、女性の精神症状について、女性医師が一層の関心を持ち、治療に当たるよう啓発をし続ける必要がある。治療については、女性外来で有効とされた治療の約半数を漢方薬が占め、漢方薬以外では、詳細な説明、抗うつ薬、抗不安薬、ホルモン補充療法に治療改善効果が高かった。この事実は、漢方薬を始めとして、精神不安、不定愁訴・自律神経失調症等へのアプローチできる治療が極めて有効であることを物語っており、今後も女性医療の分野では心と体の相関を考慮した医療が望まれる。

3. 薬物動態の性差に応じた生活習慣病薬物療法の最適化に関する研究

医薬品の男女別使用実態を調査した結果、男女ともに中枢神経系用薬、消化器官用薬、循環器官用薬の処方が多く、また全体の処方数や処方薬の種類において女性の方が多かった。年齢別解析においては、65歳以上の高齢者で全処方数の約半数を占め、年齢区分によって処方の多い性別が異なった。各性占有率の高い薬剤についての解析では、薬剤の種類に性差が認められ、各性特有の疾患や罹患率の違いなどによるものと考えられた。循環器官用薬に関する詳しい解析では、女性では高脂血症用薬および血管収縮剤の処方割合が高く、男性では不整脈用剤の処方割

合が高いことが分かった。漢方製剤の男女別使用実態調査では、男女で処方されやすい漢方製剤が異なっており、女性で多かった処方については、「葛根湯」は女性で罹患しやすい頭痛や肩凝りに、「温経湯」「当帰芍薬散」「桃核承気湯」「加味逍遥散」「桃核承気湯」は月経障害や更年期障害に多く処方されたことが示唆された。一方、男性で多かった処方については、「大柴胡湯」「茵陳五苓散」「小柴胡湯」は男性で罹患しやすい肝・胆系疾患に、「半夏瀉心湯」は肺癌治療の副作用防止に、「八味地黄丸」は泌尿器系疾患に多く処方されたことが示唆された。このように男女で処方率が異なる漢方製剤には疾患の性差が大きく関係している可能性が示唆された。また、「八味地黄丸」と「牛車腎気丸」のように、構成生薬が似ていて同じ症状に用いられる漢方製剤においても、「八味地黄丸」が男性に多く用いられているのに対し、「牛車腎気丸」は男女共に多く処方されていた。これは「牛車腎気丸」が「八味地黄丸」と比較して、よりむくみやすい体質に用いられているため、むくみやすい女性では2剤の選択をする際に「牛車腎気丸」が用いられている可能性が示唆された。また、「牛車腎気丸」は乳癌治療で用いられているパクリタキセルの副作用である末梢神経障害に効果があるという報告があり、女性で多く処方されている可能性が示唆された。このように体質やエビデンスの有無により、男女で使い分けがされている可能性が考えられた。また、近年では疾患だけでなく、がん化学療法における副作用防止や体力回復などの支持療法として漢方製剤が有効であるという報告が多くなってきており、それに基づいた処方が多くなされている可能性も示され

た。次に、アクトス錠[®]処方実態調査からは、アクトス錠[®]が男性により高頻度、高用量で用いられており、添付文書の使用上の注意の項に記載された性差を反映していると考えられた。特に、7.5 mgが女性で男性の約4倍処方されていた実態は、添付文書における推奨用量である15 mgからのさらなる減量であり、15 mgでの過剰な薬効の発現や副作用の発現の可能性が考えられた。さらに処方用量の加齢性変化から、男性では生理機能の低下による低用量化、すなわち添付文書の記載が反映していると考えられた。一方で女性では加齢による低用量化は観察されず、加齢による作用強度の増強を打ち消す要因が存在する可能性が示唆された。市販後調査PRACTICAL集計結果によると、浮腫の発現頻度が、65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上の順に男性では3.4%、5.3%、7.7%と加齢に伴いリスクが増大しているのに対し、女性では12.1%、13.4%、10.9%と75歳以上で浮腫発現頻度が減少しており、本検討の結果と一致する見解であった。すなわち、男女間のライフサイクルの違い、閉経などのホルモン環境の変化がアクトス錠[®]の作用強度に影響している可能性が考えられた。アクトス錠[®]は単純に性別のみならず、患者個々のライフサイクルを考慮した適正使用を行う必要があることが示唆された。また、直近2年間の承認薬は135剤確認でき、それらについて調査した結果、69剤が新有効成分の区分で承認されていた。それらの治験において、女性を被験者として組み込み、性差の検討を行っている承認医薬品は非常に少なかった。女性に多く処方され易い薬剤について今後詳細な検討がなされ、必要に応じて治験の段階から性差が考慮されるよ

う、性差に関する研究の更なる発展が望まれる。薬物動態の性差に関しては、CYP3A4, CYP2D6 活性やトランスポーター発現の性差などが薬物の血中濃度やクリアランスに影響を与えるという報告が増加し、単純な体重や脂肪率などの体格差以外の要因について検討が進められている。また性別を考慮した薬物の活性を理解するためには女性の臨床試験データを集積させる必要性があるというように適切な評価系に言及する文献や、性差の生じる機序を薬物動態学的にあるいは遺伝学的に解明しようとする報告も増えつつある。機序解明と適正使用への還元を目指し、今後さらに応用研究が進められる必要がある。さらに副作用に関する性差に関しては、女性で副作用発現リスクが高い傾向が継続してみられている。また薬物の効能だけではなく痛み等のQOLへ着目した性差の報告も増えており、性差医学への関心・必然性が増している。男女の身体構造的な差異を含め、一方の性に偏った症状があることを前提とした前向きな副作用発現の予測・予防につなげるべく、新薬を開発する際の第1相臨床試験の段階における女性の薬物動態に関するデータ収集、解析が進み、個別化医療がより一層発展することが望まれる。最後に、マウス 3T3-L1 脂肪細胞を用いて慢性炎症条件としてNO産生を惹起した際の性ホルモンの影響に関する検討から、女性ホルモンであるE2が炎症状態にある脂肪細胞においてNOの過剰産生を抑制することで、Pioの抗炎症作用を増強する可能性が示された。

4. 女性における循環器疾患の特性に関する研究

正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、血流依存性血管拡

張反応(%FMD)と、冠血管危険因子との関連性について検討した結果、HDL-Cが冠動脈血管内皮機能の重要な予測因子となり得ることが示唆されたことから、HDLコレステロールと酸化LDLとの関連を検討したが、代表的な酸化LDLであるMDA-LDLは、女性においてのみHDLコレステロールと有意な負の相関を認めた。女性では、HDLコレステロールが酸化LDLを減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことが示唆された。次に、慢性腎臓病が虚血性心疾患に及ぼす影響及び、慢性腎臓病(CKD)と他の虚血性心疾患(IHD)寄与因子との関連について性差の観点から検討したところ、CKDとHDL-CはIHDに強く関係し、CKDはHDL-Cに強く影響を受けている結果が得られた。CKDはIHDの独立した危険因子として注目されており、またHDLコレステロール(HDL-C)のIHDに及ぼす影響は、女性の方が男性より高いことが報告されている。先の研究で、女性ではHDL-Cが酸化LDLを元弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことが示唆されており、女性においては、HDL-Cの内皮機能保護作用や動脈硬化進展抑制作用が、CKD抑制を介して、IHD発症予防に寄与している可能性が示唆される。

5. 性差を考慮した生活習慣病対策に関する Evidence の整理(文献検索・データベース化)

疫学を専門としない、一般医療者にとって、近年続々と報告されるようになってきた日本人を対象としたコホート調査結果を、常に網羅し、かつ正確に把握することは困難である。主任研究者は性差医療・医学をライフワークとしているが、日本人における疫学調査結果を一度はきちんと整理し、何が確

実に分かっており、何がまだ不確実なのかを知る必要があると、かねがね思っていた。今回、2003年～2008年に発表された日本人を対象とした疫学調査結果をレビューすることにより、リスクファクターとCVDまたは癌との関連は、コホートの集団の違いにより異なる結果を示すことがあることを再確認できた。今後もこの作業は継続する必要があると強く感じている。今回作成した文献レビュー冊子(別冊として作成)の内容は、WEBサイトへも掲載し、多くの方々に利用していただくこととしている。また、平成24年度には南房総市で行われる保健指導員、保健師の「保健指導の在り方に関するセミナー」のテキストとして活用される予定である。

E. 結論

平成14年から18年までの5間の基本健康審査結果について、性別に各年齢階級別の平均値および各年齢階級における5年間の推移を比較した結果、年齢階級および男女で大きな違いがあることが明らかになった。我々は、今まで生活習慣病の危険因子である、高血圧、脂質異常症、高血糖の判定基準に性差を考慮することも年齢差を考慮することもなく、何の疑問も感じずにガイドラインに従って患者への指導を行ってきたが、明らかにそこには矛盾が生じていると考える。最近、脂質異常症については、やっとなIPPON DATA80から作成されたリスクチャートを活用して年齢差と性差を考慮して心血管死亡の危険率をはじき出し、薬剤治療の必要性を考えると日本動脈硬化学会からアナウンスされている。血圧についても、例えば、日本高血圧学会による高血圧治療ガイドラインによ

れば、収縮期血圧における至適血圧は<120mmHgとされている。しかし、40歳未満の女性が検診を受け、収縮期血圧119mmHgと測定された際に、今回の我々の研究結果から見れば、40歳未満の女性の収縮期血圧の平均値(2002年)は108.8mmHg(95%信頼区間:107.7-109.9)である。年齢を考慮すれば、40歳未満のこの女性は、高血圧の要因を有しているとして指導されるべきである。平成19年度の基本健診データについてBMIが25未満と25以上の群に分け、メタボリックシンドロームの判定基準に基づく血糖、脂質異常、血圧の年齢階級別リスク集積状況を比較したところ、BMIが25未満の群における年齢階級別リスク保有状況を男女で比較すると、対象数の少ない40歳未満を除くと、いずれの年代においても男性より女性の方がリスクなしの割合が高く、リスク保有数は男性の方が有意に多かった。しかし、年齢が高くなるとその差は小さくなっていった。BMIが25未満の群に比べ、25以上の群ではリスクを保有する割合はいずれの年代でも高く、男女を問わず肥満者にリスク保有者が多いことを示していた。肥満に関しては、「おたっしや調査」からは、食事の洋風化が60歳以下の集団で日常化していることと、現在のBMIに、早食いが関連していることが明らかになった。県民健康基礎調査」からも肥満者では、早食いで、運動が不足しており、栄養成分表示への関心が低いことが明らかになった。肥満者を対象とした運動・栄養指導の一つに食事の仕方(ゆっくりと噛んで食べる)を取り入れる必要がある。千葉県内全市町村から収集した平成20年度特定健診データの二次提供を受け、過去の心疾患・脳血管疾患の既往とメタ

ポリックシンドロームの危険因子との関連を検討した。

特定健診データ収集、分析・評価事業（平成20年度）の特定健診データの解析からは、脳卒中、心疾患の既往と生活習慣病の危険因子の保有状況に基づいて検討した。腹囲は、男性では脳卒中、心疾患の既往とは有意な関連がなかったが、女性では脳卒中において95cm以上であることは脳卒中の既往のリスクとなっていた。喫煙は男性のみ脳卒中、心疾患の既往と関連していた。高血圧、糖尿病、脂質異常のリスク保有と脳卒中、心疾患の既往との関連では、男女とも脳卒中には高血圧が最大のリスクであることが明らかになった。リスクの組み合わせでは、脳卒中よりも心疾患の方がリスク保有数との関連は明白であった。男女で比べると、男性は女性よりもリスク保有数が増えると心疾患既往リスクが高くなっており、男女で危険因子の疾患発症への寄与の強さが異なることが考えられた。脳卒中や心疾患の既往の有無と生活習慣病危険因子の関連を横断的に検討することにより、その性差が明らかになったことは、性差に基づく生活習慣病予防対策を検討するための一助になると考えられる。

女性外来データファイリングについては、徐々に参加施設が増え、今後は女性外来受診者の地域特性等の検討も可能となると考える。女性外来担当医師は、日本性差医学・医療学会ならびに性差医療情報ネットワークを通じて、医療の質を高め、性差を航領した女性医療の実践を心がけている。現在の課題は、年々上昇している精神症状を主訴として女性外来を訪れる患者への対応の完備である。医薬品の使用実態、副作用情報等にも明らかな性差が認め

られている。今後さらに薬物動態における性差について研究が進められねばならない。女性における循環器疾患の特性に関する研究からは、女性においてHDLコレステロールが酸化LDLを減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を有することが示唆され、慢性腎臓病が虚血性心疾患に及ぼす影響及び、慢性腎臓病（CKD）と他の虚血性心疾患（IHD）寄与因子との関連について性差の観点から検討した結果からは、CKDとHDL-CはIHDに強く関係し、CKDはHDL-Cに強く影響を受けている結果が得られた。女性ではHDL-Cが動脈硬化の進展抑止に働いていると考えられる。

平成20年度に抽出された908論文について、論文の読み込みとサマリー作成を進め、文献レビュー集を別冊として完成させた。文献レビュー集については、性差に関する情報を広く国民及び医療従事者に提供し、性差を考慮した生活習慣病対策に資するために、昨年度開発した「コホート研究.NET」WEBサイトに掲載した。次年度、南房総市における保健指導の現場において、性差を考慮した保健指導が展開されることを目指し、この文献レビュー集をテキストとして使用する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) ガイドライン

天野恵子：ライフサイクルに伴う変化一妊娠. 日本循環器学会 2008年—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」. 192-194、2010

2) 単行書

1. 天野恵子(分担): 高齢者、女性、妊娠

- と心血管疾患. 循環器病学(川名正敏、小室一成、室原豊明、北風正文、山崎力、山下武志編集)、西村書店、東京、1269-1313、2010
2. 天野恵子(分担): 性差医療—女性の健康・医療の現状と問題点、今後の課題. 女性白書 2010 (日本婦人団体連合会編)、ほるぷ出版、東京、114-117、2010
 3. 天野恵子、新出真理(共著): 女性のためのコレステロールガイド. 保健同人社、東京、2010
 4. 天野恵子、堂本暁子(共著): 堂本暁子と考える医療革命. 中央法規、東京、2009
 5. 天野恵子、小山律子(共著): 心臓病—治療と食事. 日東書院、東京、2009
 6. 天野恵子: ウイメンズヘルスと性差医学. ウイメンズヘルスナーシング概論(女性の健康と看護) 村本淳子、高橋真理編、pp 9-14, NOUVELLE HIROKAWA、東京、2010
- 3) 論文発表
1. Kanako Ugai, Kazuhiro Nishimura, Katsumi Fukino, Tomonori Nakamura and Koichi Ueno: Functional analysis of transcriptional activity of cytosine and adenine (CA) repeats polymorphism in the estrogen receptor α gene. *J. Toxicol. Sci*, **33**, 237-240, 2008
 2. 上野光一: 薬物動態と性差。麻酔 **58**, 51-58 (2009)
 3. 上野光一、佐藤洋美. 薬物動態の性差. *Clinical Neuroscience* **27**, 1131-1133, 2009
 4. 上野光一、佐藤洋美. 薬物動態にみられる性差. *治療学* **43**, 33(1285)-36(1288), 2009
 5. 上野光一、菅井波名、佐藤洋美. PPAR γ 標的薬物の性差発現機序とその臨床的意義. *日本臨床* **68**, 224-228, 2010
 6. Gonzalez-Canga, K. Ugai, M. Suzuki, H. Okuzawa, E. Negishi, K. Ueno. Association of cytosine-adenosine repeat polymorphism of the estrogen receptor- β gene with rheumatoid arthritis symptoms. *Rheumatol. Int* **30**: 1259-1262, 2010
 7. 上野光一. 男女で異なる薬の効き方. *栄養と料理*. **76**: 90-97, 2010
 8. 佐藤洋美、奥澤紘子、山浦克典、上野光一. 一般用医薬品販売制度改革に対する薬学生、薬剤師、一般消費者の意識比較に関する調査. *医療薬学* **36**: 406-412, 2010
 9. 佐藤洋美、伊藤彩乃、上野光一. 薬物効果における性差と人種差. *呼吸器内科* **17**: 190-197, 2010
 10. 上野光一、松本友香理、佐藤洋美. 薬剤師の立場から考える更年期障害との上手な付き合い方. *更年期と加齢のヘルスケア*. **9**: 134-140, 2010
 11. 上野光一、佐藤洋美. 薬物代謝における性差. *診断と治療*. **98**: 1173-1177, 2010
 12. 上野光一、佐藤洋美. 病態生理からアプローチした薬物療法 高齢者と薬物療法 (上). *ファーマシストぷらす* No.8: 4-9, 2010
 13. 上野光一、佐藤洋美. 病態生理からアプローチした薬物療法 高齢者と薬物療法 (下). *ファーマシストぷらす* No.9: 4-9, 2010
 14. 菅井波名、鶴飼加奈子、竹尾愛理、平井愛山、天野恵子、並木隆雄、佐

- 藤洋美、山浦克典、松村正明、上野光一． 更年期障害における ER β 遺伝子多型解析と臨床応用． 漢方と最新治療． 19:341-348, 2010
15. 佐藤洋美、上野光一． 薬物代謝における性差． ファルマシア． 47, 2011 (印刷中)
16. 天野恵子：性差医療を知っていますか？ デンタルハイジーン 29：726-729、2009
17. 天野恵子：内科医として知っておきたい性差． 日本医師会雑誌 138：943-948、2009
18. 天野恵子：臨床医学における性差の意義． 成人病と生活習慣病 39：①067-1071、2009
19. 天野恵子：女性と心疾患． 総合臨床 58：2137-2138, 2009
20. 天野恵子：性差医療、その歴史と背景． 成人病と生活習慣病 39：1055-1065, 2009
20. 天野恵子：性差医療、その歴史と背景． 成人病と生活習慣病 39：1055-1065, 2009
21. 天野恵子：日本の性差医療の現況． Clinical Neuroscience 27：1174-1175, 2009
22. 天野恵子：「女性外来」からみた中高年女性のヘルスケア． 産婦人科治療 100：363-369, 2010
23. 天野恵子：女性循環器 医の離職リスクを回避するために． 心臓 42：1557-1560, 2010
24. 天野恵子：性差医学・医療とは． 診断と治療 98：1072-1077, 2010
25. 天野恵子：性差医療の考え方を取り入れた女性の健康支援の必要性． 保健師ジャーナル 66：172-179, 2010
26. 天野恵子：冠動脈疾患における性差． 心臓 42:266-271, 2010
27. 天野恵子：循環器疾患における性差—アジアのなかの日本． 心臓リハビリテーション 16:24-29, 2011
28. 柳堀 朗子、千葉県基本健康診査データ収集システム確立事業担当グループ：千葉県基本健康診査データ収集システム確立事業から得た特定健診への示唆。日本公衆衛生学雑誌 57:1075-1083, 2010
29. So Kuwahata, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Tetsuro Kaaoka, Akiko Yoshikawa, Koji Orihara, Masakazu Ogawa, Naoya Oketan, Keishi Saihara, Hideki Okui, Takuro shinsato, Takuro Kubozono, Hitoshi Ichiki, Shoji Fujita, Takuro Takumi, Satoshi Yoshino, Mitsuhiro Nakazaki, Masaaki Miyata, Chuwa Tei. Effect of Uric Acid on Coronary Microvascular Endothelial Function in Women: Association with eGFR and ADMA. J Atheroscler Thromb, 2010; 17: 259-269
- 4)学会発表
1. 菅井波名、中村智徳、黒崎浩史、生城山克巳、佐藤洋美、上野光一：脂肪細胞における PPAR γ 発現に対する性ホルモンの影響（第52回日本薬学会関東支部大会要旨集、pp91、2008、野田市）優秀発表賞受賞
2. 柿倉遥、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、中村智徳、上野光一：医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査について（第52回日本薬学会関東支部大会要旨集、pp140、2008、野田市）
3. 伊藤彩乃、仲栄真さつき、柿倉遥、佐藤洋美、中村智徳、上野光一：医療機関から処方された後発医薬品の

- 使用実態調査（第52回日本薬学会関東支部大会要旨集、pp141、2008、野田市）優秀発表賞受賞
4. 柿倉遙、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査（性差医学・医療学会第2回学術集会要旨集、pp40、2009、東京都文京区）
 5. 伊藤彩乃、仲栄真さつき、柿倉遙、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された後発医薬品の使用実態調査（性差医学・医療学会第2回学術集会要旨集、pp40、2009、東京都文京区）
 6. 仲栄真さつき、伊藤彩乃、柿倉遙、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：処方医薬品の男女別使用実態調査に関する研究（性差医学・医療学会第2回学術集会要旨集、pp41、2009、東京都文京区）
 7. 菅井波名、中村智徳、黒崎浩史、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：脂肪細胞におけるPPAR γ 発現に対する性ホルモンの影響（性差医学・医療学会第2回学術集会要旨集、pp43、2009、東京都文京区）
 8. 柿倉遙、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された生活習慣病治療薬の男女別使用実態調査（日本薬学会第129年会要旨集、2009、京都市）
 9. 山浦克典、小川雅教、野本禎、佐藤洋美、上野光一：添付文書内CYP代謝情報に基づき薬物相互作用を推測するデータベースの構築；検出結果の重み付けの検討（日本薬学会第129年会要旨集、2009、京都市）
 10. 菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：脂肪細胞におけるPPAR γ 発現に対する性ホルモンの影響（日本薬学会第129年会要旨集、2009、京都市）
 11. 菅井波名、鶴飼加奈子、竹尾愛理、平井愛山、天野恵子、佐藤洋美、山浦克典、村松正明、上野光一：更年期障害におけるER β 遺伝子多型解析と臨床応用（*Journal of Traditional Medicines 26 suppl.* p.116、2009 8月、幕張）
 12. 柿倉遙、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査（*Journal of Traditional Medicines 26 suppl.* p.122、2009、幕張）
 13. 菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方されたアクトスTM錠の使用実態調査（第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p445、2009 10月、長崎）
 14. 柿倉遙、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された生活習慣病治療薬の男女別使用実態調査（第1回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394、2009 10月、長崎）
 15. 上野光一、伊藤彩乃、柿倉遙、仲栄真さつき、佐藤洋美、山浦克典：処方医薬品の男女別使用実態に関する研究。（第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394、2009 10月、長崎）
 16. 松本友香理、柿倉遙、伊藤彩乃、菅井波名、地野充時、佐藤洋美、山浦克典、上野光一、並木隆雄、寺澤捷年：桂枝茯苓丸とHRTの更年期障害患者に対する効果比較とエストロゲン受容体との関連に関する研究（第3回性差医学・医療学会学術大会、2010 2月、東京）
 17. 石川桃子、菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：3T3-L1脂肪細胞

- におけるピオグリタゾン塩酸塩の性差に関する研究（第3回 性差医学・医療学会学術大会、2010 2月、東京）
18. Sugai H, Ugai K, Takeo C, Hirai A, Amano K, Namiki N, Sato H, Yamaura K, Muramatsu M, Ueno K : Association of ER β gene polymorphisms with climacteric symptoms. (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)
19. Kakikura H, Matsumoto Y, Sugai H, Ueno K, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K : Association of serum Anti-mullerian hormone (AMH) level for climacteric symptoms (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)
20. Kakikura H, Ito A, Matsumoto Y, Ueno K, Kaneko A, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K : Pharmacogenetics of keishibukuryogan therapy for climacteric symptoms (国際東洋医学会発表、2010年 2月、幕張)
21. 柿倉遥、並木隆雄、松本友香理、地野充時、伊藤彩乃、菅井波名、久永明人、喜多敏明、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：更年期障害患者におけるエストロゲン受容体 β 遺伝子多型と桂枝茯苓丸の治療効果に関する研究（第130回日本薬学会年会、2010年 3月、岡山）
22. 石川桃子、菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：3T3-L1脂肪細胞におけるピオグリタゾン塩酸塩の性差に関する研究（第130回日本薬学会年会、2010年 3月、岡山）
23. 上野光一：薬剤師の立場から考える更年期障害と漢方（第25回日本更年期医学会学術集会シンポジウム「女性ノヘルスケアに果たす漢方の役割～その基礎と臨床～」、2010年10月、鹿児島）
24. 上野光一：薬物療法における性差。（文部科学省平成20年度科学技術振興調整費 助成研究者支援モデル育成事業 第12回性差医学・医療セミナー、2010年11月、東京医科大学）
25. Yukari Matsumoto, Tomomi Sato, Haruka Kakikura, Atsushi Chino, Takao Namiki, Hiromi Sato, Koichi Ueno : Association between CA repeat polymorphism of estrogen receptor β gene and effect of keishibukuryogan therapy for climacteric symptoms (第4回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、#P18, 2010年11月、東京)
26. 佐藤友美、松本有香理、佐藤洋美、山浦克典、上野光一、並木隆雄、寺澤捷年：更年期障害患者に対する桂枝茯苓丸の治療効果とER β 遺伝子多型との関連に関する研究（日本性差医学・医療学会 第4回学術集会、2011年2月、山口）
27. 石川桃子、佐藤洋美、深田秀樹、安部貞詔、上野光一：3T3-L1脂肪細胞を用いたパロアッスルの生活習慣病予防効果に関する研究（第131回日本薬学会年会、2011年3月、静岡）
28. 松本友香理、佐藤友美、地野充、並木隆雄、佐藤洋美、上野光一：更年期障害患者に対する桂枝茯苓丸治療効果とエストロゲン受容体遺伝子多型の関係（第131回日本薬学会年会、2011年3月、静岡）
29. Keiko Amano: Epidemiology in the 21st Century. World Congress of Cardiology 2010 (Symposium). June 16-19, 2010, Beijing
30. Keiko Amano: Go Red for Women.

- 17th Asian Pacific Congress of Cardiology (Symposium). May 20-23,2009、Kyoto
- 32.天野恵子：循環器分野における性差医療. 第12回応用薬理シンポジウム、2010年9月、横浜)
- 33.天野恵子：循環器分野における性差. 第16回日本心臓リハビリテーション学会(教育講演)、2010年7月、鹿児島
- 34.天野恵子：性差医療・メンタルヘルス・女性医師.第22回日本総合病院精神医学会(シンポジウム)、2009年11月、大阪
- 34.天野恵子：性差医療から見た泌尿器科医療.第97回日本泌尿器科学会(教育講演)、2009年4月、岡山
- 35.天野恵子：更年期以降の女性のヘルスケア～女性外来から.第23回日本更年期医学会(シンポジウム)、2008年11月、横浜
- 36.天野恵子：循環器疾患における性差医療の現状と展望.第56回日本心臓病学会(モーニングレクチュア)、2008年9月、東京
- 37.天野恵子：男性と女性の健康の違い. 第3回日本循環器看護学会(特別講演)、2008年11月、名古屋
- 38.柳堀朗子、天野恵子：千葉県民の健康関連 QOL(SF8)に関連する要因の性差の検討(日本性差医学・医療学会第4回学術集会、2011年2月、山口)
- 39.柳堀朗子、天野恵子：千葉県民の健康関連 QOL(SF8)に関連する要因の性差の検討(日本性差医学・医療学会第4回学術集会、2011年2月、山口)
- 40.Ryoko Yanagibori, Keiko Amano: Age- and gender- related differences in relations between past CVD events and components of metabolic risk factors in middle-age Japanese. (国際性差医学会、2010年12月1日~3日、イスラエル国、テル・アビブ市)
- 41.Ryoko Yanagibori, Keiko Amano: The characteristics of diet and the relation between body mass index and dietary habits in middle aged Japanese. -A study based on the Kamogawa cohort Study (Otassya study). (国際性差医学会、2009年11月6日~8日、ドイツ国、ベルリン市)
- 42.Akiko Yoshikawa, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Masakaze Ogawa, Keishi Saihara, Hideki Okui, Takuro Shinsato, Takuro Kubozono, Shoji Fujita, So Kuwahata, Takuro Takumi, Satoshi Yoshino, Yasuhisa Iriki, Chuwa Tei. HDL-cholesterol as a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women. 3rd International Congress in Gender Medicine, September 12-14, 2008 Stockholm. "Best Poster 賞" 受賞
- 43.Akiko Yoshikawa, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Masakaze Ogawa, Keishi Saihara, Hideki Okui, Takuro Shinsato, Takuro Kubozono, Shoji Fujita, So Kuwahata, Takuro Takumi, Satoshi Yoshino, Yasuhisa Iriki, Chuwa Tei. HDL-cholesterol as a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women. 第72回日本循環器学会総会・学術集会、平成20年3月28日-30日、大阪
- 44.Akiko Yoshikawa, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Tetsuro Kataoka, Naoya Oketani, Keishi

- Saihara, Hideki Okui, Takuro Shinsato, Takuro Kubozono, Shoji Fujita, So Kuwahata, Satoshi Yoshino, Chuwa Tei: HDL-cholesterol as a mediator to inhibit the uptake of oxidized LDL and a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women. American college of Cardiology Congress 2009, 29 May-01 April, Orland
45. 嘉川亜希子、濱崎秀一、石田実雅、片岡哲郎、桶谷直也、才原啓司、奥井英樹、新里拓郎、窪園琢朗、桑波田聡、藤田祥次、市来仁志、吉野聡史、神田大輔、鄭 忠和: 冠動脈造影症例 2595 例から検討した慢性腎臓病と虚血性心疾患の関連における性差 (日本性差医学・医療学会第 3 回学術集会、2010 年 2 月、東京)
46. 金正訓、田辺 解、佐藤広徳、大島秀武、志賀利一、大塚貞明、久野譜也. メタボリックシンドローム予防及び改善に有効な身体活動量の検討. (日本体力医学会、2008 年 9 月、大分).
47. Jung-Hoon Kim, Kai Tanabe, Noriko Yokoyama, Hirofumi Zempo, Hironori Sato, Yoshitake Oshima, Kaori Kawaguchi and Shinya Kuno. Effects of lifestyle-based physical activity program on risk factors of metabolic syndrome and abdominal visceral fat area in response to weight reduction. KACEP 10th Annual Meeting 2009 in Conjunction with Symposia on Kinesiology; Human Movement, Sports, and Exercise. Seoul, Korea, 2009.5.
48. Jung-Hoon Kim, Kai Tanabe, Noriko Yokoyama, Hirofumi Zempo, Hironori Sato, Yoshitake Oshima, Kaori Kawaguchi and Shinya Kuno. Metabolic syndrome is associated with physical activity in daily life as measured using a triaxial accelerometer in Japanese. ECSS, Oslo, Norway, 2009.6.
49. 金正訓、田辺 解、横山典子、膳法浩史、菅 洋子、久野譜也. 8 週間の身体活動量の変化が MetS リスクの改善に与える影響. (日本体力医学会、2008 年 9 月、新潟市)
50. Jung-hoon Kim, Kai Tanabe, Yoko Suga, Hironori Sato and Shinya Kuno. Treatment of the metabolic syndrome and weight loss with lifestyle based physical activity program in Japanese men. 2010 Northeast Asia Conference on Kinesiology; The 11th KACEP Annual Meeting. COEX Grand Ballroom, Seoul, Korea, 2010.5.
51. 横山典子、田辺 解、金正訓、佐藤広徳、菅 洋子、久野譜也. 施設型から集団指導型に移行した運動プログラムが中高齢女性の運動実施に及ぼす効果. (日本体力医学会、2010 年 9 月、千葉)
52. 金正訓、田辺 解、横山典子、膳法浩史、菅 洋子、佐藤広徳、久野譜也. MetS 改善のための身体活動量一介入前の BMI に着目した検討. (日本体力医学会、2010 年 9 月、千葉)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 調査概要

年度	項目	内容
H15 年度 (H16.1)	調査協力キ ャンペーン	千葉テレビ・千葉日報
(H16. 1～3 月)	アンケート 調査	(現) 鴨川市 40 歳以上全住民 23,073 名 回答者 10,739 名 (回答率 46.5%) 有効回答(性・年齢記載) 10,127 名 (男 4,453 名、女 5,674 名) 追跡同意者 6,511 名
H16 年度	追跡同意者 の健診デー タ収集	昭和 62 年健診 1,292 名(男 477 名、女 815 名) 平成 15 年健診 2,186 名 (男 933 名、女 1,253 名)
H17 年度 ～ 19 年度	追跡同意者 のデータ収 集	健診データ 疾病発生状況(脳卒中、心疾患、骨折) 介護状況調査(介護要因、介護度) 死亡・死因および転居調査
	「中間アン ケート調 査」(H17)	対象：追跡同意者 6,511 名 発送数 6,414 名 回収数 4,035 名 (回収率 62.9%)
	栄養調査	対象：追跡同意者 5976 名 回答数：4651 名 回収率：77.8%
H20 年度	最終調査	対象：追跡同意者 5976 名 回答数：4651 名 回収率：77.8%

表 2 事業参加年度別、市町村名 (参加時の市町村名)

開始年度	新規に参加した協力市町村名
平成 15 年	旭市、印西市、印旛村、飯岡町、海上町、君津市、九十九里町、栄町、山武町、白子町、東金市、蓮沼村、干潟町、松尾町、茂原市、八街市
平成 16 年	鎌ヶ谷市、神崎町、成田市、袖ヶ浦市、大網白里町、白井市
平成 17 年	銚子市、長生村、東庄町、長南町、成東町
平成 18 年	本埜村

表 3 平成 19 年度の協力市町村名

平成 18 年度ま でのデータあ り (19 市町村)	銚子市、木更津市、茂原市、成田市、東金市、旭市、八街市、印西市、山武市、袖ヶ浦市、鎌ヶ谷市、本埜村、栄町、神崎町、大網白里町、九十九里町、長生村、白子町、長南町
平成 19 年度の データのみ (22 市町村)	船橋市、館山市、松戸市、佐倉市、柏市、勝浦市、市原市、我孫子市、鴨川市、四街道市、白井市、富里市、南房総市、匝瑳市、芝山町、横芝光町、一宮町、睦沢町、長柄町、大多喜町、御宿町、鋸南町

表 4 年度別の協力市町村数と分析対象者数(合併後)

年度	市町村数	男(人)	女(人)	合計(人)
14年	16(11)	17,059	36,779	53,838
15年	16(11)	17,692	37,443	55,135
16年	22(17)	22,804	54,493	77,297
17年	27(21)	27,660	63,755	91,415
18年	22	26,414	61,753	88,167
19年	41	137,270	265,416	402,686

表 5 腹囲、喫煙、循環器疾患危険因子保有状況と脳卒中既往の関連(性別・年齢調整後)

	male			female		
	odds ratio	95% C.I.		odds ratio	95% C.I.	
		low	high		low	high
waist circumference (cm)						
< 70	1.00			1.00		
< 75	0.87	0.71	1.07	1.04	0.90	1.20
< 80	0.89	0.74	1.08	1.01	0.89	1.16
< 85	0.91	0.75	1.09	0.96	0.84	1.09
< 90	0.90	0.75	1.08	0.96	0.84	1.09
< 95	1.02	0.84	1.23	1.04	0.90	1.20
≥ 95	1.06	0.88	1.29	1.21	1.06	1.40
current smoking (no / yes)	0.63	0.59	0.67	1.09	0.97	1.23
combination of risk factors						
none	1.00			1.00		
IGT	1.31	1.10	1.57	0.92	0.74	1.13
High BP	2.24	2.01	2.49	2.09	1.88	2.33
dyslipidemia	1.36	1.16	1.59	1.51	1.29	1.76
IGT + high BP	2.56	2.27	2.89	2.13	1.86	2.44
IGT+dyslipidemia	1.94	1.62	2.32	1.83	1.51	2.23
High BP + dyslipidemia	3.06	2.74	3.42	2.93	2.62	3.28
IGT + high BP + dyslipidemia	3.88	3.46	4.36	3.49	3.10	3.93

IGT : fasting blood glucose \geq 110mg/dl or HbA1c \geq 5.5%, or drug treatment,

high BP : SBP \geq 130mmHg or DBP \geq 85mmHg or drug treatment,

dyslipidemia : TG \geq 150mg/dl or HDL-C < 40mg/dl or drug treatment

C.I. : confidence interval

表 6 腹囲、喫煙、循環器疾患危険因子保有状況と心疾患既往の関連（性別・年齢調整後）

	male			female		
	odds ratio	95% C.I.		odds ratio	95% C.I.	
		low	high		low	high
waist circumference (cm)						
< 70	1.00			1.00		
< 75	0.93	0.78	1.09	0.94	0.85	1.04
< 80	0.94	0.80	1.09	0.91	0.83	1.00
< 85	0.98	0.85	1.14	0.93	0.84	1.02
< 90	1.03	0.89	1.20	0.90	0.82	0.99
< 95	1.03	0.89	1.20	0.97	0.88	1.07
≥ 95	1.11	0.95	1.29	1.07	0.96	1.18
current smoking (no / yes)	0.64	0.60	0.67	0.97	0.88	1.06
combination of risk factors						
none	1.00			1.00		
IGT	1.34	1.18	1.52	1.02	0.89	1.16
High BP	1.52	1.40	1.64	1.48	1.38	1.60
dyslipidemia	1.49	1.34	1.67	1.42	1.28	1.57
IGT + high BP	1.90	1.73	2.08	1.67	1.52	1.84
IGT+dyslipidemia	2.07	1.82	2.35	1.83	1.61	2.08
High BP + dyslipidemia	2.42	2.23	2.63	2.17	2.01	2.35
IGT + high BP + dyslipidemia	3.31	3.04	3.60	2.67	2.46	2.90

IGT : fasting blood glucose \geq 110mg/dl or HbA1c \geq 5.5%, or drug treatment,

high BP : SBP \geq 130mmHg or DBP \geq 85mmHg or drug treatment,

dyslipidemia : TG \geq 150mg/dl or HDL-C $<$ 40mg/dl or drug treatment

C.I. : confidence interval

図1 性・年齢階級別、BMI測定値の年次推移

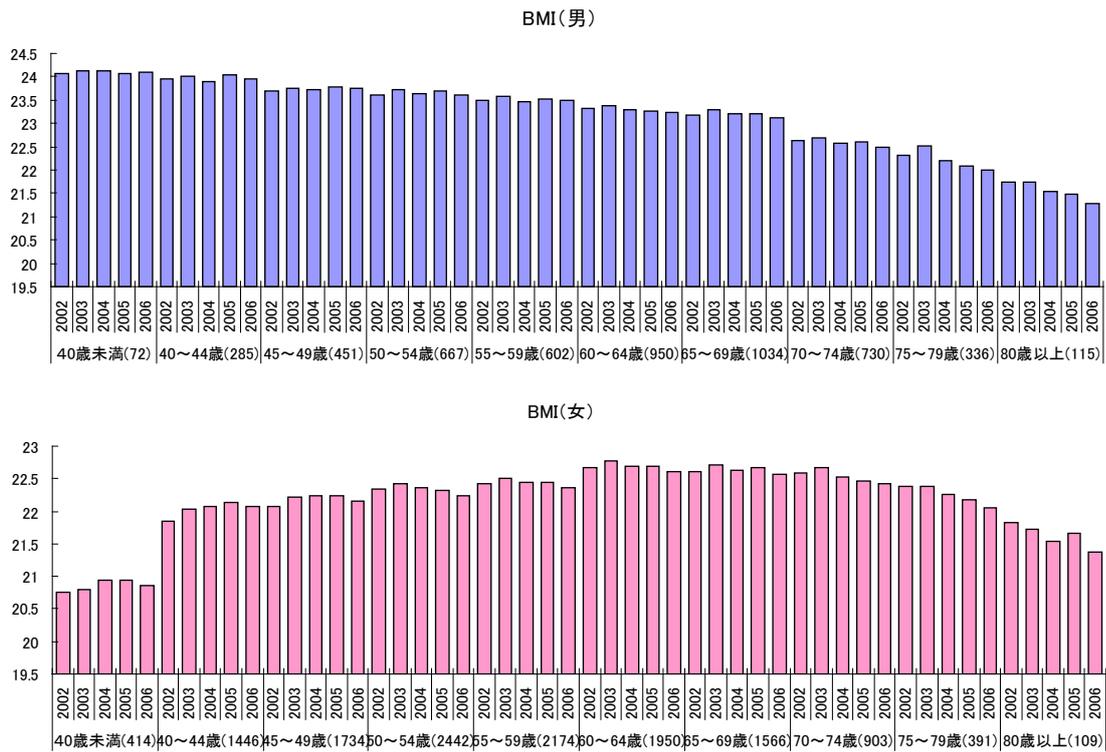


図2 性・年齢階級別、収縮期血圧値の年次推移

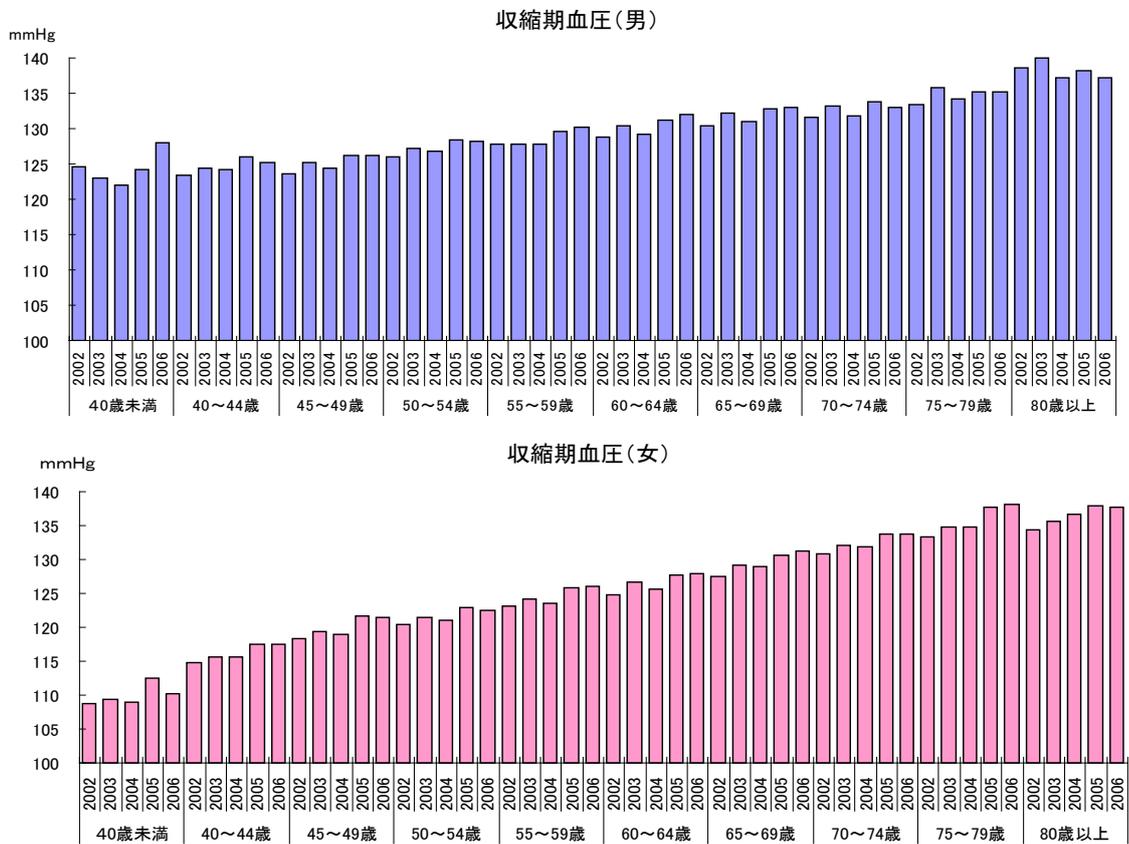


図3 性・年齢階級別、拡張期血圧値の年次推移

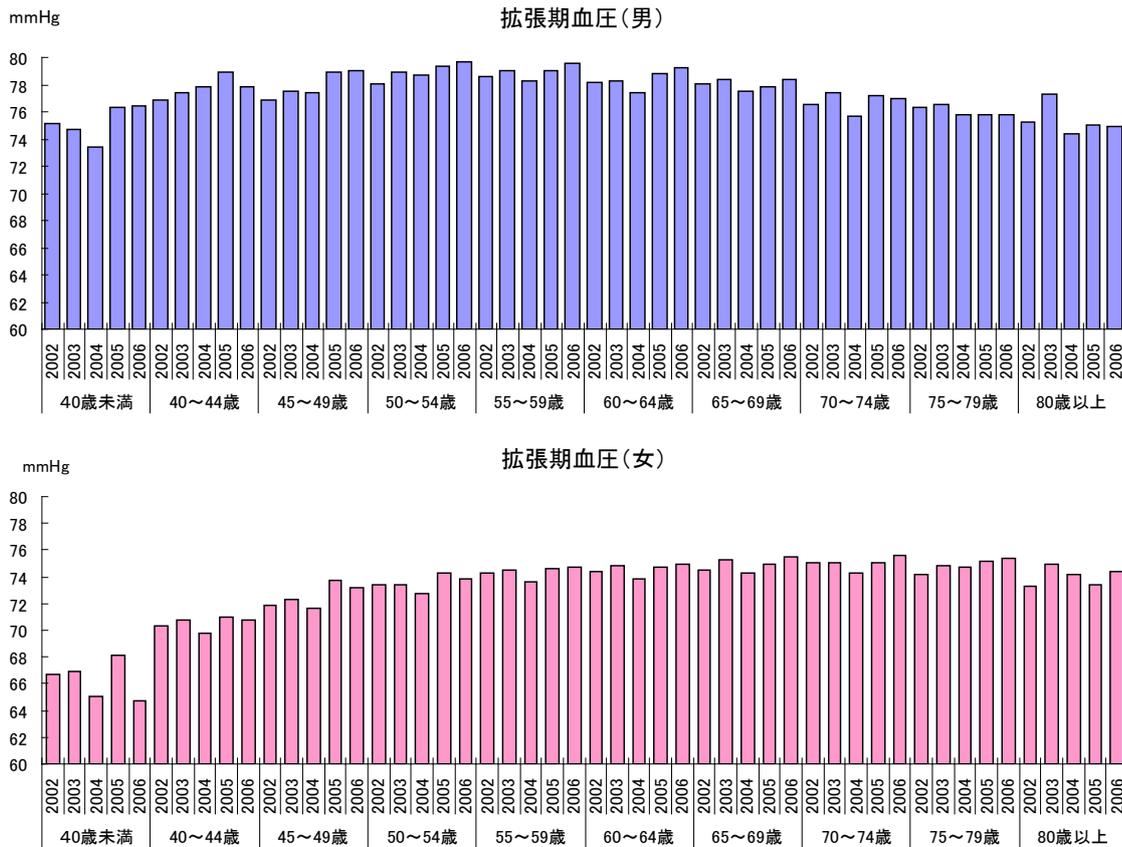


図4 性・年齢階級別、総コレステロール値の年次推移

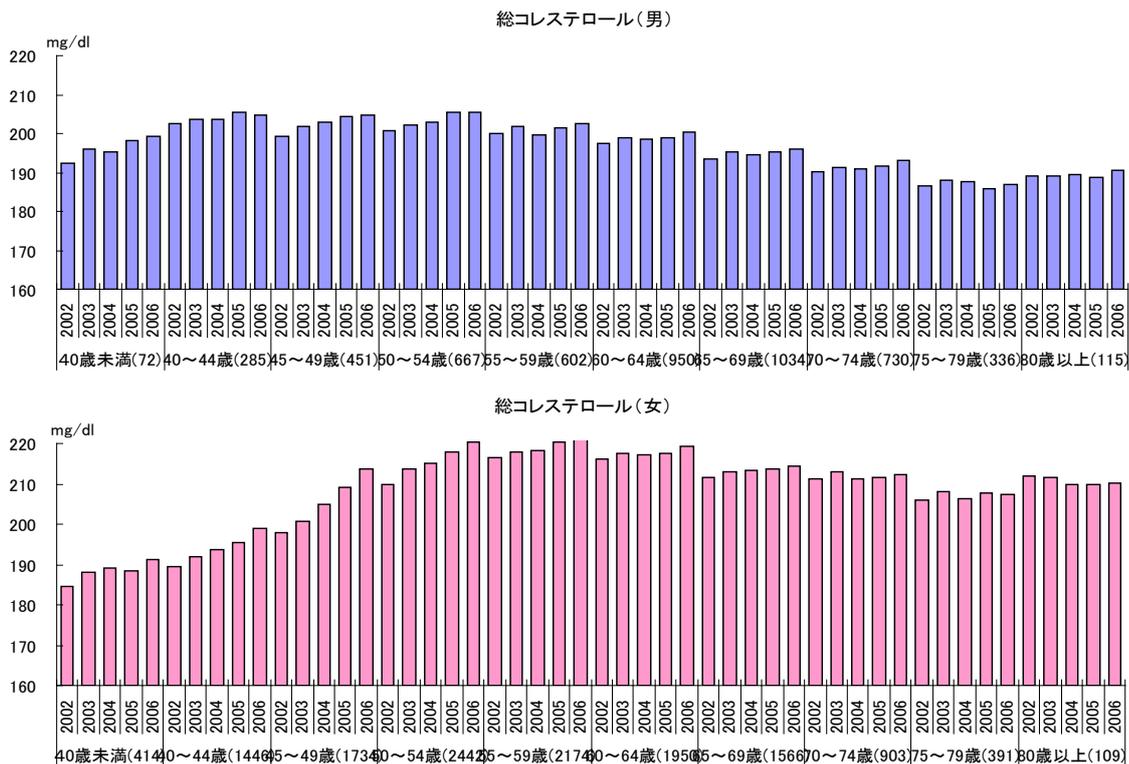


図5 性・年齢階級別、中性脂肪値の年次推移

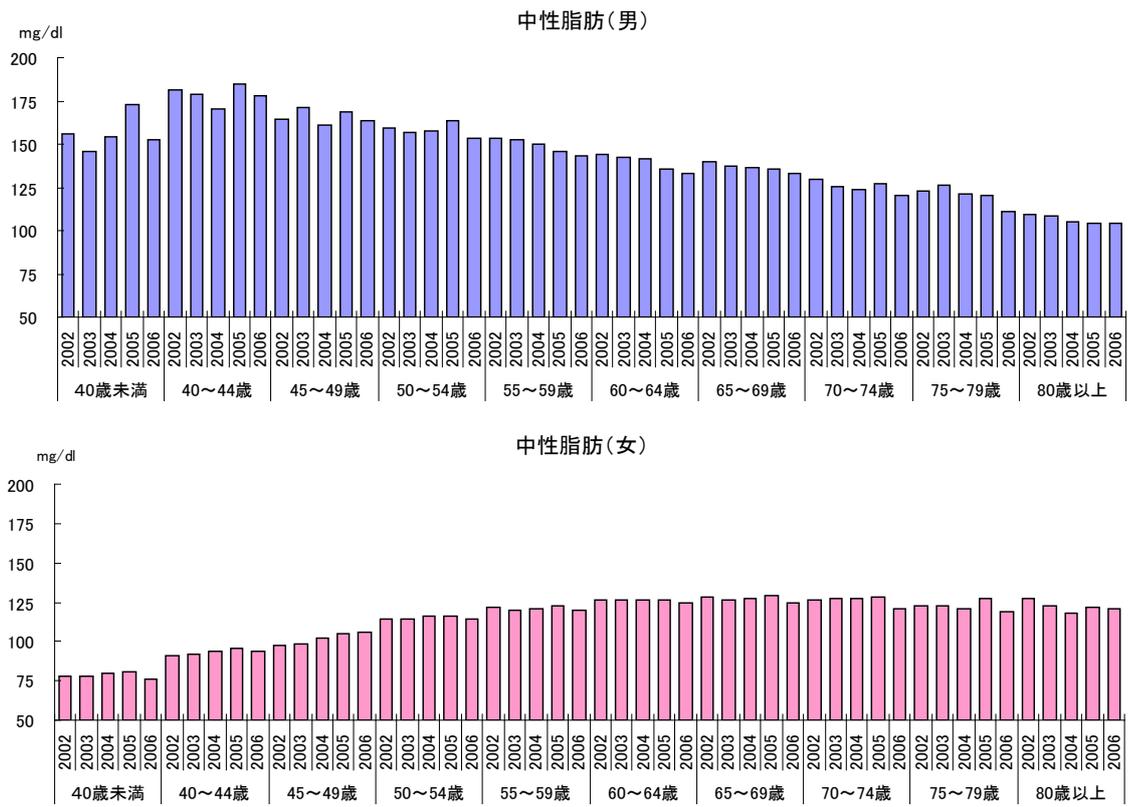


図6 性・年齢階級別、HDLコレステロール値の年次推移

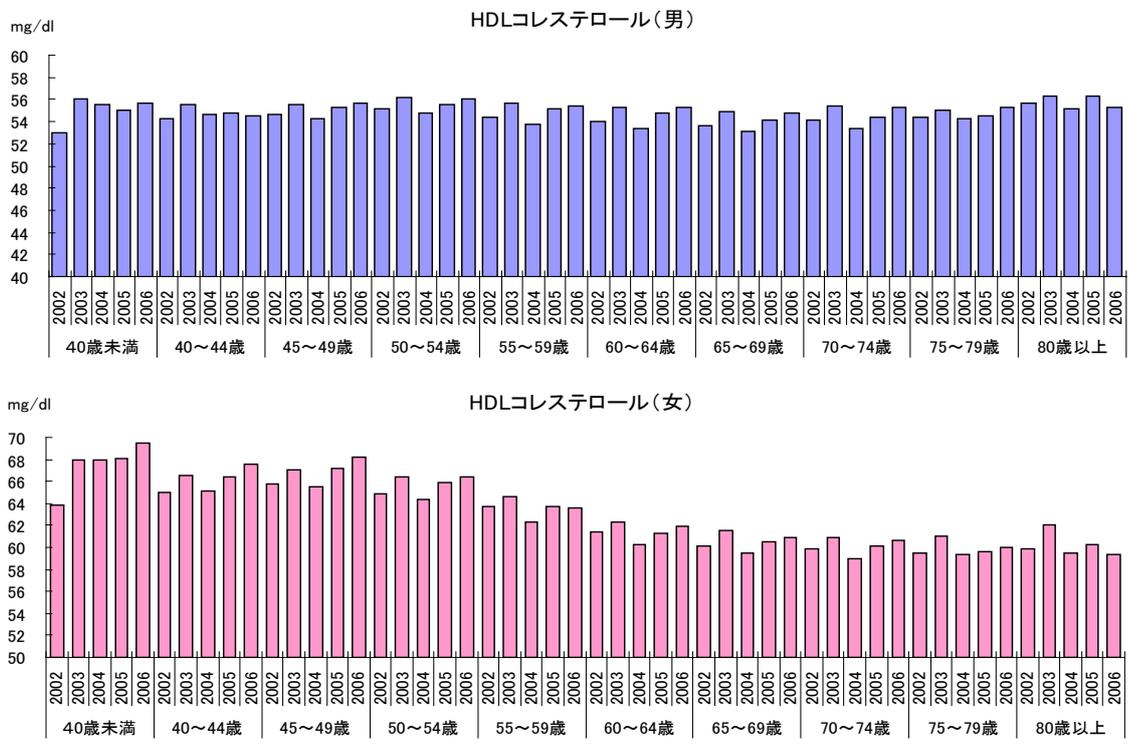


図7 性・年齢階級別、随時血糖値の年次推移

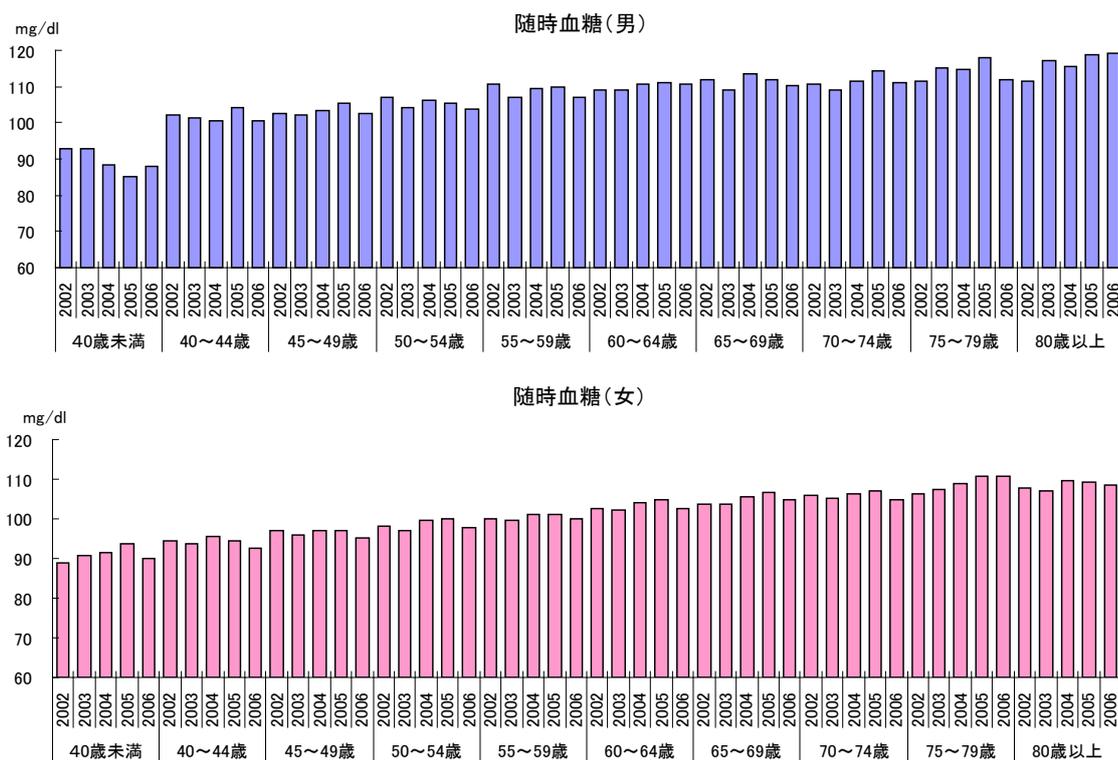


図 8 性差医療研究年表

