

- Adlercreutz, H., T. Fotsis, et al. (1994). "Determination of lignans and isoflavonoids in plasma by isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry." Cancer Detection & Prevention 18(4): 259-71.
- Adlercreutz, H., K. Hockerstedt, et al. (1987). "Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic circulation and liver metabolism of estrogens and on sex hormone binding globulin (SHBG)." Journal of Steroid Biochemistry 27(4-6): 1135-44.
- Adlercreutz, H., H. Honjo, et al. (1991). "Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet." American Journal of Clinical Nutrition 54(6): 1093-100.
- Adlercreutz, H., H. Honjo, et al. (1991). "Urinary excretion of lignans and isoflavonoid phytoestrogens in Japanese men and women consuming a traditional Japanese diet." American Journal of Clinical Nutrition 54(6): 1093-100.
- Adlercreutz, H., H. Markkanen, et al. (1993). "Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men." Lancet 342(8881): 1209-10.
- Adlercreutz, H. and W. Mazur (1997). "Phyto-oestrogens and Western diseases." Annals of Medicine 29(2): 95-120.
- Adlercreutz, H., G. J. Wang, et al. (1998). "Time-resolved fluoroimmunoassay for plasma enterolactone." Analytical Biochemistry 265(2): 208-15.
- Albertazzi, P., F. Pansini, et al. (1998). "The effect of dietary soy supplementation on hot flashes." Obstetrics & Gynecology 91(1): 6-11.
- Alder, E. (1998). "The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique." Maturitas 29(1): 19-24.
- Angold, A., E. J. Costello, et al. (1999). "Pubertal changes in hormone levels and depression in girls." Psychological Medicine 29(5): 1043-1053.
- Angold, A., E. J. Costello, et al. (1998). "Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing." Psychological Medicine 28(1): 51-61.
- Angold, A. and C. W. Worthman (1993). "Puberty onset of gender differences in rates of depression: a developmental, epidemiologic and neuroendocrine perspective." Journal of Affective Disorders 29(2-3): 145-158.
- Arai, Y., S. Watanabe, et al. (2000). "Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration." J Nutr 130(9): 2243-50.
- Avis, N. E., P. A. Kaufert, et al. (1993). "The evolution of menopausal symptoms." Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism 7(1): 17-32.
- Avis, N. E. and S. M. McKinlay (1991). "A longitudinal analysis of women's attitudes toward the menopause: results from the Massachusetts Women's Health Study." Maturitas 13: 65-79.
- Baird, D. D., D. M. Umbach, et al. (1995). "Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women." J Clin Endocrinol Metab 80(5): 1685-90.
- Ballinger, C. B., M. C. Browning, et al. (1987). "Hormone profiles and psychological symptoms in peri-menopausal women." Maturitas 9(3): 235-51.
- Baum, J. A., H. Teng, et al. (1998). "Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women." American Journal of Clinical Nutrition 68(3): 545-51.
- Beall, C. M., G. M. Brittenham, et al. (1998). "Ventilation and hypoxic ventilatory response of Tibetan and Aymara high altitude natives." American Journal of Physical Anthropology 104: 427-447.
- Beall, C. M., C. M. Worthman, et al. (1992). "Salivary testosterone concentration of Aymara men native to 3600 m." Annals of Human Biology 19(1): 67-78.
- Bentley, G. R., A. M. Harrigan, et al. (1998). "Dietary composition and ovarian function among Lese horticulturalist women of the Ituri Forest, Democratic Republic of Congo." European Journal of Clinical Nutrition 52(4): 261-70.
- Beyene, Y. (1986). "Cultural significance and physiological manifestations of menopause: A

- biocultural analysis." Culture, Medicine and Psychiatry 10: 47-71.
- Beyene, Y. (1989). From Menarche to Menopause: Reproductive Lives of Peasant Women in Two Cultures. Albany, New York, State University of New York Press.
- Bider, D., Z. Ben-Rafael, et al. (1989). "Hot flushes during Gn-RH analogue administration despite normal serum oestradiol levels." Maturitas 11(3): 223-8.
- Brambilla, D. J., S. M. McKinlay, et al. (1994). "Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations." American Journal of Epidemiology 140(12): 1091-5.
- Brenner, P. F. (1988). "The menopausal syndrome." Obstetrics and Gynecology 72(5 Suppl): 6S-11S.
- Brockman, D. K., P. L. Whitten, et al. (1998). "Reproduction in free-ranging male *Propithecus verreauxi*: the hormonal correlates of mating and aggression." American Journal of Physical Anthropology 105(2): 137-51.
- Brzezinski, A. and A. Debi (1999). "Phytoestrogens: the "natural" selective estrogen receptor modulators?" European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology 85(1): 47-51.
- Burger, H. G. (1994). "Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition--an analysis of FSH, oestradiol and inhibin." European Journal of Endocrinology 130(1): 38-42.
- Campbell, K. and J. Wood, Eds. (1994). Human reproductive ecology: Interactions of environment, fertility, and behavior. Annals of the New York Academy of Sciences.
- Cassidy, A., S. Bingham, et al. (1995). "Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soyabean products." British Journal of Nutrition 74(4): 587-601.
- Cassidy, A., S. Bingham, et al. (1994). "Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women." American Journal of Clinical Nutrition 60(3): 333-40.
- Clarkson, T. B., M. S. Anthony, et al. (1998). "The potential of soybean phytoestrogens for postmenopausal hormone replacement therapy." Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 217(3): 365-8.
- Cooper, C., G. Champion, et al. (1992). "Hip fracture in the elderly: A world wide projection." Osteoporosis International 2: 825-9.
- Costello, E. J., A. Angold, et al. (1996). "The Great Smoky Mountains Study of Youth. Goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders." Archives of General Psychiatry 53(12): 1129-36.
- Dabbs, J. M., Jr., B. C. Campbell, et al. (1995). "Reliability of salivary testosterone measurements: a multicenter evaluation." Clinical Chemistry 41(11): 1581-4.
- Daston, G., J. Gooch, et al. (1997). "Environmental estrogens and reproductive health: A discussion of the human and environmental data." Reproductive Toxicology 11(4): 465-81.
- Dennerstein, L., A. M. Smith, et al. (1993). "Menopausal symptoms in Australian women." Medical Journal of Australia 159(4): 232-6.
- Du Toit, B. M. (1990). Aging and Menopause among Indian South African Women. Albany, State University of New York Press.
- Duncan, A. M., K. E. Underhill, et al. (1999). "Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 84(10): 3479-84.
- Eaton, S. B., M. C. Pike, et al. (1994). "Women's reproductive cancers in evolutionary context." The Quarterly Review of Biology 69(3): 353-367.
- Ellison, P. (1994). "Advances in human reproductive ecology." Annual Review of Anthropology 23: 255-75.
- Ellison, P. T. (1991). Reproductive ecology and human fertility. Application of Biological Anthropology to Human Affairs. C. Mascie-Taylor and G. Lasker. Cambridge, Cambridge University Press: 14-54.
- Ellison, P. T. (1995). Understanding natural variation in human ovarian function. Human Reproductive Decisions. R. I. M. Dunbar. New York, St. Martin's Press: 22-51.

- Ellison, P. T. (1996). "Developmental influences on adult ovarian function." American Journal of Human Biology 8(725-734).
- Ellison, P. T., S. F. Lipson, et al. (1993). "Population variation in ovarian function [letter]." Lancet 342(8868): 433-4.
- Ellison, P. T., C. Panter-Brick, et al. (1993). "The ecological context of human ovarian function." Human Reproduction 8(12): 2248-58.
- Estok, P. J. and R. O'Toole (1991). "The meanings of menopause." Health Care Women Int 12(1): 27-39.
- Faddy, M. J., R. G. Gosden, et al. (1992). "Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause." Hum Reprod 7(10): 1342-6.
- Fujita, T. (1996). "Clinical guidelines for the treatment of osteoporosis in Japan." Calcified Tissue International 59(Suppl 1): 34-7.
- Gangar, K., M. Cust, et al. (1989). "Symptoms of oestrogen deficiency associated with supraphysiological plasma oestradiol concentrations in women with oestradiol implants." British Medical Journal 299(6699): 601-2.
- Gannon, L. (1985). Menstrual disorders and menopause : biological, psychological, and cultural research. New York, Praeger.
- Goldin, B. R., H. Adlercreutz, et al. (1986). "The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women." American Journal of Clinical Nutrition 44(6): 945-53.
- Greene, J. G. (1998). "Constructing a standard climacteric scale." Maturitas 29(1): 25-31.
- Henderson, B. E., R. K. Ross, et al. (1993). "Hormonal chemoprevention of cancer in women." Science 259(5095): 633-8.
- Horn-Ross, P. L. (1995). "Phytoestrogens, body composition, and breast cancer." Cancer Causes Control 6(6): 567-73.
- Hughes, C. L., Jr., M. M. Chakinala, et al. (1991). "Acute and subacute effects of naturally occurring estrogens on luteinizing hormone secretion in the ovariectomized rat: Part 2." Reproductive Toxicology 5(2): 133-7.
- Hughes, C. L., Jr., R. S. Kaldas, et al. (1991). "Acute and subacute effects of naturally occurring estrogens on luteinizing hormone secretion in the ovariectomized rat: Part 1." Reproductive Toxicology 5(2): 127-32.
- Hunter, M. S. (1990). "Psychological and somatic experience of the menopause: a prospective study." Psychosomatic Medicine 52(3): 357-67.
- Hunter, M. S. (1992). "The women's health questionnaire- a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health." Psychology and Health 7(1): 45-54.
- Hutchins, A. M., J. L. Slavin, et al. (1995). "Urinary isoflavonoid phytoestrogen and lignan excretion after consumption of fermented and unfermented soy products." Journal of the American Dietetic Association 95(5): 545-51.
- Japanese Ministry of Health (1996). Kokumin eiyo no genjō - Heisei rokunen kokumin eiyo choosa seiseki. The present state of Nutrition in Japan: The report on the 1994 National Nutrition Survey. Tokyo, Daiichi shuppan.
- Johannes, C. B. and S. L. Crawford (1999). "Menstrual bleeding, hormones, and the menopausal transition." Semin Reprod Endocrinol 17(4): 299-309.
- Kaufert, P. A., P. Gilbert, et al. (1988). "Researching the symptoms of menopause: an exercise in methodology." Maturitas 10(2): 117-31.
- Key, T. J., J. Chen, et al. (1990). "Sex hormones in women in rural China and in Britain." British Journal of Cancer 62(4): 631-6.
- Klein, N. A. and M. R. Soules (1998). "Endocrine changes of the perimenopause." Clin Obstet Gynecol 41(4): 912-20.
- Knight, D. C. and J. A. Eden (1996). "A review of the clinical effects of phytoestrogens." Obstetrics and Gynecology 87(5 Pt 2): 897-904.
- Konner, M. and C. Worthman (1980). "Nursing frequency, gonadal functioning, and birth spacing among !Kung hunter-gatherers." Science 207: 768-770.
- Kronenberg, F. (1990). "Hot flashes: epidemiology and physiology." Annals of the New York Academy of Sciences 592: 52-86.

- Lapcik, O., R. Hampl, et al. (1998). "Radioimmunoassay of free genistein in human serum." Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 64(5-6): 261-268.
- Lapcik, O., R. Hampl, et al. (1997). "A novel radioimmunoassay for daidzein." Steroids 62(3): 315-320.
- Lapcik, O., M. Hill, et al. (1998). "Identification of isoflavonoids in beer." Steroids 63(1): 14-20.
- Lenton, E. A., L. Sexton, et al. (1988). "Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life." Maturitas 10(1): 35-43.
- Lock, M. (1986). "Ambiguities of aging: Japanese experience and perceptions of menopause." Culture Medicine and Psychiatry 10(1): 23-46.
- Lock, M. (1991). Hot flushes in cultural context: The Japanese case as a cautionary tale for the West. The Climacteric Hot Flush. E. Schönbaum. Basel, Karger. 6: 40-60.
- Lock, M. (1993). Encounters with Aging: Mythologies of menopause in Japan and North America. Berkeley, University of California Press.
- Lock, M., P. Kaufert, et al. (1988). "Cultural construction of the menopausal syndrome: the Japanese case." Maturitas 10(4): 317-32.
- Longcope, C., C. Franz, et al. (1986). "Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years." Maturitas 8(3): 189-96.
- Loukovaara, M., M. Carson, et al. (1995). "Regulation of sex hormone-binding globulin production by isoflavonoids and patterns of isoflavonoid conjugation in HepG2 cell cultures." Steroids 60(9): 656-61.
- Lu, L. J., K. E. Anderson, et al. (1996). "Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction." Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 5(1): 63-70.
- Lu, L.-J. W., K. E. Anderson, et al. (1996). "Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction." Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 5: 63-70.
- Mandel, F. P., F. L. Geola, et al. (1982). "Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmenopausal women." Obstetrics and Gynecology 59(6): 673-9.
- Marshall, E. (1993). "Epidemiology. Search for a killer: focus shifts from fat to hormones." Science 259(5095): 618-21.
- Martin, E. (1988). "Medical metaphors of women's bodies: Menstruation and menopause." International Journal of Health Services 18(2): 237-54.
- Martin, M. C., J. E. Block, et al. (1993). "Menopause without symptoms: the endocrinology of menopause among rural Mayan Indians." American Journal of Obstetrics and Gynecology 168(6 Pt 1): 1839-43; discussion 1843-5.
- Matthews, K. A. (1992). "Myths and realities of the menopause." Psychosomatic Medicine 54(1): 1-9.
- Matthews, K. A., R. R. Wing, et al. (1994). "Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women." Archives of Internal Medicine 154(20): 2349-55.
- Mazur, W. (1998). "Phytoestrogen content in foods." Baillieres Clin Endocrinol Metab 12(4): 729-42.
- McDade, T. W. and C. M. Worthman (1998). "The weanling's dilemma reconsidered: a biocultural analysis of breastfeeding ecology." Journal of Developmental Behavioral Pediatrics 19: 286-299.
- Melby (1999). "Unpublished Data."
- Metcalf, M. G. and J. H. Livesey (1985). "Gonadotrophin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition." J Endocrinol 105(3): 357-62.
- Metcalf, M. G. and J. A. Mackenzie (1985). "Menstrual cycle and exposure to oestrogens unopposed by progesterone: relevance to studies on breast cancer incidence." Journal of Endocrinology 104(1): 137-41.
- Moloney, M. F. (2000). "Migraines and the perimenopause." Menopause Management 9(5): 8-15.
- Moloney, M. F. and M. Melby (2001). Trading tampons for pills: A hermeneutic analysis of the stories of perimenopausal women with migraines. Society for Menstrual Cycle Research,

Avon, CT.

- Moloney, M. F., M. Melby, et al. (2001). Use of a daily headache/menses diary in research involving perimenopausal women with migraines. Society for Menstrual Cycle Research, Avon, CT.
- Mousavi, Y. and H. Adlercreutz (1993). "Genistein is an effective stimulator of sex hormone-binding globulin production in hepatocarcinoma human liver cancer cells and suppresses proliferation of these cells in culture." Steroids 58(7): 301-4.
- Murkies, A. L., C. Lombard, et al. (1995). "Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat." Maturitas 21(3): 189-95.
- Murkies, A. L., G. Wilcox, et al. (1998). "Clinical review 92: Phytoestrogens." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 83(2): 297-303.
- Naftolin, F., P. Whitten, et al. (1994). "An evolutionary perspective on the climacteric and menopause." Menopause 1: 223-225.
- Nagata, C., M. Kabuto, et al. (1997). "Decreased serum estradiol concentration associated with high dietary intake of soy products in premenopausal Japanese women." Nutrition & Cancer 29(3): 228-33.
- Nagata, C., M. Kabuto, et al. (1997). "Associations of alcohol, height, and reproductive factors with serum hormone concentrations in postmenopausal Japanese women. Steroid hormones in Japanese postmenopausal women." Breast Cancer Research and Treatment 44(3): 235-41.
- Nagata, C., N. Kawakami, et al. (1997). "Trends in the incidence rate and risk factors for breast cancer in Japan." Breast Cancer Research and Treatment 44(1): 75-82.
- Nagata, C., H. Shimizu, et al. (1999). "Hot flushes and other menopausal symptoms in relation to soy product intake in Japanese women." Climacteric 2: 6-12.
- Nagata, C., N. Takatsuka, et al. (1998). "Association of diet and other lifestyle with onset of menopause in Japanese women." Maturitas 29(2): 105-13.
- Nagata, C., N. Takatsuka, et al. (1998). "Decreased serum total cholesterol concentration is associated with high intake of soy products in Japanese men and women." Journal of Nutrition 128(2): 209-13.
- Nagel, S. C., F. S. vom Saal, et al. (1998). "The effective free fraction of estradiol and xenoestrogens in human serum measured by whole cell uptake assays: physiology of delivery modifies estrogenic activity." Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine 217(3): 300-9.
- Nestel, P. J., T. Yamashita, et al. (1997). "Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women." Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology 17(12): 3392-8.
- Numajiri, K. (1979). Energy Metabolism of Physical Activity. Tokyo, Research Institute Labor Science.
- Panter-Brick, C. and P. T. Ellison (1994). "Seasonality of workloads and ovarian function in Nepali women." Annals of the New York Academy of Sciences 709: 234-5.
- Panter-Brick, C., D. S. Lotstein, et al. (1993). "Seasonality of reproductive function and weight loss in rural Nepali women." Human Reproduction 8(5): 684-90.
- Parkin, D. (1989). "Cancer of the breast, endometrium, and ovary: Geographical correlation." European Journal of Cancer and Clinical Oncology 25: 1917-25.
- Patisaul, H. B., P. L. Whitten, et al. (1999). "Regulation of estrogen receptor beta mRNA in the brain: opposite effects of 17beta-estradiol and the phytoestrogen, coumestrol." Brain Research Molecular Brain Research 67(1): 165-71.
- Perz, J. M. (1997). "Development of the menopause symptom list: a factor analytic study of menopause associated symptoms." Women Health 25(1): 53-69.
- Petrakis, N. L., S. Barnes, et al. (1996). "Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women." Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 5(10): 785-94.
- Prior, J. C. (1998). "Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition." Endocrine Reviews 19(4): 397-428.
- Punnonen, R., H. Jokela, et al. (1987). "Serum lipids in Finnish and Japanese

- postmenopausal women." *Atherosclerosis* 68(3): 241-7.
- Rannevik, G., S. Jeppsson, et al. (1995). "A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density." *Maturitas* 21(2): 103-13.
- Reame, N. E., R. P. Kelche, et al. (1996). "Age effects of follicle-stimulating hormone and pulsatile luteinizing hormone secretion across the menstrual cycle of premenopausal women." *J Clin Endocrinol Metab* 81(4): 1512-8.
- Resources Council, S. a. T. A., Japan (1982). *Standard Tables of Food Composition in Japan*. Tokyo, Department of Printing, Japanese Ministry of Finance.
- Richardson, J. T. (1995). "The premenstrual syndrome: a brief history." *Social Science & Medicine* 41(6): 761-7.
- Richardson, S. J. (1993). "The biological basis of the menopause." *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 7(1): 1-16.
- Rilling, J. K., C. M. Worthman, et al. (1996). "Ratios of plasma and salivary testosterone throughout puberty: production versus bioavailability." *Steroids* 61(6): 374-8.
- Robinson, G. (1996). "Cross-cultural perspectives on menopause." *Journal of Nervous and Mental Disease* 184(8): 453-8.
- Rosner, W. (1991). "Plasma steroid-binding proteins." *Endocrinol Metab Clin North Am* 20(4): 697-720.
- Rousseau, M. E. and W. F. McCool (1997). "The menopausal experience of African American women: overview and suggestions for research." *Health Care for Women International* 18(3): 233-50.
- Rygwelski, J. M. and M. A. Smith (1998). "Dietary soy and hot flushes." *Journal of Family Practice* 46(4): 276-7.
- Sanchez Perruca, L., J. Civeira Murillo, et al. (1989). "Cambio social. Climaterio y depresión." *Archivos de Neurobiología* 52(2): 87-92.
- Seidl, M. M. and D. E. Stewart (1998). "Alternative treatments for menopausal symptoms. Systematic review of scientific and lay literature." *Canadian Family Physician* 44: 1299-308.
- Sherwin, B. B. (1994). "Sex hormones and psychological functioning in postmenopausal women." *Experimental Gerontology* 29(3-4): 423-30.
- Shimizu, H., N. Kawakami, et al. (1996). A Basic Report on Takayama Study. Gifu, Department of Public Health, Gifu University School of Medicine.
- Shimizu, H., A. Ohwaki, et al. (1999). "Validity and reproducibility of a quantitative food frequency questionnaire for a cohort study in Japan." *Japanese Journal of Clinical Oncology* 29(1): 38-44.
- Shimizu, H., R. K. Ross, et al. (1990). "Serum oestrogen levels in postmenopausal women: comparison of American whites and Japanese in Japan." *British Journal of Cancer* 62(3): 451-3.
- Shimizu, H., R. K. Ross, et al. (1991). "Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County." *British Journal of Cancer* 63(6): 963-6.
- Short, R. (1994). Human reproduction in an evolutionary context. *Human Reproductive Ecology: Interactions of Environment, Fertility and Behavior*. K. Campbell and J. Wood. 709: 416-425.
- Slavin, J. L., S. C. Karr, et al. (1998). "Influence of soybean processing, habitual diet, and soy dose on urinary isoflavonoid excretion." *American Journal of Clinical Nutrition* 68(6 Suppl): 1492S-1495S.
- Slemenda, C., S. L. Hui, et al. (1987). "Sex steroids and bone mass. A study of changes about the time of menopause." *Journal of Clinical Investigation* 80(5): 1261-9.
- Stallings, J. F., A. S. Fleming, et al. (1997). "Mother/father differences in response to infant crying." *American Journal of Physical Anthropology Suppl.* 24: 164-165.
- Stallings, J. F., C. M. Worthman, et al. (1997). "Blood spot cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels in Alzheimer's disease: Association among hormone levels, agitation, and cognitive function." *American Journal of Human Biology* 9(1): 144.

- Stallings, J. F., C. M. Worthman, et al. (1998). "Biological and behavioral factors influence caste differences in prolactin levels among breastfeeding Nepali women." American Journal of Human Biology 10: 191-210.
- Stallings, J. F., C. M. Worthman, et al. (1996). "Prolactin response to suckling and maintenance of postpartum amenorrhea among intensively breastfeeding Nepali women." Endocrine Research 22(1): 1-28.
- Suganuma, H. (1998). Personal communication.
- Tanaka, H., C. Date, et al. (1996). "A brief review of epidemiological studies on ischemic heart disease in Japan." Journal of Epidemiology 6(3 Suppl): S49-59.
- Tham, D. M., C. D. Gardner, et al. (1998). "Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 83(7): 2223-35.
- Trowell, H. C. and D. P. Burkitt (1983). Western Diseases: Their Emergence and Prevention. London, Edward Arnold.
- Tsubono, Y., S. Takamori, et al. (1996). "A data-based approach for designing a semiquantitative food frequency questionnaire for a population-based prospective study in Japan." J Epidemiol 6(1): 45-53.
- Uehara, M. (1999). Personal communication.
- Van Thiel, D. H., A. Galvao-Teles, et al. (1991). "The phytoestrogens present in de-ethanolized bourbon are biologically active: a preliminary study in a postmenopausal woman." Alcoholism: Clinical and Experimental Research 15(5): 822-3.
- Vitzhum, V. (1994). "Comparative study of breastfeeding structure and its relation to human reproductive ecology." Yearbook of Physical Anthropology 37: 307-49.
- von Muhlen, D. G., D. Kritz-Silverstein, et al. (1995). "A community-based study of menopause symptoms and estrogen replacement in older women." Maturitas 22(2): 71-8.
- Wakai, K., S. Suzuki, et al. (1995). "Epidemiology of breast cancer in Japan." International Journal of Epidemiology 24(2): 285-91.
- Wang, G. J., O. Lapcık, et al. (2000). "Time-resolved fluoroimmunoassay of plasma daidzein and genistein." Steroids 65(6): 339-348.
- Whitten, P. L. (1992). Chemical revolution to sexual revolution: Historical changes in human reproductive development. Chemically-Induced Alterations in Sexual and Functional Development. T. Colburn and C. Clement. Princeton, NJ, Princeton Scientific: 311-334.
- Whitten, P. L. (1999). Diet, hormones, and health: an evolutionary-ecological perspective. Hormones, health and behavior. C. Panter-Brick and C. M. Worthman. Cambridge, Cambridge University Press: 210-243.
- Whitten, P. L., D. K. Brockman, et al. (1998). "Recent advances in noninvasive techniques to monitor hormone-behavior interactions." American Journal of Physical Anthropology Suppl(27(2)): 1-23.
- Whitten, P. L., S. Kudo, et al. (1997). Isoflavonoids. Handbook of Plant and Fungal Toxicants, CRC Press: 117-137.
- Whitten, P. L., C. Lewis, et al. (1993). "A phytoestrogen diet induces the premature anovulatory syndrome in lactationally exposed female rats." Biology of Reproduction 49(5): 1117-21.
- Whitten, P. L., C. Lewis, et al. (1995). "Phytoestrogen influences on the development of behavior and gonadotropin function." Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine 208(1): 82-6.
- Whitten, P. L., C. Lewis, et al. (1995). "Potential adverse effects of phytoestrogens." Journal of Nutrition 125(3 Suppl): 771S-776S.
- Whitten, P. L. and F. Naftolin (1992). "Effects of a phytoestrogen diet on estrogen-dependent reproductive processes in immature female rats." Steroids 57(2): 56-61.
- Whitten, P. L. and F. Naftolin (1994). Xenoestrogens and neuroendocrine development. Prenatal Exposure to Toxicants: Developmental Consequences. H. L. Needleman and D. Bellinger, Johns Hopkins University Press: 268-293.
- Whitten, P. L. and F. Naftolin (1998). "Reproductive actions of phytoestrogens." Baillieres

- Clinical Endocrinology and Metabolism 12(4): 667-90.
- Whitten, P. L., E. Russell, et al. (1992). "Effects of a normal, human-concentration, phytoestrogen diet on rat uterine growth." Steroids 57(3): 98-106.
- Whitten, P. L., E. Russell, et al. (1994). "Influence of phytoestrogen diets on estradiol action in the rat uterus." Steroids 59(7): 443-9.
- Whitten, P. L., R. Stavisky, et al. (1998). "Response of fecal cortisol to stress in captive chimpanzees (*Pan troglodytes*)." American Journal of Primatology 44(1): 57-69.
- Wise, P. M., M. L. Kashon, et al. (1997). "Aging of the female reproductive system: a window into brain aging." Recent Progress in Hormone Research 52: 279-303.
- Wise, P. M., K. M. Krajnak, et al. (1996). "Menopause: the aging of multiple pacemakers." Science 273(5271): 67-70.
- Wise, P. M., M. J. Smith, et al. (1999). "Neuroendocrine influences and repercussions of the menopause." Endocrine Reviews 20(3): 243-8.
- Wood, J. W. (1994). Dynamics of Human Reproduction. New York, Aldine de Gruyter.
- Worthman, C. M., C. L. Jenkins, et al. (1993). "Attenuation of nursing-related ovarian suppression and high fertility in well-nourished, intensively breast-feeding Amele women of lowland Papua New Guinea." Journal of Biosocial Science 25: 425-443.
- Worthman, C. M. and M. J. Konner (1987). "Testosterone levels change with subsistence hunting effort in !Kung San men." Psychoneuroendocrinology 12(6): 449-58.
- Worthman, C. M. and J. F. Stallings (1994). "Measurement of gonadotropins in dried blood spots." Clinical Chemistry 40(3): 448-53.
- Worthman, C. M. and J. F. Stallings (1997). "Hormone measures in finger-prick blood spot samples: New field methods for reproductive endocrinology." American Journal of Physical Anthropology 104: 1-21.
- Worthman, C. M., J. F. Stallings, et al. (1990). "Sensitive salivary estradiol assay for monitoring ovarian function." Clinical Chemistry 36(10): 1769-73.
- Worthman, C. M., W. Trevathan, et al. (1999). "Toward a natural history of menopause." American Journal of Physical Anthropology Suppl.(24): 246.
- Xu, X., A. M. Duncan, et al. (1998). "Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women." Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 7(12): 1101-8.
- Yu, H., R. E. Harris, et al. (1991). "Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States." International Journal of Epidemiology 20: 76-81.

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

女性検診の有効性の検討 ―子宮がん・乳がん・卵巣がん検診について

分担研究者 矢野栄二 帝京大学医学部 教授

研究要旨 女性のリスク評価法を確立し今後有効な予防戦略を提示していくため、癌などの主要疾病の予防法、特に検査法や予防介入法の有効性について文献の批判的吟味による検討を始めた。初年度は女性のみを対象としたがん検診について、EBM の視点からその有効性を評価する際に参考となる文献を検索・精査した。

子宮頸がん検診では、頸部擦過細胞診（pap テスト）がわが国を含めた多くの症例対照研究により有効性が示されているが、ヒトパピローマウイルス感染検査(HPV)のスクリーニングへの適用については根拠が不十分である。子宮体がん検診、卵巣がん検診についても、効果を判定するのに適切な報告がみられず、未だ評価が定まっていない。乳がん検診については、視触診単独法と超音波による検査は有効性を判断する根拠が今のところないといえるが、視触診とマンモグラフィを併用した場合には、欧米での無作為化比較試験（RCT）により、50 歳以上で検診による死亡率減少を裏付ける証拠が十分あるという見解と、妥当性のない研究を除外すると検診の有効性は証明されないとする見解が対立している。日本でも 50 歳以上の女性にマンモグラフィ検診が導入されることになったが、日本女性では乳腺密度や乳がん罹患率が欧米人とは大きく異なるため、欧米での評価をそのまま適用するのは難しく慎重を要する。現在、がんスクリーニング検査に関する複数の RCT が欧米で進行中であり、わが国でも日本人を対象とした独自のデータの蓄積と大規模調査研究の進展が待たれる。

A. 研究目的 B. 研究方法

女性の疾病対策を考える上で、わが国では悪性新生物が女性死因の 25.7%を占めており、女性特有癌についての予防的介入が重要視される。本年度は特に子宮頸がん、子宮体がん、乳がん、卵巣がん検診を中心に、EBM の視点からそれらの有効性を吟味する際に参考となる文献を検索し、最新情報を加えた上で既存の調査研究を総括した。

がん検診の有効性については、海外ではカナダが 10 州保健省次官会議の下で

Canadian Task Force on Preventive Health Care¹（カナダ予防医学特別委員会）が 81 項目の疾患についてその予防活動を年齢・性、臓器領域ごとに評価を行っている。また米国では US Preventive Task Force²（米国予防サービス特別委員会）が予防活動の有効性について根拠となる研究に、その質に対しての順位付けをし、実際の予防活動に含めるべきか否かについての勧告を行っている。わが国でも厚生労働省「新たながん検診手法の有効性の評価」班

がこのほどがん検診の死亡率減少効果をランクづけした報告書をまとめている。本研究班では、諸外国の最新データを含めた大規模調査報告を吟味するとともに、検診の有効性評価の際には人種差や国ごとの政策・検診事情も大きくかかわってくるため、わが国での中小規模での調査研究結果も重視した。

(倫理面への配慮)

本研究においてはその性格上、倫理面への配慮は考慮していない。

C. 研究結果 D. 考察

1. 子宮頸がん

現在わが国の子宮頸がんの検診項目は、問診、視診、子宮頸部の内診および細胞診で、必要に応じてコルポスコピーを行っている。

(1) 頸部擦過細胞診

30歳以上の女性を対象にした頸部擦過細胞診は、コホートや症例対照研究、時系列研究で子宮頸がんの死亡率減少効果を示す文献が数多くみられる。これまで無作為化比較試験 (Randomized control trial: 以下 RCT) による検討は行われていないが、前向きコホート研究で従来よりカナダ³、デンマーク⁴などで検診による罹患率と死亡率の低下が示されている。一方ノルウェーのコホート研究では⁵、受診回数や経過年数とその後の罹患率との間に関係がなかったとされている。近年英国でも、1988年に導入した組織的な子宮頸がん検診の受診勧奨によって受診率が大幅に向上し、その結果、浸潤がんの罹患率が35%低下し、死亡率は40%低下したことが報告されている⁶。

わが国の子宮頸がん検診受診に関する症

例対照研究では、Makino らが子宮頸部の浸潤がん減少効果が宮城県でオッズ比 0.14 と有意であることを示した⁷。また、地域相関研究では高ら⁸が、検診受診率の高率地区ほど子宮頸がん年齢調整死亡率の低下が大きいことを報告している。栃木県立がんセンターの報告⁹によると、15年にわたる子宮頸癌スクリーニング対象者 252,453 例の頸管悪性新生物の平均検出率は 0.15% であり、頸症性癌に比べ早期癌が相対的に増加する傾向にあった。Sato ら¹⁰は宮城県での35年間の子宮頸がん死亡率が12.1(1961年)から4.0(1994年)まで低下したと報告しており、福島県でも1977年から20年間の子宮頸がんのマスクリーニング対象者 2168,923 名について調査した結果、浸潤癌の発生頻度の明らかな減少が認められ¹¹、両報告とも子宮頸がん集団検診が一定の役割を果たしたと結論づけている。

総括すると、わが国を含む世界主要9カ国の11個の症例対照研究では、子宮頸がん検診受診と子宮頸部浸潤がん発生率の有意な減少との関連が示されていた。わが国での浸潤がんの発生予防効果は60~90%と推計されているが、検診の偽陽性0.6%と偽陰性9.2%が見積もられ、精度の改善に向けた取り組みも求められている。

(2) ヒトパピローマウイルス感染検査

性器感染するヒトパピローマウイルス (HPV) が子宮頸がんとその前駆病変である異形成に大部分が起因することから、子宮頸がんの1次検診に HPV 検査の導入を検討している国がある。HPV 検査には、細胞病理学的診断、ウイルス検出 (電顕)、免疫組織化学診断、血清診断、DNA 診断があり、大規模集団における検出感度と費用効

果の分析が待たれている。米国予防サービス特別委員会では、現在までのところ HPV 検査の根拠は不十分として推奨していないが²、米国 IAC 特別委員会では、細胞診陰性と HPV 陰性の二重の陰性例で検診間隔を引き伸ばすことができること、細胞診陰性で HPV 陽性の場合には後年に細胞診異常となる率が高いことから検査導入の潜在的可能性を検討している。逆にカナダ予防医学特別委員会では、無症状の HPV 感染者に、性感染症の疑いによる苦痛を与えるということで、排除の勧告を行っている¹。

まとめると、検診発見癌と臨床診断癌との生存率の比較や症例対照研究も十分行われておらず、HPV 検査導入の根拠はいまだ不十分であるといえる。

2. 子宮体がん

わが国では、子宮頸がん検診受診者の中から高リスクの対象者を選び、内膜細胞診により子宮体がん検診を実施している。行政レベルで子宮体がん検診が実施されているのは、現在わが国だけである。

内膜細胞診の検診により発見されたがんの生存率が臨床診断がんの生存率より良好であることを示す報告があるが¹²、検診による死亡率減少効果の有無を判断できるコホート調査や症例対照研究はなされていない。

経膈超音波断層法やヒステロスコープの使用によるスクリーニング検査についてはまだ検討段階で、欧米諸国でも精度を検討した報告が出ているに過ぎない。

3. 卵巣がん

現在のところ、小さな腫瘍を発見するのが内診では困難なため、わが国では経膈法による超音波診断が行われ、腫瘍が認められれば、腫瘍マーカー（血液検査；CA125）などにより性状診断が行われる。経膈超音波断層法による検診は内診と比較して付属器腫瘍の検出率が高いが、指摘された腫瘍の多くが消失することも報告されている¹³。

症例対照研究では、血清バンク登録 15,093 サンプルのうち確認された 24 の卵巣がんケースの相対危険度は 4.0 (95% CI ; 1.0-15.5) であったが、腫瘍マーカーの測定だけではスクリーニングは有効でないとしている¹⁴。英国での最近の研究でも、超音波検査によるスクリーニングで発見された良性卵巣のう腫の切除で、その後の卵巣がん死亡割合が低下しなかったことが報告されている¹⁵。RCT のパイロット研究では、検診群で卵巣がん死亡者の生存期間の中央値は有意に高かったが、相対危険度は 2.0 (95%CI ; 0.78-5.13) となり非検診群との間に有意差は認められなかった¹⁶。

英国では今後 12 施設で 200,000 人の閉経女性を募り、卵巣がん検診の有効性を評価するための RCT が開始された。この研究では、対象者を腫瘍マーカー検査群、腹部超音波検査群、非検診群の 3 グループに分け、卵巣がん死亡率の 30% 以上の低下について統計的に意味のある結果として検出させることをめざしている (Lancet 2000; 355: News)。また米国 NIH によるがんの大規模 RCT 研究でも卵巣がんスクリーニング検査の評価が始められている¹⁷。

まとめると、欧米ではわが国よりも 3 倍以上卵巣がんのリスクが高いが、欧米の研究によっても超音波断層法や腫瘍マーカー

による効果は、単独法、併用法いずれも十分な評価が定まっていない。現在進行中のRCT研究の成果が待たれる。

4. 乳がん

わが国の乳がん検診は、30歳以上を対象とした視触診法による毎年検診が従来法であったが、平成12年3月の厚生省通達により、新しい方法として50歳以上では視触診法とマンモグラフィを併用した隔年検診（49歳以下では従来通り）を実施することになった。マンモグラフィの導入により1cm以下の触知不可能な早期がんの発見が可能となり、視触診法の5～7倍の発見率になると見積もられている。

(1) 視触診法

視触診単独検診を検証したわが国の研究では、検診群で5年生存率は有意に高率であったが、10年生存率では外来群との間に差異が認められなかった¹⁸。国内11地域の検診時有意症状者を除いたデータでは、検診群のオッズ比は0.56と有意に低くなり、検診時無症状者では死亡率減少効果があることが示唆された¹⁹。症例対照研究による乳がん死亡に対する検診受診のオッズ比は、漸減傾向はあったものの有意差はみられなかった²⁰。

以上のように、視触診法による検診の有効性は未だ証明されていない。

(2) マンモグラフィ

マンモグラフィ検診のRCTをまとめたKerlikowskeらの報告では、結論として50歳から74歳の人での有効性が示されている²¹。また、Hendrickらは8つのRCTのメタアナリシスにより18%の死亡率減少効果を示し、これをSwedenの5つのRCTに

限定するとさらに29%の効果があったと報告している²²。しかし、ニューヨークで1963年におこなわれた古い試験(HIP試験)でその有効性が高く、マンモグラフィの質が向上した最新のカナダでの試験(CNBSS-2)であまり差がつかなかったなどの問題点があり、2000年1月に8つのRCTを再度吟味したコクラングループは、振り分けが厳密でない試験を除外すると50歳代でもマンモグラフィ検診の有効性は証明されない（相対リスク1.04、95%CI 0.84-1.27）というメタアナリシスの結果を報告した²³。この報告と同号のLancet誌には、適切だが有効性が実証できないとされたRCTの中にも、長期間の観察では乳がん死亡率減少効果があったとするコメントが別に発表されている²⁴。米国立がん研究所(NCCI)の専門委員会では最近、これまでのRCTを精査し直し、試験方法などの欠陥を指摘した上で、改めてマンモグラフィによる検診が乳がんの死亡を防ぐ十分な証拠はないとする見解をまとめた。40歳以上の女性についても従来の結論の再検討に入る予定だという（New York Times 2002.1.24）。一方、2001年2月に更新された米国予防サービス特別委員会の公式見解では、コクランセンターの研究者らが除外したRCTにも相応の根拠があり除外にあたらないとし、依然として、40歳以上の女性に対し毎年または隔年のマンモグラフィによる検診を実施すべきだと勧告している（<http://www.Ahcpr.gov/clinic/prevnew.htm>）。

なお、マンモグラフィに視触診法を併用することについては一定の意義があることが報告されている²⁵。

(3) 超音波検査

超音波検査を視触診に併用した場合、外来発見症例に比べ予後が良好であったとする報告があるが、年齢や手術時期のマッチングがなされておらず、有効性の評価はできない²⁶。超音波検査のみで検出された非触知乳癌症例は49歳以下の乳癌症例の25%を占め、その90%が浸潤癌であり、視触診単独法に比べると超音波検査併用検診の優位性は示されているものの²⁷、超音波法は検者の能力による影響が大きく再現性も乏しいため、マンモグラフィと同程度に診断精度を高めることは困難であるともいわれている。

以上乳がん検診についてまとめると、視触診単独では無症状で発見した場合に臨床診断でのがんより生存率が高いことは示唆されているが、死亡率減少の効果は示されていない。超音波検査は有効性を判断できる根拠がない。視触診とマンモグラフィを併用した場合、49歳以下では有効性を示す欧米でのデータは存在するが、まだ十分であるとはいえない。50歳以上では、従来より死亡率減少効果を示す根拠とされた複数のRCTで、研究自体の妥当性に疑問が生じ、厳密に実施されたRCTのみでは乳がん死亡率の改善効果はみられないとする見解が最近になって出された。効果を裏付ける証拠が十分にあるか否かについては議論の分かれるところで、今後も継続的な検討が必要である。

E. 結論

女性特有のがん検診については、疫学的研究の中でも最も信頼性が高いといわる

RCTの結果が、乳がんを除いてはいずれも報告されていない。いくつかのRCTが実施されている乳がんについても、検診群と非検診群の割付けなど研究デザインの妥当性に関する見解の相違があり、この論争を加味しないで日本女性のマンモグラフィ検診を正当化することはできない。さらに、日本人女性は乳腺密度が濃く、乳がんの罹患率が欧米に比べ低いいため、マンモグラフィによる検診は欧米女性ほど適さないという考え方もある。わが国で新たに導入されたマンモグラフィ検診の有効性を評価するには、X線撮影装置の精度管理、撮影技術、画質および診断精度の均一化と向上が優先事項であり、今後日本女性でのデータを系統的に蓄積していく必要がある。

子宮頸部擦過細胞診検査(papテスト)は、RCTは実施されていないものの、多数の症例対照研究で有効性が示されている。進行癌は治療によっても生存率に大きな改善がみられないため(日本女性の子宮頸がん5年生存率:I期81.8%,II期63.7%,III期41.1%,IV期10.6%;1998年日産婦腫瘍委員会第35回治療年報)、papテストにより早期発見率を高めることは今のところ効果的な方法と考えられる。

子宮がん死亡率が低減しているわが国では、子宮頸がん検診の有効性を示唆する論文は散見されるが、増加し続ける乳がん、卵巣がん、子宮体がんについては、検診の有効性を判断する根拠になる日本でのデータが明らかに不足している。今後の調査研究の進展が待たれる。

文献

1. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa, Canada Communication Group Publishing; 1994.
2. U.S. Preventive Service Task Force. Guide to Clinical Preventive Service, 2nd ed. Alexandria, Virginia: International Medical Publishing; 1996.
3. Anderson GH, Boyes DA, Bendedet JL et al. Organization and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. *Br Med J*, 1998; 296: 975-8.
4. Berget A. Influence of population screening on morbidity and mortality of cancer of the uterine cervix in Maribo Amt. *Fanish Medical Bulletin*, 1979; 26: 91-100.
5. Magnus K, Langmark F. Cytological mass screening in Ostfold country, Norway. In *Screening for cancer of the cervix*. No.76 (eds. Hakama M, Miller AB, Day NE), IARC Sci Publishing, Lyon, 1986.
6. Quinn M, et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*, 1999; 318: 904-8.
7. Makino H, Sato S, Yajima A et al. Evaluation of the effectiveness of cervical cancer screening; A case-control study in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med*, 1995; 175: 171-8.
8. 高長明、黒石哲生、富永祐民 他. 子宮がん検診の効果の疫学的評価—検診受診率と死亡率の変化率との関連性. *日本公衆衛生誌*, 1994; 39: 784-8.
9. Shiromizu K, 子宮頸癌撲滅戦略における長期間集団スクリーニング. *Jpn J Clin Oncol*, 1990; 20: 134-8.
10. Sato S, Matsunaga G et al. Determining the cost-effectiveness of mass screening for Cervical cancer using common analytic models. *Acta Cytol*, 1990; 43: 1006-14.
11. 森村豊 他. 福島県における子宮頸癌に対する 20 年間のマススクリーニング. *Fukushima J Med Sci*, 1998; 44: 59-67.
12. Yoshida Y, Sato S et al. Survival benefit for patient detected by endometrial cancer screening. *Acta Cytol*, 2001; 45: 157-62.
13. 三澤俊哉 他. 経膈超音波断層法による卵巣癌検診の有効性と問題点. *東海産科婦人科学会雑誌*, 1994; 31: 51-4.
14. Hakama M, Stenman UH et al. CA 125 as a screening test for ovarian cancer. *J Med Screen*, 1996; 3: 40-2.
15. Crayford TJB, et al. Benign cysts and ovarian cancer: a cohort study with implication for screening. *Lancet*, 2000; 355: 1060-3.
16. Jacobs IJ, Skates SJ et al.

- Screening for ovarian cancer: a pilot randomized controlled trial. *Lancet*, 1999; 353: 1207-10.
17. Kramer BS, Gohagan J. A national Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers. *Cancer*, 1993; 71: 589-93.
18. Ota J, Horino T, et al. Mass screening for breast cancer: Comparison of the clinical stages and prognosis of breast cancer detected by mass screening and in out-patient clinics. *Jpn J Cancer Res*, 1989; 80: 1028-34.
19. Kuroishi T, Tominaga S, et al. The effect of mass screening for breast cancer: results of a multivariate analysis. *Jpn J Cancer Res*, 1991; 82: 27-32.
20. Kanemura S, Tsuji I, et al. A case control study on the effectiveness of breast cancer screening by clinical breast examination in Japan. *Jpn J Cancer Res*, 1999; 90: 607-13.
21. Kerlikowske , Grady D, et al. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA*, 1995; 273: 149-54.
22. Hendrick RE, Smith RA, et al. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: A new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1997; 22: 87-92.
23. Gotzsche PC, et al. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet*, 2000; 355: 129-34.
24. De Koning HJ. Commentary: Assessment of nationwide cancer-screening programmes. *Lancet*, 2000; 355: 80-1.
25. Bobo JK, Lee NC, et al. Findings from 752081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1995. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92: 971-6
26. 土屋十次, 永田高康 他. 検診受診全員に全乳房手動中尾音波検査を併用する乳癌検診の有用性について. *日本乳癌検診学会誌*, 1997; 6: 299-308.
27. 土屋十次, 浅野雅嘉, 他. 49歳以下の乳癌検診における超音波検査の有用性について. *日本乳癌検診学会誌*, 2001; 10: 185-93.

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

女性の高脂血症と動脈硬化性疾患発症の関係に関する研究

分担研究者 寺本民生 帝京大学医学部 教授

研究要旨 女性に焦点を当てて、現在までに報告された臨床的疫学調査の結果を検討し、今後どのような視点から女性の高脂血症と動脈硬化性疾患の関係を検討すればよいかについて考察したい。

A. 研究目的

高脂血症により動脈硬化性疾患が増加する事実は既に様々な疫学的調査より明らかになっている。さらにこのような疾患は高脂血症を改善させることにより減少することも示されている。しかしこれらの調査研究で対象となっている主体は動脈硬化性疾患を発症しやすい男性であり、女性のみを対象とした研究はほとんどなされていないのが実状である。

本報告書では女性に焦点を当てて、現在までに報告された臨床的疫学調査の結果を検討し、今後どのような視点から女性の高脂血症と動脈硬化性疾患の関係を検討すればよいかについて考察したい。

B. 研究方法

現在までに報告された臨床的疫学調査の結果を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においてはその性格上、倫理面への配慮は考慮していない。

C. 研究結果 D. 考察
性差と動脈硬化性疾患

動脈硬化性疾患の代表である虚血性心疾患（CHD）による日本人の死亡率は、男性で45歳以上女性では55歳以上から増加傾向が認められ、男女とも65-70歳を越えてから急速に増加している（図1）。各年齢でのCHDによる死亡率は男性の方が女性より当然高値を示している。しかし女性死亡率の男性のそれにたいする比率は、55歳で24%であるのに対し80歳で66%と、加齢に伴いその差は急速に減少している（図2）。

女性では更年期に近づくにつれ、高脂血症（特に高コレステロール血症）を示す頻度が高くなることがよく知られているが、これが加齢に伴っての女性のCHDの発症急増とどう関係しているのかは充分明らかになっていない。

女性における危険因子としての高脂血症の位置づけ

我が国でおこなわれたいくつかの疫学調査や予防試験の結果から以下のような事実が推測されている。

1. 男女ともに、経年的に血清コレステロール値が増加していることが認められる1)。

2. 女性でも高コレステロール血症はCHDの危険因子である 2, 3)。

3. 高コレステロール血症のCHDに対する危険度は女性は男性より低い可能性がある 2)。

4. 女性では特に総コレステロール値よりLDLコレステロール値の方が、CHDの危険因子として有用である 3)。

5. 女性の脳梗塞の発症にも、高コレステロール血症が危険因子となっている 4)。

6. 女性では高中性脂肪血症で死亡率の増加が認められた 4)。

7. 日系米人の女性では、日本人に比し明らかに血清コレステロールが上昇しており、環境、食事因子の影響が大きいと考えられた 5)。

8. 糖尿病患者のみを対象として検討した結果、男女間でのIHDの発症差は認められなかった 3)。

9. 女性の特に糖尿病患者ではCHDの発症に低HDL血症が強い危険因子として関与していた 3)。

4. 今後検討する予定の事項

1. 年齢とCHD発症率を男性と比較する

2. 動脈硬化危険因子の寄与度合いを決定する(飲酒, 喫煙, 家族歴, BMIなど)

3. 高脂血症の薬物治療に対する反応性や疾患予防効果での男女差の検討

4. アルコール, 喫煙, BMIなどの要因が脂質低下へ影響するか

文献

1. Yamada M, Wong FL, Kodama K, Sasaki H, Shimaoka K, Yamakido M. Longitudinal

trends in total serum cholesterol levels in a Japanese cohort, 1958-1986 J Clin Epidemiol. 1997; 50: 425-34

2. Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. Jpn Circ J. 1990; 54: 414-21

3. 板倉弘重 J-LIT the LIPID 2001: 12; 33-41

4. 寺尾敦史 NIPPON DATA the LIPID 2001: 12; 69-74

5. Namekata T, Moore D, Knopp R, Marcovina S, Perrin E, Hughes D, Suzuki K, Mori M, Sempos C, Hatano S, Hayashi C, Hasegawa M. Cholesterol levels among Japanese Americans and other populations: Seattle Nikkei Health Study. J Atheroscler Thromb. 1996; 3: 105-13

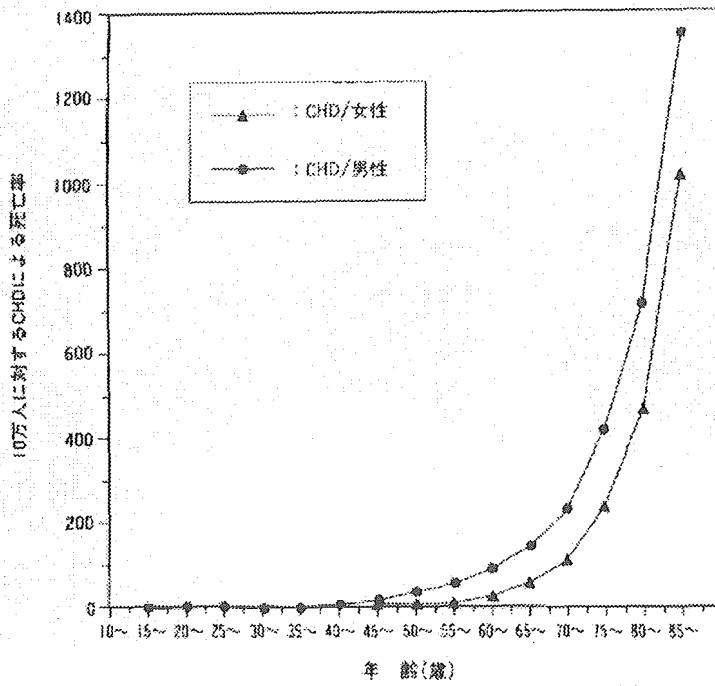


図1 日本人のCHDによる死亡率の年齢別推移

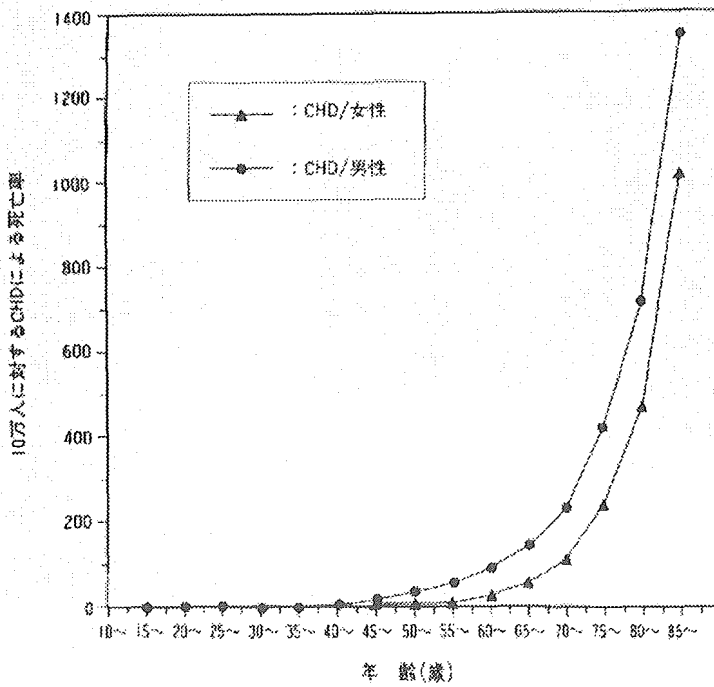


図2 日本人のCHDによる死亡率の男女比

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

保健・介護サービスの利用と男女差

分担研究者 田宮菜奈子 帝京大学医学部衛生学公衆衛生学 講師

研究要旨 ライフサイクル全体における女性の受療行動を把握するための予備調査として、
1. 保健サービス評価のために健診項目の利用選択の決定要因についての介入調査、2. 介護サービス利用の分析のために要介護高齢者における介護保険サービスの利用状況の調査、3. 介護負担の性差を明らかにするために、介護者側になった場合の男女の介護負担の差の調査、の3研究を行った。

第一の調査では、女性の健診項目の選択が、講義で知識や費用の情報を与えた前後でどう変わるかを比較した。講義内容にあわせ選択率が変化し、重要性が低くかつ高額な項目は費用提示により選択率が下がった。適切な受療行動には、正しい知識の導入が効果的であること、知識以外の受療行動決定要素も重要であることが示唆された。また、第2、3の調査では、女性は被介護者としてはより少ないサービスを受け、介護者としての負担は男性介護者より大きいことが明らかになった。とくに、女性介護者の社会参加が妨げられていることが負担につながっていることも明らかとなり、介護サービスへのアクセス改善のみでなく、介護者自身の支援対策の必要性が示された。次年度の本調査にこれらを生かしていきたい。

A. 研究目的

高齢化社会は女性化社会といわれるように、女性は男性に比して長い平均余命を有しながらも、何らかの機能障害のある老年期を長く過ごすことになる。加えて、女性においては、男性に比して、ライフサイクルの様々な場面で、保健医療福祉の各種のサービスの受療においてバリアがあることが予想されている。しかし、これらの具体的な男女差について明らかにした研究はまだ少ない。そこで、本研究初年度では、女性の受療行動の現状およびその関連要因を把握するために、保健サービスおよび介護サービスに着目し、以下3つの予備アンケート調査を実施した。

B. 各調査の概要

一般の健康就労女性を対象とする保健サービス利用調査（調査1）、在宅要介護高齢者を対象とする介護サービス利用調査（調査2）、介護提供側になった場合の介護負担感の男女差調査（調査3）を行なった。また、調査2および3の結果に基づく本調査の実施、結果回収までを平成13年度に行った。

【調査1】一般の健康就労女性を対象とする調査

目的：女性の保健サービス利用の決定に対する教育、コスト提示の影響を明らかにする。

対象と方法：対象者の健康状態や社会経済状況の比較的均一性が保たれていることを期待し

て、県庁で就労する女性に対し、保健サービスとしては検診を設定して調査を行った。まず、健診に含まれることのある 50 項目の検査項目各々への知識程度および自身の受診選択の有無を聞き、次に US Preventive Service Task Force 等を参考にした妥当な健診項目の講義を実施し、かつ、健診負担費用の提示も行った(表 1)。その後再度自身の健診項目への選択を聞いた。

結果: ほぼ講義内容で提示した重要性の方向性に沿って選択率が変化した(図 1)が、マンモグラフィーのように変化しないものも認められた。マンモグラフィーの場合は、乳房を挟みこむという検査方法自体への感覚的抵抗等があることが選択を躊躇させていることが考えられた。また、健診負担費用の提示によって、任意選択では健診の選択項目数を提示前の半分以下に控える傾向が見られたが、重要 10 項目のみにおいては、費用提示前後の選択率間には大きな差異は見られず(図 2)、特に重要と認識している健診・相談項目については、負担額が受診者の選択に及ぼす影響は少ないものと思われた。

考察: これらのことから、合理的な受療行動には、まずは、正確な知識の導入が効果的であり、重要性が高いと認識されたものにおいては費用の影響をあまり受けにくいこと、重要性の認識が低い場合には高額費用が非選択につながる事が明らかになった。しかし、同時に、受療行動の決定には知識・費用以外の要素(感覚的バリアなど)も存在しており、こうしたバリアをジェンダーの視点も踏まえて明らかにし、解決していくことが重要であると考えられた。

【調査 2】在宅要介護高齢者を対象とする介護サービス利用調査

目的: 要介護者の性別によって、利用する在宅サービスにどのような差があるのかを明らかにする。

対象と方法: 某市内の全高齢者 309 名(男性 111 名、女性 198 名)の介護保険レセプトデータをもとに、男女別のサービス利用状況を調査した。

結果: 主な結果を表 2 に示す。サービス利用月額は、男性の方が女性に比して有意に高かった(男性および女性の平均±SD: 42495±38064 および 4842±25430、 $p<0.05$)。介護度別の利用点数では、要介護度 5 において男女差が最も大きかった。また、個別のサービス利用では、住宅改修において、利用していた者の男性比率は 73% であったが、利用していないものでは 35% と男性が有意に多く利用していた($P<0.01$)。福祉用具購入の利用においても、統計的に有意ではなかったが同様の傾向がみられた。

考察: これらのことから、男性は、女性に比して要介護度が高くなっても、住宅改修や福祉サービスを利用して在宅生活を維持することができていることがわかった。これは、男性の場合には女性が介護している場合が多く、女性介護者はより介護に時間の割ける場合が多いためなのか、または、介護者が誰であれ、男性のほうがより自宅にいられるような体制があるのか、検討を要するところである。また、女性がある程度要介護の状態になると男性より施設入所してしまうことが多いことによっても考えられる。これまでの欧米の文献でも、施設入所のリスクとして女性が常に上げられているが、わが国では、それ以前の介護状況を含めて施設入所リスクを実証的に明らかにした研究はまだほとんどない。被介護者および介護者の男女差を考慮した、今後の追跡調査の必要性が高い。