

進歩の礎として女性医療を支えている。その一方で、更年期医療はこの時点でひとつの大きな課題に直面している。保険制度の制約である。女性が閉経以降、エストロゲンの欠乏により出現する骨粗鬆症などの予防対策が必要であることは理解されているにもかかわらず、現存の保険制度が「治療」を主体としているために「予防指導」、「カウンセリング」や「時間をかけた問診」は、保険制度で認められていない。また、混合診療も認められないことから、せっかく数多く開設された外来においてもその経営財源に窮するという壁にぶつかる施設も数多く見受けられるようになっていたのである。このことに対応するため政策上の工夫から自費診療体制が一部の施設で開始されるようになる。東京医科歯科大学では1995年1月より更年期外来の健康管理部門で自費診療を導入している。その後、前述の大学の更年期外来の開設・運営に尽力した医師たちが、自ら更年期クリニックを開業することになる。ここでも当初の保険診療との併用診療体制は健康保険上の解釈・査定の問題から様々な試行錯誤を行いながら、数多くの女性たちの健康管理を担っている。現在、更年期クリニック（更年期外来）は少なくとも全国で数百施設以上に上っていると推定される。この他にも不妊専門のクリニックや思春期専門のクリニックの開設も続き、生涯にわたる女性の健康支援への医療体制はこの時代を皮切りに大きな変革をみせている。

### （3）女性外来という第二の女性医療メディアブーム

2001年、21世紀の幕開けとともに第二の女性医療メディアブームともいえる「女

性医師による女性専用外来」設立の動きがおきている。まるで10年前を再現するようなマスコミのブームである。2002年には前述の第一次ベビーブームの女性が52歳となっている。健康に悩みをもつ女性たちがよりよい医療機会へのアクセスを自らの手で求めていることを強くうかがわせている。更年期外来、思春期外来、女性外来に共通することは、“問診（特に初診）に時間をかける”トータルケアの観点から診療を行うということである。今までの目的別診療体制に加え、女性医師という選択肢が増えたことになる。2001年5月鹿児島大学第一内科において女性医師による女性専用外来が発足し、その後、同年9月に千葉県立東金病院においても女性医師による女性専用外来が発足した。どちらも予約がやはり殺到し、その後、全国各地で開設されている女性医師による外来でも同様の傾向がみられている。まさに更年期の年代を迎えた第一次ベビーブームといわれる年代の女性たちをカバーできる医療体制の幅が広がったともいえる。

今後の課題：女性の年齢構成と人口の変化に対応する年代別保健教育と目的別医療体制

図1に本邦女性の年齢階級別人口の推移を示した。人口の高齢化が進み、それに基づく疾病構造の変化が検討されている。女性の年齢階級別人口の推移の予測をふまえて日本人女性の健康寿命延長への対策（疾病予防対策）、各世代が抱える健康課題の解決は急務である。1980年後半に端を発した女性のための医療の普及は、その10数年の歴史の中で質も内容も向上している。今までほとんどなかった更年期以降の女性の疫

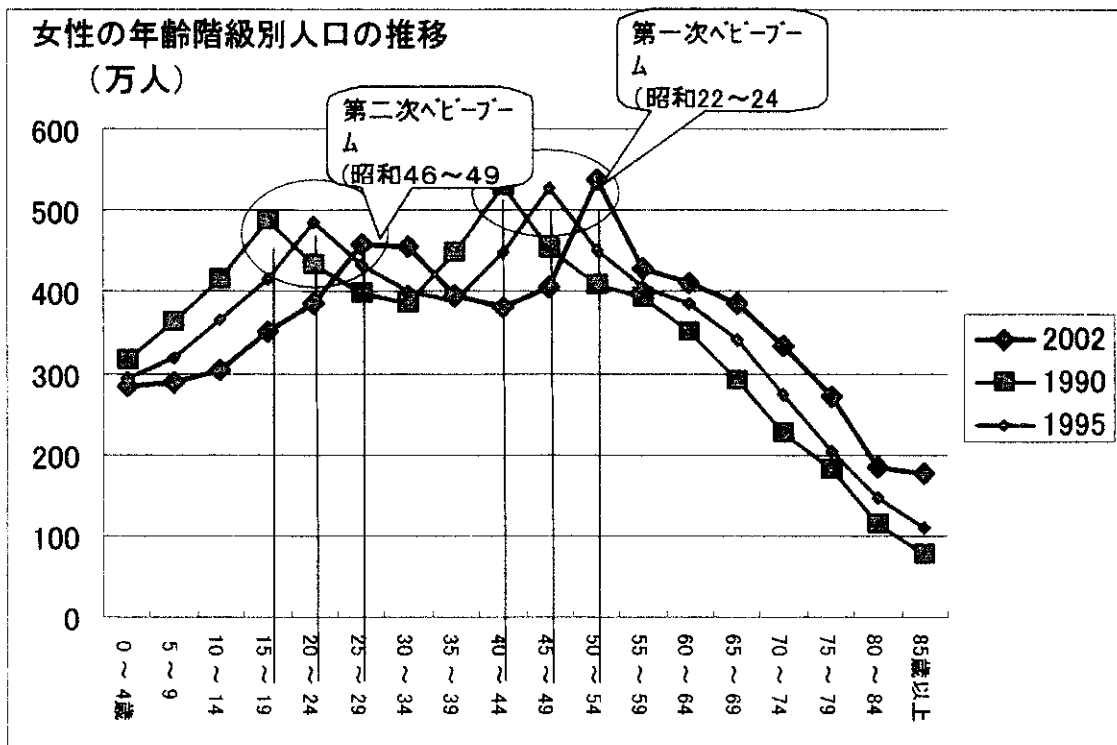
学データなども徐々に揃いつつあり、日本人女性独自のデータをもとにした女性のための医療が始まりつつある。

### E. 結語

医療を受ける女性側も、自身の健康に関する情報を正しく入手することができれば、目的別に診療を選ぶことも、医師の性別で診療を選ぶことも可能となり、ますますそ

の選択肢は広がっている。医療提供側も女性側のニーズをふまえ、その質の確保と医療内容の情報開示を一層推進することが肝要であろう。

図1



## 性差・種差に基づく医療の必要性

### 女性に多いとされる疾患と日本における現状

千葉県衛生研究所

天 野 恵 子

**研究要旨** 日本では、未だ医師も患者も医療における性差に十分にきづいていない。女性生殖器、乳腺の疾患はもちろんのこと、疾患における男女比が圧倒的に女性に傾いている病態、発症率はほぼ同じでも、男女間で臨床的に差をみるもの、未だ生理的、生物学的解明が女性で遅れている病態、社会的な女性の地位と健康の関連などに関する日本人女性での研究が必要である。さらに、臨床研究結果を男女の性差に基づいて解析し、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与を明らかにすることは、性差に対応したより良い診断方法、治療法を手に入れ、両性において最も良質のケアを供給できるようになると考えられる。

#### A. 研究目的

鹿児島大学第一内科、千葉県立東金病院での女性外来の設置後、多くの国立、県立、市立病院で女性専用外来の開設が続いている。しかし、日本における女性医療の更なる発展のためには、日本人における性差を配慮した疾患データの積み上げが必要である。性差・種差を念頭においた医療の重要性について検討した。

#### B. 研究方法

文献検索による。

#### C. 研究結果

女性生殖器、乳腺の疾患はもちろんのこと、疾患における男女比が圧倒的に女性に傾いている病態、発症率はほぼ同じでも、男女間で臨床的に差をみるもの、未だ生理的、生物学的解明が女性で遅れている病態、社会的な女性の地位と健康の関連などに関する日本人女性での研究が必要である。さらに、臨床研究結果を男女の性差に基づい

て解析し、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与を明らかにすることも重要な課題である。表1に女性特有の微小血管狭心症の事例を、表2、3に日米の女性における主要死因（人口10万人対の死亡数）の比較とがんによる死亡の部位別死亡数を示す。表4には男女でほぼ2倍以上の受療率（人口10万人対）の差が認められる疾患について、表5には死亡率でほぼ2倍以上の差が認められる疾患についてまとめた。図1に日本人におけるがんの年次推移を、図2に2015年のがん患者推計を示す。

#### D. 考察

I. 種差、性差に基づく医療の必要性：天野が医療における性差にこだわるきっかけとなったのは、狭心痛のために日常生活に大きな支障を来たし、苦しんでいながら、有効な治療法にかける女性患者を担当した時に始まる。表1に患者の経緯を記す。患者は40歳より胸痛ならびにめまい、疲労感

などを訴えている。47歳で父親の死に伴い看病からは開放されたが、相変わらず胸痛は続いており、49歳で新居に引っ越してから胸痛発作の頻度は増し、50歳では救急車にて2度にわたり病院へ搬送され入院、精査を受けている。しかし、いずれのときも心臓神経症と診断され、安定剤の投与を受けたのみであった。徐々に疲労感、胸痛発作の頻度は増強し、52歳時には重いものをもつと胸が痛くなる、食事のしたくは休み休みやる、掃除洗濯は出来ないという状況に追い込まれた。この頃米国 NIH の Cannon RO が、このような症例の原因として冠動脈造影で観察することの出来ない冠動脈微小血管の器質的ないしは機能的異常が考えられるとして **microvascular angina** (微小血管狭心症) という概念を提唱していることを知り、その考えに則って治療を開始したところ大きな効果を見ることが出来た。その頃から、米国循環器学会年次集会の演題の中に、女性に関する演題が急激に増加したことに気づいていたが、1992年に医学雑誌 *Journal of American Medical Association* に「**Women's Health Initiative Leads Way as Research Begins to Fill Gender Gaps**」と言う記事を見つけ、米国では政府を挙げて女性と男性の医療の間に認められる格差の是正に取り組んでおり、女性生殖器、乳腺の疾患はもちろんのこと、疾患における男女比が圧倒的に女性に傾いている病態、発症率はほぼ同じでも、男女間で臨床的に差を見るもの、いまだ生理的、生物学的解明が女性で遅れている病態、社会的な女性の地位と健康の関連などに関する研究が急速に進められてきていることを知った。1995年には、医学雑誌 *Science* に

「**Women's Health Research Blossoms**」と題して、約50ページにわたる特集が掲載され、性差の医学は医療現場から基礎医学の世界へと新しい転換をむかえていた。この頃、NIH (National Institute of Health) の **Florence Haseltine** は、細胞、組織単位での構造ならびに機能の性差を研究する分野として **gender-based biology** を提唱している。折に触れこのような話題を同僚の医師仲間に話し、1995年には庶民向けの医療雑誌で「男と女」というテーマで連載を試みたこともあるが、大きな注目を引くにはいたらなかった。1999年9月、聖マリアンナ医大村山正博教授が主宰された第47回日本心臓病学会シンポジウムにて、村山教授により「日本女性における虚血性心疾患」が取り上げられ、企画を担当させていただいた。日本の循環器分野の研究者から、既に視点が男女での差に向けられていると思われた研究者に、座長側から課題を提示し、一年の準備期間を経て行われたシンポジウムは日本女性における虚血性心疾患について、現時点での実態が非常にわかりやすく且つ包括的に解説された。翌年、その際の演者を中心に医学書院より「女性における虚血性心疾患・成り立ちからホルモン補充療法まで」を出版した。その中で「**Gender-specific medicine** の夜明け」と言う題で、米国で既に1990年の初頭から始まり、急速に進展した女性医療・医学の現状について述べ、日本でも「性差を考慮した医療」ならびに「性差医学研究」への取り組みが必要であることを訴えた<sup>1)</sup>。その後、鹿児島大学第一内科鄭教授、千葉県知事堂本暁子氏の支援を得て、鹿児島大学第一内科、千葉県立東金病院で女性外来を立

ち上げることができた。その後の鹿児島大、東金病院のスタッフの活躍と、千葉県で知事主導の下に展開されている女性のための健康施策、女性疫学調査等は、各県・国の女性医療に対する姿勢に影響をあたえ、多くの国立、県立、市立病院で女性専用外来の開設が続いている。最初に鹿児島大によって提示された「初診は 30 分」「症状は問わない」「紹介状は要らない」「最初の医師が最後まで主治医」という、患者側のニーズに沿った体制と、女医による診療が多くの患者の心をとらえ、どこの施設も予約は 2~3 ヶ月先まで一杯である 2)。しかし、日本における女性医療の更なる発展のためには、まだまだ欠けているものがある。それは日本人における性差を配慮した疾患データの不足である。米国では、1991 年、米国社会保健福祉省(the U.S. Department of Health and Human Service)内に女性健康局 (the Office on Women's Health) が設置され、より広い範囲での医療サービスと予防施策の提供(主として更年期以降の女性、少数民族、貧困層が対象)、研究の推進(男女がともに罹る疾患で女性のデータが欠けている病態、女性が圧倒的に高い罹患率を示す疾患、女性特有の生理・薬理動態等に関する研究)、医療・健康・介護に関する専門家の育成とキャリアの積み上げ(家庭の事情で一時現場を離れた女性の再教育と再就職)、同じく女性科学者のキャリアの積み上げを目的とした幅広い活動が展開され大きな成果をあげている。一方、近年の生物医学研究の発展は、身体のひとつ全ての臓器、組織における生物学的性差を明らかにし、Gender-based biology という新しい科学分野を生み出した。性差は骨の構造か

ら 3)、痛みの感覚 4)、そして薬の代謝 5) や脳の構造ならびに神経伝達 6) まであらゆるところで確認されている。また、臨床研究結果の性差に基づいた解析も、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与をよりよく理解するためには当然の手法となりつつあり、男女で同じように治療を受けた場合でも、明らかに異なった結果が生じることを示している 7)。日本では、未だ医師も患者も医療における性差に十分にきづいていない。女性生殖器、乳腺の疾患はもちろんのこと、疾患における男女比が圧倒的に女性に傾いている病態、発症率はほぼ同じでも、男女間で臨床的に差をみるもの、未だ生理的、生物学的解明が女性で遅れている病態、社会的な女性の地位と健康の関連などに関する日本人女性での研究が必要である。さらに、臨床研究結果を男女の性差に基づいて解析し、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与を明らかにすることは、性差に対応したより良い診断方法、治療法を手に入れ、両性において最も良質のケアを供給できるようになると考えられる。

II. 種差：表 2 に女性における主要死因の日米比較を見る。人口 10 万人対の死亡数で見た場合、癌については日米ほぼ同じであるが、脳卒中は日本が約 2 倍、心臓病・高血圧・糖尿病による死亡は米国が日本の約 2 倍である。しかし、癌について表 3 で詳しく見てみると、全癌の数字では同じであっても、その内容は大きく異なっている。日本では胃がん(米国：日本 4：28)、肝癌(米国：日本 1：14) が圧倒的に多く、米国では肺癌(米国：日本 43：21)、乳がん(米国：日本 33：13)が多い。これらの疾患罹

患率の差が遺伝子に左右される人種差によるものか、その時代の文化、生活習慣の影響が大きいものかは重要な問題である。

Ⅲ.性差-日本における疾患罹患率・死亡率の性差：表4に男女でほぼ2倍以上の受療率(人口10万人対)の差が認められる疾患について、表5に死亡率でほぼ2倍以上の差が認められる疾患についてまとめた。死亡における大きな特徴は、男性の死因に自殺をも含む外因性のものと胃がん、肺がん、肝がん、直腸がん等の主要ながんの占める割合が女性に比し、きわめて高いことである。なぜ、男性でがん、自殺が多いのか。これこそ、性差の医療の解明すべき一番の問題点である。圧倒的に事故を含む外因性の死亡が男性において高いのは、男性が外で活躍することが多く、また危険性の高い職業についている比率も高いことに由来すると考えられる。自殺については、男性が、現在、社会の中で背負っている大きな責任とストレスを抜きには語れない。女性はそれに対し、血管性及び詳細不明の痴呆、老衰など加齢によるものが死因の特徴で、静かに枯れていくと言う様子である。一方、受療率を見ると、女性の受療率の高い疾患の数が圧倒的に多くなる。男性できわめて受療率の高いのは痛風、アルコール依存症、がんであり、女性では貧血、甲状腺疾患、高脂血症、痴呆、眼疾患、神経症、高血圧、心不全、慢性関節リュウマチ、関節症を含む整形外科疾患、自己免疫疾患、骨粗しょう症及び骨折である。男性は中高年で、がん、心筋梗塞、自殺での死亡が女性を大きく上回るため、平均寿命ではほぼ7歳女性を下回る。しかし、女性は長寿ではあるものの、高齢期の脳卒中、痴呆、骨粗しょう

症などの罹患率が男性に比し、圧倒的に高く、QOLの低い状態で生きている。がんの日米比較で、日米間でその部位別罹患率が異なることを示したが、同じ日本人でも男女では異なる。図1に日本人におけるがんの年次推移を性別に示す。胃がんは男女とも大きく減少してきている。しかし将来予想によれば、がんの部位別罹患率も男女では異なる。図2に北川、津熊らによる2015年のがん患者推計を示す8)。男性は肺—胃—結腸—肝臓の順であるが、女性は結腸—乳房—胃—肺の順である。またあまり認識されていないが、若年女性の死因に占めるがんの比率は高く、高齢になるにつれ心血管疾患の占める割合が高くなる。

## E. 結語

臨床研究結果を男女の性差に基づいて解析し、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与を明らかにすることは、性差に対応したより良い診断方法、治療法を手に入れ、両性において最も良質のケアを供給できるようになると考えられる。

## 文献

- 1) 天野恵子：Introduction、村山正博監修 女性における虚血性心疾患・成り立ちからホルモン補充療法まで、p 1-7、医学書院、東京、2000
- 2) 天野恵子：女性の医療、性差に基づく医療 (Gender-specific medicine) とは？ 天野恵子監修、女性のための安心医療ガイド、p 12-24、素朴社、東京、2002
- 3) Eriksen EF, Mosekilde L, Melson F: Trabecular bone resorption depth decreases with age: differences between normal males and females. Bone

1985;6:141-146

4) Riley JL, Robinson ME, Wise EA, et al. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: A meta-analysis. *Pain* 1998;74:181-187

5) Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, et al: Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992;149:587-595

6) Pilgrim C, Reisert I: Differences between male and female brains: developmental mechanisms and

implications. *Horm Metab Res.* 1992;24:353-359

7) Frank E, Thase ME, Spanier CA, et al. Gender-specific response to depression treatment. *J gender-specific Med* 1999;2:40-44

8) がんの統計編集委員会編集 がんの統計'99、p 27、がん研究振興財団、東京、1999

表1：斎藤由美子の経緯

年齢	経緯	胸痛	背中の痛	眼痛	頭痛	小水が出にくい	手の痺れ	足の痺れ	胃痛	膝痛	汗が多い	足が冷える	肩が重なり	疲労
40才 1977														
43才 1980	父の看病が大変になる													
47才 1984	父死亡													
49才 1986	新居に引越し													
50才 1987	胸痛発作で入院(6月、11月)													
52才 1989	3月 母の手術 6月 疲れやすくなり、外注の回数減る													
53才 1990	11月 胸痛発作で入院。その後重いものを持つと胸が痛くなる。食事の支度は休み休みやう。掃除は洗濯はできない。													
54才 1991	12月 東大病院で投薬を受ける。胸の重苦しいのや痛みがとれる。													
55才 1990	1月 血圧下がる。薬を変更する。													
56才 1991	6月 体調がいいのでフルタイムの仕事を始める。													
57才 1992	3月 やりすぎて戻れる。温泉地にて胸痛発作で入院。													
58才 1993	胸痛が消える。													

表2：女性における主要死因の日米比較

死因	種類	日本	米国
総死亡	N	262,165	753,228
	R		
癌	N	103,339	253,845
	R	181	191
脳卒中	N	78,965	93,081
	R	120	70
心臓病	N	69,448	352,081
	R	109	284
高血圧	N	5,195	2,287
	R	8	17
糖尿病	N	7,118	31,934
	R	11	24

N：死亡数，R：おおよその死亡率（ともに人口10万人対）

[厚生労働省人口動態統計，World Health Statistics Annual]



表3：悪性新生物死亡率の国際比較。(資料：がんの統計'99)

悪性新生物の種類	死亡率(人口10万人対)	死亡率(文献8より引用)
口唇・口腔および咽頭	2	2
食道	2.3	2
胃	27.5	4.2
結腸	16.5	18.7
直腸・直腸S状結腸移行部および肛門	6.7	2.9
肝臓	13.5	1
喉頭	0.1	0.6
気管・気管支および肺	20.9	43.2
乳房	13.2	32.7
子宮(頸部)	3.5	3.5
子宮(その他)	4.3	4.6
膀胱	2	2.8
その他の悪性新生物	46.2	53.6
白血病	4.2	6.6
その他のリンパおよび造血器の悪性新生物	7	12.1

(人口10万人対)

[文献8]より引用)

表4：男女でほぼ2倍以上の受療率(人口10万人対)の差が認められる疾患

(資料：厚生労働省平成11年患者調査)

男性に多い疾患	男性	女性	女性に多い疾患	男性	女性
頭蓋内損傷	11	6	カンジダ症	2	15
挫減損傷および外傷性切断	30	14	鉄欠乏性貧血	3	18
尿路結石症	12	6	その他の貧血	5	15
痛風	21	1	甲状腺中毒症	5	16
十二指腸潰瘍	20	10	その他の甲状腺障害	3	17
急性心筋梗塞	13	7	高脂血症	46	114
陈旧性心筋梗塞	10	5	血管性および詳細不明の痴呆	29	70
レイノー症候群	11	1	神経性障害, ストレス関連障害および身体表現性障害	29	43
飲酒による精神および行動の異常	32	3	アルツハイマー病	6	15
食道の新生物	10	2	結膜炎	25	48
胃の悪性新生物	48	26	白内障	67	142
肝および肝内胆管の悪性新生物	14	8	メニエール病	4	14
気管・気管支および肺の悪性新生物	30	13	本態性高血圧症	395	628
B型肝炎	11	6	クモ膜下出血	8	15
			胃炎および十二指腸炎	66	100
			便秘	7	14
			慢性関節リウマチ	14	55
			関節症	69	213
			顎関節症候群	14	30
			骨粗鬆症	7	92
			膀胱炎	2	20
			大腿骨の骨折	13	38

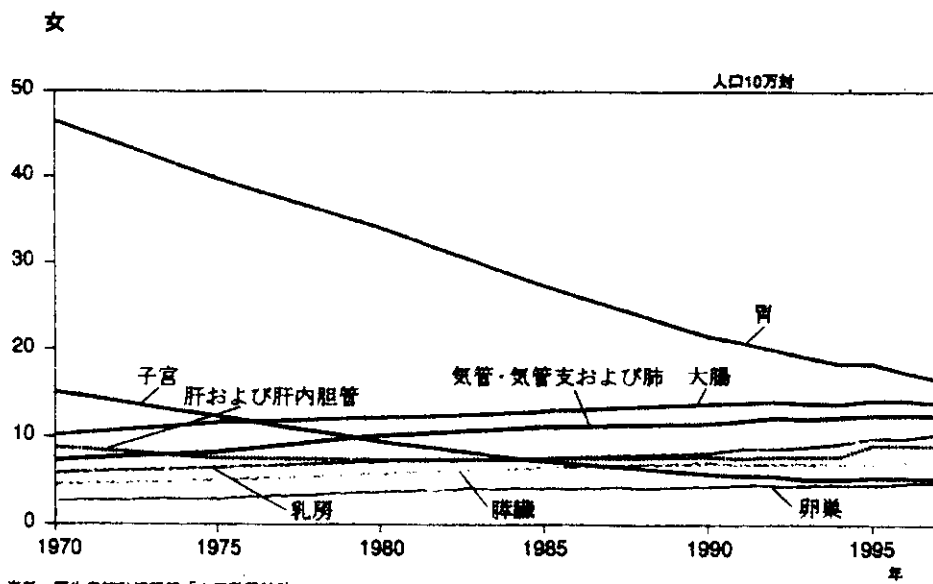
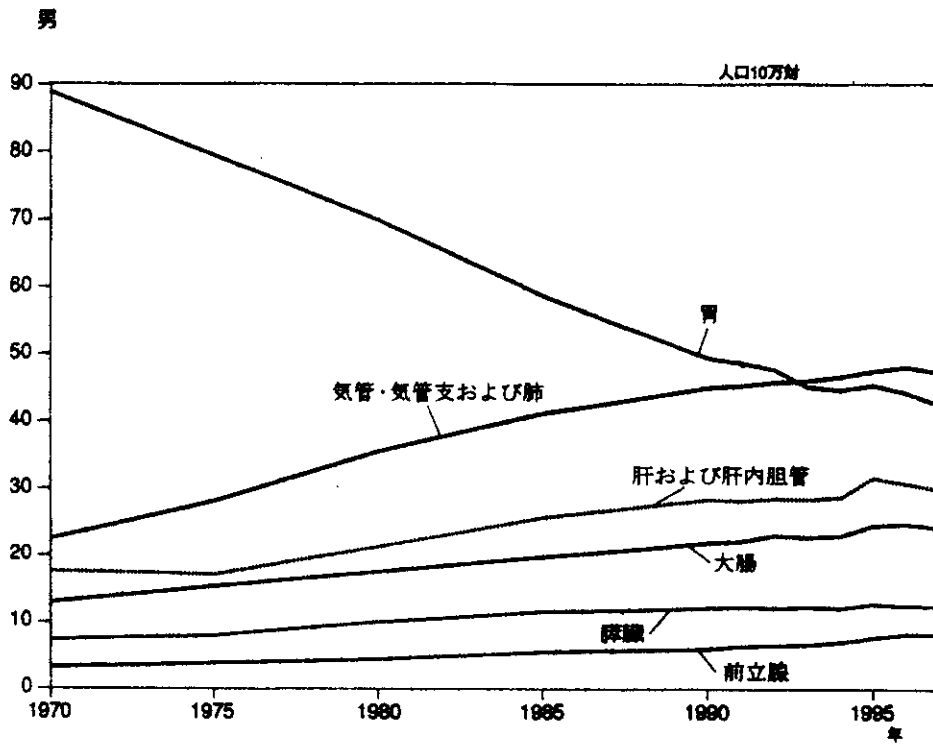
表5：男女で死亡率にほぼ2倍以上の差が認められる疾患  
 (資料：厚生労働省肺性12年人口動態調査)

男性に多い疾患	男性	女性
傷病および死亡の外因	80.2	38.2
交通事故	14.8	5.9
有害物質による不慮の中毒および有害物質への曝露	0.7	0.3
その他の不慮の事故	5.3	2
自殺	35.2	13.4
慢性閉塞性肺疾患	15.6	5.1
肝疾患	18	7.8
肝硬変（アルコール性を除く）	10.4	5.4
その他の肝疾患	7.6	2.5
心筋症	3.5	1.8
悪性新生物	291.3	181.4
口唇・口腔および咽頭の悪性新生物	5.9	2.3
食道の悪性新生物	14.2	2.4
胃の悪性新生物	53.3	27.8
直腸S状結腸移行部および直腸の悪性新生物	12.6	7.1
肝および肝内胆管の悪性新生物	38.4	16.2
気管、気管支および肺の悪性新生物	63.5	22.9
喉頭の悪性新生物	1.6	0.1
膀胱の悪性新生物	5.2	2.3
結核	3.1	1.2
呼吸器結核	2.9	1.1
女性に多い疾患		
血管性および詳細不明の痴呆	1.5	3.1
慢性リウマチ性心疾患	1.3	2.7
筋骨格系および結合組織の疾患	2.3	4.6
老衰	9.8	23.7

(人口10万人対)

[厚生労働省平成12年人口動態統計]

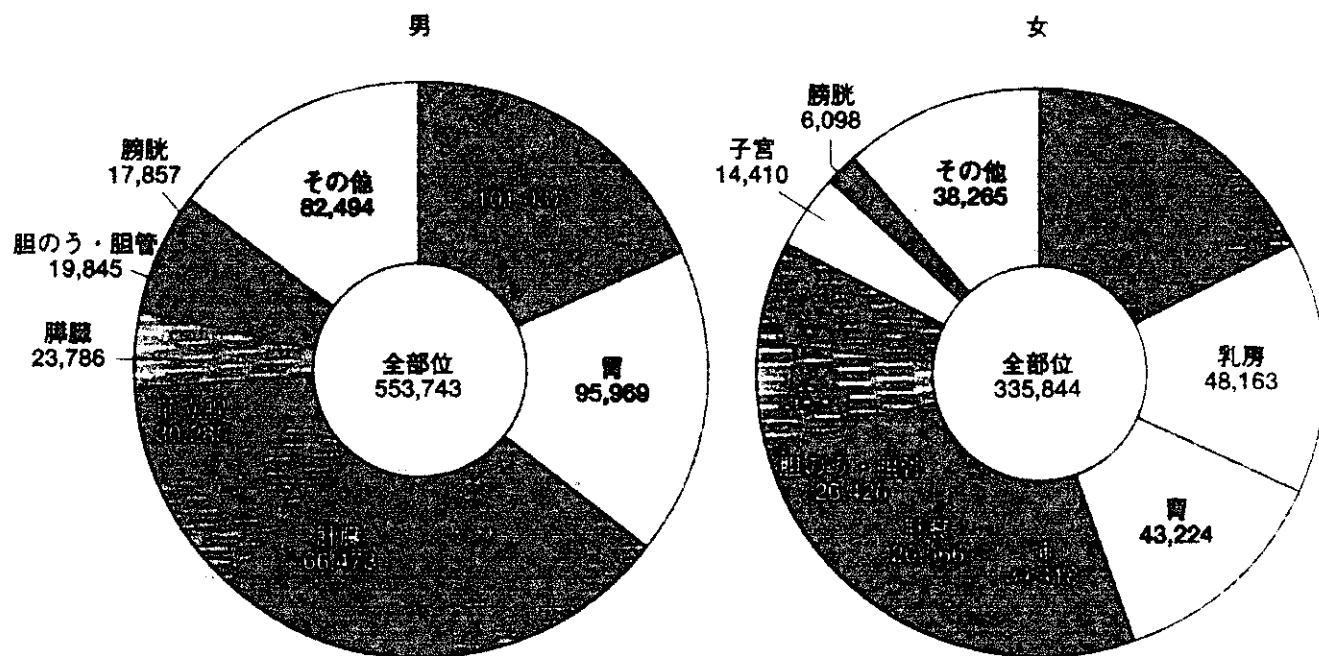
図1：日本人におけるがんの性別年次推移



資料：厚生省統計情報部「人口動態統計」

出典：(財)がん研究振興財団『がんの統計 '99』

図2：2015年におけるがん患者数(推計)



# 心血管病における性差

分担研究者 天野恵子 (千葉県衛生研究所所長)

**研究要旨** 臨床研究結果を男女の性差に基づいて解析し、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与を明らかにすることは、性差に対応したより良い診断方法、治療法を手に入れることとなり、両性において最も良質のケアを供給できるようになる。文献から改めて心血管病における性差を検討した。多くの疾患が生物学的性差に加え、患者のおかれた社会的・文化的性差に多大な影響を受け発症するが、心血管疾患も例外ではない。エストロゲンによる抗動脈硬化作用により、女性の冠動脈疾患による死亡リスクは、10歳若い男性とほぼ同じである。ただし、50歳以下の症例では、同年齢の男性に比し入院時死亡率が高く、年齢が若いほど、心筋梗塞後死亡率の対男性比が大きな値をとる。女性における冠危険因子としては喫煙と糖尿病の寄与が大である。心血管系死亡率は、総数では、男女ほぼ互角である。しかし内訳では、高血圧性疾患(男女比 3.5 : 6.1)、高血圧性を除く心疾患の中では慢性リュウマチ性心疾患 (1.3 : 2.7)、慢性非リュウマチ性心内膜疾患 (3.4 : 6.1) が女性に多く、心筋症 (3.5 : 8.1) は男性で多い。脳血管疾患ではくも膜下出血が女性に多く (9 : 14.3)、大動脈瘤ないし解離は男性に多い。

## A. 研究目的

近年の生物医学研究の発展は、心血管疾患の背景に存在する遺伝子の関与、臓器における組織の性差などを次々と明らかにしている。また、臨床研究結果の性差に基づいた解析も、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与をよりよく理解するためには当然の手法となりつつあり、男女で同じように治療を受けた場合でも、明らかに異なった結果が生じることを示している。臨床研究結果を男女の性差に基づいて解析し、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与を明らかにすることは、性差に対応したより良い診断方法、治療法を手に入れることとなり、両性において最も良質のケアを供給できるようになる。日本人における心血管病の性差につい

て改めて検討することを目的とした。

## B. 研究方法

文献検索による。

## C. 研究結果

①多くの疾患が生物学的性差に加え、患者のおかれた社会的・文化的性差に多大な影響を受け発症する。心血管疾患も例外ではない。

②虚血性心疾患は、複数の遺伝子座と環境因子が複合的に作用して発症にいたる多因子性疾患の代表である。

③女性の冠動脈疾患による死亡リスクは、10歳若い男性とほぼ同じである。ただし、50歳以下の症例では、同年齢の男性に比し入院時死亡率が高く、年齢が若いほど、心筋梗塞後死亡率の対男性比が大きな値をとる

④Type IIの糖尿病を有する女性ではCHDの危険率は3-7倍となる(男性では2-3倍)

⑤喫煙は心筋梗塞の初発年齢を引き下げるだけでなく、相対危険率を上げる

⑥男性では、心筋梗塞の症状として胸痛が最も主たる症状であるが、女性では往々にして胸痛以外の症状(背部痛、腹痛、嘔吐、胃もたれ)として現れる場合がある

⑦男女における心血管系死亡率は総数ではほぼ互角である。しかし内訳では、高血圧性疾患(男女比3.5:6.1)、高血圧性を除く心疾患の中では慢性リュウマチ性心疾患(1.3:2.7)、慢性非リュウマチ性心内膜疾患(3.4:6.1)が女性に多く、心筋症(3.5:8.1)は男性が多い。脳血管疾患ではくも膜下出血が女性に多く(9:14.3)、大動脈瘤ないし解離は男性に多い。

⑧リュウマチ熱が激減したことと、高齢化社会になってきたことによって、非リュウマチ性弁膜症が多く見られるようになり、弁膜症の病態および男女比も異なっている。大動脈弁狭窄症全体の頻度は3:1で男性が多い。僧帽弁閉鎖不全症(MR)も、弁輪の異常な拡大と石灰化、腱索の断裂、乳頭筋の障害など非リュウマチ性MRに見る重症例の頻度は男性に多い。

⑨原発性肺高血圧症、肺塞栓症は女性に多く、慢性肺性心は男性に多い。

⑩心筋症は、肥大型・拡張型ともに男性に頻度が高い。

⑪一般に、急性・慢性を問わず、あらゆる種類の心膜炎が女性よりも男性に多い。

⑫閉塞性動脈硬化症(ASO)は圧倒的に男性に多く、患者の8~9割が男性である。好発年齢は50歳以上。

⑬優性遺伝で聾啞のないRomano-Ward症候群において、QTcは20歳以下では男女差がないが、20歳以上では延長例のほとんどが女性である。

#### D. 考察

1990年代に入り米国で急速に発展したGender-based biology(性差にもとづいた生物学)、Gender-specific Medicine(性差を考慮した医療)という新しい科学分野は、身体ほとんど全ての臓器、組織における生物学的性差(Sex)を明らかにしたばかりでなく、多くの疾患が生物学的性差に加え、患者のおかれた社会的・文化的性差(Gender)に多大な影響を受け発症することを明らかにした。心血管疾患の発症には、多くの環境因子と遺伝子が関与している。エストロゲンは、その中でも心血管系への作用に関する研究が進んでいる分野である。しかし、昨年National Institute of Healthが1993年より進めていた米國中老年健康女性における前向き介入試験Women's Health Initiativeの中の、更年期以降の心血管疾患一次予防効果とホルモン補充療法(HRT)に関する研究が、子宮を有する女性における結合型エストロゲン0.625mg/日+酢酸メドロキシプロゲステロンによるHRTは、動脈硬化性心疾患、脳血管疾患の一次予防効果が認められず、血栓症、乳がんの発生を健康上危惧されるレベルまで増加させたと言うことで中止された。エストロゲンの抗動脈硬化作用については、HRTを受けている女性のみならず多くの研究者が期待を寄せていただけに、米国では未だ混迷状態が続いている。しかし、閉経前の女性における虚血性心疾患が男性に比し極端に少ないことは事実であり、エストロゲ

ン研究の先に、何らかの形で男女の動脈硬化性疾患の予防に寄与する新発見があるのではないかという期待は未だ捨てきれない。また、心血管疾患の発症には、性決定遺伝子や性ホルモン以外の因子、ことに社会的環境因子の存在も明らかで、予防医学の面からは、これらへの研究及び対策もなされなければならない。

#### I. 虚血性心疾患における性差を見る

我々が日常の診療の場でよく遭遇する虚血性心疾患は、複数の遺伝子座と環境因子が複合的に作用して発症にいたる多因子性疾患の代表である。現在、米国政府は、脳卒中をも含む心血管疾患（Cardiovascular disease-CVD）の対策に最も力を入れている。CVDは、米国男性・女性の死因一位であり、毎年約45万人の男性と、ほぼ50万人の女性が死んでいる。American Heart Associationは、初期のころより、政府が展開する「女性の医療」運動に積極的に参加し、女性におけるCVDの発症を抑え、CVDによる死亡とQOLの低下を減少させるための研究と活動を展開してきた。その結果、次にあげるような、多くの貴重な知見が得られている。

- ① 1984年以降、CVDによる死亡は米国男性では一貫して減少しているが、女性ではその傾向が全く認められない
- ② 冠動脈疾患の年齢ごとのリスクは、男性と比べて女性の方が低い。女性の冠動脈疾患による死亡リスクは、10歳若い男性とほぼ同じである。ただし、50歳以下の症例では、同年齢の男性に比し入院時死亡率が高く、年齢が若いほど、心筋梗塞後死亡率の対男性比が大きな値をとる<sup>1)</sup>。

③ 高コレステロール血症、糖尿病などの他の危険因子を持たない場合、高中性脂肪（TG）血症は男性ではCHDの危険因子とならないが、女性では50歳以上の年齢層で危険因子となる<sup>2)</sup>。

④ Type IIの糖尿病を有する女性ではCHDの危険率は3-7倍となる（男性では2-3倍）<sup>3)</sup>。

Rancho Bernardo Studyでは、糖尿病患者における冠血管疾患死亡の相対危険率は男性で1.8、女性で3.3であり、女性の非糖尿病患者の冠血管死亡率は男女糖尿病群、男性非糖尿病群のどの群よりも著しく低く、女性において糖尿病の冠血管死亡に対する寄与がいかに大きいかを示唆している<sup>4)</sup>。

⑤ 喫煙は心筋梗塞の初発年齢を引き下げるだけでなく、相対危険率を上げる<sup>4,5,6)</sup>。

⑥ 喫煙、糖尿病などの危険因子を有する閉経前の女性では、血中エストロゲンのレベルが最も低くなる月経直後に心筋梗塞を起こしやすい<sup>7)</sup>。閉経前の女性において虚血性心疾患発症率が低いのは、エストロゲンの心血管疾患に対する保護作用によるところが大である。エストロゲンは脂質代謝、血圧、糖代謝といった冠危険因子に対する作用を介しての間接作用に加えて、血管に直接作用し、血管トーンや、内皮細胞や血管平滑筋細胞などの血管構成細胞の動態も調節している。女性の卵巣機能は、50歳をはさむ約10年間で急激に低下し、女性ホルモン（とくにエストロゲン）の欠乏による種々の病的状態をひきおこすが、脂質代謝異常、高血圧、肥満なども閉経後の女性で増加

する疾患であり、動脈硬化の発症を促進し、更年期から数年ないし10年を経て、動脈硬化性疾患をもたらす。しかし、閉経前女性であっても、常にエストロゲンの抗動脈硬化作用の恩恵に預かっているのではなく、糖尿病や家族性高脂血症などの危険因子をもつ女性では、エストロゲンと内皮依存性拡張反応が低下してくる黄体末期から月経期にかけて、acute coronary syndromeに罹患する可能性がある。

- ⑦ 男性では、心筋梗塞の症状として胸痛が最も主たる症状であるが、女性では往々にして胸痛以外の症状（背部痛、腹痛、嘔吐、胃もたれ）として現れる場合がある<sup>8,9)</sup>

日本では、男女とも心筋梗塞の発症率が低いためもあるが、心血管病の性差に関する記述統計、分析疫学、予防の為の介入研究は、ほとんど皆無である。我が国の信頼しうる疫学調査としては、久山町研究がある。久山町研究は、福岡県久山町の満40歳以上で脳卒中の既往がない住民1,621人（当該人口の約90%、第一集団）を対象に1961年、九州大学第二内科を中心に始められた循環器疾患の前向き疫学研究で、死亡者には剖検を行って死因を特定する（通算剖検率、約80%）。1974年（第二集団、2053人）と、1988年（第三集団、2649人）に新たな満40歳以上の住民を加えて追跡している。それによれば<sup>10)</sup>、

- ① 近年、男性のCHD発症率は減少する傾向にあり、一方女性ではほとんど不変である。  
② 23年間の追跡調査結果に基づき、CHDの危険因子を男女別に解析した結果は、

男性では加齢、収縮期血圧(SBP)高値、血清総コレステロール高値(TC)、喫煙が、女性では加齢、SBP高値、喫煙、肥満が有意の危険因子である。喫煙は熊本大学の調査においても非常に大きなリスクとなっている<sup>11)</sup>。高血圧は男女ともにCHDのリスクと強く関連する。女性では、閉経後急速なTCの上昇が認められるが、久山町の研究でも、熊本大学からの報告でも、TCは日本女性の場合冠危険因子としての寄与度は高くない。

- ③ 高齢者の女性では、肥満のほかに耐糖能異常、中性脂肪(TG)高値、HDLコレステロール(HDL-C)低値がCHD発症に関係している。近年、日本人一般住民中にTC高値、Body mass index(BMI)高値、耐糖能異常の有病率が増加する傾向があるが、久山町研究でもその傾向は明らかである。熊本大学の調査では糖尿病があると女性ではCHDリスクが6倍になっている。

その他、PTCAが高齢者群の短期、長期予後を改善する有意な規定因子であることが明らかになっているが、欧米でもわが国でも、高齢女性は男性に比べprimary PTCA施行率が低く、再灌流療法未施行例が多い。また、血栓溶解療法群の死亡率が高いことも同様である。PTCA施行率が低い理由としては、女性は体格が小さく、冠動脈径が細いこと、狭窄形態がびまん性でPTCAに適さないことや冠動脈解離の頻度や合併症が多いことなどが挙げられており<sup>12)</sup>、それらのリスクを考慮した結果とも考えられ、また高齢者では、無症候性心筋虚血の頻度がたかくなり、病院までの到着が遅くなり、



再灌流療法をうける時期を逸しやすいこともあるかもしれない。血栓溶解療法に伴う脳出血や心破裂が高齢女性で多いことは、前者については、女性の体重が軽く、血栓溶解薬の投与量について再考の余地があると考えられ、後者については、閉経後の冠動脈狭窄の進行に対して、側副血行路の発達が悪いとされている。

## II. 虚血性心疾患を除く心血管疾患における性差をみる

1.平成12年厚生労働省人口動態統計からみた心血管系死亡率(表1):死亡率から見た場合、男女における心血管系死亡率は総数ではほぼ互角である。高血圧性疾患は女性に多く(男女比3.5:6.1)、高血圧性を除く心疾患の中では慢性リュウマチ性心疾患(1.3:2.7)、慢性非リュウマチ性心内膜疾患(3.4:6.1)が女性に多く、心筋症(3.5:8.1)は男性で多い。脳血管疾患ではくも膜下出血が女性に多く(9:14.3)、大動脈瘤ないしは解離は男性に多い。

2.心血管疾患の頻度における性差を文献に見る<sup>13)</sup>:

①先天性心疾患;昭和59~60年に厚生省の研究班が行った多施設共同研究では、出生7.3万人中に773人(1.06%)の先天性心疾患が診断された。なかでも、心室中隔欠損(VSD)が圧倒的に多く(表2)、全体の56%を占めた。VSDは男女比2:3でやや女子に多いとされている。心房中隔欠損も1:2の割合とされ、女子に多い。

②弁膜疾患;以前は、成人の弁膜症の大部分がリュウマチ性であった。慢性リュウマチ性心疾患は平成12年心血管系死亡率でも明らかのように、女性に多い。しかし最近では、リュウマチ熱が激減したことと、

高齢化社会になってきたことによって、非リュウマチ性弁膜症が多く見られるようになり、弁膜症の男女比も異なってきた。大動脈弁狭窄症の一因となる二尖性大動脈弁は人口の約1~2%にみられ、男女比は3~4:1と男性に多く、老人性石灰化弁、リュウマチ性なども含めた大動脈弁狭窄症全体の頻度も3:1で男性が多い。僧帽弁閉鎖不全症にはリュウマチ性、弁輪の異常な拡大と石灰化、腱索の断裂、乳頭筋の障害など種々の成因为関与しているが、重症例の頻度はいずれの場合も男性に多い。僧帽弁逸脱は、日常よく観察される弁膜症であるが、心エコー図で検索した場合には、若年健常者の20%前後に認められる。女性では加齢により頻度が減少する傾向があり、逸脱による重症僧帽弁閉鎖不全は50歳以降の男性に多いと報告されている。

③肺高血圧と肺性心;1) 原発性肺高血圧症(PPH)は、かなり稀な疾患に属し、慢性肺性心の約2%を占めるに過ぎない。わが国では1984年までに189例集計出来ている。男性57例、女性132例で、男女比は1:2.3である。20歳代から40歳代の女性が大半をしめている。病因としては、肺動脈攣縮説、自己免疫説、肺動脈血栓塞栓説、先天性説、食事性説などが上げられている。PPHでは全身性疾患の様相を呈するものが約20%認められ、Raynaud現象、手指の強皮症様硬化、関節痛などを訴える頻度が高い。一方、膠原病患者における肺高血圧合併も報告されている。しかし、両者の関連性については未だ明らかにされていない。肺動脈血栓塞栓説では経口避妊薬が、食事性説ではやせ薬、経口避妊薬などの関与が疑われている。2) 肺塞栓症;肺塞栓症

の血栓の起源で最も多いのは下肢深部静脈で 80~100%である。本症は欧米では日常臨床で鑑別診断に必ずあげられる一般的疾患で、発生頻度は剖検時の詳細な検討で 64%と報告されている。日本では、中野らが同様の方法で行った連続剖検例で 24%と報告している。肺塞栓症研究会の第一回症例登録調査では男女比は 1:1.5 と女性に多い。3) 慢性肺性心；原因疾患は慢性肺炎腫、慢性気管支炎、気管支喘息などの慢性閉塞性肺疾患である。本邦では、うっ血性心不全で入院した患者の 7~8%とされている。年齢は 45 歳以上に多く、男性は女性より罹患率が高く、2 倍以上の発生頻度である。これには喫煙率の差が大きく関与していると考えられる。

④心筋疾患；1) 心筋炎は、岡田らの報告によれば、総剖検数 634,440 例のうち、心筋炎は 929 例 (0.15%) で、男女比は 1:1.2 と女性にやや多かった。年齢分布では男女とも 0~9 歳、60~69 歳にピークをもつ二峰性の分布であった。2) 肥大型心筋症 (HCM) は、そのかなりの症例で、常染色体性優性遺伝形式を取ることが明らかになってきている。男女比は男性が女性の約 3 倍にのぼる。3) 拡張型心筋症 (DCM) は、HCM に比し、遺伝的異質性が高く、常染色体劣性型、優性型、孤発型などを見るほか、ウイルス感染ないし感染が引き金となった自己免疫病と考えられる DCM もある。横田らによる兵庫県下 53 施設に対するアンケート調査では、人口 10 万人あたり約 8 人の頻度であった。女性に比し男性に多く、ことに 40 歳代以降の頻度が高い。

⑤心膜疾患；心膜炎の頻度は剖検例で 2~6%である。最近では心エコー、CT および

MRI などの普及により心膜炎の診断精度が増している。一般に、急性・慢性を問わず、あらゆる種類の心膜炎が女性よりも男性に多い。

⑥血管の疾患；1) 大動脈瘤及び解離は平成 12 年心血管系死亡率からみると、女性に比し男性で若干多い。2) 閉塞性動脈疾患では、閉塞性動脈硬化症 (ASO) は圧倒的に男性に多く、患者の 8~9 割が男性である。好発年齢は 50 歳以上。閉塞性血栓性血管炎も圧倒的に男性に多い (ほぼ 100%) 疾患であるが、好発年齢は 20~40 歳代と若年者に多い。高安動脈炎は、大動脈を中心にしてこれより分枝する主要動脈 (総頸、腕頭、椎骨、鎖骨下、上下腸間膜、腎動脈)、さらには肺、冠動脈にいたるまで、発生・進展する非特異的慢性血管炎で、原因は不明であるが、表 3 に見られるように圧倒的に女性患者が多い。3) 機能的末梢動脈疾患 (レイノー病) は、四肢ことに手指の細動脈が発作性攣縮を起こし蒼白となるものである。発症年齢は 40 歳以下で男女比は 1:10 である。4) 静脈の疾患の代表例、下肢静脈瘤は下肢の表在静脈が著明に拡張、屈曲、蛇行した状態で、表在静脈内に存在する静脈弁の弁不全が原因と考えられている。30 歳代後半から 60 歳代の経産婦に頻度が高い。5) リンパ系の疾患では、リンパ系の異常により正常なリンパ流が障害されて引き起こされる四肢リンパ浮腫は患者の 7~8 割を女性が占める。

⑦遺伝性 QT 延長症候群；本症には、常染色体性劣性遺伝で嚙唾を伴う Jervell and Lange-Nielsen 症候群と、優性遺伝で嚙唾のない Romano-Ward 症候群がある。橋場らは Romano-Ward 症候群 89 例を平均

10年間追跡した結果から、失神例、急死例の出現頻度や臨床症状の発現の仕方に性差があり、regressionを示す症例があることを示している(図1)。

心血管疾患の発現頻度における性差の研究は、遺伝子研究の進展とともに進みつつあるが、未だ解明されていない部分の多い領域である。PPH、高安病のように自己免疫疾患との関連性をうかがわせる疾患もあれば、閉塞性動脈硬化症や慢性肺性心のように喫煙との関連を強く示唆する疾患もあるが、多くの疾患で性差をもたらす機序は不明のままである。

#### E. 結語:

近年の生物医学研究の発展は、心血管疾患の背景に存在する遺伝子の関与、臓器における組織の性差などを次々と明らかにしている。また、臨床研究結果の性差に基づいた解析も、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与をよりよく理解するためには当然の手法となりつつあり、男女で同じように治療を受けた場合でも、明らかに異なった結果が生じることを示している。臨床研究結果を男女の性差に基づいて解析し、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与を明らかにすることは、性差に対応したより良い診断方法、治療法を手に入れることとなり、両性において最も良質のケアを供給できるようになる。

#### 文献

- 1) Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al: Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 1999; 341:217-225
- 2) Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, et al: Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Archives of Internal Medicine*, 1993; 153:2209-2216
- 3) Wei M, Haffner SM, Gaskill SP, et al: Effects of Diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. *Diabetes Care*, 1998;21(7):1167-1172
- 4) Hansen EF, Andersen LT, Eyben FEV: Cigarette smoking and age at first acute myocardial infarction, and influence of gender and extent of smoking. *American Journal of Cardiology*, 1993; 71(16):1430-1442
- 5) Bosetti C, Negri E, Tavani A, et al: Smoking and acute myocardial infarction among women and men: a case-control study in Italy. *Preventive Medicine* 1999;29(5):343-348
- 6) Prescott E, Hippe M, Schnohr P et al: Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *British Medical Journal* 1998;316(7137):1043-1047
- 7) Methot J, Bogaty P, Hamelin BA et al: The relationship of the occurrence of acute coronary events in women to the timing of their menstrual cycle (abstract). *Circulation* 2000, 102: II-612
- 8) Milner KA, Funk M, Richards S, et al: Gender differences in symptom

- presentation associated with coronary heart disease. *American Journal of Cardiology*, 1999; 84(4):396-399
- 9) Herlitz J, Bang A, Karlson BW, et al: Is there a gender difference in aetiology of chest pain and symptoms associated with acute myocardial infarction? *European Journal of Emergency Medicine* 1999;6(4):311-315
- 10) 上田一雄：冠危険因子・虚血性心疾患の男女差-疫学の立場から,女性における虚血性心疾患 (村山正博、監修)、医学書院、東京、2000、29-40
- 11) 河野宏明、秦江弘文：喫煙、食事、ストレス、女性における虚血性心疾患 (村山正博、監修)、医学書院、東京、2000、118-124
- 12) Kormowski R, Lansky AJ, Mintz GS, et al: Comparison of men versus women I cross-sectional area luminal narrowing, quantity of plaque, presence of calcium in plaque, and lumen location in coronary arteries by intravascular ultrasound in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1977; 79:1601-1605
- 13) 石川恭三総編集、心臓病学、医学書院、東京、1995