

200201095A

厚生労働科学研究費補助金  
健康安全確保総合研究分野 健康科学総合研究事業

女性の健康寿命のためのホルモン補充療法活用に向けての  
基礎的・疫学的研究

平成14年度（第2年度） 総括・分担研究報告書

主任研究者 本 庄 英 雄  
（京都府立医科大学）

平成15年3月

## 目 次

I. 総括研究報告書	
1. Women's Health Initiative(WHI)中間報告の報道による中高年女性のホルモン補充療法への意識変革 —近畿在住中高年女性に対する多施設アンケート調査—	1
本庄英雄	
2. 更年期, 老年期外来におけるカウンセリング導入に関する研究	14
本庄英雄 中村苑子	
3. Alzheimer 病における Estrogen の有効性	17
本庄英雄	
4. Biological and Cultural Influences on Menopause (Kōnenki) in Japan	19
Hideo Honjo, Melissa K. Melby	
II. 分担研究報告書	
1. わが国の女性検診の現状とその有効性	25
矢野栄二	
2. 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	41
寺本民生	
3. ストレスと男女差—介護ストレスと職業性ストレスにおける男女比較	44
田宮菜奈子	
4. 女性の健康と健康リスクについての関連性の分析	55
山岡和枝	
5. 女性保健医療システムの国際比較研究に関する研究 ジェンダー医学 <高齢化=女性化>時代に向けて	添付書籍
芦田みどり	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	114

20021095

以降P1－P13は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので  
P114「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください

## 更年期，老年期外来におけるカウンセリング導入に関する研究

主任研究者 本庄英雄 京都府立医科大学産婦人科学教室教授  
中村苑子 カウンセラー

**研究要旨** 本研究事業の女性研究班では女性センター設立に向けての一つの試みとして、更年期，老年期外来にカウンセリングを実験的に導入し、その有効性及び今後の課題などを探る。男性のみの医師からなる婦人科外来に女性のカウンセリングを導入することによって患者の心理的サポートし、その治療的効果をみる。

### A 研究目的

女性の健康寿命のために生活習慣の改善やホルモン補充療法，医療サービスの充実など様々な方法があるが，これまで，個別の心理的なサポートに対する配慮が十分になされてこなかった。特に更年期においてはホルモンバランスの崩れからのみでなく，環境要因からも心身に大きな揺れを体験することが多い。カウンセリングを導入することによって，十分に話を聴き，患者が自らの力で，文字通り，更年期を乗り越えていくよう援助する。

### B 研究方法

カウンセリングへの導入

面接への導入は殆どが担当医師からの勧めによる。問診票の鬱スケールが高かった患者，心理的な背景があることが想定される患者が紹介されてきた。その多くはホルモン補充療法との併用，または抗うつ剤との併用であった。

倫理面への配慮

カウンセリングの性格上，当然のことながら守秘義務には最大の配慮をした。医学的な援助要請以外は担当医師からも独立した立場を取った。

### 場所

京都府立医科大学産婦人科外来の一室，本年度からカンファレンスルーム

### 時間

基本的に1時間

### C 研究結果

#### 回数

平成14年4月3日から平成15年3月20日までに面接した回数は延べ276回で，面接した人は57人であった。このうち現在も継続して定期的に会っている人は14人である。また14人中，4人は1年以上の継続である。

面接した57人の内訳

20代 3人

30代	2人
40代	16人
50代	29人
60代	6人
70代	0人
80代	1人

面接した57人の中でホルモン補充療法を受けている人は22人で、カウンセリング継続中にHRTを止めた人は1人いたが、その患者は抗鬱剤は継続している。

## D 考察

### ホルモン補充療法 (HRT)

昨年はHRTをめぐる、環境的に思いがけない出来事があった。一つはNHK総合テレビがゴールデンアワーに45分間、3回にわたって、更年期障害を取り上げ、その中で、HRTの効力が体験者の話も含めて大きく放映されたことである。前回のこの報告書の中で、カウンセラーの一つの役割はHRTに対する警戒心、不信感を緩和するためのピアカウンセラーとして自分自身を打ち出すことだと書いた。しかしNHKの放映以来、HRTに対する警戒心、否定的な思いを語る人は激減した感がある。総合テレビの特集番組の威力が知らされる出来事であった。テレビを見ていない患者には参考にしてもらうために録画したビデオを貸すこともあり、これで日本のHRTをめぐる状況は大きく進展したと考えていた矢先、米国国立衛生研究所(WHI)がHRT大規模臨床試験を中止するという報告が伝えられた。一般的にはそれほど大きなニュースとして取り上げられなかったためか、医師側からのしっかりした対応のお

かげか、カウンセラーが会っている患者の中では殆ど話題になることがなかった。しかしカウンセリングをしている患者の中で、報告に関して尋ねた人には参考資料として日本更年期学会からの公式見解をコピーして渡した。WHIの報告後半年ほどして、会っている患者の中で、一人だけがHRTを止めたが、WHIの報告と直接関係しているかどうかは分からない。

この2つの出来事以来、HRTに対するカウンセラーの役割は単にHRTを勧めるだけでなく、幅広い情報を元に「自分の体、自分の人生、自分の選択」という視点から患者がより主体的に決定していけるように援助していかなければならないと考えるようになった。

### 更年期障害以外の患者

京都府立医大の婦人科のカウンセリングの窓口は更年期外来(クイーンズコーナー)になっていて、更年期障害の患者の割合が多いが、中には更年期障害として片づけられない患者も混じるので、的確な判断が求められる。今期に47歳の患者が鬱症状に加えて、生理が止まったので、更年期障害ではないかと他科から紹介されてきたが、面接の結果、明らかにPTSDと思われたので、精神科の受診を勧め、PTSDの診断を受けた。患者の十分な話を聞かず、症状だけから診断することは間違いを生じることがある。この患者は精神科での薬が合わず、カウンセリングを継続している。こうしたケースでは更年期鬱とは違う接し方が求められる。

パニック障害も更年期障害の一つとして誤解されることがある。また更年期鬱も重

症になると精神科の受診を勧めているが、患者のなかには精神科への偏見が強くて受診をためらう患者もいる。こうした患者に精神科への抵抗を取り除いていくのもカウンセラーの仕事と考えるようになった。

### 代替医療としての心理療法

前回の報告で、カウンセリングは心理療法という代替医療であると報告したが、今期は単に傾聴していくカウンセリングだけではなく、患者によってはより積極的な方法も使っている。

その一つは認知療法である。これは鬱や不安の強い患者に自分の思考、行動をセルフモニターしてきてもらい、その記録を元に認知パターンを変えていくことを目指してカウンセリングいく心理療法である。この方法は患者自らが自分の問題に直面化していくことを援助するので、自立的な力を育てることができる。今期は一人の不安の強迫観念が非常に強い患者を9ヶ月の認知療法を使ったカウンセリングでめざましい治癒へと導き、終結した。

もう一つは睡眠障害の患者に対する、ストレッチ、呼吸法、自律訓練法の公式暗示を使った、いわば、睡眠誘導法ともいえるものである。更年期障害の患者はHRTによって、不眠が改善することも多いが、元々睡眠障害を持っている患者は眠剤が離せなく、それでも十分な睡眠をとることができないと訴えることが多い。また体の脱力ができない患者が多い。そうした患者にまず体から緊張をほぐし、呼吸を整え、仰臥姿勢になってもらい、カウンセラーが自律訓練法の公式を呼吸に合わせて繰り返し、脱力を誘導していく。自宅でも条件付けの練

習ができるように、カウンセラーの誘導暗示をテープにして渡している。この方法は成果がでてきているので、同じような訴えを持った患者を数人集めて、一緒にし始めている。

### 場所

これまでは外来の小さな予診室で患者と会っていたが、今年1月から婦人科のカンファレンスルームが使えるようになった。カウンセリングにとって、非常に大事な安心して、語れる場所が保証されて、カウンセラー、患者共々大変喜んでいる。また脱力訓練の場所として、マタニティ教室の場所を週1回使えることになり、これまで、椅子に座ってしかできなかったのが、仰臥姿勢でできるようになり、いい成果があげられそうで大いに期待している。

### その他

これまでおよそ1年半のカウンセリングを通して感じるのは、多かれ少なかれ、不況、経済の低迷が及ぼす見通しの悪さが、ますます患者の心理的な問題に大きな影を落としていることである。鬱というのは心理的な要因だけでなく、社会的な環境要因も大きく作用していると実感すると同時に、カウンセラーとしての限界も思い知らされる。

最後に昨年10月に鹿児島で開かれた「第17回更年期医学会」に京都府立医大婦人科クイーンズコーナー カウンセラーとして「更年期障害とカウンセリング」の題で発表した。

## Alzheimer 病における Estrogen の有効性

主任研究者 本庄英雄 京都府立医科大学産婦人科 教授

**研究要旨** 神経細胞モデルを用いた *in vitro* の研究において、Amyloid  $\beta$ により神経細胞内のカルシウム濃度および細胞内過酸化の増加が起こること、またそれらに対し Estrogen が抑制効果を持つことを確認し発表してきた。同時に強い抗酸化作用を持つとされている scavestrogen である J861 の効果はエストロゲンよりも強いことを証明した。さらに J861 の作用はエストロゲンレセプターを介した機序よりもそれ自身の抗酸化作用を強く有することを示した。Estrogen は Amyloid  $\beta$ が引き起こす細胞内カルシウム濃度上昇と細胞内過酸化を抑制することにより Amyloid  $\beta$ の細胞毒性から神経細胞を保護することが再確認された。J861 の効果は E2 に比べて強く Alzheimer 病における発症予防や進行遅延効果における有効性が示唆された。

Alzheimer 病(AD)の病因は、沈着した Amyloid  $\beta$  protein(A $\beta$ )による神経細胞死である。AD の病理学的特徴として老人斑 SP と神経原線維変化 NFT があげられる。NFT の出現部位と神経細胞の脱落部位はよく一致し NFT は SP に比べ AD 特異性は低い、AD の病状(痴呆)との相関が SP より高いことが知られている。

E2 の astrocyte を介しての細胞外 A $\beta$  の沈着抑制効果は AD の発症予防や進行遅延に寄与する多因子中の一因と考えられた。神経原線維変化の成分であるリン酸化タウを定量することにより、エストロゲンがアルツハイマー病における痴呆の改善に役立つことが示唆された。

### A. 研究目的

Alzheimer 病(AD)の病因は、沈着した Amyloid  $\beta$  protein(A $\beta$ )による神経細胞死である。今回われわれは AD に対するホルモン補充療法(HRT)の有効性を調べた

ために、astrocyte による A $\beta$  の endocytosis について着目し、これに対する estrogen の効果を *in vitro* にて調べた。

estrogen replacement therapy(ERT)は Alzheimer Disease(AD)などの痴呆症状を改善することが知られている。AD の病理学的特徴として老人斑 SP と神経原線維変化 NFT があげられる。NFT の出現部位と神経細胞の脱落部位はよく一致し NFT は SP に比べ AD 特異性は低い、AD の病状(痴呆)との相関が SP より高いことが知られている。そこで、ERT の AD に対する効果の基礎的機序として、estrogen の NFT(PHF)を構成するリン酸化タウの生成に及ぼす影響を調べる。

### B. 研究方法

astrocyte の細胞株である RNB 細胞を 17 $\beta$ -estradiol(E2)存在下にて培養し、A $\beta$  の endocytosis を抗 A $\beta$  抗体による免疫染色法を用いたフローサイトメトリーにて観察した。

NGF 添加により分化した PC-12 細胞に A $\beta$  を添加することにより、リン酸化タウの発現を抗リン酸化タウ抗体を用いた蛍光免疫染色法で確認。その上で、エストロゲンを添加による発現量の変化をフローサイトメトリーにより定量的に観察した。

(倫理面への配慮)

培養細胞を用いたため、今回の系では特に倫理面への配慮は払わなかった。

### C. 研究結果

単純培養した RNB 細胞において A $\beta$  の添加によりその endocytosis を認めたが、その endocytosis は E2 による前処置にて約 20%増加した。また、その効果は ICI 182780 にて減弱した。

エストロゲンを添加することによりリン酸化タウの発現が約 15? 20%抑制され

た

#### D. 考察

いままでにわれわれは A $\beta$  による神経細胞の apoptosis を E2 が抑制することを報告している。今回の結果により E2 は A $\beta$  の astrocyte による取り込みを活性化することが分かった。E2 の astrocyte を介しての細胞外 A $\beta$  の沈着抑制効果は AD の発症予防や進行遅延に寄与する多因子中の一因と考えられた。

アルツハイマー病において、エストロゲンの抗酸化作用が病状の進行を抑制するとの報告は多数見られる。しかしながら、神経原線維変化に対するエストロゲンの効果を調べた報告例は少ない。今回、神経原線維変化の成分であるリン酸化タウを定量することにより、エストロゲンがアルツハイマー病における痴呆の改善に役立つことが示唆された。

(その他の基礎研究)

#### 2. Alzheimer 病におけるエストロゲンの影響

- Amyloid  $\beta$  蛋白により誘導される神経細胞死における Advanced glycation endproducts(AGE)の関与と Estrogen の影響

Advanced glycation endproducts(AGE)は老化に密接に関与しているとされ注目されている。しかし Alzheimer 病(AD)における AGE の関与についてはまだ一定の見解を得ていない。そこで、AD における Estrogen の有効性を調べるため、AD の原因物質と考えられている Amyloid  $\beta$  蛋白(A $\beta$ )の AGE 化と分化させた PC12 細胞での RAGE(Receptor for AGE)の発現について着目し、これらに対する Estrogen の作用を *in vitro* にて調べた。

A $\beta$  を基本培地に溶解しその AGE 化の経時変化を抗 AGE 抗体(抗 Carboxymethyllysine 抗体)をもちいた competitive ELISA にて定量したところ、A $\beta$  の AGE 化は時間経過とともに有意に増加した。

同時に神経細胞に分化させた PC12 細胞において A $\beta$  の AGE 化による細胞毒性の変化を MTT 法にて定量を行ったところ、A $\beta$  は AGE 化に伴いその細胞毒性が増強することが解った。しかし、17 $\beta$ -Estradiol(E2)を添加した培地で A $\beta$  を培養し同様に調べたところ、A $\beta$  の AGE 化は変化しなかった。そこで、分化させた PC12 細胞において RAGE の発現に及ぼす E2 の影響を調べるため、先ず分化させた PC12 細胞における RAGE の mRNA および蛋白レベルでの発現を RT-PCR および抗 RAGE 抗体による免疫染色にて確認した。また、RAGE の発現を抗 RAGE 抗体を用いた flow cytometry にて定量したところ、E2 存在下の前培養により RAGE の発現が抑制されることを確認した。

AGE はその発生段階や RAGE を介して細胞内外に活性酸素種を発生し細胞毒性を発揮する等の報告があり、今回の結果により A $\beta$  は脳内で AGE 化され細胞毒性を増強させる可能性が示唆されるとともに、E2 は神経細胞における RAGE の発現を抑制することで AGE-RAGE interaction による毒性から神経細胞を保護する可能性が示唆された。

**Basic and epidemiological research on the practical use of hormone replacement therapy  
for women's health and longevity**

**Second Annual Report**

**Biological and Cultural Influences on Menopause (K. nenki) in Japan**

**Melissa K. Melby, Hideo Honjo, Yoshiyuki Watanabe**

**February 2002**

The goals of this part of the project are to provide a descriptive natural history of the menopausal/midlife transition in Japan from: (1) an endocrinological/ physiological perspective (using hormone measures), (2) an ecological perspective (using food frequency questionnaires (FFQ), dietary recall (DR) and measuring phytoestrogen concentrations), and (3) an experiential perspective (using symptom checklists, surveys, and interviews). Our main objective is to assess the influence of phytoestrogens on the endocrinology and symptomatology of the menopausal/midlife transition.

**I. Fieldwork in Kyoto and Koriyama, Fukushima**

Research began at the first field site, in Kyoto, Japan in August 2001. Several months were required to translate/backtranslate questionnaires, identify the most appropriate means for recruiting participants, and obtain research approval from in-country institutions. The Kyoto research field team consisted of Melissa Melby (researcher), along with 2 assistants for scheduling and interviewing, and 3 part-time staff for data entry.

Research began at the second field site, in Koriyama, Japan in October 2002. The Fukushima research field team consists of Melissa Melby (researcher), 1 research assistant for interviews, data and material preparation and organization, and 1 research assistant in Kyoto who is doing data entry for the Fukushima data.

**II. Screening and Enrollment**

As of February 27, 2003, 59 women completed 6 months participation in Kyoto. Fukushima prefecture enrollment will be completed by the first week of March 2003.

All women complete a screening interview (in person, by phone or by fax) to assess whether the potential participant meets the exclusion/inclusion criteria and to assign menopausal status (based on menstrual period patterns). In total, 83 women were screened in Kyoto. Of these, 67 gave informed consent, and 59 completed 6 months of data collection, with 8 participants quitting at various stages of the research. In Fukushima, so far, a total of 114 women have been screened, with 70 women giving informed consent and currently participating. Reasons for non-participation are summarized below in **Table 1**.

**Table 1.** Number of participants and non-participants by reasons for declining participation and exclusion.

Reasons	Number of women Kyoto	Fukushima Number of Women
Quit	8	
Declined to participate	8	26
Family illness (time and caregiver burden)	2	
Unspecified (not interested)	6	21
BS problems		3
Lifestyle busy		2
<b>Excluded</b>	<b>8</b>	<b>18*</b>
Age		2
Pill		5
Hormones incl steroids	4	9
Hysterectomy	3	2
Hysterectomy and Ovariectomy		2
Ovariectomy		1
Geographical	1	
Menopausal group filled		4
<b>Participants</b>	<b>67</b>	<b>70</b>
<b>Total Screened</b>	<b>83</b>	<b>114</b>

\*Several participants failed to meet more than one exclusion criteria, thus exclusion subtotals are greater than the total number of participants excluded.

The menopausal status of participants, and those originally screened, is shown in **Table 2**. Premenopausal was defined as having reported a period in the previous 1 month period and no changes in menstruation patterns in the past 3 or 12 months. Perimenopausal was assigned to women reporting a period more than 3 months previous but less than 12 months prior to the screening interview, OR any changes in menstrual patterns in the past 3 or 12 months. This group has been further divided into Perimenopausal I, defined as women who have experienced a period within the last 3 months, but some change in menstrual pattern in the last 12 months; and Perimenopausal II, defined as women whose last period was between 3 and 12 months prior to the screening date. Postmenopausal was defined as absence of menstrual periods for more than 12 months.

Based on answers to questions about recent menstrual history the Kyoto participant population of 59 women is comprised of 10 premenopausal, 39 perimenopausal (subdivided into 30 perimenopausal I women and 9 perimenopausal II), and 10 post-menopausal women. Using the above definitions, the category of 'perimenopausal' is clearly problematic, and may conflate many different stages of the menopausal transition. For example, 11 of the 32 'perimenopausal' participants reported change in menstrual periods in the past 12 months, but not in the past 3 months, suggesting that their menstrual patterns have been stable in the recent

past. Analysis of the subsequently collected hormone data will help us to determine whether these women are at an earlier stage of the menopausal transition, or display alternating periods of stability and change (as opposed to continual or increasing change) during the transition.

The Fukushima participant population of 70 women is comprised of 19 premenopausal, 36 perimenopausal (subdivided into 28 perimenopausal I women and 8 perimenopausal II), and 15 post-menopausal women. In order to obtain a similar distribution of menopausal groups in Kyoto and Fukushima, we attempted to enroll a greater number of participants in each group in Fukushima in case women were unable to complete the full 6 month research protocol. Unfortunately perimenopausal women have been difficult to recruit. It is possible that some of the premenopausal women will move into the perimenopausal group during the study period.

**Table 2.** Menopausal status of women screened and current participants (part.).

	Kyoto	Kyoto	Kyoto	Fukushima	Fukushima	Fukushima
	Screened	Non-part & Incomplete Data	6 mo complete part	Screened	Non-part	Current Part
<b>Total number of women</b>	83	24	59	114	44	70
<b>Premenopausal</b>	20	10	10	26	7	19
<b>Perimenopausal</b>	43	4	39	51	15	36
<b>Perimenopausal I</b>	32	2	30	38	10	28
<b>Perimenopausal II</b>	11	2	9	11	5	8
<b>Postmenopausal</b>	17	7	10	36	21	15
<b>Not Available (Hysterectomy or No answer)</b>	3	3		2	2	

Attrition in Kyoto was remarkably low: 8 women quit due to non-research related illness and injury, subject burden of the numerous measures (particularly dietary recall) or non-specified reasons, resulting in a final participant population of 59 women.

Fukushima enrollment is ongoing, and no participants have quit after reaching the one month stage. Several participants have quit (actually not begun) after giving informed consent, and thus have been counted as declined participation above in Table 1.

### III. Course of study participation

If qualified, each participant receives a 2-3 hour orientation and explanation from the researcher, with assistance of a Japanese research assistant when necessary. In Kyoto, the initial orientation, and all subsequent interviews, took place at participants' houses or workplaces, public health centers, or Kyoto Furitsu Ika Daigaku, cafes/restaurants, and rarely at the researcher's home. In Fukushima, the orientation and interviews are being conducted primarily at Koriyama Loma Linda Clinic, participants' houses or workplaces, cafes/restaurants, and at the researcher's home/office. The orientation meeting consists of a review of the requirements of the study, obtaining informed consent, explanation of the initial questionnaire (40 pages

including demographic questions, health history, reproductive history, Food Frequency Questionnaire, and General Well-Being Survey, and life events). Then the daily symptom checklist, finger-prick blood spot sample method, and 24-hour dietary recall are demonstrated and practiced by all participants. Anthropometric measures including height, weight, triceps skinfold, elbow breadth, and upper arm circumference are also recorded at the initial interview, or when time does not permit, at the second interview approximately 1 month later.

After the orientation interview, participants commence data collection, with telephone follow-up by the field team for any questions or misconceptions the participant may have about the nature and course of their data collection. Then, after the first month of data collection is complete, the researcher or assistant visits the participant to collect the initial questionnaires, and to review the data collected so far. These include: 4-6 weeks of checklist and 4-6 weekly 24-hour recall data as well as adequacy of the 5 weekly blood spot collections. Participants are given detailed feedback where needed, and receive their first scheduled payment for participation. In addition, ethnographic data is collected by interviewing participants about specific symptoms reported on the daily checklists, and an outline of their daily schedules (weekday and weekend) is obtained.

#### IV. Measures

##### *IV.A Measures taken once*

- Screening Interview (prior to entry)
- Initial Questionnaire (40 pages, 5 parts: Demographics, Health History, Reproductive History, Food Frequency Questionnaire, and Well-Being and Life Events)
- Physical measurements (weight, height, triceps skinfold, elbow breadth, and upper arm circumference)
- 

##### *IV.B. Measures taken for 6 months*

- Daily symptom checklists
- Weekly 24-dietary recall (on 24 hour period prior to blood spot sampling)
- Weekly blood spot samples (2 cards of blood spots, taken 20 minutes apart)
- 

##### *IV.C. Single questionnaires or interviews*

- Daily life interview (tape-recorded) and usually done after 1 month of data has been received.
- Headache questionnaire (more detailed questionnaire on migraine headaches given to women who note having headaches in past 2 weeks on initial questionnaire, or report headaches on daily checklist)
- Life History
- Kounenki (Menopause) Checklist of symptoms, causes, and counter-measures
- Views on Kounenki, gender roles, and aging in general

#### V. Data collected (Table 3)

Blood spot samples, weekly 24-hour dietary recall, and daily symptom checklists have been collected for 6 months by 59 women in Kyoto. Questionnaire data and 1 month of sample collection was obtained from 64 women. Data collection in Fukushima is ongoing but 43 women have already completed 1 month of data collection and the majority of questionnaires.

**Table 3.** Types of data collected and number of women from whom data have been received

<b>Data</b>	<b>Number of women Kyoto</b>	<b>Number of women Fukushima</b>
<b>Screening interview</b>	81	114
<b>Number of participants enrolled (signed consent forms)</b>	67	70
<b>Anthropometric measures</b>	67	63
<b>Demographic Questionnaire</b>	64	43
<b>Health History Questionnaire</b>	64	43
<b>Reproductive History Questionnaire</b>	64	43
<b>Food Frequency Questionnaire</b>	64	43
<b>General Well-Being Survey</b>	64	43
<b>Life Events Checklist</b>	64	43
<b>Headache Questionnaire</b>	36	30
<b>1 month of BS samples, weekly 24 hour dietary recall, and daily symptom checklists</b>	64	43
<b>Daily life semi-structured interview</b>	63	43
<b>3 months of BS samples, weekly 24 hour dietary recall, and daily symptom checklists</b>	60	21
<b>6 months completed</b>	59	0

## **VI. Data management**

### *VI.A. Participant tracking*

Progression of participants through the study is tracked via a matrix that records dates for all measures and contact points. Additionally, a matrix of participant IDs by study group (premenopausal, perimenopausal I, perimenopausal II, postmenopausal) allows for easy assessment of study group composition. Another matrix for handling of blood spot samples records dates of: collection, delivery to field team, placement in refrigerator, shipment to laboratory, receipt by laboratory, and storage in  $-28^{\circ}\text{C}$  freezer.

### *VI.B. Data entry and analysis*

Data entry has just been completed for the Kyoto site. Data entry (for initial questionnaire and symptom checklists) has just begun for the Fukushima site. Blood spot data entry is done weekly in the field by the researcher. Data entry for the blood spot samples, daily checklists and dietary recall is done as data are received (every 2 weeks from participants). It is crucial that we continue to be able to code and enter data in the field, so that all entry of field data is complete before we leave the field. Complete entry of all interview and questionnaire data in the field is particularly important so that any literal or cultural translational issues can be addressed with native Japanese assistance.

Initial ethnographic interviews on daily life are done after 1 month of data is received – thereby enabling the researcher and participant to review methods, discuss problems, and clarify items on the daily checklist and dietary recall. To date, 64 women in Kyoto and 43 women in Fukushima have completed these interviews. Interviews are tape-recorded, and generally last

approximately 30 minutes to one hour. Data from the Kyoto interviews has been coded and entered. In Fukushima, a simple questionnaire is being used simultaneously to facilitate data entry. Relevant portions will be transcribed at a later date.

*VI.C. Finger-prick blood spot samples:* 1784 person-weeks received. Since daily checklists and dietary recall are mailed with blood spots, number of daily checklists and dietary recall forms are approximately 1784 person-weeks as well.

## VII. Revised project schedule

A revised research schedule for this project is outlined in **Table 4** and entails approximately 2 years of data collection in Kyoto and Fukushima prefectures in Japan. Laboratory analysis began at Emory University in Atlanta in January of 2003 and will continue through to the beginning of 2004. Data entry and analysis will be ongoing and preparation of manuscripts for publication will primarily be done in 2004.

Several circumstances have contributed to the need to adjust the schedule, and make it feasible to do so. First, the start-up period was longer than anticipated, due to the combined impact of extensive translation and back translation and of local negotiations over optimal strategy for identifying and recruiting participants. Then, once recruitment commenced, entry was slow. Finally, the sheer workload of data collection mandates rolling recruitment to stagger the various phases of data collection by individuals, such that a total period of active data collection must be ten to eleven months.

**Table 4.** Project schedule.

Field	Research	Schedule	Details
<b>Phase I</b>	8/1/01-11/30/01	Kyoto	Train research assistants; translate all questionnaires, consent forms, etc. Pilot testing of translated questionnaires and explanations. Identify recruitment options.
	12/1/01-4/30/02	Kyoto	Initial interviews, orientation, enroll 60+ women
	12/1/01-11/15/02	Kyoto	Data collection; in-depth interviews; data entry and preliminary analysis
<b>Phase II</b>	10/1/02-2/28/03	Fukushima	Initial interviews, orientation, enroll 60+ women
	10/1/02-8/31/03	Fukushima	Data collection; in-depth interviews; data entry and preliminary analysis
<b>Lab</b>	<b>Research</b>	<b>Schedule</b>	
<b>Phase III</b>	1/1/03-12/31/03	Atlanta	Laboratory analysis (done by 1-2 technicians) – begin with E2, FSH, LH, SHBG
	9/1/03-7/31/04		Melby returns to Atlanta and in with assistance from technicians completes analysis of remaining hormones and daidzein and genistein; survey and ethnographic analysis, publication of results

分担研究報告書

わが国の女性検診の現状とその有効性

分担研究者 矢野栄二 帝京大学教授

## 研究要旨

悪性新生物は男女とも日本人の死亡率の 1 位を占めるが、その中には女性特有の乳がん、子宮がんも含まれる。これらのがんに対する予防策としての検診の有効性・有用性について文献的な検討を行った。

乳がん検診の有効性については、複数の無作為化比較試験（RCT）が欧米で実施されているが、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、それら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全面的に正当化することはできない。視触診単独法と超音波による検査は、有効性を判断できる根拠がまだ出されていない。

子宮がん検診についてはこれまで RCT による検討は行なわれていないが、わが国を含む先進国の数多くの症例対照研究により、検診受診による浸潤がん発生率の明らかな減少が示されている。子宮体がん検診の死亡率減少効果について論じた報告は国内外を問わず見当たらず、公共政策として子宮頸部擦過細胞診による子宮頸がんの検診の実施は肯定されるが、子宮体がん検診については、方法や効果、検診対象者の範囲などをさらに検討する必要がある。

女性検診においては、体格やホルモン代謝など人種的な差異からも欧米での評価をそのまま適用するのは慎重を要し、日本女性を対象としたわが国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。女性がん検診の実施にあたり、検診によるリスクと検査の限界について事前に十分な説明を行うとともに、精度改善に向けた取り組みが全国的になされることが求められている。

## A 研究背景と目的

健診大国といわれる日本であるが、実は「検診」すなわち目的・対象を明確にしたスクリーニング検査には、諸外国と比べ必ずしも受診率が高くないものがある。女性のがんに関連した検診もそれにあたるが、女性の健康を考える上で、死亡率の第 1 位であるがんに対して検診が有用な対策であ

るか否かは、極めて重要な意味を持つ。そこで乳がんと子宮がんについてその有効性と有用性の検討を行った。

日本女性の乳がんは、罹患率・死亡率ともに増加傾向にあり、成人女性の妊娠回数や授乳年数が平均的に少なくなっている近年では、その予防対策にますます関心が高まっている。子宮頸がんについては、罹患率・死亡率ともに減少傾向にあるが、依

然としてわが国女性のがん死亡のかなりの割合を占めており、近年若年者の罹患率の上昇も報告されている。一方、子宮体がんは増加傾向にあり、近年子宮がんのうち体がんの占める割合が約 20%となっている。

女性特有のがんについて我が国では、1967 年から子宮がん検診に国庫補助が出されるようになり、1983 年度から老人保健法の一環として子宮頸がん検診が、1987 年度から子宮体がん乳がん検診が導入された。1998 年から、がん検診の部分は、老人保健法に基づく保健事業から外れ、一般の疾患対策の一環として一般財源化されることになった。乳がん検診では、医師による問診と視触診が 1987 年より行われていたが、2000 年から 50 歳以上を対象に視触診法とマンモグラフィを併用した隔年検診を実施することとなった。

がん検診にかかわる費用が地方交付税の中に含まれ、検診の実施は自治体の判断によることになったため、わが国では各種がん検診の有効性をエビデンスに基づきはっきりさせるべきだという声がさらに強まった。そこで、女性検診のうち、未だ費用効果に関する明確な決着がついていない乳がん子宮がん検診をとりあげ、現状分析と有効性に関する文献調査と系統的レビューを行った。

## B 研究方法

以下の作業手順に従い、文献検索・レビューを行った。

1. 検索キーワードを決め、データベースを用いて検索を行う。主に使用したデータベースは MEDLINE、Science Direct、医学中央雑誌である。

2. 1 のタイトルリストを作成し、明らかに関係のない文献、根拠の弱い文献を除外する。

3. 抄録を読み、本文全体検討必要性の有無を判断する。

4. レビュー文献の採用の可否を決める。

5. 採用になった論文をとりよせ、精読し要約を行う。

6. 不要な情報を含むものを除外した上で、引用文献リストから新たな文献を見つけ出す。

7. 新たに見つかった文献も読み、関連性を調べる。

系統的レビューのデータベース以外に、以下の資料も参考資料として用いた。

- ・ The Canadian Guide to Clinical Preventive Care. Canada Communication Group Publishing, Ottawa, 1994
- ・ The U.S. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Services Reports of the U.S. Preventive Services Task Force, 2<sup>nd</sup> ed, International Medical Publishing Inc, Alexandria, VA, 1996
- ・ 厚生省大臣官房統計情報部編. 平成 12 年老人保健事業報告: 厚生統計協会
- ・ 厚生省老人保健福祉局老人保健課 老人保健法による健康診査マニュアル. 日本医事新報社, 1993.
- ・ 厚生省法保健医療局疾病対策課 (編): 数字で見るがん' 90? 第 5 次悪性新生物実態調査報告. 総合医学社、東京, 1990
- ・ がんの統計編集委員会: がんの統計 2001 年版、財団法人がん研究進振興財

団,2001

## C 研究結果：文献調査のまとめ

### 1 わが国における乳がん・子宮がん検診の概要

#### (1) 乳がん検診

わが国では1978(昭和53)年に乳がんの自己検診が事業として定められた。1987年から乳がんの集団検診が国の老人保健事業に導入されて以来、毎年検診として30歳以上の女性を対象に、医師による問診と乳房に触れてしこりの有無を調べる視触診が行われてきた。1998(平成10)年2月より、検診費負担金の打ち切りが旧厚生省より通告され、老人保健事業の各種がん検診経費が一般財源化されることになった。

2000(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(医療保健福祉審議会老人保健福祉部会高齢者保健の在り方に関する専門委員会報告)。乳がん検診の主眼が、従来の視触診法では「Stage II以上の進行がんを減らす」ことにあったのに対し、マンモグラフィというX線による画像診断の導入により、「Stage I以下の早期がんを見つける」ことが可能となる。すなわち、マンモグラフィの併用で1cm以下の触知不可能な早期がんも発見できることから、発見率は視触診法の5~7倍になると見積もられている。なお、欧米の乳がん検診ではいずれもマンモグラフィの使用が既に主流となっている[1]。

#### (2) 子宮がん検診

子宮頸がん検診は、30歳以上の女性を対象に、問診、視診、子宮頸部の細胞診および内診、必要に応じてコルポスコピーが行われている。問診は、年齢、妊娠および分娩歴、月経の状況、不正性器出血の有無、過去のがん検診受診状況などを聴取する。視診は、腔鏡を挿入し、子宮頸部の状況を観察する。子宮腔部細胞診(パパニコローテスト:Papanicolaou test(Pap test))は、腔部と子宮頸管からの二カ所採取が指示されている。細胞診の判定結果は5段階にクラス分類され、クラスIは正常、クラスIIは主として炎症性変化、クラスIIIは異形成(IIIaは軽度異形成、IIIbは高度異形成)、IVは上皮内がん、Vは浸潤がんを推定しており、クラスIIIa以上を精密検査の対象とする。精密検査では、細胞診のみではなく、コルポスコピーによる狙い組織診を行う。

子宮体がんは、子宮頸がん検診対象者のうち、最近6ヶ月以内に不正出血があり、i)年齢50歳以上、ii)閉経以後、iii)未妊婦で月経不規則のものいずれかに該当するものが対象とされており、子宮頸がん検診に引き続き、子宮内膜細胞診を行うことになっている。

## 2 日本女性の現状と検診受診者数

### (1) 死亡率と罹患率

わが国における乳がん死亡は昭和40年代から急激な上昇を続けており、死亡数は1960(昭和35)年には1,683人であったのが、2000(平成12)年には9,248人となっている。死亡率はここ40年間で約4倍の著しい上昇を認め、年齢調整死亡率も1960年の5.1(人口10万対)から2000年では10.7まで増加している。乳がんの年齢調整罹患

率は、この 15 年間（1985・2000 年）で約 1.4 倍に増加し、わが国での女性のがん罹患率の中で第 1 位となっており、その数値は現在子宮がんの 2 倍に達している。

子宮がんによる死亡数は 1960 年の 7,068 人から 2000 年の 5,202 人、年齢調整死亡率は 1960 年の 21.3 から 2000 年の 5.3 まで減少し、悪性新生物による死亡率全体の約 1/20 まで減少した。年齢調整罹患率は 1975 年の人口 10 万対 28.2 人から 1999 年の 16.6 人にまで減少した。

## （2）検診状況

わが国の乳がん検診の受診者数は、平成 12 年度老人保健事業報告によると約 309 万人で、年齢階級別に見ると 30 歳代ではカバー率は低く、50 歳代、60 歳代で高率であった。要精検率は 4.6%（14.1 万人）で、年齢階級別でみると、閉経前の 30-49 歳までの要精検率が高く、年齢が増すにつれ要精検率は減少した。閉経前の女性で要精検率が高いのは、乳腺実質が多く、視触診で硬く触れ、いわゆる乳腺症と診断されるケースが多いことによるものと考えられる。乳がん検診の総受診者数の 10%（31 万人）がマンモグラフィ併用検診法の受診者であり、乳がん発見率（疑いを含む）は視触診法のみ受診者で 0.15%、マンモグラフィ併用法では 0.27%となった。

子宮頸がん検診は、全国で約 350 万人が受診しているが、老人保健事業の対象者に対する受診率は 15.1%であった。要精検率は 0.98%（3.5 万人）で、受診者全体に対する子宮頸がん発見率は 0.067%、精密検査の該当者に対する発見率（陽性反応適中度）は 6.77%だった。年間の受診者数は、1991 年の 418 万人をピークに減少しており、特

に 30 歳代の受診が半減し、60 歳以上の増加が目立っている。がんの発見率は 30 歳代が高く、60 歳以上では低下する傾向がある。

子宮体がん検診は 1999 年には約 27 万人が受診し、1.9%が要精密検査と判定され、子宮体がん発見率は受診者全体中で 0.11%、陽精密検査者中で 5.6%であった。

## （3）臨床進行度と予後

大阪府地域がん登録データによれば、新発届出患者（1993-97 年）のうち、検診で発見された乳がんの進行度は、「上皮内」「限局」「所属リンパ節転移」「隣接臓器浸潤」「遠隔転移」がそれぞれ、6.5%、58.8%、31.6%、2.1%、1.0%であった。臨床期別の 5 年相対生存率は、I 期で 88.6%、II 期で 55.1%、III 期で 50.7%、IV 期で 9.4%であり、検診由来乳がんの 5 年生存率は 91.5%と、検診以外の契機で発見された場合より高い割合を示した。

第 5 次悪性新生物実態調査によれば、子宮頸がん 631 例の内、34.7%は検診で発見されていた。検診由来の子宮頸がんの進行度は、「上皮内」「限局」「所属リンパ節転移」「隣接臓器転移」「遠隔転移」がそれぞれ 67.6%、27.4%、2.7%、2.3%、0.0%、であったが、検診以外の契機で診断された場合（受診など）、それぞれ 19.4%、45.0%、8.0%、23.5%、4.1%であり、集団検診の方が早期の割合が高かった。

日本産婦人科腫瘍委員会[2]によれば、臨床期別の 5 年生存率は、I 期で 81.7%、II 期で 60.7%、III 期で 37.2%、IV 期で 14.5%であった。第 5 次悪性新生物実態調査によれば、検診由来の子宮がんの 3 年生存率は 97.3%、検診以外の契機で発見された場合は 80.7%であり、検診で発見された場合の予後

は有意に長かった。

#### (4) 諸外国との比較

WHO 年報 (World Health Statistics Annual 1997-1999)によると、乳がん死亡率は日本では人口 10 万対 13.9 (1999) であり、カナダでは 32.6 (1997)、米国 30.7(1997)、イギリス 44.6 (1997)、香港 10.4(1995)、オーストラリア 28.6 (1995) である。年齢調整死亡率でも、日本が人口 10 万対 10.9 (1999) であるのに対し、米国 21.2(1997)、イギリス 26.0(1997)、オーストラリア 21.6(1995)となっており、他の欧州諸国においてもわが国のおよそ 2 倍の数値を示しており、依然わが国は乳がん死亡の低率国となっている。米国日系人やブラジル日系人の乳がん死亡率が地元白人女性やブラジル人より低く、日本在住女性より高くなっていることから[3]、人種的な感受性の差とともに、ライフスタイルの変化を含む環境因子の影響が示唆される。

子宮がん死亡率(子宮頸部がん:その他の子宮がん)は、日本では人口 10 万対 (3.5:4.5)(1999)、カナダ(2.7:4.3)(1993)、米国(3.5:4.6)(1994)、UK(5.0:4.9)(1995)、香港 (5.2:2.0) (1995)、オーストラリア (3.8:2.8)(1994)である。カナダでは 1993 年の新規発生者は 1,300 人で 400 人が死亡しており、女性で 11 番目に多いがんである [4]。米国では 16,000 人の新規発生者があり、4,800 人が死亡している。死亡率対 10 万人では 1973 年の 14.2 が 1994 年には 7.8 にまで減少している。先進諸国では、子宮頸部がんの減少と体部がんの増加傾向が見られている。

### 3 検診の有効性に関する国内外の報告

#### 3-1. 乳がん検診

##### (1) 視触診法

乳房の自己検診の有効性については大規模臨床試験では証明されていない。上海での臨床試験では、約 27 万人の織物工場で働く女性を、自己検診実施群と対照群とに振り分け、7 年間経過をみたところ、良性腫瘍の発見は増加していたが(検診群 1457 例、対照群 623 例)、乳がんの発見は有意差がなく(検診群 331 例、対照群 322 例)、乳がんによる死亡数や早期乳がんの割合も変わらなかった[5]。さらに同コホートで、10 年後の乳がん死亡率や総死亡率にも差が見られなかったことがアメリカのフレッド・ハンチンソンがん研究センターのチームらにより最近公表され、「触診の指導に時間を浪費するのをやめ、より効果的な方法を考えるべき」という意見が出されている(米国立がん研究所ジャーナル 2002 年 10 月)。

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[6]。国内 11 地域の検診時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[7]。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、低下傾向はあったものの有意差はみられなかった[8]。

視触診法によるスクリーニングは、デリケートな熟練を要するため医師間の能力差が大きく、客観的な評価が難しい。わが国の場合、乳がん検診受診者のうち、半数近くが自分で異常を感じていた自覚者であり、自覚せず検診で乳がんが発見された者の予

後と比較しても差が見られないともいわれている。

現在も視触診法の大規模臨床試験が WHO の協力のもとザンクトペテルスブルグ（旧レニングラード）で進行中であり、近々結果が発表される予定だが、以上に述べたように、視触診法による検診の有効性は未だ証明されたことがない。

## （2）マンモグラフィ

マンモグラフィ検診のこれまでの RCT 結果をまとめた 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[9]。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、これをスウェーデンの 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[10]。

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% 信頼区間 0.84-1.27）というメタアナリシスの結果を報告した[11]。すなわち、8 つの報告のうち「受診者に 25% 前後の死亡率低減がみられた」としている 6 報告については、調査対象の女性の年齢や病歴などにバイアスがあり、効果を検証できるだけの信頼性がないと判定され、「信頼できる」と評価したカナダとスウェーデンの 2 報告では受診者に死亡率の低下はみられなかったことが報告され、大きな反響を

引き起こした。

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別のコメントが発表されている[12]。米国立がん研究所(NCI)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今のところないとする見解をまとめた。40 歳以上の女性についても喧伝されている結論を再検討する予定だという（New York Times 2002.1.24）。一方、2001 年 2 月に更新された米国予防医療研究班（US Preventive Services Task Force; USPSTF）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>）。さらに、更新された長期データで見直すとスウェーデンの RCT においてもやはり乳がん死亡率減少効果があったとする報告が 2002 年 5 月に発表された[13]。

米国での現時点での見解をまとめると、30 歳代ではマンモグラフィ検診が不要であるということのコンセンサスは確立しているが、40 代での検診に関しては、現在(2002 年) American Cancer Society(アメリカがん協会)や American Medical Association(アメリカ医学協会)、American College of Radiology(アメリカ放射線学会)では賛成し、National Cancer Institute(国立がんセンター)、American College of Physician