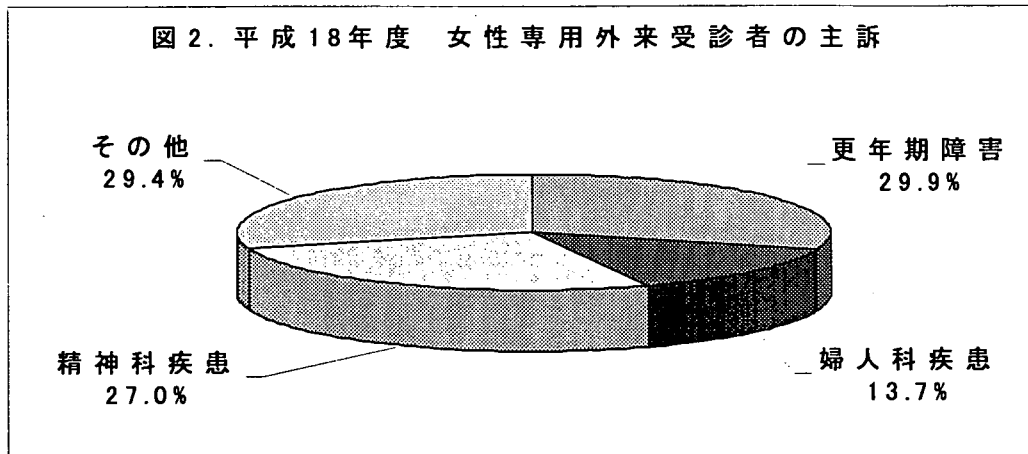


図 2. 平成 18 年度 女性専用外来受診者の主訴



主訴について保健所の女性のための健康相談と女性専用外来を比較すると、女性専用外来では更年期症状（障害）が多く、保健所では産婦人科領域の訴えが多い。これは、女性専用外来の担当医師の大部分が内科医であることに加え、女性専用外来が広く周知されてきたことで、医療ニーズの高い相談者が女性専用外来を受診するようになったこと、保健所が特定不妊治療費助成事業の窓口になっており、不妊に関する相談が多く寄せられていること等に起因するものと思われ、保健所と女性専用外来双方の役割分担が明確になってきている。

さらに、女性専用外来開設の波は、県内の各医療機関が独自に女性専用外来（女性に配慮した診療を行う外来）を開設する動きとなり、広がっていった。平成 19 年 3 月末現在では、公立・民間の医療機関併せて 30 数か所で女性専用外来が開設されている。このように、女性に配慮した診療が県内の各地で受けられるようになり、女性専用外来の設置促進という当初の目的が達成されたため、平成 19 年 3 月をもって補助制度を廃止した。

3. メンズ・ヘルスサポート事業

性差に着目した事業を展開する中で、近年、中高年の男性の自殺の増加や、男性更年期等、男性の健康課題がクローズアップされてきた。こうした課題に対応するため、平成 19 年度から「メンズ・ヘルスサポート事業」を開始した。

この事業は、男性自身が早期に自分の体の不調に気づき予防行動がとれること、さらに男性にとって最も身近な存在であるパートナー等に男性の健康についての知識を習得してもらい、周囲の気づきで、症状が重症化する前に専門医の相談や適切な医療機関等へつなぐことができるよう支援することを目指している。具体的には、平成 19 年 10 月から県内 2 か所の保健所で、専門医による「男性のこころと身体の健康相談」を開始した。

さらに、14 か所の県立保健所で、男性の身近にいるパートナー等を対象に「男性の健康管理講座」の開催を進めている。男性の特徴として、自分の心身の変化に気づきにくいこと、不調に気づいても我慢したり、周囲に気づかせまいという意識が働き、受診行動が遅れやすい

こと、等があげられる。そのため、「男性の健康管理講座」によって、当事者のみならず、周囲の人々の意識の底上げを図るポピュレーションアプローチが大切であり、専門医による「男性のこころと身体の健康相談」と連携を図りつつ進めていくことが効果的であると思われる。なお、事業開始に当たっては、業務に従事する保健師等が男性の健康支援に関しての知識や技術を習得するための研修会を開催するとともに、健康管理講座開催のための教育媒体となるパワーポイントを作製し配布した。

4. 県立保健所を核とした地域ネットワークの構築（健康応援団ジョイナス事業）

生涯を通じて女性、男性、それぞれが自らの保健行動を選択し、健康管理ができるためには、行政や地域で保健医療サービスを担っている機関・関係者がその地域で性差を考慮した健康づくりを支援するネットワークを構築することが必要である。このため、平成 14 年度に 2 か所の保健所で、平成 15 年度からは全ての県保健所において、地区の医師会、歯科医師会、薬剤師会、助産師会、看護協会、産業保健関係者、教育関係者、市町村、住民等で構成する協議会等の設置がされた。各保健所で地域の実情に応じた事業展開がされており、保健所の「女性のための健康支援事業」の評価の実施、「思春期保健」に焦点を当て、AIDS 予防事業等の他の事業や教育機関と協働した取り組みの検討等、地域の課題に対して関係者が一体となって解決手法を検討するための連携強化が進んでいる。

4. 性差を踏まえた健康教室の展開

女性、男性、それぞれの健康管理に関する自己管理意識の向上を図るため、県保健所で一般県民を対象にした健康教室を平成 14 年度から開催している。平成 18 年度は 42 回開催し、3,388 人の参加があった。当初は女性のみを対象にし、更年期や骨粗しょう症、などの内容で実施していたが、最近ではそれに加え、思春期保健、男性も含めた更年期、心の健康等、テーマ・対象は多岐にわたっている。

平成 19 年度からは、前述したように「男性の健康管理講座」の開催も進められており、性差の視点を踏まえた健康づくりの普及・啓発をなお一層推進している。

5. 性差医療シンポジウム・保健医療従事者研修会の開催

性差医療、性差を考慮した健康づくりを普及するための「性差医療シンポジウム」を平成 13 年度から開催している。平成 18 年度は女性、男性、それぞれの性差を踏まえた一人ひとりの健康づくりの観点から「性差と健康を考える」をテーマに県民フォーラムを開催し、保健医療関係者だけではなく、県民及び職域における健康管理担当者にも周知を図り、約 300 名の参加を得た。平成 20 年 2 月には、メタボリックシンドロームの概念を導入した特定健診・保健指導が平成 20 年度からスタートすることから「生活習慣病と性差」に着眼し、健診データの分析から見た性差、性差を踏まえた生活習慣病対策についてシンポジウムを開催する。さらに、働き盛りの男性の健康課題への対

応として本県が開始した「メンズ・ヘルスサポート事業」を広く県民に周知し、活用してもらうため「男性のこころと身体健康」をテーマに講演会を開催する予定である。

また、平成 13 年度から保健医療従事者の性差医療に対する理解と、女性専用外来や健康相談担当者の資質の向上を図るため、保健医療従事者研修会を開催している。平成 19 年度のテーマは、①「健診データ収集システム確立事業」分析結果報告、②男性の健康相談の基礎知識、③女性のからだと漢方～漢方診療の基礎知識～、である。

研修会は必要な知識の習得だけでなく、参加者がお互いの機関の業務を理解し連携を深める、相互協力をしながら事業を効果的に実施するために役立っている。

6. 科学的根拠に基づく施策展開（女性の健康に関する疫学調査）

科学的な根拠に基づく施策を展開するため、平成 14 年度に県単独事業として「女性の健康に関する疫学調査検討会」を発足させ、平成 15 年度から 5 つの疫学調査を開始した。3 年が経過した平成 17 年度には本調査から性差、年齢、地域差等多くの健康課題が解明され、新たな健康課題に取り組む方向性が明確になったとして当該検討会は閉会となった。それぞれの調査結果については、平成 17 年度より順次報告が出始めている。

平成 19 年度には、「健診データ収集システムの確立事業(平成 14 年度から 18 年度)」の調査結果が出ている。これは、

市町村ごとに判定基準が異なる「老人保健法に基づく基本健診」の判定結果を管理する統一プログラムを開発し、地域診断や地域間の評価ができるような基盤整備を図ることを目的とした事業である。平成 18 年度までに、22 の市町村の協力があり、それぞれの解析結果を協力市町村に提供するとともに、県全体の結果については千葉県衛生研究所健康疫学研究室のホームページで公表している。

これにより、市町村間での結果の比較が容易になり、平成 20 年度からスタートする特定検診・特定保健指導の実施計画の策定に当たり、重点課題、実施方法等を検討する際の貴重な資料となった。

今後も科学的根拠に基づく疫学調査から得た結果を、具体的な施策に反映し、県民の総合的な健康づくりを推進していくことが求められている。本県や多くの研究者が性差を踏まえた健康に関する研究や調査を実施しているが、都道府県間の比較等が可能となるよう、国レベルでの疫学調査の実施を期待している。

7. 今後の課題

本県における女性の健康支援の取り組みは、スタートから 7 年が経過しようとしている。女性の健康支援については、性差医療に関する社会の認知が低かった初期の普及段階から、女性専用外来の全国への拡大、女性の健康相談窓口の県内全域での開設等、関連事業が拡大する段階を経て、現在は質的充実が求められる時期にきている。

また、平成 19 年度から開始した男性の健康支援については、男性特有の受診

行動や体調の変化に対する向き合い方を踏まえながら、普及させていかなければならない。以下に、今後の事業展開を考える上での課題を整理する。

(1) 性差を考慮した健康支援の継続した普及・啓発

本県では、生涯を通じた女性の総合的な健康支援を「健康ちば21」に、位置づけて以来、体系的な事業展開をしてきた。しかし、性差医療や性差を考慮した健康づくりの実践に関する県民の認識、事業の認知度は必ずしも十分ではなく、継続した普及啓発が必要である。

(2) 科学的根拠に基づく施策展開のための疫学調査の継続

女性の健康に関する疫学調査の実施により、性差を踏まえた保健医療を推進するための基礎データの収集が進んできた。現在のところ、平成20年度には「おたっしや調査」が調査終了の見込みであり、継続する調査は「県民健康基礎調査」のみとなる。しかし、科学的根拠に基づく施策展開のためには、長期にわたり県民の健康状況に関するデータの収集・分析を続けることが不可欠である。そのため県では、がん、心疾患、脳血管疾患、糖尿病等の生活習慣病と生活習慣、体質との因果関係の解明のための「大規模コホート調査」の実施に向けた検討を始めているところである。

(3) 事業の評価

女性の健康支援事業の中でも、女性専用外来については、これまでも何度か評価のための調査を行っている。しかし、保健所の健康相談事業、疫学調査事業について、総合的な事業評価を未だ実施し

ていない。事業を拡大していく段階から質的充実に移行していく上で、それぞれの事業のまとめと総合的な評価をし、今後の方針決定をしていきたいと考えており、そのため、有識者や各事業の担当者による事業評価委員会を立ち上げ、評価に取り組むことを検討している。

8. 結語

今後、千葉県は、全国第2位のスピードで高齢化が進んでいく。多くの県民が健康で豊かな高齢期を迎えるためには、一人ひとりが若い頃から「自分の健康は自分で守る」ための自己管理能力を身につけておくことと、一人ひとりに合った、良質な保健医療サービスを提供する行政の取り組みが不可欠である。

平成19年4月に発表された「新健康フロンティア戦略」において、今後取り組んでいくべき分野に「女性の健康」が取り上げられ、12月には「女性の健康づくり推進懇談会」が立ち上げられるなど、国においても性差に着目した医療・健康づくりへの取り組みに本格的に着手することとなった。これを契機に、性差を考慮した保健医療が全国的に広まっていくことを期待したい。

コグヘルスを用いた妊娠による女性の脳機能変化に関する研究

分担研究者 小谷 博子（東京電機大学先端工学研究所 研究員）

研究要旨：「コグヘルス（CogHealth）」と呼ばれる認知機能テストを利用し、未妊娠群および妊婦群の女性に対し、妊娠により脳認知機能に差があるかについて検討を行った。妊婦群と未妊娠群におけるコグヘルスを実施した際の回答（反応）の「速さ」、「正確さ」および「一貫性」を求め、それぞれのタスクにおいて比較した結果、遅延再生（OC）のタスクにおいて、妊婦群のほうが、反応速度が速く、妊婦群のほうがやや正答率が「低い」傾向がみられた。

A. はじめに

2005（平成 17）年の出生数（106 万人）及び合計特殊出生率（1.25）とも過去最低を記録した。出生率は過去 30 年間にわたって低下傾向を続け、近年は、出生数も毎年過去最低を記録している。少子化に歯止めがかからないばかりか、さらに深刻になっているといえる。2003 年、少子化対策として「次世代育成支援対策推進法」と「少子化社会対策基本法」が施行され、子育て家庭を社会全体で支援していくことが必要であるといわれながらも、妊娠、出産、子育て、仕事との両立支援など、子どもを生み育てやすい環境とは到底いえない。

人生の一時期を子育てに専念することを望む女性も少なくないが、子育て中の職場や社会活動への復帰の可能性が閉ざされていて、それが専業主婦として在宅で子育てをしている母親の孤独感と子育てへの意欲の減

退につながっている。地域において孤立した核家族の中での子育てという現実で、夫の就業時間は 90 年代前半に比べても現在の方が長く、夫が家事・育児を行う時間は、先進国の中で日本は極端に低い。「1 人でしっかりと親の役割を果たさなければならない」、「子育てはこうあらねばならない」、「このままでは将来、どうなってしまうのか。」など、一生懸命に取り組むあまり、思い通りにならない子育てに、自分を責め、孤立化し、だんだんと精神的に不安定になってくるのが現状である。

また女性は、出産によりホルモンのバランスが大きく崩れるため、精神的不安定になりやすい。国内では約 14%の女性が出産後にうつを経験するといわれている。産後うつの症状は、不眠や食欲の減退、育児や家事をする気力がなくなるなどで、軽症だと周囲の支援で治る場合が多いが、重症の場合は専門家

の治療が必要になる。見逃せば、子供への愛着形成に影響し、児童虐待につながる恐れもある。

特に、初めての子ども（第1子）の妊娠・出産は、母親自身にとっても、家族にとっても初めての経験であり、慣れないこと等から、手厚い支援が必要である。出産後3日ほどで女性の半数に影響を及ぼす「マタニティブルー」は、突然悲しくなり泣いてしまったりするが、日常生活に支障はなく、症状は数日でなくなる。しかし、「産後うつ」の場合は、出産後約4週間で症状が始始め、数週間でその症状がピークに達し、3か月から12か月の間苦しむことになるほどの重篤なものである。なお「産後うつ」の原因ははっきりとまだ分かっていない。

妊娠中や出産後に物忘れがひどくなることを経験する母親も多く、この時期の物忘れを「母性健忘症」あるいは「妊娠性健忘症」と診断されることがある。記憶機能や認知機能の低下により、物忘れをおこし、認知症になるのではないかと心配になることも多い。子育てのスタートである妊娠、出産という一大イベントでは、ホルモンの分泌が大幅に変わる上、睡眠もままならず、母親たちは短時間に全く新しいことを次々覚えなければならないため猛烈な努力が必要となる。そのため、疲れ切った妊婦や産後の母親が物忘れに悩むのも仕方ないことともいえる。

本研究では、オーストラリアの国家プロジェクトとして開発された「コグヘルス (Cog Health)」と呼ばれる認知機能テストを利用し、未妊娠群および妊婦群の女性に対し、妊娠により脳認知機能に差があるかについて測定し、検討を行った。

B. 研究方法

B-1. 対象

今回筆者らは、20-30代前半の女性のうち妊娠群 (n=7) および未妊娠群 (n=7) にコグヘルスを実施し、両群を比較した。妊娠群として検討した女性は、全員が初産で27-31歳の女性 (平均28.4歳, SD=1.7) であり、全員が既婚者であった。また未妊娠群として検討した女性は23-29歳の女性 (平均26.7歳, SD=2.1) であり、全員が未婚者であった。

本研究は、東京電機大学ヒト生命倫理委員会の承認を得た。測定実施前、研究について説明をし、研究協力者からは文書による同意を得た。

B-2. コグヘルス検査について

コグヘルスはメルボルン大学医学部准教授のDavid Darby博士を中心とする神経学、神経心理学の最先端を行く研究グループが、オーストラリアの国家プロジェクトとして、IT技術を駆使し開発したものである。10年間のプロジェクト研究で、すでに3万人のデータが著積され、100以上の論文が発表されている。

コグヘルスには、5種類のトランプ・ゲームがあり、それぞれ1000分の1秒の高精度で反応速度を測定し、20-25分間の測定時間でおよそ300項目のデータを取得する。コグヘルスによる検査方法は、パソコン画面上のトランプが表を向いたら、直ちに「はい」を押してくださいという「反応速度 (Reaction time)」を計測する簡単なものから、「決断力 (Decision Making)」、「瞬時記憶 (Working Memory)」、「カード記憶学習 (One Card Learning)」、「分散注意力 (Divided Attention)」までである。これらの項目に関してスピードと正確さが計測されることにより、脳の機能低下を見つける。各ゲームの正解率や反応速度などにより認知機能

を判定するしくみである。文化、言語、教育程度、知能などによる違いはなく、正確で信頼性が高い計測法である。絶対値の測定ではなく、個人の値を定期的にモニターすることにより記憶力や認知機能の低下を見つけるものであり、学習効果による影響は認められない。

脳機能については、これまで脳の機能を簡単に調べる方法はなく、医療技術が進歩した現在では、機能的MRIやPET、脳磁計(MEG)、光トポグラフィなどを用いて、脳機能を測ることはできるが、高価な機器であるばかりでなく、被験者に強い外部刺激を加えることや計測中に不自然な体位を長時間強いるため、妊婦には使用できない。コグヘルスは、脳の認知機能を高精度で調査できる信頼の高い方法であり、定期的に検査することにより、認知機能の低下があれば、はっきりと検出できるという特徴がある。すなわち、脳機能低下の初期段階でも検出可能であり、認知機能の低下が認められたときには、治療が可能な原因であれば早く治療ができる。

B-3. 検査手順および課題について

この研究のためにSONY VAIO(OS: Windows XP)を用いた。パソコン上で使用するキーは、”K”と”D”の二つのキーのみで、右利き者と左利き者では、”K”と”D”の役割は反対になる。ゲームがスタートすると、緑の背景画面に刺激トランプカードが出現し、各課題において研究協力者はどちらかのキー押し反応が要求される。

研究協力者は、静かな部屋で椅子にすわり、どのようなゲームなのか検査時と同じ条件で十分に説明を受け、課題練習を実施した後、本試行となる。課題はルールの説明(最大約2分間)、練習、検査の三部構成となっている。

検査タスクは、「単純反応」「選択反応」「作動記憶」「遅延再生」「注意分散」「単純反応」といった5種類、6つのタスクがある。全てのタスクで反応速度(msec単位)と、正しい回答をしたかどうかのデータが保存される。課題詳細は次の通りである。

タスク①: 単純反応時間タスク (Simple Reaction Time)

本タスクは、単純な反応速度、処理速度を見るタスクである。カードが裏から表を向いた時に、出来るだけ早く「はい」のキーを押してもらうタスクである。カードが表を向いてから一定時間内に「はい」のキーが押された場合は「正しい回答(正答)」と見なされるが、一定時間たっても「はい」のキーが押されない場合、または、カードが表を向くよりも早く「はい」のキーを押した場合(見込み反応)は、「誤った回答(誤答)」と見なされる。

タスク②: 選択反応時間タスク (Choice Reaction Time)

本タスクは、視覚的識別による単純な注意力を見るタスクである。カードが裏から表を向いた時、そのカードが「赤い」カードの時は「はい」を、そうでなければ(つまり「黒い」カードの時)「いいえ」を、できるだけ早く判断しキーを押すタスクである。正しく「はい」「いいえ」のキーが押されれば「正答」と見なされ、間違ったキーが押された場合、一定時間たってもどちらのキーも押されない場合、または見込み反応が「誤答」と見なされる。

タスク③: 作動記憶、またはワン・バック・タスク (One-back)

本タスクは、作動記憶・実行機能を見るタスクである。カードが裏から表を向いた時、そのカードがその直前のカードと同じ時、つまり、続けて同じカードが出てきた時は「はい」を、

そうでなければ「いいえ」を、できるだけ早く判定しキーを押すタスクである。タスク2と同様に、正しく「はい」「いいえ」のキーが押されれば「正答」、間違っただけのキーが押された場合、一定時間たってもどちらのキーも押されない場合、または見込み反応が「誤答」と見なされる。

タスク④： 遅延再生タスク (Learn One Card)

本タスクは、エピソード記憶・注意力を見るタスクである。カードが一枚ずつ表を向くので、できるだけ覚えてもらい、一回でも見覚えがあれば、つまり、タスク4が始まって一回でも出てきたカードなら「はい」を、そうでなければ「いいえ」を、できるだけ早く判定しキーを押すタスクである。タスク2と同様に、正しく「はい」「いいえ」のキーが押されれば「正答」、間違っただけのキーが押された場合、一定時間たってもどちらのキーも押されない場合、または見込み反応が「誤答」と見なされる。

タスク⑤： 注意分散、ダイナミック・モニタリング・タスク (Dynamic Monitoring)

本タスクは、広域・空間注意力を見るタスクである。5枚のカードが上下に動くので、どのカードでもよいので、上、または下の白い線を越えたらできるだけ早く「はい」を押すものである。正しく白線を越えたときに「はい」を押せば「正答」、白線を越えたにもかかわらず一定時間たってもキーが押されない場合、または見込み反応が「誤答」と見なされる。なお、2枚のカードがほぼ同時に上または下の白線を越えた場合、「はい」のキーは2回ではなく、1回押す。慌てて2回押すと1回は不正解になる。

B-4. データの解析

各研究協力者の各課題について正解反応の数を計算し、全試行の%として表した(反応の

正確さと定義する)。また各課題の正解試行について平均反応速度(msec)(反応速度と定義する)と標準偏差値(msec)(反応の一貫性と定義する)を求めた。データは同年齢の健常被験者の平均値と標準偏差をもとに、平均値を100で標準偏差値が10になるように正規化を行い、数値としても表現している。したがって反応速度で速度が速いものほど数値は大となる。以上のsoftwareは<http://coghealth.com>で見ることができる。

C. 結果

本研究では、妊娠群と未妊娠群におけるコグヘルスを実施した際の回答(反応)の「速さ」、「正確さ」および「一貫性」を求め、それぞれのタスクにおいて比較した。

C-1. 反応速度における比較

「反応速度」は反応が速いか遅いかを表す尺度である。コグヘルス測定値が大きいほど、同年齢の人に比べ反応が速いこと、数値が小さいほど反応が遅いことを示す。表1にあるように、妊娠群と未妊娠群で比較した結果、遅延再生(OC)のタスクにおいて、妊婦群のほうが、反応速度が速い傾向がみられた。

C-2. 正確さにおける比較

「正確さ」は正答率を示す尺度である。コグヘルス測定値が大きいほど、同年齢の人に比べ、正答率が「高い」こと、数値が小さいほど、正答率が「低い」ことを示す。表2にあるように、妊娠群と未妊娠群で比較した結果、遅延再生(OC)のタスクにおいて、妊婦群のほうがやや正答率が「低い」傾向がみられた。

C-3. 一貫性における比較

「一貫性」は、研究協力者の反応速度のばらつき（標準偏差）を示す尺度である。コグヘルス測定値が大きいほど、同年齢の人に比べばらつきが「小さい」（つまり、コンスタントな反応をしていること）、数値が小さいほど、ばらつきが「大きい」ことを示す。表3に示すように、妊娠群と未妊娠群で比較した結果、単純反応（SR）、選択反応（CR）、作業記憶（WM）、遅延再生（OC）、注意分散（DA）のいずれのタスクにおいて差は認められなかった。

D. 考察

妊娠中、卵巣と胎盤は女性の生殖ホルモンであるエストロゲンとプロゲステロンを大量に分泌する。視床下部と下垂体は、分娩時の子宮の収縮を誘発するオキシトシン、乳腺を刺激するプロラクチン、分娩の苦痛を和らげるエンドロフィンを分泌する。

動物の研究から、これらの物質がさまざまな形で女性の脳に影響することがわかってきた。たとえば、基本的母性反応を制御する視床下部の内側視索前野では、エストロゲンとプロゲステロンによってニューロンの細胞体が大きくなるとの報告がある。同様に、記憶と学習を司る海馬では、ニューロンの分枝が増えて表面積が増加する。オキシトシンも海馬も刺激する。他にも、帯状皮質、前頭前野、眼窩前頭皮質、側坐核、扁桃核、外側手網核、中脳水道周囲灰白質などの脳領域が母性行動とかかわっているとされている。

また、母親ラットは、特にマルチタスク能力が高いことがわかっている。ランバードらは、目に見えるものや、音、におい、ほかの動物を同時に感知する必要がある実験をおこなったところ、母親ラットは、常に未婚のラットより

優秀であった。大好物のえさを探す競争では、2回以上妊娠したことのあるラットが最初に餌を見つける確率は60%だったが、1回だけ出産経験のあるラットが餌を見つける確率は33%だったが、未婚ラットではわずか7%だったという。繁殖経験によって哺乳類の脳には変化が起きて能力や行動が変化すると考えられる。

本研究で行ったコグヘルスは、本来個人別データベースに基づき、健常高齢者を長期にわたって定期的に検査を行うことで短期記憶（瞬時記憶、作業記憶）、注意力（持続的注意力、選択的注意力、分割的注意力）を測定し、自覚症状を伴わない軽微な認知機能低下を検出することを早期発見するために開発されたものである。年齢別基準値による検査時の脳認知機能の評価に加え、初回の測定値をベースライン（基準値）として設定し、その後の定期的な測定値をベースラインと比較して変化をチェックし、その変化を定期的にモニターすることにより、早期に認知機能の低下を見つけることができる特徴をもつ。

コグヘルスは個人の機能変動を高感度、高性能で見つけるところが特徴であるため、他の人と絶対値での比較よりも、同一人物での変化をみていくのがよい。今回測定されたデータだけでは有意な結果は出ていないが、今後同じ研究協力者で、妊娠前、妊娠中、出産後で測定を行い、脳機能変化を検証してゆきたいと考えている。

産後女性における脳機能低下の原因は様々であり、その後のケアによって回復するケースも多くある。脳の機能低下が認められた場合、専門の医師と相談して原因を調べ、適切な処置をすることが可能になると考えられる。子育て支援事業と平行して、脳機能検査を行うことで、

産後うつ予備軍となる母親をスクリーニングする。
し、彼女たちに特に手厚い支援を差し伸べるこ
とで、産後うつの発生を予防できると考えてい

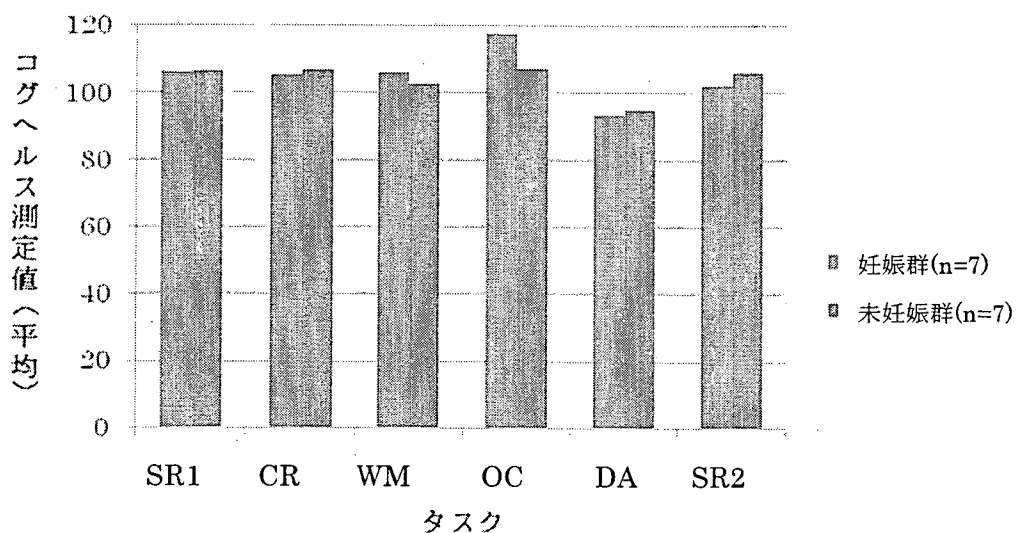


表 1) 反応速度におけるコグヘルス測定値

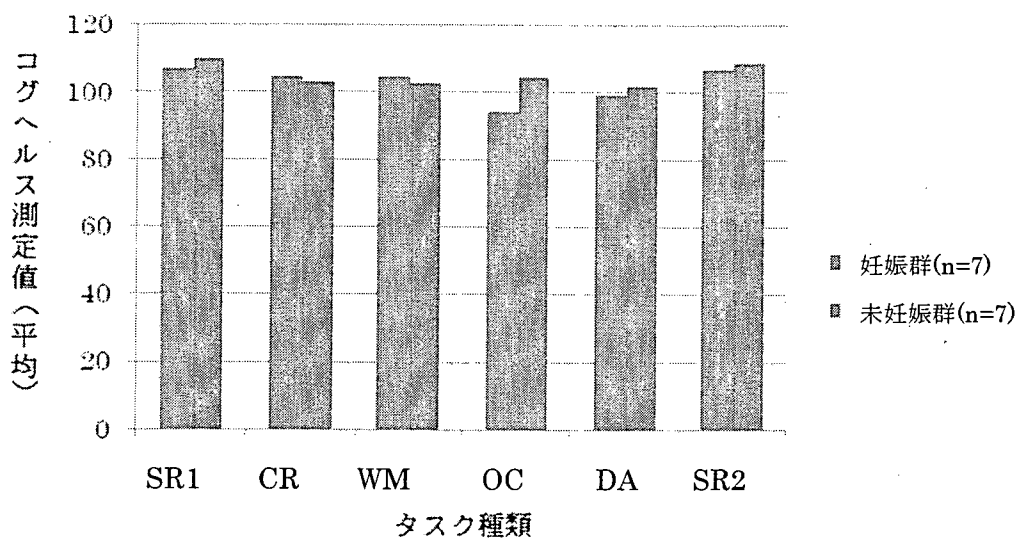


表 2) 正確性におけるコグヘルス測定値

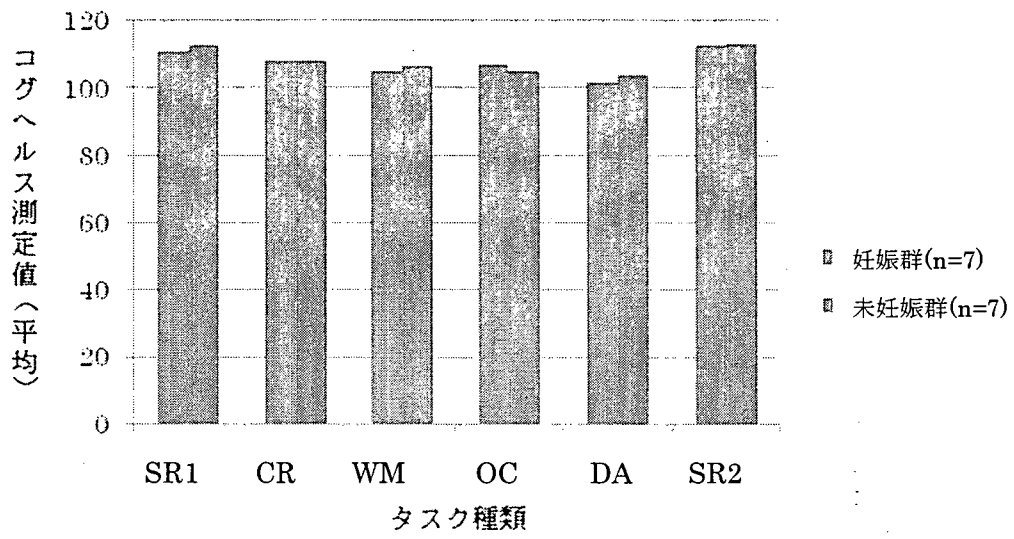


表3) 一貫性におけるコグヘルス測定

薬物動態の性差に応じた薬物療法の最適化

転写制御におけるエストロゲン B 受容体 CA リピート多型の 機能解析

分担研究者： 上野 光一 千葉大学・大学院薬学研究院

研究要旨

我々は、エストロゲン B 受容体 (ER B) の CA リピート多型が、更年期障害患者における更年期障害症状の発症リスクならびに薬物療法での薬剤選択と関連することを見出している。一方このようなマイクロサテライトについて、その繰り返し配列数の違い自体が様々な生命現象において機能を有する可能性が近年報告されており、特に CA リピート数の違いと転写制御に関しては、色々な遺伝子を用いて盛んに研究が進められている。しかし、これらの見解は矛盾しており、ER B 遺伝子 CA リピート多型に関する検討は我々の知る限り未だ行われていない。そこで本研究では、ER B 遺伝子 CA リピート多型の転写制御に関する機能解析を行った。その結果、CA リピート多型が転写制御に及ぼす影響は少なく、その他の機能に影響を与える可能性が考えられた。

A. 研究目的

エストロゲンは多彩な生理作用において重要な役割を担う女性ホルモンであり、核内レセプタースーパーファミリーに属するエストロゲン α 受容体 (ER α) およびエストロゲン B 受容体 (ER B) を介してこれらの作用を発揮する。近年、両受容体の遺伝子 (ER α 遺伝子, 6q25.1; ER B 遺伝子, 14q22-24) において様々な遺伝子多型の存在が報告されており、これまでに骨粗鬆症や関節リウマチ、乳癌、アルツハイマー病

などとの関連性が示唆されている。

その一つである CA リピート多型はマイクロサテライトの一種で、シトシン塩基とアデニン塩基の 2 塩基繰り返し配列で構成されている。CA リピート多型は現在すべての生物で同定され、ER B 遺伝子の intron 5 においてもその存在が確認されている。我々は、先にこの CA リピート多型に関して、更年期障害患者における更年期障害症状の発症リスクならびに薬物療

法での薬剤選択との関連性を見出した。当初このようなマイクロサテライトは遺伝学的解析上の DNA マーカーとして認識されるに留まっていたが、近年ではその繰り返し配列数の違い自体が様々な生命現象において機能を有する可能性が報告されており、高い関心が寄せられている。特に CA リピート数の違いと転写制御に関しては、色々な遺伝子を用いて盛んに研究が進められているものの、これらの見解は矛盾しており、ER B 遺伝子 CA リピート多型に関する検討は我々の知る限り未だ行われていない。そこで本研究では、ER B 遺伝子 CA リピート多型における転写制御に対する機能解析を行った。

B. 方法

CA リピート多型解析

同意の得られた健康人ボランティア（男性 11 名、女性 40 名）より末梢血サンプルを採取し、QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Inc., Hilden, Germany) を用いてゲノム DNA を抽出した。

CA リピート解析では、まず CA リピート多型領域を含む配列を PCR 反応にて増幅した。PCR 反応では、抽出した DNA を 150ng、forward primer 5'-CAA TTC CCA ATT CTA AGC CT-3' および reverse primer 5'-TGC CTG GCC TAA AGA AGA AT-3' を各 30pmol (最終濃度 0.4 μ M)、dNTP mixture (TaKaRa Bio, Inc., Otsu, Japan) を 15nmol (最終濃度 0.2mM)、10 \times Reaction Buffer (15mM MgSO₄ 含有) (Transgenomic, Inc., Omaha, USA,) を 7.5 μ L、Optimase polymerase (Transgenomic, Inc.) を 2.5 U、そして滅菌

超純水を加え全量 75 μ L となるように反応液を調製した。反応は、熱変性：94 $^{\circ}$ C 30 秒、アニーリング：60 $^{\circ}$ C 30 秒、伸長：72 $^{\circ}$ C：72 $^{\circ}$ C 30 秒にて 35 サイクル行った。こうして得られた PCR 産物を、QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN, Inc.) により精製して以降の解析に用いた。

CA リピート数の決定はシーケンス解析 (ダイターミネーター法) により行った。解析では Dye Terminator Cycle Sequencing with Quick Start kit (Beckman Coulter, Inc. Fullerton, USA) および CEQ 2000 DNA Analysis System (Beckman Coulter, Inc.) を用いた。

レポーター遺伝子構築

CA リピート多型領域を含む配列を PCR 反応にて増幅した。反応では *Kpn* I サイトを付加したプライマー (forward: 5'-ACT GGG TAC CCA ATT CCC AAT TCT AAG CCT-3', reverse: 5'-TCA GGG TAC CTG CCT GGC CTA AAG AAG AAT-3') を用い、CA リピート多型解析と同様の条件で行った。次いで各 PCR 産物を *Kpn* I (TaKaRa Bio, Inc.) で切断し、ホタルルシフェラーゼ遺伝子をコードした pGL3-promoter vector (Promega, Corp., Madison, USA) の *Kpn* I サイトに挿入し、15 リピート、18 リピート、24 リピート、および 27 リピートを含むレポーター遺伝子構築物をそれぞれ作成した。その後、シーケンス法により各インサートの挿入を確認した。これらの構築物を PureYield Plasmid Midiprep System (Promega, Corp.) により単離・精製し、以降の実験に用いた。

トランスフェクションおよびルシフェラーゼアッセイ

12-well plate に HeLa 細胞を 1.6×10^5 cells/well ずつ播種し、トランスフェクション時に 90-95 % confluent に達するよう、抗生物質を含まない 5%FBS 加 DMEM、37°C、5%CO₂ にて 24 時間培養した。一方、Lipofectamine 2000 (Invitrogen, Corp., Carlsbad, USA) に、レポーター遺伝子構築物 1.57 µg およびウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子をコードした pRL-SV40 vector (Promega, Corp.) 0.03µg を混和し、室温にて 20 分間インキュベートした。これらのトランスフェクション反応液を、OPTI-MEM (Invitrogen, Corp.) に培地交換した細胞にそれぞれ直接添加し、37°C、5%CO₂ にて 4 時間インキュベートした。そして、抗生物質を含む通常の 5%FBS 加 DMEM に交換し、37°C、5%CO₂ にて 24 時間培養した。

ルシフェラーゼアッセイは、Dual-Luciferase Reporter Assay System (Promega, Corp.), および TD-20/20 luminometer (Turner Designs, Inc., Sunnyvale, USA) を用いて行い、ホタルルシフェラーゼ活性値をウミシイタケルシフェラーゼ活性値で除した値を相対ルシフェラーゼ活性値とした。

以上の実験を独立して 4 回、1 回につき triplicate または quadruplicate にて行った。

統計解析

統計処理には SPSS ver.14.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) を用い、Dunnett's test による多重比較検定を行った。

C.結果

各 CA リピート配列を含むレポーター遺伝子構築物を Fig.1A に示した。近年の研究より、ER B 遺伝子 CA リピート多型は約 15 リピートから 27 リピートの頻度分布を有していることが報告されている。そこでこれらの知見に基づき、15 リピート、18 リピート、24 リピート、および 27 リピートを含むレポーター遺伝子構築物をそれぞれ作成した (Fig.1A)。そしてルシフェラーゼアッセイを行った結果、4 種類のリピートにおける相対ルシフェラーゼ活性値は、インサートの挿入されていないベクターに比べていずれも有意な差が見られなかった。さらに CA リピート数の違いがこれらの活性に影響を及ぼすことはなく、いずれも同程度の活性であった (Fig.1B)。

D.考察

本研究では、転写制御に対する ER B 遺伝子 CA リピート多型の機能を解析することを目的としてルシフェラーゼアッセイによる検討を行った。しかし、CA リピートを含むレポーター遺伝子構築物における相対ルシフェラーゼ活性値は、インサートの挿入されていないベクターに比べていずれも有意な差が見られず、CA リピート数の違いもこれらの活性に影響を及ぼさなかった。

こうした検討では、一般的に目的遺伝子由来のプロモーター領域を用いる。しかし今回は、ER B プロモーター領域を用いた検討に優先して、SV40 プロモーターを有する pGL-3 promoter vector による検討を行った。これは、我々の知る限り今回が ER B 遺伝子 CA リピート多型で初の検討であること、さらに様々な遺伝子の CA リピート多

型において転写制御に関する見解が矛盾しており CA リピート多型自体の影響が不明瞭であることを考慮したためである。こうした点を考慮し、約 15 リピートから 27 リピートという ER B 遺伝子 CA リピート多型の頻度分布を反映させて検討した。今回 CA リピートが転写制御に影響を及ぼさなかったことから、さらに ER B プロモーター領域を用いて検討する必要性は低いと考えられた。

今回の結果はこれまでに報告されている他者の見解とは異なっている。Tadokoro らによるニューロトロピン-3 (NTF-3) 遺伝子 CA リピート多型での報告では、今回と同じく pGL-3 promoter vector および HeLa 細胞を用いており、相対ルシフェラーゼ活性値が 21 リピートと 23 リピートとの間で有意差はなかったものの、CA リピート多型領域の挿入により活性が有意に上昇した。21 リピートおよび 23 リピートについては、今回はサンプル提供数の問題から検討することができなかったため、CA リピートの長さではなく特定のリピート数が転写活性に影響を与える可能性も否定できない。しかし遺伝子発現に関しては、特定のリピート数よりもリピートの長さが関与するという解釈の方が妥当だという報告があり、実際にもリピートの長さに基づいた多

くの機能解析が行われていることから、上述の可能性はあまり高くないと考えられる。さらに、今回生じた結果の矛盾は実験方法の違いが影響している可能性もある。

なお今回の結果では、15 リピートから 27 リピートの範囲において転写活性の差はみられず、CA リピート多型による転写制御の影響は低かった。しかし、(TG/CA)_{n≥12} の配列の含有率が高いほど転写レベルが低下する報告もある。よって、CA リピートの微細な長さの違いよりも、各遺伝子内のいろいろな領域に存在する CA リピートの含有量が転写制御に影響している可能性も考えられる。こうした可能性を踏まえ、CA リピート多型は転写制御のみならず、RNA スプライシングや翻訳などの遺伝子発現調節、染色体構造や DNA 構造、DNA 複製や遺伝子組み換え、細胞周期といった様々なプロセスに関与する可能性が考えられる。ただし、これらも非常に複雑なメカニズムが提唱されていることから、更なる機能解析研究が必要であろう。

以上より、今回の検討において CA リピート多型が転写制御に及ぼす影響は小さく、その他の機能に影響を与える可能性が考えられた。今後の更なる研究により、ER B 遺伝子 CA リピート多型の詳細な機能が解明させることを期待する。

Fig.1

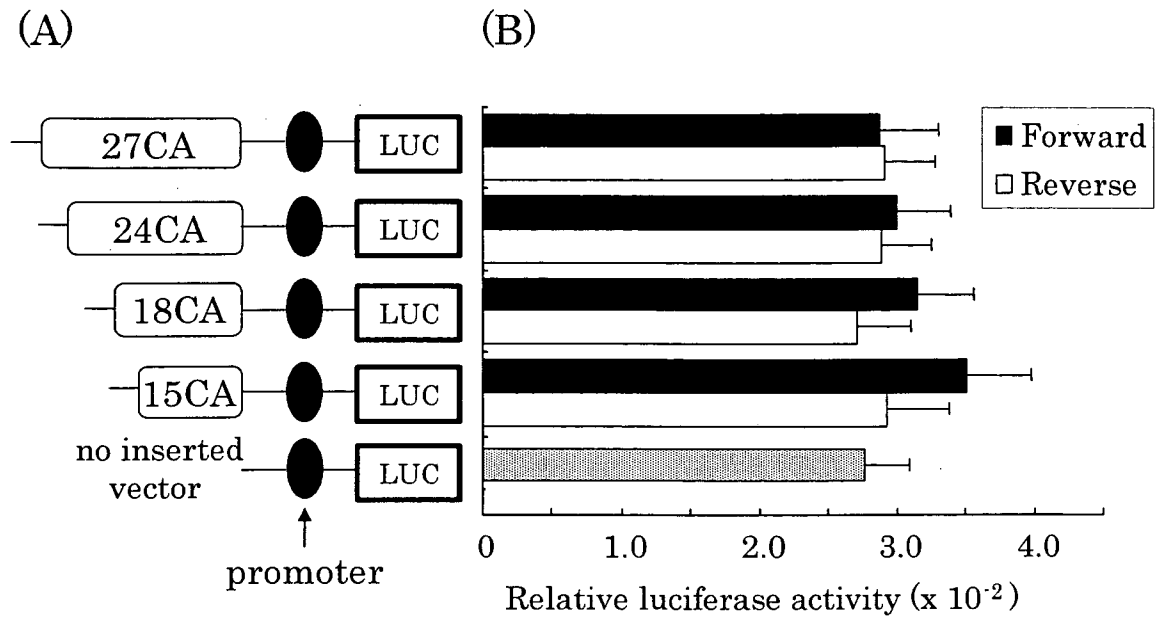


Fig.1 Relative luciferase activities of each construct in transient transfectants.
(A) Scheme of various constructs containing CA repeats.
(B) Relative luciferase activity of each construct is shown as mean \pm S.E. of four independent experiments, each in triplicate or quadruplicate.

高齢者急性期医療における転倒リスク要因と性差に関する研究

分担研究者 太田壽城 国立長寿医療センター

研究協力者 鈴木奈緒子 国立長寿医療センター

研究要旨：高齢者の医療施設内転倒について、リスク要因である認知力、自立度を入院時に観察し、その後に発生した事例を分析することにより転倒リスク要因と精査に関する検討を行った。

自立度 A ランク 21%, B ランク 46% と、自立 3%, J ランク 4%, C ランク 7% に比べて転倒発生が高かった。転倒発生率を男女で比較すると、B, C ランクにおいて男性が高かった ($p < 0.05$)。また、転倒発生率を認知障害の有無で比較すると障害のある群が高く ($p < 0.01$)、認知障害のある群においては、女性よりも男性の転倒発生率が高かった ($p < 0.05$)。

A. 研究目的

本研究では、有害事象となり得る高齢者の医療施設内転倒について、高齢者急性期医療施設に入院した患者に予め自立度と認知障害の有無を判定した上で、同施設で発生した転倒事例を分析することにより、自立度や認知障害の有無が転倒に与える影響について、性差を考慮して検討する。

B. 研究方法

- 1) 期間：2007年7月～2007年10月
- 2) 対象：高齢者医療を専門とするA医療センター（平均年齢73歳、平均在院日数20日）の入院患者に発生した転倒事例の発生状況、及び、同期間の同施設退院患者の自立度（障害老人の日常生活自立度ランク）、看護師が面接により判定した認知能力・判断能力の障害（以後、認知障害）の有無、性別、年齢。

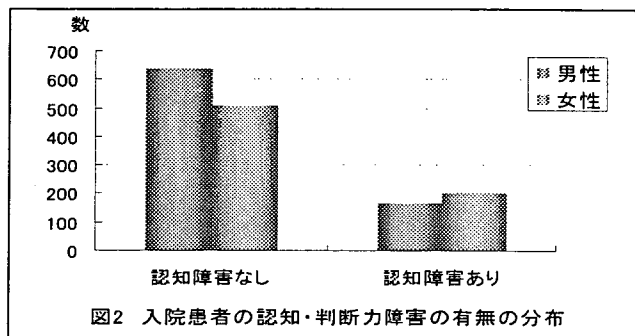
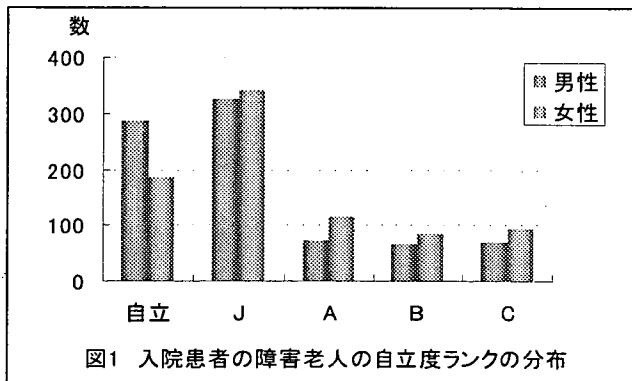
- 3) 分析：期間中の転倒発生率、及び転倒状況における性差を統計学的に分析する。転倒発生率は、（転倒事例数/退院患者数）で表した。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。
- 4) 倫理的配慮：転倒事例は、転倒発生後に主治医、担当看護師の自由意志により報告された転倒発生時の状況のうち、個人が特定されない情報（性別、年齢、自立度、認知障害の有無）のみを収集した。

C. 研究結果

期間中の転倒事例は152例で、男性が84例、女性が68例であった。平均年齢は76.7歳 (SD11.4) で、男性が75.1歳 (SD9.2)、女性が78.6歳 (SD13.4) であった。期間中に退院した患者（入院患者）のうち、自立度、及び認知障害の有無の情報が明確であったのは1648例で、男性822

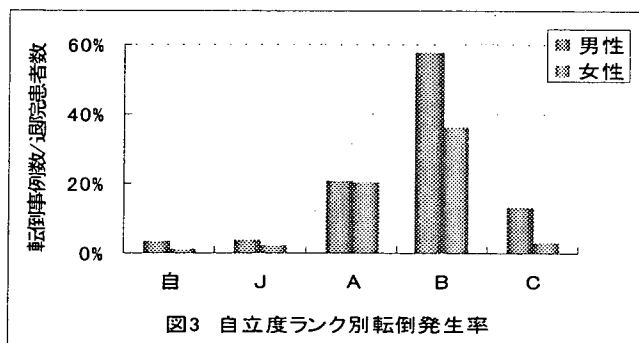
例、女性 826 例であった。入院患者の自立度ランクと認知障害の有無の分布を図

1,図 2 に示した。



自立度 A ランクは 21%、B ランクでは 46%と、自立 3%、J ランク 4%、C ランク 7%に比べて明らかに転倒発生率が高かった。”A or B”ランクでは、“自立 or J or C”ランクに対してオッズ比 12.3 (95%信頼区間 8.5-18.0, $p < 0.0001$) であった。

また、自立度ランク別の転倒発生率を男女で比較した (図 3)。自立度 B ランクにおいて、女性 36%に対して男性 58%であり、転倒発生は男性が有意に高かった ($p = 0.0082$)。同様に C ランクでも、男性 13%に対して女性 3%であり、男性が有意に高かった ($p = 0.0379$)。



認知・判断力の障害の有無による群別の転倒発生率を図 4 に示した。転倒発生は認

知障害のある群に有意に高く、オッズ比 10.4 (95%信頼区間 7.1-15.1, $p < 0.0001$) で

あった。

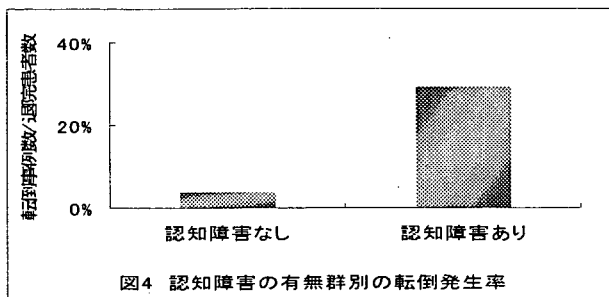


図4 認知障害の有無群別の転倒発生率

また、認知・判断力の障害の有無による群別の転倒発生率を男女で比較した(図5)。認知障害のない群では、男女とも転倒発生率は4%で差がなかったが ($p=0.8823$)、認知

障害のある群では、女性24%に対し男性は36%と、転倒発生率は有意に高かった ($p=0.0140$)。

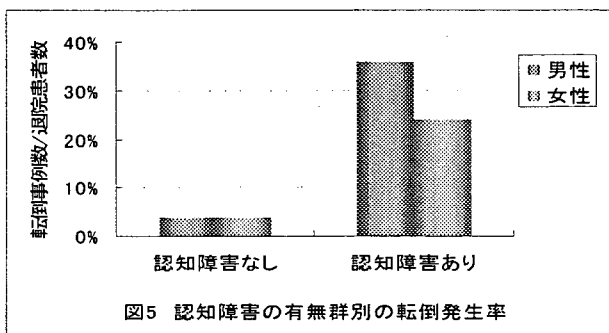


図5 認知障害の有無群別の転倒発生率

D. 考察

転倒のリスク要因に関する最近の研究では、高齢、自立歩行が可能でふらつきあり、見当識障害や意識混濁、などが報告されている。今回、自立度ランク A~B や、認知・判断力の障害のある群で転倒発生率が明らかに高かったことは同様の傾向であった。また、今回の分析結果では新たに、移動能力や認知判断能力に障害がある群で、男性に有意に転倒発生率が高いことが示された。このこと我々の先行研究で、85歳以上の群において転倒発生率が男性に有意に高かった結果とも一致していた。移動能力や認知・判断能力といった転倒のリスク要因に障害が生じている状況下では、女性に比べ

て男性において、より転倒が発現しやすい状況が生じていると考えられる。

E. 結論

高齢者の急性期医療において入院患者に転倒が発生した状況を、同時期の入院患者の自立度(障害老人の日常生活自立度ランク)と、認知・判断力の障害の有無の情報より、転倒リスク要因の検討と性差による検討を行った。自立度 A~B ランクは他のランクに比べて12倍、認知障害のある群はない群に対して10倍のリスクであった。また、自立度の低下、認知障害という転倒リスク要因を持つ群においては、有意に男性に転倒リスクが高いことが明らかになった。

女性総合外来における診療効果の評価について

分担研究者 村島温子¹、笠原麻里¹、斉藤英和¹、泉 真由子²、高松潔³
(国立成育医療センター¹、お茶の水女子大学²、東京歯科大学³)

研究要旨：国立成育医療センター女性総合外来は問診のみの外来である。このような診療体制における治療の効果と患者満足度を検討した。患者のニーズにはセカンド・オピニオンが約7割にあり、婦人科の主訴、精神科の問題が比較的多いことがわかった。また、初診時と3ヵ月後のフォローアップ調査との比較では、患者満足度は安定しており、不安、抑うつといった心理的な状態が軽減していることがわかった。さらに、当外来においては、医師の性別による患者の改善度ならびに満足度の差はないことが分かった。

A. 研究目的

女性専門外来の設置は各地で始まっているが、その診療体系は確立しておらず、それぞれが試行錯誤している現状である。当センターでは快適と思われるアメニティのなかで診療経験の豊富な医師が時間をかけて相談に乗るといった診療形態で平成15年7月に女性総合外来を開設した。行っている診療に対する評価は、今後の女性専門医療のあり方を検討する上で重要であり、いわゆる満足度調査からは受診者の多くが満足している様子が見られるものの、患者、医師双方の自己満足に過ぎない結果にならないかどうかは健康上の問題の改善によって評価されなければならない。また、患者ニーズの把握、女性専門外来は女性医師でなければならないのか否かなどについても議論は不十分である。

今回、我々はいわゆる女性外来の基盤整備を検討するために以下の点について調査研究を行った。1) 当院の女性総合外来を受診する患者のニーズは何か。2) 女性総合外来を受診した患者の満足度と健康上の改善の評価。3) 女性総合外来の患者満足度ならびに健康上の改善度は医師の性差と関連があるか。

B. 研究方法

対象は、平成15年7月から10月に当センター女性総合外来を受診した患者である。

なお、国立成育医療センター女性総合外来は以下のような診療体制で開設している。

診療日；毎週火曜日午後、金曜日午前

診療時間・費用；1回50分、1万円（自費）

診療場所；当センター内で他の外来スペースからは独立した専用外来で柔らかい色調で統一された個室の面接室

対象患者；16歳以上のリプロダクティブエイジの女性

診療担当医；4名（男性2名、女性2名）

各医師の専門科；母性内科、婦人科、不妊診療科、こころの診療部

診療内容；当外来では面接のみとし、身体的診察や検査、処方を行わない。面接の上で必要な診療科紹介、振り分けを行い、各科の受診や見立て後に必要であれば当外来にて再診する。

受け付け方法；完全予約制。予約電話は専門ナースがトリアージして、上記診療内容を了解した患者について、主訴から女性総合外来各医師の専門領域を考慮の上受け付ける。