200719008B

厚生労働科学研究費補助金

子ども家庭総合研究事業

性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築と女性外来の確立

平成17年度～19年度　総合研究報告書

平成20年（2008年）3月

主任研究者　天　野　恵　子

目　次

総合研究報告
性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築と女性外来の確立に関する研究
天野恵子 …… 1

参考）平成 17 年度　総括研究報告書…… 19
平成 18 年度　総括研究報告書……285
平成 19 年度　総括研究報告書……389

厚生労働科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
総合研究報告書

性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築と女性外来の確立に関する研究

主任研究者　天野　恵子　　千葉県衛生研究所　所長

研究要旨

本研究は「性差を考慮した女性医療」の実践の場である女性外来を日本国民に周知させ、女性外来の担い手となる女性医師、コメデイカルの育成を進めるためと性差に関する臨床・基礎医学研究を進めるため多岐にわたる観点から行われてきた。主任研究者天野は女性外来における臨床研究と性差を加味した女性健康支援のための IT 環境の構築に 3 年間力を注いだ。分担研究者(上野光一、太田壽城、名取道也、吉政康直)による基礎的・臨床的性差研究も多くの成果をもたらし、名取らの臨床検査値の性差開始年齢に関する研究と、天野らの基本健康診査データ収集システム確立事業における 40 歳以上を対象としたデータと付き合わせたとき、今後 20~40 歳までのデータでの性差の検討を企業健診データなどから行うことが必須と考える。現在では、性差に関する研究成果はいまだ断片的であるが、生涯にわたる女性の医療の中で女性ホルモンと環境がもたらす女性特有の健康障害・疾病に関する理解が教育の中で、医療政策の中で、更に進むことを望むものである。しかし、医学の学会におけるトピックスとして性差医療が取り上げられることが通常となり、質の高い研究が登場してきている現状を見ると、この分野の飛躍はすぐ目の前にあると感じる。今後も性差医学・医療の発展をめざし、多くの研究者とともに研究を続け、医療の現場において性差を考慮した個別医療、統合医療が当たり前に行われる日の来る日までたゆまぬ努力を続ける所存である。

分担研究者
天野恵子　千葉県衛生研究所　所長
上野光一　千葉大学・大学院薬学研究院教授
太田壽城　国立長寿医療センター　病院長
名取道也　国立生育医療センター　副院長
（平成 17，18 年度）
吉政康直　国立循環器病センター
動脈硬化代謝内科部長
村島温子　国立生育医療センター
母性内科医長(平成 19 年度)

A. 研究目的

1999 年、天野は性差医学・医療についての重要性を日本心臓病学会シンポジウムの席上で循環器科医師に向けて発信した。動脈硬化を基盤として発症する虚血性心疾患、脳血管疾患において発症率に大きな性差があることは疫学的によく知られた事実である。その理由としては女性ホルモン（エストロゲン）が多様な抗動脈硬化作用を有するため、閉経前の女性では動脈硬化が進展しないためであることが明らかになっている。その他に、脳機能や糖尿病・高血圧・高脂血症・肥満などの生活習慣病にも明らかな性差があることが近年次々と明らかにされており、其の性差が生じるメカニズムについての研究

も盛んになっている。そのような医学の流れの中で、本研究は「性差を考慮した女性医療」の実践の場である女性外来を日本国民に周知させ、女性外来の担い手となる女性医師、コメデイカルの育成を進めるためと性差に関する臨床・基礎医学研究を進めるため多岐にわたる観点から行われてきた。本研究結果が日本における女性外来の役割の認知の普及と性差医学・医療研究の促進につながり、性差を考慮した医療の普及が男女ともに「個別の医療」「統合医療」を授与しうる結果となることを目的としている。

B. 研究方法

「女性外来の確立」については下記のA.に掲げた研究活動を、「性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築」についてはB.に掲げた研究活動をおこなった。研究方法の詳細については各年度の総括研究報告書を参照していただきたい。

女性外来の確立：女性外来の現場における研究活動と性差を加味した女性健康支援活動

平成17年度

千葉県における女性の健康支援の取り組み（山木まさ）

女性専用外来における全血セロトニン値の重要性（天野恵子）

女性外来利用者を中心とした市民による性差医療の啓発・普及を目指した女性外来・性差医療を育てる会（いちごの会）の設立（天野恵子・柳堀朗子）

性差を加味した女性健康支援のためのIT環境の構築（天野恵子・竹尾愛理）

女性外来実態調査（天野恵子）

女性の健康とアジアの伝統医療（長尾紅子）

平成18年度

千葉県における女性の健康支援の取り組み（千葉県健康福祉部健康づくり支援課　女性の健康支援室）

性差を加味した女性健康支援のためのIT環境の構築（天野恵子、竹尾愛理、柳堀朗子）

千葉県「女性外来医療評価事業に関わる調査」（近藤正晃）

微小血管狭心症の臨床像（大本由紀）

平成19年度

千葉県における女性の健康支援の取り組み（千葉県健康福祉部健康づくり支援課　女性の健康支援室）

千葉県における女性の健康支援の取組み：女性の健康疫学調査（柳堀朗子）

性差を加味した女性健康支援のためのIT環境の構築（天野恵子、竹尾愛理、柳堀朗子）

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（小谷博子）

女性総合外来における診療効果の評価について（村島温子、笠原麻里、斉藤英和、泉真由子、高松潔）

性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築：性差医療・医学研究

平成17年度

薬物動態の性差に応じた薬物療法の最適化に関する研究（上野光一）

- 千葉県立東金病院女性総合診療科の処方実態に関する研究
- 更年期障害に対する処方薬剤とエストロゲンβ受容体CAリピート多型との相関に関する研究

高齢者の自立度低下要因に関する性差研究（太田壽城、渡辺訓子、武田良次、高田和子、西川美名子）

不妊を主訴とする女性患者と男性患者の心理特性の性差研究（名取道也）

循環器病危険因子の性差に関する研究（吉政康直）

循環器内科専門医のストレスと健康に関するアンケート調査（天野恵子、柳堀朗子）

平成18年度

薬物動態の性差に応じた薬物療法の最適化

に関する研究（上野光一）
●ラット脂肪組織におけるPPARγ発現の性差について
高齢者の性差医療（太田壽城）
臨床検査値の性差開始年齢に関する研究（名取道也）
循環器病危険因子の性差に関する研究（吉政康直）
平成19年度
薬物動態の性差に応じた薬物療法の最適化（上野光一）
●転写制御におけるエストロゲンβ受容体CAリピート多型の機能解析
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（太田壽城、鈴木奈緒子）
循環器病危険因子の性差に関する研究（吉政康直）

C. 研究結果

女性外来の確立：女性外来の現場における研究活動と性差を加味した女性健康支援活動

① 女性外来実態調査(平成17年度)：

2006年1月（平成17年度）現在で調査した際に把握しえた全国の女性外来設立数は356（医科大学付属病院が43、国公立病院が119、社会保険・労災病院関連施設が23、私立病院が171）であった。平成13年からの5年間で患者側のニーズを受け急速に増加し、全国47都道府県に設立されていた。しかし、現場の実態は天野が理想としている「性差医療に基づく女性外来」とは、大きくかけ離れており、ことに県ならびに市町村の議会の決定により、県立、市町村立病院に設置された女性外来では、担当する女性医師より多くの問題提示がなされていた。①トップダウンで女性外来を担当するように言われたが、何をしていいのか分からない②振り分け外来だけで終わっていて、自分の介入がどのような効果をもたらしたのがまったく見えない③周囲のスタッフの協力がまったく得られないという声が主たるものであった。

② 女性専用外来における全血セロトニン値の重要性(平成17年度)：

本研究は、女性外来患者においてセロトニンの全血法による測定を行い、脊髄液でのセロトニン測定に代わる方法として、全血法を用いることが女性に特有な疾患の診断において有用か否かを検討したもので、以下のように結果を報告した。

a.全血法によるセロトニン値と疾患との間に関連性があることが示唆された。代表疾患としては大うつ病性障害、気分変調性障害、線維筋痛症、セロトニン減少によると思われる病態が確認された。

b.他に病因の説明がつかない不定愁訴患者、子どもへの虐待を制止することのできない母親、著明な身体症状を伴う身体表現性障害患者においてセロトニンが極端に低値であったことからSSRI,SNRIによる治療を行ったところ、良好な結果を得た。このような症状の起因としてセロトニンの低下が考えられる。このような症例群を「セロトニン減少症候群」と呼ぶことを提案したい。

c.更年期症状の一つとして、抑うつ症状を呈する症例があるが、このような症例では大うつ病性障害、気分変調性障害と異なり、セロトニン値の低下を見ない。

d.他院にてSSRI,SNRIを投与され、セロトニン症候群をきたした症例では、セロトニン値が正常高値であることが確認された。

③女性の健康とアジアの伝統医療(平成17年度)：

更年期（メノポーズ）は単純に患者の生物医学的症状だけでは計れず、そこに様々な歴史的、文化的、社会的、個人体験的な要素が寄与するため、西洋医学のみによる治療には限界がある。このような更年期障害の治療には、

患者を個別化して全人的に扱う伝統医療が効果をあげている。

④微小血管狭心症の臨床像(平成18年度)：

千葉県立東金病院女性外来を受診した微小血管狭心症患者93名(受診時年齢60±9.1歳、初発年齢53±7.4歳、閉経年齢50±4.2歳)に対し、アンケートによる調査を行い、微小血管狭心症の臨床像を検討した。微小血管狭心症は、更年期前後に発症し、症状は一般の狭心症に類似する点もあるが、検査所見は陰性を示すことが多く、そのため多くの患者が、心臓神経症など、心血管疾患に異常はないものとされ、多くの医療機関を受診していることが判明した。治療はCa拮抗薬、なかでもジルチアゼム、ベラパミルなどが有効で、有効率は89.7%であった。それに対しニトログリセリンは時には有効との症例を加えても、有効率は32.5%で、はっきりと無効と回答したものが55.0%あった。

⑤ 千葉県「女性外来医療評価事業に関わる調査」(平成18年度)：

千葉県からの補助を受けている10医療施設の女性外来患者・病院長・意思・看護職員の4者に対してアンケート調査を行った。その結果、患者の78%は女性外来を受診したことで体の不調や悩みなどの問題が解決し、88%は女性外来に満足し、98%が再受診したいと考えていた。患者のニーズとしては、受診前と受診後に共通して、話をよく聞き、精神面も含めて総合的に診てもらい、女性特有の様々な症状の専門家に診てもらいたいと答えていた。患者の74%は千葉県が政策的に女性外来を支援していることを知っており、99%はそのような政策的な支援は必要であると考えていた。

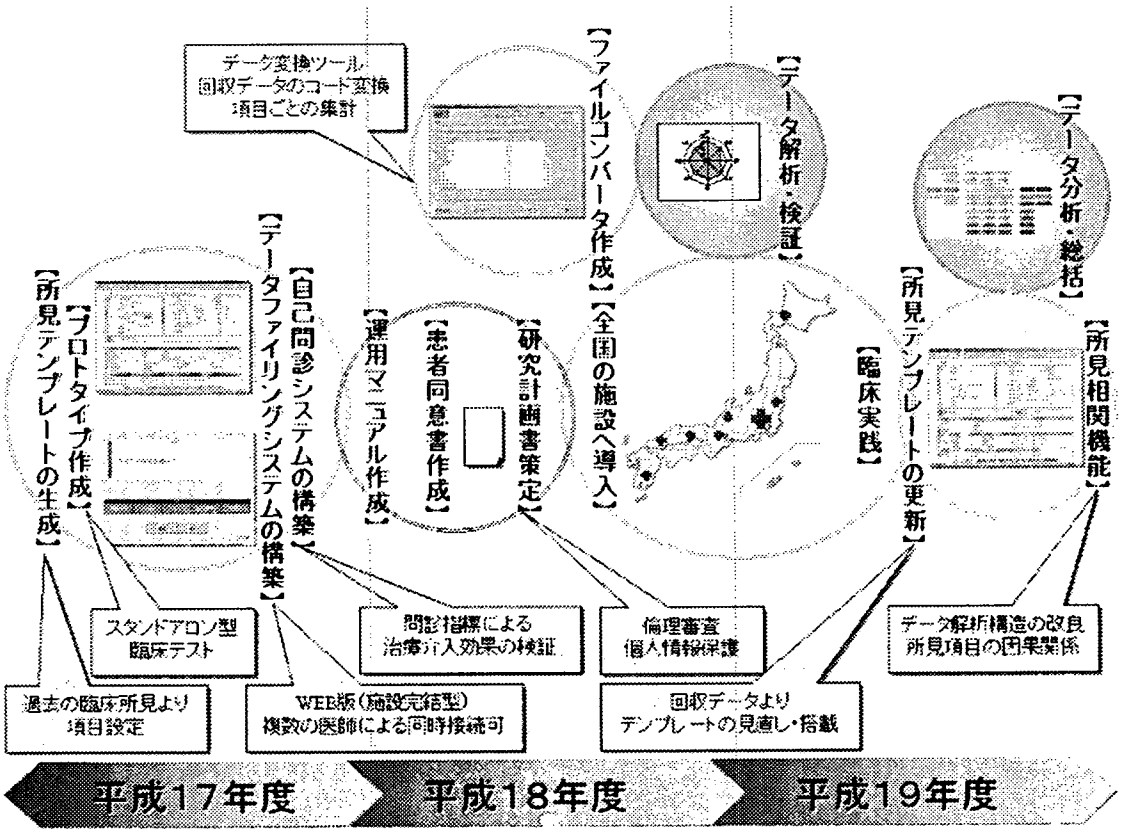
⑥女性総合外来における診療効果の評価について(平成19年度)

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。患者のニードにはセカンド・オピニオンが約7割にあり、婦人科的主訴、精神科的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

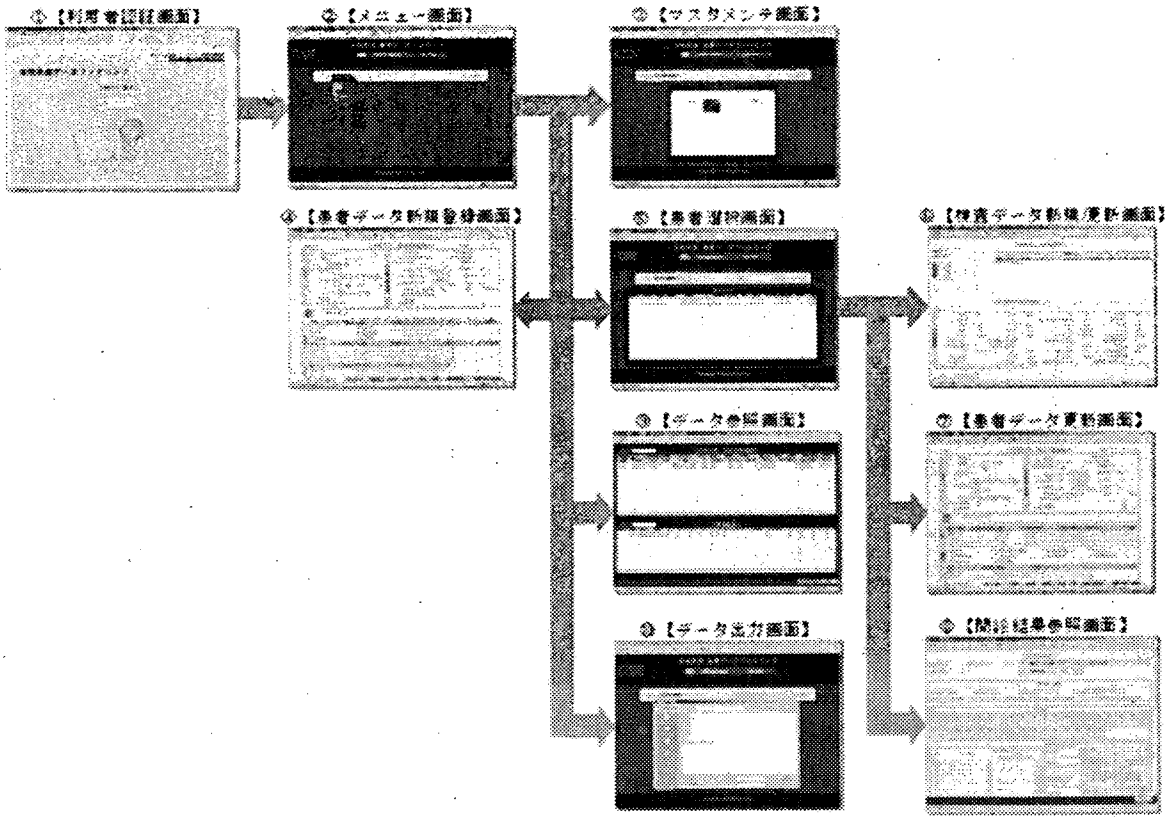
⑦性差を加味した女性健康支援のためのIT環境の構築（平成17~19年度）：

1)平成17年度研究成果

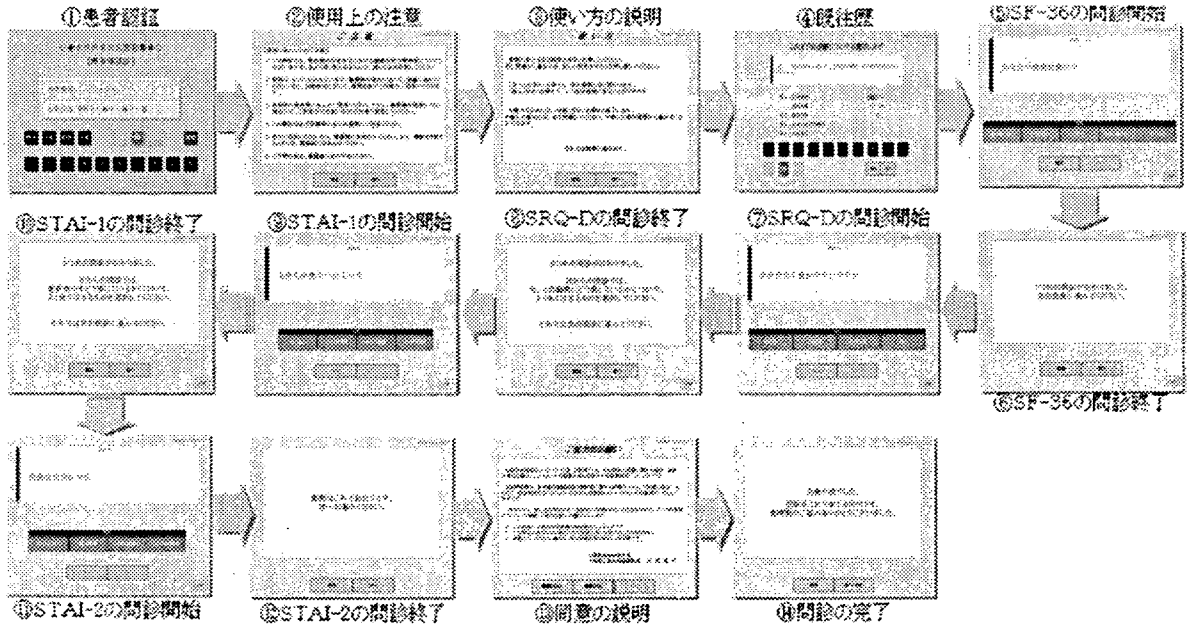
2001年に全国の3箇所で女性専用外来(性差医療)が立ち上がった。その中の一つである千葉県立東金病院における開設以来約3年間の臨床データを整理して、主訴、診断、有効治療、改善症状、背景などの所見テンプレートを生成した。そして、所見テンプレートを搭載したデータベースシステム(スタンドアロン型プロットタイプ)を作成し、臨床テストを試みた。次に、院内の女性外来診療の複数医師が利用できるようなWEB型のデータファイリングシステム(図2のような画面構成)を構築し、所見テンプレートのコード化や患者データのセキュリティを講じ、院内の女性外来診療の医師による臨床実践を試行した。また、治療介入効果を客観的な指標(SF-36、SRQ-D、STAI)で評価できる自己問診システム(図3の問診画面の手順にて患者自身が質問に回答し易いようにタッチパネル操作を取り入れた)を構築し、診療中の医師が問診指標の解析結果が判読できるような仕組みを講じた。



【図１　研究概要の経緯】



【図２　データファイリングシステムの画面遷移】



【図3　問診システムの画面遷移】

2)平成 18 年度研究成果

前年度に構築したデータファイリングシステムを全国展開して活用できる準備に取りかかり、運用マニュアル、患者同意書、そして当該研究事業における研究計画書を策定した。運用マニュアルは、所見テンプレートを用いるために、主訴、診断、有効治療、改善症状等々の臨床上の定義、選定思考の解説、操作の説明、患者プライバシーの配慮、データ集積などに関する運用上の規定である。患者同意者は、当該研究の同意説明、個人情報保護に関する説明であり、患者の同意説明文である。研究計画書については、参画する施設の倫理審査で必要な書類であり、研究の目的、組織、計画の要約、予定、研究対象者の保護(倫理的配慮)などを策定して書類を提示した。こうして、当該研究事業に 22 施設が参画し、データファイリングシステムを順次導入していき、全国での臨床実践を開始した。実証実験期間としては、短期ではあったが、約 800 人の患者データが集まり、女性外来受診患者の特性、主訴、診断病名、有効治療の解析と治療介入効果の分析を行った。また、大学付属病院では、各診療科が分担して同一患者を診察するため、同一患者の複数所見が登録できないなど、活用形態が拡大してくるとデータファイリングシステムの問題点もいくつか上がってきた。

3)平成 19 年度研究成果

最終年度では、回収したデータに基づき所見テンプレートでは選定できない「その他」欄の内容を見直し、必要な内容についてはコード化して、テンプレートに反映した。機能面としては、①同一患者でも診療科が異なると所見も違ってくるので、複数所見登録ができるように、医師が属する診療科に紐付けして、同一患者でも診療科を切り換えることで、患者情報を引継、別所見として登録できるように改良を加えた(大学付属病院対応)。②症状、病名、有効治療などが1患者に対して、それぞれ最大 3 件登録ができるが、それぞれの症状、病名、有効治療の因果関係が複雑で成立できなく解析が困難であるため、主病名を選定し、主病名に対して、症状、有効治療、背景他、最大 3 件登録できるように所見相関機能を追加した。③登録したデータを自施設でも解析したい要望があり、データファイリン

グシステムからエクスポートしたコードデータが変換できるファイルコンバータを作成した。以上の機能修正に関して、参画施設へデータファイリングシステムの更新を実施し、更なる臨床実験を積み重ね、最終的には約 1780 人の患者データが揃ったが、回収状況は思わしくなく、主病名の選定数も低いが、前年度できなかった解析方針による性差に基づくエビデンスを分析することができた。

⑧千葉県における女性の健康支援の取組み一女性の健康疫学調査(平成 19 年度)：

千葉県は「女性の健康に関する疫学調査」を平成 15 年度から実施しており、千葉県衛生研究所では「おたっしゃ調査（鴨川市におけるコホート研究)」「県民健康基礎調査」「基本健康診査データ収集システム確立事業」の 3 つのテーマについて取り組んできた。おたっしゃ調査の昭和 62 年と平成 15 年の健診結果を突合し、昭和 62 年に肥満度が普通であった者の 16 年後をみると、体型では中年男性は太った者が多く、女性では男性に比べて全体には痩せた者が多く見られ、男女差は顕著であった。一方、血圧では男性に比べて女性の方が「異常認めず」から「正常高値」「要指導」への移行した割合が高くみられた。血圧値の上昇要因には、加齢、肥満等の要因が考えられる。肥満や加齢に伴う血圧上昇が男女とも同程度であれば、女性の方が「異常認めず」を維持できなかった割合が低かったことは説明できない。したがって、本対象における血圧上昇の背景は男女により異なることが推察された。

また、平成 15 年度の健診結果と生活習慣との関連を検討した結果から、男性では飲酒習慣のある者では収縮期血圧が高いことが明らかであったが、女性では飲酒習慣のある者が少なく、そのような分析は行えなかった。このことから、集団としてみた場合の女性の血圧上昇への影響要因として、飲酒の関与は非常に小さいと考えられた。

県民健康基礎調査の結果からは、主に疾病の保有や健診受診、QOL について検討した。従来より、疾患の保有には男女差があることは言われているが、本調査結果でもそのことが確認できた。興味深い結果としては、高血圧・糖尿病などの生活習慣病は、中年期では男性優位であっても高齢（70 歳以上）になると女性の保有率が高い疾患であることが明らかになった。男性より女性の方が長命であるため、高齢になれば多くの疾患を保有する女性の割合が高くなることや、回答者の性比が同じではないので回答に偏りがあることは否定できないが、高齢女性の健康問題として、生活習慣病の複数保有があることが推察された。

健診受診率では、出産・育児期である 20~50 歳代の女性の受診率は男性より有意に低く、この年代の健康管理が不十分であることが考えられた。閉経前の女性は疾患保有や検査値の異常が少なく、男性に比べると健康を損なっている者は少ないかもしれないが、閉経期から現れる身体の変化に備える意味でも、閉経前から自分の健康状態を把握することは重要と考えられる。　また、22 市町村の健診結果の経年変化をみると、女性は更年期を境に検査値が大きく変化し、男性より急カーブを描いて経年的に値が悪化してしまい、70 歳代では男性とほぼ変わらないまたは、男性を上回る値になることが示されていた。したがって、更年期以降の女性では健康管理は特に重要性を増すことは言うまでもなく、女性が健診を受けやすい環境づくりも必要と考えられた。

健康状態や QOL に関しては、SF8 の結果でみると、男性に比べて女性の QOL が有意に低かった。女性に不定愁訴が多いことなど

も影響していると考えられるが、社会的背景も含め、健康関連 QOL の男女差の要因を検討していくことが必要と考えられる。別の QOL の尺度として取り上げた「わけもなく疲れた感じがする」は、30 歳代、40 歳代では男性が女性よりも該当者の割合が高かった。この設問はうつ状態の測定指標にも含まれており、中高年男性にうつ病や自殺者が多いという社会的状況と一致する結果と考えられた。したがって、全体としては女性の QOL を高めるための方策が必要であるが、年代別にみると 30 歳代、40 歳代の男性の精神的側面へのケアが重要であることを示唆していた。

⑨千葉県における女性の健康支援の取り組み（平成 17~19 年度）：

平成 13 年 9 月に自治体病院としては全国初の女性専用外来を県立東金病院に開設し、その後、公立や民間の医療機関に対する補助制度を創設し、県立以外の公的・民間の医療機関での女性専用外来の設置促進をも図った。その結果、平成 15 年 10 月には、県立 3 か所、公立･民間 7 か所、併せて 10 か所の医療機関で女性専用外来を開設するに至った。平成 18 年度の県内 10 か所の女性専用外来の受診者は、延べ 7,382 件(平成 13 年 9 月以降の累積受診者数約 31,733 人)である。また、受診者の主訴は、更年期障害(29.9%)が最も多く、精神科疾患(27.0%)、婦人科疾患(13.7%)の順となっている。平成 14 年度から県立の全保健所 15 か所で「女性のための健康相談窓口」を開設し、毎月、定例的に医師による健康相談を継続してきた。平成 19 年度は、県内１６か所の保健所で開設しており、講演と健康相談との合同開催や、保健所の AIDS 相談との同日実施、学園祭のイベントに併せた開催、地域に出向いた出前相談、医師とコ・メディカルが協働した相談等、地域住民のニーズに添った取り組みへと広がりを見せ、住民が利用しやすい形態へと変化してきている。14 か所の県立保健所における平成 19 年 4 月～12 月末日での相談者総数は１，０５４人、そのうち、面接による相談者は４１９人(３９．８%)、電話による相談者は６３５人(６０．２%)であり、1 か月平均の相談者数は約１１７人である。相談者の主訴は、月経不順、子宮筋腫、不妊等産婦人科領域の訴え(３４．２%)が最も多く、次いで不安、不眠、うつ状態等精神的訴え(２５．８%)、のぼせ、ほてり、頭痛等更年期症状(１１．９%)の順になっている。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。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。

性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築：性差医療・医学研究

① 薬物動態の性差に応じた薬物療法の最適化に関する研究(平成 17 年度):

a.千葉県立東金病院女性総合診療科の処方実態に関する研究

東金病院女性専用外来で処方された薬剤データを院内オーダリングシステムから抽出した．抽出データを年齢，薬価基準収載医薬品コード分類ごとに解析を行った．抽出期間は、女性専門外来開設時の2001年9月から2005年3月31日までの3年6ヶ月であった。その結果、当該機関の処方箋枚数は8,730枚であり，1ヶ月平均約300枚，処方箋1枚あたりの平均薬剤処方数は3.14剤であった．また，総薬剤処方数は27,447件であり，年々増加傾向であった。年齢別の薬剤処方数は，45～54

歳が9,562件(35%)と最も多く，次いで55～64歳の6,743件(25%)，35～44歳の3,333件(12%)であった。処方された薬剤を薬価基準収載医薬品コードを用いて薬効分類したところ，漢方製剤，中枢神経系用剤，消化器官用剤，循環器官用剤，ホルモン剤の順番で，処方が多い結果となった。

b.更年期障害に対する処方薬剤とエストロゲンβ受容体CAリピート多型との相関に関する研究：CAリピート多型のSS genotypeの者は，他のgenotypeの者に比べて更年期障害が現れやすく，多種類の薬物療法が行われる可能性が示唆された.SS genotypeの者は，3大婦人科用漢方処方，特に桂枝茯苓丸を選択薬の一つにすることが望ましいと示唆された。

② ラット脂肪組織におけるPPARγ発現の性差について(平成18年度)：

PPARγアゴニストである塩酸ピオグリタゾンの性差発現作用機序を解明する目的で、ラットを用いて脂肪組織中のPPARγ発現量の性差を蛋白質レベルで検討した。その結果、皮下脂肪組織でPPARγ1、γ2両アイソフォームを確認し、皮下脂肪組織のPPARγ2発現量は雌よりも雄で有意に多く発現していることを見出した（$P<0.05$）。一方、性腺周囲脂肪組織では、PPARγ2発現量は雄に比べて雌で多く発現していた($P<0.05$)。これらの結果から、ラットにおいても脂肪組織中のPPARγ発現量に性差が存在することを蛋白発現レベルで確認した。

③ 転写制御におけるエストロゲンβ受容体CAリピート多型の機能解析(平成19年度)：

ERβ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。

④ 高齢者の自立度低下要因に関する性差研究(平成17年度)：

活動度、自立度を著明に低下させる疾病のリスクは、男女とも脳卒中が高かった。ついで骨折、癌、と同じように続くが、男性高齢者は肺や気管支の病気、心臓病が高く、関節や筋肉の病気が上位にみられる女性高齢者とでは異なった特徴である。

⑤ 高齢者の性差医療（平成18年度）：

世界でもほかに類を見ない高齢者のデータを組織的に蓄えている施設として、内分泌・代謝、骨そしょう症・骨折、高齢者総合機能評価、泌尿器科、物忘れ外来、心の元気外来、補聴器外来、リスクマネイジメントの各分野におけるデータベースから高齢者の性差医療についてまとめた。

ア．甲状腺疾患（バセドウ病）は女性において男性の5~10倍。

イ．高脂血症は女性における平均的な閉経年齢である50歳までは男性が多く、50歳以降は男性と同等かそれ以上の頻度を示す。

ウ．高尿酸血症は女性よりも男性で多いが、女性でも閉経後は痛風発作も決して稀ではなくなる。

エ．骨そしょう症の有病率における性差は歴然としている。女性は大腿骨頚部骨折が著しく男性より高いが、骨折後の死亡率は男性より低い。

オ．下部尿路機能障害は、膀胱出口ー尿道の構造的違いから、男性では尿線途絶、尿勢低下、腹圧排尿といった排尿症状および残尿感をもたらし、女性では尿失禁頻度、量、困窮度の増加をもたらした。

カ．認知症全体の発症率は女性に高く、ことに高齢になるに従って女性の発症率が高くなる。

キ．高齢者うつ病は女性に発症率が高い。男性にはうつ病を受け入れることが困難で受診をためらう頻度が高い。

ク．中高年の聴力に対する影響が認められた糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患の3疾患において、糖尿病については男女ともに、虚血性心疾患については男性のみ、腎疾患は女性のみで、難聴の危険性を有意に高めることが示された。

⑥ 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(平成19年度)：

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ランクは21%,Bランクは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（$p<0.05$）。

⑦不妊を主訴とする女性患者と男性患者の心理特性の性差研究(平成17年度)：

不妊を主訴とする患者の性差を心理面から検討した。不安、抑うつに関する計測をHADSを用いて、またQOLに関する計測をSF36を用いて外来初診時に行った。女性患者は男性患者に比較して抑うつ状態にあり、QOLについても、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、社会生活機能の4項目で女性不妊患者は男性不妊患者より低い数値を示した。不妊を主訴とする女性患者は、何らかの痛みを伴う身体症状の出現に関連して、身体面及び精神面から社会や家庭生活における日常的な仕事が充分にできていないとの認識を持つ頻度が高いことが明らかとなった。今後不妊患者の持つ心理特性が、妊娠した後、出産から育児に向けての行動に影響する可能性があるか、などの課題を解決する必要がある。最終的には不適切養育に関してリスクを有するカップルをスクリーニングして、性差を考慮した適切な介入方法が明らかとなることが期待される。

⑧臨床検査値の性差開始年齢に関する研究(平成18年度)：

本研究において検討を行なった項目は、血液検査で5項目、生化学21項目である。今回の検討では幾つかの項目においては、基準値の設定ができなかった。例えばアミラーゼなどのように症例数が不足した場合、αフェトプロテインのように他の測定値と関連がない独立した検査項目、また当院に多くの患者が予想される好酸球数などでは潜在異常値の除去が困難であった。データを1歳毎に区切り、その年齢に所属する数値の中央値につき、一方の性の数値が小さいほうの性の数値より10%以上大きい場合にその年齢から差ありとした。WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、T-Bil、GOT、GPT、LDH、ALP、γ-GT、ChE、TP、Alb、Glb、A/G、TChol、BUN、Cre、UA、Na、Cl、K、Ca、IP、CPKの26項目のうち性差を認めなかった項目はWBC、Plt、T-Bil、LDH、ChE、TP、Alb、Glb、A/G、TChol、BUN、Na、Cl、K、Ca、IPであった。1歳毎の年齢の数値の中央値につき10%以上の違いを示して差ありとした項目はRBC、Hb、Ht、GOT、GPT、ALP、γ-GT、Cre、UA、CKである。

⑨循環器病危険因子の性差に関する研究（平成17~19年度）：

メタボリックシンドローム（MS）を有する糖尿病患者において、MSの病態や慢性腎臓病と動脈硬化指標との関連性について性差

が存在するかについて横断的研究を行った。ＭＳを有する糖尿病患者の解析において、男性では病態にインスリン抵抗性、炎症、アディポネクチンが関与するのに対して女性では有意な相関を認めず、これらの因子が病態に与えるインパクトには性差がある可能性が示唆された。また腎機能と動脈硬化指標であるＩＭＴの関連も男性でのみ有意であり、腎機能の動脈硬化に与える影響も性差がある可能性が示唆された。

⑩循環器内科専門医のストレスと健康に関するアンケート調査(平成 17 年度)：

勤務医の労働環境や子育て期にある女性医師の就労など医師を取り巻く課題は多い。本研究では、循環器・内科系専門医を一つの職域集団とみなした場合の健康に影響を与える可能性のある環境や、生活習慣、ストレス予防について実態を把握し、その性差の有無を評価することおよび、女性医師において専門の違いにより環境や生活習慣などに違いがあるかを検討した。その結果、男女とも勤務医と開業医の間では働き方、ストレスなどに大きな違いがあること、男女間では、女性に比べて男性の方が精神的健康状態が悪いこと、自覚症状または女性に多い、家事や仕事のために一人の時間が少ないと感じている者が女性に多いことなどの特徴がみられた。これらのことから、循環器・内科系医師の健康にかかわる要因は勤務や性により異なり、医師が心身ともに健康で充実した日常生活を送るためには、これらを考慮した取り組みが必要であることが示唆された。

D. 考察

厚生労働省は 2004 年 8 月に「医療提供体制の改革のビジョン」において、「[女性専門外来]を設置し、更に、女性の健康問題に係わる調査研究などを推進し、女性の患者の視点を尊重しながら地域における必要な医療が充実される体制の確保に取り組む」と記載し、その後、2005 年 12 月には、内閣府の「男女共同参画基本計画」において、「生涯を通じた女性の健康支援」が今後の施策の基本的方向と具体的な取り組みのひとつとして掲げられ、「性差に応じた的確な医療である性差医療を推進する」と明記された。2007 年 4 月には、「新健康フロンテイア戦略(内閣府)」において、「女性の健康力」が柱の一つに位置づけられ、女性が生涯を通じて健康で明るく、充実した日々を自立して過ごすために、女性のさまざまな健康問題について社会全体で総合的に支援していくことが確認され、同年 12 月には、女性の健康に関する普及啓発を推進し、女性の健康づくりを国民運動として展開するために、厚生労働省健康局長の下、「女性の健康づくり推進懇談会」が立ち上げられ、女性の健康課題について総合的に検討する事業が始まった。そのような社会的背景の中で、本研究は、研究・臨床の双方から医療・医学・薬学における性差を明らかにし、そこから得られた結果を臨床現場や行政施策へと反映することを目的として続けられてきた。

しかし、国民における女性外来の認知度はまだまだであり、女性外来が設置されている県、市町村の広報も十分になされておらず、女性外来担当医師に対しての教育並びに支援も極めて不十分である。ひたすら女性外来担当医師個人の努力に委ねられているのが現状である。そのような現況を改善するためには、「性差に基づく女性医療」の重要性と未来への展望を女性外来担当医師に示し、女性外来の掲げる Evidence-based Medicine と Narrative-based Medicine の実践が、これからの「少子・高齢化社会」を支える女性たちのために最も必要な医療サービスであることを認識してもらうことが必要であった。現

在の医学教育の中に、性差の視点が取り込まれていない現状では、①現場の女性外来担当医師に Common Disease における性差を理解するための教育機会を提供する、女性の特有な疾患でありながら、医学教育で取り上げられていない疾病（線維筋痛症、慢性疲労症候群、微小血管狭心症など）の認知を進める③女性医療における治療戦略としての産婦人科学、精神医科学、東洋医学の履修、漢方教育の機会を提供することが求められた。平成14年8月に天野により立ち上げられた「性差医療医学研究会」ならびに「性差医療情報ネットワーク」は、その目的を施行するための活動拠点である。前者は教育と研究のなかに Gender の視点を取り込むことを目的として毎年学術集会を開催しており、2008 年 2 月に、鹿児島大学医学部大学院　鄭　忠和教授を理事長として、「日本性差医学・医療学会」に生まれ変わった。後者は平成 18 年 11 月に特定非営利活動法人としての認可を東京都より取得し、東京支部、千葉支部を中心として女性外来担当医師の学習目的のためのセミナーを展開している。

女性総合診療科担当医師による女性外来の現場からの研究報告「女性専用外来における全血セロトニン値の重要性」は、全血セロトニン値測定の有用性を精神科、整形外科、女性医療に携わっている医師へ発信することとなり、各々の領域での臨床応用と研究が始まっている。従来、セロトニンについては「5HT は末梢に其の大半が存在し、血液、あるいは尿中の5HT 量を測定することにより末梢5HT の動態および病態を知ることができるが、脳血液関門を通過できないので脳機能は末梢5HT の影響をほとんど受けない。それゆえ、中枢5HT の変動を知るためには、血中および尿中5HT の測定だけでなく、脳脊髄中の5HT およびその代謝物5HIAA の測定が必要である」との記載があり、脊髄液での測定をせずには正確な効果判定を行いがたいと考えられていた。しかし、研究を続ける中で、2002 年に東北大学の wakayama らにより脳における Blood Brain Barrier にセロトニントランスポーターが存在することが報告され、東邦大学の有田らがセロトニンを産生しうる臓器としての消化管ならびに肝臓と腎臓を摘除した動物の研究から、脳で産生されたセロトニンが血液中に放出されることを確認していることを知った。整形外科分野では線維筋痛症の患者による追試が行われ、多くの患者でセロトニンの低下が確認され、セロトニンの低下を示す患者では治療に抵抗性が高いとの報告もされている。天野らは、平成 20 年度より「子どもへの虐待とセロトニンの関連性」に関する研究を予定している。今後セロトニンについては更なる検討が必要であるが、女性外来で遭遇する疾患における症状の発現にセロトニンの低下が究めて密接に関与している可能性がある。

従来から更年期前後の女性には、冠動脈造影にて冠動脈に狭窄が認められないにもかかわらず、①安静時に発症することが多い、②ニトロが無効のことが多い、③胸痛の持続時間が5分以上に及ぶことがあるなどを特徴とした狭心症様の胸痛が多いことが知られていた。このような胸痛の原因が冠動脈の微小血管レベルでの攣縮にあることが最近では知られてきているが、いまだ実際の医療現場では、循環器内科医ですらこの病態に関する認知度が十分とは言えず、多くの女性がドクターショッピングをしたり、無駄な冠動脈造影を受けたりしている。「微小血管狭心症の臨床像」は、千葉県立東金病院へ救いを求めてやってきた患者たちの治療プロトコールと治療結果を提示したものである。最近では

冠動脈の形態をCTで観察する64列CTの登場で、このような患者での無駄な冠動脈造影を回避することが出来るようになり、また、患者に対しても視覚的に冠動脈に異常を認めないことを説明可能となったことから、急速に循環器内科医の中で微小血管狭心症への関心が高まっている。本症では逆流性食道炎、食道スパスムス、更年期うつなどとの鑑別も重要である。

女性外来を受診する患者の実態調査と女性外来診療の有効性については、「性差を加味した女性健康支援のためのIT環境の構築」（平成18，19年度）、千葉県「女性外来医療評価事業に関わる調査」（平成18年度）、「女性総合外来における診療効果の評価について」（平成19年度）、「千葉県における女性の健康支援の取り組み」（平成17，18，19年度）で取り上げられている。女性外来では、年々精神症状を主訴とする患者の受診が増加しており、「自律神経失調症」ないしは「心身症」として従来は心療内科または精神科に回されていたと考えられる患者も多い。メンタルヘルスに関する敷居を明らかに低くしている。女性外来では、メンタルヘルスを抱える患者を早期に診る機会が多いと考えられ、心身医療に関する知識と経験が必要である。2007年、千葉県では女性外来担当医、家庭医・内科医・産業医と精神科医のネットワーク（General physician-Psychiatrics network）をたちあげた。

一方で、線維筋痛症、慢性疲労症候群など検査データから推測される重症度に比し、現実の身体症状の重症度が極めて高い疾患については漢方薬が有効なことが多く、千葉県では女性外来での治療困難例を千葉大学医学部和漢診療科に託することにより、大きな成果を挙げている。その事実を踏まえ、現在我々は全国の女性医療に関心のある医師を対象に定期的に漢方薬に関するセミナーを展開している。一般に、初診にしっかりと時間をかけ、ひたすら患者の不調をいかなる手段で解決できるかを模索する女性外来の診療スタイルは、現在の医療保険制度の下では採算をそれだけで取ることは困難である。健診センターを併設するなど、利益を確保しうる部署と患者サービスに徹する部署との共同作業が必要である。しかし、天野はより多くの女性医療に関心のある医師が週に半日を女性外来として女性の相談に乗ることにより、医療費の大きな無駄が省かれると考えている。女性外来は、未だ、少数の女性外来担当医師の熱意と情熱に成功・不成功が委ねられている現状であるが、今後も性差を考慮した女性医療が当たり前となる日を目指して活動は継続されなくてはならない。

「性差に基づく医療」の実践の場としての女性外来では、いまだ多くの疾患においてEBMを施行するには、エビデンスに欠けている。「性差を加味した女性健康支援のためのIT環境の構築」は、女性外来現場からのエビデンスの構築をめざしてシステムの開発と研究者の募集、システムのネットワーク化、解析センターの立ち上げ、データの収集と解析を展開してきた。、初年度は、女性の臨床データを集積するためのデータファイリングシステムの構築と治療介入効果を解析するための指標を用いた自己問診システムを構築した。次年度は、全国の女性外来開業施設の医師に研究の参加を依頼するための準備として、研究計画書の策定および運用マニュアルなどを作成し、研究の参画に同意した施設へデータファイリングシステムを順次導入して行き、全国での臨床実践を開始した。この時点ではデータ件数も791人と千人に満たなかった。そして、最終年度で所見テンプレートの構成を見直し、更なる臨床実験を積み重ねて、性差に基づくエビデンス

を構築するための基盤整備を進めた。女性の健康支援に関するエビデンスを確立するためにデータをファイリングするシステムが必要不可欠であることは、いくつかの成果により実証された反面、システムの活用・運用上に問題定義もあり、今後も研究を進めるためには次の改善策の検討が必要となる。

①テンプレートの充実性と利便性

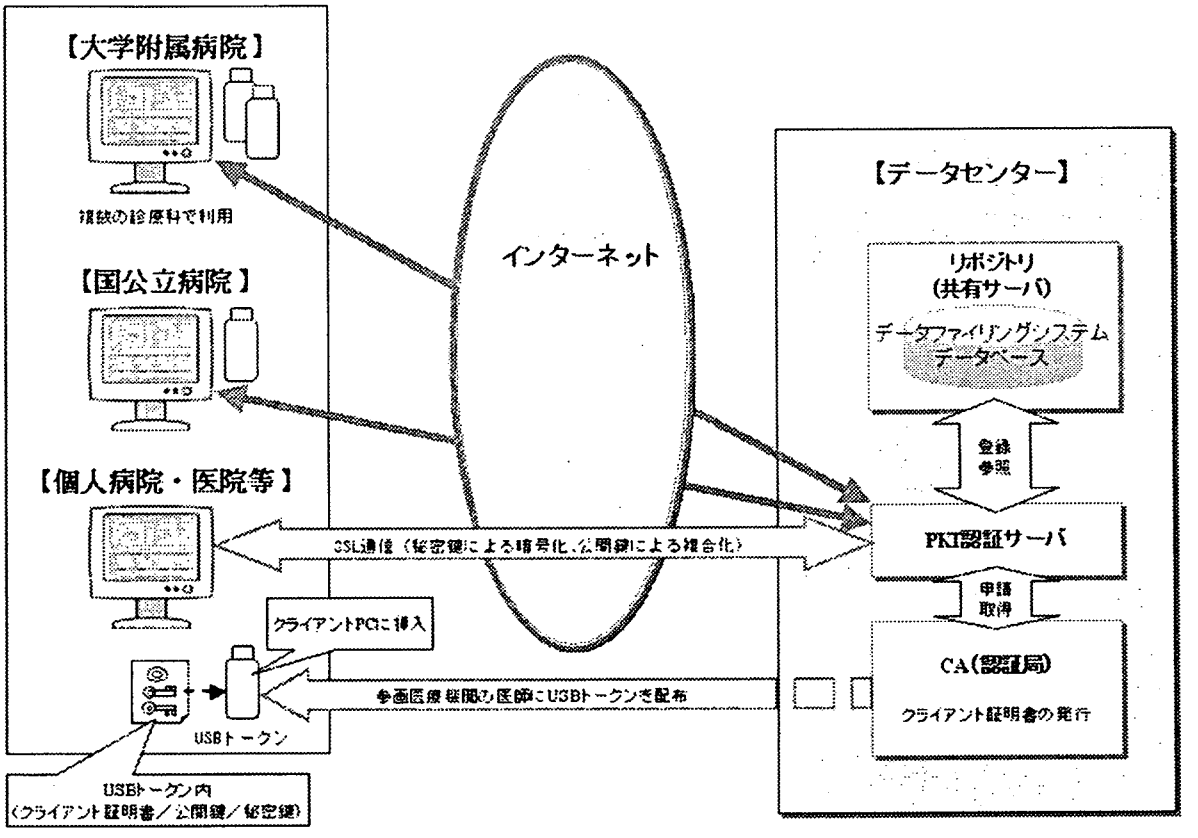
現行の所見テンプレートは、各専門の診療科においては、必要な病名や症状など詳細ではなく、分類上で大別しており、要求される項目がないとの意見が多かった。これは、専門分野ではない診療科でも一様に選定できるようにしており、テンプレートの構造を簡便化し、複雑な操作を回避した結果、生じた問題である。この対策として、専門の診療科ごとの詳細なテンプレートと非専門の診療科に対するテンプレートに大別し、医師がシステムにログオンする時、医師が属する診療科を認識し、要求するテンプレートが利用できるような仕組みを講じることで、利便性も確保できる。

②治療薬剤・検査値のデータ取込

診療情報としては投薬と検査値のデータがあるとエビデンスの精度も上がるが、これらのデータを手入力するのは、大変である。処方内容や検査値のデータを入手することも可能であるとすれば、外部ファイルの取込機能を搭載できる。

③情報の共有化

現行の WEB システムは、施設完結型であり、院内の複数医師が、同時利用することはできても、データを解析するためには、各施設よりデータセンタへ定期的にデータを送らなければならない。また、システムの機能やテンプレートが更新される都度、各施設でソフトのバージョンアップが要求される。今回の回収データにおいてもバージョンアップされていない施設や回収期限までに届かない施設が発生することで、研究にも差し支える。そこで、データセンターに共有のサーバを設置し、図 4 のような各施設とインターネット接続により PKI(公開鍵認証基盤)セキュリティを構築すると、参画施設の本人でなければ、データファイリングシステムに接続することができなく、データの共有が確保できる。これにより、データ回収やバージョンアップも不要となる。



【図4　PKI 認証 WEB システムによる情報の共有化】

分担研究者(上野光一、太田壽城、名取道也、吉政康直)による基礎的・臨床的性差研究は多くの成果をもたらし、今後性差医学研究がさらに進められていくことを示唆している。名取らの臨床検査値の性差開始年齢に関する研究と、天野らの基本健康診査データ収集システム確立事業における 40 歳以上を対象としたデータと付き合わせたとき、今後 20~40 歳までのデータでの性差の検討を企業健診データなどから行うことが必須と考える。

現在では、研究成果はいまだ断片的であるが、生涯にわたる女性の医療の中で、女性ホルモンと環境がもたらす女性特有の健康障害・疾病に関する理解が教育の中で、医療政策の中で、更に進むことを望むものである。しかし、医学の学会におけるトピックスとして性差医療が取り上げられることが通常となり、質の高い研究が登場してきている現状を見ると、この分野の飛躍はすぐ目の前にあると感じる。今後も性差医学・医療の発展をめざし、多くの研究者とともに研究を続け、医療の現場において性差を考慮した個別医療、統合医療が当たり前に行われる日の来る日までたゆまぬ努力を続ける所存である。

E.研究発表

1.論文発表

K Kadowaki et al. Sex differences in PPAR γ expressions in rat adipose tissues. Biological & Pharamceutical Bulletin 30(4),2007

天野恵子. 循環器専門医を対象とした調査から医師の就労状況改善を考える。循環器専門医　15(2)、2007

2.学会発表

大本由樹ほか：女性の胸痛と微小血管狭心症。第4回性差医療・医学研究会、2007

天野恵子ほか：女性専用外来における全血セロトニン測定の有用性。第78回日本内分泌学会、2005

槙野久士ほか：メタボリックシンドローム型糖尿病と動脈硬化指標の関連の解析。第26回日本肥満学会、2005

南雲彩子ほか：2 型糖尿病患者におけるレプチン、アデイポネクチンとインスリン抵抗性および脂質代謝との関連。第26回日本肥満学会、2005

G.知的財産権の出願登録状況

なし

平成17年度厚生労働科学研究費補助金

（子ども家庭総合研究事業）

報　告　書

厚生労働省科学研究補助金(子ども家庭総合研究事業)研究報告書

性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築と女性外来の確立

目次

Ⅰ. 総括研究報告書
主任研究者　千葉県衛生研究所　天野 恵子

Ⅱ. 分担研究報告
01. 女性専用外来における全血セロトニン値の重要性
(天野 恵子)
02. 循環器内科専門医のストレスと健康に関するアンケート調査
(天野 恵子、柳堀 朗子)
03. 女性外来利用者を中心とした市民による性差医療の啓発・普及を目指した女性外来・性差医療を育てる会（いちごの会）の設立
(天野 恵子、柳堀 朗子)
04. 薬物動態の性差に応じた薬物療法の最適化に関する研究
●千葉県立東金病院女性総合診療科の処方実態に関する調査研究
●更年期障害に対する処方薬剤とエストロゲンβ受容体 CA リピート多型との相関に関する研究
(上野 光一)
05. 高齢者の自立度低下要因に関する性差研究
(太田 壽城、渡辺 訓子、武田 良次、高田 和子、西川 美名子)
06. 不妊を主訴とする女性患者と男性患者の心理特性の性差研究
(名取 道也)
07. 循環器病危険因子の性差に関する研究
(吉政 康直)
08. 性差を加味した女性健康支援のためのＩＴ環境の構築
(天野 恵子、竹尾 愛理)
09. 千葉県における女性の健康支援の取り組み
(山木 まさ)
10. 女性外来実態調査
(天野 恵子)
11. 女性の健康とアジアの伝統医療
(長尾 紅子)