

系製剤 (BZP) やセロトニン選択的取り込み阻害剤 (SSRI) の処方が多いことから、女性外来では不安、不眠、うつ病などの精神症状に用いられる薬剤の処方が多いことが示された。したがって、精神神経症状に用いる漢方製剤も多いことなどからも、精神科疾患の患者も多いことが示唆された。

消化器官用剤、循環器官用剤は、高齢になるほど処方される割合が増加していた。消化器官用剤はプロトンポンプインヒビターや H₂ ブロッカーなどの消化性潰瘍用剤や制酸剤が多く処方されたが、これは年齢が増加するほど、胃が荒れやすくなると共に服用する薬剤が増加していることに起因していると思われる⁶⁾。また、循環器官用剤の中で処方が多かった薬剤は、硝酸剤や Ca 拮抗薬などの血管拡張剤、スタチン系薬剤などの高脂血症用剤であったが、これは更年期以降の女性ホルモンの低下により引き起こされる高血圧や高脂血症に処方されているためと思われる^{7,8)}。

ホルモン剤では、卵胞ホルモン剤、黄体ホルモン剤が多く、処方は更年期に集中しているため、ホルモン補充療法 (Hormone Replacement Therapy: HRT) で処方されていることが示された。HRT は更年期障害に効果的な治療法であると注目されていたが、2002年の WHI プログラムにより、HRT は虚血性心疾患に対する一次予防効果が認められず、末梢血管の血栓症が有意に増加し、乳がんのリスクも高まることが明らかとなり、臨床試験も中止された^{9,10)}。今後 HRT に関するさらなるエビデンスが構築されることで、更年期治療における処方実態にも影響があるものと思われる。

今までの医療は、臓器別での疾患に重点

を置くもので、更年期障害に代表される女性の心身の不調、女性特有のライフサイクルに配慮した医療とは程遠いものであった。個の医療の実践を目的とした女性専用外来では、これまで多くの医療機関で対処が難しかった症状が改善されるケースが多いと考えられた。中でも漢方治療は、病気だけではなく患者の体力、体質なども治療に取り込んだ個別の医療であり、女性に適した薬剤の一つであると考えられる。したがって、女性の漢方治療へのニーズはますます増えていくことであろう。しかしながら、薬学のカリキュラムには、生薬の項目は多いが、漢方製剤に関して理論的に学べるものは少ない。薬剤師の女性医療への支援として、薬学教育の中に漢方製剤の適正使用の項目を取り入れることが望まれる。

本研究によって明らかとなった女性専用外来における処方実態は、薬物療法の個別化における理解の第一歩となると考える。

E. 参考文献

- 1 天野恵子, ホルモンと臨床 52: 493-500 (2002).
- 2 太田博明, 漢方と最新治療 14: 105-112 (2005).
- 3 福島峰子, 日本東洋医学雑誌 55: 751-762(2004)
- 4 玉舎輝彦, 漢方と最新治療 12: 61-65 (2003).
- 5 木下優子, 矢久保修嗣, 性差と医療 2 別冊: 1-202 (2005).
- 6 田口進, 鈴木博, 与芝真彰, 伊東文生, 工藤進英, 西元寺克禮, 杉山貢, 高木敦司, 峯徹哉, 宮原透, 三輪剛, ベイサイ

- ド GI フォーラム世話人会, *Geriatric Medicine* 42: 1249-1258(2004).
- 7 壬生倉徹志, 長澤紘一, 産婦人科の実際 51: 55-61(2002).
- 8 林登志雄, *THE CIRCULATION FRONTIER* 7: 82-89(2003).
- 9 Rossouw JE., Anderson GL., Prentice RL., LaCroix AZ., Kooperberg C., Stefanick ML., Jackson RD., Beresford SA., Howard DV., Johnson KC., Kotchen JM., Ockene J., *JAMA* 288: 321-333 (2002).
- 10 Hulley SB., Grady D., *JAMA* 291: 1769-1771 (2004).

2. 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 相関解析

A. 研究目的

更年期障害の治療においては、不足する女性ホルモンを補えばよいという考え方から、欧米諸国ではホルモン補充療法 (hormone replacement therapy; HRT) が第一選択とされてきた¹⁾。しかし、本邦においてはこれまで更年期障害の認知度が必ずしも高くなく、確立された治療法の実施実績は乏しい。現在、本邦では更年期障害の薬物療法として、エストロゲン製剤を主として用いる HRT の他に漢方製剤、中枢神経系用剤などが使用されている。しかしながら、エビデンスが少なく、医師の経験に頼っているのが現状である。加えて、米国において HRT のリスクがベネフィットを上回ることが報告され^{2,3)}、医療現場では HRT の適正使用に向けた更なる研究と HRT の代替薬におけるエビデンスの確立が必要とされている。

昨年の報告において、更年期女性のエストロゲン受容体CAリピート多型解析から、この多型と更年期障害の症状との間に関連を見出した⁴⁾。CAリピート多型と更年期障害の症状との関連性が示されたことは、更年期障害に対する薬物療法がこの多型により異なる可能性が示唆される。そこで、更年期障害の薬物療法のエビデンスを遺伝子多型解析という新たな切り口から確立するために、更年期障害患者に処方された薬剤データを CA リピート多型との相関という観点から解析した。

B. 研究方法

遺伝子情報は個人のプライバシーに深くかかわる重要な情報であるため、その取り扱いには十分配慮し、本研究は千葉大学薬学研究院および千葉県立東金病院の倫理審査委員会の承認を得て行われた。また、処方薬調査についても同倫理審査委員会の疫学研究承認を得た。

対象患者：千葉県立東金病院女性外来を受診し、更年期障害と診断され、それに対する薬物療法が行われた患者のうち、同意が得られた 63 名(平均年齢 52.6±4.1 歳)

処方薬解析：対象患者に処方された薬剤のうち、更年期障害の諸症状に対して 3 ヶ月以上処方された薬剤をオーダリングシステムにより抽出した。抽出したデータは薬効分類コードにより分類した。分類した漢方製剤、中枢神経系用剤、ホルモン剤について、処方率を ER β 遺伝子 CA リピート多型の genotype ごとに解析し、患者の genotype と処方傾向との関連を調査した。なお、抽出された薬剤の処方医は 2 名であった。

CA リピート遺伝子多型解析：ヒト DNA の抽出は QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) を用いて行った。まず、滅菌チューブに Protease を 20 μL 入れ、末梢血 200 μL を加えた。次に Buffer AL を 200 μL 添加し、15 秒間ボルテックスにより混和した。56°C で 10 分間インキュベートし、スピンドウンした後、Ethanol を 200 μL 添加し、再び 15 秒間ボルテックスにより混和した。混合液を注意深く QIAamp spin column に

移し, 8,000rpm で1分間遠心した. 続いてカラムを新しいコレクションチューブに移し, Buffer AW1 を 500 μ L 添加し, 8,000rpm で1分間遠心した. 再びカラムを新しいコレクションチューブに移し, Buffer AW2 を 500 μ L 添加し, 14,000rpm で3分間遠心した. そしてカラムを滅菌チューブに移し, Buffer AE 200 μ L を添加し室温で5分間インキュベートした後, 8,000rpm で1分間遠心し, DNA を得た.

抽出した DNA は Polymerase chain reaction(PCR)を行った. 抽出した DNA 150 ng を滅菌チューブに移し, 2.5pmol の2種の Primer (5'-CAA TTC CCA ATT CTA AGC CT-3' および 5'-ATT CTT CTT TAG GCC AGG CA-3')を各 6 μ L, 10 \times reaction buffer (Transgenomic Inc.) 7.5 μ L, dNTP Mixture (TaKaRa) 200 mM, Optimase Polymerase (Transgenomic Inc.) 2.5 U, 滅菌精製水を加え, 全量 75 μ L とし, Thermal Cycler Dice (TaKaRa) にて, PCR 条件 94 $^{\circ}$ C-30 秒, 60 $^{\circ}$ C-30 秒, 72 $^{\circ}$ C-30 秒を 30 サイクルで増幅した. PCR 反応後は, 精製せずに 4%アガロースゲルにて確認泳動を行った.

PCR 産物の解析は, CEQTM2000XL (Beckman Coulter)を用いたダイレクトシークエンス法(ダイターミネーター法)および WAVE MakeTMr4.1 (Transgenomic)を用いた DNA フラグメント解析法を用いて行った.

ダイレクトシークエンスは, 以下の方法とした. 滅菌チューブに PCR 産物 1 μ L, 10 μ M, PCR に用いた Primer のどちらか一方を 2 μ L, Pre Mix(Beckman Coulter)5.5 μ L, 滅菌精製水を加え, 全量

20 μ L とし, PCR 条件 94 $^{\circ}$ C-30 秒, 60 $^{\circ}$ C-30 秒, 72 $^{\circ}$ C-30 秒を 35 サイクルで増幅した後, Sequencing 反応を行った. 新たに用意した滅菌チューブに Stop solution(Beckman Coulter) 5 μ L を入れ, Sequencing 反応液を全量加え, よく攪拌した. 95% Ethanol 60 μ L を加えよく攪拌して, 直ちに 14,000rpm で 15 分間遠心し, 上清を残さないように注意深く吸い取った. 次に, 70% Ethanol 200 μ L を加え, 14,000rpm で 2 分間遠心し, 上清を残さないように注意深く吸い取った. これを 2 度繰り返した後, 約 15 分間遠心減圧乾燥した. CEQ Cycle Sequencing kit(Beckman Coulter)中の SLS 30 μ L でサンプルを溶解し, サンプルを 96-well サンプルプレートへ移し, 各サンプルに Mineral Oil を 1 滴ずつ添加した. CEQTM2000XL へサンプルプレートをセットして sequence を行った. PCR 産物のサイズ(bp)と CA リピート数の関係はデータベース上で公表されている配列(22 CA リピート= 248 bp)を基準とした.

DNAフラグメント解析は, 次のような方法で行った. DNA Sep[®] column (Transgenomic)を用い, カラム温度50 $^{\circ}$ C, 移動相Buffer A (TEAA:水=1:20), Buffer B (TEAA:ACN:水=1:5:14), 流速0.9 mL/minとし, PCR産物のサイズを保持時間の差により求めた. 解析に用いたPCR産物は精製せずに, injection 量は15 μ Lとした. 解析の際のサイズマーカーとしては, 10倍希釈した20 bp DNA Ladder(TaKaRa)を用い, サンプル解析の前後に15 μ Lを3回ずつinjectionし, 保持時間の平均値をCAリピート数の計算に用いた. また, コントロールはsequenceにより明らかとなったサン

プルを用いた。

統計解析:統計解析は χ^2 検定により行った。有意水準は危険率5%未満とした。

C. 研究結果

抽出した処方件数は、195 件であった。これらの内訳は、漢方製剤が 97 件で 49.7% を占めており、中枢神経系用剤は 52 件 (26.7%)、ホルモン剤は 42 件で 21.5% であった(Fig.1)。漢方製剤は 23 種類であり、

加味逍遙散が最も多く 18 件(18.6%)、続いて半夏厚朴湯 11 件(11.3%)、桂枝茯苓丸 10 件(10.2%)であった。中枢神経系用剤は精神神経用剤が最も多く 28 件(53.8%)であり、そのうち 16 件(57.1%)が選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)であった。また、21 件(40.4%)が催眠鎮静剤・抗不安剤であり、そのうち 17 件(81.0%)がベンゾジアゼピン系製剤であった。ホルモン剤は全て HRT の薬剤であった。

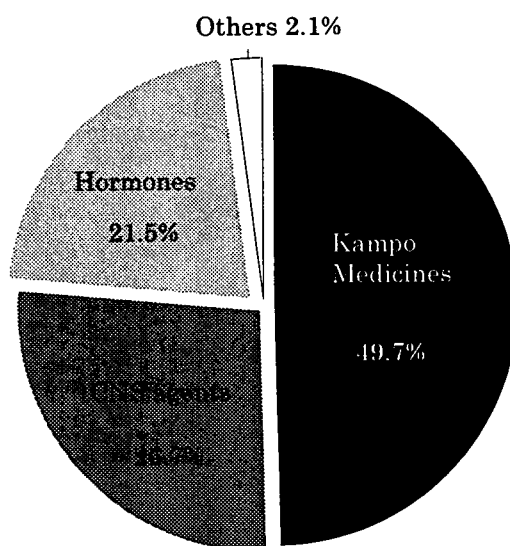


Fig.1. Prescription frequency in women with climacteric disorders.

21 CA をカットオフ値とし、 $CA \leq 21$ を short allele(S), $CA \leq 22$ を long allele(L) と区分したところ、対象者の CA リピート genotype は、SS genotype が 29 名と最も多く、次いで SL genotype が 19 名、LL genotype は 15 名であった。

Fig.2 に漢方製剤、中枢神経系用剤およびホルモン剤の処方率を CA リピート多型の genotype ごとに示した。漢方製剤の処方率は、SS genotype の者が 75.9%、SL

genotype では 89.5%、LL genotype では 86.7%と全ての genotype において高い割合であった。一方、中枢神経系用剤およびホルモン剤では処方率は漢方に比べて高くないものの、SS genotype、SL genotype、LL genotype の順に割合が低くなる傾向がみられた。

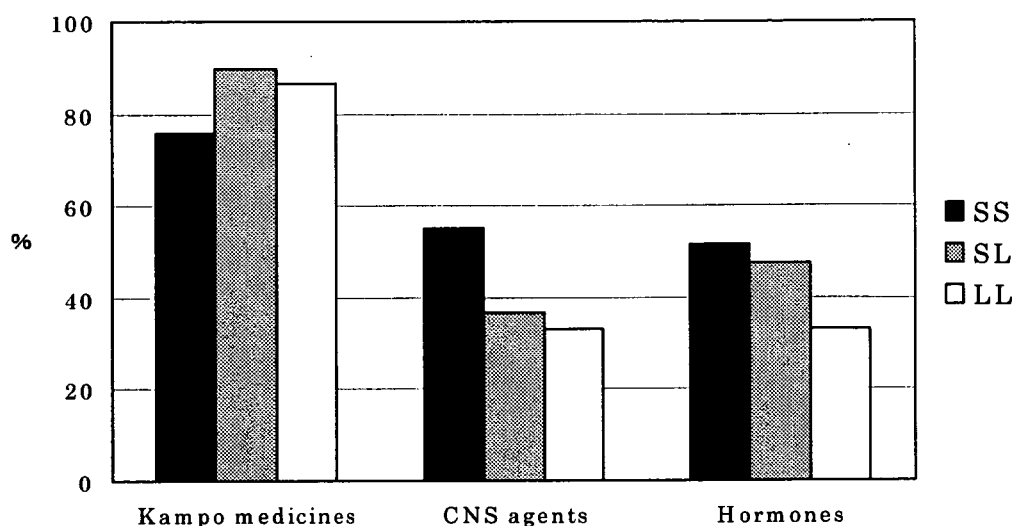


Fig.2. Prescription frequency for Kampo medicines, CNS agents and Hormones according to CA repeat genotype of ER β gene.

また、漢方製剤単独療法と他の薬剤との併用療法の割合の検討では、SS genotype が 2.14, SL genotype が 1.43, LL genotype が 0.86 と SS genotype は LL genotype の 2.5 倍も併用している者が多いという結果が得られた (Table 1) .

Table1. Number of mono and combination therapy of Kampo medicines, and the combination scale according to CA repeat genotype of ER β gene.

CA repeat genotype	Monotherapy of Kampo ^a	Combination therapy of Kampo and Others ^b			Combination scale
		Kampo + HRT	Kampo + CNS	Kampo + HRT+CNS	
SS	7	4	5	6	2.14
SL	7	5	3	2	1.43
LL	7	2	2	2	0.86

Combination scale = b / a, Kampo: Kampo medicines, CNS: CNS agents, HRT: Hormones

漢方製剤が処方されている者のうち、更年期障害治療の使用頻度の高い代表的な3つの漢方製剤（3大漢方処方）である加味逍遙散、桂枝茯苓丸、当帰芍薬散とその他の漢方製剤とに分けて行った解析では、3大漢方処方の処方率がSS genotypeの者は72.7%、SL genotypeでは47.1%、LL genotypeでは38.5%とSS genotype、SL

genotype、LL genotypeの順に割合が低くなり、SS genotypeはLL genotypeに比べて処方率が有意に高いことが示された(Fig.3)。なかでも、桂枝茯苓丸の処方率はSS genotypeの者は31.8%であるのに対して、他のgenotypeの者は10.0%と有意に高かった(Fig.4)。

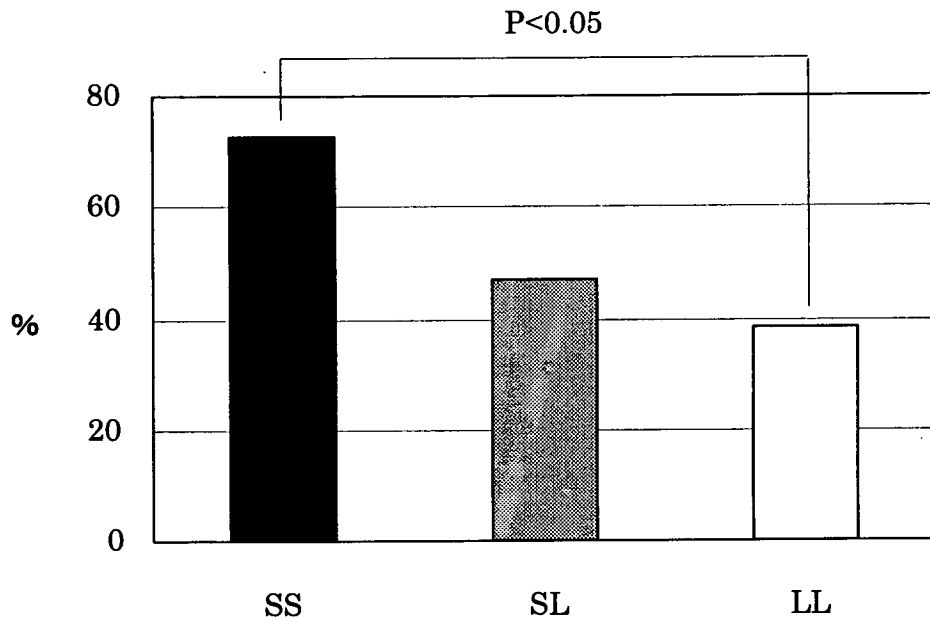


Fig.3. Prescription frequency for three main Kampo medicines^{*)} for climacteric disorders according to CA repeat genotype of ER β gene.

^{*)} Kamishoyosan, Keishibukuryogan, Tokishakuyakusan

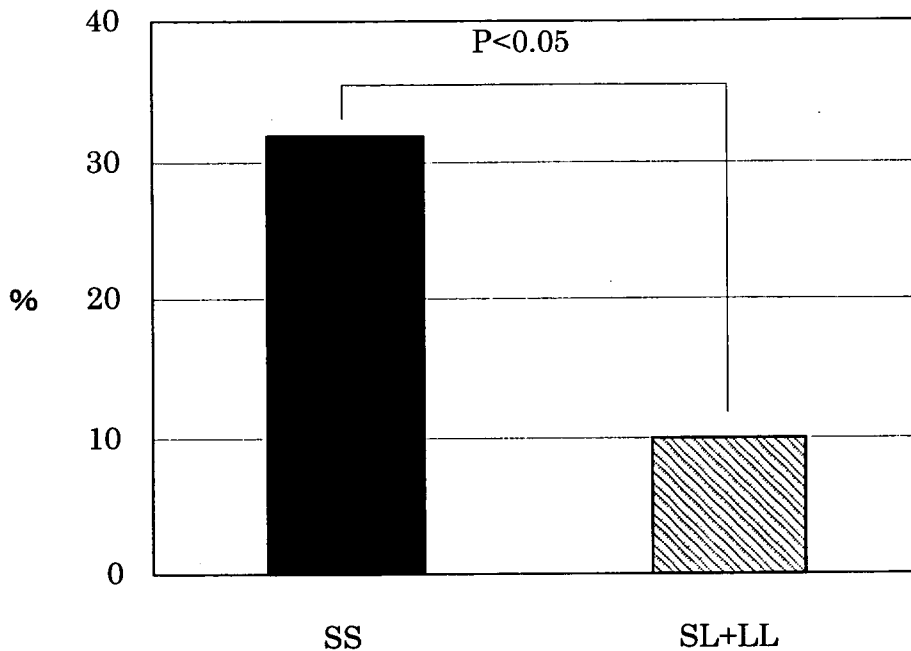


Fig.4. Prescription frequency for Keishibukuryogan for climacteric disorders according to CA repeat genotype of ER β gene.

D. 考察

今回の検討では、3ヶ月以上処方された薬剤を抽出しているため、更年期障害の諸症状に一定の効果を示した薬剤データであると考えられる。

薬剤処方数の解析からは、抽出薬剤の約半数が漢方製剤であることがわかり、わが国でのHRTの普及率はそれほど高くないことが示唆された。また、漢方製剤は、23種類と様々な処方薬が抽出されたが、これは漢方特有の証という考え方と更年期障害の多岐症状などが要因と考えられる。中枢神経系用剤はSSRIやベンゾジアゼピン系薬剤が多くを占めていたが、SSRIがうつ症状に加えてhot flushにも有効であるという報告もあることから、日本人においても

このような薬剤が更年期症状に有効である可能性が示唆された⁵⁾。しかしながら、これらの薬剤は、更年期の諸症状に対する適切な投与量や投与期間などは定められていない。したがって、今後、これらの薬剤に対して、適正使用に向けた更なるエビデンスを構築していくことが必要であると思われる。

CAリピート多型のgenotypeと薬効群別処方率の検討からは、SS genotypeが中枢神経系用剤およびホルモン剤の必要性が高い可能性が示唆された。また、漢方製剤と他の薬剤との併用比率はSS genotypeはLL genotypeに比べ2.5倍も高いことから、SS genotypeは他のgenotype比べ、薬物療法が複雑であることが示唆された。

Westberg らは、CA リピート数が長い群より短い群の方が sex steroid hormone-binding globulin レベルが低下していたと報告している⁶⁾。第1節において、SS genotype の者はSLおよびLL genotype よりも更年期障害の発症リスクが強い傾向が示されている。したがって、CA リピート多型の genotype が治療薬の選択に応用できると考えられた。

漢方製剤全体ではCA リピート genotype と処方率の関係は見出されなかったが、更年期障害治療の3大漢方処方みの解析では、SS genotype, SL genotype, LL genotype の順に処方率が下がっていった。3大漢方処方は瘀血の治療に用いられている代表的な漢方薬である。3大漢方処方についてはHRTと同程度の治療効果があるとの報告がある^{7,8)}。さらに、桂枝茯苓丸の処方率がSS genotype に多かったが、桂枝茯苓丸は hot flash に対する基礎研究において有用性が示されている⁹⁾。また、喜多は更年期障害における漢方製剤の有効性評価から、桂枝茯苓丸は hot flash と不眠、KSS は憂鬱と不眠が最も有効であると報告している¹⁰⁾。したがって、CA リピート genotype と更年期障害治療の3大漢方処方との間には何らかの関係があり、SS genotype の者は、これらの漢方製剤、特に hot flash の症状が強い場合には治療薬の1つとして桂枝茯苓丸を選択することに意義があると示唆された。

前記したように、HRT は2002年7月、WHI (Women's Health Initiative) Randomized Controlled Trial の中間報告で、エストロゲン+プロゲスチン併用群ではプラセボ群に比べて大腸がんは37%減少、

大腿骨頸部骨折は33%減少したものの、乳がんの発症が26%増加、心筋梗塞などの心血管イベントが29%増加し、全体としてリスクがベネフィットを上回ることが明らかになっている²⁾。単独療法においても脳卒中のリスクが高いと報告されている³⁾。HRT の代替薬剤として漢方が使用でき、その指標として症状や医師の経験の他に遺伝子情報であるCA リピート多型を使用することにより、更年期障害の薬物療法の個別化が期待できると考える。

2003年10月の日本における女性の総人口は約6,452万人であり、45歳~59歳までの女性の人口は約1,351万人(20.9%)である¹¹⁾。そのうち約60%が更年期障害を発症すると仮定すると、更年期障害の推定患者数は女性の総人口の12.6%にあたる約810万人となる。つまり、8人に1人は何らかの更年期症状を抱えていることになる。社会生活の変化や医療技術の進歩などにより、医療には生活の質(QOL)の向上も求められている。本研究により、これまでQOLが著しく阻害されていた更年期障害の認知度は低いものであったが、診断、治療に遺伝子解析を組み合わせた新たな切り口を見出したことから、女性のQOLの向上を支援できたと考える。今後、さらに症例数を増やした大規模な検討が行われ、更年期障害に対する治療薬の選択に応用されることを期待する。

E. 参考文献

1. Bachmann GA., J Reprod Med., 50: 155-165 (2005).
2. Rossouw JE., Anderson GL., Prentice RL., LaCroix AZ., Kooperberg C.,

- Stefanick ML., Jackson RD., Beresford SA., Howard DV., Johnson KC., Kotchen JM., Ockene J., JAMA 288: 321-333 (2002).
3. Hulley SB., Grady D., JAMA 291: 1769-1771 (2004). Stearns V., Beebe KL., Iyengar M., Dube E., JAMA 289: 2827-2834 (2003).
 4. Takeo C., Negishi E., Nakajima A., Ueno K., Tatsuno I., Saito Y., Amano K., Hirai A., *Gender Med.* 2: 96-105 (2005).
 5. Stearns V., Beebe KL., Iyengar M., Dube E., JAMA 289: 2827-2834 (2003).
 6. Westberg L, Baghaei F, Rosmond R, Hellstrand M, Landen M, Jansson M, Holm G, Bjorntorp P, Eriksson E., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 2562-2568 (2001).
 7. Mochimaru F., Toyama M., Kanakura Y., *Nippon Sanka-Fujinnka Gakkai Zasshi* 39: 643-645 (1984).
 8. Pan B., Kato Y., Sengoku K., Takuma N., Niizeki N., Ishikawa M., *Gynecol. Obstet. Invest.* 57: 144-148 (2004).
 9. Kita T, *YAKUGAKU ZASSHI* 123, Suppl.3: 44-47 (2003).
 10. Noguchi M., Ikarashi Y., Yuzurihara M., Kase Y., Chen1 JT., Takeda S., Aburada M., Ishige A., *J. Endocrinol.* 176: 359-366 (2003).
 11. 厚生労働省, 平成15年 人口動態統計 (確定数) の概況 HP : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei03/index.html>

高齢者の自立度低下要因に関する性差

分担研究者 太田 壽城（国立長寿医療センター）
研究協力者 渡辺 訓子（静岡県総合健康センター）
武田 良次（静岡県総合健康センター）
高田 和子（(独)健康栄養研究所）
西川 美名子（国立長寿医療センター）

研究要旨：今回は高齢者の生活実態調査を、性別、年齢別に比較検討し、高齢者の生活への満足度、社会への貢献度、自立などに性差がみられることを報告した。ここでは男性の高齢者は生活に満足しており自分が健康で体調がよくて将来に希望をもち、一人で外出できる割合（82.1%）が女性の高齢者の割合（77.3%）より有意に高かった。このことは、女性の平均寿命が長いといっても、平均寿命前から既に一人で外出できる割合が低くなり、決して元気で活動的な生活を送っているわけではないこと、また平均寿命を超えた男性は、なお一人で歩くことができ、元気な人が多いことを示唆していた。今回は、高齢になっても元気で活動的に生活する上で、どのような疾病要因がそれを妨げるのか、そしてその疾病には性差があるのかを検討してみた。

A. 研究目的

高齢者の活動度や自立度と、それを低下させるさまざまな疾病、性との関連性に着目して、前回の対象者を追跡調査し比較検討した。

人、後期高齢者 2415 人）、女性 5755 人（前期高齢者 3362 人、後期高齢者 2393 人）であった。また自立低下のリスクをロジスティック回帰で計算しオッズ比を求めた。

B. 研究方法

対象者は、平成 11 年に静岡県内 74 市町村に在住する高齢者をランダムに抽出し、有効回答をした 14,012 人に平成 14 年（2002 年）に再度、調査を実施した。このうち 12,188 人（87.0%）から回答を得、無効回答を除くと 11,506 人であった。内訳は、男性 5751 人（前期高齢者 3336

C. 研究結果

結果は表のようであった。

1. 一人で外出できる人で今回新規発症した疾病において、女性高齢者に比べ男性高齢者は高血圧がトップで次いで関節や筋肉の病気が多く、肺や気管支の病気、癌、糖尿病では女性より高率であった。一方女性高齢者の特徴は、関節や筋肉の

病気がトップで骨折も男性より高率であった。

2. 活動度、自立度を著明に低下させる疾病のリスクは、オッズ比でわかるように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は異なった特徴である。

D. 考察

自立度が低下する要因の一位が男女とも脳卒中であることは当然であるが、女性高齢者の活動や自立を低下させる要因として、生物学的性差である女性の筋骨格系の虚弱化、閉経後に急速に進む骨粗鬆症が挙げられるのは特徴的である。また男性高齢者に多い肺や気管支の病気は、男性に喫煙者が多いことから伺える。

E. 結論

1. 高齢者が発症する疾病には性差がみられる。
2. 高齢者の活動や自立を低下させる要因にも性差がみられる。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

(学会発表)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 用新案登録

なし

3. その他

なし

高齢者の自立度低下要因の性差（観察期間中の新規発症疾病）

対象者は静岡県内の平成14年12月10日から平成15年1月20日までに現在65-84歳の高齢者14012人で、回収率は87.0%（12188人）であった。

さらに無効回答を除いた11506人の内訳は、
 男性5751人（前期高齢者3336人、後期高齢者2415人）、
 女性5755人（前期高齢者3362人、後期高齢者2393人）であった。

対象者 (新規発症疾病)	男性高齢者 (65-84歳)		女性高齢者 (65-84歳)	
	人数 (%)	リスク (オッズ比)	人数 (%)	リスク (オッズ比)
高血圧	366 (7.3%)	1.194	333 (7.6%)	0.771
関節や筋肉の病気	352 (7.0%)	1.526	445 (10.2%)	2.218
心臓病	219 (4.4%)	2.011	150 (3.4%)	1.396
胃腸病	177 (3.5%)	1.3	129 (3.0%)	1.173
肺や気管支の病気	160 (3.2%)	2.287	54 (1.2%)	1.737
癌	117 (2.3%)	2.892	57 (1.3%)	2.35
糖尿病	114 (2.3%)	1.787	71 (1.6%)	1.665
脳卒中	91 (1.8%)	5.804	49 (1.1%)	4.312
骨折	35 (0.7%)	3.728	70 (1.6%)	2.479

高齢期の自立低下予防要因(S県 12,000人 3年観察研究)

	男		女	
	前期	後期	前期	後期
初年度自立(1人で外出)	91%	78%	87%	59%
3年後自立低下				
脳卒中発症	5.8(オッズ比)		4.3(オッズ比)	
骨折発症	3.7		2.5	
3年後自立低下予防				
仕事・地域活動・世話	0.56~0.67		0.65~0.87	
運動・作業(5回以上/週)	0.49~0.65		0.56~0.57	
初年度虚弱(家庭内, 近隣のみ)	5%	14%	10%	32%
3年後自立低下予防				
仕事・地域活動	0.36~0.62(オッズ比)		0.55~0.66(オッズ比)	
他人の世話	0.28		0.67	
家事	0.42		0.73	
運動・作業(3回以上/週)	0.18~0.29		0.42~0.55	

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

分担研究者 名取 道也（国立成育医療センター 副院長）

研究要旨：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十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。

A. 研究目的

妊娠、出産、育児の過程において両親特に母親は時に大きな心理的負担を背負う。この負担にたいする反応には大きな個人差があり、場合によっては最近大きな社会問題となっている虐待などの行動につながりかねない。

本研究は、妊婦の心理特性を調査して適切な介入を行なうことが不適切な養育の防止に有効であるかを研究し、育児にたいする適性からみたメンタルケアのありかたを目的とするものである。本年度は女性不妊患者の心理特性を男性不妊患者のそれと比較することを目的として研究を行なった。

B. 研究方法

心理特性の調査はこころの状態（不安・

抑うつ度）の計測にHospital Anxiety and Depression Scale(HADS)、QOLをSF36V1.2を使用して計測を行なった。

不妊を主訴とする女性患者の心理特性データは、成育医療研究委託事業；女性医療の基盤整備に関する研究（15指-2）分担研究報告（分担研究者：高松 潔、斉藤英和、村島温子、笠原麻里）から許可を得て使用した。対象は平成15年に当センター女性総合外来を受診した患者で、アンケート回答に同意を得た患者のうち、不妊を主訴とした30例の患者データである。

不妊、勃起不全を主訴とする男性不妊患者のデータは、平成17年に荻窪病院泌尿器科男性不妊外来を受診した患者のうち、同意を得られた46名の患者の回答を解析して作成した。なお調査は初診時に行い対照

とする女性患者の初診時のデータと比較を行った。

不妊を主訴とする男性と女性から得られた数値の比較は、一元配置分散分析を用い $p < 0.05$ を持って有意とした。

C. 研究結果

(1) 男性不妊外来受診者の主訴および背景因子の検討

問診表から有効な回答が得られた症例は46名であった。8名がEDを主訴とし、38名は不妊を主訴とする患者であった。受診者の年齢分布は24歳～48歳、Mean±SDは 36.2 ± 6.1 歳であり、35～40歳の受診者が最も多かった。すでに子どもを持つ患者は4名のうち3名はEDを主訴として来院している。対照とした女性不妊患者の年齢は 34.7 ± 7.63 歳であり差を認めなかった。

回答41名中喫煙者は19名(46%)、飲酒は回答42名中30名(71%)であった。身長、体重の平均値はそれぞれ173cm、71Kgであり、身長の分布には特徴は認められなかったが、体重では33%がBMI25以上の肥満を示す患者であった。

(2) 不安と抑うつスコア

初診時のHADSを解析し、男性不妊外来受診者の不安と抑うつを検討した。不安スコアは 7.1 ± 3.5 、抑うつスコアは 3.4 ± 0.4 、HADS(総スコア)は 11.7 ± 6.4 であった。

これらの数値を、不妊を主訴とする女性患者と比較した。女性不妊患者では不安スコアは 6.3 ± 3.7 、抑うつスコアは 5.8 ± 3.8 、HADSは 12.3 ± 7.3 であった。不安スコア及び総スコアでは差を認めず、抑うつスコアは男性不妊群で有意に低かった(図1)。

一方、不安について精査すべきとされる

11点以上のdefinitive caseは男性群で7例(15.2%)、女性群で3例(10%)であった。一方、抑うつに関してはdefinitive caseは男性群で1例もなく、女性群で4例(13%)に認められた。

(3) QOLスコア

QOLの計測に用いたSF36は、身体機能(PF)、日常役割機能(RP)、体の痛み(BP)、全体的健康感(GH)、活力(VT)、社会生活機能(SF)、日常生活機能(RE)、心の健康(MH)の8項目からなる。各項目における両群の点数分布を図2～9に示す。

これら8項目のうち、男性と女性で有意な差を認めたものは日常役割機能、体の痛み、全体的健康感、社会生活機能の4項目で、全て女性不妊患者に比較して男性患者が高い得点を得ている。

(4) 国民標準値との比較

日本人の性別、年齢階級別の標準値が示されているが、本研究集団の最頻である30歳～39歳の階級におけるQOL尺度8項目の数値との比較を行った。なお女性患者では全体の53.3%、男性患者では60.9%を占める年齢階級である。

図10に8項目の平均値の比較を示す。

D. 考察

(1) HADSの性差

不妊を主訴とする患者において、抑うつ状態においては、女性不妊患者は男性不妊患者に比較して高い抑うつ状態であることが示された。この理由の解析は行なっていないが、不妊症にたいする感情、言い換えれば子どもが欲しいという気持ちは一般的には女性のほうが強い。また子どもができない責任を感じる感情も女性に強いと推測

される。さらには当センター女性外来へ不妊を主訴として来院した患者は、すでに他の医療施設で診療を受けた結果満足を得ていないケースが多く、この面にも男性不妊患者との差を生んだ理由があると想定される。

(2) QOLスコアの性差

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項目で男性不妊患者は女性不妊患者より高い数値を示した。

上記4項目は、体の痛みやこころの状態の影響で、仕事や人との付き合いなどの普段の活動が思い通りにできたかを問うもので、総合的にみて自分が健康であるかの認識も確認している。結果は、不妊という病状を有する女性では男性よりも健康感が小さいとの結果であった。

一方差のなかった項目は身体機能、活力、日常役割機能（精神）、心の健康の4つであった。

これらの結果を総合すると不妊を主訴とする女性では、原因は別として何らかの痛みを伴う身体症状が出現しており、その結果として健康感に乏しく、場合によっては日常生活における仕事や他人との付き合いに影響していることがうかがえる。

男性では日常役割機能（身体）と社会生活機能の正相関が高く（ $r=0.7538$ ）、女性では心の健康値が全体的健康感、活力、日常役割機能（精神）との間で $r=0.8010$ 、 $r=0.9364$ 、 $r=0.7212$ と高い正の相関を認めた。すなわち不妊を主訴とする女性では、総合的健康感はこちらの健康に関連する認識と強く結びついていることを示している。一方男性患者ではこの関係は薄く、身体面からみて日常の役割を果たすことが可能で

あることと社会生活を全うしているとの認識の間に強い関係がある。

(3) 国民標準値との比較

図10にQOL尺度の平均値を国民標準値と比較した結果を示した。男性患者においては、心の健康項目が低値を示した以外は、標準値と差はなかった。一方女性患者においては、特に日常役割機能において身体面でも精神面でも低い値を示した。これは社会や家庭生活において日常的な仕事が充分にできていないとの認識を持っているとの特徴を示している。

(4) これからの展開

我々の知る範囲では男性不妊患者の心理特性を研究した論文はない。この研究の中で、不妊を主訴とする男性患者という集団におけるQOL認識は標準的集団とそれほど大きな違いがないことが明らかとなった。一方不妊を主訴とする女性患者においては、男性患者と異なり、高い抑うつ状態にあり、痛みを伴う身体症状から健康感に乏しく、日常生活における仕事や他人との付き合いに影響しているとの認識を持っている。

女性不妊患者が上記のような心理状態にある可能性を認識して医療を行うことは多くの利点がある。一つには不妊患者の診療には夫婦双方の協力が不可欠であり、不妊の原因が男性、女性またはその両方のいずれであったとしても、女性患者との間の信頼関係を構築する上で重要な情報となる。

次には最近の不妊医療の進歩により、不妊カップルの多くが期待通り妊娠、出産、育児の機会を得ることが可能となっている。不妊患者が妊娠した後、出産から育児に向けての心理が非不妊患者と違いがあるのか、またそれは育児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妊婦をスクリーニングして、適切な介入方法を発見することが期待される。

E. 結論

不妊を主訴とする女性患者は男性患者に比較して抑うつ感が強く、QOL に関する意識についても、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に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。

F. 研究協力者

大橋正和（荻窪病院）

G. 参考文献

- 1)池上直己、他編：臨床のための QOL 評価ハンドブック、医学書院：34-44、2001
- 2)Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, and Kurokawa K: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol 51(11):1037-1044, 1998
- 3)Fukuhara S, Ware J E, Kosinski M, Wada S, Gandek B: Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. J Clin Epidemiol 51(11):1045-1053, 1998
- 4)立森久照、他：日本語版 Client Satisfaction Questionnaire 8 項目の信頼性及び妥当性の検討、精神医学 41(7)：711-717、1999

5)福原 俊一、鈴鴨 よしみ、尾藤 誠司、黒川清.

SF-36 日本語版マニュアル(ver. 1.2)：(財)パブリックヘルスリサーチセンター、東京、2001

6)高松 潔、斉藤英和、村島温子、笠原麻里：成育医療研究委託事業；女性医療の基盤整備に関する研究（15 指-2）分担研究報告

H. 健康危険情報

なし

I. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

J. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

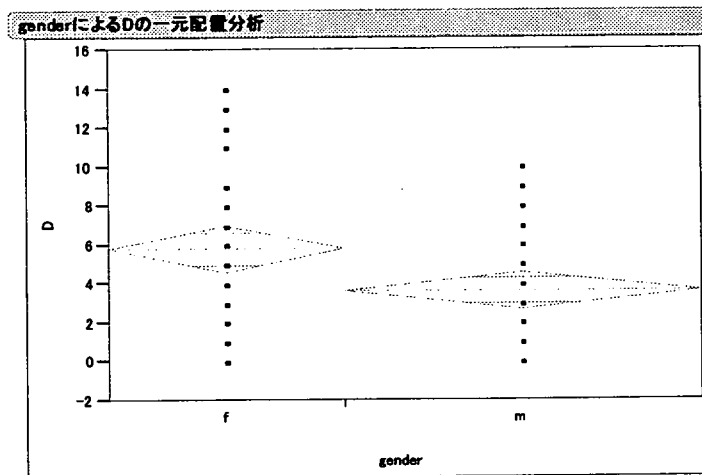
2. 実用新案登録

なし

3. その他

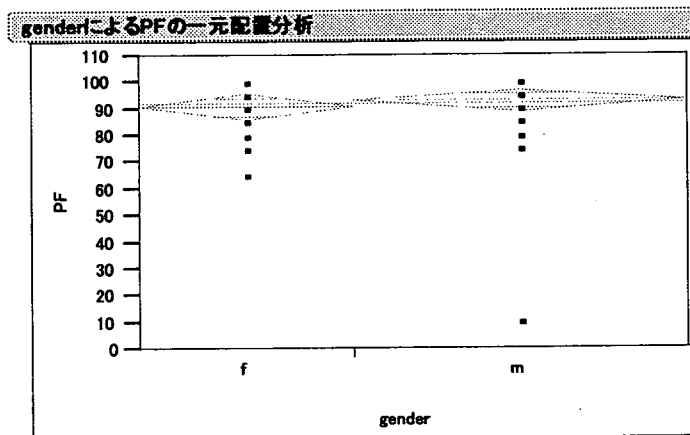
なし

図1 抑うつスコアの性差



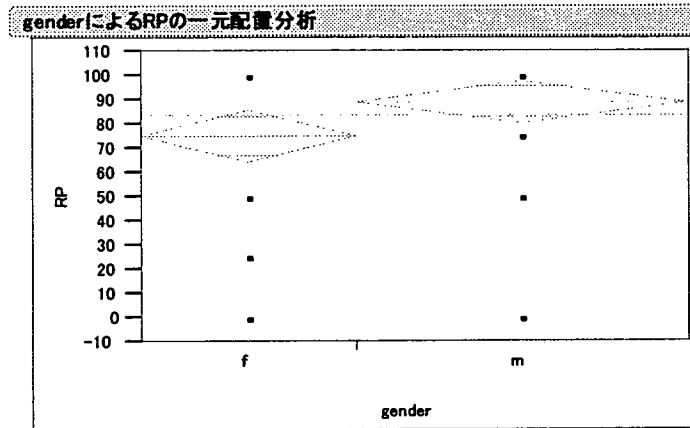
F=7.7674, p=0.0068

図2 身体機能 (PF) の性差



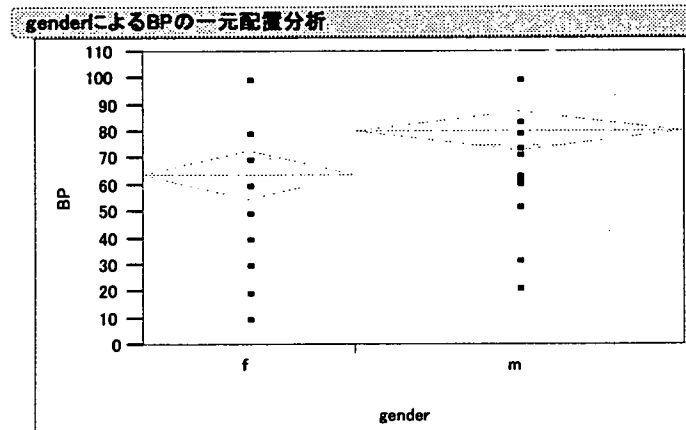
F=0.5501, p=0.4604

図3 日常役割機能 {身体} (RP) の性差



F=4.0005, p=0.0492

図4 体の痛み(BP)の性差



F=7.9340, p=0.0062