

の半数以上が2年以上通院していることから、ニーズや関心の高さが伺える結果となった。

医療従事者については、担当の医師23人と看護職員48人に対し、専任・兼務の別や理由別満足度、課題等を調査した。医師は、回答数14人（60.9%）のうち、産婦人科4人、内科4人、精神科2人、小児科2人、その他2人で、そのうち専任は3人であった。回答者の7割以上が担当することに満足しているが、一方で、兼務であることの負担や精神面でのケアが求められることへの負担が大きいと感じており、現在の課題として、スタッフの増員や従事者の専門性の向上、他診療科との連携が必要であるとの指摘があった。また、看護職員の回答者数は30人（62.5%）であり、医師と同様に、負担の大きさや、現状の課題を捉えていることがわかった。

専用外来を開設する医療機関の院長については、女性専用外来に対する認識や運営上の課題等についてのアンケート調査を実施した結果、13人のから回答があり、女性専用外来の必要性は認識しているものの、女性医師の確保や収益性の向上、スタッフの専門性の向上等、運営上の課題が大きいことを伺わせる結果となった。

今後は、この調査結果を踏まえ、性差を踏まえた健康支援のあり方について、有識者等からなる会議で検討を行い、見直し中の健康ちば21（健康増進計画）にも反映させていく予定である。

3 保健・医療従事者等の研修

これらの事業と平行し、医師や保健師・看護師等が女性のニーズにあった医療や相談を提供できるよう、平成14年度から保健・医療従事者を対象に、性差医療の視点や女性の健康課題をテーマとした研修会を開催してきた。

平成17年度は、更年期や女性のがん、若者の性感染症と人工妊娠中絶、相談におけるコミュニケーション技術を取り上げるなど、実践に即した内容となっており、参加者数は延べ258人であった。なお、研修は、医師会等の医療関係団体や日本産婦人科医会千葉県支部等との共催としており、幅広い医療関係者の参加と事業の効率・効果を高める工夫をしている。

また、近年、働き盛りの自殺等の問題がクローズアップされていることから、平成18年度は、「ライフステージと性差を踏まえた一人ひとりの健康支援」を共通テーマとし、女性の健康課題や健康支援事業の企画運営ノウハウに加え、中高年男性の健康課題も取り上げることとした。

4. 疫学調査

「女性の健康に関する疫学調査」は、平成15年度から実施しており、既に2事業が終了している。現在は、市町村ごとに異なる健診データの標準化を推進する「健診データ収集システムの確立」、安房地域の住民の生活習慣と疾病との関係を解明する「おたっしや調査」、県民の健康状態や健康に関する意識等の変化を隔年ごとに調査する「県民健康基礎調査」の3本について、継続して調査を実施している。

これらの調査は、性差、年齢、地域差等

によって異なる健康課題を明らかにし、その調査結果を施策に反映させることを目的としており、既に終了した調査では、次のことがわかっている。

①「千葉県における子宮頸がんの若年化と HPV 感染の実態調査」では、子宮頸がんの患者

全員が HPV の感染陽性であったことが明確になり、子宮頸がんの予防対策として HPV

の感染予防対策の充実を図る必要がある。

②女性のライフステージ調査からは、26 年間で初潮年齢が 0.7 歳（14.3 歳→13.

6 歳）若年化し、閉経年齢は 2.0 歳（48.3 歳→50.3 歳）延長し、出産回数は

減少しており、こうした変化は、女性の罹患構造にも影響を与えている。

これらの調査結果より、生涯を通じた女性の健康を守る取組には、学校保健と地域保健・

産業保健等の連携の必要性が再確認され、具体的な対策を検討する上で、貴重な資料となっている。

なお、市町村と研究者の協力を得て現在も継続中の「健診データシステムの確立」と「おたっしや調査」、「県民健康基礎調査」については、生活習慣病対策や寝たきり予防の基礎資料として、その調査結果が待たれるところである。

C. 今後の課題

女性専用外来の開始から 5 年が経過し、初期の普及段階から質的充実が求められる時期を迎えた。また、女性専用外来の評価事業により明らかになった、人材の養成・確保という問題は、全国的な医師・看護師等の不足が言われている中で、大きな課題である。

一方、男性の自殺が社会問題となっているほか、民間における男性専用外来の取組など、男性の健康課題もクローズアップされてきており、女性の健康支援からスタートした本県の施策は、男性の健康支援を含む性差を踏まえた保健・医療体制の充実へと新たな展開期を迎えている。

ラット脂肪組織における PPAR γ 発現の性差について

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：分担研究課題：薬物動態の性差に応じた薬物療法の最適化

PPAR γ 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 PPAR γ 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 PPAR γ 1、 γ 2 両アイソフォームを確認し、皮下脂肪組織の PPAR γ 2 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、PPAR γ 2 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 PPAR γ 発現量に性差が存在することを蛋白質発現レベルで確認した。本結果は Biological & Pharmaceutical Bulletin に受理され、30 巻 4 号 (2007) に掲載予定である。

A. はじめに

PPAR (Peroxisome proliferator - activated receptor) γ は主に脂肪細胞に分布する核内受容体であり、脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。PPAR γ には 2 つのアイソフォームが存在 (γ 1, γ 2) し、PPAR γ 2 は白色脂肪組織に特異的に存在する。

これまでの研究からチアゾリジン誘導体で糖尿病治療薬の 1 つである塩酸ピオグリタゾンの薬効、副作用には性差が存在することが示唆されている。副作用である浮腫の発現が女性に多いこと、薬効が男性よりも女性に強く現れることから、ピオグリタゾンの投与の際は男性が 30mg/日であるのに対し、女性では最低用量である 15 mg/日からの投与が推奨され

ている。このような性差が生じる一因として、これまでに薬物動態的な性差が Fujita らにより報告されている。

ピオグリタゾンは PPAR γ の強力なアゴニストである。PPAR γ に焦点をあてた研究は既に行われおり、性ホルモンが培養脂肪細胞中の PPAR γ 発現量に影響を与えることが示唆されている。ピオグリタゾン投与時にみられる浮腫はインスリン抵抗性が改善され、循環血液量が増加したことによるものであると考えられているため、PPAR γ 発現量の性差がピオグリタゾンの薬効のみならず、副作用においてみられる性差にも寄与している可能性が考えられた。これまでに培養脂肪細胞での検討は多く行なわれてきたが、脂肪組織を用いた PPAR γ 発現量の検討は少

ない。そこで我々は雌雄ラット由来の脂肪組織を用い、PPAR γ の性差ならびに部位差を検討することとした。

B. 方法

Wistar 系雌雄ラット、12 週齢（日本エスエルシー株式会社）を用いた。ラットの飼育条件は恒温（22 \pm 2 $^{\circ}$ C）、定時照明（7-19 時）であった。ラットには固形試料（MF-1、Oriental Yeast）および水道水を自由摂取させた。なお、雌性ラットには予備飼育期間（約 2 週間）に膣スミアチェックを行い、性周期が正常に回帰している動物を使用した。エーテル麻酔下にて腹部大動脈を切断し、放血犠殺後、性腺周囲脂肪組織・腹部皮下脂肪を採取した。脂肪組織中 PPAR γ 発現の確認・定量のために Western blotting を使用した。ホモジナイズ用 buffer（25mM HEPES pH 7.9, 400mM KCl, 2mM DTT, 1mM EDTA, 0.2mM PMSF, PROTEASE INHIBITOR COCKTAIL）中で脂肪組織をホモジナイズとソニケーター処理後、4 $^{\circ}$ C で 17,000 \times g 5 分間遠心し、上清をサンプルとした。レーン当たりのタンパク量が等しくなるようにサンプルと loading buffer（125mM Tris-HCl, 4% SDS, 0.2M DTT, 20% sucrose, 0.004% BPB）を 1:1 で混和した。混和したサンプルを 99 $^{\circ}$ C で 5 分間熱処理した。Compact PAGE（ATTO）を使用して 10（w/v）% SDS-PAGE を行い、泳動したタンパク質を Compact BLOT（ATTO）を用いて ClearBLOT・P 膜（ATTO）に転写した。メンブレンの洗浄には TBST（50mM Tris（pH 7.5）, 150mM NaCl, 0.1%

Tween20）を、Blocking には EzBlock（ATTO）を用いた。なお、使用した抗体は抗 PPAR γ 抗体：sc-7196（santa cruz）1/400、goat anti-rabbit IgG HRP：sc-2004（santa cruz）1/1000 であった。また、恒常的に発現することが知られている β -actin をコントロールとして用いた。抗体は monoclonal anti- β -actin：clone AC-74 mouse ascites fluid（sigma）1/5000、Goat anti-mouse IgG HRP：sc-2005（santa cruz）1/3000 を用いた。BM Chemiluminescence Western blotting Kit（Roche）を用い、LAS-1000plus（FUJIFILM）・Scion Image Beta 4.0.3（Scion Corporation）を使用して PPAR γ を検出、定量した。ポジティブコントロールとしては U-937 cell lysate（santa cruz）を用いた。データは平均値 \pm 標準誤差として表記した。統計処理は、STAT Light（Yukums corp., 1997）を用いた。結果の 2 群比較は *t*-検定を行った。結果の多重比較は Tukey-Kramer 法を用いた。

C. 結果及び考察

皮下脂肪組織で PPAR γ 1、 γ 2 両アイソフォームを確認できた。皮下脂肪組織の PPAR γ 2 発現量は雌よりも雄で有意に多く発現していた（ $P < 0.05$ ）。一方、性腺周囲脂肪組織では、PPAR γ 2 発現量は雄に比べて雌で多く発現していた（ $P < 0.05$ ）。なお、雌のサンプルは各性周期から 1 サンプルずつ調製した。我々は雌性ラットでは性周期により PPAR γ 発現量が変動する可能性を考え、

ラットの性周期別（発情前期・発情期・発情後期・発情間期）に検討を行ったところ、皮下脂肪組織では性周期による PPAR γ 2 発現量の変動はなかった（Proestrus:0.3821 \pm 0.0473 , Estrus:0.4818 \pm 0.0537 , Metestrus:0.3546 \pm 0.0164 , Diestrus:0.3720 \pm 0.0351)。一方、性腺周囲脂肪組織では発情間期に PPAR γ 2 発現量が有意に低下していた ($P < 0.05$)。過去の報告では、ヒト脂肪組織中に発現している PPAR γ アイソフォームは PPAR γ 2 mRNA に比べ、 γ 1 mRNA の方が多いとされる報告が多い。しかし、Vidal-Puig らは肥満者では腹部皮下脂肪の PPAR γ 1 mRNA 量は変わらなかったが、PPAR γ 2 mRNA は増加したと報告した。Giusti らは肥満女性で皮下脂肪・大網脂肪共に PPAR γ 2 が γ 1 よりも有意に多い（約 20 倍）と報告した。Rodriguez らは Cafeteria diet を投与したラットにおける PPAR γ 2 発現量の部位差・性差を報告した。以上のような報告から、PPAR γ 2 は肥満や糖尿病といった状態で特に重要な因子であると考えられる。本研究では PPAR γ 2 発現量に性差・部位差が存在することを明らかにした。性腺

周囲脂肪組織では PPAR γ 2 発現量は雄に比べて雌で高かった。これは性腺周囲脂肪組織中の PPAR γ 2 発現量にエストロゲンやアンドロゲンが関与していることを示唆している。これまでに Price らは脂肪細胞に性ホルモンレセプターが存在することを報告した。Dieudonne らはヒト脂肪細胞のエストロゲンレセプター量が 17 β -エストラジオール添加により多くなったことを報告している。さらにラットから調製した性腺周囲脂肪細胞にエストロゲンを添加すると PPAR γ 2 タンパク質量が増加したと報告した。Kajita らや Singh らはアンドロゲンが脂肪細胞中の PPAR γ 量を減少させることを示した。ラットの性周期は 4~5 日と短い周期で繰り返す。本研究から性腺周囲脂肪組織で発情間期に PPAR γ 2 発現量が減少することが示された。発情間期は卵胞の発育によりエストロゲン濃度が上昇する発情前期の直前であり、最もエストロゲンの影響を受けにくい時期であると考えられた。以上より、我々は PPAR γ 発現の性差は脂肪組織中性ホルモン濃度や性ホルモンレセプター量の違い、感受性の違いにより生じたものと考えた。

Biological & Pharmaceutical Bulletin

[Note]

Sex differences in PPAR γ expressions in rat adipose tissues

Kyoko KADOWAKI, Etsuko NEGISHI, Katsumi FUKINO, and Koichi UENO*

accepted : 2006/12/27

received : 2006/10/06 released : 2007/01/05

in press volume 30 number 4

高齢者の性差医療

研究協力者 太田 壽城（国立長寿医療センター）

研究要旨： 近年日本でも医療におけるさまざまな性差が明らかになってきたが、高齢化社会を迎えた我が国において、平均寿命、疾病構造、人生観、療養の受容の仕方、家族の協力体制など性差を考慮しないと、適切な医療を行うことが難しい場合のほうが多いと感じられる。高齢者の高度専門医療病院である当院は、高齢者のための包括的モデル医療や高度先駆的医療を提供し、高齢者の抱える医学的諸問題に取り組み、健康長寿を推進している。このように高齢者のデータを組織的に蓄えている施設としては世界でも他に類を見ない。そこで内分泌・代謝、骨粗鬆症・骨折、高齢者総合機能評価、泌尿器科、「もの忘れ外来」、「心の元気外来」、「補聴器外来」の特殊外来、リスクマネジメントの各専門分野から、それぞれのデータベースに基づく高齢者の性差医療についてまとめてみた。

近年日本でも医療におけるさまざまな性差が明らかになってきたが、高齢化社会を迎えた我が国において、平均寿命、疾病構造、人生観、療養の受容の仕方、家族の協力体制など性差を考慮しないと、適切な医療を行うことが難しい場合のほうが多いと感じられる。高齢者の高度専門医療病院である当院は、高齢者のための包括的モデル医療や高度先駆的医療を提供し、高齢者の抱える医学的諸問題に取り組み、健康長寿を推進している。このように高齢者のデータを組織的に蓄えている施設としては世界でも他に類を見ない。そこで内分泌・代謝、骨粗鬆症・骨折、高齢者総合機能評価、泌尿器科、「もの忘れ外来」、「心の元気外来」、「補聴器外来」の特殊外来、リスクマネジメントの各専門分野から、それぞれのデータベースに基づく高齢者の性差医療についてまとめてみた。

1) 甲状腺疾患

バセドウ病の発症頻度は女性において

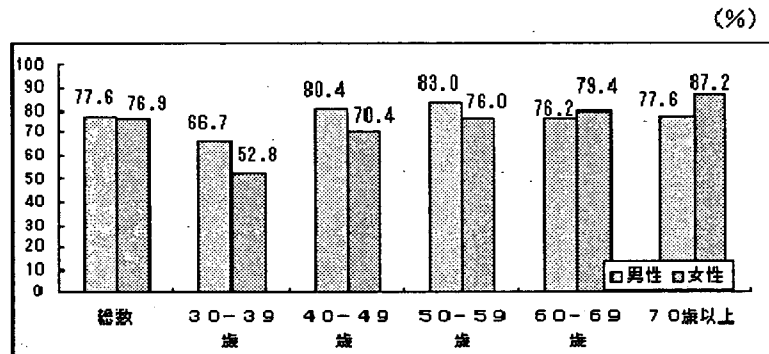
男性の 5-10 倍の頻度である。この男女差の原因は明らかではないが、免疫系の性差にもとづくことが示唆されている。一般的に男性ホルモンが自己免疫反応を抑制する傾向に働くことは女性におけるバセドウ病の多さを説明する。しかしながら、女性ホルモンの血清レベルそのものよりも、女性ホルモンに対する感受性が高いことのほうが本症発症に関連する。このことは、ホルモン補充療法によってバセドウ病が増加しないことや、エストロゲンレベルが低いことで知られている Turner 症候群において自己免疫性甲状腺疾患が多いことが示唆している。妊娠がバセドウ病の大きな危険因子であることは本疾患における性差を拡大させる大きな要因である。出産後にバセドウ病のリスクは数倍上昇する。これは妊娠中における免疫的忍容性の高さを保証する免疫抑制性の物質が分娩後急激に低下することが原因と考えられている。

2) 高脂血症

女性における平均的な閉経年齢である50歳までは男性のほうが多い。それに対して、50歳以降は、男性と同等かむしろそれ以上の頻度をしめす(図1)。このことは閉経による女性ホルモンとくにエストロゲン

の急激な減少が、血清中のコレステロールや中性脂肪を増加させることを示唆する。この危険因子には加齢に関わるものとして、女性で55歳以上、男性で45歳以上という性差を考慮した事項が含まれている。

(図1)

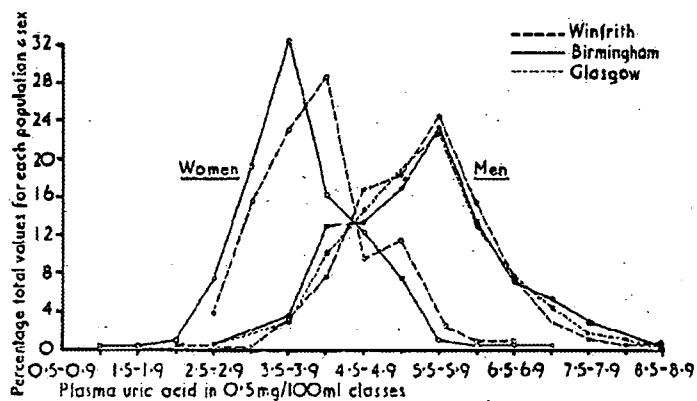


3) 高尿酸血症

血清尿酸値は一般的には女性よりも男

性で高く、(図2) その以上高値である高尿酸血症の発症頻度も男性のほうが高い。

(図2)



しかしながら、これは閉経前女性との比較において言えることであり、閉経後には男女差が小さくなり、痛風発作も閉経後女性では決してまれなものではなくなる。高脂血症と同様に閉経が女性における尿酸代謝に大きな影響をもたらす。尿酸の代謝やその動態には、食事の量や質といった環境要因も重要であることはもちろんであるが、血清濃度の規定因子としては腎臓における尿酸の輸送とそれによるクリアランスが重要な位置をしめ、そこにエストロゲンが作用するために、血清尿酸値の男女差が生ずるものと考えられる。エストロゲンは尿酸の腎クリアランスを上昇させて血清尿酸値を低下させる。このために閉経後の尿酸値上昇がもたらされる。近位尿細管で尿酸の再吸収と有機酸の排泄に携わる物質(トランスポーター)が近年発見され、urate anion exchanger (URAT1)と名づけられている。URAT1の mRNA はエストロゲンによって分解が促進される。その結果 URAT1 蛋白質が減少すると、尿酸の再吸収低下、そして排泄の亢進がもたらされ、血清尿酸値は低下する。この仕組みがエストロゲンによる尿酸クリアランス上昇の主要な機序だと考えられている。その一方で男性ホルモンはこの mRNA を増加させるために血清尿酸値を上昇させる方向に働く。

4) 骨粗鬆症における性差

WHO の診断基準による調査でみると、骨粗鬆症の有病率における性差は歴然としている。(表 1) 広島での藤原らによる調査では、50 歳以上の男女を大腿骨頸部骨密度による診断で比較すると、女性では 13%、男性では 4%と女性の有病率は男性の 3.4 倍にも及んでいた。患者数そのものも性差が明らかで、我が国の 2004 年における年齢・性別人口構成で推計される 50 歳以上の女性と男性の人口と大腿骨頸部骨密度による有病率から見積もられる骨粗鬆症患者数は、50 歳以上女性が 367 万人と、50 歳以上男性の 96 万人と推計される。

このような骨粗鬆症における性差は、エストロゲン欠乏による骨量減少の惹起という女性の側に特有な要因が存在することが大きく影響していると考えられる。すなわち、閉経前後から卵巣機能が低下してエストロゲンの不足が始まるのを契機に急速な骨代謝回転の亢進が、骨吸収が骨形成を上回る負のバランスのアンカップリングという形で起こるために急速な骨量減少を来す。エストロゲンには強い骨吸収抑制作用があるので、閉経による欠乏は骨吸収を著しく高め、それに応じて二次的に骨形成も亢進するものの骨量維持には足りない。

(表 1) 骨粗鬆症の有病率の性差

年齢・性	国	有病率	報告者	報告年
50歳以上女性	日本	12.8%	藤原佐枝子ほか	1997
	英国	22.5%	Kanis JA, et al.	1994
	カナダ	7.9%	Tenenhouse A, et al.	2000
50歳以上男性	日本	3.8%	藤原佐枝子ほか	1997
	英国	5.8%	Kanis JA, et al.	1994
	カナダ	4.8%	Tenenhouse A, et al.	2000

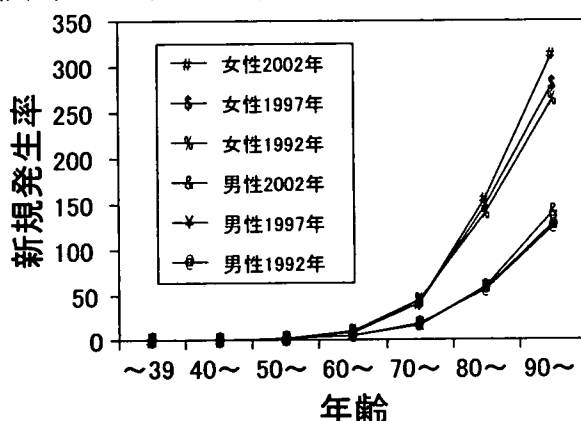
5) 骨粗鬆症性骨折における性差

(ア) 大腿骨頸部骨折

女性は、大腿骨頸部骨折発生が著しく男性より高い(図3)ものの、骨折後の死亡率は男性より低い。(図) 元来、

大腿骨頸部骨折は生命予後に影響する唯一の骨折であり、女性は骨折後1年間に骨折のない同年代者より10-20%多く死亡するが、この死亡率悪化は男性においてはさらに大きい。

(図3) 日本の大腿骨頸部骨折新規発生率にみられる性差



(イ) 脊椎骨折

2,356人の日本人高齢者の平均4年のコホート縦断追跡で、男性では3.5%、女性では9.5%に新規脊椎骨折発生が確認され、男性と女性の年代別新規脊椎骨折発生率(1000人年)は、Fujiwaraによれば、男性では、50-59歳が2.71、60-69歳が7.51、70-79歳が40.15、80歳以上が84.28で、女性では、50-59歳が6.6、60-69歳が13.77、70-79歳が40.15、80歳以上が84.28であった。このように、閉経後より女性の発生率が高くなり、60歳以上で年代とともにその差がさらに大きく開いている。

る。この中では唯一膀胱出口-尿道の構造的違いから、下部尿路症状に差異が生じてくる。すなわち、男性では膀胱出口での前立腺の影響により閉塞が生じやすく、女性では尿道閉鎖圧の低下から腹圧性尿失禁が生じやすい。しかし、その他の因子には概ね性差はないと考えられる。つまり高齢者の下部尿路機能障害を来す5つの要因のうち、あとの4つは男女に差を認めない。蓄尿障害、排尿障害のいずれもが両性におこりうるのである。

6) 下部尿路機能障害

高齢期では、a)多尿、b)夜間多尿、c)膀胱頸部-尿道の問題、d)過活動膀胱、e)膀胱排尿筋の収縮力低下などの要因が複数組み合わさって下部尿路症状がもたらされ

7) 下部尿路症状の頻度

国際前立腺症状スコア(I-PSS)と国際尿失禁会議質問票(ICIQ-SF)を用いて、何らかの慢性疾患で診療所を受診している50歳以上の男女に下部尿路症状の頻度調査を行った。排尿に関する7つの質問と排尿の問題がQOLに与える影響を問う1つの質問(QOLスコア)からなる。(表2)

(表 2) 国際前立腺症状スコア (I-PSS) 軽症 : 0~7, 中等症 : 8~19, 重症 : 20~35

どれくらいの割合で 次のような症状がありましたか	全くない	5回に1回の 割合より少ない	2回に1回の割合 より少ない	2回に1回の 割合くらい	2回に1回の 割合より多い	ほとんどい つも
この1ヶ月の間に、尿をしたあ とにまだ尿が残っている感じが ありましたか	0	1	2	3	4	5
この1ヶ月の間に、尿をしてか ら2時間以内にもう一度しなくて はならないことがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1ヶ月の間に、尿をしてい る間に尿が何度もとぎれること がありましたか	0	1	2	3	4	5
この1ヶ月の間に、尿を我慢す るのが難しいことがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1ヶ月の間に、尿の勢いが 弱いことがありましたか	0	1	2	3	4	5
この1ヶ月の間に、尿をし始め るためにお腹に力を入れること がありましたか	0	1	2	3	4	5
この1ヶ月の間に、夜寝てから 朝起きるまでにふつう何回尿を するために起きましたか	0回	1回	2回	3回	4回	5回

QOL スコア

軽症 : 0, 1, 中等症 : 2~4, 重症 : 5, 6

現在の尿の状況がこのまま変わ らずにつづくとしたら、どう思 いますか	とても 満足	満足	ほぼ満足	なんとも いえない	やや 不満	いやだ	とても いやだ
	0	1	2	3	4	5	6

前立腺肥大症の重症度を診断するために
作成されたものであるが、疾患特異性が高
いわけではなく、女性の排尿障害の診断に

も有用であることが知られている。表 3 に
ICIQ-SF を示す。(表 3)

国際尿失禁会議質問票 (ICIQ-SF)

最近1ヶ月間のあなたの尿もれの状態をお答え下さい。

1) どれくらいの頻度で尿がもれますか (ひとつだけ、✓をつけてください)

- | | |
|---------------------|------------------------------|
| なし | <input type="checkbox"/> = 0 |
| おおよそ1週間に1回、あるいはそれ以下 | <input type="checkbox"/> = 1 |
| 1週間に2-3回 | <input type="checkbox"/> = 2 |
| おおよそ1日に1回 | <input type="checkbox"/> = 3 |
| 1日に数回 | <input type="checkbox"/> = 4 |
| 常に | <input type="checkbox"/> = 5 |

2) あなたはどれくらいの量の尿もれがあると思いますか?

- (あてものを使う使わないにかかわらず、通常はどれくらいの尿もれがありますか)
- | | |
|-----|------------------------------|
| なし | <input type="checkbox"/> = 0 |
| 少量 | <input type="checkbox"/> = 2 |
| 中等量 | <input type="checkbox"/> = 4 |
| 多量 | <input type="checkbox"/> = 6 |

3) 全体として、あなたの毎日の生活は尿もれのためにどれくらいそなわれていますか?

0 (まったくない) から10 (非常に) までの数字を選んで○をつけて下さい。

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
_____					_____					
まったくない					非常に					

4) どんなときに尿がもれますか?

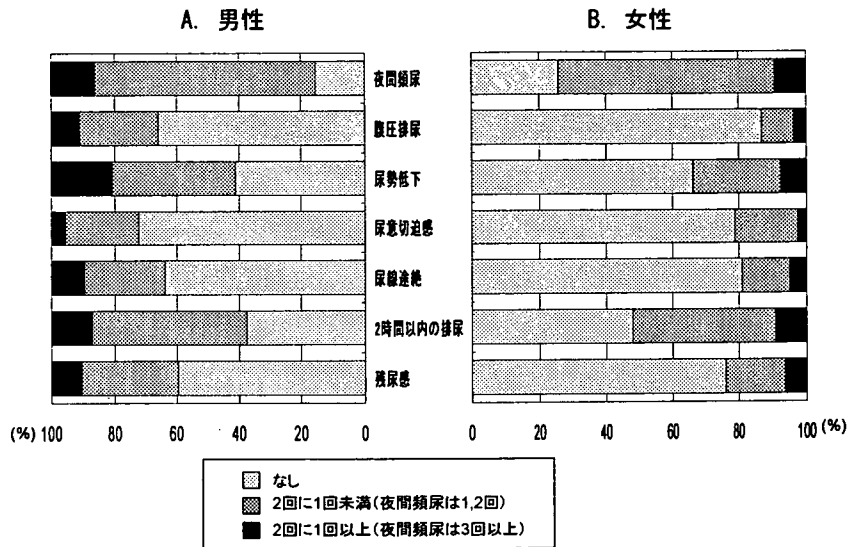
(あなたにあてはまるものすべてをチェックして下さい)

- | | |
|-----------------------|--------------------------|
| なし - 尿もれはない | <input type="checkbox"/> |
| トイレにたどりつく前にもれる | <input type="checkbox"/> |
| せきやくしゃみをした時にもれる | <input type="checkbox"/> |
| 眠っている間にもれる | <input type="checkbox"/> |
| 体を動かしている時や運動している時にもれる | <input type="checkbox"/> |
| 排尿を終えて服を着た時にもれる | <input type="checkbox"/> |
| 理由がわからずにもれる | <input type="checkbox"/> |
| 常にもれている | <input type="checkbox"/> |

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は有意差をもって男性での頻度が高かった。蓄尿症状では2時

間以内の排尿、尿意切迫感の2項目では差はなく、夜間排尿回数は男性で有意に多かった。(図4)

図4. 国際前立腺症状スコアによる下部尿路症状



I-PSS 総合点 0-7 点を軽度、8-19 点を中等度、20 点以上を重度とすると、男性でそれぞれ 73%、23%、4%、女性で 88%、9%、3%であった。I-PSS と QOL スコアとの関連を図 5 に示す。男性、女性とも I-PSS が中等度以

上となると、QOL スコアもほとんどが中等度以上となる。ICIQ-SF による尿失禁頻度、量、困窮度を図 6 に示す。頻度、量、困窮度とも有意差をもって女性の方が多かった。

図5. IPSSとQOLスコアとの関連

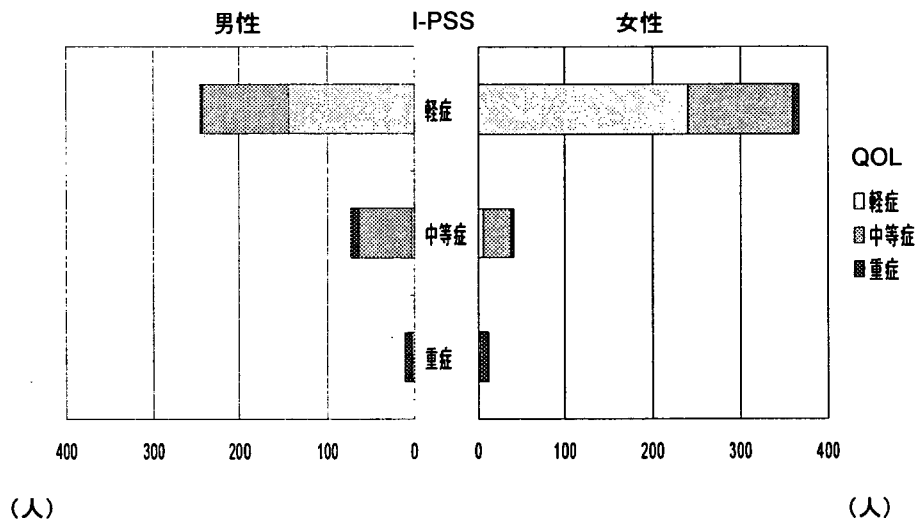
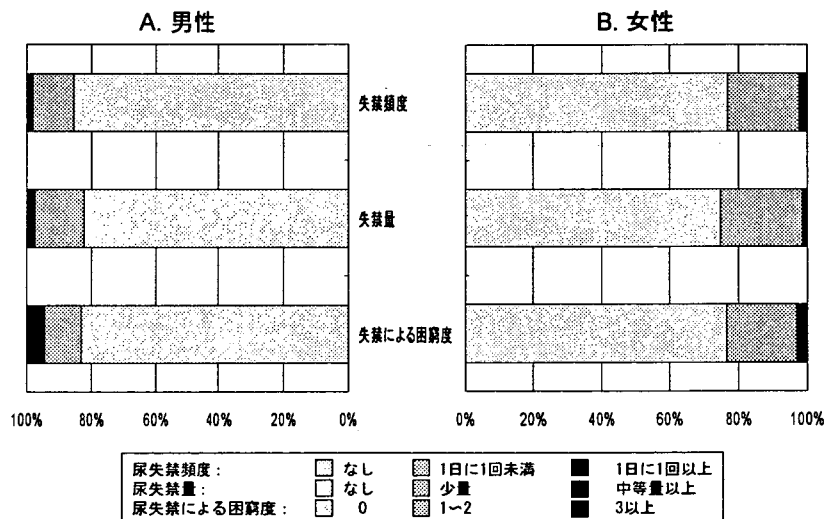


図6. 尿失禁



8) 認知症における性差

認知症全体の発症率 (Incidence) においては多くの報告が女性に高いと報告しており、ことに高齢になるに従って女性の発症率が高くなる。仙台における Minami らの報告では 65 歳以上の地域住民を対象に DSMIII-R 診断基準として検討した認知症の発症率は 65-69 歳で 1000 人あたり、男性 5.0、女性 8.7、70-74 歳で男性 9.3、女性 8.2、75-79 歳で男性 20.7、女性 24.4、80-84 歳で男性 31.3、女性 40.5、85 歳以上で男性 68.9、女性 96.9 であった。治療効果については 2000 年以降無効とする報告が多く、臨床的には性差の関与は否定的である。一方性差による合併症の罹患率には大きな違いがみられ、男性では心疾患、脳血管障害、悪性腫瘍、その他の生命を脅かすような慢性疾患 (慢性閉塞性肺疾患やパーキンソン病など) が多い。女性では甲状腺機能低下症や骨粗鬆症や関節炎が多く合併していた。また男性の入居者では、AD special care unit でケアを受ける率が高く、毎日の抗精神病薬の投与、気分、行動、

認知機能低下に対する特別なプログラムを受けている率が高い傾向にあることが示された。当院においても 2001 年 4 月から「もの忘れ外来」として認知症専門外来を開設した。2005 年 3 月までに 860 人の新患を診療し、現在は 1000 人を超えている。2005 年 3 月までのもの忘れ外来受診患者の初診時診断を表 4 にあげた。約 60% が AD であり、軽度認知機能障害 (MCI) も含めると 70% 近くが AD またはその前段階であった。もの忘れ外来の男女比は 1 : 1.8 であり 64.3% が女性であった。次に主な疾患の性差について検討した。アルツハイマー病 (AD) については女性が、血管性認知症 (VaD) については男性に多いという報告が多い。DLB については男性に多いという報告が多く 1.5 : 1 から 3 : 1 という報告がある。当院での結果も AD とその前段階が多いと考えられる軽度認知機能障害 (MCI) では女性に多く、血管性の認知症やその他の変性性認知症では男性に多いという従来の報告と合致した結果であった。

(表 4) 当院もの忘れ外来における主要疾患の男女比

	総数	男性	女性	男女比
AD	506	164/307	342/553	0.85 : 1
MCI	82	25/307	57/553	0.8 : 1
VaD	57	31/307	26/553	2 : 1
DLB	20	10/307	10/553	1.5 : 1
FTD	23	13/307	10/553	2 : 1

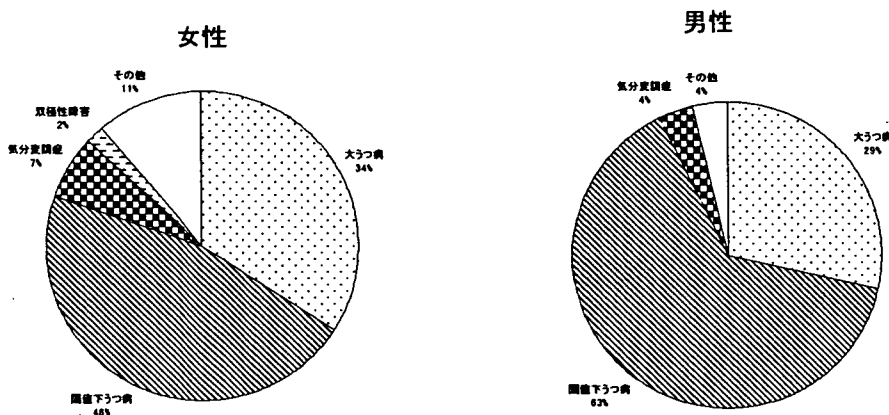
AD : Alzheimer disease
MCI : Mild cognitive impairment
VaD : Vascular dementia
DLB : Lewy body dementia
FTD : Fronto temporal dementia

9) 高齢者うつ病の性差

国立長寿医療センターでは、高齢者うつ病に対する専門的治療を行なうことを目的として、平成16年6月より週1回の特殊外来「心の元気外来」を開設した。平成17年11月までの間に心の元気外来を受診し、うつ病と診断された65歳以上の高齢者症例数は119例であった。その内、女性例が91例と3倍強を占めていた。このことは後述するように疫学的な事実を反映しているとともに、受診行動における男女差も関連していると考えられ、男性の方がうつ病を受

け入れることが困難で受診をためらう頻度が高いことを示唆している。診断基準には合致しないもののGDS（高齢者うつ病の指標）が高値であり、うつ状態として対処した方がよいと思われる、身体愁訴が多く焦燥感が強い例などを閾値下うつ病としてまとめてみた。こうした症例は軽症うつ病、小うつ病などと記載されることもあり、高齢者では高頻度に出現する。心の元気外来においても男女共に最も高頻度であり、有意差はつかなかったが男性で多い傾向が認められた。（図7）

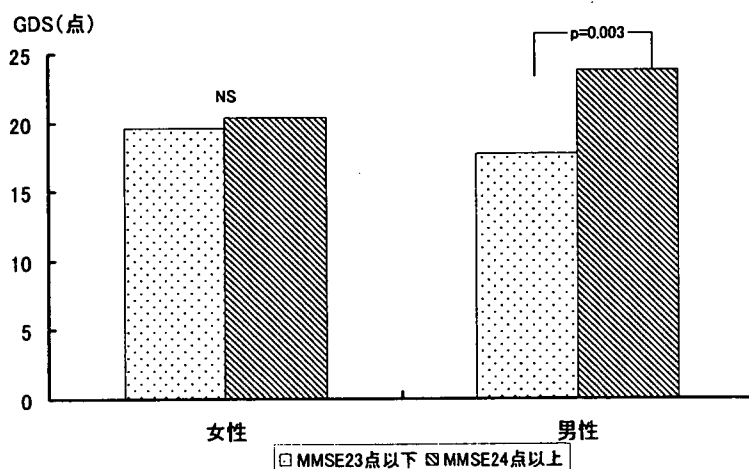
（図7） 高齢者のうつ病



男性では認知障害が抑うつ症状を緩和する傾向があるのに対し、女性では認知障害と抑うつ症状が併存しやすいと解釈できるか

もしれないが、（図8）さらに症例数を増やして検討していく必要がある。

（図8） うつ病の重症度と認知機能



そもそも一般的には女性のほうが男性よりもうつ病に罹患しやすく、有病率 1.7 から 2 倍とされている。高齢者においても同様で、70 歳以上 85 歳までの年齢において初発するうつ病の発生率は男性が 12/1000 人年、女性が 30/1000 人年であり³、女性であることが高齢者うつ病の危険因子と考えられている。高齢者うつ病の危険因子として報告されている事柄にも性差が認められる。岸らの調査では男女共通の危険因子は身体状態不良、疼痛、痴呆の徴候、仕事を持っていないこと。男性に比し女性で関連が認められた因子として別居している子供の訪問回数、親しい友人の有無、老人会などへの加入があり、引越し、配偶者、家族の病気、貧困。とくに別居している子供との交流回数が少ないほどうつに傾きやすいという。Katsumata らは GDS 高値と関連するのは、男性では離婚、家族の死などのストレス関連イベントであり、女性では自身の健康、身体能力低下であると報告している。また、うつ病では不安障害などと併存することが多いが、女性では不安障害、身体表現性障害、食行動異常が多く、男性ではアルコール依存、薬物中毒と関連しやすい。うつ病は自殺と深く関連しており、自殺者の 60% 以上が直前に何らかのうつ症状を呈しているとされる。日本では年間 3 万人以上の自殺者が出ており、特に自殺者が最も多いのが 60 歳以上の高齢者で、平成 15 年の統計では全体の 33.5% をしめている。日本の高齢者の自殺率は諸外国と比較しても高くその中でも女性の比率が高いことが注目される。一方、欧米の研究では軽症うつ病に罹患した高齢男性の場合、正常例に比し 1.8 倍の自殺危険率があるとされる。

こうした、環境因子、心理的因子に加え

て生物学的な性差も報告されている。うつ病では脳内セロトニン作動性神経の活性が落ちることが認められているが、うつ状態の女性ではセロトニン合成が同状態の男性の約半分になっている。またセロトニン合成の前駆物質であるトリプトファンの合成量も落ちている。こうした差異は治療における薬物の反応性にも影響する。一般に選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) およびそれより程度は軽いセロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) においても女性のほうが男性よりも薬物の効果が良い。また女性では三環系抗うつ薬よりも SSRI にたいする反応が良好であり、男性では逆に三環系抗うつ薬のほうに反応性が良いという報告がある。一方で高齢女性では若年女性に比し、SSRI の効果が弱いとされる。男性ではこうした傾向はみられない。うつ病の治療においてはこうした性差を念頭において注意深くおこなっていく必要がある。またうつ病重症例では男性において AD への移行が有意に高頻度である。女性では差がない。男性の結果は血管因子とは独立に認められるという。

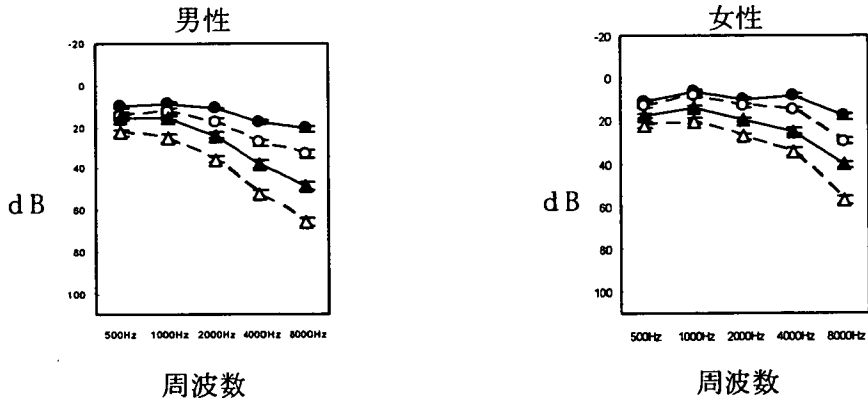
10) 中高年の聴力における性差

国立長寿医療センター疫学研究部では 1997 年 11 月より遂行されている『老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging)』 (以下 NILS-LSA) として 40 歳代から 70 歳代に層化した地域住民男女から無作為に参加協力を依頼し、身体および生活、心理面にわたる数千項目の調査を 2 年に 1 度ずつ行い、加齢に伴う変化を多角的に観察している。そして 1999 年 3 月までに参加した 1130 名のうち、過去に耳の病気をしたことがないと

答えた 936 名の聴力では、年齢が高くなるにつれ、周波数 8000Hz といった高い音域で先行して聞こえの力が落ちてくる。聴力の低下は、加齢に伴い徐々に 4000Hz、2000Hz と中音域にも広がって見られるようになり、

両側性で左右同程度に現れることが多い。同世代で比較すると、男性の方が中高音域における聴力障害の程度が顕著である。(図 9)

(図9) 耳疾患の既往のない中高年男女の聴力



11) 難聴のリスクに関する性差

2000 年 4 月から 2001 年 9 月までの間に参加した、41 歳から 82 歳までの参加者 1347 名を対象として、年齢、耳疾患の有無、喫煙習慣の有無、騒音職場就労歴の有無についても同時に考慮に入れてロジスティック回帰分析を行った。この際、問診で聴取した参加者の疾患有病率には、表 5 に

示すように性差が見られた。難聴への影響が統計学的に有意であった疾患は、本研究においては、糖尿病、虚血性心疾患、腎疾患の 3 疾患で、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。

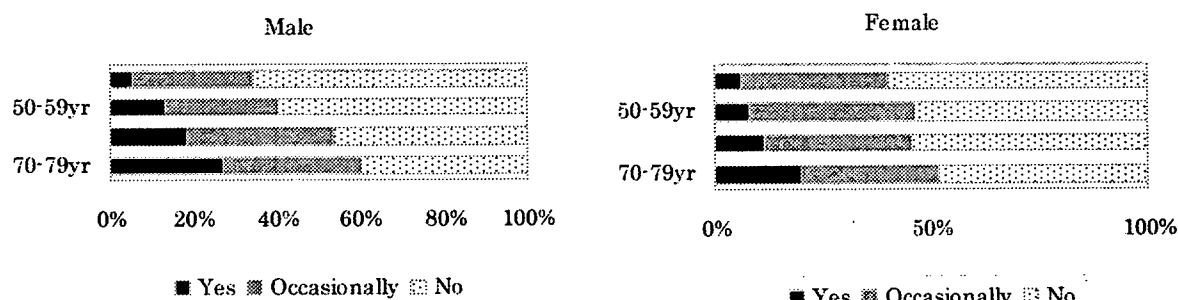
(表5) NILS-LSA対象(2000年4月-2001年9月)における有病率 (%)

	高血圧	高脂血症	糖尿病	虚血性心疾患	腎疾患	肝疾患
男性	25.8	13.7	11.4	6.9	7.2	10.2
女性	27.6	20.2	6.5	5.6	5.4	5.9

* は男女間の有病率に有意水準 5 % で有意差があることを示す。

12) 聞こえの自己評価における性差

(図 10) 「自分で聞こえが悪いと思うか」という設問の回答者の実際の聴力



同等の聴力を基準に考えると、高年齢群では低年齢群に較べて、また同様に男性では女性に較べて、自身の聴力低下を軽く評価する傾向が見られた。(図 10)

13) 補聴器外来における性差

当院耳鼻咽喉科補聴器外来に、2001年6月から2003年12月の間に受診した新規患者112名のうち、認知症、脳血管障害、精神疾患等の合併により十分な問診や評価ができなかった例を除いた79名に関して、

性別に概要をまとめた。それぞれの項目に、男女間の明らかな統計学的有意差は認めないものの、男性では、補聴器外来に受診するきっかけとなった動機が、家族や知人や他科医師などの周囲から勧められたというものが多く、女性では、同居者からの難聴の指摘がなくても難聴を自覚する例がしばしばあった。(表 6)

(表 6)

	人数	年齢	良聴耳の聴力平均	同居家族がある者	補聴器外来受診動機として本人の意思がある者
男性	44	41-88 (平均74.0)	52.9 dB	41 (93%)	25 (57%)
女性	35	39-86 (平均75.2)	53.9 dB	28 (80%)	24 (69%)

臨床検査値の性差開始年齢

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： 病態を診断し治療方針を決定していくためには、血液等から得られる検査値は不可欠であるが、検査値における性差は起きるとすれば何歳から発生するかについては研究が少ない。我々は、一般的に行われる検査項目の一部について、0歳から20歳の年齢範囲で性差が存在するか、存在する場合は出生から小児・思春期・成人期に至るどの時期かについて検討を行った。26の検査項目において、性差の有無、ある場合のその発生年齢について10項目で性差が存在すること及びその開始時期を示した。しかし性差が存在する理由については説明が困難なものが多い。

A. 研究目的

ヒトに性差があることに疑いをはさむ人はいないと考えるが、外見的なもの、運動能力に関するものに始まり、解剖学的性差も当然のこととして理解されてきた。医学の分野において性差を明確に考慮して研究が行なわれたり、診療の中でそれを念頭において方針を決定することは、明確な意識の中では行われていない部分もあった。

病態を診断し治療方針を決定していくためには、血液等から得られる検査値は不可欠であるが、多くの項目において性差が存在することは知られている。例えば各種ホルモン値やヘモグロビン値などはその代表であるが、脂質などにも性差が認められることは知られている。一方年齢による数値の変化もよく知られているが、新生児におけるビリルビン値、免疫グロブリン値から始まり、 γ グルトアミルトランスフェラーゼ（ γ -GT）やプレアルブミンなどにも成

長にともなう変化が知られている。女性をとりあげてみると閉経前後における検査値の変動も既知の事実である。

検査値における性差は起きるとすれば何歳から発生するかについては研究が少ない。我々は、一般的に行われる項目の一部について、性差が存在するか、存在する場合は出生から小児・思春期に至るどの時期かについて検討を行った。

B. 研究方法

小児の臨床検査の基準値については、1996年に日本人小児の臨床検査基準値が報告されているが他には研究がない。当センターでは新たに基準値を作成することを目的として、2003年3月から2005年6月の間に当センター病院を受診した患者のデータ約30万件を解析した。病院を受診する患者のデータは当然のことながら異常値を含む場合が想定されるため、潜在基準値

抽出法を用いて健常とみなせる測定値を、性別、年齢別に抽出した。そしてその年齢分布を3次スプライン関数で平滑化して性別・年齢別基準範囲を設定した(田中敏章、山下 敦、市原清志、河合 忠。小児臨床検査基準範囲)。

本研究において検討をなした項目は、血液検査で5項目、生化学21項目である。

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

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。

(倫理面への配慮)

本研究はデータを匿名化してから解析を行なった。なお当センター病院医療情報管理委員会の審査を受けてから開始した。

C. 研究結果

(1) 潜在異常値除外法について

検査データは病院を受診する患者の数値であり、それぞれの検査結果には疾患による異常な数値が存在する可能性は低くない。潜在異常値除外法はそれを前提に正常範囲を推定しようとするものであるが、詳細は日本小児科学会雑誌に投稿中の田中らの論文を参照されたい。

(2) 性差を認めなかった項目

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。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。例としてWBCを図1に示す。

(3) 性差を認めた項目

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。結果を中央値、下限値、上限値で示す(図2-11)

D. 考察

今回測定値に性差を認めた項目を図で示したが、差がある、なしの基準をどう設定するかは大きな問題である。さらにはその差の開始時期をどのように設定するかはより複雑な問題と考える。

今回は中央値の10%以上の差をもってありとする基準としたが、10項目全てにおいて男性が高い値を示した。この10項目において10%の差が発生した年齢及びグラフから視覚的に差を認めた年齢を図12に示す。なお括弧内は5%の差を認めた年齢である。

最初にここに表れた数値の違いを「差」と認識すべきかの問題がある。「差」として認識すべきかは、「差」の定義の妥当性に始まり最終的にはその認識が臨床上意味を持つかによる。臨床で多くの検査値を扱う株式会社SRLによれば、今回の検討で性差を認めないとした項目のうちWBC、Plt、ChEについて性差ありとしている。また性差を認めるとした項目のうちGOT、

GPT、ALP において性差を認めないとしている。この会社におけるあり、なしの基準は健康なボランティア男女各 100 人のデータで 5%水準で有意な差を認めた場合と定義している。なお成人を対象としており年齢は考慮していない。同様の基準、即ち 5%水準で有意な差を認めるかについて、GOT を例にとってみた。2000 年に 4 歳であった男児 599 例と女児 536 例を比較すると、差を認める ($F=4.94, P=0.027$)。これは大きい N を持って研究を行った場合に統計学的数値をどのように臨床に還元するべきかの問題と考えられる。

一方今回の結果から何歳から差があるとして、それを臨床に還元するべきか、また差が存在するとしたらその理由が説明可能かなどについてはさらに検討を行う必要がある。今回差があった項目のうち、GOT、GPT は細胞からの逸脱酵素と位置付けられており、男子で細胞の破壊がより亢進しているとの考えは理解が困難である。また LDH には差が認められていないことも細胞からの逸脱では説明が困難と考える。ALP が思春期に低下を開始して性差を示し、成人期ではその差が消失するとすれば、成長に伴う生理的低下が女子のほうで早く終了することを意味し、説明できる可能性がある。同様の傾向は CK でも認められる。CK は筋肉細胞の破壊のマーカーとして使用されているが、男性のほうがホルモン作用により筋肉量が多い、女性より筋肉細胞が破壊する機会が多いなどとの説明は理解

される可能性もある。どちらも分画のデータがあればより説明が可能になると思われる。

RBC、Hb、Ht に性差があることは良く知られているが、MCV、MCH、MCHC には性差はない。性差は RBC においては 9 歳頃より発生しているように思われるが、月経の発来による失血だけで説明が可能かは不明である。

E. 結論

26 の検査項目において、性差の有無、ある場合のその発生年齢について 10 項目で明らかにした。しかしその理由については説明が困難なものが多い。

F. 研究協力者

田中敏章 (国立成育医療センター)

G. 参考文献

橋本信也監修：最新 臨床検査の ABC、日本医師会 2006、

H. 健康危険情報

なし

I. 研究発表

なし

J. 知的財産権の出願・登録状況

なし