

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 8 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 8 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

同意の得られた健常人ボランティア (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 $\mu$ M)、dNTP mixture (TaKaRa Bio, Inc., Otsu, Japan) を 15nmol (最終濃度 0.2mM)、10 $\times$  Reaction Buffer (15mM MgSO<sub>4</sub> 含有) (Transgenomic, Inc., Omaha, USA) を 7.5 $\mu$ L、Optimase polymerase (Transgenomic, Inc.) を 2.5 U、そして滅菌

超純水を加え全量 75 $\mu$ 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  $1.6 \times 10^5$  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%CO<sub>2</sub> 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%CO<sub>2</sub> 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%CO<sub>2</sub> 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 β 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 β 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 β 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 β 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)<sub>n≥12</sub> 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

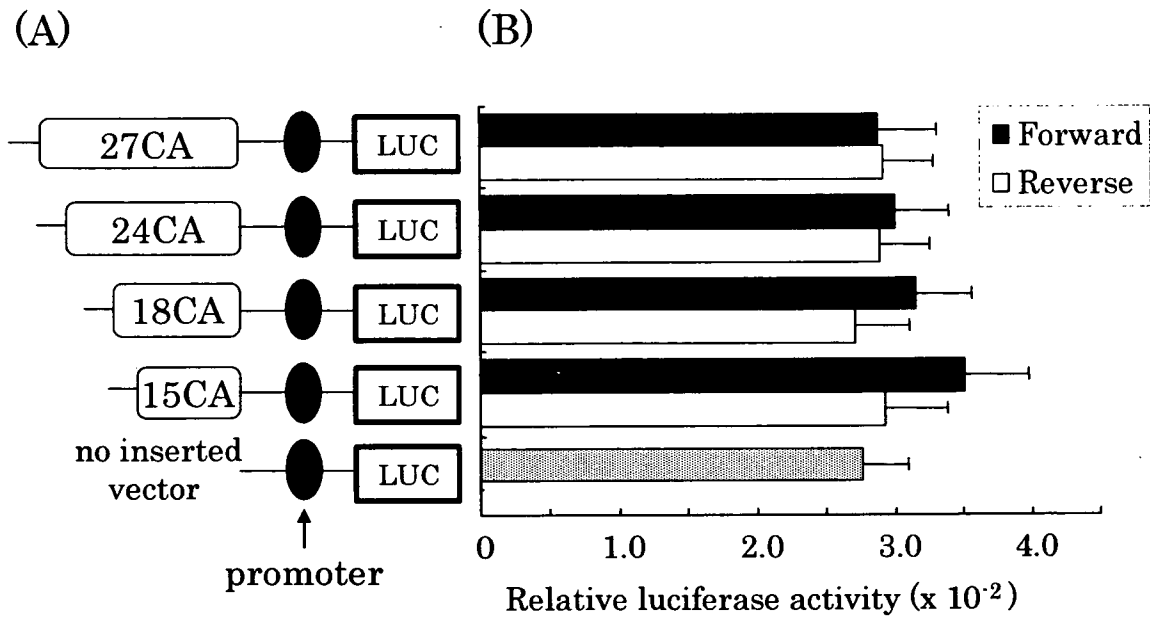


Fig.1 Relative luciferase activities of each construct in transient transfectants.  
(A) Scheme of various constructs containing CA repeats.  
(B) Relative luciferase activity of each construct is shown as mean  $\pm$  S.E. of four independent experiments, each in triplicate or quadruplicate.

## 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。

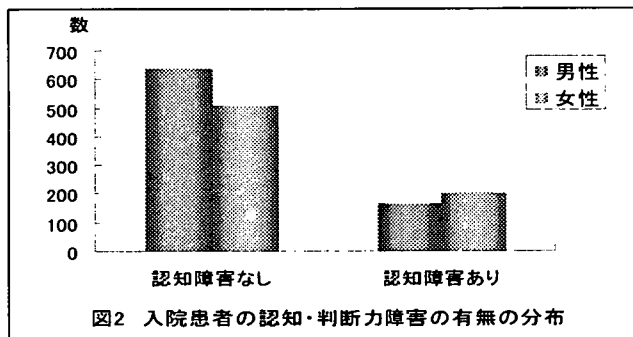
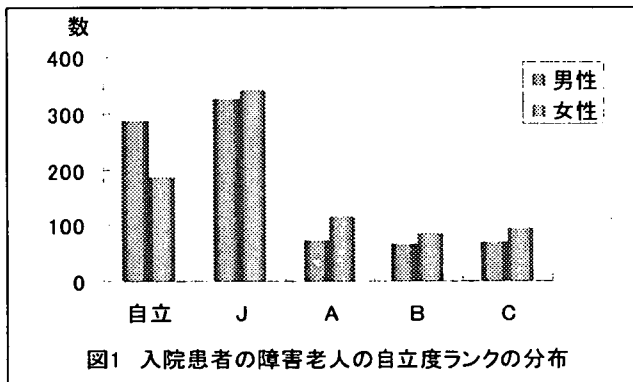
- 3) 分析：期間中の転倒発生率、及び転倒状況における性差を統計学的に分析する。転倒発生率は、（転倒事例数/退院患者数）で表した。統計学的有意水準は  $p < 0.05$  とした。
- 4) 倫理的配慮：転倒事例は、転倒発生後に主治医、担当看護師の自由意志により報告された転倒発生時の状況のうち、個人が特定されない情報（性別、年齢、自立度、認知障害の有無）のみを収集した。

### 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

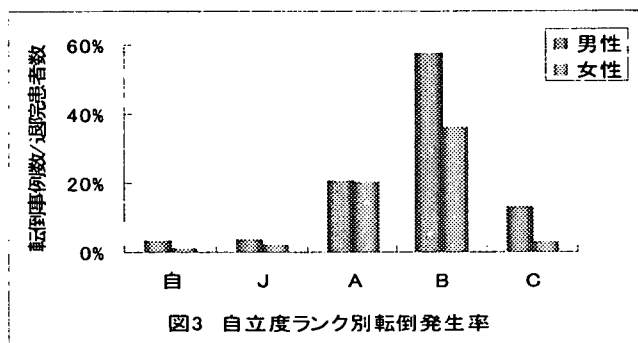
例、女性 826 例であった。入院患者の自立度ランクと認知障害の有無の分布を図

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。

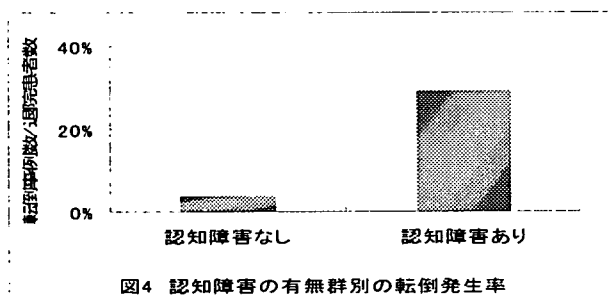


図4 認知障害の有無群別の転倒発生率

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 ( $p=0.0140$ )。

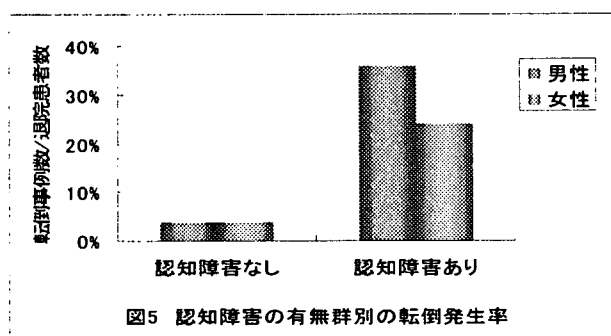


図5 認知障害の有無群別の転倒発生率

#### 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<sup>1</sup>、笠原麻里<sup>1</sup>、斉藤英和<sup>1</sup>、泉 真由子<sup>2</sup>、高松潔<sup>3</sup>  
（国立成育医療センター<sup>1</sup>、お茶の水女子大学<sup>2</sup>、東京歯科大学<sup>3</sup>）

**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。

### 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う診療形態で平成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。



方法は、まず、受診時にHADSテスト (Hospital Anxiety and Depression Scale)、QOL測定用紙 (SF-36v1) にてこころの状態 (不安度、抑うつ度)、総合的QOLを測定した。また、初回診療終了後に満足度調査用紙 (Client Satisfaction Questionnaire: CSQ) により満足度を測定した。次いで、受診3ヶ月後にHADSテスト、QOL測定用紙、満足度調査用紙を患者に郵送し、記入後返送してもらった。その上で①と②の結果を比較検討した。

また、HADS に関しては、更年期外来受診者、婦人科良性・悪性疾患に対する手術目的入院患者、健康対象群におけるデータと比較検討した。

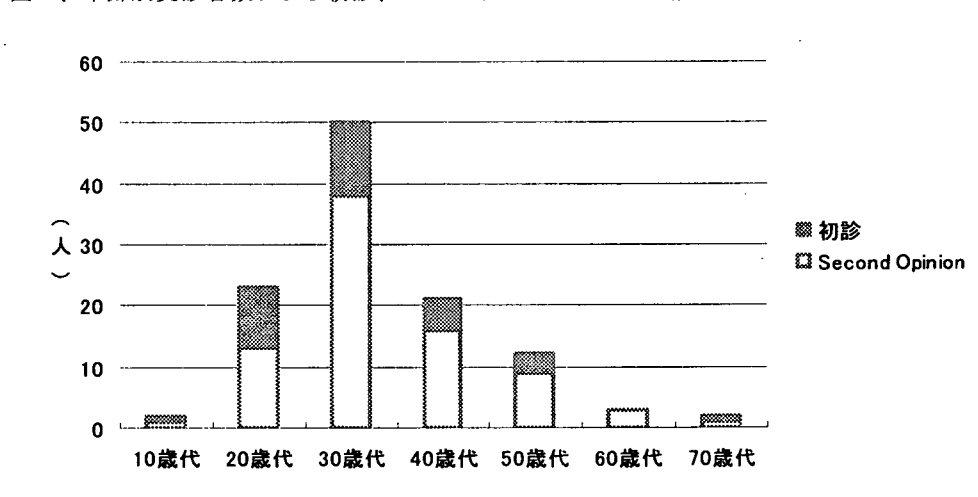
### C. 研究結果

#### (1) 国立成育医療センターに開設された女性総合外来受診者の主訴および背景因子の検討

平成15年7月29日の開設から平成16年1月末までの受診者のうち、問診表から有効な回答が得られた症例は113名であり、受診者の年齢分布は18歳～79歳、Mean±SDは 37.6±11.2歳であり、30歳代の受診者が最も多かった。このうち未婚者は32名 (28.3%)、既婚者、離婚・死別はそれぞれ76名 (67.3%)、5名 (4.4%)であった。月経状況で見ると未閉経95名 (84.1%)、閉経後18名 (15.9%)であった。両側卵巣摘出による閉経者はなく、すべて自然閉経であり、平均閉経後期間は8.2年であった。

年齢分布とセカンド・オピニオンの比率を図1にグラフで示した。受診時の主訴については、全体の70%がそれ以前に他院受診歴があるセカンド・オピニオンを求めている受診であった。

図1、年齢別受診者数および初診、セカンドオピニオンの内訳



婦人科	49	不妊	16
卵巣機能不全	12	母性内科	18
更年期障害	8		
子宮筋腫	6		体調不良 12
月経困難症	6		妊娠への内科的不安 5
婦人科的 medical check	5		内科的 medical check 1
子宮内膜症	4		
PMS	2	こころ	26
子宮癌	1		うつ 13
卵巣腫瘍	1		不安 8
出産への婦人科的不安	1		不眠 2
過多月経	1		イライラ 2
排尿痛	1		その他 (夫婦関係) 1
下腹部痛	1		
		その他	4
			尿漏れ 1
			皮膚科疾患 2
			いとこ婚への心配 1

主訴の内訳は表1に示すとおりであるが、年齢層別に見ると(表2)、婦人科の主訴は各年齢層の3割強～6割弱の患者にみられるのに対して、不妊は30～40歳代に集中し、高齢ほど母性内科の問題が、若年ほどこころの問題が主訴となっている傾向がみられた。主訴の詳細をみると、主として婦人科的なものが49例(43.4%)と最も多かった。その内でも卵巣機能不全が多く、以下、更年期障害、子宮筋腫、月経困難症と続いていた。また、月経関連を含むホルモン関連の主訴が約半数であった。次いで、精神科関連26例(23.0%)、内

科関連18例(15.9%)、不妊関連16例(14.2%)、その他4例(3.5%)であり、婦人科・不妊・妊娠への不安といった産婦人科関連が71例(62.8%)と約3分の2を占めていた。一方、更年期障害、PMSを含めたこころの問題は36例(31.9%)に認められた。

以上のことから、当院女性総合外来ではセカンド・オピニオンが多いこと、産婦人科、特にホルモン関連についての相談が多いこと、約3割がこころの問題を主訴とすることが明らかとなった。

表2、担当医師の専門と受診者の年齢

%	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代
婦人科	50	47.8	34	57.1	58.3	33.3	0
不妊	0	4.3	22	19	0	0	0
母性内科	0	8.7	18	4.8	25	33.3	100
こころ	50	34.8	26	14.3	8.3	0	0
その他	0	4.3	0	4.8	8.3	33.3	0

## (2) 受診者の不安と抑うつの検討

初診時のHADSを解析し、当外来受診者の不安と抑うつを検討した。不安スコアは7.8±3.9、抑うつスコアは7.2±4.6と高く、不安について精査すべきとされるdefinitive caseは26例(23.0%)、疑わしいとされるsuspicious caseは57例(50.5%)であり、全体の73.5%が治療も考慮される不安を抱え

ていた。一方、抑うつに関してはdefinitive caseは26例(23.0%)、suspicious caseは47例(41.6%)であり、治療も考慮される抑うつ状態にあったものが64.6%認められた。一方、不安・抑うつともにnormal caseであったのは45例(39.8%)であった。更年期外来受診者、婦人科良性・悪性疾患に対する手術目的入院患者、健康対象群におけるデータ

と比較したところ、当外来受診者は総スコア、不安スコア、抑うつスコアのすべてにおいて、健康対象群のみならず婦人科良性手術目的入院患者よりも有意に高いスコアを示しており、婦人科悪性疾患に対する手術目的入院患者や更年期外来受診患者と同等のメンタルストレスを持っていることが明らかとなった。

### (3) 受診後の心理的問題およびQOLの改善度と満足度

平成15年7月29日～10月31日までの初診患者のうち、HADS、SF-36、CSQの有効回答が得られた者は103名（平均年齢38歳9ヶ月、18歳6ヶ月～70歳5ヶ月）であった。表3、4に示すようにHADS得点は平均14.6点（1～32点）、QOL尺度（SF-36）総得点平均は503.5/800であった。フォローアップ調査では、45名の回答が得られ、アンケート回収率は39.8%であるが、調査の返答あり群（45名）と返答なし群（68名）の間には、年齢、診療から調査までの期間、担当医、初回の質問紙調査の結果のいずれについても有意差はなかった。以上より、今回のフォローアップ調査で回答が得られた対象は母集団を代表するものとみなすことができる。

まず、女性総合外来受診前後における HADS

と QOL 尺度の診療前後での各検査結果の変化を「対応サンプルの T 検定」を用いて検討した。HADS では不安 ( $t=2.47, p<.05$ )、抑うつ ( $t=2.35, p<.05$ )、及び不安と抑うつをあわせた全体 ( $t=2.75, p<.01$ ) において、診療前より診療後の方が統計的に有意な低下がみられた。次に、QOL 尺度である SF-36 では、下位項目の「健康感」( $t=-1.93, p<.1$ )、「活力」( $t=-2.33, p<.05$ )、「心の健康」( $t=-2.00, p<.05$ ) において診療前より後の方が統計的に有意に QOL 得点が上昇していた。下位項目のうちいずれも精神的健康度を表わす「活力」と「心の健康」の項目において診療前より後の方が統計的に有意に高まる傾向がみられたが、その他の精神的健康度を表わす下位項目と、身体的健康度を表わす下位項目には有意な変化は認めなかった。

最後に、満足度の安定性については、面接直後からフォローアップ調査までの期間における患者の満足度は、各項目（問1～8）で統計的に有意に高い相関関係があり ( $.33 < r < .73$ )、時間経過による変化はなかった（図2）。

表3 不安度と抑うつ度の診療前と3ヵ月後の変化

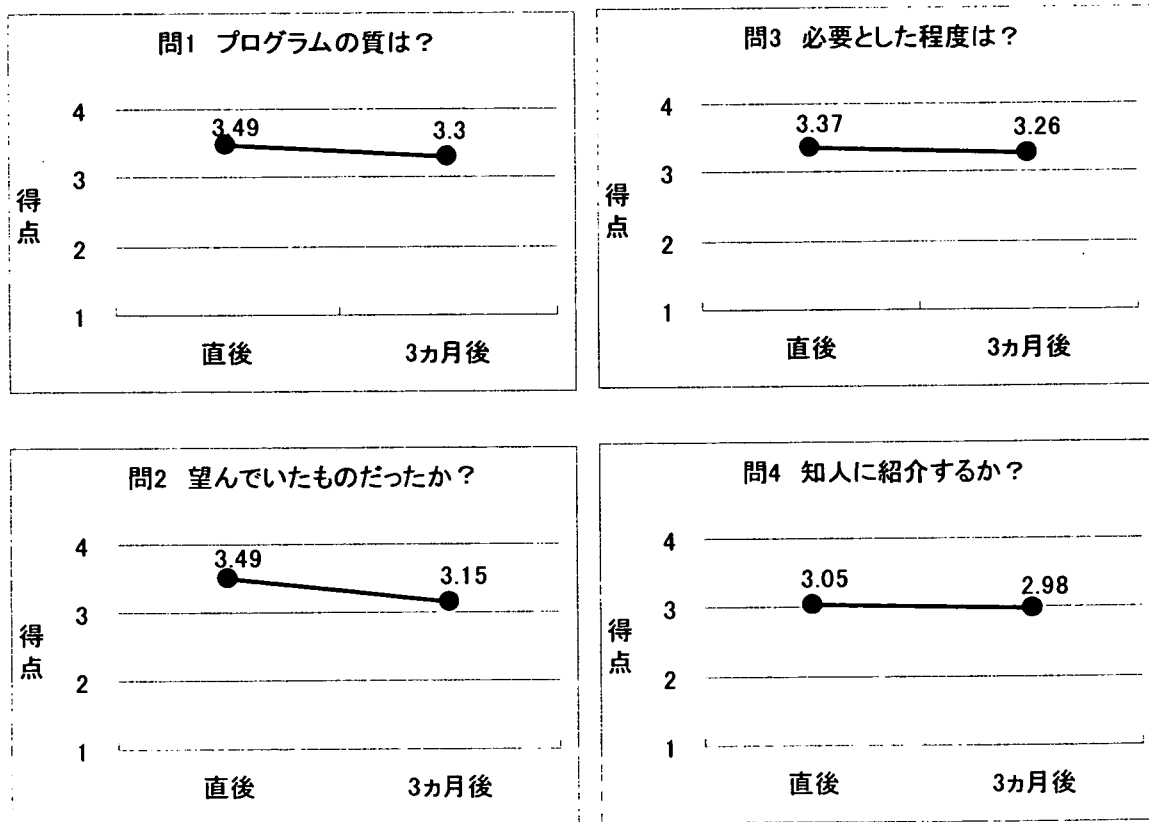
	N		M	SD	
HADS	31	before	14.6	(7.5)	$t=2.75$
		after	12.6	(7.7)	$p<.01$
A	31	before	7.6	(3.7)	$t=2.47$
		after	6.5	(4.0)	$p<.05$
D	31	before	6.9	(4.5)	$t=2.35$
		after	5.9	(4.3)	$p<.05$
A:不安度		D:抑うつ度			

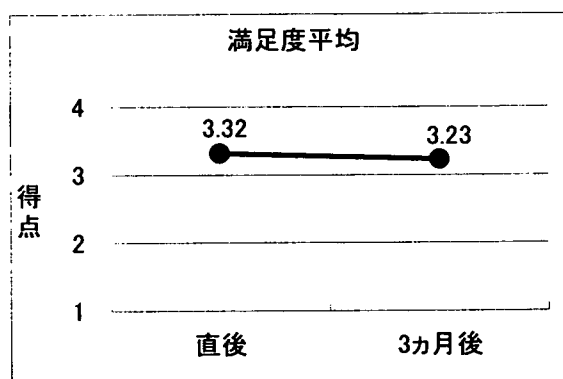
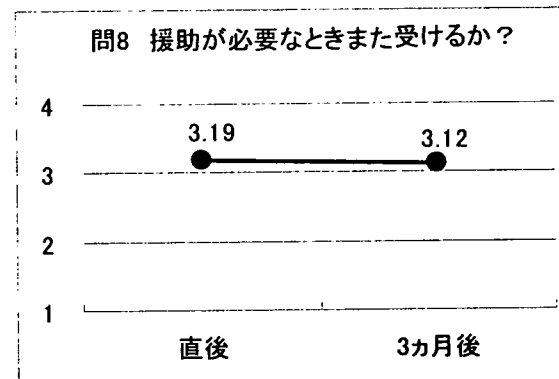
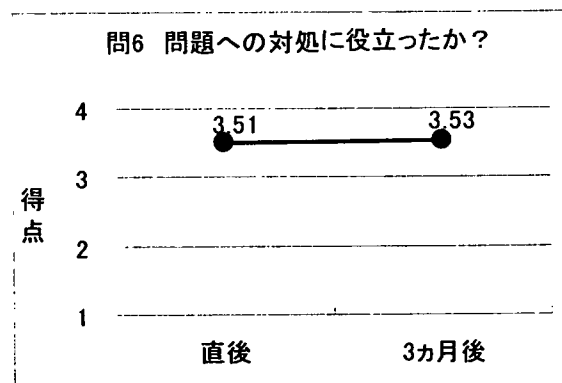
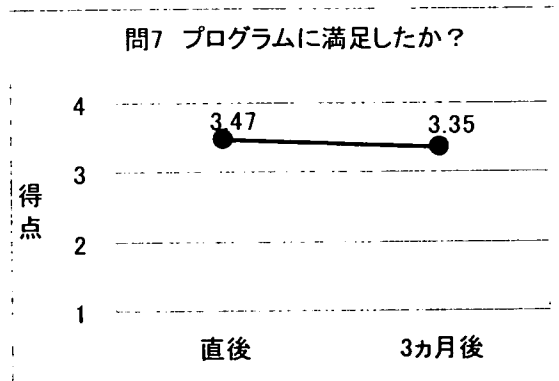
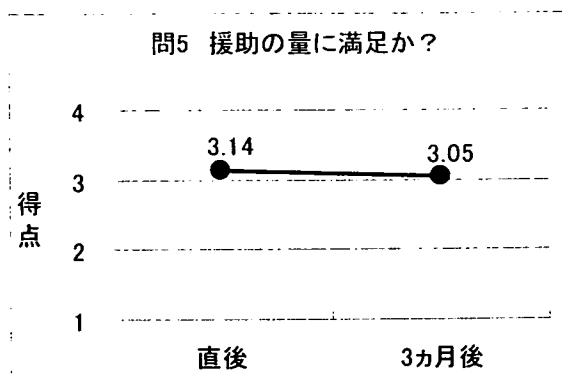
表4 QOLの診療前と3ヶ月後の変化

	N		M	SD	
身体機能	29	before	88.2	(12.8)	n.s.
		after	88.2	(12.2)	
日常身体	30	before	65.6	(41.6)	n.s.
		after	63.4	(42.4)	
体の痛み	29	before	57.4	(24.1)	n.s.
		after	64.5	(26.3)	
健康感	30	before	49.8	(20.5)	t=-1.93 p<.1
		after	53.8	(21.6)	
活力	29	before	46.7	(23.9)	t=-2.33 p<.05
		after	54.9	(24.0)	
社会生活	30	before	66.2	(30.7)	n.s.
		after	70.0	(24.9)	
日常精神	29	before	62.7	(43.1)	n.s.
		after	66.6	(41.7)	
心の健康	29	before	56.9	(24.3)	t=-2.00 p<.05
		after	63.2	(22.9)	
QOL合計	29	before	60.9	(19.8)	n.s.
		after	65.0	(21.6)	

\*\* p<.01, \* p<.05

図2 診療直後と3ヵ月後の項目別満足度の変化





#### (4) 医師の性別、個人による診療効果の差について

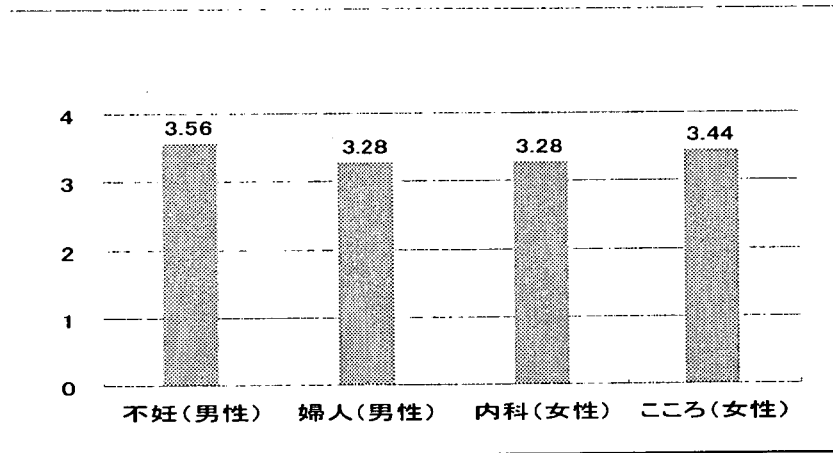
4名の医師それぞれが受け持った患者を各医師の専門科によって4群(「不妊」、「婦人」、「母性内科」、「こころ」)に分け、群間におけるHADS、QOL、満足度の結果を比較した。ここでは、初回診療前のHADS、QOL得点、及び初回診療直後の満足度得点を分析対象とし、結果を図3に示した。

まず診療前のHADS、QOLでは、群間に有意差が見られた。HADSでは不安、抑うつ及

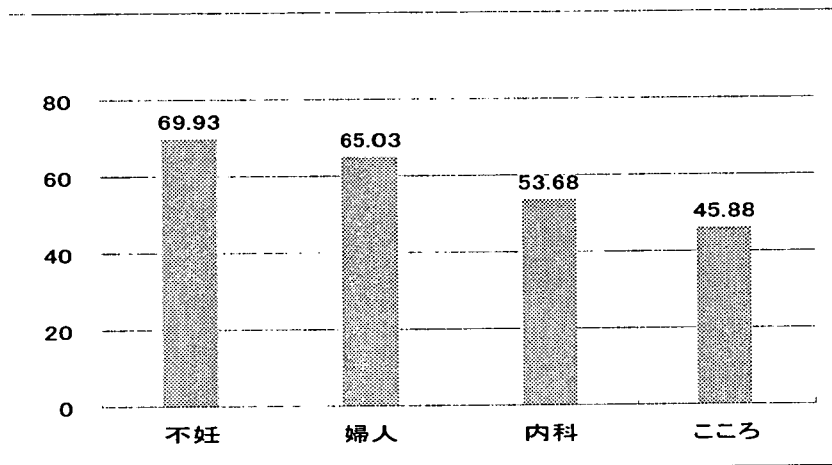
び不安と抑うつをあわせた全体のいずれにおいても「こころ」の診療を受けた群が他よりも有意に得点が高かった。そしてQOLでは、特に「健康感」、「活力」、「社会生活」、「心の健康」において「こころ」や「母性内科」の診療を受けた群が「不妊」や「婦人」の診療を受けた群よりも有意に低く、QOL全体としても同様の結果であった。しかし初回診療直後の満足度調査の結果では、4群間で満足感における有意差はみられなかった。また、診療を受ける医師の性別は満足度に影響はなかった。

図3 医師の性別、個人によるHADS, QOL、満足度の差

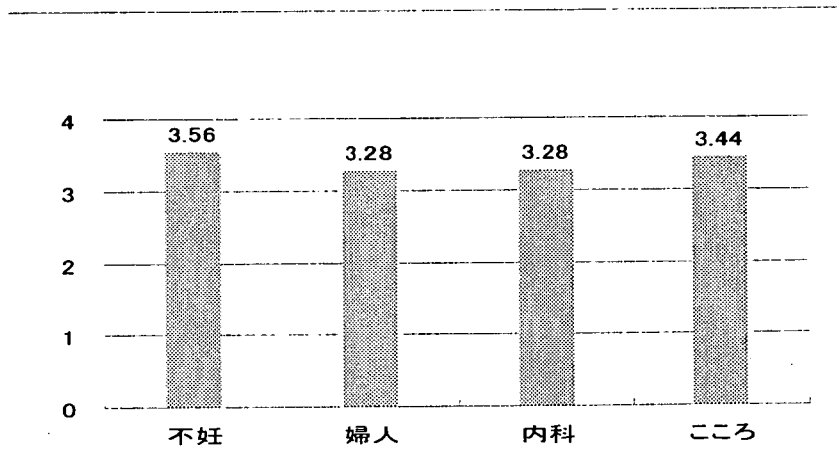
HADS



QOL



満足度



## D. 考察

(1) 女性総合外来に求められるニーズについて

国立成育医療センターの女性総合外来ではリプロダクティブエイジにある女性の心身の健康へのアプローチを行うことを主眼として、相応の臨床経験のある医師が十分な時間の中で面接を行うこととした結果、20～40歳代の女性の受診が多いという特徴を持つこととなった。他院の女性専用外来では受診者年齢の分布は40～50歳代にあることを照らし合わせると、当院の女性総合外来を受診する層は、gender specific medicineについて検討する際のもう一方の重要な対象群をみていると思われる。このような特徴をもつ当院女性総合外来からみた、女性の医療に求められる要因について以下に述べる。

まず、セカンド・オピニオンが多いことは、千葉県立東金病院のデータでも、当該主訴の症状について受診がはじめてである患者は16.2%にすぎないことが示されており、年代を問わずわが国の女性専門外来に特徴的なことといえるかもしれない。

次に、主訴については当女性総合外来では婦人科、特にホルモン関連についての相談が多いこと、約3割がこころの問題を主訴とすることが明らかとなった。また、HADS得点は健康対象群のみならず婦人科良性手術目的入院患者よりも有意に高いスコアを示しており、婦人科悪性疾患に対する手術目的入院患者や更年期外来受診患者と同等のメンタルストレスを持っていることが明らかとなった。当外来においてはメンタルヘルスに対するニーズは高いものと考えられる。

(2) 国立成育医療センター女性総合外来の診療効果について

当外来では、医師が十分な時間をかけて患者の話を聞き、身体的診察、検査、投薬は一切行わず、必要がある場合には、各科への受診のコーディネート、検査予約、他院紹介などを本人の納得のいくものについてのみ行う形をとっている。このような診療体系は果たして女性総合外来を受診する患者にとって有益なのであろうか。この点を検討するために、当院初診時と診療後の患者の不安・抑うつ程度、QOL 尺度、満足度について、比較検討し、診療前後で改善がみられた項目について、どのような患者において改善がみられたのか共通因子を探索的に検討した。

初診時の調査と診療後のフォローアップ調査での得点変化幅を従属変数、初診時(満足度については直後)調査での各得点(HADS、QOL、満足度)を説明変数とし、初診時年齢および初回面接からフォローアップ調査までの期間を統制して、重回帰分析を行った。その結果、まず診療後のHADS得点は、診療前のHADS得点が高かった人ほど( $\beta = .35, t = 2.00, p < .05$ )、同様にAnxiety得点も診療前のAnxiety得点が高かった人ほど( $\beta = .45, t = 2.61, p < .05$ )大きな改善を示し、Depression得点については診療前のDepression得点が高く( $\beta = .376, t = 2.22, p < .05$ )、かつ初回診療直後の満足度が高かった( $\beta = .29, t = 1.81, p < .1$ )人ほどDepression得点は大きく改善していた。次にQOLでは、まず「健康感」については特に統計的に有意な関連因子は見出されなかった。「活力」については、診療前のHADS得点が低く( $\beta = -.29, t = 1.87, p$

<.05)、QOL 得点が低く ( $\beta = -.625, t = -4.09, p < .001$ )、かつ診療直後の満足度が高かった ( $\beta = .27, t = 1.90, p < .05$ ) 人ほど「活力」得点の増加が大きかった。次に「心の健康」については、診療前の QOL 得点が低かった ( $\beta = -.57, t = -3.80, p < .01$ ) 人ほどその増加が大きかった。

以上より、不安、抑うつ、QOL のいずれも、もともと当該要因において問題を持っていた人において統計的に有意な改善がみられ、診療による効果が的確に現れていることが示唆された。また、診療直後の満足度の高さは、抑うつ傾向の改善に効果があることが示唆された。このことから、当院女性総合外来の診療体系は患者の症状改善ならびにニーズへ応じるといふ点からは有用性が高いものといえよう。ただし、自費診療であること、1 人に 50 分間の予約時間を空けているため、直前や当日のキャンセルに関しては無駄も多いことなど、主に医療コスト面からの検討は今後なされなくてはならない課題である。

### (3) 医師の性別、個人による診療効果の

以上より、診療前のトリアージの段階で患者には主訴に合った適当な医師への割り当てが行われており、ニーズにあった診療を受けることが分野によらず安定した患者の満足度獲得に寄与していることが示唆された。殆どの女性専用外来では、女性医師による診療という点が強調されている。これは受診者の話しやすさ、分かってもらえると感じる安心感などのニーズに応えるためには必要であるかもしれない。しかしながら、臨床のキャリアを積んで相応の治療ができるようになる女性医師は男性医師と比べると、単純に数のみでもまだ少ないこ

差について

当院女性総合外来で、4 名 (男性 2 名、女性 2 名) の医師それぞれが受け持った患者を 4 群 (「不妊」、「婦人」、「母性内科」、「こころ」) に分け、群間における HADS、QOL、満足度の結果を比較した。ここでは、初回診療前の HADS、QOL 得点、及び初回診療直後の満足度得点を分析対象とした。

まず診療前の HADS、QOL では、群間に有意差がみられた。HADS では Anxiety、Depression 及び Anxiety と Depression をあわせた全体のいずれにおいても「こころ」の診療を受けた群が他よりも有意に得点が高かった。そして QOL では、特に「健康感」、「活力」、「社会生活」、「心の健康」において「こころ」や「母性内科」の診療を受けた群が「不妊」や「婦人」の診療を受けた群よりも有意に低く、QOL 全体としても同様の結果であった。しかし初回診療直後の満足度調査の結果では、4 群間で満足感における有意差はみられなかった (図 6)。さらに、診療を受ける医師の性別は満足度に影響はなかった。

とが現状である。女性医師を社会的な資源として考えても、女性専用外来であるからイコール女性医師でなくてはならないとすると、おのずと女性専用外来の設置には限りがあることとなる。むしろ、女性が的確な判断と治療を受けられるための医療の質を保つには、医師の性差にこだわらず、この領域の問題への医師の理解と治療技術を向上することが重要ではないだろうか。ただし、当外来では予約制の自費診療という特殊な条件で行っているために、例えば経済的に困窮している女性や、Domestic Violence、性的暴行による問題を抱えた女



性は受診しにくい可能性がある。本研究では、そのような対象の女性医療についての検討においては不十分であると思われる。もし、治療において医師の性別が問われるとしたら、男性からの暴力や性被害に対応する場合には考慮すべきであることは、当然のことと考える。

#### E. 結論

リプロダクティブエイジの女性の心身の健康のために求められる医療の形態として、専門性が高く経験を積んだ医師が十分に話を聞いた上で総合的にマネジメントする方法は有用であると思われる。また、不安や抑うつといった精神面へのアプローチも重要であり、この点は更年期外来などの問題と似ており、女性医療には重要な問題であると思われる。

#### F. 研究協力者

細野公子、安達恭子（国立成育医療センター）

#### G. 参考文献

1) Takamatsu K, et al: The impact of benign gynecological diseases on mental health. J Jpn Soc Psychosom Obstet Gynecol, 7(2):247-254, 2002

2) 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

3) Shunichi Fukuhara, et al: 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) 竹尾愛理、他：千葉県立東金病院における女性専用外来のあゆみ、全国自治体病院協議会雑誌 41(7)：803-811、2002

#### H. 健康危険情報

特になし

#### I. 研究発表

1. 論文発表  
該当するものなし
2. 学会発表  
該当するものなし

#### J. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 循環器病危険因子の性差に関する研究

分担研究者 吉政 康直 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科部長

**研究要旨：**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（CKD）と動脈硬化指標との関連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。

### A. 研究目的

MS を有する糖尿病患者において、その病態に性差が存在するかについて検証し、さらに MS の病態と動脈硬化指標との関連について性差が存在するかについて以下の方法で横断的研究を行った。更に糖尿病における CKD と動脈硬化の関連についても検討を行った。

### B. 研究方法

当院で SSPG にてインスリン感受性を評価した糖尿病患者連続 233 症例について、アディポネクチン、高感度 CRP、上腕動脈エコーによる血管内皮機能検査などを行い解析した。MS の診断は我が国の診断基準に基づき行ったが、肥満の判定のみ BMI で代用した。

### C. 研究結果

MS を有する糖尿病患者は男性が 51/136(37.5%)であるのに対し、女性のうち MS 型糖尿病は 36/97(37.1%)であり、男女差はなかった。この患者群において MS の有無による収縮期血圧、HbA1c の程度には差がなく、MS 群では非 MS 群に比し中性脂肪の高値を認め、これらには男女差が認められなかった。インスリン抵抗性を MS 型と非 MS 型で比較すると男性では MS 型 DM では非 MS 型 DM に比しインスリン抵抗性が強かったのに対し（SSPG 法：MS/非 MS 244/218,  $p = 0.07$ , HOMAR：MS/非 MS 2.22/1.41,  $p < 0.001$ ）、女性では MS の有無でインスリン抵抗性の程度には有意差がなかった（SSPG 法：

MS/非 MS 247/230,  $p = 0.07$ , HOMAR : MS/非 MS 2.54/2.17)。また炎症のマーカーである高感度 CRP は男性では MS 群で有意に上昇しているのに対し ( $668 \pm 96$  vs.  $1162 \pm 199$ ,  $p < 0.02$ )、女性では上昇傾向はあるものの有意ではなかった ( $1014 \pm 258$  vs.  $1536 \pm 290$ )。アディポネクチンは男性で MS 群では低下傾向を認めたが、女性ではほとんど差を認めなかった。またアディポネクチンと SSPG, HOMAR との相関解析でも男性でのみ有意であった (男性  $r = -0.400$ ,  $p < 0.05$ , 女性  $r = -0.32$ ,  $p = 0.057$ )。一方動脈硬化の指標である血管内皮機能 (%FMD) は男女とも MS の有無による差は認められなかったが、%FMD と相関する糖脂質代謝マーカーとして男性は有意なものではなかったのに対し、女性では SSPG と有意な相関を認めた ( $r = -0.313$ ,  $p < 0.05$ )。また推定 GFR と頸動脈内膜中膜肥厚の関連について腎症 2 期までに患者で解析したところ男性でのみ有意な相関を得られた。

#### D. 考察

以上の結果より、男性においてメタボリックシンドロームを合併すると糖尿病の病態にインスリン抵抗性、炎症がより強く関与してくる可能性があり、またアディポネクチンが男性にお

いてインスリン抵抗性により強く関与している可能性を示唆していると考えられた。一方女性はインスリン抵抗性と動脈硬化の関連が強い可能性が示唆され、MS における代謝異常の動脈硬化への関与にも性差がある可能性が示唆された。更に CKD に関して、糖尿病患者においては男性でより強く動脈硬化と関連する可能性が示唆された。

#### E. 結論

MS 合併糖尿病の病態や腎機能が動脈硬化に与える影響は男女差が存在する可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当するものなし

##### 2. 学会発表

該当するものなし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。