

C-4.3 治療改善効果

前節の主病名を視点とした受診患者の主訴と医師の治療解析を踏まえ、本節では治療が完治し、治療の改善効果が診られた症状について、その有効な治療法と主病名を検証し、主訴ごとの改善した症状内容を解析した。

(1) 有効治療と改善した症状

改善した症状に対する有効治療（図 25）の件数は 556 件であり、漢方薬治療が 305 件（54.9%）と、やはり半数以上を占め、続いて精神的治療薬（抗うつ薬）が 63 件（11.3%）、精神的治療薬（抗不安薬）が 43 件（7.7%）、詳細な説明が 25 件（4.5%）、ホルモン補充療法（HRT）が 24 件（4.3%）の順であった。漢方薬治療は、多岐にわたる改善した症状に処方されており、精神的症状で 61 件（20.0%）、婦人科的な症状で 37 件（12.1%）、胸部呼吸器循環器症状で 28 件（9.2%）、頭痛で 24 件（7.9%）、腹部消化器症状で 24 件（7.9%）、

自律神経症状（血管運動神経）で 21 件（6.9%）、全身症状で 13 件（4.3%）、めまい・ふらつきで 18 件（5.9%）、その他でも 79 件（25.9%）であった。精神的治療薬（抗うつ薬）では、精神的症状が 39 件（61.9%）で最も有効な改善した症状であった。

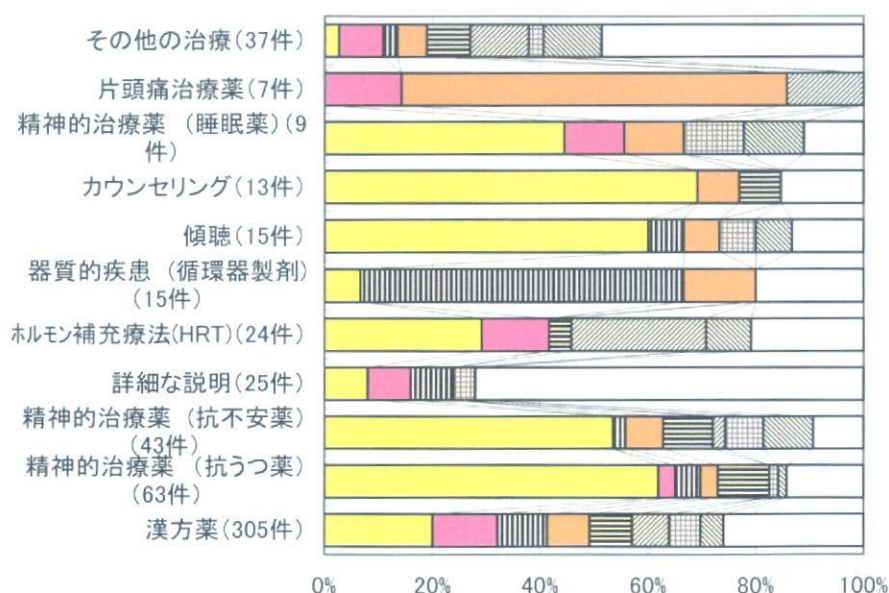
■最も有効な漢方治療薬

- ①加味逍遥散：163 件
- ②当帰芍薬散：98 件
- ③半夏厚朴湯：74 件
- ④桂枝茯苓丸：61 件
- ⑤呉茱萸湯：45 件
- ⑥補中益気湯：26 件
- ⑦抑肝散加陳皮半夏：25 件

■最も有効な精神的治療薬（SSRI）

- ①SSRI（パキシル）：51 件
- ②SSRI（ルボックス・デプロメール）：36 件
- ③SNRI（トレドミン）：24 件
- ④SSRI（ジェイゾフト）：7 件

- | | |
|-------------------|-----------------------|
| ■ 精神的症状(156件) | ■ 婦人科的な症状(49件) |
| ■ 胸部呼吸器循環器症状(45件) | ■ 頭痛(41件) |
| ■ 腹部消化器症状(39件) | ■ 自律神経症状(血管運動神経)(33件) |
| ■ めまい・ふらつき(26件) | ■ 全身症状(26件) |
| □ その他の症状(141件) | |

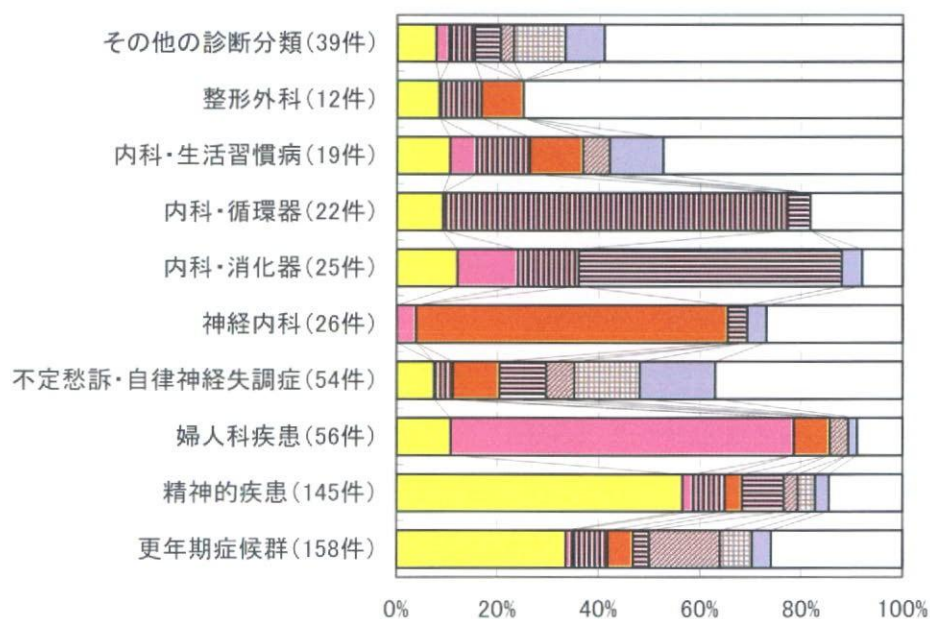


【図 25 有効治療と改善症状との相関（1 患者に対し最大 3 件重複有り）】

(2)主病名と改善した症状

改善した症状に対する主病名(図26)の件数は556件であり、更年期症候群が158件(28.4%)、精神的疾患が145件(26.1%)となり、改善した症状では上位が逆転したが、やはり両方で半数以上の疾患が改善された。続いて婦人科疾患が56件(10.1%)、不定愁訴・自律神経失調症が54件(9.7%)、神経

内科が26件(4.7%)、内科・消化器が25件(4.5%)、内科・循環器が22件(4.0%)、内科・生活習慣病が19件(3.4%)、整形外科が12件(2.2%)の順であった。精神的症状が156件(28.1%)と改善症状が最も多く、精神的疾患で82件(52.6%)、更年期症候群で53件(34.0%)の疾患についての改善効果が伺えた。



【図26 改善した症状と主病名との相関 (1患者に対し改善症状が最大3件重複有り)】

(3)改善した症状内容

主な改善した症状については表7の分布で示すように、精神的症状では、「不安、無気力・意欲低下・やる気が出ない、イライラ感」などが多く、婦人科的症状では「月経時痛」、胸部呼吸器循環器症状では、「胸痛」、頭痛では「頭重感」などの症状が多かった。また、更年期症候群で診られる自律神経症状(血管運動神経)では「のぼせほてり(ホットフラッ

シュ)・顔や上半身」が最も改善効果が高かったのが特徴であった。

【表 7 改善した症状内容の分布(その他含まず)】

主訴 (症状)	改善した症状内容	件数	
精神的症状	不安	23	
	無気力・意欲低下・やる気が出ない	23	
	イライラ感	18	
	熟眠障害	17	
	抑うつ 落ち込み	17	
	就眠困難	15	
	抑うつ くよくよ・焦燥感	9	
	感情がコントロールできない、切れ易い	6	
	易疲労感	5	
	些細なことが気になる	5	
	中途覚醒	5	
	突然の動悸・呼吸困難・恐怖感	2	
	物忘れ	2	
	家事がおっくう	1	
	過食嘔吐	1	
	自然に涙が出る	1	
	車・電車に乗れない	1	
	登校拒否・出勤拒否	1	
	婦人科的症状	月経時痛	14
		月経前のイライラ落ち込み	9
月経不順		6	
月経前の嘔気頭痛		5	
月経過多		3	
不正出血		2	
無月経・続発性		2	
外陰部搔痒感		1	
性交時痛		1	
胸部呼吸器循環器症状	胸痛	17	
	動悸	17	
	胸が苦しい	3	
	息苦しい	3	
	咳嗽	2	
	胸部絞約感	1	
	咳が止まらない	1	
頭痛	頭重感	17	
	締め付けられる頭痛	9	
	頭痛その他	6	
	拍動性の頭痛	6	

	目の奥がズキンズキンする	2
	頭がボーとする	1
自律神経症状(血管運動神経)	のぼせほてり(ホットフラッシュ)・顔や上半身	24
	発汗	5
	のぼせほてり(ホットフラッシュ)・全身	3
腹部消化器症状	食思不振	7
	便通異常・下痢	6
	心窩部痛	5
	便通異常・便秘	4
	嘔吐・嘔気	4
	胃もたれ	3
	便通異常・便秘と下痢を繰り返す	2
	下腹部痛	1
	胸焼け	1
	上腹部痛	1
	肛門部出血	1
	めまい・ふらつき	めまい・浮動性めまい
めまい・回転性めまい		9
体のふらつき・ふらふら感		5
全身症状	全身倦怠感	17
	手足のむくみ	5
	微熱	2
	体重減少	1
内分泌代謝・生活習慣病精査	高血圧症	4
	高コレステロール血症	4
	肥満	2
	血圧が不安定	2
	高中性脂肪血症	1
自律神経症状(末梢循環不全)	冷え・手足	8
	冷え(下半身)	4
	冷え・全身	2
	冷え・腹部	1
痛み・痺れ(筋・骨格)	筋肉痛・全身	4
	痺れ・上肢	3
	筋肉痛	2

C-5 治療介入効果

女性外来医師の治療方法について、その効果を客観的な3種の評価指標にて治療介入効果を解析した。評価指標としてはSF-36

(HRQOL)、SRQ-D(うつ)、STAI(場面不安)を用いて、受診患者が初診時と治療介入後に、それぞれ自己問診システムに登録した解析結果のスコアで評価した。

C-5.1 全疾患の治療介入効果

全疾患において初診時のSF-36(健康)の指標分布は、RP(日常の役割)が35.7と最も悪く、続いてSF(社会生活)の37.9、MH(心の健康)の39.3であり、全体的に平均値より下回った。その中でもPF(身体)が43.7、VT(活力)が42.6と比較的良好であり、女性外来受診患者は、精神面の症状によって生活の質が低下していることがわかった。初診(治療前)、治療後1ヶ月、3ヶ月に

おけるSF-36の評価指標を比較したところ、図27のように明らかに1度の治療で全体的な改善効果が認められるが、患者ごとの標準偏差が大きく有意確率が得られなかった。その後(3回目)では、RPとGHとMHが $P<0.05$ と改善度が高いことから、精神面の改善による、日常生活の向上が示された。

また、SRQ-D(うつ)およびSTAI(場面不安)については、初診時のSRQ-Dが14.3、STAIが49.9に対して、治療後(2回目)のSRQ-Dが12.4、STAI46.4となり、うつや不安についても改善が認められた。

■判定基準

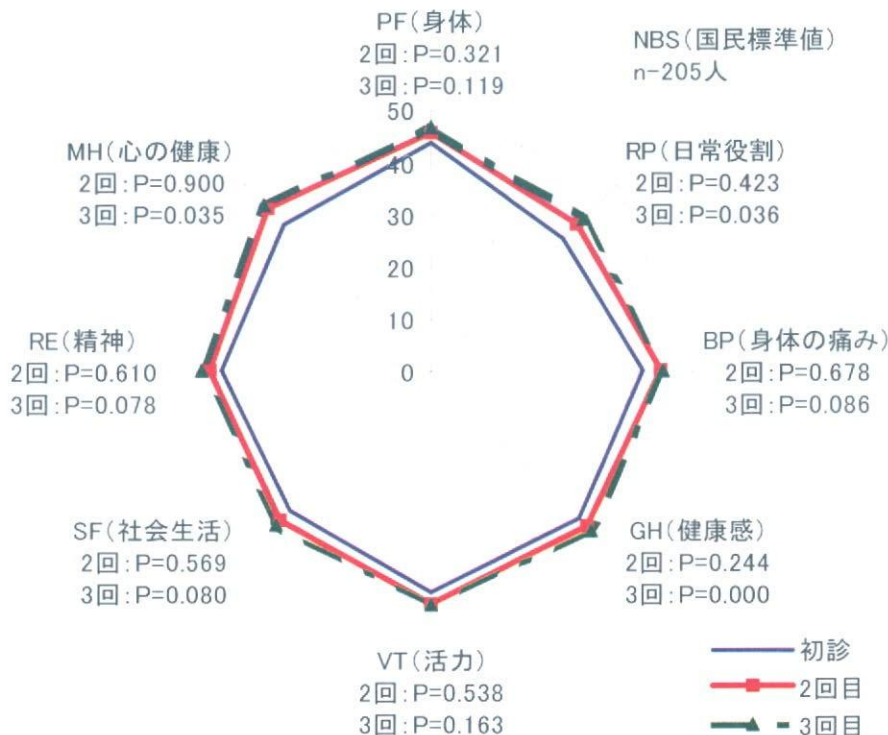
SRQ-D: 10点以下がほとんど問題なし

10~15点が境界

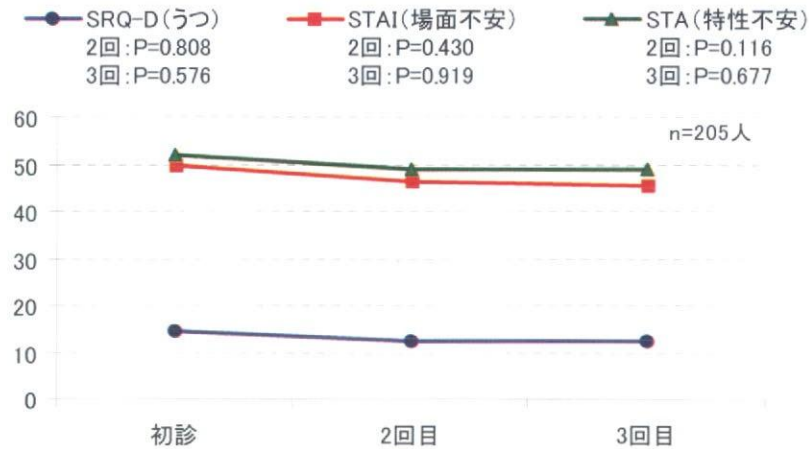
16点以上が軽症うつ病

STAI(場面不安): 46.79(±8.49)点以上

STAI(特性不安): 48.29(±8.30)点以上



【図27 SF-36指標による治療介入効果】



【図 28 SRQ-D、STAI 指標による治療介入効果】

C-5.2 疾患別治療介入効果

前節で治療改善効果が高かった疾患について、その治療介入効果（まとめて表 8 に示す）に関して解析した。

①更年期症候群：初診時の SF-36（健康）では、RP（日常役割）が 36.8、SF（社会生活）が 37.5、MH（心の健康）が 37.3 と悪いが、PF（身体）が 42.7、BP（身体の痛み）が 41.1、VT（活力）が 41.5 と比較的良好であった。治療介入後には、ほぼ全体が $p < 0.05$ と治療改善の有意確率が得られた。SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）については、初診時の SRQ-D（うつ）が 14.5、STAI（場面不安）が 50.7 に対して、治療後の SRQ-D（うつ）が 13.6 と境界まで改善されたが、STAI（場面不安）が 46.7 であり、不安面の改善が残った。

②単極性うつ：初診時の SF-36（健康）では、RP（日常役割）が 36.4、RE（精神）が 37.6、と悪いが、BP（身体の痛み）が 44.9、PF（身体）が 43.0、VT（活力）が 41.9 と比較的良好であった。治療介入後には、MH（心の健康）が 40.3 に対して 46.5 と高い改善が得られたが、一般的に改善効果が少なかった。SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）については、初診時の SRQ-D（うつ）が 14.9、

STAI が 50.4 に対して、治療後の SRQ-D（うつ）が 11.5、STAI（場面不安）が 44.5 と境界まで改善効果（ $p < 0.05$ ）が得られた。

③自律神経失調症：初診時の SF-36（健康）では、RE（精神）が 31.6、RP（日常役割）が 32.1、MH（心の健康）が 33.7、MH（心の健康）が 33.7、SF（社会生活）が 34.9、GH（健康感）が 34.9 と全般的に悪いが、PF（身体）が 43.2 と比較的良好であった。治療介入後には、PF（身体）が 43.2、RP（日常役割）が 38.8、VT（活力）が 42.6、RE（精神）が 41.1、MH（心の健康）が 39.9 と改善効果（ $P < 0.05$ ）が得られた。SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）については、初診時の SRQ-D（うつ）が 17.2（軽症うつ病）、STAI（場面不安）が 53.5 に対して、治療後の SRQ-D（うつ）が 14.8 と境界まで改善効果（ $p < 0.05$ ）が得られたが、STAI（場面不安）については 51.1 であり不安面の改善が残った。

④更年期うつ：初診時の SF-36（健康）では、RP（日常役割）が 30.1、SF（社会生活）が 33.0、MH（心の健康）が、32.0、MH（心の健康）が 33.7、RE（精神）が 33.8、GH（健康感）が 34.1 と全般的に悪いが、BP（身

体の痛み)が44.3、PF(身体)が41.6と比較的良好であった。治療介入後には、全般的の改善効果が高いが母数が6件であるため偏差が大きく有意確率が得られなかった。SRQ-D(うつ)およびSTAI(場面不安)については、初診時のSRQ-D(うつ)が14.5、STAI(場面不安)が51.2に対して、治療後のSRQ-D(うつ)が14.9と境界まで改善されたが、STAI(場面不安)が51.1であり、不安面の改善が残った。

⑤身体表現性障害(分類不能型):初診時のSF-36(健康)では、RP(日常役割)が26.2、PF(身体)が27.7、RE(精神)が31.9、SF(社会生活)が33.4、BP(身体の痛み)が34.4、GH(健康感)が37.0、MH(心の健康)が37.6と全般に悪く、とくに身体と日常役割が低いことで日常生活に支障が伺える。治療介入後には、RP(日常役割)が33.7とPF(身体)が38.3に改善されたが有意ではなく、全体的に改善効果が少なかった。SRQ-D(うつ)およびSTAI(場面不安)については、初診時のSRQ-D(うつ)が19.0、STAI(場面不安)が49.0に対して、SRQ-D(うつ)が13.6となり、軽症うつ病から境界まで改善がみられたがSTAI(場面不安)が49.2であり、不安面の改善が残った。

⑥不安障害(全般性不安障害):初診時のSF-36(健康)では、MH(心の健康)が37.6、RE(精神)が37.9と悪く、その他の指標が40以上で良好であり、身体的には問題がみられないが精神的な不安面で支障が伺える。治療介入後では、MH(心の健康)が42.2と改善されたが、RE(精神)が37.4と改善がみられなかった。SRQ-D(うつ)およびSTAI(場面不安)については、初診時のSRQ-D(うつ)が13.1、STAI(場面不安)が52.0に対して、SRQ-D(うつ)が13.1と境界ではあるが改善がみられなく、STAI(場面不安)が

49.8であり、不安面の改善が残った。

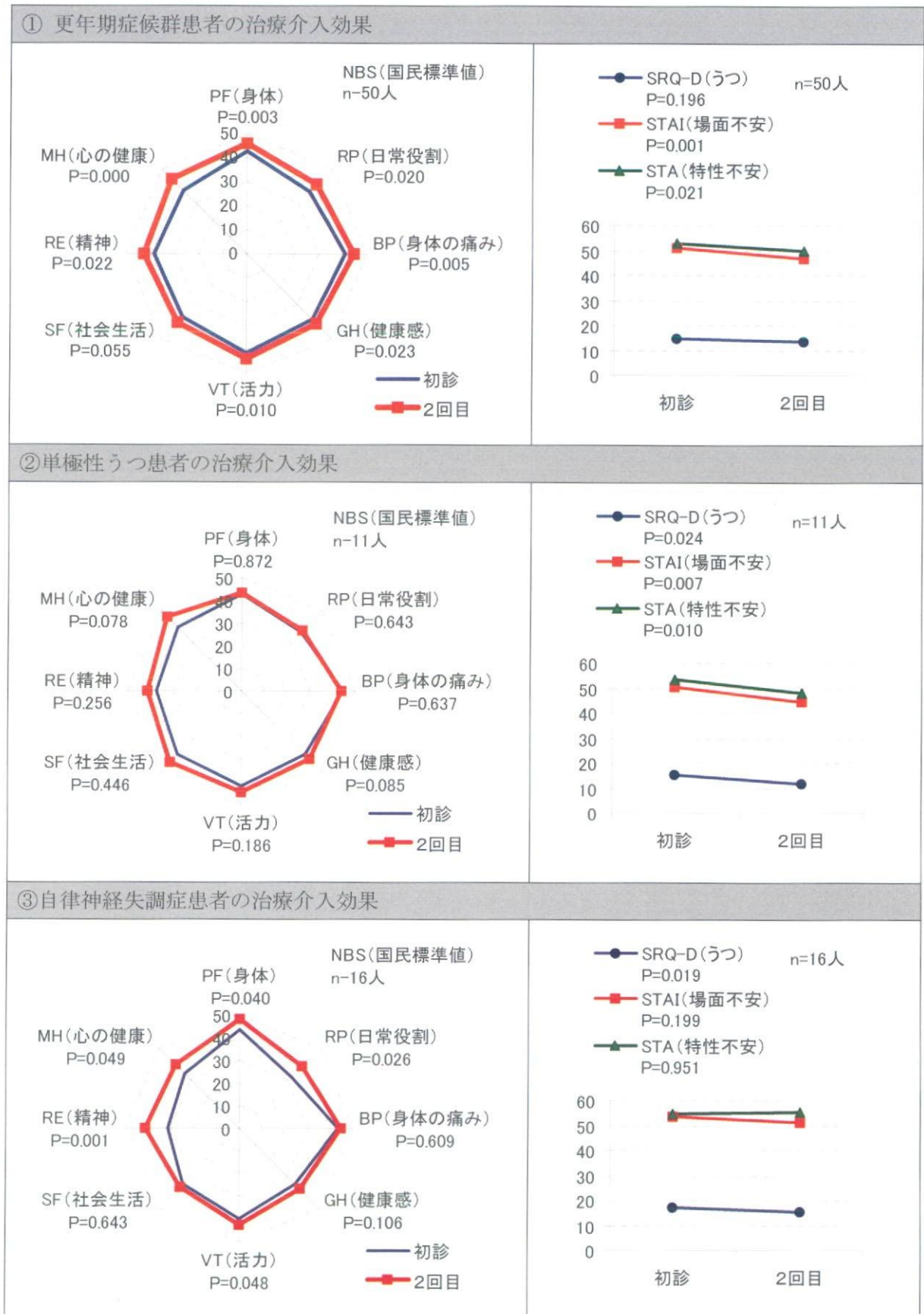
⑦PMS(月経前症候群)・PMDD(月経前不機嫌性障害):初診時のSF-36(健康)では、SF(社会生活)が36.8と悪いが、その他は40~50で比較的良好であった。治療介入後には、SF(社会生活)が42.8に改善され、全般的に良好であった。SRQ-D(うつ)およびSTAI(場面不安)では、初診時のSRQ-D(うつ)が13.3、STAI(場面不安)が46.1に対して、SRQ-D(うつ)が11.8、STAI(場面不安)が42.7と改善効果が得られた。

⑧不安障害(パニック障害):母数が2件であるため、SF-36(健康)の改善バランスが悪いが、とくにGH(健康感)、MH(心の健康)に大きな改善がみられた。SRQ-D(うつ)は境界ではあるが改善がみられ、STAI(場面不安)は不安が改善され良好になった。

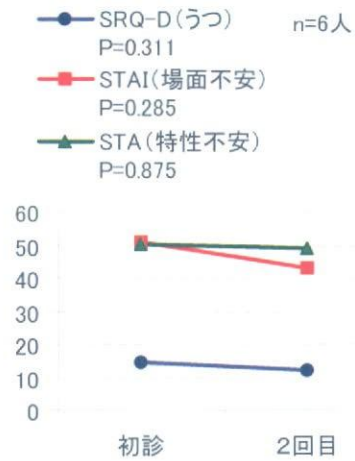
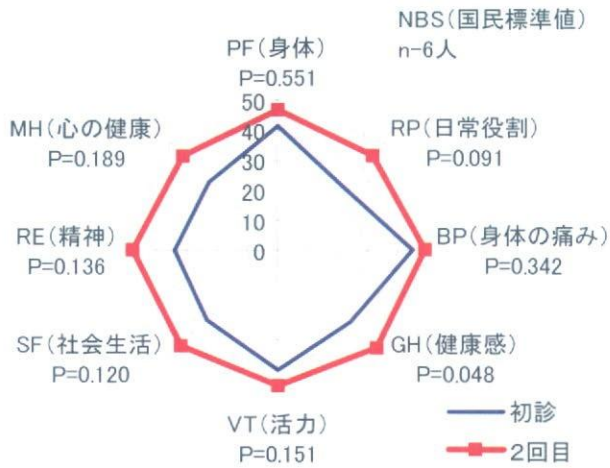
⑨適応障害:SF-36(健康)は、初診のスコアが全般に低く、PF(身体)については良好であるが、とくにMH(心の健康)、RE(精神)、RP(日常役割)が低かった。母数が4件であるため、治療介入後でも、ほとんど改善がみられず、RP(日常役割)は全く改善されなかった。

⑩線維筋痛症初診時のSF-36(健康)では、PF(身体)が14.1、RP(日常役割)が18.7、と最悪であり、BP(身体の痛み)が25.1、SF(社会生活)が25.3、RE(精神)が26.1と全疾患中で極端に悪く、健康面で機能していないことが伺える。治療介入後では、PF(身体)が23.4、RP(日常役割)が23.2と多少の改善もみられるが、全般的にかなり悪く、快復するには時間を要する。SRQ-D(うつ)およびSTAI(場面不安)については、初診時のSRQ-D(うつ)が22.2、STAI(場面不安)が59.2に対して、治療後もSRQ-D(うつ)が19.8、STAI(場面不安)が54.5であり、うつ病と不安の改善が残った。

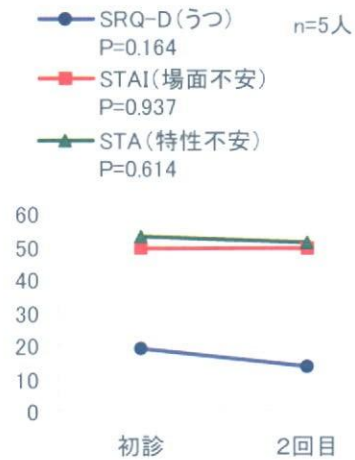
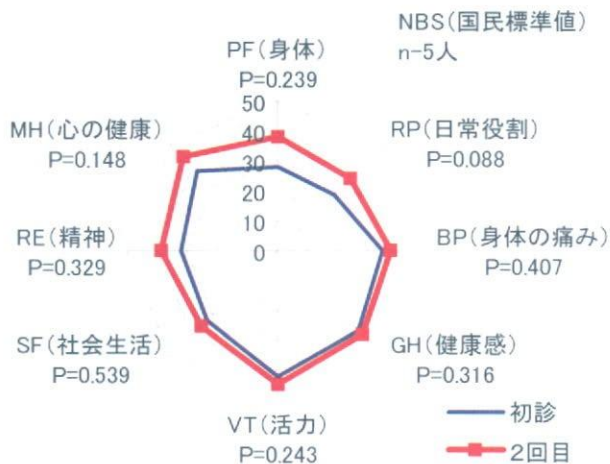
【表 8 疾患別治療介入効果】



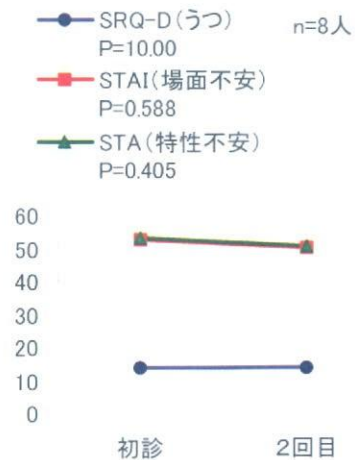
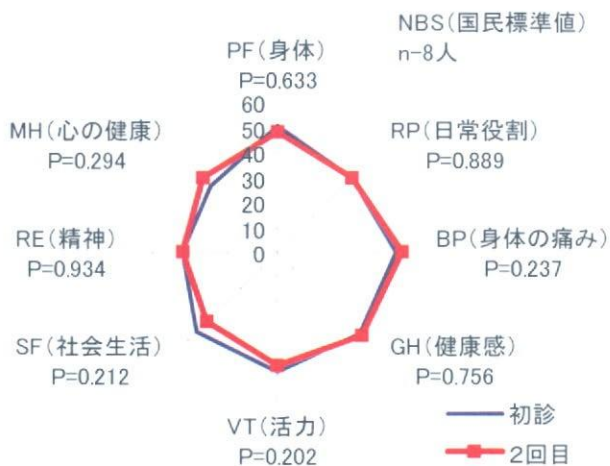
④ 更年期うつ患者の治療介入効果



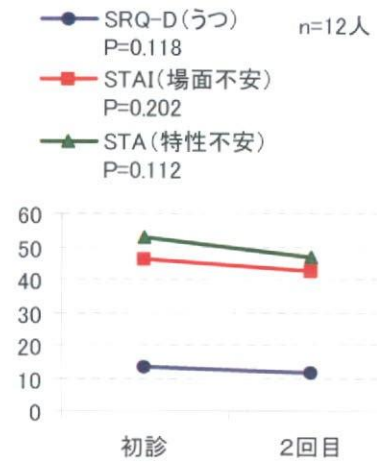
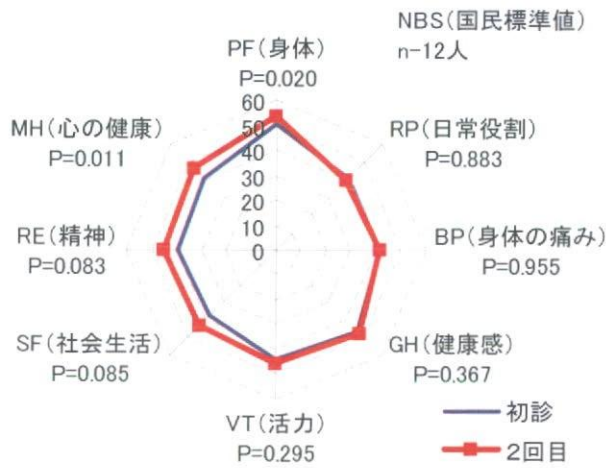
⑤ 身体表現性障害 (分類不能型) 患者の治療介入効果



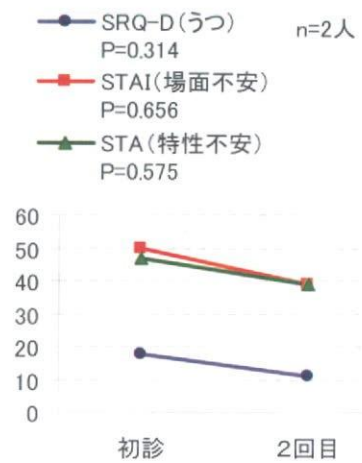
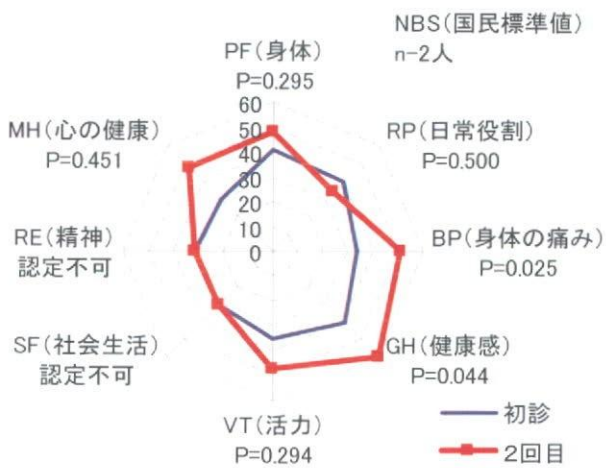
⑥ 不安障害 (全般性不安障害) 患者の治療介入効果



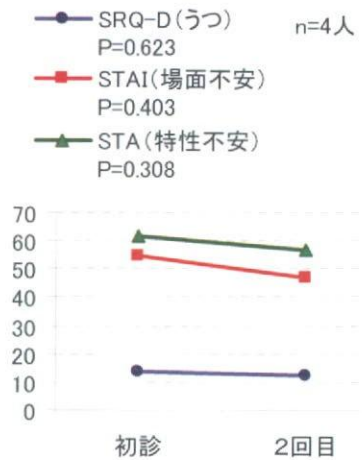
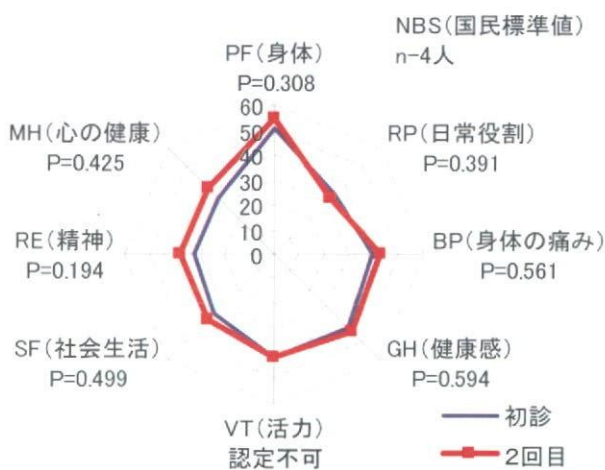
⑦PMS（月経前症候群）・PMDD（月経前不機嫌性障害）患者の治療介入効果



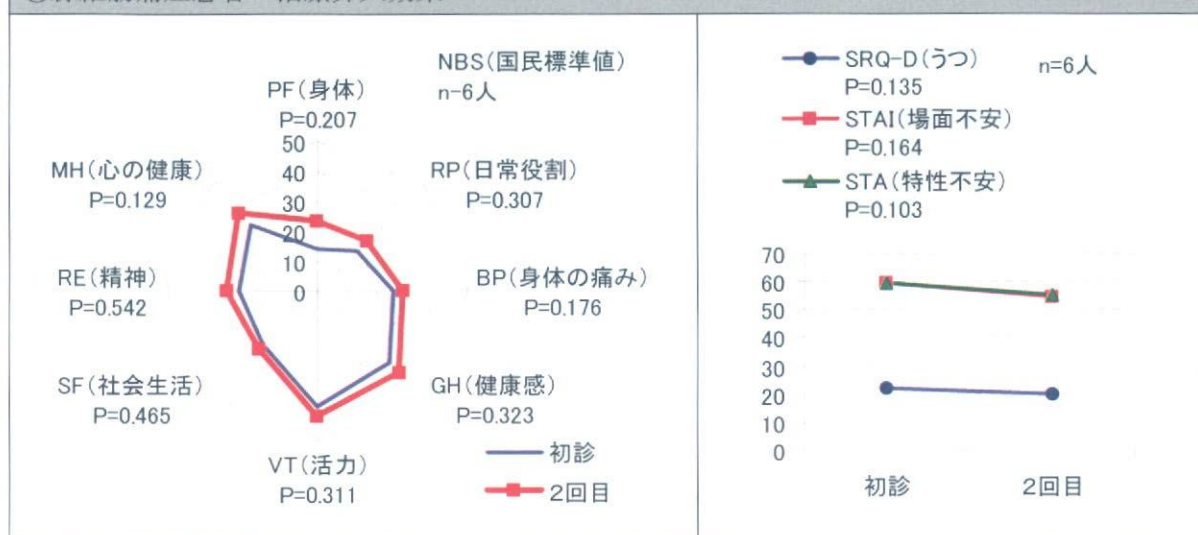
⑧不安障害(パニック障害)患者の治療介入効果



⑨適応障害患者の治療介入効果



⑩線維筋痛症患者の治療介入効果



C-5.3 治療別治療介入効果

次に最も治療改善効果が高かった疾患と、その有効治療について治療介入効果（まとめて表9に示す）に関して解析した。

- ①更年期症候群と漢方療法：初診時のSF-36（健康）において、RP（日常役割）が37.5、MH（心の健康）が37.7と悪く、PF（身体）が43.2とBP（身体の痛み）が41.6と比較的良好であり、身体的には異常が見られないが日常役割において質の低下があることがわかった。治療介入効果については、PF（身体）が46.4、BP（身体の痛み）が45.4、MH（心の健康）が44.1と改善効果（ $p < 0.05$ ）があり、その他もわずかに改善されたことがわかった。SRQ-D（うつ）およびSTAI（場面不安）については、初診時のSRQ-D（うつ）が14.8、STAIが50.8に対して、治療後のSRQ-D（うつ）が13.5と多少下がり境界まで改善されたが、STAI（場面不安）が47.5であり、不安面の改善が残った。
- ②更年期症候群と漢方処方でも多い加味逍遥散療法：初診時のSF-36（健康）では、MH（心の健康）が38.1とSF（社会生活）が38.7と悪いが、PF（身体）が47.4、VT（活力）

が43.1、BP（身体の痛み）が42.5、RP（日常役割）が41.9、GH（健康感）が41.2と全般的に良好であった。治療介入効果については、PF（身体）が51.1、BP（身体の痛み）が48.1、MH（心の健康）が46と改善効果（ $p > 0.05$ ）が得られた。SRQ-D（うつ）およびSTAI（場面不安）については、初診時のSRQ-D（うつ）が14.8、STAI（場面不安）が49.8に対して、治療後のSRQ-D（うつ）が11.8、STAI（場面不安）が45.7となり、うつや不安面も改善された。

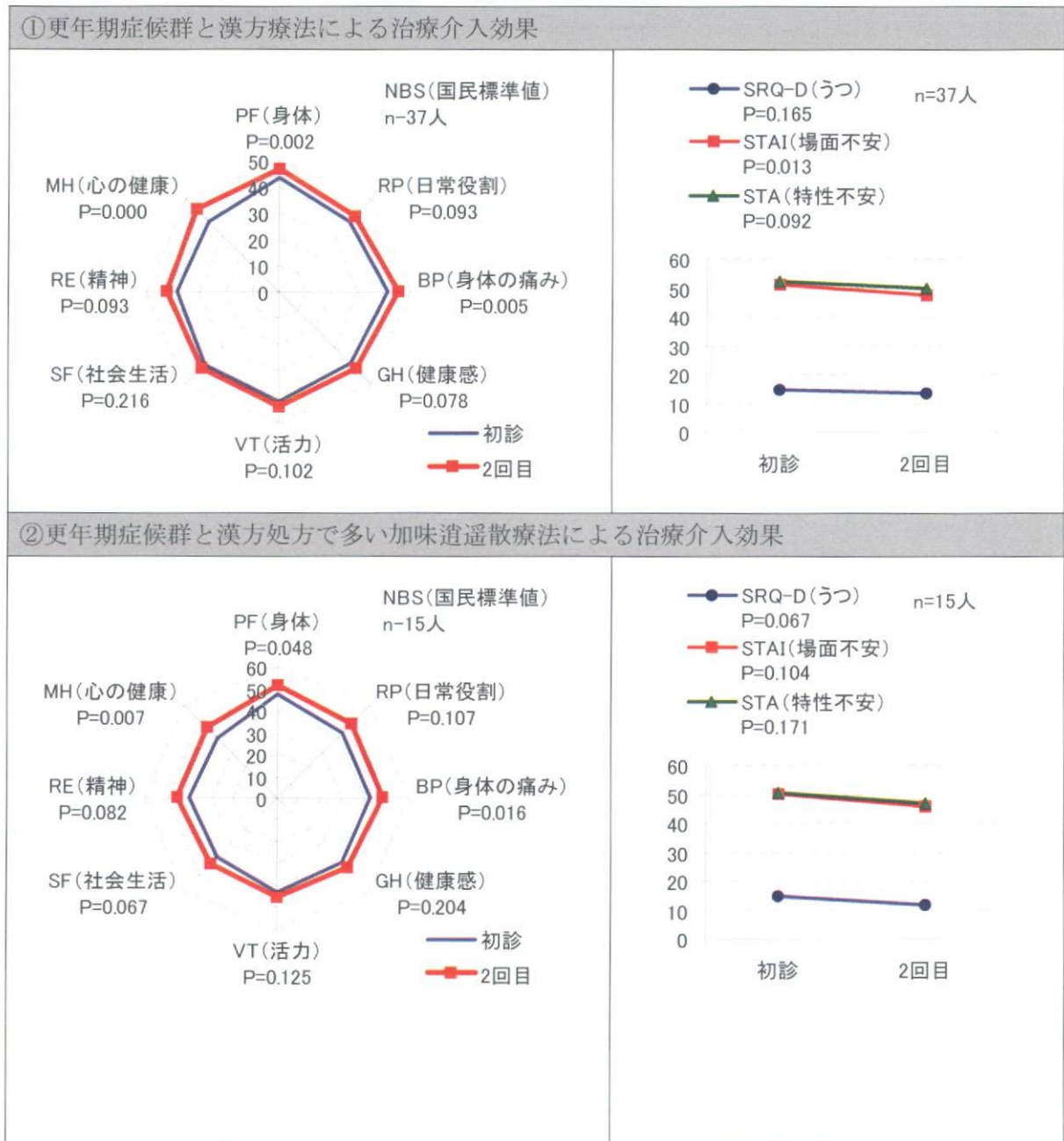
③更年期症候群とHRT療法による治療介入効果：初診時のSF-36（健康）では、RP（日常役割）が35.2、RE（精神）が36.0、MH（心の健康）が36.9と悪いが、GH（健康感）が40.2と比較的良好であった。治療介入効果については、MH（心の健康）が45.0、RE（精神）が44.6、RP（日常役割）が42.3と高い改善効果（ $p > 0.05$ ）が得られた。SRQ-D（うつ）およびSTAI（場面不安）については、初診時のSRQ-D（うつ）が14.7、STAI（場面不安）が49.9に対して、治療後のSRQ-D（うつ）が14.1、STAIが45.6であ

り、それぞれ境界まで改善された。

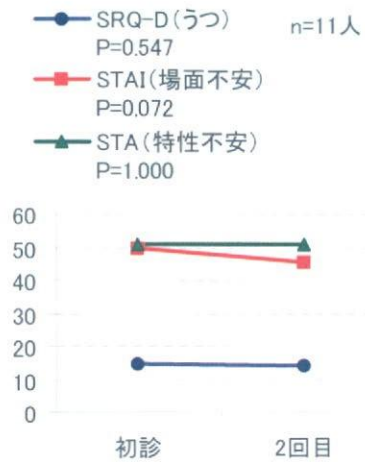
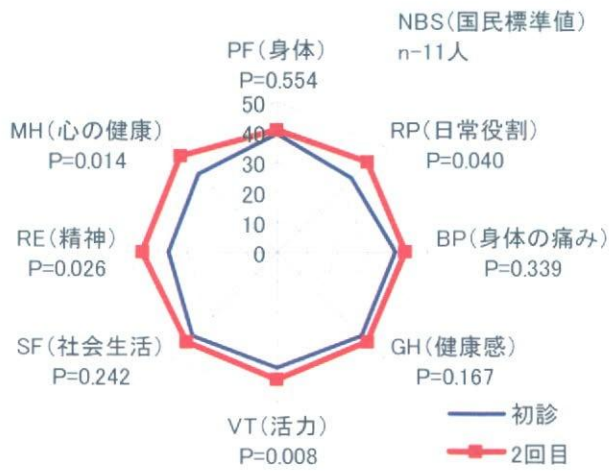
④気分障害と SSRI 療法による治療介入効果：初診時の SF-36 (健康) では、MH (心の健康) が 31.7、SF (社会生活) が 32.4、RE (精神) が 35.3、と悪いが、PF (身体) が 45.4、VT (活力) が 41.4、BP (身体の痛み) が 40.8 が比較的良好であった。治療介入効果については、GH (健康感) が 42.3 と

改善効果 (P<0.05) が得られ、RE (精神) が 43.8、MH (心の健康) が 40.6 と改善が高かった。SRQ-D (うつ) および STAI (場面不安) については、初診時の SRQ-D (うつ) が 15.8、STAI が 53.5 に対して、治療後の SRQ-D (うつ) が 12.0 と境界まで改善され、STAI (場面不安) が 48.2 となり、改善されるも不安面が残った。

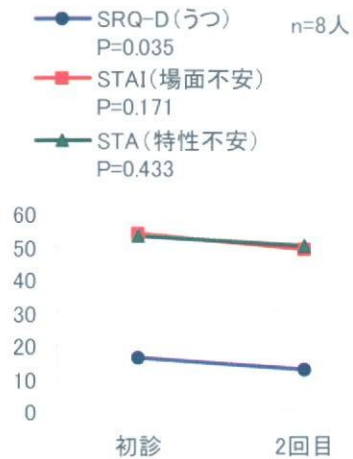
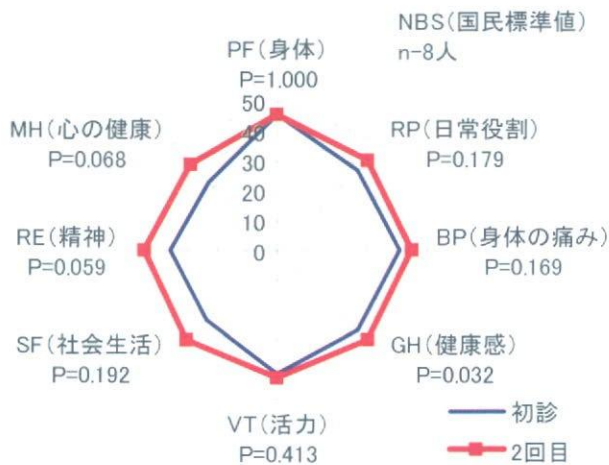
【表 9 治療別治療介入効果】



③更年期症候群と HRT 療法による治療介入効果



④気分障害と S S R I 療法による治療介入効果



D. 考察

平成 20 年度性差に基づく循環器疾患等生活習慣病のエビデンス構築における分担研究、「女性外来データファイリングシステム」研究参画 12 施設、2284 名の報告をまとめた。今年度の特徴として、受診患者ごとに各一疾患の主病名を決定し、指定された主病名に対して最終的な治療法と治療介入効果の解析を行った。

受診患者の特性として、病歴期間は 1 年が多く、3 年以内で 63%を占め、また通院医療機関数は 1 件から 3 件で 65%を占めた。疾患分類では精神的疾患が最も多く、続いて更年期症候群、婦人科疾患で半数以上を占め、器質的疾

患で最も多かったのは、内科・生活習慣病であった。次に年齢別疾患の特徴として、精神的疾患は 35 歳以下の若年層が最も多く(全体の 2 割以上)、どの年齢層でも一様に分布されていた。更年期症候群では 45 歳から徐々に増加して、50-60 歳が最も多く、加齢と共に減少する傾向であり、生活習慣病や循環器疾患については 50 歳前後から増加することが特徴的であった。患者背景因子について喫煙(件数)は 35 歳未満に最も多く、肥満(件数)は各年齢に分布しており、高血圧は 45 歳以降で増加した。ストレス背景因子としては 34 歳以下では仕事・職場関係が最も多かったが、それ以外の全ての年齢層

で家族・自分自身が大半を占めた。また、診断別背景因子では飲酒(件数)は、血管運動神経(自律神経)症状優位型や月経前緊張症に比較的多く、喫煙(件数)は気分障害・単極性うつ病に比較的多い傾向が伺えた。そして、肥満(件数)は肥満症が多く、高血圧(件数)は高血圧症が多いことが明らかであった。治療中紹介では産婦人科・精神科・内科・循環器内科の順となっていた。

平成 17 年にプロジェクトが開始して以来、今年で 4 年目になり、4 年間の蓄積データから、初診時診断日で各年度の疾患変遷を解析した結果、精神的疾患、更年期症候群、婦人科疾患の割合が例年通り多いことが明らかになった。

なお、今回は地域別疾患分類での解析は行わなかった。地域性を解析するには研究参画施設が一様であり、多くの医療機関が研究に参画しなければ、病院独自のデータとなり、その診療科医師によるデータに依存が懸念されてしまい、地域性が測れないと考えた。

次に相関が確立する主病名について分析すると、主病名として多い疾患の順に精神的疾患、更年期症候群、婦人科疾患、不定愁訴・自律神経失調症、神経内科となっており、精神的疾患の症状分布よりも更年期症候群の症状分布は、胸部呼吸器循環器症状、頭痛、自律神経症状(血管運動神経)、めまい・ふらつき、肩こり・腰背部痛、自律神経症状(末梢循環不全)、痛み・痺れ(関節)などが多く、更年期症候群が多様な表現系を持つことが明らかになった。主病名に対する有効治療について検討したところ漢方薬が約半数を占め、更年期症候群に最も多く、精神的疾患、婦人科疾患、不定愁訴・自律神経失調症なども漢方薬療法が多く、加味逍遥散や当帰芍薬散は、ホットフラッシュや精神症状を示す更年期症候群や月経困難症などに有効であった。次に抗うつ薬、抗不安薬、詳細な説明、ホルモン補充療法で治療改善効果があった。

そして、受診患者に対して客観的な指標(健康・うつ・不安)を測定できる自己問診票を元に、女性外来での治療介入効果について検討した。

全疾患分類においては SF-36(健康)の国民平均値よりは低下していたが、治療後全項目にわたって改善効果がみられ、その後の治療経過でも改善効果が得られた。しかし、患者ごとの偏差が大きく有意確立がみられなかった。また、SRQ-D(うつ)やSTAI(不安)についても同様に境界まで改善された。疾患別で検討すると更年期症候群では初診時の SF-36 は初診が 40 点前後で治療介入後では全てにおいて有意($P<0.05$)に症状が改善していた。STAI(場面不安)、STAI(特性不安)も有意に改善した。その他の疾患に対しても、単極性うつ、自律神経失調症、更年期うつ、身体表現性障害(分類不能型)、PMS・PMDD では治療介入効果がみられるが、不安障害(全般性不安障害)、不安障害(パニック障害)、線維筋痛症については改善がみられなかった。不安障害(パニック障害)に関しては母数が 2 件で判定困難ではあるが、線維筋痛症に関しては、全例で極端に SF-36 のスコアが悪く、健康面で機能していないことが伺え、快復するには時間を要することがわかった。

最後に各治療法の有効性について個々に客観的なデータを得るため、最も改善症状が高かった更年期症候群と漢方薬療法について解析した。漢方薬療法では全体的に改善がみられ、とくに PF(身体)、RP(日常役割)、BP(身体の痛み)、MH(心の健康)の改善効果が有意にあり、加味逍遥散で絞っても PF、BP、MH 改善有意がみられ、心の健康が改善するのみではなく、体の痛みも改善した。

E. 結論

更年期層では約 3 割が更年期症候群、2 割が精神的疾患、1 割が生活習慣病で女性外来を受診していた。この世代での心身の変調には女

性ホルモンの変化(閉経)が大きく関与しており、更年期に入ると女性ホルモンの低下に伴い更年期症候群の多様な症状の発症や、生活習慣病が現れてくる。其のことは、更年期に見られる更年期症候群や精神的疾患が、肥満・高血圧因子とも連動していたことから推察される。

なお、今回はデータ不足により解析できなかった地域性の解析や治療副作用解析などのエビデンスを構築するために、今後も女性外来開業施設に研究への参画を呼びかけ、より多くの

データを蓄積して、治療法の精度を向上させ、診療マニュアルの策定に結び付けたい。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

薬物動態の性差に応じた生活習慣病薬物療法の最適化に関する研究

研究分担者 上野 光一（千葉大学大学院薬学研究院・教授）

研究要旨

＜医薬品男女別使用実態調査概要＞ 全国 110 病院に依頼し、25 病院から協力を得られた。処方数は 1,846,188 枚（男 910,276 枚、女 935,912 枚）、処方薬剤数は男性 3004 種、女性 3076 種であった。性別に占有率 70%（処方数 100）以上の薬剤の薬効分類をみると、男性は循環器官用薬 24%、泌尿生殖官及び肛門用薬 21%、代謝性医薬品 18%であったのに対し、女性は代謝性医薬品 12%、中枢神経系用薬 11%、漢方製剤 10%と、医薬品男女別使用実態に明らかな差がみられた。

＜マウス細胞・・研究成果の概要＞ 3T3L1 脂肪細胞において、エストラジオールによるエストロゲン受容体を介した PPAR γ タンパク質増加作用、テストステロンによる PPAR γ タンパク質減少傾向及び DHT によるアンドロゲン受容体を介した PPAR γ タンパク質減少作用が示唆された。

A. 研究目的

1. 生活習慣病等の発症・進展の性差に関する情報の収集とデータベース化する目的で医療機関から処方される医薬品の男女別使用実態を調査した。また、麻酔手術時に使用される医薬品の薬物動態に関する性差発現について文献検索を行った。

2. 性差発現に関するエビデンスの確立ため薬物動態力学における性差発現機構の解明の目的で、マウス 3T3L1 脂肪細胞における PPAR γ タンパク質発現に及ぼす性ホルモンの影響を検討した。

B. 研究方法

1. 医薬品男女別使用実態調査

千葉大学大学院薬学研究院倫理審査委員会の承認を得た後、全国の主要病院へ郵送にてデータ提供協力の依頼を行った。協力が得られた病院から、2008 年 3 月 1 日から 31 日の 1 ヶ月間に処方された薬剤（注射剤を除く）をオーダリングシステムにより抽出していただき、薬価基準収載医薬品コードを用いて薬効群ごとに分類し、基礎データとした。基礎データをもとに、薬効分類別処方数や年齢別処方数について解析を行った。年齢区分については、医薬品

使用に影響を与える可能性がある身体変化を加味しながら、0-24 歳までは 0-5 歳（乳幼児期）、6-12 歳（小児期）、13-17 歳（思春期）、18-24 歳（青年期）に分類し、25 歳以降は 10 歳ごとに 25-34 歳、35-44 歳、45-55 歳、55-64 歳、65-74 歳および 75 歳以上に分類した。更に、薬剤の成分ごとに集計し、薬効群ごとに分類したあと、男女別に処方占有率が 70%以上の薬剤について解析を行った。

また、循環器官用薬については、2003 年度との比較を行った。

（倫理面への配慮）

千葉大学大学院薬学研究院倫理審査委員会の承認を得たのちに調査を開始した。回収されたデータは全て調査元で匿名化されていた。データはスタンドアローンのコンピュータに保存し、解析した。

2. マウス 3T3L1 脂肪細胞における性ホルモンの PPAR γ タンパク質発現に及ぼす影響

マウス 3T3-L1 細胞をコンフルエントまで増殖させ、さらに 2 日間培養した後、insulin、dexamethasone、IBMX に 2 日間暴露し、さらに insulin のみで 2 日間暴露させ脂肪細胞へ分化誘導した。女性ホルモンとして 17 β -エ

ストラジオール (E2)、男性ホルモンとしてテストステロン (Testo)、ジヒドロテストステロン (DHT) を用い、分化誘導後 14 日後から 1 週間、2 週間添加し、細胞を回収した。また、エストロゲン受容体 (ER)、アンドロゲン受容体 (AR) との関連を調べるため、ER 拮抗薬であるラロキシフェン、AR 拮抗薬であるフルタミドを用いた。回収した PPAR γ 蛋白質の発現量を Western blot 法にて定量した。

なお、統計処理はYukms STAT Light(Yukms Corp.,1997)を用い、比較についてはDunnett検定、Tukey-Kramer検定を行った。 $p < 0.05$ を有意とし、データは平均値 \pm 標準偏差 (mean \pm S.D.) として表記した。

C. 研究結果

1. 医薬品男女別使用実態調査

データ提供の協力が得られた病院は 25 施設であった。以下に協力病院を記す。

NTT 東日本関東病院、井上記念病院、愛媛大学医学部附属病院、岡山大学医学部歯学部附属病院、鹿児島市立病院、鹿児島大学医学部歯学部附属病院、岐阜大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、県立広島病院、小倉記念病院、国家公務員等共済組合連合会立川病院、済生会横浜市南部病院、自治医科大学附属病院、聖路加国際病院、千葉県立佐原病院、千葉県立東金病院、東京慈恵会医科大学附属病院、獨協医科大学附属病院、長崎大学医学部歯学部附属病院、名古屋市立大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、日本医科大学附属病院、福岡大学病院、山形市立済生館病院、横浜市立大学医学部附属病院 (五十音順)

期間中の 25 病院の総薬剤処方数は 1,846,187 件であり、男性 910,275 件、女性 935,912 件と女性の方が少し多かった。年齢別に処方薬剤数について解析を行った結果では、薬剤処方数は 65 歳以上で 47.5%と全体の約半数を占めていた。0-12 歳までは男性の薬剤処方数が多く、13-54 歳までは女性が、55-64 歳までは再び男性の薬剤処方数が多く、75 歳以上では女性の処方数が多くなった。(図 1)

薬価基準収載医薬品コードより薬剤品目を分類した結果、総薬剤品目は 3,271 品目あり、その中で男性に処方された薬剤品目は 3,004 品目、女性に処方された薬剤品目は 3,077 品目であった。また、全ての薬剤品目を含有有効成分 (一般名) で分類すると 1,385 剤となり、その中で男性に処方された薬剤は 1,290 剤、女性に処方された薬剤は 1,329 剤と女性の薬剤数

の方が男性よりも多かった。総薬剤数である 1,385 剤を薬効分類した結果は、中枢神経系用薬が 12.8%と最も多く、次いで漢方製剤 (11.9%)、循環器官用薬 (11.3%) の順であった。(図 2)

次に、男女占有率 70%以上の薬剤についての解析を行った。なお、この解析は全体処方数の 0.005%である 93 処方数以上処方されている薬剤についてのみ行い、解析の対象となる薬剤数は 799 剤であった。

男性占有率 70%以上の薬剤は 39 剤あり、17.9%の化学療法剤が最も多く、泌尿生殖器官及び肛門用薬 (14.0%)、循環器官用薬 (12.8%) と代謝性医薬品 (12.8%) と続いた。最も男性占有率 70%以上の薬剤が多かった化学療法剤は 7 剤あり、そのうち 6 剤は HIV 感染症治療薬、もう 1 剤は HIV 感染症治療薬であるラミブジン投与による肝機能異常改善薬であった。次いで薬剤数の多かった泌尿生殖器官及び肛門用薬においては排尿障害改善薬が 5 剤を占め、循環器官用薬や代謝性医薬品においては、不整脈用薬や痛風治療薬が 3 剤と最も多かった。(図 3)

一方、女性占有率 70%以上の薬剤は 64 剤と男性よりも多かった。ホルモン剤と漢方製剤が 15.6%と最も多く、次いで循環器官用薬 (10.9%) が続き、中枢神経系用薬 (9.45%) や代謝性医薬品 (9.45%)、腫瘍用薬 (9.45%) の順となった。最も女性占有率 70%以上の薬剤が多かったホルモン剤は 10 剤あり、そのうち女性ホルモンが 6 剤、抗甲状腺薬が 2 剤であった。同様に漢方製剤も 10 剤あった。続く循環器官用薬では偏頭痛の薬剤が 6 剤と多くを占め、中枢神経系用薬や代謝性医薬品では解熱鎮痛消炎薬が 3 剤、骨粗鬆症治療薬が 5 剤と最も多く、腫瘍用薬は乳癌治療薬のみであった。(図 4)

循環器官用薬の使用頻度は、他薬効分類医薬品と比べ男女とも 45 歳以降薬剤処方数が大きく増加するが、女性の増加は男性よりも 10 歳程度遅いことが解った。また、74 歳までは男性の処方数のほうが多く 75 歳以降は減少するが、女性は 75 歳以上でも循環器官用薬の薬剤処方数が増加を続けていた。(図 5)

循環器官用薬の 2003 年度との比較については、年齢区別の薬効分類別処方割合において、強心剤および利尿薬は、0-5 歳での割合が最も高く加齢とともに減少傾向がみられ、不整脈用薬は 10%程度で安定していた。2003 年度と

2008年度に大きな変化はみられなかった。血圧降下剤は、男性よりも女性のほうが遅い年齢で処方割合のピークを迎え、2003年度よりも2008年度では全体的に割合が高くなっていった。血管収縮剤に関しては、2003年度、2008年度ともに女性の処方割合が高く、13・17歳で最も多かった。血管拡張剤は、男女ともに6・17歳で処方割合が最も高くなり、そのあと増加する傾向がみられた。高脂血症用剤は血圧降下剤と同様に、男性よりも女性の方が遅い年齢で処方割合のピークを迎えており、女性の処方割合が全体的に高かった。その他の循環器用薬においては、女性の処方割合が高かった。2003年度調査及び2008年度調査での処方頻度の多かった循環器用薬の上位10までの医薬品名を記した。(図6)

次に、循環器用薬におけるさらに詳しい解析を男女別に行った。2008年度、2003年度ともに、男性に比べて女性の方が高脂血症用薬および血管収縮剤の割合が高かった。(図7)

一方、血管拡張薬・血圧降下薬に関する2003年度との比較では、2008年度ではアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の処方割合の減少およびアンギオテンシン(AT)II受容体拮抗薬の処方割合の増加がみられた。(図8)

一方、麻酔科領域で使用される医薬品の薬物動態に関する性差については、総説としてまとめたので添付の発表論文を参照されたい。

2. マウス3T3L1脂肪細胞における性ホルモンのPPAR γ タンパク質発現に及ぼす影響

1週間及び2週間のエストラジオール(E2)添加により、 10^{-9} Mの濃度においてPPAR γ タンパク質量が有意に増加した。また、この増加はラロキシフェンの共存下で抑制された。(図9)

テストステロン(Testo)2週間添加により、 10^{-9} Mの濃度においてPPAR γ タンパク質量が減少する傾向を示した。しかしフルタミド共存下での実験において同様の傾向は見られず、フルタミドによる影響も見られなかった。(図10)

一方、1週間及び2週間のDHT添加により、 10^{-10} Mの濃度においていずれの場合もPPAR γ タンパク質量が有意に減少した。この作用はフルタミド共存下で抑制される傾向を示した。(図11)

D. 考察

生活習慣病等の発症・進展の性差に関する情報の収集とデータベース化する目的で医療機

関から処方される医薬品の男女別使用実態を調査した。その結果、全国25病院の協力が得られた。回収された処方薬剤数は総計1,846,187件であり、男性は910,275件、女性935,912件であった。男女ともに中枢神経系用薬、消化器用薬、循環器用薬の処方が多く、また全体の処方数や処方薬の種類において女性の方が多かった。年齢別解析においては、65歳以上の高齢者で全処方数の約半数を占め、年齢区分によって処方の多い性別が異なった。各性占有率の高い薬剤についての解析では、薬剤の種類に性差が認められ、各性特有の疾患や罹患率の違いなどによるものと考えられた。また、循環器用薬に関する詳しい解析により、女性では高脂血症用薬および血管収縮剤の処方割合が高く、男性では不整脈用剤の処方割合が高いことが分かった。また、2003年度との比較において、降圧薬であるアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の処方割合の減少およびアンギオテンシン(AT)II受容体拮抗薬の処方割合の増加が認められた。一方、直近2年間の承認薬は135剤確認でき、それらについて調査した結果、69剤が新有効成分の区分で承認されていた。それらの治験において、女性を被験者として組み込み、性差の検討を行っている承認医薬品は非常に少なかった。女性に多く処方され易い薬剤について今後詳細な検討がなされ、必要に応じて治験の段階から性差が考慮されるよう、性差に関する研究の更なる発展が望まれる。

次に、マウス3T3L1脂肪細胞における性ホルモンのPPAR γ タンパク質発現に及ぼす影響に関する検討から以下のことがわかった。脂肪組織は性ホルモンの標的器官の1つであり、ヒト脂肪組織や本実験に用いた3T3-L1株化脂肪細胞において性ホルモン受容体の発現が確認されている。

一般にヒトは加齢とともに体脂肪が増加することが知られており、女性では閉経後に肥満を呈し、耐糖能異常やインスリン抵抗性が生じやすいといわれている。男性でも内臓脂肪は加齢とともに増加し、脂肪蓄積の程度は血中テストステロン値と逆相関するとの報告がある。さらに妊娠女性の高エストロゲン状態では体脂肪の増加やインスリン抵抗性が見られるなど、男女ともにライフステージに伴うホルモン変動が、脂肪蓄積やインスリン感受性の変化の一因であると考えられている。Women's Health

Initiative Hormone Trial によると、ホルモン補充療法は更年期女性の糖尿病の発症を予防し、空腹時血糖とインスリン抵抗性を低下させる。また、臨床的に2型糖尿病患者においては血中 Testo 濃度が低い、血中 Testo 濃度と2型糖尿病リスクは逆相関するといった報告があり、性ホルモンがインスリン抵抗性を基盤とした肥満や2型糖尿病と密接に関連していることが示されてきた。さらに *in vivo* でも、性ホルモン受容体ノックアウトモデルやアロマトラーゼノックアウトモデルを用いたエビデンスが集積してきている。ER α ノックアウトマウスやアロマトラーゼノックアウトマウスは白色脂肪組織重量及び体重の増加と耐糖能異常、インスリン抵抗性を呈し、これらの症状はエストロゲン補充やチアゾリジン誘導体の投薬によって改善する。ARKO マウスにおいても皮下及び腹部内臓周囲の白色脂肪組織の増加や肥満を生じるとされている。以上のように、性ホルモンの作用不全を呈する病態モデルにおいても肥満や耐糖能、インスリン抵抗性との関連が示されてきたが、*in vitro* における報告は比較的少なかった。

3T3-L1 脂肪細胞を用いた本検討では、女性ホルモンである E2 添加により PPAR γ タンパク質量には有意な増加が認められ、エストロゲン受容体（以下 ER）阻害剤であるラロキシフェンによりその効果は有意に抑制された。このことから、E2 による ER を介した PPAR γ 発現の上昇作用が示唆された。ラット性腺周囲脂肪組織の初代培養脂肪細胞に対する E2 添加により PPAR γ 2 蛋白質の有意な上昇が見られたとの報告があり、本実験の結果を支持する。3T3-L1 脂肪細胞において E2 は ER を介して p44 (ERK1)、p42 (ERK2) MAP キナーゼリン酸化により C/EBP α 蛋白質を誘導する、3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化初期においてこれら ERK MAP キナーゼのリン酸化による活性化が PPAR γ や C/EBP α の発現を制御しているとの報告があり、E2 はシグナル経路を介して PPAR γ や C/EBP α をともに上昇させる可能性がある。

一方、Testo は PPAR γ タンパク質量を減少させる傾向を示し、DHT は有意に減少させた。DHT におけるこの効果はアンドロゲン受容体（以下 AR）阻害剤であるフルタミドにより有意ではないものの抑制する傾向が見られた。このことから DHT による AR を介した PPAR γ 発現の抑制作用が示唆された。Testo は標的器

官に取り込まれ、5 α -reductase で DHT に変換されてアンドロゲン作用を示す。DHT は Testo よりも AR 結合能や AR 活性が強いため、Testo よりも PPAR γ に対する影響が顕著に現れたものと考えられた。また、フルタミド添加により PPAR γ 発現が上昇する傾向が見られたことに関しては、脂肪細胞のアロマトラーゼ活性により Testo が E2 に変換されたことで、フルタミドにより阻害されたアンドロゲン作用に対してエストロゲン作用が強く観察されたためと推察された。3T3-L1 細胞において Testo 及び DHT 添加により PPAR γ 2 mRNA およびタンパク質量が減少したとの報告があり、本実験の結果を支持している。Testo 及び DHT は AR を介して Wnt/ β -catenin シグナル経路を活性化することにより PPAR γ 2あるいは C/EBP α の発現を抑制し、脂肪細胞分化に抑制的に働くとの報告があり、DHT は Wnt/ β -catenin シグナル経路を介して PPAR γ 2発現を抑制する可能性が考えられる。

本検討では E2 は脂肪細胞において塩酸ピオグリタゾンの受容体である PPAR γ タンパク質量を増加させ、DHT は PPAR γ タンパク質量を減少させた。このことから、塩酸ピオグリタゾンの薬効や副作用発現の性差は、性ホルモンにより PPAR γ タンパク質の発現が変動することによる可能性が示唆された。

E. 結論

2008年3月1ヶ月間の医薬品男女別使用実態調査を行った結果、以下のことがわかった。

1. 2003年の解析同様、男性と女性では処方され易い薬剤が異なり、女性の方が薬剤の種類が多かった。

2. 男性と女性では、循環器官用薬など薬剤の使用年代に性差がみられ、疾患の発症頻度や病態の性差が影響していることが考えられた。

3. 循環器官用薬の2003年と2008年の比較において、2008年3月では利尿薬やAT II受容体拮抗薬の処方割合の増加やACE阻害薬の処方割合の減少など、処方される薬剤の種類に5年後の使用実態に変化がみられた。

一方、マウス 3T3-L1脂肪細胞における性ホルモンの PPAR γ タンパク質発現に及ぼす影響に関する検討から以下のことがわかった。エストロジオールによるエストロゲン受容体を介した PPAR γ タンパク質増加作用、テストステロンによる PPAR γ タンパク質減少傾向及び DHT によるアンドロゲン受容体を介した PPAR γ タンパク質減少作用が認められ、脂肪細胞における PPAR γ 発現は、性ホルモンによる

調節を受けていることが明らかとなった。

次年度は、今年度の研究を継続するとともに、詳細な作用機序解析に努め、臨床使用に供するエビデンスを得る。また、より詳細な医薬品男女別使用実態調査解析を継続するとともに、生活習慣病薬物療法に使用される医薬品の薬物動態や臨床効果の性差について、文献検索を継続する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanako Ugai, Kazuhiro Nishimura, Katsumi Fukino, Tomonori Nakamura and Koichi Ueno: Functional analysis of transcriptional activity of cytosine and adenine (CA) repeats polymorphism in the estrogen receptor β gene. *J. Toxicol. Sci.* **33**, 237-240 (2008)

2. 上野光一：薬物動態と性差。麻酔 **58**, 51-58 (2009)

2. 学会発表

1. 菅井波名、中村智徳、黒崎浩史、生城山克巳、佐藤洋美、上野光一：脂肪細胞におけるPPAR γ 発現に対する性ホルモンの影響（第52回日本薬学会関東支部大会要旨集、pp91、2008、野田市）優秀発表賞受賞

2. 柿倉遙、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、中村智徳、上野光一：医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査について（第52回日本薬学会関東支部大会要旨集、pp140、2008、野田市）

3. 伊藤彩乃、仲栄真さつき、柿倉遙、佐藤洋美、中村智徳、上野光一：医療機関から処方された後発医薬品の使用実態調査（第52回日本薬学会関東支部大会要旨集、pp141、2008、野田市）優秀発表賞受賞

4. 柿倉遙、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐

藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査（性差医学・医療学会第2回学術集会要旨集、pp40、2009、東京都文京区）

5. 伊藤彩乃、仲栄真さつき、柿倉遙、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された後発医薬品の使用実態調査（性差医学・医療学会第2回学術集会要旨集、pp40、2009、東京都文京区）

6. 仲栄真さつき、伊藤彩乃、柿倉遙、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：処方医薬品の男女別使用実態調査に関する研究（性差医学・医療学会第2回学術集会要旨集、pp41、2009、東京都文京区）

7. 菅井波名、中村智徳、黒崎浩史、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：脂肪細胞におけるPPAR γ 発現に対する性ホルモンの影響（性差医学・医療学会第2回学術集会要旨集、pp43、2009、東京都文京区）

8. 柿倉遙、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された生活習慣病治療薬の男女別使用実態調査（日本薬学会第129年会要旨集、2009、京都市）

9. 山浦克典、小川雅教、野本禎、佐藤洋美、上野光一：添付文書内CYP代謝情報に基づき薬物相互作用を推測するデータベースの構築；検出結果の重み付けの検討（日本薬学会第129年会要旨集、2009、京都市）

10. 菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：脂肪細胞におけるPPAR γ 発現に対する性ホルモンの影響（日本薬学会第129年会要旨集、2009、京都市）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし