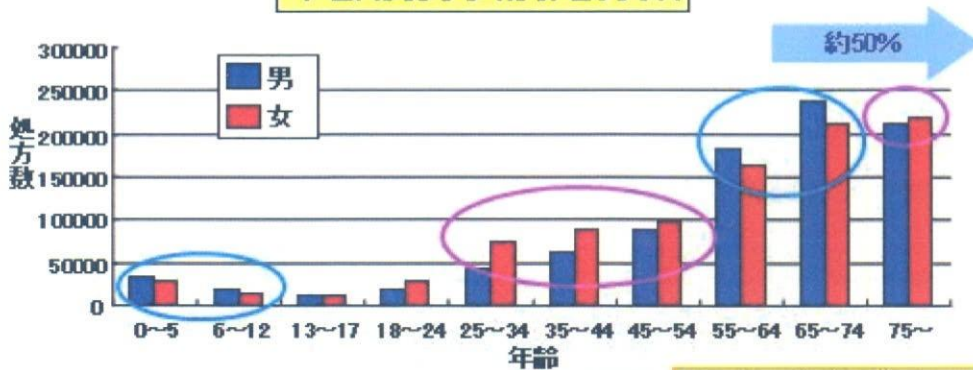


図1

年齢別男女別処方数

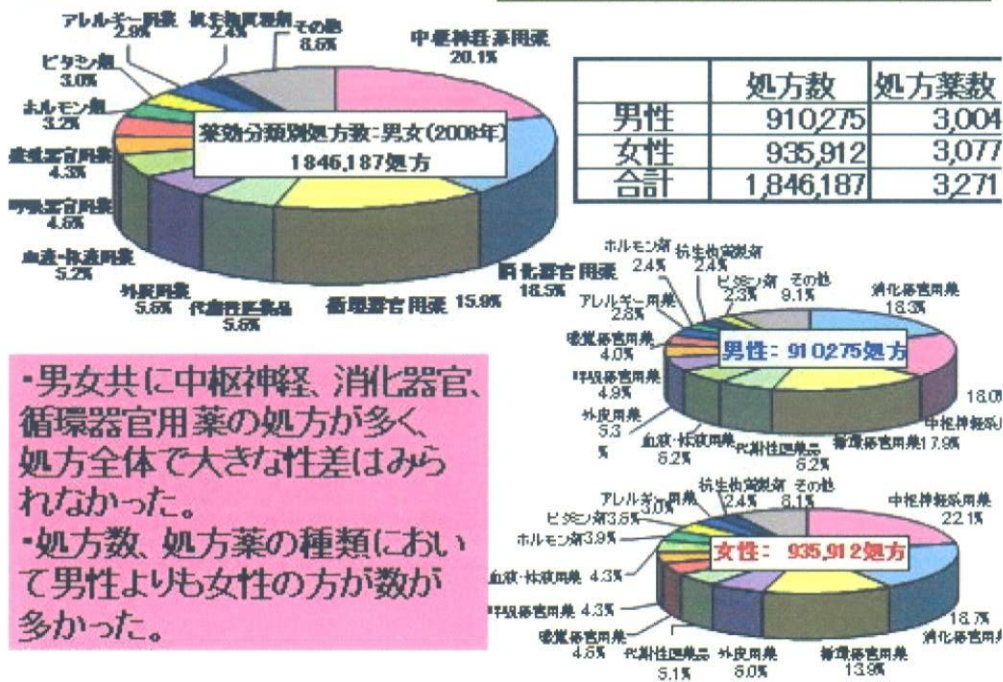


- 65歳以上の高齢者で全処方数の約半分を占め、中高年・高齢者での処方が多い。
- 小児期までは男性の処方が多く、青年期から54歳頃までの就職時期は女性のほうが処方が多い。
- 定年を迎える人の多い55歳から74歳は男性の処方が多く、75歳以上では寿命の長い女性の処方が多い。

- 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
- (25~64歳は10歳毎に区切る)
- 65~74歳...高齢者
- 75歳~ ...後期高齢者

図2

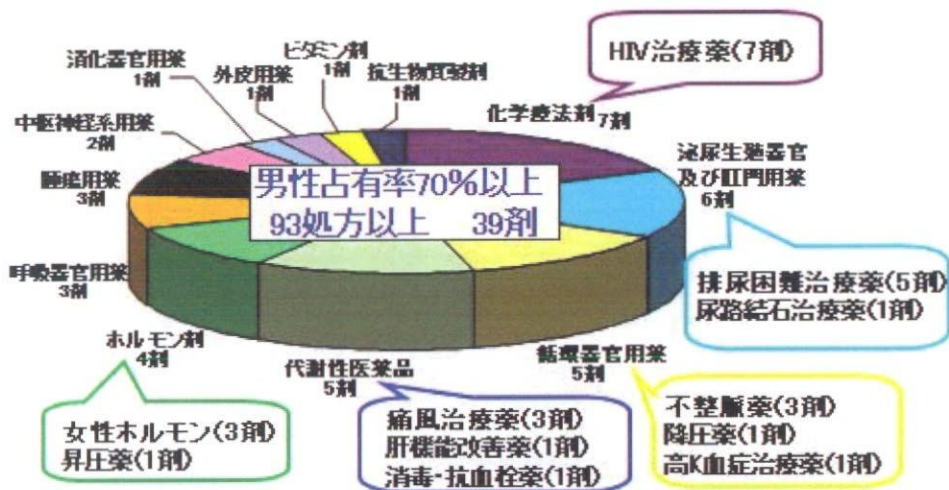
全体の薬効分類別処方割合



- 男女共に中枢神経、消化器官、循環器官用薬の処方が多く、処方全体で大きな性差はみられなかった。
- 処方数、処方薬の種類において男性よりも女性の方が数が多かった。

図3

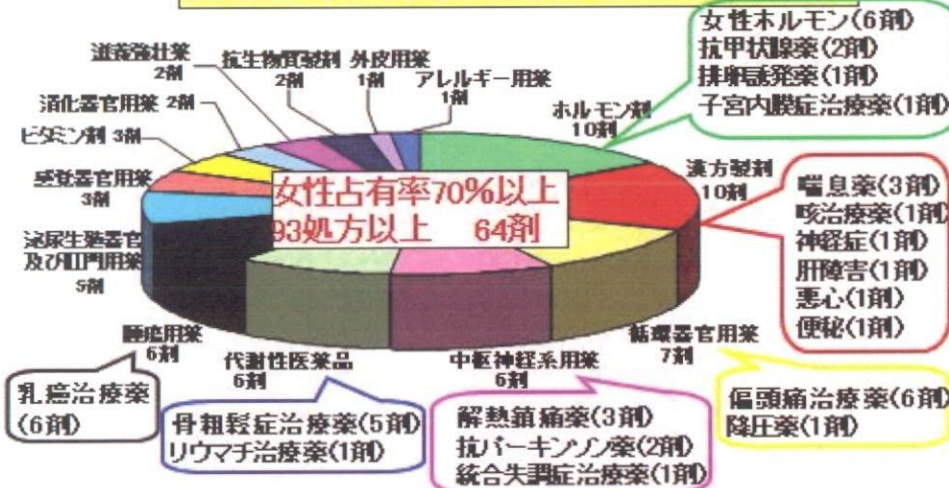
男性占有率の高い薬剤の薬効分類別割合



男性に多く処方され易い薬剤として、HIV治療薬などの男性で罹患率の高い疾患に対する薬剤や、前立腺肥大症など男性特有の疾患に対する薬剤が多かった。

図4

女性占有率の高い薬剤の薬効分類別割合

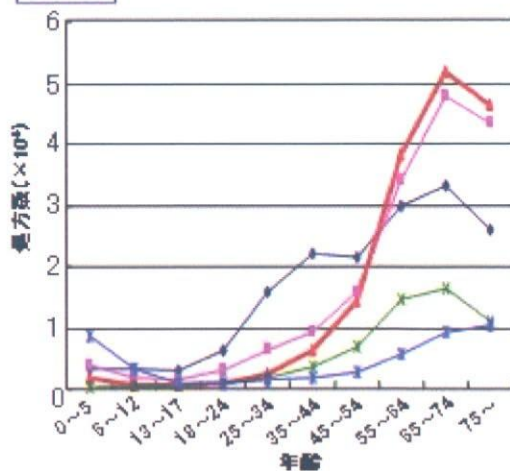


・女性に処方され易い薬剤のほうが種類が多かった。
・漢方製剤の割合が高く、偏頭痛や骨粗鬆症など女性の罹患率が高い疾患に対する薬剤が多かった。

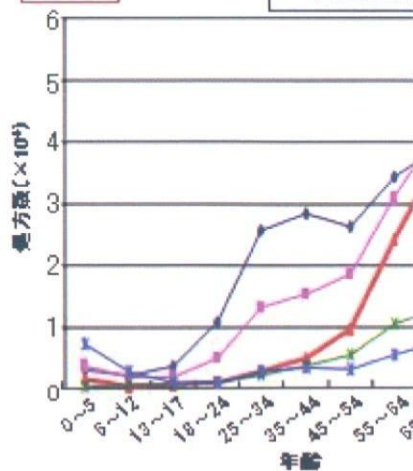
図5

年齢別・薬効分類別処方割合

男性



女性



- ◆ 中枢神経系
- ◆ 消化器用薬
- ◆ 循環器用薬
- ◆ 代謝性医薬
- ◆ 呼吸器用薬

循環器用薬は、45歳以上で急激に処方数が増加し、男性は65～74歳でピークを迎えるが、女性では増加し続けた。

図6 循環器用薬:2003年と2008年の比較(処方数上位10剤)

商品名	成分名	薬効分類	男性	女性	合計
メバロチン錠 10mg	アラバスタチンナトリウム	高脂血症用剤	1925	2924	4849
レニベース 5mg錠	マレイン酸エナラプリル	血圧降下剤	2806	1923	4729
ラシックス 20mg錠	フロセド	利尿剤	2503	2136	4639
ノルバスク錠 5mg	ベシル酸アムロジピン	血管拡張剤	2046	1740	3786
アイトール錠 20mg	一硝酸イソルビド	血管拡張剤	2296	1318	3614
コニール錠 4mg	ベジジン塩酸塩	血管拡張剤	1575	1383	2958
アルダクトンA錠 25mg	スピロノロン	利尿剤	1611	1347	2958
ラシックス錠 40mg	フロセド	利尿剤	1619	1199	2818
リボバス錠 5mg	シンバスタチン	高脂血症用剤	1124	1669	2793
リトール錠 10mg	アトルバスタチンナトリウム	高脂血症用剤	1207	1416	2623

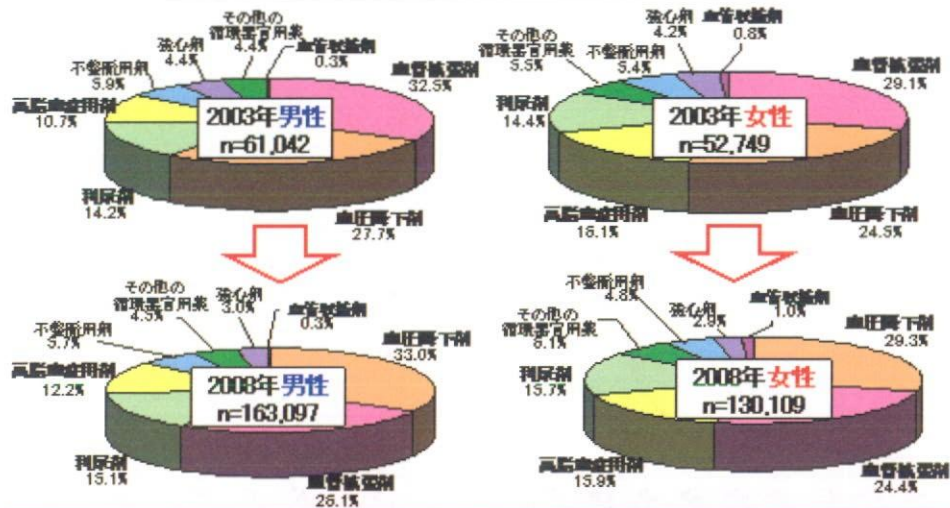
↓

商品名	成分名	薬効分類	男性	女性	合計
ラシックス錠 20mg	フロセド	利尿剤	7511	6108	13619
ノルバスク錠 5mg	ベシル酸アムロジピン	血管拡張剤	6616	5273	11889
リトール錠 10mg	アトルバスタチンナトリウム	高脂血症用剤	5038	4827	9865
アルダクトンA錠 25mg	スピロノロン	利尿剤	5291	4547	9838
ディオバン錠 80mg	バルサルタン	血圧降下剤	4625	3304	7929
ラシックス錠 40mg	フロセド	利尿剤	4251	2985	7236
メバロチン錠 10mg	アラバスタチンナトリウム	高脂血症用剤	2954	3841	6795
プロプレス錠 8mg	カルデサルタンメシル酸塩	血圧降下剤	3532	2787	6319
シグマート錠 5mg	ニコランジル	血管拡張剤	4256	2034	6290
アムロジピンOD錠 5mg	ベシル酸アムロジピン	血管拡張剤	3477	2654	6131

処方数の多い薬剤として、利尿薬の順位が上がり、高脂血症用薬の順位降下がみられた。

図7

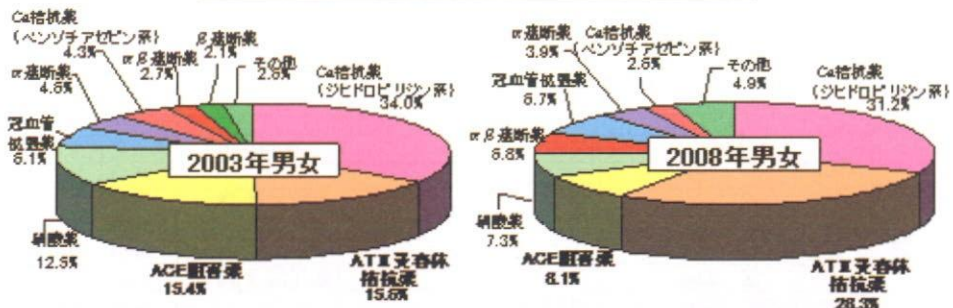
循環器官用薬:2003年と2008年の比較



- ・どちらの年でも女性は高脂血症用剤や血管収縮剤の割合が多い。
- ・2008年では男女ともに血圧降下剤の処方割合が増加した。

図8

2003年と2008年の比較 血管拡張剤・血圧降下剤について

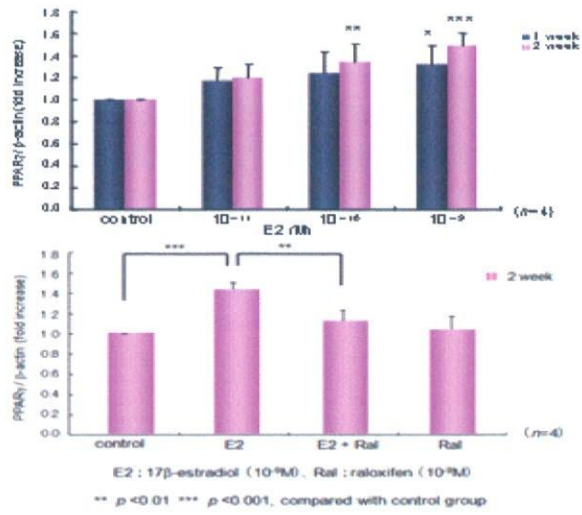


2008年において、ACE阻害薬の処方割合が減少し、AT II受容体拮抗薬の処方割合が増加していた。



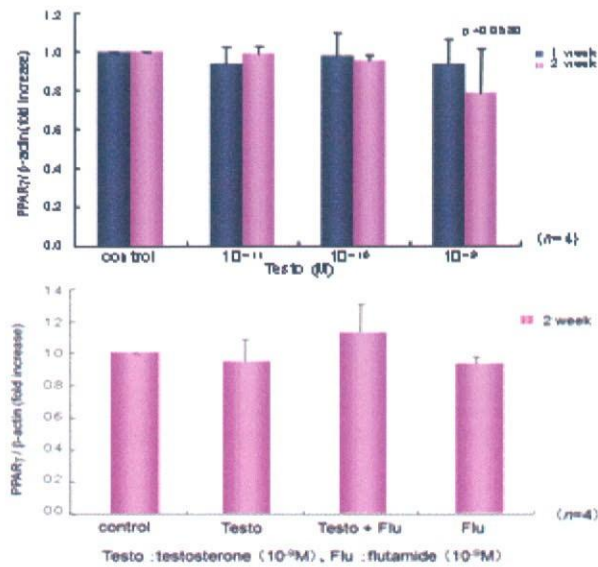
ACE阻害薬の副作用として空咳が広く知られていることや、AT II受容体拮抗薬の種類の増加や認知度が上がったことなどが原因として考えられた。

9



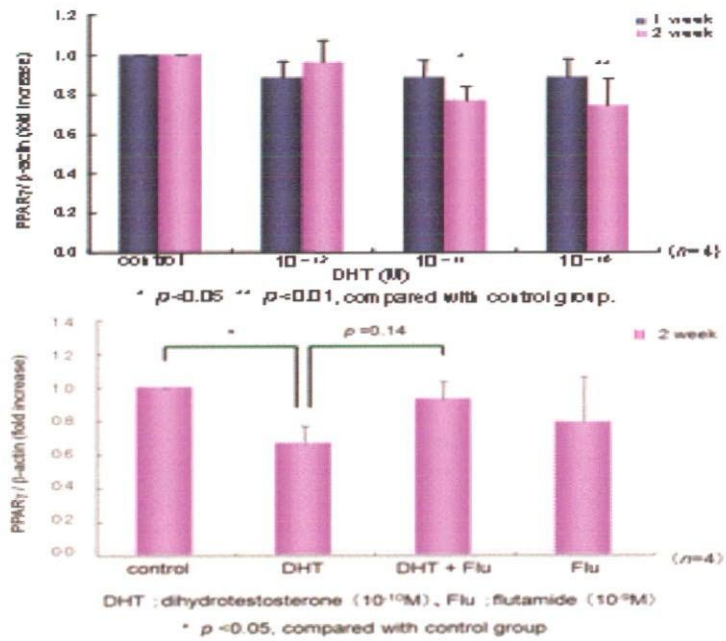
The effect of E2 on PPAR γ protein expression of 3T3-L1 cell lysate.
 A) The effect of E2 (1 week, 2 week) on PPAR γ protein expression.
 B) The effect of E2 and Ral (2 week) on PPAR γ protein expression.

10



The effect of Testo on PPAR γ protein expression of 3T3-L1 cell lysate.
 A) The effect of Testo (1 week, 2 week) on PPAR γ expression.
 B) The effect of Testo and Flu (2 week) on PPAR γ expression.

11



The effect of DHT on PPAR γ protein expression of 3T3-L1 cell lysate.
 A) The effect of DHT (1 week, 2 week) on PPAR γ expression.
 B) The effect of DHT and Flu (2 week) on PPAR γ expression.

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
分担研究報告書

女性における循環器疾患の特性に関する研究

研究分担者 嘉川 亜希子（鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学特任助教）

研究要旨：

正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、血流依存性血管拡張反応（%FMD）と、冠血管危険因子との関連性について検討した。閉経後女性において、単回帰分析で%FMDはトリグリセライドと負の相関を、HDL コレステロールと正の相関を認め、重回帰分析ではHDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に最も影響を及ぼすことが示唆された。正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、HDL-Cは冠動脈血管内皮機能の重要な予測因子となり得る。

A. 研究目的

近年の性差に注目した研究により、虚血性心疾患の成因、出現症状、危険因子などに性差のあることが明らかになりつつある。また、閉経後女性の虚血性心疾患発症率が男性と同様に増加することは疫学的に知られている。一方、動脈硬化の初期段階において、血管内皮機能が低下することも明らかになっているが、血管内皮機能に影響する危険因子の性差についての検討は十分になされていない。本研究の目的は、閉経後女性における冠動脈の血管内皮機能に及ぼす危険因子について検討することである。

B. 研究方法

対象は、冠動脈造影検査上、有意な狭窄病変（狭窄率>30%）を認めない閉経後女性50名（平均年齢 68 ± 8 歳）、男性93名（平均年齢 66 ± 8 歳）である。冠動脈左前下降枝に選択的にパパベリンを投与し、血流依存性血管拡張反応（%FMD）を測定して、冠動脈内皮機能の評価した。ニトログリセリ

ン投与時の血管拡張反応（%NTG）も内皮非依存性血管機能として評価した。寄与因子として、Body mass index(BMI)、平均体血圧（mean BP）、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライド、空腹時血糖、HOMA-R、C-reactive protein(CRP)、を測定し、冠動脈内皮機能との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

研究プロトコールは、鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得た。また、それぞれの症例には、書面にて研究参加への承諾を得た。

C. 研究結果

%FMDに男女差は認めなかった（ 10.6 ± 11.7 vs. 10.1 ± 8.8 ）。寄与因子として検討したBMI、中性脂肪、LDL コレステロール（LDL-C）、空腹時血糖、平均体血圧については両群間に有意差を認めなかった。しかし、喫煙率は男性群が、HDL コレステロール（HDL-C）は女性群が優位に高値を示した

(34% vs. 4% , $p < 0.01$, 52 ± 15 vs. 60 ± 16 mg/dl, $p < 0.01$)。閉経後女性群では、単回帰分析で %FMD と中性脂肪は有意な負の相関を認め ($r = -0.30$, $p < 0.05$)、%FMD と HDL-C は有意な正の相関を認めた ($r = 0.38$, $p < 0.01$)。男性群では上記因子と %FMD との間に相関を認めなかった。閉経後女性群における中性脂肪、HDL-C、LDL-C を用いた重回帰分析では HDL-C のみが %FMD と有意な正の相関を示した ($p < 0.05$)。

D. 考察

HDL コレステロールの心血管死亡率に及ぼす影響は、女性の方が男性より高いことが報告されているが、これは、女性のみにおいて、HDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすことがその機序の一因になると考えられた。

E. 結論

正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、HDL-C は冠動脈血管内皮機能の重要な予測因子となり得る。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Akiko Yoshikawa, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Masakaze Ogawa, Keishi Saihara, Hideki Okui, Takuro Shinsato, Takuro Kubozono, Shoji Fujita,

So Kuwahata, Takuro Takumi, Satoshi Yoshino, Yasuhisa Iriki, Chuwa Tei. HDL-cholesterol as a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women. 3rd International Congress in Gender Medicine, September 12-14, 2008 Stockholm.

“Best Poster 賞” 受賞

2. Akiko Yoshikawa, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Masakaze Ogawa, Keishi Saihara, Hideki Okui, Takuro Shinsato, Takuro Kubozono, Shoji Fujita, So Kuwahata, Takuro Takumi, Satoshi Yoshino, Yasuhisa Iriki, Chuwa Tei. HDL-cholesterol as a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women.

第 72 回日本循環器学会総会・学術集会、平成 20 年 3 月 28 日-30 日、大阪

H. 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

分担研究報告書

性差を考慮した生活習慣病対策に関する Evidence の整理 (文献検索・データベース化)

研究協力者 原田 亜紀子(千葉県衛生研究所・健康疫学 研究員)

研究要旨

次年度に、本邦のコホート研究から得られた生活習慣病に対する Evidence を性差の視点で整理するための基盤整備を行った。文献検索と収集は、①文献検索システム(PubMed)を利用し、用語検索された文献の収集、②臨床ガイドライン等の引用文献からの収集、③本邦で実施されたコホート研究の報告書、その他文献における引用文献からの収集を行った。これらの作業から得られた文献を再度精査し、重複を取り除き 908 件について書誌情報や研究特性等を整理しデータベースを作成した。

A. 研究目的

次年度に、本邦で実施されているコホート研究から得られた循環器疾患予防の Evidence を性差の視点で整理するため、本年度は関連文献の検索とデータベース化を行うこととした。

- ・循環器疾患を対象としたコホート研究である
- ・臨床研究であれば 200 人以上、追跡が数年にわたるもの。

ただし、国際研究の一部に含まれている場合は対象としない

B. 研究方法

文献の選定にあたっては、数多くの文献から効果的かつ効率的に整理絞り込む必要がある。文献検索システム(PubMed)を利用し、用語検索された文献を収集するとともに、臨床ガイドライン等の引用文献、本邦で実施されたコホート研究の報告書、その他文献における引用文献についてアブストラクトの内容を確認しながら追加収集した。これら検索された文献について、データベースを作成して書誌情報や研究特性等を整理した。論文データベース作成作業の概要を図1に示す。

C. 研究結果

文献を収集し、書誌情報、研究内容を記述した文献データベースを作成した。この文献データベース作成にあたっては、文献の重複状況を確認し実施した。

1. 用語検索による文献検索結果

文献検索サービスは、PubMed(米国 National Library of Medicine 提供)を利用した。表1に示す検索条件により文献検索を行った。この条件で抽出された文献は 153 件であった。

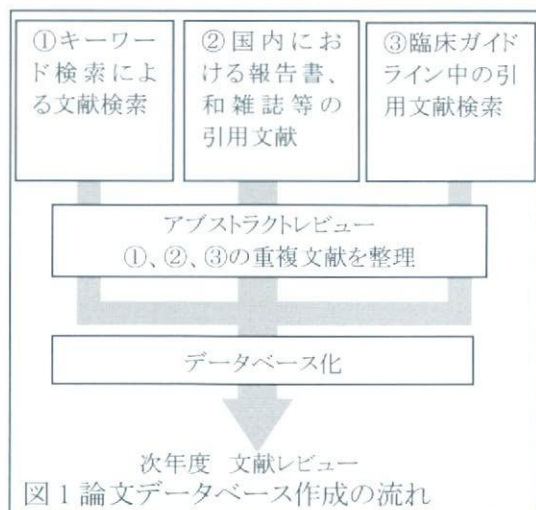


表1 PubMed による検索条件

検索語分類	検索式
一般的事項	("2003/1/1"[PDAT] : "2008/12/31"[PDAT])
ヒト	AND "humans"[MeSH Terms] AND ("male"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms])
言語	AND (English[lang] OR Japanese[lang])
年齢	AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms]))

以下の条件にあてはまる日本人を対象としたコホート研究の文献収集を行った。

- ・発刊が 2003/01/01~2008/12/31

人種	AND ("asian continental ancestry group"[MeSH Terms] OR ("asian"[All Fields] AND "continental"[All Fields] AND "ancestry"[All Fields] AND "group"[All Fields]) OR "asian continental ancestry group"[All Fields] OR "japanese"[All Fields])
疫学	AND "cohort study"[All Fields]
循環器疾患	AND("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields])

2.国内における報告書、和雑誌等の引用文献厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「疾病予防サービスに係わるエビデンス構築のための大規模コホート研究(主任研究者 上島弘嗣)」報告書に示されている国内コホートの業績一覧表(Summary table)から文献を47件抽出した。

また、国内のコホート研究の内容等をリストアップしたデータベース(epi-c: <http://www.epi-c.jp/>)[表2]と循環器疾患の大規模コホート研究であるJALS(<http://www.jals.gr.jp/>)ホームページ[表3]を参照し、コホート名や研究者名などのキーワードで新たにPubMedを検索し、PubMedによる検索で抽出されていなかった論文を追加した。その他コホート[表4]についても同様の作業を行った。PubMedに掲載されない和雑誌については、下記[表5]の各雑誌の論文タイトルやアブストラクト等を参照し、さらに論文を追加した。

表2 循環器疫学サイトから抽出した文献数

epi-c	舟形スタディ	14
	HIPOP-OHP	13
	久山町研究	60
	JACC	111
	JMS コホート	21
	JPHC	101
	NIPPON DATA	43
	大迫研究	43
	大崎研究	13
	Osaka Health Survey	0
	新発田研究	0
	吹田研究	19
	高島研究	14
	端野・壮警研究	21
	富山スタディ	5
	OKIDS	11

高島循環器疾患発症登録研究	11
---------------	----

表3 JALS サイトから抽出した文献数

JALS	秋田コホート	4
	大阪・秋田コホート	27
	岩手県北コホート	9
	岩手東山コホート	9
	宮城仙台鶴ヶ谷コホート、宮城コホート	47
	東京都老人総合研究所(1)	15
	東京都老人総合研究所(2)	16
	東京職域コホート	14
	茨城協和コホート	29
	愛知職域コホート	35
	新潟十日町コホート	3
	富山職域コホート・小矢部コホート	23
	信楽コホート	11
	和歌山・美山コホート	4
	放影研	15
	愛媛大学コホート	4
	香北町コホート	12
	愛媛職域	1
	沖縄・福岡コホート	2

表4 その他和雑誌等から抽出した文献数

その他大型コホート	JDCS	13	
	J-MICC	3	
	岐阜がんコホート	12	
	福岡がんコホート	11	
	J-SHIPP	3	
	LILAC	3	
	JNIC	1	
	OGHMA	0	
	JALS	2	
	和雑誌	日本公衆衛生雑誌	Pubmed の検索に含まれる
日本老年医学雑誌			
糖尿病		5	
厚生指標		6	
それ以外	日本循環器病予防学会誌	8	
		46	

3.臨床ガイドラインからの抽出

下記臨床ガイドラインの引用文献について検索を行い、コホート研究からの文献を抽出した。

ガイドライン	メタボリックシンドロームガイドライン	2
	糖尿病・動脈硬化ガイドライン	45
	虚血性心疾患の1次予防ガイドライン	10
	CKD ガイドライン	6

4. 収集した論文の登録

上記1から3の方法で検索された文献について、重複を確認し最終的に 908 件を登録対象文献とした。これらの文献の書誌情報、報告内容を記述した文献データベースを作成した。

D. 考察

国内の循環器疾患コホートについて、2003年以降の研究論文を抽出した。PubMedでのキーワード検索では153件が抽出されたが、疫学研究のデータベースやコホート研究グループがホームページ上に掲載している論文等の情報を精査することで、さらに多くの論文を抽出することが可能であった。

E. 結論

次年度は、本邦のコホート研究から得られた生活習慣病に対するEvidenceを性差の視点で整理する予定である。本年度は、次年度の作業を行うための基盤整備を完了した。

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
上野光一	女性ホルモンはどのような働きを持っているの？薬剤への影響は？	上野光一、松田昌子、河端恵美子	女性とくすりQ&A	じほう	東京	2008	13-15他

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	<i>J. Toxicol. Sci.</i>	33	237-240	2008
上野光一	薬物動態と性差	麻酔	58	51-58	2009

研究成果の刊行物・別刷り

特集 麻酔と性差

薬物動態と性差

上野 光一

麻酔
第 58 卷 第 1 号 別刷
克誠堂出版株式会社

特集 麻酔と性差

薬物動態と性差

上野 光一*

キーワード▶▶ 薬物動態, 薬物代謝, 性差, 麻酔薬

はじめに

これまで、生殖機能や内分泌機能を除き疾病の発生機序や病態には性差がないという前提のもと、性差を意識しない医療が展開されてきた。また、女性を除外した臨床研究が行われてきた結果、薬物療法における男女差に関する情報は必ずしも多くなかった。しかし、最近になり本来の生理機能や加齢変化にも性差があり、同一疾患であっても男女ではその病態が異なることがしだいに明らかとなってきた¹⁾。このようなことから、1990年代に性差医療という新しい医療の概念が米国で生まれ、わが国においてもその概念が受け入れられ、徐々に一般化しつつある。米国では1998年にFDAが臨床試験において性差、年齢差、人種差に関する検討を義務付けており、わが国でも医薬品添付文書に性差についての記載がある医薬品が増えてきた。医薬品の性差については、薬力学的作用のみならず薬物動態にも性差があることが知られている。したがって、性差情報に基づいた薬物療法を実地臨床に反映させていく必要がある。ここでは、これまで報告のある薬物を中心に薬物動態と薬物代謝の性差について述べる。

1 臨床効果における薬物動態の意義

薬を投与してから臨床効果が現れるまでには、吸収、分布、代謝、排泄という過程があるが、薬物療法の性差を考える際は、薬物動態に性差があるのか、それとも薬力学的過程に性差があるのか

* 千葉大学大学院薬学研究院高齢者薬剤学

を分けて考える必要がある。通常、薬物動態に性差があると、作用部位や血液中の薬物濃度に男女差が現れる。薬物動態に影響する因子はいくつかあるが、なかでも薬物代謝酵素とトランスポーターは、薬の吸収、代謝、排泄に大きく影響するため注目されている。最近の研究から、チトクロム P450 や抱合酵素などの薬物代謝酵素や、細胞の中に薬物を取り込んだり、細胞から排出したりする細胞膜のトランスポーターの活性にも性差があることが明らかになってきた。

例えば、経口的に服用された薬物は体内に吸収され、いくつかの細胞膜を通過したのち、目的的作用部位に到達し薬効や副作用などの臨床効果を発現する。この場合、薬物の臨床効果は作用部位を取り囲んでいる生体相における薬物濃度の大小によっても影響を受ける。生体相の薬物濃度は、吸収速度、血中濃度、細胞膜透過性、薬物代謝速度、分布容積や排泄速度などの薬物動態の諸要因によって変動する。これらの要因のうち、水溶性が大きくなる方向に薬物を極性化する反応である薬物代謝酵素活性は、種々の条件下で著しく変動することが知られている。薬物動態は動物種差、個体差、病態、遺伝子多型、年齢差、性差、適用方法、環境などの要因により影響を受けるが、なかでも性差の影響について最近よく知られるようになってきた。

男性は女性に比べ肺活量が大きく、体重が重く、体内水分量、循環血液量や筋肉量が多く、脂肪量が少ない人が多いのが一般的である。したがって、吸入薬は肺胞面積の大きい男性に取り込まれやすく、水溶性薬物の分布容積は男性が大きく、脂溶

表 1 薬物動態に影響を及ぼす諸過程における一般的な性差発現

吸収過程（生物学的利用率）	
経口投与	女性 > 男性
経皮投与	女性 = 男性
吸入投与	男性 > 女性
分布過程（一般に男性の体格は女性よりよいため、総分布容積は男性のほうが大きい）	
水溶性薬物の分布容積	男性 > 女性
脂溶性薬物の分布容積	女性 > 男性
アルブミン結合率	男性 = 女性
α ₁ -酸性糖タンパク質結合率	男性 > 女性
代謝過程（代謝活性あるいは酵素タンパク質含量）	
CYP1A2, 2D6, 2E1	男性 > 女性
CYP2C9, 2C19	男性 = 女性
CYP3A4	女性 > 男性
抱合酵素, TPMT, COMT	男性 > 女性
排泄過程（腎クリアランス）	
糸球体濾過率	男性 > 女性
尿細管再吸収	男性 > 女性
尿細管分泌	男性 > 女性
トランスポーター（これまでに報告のあるもの）	
肝内 P-糖タンパク質	男性 > 女性
尿細管尿酸再吸収率	男性 > 女性

性薬物の分布容積は女性のほうが大きいとされる。さらに、経口投与された薬物の血中濃度は、体格の小さい女性のほうが高くなりがちである。薬物適正使用の観点からは、狭い有効治療域を持つような抗凝血薬、アミノグリコシド系抗菌薬、抗血小板薬、抗不整脈薬や催眠鎮静薬などは体重あたりで投与量を調整するほうが副作用の軽減につながると思われる。表 1 に薬物動態に影響を及ぼす諸過程における一般的な性差発現をまとめた²⁾。

2 薬物動態の性差

Chen ら³⁾は、FDA に 1977 年から 1995 年に提出された 26 医薬品の生物学的同等性試験をもとに薬物動態の性差の分析（血中薬物濃度-時間曲線下面積および最高血中濃度の 47 組 94 データによる解析）を行い、以下の 4 つの結果を得た。

① 個人間変動は女性のほうが大きかった。

② 39% のデータについて 20% 以上の性差が認められた。

③ 39% のデータのうち 28%（全体の 11%）について有意差が認められた。

④ 体重補正後は 15% のデータのみ有意差が認められ、そのすべてにおいて男性のほうが高い代謝活性を示した。

これとは別に、狭心症治療薬である一硝酸イソソルビドの血中濃度の性差を検討した研究でも、女性のほうが男性よりも有意に血中薬物濃度が高く、女性の約半数は男性よりも 2 倍高いと報告されている。この男女差は体重および体型指数 (BMI) と相関していたため、このような薬の投与量を定める際は体重換算に基づく臨床効果をよく観察しながら適正な投与量を選ぶべきであると考察している⁴⁾。

3 薬物代謝酵素の性差

薬物動態に関する性差に関しては、多くの研究者が薬物代謝酵素などの性差によると報告している。表 1 を見ると薬物代謝酵素（分子種）の違いにより性差が異なることが分かる。ただし、これ

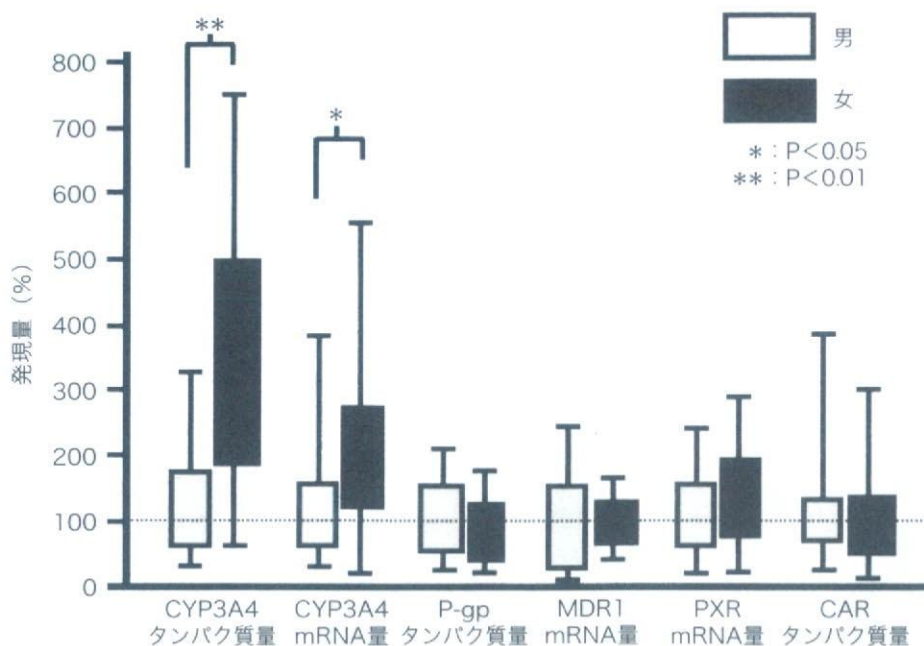


図 ヒト肝臓における薬物代謝酵素関連タンパク質および mRNA 発現量の性差
PXR：pregnane X receptor, CAR：constitutive androstane receptor

(Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. *Hepatology* 2003 ; 38 : 978-88 より改変引用)

まで報告された論文には対象が少数のもの、男女の体重補正がされていないもの、また遺伝子多型を考慮していないものなども含まれているため、その解釈には注意を要する。以下、薬物代謝酵素の代表である CYP3A4 で代謝されるカルシウム拮抗薬・塩酸ベラパミルを例として性差と薬物代謝酵素の関係について述べる。

塩酸ベラパミルの静注時の薬物消失速度は、女性のほうが大きいという報告がある。ベラパミルは CYP3A4 により N-脱アルキル化され、D-617 とノルベラパミルに代謝される。また、CYP3A4 非依存的に D-702 および D-703 も生成され、さらに薬物トランスポーターの MDR1 の関与もあることが知られている。Wolbold ら⁵⁾は、手術時に切除された肝臓 94 サンプルを用い、CYP3A4 発現の性差を検討した結果、CYP3A4 タンパク質量は男性に比べて女性で有意に高く (図)、CYP3A4 依存的代謝物である D-617 およびノルベラパミルの生成量も多く、これらの間には相関関係があった。一方、CYP3A4 に依存しない代謝物 D-702 および

D-703 には性差が認められないことを報告している。

ところが、塩酸ベラパミルの消失速度は経口投与時においては反対に男性のほうが大きいことが知られている。これは、投与経路の差に起因すると考えられ、小腸における代謝は男性のほうが高い可能性を示唆している。CYP3A4 と P-糖タンパク質は肝臓以外に小腸にも発現しているため、両者の基質となる薬物が経口投与された場合には小腸と肝臓両方の CYP3A4 と P-糖タンパク質について考慮しなければならず、さらに問題が複雑になっている。このように、性差の薬物動態を考えるとときには種々の因子を考慮する必要がある。

CYP1A2 は、カフェイン、テオフィリンやオランザピンなどの代謝に関与している。また、この分子種はオメプラゾールの投与や喫煙により酵素タンパク質量が増えることも知られている。一般に、CYP1A2 の代謝活性には男性 ≧ 女性の性差があると考えられている。

一方、薬物代謝で重要な CYP2C9 により代謝さ

れるフェニトイン、イルベサルタンなどの薬物はヒトで明確な性差は認められていないことから、性差はないとされている。

CYP2C19 で代謝される塩酸プロプラノロールの消失速度は、女性に比べて男性で大きいといわれているが、被験者の遺伝的背景が明らかにされていないため、遺伝的要因の影響を否定できないという問題点が指摘されている。

CYP2D6 に関しては、スパルテインやデブリンソキンでの研究から性差は認められないと報告²⁾されているが、酒石酸メトプロロールやセルトラリンでは男性>女性、チリラザドや臭化水素酸デキストロメトルファンでは男性<女性という報告²⁾もあり、一定した見解は今のところ得られていない。

4 麻酔科領域の薬物の代謝と性差

麻酔薬は麻酔に使用される薬物と定義されるが、さまざまな種類の薬物が含まれ、使用法・使用量を間違えると重大な事故が起こる薬物が多いのも事実である。ここでは、適正な薬物使用が求められることが多い麻酔科領域の薬物を中心に、薬物動態と臨床効果の性差について述べる。

1) 吸入麻酔薬

ハロタンは肝障害や不整脈誘発のため、エンフルランは痙攣誘発のため現在ではあまり使用されなくなっている。また、亜酸化窒素も地球温暖化物質として使用後の処理が課題となっている。このため、現在の吸入麻酔薬の主流はセボフルランである。イソフルランの薬物動態の性差については臨床的に注意を要する報告はほとんどない。一方、セボフルランの薬物動態の性差を検討した研究で性差は認められないが、男性患者のほうが女性より早期覚醒時間が有意に短かったという報告がある^{6)~8)}。

2) 静脈麻酔薬

塩酸ケタミンの性差に関しては、女性に比べて男性患者のほうがケタミンによる健忘症の影響が大きいという報告⁹⁾がある。この理由として、中枢神経系構造や言語処理機能の違い、あるいは性ホルモンと N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA)

受容体機能との相互作用の影響が示唆された。

チオペンタールの点滴による静脈麻酔では、女性より男性よりも少量で麻酔期に導入されるが、この性差は体重あたりの投与量に換算すると消失する¹⁰⁾。したがって、性差を考慮するならば女性に対しては脂肪抜き実質体重あたりの投与量を用いることが望ましい。

プロポフォールは全静脈麻酔として鎮痛薬と併用して使われることも多い。プロポフォールの性差に関しては、いくつかの報告があり、いずれも女性のほうが男性よりも早く麻酔から覚醒するとされている¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾。この理由として、同じ投与量を与えたとき、女性のほうが 40%程度時間的に早く覚醒することから男性のほうがプロポフォールに対する感受性が高いと述べている¹²⁾。一方、高齢者においては、男性のほうが女性よりも 10%程度血中濃度が高いことから、高齢者においては薬物動態に性差があることで一部は説明できるのかもしれない。覚醒時間を同じにするためには、男性への投与量を女性よりも減量すべきであるという報告^{11)~15)}もある。

ミダゾラムはジアゼパムと同様な基本構造を有するベンゾジアゼピン系薬物であり、主に CYP3A4 で代謝される。ミダゾラムやジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬物は脂溶性が高いため、一般に男性よりも女性のほうが分布容積は大きい。しかしながら、CYP3A4 の代謝活性は男性よりも女性のほうが大きいため、ミダゾラムのクリアランスは女性のほうが大きく、結果として臨床効果には特に問題となるような性差の報告はない¹⁶⁾。ベンゾジアゼピン系の薬物に関しては性差もさることながら、年齢差も十分考慮して用いるべきであろう。

塩酸デクスメデトミジンは α_2 アゴニストで鎮静作用と鎮痛作用を併せ持つ静脈麻酔薬である。薬物動態の性差に関する報告はほとんど見当たらないが、副作用については日本人患者において低血圧は男性に見られ、高血圧については逆に、男性に比べて女性では約 3 倍と高率に認められた¹⁷⁾。

3) 麻薬性鎮痛薬

麻薬性鎮痛薬の性差に関しては、 μ 受容体作動

薬モルヒネおよびフェンタニルについて、 κ 受容体作動薬はペンタゾシンについて述べる。

Sarton ら¹⁸⁾は、男女健常人に対してモルヒネの効果と血中濃度について検討した。それによるとモルヒネ $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 点滴投与においてモルヒネやモルヒネグルクロナイドの血中濃度に性差は見られなかった。しかしながら、鎮痛効果は女性のほうが感受性が高く、男性より少量の作用部位モルヒネ濃度で鎮痛効果が得られることを見出した。したがって、男性では女性と同程度の鎮痛効果を得るには 6 割程度増量しなければならない。患者における同様な報告では、女性と同程度の鎮痛効果を得るには男性ではモルヒネが平均 40% 以上多く必要であった¹⁹⁾。これらの結果を総合すると、女性のほうが男性よりもモルヒネへの感受性が高く、そのため男性は女性よりも投与量を 30-40% 多くして初めて女性と同程度の鎮痛効果が得られると推察される。副作用に関しては、男性と同用量投与で女性のほうが悪心・嘔吐や呼吸抑制などが現れやすい²⁰⁾²¹⁾。

一方、術後疼痛のためフェンタニルを持続注入した女性患者 17 名および男性患者 13 名の試験において、男性は女性と同程度の鎮痛効果を得るためには約 25% 増量しなければならなかった。この較差は男性のほうがクリアランスが大きいために生じたものか、あるいは女性のほうがオピオイドに対する感受性が高いためであろう²²⁾。

ペンタゾシンは κ 受容体作動薬であり、ナルブフェンやブトルファノールなどの κ オピオイドと同様に、女性のほうが高い鎮痛効果を示すことが知られている。この機序はいまだ不明な点が多いが、 κ オピオイドによる内因性の痛みの調節経路が男女で異なるためであろうと考察されている^{23)~25)}。

4) 筋弛緩薬

ベクロニウムはわが国でもっとも広く使用されている末梢性筋弛緩薬である。ヒトにおける薬物動態の性差に関してはいくつかの報告があり、クリアランスに性差は認められないが、ベクロニウムの分布容積は男性のほうが女性よりも高く、投与初期の血中濃度は男性のほうが低い¹⁹⁾²⁶⁾。筋弛緩効果の性差に関しては、女性において約 40% 程

度感受性が高く筋弛緩作用の持続時間も長かった²⁷⁾²⁸⁾。これらの報告をまとめると、ベクロニウムの薬物動態（分布容積）に性差があるため、筋弛緩作用発現量は女性のほうが男性よりも 20-30% 少ないと考察される。

ロクロニウムは作用発現時間がベクロニウムやパンクロニウムのそれよりもはるかに早い。筋弛緩作用の性差については、女性のほうが男性よりも感受性が高く、より少量で有効作用発現量に達することが知られている²⁹⁾。神経筋接合部遮断作用の持続時間は女性のほうが有意に長く、同程度の筋弛緩作用を得るには女性は男性の 7 割程度の投与量でよいことが明らかにされた²⁹⁾。

5) 局所麻酔薬

局所麻酔薬リドカインの静脈内投与による薬物動態に関する性差を検討した報告³⁰⁾では、女性の分布容積が男性よりも 60% 程度大きく、半減期も約 50% 長いことが分かった。この結果から、静脈投与初期において男女間で同程度の血中濃度を得るには、女性では高用量を要するかもしれないことを示唆している。一方、静脈投与以外の投与経路では、このような分布容積の性差が治療効果に影響することはないと考えてもよいであろう。

■ おわりに

麻酔科領域で使用される薬物の薬効と動態に見られる性差について述べた。これまで生殖毒性などの倫理的な観点から、女性が積極的に臨床試験に組み込まれてこなかったため、薬物の臨床効果の性差に関する情報はそれほど多くない。しかしながら、限られた情報であっても麻酔科領域で使用される薬物には明らかに性差が存在するものがある（表 2）。

例えば、薬物動態に起因する性差がある薬物としては、筋弛緩薬ベクロニウムやロクロニウムなどがある。これらの薬物は男性の分布容積が大きいため投与初期の血中濃度が男性で低くなる結果、女性において 20-30% 効果が強く発現する。このため、急速な筋弛緩効果の導入を得たい場合は男性では増量を考えなければならないであろうし、早い覚醒と離脱を得たい場合は女性では減量を考えなければならない。一方、リドカインやジ

表 2 麻酔科領域で使用される薬物の性差

薬物	女性における作用	発現機序
プロポフォール	効果の減弱	主に受容体での感受性の性差
モルヒネ	効果の増強	受容体での感受性が高い
ペンタゾシン	効果の増強	不明 (受容体の感受性?)
ベクロニウム	効果の増強	男性で分布容積が大きい
ロクロニウム	効果の増強	男性で分布容積が大きい
フェンタニル	血中濃度の低下	CYP3A4 によるクリアランスが大
ジアゼパム	薬理効果の性差不明	分布容積が女性で大きい初期の血中濃度は低く, CYP3A4 による肝クリアランスは高いが, 受容体の感受性は女性のほうが高いから
リドカイン	静脈投与で高用量必要	女性のほうが分布容積が大きいので静注投与初期の血中濃度を同じにするためには高用量が必要

アゼパムのような脂溶性薬物の場合は、女性の分布容積のほうが大きいので、この逆の現象が生じる。

さらに、CYP3A4 で代謝される薬物はきわめて多いことが知られている。CYP3A4 代謝活性は女性で高いことが多いため、女性のクリアランスが高い薬物が多い。この場合、一概に女性で臨床効果が低く現れるとはかぎらず、ベンゾジアゼピン系薬物の薬力学的な性差では女性の感受性が高いことなど、臨床効果の性差を論ずるには薬力学的な性差も考慮しなければならない。

薬力学的な性差では、静脈麻酔薬プロポフォールへの感受性が男性で高いため、覚醒時間を女性と同じにするには 4 割程度減量したほうがよい。また、ペンタゾシンやモルヒネなどでは女性のほうが男性よりも高い鎮痛効果を発揮するが、副作用も出現しやすい。

このようなプロポフォール、オピオイドや筋弛緩薬は持続注入で用いられる場合も多いので、性差に応じた注入速度を決定できるデバイスも必要であろう。

麻酔科領域で用いられる薬物の性差に関する研究が今後活発に進められ、男性にとっても女性にとっても望ましい個別化医療がさらに進展するこ

とを期待したい。

引用文献

- 1) 天野恵子. 知っておくべき新しい診療理念—性差医療. 日本医師会雑誌 2003 ; 130 : 1612-3.
- 2) Schwartz JB. Drug metabolism. In : Legato, MJ, editor. Principles of gender-specific medicine. New York : Elsevier-Academic Press ; 2004. p.825-30.
- 3) Chen ML, Lee SC, Ng MJ, Schuirmann DJ, Lesko LJ, Williams RL. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials : implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. Clin Pharmacol Ther 2000 ; 68 : 510-21.
- 4) Vree TB, Dammers E, Valducci R. Sex-related differences in the pharmacokinetics of isosorbide-5-mononitrate (60 mg) after repeated oral administration of two different original prolonged release formulations. Int J Clin Pharmacol Ther 2004 ; 42 : 463-72.
- 5) Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. Hepatology 2003 ; 38 : 978-88.
- 6) Kato T, Suguro Y, Ikeda T, Kazama T, Ikeda K.