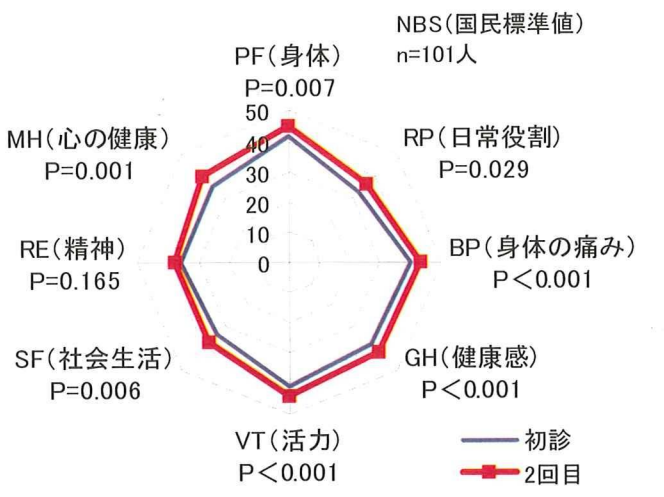
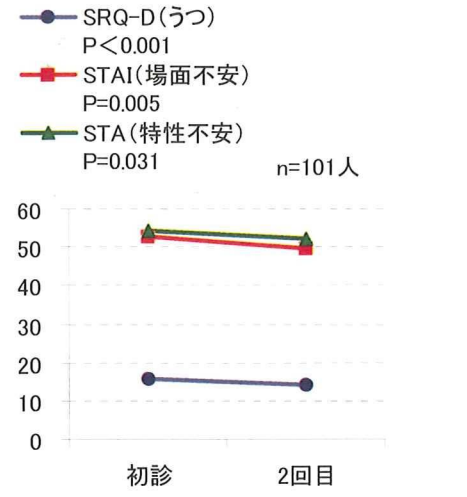
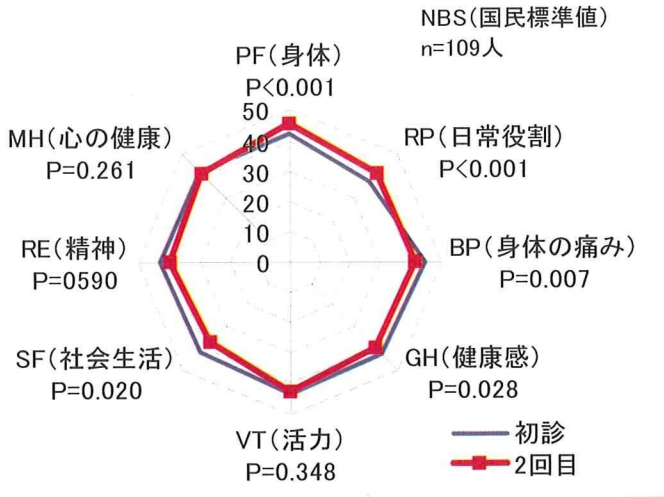
【図 29　疾患別治療介入効果】

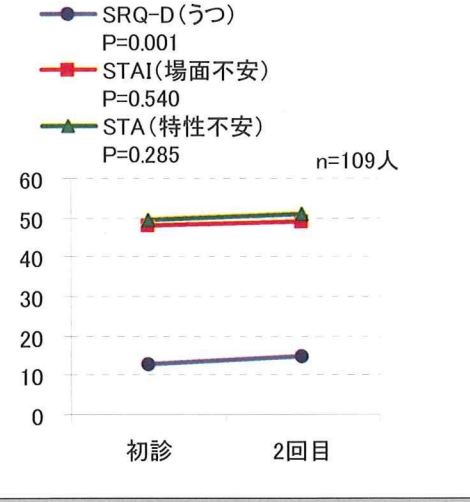
① 精神的疾患分類の治療介入効果



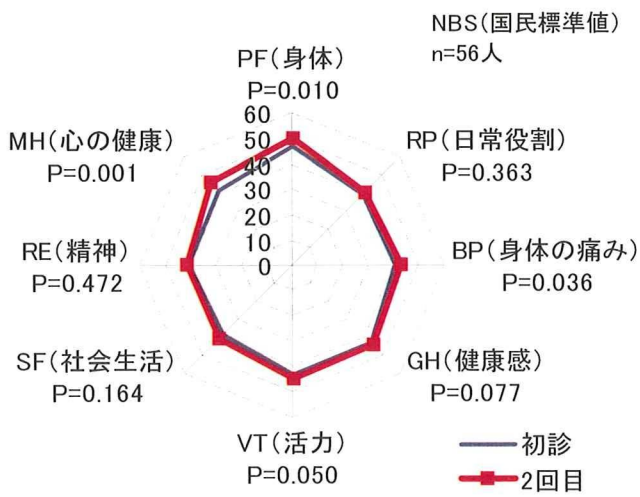


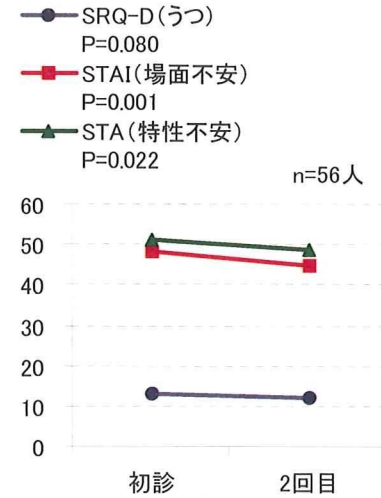
②更年期症候群分類の治療介入効果



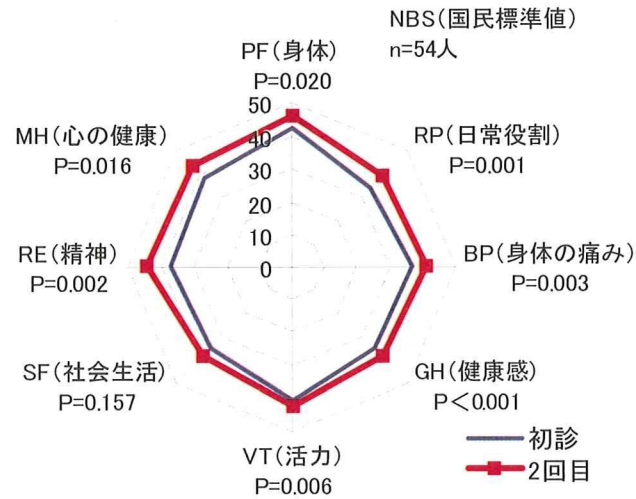


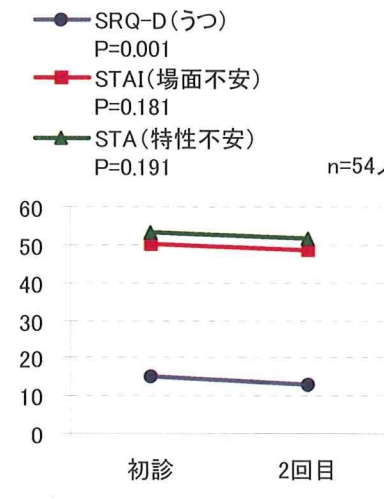
③婦人科疾患分類の治療介入効果



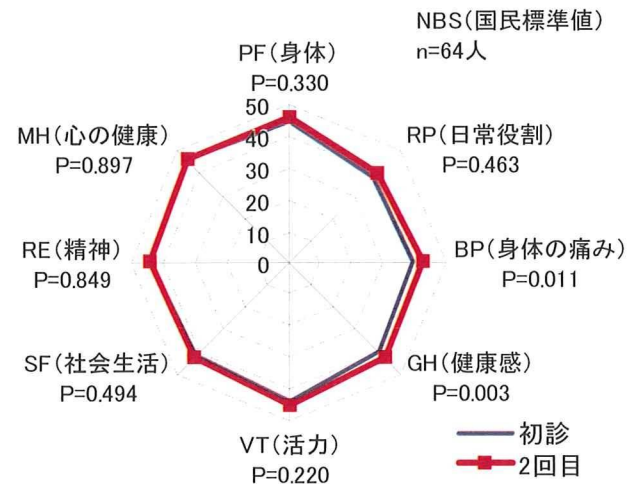


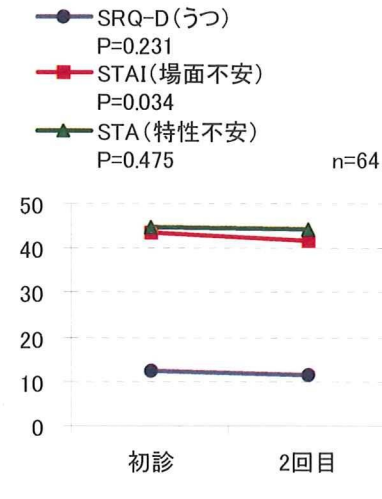
④ 不定愁訴・自律神経失調症分類の治療介入効果



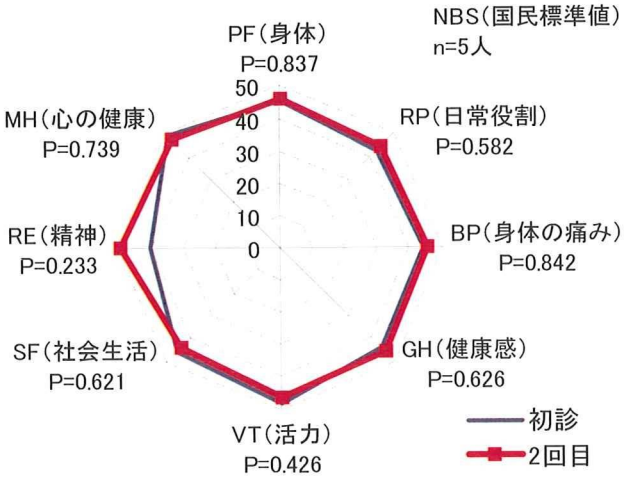


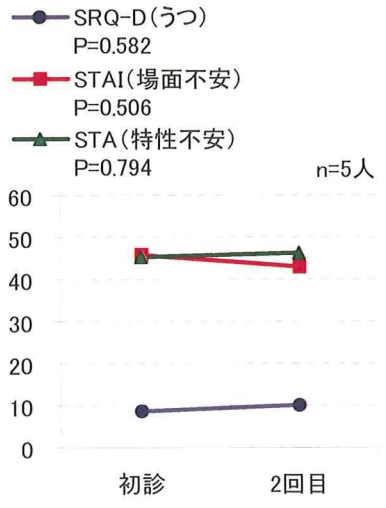
⑤内科・循環器分類の治療介入効果



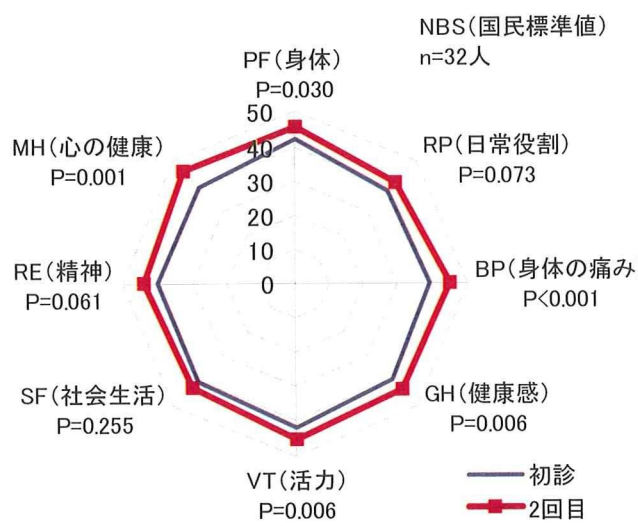


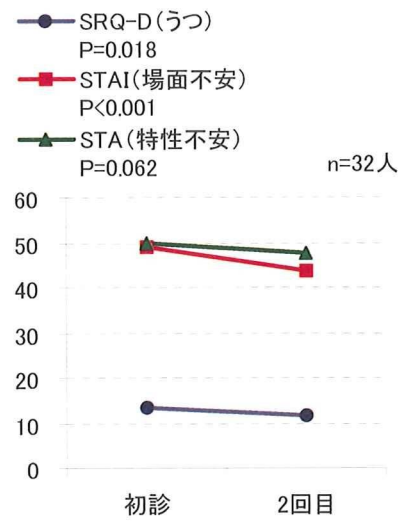
⑥泌尿器科分類の治療介入効果



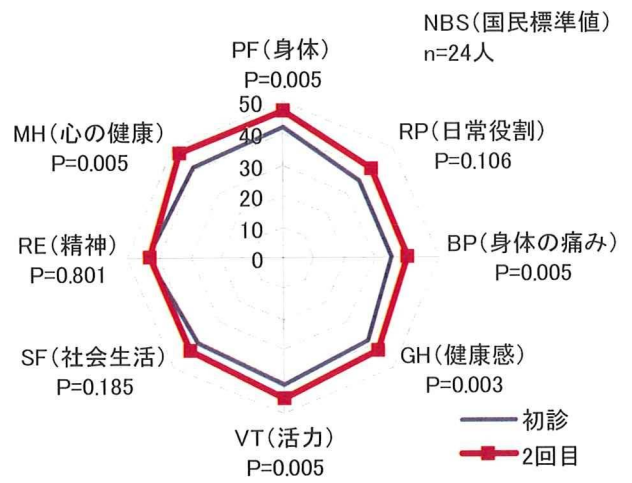


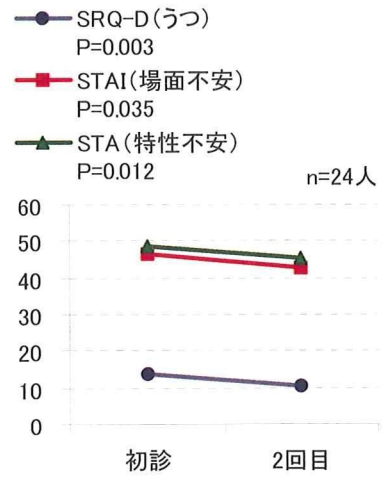
⑦内科・生活習慣病分類の治療介入効果



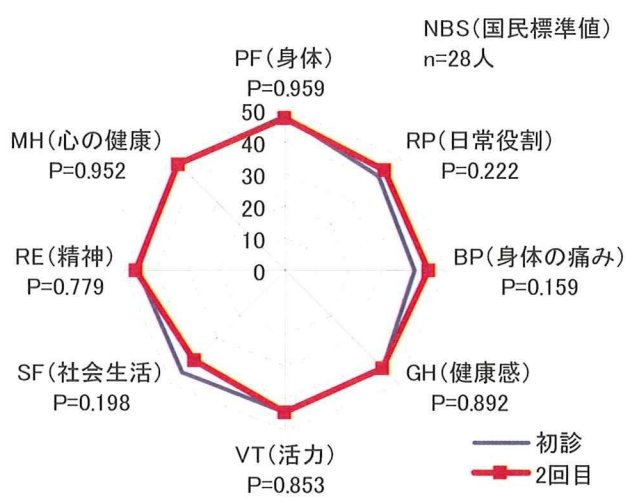


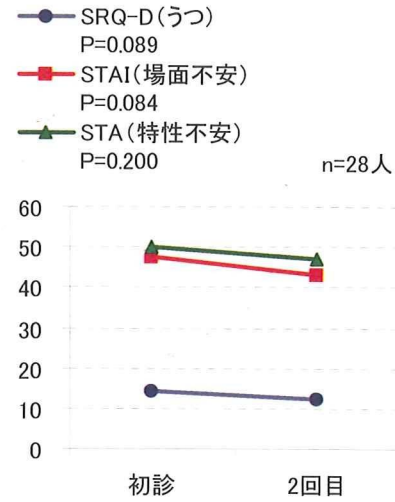
⑧神経内科分類の治療介入効果



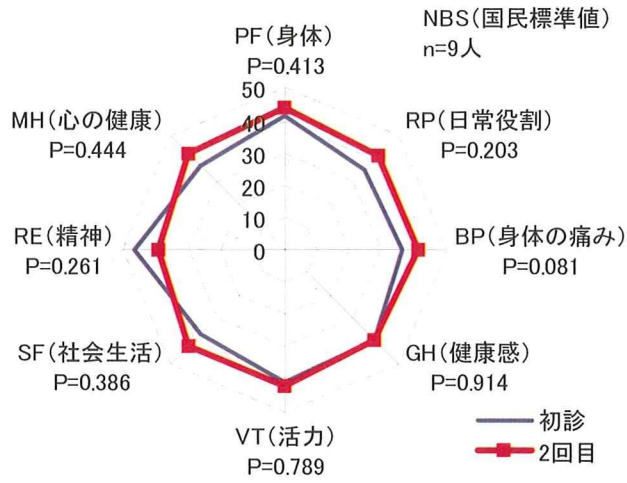


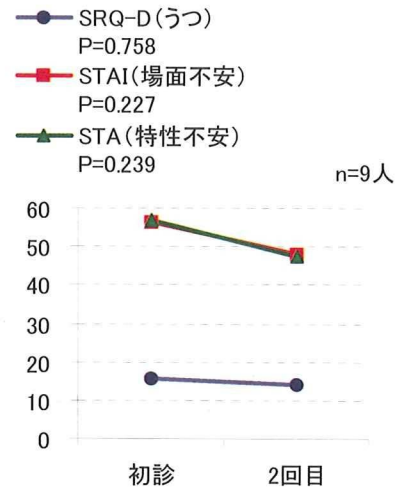
⑨内科・消化器分類の治療介入効果



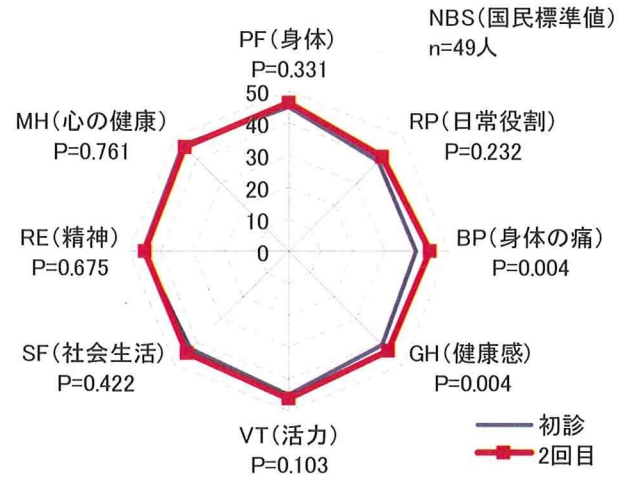


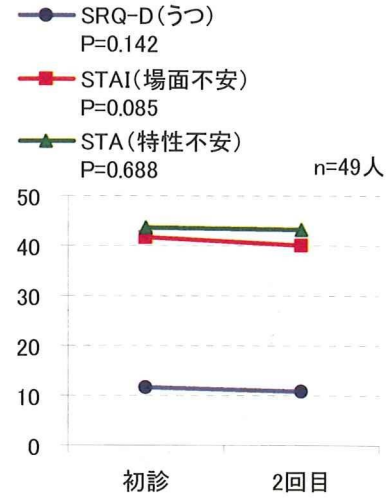
⑩整形外科分類の治療介入効果



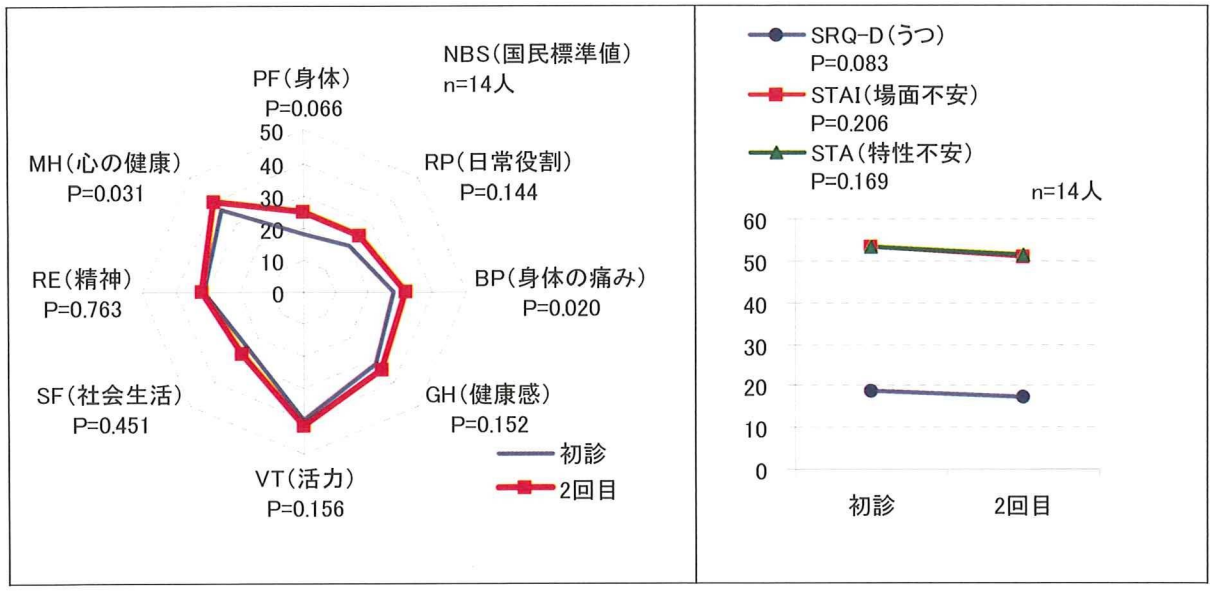


⑪狭心症・微小循環性病名の治療介入効果





⑫線維筋痛症分類の治療介入効果



C-3.3　治療別治療介入効果

今年度の疾患名として多かった狭心症（微小循環性を含む）や線維筋痛症について、その有効治療に関する治療介入効果を図 30 に示す。

①狭心症患者の薬剤介入効果

対象患者 38 人中、狭心症・微小循環性患者が 35 人、狭心症（分類不能）患者が、3 人で、その年齢平均は、62 歳であった。初診時の SF-36（健康）では、RP（日常役割）が 36.5、BP（身体の痛み）と GH（健康感）が 39.0、と若干低めだが、その他の指標については、40.0 を上回っていて比較的良好であった。循環器製剤（ﾍﾙﾍﾞｯｻｰ R）が主体の治療介入効果については、BP（身体の痛み）と GH（健康感）が 42.8 と改善効果（P<0.05）が得られたが、RP（日常役割）についての改善効果は見られなかった。また、SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）に関しては、SRQ-D（うつ）が、12.2 から 11.7、STAI（場面不安）が、42 から 40 に若干の改善効果が見られるが、うつ・不安の指数的には、問題はなかった。

②狭心症患者の漢方療法介入効果

対象患者 11 人中、狭心症・微小循環性患者が 9 人、狭心症（分類不能）患者が、2 人で、その年齢平均は、59 歳であった。初診時の SF-36（健康）では、全般的に 40.0 を上回っていて比較的良好であった。八味地黄丸や当帰湯など 8 種類の漢方薬に関する治療介入効果に関しては、GH（健康感）が 39.8 から 45.2 となり改善効果（P<0.05）が得られたが、その他の指標は差ほど変化が見られなかった。また、SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）に関しては、SRQ-D（うつ）が、12.0 から 10.5、STAI（場面不安）が、43.8 から 43.0 に若干の改善効果が得られ、うつ・不安指数での問題はなかった。

③線維筋痛症患者の薬剤介入効果

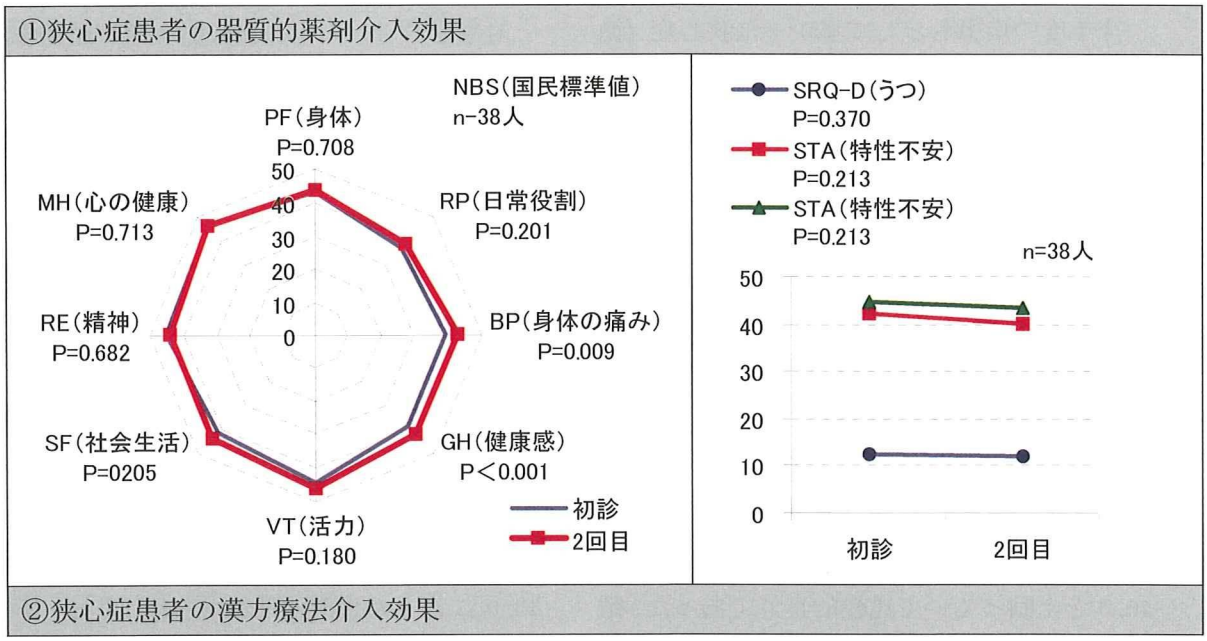
対象患者 6 人で、その年齢平均は、44 歳であった。初診時の SF-36（健康）では、PF（身体）・RP（日常役割）が 20 以下であり、RE（精神）が 26.2 と著しく悪いことから、身体や精神に支障があり、日常生活の健康面で機能していないことが伺える。SSRI（ﾊﾟｷｼﾙ）等の抗うつ薬による治療介入効果は、PF（身体）が 13.7 から 22.8、MH（心の健康）が、33.0 から 39.5 と比較的改善が見られたものの、

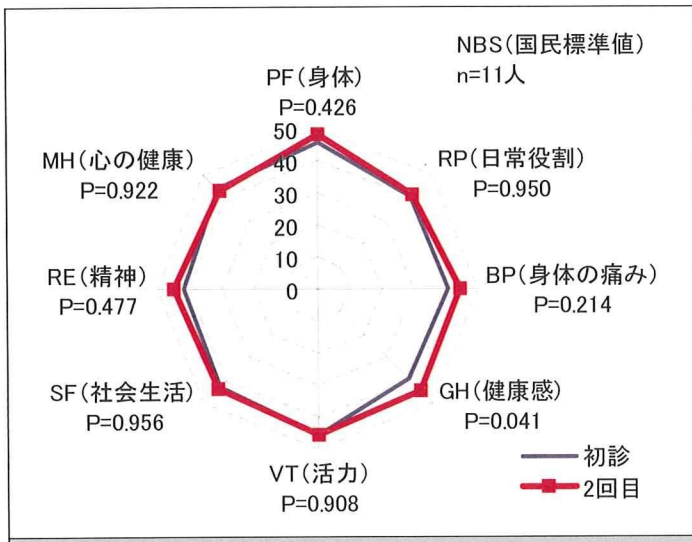
RE（精神）の改善が 26.7 と殆ど改善が見られず、全体的に低いことから抗うつ剤と併用する治療の工夫が必要になるかと考えられる。また、SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）に関しては、SRQ-D（うつ）が、20.8 から 18.8、STAI（場面不安）が、57.3 から 55.0 に若干低下したが、かなり重いうつ・不安指数であった。

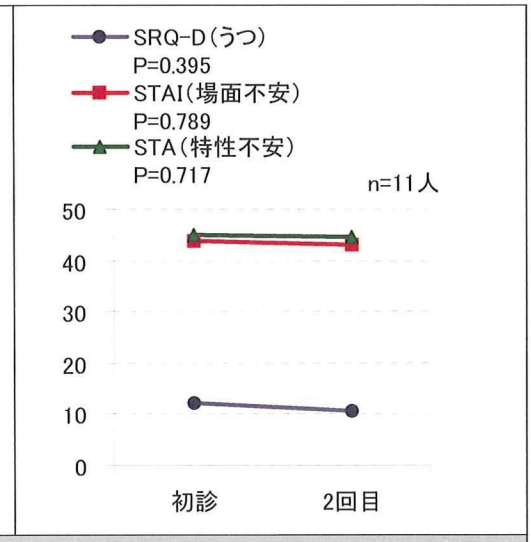
④線維筋痛症患者の漢方療法介入効果

対象患者 5 人で、その年齢平均は、41 歳であった。初診時の SF-36（健康）では、PF（身体）・（日常役割）が 23.0 と非常に悪く、全般的に健康指数が著しく低いことや若年層であるのが、この疾患の特徴であった。疎経活血湯など 3 種類の漢方薬に関する治療介入効果に関しては、RE(精神)が 32.8 から 33.4、BP（身体の痛み）が 31.2 から 32.2、RP（日常役割）が 23.0 から 25.0 であり、全く改善が見られず、他の指標も殆ど改善が見られなかった。また、SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）に関しては、SRQ-D（うつ）が、19.2 から 18.6、STAI（場面不安）が、52.8 から 50.2 に若干低下したが、かなり重いうつ・不安指数であった。

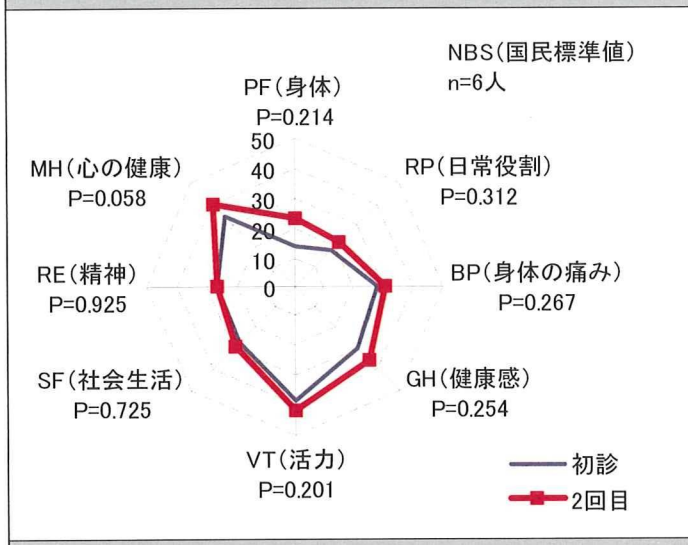
【図 30　治療別治療介入効果】

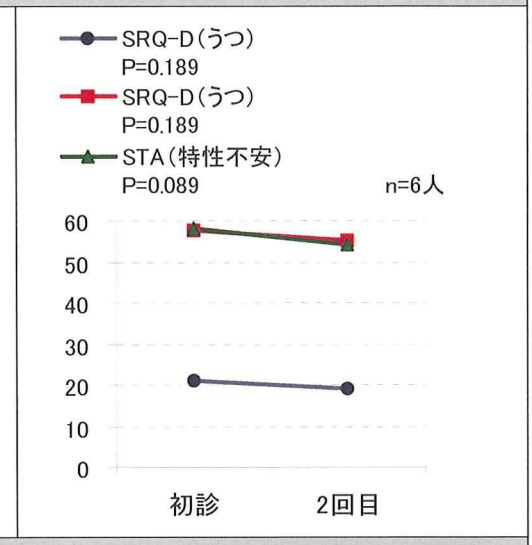




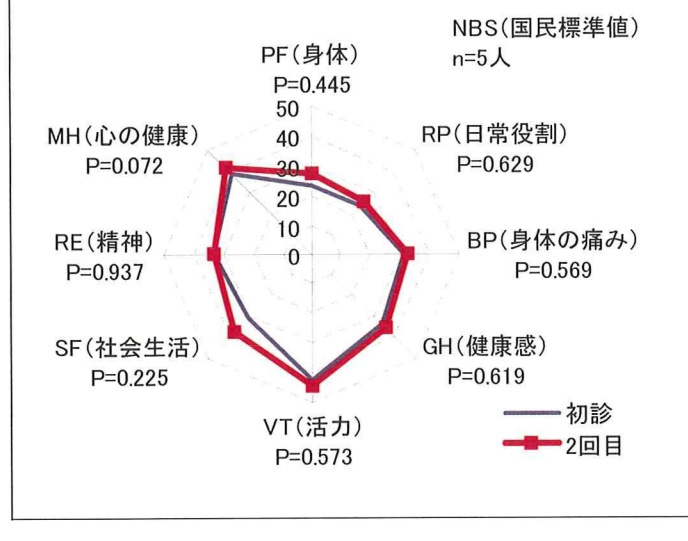


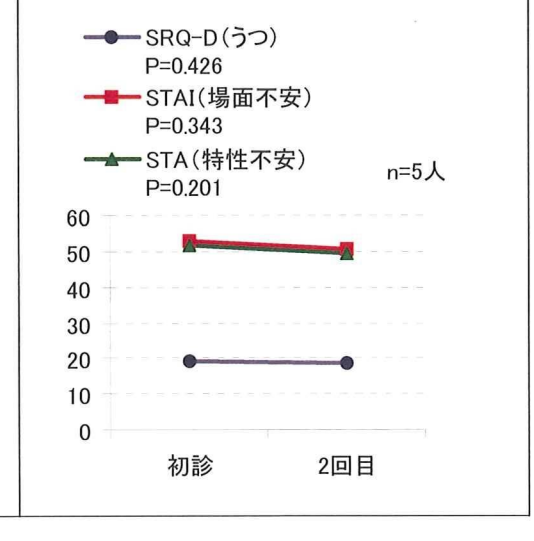
③線維筋痛症患者の精神的薬剤介入効果





④線維筋痛症患者の漢方療法介入効果





D．考察

平成 21 年度厚生労働科学研究「女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした性差を考慮した生活習慣病対策の研究」の一環として、IT を活用した女性外来データファイリングシステムに参加している 12 施設、患者 3214 名の報告をまとめた。

最初に受診患者の特性として、病悩期間は 1 年が多く、3 年以内で 60%を占め、10 年以上も通院している患者が 2 割程度いることが判明した。また、通院医療機関数は 1 件から 3 件で 60%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、この 3 大疾患で全体の半数以上を占めていた。器質的疾患で最も多かったのは、内科・生活習慣病（高血圧、高脂血症、肥満、糖尿病）であった。次に年齢別疾患の特徴として、婦人科疾患や精神的疾患は 35 歳以下の若年層が最も多く、３５歳以下では、婦人科疾患が 4 割弱、精神的疾患が 3 割弱であった。45 歳以降では婦人科疾患での受診は大幅に減少し、更年期症候群での受診に移行する。精神的疾患が多いことは女性外来の一つの特徴で、どの年齢層でも一様に分布されており、44 歳未満では 3 割を、それ以降の年齢でもほぼ 2 割を占めている。更年期症候群は 45 歳から徐々に増加して、50-54 歳をピークとして、加齢と共に減少する。生活習慣病や循環器疾患は 50 歳前後から増加する。患者背景因子については喫煙・飲酒（件数）は 35 歳未満に最も多く、肥満（件数）は各年齢に 1 割前後認められ、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と自分自身の関係に関する悩みが大半を占めた。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、精神症状（うついらいら不眠）優位型や気分障害・単極性うつ病に比較的多い傾向が伺えた。

平成 17 年にプロジェクトが開始して以来、今年で 5 年が経過し、5 年間の蓄積データから、初診時診断日で各年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一方で、今年度は、循環器医師の施設が加わったことで、狭心症疾患の割合が極端に増えた結果になった。

女性外来の特性として、初診時診断名と最終診断名が相違する原因として、症状が変遷し、ぶれやすいことがある。今回の解析では、精神的症状で 2 割、婦人科的症状と胸部呼吸器循環器症状で 1 割程度が相違していた。

女性外来患者の最終診断名から類推される、本来の専門診療科区分では、内科受診が、全体の半数以上を占め、続いて産婦人科受診が 3 割（更年期症候群の患者が多い）であり、受診患者の 9 割が内科または産婦人科系の疾患で受診していた。また、全内科（1303 件）の中でも心療内科系が最も多く、3 割以上を占め、症状としては、精神的症状が半数以上を占めた。次に総合内科系が 2 割弱であった。総合内科受診者では、全身症状が 2 割程度で、めまい・ふらつき、精神的症状、自律神経症状が 1 割強といずれも受診者の症状は拮抗していた。婦人科系の患者の症状については、婦人科的症状が 3 割、精神的症状が 2 割、自律神経症状が 1 割であった。また、循環器科受診者の症状の殆どは動悸、胸痛、圧迫感に代表される胸部呼吸器循環器症状であった。

治療中紹介では、月経困難症、子宮筋腫、気分障害・単極性うつ病、適応障害などが主な紹介先疾患であり、1 割程度が産婦人科や精神科へ紹介されていた。女性外来は、セカ

ンドオピニオンとして機能している。

主病名として多い疾患の順では精神的疾患、更年期症候群、婦人科疾患、不定愁訴・自律神経失調症、内科・循環器（微小血管狭心症）、神経内科（頭痛）であり、症状頻度として最も多かった精神的症状の背景には、精神的疾患と更年期症候群があり、この2疾患で8割以上を占めていた。更年期症候群の特徴として不安、不眠、いらいら、怒り、時には幻聴等を訴えることもあり、精神症状は女性外来患者の代表的な主訴であると言える。また、更年期症候群の症状分布は、胸部呼吸器循環器症状、自律神経症状(血管運動神経)、頭痛、めまい・ふらつき、全身症状、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となった。また、過去の病悩期間と通院数から、更年期症候群に対する医師側の認知がいまだ十分でなく、適切な医療介入ないしは健康指導が行われていない実態も明らかとなった。

主病名に対する有効治療について解析した結果は、有効治療として漢方薬が約半数を占め、更年期症候群に最も多く処方されていた。続いて、精神的疾患、婦人科疾患、不定愁訴・自律神経失調症などに処方されており、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とされていた。抗うつ薬、抗不安薬、詳細な説明、ホルモン補充療法なども治療改善効果ありとされていた。実際には、女性外来患者の多くが従来の検査・診断法では異常なし又は気のせいと医師から言われたものの、納得できないと訴えることが大半で、傾聴と丁寧な説明が最も患者と医師の信頼関係を取り戻すために必要なステップであることが多い。また、更年期症候群の女性に多いケースとして、医師からうつ病と言われたが、自分ではそうではないのではないかと思うと訴える患者がいる。心療内科の現在の状況を考えると、内科医だけでなくすべての科の医師が、メンタルヘルスに関するスキルを身につける必要性があると思われる。

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

全疾患分類における SF-36（健康）の解析結果では、初診時は、全ての指標で国民平均値よりは低下している。また、治療介入後でも国民平均値には満たないものの、全指標にわたって改善効果が得られていた。SRQ-D（うつ）やSTAI（不安）についても、同様に、治療介入により境界まで改善されていた。疾患別の解析結果では、精神的疾患では、精神面（RE）での治療効果は低いが全体に治療改善の有意性が得られた。SRQ-D（うつ）は、境界まで改善されていたが、STAI（場面不安）では、不安面で多少の改善余地が残っていた。その他の疾患に対しても、一様の改善効果が得られている。しかし、線維筋痛症に関しては、極端に SF-36 の解析結果が悪く、健康面で機能していないことが伺えた。

最後に狭心症・微小循環性病名と線維筋痛症について、その有効治療に関する治療介入効果を解析した。狭心症患者に関しては、循環器製剤（ﾍﾙﾍﾞｯｻｰ R 等）および漢方薬療法（八味地黄丸や当帰湯等）による治療介入効果の解析結果、いずれも多少の改善効果が得られていた。また、線維筋痛症患者に関しては、SSRI（ﾊﾟｷｼﾙ）等の抗うつ薬および漢方薬療法（疎経活血湯等）にて解析した結果、殆ど改善が見られず、全体的に著しく低いことから現在使用されている治療薬剤と併用する他の治療法の研究が必要である。

【今後の展開】

病悩既往歴で判明したように女性外来に受診して来る患者は、長年病悩を抱えていた患者も少なくなく、医師の理解度もやや低く、治療効果も不十分であることで、必ずしも的確な診断が行われているとは言い難い治療の姿が明らかになった。また、主訴に関して診断がぶれやすく初診時診断名と最終診断名が相違した症状が全診断の2割程度あったことや、治療中紹介率が15%いることなどは、女性外来受診者の治療が一筋縄ではいかないことを示している。その困難性を解決するには、専門分野の異なる多くの医師ならびにコメデイカルの参加を得たチーム医療の確立が望まれる。その際に患者情報を共有し、治療介入の成果を上げていくためのシステム構築が必要である。

今後、現行のデータファイリングシステムに各専門診療分野に適用するテンプレート機能の整備・強化を図って、これからも多岐の医師によるデータ収集に取り組み、問診から診断・治療までの診療マニュアルを策定することが必需と考える。また、女性外来診療分野での診断、治療の各段階で治療方針、治療計画を促すガイドラインを完成させ、諸条件設定でガイドラインが簡便に誘導できる仕組み（診療アシスト機能）を臨床現場に還元し、医療の質の向上と平準化を目指したい。

D．結論

更年期層では約3割が更年期症候群、2割が精神疾患、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とともに、生活習慣病が現れてくるが、女性外来での治療介入効果は他の疾患に比し、生活習慣病ではSF-36, SRQD, STAIで評価される改善効果は高い。また、女性外来受診者の年齢別背景因子では、35歳未満の若年層に飲酒歴（18.2%）、喫煙歴（25.0%）が最も多く、また、飲酒歴、喫煙歴を有する患者の2割に精神的症状が主訴となっていることを考えると、将来の生活習慣病発症予防のための健康教育の場としての女性外来の重要性が浮かび上がってくる。今後の計画としては、地域性の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つけたい。

E．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

女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした性差を考慮した生活習慣病対策の研究

厚生労働科学研究費補助金（循環器等（生習）研究事業）
分担研究報告書

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

＜1. 生活習慣病等の発症・進展の性差に関する情報収集　概要＞

生活習慣病治療薬等の医薬品の薬物動態および副作用発現における性差に関する文献検索を行った。その結果、女性の方が CYP3A の活性が高く、薬物のグルクロン酸抱合活性は女性の方が低いという報告が多かった。また体格の差やそれに基づく臓器の大きさの差による性差発現が報告される一方で、体格によらない分布の性差を報告したものもあった。副作用に関しての文献検索では女性での副作用発現の報告が多かった。特に、向精神薬や抗うつ薬による副作用が多く、性差発現の一因として性ホルモンの関与が挙げられていた。

＜2. 医療機関から処方された漢方製剤および糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス錠R）の処方実態調査　概要＞

全国の研究協力病院 22 施設で 2008 年 3 月 1 ヶ月間に処方された薬剤(注射剤を除く)を抽出し、男女別、年齢別に解析を行った。

1) 漢方製剤の調査の結果、処方数・処方方剤種類ともに女性のほうが多かった。男女ともに「大建中湯」、「芍薬甘草湯」の処方数が多く、それ以降は男性では「小建中湯」「半夏瀉心湯」が、女性では「当帰芍薬散」「加味逍遥散」の処方が特に多かった。年齢別では、男性中年～高齢者で「八味地黄丸」「牛車腎気丸」が、女性青年～更年期で「当帰芍薬散」「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」が、さらに、男性小児～青年で「小建中湯」が多いなどの特徴がみられた。

2) アクトス錠Rの処方実態調査の結果、処方用量 7.5 mg は女性においてアクトス錠R処方中 7.9%であり、男性の 1.9%に対して約 4 倍処方されていた。15 mg からのさらなる減量には過剰な薬効の発現や副作用の発現の可能性が考えられた。このような使用実態の性差は添付文書の使用上の注意の項に記載された性差が反映されていると考えられた。一方、男性では加齢による低用量化がみられたが、女性ではそのような変化はみられなかった。

＜3. マウス脂肪細胞におけるPPARγ発現に関する検討　概要＞

3T3-L1脂肪細胞株を用いた*in vitro*での検討では、ピオグリタゾン塩酸塩の添加によりPPARγタンパク質量が減少した。さらに、生理的濃度の17β-estradiol(E2)を共添加することにより、PPARγタンパク質量が有意に回復した。一方、Dihydrotestosterone(DHT)を共添加することにより、PPARγタンパク質量がさらに減少する傾向が見られた。すなわち、女性ホルモンはピオグリタゾン塩酸塩によるPPARγ発現量の減少を抑制し、男性ホルモンはPPARγ発現量の減少を促進することにより、ピオグリタゾン塩酸塩の作用の性差発現の一因となっている可能性が考えられた。

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、生活習慣病治療薬をはじめとする医薬品の薬物動態および副作用発現における性差の最新情報を収集・整理すべく文献検索を行った。

2－1. 医療機関から処方された医薬品の中でも近年処方が増加している漢方製剤に着目して男女別使用実態調査を行った。

2－2. ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス錠®）の添付文書に記載される薬効や副作用の性差について、医療機関における現状を把握する目的で、アクトス錠®の処方実態について解析した。

3. 性差発現に関するエビデンスの確立の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 3T3-L1 脂肪細胞における PPARγタンパク質発現に及ぼすピオグリタゾン塩酸塩および性ホルモンの影響を検討した。

B．研究方法

1. 生活習慣病等の性差に関する情報収集

生活習慣病治療薬をはじめとする医薬品の薬物動態および副作用発現における性差に関する文献検索を行った。検索方法は、MEDLINE においてキーワード検索を行った。薬物動態情報の検索のキーワードは、（gender difference OR sex difference OR sex characteristic OR gender characteristic） AND (pharmacokinetics)とし、human に限定し、性差のある適当な内容のものを抽出した。同じように副作用情報の検索のキーワードは、（gender difference OR sex difference OR sex characteristic OR gender characteristic） AND (side effect OR adverse effect)とし、human に限定し、適当な内容のものを抽出した。

2. 医療機関から処方された漢方製剤および糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩の処方実態調査

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。薬効分類のうち 1)「5.生薬及び漢方処方に基づく医薬品」（「51.生薬」「52.漢方製剤」「59.その他の生薬および漢方処方に基づく医薬品」）および 2)「396.糖尿病用剤」に含まれる薬剤を抽出し、男女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、45-54 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。

（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。

3. マウス3T3-L1脂肪細胞におけるPPARγタンパク質発現

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、dexamethazone、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。ピオグリタゾン塩酸塩、女性ホルモンとして 17β-エストラジオール（E2）、男性ホルモンとして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 2 週間添加し、細胞を回収した。回収した PPARγ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±標準偏差（mean±S.D.）として表記した。

C．研究結果

1. 生活習慣病等の性差に関する情報収集

薬物動態における性差についての文献22件を表 1 にまとめた。主に薬物代謝酵素については CYP の活性による性差発現のあるものが多かった。女性の方が CYP3A の活性が高く（表 1- 4, 6, 18, 20, 21）、また薬物のグルクロン酸抱合活性は女性の方が低いという報告がみられた（表 1- 6）。一方、男性の方が CYP2D6、CYP2C19、CYP2E1、CYP1A2 の活性は高いという報告が多かった（表 1-4, 18, 21）。さらに、男女の体格の差やそれに基づく臓器の大きさの差によって生じた性差についての報告もあった（表 1-13, 18）。しかし、5-HT3 レセプターアンタゴニストのアロセトロンのクリアランスの性差について、年齢や体重によらない男女の分布の性差を報告したものもあった（表 1- 16）。

副作用の性差に関する文献 50 件を表 2 にまとめた。このうち女性での副作用発現が多いという報告が 30 件を占め、特に、向精神薬や抗うつ薬による副作用が 12 件と多くみられた（表 2- 2, 4, 7, 10, 14, 20, 29, 31, 34, 40, 42, 44）。一方で男性の副作用発現が多いという報告は 3 件あった（表 2- 17, 26, 39）。性差がない、あるいは見解が一致しないとする報告は 4 件あった（表 2- 2, 3, 13, 28）。具体的な症状に関しては、様々な医薬品による心電図 QT 間隔延長（表 2-15, 16, 45）、ACE 阻害薬による空咳（表 2- 47）、向精神薬による高プロラクチン血症（表 2- 29, 40, 42）、C 型肝炎に用いられるインターフェロンやリバビリン併用療法で体重減少や貧血といった副作用が女性で頻度が高いという報告が多かった（表 2- 21,

22)。
※（ ）内の番号は表中の文献番号。

表1 薬物動態と性差

文献番号	文献タイトル	著者	性差についての記載	出典
1	Serotonin transporter binding and genotype in the nonhuman primate brain using [C-11]DASB PET.	Christian BT; Fox AS; Oler JA; Vandehey NT; Murali D; Rogers J; Oakes TR; Shelton SE; Davidson RJ; Kalin NH	・女性は恐怖症や不安症のようなセロトニンが関与する疾患に罹患しやすいことが疫学研究で分かっている。 ・女性は男性に比べ、縫線核、視床、扁桃体、線条核、側頭皮質、前頭皮質において、5-HTトランスポーター結合率が高く、分布容積比が18-28%高かった。 ・健常人における5-HT結合率が女性で高いという報告がある。 ・女性は卵胞期においてのみ男性より結合率が高いという報告がある。 ・今回の研究では、サルの発情周期の調整をしなかったため、5-HT結合に対するそれらの影響は除外できていない。	Neuroimage. 2009; 47: 1230-1206
2	MDR1 haplotypes conferring an increased expression of intestinal CYP3A4 rather than MDR1 in female living-donor liver transplant patients.	Hosohata K; Masuda S; Yonezawa A; Katsura T; Oike F; Ogura Y; Takada Y; Egawa H; Uemoto S; Inui K	・以前の研究で、生体肝移植(LDLT)患者（特に小児）において、3435TT保有者は3435CC保有者に比べ腸のCYP3A4 mRNA発現量が少なく、顕著ではないが2677TT保有者では発現の増加がみられた。 ・LDLT患者において、MDR1ハプロタイプ別に腸および肝におけるMDR1及びCYP3A4の発現量を確認した。 ・男性ではハプロタイプによる差が見られなかった。 ・女性では腸におけるCYP3A4の発現量においてハプロタイプが2677TT-3435TTの場合、CC-GG、CT-GTに比べて高かった。 ・MDR1ハプロタイプに関係したCYP3A4の発現には性差があり、MDR1ハプロタイプに基づき、女性における腸CYP3A4の発現の個体間変動やCYP3A4が誘導する薬物相互作用を予測できると考えられる。	Pharmaceutical Research. 2009; 26: 1590-1595
3	Serum cystatin C: a useful marker of kidney function in very old people.	Fehrman-Ekholm I; Seeberger A; Björk J; Sterner G	・イオヘキソール(血管造影剤)の血中濃度推移から求めたクリアランス値から測定したGFR(mGFR)と7つのGFR推算式から求めたGFR(eGFR)を比較した。 ・正確性(eGFRがmGFRと±30%以内に入る率)は4変数MDRD、6変数MDRD、Hoekの式において高かった。 ・4変数MDRD、6変数MDRDのeGFRにおいて、男性で正確性が高かった。 ・HoekのeGFRにおいても、MDRDほど有意ではないが男性で正確性が高かった。 ※MDRD式…中程度の腎機能低下を持つ腎疾患患者のデータをもとに作成されたGFRを求める式。	Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation. 2009; 69: 606-611
4	[Sex differences and anesthesiology: preface and comments]	Ueno K	**●薬物動態の性差** ・医薬品の生物学的同等性試験結果①個人間変動は女性で大きい。②39%のデーターで20%以上の性差があり、その内29%(全体の11%)で有意差あり。③体重補正後15%のデーターに有意差があり、その全てにおいて男性ので高い代謝活性を示した。 ・一硝酸イソソルビドは女性の方が血中濃度が高い。(女性の約半数は男性の二倍) ・男女差は体重及び体型指数と相関していた。 **●薬物代謝酵素の性差** ・薬物代謝酵素種(分子種)により性差は異なる。 ・CYP3A4：塩酸ベラパミルの薬物消失速度は静注時は女性の方が大きく、経口投与時は男性が大きい。肝臓のCYP3A4発現は女性で有意に高いことから、小腸における代謝は男性のほうが高いと考えられる。 ・CYP1A2：カフェイン、テオフィリン、オランザピンの代謝に関与。活性　男性≧女性 ・CYP2C9:フェニトイン、イルベサルタンの代謝に関与。性差は認められない。 ・CYP2C19:塩酸プロプラノールの消失速度は男性で大きい。 ・CYP2D6:薬物により異なる結果が報告されており、一定した見解なし。 **●麻酔科領域；薬物代謝と性差　（分布容積、オピオイド調節経路の違い等）** ・吸入麻酔：セボフルランは薬物動態の性差ないが、早期覚醒時間が男性で有意に短い報告あり、静脈麻酔：ケタミンによる健忘症の影響は男性で大きい。プロポフォールからの覚醒は女性で早い。 ・麻薬性鎮痛薬：モルヒネの感受性は女性の方が高い。 ・筋弛緩薬：ロクロニウムの神経接合部遮断作用の持続時間は女性の方が有意に高い。	Masui. The Japanese Journal Of Anesthesiology. 2009; 58: 2-3
5	Ibudilast in healthy volunteers: safety, tolerability and pharmacokinetics with single and multiple doses.	Lowas SR; Marks D; Malempati S	アジアで喘息の経口投与薬として承認されているイブジラスト(抗アレルギー薬;PDE阻害薬）のPK プロファイルが示す濃度―時間図において性差は見られなかった。	British Journal of Clinical Pharmacology. 2008; 66: 792-801
6	[Sex differences in pharmacology]	Brøsen K	・女性での方が有害事象が30%ほど多く報告されている。 ・女性は薬物のグルクロン酸抱合が遅い ・女性での方が、CYP3A4活性が高い ・男性での方が、CYP1A2活性が高い ・薬物誘発TdPは女性は男性の2倍の頻度で起きる ・痛みのプラセボ効果、うつ治療において性差はみられなかった。	Ugeskr Laeger. 2007; 169: 2408-11
7	Pharmacogenomics of sex difference in chemotherapeutic toxicity.	Wang J; Huang Y	特に女性はいくつかの化学療法による毒性の経験がある。	Curr Drug Discov Technol. 2007; 4: 59-68

8	Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences.	Ofotokun I; Chuck SK; Hitti JE	・ジドブジン、ラミブジン(NRTI)は性による細胞内の薬効増強に関連があった。女性での方が、濃度が高く出た。 ・PIのSQV,IDVは血漿中濃度に違いがあり臨床的効果に性差があった。 ・ネルフィナビルは(ブーストをしないで投与される薬物)の血漿中濃度には性差は見られなかった。 ・ブーストされていないアンピナビルの暴露量は女性での方が男性に比べて低かった。	Gend Med. 2007; 4: 106-119
9	Age and sex-related diifeAge and sex-related differences in dose-dependent hemodynamic response to landiolol hydrochloride during general anesthesiarences	Mizuno J, Yoshiya I, Yokoyama T, Yamada Y, Arita H, Hanaoka K	ランジオ一ロール誘発の心拍低下は、年齢が高齢になるほど大きくなるが、性差は見られなかった。	Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63: 243-252
10	Sex differences in CYP3A activity using intravenous and oral midazolam	Chen M, Ma L, Drusano GL, Bertino JS Jr, Nafziger AN	女性の方が肝及び腸管CYP3Aの代謝活性は高かったがAUCでの性差は小さかったので臨床的重要性は小さい可能性がある。	Clin Pharmacol Ther. 2006; 80: 531-538
11	Influence of carvedilol on serum digoxin levels in heart failure: is there any gender difference?	Baris N, Kalkan S, Güneri S, Bozdemir V, Guven H	男性の方が、女性より薬物排出トランスポーターP－gpの活性が高い。男性でカルベジロールはジゴキシンとの相互作用で、ジゴキシンのP－gpを介した細胞間輸送を阻害する。	Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62: 535-538
12	Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations	Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G	バルプロ酸はクエチアピンの血中濃度をあげた。女性の方がクエチアピンのC/D比が男性よりも高かったが、投与量を体重補正するとこの有意な差は失われた。高齢、体重、バルプロ酸との併用はクエチアピンを投与する際に考慮されるべきである。また、女性での高い血中濃度に関しては、より大きいサンプル数で再検討されるべきである。	Int Clin Psychopharmacol. 2006; 21: 81-85
13	Lack of pharmacokinetic interaction between linezolid and antacid in healthy volunteers.	Grunder G, Zysset-Aschmann Y, Vollenweider F, Maier T, Krähenbühl S, Drewe J	リネゾリド(合成抗菌剤)の薬物代謝で性差が見られた。AUC, Cmax,V/F,CL/Fで違いが見られたが、これは体重の差から生じたものと考えた。	Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 68-72
14	Sex-dependent expression and activity of the ATP-binding cassette transporter breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in liver	Merino G, van Herwaarden AE, Wagenaar E, Jonker JW, Schinkel AH	乳がん耐性タンパク質(BCRP/ABCG2)は肝やそのほかの組織に存在するABC薬物排出トランスポーターで様々な化合物の薬理的作用に影響する。男性での方がBCGPの発現が高かった。肝での性依存的なBCGP/Bcrp1発現がBCGP基質の性特異的薬物動態変動(臨床的効果、毒性効果)の要因になっている可能性がある。	Mol Pharmacol. 2005; 67: 1765-1771
15	A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of desmopressin: evaluating sex differences and the effect of pre-treatment with piroxicam, and further validation of an indirect response model	Odeberg JM, Callréus T, Lundin S, Roth EB, Höglund P	デスモプレシンの薬力に性差があった。女性での抗利尿作用の方が大きかった。薬物動態には差がなかった。薬力学的な差はピロキシカムの前投与によって失われた。これから、PGE2を介したメカニズムであることが示唆された。	J Pharm Pharmacol. 2004; 56: 1389-1398
16	Sex and age differences in the pharmacokinetics of alosetron	Koch KM, Palmer JL, Noordin N, Tomlinson JJ, Baidoo C	・女性での方が5-HT3レセプターアンタゴニストであるアロセトロンの血中濃度が高かった。これは、薬物代謝のクリアランスの差によるものであった。 ・性差は高齢の男女において有意であった。 ・分布は女性での方が男性よりよりも小さかった(年齢、体重の違いによるものではなかった)。	Br J Clin Pharmacol. 2002; 53: 238-242
17	Leptin concentrations are increased in subjects treated with clozapine or conventional antipsychotics	Hägg S, Söderberg S, Ahrén B, Olsson T, Mjörndal T,	クロザピン投与中では男女ともにレプチンレベルはあがっていたが、標準的な統合性失調症治療薬を投与中だと男性でレプチンレベルが増加したが、女性ではそれが見られなかった。	J Clin Psychiatry. 2001; 62: 843-848
18	Do women have more adverse drug reactions?	Rademaker M	・女性の方が、1.5から1.7倍の確率で薬物による有害事象を発達する恐れがある。これには、重篤な皮膚への症状も含まれる。 ・女性の方が通常体重が軽く、肝クリアランスが小さい。 ・CYP3A4は女性の方が40%ほど高い。 ・CYP2D6,CYP2C19,CYP1A2の活性が女性の方が低い。 ・クロロプロマジン、フルスピリレン、統合性失調症治療薬は女性の方が男性よりも効きが強く効果的である。(同じ投与量と血中濃度) ・女性の方が抗不整脈薬によるQT延長の危険性が高い。	Am J Clin Dermatol. 2001; 2: 349-351
19	Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole	Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K, Weidolf L	オメプラゾールのs－異性体であるエソメプラゾールの薬物動態のAUCとピークに性差が生じたが、統計的に有意なものではなかった。女性での方が、男性よりも高かった。	Clin Pharmacokinet. 2001; 40: 411-426
20	Comparative kinetics and response to the benzodiazepine agonists triazolam and zolpidem: evaluation of sex-dependent differences.	Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, Wright CE, Durol AL, Harrel-Joseph LM, Shader RI,	体重調節されたトリアゾラムのクリアランスは女性で方が高かったが、これは、有意な差ではなかった。ゾルピデムは女性での方がクリアランスが小さかった。これらの違いは、トリアゾラムの代謝がCYP3A活性によるものだが、ゾルピデムの代謝は複数のCYPが関与している。	J Pharmacol Exp Ther. 2000; 293: 435-443

21	Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance.	Tanaka E	・薬物代謝、排泄の性差は主にステロイドホルモンレベルによるものである。 ・CYP3A4活性は女性での方が高い。 ・CYP2D6,CYP2C19,CYP2E1の活性、グルクロン酸抱合は男性での方が高い。	J Clin Pharm Ther. 1999; 24: 339-346
22	Sex difference in 5HT2 receptor in the living human brain	Biver F, Lotstra F, Monclus M, Wikler D, Damhaut P, Mendlewicz J, Goldman S	男性での方が、女性よりも5HTr結合容量が大きかった。特にこれは、前頭皮質、帯状皮質で顕著であった。この性差がセロトニン作動性薬による精神疾患の易罹病率の違いに関連している可能性がある。	Neurosci Lett.1996; 204: 25-28

表2 副作用と性差

文献番号	文献タイトル	著者	性差についての記載	出典
1	Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable?	Tarantino G; Di Minno MN; Capone D	抗結核薬による薬物肝障害は女性に多かった。(RO 4.2) *reference42参照	World Journal Of Gastroenterology. 2009; 15: 2817-2833
2	Secondary Effects of Antipsychotics: Women at Greater Risk Than Men	Mary V. Seeman	PubMedにて抗精神病薬の副作用と性差に関する文献検索を行った結果を概説した。 ・女性の方が副作用である体重増加や糖尿病、特定の心血管系疾患を罹患し易いことがどの報告でも一致していわれいている。一方、悪性腫瘍や胎児への影響に関しては一致した見解を得られていない。 ・心血管疾患に関しては男性の方が罹患率は高いが、女性では抗精神病薬を服用することにより罹患率が増加する。 ・鎮静系抗精神病薬は妊娠中及び分娩後の血栓形成リスクを増大させる。 ・プロラクチンを上昇させる抗精神病薬は性腺ホルモン分泌を抑制し受精能に影響を与える他、おそらく自己免疫増強傾向に関与する。 ・ジプラシドンとアリピプラゾールは、主な副作用であるプロラクチン上昇と体重増加の原因である可能性が最も少ない薬物であるが、ジプラシドンはQT延長の危険性があるため、今回の調査ではアリピプラゾールが最も有害性の低い薬であることが示された。 女性の場合、どのような場合においてもできるだけ低用量を維持し、多剤併用を避けることが安全な抗精神病薬治療となる。	Schizophrenia Bulletin. 2009; 35: 937–948
3	Prevalence of Transient Hyperglycemia During Induction Chemotherapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia	Stefanie R. Lowas; Daniel Marks; Suman Malempati	小児の急性リンパ性白血病に対する導入化学療法中に発生する一過性高血糖症(TH)の罹患率を後ろ向きに調査した。 その結果162人の患者の内THを罹患したのは33人で、年齢や体重過多、使用薬剤がTHの危険因子であるが、性差に関しては危険因子ではないことが示された。	Pediatr Blood Cancer. 2009; 52: 814-818
4	Effects of nutritional intervention on body weight and body composition of obese psychiatric patients taking olanzapine	Maria Skouroliakou; Ifigenia Giannopoulou; Christina Kostara; James C. Hannon	非定型向精神薬オランザピンを服用中の重症精神疾患(SMI)患者における肥満に対する栄養療法の効果を評価した。 女性に比べ男性の健常人及びSMI患者の体重と腹囲は大きく減少し、性差がみられた。 体重の減少に関しては、主に男性の方が除脂肪体重が大きく、その分エネルギー消費が大きかったこと、腹囲の減少に関しては、男性の方が腹部脂肪が多く、その部位での脂肪分解が大きかったことが要因であると考えられた。 よって、オランザピン服用中の肥満SMI患者に対してより適切な栄養療法を行うためには、性差を考慮することが必要である。	Nutrition. 2009; 25: 729–773
5	Sacral insufficiency fractures after preoperative chemoradiation for rectal cancer: incidence, risk factors, and clinical course.	Herman MP; Kopetz S; Bhosale PR; Eng C; Skibber JM; Rodriguez-Bigas MA; Feig BW; Chang GJ; Delclos ME; Krishnan S; Crane CH; Das P	骨盤放射線療法の遅発性副作用である仙骨不全骨折の発生率、危険因子、治療法を検討する目的で、直腸癌に対する術前放射線化学療法を受けた患者562人の内、仙骨不全骨折がみられた15人を調査した。 その結果男性と比較して女性の方が仙骨不全骨折の危険率が有意に高く、多変量解析においても性差が仙骨不全骨折の独立した危険予測因子であることが示された。	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2009; 74: 818–823

6	Impact of symptoms experienced by varenicline users on tobacco treatment in a real world setting.	Halperin AC; McAfee TA; Jack LM; Catz SL; McClure JB; Deprey TM; Richards J; Zbikowski SM; Swan GE	禁煙薬varenicline（Chanix®）使用中の症状、効果、用量を電話やWebでの禁煙支援体制を対照としたランダム化比較試験によって検討した。 女性の方が男性と比較して、悪心、嘔吐といった殆どの副作用の頻度が高く、逆にニコチン摂取中止による症状の頻度は低かった。しかし女性の方が薬物治療を中止することがより少なく、この結果はvareniclineの臨床試験で、男女とも同等に長期間の禁煙を達成したことと一致した。	J Subst Abuse Treat. 2009; 36: 428-434
7	Treatment-Emergent Sexual Dysfunction Related to Antidepressants	Alessandro Serretti; Alberto Chiesa	抗うつ薬の副作用である性機能障害（SD）に対して、現在までの問診または質問表により調査を行っている報告についてメタアナリシスを実施した。 性別ごとのデータが揃っている報告は少なかったが、5つの抗うつ薬については、男性では女性と比較して欲求とオルガズム障害が高い割合でみられた一方、女性では男性と比較して覚醒に対する障害が高い割合でみられるというように、抗うつ薬服用に伴うSDの症状には性差があることが示された。	J Clin Psychopharmacol. 2009; 29: 259-266
8	HIV or HIV-therapy? Causal attributions of symptoms and their impact on treatment decisions among women and men with HIV.	Kremer H	・HIVによる症状には性差が存在し、女性はHIV由来の症状は男性よりも頻度が低かった。 ・HIVの症状として、スタミナ/エネルギー不足は両性で最もよく起こり、夜汗、抑うつ、気分変動は女性で、疲労、無気力は男性に多かった。 ・HIVの治療による症状には性差はなかった。（リポジストロフィー、消化管障害） ・男女間で治療戦略に差があり、女性は副作用に関連する治療決定がより複雑で特にプロテアーゼインヒビターを避けたレジメンを採用する傾向にある。 ・男性はHIV由来の症状の頻度がより高く、副作用があっても治療レジメンを継続する傾向があるが、女性は副作用を回避することにより用心深い。	Eur J Med Res. 2009; 14: 139-146
9	Inhaled corticosteroid-related tooth problems in asthmatics	Han ER; Choi IS; Kim HK; Kang YW; Park JG; Lim JR; Seo JH; Choi JH	・吸入ステロイドを使用している、抜歯および歯科疾患の既往のある患者を対象とした。 ・長期吸入ステロイドの使用は下顎骨の骨粗鬆症を招き、これが歯の悪化を招く。 ・女性であること、加齢、喫煙、などの骨粗鬆症のリスクを持つ患者は、ステロイド長期使用により歯を失いやすい。 ・女性がリスクファクターになるのは更年期以降の骨粗鬆症のリスクが高まるため。	The Jounal of Asthema. 2009; 46: 160-164
10	Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: Analysis of a randomized, open-label study	Matthew J. Byerly; Ronald N. Marcus; Quynh-Van Tran; James M. Eudicone; Richard Whitehead; Ross A. Baker	・非定型抗精神薬で高プロラクチン（PRL）血症の患者を対象とした。 ・オランザピンまたはリスペリドンをアリピプラゾールに変更することでPRLが低下するかを調べたところ、男女ともに低下したが、男性ではオランザピン・リスペリドンからアリピプラゾールに変更した群が共に顕著に低下したのに対し、女性でリスペリドンを漸減し、アリピプラゾールを漸増した群でPRLの変化が小さかった。	Schizophrenia Research. 2009; 107: 218–222
11	Lithium : Updated Human Knowledge Using an Evidence-Based Approach	Etienne Marc Grandjean; Jean-Michel Aubry	Lithiumの副作用は女性のほうが感受性が高く、起こりやすい。特に、腎障害、甲状腺機能低下症、体重増加の副作用が起こりやすい。	CNS Drugs. 2009; 23: 397-418
12	Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases.	Ko JM	・抗TNF製剤の副作用として乾癬の誘導、悪化が起こることがある ・抗TNF製剤による乾癬の文献調査結果、70件のインフリキシマブ、35件のエタネルセプト、22件のアダリムマブの計127件が該当した。 ・女性はそのうちの58%を占めていた。 ・乾癬の性差に関する記載はない。	J Dermatolog Treat. 2009; 20: 100-108
13	Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: A Clinical practice guideline from the american college of physicians	Amir Qaseem; Vincenza Snow; Thomas D. Denberg; Mary Ann Forciea; Douglas K. Owens	第二世代抗うつ薬の効果は男女で等しかった。	Ann Intern Med. 2008; 149: 725-733

14	Treating each and every depressed patient	SH Kennedy	・大うつ病(major depressive disorder;MDD)に関する総説。 ・人種・性差:西ヨーロッパ諸国では大うつ病は女性が多い。 ・時期・期間:女性の大うつ病は男性より発症年齢が若く、長期間である。更年期の女性は男性より大うつ病になりやすい。 ・症状:女性は男性に比べて不安症、非定型症状、依存症が現れやすい。 ・副作用:女性は男性に比べて、抗不安薬の血中濃度が上がりやすく、副作用の多い非定型症状の罹患率が高いため、副作用が起こりやすい。	Journal of Psychopharmacology. 2008; 22 Supplement: 19–23
15	Drugs for men and women - how important is gender as a risk factor for TdP?	Coker SJ	・薬剤の副作用としてのTdP(心電図上のQT延長で検出される心活動電位の再分極相)は女性で男性の約2倍起きやすい。 ・この感受性の性差は思春期以降に現れるため、性ホルモンの関与が考えられる。 ・臨床研究によると、エストラジオールが薬剤誘発性QT延長を増強する一方、女性におけるエストラジオールの影響よりも、テストステロンによる活動電位持続時間の短縮がQTc間隔の短縮に及ぼす影響の方が顕著である。 ・性ホルモンはCa^{2+}やK^{+}イオンの流れを調節し、心再分極の性差を生じる。 ・in vivoモデルにおいてエストラジオールは薬剤誘発性TdPを悪化させるが、プロゲステロンやテストステロンにはそのような作用はない。	Pharmacol Ther. 2008; 119: 186-194 review
16	Drug-induced long QT syndrome in women: review of current evidence and remaining gaps.	Hreiche R	・臨床的にも実験的にも性ホルモンはQT間隔の延長(TdPを引き起こす)に関与している。 ・アンドロゲンは薬剤の心再分極作用を抑制し、エストロゲンは不整脈を促進する。 ・イオンチャネルの密度に性差がある。 ・これらの性差は臨床における性差の大きさを説明しえないため、未だ不明な点が多い。 ・その他の要因としては性ホルモンが薬物の体内動態を変化させている可能性がある。 ・Ikrブロッカーの薬物動態を調節することによって、カリウムイオンの細胞内外濃度が変化する。 ・薬物輸送や薬物代謝が性特異的であることにより、血漿と細胞中の薬物濃度が変化し、濃度依存的なIkrブロック作用に性差が発現する。 ・代謝酵素や膜トランスポーターなどのホルモン依存的な因子の基礎研究が求められている。	Gend Med. 2008; 5: 124-135. review
17	90-Day repeated-dose toxicity study of licorice flavooid oil (LFO) in rats.	Nakagawa K	甘草フラボノイド油の安全性評価試験において、両性別において抗凝固効果を示したが、雌性ラットではNOAELが800mg/kg/dayであったのに対し、雄性ラットでは、400mg/kg/dayであった。	Food Chem Toxicol. 2008; 46: 2349-2357
18	Gender differences in pharmacological response	Anderson GD	・一般的に、体重は男性>女性であるにも関わらず、用量が体重をベースに設定される薬物は、少ない。薬物濃度は、Vd、CLに依存するが、性差とは独立したパラメーターである。 ・女性の方が、脂肪が多い、薬物のVolに影響する可能性がある。 ・女性の方が、GFRが低い。未変化体の薬物の腎排泄が低い。 ・女性の方が、CYP1A2、CYP2E1,UGTの活性が低い。 ・女性の方がCYP3A4、CYP2A6,CYP2B6の活性が高い。 ・CYP2C9,CYP2D6に関しては違いはない。 ・薬剤誘発QT延長は2/3で女性に起きている。 ・女性の方が、薬剤誘発肝毒性、胃腸障害(NSAIDsによる)、アレルギー性湿疹が多い。	Int Rev Neurobiol. 2008; 83: 1-10
19	Effects of atypical antipsychotic drugs on intralipid intake and cocaine-induced hyperactivity in rats.	Hartfield AW	雄性、雌性両方の性において、オランザピンは、脂肪乳剤の取り込みを刺激した。これは、クエチアピンでも見られたが、ziprasidone,リスペリドンではこの効果は見られなかった。人においての体重増加の報告の結果とこの結果は正の相関を示した。	Neuropsychopharmacology. 2006; 31: 1938-1945
20	Sex differences in the subjective tolerability of antipsychotic drugs	Barbui C	・統合失調症における向精神薬での副作用の性差で男性では50%の確率で、女性では70%の確率で起きたとの報告があった。この副作用の内容は、集中困難、疲労(感)、体重増加であった。 ・女性での方が、多く錐体外路障害、抗コリン作用の報告があった。 ・男性での方が、性的問題での報告が多い。	J Clin Psychopharmacol 2005; 25: 521-526
21	Severe weight loss in HIV / HCV-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin: incidence and risk factors.	Bani-Sadr F; Lapidus N; Melchior JC; Ravaux I; Bensalem M; Rosa I; Cacoub P; Pol S; Perronne C; Carrat F	C型肝炎ウィルスに感染していてペグインターフェロン、リバビリンの併用療法を受けている人のうち、20%の人で体重減少の副作用が報告された。多変量解析を行った結果40歳以上で、BMIが22以上、pegIFNα-2bを投与されていて、女性だと重篤な体重減少に関連していた。	J. Viral Hepat. 2008; 15: 255-260
22	Anemia associated with antiviral therapy in chronic hepatitis C: incidence, risk factors, and impact on treatment response	Hung CH; Lee CM; Lu SN; Wang JH; Chen CH; Hu TH; Kee KM; Chang KC; Tseng PL; Yen YH; Changchien CS	慢性C型肝炎患者でIFNα-2bまたはペグインターフェロン2bに加えリバビリンの併用療法において貧血の副作用が見られた。これは高齢で女性、低い体重、低い血小板量の人で多くみられる傾向があった。	Liver Int. 2006; 26: 1079-1086

23	Gender-specific pharmacology: implications for therapy	Martin CM	ここ数年で薬理、疾病において性差に関する情報、薬の有効性と副作用での性差、疾病の有病率についてのデータは増えている	Consult Pharm. 2006; 21: 620-622, 631-634
24	Risk factors of side effects of antituberculosis drugs	El Gharbi L; Baccar MA; Azzabi S; Aouina H; Kallel H; Daghfous R; Bouacha H; La Tunisie Médicale	抗結核薬の肝毒性の副作用は、女性及び肝毒性薬物を同時投与している患者で有意的に高かった。	Tunis Med. 2006; 84: 487-491
25	Comparison between risperidone, olanzapine, and clozapine in the management of chronic schizophrenia: a naturalistic prospective 12-week observational study.	Strous RD; Kupchik M; Roitman S; Schwartz S; Gonen N; Mester R; Weizman A; Spivak B	・オランザピン、クロザピンは、女性での方が効き目が強かった。 ・男性は薬物治療に関わらず性的能力の低下を見せた。 ・リスペリドン、クロザピン治療を受けた男性はより、明らかなが比例減少した。	Hum Psychopharmacol. 2006; 21: 235-243
26	Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib.	Ando M; Okamoto I; Yamamoto N; Takeda K; Tamura K; Seto T; Ariyoshi Y; Fukuoka M	・ゲフィチニブ誘発間質性肺疾患は、有意的に男性、喫煙歴、間質性肺炎の同時併発において関連が見られた。 ・生存の予測因子は女性、喫煙歴がない、線癌の組織像、非転移性疾患、一般状態良好、以前胸の手術を受けたである。 ・抗腫瘍反応の予測因子として女性、喫煙歴がない、線癌の組織像、転移性疾患、一般状態良好がある。	J Clin Oncol. 2006; 24: 2549-2556
27	Weight change and antiepileptic drugs: health issues and criteria for appropriate selection of an antiepileptic agent	Biton V	抗てんかん薬の副作用である体重変化は、小児、高齢、女性の患者において起きるリスクは高くなる。	Neurologist. 2006; 12: 163-167
28	Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: a therapeutic drug monitoring study.	Müller MJ; Regenbogen B; Sachse J; Eich FX; Härtter S; Hiemke C	年齢調整ごのアミスルピリドの用量補正後の定常状態血漿中濃度は女性での方が有意的に高かった。しかし、臨床効果、副作用においては、違いは見られなかった。	Pharmacopsychiatry. 2006; 39: 41-46
29	Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles?	Aichhorn W; Whitworth AB; Weiss EM; Marksteiner J	・女性での方がCYP3A4、CYP2D6の活性が高い。 ・オランザピン、クロザピンの女性での血漿中濃度は高い。 ・副作用である、体重増加、抗プロラクチン血症、心臓への影響は女性での方が問題になっている。 ・クロザピン、オランザピンは特に他の抗精神病薬に比べて、体重増加、メタボリックシンドローム(内脂肪増加、高血糖、高血圧、脂肪異常症)を引き起こし、またこの第二世代抗精神病薬によるこれらの副作用は女性での方が見られた。 ・第二世代抗精神病薬による心血管症状は、男性患者、女性患者において違いは見られなかった。しかしながら、女性での心臓突然死の頻度低いが、抗不整脈薬によるQT延長になりやすく、これは抗精神病薬でもおそらく同じことであろう。	Drug Saf. 2006; 29: 587-598.
30	Hydralazine-induced lupus: maintaining vigilance with increased use in patients with heart failure.	Finks SW; Finks AL; Self TH	ヒドララジン誘起全身SLEのリスクファクターは日常的高用量、slow acetylator, HLA-DRw4フェノタイプ, 3ヶ月以上の療養期間、女性であった。	South Med J. 2006; 99: 18-22
31	What happens with adverse events during 6 months of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors?	Demyttenaere K; Albert A; Mesters P; Dewé W; De Bruyckere K; Sangeleer M	SSRIであるパロキセチン、フルオキセチンにおける有害事象にたいする慣れは男性での方が迅速であった。有害事象に対する慣れは再発の人よりも初期症状での人のほうが迅速であった、ただしこれは男性に限ったことであった。	J Clin Psychiatry. 2005I; 66: 859-863.
32	Factors modifying stress from adverse effects of immunosuppressive medication in kidney transplant recipients.	Rosenberger J; Geckova AM; Dijk JP; Roland R; Heuvel WJ; Groothof F JW	免疫抑制剤における有害事象をよりストレスに感じたのは、女性であった。	Clin Transplant. 2005; 19: 70-76.
33	Somatic complaints and isoniazid (INH) side effects in Latino adolescents with latent tuberculosis infection (LTBI)	Berg J, Blumberg EJ; Sipan CL; Friedman LS; Kelley NJ; Vera AY; Hofstetter CR; Hovell MF	女性の方がイソニアジド治療において非特異的身体的不満を訴えた。	Patient Educ Couns. 2004; 52: 31-39
34	Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants?	Hildebrandt MG; Steyerberg EW; Stage KB; Passchier J; Kragh-Soerensen P	女性の方が三環系抗うつ薬の血漿中濃度が高い。この結果や臨床的効果への違いは明らかになっていないが、性特異的用量設定をするべきである。	Am J Psychiatry. 2003; 160: 1643-1650

35	Oxcarbazepine treatment of bipolar disorder.	Ghaemi SN; Berv DA; Klugman J; Rosenquist KJ; Hsu DJ	男性の方が女性よりも双極性障害に対してカルバマゼピンが反応を示した。	J Clin Psychiatry. 2003; 64: 943-945
36	Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease.	Prummel MF; Laurberg P	IFN-αの治療を受けているC型肝炎患者の女性の方が、自己免疫性甲状腺疾患を発達するリスクが高い。	Thyroid. 2003; 13: 547-551
37	Effects of valproate on sexual development	Balaguer Martínez JV; López García MJ; Andrés Celma M; Contell Villagrasa A; Castelló Pomares ML	バルプロ酸処置された女児の方がコントロール群よりも血漿中テストステロンが高かった。これは用量依存的あるいは治療期間に依存しなかった。バルプロ酸は女児のてんかん患者での高アンドロゲン血症を引き起こすが男児ではこれが起きない。これは、早いうちでの有害事象で用量に非依存性である。	An Pediatr (Barc) 2003; 58: 443-448.
38	Renal transplant recipient attitudes toward steroid use and steroid withdrawal.	Prasad GV; Nash MM; McFarlane PA; Zaltzman JS	腎臓移植の際に使用されるプレドニゾロンで最も報告された副作用は受け入れられない体重増加、骨・関節疾病であった。そして最も少なかった副作用は血液疾患、ガンであった。また男性の方が、肝臓損傷をまた女性の方が体脂肪、体液増加を訴えた。	Clin Transplant. 2003; 17: 135-139
39	Risk factors of gingival overgrowth in kidney transplant recipients treated with cyclosporine A.	Radwan-Oczko M; Boratyńska M; Klinger M; Zietek M	腎臓移植レシピアントでシクロスポリンA処置されている患者で歯肉増生を引き起こすリスクファクターとなるのは、CsAの用量、男性、HLA－DR2フェノタイプであった。	Ann Transplant. 2003; 8: 57-62
40	Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review.	Wieck A; Haddad PM	抗精神病薬で治療中のプロラクチン濃度は正常の10倍以上に上昇し、女性の17から78%の患者は乳汁漏出症があるあるいはない状態で無月経であった。	Br J Psychiatry. 2003; 182: 199-204
41	Study of the effect of season on the frequency of side effects or antihypertensive agents	Girerd X; Bureau JM; Hanon O; Séjourné C; Eychenne JL; Anssens C; Mourad JJ	女性で、コントロールされていない血圧、50歳以下、複数の治療法をしているヒトの方が高血圧薬の副作用を訴える傾向にあった。	Arch Mal Coeur Vaiss 2002; 95: 718-722
42	The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.	Smith S; Wheeler MJ; Murray R; O'Keane V	神経遮断薬が惹起するプロラクチン分泌は用量依存的な副作用である。女性で高プロラクチン血症のレベルは視床下部一下垂体一性腺軸の抑制の程度による。女性で長期間プロラクチン上昇抗精神病薬を服用していると高プロラクチン血症になりやすく低性殖状態と関連がある。男性ではプロラクチン血症レベルは正常にとどまり、高い方の値のヒトでも生殖ホルモンに異常を示さなかった。	J Clin Psychopharmacol. 2002; 22: 109-114.
43	Shoulder stiffness: a common adverse effect of HMG-CoA reductase inhibitors in women?	Harada K; Tsuruoka S; Fujimura A	HMG-CoA還元酵素阻害剤は6/66の女性で(1/10近くで)肩こりの副作用を引き起こした。	Intern Med. 2001; 40: 817-818.
44	Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients.	Kirby D; Ames D	SSRI服用中に低ナトリウム血症になりやすいリスクがあるのは、高齢、女性、低ナトリウムの既往歴と他の低ナトリウム血症になりうる薬物の併用投与。	Int J Geriatr Psychiatry. 2001; 16: 484-493.
45	Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome.	Drici MD; Clément N	女性の方が薬剤誘発QT延長になりやすい。これは、女性の方が補正QT間隔が基準値で長く、薬物に対する反応性がよい。	Drug Saf. 2001; 24: 575-585.
46	Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group	Kloner RA	女性の方が、アムロジピンの血圧に対する効果が強かった。これは、年齢、体重、用量、人種、ベースラインBP、コンプライアンス、HRT療法で説明がつかなかった。	Am J Cardiol. 1996; 77: 713-722
47	ACE inhibitors and cough.	Yesil S	全ての4タイプのACE阻害剤において、空咳は発生したが、エナラプリル、カプトプリルでの発生率が高かった。それは、女性での方が発生率が高かった。	Angiology. 1994; 45: 805－808
48	Delavirdine levels in women.	Vazquez E	女性の方が、デラビルジンの血中濃度は1.8倍高かった、女性の方が、体の大きさが小さいので、体重あたりの用量を増加させたが、薬物動態研究で性差は見られなかった。	Posit Aware. 1997; 8: 14
49	Polymorphous ventricular tachycardia: a side effect of intracoronary papaverine	Talman CL; Winniford MD; Rossen JD; Simonetti I; Kienzle MG; Marcus ML	パパベリン副作用の多様性心室頻脈は女性で比較的遅い心脈のヒトでなりやすい傾向にある。	J Am Coll Cardiol. 1990; 15: 275-278
50	Identification of patients at risk for gastropathy associated with NSAID use.	Fries JF; Miller SR; Spitz PW; Williams CA; Hubert HB; Bloch DA	NSAIDsにたいして軽度な副作用の症状のみられる特性のある患者は若く、女性であった。	J Rheumatol Suppl. 1990; 20: 12-19

2－1. 漢方製剤の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）

漢方製剤全体の処方数は 19,856 であった。男性の処方数は 7,716、女性の処方数は 12,140 と、女性の処方数のほうが、男性に比べ 1.6 倍多かった。また、漢方製剤の薬剤品目数は 165 剤であった。男性は 133 剤、女性は 157 剤と、女性のほうがさまざまな漢方製剤が処方されていることが示唆された（表 3)。男女ともに「大建中湯」の処方数が圧倒的に多く、次いで「芍薬甘草湯」の処方が多かった（図 1)。それ以降の順位には男女に違いがみられた。男性では「牛車腎気丸」、「補中益気湯」、「葛根湯」が多く（図 2-A)、女性では「葛根湯」、「当帰芍薬散」、「加味逍遥散」と続いた（図 2-B)。

処方数が上位であった、「大建中湯」「芍薬甘草湯」「葛根湯」を年齢別に比較したところ、「大建中湯」の処方数は男女同等だが、男性のほうがより高齢者に多く処方されていた。「芍薬甘草湯」の処方は男女同等であり、高齢者で多かった。「葛根湯」はさまざまな年代で処方され、年齢分布は男女同等であったが、処方数は女性のほうが男性より多かった。(図 3)

また、漢方製剤について男女それぞれの占有率を算出し、どのような方剤が処方されやすいのかを比較した。占有率上位になるものは、男性が「大柴胡湯」「茵陳五苓散」「半夏瀉心湯」「小柴胡湯」「八味地黄丸」（図 4-A)、女性が「温経湯」「当帰芍薬散」「加味逍遥散」「桃核承気湯」「防已黄耆湯」であった（図 4-B)。

それぞれの性別において、処方されやすい漢方製剤を年齢別に比較した。男性に処方されやすい漢方製剤では、「大柴胡湯」「茵陳五苓散」「小柴胡湯」が働き盛りの若い男性に多く処方され、また「茵陳五苓散」「小柴胡湯」は高齢者にもよく処方された。「半夏瀉心湯」は高齢者に、「八味地黄丸」は中年～高齢者によく処方されていた（図 5)。一方女性に処方されやすい漢方製剤では、「温経湯」「当帰芍薬散」「桃核承気湯」が月経期の女性に多く処方され、「桃核承気湯」は更年期にもよく処方された。「加味逍遥散」は更年期に、「防已黄耆湯」は高齢者によく処方されていた（図 6)。

そのほか、よく処方される漢方製剤のうち、性差がみられた「婦人科三大処方」「腎虚に用いられる漢方」についても、年齢別に比較した。

「婦人科三大処方」においては、3 剤とも圧倒的に女性に多く用いられていた。そのうち、「桂枝茯苓丸」は男性でも比較的処方されていた。3 剤がより多く処方されている年齢を見ると、「当帰芍薬散」はより若い女性に、「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」は更年期の女性への処方が多いことが示唆された。(図 7)

「腎虚に用いられる漢方」においては、「八味地黄丸」は、高齢者の男性に多く処方されているのに対し、「牛車腎気丸」は、女性でも多く処方されていた。(図 8)