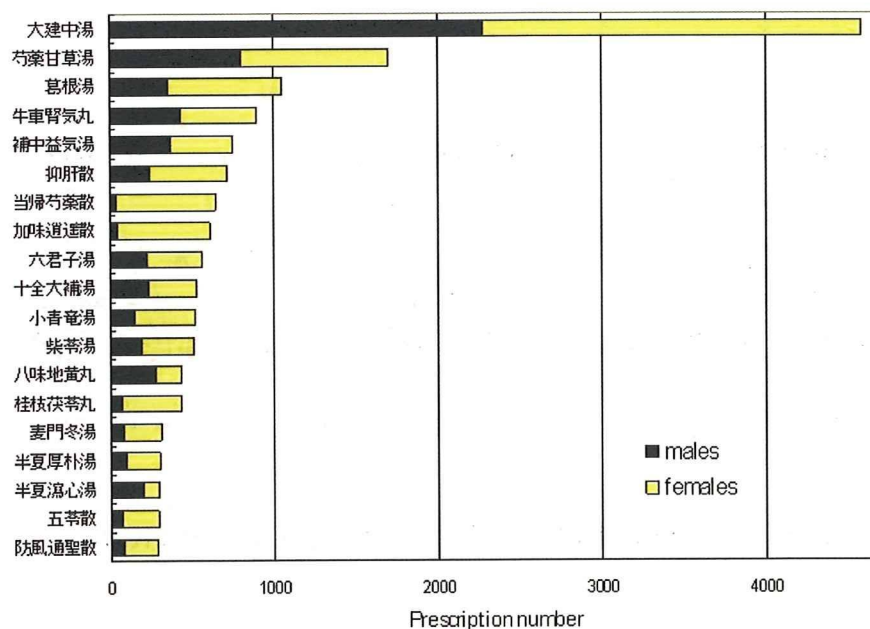


Date of total and Kampo prescription drugs.

	Males	Females	Total
Total number of prescription	910,275	935,912	1,846,187
Number of Kampo prescription	7,716	12,140	19,856
Rate of Kampo prescription	0.85 %	1.30 %	1.08 %
Total number of medicine	1,290	1,329	1,385
Number of Kampo medicine	133	157	165
Rate of Kampo medicine	10.3 %	11.8 %	11.9 %

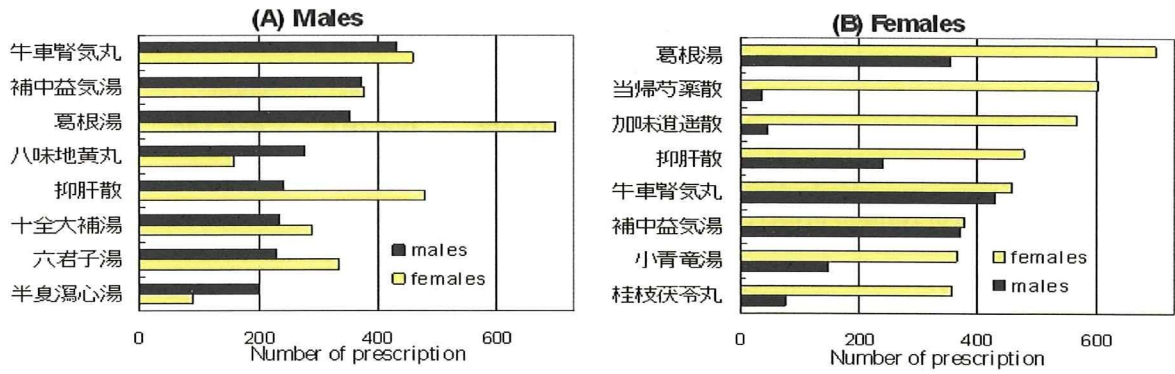
表3

図1



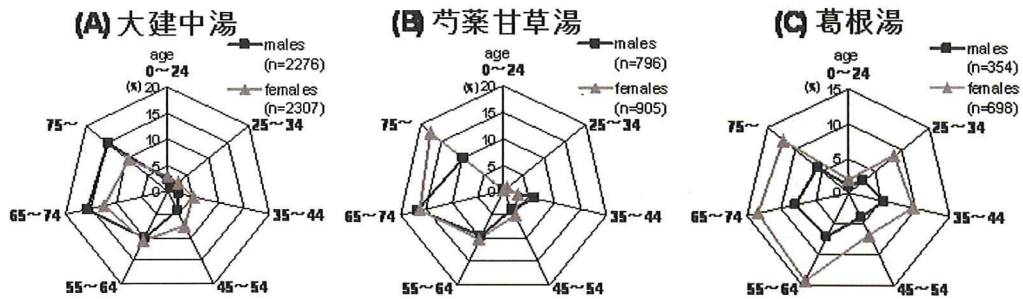
Prescription number of Kampo medicine.

図2



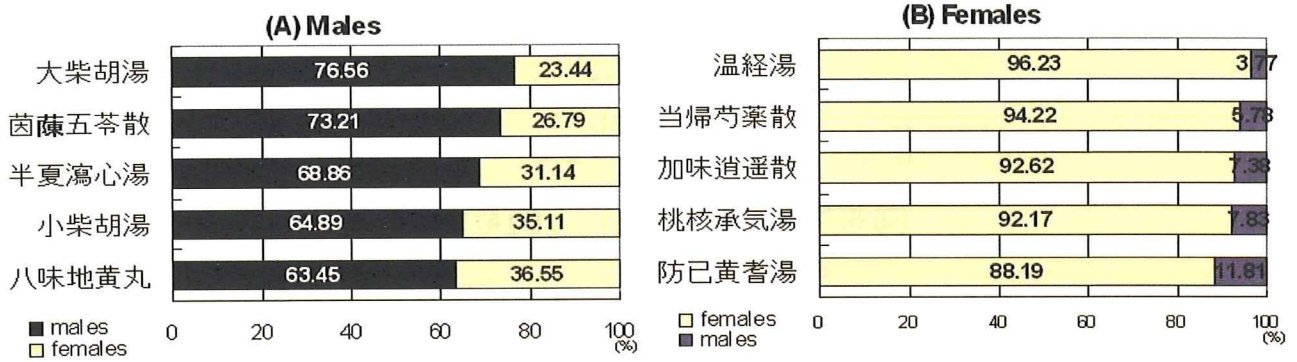
Prescription number of the top 3 to 10 Kampo medicine in (A) males, (B) females.

図3



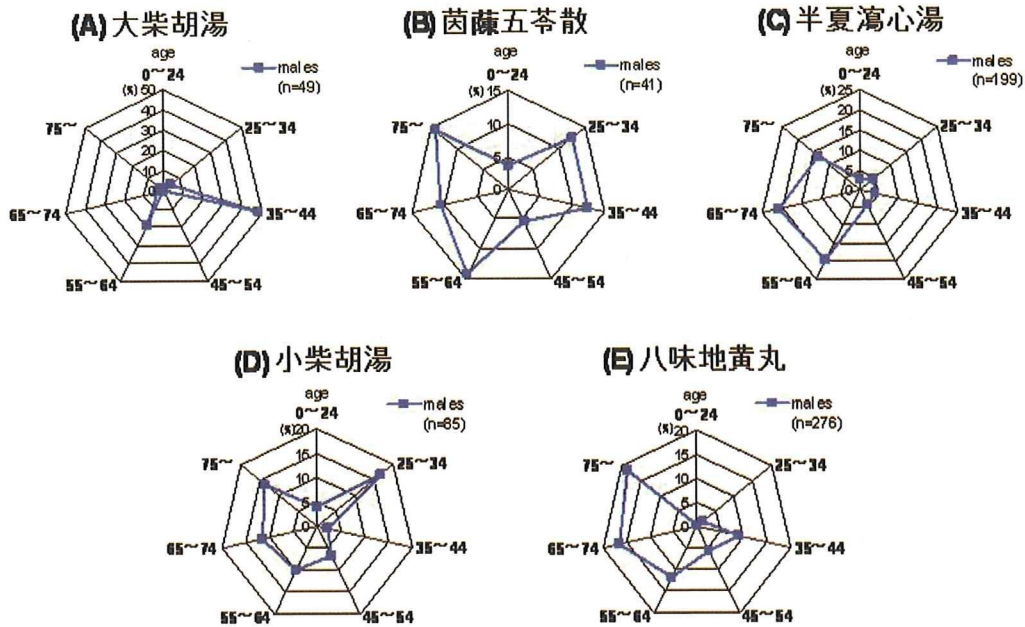
Age and sex characteristic of the top 3 prescribed Kampo medicine.

図4



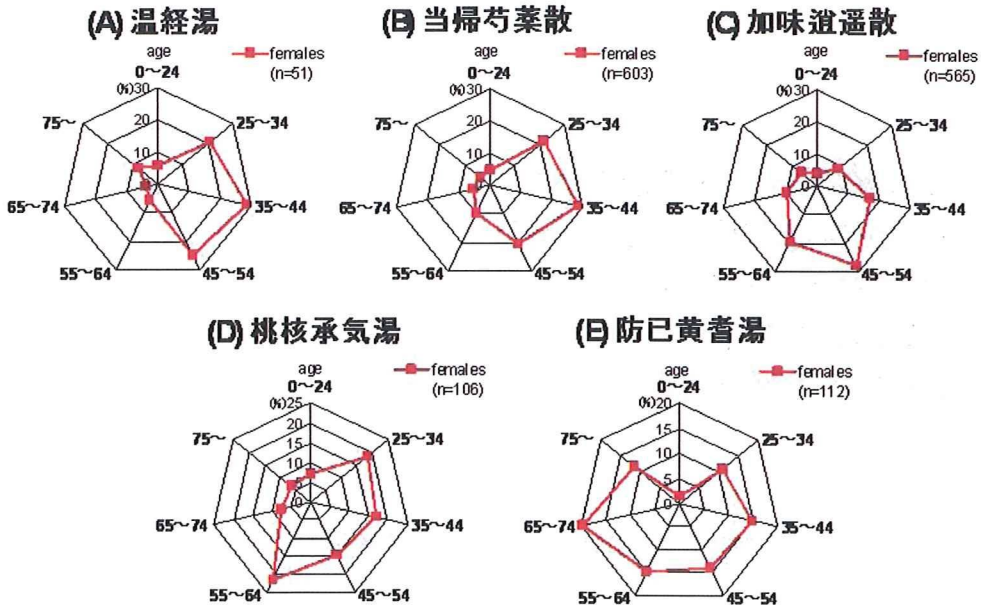
List of the top 5 distribution of prescription ratio of Kampo medicine in (A) males, (B) females.

図5



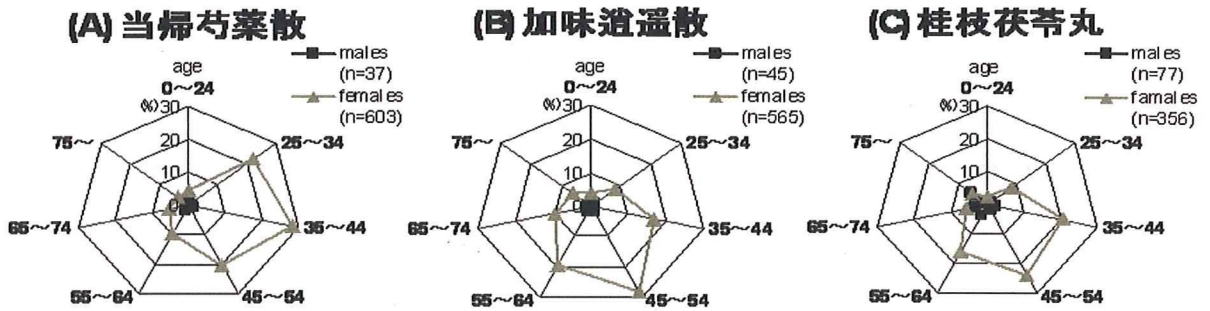
Age characteristic of the top 5 distribution of prescription ratio of Kampo medicine at males.

図6

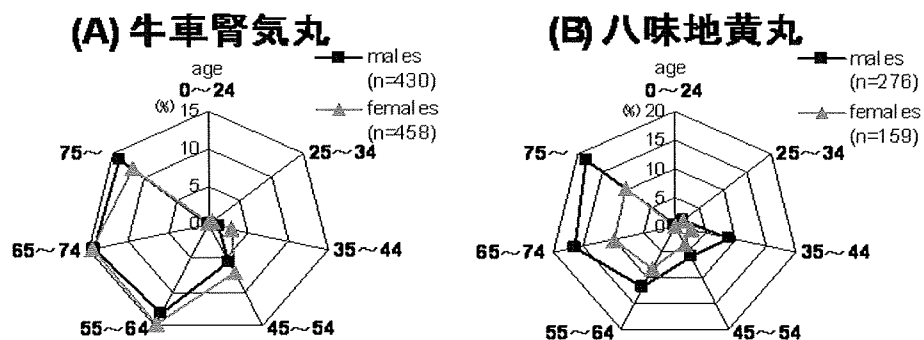


Age characteristic of the top 5 distribution of prescription ratio of Kampo medicine at females.

図7



Age and sex characteristic of the 3 Kampo medicine used for gynecological symptoms.



Age and sex characteristic of the 2 Kampo medicine used for urological symptoms.

2-2. 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩の処方実態調査

上記2に記載の病院よりデータ提供の協力が得られた。アクトス錠[®]の処方件数は5,015件であり、糖尿病用剤の処方件数の16.2%にあたる。男女別に糖尿病用剤中のアクトス錠[®]の処方割合を比較したところ、男性で有意に多く処方されていた(図9)。次に、アクトス錠[®]を処方用量別に解析したところ、男性では30 mg以上、女性では15 mg以下の処方が多く、明らかな処方用量の性差が見られた(図10)。特に、処方用量7.5 mgは女性においてアクトス錠[®]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。さらに、アクトス錠の処方年齢を解析したところ、男性では処方件数のピークが55-64歳であったのに対し、女性では65-74歳でピークを迎えており、女性の方がより高齢で用いられていた。

また各年齢間における用量分布を比較したところ、男性では加齢に伴う低用量化が観察された一方、女性では用量の加齢性変化は見られなかった(図11)。

3. マウス3T3-L1脂肪細胞におけるピオグリタゾン塩酸塩および性ホルモンのPPAR γ タンパク質発現に及ぼす影響

ピオグリタゾン塩酸塩の添加によりPPAR γ タンパク質量が減少した(図12)。さらに、ピオグリタゾン塩酸塩1 μ Mに、生理的濃度の17 β -estradiol (E2)を共添加することにより、PPAR γ タンパク質量が有意に回復した(図13)。一方、Dihydrotestosterone (DHT)を共添加することにより、PPAR γ タンパク質量が有意に減少した(図14)。

図9

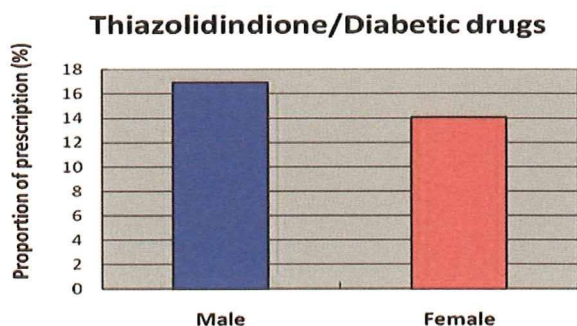


図10

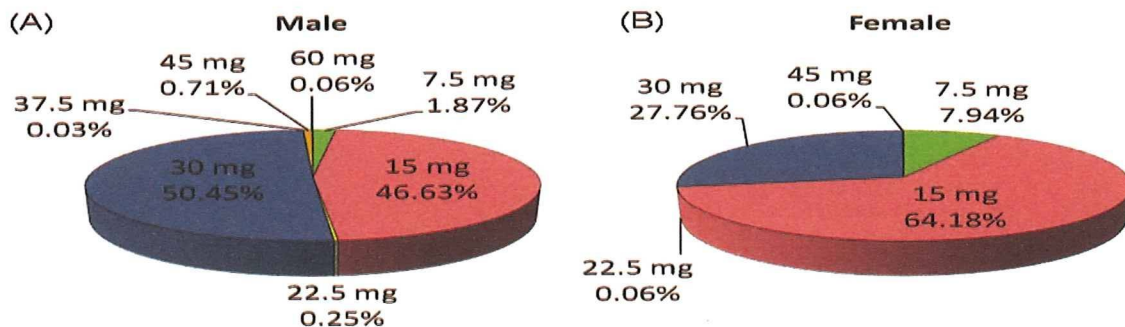
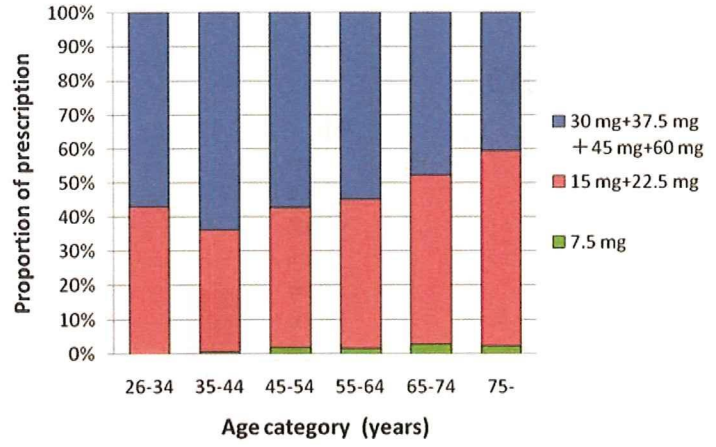


図11

(A) Male



(B) Female

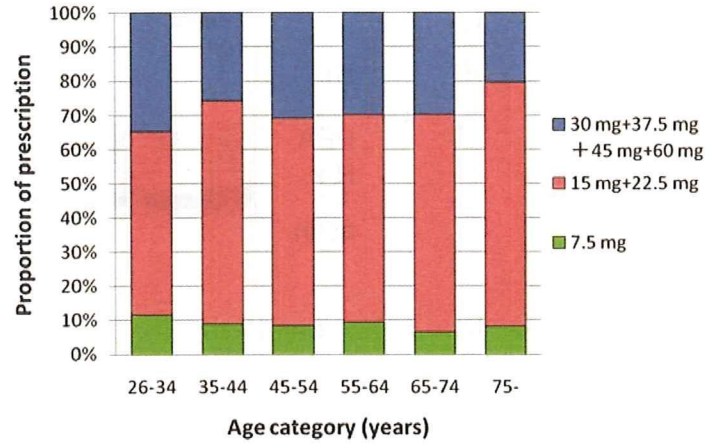
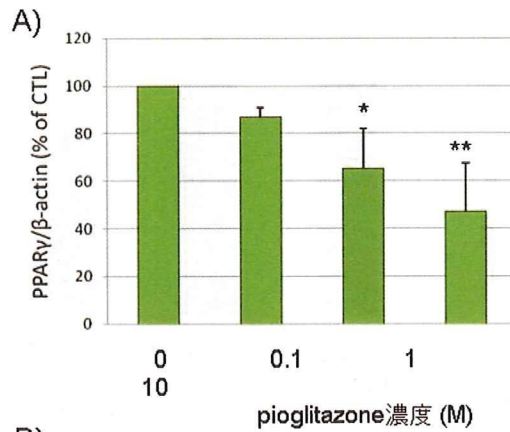


図12



B)



Figure 13

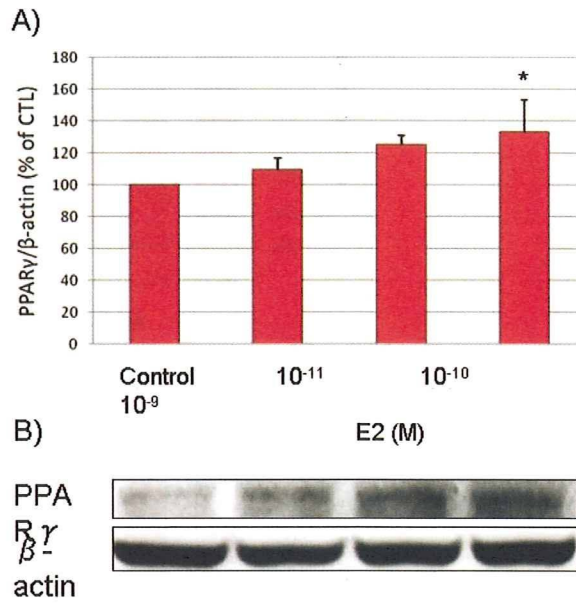
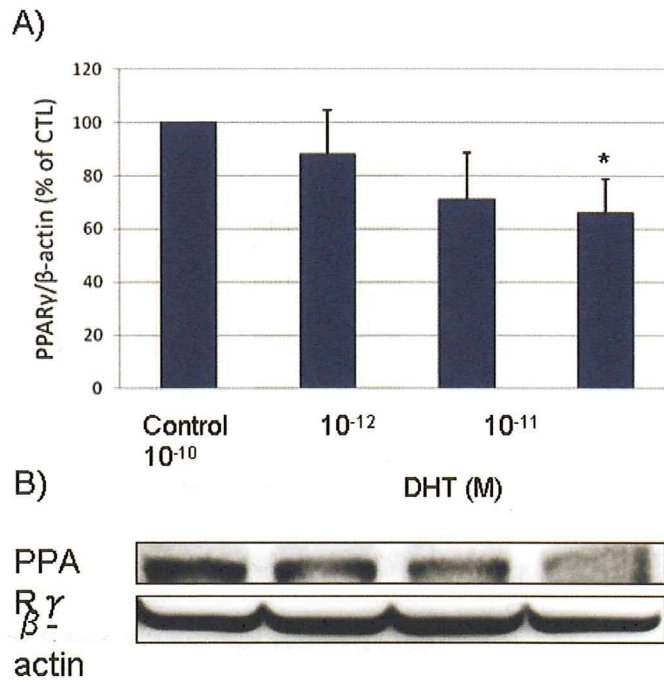


Figure 14



D. 考察

生活習慣病等治療薬の薬物動態と副作用の性差に関する情報収集から以下のことがわかった。薬物動態の性差に関しては、CYP活性やトランスポーターとの結合率の性差などが薬物の分布やクリアランスに影響を与えるという報告が増加し、単純な体重や脂肪率などの体格差以外の要因について検討が進められていることが明らかとなった。一方で、女性の方が生物学的同等試験における個人変動が大きいという報告もあり、サンプル数を増やさないと見解が一致しないものも多いと考えられた。また明らかとなってきた薬物代謝酵素等のファクターが臨床効果へどれだけ影響するかといった指摘も挙げられている通り、今後さらに応用研究が進められる必要がある。さらに副作用に関する性差に関しては、圧倒的に女性で副作用発現率が高いという報告が多かったが、その具体的な要因を検証しているものは少なかった。一つの大きなファクターとして性ホルモンの存在があり、特に報告が多かった向精神薬や抗うつ薬に関しては、視床下部-下垂体-性腺系の抑制の程度が影響しているという可能性が示唆されている。また、イオンチャネルの密度の性差がQT延長の発現率の差に関与していることも挙げられている。そしてこれらの要素が薬物動態に複合的に影響して性特異的な現象に導かれることが示唆される。今後は、より前向きに副作用発現を予測・防止できるように、新薬を開発する際の第1相臨床試験の段階における女性の薬物動態に関するデータ収集、解析が進み性差を考慮した医薬品開発及び性差を考慮した医療がより一層発展することが望まれる。

続いて、漢方製剤の男女別使用実態調査より、以下のことが明らかになった。男女で処方されやすい漢方製剤が異なっており、女性で多かった処方については、「葛根湯」は女性で罹患しやすい頭痛や肩凝りに、「温経湯」「当帰芍薬散」「桃核承気湯」「加味逍遥散」「桃核承気湯」は月経障害や更年期障害に多く処方されたことが示唆された。一方、男性で多かった処方については、「大柴胡湯」「茵陳五苓散」「小柴胡湯」は男性で罹患しやすい肝・胆系疾患に、「半夏瀉心湯」は肺癌治療の副作用防止に、「八味地黄丸」は泌尿器系疾患に多く処方されたことが示唆された。このように男女で処方率が異なる漢方製剤には疾患の性差が大きく関係している可能性が示唆された。また、「八味地黄丸」と「牛車腎気丸」のように、構成生薬が似ていて同じ症状に用いられる漢方製剤においても、「八味地黄丸」が男性に多く用いられているのに対し、「牛車腎気丸」は男女共に多く処方されていた。これは「牛車腎気丸」が「八味地黄丸」と比較して、よりむくみやすい体質に用いられているため、むくみやすい女性では2剤の選択をする際に「牛車腎気丸」が用いられている可能性が示唆された。また、「牛車腎気丸」は乳癌治療で用いられているパクリタキセルの副作用である末梢神経障害に効果があるという報告があり、女性で多く処方されている可能性が示唆された。このように体質やエビデンスの有無により、男女で使い分けがされている可能性が考えられた。また、近年では疾患だけでなく、

がん化学療法における副作用防止や体力回復などの支持療法として漢方製剤が有効であるという報告が多くなってきており、それに基づいた処方が多くなされている可能性も示された。

次に、アクトス錠[®]処方実態調査からは、アクトス錠[®]が男性により高頻度、高用量で用いられており、添付文書の使用上の注意の項に記載された性差を反映していると考えられた。特に、7.5 mg が女性で男性の約4倍処方されていた実態は、添付文書における推奨用量である15 mgからのさらなる減量であり、15 mgでの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。さらに処方用量の加齢性変化から、男性では生理機能の低下による低用量化、すなわち添付文書の記載が反映していると考えられた。一方で女性では加齢による低用量化は観察されず、加齢による作用強度の増強を打ち消す要因が存在する可能性が示唆された。市販後調査 PRACTICAL 集計結果によると、浮腫の発現頻度が、65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上の順に男性では3.4%、5.3%、7.7%と加齢に伴いリスクが増大しているのに対し、女性では12.1%、13.4%、10.9%と75歳以上で浮腫発現頻度が減少しており、本検討の結果と一致する見解であった。すなわち、男女間のライフサイクルの違い、閉経などのホルモン環境の変化がアクトス錠[®]の作用強度に影響している可能性が考えられた。アクトス錠[®]は単純に性別のみならず、患者個々のライフサイクルを考慮した適正使用を行う必要があることが示唆された。

最後に、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。ピオグリタゾン塩酸塩投与時は生体内で生理的濃度の性ホルモンと薬剤が共存していることから、*in vitro* における併用下での検討を行った。女性ホルモンである E2 はピオグリタゾン塩酸塩による PPAR γ 発現量の減少を抑制し、男性ホルモンである DHT は PPAR γ 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。3T3-L1 脂肪細胞においてピオグリタゾン塩酸塩は PPAR γ 発現量を減少させる一方で発現量の減少を補って余りある転写活性化作用を示すことが知られている。すなわち、ピオグリタゾン塩酸塩は 1 μ M で PPAR α 発現量を約 50% に半減するものの、転写活性を約 8.5 倍に上昇させることが報告されている。これは実際には 17 倍の転写活性化が起こっている一方で、受容体の半減により 8.5 倍の活性化として検出されている可能性が考えられ、受容体発現量と転写活性の相乗的な影響が重要と考えられる。今回は転写活性の検討は行っていないが、受容体発現量の変化は転写活性の変化を増幅してピオグリタゾン塩酸塩の作用に影響すると考えられる。また、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 タンパク質を誘導する、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。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 、C/EBP α の発現を抑制、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 発現を抑制する可能性が考えられる。さらに、近年では核内受容体同士の相互作用も報告されており、両薬剤の併用による活性変化や転写関連因子の関与に関する詳細な検討が望まれる。

E. 結論

データベース作成のための文献収集の結果、以下のことがわかった。

1. 男女の薬物動態の差としてCYP活性の差、特にCYP3A4発現や活性についての性差が薬物のクリアランスの差に現れるとする報告が多い。
2. 女性での副作用報告が多く、特に向精神薬や抗うつ薬の副作用が現れやすいという報告が多い。
3. 薬物動態や副作用発現の性差に影響する因子として性ホルモンに言及するものが確認されたが前向きな検討についての報告は少ない。

2008年3月1ヶ月間の漢方製剤に関する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. 女性のほうが漢方製剤の処方数・処方薬剤品目数が多い
2. 男女で処方されやすい漢方製剤が異なり、疾患の性差が反映されている。
3. 同じような症状に処方される漢方製剤が男女で異なり、体質の性差が反映されている。

一方、同期間におけるアクトス錠[®]の処方実態調査の結果、以下のことがわかった。

1. アクトス錠[®]は男性で女性よりも高頻度、高用量で用いられ、作用強度の性差を裏付けた。
2. アクトス錠[®]の処方用量はライフサイクルによって男女間で異なる推移をたどり、ホルモン環境の変化の影響が示唆された。

さらに、ピオグリタゾン塩酸塩および性ホルモンがマウス 3T3-L1 脂肪細胞における PPAR γ タンパク質発現に与える影響に関する検討から、以下の性ホルモンの PPAR γ 蛋白質発現に与える影響が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。

1. 女性ホルモンである E2 はピオグリタゾン塩酸塩による PPAR γ 発現量の減少を抑制する。
2. 男性ホルモンである DHT はピオグリタゾン塩酸塩による PPAR γ 発現量の減少を促進する。

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

ンスを得る予定である。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) 1. 上野光一、佐藤洋美. 薬物動態の性差. *Clinical Neuroscience* 27, 1131-1133 (2009)
- 2) 上野光一、佐藤洋美. 薬物動態にみられる性差. *治療学* 43, 33(1285)-36(1288) (2009)
- 3) 上野光一、菅井波名、佐藤洋美. PPAR γ 標的薬物の性差発現機序とその臨床的意義. *日本臨床* 68, 224-228 (2010)

2. 学会発表

1. 菅井波名、鶴飼加奈子、竹尾愛理、平井愛山、天野恵子、佐藤洋美、山浦克典、村松正明、上野光一：更年期障害におけるER β 遺伝子多型解析と臨床応用 (*Journal of Traditional Medicines* 26 suppl. p.116, 2009 8月、幕張)
2. 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 (*Journal of Traditional Medicines* 26 suppl. p.122, 2009 8月、幕張)
3. 菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方されたアクトスTM錠の使用実態調査 (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p445, 2009 10月、長崎)
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生活習慣病治療薬の男女別使用実態調査 (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394, 2009 10月、長崎)
5. 上野光一、伊藤彩乃、柿倉遙、仲栄真さつき、佐藤洋美、山浦克典：処方医薬品の男女別使用実態に関する研究. (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394, 2009 10月、長崎)
6. 松本友香理、柿倉遙、伊藤彩乃、菅井波名、地野充時、佐藤洋美、山浦克典、上野光一、並木隆雄、寺澤捷年：桂枝茯苓丸とHRTの更年期障害患者に対する効果比較とエストロゲン受容体との関連に関する研究 (第3回 性差医学・医療学会学術大会発表予定、2010 2月、東京)
7. 石川桃子、菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：3T3-L1脂肪細胞におけるピオグリタゾン塩酸塩の性差に関する研究 (第3回 性差医学・医療学会学術大会発表予定、2010 2月、東京)
8. Sugai H, Ugai K, Takeo C, Hirai A, Amano K, Namiki N, Sato H, Yamaura K, Muramatsu M, Ueno K :Association of ER β gene polymorphisms with climacteric symptoms. (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)
9. Kakikura H, Matsumoto Y, Sugai H, Ueno K, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K :Association of serum Anti-mullerian hormone (AMH) level for climacteric symptoms (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)

10. Kakikura H, Ito A, Matsumoto Y, Ueno K, Kaneko A, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K: Pharmacogenetics of keishibukuryogan therapy for climacteric symptoms (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)
11. 柿倉遙、並木隆雄、松本友香理、地野充時、伊藤彩乃、菅井波名、久永明人、喜多敏明、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：更年期障害患者におけるエストロゲン受容体 β 遺伝子多型と桂枝茯苓丸の治療効果に関する研究 (第130回日本薬学会年会発表予定、2010年 3月、岡山)
12. 石川桃子、菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：3T3-L1脂肪細胞におけるピオグリタゾン塩酸塩の性差に関する研究 (第130回日本薬学会年会発表予定、2010年 3月、岡山)

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」

分担研究者 名前 嘉川 亜希子

所属 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：昨年度までの研究にて、閉経後女性のみにおいて、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確かめられた。本年度は新たに、なぜ女性においてのみ 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のか、より詳しいメカニズム解明のために、酸化 LDL との関連を検討した。代表的な酸化 LDL である MDA-LDL の平均値は男女で有意差認めなかったが、女性においてのみ HDL コレステロールと有意な負の相関を認めることを明らかにした。これは女性では、HDL コレステロールが酸化 LDL を減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことを示唆している。

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ペリンを投与し、血流依

存性血管拡張反応（%FMD）を測定して、冠動脈内皮機能を評価した。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 (表 1)。

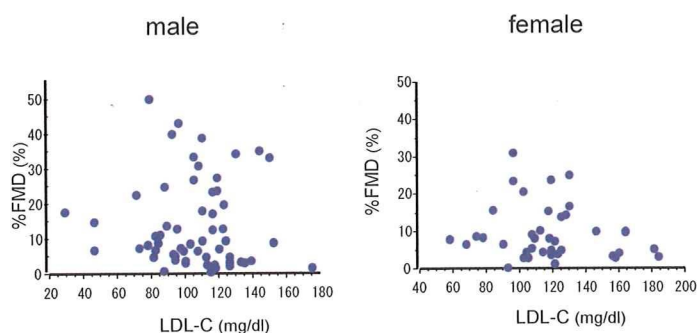
表1 Patients characteristics

	male n=93	female n=50	p value
Age (yrs)	66±8	68±8	N.S
BMI (kg/m ²)	23.5±3.2	22.9±3.3	N.S.
Mean BP (mmHg)	92.3±17.9	96.9±19.9	N.S.
%FMD	10.6±11.7	10.1±8.8	N.S.
%NTG	14.6±17.7	13.2±10.9	N.S.
LDL-C (mg/dl)	108.6±28.4	117.6±28.4	N.S.
Triglycerides (mg/dl)	118.4±80.3	118.9±51.2	N.S.
HDL-C (mg/dl)	52.2±15.0	59.8±15.6	p<0.01
FPG (mg/dl)	100.5±17.9	102.3±27.7	N.S.
HOMA-R	2.02±2.8	1.7±1.1	N.S.
hs-CRP (mg/dl)	0.56±0.84	0.56±1.12	N.S.

Values are given as mean±SD. BMI; indicates body mass index, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, BP; blood pressure, FPG; fasting plasma glucose, N.S, not significant.

しかし、喫煙率は男性群が、HDL コレステロール (HDL-C) は女性群が有意に高値を示した (34% vs. 4% , p<0.01, 52±15 vs. 60±16 mg/dl, p<0.01)。男女とも、LDL-C と %FMD との間に相関を認めなかった (図 1)。

図1 LDL-C vs. %FMD



閉経後女性群では、単回帰分析で、中性脂肪は有意な負の相関を認め (r=-0.30, p<0.05、図 2)、%FMD と HDL-C は有意な正の相関を認めた (r=0.38, p<0.01、図 3)。

図2 TG vs. %FMD

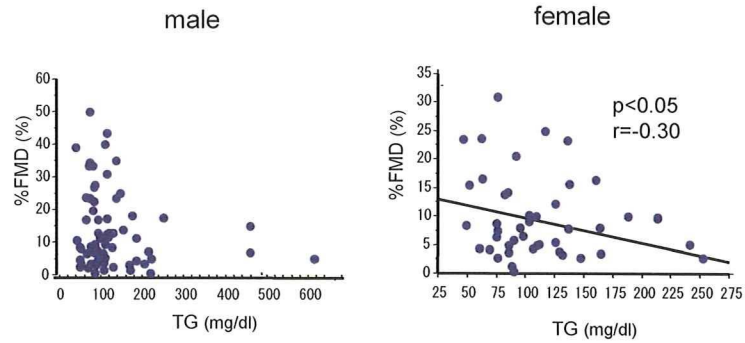
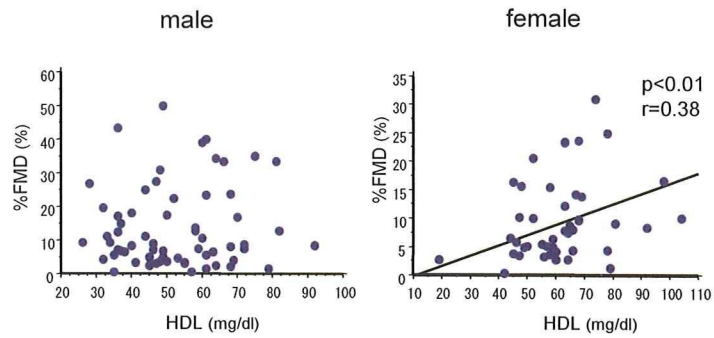


図3 HDL vs. %FMD



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 ($p < 0.05$ 、表 2)。

表2 Simple and multiple regression analysis between %FMD and parameter

Parameter	simple regression		multiple regression
	r	p	p value
BMI	0.06	0.68	(-)
Mean BP	0.18	0.22	(-)
LDL-C	0.13	0.42	(-)
Triglycerides	-0.30	0.03	(-)
HDL-C	0.38	0.0065	0.04
FPG	0.16	0.27	(-)
HOMA-R	0.14	0.37	(-)
hs-CRP	0.01	0.92	(-)

なぜ女性においてのみ 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のか、より詳しいメカニズム解明のために、代表的な酸化 LDL である MDA-LDL を追加測定、検討した。MDA-LDL の平均値は男

女で有意差認めなかったが (図 4)、女性においてのみ HDL コレステロールと有意な負の相関を認めた ($r = -0.45$, $p < 0.02$, 図 5)。

図4

◆ Plasma MDA-LDL concentration measured by ELISA method.

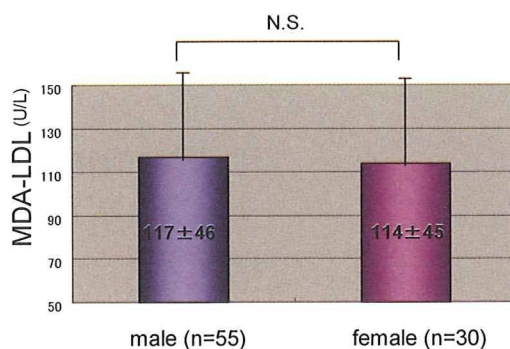
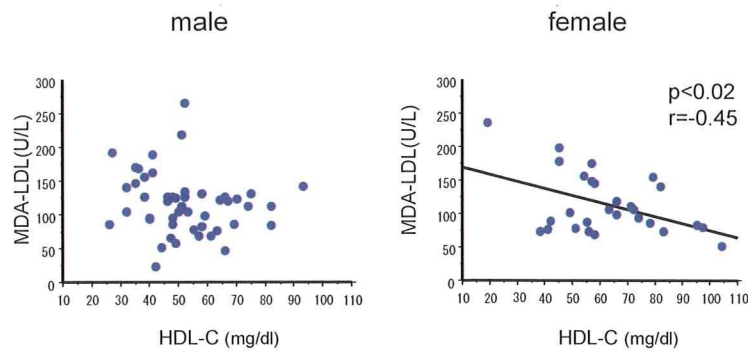


図5 HDL-C vs. MDA-LDL



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。また、女性では、HDL コレステロールが酸化 LDL を減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことを示唆している。

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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

2.学会発表

1. Akiko Yoshikawa, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Tetsuro Kataoka, Naoya Oketani, Keishi Saihara, Hideki Okui, Takuro Shinsato, Takuro Kubozono, Shoji Fujita, So Kuwahata, Satoshi Yoshino, Chuwa Tei.

HDL-cholesterol as a mediator to inhibit the uptake of oxidized LDL and a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women

American college of Cardiology Congress 2009, 29 May-01 April, Orland

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

本邦で行なわれたコホート研究の成果を収集し、生活習慣病の発症・進展に関し性差の視点で考察を加え、データベース化すること目的とする。本年度は昨年度収集した 908 件の文献中、エンドポイントが総死亡、循環器疾患発症（および死亡）であった論文を検討の対象とし、年齢や性差の視点を加え文献レビューを実施した。

A. 研究目的

本邦において、生活習慣病の発症や死亡をエンドポイントとした疫学研究は数多く行われているが、生活習慣病の発症・進展に関し、性差の視点を加え研究成果を整理したものは少ない。そこで、本研究は、本邦で行なわれたコホート研究のエビデンスを収集し、性差の視点を加えデータベース化すること目的とする。

B. 研究方法

昨年度の本研究班で収集した文献 908 件を分野ごとに整理したうえで、本年度はコホート研究のデザインで、アウトカムが総死亡、循環器疾患（虚血性心疾患、脳卒中）の発症及び死亡であるものを検討対象とした。分担研究者および研究協力者 4 名でアブストラクトを中心に下記の手順に従い読み進め、レビューの対象とする文献を抽出した。

1. レビュー対象文献の選定

平成 20 年度に文献収集した 908 件から以下の条件に該当するものを除外し、それ以外の文献をレビューの対象とした。

－除外対象－

- ①コホート研究でないもの（ただし、RCT 後の追跡集団については採用とする）
- ②横断研究
- ③エンドポイントが循環器疾患発症・死亡や総死亡

でないもの（リスクファクターの変化、QOL、認知機能などがエンドポイントは不採用）

④研究デザイン論文、方法論の論文（測定方法等の妥当性研究など）

⑤総説、narrative なレビュー（ただし、メタアナリシス、システムティックレビューは採用）

2. レビュー作業

上記 1. で抽出した文献について、総死亡、循環器疾患発症および死亡について分担研究者および研究協力者 4 名で分担精読したうえで抄録シートを作成する[図1]。抄録シートの収載項目を表 1 に示した。

表 1 抄録シート収載項目

・文献番号	
・書誌情報	著者名、タイトル、キーワード、雑誌名・年・巻・ページ、抄録
・結果・結論の要約	
・分類1 (アウトカム)	循環器疾患(CHD、Stroke)、糖尿病、高血圧、CKD、がん、総死亡など
・分類2 (リスクファクター)	血圧、血糖、脂質、肥満、CKD、メタボリックシンドローム、飲酒、喫煙、栄養・運動
・対象集団	
・結果	
・性差に関する知見	
・疑問点・検討すべき点	
・採否判定(評価)	

3. グループ内での再検討

上記2のレビュー作業終了後、疑問点、検討すべき点、採否の判定(評価)について、研究グループで検討し、再度抄録シートの修正を行う。

C. 研究結果

908 件の文献中、エンドポイントが総死亡、循環器疾患発症(および死亡)であったものは 317 件であった。本年度は、これら総死亡、循環器疾患死亡・発症に関する論文を検討対象とし、抄録シートの項目に従い文献レビューを実施した(継続実施中)。

D. 考察

各種リスクファクターと発症、死亡の関連を検討した論文が大部分であったが、地域発症登録やコホート研究における発症率の推移をまとめた論文などもみられた。前者については、対象が小規模の集団なものについては、性別、年齢別の検討が十分行われておらず、性差の視点で考察を加えることが難しい論文も少なくなかった。

E. 結論

次年度は、今年度実施の総死亡、循環器疾患の文

献レビューを継続するとともに、これ以外のがん罹患や糖尿病やCKD、高血圧などのリスクファクターの変化をアウトカムとした論文について、同様の作業を実施する予定である。最終年度の成果として、本年度の成果とあわせて、抄録シートをまとめたレビュー冊子ならびにエビデンステーブルの作成を行う予定である。

F.健康危険情報

なし

G.研究報告

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 抄録シート例

ID	37	分類(エンドポイント)	CVD	分類(エンドポイント)	メタボリックシンドローム
著者	XXXXXXXX, XXXXXXXX, XXXXXXX, XXXXXXXXXX				
タイトル	Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men.				
文献	Hypertens Res 2005 Mar;28(3):203-8				
キーワード	metabolic syndrome, National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, insulin resistance, prognosis				
抄録	Results of a 6-year follow-up study were used to determine whether the concept of and the criteria for metabolic syndrome as defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) can be applied to Japanese men for prediction of the occurrence of cardiac disease. The subjects were 808 men who underwent mass health check-ups in 1993 and who were not on medication for hypertension, diabetes or hyperlipidemia. Individuals who had hypertriglyceridemia, hypo-high density lipoprotein (HDL) cholesterolemia, high blood pressure, and/or high fasting plasma glucose levels were identified on the basis of the NCEP-ATP III criteria. Not in conformity with the NCEP-ATP III, however, a cut-off value of 85 cm was used for waist girth as an indicator of abdominal obesity. The subjects who had 3 or more risk factors were judged as having metabolic syndrome. The proportion of subjects having metabolic syndrome was 25.3%. In the 6-year follow-up study, cardiac disease occurred in 11.7% of the subjects in the metabolic syndrome group and in 6.7% of the subjects in the non-metabolic syndrome group. Results of regression analysis using Cox's proportional hazards model showed that subjects in the metabolic syndrome group had a 2.2-times greater risk of developing cardiac disease than did subjects in the non-metabolic syndrome group. The concept of metabolic syndrome as defined in the NCEP-ATP III was therefore considered to be useful for predicting the occurrence of cardiac disease in Japanese men.				1993年に健診を受けた男性808人(平均年齢60.3歳、追跡期間は6年)、NCEP-ATP IIIの男性のメタボリックシンドローム(MS)の基準のうち、腹囲については>85cmとMSを判定。 MS群197例、非MS群583例で本コホートでのMS例は25.3%であった。平均追跡期間は4.8年で、期間中の心疾患発症は49例(うち狭心症が30例、心筋梗塞15例、心不全4例)であった。MS別では、MS群での発症は18例、非MS群での発症は31例であった。非MS群に対し、年齢、喫煙、TCで調整後のMS群の心疾患発症の相対リスクは2.23(95%信頼区間1.14~4.34、p=0.019)であった。
エンドポイント	CHD(狭心症、心筋梗塞)、心不全の発症および死亡				
リスクファクター	血圧、中性脂肪、腹囲、血糖。NCEP-ATP IIIの男性のメタボリックシンドローム(MS)の基準のうち、腹囲については>85cmに基準変更しMSを判定。				
対象集団	1993年に、A町とB町の健診を受けた住民のうち高血圧、糖尿病、高脂血症治療を受けていなかった男性808人(平均年齢60.3歳)。				
主な結果	平均追跡期間は4.8年で、期間中の心疾患発症は49例(うち狭心症が30例、心筋梗塞15例、心不全4例)であった。MS別では、MS群での発症は18例、非MS群での発症は31例であった。非MS群に対し、年齢、喫煙、TCで調整後のMS群の心疾患発症の相対リスクは2.23(95%信頼区間1.14~4.34、p=0.019)であった。				
性差	男性のみの検討				
担当	xxxx	採択:	<input type="checkbox"/> 採用	<input type="checkbox"/> 削除	<input type="checkbox"/> 保留 (コメント:)

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	女性ホルモンほど 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
上野光一、佐藤洋美	薬物動態の性差.	<i>Clinical Neurosciences</i>	27	1131-1133	2009
上野光一、佐藤洋美	薬物動態にみられる 性差.	治療学	43	33(1285)-36 (1288)	2009
上野光一、菅井波 名、佐藤洋美	PPAR γ 標的薬物の性差発 現機序とその臨床的意義	日本臨床	2月号	224-228	2009

