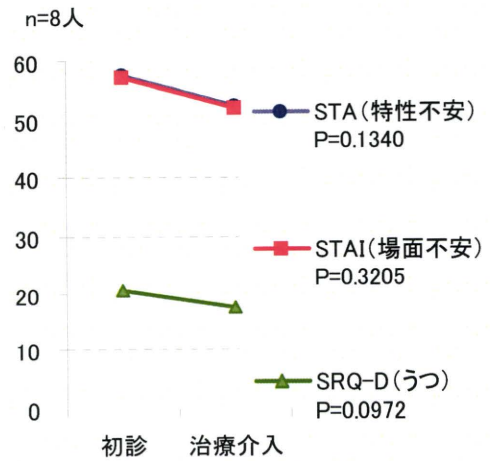
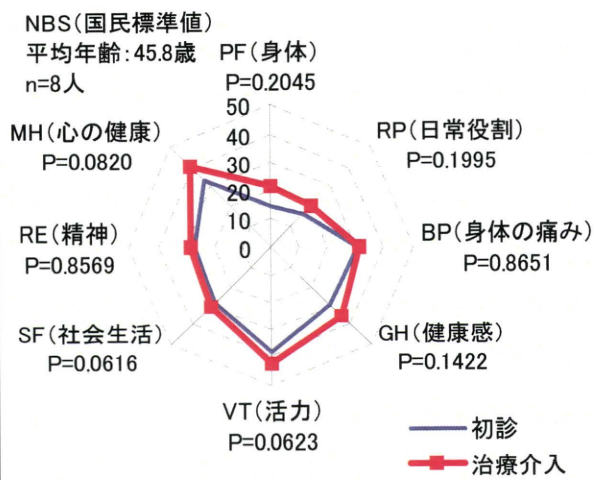
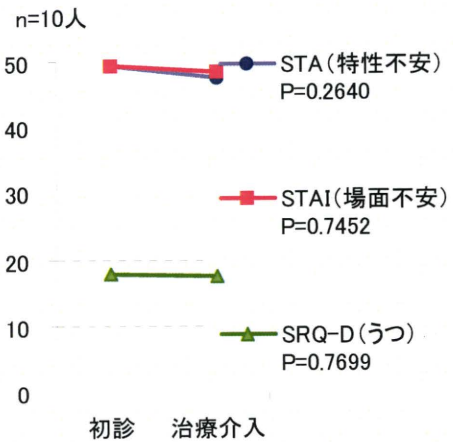
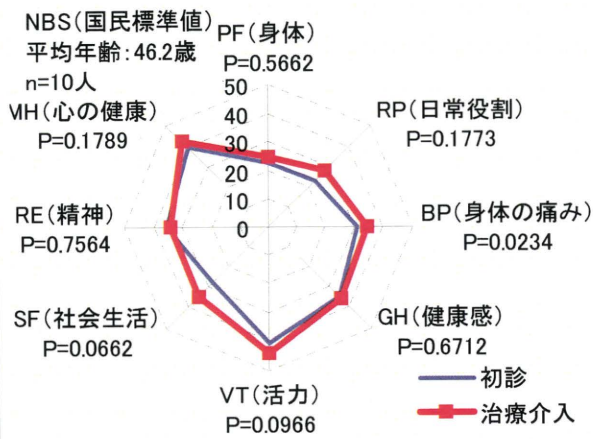


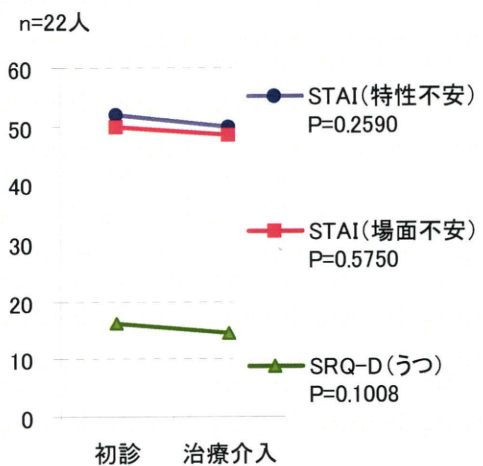
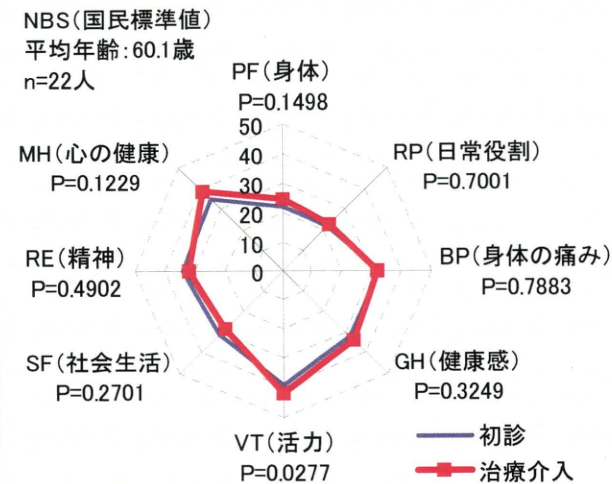
④線維筋痛症の精神的薬剤介入効果



⑤線維筋痛症の漢方療法介入効果



⑥和温療法介入効果



D. 考察

平成 22 年度の性差に基づく女性総合外来におけるエビデンス構築に関して、研究参画 17 施設、受診患者累計数 3940 人の分析結果を以下にまとめた。

最初に受診患者の特性について分析してみると、まず、病悩既往歴は 1 年が最も多く全体の 2 割を占め、3 年以内で約半数、5 年以内で 7 割以上を示した。また、10 年以上も通院していた患者が 2 割程度いることが明らかになった。過去に通院した医療機関数については、初めて病院に受診した患者は全体の 2 割程度で、1 件から 3 件で 6 割を占めた。そして、前の医療機関医師の説明理解度は、約半数程が理解している程度で、治療効果についても約 6 割は治療効果が無し（一部の治療効果有りを含む）と言う回答であった。このような背景から女性外来に受診して来る患者には、長年病悩を抱えていた患者も少なくないことや医師の説明理解度もやや低く、治療効果も不十分であることが、明らかである。

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、婦人科疾患で半数を占め、女性患者の 3 大疾患であることが言える。年齢層での特徴として、精神的疾患は、若年層に多いが、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 歳前後から加齢と共に増加することが特徴的であった。婦人科疾患は 35 歳未満に最も多く、更年期以前（45 歳）の若年層で 7 割以上を占めた。患者背景因子については喫煙・飲酒は 35 歳未満に最も多く、肥満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。そして、肥満は全体的に 1 割程度分布し、高血圧は、高血圧症が多いことが明らかであった。

受診患者の診療科区分では、内科受診が、全体の 6 割以上を占め、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に受診していることが言える。また、全内科（2119 件）の中でも心療内科が最も多く 3 割を占め、続いて総合内科の 2 割であった。

初診と終診の診断名が相違した、ぶれやすい疾患の症状については、最も多い精神的症状で 2 割、婦人科的症状と胸部呼吸器循環器症状を合わせて 2 割が相違しており、全体で 602 人（1162 件）の相違患者がおり、これは全患者の 15%に相当する。また、治療中に他科へ紹介された患者が 338 人（紹介率 8.6%）おり、精神科と産婦人科を合わせると半数弱になり、産婦人科疾患（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疾患であった。以上のことから、女性外来では、治療する医師がセカンドオピニオン先について情報網を有する機能を保持しなければならないことが言える。

次に、医師の治療法について分析すると、主病名と主訴との相関では、最も多かった精神的症状が精神的疾患と更年期症候群の 2 疾患で 8 割以上を占め、両者の疾患が主病名の約半数を占めることで、精神的症状が女性患者の代表的な主訴であることが言える。また、更年期症候群の症状分布は、精神的症状の他

にも胸部呼吸器循環器症状、自律神経症状（血管運動神経）、めまい・ふらつき、全身症状、頭痛、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。

主病名と有効治療の相関について解析すると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で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。漢方薬以外では、詳細な説明、抗うつ薬、抗不安薬、ホルモン補充療法に治療改善効果が高かった。また、漢方薬には10件の副作用が報告されており、消化器症状（胃痛、腹痛、下痢）に4件、全身症状や中枢神経症状などに副作用が発生した。合併症については、更年期症候群、精神的疾患、不定愁訴・自律神経失調症などに生活習慣病（高血圧、高脂血症、糖尿病）の合併症が最も多いことが明らかになった。

最後に治療介入効果について分析すると、全疾患分類におけるSF-36（健康）の平均では、全ての指標で国民平均値よりは低下しているが、治療介入効果の有意性（ $P<0.05$ ）が得られた。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。

疾患別の解析結果では、更年期症候群のSF-36（健康）は、RP（日常役割）とSF（社会生活）に若干の弊害が見られるが、全般的には良好であり、治療介入効果の有意性（ $P<0.05$ ）も得られた。精神的疾患のSF-36（健康）では、RP（日常役割）とSF（社会生活）に加え、RE（精神）やMH（心の健康）が低いことで、精神面で癒されず、日常生活に弊害が見られる。線維筋痛症に関しては、全疾患中で極端にSF-36（健康）やSRQ-D（う

つ）・STAI（不安）の指標が悪く、健康面で機能していないことや重度のうつ・不安感が伺え、早期快復が困難であり、治療薬剤と併用する治療法が必要になるかと考えられる。治療法別の解析結果では、更年期症候群のホルモン補充療法が、全体の治療介入効果で3割を占め、その中では最も高い治療改善効果を示した。また、漢方療法と、器質的薬剤（狭心症）や精神的薬剤（線維筋痛症）との比較検証してみたが、殆ど差が見られなかった。そして、和温療法については、比較的重度な疾患で検証したので、平均的には治療効果が得られなかったが、不定愁訴・自律神経失調症（自律神経失調症）については、**治療介入効果が高かった。**

【これまでの研究実績経緯】

平成17年度（初年度）から平成22年度にわたる6カ年の研究概要を表10に示す。初年度は、過去の臨床所見よりテンプレートを生成し、女性の臨床データを集積するツール「データファイリングシステムと治療介入効果を解析するための指標を用いた自己問診票システム」を構築した。次年度には、全国の女性外来開業施設の医師に研究の参画を依頼するための準備として、研究計画書の策定と運用マニュアルを作成し、本研究に同意した施設へ順次導入して、全国での臨床実践を開始した。初回は791人の患者データで解析を試みて、平成19年度で幾つかの問題点を見直し、システムの機能改善を図った。その後、平成20年で2284人、21年で3214人、そして、平成22年には3940人のデータ解析が可能になり、女性外来診療の中での問題点が明らかになってきた。当初は、更年期症状を主訴とする受診者が多かったものの、年ごとに心の問題による受診者が増え、不安、不眠、抑うつなどの精神症状が大半を占める

にいたった。我々は、平成 14 年度に女性外来担当医師のための情報発信と連携を目指し、NPO 性差医療情報ネットワークを立ち上げ、更年期症状・自律神経失調症状の改善に有効な治療法である漢方セミナーの全国展開を始めた。更年期以降の生活習慣病、月経困難症・月経前症候群等の婦人科疾患、骨粗しょう症、心のケア等のセミナー開催も頻繁に行ってきた。心のケアについては、2007 年度からは東京女子医科大学女性生涯健康センター主催の「女性医療に役に立つ医学と健康学の基礎知識」講座への参加を奨励してきた。

2005 年には「女性外来のための漢方処方ガイド（じほう）」を刊行し、2006 年には「女性診療外来マニュアル（じほう）」を発刊した。これらを女性外来診療の現場で活用することにより、女性外来診療の質の担保と平準化を目指している。

E. 結論

平成 17 年度に企画し、18 年度から全国の女性外来担当医師への協力要請のもと開始した女性外来データファイリングシステムは着実に患者数が増加し、女性外来受診者の実態が明白になりつつある。今年度の参加施設における受診者数については、最終診断分類の「異常なし」および「その他」を除き、全 3410 件（2603 人）であった。なお、施設医師の専門分野は、循環器内科(7)、内分泌・代謝内科(3)、産婦人科(3)、呼吸器内科(2)、神経内科(1)、心療内科(1)、消化器内科(1)、泌尿器科(1)である。各施設において担当する医師の専門分野の患者が多少多い傾向はあるものの、全体に症状・主訴としては年々精神症状が増加し、女性外来を担当する総合診療医としては心のケアに関する能力向上が求められる。また、女性外来の当初からの目的である「女性に特有な病態の発掘」に関

しては、線維筋痛症、慢性疲労症候群、微小血管狭心症、過敏性腸症、片頭痛などいまだその疾患の発症メカニズム、治療法の確立されていない病態がクローズアップされるにつれ、これらの病態解明への取り組みが必要と考えられ、我々は微小血管狭心症ならびに慢性疲労症候群に関する臨床研究を開始している。今年度のデータ解析結果の特徴としては、年齢別患者背景因子の関係で、35 歳未満の若年層で飲酒歴が 20.8%、喫煙歴が 24.9%と全年齢層の中で最も多く、かつ全国平均に比べても高いことである。また、飲酒歴を持つ患者では、精神的症状が 20.8%、喫煙歴を持つ患者では精神的症状が 24.3%、と精神症状の訴えが多い。そのことは、飲酒・喫煙の習慣のある患者が、精神的ストレスの解消を酒やタバコに依存していることを示唆すると考えられる。ストレスの背景としては、全年齢層で、家族・自分自身の関係による悩みが全体の半数以上（63.8%）と最も多かった。女性外来が心の不調を抱える女性たちの駆け込み寺になりつつあることが分かる。治療に関しては、主病名の中から担当医が有効と判断した 1672 人の治療法（最大 3）について解析した結果、漢方薬治療が、全治療件数 2695 件中の 1159 件（43%）と半数弱を占め、更年期症候群で 26.4%、婦人科疾患で 16.6%、不定愁訴・自律神経失調症で 16.1%、精神的疾患で 15%と幅広く処方されている。ホルモン補充療法(HRT)は、更年期症候群の 17.2%に使用されている。今後もさらに参加施設を増やし、女性医療のニーズ及び問題点をあきらかにし、全国に性差を考慮した医療の実践の場である女性外来を浸透させることを目指したい。

F. 健康危険情報

なし

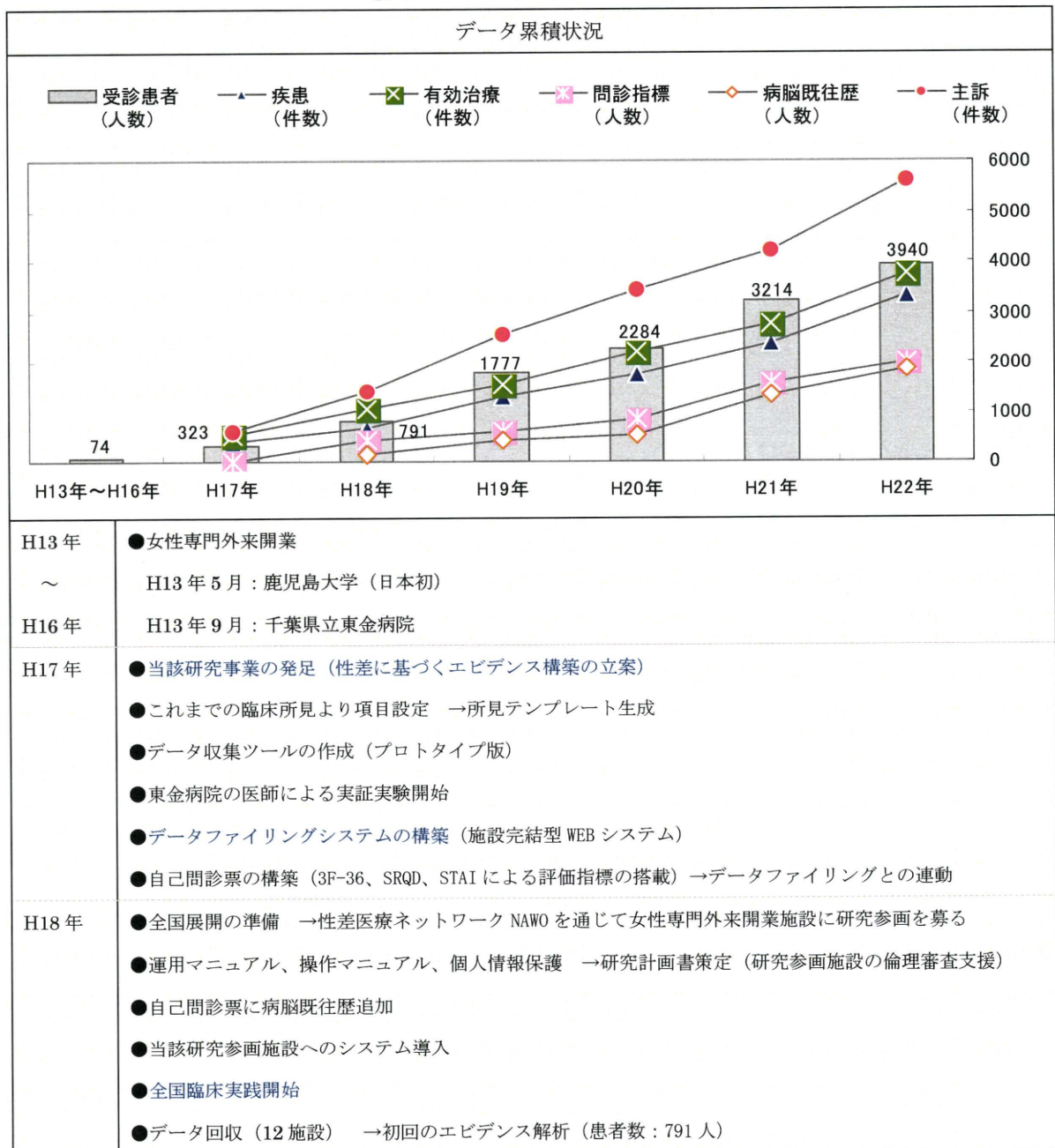
G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【表 10 性差医療研究年表】



H19年	<ul style="list-style-type: none"> ●データファイリングシステムの機能アップ（所見相関機能、ファイルコンバータの作成） ●当該研究事業参加施設のフォローアップ（新規導入・医師移転による撤退の調整） ●データ回収（12施設） →第2回目のエビデンス解析・総括（患者数：1777人） →分析結果の開示
H20年	<ul style="list-style-type: none"> ●所見テンプレートの見直し・更新 ●データ回収（12施設） →第3回目のエビデンス解析（患者数：2284人） →分析結果の開示
H21年	<ul style="list-style-type: none"> ●臨床所見に項目追加 ●データ回収（12施設） →第4回目のエビデンス解析（患者数：3214人） →分析結果の開示
H22年	<ul style="list-style-type: none"> ●データファイリングシステムの機能アップ（問診結果の解析にレーザーチャート表記） →患者解説向け ●データ回収（17施設） →第5回目のエビデンス解析・総括（患者数：3940人）

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>

昨年度に引き続き、MEDLINEを対象に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。2010年10月末日現在で新たにヒットし、実際に性差についての記述のあった文献20報について調査した。

その結果、薬物動態に関しては12報あり、薬物代謝酵素P450や薬物排出トランスポーターのP糖タンパク質の阻害効果が女性で現れやすいという報告や、体内薬物クリアランスが男性よりも女性で低下している報告が散見された。また、薬効や副作用に関連した報告は9報あり、薬物によって誘発される症状が男女で異なることや、化学療法や毒性発現の性差に関連した報告などが多かった。性差の原因として身体構造的な違いのほか、薬物代謝酵素・薬物の標的因子やDNA修復機構などの発現頻度および遺伝子多型頻度の差が挙げられた。さらに臨床で薬物の生物同等性試験で指摘された性差に触れ女性の推奨投与量は女性を対象にした試験から求めるべきであるということや、女性を対象にした試験が少なすぎることから比較試験の検出力が小さく見積もられていることや、さらには評価が男女間で統一されていないこと等が指摘された報告があった。全体に、女性で副作用が発現しやすいという昨年度までの調査結果を支持する傾向であった。

<2. 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩の性差発現に関する調査>

臨床的に薬効および副作用に性差発現が報告されている糖尿病治療薬のピオグリタゾン塩酸塩（アクトス錠, Pio）について、性差発現要因として性ホルモンの影響に着目した。肥満関連インスリン抵抗性と慢性炎症の間に深い関係があることを踏まえ、Pioの作用点としては炎症性メディエーターである一酸化窒素（NO）を取り上げ、NOの産生に性ホルモンが及ぼす影響を3T3-L1脂肪細胞を用いて検討を行った。

その結果、炎症惹起条件下で3T3-L1脂肪細胞におけるNO産生は一過性に上昇したが、Pio及び女性ホルモンである17 β -estradiol（E2）はこのNO過剰産生を抑制した。一方で、dihydrotestosterone（DHT）はNO産生に影響を与えなかった。また、E2はNO過剰産生に関与するNO合成酵素のひとつであるiNOSのタンパク質発現には影響を与えなかったが、NOSの合成律速酵素の補酵素であるGTPCH発現を抑制し、間接的にiNOS活性を抑制する可能性が示唆された。一方で、男性ホルモンのDHTはNO産生に影響を与えなかった。

以上よりE2によるNO過剰産生の抑制が、Pioのインスリン抵抗性改善作用における性差発現の一因となっている可能性が示唆された。

目的・方法・結果・考察・結論は次頁から記した。

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. 性差発現に関するエビデンス確立のため薬物動態・薬力学における性差発現機構の解明の目的で、糖尿病治療薬のピオグリタゾン塩酸塩（アクトス錠, Pio）について、性差発現の要因を追究した。

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、さらに実際に性差が内容に報告されているものを抽出した。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. 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩の性差発現に関する調査

ここではピオグリタゾン塩酸塩 (Pio) の薬効であるインスリン抵抗性改善作用として、炎症性メディエーターである一酸化窒素 (NO) および NO 産生に関与する合成酵素等に注目し、これらに対する性ホルモンの影響を検討した。

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。分化誘導させた day 14 の細胞に、Cytokine cocktail {10 ng/mL IFN- γ , 10 μ g/mL LPS, 10 ng/mL TNF- α } を添加し 24 時間刺激した。このとき、Pio、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ジヒドロテストステロン (DHT) を用い、Pio および E2 は DMSO に、DHT は ethanol に溶解させ (溶媒の最終濃度 \leq 0.01%)、Cytokine cocktail と共添加した。細胞を回収し、24 時間後、上清とタンパク質、あるいは mRNA を回収して解析に用いた。回収した上清から Griess 法により NO 産生量を求めた。また、リアルタイム RT-PCR 法および Western blotting 法により NO 合成酵素である iNOS 発現や iNOS の合成に必要な補酵素であ

る GTPCH 発現を求めた。

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. 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 12 件を表 1 にまとめた。薬物代謝酵素については CYP2D6 阻害の影響 (表 1-1) と肝 CYP3A4 活性 (表 1-10) に関する報告があった。CYP2D6 阻害薬ジフェンヒドラミンの併用により CYP2D6 で代謝されるメトプロロールのクリアランスは女性で大幅に落ち、またメトプロロールの負の変時性効果も女性で強く現れた (表 1-1)。ヒト CYP3A4 に関する報告は多数存在する中、ミダゾラムの体内動態における性差に関するメタアナリシスを行った報告では、女性が男性よりも肝 CYP3A4 活性が高いことが示された (表 1-10)。これは昨年度までの調査傾向と一致した。

トランスポーターに関連する報告は 2 報あり (表 1-2, 3)、女性で平均的に血中濃度が高い人をトランスポーターや代謝酵素の遺伝子多型と男女間で比較した検討では、SLCO1B1 の TC/CC 型と女性でクリアランスが最も低く、女性で毒性発現が出やすい原因の一つに考察されていた (表 1-2)。また HIV プロテアーゼ阻害薬サキナビルやリトナビルが P-gp 活性を抑制することについては、P-gp の基質となるジゴキシンの AUC と腎クリアランスが女性で男性よりも顕著であったことから、P-gp 抑制は女性で強く出ていることが示唆された (表 1-3)。

逆にクリアランスが女性 > 男性もしくは血中濃度が女性 < 男性となった報告はエタノール (表 1-5)、工業原料となる perfluorooctanoic acid (PFOA) (表 1-6)、抗がん剤として開発中の c-Mek/Akt チロシンキナーゼ阻害薬の PF-0234 (表 1-11) の 3 件が挙げられた。有意な性差がみられなかったものは (表 1-7, 8, 12) の 3 件があった。

さらに評価系の妥当性については 2 件あった (表 1-4, 9)。性による代謝の差は種によって異なるため、モデル実験は動物種を考慮した解釈が必要であること (表 1-4) や、女性の投与設計は女性のデータを集めて行う重要性について言及された (表 1-9)。

副作用の性差に関する文献 9 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 2 件あった (表 2-5, 7)。発癌物質に分類される 1,3-butadiene (BD) による曝露の影響を検討したところ、コントロール群に比べ BD 曝露が高い労働者ほど染色体障害 (小核) の影響が強く、また遺伝子多型と小核頻度に関する多変数回帰解析の結果、男性の労働者では有意に小核頻度が低い結果であつ

たことから、間接的に女性が BD に誘発される小核頻度を受けやすいことが結論付けられていた (表 2-5)。抗がん剤の感受性については一般に女性で高いといわれるが、毒性発現にも性差があり、神経毒性や胃腸障害、血球減少の頻度が女性で高いことも報告されていた (表 2-7)

一方で、女性はアスピリンの抗血小板凝集効果が男性に比べて低応答であったという報告 (表 2-6) があった。今回の薬物の副作用に関する文献調査では男性の副作用発現が多い報告は見当たらなかった。

QOL の観点による報告では、痛みに関連して 2 件あった (表 2-3, 8)。治療を受ける場所に関わらず痛みを抑えるのに必要なオピオイドの平均投与量は男性の方が有意に高く、これは男性の方が痛みに対する評価が厳しいため、本当に辛いときにオピオイドを使用するので必然的に量が多くなるという可能性が指摘された (表 2-3)。言い換えると、女性の方が痛みの感受性が高いということであり、この要因としては μ オピオイド受容体数が男女で異なることが示唆された。また、オピオイドの薬物依存の観点からの報告では、特にブプレノルフィンに着目し妊娠や授乳への影響も考慮し、女性の QOL 向上を目指し性別を考慮した医療提供の必要性が指摘されていた (表 2-8)。

また、内分泌攪乱物質 Bisphenol A (BPA) を用いた健康へのリスク評価に関して、生殖発達に影響する NOAELs が男性の方が女性よりも低かったとする報告があった (表 2-9)。しかし感受性における潜在的な性差は確認されていない。BPA は女性ホルモン (エストロゲン) 様作用があるため、臓器および機能的な性の発達に関与する可能性があり、感受性における性差の必要性が指摘されている。

一方、大麻のカンナビノイドの影響についての報告では、男性では食事や性行動の低下、女性では無痛覚症や性行動の増加、などの性差発現の報告があり、性ホルモンの影響が示唆されていた (表 2-4)。

性差がみられなかったものについては、リスペリドンの血中濃度と薬効・副作用には性差がないという報告 (表 2-2) が 1 件あった。また男女の身体構造的な性差に由来するものについては、誘発耳音響反射が男子よりも女子で高いという報告が見られた (表 2-1)。

※ () 内の番号は表中の文献番号。

2. 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩の性差発現に関する調査

Cytokine cocktail により NO 産生および iNOS タンパク質発現量が増加した (Fig. 1-a, b)。この炎症誘発状態に対して Pio を添加したところ、NO 産生および iNOS タンパク質発現量の減少が確認された (Fig. 2-a, b)。E2 は 10^{-7} M の濃度において有意に NO 産生量を抑制したが、iNOS タンパク質発現量には影響を及ぼさなかった (Fig. 3-a)。

一方、DHT は Cytokine cocktail による NO 産生に影響を与えなかった (Fig. 3-b)。

NOS 活性調節因子として、GTPCH は NOS 合成の補酵素である BH4 合成律速酵素として機能する (Fig. 4-a)。GTPCH について mRNA 発現量の検討を行ったところ、脂肪細胞において GTPCH の発現が確認され (Fig. 4-b)、また Cytokine cocktail の刺激により GTPCH mRNA は約 15 倍程度に発現が上昇した (Fig. 4-c)。そこで E2 の GTPCH mRNA に対する影響を検討したところ、E2 は 10^{-7} M で GTPCH mRNA 発現を有意に低下させた (Fig. 4-d)。

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、CYP3A4, CYP2D6 活性やトランスポーター発現の性差などが薬物の血中濃度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。また性別を考慮した薬物の活性を理解するためには女性の臨床試験データを集積させる必要があるというように適切な評価系に言及する文献や、性差の生じる機序を薬物動態学的にあるいは遺伝学的に解明しようとする報告も増えつつある。機序解明と適正使用への還元を目指し、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、昨年度までの調査と同様に女性で副作用発現リスクが高い傾向が継続してみられた。また薬物の効能だけではなく痛み等の QOL へ着目した性差の報告も増えており、性差医学への関心・必然性が増していることが裏付けられた。男女の身体構造的な差異を含め、一方の性に偏った症状があることを前提とした前向きな副作用発現の予測・予防につなげるべく、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、個別化医療がより一層発展することが望まれる。

最後に、マウス 3T3-L1 脂肪細胞を用いて慢性炎症条件として NO 産生を惹起した際の性ホルモンの影響に関する検討から以下のことがわかった。

Pio を添加することで ILT 誘発 NO 産生および iNOS タンパク質発現は有意に抑制された。一方、女性ホルモンである E2 は 10^{-7} M において ILT 刺激により増強した NO 産生を有意に抑制したが、iNOS タンパク質発現量には影響を与えなかった。従って E2 による NO 産生抑制作用は、直接的に iNOS タンパク質発現を抑制する Pio とは異なる機序による可能性が推察された。

NO 産生を規定する因子としては、NOS タンパク

質発現量、NOS 活性および活性化に関与する補酵素の存在、基質である L-arginine の availability などが考えられる。そこで iNOS タンパク質発現量以外で NO 産生を調節する因子として、GTP cyclohydrolase I (GTPCH) に着目した。今回の検討で、脂肪細胞において GTPCH mRNA の発現が確認され、また ILT の刺激により GTPCH 発現の有意な上昇が認められた。Pio と同じ TZD のロシグリタゾンでは 3T3-L1 細胞において炎症性刺激により上昇した iNOS および GTPCH mRNA 発現を抑制するとの報告があるが、Pio は同作用を示さなかった。しかし、GTPCH に対する TZD の影響を検討している報告が現状では非常に少ないので、その作用機序も含めてさらなる検討が必要と考えられる。E2 の影響についても同様の検討をしたところ、 $10^{-7}M$ で GTPCH mRNA 発現を有意に低下させた。血管内皮細胞においては、E2 が eNOS タンパク質、BH₄、GTPCH mRNA 発現を上昇させることにより、高血糖条件下で減少していた NO 産生を回復させることが報告されている。また、E2 は ER を介して GTPCH のプロモーター活性を調節するという報告もある。今回の結果より、脂肪細胞における E2 の GTPCH 発現の低下作用が iNOS 活性の減弱に寄与している可能性が考えられた。

一方、男性ホルモンについては、これまでに血管系において、Testosterone および DHT が iNOS や COX-2 などの炎症性メディエーターの発現増強をきたすことが報告されているが、DHT による NO 産生および iNOS タンパク質発現に対する影響は認められなかった。

今回の結果から、女性ホルモンである E2 が炎症状態にある脂肪細胞において NO の過剰産生を抑制することが Pio の抗炎症作用を増強する可能性が示された。

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特に CYP3A4 発現やトランスポート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、薬効のみならず QOL の観点からの報告も増えてきた。
3. 薬物動態や副作用発現の性差に影響する因子として、性ホルモンの関与や機序の解明、症状への寄与を検証する報告が増えつつある。

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 NO 産生に与える影響の検討から、以下のことが明らかとなった。

1. ピオグリタゾン塩酸塩は iNOS タンパク質発現抑制を介して NO 産生を抑制した

2. 女性ホルモンである E2 は NO 産生を抑制したが、iNOS タンパク質発現を介さず、間接的な NO 産生抑制機構が示唆された
3. 男性ホルモンである DHT は NO 産生に影響を与えなかった
4. 女性ホルモンである E2 は iNOS の補酵素である BH₄ 合成律速酵素 GTPCH mRNA 発現を抑制した。

以上の性ホルモンの影響がピオグリタゾン塩酸塩の薬効の性差発現の一因となっている可能性が考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) A. Gonzalez-Canga, K. Ugai, M. Suzuki, H. Okuzawa, E. Negishi, K. Ueno. Association of cytosine-adenosine repeat polymorphism of the estrogen receptor- β gene with rheumatoid arthritis symptoms. *Rhumatol. Int* 30: 1259-1262, 2010
- 2) 上野光一. 男女で異なる薬の効き方. *栄養と料理*. 76: 90-97, 2010
- 3) 佐藤洋美、奥澤紘子、山浦克典、上野光一. 一般用医薬品販売制度改革に対する薬学生、薬剤師、一般消費者の意識比較に関する調査. *医療薬学* 36: 406-412, 2010
- 4) 佐藤洋美、伊藤彩乃、上野光一. 薬物効果における性差と人種差. *呼吸器内科* 17: 190-197, 2010
- 5) 上野光一、松本友香理、佐藤洋美. 薬剤師の立場から考える更年期障害との上手な付き合い方. *更年期と加齢のヘルスケア*. 9: 134-140, 2010
- 6) 上野光一、佐藤洋美. 薬物代謝における性差. *診断と治療*. 98: 1173-1177, 2010
- 7) 上野光一、佐藤洋美. 病態生理からアプローチした薬物療法 高齢者と薬物療法 (上). *ファーマシストぷらす* No. 8: 4-9, 2010
- 8) 上野光一、佐藤洋美. 病態生理からアプローチした薬物療法 高齢者と薬物療法 (下). *ファーマシストぷらす* No. 9: 4-9, 2010
- 9) 菅井波名、鶴飼加奈子、竹尾愛理、平井愛山、天野恵子、並木隆雄、佐藤洋美、山浦克典、松村正明、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. *漢方と最新治療*. 19: 341-348, 2010
- 10) 佐藤洋美、上野光一. 薬物代謝における性差. *ファルマシア*. 47, 2011 (印刷中)

2. 学会発表
 - (1)

1. 上野光一：薬剤師の立場から考える更年期障害と漢方（第 25 回 日本更年期医学会学術集会シンポジウム「女性のヘルスケアに果たす漢方の役割～その基礎と臨床～」、2010 年 10 月、鹿児島）
2. 上野光一：薬物療法における性差。（文部科学省平成 20 年度科学技術振興調整費 助成研究者支援モデル育成事業 第 12 回性差医学・医療セミナー、2010 年 11 月、東京医科歯科大学）
3. Yukari Matsumoto, Tomomi Sato, Haruka Kakikura, Atsushi Chino, Takao Namiki, Hiromi Sato, Koichi Ueno : Association between CA repeat polymorphism of estrogen receptor β gene and effect of keishibukuryogan therapy for climactericsymptoms (第 4 回 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、#P18, 2010 年 11 月、東京)
4. 佐藤友美、松本有香理、佐藤洋美、山浦克典、上野光一、並木隆雄、寺澤捷年：更年期障害患者に対する桂枝茯苓丸の治療効果と ER β 遺伝子多型との関連に関する研究（性差医学・医療学会 第 4 回学術大会、2011 年 2 月、山口、発表予定）
5. 石川桃子、佐藤洋美、深田秀樹、安部貞詔、上野光一：3T3-L1 脂肪細胞を用いたパロアッスルの生活習慣病予防効果に関する研究（第 131 回日本薬学会年会、2011 年 3 月、静岡、発表予定）
6. 松本友香理、佐藤友美、地野充、並木隆雄、佐藤洋美、上野光一：更年期障害患者に対する桂枝茯苓丸治療効果とエストロゲン受容体遺伝子多型の関係（第 131 回日本薬学会年会、2011 年 3 月、静岡、発表予定）

Fig.1

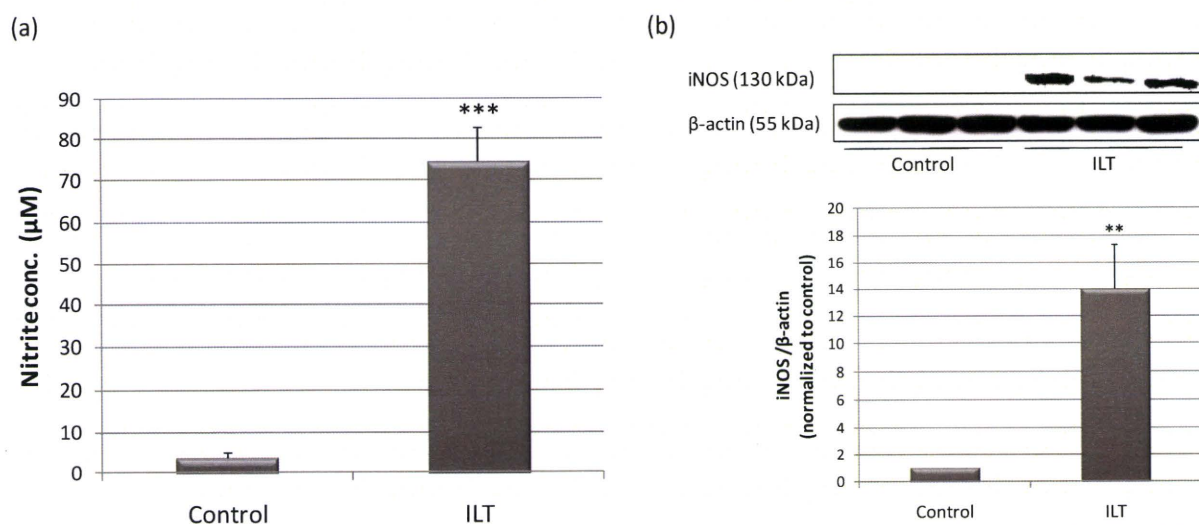


Fig. 1 Effect of ILT (cytokine cocktail) on NO production and iNOS protein expression.
(a) NO production induced by ILT in 3T3-L1 adipocytes. NO metabolite nitrite in the culture medium was detected by Griess reaction. **(b)** iNOS protein expression in 3T3-L1 adipocytes. Cellular iNOS protein levels in control vs ILT-treated cells were measured by Western blotting with an iNOS-specific antibody.
 Each value represents the mean \pm S.D. (n=3) **:p<0.01, ***:p<0.001 vs Control by Student t- test. ILT; cytokine cocktail

Fig.2

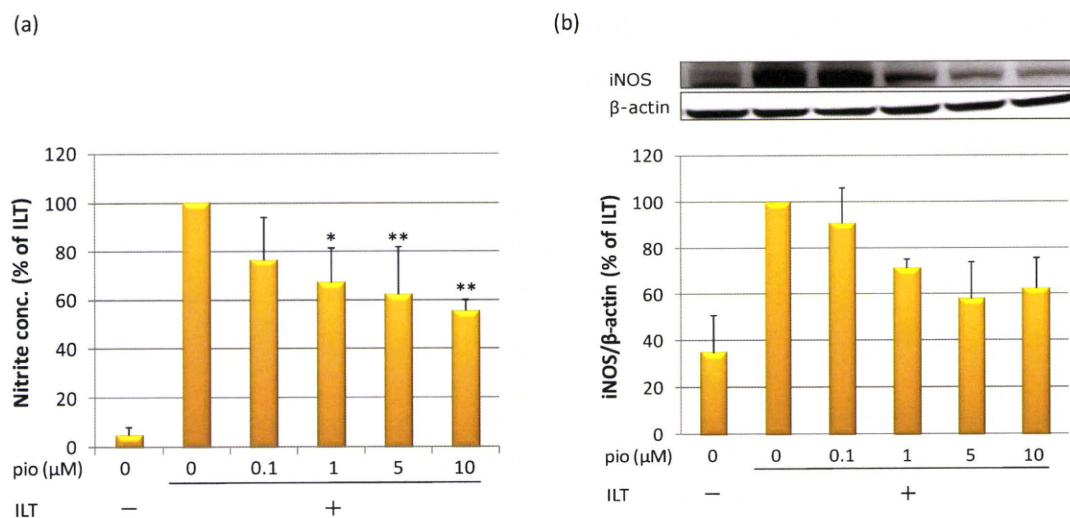


Fig. 2. Effect of pio on NO production (A) and iNOS protein expression (B) induced by ILT in 3T3-L1 adipocytes.
 Each value represents the mean \pm S.D. (n=3) *:p<0.05, **:p<0.01 vs ILT+pio(0 mM) group by Dunnett's test. ILT; cytokine cocktail

Fig.3

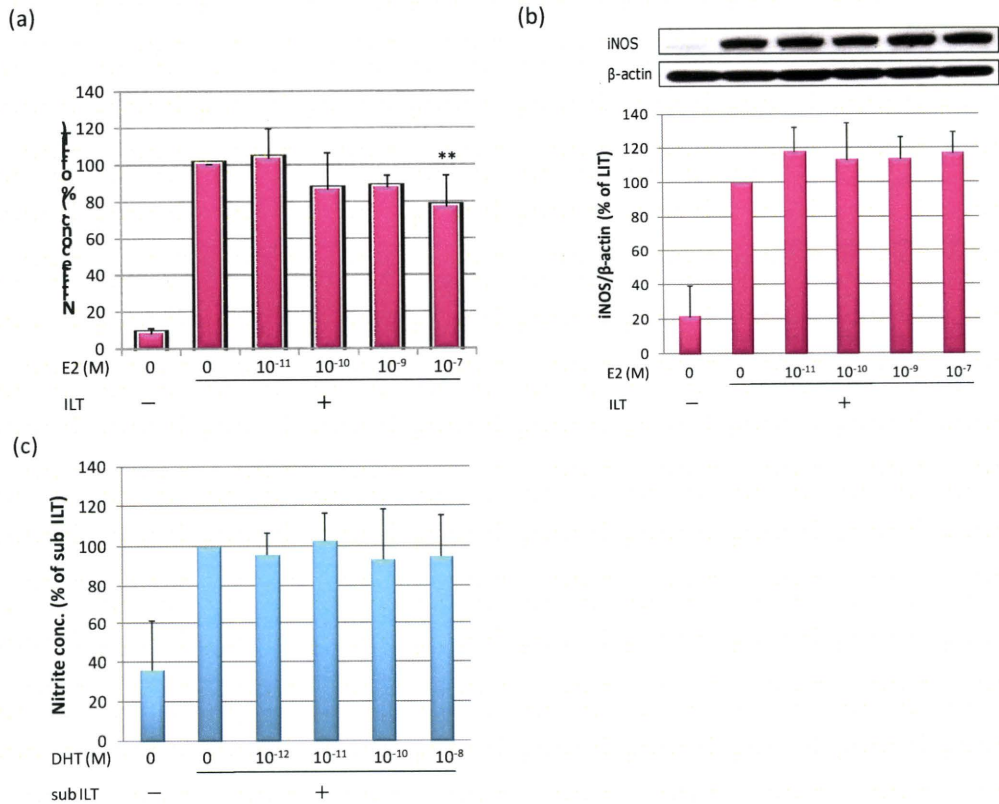


Fig. 3. Effect of E2 (a, b) or DHT (c) on NO production (a, c) and iNOS protein expression (b) in 3T3-L1 adipocytes. Each value represents the mean \pm S.D. (n=4-7) **:p<0.01 vs ILT+E2 (0 M) by Dunnett's test. ILT; cytokine cocktail for E2 assay. Sub-ILT; cytokine cocktail for DHT assay

Fig.4

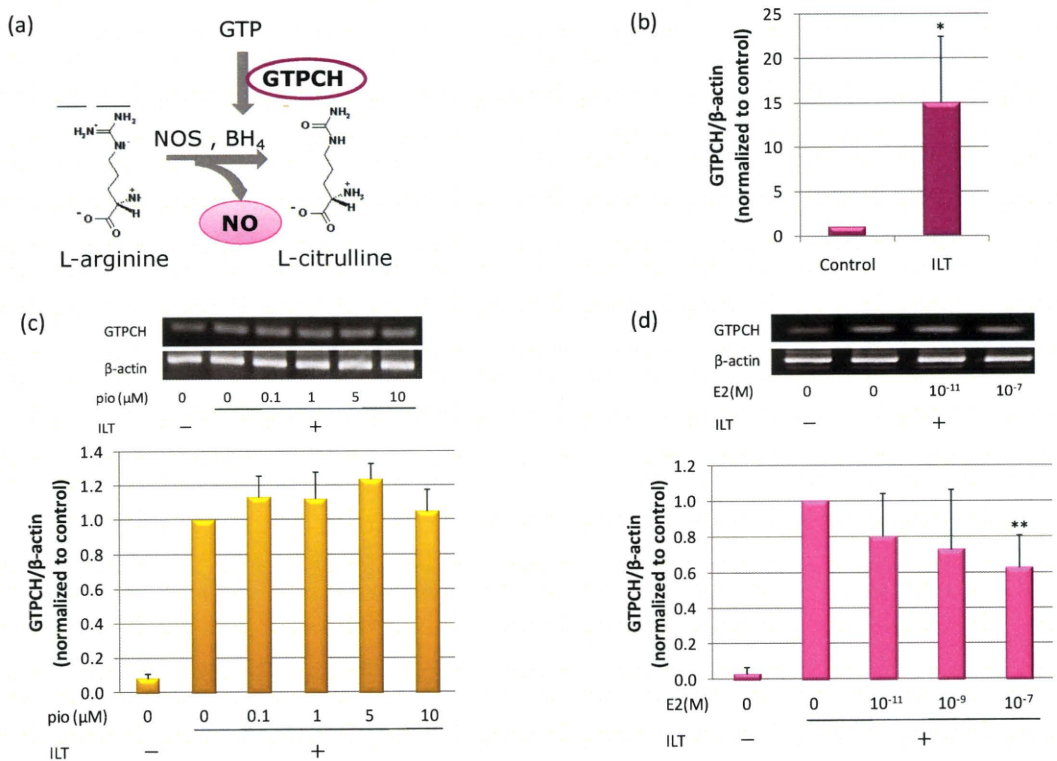


Fig. 4 Effect of Pio or E2 on GTPCH mRNA expression in 3T3-L1 adipocytes. (a) GTPCH helps NOS enzyme activity. (b)GTPCH was upregulated by ILT. (c) Pio did not affect on GTPCH mRNA expression. (d) E2 downregulated GTPCH mRNA expression. Each value represents the mean \pm S.D. (n=3) *:p<0.05 vs control by Student t- test, **:p<0.01 vs ILT + E2 (0 M) by Dunnett's test. ILT; cytokine cocktail.

表 1 薬物動態と性差

文献番号 1	表 1 (1/12)
論文名 Toward optimal treatment in women: the effect of sex on metoprolol-diphenhydramine	
著者 Sharma A. Pibarot P. Pilote S	
出典 J.Clin Pharmacol. 2010; 50: 214-225	
キーワード Pharmacokinetics; drug metabolism; pharmacogenetics; pharmacodynamics; cardiovascular; clinical pharmacology	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 該当なし/該当なし/カナダ ケベックシティ 健康な非喫煙者の白人 36 例, CYP2D6 の EM (extensive metabolizer) および PM (poor metabolizer) による分類, 男性; EM10 例, PM6 例 (20-36 歳) 女性; EM16 例, PM4 例 (18-40 歳)	
抄録 The objective of this study was to determine if sex influences the pharmacokinetics and hemodynamics of the CYP2D6 substrate metoprolol and its interaction with diphenhydramine (CYP2D6 inhibitor) in healthy young participants with high (extensive metabolizer [EM]) or low (poor metabolizer [PM]) CYP2D6 activities. A prespecified comparative analysis of data from 2 sequential clinical trials that included 16 EM and 4 PM women and 10 EM and 6 PM men was performed. The participants in the 2 trials were administered a single oral dose of 100 mg metoprolol in the presence of steady-state diphenhydramine or placebo. Serial plasma and urine samples were obtained for 48 hours, and hemodynamic data was obtained for 12 hours after metoprolol. In the placebo arm, EM and PM women had 62% and 59% higher S-metoprolol AUC(0-infinity) and 26% and 71% lower CL/F, respectively, compared to men with the same phenotype (all Ps < .05 women compared to men). These differences dissipated on body weight (WT) correction. Women (especially PMs) experienced greater negative chronotropic effects of metoprolol than men (P < .0001 women compared to men). Diphenhydramine coadministration increased S-metoprolol AUC by 84% in EM women and 45% in EM men (P < .009 women compared to men). In the diphenhydramine arm, sex differences in pharmacokinetics persisted even after WT correction, resulting in greater negative chronotropic effects in women (all Ps < .05 women compared to men). Metoprolol dose should be adjusted for body weight, particularly in women. Coadministration of a CYP2D6 inhibitor such as diphenhydramine, by a patient at similar doses in the 2 sexes, could result in a greater inhibition of clearance of CYP2D6 substrates with a resulting higher risk of pronounced pharmacological and adverse effects in women compared to men.	
主な結果 被験者には CYP2D6 の阻害剤であるジフェンヒドラミンまたはプラセボの定常状態で、CYP2D6 の基質であるメトプロロールを単回経口投与した。プラセボ群の女性においては EM、PM ともに同表現型の男性に比べ、S-メトプロロールの AUC 値が高く、総クリアランスが低下していた。この男女差は体重で補正することにより消失した。ジフェンヒドラミン群の EM においては、女性で 84%、男性で 45%、S-メトプロロールの AUC が増加し、男性に比べ女性で腎外クリアランスの大幅な低下が見られた。また、体重で補正しても EM の女性では EM の男性と比較してクリアランスの値が有意に低かった。さらに女性（特に PM）では、メトプロロール投与後の心拍数・心筋仕事量についてベースラインからの減少が男性より顕著だった。	
性差についての記載 メトプロロールとジフェンヒドラミンの併用時には、CYP2D6 の EM においてクリアランス値が男性に比べ女性で有意に低かった。また、メトプロロールによる負の変時性効果が女性において強く顕れた。一定量のメトプロロールの投与で、女性においてよりその曝露が高まり、薬剤の効果や有害作用の発現リスクが上昇していると考えられる。それゆえ、女性、特に PM においては体重による補正をした量のメトプロロール投与を考えるべきであり、ジフェンヒドラミンを含んだ OTC 薬にも注意しなければならない。	

文献番号 2	表 1 (2/12)
論文名 Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide.	
著者 Werner U. Werner D. Heinbüchner S	
出典 J.Clin Pharmacol. 2010;50:160-168	
キーワード Gender; torasemide; loop diuretics; OATP1B1	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 該当なし/該当なし/動脈性高血圧または NYHA クラス II, III のうっ血性心疾患の 90 例、男性; 45 例 (高血圧; 22 例、心疾患; 23 例) 女性; 45 例 (高血圧; 23 例、心疾患; 22 例)	
抄録 Signals from pharmacovigilance studies indicate that women are at higher risk for adverse drug reactions (ADRs) due to diuretics. Despite the long-term use of torasemide, there are few studies investigating gender differences of torasemide pharmacokinetics in the hospital setting. Therefore, torasemide pharmacokinetics were investigated in 90 patients (45 women, 45 men) during steady-state conditions. Torasemide elimination was significantly reduced in women compared with men (eg, body-weight-normalized area under the concentration-time curve: 42.1 +/- 20.4 vs 30.9 +/- 10.3 kg.h/L; P < .001). Among the investigated genetic factors [SLC22A11(OAT4), SLCO1B1(OATP1B1), CYP2C9], only the SLCO1B1c.521T>C polymorphism had a significant influence on torasemide pharmacokinetics. Using cell lines expressing OATP1B1, the authors identified torasemide as OATP1B1 substrate (K(m) = 6.2 microM) with a significant reduction of uptake by the 521C-variant. Taken together, gender differences in torasemide pharmacokinetics are likely to contribute to a higher rate of ADRs in women, which has, for example, been observed in a German Pharmacovigilance Project with 66% of hospitalizations due to torasemide ADRs occurring in women.	
主な結果 トラセミドの血中濃度は女性で平均的に高く、体重で補正した AUC も、男性で 30.9 に対し、女性で 42.1 と有意に高かった。また、経口クリアランスについては男性に比べ女性で低い値を示した。SLC22A11、SLCO1B1、CYP2C9 の遺伝子多型について調べたところ、SLCO1B1 の c.521 T>C 多型のみトラセミドの薬物動態に影響を与えることが示唆された。TT 型の男性が最も経口クリアランスが高く、TC/CC 型の女性が最も低かった。細胞を用いた実験で、トラセミドは OATP1B1 の基質であることが確認され、SLCO1B1 521T>C 変異により取り込みの有意な低下を示した。	
性差についての記載 市販後調査において利尿薬による有害作用のリスクが女性の方が高いことが明らかになっている。トラセミドの Cmax, AUC が女性で上昇していることに関連して、経口クリアランスは男性に比べ女性の方が低い。性差はトラセミドの薬物動態に影響し、このことが女性にトラセミドの毒性が現れやすいことを説明する要因の一つとなる可能性がある	

文献番号 3	表 1 (3/12)
論文名 Effect of saquinavir/ritonavir on P-glycoprotein activity in healthy volunteers using digoxin as a probe.	
著者 Schmitt C, Kaeser B, Riek M	
出典 Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48:192-199	
キーワード digoxin·drug interaction;P-glycoprotein;ritonavir;saquinavir	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 該当なし/該当なし/健康で、妊婦・授乳婦ではない 18-45 歳の 17 例、 男性; 9 例、女性; 8 例 (1 例ドロップアウト)	
抄録 BACKGROUND: Saquinavir and ritonavir, both human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors, also inhibit the adenosine triphosphate-dependent efflux pump P-glycoprotein (P-gp), which is located at a variety of anatomic sites, including the human intestine. P-gp plays an important role in the absorption, distribution and elimination of numerous drugs. This study investigated the inhibitory potential of multiple administrations of ritonavir-boosted saquinavir at the target therapeutic dose of 1,000 mg saquinavir/100 mg ritonavir twice daily on the pharmacokinetics of oral digoxin, a model P-gp substrate that is predominantly excreted as unchanged drug in the urine. METHODS: In an open-label, 1-sequence, 2-period crossover study, a single digoxin dose of 0.5 mg was administered orally on Day 1. From Days 11 through 26, participants received oral administration of saquinavir/ritonavir 1,000/100 mg twice daily. A second dose of digoxin was administered on Day 24. Blood and urine sampling for pharmacokinetic analyses of digoxin was performed at scheduled time points on Days 1 - 4 and Days 24 - 27. Serial blood samples were drawn to determine plasma levels of saquinavir and ritonavir on Days 21 - 24. Adverse event reports were collected. RESULTS: Of the 17 enrolled participants (9 males and 8 females) who received at least one dose of study medication, 16 completed the study. Two weeks of pretreatment with ritonavir and saquinavir resulted in a 1.27-fold increase in digoxin C _{max} (90% confidence interval (1.05 - 1.54)) and a 1.49-fold increase in AUC ₀₋₇₂ (90% CI (1.32 - 1.69)). Renal clearance decreased by a factor 0.88 from 111 to 97.3 ml/min while digoxin half-life increased from 37.0 to 45.3 h. The unbound fraction of digoxin was almost unaffected. The changes in digoxin renal clearance and exposure (AUC ₀₋₇₂) following 2 weeks of treatment with saquinavir/ritonavir were found to be more pronounced among female participants compared with males. Plasma concentrations of saquinavir/ritonavir at trough and at 4 h postdose were within the expected ranges for each gender, with female participants showing higher concentrations than male participants. All three treatments were well tolerated, with no serious adverse events noted. Despite the higher digoxin exposure among females compared to males following saquinavir/ritonavir administration, overall safety profiles were similar. On electrocardiographic readings, a trend of a longer PR interval was noted with triple combination of agents. CONCLUSIONS: Pretreatment with saquinavir/ritonavir 1,000/100 mg twice daily increased digoxin exposure most likely via P-gp-inhibition. Given the relatively narrow therapeutic window of digoxin, caution should be exercised when these three drugs are administered together. It is recommended to reduce digoxin doses and to monitor digoxin serum concentrations.	
主な結果 HIV-1 プロテアーゼ阻害剤であるサキナビルおよびリトナビルは、P-gp も抑制することが知られている。サキナビルとリトナビルの 2 週間にわたる前投与により、P-gp の代表的な基質であるジゴキシンの C _{max} は 1.27 倍 (90%CI:1.05-1.54)、AUC は 1.49 倍 (90%CI:1.32-1.69) に増加した。腎クリアランスは 0.88 倍に低下した一方で、ジゴキシンの半減期は増加した。AUC の増加および腎クリアランスの低下は女性でより顕著に見られた。サキナビル・リトナビルの血中濃度は、男女とも予想範囲内で推移したが、トラフ値・投与後 4 時間値では女性の方が高い値を示した。	
性差についての記載 サキナビル・リトナビルがジゴキシンの薬物動態に与える影響は、女性でより顕著にあらわれた。現在のところ P-gp 発現に関して性差の報告は見当たらないので、サキナビル・リトナビルの血中濃度が男性より女性で高値となり、より強力な P-gp 阻害を引き起こしているためと考えられる。	

文献番号 4	表 1 (4/12)
論文名 Species and gender differences affect the metabolism of Emodin zia glucuronidatiom.	
著者 Liu W. Tang L. Cai Z. Xia B. Zhang J. Hu M. Liu Z	
出典 The AAPS J. 2010;12:424-436	
キーワード emodin glucuronidation;firs-pass metabolism;gender;species;UGT	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 腸および肝ミクロソームにおけるグルクロン酸抱合反応速度/該当なし/マウス、ラット、モルモット、イヌ、ヒト	
抄録 The aim of the present study was to define the mechanisms responsible for poor bioavailability of emodin by determining its metabolism using in vitro and in situ disposition models of the intestine and liver. Liver microsomes of mice, rats, guinea pigs, dogs, and humans were used along with the rat intestinal perfusion model and the rat intestinal microsomes. In the rat intestine, excretion rates of emodin-3-O-glucuronide were significantly different ($p < 0.05$) in four regions of the intestine and were higher in males than in females ($p < 0.01$). Emodin glucuronidation in liver microsomes was species-dependent, and K_m values varied 5.7-fold (3.2-18.2 microM) in males and 2.8-fold (4.6-13.0 microM) in females. The male intrinsic clearance ($CL(int)$) values differed by 5-fold (27.6-138.3 mL h ⁻¹ mg ⁻¹ protein), and female $CL(int)$ values differed by 4.3-fold (24.3-103.5 mL h ⁻¹ mg ⁻¹ protein). Since $CL(int)$ values of emodin glucuronidation were 10-fold higher than that of isoflavones, emodin was considered rapidly glucuronidated. In contrast to the large species-dependent effects on K_m and $CL(int)$ values, gender had a smaller effect on these kinetic parameters (2-fold, $p < 0.05$). Lastly, glucuronidation rates obtained using liver microsomes from various experimental animals of the same gender correlated well with those in human liver microsomes. In conclusion, Rapid metabolism by UDP-glucuronosyltransferase is the major reason why emodin has poor bioavailability. Species and gender affected emodin metabolism to a different degree, and experimental animals are expected to be useful in predicting emodin glucuronidation in humans.	
主な結果 ●アントラキノンの 1 種、エモジンのバイオアベイラビリティがなぜ低いのかその機序について in vitro と in situ の系で検証した。 ●ラットでは主に腸管と肝の first pass における迅速なグルクロン酸抱合の影響が要因として示唆され、マウス、モルモット、イヌの肝ミクロソームの迅速な代謝から同様のことが示唆された。 ●ラットの肝ミクロソームと腸管ミクロソームの比較では、性に関わらず肝ミクロソームの方が最大代謝（グルクロン酸抱合）速度 V_{max} が大きかった。一方、腸管ミクロソームではオス>メスという結果であった。 ●性による代謝の差は種によって異なり、また代謝パラメーターの K_m や CL については性が及ぼす影響は小さいと考えられた。 ●ここで用いられた種の実験動物の検証はヒトとよく近似しており、エモジンのグルクロン酸抱合を予測する良いモデルになると期待された。 ●今後はグルクロン酸抱合を減少させることに焦点を当ててエモジンのバイオアベイラビリティの改善に臨むべきである。	
性差についての記載 ●ラット腸管におけるエモジンの吸収量はオスよりメスの方が大きく、また十二指腸・空腸上部・回腸末端・大腸の部位別ではオスでは差がみられたがメスでは差はなかった。 ●エモジンのグルクロン酸排泄量は雌雄ともに部位別の差がみられ上部から下部に向かうに従い減少し、また量の比較では全てオス>メスであった（エモジン吸収量と逆の傾向） ●エモジンの肝ミクロソームにおけるグルクロン酸抱合速度はマウスでオス>メス、ラット・モルモット・イヌでオス<メス、ヒトでは雌雄ほぼ同じであった。この原因として UDP-グルクロン酸抱合（UGT）のアイソフォームが種によって異なり、基質特異性が其々異なること、またマウスでは UGT2b1mRNA 発現がオス>メス、ラットでは逆にオス<メスであるという過去の報告が背景に考えられる。ヒトでは UGT2b1 発現がなことがエモジンのグルクロン酸抱合に性差がなかった理由の一つと考えられる。	

文献番号 5	表 1 (5/12)
論文名 Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework.	
著者 Jones AW	
出典 Forensic Sci Int. 2010;200:1-20	
キーワード Alcohol, Blood, Elimination rate, Ethanol, Forensic science, Kinetics, Drunk driving, Legal medicine, Metabolism, Pharmacokinetics, Widmark factors	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 該当なし/該当なし/該当なし	
抄録 Reliable information about the elimination rate of alcohol (ethanol) from blood is often needed in forensic science and legal medicine when alcohol-related crimes, such as drunken driving or drug-related sexual assault are investigated. A blood sample for forensic analysis might not be taken until several hours after an offence was committed. The courts usually want to know the suspect's blood-alcohol concentration (BAC) at some earlier time, such as the time of driving. Making these back calculations or retrograde extrapolations of BAC in criminal cases has many proponents and critics. Ethanol is eliminated from the body mainly by oxidative metabolism in the liver by Class I isoenzymes of alcohol dehydrogenase (ADH). Ethanol is an example of a drug for which the Michaelis-Menten pharmacokinetic model applies and the Michaelis constant (k_m) for Class I ADH is at a BAC of 2-10mg/100mL. This means that the enzyme is saturated with substrate after the first few drinks and that zero-order kinetics is adequate to describe the declining phase of the BAC profile in most forensic situations (BAC>20mg/100mL). After drinking on an empty stomach, the elimination rate of ethanol from blood falls within the range 10-15 mg/100mL/h. In non-fasted subjects the rate of elimination tends to be in the range 15-20mg/100mL/h. In alcoholics during detoxification, because activity of microsomal enzyme (CYP2E1) is boosted, the ethanol elimination rate might be 25-35 mg/100mL/h. The slope of the BAC declining phase is slightly steeper in women compared with men, which seems to be related to gender differences in liver weight in relation to lean body mass. The present evidence-based review suggests that the physiological range of ethanol elimination rates from blood is from 10 to 35 mg/100mL/h. In moderate drinkers 15 mg/100mL/h remains a good average value for the population, whereas in apprehended drivers 19 mg/100mL/h is more appropriate, since many of these individuals are binge drinkers or alcoholics. In preparing this article, a large number of peer-reviewed publications were scrutinized. Only those meeting certain standards in experimental design, dose of alcohol and blood-sampling protocol were used. The results presented can hopefully serve as best-practice guidelines when questions arise in criminal and civil litigation about the elimination rate of ethanol from blood in humans.	
主な結果 法医学においては信頼性の高い血中アルコール濃度の情報が必要である。エタノールはミカエリス・メンテンの薬物動態モデルに応用される薬物で、零近似動態から血中アルコール濃度(BAC)プロフィールから消失過程を算出できる(通常 BAC>20mg/100mL)。書者らは適切な実験デザイン、アルコール摂取量および血液サンプルプロトコルが基準に適合している論文を抽出し、評価した。	
性差についての記載 ●女性は男性よりもエタノールの体内消滅が早い。 ●エタノール代謝の性差の原因として性ホルモンが代謝酵素に与える影響が示唆されたがまだ結果は得られていない。 ●アルコールデヒドロゲナーゼ (ADH)の活性は男性>女性、エタノールの分布容積は男性>女性、血中エタノール濃度の性差は主にエタノール分布容積の性差に起因する。	

文献番号 6	表 1 (6/12)
論文名 Use of simple pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Australians to perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonic acid.	
著者 Thompson J. Lorber M. Toms LM et al	
出典 Environment International 2010;36:390-7	
キーワード perfluorooctanoic acid (PFOA); perfluorooctane sulfonic acid (PFOS); pharmacokinetic modeling; blood monitoring; Australia	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 該当なし/該当なし/オーストラリアの西海岸の都市の中心の人口のプール血清データ	
抄録 Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) have been used for a variety of applications including fluoropolymer processing, fire-fighting foams and surface treatments since the 1950s. Both PFOS and PFOA are polyfluoroalkyl chemicals (PFCs), man-made compounds that are persistent in the environment and humans; some PFCs have shown adverse effects in laboratory animals. Here we describe the application of a simple one compartment pharmacokinetic model to estimate total intakes of PFOA and PFOS for the general population of urban areas on the east coast of Australia. Key parameters for this model include the elimination rate constants and the volume of distribution within the body. A volume of distribution was calibrated for PFOA to a value of 170ml/kgbw using data from two communities in the United States where the residents' serum concentrations could be assumed to result primarily from a known and characterized source, drinking water contaminated with PFOA by a single fluoropolymer manufacturing facility. For PFOS, a value of 230ml/kgbw was used, based on adjustment of the PFOA value. Applying measured Australian serum data to the model gave mean±standard deviation intake estimates of PFOA of 1.6±0.3ng/kgbw/day for males and females >12years of age combined based on samples collected in 2002-2003 and 1.3±0.2ng/kg bw/day based on samples collected in 2006-2007. Mean intakes of PFOS were 2.7±0.5ng/kgbw/day for males and females >12years of age combined based on samples collected in 2002-2003, and 2.4±0.5ng/kgbw/day for the 2006-2007 samples. ANOVA analysis was run for PFOA intake and demonstrated significant differences by age group (p=0.03), sex (p=0.001) and date of collection (p<0.001). Estimated intake rates were highest in those aged >60years, higher in males compared to females, and higher in 2002-2003 compared to 2006-2007. The same results were seen for PFOS intake with significant differences by age group (p<0.001), sex (p=0.001) and date of collection (p=0.016).	
主な結果 PFOA 摂取において年齢(P=0.03)、性別(P=0.001)、採取した年月(P<0.001)の違いにより顕著な差が見られた。また、推定摂取率は、年齢では 60 歳以上で高かった。また、女性に比べ男性で高く、2006-2007 と比較し、2003-2004 に採取されたデータで高かった。また、PFOS の摂取においても年齢(P<0.001)、性別(P=0.001)、採集の年月に(P=0.016)の違いにより同様に顕著な差が見られた。 *年齢区分:<15,16-30,31-45,46-60,>60。 採取年月:2003-2004,2006-2007	
性差についての記載 以前の研究で、男性のプール血清において PFOA および PFOS の血中濃度が高いことが確認されている。本研究では、PFOA および PFOS の推定摂取量が、男性で高かった。(PFOA および PFOS p=0.001,推定摂取量 ng/kg bw/day として)。今回、実際に男性で PFOS および PFOA を高濃度摂取しているかどうか、また、男女で排泄動態に違いがあるかどうかを断定することはできなかった。	

文献番号 7	表 1 (7/12)
論文名 Relationship between a chronically painful trapezius muscle and its metabolic state analyzed with PET/CT.	
著者 Takiguchi S. Maekawa K. Ono T et al	
出典 Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontics , 2010;110:54-61	
キーワード 該当なし	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 該当なし/該当なし/身体検査で PET/CT 検査を行った癌疾患でない 140 人(平均年齢 56.0±10.22 歳).6 ヶ月より長期にわたり首または肩の痛みを自覚した 39 人の対象者を痛み有症状群とした	
抄録 OBJECTIVES: The aim of this study was to investigate the intramuscular metabolic state in chronically painful muscles using positron-emission tomography/computerized tomography (PET/CT). STUDY DESIGN: The study included 140 consecutive noncancer subjects who underwent PET/CT screening for a physical checkup (mean age 56.0 +/- 10.22 y). The demographic data and information on pain in the neck/shoulder region were obtained using a questionnaire. The subjects who had an awareness of pain in the neck/shoulder region for >6 months were regarded to be pain subjects (n = 39). The minimal and maximal standardized uptake values (SUV) of [(18)F]fluorodeoxyglucose ((18)F-FDG) of the trapezius muscle in each subject were automatically calculated. RESULTS: The unpaired t test revealed that both the minimal and the maximal SUVs were significantly lower in the pain subjects than in the asymptomatic subjects. A multiple linear regression analysis also demonstrated a significant association between pain in the neck/shoulder region and the SUVs in the trapezius muscle.	
主な結果 各患者の僧帽筋への 18-F-FDG の標準吸収値 (SUV) の最小値および最大値は、無症状群に比べ、有症状群において有意に低かった。首、肩の痛みと僧帽筋における SUV は有意な相関がみられた。以上の結果から、僧帽筋の慢性的な痛みがあると、18-F-FDG の吸収が低いことが明らかとなった。	
性差についての記載 僧帽筋への平均 SUV 最小値は女性において有意に低かったが、大臀筋では性差は見られなかった。また、僧帽筋および大臀筋のどちらにおいても、SUV の最大値および最小値と性別は有意な相関は見られなかった。	