

文献番号 8	表 1 (8/12)
論文名 Prospective study of body mass index, physical activity and thyroid cancer.	
著者 Leitzmann MF, Brenner A, Moore SC et al	
出典 International Journal Of Cancer. Journal International Du Cancer 2010;126:2947-56	
キーワード Body mass index, physical activity, thyroid cancer, epidemiology, prospective study	
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/AARP(旧米国退職者協会)のメンバー566,402 人のうち除外項目に当てはまらない484人(男性:51.2%,女性:48.8%)。【除外】非黒色腫皮膚癌以外の癌。体重または身長データの欠損者。BMI<18.5 で体重が十分でない者。身体活動または喫煙についての情報の欠損者。	
抄録 Increased body size and physical inactivity are positively related to risk of several cancers, but only few epidemiologic studies have investigated body-mass index (BMI) and physical activity in relation to thyroid cancer. We examined the relations of BMI and physical activity to thyroid cancer in a prospective cohort of 484,326 United States men and women, followed from 1995/1996 to 2003. During 3,490,300 person-years of follow-up, we documented 352 newly incident cases of thyroid cancer. The multivariate relative risks (RR) of thyroid cancer for BMI values of 18.5-24.9 (reference), 25.0-29.9 and $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$ were 1.0, 1.27 and 1.39 [95% confidence interval (CI) = 1.05-1.85]. Adiposity predicted papillary thyroid cancers (RR comparing extreme BMI categories = 1.47; 95% CI = 1.03-2.10) and, based on small numbers, suggestively predicted follicular thyroid cancers (RR = 1.49; 95% CI = 0.79-2.82) and anaplastic thyroid cancers (RR = 5.80; 95% CI = 0.99-34.19). No relation with BMI was noted for medullary thyroid cancers (RR = 0.97; 95% CI = 0.27-3.43). The positive relation of BMI to total thyroid cancer was evident for men but not for women. However, the test of interaction ($p = 0.463$) indicated no statistically significant gender difference. Physical activity was unassociated with thyroid cancer. The RRs of total thyroid cancer for low (reference), intermediate, and high level of physical activity were 1.0, 1.01 and 1.01 (95% CI = 0.76-1.34, p for trend = 0.931), respectively. Our results support an adverse effect of adiposity on risk for developing total and papillary, and possibly follicular thyroid cancers. Based on only 15 cases, adiposity was unrelated to medullary thyroid cancers. Physical activity was unrelated to total thyroid cancer.	
主な結果 352人(男性:171人,女性:181人)が新たに甲状腺癌を発症した。甲状腺癌に対するBMIの多変量相対リスク(RR)はBMI18.5-24.9, 25.0-29.9, $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$ でそれぞれ1.0, 1.27, 1.39 [95% CI = 1.05-1.85]であった。肥満の相対リスクは乳頭甲状腺癌(RR = 1.47; 95% CI = 1.03-2.10), 濾胞性甲状腺癌(RR = 1.49; 95% CI = 0.79-2.82), 未分化甲状腺癌(RR = 5.80; 95% CI = 0.99-34.19)であった。髄様性甲状腺癌とBMIに相関は見られなかった(RR = 0.97; 95% CI = 0.27-3.43)。総甲状腺癌数に対するBMIの正の相関が男性にのみ見られたが、相互作用試験では統計学的に有意な性差は見られなかった。運動量と甲状腺癌に相関は見られず、総甲状腺癌数に対するRRは運動量低、中、高のそれぞれで1.0, 1.01, 1.01 (95% CI = 0.76-1.34, $p = 0.931$)であった。この結果から、総甲状腺癌数、乳頭甲状腺癌、濾胞性甲状腺癌の進行のリスクにおいて肥満が悪影響を及ぼすことが示唆された。15例のみ肥満と髄様性甲状腺癌に相関がみられなかった。運動は総甲状腺癌に関与していなかった。	
性差についての記載 総甲状腺癌数に対するBMIの正の相関は男性にのみ見られた。しかしながら、相互作用試験では統計学的に有意な性差は見られなかった。(p = 0.463)	

文献番号 9	表 1 (9/12)
論文名 Is it appropriate to study the pharmacokinetics of drugs aimed at pregnant women in men?	
著者 Koren G	
出典 Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada. 2010;32:629-32	
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/該当なし	
抄録 該当なし	
主な結果 男性により女性の薬物動態を評価する研究や男女を混ぜた研究は非論理的であり、推奨投与量の誤りを引き起こす可能性があるため、切り捨てるべきである。規制当局や臨床医は女性から集められたデータを用いて、女性の投与設計を要求するべきである。	
性差についての記載 ベンゾジアゼピン、H2 ブロッカー、非ステロイド抗炎症薬、抗てんかん薬、抗不整脈薬等の様々な薬剤を含む 26 の薬剤の生物学的同等性試験の review において、20%に臨床的に有意な性差が認められ、13%に AUC、35%に最高血中濃度において性差が見られた。全データ中 39%で、薬物動態学的パラメータにおいては平均性差が見られた。また全データの 28%で、有意な性差がみられ、体重補正後も 15%でみとめられた。	

文献番号 10	表 1 (10/12)
論文名 Sex-dependent differences in cytochrome P450 activities as assessed by midazolam disposition in humans: a meta-analysis	
著者 Hu Z. Zhao Y	
出典 Drug Metabolism 2010;38:817-23	
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 経口クリアランス、全身クリアランス、経口 AUC、静脈内投与 AUC、経口バイオアベイラビリティ、胃腸 extraction/該当なし/項目別に異なる、各々10報の臨床研究の対象患者を合わせた 200~300名 (人種は白人、黒人、アジア人、北アメリカンインディアンの混在または不明、年代は若い人から高齢者まで CYP3A4 活性には差がないため混在している)	
抄録 Controversy exists concerning the sex-dependent differences in cytochrome P450 3A activity in humans. Meta-analysis of selected studies may address this question. Meta-analysis was performed on published or unpublished data in terms of sex-dependent differences in midazolam (MDZ) disposition in humans. The following pharmacokinetic parameters were included for the analysis: MDZ oral and systemic clearance, area under the concentration-time curve (AUC) of oral and intravenous MDZ, MDZ oral bioavailability (F), and MDZ gastrointestinal extraction (E(G)). Ten studies including 409 healthy volunteers were identified. Women exhibited 16% higher weight-corrected MDZ oral clearance ($P < 0.001$) and 20% higher systemic clearance ($P = 0.002$) than men. No significant difference in the AUC after oral dosing of MDZ was noted between sexes. Women showed lower AUC of intravenous MDZ than men ($P = 0.02$). No sex-dependent differences were observed in F and E(G). In conclusion, women showed significantly greater hepatic CYP3A activity than men, whereas no sex-dependent difference in intestinal CYP3A activity was observed.	
主な結果 ヒト CYP3A4 の性差については多くの議論が存在する。本論文では報告済み・報告前のミダゾラム (MDZ) の体内動態における性差に関するデータを用いてメタアナリシスを行った。その結果、胃腸における CYP3A4 活性に性差はみられないのに対し、女性は男性よりも肝 CYP3A4 の代謝活性が高いことが示された。	
性差についての記載 ●MDZ の経口および全身クリアランスは女性で有意に高かった。 ●経口投与後の AUC には性差が見られなかった。 ●静脈内投与後の AUC は女性で有意に低かった。 ●経口バイオアベイラビリティと胃腸からの extraction には性差がなかった。 ●女性は男性よりも肝 CYP3A4 の代謝活性が高いことが示された。	

文献番号 11	表 1 (11/12)
論文名 Gender specific drug metabolism of PF-02341066 in rats--role of sulfoconjugation.	
著者 Zhong WZ, Zhan J, Kang P et al	
出典 Current Drug Metabolism 2010;11:296-306	
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/該当なし	
抄録 PF-02341066 is a selective c-Met/Alk tyrosine kinase inhibitor currently in clinical development as an anticancer agent. Non-clinical toxicokinetic evaluation in rats revealed gender-related differences in pharmacokinetics with at least 2-fold higher PF-02341066 plasma concentrations in males than females when administered the same dose. In general, lower systemic exposure of drugs that undergoes oxidative metabolism in male than female rats has been well known to be attributed to gender-specific expression of CYP genes in rats. It is of interest to understand why the gender-related pharmacokinetics in rats for PF-02341066 was opposite to the general observations and if the gender-related pharmacokinetics would be seen in humans that may impact the drug efficacy and toxicity profiles. The potential gender-related differences in PF-02341066 metabolism were investigated both in vitro and in vivo using [(3)H]PF-02341066. Oxidation was found to be the major metabolic pathway in male rat liver S9 incubations whereas sulfoconjugation was the predominant metabolic pathway in females. There was no qualitative difference in metabolite profiles of PF-02341066 between man and woman liver S9 incubations. Following a single oral administration of [(3)H]PF-02341066 to rats at 150 mg/kg, the primary route of excretion of the radioactivity was via feces, in which, the most abundant radio-component in male rat was the parent drug (29% of dose) and in female rat was the parent sulfate (44% of dose). The more extensive formation of the parent sulfoconjugate in female rats most likely explains why the female rat had lower drug exposure compared to male rat, as gender-related changes of sulfotransferase expression were widely reported in rats. The human liver S9 study suggests that gender-related pharmacokinetics of PF-02341066 are unlikely to occur in humans.	
主な結果 PF-02341066 は選択的 c-Met/Alk チロシンキナーゼ阻害剤であり、現在臨床において抗がん剤として発達している。ラットの非臨床毒物動態学評価において、同量経口投与時に雄において雌の 2 倍以上の血中濃度を示し、薬物動態における性差があることが明らかとなった。一般的に、薬の全身投与では雌ラットに比べ雄ラットで酸化的代謝が低いことは CYP 遺伝子の表現型に関することがよく知られている。一般的な知見と異なるラットにおける PF-02341066 の薬物動態の性差の原因を明らかとすることは興味深く、もし薬物動態の性差がヒトにおいて発見されれば、薬の有効性および毒性に対する特性に影響を与える。PF-02341066 の代謝における潜在的な性差は [(3)H]PF-02341066 を用いて in vitro および in vivo で研究された。酸化は雄ラットの肝 S9 の主な代謝経路であり、一方で硫酸抱合は雌における主な代謝経路である。PF-02341066 代謝特性において、男女の肝 S9 に定性的差異はない。ラットの [(3)H]PF-02341066 単回経口投与(150 mg/kg)では主な放射能の排泄経路は糞便であった。雄ラットにおいて最も大量の放射成分は親薬物(投与量の 29%)であり、雌では親硫酸塩(投与量の 44%)であった。雌における更に詳細な構成は硫酸共役物であり、なぜ雌で低い血中濃度であるかは、スルホトランスフェラーゼ発現の性差が関与していると考えられる。ヒトの肝 S9 における PF-02341066 の性差に関する薬物動態の研究において、人でも同様の差が起こることが示唆された。	
性差についての記載 ラット雄は PF-02341066 の同量経口投与で雌の 2 倍以上の血中濃度を示し、薬物動態における性差があることが明らかとなり、スルホトランスフェラーゼ発現の性差が関与していると考えられる。ヒトの肝 S9 における研究で、人においても同様な薬物動態における性差が起こる可能性が示唆された	

文献番号 12	表 1 (12/12)
論文名 Effects of timing, sex, and age on site-specific gastrointestinal permeability testing in children and adults.	
著者 McOmber ME. Ou CN. Shulman RJ	
出典 Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition , 2010; 50:269-75	
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/健康な成人(n = 17)および子供(n = 15) にたいして、夕食後 4 時間絶食 してから sucrose, lactulose, mannitol, および sucralose の溶液を経口摂取した。成人(平均年齢:47.5 歳、21-57 歳)、子供(平均年齢:10 歳、range 5-17 歳)。	
抄録 OBJECTIVES: Measurement of gastrointestinal (GI) permeability is commonly used in research and often used clinically. Despite its utility, little is known about sugar excretion timeframes or the potential effects of age and sex on GI permeability testing. We seek to determine the timeframes of sugar excretion and the potential effects of age and sex on urinary recovery of the sugars. SUBJECTS AND METHODS: Healthy adults (n = 17) and children (n = 15) fasted 4 hours after the evening meal and then ingested a solution of sucrose, lactulose, mannitol, and sucralose. Urine was collected at 30, 60, and 90 minutes after ingestion and then each time the subjects voided during the next 24 hours. Each urine void was collected separately. RESULTS: Median age for the adults was 47.5 years (range 21-57 years) and for children 10 years (range 5-17 years). There were no differences between children and adults in mean percent dose of sugar recovered. The time of peak urinary recovery of the sugars was generally similar between children and adults. Sucrose urinary recovery declined with age (P = 0.008; r2 = 0.19) unrelated to sex. Lactulose and sucralose urinary recovery declined with age in females (P = 0.05, r2 = 0.24 and P = 0.011, r2 = 0.41; respectively) but not in males. CONCLUSIONS: Overall, sugar urinary recovery is comparable in children and adults. Specific sugar urinary recovery may change as a function of age and/or sex. These results need to be taken into account when planning and interpreting gastrointestinal permeability studies.	
主な結果 胃腸(GI)の透過率の測定には一般的に 研究または臨床に用いられる。その有用性にも関わらず、時間枠を超える糖排泄や年齢や性別による胃腸の透過性試験についてはあまり明らかでない。時間枠を超える糖排泄および年齢および性別の糖の尿中回収に対する影響を検討した。経口摂取後、30、60、90 分後に尿を採取しそれぞれ対象者は次の 24 時間まで膀胱をからにした。子供 t お成人において平均糖の尿回収率は差がなかった。糖の尿 回収が最高になる時間もほぼ同様であった。スクロースの尿回収は加齢で減少し (P = 0.008; r2 = 0.19)、性別には関与しなかった。ラクトースとスクラロースの尿再回収は女性において年齢とともに減少し(ラクトース P = 0.05, r2 = 0.24、スクラロース P = 0.011, r2 = 0.41)、男性では変化がみられなかった。全体で、糖の尿回収は成人と子供で同程度であった。特殊な糖の尿再回収は年齢または性別で変わる。胃腸の透過率の研究を計画および解釈する際に、この結果は検討される必要がある。	
性差についての記載 スクロースの尿回収は性別には関与しなかった。ラクトースとスクラロースの尿再回収は女性において年齢とともに減少し(ラクトース P = 0.05, r2 = 0.24、スクラロース P = 0.011, r2 = 0.41)、男性では変化がみられなかった。	

表 2 副作用と性差

文献番号 1	表 2 (1/9)
論文名 A normative study of otoacoustic emissions, ear asymmetry, and gender effect in healthy schoolchildren in Slovakia.	
著者 Gabriela Pavlovcinova, Janka Jakubikova, Tomas Trnovec	
出典 International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2010;74:173-177	
キーワード otoacoustic emissions, transient evoked otoacoustic emissions, distortion product otoacoustic emissions, children, ear asymmetry, gender	
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/Bratislava 地域にある小学校に通う 12 歳の男子学生 97 名、女子学生 133 名の全 229 名	
抄録 <p>OBJECTIVE: The aim of this normative study was to examine cochlear status and possible ear asymmetry and gender effect in transient evoked and distortion product otoacoustic emissions in a group of healthy 12-year-old children in Slovakia.METHODS: Two hundred and twenty-nine 12-year-old children from Slovakia with normal hearing were included in this study. Adolescents with acute infection, abnormal otoscopic findings and abnormal tympanometry were excluded. Pure tone audiometry was performed in standard conditions in a sound proof room. Recordings of transient evoked (TE) and distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) were performed using an ILO 292 USB Echoport. Parameters of hearing thresholds and OAEs were compared using correlation analysis and Wilcoxon test. RESULTS: We found highly statistically significant associations between the hearing thresholds for the left and right ears. When comparing pure tone audiometry with OAEs no significant correlation was found. In TEOAE a significant gender effect and side effect in TEOAE SNR were found. On the other hand there was no side effect in TEOAE response level. In DPOAE neither gender nor side effects were determined. CONCLUSIONS: This is the first comprehensive information on cochlear status among Slovak adolescents. The TEOAEs were significantly higher in girls than boys, but the ear asymmetry in TEOAE was not significant. For DPOAE responses ear asymmetry and gender did not play a role. The data obtained are a basis for population hearing screening, especially for hearing screening programs in infants and children in Slovakia. Moreover data from particular age group represent a link between data from infants and adults.</p>	
主な結果 標準純音聴力検査では男女とも、左耳において 1000Hz 以上で閾値が高くなった。誘発耳音響反射は女子で高かった。誘発耳音響反射と信号対雑音比は男子では左右差は見られなかったが、女子では左耳のほうが低かった。歪成分耳音響反射は男女ともに 3000Hz で左耳に比べて右耳が有意に高かった。	
性差についての記載 誘発耳音響反射は男子より女子で高いとの報告が多い。中耳の電気抵抗と外耳道の音量が男女で差があることが知られている。また、解剖学・生理学的に蝸牛の構造が男女で異なる。	

文献番号 2	表 2 (2/9)
論文名 Serum concentrations, therapeutic response and side effects in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy.	
著者 Klampfl K, Taurines R, Preuss A	
出典 Pharmacopsychiatr. 2010;43:58-65	
キーワード aggression drug effects, antipsychotic agents therapeutic use, child behavior disorders drug therapy, impulse control disorders drug therapy, risperidone therapeutic use	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 the clinical global impression improvement subscale/該当なし/103名	
抄録 INTRODUCTION: The aim of this prospective naturalistic study was to examine for the first time the relationship between dosage, serum concentration and clinical outcome in children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms during risperidone therapy. METHODS: Steady state trough serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone (the active moiety) were measured in 103 subjects. The therapeutic effect was assessed by the clinical global impression improvement subscale and side effects by the Udvalg for Kliniske Undersogelser-side effect rating scale. RESULTS: We found a linear relationship between the risperidone dose and the serum concentration of the active moiety (Spearman rho=0.53) and no correlation between the serum concentration and either the therapeutic effect or side effects. There was no effect of gender and co-medication. DISCUSSION: This study has the typical limitations of naturalistic studies, therefore our results should be interpreted with caution. Based on the serum concentrations at the therapeutically effective dose range (0.25-1.5 mg/day) we obtained first information on a possibly appropriate therapeutic serum range for the risperidone treatment of children and adolescents with impulsive-aggressive symptoms. Further studies with greater sample sizes are needed to validate our results and to examine the influence of genetic polymorphisms on the serum concentration of risperidone.	
主な結果 リスペリドン投与量と活性体の血中濃度に相関があったが、血中濃度と薬効・副作用との間に相関は見られなかった。	
性差についての記載 リスペリドンの血中濃度と薬効・副作用に性差はなかった。	

文献番号 3	表 2 (3/9)
論文名 Utilization of analgesics in the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia: effect of sex, age, and geographical location.	
著者 Ballas SK, Bauserman RL, McCarthy WF et al	
出典 American Journal Of Hematology. 2010;85:613-6	
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/該当なし	
抄録 該当なし	
主な結果 在宅、救急治療施設、入院における、急性の鎌状赤血球性の痛みの管理において、性別、年齢、地域に依存していることが明らかとなった。十分な鎮痛に必要なオピオイドの平均投与量は男性でより高かった。また、オピオイドの使用頻度および投与量と、年齢および地域(アメリカの北部、中西部、南部、西部の4地域)は関連が見られた。	
性差についての記載 治療を受ける場所(入院、通院、在宅)に関わらず、鎮痛に必要なオピオイドの平均投与量が男性の方が有意に高かった。この原因は、男性において、痛みの評価がより厳しい、または痛みが本当に辛い時のみにオピオイドを使用している可能性が考えられる。また、男女で脳内の μ オピオイド受容体数の分布の違いが、報告されているが、今回の結果と関連するかは明らかでない。	

文献番号 4	表 2 (4/9)
論文名 How important are sex differences in cannabinoid action?	
著者 Fattore L. Fratta W	
出典 British Journal Of Pharmacology. 2010;160:544-8	
キーワード Cannabinoid ; sex; gender differences; gonadal hormones; drug addiction; males; females	
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 In humans as in animals, males and females are dissimilar in their genetic and hormonally driven behaviour; they process information differently, perceive experience and emotions in different ways, display diverse attitudes, language and social skills, and show sex-related differences in the brain anatomy and organization. Drug addiction is a widespread relapsing illness that affects both men and women. Sex-dependent differences have been frequently observed in the biological and behavioural effects of substances of abuse, including cannabis. Beside sex differences observed in the cannabinoid-induced effects related to cannabis abuse and dependence, cannabinoids have been shown to exert sex-dependent effects also in other physiological and behavioural aspects, such as food intake and energy balance (more evident in males), or anxiety and depression (more evident in females). Research has just begun to identify factors which could provide a neurobiological basis for gender-based differences in cannabinoid effects, among which, gonadal hormones seem to play a crucial role. Yet, cannabinoid pharmacodynamic and pharmacokinetic may also be important, as sex differences in cannabinoid effects might be due, at least in part, to differences in muscle mass and fat tissue distribution between males and females. Here, we will review both clinical and laboratory-based research evidence revealing important sex-related differences in cannabinoid effects, and put forward some suggestions for future studies to fill the gap in our knowledge of gender-specific bias in cannabinoid pharmacology.	
主な結果 カンナビノイドの影響における性差として、男性においては、食事、エネルギー恒常性、性行動低下が生じ、女性においては、無痛覚症、自発運動、うつ病、性行動の増加、強硬症、不安症が生じる。(Fi.1)この違いは、性ホルモンによる影響の可能性も示唆された(①)カンナビノイドの薬剤的特徴や体内の脂肪分布の影響も否定できない。また、男女でカンナビノイドの用途が大きく異なることも示唆された。(②)	
性差についての記載 男性においては CB1 受容体アゴニストおよびアンタゴニストによる食欲過剰や体温低下作用に対して感度が高い。女性においては、カタレプシー、痛覚抑制、自発運動を引き起こし、探索行動や情動性や不安が低下する。性ホルモンはカンナビノイド受容体の密集度を調節することが知られており、CB1 受容体の構造が性的二型性をもつ可能性が示唆された。また、少女は少年への印象を良くするために服用し、少年は気分の高揚を得るために使用するなど使用の目的に性差がある。	

文献番号 5	表 2 (5/9)
論文名 Influence of GSTs, CYP2E1 and mEH polymorphisms on 1, 3-butadiene-induced micronucleus frequency in Chinese workers.	
著者 Tan H, Wang Q, Wang A et al	
出典 Toxicology And Applied Pharmacology. 2010;247:198-203	
キーワード 1,3-butadiene(BD); Chromosomal damage; MN; GSTs; CYP2E1; mEH/	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 該当なし/BD の代謝酵素の遺伝子多型;GSTT1,GSTM1,CYP2E1 c1c2,mEH try 113 His,His139Arg * mEH の遺伝子多型の組合せ表示方法;Slow(S) group-genotypes HH/HH,HH/HR,YH/HH: Intermediate(I)group-genotypes YY/HH,HH/RR,YH/HR:and High(H)group-genotypes YY/RR,YY/HR,YH/RR/BDに暴露している 166 人労働者および BD に暴露していない 41 人の健常人。どちらも中国人。	
抄録 1,3-butadiene (BD) has been classified as a human carcinogen, however, the relationship between chromosomal damage and its metabolic polymorphisms is not clear. The present study used the CBMN assay to detect chromosomal damage in the peripheral lymphocytes of 166 exposed workers and 41 non-exposed healthy individuals. PCR and PCR-RFLP were applied to detect GSTT1, GSTM1, CYP2E1 c1c2 and mEH Tyr113His, His139Arg polymorphisms. The results demonstrated that the micronucleus (MN) frequency of the exposed workers was significantly higher than controls (P<0.01). Among the exposed workers, the individuals with high BD exposures are more susceptible to chromosomal damage than those with low exposures (FR=1.30, 95% CI 1.14-1.53; P<0.05). Gender-difference was also found in our study: males got lower micronucleus frequency than females. Workers who carried the genotypes of GSTM1 (+), CYP2E1 (c1c2/c2c2) and mEH intermediate (I) group had significantly higher MN frequency than those carrying the genotypes of GSTM1 (-) (FR=1.29, 95% CI 1.05-1.59; P<0.05), CYP2E1 (c1c1) (FR=1.55, 95% CI 1.24-1.93; P<0.01) or mEH high (H) group (FR=1.57, 95% CI 1.08-2.34; P<0.05), respectively. Our data indicated that the current BD exposure level could cause significantly higher MN frequency in workers than controls. Polymorphisms of GSTM1, CYP2E1 and mEH are susceptible to altered chromosome damage. (2010 Elsevier Inc. All rights reserved.)	
主な結果 コントロール群に比べ、BD 暴露した労働者群では有意に小核頻度が高かった(p<0.01)。また、労働者間において、暴露が高い人ほど染色体障害の影響が強かった。(FR=1.30,95% CI 1.14-1.53;p<0.05)。また、男性において小核頻度が低かった。GSTM1(+),CYP2E1(c1c2/c2c2),mEH(I) の遺伝子多型を保有する労働者は、GSTM1(-)(FR=1.29,95 % CI 1.05-1.59;p<0.05),CYP2E1(c1c1)(FR=1.55,95 % CI 1.24-1.93;p<0.01),mEH(H)(FR=1.57,95% CI 1.08-2.34;p<0.05)の保有者に比べてそれぞれ有意に小核頻度が高かった。	
性差についての記載 労働者群において、有意ではないがわずかに女性において小核頻度が高かった。コントロール群においては、小核頻度に性差は見られなかった。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かった。これらの結果から、女性の労働者は男性に比べ、BD が誘導する小核頻度に影響を受けやすいことを発見した。	

文献番号 6	表 2 (6/9)
論文名 Characterization of the antiplatelet effect of aspirin at enrollment and after 2-year follow-up in a real clinical setting in Japan.	
著者 Ikeda T, Taniguchi R, Watanabe S et al	
出典 Circulation Journal. 2010;74:1227-35	
キーワード Antiplatelet therapy; Aspirin; Cardiovascular risk	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 該当なし/cut-off 値: PRP-PATI<1.0mg/L をアスピリン低応答者とした/アスピリン単独で抗血小板治療を行っている 239 人の日本人患者が登録され、2 年後、その内 167 人が評価対象となった。	
抄録 BACKGROUND: Aspirin is an antiplatelet drug widely used for the prevention of cardiovascular diseases. It has been reported that some patients who exhibit a reduced antiplatelet effect of aspirin have higher cardiovascular risk. It is still controversial whether the antiplatelet effect of aspirin diminishes after a few years of treatment. This study aimed to evaluate the antiplatelet effect of aspirin and its 2-year change in Japanese patients. METHODS AND RESULTS: Collagen-induced platelet-aggregability was measured at enrollment by conventional optical aggregometer in 239 patients undergoing antiplatelet therapy with aspirin alone. Among them, 167 patients were evaluated after 2 years. Whole blood aggregability based on the screen-filtration method was also evaluated. Optical aggregometer studies showed that 27% of patients were low-responders. Multivariate analyses revealed that female sex and non-use of calcium-channel blockers were associated with low responsiveness. The antiplatelet effect of aspirin did not decrease after 2 years. Similar data were obtained with the whole blood aggregometer. CONCLUSIONS: In this Japanese patient group, 27% were low-responders to aspirin, and the antiplatelet effect of aspirin did not decrease after a 2-year interval	
主な結果 27%の患者がアスピリンの低応答者であり、女性 (OR 2.88,95%Ci 1.53-5.48,P=0.001) およびCCBs (カルシウム遮断薬)未使用者 (OR 2.17,95%Ci 1.19-4.01,P=0.01) であることがアスピリンの低応答性と関与していることが示唆された。また、アスピリンの抗血小板凝集効果は2年後も低下していなかった。	
性差についての記載 PRP-PATI 値に基づき、女性はアスピリンの抗血小板凝集効果が有意に減少していることが示唆された。(OR 2.88,95%Ci 1.53-5.48,P=0.001)	

文献番号 7	表 2 (7/9)
論文名 Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression.	
著者 Pal SK, Hurria A	
出典 Journal Of Clinical Oncology. 2010;28:4086-93	
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/該当なし	
抄録 A theme of personalized medicine was highlighted at the 2009 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. To this end, the current review focuses on the impact of host characteristics (such as age, sex, and comorbidity) as they pertain to cancer biology, treatment efficacy, and tolerance. Increasing age is associated with complex changes in physiology, including alterations in renal and hepatic function, and decreased bone marrow reserve. These may in turn result in alterations in pharmacokinetics and toxicity related to many commonly used anticancer agents. Using tools, such as the geriatric assessment, may help to elucidate the physiologic age of the patient as opposed to the chronologic age. Increasing age is paralleled by an increase in comorbidity, and comorbidity may have independent prognostic implications and substantially impact medical decision making in the patient with cancer. Numerous biologic ties between cancer and comorbidity exist, one example being an association of diabetes with an increased risk of disease recurrence and mortality in the setting of colon cancer. Biologic features can also vary by sex; several biomarkers with either prognostic or predictive value (ie, excision/repair cross-complementation group 1 expression, epidermal growth factor receptor mutation, or dihydropyrimidine dehydrogenase polymorphism) may differentiate efficacy or toxicity in males and females. Taken together, age, sex, and comorbidity each encompass a complex array of physiologic and molecular variations that may each aid in personalizing care for the patient with cancer.	
主な結果 加齢により、腎機能や肝機能を含む生理機能が複雑に変化し、骨予備能が減少し、抗がん剤使用に関連する薬力学および毒性が変化する可能性がある。骨予備能評価などは、患者の身体年齢を解明する手助けとなる。また、癌と併存疾患には多数の生理的關係がある、併存疾患は癌患者の治療決定において影響を与える可能性がある。(例:糖尿病により他疾患の再発率、大腸がんの死亡率が高まる)。生理学的予測は性別によっても変わり、予後および予知バイオマーカーは男女において、有効性および毒性の違いがでる可能性がある。年齢、性別、併存疾患、さまざまに入り組んだ生理および分子の変化を統合することは、癌患者に対する個別化医療において手助けとなる。	
性差についての記載 女性であることは、肺がん患者の生存予測に関連することが明らかとなっている。非小細胞癌において、除去修復交差相補群 1 (ERCC1)やDNA修復蛋白の分子変化や上皮成長因子受容体(EGFR)の変異に性差が関連していると考えられる。また、DYPD 遺伝子多型と性別に相関がみられており、化学療法における毒性発現にも性差が見られる。	

文献番号 8	表 2 (8/9)
論文名 Gender issues in the pharmacotherapy of opioid-addicted women: buprenorphine.	
著者 Unger A, Jung E, Winklbaur B et al	
出典 Journal of Addictive Diseases. 2010;29:217-30	
キーワード gender, buprenorphine, opioid dependence, neonatal abstinence syndrome	
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/オピオイド依存の女性	
抄録 Gender, a biological determinant of mental health and illness, plays a critical role in determining patients' susceptibility, exposure to mental health risks, and related outcomes. Regarding sex differences in the epidemiology of opioid dependence, one third of the patients are women of childbearing age. Women have an earlier age of initiation of substance use and a more rapid progression to drug involvement and dependence than men. Generally few studies exist which focus on the special needs of women in opioid maintenance therapy. The aim of this paper is to provide an overview of treatment options for opioid-dependent women, with a special focus on buprenorphine, and to look at recent findings related to other factors that should be taken into consideration in optimizing the treatment of opioid-dependent women. Issues addressed include the role of gender in the choice of medication assisted treatment, sex differences in pharmacodynamics and pharmacokinetics of buprenorphine drug interactions, cardiac interactions, induction of buprenorphine in pregnant patients, the neonatal abstinence syndrome and breastfeeding. This paper aims to heighten the awareness for the need to take gender into consideration when making treatment decisions in an effort to optimize services and enhance the quality of life of women suffering from substance abuse.	
主な結果 この論文では、オピオイド(特にブプレノルフィン)依存女性に対する治療選択の全体像を提供し、最適な治療を行うために考慮すべき他因子に関する近年の研究について考察した。治療選択における性別の役割、ブプレノルフィンの薬物相互作用における薬物動態学および薬力学の性差、心疾患の相互作用、妊婦におけるブプレノルフィンの誘導、新生児離脱症、授乳の役割を含み議論した。	
性差についての記載 治療の最適化および薬物依存に苦しむ女性の QOL の向上を試みた治療を決定する際に、性別を考慮する必要性を強く意識するべきである。	

文献番号 9	表 2 (9/9)
論文名 Risk to all or none? A comparative analysis of controversies in the health risk assessment of Bisphenol A.	
著者 Beronius A, Rudén C, Håkansson H et al	
出典 Reproductive Toxicology. 2010;29:132-46	
キーワード Bisphenol A, Risk assessment, Endocrine disruptor, Low-dose effect, Data evaluation, Data interpretation, Assessment factor	
エンドポイント/リスクファクター/対象集団 ①健康な発達に対する障害を発見し、評価する(危険の評価)。②人の暴露レベルを推定する(暴露評価)。③現在の暴露レベルに基づき人の健康リスクを評価数するために①, ②を組み合わせる。(危険の評価) / 該当なし / 該当なし	
抄録 Bisphenol A (BPA) is an endocrine disruptor for which health risk assessment has proven controversial. Conclusions regarding health risks of BPA vary between assessments from "there is no risk to any part of the population" to "there is risk to the entire population". We have carried out a literature study investigating what might be the scientific and/or policy-related reasons for these differences. Ten risk assessments for BPA were scrutinized and several factors were compared between assessments, including estimations of exposure levels, identification of critical study and NOAEL, assessment factors and significance attributed to reports of low-dose effects. Differences in conclusions were mainly influenced by the evaluation of low-dose effects and the uncertainties surrounding the significance of these data for health risk assessment. The results illustrate the impact of differences in risk assessment policy and expert judgment on the risk assessment process and highlight the importance of transparency in this process.	
主な結果 Bisphenol A (BPA) は健康へのリスク評価において未だ議論の余地がある内分泌攪乱物質である。BPA の健康に対するリスクに関して”いかなる人口においても危険がない”という評価と”全人口において危険がある”という全く異なる評価の結論がある。その異なる評価を科学的および政策的理由かどうか文献研究を行った。 結論の異なりは、主に 低用量の効果の評価と健康リスクへ評価データの重要性に関する不確かさが影響していた。リスク評価の過程における政策的および専門的評価によるリスク評価が異なることが結論の相違に影響していることが示唆され、この過程を透明化する重要性が強調される。	
性差についての記載 男性では女性に比べて、生殖発達に影響する NOAELs が低かった。(雄:ラット 4.75 , マウス 5mg/kgbw/day, 雌:ラット 47.5 , マウス 50mg/kgbw/day)。しかし、感受性における潜在的な性差は本研究また他のいかなるリスク評価においても確認されたことはなかった。BPA はエストロゲン様作用があり、エストロゲンは臓器および機能的に性の発達に関与するため、感受性における性差があるのではないかと疑われ、更なる検討が必要である。	

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：慢性腎臓病が虚血性心疾患に及ぼす影響及び、慢性腎臓病と他の虚血性心疾患寄与因子との関連について性差の観点から検討した。虚血性心疾患と有意な関連を認めたのは、女性においては空腹時血糖、HDL-C、年齢、eGFR であり、男性においては、空腹時血糖、BMI、年齢であった。また、慢性腎臓病と有意な関連を認めたのは、女性においては HDL-C であり、男性においては、年齢であった。eGFR と HDL-C とは女性においてのみ有意な正の相関関係を認めた。女性において慢性腎臓病と HDL-C は虚血性心疾患に強く関係し、慢性腎臓病は HDL-C に強く影響を受けている結果が得られた。昨年度までの研究で、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報告しているが、本年度の研究結果とあわせて、女性においては、HDL-C の内皮機能保護作用や動脈硬化進展抑制作用が、CKD 抑制を介して、IHD 発症予防に寄与している可能性が示唆される。

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 (Ischemic heart disease: IHD) 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、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は虚血性心疾患の独立した危険因子として注目されているが、CKD と IHD の関連に及ぼす性差の影響についての検討は十分になされていない。本研究の目的は、CKD が IHD に及ぼす影響及び、CKD と他の IHD 寄与因子との関連について性差の観点から検討することである。

B. 研究方法

対象は、当科にて冠動脈造影検査を施行され、Kagoshima University Hospital Cardiac Laboratory database に登録された連続 2595 名（女性 832、男性 1763 名、

平均年齢 65 歳）。IHD は冠動脈造影で冠血管狭窄率 50%以上の有意狭窄病変を有する症例と定義した。腎機能は estimated glomerular filtration rate (eGFR) = $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (女性はこれに $\times 0.742$) の計算式を用いて評価し、CKD は eGFR $< 60 \text{ mL/min/m}^2$ と定義した。同時に Body mass index (BMI)、中性脂肪、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール、空腹時血糖、平均体血圧、高感度 CRP、インスリン抵抗性を他の寄与因子として測定し、IHD 及び CKD との関連について検討した。

(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 (表 1、図 1～5)

ロジスティック回帰分析で IHD の有無と有意な関連を認めたのは、女性においては空腹時血糖、HDL-C、年齢、eGFR であり(odds 比 1.02, 95% CI 1.01, 1.03, $p<0.001$, odds 比 0.96, 95% CI 0.94, 0.98, $p<0.001$, odds 比 1.04, 95% CI 1.01, 1.07, $p<0.01$, odds 比 0.98, 95% CI 0.97, 0.99, $p<0.05$)、男性においては、空腹時血糖、BMI、年齢であった (odds 比 1.01, 95% CI 1.002, 1.02, $p<0.03$, odds 比 1.13, 95% CI 1.05, 1.21 $p<0.01$, odds 比 1.07, 95% CI 1.05, 1.09, $p<0.0001$)。eGFR、HDL-C と IHD は女性のみにおいて有意な関連を認めた。またロジスティック回帰分析で CKD と有意な関連を認めたのは、女性においては HDL-C であり (odds 比 0.97, 95% CI 0.95, 0.99, $p<0.01$)、男性では年齢であった (odds 比 1.02, 95% CI 1.00, 1.03, $p<0.05$)。

D. 考察

CKD は IHD の独立した危険因子として注目されており、また HDL-C の IHD 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。本研究では女性において、CKD と HDL-C は IHD に強く関係し、CKD は HDL-C に強く影響を受けている結果が得られた。女性においては、HDL-C の内皮機能保護作用や動脈硬化進展抑制作用が、CKD 抑制を介して、IHD 発症予防に寄与している可能性が示唆される。

E. 結論

女性において、CKD と HDL-C は IHD に強く関係し、CKD は HDL-C に強く影響を受けている。

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. 日本性差医学・医療学会第三回学術集会 (2010年2月 東京)

「冠動脈造影症例 2595 例から検討した慢性腎臓病と虚血性心疾患の関連における性差」
鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学 嘉川亜希子 濱崎秀一 石田実雅
片岡哲郎 桶谷直也 才原啓司 奥井英樹
新里拓郎 窪園琢朗 桑波田聡 藤田祥次
市来仁志 吉野聡史 神田大輔 鄭 忠和

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。

表1

患者背景

	male		female	
	Non-IHD (n=498)	IHD (n=1265)	non-IHD (n=394)	IHD (n=438)
Age (yrs)	60±14	66±10 *	61±15	69±10†‡
eGFR (ml/min/m ²)	70±21	63±24 *	74±26	62±23 ‡
BMI (kg/m ²)	23±3	24±3 *	22±3 *	23±3†‡
Triglycerides (mg/dl)	128±93	135±81	109±62 *	112±54 †
HDL-C (mg/dl)	52±15	48±14 *	58±15 *	53±15 †‡
LDL-C (mg/dl)	112±31	111±31	115±33	117±34 †
hsCRP (mg/dl)	0.4±1.0	0.5±1.2	0.3±0.6*	0.5±1.0 ‡
FPG (mg/dl)	104±26	114±33	103±26	119±43‡
HOMA-R	1.8±2	2.7±3.3	2.3±3.2	3.1±6.6
Mean BP (mmHg)	92±17	94±17 *	95±17	90±15 †

* < 0.05 vs male non-IHD, † < 0.05 vs male IHD, ‡ < 0.05 vs female non-IHD,

图1. Hazard ratio of parameters to IHD in women

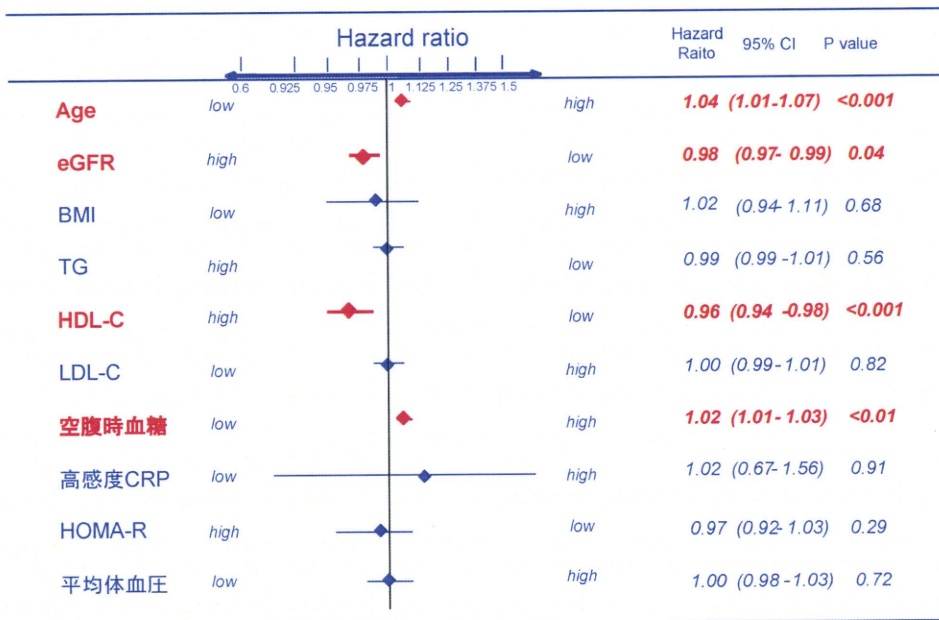


図2. Hazard ratio of parameters to IHD in men

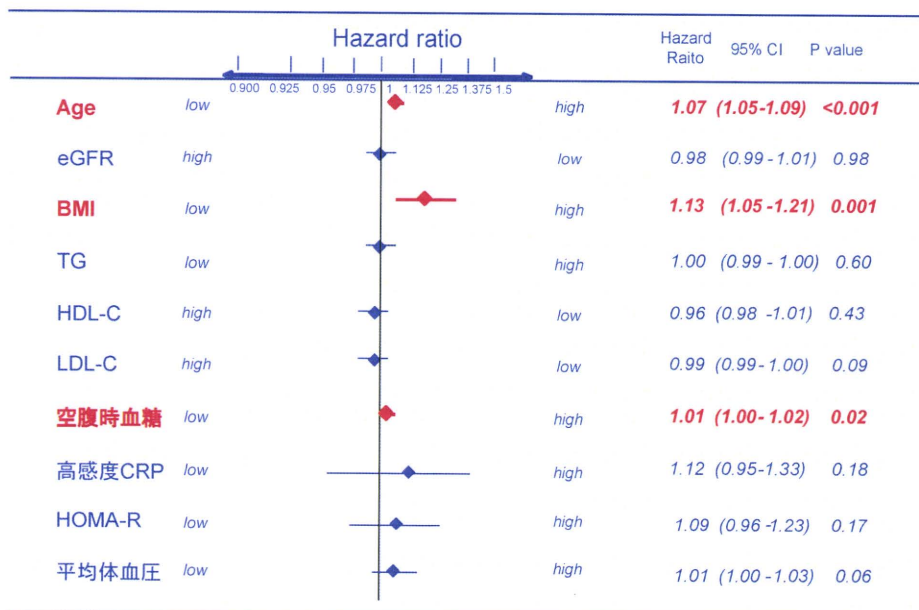


図3. Hazard ratio of parameters to CKD in women

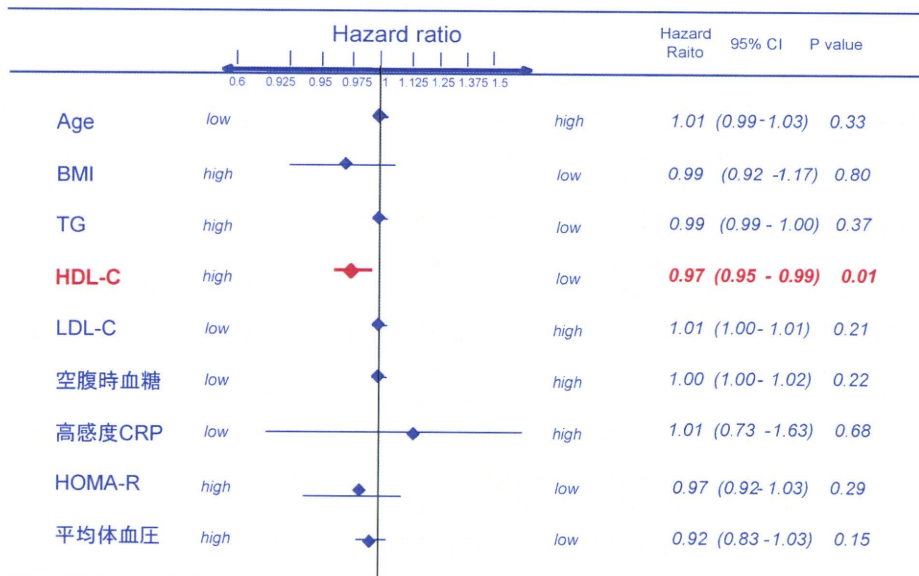


図4. Hazard ratio of parameters to CKD in men

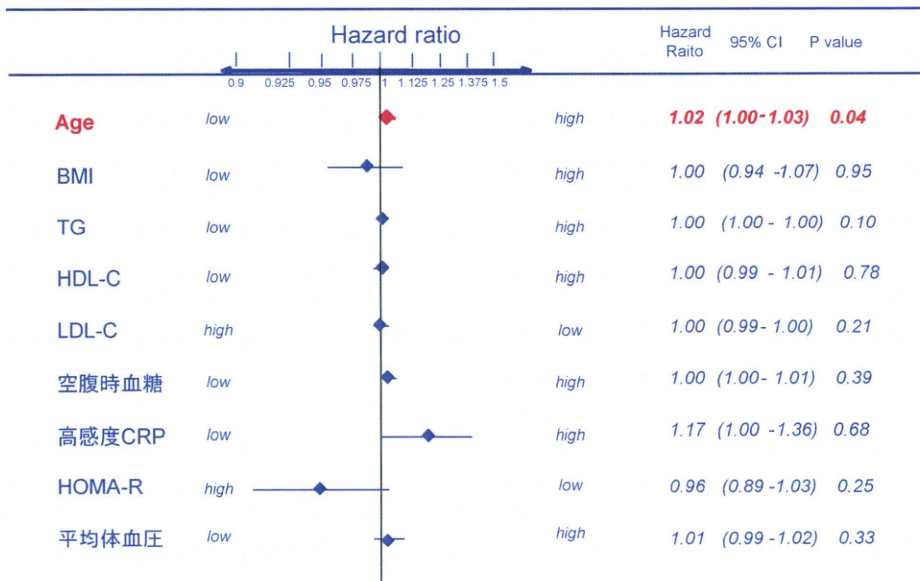
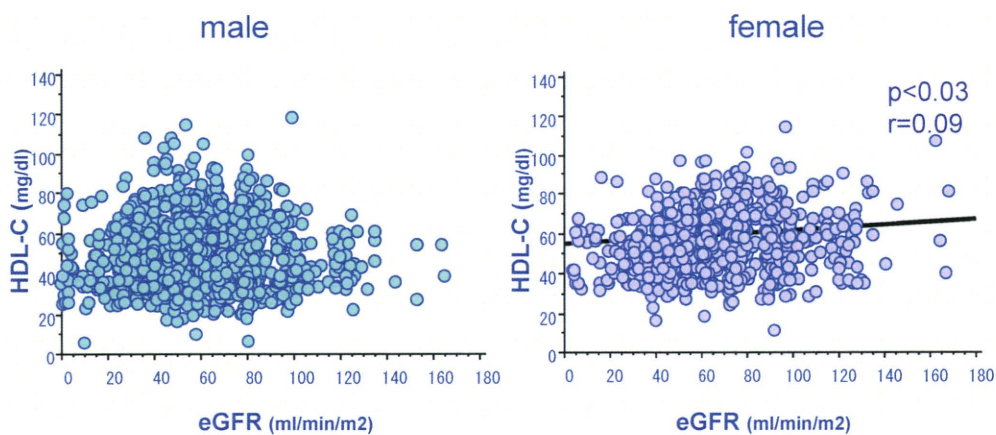


図5. HDL-C vs. eGFR



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（財団法人パブリックヘルスリサーチセンター 研究員）

研究要旨

本邦で行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を目的とした。本年度は平成 20 年度に収集した 908 件の文献中、エンドポイントががんの発症および死亡に関する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行い、また、研究班最終年度の成果として、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った。

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からのエビデンスを収集し、データベース化すること目的とする。

B. 研究方法

平成 20 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、アウトカムががんの発症及び死亡に関する文献のレビューを行った。4名の研究者でアブストラクトを中心に、下記の除外基準に該当する論文を除き読み進め、標準化された抄録シート（図1）にまとめる作業を行った。

－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エンドポイントががんでないもの（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）

また、昨年度にレビューを実施した総死亡、循環器
疾患、糖尿病、CKD、高血圧についても引き続きデ
ータベースの整備を実施した。

C. 結果・考察

がんをエンドポイントした計 140 件の論文を抽出
した。各種リスクファクターとがん罹患、死亡の関連
を検討したものが多かったが、国内で実施されてい
る少数の大規模コホート研究からの成果が中心で
あった。大規模な集団からの成果であるが、がんの
種類によっては、性別や年齢別の視点で考察を加
えることが難しかった。今年度は研究班最終年度の
成果として、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った（別冊とし
て作成）。