

201021020B

厚生労働科学研究費補助金

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

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

平成 20 年度～ 22 年度 総合研究報告書

研究代表者 天 野 恵 子

平成 23 年 (2011 年) 3 月

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

平成 20 年度～ 22 年度 総合研究報告書

目 次

総合研究報告

女性外来と千葉県大規模コホート調査を基盤とした性差を考慮した生活習慣病対策 の研究	天野恵子	1
--	------	---

参考)	平成 20 年度	総括研究報告書	41
	平成 21 年度	総括研究報告書	147
	平成 22 年度	総括研究報告書	287
	平成 22 年度	総括研究報告別冊	

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

研究代表者 天野 恵子 千葉県衛生研究所 嘱託

研究要旨

生活習慣病の発症・進展における性差を明らかにし、性差を考慮した生活習慣病予防を可能とするため、性差に関する国内外の既知のエビデンスの集約と千葉県「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」において収集したデータの二次解析を中心として研究を進めた。千葉県「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」において収集したデータの二次解析からは、千葉県が平成15年度から実施した「健康増進および疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業」のデータを二次利用し、循環器疾患危険因子を中心に性・年齢階級別に5年間の変化及び年齢階級別の値を比較検討した。その結果、年齢階級別の値、5年間の変化に明白な男女差が認められた。また、平成19年度の約40万件のデータを用いて、メタボリックシンドロームの危険因子保有状況を性・年齢階級別に比較検討した。その結果、肥満者にリスク保有数が多く、男女で保有数に差はあるが、その差は高齢になると小さくなることが明らかになった。「おたっしや調査」からは、肥満と食事の洋風化が60歳以下の集団で日常化していることがうかがわれた。現在のBMIに、早食い、5年間のBMI変化が正に関連したことは、早食いが肥満をもたらしている可能性を示唆していた。「県民健康基礎調査」からも肥満者では、早食いで、運動が不足しており、栄養成分表示への関心が低いことが明らかになった。喫煙の健康影響については、肺がんなど呼吸器への影響は多くの方が理解していたが、脳卒中や心筋梗塞など生活習慣病との関連は知っている割合は50%前後であり、生活習慣病と喫煙に関しての知識の普及が必要と考えられた。平成22年度に行った「特定健診データ収集、分析・評価事業」の平成20年度特定健診データ（男性166,648件、女性239,273件）解析からは、腹囲は、男性では脳卒中、心疾患の既往とは有意な関連がなかったが、女性では脳卒中において95cm以上であることは脳卒中の既往のリスクとなっていた。喫煙は男性のみ脳卒中、心疾患の既往と関連していた。高血圧、糖尿病、脂質異常のリスク保有と脳卒中、心疾患の既往との関連では、男女とも脳卒中には高血圧が最大のリスクであることが明らかになった。リスクの組み合わせでは、脳卒中よりも心疾患の方がリスク保有数との関連は明白であった。男女で比べると、男性は女性よりもリスク保有数が増えると心疾患既往リスクが高くなっており、男女で危険因子の疾患発症への寄与の強さが異なることが考えられた。脳卒中や心疾患の既往の有無と生活習慣病危険因子の関連を横断的に検討することにより、その性差等が明らかになったことは、性差に基づく生活習慣病予防対策を検討するための一助になると考えられる。「健康生活コーディネート事業」からは、千葉県内12団体で平成16年10月から平成21年9月までの間に行われた9ヶ月間における運動教室参加者2031名（男性527名、女性1504名）を対象として介入時、中間（3ヶ月後）および介入後（9ヶ月後）での参加者の教室参加継続率、体組成関連（体重、BMI、体脂肪率、筋肉率）の変化およびプログラム実施状況（一日当たりの平均総歩数・しっかり歩数および筋トレ実施回数）を性差、初期体型差およびプログラム実施形態（教室型とライフスタイル型）の違いが及ぼす影響という観

点から評価を行った。その結果、①体力年齢の変化や平均歩数および平均しっかり歩数（10分以上の連続歩行数）においては、男性が女性より有意に高い値を示した。②男女とも体力年齢や体重は肥満群（BMI25以上）が正常群（BMI25未満）より有意な改善を示した。③高齢群（65歳以上）と中年群（40歳 - 64歳）との比較では、体力、体組成の変化などのトレーニング効果においては男女ともに有意な差はみられなかった。④プログラム実施形態別では、男性では、ライフスタイル型が教室型に比べて体重が大きく減少した。体力年齢に関しては3ヶ月間の変化では教室型がライフスタイル型より大きく改善されたが、9ヶ月目で評価した場合、両群間に差はみられなかった。女性では、体力年齢は教室型がライフスタイル型より大きく改善したが、体重に関してはライフスタイル型が教室型より大きく減少する傾向がみられた。

女性外来データファイリング事業は、平成18年度より全国への働き掛けを始め、平成19年度より軌道に乗った。平成22年度の研究参画施設は17施設、受診患者累計数は3940人であった。受診患者の特性分析では、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年以上も他院に通院していた患者も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件が6割を占めた。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（少しは治療効果有りを含む）と言う回答であった。疾患分類では精神的疾患が最も多く、どの年齢層でも一様に分布されており、年々精神的症状を主訴とする受診者が女性外来受診者に占める割合が高くなっていった。ストレス背景因子は34歳以下では仕事・職場関係が最も多く、それ以外の年齢層では、家族・自分自身が大半を占めていた。治療の中で明らかになったことは、最も多かった主訴の精神的症状の8割以上が精神的疾患と更年期症候群の2疾患で占められており、また、更年期症候群の症状分布が、精神的症状の他に、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、非常に多様な表現系を持つことである。今回の調査では、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。主病名と有効治療の相関について解析した結果では、有効とされた治療の約半数を漢方薬が占め、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がそれに続く。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。治療介入効果の分析では、全疾患分類におけるSF-36（健康）の平均では、治療介入後も、全ての指標で国民平均値よりは低下してはいるが、治療介入効果の有意性（ $P < 0.05$ ）は得られていた。SRQ-D（うつ）やSTAI（不安）についても同様に境界まで改善されていた。今年度のデータ解析結果の特徴は、女性外来における35歳未満の若年患者で、飲酒歴が20.8%、喫煙歴が24.9%と全国の此の年代層の平均に比べて高いことである。また、飲酒歴を持つ患者、喫煙歴を持つ患者では、前者で精神的症状が20.8%、後者では24.3%と精神症状の訴えが極めて多かった。

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としては、平成20年度に医療機関から処方される医薬品の男女別使用実態調査をおこなった。医薬品の男女別使用実態調査には、全国25病院より協力が得られ、処方箋数は1,846,188枚（男910,276枚、女935,912枚）、処方薬剤数は男性3004種、女性3076種であった。性別に占有率70%（処方数100）以上の薬剤の薬効分類をみると、男性は循環器官用薬24%、

泌尿生殖官及び肛門用薬21%、代謝性医薬品18%であったのに対し、女性は代謝性医薬品12%、中枢神経系用薬11%、漢方製剤10%と、医薬品男女別使用実態に明らかな差がみられた。平成21年度には医療機関から処方された漢方製剤および糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス錠^B）の処方実態調査を行った。全国の研究協力病院22施設に2008年3月1ヶ月間に処方された薬剤（注射剤を除く）を抽出し、男女別、年齢別に解析を行った結果、①漢方製剤は、処方数・処方方剤種類ともに女性多く、男女ともに「大建中湯」、「芍薬甘草湯」の処方数が多かった。それ以降は男性では「小建中湯」「半夏瀉心湯」が、女性では「当帰芍薬散」「加味逍遥散」の処方が特に多かった。年齢別では、男性中年～高齢者で「八味地黄丸」「牛車腎気丸」が、女性青年～更年期で「当帰芍薬散」「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」が、さらに、男性小児～青年で「小建中湯」が多いなどの特徴がみられた。アクトス錠^Bの処方実態調査の結果は、処方用量7.5 mgは女性においてアクトス錠^B処方中7.9%であり、男性の1.9%に対して約4倍処方されていた。15 mgからのさらなる減量には過剰な薬効の発現や副作用の発現の可能性が考えられた。このような使用実態の性差は添付文書の使用上の注意の項に記載された性差が反映されていると考えられた。一方、男性では加齢による低用量化がみられたが、女性ではそのような変化はみられなかった。基礎研究としては、平成20年度にマウス3T3L1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ついて検討した結果、3T3L1脂肪細胞において、エストラジオールによるエストロゲン受容体を介したPPAR γ タンパク質増加作用、テストステロンによるPPAR γ タンパク質減少傾向及びDHTによるアンドロゲン受容体を介したPPAR γ タンパク質減少作用が示唆された。平成21年度には、3T3-L1脂肪細胞株を用いたPPAR γ 発現に関する*in vitro*での検討を行い、女性ホルモン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。平成22年度には、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、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結果、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。

女性における循環器疾患の特性に関する研究では、平成20年度には正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、血流依存性血管拡張反応（%FMD）と、冠血管危険因子との関連性について検討した結果、閉経後女性において、単回帰分析で%FMDはトリグリセライドと負の相関を、HDLコレステロールと正の相関を認め、重回帰分析ではHDLコレステロールが血流依存性血管拡張反応に最も影響を及ぼすことが示唆された。正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、HDL-Cは冠動脈血管内皮機能の重要な予測因子となり得る。平成21年度には、昨年度までの研究にて、閉経後女性においてのみ、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ことが確かめられたことから、HDLコレステロールと酸化LDLとの関連を検討した。代表的な酸化LDLであるMDA-LDLは、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。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が示唆された。平成22年度には、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（CKD）と他の虚血性心疾患（IHD）寄与因子との関連について性差の観点から検討し、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。
性差を考慮した生活習慣病対策に関するEvidenceの生理(文献検索・データベース化)では、平成20年度に908論文を抽出した。平成21年度に908論文の中でエンドポイントを心血管疾患または総死亡としている論文の読み込みとサマリー作成を進めた。平成22年度は、平成20年度に抽出された908論文の中で、エンドポイントが“がん”の論文の読み込みとサマリー作成を進め、文献レビュー集を完成させた。文献レビュー集については、性差に関する情報を広く国民及び医療従事者に提供し、性差を考慮した生活習慣病対策に資するために、平成21年度に「コホート研究.NET」WEBサイトの開発を行い、完成した文献レビュー集を掲載した。

研究分担者

上野 光一 千葉大学大学院薬学研究院教授
久野 譜也 筑波大学大学院人間総合化学研究科准教授
柳堀 朗子 千葉県衛生研究所主幹
嘉川 亜希子 鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科特任助教

研究協力者

原田 亜紀子 元千葉県衛生研究所研究員、
現パブリックヘルスリサーチセンター ストレス研究所研究員

A. 研究目的

生活習慣病の発症、進展には性差が大きく関与する。しかし、日本では日本人のデータ作成が遅れているばかりでなく、既に欧米の研究から明らかにされている情報についても、医療従事者に周知徹底されていない。性差に関するエビデンスを千葉県「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」データの二次使用により構築していくとともに、既知のエビデンスを集約し、データベース化し、テキスト化し、IT環境下での情報の共有を可能としたうえで、特定健康診断・特定保健指導の現場や性差を考慮した医療の実践の場である女性外来に導入し、その実効性を検討することを目的としている。一方、臨床研究並びに基礎研究への性差の視点の導入を推し進め、新しい知見を発信する。

B. 研究方法

1. 千葉県の「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」データの二次使用による性差を考慮した生活習慣病対策に関する Evidence の構築

千葉県が平成 15 年度から実施してきた「女性の健康疫学研究事業」「健康生活コーディネート事業」のうち、女性の健康疫学研究事業のうち県衛生研究所へのデータ提供が可能であった、①おたっしや調査（鴨川市におけるコート調査研究）、②県民健康基礎調査、③健康増進及び疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業の 3 事業ならびに健康生活コーディネート事業を対象事業とし、各事業で得られた個別データを 2 次解析用データとして収集する対象とし、平成 20 年度は各事業について、そのデータ収集方法等を報告書、担当者への聞き取り等により情報収集を行った。健康生活コーディネート事業については、栄養情報システムからの結果は入手が困難で、運動、QOL、医療費のデータを 2 次解析用データとして収集する対象とした。

平成 21 年度は、平成 14 年度から 18 年度まで実施された「健康増進および疫学調査のための基本健康診査デー

タ」のデータ 368,052 件に対して、平成 18 年度の時点で薬を服用していない者および受療していない者における 5 年間の測定値の経年変化について、性、年齢階級別に平均値、標準偏差を求めるとともに、5 年間の測定値の差の有無を繰り返し測定データの分散分析により検討した。平成 19 年度のデータ 402,486 件については、腹囲の代わりに BMI を用い、BMI が 25 以上を内臓肥満該当者として、メタボリックシンドローム判定基準に基づく血糖高値、脂質異常、血圧高値の集積を男女で比較した。統計処理は Spss for Windows Ver.14.0J を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。また、「千葉県健康生活コーディネート事業」より、平成 16 年 10 月から平成 21 年 9 月までの間に実施された千葉県内 10 自治体および 2 民間団体の運動教室 9 ヶ月間プログラム参加者で 40 歳以上 80 歳未満の男女 3672 名のうち、運動教室実施期間中、すべての測定データに欠損がない参加者 2031 名（男性 527 名、女性 1504 名）を対象として、プログラム開始前、3 ヶ月後、9 ヶ月後における運動プログラムの実施度の変化や体組成および体力の変化について検討した。プログラム開始前、3 ヶ月後、9 ヶ月後における運動プログラムの実施度の変化や体組成および体力の変化については一元反復（Post hoc test は Scheffe 法）を用いた。また、開始前から 9 ヶ月後までの各群間の体組成や体力の変化量の比較には対応のない t 検定を用いた。更に、男女別、年代別、初期体型別、運動プログラムの実施度や効果の違いについては二元配置分散分析を用いた。全ての測定値は平均値±標準偏差で示した。なお、統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

平成 22 年度には、おたっしや調査から、平成 20 年度の食習慣の年齢別特徴を明らかにするとともに、平成 20 年にかけての BMI の変化に関連する要因を検討した。平成 19 年 2 月に BDHQ による食事調査、平成 20 年 8 月に生活習慣調査を郵送法で実施し、BDHQ には 2514 名、生活習慣調査には 2623 名か

ら回答を得た。追跡調査の両方に回答のあった4209名(男1910名、女2299名)を分析対象とした。年齢階級は平成15年度調査時点の年齢を60歳未満、60～69歳、70歳以上の3群に分けた。平成20年の日常生活習慣や食生活の回答とBMIの3区分との関連を平均値の差の検定またはカイ2乗検定により検討した。現在のBMIに関連する食生活要因については、重回帰分析により検討し、標準偏回帰係数と95%信頼区間を求めた。有意水準は $p=0.05$ とし、0.05未満を有意とした。統計解析はSPSS for Windows14.0Jを用いた。県民健康基礎調査は、生活習慣病予防のためのポピュレーションアプローチとして取り上げるべき課題を明確にすることを目的に、平成17年、19年、21年に実施した「生活習慣に関するアンケート調査」結果の経年変化及び平成21年度の生活習慣に関するアンケート調査から生活習慣と心身の健康状態の関連を検討した。生活習慣に関するアンケート調査は、15歳以上の県民を対象に、保健所圏を層とし、保健所管轄下の市町村を無作為に抽出し、人口構成に合わせて抽出数を割り振った後、住民台帳より対象者を無作為抽出して、郵送法により実施した。調査対象者数は、平成17年が8,000人、平成19年と21年は6,000人であり、各調査における回答率は平成17年が38.2%、平成19年が36.2%、平成21年が43.3%であった。結果の分析は、共通する設問に関しては3年間の回答の比較を行った。平成21年のデータについては、肥満度と生活習慣の関連をクロス集計により検討した。また、平成21年のデータにより、健康関連QOLとストレスや身体状況、ライフイベント等との関連を検討した。特定健診データ収集、分析・評価事業では、千葉県健康福祉部より、県下全市町村(平成20年度は56市町村)より収集した特定健診診査等の個別データを2次解析用データとして提供を受けた。県では市町村の同意の下、法定報告を千葉県国保連合会経由で行う市町村については千葉県国保連合会から、独自に行う市について

は各市から、県が提供した連結可能匿名化ID作成プログラムにより連結可能匿名化IDを付与し、個人識別情報(氏名・住所)を削除したデータを収集している。平成20年度の特定健診データについて、重篤な生活習慣病である心疾患、脳卒中の既往者と非既往者の現在の危険因子の状況を検討した。収集したデータ数は、男性166,648件、女性239,273件であった。標準的質問票における「脳卒中の既往の有無」「心疾患の既往の有無」の回答を従属変数とし、メタボリックシンドロームの危険因子である腹囲、耐糖能異常、高血圧、脂質異常との関連を、年齢を調整してロジスティック回帰分析により性別に検討した。腹囲は70cmから5cm刻みで7カテゴリーに分類した。耐糖能異常該当者は空腹時血糖が110mg/dl以上またはHbA1cが5.5%以上または血糖を下げる薬の服薬者、高血圧該当者は収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上または降圧剤服薬者、脂質異常該当者は中性脂肪150mg/dl以上またはHDLコレステロール39mg/dl以下またはコレステロール降下薬等の脂質異常改善薬の服薬者を該当者とした。データに欠損がある場合は、分析対象外とし、男性112,955件、女性160,763件を分析に用いた。統計処理はSpss for Windows Ver.16.0Jを用い、 $p<0.05$ を有意とした。

2.ITを活用した女性外来データファイリングシステム

平成17年度に性差を加味した女性健康支援のための科学的根拠の構築と女性外来の確立を目指し、当該研究プロジェクトを発足させた。初年度は、女性の臨床データを集積するためのツール「データファイリング」と治療介入効果を解析するための指標を用いた「自己問診ツール」を構築し、平成18年度より当該研究に賛同する全国の女性外来開業施設の医師にデータファイリングシステムを順次導入して行き、平成19年度より本格的に稼働した。データファイリングシステムは、院内のLAN環境で完結するWEB型システ

ムであり、大学病院のような患者が多科に受診することを想定して、各診療科に端末を設置することで、複数医師によるデータファイリングを共有することができ、同一患者 ID による所見が診療科単位で作成できる構造にした。データファイリングシステムには、患者サマリデータ、問診データ、所見データおよびマスタ（テンプレート）を実装したデータベースが設置されており、①初診時に患者サマリ情報、②来院時に問診情報、③診察時に所見情報がそれぞれのテーブルに登録される。④データベースに日々蓄積されたデータを定期的にエクスポートして、そのデータ（コード化された CSV ファイル）をデータセンタの研究者へ配信する。⑤データセンタでは、各施設より回収した CSV ファイルをファイルコンバータに取り込むことで自動的にデータファイリングのマスタコードを取得してコード変換する。⑥クロス集計、統計解析後、回収した素データを廃棄する。⑦分担研究協力者により統計解析データをエビデンスに基づく治療介入評価として分析し、各施設の研究協力者等へ情報開示する。

3. 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

平成 20 年度医薬品男女別使用実態調査：全国の主要病院へ郵送にてデータ提供協力の依頼を行い、25 病院より協力を得られた。2008 年 3 月 1 日から 31 日の 1 ヶ月間に処方された薬剤（注射剤を除く）をオーダリングシステムにより抽出し、薬価基準収載医薬品コードを用いて薬効群ごとに分類し、基礎データとした。基礎データをもとに、薬効分類別処方数や年齢別処方数について解析を行った。

平成 21 年度漢方製剤および糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩の処方実態調査：全国 22 病院で 2008 年 3 月の 1 ヶ月間に処方された薬剤（注射剤を除く）をオーダリングシステムにより抽出していただき、薬価基準収載医薬品コードを用いて薬効群ごとに分類し、基礎データとした。薬効分類のうち 1) 「5. 生薬及び漢方処方に基づく医薬

品」（「51. 生薬」「52. 漢方製剤」「59. その他の生薬および漢方処方に基づく医薬品」）および 2) 「396. 糖尿病用剤」に含まれる薬剤を抽出し、男女別処方数や年齢別処方数について解析を行った。平成 21 年度・22 年度生活習慣病等の性差に関する情報収集：生活習慣病治療薬をはじめとする医薬品の薬物動態および副作用発現における性差に関する文献検索を行った。検索方法は、MEDLINE においてキーワード検索を行った。薬物動態情報の検索のキーワードは、(gender difference OR sex difference OR sex characteristic OR gender characteristic) AND (pharmacokinetics) とし、human に限定し、性差のある適当な内容のものを抽出した。同じように副作用情報の検索のキーワードは、(gender difference OR sex difference OR sex characteristic OR gender characteristic) AND (side effect OR adverse effect) とし、human に限定し、適当な内容のものを抽出した。

平成 20 年度・21 年度・23 年度基礎研究：平成 20 年度は、マウス 3T3-L1 脂肪細胞における PPAR γ タンパク質の発現に対する性ホルモンの影響を観察した。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。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テストステロン (Testo)、ジヒドロテストステロン (DHT) を用い、分化誘導後 14 日後から 1 週間、2 週間添加し、細胞を回収した。また、エストロゲン受容体 (ER)、アンドロゲン受容体 (AR) との関連を調べるため、ER 拮抗薬であるラロキシフェン、AR 拮抗薬であるフルタミドを用いた。回収した PPAR γ 蛋白質の発現量を Western blot 法にて定量した。平成 21 年度は、マウス 3T3-L1 脂肪細胞における PPAR α タンパク質発現に及ぼすピオグリタゾン塩酸塩および性ホルモンの影響を検討した。マウス 3T3-L1 細胞を

コンフルエントまで増殖させ、さらに 2 日間培養した後、insulin、dexamethazone、IBMX に 2 日間暴露し、さらに insulin のみで 2 日間暴露させ脂肪細胞へ分化誘導した。ピオグリタゾン塩酸塩、女性ホルモンとして 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、分化誘導後 14 日後から 2 週間添加し、細胞を回収した。回収した PPAR α 蛋白質の発現量を Western blot 法にて定量した。平成 22 年度には、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着眼し、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。

4. 女性における循環器疾患の特性に関する研究

平成 20 年度・21 年度：冠動脈造影検査上、有意な狭窄病変 (狭窄率 $>$ 30%) を認めない閉経後女性 50 名 (平均年齢 68 ± 8 歳)、男性 93 名 (平均年齢 66 ± 8 歳) である。冠動脈左前下降枝に選択

的にパパベリンを投与し、血流依存性血管拡張反応 (%FMD) を測定して、冠動脈内皮機能を評価した。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。

平成 22 年度：対象は、鹿児島大学第一内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) = $194 \times \text{Cr} \cdot 1.094 \times \text{年齢} \cdot 0.287$ (女性はこれに $\times 0.742$) の計算式を用いて評価し、CKD は eGFR $<$ 60 mL/min/m² 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。

5. 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)

平成 20 年度：国内外で実施されているコホート研究から得られた循環器疾患・がん予防の Evidence を性差の視点で整理するため、本邦の関連文献の検索とデータベース化を行った。

平成 21 年度：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、対象論文を読み進めた。除外対象は、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エンドポイントが心血管疾患・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、システマティックレビューは採用)である。

平成22年度: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。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. 研究結果

1. 千葉県の「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」データの二次使用による性差を考慮した生活習慣病対策に関するEvidenceの構築

平成14年度に千葉県が「女性の健康に関する疫学調査検討会」(座長 天野恵子)を発足し、検討の結果、安房地域のコホート調査、全県を対象とした健康に関するアンケート調査、市町村の実施している基本健康診査のデータの収集解析等の7つの調査研究が平成15年度から開始された。本研究はこの中の「おたっしや調査」「県民健康基礎調査」「健康増進及び疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業」の3事業と健康生活コーディネート事業を対象事業とし、各事業で得られた個別データを2次解析用データとして収集する対象とした。

a. おたっしや調査(表1):

おたっしや調査では、平成15年度に鴨川市・天津小湊町(言:鴨川市)に住民票を有する40歳以上の全住民に対し、郵送法による生活習慣等の調査を実施した(ベースラインアンケート)。コホート調査は平成15年度から20年度までの①総合検診のデータ収集、②介護認定状況の把握、③転居・死亡の把握を同意したものを追跡対象者として6年間の追跡を行った。平成17年に中間アンケート調査、平成19年に栄養調査、平成20年に最終アンケート調査を実施した。千葉県は市が実施する総合健診(平成19年度まで)、特定健診(平

成20年度)を受診した追跡同意者の検査結果等を、市健康推進課保健予防係より電子データとして提供を受けた。疾病発症については、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、骨折の発症の有無の確認を郵送法による質問紙調査で平成17年度、18年度、20年度に行った。平成18年度、20年度については、対象疾患の発症があった者で医療機関への確認を承諾した者については、医療機関で対象疾患の発症の有無、発症年月日等を確認した。死亡・転出については、2月1日を基準日とし、追跡対象者の基準日時点の住民票異動状況について、市の市民生活課市民係より情報提供を受けた。介護認定情報は、基準日における介護認定状況を市民健康管理課介護保険係において、介護認定審査結果(医師の意見書を含む)を閲覧し、追跡対象者について認定された介護度、原因疾患等を転記し、必要な情報を得た。循環器疾患死亡の死因確認は、県健康福祉部長名による死亡小票の目的外使用を厚生労働省に申請し、その許可の下に安房保健所にて追跡対象者の死因など(市院、死亡年月日等)を収集し、循環器疾患死亡(脳卒中、心筋梗塞、突然死、狭心症)の有無を確認した。平成22年度に、おたっしや調査から、平成20年度の食習慣の年齢別特徴を明らかにするとともに、平成20年におけるBMI、平成15年度から20年度にかけてのBMI変化の度合いに関連する要因を検討した。現在のBMIは男女とも年齢が高くなると有意に減少していた。5年間のBMI変化量をみると、女性は高齢者の減少量が60歳未満に比べて70歳以上の方が多かったが、男性にはそのような関連はみられなかった。年齢と食品群別摂取量をみた。男性では乳製品、魚介類、卵類、豆類、芋類、野菜類、菓子類、果物類は60歳未満に比べて70歳以上の摂取量が有意に多く、肉類、炭水化物類は60歳未満が70歳以上より摂取量が有意に多かった。女性では、魚介類、卵類、芋類、野菜類、果物類の摂取は60歳未満が他の年代より少なかったが、乳製品、肉類、炭水化物類の摂取量には有意差はなか

った。身体計測値や食品群別摂取量を BMI 判定区分で比べると、男女とも平成 20 年の BMI 判定区分が痩せ、標準、肥満の順に平成 15 年からの BMI 変化量が小さくなっていた。食品群別摂取量は、男性では豆類、芋類、野菜、穀類の摂取量が痩せ群で少なかったが、女性では BMI 判定区分間で食品群別摂取量に有意な差はなかった。

BMI 判定区分と生活習慣との関連を見たところ、男女とも、BMI 区分が痩せ、標準、肥満の順に食べる速さが早いと回答する割合が増加し、男性では野菜の摂取量が多いと回答した割合は肥満群が他の群より少なかった。喫煙者は痩せ群が最も多く、標準、肥満の順に減少していた。女性では麺類の汁を飲む割合は痩せ群で少なく、家庭の味付けは痩せ、標準、肥満の順で濃いと回答した割合が多くなっていた。女性では、野菜の摂取量、喫煙と BMI の間に有意な関連はみられなかった。現在の BMI に関連する要因の重回帰分析結果は、現在の BMI は男女共に食べる速さが速いことと有意な正の関連を示し、男性は喫煙者では BMI が有意に低く、女性は麺の汁を飲むこと、濃い味付けを好むことが BMI の増加と関連していた。

b. 県民健康基礎調査：

調査対象は 15 歳以上の県民を住民基本台帳から層化無作為抽出により選択した。調査対象者数は、平成 17 年が 8,000 人、平成 19 年と 21 年は 6,000 人であり、各調査における回答率は平成 17 年が 38.2%、平成 19 年が 36.2%、平成 21 年が 43.3%であった。調査項目は平成 17 年、19 年、21 年の 3 回の調査に共通のもの（栄養・食生活、運動、休養・こころの健康、たばこ、酒、歯、健康診断・生活習慣病、癌、病気、貴方の健康、健康増進事業）が多かったが、各回で調査目的に応じて単独に実施した項目も含まれていた。平成 21 年の調査においては、健康関連 QOL との関連をみる目的でライフイベントやうつ病のスクリーニングに関連する項目が追加された。調査方法は郵送法である。3 回の調査での回答状況は、1)

健康関連 QOL の指標である SF8 では、平成 21 年度の値は平成 19 年度とは有意な差はなかったが、平成 17 年度と比べると男性では体の痛み、活力を除く 6 項目で有意に低く、女性では有意差はないが平成 17 年より 21 年は値が低下していた。いずれの年度でも、男性より女性の値が低い傾向がみられた。2) 食生活や運動、喫煙等の生活習慣では、朝食の摂取について週に 6 日以上食べる割合は男性より女性の方がいずれの調査においても高かったが、男女とも減少傾向がみられた。身体活動・運動の実施についてはいつもしている割合は男女とも平成 19 年より増加し、3 回の調査では最も多くなっていた。喫煙率は男性では減少したが、女性では変化がなかった。喫煙が健康に与える影響に関しては、全ての項目で「知っている」割合が平成 17 年度よりは増加していたが、脳卒中や心臓病に影響を与えることを知っていたのは半数未満であった。3) 不満・悩み・苦勞・ストレスの保有については、たくさんあった割合は平成 17 年より平成 19 年は男女とも減少し、平成 19 年と 21 年では大きな違いはなかった。また、不満・悩み・苦勞・ストレスの解消状況は、平成 21 年は平成 17 年、19 年よりも十分できている割合が増加していた。男女で比べると、十分できている割合、全くできていない割合ともに男性が女性より高かった。何とかできている、あまりできていない割合は男女差が小さかった。

次に、平成 21 年データで肥満と生活習慣の関連について検討した。栄養成分表示をほとんど見ない割合は、肥満者が最も多く、普通、やせの順に少なくなっていた。男女別に見ると、男性より女性の方が、いつもみている・時々みている割合は高く、女性では肥満度が高い方が栄養成分表示を見る頻度が減少する傾向がみられたが、男性ではそのような関連は明白ではなかった。運動の状況では、身体活動をいつも行っている割合は肥満者がやせ、普通よりも低かったが、以前していたが現在はしていない、全くしたことがないの

合計では、やせと肥満はほぼ同数で 3 割を超えていた。男女別に見ると、男性ではいつもしている割合は肥満者よりもっとも低く、普通・やせとの差が約 9 ポイントあったが、女性では体型と身体活動をいつもしている割合との関連はみられなかった。1 回 30 分以上の運動を週 2 回以上、1 年以上続けている割合は、男女とも普通の体型が最も高く、やせ、肥満と続いていた。男女とも普通と肥満者の運動実施状況には 10 ポイント以上の開きがあった。食べる速さでは、男女とも肥満者、普通、やせの順で食べる速さが速い割合は低下し、遅い割合が増加していた。肥満者で食べる速さが速いと回答した割合は男性が女性より高かった。

c. 健康増進及び疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業(表 2～4)

千葉県健康福祉部が平成 15 年度から実施してきた、健康増進及び疫学調査のための基本健康診査データ収集システム確立事業では、県は市町村に協力を依頼し、同意を得た市町村又はその市町村から委託されている各健診検査機関が、基本健診データを匿名化した上で県衛生研究所に提出した。県衛生研究所は、精度管理情報に基づく検査値標準化のための情報と匿名化した基本健診データを収集し、解析を行っている。データ提供を受けた市町村名を表 2 に示した。

平成 19 年度については、千葉県衛生研究所が市町村に協力を求めて独自に収集し、41 市町村からデータ提供を受けた。平成 19 年度データについて協力の得られた市町村名を表 3 に示した。

収集できたデータ数は、平成 14 年度は 53,838 件、15 年度 55,135 件、16 年度 77,297 件、17 年度 91,415 件、18 年度 88,167 件、19 年度 402,486 件であり、データ総数は 770,538 件であった(表 4)。

1. 同一集団における 5 年間の健診測定値(図 1～7)

1) 解析対象数

平成 14 年から 18 年の 5 年間の健診

測定値が得られた者のうち、平成 18 年度に医療機関にかかかってなく、服薬なしの者は 18,371 人(男性 5,242 人、女性 13,129 人)であり、年齢階級別の分布は表 4 に示すように、男性は 60 歳代が 37.8%、女性は 50 歳代が 35.2% で最も多かった。

2) BMI の性・年齢階級別、年次推移 図 1 に示すように、男女の年齢階級別の年次推移を比較すると、男性は 40 歳代をピークに加齢とともに値が低下しているのに対し、女性では 60 歳代をピークとする山形のカーブを描いていた。

3) 収縮期血圧の性・年齢階級別、年次推移

図 2 に示すように、男性と女性を比べると、男性は 40 歳代から平均値が 120mmHg を上回っているが、女性は 120mmHg を超えるのは 55 歳以上であり、若い年代では女性の方が血圧は低いが、70 歳以上では男女の平均値の差がほとんどなくなっている。男性では 40 歳未満から 70～74 歳までの年齢階級においては、血圧が毎年上昇する傾向がみられ、トレンドは有意であった。女性では 40 歳未満から 75～79 歳までの年齢階級において、血圧が毎年上昇する傾向がみられ、トレンドは有意であった。

4) 拡張期血圧の性・年齢階級別、年次推移

図 3 に示すように、男性では年齢による大きな違いがみられないが、女性では 40 歳未満、40 歳代は 50 歳以降の年代に比べて値が低く、年代による違いがみられた。男性は、40 歳未満から 60～64 歳の年齢階級においては、値が加齢に伴い上昇する傾向がみられ、トレンドは有意であった。女性では 45～49 歳、50～54 歳、55～59 歳、65～69 歳、75～79 歳において測定値のトレンドが有意であり、加齢に伴い値が高くなる傾向がみられた。トレンドが有意ではなかった 60～64 歳、70～74 歳においても、2002 年に比べると、2006 年の値は有意に高かった。

5) 総コレステロールの性・年齢階級別、年次推移

図 4 に示すように、男性は 40 歳未満

及び 40～45 歳の値が高く、その後は年齢に伴い減少しているのに対し、女性では 40 歳未満から 55～59 歳にかけて値が年々増加し、65～69 歳以降は値が低下していた。男性では、40 歳未満から 70～74 歳の年齢階級においては、55～59 歳を除いては値が毎年増加する傾向があり、トレンドは有意であった。女性では 40 歳未満から 65～69 歳の年齢階級において値が毎年増加する傾向があり、トレンドは有意であった。

6) 中性脂肪の性・年齢階級別、年次推移

図 5 に示すように、男性では 40 歳代の値が最も高く、年齢が高くなると値が低下する傾向がみられた。女性では 40 歳未満から年齢階級別の値は大きく増加し、55～69 歳がピークとなり、その後は緩やかに低下していた。男性では、いずれの年齢階級においても 2002 年から 2006 年に向けて値が低下する傾向がみられ、55 歳から 79 歳までの各年齢階級においてはトレンドが有意であった。女性では 40～44 歳、45～49 歳においては値が毎年増加し、トレンドが有意であった。60 歳以上では 2002 年から 2006 年にむけて、測定値が低下する傾向がみられた。

7) HDL コレステロールの性・年齢階級別、年次推移

図 6 に示すように、測定値に明らかな男女差がみられ、男性は年齢による値の違いは明確ではないが、女性では年齢が高くなると値が低下する傾向がみられた。男性では、全体としては 2002 年から 2006 年に向けて値が増加する傾向がみられ、45～49 歳、60～64 歳、65～69 歳ではトレンドが有意であった。女性では年齢階級別の平均値は、高齢になると低下していたが、各年齢階級別の 5 年間の測定値のトレンドでは、40 歳未満から 54 歳までの各年齢階級では値が有意に増加していた。

8) 随時血糖の性・年齢階級別、年次推移

図 7 に示すように、各年代の平均値を男女で比べると、男性は女性より高い傾向がみられ、男性は 55 歳以上の年齢階級では測定値がほぼ同じであるの

に対し、女性では年齢に伴い値が増加する傾向がみられた。男性の値を年齢階級別にみると、いずれの年代においてもその変化に一定の方向は見られなかった。女性については 40 歳未満から年齢階級が上がるについて測定値が高くなってはいたが、5 年間の変化としてみると、一定の傾向はみられなかった。

9) GOT、GPT、 γ -GTP の性・年齢階級別、年次推移

GOT は、男性は 75 歳以上で値が低下しているが、それ以前の年代では年齢階級による違いは明確ではなかった。女性では 60 歳以上では平均値に大きな違いはなかったが、40 歳から 60 歳にかけては、年齢に伴い値が増加する傾向がみられた。GPT は男性は年齢が高くなると値が低下していたが、女性では 50～69 歳をピークとする山形を示していた。GOT、GPT は男女とも 5 年間の測定値の変化に一定の傾向は見られなかった。 γ -GTP は、男性は 40～45 歳の値が最も高く、年齢に伴い値が低下していたが、女性では 55～64 歳をピークとする山形を示していた。また、女性では 80 歳以上を除く各年齢階級において、測定値が 2002 年から 2006 年に向けて増加する傾向があり、トレンドが有意であった。

10) クレアチニンの性・年齢階級別、年次推移

クレアチニン測定値は男性が女性より高く、男女とも 55 歳以降では年齢が高くなると値が増加する傾向がみられた。測定値は 2002 年に比べて 2003 年が大きく低下し、その後は毎年増加するというパターンがみられた。

2. 平成 19 年度のデータによる、BMI を用いたメタボリックシンドロームのリスク集積状況

BMI が 25 未満と 25 以上の群に分け、年齢階級別のメタボリックシンドロームの判定基準に基づく血糖、脂質異常、血圧のリスク集積状況を比較した。BMI が 25 未満の群において、年齢階級別のリスク保有状況を男女で比較すると、対象数の少ない 40 歳未満を除くと、いずれの年代においても男性より女性の方がリスクなしの割合が高く、

リスク保有数は男性の方が有意に多かったが、年齢が高くなるとその差は小さくなっていった。BMIが25以上の群では、リスク保有の割合はBMI25未満の群に比べて男女とも高かったが、男女のリスク保有の状況では、BMIが25未満の場合と同様であった。男性の年齢階級別リスク保有状況は、BMIが25未満、BMIが25以上のいずれの場合でも、年齢が高くなるとリスクの保有数やリスクを1つ以上保有する割合が増加し、年齢による違いは有意であった。BMIが25未満の群に比べ、25以上の群ではリスクを保有する割合はいずれの年代でも高く、肥満者にリスク保有者が多いことを示していた。BMIが25未満であっても、40歳代でリスクを保有しない割合は約4割、リスクを2つ以上保有する割合が約2割と、非肥満の若年者であってもリスクを複数持つ割合が5人に1人という状況であった。BMIが25以上の場合は40歳代であっても約45%がリスクを2つ以上保有しており、50歳代ではリスクを2つ以上保有する割合が半数を超えていた。リスクを3つ保有する割合は40歳代から50歳代にかけて約5ポイント増加し、その後はほぼ同じ割合で推移していた。

女性についての年齢階級別のリスク保有状況は、BMIが25未満、BMIが25以上のいずれの場合でも男性と同様に年齢が高くなるとリスクの保有数やリスクを1つ以上保有する割合が増加し、年齢による違いは有意であった。また、BMIが25未満の群に比べ、25以上の群ではリスクを保有する割合はいずれの年代でも高く、肥満者にリスク保有者が多いことを示していた。BMIが25未満の場合、40歳代でリスクを保有しない割合は約7割であり、リスクを2つ以上保有する割合は5%程度であったが、70歳以上になるとリスクを保有しない割合は2割未満となり、2つ以上の保有者は約3割となっていた。女性では40歳代から50歳代にかけてリスク保有者の増加が大きく、血圧、脂質異常においてその増加が大きかった。BMIが25以上の場合は40

歳代であっても3割以上がリスクを1つ以上保有しており、肥満者ではリスクを保有する割合が高かった。また、40歳代から50歳代にかけてリスクを2つ以上持つ割合が20ポイント近く増加していた。

3. 平成20年度特定健診・特定保健指導に係るデータ収集、評価・分析事業—特定健診結果にみる循環器疾患既往と生活習慣病危険因子の関連の検討(表5, 6)

平成20年度については、千葉県健康福祉部より、特定健診・特定保健指導に係るデータ収集、評価・分析事業において県下全市町村(平成20年度は56市町村)より収集した特定健診診査等の個別データを2次解析用データとして提供を受けた。県では市町村の同意の下、法定報告を千葉県国保連合会経由で行う市町村については千葉県国保連合会から、独自に行う市については各市から、各提供元が県の提供した連結可能匿名化ID作成プログラムにより連結可能匿名化IDを付与し、個人識別情報(氏名・住所)を削除したデータを収集した。収集したデータ数は、男性166,648件、女性239,273件であった。解析対象者の年齢分布は、65歳以上が男女とも半数を超えており、65~69歳が最も多く、男性は全体の3分の1、女性では3割を占めていた。一方、60歳未満は男女とも約2割と少なかった。腹囲は、男性は80~85cm未満と85~90cm未満がほぼ同じ割合であり、これらで半数を占めていた。女性では75~80cm未満、80~85cm未満、85~90cm未満がほぼ同じ割合であり、これらで約6割を占めていた。脳卒中の既往者は男性7.6%、女性4.3%、心疾患の既往者は男性4.7%、女性2.3%であり、いずれも男性が多かったが、心疾患既往者の割合の男女差は有意ではなかった。血圧、血糖、脂質異常のリスク保有の状況では、男女とも高血圧のみのリスク保有者が最も多く、約3割を占めていた。3つのリスクを保有しない割合は男性18.1%、女性27.3%であり、女性の方が多かった。

脳卒中・心疾患の既往有無と腹囲の

関連では、性・年齢階級別に脳卒中の既往の有無で腹囲の平均値を比較した結果、男女とも55歳以上では既往者の腹囲が有意に大きかった。性・年齢階級別に心疾患の既往の有無で腹囲の平均値を比較した結果は、男性は全年齢、女は55歳以上で既往者の腹囲が有意に大きかった。

脳卒中・心疾患の既往有無と危険因子の保有数では、性・年齢階級別に脳卒中の既往の有無で危険因子の保有数を比較した結果、男女とも既往者はリスクの保有数が有意に多かった。既往者のリスク保有状況を男女で比べると、若年者では男性に比べて女性はリスクを多く持つ割合が低かったが、高齢になると男女差は小さくなっていった。性・年齢階級別に心疾患の既往の有無で危険因子の保有数を比較した結果は、男女とも既往者はリスクの保有数が有意に多く、既往者のリスクの保有状況を男女で比べると、脳卒中と同様に若年者では男性に比べて女性はリスクを多く持つ割合が低かったが、高齢になると男女差は小さくなっていった。

脳卒中・心疾患の既往有無と腹囲・危険因子の関連を解析した結果(表4&5)、年齢を調整したオッズ比では、男性は腹囲と脳卒中既往とは有意な関連がみられず、女性では95cm以上では既往のリスクが有意に高かった。男性では喫煙者は非喫煙者より有意に既往者が多く、男女で違いがみられた。危険因子の保有との関連では、男性では危険因子の保有が1つ以上であれば、有意に既往者が多かったが、女性では血糖のみの危険因子保有者においては既往者と非既往者に差はなかった。危険因子の個数、組み合わせと脳卒中既往との関連をみると、男女とも高血圧の危険因子を保有していると、既往のオッズ比が大きい値を示していた。リスクの保有数では、高血圧を有していれば、リスク保有数が多い方が既往のリスクが高かった。次に、腹囲と心疾患既往には、年齢を調整したオッズ比では、男女とも有意な関連がみられなかった。男性では喫煙者は非喫煙者より有意に既往者が多く、男女で違いが

みられた。危険因子の保有との関連では、男性では危険因子の保有が1つ以上であれば、有意に既往者が多かったが、女性では血糖のみの危険因子保有者においては既往者と非既往者に差はなかった。危険因子の個数、組み合わせと心疾患既往との関連をみると、男女ともリスク保有数の多い方が心疾患既往のリスクが高くなっていった。高血圧または脂質異常のリスクを1つのみ保有している場合は、男女の心疾患既往リスクのオッズ比に大きな差はなかったが、2つ以上のリスクを保有する場合は、男性の方が女性より既往リスクが高くなっていった。また、2つのリスクの組み合わせでは、男女とも高血圧と脂質異常を有する場合のオッズ比が最も高く、高血圧と糖尿病のリスク保有の場合が最も低かった。男女で比較すると、いずれの組み合わせでも男性の方が女性よりオッズ比が大きく、その差はリスク保有数が多くなると広がる傾向がみられた。

2. IT を活用した女性外来データファイリングシステム(図8)

平成22年度の研究参画施設は17施設、受診患者累計数は3940人であった。受診患者の特性分析では、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年以上も他院に通院していた患者も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件が6割を占めた。前の医療機関医師の説明理解度は、約半程度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(少しは治療効果有りを含む)と言う回答であった。疾患分類では精神的疾患が最も多く、どの年齢層でも一様に分布されており、年々精神的症状を主訴とする受診者が女性外来受診者に占める割合が高くな

っていた。ストレス背景因子は34歳以下では仕事・職場関係が最も多く、それ以外の年齢層では、家族・自分自身が大半を占めていた。治療の中で明らかになったことは、最も多かった主訴の精神的症状の8割以上が精神的疾患と更年期症候群の2疾患で占められており、また、更年期症候群の症状分布が、精神的症状の他に、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、非常に多様な表現系を持つことである。今回の調査では、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。主病名と有効治療の相関について解析した結果では、有効とされた治療の約半数を漢方薬が占め、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がそれに続く。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。治療介入効果の分析では、全疾患分類におけるSF-36(健康)の平均では、治療介入後も、全ての指標で国民平均値よりは低下してはいるが、治療介入効果の有意性($P<0.05$)は得られていた。SRQ-D(うつ)やSTAI(不安)についても同様に境界まで改善されていた。

今年度のデータ解析結果の特徴は、女性外来における35歳未満の若年患者で、飲酒歴が20.8%、喫煙歴が24.9%と全国の此の年代層の平均に比べて高いことである。また、飲酒歴を持つ患

者、喫煙歴を持つ患者では、前者で精神的症状が20.8%、後者では24.3%と精神症状の訴えが極めて多かった。

3. 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

医薬品男女別使用実態調査(平成20年度): 全国110病院に依頼し、25病院から協力を得られた。処方数は1,846,188枚(男910,276枚、女935,912枚)、処方薬剤数は男性3004種、女性3076種であった。性別に占有率70%(処方数100)以上の薬剤の薬効分類をみると、男性は循環器用薬24%、泌尿生殖官及び肛門用薬21%、代謝性医薬品18%であったのに対し、女性は代謝性医薬品12%、中枢神経系用薬11%、漢方製剤10%と、医薬品男女別使用実態に明らかな差がみられた。循環器用薬の使用頻度は、他薬効分類医薬品と比べ男女とも45歳以降薬剤処方数が大きく増加するが、女性の増加は男性よりも10歳程度遅いことが解った。また、74歳までは男性の処方数のほうが多く75歳以降は減少するが、女性は75歳以上でも循環器用薬の薬剤処方数が増加を続けていた。

医療機関から処方された漢方製剤および糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩(アクトス錠[®])の処方実態調査(平成21年度): 全国の研究協力病院22施設に2008年3月1ヶ月間に処方された薬剤(注射剤を除く)を抽出し、男女別、年齢別に解析を行った結果、①漢方製剤は、処方数・処方方剤種類ともに女性多く、男女ともに「大建中湯」、「芍薬甘草湯」の処方数が多かった。それ以降は男性では「小建中湯」「半夏瀉心湯」が、女性では「当帰芍薬散」「加味逍遥散」の処方が特に多かった。年齢別では、男性中年～高齢者で「八味地黄丸」「牛車腎気丸」が、女性青年～更年期で「当

帰芍薬散」「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」が、さらに、男性小児～青年で「小建中湯」が多いなどの特徴がみられた。アクトス錠^Bの処方実態調査の結果は、処方用量7.5 mgは女性においてアクトス錠^B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。

平成20年度・21年度・23年度基礎研究：平成20年度は、マウス3T3-L1脂肪細胞におけるPPAR γ タンパク質の発現に対する性ホルモンの影響を観察した。3T3-L1脂肪細胞において、エストラジオールによるエストロゲン受容体を介したPPAR γ タンパク質増加作用、テストステロンによるPPAR γ タンパク質減少傾向及びDHTによるアンドロゲン受容体を介したPPAR γ タンパク質減少作用が示唆された。平成21年度には、マウス3T3-L1脂肪細胞におけるPPAR α タンパク質発現に及ぼすピオグリタゾン塩酸塩および性ホルモンの影響を検討した。3T3-L1脂肪細胞株を用いた*in vitro*での検討では、ピオグリタゾン塩酸塩の添加によりPPAR γ タンパク質量が減少した。さらに、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。一方、Dihydrotestosterone(DHT)を共添加することにより、PPAR γ タンパク質量がさらに減少する傾向が見られた。すなわち、女性ホルモンはピオグリタゾン塩酸塩によるPPAR γ 発現量の減少を抑制し、男性ホルモンは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。平成22年度には、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、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。

4. 女性における循環器疾患の特性に関する研究

平成20年度には正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、血流依存性血管拡張反応(%FMD)と、冠血管危険因子との関連性について検討した結果、閉経後女性において、単回帰分析で%FMDはトリグリセライドと負の相関を、HDLコレステロールと正の相関を認め、重回帰分析ではHDLコレステロールが血流依存性血管拡張反応に最も影響を及ぼすことが示唆された。正常ないし軽微な冠動脈病変を持つ閉経後女性において、HDL-Cは冠動脈血管内皮機能の重要な予測因子となり得る。平成21年度には、昨年度ま

での研究にて、閉経後女性でのみ、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ことが確かめられたことから、HDLコレステロールと酸化LDLとの関連を検討した。代表的な酸化LDLであるMDA-LDLは、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。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が示唆された。平成22年度には、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（CKD）と他の虚血性心疾患（IHD）寄与因子との関連について性差の観点から検討し、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。

5.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）

初年度に検索した908件の文献の中、除外基準に当てはまるものを除いた、がんをエンドポイントした計140件と心血管疾患・総死亡をエンドポイントとした147件の論文を抽出した。年度が上がるにつれ、性差を検討した結果の記載のある論文が多くなっていた。循環器疾患ならびに総死亡をエンドポイントとした論文に比べ、癌をエンドポイントとした論文は、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いと考えられた。平成22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

作成を行い（別冊として作成）、文献レビュー集については、性差に関する情報を広く国民及び医療従事者に提供し、性差を考慮した生活習慣病対策に資するために、昨年度開発した「コホート研究.NET」WEBサイトに掲載した。

D.考察

1. 千葉県の「女性の健康疫学事業」「健康生活コーディネート事業」データの二次使用による性差を考慮した生活習慣病対策に関するEvidenceの構築

平成14年から18年までの5間の基本健康審査結果について、性別に各年齢階級別の平均値および各年齢階級における5年間の推移を比較した結果、検査項目により男女で大きな違いがあることが明らかになった。男女を比べると、40歳代、50歳前半では男性は女性より血圧、中性脂肪、血糖などの値が高いが、70歳以上になると男女差が小さくなっており、男性に比べて女性のほうが、加齢に伴う変化が大きいことを示していた。閉経に伴うエストロゲンを初めとする女性ホルモンの減少が、脂質代謝異常、高血圧症、肥満などの動脈硬化の危険因子を増加させていると考えられる。5年間の経時的な変化では、女性ホルモンの変化の影響で、女性では総コレステロールについては、40～44歳、45～49歳、50～54歳における5年間の増加は顕著であった。男性では、40歳代、50歳代にBMI、中性脂肪、拡張期血圧、総コレステロール、GPT、 γ -GTPがピークを示している。メタボ健診がこの世代に向けて施行されることは理にかなっていると考えられる。次に、男女で循環器疾患危険因子の動態が大きく異なることから、平成19年度のデータ402,486件について、腹囲の代わりにBMIを用い、