

表 2 麻酔科領域で使用される薬物の性差

薬物	女性における作用	発現機序
プロポフォール	効果の減弱	主に受容体での感受性の性差
モルヒネ	効果の増強	受容体での感受性が高い
ペントゾシン	効果の増強	不明 (受容体の感受性?)
ベクロニウム	効果の増強	男性で分布容積が大きい
ロクロニウム	効果の増強	男性で分布容積が大きい
フェンタニル	血中濃度の低下	CYP3A4 によるクリアランスが大
ジアゼパム	薬理効果の性差不明	分布容積が女性で大きいため初期の血中濃度は低く, CYP3A4 による肝クリアランスは高いが, 受容体の感受性は女性のほうが高いから
リドカイン	静脈投与で高用量必要	女性のほうが分布容積が大きいので静注投与初期の血中濃度を同じにするためには高用量が必要

アゼパムのような脂溶性薬物の場合は, 女性の分布容積のほうが大きいので, この逆の現象が生じる。

さらに, CYP3A4 で代謝される薬物はきわめて多いことが知られている。CYP3A4 代謝活性は女性で高いことが多いため, 女性のクリアランスが高い薬物が多い。この場合, 概に女性で臨床効果が低く現れるとはかぎらず, ベンゾジアゼピン系薬物の薬力学的な性差では女性の感受性が高いことなど, 臨床効果の性差を論ずるには薬力学的な性差も考慮しなければならない。

薬力学的な性差では, 静脈麻酔薬プロポフォールへの感受性が男性で高いため, 覚醒時間を女性と同じにするには 4 割程度減量したほうがよい。また, ペントゾシンやモルヒネなどでは女性のほうが男性よりも高い鎮痛効果を発揮するが, 副作用も出現しやすい。

このようなプロポフォール, オピオイドや筋弛緩薬は持続注人で用いられる場合も多いので, 性差に応じた注人速度を決定できるデバイスも必要であろう。

麻酔科領域で用いられる薬物の性差に関する研究が今後活発に進められ, 男性にとっても女性にとっても望ましい個別化医療がさらに進展するこ

とを期待したい。

引用文献

- 1) 天野恵子. 知っておくべき新しい診療理念—性差医療. 日本医師会雑誌 2003 ; 130 : 1612-3.
- 2) Schwartz JB. Drug metabolism. In : Legato, MJ, editor. Principles of gender-specific medicine. New York : Elsevier-Academic Press ; 2004. p.825-30.
- 3) Chen ML, Lee SC, Ng MJ, Schuirmann DJ, Lesko LJ, Williams RL. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials : implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. Clin Pharmacol Ther 2000 ; 68 : 510-21.
- 4) Vree TB, Dammers E, Valducci R. Sex-related differences in the pharmacokinetics of isosorbide-5-mononitrate (60 mg) after repeated oral administration of two different original prolonged release formulations. Int J Clin Pharmacol Ther 2004 ; 42 : 463-72.
- 5) Wolbold R, Klein K, Burk O, Nüssler AK, Neuhaus P, Eichelbaum M, et al. Sex is a major determinant of CYP3A4 expression in human liver. Hepatology 2003 ; 38 : 978-88.
- 6) Kato T, Suguro Y, Ikeda T, Kazama T, Ikeda K.

- Influence of age on awakening concentrations of sevofluran and isofluran. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 348-52.
- 7) Sarton E, van der Wal M, Nieuwenhuijs D, Tepema L, Robotham JL, Dahan A. Sevoflurane-induced reduction of hypoxic drive is sex-independent. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1288-93.
 - 8) Tercan E, Kotanoglu MS, Yildiz K, Dogru K, Boyaci A. Comparison of recovery properties of desflurane and sevoflurane according to gender differences. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 243-7.
 - 9) Morgan CJA, Perry EB, Cho HS, Krystal JH, D'Souza DC. Greater vulnerability to the amnestic effects of ketamine in males. *Psychopharmacology* 2006 ; 187 : 405-14.
 - 10) Avram MJ, Sanghvi R, Henthorn TK, Krejcie TC, Shanks CA, Fragen RJ, et al. Determinants of thiopental induction dose requirements. *Anesth Analg* 1993 ; 76 : 10-7.
 - 11) Høymork SC, Reader J. Why do women wake up faster than men from propofol anaesthesia? *Br J Anaesth* 2005 ; 95 : 627-33.
 - 12) Wilhelm W, Buchinger H, Biedler A, Altmann S, Larsen R, Kreuer S. Influence of gender on propofol consumption and recovery times. *Anaesthesist* 2005 ; 54 : 567-74.
 - 13) Vuyk J, Ooatwoider CJ, Vletter AA, Burm AG, Bovill JG. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth* 2001 ; 86 : 183-8.
 - 14) Gan TJ, Glass PS, Sigl J, Sebel P, Payne F, Rosow C, et al. Women emerge from general anesthesia with propofol/alfentanil/nitrous oxide faster than men. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1283-7.
 - 15) Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects : implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 ; 47 : 241-59.
 - 16) Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. The effects of age and gender on the optimal premedication dosage of intramuscular midazolam. *Anesth Analg* 1998 ; 86 : 1103-8.
 - 17) 公文啓二. 塩酸デクスメトミジンの性差. 循環制御 2004 ; 25 : 250-5.
 - 18) Sarton E, Olofsen E, Romberg R, den Hartigh J, Kest B, Nieuwenhuijs D, et al. Sex differences in morphine analgesia : an experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1245-54.
 - 19) Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects : implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 ; 47 : 241-59.
 - 20) Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration : effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 74 : 102-12.
 - 21) 川越いづみ, 角田俊信. 胸腔補助鏡下手術 (VATS) における術後硬膜外モルヒネの効果と副作用について性差を中心とした検討. 麻酔 2007 ; 56 : 685-8.
 - 22) Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cousins MJ, Armstrong PJ. Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988 ; 67 : 329-37.
 - 23) Gear RW, Gordon NC, Heller PH, Paul S, Miaskowski C, Levine JD. Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett* 1996 ; 205 : 207-9.
 - 24) Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 1996 ; 2 : 1184-5.
 - 25) Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, Paul SM, Heller PH, Levine JD. The kappa opioid nalbuphine produces gender- and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. *Pain* 1999 ; 83 : 339-45.
 - 26) Xue FS, An G, Liao X, Zou Q, Luo LK. The pharmacokinetics of vecuronium in male and female patients. *Anesth Analg* 1998 ; 86 : 1322-7.

- 27) Semple P, Hope DA, Clyburn P, Rodbert A. Relative potency of vecuronium in male and female patients in Britain and Australia. *Br J Anaesth* 1994 ; 72 : 190-4.
- 28) Xue FS, Liao X, Liu JH, Tong SY, Zhang YM, Zhang RJ, et al. Dose-response curve and time-course of effect of vecuronium in male and female patients. *Br J Anaesth* 1998 ; 80 : 720-4.
- 29) Xue FS, Tong SY, Liao X, Liu JH, An G, Luo LK. Dose-response and time course of effect of rocuronium in male and female anesthetized patients. *Anesth Analg* 1997 ; 85 : 667-71.
- 30) Wing LM, Miners JO, Birkett DJ, Foenander T, Lillywhite K, Wanwimolruk S. Lidocaine disposition—sex differences and effects of cimetidine. *Clin Pharmacol Ther* 1984 ; 35 : 695-701.

ABSTRACT

Gender Differences in Pharmacokinetics of Anesthetics

Koichi UENO

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Chiba 260-8677

The gender aspect in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetics has attracted little attention. Knowledge of previous work is required to decide if gender-based differences in clinical is justified. Females have 20-30% greater sensitivity to the muscle relaxant effects of vecuronium and rocuronium. When rapid onset of or short duration of action is very important, gender-modified dosing may be considered. Males are more sensitive than females to propofol. It may therefore be necessary to decrease the propofol dose by 30-40% in males compared with females in order to achieve similar recovery times. Females are more sensitive than males to opioid receptor agonists, as shown for morphine as well as for pentazocin. On the other hand, females may experience respiratory depression and other adverse effects more easily if they are given the same doses as males. These examples illustrate that gender should be taken into account as a factor that may be predictive for the dosage of several anesthetic drugs. Moreover, there is an obvious need for more research in this area in order to further optimize drug treatment in anesthesia.

key words : pharmacokinetics, drug metabolism, gender differences, anesthetics

Letter

Functional analysis of transcriptional activity of cytosine and adenine (CA) repeats polymorphism in the estrogen receptor β gene

Kanako Ugai, Kazuhiro Nishimura, Katsumi Fukino, Tomonori Nakamura and Koichi Ueno

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8675, Japan

(Received November 29, 2007; Accepted December 10, 2007)

ABSTRACT — Cytosine and adenine (CA) repeats polymorphism (D14S1026) iterating “cytosine and adenine” nucleotide motifs is one of the genomic microsatellites in intron 5 of the estrogen receptor β (ER β) gene (14q22-24). Relations between CA repeats polymorphism and several diseases have been shown. Although the relation between number of CA repeats and gene transcription has been actively studied using several genes, results have remained contradictory until this time. In this study, we examined the functional effects of CA repeats polymorphism on transcriptional activity based on our knowledge of the ER β gene. After preparing four types of reporter gene constructs containing 15, 18, 24 or 27 CA repeats, luciferase reporter gene assays were performed. Relative luciferase activities of these constructs were not significantly different from that of the no inserted vector and variation of CA repeats did not affect these activities. Our results indicate that CA repeats polymorphism might not only affect transcriptional activity but also other processes of gene expressions. Further studies are needed to clarify the specific functions of CA repeats polymorphism in the ER β gene.

Key words: Estrogen receptor β , Polymorphism, Microsatellite, Transcription

INTRODUCTION

Estrogen plays important roles in many biological actions mediated by estrogen receptors α (ER α) and β (ER β), both members of the nuclear receptor superfamily (Gustafsson, 2003; Heldring *et al.*, 2007). In ER genes (ER α gene, 6q25.1; ER β gene, 14q22-24), various polymorphisms exist and have been studied regarding their relation with several diseases such as osteoporosis, osteoarthritis, breast cancer and Alzheimer's disease (Anghel *et al.*, 2006; Forsell *et al.*, 2001; Fytily *et al.*, 2005; Gennari *et al.*, 2005; Riancho *et al.*, 2006).

Cytosine and adenine (CA) repeats polymorphism with iteration of “cytosine and adenine” nucleotide motifs is one of the genomic microsatellites, and so far, it has been detected in the genomes of every organism as well as in intron 5 of the human ER β gene (D14S1026) (Tautz and Renz, 1984; Li *et al.*, 2002; Gennari *et al.*, 2005). We previously identified a correlation between this polymorphism, the symptoms and medications of climacteric disorder patients (Takeo *et al.*, 2005; Negishi *et al.*, 2006).

Recently, the functional significance of such polymorphic microsatellites has been proven in various biological phenomena as well as the traditional consideration of evolutionary neutral DNA markers (Comings, 1998; Li *et al.*, 2002). Especially, the relation between number of CA repeats and gene transcription has been actively studied using several genes; however, results have remained contradictory up to this time (Agarwal *et al.*, 2000; Buerger *et al.*, 2004; Gebhardt *et al.*, 1999; Saha *et al.*, 2005; Tadokoro *et al.*, 2004; Gonzalez *et al.*, 2007). Additionally, there is no work on this polymorphism in the ER β gene until this time. In this study, we examined the functional effects of CA repeats polymorphism on transcriptional activity in the ER β gene except for promoter regions.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Genomic DNA samples were obtained from blood of healthy volunteers (11 males and 40 females). Precautions

Correspondence: Koichi Ueno (E-mail: kueno@p.chiba-u.ac.jp)

were taken to ensure that all genetic information used in this study remained confidential. This study was conducted with the approval of the local Ethics Committee of the Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University and in accordance with the ethical and scientific standards embodied in the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Analysis of CA repeats polymorphism

Genomic DNA was extracted from human peripheral blood leukocytes with the QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Inc., Hilden, Germany) according to the manufacturer's protocol. Polymerase chain reaction (PCR) was performed in a total volume of 75 μ l reaction mixture with the following components: 150 ng of human genomic DNA, oligonucleotide primers designed to amplify polymorphic CA repeats in intron 5 of the human ER β gene (forward: 5'-CAA TTC CCA ATT CTA AGC CT-3' and reverse: 5'-TGC CTG GCC TAA AGA AGA AT-3') at 0.4 μ M, dNTP Mixture (TaKaRa Bio, Inc., Otsu, Japan) at 200 μ M, 7.5 μ l of 10 \times Reaction Buffer (containing 15 mM MgSO₄) (Transgenomic, Inc., Omaha, USA) and 2.5 U of Optimase Polymerase (Transgenomic, Inc.), to a total volume of 75 μ l by adding MilliQ water. The amplification profiles were as follows: 35 cycles denaturing at 94 °C for 30 sec, annealing at 60 °C for 30 sec, and extension at 72 °C for 30 sec. These products, purified with the QIAquick PCR Purification Kit (QIAGEN), were used in the following analysis.

Analysis of CA repeats polymorphisms was conducted by dye-terminator cycle sequencing analysis using the Dye Terminator Cycle Sequencing-Quick Start Kit (Beckman Coulter, Inc. Fullerton, USA) and CEQ2000 DNA Analysis System (Beckman Coulter, Inc.) according to the manufacturers' protocols.

Reporter gene constructs

The CA repeats region in intron 5 of the ER β gene was amplified by PCR from human genomic DNA using the primers with the *Kpn* I site (forward: 5'-ACT GGG TAC CCA ATT CCC AAT TCT AAG CCT-3' and reverse: 5'-TCA GGG TAC CTG CCT GGC CTA AAG AAG AAT-3'). Following PCR analysis under the same condition of the CA repeats analysis, each PCR product was digested with *Kpn* I (TaKaRa Bio, Inc.) and inserted into the corresponding site of the pGL-3 promoter vector encoding firefly luciferase (Promega Corp., Madison, USA). All constructs were purified using the PureYield Plasmid Midiprep System (Promega, Corp.) according to manufacturer's protocol. Nucleotide sequences were confirmed according to the CEQ2000 Dye terminator sequencing

protocol (Beckman Coulter, Inc.).

Transient transfection and luciferase assay

HeLa cells (obtained from Cell Resource Center for Biomedical Research, Tohoku University, Sendai, Japan) were cultured at 37°C in DMEM with 5% fetal bovine serum as a normal growth medium under humidified atmosphere containing 5% CO₂. HeLa cells were cultured in 12-well plates (1.6 \times 10⁵/well) for 24 hr without antibiotics so that they were 90-95% confluent before transfection.

Transfection mixtures containing Lipofectamine 2000 (Invitrogen Corp., Carlsbad, USA), 1.57 μ g of each reporter gene construct and 0.03 μ g of the pRL-SV40 vector encoding *Renilla* luciferase (Promega, Corp.) were incubated for 20 min at room temperature. Following medium change to OPTI-MEM (Invitrogen Corp.), the mixtures were added directly to each well and the cells were incubated for 4 hr at 37°C under humidified atmosphere containing 5% CO₂. After transfection, the cells were cultured for 24 hr in normal growth medium.

Luciferase assay was performed using the Dual-Luciferase Reporter Assay System (Promega, Corp.), with a TD-20/20 luminometer (Turner Designs Inc., Sunnyvale, USA), and firefly luciferase activity of the reporter gene was normalized by *Renilla* luciferase activity. These experiments were performed independently four times, each in triplicate or quadruplicate. In the statistical analysis, each vector construct was compared with the no inserted vector using Dunnett's test.

RESULTS

Fig. 1A shows the schemes of the various reporter gene constructs containing CA repeats. Recent studies indicate that the frequency distribution of CA repeats polymorphism in the ER β gene ranges from about 15 to 27 repeats (Anghel *et al.*, 2006; Forsell *et al.*, 2001; Fyttili *et al.*, 2005; Gennari *et al.*, 2005; Riancho *et al.*, 2006). Based on this knowledge, four types of constructs were prepared containing 15, 18, 24, or 27 repeats.

Relative luciferase activities of these constructs were not significantly different from that of the no inserted vector. Furthermore, variation of CA repeats did not affect these activities (Fig. 1B).

DISCUSSION

In this study, we analyzed the functional effects of CA repeats polymorphism in the ER β gene on transcriptional activity using luciferase reporter gene assay. However,

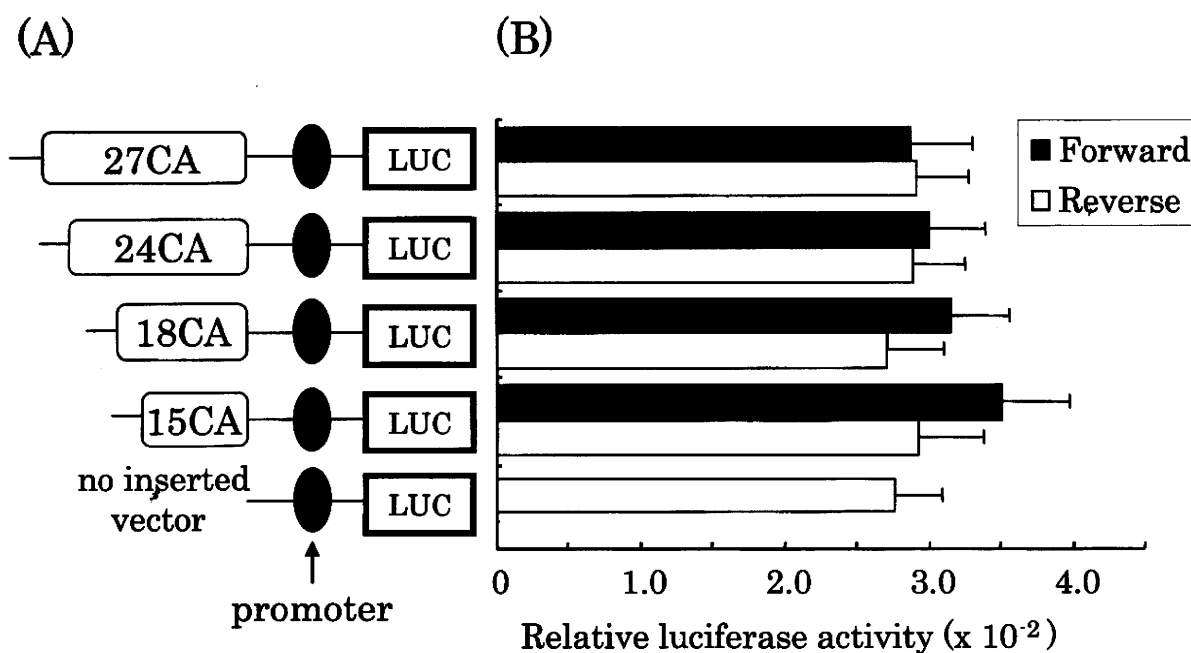
Function of CA Polymorphism in the Estrogen Receptor β Gene

Fig. 1. Relative luciferase activities of each construct in transient transfectants.
 (A) Scheme of various constructs containing CA repeats.
 (B) Relative luciferase activity of each construct is shown as mean \pm S.E. of four independent experiments.

relative luciferase activities of these constructs were not significantly different from that of the no inserted vector. Furthermore, variation of CA repeats did not affect these activities.

We examined transcriptional activity using the pGL-3 promoter vector carrying the SV40 promoter in preference to the investigation of the promoter region of the ER β gene, considering that, to the best of our knowledge, the present study is the first approach to investigating CA repeats polymorphism in the ER β gene, and that there are many conflicting results between research studies of CA repeats polymorphism in several genes (Agarwal *et al.*, 2000; Buerger *et al.*, 2004; Gebhardt *et al.*, 1999; Saha *et al.*, 2005; Tadokoro *et al.*, 2004). In this respect, we examined the frequency distribution of CA repeats polymorphism in the ER β gene, which ranges from 15 to 27 repeats. After obtaining no significant results, the data indicate that there is less necessity for using the promoter region of the ER β gene.

Our results also indicate the different findings of other previous studies. In the study of CA repeats polymorphism in the neurotrophin-3 (NTF-3) gene by Tadokoro *et al.*, they used the same luciferase vector as ours and demonstrated that the insertion of the CA repeats region increased the relative luciferase activity in HeLa cells, while there was no difference in the activity between

21 and 23 repeats (Tadokoro *et al.*, 2004). We were not able to inspect the activity of these repeats because of the quantitative restriction in the sample. Therefore, the possibility remained that specific repeat number could affect transcriptional activity, not repeat length. However, it was mentioned that repeat length could be plausibly associated with gene expression rather than specific repeat number (Comings, 1998), and many functional studies of repeat length have actually been reported (Hui *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2002). Therefore, the possibility mentioned above is not very much expected. Moreover, these contradictions regarding the relationship between repeat length and transcriptional activity were conceivably caused by differences in the details of the methods employed.

Meanwhile, it was reported that the abundance of (TG/CA)_{n \geq 12} repeats and gene transcriptional levels show an inverse relationship, that is, highly transcribed genes were poorly populated with (TG/CA)_{n \geq 12} repeats (Sharma *et al.*, 2007). These findings indicate that the whole quantity of CA repeats located in many areas of each gene is possibly more associated with gene expression. Taking this possibility into consideration, CA repeats polymorphism might affect not only transcriptional activity but also many other processes, such as regulation of gene activity (RNA splicing, translation, *etc.*), chromatin organization (chromosomal organization, DNA struc-

ture, *etc.*) and regulation of DNA metabolic processes (DNA replication, recombination, cell cycle, *etc.*) (Hui *et al.*, 2003; Hui *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2002; Lorenz *et al.*, 2007). However, these mechanisms are very complicated (Comings, 1998; Li *et al.*, 2002).

In conclusion, our present results indicate that CA repeats polymorphism might affect not only transcriptional activity but other processes. Further studies are needed to elucidate the detailed functions of CA repeats polymorphism in the ER β gene.

REFERENCES

- Agarwal, A.K., Giacchetti, G., Lavery, G., Nikkila, H., Palermo, M., Ricketts, M., McTernan, C., Bianchi, G., Manunta, P., Strazzullo, P., Mantero, F., White, P.C. and Stewart, P.M. (2000): CA-repeat polymorphism in intron 1 of HSD11B2 effects on gene expression and salt sensitivity. *Hypertension*, **36**, 187-194.
- Anghel, A., Raica, M., Marian, C., Ursoniu, S. and Mitrasca, O. (2006): Combined profile of the tandem repeats CAG, TA and CA of the androgen and estrogen receptor genes in breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **132**, 727-733.
- Buerger, H., Packeisen, J., Boecker, A., Tidow, N., Kersting, C., Bielawski, K., Isola, J., Yatabe, Y., Nakachi, K., Boecker, W. and Brandt, B. (2004): Allelic length of a CA dinucleotide repeat in the *egfr* gene correlates with the frequency of amplifications of this sequence—first results of an inter-ethnic breast cancer study. *J. Pathol.*, **203**, 545-550.
- Comings, D.E. (1998): Polygenic inheritance and micro/minisatellites. *Mol. Psychiatry*, **3**, 21-31.
- Forsell, C., Enmark, E., Axelman, K., Blomberg, M., Wahlund, L.O., Gustafsson, J.Å. and Lannfelt, L. (2001): Investigations of a CA repeat in the oestrogen receptor β gene in patients with Alzheimer's disease. *Eur. J. Hum. Genet.*, **9**, 802-804.
- Fyttili, P., Giannatou, E., Papanikolaou, V., Stripeli, F., Karachalios, T., Malizos, K. and Tsezou, A. (2005): Association of repeat polymorphisms in the estrogen receptors α , β , and androgen receptor genes with knee osteoarthritis. *Clin. Genet.*, **68**, 268-277.
- Gebhardt, F., Zänker, K.S. and Brandt, B. (1999): Modulation of epidermal growth factor receptor gene transcription by a polymorphic dinucleotide repeat in intron 1. *J. Biol. Chem.*, **274**, 13176-13180.
- Gennari, L., Merlotti, D., De Paola, V., Calabrò, A., Becherini, L., Martini, G. and Nuti, R. (2005): Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, **161**, 307-320.
- González, A.A., Carvajal, C.A., Riquelme, E., Krall, P.M., Munoz, C.R., Mosso, L.M., Kalergis, A.M. and Fardella, C.E. (2007): A polymorphic GT short tandem repeat affecting β -ENaC mRNA expression is associated with low renin essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, **20**, 800-806.
- Gustafsson, J.Å. (2003): What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling. *Trends Pharmacol. Sci.*, **24**, 479-485.
- Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., Tujague, M., Ström, A., Treuter, E., Warner, M. and Gustafsson, J.Å. (2007): Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol. Rev.*, **87**, 905-931.
- Hui, J., Hung, L.H., Heiner, M., Schreiner, S., Neumüller, N., Reither, G., Haas, S.A. and Bindereif, A. (2005): Intronic CA-repeat and CA-rich elements: a new class of regulators of mammalian alternative splicing. *EMBO J.*, **24**, 1988-1998.
- Hui, J., Stangl, K., Lane, W.S. and Bindereif, A. (2003): HnRNP L stimulates splicing of the eNOS gene by binding to variable-length CA repeats. *Nat. Struct. Biol.*, **10**, 33-37.
- Li, Y.C., Korol, A.B., Fahima, T., Beiles, A. and Nevo, E. (2002): Microsatellites: genomic distribution, putative functions and mutational mechanisms: a review. *Mol. Ecol.*, **11**, 2453-2465.
- Lorenz, M., Hewing, B., Hui, J., Zepp, A., Baumann, G., Bindereif, A., Stangl, V. and Stangl, K. (2007): Alternative splicing in intron 13 of the human eNOS gene: a potential mechanism for regulating eNOS activity. *FASEB J.*, **21**, 1556-1564.
- Negishi, E., Takeo, C., Nakajima, A., Hisamitsu, K., Amano, K., Hirai, A. and Ueno, K. (2006): Analysis of correlation between prescription drugs for climacteric disorders and CA repeat polymorphism of estrogen receptor β gene. *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 21-26.
- Riancho, J.A., Zarrabietia, M.T., Valero, C., Sañudo, C., Mijares, V. and González-Macías, J. (2006): A gene-to-gene interaction between aromatase and estrogen receptors influences bone mineral density. *Eur. J. Endocrinol.*, **155**, 53-59.
- Saha, A., Dhir, A., Ranjan, A., Gupta, V., Bairwa, N. and Bamezai, R. (2005): Functional *IFNG* polymorphism in intron 1 in association with an increased risk to promote sporadic breast cancer. *Immunogenetics*, **57**, 165-171.
- Sharma, V.K., Kumar, N., Brahmachari, S.K. and Ramachandran, S. (2007): Abundance of dinucleotide repeats and gene expression are inversely correlated: a role for gene function in addition to intron length. *Physiol. Genomics*, **31**, 96-103.
- Tadokoro, K., Hashimoto, R., Tatsumi, M., Kamijima, K. and Kunugi, H. (2004): Analysis of enhancer activity of a dinucleotide repeat polymorphism in the neurotrophin-3 gene and its association with bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, **50**, 206-210.
- Takeo, C., Negishi, E., Nakajima, A., Ueno, K., Tatsuno, I., Saito, Y., Amano, K. and Hirai, A. (2005): Association of cytosine-adenine repeat polymorphism of the estrogen receptor- β gene with menopausal symptoms. *Gend. Med.*, **2**, 96-105.
- Tautz, D. and Renz, M. (1984): Simple sequences are ubiquitous repetitive components of eukaryotic genomes. *Nucleic Acids Res.*, **12**, 4127-4138.

厚生労働科学研究費補助金

(循環器疾患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 21 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 天 野 恵 子

平成 22 年 3 月

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）

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

目次

I. 総括研究報告

天野 恵子

II. 分担研究報告

1. 千葉県の「女性健康疫学事業」「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～基本健康診査データに見る健診結果の性差～
柳堀 朗子、天野 恵子
2. 性差および初期体型、運動実施率を考慮した生活習慣病予防のための運動プログラムの有効性に関する研究
久野 譜也
3. 「コホート研究.NET」WEB サイトの開発
柳堀 朗子、天野 恵子
4. ITを活用した女性外来データファイリングシステム
柳堀 朗子、天野 恵子
5. 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
上野 光一
6. 女性における循環器疾患の特性に関する研究
嘉川 亜希子
7. 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）
原田 亜紀子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
総括研究報告書

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、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作業を進めるとともに、昨年度に抽出された908論文について、論文の読み込みとサマリー作成を進めた。また、生活習慣病の性差に関する情報を広く国民およ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、「コホート研究.NET」WEBサイトの開発を行った。一方、臨床研究として閉経後女性における冠動脈病変の特性に関する研究、医療機関から処方された漢方製剤および糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩の処方実態調査を行った。女性外来データファイリングでは受診者の特性、治療法と介入効果について解析した。

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科学研究科准教授
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 千葉県衛生研究所研究員

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。性差に関する既知のエビデンスを集約データベース化し、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、女性外来の現場に導入し、その実効性を検討することを目的としている。一方、臨床研究なら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事業から、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（鴨川市におけるコホート調査研究）、②県民健康基礎調査、③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うち、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二次解析を行った。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 件に対しては、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」データの二次解析により、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。

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、女性外来受診者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」を構築した。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にデータファイリングシステムを順次導入し、全国での臨床実践を開始した。研究参画施設より登録したデータについては、毎年 1 度回収して、臨床現場で活用できるように解析結果を発表している。今年度は、女性外来受診患者の特性を明らかにするために、初診時の受診患者を対象とした病悩既往歴の実態、主訴および疾患に関する病散分布の現状を調査した。更に、年齢や背景因子の視点で掘り下げた主訴と疾患の相関や年度単位で見た疾患変遷をみた。医師の治療法に関しては、主な症状や診断病名に対する主体的な有効治療薬剤等の相関を分析し、改善した症状を解析した。

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

まず、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。続いて、全国の主要病院へ郵送にてデータ提供の協力依頼を行い、22 施設で 2008 年 3 月の 1 ヶ月間に処方された漢方製剤および糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩の処方実態について調査を行った。基礎研究としては、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。

4. 女性における循環器疾患の特性に関する研究

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) を対象とした。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。

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)

昨年度の本研究班で収集した文献 908 件を分野ごとに整理したうえで、本年度はコホート研究のデザインで、アウトカムが総死亡、循環器疾患 (虚血性心疾患、脳卒中) の発症及び死亡であるものを検討対象とし、レビュー作業を進めた。

6. 「コホート研究.NET」WEB サイトの開発

マイクロソフトのテクノロジー、Web とデータベースを活用し、膨大なる基礎データを管理し、クロス分析ができるように進めている。また、性差に関する文献のデータベース化、既存調査データのデータベース化を行い、必要に応じて集計、データの取り出しが可能となるように作業を進めている。

C. 研究結果

1. 千葉県「女性の健康疫学事業」「健康生活コーデイネート事業」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

a. 「健康増進および疫学調査のための基本健康診査データ」の二次解析：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、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。BMI の性・年齢階級別年次推移は、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き、70 歳以降では男女の BMI に差はほとんどない。収縮期血圧の性・年齢階級別、年次推移は、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、女性が 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。しかし、70 歳以上では男女の平均値の差がほとんどなくなる。拡張期血圧の性・年齢階級別、年次推移は、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 歳以降の年齢層に比べて値が低く、年齢層による違いがみられた。総コレステロールの性・年齢階級別、年次推移は、男性は 40 歳未満及び 40~45 歳では値が高く、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、50 歳以降では男性を凌駕する。女性でも 65~69 歳以降は値が低下する傾向にある。中性脂肪の性・年齢階級別、年次推移は、男性では 40 歳代の値が最も高く、その平均値は 180mg/dl 前後であり、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する。しかし、55 歳以前の中性脂肪の性差は大きく、女性の 40 歳代の平均値は 90~100 である。HDL コレステロールの性・年齢階級別、年次推移は、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く、平均値は 55mg/dl 前後であるが、女性では年齢が高くなると値が低下する傾向がみられるものの、その平均値は 55 歳以前では 65~70mg/dl、55 歳~59 歳では 60~64mg/dl、60 歳以降では 60mg/dl 前後である。随時血糖の性・年齢階級別、年次推移は、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。GOT の性・年齢階級別、年次推移は、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 の性・年齢階級別、年次推移は、男性は 40 歳代をピークとして、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。γ-GTP の性・年齢階級別、年次推移は、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。クレアチニンの性・年齢階級別、年次推移は、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。

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について検討した結果では、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。しかし、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 未満の場合と同様の傾向がみられた。

b. 「健康コーデイネータ事業」の二次解析：1) 運動プログラムの実施状況および成果について男女別に比較したところ、体力年齢の変化や平均歩数および平均しつかり歩数 (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) 初期体型別 (BMI25 を基準として) での比較においては、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。運動実施状況において、男性は全ての項目で有意な差はみられなく、女性の平均歩数においては中年群が、筋トレおよび実施得点においては高齢群が有意に高い値を示した。4) プログラム実施形態別の違いについて検討したところ、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、同様に、平均歩数、しっかり歩数、筋トレ回数および実施得点といったプログラム実施状況においてもライフスタイル型が教室型より高い値を示した。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。プログラム実施状況においては全ての項目で有意な差はみられなかった。

2.IT を活用した女性外来データファイリングシステム

受診患者の特性として、病悩期間は 1 年が多く、3 年以内で 60% を占め、10 年以上通院している患者が 2 割程度いた。また、通院医療機関数は 1 件から 3 件で 60% を占めた。疾患分類では精神的疾患が最も多く、続いて更年期症候群、婦人科疾患で半数以上を占め、器質的疾患で最も多かったのは、内科・生活習慣病であった。次に疾患と年齢の関係では、婦人科疾患や精神的疾患は 35 歳以下の若年層が最も多く、更年期症候群は 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。生活習慣病や循環器疾患についても 50 歳前後から増加することが特徴的であった。患者背景因子については喫煙・飲酒 (件数) は 35 歳未満に最も多く、肥満 (件数) は各年齢に分布しており、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 (件数) は、血管運動神経 (自律神経) 症状優位型や月経前緊張症に比較的多く、喫煙 (件数) は、精神症状 (うついらいら不眠) 優位型や気分障害・単極性うつ病に比較的多い傾向が伺えた。肥満 (件数) は全体的に 1 割弱分布し、高血圧症は 4.3% であった。治療中紹介では、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先疾患であり、1 割程度が産婦人科や精神科へ紹介しているの、女性外

来は、セカンドオピニオンとしての機能をも保持している。

治療介入効果については、患者全体では、SF-36 (健康) の解析結果では、初診時は、全ての指標で国民平均値より低下しており、治療介入後でも国民平均値には満たないものの、全指標にわたって改善効果が得られた。また、SRQ-D (うつ) や STAI (不安) についても同様に正常境界域まで改善されていた。女性外来に特異的な疾患として微小血管狭心症と線維筋痛症について治療介入効果を検討した。狭心症患者に関しては、循環器製剤 (ヘルパッチ-R 等) あるいは漢方薬 (当帰湯等) 等が処方されており、治療介入効果の解析結果、いずれも多少の改善効果が得られていた。また、線維筋痛症患者に関しては、SSRI (パキル) 等の抗うつ薬および漢方薬療法 (疎経活血湯等) が処方されており、殆ど改善が見られず、治療に難渋しており、線維筋痛症に有効であると鹿児島大学より報告されている和温療法などを併用する治療も必要になるかと考えられる。

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

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

b. 漢方製剤の調査の結果、処方数・処方方剤種類ともに女性のほうが多かった。男女ともに「大建中湯」、「芍薬甘草湯」の処方数が多く、それ以降は男性では「小建中湯」「半夏瀉心湯」が、女性では「当帰芍薬散」「加味逍遥散」の処方が特に多かった。年齢別では、男性中年～高齢者で「八味地黄丸」「牛車腎気丸」が、女性青年～更年期で「当帰芍薬散」「加味逍遥散」「桂枝茯苓丸」が、さらに、男性小児～青年で「小建中湯」が多いなどの特徴がみられた。アクトス錠^Rの処方実態調査の結果、処方用量 7.5 mg は女性においてアクトス錠^R処方中 7.9% であり、男性の 1.9% に対して約 4 倍処方されていた。15 mg からのさらなる減量には過剰な薬効の発現や副作用の発現の可能性が考えられた。このような使用実態の性差は添付文書の使用上の注意の項に記載された性差が反映されていると考えられた。一方、男性では加齢による低用量化がみられたが、女性ではそのような変化はみられなかった。

c. 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。

4. 女性における循環器疾患の特性に関する研究

昨年度までの研究にて、閉経後女性のみにおいて、HDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすことが確かめられた。本年度は新たに、なぜ女性においてのみ HDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすのか、より詳しいメカニズム解明のために、酸化 LDL との関連を検討した結果、代表的な酸化 LDL である MDA-LDL の平均値には男女で有意差を認めなかったが、女性においてのみ HDL コレステロールと MDA-LDL の間に有意な負の相関を認めた。

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)

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

6. 「コホート研究.NET」WEB サイトの開発

「コホート研究.NET」WEB サイトの機能としては、必要条件に応じてデータを抽出し、グラフ化することが可能となった。また、データベースも 5 年間の健康診断の結果が登録されている。

D. 考察

千葉県が「女性の健康疫学事業」および「健康生活コーディネーター事業」において収集したデータを、性差を考慮した生活習慣病予防の視点で二次解析するために、昨年度データの提供を各保有機関に依頼し、おおむね了解を得ることができた。その過程の中で、各事業で行われた調査は、事業報告書として結果がまとめられているが、①性差を考慮した視点での解析が十分に行われていない、②各調査データは二次解析の予定がなかったため、同じ調査項目を用いているデータであっても、入力形式が統一されていない等の課題が明らかになった。今年度は各調査データのデータベース化を行い、「健康増進および疫学調査のための基本健康診査データ」の二次解析ならびに「健康コーディネーター事業」の二次解析を行った。「健康増進および疫学調査のための基本健康診査データ」の二次解析では、平成 14 年から 18 年までの 5 年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ことが考えられる。5 年間の経時的な変化では、収縮期血圧、総コレステロール、GOT、GPT において、女性では値の増加傾向がみられ、特に総コレステロールについては、40~44 歳、45~49 歳、50~54 歳においての 5 年間の増加は顕著であった。この調査では閉経の有無については不明であるが、日本人の平均的な閉経年齢が 50 歳前後であることから、女性ホルモンの変化の影響がこれらの項目には大きく現れていると考えられる。このように、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 年度のデータを使用し、年齢階級別のメタボリックシンドローム危険因子の保有状況を BMI 別に比較した結果、肥満の有無に関わらず、男性は女性に比べてリスクの保有が多い。しかし、保有率の差は年齢を重ねることにより縮小していた。したがって、女性における閉経期以降の循環器疾患予防対策も重要であることが示唆された。日本人における冠動脈危険因子の重みの性差を検討した結果では、男性ではオッズ比の高い因子は、高血圧、喫煙、糖尿病、家族歴、高コレステロールの順であり、女性では喫煙、糖尿病、高血圧、家族歴がオッズ比の高い因子で、高コレステロールは危険因子とならないとする報告もあり(河野宏明、女性における心疾患の特徴—虚血性心疾患、Heart View 4, 714-21, 2000)、メタボリックシンドロームの予防においては男女で重点を置く危険因子の優先順位が異なると考えられる。本結果においても、男女の危険因子保有状況の違いや、その変化の違いが明らかであり、メタボリックシンドローム予防の保健指導においても、性差を考慮した取り組みが必要であることが示唆された。健康コーディネーター事業の二次解析では、運動プログラムの効果に対する性差の検討において、男性の体力年齢が女性に比べてより大きく改善したが(男性: -7.5 歳、女性: -6.7 歳)、運動実施度(平均歩数、しっかり歩数)において女性より男性の方が有意に高い値を示したため、運動実施度の違いが体力年齢の変化における違いをもたらす可能性が考えられる。初期体型別に比較した体力や体組成などの運動プログラム効果は、男女とも肥満群が正常群より高い改善率を示した。一方、運動の実施度において男性は全ての項目において差がみられなく、女性においては筋トレ回数のみ両群間の差が認められた。また、男女とも肥満群が正常群より介入前の体力は有意に低かった。以上のことから、男女の別に関わらず肥満度が高いほど体力は低く、運動による体力や体組成の改善度が高い可能性が示唆された。特に、運動実施度の差がみられなかったことから、

同様な運動量であっても正常群に比較して肥満群の方がより大きな効果が得られるかもしれない。運動プログラム効果において年代別（高齢群と中年群）の検討ではいずれも有意な差はみられなかった。これまで高齢者を対象とした研究においても、短期間の介入によって有酸素能力や筋力増加がみられたことが報告されている。本研究においても男女とも9ヶ月後の体力や体組成は有意に改善されていた。これらの結果から男女とも年齢に関わらず運動プログラム介入によって同様な効果が得られると期待される。教室型とライフスタイル型のプログラム形式別の比較において、体重の変化は男女ともライフスタイル型が教室型より大きく減少した。男性において3ヶ月間の体力年齢比較では、教室型がライフスタイル型より有意に大きな改善度を示したが、9ヶ月間の体力年齢変化を比較した結果では両群間、同様であった。一方、女性の体力年齢に関しては3ヶ月後、9ヶ月後、いずれも教室型が有意に高い改善を示した。これらの結果から、男性の体力年齢の変化において、比較的短期間（3ヶ月）までは教室型がライフスタイル型より大きな効果がみられるが、長期間（9ヶ月以上）継続的に参加することによって、ライフスタイル型であっても教室型と同様な成果が得られることが示唆された。ライフスタイル型は日常生活の中で運動を取り入れた形式であり、指導者が不在で実施する運動教室とは異なり、指導者がいないプログラムであるため、継続するためには運動実施に対する高い意欲が必要である。したがって、ライフスタイル型で継続できている参加者は運動実施意欲が高い状態を保てた参加者が多い可能性が考えられる。本研究において、ライフスタイル型参加者の運動実施度や体組成の変化に関しても教室型より大きいことから、ライフスタイル型参加者の運動実施度が高く、それに伴う効果も大きい可能性が示唆された。

女性外来データファイリングシステムからは、病悩既往歴で判明したように女性外来に受診して来る患者は、長年病悩を抱えていた患者も少なくないことや医師側の理解度もやや低く、治療効果も不十分であることで、必ずしも的確な診断が行われているとは言い難い治療の姿を示していた。しかし、主訴に関しても、診断がぶれやすく、初診時診断と最終診断が相違した患者が2割程度あったことや、治療中紹介率が15%にのぼることから、女性外来受診者の治療方針がかなり困難を伴うことも事実である。

今後、各専門分野における性差ガイドラインが充実し、多くの医師による診療データの収集が加速され、性差を考慮した診断・治療の道筋（評価基準）が確立されることが急務である。

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、薬物動態の性差に関しては、CYP活性やトランスポーターとの結合率の性差などが薬物の分布やクリアランスに影響を与えるという報告が増加し、単純な体重や脂肪率などの体格差以外

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

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

次に、アクトス錠[®]処方実態調査からは、アクトス錠[®]が男性により高頻度、高用量で用いられており、

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

最後に、マウス 3T3-L1 脂肪細胞における性ホルモンの PPAR γ タンパク質発現に及ぼす影響に関する検討から以下のことがわかった。ピオグリタゾン塩酸塩投与時は生体内で生理的濃度の性ホルモンと薬剤が共存していることから、*in vitro*における併用下での検討を行った。女性ホルモンである E2 はピオグリタゾン塩酸塩による PPAR γ 発現量の減少を抑制し、男性ホルモンである DHT は PPAR γ 発現量の減少を促進することにより、ピオグリタゾン塩酸塩の作用の性差発現の一因となっている可能性が考えられた。3T3-L1 脂肪細胞においてピオグリタゾン塩酸塩は PPAR γ 発現量を減少させる一方で発現量の減少を補って余りある転写活性化作用を示すことが知られている。すなわち、ピオグリタゾン塩酸塩は 1 μ M で PPAR α 発現量を約 50%に半減するものの、転写活性を約 8.5 倍に上昇させることが報告されている。これは実際には 17 倍の転写活性化が起こっている一方で、受容体の半減により 8.5 倍の活性化として検出されている可能性が考えられ、受容体発現量と転写活性の相乗的な影響が重要と考えられる。今回は転写活性の検討は行っていないが、受容体発現量の変化は転写活性の変化を増幅してピオグリタゾン塩酸塩の作用に影響すると考えられる。また、3T3-L1 脂肪細胞において E2 は ER を介して p44 (ERK1)、p42 (ERK2) MAP キナーゼリン酸化により C/EBP α タンパク質を誘導する、3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化初期においてこれら ERK MAP キナーゼのリン酸化による活性化が PPAR γ や C/EBP α の発現を制御しているとの報告があり、E2 はシグナル経路を介して PPAR γ や C/EBP α をとともに上昇させる可能性がある。DHT は AR を介して

Wnt/ β -catenin シグナル経路を活性化することにより PPAR γ 、C/EBP α の発現を抑制、脂肪細胞分化に抑制的に働くとの報告があり、DHT は Wnt/ β -catenin シグナル経路を介して PPAR γ 発現を抑制する可能性が考えられる。さらに、近年では核内受容体同士の相互作用も報告されており、両薬剤の併用による活性変化や転写関連因子の関与に関する詳細な検討が望まれる。

従来、HDL コレステロールの心血管死亡率に及ぼす影響は、女性の方が男性より高いことが報告されているが、女性における循環器疾患の特性に関する今回の研究血管から、これは、女性のみにおいて、HDL コレステロールが血流依存性血管拡張反応に影響を及ぼすことがその機序の一因になると考えられた。また、女性では、HDL コレステロールが酸化 LDL を減弱させる抗酸化作用を介して血管内皮改善作用を持つことも示唆された。女性においては、HDL コレステロールの多寡が非常に重要である。

「コホート研究.NET」WEB サイトの機能としては、必要条件に応じてデータを抽出し、グラフ化することが可能となり、また、データベースも千葉県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に参加した市町村の 5 年間の記録が登録されている。平成 20 年度に特定健診が開始され、データの標準化、判定基準の統一、同一質問票の使用、同一方法による電子データ化という点が解決され、市町村の協力が得られやすくなり、千葉県では全市町村の健診データを収集可能となった。今後、レセプトとの組み合わせなどの事業を展開していくことにより、大規模なコホート研究の成果を公表していくことが可能となる。

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

E. 結論

千葉県「女性の健康疫学事業」の二次解析を開始した。今年度は「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」における平成 14 年度～平成 18 年度のデータ 368,052 件と平成 19 年度のデータ 402,486 件について性差の視点から解析を行った。また、「千葉県健康コーディネータ事業」のデータについても性差の視点からの解析を行った。心血管疾患とその危険因子に関する国内の文献検索を行い、データベース化し、レビュー作業を開

始・続行中である。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も行った。臨床研究としては、女性外来データファイリングを活用して、女性外来患者の実態の把握と治療介入効果について検討した。また、閉経後女性における冠動脈病変の特性をも検討した。基礎研究としてはマウス 3T3L1 脂肪細胞における聖ホルモンの PPAR γ たんぱく質発現に及ぼす影響について検討した。これらの研究結果を情報発信するための WEB サイトの開発をも行った。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

1. 菅井波名、鶴飼加奈子、竹尾愛理、平井愛山、天野恵子、佐藤洋美、山浦克典、村松正明、上野光一：更年期障害における ER β 遺伝子多型解析と臨床応用 (*Journal of Traditional Medicines* 26 suppl. p.116, 2009 8月、幕張)
2. 柿倉遥、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査 (*Journal of Traditional Medicines* 26 suppl. p.122, 2009、幕張)
3. 菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方されたアクトスTM錠の使用実態調査 (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p445、2009 10月、長崎)
4. 柿倉遥、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：医療機関から処方された生活習慣病治療薬の男女別使用実態調査 (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394、2009 10月、長崎)
5. 上野光一、伊藤彩乃、柿倉遥、仲栄真さつき、佐藤洋美、山浦克典：処方医薬品の男女別使用実態に関する研究. (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394、2009 10月、長崎)
6. 松本友香理、柿倉遥、伊藤彩乃、菅井波名、地野充時、佐藤洋美、山浦克典、上野光一、並木

隆雄、寺澤捷年：桂枝茯苓丸とHRTの更年期障害患者に対する効果比較とエストロゲン受容体との関連に関する研究 (第3回 性差医学・医療学会学術大会発表予定、2010 2月、東京)

7. 石川桃子、菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：3T3-L1脂肪細胞におけるピオグリタゾン塩酸塩の性差に関する研究 (第3回 性差医学・医療学会学術大会発表予定、2010 2月、東京)
8. Sugai H, Ugai K, Takeo C, Hirai A, Amano K, Namiki N, Sato H, Yamaura K, Muramatsu M, Ueno K :Association of ER β gene polymorphisms with climacteric symptoms. (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)
9. Kakikura H, Matsumoto Y, Sugai H, Ueno K, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K :Association of serum Anti-müllerian hormone (AMH) level for climacteric symptoms (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)
10. Kakikura H, Ito A, Matsumoto Y, Ueno K, K aneko A, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K : Pharmacogenetics of keishibukuryogan therapy for climacteric symptoms (国際東洋医学会発表予定、2010年 2月、幕張)
11. 柿倉遥、並木隆雄、松本友香理、地野充時、伊藤彩乃、菅井波名、久永明人、喜多敏明、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：更年期障害患者におけるエストロゲン受容体 β 遺伝子多型と桂枝茯苓丸の治療効果に関する研究 (第130回日本薬学会年会発表予定、2010年 3月、岡山)
12. 石川桃子、菅井波名、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：3T3-L1脂肪細胞におけるピオグリタゾン塩酸塩の性差に関する研究 (第130回日本薬学会年会発表予定、2010年 3月、岡山)
13. Akiko Yoshikawa, Shuichi Hamasaki, Sanemasa Ishida, Tetsuro Kataoka, Naoya Oketani, Keishi Saihara, Hideki Okui, Takuro Shinsato, Takuro Kubozono, Shoji Fujita, So Kuwahata, Satoshi Yoshino, Chuwa Tei. :HDL-cholesterol as a mediator to inhibit the uptake of oxidized LDL and a predictor of the flow-mediated dilatation of the coronary artery in postmenopausal women. American college of Cardiology Congress 2009, 29 May-01 April, Orland

研究報告書

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 ～ 基本健康診査データにみる健診結果の性差 ～

分担研究者 柳堀 朗子

（千葉県健康福祉部健康づくり支援課／県衛生研究所・健康疫学 主幹）

主任研究者 天野 恵子（千葉県衛生研究所 嘱託）

研究要旨

千葉県が平成15年度から実施してきた「女性の健康疫学事業」の中の、「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したところ、年齢階級別の値、5年間の変化に男女差があることが明らかになった。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・年齢階級別に比較したところ、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。これらの結果から、保健指導において優先されるリスクに性差があり、性差を考慮した指導が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

本研究では、千葉県が平成15年度から実施してきた「女性の健康疫学事業」及び「健康生活コーディネート事業」において収集したデータを、本研究のために性差を考慮した生活習慣病予防の視点で2次解析し、生活習慣病予防のための性差を考慮した保健指導実施のための基礎資料を得ることを目的としている。

本年度は平成14年度から18年度まで実施された「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」の意義や課題を明確にするとともに、19年度のデータも加え、基本健康診査データの解析を行ない、健診結果からみる性差を検討する。

B. 研究方法

1. 収集データ

1) 基本健康診査データ

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収集した個別データを2次解析用データとして提供を受けた。

県におけるデータ収集の方法は、昨年度の報告書に記載したとおりであり、データ提供を受けた市町村名を表1に示した。

表1 事業参加年度別、市町村名（参加時の市町村名）

開始年度	新規に参加した協力市町村名
平成15年	旭市、印西市、印旛村、飯岡町、海上町、君津市、九十九里町、栄町、山武町、白子町、東金市、蓮沼村、干潟町、松尾町、茂原市、八街市
平成16年	鎌ヶ谷市、神崎町、成田市、袖ヶ浦市、大網白里町、白井市
平成17年	銚子市、長生村、東庄町、長南町、成東町
平成18年	本埜村

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2に示した。

表2 平成19年度の協力市町村名

平成18年度までのデータあり (19市町村)	銚子市、木更津市、茂原市、成田市、東金市、旭市、八街市、印西市、山武市、袖ヶ浦市、鎌ヶ谷市、本埜村、栄町、神崎町、大網白里町、九十九里町、長生村、白子町、長南町
平成19年度のデータのみ (22市町村)	船橋市、館山市、松戸市、佐倉市、柏市、勝浦市、市原市、我孫子市、鴨川市、四街道市、白井市、富里市、南房総市、匝瑳市、芝山町、横芝光町、一宮町、陸沢町、長柄町、大多喜町、御宿町、鋸南町

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3)。

表3 年度別の協力市町村数と分析対象者数(合併後)

年度	市町村数	男(人)	女(人)	合計(人)
14年	16(11)	17,059	36,779	53,838
15年	16(11)	17,692	37,443	55,135
16年	22(17)	22,804	54,493	77,297
17年	27(21)	27,660	63,755	91,415
18年	22	26,414	61,753	88,167
19年	41	137,270	265,416	402,686

2) 基本情報の収集

平成18年度、平成19年度については、協力市町村に対して、服薬または医療機関への受診、喫煙に関する情報の提供を依頼した。服薬については、高血圧、高脂血症、糖尿病に関する服薬の有無がわかる場合は、いずれに該当するかの情報提供も依頼した。

2. 分析方法

平成14年から18年のデータについては、匿名化された個人番号が付与されているため、この個人番号を鍵としてデータを経年的に連結した。

平成18年度の時点で非服薬者または受療していない者における5年間の測定値の経年的変化について、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、脂質異常、血圧の集積を比較した。

統計処理はSpss for Windows Ver.14.0Jを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

3. 倫理的配慮

本研究の倫理的面に関しては、「千葉県民の健康増進及び疫学調査のための老人保健法に基づく基本健康診査データの収集解析システムの確立」および「基本健康診査・特定健康診査等のデータに基づく県民の健康度評価」の研究題目で千葉県衛生研究所倫理審査委員会の審査を経て、千葉県衛生研究所の承認を得た。

C. 研究結果

1. 同一集団における5年間の健診測定値

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っただけなく、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。

表4 解析対象数

年齢階級	男性		女性	
	(人)	(%)	(人)	(%)
40歳未満	72	1.4	414	3.2
40-44歳	285	5.4	1,446	11.0
45-49歳	451	8.6	1,734	13.2
50-54歳	667	12.7	2,442	18.6
55-59歳	602	11.5	2,174	16.6
60-64歳	950	18.1	1,950	14.9
65-69歳	1,034	19.7	1,566	11.9
70-74歳	730	13.9	903	6.9
75-79歳	336	6.4	391	3.0
80歳以上	115	2.2	109	0.8
合計	5,242	100.0	13,129	100.0

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。

男性の年代別測定値は、40歳未満が最も高く、年

代が高くなると減少していた(表5-1)。各年齢階級別に5年間の変化をみると、40歳未満から59歳までは一定の傾向がみられなかったが、60歳以上では低下傾向が有意だった。

女性では、全体に2003年の値が高く、2006年は前年より値が低下していた(表5-2)。年齢階級別の値をみると、45歳代から値が増加し、60歳代が最も高く、その後は低下する傾向がみられた。各年代の5年間の変化では、40~44歳、45~49歳は増加傾向、50歳以上では低下傾向がみられた。

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、女性が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。

男性では表6-1に示すように、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(表6-2)。

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、表7-1に示すように、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。

女性では表7-2に示すように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(表8-1)。

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(表8-2)。

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(表9-1)。

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(表9-2)。

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、表10-1に示すように、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(表10-2)。

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(表11-1)。

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いったが、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(表11-2)。