⑤呉茱萸湯：59 件

⑥補中益気湯：43 件

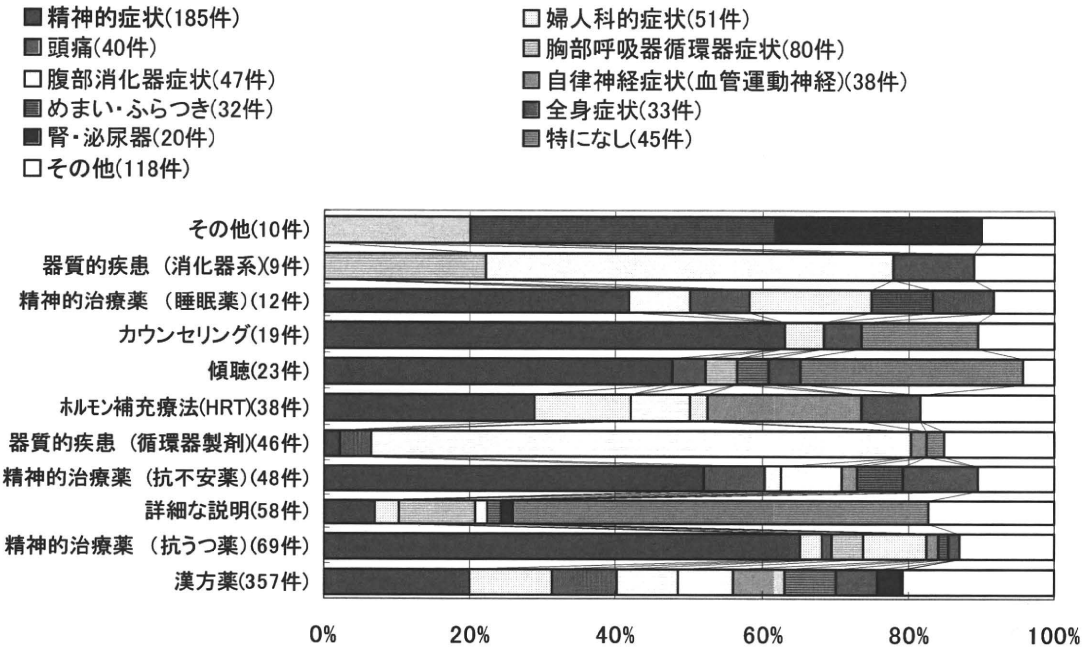
■最も有効な精神的治療薬（SSRI）

①SSRI（ﾊﾟｷｼﾙ）：59 件

②SSRI（ﾙﾎﾞｯｸｽ・ﾃﾞﾌﾟﾛﾒｰﾙ）：40 件

③SNRI（ﾄﾚﾄﾞﾐﾝ）：24 件

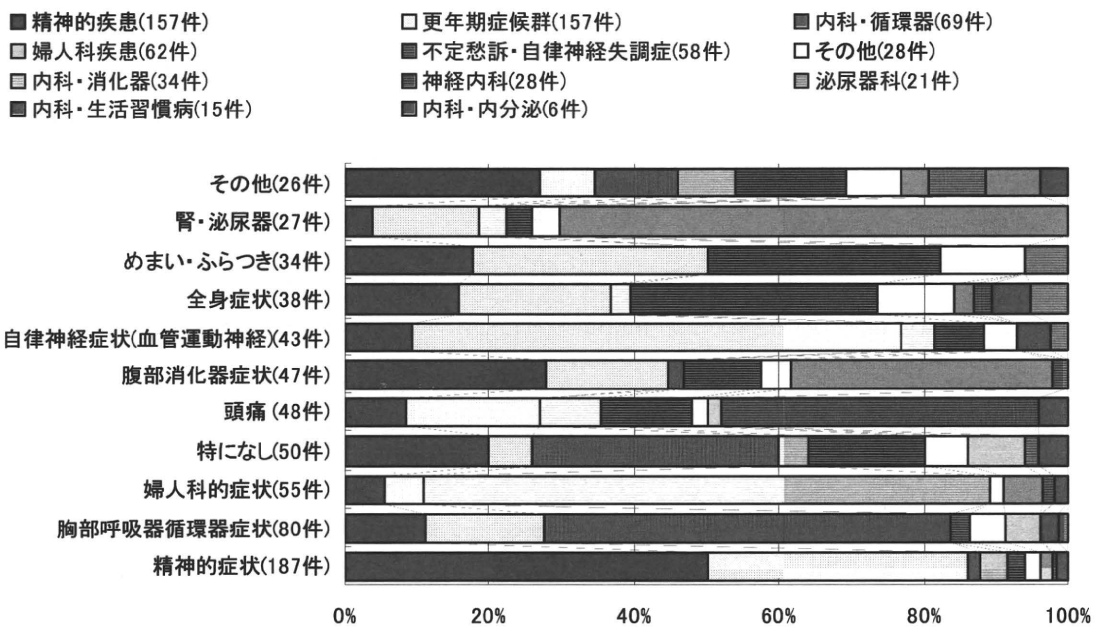
④SSRI（ｼﾞｪｲｿﾛﾌﾄ）：11 件



【図 24　有効治療と改善症状との相関（1 患者に対し最大 3 件重複有り）】

(2)主病名と改善した症状

改善した症状に対する主病名（図 25）の件数は 635 件であり、精神的疾患と更年期症候群が共に 157 件（24.7%）となり、やはり両者で半数を占めていた。続いて内科・循環器が 69 件(10.8%)、婦人科疾患が 62 件(9.8%)、不定愁訴・自律神経失調症が 58 件（9.1%）、内科・消化器が 34 件（5.4%）、神経内科が 28 件（4.4%）、泌尿器科が 21 件（3.3%）、内科・生活習慣病が 15 件（2.4%）、内科・内分泌が 6 件（0.9%）の順であった。また、改善症状は、精神的症状が最も多く、精神的疾患で 94 件（50.3%）、更年期症候群で 67 件（35.8%）であった。胸部呼吸器循環器症状では、内科・循環器が 45 件（56.2%）、婦人科的症状では、婦人科疾患が 43 件(78.2%)であり、主病名の改善効果が伺えた。



【図 25　改善した症状と主病名との相関（1 患者に対し改善症状が最大 3 件重複有り）】

(3)改善した症状内容

主訴と主な改善した症状とその件数を、表 4 に示す。

【表 4　主な改善症状の分布】

主訴	改善した症状	件数
精神的症状	不安	28
	熟眠障害	21
	イライラ感	20
	就眠困難	18
	抑うつ　落ち込み	18
	抑うつ　くよくよ・焦燥感	11
	易疲労感	6
	無気力・意欲低下・やる気が出ない	3
胸部呼吸器循環器症状	胸痛	40
	動悸	22
	胸が苦しい	8
	息苦しい	4
婦人科的症状	月経時痛	17
	月経前のイライラ落ち込み	9
	月経不順	8

	月経前の嘔気頭痛	5
頭痛	頭重感	18
	締め付けられる頭痛	11
	拍動性の頭痛	9
腹部消化器症状	食思不振	10
	便通異常・下痢	7
	心窩部痛	5
自律神経症状(血管運動神経)	のぼせほてり(ホットフラッシュ)・顔や上半身	33
	発汗	5
	のぼせほてり(ホットフラッシュ)・全身	4
全身症状	全身倦怠感	28
	手足のむくみ	6
めまい・ふらつき	めまい・浮動性めまい	15
	めまい・回転性めまい	10
	体のふらつき・ふらふら感	8
腎・泌尿器	頻尿	14
	尿失禁	9
内分泌代謝・生活習慣病精査	高血圧症	10
	高コレステロール血症	6
痛み・痺れ(筋・骨格)	筋肉痛・全身	6
	筋肉痛	4
耳鼻咽喉口腔症状	咽喉頭異常感症	11
	耳鳴り	4
自律神経症状(末梢循環不全)	冷え・手足	9
	冷え（下半身）	5
肩こり・腰背部痛	肩こり	11
知覚神経症状	蟻走感・皮膚の痛み	4
（筋・骨格系以外の痛み、痺れ等）	全身痛、部位不同定の痛み	3
痛み・痺れ(関節)	関節痛・大関節	3

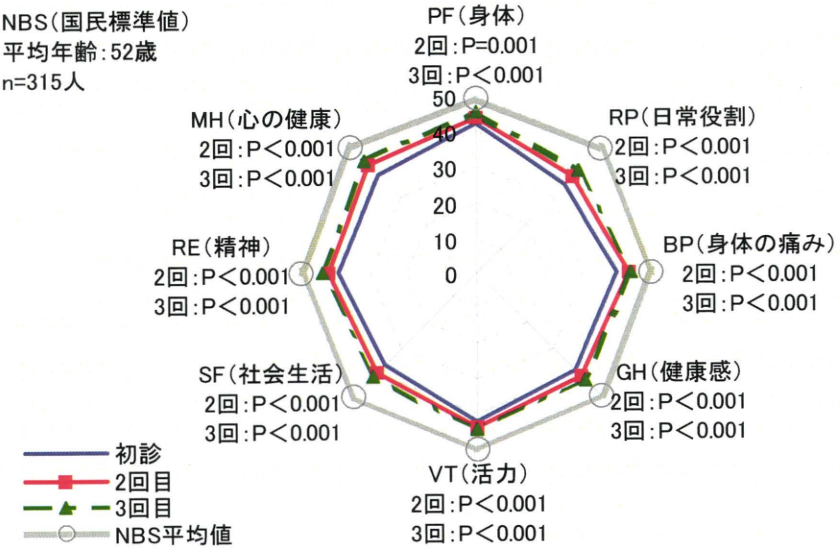
C-3 治療介入効果

女性外来医師の治療の介入効果について、客観的な評価指標3種「SF-36(HRQOL)、SRQ-D（うつ）、STAI（場面不安）」を用いて、初診時と再診時（治療介入後）で問診票に登録した解析結果のスコアに基づき評価した。

C-3.1 全疾患の治療介入効果

全疾患に於いて初診時のSF-36（健康）の指標分布は、RP（日常の役割）が34.8と最も悪く、続いてSF（社会生活）の36.8、RE（精神）の38.9であり、全体的に平均値（年

齢平均52歳）を下回った。その中でもPF（身体）が42.1、VT（活力）が42.0と比較的良好であり、女性外来受診患者は、精神面の症状によって生活の質が低下していることが解った。初診（治療前）、治療後1ヶ月、3ヶ月に於けるSF-36の評価指標を比較したところ、図27のように明らかに1度の治療で全体的な改善効果が認められるが、患者ごとの標準偏差が大きく有意確率が得られなかった。その後（3回目）では、RPとGHとMHがP<0.05と改善度が高いことから、精神面の改善による、日常生活の向上が示された。

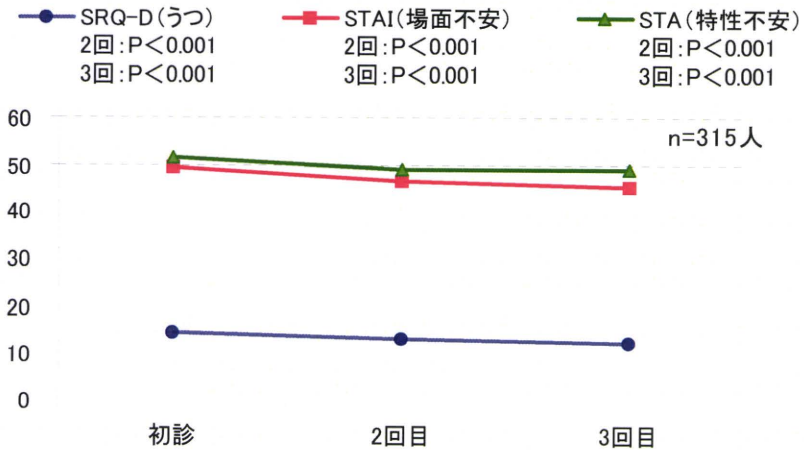


【図27　SF-36指標による治療介入効果】

【表5　SF-36の判定基準】

項目	国民標準値に基づいたスコアリングによる得点 Norm-based Scoring（NBS）52歳女性のスコア			
	平均値	25%	中央値	75%
身体機能（Physical functioning）PF	49.3	44.6	51.6	55.1
日常役割機能（身体）（Role physical）RP	49.3	42.6	56.2	56.2
身体の痛み（Bodily pain）BP	48.7	40.2	49	54.3
全体的健康感（General health perceptions）GH	48.8	42.4	48.9	55.1
活力（Vitality）VT	50.1	44.1	50.2	56.4
社会生活機能(Social functioning)SF	49.2	43.9	50.5	57.1
日常役割機能（精神）（Role emotional）RE	49.6	43.8	56.6	56.6
心の健康（Mental health）MH	50.2	43.9	51.7	59.6

また、SRQ-D（うつ）およびSTAI（場面不安）については、初診時のSRQ-Dが14.5（軽症うつ病の境界）、STAIが49.6（不安有り）に対して、治療後（2回目）のSRQ-Dが13.1、STAI 46.6となり、うつや不安についても改善が認められた。



【図 28　SRQ-D、STAI 指標による治療介入効果】

【表 6　SRQ-D、STAI の判定基準】

SRQ-D（うつ）	STAI（場面不安）	STAI（特性不安）
10 点以下がほとんど問題なし 10～15 点が境界 16 点以上が軽症うつ病	46.79（±8.49）点以上	48.29（±8.30）点以上

C-3.2　疾患別治療介入効果

前節で最も治療改善効果が高かった疾患について、その治療介入効果を図 29 に示す。また、今年度の疾患として多かった狭心症（微小循環性をふくむ）や線維筋痛症についても解析した。

①精神的疾患分類

初診時の SF-36（健康）では、RP（日常役割）が 33.2、SF（社会生活）が 33.3、MH（心の健康）が 35.8 と低く、PF（身体）が 41.4、BP（身体の痛み）が 40.1、VT（活力）が 40.8 と比較的良好であった。治療介入後には、精神面（RE）での改善が低い（P=0.165）ものの全体に治療改善の有意性が得られた。

SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）については、初診時の SRQ-D（うつ）が 15.7、STAI（場面不安）が 52.8 に対して、治療後の SRQ-D（うつ）が 14.0 と境界まで改善されたが、STAI（場面不安）が 49.7 であり、不安面では多少の改善余地が残った。

②更年期症候群分類

初診時の SF-36（健康）では、RP（日常役割）が 36.7 と低めだが、BP（身体の痛み）が 44.7、VT（活力）が 43.6 と比較的良好であった。治療介入後には、PF（身体）や RP（日常役割）の改善が得られたが、VT（活力）、RE（精神）、MH（心の健康）に改善効果が少なかった。また、SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）については、初診時の SRQ-D（うつ）が 12.6、STAI が 47.7 に対して、治療後の SRQ-D（うつ）が 14.9、STAI（場面不安）が 48.6、STAI（特定不安）が 50.8 と改善効果は見られなかった。

③婦人科疾患分類

初診時の SF-36（健康）では、RP（日常役割）が 38.8、SF（社会生活）が 39.4 と若干

低めだがPF（身体）が46.4 、VT（活力）が43.4とMH（心の健康）が、41.8と比較的良好であった。治療介入後は、MH（心の健康）に高い改善効果(P=0.001)が得られた。SRQ-D（うつ)およびSTAI(場面不安)については、初診時のSRQ-D(うつ)が12.8(軽症うつ病)、STAI（場面不安）が48.3、STAI（特性不安）51.2に対して、治療後のSRQ-D（うつ）の改善効果の有意性が見られないが、STAI（場面不安）およびSTAI（特性不安）については改善効果の有意性が得られた。

④不定愁訴・自律神経失調症分類

初診時のSF-36（健康）では、PF（身体）が42.4と比較的良好ではあるが、全般的に悪く、日常の生活に若干の支障があると推察される。治療介入後には、SF（社会生活）の改善が低いが、その他の指標（P<0.05）は全て良好であり、一定の改善効果が得られた。また、初診時のSRQ-D（うつ）が14.7、STAI（場面不安)が49.9に対して、治療後のSRQ-D（うつ）が12.9で改善効果が得られたが、STAI（場面不安）およびSTAI（特定不安）の改善効果は見られなかった。

⑤内科・循環器分類

初診時のSF-36（健康）では、RP（日常役割）が、39.4とBP（身体の痛み）が39.4と低めだが、その他の指標は比較的良好であった。治療介入後には、BP（身体の痛み）とGH（健康感）に改善効果が得られたが、RP（日常役割）の改善が見られず、全体的に改善効果が少なかった。また、初診時のSRQ-D（うつ）が12.0、STAI（場面不安）が43.3であり、うつ及び不安面も比較的良好であるので治療介入後の変化も少なかった。

⑥泌尿器科分類

初診時のSF-36（健康）では、すべての指標が40以上で比較的良好であり、身体的には問題がみられないが、強いて言えば若干であるが精神的不安面REが40.4と低かった。治療介入後では、RE（精神）が40.4から49.2と極端な改善がみられるが、対象件数が5件と少ないことから有意性が得られなかった。また、初診時のSRQ-D（うつ）が8.4、STAI（場面不安）が45.8であり、うつ及び不安に全く問題ないので、治療介入後の変化も少なく問題なかった。

⑦内科・生活習慣病分類

初診時のSF-36（健康）では、RP（日常役割）が、37.9と若干低いが、全般的に40前後であり、比較的良好であった。治療介入後も、全体的にNBS（国民標準値）が40以上となり、改善効果が良好であった。また、初診時のSRQ-D（うつ）が13.3、STAI（場面不安）が49.1に対して、SRQ-D(うつ)が11.7、STAI（場面不安）が43.5と改善効果が得られ、うつ及び不安面には問題がなかった。

⑧神経内科分類

初診時のSF-36（健康）では、BP（身体の痛み）が34.5、RP（日常役割）34.4、GH（健康感）37.6、SF（社会生活）が39.1と全般的に総じて低い値であった。治療介入後は、改善効果が得られるものの、RE（精神)、SF（社会生活)、RP（日常役割）の改善効果が少なく有意性が得られなかった。また、初診時のSRQ-D（うつ）が13.5、STAI（場面不安）が46.4に対して、治療介入後には、両者ともに改善効果があり、有意性も得られた。

⑨内科・消化器分類

初診時のSF-36（健康）では、すべての指標が40以上であり、比較的良好であった。

治療介入後は、BP（身体の痛み）が 40.6 から 44.7 に多少改善されたが、全般的に殆ど変化はなく、SF（社会生活）については、44.8 から 39.2 へ低迷した。一方、初診時の SRQ-D が 14.3、STAI（場面不安）が 47.7 に対して、SRQ-D（うつ）が 12.5、STAI（場面不安）が 43.1 と改善効果が得られた。

⑩整形外科分類

初診時の SF-36（健康）では、RP（日常役割）が 34.6、BP（身体の痛み）が 36.2、など全般的にやや低く、日常の生活になんらかの支障があると推察される。治療介入後は、初診時に低かった RP（日常役割）が 40.7、・PF（身体）が、41.3 と治療介入効果が見られたが、RE（精神）が 46.1 から 38.7 に低迷した。これは、対象件数が 7 件と少ないことから有意性が得られず、PF（身体）の低迷にも、患者のぶれが影響したように思える。また、初診時の SRQ-D（うつ）が 15.4、STAI（場面不安）が 56.7 に対して、SRQ-D（うつ）が 14.2、STAI（場面不安）が、48 と値的には高めに推移している。

⑪狭心症・微小循環性病名

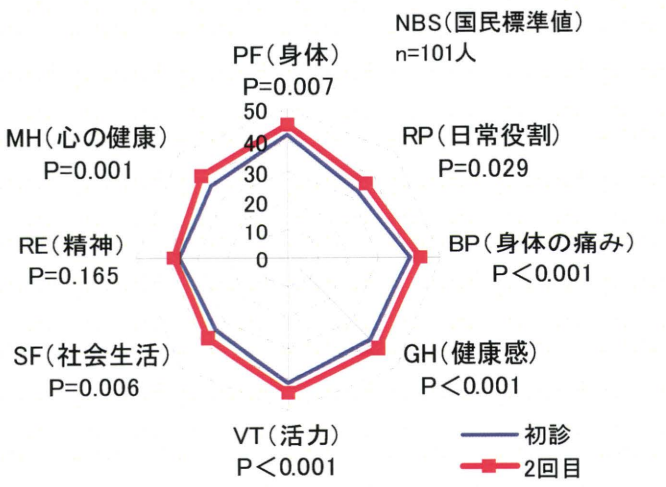
初診時の SF-36（健康）では、すべての指標がだいたい 40 以上で、体感的には比較的良好であると考えられる。治療介入後は、BP（身体の痛み）が 40.2 から 44.2、GH（健康感）41.7 から 44.1 と改善の有意性（$P<0.05$）が確認できるが、その他の項目に関しては、ほとんど変化がなかった。また、初診時の SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）についても、SRQ-D（うつ）が 11.5、STAI（場面不安）が 41.8 に対して、SRQ-D（うつ）が 10.8、STAI（場面不安）が 40.0 と多少改善され良好であるので、うつ及び不安面には問題がない。

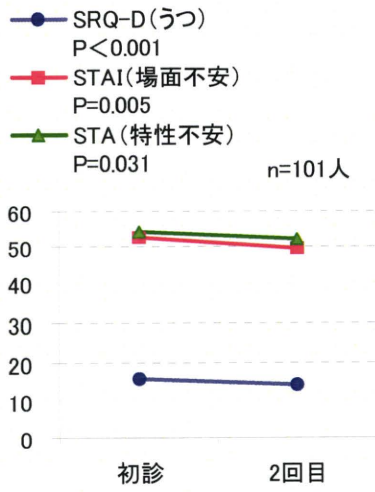
⑫線維筋痛症

初診時の SF-36（健康）では、PF（身体）が 17.9、RP（日常役割）が 19.8、と最悪であり、全体的にも非常に悪く、常に日常の生活に大きな支障があると推察される。治療介入後においても、BP（身体の痛み）が 24.6、RP（日常役割）が 24.4 で、その他の指標も依然として芳しくなく、他の疾患と比較しても、常に健康面で大きな問題を抱えていると見受けられる。治療介入後には微弱な改善も見られるが、快復するにはかなりの治療時間を要する。初診時の SRQ-D（うつ）が 18.5 と軽症うつ病であり、STAI（場面不安）についても 53.4 と不安感を抱えており、治療介入後も、SRQ-D（うつ）が 17.3、STAI（場面不安）が、50.9 で依然高めに推移している。

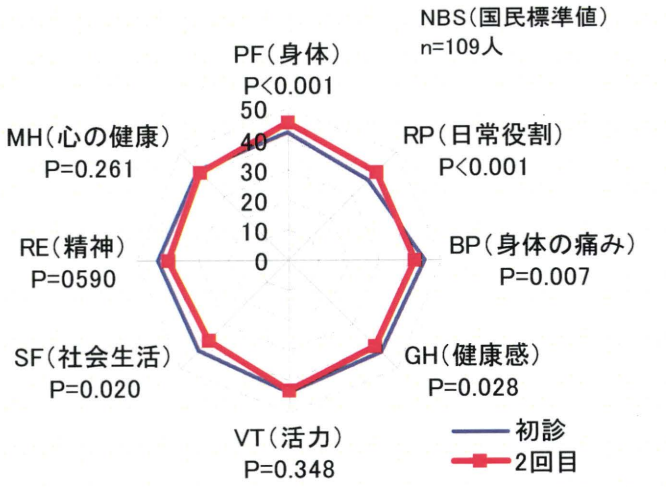
【図 29　疾患別治療介入効果】

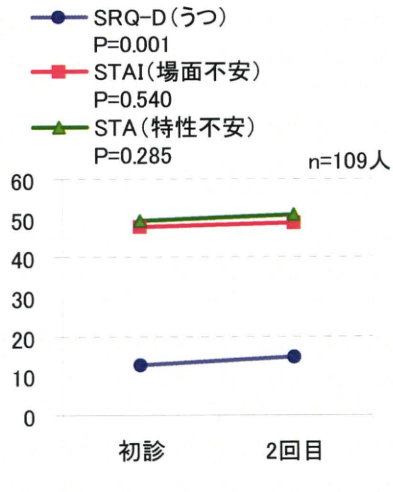
① 精神的疾患分類の治療介入効果





②更年期症候群分類の治療介入効果





③婦人科疾患分類の治療介入効果

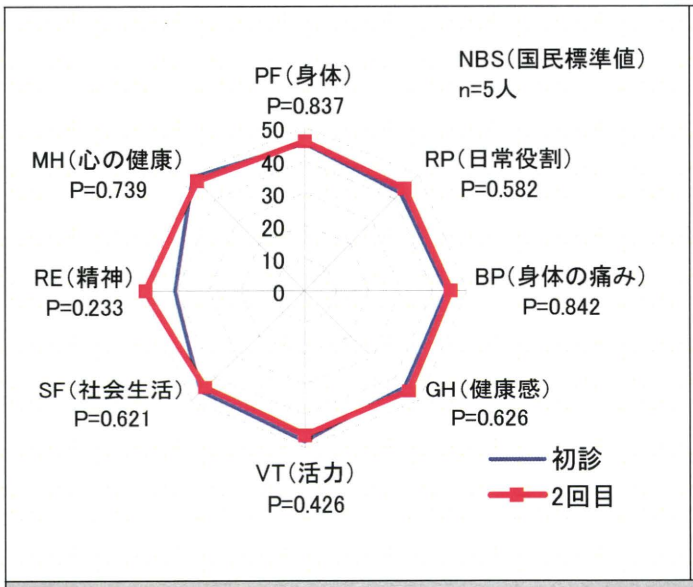
	月経前の嘔気頭痛	5
頭痛	頭重感	18
	締め付けられる頭痛	11
	拍動性の頭痛	9
腹部消化器症状	食思不振	10
	便通異常・下痢	7
	心窩部痛	5
自律神経症状(血管運動神経)	のぼせほてり(ホットフラッシュ)・顔や上半身	33
	発汗	5
	のぼせほてり(ホットフラッシュ)・全身	4
全身症状	全身倦怠感	28
	手足のむくみ	6
めまい・ふらつき	めまい・浮動性めまい	15
	めまい・回転性めまい	10
	体のふらつき・ふらふら感	8
腎・泌尿器	頻尿	14
	尿失禁	9
内分泌代謝・生活習慣病精査	高血圧症	10
	高コレステロール血症	6
痛み・痺れ(筋・骨格)	筋肉痛・全身	6
	筋肉痛	4
耳鼻咽喉口腔症状	咽喉頭異常感症	11
	耳鳴り	4
自律神経症状(末梢循環不全)	冷え・手足	9
	冷え（下半身）	5
肩こり・腰背部痛	肩こり	11
知覚神経症状	蟻走感・皮膚の痛み	4
（筋・骨格系以外の痛み、痺れ等）	全身痛、部位不同定の痛み	3
痛み・痺れ(関節)	関節痛・大関節	3

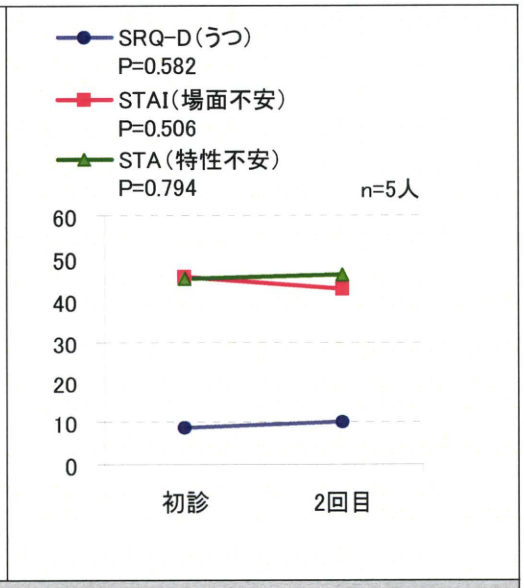
C-3 治療介入効果

女性外来医師の治療の介入効果について、客観的な評価指標3種「SF-36(HRQOL)、SRQ-D（うつ)、STAI（場面不安)」を用いて、初診時と再診時（治療介入後）で問診票に登録した解析結果のスコアに基づき評価した。

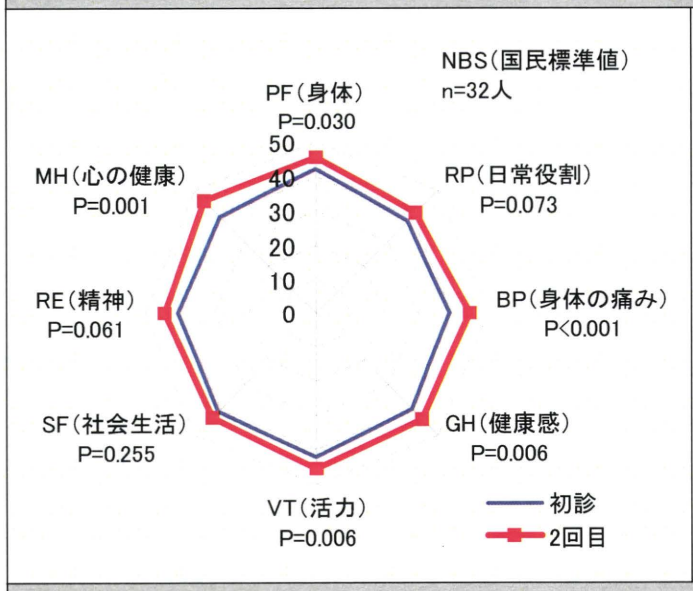
C-3.1 全疾患の治療介入効果

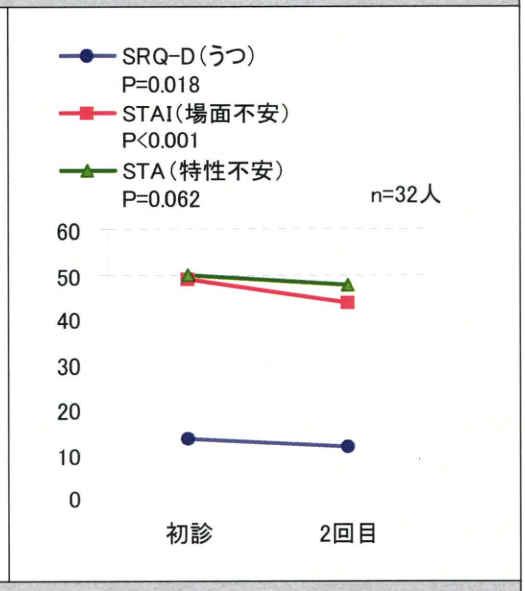
全疾患に於いて初診時のSF-36（健康）の指標分布は、RP（日常の役割）が34.8と最も悪く、続いてSF（社会生活）の36.8、RE（精神）の38.9であり、全体的に平均値（年



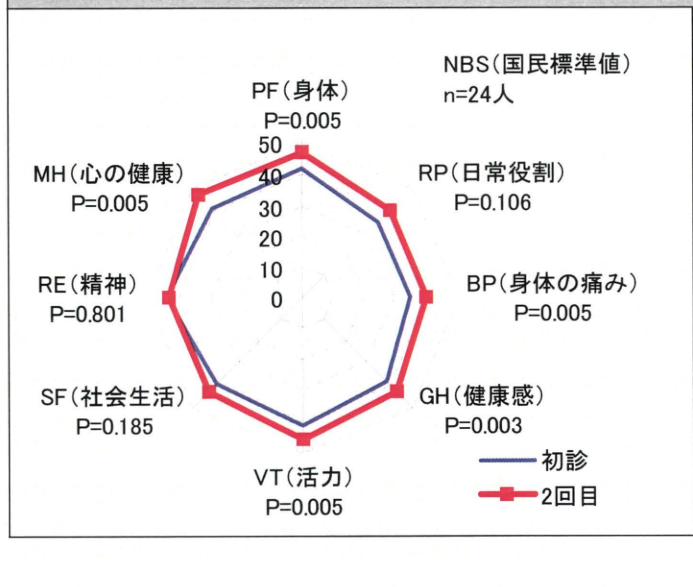


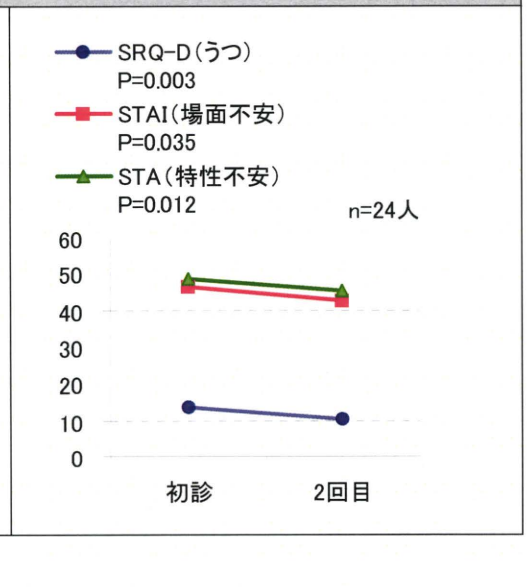
⑦内科・生活習慣病分類の治療介入効果



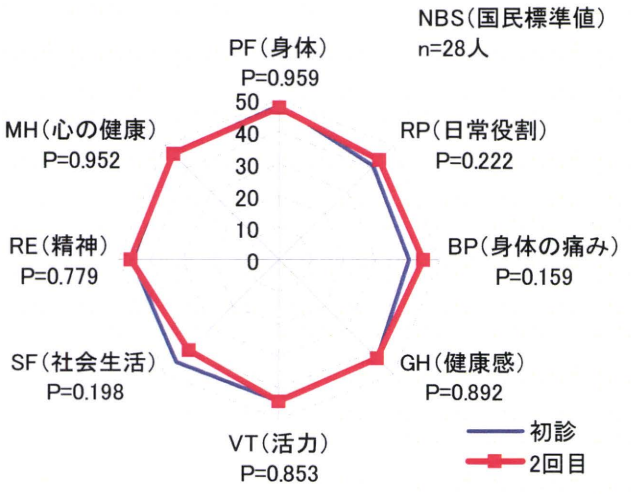


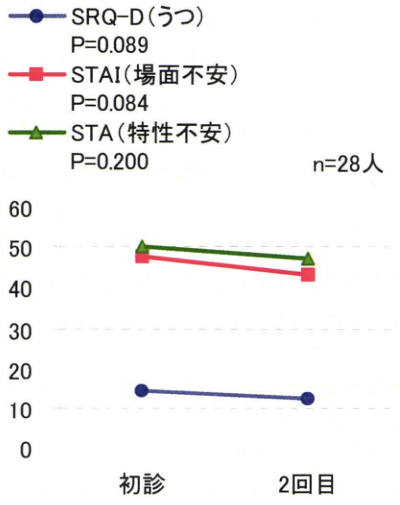
⑧神経内科分類の治療介入効果



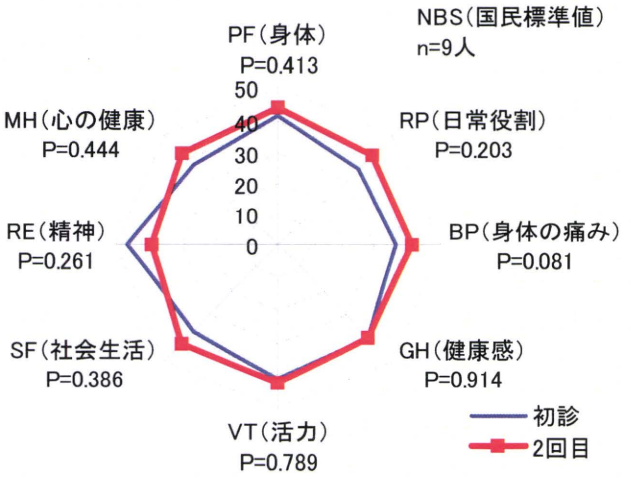


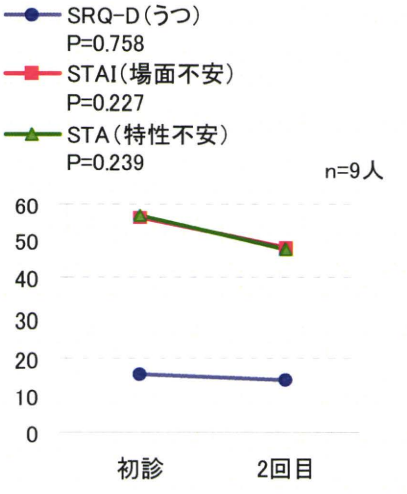
⑨内科・消化器分類の治療介入効果



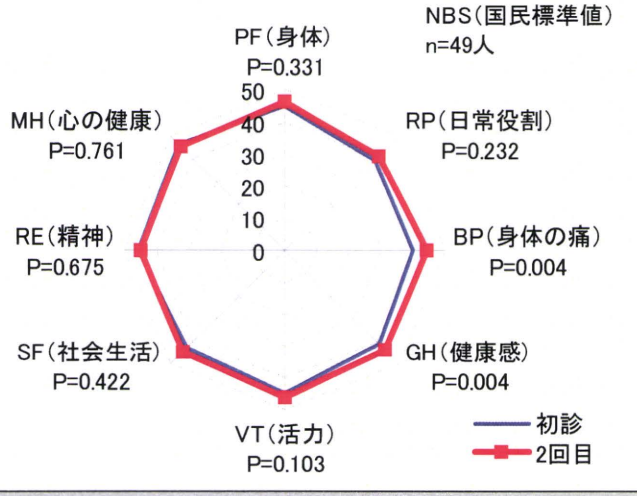


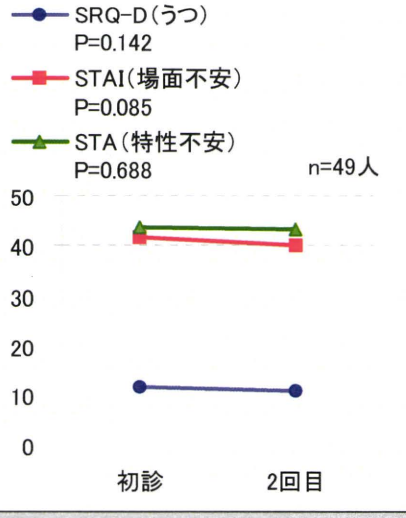
⑩整形外科分類の治療介入効果



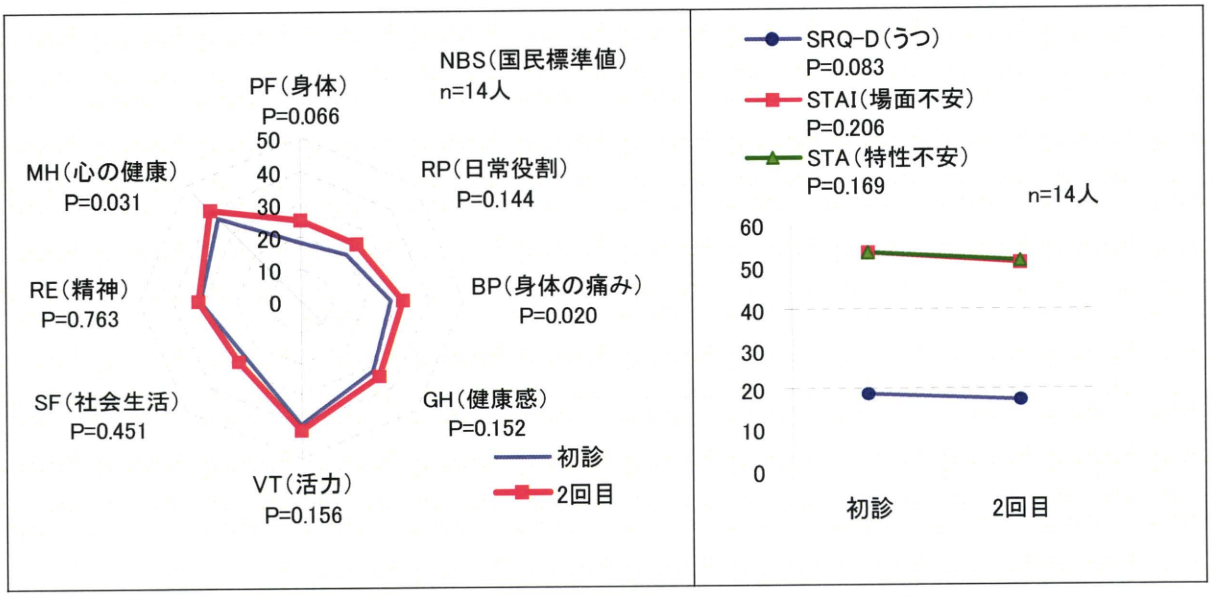


⑪狭心症・微小循環性病名の治療介入効果





⑫線維筋痛症分類の治療介入効果



C-3.3　治療別治療介入効果

今年度の疾患名として多かった狭心症（微小循環性を含む）や線維筋痛症について、その有効治療に関する治療介入効果を図 30 に示す。

①狭心症患者の薬剤介入効果

対象患者 38 人中、狭心症・微小循環性患者が 35 人、狭心症（分類不能）患者が、3 人で、その年齢平均は、62 歳であった。初診時の SF-36（健康）では、RP（日常役割）が 36.5、BP（身体の痛み）と GH（健康感）が 39.0、と若干低めだが、その他の指標については、40.0 を上回っていて比較的良好であった。循環器製剤（ﾍﾙﾍﾞｯｻｰ R）が主体の治療介入効果については、BP（身体の痛み）と GH（健康感）が 42.8 と改善効果（P<0.05）が得られたが、RP（日常役割）についての改善効果は見られなかった。また、SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）に関しては、SRQ-D（うつ）が、12.2 から 11.7、STAI（場面不安）が、42 から 40 に若干の改善効果が見られるが、うつ・不安の指数的には、問題はなかった。

②狭心症患者の漢方療法介入効果

対象患者 11 人中、狭心症・微小循環性患者が 9 人、狭心症（分類不能）患者が、2 人で、その年齢平均は、59 歳であった。初診時の SF-36（健康）では、全般的に 40.0 を上回っていて比較的良好であった。八味地黄丸や当帰湯など 8 種類の漢方薬に関する治療介入効果に関しては、GH（健康感）が 39.8 から 45.2 となり改善効果（P<0.05）が得られたが、その他の指標は差ほど変化が見られなかった。また、SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）に関しては、SRQ-D（うつ）が、12.0 から 10.5、STAI（場面不安）が、43.8 から 43.0 に若干の改善効果が得られ、うつ・不安指数での問題はなかった。

③線維筋痛症患者の薬剤介入効果

対象患者 6 人で、その年齢平均は、44 歳であった。初診時の SF-36（健康）では、PF（身体）・RP（日常役割）が 20 以下であり、RE（精神）が 26.2 と著しく悪いことから、身体や精神に支障があり、日常生活の健康面で機能していないことが伺える。SSRI（ﾊﾟｷｼﾙ）等の抗うつ薬による治療介入効果は、PF（身体）が 13.7 から 22.8、MH（心の健康）が、33.0 から 39.5 と比較的改善が見られたものの、

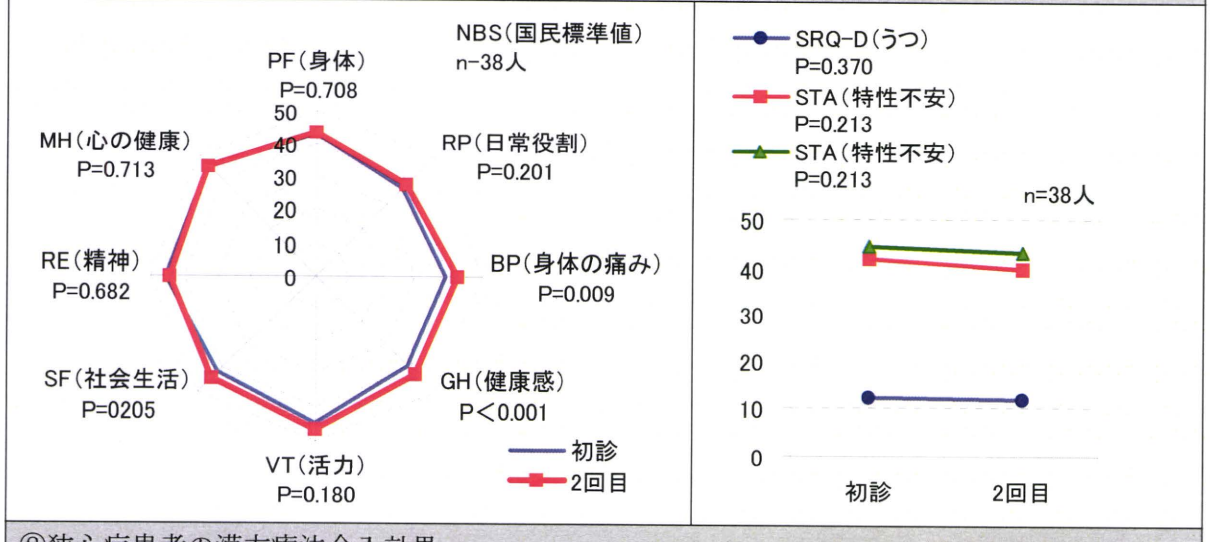
RE（精神）の改善が 26.7 と殆ど改善が見られず、全体的に低いことから抗うつ剤と併用する治療の工夫が必要になるかと考えられる。また、SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）に関しては、SRQ-D（うつ）が、20.8 から 18.8、STAI（場面不安）が、57.3 から 55.0 に若干低下したが、かなり重いうつ・不安指数であった。

④線維筋痛症患者の漢方療法介入効果

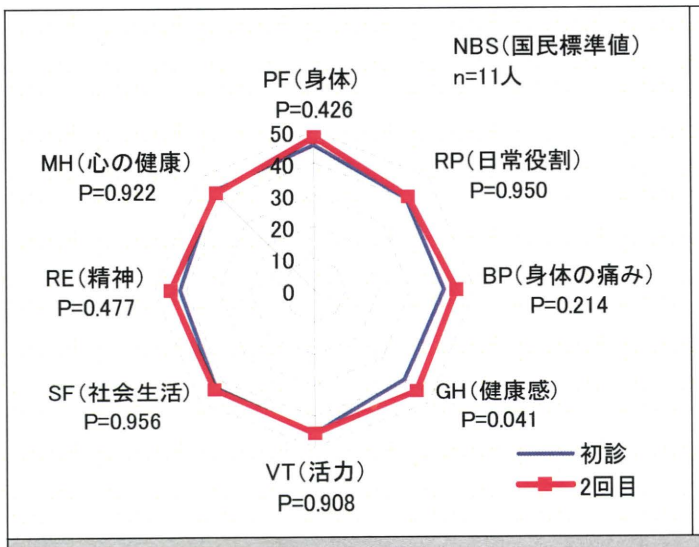
対象患者 5 人で、その年齢平均は、41 歳であった。初診時の SF-36（健康）では、PF（身体）・（日常役割）が 23.0 と非常に悪く、全般的に健康指数が著しく低いことや若年層であるのが、この疾患の特徴であった。疎経活血湯など 3 種類の漢方薬に関する治療介入効果に関しては、RE(精神)が 32.8 から 33.4、BP（身体の痛み）が 31.2 から 32.2、RP（日常役割）が 23.0 から 25.0 であり、全く改善が見られず、他の指標も殆ど改善が見られなかった。また、SRQ-D（うつ）および STAI（場面不安）に関しては、SRQ-D（うつ）が、19.2 から 18.6、STAI（場面不安）が、52.8 から 50.2 に若干低下したが、かなり重いうつ・不安指数であった。

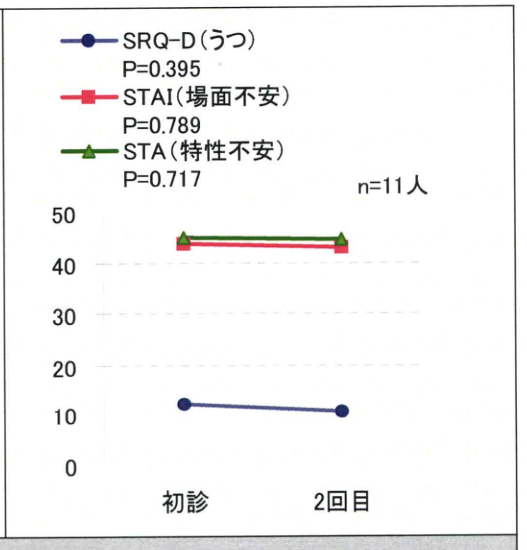
【図 30　治療別治療介入効果】

①狭心症患者の器質的薬剤介入効果

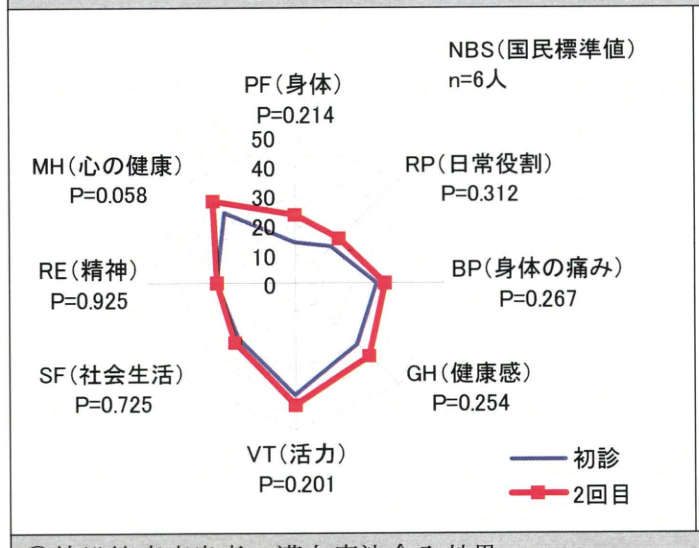


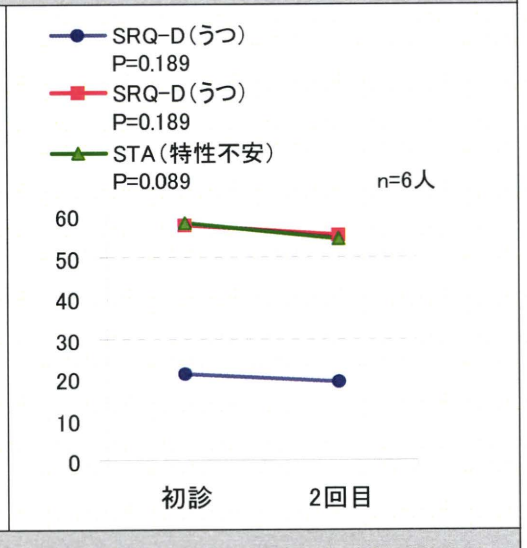
②狭心症患者の漢方療法介入効果



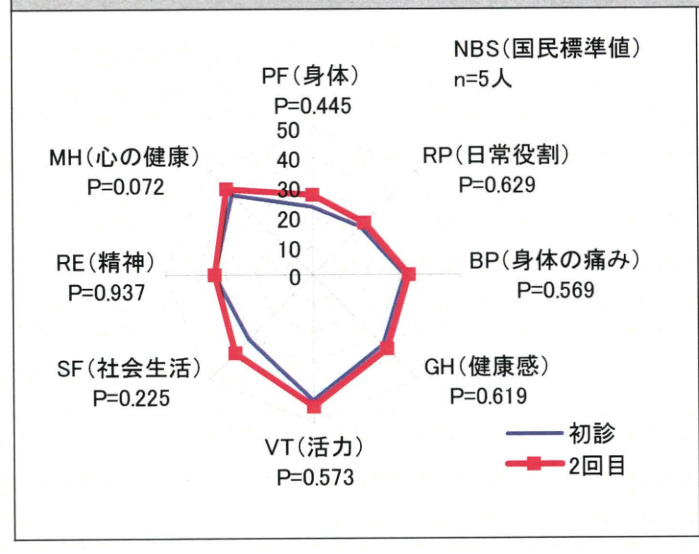


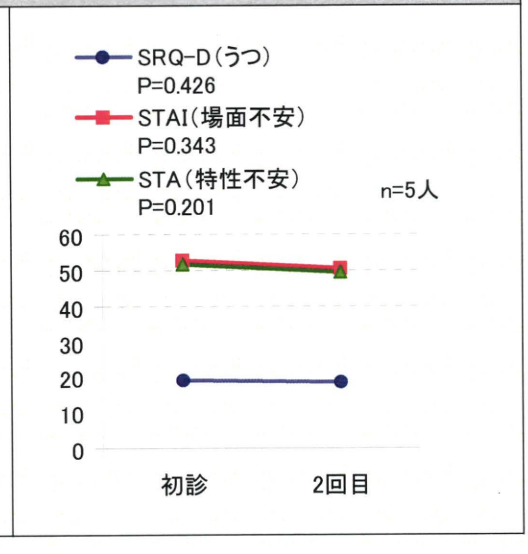
③線維筋痛症患者の精神的薬剤介入効果





④線維筋痛症患者の漢方療法介入効果





D．考察

平成 21 年度厚生労働科学研究「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」の一環として、IT を活用した女性外来データファイリングシステムに参加している 12 施設、患者 3214 名の報告をまとめた。

最初に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 年以上も通院している患者が 2 割程度いることが判明した。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、この 3 大疾患で全体の半数以上を占めていた。器質的疾患で最も多かったのは、内科・生活習慣病（高血圧、高脂血症、肥満、糖尿病）であった。次に年齢別疾患の特徴として、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、３５歳以下では、婦人科疾患が 4 割弱、精神的疾患が 3 割弱であった。45 歳以降では婦人科疾患での受診は大幅に減少し、更年期症候群での受診に移行する。精神的疾患が多いことは女性外来の一つの特徴で、どの年齢層でも一様に分布されており、44 歳未満では 3 割を、それ以降の年齢でもほぼ 2 割を占めている。更年期症候群は 45 歳から徐々に増加して、50-54 歳をピークとして、加齢と共に減少する。生活習慣病や循環器疾患は 50 歳前後から増加する。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 1 割前後認められ、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と自分自身の関係に関する悩みが大半を占めた。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。

平成 17 年にプロジェクトが開始して以来、今年で 5 年が経過し、5 年間の蓄積データから、初診時診断日で各年の疾患変遷を解析した結果、精神的疾患、更年期症候群、婦人科疾患の割合が例年通り多いことが明らかになった一方で、今年度は、循環器医師の施設が加わったことで、狭心症疾患の割合が極端に増えた結果になった。

女性外来の特性として、初診時診断名と最終診断名が相違する原因として、症状が変遷し、ぶれやすいことがある。今回の解析では、精神的症状で 2 割、婦人科的症状と胸部呼吸器循環器症状で 1 割程度が相違していた。

女性外来患者の最終診断名から類推される、本来の専門診療科区分では、内科受診が、全体の半数以上を占め、続いて産婦人科受診が 3 割（更年期症候群の患者が多い）であり、受診患者の 9 割が内科または産婦人科系の疾患で受診していた。また、全内科（1303 件）の中でも心療内科系が最も多く、3 割以上を占め、症状としては、精神的症状が半数以上を占めた。次に総合内科系が 2 割弱であった。総合内科受診者では、全身症状が 2 割程度で、めまい・ふらつき、精神的症状、自律神経症状が 1 割強といずれも受診者の症状は拮抗していた。婦人科系の患者の症状については、婦人科的症状が 3 割、精神的症状が 2 割、自律神経症状が 1 割であった。また、循環器科受診者の症状の殆どは動悸、胸痛、圧迫感に代表される胸部呼吸器循環器症状であった。

治療中紹介では、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されていた。女性外来は、セカ

ンドオピニオンとして機能している。

主病名として多い疾患の順では精神的疾患、更年期症候群、婦人科疾患、不定愁訴・自律神経失調症、内科・循環器（微小血管狭心症）、神経内科（頭痛）であり、症状頻度として最も多かった精神的症状の背景には、精神的疾患と更年期症候群があり、この2疾患で8割以上を占めていた。更年期症候群の特徴として不安、不眠、いらいら、怒り、時には幻聴等を訴えることもあり、精神症状は女性外来患者の代表的な主訴であると言える。また、更年期症候群の症状分布は、胸部呼吸器循環器症状、自律神経症状（血管運動神経）、頭痛、めまい・ふらつき、全身症状、肩こり・腰背部痛、自律神経症状（末梢循環不全）、痛み・痺れ（関節）などが多く、更年期症候群が多様な表現系を持つことが明らかとなった。また、過去の病悩期間と通院数から、更年期症候群に対する医師側の認知がいまだ十分でなく、適切な医療介入ないしは健康指導が行われていない実態も明らかとなった。

主病名に対する有効治療について解析した結果は、有効治療として漢方薬が約半数を占め、更年期症候群に最も多く処方されていた。続いて、精神的疾患、婦人科疾患、不定愁訴・自律神経失調症などに処方されており、加味逍遥散や当帰芍薬散は、ホットフラッシュや精神症状を示す更年期症候群や月経困難症などに有効とされていた。抗うつ薬、抗不安薬、詳細な説明、ホルモン補充療法なども治療改善効果ありとされていた。実際には、女性外来患者の多くが従来の検査・診断法では異常なし又は気のせいと医師から言われたものの、納得できないと訴えることが大半で、傾聴と丁寧な説明が最も患者と医師の信頼関係を取り戻すために必要なステップであることが多い。また、更年期症候群の女性に多いケースとして、医師からうつ病と言われたが、自分ではそうではないのではないかと思うと訴える患者がいる。心療内科の現在の状況を考えると、内科医だけでなくすべての科の医師が、メンタルヘルスに関するスキルを身につける必要性があると思われる。

我々は、受診患者に対して客観的な指標（健康・うつ・不安）が測定できる自己問診票を元に、女性外来診療での治療介入効果について検討している。

全疾患分類における 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は低下している。また、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ていた。SRQ-D（うつ）やSTAI（不安）についても、同様に、治療介入により境界まで改善されていた。疾患別の解析結果では、精神的疾患では、精神面（RE）での治療効果は低いが全体に治療改善の有意性が得られた。SRQ-D（うつ）は、境界まで改善されていたが、STAI（場面不安）では、不安面で多少の改善余地が残っていた。その他の疾患に対しても、一様の改善効果が得られている。しかし、線維筋痛症に関しては、極端にSF-36の解析結果が悪く、健康面で機能していないことが伺えた。

最後に狭心症・微小循環性病名と線維筋痛症について、その有効治療に関する治療介入効果を解析した。狭心症患者に関しては、循環器製剤（ﾍﾙﾍﾞｯｻｰ R 等）および漢方薬療法（八味地黄丸や当帰湯等）による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（ﾊﾟｷｼﾙ）等の抗うつ薬および漢方薬療法（疎経活血湯等）にて解析した結果、殆ど改善が見られず、全体的に著しく低いことから現在使用されている治療薬剤と併用する他の治療法の研究が必要である。

【今後の展開】

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く、医師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が明らかになった。また、主訴に関して診断がぶれやすく初診時診断名と最終診断名が相違した症状が全診断の2割程度あったことや、治療中紹介率が15%いることなどは、女性外来受診者の治療が一筋縄ではいかないことを示している。その困難性を解決するには、専門分野の異なる多くの医師ならびにコメデイカルの参加を得たチーム医療の確立が望まれる。その際に患者情報を共有し、治療介入の成果を上げていくためのシステム構築が必要である。

今後、現行のデータファイリングシステムに各専門診療分野に適用するテンプレート機能の整備・強化を図って、これからも多岐の医師によるデータ収集に取り組み、問診から診断・治療までの診療マニュアルを策定することが必需と考える。また、女性外来診療分野での診断、治療の各段階で治療方針、治療計画を促すガイドラインを完成させ、諸条件設定でガイドラインが簡便に誘導できる仕組み（診療アシスト機能）を臨床現場に還元し、医療の質の向上と平準化を目指したい。

D．結論

更年期層では約3割が更年期症候群、2割が精神疾患、1割が生活習慣病で女性外来を受診していた。この世代での心身の変調には女性ホルモンの変化（閉経）が大きく関与しており、更年期に入ると女性ホルモンの低下に伴い更年期症候群の多様な症状の発症とともに、生活習慣病が現れてくるが、女性外来での治療介入効果は他の疾患に比し、生活習慣病ではSF-36, SRQD, STAIで評価される改善効果は高い。また、女性外来受診者の年齢別背景因子では、35歳未満の若年層に飲酒歴（18.2%）、喫煙歴（25.0%）が最も多く、また、飲酒歴、喫煙歴を有する患者の2割に精神的症状が主訴となっていることを考えると、将来の生活習慣病発症予防のための健康教育の場としての女性外来の重要性が浮かび上がってくる。今後の計画としては、地域性の解析などのエビデンスを構築するために、今後も女性外来開業施設に研究への参画を呼びかけ、より多くのデータを蓄積して、治療法の精度を向上させ、診療マニュアルの策定に結びつけたい。

E．健康危険情報

なし

G．研究発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

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

厚生労働科学研究費補助金（循環器等（生習）研究事業）
分担研究報告書

薬物動態の性差に応じた生活習慣病薬物療法の最適化に関する研究

研究分担者　上野　光一　千葉大学大学院薬学研究院・教授

研究要旨

＜1. 生活習慣病等の発症・進展の性差に関する情報収集　概要＞

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。その結果、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。副作用に関しての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。

＜2. 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[R]）の処方実態調査　概要＞

全国の研究協力病院 22 施設で 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。

1) 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。

2) 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。

＜3. マウス脂肪細胞におけるPPARγ発現に関する検討　概要＞

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PPARγタンパク質量が減少した。さらに、生理的濃度の17β-estradiol(E2)を共添加することにより、PPARγ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、PPARγ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PPARγ発現量の減少を抑制し、男性ホルモンはPPARγ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。

A．研究目的

1. 生活習慣病等の発症・進展の性差に関する情報の収集とデータベース化する目的で、生活習慣病治療薬をはじめとする医薬品の薬物動態および副作用発現における性差の最新情報を収集・整理すべく文献検索を行った。

2－1. 医療機関から処方された医薬品の中でも近年処方が増加している漢方製剤に着目して男女別使用実態調査を行った。

2－2. ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス錠®）の添付文書に記載される薬効や副作用の性差について、医療機関における現状を把握する目的で、アクトス錠®の処方実態について解析した。

3. 性差発現に関するエビデンスの確立のため薬物動態力学における性差発現機構の解明の目的で、マウス 3T3-L1 脂肪細胞における PPARγ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。

B．研究方法

1. 生活習慣病等の性差に関する情報収集

生活習慣病治療薬をはじめとする医薬品の薬物動態および副作用発現における性差に関する文献検索を行った。検索方法は、MEDLINE においてキーワード検索を行った。薬物動態情報の検索のキーワードは、（gender difference OR sex difference OR sex characteristic OR gender characteristic） AND (pharmacokinetics)とし、human に限定し、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。

2. 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

千葉大学大学院薬学研究院倫理審査委員会の承認を得た後、全国の主要病院へ郵送にてデータ提供協力の依頼を行った。協力が得られた病院から、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。年齢区分については、医薬品使用に影響を与える可能性がある身体変化を加味しながら、0-24 歳までは 0-5 歳（乳幼児期）、6-12 歳（小児期）、13-17 歳（思春期）、18-24 歳（青年期）に分類し、25 歳以降は 10 歳ごとに 25-34 歳、35-44 歳、45-54 歳、55-64 歳、65-74 歳および 75 歳以上に分類した。更に、薬剤の成分ごとに集計し、薬効群ごとに分類したあと、男女別に処方占有率が 70%以上の薬剤について解析を行った。

（倫理面への配慮）

千葉大学大学院薬学研究院倫理審査委員会の承認を得たのちに調査を開始した。回収されたデータは全て調査元で匿名化されていた。データはスタンドアローンのコンピュータに保存し、解析した。

3. マウス3T3-L1脂肪細胞におけるPPARγタンパク質発現

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 17β-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 PPARγ蛋白質の発現量を Western blot 法にて定量した。

なお、統計処理はYukms STAT Light(Yukms Corp.,1997)を用い、比較についてはDunnett検定、Tukey-Kramer検定を行った。P <0.05を有意とし、データは平均値±標準偏差（mean±S.D.）として表記した。

C．研究結果

1. 生活習慣病等の性差に関する情報収集

薬物動態における性差についての文献 22 件を表 1 にまとめた。主に薬物代謝酵素については CYP の活性による性差発現のあるものが多かった。女性の方が CYP3A の活性が高く（表 1- 4, 6, 18, 20, 21）、また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みられた（表 1- 6）。一方、男性の方が CYP2D6、CYP2C19、CYP2E1、CYP1A2 の活性は高いという報告が多かった（表 1-4, 18, 21）。さらに、男女の体格の差やそれに基づく臓器の大きさの差によって生じた性差についての報告もあった（表 1-13, 18）。しかし、5-HT3 レセプターアンタゴニストのアロセトロンのクリアランスの性差について、年齢や体重によらない男女の分布の性差を報告したものもあった（表 1- 16）。

副作用の性差に関する文献 50 件を表 2 にまとめた。このうち女性での副作用発現が多いという報告が 30 件を占め、特に、向精神薬や抗うつ薬による副作用が 12 件と多くみられた（表 2- 2, 4, 7, 10, 14, 20, 29, 31, 34, 40, 42, 44）。一方で男性の副作用発現が多いという報告は 3 件あった（表 2- 17, 26, 39）。性差がない、あるいは見解が一致しないとする報告は 4 件あった（表 2- 2, 3, 13, 28）。具体的な症状に関しては、様々な医薬品による心電図 QT 間隔延長（表 2-15, 16, 45）、ACE 阻害薬による空咳（表 2- 47）、向精神薬による高プロラクチン血症（表 2- 29, 40, 42）、C 型肝炎に用いられるインターフェロンやリバビリン併用療法で体重減少や貧血といった副作用が女性で頻度が高いという報告が多かった（表 2- 21,

22)。
※（ ）内の番号は表中の文献番号。

表1 薬物動態と性差

文献番号	文献タイトル	著者	性差についての記載	出典
1	Serotonin transporter binding and genotype in the nonhuman primate brain using [C-11]DASB PET.	Christian BT; Fox AS; Oler JA; Vandehey NT; Murali D; Rogers J; Oakes TR; Shelton SE; Davidson RJ; Kalin NH	・女性は恐怖症や不安症のようなセロトニンが関与する疾患に罹患しやすいことが疫学研究で分かっている。 ・女性は男性に比べ、縫線核、視床、扁桃体、線条核、側頭皮質、前頭皮質において、5-HTトランスポーター結合率が高く、分布容積比が18-28%高かった。 ・健常人における5-HT結合率が女性で高いという報告がある。 ・女性は卵胞期においてのみ男性より結合率が高いという報告がある。 ・今回の研究では、サルの発情周期の調整をしなかったため、5-HT結合に対するそれらの影響は除外できていない。	Neuroimage. 2009; 47: 1230-1206
2	MDR1 haplotypes conferring an increased expression of intestinal CYP3A4 rather than MDR1 in female living-donor liver transplant patients.	Hosohata K; Masuda S; Yonezawa A; Katsura T; Oike F; Ogura Y; Takada Y; Egawa H; Uemoto S; Inui K	・以前の研究で、生体肝移植(LDLT)患者（特に小児）において、3435TT保有者は3435CC保有者に比べ腸のCYP3A4 mRNA発現量が少なく、顕著ではないが2677TT保有者では発現の増加がみられた。 ・LDLT患者において、MDR1ハプロタイプ別に腸および肝におけるMDR1及びCYP3A4の発現量を確認した。 ・男性ではハプロタイプによる差が見られなかった。 ・女性では腸におけるCYP3A4の発現量においてハプロタイプが2677TT-3435TTの場合、CC-GG、CT-GTに比べて高かった。 ・MDR1ハプロタイプに関係したCYP3A4の発現には性差があり、MDR1ハプロタイプに基づき、女性における腸CYP3A4の発現の個体間変動やCYP3A4が誘導する薬物相互作用を予測できると考えられる。	Pharmaceutical Research. 2009; 26: 1590-1595
3	Serum cystatin C: a useful marker of kidney function in very old people.	Fehrman-Ekholm I; Seeberger A; Björk J; Stemer G	・イオヘキソール(血管造影剤)の血中濃度推移から求めたクリアランス値から測定したGFR(mGFR)と7つのGFR推算式から求めたGFR(eGFR)を比較した。 ・正確性(eGFRがmGFRと±30%以内に入る率)は4変数MDRD、6変数MDRD、Hoekの式において高かった。 ・4変数MDRD、6変数MDRDのeGFRにおいて、男性で正確性が高かった。 ・HoekのeGFRにおいても、MDRDほど有意ではないが男性で正確性が高かった。 ※MDRD式…中程度の腎機能低下を持つ腎疾患患者のデータをもとに作成されたGFRを求める式。	Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation. 2009; 69: 606-611
4	[Sex differences and anesthesiology: preface and comments]	Ueno K	**●薬物動態の性差** ・医薬品の生物学的同等性試験結果①個人間変動は女性で大きい。②39%のデーターで20%以上の性差があり、その内29%(全体の11%)で有意差あり。③体重補正後15%のデーターに有意差があり、その全てにおいて男性ので高い代謝活性を示した。 ・一硝酸イソソルビドは女性の方が血中濃度が高い。(女性の約半数は男性の二倍) ・男女差は体重及び体型指数と相関していた。 **●薬物代謝酵素の性差** ・薬物代謝酵素種(分子種)により性差は異なる。 ・CYP3A4:塩酸ベラパミルの薬物消失速度は静注時は女性の方が大きく、経口投与時は男性が大きい。肝臓のCYP3A4発現は女性で有意に高いことから、小腸における代謝は男性のほうが高いと考えられる。 ・CYP1A2:カフェイン、テオフィリン、オランザピンの代謝に関与。活性　男性≧女性 ・CYP2C9:フェニトイン、イルベサルタンの代謝に関与。性差は認められない。 ・CYP2C19:塩酸プロプラノールの消失速度は男性で大きい。 ・CYP2D6:薬物により異なる結果が報告されており、一定した見解なし。 **●麻酔科領域；薬物代謝と性差　（分布容積、オピオイド調節経路の違い等）** ・吸入麻酔:セボフルランは薬物動態の性差ないが、早期覚醒時間が男性で有意に短い報告あり、静脈麻酔:ケタミンによる健忘症の影響は男性で大きい。プロポフォールからの覚醒は女性で早い。 ・麻薬性鎮痛薬:モルヒネの感受性は女性の方が高い。 ・筋弛緩薬:ロクロニウムの神経接合部遮断作用の持続時間は女性の方が有意に高い。	Masui. The Japanese Journal Of Anesthesiology. 2009; 58: 2-3
5	Ibudilast in healthy volunteers: safety, tolerability and pharmacokinetics with single and multiple doses.	Lowas SR; Marks D; Malempati S	アジアで喘息の経口投与薬として承認されているイブジラスト(抗アレルギー薬;PDE阻害薬）のPK プロファイルが示す濃度—時間図において性差は見られなかった。	British Journal of Clinical Pharmacology. 2008; 66: 792–801
6	[Sex differences in pharmacology]	Brøsen K	・女性での方が有害事象が30%ほど多く報告されている。 ・女性は薬物のグルクロン酸抱合が遅い ・女性での方が、CYP3A4活性が高い ・男性での方が、CYP1A2活性が高い ・薬物誘発TdPは女性は男性の2倍の頻度で起きる ・痛みのプラセボ効果、うつ治療において性差はみられなかった。	Ugeskr Laeger. 2007; 169: 2408-11
7	Pharmacogenomics of sex difference in chemotherapeutic toxicity.	Wang J; Huang Y	特に女性はいくつかの化学療法による毒性の経験がある。	Curr Drug Discov Technol. 2007; 4: 59-68