

図2 TG vs. %FMD

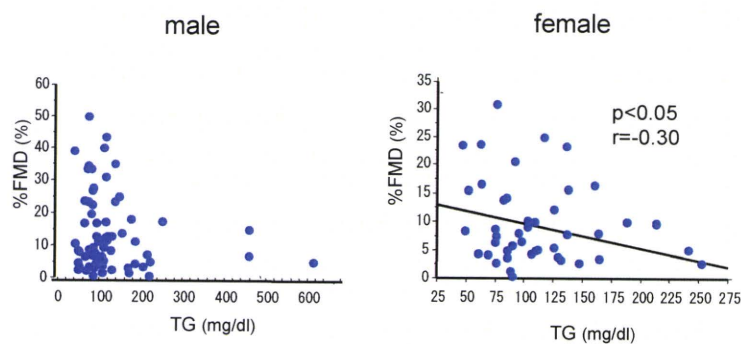
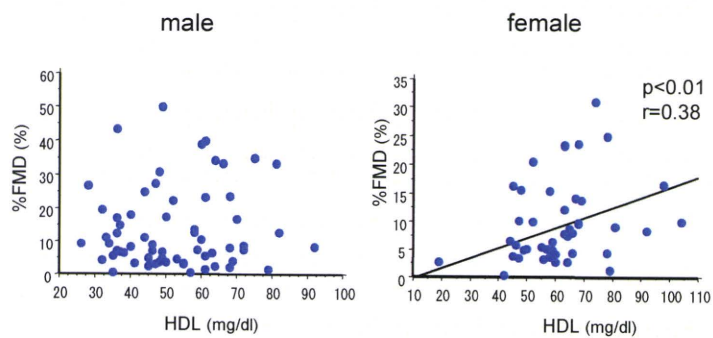


図3 HDL vs. %FMD



男性群では上記因子と%FMD との間に相関を認めなかった。閉経後女性群における中性脂肪、HDL-C、LDL-C を用いた重回帰分

析では HDL-C のみが%FMD と有意な正の相関を示した (p<0.05、表2)。

表2 Simple and multiple regression analysis between %FMD and parameter

Parameter	simple regression		multiple regression
	r	p	p value
BMI	0.06	0.68	(-)
Mean BP	0.18	0.22	(-)
LDL-C	0.13	0.42	(-)
Triglycerides	-0.30	0.03	(-)
HDL-C	0.38	0.0065	0.04
FPG	0.16	0.27	(-)
HOMA-R	0.14	0.37	(-)
hs-CRP	0.01	0.92	(-)

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、代表的な酸化 LDL である MDA-LDL を追加測定、検討した。MDA-LDL の平均値は男

女で有意差認めなかったが (図4)、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 ($r = -0.45$, $p < 0.02$, 図5)。

図4

◆ Plasma MDA-LDL concentration measured by ELISA method.

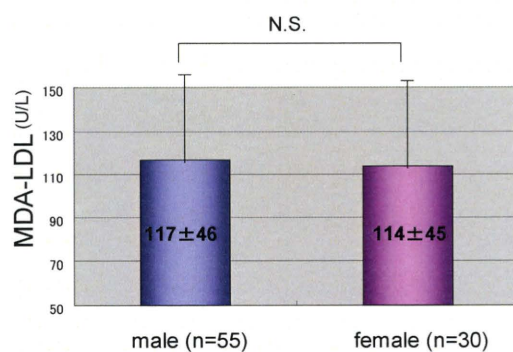
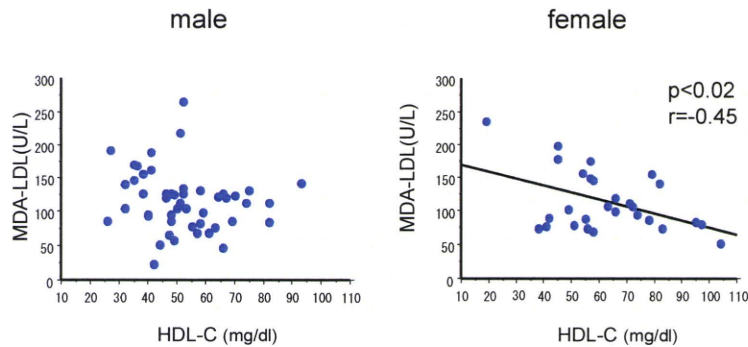


図5 HDL-C vs. MDA-LDL



D. 考察

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、これは、女性において、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を示唆している。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

2.学会発表

1. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

なし。

2.実用新案登録

なし。

3.その他

なし。

分担研究報告書

性差を考慮した生活習慣病対策に関する Evidence の整理（文献検索・データベース化）

研究協力者 原田亜紀子（千葉県衛生研究所・健康疫学 研究員）

研究要旨

本邦で行なわれたコホート研究の成果を収集し、生活習慣病の発症・進展に関し性差の視点で考察を加え、データベース化すること目的とする。本年度は昨年度収集した 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）であった論文を検討の対象とし、年齢や性差の視点を加え文献レビューを実施した。

A. 研究目的

本邦において、生活習慣病の発症や死亡をエンドポイントとした疫学研究は数多く行われているが、生活習慣病の発症・進展に関し、性差の視点を加え研究成果を整理したものは少ない。そこで、本研究は、本邦で行なわれたコホート研究のエビデンスを収集し、性差の視点を加えデータベース化すること目的とする。

B. 研究方法

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た。分担研究者および研究協力者 4 名でアブストラクトを中心に下記の手順に従い読み進め、レビューの対象とする文献を抽出した。

1. レビュー対象文献の選定

平成 20 年度に文献収集した 908 件から以下の条件に該当するものを除外し、それ以外の文献をレビューの対象とした。

－除外対象－

- ①コホート研究でないもの（ただし、RCT 後の追跡集団については採用とする）
- ②横断研究
- ③エンドポイントが循環器疾患発症・死亡や総死亡

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）

2. レビュー作業

上記 1. で抽出した文献について、総死亡、循環器疾患発症および死亡について分担研究者および研究協力者 4 名で分担精読したうえで抄録シートを作成する[図1]。抄録シートの収載項目を表 1 に示した。

表 1 抄録シート収載項目

・文献番号	
・書誌情報	著者名、タイトル、キーワード、雑誌名・年・巻・ページ、抄録
・結果・結論の要約	
・分類1 (アウトカム)	循環器疾患(CHD、Stroke)、糖尿病、高血圧、CKD、がん、総死亡など
・分類2 (リスクファクター)	血圧、血糖、脂質、肥満、CKD、メタボリックシンドローム、飲酒、喫煙、栄養・運動
・対象集団	
・結果	
・性差に関する知見	
・疑問点・検討すべき点	
・採否判定(評価)	

3. グループ内での再検討

上記2のレビュー作業終了後、疑問点、検討すべき点、採否の判定(評価)について、研究グループで検討し、再度抄録シートの修正を行う。

C. 研究結果

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)。

D. 考察

各種リスクファクターと発症、死亡の関連を検討した論文が大部分であったが、地域発症登録やコホート研究における発症率の推移をまとめた論文などもみられた。前者については、対象が小規模の集団なものについては、性別、年齢別の検討が十分行われておらず、性差の視点で考察を加えることが難しい論文も少なくなかった。

E. 結論

次年度は、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。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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究報告

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 抄録シート例

ID	37	分類(エンドポイント)	CVD	分類(エンドポイント)	メタボリックシンドローム
著者	XXXXXXXX, XXXXXXXX, XXXXXXXX, XXXXXXXXXX				
タイトル	Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men.				
文献	Hypertens Res 2005 Mar;28(3):203-8				
キーワード	metabolic syndrome, National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, insulin resistance, prognosis				
抄録	Results of a 6-year follow-up study were used to determine whether the concept of and the criteria for metabolic syndrome as defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) can be applied to Japanese men for prediction of the occurrence of cardiac disease. The subjects were 808 men who underwent mass health check-ups in 1993 and who were not on medication for hypertension, diabetes or hyperlipidemia. Individuals who had hypertriglyceridemia, hypo-high density lipoprotein (HDL) cholesterolemia, high blood pressure, and/or high fasting plasma glucose levels were identified on the basis of the NCEP-ATP III criteria. Not in conformity with the NCEP-ATP III, however, a cut-off value of 85 cm was used for waist girth as an indicator of abdominal obesity. The subjects who had 3 or more risk factors were judged as having metabolic syndrome. The proportion of subjects having metabolic syndrome was 25.3%. In the 6-year follow-up study, cardiac disease occurred in 11.7% of the subjects in the metabolic syndrome group and in 6.7% of the subjects in the non-metabolic syndrome group. Results of regression analysis using Cox's proportional hazards model showed that subjects in the metabolic syndrome group had a 2.2-times greater risk of developing cardiac disease than did subjects in the non-metabolic syndrome group. The concept of metabolic syndrome as defined in the NCEP-ATP III was therefore considered to be useful for predicting the occurrence of cardiac disease in Japanese men.				1993年に健診を受けた男性808人(平均年齢60.3歳。追跡期間は6年)。NCEP-ATP IIIの男性のメタボリックシンドローム(MS)の基準のうち、腹囲については>85cmとしMSを判定。 MS群197例、非MS群583例で本コホートでのMS例は25.3%であった。平均追跡期間は4.8年で、期間中の心疾患発症は49例(うち狭心症が30例、心筋梗塞15例、心不全4例)であった。MS別では、MS群での発症は18例、非MS群での発症は31例であった。非MS群に対し、年齢、喫煙、TCで調整後のMS群の心疾患発症の相対リスクは2.23(95%信頼区間1.14-4.34, p=0.019)であった。
エンドポイント	CHD(狭心症、心筋梗塞)、心不全の発症および死亡				
リスクファクター	血圧、中性脂肪、腹囲、血糖。NCEP-ATP IIIの男性のメタボリックシンドローム(MS)の基準のうち、腹囲については>85cmに基準変更LMSを判定。				
対象集団	1993年に、A町とB町の健診を受けた住民のうち高血圧、糖尿病、高脂血症治療を受けていなかった男性808人(平均年齢60.3歳)。				
主な結果	平均追跡期間は4.8年で、期間中の心疾患発症は49例(うち狭心症が30例、心筋梗塞15例、心不全4例)であった。MS別では、MS群での発症は18例、非MS群での発症は31例であった。非MS群に対し、年齢、喫煙、TCで調整後のMS群の心疾患発症の相対リスクは2.23(95%信頼区間1.14-4.34, p=0.019)であった。				
性差	男性のみの検討				
担当	XXXX	採択:	<input type="checkbox"/> 採用	<input type="checkbox"/> 削除	<input type="checkbox"/> 保留 (コメント)

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
上野光一	女性ホルモンはどのような働きを持っているの？薬剤への影響は？	上野光一、松田昌子、河端恵美子	女性とくすりQ&A	じほう	東京	2008	13-15他

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
上野光一、佐藤洋美	薬物動態の性差.	<i>Clinical Neuroscience</i>	27	1131-1133	2009
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
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	2月号	224-228	2009

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 22 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 天 野 恵 子

平成 23 年 3 月

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

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

①生活習慣の経年変化に見る生活習慣病予防ポピュレーションアプローチの課題（生活習慣に関するアンケート調査より）

柳堀 朗子、天野 恵子

②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（特定健診データ収集、分析・評価事業より）

柳堀 朗子、天野恵子

③中高年日本人における食生活の特徴と BMI との関連因子の検討

柳堀 朗子、天野恵子、水嶋 春朔

2. 身体活動とメタボリックシンドロームとの関連性における性差

久野 譜也

3. 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

4. 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

5. 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

6. 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）～別冊として刊行

原田 亜紀子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV.研究成果の刊行物・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、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、肥満と生活習慣との関連を明らかにするとともに、千葉県内全市町村から収集した平成 20 年度特定健診データの二次提供を受け、過去の心疾患・脳血管疾患の既往とメタボリックシンドロームの危険因子との関連を検討した。「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人が理解していたが、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。特定健診データ収集、分析・評価事業平成 20 年度の特定健診データ（男性 166,648 件、女性 239,273 件）の解析からは、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。平成 20 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、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、昨年度開発した「コホート研究.NET」WEB サイトに掲載した。また、臨床研究として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。女性外来データファイリングでは、年々精神的症状を主訴とする受診者の占める割合が多くなっており、どの年齢層でも一様に分布している。ストレス背景因子は34歳以下では仕事・職場関係、それ以外の全ての年齢層では家族・自分自身が大半を占めており、今後、女性の精神症状について、女性医師が一層の関心を持ち、治療に当たるよう啓発をし続ける必要がある。

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中、おたっしや調査、県民健康基礎調査および千葉県が基本健康診査データ収集システム確立事業に引き続いて実施した特定健診データ収集、分析・評価事業におけるデータについて二次解析を行った。

おたっしや調査は、平成 16 年 1 月に 40 歳以上の鴨川市全住民 23,073 人(旧鴨川市 18,191 人、旧天津小湊町 4,882 人)に対し、健康に関する質問紙調査を郵送で実施し、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転出・死亡の把握を市の協力により実施することへの承諾をした 6,505 名をコホート調査の対象者としている。平成 20 年度の調査から食習慣の年齢別特徴を明らかにするとともに、平成 20 年の BMI、平成 15 年度から 20 年度にかけての 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することにより、再発防止も含めた生活習慣病対策のあり方を検討した。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

女性外来データファイリングシステムは、医師が記入する患者基本情報および臨床データと治療介入効果を追いかけるために患者に記入してもらう自己問診表からなっている。今年度は17施設より患者基本情報については3940人、問診については2011人のデータを回収した。毎年、初診時の受診患者を対象とした病悩既往歴、主訴および疾患に関する病散分布を調査している。今年度は更に、年齢層や背景因子の視点で掘り下げた主訴と疾患の相関や病院種別（大学、国公立、個人病院・医院）による患者の実体、6年間の蓄積データからみる年度単位の疾患変遷、初診と終診で診断名が相

違するぶれやすい疾患の症状について調査した。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すると共に、治療副作用や主病名に対する合併症について検討した。また、SF-36 や SRQ-D、STAI の評価指標を用いて客観的な治療介入効果を分析し、更に特質な病名について有効治療薬剤の検証も行った。

3. 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)

昨年度に引き続き、本邦で行われたケースコントロール研究およびコホート研究のデザインで、アウトカムが癌の発症または癌による死亡であるものを検討対象とし、レビュー作業を進め、抄録シートの作成、サマリーテーブルの作成を進めた。

4. 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

昨年度に引き続き、MEDLINE を対象に生活習慣病治療薬等の医薬品の薬物動態および副作用発現における性差に関する文献検索を行った。基礎研究として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、性ホルモンの影響を 3T3-L1 脂肪細胞を用いて検討した。

5. 女性における循環器疾患の特性に関する研究

CKD が IHD に及ぼす影響及び、CKD と他の IHD 寄与因子との関連について性差の観点から検討した。対象は、鹿児島大学大学院循環器・呼吸器・代謝内科学科にて冠動脈造影検査を施行され、Kagoshima University Hospital Cardiac Laboratory

database に登録された連続 2595 名 (女性 832、男性 1763 名、平均年齢 65 歳)。IHD は冠動脈造影で冠血管狭窄率 50%以上の有意狭窄病変を有する症例と定義した。腎機能は estimated glomerular filtration rate (eGFR) = $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (女性はこの値に $\times 0.742$) の計算式を用いて評価し、CKD は eGFR $< 60 \text{ mL/min/m}^2$ と定義した。同時に Body mass index (BMI)、中性脂肪、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール、空腹時血糖、平均体血圧、高感度 CRP、インスリン抵抗性を他の寄与因子として測定し、IHD 及び CKD との関連について検討した。

6. 身体活動とメタボリックシンドロームとの関連性における性差

身体活動と MetS の関係性、および MetS 予防効果について、性差に着目して文献レビューを行った。

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

a. おたっしや調査：

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:

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・苦労・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・苦労・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がもっとも低く、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. 特定健診データ収集、分析・評価事業：

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1&2)、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。

表1 腹囲、喫煙、循環器疾患危険因子保有状況と脳卒中既往の関連(性別・年齢調整後)

	male			female		
	odds ratio	95% C.I.		odds ratio	95% C.I.	
		low	high		low	high
waist circumference (cm)						
< 70	1.00			1.00		
< 75	0.87	0.71	1.07	1.04	0.90	1.20
< 80	0.89	0.74	1.08	1.01	0.89	1.16
< 85	0.91	0.75	1.09	0.96	0.84	1.09
< 90	0.90	0.75	1.08	0.96	0.84	1.09
< 95	1.02	0.84	1.23	1.04	0.90	1.20
≥ 95	1.06	0.88	1.29	1.21	1.06	1.40
current smoking (no / yes)	0.63	0.59	0.67	1.09	0.97	1.23
combination of risk factors						
none	1.00			1.00		
IGT	1.31	1.10	1.57	0.92	0.74	1.13
High BP	2.24	2.01	2.49	2.09	1.88	2.33
dyslipidemia	1.36	1.16	1.59	1.51	1.29	1.76
IGT + high BP	2.56	2.27	2.89	2.13	1.86	2.44
IGT + dyslipidemia	1.94	1.62	2.32	1.83	1.51	2.23
High BP + dyslipidemia	3.06	2.74	3.42	2.93	2.62	3.28
IGT + high BP + dyslipidemia	3.88	3.46	4.36	3.49	3.10	3.93

IGT : fasting blood glucose ≥ 110 mg/dl or HbA1c $\geq 5.5\%$, or drug treatment,
 high BP : SBP ≥ 130 mmHg or DBP ≥ 85 mmHg or drug treatment,
 dyslipidemia : TG ≥ 150 mg/dl or HDL-C < 40 mg/dl or drug treatment
 C.I. : confidence interval

表2 腹囲、喫煙、循環器疾患危険因子保有状況と心疾患既往の関連（性別・年齢調整後）

	male			female		
	odds ratio	95% C.I.		odds ratio	95% C.I.	
		low	high		low	high
waist circumference (cm)						
< 70	1.00			1.00		
< 75	0.93	0.78	1.09	0.94	0.85	1.04
< 80	0.94	0.80	1.09	0.91	0.83	1.00
< 85	0.98	0.85	1.14	0.93	0.84	1.02
< 90	1.03	0.89	1.20	0.90	0.82	0.99
< 95	1.03	0.89	1.20	0.97	0.88	1.07
≥ 95	1.11	0.95	1.29	1.07	0.96	1.18
current smoking (no / yes)	0.64	0.60	0.67	0.97	0.88	1.06
combination of risk factors						
none	1.00			1.00		
IGT	1.34	1.18	1.52	1.02	0.89	1.16
High BP	1.52	1.40	1.64	1.48	1.38	1.60
dyslipidemia	1.49	1.34	1.67	1.42	1.28	1.57
IGT + high BP	1.90	1.73	2.08	1.67	1.52	1.84
IGT+dyslipidemia	2.07	1.82	2.35	1.83	1.61	2.08
High BP + dyslipidemia	2.42	2.23	2.63	2.17	2.01	2.35
IGT + high BP + dyslipidemia	3.31	3.04	3.60	2.67	2.46	2.90

IGT : fasting blood glucose ≥ 110 mg/dl or HbA1c $\geq 5.5\%$, or drug treatment,

high BP : SBP ≥ 130 mmHg or DBP ≥ 85 mmHg or drug treatment,

dyslipidemia : TG ≥ 150 mg/dl or HDL-C < 40 mg/dl or drug treatment

C.I. : confidence interval

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%と全国のこ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. 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）

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

て、抄録シートをまとめたレビュー冊子ならびにエビデンステーブルの作成を行った（別冊として作成）。

4. 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

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

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。

5. 女性における循環器疾患の特性に関する研究

慢性腎臓病が虚血性心疾患に及ぼす影響及び、慢性腎臓病と他の虚血性心疾患寄与因子との関連について性差の観点から検討した結果、虚血性心疾患と有意な関連を認めたのは、女性においては空腹時血糖、HDL-C、年齢、eGFR であり、男性においては、空腹時血糖、BMI、年齢であった。また、慢性腎臓病と有意な関連を認めたのは、女性においては HDL-C であり、男性においては、年齢であった。eGFR と HDL-C とは女性においてのみ有意な正の相関関係を認めた。女性において慢性腎臓病と HDL-C は虚血性心疾患に強く関係し、慢性腎臓病は HDL-C に強く影響を受けている結果が得られた。

6. 身体活動とメタボリックシンドロームとの関連性における性差

最新の研究エビデンスのレビューを行った結果、多くの横断および縦断研究において身体活動は MetS と負の関連性があることが支持された。また、いくつかの研究においては余暇時間に実施する運動だけではなく、低強度の日常活動や座位生活の多少も MetS に独立して関連していることが示された。これらの身体活動と MetS の関連性においては性差がみられ、女性に比較して男性の方がより強く関連する可能性が示された。

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

「おたっしや調査」では、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 年の BMI、平成 15 年度から 20 年度にかけての BMI の変化に関連する要因を検討した結果、60 歳未満の男性では肉類の摂取量が多く、魚や野菜の摂取量が少ないという特徴がみられ、食事が肉を中心とした洋風化をしていることが推測された。女性では肉類の摂取量は年齢による差はなかったが、魚、野菜の摂取量は男性と同様に 60 歳未満が他の年代より少なく、若い年代における魚離れがうかがわれた。平成 15 年から 20 年までの BMI の変化量をみると、現在（平成 20 年）の BMI が肥満の群は増加していたが、標準、痩せの群では減少し、現在太っている人は平成 15 年からの変化も太る方向であったことがうかがわれた。重回帰分析の結果では、男女とも平成 15 年度から BMI が増えたこと、食べる速さが速

いことは現在の BMI が高いことと有意に関連しており、現在の BMI が低いこととは年齢が高いこと、食べる速さが遅いことが有意に関連していた。食べる速さが早いことと肥満の関連が明らかになった。肥満者への生活習慣の改善の指導において、「ゆっくり食べる」という指導が肥満の改善に有効な可能性が示唆された。一方、男性喫煙者では BMI が低いという関連が示されたが、喫煙は食欲を抑制し、心血管疾患や慢性閉塞性肺疾患など生活習慣病の大きなリスクであることを考えると、複合的な影響の結果が喫煙者では BMI が低いという結果に結びついたと考えられる。女性では肥満者で味付けが濃い、麺の汁を飲むという塩分摂取量の多い食生活を送っていることが示唆された。塩分摂取量が多いことは体内の水分貯留を増加させるために肥満につながっている可能性も考えられるが、痩せ群、標準群に比べ肥満者では体型に比較的無頓着で食習慣に対する改善意識が低いということも考えられる。

平成17年から21年まで各年で実施した生活習慣調査（県民健康基礎調査）結果から、運動習慣については、実施している割合が増加していたが、朝食の摂取は男女とも週に6日以上摂取する割合が減少し、ストレスの解消については全くできていない割合が男女とも減少しないなど、県民の生活習慣は必ずしも生活習慣病予防に望ましい方向に向かっているとは言えなかった。喫煙については、男性では調査をするたびに喫煙率が低下していたが、女性では横ばい状態であり、女性の喫煙防止、禁煙指導が今後の課題と考えられる。また、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人が少なく、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。生活習慣病と密接な関連を持つ肥満について、肥満者では、早食い、運動不足であり、栄養成分表示への関心が低いことが明らかになった。肥満の解消には食事コントロールと運動の実施が重要であるが、栄養成分表示を見ない割合が多いことは、摂取する食品のエネルギーや栄養素への関心が低いことが推察される。肥満者に対して栄養成分表示への関心を高めるように働きかけることは、肥満者自身が自分の摂取エネルギー量に関心を持ち、適切なエネルギー摂取量に向けた生活改善につながることが期待される。肥満者に限らず、栄養成分表示を活用した健康づくりをポピュレーションアプローチとしても実施していくことも、生活習慣病予防のために有用ではないだろうか。また、肥満者では、食べる速さが速いことが明らかになった。この結果は、肥満者自身が「自分は早食い」と認識していることを示しており、早食いは過食につながるという研究成果を正しく肥満者に伝え、ゆっくり食べるように保健指導などを通して働きかけることも必要である。

特定健診データ収集、分析・評価事業平成20年度の特定健診データ(男性166,648件、女性239,273件)について、年齢調整をした上で、脳卒中、心疾患の既往リスクを生活習慣病の危険因子の保有状況に基づいて検討した結果、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。