

## I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（女性の健康の包括的支援総合研究事業）  
平成 30 年度総括研究報告書  
女性の健康の社会経済学的影響に関する研究

研究代表者：大須賀 穰 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科

## 研究要旨

女性のもつ活力を社会経済的な活動に取り込む必要性が政策的にも求められるようになって久しいものの、女性が社会において継続的に働くために必要な健康面への配慮は立ち遅れている。女性の健康を考えるためには月経周期・妊娠・出産・更年期・閉経という女性ホルモンの変動により健康状態が大きく影響を受けることを意識した特別な管理が必要である。また、成人女性が家庭で担う家事労働などのもたらす健康への影響と、これによる社会経済学的影響ははっきりとは示されていない。日本の社会全体で、働く女性の活躍を推進する機運が高まっている現在、女性の活躍を推進する施策が必要であり、その裏付けとして特定の疾患をベースにして解析し検討することで、女性の健康を維持増進することがもたらす社会経済的な効果を評価することが必要である。

本研究班は、医療側からの視点だけでなく、社会学、経済学の視点から女性の健康にアプローチをして、子宮内膜症、関節リウマチに罹患している女性の疾患に関連することで損なわれる生活の質（QOL）と社会経済学的な損失を明らかにする。これまで行われてこなかった月経困難症や月経随伴症状のもたらす QOL 低下につき定量的な解析を行う。女性が家庭で担う家事の負担と、それがもたらす健康への影響につき検討する（不妊治療の負担についても解析中）。女性の活躍・職場づくりに理解・関心のある企業を選定し聞き取り調査を行い、健康へのアプローチ法、企業の施策を収集し日本における実行可能な女性の健康を守るための施策を提案する。という事業をおこなった。

これらから得られた知見を社会に生かすようにするため、女性の健康維持の社会経済学的なインパクトを探索した。

## 研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

藤井知行

東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 教授

平池修

東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 准教授

五十嵐中

東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学 特任准教授

後藤 励

慶應義塾大学 経営管理研究科 准教授

杉森裕樹

大東文化大学 スポーツ・健康科学部健康科学科 教授

## A. 研究目的

女性の健康は、月経周期が開始する思春期から、性成熟期、月閉経期、老年期というライフステージに分類が可能であり、その時に応じて女性ホルモンが大きく変動する。その変動により健康状態の維持が大きく影響を受けることが知られているが、世間一般には十分知られているとは言い難い。20~50代の働き盛りの年齢において問題となる疾患であり、男性にはみられないものとしては月経困難症、不妊症、子宮内膜症などが挙げられ、骨粗鬆症、高血圧、脂質異常症など閉経を期に一気に状態が増悪する疾患があることは男性の加齢現象とは大きく異なることから、ホルモンに依存する特異的疾患が多く、こういうホルモン変動を意識した特別な管理が必要である。しかし、これまでの健康支援対策において、女性特有の健康特性は十分周知されず、我が国においても政策に十分反映されていなかった。一方で、過去十数年間において女性を取り巻く社会的環境は大きく変化しており、女性の社会進出もようやく認知されて来たが、かつてないスピードで少子高齢化が進み、日本において持続的な経済成長を可能にするためには、女性の活力と労働力を有効に社会に取り込むことが必要である。女性の健康包括的支援法が法制化されつつある現状であることと、一億総活躍社会という概念が提唱されており、2017年に提出された未来投資戦略2017 Society 5.0においても、健康寿命の延伸を加速させ世界に先駆けて生涯現役社会を確立させるというだけでなく女性の活躍推進という方針が明確かつ強く打ち出されたこともあり、女性活躍支援とその推進は昨今の政策上の重要課題となっている。

本研究においては、女性の健康維持が社会経済学上もたらすメリットについて、検討することを主たる目的とし、研究内容フロー(図1)に沿って研究を遂行した。

(1) 30~40代女性の健康に影響を与えQOLを著しく損ねる産婦人科領域の代表的疾患である子宮内膜症(2)子宮内膜症より比較的高年齢で好発し、著しくQOLを損ね

る疾患である関節リウマチに罹患している女性を対象として、幅広い年齢層における女性の経済的損失を推測し、日本社会における女性の健康の社会経済学的なインパクトを探索した。これらの疾患に関連することで損なわれる、女性の生活の質と社会経済学的な損失を検討することで、現在克服すべき課題を明らかにするとともに、その解決のために見直し・推進すべき施策も明らかにする。

(3) 月経不順と月経随伴症候群は女性の健康と生活に大きな影響を与えることが知られている。日本でも生産性や外来治療によって経済的な疾病負担が大きいことがわかっている。しかし、QOLへの直接的な影響はまだわかっていない。働く女性に対するアンケート調査結果に対してQOL調査を行い、月経不順のものが順調なものに対して、どの程度QOL低下があるか、また月経随伴症状のうち、どの症状がQOL低下に影響を及ぼしているかについて、定量的な分析を行うこととした。

(4) 日本において夫婦の共働きが多くなっているものの、女性の家事労働時間は週あたり28時間と先進諸国の中では飛び抜けて多い。家事が大変だと思える人は主観的健康観も低いだけでなく、長時間の家事労働は健康リスクにもなるといわれている。スウェーデンでは1980年以降、病気休暇取得率の男女差が拡大し、2000年以降は女性が男性の1.8倍取得している。女性活躍を推進する政策や制度が整い、女性が社会で求められる責任が増す一方、家庭内でも依然重い責任を負い、女性における過重(労働)負担の可能性が指摘されている。女性の社会進出と健康には、女性が社会とのつながりを持つことができ、人生を豊かにし、健康につながるとするexpansion theoryがある一方で、職場と家庭という2つの仕事を持つことで過重負担につながり、健康を損なうというdouble burden theoryもあるため、わが国でも女性の社会進出が進む中、家庭内労働の負担を減らし、女性の過重労働を防ぐ必要がある。北欧では、家事ストレスや夫婦間での不平等感が強い女性は健康関連QOLも低い先行研究が既にあるものの、日本では家庭内労働の健康影響を評価した研究はない。そこで、本研究では25歳から59歳までの有配偶女性3000名を対象に、家事(家庭)労働ストレス、ワークファミリーコンフリクト、夫や家族の支援の程度

を測定し、健康関連指標との関連を調査した。日本における家事労働が健康に与える影響について検討するため女性および男性労働者が家事労働から受ける健康影響について夫婦単位で調査する。パートナーや家族、外部のサポートの有効性について定量化する。

また、近年の晩婚化を背景に不妊治療を受ける夫婦は増加しており、働きながら不妊治療を受ける者は増加傾向にあるが、一般に、仕事と不妊治療の両立は困難を伴う。仕事と不妊治療との両立が出来ず 16%が離職しているとの調査結果もある(厚生労働省)。そこで、労働環境と不妊 QOL の関連を調査し、不妊治療を行う女性労働者にとって必要な労働環境を明らかにする。

(5) 女性の健康を維持するために、なでしこ銘柄企業を中心とした健康維持に理解のある会社の担当者に、政策的への昇華を目的として、具体的な女性の健康へのアプローチ法、企業の施策を収集した。

以上(1)~(5)のデータを収集し、評価・分析の上、現在日本において実行可能な女性の健康を守るための施策を提案する。なお本研究の社会経済的検討に資する基盤として、補助的に主に内分泌関連の基礎的研究を一部行った。

## B. 研究方法

(1)(2) 30代前後で好発する子宮内膜症と、子宮内膜症より比較的高年齢で好発し、QOL を損ねる代表的疾患である関節リウマチを検討対象とした。当院当科子宮内膜症外来通院中の患者、公益財団法人リウマチ友の会に所属している患者を対象として、研究内容を説明し同意が得られた対象にアンケートをおこない回答をもらった。調査票は個々の患者背景、医療費支出、経済的損失指標となる WPAI:GH, QOL 指標となる EQ-5D-5L を用いて、個々の QOL と経済的な損失を推計した。

(1) 子宮内膜症患者については患者の属性を尋ねる調査票と電子カルテ上にある病気の重症度・治療の通院頻度、レセプト上にある支出などと照らし合わせ疾患と経済的損失、QOL 状態との相関関係を検討することにより、女性の社会経済的活動がどれほど子宮内膜症によって損なわれているかを検討した。

通院時に支払っている医療費について、年間の治療費を算定することにより、総治療費と病気の重症度と対応させることで、経済学的損失を推測する予定であるがこちらはまだ終了していない。

(2) 関節リウマチ患者については患者の属性、病気による支出などを尋ねる調査票と照らし合わせることで疾患と経済的損失、QOL 状態との相関関係を検討し、同時に女性の社会経済的活動がどれほど関節リウマチによって損なわれているかを検討した。

(3) 働く女性と健康に関するアンケート調査は、複数の企業に勤務する女性を対象として行った。効用値に換算可能なインデックス型 QOL 調査票のうち、経済評価でも使用頻度が高い EQ-5D-3L を、月経不順の有無、月経随伴症状の詳細とともに調査した。分析は、ホルモン剤の服用がない 6682 名のうち、EQ5D-3L から効用値を計算できた 6048 名を対象とした。

(4) Haslam ら(2013)によるワークファミリーコンフリクト尺度日本語版は、2名の翻訳者による順翻訳、別の2名の研究者(前田・杉森)による翻訳統合、1名の翻訳者による逆翻訳のうえ、原作者との意見交換を経て作成した。健康関連指標として、iHope社から使用許諾を得た SF-36(健康関連 QOL)及び JESS(日中の眠気)の他、K6、簡易版職業性ストレス調査票とこれに基づいて作成した家事ストレス調査票を加えて、本調査票を作成した。株式会社マクロミルの保有する一般国民パネルから無作為に抽出された、25歳から59歳までの有配偶女性3000名を対象に、ウェブ上で質問紙調査を行った(調査期間は2018年2月23日から25日まで)。インターネット調査会社の保有する一般国民パネルから抽出された、25歳から44歳までの不妊治療中で仕事を持つ女性721名を対象にウェブ上で質問紙調査を行った。調査期間は2019年1月21日から23日までである。調査内容は、不妊 QOL 尺度である FertiQoL(Boivin, 2011)、職業性ストレス簡易調査票、対象者とそのパートナーの労働時間と主観的「仕事の休みやすさ」、パートナーの不妊治療

に対する協力度(5段階リッカートスケール)臨床的情報(不妊期間、治療内容、不妊原因)・社会経済的背景(収入・学歴)等である。

(5) 以前当教室で女性活躍推進に優れた上場企業とされる「なでしこ銘柄」企業をはじめとし大中小企業で働く女性社員を対象に、女性特有の疾患による社会的損失についてアンケート調査を行った。その調査では女性特有の疾患により体調の変調を抱えながらも働く女性の姿が浮き彫りになった。本先行研究を踏まえ、日本における実行可能な女性の健康を守るための施策の参考とするため女性の健康に対する企業側の取り組みに着目した。先行研究で協力をいただいた複数企業を中心に企業の担当者にアンケート・面談をおこない、企業として女性の健康を維持するための具体的な取り組みを収集する。

### C. 研究結果

(1) 子宮内膜症に罹患している女性の生活の質、社会経済学的損失を明らかにすることを目標とした検討については、東京大学産婦人科外来でアンケートを配布し、QOL 評価ならびに費用推計をおこなった。総計 177 名からアンケートをおこない集計を済ませている。現在担当者が解析をしているところである。

(2) 慢性関節リウマチに罹患している女性の生活の質、社会経済学的損失を明らかにすることを目標とし公益財団法人日本リウマチ友の会へのアンケート送付を行い、QOL 評価ならびに費用推計(保険医療費のみならず、代替医療や介護費などを含めた調査)をおこなった。背景に加え、WPAI: GH、EQ-5D-5L を質問した。WPAI: GH の結果より、全労働への障害率、活動性障害を算出、EQ-5D-5L は 質調整生存年(QALYs; Quality Adjusted Life Year (s)) を算出した。リウマチ友の会からのアンケートは 799 名から得られた。QOL 0.729、WPAI:GH 0.2、J-HAQ 8、医療費支出推計値 50000 円/月、介護費用支出推計値 50000 円/月(いずれも中央値)であった。J-HAQ, EQ-5D, WPAI および医療費との相関関係の検討をしたが、J-HAQ, EQ-5D, WPAI などの 3 指標間と医療費との相関はな

く、公的助成制度により援助を受けることが可能であるせいか、経済的損失がある程度限定的である可能性が示唆された(図 2)。EQ-5D の QOL 値が 0.1 低下すると、WPAI 損失は 9%上昇し、JHAQ スコアが 1 上昇すると WPAI 損失は 1.2%上昇するという定量的関係も明らかとなった(図 3)。介護を要する患者の方が J-HAQ 値が高くなったが、QOL 値の比較では、EQ-5D 0.451(介護あり) vs 0.722(介護なし)であったため、介護サービス利用者は非利用者と比較して QOL 値が低下することが明らかとなった。

(3) 以前大須賀班長が日本産科婦人科学会の事業として就労女性の月経関連疾患が女性の労働生産性と QOL にどの程度影響しているのか、そして就労する女性が本当に必要な医療サポートを調査した検討のサブ解析をおこなった。2016 年 9 月より約 5 か月間においておこなわれたアンケートであり、検討対象は大企業 4 社、中小企業 8 社で就労する女性約 3 万人、年齢層平均  $37 \pm 15.6$  歳(55%が接客・サービス業で、96%がフルタイム勤務)であり、無記名アンケート調査をインターネット調査および紙媒体で行い背景に加え、WPAI: GH、EQ-5D-3L を質問した。WPAI: GH の結果より、全労働への障害率、活動性障害を算出、EQ-5D-3L は 質調整生存年(QALYs; Quality Adjusted Life Year (s)) を算出した。働く女性と健康に関するアンケート調査の参加者で月経があり、ホルモン剤の服用がない 6682 名のうち、EQ5D-3L から効用値を計算できた 6048 名が最終的な対象となった。効用値については月経が順調なもの(n=4490)は平均 0.689、不順なもの(n=1558)は平均 0.661 であり、月経不順なもの効用値が有意に低く、数値的にいえばがん患者の効用値と同等なくらい低いことから、月経困難症という疾患自体が QOL に著しく悪影響を与えることが示唆された(図 4)。つぎに、アンケートで回答されている月経随伴症状について効用値へ及ぼす悪影響を見ると、効用値を有意に下げる月経随伴症状は 9 つあり、低下の程度の順に下腹部痛、出血、頭痛、気分の落ち込み、腰痛、腰痛、倦怠感、無気力、集中力の低下、下痢や便秘、となっていた。勤

務形態と月経随伴症状の効用値への影響を検討する目的で関連を年齢調整し検討したところ、月経の順・不順によらず、接客サービス業は月経前体調不良、排卵時下腹部痛を、営業・販売職は月経中の下腹部痛を訴える確率が他の職種より高いことが判明したが、管理職、生産・製造職では体調不良がないと答えた人の確率が高まること明らかとなった。また、フルタイム（夜勤含む・シフト制）の場合は、月経前体調不良、排卵時下腹部痛など多くの月経随伴症状を訴える確率が有意に高い一方でパート・アルバイト職は月経随伴症状の訴えは少ないことが明らかとなった。アンケート参加者の月あたりの平均医療費は81,356円、その他サービスの利用額は9,201円、WPAIで計算した生産性損失は、全労働時間のうち27.9%であり、生産性損失のデータと組み合わせ、女性の健康改善の健康面と生産性面の両面から医療経済学的な評価を行うと、月経によるQOLの影響に関する基礎資料となると共に、今後の介入ポイントを考えるためのエビデンスとなる。

（4）仕事をしていない有配偶女性（1000名）のうち210名（21%）、仕事をしている有配偶女性（2000名）のうち379名（19%）がK6-9点（うつ病や不安障害の可能性が高い）であった。年齢、子供の有無、介護の有無、学歴、世帯年収について多重ロジスティック回帰分析で調整すると、仕事のない女性におけるK6-9点に対するオッズ比は、家事的量的負担1.41（95%信頼区間：1.26-1.59）、家事のコントロール0.76（95%信頼区間：0.67-0.86）と家事負担とうつ傾向の関連が認められた。仕事のある女性では、家事負担そのものとK6-9点との有意な関連はなかったものの、仕事の量的負担のオッズ比1.14（95%信頼区間：1.05-1.23）、同僚の支援のオッズ比0.88（95%信頼区間：0.80-0.95）、Work to Family conflictのオッズ比1.07（95%信頼区間：1.04-1.10）、Family to Work conflictのオッズ比1.07（95%信頼区間：1.04-1.10）と、仕事の負担に加え、両立の負担との関連が見られた。同様に、仕事のある女性について、健康関連QOLと家事負担、仕事負担、両立負担との関連について分析すると、「一年

前と比べた現在の健康状態」について「改善」のオッズ比は、夫の家事支援が「全くない」と比較して、「多少ある」は2.31（95%信頼区間：1.34-3.99）、「かなりある」2.45（95%信頼区間：1.35-4.45）、「非常にある」3.02（95%信頼区間：1.63-5.60）、と夫の家事支援と主観的健康観の改善との関連が示された。また、健康関連QOLの分析では、EQ-5D-5L・SF-6Dで効用値を算出した。

有配偶女性のうち就労群の効用値の平均（EQ-5D-5L：0.8797 SF-6D：0.7181）、未就労群の効用値の平均（EQ-5D-5L：0.8633 SF-6D：0.7107）と、就労女性の方が効用値は高い結果となった。

EQ-5D-5LとSF-6Dで算出された効用値と家事・仕事ストレス、サポートの有無、2歳以下の子供の有無、介護の有無、年齢（年代別）、学歴、世帯年収、Work Family Conflict Scale（以下、WFCS）に対して重回帰分析を行った結果、EQ-5D-5Lでは、効用値に変動を与える因子として、未就労群では「年齢」：20歳代と比較し、40歳代では係数（以下、 $r$ ） $=-0.058$ 、50歳代では $r=-0.067$ と「年収」：年収400万円以下の低所得群と比較し、年収400-800万の中間所得群では $r=0.041$ 、年収800万以上の高所得群では $r=0.073$ と2つの因子との関連がみられた。また、就労群では「仕事の量的負担： $r=-0.005$ 」、「仕事の裁量度： $r=0.004$ 」、「Work-to-family-Conflicts： $r=-0.004$ 」：と3つの因子で関連がみられた。

SF-6Dでは、効用値に変動を与える因子として、未就労群では「年収」：年収400万円以下と比較して年収800万以上の高所得群では $r=0.040$ との関連が示唆された。また、就労群では「2歳以下の子供がいる： $r=-0.018$ 」、「年齢」：20歳代と比較し40歳代では $r=-0.027$ 、50歳代では $r=-0.023$ 、「Work-to-family conflicts： $r=-0.002$ 」、「Family-to-work conflicts： $r=-0.002$ 」と4つの因子で関連がみられた。

29%の女性が「休暇を取りづらい（非常に取りづらい・取りづらい）」と回答し、58%の女性が「パートナーは休暇を取りづらい」と回答した。FertiQoLスコアは、本人が休暇を取りやすいほど、またパートナーが休暇を

取りやすいほど高かった。重回帰分析によりパートナーの不妊治療への協力度や臨床的・社会経済的要因で調整しても、FertiQoL スコアは自営業 ( $\beta = 0.10$ , 正規職員と比較して)、仕事の量的負担 ( $\beta = -0.13$ ), 同僚からの支援 ( $\beta = 0.07$ ), 本人の仕事の休みやすさ ( $\beta = 0.24$ ), パートナーの仕事の休みやすさ ( $\beta = 0.10$ ), パートナーの長時間労働(週 50 時間以上,  $\beta = -0.08$ )と有意に関連していた。

(5) 具体的な事例収集として、複数のなでしこ銘柄企業の担当者に、企業として女性の健康を維持するための具体的な取り組みにつき情報を収集し、アンケート・インタビューを実施した(図7)。対象企業はグラクソ・スミスクライン社、ポーラ・オルビス社、日本航空、大塚製薬、ローソン、日本競馬協会などである。企業にアンケート調査票を送付回収し、同意が得られた企業に対してインタビュー調査を行なった。インタビュー調査を行なった8企業のうち、経済産業省と東京証券取引所が平成30年度に選定した「なでしこ銘柄」企業が1社、「準なでしこ銘柄」企業が1社含まれていた。その結果を表1に示す。

#### D. 考察

本研究では、代表的な女性特有疾患という観点をもって様々な背景を持つ患者のみならず企業や団体を対象とした聞き取り調査をも遂行することで、有用な情報が入手できた。対象とした患者や集団の本研究への反応は鋭いものが多く、「このような研究がおこなわれるのを待っていた」というような声も頻繁に聞かれたことから、女性活躍を目標とした社会経済的研究の役割、ニーズは、単に行政主導というだけでなく、民間からも要望が大きいものと確認できた。子宮内膜症などはプレゼンティーズムの思想が比較的普及してきているものの、本研究では新たな視点をもって(3)のような家庭内での家事負担のもたらす女性の健康への影響、不妊女性に強いられる負担の調査など、最新の知見を得ることができたものと考えている。今度研究を継続するとすれば、更なる対象拡大、検討項目の追加が期待される。本年度施行した女性の

健康についての企業アンケートでは、いずれの企業も健康についての興味は有しており、様々な取り組みをすでにしている、あるいはこれから始めたい、と考えていることが多かった。これはまずアンケートに協力する意思があるという時点で、企業の担当部署にそのような命題を与えられていることが考えられる。個別の事例としては外部専門家を呼んでの女性の健康についての講演や、e-learningなどを用いた教育システムなどを適用している企業が多い印象であった。すでに開始している企業では、もともとヘルスケア関係業種であったり、社員の女性比率の高い企業が多く、そういった企業では女性の健康に意識の高い役員が直接かかわるなどの特色があった。女性がそれほど多くない企業でも、もともとの企業の雰囲気や女性同士の「隣近所」的な親密さがある企業では、働いている女性社員たちの健康への意識や満足は悪くないケースがあった。復職率はいずれの企業も高く、近頃の政府主導の女性活躍社会の機運を反映している可能性がある。女性に特化した健診や健康教育の普及はいずれの企業もまだ向上の余地があり、担当者もそれを認識しつつも具体案に思い当たらない面も垣間見えた。今回のように医療スタッフが直接企業とかかわることで、具体的な健康教育の提案、専門スタッフの紹介などを行うことでプラスの効果を与えられる可能性が高いと考えられる。対象とした集団の、本研究への反応は鋭いものが多く、本研究のような女性活躍を目標とした社会経済的研究の役割、ニーズは大きいものと再認識できた。アンケート調査にても、(3)のような家庭内での家事負担のもたらす女性の健康への影響など、国内での十分な新しい知見を得ることができ、更なる対象拡大、検討項目の追加が期待される。

#### E. 結論

女性の健康の包括的支援に関し、女性の健康の社会経済学的影響を、疾患的側面のみならず、家事、不妊治療など、疾患と定義し難い分野にまで検討対象を広げることで、疾患罹患、家庭環境などによってもたらされる社

会的、経済的損失について、本研究班は幅広く検討した。女性が働き続けるための環境整備を含め、女性人材の活用を積極的に進めている企業による、女性社員に対する具体的支援の好事例収集と分析は、これらの結果を社会へ還元することにより真に女性が活躍できる社会の実現を目指すことに繋がると考える。これらのデータを活用することで、女性の健康維持の大切さを企業経営レベル・政策レベルに周知・浸透することが今後可能になるものとする。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表 (2017/4/1~2019/3/31 発表)

[雑誌]

1. Akino N, Wada-Hiraike O, Isono W, Terao H, Honjo H, Miyamoto Y, Tanikawa M, Sone K, Hirano M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Oda K, Fujii T, Osuga Y. Activation of Nrf2/Keap1 pathway by oral Dimethylfumarate administration alleviates oxidative stress and age-associated infertility might be delayed in the mouse ovary. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Feb 13;17(1):23.
2. Arakawa T, Fukuda S, Hirata T, Neriishi K, Wang Y, Takeuchi A, Saeki A, Harada M, Hirota Y, Matsumoto T, Koga K, Wada-Hiraike O, Kurihara M, Fujii T, Osuga Y. PAX8: A Highly Sensitive Marker for the Glands in Extragenital Endometriosis. *Reprod Sci*. 2019 Feb 14;1933719119828095.
3. Isono W, Wada-Hiraike O, Akino N, Terao H, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Fujii T, and Osuga Y, The efficacy of non-assisted reproductive technology treatment might be limited in infertile patients with advanced endometriosis in their 30s. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019 Feb;45(2):368-375.
4. Sun H, Fukuda S, Hirata T, Arakawa T, Ma S, Neriishi K, Wang Y, Takeuchi A, Saeki A, Harada M, Hirota Y, Matsumoto T, Koga K, Wada-Hiraike O, Kurihara M, Fujii T, Osuga Y. IFITM1 is a Novel, Highly Sensitive Marker for Endometriotic Stromal Cells in Ovarian and Extragenital Endometriosis. *Reprod Sci*. 2019 Feb 21;1933719119831782
5. Harada M, Osuga Y. Fertility preservation for female cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2019 Jan;24(1):28-33.
6. Azhary JMK, Harada M, Takahashi N, Nose E, Kunitomi C, Koike H, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, and Osuga Y, ER Stress Activated by Androgen Enhances Apoptosis of Granulosa Cells via Induction of Death Receptor 5 in PCOS. *Endocrinology*, 2019 Jan 1;160(1):119-132.
7. Yoshino O, Minamisaka T, Ono Y, Tsuda S, Samejima A, Shima T, Nakashima A, Koga K, Osuga Y, Saito S, Three cases of clear-cell adenocarcinoma arising from endometrioma during hormonal treatments. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018 Sep;44(9):1850-1858.
8. Yoshida M, Taguchi A, Kawana K, Ogishima J, Adachi K, Kawata A, Nakamura H, Sato M, Fujimoto A, Inoue T, Tomio K, Mori M, Nagamatsu T, Arimoto T, Koga K, Hiraike OW, Oda K, Kiyono T, Osuga Y, Fujii T, Intraperitoneal neutrophils activated by KRAS-induced ovarian cancer exert antitumor effects by modulating adaptive immunity. *Int J Oncol*, 2018 Oct;53(4):1580-1590.
9. Yamamoto N, Hirata T, Izumi G, Nakazawa A, Fukuda S, Neriishi K, Arakawa T, Takamura M, Harada M, Hirota Y, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Irahara M, and Osuga Y, A survey of public attitudes towards third-party reproduction in Japan in 2014. *PLoS One*. 2018 Oct 31;13(10):e0198499.
10. Ono Y, Nagai M, Yoshino O, Koga K, Nawaz A, Hatta H, Nishizono H, Izumi G, Nakashima A, Imura J, Tobe K, Fujii T, Osuga Y, Saito S, CD11c+ M1-like macrophages (MPhi) but not CD206+ M2-like MPhi are involved in folliculogenesis in mice ovary. , 2018 May 25;8(1):8171.
11. Takahashi N, Harada M, Tanabe R, Takayanagi A, Izumi G, Oi N, Hirata T, Wada-Hiraike O, Fujii T, and Osuga Y,

- Factors associated with successful pregnancy in women of late reproductive age with uterine fibroids who undergo embryo cryopreservation before surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Oct;44(10):1956-1962.
12. Neriishi K, Hirata T, Fukuda S, Izumi G, Nakazawa A, Yamamoto N, Harada M, Hirota Y, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, and Osuga Y, Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Aug;44(8):1439-1444.
  13. Miyashita M, Koga K, Takeuchi A, Makabe T, Taguchi A, Urata Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Yoshino O, Fujii T, and Osuga Y, Expression of Nerve Injury-Induced Protein1 (Ninj1) in Endometriosis. *Reprod Sci.* 2018 Oct 16:1933719118806395.
  14. Matsumoto L, Hirota Y, Saito-Fujita T, Takeda N, Tanaka T, Hiraoka T, Akaeda S, Fujita H, Shimizu-Hirota R, Igaue S, Matsuo M, Haraguchi H, Saito-Kanatani M, Fujii T, and Osuga Y, HIF2alpha in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment. *J Clin Invest.* 2018 Jul 2;128(7):3186-3197.
  15. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, Taguchi A, Urata Y, Fujii T, and Osuga Y, Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Feb;44(2):191-198.
  16. Isono W, Wada-Hiraike O, Sugiyama R, Maruyama M, Fujii T, and Osuga Y, Prediction of the operative time for hysteroscopic myomectomy for leiomyomas penetrating the intramural cavity using leiomyoma weight and clinical characteristics of patients. *Reprod Med Biol.* 2018 Sep 30;17(4):487-492.
  17. Isono W, Wada-Hiraike O, Kawamura Y, Fujii T, Osuga Y, Kurihara H. Administration of Oral Contraceptives Could Alleviate Age-Related Fertility Decline Possibly by Preventing Ovarian Damage in a Mouse Model. *Reprod Sci.* 2018 Sep;25(9):1413-1423.
  18. Hirata T, Koga K, Johnson TA, Morino R, Nakazono K, Kamitsuji S, Akita M, Kawajiri M, Kami A, Hoshi Y, Tada A, Ishikawa K, Hine M, Kobayashi M, Kurume N, Fujii T, Kamatani N, and Osuga Y, Japanese GWAS identifies variants for bust-size, dysmenorrhea, and menstrual fever that are eQTLs for relevant protein-coding or long non-coding RNAs. *Sci Rep.* 2018 May 31;8(1):8502.
  19. Takahashi N, Koga K, Arakawa I, Harada M, Oda K, Kawana K, Fujii T, and Osuga Y, Development of endometrioma after cervical conization. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Apr;34(4):341-344.
  20. Haraguchi H, Hirota Y, Saito-Fujita T, Tanaka T, Shimizu-Hirota R, Harada M, Akaeda S, Hiraoka T, Matsuo M, Matsumoto L, Hirata T, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, and Osuga Y, Mdm2-p53-SF1 pathway in ovarian granulosa cells directs ovulation and fertilization by conditioning oocyte quality. *Faseb j.* 2018 Feb;33(2):2610-2620.
  21. Fukuda S, Hirata T, Neriishi K, Nakazawa A, Takamura M, Izumi G, Harada M, Hirota Y, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, and Osuga Y, Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jun;225:118-123.
  22. Arakawa I, Momoeda M, Osuga Y, Ota I, Koga K, Cost-effectiveness of the recommended medical intervention for the treatment of dysmenorrhea and endometriosis in Japan. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018 Apr 10;16:12.
  23. Oakiyama S, Tanaka E, Cristeau O, Onishi Y, and Osuga Y, Treatment patterns and healthcare resource utilization and costs in heavy menstrual bleeding: a Japanese claims database analysis. *J Med Econ.* 2018 Sep;21(9):853-860.



24. Akino N, Wada-Hiraike O, Terao H, Honjoh H, Isono W, Fu H, Hirano M, Miyamoto Y, Tanikawa M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Oda K, Kawana K, Fujii T, and Osuga Y, Activation of Nrf2 might reduce oxidative stress in human granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2018 Jul 15;470:96-104.
25. Harada T, Kuji N, Ishihara O, Ichikawa T, Irahara M, Katagiri Y, Saito H, Harada T, Wada-Hiraike O, Taniguchi F. Guideline for cryopreservation of unfertilized eggs and ovarian tissues in Japan Society of Reproductive Medicine: Ethics Committee in Japan Society of Reproductive Medicine. *Reprod Med Biol*. 2018 Oct 23;18(1):3-6.
26. Yoshida M, Taguchi A, Yoshida M, Taguchi A, Kawana K, Ogishima J, Adachi K, Kawata A, Nakamura H, Sato M, Fujimoto A, Inoue T, Tomio K, Mori M, Nagamatsu T, Arimoto T, Koga K, Hiraike OW, Oda K, Kiyono T, Osuga Y, Fujii T. Intraperitoneal neutrophils activated by KRAS-induced ovarian cancer exert antitumor effects by modulating adaptive immunity. *Int J Oncol*. 2018 Oct;53(4):1580-1590. doi: 10.3892/ijo.2018.4504.
27. Kanda R, Hiraike H, Wada-Hiraike O, Ichinose T, Nagasaka K, Sasajima Y, Ryo E, Fujii T, Osuga Y, Ayabe T. Expression of the glucagon-like peptide-1 receptor and its role in regulating autophagy in endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2018 Jun 15;18(1):657.
28. Sato M, Taguchi A, Fukui Y, Kawata A, Taguchi S, Kashiwama T, Eguchi S, Inoue T, Tomio K, Tanikawa M, Sone K, Mori M, Nagasaka K, Adachi K, Ikemura M, Domoto Y, Arimoto T, Oda K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Blood Vessel Invasion Is a Strong Predictor of Postoperative Recurrence in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jun;28(5):875-881.
29. Nose-Ogura S, Harada M, Hiraike O, Osuga Y, Fujii T. Management of the female athlete triad. 2018 Jun;44(6):1007-1014.
30. Nakamura H, Taguchi A, Kawana K, Baba S, Kawata A, Yoshida M, Fujimoto A, Ogishima J, Sato M, Inoue T, Nishida H, Furuya H, Yamashita A, Eguchi S, Tomio K, Mori-Uchino M, Adachi K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Therapeutic significance of targeting survivin in cervical cancer and possibility of combination therapy with TRAIL. *Oncotarget*. 2018 Feb 5;9(17):13451-13461.
31. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Komatsu A, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Detachment from the primary site and suspension in ascites as the initial step in metabolic reprogramming and metastasis to the omentum in ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2018 Jan;15(1):1357-1361.
32. Nose-Ogura S, Yoshino O, Dohi M, Kigawa M, Harada M, Kawahara T, Osuga Y, Saito S. Low Bone Mineral Density in Elite Female Athletes With a History of Secondary Amenorrhea in Their Teens. *Clin J Sport Med*. 2018 Mar 26. doi: 10.1097/JSM.0000000000000571. [Epub ahead of print]
33. Hiyama N, Sasabuchi Y, Jo T, Hirata T, Osuga Y, Nakajima J, Yasunaga H. The three peaks in age distribution of females with pneumothorax: a nationwide database study in Japan. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Mar 27. doi: 10.1093/ejcts/ezy081.
34. Hoya M, Nagamatsu T, Fujii T, Schust DJ, Oda H, Akiba N, Iriyama T, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Impact of Th1/Th2 cytokine polarity induced by invariant NKT cells on the incidence of pregnancy loss in mice. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Mar;79(3). doi: 10.1111/aji.
35. Hiraike O, Osuga Y. Impact of estrogen signaling in energy expenditure and metabolism. *Clin Calcium*.

- 2018;28(1):93-101.
36. Fukui Y, Taguchi A, Adachi K, Sato M, Kawata A, Tanikawa M, Sone K, Mori M, Nagasaka K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Polycystic Ovarian Morphology may be a Positive Prognostic Factor in Patients with Endometrial Cancer who Achieved Complete Remission after Fertility-Sparing Therapy with Progestin. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Nov 26;18(11):3111-3116.
37. Yoshino O, Yamada-Nomoto K, Kobayashi M, Andoh T, Hongo M, Ono Y, Hasegawa-Idemitsu A, Sakai A, Osuga Y, Saito S. Bradykinin system is involved in endometriosis-related pain through endothelin-1 production. *Eur J Pain*. 2018 Mar;22(3):501-510.
38. Samejima T, Nagamatsu T, Schust DJ, Iriyama T, Sayama S, Sonoda M, Komatsu A, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Labor prediction based on the expression patterns of multiple genes related to cervical maturation in human term pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Nov;78(5).
39. Akino N, Wada-Hiraike O, Terao H, Honjoh H, Isono W, Fu H, Hirano M, Miyamoto Y, Tanikawa M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga Y. Activation of Nrf2 might reduce oxidative stress in human granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Oct 4. pii: S0303-7207(17)30522-1.
40. Katoh M, Takeda N, Arimoto T, Abe H, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Komuro I. Bevacizumab-Related Microvascular Angina and Its Management with Nicorandil. *Int Heart J*. 2017 Oct 21;58(5):803-805.
41. Fujii T, Nagamatsu T, Morita K, Schust DJ, Iriyama T, Komatsu A, Osuga Y, Fujii T. Enhanced HIF2 $\alpha$  expression during human trophoblast differentiation into syncytiotrophoblast suppresses transcription of placental growth factor. *Sci Rep*. 2017 Sep 29;7(1):12455.
42. Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2017 Oct;108(4):673-678.
43. Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Nose E, Azhary JM, Koike H, Kunitomi C, Yoshino O, Izumi G, Hirata T, Koga K, Wada-Hiraike O, Chang RJ, Shimasaki S, Fujii T, Osuga Y. Activation of Endoplasmic Reticulum Stress in Granulosa Cells from Patients with Polycystic Ovary Syndrome Contributes to Ovarian Fibrosis. *Sci Rep*. 2017 Sep 7;7(1):10824.
44. Shozu M, Ishikawa H, Horikawa R, Sakakibara H, Izumi SI, Ohba T, Hirota Y, Ogata T, Osuga Y, Kugu K. Nomenclature of primary amenorrhea: A proposal document of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology committee for the redefinition of primary amenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Nov;43(11):1738-1742.
45. Sayama S, Takeda N, Iriyama T, Inuzuka R, Maemura S, Fujita D, Yamauchi H, Nawata K, Bougaki M, Hyodo H, Shitara R, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Authors' reply re: Peripartum type B aortic dissection in patients with Marfan syndrome who underwent aortic root replacement: a case series study. *BJOG*. 2018 Mar;125(4):502-503.
46. Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Sep;43(9):1441-1448.
47. Oda K, Tanikawa M, Sone K, Mori-Uchino M, Osuga Y, Fujii T. Recent advances in targeting DNA repair pathways for the treatment of ovarian cancer and their clinical relevance. *Int J Clin Oncol*. 2017 Aug;22(4):611-618.

48. Egashira M, Hirota Y, Shimizu-Hirota R, Saito-Fujita T, Haraguchi H, Matsumoto L, Matsuo M, Hiraoka T, Tanaka T, Akaeda S, Takehisa C, Saito-Kanatani M, Maeda KI, Fujii T, Osuga Y. F4/80+ Macrophages Contribute to Clearance of Senescent Cells in the Mouse Postpartum Uterus. *Endocrinology*. 2017 Jul 1;158(7):2344-2353.
49. Yamada-Nomoto K, Yoshino O, Akiyama I, Iwase A, Ono Y, Nakamura T, Harada M, Nakashima A, Shima T, Ushijima A, Osuga Y, Chang RJ, Shimasaki S, Saito S. PAI-1 in granulosa cells is suppressed directly by statin and indirectly by suppressing TGF- $\beta$  and TNF- $\alpha$  in mononuclear cells by insulin-sensitizing drugs. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Jul;78(1).
50. Izumi G, Koga K, Takamura M, Bo W, Nagai M, Miyashita M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Fujii T, Osuga Y. Oil-Soluble Contrast Medium (OSCM) for Hysterosalpingography Modulates Dendritic Cell and Regulatory T Cell Profiles in the Peritoneal Cavity: A Possible Mechanism by Which OSCM Enhances Fertility. *J Immunol*. 2017 Jun 1;198(11):4277-4284.
51. Oki S, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Ikemura M, Maeda D, Takeuchi M, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Nagasaka K, Miyasaka A, Kashiya T, Ikeda Y, Arimoto T, Kuramoto H, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Oncogenic histone methyltransferase EZH2: A novel prognostic marker with therapeutic potential in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2017 Jun 20;8(25):40402-40411.
52. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Regeneration of cervical reserve cell-like cells from human induced pluripotent stem cells (iPSCs): A new approach to finding targets for cervical cancer stem cell treatment. *Oncotarget*. 2017 Jun 20;8(25):40935-40945.
53. Akiyama S, Tanaka E, Cristeau O, Onishi Y, Osuga Y. Evaluation of the treatment patterns and economic burden of dysmenorrhea in Japanese women, using a claims database. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017 May 22;9:295-306.
54. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Intracellular signaling entropy can be a biomarker for predicting the development of cervical intraepithelial neoplasia. *PLoS One*. 2017 Apr 28;12(4):e0176353.
55. Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Ogishima J, Eguchi S, Yamashita A, Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Targeting glutamine metabolism and the focal adhesion kinase additively inhibits the mammalian target of the rapamycin pathway in spheroid cancer stem-like properties of ovarian clear cell carcinoma in vitro. *Int J Oncol*. 2017 Apr;50(4):1431-1438.
56. Rei Goto and Takeshi Mori. Comparison of equity weights for life expectancy gains: a discrete choice experiment among the Japanese and Korean general public. *Value in Health Regional Issue*. 18:8-13, 2019
57. Hirotaka Kato and Rei Goto. Geographical accessibility to gambling venues and pathological gambling: An econometric analysis of pachinko parlours in Japan. *International Gambling Studies*. 2017 Oct17;18(1):111-123.
58. Rei Goto, Akihito Uda, Shinzo Hiroi, Kosuke Iwasaki, Kenta Takashima and Mototsugu Oya. Cost analysis of leuprorelin acetate in Japanese premenopausal breast cancer patients: Comparison between 6-month and 3-month

depot formulations. J.Med Econ. 2017 Nov;20(11):1163-1169.

59. Hirotaka Kato, Rei Goto. Effect of reducing cost sharing for outpatient care on children's inpatient services in Japan. Health economics Review. 2017 Aug 15;7(1):28.
60. Kiyomi Suwa, Natalia Flores, Reiko Yoshikawa, Rei Goto, Jeffrey Vietri, Ataru Igarashi. Examining the impact of smoking on work productivity and associated costs in Japan. Journal of Medical Economics, 20:9, 938-944.
61. 吉川麗子, 五十嵐中, 後藤励, 諏訪清美. 飲食店での受動喫煙に関する意識と情報提供の影響: Web調査による喫煙者と非喫煙者の比較. 日本公衆衛生雑誌 64(8)422-432,2017
62. 佐野洋史, 後藤励, 村上正泰, 柿原浩明. へき地の勤務条件に対する大都市の内科系勤務医の選好. 日本労働研究雑誌 680,86-101,2017.

and resolving E3.

- Inoue E, Nagamatsu T, Kawana K, Yamashita T, Osuga Y, Fujii T. 12<sup>th</sup> World Congress of Perinatal Medicine. 2015 Nov.
4. Endometrial regeneration in the mouse model of decellularized matrix transplantation. Takehiro Hiraoka, Yasushi Hirota, Tomoko Saito-Fujita, Tomoki Tanaka, Mitsunori Matsuo, Mahiro Egashira, Leona Matsumoto, Hirofumi Haraguchi, Katsuko S. Furukawa, Yutaka Osuga, Tomoyuki Fujii. The 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. 2015 Dec.
  5. Efficacy of eicosapentaenoic acid supplementation in the women with unexplained recurrent pregnancy loss. Inoue E, Nagamatsu T, Kubota K, Kawana K, Yamashita T, Osuga Y, Fujii T. The World Congress on Recurrent Pregnancy Loss. 2016 Jan.

#### [書籍]

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

#### 2.学会発表

1. Introduction of JSGOE and our future perspectives, Osamu Hiraike, The 27<sup>th</sup> European Society of Gynaecological Endoscopy (Oct 2018)
2. K-ras and c-myc modulate tumor microenvironment of peritoneal carcinomatosis and enhance its tumorigenesis. Mitsuyo Yoshida, Ayumi Taguchi, Kei Kawana, Kensuke Tomio, Hiroe Nakamura, Asaha Fujimoto, Aki Yamashita, Kazunori Nagasaka, Katsuyuki Adachi, Kaori Koga, Katsutoshi Oda, Tohru Kiyono, Yutaka Osuga, Tomoyuki Fujii. The 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2015 Oct.
3. Prevention of preterm labor by OMEGA-3 polyunsaturated fatty acids