

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）
令和元年度総括研究報告書
女性の特有の疾病に対する健診等による介入効果の評価研究

研究代表者：大須賀 穰 東京大学医学部附属病院 女性外科

研究要旨

女性のもつ労働力を社会経済活動に活用する必要性が認められるようになって久しいものの、その社会的基盤は十分に構築されているとは言い難い。中でも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大きく立ち遅れており、研究的な理論武装をすることは社会的要請といえる。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をすることが必要であるが、それを意識した上で女性の健康寿命の延伸を図ることと、女性の社会経済活動を賦活化させるため、女性の健康維持を総合的に評価し推進する経済的視点からみた検討はまだ少ないことを反映し本研究はおこなわれた。

本研究班は、健康診断が女性の健康に及ぼすインパクトを評価しその合理性を明らかにすることを、医学的のみならず社会学、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。月経随伴症状（月経困難症、月経前症候群）、更年期症状などのもたらすQOL低下につき定量的な解析およびレビューを行う。健診などの予防医療に対する受容行動の文責、骨粗鬆症、甲状腺機能の健診がもたらしうる可能性の検討、といった、性差を意識した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。

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

荒川一郎 帝京平成大学薬学部薬学科 教授
五十嵐中 横浜市立大学医学部 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
平池修 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 准教授
藤井知行 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 教授
前田恵理 秋田大学・大学院医学系研究科・講師
松崎政代 大阪大学・大学院医学系研究科・教授
吉原愛 伊藤病院 内科医長
吉村典子 東京大学・医学部附属病院・特任教授

A. 研究目的

女性はライフステージ、つまり月経周期が開始する思春期から、性成熟期、周閉経期、老年期というように年齢に応じた分類が可能であるが、その時に重要とされるのは、各ステージにおける女性ホルモンの分泌レベルである。女性ホルモン・エストロゲンの分泌レベル変動により健康状態の維持が大きく影響を受ける。例えば 20 代においても疾患のため両卵巣を摘出されるとその女性の内分泌環境は閉経期ないしそれ以降のステージと合致するというシンプルな事実がある。しかしこのことは世間一般には十分知られているとは言い難い。就労期である 20～60 代の働き盛りの年齢において問題となる疾患は、若年から発生するものとして順に月経困難症（器質性または機能性）、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、不妊症などが挙げられる。周閉経期ないしそれ以降では、女性ホルモンの防御的機能が喪失することから、骨粗鬆症、高血圧、脂質異常症などが増悪するが、このことは男性の加齢現象とは大きく異なることから、女性ホルモンの分泌状態に依存する性特異的疾患が多い。よって女性の健康を管理するのであれば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が、これまでに制度化されてきた各種健康支援対策において、上記のような女性特有の健康特性は十分周知されておらず、故に我が国においても政策に十分反映されていなかった。

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、女性の社会進出も加速度的に進行しているが、同時に世界的にもかつてないスピードで少子高齢化が進む日本において、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須である。一般的寿命と健康寿命の乖離、特に女性に置いては人生のその 1/7 が要介護状態であるというショッキングな報告がなされて以降、健康寿命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こと、女性の活躍推進という方針が政策課題としても明確かつ強く打

ち出されたこともあり、女性活躍支援とその推進は喫緊の重要課題となっている。

平成 20 年 4 月より、内蔵脂肪型肥満に着目した特定健康診査・特定保健指導の実施が医療保険者（国民健康保険・被用者保険）に義務づけられた。特定健康診査・特定保健指導は 40 歳以上 75 歳未満の被保険者・被扶養者が対象となる。生活習慣病の予防・早期発見のためにも積極的な受診が勧奨されるようになったが、健康日本 21 中間報告書（平成 19 年 4 月）において、糖尿病 有病者・予備群の増加、20～60 歳代男性における肥満者の増加、野菜摂取量の不足、日常生活における歩数の減少など、健康状態及び生活習慣の改善が認められない、もしくは悪化しているといった実態が明らかとなった。女性の健康を推進する上で女性の健康を把握するために何が必要なかを考える上で、いわゆるエビデンスを構築する必要があるが、その第一歩として、まず女性の健康維持に対し何が必要なかを本研究班は調べることにした。本研究においては、女性の健康維持を効率よくもたすために必要な健診がどのようなものかということ考察しエビデンスの構築を始めることとし研究内容フロー（図 1）に沿って研究を遂行した。

B. 研究方法

（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を対象として、子宮内膜症の早期発見・管理手法の有効性のエビデンスを整理し、子宮内膜症の早期発見・管理手法（例えば、経口避妊薬（OC、ピル））の費用対効果の検討することで、女性の健康を守る方策を提案し、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することとした。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。

（2）月経症状と QOL との関連について、月経周期が不順であるかどうかによっても効用値で評価される QOL に影響があることが

先行研究で指摘されている。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が、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、月経周期が不順であるかどうかを制御した上で月経症状が QOL に影響を及ぼすかどうかについて分析するための定量的な評価を行った。

(3) 女性特有疾患である乳がん、子宮頸がん焦点を当て、がん検診における医療技術評価の有効性のエビデンス整理として、乳がん・子宮頸がんの検診等において QOL (Index 型 QOL 尺度 EQ-5D-3L、EQ-5D-5L、SF-6D) の変化を検証した研究を systematic review によって抽出し、検診結果も含めたがん検診前後での QOL の変化を整理することを目的とした。本邦では生殖年齢の 70~80% が月経前に何らかの心身の変調を自覚するといわれている。日常生活に著しい支障をきたしている場合は医学的な介入により症状の改善が見込める可能性があるが、多くが受療していないと考えられている (日本医療政策機構)。また、女性特有の月経随伴症状などによる労働損失は 4,911 億円と試算されており (Tanaka E et al., 2013)、月経に伴う症状に対し適切な受療を進めることは社会経済的観点からも重要である。

(4) 月経随伴症状の中でも、月経前症候群 PMS および PMS の重症型である月経前不快気分障害 PMDD に関しては QOL 損失の検討が不十分であることに着目し、本研究では、インターネット調査会社が保有する一般国民パネルから無作為に抽出された 25~44 歳の働く女性約 3000 名を対象に、米国産婦人科学会による PMS 診断基準を元にしたスクリーニング検査、QOL (SF-36) および生産性損失の測定を行うこととし、PMS の疑いのある者に対しては婦人科受診を勧め、6 ヶ月後に受診状況、治療内容 (非薬物療法/薬物療法)、自覚症状、QOL、生産性損失を調べる追跡調査を行う。PMS の可能性を知らせた場合の女性の受診率を算出するとともに、PMS の疑い例のうち受診群と未受診群で、症状の改善割合、QOL スコアおよび生産性損失の変化に差があるか検討することとした。

(5) 更年期女性における更年期症状・月経異常 (PMS 等)・抑うつ症状などの早期発見・予防に関する効果的な検診項目を明らかにす

ることを目的に 3 つの研究を計画し進めている。

(6) 運動器疾患の中でも特に性差が著明である骨粗鬆症 (OP) の予防における OP 検診の有効性を解明することとした。

(7) 女性特有の疾病に予防における甲状腺異常を検出するための甲状腺機能 (TSH, FT4) 項目測定の有効性を解明することとした。

以上 (1)~(7) 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。

C. 研究結果

(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ている (図 2 および 3)。

具体的には子宮内膜症治療における経口避妊薬 (OC)・低用量エストロゲン-プロゲステン (LEP) 治療の費用対効果評価を開始した。

Arakawa (Cost Eff Resour Alloc 2018;16:12. doi: 10.1186/s12962-018-0097-8) らが報告した「月経困難症・子宮内膜症に対する適切な医学的な介入を行うことで費用対効果に優れる」研究で用いたモデルの改変を試みた。モデルに改良において特記すべきことは、「月経困難症・子宮内膜症」の病態変遷に加え「卵巣がん」は発生を組み込んだことである。また、モデルに組み込むため、医事会計システム由来のレセプトデータベース (JMDC 社: 2011~2015 年の 5 年分の健診、診療情報、レセプト情報など) の医事会計システム (1,048,576 名登録) より「子宮内膜症関連疾患 (ICD10 中分類コード: N80-N98)」と診断された患者を抽出し、診断病名ごとに平均費用を集計した。その結果 1387 名のレセプトが特定され、平均費用は入院外では 1 日当たり 16,447 円、入院では 1 入院当たり

468,674 円、そして DPC では 1 入院当たり 414,521 円であった。今後はこの値を分析モデルの組み込むこととした。また、別途子宮内膜症患者の労働生産性に着目し、人的資本法を用いて治療介入の影響を試算した。その結果、年平均約 149,000 円の損失が回避されることを推定した。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。また、子宮内膜症のマルコフモデルについては卵巣がん発生の懸念が約 1% 前後あることを計算の前提として算入するようにした(図 4)。これはまだ検討中であるが、以前の研究内容から精密さを増すことができたものと考えられる。

(2) 生産性は WPAI 質問票を用いて評価している。月経周期に関する体調不良があるときどの程度生産性が低下するかという設問を、症状がある日で調整すると、症状が強い日に生産性が低下することが示された(図 5)。また月経不順が労働生産性に与える影響を検討してみたところ、月経順調群と不順群では、不順群の方が体調不良時の生産性低下と労働時間全体の中での生産低下とも大きかった(図 6)。年齢や職種を調整してても、働く女性にとって月経に関する体調不良を通じた生産性の低下は QOL 全体の低下と大きく関連していること、1.4%の生産性低下が、1%の効用値減少と関連していることも明らかとなった(図 7)。

(3) systematic review は PRISMA 声明に則して実施し、チェックリストを使用し、データベース検索には、'PubMed' '医中誌' 'Medline' 'ProQuest' を用い、2020 年 2 月 29 日までに発表されたものを対象とした。検索式は (QOL OR SF-36 OR SF-6D OR EQ-5D) AND (mammography screening OR breast cancer screening) AND (smear test OR cervical screening OR pap smear test) を用い、文献を抽出した。その結果、抽出された論文は 1600 件 (PubMed: 24 件、医中誌: 0 件、Medline: 3 件、ProQuest: 1573 件) であり、Title 及び Abstract を精査した結果、

1223 件を除外し残り 377 件の本文を精査した結果、3 件 (Questionnaire study: 2 件、simulation model study: 1 件) を該当論文とした。1) Korfage IF et al. BJOG. 2012 Jul;119(8):936-44. doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03344.x, 2) Stout NK et al. J Natl Cancer Inst. 2006 Jun 7;98(11):774-82., 3) de Kok IMCM et al. Int J Cancer. 2018 Jun 1;142(11):2383-2393. doi: 10.1002/ijc.31265.。1 及び 2 の研究では、検診前、検診後、検診結果後において QOL は 1) EQ-5D: 0.89, 0.90, 0.91, 2) EQ-5D: 0.89, 0.90, 0.91, SF-6D: 0.84, 0.85, 0.86) と変化していた。3) においては simulation Study であるが、1990-2000 年、アメリカで実際行われた mammography の費用に基づき Utility と QALY が算出されている。結果として mammography 自体 QOL に変化はないが、アメリカでは乳がんスクリーニングを行うことは米国女性の健康に大きく貢献しているとの結果が示されていた。人間ドック受診者に対する検討としては、日本人間ドック学会データ、三井記念病院健康診断受診者を活用するなどして統計解析を予定している(図 8)。QOL 評価に関しては、従来法とは大きくことなり FACIT-Sp 質問票を使用することで、スピリチュアル QOL を評価する予定であるが、現在倫理申請中であるためデータはない。

(4) 2020 年 1 月、株式会社マクロミルの持つ全国の一般国民パネルから無作為に抽出された 25 歳から 44 歳までの働く女性で定期的な産婦人科通院をしていない者 (3000 名) を対象に MDQ による月経症状の評価、SF-36 による QOL 測定、WHO-HPQ による生産性損失の測定を実施したうえで、ヘルスケアラボ (<http://w-health.jp/>) 掲載の PMS チェックシートの体験 (介入) を行った (図 9 および 10)。65% の回答者が PMS チェックシートを通じて PMDD や PMS の可能性を示され受診を勧奨された。来年度の介入後調査では、介入後の受診状況、治療内容、月経症状、QOL、生産性損失について評価を行う予定としている。

(5) 諸外国の健康教育、健診システムの現状と効果のレビューを行った。結果国内文献

では、RCT 研究は 4 件あり、骨粗しょう症予防や生活習慣改善、うつ軽減の効果を見ているものであった。介入内容は、パンフレットの配布などの教育を行いその効果が報告されていた。その他、乳がん健診などの受診行動の研究や横断研究では更年期症状と生活要因、経済的損失との関連も報告されていた。海外文献では、肥満改善のための運動・食事の介入の効果を検証している RCT もしくはシステマティックレビューが行われ、肥満軽減には運動と栄養の両方の介入が必要であることが報告されている。国内外において、ホルモン療法などの薬物投与の効果の検証が多く報告されていた（図 1 1）。

大阪府の健診データとレセプトデータを活用し、40-50 歳代の女性を対象に、生活習慣と更年期症状の内服との関連を検討している。現在データのクリーニング中である。20-50 歳代の就労女性を対象に、更年期特有の症状と生活習慣、就労ストレスに関する横断研究を進めており、4 月に倫理委員会の承認を得たところである（図 1 2）。

（6）一般住民を対象とした大規模住民コホートにおいて、和歌山県太地町在住の 40 歳以上の女性を対象として、Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) を使用した腰椎、大腿骨近位部の骨密度検診を実施した。検診参加者は 795 人（平均年齢 62.8 歳（標準偏差 13.1 歳））となった。2020 年 3 月末に検診を終了したため、現在解析中である（図 1 3 および 1 4）。

（7）和歌山県山村、漁村における大規模住民コホート第 3 回調査の女性参加者において、甲状腺機能項目（TSH，FT4）の測定を実施し 1,060 人の測定が終了した。平均 TSH 値は 2.19 (4.93) μ IU/mL、FT4 値は 1.31 (0.26) ng/dL であった。FT4 値が基準値より低いものを甲状腺機能低下状態、高いものを甲状腺機能亢進状態と定義した場合、全体の 0.96% が亢進状態、0.19% が低下状態の範疇にあることがわかった。

D. 考察

今年度は初年度ということもあり、全体的に

は総論的なデータが多いことは否めない。しかし、われわれの取り組みはかなり幅が広いことが結果の記載からも分かる。これまでに検討が不十分であった子宮内膜症、月経困難症、健診そのものの評価、更年期障害、PMS および PMDD に加え、女性の視点で特化した骨粗鬆症、甲状腺機能障害などに対し、本研究では新たな視点をもって検討していることから、最新かつユニークな知見を得ることができたものと考えている。月経症状、月経周期と QOL の関連については、関連疾患の費用対効果評価等の医療経済評価を行うための必要なデータとなる。Systematic review の実施結果より、我が国ではがん治療における医療技術評価は存在するが、スクリーニングそのもの、また、スクリーニング結果（陽性、偽陽性も含めた）における費用対効果評価はなされていない現状がある。予防医学の視点から、より多くの女性の健康を向上させるためには、検診という存在を欠かすことはできない。検診受診率の向上を考える上で、質を担保した医療技術評価は今後ますます需要を増すであろうと推測され、本研究で QOL の変化を示すことは非常に重要で有益であると考えられる。

E. 結論

女性の健康を包括的支援することは、従来のわれわれの取り組みだけでは不十分であり、女性に高頻度で認められる疾患全体へと目を向け、健診の効果を検討する研究が至適と思われる。

女性の健康の社会経済学的影響と健診のもたらす効果を、疾患、健診そのものの影響にまで検討対象を広げて本研究班は幅広く検討した。今回得られた結果をさらに詰めることで最終的には政策への反映が可能であり、真に女性が活躍できる社会の実現を目指すための第一歩と考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（2019/4/1～2020/3/31 発表）

[雑誌]

1. Mandai M, Osuga Y, Hirata T, Enomoto T, Nakai H, Honda R, Taniguchi F, Katabuchi H. 1. Cancers associated with extraovarian endometriosis at less common/rare sites: A nationwide survey in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Mar 25. doi: 10.1111/jog.14244.
2. Osuga Y, Hayashi K, Kanda S. 2. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, comparative study of dienogest at 1 mg/day in patients with primary and secondary dysmenorrhea. *Fertil Steril.* 2020 Mar;113(3):627-635.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert
3. Azhary JMK, Harada M, Kunitomi C, Kusamoto A, Takahashi N, Nose E, Oi N, Wada-Hiraike O, Urata Y, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS. *Endocrinology.* 2020 Feb 1;161(2):bqaa015. doi: 10.1210/endo/bqaa015. PMID: 32020188
4. Matsuo M, Hirota Y, Fukui Y, Fujita H, Saito-Fujita T, Kaku T, Gebril M, Hirata T, Akaeda S, Hiraoka T, Tanaka T, Haraguchi H, Saito-Kanatani M, Shimizu-Hirota R, Takeda N, Fujii T, Osuga Y. Levonorgestrel Inhibits Embryo Attachment by Eliminating Uterine Induction of Leukemia Inhibitory Factor. *Endocrinology.* 2020 Feb 1;161(2):bqz005. doi: 10.1210/endo/bqz005. PMID: 31638694
5. Takahashi N, Harada M, Oi N, Izumi G, Momozawa K, Matsuzawa A, Tokunaga Y, Hirata T, Fujii T, Osuga Y. Preclinical validation of the new vitrification device possessing a feature of absorbing excess vitrification solution for the cryopreservation of human embryos. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Feb;46(2):302-309. doi: 10.1111/jog.14176. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31922309
6. Urata Y, Salehi R, Lima PDA, Osuga Y, Tsang BK. Neuropeptide Y regulates proliferation and apoptosis in granulosa cells in a follicular stage-dependent manner. *J Ovarian Res.* 2020 Jan 8;13(1):5. doi: 10.1186/s13048-019-0608-z. PMID: 31915051 Free PMC article.
7. Ono Y, Yoshino O, Hiraoka T, Akiyama I, Sato E, Ito M, Kobayashi M, Nakashima A, Wada S, Onda T, Unno N, Osuga Y. IL-33 Exacerbates Endometriotic Lesions via Polarizing Peritoneal Macrophages to M2 Subtype. *Reprod Sci.* 2020 Mar;27(3):869-876. doi: 10.1007/s43032-019-00090-9. Epub 2020 Jan 7. PMID: 32046466
8. Ma S, Hirata T, Arakawa T, Sun H, Neriishi K, Fukuda S, Nakazawa A, Wang Y, Harada M, Hirota Y, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Expression of ALDH1A Isozymes in Human Endometrium with and without Endometriosis and in Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci.* 2020 Jan;27(1):443-452. doi: 10.1007/s43032-019-00041-4. Epub 2020 Jan 1. PMID: 32046407
9. Kunitomi C, Harada M, Takahashi N, Azhary JMK, Kusamoto A, Nose E, Oi N, Takeuchi A, Wada-Hiraike O, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma. *Mol Hum Reprod.* 2020 Jan 1;26(1):40-52. doi: 10.1093/molehr/gaz066. PMID: 31869409
10. Inoue S, Hirota Y, Ueno T, Fukui Y, Yoshida E, Hayashi T, Kojima S, Takeyama R, Hashimoto T, Kiyono T, Ikemura M, Taguchi A, Tanaka T, Tanaka Y, Sakata S, Takeuchi K, Muraoka A, Osuka S, Saito T, Oda K, Osuga Y, Terao Y, Kawazu M, Mano H. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. *Nat Commun.* 2019 Dec 19;10(1):5785. doi: 10.1038/s41467-019-13708-y. PMID: 31857578 Free PMC article. *Clinical Trial.*
11. Maeda E, Nomura K, Hiraike O, Sugimori H, Kinoshita A, Osuga Y. Domestic work stress and self-rated psychological health among women: a cross-sectional study in Japan.

- Environ Health Prev Med. 2019 Dec 17;24(1):75. doi: 10.1186/s12199-019-0833-5.PMID: 31847805Free PMC article.
12. Takahashi N, Harada M, Azhary JMK, Kunitomi C, Nose E, Terao H, Koike H, Wada-Hiraike O, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Accumulation of advanced glycation end products in follicles is associated with poor oocyte developmental competence. *Mol Hum Reprod.* 2019 Nov 30;25(11):684-694. doi: 10.1093/molehr/gaz050.PMID: 31504800
 13. Takahashi N, Yoshino O, Hayashida E, Nakamura M, Hori M, Iwahata S, Onda T, Unno N, Fujii T, Osuga Y. Quantitative analysis of ovarian cysts and tumors by using T2 star mapping. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Jan;46(1):140-146. doi: 10.1111/jog.14157. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31742851
 14. Osuga Y, Hayashi K, Kanda S. Evaluation of the efficacy, safety, and clinically recommended dose of dienogest in the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2020 Jan;113(1):167-175. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.014. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31727415
 15. Takeuchi A, Koga K, Satake E, Makabe T, Taguchi A, Miyashita M, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Endometriosis Triggers Excessive Activation of Primordial Follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 Pathway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Nov 1;104(11):5547-5554. doi: 10.1210/jc.2019-00281.PMID: 31219551
 16. Nakazawa A, Hirata T, Arakawa T, Nagashima N, Fukuda S, Neriishi K, Harada M, Hirota Y, Koga K, Wada-Hiraike O, Koizumi Y, Fujii T, Irahara M, Osuga Y. A survey of public attitudes toward uterus transplantation, surrogacy, and adoption in Japan. *PLoS One.* 2019 Oct 30;14(10):e0223571. doi: 10.1371/journal.pone.0223571. eCollection 2019. PMID: 31665149Free PMC article.
 17. Osuga Y, Enya K, Kudou K, Hoshiai H. Relugolix, a novel oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, in the treatment of pain symptoms associated with uterine fibroids: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japanese women. *Fertil Steril.* 2019 Nov;112(5):922-929.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.013. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31594635
 18. Osuga Y, Akira S, Irahara M, Iwase A, Katagiri Y, Kugu K, Terada Y, Maruyama T, Fujiwara H. Annual report of Reproductive Endocrinology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2019. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Oct;45(10):1975-1979. doi: 10.1111/jog.14074. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31397512
 19. Arakawa T, Hirata T, Koga K, Neriishi K, Fukuda S, Ma S, Sun H, Nagashima N, Harada M, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Clinical aspects and management of inguinal endometriosis: A case series of 20 patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Oct;45(10):2029-2036. doi: 10.1111/jog.14059. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31381248
 20. Sanada Y, Harada M, Kunitomi C, Kanatani M, Izumi G, Hirata T, Fujii T, Suzuki N, Morishige KI, Aoki D, Irahara M, Tsugawa K, Tanimoto M, Nishiyama H, Hosoi H, Sugiyama K, Kawai A, Osuga Y. A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Oct;45(10):2021-2028. doi: 10.1111/jog.14073. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31364239
 21. Terao H, Wada-Hiraike O, Nagumo A, Kunitomi C, Azhary JMK, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Role of oxidative stress in follicular fluid on embryos of patients undergoing assisted reproductive technology treatment. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Sep;45(9):1884-1891. doi:

- 10.1111/jog.14040. Epub 2019 Jul 1.PMID: 31257684
22. Tsuruga T, Hirata T, Akiyama I, Matsumoto Y, Oda K, Fujii T, Osuga Y. Mixed endometrioid and clear cell carcinoma arising from laparoscopic trocar site endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Aug;45(8):1613-1618. doi: 10.1111/jog.14014. Epub 2019 Jun 10.PMID: 31183953
 23. Takamura M, Koga K, Emoto S, Kawai K, Osuga Y, Desmoid Tumor at the Site of Endometriosis Surgery, Coincident with the Use of Oral Contraceptives. Ishihara S. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Nov-Dec;26(7):1396-1399. doi: 10.1016/j.jmig.2019.05.021. Epub 2019 Jun 7.PMID: 31176845
 24. Fukui Y, Hirota Y, Matsuo M, Gebriel M, Akaeda S, Hiraoka T, Osuga Y. Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation. *Reprod Med Biol.* 2019 May 24;18(3):234-240. doi: 10.1002/rmb2.12280. eCollection 2019 Jul.PMID: 31312101Free PMC article.Review.
 25. Hidari T, Hirata T, Arakawa T, Koga K, Neriishi K, Fukuda S, Nakazawa A, Nagashima N, Ma S, Sun H, Takamura M, Harada M, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Contralateral ovarian endometrioma recurrence after unilateral salpingo-oophorectomy. *BMC Womens Health.* 2019 May 2;19(1):59. doi: 10.1186/s12905-019-0760-z.PMID: 31046768Free PMC article.Clinical Trial.
 26. D'Hooghe T, Fukaya T, Osuga Y, Besuyen R, López B, Holtkamp GM, Miyazaki K, Skillern L. Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study. *Hum Reprod.* 2019 May 1;34(5):813-823. doi: 10.1093/humrep/dez028.PMID: 31067329Free PMC article.
 27. Hirata T, Koga K, Kitade M, Fukuda S, Neriishi K, Taniguchi F, Honda R, Takazawa N, Tanaka T, Kurihara M, Nakajima J, Horie S, Nakai H, Enomoto T, Mandai M, Narahara H, Kitawaki J, Harada T, Katabuchi H, Yoshimura K, Osuga Y. A National Survey of Umbilical Endometriosis in Japan. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020 Jan;27(1):80-87. doi: 10.1016/j.jmig.2019.02.021. Epub 2019 Apr 6.PMID: 30965115
 28. Yoshino O, Yamada-Nomoto K, Kano K, Ono Y, Kobayashi M, Ito M, Yoneda S, Nakashima A, Shima T, Onda T, Osuga Y, Aoki J, Saito S. Sphingosine 1 Phosphate (S1P) Increased IL-6 Expression and Cell Growth in Endometriotic Cells. *Reprod Sci.* 2019;26(11):1460-1467.
 29. Osuga Y, Torng PL, Jeng CJ. Clinical studies investigating the use of leuprorelin in Asian women with endometriosis: a review. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(3):291-296.
 30. 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, Osuga Y. Expression of Nerve Injury-Induced Protein1 (Ninj1) in Endometriosis. *Reprod Sci.*2019;26:1105-10.
 31. 子宮粘膜下筋腫に対しGnRHアンタゴニストを使用して多量出血をきたした1例 石沢千尋(東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科), 浦田 陽子, 眞壁 友子, 原口 広史, 矢野 倫子, 松尾 光徳, 宮下 真理子, 金谷 真由子, 森嶋 かほる, 廣田 泰, 大須賀 穰, 藤井 知行 東京産科婦人科学会誌 (2186-0599)69巻1号 Page23-28(2020.01)
 32. 【進化する子宮筋腫診療-診断から最新治療・合併症まで】薬物療法 漢方,GnRH製剤の使い方 経口剤レルゴリクスを含めて 大須賀 穰(東京大学 大学院医学系研究科産婦人科学) 臨床婦人科産科(0386-9865)73巻10号 Page959-964(2019.10)
 33. 【広がる子宮内膜症の世界】病因・病態の最新知見 子宮内膜症における神経因子 吉野 修(北里大学 産婦人科), 大須賀 穰, 齋藤 滋, 恩田 貴志 産科と婦人科 (0386-9792)86巻7号 Page873-877(2019.07)
 34. 月経随伴症状を有する子宮腺筋症に対する子宮腺筋症病巣除去術の効果 賀来哲明(東

- 京大学 医学部産婦人科学教室), 廣田泰, 福井大和, 大村恵里香, 赤枝俊, 平岡毅大, 松尾光徳, 原口広史, 大須賀穰, 藤井知行 産科と婦人科(0386-9792)86巻6号 Page767-771(2019.06)
35. 注目の製品 レルミナ錠40mg 大須賀 穰 (東京大学 大学院医学系研究科産婦人科学講座) 産科と婦人科(0386-9792)86巻Suppl. Page367-372(2019.04)
 36. 新時代のホルモン療法マニュアル】(第1章) 総論 GnRHアナログ製剤の種類と特徴 大須賀 穰(東京大学 大学院医学系研究科産婦人科学講座) 産科と婦人科 (0386-9792)86巻Suppl. Page6-12(2019.04)
 37. Samejima T, Nagamatsu T, Iriyama T, Nakayama T, Seyama T, Sayama S, Kumasawa K, Komatsu A, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Impact of additional risk factors on the incidence of preterm delivery among pregnant women diagnosed with short cervix. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020 Mar;59(2):195-199. doi: 10.1016/j.tjog.2020.01.005.
 38. Kinoshita S, Kawauchi S, Nagamatsu T, Nishidate I, Fujii T, Sato S. Real-time Monitoring of Hypoxic-Ischemic Brain Damage in Neonatal Rats Using Diffuse Light Reflectance Spectroscopy. *Reprod Sci.* 2020 Jan;27(1):172-181. doi: 10.1007/s43032-019-00020-9..
 39. Yoshikawa M, Iriyama T, Suzuki K, Sayama S, Tsuruga T, Kumasawa K, Nagamatsu T, Homma K, Naguro I, Osuga Y, Ichijo H, Fujii T. ASK1 promotes uterine inflammation leading to pathological preterm birth. *Sci Rep.* 2020 Feb 5;10(1):1887. doi: 10.1038/s41598-020-58653-9.
 40. Taguchi A, Hara K, Tomio J, Kawana K, Tanaka T, Baba S, Kawata A, Eguchi S, Tsuruga T, Mori M, Adachi K, Nagamatsu T, Oda K, Yasugi T, Osuga Y, Fujii T. Multistate Markov Model to Predict the Prognosis of High-Risk Human Papillomavirus-Related Cervical Lesions. *Cancers (Basel).* 2020 Jan 22;12(2). pii: E270. doi: 10.3390/cancers12020270.
 41. Takeuchi M, Tanikawa M, Nagasaka K, Oda K, Kawata Y, Oki S, Agapiti C, Sone K, Miyagawa Y, Hiraike H, Wada-Hiraike O, Kuramoto H, Ayabe T, Osuga Y, Fujii T. Anti-Tumor Effect of Inhibition of DNA Damage Response Proteins, ATM and ATR, in Endometrial Cancer Cells. *Cancers (Basel).* 2019 Dec 1;11(12). pii: E1913. doi: 10.3390/cancers11121913.
 42. Makii C, Ikeda Y, Oda K, Uehara Y, Nishijima A, Koso T, Kawata Y, Kashiyama T, Miyasaka A, Sone K, Tanikawa M, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Kawana K, Hasegawa K, Fujiwara K, Aburatani H, Osuga Y, Fujii T. Anti-tumor activity of dual inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase and MDM2 against clear cell ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019;155(2):331-339. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.08.028. Epub 2019 Sep 5.
 43. Aotsuka A, Matsumoto Y, Arimoto T, Kawata A, Ogishima J, Taguchi A, Tanikawa M, Sone K, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Oda K, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Interleukin-17 is associated with expression of programmed cell death 1 ligand 1 in ovarian carcinoma. *Cancer Sci.* 2019 Oct;110(10):3068-3078. doi: 10.1111/cas.14174. Epub 2019 Sep 24.
 44. Fujii T, Nagamatsu T, Schust DJ, Ichikawa M, Kumasawa K, Yabe S, Iriyama T, Hirota Y, Osuga Y, Aoki J, Yatomi Y, Fujii T. Placental expression of lysophosphatidic acid receptors in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2019 Nov;82(5):e13176. doi: 10.1111/aji.13176. Epub 2019 Aug 16.
 45. Morita K, Ono Y, Takeshita T, Sugi T, Fujii T, Yamada H, Nakatsuka M, Fukui A, Saito S. Risk Factors and Outcomes of Recurrent Pregnancy Loss in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Oct;45(10):1997-2006. doi: 10.1111/jog.14083. Epub 2019 Aug 9.
 46. Iriyama T, Wang G, Yoshikawa M, Mimura N, Matsui H, Sayama S, Kumasawa K, Nagamatsu T, Koga K, Kotani T, Niimi K,

- Yamamoto E, Kellems RE, Xia Y, Osuga Y, Fujii T. Increased LIGHT leading to sFlt-1 elevation underlies the pathogenic link between hydatidiform mole and preeclampsia. *Sci Rep*. 2019 Jul 12;9(1):10107. doi: 10.1038/s41598-019-46660-4.
47. Nose-Ogura S, Yoshino O, Dohi M, Kigawa M, Harada M, Hiraike O, Onda T, Osuga Y, Fujii T, Saito S. Risk factors of stress fractures due to the female athlete triad: Differences in teens and twenties. *Scand J Med Sci Sports*. 2019 Oct;29(10):1501-1510. doi: 10.1111/sms.13464. Epub 2019 Jun 9.
48. Kojima M, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Kaneko S, Oki S, Kukita A, Machino H, Honjoh H, Kawata Y, Kashiyama T, Asada K, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Fujii T. The histone methyltransferase WHSC1 is regulated by EZH2 and is important for ovarian clear cell carcinoma cell proliferation. *BMC Cancer*. 2019 May 15;19(1):455. doi: 10.1186/s12885-019-5638-9.
49. Akiba N, Iriyama T, Nakayama T, Seyama T, Sayama S, Kumasaawa K, Komatsu A, Yabe S, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Ultrasonographic vascularity assessment for predicting future severe hemorrhage in retained products of conception after second-trimester abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Apr 29;1-7. doi: 10.1080/14767058.2019.1610739. [Epub ahead of print]
50. Kukita A, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Kaneko S, Komatsu M, Wada M, Honjoh H, Kawata Y, Kojima M, Oki S, Sato M, Asada K, Taguchi A, Miyasaka A, Tanikawa M, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Fujii T. Histone methyltransferase SMYD2 selective inhibitor LLY-507 in combination with poly ADP ribose polymerase inhibitor has therapeutic potential against high-grade serous ovarian carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019 May 28;513(2):340-346. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.155. Epub 2019 Apr 4.
51. Nose S, Yoshino O, Nomoto K, Harada M, Dohi M, Kawahara T, Osuga Y, Fujii T, Saito S. Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels Mirror Bone Mineral Density in Amenorrheic and Eumenorrheic Athletes. *Int J Sports Med*. 2019 Apr;40(4):276-282. doi: 10.1055/a-0835-6119. Epub 2019 Feb 21.
52. Iwata W, Unoki-Kubota H, Kato H, Shimizu A, Matsumoto M, Imasawa T, Igarashi A, Matsumoto K, Noda T, Terauchi Y, Nangaku M, Kasuga M, Kaburagi Y. Podocyte-specific deletion of tubular sclerosis complex 2 promotes focal segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure. *PLoS One*. 2020 Mar 19;15(3):e0229397.
53. Sekiguchi M, Igarashi A, Sakamoto T, Saito Y, Esaki M, Matsuda T. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening using colonoscopy, fecal immunochemical test, and risk score. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 13. doi:10.1111/jgh.15033. Epub ahead of print. PMID: 32167186.
54. Nakanishi M, Igarashi A, Ueda K, Brnabic AJM, Treuer T, Sato M, Kahle-Wroblewski K, Meguro K, Yamada M, Mimura M, Arai H. Costs and Resource Use Associated with Community-Dwelling Patients with Alzheimer's Disease in Japan: Baseline Results from the Prospective Observational GERAS-J Study. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(1):127-138. doi: 10.3233/JAD-190811. PMID: 31985460; PMCID: PMC7175940.
55. Yokoya Y, Igarashi A, Uda A, Deguchi H, Takeuchi T, Higuchi K. Cost-utility analysis of a 'vonoprazan-first' strategy versus 'esomeprazole- or rabeprazole-first' strategy in GERD. *J Gastroenterol*. 2019;54(12):1083-1095.
56. Igarashi A, Goto R, Yoneyama-Hirozane M. Willingness to pay for QALY: perspectives and contexts in Japan. *J Med Econ*. 2019 Oct;22(10):1041-1046. doi: 10.1080/13696998.2019.1639186.

57. Igarashi A, Furusyo N, Ogawa E, Nomura H, Dohmen K, Higashi N, Takahashi K, Kawano A, Azuma K, Satoh T, Nakamuta M, Koyanagi T, Kato M, Shimoda S, Kajiwara E, Hayashi J. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 2 chronic hepatitis C: an analysis with real world outcomes from a multicentre cohort in Japan. *BMJ Open*. 2019 Jun 19;9(6):e023405.
58. Arakawa I, et al. 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. doi: 10.1186/s12962-018-0097-8.
59. 荒川一郎.子宮内膜症の疾病負担と医療経済. *産科と婦人科* 2019;86(7):793-799.
60. 後藤 励、井深陽子 (2020) 『健康経済学 ～市場と規制のあいだで～』有斐閣
61. Ataru Igarashi, Rei Goto, and Mariko Yoneyama-Hirozane (2019) “Willingness to pay for QALY: Perspectives and contexts in Japan” *Journal of Medical Economics* 22(10):1041-1046. doi: 10.1080/13696998.2019.1639186.
62. Maeda E, Nomura K, Hiraike O, Sugimori H, Kinoshita A, Osuga Y. Domestic work stress and self-rated psychological health among women: a cross-sectional study in Japan. *Environ Health Prev Med*. 2019;24(1):75. doi:10.1186/s12199-019-0833-5
63. Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, Kunii Y, Suzuki M, Matsumoto M, Suzuki N, Hiruma M, Morisaki M, Kawaguchi A, Sugino K, Ito K. Characteristics of Patients with Graves' Disease Whose Thyroid Hormone Levels Increase After Substituting Potassium Iodide for Methimazole in the First Trimester of Pregnancy. *Thyroid*. 2020 Mar;30(3):451-456. doi: 10.1089/thy.2019.0392. Epub 2020 Feb 10.
64. Suzuki N, Yoshimura Noh J, Sugisawa C, Hoshiyama A, Hiruma M, Kawaguchi A, Morisaki M, Ohye H, Suzuki M, Matsumoto M, Kunii Y, Yoshihara A, Watanabe N, Sugino K, Ito K. Therapeutic efficacy and limitations of potassium iodide for patients newly diagnosed with Graves' disease. *Endocr J* 2020;
65. Yoshihara A, Iwaku K, Noh JY, Watanabe N, Kunii Y, Ohye H, Suzuki M, Matsumoto M, Suzuki N, Tadokoro R, Sekiyama C, Hiruma M, Sugino K, Ito K. Incidence of Neonatal Hyperthyroidism Among Newborns of Graves' Disease Patients Treated with Radioiodine Therapy. *Thyroid*. 2019 Jan;29(1):128-134. doi: 10.1089/thy.2018.0165. Epub 2018 Dec 18.
66. Horii C, Asai Y, Iidaka T, Muraki S, Oka H, Tsutsui S, Hashizume H, Yamada H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N: Differences in prevalence and associated factors between mild and severe vertebral fractures in Japanese men and women: the third survey of the ROAD study. *J Bone Miner Metab* 37(5): 844-853, 2019
67. Iidaka T, Muraki S, Oka H, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N: Incidence rate and risk factors for radiographic hip osteoarthritis in Japanese men and women: a 10-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 28(2): 182-188, 2020
68. 吉村典子：骨粗鬆症の疫学 地域住民コホートROADスタディより. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 56 (5) : 344-348, 2019
69. 吉村典子：変形性膝関節症の疫学 ROADスタディより. *関節外科* 38 (6) : 550-554, 2019
70. 吉村典子：骨粗鬆症とサルコペニア. *医学のあゆみ* 271 (3) : 271-274, 2019
71. 吉村典子：わが国における運動器疾患の疫学研究 大規模コホートROAD STUDYより. *化学と生物* 57 (11) : 692-696, 2019
72. 吉村典子：要介護原因疾患の疫学 住民コホートROADスタディより. *The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine* 56 (11) : 888-891, 2019
73. 吉村典子：サルコペニア・フレイルの疫学. *日本医師会雑誌*148(8): 1479-1482, 2019

[書籍]

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特になし