

令和7年度 厚生労働科学研究費補助金

女性の健康の包括的支援政策研究事業

健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

(令和)7年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村 恭子

(令和)8 (2026) 年 5月

目 次

I. 総括研究報告

健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究	-----	1
野村恭子 寺内公一 長島健悟 大久保孝義 谷原真一 羽渕友則 宮腰尚久 小宮ひろみ 竹内武昭		

II. 分担研究報告

1. 尿失禁スコアリングレビュー	-----	10
鄭松伊 岩倉正浩 多田菊代 野村恭子 宮腰尚久 羽渕友則		
2. 日本人女性におけるホルモン補充療法と乳がん発生の関連	-----	37
岩倉正浩 長島健悟 野村恭子 谷原真一 寺内公一 寺田かおり 和田優貴		
3. 特定健診データを利用した骨粗しょう症性骨折の予測モデルの検討	-----	82
岩倉正浩 野村恭子 長島健悟 谷原真一 宮腰尚久 寺内公一 木村竜太		
4. 更年期障害の労働生産性 :		
全国協会けんぽ大規模レセプトデータベースを用いた離職リスクの算出	-----	107
野村恭子 長島健悟 岩倉正浩		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	115
---------------------	-------	-----

課題名：健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

研究代表者 野村恭子 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・教授

要旨 本研究の目的は、更年期・老年期における女性の健康問題を整理、包括的支援に資する根拠を調査・分析することにある。研究3年目では、課題整理のための尿失禁のスクーピングレビュー（Scoping Review: SR）、ホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy: HRT）の乳がんリスク、脆弱性骨折のリスクモデル、大迫研究の生殖因子と脳容積の論文執筆化、追加的に全国協会けんぽレセプトデータを用いた更年期障害の労働生産性（離職リスク）の評価を行った。

- (1)更年期代の尿失禁のレビュー：腹圧性尿失禁（SUI）の有病率中央値が22.9%、切迫性尿失禁（UII）が10.4%、混合性（MUI）が8.8%であり、腹圧性が最も頻度が高かった。特にSUIではBMI、出産特性、骨盤底機能・骨盤構造などの因子に関する検討が多く、UIIでは年齢、健康状態、ストレス、不安など蓄尿症状や全身状態を反映する因子が比較的多く、MUIでは両者の特徴を部分的に共有していた。これらの結果は、更年期女性の尿失禁を理解するうえで、UIタイプを区別したうえでの多面的評価が重要であることを示唆している。
- (2)JMDCデータベースを用いたHRTと乳がんの関連に関するケースコントロール研究：HRTの長期使用により乳がんリスクが上昇することが確認され、とくに3年以上の使用でリスクが著明に増加していた。更年期症状の緩和に有効である一方で、リスク評価と患者教育の重要性が再認識される結果となった。
- (3) JMDCデータベースから975,381名の40歳以上60歳未満の女性を対象に、追跡期間中に5,296件の骨粗鬆症性骨折が発生し、死亡の発生は940件であった。追跡期間の中央値（Q1, Q3）は35（16, 56）ヶ月であった。48ヶ月時点までの骨折発生リスクをCoxハザードモデルを用いて、予測モデルを作成した。JMDCを活用して作成した骨粗しょう症性骨折の予測モデルは、AUCが0.76と高く、骨粗鬆症のリスクをみるOsteoporosis Self-Assessment Tool の修正版とほぼ遜色ない予測能をもつことが確認された。今後、原著論文化し、国際学術雑誌への公表を予定している。
- (4) 本研究では、45～55歳女性を対象とし、更年期障害を複数の定義により同定し、非罹患者と傾向スコアマッチングを行ったコホート研究を実施した。更年期障害をICD10疾病名（疑いなし）で定義した結果は、マッチング後の対象者は更年期障害あり群290,633人、なし群2,906,330人であった。離職割合はそれぞれ16.6%および22.6%であり、更年期障害あり群の方が低かった。更年期障害と離職との関連を評価する際には、未診断群や症状重症度を考慮した解析が不可欠であり、本研究の結果はバイアスの影響を踏まえて慎重に解釈する必要がある。

・研究分担者

羽瀧友則 秋田大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座 教授、医学部長

宮腰尚久 秋田大学大学院医学系研究科整形外科科学講座 教授

大久保孝義 帝京大学医学部 衛生学公衆衛生学講座 主任教授

寺内公一 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・茨城県地域産科婦人科学講座 寄附講座教授

谷原真一 久留米大学医学部 衛生学公衆衛生学講座 教授

小宮ひろみ 福島県立医科大学 性差医療センター 教授

長島健悟 慶應義塾大学医学部 特任准教授

竹内武昭 東邦大学医学部 心療内科学講座 准教授

・研究協力者

成田伸太郎 秋田大学大学院医学系研究科泌尿器科額講座 准教授

鄭松伊 秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座 助教

岩倉正浩 秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座 助教

多田菊代 秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座 大学院生

齊藤文菜 秋田大学大学院医学系研究科脳神経外科学講座

寺田かおり 秋田大学大学院医学系研究科胸部外科学講座 講師

和田優貴 秋田大学大学院医学系研究科放射線医学講座 講師

成田伸太郎 秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座 准教授

出口恭子 内閣府経済社会総合研究所上席主任研究官研究協力者

木村竜太 秋田大学大学院医学系研究科整形外科科学講座・助教

A. 研究目的

本研究の目的は、更年期・老年期における女性の健康問題を整理、包括的支援に資する根拠を調査・分析することにある。研究 3 年目では、課題整理のための尿失禁のスコopingレビュー（Scoping Review: SR）、ホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy: HRT）の乳がんリスク、脆弱性骨折のリスクモデル、大迫研究の生殖因子と脳容積の論文執筆化、研究2年目の最終研究会議において、更年期障害の労働生産性についてエビデンスがないことが議論されたことを受けて、追加的に全国協会けんぽレセプトデータを用いた更年期障害の労働生産性（離職リスク）の評価を行った。

1. 尿失禁スコopingレビュー

尿失禁（urinary incontinence: UI）は、国際禁制学会（ICS）により不随意の尿漏れと定義される代表的な下部尿路症状であり、腹圧性、切迫性、混合性に分類される。生命予後に直結する疾患ではないが、身体的・心理的健康、社会参加、性機能、労働生産性、医療経済に影響し、女性のQOLを大きく損なう。特に更年期女性では、閉経と加齢に伴う生理学的変化により、有病率や重症度が上昇することが知られている。

成人女性におけるUIの有病率は約25～45%とされ、日本人女性でも年齢とともに増加し、特に50代まで上昇することが報告されている。更年期女性のUIには、年齢、肥満、出産歴、経膈分娩、婦人科手術歴、糖尿病、高血圧などの身体的要因に加え、喫煙、身体活動、睡眠、抑うつ、不安、社会経済的状況などの心理社会的・生活習慣要因も関与する。このため、更年期女性のUIは多面的に理解する必要がある。

これまでの研究は産後女性や高齢女性を対象としたものが多く、更年期世代に特化して関連要因を包括的に整理した研究は限られている。更年期女性のUIは、身体的・心理社会的・行動的要因が複雑に関与する健康課題であり、その全体像と研究ギャップを明らかにすることが重要である。したがって本研究の目的は、更年期世代女性における

尿失禁の関連要因を包括的に整理し、今後の予防、スクリーニング、介入研究の基盤となる知見を提供することである。

2. 日本人女性におけるホルモン補充療法と乳がん発生の関連

乳がんは女性における全がんの約30%を占め、最も罹患率の高いがんであり、労働生産年齢の女性における主要な死亡原因の一つである。さらに罹患率は近年増加傾向にあり、予防、早期発見、治療戦略の重要性が高まっている。

HRTは、更年期症状に対して処方される他、骨折、糖尿病、大腸がんなどの予防にも寄与する¹⁾との報告があり、広く用いられている。一方で、特にエストロゲンとプロゲステロンの併用療法は、乳がんリスクをわずかに上昇させる可能性が示唆されている。また、HRTの種類や開始時期が乳がんリスクに影響する可能性も指摘されているが、この点については十分なコンセンサスは得られていない。

これまでの研究の多くは欧米人集団を対象としており、アジア人女性や日本人女性におけるエビデンスは限られている。乳がん罹患率には地域差があり、経済状況、ライフスタイル、生物学的要因などが影響すると考えられている。例えば、BMIが低い閉経前後女性では、HRT曝露後の乳がんリスクが高い可能性が報告されている。また、アジアでは欧米と比較して発症年齢が若い傾向があり、発生機序の違いも示唆されている。さらに、日本の既存研究には、不死時間バイアスやアウトカム定義の不正確さといった方法論的課題が指摘されている。

これらの課題を踏まえ、本研究では日本の大規模保険者データベースを用い、閉経前後女性におけるHRTと乳がん新規発生との関連を検討する。厳密な研究デザインおよび統計解析により潜在的バイアスに対処し、HRTの乳がんリスクへの影響をより精緻に評価することで、臨床および公衆衛生における意思決定に資するエビデンスの提供を目指す。

3. 特定健診データを利用した骨粗しょう症性

骨折の予測モデルの検討

骨粗鬆症の有病率は全世界で約20%であり、女性では男性の約2.3倍高い。日本人女性(40歳以上)でも10~20%と推定され、近年増加傾向にある。骨粗鬆症は脆弱性骨折の主要なリスク因子であり、障害調整生存年数(DALYs)の損失にも関連するため、早期発見と治療が重要である。しかし本邦の検診受診率は約5.5%と低く、世界的にも治療を受けていない女性が多いことから、検診・治療の促進は重要な公衆衛生課題である。

骨粗鬆症の早期発見と骨折予防を目的としたスクリーニングには、dual-energy X-ray absorptiometry(DXA)による骨密度測定や、FRAX、FRCなどのリスク評価ツールが広く用いられている。USPSTFは、65歳以上女性およびリスク因子を有する65歳未満女性に対してスクリーニングを推奨しており、特に65歳未満ではリスクアセスメントツールを用いた対象者選定の重要性が指摘されている。

リスクアセスメントツールとしては、FRAXに加え、SCORE、ORAI、OSIRIS、OSTなどが存在する。FRAXは10年後の骨折リスクを評価できる点で有用であるが、入力項目が多く一般利用には制約がある。一方、他のツールは年齢や体重など少数の因子から構成され簡便であるが、予測精度は中等度にとどまる。また、これらのツールには飲酒、喫煙、身体活動、バイオマーカーなど重要な因子が十分に含まれていないという限界もある。さらに、骨密度を伴わないリスク評価が将来の骨折リスクをどの程度予測可能か、特に65歳未満女性を対象とした大規模研究は不足している。

したがって、65歳未満女性を対象に既存ツールの限界を補完し、将来の骨折リスクをより精度高く予測可能なモデルの開発が求められる。本研究では保険者ベースのデータベースを用い、40~60歳未満女性を対象に特定健診データから骨粗鬆症性骨折の発生を予測するモデルを構築し、その妥当性を検証することを目的とした。

4. 全国協会けんぽレセプトデータを用いた更年期障害の離職リスク

女性の健康課題は、個人のQOLにとどまらず、労働生産性や社会経済全体に大きな影響を及ぼすことが指摘されている。特に更年期障害は、45歳以降の女性に高頻度に認められ、身体的・精神的症状を通じて就労継続に影響を与える重要な健康課題である。

試算によれば、女性特有の健康課題による1年間経済負担は、約2.2兆円を占める²⁾。また、その大部分は欠勤やプレゼンティーズムなどの労働生産性低下によるものであり、更年期障害が就業パフォーマンスに与える影響の大きさが示唆されている。

しかし、これまでの研究は主にアンケート調査や小規模研究に基づくものが多く、離職といった客観的アウトカムとの関連は十分に検証されていない。特に、大規模な医療・保険データを用いた検討は限られている。

このような背景を踏まえ、本研究では日本の大規模レセプトデータベースを用い、更年期障害と離職との関連を検討する。更年期障害の定義を複数設定し、傾向スコアマッチングを用いた解析により、更年期障害が就業に与える影響を実証的に評価することを目的とする。

B. 研究方法

1. 尿失禁スコアリングレビュー

本スコアリングレビューは、検索および報告においてPRISMA-ScRに準拠して実施した。また、UMIN臨床試験登録システムに登録されており、登録番号はUMIN000059092である。

1. 文献検索

文献検索はPubMed、Scopus、CINAHL、Cochrane、医中誌を用い、各データベース開始時から2025年9月22日までに公表された文献を対象とした。検索語は、対象者（更年期世代または中年女性）、曝露（尿失禁関連因子）、アウトカム（尿失禁）に関するキーワードを組み合わせた。

2. 適格基準

組入基準は、観察研究（横断・コホート・症例対照）、40～64歳女性を対象とした研究、尿失禁を自己申告・医師診断または標準化質問票で評価し、関

連因子またはリスク因子を解析している英語または日本語論文とした。

3. 研究選定プロセス

各データベースから抽出した文献はRayyanを用いて2名のレビューヤーが独立して抄録スクリーニングを実施した。二次スクリーニングではフルテキストを収集し、3名のレビューヤーが適格性を判定した。

4. データ抽出および統合

データ抽出には生成AIを用い、少なくとも2名がフルテキストと照合して内容の整合性を確認した。尿失禁はSUI、UII、MUI、Any、Not specified、その他に分類し、有病率および累積発生率を記述した。

関連因子は抽出された変数を統合・分類し、構造別および領域別に整理した。解析手法は回帰分析、相関分析、差の検定を優先順位に従って採用し、有意差の有無を判定した。結果は尿失禁タイプ別に図示した。すべての解析はRを用いて実施した。

2. 日本人女性におけるホルモン補充療法と乳がん発生の関連

本研究は日本最大規模の商用の保険者ベースの保険請求・健診データベースを用いた、Nested case-control 研究である。当該データベースに登録された全ての女性の内、追跡開始月（cohort entry day: CED）時点で45～54歳の女性を対象とした。観察可能期間は2006年1月から2023年6月までであり、この期間中に新たに乳がんを発症した女性を同定し、乳がんを発症していない女性と1:10の割合で年齢とCEDでマッチングを行い、無作為に割り当てた。

HRTへの曝露については、HRTの種類、投与経路、初回の処方時期、1日の投与量に関して最終の処方時期との関連を検討した。アウトカムである乳がんの新規発生は、ICD-10コードで定義した乳がんに確定診断コードと医薬品コードまたは診療行為コードの組合せで判定した。多重補完法により欠測値を処理したデータに対し、層別ロジスティック回帰を用い、オッズ比（odds ratio : OR）とその95%信頼区間（confidence interval : CI）を推定し

た。すべてのモデルは、年齢、CED 受診年、特定健診結果、過去または現在の病歴・手術歴で調整し、結果はRubin's ruleに基づいて統合した。

3. 特定健診データを利用した骨粗しょう症性骨折の予測モデルの検討

本研究は、JMDC Claims DBを用いた既存データに基づくコホート研究であり、40～60歳未満女性を対象に、特定健診データから骨粗鬆症性骨折の発生リスクを予測するモデルを検証した。匿名加工情報を用いた研究であり、倫理審査の承認を得て実施した。報告はRECORDおよびTRIPOD+AIに準拠した。

データソースは、保険請求データおよび健診データを統合した全国規模のデータベースであり、観察期間は2005年から2023年とした。対象は、追跡開始時点で40～60歳未満かつ過去2年以上のデータが存在する女性とし、既存の骨粗鬆症や関連治療歴を有する者などを除外した。

アウトカムはICDコード等を用いて骨粗鬆症性骨折を定義し、高エネルギー外傷による骨折は除外した。打ち切りは骨折発生、追跡終了、死亡などとし、死亡は競合リスクとして扱った。

予測因子は、特定健診で取得される基本属性、生活習慣、既往歴および血液検査項目から選定した。欠測値は多重代入法により補完し、解析はRを用いて実施した。

予測モデルはFine-Grayモデルを用いて構築し、基本モデル（臨床情報中心）と拡張モデル（血液検査を含む）を検証した。連続変数はrestricted cubic splinesで非線形性を考慮した。

モデル性能は、calibration、time-dependent AUC、decision curve analysisにより評価した。また、nested bootstrappingにより内的検証を行い、optimism補正後の性能を算出した。

4. 全国協会けんぽレセプトデータを用いた更年期障害の離職リスク

本研究は、協会けんぽレセプトデータを用いて、更年期障害の疾患定義1名に対し10名の比較対象

をランダムにpropensity scoreにてマッチングを行うcohort研究である。データベースに登録された日、index date時点での年齢（±2歳）でマッチングし、index dateは対応する患者と同じ日に設定した。本研究の対象集団は45歳以上55歳未満の就労女性である。Index dateより2年前（Look back period）およびIndex date後1年以上のデータがあるものとした。

更年期障害の定義は、（A）広義の更年期障害：ICD-10 および傷病名コードN95の診断名が初めて付与された日（初回診断日）から90日以内に、もう一度診断名が付与された場合に「疾患あり」と判定した。（B）狭義の更年期障害：初回診断日から90日以内に、HRTあるいは、漢方が付与されていた場合、「疾患あり」と判定したものを狭義の更年期障害と定義した。（C）広義の更年期障害（Lookback4年）：Lookback periodを4年にし、1回目の診断名（ICD10のN95、疑いフラグなし）が付与された場合、「疾患あり」と判定し、広義の更年期障害（Lookback4年）と定義した。（D）広義の更年期障害＋精神症状あり：（A）の基準を満たし、かつ、精神疾患に対する薬剤（睡眠薬リスト、抗うつ薬リスト、抗不安薬リスト、抗精神病薬リストに含まれるもの）の処方を受けていた場合、または精神科傷病名コードが付与されていた場合、「疾患あり」と判定し、広義の更年期障害＋精神症状ありと定義した。Primary Outcomeを離職（退職）とし、Cox比例ハザードモデルを用いて粗ハザード比を推定した。本研究では、index date以降で、離職が生じた時点で追跡を終了した。次に、①追跡開始から4年が経過した時点、②アウトカム発生前に観察可能期間の終わりを迎えた場合は無情報打ち切りとして扱った。

C. 研究結果

1. 尿失禁スコアピングレビュー

文献検索の結果、複数データベースから計8,892件が同定され、重複除去およびスクリーニングを経て最終的に110件の研究を採択した。除外理由は、研究デザイン不適切、対象年齢不一致、アウトカム不適合、関連因子の解析なし、言語不一致などであ

った。

採択研究は2000年以降増加傾向にあり、地域はヨーロッパ、アメリカ、西太平洋地域が多くを占めた。研究デザインは横断研究が最も多く、対象者数の中央値は約1,000人であった。対象年齢は主に更年期世代であり、平均年齢は約50歳であった。尿失禁のタイプは腹圧性が最も多く、次いで切迫性、混合性が報告され、包括的に評価した研究も一定数存在した。評価方法は自己報告が最多であった。

有病率は尿失禁タイプにより異なり、腹圧性尿失禁が比較的高く、切迫性および混合性は低い傾向であった。追跡研究では、期間の延長に伴い累積発生率が増加する傾向が認められた。

関連因子は多岐にわたり、人口統計学的因子では年齢や人種・民族、生体計測学的因子ではBMIや体脂肪、医学的因子では便秘や既往歴、生活習慣では身体活動や喫煙などが検討されていた。特にBMIや体脂肪、骨盤臓器関連疾患、出産歴などは多くの研究で関連が示されていた。さらに、生殖関連因子（出産歴、閉経状態、更年期症状）や心理的因子（不安、抑うつ）、身体機能（骨盤底筋機能など）も尿失禁と関連していた。これらの結果から、尿失禁は単一要因ではなく、身体的、心理的、生活習慣および生殖関連要因が複合的に関与する多因子性の健康課題であることが示された。

2. 日本人女性におけるホルモン補充療法と乳がん発生の関連

ケースおよびコントロールの抽出過程では、元データから段階的な適格基準を適用し、最終的にケース13,320例、コントロール133,200例が1:10のマッチングにより確定した。両群とも平均lookback期間は2年、最大17年と十分な観察期間が確保されていた。背景因子に関しては、ケースとコントロール間で年齢や登録期間などの基本属性に大きな差は認められなかった。また、BMIや生活習慣（喫煙、飲酒、身体活動）についても両群で類似しており、全体として群間のバランスは良好であった。既往歴に関しても大きな偏りは認められず、本研究におけるマッチングおよび選択過程が適切に機能していることが示唆された。

ホルモン補充療法の使用歴に関しては、最終処方日が5年以上前である症例は少なく、以降の解析は主に現在使用している集団を対象として行った。

エストロゲン単剤に関しては、いずれの投与期間においても乳がん発症との有意な関連は示されなかった。ただし、長期間投与例が少なく、明確な結論を導くには限界がある。

一方、エストロゲン・プロゲステロン併用療法では、曝露期間と乳がん発症率との関連が認められた。特に、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルおよびジドロゲステロンでは、3年以上の使用で乳がん発症との有意な関連が示された。また、レボノルゲストレルにおいても曝露期間と乳がん発症率との関連が認められた。しかし、特にレボノルゲストレルとノルエチステロンは3年以上曝露した症例数が少なく、信頼区間の幅も広いことからプロゲステロンのタイプ間の乳がんリスクの違いについては、今後さらなる検証が望まれる。

さらに、併用療法の使用量に関する解析では、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルおよびジドロゲステロンにおいて累積使用量と乳がん発症率との関連が認められた。なお、一部の解析では症例数が少なく、信頼区間が広い結果も認められた。

3. 特定健診データを利用した骨粗しょう症性骨折の予測モデルの検討

JMDC Claims DBに登録された20歳以上女性のうち、CED時点で40～60歳未満であった2,226,596名から、除外基準適用後2,154,935名を抽出した。さらに特定健診データの欠測が多い被扶養者を除外し、最終的に975,381名の被保険者を解析対象とした。

解析対象において、追跡期間中に骨粗鬆症性骨折は5,296件、死亡は940件発生した。追跡期間中央値は35か月であり、年齢中央値は46.5歳であった。骨折発生者はより高年齢であった。BMIや生活習慣は全体として健康的な分布を示し、喫煙者は16%、身体活動実施者は比較的少数であった。既往歴の頻度は低く、全体として低リスク集団であった。

被扶養者と被保険者の比較では、被扶養者は年

年齢が若く、BMIが低く、喫煙・飲酒頻度が低い一方で、身体活動や生活習慣改善行動が良好であり、追跡期間も長い傾向がみられた。ただし、多くの因子において群間差は小さかった。

予測モデルでは、年齢、BMI、腹囲、血圧、飲酒頻度、朝食欠食、睡眠不足、心血管既往、行動変容ステージなどが骨折と有意に関連した。血液検査項目ではHbA1cおよびHbのみが有意であった。既存指標も骨折と有意に関連していた。

モデル性能の評価では、識別能は拡張モデルが最も高く、基本モデルと大きな差は認められなかったが、既存モデルはやや低値であった。キャリブレーションはいずれのモデルでも良好であり、予測値と実測値は概ね一致した。臨床的有用性の評価では、一定のリスク範囲において予測モデルは介入戦略より高い有用性を示した。

ブートストラップ法を用いた内的検証の結果、各モデルの性能は補正後も大きく変化せず、過学習の影響は小さいと考えられた。

4. 全国協会けんぽレセプトデータを用いた更年期障害の離職リスク

更年期障害は4つの定義（定義A、B、C、D）に基づいて同定し、非罹患者と傾向スコアマッチングを行った。まず、更年期障害（定義A）においては、マッチング後の対象者は更年期障害あり群290,633人、なし群2,906,330人であった。離職割合はそれぞれ16.6%および22.6%であり、更年期障害あり群の方が低かった。Coxモデルによる粗ハザード比は0.622（95%CI: 0.616–0.628）であった。次に、HRTと漢方の治療を伴う狭義（定義B）では、マッチング後の対象者は更年期障害あり群102,247人、なし群1,022,470人であった。離職割合はそれぞれ16.4%および22.9%であり、同様に更年期障害あり群で低値を示した。粗ハザード比は0.608（95%CI: 0.599–0.618）であった。さらに、lookback期間を4年に延長し、さらに1回の診断のみで疾患を定義した広義の更年期障害（定義C）では、離職割合は曝露あり群13.9%、曝露なし群23.4%であり、粗ハザード比は0.425（95%CI: 0.420–0.429）であった。また、

精神症状を伴う修正版定義Dでは、離職割合はそれぞれ18.1%および24.2%、粗ハザード比は0.530（95%CI: 0.515–0.544）であった。

いずれの定義および感度分析においても、更年期障害あり群で離職リスクが一貫して低い結果が示された。

D. 考察

1. 尿失禁スコアリングレビュー

本研究により、更年期世代の女性における尿失禁の有病率は腹圧性尿失禁（SUI）が22.9%、切迫性尿失禁（UII）が10.4%、混合性尿失禁（MUI）が8.8%であり、特にSUIが最も有病率の高い尿失禁タイプであることが示された。また、関連因子は、BMI、併存疾患、出産歴、閉経状態などの身体的因子および生殖的因子に加え、不安・抑うつなどの心理的因子、生活習慣因子、人口統計学的因子にまで及んでおり、尿失禁が多面的な背景を有する健康課題であることが明らかとなった。さらに、関連因子の分布には尿失禁タイプごとの差異が認められたことから、尿失禁のタイプを区別した評価および対応の重要性が示唆された。一方で、先行研究の多くは横断研究であり、尿失禁の定義や評価方法にも大きな異質性が認められたことから、因果関係や発症機序の解明には限界があるため、さらなる検討が必要である。今後は、尿失禁タイプ別の縦断研究や標準化された評価方法を用いた研究を蓄積することにより、更年期女性に対する予防、早期発見、ならびに介入に資するエビデンスの構築が求められる。

2. 日本人女性におけるホルモン補充療法と乳がん発生の関連

本研究では、ケースとコントロール間で背景因子のバランスが良好に確保されており、適切なマッチングおよび選択過程のもとで解析が行われた。その結果、エストロゲン単剤は乳がん発症との明確な関連を示さなかった一方、エストロゲン・プロゲステロン併用療法では、曝露期間および累積使用量と乳がん発症リスクとの関連が示唆された。特に一部のプロゲスチン製剤において、長期使用

に伴うリスク増加が認められた。

ただし、長期曝露例の不足や一部解析における不確実性を踏まえると、これらの結果の解釈には慎重を要する。以上より、更年期女性におけるホルモン補充療法の安全性評価においては、特に併用療法の使用期間および投与量を考慮したリスク評価が重要であると考えられる。

3. 特定健診データを利用した骨粗しょう症性骨折の予測モデルの検討

本研究では全国規模の診療報酬請求・特定健診データベースに被保険者として登録されていた40-60歳の女性を対象に、骨粗鬆症性骨折のリスクアセスメントとして、特定健診で取得される情報を用いて4年間の骨粗鬆症性骨折発生リスクを予測するモデルの開発と内的検証を行った。年齢、BMI、腹囲、血圧、標準的質問票に含まれる生活習慣に関連する質問を利用したモデルは内的検証においても良好な性能を示し、特に骨粗鬆症検診やスクリーニングの実施の必要性を判断するうえで、OSTの改変版モデルや全員検査・全員無検査の戦略よりも有用である可能性が示唆された。

4. 全国協会けんぽレセプトデータを用いた更年期障害の離職リスク

本研究では、協会けんぽ全国データベースを用いて更年期障害と離職との関連を検討した結果、更年期障害あり群で離職リスクが低いという一見逆説的な結果が得られた。しかし、この結果は更年期障害が就業継続を促進することを示すものではなく、主としてhealthy worker survivor biasやimmortal time biasなどの選択バイアスの影響を強く受けている可能性が高い。

特に、本研究で同定された更年期障害は、医療機関受診および就業継続が可能な比較的軽症例に偏っている一方で、重症例は診断前に離職しデータベースから脱落している可能性がある。また、アウトカム定義の特性や診断コードの不完全性、さらに治療介入による症状コントロールの影響も結果に寄与していると考えられる。

以上より、本研究の結果は、更年期障害の実際の

離職リスクを過小評価している可能性があり、解釈には慎重を要する。今後は、未診断症例や重症例を含めたより包括的な評価および、バイアスを最小化した研究デザインによる検証が求められる。

E. 結論

研究では、更年期前後女性における主要な健康課題（尿失禁、ホルモン補充療法と乳がん、骨粗鬆症性骨折、更年期障害と離職）について、多様な研究手法を用いて包括的に検討した。

尿失禁は更年期女性において約4割に認められ、多様な関連因子が関与する一方、評価方法や研究デザインの異質性が課題として残された。ホルモン補充療法については、エストロゲン単剤では明確な乳がんリスク増加は認められなかったが、エストロゲン・プロゲステロン併用療法では使用期間および累積投与量に応じたリスク増加が示唆された。一部の解析では症例数が少なく、慎重な解釈が求められる。骨粗鬆症性骨折については、特定健診データのみを用いた予測モデルでも良好な性能を示し、実臨床におけるスクリーニングやリスク層別化に有用である可能性が示された。

一方、更年期障害と離職との関連では、離職リスクが低いという逆説的な結果が得られたが、これはhealthy worker survivor biasやimmortal time biasなどの影響を受けた可能性が高く、結果の解釈には慎重を要する。

以上より、更年期以降の女性の健康支援には、疾患ごとの個別対応に加え、ライフコースを踏まえた包括的かつ統合的なアプローチが不可欠である。また、今後は標準化された評価手法の確立、未診断・重症例を含めた実態把握、ならびにバイアスを最小化した研究デザインによるエビデンスの蓄積を通じて、より実効性の高い予防・介入戦略の構築が求められる。

引用文献

1. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis

P, Nurmatov U, Talibov M, Zhang J, Hawrylowicz CM, Lumsden MA, Critchley H, Sheikh A, Lundbäck B, Lässer C, Kankaanranta H, Lee SH, Nwaru BI. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. PLoS Med. 2021 Aug 2;18(8):e1003731. doi: 10.1371/journal.pmed.1003731. eCollection 2021 Aug.

2. Kasahara S, Goto R, Suzuki S, Sakamoto H, Okamoto S. Financial burden of menstrual and menopausal symptoms: productivity loss from absenteeism and presenteeism among working-age women. Reprod Health. 2026 May 30;23(1):153. doi: 10.1186/s12978-026-02331-y.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

現在投稿中のもの2件、これから執筆予定のもの2件

2. 学会発表

1. 野村恭子, 齋藤文菜, 佐藤倫広, 山口哲史, 原梓, 中山晋吾, 坪田恵, 村上任尚, 辰巳友佳子, 廣瀬卓男, 浅山敬, 菊谷昌浩, 目時弘仁, 寶澤 篤, 大久保孝義. 女性の生殖因子と脳容積：大迫研究. 第96回 日本衛生学会. 栃木 2026.03.19-21
2. 野村恭子, 岩倉正浩, 長島 健吾, 清水紀翔, 谷原真一, 寺田 かおり, 鄭松伊, 木村 匠, 寺内 公一. 就労女性2500万人における乳がん・生殖器がんと離職研究. 第99回 日本産業衛生学会. 大阪 2026.05.27-31

3. 国際学会

1. Kyoko Nomura, Masahiro Iwakura, Kengo Nagashima, Kisho Shimizu, Shinichi Tanihara, Kaori Terada, Songee Jung, Takumi Kimura, Masakazu Terauchi. Breast and Gynecologic Cancer and Job Loss among Million Working Women in Japan. Korean Industrial Health. 25 February 2026. Seoul, Republic of Korea →
2. Songee Jung, Takeaki Takeuchi, Masahiro Iwakura, Kyoko Nomura. Prevalence and Correlates of Depressive Symptoms During the Menopausal Transition in Japanese Women. Korean Industrial Health. 25 February 2026. Seoul, Republic of Korea

課題名：健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

分担研究報告書

研究名：尿失禁スコوپングレビュー

研究協力者 鄭松伊 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・助教
研究協力者 岩倉正浩 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・助教
研究協力者 多田菊代 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・大学院生
研究代表者 野村恭子 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・教授
研究分担者 宮腰尚久 秋田大学大学院医学系研究科整形外科学講座・教授
研究分担者 羽渕友則 秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座・教授

要旨 更年期世代の女性における尿失禁（UI）に関連する要因を包括的に整理し、予防、スクリーニング、介入研究の基盤を提供することを目的として、スコوپングレビューを実施した。PRISMA-ScR に準拠し、PubMed、Scopus、CINAHL、Cochrane、医中誌を用いて、各データベース開始時から検索日の2025年9月22日までに公表された文献を検索した。8,892件の文献が抽出され、重複文献を除外した。その後、適格基準に基づき、1次スクリーニング、2次スクリーニングの全文評価を経て、対象は40～64歳の女性で尿失禁の関連因子またはリスク因子を検討した研究を最終的に110件採択した。関連因子はカテゴリー化し、尿失禁のタイプ別に有病率、累積発生率、及び関連因子の累積件数を整理した。研究デザインは横断研究が67%と最も多く、尿失禁タイプでは腹圧性尿失禁（SUI）を扱った研究が55.5%で最多であった。有病率（中央値）は、SUI 22.9%、切迫性尿失禁（UUI）10.4%、混合性尿失禁（MUI）8.8%、Any UI 31.9%であり、SUIが最も高い割合であった。関連因子は、人口統計学的因子、生体計測学的因子、医学的因子、生活習慣因子、生殖機能的因子、心理的因子、身体機能・構造的因子に広く分布していた。特に、BMI、出産特性、閉経状態、更年期症状、便秘、糖尿病、高血圧、抑うつ、不安、骨盤底筋機能及び骨盤構造との関連が多く報告された。また、SUIでは出産特性、経産回数、骨盤底機能・構造に関する検討が多く、UUIでは年齢、閉経状態、健康状態や心理的ストレスとの関連がみられ、尿失禁のタイプごとに関連因子の分布が異なっていた。更年期女性の尿失禁には、尿失禁タイプ別の特徴を踏まえた多面的評価と包括的支援が重要である。

A. 研究の背景と目的

尿失禁（urinary incontinence: UI）は、国際禁制学会（International Continence Society: ICS）により、不随意の尿漏れと定義される代表的な下部尿路症状であり、腹圧性尿失禁（stress urinary incontinence: SUI）、切迫性尿失禁（urgency urinary incontinence: UUI）、混合性尿失禁（mixed urinary incontinence: MUI）に分類

される[1, 2]。UIは生命予後に直結する疾患ではないが、身体的・心理的健康、社会参加、性機能、労働生産性、医療経済にまで影響を及ぼし、女性の生活の質（quality of life: QOL）を著しく低下させることが知られている[3, 4]。特に更年期世代の女性では、閉経と加齢に伴う生理学的変化が重なることにより、UIの有病率及び重症度が上昇し、社会的にも重要な

問題となっている。

UI の有病率は、対象集団、測定方法、診断基準の違いにより幅があるものの、成人女性全体では約 25～45%と推定されている[5, 6]。日本人女性を対象としたインターネット調査では、20～64 歳女性における UI の有病率は 25.5%であり、年齢とともに増加し、特に 50 代まで上昇傾向を示した[7]。サブタイプ別では SUI が最も多く、UUI 及び MUI は加齢に伴って増加することが報告されている[7]。さらに、日本人女性看護師を対象とした研究では、過活動膀胱（overactive bladder: OAB）が 45～54 歳及び閉経後と有意に関連しており、更年期移行期に蓄尿症状が悪化しやすいことが示されている[8]。これらの知見は、更年期女性における UI が単なる加齢に伴う変化ではなく、閉経移行期という特有の時期に顕在化・増悪しやすい症状であることを示している。更年期女性における UI は、多因子が複雑に関与する病態でもある。先行研究では、年齢、肥満、出産歴、経膈分娩、婦人科手術歴、糖尿病、高血圧、慢性咳嗽、便秘といった身体的・医学的因子に加え、喫煙、食習慣、身体活動、睡眠障害などのライフスタイル因子、さらには抑うつ、不安、社会経済的状況、教育水準といった心理社会的因子が UI の発症や重症化に関連すると報告されている[7, 9-19]。たとえば、BMI の増加は UI リスクと直線的に関連し、肥満は腹腔内圧の慢性的上昇や骨盤底への機械的負荷を介して症状を悪化させると考えられている[18, 19]。また、妊娠・出産、特に経膈分娩は、骨盤底筋や神経に長期的な損傷をもたらし、その影響が更年期以降に症状として顕在化する可能性が示されている[7, 15, 20]。さらに、抑うつや不安は UI の結果として生じるだけでなく、症状の知覚やセルフケア行動にも影響を及ぼし、双方向的な悪循環を形成する可能性がある[18]。したがって、更年期女性の UI を理解するには、身体面のみならず、心理、社会、行動面を含めた多次元的な視点が不可欠である。

UI が更年期女性にもたらす影響は広範であり、尿漏れに対する不安や羞恥心は、自己効力感や自尊感の低下を介して、抑うつや不安の増大と関連する[18, 21, 22]。さらに、症状回避のために外出、旅行、運動、

対人交流を控えるようになることで、社会的孤立や身体活動量の低下が生じ、肥満や生活習慣病の進行を通じて UI がさらに悪化する可能性がある[11, 18, 23]。加えて、就労中の更年期女性では、頻回のトイレ離席、集中力低下、睡眠障害に伴うプレゼンティーズムが労働生産性の低下や早期退職にもつながる可能性がある[24, 25]。日本においては、OAB 関連の経済的負担の多くが医療費ではなく、生産性低下を含む間接費用によって構成されると推計されており[26]、UI は個人の QOL 障害にとどまらず、社会経済的損失を伴う公衆衛生上の重要課題である。

一方で、UI に対しては、体重管理、膀胱訓練、骨盤底筋訓練（pelvic floor muscle training: PFMT）などの保存的治療が第一選択として推奨されており、必要に応じて薬物療法や外科的治療も有効である[15, 19, 27]。しかしながら、更年期女性の多くは医療機関を受診していない。日本の調査では、UI を有する女性のうち、医療機関受診歴及び PFMT 実施経験はいずれも 5%未満であり[7]、他の研究でも受診率は総じて低いことが報告されている[28]。その背景には、UI を加齢や出産に伴う自然な変化として受け止める認識、症状の過小評価、羞恥心、さらには医療者による積極的な問診不足などが指摘されている[15, 29, 30]。このようなヘルプ・シーキングの障壁は、更年期女性の UI を潜在化させ、予防・介入が可能な段階での適切な対応を困難にしている。

これまでのレビュー研究は、産後女性や高齢女性を対象としたものが多く、更年期世代という移行期に焦点を当てて、UI に関連する身体的、心理社会的、ライフスタイル要因を包括的に整理した研究は限られている[31]。特に、更年期女性では、閉経に伴う生物学的変化に加え、就労、家庭役割、社会参加、メンタルヘルスといった社会的文脈が重なり合うため、単一の危険因子モデルでは十分に捉えられない可能性がある[32-34]。さらに、既存文献では、対象年齢、評価指標、研究デザイン、測定因子の異質性が大きく、個別因子ごとの知見は蓄積されている一方で、全体像の把握は容易ではない[6, 35, 36]。更年期世代の女性における UI は、閉経に伴う内分泌学的変化、骨盤底機能の脆弱化、さらに多様な身体的・心理社

会的・行動的要因が相互に関連して生じる、きわめて複雑な健康課題である。また、その影響は個人の QOL 低下にとどまらず、就労、生産性、医療経済にも大きい影響を及ぼす可能性がある。しかし、更年期女性に特化した関連要因の包括的整理は依然として不十分である。したがって、関連要因の分布、研究領域の広がり、エビデンスの偏在、ならびに研究ギャップを検討することは重要である[37]。

そこで本研究の目的は、更年期世代の女性における尿失禁の関連要因を包括的に整理し、今後の予防、スクリーニング、介入研究の基盤となる知見を提供することである。

B. 研究方法

本スコーピングレビューは、検索プロセス及び報告方法において、Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) に従って実施した[38]。また、大学病院医療ネットワークセンター (University Hospital Medical Information Network: UMIN) 臨床試験登録システムに登録されており、登録番号は UMIN000059092 である。

1. 文献検索

文献検索は PubMed, Scopus, CINAHL, Cochrane, 医中誌を用いて行い、各データベース開始時から 2025 年 9 月 22 日までに公表された文献を対象とした。検索語は、対象者 (P) を「更年期世代の女性 (概ね 40～65 歳未満)」、「更年期症状を有する女性 (MRS, KMI, WHQ 等で評価)」、または「中年女性 (自己申告または年齢基準)」、曝露・関連因子 (E) を「尿失禁に関連しうる因子」、アウトカム (O) を尿失禁としたキーワードを組み合わせた。検索語の詳細は Table 1 に示している。

2. 適格基準

文献の組入基準は、(1) 研究デザイン：横断研究、コホート研究、症例対照研究、(2) 対象：40～64 歳の健常女性を対象とした研究 (対象者の年齢の代表値が 40～64 歳である場合も含む)、(3) 尿失禁：自己申告、医師診断、または標準化された質問票 (ICIQ-

SF, ICS 分類など) により尿失禁を評価している研究、(4) 解析：尿失禁の関連因子またはリスク因子が解析されている研究、(5) 言語：英語または日本語の論文を組み入れた。除外基準は、(1) 研究デザインがランダム化比較試験またはその他の介入研究、ケースレポート、レビュー、ガイドライン、査読のない文献 (抄録のみ等) であるもの、(2) 男性のみを対象とした研究、または 40 歳未満または 65 歳以上のみを対象とした研究や神経因性膀胱、がん、骨盤内臓器脱などの特定疾患群を対象とした研究、(3) 尿失禁の評価が行われていない研究、(4) 尿失禁の関連因子の解析が行われていない研究、(5) 言語が英語または日本語以外の研究を除外した。

3. 研究選定プロセス

PubMed, Scopus, CINAHL, Cochrane, 医中誌の 5 つの検索エンジンで抽出された文献情報データを EndNote (文献管理ソフト) にエクスポートし、重複文献を削除した。重複文献を削除した文献情報データを Rayyan (レビュー作業支援ソフト) にインポートし、2 組の独立したレビュワーが抄録を確認、適格基準の組入基準に基づき、1 次スクリーニングを行った。

2 次スクリーニング対象となった文献情報リストを EndNote にインポートし、論文データ (フルテキスト PDF) を収集した。EndNote で収集できない論文データは大学図書館やインターネットのデータベース検索、文献複写依頼などでフルテキストを入手した。2 次スクリーニングは 3 組の独立したレビュワーがフルテキストを確認し、判定を行った。

4. データ抽出及びデータ統合

データの抽出には、汎用生成 AI (ChatGPT) を用い、必要な項目を抽出し、各文献から抽出された情報について少なくとも 2 名以上がそれぞれ独立してフルテキスト内容と ChatGPT から抽出されたデータの内容を照合し、データの整合性の確認を行った。

文献の基本情報については、文献数 (%) または中央値 [四分位範囲] で示した (Table 2)。尿失禁のタイプは SUI, UII, MUI, Any (論文の方法や結果で

尿失禁タイプなどについて報告があるが、解析は全てのタイプをまとめて尿失禁ありとしているもの)、Not specified (論文中に尿失禁のタイプについて言及がなく、尿失禁あり・なしとしているもの)、その他 (重症度や頻度などでタイプを分けているもの) の 6 種に分類した。有病率は尿失禁のタイプ別の文献数、サンプルサイズの中央値 [四分位範囲]、有病率の中央値 [四分位範囲]、有病率の範囲を示した (Table 3)。また、累積発生率は尿失禁のタイプ別の筆頭者名、サンプルサイズ、追跡調査期間、累積発生率を示した (Table 4)。尿失禁の関連因子またはリスク因子は、110 件の文献から抽出した関連因子またはリスク因子 625 件の変数名を 562 件の変数名にカテゴリー化し、さらに 562 件の変数名を 188 件の構造別、10 件の領域別にカテゴリー化を行った。関連を検討する方法として回帰分析、相関分析、差の検定が用いられていた。各因子について複数の分析が行われていた場合は、回帰、相関、差の検定の順で優先順位をつけ、優先度が高い解析結果を抽出し、統計学的に有意な関連 ($P < 0.05$ 、95%CI が 0 や 1 を跨ぐかどうかで判定) が見られたか、有意な関連が見られなかったかを判定した。その後、指標の累積件数と有意な関連が見られた割合 (%) を尿失禁タイプを横軸に、構造別の主要な関連因子またはリスク因子を縦軸にした図で示した。

すべての集計・解析には R (version 4.6.0) を用いた。

C. 研究結果

図 1 は研究の PRISMA フローチャートを示した。2025 年 9 月 22 日に電子データベース検索を行った結果、PubMed が 2,351 件、Scopus が 4,397 件、CINAHL が 1,028 件、Cochrane が 602 件、医中誌が 514 件で、総 8,892 件の文献が同定された。重複文献 3,127 件を除外し、5,765 件を 1 次スクリーニング対象とした。タイトルや抄録の確認により 5,493 件を除外し、272 件を全文評価の 2 次スクリーニング対象とした。全文評価の結果、研究デザインが不適切なもの ($n = 6$)、対象が 40~64 歳以外または更年期女性ではないもの ($n = 81$)、アウトカムが尿失禁ではないもの ($n = 38$)、因子や介入に関する分析がないもの ($n = 25$)、英語

または日本語以外で記載された論文 ($n = 12$) の総 162 件を除外した。最終的に 110 件の研究が採択された。

Table 2 に研究の特性を示す。本レビューに含まれた研究の出版年は 2000 年以降に増加傾向を示し、2020 年以降の研究が 27% ($n = 30$) で最も多かった。WHO 地域別では、ヨーロッパが 35% ($n = 39$)、アメリカが 31% ($n = 28$)、西太平洋が 31% ($n = 28$)、東地中海が 8.2% ($n = 9$)、東南アジアが 8.2% ($n = 9$) であった。研究デザインは、横断研究が 67% ($n = 74$)、症例対照研究が 15% ($n = 16$)、前向きコホート研究が 11% ($n = 12$)、後ろ向きコホート研究が 7.3% ($n = 8$) であり、横断研究が最も多かった。対象者数の中央値は 1,000 人 [四分位範囲: 360–2,790] であり、比較的大規模な集団を対象とした研究が多く含まれていた。一方、1 件の研究は対象年齢群に該当するサブグループ解析は実施されていたものの、当該年齢群のサンプルサイズ自体は明示されていなかった。対象者の平均年齢の中央値は 50 歳 [46–56] であり、中年期から更年期世代の女性を対象とした研究が中心であった。一方、35 件の研究では全体平均年齢が報告されておらず、対象年齢範囲または群別平均年齢などの情報に基づき適格性があると判断し、データ抽出に含めた。尿失禁のタイプに関しては、腹圧性尿失禁 (SUI: Stress Urinary Incontinence) をアウトカムとした研究が 55.5% ($n = 61$) で最も多く、切迫性尿失禁 (UI: Urgency Urinary Incontinence) が 37.3% ($n = 41$)、混合性尿失禁 (MUI: Mixed Urinary Incontinence) が 20% ($n = 22$) であった。また、尿失禁全般 (Any UI) をアウトカムとした研究は 38.2% ($n = 42$) であり、尿失禁の病型を区別せず包括的に検討した研究も少なくなかった。一方で 17.3% ($n = 19$) は尿失禁のタイプが明示されていなかった。尿失禁の評価方法では、自己報告による質問票を用いた研究が 60% ($n = 66$) で最も多く、面接が 19.1% ($n = 21$) であった。臨床診断・臨床評価、客観的検査、単一質問による評価はいずれも 6.4% ($n = 7$) であり、報告なしが 1.8% ($n = 2$) であった。

Table 3 は尿失禁のタイプ別にまとめた有病率を示した。SUI は 33 件の研究があり、対象者数の中央値は 1,418 人 [534–3,077]、有病率の中央値は 22.9%

[15.1–37.1]、範囲は 5.4%から 55.1%であった。UII は 24 件の研究があり、対象者数の中央値は 1,333 人 [507–2,590]、有病率の中央値は 10.4% [7.5–22.0]、範囲は 2.0%から 49.8%であった。MUI は 13 件の研究があり、対象者数の中央値は 1,852 人 [486–5,846]、有病率の中央値は 8.8% [7.2–17.7]、範囲は 2.1%から 39.5%であった。Any は 26 件の研究があり、対象者数の中央値は 673 人 [400–1,502]、有病率の中央値は 31.9% [23.6–48.7]、範囲は 14.8%から 75.3%であった。尿失禁のタイプが不明である研究は 13 件であり、対象者数の中央値は 702 人 [422–1,873]、有病率の中央値は 30.4% [21.8–36.0]、範囲は 8.5%から 54.8%であった。重症度別では、mild to moderate UI を報告した研究は 1 件であり、対象者数は 5,701 人、有病率は 10.5%であった。severe UI を報告した研究は 4 件であり、対象者数の中央値は 1,175 人 [974–2,425]、有病率の中央値は 8.0% [7.1–8.8]、範囲は 4.4%から 11.1%であった。また、continuous UI、nightly UI、UI during sexual activity を報告した研究はそれぞれ 1 件であり、有病率は 2.9%、0.9%、2.0%であった。

Table 4 は尿失禁のタイプ別にまとめた追跡期間に応じた累積発生率を示した。SUI では、2 年間の追跡で 1.7%、3 年間で 9.0%、8 年間で 14.9%と、追跡期間の延長に伴って累積発生割合が上昇した。UII では、2 年間で 0.4%、3 年間で 3.0%、8 年間で 3.2%、10 年間で 4.2%であり、SUI と比較して低い水準で推移した。MUI では、2 年間で 0.6%、3 年間で 3.0%、8 年間で 3.1%であった。Any UI は 2 年間で 13.5%及び 13.7%、3 年間で 8.0%、6 年間で 48.3%、2 年間で 19.0%であった。一方、尿失禁タイプが明示されていない研究では、7 年間で 35.0%、8 年間で 21.9%、18 年間で 32.0%であった。さらに、重症度別では、severe UI の 2 年間累積発生割合は 1.2%、occasional UI は 10.1%、frequent UI は 3.7%であった。

尿失禁に関連する因子として、多様な領域の変数が検討されていた。すべての結果は指標の累積件数が 3 件以上の結果のみを示した。図 2-1 は尿失禁のタイプ別に関連する人口統計学的因子を抽出し、関連因子を「有意な関連が見られた割合（有意な関連

が見られた累積件数/指標の累積件数）」で示した。SUI の関連因子は、年齢 26.8% (11 件/41 件)、経済状況 16.7% (1 件/6 件)、学歴 37.5% (6 件/16 件)、雇用状況 20% (1 件/5 件)、婚姻状況 20% (2 件/10 件)、職業 33.3% (1 件/3 件)、人種・民族 70% (7 件/10 件)であった。UII の関連因子は、年齢 52.6% (10 件/19 件)、経済状況 66.7% (2 件/3 件)、学歴 27.3% (3 件/11 件)、人種・民族 50% (3 件/6 件)であった。MUI の関連因子は、年齢 33.3% (4 件/12 件)、学歴 33.3% (2 件/6 件)、人種・民族 80% (4 件/5 件)であった。Any UI の関連因子は、年齢 47.1% (16 件/34 件)、経済状況 28.6% (2 件/7 件)、学歴 35.3% (6 件/17 件)、雇用状況 28.6% (2 件/7 件)、婚姻状況 20% (2 件/10 件)、人種・民族 63.6% (7 件/11 件)、居住地 75% (3 件/4 件)であった。

図 2-2 は尿失禁のタイプ別に関連する生体計測学的因子を抽出し、関連因子を「有意な関連が見られた割合（有意な関連が見られた累積件数/指標の累積件数）」で示した。SUI の関連因子は、体脂肪 85.7% (6 件/7 件)、身長 0% (0 件/5 件)、体格指数 (Body Mass Index: BMI) 65.3% (32 件/49 件)、体重 55.6% (5 件/9 件)、腹囲 75% (3 件/4 件)、ウエストヒップ比 33.3% (1 件/3 件)であった。UII の関連因子は、BMI 38.5% (10 件/26 件)、体重 20% (1 件/5 件)であった。MUI の関連因子は、BMI 60% (9 件/15 件)、体重 33.3% (1 件/3 件)であった。Any UI の関連因子は、BMI 65.6% (21 件/32 件)、体重 60% (3 件/5 件)、腹囲 66.7% (2 件/3 件)であった。

図 2-3 は尿失禁のタイプ別に関連する医学的因子を抽出し、関連因子を「有意な関連が見られた割合（有意な関連が見られた累積件数/指標の累積件数）」で示した。SUI の関連因子は、便秘 100% (5 件/5 件)、既往歴の糖尿病 35.7% (5 件/14 件)、既往歴の婦人科疾患 66.7% (2 件/3 件)、既往歴の高血圧 50% (2 件/4 件)、既往歴の整形外科疾患 33.3% (2 件/6 件)、既往歴のその他 66.7% (4 件/6 件)、既往歴の骨盤臓器脱関連 80% (4 件/5 件)、既往歴の呼吸器疾患 75% (3 件/4 件)、既往歴の泌尿器系疾患のその他 25% (1 件/4 件)、手術歴の子宮摘出術 25% (3 件/12 件)、手術歴の尿疾患関連 33.3% (1 件/3 件)、治療歴のホルモ

ン療法 12.5% (1 件/8 件) であった。UUI の関連因子は、便秘 66.7% (2 件/3 件)、既往歴の糖尿病 30% (3 件/10 件)、既往歴の婦人科疾患 66.7% (2 件/3 件)、既往歴の呼吸器疾患 25% (1 件/4 件)、既往歴の泌尿器系疾患のその他 50% (2 件/4 件)、手術歴の子宮摘出術 14.3% (1 件/7 件) であった。MUI の関連因子は、既往歴の糖尿病 37.5% (3 件/8 件)、既往歴の呼吸器疾患 100% (3 件/3 件)、手術歴の子宮摘出術 50% (3 件/6 件)、治療歴のホルモン療法 22.2% (2 件/9 件) であった。Any UI の関連因子は、便秘 66.7% (4 件/6 件)、尿失禁の家族歴 66.7% (2 件/3 件)、既往歴の心血管疾患 66.7% (2 件/3 件)、既往歴の糖尿病 26.1% (6 件/23 件)、既往歴の婦人科疾患 44.4% (4 件/9 件)、既往歴の高血圧 60% (3 件/5 件)、既往歴のその他 42.9% (3 件/7 件)、既往歴の過去の尿疾患 100% (6 件/6 件)、既往歴の骨盤臓器脱関連 60% (3 件/5 件)、既往歴の呼吸器疾患 100% (3 件/3 件)、既往歴の尿路感染症 71.4% (5 件/7 件)、手術歴の婦人科 66.7% (2 件/3 件)、手術歴のその他 33.3% (1 件/3 件)、手術歴の子宮摘出術 60% (6 件/10 件)、手術歴の尿失禁関連 33.3% (1 件/3 件)、治療歴のホルモン療法 80% (8 件/10 件)、治療歴のその他 100% (3 件/3 件) であった。

図 2-4 は尿失禁のタイプ別に関連する生活習慣因子を抽出し、関連因子を「有意な関連が見られた割合 (有意な関連が見られた累積件数/指標の累積件数)」で示した。SUI の関連因子は、飲酒 28.6% (2 件/7 件)、身体活動 41.7% (5 件/12 件)、余暇時間の身体活動 25% (1 件/4 件)、仕事関連の身体活動 20% (1 件/5 件)、喫煙 20% (2 件/10 件) であった。UUI の関連因子は、飲酒 33.3% (2 件/6 件)、コリン摂取 16.7% (1 件/6 件)、身体活動 22.2% (2 件/9 件)、余暇時間の身体活動 25% (1 件/4 件)、仕事関連の身体活動 20% (1 件/5 件)、喫煙 25% (1 件/4 件) であった。MUI の関連因子は、身体活動 25% (2 件/8 件)、余暇時間の身体活動 25% (1 件/4 件)、仕事関連の身体活動 25% (1 件/4 件)、喫煙 25% (1 件/4 件) であった。Any UI の関連因子は、身体活動 25% (1 件/4 件)、喫煙 18.8% (3 件/16 件) であった。

図 2-5 は尿失禁のタイプ別に関連する生殖機能的

因子を抽出し、関連因子を「有意な関連が見られた割合 (有意な関連が見られた累積件数/指標の累積件数)」で示した。SUI の関連因子は、出産特性 56.1% (23 件/41 件)、出生児体重 25% (1 件/4 件)、閉経状態 33.3% (14 件/42 件)、更年期症状 60% (9 件/15 件)、月経状態 42.9% (3 件/7 件)、産科歴 60% (9 件/15 件)、経産回数 61.1% (11 件/18 件)、妊娠 62.5% (5 件/8 件) であった。UUI の関連因子は、出産特性 16.7% (3 件/18 件)、閉経状態 40% (10 件/25 件)、更年期症状 50% (2 件/4 件)、月経状態 40% (2 件/5 件)、産科歴 22.2% (2 件/9 件)、経産回数 75% (6 件/8 件) であった。MUI の関連因子は、出産特性 60% (6 件/10 件)、閉経状態 28.6% (4 件/14 件)、更年期症状 33.3% (1 件/3 件)、産科歴 40% (2 件/5 件)、経産回数 57.1% (4 件/7 件) であった。Any UI の関連因子は、出産特性 65.6% (21 件/32 件)、出生児体重 42.9% (3 件/7 件)、閉経状態 54.8% (17 件/31 件)、更年期症状 80% (4 件/5 件)、産科歴 42.9% (6 件/14 件)、経産回数 56.2% (9 件/16 件)、妊娠 50% (3 件/6 件) であった。

図 2-6 は尿失禁のタイプ別に関連する心理的因子を抽出し、関連因子を「有意な関連が見られた割合 (有意な関連が見られた累積件数/指標の累積件数)」で示した。SUI の関連因子は、不安 42.9% (3 件/7 件)、抑うつ 50% (4 件/8 件)、睡眠障害 33.3% (1 件/3 件) であった。UUI の関連因子は、不安 25% (1 件/4 件) であった。MUI の関連因子は、抑うつ 25% (1 件/4 件) であった。Any UI の関連因子は、怒り 25% (1 件/4 件)、不安 44.4% (4 件/9 件)、抑うつ 50% (5 件/10 件) であった。

図 2-7 は尿失禁のタイプ別に関連する身体機能・構造的因子を抽出し、関連因子を「有意な関連が見られた割合 (有意な関連が見られた累積件数/指標の累積件数)」で示した。SUI の関連因子は、膀胱頸部下降 33.3% (1 件/3 件)、骨盤構造 60% (15 件/25 件)、触診で評価した骨盤底筋機能 40% (2 件/5 件)、脛筋電図で評価した骨盤底筋機能 61.5% (16 件/26 件) であった。UUI の関連因子は、反応時間 100% (1 件/1 件) であった。MUI の関連因子は、握力 100% (1 件/1 件)、Short Physical Performance Battery 100% (1 件/1 件) であった。Any UI の関連因子は、握力 100%

(1 件/1 件)、触診で評価した骨盤底筋機能 100% (1 件/1 件)、脛筋電図で評価した骨盤底筋機能 100% (1 件/1 件)、身体機能 100% (2 件/2 件)、Short Physical Performance Battery 100% (1 件/1 件) であった。

D. 考察

本研究では、更年期世代の女性における尿失禁関連要因を包括的に検討した結果、尿失禁は単一の要因で説明されるものではなく、人口統計学的因子、生体計測学的因子、医学的因子、生活習慣因子、生殖機能的因子、心理的因子、身体機能・構造的因子が重層的に関連していることが示された。さらに、UI タイプ別に関連因子の分布に相違が認められた。特に SUI では年齢、BMI、閉経状況、出産特性、産科歴、骨盤底機能、骨盤構造に関する検討が多く、UII では BMI 及び閉経状態に関する因子の検討が多かった。また、MUI は SUI と UII の特徴を部分的に共有していた。加えて、有意な関連を示した割合が高い因子に着目すると、SUI では人種・民族、体脂肪、既往歴（過去の尿失禁）、便秘などが、UII では職業、腹囲、既往歴（尿路感染症）、出生時体重などが、MUI では既往歴（婦人科疾患）、既往歴（尿路感染症）、便秘などが、それぞれ比較的強く関連する因子として抽出された。これらの結果は、更年期女性における尿失禁の理解にあたり、UI タイプ別の特徴を踏まえた多面的な評価が重要であることを示唆している。

有病率(中央値)では、SUI が 22.9%、UII が 10.4%、MUI が 8.8%であり、SUI が最も頻度の高い UI タイプであった。これは、一般女性において SUI が最も一般的であり、加齢に伴って UII や MUI の頻度が増加すると報告されている先行研究と一致する[6, 7, 39]。さらに、Any UI の有病率（中央値）は 31.9%であり、先行研究で示されている成人女性全体の推定有病率 25～45%の範囲内にあった[5, 6, 40]。一方で、本研究における UI タイプ別有病率の範囲は広く、SUI では 5.4～55.1%、UII では 2.0～49.8%、MUI では 2.1～39.5%であった。このばらつきは、Thom らが指摘したように、尿失禁の定義や研究方法の相違に起因する可能性がある[35]。加えて、対象集団、尿失

禁の定義、評価尺度、測定方法、人種・民族、年齢などの違いによっても、有病率は大きく変動することが報告されている[6, 35, 39, 41, 42]。実際に本研究でも、評価方法の 60%が自己報告質問票によるものであり、面接法は 19.1%、臨床評価法は 6.4%、客観的検査法は 6.4%にとどまっていた。したがって、このような測定方法の異質性が結果に影響を及ぼし、有病率のばらつきにつながった可能性があると考えられる。

累積発生率に関する結果は、更年期女性における尿失禁が時間の経過とともに新たに出現しうる動的な症状であることを示している。特に SUI では、追跡期間の延長に従って累積発生割合が上昇しており、2 年で 1.7%、3 年で 9.0%、8 年で 14.9%であった。一方、UII 及び MUI の累積発生割合は、SUI に比較して相対的に低値であった。さらに、本研究では SUI において生殖機能的因子に関する検討件数及び有意な関連を示した割合が比較的高かった。Danforth らは中年女性において BMI や出産関連要因が尿失禁の発症に影響することを報告している[11]。これらの知見を踏まえると、生殖機能に関連する因子への長期的な負荷が中年期から更年期にかけて蓄積し、その結果として SUI が UII や MUI に先行して発症しやすい可能性が示唆される。

本研究において最も一貫して検討されていた因子の一つは、生体計測学的因子、特に BMI であった。BMI は、SUI では 49 件中 32 件、UII では 26 件中 10 件、MUI では 15 件中 9 件、Any UI では 32 件中 21 件で有意な関連を示しており、UI タイプに共通する重要な関連因子であることが示された。肥満は、腹圧上昇を介して骨盤底に慢性的な負荷を及ぼすだけでなく、炎症、代謝異常、身体活動性の低下とも関連しうることから、単なる体格指標にとどまらない意義を有すると考えられる[11, 15, 18, 19]。したがって、更年期女性における尿失禁予防では、体重管理は SUI に限らず、介入標的となる可能性が高い。

医学的因子としては、便秘、糖尿病、高血圧、呼吸器疾患、骨盤臓器脱関連疾患、尿路感染症、婦人科疾患、子宮摘出術などが、複数の UI タイプで関連していた。特に便秘は、SUI、UII、MUI、Any UI のい

ずれにおいても比較的高い有意割合を示しており、慢性的ないきみや骨盤底への持続的負荷を介して、尿失禁と関連する可能性がある[43-46]。また、糖尿病や高血圧などの代謝・循環器疾患は、神経障害、膀胱機能の変化、血管障害、肥満との併存を介して、尿失禁リスクの増加に関与する可能性がある[44, 47, 48]。さらに、婦人科手術歴、子宮摘出術、骨盤臓器脱関連所見は、特に SUI 及び MUI との関連が報告されており[9, 48, 49]、骨盤底支持機構の変化が更年期以降に混在化し、尿失禁症状として現れる可能性が示唆された[15, 20, 50]。

生活習慣因子としては、喫煙、飲酒、身体活動、食事関連因子が検討されていたが、BMI や出産歴に比較すると、その関連の一貫性は限定的であった。これは、生活習慣因子の測定が比較的粗いこと、文化的背景による差異が大きいこと、さらに生活習慣が BMI や併存疾患を介して間接的に尿失禁へ影響を及ぼす可能性があることによるものと考えられる[6, 35, 39, 48, 51, 52]。一方で、喫煙や身体活動は変動可能な因子であり、公衆衛生学的介入や保健指導において実装しやすいという利点を有する[11, 51-53]。したがって、現時点では関連の一貫性が限定的であるとしても、今後、標準化された測定法を用いた前向き研究によってその寄与を明らかにすることは、予防対策の構築に資する重要な課題である。

生殖機能的因子としては、出産特性、経産回数、閉経状態、更年期症状が主要な関連因子として抽出された。特に SUI 及び Any UI では、出産特性及び経産回数に関する検討件数と有意割合が高く、分娩に伴う骨盤底筋及び支持組織への長期的負荷を反映している可能性がある[54-57]。さらに、閉経状態や更年期症状が複数の UI タイプと関連していたことは、エストロゲン低下をはじめとする更年期移行期の内分泌学的変化が、下部尿路機能及び骨盤底機能に影響を及ぼす可能性を示唆している[58-60]。また、日本人看護師を対象とした研究では、45～54 歳及び閉経後の女性で OAB 関連症状が多いことが報告されており[8]、本研究の結果は、更年期というライフステージそのものが、尿失禁関連要因の集積する時期であることを支持している。

心理的因子としては、看過できない重要な因子であった。本研究では、SUI 及び Any UI において不安や抑うつとの関連が比較的多く認められ、UI ではストレスの変化との関連もみられた。尿失禁と抑うつ・不安との関連は先行研究においても繰り返し報告されており[13, 21, 22]、更年期女性では身体症状、睡眠障害、役割負担、職業ストレスが重なりやすいことから[21, 24, 61, 62]、尿失禁は身体症状の一つであると同時に心理社会的ストレスを反映する指標でもある可能性がある[21, 61, 63, 64]。もともと、本研究で対象とした文献には横断研究が多く含まれていたことから、因果の方向性については明確に判断することができない。すなわち、尿失禁が心理的苦痛を増大させる可能性がある一方で、心理的苦痛が症状の知覚やセルフケア能力の低下を介して尿失禁に影響を及ぼす可能性も否定できない[13, 65, 66]。この点は、更年期女性における尿失禁の病態理解を深めるうえで、今後さらに縦断的研究によって検討すべき重要な課題である。

身体機能・構造的因子は、特に SUI において集中的に検討されていた。骨盤構造、骨盤底筋機能、尿道角度、膀胱頸部関連指標との関連は、SUI の病態が解剖学的及び機能的基盤と強く結びついていることを示している[67, 68]。一方で、これらの因子の評価は専門的な検査や測定方法を要するため、一般住民を対象とした疫学研究では十分に扱われにくい[41, 42]。人口ベース研究では自己報告による評価が中心となる一方で、臨床研究では構造的・機能的評価が中心となる傾向があり、両者を統合した理解はなお十分ではない可能性がある[41, 42, 69, 70]。更年期女性における尿失禁をより精緻に理解するためには、疫学的な広がりとは病態生理学的な深さを接続しうる研究デザインの構築が求められる。

本研究の重要な知見の一つは、研究領域の偏在がみられたことである。採択研究の 67%は横断研究であり、前向きコホート研究は 11%にとどまっていた。このことは、関連因子の分布や研究上の関心の所在を把握するうえでは有用である一方で、因果推論の推定や発症予測モデルの構築には限界があることを示している。また、WHO 地域別にみると、研究はヨ

ヨーロッパ、アメリカ、西太平洋地域に集中しており、東南アジア地域や東地中海地域からの報告は少なかった。尿失禁は、文化的背景、出産慣行、肥満度、就労形態、受診行動、羞恥心の表出様式など、多様な社会文化的要因の影響を受ける可能性がある[35, 39]。そのため、このような地域的偏在は、得られたエビデンスの一般化可能性に影響を及ぼすと考えられる。さらに、17.3%の研究では尿失禁のタイプが明示されておらず、35件の研究では対象集団の全体平均年齢が報告されていなかった。これらの結果は、更年期女性の尿失禁に関する知見の蓄積を進めるうえで、研究デザインの高度化と報告様式の標準化が今後の重要な課題であることを示している。また、本研究からは、三つの実践的示唆が得られた。第一に、更年期女性における尿失禁は一定の頻度で認められ、SUIを中心として、UII及びMUIを含めたUIタイプ別の評価が重要である。第二に、BMI、出産歴、閉経状態、併存疾患、心理的苦痛は、臨床及び地域保健の双方において優先的に把握すべき因子である。第三に、更年期女性の尿失禁対策は、泌尿婦人科的評価だけでなく、体重管理、慢性疾患管理、メンタルヘルス支援、骨盤底筋訓練、就労支援を含む、生物・心理・社会モデルに基づく包括的支援として構築される必要がある[3, 27, 34]。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究はスコーピングレビューであるため、個々の研究に対するバイアスリスク評価や効果量の統合は行っていない。第二に、採択研究の多くが横断研究であったことから、関連因子と尿失禁との因果関係の解釈には慎重さが求められる。第三に、尿失禁の定義、評価方法、病型分類、関連因子の測定方法に異質性が認められたため、研究間の単純な比較には限界がある。第四に、対象文献を英語または日本語で報告された研究に限定したため、他言語による文献が除外されている。一方で、本研究は更年期世代の女性に対象を限定し、110件の研究から尿失禁の関連因子を広範にマッピングした点に意義がある。特に、身体的因子及び生殖機能的因子に加えて、心理的因子や人口統計学的因子についても同時に整理したこ

とで、今後の予防、スクリーニング、介入研究に向けた基盤的知見を提示した点は重要である。

E. 結論

本研究により、更年期世代の女性における尿失禁は一定の頻度で認められ、特に腹圧性尿失禁（SUI）の有病率が最も高いことが示された。また、関連因子は、BMI、併存疾患、出産歴、閉経状態などの身体的因子及び生殖的因子に加え、不安・抑うつなどの心理的因子、生活習慣因子、人口統計学的因子にまで及んでおり、尿失禁が多面的な背景を有する健康課題であることが明らかとなった。さらに、関連因子の分布には尿失禁タイプごとの差異が認められたことから、尿失禁のタイプを区別した評価及び対応の重要性が示唆された。一方で、先行研究の多くは横断研究であり、尿失禁の定義や評価方法にも大きな異質性が認められたことから、因果関係や発症機序の解明には限界があるため、さらなる検討が必要である。今後は、尿失禁タイプ別の縦断研究や標準化された評価方法を用いた研究を蓄積することにより、更年期女性に対する予防、早期発見、ならびに介入に資するエビデンスの構築が求められる。

参考文献

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003;61(1):37–49. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02243-4. PubMed PMID: 12559262.
2. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010;21(1):5–26. Epub 20091125. doi: 10.1007/s00192-009-0976-9. PubMed PMID: 19937315.
3. Aoki Y, Brown HW, Brubaker L, Cornu JN, Daly JO, Cartwright R. Urinary incontinence in women. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17042. Epub 20170706. doi: 10.1038/nrdp.2017.42. PubMed PMID: 28681849; PubMed Central PMCID: PMC5878864.

4. Frigerio M, Barba M, Cola A, Braga A, Celardo A, Munno GM, et al. Quality of Life, Psychological Wellbeing, and Sexuality in Women with Urinary Incontinence-Where Are We Now: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(4). Epub 20220409. doi: 10.3390/medicina58040525. PubMed PMID: 35454364; PubMed Central PMCID: PMCPCMC9025831.
5. Faltin DL. [Epidemiology and definition of female urinary incontinence]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2009;38(8 Suppl):S146–52. doi: 10.1016/s0368-2315(09)73574-4. PubMed PMID: 20141913.
6. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric*. 2019;22(3):217–22. Epub 20181221. doi: 10.1080/13697137.2018.1543263. PubMed PMID: 30572737.
7. Onishi A, Shibata A. Prevalence and sociodemographic correlates of urinary incontinence in Japanese women: A web-based cross-sectional study. *Womens Health (Lond)*. 2023;19:17455057231207754. doi: 10.1177/17455057231207754. PubMed PMID: 37899609; PubMed Central PMCID: PMCPCMC10617297.
8. Nagai K, Homma Y, Ideno Y, Hayashi K. Prevalence and factors associated with overactive bladder and stress urinary incontinence in the Japan Nurses' Health Study. *Menopause*. 2021;29(2):129–36. Epub 20211213. doi: 10.1097/gme.0000000000001893. PubMed PMID: 34905751.
9. Peyrat L, Haillot O, Bruyere F, Boutin JM, Bertrand P, Lanson Y. Prevalence and risk factors of urinary incontinence in young and middle-aged women. *BJU Int*. 2002;89(1):61–6. doi: 10.1046/j.1464-4096.2001.01813.x. PubMed PMID: 11849162.
10. Bunyavejchevin S. Risk factors of female urinary incontinence and overactive bladder in Thai postmenopausal women. *J Med Assoc Thai*. 2005;88 Suppl 4:S119–23. PubMed PMID: 16623015.
11. Danforth KN, Townsend MK, Lifford K, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):339–45. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.051. PubMed PMID: 16458626; PubMed Central PMCID: PMCPCMC1363686.
12. Sensoy N, Dogan N, Ozek B, Karaaslan L. Urinary incontinence in women: prevalence rates, risk factors and impact on quality of life. *Pak J Med Sci*. 2013;29(3):818–22. doi: 10.12669/pjms.293.3404. PubMed PMID: 24353635; PubMed Central PMCID: PMCPCMC3809317.
13. Felde G, Ebbesen MH, Hunskaar S. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *Neurourol Urodyn*. 2017;36(2):322–8. Epub 20151120. doi: 10.1002/nau.22921. PubMed PMID: 26584597.
14. Ge TJ, Vetter J, Lai HH. Sleep Disturbance and Fatigue Are Associated With More Severe Urinary Incontinence and Overactive Bladder Symptoms. *Urology*. 2017;109:67–73. Epub 20170804. doi: 10.1016/j.urology.2017.07.039. PubMed PMID: 28826875; PubMed Central PMCID: PMCPCMC5669629.
15. Kołodyńska G, Zalewski M, Rożek-Piechura K. Urinary incontinence in postmenopausal women - causes, symptoms, treatment. *Prz Menopauzalny*. 2019;18(1):46–50. Epub 20190409. doi: 10.5114/pm.2019.84157. PubMed PMID: 31114458; PubMed Central PMCID: PMCPCMC6528037.
16. Lee JA, Johns TS, Melamed ML, Tellechea L, Laudano M, Stern JM, et al. Associations between Socioeconomic Status and Urge Urinary Incontinence: An Analysis of NHANES 2005 to 2016. *J Urol*. 2020;203(2):379–84. Epub 20190913. doi: 10.1097/ju.0000000000000542. PubMed PMID: 31518201.
17. Lin YF, Lin YC, Wu IC, Chang YH. Urinary incontinence and its association with socioeconomic status among middle-aged and older persons in Taiwan: A population-based study. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(2):245–53. Epub 20201215. doi: 10.1111/ggi.14115. PubMed PMID: 33325117.
18. Trapani S, Villa G, Marcomini I, Bagnato E, Rinaldi S, Caglioni M, et al. Prevalence, Risk Factors and Costs of Female Urinary Incontinence: A Multicentre Cross-Sectional Study. *International Journal of Urological Nursing*. 2025;19(3):e70027.
19. Șerbănescu L, Mirea S, Ionescu P, Petrica LA, Iorga IC, Surdu M, et al. Involuntary Urine Loss in Menopause-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2025;14(21). Epub 20251029. doi: 10.3390/jcm14217664. PubMed PMID: 41227060; PubMed Central PMCID: PMCPCMC12610368.
20. Wang Q, Que YZ, Wan XY, Lin CQ. Prevalence, Risk Factors, and Impact on Life of Female Urinary Incontinence: An Epidemiological Survey of 9584 Women in a Region of Southeastern China. *Risk Manag Healthc Policy*. 2023;16:1477–87. Epub 20230809. doi: 10.2147/rmhp.S421488. PubMed PMID: 37581111;

PubMed Central PMCID: PMCPMC10423612.

21. Woods NF, Mitchell ES. Consequences of incontinence for women during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2013;20(9):915–21. doi: 10.1097/GME.0b013e318284481a. PubMed PMID: 23531687; PubMed Central PMCID: PMCPMC9668244.
22. AlQuaiz AM, Kazi A, AlYousefi N, Alwatban L, AlHabib Y, Turkistani I. Urinary Incontinence Affects the Quality of Life and Increases Psychological Distress and Low Self-Esteem. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(12). Epub 20230615. doi: 10.3390/healthcare11121772. PubMed PMID: 37372891; PubMed Central PMCID: PMCPMC10297870.
23. Allafi AH, Al-Johani AS, Babukur RM, Fikri J, Alanazi RR, Ali S, et al. The Link Between Menopause and Urinary Incontinence: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(10):e71260. Epub 20241011. doi: 10.7759/cureus.71260. PubMed PMID: 39525118; PubMed Central PMCID: PMCPMC11550778.
24. Lin KY, Siu KC, Lin KH. Impact of lower urinary tract symptoms on work productivity in female workers: A systematic review and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(8):2323–34. Epub 20180628. doi: 10.1002/nau.23744. PubMed PMID: 29953657.
25. Porto MG, Marôco J, Mascarenhas T, Vergamota P, Queiroz-Garcia I, Pimenta F. Urinary incontinence severity: the impact on workplace productivity. *World J Urol*. 2025;43(1):430. Epub 20250712. doi: 10.1007/s00345-025-05822-y. PubMed PMID: 40646280; PubMed Central PMCID: PMCPMC12254084.
26. Inoue S, Kobayashi M, Sugaya K. [Economic impact of overactive bladder symptoms in Japan]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2008;99(7):713–22. doi: 10.5980/jpnjurol1989.99.713. PubMed PMID: 19068687.
27. Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, de Heide M, Farag F, et al. European Association of Urology Guidelines on the Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 2: Underactive Bladder, Bladder Outlet Obstruction, and Nocturia. *Eur Urol*. 2022;82(1):60–70. Epub 20220216. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.044. PubMed PMID: 35181193.
28. Alshenqeti AM, Almutairi RE, Keram AM. Impact of Urinary Incontinence on Quality of Life Among Women of Childbearing Age in Al Madinah Al Munawara, Saudi Arabia. *Cureus*. 2022;14(5):e24886. Epub 20220510. doi: 10.7759/cureus.24886. PubMed PMID: 35572460; PubMed Central PMCID: PMCPMC9097939.
29. Waetjen LE, Xing G, Johnson WO, Melnikow J, Gold EB. Factors associated with seeking treatment for urinary incontinence during the menopausal transition. *Obstet Gynecol*. 2015;125(5):1071–9. doi: 10.1097/aog.0000000000000808. PubMed PMID: 25932834; PubMed Central PMCID: PMCPMC4346306.
30. Waetjen LE, Xing G, Johnson WO, Melnikow J, Gold EB. Factors associated with reasons incontinent midlife women report for not seeking urinary incontinence treatment over 9 years across the menopausal transition. *Menopause*. 2018;25(1):29–37. doi: 10.1097/gme.0000000000000943. PubMed PMID: 28763399; PubMed Central PMCID: PMCPMC5735005.
31. Batmani S, Jalali R, Mohammadi M, Bokaei S. Prevalence and factors related to urinary incontinence in older adults women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):212. Epub 20210329. doi: 10.1186/s12877-021-02135-8. PubMed PMID: 33781236; PubMed Central PMCID: PMCPMC8008630.
32. Hunter M, Rendall M. Bio-psycho-socio-cultural perspectives on menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(2):261–74. Epub 20061208. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.11.001. PubMed PMID: 17161025.
33. Saiki L, Meize-Grochowski R. Urinary Incontinence and Psychosocial Factors Associated With Intimate Relationship Satisfaction Among Midlife Women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017;46(4):555–66. Epub 20170504. doi: 10.1016/j.jogn.2017.02.003. PubMed PMID: 28477970; PubMed Central PMCID: PMCPMC5503776.
34. Evans S, Van Niekerk L, Orellana L, O'Shea M, Druitt MI, Jones S, et al. The need for biopsychosocial menopause care: a narrative review. *Menopause*. 2024;31(12):1090–6. Epub 20241029. doi: 10.1097/gme.0000000000002441. PubMed PMID: 39470610.
35. Thom D. Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition, population characteristics, and study type. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46(4):473–80. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb02469.x. PubMed PMID: 9560071.
36. Pizzol D, Demurtas J, Celotto S, Maggi S, Smith L,

- Angiolelli G, et al. Urinary incontinence and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(1):25–35. Epub 20200922. doi: 10.1007/s40520-020-01712-y. PubMed PMID: 32964401; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7897623.
37. Stroppa V, Iovino P, Marcomini I, D'Errico R, Poliani A, Rosa D, et al. Social Isolation Among Individuals with Incontinence: A Scoping Review. *Nurs Rep.* 2025;15(11). Epub 20251024. doi: 10.3390/nursrep15110375. PubMed PMID: 41295799; PubMed Central PMCID: PMCPCMC12655203.
 38. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467–73. Epub 20180904. doi: 10.7326/m18-0850. PubMed PMID: 30178033.
 39. Minassian VA, Stewart WF, Wood GC. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2 Pt 1):324–31. doi: 10.1097/01.Aog.0000267220.48987.17. PubMed PMID: 18238969.
 40. Melville JL, Katon W, Delaney K, Newton K. Urinary incontinence in US women: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2005;165(5):537–42. doi: 10.1001/archinte.165.5.537. PubMed PMID: 15767530.
 41. Bradley CS, Brown JS, Van Den Eeden SK, Schembri M, Ragins A, Thom DH. Urinary incontinence self-report questions: reproducibility and agreement with bladder diary. *Int Urogynecol J.* 2011;22(12):1565–71. Epub 20110728. doi: 10.1007/s00192-011-1503-3. PubMed PMID: 21796472; PubMed Central PMCID: PMCPCMC3807739.
 42. Bedretidnova D, Fritel X, Panjo H, Ringa V. Prevalence of Female Urinary Incontinence in the General Population According to Different Definitions and Study Designs. *Eur Urol.* 2016;69(2):256–64. Epub 20150808. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.043. PubMed PMID: 26259998.
 43. Sobhghol SS, Charandabee SM. Related factors of urge, stress, mixed urinary incontinence and overactive bladder in reproductive age women in Tabriz, Iran: a cross-sectional study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(3):367–73. Epub 20070818. doi: 10.1007/s00192-007-0437-2. PubMed PMID: 17704857.
 44. Zhu L, Lang J, Wang H, Han S, Huang J. The prevalence of and potential risk factors for female urinary incontinence in Beijing, China. *Menopause.* 2008;15(3):566–9. doi: 10.1097/gme.0b013e31816054ac. PubMed PMID: 18467955.
 45. Faiena I, Patel N, Parihar JS, Calabrese M, Tunuguntla H. Conservative Management of Urinary Incontinence in Women. *Rev Urol.* 2015;17(3):129–39. PubMed PMID: 26543427; PubMed Central PMCID: PMCPCMC4633656.
 46. Lian WQ, Li FJ, Huang HX, Zheng YQ, Chen LH. Constipation and risk of urinary incontinence in women: a meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2019;30(10):1629–34. Epub 20190404. doi: 10.1007/s00192-019-03941-w. PubMed PMID: 30949731.
 47. Coyne KS, Wein A, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Milsom I. Comorbidities and personal burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2013;67(10):1015–33. doi: 10.1111/ijcp.12164. PubMed PMID: 24073974.
 48. James R, Hijaz A. Lower urinary tract symptoms in women with diabetes mellitus: a current review. *Curr Urol Rep.* 2014;15(10):440. doi: 10.1007/s11934-014-0440-3. PubMed PMID: 25118849.
 49. Chang OH, Saldanha IJ, Encalada-Soto D, Jalloul RJ, Rozycki S, Orlando M, et al. Associations between hysterectomy and pelvic floor disorders: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;233(3):141–51.e6. Epub 20250320. doi: 10.1016/j.ajog.2025.03.018. PubMed PMID: 40120730.
 50. Tunn R, Baessler K, Knüpfer S, Hampel C. Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(5):71–80. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0406. PubMed PMID: 36647585; PubMed Central PMCID: PMCPCMC10080228.
 51. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG.* 2003;110(3):247–54. PubMed PMID: 12628262.
 52. Bauer SR, Kenfield SA, Sorensen M, Subak LL, Phelan S, Gupta LR, et al. Physical Activity, Diet, and Incident Urinary Incontinence in Postmenopausal Women: Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(9):1600–7. doi: 10.1093/gerona/glab118. PubMed PMID: 33963837; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8555422.
 53. Imamura M, Williams K, Wells M, McGrother C. Lifestyle interventions for the treatment of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*

- 2015;2015(12):Cd003505. Epub 20151202. doi: 10.1002/14651858.CD003505.pub5. PubMed PMID: 26630349; PubMed Central PMCID: PMCPMC8612696.
54. Foldspang A, Mommsen S, Lam GW, Elving L. Parity as a correlate of adult female urinary incontinence prevalence. *J Epidemiol Community Health.* 1992;46(6):595–600. doi: 10.1136/jech.46.6.595. PubMed PMID: 1494074; PubMed Central PMCID: PMCPMC1059675.
55. Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, Hunskaar S. Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *N Engl J Med.* 2003;348(10):900–7. doi: 10.1056/NEJMoa021788. PubMed PMID: 12621134.
56. Fritel X, Ringa V, Quiboeuf E, Fauconnier A. Female urinary incontinence, from pregnancy to menopause: a review of epidemiological and pathophysiological findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(8):901–10. Epub 20120522. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01419.x. PubMed PMID: 22497363.
57. Zhou HH, Shu B, Liu TZ, Wang XH, Yang ZH, Guo YL. Association between parity and the risk for urinary incontinence in women: A meta-analysis of case-control and cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(28):e11443. doi: 10.1097/md.00000000000011443. PubMed PMID: 29995798; PubMed Central PMCID: PMCPMC6076124.
58. Waetjen LE, Ye J, Feng WY, Johnson WO, Greendale GA, Sampsel CM, et al. Association between menopausal transition stages and developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):989–98. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bb531a. PubMed PMID: 20168098; PubMed Central PMCID: PMCPMC3120214.
59. Mishra GD, Cardozo L, Kuh D. Menopausal transition and the risk of urinary incontinence: results from a British prospective cohort. *BJU Int.* 2010;106(8):1170–5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09321.x. PubMed PMID: 20346050; PubMed Central PMCID: PMCPMC3492747.
60. Huang H, Ding G, Li M, Deng Y, Cheng Y, Jin H. Menopause and stress urinary incontinence: The risk factors of stress urinary incontinence in perimenopausal and postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(10):2509–18. Epub 20230713. doi: 10.1111/jog.15742. PubMed PMID: 37443520.
61. Zhang C, Hai T, Yu L, Liu S, Li Q, Zhang X, et al. Association between occupational stress and risk of overactive bladder and other lower urinary tract symptoms: a cross-sectional study of female nurses in China. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(3):254–60. Epub 20120817. doi: 10.1002/nau.22290. PubMed PMID: 22903277.
62. Chow PM, Chuang YC, Hsu KCP, Shen YC, Liu SP. Impact of Female Stress Urinary Incontinence on Quality of Life, Mental Health, Work Limitation, and Healthcare Seeking in China, Taiwan, and South Korea (LUTS Asia): Results from a Cross-Sectional, Population-Based Study. *Int J Womens Health.* 2022;14:1871–80. Epub 20221228. doi: 10.2147/ijwh.S383651. PubMed PMID: 36597480; PubMed Central PMCID: PMCPMC9805714.
63. Felde G, Bjelland I, Hunskaar S. Anxiety and depression associated with incontinence in middle-aged women: a large Norwegian cross-sectional study. *Int Urogynecol J.* 2012;23(3):299–306. Epub 20111109. doi: 10.1007/s00192-011-1564-3. PubMed PMID: 22068320.
64. Lee HY, Rhee Y, Choi KS. Urinary incontinence and the association with depression, stress, and self-esteem in older Korean Women. *Sci Rep.* 2021;11(1):9054. Epub 20210427. doi: 10.1038/s41598-021-88740-4. PubMed PMID: 33907278; PubMed Central PMCID: PMCPMC8079410.
65. Melville JL, Fan MY, Rau H, Nygaard IE, Katon WJ. Major depression and urinary incontinence in women: temporal associations in an epidemiologic sample. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):490.e1–7. Epub 20090829. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.047. PubMed PMID: 19716547.
66. Joinson C, Drake MJ, Fraser A, Tilling K, Heron J. Bidirectional relationships between depression, anxiety and urinary symptoms in women: A prospective cohort study. *J Affect Disord.* 2025;369:516–22. Epub 20241010. doi: 10.1016/j.jad.2024.10.035. PubMed PMID: 39393464.
67. Ashton-Miller JA, Howard D, DeLancey JO. The functional anatomy of the female pelvic floor and stress continence control system. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2001;(207):1–7; discussion 106–25. doi: 10.1080/003655901750174773. PubMed PMID: 11409608; PubMed Central PMCID: PMCPMC1192576.
68. McLean L, Varette K, Gentilcore-Saulnier E, Harvey MA, Baker K, Sauerbrei E. Pelvic floor muscle training in women with stress urinary incontinence causes hypertrophy of the urethral sphincters and reduces bladder neck mobility during coughing. *Neurourol Urodyn.* 2013;32(8):1096–102. Epub 20130717. doi: 10.1002/nau.22343. PubMed PMID: 23861324; PubMed Central PMCID: PMCPMC4894819.

69. Farrell SA, Epp A, Flood C, Lajoie F, MacMillan B, Mainprize T, et al. The evaluation of stress incontinence prior to primary surgery. J Obstet Gynaecol Can. 2003;25(4):313–24. doi: 10.1016/s1701-2163(16)31034-9. PubMed PMID: 12679823.
70. Tahra A, Bayrak Ö, Dmochowski R. The Epidemiology and Population-Based Studies of Women with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. Turk J Urol. 2022;48(2):155–65. doi: 10.5152/tud.2022.21325. PubMed PMID: 35420059; PubMed Central PMCID: PMC9612779.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Table 1. Presents the detailed search strategies.

PubMed	("Urinary Incontinence"[Mesh] OR "Lower Urinary Tract Symptoms"[Mesh] OR incontinen*[tiab] OR "urinary incontinence"[tiab] OR "stress urinary incontinence"[tiab] OR "SUI"[tiab] OR "urge urinary incontinence"[tiab] OR "UII"[tiab] OR "mixed urinary incontinence"[tiab] OR "MUI"[tiab] OR "overactive bladder"[tiab] OR "bladder dysfunction"[tiab] OR "lower urinary tract symptoms"[tiab] OR LUTS[tiab] OR nocturia[tiab] OR "urine leakage"[tiab]) AND ("Menopause"[Mesh] OR "Perimenopause"[Mesh] OR "Postmenopause"[Mesh] OR menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab] OR "menopausal syndrome"[tiab] OR "menopausal symptoms"[tiab] OR "urogenital syndrome"[tiab] OR "urogenital atrophy"[tiab] OR "urogenital symptoms"[tiab] OR "urogenital syndrome of menopause"[tiab] OR GSM[tiab] OR "Genitourinary Syndrome"[tiab] OR climacteric*[tiab] OR "midlife women"[tiab] OR "middle-aged women"[tiab] OR "hormone deficiency"[tiab] OR "estradiol decline"[tiab])
Scopus	(TITLE-ABS-KEY("urinary incontinence") OR TITLE-ABS-KEY(incontinen*) OR TITLE-ABS-KEY("stress urinary incontinence") OR TITLE-ABS-KEY("stress incontinence") OR TITLE-ABS-KEY(SUI) OR TITLE-ABS-KEY("urge urinary incontinence") OR TITLE-ABS-KEY("urgency urinary incontinence") OR TITLE-ABS-KEY(UII) OR TITLE-ABS-KEY("mixed urinary incontinence") OR TITLE-ABS-KEY("mixed incontinence") OR TITLE-ABS-KEY(MUI) OR TITLE-ABS-KEY("overactive bladder") OR TITLE-ABS-KEY(OAB) OR TITLE-ABS-KEY("bladder dysfunction") OR TITLE-ABS-KEY("lower urinary tract symptom*") OR TITLE-ABS-KEY(LUTS) OR TITLE-ABS-KEY(nocturia) OR TITLE-ABS-KEY("urine leakage") OR TITLE-ABS-KEY("urinary leakage") AND TITLE-ABS-KEY(menopaus*) OR TITLE-ABS-KEY(perimenopaus*) OR TITLE-ABS-KEY(postmenopaus*) OR TITLE-ABS-KEY("menopausal transition") OR TITLE-ABS-KEY("menopausal syndrome") OR TITLE-ABS-KEY("menopausal symptoms") OR TITLE-ABS-KEY("genitourinary syndrome of menopause") OR TITLE-ABS-KEY("urogenital syndrome of menopause") OR TITLE-ABS-KEY(GSM) OR TITLE-ABS-KEY("genitourinary syndrome") OR TITLE-ABS-KEY("urogenital atrophy") OR TITLE-ABS-KEY("vulvovaginal atrophy") OR TITLE-ABS-KEY(VVA) OR TITLE-ABS-KEY(climacteric*) OR TITLE-ABS-KEY("midlife women") OR TITLE-ABS-KEY("middle-aged women") OR TITLE-ABS-KEY("middle aged women") OR TITLE-ABS-KEY("hormone deficiency") OR TITLE-ABS-KEY("estradiol decline"))
CINAHL	(MH "Urinary Incontinence+" OR MH "Urinary Incontinence, Stress" OR MH "Urinary Incontinence, Urge" OR MH "Urinary Incontinence, Mixed" OR MH "Overactive Bladder Syndrome" OR MH "Urination Disorders+" OR TX (incontinen* OR "urinary incontinence" OR "stress urinary incontinence" OR SUI OR "urge urinary incontinence" OR UII OR "mixed urinary incontinence" OR MUI OR "overactive bladder" OR OAB OR "bladder dysfunction" OR "lower urinary tract symptom*" OR LUTS OR nocturia OR "urine leakage" OR "urinary leakage")) AND (MH Menopause+ OR MH Perimenopause OR MH Postmenopause OR MH Climacteric OR TX (menopaus* OR perimenopaus* OR postmenopaus* OR "menopausal transition" OR "menopausal syndrome" OR "menopausal symptoms" OR "genitourinary syndrome of menopause" OR GSM OR "urogenital syndrome of menopause" OR "urogenital atrophy" OR "vulvovaginal atrophy" OR VVA OR climacteric* OR "midlife women" OR "middle-aged women" OR "middle aged women" OR "hormone deficiency" OR "estradiol decline"))

Cochrance	(incontinence:ti,ab,kw OR "urinary incontinence":ti,ab,kw OR "stress urinary incontinence":ti,ab,kw OR SUI:ti,ab,kw OR "urge urinary incontinence":ti,ab,kw OR UII:ti,ab,kw OR "mixed urinary incontinence":ti,ab,kw OR MUI:ti,ab,kw OR "overactive bladder":ti,ab,kw OR "bladder dysfunction":ti,ab,kw OR "lower urinary tract symptoms":ti,ab,kw OR LUTS:ti,ab,kw OR nocturia:ti,ab,kw OR "urine leakage":ti,ab,kw) AND (menopause:ti,ab,kw OR perimenopause:ti,ab,kw OR postmenopause:ti,ab,kw OR menopausal:ti,ab,kw OR "menopausal syndrome":ti,ab,kw OR "menopausal symptoms":ti,ab,kw OR "urogenital syndrome":ti,ab,kw OR "urogenital atrophy":ti,ab,kw OR "urogenital symptoms":ti,ab,kw OR "urogenital syndrome of menopause":ti,ab,kw OR GSM:ti,ab,kw OR "genitourinary syndrome":ti,ab,kw OR climacteric:ti,ab,kw OR "midlife women":ti,ab,kw OR "middle-aged women":ti,ab,kw OR "hormone deficiency":ti,ab,kw OR "estradiol decline":ti,ab,kw)
Ichu-shi web	(尿失禁 OR 腹圧性尿失禁 OR 緊張性尿失禁 OR ストレス尿失禁 OR 運動性尿失禁 OR 尿失禁-ストレス OR 尿失禁-腹圧性 OR 尿失禁-緊張性 OR 尿失禁-運動性 OR 切迫性尿失禁 OR 急迫性尿失禁 OR 尿失禁-切迫性 OR 尿失禁-急迫性 OR 急迫尿失禁 OR 切迫尿失禁 OR 逼迫性尿失禁 OR 夜間尿失禁 OR 夜間遺尿症 OR 過活動膀胱 OR 膀胱機能障害 OR 下部尿路症状) AND (更年期 OR 更年期障害 OR 更年期症候群 OR 更年期症状 OR 更年期指数 OR 周閉経期 OR 閉経)

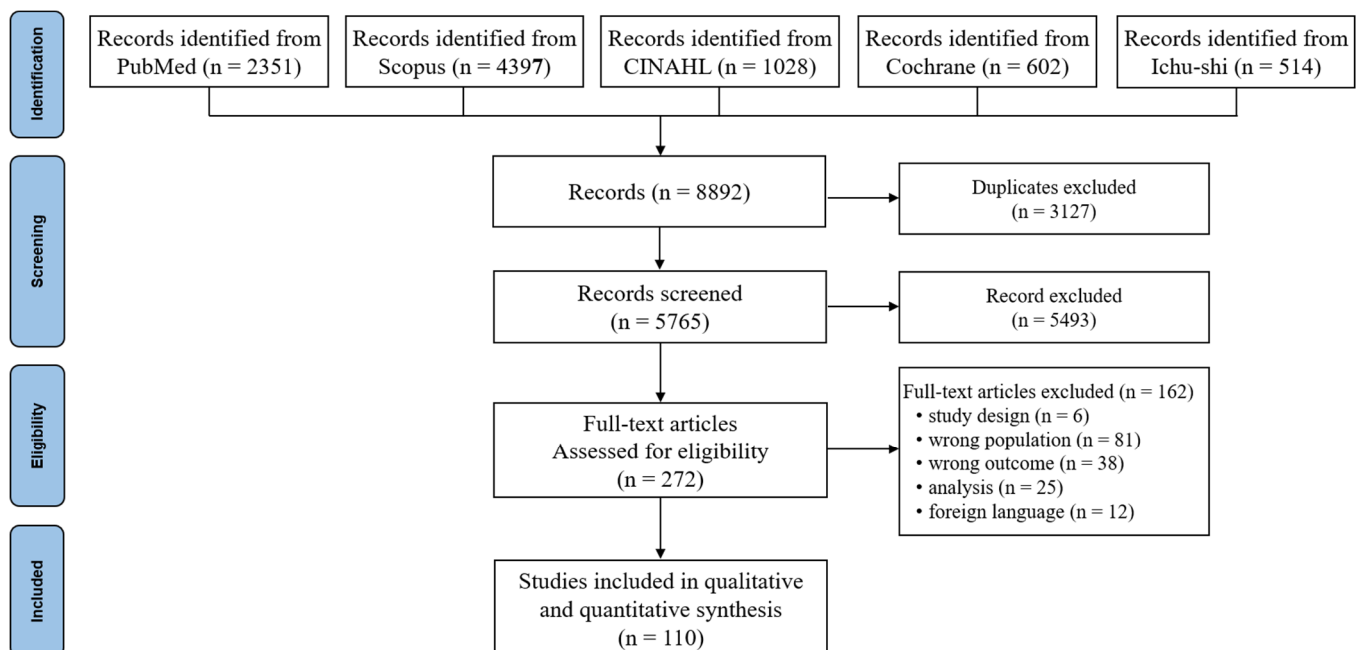


図 1. PRISMA のフローチャート

Table 2. Basic characteristics of studies included in the scoping review.

Variables	Overall (N = 110)
Publication year, n (%)	
1985-1989	1 (0.9%)
1990-1994	3 (2.7%)
1995-1999	4 (3.6%)
2000-2004	13 (12%)
2005-2009	26 (24%)
2010-2014	15 (14%)
2015-2019	18 (16%)
2020-	30 (27%)
WHO region, n (%)	
Europe	39 (35%)
Americas	31 (28%)
Western Pacific	22 (20%)
Eastern Mediterranean	9 (8.2%)
South-East Asia	9 (8.2%)
Study design	
Case-control	16 (15%)
Cross-sectional	74 (67%)
Prospective cohort	12 (11%)
Retrospective cohort	8 (7.3%)
Overall sample size, median (Q1, Q3)	1,000 (360, 2,790)
Number of studies not reporting relevant samples ^{*1}	1
Mean age of overall samples, median (Q1, Q3)	50 (46, 56)
Number of studies not reporting mean age of overall samples ^{*2}	35
Types of UI reported, n (%)^{*3}	
SUI	61 (55.5%)
UUI	41 (37.3%)
MUI	22 (20.0%)
Other ^{*4}	18 (16.4%)
Any	42 (38.2%)
Not specified	19 (17.3%)
Method for assessing UI, n (%)	
Questionnaire	66 (60.0%)
Interview	21 (19.1%)
Clinician diagnosis / clinical assessment	7 (6.4%)
Objective test	7 (6.4%)
Single question	7 (6.4%)
Not reported	2 (1.8%)

*1: A total of 27,900 women aged 20 years or older were included. Although the numbers of participants in the 45–54 and 55–64 year subgroups were not reported, the study presented regression analyses for these subgroups; therefore, it meets the eligibility criteria for this review.

*2: Thirty-seven studies did not report the mean age of the overall sample but met this scoping review’s inclusion criteria (e.g., the reported age range was ≥ 40 and < 65 years, or the mean age of women with and without UI was ≥ 40 and < 65 years).

*3: Percentages may sum to $> 100\%$ because studies can report multiple UI types.

*4: Other types of UI included mild to moderate urinary incontinence ($n = 1$), severe urinary incontinence ($n = 8$), occasional urinary incontinence ($n = 2$), frequent urinary incontinence ($n = 3$), continuous urinary incontinence ($n = 1$), leakage ($n = 1$), nightly urinary incontinence ($n = 1$), and urinary incontinence during sexual activities ($n = 1$).

Abbreviations: MUI, mixed urinary incontinence; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SUI, stress urinary incontinence; UUI, urge urinary incontinence; UI, urinary incontinence; WHO, World Health Organization.

SUI: stress urinary incontinence, UUI: urgency urinary incontinence, MUI: mixed urinary incontinence, Any: any urinary incontinence.

Table 3. Prevalence of urinary incontinence.

UI type	Number of studies	Overall sample size	Prevalence	Range (min-max)
SUI	33	1418 [534, 3077]	22.9 [15.1, 37.1]	5.4-55.1
UUI	24	1333 [507, 2590]	10.4 [7.5, 22.0]	2.0-49.8
MUI	13	1852 [486, 5846]	8.8 [7.2, 17.7]	2.1-39.5
Any	26	673 [400, 1502]	31.9 [23.6, 48.7]	14.8-75.3
Not specified	13	702 [422, 1873]	30.4 [21.8, 36.0]	8.5-54.8
Mild to moderate urinary incontinence	1	5701 [5701, 5701]	10.5 [10.5, 10.5]	10.5-10.5
Severe urinary incontinence	4	1175 [974, 2425]	8 [7.1, 8.8]	4.4-11.1
Continuous urinary incontinence	1	2860 [2860, 2860]	2.9 [2.9, 2.9]	2.9-2.9
Nightly urinary incontinence	1	2860 [2860, 2860]	0.9 [0.9, 0.9]	0.9-0.9
Urinary incontinence during sexual activity	1	2860 [2860, 2860]	2 [2.0, 2.0]	2.0-2.0

Median [Interquartile Range], SUI: stress urinary incontinence, UUI: urgency urinary incontinence, MUI: mixed urinary incontinence, Any: any urinary incontinence.

Table 4. Cumulative incidence of urinary incontinence.

UI type	First author	Overall sample size	Follow-up length (year)	Cumulative incidence (%)
SUI	Townsend MK	30135	2	1.7
SUI	Alhababi N	4125	3	9
SUI	Legendre	2115	8	14.9
UUI	Townsend MK	30135	2	0.4
UUI	Alhababi N	4126	3	3
UUI	Legendre	2115	8	3.2
UUI	Sheyn D	38732	10	4.2
MUI	Townsend MK	30135	2	0.6
MUI	Alhababi N	4125	3	3
MUI	Legendre	2115	8	3.1
Any	Jackson	1017	2	19
Any	Townsend MK	30135	2	13.5
Any	Townsend	33952	2	13.7
Any	Burgio	486	3	8
Any	Waetjen LE	1529	6	48.3
Not specified	Sherburn	373	7	35
Not specified	Legendre	2115	8	21.9
Not specified	Legendre G	3828	18	32
Severe urinary incontinence	Townsend	33952	2	1.2
Occasional urinary incontinence	Townsend	33952	2	10.1
Frequent urinary incontinence	Townsend	33952	2	3.7

SUI: stress urinary incontinence, UUI: urgency urinary incontinence, MUI: mixed urinary incontinence, Any: any urinary incontinence.

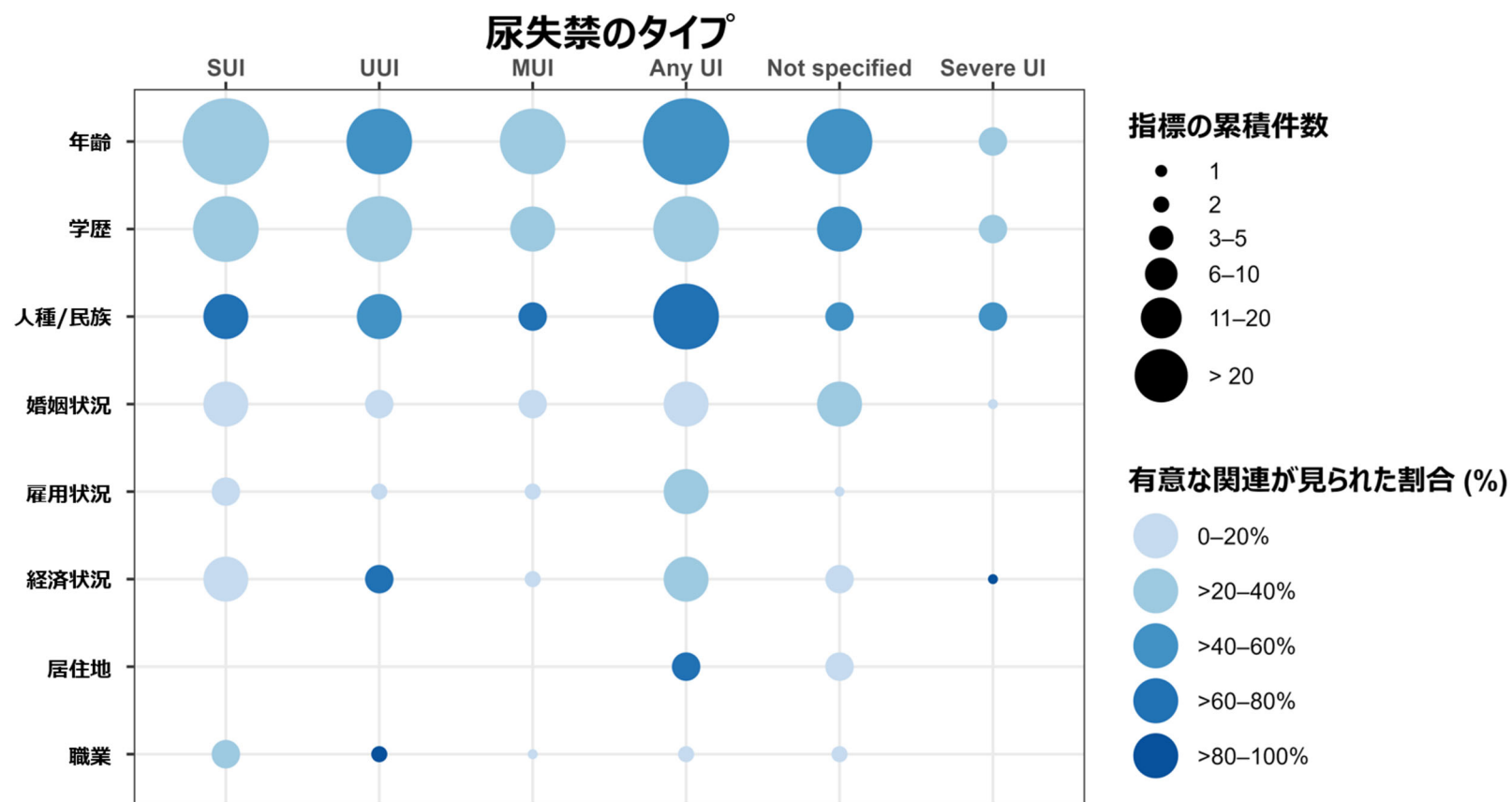


図 2-1. 人口統計学的因子

主要なリスクファクター

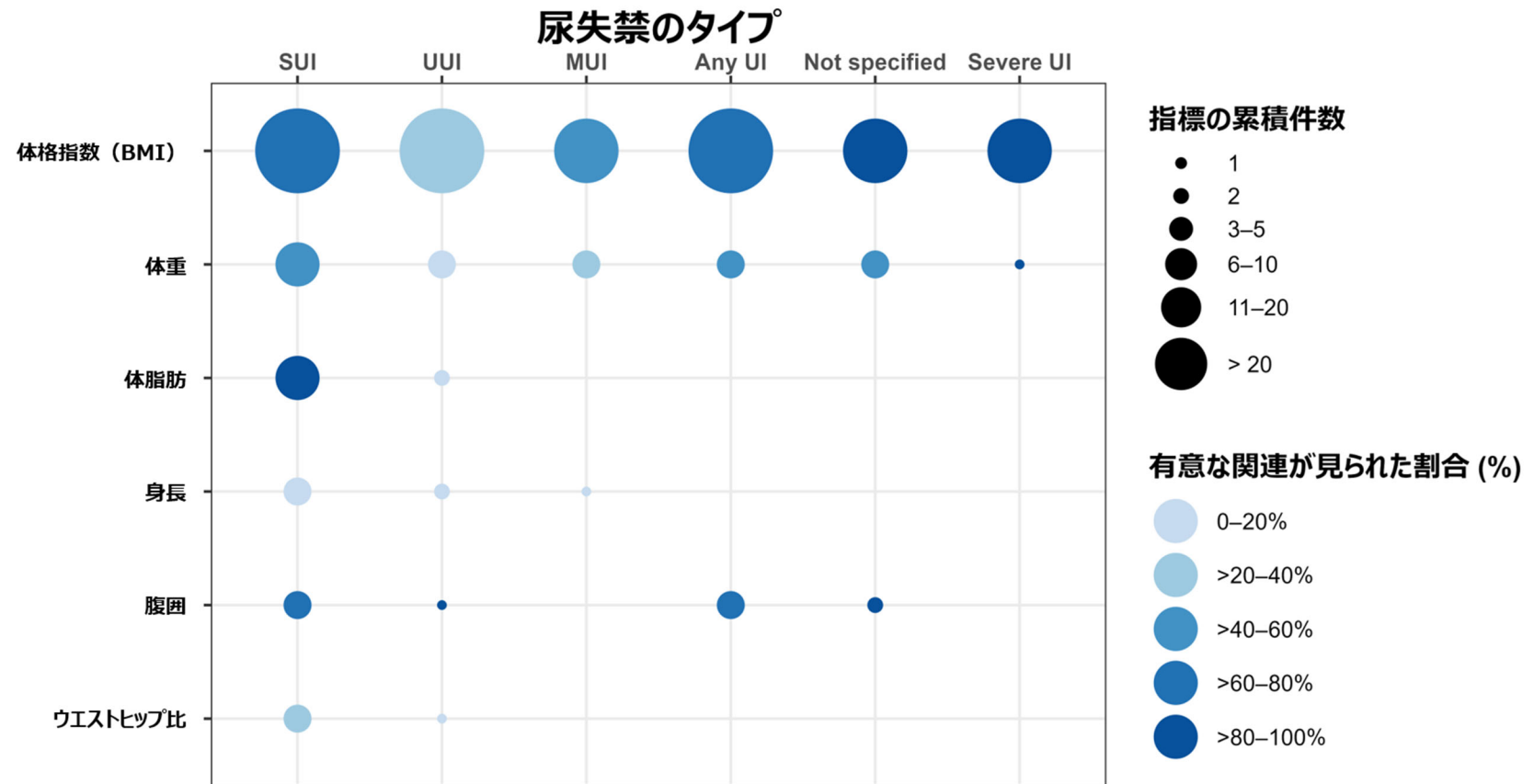


図 2-2. 生体計測学的因子

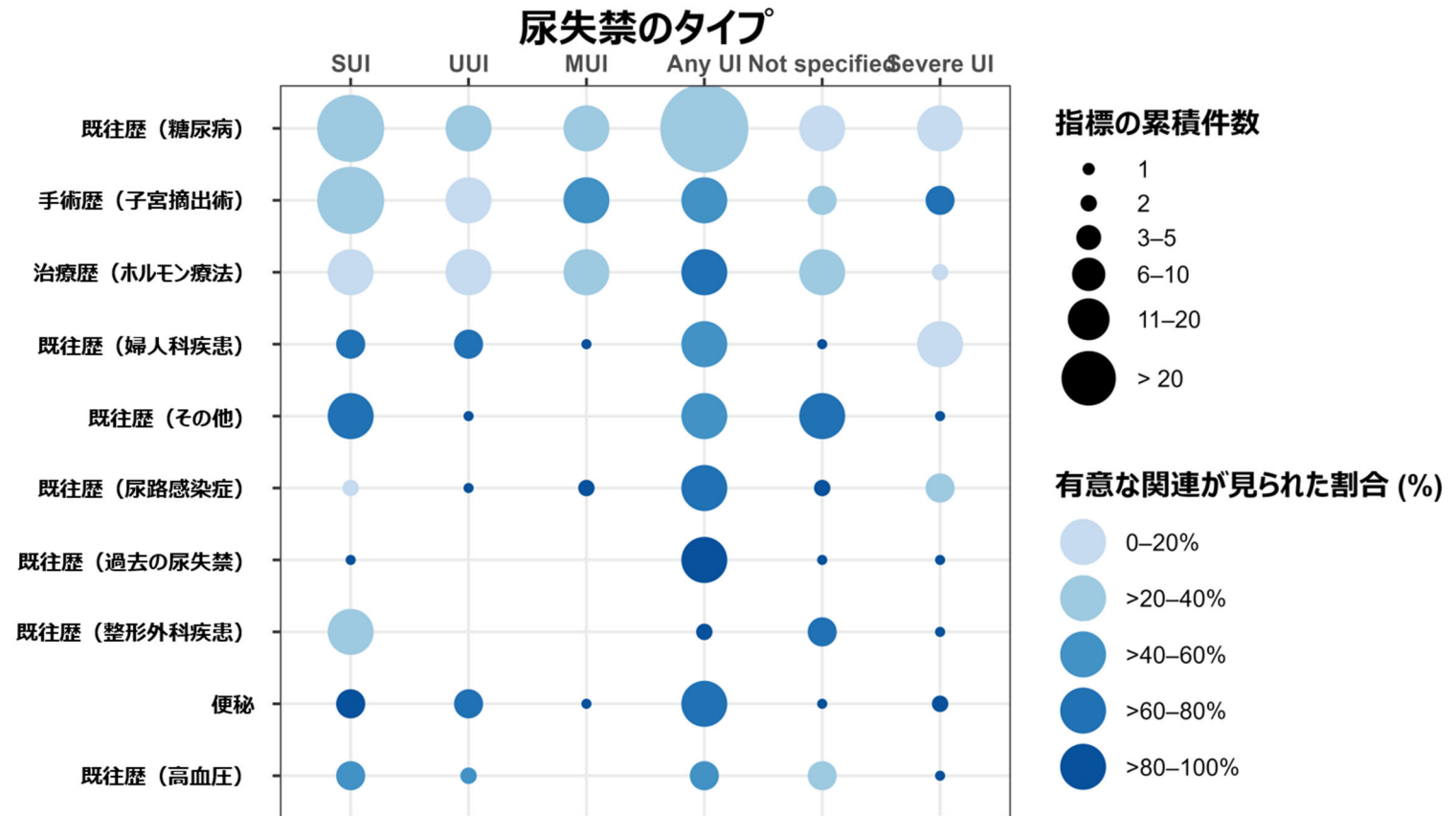


図 2-3. 医学的因子

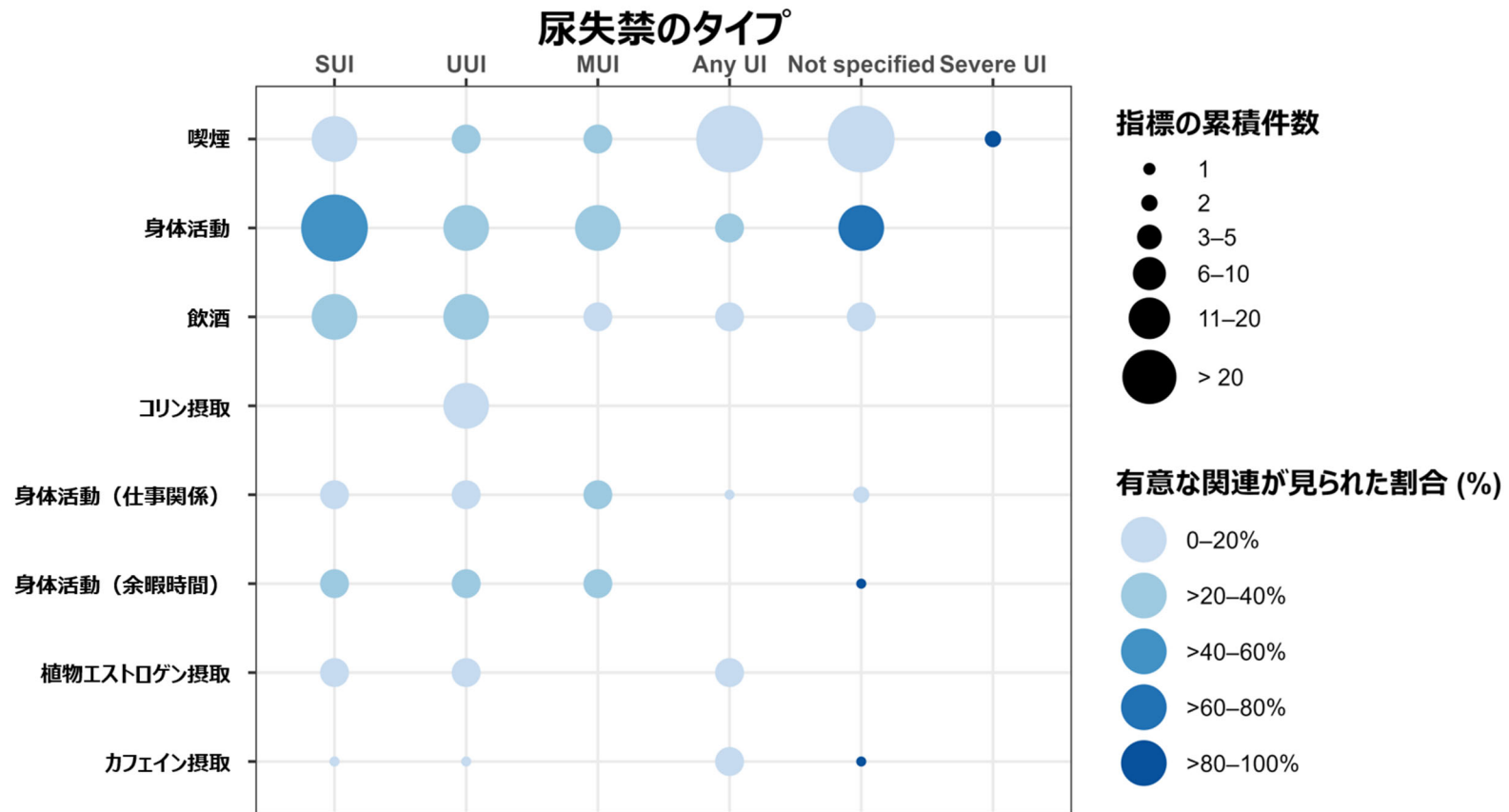


図 2-4. 生活習慣因子

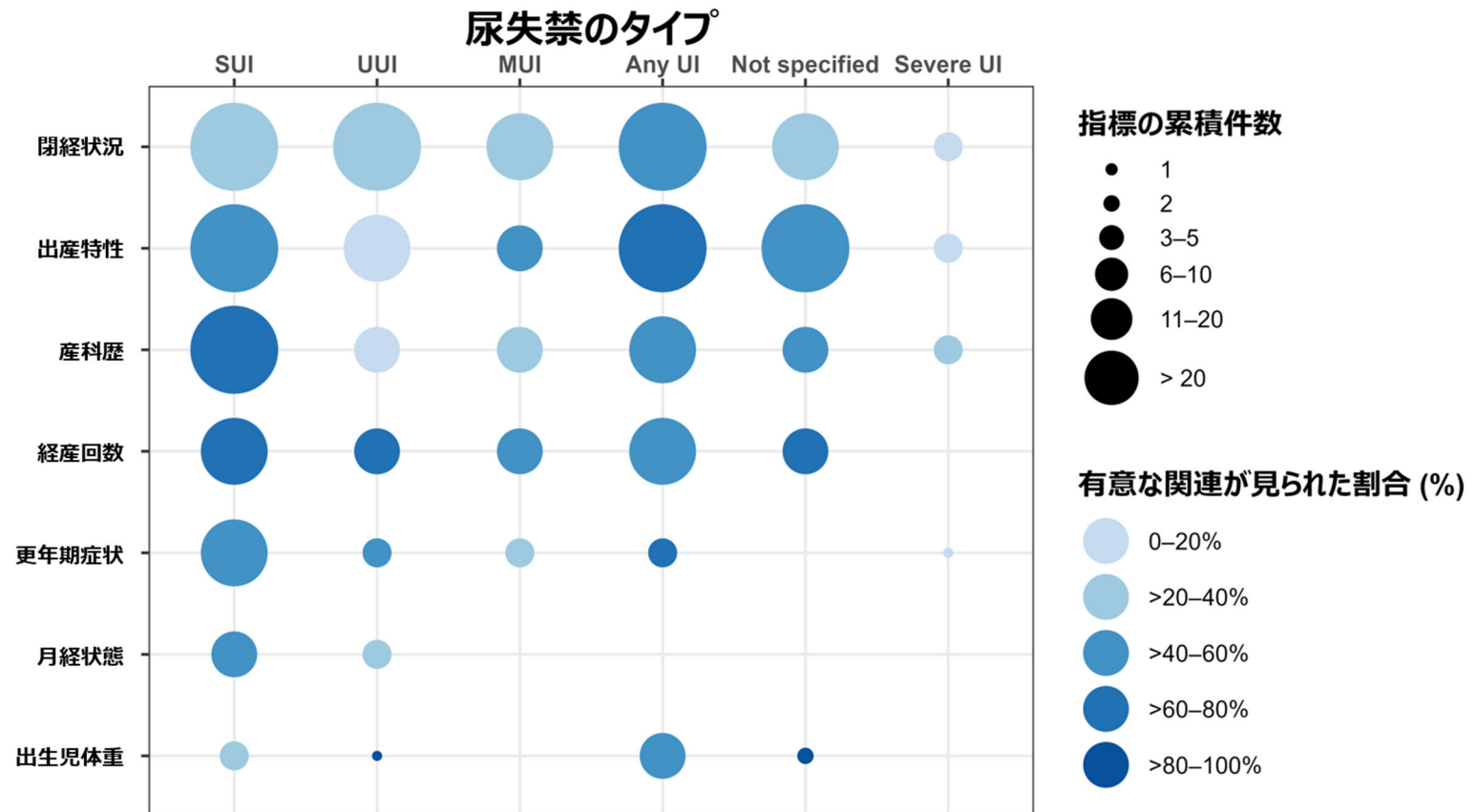


図 2-5. 生殖機能的因子

主要なリスクファクター

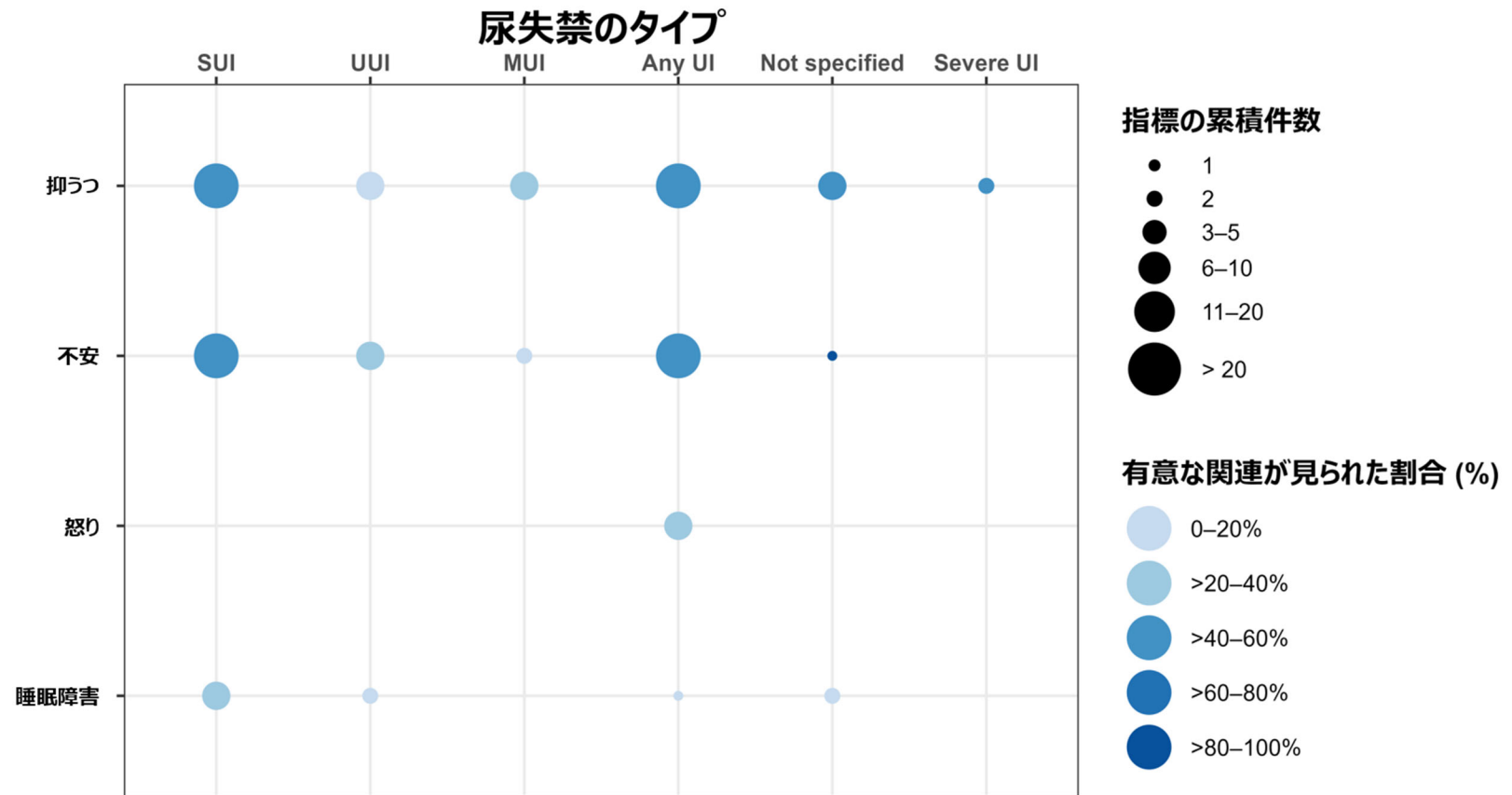


図 2-6. 心理的因子

主要なリスクファクター

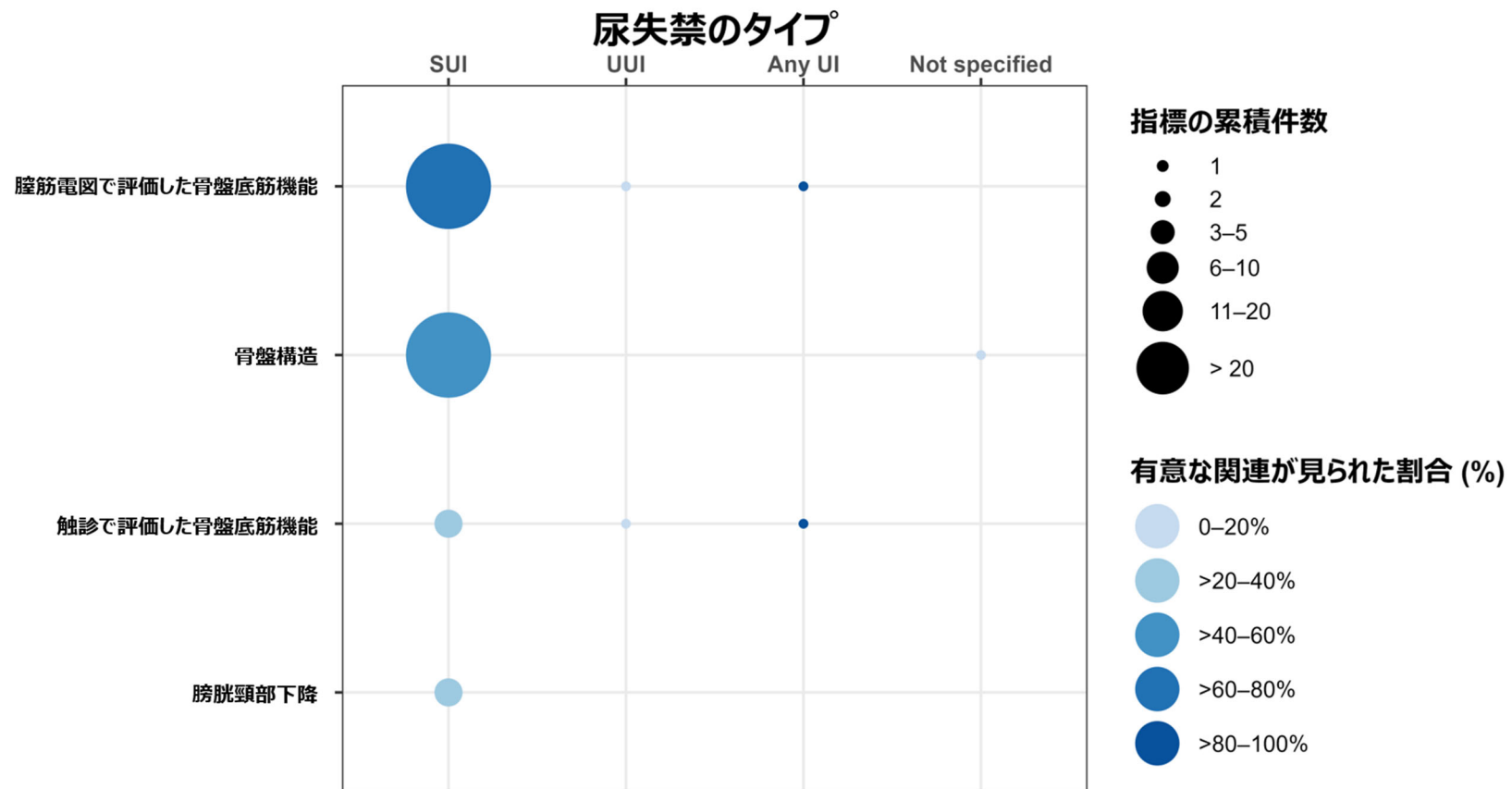


図 2-7 身体機能・構造的因子

課題名：健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

分担研究報告書

研究名：日本人女性におけるホルモン補充療法と乳がん発生の関連

研究協力者 岩倉正浩 秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座・助教
研究分担者 長島健悟 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター・特任准教授
研究代表者 野村恭子 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・教授
研究分担者 谷原真一 久留米大学医学部公衆衛生学講座・教授
研究分担者 寺内公一 東京科学大学大学院医歯学総合研究科
茨城県地域産科婦人科学講座・教授
研究協力者 寺田かおり 秋田大学大学院医学系研究科胸部外科学講座・講師
研究協力者 和田優貴 秋田大学大学院医学系研究科放射線医学講座・講師

要旨 ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy : HRT) は更年期症状の改善に有効であるが、特にアジア系民族において乳がん発生への影響はまだ十分に解明されていない。よって、本研究では閉経前後の日本人女性における HRT と乳がん発生の関連を検証することを目的とした。

本研究は日本最大規模の商用の保険者ベースの保険請求・健診データベースを用いた、Nested case-control 研究である。当該データベースに登録された全ての女性の内、追跡開始月 (cohort entry day: CED) 時点で 45～54 歳の女性を対象とした。観察可能期間は 2005 年 1 月から 2023 年 6 月までであり、この期間中に新たに乳がんを発生した女性を同定し、乳がんを発生していない女性と年齢と CED でマッチングしながら 1 : 10 の割合で無作為に割り当てた。HRT への曝露については、HRT の種類、投与経路、1 日の投与量・初回の処方の時期に関して最終の処方時期を考慮して分析した。曝露の参照は、HRT への曝露なし (非 HRT) とした。アウトカムである乳がんの新規発生は、診断コードと医薬品コード・診療行為コードの組み合わせで判定した。多重補完法により欠測値を補完したデータセットに対し、マッチングに用いた因子で層別化したロジスティック回帰を用い、オッズ比 (odds ratio : OR) とその 95% 信頼区間 (confidence interval : CI) を推定した。すべてのモデルは、BMI、飲酒、喫煙、運動習慣、身体活動といった健診結果、過去または現在の病歴・手術歴で調整し、結果は Rubin's rule に基づいて統合した。

13,370 名のケースと 1,209,151 名のコントロールの候補が抽出され、候補の中から 13,320 名のケースに対し、133,200 名がマッチングされた。年齢の中央値と (Q1, Q3) はケース群が 47.9 (45, 50) 歳、コントロール群が 47.9 (45, 50) 歳であった。HRT への曝露割合は、ケース群で 2.85%、コントロール群で 2.53% であった。HRT の最終処方と乳がん発生までの期間が 5 年以内の女性において、乳がん発生の adjusted OR と 95% CI は、HRT 全体で曝露期間 1 年未満、1～3 年では OR の上昇はなく、3～5 年で 2.87 (1.80–4.58)、5 年以上で 2.93 (1.49–5.79) と 3 年以上で上昇した。エストロゲン・プロゲステロゲンの併用でもほぼ同様の傾向を示した。一方、エストロゲン単独では明確な OR の上昇は観察されなかった。医薬品別の解析では、天然型プロゲステロゲンの解析は不可であったが合成型プロゲステロゲンでは種類による明らかな OR の差は見られなかった。投与経路では経口と経皮で明らかな OR の差は見られず、投与量についてはプロゲステロゲンで投与量が多い

ほど乳がん発生の OR が高くなる傾向がみられた。HRT の開始時期（50 歳未満と 50 歳以上）による、乳がん発生の OR は同程度であった。

これらの結果は、特に曝露期間が長い女性や HRT の最終処方と乳がん発生までの期間が 5 年以上の解析対象者が不足しているため、解釈には注意が必要である。しかし、海外の先行研究と同様の方向性を示しており、特に 3 年以上のプロゲステロンを併用した HRT は乳がんの発生と関連する可能性が示唆された。よって、HRT の適応にはその益と乳がんを含めたその他の害のバランスを、個々の患者の状態も考慮した上で判断し、注意深く経過を観察することが必要であると考えられる。また、今後より大規模かつ長期間の研究で HRT の曝露と乳がん発生の関連を検証していくことが望まれる。

A. 研究の背景と目的

乳がんは女性における全がんの 30% を占めており最も罹患率が高く¹、労働生産年齢の女性におけるがん関連死亡の主な原因となっている^{2,3}。さらに、乳がんの罹患率は徐々に上昇しており^{2,3}、予防、早期発見、治療戦略の必要性が重要視されている。

ホルモン補充療法（HRT）は、更年期症状に対して処方される他、骨折、糖尿病、大腸がんなどの予防にも寄与する⁴との報告があり、広く用いられている。しかし、HRT が乳がんに関連すること、さらにエストロゲン単剤ではなくエストロゲンと併用されるプロゲステロンが、乳がんリスクをわずかに上昇させることを示唆するエビデンスが蓄積されてきている⁴⁻¹⁴。さらに、HRT の種類と治療の開始時期は乳がんリスクに影響する可能性が示唆されているが、まだこの点について十分なコンセンサスは得られていないのが現状である^{4,6,8}。

HRT と乳がんリスクに関する先行研究のほとんどは、欧米人集団を対象としたものであり^{4-12,14}、アジア人女性や日本人女性を対象とした研究はほとんどない^{13,15}。乳がん罹患率には地域差があり、経済状況やライフスタイル、生物学的差異などの要因によって、米国ではアフリカやアジアに比べて罹患率が高い^{1,16,17}。例えば、Body mass index（BMI）が低い閉経前後女性は、BMI が高い女性に比べて、HRT 曝露後の乳がん発生リスクが高い^{5,6}。さらに、アジアでは欧米諸国と比較して乳がんの発生年齢が低い傾向にあり、癌の発生機序に違いがある可能性が示唆されている¹⁷。さらに、日本のデータを利用した先行研究¹⁵では、乳がん罹患率の特定に診断コードのみを使用しているためアウトカムの誤分類の可能性が

高いなど、いくつかの限界点があった¹⁸。したがって、欧米諸国の研究で得られた知見を、アジアや日本の女性に適用する際には注意が必要である。

これらの限界を克服するため、本研究では、日本最大規模の商用の保険者ベースの保険請求・健診データベースを用いて、日本の閉経前後女性における HRT と乳がんの新規発生との関係を明らかにすることを目的とした。より厳密なデザイン・統計解析を適用し、不死バイアスなどの潜在的なバイアスに対処することで、乳がんリスクに対する HRT の影響についてより詳細な結果を明らかにすることで、より良い意思決定をする情報源となることが期待される。

B. 方法

本研究は、株式会社 JMDC が保有する保険者ベースの保険請求・健診データベース（以下、JMDC Claims DB）を用いた Nested case-control 研究である。本研究は、匿名化されたデータを利用するため、インフォームド・コンセントの取得は不要である。なお本研究の研究計画は、秋田大学施設審査委員会の承認を得た（承認番号:3016）。本研究は、Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology（STROBE）報告ガイドラインに従って報告した¹⁹。本研究で用いる、主要な用語とその定義を表 1 に、本研究のデザイン図を補足資料 1 に示す。

データソース

日本の医療保険制度は、被用者保険、自営業者や無職の人を対象とした国民健康保険、75 歳以上を対象とした高齢者医療制度の 3 つで構成されている。JMDC Claims DB には、2005 年以降の 1 億 2000 万人

以上の被保険者とその被扶養者に関する基本情報、保険請求データ、特定健診結果が含まれている。これらのデータは、200 以上の中～大企業の健康保険組合から収集されている^{20,21}。本研究の観察可能期間は2005年1月から2023年6月までである。

想定する母集団

本研究の対象集団は更年期前後女性とした。適切な追跡期間を確保するため、CED 時点で 45 歳以上 55 歳未満の女性を対象とした。これは、本研究の観察可能期間において 80%以上の中～大企業は定年退職の年齢を 60 歳と定めていたこと^{22,23}、データソースが健康保険組合であるため、JMDC Claims DB には 65 歳以上のデータ数は限られており、75 歳以上のデータは含まれていないこと^{20,21}、乳がん発生に対する HRT の誘導期間は約 5 年であること^{5,6,24}が理由である。

また、以下の基準のいずれかに該当する女性は対象から除外した：(1)prevalent user バイアス^{25,26}を減らすために、CED 前 1 年以内（ウォッシュアウト期間）¹⁵に、WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類で G03C（エストロゲン）または G03F（プロゲステロンおよびエストロゲン）に分類される医薬品の処方コードが付与されていた女性；(2)JMDC データベースへ登録された月から CED までの期間に、乳房悪性腫瘍と診断された女性、または乳房切除術を受けた女性⁵を除外（補足資料 2～3 を参照）；(3)未診断の乳がんに関連する症状のために、乳がんの診断を受ける前に HRT を中止した可能性（protopathic bias²⁷）を最小化するために、CED から ED または観察期間終了までの期間が 1 年未満の女性⁵を除外。最後に、本研究の対象となるすべての女性を、CED から以下のイベントの最も早い発生時点まで追跡した：(1)乳がん発生、(2)何らかの理由（死亡、退職を含む）による資格喪失、または(3)観察期間終了（2023 年 6 月）。

ケースの定義と特定

乳がんの新規発生は、先行研究にて確立された乳がん罹患を定義するためのアルゴリズム^{18,28}に則り、

国際疾病統計分類第 10 改訂版（ICD-10）に基づく診断コード、医薬品処方、診療行為を組み合わせで定義した。少なくとも 1 回の確定診断コード（C50）が付与され（基準 1）かつ、診断コードが付与された月から 1 年以内に少なくとも 1 回の医薬品コード（基準 2）または手術、化学療法、放射線療法を含む診療行為（基準 3）のいずれかが付与されていれば、乳がんであると判定した。初回の診断月から 1 年という期間設定の理由は、ほとんどの初回治療が初回診断後 6 ヶ月以内に開始されることと、6 ヶ月期間を長くすることで、偽陰性のリスクを最小化することである。

基準 1 については、以下の診断コードを持つ患者は再発例の可能性が高いため除外した：「術後乳癌」（1749004）、「乳癌局所再発」（8849815）、「再発乳癌」（1749009）、「乳癌胸壁再発」（8849816）。さらに、「乳房肉腫」（1749017）、「悪性フィロデス腫瘍」（8842665）、「乳房脂肪肉腫」（8845025）、「乳房血管肉腫」（8848646）、「乳房線維肉腫」（8848647）など、乳がんとは異なる起源を持つ肉腫やその他の悪性腫瘍も除外した。上記のアルゴリズムとコードリストは、乳腺外科専門医（研究協力者：寺田）および放射線腫瘍専門医（研究協力者：和田）によるレビューを経て確定した（補足資料 4～6 を参照）。

コントロールの選択

コントロールの候補は、観察期間中に ICD-10 に基づく確定診断コード（C50）のない女性とした。各症例は、1：10 の割合で 10 人のコントロールと無作為にマッチングされた^{29,30}。Incident density サンプリング³¹を用い、CED 時の年齢（±3 ヶ月）と CED の年齢（±2 年）でマッチングした。マッチングは、Time window バイアス³¹を最小化するために行った。また、日本産科婦人科学会と日本女性医学学会が 2017 年に HRT に関するガイドライン³²を発表したため、チャネリングバイアス³³を一部軽減するために行った。

曝露の定義と測定

本研究では、HRT を ATC コード G03C または

G03F¹⁵に分類され、かつ観察可能期間中に日本で広く使用された薬剤と定義した。HRT コードのリストは、産婦人科専門医（研究分担者：寺内）との協議により最終決定した（補足資料7を参照）。HRT への曝露は、曝露評価期間中（CED から ED 前 12 ヶ月の前月まで）に、女性がコードリストに記載された最初の処方を受けた月と定義した。乳がんと診断されていない時期に生じている症状のために、診断を受ける前に HRT を中止することにより生じるバイアス（protopathic バイアス²⁷）のリスクを軽減するために、ED 前の 1 年間に記録された処方の情報は解析から除外した。曝露評価期間中に補足資料7に記載された処方（ATC コード：G03C、G03D、G03F）を受けなかった女性は未曝露と分類し、参照カテゴリーとした。HRT への曝露は、薬剤の種類、投与方法、累積処方期間、最終曝露の時期、初回の処方開始時期、1 日投与量を考慮して解析した。理由は、これらの要素は乳がん発生リスクと関連する可能性があるためである^{4,6,8}。

HRT の種類と適用方法については、エストロゲンのみとエストロゲン・プロゲステロゲンの 2 つに分類した。「エストロゲンのみ」とは、女性が曝露評価期間中にエストロゲンのみ（ATC コード：G03C、補足資料1の表6に記載）の処方を受けた場合を示す。

「エストロゲン・プロゲステロゲン」は、女性が期間中に G03C と G03D の組み合わせ、G03F 単独、または両者を処方された場合を示す。さらに、「エストロゲンのみ」はさらに、エストラジオール、エストリオール、（経口）結合型エストロゲンの 3 つのサブカテゴリーに分類した。「エストロゲン・プロゲステロゲン」はさらに、以下の 5 つのサブカテゴリーに分類した：（経口）メドロキシプロゲステロン（任意のエストロゲンと併用）、（経口）プロゲステロン（任意のエストロゲンと併用）、（経口）ジドロゲステロン（任意のエストロゲンと併用）、（経皮）酢酸ノルエチステロン含有エストラジオール、および（経口）レボノルゲステレル含有エストラジオール。このうち、プロゲステロンについては処方数が非常に少なかったため個別の解析は行わなかった。エストラジオールまたはエストリオールを処方された女性につ

いては、投与方法を次のように分類した：エストラジオールは経口、経皮、筋肉内注射；エストリオールは経口、膣、または筋肉内注射。このうち、エストラジオールの筋肉内注射とエストリオールの投与方法については処方数が非常に少なかったため、投与方法別の解析は行わなかった。

HRT の累積使用期間は、曝露評価期間中の総処方期間を日数で計算した。日本では HRT は通常 3 ヶ月ごとに処方されるため、処方間の 90 日未満の空白期間（gap period）を考慮して計算した。次に、HRT の使用期間を次のように分類した：非 HRT（0）、1 年未満、3 年未満（ ≥ 1 かつ < 3 ）、5 年未満（ ≥ 3 かつ < 5 ）、5 年以上（ ≥ 5 ）。さらに、最後の処方終了から ED 発生前 1 年間の間隔を、最近の処方：5 年未満（ < 5 ）、過去の処方：5 年以上（ ≥ 5 ）に分類した。最後に、本研究では処方開始時期を 50 歳未満（ ≥ 45 歳かつ 50 歳未満）と 50 歳以上（50 歳以上）に分類した。

投与量に関しては、「エストロゲンのみ」の場合はエストロゲンの 1 日の投与量、「エストロゲンとプロゲステロゲン」の場合はプロゲステロゲンの 1 日投与量に着目した。投与量については、筋注などは 1 回量を全て投与したかどうか不明であることから経口または経皮のみ解析対象とした。

これらのカテゴリーを用いて、HRT への曝露期間と乳がん発生の関連を分析した。なお、最終処方時期について、過去の利用に分類される女性が非常に少なかったため、解析対象の人数が少ない場合には最近の利用に分類された女性のみ絞って解析を行った。

共変量

CED および ED 時の年齢、特定健診の結果、および過去または現在の病歴／手術歴、低用量ピルの処方歴をベースラインの共変量として収集した（補足資料1）。特定健診の結果に含まれる BMI、飲酒頻度、喫煙状況、身体活動レベルは、共変量評価期間中の最新の特定健診³⁴の結果を取得した（CED の最大 24 ヶ月前から CED まで）。過去または現在の病歴／手術歴には、共変量評価期間中（JMDC データベースに登録した日から CED まで）の、乳がんを除くがん

の既往歴^{35,36}、良性乳腺腫瘍、2型糖尿病³⁷、うつ病³⁸、骨粗しょう症³⁹、および卵巣摘出または子宮摘出の既往歴を含めた。乳房良性腫瘍、卵巣摘出術、子宮摘出術のコードリストは、産婦人科専門医（研究分担者：寺内）および乳腺外科医（研究協力者：寺田）との協議を経て最終決定された。補足資料 8 に病歴／手術歴を定義するためのすべてのコードリストは、補足資料に示した。

統計分析

統計解析はすべて R (R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria)内で行った。健診結果の欠測値は、"mice"パッケージ⁴⁰による多重補完法を用いて補完し、50 セットの補完済みデータセットを作成した。結果は Rubin のルールに従って統合した。乳がん発生と HRT へのさまざまな曝露との関連を評価するために、マッチング変数で層別化した条件付きロジスティック回帰を用いて、共変量を調整した調整済みオッズ比 (adjusted OR) とその 95%信頼区間 (CI) を推定し、主要な解析のみ P 値を算出した。モデルには、交絡調整のため前述の全ての共変量を含めた。なお、過去の利用者や HRT $\geq$ 5 年以上のカテゴリーに該当する人数、医薬品の種類別、投与経路別の解析では人数が少なく、推定が非常に不安定な部分があるため、それらの結果は仮説生成的に解釈する必要がある。

C. 結果

対象者の選択のフローは表 2 に示した。最終的に、13,370 名のケースと 1,209,151 名のコントロールの候補が抽出され、候補の中から 13,320 名のケースに対し、133,200 名がマッチングされた。年齢の中央値と (Q1, Q3) はケース群が 47.9 (45, 50) 歳、コントロール群が 47.9 (45, 50) 歳であった。BMI の中央値 (Q1, Q3) はケース群で 22.0 (19.5, 23.7) kg/m²、コントロール群で 22.1 (19.5, 23.8) kg/m²であった。その他、喫煙状況や飲酒頻度、運動習慣、乳がん以外のがんの既往歴、その他の既往歴、手術歴、低用量ピルの処方歴にも明らかな差は認められなかった (表 3)。

HRT への曝露割合は、ケース群で 2.85%、コントロール群で 2.53%であった。エストロゲンのみ、エストロゲン・プロゲステロゲンへの曝露割合はそれぞれ、ケース群では 1.19%と 1.65%、コントロール群では 1.24%と 1.29%であった。HRT の初回処方時の年齢の中央値 (Q1, Q3) はケース群で 50.2 (48, 52) 歳、コントロール群で 49.8 (47, 52) 歳であった。HRT の累積使用月数の中央値 (Q1, Q3) はケース群で 1.0 (0.2, 9.5) ヶ月、コントロール群で 1.0 (0.3, 6.0) ヶ月であった。最終処方の時期から ED の前 1 年までの年数は 3 年未満の女性がほとんどで、5 年以上の女性は少数であった。

図 1 に HRT と乳がん発生の関連を推定した回帰分析の結果を示した。最近の利用に分類された女性では、HRT を受けていない女性と比較して、いずれかの HRT の累積使用期間が 3 年未満までは明らかな乳がん発生リスクの上昇は見られなかった。一方、3 年以上になると乳がん発生のオッズが 2.9 ほどに上昇していた (<5 年 [$\geq$ 3 かつ<5] : adjusted OR = 2.83 ; 95% CI, 1.80—4.58 ; P<0.001, $\geq$ 5 : adjusted OR = 2.93 ; 95% CI, 1.49—5.79 ; P=0.002)。エストロゲン・プロゲステロゲンの処方を受けていた女性ではほぼ同様の傾向がみられた。エストロゲン単独では 5 年以上でのみオッズが上昇 (adjusted OR = 4.15 ; 95% CI, 0.80—21.47 ; P=0.090) する傾向が認められたが、特に 3 年以上のカテゴリーの人数が少なく信頼区間も非常に広いため、推定は不安定であった。過去の利用に分類された女性では、人数が少なく推定が不安定であったカテゴリーが多かったものの、3 年未満で明らかなオッズの上昇はないという点は、最近の利用に分類された女性と同様の結果であった。

次に、エストロゲン単独とエストロゲン・プロゲステロゲンをさらに医薬品別に検証した結果を図 2 に示した。医薬品別の検証は解析に必要な人数が確保できる最近の利用に分類された女性のみ解析対象とした。結果、エストロゲン単独の内、エストラジオール、エストリオール、結合型エストロゲンの全てで、オッズの明らかな上昇傾向は認められなかった。<5 年、 $\geq$ 5 年のカテゴリーにて、一部オッズの上昇を示す傾向がみられたが、それらのカテゴリー

に分類された人数は少なく、信頼区間も非常に広がった。一方、エストロゲン・プロゲステロンの内、解析対象となったメドロキシプロゲステロン、ジドロゲステロンではエストロゲン・プロゲステロン全体と同様に、 < 5 年、 ≥ 5 年のカテゴリーからオッズが上昇していた。また、解析対象となる人数が少なく信頼区間が広いため、推定は不安定であるものの、ノルエチステロン・エストロゲン配合とレボノルゲストレル・エストロゲン配合においても累積使用期間が長くなるほど乳がん発生のオッズが上昇する傾向がみられた。

図 3 には、投与経路と投与量別の HRT と乳がん発生の関連を示した。エストロゲン単独では、投与経路と投与量による乳がん発生のオッズの明らかな違いは見られなかった。一方、エストロゲン・プロゲステロンでは、投与経路によらず、一日の投与量を中央値で分けた場合と累積用量を連続変数として取り扱った場合の両方で、投与量が多いほど乳がん発生のオッズが高くなる傾向がみられた。

最後に、最近の利用者において、HRT の初回処方時の年齢が 50 歳未満の女性と 50 歳以上の女性でサブグループ解析を行った結果を図 4 に示した。

D. 考察

本研究では、JMDC Claims DB に登録された 45 歳以上 55 歳未満の女性を対象に HRT への曝露と乳がん発生の関連を Nested case-control 研究のデザインで検証した。結果、①HRT 全体またはエストロゲン・プロゲステロンへの曝露が 3 年以上になると乳がん発生のリスクが上昇する一方で、エストロゲン単独では明確なリスクの上昇は確認されず、②エストロゲン単独とエストロゲン・プロゲステロンの両方で、医薬品の種類別の解析でも①と同様の傾向がみられ、③エストロゲン・プロゲステロンでは容量が増えると乳がん発生のリスクも上昇する傾向が観察された。また、④HRT の開始時期が 50 歳未満と 50 歳以上で、HRT への曝露と乳がん発生の関連が変動する明らかな傾向はみられなかった。これらの結果は、海外の先行研究^{4,14}と同様の方向性を示しており、日本人女性においても特に 3 年を超えた HRT へ

の曝露は乳がんの発生に関連する可能性が示唆された。ただし、過去の利用（最終処方から ED の 1 年前までの期間が 5 年以上）と乳がん発生の関連、5 年以上の曝露と乳がん発生の関連や、医薬品別、投与経路・容量別、HRT の開始時期によるサブ解析の結果については、解析対象者の人数が限られていることから、結論的な結果ではなく仮説生成的な結果として慎重に解釈しつつ、今後のさらなる検証が必要であると考えられる。

初めに、結果①HRT への曝露と乳がん発生の関連について、HRT 全体への曝露とエストロゲン・プロゲステロンへの曝露が乳がん発生と関連した一方で、エストロゲン単独と乳がん発生の明らかな関連は見られなかった。これは、先行研究で明らかにされている HRT と乳がん発生には主にプロゲステロンへの曝露が寄与する可能性^{4,6,14}を支持するものであり、さらにこの傾向は日本人女性にも一般化される可能性を示唆している。さらに、HRT の累積使用期間が 3 年未満までは明らかなリスクの上昇は見られず、3 年以上と期間が長くなるとリスクが上昇する点も先行研究と一致していた。なお、エストロゲン単独で累積使用期間が 5 年以上になると乳がんのリスクが上昇する傾向がみられたが、解析対象者が少なく信頼区間も広いため偶然によるものである可能性が高い。しかし、エストロゲン単独でも特に長期間の曝露では乳がんのリスクがわずかに上昇する可能性が示唆されているため、^{4,6,14} 今後の検証が必要である。

また、HRT への最終曝露から乳がん発生の 1 年前までの期間が 5 年以上である女性における、乳がん発生のリスクについては、累積使用期間が 3 年未満までの女性においてはリスクの明らかな上昇は認められなかった。一方で、累積使用期間が 3 年以上の女性については解析対象者が少なく OR の推定が不可能であった。最終曝露からの期間が長いほど乳がん発生のリスクが減少することが知られているが、特に HRT への曝露期間が長かった場合にはリスクが残存する可能性が示唆されているため^{6,14}、この点も日本人女性においてさらなる検証が望まれる。

次に、結果②医薬品の種類と乳がんの発生につい

て、本研究ではエストロゲン単独、エストロゲン・プロゲステロゲンのどちらも医薬品の種類による明らかなリスクの違いは認められなかった。エストロゲン単独において、個々の研究レベルではエストロゲンの種類によってリスクが異なる⁴²とする研究と異なる⁴³とする研究がある。58 件の研究からの個人データを用いたメタ解析⁶の結果では、エストロゲンの種類によって明確なリスクの差はないとされており、本研究の結果もこれを支持するものと考えられる。エストロゲン・プロゲステロゲンについては、合成型の中でメドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、レボノルゲストレルは乳がん発生との関連に明らかな差がないという先行研究^{5,6}と一致した結果であった。一方で天然型プロゲステロンに構造に近いジドロゲステロンについては、他のプロゲステロゲン製剤と同じく乳がん発生と関連するという報告⁴⁴と関連しないという報告⁵が混在している。本研究の結果は、ジドロゲステロンも他の合成型と同じく乳がん発生に関連することを示唆する結果であり、この点については今後の検証が望まれる。なお、天然型であるプロゲステロンについては処方数が少なく、今回は解析対象とならなかった。しかし、プロゲステロンは乳がん発生と関連しなかったという報告⁴⁵もあるため、この点も日本人での検討が必要である。

次に、結果③投与経路・投与量別の結果について、エストロゲン単独では投与経路と投与量による乳がん発生のリスクに明らかな差を認めなかった。これは、先行研究の結果^{5,6,46}と一致しており、日本人においてもエストロゲンの投与経路・投与量による乳がん発生のリスクは大きく異なることを示唆する結果であると解釈できる。ただし、膣錠と筋肉内注射については解析対象者が少なく分析が行えなかったため、今後の検証が求められる。エストロゲン・プロゲステロゲンについては、投与量が多いほど乳がん発生のリスクが上昇する傾向が観察され、これは先行研究の結果⁵に一致していた。また、投与経路について本邦で HRT として使用されるプロゲステロゲンは経口のメドロキシプロゲステロン、ジドロゲステロン、レボノルゲストレルと経皮のノルエチ

ステロンのみである。経皮のノルエチステロンは経口薬と比べて、3 年以上 5 年未満の曝露の adjusted OR の 95%信頼区間が 1 を跨いでおり、点推定値もわずかに小さい傾向がみられた。しかし、信頼区間が非常に広く推定が不安定であった。加えて、投与経路が異なる同じ成分のプロゲステロゲンの比較ができていないため、この結果は成分の違いにより生じている可能性も否定できない。また、先行研究⁷においても経口と経皮のどちらの投与経路でもプロゲステロゲンへの曝露は乳がん発生と関連すること、同種のプロゲステロゲンに限定した場合でも経口と経皮の乳がん発生リスクは大きな違いがなかったと報告されている。したがって、経皮のプロゲステロゲンが経口に比べて乳がん発生のリスクが低いかどうかは現時点で不明であり、更なる検証が必要である。

最後に結果④HRT の開始時期について、本研究では初回処方の時期が 50 歳未満と 50 歳以上の女性において HRT と乳がん発生の関連の明らかな違いは見られなかった。ただし、結果を解釈する際には、本研究では利用した DB の特徴から特に 60 歳以上の女性が少数であることに注意が必要である。先行研究では、HRT の初回利用時の年齢が 60～69 歳以上になるとわずかに乳がん発生のリスクが低い可能性が示唆されているが、初回利用時の年齢が 40～44 歳、45～49 歳、50～54 歳、55～59 歳のグループでは乳がん発生のリスクの明らかな違いはなかったとされており、本研究の結果もこれを支持するものと考えられる。ただし、初回利用時の年齢が 60 歳以上の女性を多く含んだデータを用いた更なる検証が必要である。

本研究では、特に結果②～④において解析対象者が少なく推定が安定しておらず、慎重な解釈が求められることに加えて、以下の限界点が存在する。1 つめは、本研究は保険者ベースの診療報酬・健診データベースを用いており、特に 60 歳以上の女性の対象者数が限られていること、主に大企業に勤める女性を中心であり小規模事業所に勤める女性や国民健康保険加入者が十分に含まれていないため、結果の一般化可能性に一部制限がある。2 つめは、診療報酬・

健診 DB では取得できない、生活歴や家族歴、生殖関連因子等による残余交絡の可能性は残存することである。3 つめは、アウトカムの誤分類の可能性が排除できない点である。この点については先行研究に基づき、さらに産婦人科医、乳腺外科医、放射線医の協議の元で診断名と手術・医薬品・化学療法を組み合わせたアルゴリズムを作成し、アウトカムの誤分類によるバイアスの可能性を軽減する対応をした。4 つめは、曝露を処方コードに基づいて定義しているため、処方された医薬品を実際にその女性が使用したかどうかは不明である点である。よって、処方を受けたが実際にはその医薬品を女性が使用しなかった場合、累積使用期間が過剰推定されている可能性があり、曝露の誤分類によるバイアスが生じている可能性がある。5 つめは、特に 5 年以上 HRT に曝露した女性の解析対象者数が少なく、長期的な HRT への曝露の影響を十分に評価できていない点である。よって、これらの限界点を踏まえたより大規模な前向き研究で、日本人女性における HRT と乳がん発生の関連が検証されることが望まれる。

E. 結論

これらの結果から、3 年以上の HRT（特にプロゲステロゲンを併用する HRT）曝露は、乳がん発生のリスクの上昇（adjusted OR で 2.5～3 倍程度）に関連する可能性が示唆された。ただし、長期曝露を受けた解析対象者が少なく、95%信頼区間の幅も広いことと、本研究の限界点を踏まえて慎重な解釈が必要である。よって、国内外のガイドライン⁴⁷やステートメント^{48,49}での推奨に沿って、HRT の適応はその益と乳がんを含めた害のバランスを個々の患者ごとに判断すること、定期的な乳房の検診を行なっていくことが重要と考えられる。また、今後は大規模かつ 5 年を超える長期間の追跡によって、HRT 曝露と乳がん発生の関連を医薬品の種類、投与経路、投与量別に検証していくことが必要である。

引用文献

1. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C,

Curigiano G. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397(10286):1750-1769. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3

2. The Editorial Board of the Cancer Statistics in Japan. *CANCER STATISTICS IN JAPAN 2024*. Foundation for Promotion of Cancer Research; 2024. Accessed February 26, 2025. https://www.fpcr.or.jp/data_files/view/273/#toolbar=0&navpanes=0
3. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2025;75(1):10-45. doi:10.3322/caac.21871
4. US Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(17):1740-1746. doi:10.1001/jama.2022.18625
5. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi:10.1136/bmj.m3873
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-1168. doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X
7. Støer NC, Vangen S, Singh D, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: a population-based cohort study of 1.3 million women in Norway. *Br J Cancer*. 2024;131(1):126-137. doi:10.1038/s41416-024-02590-1
8. Kim J, Munster PN. Estrogens and breast cancer. *Annals of Oncology*. 2025;36(2):134-148. doi:10.1016/j.annonc.2024.10.824
9. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and

- mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010;304(15):1684-1692. doi:10.1001/jama.2010.1500
10. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020;324(4):369-380. doi:10.1001/jama.2020.9482
 11. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):476-486. doi:10.1016/S1470-2045(12)70075-X
 12. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):65-73. doi:10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6
 13. Yoo TK, Han KD, Kim D, Ahn J, Park WC, Chae BJ. Hormone Replacement Therapy, Breast Cancer Risk Factors, and Breast Cancer Risk: A Nationwide Population-Based Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1341-1347. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0038
 14. Bofill Rodriguez M, Yong LN, Mirkov S, Bekos C, Lethaby A, Farquhar C. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;11(11):CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub6
 15. Inayama Y, Mizuno K, Yamaguchi K, et al. Hormone replacement therapy and cancer risks in perimenopausal women: A retrospective cohort study using a Japanese claims database. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(7):1805-1814. doi:10.1111/jog.15653
 16. Yap YS, Lu YS, Tamura K, et al. Insights Into Breast Cancer in the East vs the West: A Review. *JAMA Oncology*. 2019;5(10):1489-1496. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0620
 17. Pan JW, Zabidi MMA, Ng PS, et al. The molecular landscape of Asian breast cancers reveals clinically relevant population-specific differences. *Nat Commun*. 2020;11(1):1. doi:10.1038/s41467-020-20173-5
 18. Ogawa T, Takahashi H, Saito H, et al. Novel Algorithm for the Estimation of Cancer Incidence Using Claims Data in Japan: A Feasibility Study. *JCO Glob Oncol*. 2023;9:e2200222. doi:10.1200/GO.22.00222
 19. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-349. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
 20. Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, Kimura S, Takahashi Y, Nakayama T. Data resource profile: JMDC claims database sourced from health insurance societies. *J Gen Fam Med*. 2021;22(3):118-127. doi:10.1002/jgf2.422
 21. Kumamaru H, Togo K, Kimura T, et al. Inventory of real-world data sources in Japan: Annual survey conducted by the Japanese Society for Pharmacoepidemiology Task Force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024;33(1):e5680. doi:10.1002/pds.5680
 22. Ministry of Health, Labour and Welfare. General Survey on Working Conditions 2005. November 28, 2005. Accessed February 27, 2025. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/itiran/roudou/jikan/syurou/05/index.html>
 23. Ministry of Health, Labour and Welfare. General Survey on Working Conditions 2022. October 28, 2022. Accessed September 9, 2024. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/itiran/roudou/jikan/syurou/22/index.html>
 24. Fitzpatrick D, Pirie K, Reeves G, Green J, Beral V. Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested

- case-control study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2023;20(3):e1004188. doi:10.1371/journal.pmed.1004188
25. Johnson ES, Bartman BA, Briesacher BA, et al. The incident user design in comparative effectiveness research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(1):1-6. doi:10.1002/pds.3334
 26. Roberts AW, Dusetzina SB, Farley JF. Revisiting the washout period in the incident user study design: why 6-12 months may not be sufficient. *J Comp Eff Res.* 2015;4(1):27-35. doi:10.2217/cer.14.53
 27. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(8):635-641. doi:10.1136/jech.2003.008466
 28. Sato I, Yagata H, Ohashi Y. The accuracy of Japanese claims data in identifying breast cancer cases. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(1):53-57. doi:10.1248/bpb.b14-00543
 29. Goldstein L, Langholz B. Asymptotic Theory for Nested Case-Control Sampling in the Cox Regression Model. *The Annals of Statistics.* 1992;20(4):1903-1928. doi:10.1214/aos/1176348895
 30. Breslow NE, Lubin JH, Marek P, Langholz B. Multiplicative Models and Cohort Analysis. *Journal of the American Statistical Association.* Published online March 1, 1983. Accessed October 26, 2023. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1983.10477915>
 31. Suissa S, Dell'Aniello S, Vahey S, Renoux C. Time-window Bias in Case-control Studies: Statins and Lung Cancer. *Epidemiology.* 2011;22(2):228. doi:10.1097/EDE.0b013e3182093a0f
 32. Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Women's Studies Association of Japan. *Hormone Replacement Therapy Guideline 2017.* Japan Society of Obstetrics and Gynecology; 2017.
 33. Acton EK, Willis AW, Hennessy S. Core concepts in pharmacoepidemiology: Key biases arising in pharmacoepidemiologic studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(1):9-18. doi:10.1002/pds.5547
 34. Japan Health Insurance Association. Medical examination, health instruction: What kind of inspection is there? Accessed September 12, 2024. <https://www.kyoukaikenpo.or.jp/e.ame.hp.transer.com/g4/cat410/sb4020/>
 35. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. *Medical Care.* 2005;43(11):1130. doi:10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83
 36. Quan H, Li B, Duncan Saunders L, et al. Assessing Validity of ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data in Recording Clinical Conditions in a Unique Dually Coded Database. *Health Services Research.* 2008;43(4):1424-1441. doi:10.1111/j.1475-6773.2007.00822.x
 37. Khokhar B, Jette N, Metcalfe A, et al. Systematic review of validated case definitions for diabetes in ICD-9-coded and ICD-10-coded data in adult populations. *BMJ Open.* 2016;6(8):e009952. doi:10.1136/bmjopen-2015-009952
 38. Fiest KM, Jette N, Quan H, et al. Systematic review and assessment of validated case definitions for depression in administrative data. *BMC Psychiatry.* 2014;14:289. doi:10.1186/s12888-014-0289-5
 39. Leslie WD, Lix LM, Yogendran MS. Validation of a case definition for osteoporosis disease surveillance. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):37-46. doi:10.1007/s00198-010-1225-2
 40. Toutenburg H, Rubin, D.B.: Multiple imputation for nonresponse in surveys. *Statistical Papers.* 1990;31(1):180-180. doi:10.1007/BF02924688
 41. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD004143. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5
 42. Brusselaers N, Tamimi RM, Konings P, Rosner B, Adami HO, Lagergren J. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Ann*

- Oncol.* 2018;29(8):1771-1776.
doi:10.1093/annonc/mdy212
43. Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2011;128(1):144-156. doi:10.1002/ijc.25314
44. Siitonen H, Joensuu J, Savolainen-Peltonen H, Gissler M, Ylikorkala O, Mikkola TS. Update of the impact of menopausal hormone therapy on breast cancer risk. *European Journal of Cancer.* 2025;220. doi:10.1016/j.ejca.2025.115340
45. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1260-1268. doi:10.1200/JCO.2007.13.4338
46. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1997;350(9084):1047-1059.
47. Women's Studies Association of Japan. *Hormone Replacement Therapy Guideline 2025.* KANEHARA & CO., LTD.; 2025.
48. Hamoda H, Davis SR, Cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health.* 2021;27(1):49-55. doi:10.1177/2053369120983154
49. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022;29(7):767-794. doi:10.1097/GME.0000000000002028
- F. 健康危機情報**
なし。
- G. 研究発表**
なし。今後、結果を医学雑誌に論文として投稿予定である。
- H. 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表 1. 本研究で利用する主な用語の定義

用語	定義
観察可能期間	本研究で利用したデータの期間。期間は 2005 年 1 月から 2023 年 6 月まで。
CED	44 歳以前に JMDC claims database に登録された女性：45 歳の誕生日を迎えた月。 44 歳から 54 歳の間に JMDC claims database に登録された女性：登録から 12 か月後の翌月。
ケース	CED 後に初めて乳がんを発生した女性。
コントロール	CED 後に乳がんを発生しなかった女性。
ED	ケース：乳がんの初回診断月。 コントロール：対応する Case の ED と同じ月。
追跡期間	CED から ED または censoring まで。
曝露の評価期間	CED から、ED の 12 か月前の月の前月まで。

略語：CED, cohort entry day; ED, event day.

表 2. 対象者の抽出フロー

フロー	ケース（名）	コントロール（名）
女性 かつ 45 歳以上 かつ 年齢 55 歳未満	276,696	5,428,630
フォローアップ期間が 1 年より大きい	154,341	1,238,427
登録日から CED までに乳房の悪性腫瘍（補足資料 2）の診断または乳房切除術（補足資料 3）を受けていない	151,646	1,238,425
CED より 1 年前までに HRT を受けていない	147,260	1,209,151
CED 後に傷病コード（補足資料 4）かつ 疑いフラグなし	19,031	該当なし
診断後 1 年以内に医薬品（補足資料 5）または診療行為（補足資料 6）	13,370	該当者なし
1:10 マッチングの完了	13,320	133,200

略語：CED, cohort entry day.

表 3. 対象者の特徴

変数	ケース						コントロール					
	全体		最終処方の時期				全体		最終処方の時期			
			最近の利用		過去の利用				最近の利用		過去の利用	
n (%)	13320	100.0	340	2.6	39	0.3	133200	100.0	2929	2.2	444	0.3
年齢, 歳	47.9	(45, 50)	48.3	(45, 51)	48.3	(45, 50)	47.9	(45, 50)	48.0	(45, 50)	47.9	(45, 50)
DB 登録期間, 年	8.2	(5.7, 10.2)	9.7	(7.2, 12.2)	13.7	(11.9, 15.4)	8.1	(5.4, 10.2)	9.5	(6.8, 12.1)	13.1	(10.3, 15.4)
CDE の西暦, n (%)												
2005～2010 年	685	5.1	38	0.3	17	0.1	6850	5.1	271	0.2	147	0.1
2011～2023 年	12635	94.9	302	2.3	22	0.2	126350	94.9	2658	2.0	297	0.2
BMI, kg/m²	22.0	(19.5, 23.7)	21.6	(19.2, 23.2)	21.5	(19.5, 22.5)	22.1	(19.5, 23.8)	21.6	(19.3, 23.1)	21.5	(19.4, 23.0)
現在喫煙あり, n (%)	854	6.4	20	0.2	1	0.0	9410	7.1	166	0.1	20	0.0
飲酒状況, n (%)												
毎日	1288	16.2	37	0.5	2	0.0	10695	14.6	208	0.3	17	0.0
ときどき	2690	33.8	60	0.8	4	0.1	23830	32.6	571	0.8	69	0.1
ほとんど飲まない／飲まない	3976	50.0	100	1.3	6	0.1	38540	52.7	839	1.1	99	0.1
欠測	5366						60155		1618		185	
運動習慣, n (%)												
あり	1296	16.6	33	0.4	1	0.0	11858	16.5	290	0.4	33	0.0
なし	6502	83.4	162	2.1	11	0.1	59895	83.5	1301	1.8	150	0.2
欠測	5522						61467					
身体活動, n (%)												

あり	2814	36.5	76	1.0	5	0.1	26537	37.4	539	0.8	59	0.1
なし	4889	63.5	116	1.5	7	0.1	44424	62.6	1016	1.4	113	0.2
欠測	5617						62259					

他のがんの既往, n (%)

いずれかのがん	245	1.8	10	0.1	1	0.0	2395	1.8	77	0.1	7	0.0
血液がん	25	0.2	0	0.0	0	0.0	261	0.2	4	0.0	2	0.0
子宮頸がん	46	0.3	4	0.0	1	0.0	378	0.3	14	0.0	0	0.0
大腸がん	30	0.2	1	0.0	0	0.0	316	0.2	12	0.0	2	0.0
悪性黒色腫	2	0.0	1	0.0	0	0.0	14	0.0	0	0.0	0	0.0
卵巣がん	19	0.1	1	0.0	0	0.0	215	0.2	7	0.0	2	0.0
子宮がん	22	0.2	1	0.0	0	0.0	277	0.2	15	0.0	0	0.0

慢性疾患, n (%)

良性乳腺疾患	177	1.3	2	0.0	0	0.0	529	0.4	21	0.0	3	0.0
精神疾患	654	4.9	34	0.3	3	0.0	5716	4.3	239	0.2	32	0.0
糖尿病	626	4.7	14	0.1	3	0.0	6726	5.0	178	0.1	21	0.0
骨粗鬆症	200	1.5	5	0.0	3	0.0	2219	1.7	81	0.1	7	0.0

子宮摘出術または卵巣摘出術の既往, n (%)	127	1.0	4	0.0	1	0.0	1138	0.9	37	0.0	2	0.0
----------------------------	-----	-----	---	-----	---	-----	------	-----	----	-----	---	-----

低用量ピルの処方歴, n (%)	124	0.9	10	0.1	0	0.0	1097	0.8	49	0.0	5	0.0
------------------	-----	-----	----	-----	---	-----	------	-----	----	-----	---	-----

データは n (%)または、中央値 (Q1, Q3) で示した。

略語 : CED, cohort entry day; DB, database.

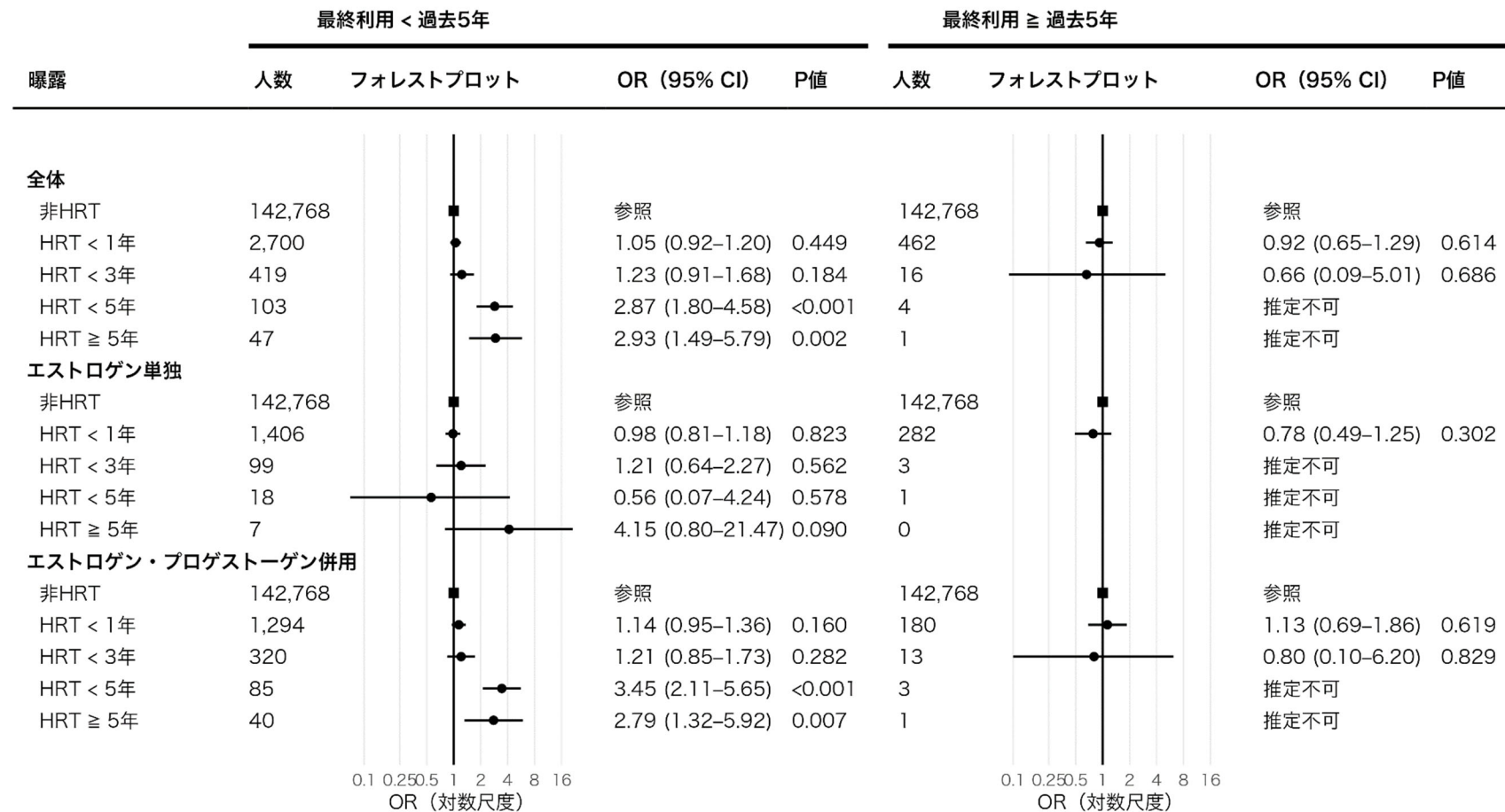


図 1. ホルモン補充療法と乳がん発生の関連

略語 : CI, confidence interval; HRT, hormone replacement therapy; OR, odds ratio.

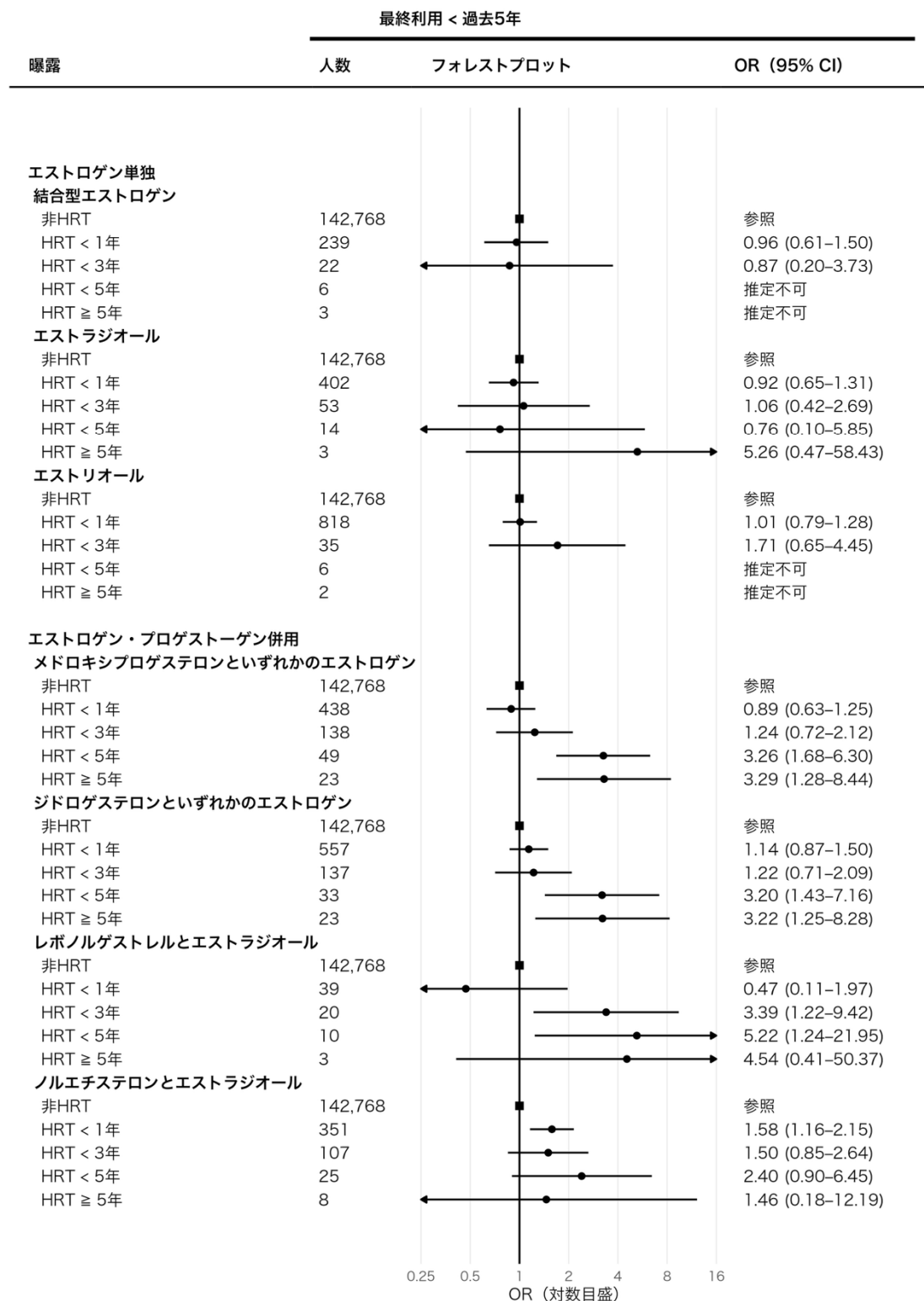


図 2. 最近の利用者における医薬品別のホルモン補充療法と乳がん発生の関連

略語: CI, confidence interval; HRT, hormone replacement therapy; OR, odds ratio.

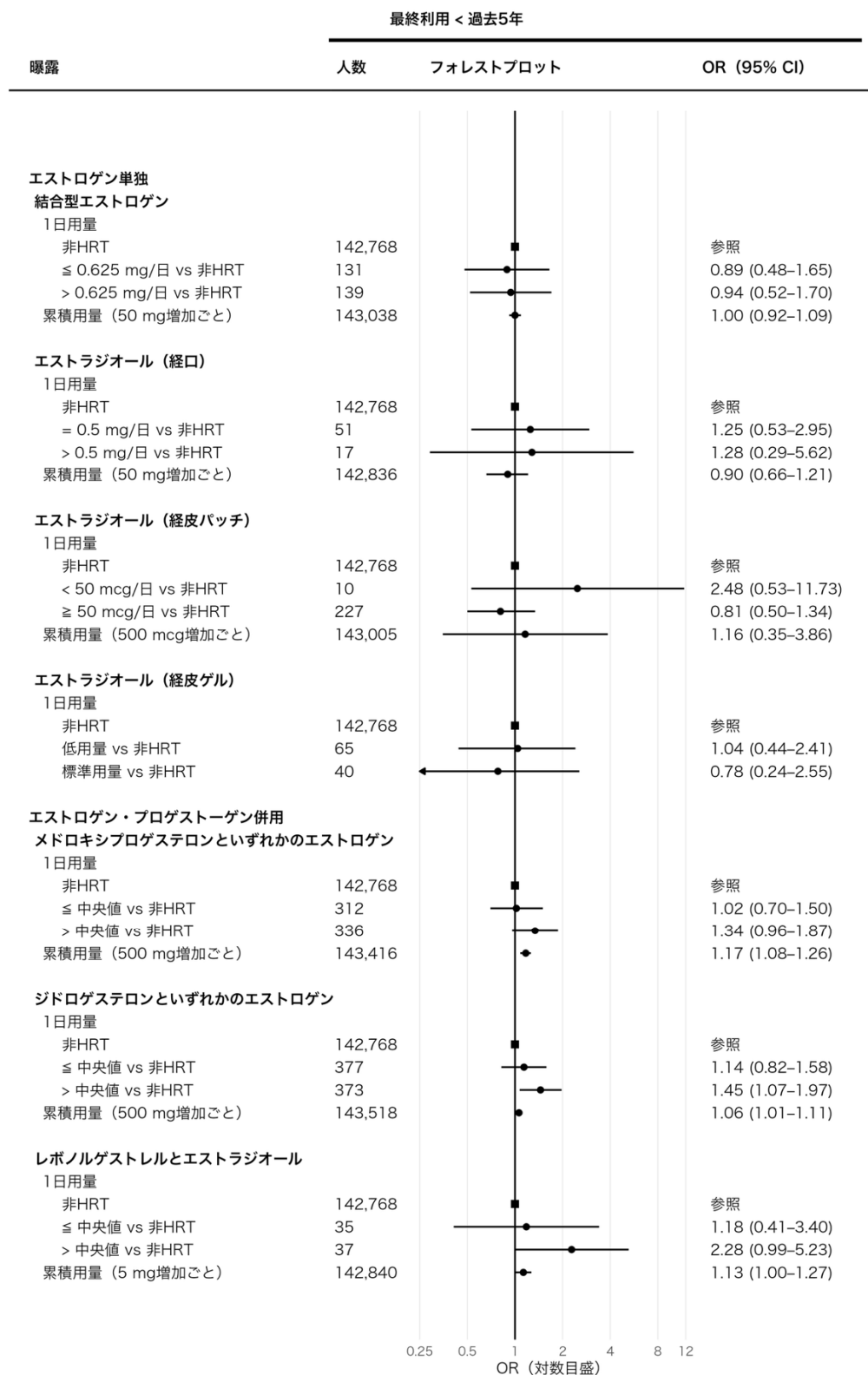


図 3. 最近の利用者における投与経路・投与量別のホルモン補充療法と乳がん発生の関連

略語：CI, confidence interval; HRT, hormone replacement therapy; OR, odds ratio.

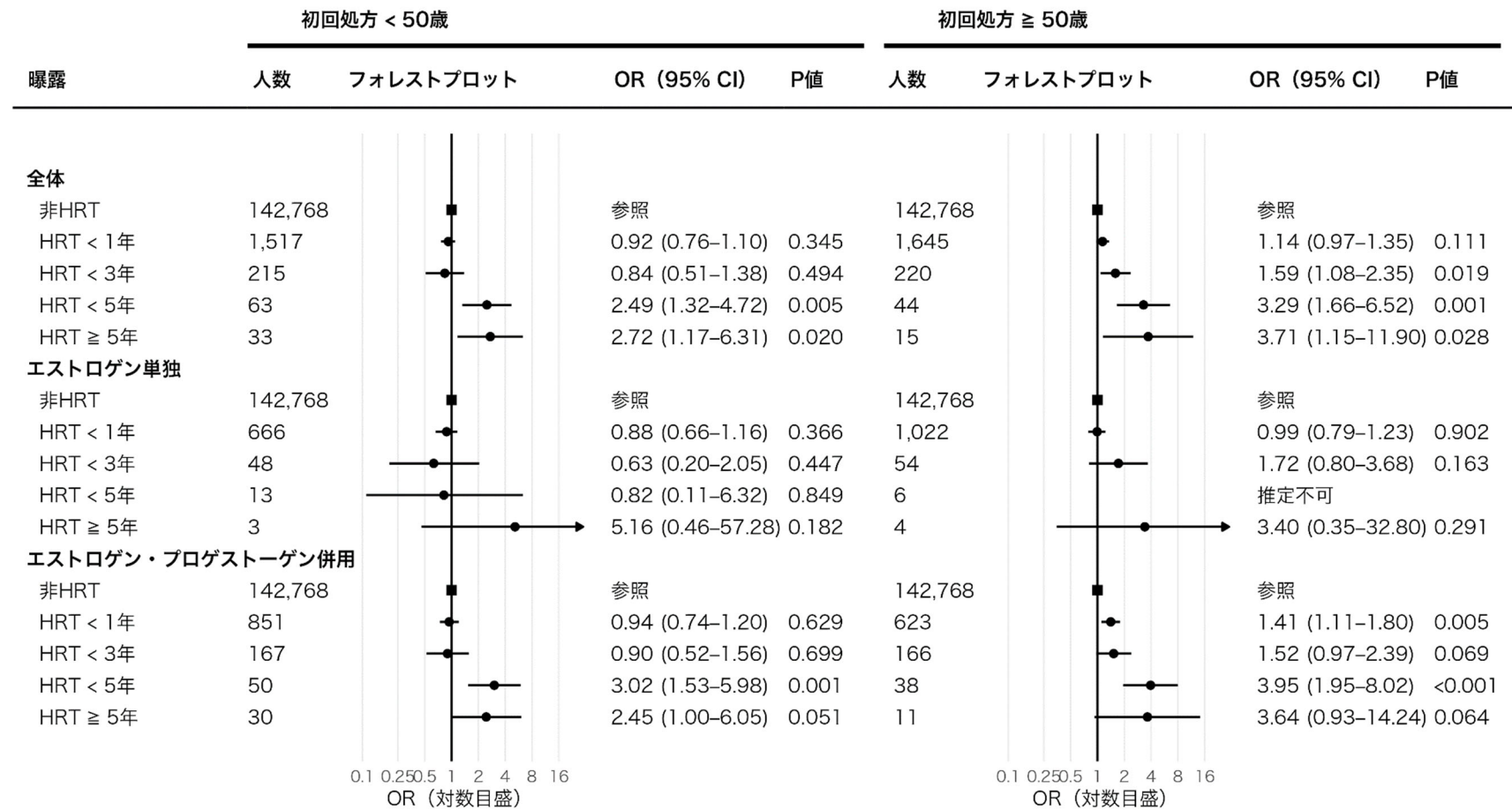
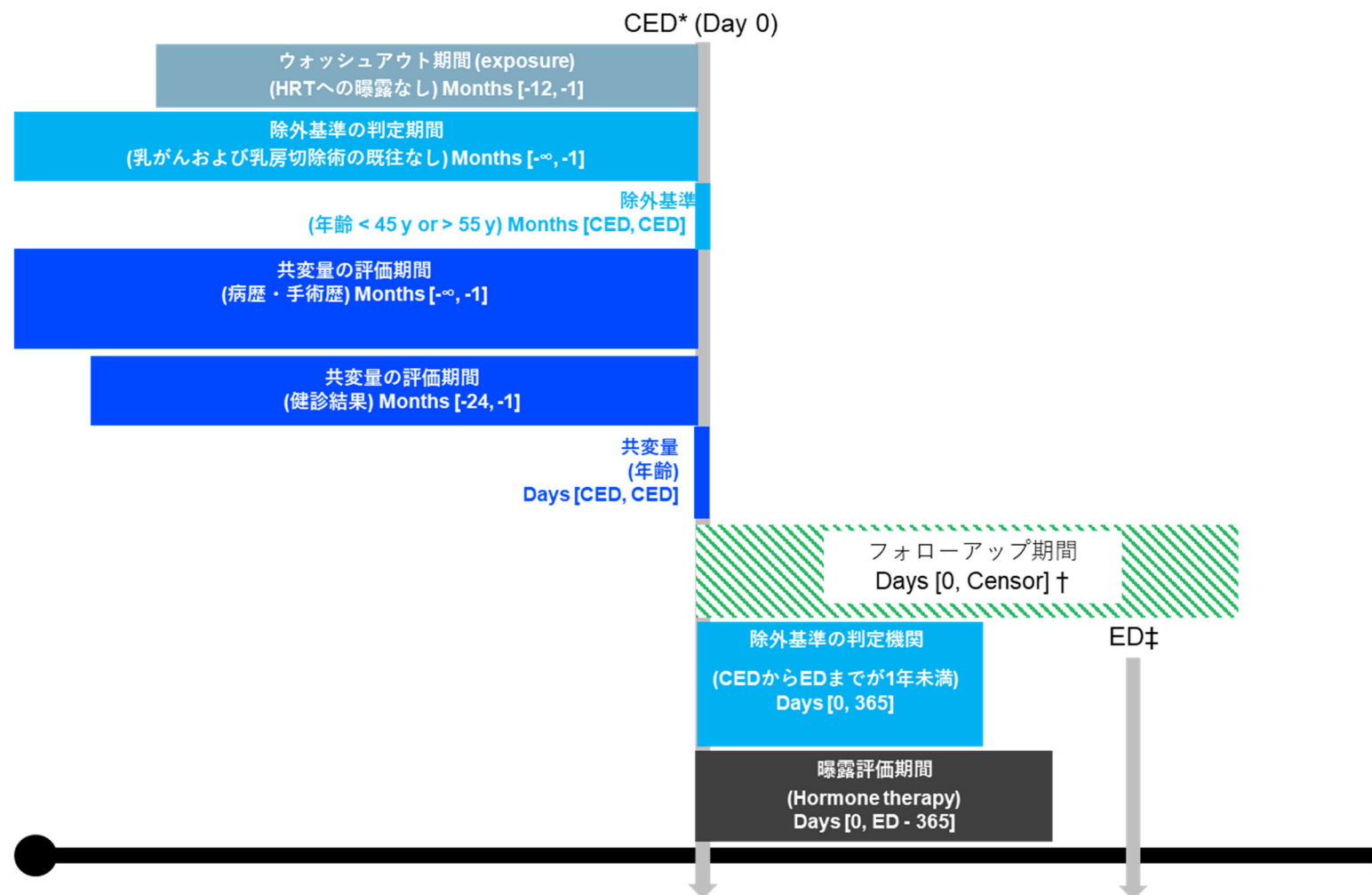


図 4. 最近の利用者におけるホルモン補充療法開始時の年齢別のホルモン補充療法と乳がん発生の関連

略語 : CI, confidence interval; HRT, hormone replacement therapy; OR, odds ratio.

補足資料 1：本研究のデザインの詳細



補足資料 2：除外基準（乳房の悪性腫瘍）に該当するコードリスト

ICD-10 Codes	HICRRS Illness Codes	Names in Japanese
C500	20072604	乳房パジェット病
C500	20093766	乳頭部乳癌
C500	20093767	乳輪部乳癌
C501	20079567	乳房中央部乳癌
C502	20079568	乳房上内側部乳癌
C503	20079569	乳房下内側部乳癌
C504	20079570	乳房上外側部乳癌
C505	20079571	乳房下外側部乳癌
C506	20101696	腋窩部乳癌
C508	20093765	乳房境界部乳癌
C508	20101549	異所性乳癌
C509	20054921	炎症性乳癌
C509	20064279	術後乳癌
C509	20072471	乳癌
C509	20072473	乳癌再発
C509	20072530	乳腺悪性腫瘍
C509	20072606	乳房悪性腫瘍
C509	20072647	乳房肉腫
C509	20087445	悪性葉状腫瘍
C509	20087536	進行乳癌
C509	20092871	乳房脂肪肉腫
C509	20101331	乳房血管肉腫
C509	20101332	乳房線維肉腫
C509	20101550	多発乳癌
C509	20101552	浸潤性乳管癌
C509	20101553	乳頭腺管癌
C509	20102233	乳腺充実腺管癌
C509	20102235	乳腺硬癌
C509	20103570	乳癌術後胸壁再発
C509	20103572	乳癌局所再発
C509	20103582	H E R 2 陽性乳癌
C509	20107343	H E R 2 低発現乳癌
C509	20107345	浸潤性小葉癌

補足資料 3：除外基準（乳房切除術歴）に関連するコードリスト

HICRRS Procedure Codes	Names in Japanese
150121610	乳腺悪性腫瘍手術（単純乳房切除術（乳腺全摘術））
150121710	乳腺悪性腫瘍手術（乳房切除術・胸筋切除を併施しない）
150121810	乳腺悪性腫瘍手術（乳房切除術・胸筋切除を併施する）
150121910	乳腺悪性腫瘍手術（拡大乳房切除術（郭清を併施する））
150122150	乳腺悪性腫瘍手術と両側腋窩リンパ節郭清術
150316510	乳腺悪性腫瘍手術（乳房切除術（腋窩部郭清を伴わない））
150386410	乳腺悪性腫瘍手術（乳輪温存乳房切除術（腋窩部郭清を伴わない））
150386510	乳腺悪性腫瘍手術（乳輪温存乳房切除術（腋窩部郭清を伴う））
150121410	乳房切除術
150413710	乳房切除術（遺伝性乳癌卵巣癌症候群患者）

補足資料４：乳がんの発生を定義する診断コードリスト

ICD-10 Codes	HICRRS Illness Codes	Names in Japanese
C509	1749008	乳癌
C509	1749011	乳腺悪性腫瘍
C509	1749015	乳房悪性腫瘍
C509	8830917	炎症性乳癌
C505	8838464	乳房下外側部乳癌
C503	8838465	乳房下内側部乳癌
C504	8838475	乳房上外側部乳癌
C502	8838476	乳房上内側部乳癌
C501	8838483	乳房中央部乳癌
C500	8838489	乳房パジェット病
C509	8842759	進行乳癌
C500	8845450	乳頭部乳癌
C508	8845451	乳房境界部乳癌
C500	8845452	乳輪部乳癌
C508	8848690	異所性乳癌
C509	8848722	浸潤性乳管癌
C509	8848743	多発乳癌
C509	8848773	乳頭腺管癌
C506	8848843	腋窩部乳癌
C509	8849183	乳腺硬癌
C509	8849184	乳腺充実腺管癌
C509	8849699	H E R 2 陽性乳癌
C509	8851374	H E R 2 低発現乳癌
C509	8851421	浸潤性小葉癌

補足資料 5：乳がん発生を定義する医薬品コードリスト

HICRRS Medication Codes	WHO-ATC Codes	Product Names in Japanese
622028701	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 1 g 「NK」
620009353	L01BC53	ティーエスワン配合顆粒 T 2 0
620004118	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 5 0 m g 「サンド」
622420001	L02BG04	レトロゾール錠 2. 5 m g 「明治」
621954501	L01CA04	ロゼウス静注液 4 0 m g
622418401	L02BG04	レトロゾール錠 2. 5 m g 「アメル」
620919501	L01CE02	トポテシン点滴静注 4 0 m g
629900601	L01FF05	テセントリク点滴静注 8 4 0 m g
620003715	L01BC01	キロサイド注 4 0 m g
621954401	L01CA04	ロゼウス静注液 1 0 m g
621929901	L01BC53	ユーエフティ E 配合顆粒 T 1 0 0
622215301	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 2 0 m g / 2 m L 「サンド」
622237001	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 1 0 0 m g 「トーワ」
622513101	L01DB08	ピノルビン注射用 3 0 m g
629905901	L01FG01	ベバシズマブ B S 点滴静注 1 0 0 m g 「ファイザー」
622497901	L01BC53	エスエーワン配合 OD 錠 T 2 0
622215401	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 8 0 m g / 8 m L 「サンド」
644290005	L01DB07	ノバントロン注 1 0 m g
622272101	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 8 0 m g / 4 m L 「トーワ」
622272001	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 2 0 m g / 1 m L 「トーワ」
622659801	L01FD01	トラスツズマブ B S 点滴静注用 1 5 0 m g 「第一三共」
622255001	L01BC53	エスケーエスワン配合カプセル T 2 5
622238501	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「アメル」
621754602	L01XA02	カルボプラチン注射液 1 5 0 m g 「日医工」
622059801	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 1 0 0 m g 「タイヨー」
622213701	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「ザイダス」
620009249	L02AA03	プロセキソール錠 0. 5 m g
620009519	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 1 0 0 m g 「NK」
622222701	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「マイラン」
622231801	L01CD02	ドセタキセル点滴静注用 2 0 m g 「あすか」
620009515	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 4 0 m g 「NK」

HICRRS Medication Codes	WHO-ATC Codes	Product Names in Japanese
622882601	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 5 0 m g 「S W」
622659701	L01FD01	トラスツズマブ B S 点滴静注用 6 0 m g 「第一三共」
620003763	L01DB08	テラルピシン注射用 2 0 m g
614210128	L01BC02	フルツロンカプセル 1 0 0
620003762	L01DB08	テラルピシン注射用 1 0 m g
622393101	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 1 g 「日医工」
621994401	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 2 0 0 m g 「サンド」
622091201	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 1 0 0 m g 「あすか」
620009527	L01DB03	エビルピシン塩酸塩注射液 5 0 m g / 2 5 m L 「マイラン」
622760500	L01CD01	パクリタキセル 3 0 m g 5 m L 注射液 [統]
622393001	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 2 0 0 m g 「日医工」
614210004	L01BC02	5 - F U 錠 5 0 協和
610407023	L02BA02	フェアストン錠 6 0
622222601	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「F F P」
622019701	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 1 g 「ホスピーラ」
640454032	L01DB07	ノバントロン注 2 0 m g
621966501	L01DB03	エビルピシン塩酸塩注射液 1 0 m g / 5 m L 「サンド」
621966701	L01DB03	エビルピシン塩酸塩注射液 5 0 m g / 2 5 m L 「サンド」
622317900	L02BA01	タモキシフェンクエン酸塩 2 0 m g 錠 [統]
622220301	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「S N」
620003717	L01BC01	キロサイド注 1 0 0 m g
622417601	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 2 0 m g / 1 m L 「ファイザー」
620009354	L01BC53	ティーエスワン配合顆粒 T 2 5
622062105	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 2 0 0 m g 「N I G」
622098303	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 4 5 0 m g 「T Y K」
622098103	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 5 0 m g 「T Y K」
622091101	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 4 0 m g 「あすか」
622417701	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 8 0 m g / 4 m L 「ファイザー」
622019601	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 2 0 0 m g 「ホスピーラ」
620009524	L01DB03	エビルピシン塩酸塩注射液 1 0 m g / 5 m L 「マイラン」
620009521	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 1 0 0 m g 「サンド」
622256001	L01BC53	エスエーワン配合カプセル T 2 0

HICRRS Medication Codes	WHO-ATC Codes	Product Names in Japanese
622062205	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 1 g 「N I G」
622098203	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 1 5 0 m g 「T Y K」
622098901	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 2 0 0 m g 「サワイ」
629919401	L01FG01	ベバシズマブ B S 点滴静注 4 0 0 m g 「日医工」
629919301	L01FG01	ベバシズマブ B S 点滴静注 1 0 0 m g 「日医工」
620009517	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 4 0 m g 「サンド」
622290401	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 2 0 m g / 1 m L 「HK」
622099001	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 1 g 「サワイ」
622290501	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 8 0 m g / 4 m L 「HK」
622397201	L01BC53	E E エスワン配合錠 T 2 5
622231901	L01CD02	ドセタキセル点滴静注用 8 0 m g 「あすか」
620001885	L02BA01	タモキシフェンクエン酸塩 1 0 m g 錠 [統]
622434801	L01BC53	エヌケーエスワン配合顆粒 T 2 5
614210003	L01BC02	5 - F U 錠 1 0 0 協和
622430801	L01BC53	エスエーワン配合顆粒 T 2 0
622397301	L01BC53	エスワンケーケー配合錠 T 2 0
622434701	L01BC53	エヌケーエスワン配合顆粒 T 2 0
622761300	L01XA02	カルボプラチン 4 5 0 m g 4 5 m L 注射液 [統]
622760600	L01CD01	パクリタキセル 1 0 0 m g 1 6 . 7 m L 注射液 [統]
620921701	L02BA01	タモキシフェン錠 1 0 m g 「サワイ」
621495301	L02AE02	リュープリン S R 注射用キット 1 1 . 2 5 m g
622075101	L02BA01	タモキシフェン錠 2 0 m g 「日医工」
610462026	L02BG06	アロマシン錠 2 5 m g
621930101	L01BC53	ユーエフティ E 配合顆粒 T 2 0 0
610470009	L01BC06	ゼローダ錠 3 0 0
620005206	L01DB08	ピノルビン注射用 1 0 m g
640462004	L02AE03	ゾラデックス L A 1 0 . 8 m g デボ
620003593	L02BA01	ノルバデックス錠 1 0 m g
620003507	L02BG03	アリミデックス錠 1 m g
620004872	L01FG01	アバスチン点滴静注用 1 0 0 m g / 4 m L
620003467	L02BG04	フェマーラ錠 2 . 5 m g
622069801	L01FD01	ハーセプチン注射用 6 0

HICRRS Medication Codes	WHO-ATC Codes	Product Names in Japanese
622429901	L02BG04	レトロゾール錠 2.5 mg 「F」
620005207	L01DB08	ピノルビン注射用 20 mg
622429301	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 20 mg / 1 mL 「EE」
622053001	L02BA01	タモキシフェン錠 20 mg 「サワイ」
622671301	L02BA01	タモキシフェン錠 20 mg 「DSEP」
622435201	L02BG04	レトロゾール錠 2.5 mg 「NK」
620921905	L02BA01	タモキシフェン錠 20 mg 「MYL」
620003594	L02BA01	ノルバデックス錠 20 mg
622444901	L02AE02	リユーブリンPRO注射用キット 22.5 mg
620555101	L02AE02	リユーブリン注射用 3.75 mg
642490105	L02AE03	ゾラデックス 3.6 mg デボ
622429401	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 80 mg / 4 mL 「EE」
610407022	L02BA02	フェアストン錠 40
622085201	L01XX41	ハラヴェン静注 1 mg
622671201	L02BA01	タモキシフェン錠 10 mg 「DSEP」
620004170	L01CD01	パクリタキセル注 30 mg / 5 mL 「NK」
622431001	L02BG04	レトロゾール錠 2.5 mg 「サワイ」
620004873	L01FG01	アバスチン点滴静注用 400 mg / 16 mL
621970101	L01CD01	アブラキサン点滴静注用 100 mg
620008175	L01DB03	エピルビシン塩酸塩注射用 50 mg 「サワイ」
622436701	L02BG04	レトロゾール錠 2.5 mg 「日医工」
622208701	L02BG03	アナストロゾール錠 1 mg 「NK」
644210037	L01AA01	注射用エンドキサン 500 mg
622417403	L02BG04	レトロゾール錠 2.5 mg 「VTRS」
629906001	L01FG01	ベバシズマブBS点滴静注 400 mg 「ファイザー」
640451013	L01FD01	ハーセプチン注射用 150
640454013	L01BC05	ジェムザール注射用 200 mg
620003675	L01DB01	アドリアシン注用 10
620007225	L01DB03	エピルビシン塩酸塩注射用 50 mg 「NK」
622412801	L02BG04	レトロゾール錠 2.5 mg 「トーワ」
622255101	L01FD02	パージェタ点滴静注 420 mg / 14 mL
622629001	L01FD01	トラスツズマブBS点滴静注用 150 mg 「CTH」

HICRRS Medication Codes	WHO-ATC Codes	Product Names in Japanese
622630701	L01FD01	トラスツズマブB S点滴静注用 6 0 m g 「NK」
620003751	L01CD01	タキソール注射液 3 0 m g
620007224	L01DB03	エビルピシン塩酸塩注射用 1 0 m g 「NK」
622375101	L01CD01	パクリタキセル点滴静注液 1 0 0 m g / 1 6 . 7 m L 「ホスピーラ」
621970202	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 2 0 0 m g 「SUN」
622695801	L01BC06	カペシタビン錠 3 0 0 m g 「NK」
622418402	L02BG04	レトロゾール錠 2 . 5 m g 「サンド」
620004006	L02BA02	トレミフェン錠 4 0 m g 「サワイ」
622411401	L02BG04	レトロゾール錠 2 . 5 m g 「ヤクルト」
622630801	L01FD01	トラスツズマブB S点滴静注用 1 5 0 m g 「NK」
622082001	L01CD01	パクリタキセル点滴静注液 3 0 m g 「サンド」
622047901	L01BC02	5 - F U 注 1 0 0 0 m g
621980901	L01EG02	アフィニートール錠 5 m g
622515801	L01FF02	キイトルーダ点滴静注 1 0 0 m g
622435002	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 2 0 m g / 1 m L 「ニプロ」
621900402	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 1 0 0 m g 「SUN」
620007254	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 5 0 m g 「NK」
640432005	L01CA04	ナベルピン注 4 0
620001938	L01FD01	ハーセプチン注射用 6 0
622069901	L01FD01	ハーセプチン注射用 1 5 0
622427401	L02BG04	レトロゾール錠 2 . 5 m g 「D S E P」
622264501	L01FD03	カドサイラ点滴静注用 1 6 0 m g
620008174	L01DB03	エビルピシン塩酸塩注射用 1 0 m g 「サワイ」
622412601	L01BC02	フルオロウラシル注 1 0 0 0 m g 「トール」
620003791	L01DB03	ファルモルピシンR T U注射液 5 0 m g
622671101	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「D S E P」
620004732	L01XA02	パラプラチン注射液 5 0 m g
622586601	L01EF01	イブランスカプセル 1 2 5 m g
622586501	L01EF01	イブランスカプセル 2 5 m g
620915001	L01BC53	ユーエフティ配合カプセルT 1 0 0
622115801	L02BG06	エキセメスタン錠 2 5 m g 「NK」
622435102	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 8 0 m g / 4 m L 「ニプロ」

HICRRS Medication Codes	WHO-ATC Codes	Product Names in Japanese
622703401	L01EF01	イブランス錠 2.5 mg
620008693	L02AB02	ヒスロンH錠 200 mg
622101401	L02BA03	フェソロデックス筋注 250 mg
620003752	L01CD01	タキソール注射液 100 mg
620005941	L01AA01	エンドキサン錠 50 mg
640453101	L01AA01	注射用エンドキサン 100 mg
622656401	L01BC06	カペシタビン錠 300 mg 「サワイ」
640454012	L01BC05	ジェムザール注射用 1 g
622213401	L02BG03	アナストロゾール錠 1 mg 「F」
620007256	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 450 mg 「NK」
620555401	L02AE02	リュープリン注射用キット 3.75 mg
620004733	L01XA02	パラプラチン注射液 150 mg
622628901	L01FD01	トラスツズマブBS点滴静注用 60 mg 「CTH」
622264401	L01FD03	カドサイラ点滴静注用 100 mg
621983201	L01DB01	ドキシソルピシン塩酸塩注射用 10 mg 「NK」
620921005	L02BA01	タモキシフェン錠 10 mg 「MYL」
622654001	L01EF03	ベージニオ錠 150 mg
622259201	L01CD01	パクリタキセル注射液 100 mg 「NP」
620009516	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40 mg 「サワイ」
622882801	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 450 mg 「SW」
620003714	L01BC01	キロサイド注 20 mg
621995401	L01DB01	ドキシソルピシン塩酸塩注射液 50 mg 「サンド」
622882701	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 150 mg 「SW」
622408601	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 80 mg / 4 mL 「ヤクルト」
621983301	L01DB01	ドキシソルピシン塩酸塩注射用 50 mg 「NK」
622204401	L02BG03	アナストロゾール錠 1 mg 「JG」
621970302	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 1 g 「SUN」
622703501	L01EF01	イブランス錠 12.5 mg
620009520	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 100 mg 「サワイ」
622259101	L01CD01	パクリタキセル注射液 30 mg 「NP」
622041701	L02BA01	タモキシフェン錠 20 mg 「明治」
620003792	L01DB03	ファルモルピシン注射用 10 mg

HICRRS Medication Codes	WHO-ATC Codes	Product Names in Japanese
620009526	L01DB03	エピルピシン塩酸塩注射液 5 0 m g / 2 5 m L 「NK」
620538401	L02AB02	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 2 0 0 m g 「F」
620919901	L01CD02	タキソテール点滴静注用 8 0 m g
620004171	L01CD01	パクリタキセル注 1 0 0 m g / 1 6 . 7 m L 「NK」
622412501	L01BC02	フルオロウラシル注 2 5 0 m g 「トーワ」
622408501	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 2 0 m g / 1 m L 「ヤクルト」
622192601	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「E E」
622218301	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「サワイ」
622295601	L01CD02	ドセタキセル点滴静注用 8 0 m g 「サワイ」
622432001	L02BG04	レトロゾール錠 2 . 5 m g 「テバ」
622677701	L01BC06	カペシタビン錠 3 0 0 m g 「トーワ」
622195001	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「トーワ」
622229101	L01BC02	5 - F U 注 2 5 0 m g
620007255	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 1 5 0 m g 「NK」
622607001	L01XK01	リムバーザ錠 1 5 0 m g
622422101	L02BG04	レトロゾール錠 2 . 5 m g 「J G」
622653901	L01EF03	ベージニオ錠 1 0 0 m g
640432004	L01CA04	ナベルピン注 1 0
622606901	L01XK01	リムバーザ錠 1 0 0 m g
620009523	L01DB03	エピルピシン塩酸塩注射液 1 0 m g / 5 m L 「NK」
622295501	L01CD02	ドセタキセル点滴静注用 2 0 m g 「サワイ」
622375001	L01CD01	パクリタキセル点滴静注液 3 0 m g / 5 m L 「ホスピーラ」
622082101	L01CD01	パクリタキセル点滴静注液 1 0 0 m g 「サンド」
621973501	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 1 g 「ヤクルト」
622266601	L02AE02	リユーブレリン酢酸塩注射用キット 3 . 7 5 m g 「あすか」
621973401	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 2 0 0 m g 「ヤクルト」
622215501	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「サンド」
622208401	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「日医工」
620003793	L01DB03	ファルモルピシン注射用 5 0 m g
622429201	L02BG04	レトロゾール錠 2 . 5 m g 「E E」
622285301	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 8 0 m g / 8 m L 「ホスピーラ」
620000328	L01DC03	マイトマイシン注用 2 m g

HICRRS Medication Codes	WHO-ATC Codes	Product Names in Japanese
622068601	L01CD02	ワンタキソテール点滴静注 8 0 m g / 4 m L
622009102	L01CD01	パクリタキセル注射液 3 0 m g 「ファイザー」
620005689	L01CD01	パクリタキセル注射液 1 0 0 m g 「サワイ」
622068501	L01CD02	ワンタキソテール点滴静注 2 0 m g / 1 m L
622298401	L02AE02	リユープロレリン酢酸塩注射用キット 3 . 7 5 m g 「N P」
622354801	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 2 0 m g / 1 m L 「NK」
622014001	L01DB01	アドリアシン注用 5 0
614210129	L01BC02	フルツロンカプセル 2 0 0
622283201	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 8 0 m g / 4 m L 「テバ」
620005688	L01CD01	パクリタキセル注射液 3 0 m g 「サワイ」
622354901	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 8 0 m g / 4 m L 「NK」
622158303	L02BG06	エキセメスタン錠 2 5 m g 「N I G」
622427901	L02BG04	レトロゾール錠 2 . 5 m g 「ケミファ」
622243001	L01BC53	ティーエスワン配合OD錠 T 2 0
622285201	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 2 0 m g / 2 m L 「ホスピーラ」
620003790	L01DB03	ファルモルピシン R T U 注射液 1 0 m g
620919801	L01CD02	タキソテール点滴静注用 2 0 m g
629905001	L01FG01	ベバシズマブ B S 点滴静注 4 0 0 m g 「第一三共」
622019501	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 1 0 0 m g 「ホスピーラ」
622413201	L02BG04	レトロゾール錠 2 . 5 m g 「F F P」
622653801	L01EF03	ページニオ錠 5 0 m g
622180501	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「明治」
620003718	L01BC01	キロサイド注 2 0 0 m g
622009202	L01CD01	パクリタキセル注射液 1 0 0 m g 「ファイザー」
622198501	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「ケミファ」
622019401	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 4 0 m g 「ホスピーラ」
622356501	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 8 0 m g / 4 m L 「サワイ」
621911601	L01EH01	タイケルブ錠 2 5 0 m g
622356401	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 2 0 m g / 1 m L 「サワイ」
620921501	L02BA01	タモキシフェン錠 1 0 m g 「明治」
622295001	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 8 0 m g / 4 m L 「ケミファ」
622594601	L01FF05	テセントリク点滴静注 1 2 0 0 m g

HICRRS Medication Codes	WHO-ATC Codes	Product Names in Japanese
620004734	L01XA02	パラプラチン注射液 4 5 0 m g
622118803	L02BG06	エキセメスタン錠 2 5 m g 「V T R S」
621995301	L01DB01	ドキソルビシン塩酸塩注射液 1 0 m g 「サンド」
622438901	L02BG04	レトロゾール錠 2 . 5 m g 「ニプロ」
622293901	L01XX	ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g
622256101	L01BC53	エスエーワン配合カプセル T 2 5
629907101	L01FD04	エンハーツ点滴静注用 1 0 0 m g
622283101	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 2 0 m g / 1 m L 「テバ」
629904901	L01FG01	ベバシズマブ B S 点滴静注 1 0 0 m g 「第一三共」
622679001	L01BC06	カペシタビン錠 3 0 0 m g 「ヤクルト」
622246701	L01DB03	エビルピシン塩酸塩注射液 5 0 m g / 2 5 m L 「ホスピーラ」
622246601	L01DB03	エビルピシン塩酸塩注射液 1 0 m g / 5 m L 「ホスピーラ」
620920504	L02BA01	タモキシフェン錠 1 0 m g 「日医工」
621754702	L01XA02	カルボプラチン注射液 4 5 0 m g 「日医工」
621754502	L01XA02	カルボプラチン注射液 5 0 m g 「日医工」
622294901	L01CD02	ドセタキセル点滴静注 2 0 m g / 1 m L 「ケミファ」
622498001	L01BC53	エスエーワン配合 O D 錠 T 2 5
621930001	L01BC53	ユーエフティ E 配合顆粒 T 1 5 0
620003716	L01BC01	キロサイド注 6 0 m g
622674301	L01BC06	カペシタビン錠 3 0 0 m g 「日医工」
621966601	L01DB03	エビルピシン塩酸塩注射液 5 0 m g / 2 5 m L 「サワイ」
620007257	L01CE02	カンプト点滴静注 4 0 m g
622216801	L01EG02	アフィニトール錠 2 . 5 m g
629921101	L01FG01	ベバシズマブ B S 点滴静注 4 0 0 m g 「C T N K」
622211201	L02BG03	アナストロゾール錠 1 m g 「N P」
622487401	L01BC53	エヌケーエスワン配合 O D 錠 T 2 5
629921901	L01FD01	ハーセプチン注射用 6 0
622433901	L02BG04	レトロゾール錠 2 . 5 m g 「K N」
620004122	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 4 5 0 m g 「サンド」
621966401	L01DB03	エビルピシン塩酸塩注射液 1 0 m g / 5 m L 「サワイ」
620007258	L01CE02	カンプト点滴静注 1 0 0 m g
622679301	L01FD01	トラスツズマブ B S 点滴静注用 1 5 0 m g 「ファイザー」

HICRRS Medication Codes	WHO-ATC Codes	Product Names in Japanese
622700101	L01BC06	カペシタビン錠 300mg 「JG」
620919701	L01CE02	トポテシン点滴静注 100mg
622285401	L01CD02	ドセタキセル点滴静注液 120mg / 12mL 「ホスピーラ」
622028601	L01BC05	ゲムシタビン点滴静注用 200mg 「NK」
622254901	L01BC53	エヌケーエスワン配合カプセル T20
622679201	L01FD01	トラスツズマブBS点滴静注用 60mg 「ファイザー」
620000329	L01DC03	マイトマイシン注用 10mg
620005690	L01CD01	パクリタキセル注射液 150mg 「サワイ」
621900302	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「SUN」
622202701	L02BG03	アナストロゾール錠 1mg 「KN」
620005148	L01DB04	アクラシノン注射用 20mg
620915501	L01BC53	ティーエスワン配合カプセル T20
622169001	L02BA02	トレミフェン錠 60mg 「サワイ」
622487301	L01BC53	エヌケーエスワン配合OD錠 T20
622243101	L01BC53	ティーエスワン配合OD錠 T25
620004120	L01XA02	カルボプラチン点滴静注液 150mg 「サンド」
629921001	L01FG01	ベバシズマブBS点滴静注 100mg 「CTNK」
629922001	L01FD01	ハーセプチン注射用 150
622236901	L01CE02	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg 「トーワ」
622195501	L02BG03	アナストロゾール錠 1mg 「テバ」
620915601	L01BC53	ティーエスワン配合カプセル T25

補足資料 6：乳がん発生を定義する診療行為及び関連病名コードリスト

Codes	Names in Japanese
Surgery	
150121110	乳腺腫瘍摘出術（長径 5 c m未満）
150121210	乳腺腫瘍摘出術（長径 5 c m以上）
150121610	乳腺悪性腫瘍手術（単純乳房切除術（乳腺全摘術））
150121710	乳腺悪性腫瘍手術（乳房切除術・胸筋切除を併施しない）
150121810	乳腺悪性腫瘍手術（乳房切除術・胸筋切除を併施する）
150121910	乳腺悪性腫瘍手術（拡大乳房切除術（郭清を併施する））
150122150	乳腺悪性腫瘍手術と両側腋窩リンパ節郭清術
150262710	乳腺悪性腫瘍手術（乳房部分切除術（腋窩部郭清を伴う））
150274610	乳管腺葉区域切除術
150303110	乳腺悪性腫瘍手術（乳房部分切除術（腋窩部郭清を伴わない））
150316510	乳腺悪性腫瘍手術（乳房切除術（腋窩部郭清を伴わない））
150345870	乳がんセンチネルリンパ節加算 1
150345970	乳がんセンチネルリンパ節加算 2
150386410	乳腺悪性腫瘍手術（乳輪温存乳房切除術（腋窩部郭清を伴わない））
150386510	乳腺悪性腫瘍手術（乳輪温存乳房切除術（腋窩部郭清を伴う））
130007970	抗悪性腫瘍剤動脈内持続注入用植込型カテーテル設置（開腹）
130010050	抗悪性腫瘍剤静脈内持続注入用植込型カテーテル設置（開腹）
130010350	抗悪性腫瘍剤腹腔内持続注入用植込型カテーテル設置（開腹）
130008070	抗悪性腫瘍剤動脈内持続注入用植込型カテーテル設置（四肢）
130010150	抗悪性腫瘍剤静脈内持続注入用植込型カテーテル設置（四肢）
130008170	抗悪性腫瘍剤動脈内持続注入用植込型カテーテル設置（頭頸部その他）
130010250	抗悪性腫瘍剤静脈内持続注入用植込型カテーテル設置（頭頸部その他）
150284510	頭蓋内腫瘍摘出術（その他）
150121410	乳房切除術
150413710	乳房切除術（遺伝性乳癌卵巣癌症候群患者）
Radiotherapy	
113001110	放射線治療管理料（1 門照射）
180018410	放射線治療管理料（非対向 2 門照射）
180018510	放射線治療管理料（4 門以上の照射）
180019010	放射線治療管理料（対向 2 門照射）
180019210	放射線治療管理料（原体照射）
180019310	放射線治療管理料（運動照射）

Codes	Names in Japanese
180020170	放射線治療専任加算（放射線治療管理料）
180026810	放射線治療管理料（外部照射）
180027010	放射線治療管理料（組織内照射）
180031710	放射線治療管理料（IMRTによる体外照射）
180031870	外来放射線治療加算（放射線治療管理料）
999900464	【J】放射線治療管理料（分布図の作成1回につき）1（1門照射、対向2門照射又は外部照射を行った場合）
999900465	【J】放射線治療管理料（分布図の作成1回につき）2（非対向2門照射、3門照射又は腔内照射を行った場合）
999900466	【J】放射線治療管理料（分布図の作成1回につき）3（4門以上の照射、運動照射、原体照射又は組織内照射を行った場合）
113011310	医療機器安全管理料（放射線治療計画策定）
180008810	体外照射（エックス線表在治療）（1回目）
180018910	ガンマナイフによる定位放射線治療
180020710	体外照射（高エネルギー放射線治療）（1回目）（1門照射）
180021010	体外照射（高エネルギー放射線治療）（1回目）（3門照射）
180033770	画像誘導放射線治療加算
180020810	体外照射（高エネルギー放射線治療）（1回目）（対向2門照射）
180020910	体外照射（高エネルギー放射線治療）（1回目）（非対向2門照射）
180021110	体外照射（高エネルギー放射線治療）（1回目）（4門以上の照射）
180021210	体外照射（高エネルギー放射線治療）（1回目）（運動照射）
180021310	体外照射（高エネルギー放射線治療）（1回目）（原体照射）
180021410	体外照射（高エネルギー放射線治療）（2回目）（1門照射）
180021710	体外照射（高エネルギー放射線治療）（2回目）（3門照射）
180019710	直線加速器による放射線治療（定位放射線治療）
180021510	体外照射（高エネルギー放射線治療）（2回目）（対向2門照射）
180021610	体外照射（高エネルギー放射線治療）（2回目）（非対向2門照射）
180021810	体外照射（高エネルギー放射線治療）（2回目）（4門以上の照射）
180021910	体外照射（高エネルギー放射線治療）（2回目）（運動照射）
180022010	体外照射（高エネルギー放射線治療）（2回目）（原体照射）
180026750	直線加速器による放射線治療（定位放射線治療・体幹部に対する）
180019110	放射線治療管理料（3門照射）
180009410	密封小線源治療（外部照射）
180009610	密封小線源治療（組織内照射）（その他）

Codes	Names in Japanese
180018610	密封小線源治療（組織内照射）（高線量率イリジウム照射）
180032310	密封小線源治療（組織内照射）（新型コバルト小線源治療装置）
180012810	電磁波温熱療法（深在性悪性腫瘍）
180019410	体外照射（エックス線表在治療）（２回目）
180031910	体外照射（I M R T）
180016970	体外照射用固定器具加算（体外照射）
180035270	体外照射呼吸性移動対策加算
180025270	施設基準不適合減算（放射線）（１００分の７０）
180047170	画像誘導密封小線源治療加算
180054770	画像誘導放射線治療加算（骨構造の位置情報）
180054870	画像誘導放射線治療加算（腫瘍の位置情報）
180054670	画像誘導放射線治療加算（体表面の位置情報）
180033510	放射性同位元素内用療法管理料（固形癌骨転移）
180035310	直線加速器による放射線治療（１以外）
180043270	一回線量増加加算（全乳房照射）
180035570	定位放射線治療呼吸性移動対策加算（その他）
180035470	定位放射線治療呼吸性移動対策加算（動物体追尾法）
Chemotherapy and related disease	
Chemotherapy	
113038010	外来腫瘍化学療法診療料１（抗悪性腫瘍剤を投与）
113041570	連携充実加算（外来腫瘍化学療法診療料１・イ）
113038110	外来腫瘍化学療法診療料１（抗悪性腫瘍剤投与その他必要な治療管理）
113039670	休日加算（再診）（外来腫瘍化学療法診療料）
113038210	外来腫瘍化学療法診療料２（抗悪性腫瘍剤を投与）
113038310	外来腫瘍化学療法診療料２（抗悪性腫瘍剤投与その他必要な治療管理）
113040770	深夜加算（外来診療料）（外来腫瘍化学療法診療料）
113040670	休日加算（外来診療料）（外来腫瘍化学療法診療料）
113040570	時間外加算（外来診療料）（外来腫瘍化学療法診療料）
113039770	深夜加算（再診）（外来腫瘍化学療法診療料）
113041670	バイオ後続品導入初期加算（外来腫瘍化学療法診療料）
113040970	時間外特例医療機関加算（外来診療料）（外来腫瘍化学療法診療料）
130007510	抗悪性腫瘍剤局所持続注入
130013790	バイオ後続品導入初期加算（外来化学療法加算）
130014190	外来化学療法加算２（１５歳以上）

Codes	Names in Japanese
130013990	外来化学療法加算 1 （15歳以上）
130012390	外来化学療法加算 1 （抗悪性腫瘍剤以外の薬剤・15歳以上）
130012590	外来化学療法加算 2 （抗悪性腫瘍剤以外の薬剤・15歳以上）
130012890	外来化学療法加算 1 （抗悪性腫瘍剤・15歳以上）
130013090	外来化学療法加算 2 （抗悪性腫瘍剤・15歳以上）
130011390	外来化学療法加算 2
130010870	外来化学療法加算 1
130008350	抗悪性腫瘍剤静脈内局所持続注入
Related disease	
8841650	化学療法に伴う嘔吐症

補足資料 7：曝露（HRT）を定義するコードリスト

HICRRS Medication Codes	WHO -ATC Codes	Product Names in Japanese	Types	Subtypes	Application methods	Estrogen dosage, mg/unit	Progestoge n dosage, mg/unit
620534001	G03C	オバホルモンデポー筋注 5 m g	Estrogen	Estradiol	Intramuscular injection	5	NA
620005832	G03C	ディビゲル 1 m g	Estrogen	Estradiol	Transdermal	1	NA
620006392	G03C	エストラーナテープ 0. 7 2 m g 9 c m 2	Estrogen	Estradiol	Transdermal	0.72	NA
620006800	G03C	ジュリナ錠 0. 5 m g	Estrogen	Estradiol	Oral	0.5	NA
622159201	G03C	ル・エストロジェル 0. 0 6 %	Estrogen	Estradiol	Transdermal	0.54	NA
622437601	G03C	エストラーナテープ 0. 0 9 m g 1. 1 2 5 c m 2	Estrogen	Estradiol	Transdermal	0.09	NA
622437701	G03C	エストラーナテープ 0. 1 8 m g 2. 2 5 c m 2	Estrogen	Estradiol	Transdermal	0.18	NA
622437801	G03C	エストラーナテープ 0. 3 6 m g 4. 5 c m 2	Estrogen	Estradiol	Transdermal	0.36	NA
622944901	G03C	エストラジオール錠 0. 5 m g 「F」	Estrogen	Estradiol	Oral	0.5	NA
620006313	G03C	ペラニンデポー筋注 5 m g	Estrogen	Estradiol	Intramuscular injection	5	NA
620006314	G03C	ペラニンデポー筋注 1 0 m g	Estrogen	Estradiol	Intramuscular injection	10	NA
620007485	G03C	プロギノン・デポー筋注 1 0 m g	Estrogen	Estradiol	Intramuscular injection	10	NA
610441034	G03C	エストリオール錠 1 m g 「科薬」	Estrogen	Estriol	Oral	1	NA
612470002	G03C	エストリール錠 1 0 0 γ 0. 1 m g	Estrogen	Estriol	Oral	0.1	NA
612470003	G03C	エストリール錠 1 m g (持 田)	Estrogen	Estriol	Oral	1	NA
612470041	G03C	ホーリン錠 1 m g	Estrogen	Estriol	Oral	1	NA
612470049	G03C	エストリール錠 0. 5 m g	Estrogen	Estriol	Oral	0.5	NA

HICRRS Medication Codes	WHO -ATC Codes	Product Names in Japanese	Types	Subtypes	Application methods	Estrogen dosage, mg/unit	Progestoge n dosage, mg/unit
612470079	G03C	エストリオール錠 0.1 m g	Estrogen	Estriol	Oral	0.1	NA
612470080	G03C	エストリオール錠 0.5 m g	Estrogen	Estriol	Oral	0.5	NA
612470081	G03C	エストリオール錠 1 m g	Estrogen	Estriol	Oral	1	NA
620004457	G03C	エストリオール錠 1 m g 「F」	Estrogen	Estriol	Oral	1	NA
620004791	G03C	エストリオール錠 0.5 m g 「F」	Estrogen	Estriol	Vaginal	0.5	NA
620006209	G03C	エストリールデポー注 1 0 m g 1 m L	Estrogen	Estriol	Intramuscular injection	10	NA
620006525	G03C	ホーリンV錠 1 m g	Estrogen	Estriol	Vaginal	1	NA
620007609	G03C	エストリール錠 0.5 m g	Estrogen	Estriol	Vaginal	0.5	NA
612470033	G03C	ブレマリン錠 0.625 m g	Estrogen	Conjugated estrogens	Oral	0.625	NA
622877501	G03D	エフメノカプセル 100 m g	Progestogen	Progesterone	Oral	NA	100
610412174	G03D	メドキロン錠 2.5 5 m g	Progestogen	Medroxyprogest erone	Oral	NA	2.5
610454075	G03D	プロゲストン錠 2.5 m g	Progestogen	Medroxyprogest erone	Oral	NA	2.5
610454076	G03D	プロゲストン錠 5 m g	Progestogen	Medroxyprogest erone	Oral	NA	5
612470030	G03D	ヒスロン錠 5 5 m g	Progestogen	Medroxyprogest erone	Oral	NA	5
620537901	G03D	プロベラ錠 2.5 m g	Progestogen	Medroxyprogest erone	Oral	NA	2.5
620538001	G03D	メドロキシプロゲステロ ン酢酸エステル錠 2.5 m g 「P P」	Progestogen	Medroxyprogest erone	Oral	NA	2.5

HICRRS Medication Codes	WHO -ATC Codes	Product Names in Japanese	Types	Subtypes	Application methods	Estrogen dosage, mg/unit	Progestoge n dosage, mg/unit
621285301	G03D	メドロキシプロゲステロ ン酢酸エステル錠 2.5 m g 「トーワ」	Progestogen	Medroxyprogest erone	Oral	NA	2.5
620537802	G03D	メドロキシプロゲステロ ン酢酸エステル錠 2.5 m g 「F」	Progestogen	Medroxyprogest erone	Oral	NA	2.5
620538201	G03D	メドロキシプロゲステロ ン酢酸エステル錠 5 m g 「F」	Progestogen	Medroxyprogest erone	Oral	NA	5
620008653	G03D	デュファストン錠 5 m g	Progestogen	Dydrogesterone	Oral	NA	5
620008557	G03F	ウェールナラ配合錠	Estrogen- progestogen	Estradiol and levonorgestrel	Oral	1	0.04
620008569	G03F	メノエイドコンビパッチ	Estrogen- progestogen	Estradiol and norethisterone acetate	Transdermal	0.05	0.14

補足資料 8：共変量（病歴・手術歴）を定義するためのコードリスト

Covariates	Types of Referencing Codes	Codes	Names in Japanese
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150217410	子宮腔上部切断術
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150366010	腹腔鏡下子宮腔上部切断術
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150217510	子宮全摘術
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150272250	腹腔鏡下腔式子宮全摘術
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150409210	腹腔鏡下腔式子宮全摘術（内視鏡手術用支援機器使用）
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150217710	子宮悪性腫瘍手術
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150379810	腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮体がんに限る）
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150409310	腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮体がんに限る・手術用支援機器使用）
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150409810	腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150220010	子宮附属器腫瘍摘出術（両側）（開腹）
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150421910	子宮附属器腫瘍摘出術（両側、開腹、遺伝性乳癌卵巣癌症候群患者）
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150270010	子宮附属器腫瘍摘出術（両側）（腹腔鏡）
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150422010	子宮附属器腫瘍摘出術（両側、腹腔鏡、遺伝性乳癌卵巣癌症候群患者）
History of Ovariectomy or Hysterectomy	HICRRS Procedure Codes	150220710	子宮附属器悪性腫瘍手術（両側）
History of Type 2 Diabetes	ICD-10 Codes	E11	2型<インスリン非依存性>糖尿病<NIDDM>
History of Type 2 Diabetes	ICD-10 Codes	E14	詳細不明の糖尿病
History of Type 2 Diabetes	ICD-10 Codes	D24	乳房の良性新生物<腫瘍>
History of Depression	ICD-10 Codes	F32	うつ病エピソード
History of Depression	ICD-10 Codes	F330	反復性うつ病性障害，現在軽症エピソード
History of Depression	ICD-10 Codes	F331	反復性うつ病性障害，現在中等症エピソード

Covariates	Types of Referencing Codes	Codes	Names in Japanese
History of Depression	ICD-10 Codes	F332	反復性うつ病性障害，現在精神病症状を伴わない重症エピソード
History of Depression	ICD-10 Codes	F333	反復性うつ病性障害，現在精神病症状を伴う重症エピソード
History of Depression	ICD-10 Codes	F338	その他の反復性うつ病性障害
History of Depression	ICD-10 Codes	F339	反復性うつ病性障害，詳細不明
History of Depression	ICD-10 Codes	F341	気分変調症<Dysthymia>
History of Depression	ICD-10 Codes	F412	混合性不安抑うつ障害
History of Osteoporosis	ICD-10 Codes	M80	骨粗しょうく鬆>症<オステオポロシス>，病的骨折を伴うもの
History of Osteoporosis	ICD-10 Codes	M81	骨粗しょうく鬆>症<オステオポロシス>，病的骨折を伴わないもの
History of Osteoporosis	ICD-10 Codes	M82	他に分類される疾患における骨粗しょうく鬆>症<オステオポロシス>
History of Other Cancers:			
Hematological	ICD-10 Codes	C81	ホジキン<Hodgkin>リンパ腫
Hematological	ICD-10 Codes	C82	ろく濾>胞性リンパ腫
Hematological	ICD-10 Codes	C83	非ろく濾>胞性リンパ腫
Hematological	ICD-10 Codes	C84	成熟 T/NK 細胞リンパ腫
Hematological	ICD-10 Codes	C85	非ホジキン<non-Hodgkin>リンパ腫のその他及び詳細不明の型
Hematological	ICD-10 Codes	C86	T/NK 細胞リンパ腫のその他の明示された型
Hematological	ICD-10 Codes	C88	悪性免疫増殖性疾患
Hematological	ICD-10 Codes	C90	多発性骨髄腫及び悪性形質細胞性新生物<腫瘍>
Hematological	ICD-10 Codes	C91	リンパ性白血病
Hematological	ICD-10 Codes	C92	骨髄性白血病
Hematological	ICD-10 Codes	C93	単球性白血病
Hematological	ICD-10 Codes	C94	細胞型の明示されたその他の白血病
Hematological	ICD-10 Codes	C95	細胞型不明の白血病
Hematological	ICD-10 Codes	C96	リンパ組織，造血組織及び関連組織のその他及び詳細不明の悪性新生物<腫瘍>
Cervical	ICD-10 Codes	C53	子宮頸部の悪性新生物<腫瘍>
Colorectal	ICD-10 Codes	C18	結腸の悪性新生物<腫瘍>
Colorectal	ICD-10 Codes	C19	直腸 S 状結腸移行部の悪性新生物<腫瘍>
Colorectal	ICD-10 Codes	C20	直腸の悪性新生物<腫瘍>

Covariates	Types of Referencing Codes	Codes	Names in Japanese
Lung	ICD-10 Codes	C34	気管支及び肺の悪性新生物＜腫瘍＞
Melanoma	ICD-10 Codes	C43	皮膚の悪性黒色腫
Ovarian	ICD-10 Codes	C56	卵巣の悪性新生物＜腫瘍＞
Uterine	ICD-10 Codes	C54	子宮体部の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C00	口唇の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C01	舌根＜基底＞部の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C02	舌のその他及び部位不明の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C03	歯肉の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C04	口（腔）底の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C05	口蓋の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C06	その他及び部位不明の口腔の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C07	耳下腺の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C08	その他及び部位不明の大唾液腺の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C09	扁桃の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C10	中咽頭の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C11	鼻＜上＞咽頭の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C12	梨状陥凹＜洞＞の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C13	下咽頭の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C14	その他及び部位不明確の口唇，口腔及び咽頭の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C15	食道の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C16	胃の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C17	小腸の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C21	肛門及び肛門管の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C22	肝及び肝内胆管の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C23	胆のう＜囊＞の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C24	その他及び部位不明の胆道の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C25	膵の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C26	その他及び部位不明確の消化器の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C30	鼻腔及び中耳の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C31	副鼻腔の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C32	喉頭の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C33	気管の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C37	胸腺の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C38	心臓，縦隔及び胸膜の悪性新生物＜腫瘍＞

Covariates	Types of Referencing Codes	Codes	Names in Japanese
Others	ICD-10 Codes	C39	その他及び部位不明確の呼吸器系及び胸腔内臓器の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C40	（四）肢の骨及び関節軟骨の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C41	その他及び部位不明の骨及び関節軟骨の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C44	皮膚のその他の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C45	中皮腫
Others	ICD-10 Codes	C46	カポジ＜Kaposi＞肉腫
Others	ICD-10 Codes	C47	末梢神経及び自律神経系の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C48	後腹膜及び腹膜の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C49	その他の結合組織及び軟部組織の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C51	外陰（部）の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C52	膣の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C55	子宮の悪性新生物＜腫瘍＞，部位不明
Others	ICD-10 Codes	C57	その他及び部位不明の女性生殖器の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C58	胎盤の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C64	腎盂を除く腎の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C65	腎盂の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C66	尿管の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C67	膀胱の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C68	その他及び部位不明の尿路の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C69	眼及び付属器の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C70	髄膜の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C71	脳の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C72	脊髄，脳神経及びその他の中枢神経系の部位の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C73	甲状腺の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C74	副腎の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C75	その他の内分泌腺及び関連組織の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C76	その他及び部位不明確の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C77	リンパ節の続発性及び部位不明の悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C78	呼吸器及び消化器の続発性悪性新生物＜腫瘍＞
Others	ICD-10 Codes	C79	その他の部位及び部位不明の続発性悪性新生物＜腫瘍＞

Covariates	Types of Referencing Codes	Codes	Names in Japanese
Others	ICD-10 Codes	C80	悪性新生物＜腫瘍＞，部位が明示されていないもの

令和7年度 厚生労働科学研究費補助金
(女性の健康の包括的支援政策研究事業)

課題名：健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

分担研究報告書

研究名：特定健診データを利用した骨粗鬆症性骨折の予測モデルの検討

研究協力者 岩倉正浩 秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座・助教
研究代表者 野村恭子 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・教授
研究分担者 長島健悟 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター・特任准教授
研究分担者 谷原真一 久留米大学医学部公衆衛生学講座・教授
研究分担者 宮腰尚久 秋田大学大学院医学系研究科整形外科学講座・教授
研究分担者 寺内公一 東京科学大学大学院医歯学総合研究科
茨城県地域産科婦人科学講座・教授
研究協力者 木村竜太 秋田大学大学院医学系研究科整形外科学講座・助教

要旨 本邦における骨粗鬆症スクリーニングにあたる骨粗鬆症検診の受診率は2022年時点で5%程度と極めて低く、本邦の公衆衛生的課題である。しかし、65歳未満の女性において、骨粗鬆症スクリーニングの必要性を判断するリスクアセスメントは少ない。そこで、本研究では、保険者ベースの大規模保険請求・健診データベースを用い、40歳から60歳の女性を対象に特定健診にて取得される因子を用いて、将来の骨粗鬆症性骨折の発生を予測するモデルを開発し、その性能を内的検証にて評価することを目的とした。

本研究の対象者はデータベースに登録されていた40歳以上60歳未満の被保険者の女性とした。予測因子は特定健診の結果から、年齢、Body mass index (BMI)、腹囲、収縮期・拡張期血圧と標準的な質問票に含まれる項目を利用したモデル1、モデル1に血液検査結果を追加したモデル2、既存のリスクアセスメントであるOsteoporosis Self-Assessment Toolを改変したモデル3を開発した。アウトカムは、骨粗鬆症性骨折（大腿骨近位部骨折、椎体骨折、橈骨遠位端骨折を含む）とし、ICD-10コードに基づき定義した。欠測値を多重補完法で補完した後、死亡を競合リスクとしたFine & Grayモデルを当てはめた。モデルの性能は、4年間のアウトカム累積発生率を指標とし、識別、校正、臨床的有用性を評価した。内的検証はブートストラップ法を用い、optimismを考慮した性能を評価した。

追跡開始時点で40歳以上60歳未満であった2,226,596名の女性の内、975,381名の被保険者の女性が解析対象となった。年齢、BMIの中央値(Q1, Q3)はそれぞれ、46.5(41.6, 51.8)歳、21.4(19.5, 24.1) kg/m²であった。追跡期間の中央値(Q1, Q3)は35(16, 56)ヶ月であった。モデルの性能はモデル1とモデル2で概ね一致しており、モデル3は他の2つのモデルと比較し校正と識別、臨床的有用性が若干劣る結果であった。また、optimismを考慮した性能もほぼ同様の結果であり、過学習による各モデルの性能の過剰評価を示唆する結果は認められなかった。

モデル 1 と 2 の性能はほぼ同等であること、モデル 1 の方がモデル 2 と比較して予測因子が少ないこと、全ての予測因子は特定健診で一般に取得されている項目であることから、モデル 1 の実用性が高いと考えられた。今後は被扶養者の女性などにおける外的検証や、10 年間の累積発生割合を指標とした性能評価などが望まれる。

A. 研究の背景と目的

骨粗鬆症の有病率は全世界で約 20%と言われており、有病率は男性と比較して女性で 2.3 倍ほど高い¹。40 歳以上の日本人女性における有病率は 10～20%と推定されている²。さらに近年、骨粗鬆症の有病率は上昇している³。また、骨粗鬆症は脆弱性骨折の主要なリスク因子であり、障害調整生存年数 (disability-adjusted life-years [DALYs]) の損失につながる⁴。よって、骨粗鬆症を早期に発見し、治療を行うことは、骨粗鬆症性骨折予防の観点から重要である⁵。本邦でも健康増進法において骨粗鬆症の予防を目的に骨粗鬆症検診が実施されているが、本邦の骨粗鬆症検診の受診率は 2022 年時点でも約 5.5%と極めて低い⁶。さらに、世界的にも骨折のリスクがある女性の多くが必要な治療を受けておらず⁷、検診やスクリーニングの受診率と治療を受ける女性の割合を増加させることは重要な公衆衛生学的課題である⁸。

骨粗鬆症の早期発見と骨粗鬆症性骨折発生の予防を目指した様々なスクリーニング検査が存在する。代表的なスクリーニング検査としては、Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA)を用いた大腿骨や腰椎の骨密度検査や、骨密度検査を伴うリスク評価の指標 (Fracture Risk Assessment Tool [FRAX] plus⁹や Fracture Risk Calculator [FRC]¹⁰ など)が広く用いられている。The US Preventive Services Task Force (USPSTF)からの最新のステートメント¹¹では、閉経後かつ 65 歳未満の女性で 1 つでも骨粗鬆症のリスク因子を有する人、または 65 歳以上の女性において、骨粗鬆症のスクリーニングは骨粗鬆症性骨折の予防に有効 (Grade B) であるとして、その実施が推奨されている。

特に、閉経後かつ 65 歳未満の女性で 1 つでも骨

粗鬆症のリスク因子を有する人においては、その中でどの女性がスクリーニング検査を受けるべきかを判断するためにリスクアセスメントツール (Risk Assessment tool) を使うことを提案している。リスクアセスメントツールには骨密度検査を伴わない FRAX や骨粗鬆症のリスクをみる the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE)¹²、Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI)¹³、Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS)¹⁴、Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST)^{15,16} などがある。FRAX¹⁷ は、その他のリスクアセスメントと比べて 10 年後の骨折リスクを評価できる点で有用であるが、糖質コルチコイドの服用歴や 2 次性骨粗鬆症の有無などが項目に含まれており、一般の人が自己報告として利用するにはハードルが高い。その他のリスクアセスメントツール¹²⁻¹⁵ は年齢や体重、その他数個の因子から構成されており簡便に実施可能あり、かつ骨粗鬆症の予測精度も中程度ではある。しかし、骨密度検査を伴わないリスクアセスメントが将来の骨折リスクを予測できるかについて検証すること、65 歳未満の女性を対象とした大規模な研究を行うことが、今後の課題であるとされている¹¹。また、これらのリスクアセスメントツール¹²⁻¹⁵ には、飲酒や喫煙、身体活動、バイオマーカーなど重要な骨折の予測因子は含まれていないことも限界点である。

これらのことから、65 歳未満の女性を対象に既存のリスクアセスメントツールの限界点を補いつつ、将来の骨折予測に有用なリスクアセスメントを作成することは重要である。そこで、本研究では株式会社 JMDC が保有する保険者ベースの保険請求・健診データベース (以下、JMDC Claims DB) を用い、40 歳以上 60 歳未満の女性を対象に、ルーティーンで実施される特定健診の結果から将来の骨粗鬆症

性骨折の発生を予測するモデルを開発し内的妥当性の検証をすることを目的とした。現行の特定健診で測定される検査項目から、将来の骨粗鬆症性骨折の発生を予測できれば、リスクが高い女性への骨粗鬆症検診受診の勧奨、治療が必要な女性への早期治療開始、ひいては骨粗鬆症性骨折の予防の一助となると考えられる。

B. 方法

本研究は JMDC Claims DB に登録されている 40 歳以上 60 歳未満の女性を対象に、ベースラインの特定健診データから将来の骨粗鬆症性骨折の発生リスクを予測するモデルを開発および検証するコホート研究である。本研究は匿名加工情報の提供を受けて行うため、対象者本人からの同意を得る必要はない。本研究は、ヘルシンキ宣言に則り、かつ秋田大学の研究倫理審査を受け、実施許可を得たうえで実施している（承認番号：3016）。本研究は、日常的に収集されるデータを用いた観察研究の報告ガイドラインである REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement¹⁸ および臨床予測モデルの報告ガイドラインである Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD)¹⁹ のアップデート版である TRIPOD+AI²⁰ に沿って報告した。

データソース

JMDC Claims DB は、日本全国の主に大規模事業所の保険者から基本情報、保険請求データ、および特定健診結果を収集し、標準化処理が行われている。JMDC Claims DB の詳細は先行研究にて報告されている^{21,22}。JMDC Claims DB は 2005 年 1 月からのデータを保有しており、累積母集団は 2021 年 8 月の時点で 1200 万人を超えており²²、データの悉皆性は国内の商用の保険請求データベースの中で最大規模である。本研究におけるデータの観察可能期間は 2005 年 1 月から 2023 年 6 月である。

対象

対象は、追跡開始時点の年齢が 40 歳以上 60 歳未満かつ追跡開始時点より少なくとも過去 2 年間は JMDC Claims DB に存在していた被保険者の女性とした。加えて、**Table 1** に示した除外基準を満たす場合は対象から除外することで、ベースラインの時点にて骨粗鬆症を有しておらずかつ、医師から既に骨の状態の評価や管理を受けている可能性が低い女性（本研究で開発する予測モデルのスコープに収まる女性）を解析対象とした。各除外基準の詳細は **Table S1–6** に示した。除外基準 4 における経口ステロイドのプレドニゾロン換算の成分量の計算は Liu D らのガイド²³ および National Center for Biotechnology Information の情報²⁴ を参考に行った。更に同ガイド²³ に基づき、骨密度の低下に影響するとされる 1 日のプレドニゾロン換算の処方量が 5 mg 以上の日数が累積で 90 日以上の場合に解析対象から除外した。なお、対象者の抽出後、被扶養者の女性では、特定健診の結果の欠測割合が 50% を越えていたため予測モデル開発・検証の目的に適さないと判断し、除外することとした。

アウトカムの定義と打ち切りへの対応

本研究では、先行研究^{25–27} を参考に ICD-10 コードと（財）医療情報システム開発センター（MEDIS-DC）が作成しているレセ電算コードおよび病名²⁸ に基づき、骨粗しょう性骨折を以下の様に操作的に定義した：骨粗鬆症性骨折（M80X）、大腿骨頸部骨折（S720X）、転子貫通骨折（S721X）、腰椎圧迫骨折（S32X）、橈骨遠位端骨折（S525X）。同じ ICD-10 コードの分類の中に外傷性骨折や多発骨折など高エネルギー性の骨折の可能性が高い標準傷病名が含まれたり、小児の骨端線に生じる骨折の標準傷病名が含まれたりしているため、これらの傷病名は除外することとした。また、上腕骨近位端骨折（S422X）は本研究の対象者である 40–59 歳の女性では稀であることを考慮し、アウトカムの定義からは除外した。アウトカムの定義に用いたコードの詳細は **Table S3** に示した。

本研究では、上記のいずれかに該当する確定診断

コードが1度でも付与された場合に、骨粗鬆症性骨折の発生「あり」と定義し、追跡開始月から診断月までを発生までの期間として採用した。なお、先行研究²⁹を参考に頭蓋/頸部、体幹/骨盤、上肢、下肢の4領域の内、2領域以上の骨折の診断コードまたは、多発骨折を示すT02の診断コード、交通外傷を示すV01～V99の診断コードのいずれかがアウトカム発生日の±7日以内に付与されていた場合には、高エネルギー性の骨折の可能性が高いと判断し、アウトカム非発生とみなし、追跡を続けた。コードリストの詳細はTable S7に示した。

本研究における打ち切りのタイミングは、以下のイベントの内いずれかが発生した最も早い月とした：①アウトカムの発生、②観察可能期間の終了（2023年6月）、③死亡による資格喪失のため追跡終了、④その他の原因による資格喪失のため追跡終了。これらの内、③死亡による資格喪失のため追跡終了は競合リスクとして扱った。よって、イベント状況として0：②観察可能期間の終了または④その他の原因による資格喪失のため追跡終了、1：①アウトカムの発生、2：③死亡による資格喪失のため追跡終了とした変数を作成した。

予測因子の候補

本研究では、特定健診にて一般的に取得されているデータを用いて予測モデルを開発することを目的としているため、予測因子の候補は年齢が40歳以上の人々において特定健診で実施される可能性が高い質問票の項目および血液検査結果から選定した。また、これらの項目の中で骨粗鬆症や骨粗鬆症性骨折、骨折のリスク因子として考えられる因子を候補とした。なお全てのデータは追跡開始時点から2年前までの期間中に存在する健診結果の内、最新のものを利用することとした。具体的には、年齢³⁰、body mass index (BMI)³⁰、腹囲³⁰、現在喫煙の有無³⁰、飲酒頻度³⁰、飲酒量³⁰、身体活動 (physical activity: PA)³¹、歩行速度^{32,33}、食習慣³¹、睡眠の状況^{34,35}、収縮期血圧 (systolic blood pressure: SBP)・拡張期血圧 (Diastolic blood pressure)^{36,37}、高血糖状態³¹、脂質異常^{38,39}、肝

機能異常^{40,41}、薬の利用状況（血圧を下げる薬、脂質を下げる薬、血糖値を下げる薬の利用の有無）、貧血に関連する指標（ヘマトクリット値、Hb⁴²、赤血球数）、既往歴（脳血管疾患^{43,44}、心疾患^{45,46}）、生活習慣の改善に関する行動変容ステージ（行動変容ステージ）を健診結果から取得した。詳細はTable S8に示した。

予測因子の選定と変数の型

前述の予測因子の候補の中から、年齢（歳）、BMI (kg/m²)、腹囲 (cm)、SBP (mmHg)、DBP (mmHg)、現在喫煙（はい/いいえ）、飲酒頻度（ほとんどない/時々/毎日）、自覚的な歩行速度が他者よりも速い（はい/いいえ）、中強度以上の身体活動の実施（はい/いいえ）、低強度の身体活動の実施（はい/いいえ）、週3回以上の朝食の欠食（はい/いいえ）、十分な睡眠（はい/いいえ）、血圧を下げる薬の利用（はい/いいえ）、脂質を下げる薬の利用（はい/いいえ）、血糖値を下げる薬の利用（はい/いいえ）、脳血管疾患の既往歴（はい/いいえ）、心臓病の既往歴（はい/いいえ）、行動変容ステージ（維持期/実行期/準備期/関心期/無関心期）、空腹時血糖 (fasting plasma glucose: FPG) (mg/dL)、hemoglobin A1c (HbA1c) (%) [National Glycohemoglobin Standardization Program: NGSP unit]、high-density lipoprotein (HDL) (mg/dL)、alanine transaminase (ALT) (U/L)、gamma-glutamyl transferase (GGT) (U/L)、hemoglobin (Hb) (g/dL)を予測因子として採用した。予測因子の候補のうち血液検査項目である随時血糖、中性脂肪、low-density lipoprotein (LDL)、aspartate aminotransferase (AST)、ヘマトクリット値、赤血球数は先行研究を踏まえつつ、著者内で協議のもと除外することとした。また、飲酒量は欠測割合が約35%とその他の変数と比べて欠測割合が15–20%ほど高く予測因子としては不適切と考えられること、飲酒頻度を利用可能であることから、飲酒量は除外した。

その他の情報

上記の予測因子に加え、対象者の基本特性として

生年（西暦）、CED（cohort entry date）の西暦を取得した。

統計解析

統計解析は R (Ver. 4.4)にて行った。対象者の予測因子およびアウトカムに関して、記述統計量として連続変数では中央値と 25 および 75 パーセンタイル値 (Q1, Q3) を、名義・カテゴリ変数では度数と割合を算出した。また全ての変数について、欠測値の度数と割合も算出した。

欠測は予測因子のみ生じており、予測因子の欠測状況は年齢や資格分類、資格取得日、その他予測因子と関連していた。よって、missing at random (MAR) と仮定し、{mice}パッケージ⁴⁷の{mice}関数を用いて多重補完法を行い 30 セットの補完済みデータセットを作成した。補完モデルには、全ての選定された予測因子とイベント状況（関心イベント：骨折、競合リスク：死亡、打ち切り）を含めた。さらに、競合リスクを考慮したアウトカム情報の要約として、関心イベント（骨折）の Fine-Gray サブディストリビューションハザードの基準累積ハザード推定値を含めた。なお、推定値は{survival}パッケージ^{48, 49}の{finegray}関数を用いて変換した共変量を含まない Fine-Gray 変換データを作成し、重み付き Cox モデルを{coxph}関数で当てはめ、{basehaz}関数により Breslow 型に推定した基準累積ハザードを、各個人の観測時間に基づいて評価を行った。予測因子の非線形性は restricted cubic splines (RCS) により表現した。多重補完では、スプライン基底を、欠測を含むオリジナルデータ上で事前に作成し、各基底項を Just Another Variable (JAV; transform-then-impute) として、他の変数と同様に補完モデルへ含めた⁵⁰。また、補完は変数の型に拠らず predicted mean matching を用いた。これは、predictive mean matching は 2 値または 3 値以上のカテゴリ変数にも用いることができること、計算速度が非常に速いことが理由である⁵¹。最後に、得られた結果は Rubin のルール⁵²に従って統合した。

予測モデルの開発と必要な最小サンプルサイズの推定

予測モデルの開発には、Fine & Gray モデルを用いた。追跡期間及びイベント状況を被説明変数、予測因子を説明変数とした予測モデルを作成した。モデルは運用の簡便さを考慮したモデル 1 (年齢と BMI、腹囲、SBP、DBP と質問票の項目の一部) と、モデル 1 に血液検査結果を予測因子として追加し、より高い精度を目指したモデル 2 を検証した。また、既存の骨折リスクの予測モデルとしてアジア地域での妥当性が検証されておりかつ、本研究で利用するデータベースの健診結果からほぼ同様のモデルが再現できる OST^{15,16,53,54} ([体重 kg - 年齢 歳] * 0.2) を参考に、Modified OST ([BMI - 年齢] * 0.2) を比較モデルとして採用した。

なお、予測因子のうち連続変数である年齢⁵⁵、BMI⁵⁶、腹囲⁵⁷、SBP・DBP⁵⁸、FPG⁵⁹、HbA1c⁶⁰、HDL⁶¹、ALT⁶²、γGTP⁶²、Hb⁶³ は骨折や骨粗鬆症と非線形の関連する可能性を示唆する先行研究があること、サンプルサイズとイベント数が十分であり、モデルの過学習の可能性は限定的と判断できることから、Knot 数 3 の固定マージン (開発データの各変数の 10、50、90 パーセンタイル値) の条件で{Hmisc}⁶⁴パッケージの{rcspline.eval}関数を用いて RCS 化した。また、連続変数は日本の標準的な健診・保健指導プログラム（令和 6 年度版）の「別紙 7-3 データ範囲のチェック」⁶⁵に記載されている範囲内に収まっていたため、極端な値をトリミングする、欠測とするなどの処理は行わなかった。モデルに投入した因子の詳細は以下の通りである。

Model 1: 年齢、BMI、腹囲、SBP、DBP、現在喫煙、飲酒頻度、歩行速度低下の自覚の有無、中強度以上の身体活動の実施、低強度の身体活動の実施、週 3 回以上の朝食の欠食、十分な睡眠、血圧を下げる薬の利用、脂質を下げる薬の利用、血糖値を下げる薬の利用、脳血管疾患の既往歴、心臓病の既往歴、行動変容ステージ

Model 2: Model 1 の予測因子 +FPG、HbA1c、HDL、ALT、GGT、Hb

Model 3: Control model; (BMI – 年齢) * 0.2

※Model 3 では既存モデルに沿って RCS 処理はせず、実数を用いた

モデルの当てはめには、{survival}パッケージ^{48,49}の{finegray}関数と{coxph}を用い、重み付き Cox モデルを用い、ハザード比 (HR) の点推定値と 95%CI、傾向の P 値を推定した。

本研究は既存データを用いた研究であるが、モデル開発に必要な最小のサンプルサイズを満たしているかどうかを確認するために、Richard DR らの方法⁶⁶に則り Time-to-event をアウトカムとした多変量予測モデルの開発に必要な最小サンプルサイズを以下の条件で計算した。なお、計算には{pmsampsize}パッケージ⁶⁶を用いた。計算はパラメーター数が最大となるモデル 2 で行ったところ、必要な最小サンプルサイズは最大で 34,905 名であった。

予測モデルの Apparent performance の評価

予測モデルの Apparent performance (“見かけの性能”: モデル開発に使ったオリジナルデータセット [以下、オリジナルデータ] で評価した予測モデルの性能)は、Calibration、Discrimination、臨床的有用性の観点から、以下の方法で評価した。

Calibration は 48 ヶ月時点までの骨折発生リスク (cumulative incident fraction: CIF) を用いて calibration plots で視覚的評価した。Calibration plots の作成は{riskRegression}パッケージ⁶⁷の{Score}関数で行った。本研究では先行研究を参考に、Calibration plots を 30 個の代入済みデータセットを縦型の stacked dataset に作り替え、全てのデータを用いて行った。また、量的な指標として calibration slope を算出した。

Discrimination は 48 ヶ月時点までの骨折発生リスクを用いて、Blanche ら⁶⁸の競合リスクを考慮した Time-dependent area under the curve (AUC) にて評価した。Time-dependent AUC の推定にも

{riskRegression}パッケージ⁶⁷の{Score}関数を用い、30 セットの補完済みデータにおいてそれぞれ推定を行い、結果を統合した。

予測モデルの臨床的有用性は決定曲線解析 (Decision curve analysis: DCA)⁶⁹で評価した。DCA は 4 年以内の骨粗鬆症性骨折を防ぐためにどのような人に骨粗鬆症スクリーニング (DXA など) をすべきかを予測モデルで決めた場合に得られるネット・ベネフィット (Net benefit) を、全員にスクリーニングを行うまたは誰にもスクリーニングを行わない場合の net benefit と比較して予測モデルの有用性を検証する手法である。Net benefit は、真の陽性 (True Positive: TP) の割合から偽陽性 (False Positive: FP) の割合に意思決定の閾値確率 (Probability Threshold: p_i) (4 年間で骨粗鬆症性骨折のリスクが $x\%$ 以上であればスクリーニングによって得られる益がスクリーニングによって生じる可能性がある害を上回ると判断する閾値) の重みを掛けたものを引いた値である ($\text{Net benefit} = \text{TP}/N - [\text{FP}/N] * [p_i / (1 - p_i)]$)。この閾値確率は患者や医師によって変動することが想定されるが、本研究では骨粗鬆症スクリーニングの p_i を 1-3% と設定した。この数値は、主要なガイドラインの 10 年の閾値確率 (骨粗鬆症スクリーニング: 約 3~10%⁷⁰) を期間中のハザードが一定であるとの仮定において、4 年時点における累積発生割合に近似した値として設定した。Net benefit の推定は、先行研究⁷¹⁻⁷³にない打ち切りを Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW) で補正しながら行い、30 セットの補完済みデータにおけるそれぞれの閾値確率ごとの net benefit の平均を算出した。

予測モデルの内的検証

本研究のサンプルサイズは 975,381 名であった。Collins GS らの予測モデルの開発と内的・外的検証に関するガイダンスでは、モデルの Apparent performance は、サンプルサイズが 10,000 を超える場合には overfitting によりモデルの性能が過剰評価されること、optimism に関しては内的検証は必須ではないとされている⁷⁴。しかし、optimism が生じてい

る可能性が完全には否定できないため、single imputation nested bootstrapping^{75,76} による内的検証を行い、optimism を調整したモデルの性能を評価した。Bootstrapping の回数は 200 回辺りから正確な optimism の推定が可能という先行研究⁷⁷の結果と、本研究のサンプルサイズが約 97 万例と非常に大きいことから 200 回に設定した。予測モデルの内的検証は、性能評価指標の内、Calibration slope と Time-dependent AUC、DCA について行った。

C. 結果

JMDC Claims database に登録されていた 20 歳以上の女性 6,809,127 名の内、Cohort entry date (CED) 時点で 40 歳以上 60 歳未満であった女性は 2,226,596 名であった。さらに、CED 時点から過去 2 年間の間に除外基準を満たした女性 71,661 名が除外され、2,154,935 名の女性が抽出された。この内、被扶養者では特定健診のデータの欠測割合が 50%を超えていたため、被保険者である 975,381 名を解析対象とした (Table 1)。

対象者の特性

解析対象者 975,381 名の内、追跡期間中に 5,296 件の骨粗鬆症性骨折が発生し、死亡の発生は 940 件であった。追跡期間の中央値 (Q1, Q3) は 35 (16, 56) ヶ月であった。解析対象者全体の CED 時点の年齢の中央値 (Q1, Q3) は 46.5 (41.6, 51.8) 歳であり、骨粗鬆症性骨折発生者の年齢が 52.8 (48.3, 56.2) 歳と、最も高い傾向にあった。解析対象者全体の BMI は 21.4 (19.5, 24.1) kg/m²、腹囲は 77 (71, 84) cm、現在喫煙者は 16%、アルコール摂取頻度はほとんどないが 50%であった。自覚的な歩行速度が他者よりも速いと回答した女性は 44%、中強度以上の身体活動を実施していたのは 14%、低強度の身体活動を実施していたのは 36%であった。朝食を週 3 回以上欠食している女性は 21%、睡眠で十分な休養を取れていると回答した女性は 54%であった。血圧を下げる薬、脂質を下げる薬、血糖値を下げる薬を利用している女性はそれぞれ 5.9%、1.5%、3.9%であった。脳卒中

の既往がある女性は 0.5%、狭心症か心筋梗塞の既往がある女性は 0.9%であった。行動変容ステージは、23%が改善の意思なし、42%が 6 ヶ月以内に改善の意思なしと回答した。その他、血圧や血液検査の結果の詳細は Table 2 に示した。

開発されたモデル

Table 3 に開発されたモデルのサマリーとして、各モデルに利用された予測変数の HR の点推定値と 95% CI、傾向の P 値を示した。RCS 処理をした連続変数については線形成分と非線形成分に分けて要約値を示した。また、RCS 処理を行う際のオリジナルデータにおけるノットの位置は Table S9 に示した。

Model 1 と 2 において、CED 時点の年齢と BMI の線型成分および非線形成分、腹囲と SBP の線型成分、飲酒頻度 (参照: Hardly ever) の内 Sometimes、週 3 回以上の朝食の欠食あり (参照: No)、睡眠による十分な休養なし (参照: Yes)、脳卒中の既往あり (参照: No)、狭心症または心筋梗塞の既往あり (参照: No)、行動変容ステージ (参照: Maintenance) の内 Preparation が骨粗鬆症性骨折と統計学的に有意な関連を示した。Model 2 において、血液検査結果のうち骨粗鬆症性骨折と統計学的に有意な関連を示したのは HbA1c と Hb の線型成分のみであった。

Model 3 では(BMI [kg/m²] * Age at CED [years]) * 0.2 は骨粗鬆症性骨折と統計学的に有意に関連していた。

モデルの Apparent performance

Discrimination の指標である Time-dependent AUC は Model 2 で最も高かった (0.759, 95% CI 0.758, 0.760)。Model 1 の Time-dependent AUC は Model 2 よりも僅かに低く (0.757, 95% CI 0.756, 0.758)、Model 3 で最も低かった (0.722, 95% CI 0.712, 0.723)。

Calibration の量的指標である、Calibration slope の点推定値は全てのモデルで 1.000 であり、信頼区間も概ね同等であった (Table 4)。各モデルの Calibration plots は Figure 1 に示した。3 つのモデルの 48 ヶ月時点での予測 CIF は概ね実測の CIF と一

致していた。しかし、Model 3 のみわずかではあるが 0-0.75%と 1%以降で実測とのずれが大きい傾向がみられた (Figure 1 (C))。

臨床的優位性を検証した DCA の結果は Figure 2(A)に示した。Model 1 と 2 は p_t 1-2.5%の範囲において、Test none と Test all の戦略よりも net benefit が高かった。Model 3 の net benefit は p_t 1-2.0%の範囲で Test none と Test all よりも高かった。また、Model 1 と 2 の net benefit は p_t 1-2.2%の範囲で Model 3 を上回っていた。

モデルの Optimism-corrected performance

Single imputation nested bootstrapping の結果、各モデルの optimism-corrected Time-dependent AUC は Model 1 で 0.755、Model 2 で 0.756、Model 3 で 0.721 であり、Apparent Time-dependent AUC とほぼ一致していた (Table 4)。Optimism-corrected calibration slope は、Model 1 で 0.992、Model 2 で 0.987、Model 3 で 1.001 であり、こちらも概ね Apparent performance と一致していた (Table 4)。Optimism-corrected DCA curves も同様に、全てのモデルにおいて Apparent DCA curves とほぼ一致していた (Figure 2(B))。

D. 考察

本研究では、全国規模の保険者ベースの診療報酬請求・特定健診データベースに登録された被保険者の女性を対象に、特定健診の結果を用いて骨粗鬆症性骨折を予測するモデルの開発と内的検証を行った。本研究の主要な結果は以下の通りである。①特定健診で測定される項目の内、標準的質問票に含まれる項目と年齢、BMI、腹囲、SBP、DBP のみを用いた Model 1、Model 1 に血液検査項目を加えた Model 2 は、比較モデルとして OST を改変した Model 3 と比べて calibration の程度は同等であった (calibration slope: Model 1 = 0.992; Model 2 = 0.987; Model 3 = 1.001)。また、calibration plot にて実測リスクとのずれが Model 3 でわずかに大きい傾向がみられた。② Model 1 と 2 の discrimination は、Model 3 と比較してわずかではあるが高かった(optimism-corrected Time-

dependent AUC: Model 1 = 0.755; Model 2 = 0.756; Model 3 = 0.721)。さらに、optimism 補正後の DCA においても、設定した p_t 1-3%の内 1-2.2%の範囲で Model 1 と 2 は Model 3 より有用であった。③Model 1 と 2 の性能はほぼ同程度であった。④最後に、内的検証で推定した optimism-corrected performance から、モデルの overfitting を示唆する明確なエビデンスは得られなかった。これらの結果から、本研究の対象となった女性と同等の集団において、本モデルを適用可能である可能性が示唆された。また、Model 1 と 2 の性能は同程度であること、Model 1 の方が予測変数の数が少ないこと、血液検査結果が測定方法によってばらつく可能性があることを考慮すると、Model 1 が実装上有用と考えられた。なお、年齢と BMI のみを利用した OST の改変版である Model 3 も、その他のモデルと比較して極端に性能が劣るというエビデンスは得られず、実装上有用と考えられた。ただし、本研究にて対象となった 40 以上 60 歳未満の女性では骨粗鬆症性骨折の累積発生率は約 0.6%と非常に低かったことを考慮すると、可能な限り性能が高いモデルを利用することが望ましいと考えられる。

本研究で開発したモデルの 4 年時点までの骨粗鬆症性骨折発生予測の性能について、discrimination の指標である optimism-corrected Time-dependent AUC は Model 3 が最小で 0.721、Model 2 が最大で 0.756 であった。Calibration の指標である optimism-corrected calibration slope は Model 1 で 0.992、Model 2 で 0.987、Model 3 で 1.001 であり、良好な calibration を示す 1 に非常に近い値であった。また、calibration plot から Model 3 は Model 1 と 2 に比べてリスクをわずかに過小推定する傾向がみられた。対象者の特性や追跡期間、アウトカムの定義、用いたモデルの違いなどから直接的な比較は困難であるが、日本の 40-74 歳の女性を対象に約 10 年間で骨粗鬆症骨折発生予測の性能を評価した先行研究⁷⁸では、骨密度の情報あり・なしの FRAX の AUC は 0.69 であった。アメリカ在住の 50-64 歳の女性を対象とした同様の先行研究⁷⁹においても、人種がアジアと回答した女性に

層別した時の AUC は骨密度の情報なしの FRAX が 0.65、OST が 0.62 であった。また、同研究内で人種がアジアである女性におけるリスクアセスメントの calibration slope は、骨密度の情報がない FRAX では 1.12、OST では 0.87 であった⁷⁹。ただし、上記の先行研究^{78,79}は既存のリスクアセスメントの外的検証の結果であり、本研究は内的検証の結果であることから、本研究で開発されたモデルの性能は外的検証時に低下⁷⁵することが予測される。しかし、本研究では約 97 万名の大規模データを用いていること、optimism-corrected performance と apparent performance はほぼ一致しておりモデルの overfitting の可能性を示す明確なエビデンスは確認できなかったことから、同等の年齢の女性を対象にモデルの外的検証を行う場合、顕著な性能の低下が起こる可能性は低いと考えられる。これらを踏まえると、本研究で開発された全てのモデルの性能は、既存のリスクアセスメントと比較して明らかに劣っているとは言えず、許容できる範囲である。

本研究では、比較モデルとして設定した Model 3 と比べて、特定健診で用いられる標準的質問票に含まれる項目と年齢、BMI、腹囲、SBP、DBP を用いた Model 1 と Model 1 に血液検査結果を加えた Model 2 は calibration と discrimination、臨床的有用性の観点からわずかに良好な性能を示した。また、興味深いことに、Model 1 に血液検査結果も加えた Model 2 と Model 1 の性能はほとんど差がなかった。初めに、Model 3 に比べて Model 1 と 2 の calibration と discrimination、臨床的有用性が良好だった理由としては、Model 3 では予測変数と骨粗鬆症性骨折の非線形の関連を考慮できていない一方で、Model 1 と 2 では連続変数を RCS 化しており予測変数と骨粗鬆症性骨折の非線形の関連を考慮⁸⁰できていることが考えられる。また、腹囲³⁰や飲酒頻度³⁰、朝食の欠食³¹、脳卒中の既往^{43,44}などをはじめとした骨粗鬆症性骨折のリスク因子を含んでいることも性能の向上に寄与しているものと考えられる。なお、変数の数が Model 3 と比較して Model 1 と 2 では多いことから、モデルの overfitting により Time-dependent AUC が

Model 1 と 2 で高く出た可能性も否定できない。しかし、本研究のサンプルサイズは 97 万名と非常に大きく最小の必要サンプルサイズ (34,905 名) を大きく上回っていること、少なくとも内的検証において optimism を考慮した Time-dependent AUC も apparent Time-dependent AUC と同様の結果であること、overfitting の可能性を示す calibration slope も全てのモデルでほぼ 1 に近い値であることから、その影響は小さいと考える。次に、Model 2 と比較して Model 3 の性能の改善は限定的であった。この理由の一つとして、Model 3 で追加となった血液検査結果は Model 2 に含まれている予測因子に関連しており、血液検査結果の追加による独立した予測情報の増分が限定的であった可能性が考えられる^{81,82}。例えば、糖尿病に関連する FPG や HbA1c は標準的質問票の血糖を下げる薬の利用に関する質問、HDL コレステロールは質問票の脂質を下げる薬の利用に関する質問や BMI、腹囲、Hb は BMI や質問票の週 3 回以上の朝食の欠食などがそれにあたると考えられる。これらから、実装上、性能が高くかつ予測変数の数が少ない Model 1 が適していると考えられた。

モデルの臨床的有用性に関して、optimism 補正後の DCA では設定した pt 1-3% の内 1-2.2% の範囲で Model 1 と 2 は Model 3 より net benefit が高かった。この結果は、主に骨粗鬆症検診や骨粗鬆症スクリーニング (DXA など) の実施を考慮する低い p_t 域における意思決定支援において Model 1 と 2 が Model 3 よりも優れていることを示唆する。すなわち、OST を改変した Model 3 では見逃され得る pt 近傍の患者の中で、骨粗鬆症検診や骨粗鬆症スクリーニングを行うべき女性を適切に選択できる可能性がある。一方で、約 2.2% 以降では Model 3 との net benefit の差はほぼ消失、約 2.5% 以降では各モデルの曲線はほぼ一致し、さらに treat none 戦略との差も小さくなったことから、この閾値域ではモデル使用による追加的な臨床的有用性は限定的であると考えられた。ただし、これは本モデルの臨床的有用性を否定するものではない。むしろ、その有用性は検診・スクリーニングの文脈でこれらの実施を比較的低い閾値で検

討する場面に集中していると解釈される。本研究の対象は、脆弱性骨折歴や長期グルココルチコイド使用などの明らかな高リスク因子を有する女性を除いた40-59歳女性である。したがって本研究の結果は、高リスク患者全体ではなく、明白な高リスク所見を欠く検診・スクリーニング対象の女性に最も関連する。USPSTF¹¹は65歳未満の閉経後女性を十分に含む新規リスク評価ツールの開発・検証を研究課題として挙げている。本研究はその対象集団と完全には一致しないものの、二次予防的な骨粗鬆症検診・スクリーニングの文脈における低閾値領域におけるさらなる検査の紹介・実施の決定の改善可能性を示す点で、この課題に関連する知見を提供するものと考えられる。

本研究の強みは以下の7点である：①全国規模の保険者ベースの診療報酬・特定健診データベースを用いたことにより悉皆性が高くサンプリングバイアスとover fittingのリスクは低いと考えられていること、②保険者ベースのデータベースであるためアウトカムである骨粗鬆症骨折の発生および競合リスクである死亡による追跡終了時点を比較的正確に測定することができていること、③予測因子に特定健診でルーティーンに取得される項目のみを用いており追加の測定コストが無いこと、④特定健診で取得される情報は全国で標準化が行われていること、⑤競合リスクを考慮したFine-Grayモデルを用いて予測モデルを開発したこと、⑥リスクアセスメントの開発が望まれる比較的年齢が低い女性を対象としたこと、⑦モデル1で利用している予測因子は年齢、BMI、腹囲、血圧と質問票の項目のみであるため、日本のように特定健診がルーティーンで行われていない国においても容易に実装可能であることである。

一方、本研究では以下の限界点が存在するため、慎重な結果の解釈が必要である。1つ目は、本研究で利用した診療報酬・特定健診データの提供元である保険者は大企業が中心であることである。よって、中小企業に勤める女性を中心とした集団におけるモデル性能の外的検証が必要であると考えられる。2つ目は、本研究では予測因子の欠測割合が高かった被

扶養者の女性が除外されている点であり、被扶養者の女性における外的検証も望まれる。3つ目は、骨粗鬆症骨折の定義が診断コードのみに基づいている点であり、アウトカムの誤分類によるバイアスが生じている可能性が否定できない。この点については、先行研究²⁵⁻²⁷を参考に整形外科専門医との協議の元、高エネルギー骨折である可能性が高い傷病名はアウトカムの定義から除外する、複数部位の骨折の診断コードや交通外傷コードなどが付与されている場合はアウトカムありと判定しないなど、誤分類の可能性を最小限に抑える対応をした。4つ目は、予測期間が一般的なリスクアセスメントの10年ではなく4年であったため、既存の10年リスク指標との直接比較可能性は限定される点である。ただし、これは本モデルの臨床的有用性を直ちに損なうものではない。USPSTF¹¹は10年リスク値をスクリーニング実施の機械的閾値として用いることを意図しておらず、リスクアセスメントはあくまで追加スクリーニングの要否の判断を補助するものと位置づけている。したがって、本モデルは10年間の骨折リスクを予測するツールの代替としてではなく、検診の受診勧奨やスクリーニング実施の要否の判定を支援する短期的なリスクアセスメントとして活用するのが適切であると考えられる。

これらを踏まえると、今後は中小企業に勤める女性や被扶養者の女性を対象に外的検証を行うこと、リスクアセスメントの性能は人種によって異なる可能性があるため⁷⁹、国外や異なる人種の女性を対象に外的検証を行うこと、診療報酬請求データから骨粗鬆症性骨折を定義する妥当なアルゴリズムを作成すること、10年間での骨粗鬆症性骨折発生リスクや骨粗鬆症の判定に対する性能などを検証すること、モデルの実装が骨粗鬆症検診の受診率、骨粗鬆症の早期発見・治療、ひいては骨粗鬆症性骨折の予防に寄与するかを検証することなどが求められる。

E. 結論

本研究では全国規模の診療報酬請求・特定健診データベースに被保険者として登録されていた40-59

歳の女性を対象に、骨粗鬆症性骨折のリスクアセスメントとして、特定健診で取得される情報を用いて4年間の骨粗鬆症性骨折発生リスクを予測するモデルの開発と内的検証を行った。年齢、BMI、腹囲、血圧、標準的質問票に含まれる生活習慣に関連する質問を利用したモデルは内的検証においても良好な性能を示し、特に骨粗鬆症検診やスクリーニングの実施の必要性を判断するうえで、OSTの改変版モデルや全員検査・全員無検査の戦略よりも有用である可能性が示唆された。

引用文献

1. Xiao PL, Cui AY, Hsu CJ, et al. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2137-2153. doi:10.1007/s00198-022-06454-3
2. Chandran M, Brind'Amour K, Fujiwara S, et al. Prevalence of osteoporosis and incidence of related fractures in developed economies in the Asia Pacific region: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2023;34(6):1037-1053. doi:10.1007/s00198-022-06657-8
3. Naso CM, Lin SY, Song G, Xue H. Time trend analysis of osteoporosis prevalence among adults 50 years of age and older in the USA, 2005-2018. *Osteoporos Int.* 2025;36(3):547-554. doi:10.1007/s00198-025-07395-3
4. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-1733. doi:10.1007/s00198-006-0172-4
5. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049-2102. doi:10.1007/s00198-021-05900-y
6. Japan Osteoporosis Foundation. [Osteoporosis screening rate]. Accessed April 22, 2025. <https://www.jpof.or.jp/research/kenshin.html>
7. McCloskey E, Rath J, Heijmans S, et al. The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int.* 2021;32(2):251-259. doi:10.1007/s00198-020-05557-z
8. Chotiyarnwong P, McCloskey EV, Harvey NC, et al. Is it time to consider population screening for fracture risk in postmenopausal women? A position paper from the International Osteoporosis Foundation Epidemiology/Quality of Life Working Group. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):87. doi:10.1007/s11657-022-01117-6
9. FRAX plus | FRAXplus®. Accessed April 2, 2025. <https://fraxplus.org/frax-plus>
10. Lo JC, Pressman AR, Chandra M, Ettinger B. Fracture risk tool validation in an integrated healthcare delivery system. *Am J Manag Care.* 2011;17(3):188-194.
11. US Preventive Services Task Force, Nicholson WK, Silverstein M, et al. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2025;333(6):498-508. doi:10.1001/jama.2024.27154
12. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care.* 1998;4(1):37-48.
13. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ.* 2000;162(9):1289-1294.
14. Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B, et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol.*

- 2002;16(3):245-250.
15. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, et al. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2001;12(8):699-705. doi:10.1007/s001980170070
16. Chen SJ, Chen YJ, Cheng CH, Hwang HF, Chen CY, Lin MR. Comparisons of Different Screening Tools for Identifying Fracture/Osteoporosis Risk Among Community-Dwelling Older People. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(20):e3415. doi:10.1097/MD.0000000000003415
17. FRAX Fracture Risk Assessment Tool. Charts to download. Accessed April 2, 2025. <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/charts.aspx>
18. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLOS Medicine*. 2015;12(10):e1001885. doi:10.1371/journal.pmed.1001885
19. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-73. doi:10.7326/M14-0698
20. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*. 2024;385:e078378. doi:10.1136/bmj-2023-078378
21. Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, Kimura S, Takahashi Y, Nakayama T. Data resource profile: JMDC claims database sourced from health insurance societies. *J Gen Fam Med*. 2021;22(3):118-127. doi:10.1002/jgf2.422
22. Kumamaru H, Togo K, Kimura T, et al. Inventory of real-world data sources in Japan: Annual survey conducted by the Japanese Society for Pharmacoepidemiology Task Force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024;33(1):e5680. doi:10.1002/pds.5680
23. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30. doi:10.1186/1710-1492-9-30
24. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5875, Paramethasone. Accessed August 4, 2025. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Paramethasone>
25. Lix LM, Azimaee M, Osman BA, et al. Osteoporosis-related fracture case definitions for population-based administrative data. *BMC Public Health*. 2012;12:301. doi:10.1186/1471-2458-12-301
26. Fujiwara S, Buchanan-Hughes A, Ng A, Page J, Adachi K, Li H. Real-world evaluation of osteoporotic fractures using the Japan Medical Data Vision database. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2205-2216. doi:10.1007/s00198-022-06472-1
27. Konstantelos N, Rzepka AM, Burden AM, et al. Fracture definitions in observational osteoporosis drug effects studies that leverage healthcare administrative (claims) data: a scoping review. *Osteoporos Int*. 2022;33(9):1837-1844. doi:10.1007/s00198-022-06395-x
28. 財団法人医療情報システム開発センター. ICD10 対応標準病名マスター Ver. 5.12. June 1, 2023. Accessed May 7, 2025. <https://www2.medis.or.jp/stdcd/byomei/download2019.html>
29. Lane NE, Saag K, O'Neill TJ, et al. Real-world bone turnover marker use: impact on treatment decisions and fracture. *Osteoporos Int*. 2021;32(5):831-840. doi:10.1007/s00198-020-05734-0
30. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med*. 2019;14(1):85-102. doi:10.1007/s11739-018-1874-2
31. National Osteoporosis Guideline Group UK. Clinical

- guideline for the prevention and treatment of osteoporosis NOGG 2024. December 2024. Accessed May 1, 2025. <https://www.nogg.org.uk/full-guideline>
32. Coupland CA, Cliffe SJ, Bassey EJ, Grainge MJ, Hosking DJ, Chilvers CE. Habitual physical activity and bone mineral density in postmenopausal women in England. *Int J Epidemiol*. 1999;28(2):241-246. doi:10.1093/ije/28.2.241
 33. Tomita Y, Arima K, Mizukami S, et al. Association between self-reported walking speed and calcaneal stiffness index in postmenopausal Japanese women. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):466. doi:10.1186/s12877-020-01858-4
 34. Zhao H, Jia H, Jiang Y, et al. Associations of sleep behaviors and genetic risk with risk of incident osteoporosis: A prospective cohort study of 293,164 participants. *Bone*. 2024;186:117168. doi:10.1016/j.bone.2024.117168
 35. Zhu C, Sun J, Huang Y, Lian Z. Sleep and risk of hip fracture and falls among middle-aged and older Chinese. *Sci Rep*. 2024;14(1):23273. doi:10.1038/s41598-024-74581-4
 36. Ye Z, Lu H, Liu P. Association between essential hypertension and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(40):68916-68927. doi:10.18632/oncotarget.20325
 37. Du XP, Zheng ML, Yang XC, Zheng ML. High blood pressure is associated with increased risk of future fracture, but not vice versa. *Sci Rep*. 2024;14(1):8005. doi:10.1038/s41598-024-58691-7
 38. Cao L, Wu W, Deng X, Guo H, Pu F, Shao Z. Association between total cholesterol and total bone mineral density in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2011-2018. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):40. doi:10.1186/s13018-022-03485-8
 39. Chen HM, Hsu CY, Pan BL, et al. Association of Decreased Bone Density and Hyperlipidemia in a Taiwanese Older Adult Population. *J Endocr Soc*. 2024;8(5):bvae035. doi:10.1210/jendso/bvae035
 40. Kim KJ, Hong N, Yu MH, et al. Elevated gamma-glutamyl transpeptidase level is associated with an increased risk of hip fracture in postmenopausal women. *Sci Rep*. 2022;12(1):13947. doi:10.1038/s41598-022-18453-9
 41. Chen G, Chen L, Huang B, et al. Is alanine aminotransferase associated with osteopenia in middle-aged and elderly Chinese? *Endocr Pract*. 2014;20(8):775-784. doi:10.4158/EP13166.OR
 42. Lee EA, Shin DW, Yoo JH, Ko HY, Jeong SM. Anemia and Risk of Fractures in Older Korean Adults: A Nationwide Population-Based Study. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6):1049-1057. doi:10.1002/jbmr.3675
 43. Lee D, Cho IY, Chang WH, et al. Fracture Risk Among Stroke Survivors According to Poststroke Disability Status and Stroke Type. *Stroke*. 2024;55(6):1498-1506. doi:10.1161/STROKEAHA.123.044953
 44. Zhang N, Guo L, Yu Y, et al. New-onset stroke on the risk of hip fracture: the Kailuan cohort study in China. *BMC Public Health*. 2023;23(1):925. doi:10.1186/s12889-023-15787-5
 45. Liu XP, Jian XY, Liang DL, et al. The association between heart failure and risk of fractures: Pool analysis comprising 260,410 participants. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:977082. doi:10.3389/fcvm.2022.977082
 46. Broussard DL, Magnus JH. Coronary heart disease risk and bone mineral density among U.S. women and men. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(3):479-490. doi:10.1089/jwh.2007.0593
 47. Bartlett JW, Morris TP. Multiple Imputation of Covariates by Substantive-model Compatible Fully Conditional Specification. *The Stata Journal*. 2015;15(2):437-456. doi:10.1177/1536867X1501500206
 48. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival*

- Data: Extending the Cox Model*. Springer; 2000. doi:10.1007/978-1-4757-3294-8
49. Therneau TM. A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.8-3. 2024. Accessed December 18, 2025. <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
 50. Seaman SR, Bartlett JW, White IR. Multiple imputation of missing covariates with non-linear effects and interactions: an evaluation of statistical methods. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:46. doi:10.1186/1471-2288-12-46
 51. Austin PC, van Buuren S. Imputation of incomplete ordinal and nominal data by predictive mean matching. *Stat Methods Med Res*. 2025;34(11):9622802251362642. doi:10.1177/09622802251362642
 52. Toutenburg H. Rubin, D.B.: Multiple imputation for nonresponse in surveys. *Statistical Papers*. 1990;31(1):180-180. doi:10.1007/BF02924688
 53. Sheng YH, Wu TY, Liaw CK, Hsiao SH, Kuo KL, Tsai CY. Real world fracture prediction of fracture risk assessment tool (FRAX), osteoporosis self-assessment tool for Asians (OSTA) and one-minute osteoporosis risk test: An 11-year longitudinal study. *Bone Reports*. 2024;20:101742. doi:10.1016/j.bonr.2024.101742
 54. Yang Y, Wang B, Fei Q, et al. Validation of an osteoporosis self-assessment tool to identify primary osteoporosis and new osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal Chinese women in Beijing. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013;14(1):271. doi:10.1186/1471-2474-14-271
 55. Ensrud KE. Epidemiology of Fracture Risk With Advancing Age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(10):1236-1242. doi:10.1093/gerona/glt092
 56. Nishikura T, Kitamura K, Watanabe Y, et al. Body mass index, height, and osteoporotic fracture risk in community-dwelling Japanese people aged 40–74 years. *J Bone Miner Metab*. 2024;42(1):47-59. doi:10.1007/s00774-023-01478-z
 57. Turcotte AF, Jean S, Morin SN, Mac-Way F, Gagnon C. Added value of waist circumference to body mass index for predicting fracture risk in obesity: a prospective study from the CARTaGENE cohort. *Arch Osteoporos*. 2023;18(1):92. doi:10.1007/s11657-023-01302-1
 58. Jin H, Zhao H, Jin S, et al. Menopause modified the association of blood pressure with osteoporosis among gender: a large-scale cross-sectional study. *Front Public Health*. 2024;12. doi:10.3389/fpubh.2024.1383349
 59. Shieh A, Greendale GA, Cauley JA, Karvonen-Gutierrez CA, Karlamangla AS. Prediabetes and Fracture Risk Among Midlife Women in the Study of Women's Health Across the Nation. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2314835. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.14835
 60. Gao L, Liu Y, Li M, Wang Y, Zhang W. Based on HbA1c Analysis: Bone Mineral Density and Osteoporosis Risk in Postmenopausal Female with T2DM. *Journal of Clinical Densitometry*. 2024;27(1):101442. doi:10.1016/j.jocd.2023.101442
 61. Tang Y, Wang S, Yi Q, Xia Y, Geng B. High-density Lipoprotein Cholesterol Is Negatively Correlated with Bone Mineral Density and Has Potential Predictive Value for Bone Loss. *Lipids in Health and Disease*. 2021;20(1):75. doi:10.1186/s12944-021-01497-7
 62. Breitling LP. Liver Enzymes and Bone Mineral Density in the General Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3832-3840. doi:10.1210/jc.2015-2016
 63. Jaiswal R, Johansson H, Axelsson KF, et al. Hemoglobin Levels Improve Fracture Risk Prediction in Addition to FRAX Clinical Risk Factors and Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):e1479-e1488. doi:10.1210/clinem/dgad399
 64. Harrell Jr F. Hmisc: Harrell Miscellaneous. Published

- online October 5, 2025. Accessed January 7, 2026. <https://cran.r-project.org/web/packages/Hmisc/index.html>
65. 厚生労働省. 標準的な健診・保健指導プログラム (令和6年度版). April 2024. Accessed November 5, 2025. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000194155_00004.html
66. Riley RD, Snell KI, Ensor J, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: PART II - binary and time-to-event outcomes. *Stat Med*. 2019;38(7):1276-1296. doi:10.1002/sim.7992
67. Ozenne B, Sørensen AL, Scheike T, Torp-Pedersen C, Gerds TA. riskRegression: Predicting the Risk of an Event using Cox Regression Models. *The R Journal*. 2017;9(2):440-460. doi:10.32614/RJ-2017-062
68. Blanche P, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks. *Stat Med*. 2013;32(30):5381-5397. doi:10.1002/sim.5958
69. Van Calster B, Wynants L, Verbeek JFM, et al. Reporting and Interpreting Decision Curve Analysis: A Guide for Investigators. *Eur Urol*. 2018;74(6):796-804. doi:10.1016/j.eururo.2018.08.038
70. Section 4: Intervention thresholds and strategy. Accessed October 29, 2025. <https://www.nogg.org.uk/full-guideline/section-4-intervention-thresholds-and-strategy>
71. van Geloven N, Giardiello D, Bonneville EF, et al. Validation of prediction models in the presence of competing risks: a guide through modern methods. *BMJ*. 2022;377:e069249. doi:10.1136/bmj-2021-069249
72. Spieker AJ, Illenberger N, Roy JA, Mitra N. Net benefit separation and the determination curve: a probabilistic framework for cost-effectiveness estimation. *Stat Methods Med Res*. 2021;30(5):1306-1319. doi:10.1177/0962280221995972
73. Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, Gonen M. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2008;8(1):53. doi:10.1186/1472-6947-8-53
74. Collins GS, Dhiman P, Ma J, et al. Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation. *BMJ*. 2024;384:e074819. doi:10.1136/bmj-2023-074819
75. Steyerberg EW. Validation of Prediction Models. In: Steyerberg EW, ed. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. Springer International Publishing; 2019:329-344. doi:10.1007/978-3-030-16399-0_17
76. Brand J, van Buuren S, le Cessie S, van den Hout W. Combining multiple imputation and bootstrap in the analysis of cost-effectiveness trial data. *Stat Med*. 2019;38(2):210-220. doi:10.1002/sim.7956
77. Steyerberg EW, Bleeker SE, Moll HA, Grobbee DE, Moons KGM. Internal and external validation of predictive models: a simulation study of bias and precision in small samples. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(5):441-447. doi:10.1016/s0895-4356(03)00047-7
78. Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, et al. Fracture risk prediction using FRAX®: a 10-year follow-up survey of the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int*. 2011;22(12):3037-3045. doi:10.1007/s00198-011-1537-x
79. Crandall CJ, Larson JC, Schousboe JT, et al. Race and Ethnicity and Fracture Prediction Among Younger Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Study. *JAMA Intern Med*. 2023;183(7):696-704. doi:10.1001/jamainternmed.2023.1253
80. Harrell FE. General Aspects of Fitting Regression Models. In: Harrell Jr Frank E, ed. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and*

Survival Analysis. Springer International Publishing; 2015:13-44. doi:10.1007/978-3-319-19425-7_2

81. Cook NR. Quantifying the added value of new biomarkers: how and how not. *Diagn Progn Res*. 2018;2(1):14. doi:10.1186/s41512-018-0037-2
82. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(17):2408-2416. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278

F. 研究発表

なし。論文執筆中であり、今後査読付きの学術雑誌に投稿予定。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Table 1. 対象者の選択の流れ

Process	対象者数	除外された人数
20 歳以上の女性	6,809,127	
追跡開始時に 40 歳以上かつ 60 歳未満の女性	2,226,596	4,582,531
除外基準 (追跡開始日から 2 年前までの期間における情報)		
1: 骨粗鬆症の診断コードを付与されていた女性 (ICD-10: M80 to M82)	2,186,787	39,809
2: 骨粗鬆症性骨折の診断コードを付与されていた女性 (アウトカムと同じ定義)	2,183,240	3,547
3: 骨粗鬆症の治療薬の処方コードが付与されていた女性	2,168,950	14,290
4: 経口グルココルチコイドの処方コードを付与されていた女性 (プレドニゾロン換算で投与量が 5 mg/日の累積処方日数が 90 日以上)	2,163,002	5,948
5: 骨腫瘍か転移の診断コードを付与されていた女性 (ICD10: C40, C41, C79.5, D160, D480)	2,160,092	2,910
6: 骨粗鬆症または骨粗鬆症性骨折のリスクとなる疾患の診断コードを付与されていた女性*	2,159,433	659
7: アロマターゼ阻害薬の処方コードを付与されていた女性	2,154,935	4,498
追加の除外基準		
被扶養者の女性 (理由: 健診データが 50%以上の女性で欠測していたため)	975,381	1,179,554

*: 骨粗鬆症または骨粗鬆症性骨折のリスクとなる疾患は以下のものを含む: osteomalacia (ICD-10: M83); Chronic kidney disease, stage 4 (severe) (ICD-10: N18.4); Chronic kidney disease, stage 5 / End-stage renal disease (ICD-10: N18.5); Dependence on renal dialysis (hemodialysis/peritoneal dialysis) (ICD-10: Z99.2); Transplanted organ status (kidney, liver, heart, lung, etc.) (ICD-10: Z94); and Failure or rejection of transplanted organ (ICD-10: T86).

略語: ICD-10, International Classification of Diseases, 10th Revision.

Table 2. 対象者のベースラインの特性

Characteristic	全体
N	975,381
追跡開始時の年齢, years	46.5 (41.6, 51.8)
生年, n (%)	
1940s	489 (<0.1%)
1950s	33,346 (3.4%)
1960s	322,153 (33%)
1970s	492,611 (51%)
1980s	126,782 (13%)
追跡開始年, n (%)	
2007–2009	4,767 (0.5%)
2010–2014	62,178 (6.4%)
2015–2019	434,037 (44%)
2020–2023	474,399 (49%)
BMI, kg/m ²	21.4 (19.5, 24.1)
Missing	109,851 (11%)
腹囲, cm	77 (71, 84)
Missing	118,572 (12%)
現在喫煙; yes, n (%)	137,809 (16%)
Missing	117,580 (12%)
飲酒頻度, n (%)	
ほとんどない	404,940 (50%)
時々	269,904 (33%)
毎日	133,030 (16%)
Missing	167,507 (17%)
同年代と比較して歩行速度が速い; はい, n (%)	346,369 (44%)
Missing	190,236 (20%)
中強度以上の身体活動の実施; はい, n (%)	111,062 (14%)
Missing	182,347 (19%)
低強度の身体活動の実施; はい, n (%)	286,500 (36%)
Missing	183,933 (19%)
週3回以上の朝食の欠食; はい, n (%)	170,045 (21%)

Characteristic	全体
Missing	181,202 (19%)
睡眠で十分な休息をとれている; はい, n (%)	422,812 (54%)
Missing	189,724 (19%)
血圧を下げる薬の利用; はい, n (%)	50,589 (5.9%)
Missing	121,986 (13%)
血糖を下げる薬またはインスリンの利用; はい, n (%)	11,908 (1.5%)
Missing	163,313 (17%)
脂質を下げる薬の利用; はい, n (%)	31,815 (3.9%)
Missing	163,320 (17%)
脳血管疾患の既往 (脳卒中); はい, n (%)	3,918 (0.5%)
Missing	190,528 (20%)
心血管疾患の既往 (狭心症か心筋梗塞); はい, n (%)	7,323 (0.9%)
Missing	190,462 (20%)
行動変容ステージ, n (%)	
維持期	71,283 (9.1%)
実行期	75,414 (9.7%)
準備期	128,323 (16%)
関心期	327,837 (42%)
無関心期	177,581 (23%)
Missing	194,943 (20%)
SBP, mmHg	114 (104, 126)
Missing	110,154 (11%)
DBP, mmHg	70 (63, 79)
Missing	110,154 (11%)
FPG, mg/dL	90 (85, 96)
Missing	207,569 (21%)
HbA1c, % (NGSP)	5.40 (5.20, 5.60)
Missing	182,229 (19%)
HDL cholesterol, mg/dL	71 (60, 82)
Missing	110,989 (11%)
ALT, U/L	14 (11, 19)

Characteristic	全体
Missing	112,082 (11%)
GGT, U/L	17 (13, 25)
Missing	112,304 (12%)
Hb, g/dL	13.2 (12.4, 13.9)
Missing	289,041 (30%)
追跡期間, months	35 (16, 56)

データは中央値 (Q1, Q3) または n (%) で表示した。欠測のある変数については、欠測数 (%) も表示した。

略語: ALT, alanine transaminase; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; GGT, gamma-glutamyl transferase; Hb, hemoglobin; HbA1c, hemoglobin A1c % [National Glycohemoglobin Standardization Program: NGSP unit]; HDL, high-density cholesterol; SBP, systolic blood pressure.

Table 3. 予測モデルのサマリー

Predictors	Model 1		Model 2		Model 3	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
追跡開始時の年齢, years	1.194 (1.171, 1.217)	<0.001	1.193 (1.170, 1.216)	<0.001	N.A.	N.A.
追跡開始時の年齢, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	0.965 (0.944, 0.986)	0.001	0.968 (0.947, 0.989)	0.004	N.A.	N.A.
BMI, kg/m ²	0.867 (0.842, 0.893)	<0.001	0.872 (0.846, 0.899)	<0.001	N.A.	N.A.
BMI, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	1.141 (1.093, 1.191)	<0.001	1.133 (1.085, 1.183)	<0.001	N.A.	N.A.
腹囲, cm	1.028 (1.017, 1.039)	<0.001	1.028 (1.017, 1.040)	<0.001	N.A.	N.A.
腹囲, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	0.987 (0.973, 1.002)	0.084	0.987 (0.973, 1.001)	0.076	N.A.	N.A.
SBP, mmHg	0.992 (0.986, 0.998)	0.007	0.991 (0.985, 0.997)	0.003	N.A.	N.A.
SBP, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	1.005 (0.999, 1.012)	0.115	1.005 (0.999, 1.012)	0.093	N.A.	N.A.
DBP, mmHg	1.005 (0.996, 1.013)	0.276	1.006 (0.998, 1.015)	0.159	N.A.	N.A.
DBP, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	1.002 (0.992, 1.011)	0.726	1.001 (0.992, 1.011)	0.778	N.A.	N.A.
現在喫煙, はい (ref. いいえ)	0.989 (0.910, 1.074)	0.787	0.999 (0.918, 1.088)	0.983	N.A.	N.A.
飲酒 (ref. ほとんどない)						
時々	1.127 (1.064, 1.193)	<0.001	1.071 (1.007, 1.140)	0.029	N.A.	N.A.
毎日	1.023 (0.970, 1.078)	0.406	1.007 (0.955, 1.062)	0.800	N.A.	N.A.
同年代と比較して歩行速度が速い; いいえ (ref. はい)	0.967 (0.909, 1.029)	0.285	0.963 (0.905, 1.025)	0.234	N.A.	N.A.
中強度以上の身体活動の実施, いいえ (ref. はい)	0.932 (0.851, 1.022)	0.133	0.937 (0.855, 1.027)	0.162	N.A.	N.A.
低強度の身体活動の実施, いいえ (ref. はい)	1.004 (0.940, 1.073)	0.899	1.008 (0.944, 1.077)	0.803	N.A.	N.A.
週3回以上の朝食の欠食, はい (ref. いいえ)	1.209 (1.117, 1.309)	<0.001	1.200 (1.108, 1.300)	<0.001	N.A.	N.A.
睡眠で十分な休息をとれている, いいえ (ref. はい)	1.091 (1.026, 1.160)	0.006	1.088 (1.023, 1.157)	0.007	N.A.	N.A.
血圧を下げる薬の利用, いいえ (ref. はい)	0.961 (0.861, 1.071)	0.469	0.972 (0.871, 1.084)	0.609	N.A.	N.A.
血糖を下げる薬またはインスリンの利用, いいえ (ref. はい)	0.888 (0.714, 1.104)	0.284	0.888 (0.689, 1.145)	0.359	N.A.	N.A.
脂質を下げる薬の利用, いいえ (ref. はい)	0.995 (0.865, 1.144)	0.944	0.992 (0.863, 1.139)	0.904	N.A.	N.A.
脳血管疾患の既往 (脳卒中), はい (ref. いいえ)	1.732 (1.284, 2.335)	<0.001	1.726 (1.279, 2.329)	<0.001	N.A.	N.A.
心血管疾患の既往 (狭心症か心筋梗塞), はい (ref. いいえ)	1.082 (0.818, 1.433)	0.579	1.080 (0.816, 1.429)	0.589	N.A.	N.A.
行動変容ステージ (ref. 維持期)						
実行期	0.985 (0.899, 1.078)	0.736	0.980 (0.895, 1.073)	0.662	N.A.	N.A.
準備期	0.911 (0.841, 0.986)	0.021	0.910 (0.841, 0.986)	0.021	N.A.	N.A.

関心期	1.017 (0.946, 1.094)	0.644	1.018 (0.947, 1.095)	0.623	N.A.	N.A.
無関心期	0.992 (0.921, 1.068)	0.827	0.991 (0.920, 1.068)	0.817	N.A.	N.A.
FPG, mg/dL	N.A.	N.A.	0.998 (0.991, 1.006)	0.636	N.A.	N.A.
FPG, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	N.A.	N.A.	1.003 (0.996, 1.010)	0.378	N.A.	N.A.
HbA1c, %	N.A.	N.A.	0.784 (0.632, 0.973)	0.027	N.A.	N.A.
HbA1c, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	N.A.	N.A.	1.139 (0.946, 1.373)	0.169	N.A.	N.A.
HDL cholesterol, mg/dL	N.A.	N.A.	0.997 (0.992, 1.001)	0.161	N.A.	N.A.
HDL cholesterol, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	N.A.	N.A.	1.006 (1.001, 1.011)	0.011	N.A.	N.A.
ALT, U/L	N.A.	N.A.	1.012 (0.997, 1.026)	0.107	N.A.	N.A.
ALT, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	N.A.	N.A.	0.987 (0.969, 1.005)	0.149	N.A.	N.A.
GGT, U/L	N.A.	N.A.	1.005 (0.997, 1.014)	0.243	N.A.	N.A.
GGT, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	N.A.	N.A.	0.993 (0.978, 1.009)	0.395	N.A.	N.A.
Hb, g/dL	N.A.	N.A.	0.951 (0.912, 0.992)	0.018	N.A.	N.A.
Hb, nonlinear component (RCS; 3 knots at 10/50/90%)	N.A.	N.A.	0.995 (0.951, 1.042)	0.836	N.A.	N.A.
(BMI [kg/m ²] * 追跡開始時の年齢 [years]) * 0.2	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0.560 (0.548, 0.573)	<0.001

Hmisc::rcspline.eval を用いて RCS 化（ノット数：3 knots，ノット位置：the 10th, 50th, and 90th percentiles）を行った。変数ごとのノットの値は Table S13 に示した。新たな個人で予測を行う場合、RCS 化処理を行う必要がある。

以下の数値と数式を用いて計算を行うことで、48 ヶ月時点での絶対リスクの予測を行うことが可能である。本研究では、モデルごとのベースラインの累積サブディストリビューションハザード（`baschaz(..., centered=TRUE)`）を推定した。 $\text{eta_raw} = \sum(\text{beta_j} * \text{x_j})$ とする。オリジナルデータセットにおける、ベースラインの累積サブディストリビューションハザードと線形予測子の平均をそれぞれ $H0_48$ ， lp_mean とすると、以下の計算式で骨折リスクを計算できる：

$\text{pred_risk_48} = 1 - \exp(-H0_48 * \exp(\text{eta_raw} - \text{lp_mean}))$ 。

なお本研究では、多重補完を行っているため、 $H0_48$ と lp_mean は補完後の各データセットの平均値を報告している。

Model 1: $H0_48 = 0.00476388858359615$, $\text{lp_mean} = 6.81441039245127$ 。

Model 2: $H0_48 = 0.00470394168810565$, $\text{lp_mean} = 4.96422683263494$ 。

Model 3: $H0_48 = 0.00446502522938077$, $\text{lp_mean} = 2.92318397903768$ 。

略語: ALT, alanine transaminase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; GGT, gamma-glutamyl transferase; Hb, hemoglobin; HbA1c, hemoglobin A1c; HR, hazard ratio; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; N.A., not applicable; NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program; RCS, restricted cubic splines; SBP, systolic blood pressure.

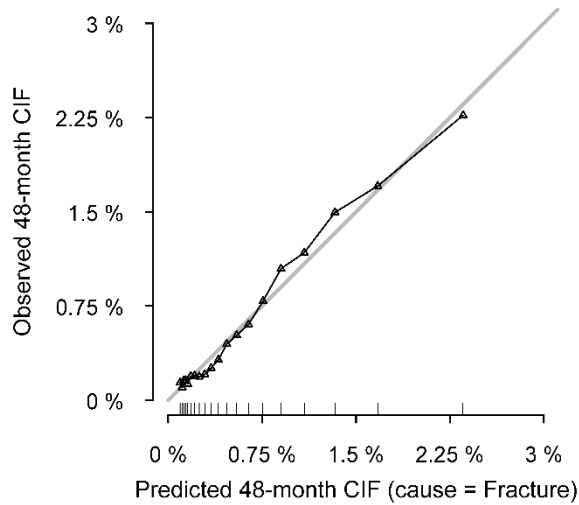
Table 4. 予測モデルの見せかけの性能および Optimism を考慮した性能

モデル	識別: Time-dependent AUC		較正: Calibration slope	
	見かけの性能 (95% CI)	Optimism 補正後の性能	見かけの性能 (95% CI)	Optimism 補正後の性能
モデル 1	0.757 (0.756, 0.758)	0.755	1.000 (0.968, 1.032)	0.992
モデル 2	0.759 (0.758, 0.760)	0.756	1.000 (0.969, 1.031)	0.987
モデル 3	0.722 (0.712, 0.723)	0.721	1.000 (0.963, 1.037)	1.001

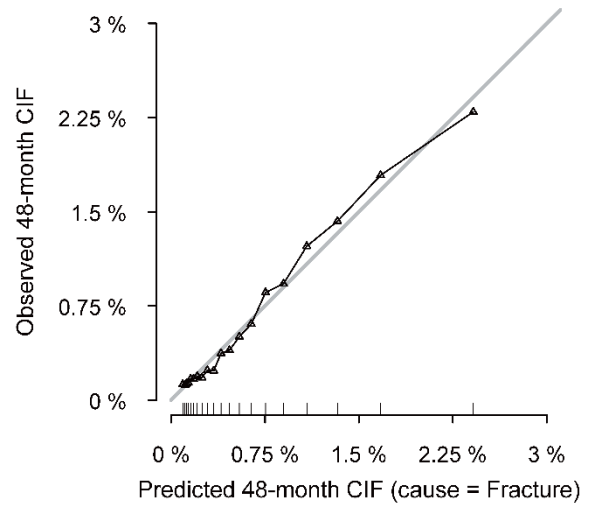
すべての性能指標は、競合リスクを考慮した上で、対象イベント（原因＝脆弱性骨折）について 48 か月時点で評価した。Time-dependent AUC は、IPCW 法に基づいて推定した。Calibration slope は、線形予測子を共変量とした Weighted Fine-Gray calibration model により推定した（slope = 1 は理想的な校正を示す）。見かけの性能は、元のコホートにおいて多重代入（m=30）を用い、Rubin のルールを適用して推定した。Optimism は、各ブートストラップサンプル内で単一代入（M=1）を行うネステッド・ブートストラップ法（B=200）により推定した。各ブートストラップ反復において、ブートストラップサンプルで見かけの性能を算出し、元のコホートでテスト性能を算出した。Optimism は、ブートストラップサンプルでの見かけの性能とテスト性能の差として定義した。Optimism 補正後の性能は、元の見かけの推定値から Optimism の平均を差し引くことで求めた。

略語: AUC, area under the curve; CI, confidence interval; IPCW, inverse probability of censoring weighting.

(A) Model 1



(B) Model 2



(C) Model 3

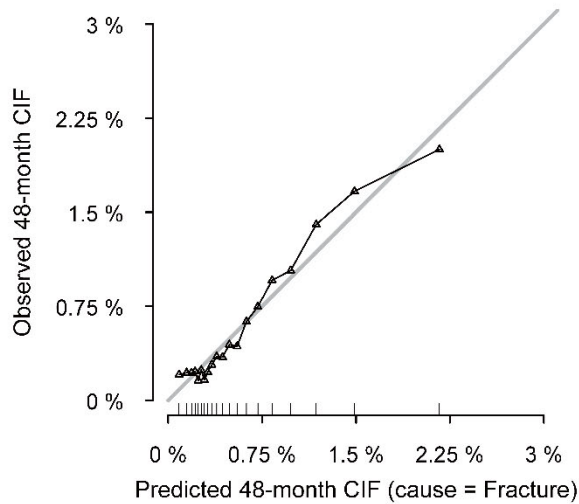
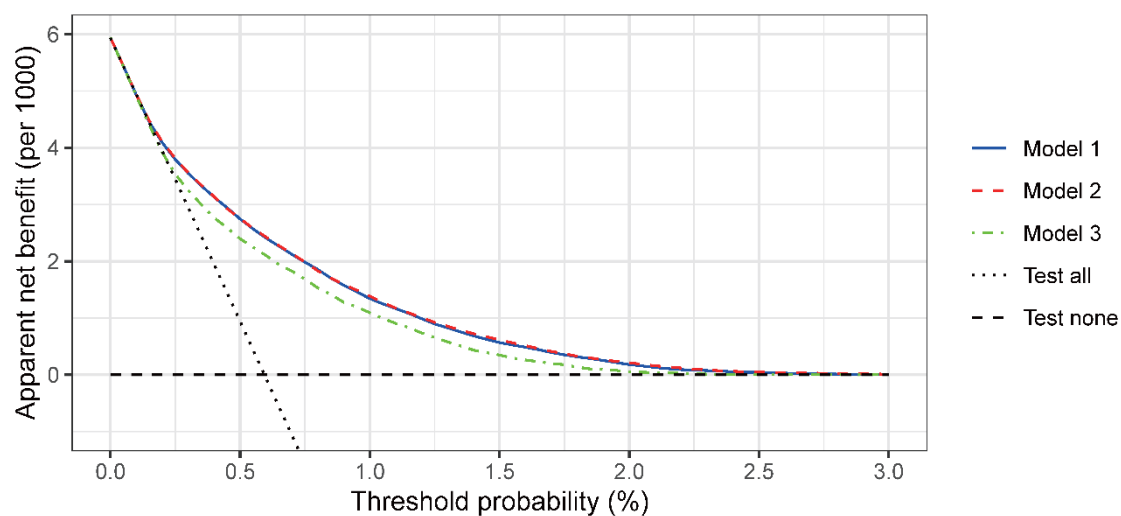


Figure 1. 開発したモデルで4年間の骨粗鬆症性骨折リスクを予測した際の calibration plots

Calibration plots は多重補完後の 30 セットのオリジナルデータを縦型に連結し、1 つのデータセットとして作成した。横軸は予測された4年間の骨粗鬆症性骨折のリスクを示し、縦軸は実際のリスクを示す。斜め45度の線は予測リスクと実測リスクが完全に一致している状態を示し、この線から上部に逸脱すると予測モデルはリスクを過小評価していること、下部に逸脱するとリスクを過大評価していることを示す。横軸上部にある縦線は、予測リスクを5パーセンタイル刻みでビン分けした分位点を示している。

(A) Apparent performance



(B) Corrected performance

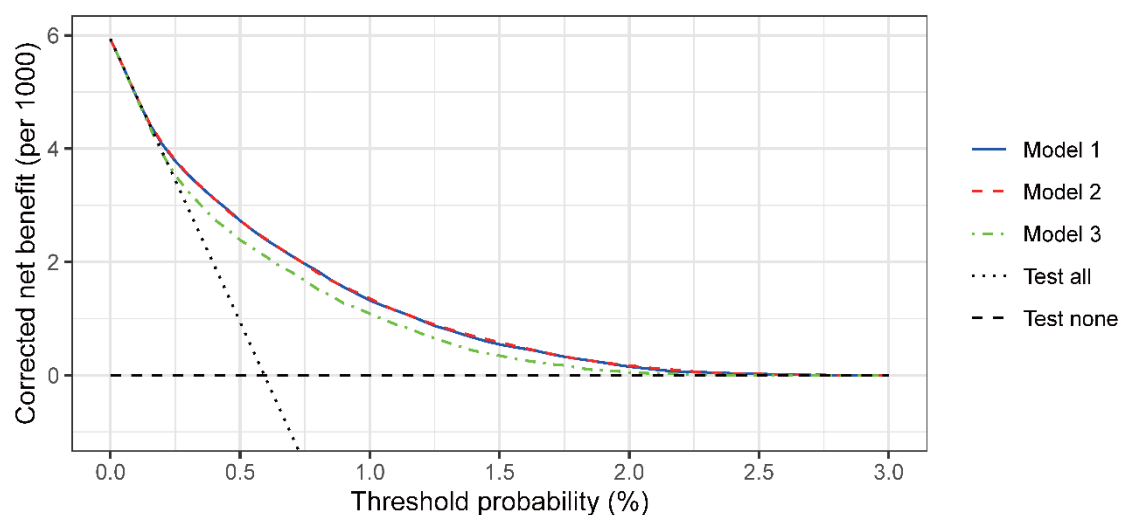


Figure 2. 開発したモデルを用いて 4 年間の骨粗鬆症性骨折発生リスクを予測した際の臨床的有用性

横軸は閾値確率, 縦軸はパネル A が見かけのネット・ベネフィットを, パネル B は Optimism を補正したネット・ベネフィットを示す. 青線がモデル 1、赤線がモデル 2、緑線がモデル 3、黒の点線が Test all (全員検査)、黒の点線が Test none (全員検査をしない) 戦略を示す. 本研究では整形外科医との協議の元, 事前に閾値確率を 1–3%と定めている. 当該閾値内で, ある曲線が上部に位置する場合, その曲線にあたる戦略が他の戦略よりもネット・ベネフィットが高い (臨床的有用性が高い) と判断する.

※日本の標準的な健診・保健指導プログラム (令和 6 年度版) の「別紙 7-3 データ範囲のチェック」⁶⁸より引用

課題名：健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

分担研究報告書

研究名：更年期障害の労働生産性：全国協会けんぽ大規模レセプトデータベースを用いた離職リスクの算出

研究代表者 野村恭子 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・教授

研究分担者 長島健吾 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター・特任准教授

研究協力者 岩倉正浩 秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座・助教

要旨 本研究は、全国協会けんぽの大規模レセプトデータベースを用い、更年期障害と離職リスクとの関連を検討することを目的とした。更年期障害は女性の労働生産性低下に大きく寄与する重要な健康課題であり、経済損失の主要因とされているが、離職といった客観的アウトカムとの関連を大規模データで検証した研究は限られている。

本研究では、45～55歳女性を対象とし、更年期障害を複数の定義により同定し、非罹患者と傾向スコアマッチングを行ったコホート研究を実施した。アウトカムは2年以内の離職とし、Cox 比例ハザードモデルによりマッチ後ハザード比を推定した。

更年期障害を ICD-10 疾病名（疑いなし）で定義した結果は、マッチング後の対象者は更年期障害あり群 290,633 人、なし群 2,906,330 人であった。2年以内の離職の累積発生割合はそれぞれ 16.6%および 22.6%であり、更年期障害あり群の方が低かった。Cox モデルによるマッチ後ハザード比は 0.622 (95%CI: 0.616-0.628) であった。HRT および漢方を組み合わせた更年期障害の定義、Look-back period を 4 年にした定義、精神薬および精神疾患コードを組み合わせた定義のいずれの定義においても更年期障害あり群で離職リスクは一貫して低く、ハザード比は 0.42～0.62 を示した。

一見すると更年期障害が就業継続を促進するような結果であるが、これは因果関係を示すものではないと考えられる。本研究では、この逆説的結果の背景として選択バイアス、特に healthy worker survivor bias（就業を継続できる比較的健康な者が研究集団に残りやすいバイアス）の影響が示唆された。すなわち、医療機関を受診し診断に至る集団は、就業を継続している比較的健康な労働者に偏っている可能性があり、症状が重い者ほど離職や休職によりデータベースから脱落している可能性がある。また、精神症状や他診療科での診断により更年期障害として同定されない症例の存在や、治療介入による症状改善も結果に影響していると考えられる。以上より、更年期障害と離職との関連を評価する際には、未診断群や症状重症度を考慮した解析が不可欠であり、本研究の結果はバイアスの影響を踏まえて慎重に解釈する必要がある。

A. 研究の背景と目的

女性の健康課題は、個人の QOL にとどまらず、労働生産性や社会経済全体に大きな影響を及ぼすことが指摘されている。特に、更年期障害は 45 歳以降の

女性に高頻度に認められ、身体症状および精神症状を通じて就労継続に影響を与える重要な健康課題である。

ボストンコンサルティンググループの試算では、

女性特有の健康課題による経済損失は年間約 3.4 兆円に達するとされており、その中でも更年期障害は約 1.9 兆円と最も大きな割合を占めることが報告されている[1]。さらに、その内訳の約 8 割は、欠勤やプレゼンティーズムといった労働生産性の低下による損失であるとされており、更年期障害が就業パフォーマンスに与える影響の大きさが示唆されている[2]。

しかしながら、これまでの研究は主にアンケート調査や小規模研究に基づくものが多く、実際の就業継続、特に離職といった客観的アウトカムとの関連については十分に検証されてこなかった。とりわけ、大規模な医療・保険データベースを用いて、更年期障害と離職リスクの関連を検討した研究は極めて限られている。

このような背景を踏まえ、本研究では日本の大規模レセプトデータベースである協会けんぽデータベースを用い、更年期障害と離職との関連を検討することを目的とした。更年期障害の定義を複数設定し、傾向スコアマッチングを用いた比較解析を行うことで、これまで十分に明らかにされてこなかった更年期障害の就業への影響を実証的に評価する。

B. . 方法

本研究は、R4～6 年に研究代表者が全国協会けんぽの「外部有識者を活用した委託研究」に研究代表者が採択され、保険者ベースの保険請求・健診データベース（以下、協会けんぽデータベース Claims DB）を用いて実施された[3]。更年期障害 1 名に対し 10 名の比較対象をランダムにデータベース登録時点と index date 時点での年齢（±2 歳）にてマッチングを行う cohort 研究である。本研究は、匿名化されたデータを利用するため、インフォームド・コンセントの取得は不要である。なお本研究の研究計画は、秋田大学施設審査委員会の承認を得た（承認番号：3016）。

データソース

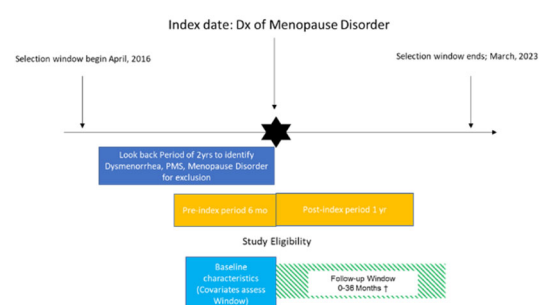
日本の医療保険制度は、被用者保険、自営業者や

無職の人を対象とした国民健康保険、75 歳以上を対象とした高齢者医療制度の 3 つで構成されている。協会けんぽデータベース Claims DB には、2005 年以降の約 4000 万人の被保険者とその被扶養者に関する基本情報、保険請求データ、特定健診結果が含まれている。本データベースの使用期間は 2023 年 4 月から 2026 年 3 月までである。

対象集団

本研究の対象集団は更年期前後女性である。適切な追跡期間を確保するため、45 歳以上 55 歳未満の女性を対象とした。Index date（図 1 参照）より 2 年前（Look-back period）および Index date 後 1 年以上のデータがあるものとした。

図 1. 研究デザインの概要



Index date：後述する各疾患定義（A）～（D）の基準を満たし、疾患ありと判定された時点。その時点から 90 日以内に傷病名が 2 回付与された場合を新規発症と判定し、そこから 4 年間は追跡した。

Follow-up window：Index date から 2 年

Look-back period：Lookback 期間中に一度でも当該傷病名(表 1 参照)および薬剤名(表 2 および補足資料①参照)があった場合には対象から除外する。

CED (cohort entry date)：協会けんぽ加入時点

ケースの定義と特定

更年期障害の新規発生は、国際疾病統計分類第 10 改訂版 (ICD-10) に基づく診断コード (表 1)、医薬品処方を組み合わせて定義した。

表 1. 更年期障害に該当する傷病名リスト

ICD10	SYCD	標準傷病名
N950	8839932	閉経後出血
N951	6272005	閉経
N951	7823038	更年期性浮腫
N951	6260006	更年期無月経
N951	6272001	更年期症候群
N951	8844717	更年期神経症
N951	6272009	閉経後症候群
N952	8830447	萎縮性膣炎
N952	8839931	閉経後萎縮性膣炎
N953	8835598	人工的閉経後症候群
N959	8839930	閉経期障害
E283	8833652	更年期卵巣機能低下症
E283	8850477	性腺機能低下症・女性
N924	6271002	更年期出血

(A) 広義の更年期障害：ICD-10 および傷病名コード（疾患判定基準）

更年期障害の傷病名は ICD-10 の閉経期及びその他の閉経周辺期障害：N95 に該当するもの、および E283（20061287：更年期卵巣機能低下症、20104524：性腺機能低下症・女性）に該当するものとした。医原性の更年期障害を除外するために、黄体形成ホルモン放出ホルモン（Luteinizing Hormone - Releasing Hormone：LH-RH）アゴニスト製剤とゴナドトロピン放出ホルモン（Gonadotropin-Releasing Hormone：Gn-RH）アンタゴニスト製剤が、同年度内で更年期障害の傷病名が初めて付与された日から過去 6 ヶ月以内に 1 度でも処方されていた場合は、医原性の更年期障害であるとして解析から除外した。また退行期うつ病については、除外した。当該の診断名が初めて付与された日（初回診断日）から 90 日以内に、もう一度診断名が付与された場合に「疾患あり」と判定した。90 日以内と規定した理由は、確定診断の婦人科疾患は基本的に 3 か月以内に受診し、経過観察をすることが一般的であることである。「疾患あり」に疑い病名は含めなかった。

(B) 狭義の更年期障害：初回診断日から 90 日以内

に、HRT（表 2）あるいは、漢方（補足資料①：漢方リスト）が付与されていた場合、「疾患あり」と判定したものを狭義の更年期障害と定義した。

表 2. ホルモン補充療法薬剤名

医薬品コード	漢字名称
622877501	エフメノカプセル 1.0 0 mg
620007479	ブリモジアン・デボール筋注 1 mL
642480003	ダイホルモン・デボール筋注 1 mL
620534001	オバホルモンデボール筋注 5 mg
620540301	ボセルモン水懸注 1 mL
620540601	ボセルモンデボール筋注 1 mL
620005832	ディビゲル 1 mg
620006392	エストラーナテープ 0. 7 2 mg 9 cm 2
620006800	ジュリナ錠 0. 5 mg
622159201	ル・エストロジェル 0. 0 6 %
622437601	エストラーナテープ 0. 0 9 mg 1. 1 2 5 cm 2
622437701	エストラーナテープ 0. 1 8 mg 2. 2 5 cm 2
622437801	エストラーナテープ 0. 3 6 mg 4. 5 cm 2
622944901	エストラジオール錠 0. 5 mg 「F」
620006313	ベラニンデボール筋注 5 mg
620006314	ベラニンデボール筋注 1 0 mg
620007485	プロギノン・デボール筋注 1 0 mg
610441034	エストリオール錠 1 mg 「科薬」
612470002	エストリール錠 1 0 0 γ 0. 1 mg
612470003	エストリール錠 1 mg （持田）
612470041	ホーリン錠 1 mg
612470049	エストリール錠 0. 5 mg
612470079	エストリオール錠 0. 1 mg
612470080	エストリオール錠 0. 5 mg
612470081	エストリオール錠 1 mg
620004457	エストリオール錠 1 mg 「F」
620004791	エストリオール錠 0. 5 mg 「F」
620006209	エストリールデボール筋注 1 0 mg 1 mL
620006525	ホーリン V 膣用錠 1 mg
620007609	エストリール錠 0. 5 mg
612470033	ブレマリン錠 0. 6 2 5 mg
620008557	ウェールナラ配合錠
620008569	メノイドコンビパッチ
610412174	メドキロン錠 2. 5 2. 5 mg
610454075	プロゲストン錠 2. 5 mg
610454076	プロゲストン錠 5 mg
612470030	ヒスロン錠 5 5 mg
620537901	プロベラ錠 2. 5 mg
620538001	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 2. 5 mg 「PP」
621285301	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 2. 5 mg 「トーフ」
620537802	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 2. 5 mg 「F」
620538201	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 5 mg 「F」
620008653	デュファストン錠 5 mg

(C) 広義の更年期障害（Lookback4 年）：先行研究から更年期障害の中央値は 4.5 年とあり[4]、Look-back period を 4 年にし、1 回目の診断（ICD-10 の N95、疑いフラグなし）があった場合、「疾患あり」と判定し、広義の更年期障害（Lookback4 年）と定義した。

(D) 広義の更年期障害＋精神症状：(A) の基準を満たし、かつ、精神疾患に対する薬剤（表 3. 睡眠薬リスト、表 4. 抗うつ薬リスト、表 5. 抗不安薬リスト、表 6. 抗精神病薬リスト）の処方を受けていた、または精神科傷病名コード（表 7）が付与されていた場合、「疾患あり」と判定した。

表3. 睡眠薬リスト（一般名のみ）

薬品名		
ブロモバレリル尿素		
ゾピクロン		
トリアゾラム		
プロチゾラム		
クアゼパム		
ゾルピデム酒石酸塩		
フルニトラゼパム		
エスタゾラム		
ニトラゼパム		
ハロキサゾラム		
フルラゼパム塩酸塩		
リルマザホン塩酸塩水和物		
ロルメタゼパム		
ペントバルビタールカルシウム		
トリクロホスナトリウム		
ラメルテオン		
エスゾピクロン		
スボレキサント		
レンボレキサント		

表4. 抗うつ薬リスト（一般名のみ）

薬品名		
フルボキサミンマレイン酸塩		
パロキセチン塩酸塩		
セルトラリン塩酸塩		
エスシタロプラムシュウ酸塩		

表5. 抗不安薬リスト（一般名のみ）

薬品名		
エチゾラム		
ロフラゼブ酸エチル		
クロチアゼパム		
ジアゼパム		
クロキサゾラム		
オキサゾラム		
ブロマゼパム		
メダゼパム		
ロラゼパム		
アルプラゾラム		
メキサゾラム		
トフィソパム		
クロルジアゼポキシド		
タンドスピロンクエン酸塩		
フルタゾラム		
クロラゼブ酸ニカリウム		

表6. 抗精神病薬リスト（一般名のみ）

薬品名		
リスペリドン		
クエチアピン		
オランザピン		
アリピプラゾール		
スルピリド		
レボメプロマジン		
ペロスピロン塩酸塩		

表7. 精神科傷病名コード

ICD-10コード	名称
G47	睡眠障害
F51	非器質性睡眠障害
F30	躁病エピソード
F31	双極性感情障害<躁うつ病>
F32	うつ病エピソード
F33	反復性うつ病性障害
F34	持続性気分〔感情〕障害
F38	その他の気分〔感情〕障害
F39	詳細不明の気分〔感情〕障害
F067	軽症認知障害
F00	アルツハイマー<Alzheimer>病の認知症(5)
F01	血管性認知症(8)
F02	他に分類されるその他の疾患の認知症(9)
F03	詳細不明の認知症(12)
F064	器質性不安障害
F40	恐怖症性不安障害
F41	その他の不安障害
F42	強迫性障害<強迫神経症>
F43	重度ストレスへの反応及び適応障害
F44	解離性〔転換性〕障害
F45	身体表現性障害
F48	その他の神経症性障害

アウトカムの定義と特定

本研究のアウトカムは、index date から 2 年以内に生じた理由を問わない現職場からの離職とした。なお本研究における離職は、「加入者資格」テーブルの「現存喪失原因コード」に退職が付与された場合と定義した。

分析方法

先行研究[5]を参考に、比較対象は、更年期障害に罹患していない人とし、更年期障害 1 名に対し 10 名の比較対象を傾向スコアに基づきマッチングした。データベースに登録された日、index date 時点での年齢（±2 歳）でマッチングし、index date は対応する患者と同じ日に設定した。主要アウトカムを離職（退職）とし、Cox 比例ハザードモデルを用いてマッチ後ハザード比を推定した。本研究では、index date 以降で、離職が生じた時点で追跡を終了した。次に、①追跡開始から 4 年が経過した時点、②アウトカム発生前に観察可能期間の終わりを迎えた場合は無情報打ち切りとして扱った。

C. 暫定の結果

更年期障害は 4 つの定義（定義 A、B、C、D）に基づいて同定し、非罹患者と傾向スコアに基づきマッチングを行った。

まず、更年期障害（定義 A）においては、マッチング後の対象者は更年期障害あり群 290,633 人、なし群 2,906,330 人であった。2 年以内の離職の累積発生割合はそれぞれ 16.6%および 22.6%であり、更年期障害あり群の方が低かった。Cox モデルによるマッチ後ハザード比は 0.622（95%CI: 0.616-0.628）であった。

図 2. 定義 A の離職リスク

	更年期障害あり(定義A)	更年期障害なし
診断あり/マッチ候補	738866	23773965
マッチング済	290633	2906330
平均年齢	50.7	50.6
離職割合	16.60%	22.60%
離職のcrude HR (95%CI)	0.622 (0.616, 0.628)	Reference

次に、HRT と漢方の治療を伴う狭義の更年期障害（定義 B）では、マッチング後の対象者は更年期障害あり群 102,247 人、なし群 1,022,470 人であった。離職割合はそれぞれ 16.4%および 22.9%であり、同様に更年期障害あり群で低値を示した。マッチ後ハザード比は 0.608（95%CI: 0.599-0.618）であった。

図 3. 定義 B の離職リスク

	更年期障害あり(定義B)	更年期障害なし
診断あり/マッチ候補	738866	23773965
マッチング済	102247	1022470
平均年齢	50.8	50.7
離職割合	16.40%	22.90%
離職のcrude HR (95%CI)	0.608 (0.599, 0.618)	Reference

さらに、lookback 期間を 4 年に延長し、さらに 1 回の診断のみで疾患を定義した広義の更年期障害（定義 C）では、2 年以内の離職の累積発生割合は曝露あり群 13.9%、曝露なし群 23.4%であり、マッチ後ハザード比は 0.425（95%CI: 0.420-0.429）であった。

図 4. 定義 C の離職リスク

	曝露あり(定義C)	曝露なし
診断あり/マッチ候補	352891	23773965
マッチング済	292059	2920590
平均年齢	50.7	50.7
離職割合	13.90%	23.40%
離職のcrude HR (95%CI)	0.425 (0.420, 0.429)	Reference

また、精神症状を伴う修正版定義 D では、2 年以内の離職の累積発生割合はそれぞれ 18.1%および 24.2%、マッチ後ハザード比は 0.530（95%CI: 0.515-0.544）であった。

図 5. 定義 D の離職リスク

	曝露あり(定義D)	曝露なし
診断あり/マッチ候補	352891	23773965
マッチング済	35209	352090
平均年齢	50.8	50.7
離職割合	18.10%	24.20%
離職のcrude HR (95%CI)	0.530 (0.515, 0.544)	Reference

いずれの定義および感度分析においても、更年期障害あり群で離職リスクが一貫して低い結果が示さ

れた。

D. 考察

協会けんぽ全国データベースを用い、45～55 歳女性を対象に、更年期障害と離職との関連を検討した。結果、いずれの定義においても更年期障害あり群で離職リスクが低いという一見逆説的な結果が得られた。この結果は、更年期障害が就業継続を促進することを直接示唆するものではなく、主として選択バイアス、特に **healthy worker survivor bias** によって説明される可能性がある。

第一に、更年期症状が比較的軽症である者ほど就業継続が可能である可能性がある。先行研究でも、更年期症状を有する女性の多くは医療機関を受診しないことが報告されており、本研究で同定された「診断あり」は実際の有症者の一部に過ぎない可能性がある[6]。すなわち、医療アクセスが可能で就業を維持できている者ほど「更年期障害あり」としてデータベースに残存しやすい (**healthy worker bias**)。つまり、更年期障害の診断に至るためには一定期間就業を継続している必要があるため、曝露群には構造的に就業継続者が含まれやすく、いわゆる **immortal time bias** の影響も考慮する必要がある。本研究では、既存症例の混入によるバイアスを最小限とするため、**lookback** 期間を 4 年と設定し曝露の新規性を担保したが、曝露定義の特性上、**immortal time bias** の影響を完全に排除することはできなかった。第二に、更年期症状が重度である者ほど、診断に至る前に離職や休職に至り、データベースから脱落している可能性がある (**survivor bias**)。更年期症状の有病率は一般集団で 40～80%[7]とされる一方、本研究で把握された「診断あり」はその一部に過ぎず、いわゆる“氷山の一角”であると考えられる。

第三に、本研究で定義した離職は保険資格喪失に基づいており、転職やライフイベントによる離職が含まれる可能性があり、アウトカムの誤分類が生じている可能性がある。

第四に、重症例では不眠や抑うつなどの精神疾患コード、あるいは内科・心療内科の診断名として記

録される可能性があり、更年期障害としては同定されにくい。この点は、精神症状を含めた定義 (D) においてハザード比が 0.53 程度まで上昇したことも整合的である。

さらに、治療介入の影響も考慮すべきである。HRT や漢方治療、あるいは精神症状に対する薬物療法により症状がコントロールされることで、就業継続が可能となっている可能性がある。すなわち、「診断され治療を受けている群」は、未診断・未治療の重症群よりも就業維持能力が高い集団である可能性がある。

更年期障害で離職を起こしやすい精神症状[8]を定義に含めることでハザード比がさらに低下 (0.43 程度) したことは、この選択バイアスの影響が強まることを示唆している。

E. 結論

本研究で観察された「更年期障害における離職リスクの低下」は、実際の因果関係ではなく、重症者のデータベースからの脱落および診断・治療を受けた比較的軽症者の選択的残存によるバイアスの結果であると解釈される。

謝辞

本研究は、全国協会けんぽ令和 4 年度「外部有識者を活用した委託研究」に採択され、3 年間の研究期間内に実施された。厚労科研研究班への公表に関し、理事会の承認を得たことに感謝する。

引用文献

1. 令和 6 年 2 月経済産業省ヘルスケア産業課. 女性特有の健康課題による経済損失の試算と健康経営の必要性について. https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/downloadfiles/jyosei_keizaisaishitsu.pdf
2. Ishimaru T, Okawara M, Tateishi S, Yasui T, Horie S, Fujino Y. Impact of menopausal symptoms on presenteeism in Japanese women. *Occup Med (Lond)*. 2023 Oct 20;73(7):404-409.

doi:10.1093/occmed/kqad08

3. 全国協会けんぽ. 令和4年度「外部有識者を活用した委託研究」の採択について
https://www.kyoukaikenpo.or.jp/disclosure/statistics/medical_care_costs_analysis/013/index.html
4. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr;175(4):531-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
5. Iwakura M, Nagashima K, Shimizu K, Tanihara S, Terata K, Yamazaki T, Jung S, Kimura T, Terauchi M, Nomura K. Resignation in Working Women With Breast and Gynecologic Cancers. *JAMA Netw Open*. 2025 Aug 1;8(8):e2528844. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.28844.
6. Richard-Davis G, Ajmera M, Shiozawa A, Doshi R, Young C, Yeaw J, Mancuso S. Health Disparities in Vasomotor Symptom Prevalence and Treatment Discontinuation in Women of Menopausal Age: A Commercial Claims Analysis. *J Womens Health*

(Larchmt). 2025 Jan;34(2):176-186. doi: 10.1089/jwh.2024.0079.

7. Yu Q, Chae HD, Hsiao SM, Xie J, Blogg M, Sumarsono B, Kim S. Prevalence, severity, and associated factors in women in East Asia with moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. 2022 May 1;29(5):553-563. doi: 10.1097/GME.0000000000001949.
8. Alshammaa HI, Al-Taie RH, Mujbel AM. Impact of Long-Term Depression on Employment Outcomes: A Systematic Review and Case Series From Iraq on Career Trajectory and Job Stability. *Cureus*. 2024 Oct 3;16(10):e70755. doi: 10.7759/cureus.70755.

F. 研究発表

なし。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

補足資料①：更年期障害に用いる漢方リスト

医薬品コード	漢字名称	商品名	分類	適応
615101019	オースギ温清散エキスG	オースギ温清散エキスG	温清散	更年期障害
615101020	オースギ黄連解毒湯エキスT錠	オースギ黄連解毒湯エキスT錠	黄連解毒湯	血の滞
615101021	オースギ黄連解毒湯エキスG	オースギ黄連解毒湯エキスG	黄連解毒湯	血の滞
615101025	オースギ加味逍遙散エキスG	オースギ加味逍遙散エキスG	加味逍遙散	更年期障害
615101031	オースギ桂枝茯苓丸エキスG	オースギ桂枝茯苓丸エキスG	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101043	オースギ川きゅう茶調散料エキスT G	オースギ川きゅう茶調散料エキスT G	川きゅう茶調散	血の滞
615101187	コタロー温経湯エキス細粒	コタロー温経湯エキス細粒	温経湯エキス	更年期障害
615101188	コタロー温清散エキス細粒	コタロー温清散エキス細粒	温清散	更年期障害
615101190	コタロー黄連解毒湯エキスカプセル	コタロー黄連解毒湯エキスカプセル	黄連解毒湯	血の滞
615101191	コタロー黄連解毒湯エキス細粒	コタロー黄連解毒湯エキス細粒	黄連解毒湯	血の滞
615101196	コタロー加味逍遙散エキス細粒	コタロー加味逍遙散エキス細粒	加味逍遙散	更年期障害
615101204	コタロー桂枝茯苓丸エキス細粒	コタロー桂枝茯苓丸エキス細粒	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101207	コタロー五積散エキス細粒	コタロー五積散エキス細粒	五積散エキス	更年期障害
615101211	コタロー柴胡桂枝乾姜湯エキス細粒	コタロー柴胡桂枝乾姜湯エキス細粒	柴胡桂枝乾姜湯エキス	更年期障害
615101214	コタロー三黄瀉心湯エキスカプセル	コタロー三黄瀉心湯エキスカプセル	三黄瀉心湯エキス	更年期障害
615101215	コタロー三黄瀉心湯エキス細粒	コタロー三黄瀉心湯エキス細粒	三黄瀉心湯エキス	更年期障害
615101217	コタロー四物湯エキス細粒	コタロー四物湯エキス細粒	四物湯	血の滞
615101235	コタロー通導散エキス細粒	コタロー通導散エキス細粒	通導散エキス	更年期障害
615101238	コタロー当帰芍薬散料エキス細粒	コタロー当帰芍薬散料エキス細粒	当帰芍薬散	更年期障害
615101280	三和黄連解毒湯エキス細粒	三和黄連解毒湯エキス細粒	黄連解毒湯	血の滞
615101298	三和当帰芍薬散加附子エキス細粒	三和当帰芍薬散加附子エキス細粒	当帰芍薬散	更年期障害
615101299	三和当帰芍薬散料エキス細粒	三和当帰芍薬散料エキス細粒	当帰芍薬散	更年期障害
615101314	J P S 加味逍遙散料エキス顆粒 (調剤用)	J P S 加味逍遙散料エキス顆粒 (調剤用)	加味逍遙散	更年期障害
615101315	J P S 桂枝茯苓丸料エキス顆粒 (調剤用)	J P S 桂枝茯苓丸料エキス顆粒 (調剤用)	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101322	ジュンコウ温清散 F C エキス細粒医療用	ジュンコウ温清散 F C エキス細粒医療用	温清散	更年期障害
615101323	ジュンコウ黄連解毒湯 F C エキス細粒医療用	ジュンコウ黄連解毒湯 F C エキス細粒医療用	黄連解毒湯	血の滞
615101326	ジュンコウ加味逍遙散 F C エキス細粒医療用	ジュンコウ加味逍遙散 F C エキス細粒医療用	加味逍遙散	更年期障害
615101329	ジュンコウ桂枝茯苓丸料 F C エキス細粒医療用	ジュンコウ桂枝茯苓丸料 F C エキス細粒医療用	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101334	ジュンコウ四物湯 F C エキス細粒医療用	ジュンコウ四物湯 F C エキス細粒医療用	四物湯	血の滞
615101342	ジュンコウ当帰芍薬散料 F C エキス細粒医療用	ジュンコウ当帰芍薬散料 F C エキス細粒医療用	当帰芍薬散	更年期障害
615101365	太虎堂の黄連解毒湯エキス顆粒	太虎堂の黄連解毒湯エキス顆粒	黄連解毒湯	血の滞
615101370	太虎堂の加味逍遙散エキス顆粒	太虎堂の加味逍遙散エキス顆粒	加味逍遙散	更年期障害
615101371	太虎堂の加味逍遙散エキス散	太虎堂の加味逍遙散エキス散	加味逍遙散	更年期障害
615101374	太虎堂の桂枝茯苓丸エキス顆粒	太虎堂の桂枝茯苓丸エキス顆粒	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101377	太虎堂の柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒	太虎堂の柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒	柴胡桂枝乾姜湯エキス	更年期障害
615101379	太虎堂の三黄瀉心湯エキス顆粒	太虎堂の三黄瀉心湯エキス顆粒	三黄瀉心湯エキス	更年期障害
615101387	太虎堂の通導散エキス顆粒	太虎堂の通導散エキス顆粒	通導散エキス	更年期障害
615101400	ツムラ温経湯エキス顆粒 (医療用)	ツムラ温経湯エキス顆粒 (医療用)	温経湯エキス	更年期障害
615101401	ツムラ温清散エキス顆粒 (医療用)	ツムラ温清散エキス顆粒 (医療用)	温清散	更年期障害
615101403	ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒 (医療用)	ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒 (医療用)	黄連解毒湯	血の滞
615101409	ツムラ加味逍遙散エキス顆粒 (医療用)	ツムラ加味逍遙散エキス顆粒 (医療用)	加味逍遙散	更年期障害
615101422	ツムラ桂枝茯苓丸エキス顆粒 (医療用)	ツムラ桂枝茯苓丸エキス顆粒 (医療用)	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101426	ツムラ五積散エキス顆粒 (医療用)	ツムラ五積散エキス顆粒 (医療用)	五積散エキス	更年期障害
615101431	ツムラ柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒 (医療用)	ツムラ柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒 (医療用)	柴胡桂枝乾姜湯エキス	更年期障害
615101436	ツムラ三黄瀉心湯エキス顆粒 (医療用)	ツムラ三黄瀉心湯エキス顆粒 (医療用)	三黄瀉心湯エキス	更年期障害
615101444	ツムラ四物湯エキス顆粒 (医療用)	ツムラ四物湯エキス顆粒 (医療用)	四物湯	血の滞
615101465	ツムラ川きゅう茶調散料エキス顆粒 (医療用)	ツムラ川きゅう茶調散料エキス顆粒 (医療用)	川きゅう茶調散	血の滞
615101478	ツムラ猪苓湯合四物湯エキス顆粒 (医療用)	ツムラ猪苓湯合四物湯エキス顆粒 (医療用)	四物湯	血の滞
615101479	ツムラ通導散エキス顆粒 (医療用)	ツムラ通導散エキス顆粒 (医療用)	通導散エキス	更年期障害
615101484	ツムラ当帰芍薬散料エキス顆粒 (医療用)	ツムラ当帰芍薬散料エキス顆粒 (医療用)	当帰芍薬散	更年期障害
615101488	ツムラ女神散エキス顆粒 (医療用)	ツムラ女神散エキス顆粒 (医療用)	女神散エキス	血の滞
615101532	当帰芍薬散料エキス顆粒 T	当帰芍薬散料エキス顆粒 T	当帰芍薬散	更年期障害
615101534	〔東洋〕 温清散エキス細粒	〔東洋〕 温清散エキス細粒	温清散	更年期障害
615101536	〔東洋〕 黄連解毒湯エキス細粒	〔東洋〕 黄連解毒湯エキス細粒	黄連解毒湯	血の滞
615101540	〔東洋〕 加味逍遙散エキス細粒	〔東洋〕 加味逍遙散エキス細粒	加味逍遙散	更年期障害
615101545	〔東洋〕 桂枝茯苓丸エキス細粒	〔東洋〕 桂枝茯苓丸エキス細粒	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101595	本草温清散エキス顆粒 - M	本草温清散料エキス顆粒 - M	温清散	更年期障害
615101596	本草黄連解毒湯エキス顆粒 - M	本草黄連解毒湯エキス顆粒 - M	黄連解毒湯	血の滞
615101600	本草加味逍遙散エキス顆粒 - M	本草加味逍遙散料エキス顆粒 - M	加味逍遙散	更年期障害
615101602	本草桂枝茯苓丸料エキス顆粒 - M	本草桂枝茯苓丸料エキス顆粒 - M	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101604	本草柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒 - M	本草柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒 - M	柴胡桂枝乾姜湯エキス	更年期障害
615101605	本草三黄瀉心湯エキス顆粒 - M	本草三黄瀉心湯エキス顆粒 - M	三黄瀉心湯エキス	更年期障害
615101606	本草四物湯エキス顆粒 - M	本草四物湯エキス顆粒 - M	四物湯	血の滞
615101615	本草当帰芍薬散料エキス顆粒 - M	本草当帰芍薬散料エキス顆粒 - M	当帰芍薬散	更年期障害
615101629	マツウラ加味逍遙散エキス顆粒	マツウラ加味逍遙散エキス顆粒	加味逍遙散	更年期障害
615101631	マツウラ桂枝茯苓丸料エキス顆粒	マツウラ桂枝茯苓丸料エキス顆粒	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101637	マツウラ当帰芍薬散料エキス顆粒	マツウラ当帰芍薬散料エキス顆粒	当帰芍薬散	更年期障害
615101655	黄連解毒湯エキス顆粒 T	黄連解毒湯エキス顆粒 T	黄連解毒湯	血の滞
615101660	オースギ三黄瀉心湯エキスG	オースギ三黄瀉心湯エキスG	三黄瀉心湯エキス	更年期障害
615101670	オースギ当帰芍薬散料エキスG	オースギ当帰芍薬散料エキスG	当帰芍薬散	更年期障害
615101671	オースギ当帰芍薬散料エキスT錠	オースギ当帰芍薬散料エキスT錠	当帰芍薬散	更年期障害
615101711	三和桂枝茯苓丸エキス細粒	三和桂枝茯苓丸料エキス細粒	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101740	太虎堂の四物湯エキス顆粒	太虎堂の四物湯エキス顆粒	四物湯	血の滞
615101742	太虎堂の当帰芍薬散料エキス散	太虎堂の当帰芍薬散料エキス散	当帰芍薬散	更年期障害
615101743	太虎堂の当帰芍薬散料エキス顆粒	太虎堂の当帰芍薬散料エキス顆粒	当帰芍薬散	更年期障害
615101752	ツムラ桂枝茯苓丸加よく収仁エキス顆粒 (医療用)	ツムラ桂枝茯苓丸加よく収仁エキス顆粒 (医療用)	桂枝茯苓丸加よく収仁エキス	血の滞
615101757	テイコク温清散エキス顆粒	テイコク温清散エキス顆粒	温清散	更年期障害
615101758	テイコク黄連解毒湯エキス顆粒	テイコク黄連解毒湯エキス顆粒	黄連解毒湯	血の滞
615101761	テイコク加味逍遙散エキス顆粒	テイコク加味逍遙散エキス顆粒	加味逍遙散	更年期障害
615101764	テイコク桂枝茯苓丸料エキス顆粒	テイコク桂枝茯苓丸料エキス顆粒	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101765	テイコク五積散エキス顆粒	テイコク五積散エキス顆粒	五積散エキス	更年期障害
615101768	テイコク三黄瀉心湯エキス顆粒	テイコク三黄瀉心湯エキス顆粒	三黄瀉心湯エキス	更年期障害
615101769	テイコク四物湯エキス顆粒	テイコク四物湯エキス顆粒	四物湯	血の滞
615101778	テイコク当帰芍薬散料エキス顆粒	テイコク当帰芍薬散料エキス顆粒	当帰芍薬散	更年期障害
615101812	マツウラ三黄瀉心湯エキス顆粒	マツウラ三黄瀉心湯エキス顆粒	三黄瀉心湯エキス	更年期障害
615101825	J P S 黄連解毒湯エキス顆粒 (調剤用)	J P S 黄連解毒湯エキス顆粒 (調剤用)	黄連解毒湯	血の滞
615101831	J P S 三黄瀉心湯エキス顆粒 (調剤用)	J P S 三黄瀉心湯エキス顆粒 (調剤用)	三黄瀉心湯エキス	更年期障害
615101837	J P S 当帰芍薬散料エキス顆粒 (調剤用)	J P S 当帰芍薬散料エキス顆粒 (調剤用)	当帰芍薬散	更年期障害
615101848	〔東洋〕 当帰芍薬散料エキス細粒	〔東洋〕 当帰芍薬散料エキス細粒	当帰芍薬散	更年期障害
615101865	サカモト黄連解毒湯エキス顆粒 - S	サカモト黄連解毒湯エキス顆粒 - S	黄連解毒湯	血の滞
615101887	桂枝茯苓丸エキスA顆粒	桂枝茯苓丸エキスA顆粒	桂枝茯苓丸	更年期障害
615101920	テイコク柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒	テイコク柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒	柴胡桂枝乾姜湯エキス	更年期障害
620005315	クラシエ黄連解毒湯エキス細粒	クラシエ黄連解毒湯エキス細粒	黄連解毒湯	血の滞
620005320	クラシエ加味逍遙散料エキス細粒	クラシエ加味逍遙散料エキス細粒	加味逍遙散	更年期障害
620005326	クラシエ桂枝茯苓丸料エキス細粒	クラシエ桂枝茯苓丸料エキス細粒	桂枝茯苓丸	更年期障害
620005331	クラシエ三黄瀉心湯エキス細粒	クラシエ三黄瀉心湯エキス細粒	三黄瀉心湯エキス	更年期障害
620005332	クラシエ四物湯エキス細粒	クラシエ四物湯エキス細粒	四物湯	血の滞
620005341	クラシエ当帰芍薬散料エキス細粒	クラシエ当帰芍薬散料エキス細粒	当帰芍薬散	更年期障害
620005389	クラシエ温清散エキス細粒	クラシエ温清散エキス細粒	温清散	更年期障害
620005390	クラシエ黄連解毒湯エキス錠	クラシエ黄連解毒湯エキス錠	黄連解毒湯	血の滞
620005396	クラシエ桂枝茯苓丸料エキス錠	クラシエ桂枝茯苓丸料エキス錠	桂枝茯苓丸	更年期障害
620005402	クラシエ四物湯エキス錠	クラシエ四物湯エキス錠	四物湯	血の滞
622941001	ジュンコウ 加味逍遙散 F C エキス錠 医療用	ジュンコウ 加味逍遙散 F C エキス錠 医療用	加味逍遙散	更年期障害

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
寺内公一	更年期障害		今日の治療指針2026年版	医学書院		2026	
寺内公一	更年期の食と栄養・代謝		臨床栄養別冊 女性の食と栄養・代謝ガイドブック	医歯薬出版		2026	
寺内公一	第10章 加齢と疾患; 第15章 ホルモン療法 C.更年期障害に対するホルモン補充療法		標準産科婦人科学 第6版.	医学書院		2026	
江川真希子、 寺内公一	閉経後女性のホルモン補充療法は脂質異常症や動脈硬化にどのように影響しますか？		【新装改訂版】見直し！脂質異常症評価・処方の"いま"を押さえる	日本医事新報社		2026	

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
Saito A, Nomura K , Satoh M, et al.	Reproductive Factors and Brain Volume in Community-Dwelling Individuals: The Ohasama Study	<i>Environmental Health and Preventive Medicine</i>			2026
Shimizu K, Nagashima K, Iwakura M, et al.	Point prevalence, comorbidity, and prescriptions of menopausal disorders among working women in Japan	<i>Maturitas</i>	209	108955	2026
Odai T, Terauchi M , Enokuchi Y, et al.	Oxidative Balance Score Is Associated with Social Involvement and Weight-Adjusted Appendicular Skeletal Muscle Mass in Middle-Aged and Older Japanese Women	<i>Nutrients</i>	18 (4)	688	2026

Tamura Y, Ogawa W, Ishii K, et al.	on behalf of the Working Group on Female Underweight/Undernutrition Syndrome, The Japan Society for the Study of Obesity. Female Underweight/Undernutrition Syndrome (FUS):An Emerging Health Concept in Premenopausal Women	<i>J Obstet Gynaecol</i>			2026
Masakazu Terauchi	Sleep Disturbances during Menopause: Mechanisms and Management Approaches	<i>Journal of Menopausal Medicine</i>	32	1-6	2026
Ozeki C, Jung S, Takeuchi T, et al.	Socioenvironmental factors associated with the severity of menopausal symptoms in perimenopausal Japanese women.	<i>Menopause</i>	33 (10):	1-9	2026
Morisaki N, Itoi S, Piedvache A, et al.	Associations and adolescent mental health: findings from a National Japanese Cohort.	<i>Menopause</i>	Volume 33	DOI : 10.1097/GME.00000000000002722	2026
森崎 菜穂 宮 ひろみ	小 女性の健康に関する政策概説 ーその健康施策の現状と動向	公衆衛生	89	579-587	2026

令和8年4月10日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 南谷 佳弘

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 女性の健康の包括的支援政策研究事業

2. 研究課題名 健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 野村 恭子 (ノムラ キョウコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立大学法人秋田大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和8年4月10日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 南谷 佳弘

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 女性の健康の包括的支援政策研究事業
- 研究課題名 健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 羽瀧 友則 (ハブチ トモノリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立大学法人秋田大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和8年4月9日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 久留米大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 内村 直尚

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 女性の健康の包括的支援政策研究事業
2. 研究課題名 健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
- (氏名・フリガナ) 谷原 真一・タニハラ シンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	久留米大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和8年4月10日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 南谷 佳弘

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 女性の健康の包括的支援政策研究事業
2. 研究課題名 健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授
- (氏名・フリガナ) 宮腰 尚久 (ミヤコシ ナオヒサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	国立大学法人秋田大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2026 年 4 月 20 日

厚生労働大臣

~~（国立医薬品食品衛生研究所長） 殿~~

~~（国立保健医療科学院長）~~

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 沖永 佳史

次の職員の（令和）7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 女性の健康の包括的支援政策研究事業

2. 研究課題名 健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

3. 研究者名 （所属部署・職名） 医学部衛生学公衆衛生学講座 教授

（氏名・フリガナ） 大久保 孝義 （オオクボ タカヨシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
		審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☒ ☐	☒	帝京大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	☐ ☒	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和8年2月26日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京科学大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 大竹 尚登

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 女性の健康の包括的支援政策研究事業
- 研究課題名 健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科・寄附講座教授
(氏名・フリガナ) 寺内 公一・テラウチ マサカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2026 年 3 月 31 日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆

次の職員の（令和）7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 女性の健康の包括的支援政策研究事業
2. 研究課題名 健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究
3. 研究者名 （所属部署・職名） 女性の健康総合センター センター長
- （氏名・フリガナ） 小宮 ひろみ・コミヤ ヒロミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称： ）	☐	☒	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 8 年 3 月 23 日

厚生労働大臣

~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿

~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 渡 邊 善 則

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 女性の健康の包括的支援政策研究事業

2. 研究課題名 健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 准教授

(氏名・フリガナ) 竹内 武昭 (タケウチ タケアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 女性の健康の包括的支援政策研究事業
- 研究課題名 健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・特任准教授
(氏名・フリガナ) 長島健悟・ナガシマ ケンゴ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。