

令和 6 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)
総括研究報告書

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 2 年目では、就労世代の女性の健康問題のうち、下記について研究を行った。

- (1) 女性の健康課題として尿失禁とロコモティブシンドロームについてレビューを実施、問題を抽出・整理した。
- (2-1) インターネットリサーチ会社のモニターより一般集団におけるロコモティブシンドローム(2-1-1)ならびに尿失禁(2-1-2)の有訴率、鎮痛剤、サプリ、湿布など OTC を含めた医薬品の使用状況について調査を実施した。またそれぞれ関連する因子について統計学的に検討した。また関連して、約 3000 名の更年期世代の女性における更年期障害に関連する労働と社会的因子の検討を文部科研研究費で実施した研究を二次利用して実施した(2-1-3)。
- (2-2) JMDC データベースを用いて、ホルモン補充療法と乳がん発生の関連(2-2-1)ならびにロコモティブシンドロームの proxy marker として脆弱性骨折の予測モデルの検討(2-2-2)を行った。関連して全国協会けんぽ約 2000 万人のデータベースより月経関連疾患の受療率、合併症、使用薬剤について分析を行った(2-2-3)。
- (3) 大迫追跡データから MRI 画像処理を行い、生殖因子別に脳容積を算出した。

(2-1-1) 中年期女性のロコモティブシンドロームと生活環境因子及び社会的支援との関連：本横断研究は 2024 年 6 月に某インターネットリサーチパネル会社に登録している 45-70 歳の女性 3,283 名 (56.9±7.4 歳) を対象に行われた。ロコモティブシンドロームはロコモ 25 を用い、ロコモ度 1 以上をロコモティブシンドロームと定義した。ロコモティブシンドロームの割合は 29.1%であった。修正ポアソン回帰分析でロコモティブシンドロームの有訴率の高さと関連した因子は、過体重、肥満、別居で介護、世帯収入 200-400 万円、整形外科的疾患、その他の疾患、労働生産性損失、うつ症状、過活動膀胱症状であった。一方、友人からの社会的支援、身体活動は、ロコモティブシンドロームの有訴率の低さと関連した (協力研究者 鄭)。

(2-1-2) 中高年女性における尿失禁と生活環境因子及び社会的支援との関連：本研究では、更年期から老年期の一般女性における、尿失禁症状に関連する要因を検討することを目的とした。尿失禁は国際失禁会議尿失禁質問票短縮版を用い、1 点以上を症状ありと定義した。

生活環境因子には子供・介護の有無、生活習慣、既往歴、うつ症状、労働状況、世帯収入、学歴、労働生産性を、社会的支援には周囲からのサポートの有無を含めた。尿失禁の割合は42.7%であった。修正ポアソン回帰分析で尿失禁の有訴率の高さと関連した因子は、過体重、同居で介護、整形外科的疾患、飲酒、喫煙、うつ症状、ロコモティブシンドローム、労働生産性損失であった。一方、低体重、子供がいないことは尿失禁の有訴率の低さと関連した。中高年女性の尿失禁の有訴率は高く、生活環境因子との関連が示唆された（協力研究者鄭）。

(2-1-3) 働く女性の更年期症状に影響を及ぼす因子についての検討：2021年9月、民間インターネット調査会社にパネルとして登録している45～56歳の働く女性を対象に、更年期に関連する症状について簡略更年期指数（SIM：Simplified Menopausal Index）で尋ねた。3,645名の有効回答から、週の有償労働20時間未満の者と薬剤により無月経の状態にある者を除外し2,731名が分析対象となった。SMIスコアが26点以上の中等症～重症の者は1,093名（40.0%）であり、また更年期症状の緩和や予防のため、市販薬を含む薬剤を使用する者が530名（19.4%）であった。SMIスコアが25点以下の症状なし～軽症群をレファレンスとして、SMIスコアが26点以上の中等症～重症群の更年期症状有訴リスク比をロジスティック回帰分析により算出すると、SMI26点以上の更年期症状有訴リスク増加に対して、肥満度レベルが過体重～肥満（BMI \geq 25）、婦人科疾患の既往歴を有すること、更年期（閉経周辺期、閉経期）にあること、5kg以上の重量物の持ち上げが1日1回以上ある労働環境、月1回以上の深夜勤務といった5因子が有意な関連があった。（研究代表者 野村、協力研究者 出口）。

(2-2-1) 更年期前後の女性におけるホルモン代替療法と乳がんの関連：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。JMDCデータベースより乳がんと女性ホルモンのケースコントロールスタディを45～54歳の女性を対象に実施した。観察可能期間は2006年1月から2023年6月までであり、この期間中に新規に乳がんを発症した女性をICD-10コード、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同定し、乳がんを発症していない女性と1：10の割合で無作為に割り当てた。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た。13,370名のケースに対し、1,209,151名のコントロールの候補から133,480名のコントロール群がマッチングされた。年齢の平均と標準偏差（SD）はケース群が47.9(3.0)歳、コントロール群が47.9(3.0)歳であった。HRTへの曝露割合は、ケース群で4.71%、コントロール群で4.20%であり、乳癌発生の粗ORと95%CIは1.135 [1.041, 1.237]であった。加えて、HRTへの曝露期間が長くなるほど乳がん発生のORが高くなっており、特に曝露期間が3年以上になると粗ORは2.5を超えていた。（協力研究者 岩倉）。

(2-2-2) 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、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、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、将来の骨粗しょう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する。本研究の対象者はデータベースに登録されている40歳以上60歳未満の女性とし、予測因子の候補は特定健診で測定され、かつ骨粗しょう症や骨折に関連する可能性があるものとする。アウトカムは骨粗しょう症性骨折（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する。なお、標準傷病名も参照し、高エネルギー性・外傷性骨折の可能性が高い傷病名は除外する。予測モデルの開発はCause specific Coxモデル、Fine & Grayモデル、Random Survival Forestモデルを用いる予定である。モデル性能の評価（内的検証）はブートストラップ法もしくはK-fold cross validation法を用いて行う。現在、研究計画はおおむね完成しており、婦人科専門医、整形外科専門医、生物統計の専門家と協議の上、計画を確定し、順次解析を進めていく予定である（協力研究者 岩倉）。

(2-2-3) 就労女性における更年期障害の受療率と更年期障害に関連する並存疾患および医薬品処方の年次推移：本研究では全国健康保険協会（JHIA）加入している被保険者の女性を対象に2015年度から2022年度の更年期障害の医療機関受診割合を国際疾病分類第10版（ICD-10）等を用いて算出した。更年期障害では、各年度の4月1日時点の満年齢が45歳から57歳未満の女性を解析対象とした。更年期障害と判定された対象者のうち、何かしらの併存疾患がある割合は約58%であり、疾患別で最も割合が高いのは睡眠障害であった。また、更年期障害と判定された対象者のうち、約75%が何らかの医薬品を、約40%が漢方薬、約30%がホルモン補充療法（HRT）の処方を受けていた。我が国の就労女性において、更年期障害における受療率の上昇が示され、医療需要が高まっていることが明らかになった（協力研究者 岩倉）。

(3) 女性の生殖因子と脳容積との関連:解析対象は、岩手県花巻市、旧大迫町の住民で大迫研究に参加した55歳以上の女性360人とした。生殖因子は、初潮年齢、閉経年齢、生殖期間（初潮から閉経までの年数）、出産回数を用い、それぞれ4分位に基づき4群にカテゴリ化した。脳の各部位の容積は、頭部MRI画像からVoxel-based Morphometry法を用い算出した。各生殖因子と脳容積との関連は単変量解析では一元配置分散分析を、多変量では共分散分析を用い、生殖因子各群の脳容積を比較した。共分散分析における調整変数は候補となる変数からステップワイズ法にて選択した。単変量解析では、初潮が若年であるほど、全脳灰白質、全脳白質、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、小脳、海馬の脳容積が大きいという線形傾向を認めた。それ以外の生殖因子では関連を認めなかった。共分散分析では全脳白質容積が閉経年齢および出産回数の一部の群間で、側頭葉容積が初潮年齢の一部の群間で、小脳容積が生殖期間の一部の群間で、それぞれ差を認めた。一部群間差は観察されたものの、生殖因子と脳容積との線形あるいはU字の関連は指摘できなかった（協力研究者 山崎、分担研究者 大久保）。

- ・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額講座 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
 - 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
 - 山崎貞一郎 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
 - 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
 - 中尾元幸 久留米大学医学部 公衆衛生学講座・准教授
 - 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

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(図1)。研究2年目では、就労世代の女性の健康問題に全般について、また閉経後の健康問題として、更年期障害、ロコモティブシンドローム、尿失禁について PubMed を用いて抽出されたレビューを実施し、課題を整理した。閉経・女性ホルモン・ロコモティブシンドロームでヒットした論文件数は166本、メタアナリシスあるいはシステマティックレビューでは7本であった(表1)。そのうち、今年度は、ロコモティブシンドロームに

図1. 本研究の全体概要

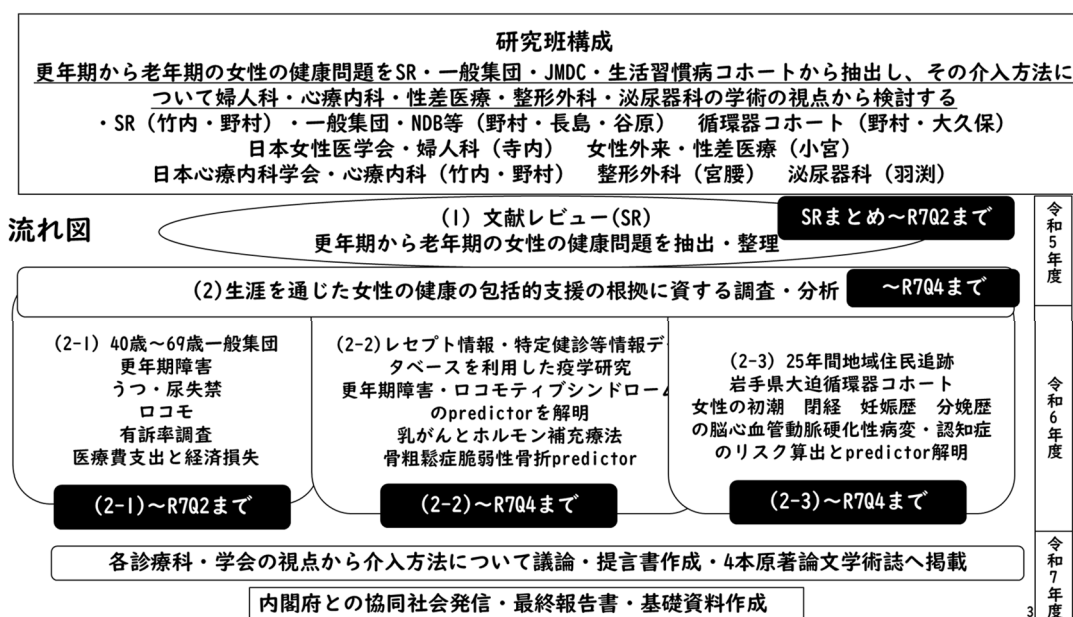
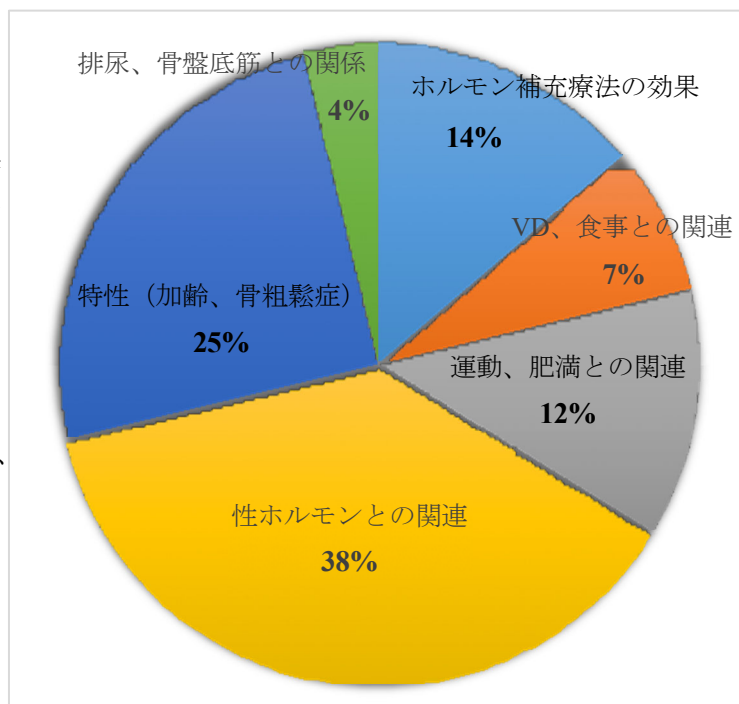


表 1. 2024 年 11 月の検索履歴

項目	検索用語	論文件数	メタとSR
認知	((cognitive impairment) OR (dementia)) OR (cogniti*)	862,351	—
うつ	(depressi*) OR (mental*)	1,268,324	—
ロコモフレイル(frail) OR (frailty) OR (sarcopenia) OR (locomotive syndrome)		65,680	—
尿失禁	urine incontinence	51,567	—
閉経	menopause	94,929	—
女性ホルモン	((((estrogen) OR (estradiol)) OR (reproductive hormone)) OR (female hormone)) OR (progesterone)	982,287	—
閉経女性ホルモ	((menopause) AND (((estrogen) OR (estradiol)) OR (reproductive hormone)) OR (female hormone)) OR (progesterone))	53,087	—
閉経女性ホルモ ンと認知	((cognitive impairment) OR (dementia)) OR (cogniti*) AND ((menopause) AND (((estrogen) OR (estradiol)) OR (reproductive hormone)) OR (female hormone)) OR (progesterone))	2,117	63
閉経女性ホル モンとうつ	((menopause) AND (((estrogen) OR (estradiol)) OR (reproductive hormone)) OR (female hormone)) OR (progesterone)) AND ((depressi*) OR (mental*))	2,586	59
閉経女性ホル モンとロコモ フレイル	((frail) OR (frailty) OR (sarcopenia) OR (locomotive syndrome)) AND ((menopause) AND (((estrogen) OR (estradiol)) OR (reproductive hormone)) OR (female hormone)) OR (progesterone))	166	7
閉経女性ホル モンと尿失禁	(urine incontinence) AND ((menopause) AND (((estrogen) OR (estradiol)) OR (reproductive hormone)) OR (female hormone)) OR (progesterone))	558	23

ついて、和文報告(n=6)、実験報告(n=20)、out of focus (n=62)、その他(n=20)を除いた論文数は 80 本であった (図 2)。エストロゲンや閉経とロコモティブシンドロームに関連に関する報告が 38%と一番多く、次に筋肉と骨(骨粗鬆症)加齢や認知などロコモティブシンドロームの病態特性に関するものが25%と多かった。次にホルモン補充療法による効果について14%、運動、肥満などリスクファクターに関連するものが 12%と続いた。HRT の予防効果については効果があるとの報告が多い傾向が見られたが投与期間に

図 2. 検索履歴の閉経・女性ホルモン・ロコモティブシンドロームより 80 本の論文の内訳



より効果は一貫していなかった。

2年目になる今年、研究班では次にあげる研究を行うこととした。

- ・ロコモティブシンドロームと尿失禁についてインターネットリサーチパネルより更年期から老年期の女性集団における有訴率、医薬品状況ならびに関連する社会因子の同定を行う。

- ・JMDC データベースを用いてホルモン製剤と乳がんのリスク、骨脆弱性骨折に及ぼすリスク因子の同定について検討する。

- ・また全国協会けんぽ 2000 万人データベースを用いて更年期障害の医療機関受診率、治療内容について検討する。

- ・大迫研究より生殖因子と脳容積の関連について検討する。

B. 研究方法

1 中高年女性におけるロコモティブシンドロームと生活環境因子及び社会的支援との関連

本研究は、2024年6月7日から6月11日の間に某大手インターネットリサーチ会社にモニター登録されている45-70歳の日本人一般女性3283名(56.9±7.4歳)を対象に行われた。基本情報として、年齢、身長、体重、body mass index (BMI)、婚姻状況、子供の有無、分娩様式、介護状況、学歴、世帯収入、喫煙状況、飲酒状況、労働状況、ワークパフォーマンス、身体活動度、既往歴、服薬状況を調査した。ロコモティブシンドローム(運動器症候群)は日本整形外科学会が開発したロコモ25質問票を用い、うつはPatient Health Questionnaire (PHQ-9)日本語版を用いて評価した。社会的支援はMultidimensional Scale of Perceived Social

Support (MSPSS-M)を用いて評価した。

MSPSS-Mは家族、友人や知人、重要な他者から得られる心理的あるいは実体的な援助に関する12項目である。

統計解析はロコモティブシンドロームの有無を従属変数とした修正ポアソン回帰分析によってリスク比(risk ratio: RR)と95%信頼区間(confidence interval: CI)を算出した。

2 中高年女性における尿失禁と生活環境因子及び社会的支援との関連

本研究は、1のロコモティブシンドロームと同時に実施した。尿失禁の症状およびQOLは、国際尿失会議質問票短縮版(ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form) [7]を用いて評価した。ICIQ-SFは尿失禁の頻度、通常の失禁量、QOL(日常生活に対する影響)を評価する自己記入式の質問票であり、合計0点から21点で算出され、0点を尿失禁なし、1点以上を尿失禁ありと定義した。

過活動膀胱症状は、過活動膀胱症状質問票(OABSS: Overactive Bladder Symptom Score) [8]を用いて評価した。OABSSは昼間頻尿(0-2点)、夜間頻尿(0-3点)、尿意切迫感(0-5点)、切迫性尿失禁(0-5点)の4項目から合計を0-15点で得点化した。合計点から軽症(0-5点)、中等症(6-11点)、重症(12点以上)に分類した。さらに、日本泌尿器科学会の診断基準であるOABSS合計3点以上かつ尿意切迫感が2点以上を過活動膀胱症状ありと定義した。

統計解析は尿失禁の有無を従属変数とした修正ポアソン回帰分析によってリスク比(risk ratio: RR)と95%信頼区間(confidence

interval: CI) を算出した。

3 更年期障害に及ぼす労働と身体因子の解明：インターネットパネル調査

2021年9月、民間インターネット調査会社にパネルとして登録している45～56歳の働く女性を対象に、更年期に関連する症状について自記式で調査し、更年期症状の程度は簡略更年期指数（SIM：Simplified Menopausal Index）で評価した。3,645名の有効回答から、週の有償労働20時間未満の者と薬剤により無月経の状態にある者を除外し2,731名が分析対象となった。SMIスコアが26点以上の中等症～重症の者は1,093名（40.0%）であり、また更年期症状の緩和や予防のため、市販薬を含む薬剤を使用する者が530名（19.4%）であり、セルフケアをしながら働く女性は少なくなかった。

SMIスコアが25点以下の症状なし～軽症群をレファレンスとして、SMIスコアが26点以上の中等症～重症群の更年期症状有訴リスク比をロジスティック回帰分析により算出した。

4 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の割合で無作為に割り当てた。

その際、年齢とCEDでマッチングも行った。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考慮して分析を行う予定である。HRTへ曝露していない女性をcontrolとする。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に基づいて統合する予定である。

5 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、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、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、将来の骨粗しょう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する。本研究の対象者はデータベースに登録されている40歳以上60歳未満の女性とし、予測因子の候補は特定健診で測定され、かつ骨粗しょう症や骨折に関連する可能性があるものとする。アウトカムは骨粗しょう症性骨折（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する。なお、標準傷病名も参照し、高エネルギー性・外傷性骨折の可能性が高い傷病名は除外す

る。予測モデルの開発は Cause specific Cox モデル, Fine & Gray モデル, Random Survival Forest モデルを用いる予定である。モデル性能の評価 (内的検証) はブートストラップ法もしくは K-fold cross validation 法を用いて行う。

6 就労女性における月経関連症状および更年期障害の受療率と更年期障害に関連する並存疾患および医薬品処方の方次推移：大規模データベースによる検証

本研究では全国健康保険協会 (JHIA) 加入している被保険者の女性を対象に月経困難症, 月経前症候群 (PMS) および更年期障害で医療機関を受診している人がどの程度いるかを推定すること, さらに更年期障害における併存疾患および治療内容について明らかにすることを目的とした。JHIA の保険請求・健診データベースを用い, 被保険者の女性を対象として 2015 年度から 2022 年度を観察対象期間とした。月経困難症および PMS では, 各年度の 4 月 1 日時点の満年齢が 20 歳以上 52 歳未満の女性を, 更年期障害では, 各年度の 4 月 1 日時点の満年齢が 45 歳から 57 歳未満の女性を解析対象とした。各疾患の定義は, 国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) および日本の診療報酬で用いられる標準傷病名コードに基づいて行った。各年度の受療率 (10 万人年当たり) を推計した。また更年期障害と判定された対象者について, 並存疾患の割合および各薬剤の処方割合を年度別に集計した。

7 女性の生殖因子と脳容積との関連

女性の生殖因子と脳容積、特にエストロゲンとの関連が示唆されている領域との関

連について横断的に検討した。本研究の仮説は、生殖因子と脳心血管系動脈硬化性病変との関連を検討した先行研究に照らして、初潮年齢が低いほど、閉経年齢が高いほど、生殖期間が長いほど、出産回数が 2 回程度であると、脳容積が保たれるというものである。解析対象は、岩手県花巻市、旧大迫町の住民で大迫研究に参加した 55 歳以上の女性 360 人とした。生殖因子は、初潮年齢、閉経年齢、生殖期間 (初潮から閉経までの年数)、出産回数を用い、それぞれ 4 分位に基づき 4 群にカテゴリ化した。脳の各部位の容積は、頭部 MRI 画像から Voxel-based Morphometry 法を用い算出した。各生殖因子と脳容積との関連は単変量解析では一元配置分散分析を、多変量では共分散分析を用い、生殖因子各群の脳容積を比較した。共分散分析における調整変数は候補となる変数からステップワイズ法にて選択した。

C. 研究結果

1 中高年女性におけるロコモティブシンドロームと生活環境因子及び社会的支援との関連

本研究は、中高年の一般人女性を対象にロコモティブシンドローム (以下ロコモ) と生活環境因子及び社会的支援との関連を検討した横断研究である。対象 3,283 名の 29.1% がロコモ度 1 以上と判定され、従来報告されてきた国内のロコモ有病率 (20–35%) と同程度であった [10, 11]。修正ポアソン回帰の結果、肥満・介護・世帯収入・既往歴、労働生産性の損失、うつ症状、過活動膀胱症状がロコモの有訴率を有意に高め、対照的に身体活動と友人や知人からの社会的支援が有訴率を低減させることが示された。

2 中高年女性における尿失禁と生活環境因子及び社会的支援との関連

本研究では、尿失禁症状に与える生活環境因子、社会支援の影響を検討した。その結果、生活環境因子は肥満、出産回数、介護、既往歴、飲酒、メンタルヘルス、労働生産性が尿失禁症状に対する関連を相乗的に高めることが示唆された。さらに、低体重が尿失禁症状に影響を与えていた。

本研究の対象者における尿失禁症状の割合は 42.7%と高く、多様な生活環境因子および身体的・心理的状态と有意な関連があることが明らかとなった。先行研究で報告されている中高年女性においても尿失禁の有病率は高く、30~50%と一致しており[10][11,12]、日本泌尿器科学会においても40歳以上の女性の約4割が尿失禁を経験していると報告されている。このように尿失禁が女性の健康上、重大な問題であることが再確認された。

3 更年期障害に及ぼす労働と身体因子の解明：インターネットパネル調査

SMI 26 点以上の更年期症状有訴リスク増加に対して、肥満度レベルが過体重~肥満 ($BMI \geq 25$)、婦人科疾患の既往歴を有すること、更年期（閉経周辺期、閉経期）にあること、5kg以上の重量物の持ち上げが1日1回以上ある労働環境、月1回以上の深夜勤務といった5因子が有意に関連していた。45~56歳の就労女性の更年期症状の有訴リスクに対し、肥満度や婦人科疾患の既往歴などの個人の身体状況だけでなく、重量物の持ち上げや深夜勤務といった労働環境が有意に関連した。

4 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

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、コントロールの候補から133,480名がマッチングされた。年齢の平均と標準偏差 (SD) はケース群が47.9(3.0)歳、コントロール群も47.9(3.0)歳であった。HRTへの曝露割合は、ケース群で4.71%、コントロール群で4.20%であり、乳癌発生の粗ORと95%CIは1.135[1.041, 1.237]であった。加えて、HRTへの曝露期間が長くなるほど乳がん発生のORが高くなっており、特に曝露期間が3年以上になると粗ORは2.5を超えていた。

5 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

現在、研究計画はおおむね完成しており、婦人科専門医、整形外科専門医、生物統計の専門家と協議の上、計画を確定し、順次解析を進めていく予定である。

6 就労女性における月経関連症状および更年期障害の受療率と更年期障害に関連する並存疾患および医薬品処方の方次推移：大規模データベースによる検証

2015年4月から2023年3月までにJHIAのデータベースに登録されていた女性（被扶養者等を含む）の総数は53,297,987人である。さらに被扶養者の女性に限定すると、総数は27,394,145人となった。さらに65歳未満である総数は26,732,626人となった。20歳以上52歳未満である総数は19,352,455人、45歳以上57歳未満である総数は5,833,765人であった。

月経困難症の10万人あたりの受療率は

2015年度から2022年度にかけて、3960から8855、PMSの受療率も262から497と約2倍程度に上昇した。さらに更年期障害の10万人あたりの受療率は2016年度から2022年度にかけて6848から9532と約1.5倍に上昇し、いずれの疾患においても大幅に受療率が上昇していた。更年期障害と判定された対象者のうち、何かしらの併存疾患がある割合は約58%であり、疾患別で最も割合が高いのは睡眠障害であった。また、更年期障害と判定された対象者のうち、約75%が何らかの医薬品の処方を受けており、約40%が漢方薬、約30%がホルモン補充療法(HRT)であった。HRTにおいて、結合型エストロゲン(CEE)およびエストラジオール(E2)の処方を受けた割合は最も高く、エストロゲン・プロゲステロン配合剤、プロゲステロン製剤については処方割合が年々上昇していた。我が国の就労女性において、月経随伴症状、更年期障害における受療率の上昇が示され、医療需要が高まっていることが明らかになった。

7 女性の生殖因子と脳容積との関連

単変量解析では、初潮が若年であるほど、全脳灰白質、全脳白質、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、小脳、海馬の脳容積が大きいという線形傾向を認めた。それ以外の生殖因子では関連を認めなかった。共分散分析では全脳白質容積が閉経年齢および出産回数の一部の群間で、側頭葉容積が初潮年齢の一部の群間で、小脳容積が生殖期間の一部の群間で、それぞれ差を認めた。結果として、一部群間差は観察されたものの、生殖因子と脳容積との線形あるいはU字の関連は指摘できなかった。

D. 考察

本研究は、中高年女性を対象とし、ロコモティブシンドローム(ロコモ)、尿失禁、更年期障害、ホルモン補充療法(HRT)と乳がんリスク、骨粗しょう症性骨折リスク、生殖因子と脳容積との関連性など、身体的・心理的・社会的要因を多角的に検討したものである。以下に、得られた知見を統合し、女性のライフコースにおける健康問題と対策の方向性について考察する。

まず、ロコモティブシンドロームは29.1%という高頻度で確認されており、肥満、介護経験、低収入、既往歴、うつ症状、過活動膀胱など複数の身体的・心理的要因と有意に関連していた。これに対し、身体活動や社会的支援の存在が保護的に作用していた点は注目に値する。高齢化と女性の就労継続が進む中で、可動性を維持し、QOLを高めるには、単に運動習慣の推奨にとどまらず、社会とのつながりを保つ施策の併用が重要である。

尿失禁も42.7%と高頻度であり、肥満、出産回数、介護、既往歴、メンタルヘルスがリスク因子である一方、低体重と喫煙は保護因子であるも示された。これらの因子はロコモと重複する側面があり、加齢に伴う身体的脆弱性と精神的脆弱性が密接に関連していることを物語っている。また、尿失禁が「加齢による当然の変化」として黙殺されがちである一方で、QOLへの影響は大きく、より積極的な啓発と早期対応が求められる。

更年期障害については、SMIによるスク

リーニングおよび大規模データベースの解析を通じて、肥満、婦人科疾患の既往、深夜勤務、重量物作業などが有訴リスクを高める要因であることが明らかとなった。特に、就労環境の影響が大きく、更年期の不調が単なるホルモン変化の結果ではなく、社会的条件と密接に結びついている点が示唆された。また、受療率は 2015 年以降着実に上昇しており、PMS や更年期障害に対する医療ニーズの増加が浮き彫りとなった。処方薬の内容を見ると、HRT の利用も一定程度進んでいるが、依然として全体の約 30%にとどまっており、情報提供と選択支援の必要性が残されている。

HRT と乳がんリスクの関連では、HRT 使用者において乳がん発生リスクが有意に上昇することが確認された。特に、3 年以上の使用で OR が 2.5 を超える点は臨床的にも重要である。更年期症状の緩和を目的とした HRT の利点は大きいですが、使用期間や個別リスク因子を踏まえた慎重な導入が必要である。また、臨床現場においても、乳がんリスクに対する患者の理解を深める教育が求められる。

骨粗しょう症性骨折の予測モデルについては、研究計画段階ながら、特定健診データを活用した医療ビッグデータ解析により、骨折リスクの予測精度を高める可能性が期待されている。これは、健康保険制度下での予防医療の推進や、介護予防施策の個別化に貢献しうる。

最後に、生殖因子と脳容積との関連に関しては、初潮年齢や閉経年齢、出産歴などと一部脳領域の容積に関連が認められたが、明確な線形や U 字の関連は得られなかった。

これは、生殖因子が脳の構造に影響を与えるという仮説の一端を示すものであるが、交絡因子が多く、縦断的な研究の必要性が示唆される。

E. 結論

以上の結果を統合すると、中高年女性の健康は、身体的・精神的・社会的要因が複雑に絡み合う領域であり、単一のアプローチでは対応困難であることが明らかである。特に、就労や介護といった生活背景、肥満・低体重といった身体的状態、精神的ストレス、社会的孤立といった多元的因子が相互に影響しあっている。

最終年度ではさらに、JMDC のビッグデータの活用により、個別化された予測・介入モデルを構築すること、脳容積の検討を縦断的な視点より解析を進展させ、より具体的な予防・支援が実現できるエビデンス構築を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Yamazaki T, Nomura K, Satoh M, Hara A, Tsubota-Utsugi M, Murakami T, Asayama K, Tatsumi Y, Kobayashi Y, Hirose T, Inoue R, Totsune T, Kikuya M, Metoki H, Hozawa A, Imai Y, Ohkubo T. Association between the Number of Deliveries and Cognitive Impairment Considering the Presence of Subclinical Cerebrovascular Diseases: the Ohasama Study. *Tohoku J Exp Med.* 2024 Nov 28. doi:

10.1620/tjem.2024.J139.

- ② Kawase K, Adachi T, Nagoshi S, Kido M, Nomura K. Factors affecting marriage and pregnancy/childbirth among women physicians in Japan. *World J Surg.* 2024 Dec;48(12):2950-2963. doi: 10.1002/wjs.12385. Epub 2024 Nov 7.
- ③ Ozeki C, Maeda E, Hiraike O, Nomura K, Osuga Y. Changes in menstrual symptoms and work productivity after checklist-based education for premenstrual syndrome: an 8-month follow-up of a single-arm study in Japan.

2. 学会発表

- ① 鄭松伊, 山崎貞一郎, 岩倉正浩, 宮腰尚久, 成田伸太郎, 羽瀧友則, 野村恭子. 中高年女性におけるロコモティブシンドロームと生活環境因子及び社会的支援との関連. 第98回日本産業衛生学会, 宮城県, 2025.5.14-17.
- ② 鄭松伊, 岩倉正浩, 山崎貞一郎, 成田伸太郎, 宮腰尚久, 羽瀧友則, 野村恭子. 更年期から老年期の女性における尿失禁と生活環境因子及び社会的支援との関係. 第95回日本衛生学会, 埼玉県, 2025.3.19-21.
- ③ 清水紀翔, 長島健悟, 岩倉正浩, 木村匠, 野村恭子. 協会けんぽレセプトデータを用いた就労女性の月経関連症状と生殖器がんの受療率推定. 第83回日本公衆衛生学会総会(札幌) 2024年10月29日~31日.
- ④ 清水紀翔, 長島健悟, 岩倉正浩, 木村匠, 野村恭子. 就労女性における更年

期障害の医薬品処方年の年次推移: 大規模データベースによる検証. 第95回日本衛生学会学術総会(大宮). 2025年3月19日~21日.

- ⑤ 出口恭子, 牛込陽菜, 野村恭子. 就労女性の更年期症状に影響を及ぼす危険因子についての検討. 第95回日本衛生学会学術総会(大宮). 2025年3月19日~21日. 第135回日本心身医学会関東地方会. 東京 2025.01.11
- ⑥ 竹内武昭, 鄭松伊, 野村恭子. 働く女性の不眠改善を目的としたデジタルデバイスの可能性 —システムティックレビューとメタアナリシス—. ○○
- ⑦ Kyoko Nomura, Songee Jung. Checklist Validation study for Health Promotion among Working Women: an Internet Survey on 3,343 female workers. *Korean Industrial Health.* 21 February 2025. Seoul, Republic of Korea
- ⑧ Songee Jung, Kyoko Nomura. Checklist Validation study for Health Promotion among Working Women: an Internet Survey on 1700 business owners or executives. *Korean Industrial Health.* 21 February 2025. Seoul, Republic of Korea

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