

日本医療研究開発機構 女性の健康の包括的支援実用化研究事業  
事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名：（日本語）女性ホルモンの影響による疾病の予防・治療に資するライフコース研究  
（英語）Life-course study to promote the prevention and treatment of diseases  
related to female hormones

研究開発実施期間：令和3年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）林 邦彦  
（英語）Kunihiko Hayashi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
（日本語）国立大学法人群馬大学・理事（教育・評価担当）副学長  
（英語）Gunma University・Executive Director (Education and Evaluation) and Vice-President

## II. 研究開発の概要

### (和文)

#### 1. 研究開発の概要

近年、女性の健康問題の検討において、全てのライフステージを通じて一生を概観するライフコース疫学研究の重要性が認識されている。従来の多くの研究は、ある特定のライフステージにおける一時点や短期間の観察であったり、長期間の観察であっても閉経後の比較的高齢になってからの観察開始であったりした。若年時から老年期にいたる各ライフステージを通じて、女性ホルモンの影響による疾病の予防・治療・管理の適切な方法を見出すことは、女性の健康におけるライフコース疫学の重要な役割である。閉経前の若年時では、月経困難症などの月経関連疾患、女性ホルモンが影響する子宮内膜症や子宮筋腫など若年時に好発する疾患の予防・治療・管理の疫学的エビデンスが求められる。また、子宮内膜症など不妊の女性側要因となる疾患も大きな問題となる。出産の高齢化はわが国に限らず世界的傾向であり、近年では、不妊予防のための生活保健習慣の特定が世界的な課題となっている。周閉経期以降においても、エストロゲンレベルの減少による更年期症状や骨粗鬆症など女性ホルモンの変化に起因する疾患は多い。また、経口避妊薬/低用量エストロゲン・プロゲステロン剤（以下、OC・LEP）、閉経後ホルモン補充療法（以下、HRT）などの女性ホルモン剤は、さまざまなライフステージで利用されている。

そこで、本研究開発課題では5つの分担課題を設定し、(分担課題1)「女性コホート研究と国際共同研究」では、研究開発期間中に4つの女性コホート研究を継続実施した。群馬ナースヘルス研究(GNHS, n=698)および日本ナースヘルス研究(JNHS, n=15,019)では定期継続調査(追跡14, 16, 18, 20, 22年調査)を行い、転居例では住民台帳照会調査、死亡例では人口動態統計に基づく死因調査を実施した。新規開始した日本ナースヘルス-次世代コホート研究(JNHS-II)および日本ファーマシストヘルス研究(JPHS)ではベースライン調査を実施し、JNHS-IIで1,158人、JPHSで652人が令和5年度末までに参加登録を行った。定期継続調査、疾病発症詳細調査、医療機関確認調査、人口動態死因調査で得られた各種疾患発症例の特定は、疾患ごとに構成する疾病評価委員会分担班で妥当性を確認した診断確定アルゴリズムを用いて行った。本研究開発期間中に、新たに妥当性評価の論文報告を、乳癌・子宮頸癌・子宮体癌・卵巣癌(*BMJ Open* 2021)、胃癌・大腸癌・肝癌・肺癌・甲状腺癌(*APJCP* 2022)で行った。

本研究開発期間では、主にJNHSベースライン調査および追跡2, 4, 6, 8, 10, 12, 14年調査のデータ解析に基づき、下記の(分担課題2)「女性ホルモン剤長期使用の評価」、(分担課題3)「思春期・若年成人期における疾患」、(分担課題4)「挙児希望期・妊娠出産期における疾患」、(分担課題5)「周閉経期以降における疾患およびそのバイオマーカーの探索」の分担課題について検討を行い、成果が得られた。なお、関連する国際共同研究として、JNHSが参画する国際女性コホート研究コンソーシアム InterLACE との共同研究の成果報告(*BMJ* 2022, *AJOG* 2023, *Diabetes Care* 2023)を行い、JNHSが統計値を提供し参加するアジアコホートコンソーシアム ACC との共同研究の論文化を行った。

(分担課題2)「女性ホルモン剤長期使用の評価」において、各種バイアスの混入のため、特定年齢層調査や断面調査などでは女性ホルモン剤(OC・LEP, HRT)の使用者割合を正確に推定できないことが知られている。そこで、広い年齢層を対象にした長期前向き調査研究というJNHSの特徴を生かした統計学的推定法から、使用者割合の実態把握を行った結果、女性の生涯における使用経験者割合はOC・LEPで6.0%、HRTで13.8%であった(*J Epidemiol.* 2022)。このHRT利用経験者割合は従来の国内報告値よりやや高いものの、欧米での報告値の半分程度であった。この報告論文は、日本やアジアでの女性ホルモン剤の使用実態を示すものとして、その後の多くの国際論文で利用されている。このわが国での利用実態を踏まえて、次にHRT使用経験者の特徴を分析して報告した(*Maturitas* 2023)。世代が若くなるほどHRT使用者は増え、血管運動神経症状経験者、片側卵巣摘出既往者、OC使用経験者、月経困難症経験者、保健師、助産師での使用者割

合が高いことが判明した。また、長期使用のリスクとベネフィットの評価として、主に安全性の観点から、女性ホルモン剤の長期使用と乳癌および心血管系疾患の発症リスクとの関連を検討した。その結果、従来の海外報告と同様の知見が得られ、日本人女性において特異的となるリスクプロファイルは特定されなかった（論文化中）。

（分担課題3）「思春期・若年成人期における疾患」では、子宮内膜症、月経異常、月経関連の片頭痛について予防因子を特定するとともに、周閉経期以降に発症する疾患の発症との関連を検討した。また、若年時からの夜勤および SARS-CoV-2 感染の世界的流行の健康への影響を検討した。子宮内膜症については、その既往と後年の疾病発症（乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌）との関連の検討し、卵巣癌で顕著な関連がみられた（論文化中）。また、月経困難症では喫煙歴および大豆製品摂取状況が重要な規定因子として特定され（論文化中）、若年成人期月経関連片頭痛について発症時詳細調査の分析を行った（学会発表予定）。また、若年成人期からのライフコースを通じた睡眠障害について、JNHS データを用いた解析を行い、体型や夜勤経験との関連を論文報告した（*Ind Health* 2024）。夜勤の睡眠障害への影響（リスク比（95%信頼区間））は年齢層で異なり、20歳代・30歳代の若年成人期で 2.30（0.85-6.27）および 60歳以上の高齢期で 1.92（1.20-3.06）と大きな影響があった。また、令和3年度末に実施した特別 WEB 調査から、新型コロナウイルス感染症パンデミックの看護職女性の生活への影響について検討した。就業中の看護職女性の多くが新型コロナウイルス感染症に関する職務を経験しており、勤務時間や仕事量が増加して生活に大きな影響があったことを報告した（*日本健康学会誌* 2024）。

（分担課題4）「挙児希望期・妊娠出産期における疾患」では、挙児希望期の疾患として不妊症をとりあげ、大豆製品摂取などの食生活や若年時からの身体状況の推移と不妊症予防との関連を検討した。まず、食生活に関しては JNHS 半定量食品摂取頻度調査票の妥当性について論文報告（*KMJ* 2023）を行うとともに、大豆製品摂取状況および思春期のやせ・肥満と不妊症発症との関連について、事前の計画通りハーバード大学（Nurses' Health Study - 3）と連携して解析計画を立案し解析を実施した。その結果、18歳時の体型がやせ型および肥満体型であった女性では不妊症発症リスクが増加していた（日本疫学会学術総会 2024；論文投稿中）。妊娠出産期では、代表的な妊娠合併症である妊娠高血圧症候群（HDP）についてライフコース疫学的検討を行った。まず、出生時体重と HDP 発症との関連を分析した結果、37週未満で生まれた女性での HDP 発症リスク増加（多変数調整オッズ比（95%信頼区間））は 1.27（1.04-1.54）、出生時体重 2000g 未満で 1.62（1.20-2.19）、出生時体重 2,000~2,499g で 1.11（1.00-1.23）であった（*Am J Perinatol* 2021）。早産や出生時低体重であった女性での、成人期での高血圧症発症予防や禁煙などの HDP リスク因子の管理の重要性を報告した。また、HDP 発症既往者では更年期での血管運動神経症状（VMS）の発症リスク増加があることを見出し（多変数調整オッズ比（95%信頼区間）が 1.55（1.10-2.29））、妊娠中 HDP を経験した女性では出産後の血圧管理などの VMS 予防対策が重要であることを報告した（*Menopause* 2021）。

（5）「周閉経期以降における女性ホルモンの影響による疾患」では、更年期症状や骨粗鬆症におけるライフコースとしての予防管理法の検討、また閉経後の尿中卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度レベルと疾病発症との関連の検討を行った。まず、自然閉経年齢の分布の様子を把握するため、有限混合モデルを用いて分析した結果、海外の先行研究での論文報告と同様に、わが国女性においても自然閉経年齢は2つの分布の混合型であることが判明した（日本公衆衛生学会学術総会 2023）。また、21種の更年期症状における閉経時を起点とした発症時期の分布について分析を行った結果、発症時期が周閉経期に特異的に分布する症状は、血管運動神経症状の2症状のみであった（論文投稿中）。この21項目更年期症状を主成分分析で検討した結果、Psychological, Somatic, Autonomic, Sensory & musculoskeletal, Sleep disturbance, Vasomotor の6成分が抽出された。また、21項目のうち周閉経期において有訴者割合が最も高かった症状は「物忘れ」であり、ピーク時の有訴者割合は 81.7%（重度 27.9%、軽度 53.8%）であり、「物忘れ」の有訴リスク因子として、閉経移行期、VMS 有症、短時間睡眠が特定された（*WMH* 2022）。また、ライフコースとしての尿失禁の発

症について年代別有病割合の推移を検討した。腹圧性尿失禁では 50 歳代前半に有症者割合のピークをむかえ、その後減少する推移となっており、周閉経期で発症する症状としての側面も有することを報告した (*Menopause* 2021)。骨粗鬆症の発症リスクについては、思春期からの体型の推移との関連をライフコース疫学的に分析した。若年時から継続してやせ型であった女性では、若年時から継続して普通体型であった女性に比して、骨粗鬆症の罹患リスクの増加がみられた (国際学会にて発表予定)。また、大豆製品摂取と骨粗鬆症発症との関連について解析を行い、納豆の摂取は骨粗鬆症に予防的に働く可能性があるという結果を得た (日本疫学会学術総会 2023)。

2015 年および 2021 年に実施した JNHS 尿中イソフラボン・女性ホルモン濃度測定調査から、閉経後の尿中 FSH 濃度レベルが周閉経期以降の疾患の予測バイオマーカーとなり得るか、その可能性を検討した。まず、周閉経期以降の尿中 FSH 値の閾値について有限混合モデルで解析した。先行研究である米国 SWAN 研究の結果と同様に、低位群、中位群、高位群の 3 つの分布に分かれることが判明した (日本公衆衛生学会学術総会 2023, 日本疫学会学術総会 2024)。また、この閾値を利用して糖尿病発症の関連を検討した結果、尿中 FSH 値レベルは糖尿病発症の予測因子となる可能性があるという結果を得た (日本疫学会学術総会 2024)。

上記のように、本邦唯一といえる大規模な前向き女性コホート研究群において、①生涯を通じた女性ホルモン剤長期使用の評価、また各ライフステージにおける疾患 (②思春期・若年成人期における疾患、③挙児希望期・妊娠出産期における疾患、④周閉経期以降における疾患) について、研究班内で分担して研究開発課題を実施することで、各ライフステージでの女性ホルモンの影響がある疾患の予防や治療に関する疫学的エビデンスとなる知見を得ることが出来た。

## 2. 顕著な成果

### (1) 女性ホルモン剤長期使用の評価

概要: 広い年齢層を対象にした長期前向き研究という JNHS の特徴を生かし、本邦女性の生涯における HRT 使用経験者割合を推定した。HRT 利用経験者割合は 13.8% と従来の国内報告値よりやや高いものの、欧米での報告値の半分程度であった (*J Epidemiol.* 2022)。この報告論文は、日本やアジアでの女性ホルモン剤の使用実態を示すものとして、その後の数多くの国際論文にて利用されている。

### (2) 思春期・若年成人期における疾患

概要: 子宮内膜症の既往と後年の疾病発症 (乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌) との関連の検討し、卵巣癌で顕著な関連がみられた。また、若年成人期からのライフコースを通じた睡眠障害について、体型や夜勤経験との関連を論文報告した (*Ind Health* 2024)。これまで、大規模コホート研究においてライフコースを通じた夜勤の影響の検討はなされてこなかったが、20 歳代・30 歳代の若年成人期および 60 歳以上の高齢期で大きなものであることを報告した。

### (3) 挙児希望期・妊娠出産期における疾患

概要: 代表的妊娠合併症である妊娠高血圧症候群 (HDP) についてライフコース疫学的検討を行い、早産や出生時低体重であった女性での HDP リスク増加を報告した (*Am J Perinatol* 2021)。この論文は、その後の出生時体重と HDP との関連におけるシステムティックレビュー研究にも引用されている。また、HDP 発症既往者では更年期での血管運動神経症状 (VMS) の発症リスク増加があることを新たに見出し報告した (*Menopause* 2021)。

### (4) 周閉経期以降における疾患

概要: 自然閉経年齢分布について有限混合モデルを用いた分析を行った結果、海外の先行研究での論文報告と同様に、わが国女性においても自然閉経年齢は 2 つの分布の混合型であることが判明した。また、周閉経期での各種主訴や症状の特徴を分析した。周閉経期に特異的であった血管運動神経症状のほか、物忘れ (*WMH* 2022) や尿失禁 (*Menopause* 2021) について、周閉経期での特徴を報告した。なお、尿失禁論文は公

表後引用数からトップ 10%論文となった。

(5) 周閉経期以降における疾患の予測バイオマーカーの探索

概要：JNHS 尿中イソフラボン・女性ホルモン濃度測定調査から，閉経後の尿中 FSH 濃度レベルがその後の疾患発症の予測バイオマーカーとなり得るか，その可能性を検討した。これまで血中 FSH 濃度レベルでの検討は先行研究である米国 SWAN 研究などが行ってきたが，より簡便に利用できる尿中 FSH 濃度レベルを女性コホート研究で初めて検討したものである。周閉経期以降の尿中 FSH 値の閾値，および糖尿病発症での予測能について報告した。

(英文)

Many clinical and epidemiological studies to target a particular female disease have contributed to promoting women's health. However, the female hormone related diseases are associated each other and strongly affected by reproductive health events in earlier life stages. Therefore, a longitudinal epidemiological study is necessary to emerge real-world evidence that promotes prevention, treatment and management of those diseases in a woman's life course. The inter-related nature of menstrual disorders, reproductive health, body size, lifestyle, and diseases in woman's life course should be considered. The life course approach emphasizes the differential role of exposures and health events at different stages in life. In women's health, it is important to understand how the history of gynecological diseases, e.g. endometriosis, that occur during premenopausal ages affects the risk of diseases that occur during perimenopausal or postmenopausal ages, from a life-course epidemiological point of view.

In this research project, we have reported many kinds of epidemiological evidences by analyzing data of four Japanese women cohort studies; Gunma Nurses' Health Study (GNHS), Japan Nurses' Health Study (JNHS), Japan Nurses' Health Study – the Next Generation (JNHS-II), and Japan Pharmacists' Health Study (JPHS). We also reported the findings in collaborative studies with the InterLACE and the Asian Cohort Consortium. This research project was separated into four sub themes; 1) lifetime female hormone use, 2) diseases in young adult ages, 3) diseases in perinatal period, and 4) diseases in perimenopausal and postmenopausal ages.

The followings are some of main findings in the sub themes. 1) The lifetime prevalences of exogenous hormone use in the JNHS were 6.0% for oral contraceptives (OCs) and 13.8% for hormone replacement therapy (HRT). The median duration of HRT use was 2 years (*J Epidemiol.* 2022). 2) The effect of shift work on excessive daytime sleepiness in female nurses differed by ages that was stronger in aged <40 years and  $\geq 60$  years (*Ind health* 2024). 3) Among women in Japan, a history of low birth weight and prematurity are risk factors for hypertension during pregnancy (HDP) in later life. The risk of HDP among women born with low birth weight and/or premature deserves attention (*Am J Perinatol* 2021). 4) Multivariable-adjusted logistic regression analysis showed a significant association between overactive bladder (OAB) and age 45 to 54 years, and postmenopausal status was moderately associated with OAB in that analysis. In the multivariable-adjusted model, age groups 45 to 49 and 50 to 54 years, body mass index 23-27.4 and 27.5 kg/m<sup>2</sup>, and parous status were significantly associated with stress urinary incontinence (*Menopause* 2021).