

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 女性の健康の包括的支援実用化研究事業
(英語) Project for Whole Implementation to Support and Ensure the Female Life

研究開発課題名： (日本語) 女性ホルモンに着目した疫学研究および介入研究を用いた予防法の開発
(英語) Epidemiological research with perspective of female hormones

研究開発担当者 (日本語) 群馬大学大学院保健学研究科 教授 林邦彦
所属 役職 氏名： (英語) Gunma University School of Health Sciences, Professor, Kunihiko Hayashi

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 女性コホート研究での追跡調査
開発課題名： 女性コホート研究でのホルモン剤利用評価
女性ホルモンレベルの分析
(英語) Follow-up survey of the Japan Nurses' Health Study
Epidemiological evaluation of female hormonal drugs in a women cohort
Determinants of urinary female hormone level

研究開発分担者 (日本語) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授 安井敏之
所属 役職 氏名： 東京大学大学院医学系研究科 准教授 李廷秀
群馬大学大学院保健学研究科 教授 嶋田淳子
(英語) The University of Tokushima Graduate School, Institute of Health Biosciences, Professor, Toshiyuki Yasui
The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Associate Professor, Jung Su Lee
Gunma University School of Health Sciences, Professor, Junko Shimada

II. 成果の概要（総括研究報告）

① 日本ナースヘルス研究（JNHS）での追跡調査

JNHS (n=15,019) の 5 つのコホート (J01: 2001-2003 年登録, J02: 2004 年登録, J03: 2005 年登録, J04: 2006 年登録, J08: 2007 年登録) のうち, J03, J05 の対象者に定期追跡調査票を郵送した。また, J01, J02, J03 の前年度調査の未回答者に調査票の再送付を行った。調査票送付時に「宛所に尋ねあたらず」として返却された約 400 例については, 転居先新住所もしくは死亡日確認のために全国市区町村への住民台帳照会調査を実施した。また, 主要な評価疾患 (心筋梗塞, 脳卒中, 狭心症, 一過性脳虚血, 静脈血栓塞栓症, 乳癌, 子宮体癌, 子宮頸癌, 卵巣癌, 大腸癌, 胃癌, 肺癌, 肝癌) の発症申告例では, 詳細確認調査を実施した。なお, 今年度は新たに骨粗鬆症を詳細確認調査の対象疾患に加えた。一方, 追跡調査にて平成 27 年末までに死亡が確認された例 (89 例) では, 厚生労働省人口動態調査データとの照合によって全例でその死因を確定した。

② JNHS コホートにおける女性ホルモン剤の利用状況

女性ホルモン評価班 (研究開発分担者 安井敏之, 李廷秀) では, JNHS ベースライン調査, 追跡調査 (2, 4, 6, 8 年後調査) での女性ホルモン剤使用データをもとに, 閉経ホルモン補充療法 (HRT) の利用, 若年時の低用量ピル (OC/LEP) の利用の詳細についてデータ確定作業を行った。その結果, 全体で 1,237 人 (8.2%) の女性に HRT 使用経験 (現使用者+過去使用者) があった。多くが 5 年以内で HRT 使用を終了していたが, HRT 使用者のうち約 4% が 8 年以上の長期使用者であった。また, 使用薬剤の剤型では経口剤から経皮剤に移行していた。

低用量ピルは, わが国では 1999 年に避妊目的で, 2008 年に月経困難症の治療薬として製造販売許可された。低用量ピルの利用では, その使用経験者 (現使用者+過去使用) は全体の 5.6% であったが, 対象者の年代で使用経験者割合は大きく異なっていた。低用量ピル使用の経験者は, より若い年代, 独身者, 喫煙経験者, 日勤者 (夜勤経験なし), 月経痛有訴者, 子宮内膜症既往者で有意に高かった。

いずれの薬剤も, ガイドラインからの逸脱例や各種疾患との関連を分析中である。

③ 女性ホルモンレベルの分析

海外では, 植物性エストロゲン (フィトエストロゲン) の摂取で体内エストロゲン濃度が低下するとの報告も見受けられるが, 周閉経期女性のホルモン動態に対する大豆イソフラボンの影響の有無については報告がほとんどない。そこで, 尿中女性ホルモン濃度測定班 (研究開発分担者 嶋田淳子) では, JNHS 尿中イソフラボン測定調査の参加者 (n=4,472) のうち, 採尿時が周閉経期の女性 (年齢 45-54 歳) 1,752 人から, 女性ホルモン剤現使用者 92 人 (低用量ピル使用者: 23 人, HRT 使用者 69 人), また女性ホルモン剤未使用者のうち, 閉経前女性 327 人, 閉経後・閉経状態不明 315 人の計 734 検体について, 尿中ホルモン (E1, E2, FSH) レベルを測定した。その結果, わが国の周閉経期女性では, 閉経前, 閉経後とも, 大豆食品摂取状況や尿中大豆イソフラボン濃度と, 尿中 E2 濃度の間には有意な関連はないことが明らかとなった。

① Follow-up survey of the Japan Nurses' Health Study

There are five sub-cohorts in the Japan Nurses' Health Study (n=15,019), according to the calendar year when each participant was enrolled to the study (J01 cohort: enrolled in 2001 to 2003, J02 cohort: enrolled in 2004, J03 cohort: enrolled in 2005, J04 cohort: enrolled in 2006, and J05 cohort: enrolled in 2007). The JNHS follow-up questionnaires were sent to participants of J03 and J05 in the 2017 fiscal year. There were approximately 400 women whose address became unknown because of house-moving or death. We identified their new address by checking a resident registration of the local governments with their informed consent. We conducted a confirmatory disease survey of primary outcomes (Cardiovascular Diseases: angina pectoris, cerebral infarction, transient ischemic attack, myocardial infarction, cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage; Cancers: breast, cervical, colorectal, endometrial, lung, stomach, ovarian). We also conducted the survey for osteoporosis this year.

We identified causes of death for 89 deaths that had been identified in the JNHS follow-up study by checking the Vital Statistics data (2001-2015) of the Ministry of Health, Labour and Welfare.

② Epidemiological evaluation of female hormonal drugs in the Japan Nurses' Health Study

Our working group (Co-investigators: Drs. Toshiyuki Yasui and Jung-Su Lee) reviewed the JNHS data (baseline survey, 2-year, 4-year, 6-year and 8-year survey) of drug use for menopausal hormone replacement therapy (HRT) and low-dose pill (Oral Contraceptives / LEP). There were 1,237 women (8.2%) who had experience of HRT use (current users + ex-users). Although the duration of HRT use was shorter than 5 years in most of the users, 4% of the HRT users were long users (more than 8 years). The drug formula was changing from oral to percutaneous ones.

In Japan, low-dose pills (OC/LEP) were approved for contraception in 1999 and for dysmenorrhea in 2008. The 5.6% of the JNHS cohort had experience of low-dose pill use (15.7%, 8.3%, 4.2%, 1.2%, and 2.2% in age-group <30, 30-39, 40-49, 50-59, and 60-, respectively). Logistic regression analysis revealed that odds of low-dose pill use were statistically high in younger generation, singles, smokers (current smoker + ex-smoker), day-time workers, women with dysmenorrhea and women with endometriosis.

③ Determinants of urinary female hormone level

The effect of phytoestrogen on estrogen level in perimenopausal women has not been well documented. Our working group (Co-investigator: Dr. Junko Shimada) analyzed urinary estrogen E2 level in perimenopausal women (aged 45-54 years) in the JNHS cohort. We examined the association between urinary isoflavones level and urinary E2 level. There was no statistically significant association between isoflavones level and E2 level in both premenopausal women (n=327) and postmenopausal women (n=315). We concluded that the intake of soybean products is unlikely to affect the estrogen level in Japanese perimenopausal women.

Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 1件）

1. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Hayashi K, Lee JS, et al. Early menarche, nulliparity, and the risk for premature and early natural menopause. Human Reproduction 2017; 32 (3): 679-86.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Lessons from the Japan Nurses' Health Study., 口頭（招待講演）, Hayashi K, 15th World Conference on Menopause, 2016/9/29, 国外
2. 女性の生活習慣と健康に関する研究：群馬ナースヘルス研究と日本ナースヘルス研究, 口頭（招待講演）, 林邦彦, 群馬母性衛生学会, 2016/11/12, 国内
3. 周閉経期女性の尿中エストロゲン濃度と尿中イソフラボン濃度の関係：女性コホート研究における生体試料測定. ポスター, 井手野由季, 林邦彦, 安井敏之, 李廷秀, 嶋田淳子ら, 第27回日本疫学会学術総会, 2017/1/27, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし