

女性専門外来と循環器疾患

天野 恵子*

Gender-specific Medicine : 性差医療(医学)

Gender-specific Medicine とは、男女比が圧倒的にどちらかに傾いている病態、発症率はほぼ同じでも、男女間で臨床的に差を見るもの、いまだ生理的、生物学的解明が男性または女性で遅れている病態、社会的な男女の地位と健康の関連などに関する研究をすすめ、その結果を疾病の診断、治療法、予防措置へ反映することを目的とした医療改革である。米国では、1977年に米国医薬品局より「妊娠の可能性のある女性を臨床試験に組み込むことは好ましくない」との通達が出されて以来、女性生殖器および乳腺の悪性腫瘍を除くと、多くの生理医学的研究における臨床試験が、対象から女性を除外し、男性をモデルとして計画され、その研究結果があたかも疾病病態が女性でも同じであるかのごとく、何の疑問も無く女性に当てはめられてきた。しかし、1990年代に入り米国政府は「全ての年齢の女性において、女性に特有な病態についての生物医学研究が行われるべきである」として、NIHの中に、女性における疾病の予防、診断、治療の向上と、関連する基礎研究を支援する目的で、Office of Research on Women's Health-ORWHを開設し、性差を考慮した医学(Gender-specific medicine)を推し進めてきた。

一方、近年の生物医学研究の発展は、身体のほとんど全ての臓器、組織における生物学的性差を明らかにし、Gender-based biology という新しい科学分野をも生み出している。性差は骨の構造から、痛みの感覚、そして薬の代謝や脳の構造ならびに神経伝達まであらゆるところで確認されている。1991年には、米国社会保健福祉省(the U.S. Depart-

ment of Health and Human Service)内に女性健康局(the Office on Women's Health)が設置され、生涯にわたるより広い範囲での医療サービスと予防施策の提供(主として更年期以降の女性、少数民族、貧困層が対象)、研究の推進(男女がともに罹る疾患で女性のデータが欠けている病態、女性が圧倒的に高い罹患率を示す疾患、女性特有の生理・薬理動態等に関する研究)、医療・健康・介護に関する専門家の育成とキャリアの積み上げ(家庭の事情で一時的現場を離れた女性の再教育と再就職)、同じく女性科学者のキャリアの積み上げを目的とした幅広い活動が展開され大きな成果をあげている。臨床研究結果の性差に基づいた解析も、疾病の進展、治療法、予防措置の効果における性の関与をよりよく理解するためには当然の手法となりつつあり、男女で同じように治療を受けた場合でも、明らかに異なった結果が生じることを示している。

女性専用外来

2000年に、1999年に開催された第47回日本心臓病学会シンポジウムの演者が中心として執筆した「女性における虚血性心疾患—成り立ちからホルモン補充療法まで」が医学書院より出版された。その中で、筆者は日本における医療・医学の中に性差の視点が欠けていることを指摘し、米国での取り組みについて紹介した¹⁾。2001年、「性差に基づく医療: Gender-specific Medicine」を掲げた女性専用外来が、鹿児島大学医学部第一内科 鄭教授の英断で鹿児島大学に立ちあがった。これを発端として、全国に女性専用外来の設立が始まり、2004年9月の時点で、筆者が把握しえた女性外来は47都道府県にまたがり、328施設であった(表1)。女性専用外来は、「症状を問わない」「女性医師が診察する」「初診は30分」「紹介状は不要」を原則として

*千葉県衛生研究所

おり、性差医療の概念を理解した上での「個の医療」「統合医療」を目指している。ピキニ医療(生殖器や乳腺疾患)以外の男女共通の疾患における性差、男性をモデルとした医療の中で、軽視されてきた女性特有の疾患の掘り起こしなどをも視野に入れている。

千葉県立東金病院では、千葉県知事 堂本氏の「健康ちば21」における医療政策の一環として、女性外来が立ち上げられた。女性外来の立ち上げに際し、県からの予算補助を得て、診療ブースの改装(プライバシーの確保)、マンモグラフィならびにDXA(骨塩測定装置)、肥満者のリハビリ用のフロアミルが導入された。当初は女性医師1名による開始であったが、現在では内科医5名(内分泌2名、循環器2名、東洋医学1名)、精神科医1名、臨床心理士1名で行っている。女性外来の流れは、まず電話を受けた看護師が詳細に問診を行い、急を要するものについては提携医療機関の女性医師を受診するように伝える。東金病院女性外来として引き受ける患者については、患者の希望診療日、

医師の特性などを考慮し予約に入れる。当日は診察予定時間の30分前に来院してもらい、看護師による問診ならびに女性外来調査票(女性外来受診患者の特性を見るための調査票)への記入を行っていただく。その後、医師による診療があり、基本的には初診時の医師が再診を担当する。診療時、専門医による診療が妥当と考えられる時には、院内外の専門医への紹介をする。

2004年3月に東金病院女性外来受診者を対象とした患者満足度調査を東京大学医学部5年・6年生のクラークシップのテーマとして行った。調査は調査票によるもののほか、対面式のインタビュー調査も行った。東金病院では40歳代から50歳代の患者が7割を占め、全体の患者の75%が満足・ほぼ満足と答えているが、24%が不満足と答えている。満足と答えている患者層は更年期世代であり、再受診率95%である。不満足と答えている30歳以下の患者の理由は「女性産婦人科医がない」であり、60歳以上の患者の不満の理由は「セカンドオピニオンを求めてきたが専門医がいなかった」である(表2)。更年期層に限って満足度と重要度の高い指標は何かを見たが、満足度を高めた項目は女性医師に担当してもらい丁寧な診察と説明を得ることが出来たと言う項目であり、重要度の高い項目としては、①医師の知識、②医師による説明、③医師の対応である(図1)。女性外来受診者のニーズは2つに大別され、「医師との信頼関係」と「性差医療のスペシャリストに診察してもらいたい」であり、前者については9人の関係した医師のうち8人が合格点であるが、後者については9人中3人のみが患者からの評価で合格点となっていた。

表1 2004年9月現在での全国女性外来設置状況

	大学	公立	その他	私立	計
～2001/4	1	1	3	28	33
2001/5～12	1	3	0	1	5
2002/1～6	1	6	1	7	15
2002/7～12	1	4	3	14	22
2003/1～6	12	22	5	20	59
2003/7～12	5	29	3	16	53
2004/1～6	6	27	3	23	59
2004/7～12	1	12	0	12	25
2005/1～	1	1	0	0	2
不明					55
	29	105	18	121	328

表2 千葉県立東金病院女性外来受診者の受診後評価の年齢による差

	患者数(量)	満足度(質)
東金病院が成功しているセグメント「更年期層」	40, 50代(69%) 内容: 身体の不調, 更年期, 心の問題 理由: 女医, 総合的, 女性特有の疾患	解決群(再来95%) 40, 50代 心のケアが主体 HRT・漢方・SSRIが有効
東金病院が失敗しているセグメント「若年層」「高齢者層」	20, 30代(10%) 内容: 月経, 妊娠出産 60, 70代(21%) 内容: 現在の治療の説明	未解決群(再来40%) 20, 60, 70代 理由: 男性医師でも可 今の治療の説明を期待 産婦人科がない

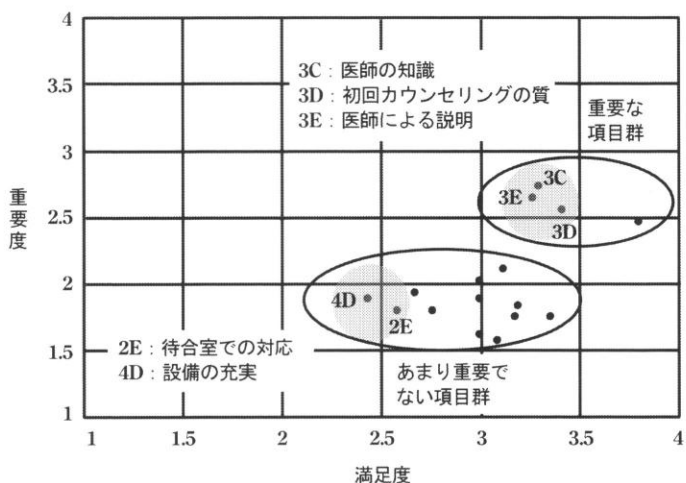


図1 千葉県立東金病院女性外来受診更年期女性の満足度、重要度要因

女性外来受診者は既に他の病院で治療を受けているものの、満たされずに来院している患者が多く、「ただ女医と話が出来ればよい」と言う声がある一方で、「医師が女性であることは関係ない。自分の症状をしっかりと把握して治療を行ってくれるならそれで良い」と言う意見も見られ、基本的には「信頼関係を結び、性差医療を提供できる医師」の育成が不可欠である。現在、全国で展開されている女性外来には、多様性がみられる。なかでも女性のニーズを背景に明らかに成功している分野は産婦人科、泌尿器科、肛門外科、乳腺外科、精神・心療内科である。これらの科については、従来より、患者の女性医師を求める声が大きく、これらの声を拾い上げたところに今回の女性外来の成功の一端がある。

女性外来の診療形態としては、初診のみで振り分け外来的なもの、初診から再診までを行い、必要な際に専門医へ紹介する総合外来的なものに分けられる。患者は初診から再診にいたるまで、同一医師によるケアを期待しているが、当然、一人の医師が全てに専門医たることは不可能であり、その解決方法としては多くの女性医師を抱える医療施設では専門医の横の連携による One-stop shopping model 型の展開が理想であり、少数の医師で行っている女性外来では院内または他の医療機関に女性外来の趣旨への理解を浸透させ、連携を強め、紹介していくことにより、患者の満足度を高める必要がある。時に、「各学会が性差医療・医学に関する情報を徹底させ、学会ごとのガイドライ

ンが整えば、女性外来は要らなくなるのでは」という質問を受けるが、各学会が作り上げた性差に関するエビデンスを統合医療、個の医療へ転換させる医師の必要性はいっそう高まると考えてよい。

女性外来設立医療機関として公立医療機関が多いのは、多くは議会からの要請によるためであり、トップダウンで開設され、女性医師が自ら希望して担当している場合は極端に少ない。女性外来担当医師でさえ「女性外来とは女性医師による女性のための女性医療」との認識で行っているところが多く、「性差に基づく女性医療」の概念を理解して展開している医療機関は未だ少ない。しかし、女性外来が「女性医師による女性のための女性医療」に終始すれば、女性医師が卒業生の半数以上となる将来、女性外来の存在価値はなくなる。あくまでも「性差に関するエビデンスを統合医療、個の医療へ昇華させることのできる医師」が求められているのである。現在、筆者は女性外来に必須の診療手技として「女性とホルモン」「漢方」「メンタルヘルス」に関する総合的理解を進めるべくセミナーを展開している。

女性専用外来と循環器疾患

循環器疾患は病気の成り立ちから経過において、非常に性差のはっきりしている分野であり、世界を眺めても性差医療のパイオニアの多くは循環器科医である。閉経前の女性において虚血性心疾患発症率が低いのは、よく知られていることであり、多くの基礎研究から、エストロゲンのもつ心血管

系への直接的、間接的保護作用が明らかになっている²⁾。エストロゲンは、脂質代謝、血圧、糖代謝といった冠危険因子に対する作用を介しての間接作用に加えて、血管に直接作用し、血管トーンや、内皮細胞や血管平滑筋細胞などの血管構成細胞の動態も調節している。血管内からのNOの産生促進、血中PAI-Iの抑制、Lp(a)産生抑制、接着因子の発現抑制など動脈硬化の発生・進展を抑制する作用が認められている。

家族性高コレステロール血症においてさえも、男性では30歳頃から心筋梗塞が発症するのに対し、女性では閉経前の発症はほとんど見られず、50歳ごろから増加する。女性の卵巣機能は、50歳を過ぎる約10年間で急激に低下し、女性ホルモン(とくにエストロゲン)の欠乏による種々の病的状態を惹き起こすが、脂質代謝異常、高血圧、肥満なども閉経後の女性で増加する疾患であり、動脈硬化の発症を促進し、更年期から数年ないし10年を経て、動脈硬化性疾患をもたらす。

そのようなタイムラグはあるものの、本質的には女性における動脈硬化のプロセスは男性と変わらないと、つい最近まで考えられていた。2004年5月に発行されたJournal of American College of Cardiol-

ogy (JACC)の巻頭言に、Pepine CJ.による「Ischemic heart disease in women; Facts and wishful thinking」が掲載された³⁾。Pepineは女性における虚血性心疾患の重要性と女性における虚血性心疾患の診断と治療のジレンマについて語っている。ことに狭心症について、「女性における狭心症は男性と表現形が異なるというよりは、gender-related biasが根本に存在するのではないだろうか?」「男性に当てはまるものが、必ずしも女性に当てはまるとは言えないのではないだろうか」という問いかけを我々にしている。

微小血管狭心症⁴⁾

1999年3月、筆者の母校である東京都立日比谷高校の女子卒業生に対し、胸痛に関するアンケート調査を行った。結果は表3に示す通りであり¹⁾、有効郵送数1770名、有効回答数822(有効回答率46.4%)、その中で虚血によると考えられた胸痛例は253名、有効郵送数比で14.3%に上った。98名が医師を受診しており、2名が心筋梗塞、19名が狭心症、13名が心臓神経症の診断を受けている。残る64名は異常なしと診断されているが、多くの患者がその診断に納得していない。胸痛を初めて

表3 中高年女性における胸痛アンケート成績(文献1より)

実施年月日		1999年3月末
実施責任者		東京水産大学保健管理センター 天野恵子
対象者: 昭和28年度から50年度までの、東京都立日比谷高校女子卒業生		
	有効郵送数	1770名
	有効回答数	822名
	有効回答率	46.4%
結果	胸痛既往なし	500名
	胸痛既往あり	322名
	虚血によると思われる胸痛は	253名(有効郵送数比 14.3%)
	胸痛出現は	
	安静時	150名
	労作時	63名
	安静時+労作時	24名
	記載なし	15名
	喘息発作時	1名
	医師受診なし	155名
	医師受診あり	98名
	主たる診断名	
	心筋梗塞	2名(有効郵送数比 0.1%)
	狭心症	19名(有効郵送数比 1.1%)
	心臓神経症	13名(有効郵送数比 0.7%)

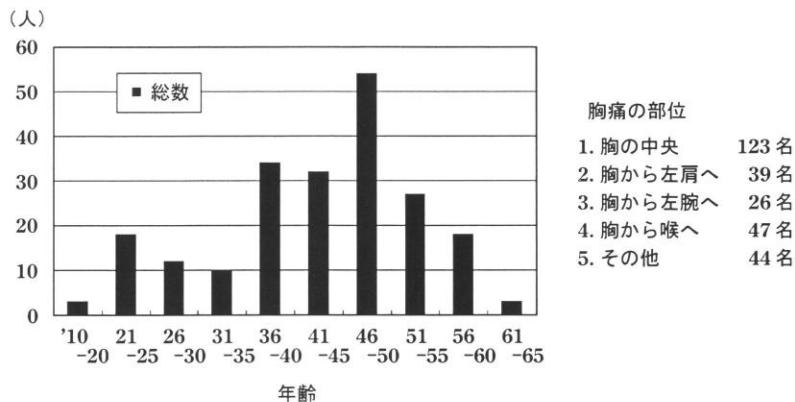


図2 胸痛を初めて自覚した年齢分布, および部位

体験した年齢, もっとも頻度が多かった時の年齢は, どちらも46歳から55歳までの更年期年齢に一致している(図2). 胸痛の特徴は, 安静時に起こることが多く, 数分以上から半日続くことも稀でないことである. 胸痛の部位, 放散等については, 通常の労作性狭心症となんら変わらない. 誘発となる因子は, 過労, ストレス, 睡眠不足があげられる. 胸痛経験の有無と危険因子の有無に相関は認められなかったが, 胸痛経験のある群で, 母親に有意に心筋梗塞, 狭心症, 心不全の既往が大であった.

1996年, National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Instituteの研究資金により Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study (WISE) が開始された. この研究は, Phase I(パイロット phase: 1996~1997年), Phase II(1997~1999年), Phase III(2000年追跡・解析)で構成されており, 虚血性心疾患の疑いで冠動脈造影が行われた約1000人の女性患者を対象としている⁵⁾. 目的は, ①女性における虚血性心疾患の診断法(症状の評価法およびリスク評価のアルゴリズム, など)の改善, ②冠動脈狭窄のない心筋虚血や症状の発症メカニズムの解明, ③症状および検査に対する反応に及ぼす性ホルモンの影響の検討である. 対象者のうち, 冠動脈造影で50%以上の狭窄を認めた症例は38%であり, そのうち半数が1枝狭窄, 残りの半数が2枝ないしは3枝狭窄であった³⁾. このことより虚血性心疾患を疑わせる症状ないしは所見を有する女性の多くが, 冠動脈造影で有意な狭窄を有しないことが, 再度明らかにされたのであるが, 今回の研究の主体は, 冠動脈造影で有意狭窄の認

められない症例における病態生理機能ならびに予後の検討である.

4年間の経過観察中, 有意狭窄を認めなかった群で9.4%の死亡ないしは心筋梗塞の発生を見た(年間にして2.7%)⁶⁾. また, WISEでは, 正常血管造影を呈した女性に対してIVUSを行い, 実に8割以上の女性にConcealed plaque(プラーク)を認め³⁾, 正常冠動脈造影を有する狭心症例の2割でphosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopyによる虚血が認められている(abnormal MRS). Abnormal MRSの症例では, 3年間の観察期間におけるイベントフリー率が57%であり, 虚血の認められない症例における87%に対し極めて低く, 有意狭窄を有する症例のイベントフリー率52%と同等である⁷⁾. WISEの結果は, 正常冠動脈造影を呈する狭心症例の予後が, 当初の予想と異なり, 必ずしも良くないことを示した.

細動脈の攣縮については, 毛利らは, ローキナーゼとエストロゲンの関与を報告している⁸⁾. 微小血管狭窄症の診断には, アセチルコリン負荷心電図, 薬物負荷心エコー図, 核医学検査などを行った後, 心臓カテーテル・ドップラー検査により冠動脈の拡張能障害を証明するが, PETによる検査法は, 心筋血流ならびに代謝を画像化する点から, 非侵襲的確定診断法として有効である可能性が高い⁹⁾. 治療には, Ca拮抗剤の中でもワソラン, ヘルベッサが有効であり, ニトロは往々にして無効である.

筆者は, 微小血管狭窄症の疑われる患者に対しては, 安静心電図, 運動負荷またはアセチルコリン負荷心電図, ホルター心電図, 薬物負荷心エコー

一などによる検査を行い、器質的虚血性心疾患が疑われた場合には、MDCT ないしは心臓カテーテル検査に回すが、多くの症例は上記の検査で陽性所見は認められず、最終的には、治療が奏功するかどうかで診断を行う。締め付けられるような痛みを訴える症例にはCa拮抗剤が第一選択薬で、圧迫感や喉頭部の閉塞感、動悸などを主訴とする症例には第一選択薬として半夏厚朴湯を用いる。このような症例にはデパスが有効なことも多い。時として「締め付けられるような痛みは取れたけれども、まだ胸に圧迫感がある」と訴える患者に対しては、逆流性食道炎の合併を頭におき、プロトンポンプ阻害薬を投与する。

米国女性のCVD死亡の増加については、高齢社会の到来だけではなく、肥満からくるメタボリックシンドローム、糖尿病が関与していると考えられており、女性における狭心症の病態生理学的関心は、微小血管の関与の解明に向かっている。

文 献

- 1) 天野恵子: Introduction. 女性における虚血性心疾患 (村山正博監修, 天野恵子・大川真一郎編). 東京: 医学書院; 2000. p.1-7.
- 2) Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
- 3) Pepine CJ: Ischemic heart disease in women: facts and wishful thinking. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1727-30.
- 4) 天野恵子: 女性における狭心症(微小血管機能障害). *呼吸と循環* 2005; 53: 509-16.
- 5) Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, et al: The Women's Ischemia Syndrome Evaluation(WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1453-61.
- 6) Sharaf BL, Shaw L, Johnson BD, et al: Any measurable coronary artery disease identified in women presenting with ischemic chest pain is associated with an adverse outcome: findings from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation(WISE) study angiographic core laboratory(abstr). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl A): 292A.
- 7) Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al: Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institutes-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation(WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993-9.
- 8) Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, et al: Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 15-9.
- 9) 増山和彦, 竹越 襄: Syndrome Xにおける核医学的診断法—心筋血流・代謝からの画像情報. 女性における虚血性心疾患(村山正博, 監修). 東京: 医学書院; 2000. p.75-80.