

原 著

保険薬局調剤データベースを用いた多剤服用の実態調査 —全年齢を対象とした処方数の性差とエストロゲンとの関係—

後藤浩志^{1,4}, 成田徹郎¹, 武藤正樹², 池田俊也³¹ 国際医療福祉大学大学院 医療福祉経営学専攻,² 社会福祉法人医療伝道会 衣笠病院,³ 国際医療福祉大学大学院 医学研究科 公衆衛生学専攻,⁴ 大塚製薬株式会社 メディカル・アフェアーズ部

Survey on Multiple Drug Use Based on an Insurance Pharmacy Dispensing Database: Sex-Specific Differences in Number of Prescribed Drugs among All Age Groups Potentially Associated with Estrogen

Hiroshi Goto^{1,4}, Tetsuo Narita¹, Masaki Muto² and Shunya Ikeda³¹Department of Health and Welfare Management, Graduate School of Health and Welfare Sciences, International University of Health and Welfare Graduate School,²Social Welfare Corporation Japan Medical Mission Kinugasa Hospital,³Department of Public Health, School of Medicine, International University of Health and Welfare,⁴Medical Affairs, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Received, June 27, 2022; Accepted, July 18, 2023

Abstract

Objective: The purpose of this study was to investigate the number of drugs prescribed according to patient sex in all age groups using an insurance pharmacy dispensing database and to identify sex-specific differences in prescriptions.

Methods: Using dispensing receipt data for a 3-month period beginning from August 1, 2016, we investigated sex-specific differences in the number of drugs considering age group and drug class.

Results: Overall, 25,148 participants (12,943 male and 12,205 female) were included. Among male participants, the number of drugs prescribed increased with age, and in the 45–74-year age groups, the number of drugs prescribed was higher among men than among women, with lifestyle-related drugs being most commonly prescribed. In contrast, among women, the number of drugs prescribed increased moderately in the middle age group but increased rapidly after the age of 65 years.

Conclusion: According to the results, an increase in the number of drugs prescribed with an increase in age is driven not only by age but also considerably by sex. Estrogen is proposed as a major factor contributing to the sex-specific differences.

Key words: sex difference, estrogen, lifestyle medicine, polypharmacy, real-world data

緒 言

2019年の平均寿命¹⁾は、男性81.41歳、女性87.45歳であり、男女の平均寿命の差は現在6.04年である¹⁾。この差の要因として、事故、自殺、肝硬変、がんによる死亡率が女性よりも男性で高く、その差には、疾患、ホルモン、遺伝子、社会的性差、生活習慣等が影響している²⁾。疾患に着目すると、疾患の発症頻度や発症年齢に違いがある。米国のフラミンガムスタディ (The Fram-

ingham study)³⁾は疾患の発症を性差で比較している。26年間の追跡調査で、男性は年齢とともに心血管系イベントの発症が増加するのに対し、女性では閉経後、その頻度が増し、高齢期には男性との差が縮小している。本邦における急性心筋梗塞の発症を前向きに調査した報告では、男性の発症年齢は平均62歳に対し、女性は72歳で10年の差があった⁴⁾。また、女性が多い疾患として片頭痛の有病率は、男性の3.6%に対し女性は13%であり男性の3.6倍であった⁵⁾。

連絡先：後藤浩志 e-mail : 15S3024@giuhw.ac.jp

このような背景から、医療分野における性差の研究が進んでいる⁶⁾。本邦では2008年に日本性差医学・医療学会が発足し、さらに、2010年には日本循環器学会等の関連学会の合同研究班により「循環器領域における性差医療に関するガイドライン」が作成された⁷⁾。本ガイドラインによると、性差の要因としてエストロゲンが重要な役割を果たしており、エストロゲンには心血管に対する種々の保護的作用があり⁸⁾、血管平滑筋弛緩作用、脂質代謝改善作用、抗酸化作用、線溶系改善作用、一酸化窒素合成系酵素誘導作用が報告されている⁹⁾。つまり、閉経前の女性は、内因性エストロゲンの抗動脈硬化作用により男性と比べて虚血性疾患が少ないが、閉経後はエストロゲンの低下により、これらの疾患の発症は男性に近づくと考えられた。また、前述の片頭痛の発症は、20歳代から40歳代の女性に多く、エストロゲンの変動が関与していた¹⁰⁾。実際、英国の尿中のホルモンの測定結果によると、片頭痛の発症率はエストロゲンの増加期で減少し、エストロゲンの減少期で増加しており、エストロゲン値の上昇は片頭痛に対して防衛的に働いていた¹¹⁾。

一方、処方内容にも性差がみられる。レセプト情報・特定健診等情報データベース（通称NDB：National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan）を用い、外来患者に処方された内服薬の男女差が2倍以上の品目数を検討したところ、男性は99品目に対し女性は289品目であり、約3倍の差があった¹²⁾。また、海外の報告によると、ドイツでは男性の薬剤処方数が多かったが¹³⁾、アメリカ¹⁴⁾およびイタリア¹⁵⁾は女性の方が多く、報告によって差がみられた。本邦において、男女別に薬剤の処方実態を詳細に検討した報告は少ない。そして、この男女の処方内容の違いと前述の各疾患の性差を考察したところ、エストロゲンの関与が示唆された^{12, 16)}。そこで、本研究では、既報のデータセットを用い^{17, 18)}、全年齢を対象として男女の年齢および薬剤分類別の薬剤数の違いを明らかにし、さらに、その違いとエストロゲンとの関係を文献調査し、薬剤数とエストロゲンとの関係について考察した。

方 法

1. データソース

保険薬局調剤データは、関東エリアに35店舗を有する株式会社大洋メディカルサプライより提供された。データは2016年8月1日～2016年10月31日までの3か月間で、既報告^{17, 18)}と同じデータセットを用いた。データは1行に1薬剤の情報が入力されており、患者情報、処方箋発行元情報、薬剤情報の構成となっていた。これらのデータから、患者番号、性別、生年月日、病院番号、医師番号、薬剤名（一般名）、薬剤分類名、剤形、

処方日数を用いた。患者名、医療機関名、医師名は、データ入手時に患者番号、医療機関番号、医師番号として匿名加工されていた。また、薬効分類名は日本標準商品分類番号の小分類（3桁）が使用されていた。なお、診療科は、半数以上で処方箋に未記載であったため、解析には加えなかった。

2. 対象者および対象薬

本研究の対象者は、保険薬局にて処方箋による医薬品の処方を受けた外来患者（訪問診療を含む）とした。また、対象薬は、医療機関の処方箋により保険薬局で処方された医療用医薬品のみとし、OTC薬、サプリメント等は対象としなかった。つぎに剤形は内服薬とし、注射薬、経腸薬、および外用薬は除外した。調査期間は3か月とし、その間の一般名による同種の薬剤は除外した。なお、調査期間の設定について1回の処方日数は長くても3か月程度であり、調査期間を3か月とすることで、その間に他の医療機関で処方された薬剤も本研究の対象となるよう設定した。さらに、本研究は慢性疾患の薬剤を対象にしているため、外来患者等を対象に1回あたりの処方日数が28日分以上の内服薬を慢性疾患として処方された薬剤とみなし、1回28日未満の薬剤は除外した。なお、高血圧症、脂質異常症、糖尿病等の動脈硬化性疾患、高尿酸血症等の生活習慣病に使用される薬剤を「生活習慣病治療薬」とした。

3. 解析方法

解析は全年齢を対象とし、男女別に解析を行った。薬剤数は5歳ごとの年齢階級別に算出した。なお、薬剤数は配合剤を1種類と計算した。つぎに、薬効分類別の薬剤数は、上位20位までの薬剤の処方数、患者数、平均処方薬剤数、男女別の処方数とその割合（% = 男性（または女性）の該当薬剤数/該当薬剤数 × 100）とそれぞれの順位を算出した。また、薬効分類別の薬剤は、10歳ごとの年齢階級別に上位20位までを算出した。さらに、薬効分類別上位20位までの薬剤を10歳ごとの年齢階級別に折れ線グラフで示し、年齢階級別に両群間を比較した。また、薬効分類別の薬剤数の増加パターンの分類を、年齢階級別の検定結果を元に男女間の差の有無で分類した。

統計解析は、SPSS Statisticsバージョン25（IBM社）を用い、連続変数の2変量の検定については、Mann-Whitney *U* testを用いた。また、有意水準は0.05未満を有意とし、数値は平均 ± 標準偏差（中央値、範囲）で示した。

4. 倫理的配慮

本研究の倫理上の配慮として国際医療福祉大学大学院の倫理審査（承認番号15-Ig-38）ならびに株式会社大洋メディカルサプライの倫理審査（承認番号27-10-01-A003）の承認を得た。

結 果

1. 患者背景

本研究に該当した患者は 25,148 人で、男性 12,943 人、女性 12,205 人、平均年齢は 65.5 ± 16.8 歳 (69 歳, 0~107 歳)、男性 64.3 ± 16.4 歳 (68 歳, 0~102 歳)、女性 66.7 ± 17.1 歳 (70 歳, 2~107 歳) であった。男女別に患者一人あたりの医療機関数、医師数、薬剤数を表 1 に示した。年齢は女性で高く、医師数、薬剤数は男性で多かった。

2. 年齢階級別の薬剤数の男女比較

5 歳ごとの年齢階級別の薬剤数は、男女とも成人以降、加齢によって増加した。薬剤数の男女差は、45 歳から 74 歳までの年齢階級で男性が有意 ($p < 0.01$, $p < 0.05$) に多かった。しかし、80~84 歳で女性が男性に追いつき、85 歳以降は女性の薬剤数が男性を上回った (図 1)。

3. 薬効分類別薬剤数の男女比較

処方数上位 20 位までの薬剤を薬剤数の多い順に表 2 に示した。男性の割合の多い薬剤は、「痛風治療薬」、「その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬」であり、生活習慣病治療薬の中でも「糖尿病用剤」と「その他の血液・体液用薬」は男性の割合が 60% を超えていた。一方、女性では「ビタミン A 及び D 剤」で女性の割合が 90% を超えていた。また、「精神神経用剤」、「催眠鎮静剤、抗不安剤」、「解熱鎮痛消炎剤」、「下剤、浣腸剤」、「漢方製剤」でも、男性より女性の割合が多かった。また、生活習慣病治療薬は、「高脂血症用剤」のみ女性の割合が多く、他の薬剤は男性の割合が多かった。

つぎに、10 歳ごとの年齢階級別の上位 20 位までの処方薬剤数は、男女間に差があった 40 代から 70 代、および比較のため 30 代を加えて薬効分類名と薬剤数を示した (図 2)。男性は 40 代から生活習慣病に関連する薬剤が上位となった。一方、女性では 40 代で 5 位に血圧降下剤の順位が上がってきており、50 代から生活習慣病治療薬が上位を占めるようになったものの、薬剤数は男性より少なく、年代が上がるに従い処方薬剤数が男性に近づく傾向であった。

さらに、これらの薬効分類別薬剤数を、男女合計の薬剤数が多い順に折れ線グラフで図示した (図 3)。生活

習慣病治療薬では、女性は 70 代まで増加し続けたが、男性では「血圧降下剤」、「血管拡張剤」、「不整脈用剤」は、70 代で処方数が微増または減少する傾向を示した。一方、「その他の血液・体液用薬」、「利尿剤」は上昇し続けており、薬剤の増加傾向が 2 つに分かれた。また、男性に処方が多い「痛風治療剤」、「その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬」、「去たん剤」は、加齢とともに増加した。つぎに、女性の処方が多い薬剤の中で、加齢とともに男女差が拡大した薬剤は、「催眠鎮静剤、抗不安剤」、「精神神経用剤」、「解熱鎮痛消炎剤」、「ビタミン A 及び D 剤」、「ビタミン B 剤 (ビタミン B1 剤を除く)」であった。以上の結果を図 4 にまとめた。

4. 薬剤数の性差とエストロゲンの関与を示唆する論文

以上の結果より、薬剤数に性差がある薬剤を選択し、その適応疾患とエストロゲンの関連について文献調査を行い、関与が示唆される論文を表 3 にまとめた。対象とした薬剤は、「血圧降下剤」、「血管拡張剤」、「糖尿病用剤」、「高脂血症用剤」、「痛風治療剤」、「ビタミン A 及び D 剤」であり、関連する文献の一部を記載した。特に処方数が上位であった生活習慣病薬の薬剤数の性差には、エストロゲンが関与していると考えられ、男性に比べ女性の閉経までの薬剤数の増加が緩徐であった要因は、エストロゲンの影響であることが文献的に示唆された。

考 察

本研究では既報告^{17, 18)} のデータセットを用い、男女別に薬剤数の比較・検討を行った。その結果、一人あたりの薬剤数は年齢階級別で 45 歳から 74 歳までの男性で顕著に増加した。一方、女性の中年期の薬剤数の増加は緩徐であり、70 歳以降急激に増加した (図 1)。

根岸ら (2005 年) の処方データ 691,159 剤の解析でも、男女の薬剤数は 0~12 歳までは男性が多く、13~44 歳では女性が多くなり、45 歳以上で再び男性が多い傾向であったと報告している¹⁶⁾。根岸らの報告は、基幹病院に限ったデータであるため今回の調査と直接の比較はできないが、45 歳以上で本研究と同様の傾向であった。このように、薬剤数が中年期の男性の増加に比べ、女性の中年期の薬剤数の上昇が抑えられていた傾向は、米国

表 1 患者背景

項 目	全年齢 (中央値, 範囲)	男性 (中央値, 範囲)	女性 (中央値, 範囲)	男女の比較
患者数 (人)	25,148	12,943	12,205	
年齢 (歳)	65.5 ± 16.8 (69, 0~107)	64.3 ± 16.4 (68, 0~102)	66.7 ± 17.1 (70, 2~107)	< 0.001
医療機関数 (軒)	1.02 ± 0.16 (1, 1~3)	1.02 ± 0.16 (1, 1~3)	1.02 ± 0.15 (1, 1~3)	N.S.
医師数 (人)	1.10 ± 0.36 (1, 1~6)	1.11 ± 0.37 (1, 1~5)	1.09 ± 0.34 (1, 1~6)	< 0.001
薬剤数 (剤)	3.2 ± 2.5 (2, 1~21)	3.3 ± 2.5 (3, 1~21)	3.2 ± 2.5 (2, 1~21)	< 0.001

男女間の比較 Mann-Whitney U test

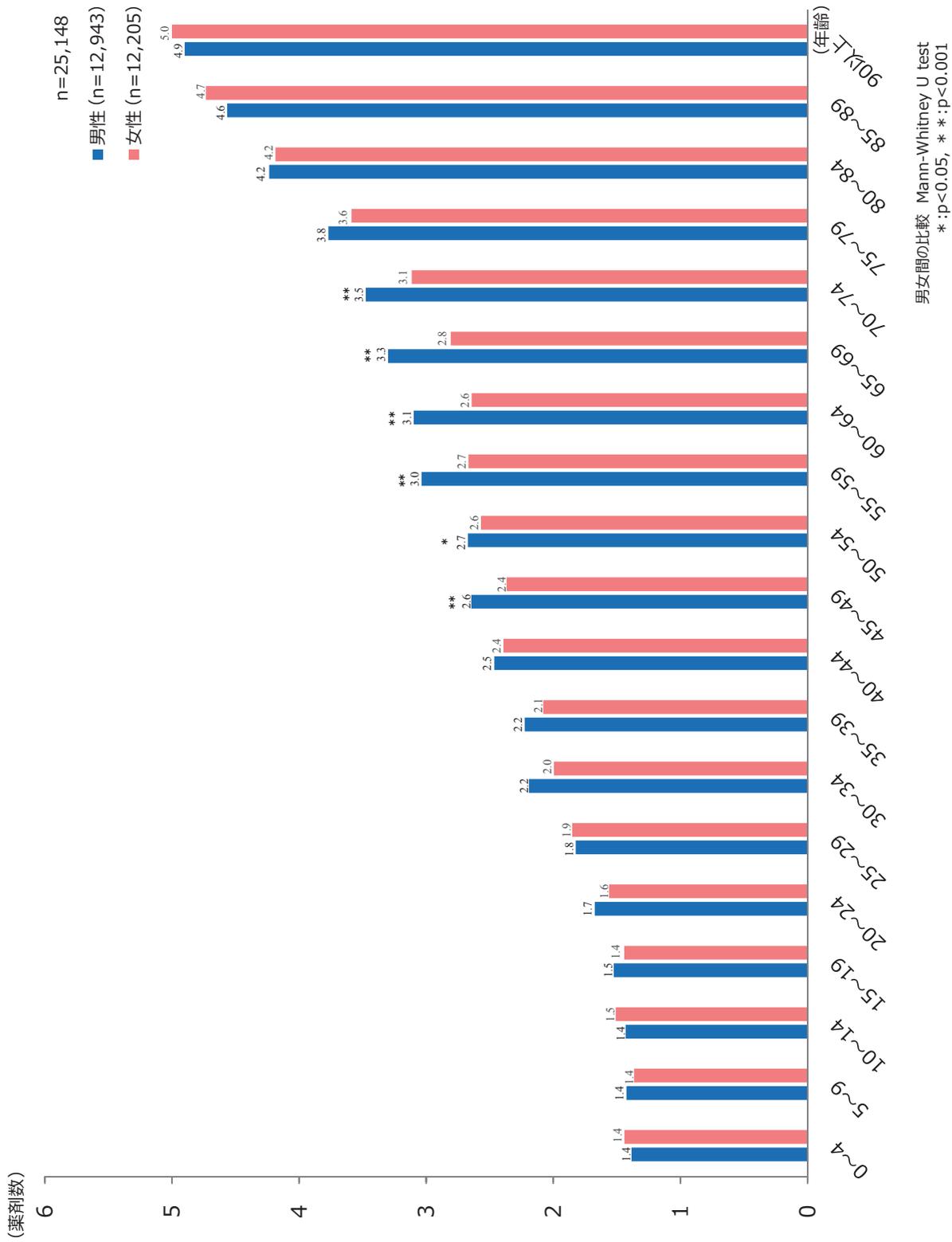


図1 男女別・年齢階級別の一人あたりの平均処方薬剤数

全年齢を5歳ごとの年齢階級別・男女別に薬剤数を示した。男性の薬剤数は、成人以降、年齢とともに上昇しているのに対し、女性は中年期でその上昇はいったん緩徐になり、70歳以上で薬剤数の増加は男性以上となった。その後、男女間の薬剤数の差は徐々に縮小し、85歳以上で男女が逆転した。

表2 薬効分類別の薬剤数上位20薬剤

順位	薬効別薬剤名	薬剤数	患者数	平均処方 薬剤数	男性			女性		
					処方数	(%) ¹⁾	順位 ²⁾	処方数	(%) ³⁾	順位 ⁴⁾
1	血圧降下剤	11,054	9,104	1.21	6,354	57.5	6	4,700	42.5	15
2	血管拡張剤	7,899	7,362	1.07	4,413	55.9	7	3,486	44.1	14
3	消化性潰瘍用剤	7,222	6,212	1.16	3,558	49.3	10	3,664	50.7	11
4	糖尿病用剤	7,105	3,674	1.93	4,572	64.3	3	2,533	35.7	18
5	高脂血症用剤	6,323	5,974	1.06	2,980	47.1	12	3,343	52.9	9
6	催眠鎮静剤, 抗不安剤	4,062	3,228	1.26	1,652	40.7	17	2,410	59.3	3
7	その他の血液・体液用薬	3,705	3,188	1.16	2,308	62.3	4	1,397	37.7	17
8	その他のアレルギー用薬	2,991	2,726	1.10	1,443	48.2	11	1,548	51.8	10
9	精神神経用剤	2,738	2,210	1.24	1,078	39.4	19	1,660	60.6	2
10	痛風治療剤	2,498	2,314	1.08	2,233	89.4	1	265	10.6	20
11	解熱鎮痛消炎剤	1,957	1,726	1.13	797	40.7	17	1,160	59.3	3
12	その他の泌尿生殖器官 及び肛門用薬	1,728	1,529	1.13	1,445	83.6	2	283	16.4	19
13	漢方製剤	1,615	1,427	1.13	679	42.0	15	936	58.0	6
14	利尿剤	1,546	1,288	1.20	793	51.3	9	753	48.7	12
15	不整脈用剤	1,455	1,395	1.04	853	58.6	5	602	41.4	16
16	その他の中枢神経系用薬	1,198	1,091	1.10	520	43.4	13	678	56.6	8
17	ビタミンA及びD剤	1,191	1,189	1.00	105	8.8	20	1,086	91.2	1
18	ビタミンB剤 (ビタミンB1剤を除く)	1,175	1,068	1.10	507	43.1	14	668	56.9	7
19	下剤, 浣腸剤	1,106	1,053	1.05	451	40.8	16	655	59.2	5
20	去たん剤	881	782	1.13	481	54.6	8	400	45.4	13

¹⁾ (%) = 男性の該当薬剤数/該当薬剤数 × 100 ²⁾ 男性の該当する薬剤割合が多い順

³⁾ (%) = 女性の該当薬剤数/該当薬剤数 × 100 ⁴⁾ 女性の該当する薬剤割合が多い順

薬効分類別に上位20品目の薬剤を男性が多い薬剤順に示した。男性で処方が多かった薬剤は、「痛風治療剤」、「その他の泌尿生殖器官及び肛門用剤」、そして生活習慣病治療薬であった。一方、女性では、「ビタミンA及びD剤」、「精神神経用剤」、「催眠鎮静剤, 抗不安剤」、「解熱鎮痛消炎剤」の順で多かった。

のフラミンガムスタディの患者数の推移と類似していた³⁾。この理由として、本邦のTomiyamaらの報告¹⁹⁾が参考になる。健診受診者12,517人を対象に血管の硬化度を示す脈波伝搬速度を解析した結果、女性の若年期は男性に比べて脈波伝搬速度値は低いものの、50歳以降ではその勾配が高くなり、70歳前後で男女差がなくなった。つまり、女性ではエストロゲンの心血管系の保護作用と動脈硬化リスク因子に対する作用^{20, 21)}により、中年期はこれらの疾患発症が抑えられ薬剤数の増加は緩徐であったと考えられた。しかし、閉経後はエストロゲンの作用が低下し、薬剤数が増加したと考えられた。

また、薬効分類別の薬剤数(表2)を男女別に分けたところ、薬剤間で男女の処方割合が大きく異なっていた。全体的には、生活習慣病治療薬が上位を占め、高脂血症用剤を除き男性が多い傾向であり、その結果、男女間の薬剤数の差となったと考えられた。実際、男女別・薬効分類別・年齢階級別に薬剤数(図2)をみたところ、男性は40代から生活習慣病治療薬が上位になったものの、女性では10年程度遅れ50代から上位となった。また、女性の生活習慣病治療薬の薬剤数は同年代で男性より少なかった。さらに、年齢階級ごとに男女の患者数を比較すると、30代では男女差は小さかったものの、40

代以降は男性が多くなり、年齢とともに患者数の差は拡大し、70代でその差は縮小した。米国のOuyangらは、女性の心血管イベントは男性より10年遅れて発症したと報告⁹⁾しており、本調査と類似している結果であった。また、その主な要因はエストロゲンによる保護効果に起因していると報告している。

さらに、詳細な検討をするため、薬効分類別の各薬剤が年齢とともに上昇する推移をグラフ化し、男女間で比較した(図3)。その結果、男性の生活習慣病治療薬の多くは、30代または40代から女性より処方数が有意に多くなり、年齢とともにその差は拡大していった。要因の1つとして男性は肥満症の影響が考えられ、本邦で行われている国民健康・栄養調査(令和元年)²²⁾では、メタボリックシンドロームの頻度の上昇に起因していた。一方、女性では60歳を超えると一気にメタボリックシンドロームの頻度が上昇し²³⁾、エストロゲンの影響が示唆された。

つぎに、生活習慣病治療薬の中でも処方数が多い薬剤でみると、男性の「血圧降下剤」や「血管拡張剤」の処方数は年齢とともに上昇したが、女性では男性よりも緩やかな上昇であった。血圧は、男性が加齢とともに上昇するのに対し、女性は50歳前後から上昇したとの報告

順位	30代		40代		50代		60代		70代	
	男性 (n=470)	女性 (n=483)	男性 (n=1,180)	女性 (n=844)	男性 (n=1,742)	女性 (n=1,325)	男性 (n=3,374)	女性 (n=2,831)	男性 (n=3,708)	女性 (n=3,554)
1	その他のアレルギー用薬 119	催眠鎮静剤、抗不安剤 130	血圧降下剤 449	その他のアレルギー用薬 217	血圧降下剤 972	血圧降下剤 456	血圧降下剤 1,951	血圧降下剤 1,180	血圧降下剤 1,953	血圧降下剤 1,544
2	催眠鎮静剤、抗不安剤 118	精神神経用剤 125	糖尿病用剤 438	催眠鎮静剤、抗不安剤 200	糖尿病用剤 714	高脂血症用剤 344	糖尿病用剤 1,410	高脂血症用剤 999	血管拡張剤 1,438	消化性潰瘍用剤 1,205
3	精神神経用剤 106	その他のアレルギー用薬 123	高脂血症用剤 267	精神神経用剤 186	血管拡張剤 544	催眠鎮静剤、抗不安剤 276	血管拡張剤 1,341	糖尿病用剤 788	糖尿病用剤 1,381	高脂血症用剤 1,188
4	糖尿病用剤 91	消化性潰瘍用剤 64	血管拡張剤 245	消化性潰瘍用剤 157	高脂血症用剤 474	消化性潰瘍用剤 274	消化性潰瘍用剤 929	血管拡張剤 781	消化性潰瘍用剤 1,214	血管拡張剤 1,159
5	消化性潰瘍用剤 73	糖尿病用剤 42	痛風治療剤 226	血圧降下剤 125	消化性潰瘍用剤 378	血管拡張剤 266	高脂血症用剤 904	消化性潰瘍用剤 691	その他の血液・体液用薬 931	糖尿病用剤 849
6	痛風治療剤 69	漢方製剤 40	催眠鎮静剤、抗不安剤 208	糖尿病用剤 111	痛風治療剤 372	糖尿病用剤 260	催眠鎮静剤 621	催眠鎮静剤、抗不安剤 450	高脂血症用剤 903	催眠鎮静剤、抗不安剤 656
7	血圧降下剤 55	制酸剤 40	消化性潰瘍用剤 192	漢方製剤 92	催眠鎮静剤、抗不安剤 213	その他のアレルギー用薬 229	その他の血液・体液用薬 553	精神神経用剤 264	痛風治療剤 639	その他の血液・体液用薬 500
8	高脂血症剤 53	解熱鎮痛消炎剤 38	精神神経用剤 190	解熱鎮痛消炎剤 83	その他の血液・体液用薬 163	精神神経用剤 224	催眠鎮静剤、抗不安剤 369	その他のアレルギー用薬 250	その他の泌尿生殖器管及び肛門用薬 592	ビタミンA及びD剤 427
9	解熱鎮痛消炎剤 42	ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。） 27	その他のアレルギー用薬 154	血管拡張剤 82	その他のアレルギー用薬 150	解熱鎮痛消炎剤 103	不整脈用剤 285	その他の血液・体液用薬 220	催眠鎮静剤、抗不安剤 408	精神神経用剤 384
10	抗てんかん剤 29	抗てんかん剤 27	解熱鎮痛消炎剤 64	高脂血症用剤 78	精神神経用剤 131	漢方製剤 103	その他のアレルギー用薬 209	解熱鎮痛消炎剤 178	不整脈用剤 273	解熱鎮痛消炎剤 348
11	血管拡張剤 28	血圧降下剤 23	その他の血液・体液用薬 62	無機質製剤 68	解熱鎮痛消炎剤 100	ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。） 56	その他のアレルギー用薬 163	ビタミンA及びD剤 151	漢方製剤 253	制酸剤 271
12	その他の消化器管用薬 23	高脂血症用剤 21	不整脈用剤 43	甲狀腺、副甲狀腺ホルモン剤 41	不整脈用剤 84	利尿剤 55	精神神経用剤 200	漢方製剤 151	その他のアレルギー用薬 248	漢方製剤 261
13	抗ヒスタミン剤 21	その他の消化器管用薬 20	抗てんかん剤 41	抗てんかん剤 40	利尿剤 60	甲狀腺、副甲狀腺ホルモン剤 53	利尿剤 187	不整脈用剤 132	利尿剤 243	不整脈用剤 231
14	ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。） 18	無機質製剤 20	利尿剤 41	その他の消化器管用薬 36	ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。） 47	制酸剤 50	解熱鎮痛消炎剤 150	制酸剤 122	制酸剤 239	その他のアレルギー用薬 222
15	去たん剤 16	去たん剤 17	その他の消化器管用薬 40	ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。） 35	その他の泌尿生殖器管及び肛門用薬 46	その他の消化器管用薬 45	血液凝固阻防止剤 125	他に分類されない代謝性医薬品 99	解熱鎮痛消炎剤 235	ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。） 213
16	漢方製剤 15	混合ビタミン剤（ビタミンA・D混合製剤を除く。） 15	漢方製剤 39	抗ヒスタミン剤 34	漢方製剤 46	下剤、浣腸剤 40	漢方製剤 124	その他の消化器管用薬 95	血液凝固阻防止剤 230	下剤、浣腸剤 197
17	気管支拡張剤 15	甲狀腺、副甲狀腺ホルモン剤 14	ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。） 29	制酸剤 30	利尿剤 37	不整脈用剤 38	去たん剤 105	ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。） 92	精神神経用剤 216	その他の中枢神経系用薬 188
18	止しやれ調整剤 12	血管拡張剤 13	抗ヒスタミン剤 25	下剤、浣腸剤 29	その他の消化器管用薬 36	去たん剤 37	ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。） 103	下剤、浣腸剤 92	その他の中枢神経系用薬 174	利尿剤 181
19	副腎ホルモン剤 10	混合ホルモン剤 13	去たん剤 22	混合ビタミン剤（ビタミンA・D混合製剤を除く。） 29	その他の中枢神経系用薬 36	抗てんかん剤 36	制酸剤 90	甲狀腺、副甲狀腺ホルモン剤 92	下剤、浣腸剤 174	他に分類されない代謝性医薬品 164
20	その他の中枢神経系用薬 9	抗ヒスタミン剤 12	その他の中枢神経系用薬 20	止しやれ調整剤 25	血液凝固阻防止剤 34	止しやれ調整剤 36	その他の中枢神経系用薬 83	利尿剤 89	ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。） 157	その他の消化器管用薬 155

(数字は処方薬剤数を示す)

図2 薬効分類別上位20品目の薬剤 (30～70代)

10歳ごとの年齢階級別・男女別に薬剤数が多い順に示した。また、年齢は男女間に差があった40歳代から70歳代、および比較のために30歳代を加えた。男性は生活習慣病治療薬が30歳代から増加し始め、50歳代以降では生活習慣病治療薬が上位となり、さらに女性に比べ処方数は多かった。また、消化性潰瘍用剤は、男女、年代を問わず常に上位薬剤であった。

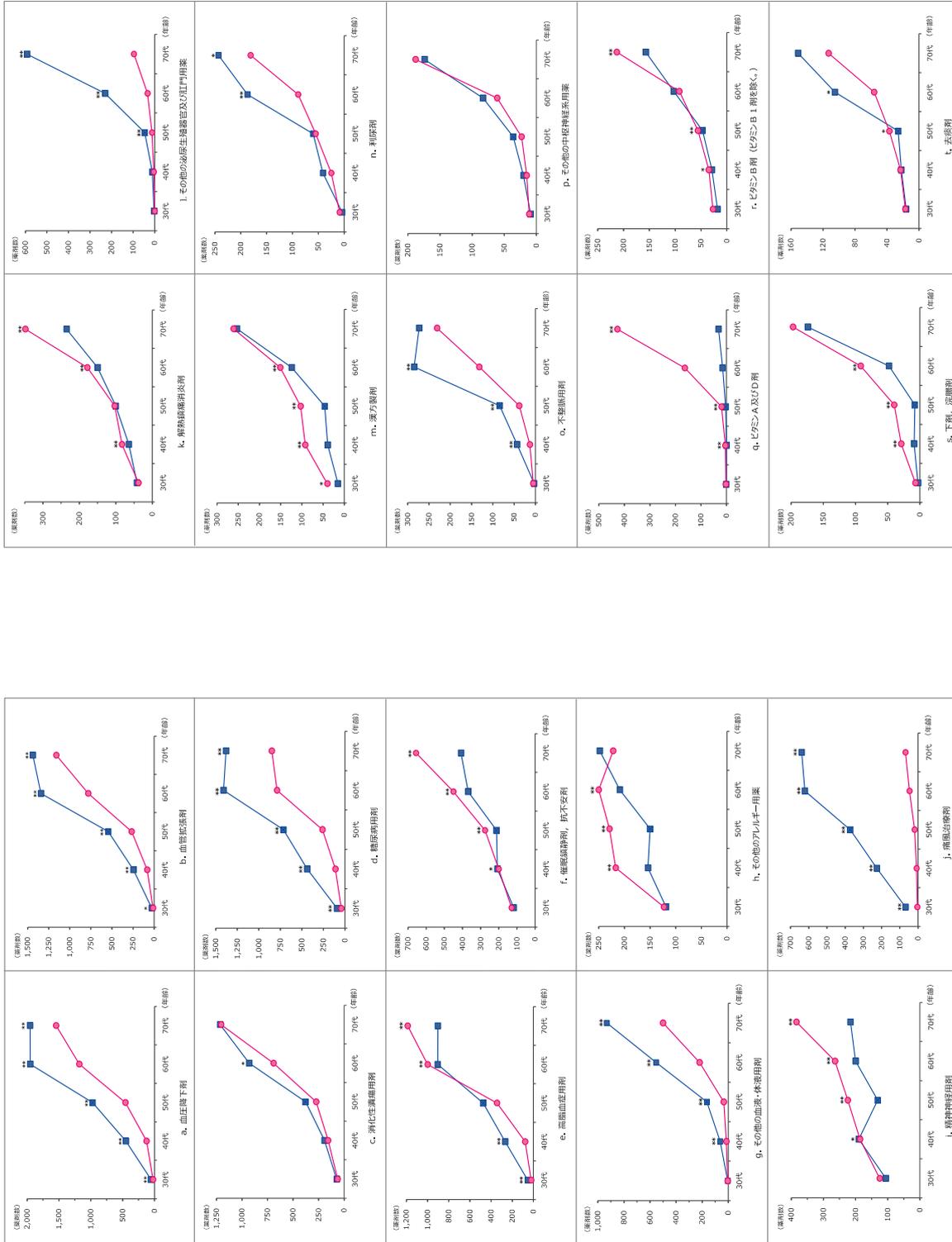


図3 薬効別の薬剤数の増加パターン (30~70代) 薬剤数の増加の推移を男女別に図示した。図2と同様に30歳代から70歳代までの薬効分類別の薬剤数を薬剤数の増加による男女差があることが示された。男女間の比較 Mann-Whitney U test * : p < 0.05, ** : p < 0.001

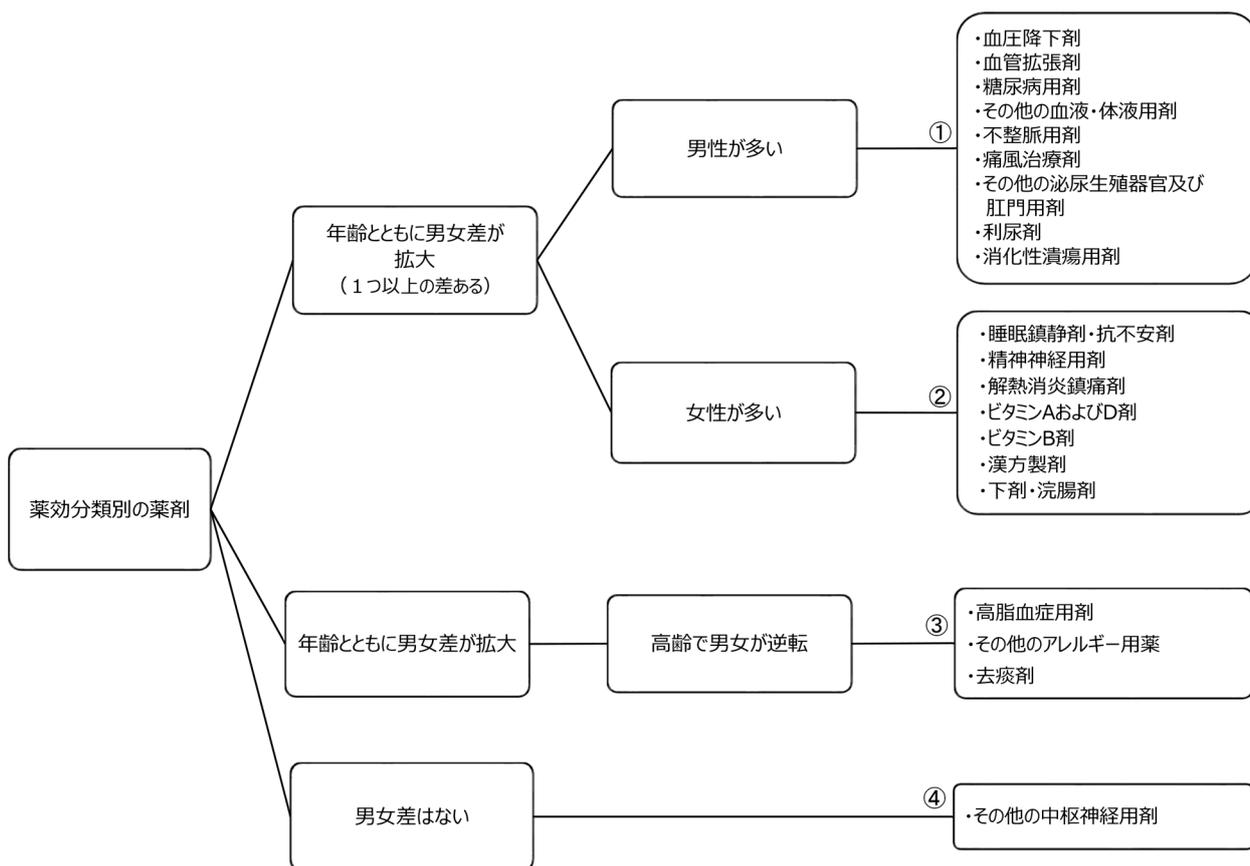


図4 薬効分類別の薬剤増加のパターン分類の試み

薬効分類別の薬剤数の増加パターンは、年齢階級別に男女差の結果を元に分類すると、おおむね4つのパターンであった。男性の方が多い薬剤は生活習慣病治療薬が主で、差がなかった薬剤は「その他の中枢神経用剤」のみであった。

があり²⁴⁾、これを裏付ける結果であった。エストロゲンの血管内皮細胞における一酸化窒素放出の促進²⁵⁾、プロスタサイクリンの産生亢進²⁶⁾、レニン・アンジオテンシン系抑制を介した血管内皮由来の機序^{27, 28)}、血管平滑筋細胞における細胞内カルシウム流入抑制を介した末梢血管抵抗の低下による血管拡張作用²⁹⁾により血圧の上昇が抑えられたと考えられた。また食塩感受性を低下させて腎からのナトリウム排泄を促進する働きもあり³⁰⁾、こうした女性ホルモンの作用により、閉経前の女性は男性に比べて高血圧の頻度が低くなったと考えられた⁷⁾。しかし、更年期後はエストロゲンとプロゲステロンとのバランスが崩れ、水分貯留が起こりやすくなり、体液量依存性高血圧に近い形となった³¹⁾。

薬剤増加の傾向は「糖尿病用剤」や「その他の血液・体液用剤」も同様であった。「糖尿病用剤」の増加は男性の肥満の影響、女性はエストロゲンの閉経後のインスリン抵抗性の減弱³²⁾が考えられた。また、「その他の血液・体液用剤」は動脈硬化性疾患の二次予防の処方も考えられ、60～70代と少し遅れて増加したと考えられた。さらに、男女とも60代の薬剤数の増加数が大きく、注意が必要な年代と考えられた。

一方、女性の場合は、50代または60代以降に薬剤数

の増加数が大きくなっており、60歳を超えると急激にメタボリックシンドロームの頻度が上昇した。生活習慣病治療薬の中でも高脂血症用剤は、全年齢でみると女性の処方数が多く、薬剤数も60代で男性を上回った唯一の薬剤であった。エストロゲンは肝臓での脂質代謝に働き、血中LDLの低下や血中HDLコレステロールの上昇に関わっている⁸⁾。更年期以降ではエストロゲンの分泌低下によりこれらの脂質代謝経路の働きが低下し、さらに更年期を過ぎるとエストロゲンは男性よりも低下したとの報告もあり³³⁾、LDLコレステロール値は50代以降、男性と女性の値が逆転した³⁴⁾と考えられた。

つぎに、男性の処方が多い薬剤の中で、「痛風治療剤」は、最も男女差があり、年齢とともに薬剤数の差は拡大した。男性の血清尿酸値は女性より高く、男性の肥満²²⁾による罹患率の高さに加え、女性はエストロゲンによる尿酸クリアランスの増加により血清尿酸値が低下したため³⁵⁾と考えられた。一方、女性の処方割合が最も高かった「ビタミンA及びD剤」は、骨粗鬆症への処方³⁶⁾と考えられ、60代で急激に処方数が増加した。骨量の維持には、骨形成を行う骨芽細胞と骨吸収を行う破骨細胞が関わっており、骨吸収と骨形成のバランスがとれている。エストロゲンは破骨細胞による骨吸収を抑制する作

表3 薬剤数の性差とエストロゲンの関与

性差の因子	今回の調査で判明した薬剤数の性差	薬剤数の性差についてエストロゲンの関与を示唆する論文
1 薬剤数	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤数は5歳ごとの年齢階級別に男女を比較すると、差があったのは45歳から74歳の間で、男性が有意に多かった(図1). 	<ul style="list-style-type: none"> フラミンガムスタディでは、男性は年齢とともに心血管イベントが増加するのに対し、女性は閉経後に増加し、高齢期の男女差は縮小した(Kannel WB, 1976. 文献3) 血管の硬化度を示す脈波伝搬速度は、女性の若年期は男性に比べて低く、50歳以降で勾配が高くなり、70歳前後では男女差はなかった(Tomiyama T, 2003. 文献19)
2 薬効分類別の順位	<ul style="list-style-type: none"> 薬効別の薬剤数は男女とも生活習慣病治療薬が上位を占め、高脂血症用剤を除き男性が多い傾向であった(表2). 男性は40代から生活習慣病治療薬が上位となったが、女性は男性より10年程度遅れ、50代から上位となった(図2). 	<ul style="list-style-type: none"> メタボリックシンドロームは男性では年齢とともに頻度は上昇、一方、女性では60歳を超えると急激に頻度が上昇した(国民健康・栄養調査, 2019. 文献22; Miyawaki T, 2005. 文献23) エストロゲンの血管を速やかに拡張させる作用、および血管傷害に対する反応を抑制し動脈硬化を予防する長期的な作用(Mendelsohn ME, 1999. 文献8) エストロゲンの白血球の血管内皮への接着抑制作用、平滑筋細胞の遊走・増殖抑制作用、血小板凝集抑制等の血管障害抑制作用(Xing D, 2009. 文献20) 米国女性の心血管イベントは男性より10年遅れて発症、その主な要因はエストロゲンによる保護効果に起因(Ouyang P, 2006. 文献9)
3 血圧降下剤 血管拡張剤	<ul style="list-style-type: none"> 男性の薬剤数は年齢とともに上昇したが、女性の50代までは男性より緩やかな上昇であった(図3). 	<ul style="list-style-type: none"> エストロゲンの血管内皮細胞における一酸化窒素の放出促進作用(Hayashi T, 1995. 文献25) エストロゲンのプロスタサイクリンの産生亢進作用(Jun SS, 1998. 文献26) エストロゲンのレニン・アンジオテンシン系抑制を介した血管内皮由来の作用(Brosnihan KB, 1997. 文献27; Nickenig G, 1998. 文献28) エストロゲンの血管平滑筋細胞における細胞内カルシウム流入抑制を介した血管拡張作用(Farhat MY, 1996. 文献29) エストロゲンの食塩感受性の低下、および腎からのナトリウム排泄を促進する作用(Otsuka K, 1996. 文献30)
4 糖尿病用剤	<ul style="list-style-type: none"> 男性の薬剤数は年齢とともに上昇したが、女性の50代までは男性より緩やかな上昇であった(図3). 	<ul style="list-style-type: none"> エストロゲン低下によるインスリン抵抗性の減弱(Cagnacci A, 1992. 文献32)
5 高脂血症用剤	<ul style="list-style-type: none"> 全年齢でみると、生活習慣病治療薬の中で唯一女性の処方数が多く、薬剤数は60代・70代で逆転し男性を上回った(図3). 	<ul style="list-style-type: none"> エストロゲンの肝臓での脂質代謝への働きによる血中LDLの低下と血中HDLコレステロール上昇の作用(Mendelsohn ME, 1999. 文献8) 女性は更年期以降のエストロゲンの低下により脂質代謝経路の働きが低下、さらにエストロゲンは男性より低下(Khosla S, 1998. 文献33)
6 痛風治療剤	<ul style="list-style-type: none"> 最も薬剤数の男女差がある男性に多い薬剤で年齢とともにその差は拡大した(図3). 	<ul style="list-style-type: none"> エストロゲンの尿酸クリアランス増加による血清尿酸値の低下作用(富田, 2006. 文献35)
7 ビタミンA 及びD剤	<ul style="list-style-type: none"> 「ビタミンA及びD剤」は女性で多く処方され、60代で急激に増加した(図3). 	<ul style="list-style-type: none"> エストロゲンは破骨細胞による骨吸収を抑制する作用があり、エストロゲン減少により破骨細胞は活性化し、骨吸収促進することにより骨形成は低下(Riggs BL, 2000. 文献37; 高橋, 2010. 文献38)

用があり、エストロゲンの減少により破骨細胞は活性化し、骨吸収が促進することにより骨形成は低下した^{37, 38)}。つまり、閉経後は骨吸収が更新した状態になり、骨量の減少が進行し骨粗鬆症を発症したと考えられた。さらに、高齢女性では動脈硬化と骨粗鬆症は同じ要因により疾患が進行し、骨と血管は強く相関していたとの報告もあり³⁹⁾、注意が必要と考えられた。

以上より、薬効分類別・年齢階級別に男女の薬剤数を比較し、さらに文献調査をすることで、その原因の一端

をエストロゲンが担っていることを明らかにすることができた。

研究の限界

今回入手したデータは首都圏を中心とした1つのグループ薬局35店舗の限られたデータであり、複数の薬局で調剤を受けている患者の処方薬剤の把握はできていない。また、28日未満の処方薬は本研究では除外した。そのため、薬剤の種類数、医療機関数、医師数は過小評

備されている可能性がある。また、処方箋には傷病名が記載されておらず、薬効分類別に提示するに留まった。そのため、一般化するには1人の患者に処方されているすべての薬剤を把握し、さらに傷病名と一致させることで、男女の差を傷病名別に提示することも可能であると考えられた。

謝 辞

本研究では、株式会社大洋メディカルサプライより学術データの提供と同小島基彦氏より助言を頂いた。ここに感謝の辞を申し上げる。

利益相反

本研究について、所属企業や他からの研究費およびデータの提供はない。

引用文献

- 1) 令和元年簡易生命表, 厚生労働省統計一覽, 統計情報・白書, <<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life19/index.html>>, cited 26 June, 2022.
- 2) 天野恵子, 我が国における疾患罹患率と死亡率の性差, 日臨, 2015, 73, 551-556.
- 3) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T, Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study, *Ann Intern Med*, 1976, 85, 447-452.
- 4) Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, Differences between men and women in terms of clinical features of ST-segment elevation acute myocardial infarction, *Circ J*, 2006, 70, 222-226.
- 5) Sakai F, Igarashi H, Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey, *Cephalalgia*, 1997, 17, 15-22.
- 6) Regitz-Zagrosek V, Sex and gender differences in health, *Science & Society Series on Sex and Science*, EMBO Rep, 2012, 13, 596-603.
- 7) 2008-2009 年度合同研究班, 循環器領域における性差医療に関するガイドライン, *Circ J*, 2010, 74, 1085-1160, <<https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JC-S2010tei.h.pdf>>, cited 26 June, 2022.
- 8) Mendelsohn ME, Karas RH, The protective effects of estrogen on the cardiovascular system, *N Engl J Med*, 1999, 340, 1801-1811.
- 9) Ouyang P, Michos ED, Karas RH, Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions, *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47, 1741-1753.
- 10) 五十嵐久佳, 月経に伴う片頭痛, 診断と治療, 2002, 90, 877-882.
- 11) MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A, Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen, *Neurology*, 2006, 67, 2154-2158.
- 12) 上野光一, 佐藤洋美, 薬物動態と薬力学における性差, 医のあゆみ, 2017, 260, 1066-1072.
- 13) Glaeske G, Gerdau-Heitmann C, Höfel F, Schick Tanz C, "Gender-specific drug prescription in Germany" results from prescriptions analyses, *Handb Exp Pharmacol*, 2012, 214, 149-167.
- 14) Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman

- 15) Orlando V, Mucherino S, Guarino I, Guerriero F, Trama U, Menditto E, Gender differences in medication use: a drug utilization study based on real world data, *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17, 3926.
- 16) 根岸悦子, 土門由佳, 上田まなみ, 門脇京子, 上野光一, 医療機関から処方されている医薬品の男女別使用実態に関する研究, *YAKUGAKU ZASSHI*, 2005, 10, 821-827.
- 17) 後藤浩志, 武藤正樹, 池田俊也, 丸木一成, 保険薬局調剤データベースを用いた多剤服用の実態調査—全年齢を対象とした薬剤数, 薬効分類別薬剤数の検討—, *日老薬会誌*, 2020, 3, 56-64.
- 18) 後藤浩志, 武藤正樹, 池田俊也, 百瀬泰行, 保険薬局調剤データベースを用いた多剤服用の実態調査—STOPP-Jが対象としている高齢者の検討—, *日老薬会誌*, 2022, 5, 7-15.
- 19) Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, et al., Influences of age and gender on results of non-invasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement — a survey of 12517 subjects, *Atherosclerosis*, 2003, 30, 303-309.
- 20) Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F, Oparil S, Estrogen and mechanisms of vascular protection, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29, 289-295.
- 21) 佐藤加代子, 循環器疾患における性差, *東女医大誌*, 2019, 89, 73-82.
- 22) 国民健康・栄養調査 (令和元年), 厚生労働省ホームページ, <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html>, cited 26 June, 2022.
- 23) Miyawaki T, Hirata M, Moriyama K, Sasaki Y, Aono H, Saito N, et al., Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography, *Proc Jpn Acad, Ser B*, 2005, 81, 471-479.
- 24) Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, Imai Y, Fagard R, An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian Population Study, *Blood Press Monit*, 1996, 1, 13-26.
- 25) Hayashi T, Yamada K, Esaki T, Kuzuya M, Satake S, Ishikawa T, et al., Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system, *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 214, 847-855.
- 26) Jun SS, Chen Z, Pace MC, et al., Estrogen upregulates cyclooxygenase-1 gene expression in ovine fetal pulmonary artery endothelium, *J Clin Invest*, 1998, 102, 176-183.
- 27) Brosnihan KB, Li P, Ganten D, Ferrario CM, Estrogen protects transgenic hypertensive rats by shifting the vasoconstrictor/vasodilator balance of RAS, *Am J Physiol*, 1997, 273, R1908-R1915.
- 28) Nickenig G, Bäumer AT, Grohè C, Kahlert S, Strehlow K, Rosenkranz S, et al., Estrogen modulates AT₁ receptor gene expression in vitro and in vivo, *Circulation*, 1998, 97, 2197-2201.
- 29) Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW, The vascular protective effects of estrogen, *Faseb J*, 1996, 10, 615-624.
- 30) Otsuka K, Suzuki H, Sasaki T, Ishii N, Itoh H, Saruta T, Blunted pressure natriuresis in ovariectomized Dahl-Iwai salt-sensitive rats, *Hypertension*, 1996, 27, 119-124.
- 31) Tominaga T, Suzuki H, Ogata Y, Matsukawa S, Saruta T, The role of sex hormones and sodium intake in postmenopausal

- hypertension, *J Hum Hypertens*, 1991, 5, 495-500.
- 32) Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, Paoletti AM, Fioretti P, Melis GB, Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women, *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 74, 1396-1400.
- 33) Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL, Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen, *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, 2266-2274.
- 34) Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa U, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, et al., Serum lipid survey and its recent trend in the general Japanese population in 2000, *J Atheroscler Thromb*, 2005, 12, 98-106.
- 35) 富田眞佐子, 水野正一, 高尿酸血症は増加しているか?—性差を中心に, 痛風と核酸代謝, 2006, 30, 1-5.
- 36) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al., Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study, *J Bone Miner Metab*, 2009, 27, 620-628.
- 37) Riggs BL, The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption, *J Clin Invest*, 2000, 106, 1203-1204.
- 38) 高橋一広, 逸見典子, 倉知博久, 女性ホルモンからみた性差, 診断と治療, 2010, 98, 1093-1097.
- 39) Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, et al., Cardiovascular diseases and risk of hip fracture, *JAMA*, 2009, 302, 1666-1673.