

性差医学とは

折 茂 肇

What is Gender-Specific Medicine?

Hajime Orimo

抄 録

ここ数年、全国各地に女性外来が開設されるようになった。これは従来の外来診療に対する不満の声が高まってきたことが一つの理由であり、その背景には、これまでの医学的知識が男性中心に系統立てられ、女性患者に最適な医療が提供されてこなかったことがある。男性と女性では生物学的、医学的及び社会学的側面で多くの異なった特徴を有している。これらの特徴を明らかにし、さらにはその成因を解明し、女性に最適な医療を提供するための方策について検討する新しい医学が性差医学（gender-specific medicine）である。

キーワード：性差医学

病気の性差

臨床検査値の性差

薬物動態の性差

細胞レベルでの性差

はじめに

表1は平均寿命の国際比較を示したものである。2005年のデータだが、日本をはじめ、いろいろな国のデータをここに集めてみた。多くの先進国では女性の方が男性より長生きである。一番差があるのは日本で、男女差が7歳ある。それからアイスランド、スイス、オーストリア、スウェーデン、スペインと続く。

ボツワナなどのアフリカの国では逆である。これはおそらく、母親がお産や栄養失調などで亡くなってしまうこと、子供の死亡率が高いことが影響していると思う。

女性はなぜ長生きなのか。私は老年医学を専攻しているが、これは老年医学における最も重要な研究課題の一つである。図1にその主な理由についてまとめたものを示す。一つは、寿命プログラム説である。女性がなぜ長生きをするかということは、神さまが決めており、女性は子供を産むから遺伝的に強くできているという考え方である。

次に、女性には女性ホルモンがあるからという説である。女性の方が基礎代謝率が低いからだという説もある。同じ動作をやっても男性の方が余計にエネルギーを使ってしまい、女性の方が少ないエネルギーですむからだという説である。それから、女性はストレスに強い。飢饉やいろいろな災害にあったときに、生き残るのは女性の方が男性より圧倒的に多い。女性は免疫力が強いということもいわれている。

さらに、男女で生活や食べ物が違う。生活習慣というのは非常に大事である。寿命を決める要因は、7割が生活習慣で遺伝的な影響は3割位といわれている。それから男性は細菌感染にかかりやすい。最後に、細胞レベルで女性は男性より長生きをすることが決まっているという説があ

表1 平均寿命の国際比較 (2005年)

順位	国名	男性	女性	男女差
1	日本	78.7	85.7	7.0
2	アイスランド	79.9	83.1	3.2
3	スイス	78.5	83.7	5.2
4	オーストリア	78.5	83.3	4.8
5	スウェーデン	78.3	82.7	4.4
6	スペイン	77.2	83.8	6.6
188	ニジェール	42.2	41.2	1.0
189	レソト	41.7	41.4	-0.3
190	ボツワナ	41.7	41.3	-0.4
191	ザンビア	40.2	40.5	0.3
192	シエラレオネ	37.3	39.9	2.6
193	スワジランド	38.2	37.1	-1.1

(WHO, World health statistics, 2007)

図1 女性はなぜ長生きなのか？



る。女性では細胞の中にX染色体が二つあるが、男性では一つしかなく、X染色体が二つあることが有利に働いているという説である。

1 病気の性差

病気に性差があるということは、一般にあまり知られていないし、医師でも知らない人が多い。こういうことを研究する医学としてジェンダー・スペシフィック・メディスンという学問がある。日本語では性差医学と訳されている。病気のかかりやすさが男女で違う(表2)。

まず、病気にかかる率である。細菌感染症は男性の方がはるかにかかりやすい。リウマチは女性に多い。甲状腺の病気は女性に多い。がんは圧倒的に男性に多い。脳卒中も男性に多い。このように病気にはこれだけ性差がある。

図2に、主要死因別に見た男女の死亡率の年次推移を示す。1950年からのデータであるから、脳血管障害による死亡率は男性の方が女性よりはるかに多い。悪性新生物による死亡率も男性の方がはるかに多い。がんは男女で起こる場所が非常に違う(図3)。男性のがんと女性のがんは違うのである。男性ではどこのがんが多いかというと、肺がんが一番多く、約23%が肺がんで亡くなる。次が胃がんで18%、その次は肝臓がん、大腸がんとなる。女性で多いのは胃がんで、15%

表2 病気にかかる率

	女性	男性
細菌感染 (サルモネラ菌, 連鎖球菌, 大腸菌など)	低	高
寄生虫	低	高
カビ	低	高
自己免疫疾患(リウマチ, 甲状腺異常)	非常に高	ほぼ無
肝ガン	低	高
脳卒中	低	高
痛風	低	高
糖尿病	低	高
先天的股関節脱臼	かなり高	低
血友病	ほぼ無	かなり高
インフルエンザ	低	高
自殺	低	高

図2 主要死因別にみた死亡率の年次推移

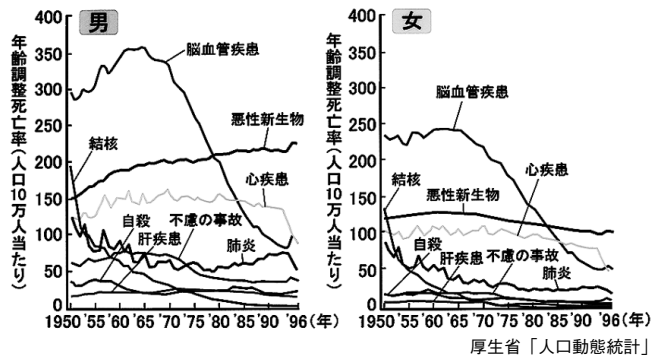
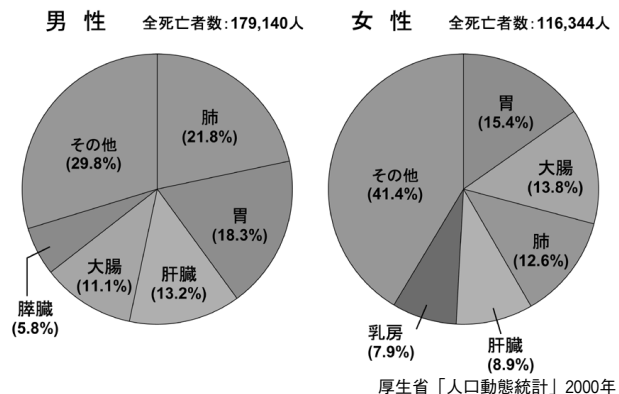
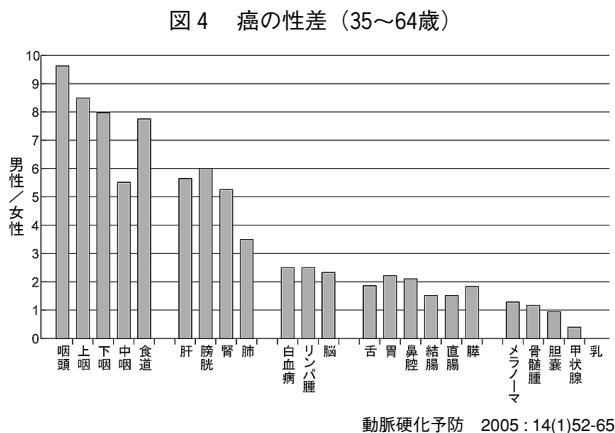


図3 がん死亡数の部位別内訳



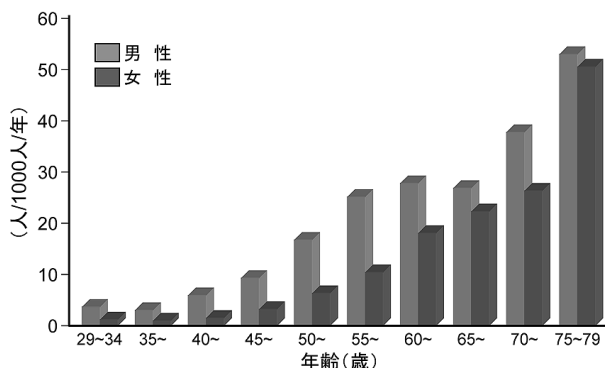
である。それから大腸がん、肺がんと続く。女性では乳がんが多くなる。少ないが男性にも乳がんはある。このように男女で場所がずいぶん異なる。大変面白いことだと思う。

図4は、がんの性差、男性と女性の比を示す。ほとんどのがんは男性の方が女性より



多い。たとえば咽頭がんは約10倍多く、肝臓がんもそうである。これは大変驚くべきことである。

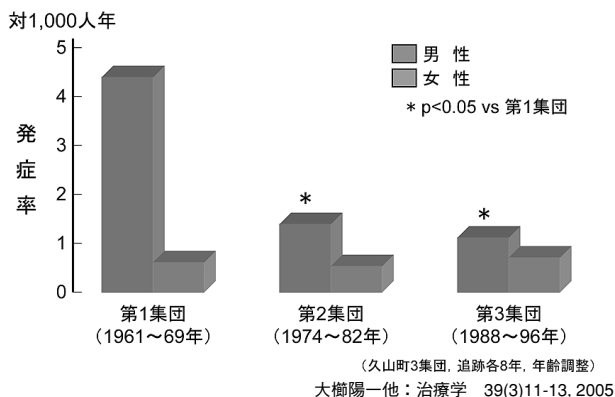
図5 性・年齢別心血管系疾患の罹患率 (Framingham Study)



Exploring the Biological Contributions to Human Health : Does Sex Matter? ; 2001. p.142-58

次は、動脈硬化である。図5は心臓の血管の動脈硬化について調べた Framingham Study というアメリカの有名な疫学調査のデータである。男性では女性に比べて心筋梗塞が圧倒的に多い。特に若い女性では、ほとんど心筋梗塞は起きない。これは女性ホルモンが心臓を守っているからだと考えられている。ところがだんだん高齢になってくると、男女の性差がなくなってくる。高齢者では閉経になるために、女性ホルモンが出なくなってしまうからである。若い女性は心臓の動脈硬化にかかりにくい。ところが閉経後になって女性ホルモンが出なくなってくると、かかりやすくなる。

図6 脳出血発症率の性差



脳の動脈硬化による脳出血の発症率はどうであろうか。図6は九州の久山町でのデータである。これによるといずれの時代においても脳出血は男性の方が女性よりはるかに多いことが明らかである。動脈硬化を起こす大きな危険因

子として高血圧がある。日本人の場合には高血圧が脳血管障害の最大の危険因子である。高血圧の頻度も明らかに男性の方が女性よりも、特に若い世代において高い。まとめると男性は女性よりがんや動脈硬化症になりやすい。その結果早く死ぬ可能性が高くなる。

そのほかの疾患についても性差がある(表3)。バセドー

氏病や橋本病という甲状腺の疾患は、女性の方が男性よりもはるかに多い。

糖尿病についても男女で差がある。一型糖尿病というインシュリンが完全に欠乏している糖尿病は女性に多い。二型糖尿病はむしろ男性に多くなる。それから下垂体の病気も女性に多い。このように疾患に大きな性差があるということを、まず理解する必要がある。

表3 疾患の性差

疾 患 名		男性:女性
甲状腺疾患	Basedow病	1:4.5
	橋本病	1:15
糖尿病	1型糖尿病	女性>男性
	2型糖尿病(60歳以下)	男性>女性
	2型糖尿病(60歳以上)	男性=女性
下垂体疾患		女性>男性
脳血管障害(脳出血, 脳梗塞)		2:1
パーキンソン病		男性<女性
筋萎縮性側索硬化症		男性>女性
オリブ橋小脳萎縮症		男性>女性
多発性硬化症		1:2
重症筋無力症		1:2
多発性筋炎		1:3
全身性エリテマトーデス		1:10

動脈硬化予防 2005: 14(1)52-65

図7 骨粗鬆症の罹患率

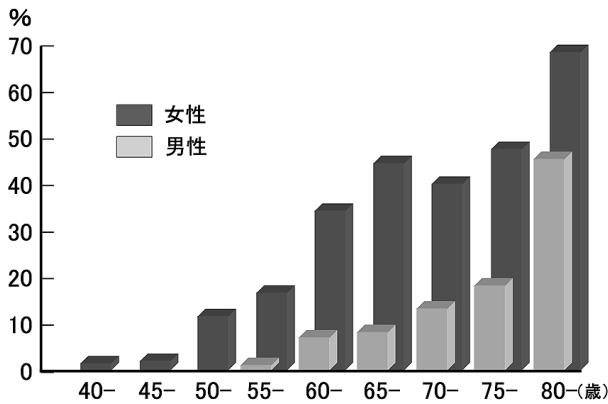
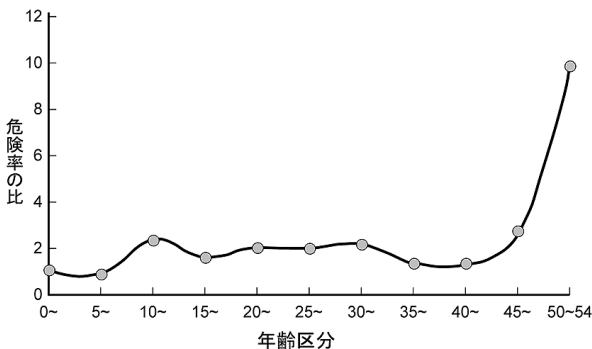


図8 うつ病の発病危険率の女/男比



大柳陽一他:治療学 39(3)11-13, 2005

次は結核である。日本では結核による死亡率は非常に減ったが、患者は決して減っていない。結核にかかっている人は、男性に多い。特に高齢者の男性は、結核にかかりやすいので注意しなければならない。

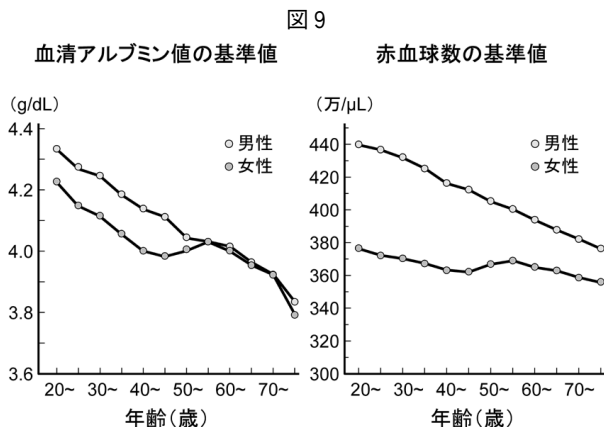
次は骨粗鬆症である。これは骨が脆くなって骨折をしやすくなる病気である。高齢者に非常に多い。はっきりとした性差があり、男女比は1:3で女性に多い。男性では80歳を過ぎるとかなり増えてくるが、それまでは女性に圧倒的に多い。女性は色々な点で男性より体力的に優れているが、骨は脆い。女性の一つの弱点である(図7)。

次はうつ病である (図8)。女性の方が男性に比べ二倍位うつ病が多い。特に50歳を過ぎてからの人にうつ病が多くなる。うつ病の大きな問題の一つは、自殺をする人が増えてくるということである。わが国の年間の自殺者の数をみると増えてきている。男性はストレスに弱く自殺しやすい。女性はよほどのことがない限り自殺しない。

II 臨床検査値の性差

病気に関連して、病気を診断する際に用いる臨床検査値にも性差がある。臨床検査値の多くは人間ドックに來られた、いわゆる健康人について

得られたデータで、男性のデータが殆どである。今までの医学は、殆どが男性のデータをもとに基礎が成り立っている。臨床検査値についても性差があるということは、女性の患者を診療する際には常に念頭に置く必要がある。その一例として、血清アルブミン値を挙げる。これは栄養の指標として非常に大事で、血清アルブミン値の低い人は寿命が短く、病気になりやすい。男性の方が女性よりアルブミン値が高い。赤血球の数を見ても、男性のほうが女性よりもはるかに多い。また年をとってくると、病気がなくても男性でも女性でも赤血球の数が減ってくる (図9)。その他多くの臨床検査値があるが、医師は臨床検査値に基づいて病気か否かを判定するので、その判定基準として用いられる臨床検査値に、これだけの性差があるということに注意する必要がある。



大樹陽一他：治療学 39(3)11-13, 2005

その一例として、血清アルブミン値を挙げる。これは栄養の指標として非常に大事で、血清アルブミン値の低い人は寿命が短く、病気になりやすい。男性の方が女性よりアルブミン値が高い。赤血球の数を見ても、男性のほうが女性よりもはるかに多い。また年をとってくると、病気がなくても男性でも女性でも赤血球の数が減ってくる (図9)。その他多くの臨床検査値があるが、医師は臨床検査値に基づいて病気か否かを判定するので、その判定基準として用いられる臨床検査値に、これだけの性差があるということに注意する必要がある。

III 薬の性差

表4 薬物動態の性差

吸収過程	
経口投与	女性 > 男性
経皮投与	女性 = 男性
吸入投与	男性 > 女性
分布過程	
水溶性薬物の分布容積	男性 > 女性
脂溶性薬物の分布容積	女性 > 男性
アルブミン結合率	男性 > 女性
α1-酸性糖蛋白結合率	男性 > 女性
代謝過程	
CYP1A2, 2D6, 2E1	男性 > 女性
CYP2C9, 2C19	男性 = 女性
CYP3A4	女性 > 男性
抱合酵素, TPMT, COMT	男性 > 女性
排泄過程	
糸球体ろ過率	男性 > 女性
尿管再吸収	男性 > 女性
尿管分泌	男性 > 女性
トランスポーター	
肝内P糖蛋白質	男性 > 女性
尿管尿酸再吸収	男性 > 女性

Schwartz JB. In : Drug metabolism in principles of gender-specific medicine. 2004. p.825-30. 改変

次は薬の話である。薬は通常口から飲み、腸管から吸収される。そして、それが身体の中に分布して代謝を受け排泄されていく。これらの過程は薬物動態と呼ばれているが、この薬物動態に性差がある (表4)。薬は経口投与の場合には女性の方が男性より吸収されやすく、吸入投与の場合には、男性の方が吸入さ

れやすいといわれている。薬の代謝過程にも男女で差がある。男性の方が代謝の効率がいい場合と、女性の方がいい場合と、ものによって違うが差がある。

次に排泄である。薬は肝臓か腎臓で代謝され、その後腎臓から排泄される。糸球体からろ過される率は、男性の方が女性より効率がいい。再吸収される過程もあるが、これも男性の方が女性よりいい。このように薬についても、吸収、代謝、排泄に男女の差がある。

IV 免疫機能の性差

先に結論を述べるが、一般に女性は男性に比べて免疫機能が高い。そのために、がんや感染症にかかりにくいのが、自己免疫疾患にかかりやすくなる。その代表的なものが甲状腺の病気である。リウマチは女性に多い。がんや感染症には女性はかかりにくい。これは免疫機能が強いからである（表5）。

表5 自己免疫疾患の性差

自己免疫疾患	女/男比	自己免疫疾患	女/男比
橋本病	10	特発性血小板減少性紫斑病	3
シェーグレン症候群	9	自己免疫性溶血性貧血	2
高安動脈炎	9	多発性硬化症	2
原発性胆汁性肝硬変(PBC)	9	クローン病	1
自己免疫性肝炎	8	潰瘍性大腸炎	1
バセドウ病	7	重症筋無力症	3
全身性エリテマトーデス(SLE)	6	1型糖尿病	1
強皮症	3	強直性脊椎炎	0.3
関節リウマチ	2.5	グッドパスチャー症候群	0.2

大柳陽一他：治療学 39(3)11-13, 2005

V 細胞レベル（性染色体）での性差

次は細胞レベルでの性差である。私は、これが病気の性差を決める因子として最も重要ではないかと考えている。細胞の中には核があり、その中に染色体がある。染色体の数は動物によって異なる。イヌでは78本、マウスでは40本、チンパンジーでは48本である。人間では46本ある。男女の染色体を比べると、44本は共通で男女とも同じである。共通のものは常染色体と呼ばれており、22種類の染色体が2本ずつ対をなしている。残る2本の染色体は、その組み合わせが男性と女性で異なっている。これが本質的な違いである。女性は2本のX染色体を持っており、それらは常染色体と同じように対をなしている。男性は1本のX染色体と、女性にはないY染色体を持っている。女性はY染色体は持っていない（図10、11）。

図10 22対の染色体と性染色体（X & Y）

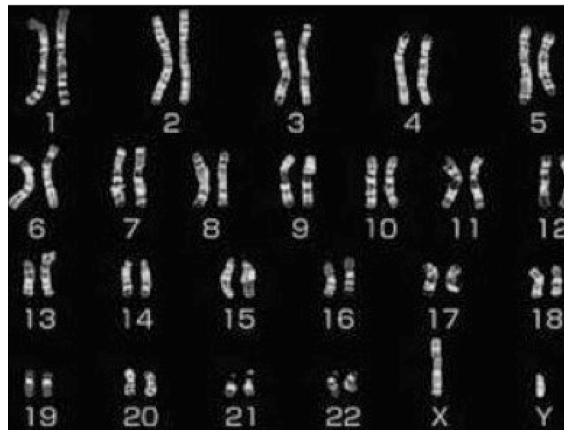
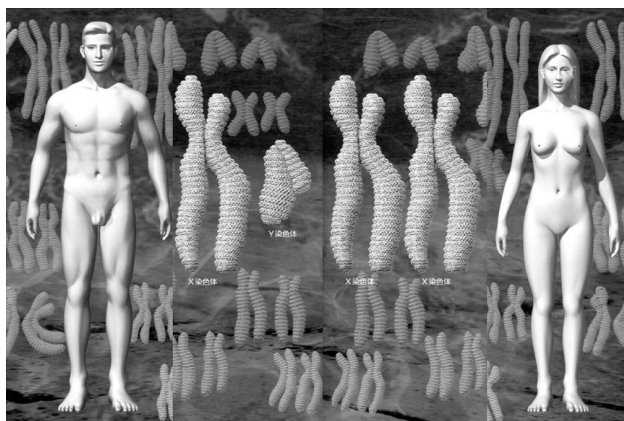


図11



Newton 別冊 21世紀の生物学 2001年

X染色体とY染色体は性染色体と呼ばれている。これが性差を決める際に非常に大きな役割をしていると考えられている。X染色体とY染色体は一生を通じて男女の特徴を支配する。受精してから性を決める決定因子は、Y染色体にあるSRY遺伝子である。細胞における性差は、女性におけるXX、男性におけるXYという遺伝子型 (genotype) に由来すると考えられている。そして性染色体上にある遺伝子は、その量的な差、X染色体の不活性化という現象があるために男女で発現が異なる。

さらに、遺伝的刷り込みという現象があり、そのために男女間で遺伝子の発現が異なる。男女どちらかの遺伝子型を受け継ぐかということは、X染色体の由来が父親か母親かによって影響を受けるのである。

性差がなぜ生ずるかということに関して、現在2つのモデルが考えられている。モデルIは性染色体にある遺伝子の遺伝子産物の差によるという説である。モデルIIは男性ホルモンや女性ホルモンが性差を決めるという考え方である (図12、13)。

まず、モデルIaについて説明する。女性ではX染色体が二つある。女性のほうが男性よりもX染色体が二つあって多いから、当然遺伝子産物が多くなる。この差によって性差が出来るという考え方である。次に、モデルIbは男性にはY染色体があり、女性にはY染色体がないから、この差が性差を決めるという考え方である。X染色体は男性では一つしかなく、

X染色体とY染色体は性染色体と呼ばれている。これが性差を決める際に非常に大きな役割をしていると考えられている。X染色体とY染色体は一生を通じて男女の特徴を支配する。受精してから性を決める決定因子は、Y染色体にあるSRY遺伝子である。細胞における性差は、女性におけるXX、男性におけるXYという遺伝子型 (genotype) に由来すると考えられている。そして性染色体上にある遺伝子は、その量的な差、X染色体の不活性化という現象があるために男女で発現が異なる。

図12 遺伝子発現における性差

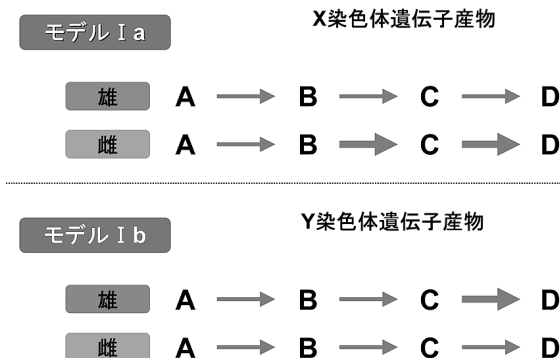
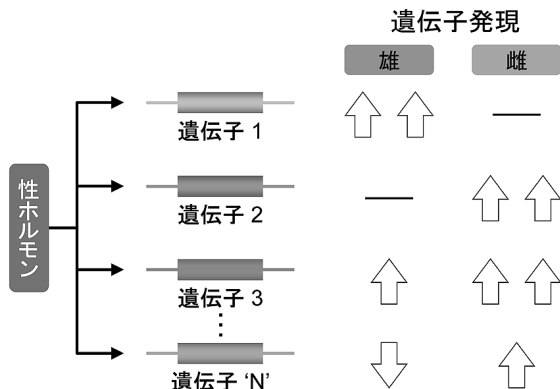


図13 性差の発現における性ホルモンの役割

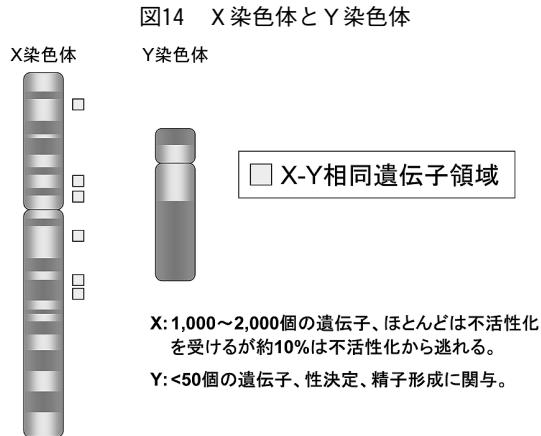


女性では二つあるから、遺伝子の量を調節しようとする機構があり、染色体の不活性化という現象が起きる。染色体が不活性化されると、その中にある遺伝子が機能しなくなってしまう。このような現象が起きるのは、大変不思議なことだと思う。

まず、Y染色体について述べる。X染色体には1,000個から2,000個の遺伝子があるが、Y染色体には50個以下の遺伝子しかない。Y染色体には特に性の決定や精子の形成に関与している遺伝子がある。Y染色体にある遺伝子は機能的に2つのグループに分けられる。第一のグループは、殆ど全ての細胞、組織にあり、細胞のさまざまな機能に関係している遺伝子群である。第二のグループは、精巣に特異的に発現して精子の形成に関与している遺伝子である。Y染色体には精子の形成に関係する遺伝子があり、中でもSRYという遺伝子は非常に有名である。胎児のごく初期の頃には性差は決定されておらず、男女の区別がない。それを中性的な性といっている。SRY遺伝子は生殖腺に働いて、それを精巣へ発展させて男性にする、一番重要な遺伝子と考えられている(図14)。

次に、X染色体について述べる。これは前述した如く、女性には二つあるが男性には一つしかない。これが非常に大きな差をもたらす。X染色体には約1億6千万のDNAの塩基があって、約1,000個の遺伝子がある。X染色体の遺伝子産物は、さまざまな細胞の機能を制御している。また、X染色体には免疫機能に関係した遺伝子が多く存在している。そのために女性は免疫機能が強いと考えられている。X染色体に起因する性差としてもう一つ重要なことは、女性は母方由来のX染色体と父方由来のX染色体の両方を持っているということである。一方、男性ではX染色体は一つなので、全ての細胞は母方由来の染色体しか持っていない。

男女の遺伝子の量の差は、X染色体の不活性化という現象により調節される。二つあるX染色体のどちらかが不活性化されるが、その選択はランダムに起こる。二つあるうちのどの染色体が不活性化されるのかについては規則がない。この現象は殆どのXXを持つ女性細胞で起こるが、XYを持つ男性細胞では起こらない。女性ではX染色体が二つあるから起きるが、男性には一つしかないから起きない。この現象が病気の性差と非常に関係がある。男性は一つのX染色体しか持っていない。そのためにX染色体の遺伝子に異変があった場合には直接障害を受けてしまう。女性では二つあるので一つがやられても大丈夫である。だから「弱き者、なんじは男性なり」である。女性はX染色体を二つ持っているから、一つがやられても平気である。男性は一つしかないから、これがやられてしまうと、病気になりやすくなる。遺伝子の量の差が病気の性差に関係して



いるのである。

その一例として、喫煙と肺がんとの関係を示す。喫煙は肺がんの危険因子であるということは周知の事実である。喫煙により肺がんになる危険性は女性の方が男性より高いといわれている。最近若い女性で煙草を吸う人が多い。女性の方が男性よりも肺がんになりやすい。そういうことが疫学的研究により明らかにされている。その理由として、気管支細胞の増殖を促すガストリン放出ペプチドの受容体の関与が考えられている。この受容体の遺伝子はX染色体にあり、女性では男性よりも発現量が多く、喫煙によって増えることが知られている。そのため喫煙者では女性の方が、がんになりやすいと考えられている。細胞レベルで女性が男性より喫煙による肺がんのリスクが高くなる仕組みが明らかにされたのである。これは比較的最近のことである。

もう一つ、染色体ではゲノムインプリンティング、刷り込みという現象があり、これに起因する性差がある。これは遺伝子によっては母方からだけ、あるいは父方の遺伝子だけが発現するという現象である。常染色体は両性に等しくあるので、常染色体ではこういう現象はない。刷り込みというのは、X染色体にのみある。男性は母方からのX染色体しか受け継げないが、女性は母方、父方の両方からX染色体を受け継ぐ。したがって、父方のX染色体の遺伝子は女性の子孫にのみ影響を及ぼす。

以上をまとめると、性差を生ずる要因として、性染色体は大変大きな役割をしているということである。まず、Y染色体にある遺伝子は男性の性の決定に関わっているものが多い。X染色体の上にある遺伝子は、女性では男性より多く発現している。女性にはX染色体が二つあるが、男性では一つなので、当然遺伝子産物が女性のほうが多くなる。男女間での遺伝子産物の量を均一化するために、女性では二つのX染色体のうち片方のX染色体の不活性化されるという現象が起こる。これは天然の法則である。しかしながら少数だがこの規則に従わないものもある。女性にはX染色体が二つあるが、男性には一つしかない。それが病気のかかりやすさとか、病気の性差を決める上で非常に大事な役割をしている。

女性ホルモンが性差の発現に非常に重要な役割をしているということは多くの人が考えており、多くの研究成果が出ている。女性では女性ホルモンであるエストロゲン、男性では男性ホルモンであるテストステロンが主な性ホルモンである。これらの性ホルモンが遺伝子の発現に関係しており、その結果生ずる遺伝子産物の影響で性差が決まるという説がモデルⅡである。女性はエストロゲンにより発現する遺伝子産物によって女性らしくなる。一方男性では、テストステロンにより発現する遺伝子産物により男性らしくなる。性差の発現において性ホルモンが重要な働きをしているという考え方である。エストロゲンは脳の性差を決定する上で、極めて重要な役割をしている。以下にこれまでに明らかにされた事項につき述べる。

- 1) 性染色体と性ホルモンの共同作業により、生前に脳の性差が決定する。
- 2) 胎児は男でも女でもない状態から始まり、3ヶ月目から性差が発達し始める。
- 3) 胎児が3ヶ月の時点で卵巣と精巣が性ホルモンの生産を開始し、脳の性別が決ま

る。

- 4) テストステロンは胎児の脳を直接雄化するのではなく、脳細胞に入ったテストステロンはエストロゲンに変換され、エストロゲンが脳を雄化する。
- 5) 脳細胞内のエストロゲンが少量の場合、脳は雄化する。
- 6) 男女の脳の発達は思春期まで続き、一生を通じて性ホルモンがその維持活動を行なう。
- 7) 脳にはエストロゲン受容体が存在する。
- 8) エストロゲンには神経細胞の樹状突起の数を増やす作用がある。
- 9) エストロゲンは脳血流を増加させる。
- 10) エストロゲンは脳でのブドウ糖代謝を促進する。
- 11) 閉経後のうつ病は女性ホルモン補充療法により予防される。

おわりに

医療、介護、看護を行なう際には、常に男女の性差を十分に認識して行なう必要がある。この分野の研究は日本では非常に遅れており、性差医学の研究を推進して、その成果を医療に反映させることは、21世紀のわが国の医療における重要な課題である。

参考文献

- 1) 貴邑富美子（監修）：性差医学入門—女と男のよりよい健康と医療のために、じほう，東京，2003.
- 2) マリアン・レガト，下村満子（監訳）：イブに生まれて—こんなに違う女の医療と男の医療，健学社，東京，2005.
- 3) 折茂 肇：性差医学，学術の動向，2003.
- 4) 天野恵子：性差医学・医療とは，Aging and Health, 2007.

Abstract

New outpatient clinics, designed to serve women's particular health needs, have recently begun opening all over Japan. This trend results, in part, from increasing dissatisfaction with current outpatient clinics in which the practice of medicine derives primarily from male-centered data. Historically, medical knowledge was systematically based on the study of male biological processes with scant attention paid concerning appropriate treatments for women.

Men and women have different biological, medical, and social characteristics. Gender-specific medicine is a new field of medicine which clarifies these differences between men and women, elucidates their causes or origins, and investigates possible measures for providing the best medicine for women.

Key Words : Gender-specific medicine

Gender-based differences in disease

Gender-based differences in clinical examination results

Gender-based differences in pharmacokinetics

Gender-based differences at cell level