

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H04069

研究課題名（和文）本邦女性のヘルスケア利用におけるリアル・ワールド・エビデンスの構築

研究課題名（英文）Real World Evidence for Health Care in Japanese Women

研究代表者

林 邦彦（Hayashi, Kunihiro）

群馬大学・その他部局等・理事

研究者番号：80282408

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,300,000円

研究成果の概要（和文）：日本ナースヘルス研究から、女性ホルモン剤（経口避妊薬OC・LEPおよびホルモン補充療法HRT）の利用状況、利用者特性、および長期利用のリスク（乳がん、子宮体がんの発症）の検討、体重管理と疾患の関連の検討として、BMI推移と膝痛、思春期体重と成人期糖尿病発症、出生時体重と妊娠時高血圧の関連の検討、サプリメントおよび大豆製品の摂取状況および大豆製品摂取と骨粗鬆症との関連、更年期症状とその発症リスク因子について、研究成果を論文として公表した。また、国際クロスコホート研究 InterLACEから、早発卵巣不全や早期閉経のリスク因子、生殖関連事象と心血管系疾患との関連について、論文発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既に社会で利用されているヘルスケア法の評価では、外的妥当性の観点から、ランダム化比較予防試験ではなく、前向きコホート研究などのリアル・ワールド・データを利用した研究で行わざるを得ない。ヘルスケア法におけるリアル・ワールド・エビデンスの価値はますます高まっている。また、人種・民族、生活保健習慣などが大きく異なる欧米におけるリアル・ワールド・エビデンスを、確認することなく本邦女性に一般化することはできない。そのため、本邦女性を対象にした女性コホート研究、および世界の女性コホートの統合データから得られた本研究のエビデンスは、大きな学術的また社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Based on the data of the Japan Nurse Health Study, we reported (1) Cumulative prevalence of female hormones (oral contraceptives OC/LEP and hormone replacement therapy HRT) users in woman's life-course, user characteristics, and risks (breast cancer and endometrial cancer) of long-term use, (2) Associations between weight control and diseases; BMI change and knee pain, adolescent BMI and onset of diabetes in adulthood, and birth weight and hypertension during pregnancy, (3) Supplement and soy product intake, and soy product intake and osteoporosis, (4) Menopausal symptoms and their risk factors. In addition, risk factors for premature ovarian insufficiency and early menopause, and associations between reproductive events and cardiovascular diseases were published based on the data of the international cross-cohort study, InterLACE.

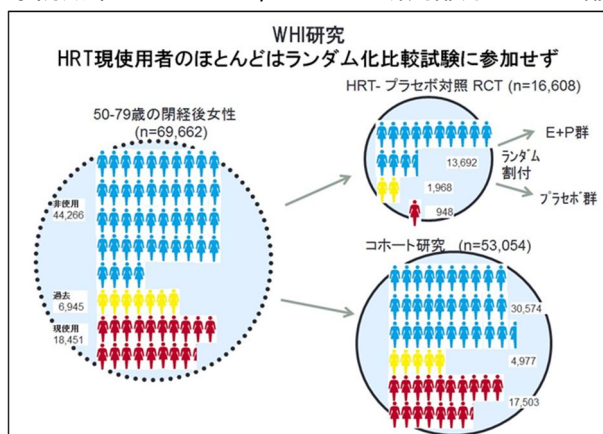
研究分野：疫学、女性医学（Women's Health）

キーワード：女性コホート ヘルスケア 予防 リアル・ワールド・エビデンス 女性の健康

1. 研究開始当初の背景

わが国における平均寿命の男女差は 6.1 年 (男性 81.0 歳, 女性 87.1 歳) に対して, 健康寿命の男女差は 2.7 年 (男性 72.1 歳, 女性 74.8 歳) しかなく, 障害調整生存年数は女性で長いものとなっている。高齢者の人口規模の男女差を合わせて考えると, 障害負荷量は圧倒的に女性で大きい。この女性における負荷量の軽減には, 若年時からの生活習慣改善, また健康維持・増進や障害進展予防のために行うヘルスケア法の利活用が大きく寄与するものと期待される。女性における代表的なヘルスケア法として, 若年時からの OC・LEP (OC: 低用量経口避妊薬, LEP: 子宮内膜症の症状緩和などのための低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤), 周閉経期以降の HRT (更年期症状緩和や骨粗鬆症進展予防などのためのホルモン補充療法) といった女性ホルモン剤の利用, 各種ビタミン剤や女性ホルモン様作用をもつ大豆イソフラボンなどのサプリメント, 膝痛・腰痛の進展予防としての体操・運動法やサプリメント, また乳癌検診, 子宮頸癌検診, 子宮内膜癌検診といった婦人科癌検診の定期的受検などがあげられる。

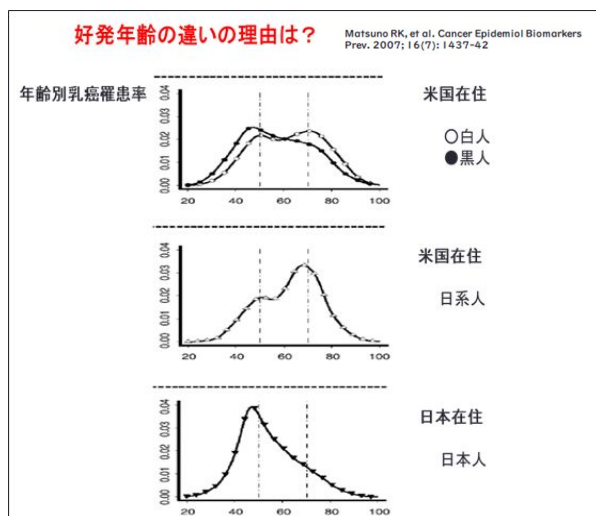
これらヘルスケア法の有効性や安全性についてのエビデンスは, 主に米国 Nurses' Health Study (NHS 研究) や米国 Women's Health Initiative (WHI 研究) などの欧米の大規模女性コホート研究で示されてきた。なかでも, WHI 研究では, HRT, サプリメント (ビタミン D+カルシウム), 低脂肪食指導の 3 種類のヘルスケア法の評価において, 要因配置型のランダム化比較予防試験 (RCT) を前向きコホート研究と並行して実施した。ところが, コホート研究部分では有効性が示されたものの, HRT の RCT 部分では想定していた冠動脈疾患の予防効果が見られず, 乳癌などのリスクを上回る効果は見出せないと判断して早期中止がなされた。HRT の予防効果については, コホート研究部分と RCT 部分の結果の齟齬の理由について大きな議論となった。



現在では, RCT 部分の対象集団の特性が現実社会の集団から大きく乖離していたためと解釈されている。対象者募集時において HRT 使用中であった女性のほとんどは, プラセボ群か HRT 群か半々の確率で割り付けられる RCT には参加しなかった (左図)。その結果, 通常, 閉経後何十年も経過した高齢の女性 (現実社会ではこのような女性が HRT を開始することはほとんどない) が, 選択的に RCT 参加者となってしまった。その後, WHI 研究のサブ解析などから, 「タイミング仮説 (閉経直後に HRT 使用を始めると冠動脈疾患発生を抑制するが, 閉経後何十年も経た動脈硬化進展後に HRT を開始すると冠動脈疾患は逆に増加する)」が明らかとなり, HRT 使用と冠動脈疾患への影響は, 閉経から HRT 投与開始までの期間で大きく異なることが判明した。このように, 既に社会で利用されているヘルスケア法の評価は, ランダム化比較予防試験ではなく, コホート研究などのリアル・ワールド・データを利用した研究で行わなくてはならず, リアル・ワールド・エビデンスの価値は高まっている。

一方, 欧米のリアル・ワールド・エビデンスの本邦女性への一般化は困難である。本邦女性と欧米女性では, 生活保健習慣, 体型, そして標的疾患の発生状況が大きく異なるからである。例えば, 欧米の女性コホート研究から, HRT による乳癌発生リスクは 5 年以上の長期使用で有意に上昇するとされる。しかし, 米国白人や日系米国人での乳癌発症ピークは 70 歳前後にあるのに対して, わが国では平均的閉経年齢である 50 歳前後にあり, HRT の乳がん発生リスクも日米で大きく異なる可能性がある (左図)。また, 例えば, 食事からの大豆イソフラボン摂取量が大きく異なる欧米諸国とは, イソフラボンのサプリメントの効果やリスクは異なるであろう。このような状況のもと, 本邦女性における, OC・LEP, HRT, 各種サプリメントなどのヘルスケア法の利用について「若年時からの利活用が, より後年での疾病発症・進展の予防に寄与するか。また, その寄与は各種リスクを上回るか」を, 大規模女性コホート研究データから検証することが必要となっている。

一方, 欧米のリアル・ワールド・エビデンスの本邦女性への一般化は困難である。本邦女性と欧米女性では, 生活保健習慣, 体型, そして標的疾患の発生状況が大きく異なるからである。例えば, 欧米の女性コホート研究から, HRT による乳癌発生リスクは 5 年以上の長期使用で有意に上昇するとされる。しかし, 米国白人や日系米国人での乳癌発症ピークは 70 歳前後にあるのに対して, わが国では平均的閉経年齢である 50 歳前後にあり, HRT の乳がん発生リスクも日米で大きく異なる可能性がある (左図)。また, 例えば, 食事からの大豆イソフラボン摂取量が大きく異なる欧米諸国とは, イソフラボンのサプリメントの効果やリスクは異なるであろう。このような状況のもと, 本邦女性における, OC・LEP, HRT, 各種サプリメントなどのヘルスケア法の利用について「若年時からの利活用が, より後年での疾病発症・進展の予防に寄与するか。また, その寄与は各種リスクを上回るか」を, 大規模女性コホート研究データから検証することが必要となっている。



好発年齢の違いの理由? Matsuno RK, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16(7): 1437-42

年齢別乳癌罹患率

米国在住
○白人
●黒人

米国在住
日系人

日本在住
日本人

2. 研究の目的

本研究課題は、わが国唯一の大規模女性コホート研究である「日本ナースヘルス 研究 (Japan Nurses' Health Study, 以下 JNHS, 研究代表者: 林邦彦)」(<https://plaza.umin.ac.jp/~jnhs/>, 日本疫学会 <https://jeaweb.jp/activities/cohort/index.html>) の追跡調査データから、本邦女性における各ライフステージにおけるヘルスケア法の有効性や安全性について、リアル・ワールド・エビデンスを確立し、本邦女性の疾病負荷や障害負荷の軽減につなげることを目的とした。また、JNHS が参画している世界で唯一の女性コホート研究である国際コンソーシアム InterLACE (<https://public-health.uq.edu.au/interlace>) の統合データを用いた解析から、本邦のみならず世界規模のリアル・ワールド・エビデンスを世界に発信することも目的とした。

3. 研究の方法

(1) JNHS 長期観察研究データによる検討

JNHS は、全国の 30 歳以上の女性看護職を対象とし 2001 年に開始した前向きコホート研究 (n=15,019) である。ベースライン調査や 2 年毎の追跡調査では、出生時や思春期の体重、生活習慣 (喫煙、飲酒、睡眠、勤務中・外の身体活動、体操やスポーツなど運動習慣、食生活習慣)、保健習慣 (検診受検状況、女性ホルモン剤、ビタミン剤・イソフラボンなどのサプリメント)、身体状況 (身長、体重、ウエスト/ヒップ周長、血圧値、血清コレステロール値、中性脂肪値、空腹時血糖値、HbA1c など)、疾患既往、家族歴のほか、初経年齢、不妊歴、妊娠歴、出産歴、閉経状況といった女性固有の生殖機能関連事象について経時的に調査した。特に、本研究課題で取り上げたヘルスケア法について詳細調査を実施した。OC/LEP や HRT など女性ホルモンが含まれる薬剤の使用に関しては、写真つき薬剤リスト冊子を調査票に同封し、薬剤名、成分、投与経路、使用期間を特定した。また、各種ビタミン剤やイソフラボンなどのサプリメントは使用製品名などを食事調査 (大豆製品を含む短縮版 FFQ) とともに調査し、膝痛・腰痛の進展予防としての体操・運動法・サプリメントは身体活動量調査やロコモ調査票とともに詳細に調査した。

主要な標的的健康事象 (心血管疾患、悪性腫瘍、骨粗鬆症) のほか、副次的評価項目 (高血圧症、脂質異常症、糖尿病、子宮内膜症、子宮筋腫、関節リウマチ、変形性膝関節症、白内障など約 50 の疾患や症状) について、2 年毎の追跡調査で継続調査するとともに、主要標的疾患においては、対象者本人への発症時詳細調査、同意に基づき主治医への医療記録確認調査、また、全死亡例について人口動態調査死亡票の照合による死因調査を行った。



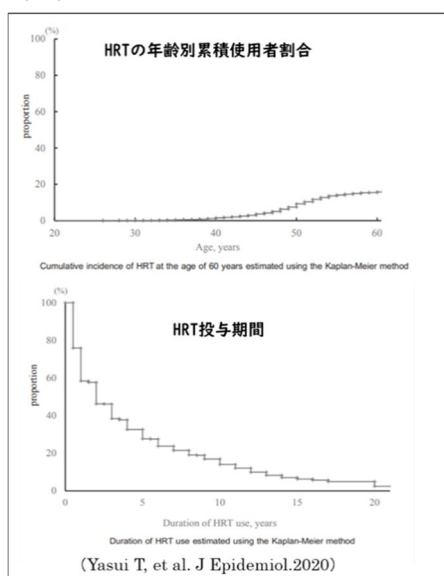
(2) 国際コンソーシアム InterLACE データによる検討

JNHS は、世界各地の女性コホート研究からなる国際コンソーシアム InterLACE (2023 年 3 月現在、世界 11 か国の女性コホート研究 27 研究、計 85 万人の統合データ) に設立当初から中核コホートとして参加している (左図)。

この女性の健康に関する世界で唯一のクロスコホート研究プロジェクトの統合データを用いて、初経年齢、閉経年齢、出産・妊娠など生殖機能関連事象と後年の脳卒中や心血管系疾患の発症との関連を検討した。

4. 研究成果

(1) JNHS 長期観察研究データによる検討



HRT 利用状況と長期利用におけるリスクの検討

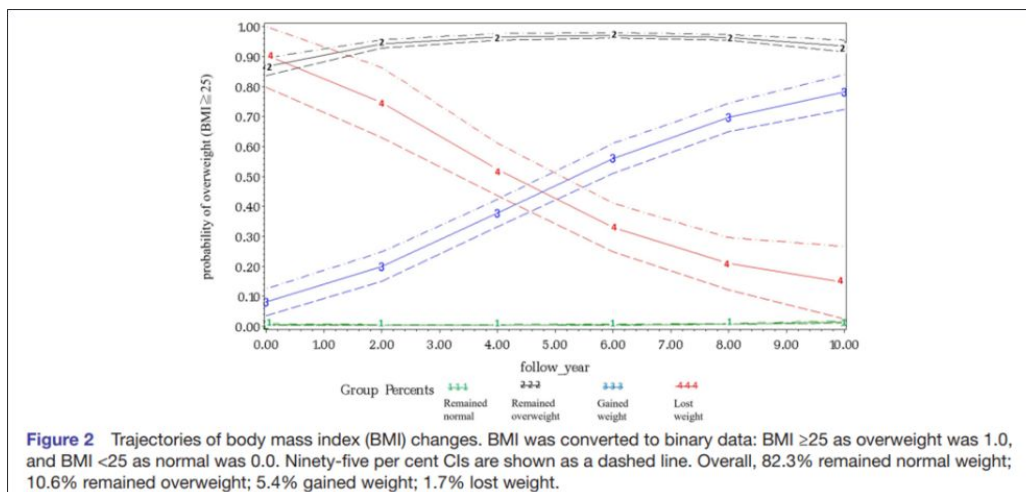
女性特有のヘルスケア法として、経口避妊薬 (OC・LEP) およびホルモン補充療法 (HRT) を取り上げ、わが国における女性ホルモン剤の利用状況を分析した。本邦女性の生涯にわたる累積使用割合は OC・LEP が 6.0%、HRT が 13.8% と推定された。HRT における使用期間は中央値が約 2 年間と比較的短期間の使用例が多かったが、HRT 使用者の 9.2% では 10 年間以上の長期にわたる使用経験を有していた (Yasui T, et al. J Epidemiol.2020, 左図)。また、本邦女性における HRT 使用者の特性を検討した。その結果、早い閉経、経口避妊薬の使用経験、若年時の月経困難症の経験、両側卵巣摘出術既往といった特性をもつ女性、および保健師や助産師で HRT 利用割合が高かった (Yasui T, et al. Maturitas 2023)。閉経後の更年期症状発現に関わる因子のみならず、婦人科受診アクセスのしやすさに関わる因子が特定された。

HRT 使用と乳がんおよび子宮体がんの発症リスクとの関連についても検討した (井手野由季ら . 第 32 回日本

疫学会総会, 2022)。HRT を使用しなかった女性に対しての, HRT 使用者での調整ハザード比 (95%信頼区間) は, 乳がん発症で 1.10 (0.67~1.78), 子宮体がん発症で 1.23 (0.42~3.59) と有意な関連は見られなかった。一方, 乳がん発症における HRT 使用期間別の発症リスクを検討したところ, 6年以上の長期使用者でハザード比 2.85 (1.29~6.35) と有意なリスク増加がみられた。現在, 長期使用者での使用薬剤などの詳細な検討を行っている。

体重管理と疾患の関連

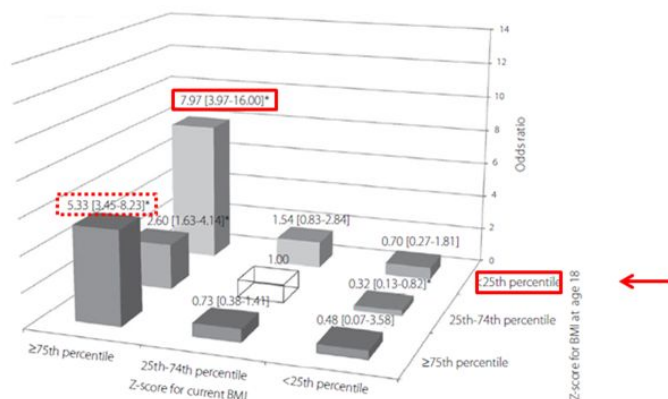
登録後 10 年間の BMI 推移分類と膝痛の関連について (Ito A, et al. BMJ Open 2020) と, 身体活動強度評価のための最適な MET 値について (Ideno Y, et al. Women's Midlife Health, 2019) 報告した。ベースライン調査後 10 年間の BMI 推移は 4 つのパターンに分類できた (下図)。膝痛における正常体重維持群に対する寄与リスク% (95%信頼区間) は, 過体重継続群で 48.1% (37.3%~57.0%), 減量群で 27.5% (-17.0%~55.1%) と膝痛における体重管理の重要性が示された。



体重管理については, 女性の思春期の体重と成人期の糖尿病発症との関連についても検討を行った。思春期の BMI においてやせ型もしくは過体重型の体型であった女性では, 後年の糖尿病発症リスクが有意に高いことを報告した (Katanoda K, et al. J Diabetes Investig. 2018, 下図)。また, 女性のライフコースにおける出生時体重の影響として, 出生時低体重と妊娠時高血圧発症リスクとの関連を報告した (Kurabayashi T, et al. Am J Perinatol. 2020)。

18歳時体重と成人期発症糖尿病との関連

女性の若年時での「やせ」は, 欧米ではあまり問題とされていないが, 思春期の「やせ」は「肥満」とともに成人期の糖尿病のリスク因子となる



Katanoda K., et al. (2019) *Journal of Diabetes Investigation*

サプリメントおよび大豆食品の摂取

JNHS コホートにおけるサプリメントの利用状況および利用者の特性を検討した (Kishi M, et al. J Nutr Sci Vitaminol 2022)。コホート全体でのサプリメント利用者は 34.4% であり, ビタミン類, ミネラル類の利用が多かった。利用者は, 高齢者, 非肥満, 妊娠中の女性に多く, また, 紅茶, 豆乳, 乳酸飲料を好む女性に多かった。大豆イソフラボン摂取と骨粗鬆症有病との関連をみるための地域相関研究を実施し, その中間報告を行った (松本怜奈ら。第 85 回日本健康

学会総会 2020)。地域相関的分析では、納豆摂取者が多い地域で骨粗鬆症の発症者割合が低い傾向がみられた。なお、個人単位での大豆製品摂取、大豆イソフラボン摂取、エクオール産生能などと骨粗鬆症発症との関連について検討を続けている。

更年期症状の検討

従来は更年期症状としてあまり認識されていなかった、失禁および物忘れについて年齢別重症割合を検討して、その特徴を検討した。過活動膀胱による切迫尿失禁、運動・くしゃみなどの不随意的尿漏れである腹圧性失禁、およびそれらの混合型の3種類の失禁について、JNHS 追跡調査で調べた。腹圧性尿失禁は周閉経期にピークを迎えその後は減少しており、年齢ともに単調に増加する他のタイプの尿失禁とは特徴が異なっていた。腹圧性尿失禁のリスク因子として、過体重と出産歴が特定された (Nagai K, et al. Menopause 2022)。物忘れについても年齢別重症割合を検討した。有訴者割合のピークは51歳代前半にあり、短い睡眠時間、夜勤、血管運動神経症状と有意な関連を示した (Hayashi K, et al. MLWH 2022)。また、血管運動神経症状 (ホットフラッシュ) における重要なリスク因子として妊娠高血圧症候群既往が特定され (Ri M, et al. Menopause 2022)、更年期症状発症において若年時からの生活習慣や既往歴が寄与することが示唆された。従来から知られている禁煙など、更年期症状の予防に有効となるヘルスクエア法について継続して検討している。

(2) InterLACE 統合データによる検討

JNHS が中核研究として参画している世界の女性コホートにおけるクロスコホート研究プロジェクト InterLACE での統合データの分析から、以下の報告を行った。

喫煙習慣 (喫煙量、喫煙期間、喫煙開始年齢) と自然閉経年齢との関連について分析を行い、喫煙期間が早発卵巣機能不全 (39歳までの自然閉経) や早期閉経 (40~44歳での自然閉経) の最適な予想因子であることを報告した (Zhu D, et al. PLoS Medicine, 2018)。若年時 (35歳以前) に心血管系疾患を経験した女性では早期閉経になるリスクが2倍と増加することを報告した (Zhu D, et al. Euro J Epidemiol. 2019)。早発卵巣不全や早期閉経の例では、60歳前の若年時での心血管系疾患発症リスクが高いことを示した (Zhu D, et al. Lancet Public Health 2019)。世界的に若い年代ほど教育期間が長くなり、未産の女性の割合が増え、初産年齢は遅くなり、出産回数は減り、閉経年齢はやや遅くなる傾向がみられることを報告した (InterLACE team. Human Repro. 2019)。生殖可能期間が短い (初経年齢から閉経年齢までが33年未満)、初経が早い (11歳以下)、閉経が早い (44歳未満) 女性では、他の女性よりも後年の心血管系疾患リスクが高いことを示した (Mishra SR, et al. JAMA Cardiol. 2020)。不妊症の経験、頻回の流産や死産の経験を持つ女性では、後年発症する脳卒中のリスクが増加することを報告した (Liang C, et al. BMJ 2022)。不妊・流産・死産の経験を持つ女性では早発卵巣不全や早期閉経になるリスクが増加していた。この関連は特にアジア女性で強いものであった (Liang C, et al. Am J Obstet Gynecol 2023)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Takamatsu Kiyoshi, Ideno Yuki, Kikuchi Mami, Yasui Toshiyuki, Maruoka Naho, Nagai Kazue, Hayashi Kunihiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Validity of self-reported diagnoses of gynaecological and breast cancers in a prospective cohort study: the Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e045491 ~ e045491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2020-045491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurabayashi Takumi, Mizunuma Hideki, Kubota Toshiro, Nagai Kazue, Hayashi Kunihiko	4. 巻 38
2. 論文標題 Low Birth Weight and Prematurity Are Associated with Hypertensive Disorder of Pregnancy in Later Life: A Cross-Sectional Study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Perinatology	6. 最初と最後の頁 1096 ~ 1102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1705134	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ri Moyo, Hayashi Kunihiko, Kurabayashi Takumi, Lee Jung Su, Ideno Yuki, Nagai Kazue, Yasui Toshiyuki, Kubota Toshihiro, Takamatsu Kiyoshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future menopausal hot flashes in Japanese women: results from the Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Menopause	6. 最初と最後の頁 164 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/GME.0000000000001889	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagai Kazue, Homma Yukio, Ideno Yuki, Hayashi Kunihiko	4. 巻 29
2. 論文標題 Prevalence and factors associated with overactive bladder and stress urinary incontinence in the Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Menopause	6. 最初と最後の頁 129 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/GME.0000000000001893	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katanoda Kota, Ideno Yuki, Maruoka Naho, Nagai Kazue, Tsukada Yoichiro, Matsuki Mei, Higashi Takahiro, Hayashi Kunihiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Validation of Identifying Cancer Diagnosis Based on Self-Reported Information in the Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	6. 最初と最後の頁 651 ~ 657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31557/APJCP.2022.23.2.651	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Kunihiro, Ideno Yuki, Nagai Kazue, Lee Jung-Su, Yasui Toshiyuki, Kurabayashi Takumi, Takamatsu Kiyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Complaints of reduced cognitive functioning during perimenopause: a cross-sectional analysis of the Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Women's Midlife Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40695-022-00076-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 KISHI Mikiko, IDENO Yuki, NAGAI Kazue, LEE Jung Su, SUZUKI Shosuke, HAYASHI Kunihiro	4. 巻 68
2. 論文標題 Use of Dietary Supplements among Japanese Female Nursing Professionals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 213 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.68.213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 井手野由季, 安井敏之, 篠崎博光, 北原慈和, 長井万恵, 林邦彦	4. 巻 29
2. 論文標題 わが国におけるホルモン補充療法 (HRT) の利用状況: 日本ナースヘルス研究	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本女性医学学会雑誌	6. 最初と最後の頁 274-279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurabayashi Takumi, Ideno Yuki, Nagai Kazue, Maruoka Naho, Takamatsu Kiyoshi, Yasui Toshiyuki, Hayashi Kunihiko	4. 巻 Volume 13
2. 論文標題 Validity of Self-Reported Diagnosis of Osteoporosis in Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Epidemiology	6. 最初と最後の頁 237 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/CLEP.S304939	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasui Toshiyuki, Ideno Yuki, Shinozaki Hiromitsu, Kitahara Yoshikazu, Nagai Kazue, Hayashi Kunihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Prevalence of the Use of Oral Contraceptives and Hormone Replacement Therapy in Japan: The Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20200207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mishra SR, Chung HF, Waller M, Dobson AJ, Greenwood DC, Cade JE, Giles GG, Bruinsma F, Simonsen MK, Hardy R, Kuh D, Gold EB, Crawford SL, Derby CA, Matthews KA, Demakakos P, Lee JS, Mizunuma H, Hayashi K, Sievert LL, Brown DE, Sandin S, Weiderpass E, Mishra GD	4. 巻 5
2. 論文標題 Association Between Reproductive Life Span and Incident Nonfatal Cardiovascular Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Cardiology	6. 最初と最後の頁 1410 ~ 1410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamacardio.2020.4105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Taguchi Akira, Nagai Kazue, Ideno Yuki, Kurabayashi Takumi, Hayashi Kunihiko	4. 巻 1
2. 論文標題 Parity and Number of Teeth in Japanese Women: Results from the Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Women's Health Reports	6. 最初と最後の頁 366 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/whr.2020.0066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurabayashi Takumi, Mizunuma Hideki, Kubota Toshiro, Nagai Kazue, Hayashi Kunihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Low Birth Weight and Prematurity Are Associated with Hypertensive Disorder of Pregnancy in Later Life: A Cross-Sectional Study in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Perinatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1705134	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 片野田耕太, 野田光彦, 後藤温, 水沼英樹, 李廷秀, 林邦彦	4. 巻 28
2. 論文標題 女性における思春期の低体重と成人発症糖尿病との関連 - 日本ナースヘルス研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本女性医学学会雑誌	6. 最初と最後の頁 236-241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 林邦彦	4. 巻 28
2. 論文標題 疫学調査からみた女性の生活習慣病の実態 - 婦人科疾患との関連について -	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hormone Frontier in Gynecology	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Ayumi, Hayashi Kunihiko, Suzuki Shosuke, Ideno Yuki, Kurabayashi Takumi, Ogata Toru, Seichi Atsushi, Akai Masami, Iwaya Tsutomu	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of trajectory of body mass index with knee pain risk in Japanese middle-aged women in a prospective cohort study: the Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e033853 ~ e033853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-033853	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 InterLACE Study Team	4. 巻 34
2. 論文標題 Variations in reproductive events across life: a pooled analysis of data from 505 147 women across 10 countries	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 881 ~ 893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/dez015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhu Dongshan, Chung Hsin-Fang, Hayashi Kunihiko, Mishra Gita D, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Lancet Public Health	6. 最初と最後の頁 e553 ~ e564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2468-2667(19)30155-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ideno Yuki, Hayashi Kunihiko, Lee Jung Su, Miyazaki Yukiko, Suzuki Shosuke	4. 巻 5
2. 論文標題 A proper reference metabolic equivalent value to assess physical activity intensity in Japanese female nurses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Women's Midlife Health	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40695-019-0048-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Katanoda Kota, Noda Mitsuhiko, Goto Atsushi, Mizunuma Hideki, Lee Jung Su, Hayashi Kunihiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Being underweight in adolescence is independently associated with adult onset diabetes among women: The Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 827 ~ 836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12947	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Hardy R, Kuh D, Brunner EJ, Bruinsma F, Giles GG, Demakakos P, Lee JS, Mizunuma H, Hayashi K, Adami HO, Weiderpass E, Mishra GD.	4. 巻 34
2. 論文標題 Premenopausal cardiovascular disease and age at natural menopause: a pooled analysis of over 170,000 women	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 235 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10654-019-00490-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC, Crawford SL, Avis NE, Gold EB, Mitchell ES, Woods NF, Anderson D, Brown DE, Sievert LL, Brunner EJ, Kuh D, Hardy R, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Medicine	6. 最初と最後の頁 e1002704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pmed.1002704	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Liang Chen, Chung Hsin-Fang, Dobson Annette J, Hayashi Kunihiko, van der Schouw Yvonne T, Kuh Diana, Hardy Rebecca, Derby Carol A, El Khoudary Samar R, Janssen Imke, Sandin Sven, Weiderpass Elisabete, Mishra Gita D	4. 巻 -
2. 論文標題 Infertility, recurrent pregnancy loss, and risk of stroke: pooled analysis of individual patient data of 618,851 women	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ	6. 最初と最後の頁 e070603 ~ e070603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmj-2022-070603	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 北原慈和, 長井万恵, 井手野由季, 片野田耕太, 岩瀬明, 林邦彦	4. 巻 54
2. 論文標題 日本ナースヘルス研究(JNHS)からみた更年期について	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 351-357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasui Toshiyuki, Ideno Yuki, Nagai Kazue, Hayashi Kunihiro	4. 巻 173
2. 論文標題 Characteristics of HRT users in Japan: Evidence from the Japan Nurses' Health Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Maturitas	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.maturitas.2023.04.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Liang Chen, Chung Hsin-Fang, Dobson Annette J., Cade Janet E., Greenwood Darren C., Hayashi Kunihiro, Hardy Rebecca, Kuh Diana, Schouw Yvonne T. van der, Sandin Sven, Weiderpass Elisabete, Mishra Gita D.	4. 巻 -
2. 論文標題 Is there a link between infertility, miscarriage, stillbirth, and premature or early menopause? Results from pooled analyses of 9 cohort studies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajog.2023.04.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計38件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 長井万恵、上田佳代、清原裕、磯博康、安井敏之、倉林工、井手野由季、林邦彦
2. 発表標題 子宮内膜症既往と心血管疾患発症の関連 Japan Nurses' Health Studyでの検討
3. 学会等名 第36回日本女性医学学会学術集会 (大阪市、ハイブリッド)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林亜由美、宮崎有紀子、井手野由季、大塚恵美子、陳愛珍、林邦彦
2. 発表標題 日本人女性の大豆制品摂取習慣と更年期症状発現との関連
3. 学会等名 第36回日本女性医学学会学術総会 (大阪)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井手野由季、岸美紀子、大塚恵美子、李廷秀、林邦彦
2. 発表標題 日本人看護職女性におけるサプリメント（カルシウム・鉄・ビタミン）利用者の特性
3. 学会等名 第80回日本公衆衛生学会学術総会（東京）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井手野由季、林邦彦、菊地麻美、長井万恵、安井敏之、倉林工、高松潔
2. 発表標題 日本人女性におけるホルモン補充療法の使用と乳がん発症の関連
3. 学会等名 第32回日本疫学会学術総会（千葉、ハイブリッド）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井敏之
2. 発表標題 ホルモンを知る - 基礎から臨床へ -
3. 学会等名 第3回東海女性医学研究会特別講演（名古屋市、Webのため徳島から）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林邦彦
2. 発表標題 女性医学の視点からみたJapan Nurses' Health Study
3. 学会等名 第27回日本女性医学学会ワークショップ教育講演（徳島、Webのため前橋から）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井敏之
2. 発表標題 ホルモンの基本を知ってHRTへ
3. 学会等名 令和3年度愛媛県産婦人科医会学術講演会特別講演（松山市、Webのため徳島から）（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長井万恵, 上田佳代, 清原裕, 磯博康, 安井敏之, 井手野由季, 林邦彦
2. 発表標題 子宮内膜症既往と循環器疾患発生に関連 -Japan Nurses' Health Studyでの検討-
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会（Web開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 長井万恵, 安井敏之
2. 発表標題 日本人女性における女性ホルモン製剤使用者の特性
3. 学会等名 第31回日本疫学会学術総会（Web開催）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本怜奈, 長井万恵, 林邦彦
2. 発表標題 都道府県別納豆摂取者割合と骨粗鬆症有病割合の関連の検討
3. 学会等名 第85回日本健康学会総会（Web開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎有紀子, 井手野由季, 林邦彦, JNHS研究班
2. 発表標題 女性看護職の喫煙習慣の経年変化：日本ナースヘルス研究(JNHS)の観察より
3. 学会等名 第85回日本健康学会総会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長井万恵, 鬼塚陽子, 井手野由季, 北原慈和, 岩瀬明, 安井敏之, 嶋田淳子, 林邦彦
2. 発表標題 閉経前女性と閉経後女性における尿中と血清中の女性ホルモン量の相関関係の検討
3. 学会等名 35回日本女性医学学会学術集会 (ハイブリット開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 安井敏之, 長井万恵, 高松潔, 倉林工, 篠崎博光, 北原慈和
2. 発表標題 日本人女性におけるホルモン補充療法の利用状況と利用者特性
3. 学会等名 第35回日本女性医学学会学術総会 (ハイブリット開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安井敏之
2. 発表標題 女性ホルモン剤の基礎と臨床
3. 学会等名 第30回臨床内分泌代謝Update (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長井万恵, 鈴木礼子, 大塚恵美子, 小林亜由美, 宮崎有紀子, 岸美紀子, 井手野由季, 倉林工, 林邦彦
2. 発表標題 女性看護職コホートにおける大豆製品の摂取習慣が骨粗鬆症へ与える影響の断面的検討
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 安井敏之, 長井万恵, 高松潔, 倉林工, 篠崎博光, 北原慈和
2. 発表標題 我が国の自然閉経後女性におけるホルモン補充療法利用者の特性
3. 学会等名 第79回日本公衆衛生学会総会 (Web開催)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長井 万恵
2. 発表標題 日本ナースヘルス研究における女性の過活動膀胱と腹圧性尿失禁の有病割合とリスク因子の検討
3. 学会等名 第34回女性医学学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片野田 耕太
2. 発表標題 女性における思春期の低体重と成人発症糖尿病との関連 - 日本ナースヘルス研究
3. 学会等名 第34回女性医学学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 邦彦
2. 発表標題 世界の女性コホート研究
3. 学会等名 第138回関東連合産科婦人科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ideno Y
2. 発表標題 Use of low-dose estrogen oral contraceptives among Japanese women: The Japan Nurses' Health Study (JNHS)
3. 学会等名 12th Asian Conference on Pharmacoepidemiolog（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井手野 由季
2. 発表標題 日本人女性における閉経状態および閉経後ホルモン補充療法の使用と乳がん発症の関連
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 林邦彦
2. 発表標題 日本ナースヘルス研究と女性のライフコース疫学
3. 学会等名 第33回日本女性医学学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口毅, 林邦彦, 井手野由季, 安井敏之, 久保田俊郎, 水沼英樹, 若槻明彦
2. 発表標題 本邦女性の閉経時期からみた更年期症状の発現状況についての研究 - JNSデータから -
3. 学会等名 第33回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hayashi K
2. 発表標題 Impact of the Japan Nurses ' Health Study
3. 学会等名 16th World Cconference on Menopause (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kurabayashi T, Mizunuma H, Kubota T, Hayashi K
2. 発表標題 Low birth weight and prematurity are associated with hypertensive disorder of pregnancy in later life
3. 学会等名 16th World Cconference on Menopause (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤歩美, 林邦彦, 鈴木庄亮
2. 発表標題 女性看護職の膝痛・腰痛による困難動作の実態と進展予防体操の効用
3. 学会等名 第83回日本健康学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松原博子, 林邦彦, 鈴木庄亮, 小原拓, 山中千鶴, 永井雅人, 村上慶子, 石黒真美, 菊谷昌弘, 目時弘仁, 栗山進一
2. 発表標題 日本人女性のがん検診受診行動 - 日本ナースヘルス研究と東北メディカル・メガバンク機構三世代コホート調査の結果から -
3. 学会等名 第83回日本健康学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤美千恵, 今関節子, 林邦彦
2. 発表標題 日本人女性の初経年齢と18歳時BMIとの関係 - 日本ナースヘルス研究ベースライン調査より -
3. 学会等名 第83回日本健康学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺内公一, 井手野由季, 林邦彦
2. 発表標題 夜勤がミドルエイジ女性看護師の睡眠障害に与える影響について - Japan Nurses ' Health Studyの解析結果より
3. 学会等名 第47回日本睡眠学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長井万恵, 井手野由季, 宮崎有紀子, 伊藤歩美, 丸岡奈穂, 清水里美, 林邦彦
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症に関連するWEB調査での回答状況の検討
3. 学会等名 第81回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Terauchi M, Ideno Y, Hayashi K
2. 発表標題 The effect of shift work on daytime sleepiness in middle-aged female nurses: results from the Japan Nurses' Health Study.
3. 学会等名 18th World Congress on Menopause (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮崎有紀子, 林邦彦, 井手野由季, 長井万恵, 安井敏之.
2. 発表標題 喫煙習慣と更年期症状との関連: Japan Nurses' Health Studyにおける検討.
3. 学会等名 第37回日本女性医学学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺内公一, 井手野由季, 林邦彦.
2. 発表標題 夜勤が女性看護師の睡眠障害に与える影響について Japan Nurses' Health Study の解析結果より .
3. 学会等名 第37回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 菊地麻美, 長井万恵, 安井敏之, 倉林工, 高松潔.
2. 発表標題 日本人女性におけるホルモン補充療法の使用と乳がん発生リスクとの関連.
3. 学会等名 第37回日本女性医学学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長井万恵, 倉林工, 井手野由季, 宮崎有紀子, 李廷秀, 林邦彦
2. 発表標題 納豆の摂取と骨粗鬆症発症との関連 - 日本ナースヘルス研究 (JNHS) での検討 -
3. 学会等名 第87回日本健康学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤歩美, 林邦彦, 宮崎有紀子, 李廷秀, 長井万恵, 井手野由季
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症禍 看護職への影響 : 日本ナースヘルス研究緊急 WEB 調査より
3. 学会等名 第87回日本健康学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長井万恵, 倉林工, 井手野由季, 宮崎有紀子, 李廷秀, 林邦彦
2. 発表標題 納豆の摂取と骨粗鬆症発症との関連 -JNHSでの検討-
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井手野由季, 林邦彦, 安井敏之, 長井万恵, 宮崎有紀子.
2. 発表標題 閉経後の生活習慣病発症に対する卵胞刺激ホルモン (FSH) の予測因子としての可能性 .
3. 学会等名 第33回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本ナースヘルス研究 (JNHS) https://plaza.umin.ac.jp/~jnhs 日本ナースヘルス研究 (JNHS) https://plaza.umin.ac.jp/~jnhs 日本ナースヘルス研究 (JNHS) https://plaza.umin.ac.jp/~jnhs http://plaza.umin.ac.jp/~jnhs/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	片野田 耕太 (Katanoda Kota) (00356263)	国立研究開発法人国立がん研究センター・がん対策研究所・部長 (82606)	
研究分担者	篠崎 博光 (Shinozaki Hiromitsu) (30334139)	群馬大学・大学院保健学研究科・教授 (12301)	
研究分担者	安井 敏之 (Yasui Toshiyuki) (40230205)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	
研究分担者	李 廷秀 (Lee Jung-Su) (60292728)	東京医療保健大学・医療保健学研究科・教授 (32809)	
研究分担者	井手野 由季 (Ideno Yuki) (60616324)	群馬大学・数理データ科学教育研究センター・准教授 (12301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長井 万恵 (Nagai Kazue) (90760067)	群馬大学・数理データ科学教育研究センター・准教授 (12301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
オーストラリア	University of Queensland			
米国	Harvard University			