

【16】

氏 名	高岡宣子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第754号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (公衆衛生学)
学位論文題目	High hematocrit levels are associated with risk of cardiovascular mortality among middle-aged Japanese women : The Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS) (中年期の日本人女性においてヘマトクリット高値は心血管疾患死亡のリスクに関連する：茨城県健康研究)
論文審査委員	(主査) 教授 井上 晃 男 (副査) 教授 安 隆 則 教授 深 澤 一 雄

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

先進国における心臓血管疾患cardiovascular disease (CVD) による死亡は、総死亡の25%から60%を占め、我が国においても、心疾患が死因の第2位、脳血管疾患が死因の第4位である。よって、総死亡を減少させるには、CVDの罹患を予防することが重要である。最近欧米諸国では、ヘマトクリット高値がCVD罹患・死亡の危険因子になるとの報告がされている。しかし、アジア諸国においては、ヘマトクリット値の上昇がCVD死亡の危険因子となるとの報告はほとんどない。また、性・年齢別の詳細な検討も行われていない。

【目 的】

本研究は、日本人を対象に、ヘマトクリット高値とCVD死亡の関係について、性・年齢別に検討することを目的とした。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会および茨城県疫学研究合同倫理審査委員会の承認を得て、指針にしたがって行った。

茨城県健康調査について

茨城県健康調査は、1993年に茨城県によって開始された住民対象の前向きコホート研究である。このコホート研究では、同年に住民健康診断を受けた茨城県内38市町村に居住する40歳～79歳の97,078

人（33,138人の男性と63,940人の女性）を追跡調査している。

ベースライン測定

血液は座った状態の対象者より採血し、ヘマトクリット値は、インピーダンス法により測定した。その他、喫煙の有無、習慣飲酒の有無、収縮期血圧、拡張期血圧、body mass index (BMI)、血糖、総コレステロール等を記録した。

フォローアップ調査

死亡調査は人口動態調査死亡票と住民基本台帳の体系的な調査によって行い、死因は、国際疾病分類international classification of diseases (ICD)-9 (1993-1994) および 10 (1995-2013) にしたがってコード化した。

本研究における対象および追跡期間

本研究における解析対象は、上記の茨城県健康調査の対象者のうち1998年から2013年まで追跡しえた97,078人（男性33,138人、女性63,940人）からデータに不備のある4,506人と脳卒中と心疾患の既往のある5,039人は除外した、87,533人（男性29,781人、女性57,752人の女性）である。

解析方法

ヘマトクリット値は五分位（低：第1五分位～第5五分位：高）に分類し、急性心筋梗塞acute myocardial infarction (AMI) 死亡は ICD-9 410、ICD-10 I21とした。ヘマトクリット五分位分類の各群別にAMI死亡、全脳卒中死亡、脳梗塞死亡、脳出血死亡、クモ膜下死亡との相対危険度を算出した。

五分位に分類したヘマトクリット値のベースラインデータの差異については分散分析により検討し、第3五分位を参照値とした。死因別死亡のための五分位の相対危険度は、Cox比例ハザードモデルを使って計算した。調整した変数は、年齢、BMI、収縮期血圧、高血圧治療薬使用の有無、総コレステロール、HDLコレステロール、高コレステロール治療薬の使用の有無、血糖、糖尿病治療薬の使用の有無、クレアチニン、尿蛋白、心房細動の有無、ST-T異常の有無、Keith-Wagener-Barker分類、喫煙習慣、飲酒習慣である。解析は両側検定とし、p値は0.05未満で有意とした。すべての解析は解析用ソフトウェア SAS 9.4 で行った。

【結 果】

ベースライン測定時において、ヘマトクリットの五分位分類の群の比較をすると、女性では全ての項目（年齢、BMI、収縮期血圧、喫煙習慣、飲酒習慣など）について、男性では高コレステロール治療薬の使用、糖尿病治療薬の使用、ST-T異常の有無以外の項目に、それぞれ有意な差が認められた。

AMI死亡について、ヘマトクリット値の第3五分位を基準とした第5五分位の相対危険度（多変量調整）を算出したところ、AMI死亡の相対危険度は女性では、1.26（95%の信頼区間[CI]：0.97-1.64）、男性では1.16（95%の信頼区間[CI]：0.89-1.52）であり、有意な関連は認められなかったが、傾向性分析の結果、女性にのみ第3五分位～第5五分位の間における有意な上昇傾向が認められた（男性：p=0.661、女性：p=0.020）。年齢層別では40-59歳の女性で関連が認められ（p=0.028）、60-79歳の年齢層では関連が認められなかった（p=0.103）。

全脳卒中死亡、脳梗塞死亡、脳出血死亡、クモ膜下死亡とヘマトクリット値との間には有意な関連は認められなかった。

【考 察】

本研究は、日本人を対象に、ヘマトクリット高値とCVD死亡の関係について性、年齢別に検討した初の研究である。本研究では、ヘマトクリット高値は、中年期の女性においてはAMI死亡の危険因子であることが示唆された。一方、男性と60歳以上の女性では有意な関連は認められなかった。

海外の研究では、ヘマトクリット高値とCVD全死亡との関連が65-94歳の男性と35-64歳の女性で認められたものの、心筋梗塞死亡との関連は認められなかった。本研究の結果が海外の結果と異なる背景として、人種、生活習慣の差が考えられる。また、男女、年齢における結果の違いは、生理学的な性差および生活習慣の違い、閉経などの影響があると考えられる。

本研究の強みは、同一の機器、試薬を使用した一般住民の大規模コホートのデータ（追跡調査平均17.9年間）を用いたことで、性、年齢別にヘマトクリット高値とCVD死亡との関係を調査することが可能となったことである。一方、限界としては、検査が一年を通して行われていたため、ヘマトクリット値の日差や季節変動を調整できなかったこと、および閉経時期や貧血治療の有無などの情報が得られなかったことである。

【結 論】

日本人においては、ヘマトクリット高値は、40-59歳の中年期の女性では将来のAMI死亡の危険因子である可能性が示唆された。一方、男性と60歳以上の女性では関係性が認められなかった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

最近欧米諸国では、ヘマトクリット（Hct）高値が心臓血管疾患（CVD）罹患・死亡の危険因子になるとの報告がされている。しかし、アジア諸国においては、Hct値とCVD死亡との関連に関する報告はほとんどない。申請論文は、日本人におけるHct高値とCVD死亡の関連を検討することを目的とした。研究対象者は茨城県健康研究の87,533人で、追跡期間は1993年から2013年である。エンドポイントは、急性心筋梗塞（AMI）、全脳卒中、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血死亡とした。Hct値を五分位に分類し、各死亡とHct値との関連を、男女、年齢別にCoxハザードモデルを用いて解析した。その結果、Hct高値は、40-59歳の中年期の女性では将来のAMI死亡との有意な関連が認められた。一方、男性と60歳以上の女性では有意な関連は認められなかった。また、Hct高値とAMI以外の死因との関連は、男女ともに認められなかった。男女、年齢で結果に違いが生じた機序について、申請論文では、先行論文を引用しながら人種、生活習慣、性差、閉経が影響している可能性を考察した。最後に、日本人においては、Hct高値は、40-49歳の中年期の女性ではAMI死亡の危険因子である可能性が示唆されたと結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、茨城県健康研究のデータを用い、HCT高値とCVD死亡の関連を男女、年齢別に検

討した。適切な対象の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は、妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

わが国の循環器疫学研究では、Hct高値とCVDの発症の関係を検討した研究は存在するが、申請論文では、一般住民の大規模コホート（茨城健康研究）のデータを解析し、日本人を対象に、Hct高値とCVD死亡の関係について、性・年齢別に検討した初の疫学研究であり、Hct高値は、40-59歳の中年期の女性ではAMI死亡の危険因子である可能性を示唆した。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、適切な対象の設定の下、疫学的な統計解析方法を用いて、Hct高値とCVD死亡の関係について、性・年齢別に検討している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、内科学（心臓・血管）、循環器内科学、婦人科学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、Hct高値とCVD死亡の関係を検討し、Hct高値は、40-59歳の中年期の女性ではAMI死亡の危険因子である可能性を示唆した。これは、AMIの一次予防や性差医療にとっても重要かつ有意義な情報であると評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、循環器疫学、婦人科学、女性医学の理論を学び実践した上で、研究計画に基づき、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

The Tohoku Journal of Experimental Medicine

(249 : 65-73, 2019)