

氏名・(本籍)	すえ まつ やす のり 末 松 保 憲 (大分県)		
学位の種類	博士 (医学)		
報告番号	甲第1555号		
学位授与の日付	平成27年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 (課程博士)		
学位論文題目	Associations between the consumption of different kinds of seafood and out-of-hospital cardiac arrests of cardiac origin in Japan (日本における心原性院外心停止患者と魚消費量との関係)		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教授	朔 啓二郎
	(副 査) 福岡大学	教授	出 石 宗 仁
	福岡大学	教授	守 山 正 樹
	福岡大学	准教授	谷 原 真 一

内 容 の 要 旨

【背景と目的】

高脂肪食は、動物実験で脂質異常症を引き起こし、動脈硬化を促進することが示されている。疫学研究では、地中海式や伝統的なアジア式の食事が心血管疾患を予防するという報告がある。また、前向きコホート研究では、魚介類や fish oil (n-3系多価不飽和脂肪酸を多く含む)の摂取は致命的な心疾患、突然死、脳梗塞発症と逆相関することが報告されている。しかし、臨床での食事介入試験では、心血管病発症に対する有用な結果は出ていない。原因としてはサンプルサイズや研究期間、介入が十分でないことなどの問題が指摘されている。

救急搬送された院外心停止症例を集積し、その原因や対応を解析するウツタインレジストリーと呼ばれるデータがある。これは、1990年にノルウェーで開催された国際蘇生会議によって取り決められた研究であり、世界各国で行われている。日本でも日本循環器学会救急医療委員会主導のもと、消防庁と協力し、2005年からレジストリーが開始されている。

今回我々は、2005年から2010年までのウツタインレジストリーの66万人超 (n=660,672) の big データを用いて、日本全国における院外心停止と魚の消費量との関係について疫学的に検討することとした。魚は総消費量の他に種類別の消費量との関係も検討し、追加検討として脂肪酸消費量との関係についても検討した。魚消費量の他には食塩、酒、たばこ、高血圧、糖尿病、運動率、肥満率、進学率といった社会的背景との関係についても検討した。

【方法】

集団疫学である ecological study を利用して、日本における都道府県ごとの相関を検討する事で、心停止と魚消費量、その他の因子との関係について検討した。

ウツタインレジストリー、総務省人口推計、国勢調査、昭和 60 年モデル人口を用いて都道府県ごとの年齢調整院外心停止罹患率を心原性と非心原性に分けて算出し、2005 年から 2010 年までの年平均を算出した。

魚の消費量に関しては、総務省家計調査を利用した。魚の総消費量の他に 14 種類別の魚介類の消費量（まぐろ・あじ・いわし・かつお・かれい・さけ・さば・さんま・たい・ぶり・いか・たこ・えび・かに）に関して、都道府県ごとの 1 人 1 日当りの魚消費量を算出し、2005 年から 2010 年までの年平均を算出した。

その他には、総務省家計調査から 1 日 1 人あたりの食塩消費量、たばこ、酒購入金額を、文部科学省五訂増補日本食品標準成分表を利用して 1 日 1 人あたりの魚摂取による脂肪酸消費量を、厚生労働省患者調査からは年齢調整高血圧、糖尿病有病率を、総務省社会生活基本調査からは運動参加率を、文部科学省学校基本調査からは高等学校等進学率を、厚生労働省国民健康・栄養調査からは肥満率を都道府県ごとに算出し、使用した。

統計解析は SAS 9.3 を用いて行った。連続変数は unpaired t-test を、カテゴリカル変数は χ^2 検定を行い、相関関係は Spearman の順位相関係数を用いて解析した。連続変数は平均 \pm 標準偏差で表記し、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

ウツタインレジストリーは 2005 年から 2010 年までに 660,672 症例の院外心停止症例が集積されていた。心原性は 364,547 件、非心原性は 296,125 件であった。心原性の方がより高齢であり、女性が多く、一か月生存率、神経学的予後良好、全身状態良好な生存率が高かった。

経時的変化の解析では、2005 年から 2010 年まで心原性と非心原性のいずれも院外心停止罹患率は増加しており、それに対して魚の総消費量は 2000 年から年々減少傾向であった。魚の総消費量と院外心停止罹患率に有意な関連はなかった。種類別の関連では、心原性院外心停止罹患率と有意に負に相関したものとして、あじ、いわし、さば、たい、ぶりがあり、逆に正に相関したものとしてまぐろ、かつお、さけ、さんま、いか、があった。かれい、たこ、えび、かに、に有意な相関は認めなかった。

食塩の消費量と魚消費量との相関を検討したところ、さけ、さんま、いかは食塩の消費量と有意に正に相関し、たいとは負に相関していた。この他、魚の脂肪酸含有量による解析を行ったが n-3 系多価不飽和脂肪酸と心原性院外心停止罹患率との間に有意な相関はなかった。また、その他のリスクと心原性院外心停止罹患率との相関も検討したが有意な相関を認めなかった。

【結論】

これまでに心停止と魚の種類に注目した報告はない。日本における心原性院外心停止は、調理方法やその水銀含有量による影響を受ける可能性はあるが、消費される魚の種類によって効果が異なる。

審査の結果の要旨

本論文は、日本全国における院外心停止と魚の種類別消費量との関係を検討した初めての報告であ

る。日本全国を対象とした院外心停止症例を集積した66万人超 (n=660,672) の big データレジストリー (ウツタインデータ) を利用した。本研究は集団を対象とした生態学的研究 (ecological study) で、新たな知見を得る事に成功した。魚の総消費量と院外心停止罹患率との間に有意な関連はなかったが、魚種類別の検討では、心原性院外心停止と有意に負に相関したものとして、あじ、いわし、さば、たい、ぶりの各県別の消費量があり、逆に正に相関したものとしてまぐろ、かつお、さけ、さんま、いかの消費量があった。さけ、さんま、いかの消費が心原性院外心停止と正に相関した理由としては、食塩の使用量と正に相関していたことから、調理方法によって心原性院外心停止罹患率に悪影響を及ぼしている可能性が考えられた。また、まぐろやかつおのような生態系上位の魚が心原性院外心停止罹患率と正相関した理由としては、高い水銀含有量が影響している可能性がある。これまでに心停止と魚の種類に注目した報告はなく、日本における心原性院外心停止は、調理方法やその水銀含有量による影響を受ける可能性はあるが、消費される魚の種類によって効果が異なる事を初めて報告した。

1. 斬新さ

魚摂取による心血管保護、心血管イベント抑制効果に関しては、これまで数多く報告されているが、近年その効果を疑問視する論文も報告されている。原因として研究デザインの問題や、調理方法の影響が指摘されているが、魚の種類に言及した報告はない。このような背景を踏まえ、世界の中でも魚消費量の多い日本人を対象とし、これまでに検討された事のない47都道府県別の心停止と魚の種類別消費量との関係を初めて検討した事に本研究の斬新さがある。

2. 重要性

日本における院外心停止罹患率は年々増加傾向であり、その原因を追究する事は重要である。これまでのウツタインデータを用いた報告は、自動体外式除細動器 (AED) の効果、心肺蘇生法の質の改善による影響、神経学的予後良好な生存患者の要因といった心停止患者に対する治療の効果を検討した報告ばかりであり、その原因や生活習慣との関連を言及した報告はなかった。心停止の原因を追究するためには、ウツタインデータ内の解析だけでは不十分であったため、エビデンスレベルとしては低下するが集団を対象とした ecological study を利用した。魚の種類別消費量との関係について検討し、魚の種類によってその効果が異なる事を示した。個人レベルでの検証が必要ではあるが、これまでにない新しい知見を得る事ができた重要な研究である。66万人超 (n=660,672) の big データレジストリーを生活習慣との関連に於いて解析した点は重要なポイントである。

3. 研究方法の正確性

本研究のプロトコールは福岡大学医学部医の倫理委員会承認番号 FU-#00000403で承認されている。前述したが本研究は集団を対象とした ecological study のため、ecological fallacy という不正確さを包括する。しかし、このような研究は、研究の正確さを検証するための研究ではなく、新たな知見を得るための研究である。事実、申請者の研究でも心原性院外心停止罹患率と正相関してもおかしくない高血圧、糖尿病有病率とは有意な相関を認めなかった。このように ecological study 自体の不正確さはあるものの、その手法に則った解析は正確に行われた。

4. 表現の明確さ

表現は明確に行った。政府統計局のデータを使用しているため、その出典を詳細に記載した。年齢調整の方法、各種魚消費量、脂肪酸消費量の算出方法については、方法論を明確に記載・説明し、その他

高血圧、糖尿病有病率の算出方法についても明らかとしている。また、解析元であるウツインレジストリーについては心原性、非心原性に分類し、その内訳について詳細に説明した。

5. 主な質疑応答

Q1：ウツインレジストリーでは心原性、非心原性をどのように分類しているのか？また、心原性、非心原性の主な原因は何か？

A1：救急隊搬送時に医師による診断を受け心原性、非心原性の登録がされている。非心原性の中では、選択なしが53.1%を占めるが、その他では外因性が19.1%と最も多く、呼吸器系疾患6.1%、脳血管障害5.0%、悪性腫瘍3.5%の順であったことが示された。

Q2：一般的なリスク因子である高血圧や糖尿病との相関に有意差がなかったのはなぜか？

A2：本研究で用いた ecological study による不正確さが表れた結果ではないかと考えている。ウツインレジストリーは日本全国を対象に院外心停止症例を集積しているが、有病率を算出した厚生労働省患者調査は対象を抽出法で選定しているため日本人全員を対象としていない。本研究はそのような異なるデータベースから、47都道府県の心原性院外心停止罹患率と高血圧、糖尿病有病率を算出し、その相関を検討しているため、これまでに個人レベルで証明されている因果関係を示すことができなかった。Ecological study 特有の ecological fallacy によるものと考えられる。

Q3：ウツインレジストリーは認識の違いによる年度間の症例数の違いはないのか？全国一律の基準に基づいて集計されているのか？届け出る施設間のばらつきはないのか？

A3：ウツインレジストリーは消防庁と協力してデータの集積を行っている。消防庁が全国の救急隊に連絡し、救急搬送した院外心停止症例を全て報告する、という制度を取っている。そのため、全国で基準が異なる可能性や、届け出る施設での症例数のバラつきを考慮する必要はなく、データ収集に関する問題はない。また、レジストリーの認知度や普及率が年々増加したため、症例件数が増加しているのではないかと、といった問題もないと考えている。平成3年に救急救命士法が制定された後であり、データの信頼性は高いと考えている。

Q4：院外心停止と生活習慣との全く異なるデータを比較するのはどうか？大胆すぎる疫学研究ではないか？

A4：ウツインレジストリー内での解析で検討できる因果関係は限られており、その研究に広がりはない。本研究は心停止の原因となる新たな因子を検討する事が目的であり、その対象として47都道府県での魚の種類別消費量に注目したため厚生労働省患者調査を使用した。指摘されたように、全く違うデータの比較を行う事で、研究の正確性は失われる。今回の研究は ecological study としての位置づけであり、その不正確さを含んでいる事は承知である。Ecological study は集団を対象として行われる研究であり、データの収集が簡便で新たな仮説を立てやすいという特徴があるが、新たな知見が得られれば個人レベルでの追加研究を行う必要がある。本研究もその研究手法に間違いはないが、魚の種類によって本当に心停止罹患率が異なるのかどうかについては、個人を対象とした追加研究を行う必要がある。

Q5：消費量や購入量から個人の摂取量は特定できるのか、脂肪酸の計算方法は正しいのか？

A5：都道府県の特徴を把握する事は可能と考えているが、個人の正確な摂取量を反映しているとは限らない。日本全国を対象としたそのようなデータベースが存在しないため、今回は総務省家計調査から世帯ごとの消費量を取得し、世帯人口で除する事によって一人当たりの消費量を算出した。ま

た、脂肪酸消費量に関しても新鮮な魚の平均脂肪酸量で算出したが、調理方法による変化等を考慮していない。調理によって脂肪酸量の変化を示すデータが追加呈示された。

その他の質問に関しても申請者は適切に答えた。また、今後の検討に関してのアドバイスがあった。近年、観察研究の重要性が再び注目されてきているため、より正確に、丁寧に、この ecological study を深く追及していく必要がある。

本論文は、日本における心原性院外心停止罹患率の原因に魚の種類別消費量が関係するという新たな知見を得た研究である。研究の新規性、独創性は高く評価され、有益性、今後の発展性もあり、興味深い研究であったため、学位論文に値すると評価された。