

氏 名 とくなが まさき
徳永 昌樹

学位の種類 博士（医学）

報告番号 甲第 1609 号

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 22 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

Association between the consumption of carbonated beverages and out-of-hospital cardiac arrests of cardiac origin in Japan
（日本における心疾患による院外心停止と炭酸飲料消費量との関連性）

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	守山 正樹
	福岡大学	教授	柳瀬 敏彦
	福岡大学	講師	佐光 英人

内容の要旨

【背景と目的】

近年、本邦において心筋梗塞などを原因とする心原性院外心停止患者数の増加が報告されている。心筋梗塞、狭心症などの動脈硬化性心血管病は、高血圧症、脂質異常症、糖尿病といった従来の心血管危険因子の合併により、その病態の進展が促される。また、メタボリック症候群も年々増加しており、日本人の生活様式の欧米化に伴う食品消費動向の変化が原因の一つとして考えられている。これまで様々な臨床研究で、メタボリック症候群と食品消費との関連性が報告されているが、院外心停止と食品消費動向の関係についての研究報告はない。特に、炭酸飲料をはじめとした非アルコール性飲料（ソフトドリンク）との直接的な関連性については報告がない。今回、各種飲料消費額と心疾患による院外心停止患者発症率との関連性について検討を行った。

【対象と方法】

院外心停止患者については、ウツタインレジストリによる本邦の院外心停止データベースを、飲料消費に関しては、総務省の家計調査のデータベースを利用した。対象期間は2005年から2011年の6年間とし、47都道府県別の院外心停止患者数並びに飲料消費額を地域関連研究の手法を用いて検討した。統計解析はSASを使用し、p値が0.05未満を相関関係ありと判断した。

【結果】

2005年から2011年にかけて、本邦では785,591名の院外心停止患者がウツタインデータベースに登録された。院外心停止総患者数は経年的な増加を認め、うち54.5%にあたる435,064名が心疾患によるものであった（心原性）。また、炭酸飲料の消費額も経年的な増加を認めた。同期間における院外心停止患者発症率と炭酸飲料消費額の相関を検討したところ、炭酸飲料は心疾患による院外心停止患者数との有意な相関を認め（ $r=0.30$, $p=0.04$ ）、非心原性院外心停止患者発症率とは相関関係を認めなかった（ $r=-0.03$, $p=0.8$ ）。メタボリック症候群を引き起こすことが指摘されているジュース類については、心疾患による院外心停止患者発症率との間に正の相関を認めなかったが（ $r=0.140$, $p=0.35$ ）、乳酸菌飲料については有意ではなかったが弱い正の相関を認めた（ $r=0.25$, $p=0.09$ ）。一方、心疾患を予防する効果が報告されている緑茶（ $r=0.010$, $p=0.94$ ）やコーヒー（ $r=0.088$, $p=0.55$ ）との間に逆相関は認められず、これらの心原性院外心停止に対する予防効果は今回の研究では認めなかった。また、非心原性院外心停止患者の発症率は、ジュースや緑茶、紅茶などのソフトドリンクの消費とは明らかな相関は認められなかった。

【結論】

本邦において、炭酸飲料の消費増加は心疾患による心原性院外心停止の危険性を増加させる可能性が示唆された。

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非アルコール性飲料（ソフトドリンク）の種類別消費額との関係を47都道府県で検討した初めての報告である。日本全国の院外心停止症例を集積したウツタインレジストリデータを利用し、集団を対象とした地域相関研究の手法を用いて心原性院外心停止とソフトドリンク消費額との間に新たな知見を得る事に成功した。ソフトドリンクのなかで炭酸飲料のみ心原性院外心停止発症率との間に有意な正の相関を認め、非心原性院外心停止とは有意な相関を認めなかった。緑茶、紅茶、コーヒー、ココア、ジュース、乳酸菌飲料、牛乳及びミネラルウォーターについても検討を行ったが、心原性院外心停止発症率とは有意な相関を認めなかったが、乳酸菌飲料については弱い正の相関傾向が認められた。炭酸飲料の消費額が心原性院外心停止患者発症率と正に相関した理由としては、炭酸飲料に含まれている炭酸が血管内皮細胞に悪影響を及ぼしている可能性が考えられた。一方、心疾患の予防作用が報告されている緑茶及びコーヒーについて、心原性院外心停止患者発症率と相関を認めなかったことは、今回使用した緑茶及びコーヒーの消費額が消費量を正確に反映しないこと、心原性院外心停止の原因疾患が動脈硬化を基礎とした心疾患のみではないことが理由として考えられた。また、乳酸菌飲料が心原性院外心停止発症率と弱い正相関の傾向を示したことについては、乳酸菌飲料が心疾患を促進させる報告がこれまで存在しないことから、今後の個別検討が必要と考えられた。これまでに院外心停止とソフトドリンク消費額に注目した報告はなく、また、ソフトドリンクの中でも炭酸飲料は日本における心原性院外心停止の発症に影響を与える可能性がある事を初めて報告した。

1. 斬新さ

各種ソフトドリンクの摂取によるメタボリック症候群や心疾患に与える影響に関しては、これまで数多く報告されているが、院外心停止との相関に言及した報告はない。このような背景を踏まえ、日本人を対象とし、これまでに検討された事のない47都道府県別の院外心停止とソフトドリンク消費額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発症率は年々増加傾向であり、院外心停止発症率を低減するためにはその原因を探求する事が重要と考えられる。これまで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判定がウツタインレジストリ内の主な解析目的であり、生活習慣や嗜好等から院外心停止の頻度と関連付けた検討したはない。そこで私たちは、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地域相関研究を利用することで、47都道府県のソフトドリンク消費額との関係について検

討し、ソフトドリンクの種類によって院外心停止発症率に影響があることを報告している。今後個人のレベルや培養細胞実験での検証が必要ではあるが、これまでにはない新しい知見を得る事ができた重要な研究である。

3. 研究方法の正確性

今回の研究は地域集団を対象とした地域相関研究のため、錯誤という不正確さを含有する。地域集団を対象としたこのような研究は、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と考えられる。今回申請者の研究でも心原性院外心停止発症率と負相関してもおかしくない緑茶及びコーヒーの消費額とは有意な相関を認めなかった。このように地域相関研究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。統計解析は、一般的に認められた分析・解析法を用い、研究プロトコールは福岡大学医に関する倫理委員会（FU-#00000403）で承認された。また、本論文は *World Journal of Cardiovascular Diseases* にすでに掲載されている。

4. 表現の明確さ

表現は明確に行うとともに、総務省が発表している政府統計局のデータを使用しているため、その出典については詳細な記載を行った。年齢調整の方法、各種ソフトドリンク消費額の算出方法においては、その方法を論文中に明確に記載し説明を行っている。また、解析元であるウツタイムレジストリについては、心原性及び非心原性に分類し、その内容や結果について詳細に説明した。

5. 主な質疑応答

Q1: 炭酸飲料以外のソフトドリンクと 47 都道府県別の院外心停止患者発症率との関連についての結果は？

A1: 今回の研究では、炭酸飲料以外のソフトドリンクとして緑茶、紅茶、コーヒー、ココア、ジュース、乳酸菌飲料、牛乳及びミネラルウォーターについて検討を行った。これらの飲料は、47 都道府県別の心原性院外心停止患者発症率と有意な相関を認めなかった。

Q2: 炭酸飲料が直接的に心疾患や心停止と関係する報告等はないのか？

A2: これまでの報告では、炭酸飲料が虚血性心疾患のリスクを増加させる報告が存在し、さらにダイエット炭酸でも同様に虚血性心疾患のリスク増加の報告があるが、直接心停止に影響を与えるか否かは不明であることが追加された。

Q3: 炭酸消費が多い年代と心停止や心疾患に罹患する年齢のギャップを感じるが、そのことについての考察は？

A3: 今回、炭酸飲料の消費額のデータとして用いた総務省の家計調査は、都道府県庁所在都市の 2 名以上の世帯を対象としているため年齢層が高く、実際に炭酸飲料の消費が多いと思われる世代とは乖離があると思われる。しかし、炭酸飲料の消費額が多い地域は、炭酸飲料への嗜好が

強い地域と考えることができ、心原性院外心停止患者発症率との相関を検討することで心原性院外心停止との関連性を考えることが出来ると考える。また、炭酸飲料の消費が多いと思われる若い世代においては、本研究の目的とは異なるが、炭酸飲料の過剰摂取はビタミン B1 欠乏による脚気心を発症させる報告もあることから、炭酸飲料過剰摂取に対する注意喚起を行うことも大切と考える。

Q4: ウツタインレジストリのデータと総務省の家計調査の正確性にかかなりの差があり、仮説を立てる以上の検討は出来ないのでは？また、この結果を踏まえて今後どのように炭酸飲料が及ぼす影響について検討した方がよいのか？

A4: 本研究は、地域相関研究の手法を用いて心原性院外心停止の原因となる新たな因子を検討する事が目的のため、総務省家計調査を使用した。全く性格の違うデータの比較・検討を行うため、ご指摘いただいたように研究の正確性が損なわれる可能性も考えており、仮説を想定する以上の研究は難しいと考えられる。今回得られた結果をもとに、本研究は炭酸摂取が個人レベルや細胞レベルでどのような影響を与えるのか追加研究を行う必要がある事などが追加された。

Q5: 緑茶とコーヒーの消費額は炭酸飲料消費額の増加との関係はあるのか？

A5: 今回使用した総務省家計調査の緑茶の消費額は、生活様式の変化に伴い減少する傾向にあるデータが追加された。気象や温度によって影響を受けると注釈も説明された。一方、コーヒーの消費額は増加傾向にあり、炭酸飲料消費額が増えることが緑茶やコーヒーの消費額に影響を与えている可能性は乏しいと考えられた。

Q6: 炭酸が白血球のテロメラを短縮する説明があったが、人種の差は関与しないのか？

A6: テロメラの長さは人種間に差がある報告があるが、喫煙などの外的要因によりテロメラが短縮する現象が日本人においても他の人種同様に認められている。炭酸によるテロメラへの影響も日本人にも同様に認められる可能性がある。また、日本人においてテロメラが障害され短縮されると心血管疾患のリスクが増加するとの報告があることから、炭酸によるテロメラの短縮が心疾患を惹起させ、院外心停止の発症に影響を与えている可能性が説明された。

その他の質問に関しても申請者は適切に答えた。また、今後の研究に関しての意見をいただいた。今後、地域相関研究を行う上で、データの背景や因果関係などについてより詳細に、より丁寧に、正確性を維持した検討を行う必要がある。

本論文は、日本における心原性院外心停止発症率と各都道府県における炭酸飲料の消費額が関係するという新たな知見を得た研究である。今後、因果関係の前向き研究が必要であるが、院外心停止患者発症の抑制において有益性が期待され、社会に対する警鐘となる結果を内包する興味深い研究であり、学位論文に値すると評価された。