

令和2年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「健康診査・保健指導における健診項目等の必要性、妥当性の検証、及び地域における健診実施体制の検討のための研究（19FA1008）」分担研究年度終了報告書

9. 貧血指標と全死亡・循環器病死亡・がん死亡との関連

研究分担者 三浦克之 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門
研究協力者 久松隆史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野

研究要旨

国民代表集団（1990年国民栄養調査参加者）を対象としたコホート研究（NIPPON DATA90）での検討の結果、貧血指標として用いたヘモグロビン値が低下するに従い全死亡リスクは高くなった。ヘモグロビン値と循環器病死亡との関連はU字の傾向を認め、一方、がん死亡とは一定の関連を認めなかった。追跡3年未満の死亡を除いた分析においてヘモグロビン値と各死亡との関連が減弱したことから、因果の逆転が生じている可能性が示唆された。

A. 研究目的

健康診査の検査項目に含まれている貧血指標について、国民代表集団を対象としたコホート研究（NIPPON DATA）を用いて、全死亡・循環器病死亡・がん死亡に対する影響を検討することを目的とした。

B. 方法

NIPPON DATA90は、1990年に実施された国民栄養調査の参加者を対象としたコホート研究である。その参加者8383名（30歳以上）のうち、データ欠損者、循環器病やがんの既往者を除いた、男性3098名（平均年齢52.8歳）、女性4401名（平均年齢52.2歳）

を分析対象とした。本研究は、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。

貧血指標としてヘモグロビンを用いた。追跡は、5年ごとに在住市町村役場に住民票を請求し、生存確認調査を行った。死亡者については死亡地と死亡年月日を把握し、総務省の許可を得て人口動態統計テープを使用し、死因を同定した。本研究では、対象者を2015年まで25年間追跡した（中央値、25.0年 [四分位範囲, 19.6, 25.0]）。

まず、スプライン曲線を用いて、男女別にヘモグロビン値の全死亡・循環器病死亡・がん死亡に対する年齢調整ハザード比を推定した。次に、年齢調整および多変量調整Cox

比例ハザードモデルに基づいて、男女別にヘモグロビン値の全死亡・循環器病死亡・がん死亡に対するハザード比および 95%信頼区間を算出した。調整因子は、年齢、喫煙状況（禁煙・現在喫煙）、現在飲酒、body mass index (BMI)、収縮期血圧、降圧剤内服、総コレステロール、HDL コレステロール、および糖尿病とした。また、因果の逆転を考慮して、追跡 3 年未満の死亡を除いて分析を行った。分析は全て STATA ver16.1 を用いて行い、統計学的有意水準は両側検定で 5%未満とした。

C. 研究結果

男女毎にヘモグロビン値四分位別に対象者特性を提示する（表 1 と 2）。男性および女性のヘモグロビン平均値（標準偏差）はそれぞれ 14.8 (1.3) g/dL および 12.8 (1.2) g/dL であった。男性について、ヘモグロビン値が高くなるに従い、年齢は若く、BMI・総コレステロール値や現在喫煙者・現在飲酒者の割合が高く、HDL コレステロール値が低い傾向を認めた。なお、ヘモグロビン値と収縮期血圧値および降圧剤内服者・糖尿病有病者の割合は U 字の傾向であった。女性については、ヘモグロビン値が高くなるに従い、BMI・収縮期血圧・総コレステロール値や現在喫煙者・現在飲酒者・降圧剤内服者・糖尿病有病者の割合が高い傾向を認めた。なお、女性ではヘモグロビン値と年齢との間に一定の関連を認めなかった。

25 年の追跡期間中、男性 1157 名・女性 1103 名の死亡を認めた。そのうち、循環器病死亡は男性 284 名・女性 353 名、がん死亡は男性 432 名・女性 333 名であった。

図 1 に男女別のヘモグロビン値と (A) 全死亡・(B) 循環器病死亡・(C) がん死亡との

関連に関するスプライン曲線を提示する。年齢を調整後、全死亡については男女とも特にヘモグロビン値が低下するに従いハザード比が高くなった。循環器病死亡については男女ともヘモグロビン値との間に U 字の傾向を認めた。がん死亡については男性はヘモグロビン値が低下するに従いハザード比が高くなり、女性は一定の関連を認めなかった。

ヘモグロビン値四分位別の全死亡（表 3）、循環器病死亡（表 4）、およびがん死亡（表 5）に対する調整ハザード比（95%信頼区間）を提示する。全死亡については、男女ともに、多変量調整後も、第二四分位群と比較して、第一四分位群において有意なハザード比の上昇を認めた（男性の調整ハザード比 [95%信頼区間], 1.13 [1.02-1.25]; 女性, 1.10 [1.01-1.19]）。循環器病死亡については、男女ともに、ヘモグロビン値と U 字の関連の傾向を認めたが、多変量調整後統計学的な有意差は得られなかった。なお、冠動脈疾患死亡（表 6）・脳卒中死亡（表 7）・脳梗塞死亡（表 8）についても同様の傾向であった。がん死亡については、男女ともに、多変量調整後、ヘモグロビン値との間に一定の関連を認めなかった。

因果の逆転を考慮して、追跡 3 年未満の死亡を除いた分析結果を表 9（全死亡）、表 10（循環器病死亡）、表 11（がん死亡）に提示する。ヘモグロビン値、特にヘモグロビン低値、と全死亡、循環器病死亡、がん死亡との関連が減弱した。

D. 考察

国民代表集団（1990 年国民栄養調査参加者）を対象としたコホート研究 NIPPON DATA90 を用いた検討の結果、貧血指標とし

て用いたヘモグロビン値が低下するに従い全死亡リスクは高くなった。ヘモグロビン値と循環器病死亡との関連は U 字の傾向を認め、一方、がん死亡とは一定の関連を認めなかった。追跡 3 年未満の死亡を除いた場合、ヘモグロビン値、特にヘモグロビン低値、と各死亡との関連が減弱したことから、貧血が循環器病やがんにおける preclinical な状態を反映し因果の逆転が生じている可能性が示唆された。

本研究成果を踏まえると、ヘモグロビン値の全死亡・循環器病死亡・がん死亡に対する長期予後の規定要因としての有用性は乏しいように思われる。したがって、特定健診の検査項目の一つとして貧血検査を加えておくことを積極的に支持する結果とは言い難い。

E. 結論

国民代表集団（1990 年国民栄養調査参加者）を対象としたコホート研究（NIPPON DATA90）での検討の結果、貧血指標の値が低下するに従い全死亡リスクは高くなった。貧血指標と循環器病死亡との関連は U 字の傾向を認め、一方、がん死亡とは一定の関連を認めなかった。追跡 3 年未満の死亡を除いた分析において貧血指標と各死亡との関連が減弱したことから、因果の逆転が生じた可能性がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1. ヘモグロビン値四分位別のベースライン調査時の対象者特性 (男性)

	Q1	Q2	Q3	Q4	P
ヘモグロビン範囲(g/dL)	8.0-14.1 n=812	14.2-14.9 n=793	15.0-15.7 n=763	15.8-18.8 n=730	
年齢 (歳)	60.8 (13.4)	52.9 (12.4)	49.2 (12.2)	47.5 (11.8)	<0.001
BMI (kg/m ²)	21.7 (2.9)	22.7 (2.8)	23.4 (2.9)	24.3 (3.0)	<0.001
喫煙状況 (%)					<0.001
禁煙	28.0	25.4	21.5	17.0	
現在喫煙	48.0	54.5	55.6	67.4	
現在飲酒 (%)	51.2	59.9	61.1	64.3	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	140.4 (22.5)	136.8 (19.1)	135.6 (18.9)	137.5 (19.4)	0.001
降圧剤内服 (%)	18.7	10.1	10.0	11.6	<0.001
総コレステロール (mg/dL)	188.3 (35.1)	197.5 (34.7)	202 (35.5)	207 (39.1)	<0.001
HDL コレステロール (mg/dL)	52.2 (15.6)	51.3 (15.2)	50.2 (15.0)	47.5 (13.8)	<0.001
糖尿病 (%)	5.8	3.2	2.9	4.9	0.009
ヘモグロビン (g/dL)	13.2 (0.9)	14.6 (0.2)	15.3 (0.2)	16.4 (0.6)	<0.001

表 2. ヘモグロビン値四分位別のベースライン調査時の対象者特性 (女性)

	Q1	Q2	Q3	Q4	P
ヘモグロビン範囲(g/dL)	7.2-12.2 n=1178	12.3-13.0 n=1215	13.1-13.6 n=995	13.7-18.6 n=1013	
年齢 (歳)	52.7 (15.1)	51.6 (13.5)	51.9 (13.6)	52.4 (13)	0.652
BMI (kg/m ²)	22.2 (3.0)	22.4 (3.0)	23.0 (3.2)	23.9 (3.7)	<0.001
喫煙状況 (%)					<0.001
禁煙	3.1	2.6	1.6	2.9	
現在喫煙	6.2	6.7	9.2	16.5	
現在飲酒 (%)	4.9	5.2	7.8	9.3	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	131.1 (20.5)	131.5 (20.3)	134.0 (20.8)	137.4 (21.1)	<0.001
降圧剤内服 (%)	12.9	12.8	15.4	21.4	<0.001
総コレステロール (mg/dL)	198.4 (37.4)	203.9 (36.5)	208.8 (38.7)	217.1 (38.6)	<0.001
HDL コレステロール (mg/dL)	56.7 (15.1)	58.0 (15.5)	56.5 (14.4)	56.6 (14.9)	0.422
糖尿病 (%)	2.3	2.1	2.7	6.0	<0.001
ヘモグロビン (g/dL)	11.3 (1.1)	12.7 (0.2)	13.3 (0.2)	14.2 (0.5)	<0.001

値は平均 (標準偏差) または%。BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein

表 3. ヘモグロビン値四分位別の全死亡に対する調整ハザード比 (95%信頼区間)

	Q1	Q2	Q3	Q4
男性, Hb (g/dL)	8.0-14.1	14.2-14.9	15.0-15.7	15.8-18.8
死亡数(%)/対象者数	463 (57)/812	299 (37.7)/793	210 (27.5)/763	185 (25.3)/730
Model 1	1.16 (1.05-1.28)†	1 (ref)	1.02 (0.92-1.13)	1.06 (0.96-1.17)
Model 2	1.13 (1.02-1.25)*	1 (ref)	1.02 (0.92-1.13)	1.04 (0.93-1.16)
女性, Hb (g/dL)	7.2-12.2	12.3-13.0	13.1-13.6	13.7-18.6
死亡数(%)/対象者数	337 (28.6)/1178	267 (22)/1215	240 (24.1)/995	259 (25.6)/1013
Model 1	1.11 (1.03-1.21)*	1 (ref)	0.99 (0.91-1.08)	1.01 (0.92-1.09)
Model 2	1.10 (1.01-1.19)*	1 (ref)	1.00 (0.92-1.09)	1.00 (0.92-1.10)

Model 1: 年齢

Model 2: 年齢, 喫煙, 飲酒, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤内服, 総コレステロール, HDL コレステロール, 糖尿病

*<0.05; †<0.01; ‡<0.001

表 4. ヘモグロビン値四分位別の循環器病死亡に対する調整ハザード比 (95%信頼区間)

	Q1	Q2	Q3	Q4
男性, Hb (g/dL)	8.0-14.1	14.2-14.9	15.0-15.7	15.8-18.8
死亡数(%)/対象者数	115 (14.2)/812	68 (8.6)/793	52 (6.8)/763	49 (6.7)/730
Model 1	1.19 (0.88-1.61)	1 (ref)	0.99 (0.69-1.42)	1.35 (0.93-1.95)
Model 2	1.10 (0.81-1.50)	1 (ref)	0.98 (0.68-1.41)	1.23 (0.84-1.81)
女性, Hb (g/dL)	7.2-12.2	12.3-13.0	13.1-13.6	13.7-18.6
死亡数(%)/対象者数	108 (9.2)/1178	82 (6.8)/1215	71 (7.1)/995	92 (9.1)/1013
Model 1	1.28 (0.96-1.70)	1 (ref)	1.01 (0.73-1.38)	1.42 (1.06-1.92)*
Model 2	1.24 (0.93-1.66)	1 (ref)	0.95 (0.69-1.31)	1.24 (0.91-1.70)

Model 1: 年齢

Model 2: 年齢, 喫煙, 飲酒, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤内服, 総コレステロール, HDL コレステロール, 糖尿病

*<0.05; †<0.01; ‡<0.001

表 5. ヘモグロビン値四分位別のがん死亡に対する調整ハザード比 (95%信頼区間)

	Q1	Q2	Q3	Q4
男性, Hb (g/dL)	8.0-14.1	14.2-14.9	15.0-15.7	15.8-18.8
死亡数(%)/対象者数	149 (18.4)/812	120 (15.1)/793	84 (11)/763	79 (10.8)/730
Model 1	0.98 (0.77-1.25)	1 (ref)	0.87 (0.66-1.15)	1.08 (0.81-1.44)
Model 2	0.97 (0.76-1.25)	1 (ref)	0.86 (0.65-1.13)	0.95 (0.71-1.28)
女性, Hb (g/dL)	7.2-12.2	12.3-13.0	13.1-13.6	13.7-18.6
死亡数(%)/対象者数	88 (7.5)/1178	84 (6.9)/1215	84 (8.4)/995	77 (7.6)/1013
Model 1	1.09 (0.81-1.48)	1 (ref)	1.18 (0.87-1.60)	1.11 (0.81-1.51)
Model 2	1.05 (0.78-1.42)	1 (ref)	1.20 (0.88-1.63)	1.09 (0.79-1.50)

Model 1: 年齢

Model 2: 年齢, 喫煙, 飲酒, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤内服, 総コレステロール, HDL コレステロール, 糖尿病

*<0.05; †<0.01; ‡<0.001

表 6. ヘモグロビン値四分位別の冠動脈疾患死亡に対する調整ハザード比 (95%信頼区間)

	Q1	Q2	Q3	Q4
男性, Hb (g/dL)	8.0-14.1	14.2-14.9	15.0-15.7	15.8-18.8
死亡数(%)/対象者数	22 (2.7)/812	19 (2.4)/793	15 (2)/763	14 (1.9)/730
Model 1	0.88 (0.47-1.63)	1 (ref)	0.99 (0.50-1.95)	1.26 (0.63-2.54)
Model 2	0.77 (0.41-1.46)	1 (ref)	1.01 (0.51-2.00)	1.09 (0.53-2.26)
女性, Hb (g/dL)	7.2-12.2	12.3-13.0	13.1-13.6	13.7-18.6
死亡数(%)/対象者数	16 (1.4)/1178	14 (1.2)/1215	15 (1.5)/995	18 (1.8)/1013
Model 1	1.16 (0.56-2.38)	1 (ref)	1.24 (0.60-2.58)	1.59 (0.79-3.20)
Model 2	1.17 (0.57-2.42)	1 (ref)	1.10 (0.52-2.30)	1.29 (0.62-2.67)

Model 1: 年齢

Model 2: 年齢, 喫煙, 飲酒, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤内服, 総コレステロール, HDL コレステロール, 糖尿病

*<0.05; †<0.01; ‡<0.001

表 7. ヘモグロビン値四分位別の脳卒中死亡に対する調整ハザード比 (95%信頼区間)

	Q1	Q2	Q3	Q4
男性, Hb (g/dL)	8.0-14.1	14.2-14.9	15.0-15.7	15.8-18.8
死亡数(%)/対象者数	48 (5.9)/812	30 (3.8)/793	20 (2.6)/763	22 (3)/730
Model 1	1.11 (0.70-1.76)	1 (ref)	0.87 (0.49-1.53)	1.41 (0.81-2.45)
Model 2	1.04 (0.65-1.67)	1 (ref)	0.86 (0.48-1.51)	1.32 (0.74-2.35)
女性, Hb (g/dL)	7.2-12.2	12.3-13.0	13.1-13.6	13.7-18.6
死亡数(%)/対象者数	46 (3.9)/1178	31 (2.6)/1215	22 (2.2)/995	28 (2.8)/1013
Model 1	1.40 (0.88-2.21)	1 (ref)	0.82 (0.48-1.42)	1.14 (0.68-1.90)
Model 2	1.36 (0.86-2.16)	1 (ref)	0.84 (0.48-1.46)	1.15 (0.68-1.96)

Model 1: 年齢

Model 2: 年齢, 喫煙, 飲酒, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤内服, 総コレステロール, HDL コレステロール, 糖尿病

*<0.05; †<0.01; ‡<0.001

表 8. ヘモグロビン値四分位別の脳梗塞死亡に対する調整ハザード比 (95%信頼区間)

	Q1	Q2	Q3	Q4
男性, Hb (g/dL)	8.0-14.1	14.2-14.9	15.0-15.7	15.8-18.8
死亡数(%)/対象者数	33 (4.1)/812	16 (2)/793	11 (1.4)/763	13 (1.8)/730
Model 1	1.32 (0.72-2.42)	1 (ref)	0.93 (0.43-2.01)	1.79 (0.85-3.76)
Model 2	1.30 (0.70-2.40)	1 (ref)	0.90 (0.42-1.95)	1.66 (0.77-3.57)
女性, Hb (g/dL)	7.2-12.2	12.3-13.0	13.1-13.6	13.7-18.6
死亡数(%)/対象者数	28 (2.4)/1178	19 (1.6)/1215	10 (1)/995	16 (1.6)/1013
Model 1	1.26 (0.70-2.27)	1 (ref)	0.61 (0.28-1.30)	1.11 (0.57-2.16)
Model 2	1.19 (0.66-2.14)	1 (ref)	0.66 (0.30-1.44)	1.25 (0.62-2.52)

Model 1: 年齢

Model 2: 年齢, 喫煙, 飲酒, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤内服, 総コレステロール, HDL コレステロール, 糖尿病

*<0.05; †<0.01; ‡<0.001

表 9. 追跡 3 年未満の死亡を除いた、ヘモグロビン値四分位別の全死亡に対する調整ハザード比 (95%信頼区間)

	Q1	Q2	Q3	Q4
男性, Hb (g/dL)	8.0-14.1	14.2-14.9	15.0-15.7	15.8-18.8
死亡数(%)/対象者数	413 (55.1)/750	289 (37.5)/770	202 (27.1)/745	174 (24.8)/702
Model 1	1.11 (1.00-1.23)*	1 (ref)	1.01 (0.91-1.12)	1.01 (0.91-1.13)
Model 2	1.05 (0.97-1.14)	1 (ref)	1.00 (0.92-1.09)	1.02 (0.94-1.11)
女性, Hb (g/dL)	7.2-12.2	12.3-13.0	13.1-13.6	13.7-18.6
死亡数(%)/対象者数	311 (27.7)/1124	259 (21.9)/1181	229 (23.8)/964	251 (25.8)/972
Model 1	1.10 (1.01-1.19)*	1 (ref)	0.99 (0.91-1.08)	1.00 (0.92-1.09)
Model 2	1.08 (1.00-1.18)	1 (ref)	1.00 (0.91-1.09)	1.00 (0.92-1.09)

Model 1: 年齢

Model 2: 年齢, 喫煙, 飲酒, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤内服, 総コレステロール, HDL コレステロール, 糖尿病

*<0.05; †<0.01; ‡<0.001

表 10. 追跡 3 年未満の死亡を除いた、ヘモグロビン値四分位別の循環器病死亡に対する調整ハザード比 (95%信頼区間)

	Q1	Q2	Q3	Q4
男性, Hb (g/dL)	8.0-14.1	14.2-14.9	15.0-15.7	15.8-18.8
死亡数(%)/対象者数	100 (13.3)/750	66 (8.6)/770	49 (6.6)/745	48 (6.8)/702
Model 1	1.11 (0.81-1.52)	1 (ref)	0.95 (0.65-1.37)	1.34 (0.92-1.96)
Model 2	1.06 (0.77-1.46)	1 (ref)	0.93 (0.64-1.35)	1.19 (0.81-1.76)
女性, Hb (g/dL)	7.2-12.2	12.3-13.0	13.1-13.6	13.7-18.6
死亡数(%)/対象者数	100 (8.9)/1124	81 (6.9)/1181	69 (7.2)/964	89 (9.2)/972
Model 1	1.22 (0.91-1.64)	1 (ref)	0.99 (0.72-1.37)	1.40 (1.03-1.89)
Model 2	1.19 (0.88-1.59)	1 (ref)	0.93 (0.67-1.29)	1.21 (0.88-1.65)

Model 1: 年齢

Model 2: 年齢, 喫煙, 飲酒, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤内服, 総コレステロール, HDL コレステロール, 糖尿病

*<0.05; †<0.01; ‡<0.001

表 11. 追跡 3 年未満の死亡を除いた、ヘモグロビン値四分位別のがん死亡に対する調整ハザード比 (95%信頼区間)

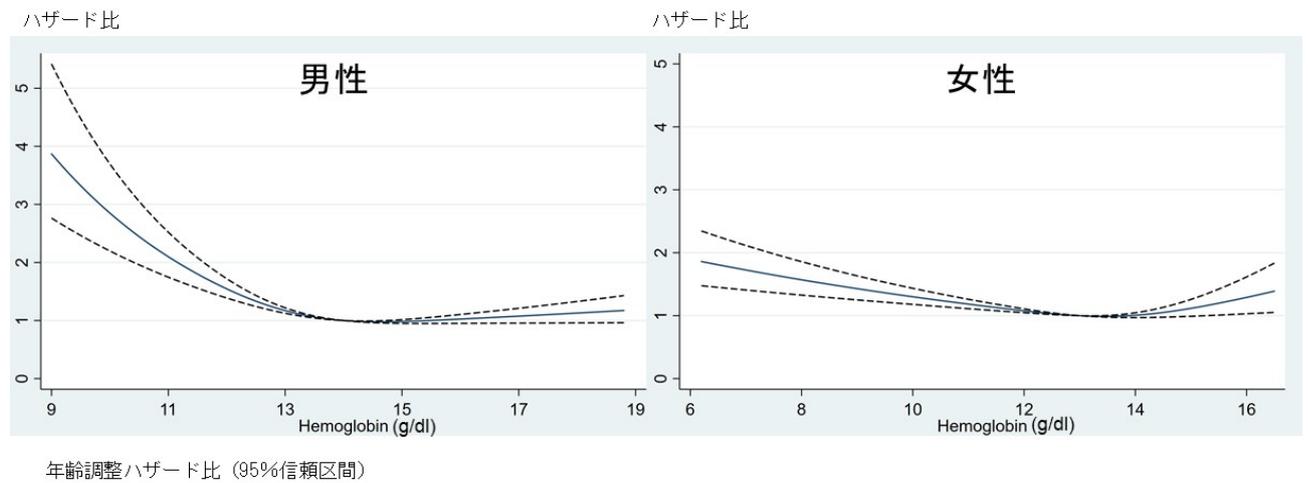
	Q1	Q2	Q3	Q4
男性, Hb (g/dL)	8.0-14.1	14.2-14.9	15.0-15.7	15.8-18.8
死亡数(%)/対象者数	135 (18.0)/750	115 (14.9)/770	79 (10.6)/745	72 (10.3)/702
Model 1	0.98 (0.76-1.27)	1 (ref)	0.82 (0.62-1.10)	0.88 (0.65-1.19)
Model 2	0.97 (0.75-1.24)	1 (ref)	0.84 (0.63-1.12)	1.01 (0.75-1.36)
女性, Hb (g/dL)	7.2-12.2	12.3-13.0	13.1-13.6	13.7-18.6
死亡数(%)/対象者数	79 (7.0)/1124	80 (6.8)/1181	78 (8.1)/964	75 (7.7)/972
Model 1	1.05 (0.77-1.43)	1 (ref)	1.15 (0.84-1.58)	1.14 (0.83-1.56)
Model 2	1.02 (0.75-1.40)	1 (ref)	1.17 (0.86-1.61)	1.13 (0.81-1.57)

Model 1: 年齢

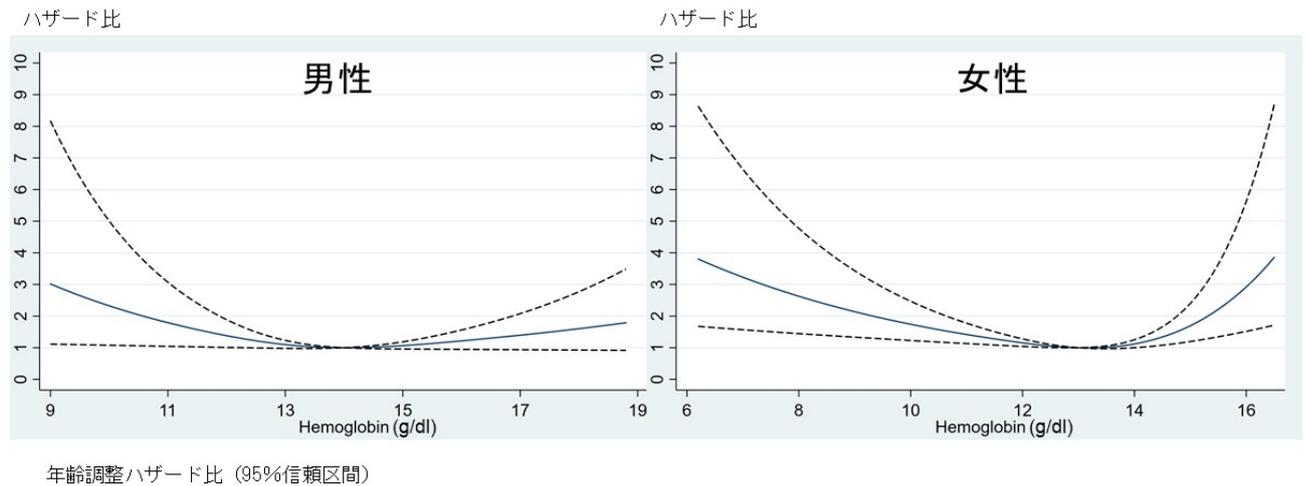
Model 2: 年齢, 喫煙, 飲酒, BMI, 収縮期血圧, 降圧剤内服, 総コレステロール, HDL コレステロール, 糖尿病

*<0.05; †<0.01; ‡<0.001

A) 全死亡



B) 循環器病死亡



C) がん死亡

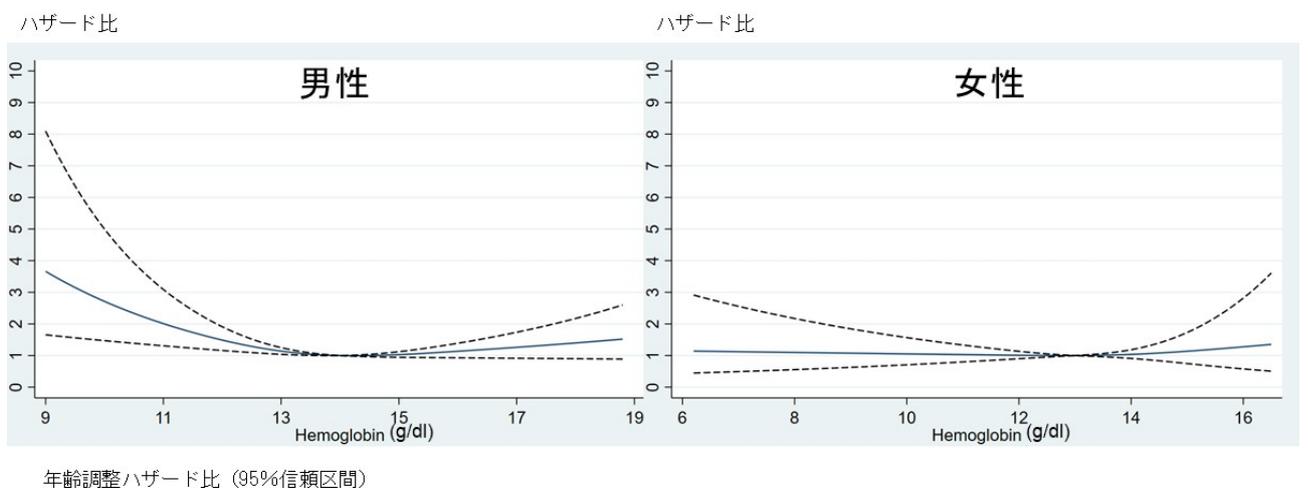


図 1. スプライン曲線を用いた、男女別、ヘモグロビン値の全死亡・循環器病死亡・がん死亡に対する年齢調整ハザード比の推定