

ポスター

ポスター9

医療データ解析・評価

2017年11月22日(水) 13:30 ～ 14:30 L会場（ポスター会場1）（12F ホワイエ）

[3-L-3-PP9-5] DWHデータを活用した心房細動と生まれ月の関係の研究

朴 勤植¹, 忒田 亨二², 辰巳 裕亮³, 北田 諒子³, 葭山 稔³（1.大阪市立大学附属病院 医療情報部, 2.まつだ眼科, 3.大阪市立大学医学部 循環器内科学）

目的：Boland（2015）は網羅的に1688の疾患について生まれ月との関係を調べ、心血管系疾患が生まれ月と関係することを報告した。日本においても同様の結果が得られるかどうか、当院のDWHデータを用いて検証する。

方法：当院のDWHから心房細動患者6,016人（男性3,876人、女性2,140人）の誕生日データを遡及的に抽出した。日本の出生数は季節的に変動するために、日本の人口調査報告書に基づいて、誕生月ごとの患者数を補正した。心房細動と誕生月との関連性についてはカイ二乗検定を用いた。患者データの分析結果と、心房細動と出生月との間の関連性を示さなかったシミュレーションデータの結果を比較した。

結果：カイ二乗分析は、誕生月の偏差が有意でないことを示した（全体的には $p = 0.631$ 、男性は $p = 0.842$ 、女性は $p = 0.333$ ）。第1四半期に生まれた女性患者の数は、他の四半期に生まれた女性の女性よりわずかに高かった。しかし、シミュレートされたデータにおける分散の大きさを比較することによって、この差異は単なる偶然であると思われた。

結論：日本の研究では、心房細動と誕生月との関連が確認できなかった。この要因については発表時に考察したい。

DWH データを活用した心房細動と生まれ月の研究

朴 勤植^{*1}、辰巳裕亮^{*2}、北田諒子^{*2}、葭山 稔^{*2}、泰田亨二^{*3}

*1 大阪市立大学医学部附属病院 医療情報部、*2 同医学部大学院 循環器内科学、
*3 まつだ眼科

Analysis of the Association between Atrial Fibrillation and Birth Month using DWH data

Keunsik Park ^{*1}, Hiroaki Tatsumi ^{*2}, Ryoko Kitada ^{*2}, Minoru Yoshiyama ^{*2}, Koji Matsuda ^{*3}

^{*1} Department of Medical Informatics, Osaka City University Hospital,

^{*2} Department of Cardiovascular Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine,

^{*3} Matsuda Eye Clinic

Boland systematically explored the relationship between birth month and lifetime disease risk for 1,688 conditions and newly revealed associations between cardiovascular diseases and birth month. Here, we investigated the association between atrial fibrillation in cardiovascular disease and birth month in Japanese patients.

We retrospectively extracted birth date data from 6,016 patients with atrial fibrillation from our electronic medical records. The number of live births in Japan fluctuates seasonally. Therefore, we corrected the number of patients for each birth month based on a Japanese population survey report. Then a test of the significance of the association between atrial fibrillation and birth month was performed using a chi-square test. In addition, we compared the results of an analysis of patient data with that of simulated data that showed no association with birth month.

The deviations of birth month were not significant. Only the number of female patients born in the first quarter of the year was slightly higher than those born in the other quarters of the year ($p = 0.030$). However, by comparing the magnitudes of dispersion in the simulated data, it seems that this finding was mere coincidence.

An association between atrial fibrillation and birth month could not be confirmed in our Japanese study. This might be due to differences in ethnicity.

Keywords: birth month, season of birth, cardiovascular disease, atrial fibrillation, melatonin

1. 緒論

いくつかの疾患の発症は生まれ月と関係している可能性がある。¹⁾ 生まれ月との関係は 3 つのタイプに分けられる。第 1 のタイプは、胎生期や乳児期の季節の暴露でその時点でのみ生まれ月と関係が認められるものである。この種類では生涯に渡って暴露の影響が残るわけではなく、成長につれてその関係は消える。出生時体格やアトピー性皮膚炎などがそうであり、理解可能で受け入れやすい関係と言える。²³⁾ 第 2 のタイプは、主に胎児期や乳児期に影響を受ける特徴をもつ形質がその後の変化が小さいため、生涯に渡って生まれ月との関係として認められるものである。遠視や角膜曲率がそうであり、理論的にありうる関係である。⁴⁵⁾ これらと比べ奇妙なのは本研究でも扱う第 3 のタイプで、胎児期や乳児期に季節性暴露を受けるがその時は発症しないにも関わらず、将来の発症には過去の暴露が関係するという容易に信じることでできないものである。よく知られている疾患は統合失調症および多発性硬化症である。⁶⁷⁾

これまで、疾患と生まれ月の関係に関する研究には例外なく同一の限界が存在した。たとえ関係性が証明できても関係性の原因を突き止めるには至らず、では胎児期あるいは乳児期をどう過ごせば疾患リスクを減らすことができるのかという具体的情報に結びつかなかったことである。しかし、疾患と生まれ月の関係を俯瞰すると、およそ春生まれに多い疾患と秋生

まれに多い疾患に大別できるように思われる。¹⁾ それぞれの疾患にそれぞれ異なった原因があるはずと考えるのではなく、多くの疾患に共通する原因を考えるべきではないか。この視点から検討すれば、生まれ月研究の限界を超える知見が得られるかもしれない。

2. 目的

Boland らによる 1688 の疾患と生まれ月の関係についての網羅的研究により、新たに循環器疾患と生まれ月の関係が発見された。¹⁾ 前述の生まれ月の仮説に従えば、循環器疾患と生まれ月との関係は第 3 のタイプと言える。循環器疾患は統合失調症や多発性硬化症と比べ発症率が高い一般的な疾患であり、その発症が生まれ月と関係するかどうかを明らかにすることは重要である。そこで、本邦において循環器疾患の 1 つである心房細動と生まれ月の関係を確認するために検討を行った。

3. 対象と方法

大阪市立大学附属病院の電子カルテ情報(DWH データ)を後ろ向きに調べた。Boland は生まれ月と関係する循環器疾患として心房細動、本態性高血圧、うっ血性心不全、狭心症、心合併症、僧房弁疾患、心肥大などを挙げている。¹⁾ 彼らの研究では診断名データのみで検討し、詳細な患者カルテ情報を吟味した診断名の正確性の確認を行わなかった。ゆえに

診断名データが必ずしも正しいとは限らず、ビッグデータに不可避のデータの質の問題がある。そこで、診断に曖昧さのある心不全や高血圧を避け、診断の明確な心房細動に絞って検討した。対象は1986年5月から2016年8月までに心房細動と診断された6,016例(男性3,876例、女性2,140例)、年齢は12から101歳(平均68.1±12.0歳)である。

本邦における出生数には季節差が認められ、とくに昭和30年代まではその差に年度によって大きな変動が見られる。⁸⁾ このため生まれ月別患者数そのままを評価してはならず、ここから本来の季節変動に対する補正が必要である。本研究では、生まれ年まで考慮した男女別人口動態統計に基づく補正を行った。⁸⁾ 補正式は $\text{weighing coefficient} = N_{\text{year}} / (12 \times N_{\text{month}})$ とした。ここで N_{year} はその患者が生まれた年の全国年間出生数であり、 N_{month} はその年におけるその生まれ月の全国月別出生数である。生まれ月との関係についての有意性の判定はカイ二乗検定で行った。

生まれ月に必ず生じるばらつきの大きさを知ることは解析結果を過剰評価しないために必要である。今回の解析結果と比較するコントロールとして、心房細動と生まれ月が無関係の場合を想定したシミュレーションを行った。このシミュレーションは表計算ソフトExcel上で関数式「=INT(RAND()*12)+1」を用いて行った。すなわち12面のサイコロを6,016回振ったことと同意であり、最初の3,876回の結果を男性、その後の2,140回の結果を女性とした。また、生まれ月との関係パターンをグラフ上から読み取るためには時系列データのばらつきを減らす必要がある。この目的に3項移動平均法を用いた。例えば1月の3項移動平均は前月12月と翌月2月を合わせた3か月の平均とした。

本研究は大阪市立大学附属病院倫理委員会の承認を得た。

4. 結果

表1に生まれ月別の心房細動患者数と補正後の値を示す。性別に関係なく、出生数のピークは3月であった。出生数の谷は全体では6月、男性は8月、女性は9月であった。しかしカイ二乗検定で生まれ月の偏りに有意性を認めなかった(全体 $p = 0.631$ 、男性 $p = 0.842$ 、女性 $p = 0.333$)。

図1に今回の心房細動患者数と生まれ月の関係パターンを示す。患者数は1月から3月生まれにかけての第1四半期にやや多かった。カイ二乗検定で女性のみは有意と認められたが、全体および男性については有意とまでは言えなかった(表2: 全体 $p = 0.156$ 、男性 $p = 0.623$ 、女性 $p = 0.030$)。

図2に心房細動と生まれ月が無関係な場合を想定したシミュレーションの結果を示す。9月に意味のない出生のピークが生じた。図1と図2でピークの大きさを比べると、今回の検討対象から得た結果は偶然のばらつきに見えた。

5. 考察

生まれ月(出生月、出生季節)と疾患発症、死亡リスクは一般の人々にとって人気のある話題であり、ニュースメディアも科学的事実であるかのように扱うことが多い。しかし一部の例外を除き、疾患と生まれ月との関係は十分に確認されているとは言い難い。生まれ月との関係性の真偽の確認は重要であり、さらなる厳密な研究が必要である。著者らは、日本において循環器疾患のなかで、より診断精度が高い候補として考えられる心房細動を対象として検討した。

心房細動の女性患者は第1四半期生まれに多い傾向が

認められたが、他の生まれ月に関する検討ではすべて有意性を確認できなかった。また、患者の生まれ月のピークは3月に見られ、このピーク月はこれまでの報告と一致する結果であった。¹⁾⁹⁾ しかし無関係を想定したシミュレーションでもこの大きさのピークは生じるため、偶然性を否定できない所見と考えられた。本研究ではBolandが報告した心房細動と生まれ月の関係は確認できなかった。

統合失調症と生まれ月の関係は北米や欧州の研究では認められるが、アジア人とくに日本と韓国では認めにくいとされている。¹⁰⁾ このことから、今回の結果も人種差によるものではないかと考えられる。生まれ月と関係するどの疾患の研究結果も地理的条件、人種、性別、世代によって大きく異なる。²⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾ したがって心房細動あるいは循環器疾患と生まれ月の関係の真偽を確定するためには更なる研究が必要と考えられる。

生まれ月との関係が報告された最も有名な疾患は統合失調症であろう。この関係はすでに40年前に真偽を議論する段階ではなく、関係を生じさせる原因の究明が研究目的となっている。¹²⁾ しかし現在もなお原因の解明はできていない。その理由として、統合失調症は発症率が低く検討対象になる患者数を集めにくい事、そして患者数を数える以外の研究方法をとりにくい事が考えられる。統合失調症と比べると循環器疾患は発症率が高いので多くの検討対象を得ることができ、また血圧などの数値データも解析項目として利用できる。生まれ月研究が大きく進む可能性がある。⁹⁾ Common diseaseであり死亡原因の上位を占める循環器疾患の発症リスクと生まれ月との関係を明確にすることは重要度も高い。現在、多くの施設で電子カルテが導入され、大きなデータも容易にコンピュータ解析できる環境が整っている。今後、複数の施設で電子カルテ情報を用いたこのような研究が行われることが期待される。

著者らは、第3のタイプの関係性が生じるメカニズムとして第2のカテゴリの特徴を備えた松果体から分泌されるメラトニンの関与を考えている。松果体はその発育が乳児期に終了し、将来のメラトニンの分泌能力がこの時点で決定する特殊な臓器である。¹³⁾ 現在のところは証明されてないが、光が幼児期の松果体の発達に影響を及ぼすなら、メラトニン分泌能は生まれた季節によって差が生じるはずである。もしそうなら、メラトニンは統合失調症および多発性硬化症の病因に寄与する可能性が指摘されているので、これらの疾患が生まれ月の関係をもつのはメラトニンの介在によるのかもしれない。¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾ 逆にこの仮説が正しければ、循環器疾患は生まれ月と関係するはずであり、また、乳児期を夜間明るい部屋で過ごさないよう光環境に配慮すれば将来の循環器疾患の発症リスクを減らすことができるはずである。生まれ月研究が疾患リスクを減らすための具体的情報によりやく結びつくかもしれない。

6. 結論

心房細動と生まれ月の関係は本研究では確認できなかった。これは人種差によると考えられるが、日本人においても女性は生まれ月との関係性が確認できる可能性がある。また心房細動以外の循環器疾患の方が生まれ月との関係は明確かもしれない。今後、複数の施設で電子カルテ情報を用いたこのような研究が行われることが期待される。

参考文献

- 1) Boland MR, Shahn Z, Madigan D, Hripacsak G, Tatonetti NP. Birth month affects lifetime disease risk: a phenome-wide method. J Am Med Inform Assoc 2015; 0: 1-15. doi:10.1093/jamia/ocv046.
- 2) McGrath J, Barnett A, Eyles D, Burne T, Pedersen CB, Mortensen PB. The impact of exposure-risk relationships on seasonal time-series data: modelling Danish neonatal birth anthropometric data. BMC Med Res Methodol 2007; 7: 45. doi:10.1186/1471-2288-7-45.
- 3) 寺島慶太, 木村光明, 鶴田悟, 吉田隆実. 乳児アトピー性皮膚炎発症率の誕生月依存性の変動. 日児誌 2000; 104: 643-648.
- 4) 畠田亨二, 横山連, 松本英樹, 山下理恵子, 河野剛也, 白木邦彦. 角膜曲率半径および眼軸長と生まれ月. 日眼会誌 2013; 117: 102-109.
- 5) 畠田亨二, 横山連, 森田健, 白木邦彦. 日長因子が乳児期の屈折の発達に及ぼした影響の痕跡—重回帰分析による白内障患者の屈折要素の検討. 日眼会誌 2017; 121: 17-22.
- 6) Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. Schizophr Bull 2003; 29: 587-593.
- 7) Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. BMJ 2005; 330:120.
- 8) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 人口動態統計明治 32 年～平成 9 年(1899～1997) CD-R. 財団法人厚生統計協会, 2005.
- 9) Poltavskiy E, Spence JD, Kim J, Bang H. Birth month and cardiovascular disease risk association: Is meaningfulness in the eye of the beholder? Online J Public Health Inform 2016; 8: e186. doi:10.5210/ojphi.v8i2.6643
- 10) Tatsumi M, Sasaki T, Iwanami A, Kosuga A, Tanabe Y, Kamijima K. Season of birth in Japanese patients with schizophrenia. Schizophr Res 2002; 54: 213-218.
- 11) 畠田亨二, 横山連, 湖崎克. 内斜視と生まれ月の関係 第2報: 遠視の生まれ月に注目して. 眼科臨床紀要 2009; 2: 156-160.
- 12) 4Editorial. Birth season and schizophrenia. BMJ 1978; 6112: 527-528.
- 13) Griefahn B, Bröde P, Blaszkewicz M, Remer T. Melatonin production during childhood and adolescence: a longitudinal study on the excretion of urinary 6-hydroxymelatonin sulfate. J Pineal Res. 2003; 34: 26-31
- 14) Sandyk R, Kay SR. Pineal melatonin in schizophrenia: a review and hypothesis. Schizophr Bull 1990; 16: 653-662.
- 15) Gong X, Xie Z, Zuo H. A new track for understanding the pathogenesis of multiple sclerosis: from the perspective of early developmental deficit caused by the potential 5-HT deficiency in individuals in high-latitude areas. Med Hypotheses 2008; 71: 580-583.
- 16) Sun H, Gusdon AM, Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. Curr Opin Lipidol 2016; 27: 408-13. doi:10.1097/MOL.000000000000031

表 1 生まれ月別の心房細動患者数

生まれ月	全体 (n = 6,016)		男性(n = 3,876)		女性 (n = 2,140)	
	n	補正值 (%)	n	補正值 (%)	n	補正值 (%)
1 月	750	527.6 (8.82)	467	333.5 (8.63)	283	194.1 (9.17)
2 月	573	499.7 (8.35)	362	317.7 (8.22)	211	182.0 (8.60)
3 月	693	* 542.0 (9.06)	427	* 341.2 (8.83)	266	* 200.8 (9.48)
4 月	442	490.6 (8.20)	300	332.6 (8.60)	142	158.0 (7.46)
5 月	406	480.9 (8.04)	264	309.4 (8.00)	142	171.5 (8.10)
6 月	375	** 479.5 (8.01)	252	320.1 (8.28)	123	159.4 (7.53)
7 月	451	510.8 (8.54)	305	341.9 (8.84)	146	168.9 (7.98)
8 月	453	482.3 (8.06)	288	** 303.0 (7.84)	165	179.3 (8.47)
9 月	473	488.0 (8.16)	321	330.8 (8.56)	152	** 157.2 (7.42)
10 月	475	483.3 (8.08)	303	307.5 (7.95)	172	175.8 (8.30)
11 月	488	489.2 (8.18)	310	306.5 (7.93)	178	182.7 (8.63)
12 月	437	509.6 (8.52)	277	322.0 (8.33)	160	187.6 (8.86)
平均	501.3	498.6 (8.33)	323.0	322.2 (8.33)	178.3	176.4 (8.33)
p 値		0.631		0.842		0.333

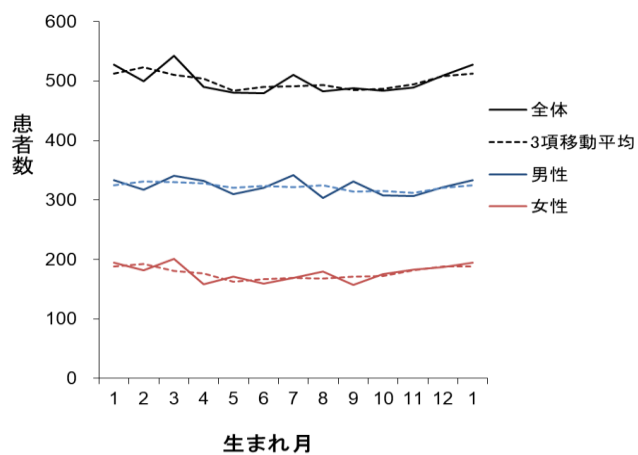


図 1 補正後の心房細動患者数と生まれ月の関係

表 2 出生四半期別の心房細動患者数

出生期	全体	男性	女性
第 1 四半期	1569.3	992.4	576.9
第 2 四半期	1451.0	962.1	488.9
第 3 四半期	1481.1	975.7	505.4
第 4 四半期	1482.1	936.0	546.1
平均	1495.9	966.6	529.3
p 値	0.156	0.623	0.030

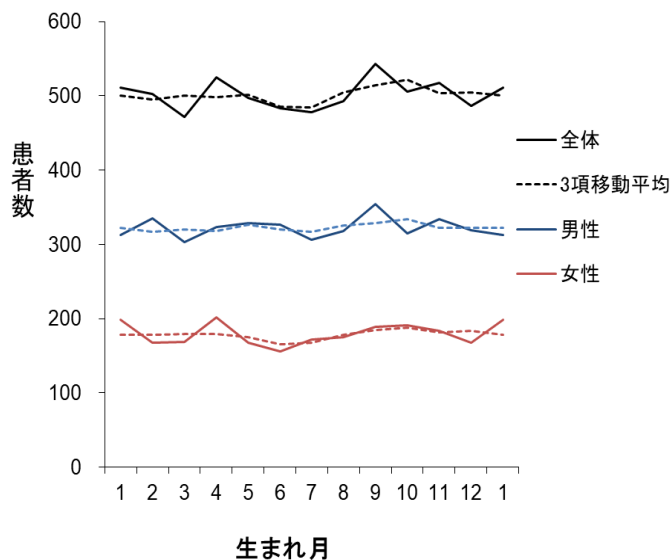


図 2 心房細動と生まれ月が無関係と想定したシミュレーション結果