

一般口演 | 医療データ解析

一般口演7

医療データ解析

2019年11月22日(金) 14:50 ~ 16:20 D会場 (国際会議場 2階中会議室201)

[2-D-2-05] Rh血液型の違いは疾患の有病率に関係するか —リアルワールドデータを用いた網羅的探索—

○山本 祐大¹、兵頭 勇己²、永田 桂太郎²、畠山 豊²、奥原 義保²（1. 高知大学医学部医学科先端医療学コース, 2. 高知大学医学部附属医学情報センター）

キーワード：Rh Blood Types, Data Mining, Logistic Regression Model, Hospital Information System

【背景と目的】血液型と疾患の直接的な因果関係は未解明だが、血液型という簡易指標で疾患との関係が判明すれば早期の対策が立てやすい。なお、O型は他のABO式血液型よりII型糖尿病有病率が低いこと、Rh-型はRh+型より慢性心不全や小葉乳癌の有病率が高いこと等が先行研究にある。今回はRh式血液型を取り上げ、疾患との新たな関連性を導くことを目的とした。

【方法】高知大学医学部附属病院情報システムの匿名化データベースから1981年～2016年に診療データが存在し、双方の血液型を特定できる成人患者を解析対象とし、各々Rh+群及びRh-群と定義した。調査項目は、性別、年齢、ABO式血液型、病名(ICD10の中分類コード無)、既往歴(動脈硬化、糖尿病、高血圧症、高脂血症、腎不全)とした。解析は2群間比較を比率の差の検定及びアウトカムを病名の有無、暴露因子をRh式血液型、共変量をその他の調査項目としたロジスティック回帰分析を病名毎に網羅的に実施した。

【結果】Rh+の患者は88084人、Rh-の患者は346人であった。調整済オッズ比が有意(有意水準0.05)の病名及びオッズ比は、D50-D53栄養性貧血1.93、N60-N64乳房の障害2.40、N70-N77女性骨盤臓器の炎症性疾患1.46、O30-O48分娩の諸問題1.98等であった。

【考察】先行研究と比較し、複数の女性特有の病名においてRh-群はRh+群よりも有病率が高いことを新たに認めた。ただ、年齢分布では栄養性貧血、乳房の障害において女性Rh-群は妊娠可能な年齢にピークがあり、Rh不適合妊娠などのリスクから特定機能病院である本院に集まった可能性がある。だが、解析時に年齢、性別を共変量として考慮しているため、Rh式血液型の違いによって女性特有の疾患の有病率が異なることが示された。今後なぜ女性Rh-群に対して有病率が高い疾患があるのか検討したい。

Rh 血液型の違いは疾患の有病率に関係するか —リアルワールドデータを用いた網羅的探索—

山本祐大^{*1}、奥村健馬^{*1}、藤田怜一郎^{*1}
兵頭勇己^{*2}、永田桂太郎^{*2}、畠山豊^{*2}、奥原義保^{*2}

*1 高知大学医学部医学科 先端医療学コース、*2 高知大学医学部 附属医学情報センター

A Relationship between the Disease Prevalence and Rh Blood Types -Exhaustive Search Using the Real World Data-

Yudai Yamamoto^{*1}, Kenma Okumura^{*1}, Reiichiro Fujita^{*1}
Yuki Hyohdoh^{*2}, Keitaro Nagata^{*2}, Yutaka Hatakeyama^{*2}, Yoshiyasu Okuhara^{*2}

*1 Center for Innovative and Translational Medicine, Kochi Medical School, Kochi University,

*2 Center of Medical Information Science, Kochi Medical School, Kochi University

Abstract

The relationship between blood type and disease is unclear, but it is easy to take early measures if the relationship between the blood type and the disease is revealed by a simple indicator called blood type. In order to derive the relationship between Rh blood group and disease, a logistic regression analysis was performed for each disease name, with the outcome as the presence or absence of the disease name and with the exposure factor as the Rh blood group. The study was conducted using 78415(Rh+ group) and 305(Rh- group) anonymized patient data of Kochi University Hospital from years 1981 to 2016, who can identify ABO blood group and Rh blood group, and who is over 20. These methods showed a significant difference in the prevalence of the Rh+ group and Rh- group for diseases related to female hormones or autoimmune diseases, including female-specific diseases. In addition, the Rh- group had a higher risk of onset than the Rh+ group, in common with these diseases. These findings are obtained because women have a more complicated immune system than men through pregnancy, and there is high probability of errors in immune function, and increased autoimmune reactions closely related to female hormones.

Keywords: Rh Blood Types, Data Mining, Logistic Regression Model, Hospital Information System

1. 緒論

血液型は、血液検査からわかる指標の一つであり、血球の表面または内部にある血液型物質(抗原)の特徴によって決まる。ABO 式血液型の場合、A 型の人の血漿には抗 B 抗体、B 型の人は抗 A 抗体を持つ。O 型の人は抗 B 抗体と抗 A 抗体の両方を持つが、AB 型の人はどちらの抗体も持たない。Rh 式血液型の場合、D 抗原の有無で陽性・陰性を表記する。なお、ABO 式血液型の抗体は生まれながらに持っている自然抗体であるが、Rh 式血液型の抗体は体の外から異物が入った来たときに新しく作る免疫抗体である。そのため、抗 D 抗体が生成される条件は D 抗原を持たない Rh-型の人に、D 抗原を持っている Rh+型の人赤血球を輸血した場合に限られる。血液型と抗原・抗体による免疫反応とは上記のように密接に関わっているため、疾患に繋がるような免疫反応と、血液型との間にも何らかの関係性があることは考えられる。血液型と疾患の明白な因果関係は未だに解明されていないが、疾患との関係が判明すれば、その疾患に対する対策を迅速に立てやすくなるだろう。

血液型と疾患との関係は 1980 年代から議論されていたが、2000 年に Nature の総説として「血液型と胃腸管に関するいくつかの形質に弱い相関が確認できるが、血液型と疾患の相関について再現性よく示されたものはない¹⁾」という情報が掲載された。しかし、近年、血液型によって病気の発症リスクが異なることが医療の分野ではエビデンスとともに明らかになり

つつある。例えば、「膵癌において B 型は O 型に比べると 1.72 倍リスクが高い²⁾」という報告や「乳癌の腫瘍転移の有病率において Rh+型は Rh-型に比べると 1.6 倍リスクが高い³⁾」という報告、「心不全の原因の一つである心筋症において Rh-型は Rh+型に比べると 1.26 倍リスクが高い⁴⁾」という報告などさまざまである。

本研究では、Rh 式血液型を採用し、ABO 式血液型は共変量の一つとして解析を行った。もともと、Rh 式血液型の特徴として Rhesus prophylaxis(予防的抗血清療法)が確立されているように、Rh-型の人に Rh+型の血液を輸血すると、抗 D 抗体によって血液の凝集、溶血などのショックを起こしうる。無論、ABO 式血液型にも異なる血液型間の輸血によるショックはあるが、ショックが起きえないパターンもあり解析が複雑化すると考えた。

このように、Rh 式血液型には異なる血液型間で輸血による免疫反応が明白にあることが確立されており、ショックが起こるパターンも単純なため、本研究での検討では、Rh 式血液型を採用した。

2. 目的

Rh 式血液型を取り上げ、網羅的に疾患との関連性を探索する。

3. 方法

高知大学医学部附属病院の病院情報システムに登録され

匿名化されている1981年から2010年の30年間の診療データのうち、ABO式血液型とRh式血液型を特定できる20歳以上の患者を解析対象とし、Rh+群およびRh-群に分けた。解析は2群間で各病名の発症に差があるかどうか網羅的な比較を行った。病名はICD10の中分類コードとして扱った。アウトカムを病名の有無、暴露因子をRh式血液型、共変量を、先行研究で取り上げられているものを参考に、性別、年齢、ABO式血液型、既往歴(動脈硬化、糖尿病、高血圧症、脂質異常症、腎不全)としたロジスティック回帰分析を病名ごとに実施した。非発症群の年齢は最終確定病名登録日とし、発症群の年齢は対象病名登録日とした。既往歴は、非発症群では最終確定病名登録日より前に登録がある場合「疾患あり」と定義し、発症群では対象病名登録日から30日後より前に登録がある場合、「疾患あり」と定義した。統計的有意水準は0.05とした。すべての解析はR ver.3.0.0を用いた。

4. 結果

4.1 サンプルデータ

Rh+群とRh-群の男女ごとのABO式血液型の人数を表1に示す。また、各ABO式血液型における比率の差をχ²乗検定した結果も示している。

表1
Rh+群とRh-群の男女ごとのABO式血液型の人
数および各ABO式血液型における比率の差の検定

Men	Rh 陰性(人)	Rh 陽性(人)	p value
全体	132	37928	
A型	48(36.4%)	15886(41.9%)	0.1993
AB型	17(12.9%)	4072(10.7%)	0.4274
B型	28(21.2%)	7817(20.6%)	0.8645
O型	39(29.5%)	10153(26.8%)	0.4721
Women	Rh 陰性(人)	Rh 陽性(人)	p value
全体	173	40487	
A型	80(46.2%)	16888(41.7%)	0.2279
AB型	19(11.0%)	4281(10.6%)	0.8615
B型	30(17.3%)	8397(20.7%)	0.2711
O型	44(25.4%)	10921(27.0%)	0.6487

Rh+群とRh-群の男女ごとの全体年齢分布を図1に示す。

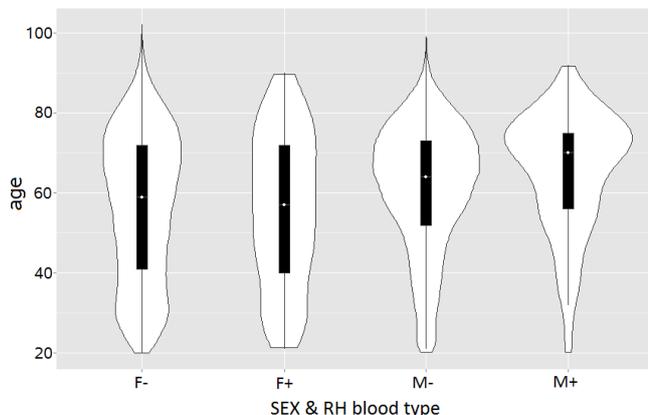


図1 Rh+群とRh-群の男女ごとの全体年齢分布

4.2 ロジスティック回帰分析

多変量ロジスティック回帰分析で、対象病名の発症に関して説明変数であるRh式血液型(陰性)の陽性に対するオッズ比が有意になった病名と、先行研究でRh+群とRh-群の有病率で有意に表れていたとされる「I50心不全」、「C50乳房の悪性新生物」におけるRh式血液型(陰性)の陽性に対するオッズ比、95%信頼区間とp値を表2に示す。なお、Rh+群の患者は78415人、Rh-群の患者は305人であった。

表2
Rh+群とRh-群の有病率における
多変量ロジスティック回帰分析(Rh+基準)

ICDコード	疾患分類見出し	Rh+群発症人数(発症率)	Rh-群発症人数(発症率)	オッズ比	95%信頼区間	p value
D50-D53	栄養性貧血	10925(13.9%)	83(27.2%)	2.11	1.62,2.74	<0.001
N60-N64	乳房の障害	1758(2.24%)	18(5.90%)	2.52	1.54,4.12	<0.001
O30-O48	分娩の諸問題	3201(4.08%)	25(8.20%)	2.27	1.32,3.92	0.003
E50-E64	その他の栄養欠乏症	4649(5.93%)	32(10.5%)	1.63	1.12,2.38	0.012
H43-H45	硝子体および眼球の障害	1617(2.06%)	14(4.59%)	2.00	1.16,3.45	0.013
C30-C39	呼吸器および胸腔内臓器の悪性新生物	4635(5.91%)	28(9.18%)	1.58	1.06,2.36	0.025
G60-G64	多発ニューロパチー(末梢神経障害)	5751(7.33%)	36(11.8%)	1.49	1.04,2.14	0.029
N70-N77	女性骨盤臓器の炎症性疾患	8971(11.4%)	52(17.0%)	1.47	1.03,2.09	0.033
L50-L54	蕁麻疹または紅斑	4151(5.29%)	26(8.52%)	1.51	1.00,2.26	0.049
I50	心不全	11414(14.6%)	59(19.3%)	1.26	0.91,1.74	0.169
C50	乳房の悪性新生物	2588(3.30%)	16(5.24%)	1.57	0.94,2.63	0.087

また、この解析において有意に表れた疾患のうち、「D50-D53 栄養性貧血」「N60-N64 乳房の障害」「O30-O48 分娩の諸問題」「N70-N77 女性骨盤臓器の炎症性疾患」におけるロジスティック回帰分析の詳細をそれぞれ表3.1から表3.4に示す。

表3.1
D50-D53 栄養性貧血
を対象としたロジスティック回帰分析の結果

	項目	オッズ比	95%信頼区間	p value
	Rh式血液型(陰性)	2.11	1.62,2.74	<0.001
	性別(男性)	0.46	0.44,0.48	<0.001
	年齢	0.99	0.99,0.99	<0.001
登録病名	動脈硬化	1.43	1.31,1.56	<0.001
	糖尿病	1.65	1.56,1.75	<0.001
	高血圧	1.58	1.5,1.66	<0.001
	脂質異常症	1.93	1.8,2.07	<0.001
	腎不全	2.65	2.41,2.92	<0.001
O型基準	血液型(A型)	1.01	0.96,1.06	0.742
	血液型(B型)	0.99	0.93,1.05	0.775
	血液型(AB型)	0.99	0.92,1.07	0.879

表 3.2

N60-N64 乳房の障害

を対象としたロジスティック回帰分析の結果

	項目	オッズ比	95%信頼区間	p value
	Rh 式血液型(陰性)	2.52	1.54,4.12	<0.001
	性別(男性)	0.10	0.09,0.12	<0.001
	年齢	0.98	0.98,0.98	<0.001
登録 病名	動脈硬化	1.08	0.82,1.41	0.586
	糖尿病	1.21	1.03,1.42	0.018
	高血圧	0.80	0.69,0.93	0.004
	脂質異常症	2.33	1.95,2.77	<0.001
	腎不全	0.89	0.61,1.29	0.540
O 型 基準	血液型(A 型)	1.00	0.89,1.12	0.933
	血液型(B 型)	0.94	0.82,1.08	0.385
	血液型(AB 型)	0.99	0.83,1.17	0.883

表 3.3

O30-O48 分娩の諸問題

を対象としたロジスティック回帰分析の結果

	項目	オッズ比	95%信頼区間	p value
	Rh 式血液型(陰性)	2.27	1.32,3.92	0.003
	年齢	0.87	0.87,0.87	<0.001
登録 病名	動脈硬化	0.52	0.29,0.94	0.031
	糖尿病	2.70	2.28,3.2	<0.001
	高血圧	1.47	1.23,1.76	<0.001
	脂質異常症	0.58	0.42,0.81	0.002
	腎不全	0.77	0.5,1.21	0.262
O 型 基準	血液型(A 型)	1.05	0.94,1.16	0.409
	血液型(B 型)	0.99	0.88,1.12	0.882
	血液型(AB 型)	1.04	0.9,1.22	0.589

表 3.4

N70-N77 女性骨盤臓器の炎症性疾患

を対象としたロジスティック回帰分析の結果

	項目	オッズ比	95%信頼区間	p value
	Rh 式血液型(陰性)	1.47	1.03,2.09	0.033
	性別(男性)	0.002	0.002,0.003	<0.001
	年齢	0.95	0.95,0.95	<0.001
登録 病名	動脈硬化	1.16	1.00,1.35	0.052
	糖尿病	1.20	1.10,1.31	<0.001
	高血圧	1.16	1.07,1.25	<0.001
	脂質異常症	1.84	1.65,2.05	<0.001
	腎不全	1.26	1.04,1.52	0.016
O 型 基準	血液型(A 型)	1.01	0.95,1.08	0.738
	血液型(B 型)	1.04	0.96,1.12	0.337
	血液型(AB 型)	1.01	0.92,1.11	0.837

5. 考察

5.1 サンプルデータ

Rh+群とRh-群のABO式血液型の人数を調べたところ、両群ともにABO式血液型の割合において際立った偏りはなかった。Rh+群とRh-群での人数自体はRh+群が78415人で、Rh-群が305人であった。今回用いた標本データの場合、Rh-群は全体の0.387%であり、Rh+群は全体の0.5%という日本人の統計データと近い。全体年齢分布をRh+群とRh-群で比べてみたが、男女別で比べた場合双方に関して

両群似たような分布をしていた。

5.2 多変量ロジスティック回帰分析

Rh+群とRh-群の有病率における多変量ロジスティック回帰分析をした結果、有意に表れたものは「D50-D53 栄養性貧血」「N60-N64 乳房の障害」「O30-O48 分娩の諸問題」「N70-N77 女性骨盤臓器の炎症性疾患」という女性特有の疾患をはじめ、「E50-E64 その他の栄養欠乏症」「H43-H45 硝子体および眼球の障害」「G60-G64 多発ニューロパチー(末梢神経障害)」「L50-L54 蕁麻疹または紅斑」「C30-C39 呼吸器および胸腔内臓器の悪性新生物」という疾患であった。なお、これらの疾患に共通してRh-群がRh+群よりも発症リスクが高かったことが特徴的であった。

同時に、緒論に取り上げた先行研究から「I50 心不全」「C50 乳房の悪性新生物(乳癌)」も表2に示したが有意とはならなかった。

5.2.1 女性特有の疾患

Rh-群の方がRh+群よりも有病率が顕著に高いことを認めた。Rh+群とRh-群との違いは免疫抗原であるD抗原があるかないかというものであり、Rh-群に抗D抗体ができる。そのため、Rh式血液型と免疫反応との間には抗体の特徴から関係があると考えられる。さらに、女性特有の複雑な免疫システムが関係していると考えられる。例えば、女性特有の「妊娠」という役割がある。妊娠中、女性の体内に自分とは異なる生物(胎児)を宿しており免疫機能が正常に働いている場合、その異物を排除しようとするが、女性の妊娠中は胎児に対しては免疫システムが作動しない、ダブルスタンダードな状態が働いている。また、ABO式血液型に関連する抗A抗体や抗B抗体がIgMで胎盤通過性を持たない性質であることに対し、Rh式血液型に関連する抗D抗体がIgGで胎盤通過性を持つ性質である特徴の違いもある。輸血はもちろんではあるが、妊娠時でも母体と胎児という2種類の異なる抗原がつながっており、また抗体が行き来できる条件がそろっているため、免疫反応が起こりやすい環境であることは考えられる。このような複雑な免疫システムを持つため免疫機能にエラーが起きる確率が男性よりも増えるためではないかと考えられる。つまり、免疫反応と女性特有の機能との間に関係があると考えられる。本研究の結果でも、このような関係が示唆されている。

妊娠が働いていない場合、上記の考えは該当しないが、それとは別にRh式血液型に関する免疫反応と女性ホルモンが密接に関わっている可能性が考えられる。実際、女性ホルモンと密接に関与するものとして自己免疫疾患が挙げられるが、この自己免疫疾患そのものは性別に偏りのある疾患であることが知られている⁵⁾。その中でも性別の偏りに関しては男性に特有な疾患は強直性脊髄炎くらいである一方、多発性硬化症、自己免疫性甲状腺疾患、皮膚硬化症、若年性関節リウマチ、SLEなど女性の有病率が高いものが多い⁵⁾。

理由は不明ではあるものの、その傍証として、それら性差のある自己免疫疾患の発病が、女性ホルモンであるエストロゲンの分泌が思春期に活発になりやすいこと、月経周期にあわせて病状が改善または悪化しやすいこと、妊娠期間中は病状が改善または悪化することがあること、男性ホルモンの補充によって病状が改善し、女性ホルモンの補充によって病状が悪化することなどが挙げられる⁶⁾。

自己免疫反応とRh式血液型に関する免疫反応は厳密な機序は異なるが、抗体による攻撃反応という機序は同じであ

るため、自己免疫反応と女性ホルモンの関係と同様に、Rh 式血液型に関する免疫反応と女性ホルモンに關係がある可能性は示唆できるだろう。

5.2.2 その他の有意に出た疾患

5.2.1 と同様に、Rh 式血液型と免疫疾患との間には關係があると考えられる。疾患ごとに考察する。

「E50-E64 その他の栄養欠乏症」に関しては栄養欠乏症の中でも原因となった物質が特定しにくいいため、今回の考察には含まないこととした。

「H43-H45 硝子体および眼球の障害」は中枢神経系の障害で「G60-G64 多発ニューロパチー」は末梢神経系の障害であり、概して神経系の障害による疾患が Rh 式血液型と関連性があることを認めた。特に眼球を含む中枢神経系の組織は普段、免疫系から隔絶されている組織であり、これらの抗原を隔絶抗原とも呼んでいる。例えば、脳では BBB(血液脳関門; blood-brain barrier)によって血液と脳脊髄液との間の物質交換を制限する機構がある。眼球にも同様な機構が備わっているが、これらの機構が破綻することで、抗原が頭わになり抗体によって攻撃されると自己免疫疾患となる⁹⁾。対して、末梢神経系の障害は脳からの電気信号を伝達する神経軸索や髄鞘が障害されることによるものでこれも自己免疫反応に伴うものである。今回は Rh 一群に有意な疾患であるという結果から 5.2.1 と同様、抗 D 抗体がこれらの機構の破綻もしくは隔絶抗原への攻撃、いわゆる免疫反応に関与している可能性があることが示唆される。

「L50-L54 蕁麻疹または紅斑」は、異物と認識してよい特定の抗原に対する応答であるが過剰に働いて障害を起こす過敏症の一種であり、適応免疫系の反応に異常があるもので、その反応には抗体も関与している。こちらも Rh 一群に有意な疾患であるため、遺伝背景や環境因子も疾患の発症に関与していることは依然として変わらないが、Rh 式血液型に特有な D 抗原と抗 D 抗体による免疫反応が関与する可能性があることが示唆される。

「C30-C39 呼吸器および胸腔内臓器の悪性新生物」において、疾患の内訳は主に肺癌を占めていたので、肺癌に着目して考察していきたい。肺癌には扁平上皮癌といった喫煙の影響が非常に大きいタイプと、肺腺癌といった影響はあるもののそれほど大きくないタイプがある。肺癌の主な原因の一つとしては喫煙が挙げられるが、女性ホルモン(エストロゲン)や、受動喫煙・大気汚染など空気中の有害物質といった要因もある。ここでは女性ホルモンについて触れるが、エストロゲンの量や濃度が高いと、肺腺癌のリスクを高める要因となる報告がある。また、遺伝子解析から CYP19A1 遺伝子の多型がエストロゲンの量に個人差をもたらすことや、エストロゲンが肺腺癌の前駆とされる細気管支肺胞上皮がんの発症に影響を及ぼすことも報告されている⁸⁾。5.2.1 での考察における Rh 式血液型と女性ホルモンの関係、そして女性ホルモンと肺癌の関係は上記に述べた通りである。しかし、免疫反応の機序とは異なるため、Rh 式血液型と肺癌の関係については女性ホルモンに関わる疾患や検査が影響して今回の研究結果で有意に表れたものだと考察する。なお、ゲノムレベルでの解釈でも議論されており、もともと Rh 式血液型を決定する遺伝子の座は1番常染色体にあるのだが、その1番常染色体の短腕(1p)で肺癌患者には染色体再編成が検出されやすいこと⁹⁾が知られているため、Rh 式血液型と肺癌とは関係があるという報告もあった¹⁰⁾。

5.2.3 先行研究との比較

「I50 心不全」「C50 乳房の悪性新生物(乳癌)」において先行研究では Rh 式血液型において有意に表れたという報告であった。しかし、本研究ではどちらも有意とはならなかった。本研究と先行研究と大きく異なる点として、Rh+群:Rh-群の人数比が異なることが挙げられる。本研究では 78415 人:305 人であるが、先行研究では乳癌のデータが 3479 人:465 人³⁾、心不全のデータが 3471 人:344 人⁴⁾と根本的に異なる。Rh-型の出現率は白人が 10%、日本人は 0.5%と言われているが、本研究でもその影響を受けた。また、共変量が異なることも影響したと考えられる。先行研究において、乳癌の研究では年齢、性別、体格指数(BMI)、閉経状態が採用された一方³⁾、心不全の研究では本研究でも取り上げた年齢、性別、ABO 式血液型、基礎疾患のほか体格指数(BMI)、検査値(尿素、ヘモグロビン、ナトリウムなど)が採用されていた。本研究でも共変量に既往歴の検査値(HbA1c, TG など)を踏まえてみたが、上記で述べたサンプルデータ数の偏りが激しくなり結果に支障が出るため、今回は考慮しなかった。サンプルデータの絶対数が増えれば、先行研究の検証をより正確に行えることは可能だろう。

5.3 この研究の限界と今後の課題

この研究の限界は、

- 1 特に Rh 一群においてサンプルサイズが小さく、詳細な条件分けが難しいこと
- 2 特定機能病院である大学病院のデータを使っているため、一般化するには注意が必要であること、特に Rh 不適合妊娠などのリスクから本病院に集まる可能性は十分考えられること
- 3 「骨盤変形(ICD10 コード:O330)」において、周産期の異常としての「骨盤変形」を整形外科疾患としての「骨盤変形」と誤って登録したコーディングミスによるものが高齢男性の該当病名登録に関して存在した、今回は上記の件など、有意に表れた疾患の中で詳しく吟味する程度に留まっているが、その正当性の評価が必要であること
- 4 免疫反応は遺伝背景や環境因子など多因子にわたって起こるものであるが、本研究のデータでは具体的な発症要因が明記されていないこと
- 5 今回考慮した説明変数のほかに有病率へ影響すると考えられる説明変数が性別、年齢、ABO 式血液型、既往歴(動脈硬化、糖尿病、高血圧症、脂質異常症、腎不全)で妥当なのか、その正当性の評価が必要であること
- 6 説明変数に共変量として取り入れた既往歴の検査値(HbA1c, TG など)を直近1年平均で取り入れてみるもサンプルデータ数が 1/10 になるため考慮できなかったことなどである。

これらのうち、1・2 については、多施設のデータを集約した大規模データによる解析が解決手段の一つであると考えられる。3 については、匿名化されていないデータを用い、ミスが疑われるデータについては診療録を確認することや、考慮していなかった情報を取り入れた解析を継続することでより正確な情報を得られるだろう。4 については、自己免疫疾患などに関して今後の免疫学の発展に期待する。5・6 については、現行の電子カルテシステムに共通の課題であり、これらの情報の構造化入力とデータ項目の一元管理を実現する電子カルテシステムの実用化が望まれる。

Rh 式血液型に特有である抗 D 抗体の機序や作用などに

ついて、免疫生物学に関する基礎研究を行い、このような機序を解明することでこの研究の妥当性が示されるだろう。免疫生物学の今後の発展に期待したい。

6. 結論

血液型(今回は Rh 式血液型)と疾患の関係性を導くために、アウトカムを病名(ICD10の中分類コード)の有無、暴露因子を Rh 式血液型としたロジスティック回帰分析を病名ごとに網羅的に実施した。

これらの方法により、女性特有の疾患や自己免疫疾患に対して Rh+群と Rh-群の有病率に差があることが有意に表れた。さらに、有意に表れた疾患に共通して Rh-群が Rh+群よりも発症リスクが高かった。この知見を得られた理由として、女性は妊娠などを通して男性よりも複雑な免疫システムを持ち免疫機能にエラーが起きる確率が高くなることや、女性特有のホルモンと密接に関わる免疫反応の亢進が考えられる。これからの基礎研究に期待したいが、Rh-群に特有の抗 D 抗体がこれらの機序に関わっている可能性は示唆された。

7. 参考文献

- 1) Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*. 2000; 405(6788): 847-856.
- 2) Brian M, Wolpin et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101(6): 424-431.
- 3) Serkan A. Clinical associations with ABO blood group and Rhesus blood group status in patients with breast cancer. *Med Sci Monit* 2018; 24: 4698-4703.
- 4) Israel Gotsman MD. Clinical impact of ABO and Rhesus D blood type groups in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2018; 122: 413-419.
- 5) Kenneth M, Paul T, Mark W, 笹月健彦. Janeway's 免疫生物学原書第7版. 南江堂, 2013: 599-654(Fig.14.29, Fig.14.33, Fig.14.8).
- 6) 早川純子. 性差医学からみた自己免疫疾患. *日大医誌* 2013; 72(3): 150-153.
- 7) 医学生物学研究所 MBL ライフサイエンスホームページ, 2017. [<http://ruo.mbl.co.jp/> (cited 2019-Aug-15)]
- 8) Satoyo H. Polymorphisms in CYP19A1, HSD17B1 and HSD17B2 genes and serum sex hormone level among postmenopausal Japanese women. *Maturitas* 2015; 82: 394-401.
- 9) Joseph R. Advances in the analysis of chromosome alterations in human lung carcinomas. Elsevier Science Inc 1997; 95: 20-32.
- 10) Biswas A. The prevalence of Rhesus-Negative blood group among patient with small cell lung cancer and analysis of its effect on overall survival. *Front Oncol* 2018; 8: 358.