

一般社団法人 ヘルスケア・データサイエンス研究所

研究助成 成果報告書

助成年度	2024
本研究期間	2025 年 1 月から 2025 年 8 月
氏名	中畑 みさき
所属機関名 (助成決定時)	京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野
職位・学位	博士課程 4 年・公衆衛生学修士
研究タイトル	非妊娠若年女性における貧血の実態に関する研究：JMDC 保険者データベースを用いたリアルワールドデータベース 研究
キーワード	若年女性 貧血 低栄養
論文掲載誌 (URL等ご記載ください)	

<背景>

日本では、20 代女性の 5 人に 1 人が低体重ということが明らかとなっており[令和 4 年度国民健康・栄養調査結果の概要]、若年女性の栄養状態が懸念されている。特に、Adolescent and Young Adult (AYA 世代)の若年女性は、月経による鉄損失などのため、体重は正常範囲内であっても栄養不足に陥りやすい。よって、栄養状態を評価するには、体内における貧血の状況も評価する必要があると考えられる。

さらに、AYA 世代女性における貧血は、将来の妊娠合併症リスクを高める公衆衛生上の重要課題である。非妊娠若年女性の貧血は、ヘモグロビン(Hb)<12.0g/dL と定義される [WHO Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011.]。そして、貧血は、感染症の罹患率と死亡率の上昇、さらに出生児の低体重や死産など、出生児においても多大な健康上のリスクを伴う [GBD 2021 Anaemia Collaborators. Lancet Haematol. 2023]。貧血の改善には 1~2 か月を要することから、妊孕性の高い若年女性においては、妊娠前からの貧血予防および貧血の改善が重要である。

しかし、妊娠中の有病割合についての研究は多くあるものの、特に日本国内の非妊娠女性の貧血の有病割合、貧血診断後の治療パターン、改善の状況は明らかとなっていない [Kosugi M, et al., Int J Hematol. 2024]。また、非妊娠時の若年女性の貧血は、主に鉄欠乏であり、月経血による損失、子宮または消化管からの出血などに起因すると考えられている [Kassebaum NJ, et al., Blood. 2014]。中でも、過多月経を有する場合、50%以上が貧血を発症する [Akiyama S, et al., J Med Econ. 2018]。このように、既往疾患や背景因子等が多岐にわたるため、それらの精査、影響を考慮した貧血の有病割合を示し、貧血診断後の経過、治療実態を明らかにする必要がある。

そこで、本研究では、非妊娠時の若年女性における貧血の有病割合を調査した。また、背景にある疾患の影響および鉄剤や低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬(Low dose Estrogen-Progestin ; LEP)などの女性ホルモン関連製剤の処方といった要因と貧血の改善の関連を検討した。

<方法>

データソース

株式会社 JMDC により提供される保険者データベースを使用した。このデータベースには、健康保険組合に加入する被保険者の台帳情報、入院・外来・調剤のレセプトデータ、および健康診断(以下、健診)の結果が含まれており、個人の健康状態や医療利用の詳細な分析が可能である。本データベースは 2005 年にデータ蓄積を開始し、2024 年 4 月時点で累積対象者数は約 1,800 万人に達している。疾病の分類には国際疾病分類第 10 版(ICD-10)コードを採用し、薬剤の分類には解剖治療化学(ATC)分類コードを用いている。本研究では、2011 年 1 月~2024 年 8 月までの期間で、39 歳以下での健診実施が 1 度でもある女性のデータを受領した。

研究対象者

3 年連続で健診の実施があり、健診でヘモグロビン(Hb)およびヘマトクリット値(Ht)の計測がある者を抽出した。Hb<12.0g/dL または Ht<33.0%により貧血を定義し、2 回目の健診(ベースライン、t0) で貧血に該当し、ベースライン時点での年齢が 39 歳以下である者を追跡対象者とした。ここから、3 回目の健診日をアウトカム評価日とし、その間の改善に資する受療行動を探索した。なお、1 回目の健診は、既往歴やベースライン時点の共変量を評価するためのルックバック期間として設定した。

包含基準

2 回目の健診時に 18~39 歳であった者、t0 から 1 回目および 3 回目の健診との実施間隔が 180 日以上 545 日以内の実施であることとした。

鉄欠乏性貧血ではないと考えられる者を除外するため、下記 5 項目を追跡対象者からの除外基準とした。(1) 1 回目健診から 3 回目健診のアウトカム評価日の期間に妊娠、出産が考えられるコードを有する[ICD 10-コード：O00~O99]または、帝王切開術を実施している[医科診療行為 コード：150222110,150222210, 150349210,150390570] なお、医科診療行為コードは、<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/searchMenu/doSearchInputSp>により検索が可能である。(2) 1 回目健診以前からアウトカム評価日までにがんの既往がある[ICD-10 コード：C00~C97]、(3) 1 回目健診以前からアウトカム評価日までに透析治療の実施歴がある[procedure コード：14007910, 140036710, 140051010, 140051110, 140052810, 140057810, 140057910, 140058010, 140058110,140058210, 140058310, 140058410, 140058510, 140058610, 140059310, 140059410, 140059510, 140060210, 140060310, 140060410, 140060510, 140060610, 140060710, 140060810, 140060910, 140008510] (4) ベースライン以前 180 日以内に鉄欠乏性貧血のレセプトを有する[ICD-10 コード：D50]、(5) 1 回目健診以前からアウトカム評価日までに鉄欠乏性貧血以外の貧血(溶血性貧血・再生不良性貧血など)の既往があること[ICD-10 コード:D55~59、D60~64]。

曝露因子

t0 からアウトカム評価日までに鉄剤および女性ホルモン関連製剤(低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤または黄体ホルモン製剤、レボノルゲストレル放出型子宮内システム)の初回処方を曝露因子とした。さらに、食事も貧血に関連する重要な因子である。そのため、本研究では、研究期間中に管理栄養士による栄養食事指導が行われたかどうかも曝露指標とした。(診療行為コード：113001010, 113003310, 113003410, 113014810, 113014910, 113017410, 113017510, 113017610, 113017710, 113017810, 113017910, 113029810, 113029910, 113030010, 113034710, 113034910, 113035010, 113044410)。

アウトカム

本研究における主要アウトカムは、3 回目の健診時に貧血を有すること (t0 からの貧血の継続) とした。貧血は、WHO の定義 [WHO Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011.] に基づき、Hb < 12.0g/dL または Ht < 33.0% と定義した。

共変量

交絡因子は t0 時点での年齢、健診実施年、低体重 (<18.5 kg/m²)、標準体重 (18.5~24.9 kg/m²)、過体重・肥満 (≥25.0 kg/m²) に分類した Body Mass Index (BMI)、最後に、併存疾患指数として、the Adolescent and Young Adult Health Outcomes and Patient Experience Comorbidity Index (以下、AYA HOPE 指数) を利用した。この AYA HOPE 指数は、2000 年代に開発された高齢者の死亡リスク評価指標である Charlson 指数等を参考にし、2016 年に米国で AYA 世代の癌患者の疾患併存状況の指数化を目的に開発されたものである [Wu XC, et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015]。本来は癌患者の健康状態を定量化したものだが、AYA 世代の疾患併存状況を評価、記述することにも使われている [Crump C, et al., JAMA. 2019 他]。本研究では、下記疾患カテゴリーに分類し (心血管、高血圧、喘息/呼吸器、脂質異常症、糖尿病、肝臓疾患、消化器疾患、HIV/AIDS、精神疾患、神経疾患、過体重/肥満、腎臓病、リウマチ/自己免疫疾患) それぞれの疾患の合計により 0、1、2 点 ≤ で評価した。AYA HOPE 指数では、対象集団の貧血に影響を及ぼす婦人科疾患は含まれていないため、本研究では、月経困難症・子宮内膜症・子宮筋腫で定義した婦人科疾患を別で定義した。また、各疾患は ICD-10 コードにより規定した。様々な疾患で ICD-10 コード単独で疾病を規定することは疾病の感度・陽性的中率は低いことが知られている [Fujihara K et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2021]。しかし、先行研究による糖尿病、高血圧等の有病割合 [Ma D, et al., J Epidemiol. 2017] を比較すると、ICD-10 コード単独による疾患定義でその割合が近似していたため、ICD-10 コード単独で規定した。

統計解析

アウトカム評価時点での、貧血群、非貧血群を定義し、各群のベースラインの状況および併存疾患の罹患状況を比較した。次に、各群における、ベースラインから 3 回目の健診の間における新規薬物治療 (鉄剤、女性ホルモン関連製剤)、管理栄養士による栄養指導の受診の状況を比較するため、貧血継続を 1、改善を 0 とし、鉄剤および女性ホルモン関連製剤の新規処方 および栄養指導の実施 “なし” を曝露として、修正ポアソン回帰でリスク比とロバスト分散による 95% 信頼区間を推定した。p 値は 0.05 以下を有意とし、すべての統計解析は SAS 9.4 (SAS institute, Cary, NC) を用い、京都大学医の倫理委員会により承認され (承認番号: R5080)、実施した。

<結果>

① 対象者の選定

Hb、Ht のデータがあり、2011 年から 2024 年 8 月の間に 3 年連続で健診を受診していた 671,916 人の女性の内、除外基準により、145,491 人を除外した。546,425 人の内、健診 2 年目に貧血に該当した者は 56,930 人(11%)であった。その後、1 年目～3 年目の間に妊娠・出産を経験していたと考えられた 3,700 人(貧血該当者の内 6.5%)が除外され、除外基準により、がん(n=402)、再生不良貧血または溶血性貧血(n=667)、鉄欠乏性貧血(n=3,079)、透析(n=4)の既往を持つ者、既に鉄剤の処方歴がある者(n=1,898)および、女性ホルモン関連製剤の処方歴がある者(n=2,832)を除外(貧血該当者の内 15.6%)した。最終的に 44,348 人が対象となり、3 年目にも貧血を有していた者が 28,091 人(63%)、非貧血群が 16,257 人(37%)と分類された。つまり、過半数以上が貧血発症後 1 年後も貧血の状態を有していた。

②アウトカム別ベースライン特性

アウトカム評価時点での貧血の有無別の t0 時の Hb 値は、貧血群で 10.9 ± 1.0 g/dL であり、非貧血群の 11.4 ± 0.8 g/dL と比較して有意に低かった。また、前年度(1 年目)の Hb 値および Ht 値においても、貧血群が一貫して低い値を示していた。一方、BMI については貧血群の方に、肥満カテゴリーに該当する者が多かった。そのほか、併存疾患を示す AYA HOPE 指数を 2 点以上有する割合は、非貧血群の方が多かった。特に、以下の疾患は、非貧血群の方で有意に多かった。精神疾患(2.5% vs 1.8%, $p<0.001$)、喘息を含む呼吸器疾患(6.3% vs 5.4%, $p<0.001$)、脂質異常症(1.0% vs 0.7%, $p=0.003$)。また、婦人科疾患についても非貧血群の方が多かった(4.8% vs 3.2% $p<0.001$)。

③鉄剤、女性ホルモン関連製剤の処方に関するデータ

鉄剤を新たに処方された者は、非貧血群で 2,565 人(15.8%)、貧血群で 2,261(8.0%)であり、交絡因子を調整した結果も、処方の無いことは貧血継続のリスクと関連していた (Risk Ratio[RR] 1.41, 95%信頼区間[CI] 1.37–1.45)。同様に女性ホルモン関連製剤を新たに処方された者は、非貧血群で 1,580 人(9.7%)、貧血群で 1,310 人(4.7%)であり、鉄剤同様調整した結果も、処方の無いことは貧血継続のリスクと関連していた (RR 1.40, 95%CI 1.35–1.46)。栄養指導の受診に関しては 2 群間とも 0.4、0.3%と極めて低く、貧血改善の寄与を評価するには不十分な頻度であった。

<考察>

本研究で得られた 18～39 歳の非妊娠女性の貧血の有病割合は 11%であった。鉄剤および女性ホルモン関連製剤の非処方は、貧血継続の独立したリスク要因であり(それぞれ RR 1.41, 95%CI 1.37–1.45, RR 1.40, 95%CI 1.35–1.46)、両薬剤の処方が貧血の改善と関連を示した。一方、最も多く処方された非貧血群での鉄剤であっても 15.8%と少なかった。また、

非貧血群の方が併存疾患の数が多かったことから、既往疾患の未治療による影響が大きいと考えられた。我々の知る限り、本研究は妊娠をしていない若年女性における貧血の有病割合をはじめ縦断的に示し、さらに貧血の改善に関連する因子を提示した研究である。

これまで非妊娠、若年女性の貧血の世界的な有病割合は約 24% [GBD 2021 Anaemia Collaborators. Lancet Haematol. 2023]と推定されている。また、同じ日本人若年女性を対象とした研究では 17%と推定されていたが[Hisa K et al., Sci rep. 2019]、本研究では、3 回の健診受診があり、かつ 2 回目時点でのみ貧血を定義したこと、既往疾患を考慮したこと、鉄剤、女性ホルモン関連製剤の処方歴を除外したことにより低かったと考えられる。また、先進諸国で報告された 6.3% [Weyand AC, et al., JAMA. 2023]よりは、本研究の方が高かった。

併存疾患については、肥満のみ貧血群に多く、精神疾患(2.5% vs 1.8%, $p < 0.001$)、喘息を含む呼吸器疾患(6.3% vs 5.4%, $p < 0.001$)、脂質異常症(1.0% vs 0.7%, $p = 0.003$)、婦人科疾患(4.8% vs 3.2% $p < 0.001$)はむしろ貧血群に少ないとの結果であった。つまり、当初想定した「既往疾患による貧血への影響」仮説とは異なっていた。これは併存疾患の治療を t0 以前から継続しているため、貧血が発見されやすく、結果として改善に関連した経緯が考えられた。こうした因果の逆転やバイアスの存在を慎重に解釈する必要があるが、後述する鉄剤や女性ホルモン関連製剤等の治療の有効性もふまえると、AYA 世代における予防的なスクリーニング、診察内での些細な情報の拾い上げ、定期的な血液検査の実施が貧血の対策として有効である可能性が示唆された。

また、貧血群で肥満が多かったことについては先行研究同様[Irahe A, J Nutr. 2023]、栄養不足や微量栄養素不足と過体重や肥満が併存する「個人内の栄養二重負荷 (Double burden of Malnutrition; DBM)」 [Wells JC, et al., Lancet. 2020] を一つの原因と考えた。また、BMI による栄養評価で過体重・肥満に分類されていても、摂取している食事は微量栄養素を満たさない栄養摂取量が問題となっており [Piernas C, et al., Eur J Clin Nutr. 2015]、本研究もその結果を反映している可能性がある。したがって、若年女性の栄養状態の評価する際、BMI などの体格指標のみに依存するのではなく、貧血の状態を評価し、栄養不良や DBM の可能性がないか、食生活の調査も必要である。

貧血群の鉄剤または女性ホルモン関連製剤を新たに処方された者はそれぞれ 8.0%、4.7% であり、非貧血群の 15.8%、9.7% と比べ低かった。そして、主解析では、鉄剤や女性ホルモン関連製剤の処方が貧血の改善に有意な関連があった。これは、非妊娠若年女性という限定された対象でも、鉄剤および女性ホルモン関連製剤の服用による貧血の改善が期待できることを意味する。また、本研究で対象とした AYA 世代女性の貧血の主たる原因も、先行

研究と同様過多月経由来の鉄欠乏性貧血の可能性が高い[Kassebaum NJ, et al., Blood. 2014]。一方で、貧血群には、処方があったにもかかわらず、貧血を継続していた者も存在した。この者らの貧血は鉄欠乏性以外による貧血の可能性もあり、リスクの過大評価の可能性も考えられた。

栄養指導の受診率は非貧血群、貧血群でそれぞれ 0.4%、0.3%と少なかった。鉄欠乏性貧血の改善には、薬物療法だけでなく、食習慣の改善や見直しが不可欠である。日本人女性において、体格による不健康な食習慣の内容が異なることが示されており[Matsumoto M, et al., Nutrients. 2022]、若年非妊娠女性の食事と貧血の関連性や栄養介入の有効性について継続して研究が必要である。

本研究の強みとして、2 点挙げられる。はじめに、大規模な健診および疾患の情報を含むレセプトデータを使用したため、個人の妊娠の有無、既往歴を考慮して、非妊娠時の若年女性の貧血の有病割合を推定することができた。また、縦断データを使用したことにより、AYA 世代の女性の貧血の原因として多く挙げられる妊娠・出産の状況と別に考慮できた点が強みであると考えられる。

本研究の限界点として、以下 3 点が挙げられる。はじめに、フェリチン、血清鉄など他の因子がないため、本研究の貧血該当者を必ずしも鉄欠乏性貧血と定義できない。また、生理周期などによる一時的な Hb の低下などは考慮できていない。2 点目に、食事調査等、食事に関するデータの不足による未測定交絡が考えられる。ただし、多くの先行研究から Reproductive 世代の日本人女性の食事摂取量が低く[Eshak ES et al., J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2022]、若い低体重の女性では、朝食を抜くことや食品の多様性が低いことも示されており[Iizuka k, et al., Nutrients 2023]、不適切な食事摂取が貧血群で多い可能性がある。3 点目に 3 回連続の健診を受診しているという点で、対象者は健康および健康意識の高い可能性が高いため、本研究の有病割合は過少評価の可能性が高い。今後、健診で非貧血に該当した対象者から、貧血を発症した者での検討を実施したいと考えている。

<結論>

本研究では、非妊娠若年女性の 11%に貧血が認められた。貧血が改善した群では、ベースライン時点で併存疾患を有する割合が高く、多変量解析により、鉄剤、女性ホルモン関連製剤の処方と貧血の改善の関連が示された。さらに、貧血に該当した女性の 63%が 1 年後の健診時点でも貧血を継続しており、貧血が判明した後の受診勧奨といったフォローアップ体制の構築や、既存疾患の治療が推奨されることが考えられた。

<謝辞/COI>

本研究はヘルスケアデータサイエンス研究所(株式会社JMDC内)の助成(助成金 ¥ 300,000、データセットの受領)を受けて実施しました。

<利益相反>

中畑みさきに利益相反は存在しない。