

地域における循環器疾患発症及び重症化予防に対する取組の推進のための研究

研究代表者	宮本 恵宏	国立循環器病研究センター 予防健診部
研究分担者	豊田 一則	国立循環器病研究センター 脳血管内科
研究分担者	泉 知里	国立循環器病研究センター 心臓血管内科
研究分担者	岡村 智教	慶應義塾大学 医学部
研究分担者	西 信雄	医薬基盤・健康・栄養研究所 国際栄養情報センター
研究分担者	由田 克士	大阪市立大学大学院 生活科学研究科
研究分担者	山岸 良匡	筑波大学 医学医療系 社会健康医学
研究分担者	小久保 喜弘	国立循環器病研究センター 予防健診部
研究分担者	中尾 葉子	国立循環器病研究センター 循環器病統合情報センター
研究分担者	尾形 宗士郎	藤田医科大学・医療科学部看護学科

研究要旨

本研究班の目的は、循環器疾患のハイリスク者に対して、心不全、脳卒中への移行を防止するプログラムを作成することである。具体的には、コホートデータを用いた重症化リスクの検証、重症化リスクと予防介入方法のエビデンステーブルの作成、重症化指標の同定、ハイリスク者のための保健指導、治療介入指標の作成、発症予防及び重症化予防プログラムの作成、健診・医療レセプト・介護情報の分析と実行性の検証を実施する。

A 目的

我が国では、高齢化に伴い脳卒中と心臓病による死亡数が増加し、65歳以上の高齢者では悪性新生物に肩を並べ、75歳以上の後期高齢者では上回っている。脳卒中と心臓病は介護の主たる原因の4分の1を占め、また総医療費の20%を費やしている。超高齢社会に向けた医療を考えると、脳卒中と心臓病対策は緊急に取り組まなければならない最も重要な課題である。しかし、「糖尿病性腎症重症化予防プログラム」のように地域において各機関が連携し重症化予防に取り組む効果的な方法等はまだ確立されていない。

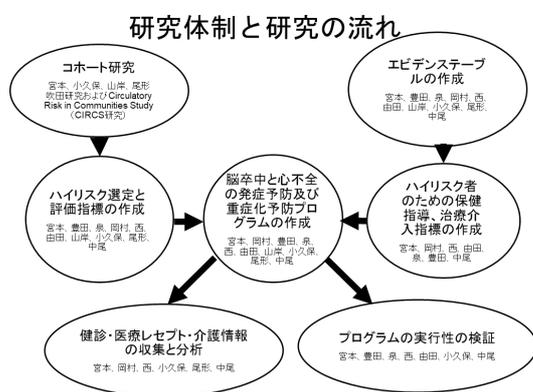
そこで、本研究では、脳卒中と心臓病のリスク評価や保健指導に十分な実績のある研究者でチームを作り、循環器疾患のリスク・病態を最新のエビデンスやコホートデ

ータを用いて評価し、科学的な知見に基づいて循環器疾患が重症化しやすい高い未受診者・受診中断者について、関係機関からの適切な受診勧奨を行うことによって治療に結びつけるとともに、循環器疾患で通院する患者のうち重症化するリスクの高い者に対して主治医の判断により保健指導対象者を選定し、心不全、脳卒中への移行を防止することを目的とするプログラムを作成する。

本研究は関連学会・関連研究班とも連携して助言を得ながら、自治体や保険者、保健事業者が実行できる予防施策の実行性を確保する。

研究内容は、(1)コホートデータを用いた心不全および脳卒中の重症化リスクの検証(1年度)、(2)心不全および脳卒中の

重症化リスクと予防介入方法のエビデンステーブルの作成（1年度）（3）心不全および脳卒中の重症化指標の同定（1～2年度）（4）心不全および脳卒中ハイリスク者のための保健指導、治療介入指標の作成（1～2年度）（5）脳卒中と心不全の発症予防及び重症化予防プログラムの作成（1～2年度）（6）健診・医療レセプト・介護情報の収集と分析（3年度）と（7）プログラムの実行性の検証（3年度）で構成される。



B 研究方法

本研究では、最新のエビデンスやコホートデータに基づき心不全および脳卒中の発症及び重症化するリスクの高い医療機関の未受診者・受診中断者について、関係機関からの適切な受診勧奨、保健指導を行うことにより治療に結びつけるとともに、循環器疾患で通院する患者のうち、重症化するリスクの高い者に対して主治医の判断により対象者を選定し、心不全、脳卒中への移行を防止するプログラムを作成する。また関連学会・関連研究班とも連携して助言を得ながら、自治体や保健事業者が実行できる予防施策の実行性を確保する。

（1）コホートデータを用いた心不全およ

び脳卒中の発症及び重症化リスクの検証
コホートデータとして、吹田研究および Circulatory Risk in Communities Study（CIRCS 研究）を用いる。
吹田研究は、無作為抽出した 30～79 歳男女 7814 名の一般住民をコホートとして 1989 年～1996 年にベースライン調査より現在まで 20 年以上追跡している。CIRCS 研究は、40-74 歳男女を第 3 コホートとして 1985-1994 年にベースライン調査を実施し、以後 2013 年末まで（平均 21.8 年）追跡している。心不全と脳卒中の発症および重症化リスク軽減の観点から、予防介入が可能であることを考慮しながら検討する。

（2）心不全および脳卒中の重症化リスクと予防介入方法のエビデンステーブルの作成

心不全と脳卒中の発症および重症化リスクと予防介入方法に関する過去に報告された論文を網羅的に検索し、科学的に吟味をおこなう。エビデンステーブルを作成する。

（3）心不全および脳卒中のハイリスク選定と評価指標の作成

心不全及び脳卒中のハイリスク者の選定と健康状態の評価、運動・栄養に関するストラクチャー指標、アウトプット指標やサロゲートマーカー、アウトカム指標を作成する。

健診対象者に対して、作成したガイドラインに基づきスクリーニングと保健指導のプログラムを作成し、その実効性を検討する。

C 研究結果

コホートデータを用いた心不全および

脳卒中の発症及び重症化リスクの検証：

脳卒中および心不全の発症の重要なリスクとなる高血圧と塩分摂取、カリウム摂取と肥満との関連を分析した。2010-2011年に実施された神戸研究ベースライン調査の参加者 1,117 人からデータの欠損があった 5 人を除く 1,112 人(男性 340 人、女性 772 人)とした。24H 尿中 Na/K は日本高血圧治療ガイドラインに記載されている随時尿を用いた推定式より算出し、男女計の中央値をカットオフとして 2 群(高群/低群)に分けた。BMI は日本肥満学会が肥満と定義する 25m^2 をカットオフとして 2 群(高群/低群)に分けた。血圧の分類には ACC/AHA2017 ガイドライン基準を用い、収縮期血圧(SBP) 130mmHg または拡張期血圧(DBP) 80mmHg を高血圧と定義した。解析対象者 1,112 名のうち、高血圧と判定されたのは 326 人(男性 161 人、女性 165 人)であった。全体の 24H 尿中 Na/K の中央値は 3.15 であった。男女とも BMI の高群で SBP、DBP とともに有意に高く ($p < 0.05$)、女性では 24H 尿中 Na/K の高群で SBP が有意に高かった ($p = 0.001$)。Na/K と BMI の各 2 群の組み合わせによる高血圧の有病率は、Na/K 高群かつ BMI 高群(男性 58.3%、女性 61.8%)、Na/K 低群かつ BMI 高群(男性 53.1%、女性 30.8%)、Na/K 高かつ BMI 低群(男性 46.9%、女性 22.1%)、Na/K 比低群かつ BMI 低群(男性 43.4%、女性 16.3%) の順で高かった(男性 $p = 0.39$ 、女性 $p < 0.001$)。

また、CIRCS 研究において日本人地域一般住民約 5000 人を対象に、NT-proBNP 値の分布と、他の循環器リスク因子や心不全症

状との関連を分析した。NT-proBNP 高値群 (400pg/dl 以上)の占める割合は全体の約 2%であった。NT-proBNP は、年齢、血圧、心不全や心疾患の治療、心房細動や心電図異常、心不全の臨床症状と正の相関、また脂質指標と負の相関を示した。

さらに、吹田研究から、2006 年～2009 年度にかけて健診受診し BNP の測定に同意された方で、心不全治療者を除外し、追跡可能な 2,774 名を本研究のベースライン対象者とした。対象者は 2 年毎に健診受診され、同意のもとで BNP を測定した。BNP $\geq 100\text{pg/mL}$ 以上、または心不全治療中の場合、心不全罹患として観察打ち切りとした。16,856 人年追跡期間中に 270 名の潜在性心不全が観察された。収縮期血圧 120mmHg 未満を基準にし、収縮期血圧が $\geq 160\text{mmHg}$ で多変量調整潜在性心不全罹患ハザード比が 1.18 (1.04-1.34)であった。拡張期血圧 $< 80\text{mmHg}$ を基準にし、拡張期血圧 90-99mmHg で潜在性心不全の罹患ハザード比が 1.49 (1.02-2.17)であった。脈圧 $< 40\text{mmHg}$ を基準にして、潜在性心不全罹患ハザード比が、脈圧 40-59mmHg、 $\geq 60\text{mmHg}$ でそれぞれ 1.49 (1.01-2.19)、1.86 (1.22-2.83)であった。至適血圧 $< 120/80\text{mmHg}$ を基準にした場合、高血圧 $\geq 140/90\text{mmHg}$ での潜在性心不全リスクの罹患ハザード比は 1.94(1.30-2.91)であった。

心不全および脳卒中の重症化リスクと予防介入方法のエビデンステーブルの作成：

心不全および脳卒中の重症化予防に資する生活習慣改善項目を、先行研究の文

献レビューにより検討した。現在の特定保健指導対象者である 40-74 歳を含む成人を対象とし、心不全あるいは循環器病がアウトカムで、ガイドラインで推奨された生活習慣改善項目を検討した先行論文をレビューした。地域における循環器病疾患発症及び重症化予防に対する取り組みは、健康人には運動習慣と飽和脂肪酸摂取量減少を中心とした食習慣改善により循環器病リスク因子減少を目指し、循環器病ハイリスク者及び循環器病有病者には対象者の個別性を考慮した生活指導を継続して実施していくことが重要と示唆された。

心不全および脳卒中のハイリスク選定と評価指標の作成：

脳卒中と心臓病のリスク評価や保健指導に十分な実績のある研究者でチームを作り、循環器疾患のリスク・病態を最新のエビデンスやコホートデータを用いて評価し、科学的な知見に基づいて循環器疾患が重症化しやすい未受診者・受診中断者について、関係機関からの適切な受診勧奨を行うことによって治療に結びつけるとともに、循環器疾患で通院する患者のうち重症化するリスクの高い者に対して主治医の判断により保健指導対象者を選定する。対象は、心不全ステージ分類におけるステージ A からステージ C が本指標の対象患者である。スクリーニング選択基準は、現行の特定健康診査で評価可能な項目（診察項目、血圧、コレステロール値、血糖値、喫煙の有無等）を用いて、3段階に層別化した。標準的な健診・保健指導プログラムの項目に加え、多量飲酒と予

防接種の有無の評価を加えた。

心不全および脳卒中ハイリスク者のための保健指導、治療介入指標の作成：

既存データを活用し、循環器疾患の発症予防や重症化予防に有効な栄養指導法に関する基礎的な検討を行った。

昭和 50（1975）年以降の公表済みである国民健康・栄養調査（国民栄養調査）成績を二次解析・整理し、ナトリウム（食塩）とカリウムの摂取状況やその変化を検討した。

国民 1 人 1 日当たりの平均食塩摂取量は、昭和 50（1975）年に 14g 程度であったものが、平成 28（2016）年には 9.6g にまで低下していた。食塩摂取量の地域格差は、昭和 55（1980）年から平成 28（2016）年の間で大幅に縮小し、最高値の東北と最低値の近畿間における 1 日当たりの摂取量差は、5.3g から 1.1g にまで縮小されていた。また、食塩摂取密度の推移も男女各年齢階級とも、全般的に低下傾向が認められた。

食品群別摂取量・寄与率は、調味量類（その他の調味料、しょう油、塩、味噌）から合計 6.5g（寄与率 67.8%）の摂取が認められたことから、性・年齢階級ならびに食塩の摂取給源を明確に把握したうえで、効率よく減塩に結び付ける栄養指導の必要性が認められた。

食品群別カリウム摂取量については、従来からその摂取給源として、推奨されてきた野菜類と果実類から 717.9mg（全体の 31.5%）の摂取が認められた。一方で、魚介類、穀類、いも類、肉類、乳類からも、160～190mg（全体の 7～8%）程度の摂

取が得られていた。栄養素摂取の全体的なバランスを考慮する場合、魚介類や肉類のように主としてたんぱく質を多く含む食品群、穀類やいも類のように炭水化物を多く含む食品群についても、適度に摂取することで、カリウムの摂取増に寄与できる可能性が示唆された。

D 考察

我が国における心不全入院数および心不全入院中の死亡率は、年々増加の一途をたどっており、日本医療データセンターの2009～2010年のデータによると、我が国の心不全症例は390万人と推定され、日本循環器学会の平成26年度診療実態調査（JROAD）では年間に23万人のべ入院が報告されている。また、脳卒中の患者数は現在米国の約2倍といわれており、平成26年度の脳血管疾患の医療費は1兆7,821億円で、その8割は65歳以上の高齢者に費やされている。高齢者人口の増加や生活習慣病の増加により、心不全および脳卒中患者は急激に増加すると予想されている。

E 結論

心不全と脳卒中の発症と重症化リスクを軽減させるスクリーニング項目と判定基準を提示し、その介入プログラムを作成することは、社会の重要な役割を担うこととなる高齢者の健康寿命延長および早期介入による循環器疾患の予防により、保健事業を運営する保険者および事業主・自治体などの予算（財政）の最適化に資すると考えられる。

参考文献

1. Okayama A, Okuda N, Miura K, Okamura T, Hayakawa T, Akasaka H, et al. Dietary sodium-to-potassium ratio as a risk factor for stroke, cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan: the NIPPON DATA80 cohort study. *BMJ open*. 2016;6(7):e011632.
2. 佐々木 陽. 肥満の頻度と合併症有病率との関係 人間ドック受診者における検討. *肥満研究*. 1998;4(1):54-9.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127-e248.
4. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(6):982-92.
5. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*.

- 1972;18(6):499-502.
6. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014. 2014.
 7. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, et al. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *Journal of human hypertension*. 2002;16(2):97-103.
 8. 日本肥満学会肥満症診療ガイドライン作成委員会. 肥満症診療ガイドライン 2016 2016 .
 9. 新明 ローザ 怜美. 血圧値とその関連要因である年齢,食塩摂取量,カリウム排泄量,ケトラー指数,血清総コレステロール,嗜好,家族歴などとの相互関係 B 市の住民健診から . 北 関 東 医 学 . 1994;44(1):1-17.
 10. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kusano K, Miyamoto Y. Development of a Basic Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in a Japanese General Population-The Suita Study. *Circ J*. 2017;81: 1580- 1588.
 11. Shiba N, Shimokawa H: Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag*4:103-113, 2008.
 12. 曾田研二、田中平三監訳：予防医学のストラテジー 生活習慣病対策と健康増進 . 医学書院 (1998)
 13. 木村修一、足立己幸：食塩 減塩から適塩へ . 女子栄養大学出版部 (1989)
 14. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 監修：国民健康・栄養の現状 - 平成 27 年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より - . 第一出版 (2018)
 15. 厚生労働省ホームページ 国民健康・栄養調査 https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
 16. 古野純典、吉池信男 他 編著:公衆栄養学 改定第 6 版 pp.179-215.南江堂 (2018)
 17. Hamer M, Chida Y. Walking and primary prevention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *British journal of sports medicine* 2008;42(4):238-243.
 18. Hooper Lee, Martin Nicole, Abdelhamid Asmaa, Davey Smith George. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(6):CD011737.
- F 健康危険情報**
なし
- G 研究発表**
1. 野澤 美樹、桑原 和代、東山 綾、杉山 大典、平田 あや、平田 匠、西田 陽子、久保 佐智美、久保田 芳美、門田 文、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教：「都市部住民における推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比および B M I と高血圧の関連-神戸研究-」第 29 回日本疫学会学術総会 (2019 年 1 月 31 日、東京)ポスター発表
 2. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y. HIGH SYSTOLIC BLOOD PRESSURE IS ASSOCIATED

WITH INCIDENT LATENT HEART FAILURE: THE SUITA STUDY. 28th European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Protection of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018; 36 (Suppl 1):E16.

3. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y. Combination of Systolic Blood Pressure and Non-HDL Cholesterol Categories Increased the Risk of Incident Latent Heart Failure: The Suita Study. Hypertension. 2018;72 (Suppl): AP298
4. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Miyamoto Y. Ideal Healthy Lifestyle Components for the Prevention of Atrial Fibrillation in a Community-Based Cohort Study With a 14-Year Follow-Up: The Suita Study. Circulation. 2018;138 (Suppl) :A14852
5. 由田克士：栄養・食生活と循環器病予防．第 54 回日本循環器病予防学会学術集会（札幌）．日循予防誌 53：p.160（2018）．
6. 由田克士：栄養・食生活と高血圧．第 41 回日本高血圧学会総会（旭川）．第 41 回日本高血圧学会総会 プログラム・抄録集 p.308（2018）．

H 知的所有権の出願・登録状況

なし

