

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）

「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」

（H30-循環器等 - 一般 - 005）

分担研究報告書

住民コホート（CIRCS 研究）を用いた検証

研究分担者	山岸 良匡	所属	筑波大学医学医療系
研究協力者	磯 博康	所属	大阪大学大学院医学系研究科
研究協力者	木山 昌彦	所属	大阪がん循環器病予防センター

要旨

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(400 pg/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。以上より、NT-proBNP が潜在的な心疾患の早期発見に寄与する可能性や、無症候性心不全の早期検出マーカーとなりうる可能性が示されたが、一般集団における NT-proBNP 高値を示す者の割合は低く、NT-proBNP を健診などのスクリーニングに導入するに当たっては、費用対効果について慎重に検討していく必要があると考えられた。

A. 目的

心不全および心血管イベントは生命及び、健康寿命に大きな影響を及ぼす。また、寝たきりや要介護による医療費のさらなる増大の一因ともなる。心不全のスクリーニングおよび心血管イベントのリスク因子の早期発見には、大きな意義がある。その方法の一つとして、一般住民における、血清中の脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 末端フラグメント (NT-proBNP) を測定することの有用性が国内外で指摘されている。

本分担研究では、日本人地域一般住民における NT-proBNP 値の分布や、心不全の臨床症状、心血管イベントのリスク因子との関連について検討することとした。

B. 研究方法

本研究の対象地域は、CIRCS 研究の秋田

および茨城の対象地域である。対象者は上記の 2 地域のうち、2010-2012 年(秋田)、2010-2015 年(茨城)に行われた循環器健診を受診し、NT-proBNP を計測した 20-95 歳の男女 5,334 人(秋田 1,917 人、茨城 3,417 人)である。NT-proBNP(pg/dl)を 54 以下、55-124、125-399、400-949、950 以上の 5 群に分類し、他の循環器リスク因子や心不全症状の平均値や比率を群間で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に当たっては、筑波大学医学医療系医の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

NT-proBNP 値の分布を図に示した。NT-proBNP 値と年齢は正の相関がみられた。NT-proBNP 高値群とされる 400 pg/dl 以上の群には、対象者の 2.1%(114 人)が属していた。

NT-proBNP と年齢との間に性の関連が認められた(表)。性別との関連は明らかでなかった。NT-proBNP と Body mass index や糖尿病との相関は明らかでなかったが、高血圧とは正の相関、血清総コレステロール値や LDL コレステロール値、コレステロール降下薬服用者割合とはいずれも概ね負の相関が見られた。推定糸球体濾過量や慢性腎臓病(推定糸球体濾過量が 60 ml/min/1.73m²未満)とは負の相関が認められた。心不全治療や心疾患治療、心房細動、心電図異常(異常 Q 波、ST-T 変化、完全左脚ブロック、心房細動のいずれか)の有病率は NT-proBNP が 400 pg/dl 以上で急激に増加し、特に心電図異常の有病率は NT-proBNP が 400-949 pg/dl で 69%、950 pg/dl 以上で 87%と高かった。心不全症状は概ね NT-proBNP と正の相関を示し、特に夜間呼吸困難や労作時呼吸困難、夕方の足のむくみとの相関が比較的強かった。

D . 考察

NT-proBNP 高値群(400 pg/dl 以上)の占める割合は全体の 2.1%であり、欧米での報告よりも総じて低かったことは、日本人、あるいはアジア人の特徴を表している可能性がある。

NT-proBNP と循環器リスクファクターとの関連は必ずしも強くなかった。すなわち、血圧や body mass index との相関ははっきりせず、脂質に関しては全般的に負の関連を示した。推定糸球体濾過量とは強い負の関連を認めたが、これは NT-proBNP が腎からの濾過による排泄に依存することを反映していると考えられる。心房細動や心電図異常との関連は比較的強く、最も高い 950 pg/dl 以上の群では心電図異常の有病率は約 9 割であった。NT-proBNP が 400-949 pg/dl の群の約 4 割、950 pg/dl 以上の群の約 6 割は何らかの心疾患で治療中であったが、残りの約半数は未治療であったことから、NT-proBNP が潜在的な心疾患の早期発見

に寄与する可能性が示唆される。

NT-proBNP 高値群では心不全の臨床症状である夜間呼吸困難や労作時呼吸困難、夕方の下肢浮腫の割合が高値であった。しかし、その関連は必ずしも強くなく、何らかの心不全症状(夜間呼吸困難、労作時呼吸困難、咳痰喘鳴、夕方の下肢浮腫のいずれかの症状を来すもの)の割合は NT-proBNP が 400-949 pg/dl の群で 35%、950 pg/dl 以上の群でも 44%であった。その後の追跡による確認が必要であるが、このことは、NT-proBNP が無症候性心不全の早期検出マーカーであることを示す可能性がある。

E . 結論

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(400 pg/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。

これらの結果からは、NT-proBNP が潜在的な心疾患の早期発見に寄与する可能性や、無症候性心不全の早期検出マーカーとなりうる可能性が示されたが、一般集団における NT-proBNP 高値を示す者の割合は低く、NT-proBNP を健診などのスクリーニングに導入するに当たっては、費用対効果について慎重に検討していく必要がある。

F . 健康危機情報

なし

G . 研究発表

なし

H . 知的所有権の取得状況

なし

図 NT-proBNP の分布

社会健康医学

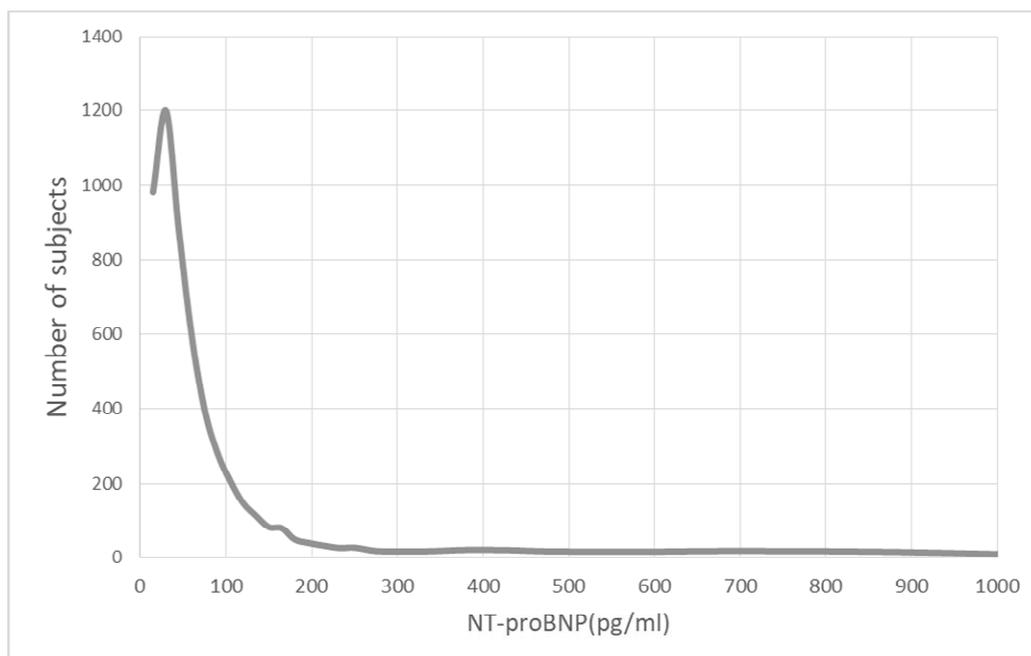


表 NT-proBNP 区別に見た循環器リスク因子、心不全症状の特性

NT-proBNP (pg/ml)	0-54	55-124	125-399	400-949	≥950
Number	3,273	1,422	525	85	29
Age, year¶	57	64*	70*	71*	71*
Male gender, % §	47	31*	33*	49	54
Current smoker, %	15	18*	19*	19	13
Body mass index, kg/m ²	23.7	23.2*	22.9*	23.7	23.3
Systolic blood pressure, mmHg	123.7	126.0*	127.8*	123.7	128.2
Diastolic blood pressure, mmHg	75.1	75.3	74.3	70.7*	74.6
Hypertensive, %	37	44*	51*	56*	40
Total cholesterol, mg/dl	212	203*	194*	187*	196*
High density lipoprotein cholesterol, mg/dl	62.0	63*	62.7	60.4	62.7
Low density lipoprotein cholesterol, mg/dl	127	120*	112*	107*	114
Cholesterol lowering medication use, %	15	12*	14	10	8
Estimated glomerular filtration rate, ml/min/1.73m ²	79	79	76*	71*	64*
Chronic kidney disease, %	7.9	9.3	17.4*	34.3*	49.8*
Diabetes mellitus, %	5.8	5.4	6.0	1.1	11.3
Nocturnal dyspnoea, %	1.1	1.7	2.4	5.1*	14.5*
Dyspnea on exertion, %	3.4	3.6	6.3*	10.2*	14.6*
Coughing, phlegm, and/or wheezing, %	6.4	6.1	5.8	10.0	3.6
Swollen legs at the end of day, %	11.3	14.0*	12.1	19.3	40.7*
Symptoms of heart failure %	18.7	21.9	21.8	35.1*	43.9*
Treated heart failure, %	2.3	3.8	6.9*	26.3*	34.3*
Treated heart diseases, %	2.7	5.0*	11.5*	42.8*	60.1
Number with ECG	2,441	1,102	418	68	23
Atrial fibrillation, %	0	0.2	1.3*	44.8*	73.9*
Abnormal ECG, %†	1.8	3.9*	13.2*	68.8*	87.1*

¶ sex adjusted

§ age adjusted

† defined as abnormal Q, ST-T change, complete left bundle branch block, and/or atrial fibrillation