

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

分担課題名：都市部地域住民を対象とした心不全の追跡研究

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
	宮本 恵宏	国立循環器病研究センター予防健診部
	中尾 葉子	国立循環器病研究センター予防健診部
	尾形宗士郎	藤田医科大学 医療科学部

## 要旨

重症化予防対策として、潜在性心不全の罹患リスクを検討することを目的とする。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 $\geq$ 100pg/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 $\geq$ 160mmHg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 $<$ 80mmHg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 $<$ 40mmHgを基準にして、潜在性心不全罹患ハザード比が、脈圧40-59mmHg、 $\geq$ 60mmHg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 $<$ 120/80mmHgを基準にした場合、高血圧 $\geq$ 140/90mmHg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。以上のことより高血圧は潜在性心不全罹患リスクであることが我が国のコホート研究で明らかになった。

## A.目的

高齢者に多い慢性心不全は、全ての心疾患の終末像で、全ての死因の15%が心疾患である。超高齢化社会を迎えている我が国において、心不全に対する予防は極めて重要であることは論を待たない。住民対象とした疫学研究において心不全罹病リスクに関する研究はほとんどない。ま

た、平成20年度より特定健診になり、心電図検査、胸部レントゲン写真が必須項目からなくなり、心不全が顕性になるまで放置されることが懸念される。そこで我々は心房細動のリスクスコアをわが国で初めて開発した(1)。さらに発展的に、心不全のリスクスコアを開発しなくてはならない。そこで、重症化予防対策として、

潜在性心不全の罹患リスクを検討することを目的とする。

## B. 研究方法

**対象者：**性年齢階層別に無作為抽出された吹田市住民を対象とする。平成元年に性年齢階層別無作為抽出され、健診を受診された同一の方に対して2年毎に健診受診を行っている。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する。

**方法：**2年毎の健診受診に合わせて生活習慣問診、血漿（トラジロール入EDTA血漿）採血を実施し、BNPを測定する。2016年3月をエンドポイントとする。血圧は座位で5分以上安静にして2回計測し、その平均値を用いた。

**倫理面の配慮：**本研究計画はあらかじめ研究計画を倫理委員会に申請してBNPを測定するための承認を得ている。

**解析方法：**追跡期間中にBNP $\geq$ 100pg/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する。血圧レベル別に潜在性心不全罹患のハザード比と95%信頼区間はCox比例ハザードモデルを用いて解析した。調整変数は血圧を除いた吹田スコアの構成因子を用いて調整した。

## C. 研究結果

収縮期血圧レベル別に対象者背景を

表1に示した。収縮期血圧レベルが上昇するに従い、年齢、過体重、糖尿病、過剰飲酒、心雑音、脳梗塞既往が増加した。

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。千人年当たりの潜在性心不全の罹患数は、70歳代の男性で16人、女性で12人、80歳代の男性で29人、女性で34人でした。

表2は収縮期血圧レベル別による潜在性心不全の罹患リスクを示したものである。収縮期血圧120mmHg未満を基準にした場合、収縮期血圧が $\geq$ 160mmHgで多変量調整潜在性心不全罹患リスクが1.18(1.04-1.34)と有意に高かった。

表3は拡張期収縮期血圧レベル別による潜在性心不全の罹患リスクを示したものである。拡張期血圧が $<$ 80mmHgを基準にした場合、拡張期血圧が90-99mmHgにおいて潜在性心不全の罹患リスクは1.49(1.02-2.17)であった。

表4は脈圧レベル別による潜在性心不全罹患リスクを示したものである。脈圧 $<$ 40mmHgを基準にした場合、潜在性心不全の罹患リスクは、脈圧40-59mmHgで1.49(1.01-2.19)、脈圧 $\geq$ 60mmHgで1.86(1.22-2.83)であった。

表5は血圧カテゴリー別による潜在性心不全罹患リスクを示したものである。至適血圧 $<$ 120/80mmHgを基準にした場合に、高血圧 $\geq$ 140/90mmHgでの潜在性心不全リスクの罹患リスクは1.94(1.30-2.91)であった。

表 1 . 収縮期レベル別によるベースライン時対象者背景

	Systolic blood pressure category			
	<120 mmHg	120-139 mmHg	140-159 mmHg	>160 mmHg
Number, n	1107	963	548	156
Age, years	62.4±9.8	67.5±9.8	70.3±8.9	72.0±8.3
Sex (Men, %)	35.8	48.3	48.7	48.7
Total cholesterol, mg/dL	208±32	206±33	206±21	211±36
HDL cholesterol, mg/dL	63±16	60±15	59±14	59±15
Underweight, %	10.4	6.9	3.7	3.2
Over weight, %	12.7	24.7	29.2	32.7
Current smoking, %	13.7	13.6	10.0	9.6
Diabetes mellitus, %	5.9	12.1	13.0	17.3
Excessive drinking, %	6.3	10.7	11.0	14.7
Glomerular filtration rate <45/ml/min/1.73m <sup>2</sup> , %	2.6	4.1	5.7	5.1
Coronary heart disease, %	2.5	3.7	5.8	2.6
Murmur, %	4.3	6.2	12.4	15.4
Atrial fibrillation, %	0.7	1.8	1.6	0.6
Cerebral infarction, %	1.0	2.7	3.7	5.8

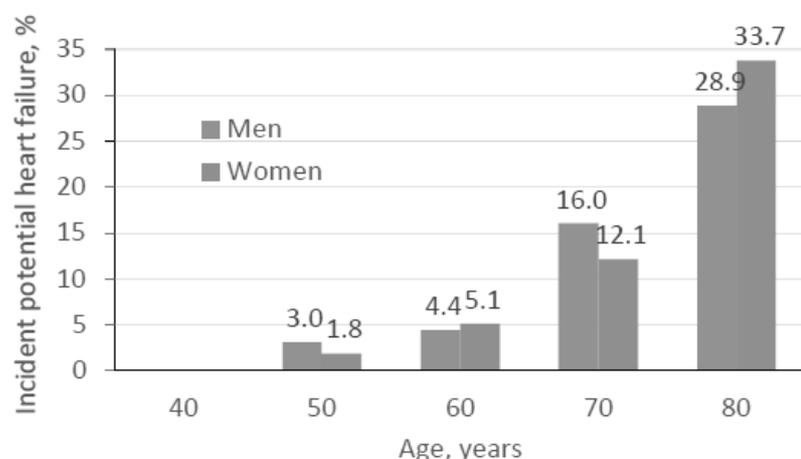


図 1 . 性年代別潜在性心不全罹患率

表 2 . 収縮期血圧カテゴリー別による潜在性心不全の罹患リスク

	Systolic blood pressure				per 20 mmHg
	<120 mmHg	120-139 mmHg	140-159 mmHg	>160 mmHg	
Person-years	7,911	6,153	3,256	813	--
Cases, n	78	113	73	30	--
Incidence rate per 1000 person-years	9.9	18.4	22.4	36.9	--
Age and sex-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	1.21 (0.90-1.63)	1.28 (0.92-1.79)	<b>1.80 (1.16-2.82)</b>	<b>1.20 (1.06-1.36)</b>
Multivariable-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	1.22 (0.90-1.65)	1.19 (0.84-1.68)	<b>1.78 (1.13-2.81)</b>	<b>1.18 (1.04-1.34)</b>

Multivariable adjustments for age, sex, body mass index (underweight, normal weight, over weight), non-HDL cholesterol (<130 mg/dL, 130-189 mg/dL, >180 mg/dL), cardiac murmur, coronary heart disease, atrial fibrillation, cerebral infarction, diabetes mellitus, chronic kidney disease, antihypertensive drug use, and antilipidemic drug use. HRs, hazard ratios; 95% CI, 95% confidence intervals.

表 3 . 拡張期血圧カテゴリー別による潜在性心不全の罹患リスク

	Diastolic blood pressure				per 20 mmHg
	<80 mmHg	80-85 mmHg	90-99 mmHg	>100 mmHg	
Person-years	11,267	4,596	1,861	410	--
Cases, n	164	86	37	7	--
Incidence rate per 1000 person-years	14.6	18.7	19.9	17.1	--
Age and sex-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	1.10 (0.84-1.44)	<b>1.45 (1.01-2.09)</b>	1.20 (0.56-2.58)	1.16 (0.92-1.46)
Multivariable-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	1.18 (0.90-1.56)	<b>1.49 (1.02-2.17)</b>	1.33 (0.61-2.88)	1.17 (0.92-1.49)

Multivariable adjustments for age, sex, body mass index (underweight, normal weight, over weight), non-HDL cholesterol (<130 mg/dL, 130-189 mg/dL, >180 mg/dL), cardiac murmur, coronary heart disease, atrial fibrillation, cerebral infarction, diabetes mellitus, chronic kidney disease, antihypertensive drug use, and antilipidemic drug use. HRs, hazard ratios; 95% CI, 95% confidence intervals.

表 4 . 脈圧カテゴリー別による潜在性心不全の罹患リスク

	Pulse pressure		
	<40 mmHg	40-59 mmHg	>100 mmHg
Person-years	4,921	9,928	3,285
Cases, n	35	151	108
Incidence rate per 1000 person-years	7.1	15.2	32.9
Age and sex-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	1.46 (0.99-2.14)	<b>1.94 (1.28-2.95)</b>
Multivariable-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	<b>1.49 (1.01-2.19)</b>	<b>1.86 (1.22-2.83)</b>

Multivariable adjustments for age, sex, body mass index (underweight, normal weight, over weight), non-HDL cholesterol (<130 mg/dL, 130-189 mg/dL, >180 mg/dL), cardiac murmur, coronary heart disease, atrial fibrillation, cerebral infarction, diabetes mellitus, chronic kidney disease, antihypertensive drug use, and antilipidemic drug use. HRs, hazard ratios; 95% CI, 95% confidence intervals.

表 5 . 血圧カテゴリー別による潜在性心不全の罹患リスク

	Blood pressure category		
	<120/80 mmHg	120-139/80-89mmHg	>140/90 mmHg
Person-years	6,664	4,288	2,646
Cases, n	50	65	58
Incidence rate per 1000 person-years	7.5	15.2	21.9
Age and sex-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	1.32 (0.91-1.95)	<b>1.86 (1.25-2.77)</b>
Multivariable-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	1.31 (0.89-1.94)	<b>1.94 (1.30-2.91)</b>

Multivariable adjustments for age, sex, body mass index (underweight, normal weight, over weight), non-HDL cholesterol (<130 mg/dL, 130-189 mg/dL, >180 mg/dL), cardiac murmur, coronary heart disease, atrial fibrillation, cerebral infarction, diabetes mellitus, chronic kidney disease, antihypertensive drug use, and antilipidemic drug use. HRs, hazard ratios; 95% CI, 95% confidence intervals.

#### D . 考察

我が国の潜在性心不全の追跡研究から、1000 人年当たりの潜在性心不全罹患数が 16 人であった。これを日本の現在の人口モデル(2017 年 10 月)に

合わせると 40 歳以上の男性で 27.8 万人、女性で 38.9 万人の男女合計 66.7 万人が毎年潜在性心不全になる計算である。心房細動の死亡率は年間 7%と言われている(2)。心不全と診断されてから死亡するまでの期間が 8 年とする

と日本の心不全患者は潜在性も併せて少なくとも約500万人いる計算になる。潜在性心不全のうちから、心不全の予防に努めていく必要がある。

今回、血圧と潜在性心不全罹患との関係についてまとめた。収縮期血圧は第2度収縮期高血圧から、拡張期血圧は90~99mmHgで、脈圧では40mmHg以上から、血圧カテゴリー別では高血圧群において、潜在性心不全罹患リスクであった。

今後日常外来や健診程度の基本的な検査項目で、潜在性心不全の10年後罹患予測確率が平易に求まるように、他の危険因子も併せて検討していく。

#### E . 結論

都市部地域住民を対象とした吹田研究を用い、我が国の潜在性心不全の追跡研究から、1000人年当たりの潜在性心不全罹患数が16人であった。収縮期血圧は第2度収縮期高血圧から、拡張期血圧は90~99mmHgで、脈圧では40mmHg以上から、血圧カテゴリー別では高血圧群において、潜在性心不全罹患リスクであった。

#### 参考文献

1. 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.
2. Shiba N, Shimokawa H: Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag*4:103-113, 2008.

#### F . 健康危機情報

なし

#### G . 研究発表

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.

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

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

#### H . 知的所有権の取得状況

なし

なお、本研究は追跡研究のため、本研究班が立ち上がる前より以下の研究費を用い、ベースライン時BNPの計測を実施していた。

研究代表者:小久保喜弘(全て主任研究)

- 都市部地域住民を対象とする頸動脈硬化症予防診断のためのリスクスコアに

- 関する研究. 研究期間: 2017-2019, 挑戦的研究(萌芽)
- 都市部地域住民を対象とする潜在性心不全の実態とリスクスコア作成に関する疫学研究. 研究期間: 2016-2018, 基盤研究(B)
  - 都市部地域住民を対象とする血漿 Na 利尿ペプチドと頸動脈硬化の進展に関する追跡研究. 研究期間: 2014-2015, 挑戦的萌芽研究.
  - 都市部一般住民を対象とした心房細動の実態とリスクスコア作成に関する研究. 研究期間:2013-2015, 基盤研究(B)
  - 都市部一般住民における代謝性疾患と頸動脈硬化の進展に関する追跡研究. 研究期間:2010-2012, 基盤研究(B)
  - 睡眠時無呼吸症候群と代謝性症候群および循環器疾患との関係に関する研究. 研究期間:2007-2008, 基盤研究(C)
  - 安静時代謝量を用いた代謝症候群の予防法に関する研究. 研究期間: 2005-2006, 基盤研究(C)