

令和元年度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）

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)

### 総括研究報告書

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 オープンイノベーションセンター
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	尾形 宗士郎	国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部
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。

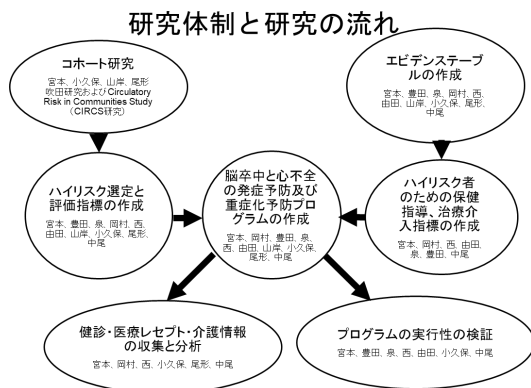
#### A 目的

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、(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、(3) 心不全および脳卒中の重症化指標の同定、(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、(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、(6) 健診・医療レセプト・介護情報の収集と分析と(7) プログラムの実行性の検証で構成される。



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。本年度の研究について以下に述べる。

## B 研究方法

(1) 都市部一般住民を対象とした神戸研究の参加者において、研究：推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比(24 時間尿中 Na/K)と BMI の組み合わせにおける高血圧の有病リスクの検討、研究：健常人の生活習慣や検査所見と、収縮期血圧、安静時心拍数、および DP との関連について検討した。

(2) CIRCS の秋田、茨城地区の 2010～13 年の健診受診者 4253 人を対象とした。健診時の NT-proBNP(pg/ml)を 55 未満、55-124、125-399、400 以上の 4 群に分け、55 未満を基準として性、年齢及び循環器危険因子を調整した多変量調整ハザード比(95%信頼区間)を算出した。

(3) 日本における 2012 年から 2017 年の古典的循環器病リスク要因の変化が、冠動脈死亡にどの程度寄与したのかを概算した。人口と冠動脈死亡数は 2012 年と 2017 年の人口動態調査の結果を使用した。古典的循環器病リスク要因は 2012 年と 2017 年の国民健康・栄養調査の結果を使用した。

古典的循環器病リスク要因の変化が冠動脈死亡率にどの程度影響したかを推定する方法については、IMPACT Model で採用されている方法を参考にした。まず、2012 年の冠動脈死亡率をもとに、2017 年の期待冠動脈死亡数を求める。その期待冠動脈死亡数と、各リスク要因の変化量と、既報論文から得られた冠動脈死亡に対する各リスク要因のハザード比やリスク比を基に計算を行い、冠動脈死亡に対する各リスク要因の変化の寄与度を Deaths prevented or postponed (DPPs) として求めた。

(4) シミュレーションモデルの開発のため、PubMed において、循環器疾患に関する地域におけるシミュレーションモデルの有無について、心不全を中心に文献レビュー検索を行った。検索のキーワードは、" chronic heart failure " 及び " community

simulation model”とした。各文献について、シミュレーションの方法や対象疾患を検討した。さらに、文献レビューの結果をもとに、地域における心不全の発症予防および重症化予防のプログラムについて、対象者の選定及び介入方法をシミュレーションモデルにより評価するために必要なデータを検討した。

## C 研究結果

(1) 研究 : 男性の47.4%(161名)、女性の21.4%(165名)が高血圧であった。BMIの平均値は男性22.8 kg/m<sup>2</sup>、女性20.9 kg/m<sup>2</sup>、24時間尿中Na/Kの中央値は男性3.2、女性3.1であった(表1)。男女ともBMIの高群は低群と比較してSBP、DBPともに有意に高く( $p < 0.05$ )、女性の24時間尿中Na/Kの高群でも低群と比較してSBPが有意に高かった( $p = 0.001$ )。低Na/K・低BMI群と比較した多変量調整オッズ比(P値)は、高Na/K・高BMI群の男性で2.65( $p = 0.02$ )、女性で11.05( $p < 0.001$ )、高Na/K・低BMI群の女性で1.57( $p = 0.02$ )と有意に高かった。研究 : 健常人の安静時心拍数の上昇はインスリン抵抗性や耐糖能異常が、収縮期血圧の上昇は塩分摂取量やGTPの上昇(飲酒量の増加)が関与していた。HOMA-IRと運動量のコンビネーションにおいて男女ともに、HOMA-IR低/運動量多群はHOMA-IR高/運動量少群に比較して、SBP、心拍数、DPとも平均値が低かった(図2)。男女に共通して心拍数には主にHOMA-IRが、DPには年齢、HOMA-IR、ヘマトクリットが正の関連、運動量は負の関連を示し、DPにおいて低運動量であることのリスクが示唆された。

(2) ラクナ脳梗塞の多変量調整ハザード比は55-124の群で0.88(0.21-3.67)、125-399の群で1.64(0.34-7.82)、400以上の群で6.80(1.11-41.6)であった(図の黒線)。心房細動有所見者を除外した場合も同様の結果であった。

(3) 2012年の冠動脈死亡率に基づいた2017年の

期待冠動脈死亡数は35,753人であった。各リスク要因の変化はTable 1のとおりである。収縮期血圧(SBP)の平均値は減少傾向がみられるが、総コレステロールとBody mass index(BMI)の平均値については上昇傾向がみられた。また、喫煙と運動習慣無しの割合は減少傾向がみられるが、糖尿病割合については上昇傾向がみられた。

冠動脈死亡に対する各リスク要因の変化の寄与度であるDPPsについてもTable 1に記載した。SBP平均値減少、喫煙割合減少、運動習慣無し割合減少により、それぞれ266、427、108の冠動脈死亡数の減少が推定された。一方で、総コレステロール平均値上昇、BMI平均値上昇、糖尿病割合上昇により、それぞれ1363、86、455の冠動脈死亡数の増加が推定された。

(4) 循環器疾患発症の疫学的な予測モデルは欧米を中心として数多く発表されており、システマティックレビュー(Echouffo-Tcheugui JB, et al, 2015)も行われている。ただ、シミュレーションモデルは数が限られており、心不全に特化したシミュレーションモデルは、今回の検索では得られなかった。シミュレーションの方法としては、マイクロシミュレーションを用いたモデル(Pandya A, et al, 2017)やシステム・ダイナミクスを用いたモデル(Hirsch G, et al, 2010)が見られた。地域における心不全の発症予防および重症化予防のプログラムをシミュレーションモデルで評価する場合、まず心不全の経過をモデル上で再現する必要がある。ここではモデルをシステム・ダイナミクスで作成するとしてVensimを用いてモデルを作成した。

## D 考察

(1) 高血圧の有病リスクは、BMIと24時間尿中Na/Kの両方が高い場合において最も高いことが示された。DPの上昇を抑制するためには、個々の背景を考慮し、収縮期血圧、心拍数双方に留意した生活

習慣指導が必要と考えられた。既存の健診結果（尿中 Na/K、DP）を活用した新しい保健指導の視点は、循環器疾患発症及び重症化予防に対する取組の推進につながる可能性が考えられる。

（２）NT-proBNP の高値がラクナ脳梗塞の発症リスクと関連することが示された。

（３）日本において 2012 年から 2017 年における古典的循環器病リスク要因の変化が冠動脈死亡に与えた寄与度を概算した。その結果、SBP 平均値減少、喫煙割合減少、運動習慣無し割合減少により冠動脈死亡が減少していたことが推定された。しかしながら、総コレステロール平均値上昇、BMI 平均値上昇、糖尿病割合上昇により冠動脈死亡が増加していたことが推定された。

（４）地域における心不全の発症予防および重症化予防のプログラムについてシミュレーションモデルを作成することは、少子高齢化の進む我が国において重要であり、プログラムの精緻化にもつながると考えられる。研究班における重要な課題の一つとして、シミュレーションモデルの作成が必要と考えられた。

## 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/NM A/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. Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(3):253-259.
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. 厚生労働省「健康づくりのための運動基準 2006 新しい運動基準・運動指針」身体活動の METS 表」  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/undou01/pdf/data.pdf>
10. Thi Minh Nguyen T, et al. Hypertens Res. 2019 Mar;42(3):411-418.
11. 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.
12. Ebihara K, Yamagishi K, Umesawa M, Muraki I, Cui R, Imano H, Kubota Y, Hayama-Terada M, Shimizu Y, Ohira T, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H; for the CIRCIS Investigators. Moderate levels of N-terminal pro- B-type natriuretic peptide is associated with increased risks of ischemic and lacunar stroke among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study. *J Atheroscler Thromb* in press.
13. Ogata S, Nishimura K, Guzman-Castillo M, Sumita Y, Nakai M, Nakao YM, Nishi N, Noguchi T, Sekikawa A, Saito Y, Watanabe T, Kobayashi Y, Okamura T, Ogawa H, Yasuda S, Miyamoto Y, Capewell S, O'Flaherty M. Explaining the decline in coronary heart disease mortality rates in Japan: Contributions of changes in risk factors and evidence-based treatments between 1980 and 2012. *Int J Cardiol*. 2019 Sep 15;291:183-188.
14. 厚生労働省. 人口動態調査.  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>
15. 厚生労働省. 国民健康・栄養調査.  
[https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou\\_eiyou\\_chousa.html](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html)
- F 健康危険情報  
なし
- G 研究発表
- 野澤美樹、桑原和代、服部浩子、東山綾、杉山大典、平田匠、西田陽子、久保佐智美、久保田芳美、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 BMI を組み合わせたリスク重積別の高血圧リスクの検討-神戸研究-. 第 55 回日本循環器病予防学会学術集会 2019 年 5 月 11 日～12 日(久留米)オーラル発表
  - 中越奈津子、野澤美樹、服部浩子、平田あや、佐田みずき、久保佐智美、東山綾、西田陽子、久保田芳美、平田匠、宮松直美、桑原和代、杉山大典、岡村智教. 健常人における心拍数およびダブルプロダクトの規定要因:神戸研究. 第 22 回日本運動疫学会学術総会 2019 年 6 月 22 日～23 日(神奈川)ポスター発表
  - 中越奈津子、野澤美樹、服部浩子、平田あや、佐田みずき、久保佐智美、東山綾、西田陽子、久保田芳美、平田匠、宮松直美、桑原和代、杉山大典、岡村智教. 健常人における心拍数およびダブルプロダクトの規定要因:神戸研究. 第 78 回日本公衆衛生学会総会 2019 年 10 月 24 日(高知)ポスター発表
  - 海老原賢治, 山岸良匡, 磯博康. 地域一般住民における NT-proBNP と病型別脳梗塞、特にラクナ脳梗塞発症リスクとの関連: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCIS). 第 253 回日本循環器学会関東甲信越地方会, 東京, 2019.09. (口演・Student Award 最優秀賞受賞)

5. 海老原賢治，山岸良匡，村木功，崔仁哲，今野弘規，久保田康彦，山海知子，岡田武夫，木山昌彦，磯博康．健診時の NT-proBNP と脳卒中発症との関連：CIRCS．第 55 回日本循環器病予防学会学術総会，久留米，2019.05.（口演）

H 知的所有権の出願・登録状況

なし

