

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)

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

要旨

日本人地域一般住民約 5000 人を対象に、血清 NT-proBNP と脳梗塞発症との関連を病型別に分析した。健診時に測定した 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脳卒中、脳梗塞および病型別脳梗塞（穿通枝系脳血栓、皮質枝系脳血栓および脳塞栓）の多変量調整ハザード比を算出した。NT-proBNP が高値であるほど脳卒中発症のリスク上昇が認められ、病型別に見た場合においても、脳梗塞、穿通枝系脳血栓、皮質枝系脳血栓において統計学的に有意な関連が認められた。また、NT-proBNP が 400 pg/ml 以上の群のみならず、125-399 pg/ml の群においても、脳卒中のリスクと関連が認められた。

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) の測定が考えられる。

NT-proBNP は、将来の脳梗塞発症と関連する可能性が示されているが、日本人の脳梗塞の約半数を占める穿通枝領域に生じるラクナ脳梗塞との関連を示した研究は、国内外を問わずないことから、本研究では、健診時の血清 NT-proBNP と脳梗塞発症との関連を病型別に分析した。

B. 研究方法

対象地域は、CIRCS 研究の秋田および茨城地域である。2 地域のうち、2010～2013 年の健診受診者 4393 人を対象とした。健診時に測定した 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脳卒中、脳梗塞および病型別脳梗塞（穿通枝系脳血栓、皮質枝系脳血栓および脳塞栓）の多変量調整ハザード比 (95%信頼区間) を算出した。

(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

平均 4.7 年の追跡期間中、脳卒中発症者は 50 人であった。その内訳は、脳梗塞が 35

人（穿通枝系脳血栓 15 人、皮質枝系脳血栓 6 人、脳塞栓 10 人）、脳出血が 7 人、くも膜下出血が 7 人であった。

NT-proBNP が 55 pg/ml 未満の群を基準とした、脳卒中、脳梗塞および病型別脳梗塞（穿通枝系脳血栓、皮質枝系脳血栓および脳塞栓）の多変量調整ハザード比を表 1 に示す。脳卒中および脳梗塞の多変量調整ハザード比（95%信頼区間）は、NT-proBNP が 125-399 pg/dl の群でそれぞれ 2.78 (1.25-6.16)、2.58 (0.97-6.88)、NT-proBNP が 400 pg/dl の群でそれぞれ 7.29 (2.82-18.9)、9.37 (3.14-28.0) であった。病型別には、穿通枝系脳血栓の多変量調整ハザード比は NT-proBNP が 400 pg/dl の群で 6.81 (1.11-41.7)、皮質枝系脳血栓では 15.5 (1.54-155) であった。

これらの結果は、ベースライン時点で心房細動が指摘されていた人を解析から除外しても概ね同様であった。

D. 考察

NT-proBNP が高値であるほど脳卒中発症のリスク上昇が認められた。病型別に見た場合においても、脳梗塞、穿通枝系脳血栓、皮質枝系脳血栓において統計学的に有意な関連が認められ、脳塞栓も同様の傾向が認められた。心房細動患者を除外した場合でも同様の結果であったことから、NT-proBNP が心房細動を有しない集団において脳卒中発症のリスクマーカーとして有用である可能性がある。

また、NT-proBNP が 125-399 pg/ml の群においても、脳卒中および脳梗塞のハザード比が 2~3 程度と、比較的大きなリスク上昇が認められた。脳卒中予防のために、NT-proBNP を健診等で測定し、NT-proBNP の軽度上昇を認めた者に対して、高血圧や糖尿病、喫煙などの主要な心血管疾患リスクファクターを管理することが有用である可能性が示唆される。ただし、NT-proBNP の測定費用は安価ではないため、健診での測定については費用対効果を含めて注意深く検討する必要がある。

欧米の先行研究においても、NT-proBNP と脳卒中との関連について、病型別の解析が行われており、全脳卒中、脳梗塞、皮質枝系脳梗塞、心原性塞栓症において、統計

学的に有意な関連が認められていたが、穿通枝系脳梗塞においては正の傾向が認められるものの、統計学的に有意ではなかった。本研究は NT-proBNP とわが国に多い穿通枝系脳梗塞との関連を世界で初めて示した。ただし、穿通枝系脳血栓の症例数が 6 人と少ないため、結果の解釈には注意を要する。

本研究が欧米の先行研究と異なる点として、日本人を対象とした本研究では、欧米の先行研究よりも NT-proBNP の値が比較的 low である点が挙げられる。米国の ARIC Study では、NT-proBNP の値を五分位で分けると 27.2 pg/ml 未満、27.3-51.9 pg/ml、52.0-87.3 pg/ml、87.4-155.1 pg/ml、155.2 pg/ml 以上であったのに対して、本研究での NT-proBNP の値を五分位で分けると、18 pg/ml 未満、19-28 pg/ml、29-43 pg/ml、44-68 pg/ml、69 pg/ml 以上であった。

E. 結論

日本人地域一般住民約 4000 人を対象に、NT-proBNP を測定し、脳卒中リスクとの関連を分析した。NT-proBNP の分布が欧米よりも比較的 low である日本人において、NT-proBNP が 400 pg/ml 以上の群のみならず、125-399 pg/ml の群においても、脳卒中リスクの増加との関連が認められた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

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 CIRCUS Investigators. Moderate levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with increased risks of total and ischemic strokes among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study. *J Atheroscler Thromb* in press.

H. 知的所有権の取得状況

なし

表 NT-proBNP 区分別の脳卒中、脳梗塞および病型別脳梗塞の多変量調整ハザード比

	NT-proBNP (pg/ml)			
	<55	55-124	125-399	≥400
人数	2,617	1,218	457	101
人年	11,730	5,474	2,149	468
全脳卒中(人数)	19	9	14	8
性・年齢調整、地区層別ハザード比(95%信頼区間)	1	0.83 (0.36 - 1.89)	2.70 (1.24 - 5.87)	5.62 (2.26 - 14.0)
多変量調整ハザード比(95%信頼区間)†	1	0.84 (0.36 - 1.92)	2.78 (1.25 - 6.16)	7.29 (2.82 - 18.9)
脳梗塞(人数)	13	6	9	7
性・年齢調整、地区層別ハザード比(95%信頼区間)	1	0.79 (0.29 - 2.15)	2.28 (0.88 - 5.91)	6.01 (2.15 - 16.8)
多変量調整ハザード比(95%信頼区間)†	1	0.87 (0.32 - 2.38)	2.58 (0.97 - 6.88)	9.37 (3.14 - 28.0)
穿通枝系脳血栓(人数)	7	3	3	2
性・年齢調整、地区層別ハザード比(95%信頼区間)	1	0.76 (0.18 - 3.10)	1.50 (0.34 - 6.65)	3.23 (0.59 - 17.8)
多変量調整ハザード比(95%信頼区間)†	1	0.88 (0.21 - 3.67)	1.64 (0.34 - 7.83)	6.81 (1.11 - 41.7)
皮質枝系脳血栓(人数)	3	1	0	2
性・年齢調整、地区層別ハザード比(95%信頼区間)	1	0.52 (0.05 - 5.38)	-	6.95 (0.87 - 55.8)
多変量調整ハザード比(95%信頼区間)†	1	0.72 (0.07 - 7.65)	-	15.5 (1.54 - 155)
脳塞栓(人数)	2	2	4	2
性・年齢調整、地区層別ハザード比(95%信頼区間)	1	1.63 (0.22 - 12.3)	5.62 (0.84 - 37.6)	9.13 (1.06 - 78.3)
多変量調整ハザード比(95%信頼区間)†	1	1.54 (0.20 - 12.1)	5.14 (0.75 - 35.4)	7.83 (0.78 - 78.6)

†さらに Body mass index、拡張期血圧、降圧剤使用、non-HDL コレステロール、推算糸球体濾過量を調整