

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事業

「健康診査・保健指導における健診項目等の必要性、妥当性の検証、及び地域における健診実施体制の検討のための研究（19FA1008）」2019年度分担研究報告書

2. BNP、NT-proBNP、高感度 CRP、健診受診に関する疫学研究

研究分担者	磯 博康	大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学	教授
研究協力者	今野 弘規	大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学	准教授
	崔 仁哲	大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学	助教
	村木 功	大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学	助教
	山岸良匡	筑波大学医学医療系	教授
	松村 拓実	大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学	博士課程

研究要旨

本研究では、①CIRCS 研究における、高感度 CRP と循環器疾患発症リスクとの関連、NT-proBNP と脳卒中発症との関連についての検討を行い、NT-proBNP と脳卒中発症との間に正の関連を認めたが、高感度 CRP と循環器疾患との関連は認められなかった。②健診受診と循環器疾患による入院リスクとの関連の試行的検討を行い、健診受診者で循環器疾患による入院リスクが低いことが確認されたが、対象拡大や統計手法の改良など更なる検討が必要である。

A. 研究目的

現在の健診項目のエビデンス整理、新規健診項目候補のエビデンス整理およびコホート研究を用いたエビデンス構築・強化を目的として、今年度は次の2点を実施した。

①CIRCS 研究における、高感度 CRP と循環器疾患発症リスクとの関連、NT-proBNP と脳卒中発症との関連についての検討

②健診受診と循環器疾患による入院リスクとの関連の試行的検討

1.高感度 CRP と循環器疾患発症との関連

先行研究において、日本人において高感度 CRP は循環器疾患のリスク上昇と関連するこ

とが報告されている。しかし、その多くは 1990 年前後での検討であり、より新しい集団での検討を行うため、CIRCS 研究(the Circulatory Risk in Communities Study)を用いて、高感度 CRP と循環器疾患発症との関連を前向きコホート研究デザインにて検討した。

B. 研究方法

2002～2007 年の秋田県 I 町、2003～2008 年の大阪府 Y 市 M 地区、2003～2005 年の高知県 N 町、2002 年の茨城県 K 町の循環器健診受診者のうち、高感度 CRP を測定した者で循環器疾患の既往歴のない 40-69 歳の 7,834 名(男性 2,796 名、女性 5,038 名)を解析対象者とした。

追跡調査は、秋田県 I 町で 2017 年末まで、大阪府 Y 市 M 地区で 2016 年末まで、高知県 N 町で 2011 年末まで、茨城県 K 町で 2014 年末まで実施し、循環器疾患の発症を把握した。

高感度 CRP 値は右に裾を引いた分布をしているため、分位点を用いず、アメリカ疾病予防管理センター/アメリカ心臓協会(CDC/AHA)のガイドライン(Circulation. 2003;107(3); 0000052939.59093.45)を参考に、高感度 CRP 値 1.00 mg/L 以上を高値とした。1.00mg/L 未満を男女別に 2 分割し、3 群とした。Cox 比例ハザードモデルを用いて、最も低い群を基準とした循環器疾患発症ハザード比を算出した。調整変数は、年齢(歳)、地域、Body mass index(kg/m<sup>2</sup>; 4 分位)、収縮期血圧(mmHg)、降圧剤服薬の有無、総コレステロール(mg/dl; 4 分位)、糖尿病既往歴の有無、喫煙状況、飲酒状況とした。

### (倫理面への配慮)

CIRCS 研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、大阪がん循環器病予防センター、大阪大学、筑波大学の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

### C. 研究結果

男女ともに高感度 CRP が高くなるにつれ、年齢、Body mass index、収縮期血圧、拡張期血圧が高かった。

平均 11.3 年の追跡期間の間に 224 人が循環器疾患を発症した。内訳は、脳卒中が 143 人、虚血性心疾患が 84 人であった。

男性において、循環器疾患の年齢調整発症率(1000 人年あたり)は、高感度 CRP 値の最低群で 2.66、中間群で 3.79、1.00mg/L 以上で 3.73 であった。同様に、女性ではそれぞれ 1.54、1.60、1.36 であった。高感度 CRP 値の最低群に対する 1.00mg/L 以上群の循環器疾患の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、男性で 1.25(0.79-1.97; P for trend=0.35)、女性

で 0.68(0.38-1.22; P for trend=0.20)であった。

### 2.NT-proBNP と脳卒中発症との関連

NT-proBNP は心不全の診断、重症度評価に用いられる生化学的バイオマーカーである。先行研究において、NT-proBNP 高値が脳卒中を含む循環器疾患のリスク上昇と関連することが報告されているが、その多くがアジア人と比較して、脳卒中罹患率が低い欧米人を対象に行われた研究である。

そこで、CIRCS 研究を用いて、日本人地域一般住民を対象として、NT-proBNP と脳卒中発症との関連について、脳卒中の病型分類で分けて検討した。

### B. 研究方法

2010~2012 年の秋田県 I 町、2010~2013 年の茨城県 K 町の循環器健診受診者のうち、NT-proBNP を測定した者で脳卒中の既往歴のない 20-95 歳の 4,393 名を解析対象者とした。

追跡調査は、秋田県 I 町で 2016 年末まで、茨城県 K 町で 2014 年末まで実施し、脳卒中の発症を把握した。先行研究(Circ J. 2018;82:CJ-17-1227, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31:111.223669, Eur J Heart Fail. 2004;6:2003.12.009)や欧州心臓病学会のガイドライン(Eur Heart J. 2016;37:ehw128)に基づき、NT-proBNP 値を 4 群(<55、55-124、125-399、≥400 pg/ml)に分けた。Cox 比例ハザードモデルを用いて、最低群を基準とした脳卒中発症ハザード比を算出した。調整変数は、年齢(歳)、性別、地域、Body mass index(kg/m<sup>2</sup>; 4 分位)、拡張期血圧(mmHg)、降圧剤服薬の有無、血清 non HDL(Non-high density lipoprotein)-コレステロール(mg/dl; 4 分位)、推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate; eGFR)、心房細動の既往歴の有無とした。なお、NT-proBNP と脳卒中との関連の間に、性別による交互作用は認められなかったため、男女合計で検討を行った。

### (倫理面への配慮)

CIRCS 研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、大阪がん循環器病予防センター、大阪大学、筑波大学の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

### C. 研究結果

NT-proBNP 値が高くなるにつれ、年齢、降圧剤服薬者の割合、心房細動既往者の割合、心疾患既往歴者(狭心症、心筋梗塞)の割合は高くなり、総コレステロール、血清 non HDL-コレステロール、eGFR、拡張期血圧は低くなった。

平均 4.7 年の追跡期間中、50 人が脳卒中を発症した。NT-proBNP 値が 125 pg/ml 以上では、全脳卒中の発症リスクが有意に高かった。NT-proBNP が 55 pg/ml 未満の群と比較して、全脳卒中の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、125 pg/ml で 2.78 (1.25-6.16)、400 pg/ml 以上で 7.29(2.82-18.9)であった。

この結果は、解析対象者から、①心房細動の既往歴のある者、②心疾患の既往歴のある者、③慢性腎臓病の既往歴のある者、④高血圧の既往歴のある者のいずれかを除いた場合でもほとんど変わらなかった。

### 3.健診受診と循環器疾患による入院リスクとの関連の試行的検討

健診受診による循環器疾患予防効果については多くの介入研究で認められなかったことが報告されている (Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD009009.)。しかし、これらの介入研究の多くが 1990 年以前に行われており、効果的な治療薬が十分に開発されていないこと、健診受診後の介入が生活習慣改善指導のみに留まることなどから、これらの結果を現在の保健・医療事情に直接当てはめることは極めて難しい。

そこで、観察研究を用いて、健診受診の循環器疾患による入院リスクとの関連の検討可能性について、検討した。

### B. 研究方法

2012 年に茨城県 C 市国民健康保険被保険者の 40~74 歳男女を対象とし、2012 年度に脳卒中・心筋梗塞による受診歴のない男性 12,795 人、女性 11,735 人を解析対象とした。

健診受診状況は 2012~2016 年度に実施した特定健診データを用いて、「2012 年度に健診受診あり」、「2012 年度に健診受診がないが、2013 年以降に健診受診あり」、「2012~2016 年度に健診受診なし」の 3 群に分類した。

受診歴および薬剤処方歴は、2012 年 10 月~2013 年 3 月の国民健康保険および後期高齢者医療制度のレセプトデータを用いて評価した。

追跡調査として、2013~2017 年度の国民健康保険および後期高齢者医療制度のレセプトデータを用いて、脳卒中または心筋梗塞のレセプト記載傷病名による 1 日以上入院を評価した。被保険者異動情報により、国民健康保険からの退会時点で追跡終了とした。

統計解析は、Cox 比例ハザードモデルを用いて、2012 年度健診受診ありに対する脳卒中・心筋梗塞による入院のハザード比を男女別に算出した。調整変数は、年齢(歳)、降圧薬処方、脂質異常症治療薬処方、糖尿病治療薬処方、インスリン処方とした。また、試験的に受診歴として全レセプト記載傷病名、薬剤処方歴として全薬効分類を用いて、stepwise 法 ( $p < 0.05$ ) により抽出された変数により作成された傾向スコアによる層化し統合した結果を得た。

### (倫理面への配慮)

筑西市における保健事業評価は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、大阪大学、筑波大学の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

## C. 研究結果

平均 4 年の追跡期間中に、男性 298 人、女性 163 人が脳卒中・心筋梗塞による入院をした。

脳卒中・心筋梗塞による入院の年齢調整ハザード比は、「2012 年度健診受診あり」と比べて、「2012～2016 年度健診受診なし」では男性で 2.81 (95%信頼区間：1.93-4.10)、女性で 2.97 (1.94-4.54) であり、「2013～2016 年度健診受診あり」では男性で 0.90 (0.51-1.60)、女性で 1.53 (0.86-2.72) であった。これらの関連は降圧薬・脂質異常症治療薬・糖尿病治療薬・インスリンの処方歴を調整しても関連に大きな変化がなかった。

傾向スコアを用いた分析においても、「2012～2016 年度健診受診なし」の脳卒中・心筋梗塞による入院リスクは概ね同様であった。ただし、本検討において作成した傾向スコアの妥当性について更なる検討が必要である。

## D. 考察

高感度 CRP と循環器疾患との関連については、日本人における報告も多く、いずれの報告も高感度 CRP 高値で循環器疾患リスクが高いことで一致している。しかし、CIRCS 研究における近年の健診受診者においては、高感度 CRP と循環器疾患発症との間に有意な関連は認められず、対象者特性などの違いにより先行研究と結果が異なった可能性がある。今後更なる検討が必要である。

健診受診と循環器疾患発症リスクの検討として、国保被保険者において試行的に検討を行った。観察研究による検討であるため、交絡因子への対応として、傾向スコアを試験的に作成したが、傾向スコアが適切に作成されていない場合、適正な結果が得られないことから、傾向ス

コアなど交絡因子への対応について更なる検討が必要である。また、一地域での検討では地域特性による影響の可能性があるため、今後対象地域を増やした検討が必要である。

## E. 結論

BNP・NTproBNP については更なるエビデンスの集積が必要であり、高感度 CRP については有効な対象者についての更なる検討が必要である。

健診受診の効果については、対象拡大、統計手法の改良などにより引き続き、検討が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・ Ebihara K, Yamagishi K, Umesawa M, et al. 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. 2020 [Epub ahead of print].

### 2. 学会発表

- ・ 海老原賢治、他. 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. 2019 年 5 月.

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

1~3 のいずれも該当なし