

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

平成 30～令和 2 年度 総合研究報告書

(研究代表者)

国立研究開発法人 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

センター長 宮本 恵宏

令和 3 年(2021)年 3 月

目 次

I. 総合研究報告	
1. 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-----	1
宮本恵宏・豊田一則・泉知里・岡村智教・西信雄・由田克士・山岸良匡・小久保喜弘・ 中尾葉子・尾形宗士郎	
II. 分担研究報告	
1. 研究①都市部住民での推定 24 時間尿中ナトリウム カリウム比と BMI の組み合わせによる 血圧高値の発症リスク（神戸研究）-----	6
研究②：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） 岡村智教・桑原和代・野澤美樹・中越奈津子	
2. 診察時非高血圧者における家庭血圧と CAVI との関連：神戸研究-----	16
岡村智教・眞鍋佳世・桑原和代	
3. 住民コホート（CIRCS 研究）を用いた検証-----	27
山岸良匡・磯博康・木山昌彦・木原朋未	
4. 潜在性心不全のリスク因子（CIRCS）-----	30
山岸良匡・磯博康・木山昌彦・木原朋未	
5. 都市部地域住民を対象とした心不全の追跡研究-----	33
小久保喜弘・宮本恵宏・中尾葉子・尾形宗士郎	
6. 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-----	38
宮本恵宏・豊田一則・泉知里・岡村智教・西信雄・由田克士・山岸良匡・小久保喜弘・ 中尾葉子・尾形宗士郎	
7. 心不全および脳卒中のハイリスク選定と評価指標の作成 -----	44
宮本恵宏・豊田一則・泉知里・岡村智教・西信雄・由田克士・山岸良匡・小久保喜弘・ 中尾葉子	
8. 地域や集団の特性を考慮した栄養指導法に関する基礎的な検討-----	49
由田克士・福村智恵	
9. 急性心不全と急性冠症候群の入院発症率の推定 宮崎県延岡市 2015-17 年での検討 -----	55
尾形宗士郎・宮本恵宏	
10. 日本における 2012 年から 2017 年までの古典的循環器病リスク要因変化が 冠動脈死亡に与えた影響の推定に関する研究 -----	60
尾形宗士郎	
11. シミュレーションモデルを用いたプログラムの評価に関する研究. -----	66
西信雄	
12. 地域住民を対象とした冠動脈疾患と心不全発症予防に対する保健指導効果の検討 -----	70
西信雄・尾形宗士郎・山田めぐみ・宮本恵宏	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	76
IV. 地域における脳卒中と心不全の発症予防および重症化予防プログラム-----	80

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 総合研究報告書

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 衛生学公衆衛生学
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	小久保 喜弘	国立循環器病研究センター 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

研究要旨

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。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した。

A. 研究目的

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。

特に、我が国における心不全入院数および心不全入院中の死亡率は、年々増加の一途をたどっており、日本医療データセンターの2009～2010年のデータによると、我が国の心不全症例は390万人と推定され、日本循環器学会の平成26年度診療実態調査(JROAD)では年間に23万人のべ入院が報告されている。また、脳卒中の患者数は現在米国の約2倍といわれており、平成26年度の脳血管疾患の医療費は1兆7,821億円で、その8割は65歳以上の高齢者に費や

されている。高齢者人口の増加や生活習慣病の増加により、心不全および脳卒中患者は急激に増加すると予想されている。

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。

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。

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。

B. 研究方法

(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については、「都市部住民での推定 24 時間尿中ナトリウム カリウム比と BMI の組み合わせによる血圧高値の発症リスク (神戸研究)」、「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)」、「診察時非高血圧者における家庭血圧と CAVI との関連 (神戸研究)」、「住民コホート (CIRCS 研究) を用いた検証」、「潜在性心不全のリスク因子 (CIRCS)」、「都市部地域住民を対象とした心不全の追跡研究」を行った。そして、(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のための「地域や集団の特性を考慮した栄養指導法に関する基礎的な検討」を行い、(5)地域における脳卒中と心不全の発症予防および重症化予防プログラムを作成した。そして、(6)健診・医療レセプト・介護情報の収集と分析として、「急性心不全と急性冠症候群の入院発症率の推定」、「日本における 2012 年から 2017 年までの古典的循環器病リスク要因変化が冠動脈死亡に与えた影響の推定に関する研究」を行った。(7)プログラムの実行性の検証としては、「シミュレーションモデルを用いたプログラムの評価に関する研究」を行ったのちに、「地域住民を対象とした冠動脈疾患と

心不全発症予防に対する保健指導効果の検討」を行った。

下線に示す研究については次項の分担研究報告にて方法と結果をそれぞれ報告する。なお、研究分担者、研究協力者の所属は研究当時のものである。

C. 研究結果

各分担研究報告の結果及び地域における脳卒中と心不全の発症予防および重症化予防プログラムを参照されたい。

D. 考察

我が国における心不全入院数および心不全入院中の死亡率は、年々増加の一途をたどっており、日本医療データセンターの2009～2010年のデータによると、我が国の心不全症例は390万人と推定され、日本循環器学会の平成26年度診療実態調査(JROAD)では年間に23万人のべ入院が報告されている。また、脳卒中の患者数は現在米国の約2倍といわれており、平成26年度の脳血管疾患の医療費は1兆7,821億円で、その8割は65歳以上の高齢者に費やされている。高齢者人口の増加や生活習慣病の増加により、心不全および脳卒中患者は急激に増加すると予想されている。CIRCS研究による潜在的な心不全のリスク因子の分析より、血圧や喫煙、糖尿病など、従来のリスク因子が重要であることが明らかとなった。また、血圧や血管の動脈硬化とNa/Kが関連し、栄養指導が効果的である可能性が示唆された。心不全と脳卒中の発症および重症化リスク予防のプログラムで活用できるシミュレーションモデル、急性冠症候群および急性心不全の発症率を推定したが、これらは今後の予防プログラムの有用なツールとなる。

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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toyoda K, Yamagami H, Koga M. Consensus Guides on Stroke Thrombolysis for Anticoagulated Patients from Japan: Application to Other Populations. *J Stroke*. 20: 321-331, 2018
- 2) Toyoda K, Koga M, Yamamoto H, et al. Clinical outcomes depending on acute blood pressure after cerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 85: 105-113, 2019
- 3) Ogawa A, Toyoda K, Kitagawa K, et al. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke: a phase 3, randomised, non-inferiority trial (PRASTRO-I). *Lancet Neurol*. 18: 238-247, 2019.
- 4) Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, Hayashi T, Nagai-Okatani C, Asada T, Fujiwara A, Nakagawa Y, Amano M, Hamatani Y, Okada A, Amaki M, Hasegawa T, Kanzaki H, Nishimura K, Yasuda S, Kangawa K, Anzai T, Minamino N, Izumi C. Change in the NT-proBNP/Mature BNP Molar Ratio Precedes Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure: A Novel Predictor Candidate for Cardiorenal Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 8, e011468. 2019.
- 5) Yasuhiro Shintani, Hiroyuki Takahama, Yasuhiro Hamatani, Kunihiro Nishimura, Hideaki Kanzaki, Kengo Kusano, Teruo Noguchi, Kazunori Toyoda, Satoshi Yasuda, Chisato Izumi. Ischemic stroke risk during post-discharge phases of heart

- failure: association of left ventricular concentric geometry. *Heart Vessels*. 35(4): 564-575. 2020 Apr. SpringerLink.
- 6) Toyoda K, Uchiyama S, Hagihara Y, et al. Dabigatran versus aspirin for secondary prevention after embolic stroke of undetermined source: RE-SPECT ESUS Japanese subanalysis. *Circ J* 84:2286-2295. 2020.
 - 7) 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 CIRCS 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. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 27, 751-760. 2020.
 - 8) Hasegawa T, Asakura M, Asanuma H, Amaki M, Takahama H, Sugano Y, Kanzaki H, Yasuda S, Anzai T, Izumi C, Kitakaze M. Difference in the prevalence of subclinical left ventricular impairment among left ventricular geometric pattern in a community-based population. *J Cardiol*. 75: 439-446. 2020.
 - 9) Nakai M, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Takegami M, Nakao YM, Okamura T, Miyamoto Y. Development of a Cardiovascular Disease Risk Prediction Model Using the Suita Study, a Population-Based Prospective Cohort Study in Japan. *J Atheroscler Thromb*.27(11):1160-1175. 2020 Nov 1.
 - 10) 野澤 美樹, 桑原 和代, 久保田 芳美, 西田 陽子, 久保 佐智美, 平田 匠, 東山 綾, 平田 あや, 服部 浩子, 佐田 みずき, 門田 文, 杉山 大典, 宮松 直美, 宮本 恵宏, 岡村 智教. 横断研究による推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比および BMI と血圧との関連: 神戸研究. *日本公衆衛生雑誌*. 第 67 巻 10 号. 2020 年.
 - 11) 国循環卒中データバンク 2021 編集委員会、編 豊田一則 (編集委員長) 脳卒中データバンク 2021、中山書店、東京 2021.
 - 12) Toyoda K, Inoue M, Yoshimura S, et al. MRI-guided thrombolysis (0.6 mg/kg) was beneficial for unknown onset stroke above a certain core size: THAWS RCT substudy. 2 MRI-guided thrombolysis (0.6 mg/kg) was beneficial for unknown onset stroke above a certain core size: THAWS RCT substudy. *Stroke* 52:12-19. 2021.
 - 13) Toyoda K, Palesch YY, Koga M, et al. Regional differences in the response to acute blood pressure lowering after cerebral hemorrhage. *Neurology*. 96:e740-e751. 2021.
 - 14) Best JG, Ambler G, ..., Toyoda K, Bae HJ, Marti-Fabregas J, Werring DJ; Best JG, Ambler G, et al. Microbleeds International Collaborative Network. Development of imaging-based risk scores for prediction of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke in patients taking antithrombotic therapy after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol*. 20:294-303. 2021.
 - 15) Soshiro Ogata, Kyohei Marume, Michikazu Nakai, Ryota Kaichi, Masanobu Ishii, Sou Ikebe, Takayuki Mori, Soichi Komaki, Hiroaki Kusaka, Reiko Toida, Kazumasa Kurogi, Yoshitaka Iwanaga, Takao Yano, Nobuyasu Yamamoto, Yoshihiro Miyamoto. Incidence rate of acute coronary syndrome including acute myocardial infarction, unstable angina, and sudden cardiac death in Nobeoka city for the super-aged society of Japan. *Circulation J*. Accepted. 2021.
2. 学会発表
 - 1) 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
 - 2) 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
- 3) 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
 - 4) 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 (CIRCS). 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)
 - 6) 眞鍋佳世、桑原和代、田谷元、久保田芳美、西田陽子、久保佐智美、平田匠、東山綾、平田あや、佐田みずき、門田文、杉山大典、宮松直美、宮本恵宏、岡村智教. 尿中Na/Kを考慮した家庭血圧と Cardio-ankle vascular index(CAVI)の関連. 第79回公衆衛生学会総会. 2020年10月20日～10月22日 (オンライン開催) .
 - 7) 青木鐘子, 山岸良匡, 木原朋未, 田中麻理, 今野弘規, 崔仁哲, 村木功, 清水悠路, 羽山実奈, 梅澤光政, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康. 潜在性心不全のリスク因子：The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). 第57回日本循環器病予防学会総会, 名古屋大学豊田講堂シンポジオン, 2021年6月 (演題採択) .
 - 8) 由田克士: 栄養・食生活に関する取り組みと循環器病予防. 第56回日本循環器病予防学会学術集会. 2020年12月1日～21日, オンデマンド配信.
 - 9) 豊田一則: 脳卒中の急性期治療(シンポジウム)。第117回日本内科学会講演会 2020/8月 東京 (web)
 - 10) 豊田一則: MRIを基軸とした二つの医師主導脳卒中多施設共同研究: THAWSとBAT2 (シンポジウム)。第48回日本磁気共鳴医学会大会 2020/9月 盛岡 (web)
 - 11) 豊田一則: マルチモダリティ時代の急性期脳梗塞治療の要点。日本脳神経外科学会第79回学術総会 2020/10月 岡山 (web)
 - 12) Kokubo Y, Higashiyama A, Watanabe M, Nakao YM, Honda-Kohmo K, Izumi C, Kusano K, Noguchi T, Miyamoto Y. Development of 5-year Incident Latent Heart Failure Prediction for a Japanese Senior Population: The Suita Study. 第85回日本循環器学会学術集会 (口演)
 - 13) Soshiro Ogata, Kyohei Marume, Michikazu Nakai, Ryota Kaichi, Masanobu Ishii, Nobuyasu Yamamoto, Yoshihiro Miyamoto. Incidence rate of acute coronary syndrome in super-aged society in Nobeoka city - Nobeoka Study-. 日本循環器学会 2020年7月
 - 14) 宮本恵宏. 住民コホート研究からみた適正体重. 第56回日本循環器病予防学会学術集会 パネルディスカッション わが国の循環器病予防を更に進める栄養改善 2020年12月12日 大阪
- H. 知的財産権の出願・登録状況なし。

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

研究①：都市部住民での推定 24 時間尿中ナトリウム カリウム比と BMI の組み合わせによる血圧高値の発症リスク (神戸研究)

研究②：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)

研究分担者	岡村智教	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学
研究協力者	桑原和代	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学
研究協力者	野澤美樹	慶應義塾大学医学部	衛生学公衆衛生学
研究協力者	中越奈津子	慶應義塾大学大学院	健康マネジメント研究科

研究要旨

循環器疾患発症及び重症化の原因として長期的な高血圧の曝露が大きな割合を占めている。食事中的ナトリウム・カリウム比の高値、BMI の高値はそれぞれ高血圧の危険因子であることが報告されている。また、収縮期血圧と心拍数の積であるダブルプロダクト (DP) は、近年心血管疾患との関連が報告されているが、その健常人における規定要因については明らかではない。このような背景より、本研究では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①：推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比(推定 24 時間尿中 Na/K)と BMI の組み合わせた場合のリスク重積別血圧高値発症リスクの検討、研究②：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。**参加者 1,117 名のうち、研究①は参加条件を満たさない者 38 名、使用データに欠損がある者 5 名、ベースライン時に高血圧と判定された者 299 名を除外し、約 2 年ごとに行われた 3 回の追跡調査全てに参加した者 615 名(男性 144 名、女性 471 名)を解析対象とした。女性は、高 Na/K・高 BMI 群が最も割合が高く 50.0%、次いで低 Na/K・高 BMI 群 33.3%、新規血圧高値発症のハザード比は、高 Na/K・高 BMI 群の女性 3.45 (95% CI: 1.55-7.67)、低 Na/K・高 BMI 群の男性 3.25 (95% CI: 1.45-7.32)であった。研究②はデータ欠損を除いた 973 名(男性 289 名、女性 684 名)を一次解析、このうち運動習慣のない者を除いた 808 名(男性 243 名、女性 565 名)を二次・三次解析の対象とした。健常者の安静時心拍数の上昇にはインスリン抵抗性や耐糖能異常が、収縮期血圧の上昇には塩分摂取量や γ GTP の上昇(飲酒量の増加)が関与していた。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を示し、運動量は負の関連を示した。以上より、ナトカリ比や DP は、従来の特定保健指導にはない新しい保健指導の視点として、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た。

A 目的

循環器疾患発症及び重症化の原因として長期的な高血圧の曝露が大きな割合を占めている。高血圧に対しては生活習慣の改善や降圧剤の投与が行われるが、集団全体の疾病負荷を考えると高血圧そのものの有病率を減少させる必要がある。高血圧の予防という観点からは従来から減塩の重要性が指摘されているが近年、平均塩分摂取量が減少し、日本人の食生活の中で減塩のみで食事指導のコンプライアンスを維持するのが困難になりつつある。そこで単に塩分(ナトリウム)の摂取量だけでなく、カリウムの摂取量にも着目したナトリウム・カリウム比に着目した。

食事からの摂取量をほぼ反映すると考えられる推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比(推定 24 時間尿中 Na/K)および BMI の高値はそれぞれ高血圧の危険因子であることが報告されている[1, 2]。しかしながら、推定 24 時間尿中 Na/K と BMI の組み合わせと血圧高値の発症の関連についての報告は少ない。そこで、研究①では都市部の一般住民を対象とした神戸研究の参加者において、推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比(推定 24 時間尿中 Na/K)と BMI の組み合わせた場合のリスク重積別血圧高値発症リスクの検討をした。高血圧の基準は JSH2019 基準[3]での高血圧の者・高値血圧の者を合わせて血圧高値の有所見者とした。

また、収縮期血圧(SBP)及び安静時心拍数の上昇は心血管疾患の独立した危険因子である[4]。SBP と心拍数の積であるダブルプロダクト(DP)は通常、運動負荷

時の心筋の酸素需要量の指標として用いられている。近年、安静時の DP と心血管疾患との関連が報告されているが、その健常人における規定要因については明らかではない。そこで研究②では、健常人の生活習慣や検査所見と、SBP、安静時心拍数、および DP との関連について検討した。

B 研究方法

研究①、②

本研究は日常的な健康度を指標とした都市コホート研究である神戸研究のデータを用いて解析を行った。詳細は以下に示す。

1) 対象者の募集

研究①、②

対象者は 2010 年 7 月～2011 年 12 月にわたり神戸市のホームページや広報、折込みチラシ、交渉施設や医療機関でのポスター掲示やリーフレット配布、企業や大学などにおける公募情報提供などにより募集された。40 歳～75 歳未満、悪性新生物、脳・心血管疾患の既往がない、高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない、自覚的に健康、調査施設である先端医療センターまでベースライン調査を受けに来ることができる、長期間追跡されることに同意している、といった募集要件にて公募がなされた。

研究①

ベースライン調査参加者 1,117 名のうち、参加条件を満たさない者 38 名、使用データに欠損がある者 5 名、ベースライン時に高血圧と判定された者 299 名を除外し、約 2 年ごとに行われた 3 回の追跡

調査全てに参加した者 615 名 (男性 144 名、女性 471 名) を解析対象とした。

研究②

ベースライン調査の参加者 1,117 名のうち、データ欠損を除いた 973 名 (男性 289 名、女性 684 名) を一次解析対象者とし、さらにそこから「定期的な運動をしていない」と回答した者を除く計 808 名 (男性 243 名、女性 565 名) を二次解析、三次解析対象者とした。

2) 使用データの収集

研究①、②

身長と体重は、靴下と軽い衣服は着用したまま、複合測定器 (U-WELL2; Elk Corp, Osaka, Japan) を用いて測定した。BMI は、体重 (kg) を身長² (m²) で割って計算した。血圧値の測定および心拍数は、最低 5 分間の座位休息期間後、自動血圧計 (BP-103i II; 日本コーリン、東京、日本) を用いて各参加者において連続して血圧を 2 回測定し、平均値を記録し、使用した。喫煙およびアルコール摂取は、参加者が自宅にてそれぞれの質問項目を含むアンケートに回答し、医師、看護師・保健師、管理栄養士が、参加者と対面でインタビューを行い、アンケートに対する回答を確認した。治療歴、服薬歴は同様に聴取した。血液データは 10 時間以上の絶食後に採血を行い、すべての血液サンプルは一か所の臨床研究所 (日本、東京、SRL) に輸送し検査を行った。血糖値 (mg/dL) はグルコースオキシダーゼ法を用いて測定した。総コレステロール、HDL-コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol)、トリグリセライドは酵素

法で測定し、LDL-コレステロール (low density lipoprotein cholesterol) については Friedwald の式 [5] により算出した。The Kessler 6-Item Psychological Distress Scale (K6) スコアは自記式質問票の回答より算出した。

3) 定義

研究①

推定 24 時間尿中 Na/K は高血圧治療ガイドライン 2014 [6] に記載されている田中らの式 [7] によって推定した推定 24 時間尿中ナトリウムと推定 24 時間尿中カリウムの比と定義した。式は以下のとおりである。

・ 24 時間尿中クレアチニン排泄量予測値 (Pcr) (mg/日)

= 体重 (kg) × 14.89 + 身長 (cm) × 16.14 - 年齢 × 2.043 - 2244.45

・ 推定 24 時間尿中ナトリウム排泄量 (mEq/日)

= 21.98 × (随時尿中ナトリウム / 随時尿中クレアチニン / 10 × Pcr)^{0.392}

・ 推定 24 時間尿中カリウム排泄量 (mEq/日)

= 7.59 × (随時尿中カリウム / 随時尿中クレアチニン / 10 × Pcr)^{0.431}

・ 推定 24 時間尿中ナトリウム・カリウム比 (推定 24 時間尿中 Na/K)

= 推定 24 時間尿中ナトリウム排泄量 / 推定 24 時間尿中カリウム排泄量

推定 24 時間尿中 Na/K は男女別の中央値 (男性: 3.2、女性: 3.1) カットオフとして 2 群 (高群/低群) に分け、BMI は日本肥満学会が肥満と定義している 25 kg/m² をカットオフとして [8] 2 群 (高群/低群) に

分けた。これら各 2 群を組み合わせ、Na/K 高群かつ BMI 高群、Na/K 低群かつ BMI 高群、Na/K 高かつ BMI 低群、Na/K 比低群かつ BMI 低群の 4 群に分けた。

血圧の分類は、JSH2019 基準[3]での高血圧の者・高値血圧の者を併せて SBP \geq 130mmHg または拡張期血圧 (DBP) \geq 80mmHg を血圧高値の有所見者とした。

血圧高値の発症は、追跡調査時の測定で定義を満たすか、問診で降圧薬の服用を確認した場合を発症、発症を確認した日を発症日とした。

研究②

運動量は月に 1 回以上行っている運動種目と、時間(分/日)、頻度(日/月)を調査し、計算式：運動量 (exercise) /月 = METs \times ((分/日) \times (日/月)) / 60 で METs \times 時間/月でひと月当たりのメッツ \times 時間を算出した。さらに、個々の METs は、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」に基づき算出した[9]。

4) 統計解析

研究①

推定 24 時間尿中 Na/K および BMI の高群、低群の平均血圧の群間比較は t 検定にて検討し、推定 24 時間尿中 Na/K および BMI の組み合わせにおける高血圧の割合はカイ二乗検定にて検討した。リスク重積別のハザード比は Cox 比例ハザードモデルを用いて、低 Na/K かつ低 BMI を対照群として高 Na/K かつ低 BMI、低 Na/K かつ高 BMI、高 Na/K かつ高 BMI のハザード比を求めた。従属変数は新規血圧高値の

発症の有無とし、共変量は年齢、飲酒状況(飲酒歴なし、過去飲酒、現在飲酒)とした。

研究②

一次解析：各種問診や検査項目と SBP・心拍数および DP との関連について共分散分析を実施。

二次解析：一次解析の結果から、心拍数、および DP に影響を及ぼしている因子として示唆された、HOMA-IR と運動量を、それぞれ高低 2 群に分けてそれぞれのコンビネーションで計 4 群に分けて、各群の背景について共分散分析を実施した。調整変数は、年齢、BMI、ヘマトクリット、 γ GTP 対数変換、推定食塩摂取量の 5 項目である。

三次解析：ロジスティック回帰分析を用いて各リスク上昇とその要因の検討を実施。従属変数は、SBP \geq 130mmHg、心拍数 \geq 80mmHg、DP $>$ 9500 とし、共変量には満年齢、BMI、空腹時血糖値、ヘマトクリット、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール及び二次解析で使用した HOMA-IR と運動量のコンビネーション変数とした。

研究①②とも統計解析には IBM SPSS Statistics バージョン 25 を使用し、有意水準は両側 5%とした。

C 研究結果

研究①

追跡期間の中央値[最小値, 最大値]は男性 5.1 年 [1.5, 6.7]、女性 5.3 年 [1.4, 7.1]であり、新規血圧高値発症者は男性 50 人、女性 98 人であった。ベースライン時の年齢の平均は男性 59.8 歳、女性 57.4 歳、推定 24 時間尿中 Na/K の中央値は男性 3.2、女性 3.1、BMI 25 kg/m²以

上の者は男性 15.2%、女性 5.2%であった (表 1)。

新規血圧高値発症のハザード比は、高 Na/K・高 BMI 群の女性 3.45 (95% confidence interval (CI): 1.55-7.67)、低 Na/K・高 BMI 群の男性 3.25 (95% CI: 1.45-7.32)であった (図 1)。男女とも年齢で血圧高値の発症との有意な正の関連がみられた ($p < 0.05$) が、飲酒習慣は有意な関連を認めなかった。

研究②-一次解析

年代別の対象者特性を表 2 に示した。DP は男女ともに HOMA-IR やヘマトクリット、血糖値、インスリンと正の関連を示した (図 2)。また、運動量が、男性の SBP、心拍数、DP と、女性では心拍数と負の関連を示した (図 2)。5 項目 (年齢、BMI、ヘマトクリット、 γ GTP 対数変換、推定食塩摂取量) を調整すると、HOMA-IR の上昇に伴い、男女ともに心拍数と DP が段階的に上昇した。また、歩行時間の長短、および定期的な運動の有無は、年齢のみの調整でも、5 項目の共変量の調整でも、(SBP、心拍数、DP との) 有意な関連を認めなかった (表は示さず)。

研究②-二次解析

HOMA-IR と運動量のコンビネーションにおけるそれぞれの背景を比較した (図 3)。男女ともに、HOMA-IR 低/運動量多の群は 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。

研究②-三次解析

多変量調整における心拍数 ≥ 80 のオッズ比 (95% CI) は、ヘマトクリット: 男性 1.44 (1.14-1.83)、女性 1.15 (1.02-1.29)、加えて女性は HOMA-IR 高群/運動低群に比

較して HOMA-IR 低群/運動高群で 3.85 (1.20-12.34) であった。DP > 9500 においては、男女ともに年齢: 男性 1.08 (1.02-1.14)、女性 1.06 (1.02-1.10)、ヘマトクリット: 男性 1.19 (1.03-1.38)、女性 1.17 (1.06-1.30) 及び HOMA-IR 高群/運動低群に比較して HOMA-IR 低群/運動高群で男性 5.97 (1.53-23.22)、女性 5.21 (1.71-15.91) であった (表は示さず)。

D 考察

研究①

男女ともに多くの既報同様に高 BMI により血圧高値の発症リスクが上昇し、女性では加えて推定 24 時間尿中 Na/K も高値であった場合には、より血圧高値の発症リスクが上昇した。これは、推定 24 時間尿中 Na/K の高値、BMI の高値はそれぞれ高血圧の危険因子であること、肥満者では推定 24 時間尿中 Na/K と血圧の正の関連がより強くなることが報告されている [10]。本研究においても、肥満者において推定 24 時間尿中 Na/K が高値の場合、より血圧高値になりやすく、発症率が高かったと考えられる。一方で、推定 24 時間尿中 Na/K、BMI どちらかでも低値であれば、両方が高値の場合と比較して、血圧高値の有所見率は低かった。長期的には推定 24 時間尿中 Na/K、BMI ともに低下させることが必要だが、ナトカリ比、BMI どちらも高い場合には、まず対象者それぞれが改善しやすい方から生活を是正させることが高血圧予防には有効である可能性が示唆された。

推定 24 時間尿中 Na/K と BMI では BMI の方が血圧の上昇に対する影響が大きい

との既報[11]があるが、本研究集団の女性では、BMI よりも推定 24 時間尿中 Na/K の影響が大きい傾向を示した。本研究集団の女性は日本人全体と比較して、BMI が低く、肥満の割合の非常に少ないという特徴がある。このため、本集団においては、肥満よりも推定 24 時間尿中 Na/K の血圧高値に対する影響が大きくなったと考えられる。しかし、本研究において低 Na/K・高 BMI 群に該当する女性が他の群と比較して少ないことも結果に影響している可能性もある。

一方で男性においては BMI のみ高値群で最もリスクが高く、女性と同様の結果にはならなかった。男性で、女性と比べて 4 群間で食習慣や生活の違いが大きく（結果は示さず）、推定 24 時間尿中 Na/K や BMI 以外の要因が結果に影響した可能性が示唆された。男性の高 Na/K・高 BMI 群内では、ナトリウム排泄量と SBP が負の関連を示しており（女性を含む他の群では正の関連）、血圧が高めの人を意識的に減塩をしているなど因果の逆転の可能性が示唆される結果が得られている。そのため、男性で女性と比較してこの群の有所見率、ハザード比が高くなりにくかった可能性が考えられる。

日本人の食事の問題点として、ナトリウムの摂取量が多く、カリウムの摂取量が少ないことがあげられ、短期的に食塩摂取量を目標値まで引き下げることは現実的に難しい。長期的には高血圧予防の目標値まで食塩摂取量を低下させる必要があるが、目標の達成が難しい場合は、カリウム摂取量の増加により、Na/K を低下させることも選択肢に加えた柔軟な保健

指導をまず実践することも推奨されると考える。

研究②

対象集団の SBP と正の関連があるのは、男性では BMI や γ GTP (純アルコール量)、女性では (BMI や HOMA-IR、空腹時血糖値、空腹時インスリン、 γ GTP、) 推定食塩摂取量などがあり、先行研究と同様の結果であった。また、心拍数の上昇はインスリン抵抗性 (HOMA-IR 高値) や耐糖能異常 (空腹時血糖値高値) と運動不足が関与していること示された。また DP と関連する要因は、男女ともに HOMA-IR やヘマトクリットであった。本研究においては、SBP、心拍数、DP と関連のある因子は、性別で異なる部分もあるが、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を示し、運動量が心拍数に対して負の関連を示すことが示唆された。

E 結論

研究①

男女とも高 BMI は血圧高値発症のリスク因子であり、女性では高 Na/K・高 BMI 群で更に血圧高値発症リスクが高くなる傾向が認められた。現在の特定保健指導では肥満に着目した指導が行われているが、高血圧予防のためには食事中的ナトリウム・カリウム比にも着目した食事指導を行うことがより有効と考えられた。

研究②

SBP、心拍数、DP と関連のある因子は、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を示し、運動量は心拍数に

対して負の関連が示された。DP をコントロールするためには、SBP と心拍数という、重要な二つの因子を内包していることを考慮し、個々の症例の背景を把握したうえで、その双方に留意した、生活習慣指導を行う必要があると考えられる。

研究①②において、従来の特設保健指導にない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た。

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) 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 2019. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン 2019. 東京：ライフサイエンス出版株式会社. 2019；52-53.
- 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/undo_u01/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.

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 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23～25日、高知)ポスター発表

- 4) 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の組み合わせによる高血圧発症リスク-神戸研究-. 第30回日本疫学会学術総会(2020年2月20～22日、京都)ポスター発表

H 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1 研究①における対象者特徴

	KQ1a					p値
	総計	高Na/K・高BMI	高Na/K・低BMI	低Na/K・高BMI	低Na/K・低BMI	
総計	165	69	71	14	11	
年齢(歳)	59.8 ± 9.0	60.8 ± 8.9	60.0 ± 8.7	54.4 ± 10.1	58.9 ± 8.6	0.109
BMI (kg/m ²)	22.5 ± 2.8	21.5 ± 1.8	21.7 ± 1.8	27.7 ± 1.7	27.1 ± 1.8	<0.001
動脈(㎝)	81.4 ± 8.1	78.6 ± 6.7	80.0 ± 5.7	93.9 ± 7.2	92.6 ± 6.6	<0.001
尿尿酸(μmol/L)	29 (17.6)	10 (14.5)	14 (19.7)	3 (21.4)	2 (18.2)	0.785
尿尿酸(μmol/L) > 入尿	119 (72.1)	58 (84.1)	46 (64.8)	10 (71.4)	5 (45.5)	0.023
特徴						
尿尿酸(μmol/L)	110.8 ± 9.5	110.0 ± 9.5	110.4 ± 9.7	114.7 ± 9.6	113.1 ± 9.0	0.311
尿尿酸(μmol/L)	70.2 ± 5.8	69.2 ± 5.7	70.4 ± 6.3	73.0 ± 4.0	72.0 ± 5.1	0.107
特徴						
尿尿酸(μmol/L)	92.6 ± 15.1	93.0 ± 20.2	91.3 ± 10.1	93.6 ± 6.1	96.7 ± 11.8	0.696
HbA1c NGSP (%)	5.5 ± 0.6	5.5 ± 0.8	5.5 ± 0.4	5.7 ± 0.4	5.7 ± 0.6	0.440
特徴						
尿尿酸(μmol/L)	150.8 ± 32.6	132.4 ± 25.1	165.9 ± 27.2	130.9 ± 24.1	194.8 ± 27.1	<0.001
尿尿酸(μmol/L)	47.1 ± 8.6	49.9 ± 8.4	44.1 ± 7.6	47.4 ± 8.5	49.0 ± 10.2	0.001
尿尿酸(μmol/L)	3.3 ± 0.7	2.7 ± 0.3	3.8 ± 0.4	2.8 ± 0.4	4.1 ± 0.6	<0.001
尿尿酸(μmol/L)	137 ± 71	152 ± 79	113 ± 55	213 ± 59	105 ± 35	<0.001
尿尿酸(μmol/L)	8.9 ± 1.9	7.8 ± 1.5	9.8 ± 1.6	7.7 ± 1.4	11.5 ± 1.6	<0.001

	KQ1b					p値
	総計	高Na/K・高BMI	高Na/K・低BMI	低Na/K・高BMI	低Na/K・低BMI	
総計	562	266	267	15	14	
年齢(歳)	57.4 ± 8.5	57.6 ± 8.9	57.1 ± 8.194	58.9 ± 9.4	56.1 ± 7.6	0.735
BMI (kg/m ²)	20.6 ± 2.4	20.0 ± 2.0	20.5 ± 2.0	26.4 ± 1.4	26.8 ± 1.1	<0.001
動脈(㎝)	77.2 ± 7.9	76.0 ± 7.2	77.0 ± 7.6	89.6 ± 5.2	91.9 ± 5.3	<0.001
尿尿酸(μmol/L)	9 (1.6)	4 (1.5)	5 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0.863
尿尿酸(μmol/L) > 入尿	194 (34.5)	102 (38.3)	87 (32.6)	2 (13.3)	3 (21.4)	0.257
特徴						
尿尿酸(μmol/L)	107.0 ± 10.9	106.4 ± 11.0	106.7 ± 10.7	112.0 ± 7.7	118.6 ± 6.1	<0.001
尿尿酸(μmol/L)	65.5 ± 7.4	65.3 ± 7.4	65.0 ± 7.3	69.6 ± 6.3	72.5 ± 4.8	<0.001
特徴						
尿尿酸(μmol/L)	87.8 ± 12.9	88.8 ± 17.2	86.5 ± 6.7	90.3 ± 5.8	90.5 ± 8.7	0.124
HbA1c NGSP (%)	5.5 ± 0.4	5.6 ± 0.6	5.5 ± 0.3	5.6 ± 0.3	5.6 ± 0.4	0.685
特徴						
尿尿酸(μmol/L)	138.3 ± 31.3	122.1 ± 26.3	153.5 ± 26.5	125.3 ± 30.6	169.4 ± 40.5	<0.001
尿尿酸(μmol/L)	45.2 ± 8.3	47.0 ± 8.3	43.2 ± 7.6	49.8 ± 11.2	45.6 ± 5.9	<0.001
尿尿酸(μmol/L)	3.1 ± 0.6	2.6 ± 0.4	3.6 ± 0.4	2.5 ± 0.4	3.7 ± 0.6	<0.001
尿尿酸(μmol/L)	101 ± 59	112 ± 63	88 ± 49	135 ± 79	121 ± 73	<0.001
尿尿酸(μmol/L)	8.1 ± 1.8	7.2 ± 1.5	9.0 ± 1.6	7.4 ± 1.8	10.0 ± 2.4	<0.001

注: ref. 参照値、95% CI 95%信頼区間

図 1 研究①リスク重積別の血圧高値発症リスク

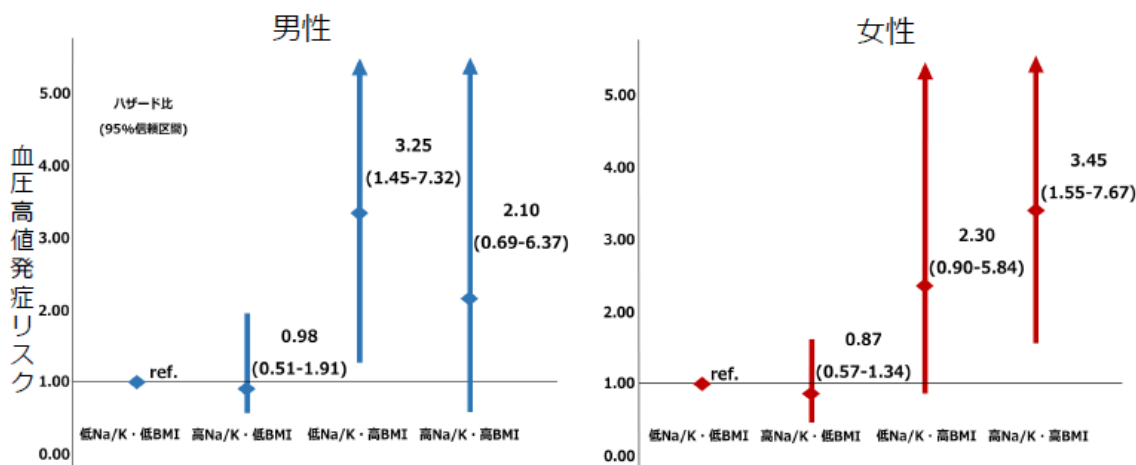


表 2 研究②における対象者特徴

		40代 (n=198)	50代 (n=273)	60代 (n=393)	70代 (n=109)	P値
計973名 (男性289名/女性684名)						
性別	女性,(%)	151(76.3)	209(76.6)	266(67.7)	58(53.2)	<0.001
収縮期血圧	mean(SD),mmHg	108.3(14.6)	112.8(15.8)	118.9(17.4)	124.6(18.6)	<0.001
心拍数	mean(SD), 回/分	67.2(8.8)	65.7(9.2)	65.8(9.7)	65.5(9.8)	0.258
DP	mean(SD), mmHg・PR	7298.3(1476.9)	7432.3(1604.8)	7857.7(1813.9)	8192.9(1929.2)	<0.001
BMI	mean(SD),kg/m2	21.5(3.1)	21.3(2.8)	21.4(2.6)	22.0(2.6)	0.197
HOMA-IR	median(四分位範囲)	0.7(0.4)	0.7(0.4)	0.7(0.5)	0.7(0.6)	0.363
空腹時血糖値	mean(SD), mg/dL	86.2(7.8)	87.8(7.5)	92.1(17.7)	92.4(10.9)	<0.001
空腹時インスリン	median(四分位範囲),μIU/mL	3.1(2.1)	3.1(2.1)	3.1(1.9)	3.3(2.4)	0.976
HbA1cJDS値	mean(SD),%	5.1(0.4)	5.1(0.3)	5.3(0.6)	5.3(0.5)	<0.001
γGTP	median(四分位範囲), U/L	17.0(15.0)	22.0(19.0)	22.0(17.0)	22.0(19.0)	<0.001
推定塩分摂取量	mean(SD), g/日	8.1(2.1)	8.5(1.8)	8.4(1.8)	8.7(1.7)	0.027
定期的な運動ありなし	運動あり,(%)	142(71.7)	206(75.5)	355(90.3)	105(96.3)	<0.001
純アルコール量	median(四分位範囲), g/日	6.4(20.3)	0.0(19.2)	0.0(15.3)	0.0(20.5)	0.561
K6スコア	median(四分位範囲), 点	3.0(4.0)	2.0(4.0)	1.0(3.0)	1.0(4.0)	<0.001
高分子量アディポネクチン	median(四分位範囲),μg/mL	4.3(2.9)	4.6(4.1)	4.6(4.0)	4.7(4.3)	0.051
ヘマトクリット	mean(SD), %	40.1(4.2)	40.9(3.5)	41.0(3.2)	41.3(3.8)	0.018
LDL-C	mean(SD), mg/dL	117.7(27.7)	133.5(28.2)	136.2(28.8)	128.6(24.5)	<0.001
HDL-C	mean(SD), mg/dL	69.6(16.9)	70.2(16.0)	68.1(15.5)	64.4(14.7)	0.009

比率の比較(性別)にはχ2検定を用い、その他の平均の比較には一元配置分散分析 (もしくはクラスカルウォリス検定) を用いた。

図 2 研究②収縮期血圧・心拍数および DP との関連 (年齢調整)

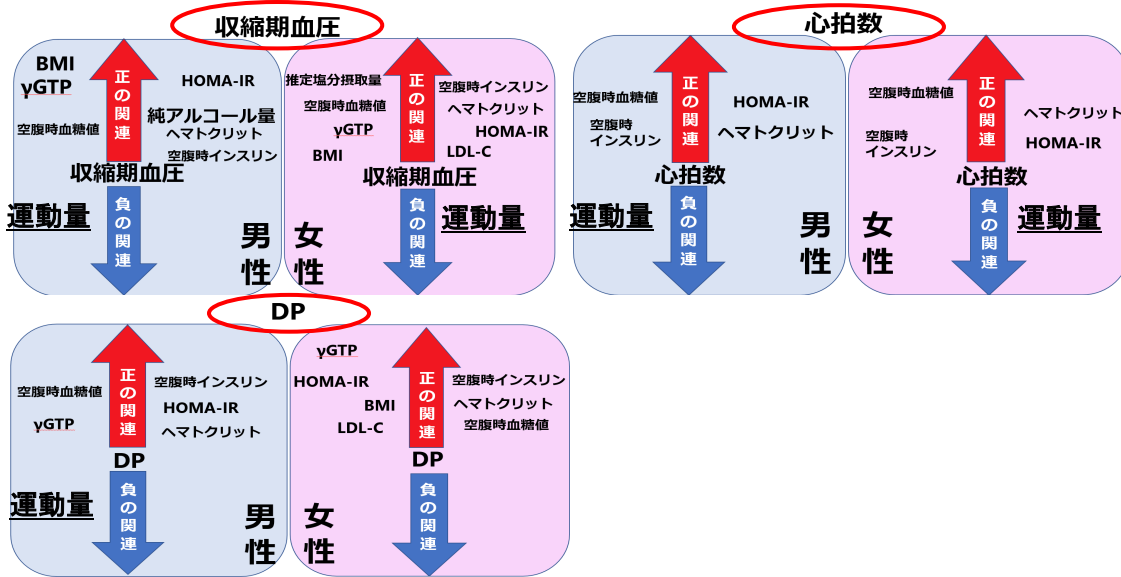
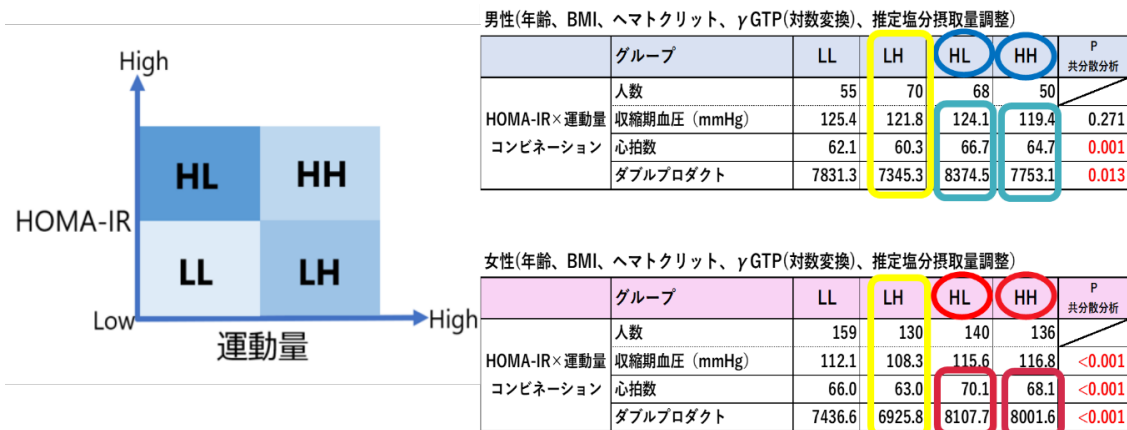


図 3 研究②HOMA-IR と運動量のコンビネーションにおける各群の特徴



厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

診察時非高血圧者における家庭血圧と CAVI との関連:神戸研究

研究分担者 岡村智教 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
研究協力者 眞鍋佳世 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学
研究協力者 桑原和代 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学

研究要旨

【背景と目的】診察室血圧と非侵襲的動脈硬化指標である Cardio-ankle vascular index(CAVI)の関連は報告されているが、家庭血圧と CAVI の関連は報告が少ない。本研究では、高血圧で治療中の者を含まない都市部の健康な住民を対象とした神戸研究の参加者において、動脈硬化の代理指標である CAVI と、診察室収縮期血圧及び家庭収縮期血圧の関連を検討した。

【方法】都市住民のコホート研究である神戸研究に参加した市民 1117 名のうち、来所調査時の診察室血圧で高血圧(140/90mmHg 以上)と診断された(137 名)、朝夕の家庭血圧測定が 5 日未満であった者(111 名)、CAVI の測定対象外(476 名)、足関節上腕血圧比(Ankle Brachial Pressure Index; ABI)が 0.9 以下(1 名)を除外し、解析対象者は 392 名(男性 225 名、女性 167 名)である。CAVI のカットオフ値を 9.0 とし CAVI 高値群と CAVI 低値群と定義した。なお、この集団には高血圧治療中の者は含まれていない。家庭血圧における高血圧は 135/85mmHg 以上と定義した。CAVI 高値を目的変数とし、平均家庭収縮期血圧、早朝家庭収縮期血圧、就寝前家庭収縮期血圧、診察室収縮期血圧それぞれの 10mmHg 上昇ごとのオッズ比を多重ロジスティック回帰分析で求めた。調整変数はモデル 1:年齢、モデル 2:年齢、BMI、LDL-C、HbA1c、飲酒歴、喫煙歴、モデル 3:モデル 2 の変数に加え運動習慣の有無、モデル 4:モデル 3 に高血圧に関連が報告されている尿中 Na/K を追加した。

【結果】対象者 392 名のうち、CAVI 高値であった者は男性 19.6%(44 名)、女性 8.4%(14 名)であった。男性は、早朝・就寝前・平均家庭血圧のいずれも、全てのモデルで、高血圧の場合にオッズ比が有意に高かった。オッズ比は早朝家庭血圧、平均家庭血圧、就寝前家庭血圧の順に高い傾向であった(モデル 4、オッズ比(95%信頼区間):早朝 5.53(2.16-15.04)、平均 4.13(1.38-12.84)、就寝前 3.55(1.07-12.00))。女性は、家庭血圧における高血圧と CAVI 高値に有意な関連を認めなかった

【結論】診察室血圧で非高血圧の男性において、家庭収縮期血圧と CAVI に関連があることが明らかになった。測定は早朝と就寝前の 2 度行われることが望ましいが、早朝だけでも測定することが動脈硬化のハイリスク群のスクリーニングとして有用であることが示唆された。

A.. 研究目的

高血圧は脳心血管病罹患のリスク因子であり¹⁾、日本では年間 10 万人が高血圧による脳心血管病

で死亡している²⁾。さらに高血圧は腎不全、血管性認知症、ADL(Activities of Daily Living)の低下のリスクを上昇させることも知られている³⁻⁶⁾。

高血圧の診断は診察室での血圧測定で行われてきたが、家庭血圧計の普及に伴い、高血圧の診断における家庭血圧の有用性が認められるようになった。家庭血圧は診察室血圧よりも心血管疾患、高血圧性臓器障害の予測において優れているという報告もあり^{7, 8)}、高血圧治療ガイドライン 2019 においても家庭血圧の測定が推奨されている⁹⁾。家庭血圧を測ることによって、診察室でのみ高血圧と診断される白衣高血圧の鑑別や、診察室では高血圧と診断されないが家庭血圧の高血圧基準に該当する仮面高血圧を発見できる¹⁰⁾。加えて家庭血圧により異なる時間血圧を把握することもできる。仮面高血圧のうち特に早朝家庭血圧は診察室血圧よりも、脳卒中や冠動脈疾患の予測因子として有用であるとされている¹¹⁾。

高血圧は動脈硬化のリスク因子であり¹²⁾、動脈硬化は心疾患、脳血管疾患、腎不全といった疾病を引き起こす病態で¹³⁾、心血管疾患の前段階として潜在性動脈硬化を定量的にかつ簡便に測定することが求められる。動脈硬化との関連が強い血管弾性能の指標の 1 つに心臓足血管指数 (Cardio-ankle vascular index; CAVI)がある。CAVI は他の血管弾性能の指標と比較して、大動脈、大腿動脈、脛骨動脈で構成される動脈全体の弾性能を反映し、測定時の血圧値に影響されないという特徴がある¹⁴⁾。実際、虚血性脳血管疾患、冠動脈疾患、腎機能低下などの動脈硬化性疾患において CAVI が上昇していることが報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。これまでに CAVI と関連する因子として診察室血圧が指摘されているが、家庭血圧との関連についての報告は高血圧患者での検討に限られており¹⁸⁾、地域住民集団を対象とした研究はない。

本研究では、高血圧で治療中の者を含まず、かつ診察室で高血圧の基準に該当しない都市部の健康な住民を対象とて、動脈硬化の代理指標である CAVI と、診察室収縮期血圧及び家庭収縮期血圧の関連を検討した。

B. 研究方法

本研究では、地域住民を対象として、高血圧、糖尿病、脂質異常症など心血管疾患のリスクファクターや、視聴覚機能、運動機能をはじめとした生活の質 (Quality of life; QOL) に関わる障害を評価指標としたコホート研究である、神戸研究のベースライン調査のデータを用いて解析を行った^{19, 20)}。

1) 対象者の募集と解析対象者

対象者は、神戸市のホームページや広報、折込チラシ、公共施設や医療機関でのポスター掲示やリーフレットの配布、企業・大学などにおける公募情報提供などの手段で募集された。募集要件は、1) 40 歳～75 歳未満、2) 悪性新生物、脳・心血管疾患の既往歴がない、3) 高血圧、糖尿病、脂質異常症の治療中でない、4) 自覚的に健康、5) 先端医療センターまでベースライン調査を受けに来ることができる、6) 長期間追跡されることに同意している、であった。2010 年 7 月から 2011 年 12 月にかけて、1117 名がベースライン調査に参加した。ベースライン調査の時点で診察室血圧をもとに高血圧 (140/90mmHg 以上) と診断された (137 名)、朝夕の家庭血圧測定が 5 日未満であった者 (111 名)、CAVI の測定対象外 (476 名)、足関節上腕血圧比 (Ankle Brachial Pressure Index; ABI) が 0.9 以下 (1 名) を除外し、解析対象者は 392 名 (男性 225 名、女性 167 名) である。

2) 使用データの収集

身長、体重は靴下と軽い衣服を着た状態で、複合測定器 (U-WELL2; Elk Corp、大阪、日本) を用いて測定し、Body mass index (BMI) は体重 (kg) を身長² (m²) で割ることで算出した。血圧は 5 分間の座位休憩を挟み、自動血圧計 (BP-103i II; 日本コーリン、東京、日本) を用いて 2 回連続して測定し、その平均値を記録した。

血液検体は 10 時間以上の絶食後採取され、同一の検査機関 (SRL、東京、日本) で測定が行われ

た。血漿グルコース、血清総コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール (high density lipoprotein cholesterol; HDL-C)、トリグリセリド濃度は酵素法にて測定された。低密度リポタンパク質コレステロール (low density lipoprotein cholesterol; LDL-C) 値は Friedewald 法を用いて計算された²¹⁾。ヘモグロビン A1c(HbA1c)は高性能液体クロマトグラフィーを用いて測定し、National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値 (%) で表示した。随時尿を採取し、尿中の Na 濃度、K 濃度より両者の比 (Na/K) を算出した。

また対象者には喫煙、アルコール摂取、運動習慣について、自宅で問診表を記入してもらい、調査当日に医師、看護師、栄養士により直接確認が行われた。

CAVI は血管脈波装置 (VaSera VS-1500; フクダ電子、東京、日本) を用いて測定された。対象者にはカフを左右の上腕、足首に装着し、心音マイクをつけて 5 分間仰臥位で安静後、測定し、左右の CAVI の平均値を CAVI として記録した。

ベースライン調査において診察室血圧が 140/90mmHg 未満であった者には、家庭血圧計 Omron HEM-747IC (Omron Healthcare、京都、日本) を用いて、自宅で血圧を測定してもらった。測定の仕方は、研究スタッフが書面および口頭で、2009 年日本高血圧学会ガイドラインに基づき説明した²²⁾。対象者は 1 週間、起床直後と就寝前に座った状態で、2 分以上の安静後に 2 回連続で血圧測定を行い、起床後の血圧測定は排尿後かつ朝食前とした。このうち、早朝、就寝前ともに 2 回の測定が行われている日が 5 日以上を解析対象とし、測定された血圧の平均値を求め、早朝家庭血圧、就寝前家庭血圧とした。さらに早朝家庭血圧と就寝前家庭血圧の平均値を、平均家庭血圧とした。

3) 定義

質問票のうち、喫煙および飲酒歴は、現在習慣がある、過去習慣があったが今はない、これまで習慣化されたことはない、の 3 段階で回答を記録した。「週に 2-3 回以上、30 分以上意識して歩く習慣がありますか」という質問に対し、あると答えた者を運動習慣あり、なしと答えた者を運動習慣なしと定義した。

CAVI のカットオフ値は先行研究に従い 9.0 とし²³⁻²⁵⁾、CAVI が 9.0 以上である者を CAVI 高値群、9.0 未満である者を CAVI 低値群と定義した。また家庭血圧における高血圧は、血圧 135/85mmHg 以上と定義した⁹⁾。

4) 統計解析

対象者を男女別に CAVI 低値群と高値群にわけ、それぞれの群において、各データ、連続変数では平均値±標準偏差 (SDs)、カテゴリカル変数ではパーセンテージを表示した。正規分布に従わない連続変数では、中央値と範囲を表示した。連続変数については、t 検定または Mann-Whitney の U 検定を行い、CAVI 高低群ごとの平均または分布を比較した。カテゴリカル変数に対しては、カイ 2 乗検定または Fisher の正確確率検定を行った。

次に CAVI の測定値を目的変数、平均家庭収縮期血圧、早朝家庭収縮期血圧、就寝前家庭収縮期血圧、診察室収縮期血圧をそれぞれ説明変数とした重回帰分析を行い、収縮期血圧の回帰係数およびその 95% 信頼区間 (CI) を求めた。調整変数には年齢、BMI、LDL-C、HbA1c、飲酒歴・喫煙歴を用いた。さらに、CAVI 高値を目的変数とし、平均家庭収縮期血圧、早朝家庭収縮期血圧、就寝前家庭収縮期血圧、診察室収縮期血圧 10mmHg 上昇ごとのオッズ比およびその 95% CI を、多変量ロジスティック回帰分析を用いて求めた。

調整変数はモデル 1: 年齢、モデル 2: 年齢、BMI、LDL-C、HbA1c、飲酒歴、喫煙歴、モデル 3: モデル 2 の変数に加え運動習慣の有無、モデル 4: モデル 3 に高血圧との関連が報告されている尿

中 Na/K を追加した。ただし女性において喫煙歴・飲酒歴で該当者が 0 名となる群が存在したため、女性のモデル 2、3、4 では飲酒歴・喫煙歴は除外した。また、同様の調整変数を用いて、平均家庭血圧、早朝家庭血圧、就寝前家庭血圧において、それぞれお高血圧群を説明変数とし、CAVI 高値群を目的変数とした、多変量ロジスティック回帰分析にてオッズ比を求めた。

全ての P 値は両側検定で、有意水準を 0.05 とし、統計解析は R (version 3.6.1) を用いて行った。

5) 倫理面への配慮

本研究は、(公財)神戸医療産業都市推進機構先端医療センター医薬品等臨床研究審査委員会(倫理委員会)(受付番号 10-02、承認日:2010年5月28日)及び慶應義塾大学医学部倫理委員会(承認番号 20170142、承認日:2017年8月28日)の承認を得ている。また、対象者には、文書と口頭で説明を行い、文書による同意を得ている。

C. 研究結果

対象者 392 名のうち、CAVI 高値であった者は男性の 19.6% (44 名)、女性の 8.4% (14 名)であった。CAVI のカット別・性別ごとに対象者の背景を表 1 に示した。男性は、年齢、診察室収縮期血圧、血糖値、HbA1c 値、早朝・就寝前・平均家庭収縮期血圧は CAVI 高値群が低値群に比較して有意に高かった。運動習慣保有率は、CAVI 低値群が有意に高かった。女性は、年齢のみ CAVI 高値群と低値群で有意差を認めた。

解析対象者のうち早朝家庭血圧にて高血圧と判定されたのは、男性 23.1% (52 名/225 名)、女性 15.6% (26 名/167 名)であった。図 1 に早朝家庭血圧で非高血圧群と、高血圧群における CAVI 高値者の割合を示した。男性の CAVI 高値者の割合は、非高血圧群で 13.9% (4 名)高血圧群で 38.5% (20 名)であり、有意な差を認めた ($p < 0.001$)。女性においては、CAVI 高値者の割合は、非高血圧

群で 7.8% (11 名)、高血圧群で 11.5% (3 名)であり有意差を認めなかった ($p = 0.460$)。

収縮期血圧と CAVI の多変量回帰分析では、全ての血圧測定値で CAVI と収縮期血圧に有意な正の関連を認めた(結果は示さず)。

診察室及び家庭血圧の収縮期血圧と CAVI 高値の関連を表 2 に示した。男性は、診察室収縮期血圧、早朝・就寝前・平均家庭収縮期血圧のいずれにおいても全てのモデルで、収縮期血圧が 10mmHg 高くなるとオッズ比は有意に高かった。オッズ比はモデル 4 を除いて、平均家庭血圧、早朝家庭血圧、就寝前家庭血圧、診察室血圧の順に高い傾向にあった(モデル 4;オッズ比(95%CI):平均 1.88(1.31-2.76)、早朝 1.80(1.28-2.61)、就寝前 1.72(1.23-2.47)、診察室 1.73(1.20-2.56))。女性は、いずれの場合においても収縮期血圧と CAVI 値に有意な関連を認めなかった。

表 3 には、家庭血圧の基準を用いた高血圧と CAVI の関連を示した。男性は、早朝・就寝前・平均家庭血圧のいずれも、全てのモデルで、高血圧の場合オッズ比は有意に高かった。その中でも、オッズ比は早朝家庭血圧、平均家庭血圧、就寝前家庭血圧の順に高い傾向にあった(モデル 4;オッズ比(95% CI):早朝 5.53(2.16-15.04)、平均 4.13(1.38-12.84)、就寝前 3.55(1.07-12.00))。女性は、家庭血圧に基づく高血圧と CAVI 値に有意な関連を認めなかった。なお、女性は CAVI のカットオフを 8.5、8.0 に下げると、有意差を認めないが、収縮期血圧に関する CAVI 高値であるオッズ比は高かった(結果は示さず)。

D. 考察

本研究では、都市部の一般住民を対象とした神戸研究の、非高血圧(診察時)の参加者において、動脈硬化の代理指標である CAVI と、診察室血圧及び家庭血圧の関連を検討し家庭収縮期血圧と CAVI 高値であることに有意な関連を認めた。さらに、家庭血圧は診察室血圧よりも CAVI 高値との関

連が強く、家庭血圧の中でも平均家庭血圧は 1 日 1 回の測定結果よりも強い関連を有していた。また、早朝家庭血圧と就寝前家庭血圧を比較すると、早朝家庭血圧において CAVI 高値のオッズ比が高かった。

これまで動脈硬化性の脳心血管病と血圧の関連は多数報告されている。例えば日本において血圧が高いほど脳卒中、冠動脈疾患による死亡率、全死亡率が高く¹⁾、Framingham Study でも血圧が高いことが冠動脈疾患、脳卒中、末梢血管障害といった心血管イベントのリスク因子であると報告されており²⁶⁾、このことから血圧の管理の重要性が唱えられてきた。動脈硬化進行のメカニズムは、高血圧により生じるサイトカインが血管内皮障害と血管壁での炎症を起こすということが考えられている²⁷⁾。高血圧は糖尿病や脂質異常症と並んで脳心血管病のリスク因子であり、これらリスク因子の集積は脳心血管病の発生をさらに高めると言われている²⁸⁾。

近年血圧の管理において診察室血圧よりも家庭血圧が注目されており、特に診察室の血圧測定だけでは仮面高血圧のスクリーニングができないため、高血圧診療ガイドラインでも家庭血圧を測定することが推奨されている⁹⁾。早朝家庭血圧と就寝前高血圧を平均した平均家庭血圧について、Niiranen らの研究によると、平均家庭血圧は診察室血圧よりも心血管イベント発生を予測する因子であり、平均家庭収縮期血圧は全死亡の予測においても有用である⁷⁾。また血圧の日内変動を観測する方法として、家庭血圧の他に 24 時間自由行動下血圧測定 (Ambulatory blood pressure monitoring; ABPM) があるが、高血圧による臓器障害を予測する際に、家庭血圧は ABPM と同等で、診察室血圧に勝る信頼性があると報告されている⁸⁾。

また、早朝家庭血圧、就寝前家庭血圧と動脈硬化性疾患との関連を探索した研究も存在している。Kario によると、早朝家庭血圧は診察室血圧よりも、冠動脈疾患や脳卒中の発生を予測するのに優れている¹¹⁾。Japan Morning Surge-Home Blood

Pressure (J-HOP) study では、早朝家庭収縮期血圧が脳卒中の予測に有用であり²⁹⁾、脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド (BNP) や高感度心筋トロポニンより推測される臓器障害については、早朝家庭血圧の方が就寝前家庭血圧よりも反映しているという報告がある³⁰⁾。一方、大迫研究では早朝家庭血圧と就寝前家庭血圧は、脳卒中を予測するには同等の能力があると結論付けられ³¹⁾、Finn-home study でも、早朝と就寝前家庭血圧が心血管イベントを予測する程度は同等だと報告されている³²⁾。大迫研究は北日本で、Finn-home study はフィンランド全域で行われた調査であり、両者ともに対象集団が、心血管疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症の既往を有する者も含まれている点、男女を合わせて解析している点、縦断研究である点で本研究と異なる^{31, 32)}。

さらに、頸動脈内膜中膜複合体厚 (Intima media thickness; IMT)、上腕足首脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV) など他の潜在性動脈硬化測定指標と血圧との関連も報告されている。Murakami によると、未治療の高血圧患者では、早朝収縮期血圧と就寝前収縮期血圧と baPWV に、高血圧で治療を行っている者では早朝収縮期血圧と baPWV に有意な相関を認めた³³⁾。Matsui らの研究では、平均家庭血圧が 135/85mmHg 以上の仮面高血圧は正常血圧や白衣高血圧に比べ、頸動脈 IMT や baPWV が有意に高かった³⁴⁾。頸動脈 IMT が局所的な動脈硬化指標であり、baPWV が測定時の血圧に影響されるのに対し、本研究で使用した CAVI は大動脈、大腿動脈、脛骨動脈で構成される動脈全体の弾性能を反映し、測定時の血圧に影響されずに測定できるという特徴がある¹⁴⁾。

本研究の結果より、診察室血圧において非高血圧である男性においては、家庭血圧は診察室血圧よりも CAVI 高値との関連が強く、家庭血圧の中でも CAVI との関連は平均家庭血圧、早朝、就寝前家庭血圧の順に強いということが明らかになった。

このことから、健康診断で高血圧を指摘されていない人における動脈硬化のスクリーニングには、平均家庭血圧、1日1度の測定にするならば早朝に血圧を測定することが有用ではないかと考えられた。これは早朝家庭血圧の有用性を説いた先行研究と矛盾しない結論である^{11, 29, 33)}。

就寝前家庭血圧に対し早朝家庭血圧が優れる理由として、降圧剤による血圧コントロール不良が表出しているためと考える研究も存在する³¹⁾。一方、降圧剤を服用中の高血圧患者を対象としたMasugataらの研究では、CAVIと早朝家庭収縮期血圧に有意な相関は見られなかったとされているが¹⁸⁾、本研究とは、対象者が高血圧患者と診察室血圧における非高血圧者である点や、1日だけの家庭血圧測定値が解析に使用されていた点で異なっている。

早朝高血圧の背景には降圧剤の持続不足の他にも、アルコール・喫煙、寒冷、起立性低血圧、血管壁硬化といったことがあると考えられている³⁵⁾。今後は、本研究で検討していない、自律神経の影響を考慮すべきかもしれない。

女性では、男性と傾向は同様であったものの、CAVI高値と収縮期血圧に有意な関連を認めなかった。これは神戸研究のベースライン調査でCAVIを測定した女性が少なかったことに加え、一般的に同じ年齢でも女性は男性よりCAVI値が低く³⁶⁾、本研究の対象者でも女性でCAVI高値であった者が14名と少数であったためと考えられる。なお、CAVIのカットオフを8.5、8.0と下げると、有意な関連は見られなかったものの、オッズ比が高くなる傾向が見られた。男性よりもCAVI値が低い傾向にある女性では、血圧の上昇がCAVIの上昇に反映されにくい可能性が考えられる。

本研究の限界として1つ目に横断研究であるため、家庭血圧の上昇とCAVIの上昇の因果の方向が不明であることがある。今回は家庭血圧が高いことがCAVI高値、すなわち動脈硬化に繋がると考え考察を行ったが、動脈硬化があることで血圧が上

昇するというメカニズムも考えられる³⁷⁾。よって追跡調査のデータを用いて、家庭血圧とCAVIの関連について引き続き検討が必要である。2つ目に、今回の研究で女性についてはCAVI高値の人数が不十分であったため、男女別の評価はできないことが挙げられる。3つ目の限界点として、研究の対象が極めて健康的な集団であり外的妥当性に乏しいため、結果の解釈は慎重に行う必要がある。一方で、高血圧患者のみならず、自覚的に健康で、診察室血圧が低い者でも、家庭血圧を測定することは有用である。

E. 結論

本研究より、診察室血圧で非高血圧の男性においても、家庭収縮期血圧とCAVIに関連があることが明らかになった。測定は早朝と就寝前の2度行われることが望ましいが、難しい場合には早朝だけでも測定することが、動脈硬化性疾患に対する超早期の予防介入指標として有用であることが示唆された。

参考文献

1. Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, et al. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens* 2009; 22(3): 273-80.
2. Ikeda N, Inoue M, Iso H, et al. Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan: a comparative risk assessment. *PLoS Med* 2012; 9(1): e1001160.
3. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011; 58(1): 22-8.

4. Hirayama A, Konta T, Kamei K, et al. Blood Pressure, Proteinuria, and Renal Function Decline: Associations in a Large Community-Based Population. *Am J Hypertens* 2015; 28(9): 1150-6.
5. Hozawa A, Okamura T, Murakami Y, et al. High blood pressure in middle age is associated with a future decline in activities of daily living. NIPPON DATA80. *J Hum Hypertens* 2009; 23(8): 546-52.
6. Murakami Y, Hozawa A, Okamura, et al. Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008; 51(6): 1483-91.
7. Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, et al. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010; 55(6): 1346-51.
8. Stergiou GS, Argyraki KK, Moysakis I, et al. Home blood pressure is as reliable as ambulatory blood pressure in predicting target-organ damage in hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20(6): 616-21.
9. Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 2019; 42(9): 1235-481.
10. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006; 354(22): 2368-74.
11. Kario K, Saito I, Kushiro T, et al. Morning Home Blood Pressure Is a Strong Predictor of Coronary Artery Disease: The HONEST Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(13): 1519-27.
12. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3(3): 187-98.
13. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007; 12(4): 329-41.
14. Shirai K, Utino J, Otsuka K, et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb* 2006; 13(2): 101-7.
15. Suzuki J, Sakakibara R, Tomaru T, et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(2): 171-5.
16. Takaki A, Ogawa H, Wakeyama T, et al. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness. *Hypertens Res* 2008; 31(7): 1347-55.
17. Namikoshi T, Fujimoto S, Yorimitsu D, et al. Relationship between vascular function indexes, renal arteriosclerosis, and renal clinical outcomes in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2015; 20(9): 585-90.
18. Masugata H, Senda S, Inukai M, et al. Clinical significance of differences between home and clinic systolic blood pressure readings in patients with hypertension. *J Int Med Res* 2013; 41(4): 1272-80.
19. Hirata T, Higashiyama A, Kubota Y, et al. Impact of Flushing Response on the Relationship between Alcohol Consumption and Gamma-glutamyl Transpeptidase: the KOBE study. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*. 2016;51:173-183.
20. Tatsumi Y, Higashiyama A, Kubota Y, et al. Underweight Young Women Without Later Weight Gain Are at High Risk for

- Osteopenia After Midlife: The KOBE Study. *J Epidemiol.* 2016;26:572-578.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
 22. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32(1): 3-107.
 23. 血管健康増進協会. CAVI から眺める血管機能学. 株式会社コンパス 2019.
 24. Izuhara M, Shioji K, Kadota S, et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2008; 72(11): 1762-7.
 25. Hirasada K, Niimura H, Kubozono T, et al. Values of cardio-ankle vascular index (CAVI) between Amami islands and Kagoshima mainland among health checkup examinees. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19(1): 69-80.
 26. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama* 1996; 275(20): 1571-6.
 27. Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, Mazur G. The role of chemokines in hypertension. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23(3): 319-25.
 28. Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, et al. Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J* 2006; 70(8): 960-4.
 29. Hoshide S, Yano Y, Haimoto H, et al. Morning and Evening Home Blood Pressure and Risks of Incident Stroke and Coronary Artery Disease in the Japanese General Practice Population: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Hypertension* 2016; 68(1): 54-61.
 30. Hoshide S, Kario K, Yano Y, et al. Association of morning and evening blood pressure at home with asymptomatic organ damage in the J-HOP Study. *Am J Hypertens* 2014; 27(7): 939-47.
 31. Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 48(4): 737-43.
 32. Niiranen TJ, Johansson JK, Reunanen A, et al. Optimal schedule for home blood pressure measurement based on prognostic data: the Finn-Home Study. *Hypertension* 2011; 57(6): 1081-6.
 33. Murakami S, Otsuka K, Kubo Y, et al. Weekly variation of home and ambulatory blood pressure and relation between arterial stiffness and blood pressure measurements in community-dwelling hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27(2-3): 231-9.
 34. Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, et al. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens* 2007; 20(4): 385-91.
 35. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension* 2010; 56(5): 765-73.
 36. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, et al. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 51.
 37. Dumor K, Shoemaker-Moyle M, Nistala , et al. Arterial Stiffness in Hypertension: an

Update. Curr Hypertens Rep 2018; 20(8):
72.

庭血圧と Cardio-ankle vascular index(CAVI)
の関連. 第 79 回公衆衛生学会総会. 2020 年
10 月 20 日～10 月 22 日(オンライン開催).

F 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 眞鍋佳世、桑原和代、田谷元、久保田芳美、西田陽子、久保佐智美、平田匠、東山綾、平田あや、佐田みずき、門田文、杉山大典、宮松直美、宮本恵宏、岡村智教. 尿中 Na/K を考慮した家

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 男女別・CAVI カットオフ別の対象者背景

	CAVI				P値
	< 9.0		≧ 9.0		
男性	181		44		
n					
満年齢(歳)	59.6	± 8.7	68.8	± 3.7	< 0.001
BMI(kg/m ²)	22.7	± 2.7	22.3	± 2.2	0.418
診察室SBP(mmHg)	115.2	± 11.8	122.8	± 11.3	< 0.001
診察室DBP(mmHg)	74.3	± 7.9	74.7	± 7.5	0.757
家庭血圧 ¹⁾					
早朝SBP(mmHg)	121.9	± 11.9	130.4	± 14.6	< 0.001
早朝DBP(mmHg)	76.5	± 7.6	77.3	± 7.6	0.532
就寝前SBP(mmHg)	115.9	± 11.1	122.6	± 14.2	< 0.01
就寝前DBP(mmHg)	69.1	± 7.7	69.6	± 8.7	0.712
平均家庭SBP(mmHg)	118.7	± 10.8	126.2	± 13.6	< 0.01
平均家庭DBP(mmHg)	72.8	± 7.0	73.4	± 7.6	0.591
血糖値(mg/dL)	91.4	± 9.3	100.4	± 25.6	< 0.01
HbA1c(%) NGSP値	5.50	± 0.40	5.85	± 0.99	0.019
HDL-C(mg/dL)	61.2	± 13.9	61.2	± 15.1	0.996
LDL-C(mg/dL) ²⁾	123.6	± 27.7	122.3	± 27.7	0.788
トリグリセリド(mg/dL)	81.0	(27-244)	92.0	(43-292)	0.116
尿中Na/K	2.33	± 1.31	2.32	± 1.19	0.867
現在の喫煙率(%)	12.7		4.5		0.176
現在の飲酒率(%)	75.7		68.2		0.360
運動習慣保有率(%)	64.6		81.8		0.044
CAVI	7.76	± 0.66	9.50	± 0.38	< 0.001
女性	153		14		
n					
満年齢(歳)	62.1	± 7.7	68.6	± 2.5	< 0.001
BMI(kg/m ²)	20.9	± 2.4	20.0	± 2.1	0.182
診察室SBP(mmHg)	111.6	± 13.0	115.5	± 9.8	0.280
診察室DBP(mmHg)	68.2	± 8.4	66.6	± 6.1	0.487
家庭血圧 ¹⁾					
早朝SBP(mmHg)	120.3	± 13.9	125.7	± 10.6	0.158
早朝DBP(mmHg)	73.1	± 9.0	71.4	± 6.5	0.490
就寝前SBP(mmHg)	115.2	± 13.4	118.2	± 12.2	0.414
就寝前DBP(mmHg)	68.8	± 8.4	66.0	± 6.7	0.256
平均家庭SBP(mmHg)	117.5	± 12.9	121.5	± 11.0	0.270
平均家庭DBP(mmHg)	70.9	± 8.2	68.7	± 6.4	0.320
血糖値(mg/dL)	88.3	± 7.5	87.6	± 5.2	0.712
HbA1c(%) NGSP値	5.61	± 0.33	5.64	± 0.31	0.488
HDL-C(mg/dL)	72.9	± 15.2	69.3	± 19.4	0.413
LDL-C(mg/dL) ²⁾	136.7	± 28.1	137.1	± 30.5	0.955
トリグリセリド(mg/dL)	71.0	(25-329)	80.5	(41-116)	0.296
尿中Na/K	1.83	± 0.88	1.67	± 0.83	0.500
現在の喫煙率(%)	2.0		0.0		0.515
現在の飲酒率(%)	34.0		28.6		0.841
運動習慣保有率(%)	62.1		71.4		0.687
CAVI	7.75	± 0.74	9.36	± 0.34	< 0.001

数値は平均±SDを記載、トリグリセリドのみ中央値と範囲

喫煙率・飲酒率はFisherの正確確率検定、運動習慣保有率はχ²乗検定、他はt検定またはMann-WhitneyのU検定を行い、P値を算出した。

BM I body mass index, **SBP** systolic blood pressure, **DBP** diastolic blood pressure, **HDL-C** high density lipoprotein cholesterol, **LDL-C** low density lipoprotein cholesterol, **CAVI** cardio ankle vascular index

1)7日中5日間以上、朝夕ともに家庭血圧を測定

2)Friedewald's formulaにより算出

図1 早朝家庭血圧の血圧区分ごとのCAVI 高値者の割合

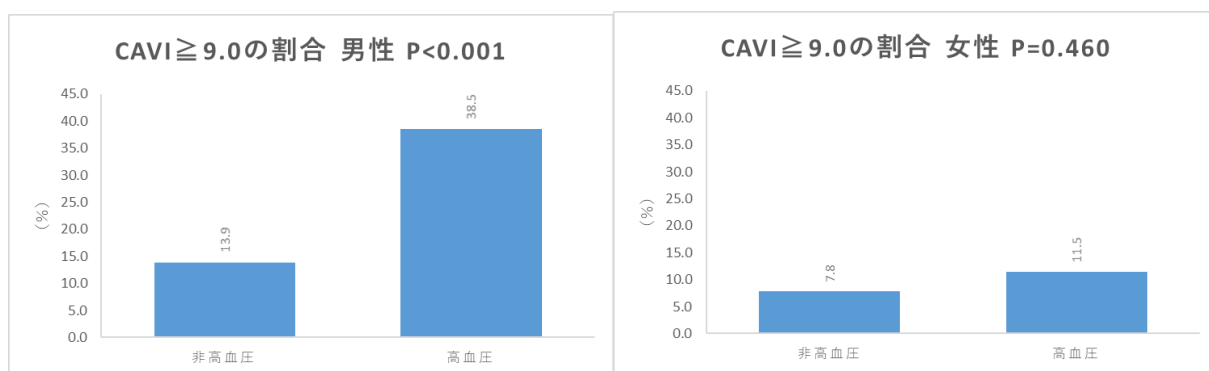


表 2. 収縮期血圧(10mmHg ごと)と CAVI の関連(多変量ロジスティックモデル)

	モデル1	モデル2	モデル3	モデル4
男性	オッズ比(95%CI)	オッズ比(95%CI)	オッズ比(95%CI)	オッズ比(95%CI)
平均家庭SBP	1.74(1.27-2.46)	1.87(1.31-2.75)	1.88(1.31-2.77)	1.88(1.31-2.76)
早朝家庭SBP	1.67(1.24-2.31)	1.81(1.29-2.62)	1.82(1.29-2.63)	1.80(1.28-2.61)
就寝前家庭SBP	1.63(1.20-2.25)	1.71(1.21-2.45)	1.72(1.22-2.47)	1.72(1.23-2.47)
診察室SBP	1.59(1.14-2.28)	1.68(1.19-2.45)	1.69(1.20-2.47)	1.73(1.20-2.56)
女性				
平均家庭SBP	1.08(0.65-1.77)	1.28(0.75-2.15)	1.29(0.76-2.18)	1.26(0.74-2.14)
早朝家庭SBP	1.21(0.76-1.91)	1.36(0.84-2.24)	1.39(0.85-2.29)	1.37(0.84-2.25)
就寝前家庭SBP	0.99(0.61-1.56)	1.17(0.70-1.90)	1.17(0.70-1.90)	1.14(0.68-1.87)
診察室SBP	1.15(0.72-1.87)	1.20(0.74-1.98)	1.26(0.76-2.11)	1.26(0.77-2.12)
モデル1:年齢で調整				
モデル2:男性は年齢、BMI、HbA1c、LDLC、喫煙状況、飲酒状況で調整 女性は年齢、BMI、HbA1c、LDLCで調整				
モデル3:男性は年齢、BMI、HbA1c、LDLC、喫煙状況、飲酒状況、運動習慣で調整 女性は年齢、BMI、HbA1c、LDLC、運動習慣で調整				
モデル4:男性は年齢、BMI、HbA1c、LDLC、喫煙状況、飲酒状況、運動習慣、尿中Na/Kで調整 女性は年齢、BMI、HbA1c、LDLC、運動習慣、尿中Na/Kで調整				

表 3. 家庭血圧の基準を用いた高血圧と CAVI の関連(多変量ロジスティックモデル)

	モデル1	モデル2	モデル3	モデル4
男性	オッズ比(95%CI)	オッズ比(95%CI)	オッズ比(95%CI)	オッズ比(95%CI)
平均家庭血圧	3.67(1.36-10.20)	4.19(1.40-13.00)	4.19(1.40-13.00)	4.13(1.38-12.84)
早朝家庭血圧	4.28(1.84-10.36)	5.57(2.18-15.15)	5.57(2.18-15.15)	5.53(2.16-15.04)
就寝前家庭血圧	3.37(1.15-10.09)	3.53(1.06-11.90)	3.56(1.07-12.03)	3.55(1.07-12.00)
女性				
平均家庭血圧	1.21(0.17-5.46)	1.57(0.21-8.17)	1.50(0.19-7.94)	1.59(0.20-8.59)
早朝家庭血圧	1.58(0.32-6.15)	2.49(0.46-11.32)	2.50(0.46-11.61)	2.48(0.46-11.50)
就寝前家庭血圧	1.10(0.16-4.94)	1.39(0.19-6.94)	1.34(0.18-6.78)	1.43(0.19-7.40)
モデル1:年齢で調整				
モデル2:男性は年齢、BMI、HbA1c、LDLC、喫煙状況、飲酒状況で調整 女性は年齢、BMI、HbA1c、LDLCで調整				
モデル3:男性は年齢、BMI、HbA1c、LDLC、喫煙状況、飲酒状況、運動習慣で調整 女性は年齢、BMI、HbA1c、LDLC、運動習慣で調整				
モデル4:男性は年齢、BMI、HbA1c、LDLC、喫煙状況、飲酒状況、運動習慣、尿中Na/Kで調整 女性は年齢、BMI、HbA1c、LDLC、運動習慣、尿中Na/Kで調整				

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
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
研究協力者	木原 朋未	所属	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、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 の値が比較的低値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低値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 CIRCIS 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

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

潜在性心不全のリスク因子(CIRCS)

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

研究要旨

日本人地域一般住民約 2500 人を対象に、NT-pro-BNP によって潜在性心不全を定義し、そのリスク因子との関連を縦断的に明らかにした。追跡時に潜在性心不全 (NT-proBNP \geq 400pg/ml または心不全診断・治療あり) があつた 85 人を症例群、それ以外の 2389 人を対照群とするコホート内症例対照研究を行い、血圧、血清総コレステロール値、BMI、飲酒、喫煙、糖尿病と潜在性心不全との関連を多重ロジスティックモデルにより算出した。また喫煙、糖尿病、高血圧の有無からリスク因子の個数を算出し、潜在性心不全との関連を分析した。BMI の高値、喫煙、糖尿病と潜在性心不全発症の有意な関連を認めた。またリスク因子の集積により潜在性心不全の発症リスクが高まることが示された。

A. 研究目的

N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) は心筋で産生された pro-brain natriuretic peptide (proBNP) の代謝産物である。心不全のバイオマーカーとして知られ、National Institute for Health and Care Excellence のガイドラインでは、無治療で 400pg/ml 以下の人は心不全と診断される可能性が低いとされている。

欧米で心不全のリスク因子を検討した報告はあるが、アジアにおいて一般集団での心不全発症をエンドポイントとした縦断研究は皆無である。そこで NT-pro-BNP によって潜在性心不全を定義し、そのリスク因子との関連を縦断的に明らかにした。

B. 研究方法

対象地域は CIRCS の秋田・茨城地域である。1990-2000 年 (ベースライン時) の健診を受診した 30~69 歳の男女のうち、2010-2015 年の健診を受診し NT-proBNP を測定した 2801 人のうち、ベースライン以前に心不全診断または心疾患既往があつたと答えた人 (129 人)、追跡時に推定糸球体濾過量が 45mL/min/1.73m² 未満であつた人 (33 人)、変数に欠損のあつた人 (164 人) を除き、2474 人を解析対象とした。2010-2015 年に測定した NT-proBNP が 400 pg/mL 以上であつた場合、もしくは心不全診断・治療ありと答えた場合を潜在性心不全と定義し、ベースライン時の血圧、血清総コレステロール、Body mass index (BMI)、飲酒、喫煙、糖尿病について、潜在性心不全との関連を検討するコホート内症例対照研究を行った。

血圧は至適血圧（収縮期血圧 120mmHg 未満かつ拡張期血圧 80mmHg 未満）、正常血圧（収縮期血圧 120mmHg 以上 130mmHg 未満または拡張期血圧 80mmHg 以上 85mmHg 未満）、正常高値血圧（収縮期血圧 130mmHg 以上 140mmHg 未満または拡張期血圧 85mmHg 以上 90mmHg 未満）、I 度高血圧（収縮期血圧 140mmHg 以上 160mmHg 未満または拡張期血圧 90mmHg 以上 100mmHg 未満）、II-III 度高血圧（収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 100mmHg 以上）、服薬治療中の 6 群に分けた。血清総コレステロールは 4 群（180mg/dL 未満、180mg/dL 以上 200mg/dL 未満、200mg/dL 以上 220mg/dL 未満、220mg/dL 以上）、BMI は 5 群（21kg/m² 以下、21kg/m² 以上 23kg/m² 未満、23kg/m² 以上 25kg/m² 未満、25kg/m² 以上 27kg/m² 未満、27kg/m² 以上）、飲酒は 5 群（非飲酒、過去飲酒、現在 23g/日未満、現在 23g/日以上 46g/日未満、現在 46g/日以上）、喫煙は 4 群（非喫煙、過去喫煙、現在 20 本/日未満、現在 20 本/日以上）に分けた。糖尿病は正常（空腹時血糖値 110mg/dL 未満または随時血糖値 140mg/dL 未満）、境界（空腹時血糖値 110mg/dL 以上 126mg/dL 未満または随時血糖値 140mg/dL 以上 200mg/dL 未満）、糖尿病（空腹時血糖値 126mg/dL 以上または随時血糖値 200mg/dL 以上または治療中）の 3 群にわけた。

解析モデルには血圧、血清総コレステロール、BMI、飲酒、喫煙、糖尿病の他に、年齢、性別、地域を加え、潜在性心不全の多変量調整オッズ比（95%信頼区間）をロジスティック回帰モデルにより算出した。また喫煙、糖尿病、高血圧の有無からリスク因子の個数を算出し、潜在性心不全との関連を分析した。

（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

平均追跡期間は 17.5 年であった。症例は 85 人、対照は 2389 人であった。

血圧、血清総コレステロール、BMI、飲酒、喫煙、糖尿病における潜在性心不全の多変量調整オッズ比は、BMI が 21-22.9kg/m² の群に対する 27 kg/m² 以上の群の多変量調整オッズ比は 5.21 (2.53-10.7)、非喫煙群に対する 20 本/日以上喫煙群では 2.85 (1.13-7.15)、正常に対する糖尿病では 5.01 (2.09-12.0)であった。また至適血圧群に対する II-III 度高血圧群は 2.36 (0.91-6.13)、降圧薬服薬治療群では 1.90 (0.86-4.22)であった。リスク因子の個数に関しては、リスク因子が 0 個の群に対する 2 個または 3 個の群の多変量調整オッズ比は 5.45 (2.52-11.8)であった。血清総コレステロール値および飲酒と潜在性心不全に関連は認めなかった。これらの結果はベースラインの時点で腎疾患の既往のある人を除外してもおおむね同様であった。

D. 考察

BMI の高値、喫煙、糖尿病が潜在性心不全発症と有意な関連を認めた。高血圧も潜在性心不全発症と正の関連の傾向を認めた。またリスク因子の集積により潜在性心不全の発症リスクが高まることが示された。

欧米の先行研究においても、高血圧、肥満、喫煙、糖尿病と心不全発症リスクとの関連が報告されている。また高血圧、肥満、糖尿病といったリスク因子の集積が心不全発症リスクを高めることが示されている。オーストラリアとアジア各国のコホート研究では、高血圧、喫煙、糖尿病、肥満と心不全による死亡リスクとの間に有意な関連を認めているが、発症を追跡した研究はアジア人ではこれまでになかった。

E. 結論

日本人地域一般住民約 2500 人を対象に、NT-proBNP によって定義する潜在性心不全発症をエンドポイントとした追跡研究を行った。BMI の高値、喫煙、糖尿病、高血圧と潜在性心不全発症の関連を認めた。またリスク因子の集積により潜在性心不全の発症リスクが高まることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

青木鐘子, 山岸良匡, 木原朋未, 田中麻理, 今野弘規, 崔仁哲, 村木功, 清水悠路, 羽山実奈, 梅澤光政, 山海知子, 岡田武夫, 北村明彦, 木山昌彦, 磯博康. 潜在性心不全のリスク

因子: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). 第57回日本循環器病予防学会総会, 名古屋大学豊田講堂シンポジオン, 2021年6月(演題採択).

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

都市部地域住民を対象とした心不全の追跡研究

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患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 $\text{BNP} \geq 100 \text{pg/mL}$ 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 $\geq 160 \text{mmHg}$ 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 $< 80 \text{mmHg}$ 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 $< 40 \text{mmHg}$ 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 $\geq 60 \text{mmHg}$ 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 $< 120/80 \text{mmHg}$ を基準にした場合に、高血圧 $\geq 140/90 \text{mmHg}$ での潜在性心不全

スの罹患リスクは1.94(1.30-2.91)であった。

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 Manag4:103-113, 2008.

なし

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)

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 ² , %	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

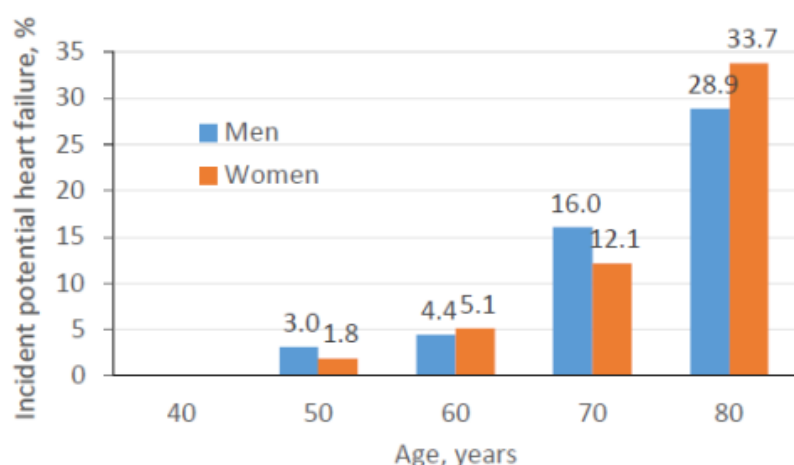


図 1. 性年代別潜在性心不全罹患率

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)	1.80 (1.16-2.82)	1.20 (1.06-1.36)
Multivariable-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	1.22 (0.90-1.65)	1.19 (0.84-1.68)	1.78 (1.13-2.81)	1.18 (1.04-1.34)

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)	1.45 (1.01-2.09)	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)	1.49 (1.02-2.17)	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 heart95CI, 95% co 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)	1.94 (1.28-2.95)
Multivariable-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	1.49 (1.01-2.19)	1.86 (1.22-2.83)

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 heart95CI, 95% co 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)	1.86 (1.25-2.77)
Multivariable-adjusted HRs (95% CI)	1 (Reference)	1.31 (0.89-1.94)	1.94 (1.30-2.91)

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 heart95CI, 95% co 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.

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

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

宮本恵宏	国立循環器病研究センター	循環器病統合情報センター
豊田一則	国立循環器病研究センター	脳血管内科
泉知里	国立循環器病研究センター	心臓血管内科
小久保喜弘	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	循環器病統合情報センター
岡村智教	慶応義塾大学	医学部
西信雄	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所	
由田克士	大阪市立大学大学院	生活科学研究科
山岸良匡	筑波大学	医学医療系
尾形宗士郎	藤田医科大学	医療科学部

要旨：心不全および脳卒中の重症化予防に資する生活習慣改善項目を、先行研究の文献レビューにより検討した。現在の特定保健指導対象者である40-74歳を含む成人を対象とし、心不全あるいは循環器病がアウトカムで、ガイドラインで推奨された生活習慣改善項目を検討した先行論文をレビューした。地域における循環器病疾患発症及び重症化予防に対する取り組みは、健康人には運動習慣と飽和脂肪酸摂取量減少を中心とした食習慣改善により循環器病リスク因子減少を目指し、循環器病ハイリスク者及び循環器病有病者には対象者の個別性を考慮した生活指導を継続して実施していくことが重要と示唆された。

A. 目的

心不全および脳卒中の重症化予防に資する生活習慣改善項目を検討し、地域における重症化リスクと予防介入方法を検討する。

B. 研究方法

本研究は先行研究の文献レビューにて実施する。レビューする文献の条件は下記通りとした。介入研究の原著論文、及び介入研究と観察研究を対象にしたシステマティックレビュー論文とメタアナリシス論文で

あること。現在の特定保健指導対象者である40-74歳を含む成人を対象としていること。心不全発症・再発あるいは循環器病(心筋梗塞及び脳卒中)発症・再発をアウトカムとしていること。高血圧治療ガイドライン、糖尿病診療ガイドライン、動脈硬化性疾患予防ガイドラインで推奨された生活習慣改善項目(喫煙、飲酒、体重適正管理、運動、食事、食塩制限、野菜・果物摂取、脂質摂取)を検討していること。出版期間が1990年から2018年9月7日まで(検索実施日)であること。上記条件をMEDLINE、医

中誌、そして Cochrane の検索データベースを用い検索した。

倫理面への配慮：本研究は出版済み先行文献レビューであるため、倫理面への問題はないと判断した。

C. 研究結果

上記条件での検索結果は、システマティックレビュー論文及びメタアナリシス論文は 71 本、介入研究を扱った原著論文は 682 本であった。これらの中から本研究に合致するものは、システマティックレビュー論文及びメタアナリシス論文で 18 本、介入研究を扱った原著論文で 16 本であった。(次頁)

健康人を対象とした論文の総論としては、食生活改善により循環器病リスク因子(血圧値、血糖値等)の改善は認められるが、循環器病発症と心不全発症への予防効果は認められなかった。ただし、飽和脂肪酸摂取量の減少により心血管発症リスクが減少したという報告があった。また、ウォーキングにより、循環器病疾患リスクが低下するというメタアナリシスの報告があった。

循環器病ハイリスク者と循環器病有病者を対象とした論文の総論としては、電話や Web 等により、個々人のリスクを考慮した個別の継続的な生活指導(禁煙、運動、食事等々)が心血管疾患予防、脳卒中発症予防、循環器病発症リスクスコアの減少に効果的という報告があった。

D. 考察

循環器病リスクを減少するための取り組みには、健康人ではウォーキングと飽和脂

肪酸摂取量減少が重要と示唆された。また、循環器病ハイリスク者や循環器病有病者には、対象者の個別性を考慮した生活指導を継続的に実施していくことが重要と示唆された。

E. 結論

地域における循環器病疾患発症及び重症化予防に対する取り組みは、健康人には運動習慣と食習慣改善により循環器病リスク因子減少を目指し、循環器病ハイリスク者及び循環器病有病者には対象者の個別性を考慮した生活指導を継続して実施していくことが重要と示唆された。

参考文献

1. Hamer M, Chida Y. Walking and primary prevention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *British journal of sports medicine* 2008;42(4):238-243.
2. Hooper Lee, Martin Nicole, Abdelhamid Asmaa, Davey Smith George. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(6):CD011737.

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的所有権の取得状況

該当なし

研究種別 研究ID	著者	研究デザイン	エビデンスレベル	対象者(年齢、性別)	サンプルサイズ	介入群	介入群 (n)	比較群 (n)	予備的・介入・評価結果と評価			介入群・比較群のアウトカム	介入群・比較群のアウトカム	魚油抽出物(CoQ10抽出物)		介入群・比較群のアウトカム		介入群・比較群のアウトカム		介入群・比較群のアウトカム		介入群・比較群のアウトカム	
									予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価			予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価	予備的・介入・評価結果と評価
臨床試験	1007	Lee SH, Spinelli JJ, Linton W, Brune A, Kushi M, Prohaska J, et al. The Exercise Lifestyle Management intervention (ELMI) after cardiac rehabilitation: a 4-year randomized controlled trial. <i>American heart journal</i> 2006;152(3):533-539.	RCT (ランダム)	心臓リハビリテーションプログラムを受けた患者の心疾患患者	302例 (介入群151例, 非介入群151例)	多施設	48ヶ月後	介入群151例 (80%)	非介入群151例 (79%)	運動時間増進	介入群は非介入群より有意に運動時間が増加した。	運動時間増進	介入群は非介入群より有意に運動時間が増加した。	運動時間増進	介入群は非介入群より有意に運動時間が増加した。	運動時間増進	介入群は非介入群より有意に運動時間が増加した。	運動時間増進	介入群は非介入群より有意に運動時間が増加した。	運動時間増進	介入群は非介入群より有意に運動時間が増加した。	運動時間増進	介入群は非介入群より有意に運動時間が増加した。
臨床試験	1003	Kono Y, Yamada S, Yamaguchi J, Higuma T, Itoh N, Ishida S, et al. Secondary prevention of new vascular events with lifestyle intervention in patients with noncardiovascular mild ischemic stroke: a single-center, randomized controlled trial. <i>Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)</i> 2013;25(2):88-97.	RCT (ランダム)	脳卒中患者	70例 (介入群35例, 非介入群35例)	単施設	1年	介入群35例 (100%)	非介入群35例 (100%)	脳卒中発症率	介入群は非介入群より有意に脳卒中発症率が減少した。	脳卒中発症率	介入群は非介入群より有意に脳卒中発症率が減少した。	脳卒中発症率	介入群は非介入群より有意に脳卒中発症率が減少した。	脳卒中発症率	介入群は非介入群より有意に脳卒中発症率が減少した。	脳卒中発症率	介入群は非介入群より有意に脳卒中発症率が減少した。	脳卒中発症率	介入群は非介入群より有意に脳卒中発症率が減少した。	脳卒中発症率	介入群は非介入群より有意に脳卒中発症率が減少した。
臨床試験	1029	McDonald HT, Carlson AK, Lantieri T, Southall A, Simmons BJ. Effect of a participant-driven health education programme on primary care for people with hypertension identified by screening 3 year results from the Ready to Act randomized controlled trial (conducted within the ADDITION- Denmark study). <i>Diabetic medicine</i> 2014;31:e178-186.	RCT (ランダム)	高血圧 (薬物療法でコントロールされていない) 患者	500例 (介入群250例, 非介入群250例)	多施設	1年	介入群250例 (48%)	非介入群250例 (48%)	血圧	介入群は非介入群より有意に血圧が減少した。	血圧	介入群は非介入群より有意に血圧が減少した。	血圧	介入群は非介入群より有意に血圧が減少した。	血圧	介入群は非介入群より有意に血圧が減少した。	血圧	介入群は非介入群より有意に血圧が減少した。	血圧	介入群は非介入群より有意に血圧が減少した。	血圧	介入群は非介入群より有意に血圧が減少した。
臨床試験	1005	Lukerwald J, Bot SD, Chinapaw M, van Tolhuis M, Kesteren EJ, Dulles JM, et al. Motivational interviewing and problem solving treatment to reduce type 2 diabetes and cardiovascular disease risk in real life: a randomized controlled trial. <i>International journal of behavioral nutrition and physical activity</i> 2013;10:47.	RCT (ランダム)	2型糖尿病の発症リスクが、またはその発症リスクが2倍以上と推定される成人	622例	単施設	1年	介入群311例 (50%)	非介入群311例 (50%)	糖尿病発症率	介入群は非介入群より有意に糖尿病発症率が減少した。	糖尿病発症率	介入群は非介入群より有意に糖尿病発症率が減少した。	糖尿病発症率	介入群は非介入群より有意に糖尿病発症率が減少した。	糖尿病発症率	介入群は非介入群より有意に糖尿病発症率が減少した。	糖尿病発症率	介入群は非介入群より有意に糖尿病発症率が減少した。	糖尿病発症率	介入群は非介入群より有意に糖尿病発症率が減少した。	糖尿病発症率	介入群は非介入群より有意に糖尿病発症率が減少した。
臨床試験	1018	Hillgate N, Winzer EB, Link A, Adams V, Mangue N, Scazzon M, et al. Long Term Exercise Training in Patients With Advanced Chronic Heart Failure: SUSTAINED BENEFITS ON LEFT VENTRICULAR PERFORMANCE AND EXERCISE CAPACITY. <i>Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention</i> 2009;29(2):112-118.	RCT (ランダム)	慢性心不全患者	170例	単施設	12ヶ月	介入群85例 (50%)	非介入群85例 (50%)	運動能力	介入群は非介入群より有意に運動能力が増進した。	運動能力	介入群は非介入群より有意に運動能力が増進した。	運動能力	介入群は非介入群より有意に運動能力が増進した。	運動能力	介入群は非介入群より有意に運動能力が増進した。	運動能力	介入群は非介入群より有意に運動能力が増進した。	運動能力	介入群は非介入群より有意に運動能力が増進した。	運動能力	介入群は非介入群より有意に運動能力が増進した。
臨床試験	1027	Kuhls C, Kretschmer A, Mangner A, Steinhilber C, Neuss S, Panigotakis L. Lifestyle intervention and one year prognosis of patients following heart arrest: a randomized clinical trial. <i>Journal of clinical nursing</i> 2015;26(11):1210-1211.	RCT (ランダム)	心臓発作を経験した患者	500	単施設	1年	介入群250例 (50%)	非介入群250例 (50%)	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。
臨床試験	1004	Jenkins DJA, Brucher BA, Ashbury FD, Hoss M, Brown J, El-Selimi A, et al. Effect of Current Dietary Recommendations on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors. <i>Journal of the American college of cardiology</i> 2017;69(9):1103-1112.	CO (コホート)	18歳以上の成人	9199例	単施設	1年	介入群9199例 (100%)	非介入群9199例 (100%)	体重減少	介入群は非介入群より有意に体重が減少した。	体重減少	介入群は非介入群より有意に体重が減少した。	体重減少	介入群は非介入群より有意に体重が減少した。	体重減少	介入群は非介入群より有意に体重が減少した。	体重減少	介入群は非介入群より有意に体重が減少した。	体重減少	介入群は非介入群より有意に体重が減少した。	体重減少	介入群は非介入群より有意に体重が減少した。
臨床試験	1020	Huotaga M, Peltonen M, Lindholm J, Haukioja S, Tuomi-Tuomi P, Tuomi-Tuomi S, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study: secondary analysis of the randomized trial. <i>PLoS one</i> 2009;4(3):e4696.	RCT (ランダム)	40-64歳の糖尿病発症リスクが高い患者	5000例	単施設	10年	介入群2500例 (50%)	非介入群2500例 (50%)	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。
臨床試験	1035	McTigue, Catherine TG, Thon-Farmelund O, Ch'Neve-Hegnere A, Hansrud L, Jørgen S, Math7e-Rand7s S. Omega-3 fatty acid effects on mortality modification on cardiovascular risk in posthypertensive PREDIPER1 study. <i>Breast cancer (London, England)</i> 2005;62(1):86-90.	RCT (ランダム)	35-65歳の高血圧患者	81例	単施設	1年	介入群40例 (50%)	非介入群41例 (50%)	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。
臨床試験	1030	Giannini Pontieri, Tomponelli Pier Luigi, Mancini Roberto, Magagnoli Alba, Povero, Balzani Gianluigi, Caci Vito, et al. Global secondary prevention strategies in low event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicentre, randomised controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. <i>Archives of internal medicine</i> 2008;168(20):2194-2204.	RCT (ランダム)	心疾患患者	1241例 (介入群620例, 非介入群621例)	単施設	1年	介入群620例 (50%)	非介入群621例 (50%)	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。	死亡率	介入群は非介入群より有意に死亡率が減少した。

研究論文の 名前	著者	研究期間	研究デザイン	エビデンスレベル	対象者 (年齢、性別)	サンプルサイズ	介入	比較	中絶時点 (介入、開始時点)			結果 (効果、リスク)										
									介入時点 (介入開始後)	比較時点 (介入開始前)	評価時点 (介入開始後)	主要結果	安全性	副作用	コスト	患者満足度	アドヒアランス	一般化可能性	エビデンスレベル	リスク	費用対効果	社会的影響
Class News, Jacobs Nels, Chay EK, Robinson Ward, De Bontromonting Bae. Comparing the effectiveness of two cardiovascular prevention programmes for highly educated professionals in general practice: a randomised clinical trial. BMC cardiovascular disorders 2013;13:38.			RCT (9 シグナル)		60-70歳の健康な中高年者	1100名	生活習慣改善プログラム	標準治療	介入時点: 介入開始後12週間	比較時点: 介入開始前	評価時点: 介入開始後12週間	主要結果: 介入群の心血管リスクが比較群より有意に低かった。	安全性: 両群ともに重大な副作用はなかった。	副作用: 両群ともに軽微な副作用はなかった。	コスト: 介入群のコストが比較群より有意に低かった。	患者満足度: 介入群の患者満足度が比較群より有意に高かった。	アドヒアランス: 両群ともにアドヒアランスは良好であった。	一般化可能性: 中高年者の生活習慣改善に有効である。	エビデンスレベル: 中等	リスク: 低	費用対効果: 高	社会的影響: 中高年者の健康増進に貢献する。
Water Andrew, Lawson Nadine, Kennedy-Symonds Holly, McGovern Brian, McFly Brian, Singer Just. Characterisation of a therapeutic lifestyle intervention targeting cardiovascular disease risk. Canadian Medical Association journal - journal de l'Association medicale canadienne 2007;177(8):959-965.			RCT (9 シグナル)		40-70歳の日本人の2型糖尿病患者	1000名	生活習慣改善プログラム	標準治療	介入時点: 介入開始後12週間	比較時点: 介入開始前	評価時点: 介入開始後12週間	主要結果: 介入群のHbA1cが比較群より有意に低かった。	安全性: 両群ともに重大な副作用はなかった。	副作用: 両群ともに軽微な副作用はなかった。	コスト: 介入群のコストが比較群より有意に低かった。	患者満足度: 介入群の患者満足度が比較群より有意に高かった。	アドヒアランス: 両群ともにアドヒアランスは良好であった。	一般化可能性: 日本人の2型糖尿病患者に有効である。	エビデンスレベル: 中等	リスク: 低	費用対効果: 高	社会的影響: 日本人の2型糖尿病患者の健康増進に貢献する。
Stein H, Tanaka S, Imuro S, Oida K, Yamada Y, Ohnoa K, et al. Long-term lifestyle intervention lowers the incidence of stroke in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized multicenter randomized controlled trial (the Japan Diabetes Complications Study). Diabetes Care 2010;33(3):419-426.			RCT (9 シグナル)		40-70歳の日本人の2型糖尿病患者	1000名	生活習慣改善プログラム	標準治療	介入時点: 介入開始後12週間	比較時点: 介入開始前	評価時点: 介入開始後12週間	主要結果: 介入群の脳卒中発生率が比較群より有意に低かった。	安全性: 両群ともに重大な副作用はなかった。	副作用: 両群ともに軽微な副作用はなかった。	コスト: 介入群のコストが比較群より有意に低かった。	患者満足度: 介入群の患者満足度が比較群より有意に高かった。	アドヒアランス: 両群ともにアドヒアランスは良好であった。	一般化可能性: 日本人の2型糖尿病患者に有効である。	エビデンスレベル: 中等	リスク: 低	費用対効果: 高	社会的影響: 日本人の2型糖尿病患者の健康増進に貢献する。
Howard Barbara N, Van Horn Linda, Haas Judith, Mennen Jahan E, Stefanick Maria L, Wasserthal-Sandler Sylvia, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA 2006;295(6):655-666.			RCT (9 シグナル)		50-70歳の健康な中高年者	27000名	低脂肪食	標準治療	介入時点: 介入開始後12週間	比較時点: 介入開始前	評価時点: 介入開始後12週間	主要結果: 介入群の心血管リスクが比較群より有意に低かった。	安全性: 両群ともに重大な副作用はなかった。	副作用: 両群ともに軽微な副作用はなかった。	コスト: 介入群のコストが比較群より有意に低かった。	患者満足度: 介入群の患者満足度が比較群より有意に高かった。	アドヒアランス: 両群ともにアドヒアランスは良好であった。	一般化可能性: 健康な中高年者の生活習慣改善に有効である。	エビデンスレベル: 中等	リスク: 低	費用対効果: 高	社会的影響: 健康な中高年者の健康増進に貢献する。
Li Guangyi, Zhang Ping, Wang Jiansong, Li Hui, Hu Yiqing, Liu Yali, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. The Lancet Diabetes & endocrinology 2015;3(2):474-480.			RCT (9 シグナル)		35-64歳の健康な中高年者	5770名	生活習慣改善プログラム	標準治療	介入時点: 介入開始後12週間	比較時点: 介入開始前	評価時点: 介入開始後12週間	主要結果: 介入群の心血管リスクが比較群より有意に低かった。	安全性: 両群ともに重大な副作用はなかった。	副作用: 両群ともに軽微な副作用はなかった。	コスト: 介入群のコストが比較群より有意に低かった。	患者満足度: 介入群の患者満足度が比較群より有意に高かった。	アドヒアランス: 両群ともにアドヒアランスは良好であった。	一般化可能性: 健康な中高年者の生活習慣改善に有効である。	エビデンスレベル: 中等	リスク: 低	費用対効果: 高	社会的影響: 健康な中高年者の健康増進に貢献する。
Choi Haruo, Moriyama Michiko. Follow-up study for chronic heart disease management program. Japanese Journal of Nursing Science 2012;22(1):146-148.			RCT (9 シグナル)		65歳以上の高齢者	1000名	生活習慣改善プログラム	標準治療	介入時点: 介入開始後12週間	比較時点: 介入開始前	評価時点: 介入開始後12週間	主要結果: 介入群の心血管リスクが比較群より有意に低かった。	安全性: 両群ともに重大な副作用はなかった。	副作用: 両群ともに軽微な副作用はなかった。	コスト: 介入群のコストが比較群より有意に低かった。	患者満足度: 介入群の患者満足度が比較群より有意に高かった。	アドヒアランス: 両群ともにアドヒアランスは良好であった。	一般化可能性: 高齢者の生活習慣改善に有効である。	エビデンスレベル: 中等	リスク: 低	費用対効果: 高	社会的影響: 高齢者の健康増進に貢献する。

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

心不全および脳卒中のハイリスク選定と評価指標の作成

宮本 恵宏	国立循環器病研究センター
豊田 一則	国立循環器病研究センター
泉 知里	国立循環器病研究センター
岡村 智教	慶應義塾大学
西 信雄	医薬基盤・健康・栄養研究所
由田克士	大阪市立大学大学院
山岸良匡	筑波大学医学医療系
小久保 喜弘	国立循環器病研究センター
中尾 葉子	国立循環器病研究センター

要旨：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する。対象は、心不全ステージ分類におけるステージAからステージCが本指標の対象患者である。スクリーニング選択基準は、現行の特定健康診査で評価可能な項目（診察項目、血圧、コレステロール値、血糖値、喫煙の有無等）を用いて、3段階に層別化した。標準的な健診・保健指導プログラムの項目に加え、多量飲酒と予防接種の有無の評価を加えた。

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。

B. 研究方法

関連学会・関連研究班とも連携しながら、市町村、都道府県、後期高齢者医療広域連合、地域における医師会、が連携して円滑に実施できる心不全と脳卒中の発症および重症化リスク予防のためのスクリーニング基準を作成する。

本指標の対象者は、心不全ステージ分類におけるステージAからステージCとする(図1)。スクリーニング選択基準(図2)は、現行の特定健康診査で評価可能な項目(診察項目、血圧、コレステロール値、血糖値、喫煙の有無等)を用いて、3段階に層別化した。専門医等への受診勧奨については、「脳心血管予防に関する包括的チャート」(日本内科学会)、高血圧治療ガイドライン(日本高血圧学会)、「かかりつけ医から糖尿病専門医・専門医療機関への紹介基準」(日本糖尿病学会)、「かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準」(日本腎臓病学会)、肥満症ガイドライン(日本肥満学会)を参考にした(参考文献1~5)。

本研究は既存の公開情報・資料をもとに基準を検討する研究であり、倫理委員会の承認は必要としない。

C. 研究結果

評価項目は、血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)、空腹時血糖、脂質(中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール)、多量飲酒、予防接種の有無、腎機能とした。リスクレベルは3段階に層別化し、リスクレベル1:リスク因子が2つ以上、リスクレベル2:受診勧奨レベル以上、リスクレベル3:専門医などへの受診勧奨レベルとした。(表1)

(1) リスクレベル1

特定健診検査項目の保健指導判定基準(保健指導判定値)より作成した。非肥満者であってもリスクを有する者は循環器疾患発症予防が重要であることから、肥満指標は除いた(参考文献6, 7)。

(2) リスクレベル2

特定健診検査項目の保健指導判定基準(受診勧奨判定値)より作成した。また、多量飲酒(2合以上)もリスクとなり得ることより、項目に追加した。インフルエンザウイルス、肺炎球菌ワクチン未接種者は、心不全増悪のリスクとなり、また同項目は病歴で聴取可能であるため、項目に加えた。

(3) リスクレベル3

専門医等への受診勧奨レベルについては、各学会ガイドラインを準拠することとし、血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)、空腹時血糖、脂質(中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール)、腎機能、肥満の各種項目に関連する学会(日本内科学会、日本高血圧学会、日本糖尿病学会、日本腎臓病学会、日本肥満学会)のガイドラインを準拠することとした。

D. 考察

本研究班の対象者のうち、特に重要であるのは、リスクレベル2である。すなわち、かかりつけ医へ受診後、医師の判断のもと保健指導を実施しリスクを改善させ心不全発症や脳卒中発症を予防しうるからである。リスクレベルの判断には、既存の制度（特定健診）や簡単な問診で得られる情報をもとに行うことが必要である。本基準では、特定健診で得られる検査値に加え、簡単な問診で聴取可能でかつ介入可能な飲酒と予防接種の有無を加えることにより、より保健指導による予防効果が得られる集団を選定できていると考えられる。リスクレベル3については、さまざまな基礎疾患、併存疾患の状況等により参考にするガイドラインも異なるため、各学会ガイドラインに準拠するかたちとしてまとめた。

E. 結論

心不全ステージ分類におけるステージAからステージCにおけるスクリーニング選択基準を作成した。現行の特定健康診査で評価可能な項目（診察項目、血圧、コレステロール値、血糖値、喫煙の有無等）に加え、多量飲酒と予防接種の有無の評価を加えて、3段階に層別化した。本リスクレベルをもとに、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していく予定である。

参考文献

1. 日本内科学会 「脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート」(日本内科学会雑誌 104 巻4 号 pp. 824-860)
2. 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン (JSH2014) p. 131
3. 日本糖尿病学会 「かかりつけ医から糖尿病専門医・専門医療機関への紹介基準」
4. 日本腎臓病学会 「かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準」
5. 日本肥満学会 肥満症ガイドライン 2016 p. 43
6. Nakao YM, et al. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2012;88(8):454-61.
7. Tatsumi Y, Nakao YM, et al. BMJ Open. 2017;7(1):e013831.

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1：心不全ステージ分類と本研究班対象患者

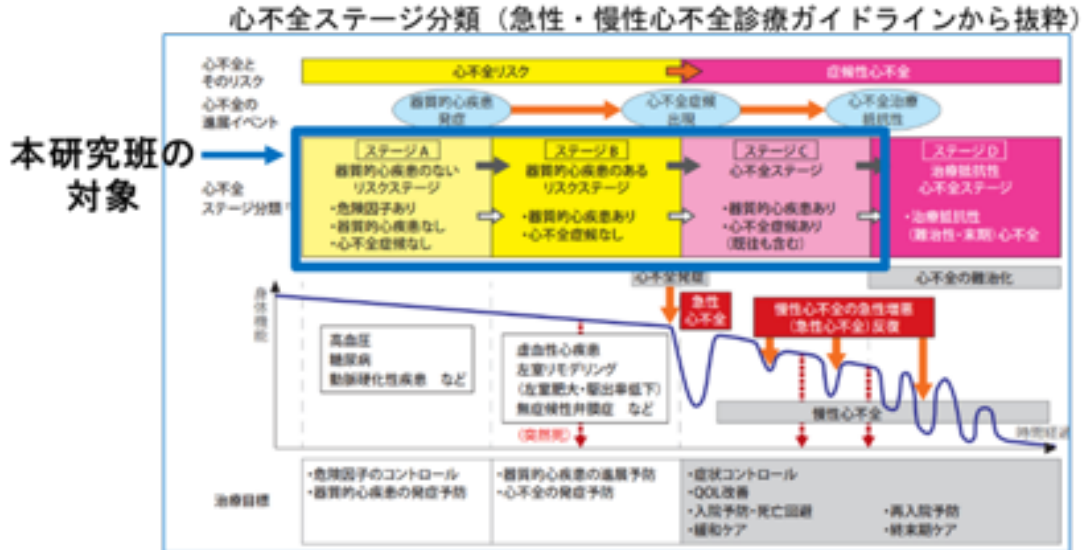


図2. リスクレベルと保健指導

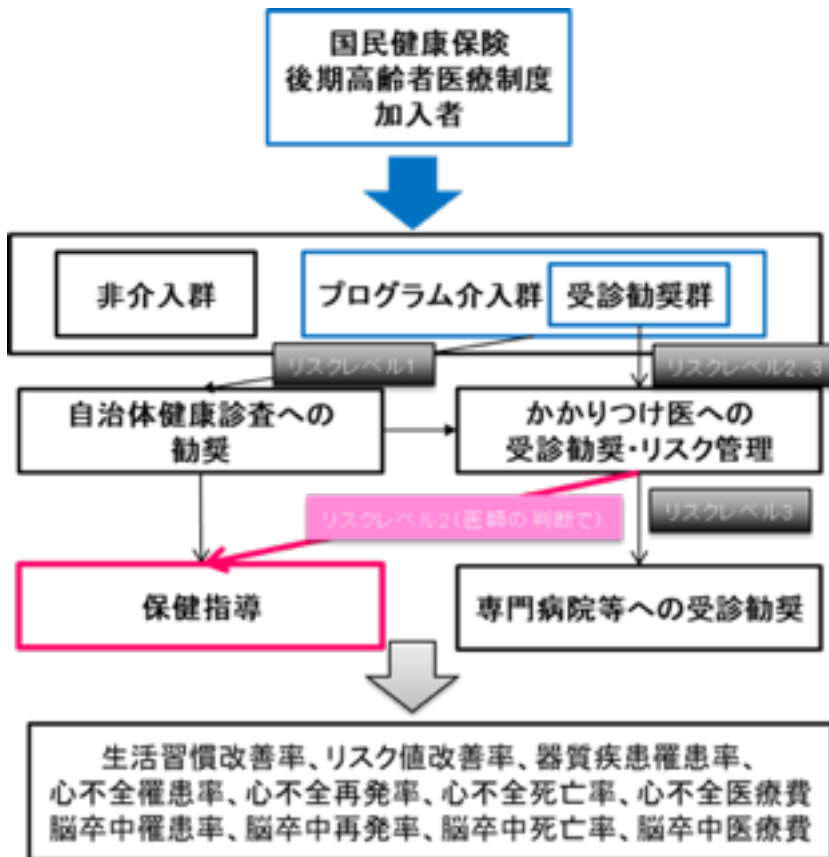


表1. スクリーニング基準

スクリーニング基準 (案) _ 修正			第2回班会議後修正点を赤字で記載		
			リスクレベル1 (2つ以上該当)	リスクレベル2	リスクレベル3
			健診勧奨	かかりつけ医受診勧奨	専門医受診勧奨
血圧	未治療	SBP	130	140	各学会ガイドライン*に 準拠する
		DBP	80	90	
	高血圧 治療中	SBP			
		DBP			
		内服薬の数			
疾患疑い					
血糖	空腹時血糖		100	126	
	随時血糖				
	疾患疑い				
脂質	TG or HDL-c		TG ≥ 150 or HDL-c ≤ 39	TG ≥ 300 or HDL-c ≤ 34	
	LDL-c		120	140	
	疾患疑い				
喫煙	喫煙の有無		現在喫煙中		
飲酒	多量飲酒			2合以上/日	
予防接種	ワクチン未接種			インフルエンザ未接種 肺炎球菌未接種	
腎機能	タンパク尿				
	タンパク尿と血尿				
	eGFR			45	
肥満	BMI				
	疾患疑い				
動脈硬化性疾患疑い					

*各学会ガイドラインは以下の通り

日本内科学会 「脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート」 (日本内科学会雑誌104巻4号pp.824-860)

日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン (JSH2014) p.131

日本糖尿病学会 「かかりつけ医から糖尿病専門医・専門医療機関への紹介基準」

日本腎臓病学会 「かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準」

日本肥満学会 肥満症ガイドライン2016 p.43

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

地域や集団の特性を考慮した栄養指導法に関する基礎的な検討

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 食・健康科学講座
研究協力者 福村 智恵 大阪市立大学大学院 生活科学研究科 食・健康科学講座

わが国においては、これまでも食塩摂取量の減少、野菜・果物摂取量の増加、肥満者の減少に関して種々の栄養指導が実施され、一定の結果が得られているが、更なる効果を追求には、地域や集団の特性を考慮した栄養指導法も検討すべきである。そこで、国民健康・栄養調査等の集計成績を用いて、ナトリウム (Na) とカリウム (K) の摂取状況を中心に、循環器疾患の予防に有効な栄養指導法に関し基礎的な検討を行った。国民1人1日当たりの平均食塩摂取量は、1975年に約14gであったが、2016年には9.6gまで低下し、地域格差も縮小した。食品群別摂取量(寄与率%)は、調味料類から6.5g(67.8%)の摂取が認められるため、性・年齢階級と摂取給源を把握し、効率よく減塩に結び付ける栄養指導の必要性が認められた。食品群別K摂取量には、その摂取給源として野菜類と果実類から717.9mg(31.5%)の摂取が認められた。一方で、魚介類、穀類、いも類、肉類、乳類からも160~190mg(7~8%)程度の摂取が得られていた。魚介類や肉類のようにたんぱく質を多く含む食品群、穀類やいも類のように炭水化物を多く含む食品群についても、適度に摂取することで、Kの摂取増と全体としての望ましい栄養素摂取に寄与することが示唆された。

一方、疾患の発症や重症化予防を目的とした栄養・食生活上の留意点は、関連学会からガイドラインとして公表されているが、これらを実現するための新たな栄養指導法を検討する目的で、地域集団に対する食事調査を実施し、野菜類、果物類の摂取状況とNa/K比の関連について整理した。野菜や果実類の積極的な摂取は、Na/K比を低下させる方向へ望ましい影響を与えた。ただし、詳細に見ると、男女間で食事や栄養素摂取状況が異なり、一律の対応には問題があると考えられた。望ましい指導手法としては、アセスメント・モニタリング結果から改善すべき目標を明確化し、その時点で習慣化できていない改善すべき目標の中から、次に取り組む内容を対象者自身に選択させつつ、継続的な栄養指導と支援を繰り返し実施し、問題となる食習慣・食行動を順次改めてもらい取り組み方がひとつの方法として考えられた。

さらに、対象者のNaとKの摂取量を短時間により客観的評価するため、検尿の際のスポット尿(随時尿)から尿中のNa/K比を測定し、健診で得られた身体計測値、血圧および食習慣等に関わる問診成績との関係を検討した。さらに、尿中Na/K比のカットオフ値をシフトさせることによる影響を確認し、対象集団から栄養指導の対象者をどのように抽出し、他の問診成績等と関連において、具体的な指導内容を判断することが出来るのか否かについても考慮した。随時尿中のNaとK測定値よりNa/K比を算出し、5以上・未満、4以上・未満、3以上・未満、2以上・未満、の4つのカットオフ値ごとに、年齢、身長、体重、body mass index (BMI)、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、尿Na値、尿K値、田中の式による推定食塩摂取量を比較した。また、自己記入式アンケート

ートや土橋らの「あなたの塩分チェックシート」に示されている具体的な食習慣との関連も検討した。Na/K比が4以上・未満と比較すると、両群間において、血圧、尿Na、推定食塩摂取量等において有意差が認められた。また、Na/K比のカットオフ値と食習慣等の関連をみると、Na/K比5以上・未満の区分において「昼食で外食におけるコンビニ弁当などの利用の有無」、Na/K比5以上・未満の区分と2以上・未満の区分において「家庭と外食の味付けの濃い・薄い」、Na/K比2以上・未満の区分において「めん類の汁を残している・残していない（「がんばればできそう」を含む）」の間で有意差が認められ、何れも各区分の未満者群において高い割合（望ましい習慣を有する者の割合が高い）が認められた。

以上のことから、尿中のNaとKを測定し、Na/K比を求め、さらにNaやKの摂取に結びつきやすい食習慣等を把握することが可能な問診を組み合わせることで実施することにより、地域住民や職域における客観的な評価に基づく、効果的な栄養指導を実施できる可能性が高いと考えられた。

A. 研究目的

適切な栄養素摂取は、健康の保持増進や疾病の予防や治療に欠かすことができない要素である。しかし、われわれが日常的に摂取しているものは、栄養素ではなく、食品や料理である。このことから、そこには嗜好、味覚、文化、気候、経済状態、居住環境、勤労形態など、実にさまざまな要因が関与し、相互に影響を与え合いながら関連していると考えられる。

ところで、健康日本21（第二次）に示されている循環器疾患予防の目標を達成するためには、高血圧、脂質異常症、喫煙、糖尿病の4つの危険因子の目標をクリアすることが前提となっている。高血圧については、収縮期血圧を4mmHg低下しなければならないことになっているが、このうちの2.3mmHgは栄養・食生活の改善として、食塩摂取量（Na摂取量）の減少、野菜・果物摂取量（K摂取量）の増加、ならびに肥満者の減少が求められている。食塩摂取量の減少、野菜・果物摂取量の増加については、これまでも国・地方自治体・職域などで、さまざまな施策や取り組みが実施され、一定の効果は認められている。しかし、さまざまな要因が関連している中で、さらに現状以上の効果を追求するためには、従来の取り組み方だけではなく、地域や集団の

特性を考慮した新たな発想による栄養指導も検討すべきステージになっていると考えられる。

そこで、循環器疾患の発症予防や重症化予防に有効な栄養指導法に関する基礎的な検討を行うため、①既存データの二次解析による検討、②集団を対象とした食事調査績を用いた野菜類、果物類の摂取状況とナトリウム／カリウム比の関連についての整理、③随時尿中Na/K比と身体計測値、血圧および食習慣等に関わる問診成績との関係について検討した。

以上3点の知見を整理し、地域や集団の特性を考慮した栄養指導法に関する基礎的な検討を行った。

B. 研究方法

1. 既存データの二次解析による検討

昭和50（1975）年以降の公表済みである国民健康・栄養調査（国民栄養調査を含む）成績を用い、二次解析や整理を行い、ナトリウム（食塩）とカリウムの摂取状況やその変化を検討した。この際、年代、地域、性、年齢階級などを考慮した。

2. 集団を対象とした食事調査績を用いた野菜類、果物類の摂取状況とナトリウム／カリウム比の関連についての整理

北陸地方に在住しており、自立した生活をおくっている高齢者男性 23 名、女性 49 名を対象とした。2019 年 5 月下旬に任意の 2 日間について食事記録法による食事調査を実施した。記録内容については、面接のうえ内容を確認し、必要な場合は補正した。得られた成績から、個別の栄養素等摂取量および食品群別摂取量を算出した。さらにこの集団から得られた成績を日本人の食事摂取基準をもとに整理し、個人や集団における Na と K の摂取状況 (Na/K 比) を改善するために必要な改善点 (栄養指導の内容) も検討した。

3. 尿中 Na/K 比と身体計測値、血圧および食習慣等に関わる問診成績との関係

2020 年 7~8 月に北陸地方に所在するある事業において、定期健康診査 (健診) を受診した従業員 535 名を対象とした。このうち、女性と医学的管理を受けている者を除く、22~70 歳の男性 343 名を解析対象とした。対象者には、職域で実施される一般的な健診内容 (身体計測、血圧測定、血液検査など) に加え、スポット尿中の Na と K を測定と日常の食習慣に関する自己記入式のアンケート調査ならびに土橋らの「あなたの塩分チェックシート」の記載を依頼した。

随時尿中の Na と K 測定値より Na/K 比を算出し、この比が、5 以上・未満、4 以上・未満、3 以上・未満、2 以上・未満、の 4 つのカットオフ値ごとに、年齢、身長、体重、body mass index (BMI)、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、尿 Na 値、尿 K 値、田中の式による推定食塩摂取量を比較した。また、自己記入式アンケートや「あなたの塩分チェックシート」に示されている具体的な食習慣との関連も検討した。

既存データを用いた二次解析以外の研究については、大阪市立大学生活科学部・生活科学研究科研究倫理委員会での審査と承認を得て実施した。

C. 研究結果

1. 既存データの二次解析による検討

国民健康・栄養調査 (国民栄養調査) における国民 1 人 1 日当たりの平均食塩摂取量は、昭和 50 (1975) 年に 14g 程度であったものが、平成 28 (2016) 年には 9.6g にまで低下している。しかし、現在の摂取レベルは世界的にはなお高い状況にあり、一層の減塩対策が求められる (表に示さず)。一方で、食塩摂取量の地域格差は、昭和 55 (1980) 年から平成 28 (2016) 年の 36 年間で大幅に縮小しており、最高値の東北と最低値の近畿 I 間における 1 日当たりの摂取量差は、5.3g から 1.1g にまで縮小されている。また、食塩摂取密度 (摂取エネルギー 1,000 kcal あたりの食塩摂取量) の推移を見ると、男女各年齢階級とも、低下傾向が認められる。

さらに、平成 28 (2016) 年国民健康・栄養調査における 1 歳以上の国民 1 人 1 日あたり食塩の食品群別摂取量・寄与率を整理・確認したところ、調味量類 (その他の調味料、しょう油、塩、味噌) から合計 6.5g (寄与率 67.8%) の摂取が認められた。

これらのことから、性・年齢階級ならびに食塩の摂取給源を明確に把握したうえで、効率よく減塩に結び付けるための栄養指導の必要性が認められた。

一方、ナトリウムと拮抗的に働くカリウムの平均摂取量も、性・年齢階級別に見ると低下傾向が認められ、平成 28 (2016) 年において成人 1 人 1 日当たりの平均で男性 2,356mg、女性 2,216mg と WHO が提案している高血圧予防のための望ましい摂取量 3,510mg (収縮期血圧 7.16mmHg の低下が期待できる摂取量) を大きく下回っている。

そこで、カリウムの摂取給源を明らかとするため、平成 28 (2016) 年国民健康・栄養調査における 20 歳以上の国民 1 人 1 日当たりの食品群別カリウム摂取量を整理・確認したところ、従来からカリウムの摂取給源として、その摂取量の増加が

推奨されてきた野菜類と果実類からは、717.9mg (全体の31.5%)の摂取が認められていた。一方、カリウムの主たる給源として位置付けられることは無かった魚介類、穀類、いも類、肉類、乳類からも、おのおの160~190mg (全体の7~8%)程度の摂取が得られていた。このため、栄養素摂取の全体的なバランスを考慮する場合、魚介類や肉類のように主としてたんぱく質を多く含む食品群、穀類やいも類のように炭水化物を多く含む食品群についても、適度に摂取することで、カリウムの摂取増に寄与できる可能性が示唆された。

2. 集団を対象とした食事調査績を用いた野菜類、果物類の摂取状況とナトリウム／カリウム比の関連についての整理

1) 食事調査調査成績

健康日本21(第2次)で示されている野菜の目標摂取量350g/日以上を充たしていた者は男性4名であった。このうち2名は日本人の食事摂取基準(2015年版)に示されているカリウム2,500mg/日の目安量を充たし、食塩(相当量)8g未満/日(目標量)も充たしていた。一方で野菜の摂取量が350g/日未満であった男性は19名であり、このうち9名については日本人の食事摂取基準(2015年版)に示されているカリウム2,500mg/日の目安量を充たし、うち8名は食塩(相当量)8g未満/日(目標量)も充たしていた。

同様に女性49名中、10名は野菜を350g/日以上摂取しており、この全員が日本人の食事摂取基準(2015年版)に示されているカリウム2,000mg/日の目安量を充たしていた。しかし、食塩(相当量)7g未満/日(目標量)を充たした者は2名にとどまった。一方で野菜の摂取量が350g/日未満であった女性は39名であり、このうち25名については日本人の食事摂取基準(2015年版)に示されているカリウム2,000mg/日の目安量を充たし、うち17名は食塩(相当量)7g未満/日(目標量)も充たしていた。

また、男性においては、野菜類の摂取量が350g

以上群と未満群の間において、カリウムやナトリウムの摂取量ならびにナトリウム／カリウム比に差は認められなかった。一方、女性においては、野菜類の摂取量350g以上群が未満群に比しカリウムの摂取量が高値、ナトリウム／カリウム比が低値を示した。

同様に果実類摂取量とカリウム・ナトリウムの摂取状況を男女別に確認した。男性においては、摂取量が100g以上群と未満群の間において、カリウムやナトリウムの摂取量ならびにナトリウム／カリウム比に差は認められなかった。一方、女性においては、摂取量100g以上群が未満群に比しカリウムとナトリウムの摂取量が高値を示した。

3. 尿中Na/K比と身体計測値、血圧および食習慣等に関わる問診成績との関係

随時尿より測定したNaとKから算出したNa/K比について、Na/K比を5未満・以上で区分した場合の身体状況、血圧、尿中排泄量、推定食塩摂取量の関係は、Na/K比5未満群が年齢と尿Kにおいて、5以上群が収縮期血圧、拡張期血圧、尿Na、推定食塩摂取量において、高値を示した。

Na/K比を4未満・以上で区分した場合の関係は、Na/K比4未満群が年齢と尿Kにおいて、4以上群が収縮期血圧、尿Na、推定食塩摂取量において、高値を示した。

Na/K比を3未満・以上で区分した場合の関係は、Na/K比3未満群が尿Kにおいて、3以上群が尿Na、推定食塩摂取量において、高値を示した。

さらに、Na/K比を2未満・以上で区分した場合の関係は、Na/K比2未満群が身長、尿Kにおいて、2以上群が尿Na、推定食塩摂取量において、高値を示した。

また、Na/K比のカットオフ値をシフトした場合の各種指標の該当者割合の変化を見ると、BMI 25 kg/m²以上者の割合や腹囲85cm以上者の割合については、カットオフ値をシフトさせても、

影響は認められなかった。一方で、収縮期血圧や拡張期血圧については、Na/K比を高い値で区分した場合ほど各指標の該当者の割合は高値傾向を示していた。

さらに、Na/K比のカットオフ値と食習慣等の関連をみると、Na/K比5以上・未満の区分において「昼食で外食におけるコンビニ弁当などの利用の有無」、Na/K比4以上・未満の区分と2以上・未満の区分において「家庭と外食の味付けの濃い・薄い」、Na/K比2以上・未満の区分において「めん類の汁を残している・残していない（「がんばればできそう」を含む）」の間で有意差が認められ、何れも各区分の未満者群において高い割合（望ましい習慣を有する者の割合が高い）が認められた。

D. 考察

先行研究によると、健診時に簡易な測定機器を用いてスポット尿中のNa/K比を測定し、一定の基準に沿って群分けを行うことによって、食事時のNa摂取とK摂取の状況のある程度客観的に把握できる可能性が示唆されている。しかし、これらの測定値だけでは、個別の食事内容のどの部分に問題があるのかは不明である。このため、Naの過剰摂取、あるいは、Kの摂取不足に影響を及ぼす食習慣や食意識等を把握することができる問診を同時に実施することにより、短時間であっても、当を得た栄養指導を実施できる可能性が高まるのではないかと考えられる。

一方、わが国においては、居住地域、性、世代、勤務状況、経済状態、栄養・食生活に関する知識や興味等によって、日常の食事内容が大きく異なっている。このため、栄養指導を実施する側は、尿中のNa/K比を適切に受けとめるため、さまざまな交絡因子を考慮する必要がある。

また、従来の栄養指導は、どちらかというところ、指導者側からの知識の押しつけ的な場合が多く、対象者の自由度が低く、選択の幅が限られてい

る場合が多いと考えられる。このような対応は栄養指導の有効性を高めるためには望ましいとは言えない。むしろ、個別の問題点を明確化した上で、具体的にどのような内容であれば、食事内容や食行動を改めることが可能であるのかを対象者自身に選択してもらい、行動変容とその習慣化が可能な内容をひとつひとつ克服していくことが望まれる。ひとつの行動変容から得られる結果は僅かなものであるが、それらが重積することで、十分な効果が得られることが期待される。

E. 結論

各種健診時などにおいて、尿中のNaとKを測定し、Na/K比を求め、さらにNaやKの摂取に結びつきやすい食習慣等を把握することができると問診をあわせて実施することにより、地域住民や職域において客観的な評価に基づく、効果的な栄養指導を実施できる可能性が高い。

参考文献

1. 曾田研二、田中平三監訳：予防医学のストラテジー 生活習慣病対策と健康増進。医学書院（1998）
2. 木村修一、足立己幸：食塩 減塩から適塩へ。女子栄養大学出版部（1989）
3. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 監修：国民健康・栄養の現状 ー平成27年厚生労働省国民健康・栄養調査報告よりー。第一出版（2018）
4. 厚生労働省ホームページ 国民健康・栄養調査 https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
5. 古野純典、吉池信男 他 編著：公衆栄養学 改定第6版 pp. 179-215. 南江堂（2018）
6. 由田克士、中川芽衣子、杉森裕子他：管理栄養士が中心となって職域において実施したメタ

ボリックシンドローム改善のための負荷の小さな減量プログラムの効果について. 日本栄養士会雑誌. 52 : 821-830 (2009)

7. 厚生労働省 : 標準的な健診・保健指導プログラム【平成 30 年度版】第 3 編 第 3 章 p. 3-31
8. 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 2019 第 4 章 生活習慣の修正 p. 64
9. 日本動脈硬化学会 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版 第 4 章 包括的リスク管理. 2 生活習慣の改善 p. 58

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 由田克士 : 栄養・食生活と循環器病予防. 第 54 回日本循環器病予防学会学術集会 (札幌). 日循予防誌 53 : p. 160 (2018) .
2. 由田克士 : 栄養・食生活と高血圧. 第 41 回日本高血圧学会総会 (旭川) . 第 41 回日本高血圧学会総会 プログラム・抄録集 p. 308 (2018) .
3. 對馬 和、福村智恵、由田克士他 : 高齢者の野菜類・果物類の摂取とナトリウム・カリウムの摂取状況との関連. 第 18 回日本栄養改善学会近畿支部学術集会 (奈良) . 講演要旨集 p. 37 (2020) .
4. 由田克士 : 栄養・食生活に関する取り組みと循環器病予防. 第 56 回日本循環器病予防学会学術集会. 2020 年 12 月 1 日～21 日, オンデマンド配信. 日循予防誌 55 : p. 197 (2020) .

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

急性心不全と急性冠症候群の入院発症率の推定 宮崎県延岡市 2015-17年での検討

研究分担者 尾形宗士郎 1、宮本恵宏 2

1 国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部

2 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

循環器病の政策を立案するには、循環器病主要疾患の疫学指標である発症率を把握することは非常に重要である。しかしながら、日本における急性冠症候群 (ACS) と急性心不全の発症率を、**population-based design** に近似した研究デザインでの報告は非常に少ない。また、日本は諸外国と比して、循環器病発症率が低いと一般的に言われているので、諸外国の発症率を用いることもできない。そのため、本研究では、宮座県延岡市の地域特性を生かし、**population-based design** に類似した研究デザインにて、ACS と急性心不全の入院症例発症率を算出した。

A. 研究目的

心不全 (HF) 予防のための生活指導介入予防プログラムを策定するにあたり、HF の発症率はプログラム効果検証のため必須となる疫学指標である。加えて、HF 予防を生活指導によって達成しようとする際に、急性冠症候群 (ACS) 予防が重要な中間目標となるため、ACS の発症率も重要な疫学指標である。しかし、これらの日本における発症率の報告は少ない。

発症率を推定するには、**population-based** の研究デザインが適している。宮崎県延岡市では、冠動脈疾患の緊急治療室を有する病院は宮崎県延岡病院のみである。加えて、近隣の市町村とは医療圏が異なるため、延岡市内の ACS 患者のほとんど全症例と、入院を要する急性 HF のほとんど全症例が当病院にて治療および入院をしている。つまり、急性 HF 発症率と ACS 発症率を推定するにあたり、延岡市は非常に好条件である。

本研究は延岡市における急性 HF と ACS の入院発症率を求めることを目的とした。

B. 研究方法

研究デザインと対象者

宮崎県延岡市にて観察研究を実施した。宮崎県立延岡病院の 2015-2017 年の診療録から、ACS および急性 HF の入院症例を後ろ向きに抽出した。なお、当病院では延岡市以外の者も入院するため、本研究では延岡市民のみの発症数を計上した。加えて、HF 予防プログラムにおける生活指導対象者候補である、40-74 歳のものを対象とした。

人口データ

延岡市民の住民基本台帳に基づく人口を使用した¹⁾。また、年齢調整入院発症率を計算する際は、2015 年の日本人口モデルを使用した。

統計解析

延岡市における急性 HF と ACS 入院発症率を、40-64 歳、65-74 歳、40-74 歳で入院発症率 (100,000 person-year) を算出した。加えて、その年齢別入院発症率と該当年齢の日本人口モデルから、2015 年での年齢調整入院発症率を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施の承認は、国立循環器病研究センター(M30-007)及び宮崎県立延岡病院(20190911-1)の倫理委員会から受けている。なお、本研究は過去の診療録から情報を収集するものであり、研究対象者に侵襲をおよぼすものではない。適切な情報管理をしたうえで研究を実施した。

C. 研究結果

2015-2017年において延岡病院に入院した初発の急性 HF 患者は男性 26 名、女性 16 名であった。対象者の特性は Table 1 のとおりである。加えて、年齢階層別の入院発症率を Table 2 に、40-74 歳での入院発症率とその年齢調整入院発症率を Table 3 にまとめた。40-74 歳の年齢調整急性 HF 入院発症率/10 万人は、男性で約 30、女性で 17、全体で 23 であった。

2015-2017年において延岡病院に入院した初発の ACS 患者は男性 119 名、女性 29 名であった。対象者の特性は Table 4 のとおりである。加えて、年齢階層別の入院発症率を Table 5 に、40-74 歳での入院発症率とその年齢調整入院発症率を Table 6 にまとめた。40-74 歳の年齢調整 ACS 入院発症率/10 万人は、男性で約 137、女性で 29、全体で 83 であった。

D. 考察

本検討での急性 HF と ACS の入院発症率はともに諸外国と比較して発症率は低かった。本検討での急性 HF の入院発症率は、本邦での慢性 HF 発症率の既報(岩手県二戸市 2002-05 年、発症率 94 per 100,000)²と比較して低かった。この差は、既報では慢性 HF を、本検討では急性 HF を対象としていたためと考えられる。加えて、当既報は 20 歳以上のものすべてを対象とした発症率であり、一方で本検討は HF 予防プログラムにて生活指導の対象者の大半が 40-74 歳となると想定し

40-74 歳の入院発症率を求めたことに由来すると考える。

本検討での ACS 入院発症率(急性心筋梗塞および不安定狭心症)は、本邦での急性心筋梗塞発症率の既報(滋賀県高島市 1999-2001 年、男性 100.7 per 100,000 と女性 35.7 per 100,000)³と比較的近い発症率であった(既報は不安定狭心症を含んでいないことを考慮したうえで)³。

E. 結論

生活指導予防プログラムの評価をするためには、各地域での HF 発症率・ACS 発症率を把握しておくことが重要である。しかし、それが難しい場合は、本検討での 40-74 歳の年齢調整急性 HF 入院発症率(男性で 30、女性で 17、全体で 23 / 10 万人年)と年齢調整 ACS 入院発症率(男性で約 137、女性で 29、全体で 83 / 10 万人年)を参考にすることは有効かもしれない。

F. 謝辞

本検討実施にあたり、国立循環器病研究センター(50 音順)の岩永善高先生、中井陸運先生、宮崎県立延岡病院(50 音順)の池邊壮先生、石井正将先生、開地亮太先生、黒木一公先生、小牧聡一先生、戸井田玲子先生、日下裕章先生、丸目恭平先生、森隆之先生、山本展誉先生に多大な協力を頂きました。ここに感謝申し上げます。

G. 参考文献

1. Nobeoka city. Population in Nobeoka city, Japan: Population by age according to the Basic Resident Register. Homepage of Nobeoka City, Japan 2020. <http://www.city.nobeoka.miyazaki.jp/display.php?cont=130415112000>. Accessed March 12, 2020.
2. Ogawa M, Tanaka F, Onoda T, Ohsawa M, Itai K, Sakai T, Okayama A and Nakamura M. A community based epidemiological and

clinical study of hospitalization of patients with congestive heart failure in Northern Iwate, Japan. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2007;71:455-9.

3. Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H, Morita Y, et al. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol* 2008;167:1358-1364. doi:10.1093/aje/kwn064.

H. 研究発表

1. 論文発表

現在投稿中

2. 学会発表

Soshiro Ogata, Kyohei Marume, Michikazu Nakai, Ryota Kaichi, Masanobu Ishii, Nobuyasu Yamamoto, Yoshihiro Miyamoto. Incidence rate of acute coronary syndrome in super-aged society in Nobeoka city -Nobeoka Study-. 日本循環器学会 2020年7月

I. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Table 1. 初発の急性心不全患者の特性. 延岡市 2015-2017年.

	Men	Women
N	26	16
Continuous variables, median (IQR)		
Age, years old	64.92 (7.24)	63.81 (8.05)
Body mass index, kg/m ²	23.17 (3.20)	25.20 (6.56)
Systolic blood pressure, mmHg	164.38 (46.71)	153.38 (39.67)
Diastolic blood pressure, mmHg	106.08 (35.08)	101.38 (25.35)
HbA1c, %	6.70 (1.66)	6.59 (1.33)
HDL cholesterol, mg/dL	48.41 (13.73)	58.14 (16.60)
LDL cholesterol, mg/dL	122.73 (49.92)	117.71 (36.07)
Total cholesterol, mg/dL	190.62 (68.31)	200.07 (39.17)
Categorical variables, n (%)		
Pre-old age (65 to 74 years old)	14 (53.8)	9 (56.2)
Smoking +	23 (92.0)	7 (43.8)
Hypertension +	8 (30.8)	5 (31.2)
Dyslipidemia +	8 (30.8)	4 (25.0)
Diabetes +	9 (34.6)	6 (37.5)

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; IQR, interquartile range.

Table 2. 延岡市における年齢別の初発の急性心不全入院発症率 (per 100,000 person-year)

Age group		Non-old age (30 to 64 y.o.)	Pre-old age (65 to 74 y.o.)
Men	Incident N	12	14
	Person-years (3 years)	59451	26218
	IR	20.18 (10.43, 35.26)	53.4 (29.19, 89.59)
Women	Incident N	7	9
	Person-years (3 years)	63001	29858
	IR	11.11 (4.47, 22.89)	30.14 (13.78, 57.22)
Total	Incident N	19	23
	Person-years (3 years)	122452	56076
	IR	15.52 (9.34, 24.23)	41.02 (26, 61.54)

Abbreviations: IR, incidence rate.

Table 3. 延岡市における初発の急性心不全入院発症率と年齢調整入院発症率 (per 100,000 person-year)

	Crude IR in Nobeoka between 2015 and 2017	Age-standardized IR in 2015
Men	30.35 (19.83, 44.47)	29.77 (15.84, 50.94)
Women	17.23 (9.85, 27.98)	16.6 (7.16, 32.8)
Total	23.53 (16.96, 31.8)	23.18 (11.5, 41.87)

Abbreviations: IR, incidence rate.

Table 4. 初発の ACS 患者の特性. 延岡市 2015-2017 年.

	Men	Women
N	119	29
Categorical variables, n (%)		
Pre-old age (65 to 74 years old)	52 (43.7)	24 (82.8)
ACS types		
NSTEMI	27 (22.7)	3 (10.3)
STEMI	62 (52.1)	18 (62.1)
UAP	30 (25.2)	8 (27.6)
Smoking +	98 (82.4)	9 (31.0)
Hypertension +	88 (73.9)	23 (79.3)
Dyslipidemia +	87 (73.1)	22 (75.9)
Diabetes +	34 (28.6)	6 (20.7)

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; IQR, interquartile range.

Table 5. 延岡市における年齢別の初発の ACS 入院発症率 (per 100,000 person-year)

Age group		Non-old age (30 to 64 y.o.)	Pre-old age (65 to 74 y.o.)
Men	Incident N	67	52
	Person-years (3 years)	59451	26218
	IR	112.7 (87.34, 143.12)	198.34 (148.13, 260.09)
Women	Incident N	5	24
	Person-years (3 years)	63001	29858
	IR	7.94 (2.58, 18.52)	80.38 (51.5, 119.6)
Total	Incident N	72	76
	Person-years (3 years)	122452	56076
	IR	58.8 (46.01, 74.05)	135.53 (106.78, 169.64)

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; IR, Incidence rate.

Table 6. 延岡市における初発の ACS の入院発症率と年齢調整発症率 (per 100,000 person-year)

	Crude IR in Nobeoka between 2015 and 2017	Age-standardized IR in 2015
Men	138.91 (115.07, 166.22)	137.41 (104.88, 176.87)
Women	31.23 (20.92, 44.85)	28.84 (16.7, 47.69)
Total	82.9 (70.08, 97.38)	83.13 (60.79, 112.28)

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; IR, Incidence rate.

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

日本における 2012 年から 2017 年までの古典的循環器病リスク要因変化が
冠動脈死亡に与えた影響の推定に関する研究

研究分担者 尾形宗士郎 藤田医科大学 保健衛生学部

研究要旨

目的：地域における冠動脈死亡の増減に対して、古典的循環器病リスク要因とエビデンスのある治療がどの程度寄与しているのかを推定するシミュレーションモデルである IMPACT Model がある。本稿では IMPACT Model を参考にし、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推定する。

方法：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、古典的循環器病リスク要因値は 2012 年と 2017 年の国民健康・栄養調査の結果を使用した。Impact Model に沿って、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。2017 年の期待冠動脈死亡数と観測冠動脈死亡数、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。

結果：2012 年の年齢調整冠動脈死亡率に基づいた 2017 年の冠動脈死亡数 DPPs は 5842 となり、5842 人の冠動脈死亡が防がれた・延長されたと推定された。血圧平均値、運動習慣無しの割合、喫煙割合の減少により冠動脈死亡数は減少したが、その減少以上に、コレステロール平均値、BMI 平均値、糖尿病割合の上昇による冠動脈死亡数の増加が大きかったと推定された。

結論：2012 年と比較して 2017 年では冠動脈死亡数が減少したと推定した。しかし、リスク要因由来の冠動脈死亡数は上昇しており、具体的には BMI 平均値、総コレステロール平均値、糖尿病割合の上昇が原因であった。これらリスク要因の改善を中心に据えた循環器病政策が必要と考えられる。

A 目的

冠動脈疾患に罹患すると心不全罹患リスクが向上すると考えられる。また、日本は世界的にみても冠動脈死亡率は非常に低値である。加えて、急性心筋梗塞による死亡率は、西洋諸国と比較して日本は低下速度が速い¹⁻³。興味深いことに、この日本の急性心筋梗塞の死亡率低下は、

古典的な循環器病リスク要因である body mass index (BMI) やコレステロール値の増加と同時におきている^{4,5}。そのため、古典的循環器病リスク要因のそれぞれが、どの程度冠動脈疾患死亡低下に寄与していたのかを把握すれば、効果的な健康政策を立案することができる。また、リスク因子の改善により冠動脈疾患罹

患・死亡を防ぐことができれば、心不全罹患・死亡リスクも低下すると考えられる。

国や地域における冠動脈疾患年齢調整死亡率の経年変化、治療の経年変化、古典的循環器病リスク要因の経年変化から、該当期間にどの程度の冠動脈死亡数が防げた・延長できたのか (Deaths Prevented or Postponed [DPPs]) を推定し、加えて治療とリスク要因がどの程度 DPPs に寄与したのかを推定する Impact Model がある。Impact Model は妥当性検証がすでになされており、20 か国以上の国に適用された実績のある simulation model である。日本においては 1980 年から 2012 年の間における冠動脈死亡に対して適用された⁶。

そこで、本稿では IMPACT Model を参考にし、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する。

B 研究方法

使用したデータリソースは下記通りである。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⁷。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⁸。本稿にて検討した循環器病リスク要因は下記通りである。コレステロール値、BMI 値、糖尿病患者割合、喫煙割

合、運動習慣割合、systolic blood pressure (SBP) 値である。

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⁶。当手法の概略を Figure 1 に示す。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 DPPs として求める⁶。

C 研究結果

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 35753 人であった。そして、2017 年の実際の冠動脈死亡数は 29911 人であった。つまり、DPPs は 5842 となり、5842 人の冠動脈死亡数を防げたあるいは延長できたと考えられる (Figure 2)。リスク要因による DPPs は -1103 と推定され、該当期間におけるリスク要因増悪により冠動脈死亡数が増えたと示された。

各リスク要因の変化は Table 1 のとおりである。2012 年から 2017 年の間では、喫煙割合、運動習慣なし割合、SBP 平均値は減少していた。一方で、総コレステロール平均値、BMI 平均値、糖尿病割合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 と Figure 3 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。

D 考察

本稿では、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、その減少以上に、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。

運動習慣無しの割合と、男性の喫煙割合は高いので、これらを減少させることで冠動脈死亡減少を効果的に達成できると考えられる。また、冠動脈死亡予防という観点からは、BMI 平均値上昇、総コレステロール平均値上昇、糖尿病割合上昇を軽減するような健康政策が必要と考えられる。

わずか 5 年の検討であるためリスク要因の変化が小さく、1980 年から

2012 年の長期間にわたるリスク要因変化の寄与度を報告した既報論文¹と異なる。また、IMPACT Model は多岐にわたる観測データを要するが、本稿では非常に簡略化した手順により冠動脈死亡の DPPs を概算したことは留意すべき点である。

E 結論

2012 年と比較して 2017 年では冠動脈死亡数が減少したと推定した。しかし、リスク要因由来の冠動脈死亡数は上昇しており、具体的には BMI 平均値、総コレステロール平均値、糖尿病割合の上昇が原因であった。これらリスク要因の改善を中心に据えた循環器病政策が必要と考える。加えて、運動習慣なしと、男性の喫煙割合は高いので、これらを減少させる政策は効果的かもしれない。

参考文献

1. Degano IR, Salomaa V, Veronesi G, et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart*. 2015;101(17):1413-1421. doi:10.1136/heartjnl-2014-307310
2. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby J V., Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2155-2165. doi:10.1056/NEJMoa0908610

3. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, et al. Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987-2008. *Circulation*. 2012;125(15):1848-1857. doi:10.1161/circulationaha.111.047480
4. Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, et al. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation*. 2013;128(11):1198-1205. doi:10.1161/circulationaha.113.002424
5. Sekikawa A, Miyamoto Y, Miura K, et al. Continuous decline in mortality from coronary heart disease in Japan despite a continuous and marked rise in total cholesterol: Japanese experience after the Seven Countries Study. *Int J Epidemiol*. 2015;44(5):1614-1624. doi:10.1093/ije/dyv143
6. Ogata S, Nishimura K, Guzman-Castillo M, et al. 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;291:183-188. doi:10.1016/j.ijcard.2019.02.022
7. 厚生労働省. 人口動態調査. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>.
8. 厚生労働省. 国民健康・栄養調査. 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

1. Soshiro Ogata, Kyohei Marume, Michikazu Nakai, Ryota Kaichi, Masanobu Ishii, Nobuyasu Yamamoto, Yoshihiro Miyamoto. Incidence rate of acute coronary syndrome in super-aged society in Nobeoka city -Nobeoka Study-. 日本循環器学会 2020年7月

H 知的所有権の出願・登録状況

なし

リスク要因	2012年のリスク値	2017年のリスク値	リスク値の差	DPPs
喫煙	0.226	0.203	- 0.023	427.5
収縮期血圧	129.244	128.703	- 0.541	266.2
運動習慣なし	0.725	0.722	- 0.003	108.0
BMI	23.018	23.232	0.214	-86.6
糖尿病	0.099	0.108	0.009	-455.4
総コレステロール	5.223	5.350	0.111	-1363.2
合計				-1103.5

Table 1. 日本における2012年と2017年の循環器病リスク要因の記述統計値と、その期間における冠動脈死亡数のDPPsの推定値

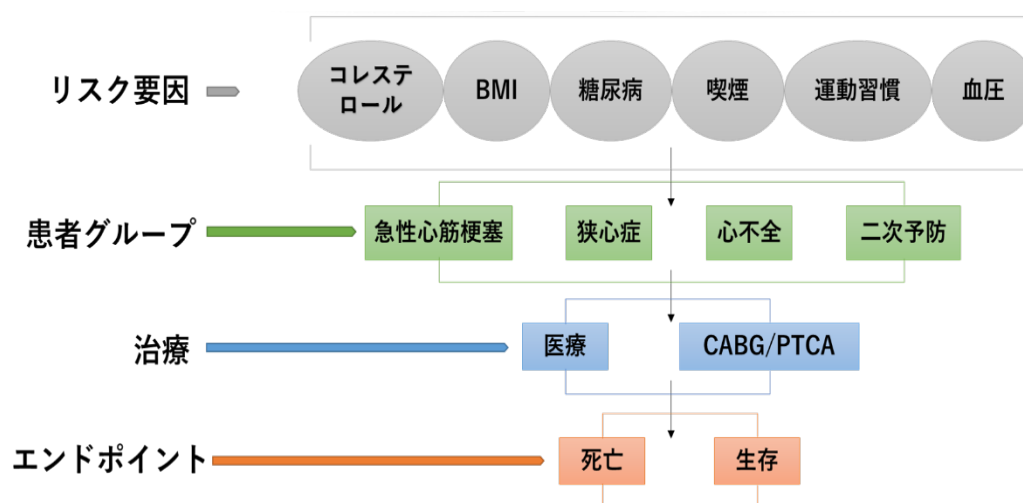


Figure 1. Impact Modelの概略図

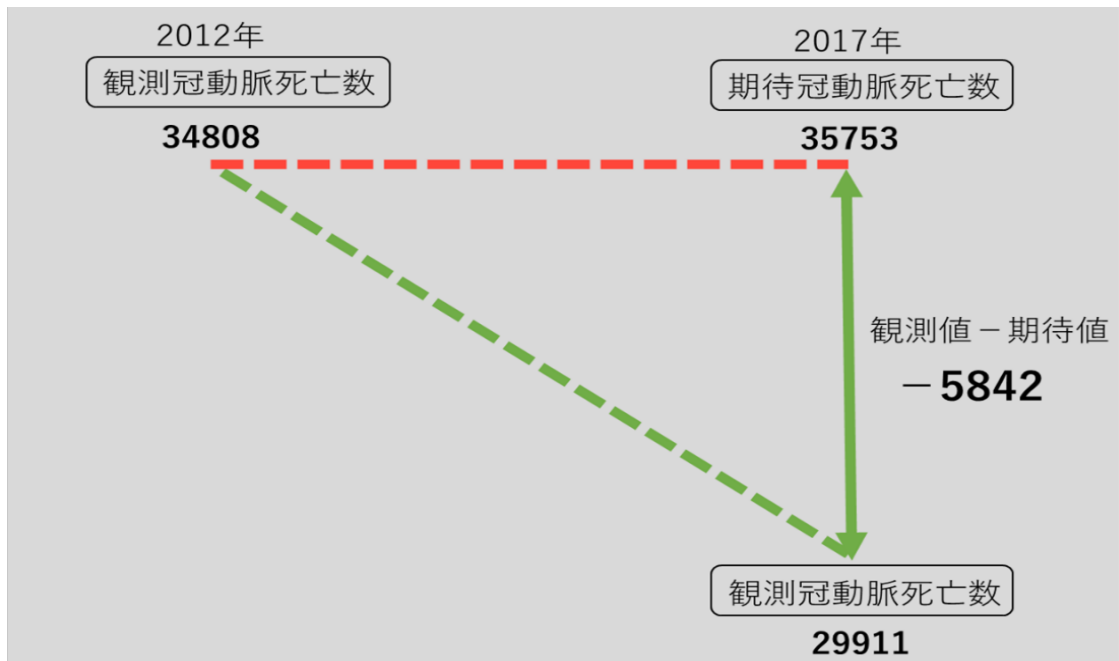


Figure 2. 日本における2012年の観測冠動脈死亡数と、2017年の期待冠動脈死亡数と観測冠動脈死亡数

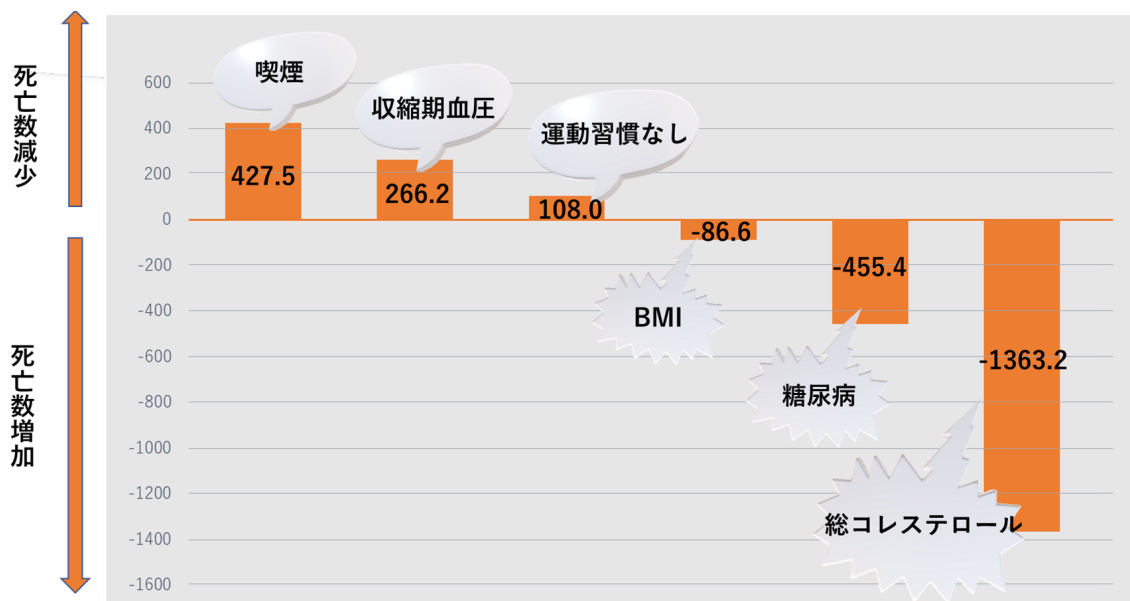


Figure 3. 日本における2012年と2017年の循環器病リスク要因の記述統計値と、その期間における冠動脈死亡数のDPPsの推定値

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業) 分担研究報告書

シミュレーションモデルを用いたプログラムの評価に関する研究

研究分担者 西 信雄 医薬基盤・健康・栄養研究所・センター長

研究要旨

本研究班で策定する「地域における脳卒中と心不全の発症予防および重症化予防プログラム」は、地域において適切に対象者を抽出し、介入を行い、事業として総合的な評価を行うことが求められている。本研究では、循環器疾患の発症及び重症化予防に関する先行研究のモデルについて文献的な検討を行い、シミュレーションモデルを用いたプログラム評価の可能性を検討した。文献レビューの結果、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も行われていた。一方、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。プログラム評価のためのシミュレーションモデルの作成について検討した結果、基本構造として心不全の各重症度ステージについて、医療の管理下にあるかどうかによって未治療と治療中に分けることが適切と考えられた。その基本モデルについてパラメータを最適化することにより、心不全の経過を再現する現状 (status quo) のモデルができる。プログラムの介入効果を評価するためには、現状のモデルに対していくつかのシナリオを設定し、現状のモデルと結果を比較することとする。実際にシミュレーションモデルを作成する際は、地域の実情に応じたデータを取り込むことが求められ、プログラムに関わる医療機関や行政機関の協力が欠かせない。この過程を通じてプログラムが精緻化されることから、シミュレーションモデルはプログラムの評価に有用であると考えられた。

A. 目的

本研究班で策定する「地域における脳卒中と心不全の発症予防および重症化予防プログラム」は、地域において適切に対象者を抽出し、介入を行い、事業として総合的な評価を行うことが求められている。評価のステップとして、ストラクチャー(構造)、プロセス(過程)、アウトプット(結果)、アウトカム(成果)を想定しており、アウトカム評価では心不全の増悪等について5年～10年後までの長期的な評価を行うこととしている。本研究事業の予定期間内に、このような長期的なプログラムの課題を検討するためには、シミュレーションモデルを用いた評価を行う必要がある。本研究は、循環器疾患の発症及び重症化予防に関する先行研究のモデルについて文献的な検討を行い、シミュレーションモデルを用いたプログラム評価の可能性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 文献レビュー

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。

2. プログラムへの応用可能性

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。

(倫理面への配慮)

本研究は文献レビューをもとにプログラム評価の方法を検討したものであり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の適用外である。

C. 研究結果

1. 文献レビュー

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。

2. プログラムへの応用可能性

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を用いて図1のような基本構造を持つモデルを作成した。また、必要なデータを表1にまとめた。

モデルの基本構造として、心不全の各重症度ステージについて、医療の管理下にあるかどうかによって未治療と治療中に分けることを仮定した。システム・ダイナミクスの場合、図の長方形のボックスをストックと呼び、ストックから出る、またはストックに入る二重線の矢印を流出フロー、または流入フローと呼ぶ。フローの中ほどにあるリボン型の印はフローの量を調節するバルブをイメージしたものである。この基本構造を持つモデルに表1のデータを取り込み、パラメータを最適化 (calibration) することによって心不全の経過を再現する現状 (status quo) のモデルができる。

プログラムの介入効果を評価するためには、現状のモデルに対していくつかのシナリオを設定し、現状のモデルと結果を比較することになる。例えば、ステージAにおける危険因子のコントロールの効果や、ステージCにおける治療の効果や、シナリオを設定することによって、現状のモデルとの比較を行うことになる。

なお、かかりつけ医や専門医との連携も地域におけるプログラムの重要な要素であり、サブモデルによってシミュレーションを行うことが考えられるが、モデルが複雑になるほど、介入効果の検出が難しくなることが予想される。

D. 考察

文献レビューでは欧米を中心に循環器疾患発症の疫学的な予測モデルやシミュレーションモデルが発表されているが、心不全に特化したシミュレーションモデルは発表されていないことが分かった。欧米では循

環器疾患の発症率や死亡率が高く、シミュレーションモデルを用いて総合的な対策を行う必要があることが背景にあると思われる。一方、我が国は少子高齢化により高齢者の割合の増加が問題となっており、高齢者に多い心不全のシミュレーションモデルを作成することは重要である。本研究で検討した方法をもとに、実際のシミュレーションモデルを作成することが必要である。

シミュレーション研究は、無作為化比較対照試験のように実地に介入を行ってデータを収集するのではなく、できるだけ実地の条件に合わせたモデルを作成して仮定の介入を行い、結果を推定するものである。介入の長期的な効果を検討したい場合や研究倫理上介入が適切でない場合などに適用が可能である。

日本循環器学会の急性・慢性心不全ガイドラインが示す心不全の重症度ステージに基づくシミュレーションモデルは、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評価に有用である。シミュレーションモデルを作成する際は、地域の実情に応じたデータを取り込むことが求められる。そのため、プログラムに関わる医療機関や行政機関の協力が欠かせない。このような過程を通じて、プログラムが精緻化され、シミュレーションモデルも進化すると考えられる。

シミュレーションの方法について簡単に述べると、対象集団を個人差のある人々の集団としてシミュレーションを行うのがマイクロシミュレーション (モンテカルロシミュレーション) であり、対象集団を個人差のない人々の集団としてシミュレーションを行うのがマルコフモデルである。これらはいずれも確率分布を利用するが、システム・ダイナミクスは対象とする問題の全体をシステムととらえてモデルを作成するもので、基本的に確率分布を利用しない。ちなみに、代表的なソフトとして、マイクロシミュレーションやマルコフモデルではTreeAgeが、システム・ダイナミクスではVensimやStellaが用いられる。研究の目的に応じてシミュレーションの方法を使い分ける必要がある。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 シミュレーションモデルに必要なデータ

項目	データソース	備考
人口	総務省統計局人口推計	全国または対象の都道府県別人口
死亡率	厚生労働省人口動態調査	心不全の重症度ステージ別の死亡率については地域循環器疾患登録データ・文献等をもとに推計
心不全の重症度ステージ別有病率	地域循環器疾患登録データ・文献等をもとに推定	心不全重症度ステージ別の発症率や重症化率についてはデータが得られなければモデル上で推定
肥満者の割合	厚生労働省国民健康・栄養調査	都道府県独自の調査データがあれば参照
各生活習慣（食塩摂取、喫煙、運動習慣等）を持つ者の割合	厚生労働省国民健康・栄養調査	都道府県独自の調査データがあれば参照
各生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常症）の治療者の割合	厚生労働省国民健康・栄養調査	都道府県独自の調査データがあれば参照
発症予防の介入効果	地域コホート研究データ等をもとに推定	
重症化予防の介入効果	循環器疾患登録データ等をもとに推定	

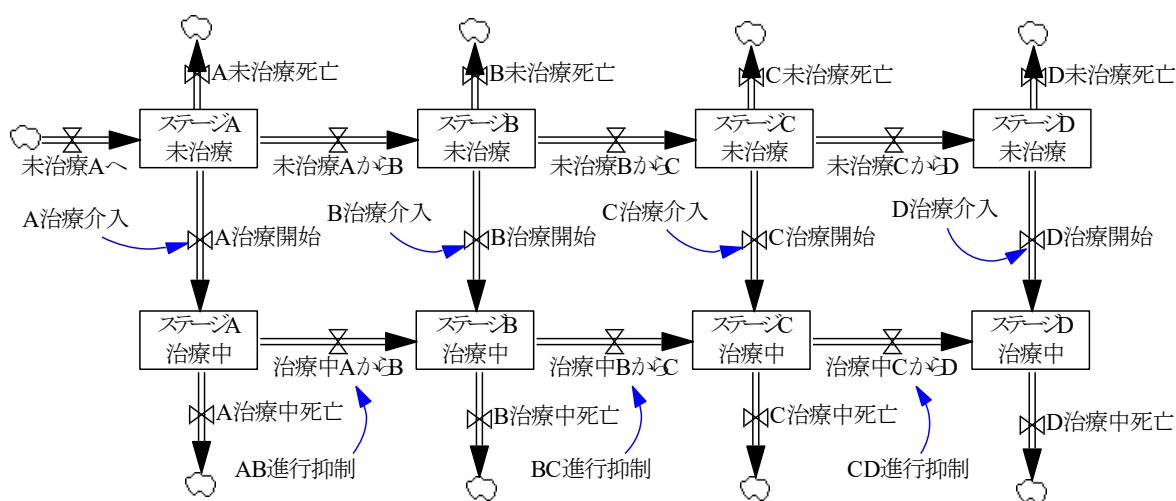


図1 システム・ダイナミクスによるシミュレーションモデルの基本構造

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

地域住民を対象とした冠動脈疾患と心不全発症予防に対する保健指導効果の検討
- a simulation study

西 信雄¹、尾形宗士郎²、山田めぐみ^{1*}、宮本恵宏³

¹ 医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所 国際栄養情報センター

² 国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部

³ 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

*研究協力者

研究要旨

地域における心不全数減少を目指した介入を実施するには、器質的心疾患のないリスクステージから器質的心疾患のあるリスクステージへの移行を防ぐことが重要と考える。つまり、循環器病のハイリスク者に対して、冠動脈疾患等の器質的心疾患を予防することが必要である。そこで、本研究は地域における冠動脈疾患発症ハイリスク者を対象とした保健指導介入により冠動脈疾患期待発症者数と心不全発症者数がどの程度低下するかを simulation により検討した。

A. 研究目的

地域における心不全数減少を目指した介入を実施するには、日本循環器学会の急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)で提唱されている心不全重症度ステージ A(器質的心疾患のないリスクステージの者)から B(器質的心疾患のあるリスクステージ)への移行を防ぐことが重要であると考えられる。つまり、循環器病のハイリスク者に対して、冠動脈疾患等の器質的心疾患を予防する介入が必要である。

しかしながら、地域住民全体に対して保健指導介入を実施してその効果を評価するには、中長期的に研究を実施する必要があり多大なコストを要する。そこで本研究は、地域において心不全の重症度ステージ A から B に移行する人数の変化を推定するため、冠動脈疾患(CHD)発症ハイリスク者を対象とした保健指導介入により CHD 期待発症者数がどの程度低下するかを simulation により検討した。加えてその結果から、心不全期待発症者数についても推定した。

B. 研究方法

1) 設定したシナリオ

- ① 新たな保健指導介入がない現状シナリオを、ベースシナリオとする。
- ② ハイリスク者定義及び保健指導介入実施割合ごとのシナリオを、介入シナリオとする。

①と②のシナリオ結果の差をみることにより、保健指導介入をどのように実施するのが効果的か検討した(Figure 1)。

2) 当シミュレーション検討における仮定

仮定1. 本研究班で構想している循環器病リスク要因の指導介入を想定したモデルであるため、特に健康診査データを用いて心不全のステージを正しく理解してもらい、必要な生活習慣改善につなげることに重点を置いた。

仮定2. 保健指導効果の機序経路として、循環器病リスク要因→CHD発症→心不全を想定した。それ以外の経路については、今回は検討しないこととした。

仮定3. CHD 発症リスクは吹田スコアをもとに算出した。¹ 吹田スコアでは、循環器病古典的リスク要因の値によって計算でき、10年間のCHD発症率を推定することができるスコアである。

仮定4. CHD 発症者における心不全発症率を10.5/1,000人年とした。²

3)対象人口の設定

特定健診の対象者である40歳-74歳とした。吹田市を想定し、吹田市の住民基本台帳人口(2015年)をもとにした性・年齢人口分布とした。³ 吹田コホートの観測データをもとに、吹田市民を想定したsimulation dataを作成した。

4)介入効果のsimulationの実施手順

- ①吹田コホートのデータを用いて、吹田スコアに使用されている変数の回帰式を求めた。
- ②回帰式作成時に得た残差値をリサンプリングした。
- ③作成した回帰式に対して吹田コホートのリサンプリングデータを投入し予測値を求めた。
- ④計算した②と③の値を合算し、吹田市民40-74歳を想定したsimulated cohortを作成した。
- ⑤Simulated cohortにて吹田スコアを計算し、ベースシナリオとした。
- ⑥Simulated cohortに対して、Web-basedの保健指導実施を介入シナリオとした。保健指導の効果量は、meta-analysisで報告のあった標準化平均差[95% CI]=-0.1[-0.18 to -0.02])を使用した。⁴
- ⑦計算した⑤と⑥の差を求めて、心不全ステージA→Bの進行を回避した人数を計算した。
- ⑧計算した期待CHD発症者数と、CHD発症者における心不全発症率を10.5/1,000人年²を乗算し、期待心不全発症者数を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は既報、公表済み、収集済みデータを基に実施している。吹田コホートについては、国立循環器病研究センターの倫理委員会から承認を受けている。なお、本研究は研究対象者に侵襲をおよぼすものではない。適切な情報管理をしたうえで研究を実施した。

C. 研究結果

Simulateしたデータとその元となった吹田コホートにおける、データ特性の記述統計値、Table 1とFigure 2-5の通りである。概ね、simulateしたデータは、吹田コホートに似たデータ分布を有して

いると考えられた。

Simulateしたシナリオ結果をFigure 6と7に示す。CHD発症ハイリスク者を吹田スコアにより定義し、そのCHD発症ハイリスク者に対して生活指導を実施した結果である。加えて、生活指導への参加割合ごとに、吹田スコアでのCHD発症ハイリスク者及びCHD及び心不全発症期待人数を算出した。対象者のうち50%が参加した場合、CHDハイリスク割合は効果的に減少(10-30%程度)し、CHD期待発症割合は4%減少した。加えて、心不全ハイリスク割合は効果的に減少し(10-35%程度)、心不全期待発症割合は4%減少した。

D. 考察・結論

生活指導介入によってCHD・心不全発症ハイリスク者減少と、CHD・心不全発症者数減少が期待できることがわかった。加えて、ハイリスク者の設定及び生活指導への参加割合が重要な要素であることが確認された。つまり、生活指導実施に係るコストと、それによって得られるCHD・心不全発症者数減少のバランスを考慮することが重要であると考えられる。

E. 参考文献

1. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, et al. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. J Atheroscler Thromb 2014;21:784-798.
2. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. Circ J. 2006 Oct;70(10):1256-62.
3. 吹田市. 吹田市平成 27 年年齢別階層人口. https://www.city.suita.osaka.jp/home/so-shiki/div-somu/somu/001411/004511/004519/_68093.html (accessed November 30, 2020).
4. Beishuizen CRL, Stephan BCM, Van Gool WA, Brayne C, Peters RJG, Andrieu S, et al. Web-based interventions targeting cardiovascular risk factors in middle-aged and older people: A systematic review and meta-analysis. J Med Internet Res 2016;18.

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

3. その他

該当なし

Table 1. 吹田コホートと simulated cohort(吹田市想定)の特性

	Men		Women	
	Suita cohort	Simulated	Suita cohort	Simulated
N	2334	81248	2664	88037
Continuous variables, mean (SD)				
Age	58.0 (9.6)	55.5 (10.1)	56.5 (9.6)	56.0 (10.3)
SBP	129.2 (20.7)	127.3 (21.0)	127.3 (21.4)	126.6 (21.6)
DBP	80.6 (11.8)	80.5 (11.6)	77.3 (11.5)	77.2 (11.4)
FBS	101.7 (19.9)	101.4 (20.1)	96.8 (17.1)	96.6 (17.2)
HDL-C	50.5 (13.6)	50.3 (13.6)	57.7 (13.9)	57.7 (13.9)
LDL-C	125.2 (31.9)	125.3 (31.7)	138.5 (33.8)	138.0 (33.4)
Serum creatinine	0.9 (0.3)	0.9 (0.3)	0.7 (0.2)	0.7 (0.2)
Categorical variables, N (%)				
Current smoking	1150 (49.3)	41204 (50.7)	287 (10.8)	9364 (10.6)

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FBS, fasting blood sugar; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

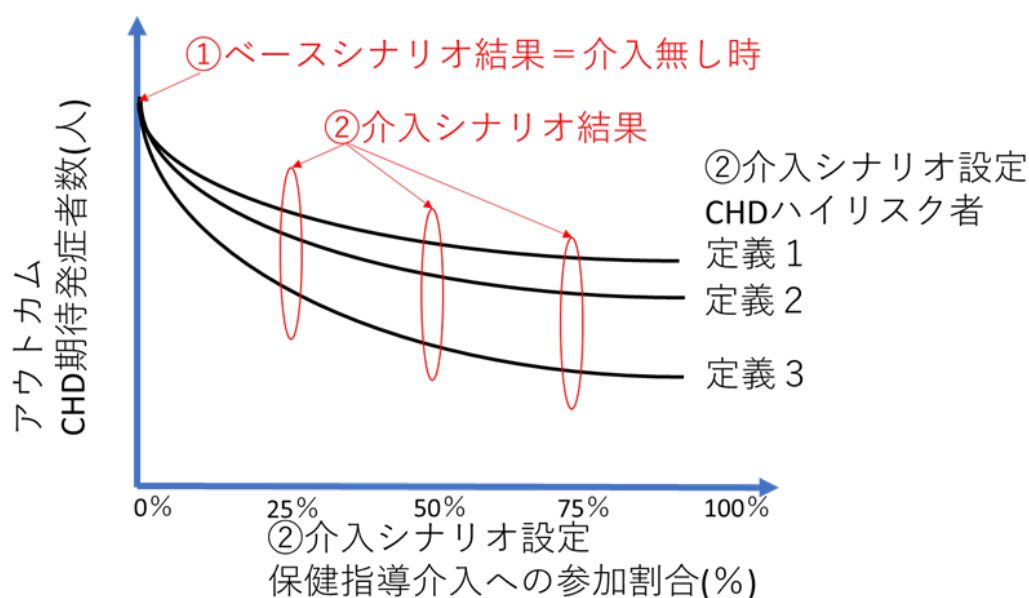


Figure 1. 本研究におけるシナリオ設定の概略

吹田コホートとSimulated cohort (吹田市想定)の類似性の検討

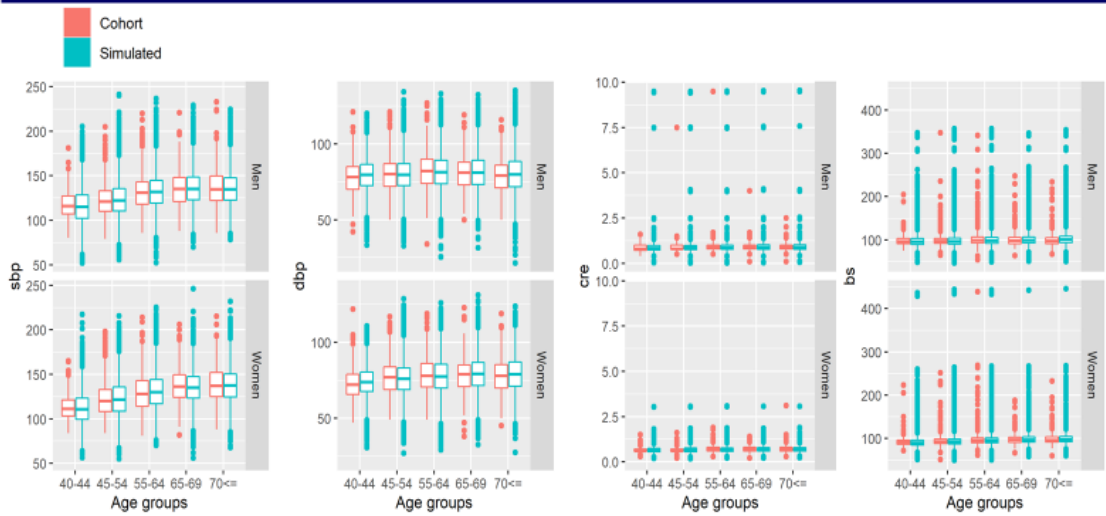


Figure 2. 吹田コホートと Simulated cohort (吹田市想定) の類似性の検討

吹田コホートとSimulated cohort (吹田市想定)の類似性の検討

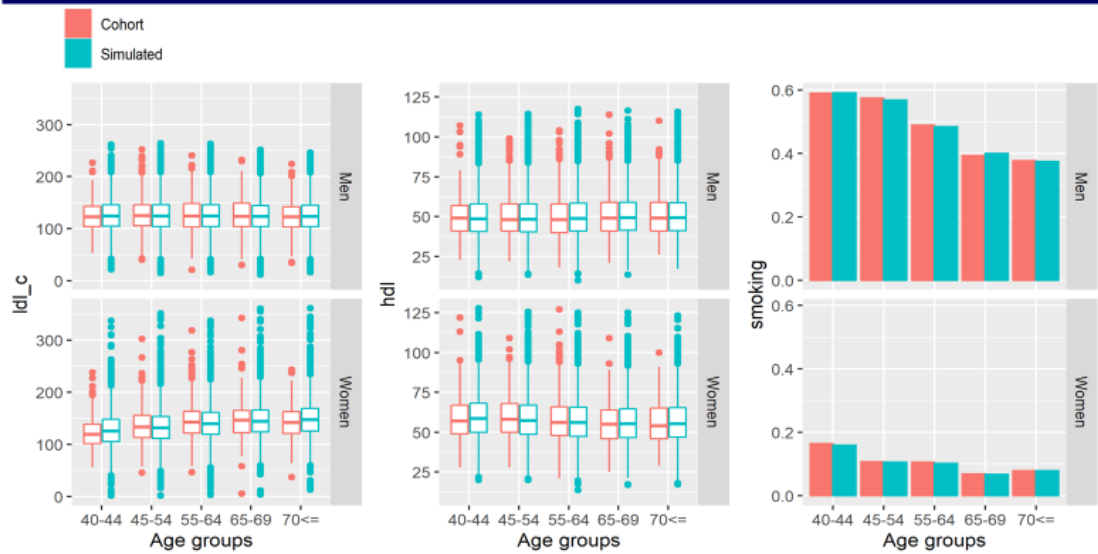


Figure 3. 吹田コホートと Simulated cohort (吹田市想定) の類似性の検討

吹田コホートとSimulated cohort (吹田市想定)の類似性の検討
変数間の相関係数 男性

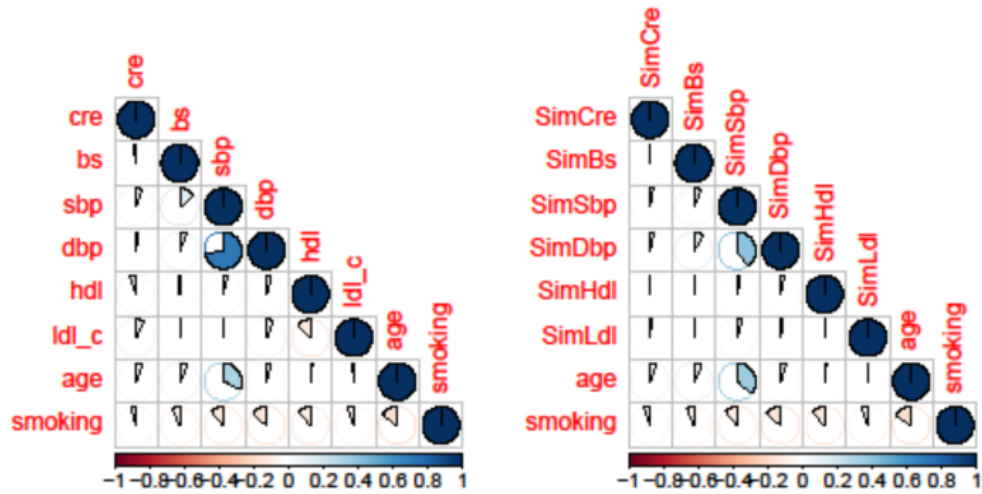


Figure 4. 吹田コホートと Simulated cohort (吹田市想定)の類似性の検討
変数間の相関係数 男性

吹田コホートとSimulated cohort (吹田市想定)の類似性の検討
変数間の相関係数 女性

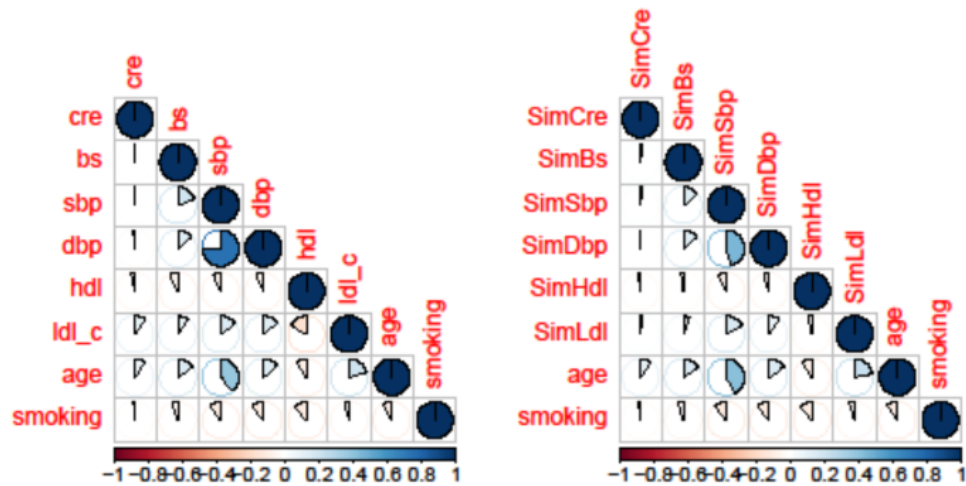


Figure 5. 吹田コホートと Simulated cohort (吹田市想定)の類似性の検討
変数間の相関係数 女性

CHDハイリスク者へのweb-based保健指導の効果 simulationでの検討

対象者のうち50%が参加した場合、CHDハイリスク割合は効果的に減少（10-30%程度）し、CHD期待発症割合は4%減少する。

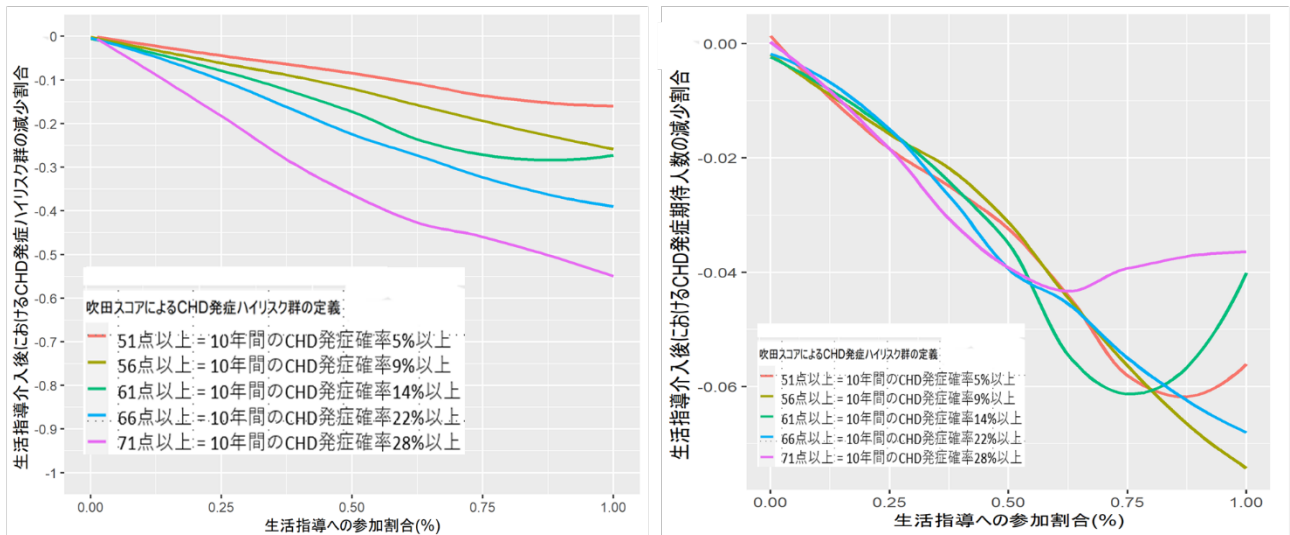


Figure 6. CHD ハイリスク者への web-based 保健指導の CHD 発症に対する効果 simulation での検討

CHDハイリスク者へのweb-based保健指導の効果 simulationでの検討

対象者のうち50%が参加した場合、心不全ハイリスク割合は効果的に減少（10-35%程度）し、心不全期待発症割合は4%減少する。

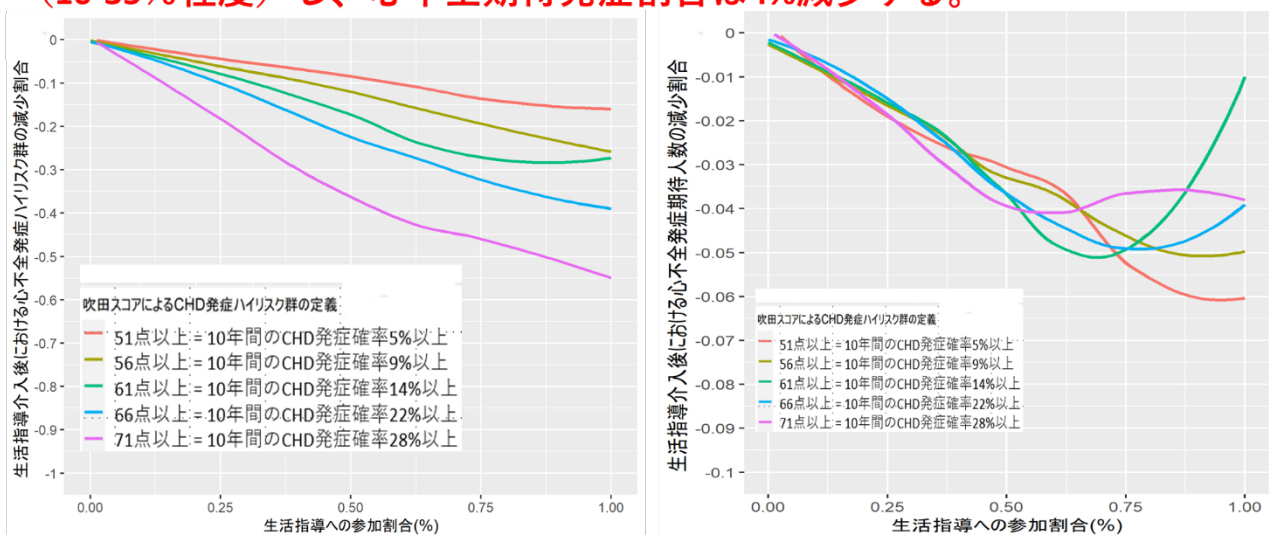


Figure 7. CHD ハイリスク者への web-based 保健指導の心不全発症に対する効果 simulation での検討

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
豊田一則	(全編の編集)	豊田一則	脳梗塞診療読本 第3版	中外医学社	東京	2019	全443頁
—	—	国循環卒中データバンク2021編集委員会 (編集委員長：豊田一則)	脳卒中データバンク2021	中山書店	東京	2021	全189頁

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toyoda K, Koga M, Yamamoto H, et al	Clinical outcomes depending on acute blood pressure after cerebral hemorrhage.	Ann Neurol	85	105-113	2019
Toyoda K, Yamagami H, Koga M	Consensus Guides on Stroke Thrombolysis for Anticoagulated Patients from Japan: Application to Other Populations.	J Stroke	20	321-331	2018
Ogawa A, Toyoda K, Kitagawa K, et al	Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with non-cardioembolic ischaemic stroke: a phase 3, randomised, non-inferiority trial (PRASTRO-I).	Lancet Neurol.	18	238-247	2019
野澤 美樹, 桑原和代, 久保田 芳美, 西田 陽子, 久保 佐智美, 平田 匠, 東山 綾, 平田 あや, 服部 浩子, 佐田 みずき, 門田 文, 杉山 大典, 宮松 直美, 宮本 恵宏, 岡村 智教	横断研究による推定24時間尿中ナトリウム・カリウム比およびBMIと血圧との関連：神戸研究	日本公衆衛生雑誌	第67巻 10号	722-733	2020 年

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 CIRCS 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.	27	751-760	2020 年
Toyoda K, Inoue M, Yoshimura S, et al	MRI-guided thrombolysis (0.6 mg/kg) was beneficial for unknown onset stroke above a certain core size: THAWS RCT substudy.	Stroke	52(1)	12-19	2021
Toyoda K, Palesch YY, Koga M, et al	Regional differences in the response to acute blood pressure lowering after cerebral hemorrhage.	Neurology	96	e740-e751	2021
Toyoda K, Uchiyama S, Hagihara Y, et al	Dabigatran versus aspirin for secondary prevention after embolic stroke of undetermined source: RE-SPECT ESUS Japanese subanalysis.	Circ J	84	2286-2295	2020
Best JG, Ambler G, ..., Toyoda K, Bae HJ, Marti-Fabregas J, Werring DJ; Microbleeds International Collaborative Network	Development of imaging-based risk scores for prediction of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke in patients taking antithrombotic therapy after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies.	Lancet Neurol.	20	294-303	2021
Shintani Y, Takahama H, Hamatani Y, Nishimura K, Kanzaki H, Kusano K, Noguchi T, Toyoda K, Yasuda S, Izumi C.	Ischemic stroke risk during post-discharge phases of heart failure: association of left ventricular concentric geometry	Heart Vessels.	35	564-575	2020

Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, Hayashi T, Nagai-Okatani C, Asada T, Fujiwara A, Nakagawa Y, Amano M, Hamatani Y, Okada A, Amaki M, Hasegawa T, Kanzaki H, Nishimura K, Yasuda S, Kangawa K, Anzai T, Minamino N, Izumi C	Change in the NT- proBNP/Mature BNP Molar Ratio Precedes Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure: A Novel Predictor Candidate for Cardiorenal Syndrome	J Am Heart Assoc	8	e011468	2019
Hasegawa T, Asakura M, Asanuma H, Amaki M, Takahama H, Sugano Y, Kanzaki H, Yasuda S, Anzai T, Izumi C, Kitakaze M	Difference in the prevalence of subclinical left ventricular impairment among left ventricular geometric pattern in a community- based population.	J Cardiol.	75	439-446	2020
Nakai M, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Takegami M, Nakao YM, Okamura T, Miyamoto Y.	Development of a Cardiovascular Disease Risk Prediction Model Using the Suita Study, a Population-Based Prospective Cohort Study in Japan.	J Atheroscler Thromb.	27	1160- 1175	2020

<p>Soshiro Ogata, Kyohei Marume, Michikazu Nakai, Ryota Kaichi, Masanobu Ishii, Sou Ikebe, Takayuki Mori, Soichi Komaki, Hiroaki Kusaka, Reiko Toida, Kazumasa Kurogi, Yoshitaka Iwanaga, Takao Yano, Nobuyasu Yamamoto, Yoshihiro Miyamoto.</p>	<p>Incidence rate of acute coronary syndrome including acute myocardial infarction, unstable angina, and sudden cardiac death in Nobeoka city for the super-aged society of Japan. Circulation Journal.</p>	<p>Circulation Journal</p>	<p>In press</p>	<p>In press</p>	<p>In press</p>
--	---	----------------------------	-----------------	-----------------	-----------------

地域における脳卒中と心不全の発症予防および重症化 予防プログラム

第 0.0.1 版 令和元年 8 月 19 日作成
第 0.0.2 版 令和元年 11 月 25 日作成
第 0.0.3 版 令和 2 年 3 月 25 日作成

厚生労働科学研究班
代表 宮本 恵宏

「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」
脳卒中と心不全の発症予防および重症化予防プログラム研究班

研究代表者

宮本 恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部 部長

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 部長

岡村 智教 慶應義塾大学 医学部 教授

尾形宗士郎 藤田医科大学 保健衛生学部看護学科 講師

小久保喜弘 国立循環器病研究センター 予防健診部 医長

豊田 一則 国立循環器病研究センター 副院長

中尾 葉子 国立循環器病研究センター OIC 循環器病統合情報センター 室長

西 信雄 医薬基盤・健康・栄養研究所 国際栄養情報センター センター長

山岸 良匡 筑波大学 医学医療系 社会健康医学 教授

由田 克士 大阪市立大学大学院 生活科学研究科 教授

(五十音順)

目次

1. 基本的な考え方.....	4
1) 目的	4
2) 取り組みに当たっての関係者の役割	4
3) プログラムの条件	4
2. 対象者選定の考え方.....	4
1) 対象者選定	4
2) 心不全治療中断かつ健診未受診者の抽出方法	5
3. 介入方法	6
1) 介入方法.....	6
2) 介入内容.....	6
4. 健康診査とかかりつけ医、かかりつけ医や専門医等との連携	7
5. プログラム評価方法	8
参考資料1【保健指導プログラム例】	11

1. 基本的な考え方

1) 目的

本プログラムは、地域在住の心不全、脳卒中、心筋梗塞発症リスクが高いにもかかわらず医療機関を未受診または受診中断した者について、関係機関（以下、2）に詳細記載）からの適切な受診勧奨を行うことによって早期の治療に結びつけるとともに、心不全等で通院する患者のうち、心不全が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、地域のメディカルスタッフ等と協力して重症心不全への移行を防止することを目的とする。

2) 取り組みに当たっての関係者の役割

市町村、都道府県、保険者（特に高齢者を多く抱える国民健康保険や後期高齢者医療広域連合）、地域の医師会・歯科医師会・薬剤師会・栄養士会、ヘルスケア事業者、地域循環器病対策推進会議と連携して行う。

3) プログラムの条件

- ・ 対象者の抽出基準（スクリーニング基準）が明確であること
- ・ かかりつけ医と連携した取り組みであること（かかりつけ医がない場合には、適切な連携について提案すること）
- ・ 専門職を含む多職種が携わること
- ・ 事業の評価基準が明確であること
- ・ 都道府県の循環器病対策推進計画との整合性を図りつつ地域の実情に応じておこなえるよう、市町村循環器病対策推進計画（仮称）を策定し、その一環として行うことが推奨される。

2. 対象者選定の考え方

1) 対象者選定

プログラム対象者は、当班作成のスクリーニング基準の「リスクレベル2（かかりつけ医受診勧奨）」を基準とする。収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上、空腹時血糖 126 mg/dL 以上、中性脂肪 300 mg/dL 以上あるいは HDL-コレステロール 34 mg/dL 以下、LDL コレステロール 140 mg/dL 以上、多量飲酒（1日2合以上）、予防接種未接種（インフルエンザワクチン未接種、65歳以上では肺炎球菌ワクチン等未接種）、蛋白尿 1+以上、eGFR 45 ml/分/1.73m² 以下、脳・心血管疾患疑いのいづれかを満たす者とする。

スクリーニング基準		R1からの修正点を赤字で記載			
		リスクレベル1 (2つ以上該当)	リスクレベル2	リスクレベル3	
		健診勧奨	かかりつけ医受診勧奨	専門医受診勧奨	
血圧	未治療	SBP	130	140	各学会ガイドライン*に 準拠する
		DBP	80	90	
	高血圧 治療中	SBP			
		DBP			
		内服薬の数			
	疾患疑い				
血糖	空腹時血糖	100	126		
	随時血糖				
	疾患疑い				
脂質	TG or HDL-c	TG ≥ 150 or HDL-c ≤ 39	TG ≥ 300 or HDL-c ≤ 34		
	LDL-c	120	140		
	疾患疑い				
喫煙	喫煙の有無	現在喫煙中			
飲酒	多量飲酒		2合以上/日		
予防接種	ワクチン未接種		インフルエンザ未接種 肺炎球菌未接種		
腎機能	タンパク尿		+		
	eGFR		45		
肥満	BMI				
	疾患疑い				
	脳・心血管疾患疑い		+		

*各学会ガイドラインは以下の通り
 日本内科学会 「脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート」 (日本内科学会雑誌104巻4号pp.824-860)
 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン
 日本糖尿病学会 「かかりつけ医から糖尿病専門医・専門医療機関への紹介基準」
 日本腎臓病学会 「かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準」
 日本肥満学会 肥満症ガイドライン2016

* 肺炎球菌ワクチンは 65 歳以上について確認

2) 心不全治療中断かつ健診未受診者の抽出方法

- 健診対象者のうち健診未受診者、医療中断者からの脳卒中・心不全発生が少なからず存在する。健診未受診者へは、日本循環器学会作成の「心不全セルフチェックシート」を郵送し、1つでも当てはまる項目がある場合には、かかりつけ医へ相談するよう受診勧奨を行う。また、過去3年間で心不全病名が付与されているにも関わらず、最近1年間に健診受診歴・レセプトにて医療機関受療歴がないもの等を対象として状況確認を行う。
- 他の疾患治療中の患者において心不全治療を中断していることが判明した者、薬局やイベント等における健康相談において心不全既往歴があり十分に管理されていない者についても、医療機関受診を勧める。

3. 介入方法

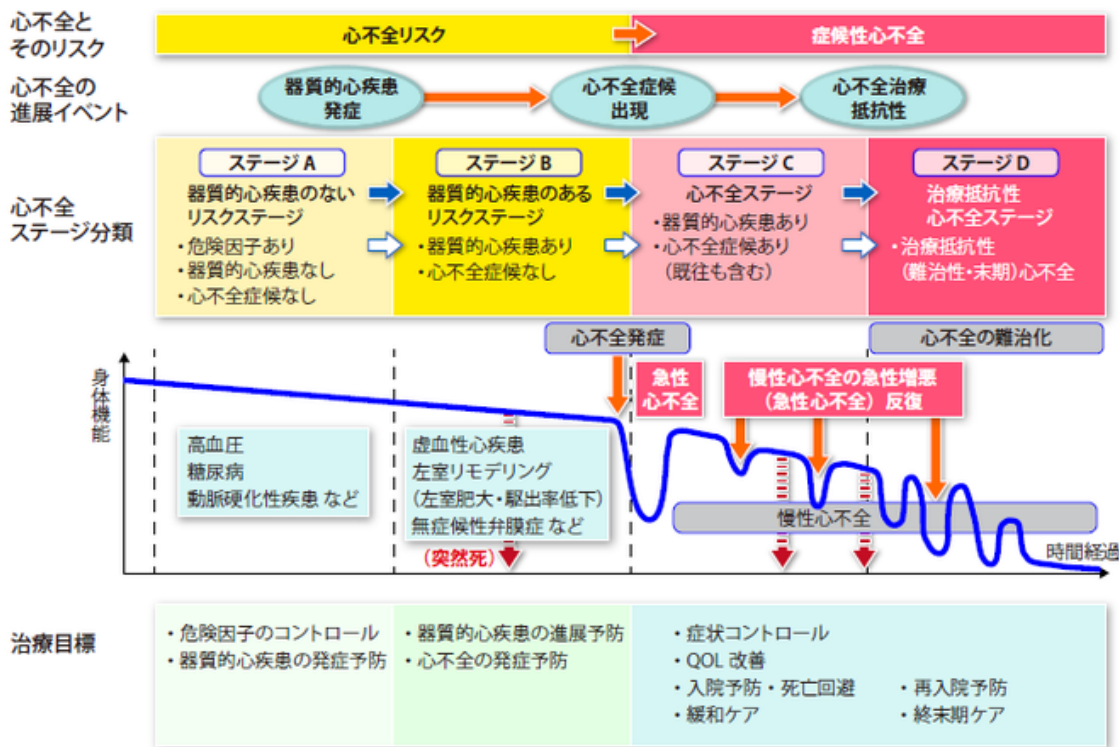
1) 介入前の診断と重症度の確定

かかりつけ医あるいは専門医により、診断および重症度の確定を行う。

2) 介入方法の選択

心不全療養指導士等が電話等による指導、個別面談、訪問指導、集団指導等を選択する。

- ・ 心不全ステージ B：個別、集団などを組み合わせて実施する。
- ・ 心不全ステージ C～D：初回は個別面談、訪問等による対面での最適な療養指導を行う。



2) 介入内容

心不全のステージに対応し、対象者抽出法、介入目的と方法、医療機関での対応、情報共有の方法などについて、関係者間(地域循環器病対策推進会議)で方針を協議して決定する。具体的には、以下のような内容を含める。

- ・ 対象者に対し、心不全とはなにか、「心臓がわるいために、息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気です」という定義をしっかりと伝える。
- ・ 心不全の合併症や悪化させる要因について十分に伝える。
- ・ 心不全のステージを正しく理解してもらい、心不全の進展ステージに応じた予防・治療を理解することを目標とする。
- ・ 心不全ステージに応じて、循環器専門医のいる医療機関での定期的検査の必要性についてよく理解できるように支援する。また本人の疑問にも対応し、必要に応じてかかりつけ医と連携した対応をお

こなうことが大切である。

- ・ 一般的な危険因子の管理に加えて塩分制限や水分摂取の管理、脈の乱れの確認など心不全の療養指導について十分な経験を有し、脳卒中・心不全重症化予防のための研修を受けた心不全療養士等が療養指導を実施することが望ましい。また特に重症化リスクの高い対象者の療養指導については、かかりつけ医と相談できる体制を作ることが必要である。
- ・ フレイル、認知症等の状況を勘案し、個別に設定する。
- ・ 保健指導は外部委託が可能であるが、保険者や自治体の専門職が関与し、保険者としての責任を持った企画と評価を行うことが重要である。

4. 健康診査とかかりつけ医、かかりつけ医や専門医等との連携

- ・ 健康診査においてリスクレベル2と判断された者に対し、かかりつけ医受診勧奨を行うとともに、かかりつけ医がない場合には、対象者と相談しかかりつけ医を決定する。
- ・ かかりつけ医は、病歴聴取や診察、保険診療における検査等により対象者の病期判断、循環器疾患等のリスクや併存症の状況を把握し、本人に説明するとともに、保健指導上の留意点を保健指導者に伝えることが期待される。
- ・ 保健指導中でもできる限りかかりつけ医と実施状況を共有することが望ましい。日本心不全学会『心不全手帳』の「医療スタッフ連携ノート」を活用するとよい。
- ・ （なお、心不全手帳は、日本心不全学会ホームページ (<http://www.asas.or.jp/>) よりダウンロードが可能である。またかかりつけ医療機関を介して入手できる。

医療スタッフ連携ノート

年月日	記入者 宛先	コメント	確認者
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		

年月日	記入者 宛先	コメント	確認者
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		
	▼		

- ・ プログラム終了後も継続的な治療、支援につなげることが重要である。
- ・ 発症予防・重症化予防プログラムの評価のためには、臨床における検査値（が必要となる。心不全手帳（日本不全学会）等を活用し、本人ならびに連携機関と情報を共有できるよう、配慮をお願いしたい。
- ・ 必要に応じて専門医と連携できる体制をとることが望ましい。

5. プログラム評価方法

- ・ 地域循環器病対策推進会議は、プログラム評価を実施する。
- ・ 評価としては、ストラクチャー、プロセス、アウトプット、アウトカムの各段階を意識した評価を行う。
 - ▶ ストラクチャー（構造）：医療サービスを提供する物的資源、人的資源及び組織体制、外部環境並びに対象となる母集団を測る指標
 - ▶ プロセス（過程）：実際にサービスを提供する主体の活動や、他機関との連携体制を測る指標
 - ▶ アウトプット（結果）：本プログラムを実施したことにより生じる結果
 - ▶ アウトカム（成果）：本プログラムが対象者にもたらす変化
- ・ アウトカム評価は、疾病対策のステップをおさえた評価とする。
- ・ 健診、医療レセプトデータ、介護情報の一元管理など、アウトカム評価ができる体制づくりが必要である。
- ・ 日本心不全学会発行の心不全手帳では、心不全の自覚症状や血圧、体重、服薬状況等が継続的に記入できるため、患者自身が医療一保健を連携する役割を果たし、本人同意のもとデータの共有が可能となる。

毎日の記録 **記入例** を参考に、記入しましょう。

2019年		日	月	火	水	木	金	土	日	月	火	水	木	金	土
月/日		6/2	6/3	6/4	6/5	6/6	6/7	6/8	6/9	6/10	6/11	6/12	6/13	6/14	6/15
体重(kg)		59.0	59.0	58.8	58.6	58.5	58.8	58.8	57.9	57.8	57.5	57.8	57.6	57.7	58.0
血圧 (mmHg)	朝 (脈拍回/分)	110/72 (68)	112/80 (72)	119/79 (78)	105/69 (62)	123/83 (66)	110/70 (69)	118/72 (79)	111/71 (73)	120/85 (82)	115/72 (65)	122/88 (63)	108/80 (70)	113/75 (68)	120/80 (66)
	寝る前 (脈拍回/分)	111/71 (66)	120/85 (68)	108/69 (70)	105/72 (63)	110/72 (65)	108/69 (82)	105/80 (73)	111/70 (79)	113/75 (69)	110/70 (66)	120/80 (62)	105/69 (78)	115/72 (72)	111/71 (68)
自覚 症状 状	息切れ	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
	むくみ	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
	疲れやすさ	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
	食欲低下	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
	不眠	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
運動(○か×で記入)		○	×	○	○	×	×	○	○	○	○	×	○	○	○
服薬 チェック	朝	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	昼	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	夕	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

メモ

日本心不全学会『心不全手帳』(2018年10月第2版)

- ・ 中長期的な評価については、さまざまなデータベース(国保データベース [KDB], レセプト情報・特定健診等情報 [NDB]等)の活用により受療状況、脳卒中・心不全の発症・重症化について追跡調査する。
- ・ 国保から年齢もしくは障害のために後期高齢者医療制度に移行した後も、追跡できる体制を整えることが肝要である。

【具体的な評価項目例】

1) ストラクチャー評価

- ・ 関係者間で地域における脳卒中・心不全対策の理解がなされたか
- ・ 必要な関係者間の連携体制が構築できたか
- ・ 必要な予算は確保できたか
- ・ 必要なマンパワー、教材は準備できたか
- ・ 保健指導者等の研修を実施したか、
- ・ 運営マニュアル等の整備ができたか
- ・ 健診・医療における検査データ等を集約する方法が了解されか、等

2) プロセス評価

- ・ スケジュール調整ができたか
- ・ 手順通り対象者の抽出ができたか
- ・ 保健指導対象のデータを登録できたか

3) アウトプット評価

- ・抽出された対象者のうち、何%に保健指導ができたか
- ・実施率は地区や性・年代別にみて偏りがみられるか

4) アウトカム評価

- ・受診勧奨を行った対象者のうち、何%が受診につながったか（レセプト、本人申告、医療機関との連絡票による評価）
- ・保健指導に参加した人の検査データの改善または維持されたか。それは参加しなかった対照群と比較してどうか、等
- ・アウトカム指標として、本人同意ならびに医療機関の協力のもと、情報収集を行う。

主評価項目：心不全ステージ分類

副次項目：併存症、血圧、血糖(HbA1c)、脂質、体重、喫煙、Hb、クレアチニン(eGFR)、薬剤の状況、生活の質(QOL)等

5) 費用対効果評価

- ・多種の介入方法について事業にかかる費用と効果を評価し、効率的な運用方法の検討に資することが望ましい。

参考資料1【保健指導プログラム例】

健診で把握された心不全ステージBを対象とした保健指導事業

① 成果目標：心不全の進行抑制

② 対象者選定基準の設定

- 健診データからの抽出
- かかりつけ医からの紹介による選定

医療機関で心不全ステージB以上と診断された患者について、かかりつけ医より本プログラムの参加を推奨された場合。

☆除外規定：認知症、がん等重症疾患により治療中、その他かかりつけ医が望ましくないと判断した場合。ただし、認知症等自己管理が困難な状況であっても介護者による実施が可能であり、かつ臨床像が安定している場合は対象とすることができる。

☆選定に留意が必要な対象者

・ステージDでは、医療機関受診を最優先する。心血管イベント発症リスクが高い対象者群であるため、保健指導については医療と連携したリスクマネジメントが適切に行われ、保健指導スキルが高いと判断される状況でのみ実施可能。

・精神疾患合併患者：精神疾患では心疾患との合併が見られることから、精神科医と内科医との連携等により実施可能かどうかを検討したうえで選定を考慮すること。また、保健指導にあたっては病状を踏まえた対応が必要。

③ 具体的な対象者リストの決定

- 国保、広域連合では、国保データベース(KDB)等*を用いて、検査値、治療状況対象者を把握し、対象者リストを作成する。
- 事業参加については本人同意のもと、医療機関に対し病期等の確認、介入が困難な状況でないかどうかの確認を行い、保健指導対象者を決定する。

④ 保健指導の内容

- ・患者自身が心不全を理解し、心不全重症化予防の必要性を理解できる内容
- ・確実な受診による血圧・血糖管理の必要性。
- ・高齢者においては、生きる意欲が重要であり、保健指導はそれを高める内容
- ・減塩指導、肥満者における減量指導、禁煙、口腔保健をはじめとする衛生管理を中心に、対象者の状況に合わせた保健指導を行う。

⑤ 具体的な実施方法例：

- 1回面接型、継続的支援型（3～6か月間の継続的支援）
- 継続型では、初回面談（訪問を含む）、継続支援（電話、メール、面談等、2週間～1か月に1回程度）、3か月後の中間評価、6か月後の評価 1年後に健診データ、受診状況等で評価を行う。

⑥ 保健指導記録作成、かかりつけ医との情報共有をおこなう。具体的な方法としては心不全手帳、連絡票の活用、情報通信技術（ICT）活用などが考えられるが、地域で最適な方法を検討していただく。

⑦ 評価指標

- ・プログラム評価にあたっては、対象に選定されたが保健指導等に参加しなかった群と比較する。
- ・対象者のうち、保健指導（初回面談）が実施できた割合

- ・初回面談実施者のうち、定期的な医療機関受診につながっている人の割合
- ・初回面談実施者のうち、3か月間支援が継続できた割合
- ・脱落した場合、その理由の把握

○ 短期的指標（前・3か月 or 6か月）

生活習慣改善意欲、QOL 行動変容（食生活改善、運動処方に基づく運動習慣、減酒等）、医療機関との連携による NYHA、バイタル・検査値把握（体重、血圧、血圧、血糖・HbA1c、LDL コレステロール、BNP、Hb、eGFR 等）、心不全ステージ分類

○ 1年後評価（非参加群との比較を行うことが望ましい）

評価の構造を意識した分析を行う。

（第一層）NYHA、食生活（減塩等）、喫煙、体重、飲酒、医療機関受診、心不全ステージ分類

（第二層）BNP、血圧、血糖・HbA1c、LDL コレステロール、Hb、eGFR

（第三層）生活機能、QOL

参考指標：総医療費、外来医療費

○ 中長期的指標（2年～4年）

NYHA

検査値：BNP、血圧、血糖・HbA1c、LDL コレステロール、Hb、eGFR

レセプト：継続した受療率、服薬状況、医療費、心血管イベントの発症、その他関連した合併症の発症状況

○ 長期的指標：（5年～10年レセプトにて把握）

レセプトによる受療状況、心不全増悪