

地域における循環器疾患発症及び重症化予防に対する取組の推進のための研究

研究代表者	宮本 恵宏	国立循環器病研究センター	オープンイノベーションセンター
研究分担者	豊田 一則	国立循環器病研究センター	脳血管内科
研究分担者	泉 知里	国立循環器病研究センター	心臓血管内科
研究分担者	岡村 智教	慶應義塾大学	医学部
研究分担者	西 信雄	医薬基盤・健康・栄養研究所	国際栄養情報センター
研究分担者	由田 克士	大阪市立大学大学院	生活科学研究科
研究分担者	山岸 良匡	筑波大学	医学医療系 社会健康医学
研究分担者	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

本研究班の目的は、循環器疾患のハイリスク者に対して、心不全、脳卒中への移行を防止するプログラムを作成することである。本年度は、コホートデータを用いた重症化リスクの検証、尿中ナトリウム・カリウム比を考慮した家庭血圧と Cardio-ankle vascular index (CAVI) の関連、尿中 Na/K 比と身体状況・血圧・食習慣等に関する検討、急性心不全と急性冠症候群の発症率の推定、都市部地域住民を対象とする心不全重症化予防事業の立ち上げを実施した。

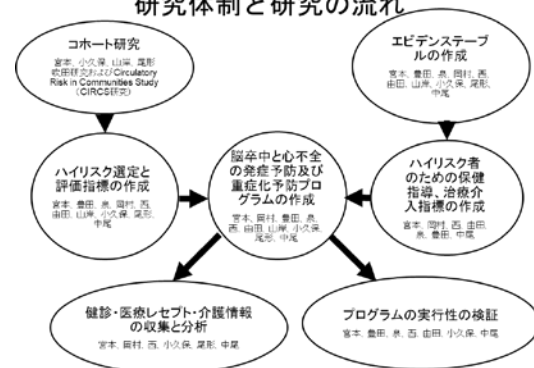
A 目的

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。

研究体制と研究の流れ



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発症及び重症化リスクの検証：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ったと答えた人（129人）、追跡時に推定糸球体濾過量が45mL/min/1.73m²未満であった人（33人）、変数に欠損のあった人（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400pg/mL以上であった場合、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。

(2) 尿中ナトリウム・カリウム比を考慮した家庭血圧と Cardio-ankle vascular index (CAVI) の関連：神戸研究の対象者は、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る。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。このうち診察時に高血圧の基準に該当しなかった者が家庭血圧測定の対象となった。CAVIは血管脈波装置（VaSera VS-1500；フクダ電子、東京、日本）を用いて測定した。解析対象者は男性225名、女性167名の392

名となった。

CAVI高値(9.0以上)に対する早朝家庭収縮期血圧または診察室収縮期血圧10mmHgごとのオッズ比および95%信頼区間を、年齢、BMI、LDLコレステロール、HbA1c、運動習慣の有無、飲酒歴・喫煙歴(男性のみ)を共変量としたロジスティック回帰分析にて算出した。

(3) 尿中Na/K比と身体状況・血圧・食習慣等に関する検討：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。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。

(4) 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：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。

(5) 急性心不全と急性冠症候群の発症率の推定：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。本研究は延岡市における急性HF

発症率と ACS 発症率を求めた。

C 研究結果

(1) 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。

(2) 男性では CAVI 高値群は、低値群に比して、年齢、診察室 SBP、血糖値、HbA1c が、女性では年齢が高かった。家庭血圧指標では、男性では CAVI 高値群は、低値群に比して、早朝 SBP、就寝前 SBP、平均家庭血圧が高かったが、女性では差を認めなかった。血圧 10mmHg あたりの CAVI 高値となる年齢調整オッズ比は、男性では早朝家庭血圧、診察室血圧でそれぞれ 1.67(1.24-2.31)、1.59(1.14-2.28)、女性ではそれぞれ 1.21(0.75-1.91)、1.15(0.72-1.87) であった。

(3) 随時尿より測定した Na と K から算

出した Na/K 比は 3 以上から 4 未満の間に中央値が認められる。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。

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。

(4) 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。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。

(5) 2015-2017年において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。40-74歳の年齢調整急性HF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年において入院した初発のACS患者は男性119名、女性29名であった。40-74歳の年齢調整ACS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

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。

本事業により開始された心不全重症化予防のための自治体との共同事業との成果が期待される。

参考文献

1. 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. 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.
3. 国循環脳卒中データバンク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.
4. 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.
5. 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.
 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. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

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).
2. 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).
3. 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.
 4. 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)
 5. 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)
 6. 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)
 7. 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)
 8. 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
 9. 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 知的所有権の出願・登録状況

なし