

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。