

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

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

5. BNP、NT-proBNP、高感度 CRP、健診受診に関する疫学研究

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

研究要旨

本研究では、①CIRCS 研究において、高感度 CRP と循環器疾患発症リスクとの関連についての層別化分析を行ったところ、高感度 CRP と虚血性心疾患との関連については高血圧あり、脂質異常症あり、糖尿病あり、メタボリックシンドロームありのいずれかの高リスク者において、その関連が強くなる傾向がみられたが、発症者数が少なく、糖尿病ありを除いて有意な関連ではなかった。②高感度 CRP 高値、BNP/NT-proBNP 高値を対象選定基準とした介入研究は欧米からそれぞれ 2 件と 1 件が報告されているが、ガイドラインにおいて治療指針はまだ示されておらず、健診でのこれらの指標測定の有用性を判断するのは現時点では困難である。③健診の詳細検査項目候補として、中心血圧値・Augmentation Index (AI) と循環器疾患発症リスクとの関連を検討したところ、中心血圧値が高いほど、循環器疾患発症リスクが高い関連を認めた。④健診受診と循環器疾患による入院リスクとの関連の試行的検討で、対象地域を 1 地域追加したところ、健診受診者において未受診者と比べて循環器疾患による入院リスクが高くなることはなかったが、地域によって、結果が異なる可能性および分析において適切な傾向スコアが作成されない可能性が確認された。対象拡大や統計手法の改良など更なる検討が必要である。

A. 研究目的

現在の健診項目のエビデンス整理、新規健診項目候補のエビデンス整理およびコホート研究を用いたエビデンス構築・強化を目的として、今年度は次の 4 点を実施した。

①CIRCS 研究における、高感度 CRP と循環器疾患発症リスクとの関連について、循環器疾患危険因子保有状況別の検討

②高感度 CRP 高値、BNP/NT-proBNP 高値に対する介入方法に関する文献レビューおよび関連ガイドラインにおける位置づけの整理

③CIRCS 研究における中心血圧値・Augmentation Index (AI) と循環器疾患発症との関連の検討

④健診受診と循環器疾患による入院リスクとの関連の試行的検討

1.高感度 CRP と循環器疾患発症との関連：危険因子による層別化分析

先行研究より、日本人において高感度 CRP は循環器疾患のリスク上昇と関連することが報告されている。しかし、その多くは 1990 年前後での検討であり、より新しい集団での検討を行うため、CIRCS 研究(the Circulatory Risk in Communities Study)を用いて、高感度 CRP と循環器疾患発症との関連を前向きコホート研究デザインにて検討した。健診におけるリスク層別化への利用可能性の観点から、循環器疾患危険因子の保有状況別に検討を行った。

B. 研究方法

2002～2007 年の秋田県 I 町、2003～2008 年の大阪府 Y 市 M 地区、2003～2005 年の高知県 N 町、2002 年の茨城県 K 町の循環器健診受診者のうち、高感度 CRP を測定した者で循環器疾患の既往歴のない 40-69 歳の 7,553 名 (男性 2,678 名、女性 4,875 名)を解析対象者とした。

追跡調査は、秋田県 I 町で 2019 年末まで、大阪府 Y 市 M 地区で 2018 年末まで、高知県 N 町で 2009 年末まで、茨城県 K 町で 2015 年末まで実施し、循環器疾患の発症を把握した。

高感度 CRP 値は右に裾を引いた分布をしているため、分位点を用いず、アメリカ疾病予防管理センター/アメリカ心臓協会(CDC/AHA)のガイドライン(Circulation. 2003;107(3);

0000052939.59093.45)を参考に、高感度 CRP 値 1.00 mg/L 以上を高値とした。1.00mg/L 未満を男女計で 2 分割し、3 群とした。Cox 比例ハザードモデルを用いて、最も低い群を基準とした循環器疾患発症ハザード比を算出した。層別化解析を行う循環器疾患危険因子は高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドローム

(改変 ATP-III 基準)とした。調整変数は、年齢(歳)、性別、地域、Body mass index(kg/m²; 4 分位)、収縮期血圧(mmHg)、降圧剤服薬の有無、総コレステロール(mg/dl; 4 分位)、糖尿病既往歴の有無、喫煙状況、飲酒状況とした。

【定義】

高血圧

最大血圧 \geq 140mmHg or
最小血圧 \geq 90mmHg or
降圧剤服薬有り

糖尿病

空腹時血糖値 \geq 126mg/dl or
随時血糖値 \geq 200mg/dl or
HbA1c(NGSP) \geq 6.5% or
糖尿病治療薬の服薬有り

脂質異常症

Non-HDL \geq 170mg/dl or

脂質異常症治療薬の服薬有り

メタボリックシンドローム

BMI \geq 25kg/m²かつ①～③で 2 つ以上に該当

①最大血圧 \geq 130mmHg or

最小血圧 \geq 85mmHg or

降圧剤服薬有り

②空腹時血糖値 \geq 110mg/dl or

随時血糖値 \geq 140mg/dl or

HbA1c(NGSP) \geq 6.0% or

糖尿病治療薬の服薬有り

③中性脂肪 \geq 150mg/dl or

HDL-C $<$ 40mg/dl or

脂質異常症治療薬の服薬有り

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

高感度 CRP 値と脳卒中発症リスクの関連については、高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリックシンドロームのいずれで層別化を行っても認められなかった。

高感度 CRP 値と虚血性心疾患発症リスクの関連については、糖尿病既往ありにおいて、高感度 CRP 高値は循環器疾患発症の有意な危険

因子であった。高血圧あり、脂質異常症あり、メタボリックシンドロームありにおいては、高感度 CRP 高値におけるハザード比の点推定値は高かったが、発症数が少ないため、有意差の検出には至らなかった。

2.高感度 CRP 高値、BNP/NT-proBNP 高値に対する介入方法の文献レビューおよび関連ガイドラインにおける位置づけ

高感度 CRP 高値、BNP/NT-proBNP 高値がリスク層別化に役立つ可能性がある一方、これらに対する介入方法は確立されていない。

そこで、高感度 CRP 高値者、BNP/NT-proBNP 高値者を対象とした国内外の介入研究の文献レビューを行うとともに、これらの指標の関連ガイドラインにおける位置づけを整理した。

B. 研究方法

Pubmed を用いて、循環器疾患の既往のない者で、高感度 CRP 高値を対象選定基準に含み、循環器疾患をアウトカムとする介入研究を検索ワード("C-Reactive Protein"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh])とし、Filter にて Article type を "Randomized Controlled Trial" に絞って抽出した。同様に、循環器疾患の既往のない者で、BNP/NTproBNP 高値を対象選定基準に含み、循環器疾患をアウトカムとする介入研究を検索ワード("Natriuretic Peptide, Brain"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh])とし、Filter にて Article type を "Randomized Controlled Trial" に絞って抽出した。各抽出結果について、タイトルと抄録、必要に応じて本文を確認し、対象となる文献を研究協力者の村木が選定した。

関連ガイドラインとして、高血圧治療ガイドライン 2019（日本高血圧学会）、動脈硬化性疾患治療ガイドライン 2017（日本動脈硬化学会）、糖尿病治療ガイドライン 2019（日本糖尿病学会）および虚血性心疾患の一次予防ガイドライン 2012 年改訂版（日本循環器学会）に

おける CRP、BNP/NTproBNP に関する記載を確認し、整理した。

C. 研究結果

高感度 CRP 高値を対象選定基準として循環器疾患をアウトカムとする介入研究の検索結果は 1,425 件であった。タイトル、抄録、本文から高感度 CRP 高値が対象者選定基準に含まれている文献は 2 件であった。1 件は循環器疾患の既往がなく、LDL コレステロール値・中性脂肪値が著しく高くない者を対象としており、1 件は心筋梗塞患者を対象としていた。高感度 CRP 高値者に対し、前者ではスタチンを投与することにより全死亡リスク、脳卒中罹患リスク、心筋梗塞罹患リスクが低くなり、後者では抗 IL-1 β モノクローナル抗体を投与することにより心筋梗塞再発リスクが低くなる可能性が示されている。（表 2-1）なお、今回の文献レビューの対象とはしていないが、高感度 CRP 高値を対象選定基準に含まない食事、運動への介入研究において、介入効果として高感度 CRP 値の低下を認める報告は多数あった。

同様に、BNP/NTproBNP 高値を対象選定基準として循環器疾患をアウトカムとする介入研究の検索結果は 994 件であった。循環器疾患既往者以外を対象として、タイトル、抄録、本文から NTproBNP 高値が対象者選定基準に含まれている文献は 1 件であった。本文献では心疾患を有しない糖尿病患者を対象として、NTproBNP が高い場合に、降圧薬治療強化により入院リスク、特に、予期しない心疾患による入院および死亡リスクが低くなる可能性が示されている。（表 2-2）しかし、対象者の約 90%が高血圧を有しており、健診受診者への直接的な適用は難しい。

国内ガイドラインにおける CRP、BNP/NTproBNP に関する記述は表 2-3 の通りであった。いずれのガイドラインにおいてもこれらの血液検査で異常値が認められた場合の治療方針は明示されていない。

3.中心血圧値・Augmentation Index (AI) と循環器疾患発症との関連の検討

中心血圧値・Augmentation Index (AI) の高値が循環器疾患のリスクであることが報告されている一方、日本地域においてこれらの因子と循環器疾患の発症リスクとの関連は確立されていない。

そこで、地域一般住民を対象として中心血圧値・Augmentation Index (AI) と循環器疾患発症リスクとの関連を検討した。

B. 研究方法

2010～2012年に秋田県、茨城県、大阪府の各1地域において40～79歳男女を対象とし、中心血圧値およびAugmentation index

(AI: %) の測定を行った。循環器疾患による既往歴のない男女4,167人を解析対象者とし、中心血圧値(低値群<118, 中央群118-133, 高値群 \geq 134mmHg); AI値(低値群<80, 中央群80-88, 高値群 \geq 88%)でそれぞれ3群に分類した。

追跡調査は、秋田県で2019年末まで、茨城県で2015年末まで、大阪府で2018年末まで実施した。

Cox比例ハザードモデルを用いて、全循環器疾患発症のハザード比を男女計で算出した。調整変数は、年齢(歳)、性別、BMI (body mass index: kg/m²)、HDL-コレステロール値、non-HDL-コレステロール値、中性脂肪、飲酒状況、降圧薬服薬の有無、糖尿病既往歴の有無とした。また、中心血圧値、AIともに血圧値との関連が強いため、高血圧の有無(収縮期血圧値140mmHg以上、または拡張期血圧値90mmHg以上、または降圧薬内服)で層別化して、同様に検討した。

(倫理面への配慮)

CIRCS研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、大阪がん循環器

病予防センター、大阪大学、筑波大学の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

平均6.8年の追跡期間中に、男女70人が全循環器疾患を発症した。全循環器疾患発症の年齢、性別、地域調整ハザード比は、中心血圧の低値群と比べて、中央値群では2.60(95%信頼区間:1.18-5.76)、高値群で3.07(1.41-6.67)であった。AIにおいては、低値群と比べて、中央値群では1.25(0.72-2.18)、高値群で0.82(0.42-1.60)と関連を認めなかった。これらの関連は多変量調整モデルを用いた場合でも大きく変わらなかった。高血圧の有無で層別化したところ、発症数が少ないため、群間比較では有意差は認められなかったが、非高血圧者において、中心血圧値が高くなるほど、循環器疾患発症リスクが高くなる傾向を認めた(P=0.006)。

4.健診受診と循環器疾患による入院リスクとの関連の試行的検討

健診受診による循環器疾患予防効果については多くの介入研究で認められなかったことが報告されている(Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD009009.)。しかし、これらの介入研究の多くが1990年以前に行われており、効果的な治療薬が十分に開発されていないこと、健診受診後の介入が生活習慣改善指導のみに留まることなどから、これらの結果を現在の保健・医療事情に直接当てはめることは極めて難しい。近年、観察研究において、健診受診者における循環器疾患死亡リスクが低いことが報告されているが、因果推論において研究デザイン上の課題があり、さらなる検討が必要である。また、発症との関連は検討されていない。

そこで、令和元年度においては観察研究を用いて、健診受診と循環器疾患による入院リスクとの関連の検討可能性について確認した。令和2年度においては、対象地域を拡大して、結果

の一般化可能性や分析方法の課題について、検討した。

B. 研究方法

2012年の国民健康保険被保険者の40～74歳男女で、2012年10月～2013年3月のレセプトに脳卒中・心筋梗塞の傷病名記載のない者（茨城県C市：男性11,412人、女性11,506人、茨城県K市：男性10,722人、女性11,398人）を解析対象とした。

健診受診状況は2012～2016年度に実施した特定健診データを用いて、「2012年度に健診受診なく、2013年度に健診受診あり」、「2013年度に健診受診がないが、2012年度もしくは2014～2016年度に健診受診あり」、「2012～2016年度に健診受診なし」の3群に分類した。

医療機関受診歴および薬剤処方歴は、2012年10月～2013年3月の国民健康保険レセプトデータを用いて評価した。

追跡調査として、国民健康保険および後期高齢者医療制度のレセプトデータを用いて、脳卒中または心筋梗塞のレセプト記載傷病名による1日以上入院を評価した。追跡調査対象期間は、C市では2013年4月～2018年3月、K市では2013年4月～2017年3月とした。追跡終了は、C市では2018年3月、イベント発生月、国民健康保険からの退会月のいずれか早い時点で、K市では2017年3月、イベント発生月、75歳以前での国民健康保険被保険者でなくなった年度の4月のいずれか早い時点とした。

統計解析は、Cox比例ハザードモデルを用いて、2013年度健診受診なしに対する脳卒中・心筋梗塞による入院のハザード比を男女別に算出した。調整変数は、年齢(歳)、降圧薬処方、脂質異常症治療薬処方、糖尿病治療薬処方、インスリン処方とした。また、レセプト情報から傷病名、薬剤処方歴からstepwise法($p<0.05$)で選択された変数を調整した。さらに、試験的に「2013年度に健診受診がないが、2012年

度、または2014～2016年度に健診受診あり」群を除き、受診歴として全レセプト記載傷病名(中分類)、薬剤処方歴として全薬効分類を用いて、stepwise法($p<0.05$)により抽出された変数により作成された健診受診の傾向スコアを算出した。「健診受診なし」群と「健診受診あり」群で傾向スコアの重なりが小さいグループを除外した上で、傾向スコアによる層化し統合した結果を得た。

(倫理面への配慮)

茨城県C市における保健事業を主体とした生活習慣病予防対策に関する疫学研究、茨城県K市における保健事業を主体とした生活習慣病予防対策に関する研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、大阪大学、筑波大学の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

C市では平均4.1年の追跡期間中に男性386人、女性203人が、K市では平均3.9年の追跡期間中に男性410人、女性227人が、脳卒中・心筋梗塞による入院をした。

「2012～2016年度に健診受診なし」と比べて、「2012年度に健診受診なく、2013年度に健診受診あり」の脳卒中・心筋梗塞による入院の年齢調整ハザード比は、男性でC市では0.39(95%信頼区間：0.23-0.68)、K市では0.90(0.61-1.32)であった。同様に、女性でC市では0.64(0.36-1.16)、K市は0.60(0.35-1.05)であった。また、「2013年度に健診受診がないが、2012年度、または2014～2016年度に健診受診あり」の年齢調整ハザード比は、男性でC市では0.41(0.32-0.52)、K市では1.00(0.81-1.24)であった。同様に、女性でC市では0.52(0.38-0.70)、K市では0.72(0.54-0.95)であった。これらの関連は降圧薬・脂質異常症治療薬・糖尿病治療薬・インスリンの処方歴を調整すると、関連はわずかに弱くなる

が、大きな変化がなかった。レセプト情報の記載傷病名、薬剤処方歴から stepwise 法により選択された変数を調整しても、関連はわずかに弱くなるが、大きな変化がなかった。

傾向スコアを用いた分析においても、「2012～2016 年度に健診受診なし」と比べた「2012 年度に健診受診なく、2013 年度に健診受診あり」の脳卒中・心筋梗塞による入院リスクは C 市、K 市のいずれにおいても概ね同様であった。しかし、傾向スコアの作成において、K 市男性では「2012～2016 年度に健診受診なし」と「2012 年度に健診受診なく、2013 年度に健診受診あり」の 2 群間で傾向スコアに大きな差がなく、傾向スコアが適切に作成されていない、もしくは、K 市男性では医療機関受診傾向と健診受診傾向にほとんど関連がない可能性がある。本検討において作成した傾向スコアの妥当性について更なる検討が必要である。

D. 考察

令和元年度報告書において、CIRCS 研究における近年の健診受診者では、高感度 CRP と循環器疾患発症との間に全体として有意な関連は認められなかった。高血圧、脂質異常症、糖尿病、メタボリックシンドロームで層別化した場合、脳卒中との関連は認められず、虚血性心疾患については高血圧、脂質異常症、糖尿病、メタボリックシンドロームのいずれかがある場合においてのみ、高感度 CRP 値が高いとリスクが高い可能性が示唆された。しかし、これらの要因がある場合は循環器疾患ハイリスク群に該当することから、高感度 CRP 検査を行うことで、循環器疾患発症リスクの層別化につながる可能性は確認できなかった。

循環器疾患既往の無い者において、CRP 高値者に対する医療的な介入による有効性の報告はあるものの、欧米からの報告が 1 つだけであった。CRP 高値を対象者選定基準としない食事・運動の介入研究において、介入による CRP 低減の報告があることから、生活習慣改善により CRP 高値の改善が図れる可能性がある。ただ

し、国内の循環器疾患関連ガイドラインにおいても CRP 高値への診療方針の記載は認められない。CIRCS 研究での検討から、健診における高感度 CRP 測定は循環器疾患発症リスク層別化に影響しない可能性があり、測定結果に基づいた介入方法が確立されていないことから、現時点において健診で高感度 CRP 測定を行う意義を判断することは困難である。

同様に、循環器疾患既往の無い者において、BNP/NTproBNP 高値に対する医療的な介入による有効性は糖尿病患者においてのみ欧米からの報告が 1 つあるが、国内の循環器疾患関連ガイドラインにおいてもほとんど位置付けられていない。観察研究から、BNP/NTproBNP 高値が循環器疾患発症リスクと関連する報告があるが、BNP/NTproBNP 測定結果に基づいた介入方法が確立されていないことから、現時点において健診で BNP/NTproBNP 測定を行う意義を判断することは困難である。

健診における詳細項目として、中心血圧値と循環器疾患発症リスクについて検討した結果、中心血圧値が高いほど、循環器疾患発症リスクが高い結果が認められた。この結果は、欧米および台湾からの先行研究で報告されている結果と同様である。ただし、本検討では健診時血圧値の調整により統計モデルが不安定となるため、健診時血圧値の調整を行わず、層別化により検討している。健診時血圧値単独と比べて、中心血圧値測定を加えることで、より高い精度で循環器疾患リスク層別化が可能となるかについて、さらなる追跡調査を行った上での詳細な検討が必要である。

健診受診と循環器疾患発症リスクの試行的検討は対象地域を拡大して、また一部検討方法を変更して実施した。地域間で関連の強さが異なり、健診受診後のフォローアップ状況などにより健診受診の効果異なる可能性を検討する必要がある。また、検討に追加した地域の男性では、レセプト情報から試験的に作成した傾向スコアが適切ではない可能性が示されており、高

次元傾向スコアなどより精度の高い傾向スコアを用いることが必要である。

E. 結論

健診における高感度 CRP、BNP/NTproBNP の測定導入の検討には更なるエビデンスの集積が必要である。

健診における詳細項目として、中心血圧値が循環器疾患発症リスクと関連し、非高血圧者においても関連が認められることから、リスク層別化に利用できる可能性が認められた。ただし、発症数が少ないため、さらに追跡調査を継続し、より詳細に検討する必要がある。

健診受診の効果については、対象地域拡大、傾向スコア作成の改良、健診受診後のフォローアップ状況を考慮した分析などを加えて、引き続き検討が必要である。

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(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

1~3 のいずれも該当なし

表 2-1. 高感度 CRP 高値者を対象とした介入研究

研究名	JUPITER study	CANTOS trial
論文	N Engl J Med 2008;359:2195-207.	N Engl J Med 2017;377:1119-31.
対象基準	LDL 130mg/dL 未満 TG 500mg/dL 未満 CRP 2.0mg/L 以上 男性：55 歳以上 女性：65 歳以上 循環器疾患既往なし 脂質異常症治療なし	心筋梗塞既往あり CRP 2.0mg/L 以上
対象者数	17,802 人	10,061 人
介入方法	ロスバスタチン 20mg/日内服	抗 IL-1 β モノクローナル抗体 (カナキヌマブ：50mg, 150mg, 300mg) 3 か月に 1 回皮下注射
追跡期間	中央値 1.9 年 (最大 5 年)	2 年
結果 ハザード比 (95%信頼区 間)	心筋梗塞：0.46 (0.30-0.70) 脳卒中：0.52 (0.34-0.79) 全死亡：0.80 (0.67-0.97)	全投与量 心筋梗塞：0.84 (0.73-0.97) 脳卒中：0.93 (0.72-1.20) 全死亡：0.94 (0.83-1.06)

表 2-2. NTproBNP 高値者 (非心不全患者) を対象とした介入研究

研究名	PONTIAC trial
論文	J Am Coll Cardiol 2013;62:1365-72
対象基準	2 型糖尿病 NTproBNP 125pg/ml 以上 心疾患なし
対象者数	300 人
介入方法	ACEI/ARB 増量、 β 遮断薬増量 (収縮期血圧 100mmHg 未満、心拍数 55bpm 未満、有害 事象の出現に至るか、投与上限量に至るまで)
追跡期間	2 年
結果 ハザード比 (95%信頼区 間)	全入院：0.657 (0.465-0.927) 予期せぬ心疾患入院または死亡：0.376 (0.157-0.899)

表 2-3. 国内ガイドラインにおける CRP, BNP/NTproBNP の位置づけ

	CRP	BNP/NTproBNP
高血圧治療ガイドライン 2019	CRP 高値が循環器疾患発症と関連する記載のみで、治療への考慮などの記載はない。	左心機能評価に有用である記載のみで、治療への考慮などの記載はない。
動脈硬化性疾患治療ガイドライン 2017	治療への考慮などへの明確な記載はない。	記載なし
糖尿病治療ガイドライン 2019	歯周病治療による改善要因、スタチン治療による改善要因、糖尿病発症との関連要因としてわずかに触れられているが、治療への考慮などの記載はない	記載なし
虚血性心疾患の一次予防ガイドライン (2012 年改訂版)	運動療法により CRP が低下する記載のみ。	記載なし