

令和3年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

7. 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
	村木 功	大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学	助教
	山岸 良匡	筑波大学医学医療系	教授
	松村 拓実	大阪大学大学院医学研究科公衆衛生学	博士課程

研究要旨

本研究では、健診において高感度 CRP 値、NT-proBNP 値の測定による効率的な循環器疾患リスク評価を行える対象を選定するため、CIRCS 研究において、血圧区分、血糖区分、Non-HDL コレステロール区分（未治療正常値、未治療境界値、異常値、治療中）別にみた高感度 CRP および NT-proBNP と循環器疾患発症リスクとの関連を分析した。その結果、①高感度 CRP 高値と循環器疾患リスクとの関連はいずれの血圧区分、血糖区分、Non-HDL コレステロール区分でも認められなかった。②高血圧治療群、脂質異常症境界値・異常値群で NT-proBNP の低値よりも高値で脳血管疾患リスクが高かった。

また、健診受診による循環器疾患予防効果の推定として、レセプト情報に基づく高次元傾向スコアマッチングを行った国民健康保険被保険者において、ある年度における健診受診がその後の循環器疾患発症リスクを分析したところ、健診受診者で循環器疾患発症リスクが 26%低かった。

以上より、本研究からは健診において高感度 CRP 値の測定により循環器疾患リスクを効率的に評価できる可能性は示されなかった。一方、NT-proBNP 値の測定により脳血管疾患ハイリスク者を判別できる可能性が示された。ただし、追跡期間が短く、発症数も少ないため、更なるエビデンスの蓄積が必要である。加えて、本研究により健診受診が循環器疾患発症予防に有用である可能性が示された。

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3点を実施した。

① CIRCS 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、血圧、

血糖、Non-HDL コレステロール区分での層別化分析

② CIRCS 研究における、NT-proBNP と循環器疾患発症リスクとの関連について、血圧、血糖、Non-HDL コレステロール区分での層別化分析

③ 健診受診による循環器疾患発症予防効果の推定

1.高感度 CRP と循環器疾患発症との関連：血圧、血糖、Non-HDL 区分での層別化分析

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。そこで、健診におけるリスク層別化への利用可能性の観点から、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について、血圧、血糖、Non-HDL コレステロール区分による層別化分析を行った。

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 町の循環器健診で高感度 CRP を測定した受診者のうち、①脳卒中、心臓病の既往歴がある者、②高感度 CRP $\geq 10\text{mg/L}$ の者、③調整因子に欠損がある者を除いた 40-69 歳の 7,124 名 (男性 2,544 名、女性 4,580 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 未満を低値、 1.00 mg/L 以上を高値とした。各群の発症数を考慮して、血糖では未治療正常値群、未治療境界値・異常値群、治療群の 3 群に分類し、血圧、Non-HDL コレステロールでは未治療正常値群、未治療境界値群、未治療異常値群、治療群の 4 群に分類した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、血圧・血糖・nonHDL コレステロールの各区分における高感度 CRP 低値群を基準とした高感度 CRP 高値群の循環器疾患発症ハザード比を算出した。調整変数は、年齢(歳)、性別、地域、Body mass index(kg/m^2 ; 4 分位)、収縮期血圧(mmHg)、降圧剤服薬の有無、Non-HDL コレステロール

(mg/dl; 4 分位)、脂質異常症治療薬の有無、糖尿病既往歴の有無、喫煙状況、飲酒状況とした。

【定義】

血圧

未治療正常値

最大血圧 $<130\text{mmHg}$ \cap 最小血圧 $<80\text{mmHg}$

未治療境界値

正常値、異常値のいずれにも当てはまらない未治療異常値

最大血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ \cup 最小血圧 $\geq 90\text{mmHg}$

血糖

未治療正常値

空腹時 $<110\text{mg/dl}$ \cup 随時 $<140\text{mg/dl}$

未治療境界値・異常値

空腹時 $\geq 110\text{mg/dl}$ \cup 随時 $\geq 140\text{mg/dl}$

Non-HDL コレステロール

未治療正常値： $<150\text{mg/dl}$

未治療境界値： $150-169\text{mg/dl}$

未治療異常値： $\geq 170\text{mg/dl}$

(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

追跡期間中 (中央値 13.1 年) に、200 人が循環器疾患 (脳卒中：134 人、虚血性心疾患：68 人) を発症した。

血圧区分別では、いずれの区分においても高感度 CRP 低値と高値の間で循環器疾患発症リスクの有意な差はなかった (表 1)。

血糖区分別では、糖尿病非治療者において、高感度 CRP 低値と高値の間で循環器疾患発症リスクの有意な差はなかった（表 2）。糖尿病治療群において、高感度 CRP 低値よりも高値で循環器疾患発症リスクの点推定値が高かったが、有意ではなかった。

Non-HDL コレステロール区分では、高感度 CRP 低値と高値の間で循環器疾患発症リスクの有意な差はなかった（表 3）。

2. NT-proBNP と循環器疾患発症との関連：血圧、血糖、Non-HDL コレステロール区分での層別化分析

NT-proBNP は心不全の診断、重症度評価に用いられる生化学的バイオマーカーである。先行研究において、NT-proBNP と循環器疾患の高リスクとの関連が報告されており、循環器疾患リスク予測に有用である可能性が示されている。そこで、健診におけるリスク層別化への利用可能性の観点から、CIRCS 研究を用いて、血圧、血糖、Non-HDL コレステロール区分との組み合わせによる検討を行った。

B. 研究方法

2010～2011 年の秋田県 I 町、2009～2010 年の大阪府 Y 市 M 地区、2010～2012 年の茨城県 K 町の循環器健診で NT-proBNP を測定した受診者のうち、①脳卒中、心臓病の既往歴がある者、②心房細動の既往歴がある者、③調整因子に欠損がある者を除いた 40-74 歳の 2,844 名（男性 1,188 名、女性 1,656 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、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。

先行研究(Circ J. 2018;82:CJ-17-1227, Arterioscler Thromb Vasc Biol.

2011;31:111.223669, Eur J Heart Fail.

2004;6:2003.12.009)や欧州心臓病学会のガイドライン(Eur Heart J. 2016;37;ehw128)に基づき、

NT-proBNP 値 125pg/mL 未満を低値、125pg/mL を高値とした。血圧、血糖、Non-HDL コレステロールについて、未治療群を未治療正常値群、未治療境界値・異常値群、治療群の 3 群に分類した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、血圧・血糖・nonHDL コレステロールの各区分における NT-proBNP 低値群を基準とした NTproBNP 高値群の循環器疾患発症ハザード比を算出した。調整変数は、年齢(歳)、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、Non-HDL コレステロール(mg/dl; 4 分位)、脂質異常症治療薬の有無、糖尿病既往歴の有無、推算糸球体濾過量、喫煙状況、飲酒状況とした。

【定義】

血圧

未治療正常値

最大血圧<130mmHg∩最小血圧<80mmHg

未治療境界値・異常値

最大血圧≥130mmHg∪最小血圧≥80mmHg

血糖

未治療正常値

空腹時<110mg/dl∪随時<140mg/dl

未治療境界値・異常値

空腹時≥110mg/dl∪随時≥140mg/dl

Non-HDL コレステロール

未治療正常値：<150mg/dl

未治療境界値・異常値：≥150mg/dl

(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（表 4）

追跡期間中（中央値 5.1 年）に、男女 35 人が脳卒中を発症した。

血圧区分別では、高血圧治療者で NT-proBNP 低値よりも NT-proBNP 高値で脳血管疾患発症リスクが有意に高かった。他の血圧区分でも、NT-proBNP 高値の方が脳血管疾患発症リスクの点推定値は高かったが、有意ではなかった。

血糖区分別では、境界値・異常値群、糖尿病治療者の人数が少なく、十分な検討ができなかった。正常値群では NT-proBNP 高値で脳血管疾患発症リスクの点推定値は高かったが、有意ではなかった。

Non-HDL コレステロール区分別では、境界値・異常値群で NT-proBNP 高値の脳血管疾患発症リスクが有意に高かった。正常値群では NT-proBNP 高値の脳血管疾患発症リスクが高い傾向にあった。脂質異常症治療者では、脳血管疾患発症者数が少なく、検討ができなかった。

4. 健診受診と循環器疾患発症予防効果の推定

健診受診による循環器疾患予防効果は介入研究の多くで認められていない (Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD009009.) が、効果的な治療薬が十分に開発されていない時代の研究であり、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の現実社会との乖離がある。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。

そこで、観察研究において、未測定の交絡因子についても考慮するために高次元傾向スコアマッチング法を用いて、健診受診による循環器疾患発症予防効果の推定を行った。

B. 研究方法

本推定において次の3市を対象とした。

- ・茨城県 A 市 (以下、A 市)
特定健康診査受診年度：2013 年度
追跡終了時点：2020 年 3 月
- ・茨城県 B 市 (以下、B 市)
特定健康診査受診年度：2013 年度
追跡終了時点：2017 年 3 月

- ・大阪府 C 市 (以下、C 市)
特定健康診査受診年度：2016 年度
追跡終了時点：2021 年 3 月

X 年度の特定健康診査受診を曝露因子とした時、X-1 年 4 月から X+1 年 3 月まで継続的に加入している国民健康保険被保険者において、X+1 年 4 月以降の循環器疾患発症のハザード比を Cox 比例ハザードモデルにより算出した。なお、次の条件に該当する者は対象者から除外した。

除外基準

- ・X 年度中に入院した者
- ・X+1 年度または X 年度にレセプト記載傷病名(疑い除く)として、脳血管疾病、心筋梗塞がある者

循環器疾患は、医科入院レセプトまたは DPC レセプトにおいて、レセプト記載傷病名(疑い除く)、傷病関連診療行為、傷病関連薬剤の組み合わせが生じた時点を発症と判定した。本判定方法は、循環器疾患登録との比較により感度 85%以上、特異度 99%以上、陽性的中度約 65% (脳血管疾患)、約 85% (心筋梗塞) と高い妥当性を確認している (未公表)。

高次元傾向スコアは、X-1 年 4 月～X 年 3 月のレセプト情報および年齢、性別、居住地郵便番号 (A 市のみ) を用いて作成した。レセプト記載の傷病名 (ICD-10: アルファベット+上 2 桁、疑い除く)、診療行為 (点数表区分番号: アルファベット+上 3 桁)、医薬品 (薬効分類 4 桁+3 投与経路の組み合わせ) の 3 次元を対象とした。傷病名、診療行為、医薬品の出現頻度に基づき、各 200 項目 (計 600 項目) を選定した。600 項目について、該当の有無、期間出現回数中央値以上、期間出現回数 25% 値以上の 3 変数を作成した。1800 変数の健診受診の有無に基づいたバイアス評価を行った (下式)。バイアスの対数の絶対値の上位 500 変数

および年齢、性別、居住地郵便番号（A市のみ）、高血圧治療薬処方の有無、脂質異常症治療薬処方の有無、糖尿病治療薬処方の有無、インスリン処方の有無を用いて、傾向スコアを作成した。

$$\text{バイアス} = \frac{P_1(HR - 1) + 1}{P_0(HR - 1) + 1}$$

P_0, P_1 : 健診受診の有無別の出現頻度

HR: 健診受診と循環器疾患発症の粗ハザード比

傾向スコアマッチングを実施するに当たり、傾向スコア作成に用いることができる情報量の多さ、健診受診後の介入方針の違いを考慮し、①レセプトなし、②レセプトあり・高血圧/脂質異常症/糖尿病/インスリンなし、③レセプトあり・高血圧/脂質異常症/糖尿病/インスリンありの3群に層別化し、各群内で傾向スコアを作成した。各群内で、性別、年齢（±1歳）、居住地（郵便番号上5桁、A市のみ）と傾向スコアにより1:1でマッチングさせた。

各対象市の集計値はメタアナリシスの手法を用いて、混合効果モデルにより統合ハザード比を算出した。地域間の結果の異質性はTau²値により評価し、CochranのQ検定により異質性の検定を行った。

(倫理面への配慮)

A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、B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市における特定健康診査の評価に関する研究は、「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

追跡期間中にA市では451人、B市では223人、C市では163人が循環器疾患発症と判定された。特定健康診査の受診者と非受診者の特徴として、受診者は年齢が高く、女性が多く、医療利用者が多かった。傾向スコアマッチング後はこれらの特徴に差は認められなくなった。

傾向スコアマッチング前において、特定健康診査受診者における循環器疾患発症の性・年齢調整ハザード比は、A市で0.62（95%信頼区間：0.49-0.77）、B市で0.78（0.59-1.03）、C市で0.72（0.49-1.06）で、各集計値の統合により0.69（0.59-0.81, Tau²=0）であった（表5）。多変量調整後もハザード比に大きな変化は認められなかった。傾向スコアマッチング後では、特定健康診査受診者における循環器疾患発症のハザード比はA市で0.77（0.57-1.05）、B市で0.79（0.55-1.12）、C市で0.63（0.40-0.99）であり、各集計値の統合により0.74（0.61-0.92, Tau²=0）であった。

「レセプトなし」「レセプトあり・高血圧等処方なし」「レセプトあり・高血圧等処方あり」の3群に層別化すると、統合ハザード比は「レセプトなし」で0.95（0.51-1.78, Tau²=0）、「レセプトあり・高血圧等処方なし」で0.73（0.56-0.94, Tau²=0）、「レセプトあり・高血圧等処方あり」で0.71（0.46-1.09, Tau²=0）であった（表6）。

D. 考察

高感度CRPと循環器疾患発症リスクとの関連

CIRCS研究において、高感度CRPと循環器疾患発症との関連は、血圧区分、血糖区分、Non-HDLコレステロール区分のいずれにおいても高リスク者の判別に有用であることは確認されなかった。本検討の結果からは健診で高感度CRP測定を行う意義を判断することは困難である。

NT-proBNP と脳卒中発症リスクとの関連

CIRCS 研究において、NT-proBNP と脳血管疾患発症との関連は、高血圧治療群、脂質異常症境界値・異常値群において、NT-proBNP 高値者でリスクが高かったことから、健診における NT-proBNP 測定が高血圧治療者や脂質異常症未治療で nonHDL コレステロール 150mg/dL 以上の者において高リスク者の判別に有用である可能性がある。ただし、本検討では追跡期間が 5 年程度に留まり、発症数が少ないため、追跡期間を延長してより詳細な検討が必要である。

健診受診による循環器疾患予防効果の推定

健診受診による循環器疾患予防効果については、無作為化比較試験により 9 研究で循環器疾患死亡をアウトカムとして、4 研究で虚血性心疾患発症をアウトカムとして、3 研究で脳血管疾患発症をアウトカムとして検討されている。しかし、いずれのアウトカムについても一定した結果は得られていない。

一方、観察研究における傾向スコアを用いた検討では、健診受診者の循環器疾患死亡ハザード比が 0.65 (95%信頼区間: 0.44-0.95) と非受診者よりも有意に低いことが国内から報告されている (Hozawa A et al. *Prev Med.* 2010;51:397-402.)。同様に、健診受診者の循環器疾患死亡ハザード比が 0.55 (0.50-0.60)、循環器疾患発症ハザード比が 0.79 (0.75-0.83) といずれも非受診者よりも低いことが韓国からも報告されている (Lee H et al. *Prev Med.* 2015;70:19-25.)。本検討においても、概ね同様の結果を確認されている。

無作為化比較試験から得られた結果と観察研究から得られた結果の違いについて、背景要因を整理することが必要である。まず、時代も無作為化比較試験の多くが 1990 年以前であるのに対し、観察研究は 1996 年以降である。現在、日本で多く使用されている降圧薬の一つであるカルシウム拮抗薬の製品化は 1981 年であり、高コレステロール血症治療の第一選択であるスタチンの製品化は 1987 年である。効果的

な薬物治療がなく、生活習慣介入のみでは十分な効果が得られなかった可能性がある。

また、無作為化比較試験の 9 研究中 8 研究はヨーロッパの研究であり、残りの 1 研究は米国の研究である。一方、観察研究は本検討を含めて 2 研究が日本、1 研究が韓国である。文化・社会的背景の差異が大きいこと、欧米では虚血性心疾患が多いのに対し、日本・韓国では脳血管疾患が多いことなどが影響している可能性がある。

さらに、観察研究では対象者が 40~74 歳、または 40 歳以上であるのに対し、無作為化比較試験では 60 歳未満に限定された研究が多く、発症リスクが低い 40 歳未満を含む研究もいくつかあることから、追跡期間が短い場合には介入効果が十分に現れていない可能性がある。

本検討の限界として、過去の健診受診状況を考慮されていないこと、既知の危険因子の多くが未測定であることがある。過去の健診受診状況は現在の健診受診状況との関連が強く、統計モデルを強く歪めてしまうため、考慮することが極めて困難である。健診の繰り返し受診は健康への関心の高さを反映している可能性がある、残余交絡を引き起こしている可能性がある。また、本検討では既知の危険因子に関する情報がほとんどなく、高次元傾向スコアにより補完的に考慮しているに留まる。高次元傾向スコアは曝露要因とアウトカムとの関連性が強い数多くの指標を用いていることから、未測定要因による交絡を考慮できることが確認されているが、残余交絡の存在は否定できない。

E. 結論

CIRCS 研究からは、健診における高感度 CRP 測定による循環器疾患リスク評価の改善が得られる可能性は示されなかった。また、健診における NT-proBNP 測定は高血圧治療者や脂質異常症未治療で nonHDL コレステロール 150mg/dL 以上の者において循環器疾患リスク予測に有用である可能性があるが、本検討では

症例数が少なく、更なるエビデンスの集積が必要である。

健診受診により循環器疾患発症予防効果が得られる可能性が示されたが、更なるエビデンスの蓄積が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

○Matsumura T, Sankai T, Yamagishi K, Kubota Y, Hayama-Terada M, Muraki I, Umesawa M, Cui R, Imano H, Ohira T, Kitamura A, Okada T, Kiyama M, Iso H. Impact of Major Cardiovascular Risk Factors on the Incidence of Cardiovascular Disease among Overweight and Non-Overweight Individuals: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). J Atheroscler Thromb. 2022;29(3):422-437

Li J, Imano H, Yamagishi K, Tanaka M, Cui R, Muraki I, Umesawa M, Hayama-Terada M, Ohira T, Kiyama M, Okada T, Sankai T, Tanigawa T,

Kitamura A, Iso H; CIRCS Investigators. Leukocyte Count and Risks of Stroke and Coronary Heart Disease: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). J Atheroscler Thromb. 2021 (in press).

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 1. 血圧区別にみた高感度 CRP と循環器疾患発症との関連

高感度 CRP (mg/L)	高血圧治療なし						高血圧治療あり	
	正常値		境界値		異常値		<1.0	1.0+
	<1.0	1.0+	<1.0	1.0+	<1.0	1.0+		
追跡人年	27797	5100	19243	5528	11925	4616	8213	4197
対象者数	2227	430	1570	463	1006	389	689	350
循環器疾患								
発症者数	34	7	35	10	35	15	44	20
多変量調整 HR	1.00	0.68 (0.29-1.57)	1.00	1.01 (0.48-2.01)	1.00	1.08 (0.58-2.02)	1.00	0.80 (0.46-1.39)
脳卒中								
発症者数	22	4	17	7	28	10	30	16
多変量調整 HR	1.00	0.63 (0.21-1.91)	1.00	1.70 (0.67-4.32)	1.00	0.99 (0.47-2.10)	1.00	1.03 (0.55-1.95)
虚血性心疾患								
発症者数	12	3	18	3	7	6	14	5
多変量調整 HR	1.00	0.31 (0.06-1.58)	1.00	0.50 (0.14-1.78)	1.00	1.44 (0.46-4.53)	1.00	0.52 (0.17-1.54)

調整変数：年齢、性別、地域、BMI（4分位）、non-HDL コレステロール（4分位）、脂質異常症治療薬服薬の有無、糖尿病既往歴の有無、喫煙状況、飲酒状況

表 2. 血糖区分別の高感度 CRP と循環器疾患発症との関連

高感度 CRP (mg/L)	糖尿病治療なし				糖尿病治療あり	
	正常値		境界値・異常値		<1.0	1.0+
	<1.0	1.0+	<1.0	1.0+		
追跡人年	27797	16313	5609	2409	16313	5609
対象者数	2227	1364	487	203	1364	487
循環器疾患						
発症者数	34	34	22	8	34	22
多変量調整 HR	1.00	0.79 (0.53-1.17)	1.00	0.74 (0.32-1.73)	1.00	1.69 (0.59-4.87)
脳卒中						
発症者数	78	25	12	5	25	12
多変量調整 HR	1.00	0.87 (0.55-1.38)	1.00	0.92 (0.30-2.78)	1.00	2.01 (0.39-10.36)
虚血性心疾患						
発症者数	33	3	18	3	14	5
多変量調整 HR	1.00	0.68 (0.33-1.40)	1.00	0.46 (0.11-1.95)	1.00	1.83 (0.20-16.75)

調整変数：年齢、性別、地域、BMI（4分位）、収縮期血圧、降圧剤服薬の有無、non-HDL コレステロール（4分位）、脂質異常症治療薬服薬の有無、喫煙状況、飲酒状況

表 3. Non-HDL-C 区分別の高感度 CRP と循環器疾患発症との関連

	脂質異常症治療なし						脂質異常症治療あり	
	正常値		境界値		異常値		<1.0	1.0+
高感度 CRP (mg/L)	<1.0	1.0+	<1.0	1.0+	<1.0	1.0+	<1.0	1.0+
追跡人年	31476	7475	13997	3643	17641	6879	4066	1445
対象者数	2568	642	1139	304	1445	565	340	121
循環器疾患								
発症者数	64	17	34	11	39	19	11	5
多変量調整 HR	1.00	0.88 (0.51-1.54)	1.00	0.92 (0.46-1.86)	1.00	0.66 (0.36-1.21)	1.00	0.82 (0.25-2.61)
脳卒中								
発症者数	48	16	21	6	19	12	9	3
多変量調整 HR	1.00	1.15 (0.64-2.07)	1.00	0.79 (0.30-2.05)	1.00	0.91 (0.42-1.99)	1.00	0.69 (0.17-2.82)
虚血性心疾患								
発症者数	16	1	13	5	20	8	2	3
多変量調整 HR	1.00	0.19 (0.02-1.47)	1.00	1.11 (0.38-3.21)	1.00	0.49 (0.20-1.21)	1.00	1.52 (0.16-14.06)

調整変数：年齢、性別、地域、BMI（4分位）、non-HDL コレステロール（4分位）、脂質異常症治療薬服薬の有無、糖尿病既往歴の有無、喫煙状況、飲酒状況

表 4. 血圧区分別、血糖区分別、non-HDL コレステロール区分別の NT-proBNP と脳血管疾患発症との関連

NT-proBNP (pg/mL)	治療なし				治療あり	
	正常値		境界値・異常値		<125	125+
	<125	125+	<125	125+		
血圧						
追跡人年	7996	378	5737	391	4183	556
対象者数	1180	56	872	59	590	87
発症者数	10	2	8	3	7	5
多変量調整 HR1	1.00	2.47 (0.45-13.61)	1.00	2.54 (0.64-10.02)	1.00	3.88 (1.24-12.17)
血糖						
追跡人年	15010	1109	1939	89	967	126
対象者数	2209	170	295	14	138	18
発症者数	18	6	2	3	5	1
多変量調整 HR2	1.00	2.42 (0.90-6.51)	1.00	-	1.00	-
Non-HDL コレステロール						
追跡人年	7903	683	7475	447	2538	194
対象者数	1192	108	1089	65	361	29
発症者数	14	6	10	4	1	0
多変量調整 HR3	1.00	2.71 (0.95-7.74)	1.00	6.63 (1.79-24.52)	1.00	-

- 調整変数：年齢、性別、地域、BMI（4分位）、non-HDL コレステロール（4分位）、脂質異常症治療薬服薬の有無、糖尿病既往歴の有無、eGFR、喫煙状況、飲酒状況
- 調整変数：年齢、性別、地域、BMI（4分位）、収縮期血圧、降圧剤服薬の有無、non-HDL コレステロール（4分位）、脂質異常症治療薬服薬の有無、eGFR、喫煙状況、飲酒状況
- 調整変数：年齢、性別、地域、BMI（4分位）、収縮期血圧、降圧剤服薬の有無、糖尿病既往歴の有無、eGFR、喫煙状況、飲酒状況

表 5. 健診受診と循環器疾患発症との関連

	マッチング前					マッチング後 ²			
	人年	発生数	発生率 (10万対)	性・年齢調整 ハザード比	多変量調整 ハザード比 ¹	人年	発生数	発生率 (10万対)	ハザード比
A 市									
健診受診なし	75,378	344	456.4	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	26,699	93	348.3	1.00 (Reference)
健診受診あり	35,772	107	299.1	0.62 (0.49-0.77)	0.62 (0.50-0.78)	26,779	73	272.6	0.77 (0.57-1.05)
B 市									
健診受診なし	31,823	148	465.1	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	13,925	72	517.0	1.00 (Reference)
健診受診あり	18,286	75	410.1	0.78 (0.59-1.03)	0.81 (0.61-1.07)	14,600	60	411.0	0.79 (0.55-1.12)
C 市									
健診受診なし	85,191	130	152.6	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	27,671	48	173.5	1.00 (Reference)
健診受診あり	31,326	33	105.3	0.72 (0.49-1.06)	0.70 (0.47-1.03)	27,686	30	108.4	0.63 (0.40-0.99)
統合結果									
健診受診なし	192,392	622	323.3	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)	68,295	213	311.9	1.00 (Reference)
健診受診あり	85,384	215	251.8	0.68 (0.58-0.80)	0.69 (0.59-0.81)	69,065	163	236.0	0.74 (0.61-0.92)
Tau ²				0	0				0
異質性 P 値				0.43	0.37				0.70

1 調整因子：性別、年齢、高血圧内服薬処方、脂質異常症内服薬処方、糖尿病内服薬処方、インスリン処方。A 市では、さらに郵便番号で層化統合分析

2 高次元傾向スコアにより 1:1 マッチング

表6. レセプト・高血圧等処方¹の有無別にみた健診受診と循環器疾患発症との関連²

	人年	発生数	発生率 (10万対)	ハザード比	Tau ²	異質性 P値
レセプトなし						
健診受診なし	9,050	20	221.0	1.00 (Reference)	0	0.87
健診受診あり	9,264	19	205.1	0.95 (0.51-1.78)		
レセプトあり・高血圧等処方なし						
健診受診なし	48,900	141	288.3	1.00 (Reference)	0	0.85
健診受診あり	49,315	105	212.9	0.73 (0.56-0.94)		
レセプトあり・高血圧等処方あり						
健診受診なし	10,346	52	502.6	1.00 (Reference)	0	0.63
健診受診あり	10,486	39	371.9	0.71 (0.46-1.09)		

1 高血圧内服薬、脂質異常症内服薬、糖尿病内服薬、インスリンのいずれかの処方

2 高次元傾向スコアにより 1:1 マッチング