

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健診実施体制のための研究 (19FA1008)

令和元年～3年度 分担総合研究報告書

2. 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

高感度 CRP および BNP/NT-proBNP は、国内外の研究から循環器疾患発症予測に有用である可能性が報告されている。CIRCS 研究においては、高感度 CRP 高値により循環器疾患発症を効率的に予測できる対象者は同定できなかった一方、NT-proBNP 高値により高血圧治療者、non-HDL コレステロール境界値・異常値群で脳卒中発症リスクが高い可能性が示された。しかし、心不全を除く循環器疾患予防の関連ガイドラインにおいて、高感度 CRP 高値、NT-proBNP 高値に対する診療方針は明示されておらず、また検査費用が特定健康診査費用に対して高額であることから、現時点において健診の必須項目・詳細項目のいずれとしても推奨されない。更なるエビデンスの蓄積が必要である。

健診受診による循環器疾患発症の抑制効果について、3 地域の国民健康保険被保険者を対象として、特定健康診査データおよび診療報酬請求明細書データを用いて、高次元傾向スコアによるマッチングを行い、推計した。結果、健診受診者では循環器疾患発症が 26%抑制される可能性が示された。本検討は観察研究による検討であり、因果関係の確立には更なるエビデンスの蓄積が必要である。

A. 研究目的

研究 1 : 高感度 CRP および BNP/NT-proBNP 測定による循環器疾患ハイリスク者の同定

高感度 CRP、BNP/NT-proBNP は高感度 CRP・BNP/NT-proBNP と循環器疾患リスクに関する国内エビデンスの整理、CIRCS 研究による効果的・効率的な測定対象者の検討を行った。

研究 2 : 健診受診による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発症予防効果は、観察研究から有効性が示唆されている一方、海外の無作為化比較試験では明らかにされてい

い。しかし、本邦では昭和 57 年より老人保健法に基づく制度として健康診査が定着しており、改めて無作為化比較試験を実施することは困難である。そこで、観察研究に最新の統計学的アプローチを用いて、健診受診による循環器疾患発症予防効果の推定を実施した。

B. 研究方法

研究 1 : 高感度 CRP および BNP/NT-proBNP 測定による循環器疾患ハイリスク者の同定

本邦における高感度 CRP、BNP/NT-proBNP と循環器疾患発症・死亡に関するエビデンスを整理し、関連する診療ガイドライン等における位置づけを整理した。

また、秋田県 I 町（2002～2007 年）、大阪府 Y 市 M 地区（2003～2008 年）、高知県 N 町（2003～2005 年）、茨城県 K 町（2002 年）の循環器健診で高感度 CRP を測定した 40-69 歳の受診者 7,124 名（男性 2,544 名、女性 4,580 名）を 13.1 年間（中央値）追跡した。血圧区分・血糖区分・non-HDL コレステロール区分別に高感度 CRP 低値（1.0mg/L 未満）に対する高感度 CRP 高値（1.0mg/L 以上）の循環器疾患発症の多変量調整ハザード比を算出した。

さらに、秋田県 I 町（2010～2011 年）、大阪府 Y 市 M 地区（2009～2010 年）、茨城県 K 町（2010～2012 年）の循環器健診で NT-proBNP を測定した 40-74 歳の受診者 2,844 名（男性 1,188 名、女性 1,656 名）を 5.1 年間（中央値）追跡した。血圧区分・血糖区分・non-HDL コレステロール区分別に NT-proBNP 低値（125pg/mL 未満）に対する NT-proBNP 高値（125pg/mL 以上）の脳血管疾患発症の多変量調整ハザード比を算出した。

研究 2：健診受診による循環器疾患発症予防効果の推定

茨城県 A 市（2012 年 4 月～2020 年 3 月）、同県 B 市（2012 年 4 月～2017 年 3 月）、大阪府 C 市（2015 年 4 月～2021 年 3 月）を対象として、国民健康保険被保険者において、ある年度の特定健康診査受診と翌年度以降の循環器疾患発症のハザード比を算出した。循環器疾患発症は入院医科レセプト、DPC レセプトにおける記載傷病名、診療行為、処方薬剤の組み合わせにより同定した。未測定交絡を考慮するため、高次元傾向スコアは特定健康診査受診対象年度の前年度のレセプト情報に記載の傷病名（疑い除く）、診療行為、処方薬剤により候補変数を作成し、曝露要因とアウトカムとの関連性から 500 変数を選定した。傾向スコアに用いる情報量の多寡、特定健康診査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。年齢（±1 歳）、性別、居住地（A 市のみ）、傾向スコアにより 1：1 マッチングを行った。

C. 研究結果

研究 1：高感度 CRP および BNP/NT-proBNP 測定による循環器疾患ハイリスク者の同定

本邦における高感度 CRP と循環器疾患発症・死亡に関する論文は 8 編報告されており、その多くが高感度 CRP 高値と脳血管疾患、心筋梗塞の高リスクとの関連を報告していた。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（表 1～3）。

BNP と循環器疾患発症に関する論文は 3 編、NT-proBNP と循環器疾患発症に関する論文は 1 編が BNP/NT-proBNP 高値と循環器疾患発症の高リスクとの関連を報告していた。しかし、関連する診療ガイドラインにおいてはこれらバイオマーカー高値に対する明確な診療方針は記載されていない。CIRCS 研究において、NT-proBNP と脳血管疾患発症との関連について、高血圧治療者、non-HDL コレステロール境界値・異常値群で NT-proBNP 高値でリスクが高い可能性が示された（表 4）。

研究 2：健診受診による循環器疾患発症予防効果の推定

傾向スコアマッチング後の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（表 5）。

「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, $Tau^2=0$)、「レセプトあり・高血圧等処方あり」で 0.71 (0.46-1.09, $Tau^2=0$)であった。

D. 考察

高感度 CRP 高値は、本邦における先行研究から循環器疾患の高リスクと関連することが報告されている。また、国際的な統合研究から高感度 CRP 値を循環器疾患の古典的危険因子に加えると循環器疾患発症リスクの予測精度が向上することも報告されている。しかし、本研究班において、CIRCS 研究を用いて、詳細に分析を行ったが、健診において循環器疾患発症リスクを効率的に判別するための高感度 CRP 測定対象者を明確にすることは困難であった。このことから、高感度 CRP を健診必須項目・健診詳細項目に位置付けることは現時点においては推奨されない。健診項目としての高感度 CRP 測定実施については更なるエビデンスの蓄積が必要である。

BNP/NT-proBNP 高値は、本邦における先行研究から循環器疾患の高リスクと関連することが報告されているが、いずれの研究も追跡期間 5 年程度であり、長期的な関連については検討が不十分である。しかし、海外の研究から古典的危険因子に BNP/NT-proBNP を加えると循環器疾患発症リスクの予測精度が向上することも報告されている。また、本研究班において CIRCS 研究を用いて、詳細に分析を行った結果から、高血圧の治療者と脂質異常の非治療者において NT-proBNP 高値が低値者と比べて脳血管疾患発症リスクが高かったことから、健診において NT-proBNP 測定が有用である可能性が示された。この結果は、高血圧治療者に過去からの血圧値の上昇がたとえ現在血圧値がコントロールされていても心臓を含めた臓器障害を引き起こし、そのため、BNP/NT-proBNP の上昇に反映されているものと推察される。一方、NT-proBNP 検査に係る費用に関して、一般診療では令和 2 年診療報酬点数表で D008 内分泌学的

検査 検査料 136 点 + D026 検体検査判断料 生化学的検査(Ⅱ)判断料判断料 144 点が算定され、1 人当たり 2800 円の費用が発生する。また、健診団体におけるオプション検査としても 2500~3500 円程度が計上されている現状がある。特定健康診査の費用が 7000 円程度であることを勘案すると、NT-proBNP 測定を健診必須項目とすることは大幅な健診費用増を生じる点が課題である。少なくとも費用面の課題が解決されるまでは、NT-proBNP 検査を健診必須項目として実施することは推奨されない。また、BNP/NT-proBNP 高値者への対応に関して、心不全を除く循環器疾患関連のガイドラインには明確な方針が示されていない。NT-proBNP 測定の有用性は認められたが、測定結果に基づく対応方法が定まっておらず、健診詳細項目としての実施においても更なるエビデンスの蓄積が必要である。

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、概ね同様の結果が確認されており、健診受診により 20~30%程度の循環器疾患リスク低下が期待されると考えられる。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として、研究デザインによる違いはも

ちろんであるが、それ以外に、研究の実施された時代、社会・文化的背景（医療制度など）、対象集団特性（年齢、虚血性心疾患リスク、脳血管疾患リスクなど）などによると考えられる。ただし、観察研究から得られるエビデンス

は無作為化比較試験から得られるエビデンスよりも弱いことが一般に知られているため、引き続き、健診受診による循環器疾患発症予防効果のエビデンスの集積が必要である。

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

	高血圧治療なし						高血圧治療あり	
	正常値		境界値		異常値			
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	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 1									
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、糖尿病治療薬処方、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