

令和5年度日本フルハップ調査研究助成報告書

潜在性心不全の早期予防のため疫学研究

山岸 良匡

筑波大学医学医療系

共同研究者：村木 功（大阪大学大学院医学系研究科）

清水 悠路（大阪健康安全基盤研究所）

背景

超高齢化に伴いわが国の心不全は増加しており、心疾患に占める心不全の割合は50%を超えている。欧米諸国には心不全の危険因子および防御因子を前向きに検討した疫学研究が多数存在するが、欧米諸国と比較して、アジア諸国では心不全の背景疾患が異なる（心筋梗塞が少なく脳卒中が多い）ため、アジアにおける心不全の危険因子や防御因子は欧米諸国のそれとは異なる可能性がある。しかしながら、わが国はもとより、アジアにおいても心不全の危険因子や防御因子を前向きに検討した疫学研究は存在しない。特に、わが国が世界に先駆けて高齢社会に突入した点に鑑みて、中小企業の経営者および従業員を含めた一般生活者の将来の心不全予防は重要な課題と言える。

本研究では秋田、茨城、大阪地域の地域住民を対象に、心不全に関する問診と心不全の血液マーカーである NT-proBNP 測定を実施し、疫学的に潜在性心不全を診断する。さらに、これらと過去の健診データ等とを突合したデータベースを構築して、日本人における心不全の危険因子、防御因子を縦断的に明らかにする。その際、対象者を勤務者、自営業者などに分けた職種別の分析を行う。本研究の強みとして、平成 22～25 年度に秋田、茨城地域の約 5300 人に NT-proBNP 測定を実施しているため、現在の地域における心不全の関連因子を横断的に分析するだけでなく、過去の NT-proBNP のデータを用いた縦断的な分析や、この 10 年間の変化を明らかにすることができる点が挙げられる。

方法

本年度は、昨年度に分析した 2022 年春に NT-proBNP の測定を行った秋田県の対象者 1,177 人に加えて、2022 年秋に NT-proBNP の測定を行った茨城県の健診受診者についても分析対象に加えた。両地区の住民健診受診者のうち、NT-proBNP 検査及び心不全問診票を実施した 40 歳以上の男女 2,362 人を対象として、同時期に実施した健診所見と突合したデータベースを作成し、高血圧、糖尿病、心房細動、心電図異常、慢性腎臓病、夜間呼吸困難、労作時呼吸困難、咳・痰、足のむくみを有する者、心不全治療を行っている者の割合を、NT-proBNP(pg/ml)の値により 55 未満、55-124、125-399、400-899、900 以上の 5 群に分けて算出した。さらに、線形の傾向性の関連を検討するため、NT-proBNP の対数変換連続量を独立変数、各健診所見の有無を従属変数とした多重ロジスティックモデルを行い、NT-proBNP 値の対数変換連続量 1 標準偏差増加あたりの各健診所見のオッズ比を算出した。

結果

NT-proBNP の分布は、55 pg/ml 未満が 57.7%、55-124 pg/ml が 29.0%、125-399 pg/ml が 10.6%、400-899 pg/ml が 1.8%、900 pg/ml 以上が 0.9%であった（図 1）。

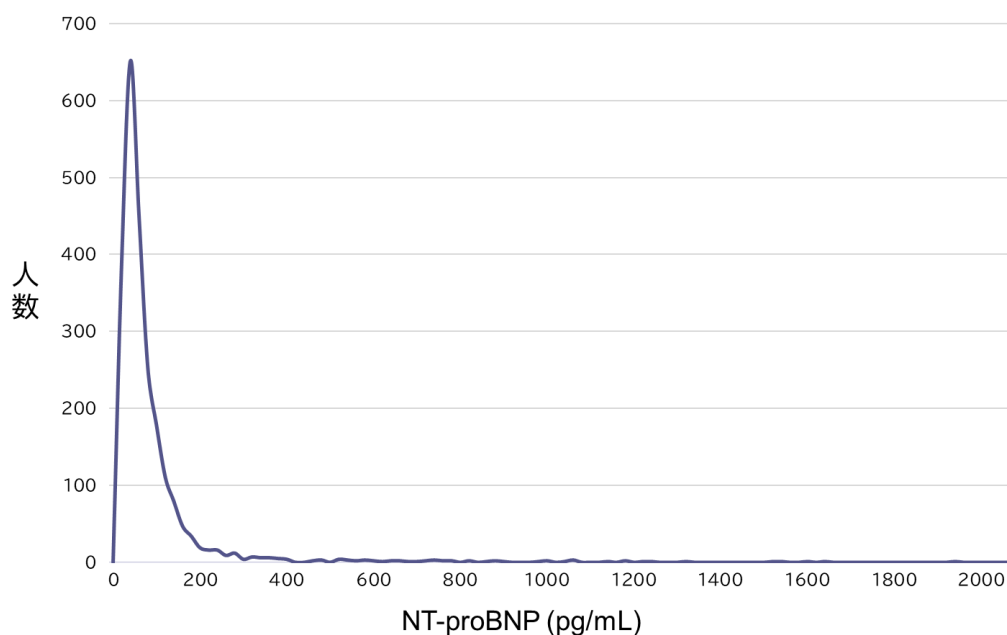


図 1. 2022 年秋田地域および茨城地域における NT-proBNP 値の分布

NT-proBNP 値により分類した 5 群それぞれの各健診所見を有する者、心不全治療を行っている者の割合と NT-proBNP 値と各健診所見との関連を表 1 に示した。

NT-proBNP が 399 pg/ml までの範囲では、年齢が高くなるほど NT-proBNP 値も高かった。また、NT-proBNP が 399 pg/ml までの範囲では、NT-proBNP 値が高いほど高血圧の有病割合が高かった。NT-proBNP が 400 pg/ml 以上の対象者が集団全体に占める割合は 2.7%と多くないものの、糖尿病の有病割合が 40%以上、心疾患既往、心房細動、心電図異常(異常 Q 波、高度 ST-T 変化、完全左脚ブロック、心房細動のいずれか)の有病率がいずれも 50%以上と高かった。心不全症状のうち、労作時呼吸困難、咳・痰、足のむくみについては、NT-proBNP 値が 400 pg/ml 以上で有病率がやや高い傾向が認められた。

傾向性検定では、NT-proBNP 値（対数変換連続量）と高血圧、心疾患既往歴、心房細動、心電図異常、慢性腎臓病(eGFR が 60ml/分/1.73m² 未満)、足のむくみ、心不全治療薬服薬との間に有意な関連が見られた（いずれも p for trend <0.01）。これらについて、NT-proBNP 値（対数変換連続量）1 標準偏差あたりの各健診所見陽性の多変量調整オッズ比（95%信頼区間）は、高血圧で 1.34(1.23-1.46)、心血管疾患既往で 2.13(1.88-2.40)、心房細動で 8.62(5.77-12.87)、心電図異常で 2.66(2.26-3.13)、慢性腎臓病で 1.75(1.58-1.93)、足のむくみで 1.12(1.002-1.26)、心不全服薬治療で 1.74(1.42-2.12)であった。

表 1. NT-proBNP 値と健診所見との関連

NT-proBNP(pg/ml)	0-54	55-124	125-399	400-899	≥900	Crude OR per 1SD increment of log NT- proBNP*			p for trend	Age and sex adjusted OR per 1SD increment of log NT- proBNP*			p for trend
人数, n	1362	685	251	42	22								
年齢(歳), mean	63.6	69.7	73.7	72.7	76.3	-			-	-			-
男性, %	43.2	35.8	41.0	57.1	68.2	-			-	-			-
高血圧, %	46.9	56.2	68.9	57.1	77.3	1.34	(1.23	- 1.46)	<0.01	1.14	(1.04	- 1.26)	<0.01
糖尿病, %	28.9	25.6	28.6	40.5	40.9	1.00	(0.91	- 1.09)	0.97	0.82	(0.74	- 0.91)	<0.01
心疾患既往歴あり, %	7.6	15.5	26.3	57.1	77.3	2.13	(1.88	- 2.40)	<0.01	1.92	(1.69	- 2.19)	<0.01
心房細動, %	0.1	0.3	1.2	50.0	50.0	8.62	(5.77	- 12.87)	<0.01	9.13	(5.91	- 14.11)	<0.01
心電図異常, %	3.1	4.5	10.0	59.5	54.5	2.66	(2.26	- 3.13)	<0.01	2.63	(2.20	- 3.13)	<0.01
慢性腎臓病, %	18.6	28.6	43.0	57.1	54.5	1.75	(1.58	- 1.93)	<0.01	1.42	(1.28	- 1.58)	<0.01
夜間呼吸困難, %	1.4	1.3	1.6	2.4	0.0	0.95	(0.67	- 1.35)	0.77	0.98	(0.67	- 1.44)	0.93
労作時呼吸困難, %	5.5	5.0	5.2	14.3	9.1	1.06	(0.89	- 1.26)	0.53	1.11	(0.92	- 1.34)	0.30
咳・痰, %	6.1	4.5	4.4	19.0	9.1	1.06	(0.90	- 1.26)	0.49	1.06	(0.88	- 1.28)	0.52
足のむくみ, %	14.1	14.1	14.5	29.3	28.6	1.12	(1.002	- 1.26)	0.045	1.29	(1.13	- 1.47)	<0.01
心不全服薬治療, %	2.6	2.6	5.0	17.1	23.8	1.74	(1.42	- 2.12)	<0.01	1.55	(1.25	- 1.91)	<0.01
胸痛, %	2.6	2.2	3.2	4.8	0.0	0.95	(0.73	- 1.24)	0.72	1.01	(0.75	- 1.35)	0.96

考察

秋田県および茨城県の地域住民 2,362 人の NT-proBNP のデータを収集し、健診データを突合した解析データセットを構築し、横断的な解析を行った。

地域における健康診断を受診した 40 歳以上の住民において、NT-proBNP 値の上昇は、高血圧、心血管既往、心房細動、心電図異常、慢性腎臓病、足のむくみの所見を有することと統計学的有意に関連していた。NT-proBNP は、主として心室にかかる伸展ストレスに応じて遺伝子発現が亢進し、生成・分泌が促進されるホルモンであり、心負荷により上昇する¹。今回の結果では、NT-proBNP 値の上昇は高血圧や心房細動、心電図異常などの心疾患の危険因子として知られる健診所見と関連することが明らかとなった。特に、心房細動のオッズ比は高く、NT-proBNP が心房の負荷により分泌されることを特異的に反映していると考えられる。また、NT-proBNP は、その代謝の大部分を腎臓における濾過と排泄に依存しているため²、NT-proBNP 値の上昇と慢性腎臓病が関連していたことについては、腎機能低下により NT-proBNP の代謝機能が低下し、NT-proBNP の血中量上昇を反映したと考えられる。

今年度は、昨年度の報告から、茨城地域における測定データを解析データセットに追加したことによって、より大規模に生活習慣や健診所見と潜在性心不全に関する横断分析を実施することが可能となった。茨城地域では、2023 年も継続して NT-proBNP の測定を実施しており、今後、同時期の健診データと突合、解析データセットに加える予定である。各地域における追跡は次年度以降も継続するとともに、大阪地区での調査の準備を進める。

これまでに、NT-proBNP と健診所見との関連について分析しているが、各健診所見のほか、問診により把握されたデータも有している。具体的には、心不全に関連する症状の問診のみならず、笑いやストレスなどの心理要因、食塩摂取に関する問診項目も設けている。これらの項目も用いて解析を行い、より日常生活に即した要因と心不全の関連を検討することが可能である。

さらに、2010 年度から 2015 年度に実施された、過去の NT-proBNP の測定データと、2022 年度から 2024 年度に測定した NT-proBNP の測定データを解析データセットに突合することで、心不全の危険因子や防御因子について、縦断的分析が可能になる基盤を整備する予定である。2010 年度から 2015 年度に NT-proBNP を測定した対象者約 5300 人のうち、約 1800 人が 2022 年度から 2023 年度までの測定にも参加しており、最終的に約 2000 人の参加が見込まれる。

結論

今年度は、秋田地域の測定データによる昨年度の報告に加え、茨城地域における測定データを解析データセットに追加したことによって、より大規模に生活習慣や健診所見と潜在性心不全に関する横断分析を実施することが可能となった。次年度は、さらに追跡データ及び分析を追加することにより、心不全予防のための具体的方策を明らかにし、中小企業の経営者・従業員など一般の生活者の健康増進に資するエビデンスの確立につなげていきたい。

引用文献

- 1) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest.* 1991 Apr;87(4):1402-12. doi: 10.1172/JCI115146. PMID: 1849149; PMCID: PMC295184.
- 2) Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, Fujii M, Yamamoto T, Dohke T, Ohnishi M, Takashima H, Kinoshita M, Horie M. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 7;47(3):582-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.038. Epub 2006 Jan 18. PMID: 16458140.
- 3) Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20;176(3):611-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.007. Epub 2014 Aug 9. PMID: 25156856; PMCID: PMC4201035.