

令和6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の疫学研究

山岸 良匡

順天堂大学大学院医学研究科

共同研究者：村木 功（筑波大学医学医療系）

清水 悠路（大阪健康安全基盤研究所）

背景

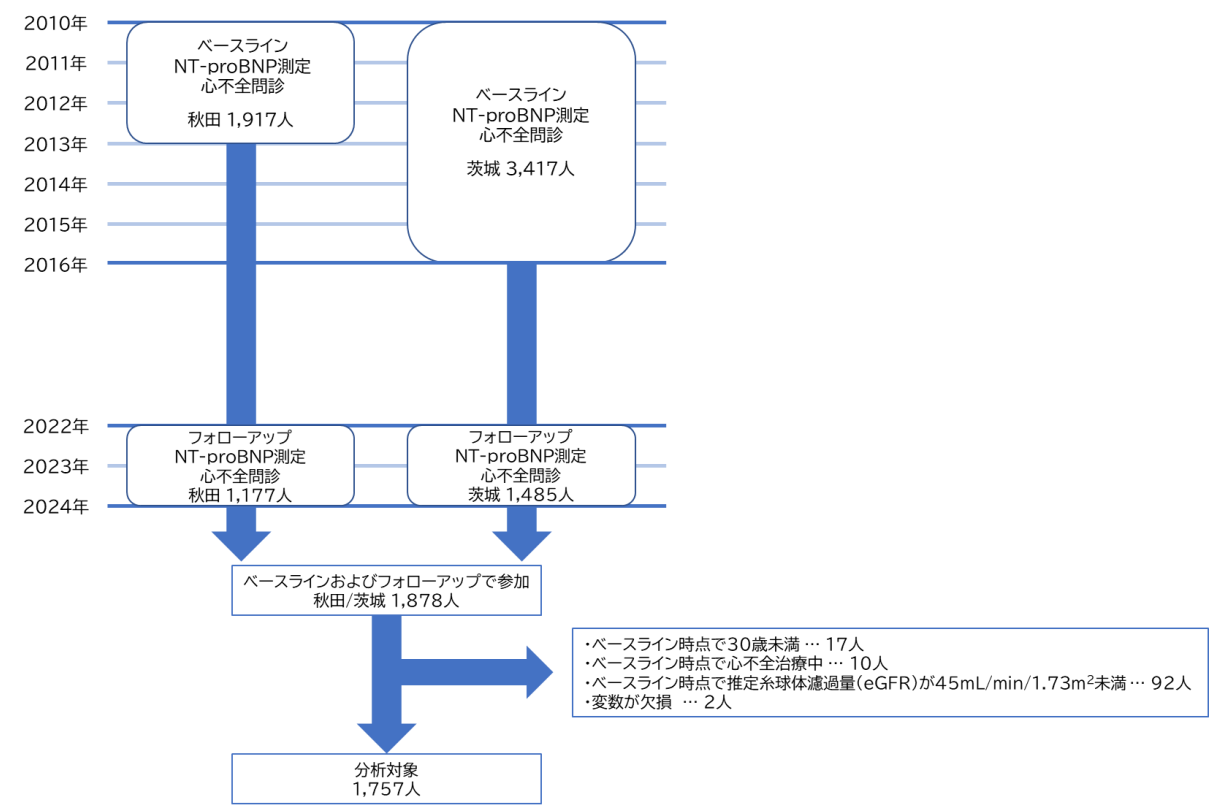
超高齢化に伴いわが国の心不全は増加しており、心疾患に占める心不全の割合は50%を超えている。欧米諸国においては心不全の危険因子、防御因子を前向きに検討した疫学研究が多数存在するが、欧米諸国とアジア諸国では心不全の背景疾患が異なる(心筋梗塞が少なく脳卒中が多い)ため、アジアにおける心不全の危険因子、防御因子は欧米諸国のそれとは異なる可能性がある。しかしながら、わが国はもとよりアジアにおいて心不全の危険因子、防御因子を前向きに検討した疫学研究は存在しない。特に、わが国が世界に先駆けて高齢社会に突入した点に鑑みて、中小企業の経営者および従業員を含めた一般生活者の将来の心不全予防は公衆衛生上非常に重要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

本研究では地域住民を対象に、住民健診において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、潜在性心不全をスクリーニングする。そして、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こととした。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22～27年度に秋田、茨城地域の約5000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

われわれは、先行研究課題において、秋田県と茨城県の住民健診受診者を対象として、秋田では2010年から2012年にかけて1,917人、茨城では2010年から2015年にかけて3,417人に心不全問診票及びNT-proBNP測定を実施している。さらに、2022～2023年度には、同地域の地域健診受診者を対象に、前回と同様の心不全問診票とNT-proBNP測定を実施し、秋田で1,177人、茨城で1,485人の調査を完了した。2022～2023年度に調査した合計2,662人のうち、2010年から2015年にも調査していた人は1,878人であった(図1)。

図1. 本研究課題における対象者フローチャート



本年度は、これら両時点の調査に参加した 1,878 人のうち、2010 年度から 2015 年度の健診受診時に 30 歳以上であった 1,861 人を対象に、2010 年度から 2015 年度の健診受診時をベースライン、2022 年度から 2023 年度の健診受診時をフォローアップとし、ベースライン時およびフォローアップ時の健診所見、NT-proBNP 値を突合したデータベースを作成した。

本研究では NT-proBNP 値が 400pg/dL 以上の者及び、心不全問診において心不全と診断され、心不全治療を受けていると回答した者を潜在性心不全と定義した。健診所見とその後の潜在性心不全罹患との関連を検討するため、ベースライン時点で心不全治療中であった 10 人、ベースライン時点で推定糸球体濾過量(eGFR)が 45mL/min/1.73m² 未満であった 92 人、変数に欠損のあった 2 人を除外し、1,757 人を分析対象とした。

ベースライン時点の体格(Body mass index: BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧、糖尿病、血清総コレステロール値、血清中性脂肪、喫煙状況、飲酒状況を説明変数、フォローアップ時の潜在性心不全の有無を目的変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。年齢、性別、地域を統計学的に調整したモデルを基本モデルとし、多変量調整モデルでは基本モデルに加え、収縮期血圧、糖尿病、BMI、喫煙状況、降圧剤服用の有無を統計学的に調整した。

また、NT-proBNP 値が高値を呈する者の健診時の心電図所見の特徴を明らかにするため、ベースライン、フォローアップそれぞれの時点で NT-proBNP 値が 400pg/mL 以上かつ心電図検査を受けたものが有していた心電図異常所見(異常 Q 波、ST 異

常、異常 T 波、完全右脚ブロック、完全左脚ブロック、心房細動、心室性期外収縮、上室性期外収縮)を集計した。

結果

2010 年度から 2015 年度に実施した住民健診および 2022 年度から 2023 年度に実施した住民健診において、NT-proBNP 検査および心不全問診を受けた 1,757 人のうち、フォローアップ時点で新たに潜在性心不全と判定されたのは 78 人(4.4%)であった(表 1)。潜在性心不全の群では、ベースラインでの年齢、BMI、収縮期血圧が高く、男性、高血圧治療の割合が高かった。

表 1. ベースライン時点の健診所見の比較

	潜在性心不全 あり	潜在性心不全 なし	<i>P</i> for difference
対象者数	(N=78)	(N=1679)	
年齢† mean ± SD	61.4 ± 8.1	57.2 ± 9.4	
男性, %†	55.1	37.3	<0.001
現在飲酒, %*	42.3	38.4	0.41
現在喫煙, %*	10.3	13.6	0.36
Body mass index, kg/m ² * mean ± SD	24.4 ± 3.6	23.2 ± 3.3	0.002
収縮期血圧, mmHg* mean ± SD	126.5 ± 17.7	122.7 ± 15.5	0.03
拡張期血圧, mmHg* mean ± SD	76.7 ± 10.9	75.6 ± 10.9	0.36
糖尿病, %*	7.7	4.8	0.37
高血圧治療, %*	35.9	18.6	<0.001
総コレステロール, mg/dl* mean ± SD	202.9 ± 29.1	210.7 ± 34.1	0.04
中性脂肪, mg/dl* mean ± SD	112.6 ± 112.3	104.7 ± 78.9	0.40
脂質異常症治療, %*	16.7	12.0	0.21
推定糸球体濾過量, ml/min/1.73 m ² * mean ± SD	78.8 ± 12.5	80.5 ± 13.1	0.23
脳卒中既往, %*	0	1.0	0.39

†地域で調整

*地域、年齢、性別で調整

健診所見とその後の潜在性心不全との関連

表2のとおり、ベースライン時点で BMI が 27.0-29.9 kg/m² の群及び 30.0 kg/m² 以上の群では、21.0-22.9 kg/m² の群と比べ、フォローアップ時点での潜在性心不全罹患のオッズ比および 95%信頼区間がそれぞれ 2.74 (1.15-6.50), 3.92 (1.36-11.3)と有意に高かった。収縮期血圧、拡張期血圧、糖尿病、血清総コレステロール、血清中性脂肪、喫煙状況、飲酒状況と潜在性心不全の間には有意な関連はみられなかった。

表 2. 健診所見による潜在性心不全のオッズ比 (95%信頼区間)

	発症者 数	対照者 数	地域, 年齢, 性別で 調整したオッズ比	多変量調整オッズ比
Body mass index (kg/m ²)†				
<21	14	425	1.30 (0.60 - 2.82)	1.29 (0.59 - 2.83)
21-22.9	13	434	Reference	Reference
23-24.9	20	397	1.56 (0.76 - 3.20)	1.58 (0.76 - 3.25)
25-26.9	15	233	1.81 (0.84 - 3.93)	1.85 (0.84 - 4.03)
27-29.9	10	141	2.63 (1.11 - 6.20)	2.74 (1.15 - 6.50)
30 以上	6	49	4.41 (1.56 - 12.4)	3.92 (1.36 - 11.3)
収縮期血圧 (mmHg)				
<130	53	1183	Reference	Reference
130-139	11	259	0.85 (0.43 - 1.66)	0.76 (0.38 - 1.50)
140 以上	11	215	1.20 (0.65 - 2.25)	1.11 (0.58 - 2.14)
拡張期血圧 (mmHg)				
<80	47	1093	Reference	Reference
80-89	20	417	1.01 (0.59 - 1.74)	0.95 (0.54 - 1.66)
90 以上	10	140	1.49 (0.74 - 3.00)	1.32 (0.63 - 2.75)
糖尿病				
正常	65	1089	Reference	Reference
境界型	7	109	1.23 (0.54 - 2.79)	1.17 (0.50 - 2.71)
糖尿病型	6	81	1.25 (0.52 - 3.03)	1.20 (0.49 - 2.96)

総コレステロール
(mg/dL)

<180	15	292		Reference		Reference
180-199	19	355	1.16	(0.57 - 2.34)	1.15	(0.56 - 2.37)
200-219	24	401	1.19	(0.60 - 2.33)	1.20	(0.60 - 2.38)
220 以上	20	631	0.66	(0.33 - 1.34)	0.69	(0.34 - 1.41)

中性脂肪
(mg/dL)*

<70	33	769		Reference		Reference
70-120	23	467	1.04	(0.60 - 1.80)	0.95	(0.53 - 1.68)
120-159	13	223	1.31	(0.67 - 2.57)	1.06	(0.52 - 2.13)
160 以上	9	220	0.87	(0.40 - 1.88)	0.51	(0.22 - 1.17)

喫煙††

喫煙歴なし	45	1053		Reference		Reference
過去喫煙	25	398	0.78	(0.39 - 1.53)	0.74	(0.37 - 1.51)
現在喫煙 (20 本/日未満)	6	193	0.44	(0.17 - 1.18)	0.41	(0.15 - 1.14)
現在喫煙 (20 本/日以上)	2	35	0.75	(0.16 - 3.58)	0.70	(0.14 - 3.48)

飲酒†

飲酒歴なし	38	900		Reference		Reference
過去飲酒	7	134	0.89	(0.37 - 2.17)	0.93	(0.37 - 2.31)
現在飲酒 (23 g/日未満)	14	349	0.65	(0.32 - 1.33)	0.68	(0.32 - 1.42)
現在飲酒 (23.0-45.9 g/日)	7	163	0.49	(0.19 - 1.27)	0.56	(0.21 - 1.48)
現在飲酒 (46 g/日以上)	12	133	1.00	(0.43 - 2.31)	1.23	(0.51 - 2.95)

多変量調整モデルでは、年齢、性別、地域、総コレステロール、血圧、糖尿病、BMI、飲酒、喫煙、高血圧治療、脂質異常症治療を調整。

† BMIと飲酒の多変量調整モデルでは、年齢、性別、地域、総コレステロール、BMI、飲酒、喫煙、脂質異常症治療を調整。

††喫煙の多変量調整モデルでは、年齢、性別、地域、総コレステロール、血圧、糖尿病、高血圧治療、脂質異常症治療を調整。

* 中性脂肪の多変量調整モデルでは、年齢、性別、地域、総コレステロール、血圧、糖尿病、BMI、飲酒、高血圧治療、脂質異常症治療、食後時間を調整。

NT-proBNP 値が 400pg/mL 以上の者における心電図異常所見

健診で NT-proBNP 値が高値を示す場合の多くは無症候であるが、何らかの器質的変化や伝導障害を反映している可能性が考えられる。そこで、NT-proBNP を測定し、かつ心電図検査を実施した人(ベースライン 3587 人、フォローアップ 3087 人)について、ベースライン、フォローアップそれぞれの時点で NT-proBNP 値が 400pg/mL 以上かつ心電図検査を受けたものが有していた心電図異常所見を集計した(表 3)。NT-proBNP 値が 400pg/mL 以上であった者はベースライン時点で 86 人(平均年齢 72.2 歳)、フォローアップ時点で 76 人(平均年齢 74.7 歳)であった。有していた心電図異常所見は、ベースライン時点、フォローアップ時点ともに心房細動が最も多く、およそ半数が心房細動の所見を有していた(ベースライン時点: 53.5%, フォローアップ時点: 47.4%)。次いで ST 異常の有所見割合が高く、ベースライン時点では 24.4%、フォローアップ時点では 15.8%であった。ベースライン時点、フォローアップ時点とも、集計した心電図異常のうちいずれかの所見を有する人は 8 割以上であった。

表 3. NT-proBNP が 400pg/mL 以上の健診受診者の心電図所見

	2010-2015 年	2022-2023 年
対象者数	86	76
平均年齢（歳）	72.2	74.7
異常 Q 波 (%)	1.2	0
ST 異常 (%)	24.4	15.8
異常 T 波 (%)	17.4	9.2
右脚ブロック (%)	7.0	10.5
左脚ブロック (%)	0	0
心房細動 (%)	53.5	47.4
心室性期外収縮 (%)	17.4	13.2
上室性期外収縮 (%)	12.8	5.3
上記異常所見なし (%)	17.4	23.7

考察

住民健診の受診データと NT-proBNP 測定データから、秋田県および茨城県の地域住民 1,757 人の縦断解析データセットを構築した。2010-2015 年の健診データおよび 2022-2023 年の 2 時点の健診データを突合したことにより、縦断的な解析を実施することが可能となったため、本年度は、健診所見がその後の潜在性心不全の罹患に与える影響を縦断的に検討した。

本研究では潜在性心不全の症例数が 78 例に限られたこともあり、罹患リスクと有意に関連していたのは BMI の高値のみであった。一方、本研究の 2010-2015 年の潜在性心不全罹患(85 例)を後ろ向きに分析したわれわれの過去の報告(Aoki, Yamagishi et al. *ESC Heart Fail* 2023)では、ベースライン時(1990 年代)の BMI 高値のほか、血圧高値、糖尿病、喫煙も有意に高いオッズ比を示したが、今回の分析ではそのような関連はみられなかった。症例数に限りがあることや、研究デザインの違いに起因する可能性もあるが、集団全体の高齢化や血圧の低下、喫煙率の低下に伴い、1990 年代と 2000 年代で潜在性心不全の危険因子の影響が変化した可能性も考えられる。

心電図所見についても同様の分析を行うことを試みたが、ベースラインで心電図異常を呈する者のうち、フォローアップ時点で潜在性心不全を罹患した者は数例であったため、統計学的な分析は行わず、NT-proBNP 高値を呈する症例について、実際の心電図所見に基づいた記述的分析を行った。NT-proBNP 高値の基礎となる心電図所見は、2000 年代、2010 年代ともに心房細動が約半数を占めており、心房細動の適切な管理が心不全の予防に大きく寄与しうることが改めて示された。現状の特定健康診査制度では NT-proBNP 検査は含まれていないが、NT-proBNP が 400pg/mL 以上の

者のうち 8 割以上は何らかの心電図異常を有していた。特定健康診査制度では心電図も必ずしも全員に行うこととはなっていないが、状況に応じて(例えば数年に 1 回)心電図検査を全員に行い、心房細動や ST-T 異常等を早期に検知し適切に治療することによって、将来の心不全予防に資する可能性がある。心電図検査が行えない状況下でも、血圧測定での心房細動検知や診察での脈診を系統的に行うことで、心房細動の適切な治療に繋げることが、心不全予防の観点から有用であると考えられる。

結論

本研究課題では、40-74 歳の中高年期の地域住民を対象に、健診データと心不全バイオマーカーを用いた縦断的な解析を行うことによって、BMI 高値がその後の潜在性心不全罹患リスクと関連していることを示した。また、NT-proBNP 高値を呈する者のうち、約半数は心房細動を有しており、健診所見の管理を通じた潜在性心不全罹患リスク管理(一次予防)、心電図所見によるハイリスク者、特に心房細動有所見者の早期発見(二次予防)が、その後の潜在性心不全罹患の予防に有効である可能性がある。