

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月18日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790557

研究課題名（和文）日本人における心不全把握のためのバイオマーカーに関する疫学研究

研究課題名（英文） Epidemiology of biomarker for heart failure screening

## 研究代表者

山岸 良匡（YAMAGISHI KAZUMASA）

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：20375504

研究成果の概要（和文）：地域住民におけるうっ血性心不全のバイオマーカーに関する疫学調査を実施した。国内2つの地域で合計3545人について、NT-proBNP (pg/ml)を測定した。その分布は、55未満が59%、55-124が29%、125-499が11%、500-949が1%、950以上が0.5%であった。NT-proBNPが500までの範囲では、年齢が高くなるほどNT-proBNP値も上昇した。500以上では年齢との関連はなく一定であった。また、NT-proBNPが950までの範囲では、NT-proBNP値が高いほど高血圧の有病割合も段階的に上昇したが、950以上では低下した。糖尿病治療、心房細動、心電図異常、心不全治療、心疾患治療、夜間呼吸困難、労作時呼吸困難は、いずれもNT-proBNPと正相関を示した。特に心電図異常(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)はNT-proBNPと強い相関を示した。以上より地域での日本人一般集団においてNT-proBNPが種々の循環器リスクファクター、特に心房細動や心電図異常と強い関連を示すことを明らかにした。NT-proBNPの高度高値者(500pg/ml以上)の一般集団における有病割合は2%程度と多くなかったが、中程度高値に相当する125-499pg/mlの者への健康指導方針が確立されれば、NT-proBNPの健診への導入が一般集団における心不全予防に有効となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）： We performed an epidemiological study of biomarker of congestive heart failure in Japanese communities. We measured N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), a biomarker of heart failure, among Japanese population. The subjects were 3,545 men and women ages 30 or more in two Japanese communities. NT-proBNP distributed 59% for 0-54, 29% for 55-124, 11% for 125-499, 1% for 500-949, and 0.5% for 950 or more. NT-proBNP was correlated with age across the NT-proBNP categories below 500, and plateaued thereafter. NT-proBNP was also correlated with the prevalence of hypertension below NT-proBNP of 950, and dropped down thereafter. Prevalences of diabetes treatment, heart disease treatment, atrial fibrillation, and symptoms of nocturnal dyspnoea and dyspnoea on exertion were also correlated generally with NT-proBNP. Abnormal electrocardiogram (defined as abnormal Q, ST-T change, complete left bundle branch block and/or atrial fibrillation) was strongly correlated with NT-proBNP. In conclusion, NT-proBNP was correlated with several cardiovascular risk factors, especially with atrial fibrillation and abnormal electrocardiogram among Japanese population. Although the prevalence of persons with high NT-proBNP ( $\geq 500$ pg/ml) was not necessarily high (2%), measuring NT-proBNP in community health checkup settings would be useful to prevent congestive heart failure with effective health education program for people with intermediate level of NT-proBNP (125-499pg/ml).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：社会健康医学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：成人保健

1. 研究開始当初の背景

心不全は、わが国の心疾患による死亡の約3分の1を占め、わが国での心疾患の死因としては虚血性心疾患に次いで多い。その病態から高齢者での罹患が多く、予後は一般に不良であり、長寿を達成したわが国においては今後特に重要となる疾患である。心不全の約半数は虚血性心疾患が基礎疾患であると考えられており、欧米では心不全を広義の虚血性心疾患に含める見方もあるが、日本では虚血性心疾患以外の基礎疾患が多いとする臨床医家からの指摘がある。しかしながら、これまでの循環器疾患の疫学研究の対象疾患は急性心筋梗塞と脳血管疾患が主であり、わが国において心不全を対象とした地域疫学研究はほとんど存在せず、地域での疫学像も明らかでない。その理由としては、急性心筋梗塞や脳血管疾患に比べ、罹患が緩徐であること、日本人における疫学的診断基準が確立されていなかったこと、明確な罹患マーカーがなかったことなどにより、地域での把握が困難であったことが挙げられる。またわが国では、一般臨床の現場において急性心不全と急性心臓死が混用されてきたこともその原因の一つである。

米国では、古くから調査の進んでいた Framingham Study (Ho et al, *J Am Coll Cardiol* 1993) やミネソタ州 Olmsted County での研究 (Roger et al, *JAMA* 2004) をはじめ、近年で

は Cardiovascular Health Study (CHS)、Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study、Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)、Physicians' Health Study (PHS)等の大規模な地域・職域コホート研究において、心不全をエンドポイントとする研究が散見されるようになった。米国で心不全の疫学研究が進んできた背景には、心不全の検査や hANP、BNP、NT-proBNP 等のバイオマーカーの臨床的な普及、いくつかの有用な診断基準の提唱 (Di Bari et al, *J Am Coll Cardiol* 2004; ACC/AHA, *Circulation* 2005) などによる研究環境の改善があるが、そうした環境はわが国でも整ってきており、以前に比べ正確で簡便な疫学診断が可能になりつつある。

わが国において、心不全の早期発見・早期治療の枠組みが健診などの保健事業として構築されれば、わが国の循環器疾患予防対策に貢献できることが見込まれる。そのためには健診でのスクリーニングに利用可能なバイオマーカーに関する疫学的エビデンスを蓄積することが肝要となる。そこで、本研究では地域住民における心不全のバイオマーカーに関する疫学調査を実施することとした。

2. 研究の目的

長年循環器疾患の疫学調査を継続している地域住民を対象として、うっ血性心不全のバイオマーカーに関する疫学調査を実施

し、地域一般集団における心不全の実態及び他の循環器リスクファクターとの関連を明らかにすると共に、バイオマーカーの導入が一般地域集団における心不全の把握精度を向上させるか否かを検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

対象は、茨城県の一農村地区（人口 17,000 人）及び秋田県の一農村地区（人口 5,500 人）における 30 歳以上の住民健診受診者合計 3545 人である。うっ血性心不全のバイオマーカーとして、健診時に血清の N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP, pg/ml) を測定した。NT-proBNP を 0-54, 55-124, 125-499, 500-949 および 950 以上の 5 群に分け、健診所見や心電図所見、並びに同時に行ったうっ血性心不全の症状に関する問診所見の各群における性・年齢・地域を調整した平均値および有病割合を算出した。

また NT-proBNP が 500 以上を示した異常高値者については、地域の医療機関への受診勧奨を行った。

### 4. 研究成果

NT-proBNP の分布は、55 未満が 59%、55-124 が 29%、125-499 が 11%、500-949 が 1%、950 以上が 0.5%であった。NT-proBNP と健診所見、心電図所見及び心不全に関する問診所見との関連を表に示した。NT-proBNP が 500 までの範囲では、年齢が高くなるほど NT-proBNP 値も上昇した。500 以上では年齢との関連はなく一定であった。また、NT-proBNP が 950 までの範囲では、NT-proBNP 値が高いほど高血圧の有病割合も段階的に上昇したが、950 以上では低下した。糖尿病治療、心房細動、心電図異常、心不全治療、心疾患治療、夜間呼吸困難、労作時呼吸困難は、いずれも NT-proBNP と正相関を示した。特に心電図異常(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)は NT-proBNP と強い相関を示し、その性・年齢・地域調整有病割合は NT-proBNP が 55 未満で 2%、55-124 で 3%、125-499 で

14%、500-949 で 76%、950 以上で 88%であった。

表. NT-proBNP の分布と健診所見、心電図所見および心不全の問診所見 (性・年齢・地域調整)

NT-proBNP	0-54	55-124	125-499	500-949	≥950
人数	2083	1011	388	46	17
年齢*, 歳	58.1	65.9	71.4	72.8	72.2
男性の割合*, %	44.6	33.5	38.7	58.7	58.8
高血圧, %	31.8	37.8	44.8	49.0	36.1
糖尿病治療, %	6.1	7.0	7.2	16.3	8.5
心房細動, %	0.0	0.2	3.3	56.9	75.1
心電図異常†, %	1.8	3.4	14.4	75.9	87.7
心不全治療, %	2.6	3.3	7.6	33.9	41.9
心疾患治療, %	3.1	5.1	11.2	43.6	68.4
夜間息切れ, %	0.9	1.2	2.2	11.5	17.8
労作時息切れ, %	3.1	3.0	6.4	11.2	11.2
咳・痰・喘鳴, %	6.7	5.9	7.4	4.8	6.1
下腿浮腫, %	11.1	12.7	15.1	17.9	22.0

\* 年齢及び男性の割合は性・年齢・地域調整していない。

† 心電図異常は、異常 Q 波 (ミネソタコード 1-1 及び 1-2)、ST-T 変化 (4-1, 4-2, 5-1 及び 5-2)、完全左脚ブロック (7-1)、または心房粗細動 (8-3-1 及び 8-3-2)のいずれかがあるものと定義した。

NT-proBNP が 500 以上を示した 63 名については、地域の医療機関を受診するよう勧奨した。特に高度高値と考えられる 950 以上を呈した 17 人については、緊急に受診するよう勧奨した。このうち、14 名は高血圧、糖尿病、心疾患のいずれかで既に治療中であった。一方、2 名は医療機関受診により緊急入院となった。

以上より、日本人一般集団において、NT-proBNP が種々の循環器リスクファクター、特に心房細動や心電図異常と強い関連を示すことが明らかとなった。NT-proBNP が 950 以上の者であっても、そのうち 12%の者は心電図異常を有さず、500-949 であっても 25%の者は心電図異常を有さなかったことから、一般集団における健診においては、NT-proBNP が心電図だけでは検出できない

異常の発見につながる可能性があり、発見された受診者個人にとっての利益は大きいと考えられる。

一方で、NT-proBNP を健診に導入した場合、一部の異常高値者の早期発見・早期治療につながるものの、一般集団における異常者（500以上）は約 2%と少なく、現時点では、うっ血性心不全の早期発見・早期治療のみを目的に導入することは慎重に検討する必要がある。しかしながら、中程度高値に相当する 125-499pg/ml の者は集団全体の 11%を占め、これらの者が実際に心不全に移行しないよう、心不全予防のための指導方針が確立されれば、NT-proBNP の健診への導入が将来の心不全予防のためにも効果的に活用できる可能性がある。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔学会発表〕（計 1 件）

1. Yamagishi K, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Ohira T, Imano H, Cui R, Noda H, Umesawa M, Shimizu Y, Ishikawa Y, Iso H. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiovascular risk factors amongst Japanese population: The Circulatory Risk in Communities Study. World Congress on Predictive Preventive & Personalised Medicine (PPPM) 2011, Bonn, Germany, 2011. 9. (Abstract in: *EPMA J* 2011;2:S126).

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

山岸 良匡 (YAMAGISHI KAZUMASA)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：20375504

##### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3)連携研究者

( )

研究者番号：