

令和 6 年 9 月 6 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16081

研究課題名（和文）特定健診項目を用いた心不全早期診断アルゴリズムの開発

研究課題名（英文）Development of an algorithm for early diagnosis of pre-heart failure using specific health checkup items

研究代表者

野木 一孝 (Nogi, Kazutaka)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：30867396

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：我々は心不全ステージA・Bが疑われる患者における背景、臨床所見、併存症、検査所見の中から血清NT-proBNP ≥ 125 pg/mlを予測するスコアリングとして、BASE-CHスコア(BMI(body mass index) < 22 kg/m² : 1点、70～79歳 : 1点、80歳以上 : 2点、SBP(systolic blood pressure)140～159mmHg : 1点、160mmHg以上 : 2点、eGFR30～60mL/min/1.73m² : 1点、30未満 : 4点、CTR(cardio thoracic ratio)50%以上 : 1点、心疾患 : 1点の合計11点満点)を作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本や欧米の心不全ガイドラインでは、心不全を疑った場合に血清NTproBNP濃度を測定することが推奨されている。しかし、無症状である心不全ステージA・B患者を疑うことは、循環器非専門医にとって大変難しく、どのような患者に血清NTproBNP濃度を測定すべきかどうかについての明確な基準はこれまでなかった。今回の研究で作成したBASE-CHスコアを無症状の患者に用いることで、心不全診断のカットオフとされている血清NT-proBNP濃度 ≥ 125 pg/ml以上の患者を効率よく抽出できることは、将来的な国民の健康のためだけでなく、医療費の面からも大変重要であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We discovered predictors for NT-proBNP ≥ 125 pg/mL and developed a risk model, namely the BASE-CH score, which could estimate NT-proBNP ≥ 125 pg/mL in patients at risk for HF or with pre-HF. The model included six variables (BMI, age, SBP, eGFR, CTR, and heart disease: BASE-CH score).

The BASE-CH score is composed of BMI (BMI < 22 kg/m²: 1 point), Age (70 \leq age \leq 79 years: 1 point, age ≥ 80 years: 2 points), SBP (140 \leq SBP < 160 mmHg: 1 point, SBP ≥ 160 mmHg: 2 points), eGFR (30 \leq eGFR < 60 mL/min/1.73m²: 1 point, eGFR < 30 mL/min/1.73 m²: 4 points), CTR (CTR ≥ 50 %: 1 point), and heart disease (1 point).

研究分野：心不全

キーワード：心不全 特定健診 スコアリング

1. 研究開始当初の背景

心不全は、あらゆる心臓病の終末像であり、予後不良の症候群である。世界中で心不全患者数は急速に増加しており「心不全パンデミック」とも表現されている。循環器疾患診療実態調査報告書 (JROAD2015) によると、2015 年度の循環器専門施設・研修関連施設における心不全による入院患者数は 23 万 8840 人で、年に 1 万人以上の割合で増加している。日本全体における心不全患者の総数に関する正確な統計はないが、推計では 2005 年において約 100 万人、2030 年には約 130 万人にも達すると言われている。薬物治療の進歩により心不全治療は改善しているものの、一旦発症すると進行性で、増悪と寛解を繰り返しながら徐々に進行する。最終的に不幸な転機をとり、その 5 年生存率は 50% と言われていて、ある種の癌より予後不良である。超高齢化が進む日本において、今後ますます心不全患者に対する医療費の負担が増えることは間違いない。

最新の急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版) では、心不全を 4 つのステージに分けており、ステージ A は、心臓に器質的な障害は存在しないがリスクのある病態、ステージ B は心臓に器質的障害はあるが、心不全症状を発症していない病態、ステージ C は、臨床的に心不全症状を伴った病態、ステージ D は心不全治療に抵抗性である病態と定義している。いわゆる臨床的な心不全はステージ C からであるが、まだ心不全症状を発症していない段階のステージ A・B を取り上げたことは、今後の心不全発症・重症化の予防を強く意識したものと考えられる。臨床症状を有さないステージ A・B を鑑別するために、現状では心エコー等の精査を施行しなければならない。ここで一番の問題は、ステージ A・B 症例の多くが循環器非専門医に診察されており、現状のガイドラインのみで正確にステージ A・B・C を診断することが困難ということである。

一般的に心不全の診断では、自覚症状、既往歴、家族歴、身体所見、心電図、胸部 X 線をまず検討し、心不全を疑う場合は次に血漿 BNP (B-type natriuretic peptide) 濃度や血清 NT-proBNP 濃度を測定する。最新の急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版) では、心不全のスクリーニングとして血漿 BNP もしくは血清 NT-proBNP 濃度を測定することは推奨クラス a、エビデンスレベル C となっている。現状では、循環器非専門医にとって、どのような患者に血漿 BNP 濃度や血清 NT-proBNP 濃度を測定すべきかどうかについて明確な基準はないが、心不全リスクステージ患者全員に閾値に実施することは保険診療上不適切である。

近年新規の心不全治療薬 LCZ696 (アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬 [angiotensin receptor neprilysin inhibitor; ARNI]) が承認され、臨床応用され始めている。本邦ではこれまで血清 NT-proBNP 濃度よりも血漿 BNP 濃度を測定することの方が多かったが、ARNI はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) の効果と中性エンドペプチダーゼ (neutral endopeptidase; NEP) の 1 つであるネプリライシンを阻害することから、血漿 BNP 濃度を上昇させる効果がある。その一方で、血清 NT-proBNP 濃度にはほとんど影響を与えないため、ARNI 使用患者には血性 NT-proBNP 濃度を測定することが推奨されており、今後の心不全診療においては血性 NT-proBNP 濃度を測定する機会が増えると考えられる。

上記のように、心不全ステージ B の患者を診断するための血清 NT-proBNP 濃度測定に関してはまだ議論の余地がある。そのため、どのような患者に NT-proBNP 濃度を測定するのが妥当かを検証することが、心不全早期診断を可能にする第一歩である。現在 40 歳以上 75 歳未満のすべての被保険者・被扶養者が受けることのできる特定健診項目の中から、心不全診断のカットオフとされている NT-proBNP 濃度 125pg/ml 以上の症例を高率に抽出する項目を同定し、最終的に心不全発症を予測するアルゴリズムを作成することは、将来的な国民の健康のためだけでなく、医療費の面からも大変重要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、心不全診断のカットオフとされている NT-proBNP : 125pg/ml 以上の症例を高率に抽出する特定健診項目を同定し、心不全発症を予測するアルゴリズムを作成することを目的とした。

3. 研究の方法

65 歳以上で無症状の患者において、背景・臨床所見 (心臓病の既往、3 親等以内での心臓病の有無、喫煙歴、心雑音) 併存症 (高血圧症、脂質異常症、糖尿病) 検査所見 (胸部レントゲンの異常、貧血、腎機能低下、心電図異常) の基準の中から 1 つ以上を満たした患者に NT-proBNP を測定した。その後、NT-proBNP \geq 125pg/ml と関連すると考えられる因子で多変量解析を行い、NT-proBNP \geq 125pg/ml と有意に関連した項目よりスコアを作成した。

Inclusion criteria

心不全stage A (at risk for HF) or B HF (pre-HF)が疑われる患者
(65歳以上で以下の項目の1つ以上を満たす患者)

背景・臨床所見	併存症	検査所見	
1)心臓病の既往 2)3親等以内での心臓病の有無 3)喫煙歴	高血圧症 1) 収縮期血圧 ≥ 140 mmHg 2) 拡張期血圧 ≥ 90 mmHg 糖尿病 3) HbA1C $\geq 7.0\%$ 脂質異常症 4) LDL ≥ 140 5) HDL < 40 6) TG ≥ 150	胸部Xp異常 1) CTR $> 50\%$ 2) Hb < 12 g/dl 3) eGFR < 60 ml/min/1.73m ²	心電図異常 4) 左室肥大 5) 左脚ブロック 6) 左軸偏位 7) 右軸偏位

4. 研究成果

我々は心不全ステージ A・B が疑われる患者における背景、臨床所見、併存症、検査所見の中で血清 NT-proBNP 濃度上昇に関連する因子について研究を行い、以下のことを明らかにした。

無症状の心不全ステージ B が疑われる血清 NT-proBNP 125pg/ml を予測する因子として、BMI(body mass index)、年齢、SBP(systolic blood pressure)、eGFR(estimated glomerular filtration rate)、CTR(cardio thoracic ratio)、心疾患の6つの因子が同定された。

上記の6つの因子を用いて血清 NT-proBNP 125pg/ml を予測するスコアリング(BASE-CH スコア)を作成した(BMI < 22 kg/m² : 1点、70~79歳 : 1点、80歳以上 : 2点、SBP140~159mmHg : 1点、160mmHg以上 : 2点、eGFR30~60mL/min/1.73m² : 1点、30未満 : 4点、CTR50%以上 : 1点、心疾患 : 1点の合計11点満点)。

無症状ではあるが血清 NT-proBNP 125 を満たす患者の約9割で心エコーによる構造的異常を認めた。

NT-proBNP ≥ 125 pg/mlを予測するスコア (BASE-CH score)

	因子	点数
B	BMI < 22 kg/m ²	1
A	70 ≤ 年齢 ≤ 79 歳	1
	年齢 ≥ 80 歳	2
S	140 ≤ 収縮期血圧 < 160 mmHg	1
	収縮期血圧 ≥ 160 mmHg	2
E	30 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²	1
	eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	4
C	心胸郭比 $\geq 50\%$	1
H	心臓病の既往	1
BASE-CH score		Sum (0-11)

BASE-CHスコアの点数毎における NT-proBNP ≥ 125 pg/ml予測の感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率

BASE-CHスコア	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)
0	98.5	8.3	25.3	94.4
1	88.1	35.7	30.2	90.5
2	61.3	68.6	38.1	84.9
3	31.4	87.9	45.2	80.2
≥ 4	13.4	97.4	61.9	78.1

NT-proBNP ≥ 125 pg/mlの患者の心エコーデータにおける構造的疾患の割合(n=269)

		EF $\leq 40\%$ (n=1)	40% $<$ EF $< 50\%$ (n=5)	EF $\geq 50\%$ (n=263)	P-value
2022 AHA/ACC/HFSA心不全ガイドライン基準, n (%)					
Morphology	LAVI ≥ 29 ml/m ²	0 (0)	3 (60)	69 (26)	0.207
	LV mass index >116 g/m ² (male) or >95g/m ² (female)	1 (100)	2 (40)	47 (18)	0.050
	Relative wall thickness > 0.42	1 (100)	2 (40)	151 (57)	0.507
	LV wall thickness ≥ 12 mm	0 (0)	1 (20)	29 (11)	0.769
	上記基準を1項目以上満たす割合 (%)	1 (100)	4 (80)	184 (70)	0.718
Ventricular diastolic function	E/e' (average) ≥ 15	0 (0)	1 (20)	11 (4)	0.233
	e' (septal) < 7 cm/s	1 (100)	4 (80)	105 (40)	0.094
	e' (lateral) < 10 cm/s	1 (100)	5 (100)	191 (73)	0.326
	TR velocity > 2.8 m/s	0 (0)	0 (0)	3 (1)	0.966
	上記基準を1項目以上満たす割合 (%)	1 (100)	5 (100)	201 (76)	0.399
上記基準を1項目以上満たす割合 (%)		1 (100)	5 (100)	231 (88)	0.661

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nogi Kazutaka, Yamamoto Ryohei, Ueda Tomoya, Nogi Maki, Ishihara Satomi, Nakada Yasuki, Hashimoto Yukihiro, Nakagawa Hitoshi, Nishida Taku, Seno Ayako, Onoue Kenji, Watanabe Makoto, Takaya Norihide, Masuda Izuru, Saito Yoshihiko	4. 巻 82
2. 論文標題 Derivation and validation of a clinical predictive model of NT-proBNP \geq 125 pg/mL to detect pre-heart failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 481 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2023.05.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野木 一孝
2. 発表標題 Derivation and Validation of Clinical Prediction Models for NT-proBNP 125 pg/ml in pre-Heart Failure patients
3. 学会等名 第26回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野木 一孝
2. 発表標題 Derivation and Validation of Clinical Prediction Models for NT-proBNP 125 pg/ml in pre-Heart Failure patients
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------