

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15910

研究課題名（和文）体水分貯留、分布の性差、加齢変化のメカニズムの解明と心不全発症予測因子の開発

研究課題名（英文）Impact of gender difference and aging on fluid retention and distribution in a community-based population

研究代表者

長谷川 拓也（Hasegawa, Takuya）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・客員研究員

研究者番号：10602584

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：佐賀県有田町の健康診査において、体組成測定、心臓超音波検査を行った。高齢、女性、骨格筋量が少ないほど、体水分量全体における細胞外液、つまり血漿、細胞間質液の割合が多かった。体水分量指標はコペプチンとは有意な関連は認めなかった。しかし、体水分量指標が心臓超音波検査における左室機能指標との関連があることから、左室心筋障害と体内水分分布の変化に関連があることが示された。今回の研究では追跡期間が短く、体水分量指標が心不全発症を予測できるかどうかを評価することができなかったが、心不全発症調査を今後も継続して有用性を明らかにして行きたいと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

社会の高齢化に伴い、心不全患者数が急激に増加していることが明らかになっている。左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）が増加しているとされているが、左室駆出率などの通常の左室収縮機能評価だけではHFpEFの評価は困難である。体内水分量、分布の変化は心不全の主たる病態のひとつであるが、その評価法、意義については十分に検討されていない。今回の研究により、体組成測定により得られる体水分量指標による体内水分分布の変化が高齢、女性、心機能低下と関連することが明らかになった。体組成測定による体水分量評価により心不全発症リスクの高い方を抽出することが可能になることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：We studied community-dwelling subjects who participated in annual health checkups in a rural Japanese community, Arita-cho. Body composition measurements and echocardiography were performed. Aging, women, and less skeletal muscle is associated with fluid retention and the alteration of fluid distribution. We could not find the association between the indicators of fluid retention and copeptin, which is a peptide derived from arginine vasopressin. However, we found the association between the indicators of fluid retention and those of cardiac function. Although we could not investigate the prognostic impact of the indicators of fluid retention in the limited period of this study, this evidence suggest that the assessment of fluid retention and distribution derived from body composition measurements might be a promising method to elucidate the mechanism of heart failure and extract high-risk subjects of new-onset heart failure.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心不全 体組成測定 コペプチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

社会の高齢化に伴い、心血管疾患の患者の増加が問題となっている。心疾患の終末像は心不全であることから、心不全発症を早期に予測しその予防及び治療介入を行うことがこの問題解決に有効である。心不全には左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) と、左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) があり、左室駆出率などの通常の左室収縮機能評価だけでは HFpEF の発症予測は困難である。また HFpEF では高血圧、糖尿病等を背景とした腎機能障害、貧血などの併存疾患からうっ血を呈する病態を示すことが多いことから、体水分量の評価が心不全発症予測に有用であると予想される。HFpEF 患者は高齢者、女性の割合が多く、これまでの臨床研究において高齢、女性であることは心不全発症の独立した危険因子であるとされるが、そのメカニズムは十分には解明されていない。

2. 研究の目的

本研究は、1) 生体インピーダンス法を用いた体水分量の男女差、年齢の影響の検討、2) 体水分量の指標とコペプチン、心機能指標との関連の解析、3) 体水分量指標を用いた心不全発症予測指標の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 研究対象

2019 年に佐賀県有田町で実施された健康診査において、通常の一般健診に加え、追加血液検査 (コペプチン、NT-pro BNP)、体組成測定、心臓超音波検査を行うことに関して書面で同意を得た 343 人を対象とした。

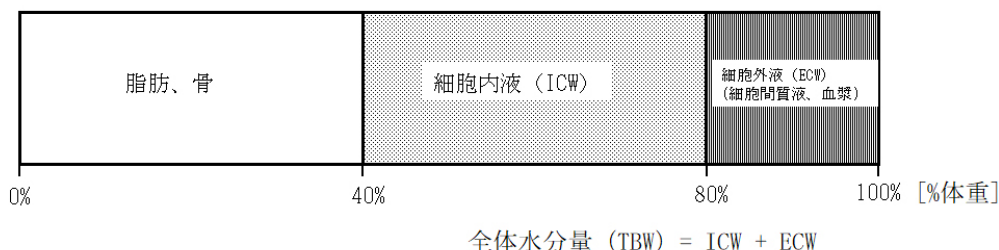
(2) 血液検査 (一般項目、コペプチン、NT-pro BNP)

一般健診に含まれる項目 (末梢血液検査、生化学検査) に加えコペプチン、NT-pro BNP を測定した。コペプチンは Cloud-Clone Corp. (TX, USA) 社のキット (Copeptin ELISA (SEA365HU)) を用いて ELISA 法で測定した。NT-pro BNP はロシュダイアグノスティックス社のキットで測定した。

(3) 体組成測定

InBody S10 (バイオスペース社) を用いて生体電気インピーダンス法により体組成計測を行った。現法の生体電気インピーダンス法は、ゴールドスタンダードとされる測定方法と良好な相関があり、栄養指標のガイドラインでも本法を用いた体組成測定が推奨されている。細胞外液量 (ECW)、細胞内液量 (ICW)、全体水分量 (TBW) を測定した (図 1)。また細胞外液/全体水分量比 (E/T 比) は人工透析患者、肝硬変患者における体水分量管理に有用であることが報告されており、ECW、TBW 測定値より比を算出した。

図 1 : 体液の体内分布



(4) 心臓超音波検査

循環器疾患診療で使用されている機種 (Artida (東芝社)、Vivid-I (GEヘルスケアジャパン社)) を使用した。健康診査を行った会場で心臓超音波検査を行い、後日画像解析を行い左室収縮機能、拡張機能、心筋重量を評価した。左室収縮機能評価には、左室内径短縮率 (LVFS)、僧帽弁輪運動速度 (収縮期) (s') を用いた。左室拡張機能障害は左室拡張早期流入血流速度 (E)、僧帽弁拡張早期運動速度 (e') E/e' 比、左房容量係数 (LAVi) を用いた。心筋重量係数 (LVMi) は Devereuxらの式を用いて算出した (Am J Cardiol 1986; 57: 450 - 458)。

(5) 脳血管疾患、心疾患の発症調査

有田町健康診査受診者は毎年継続して受診されている方が多いため、上記の検査の翌年 (2020年) の健康診査受診者には受診時に発症調査を行った。2020年に健康診査を受診されなかった方に対しては、郵便で発症調査を行った。

(6) 統計解析

統計解析には SPSS Ver. 23 (IBM Corp., Armonk, NY) を用いた。体水分量指標 (ECW, ICW, TBW, E/T 比) の男女差の比較には対応のない 2 標本 t 検定を用いた。体水分量の各指標と体格指標、血液検査、心臓超音波指標との関連は単回帰分析で検討し、単回帰分析で有意となった項

目をいれて重回帰分析を行い、各体水分量指標の規定因子を検討した。コペプチン、NT-pro BNP は対数変換を行った上で回帰分析を行った。またこれらの解析を男性群、女性群それぞれで検討した。高血圧症、糖尿病は日本肥満学会のメタボリック症候群の定義 (Circ J 2002;66:987-92) を満たすもの、慢性腎臓病は推算した糸球体濾過量 (eGFR) 60mL/分/1.73m² 未満とした。

4. 研究成果

2019 年に健康診査受診者で本研究に関して書面で同意を得た 343 人のうち、血液検査値欠損者 (20 人)、体組成測定が不適である者 (人工関節置換術後など) (32 人) を除いた 291 人を対象に以下の解析を行った。

(1) 母集団特性

平均年齢 65 ± 10 歳、男性/女性 137/154 人であった。高血圧症 (69%/61%; p=0.138)、糖尿病 (17%/10%; p=0.075)、慢性腎臓病 (26%/27%; p=0.940) の有病率に男女間に有意差はなかった。Hb 値に関しては女性の方が有意に低かった (14.9 ± 1.2, 13.5 ± 0.9; p<0.001)。

(2) 健康診査における生体インピーダンス法を用いた体水分量の分布 (図 2)

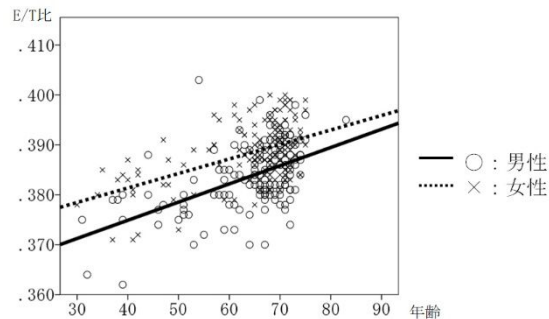
体水分量指標の男女差

ECW (12.0 ± 1.8L, 10.3 ± 1.3L), ICW (22.6 ± 3.2L, 16.2 ± 2.1L) TBW (36.6 ± 5.0L, 26.5 ± 3.4L) とともに男性の方が有意に高値であった。E/T 比は女性の方が有意に高値であった (0.383 ± 0.007, 0.388 ± 0.006)。

体水分量指標と年齢との関連

ECW (r=-0.249) ICW (r=-0.301) TBW (r=-0.283) いずれも年齢と有意な負の相関を示した。E/T 比は年齢と有意な正の相関を示した (r=0.472)。

図 2 : E/T 比と年齢の相関



(3) 生体インピーダンス法を用いた体水分量の規定因子の検討

体水分量と疫学的指標の関連

体水分量指標 (ECW, ICW, TBW, E/T 比) と年齢、性別、body mass index (BMI)、高血圧症、糖尿病、eGFR、Hb 値との関連を単回帰分析により検討した。ECW と有意な関連を認めたのは、年齢 (=-0.249)、性別 (女性) (=-0.768)、BMI (=0.451)、高血圧症 (=0.130)、Hb 値 (=0.418) であった。ICW と有意な関連を認めたのは年齢 (=-0.301)、性別 (女性) (=-0.763)、BMI (=0.450)、高血圧症 (=0.111)、Hb (=-0.434) であった。TBW と有意な関連を認めたのは年齢 (=-0.283)、性別 (女性) (=-0.766)、BMI (=0.451)、高血圧症 (=0.118)、Hb (=-0.429) であった。E/T 比と有意な関連を認めたのは年齢 (=0.472)、性別 (女性) (=0.346)、BMI (=-0.189)、Hb (=-0.303) であった。

それぞれの体水分量指標において、単回帰解析で有意であった項目で重回帰分析を行った (表 1) いずれの体水分量指標 (ECW, ICW, TBW, E/T 比) と有意な関連を認めたのは、年齢、性別 (女性)、BMI であった。

表 1 : 体水分量指標と疫学的指標の関連 (重回帰分析)

	ECW		ICW		TBW		E/T 比	
		p		p		p		p
年齢	- 0.248	<0.001	- 0.287	<0.001	- 0.273	<0.001	0.397	<0.001
女性	- 0.759	<0.001	- 0.746	<0.001	- 0.752	<0.001	0.275	<0.001
BMI	0.340	<0.001	0.338	<0.001	0.339	<0.001	- 0.112	0.040
高血圧症	0.056	0.082	0.053	0.089	0.054	0.084		
Hb	- 0.057	0.106	- 0.036	0.284	- 0.044	0.198	- 0.112	0.068

BMI 高値は体脂肪が多いことを示しているのか、骨格筋量が多いことを示しているのかが明らかではないため、体組成計で測定した体脂肪率と四肢骨格筋量 (skeletal muscle index; SM index) を、BMI の代わりに多変量解析に入れて解析したところ、E/T 比と関連があるのは体脂肪率ではなく、骨格筋量であった (表 2)。

表 2 : 体水分量指標と疫学的指標の関連 (体脂肪と骨格筋量) (重回帰分析)

	ECW		ICW		TBW		E/T 比	
		p		p		p		p
年齢	- 0.050	0.009	- 0.094	<0.001	- 0.078	<0.001	0.342	<0.001
女性	- 0.147	<0.001	- 0.146	<0.001	- 0.147	<0.001	0.096	0.336
体脂肪率	- 0.095	<0.001	- 0.096	<0.001	- 0.096	<0.001	- 0.062	0.345
SM index	0.826	<0.001	0.809	<0.001	0.817	<0.001	- 0.217	0.011
高血圧症	0.018	0.326	0.018	0.311	0.018	0.306	- 0.025	0.652
Hb	- 0.024	0.232	- 0.003	0.861	- 0.011	0.567	- 0.125	0.041

体水分量とコペプチンの関連

コペプチンの中央値は 31.1pg/mL (IQR 0.221-72.8pg/mL) であり、男女間でコペプチン値に有意差はなかった(男性: 30.9 pg/mL (IQR 5.2-72.3 pg/mL、女性: 31.7 pg/mL (IQR 0.221-73.9 pg/mL)。単回帰分析において、体水分量指標 (ECW, ICW, TBW, E/T 比) とコペプチン濃度との間には有意な関連は認めなかった。年齢、性別を含めて重回帰分析を行ったが、体水分量指標とコペプチン濃度の間には有意な関連は認めなかった (表 3)。

表 3 : 体水分量指標とコペプチン値 (重回帰分析)

	ECW		ICW		TBW		E/T 比	
		p		p		p		p
Log copeptin	- 0.004	0.908	- 0.012	0.746	- 0.009	0.805	0.037	0.488
年齢	- 0.246	<0.001	- 0.293	<0.001	- 0.276	<0.001	0.450	<0.001
女性	- 0.766	<0.001	- 0.759	<0.001	- 0.763	<0.001	0.330	<0.001

体水分量と心臓関連指標 (NT-pro BNP、心臓超音波指標) との関連

体水分量指標と心臓関連指標 (左室収縮機能 (LVFS, s'), 拡張機能 (e', E/e', LAVi) 心筋重量係数 (LVMi), NT-pro BNP) との関連を検討した。単回帰分析では、ECW は NT-pro BNP, LVMi, s', e', E/e' と有意な関連があり、ICW は LVMi, s', e', E/e' と有意な関連があり、TBW は LVMi, s', e', E/e' と有意な関連があり、E/T 比は LAVi, s', e', E/e' と有意な関連を認めた。

各心指標と表 2 で有意な関連を認めた指標を独立変数、各水分指標を従属変数として重回帰分析を行った (表 4)。ECW、ICW、TBW は s', E/e' と有意な関連があり、E/T 比は s', e' と有意な関連を認めた。

表 4 : 体水分量指標と心機能指標、NT-pro BNP (重回帰分析)

	ECW		ICW		TBW		E/T 比	
		p		p		p		p
LVMi	- 0.003	0.938	0.011	0.733	0.006	0.854	- 0.093	0.110
LAVi	0.035	0.241	0.030	0.286	0.032	0.265	0.020	0.711
LVFS	0.052	0.069	0.043	0.119	0.046	0.095	0.030	0.554
s'	0.095	0.002	0.070	0.019	0.080	0.008	0.134	0.018
e'	0.071	0.089	0.045	0.259	0.055	0.176	0.161	0.020
E/e'	- 0.092	0.004	- 0.083	0.007	- 0.086	0.006	- 0.029	0.615
Log NT-pro BNP	0.040	0.165	0.029	0.299	0.033	0.238	0.044	0.403

男女別の解析

体水分量指標 (ECW, ICW, TBW, E/T 比) と年齢、性別、body mass index (BMI)、高血圧症、糖尿病、eGFR、Hb 値との関連を単回帰分析により男女別に検討し、おのおのの体水分量指標と有意な関連のあった変数のみで重回帰分析を行った。ECW と関連を認めたのは、男性、女性どちらでも年齢、BMI であった。ICW と関連を認めたのは、男性、女性どちらでも年齢、BMI であった。TBW と関連を認めたのは男性、女性どちらでも年齢、BMI であった。E/T 比と関連を認めたのは男性、女性とも年齢のみであった。このように男女別に解析を行ったが、両群で傾向の差は認めなかった。

体水分量指標 (ECW, ICW, TBW, E/T 比) とコペプチンの関連を単変量分析でにより男女別に解析した。単変量解析では女性では体水分量の 4 つの指標いずれとも関連を認めなかったが、男性では 4 つの指標いずれとも有意な関連を認めた。しかし、年齢で調整すると男女群いずれでも体水分量指標とコペプチンの関連は認めなかった。

体水分量指標 (ECW, ICW, TBW, E/T 比) と心機能指標 (NT-pro BNP, 心エコー指標) との関連を重回帰分析で解析した (年齢で調整)。ECW は男性では心機能指標との関連はなく、

女性では e' と有意な関連を認めた。ICW は男性、女性いずれでも e' と有意な関連を認めた。TBW は男性では心機能指標と関連はなく、女性では e' と有意な関連を認めた。E/T 比は男性では \log BNP, s' , e' と有意な関連を認めたが、女性では心機能指標と有意な関連を認めなかった。このように体水分量の各指標と心機能指標との関連において、男女群間で相違を認めた。

(4) 体組成指標と予後

対象者 344 人のうち、343 人の追跡が可能であった（追跡期間は 404 日）。追跡期間中、死亡者 0 人、脳血管疾患発症 0 人、心血管疾患発症 1 人であった。予後予測因子の解析を行うにはイベント発症数が少ないため、解析は行わなかった。

(5) 総括

人工透析や肝硬変患者における体水分管理の指標として有用とされている E/T 比と有意な関連を認めたのは、年齢、性別、BMI（骨格筋量）であった。つまり、高齢、女性、フレイルがあるほど、体水分量全体における細胞外液、つまり血漿、細胞間質液の割合が多いことがわかった。また高齢、女性、フレイルは左室収縮機能の保たれた心不全（HFpEF）患者の特性に一致していることから、体内水分分布の変化が心不全発症のメカニズムの一つであることが示唆された。この結果から、E/T 比が心不全発症予測に有用である可能性が示唆されたが、今回の研究では追跡期間が短くこの仮説を確かめることができなかった。

体内水分分布変化の機序を本研究結果から推察した。E/T 比はコペプチンとは有意な関連は認めないことから、体内水分分布変化とバゾプレシン系との関連は明らかではなかった。しかし、E/T 比が心臓超音波検査における左室機能指標との関連があることから、左室心筋障害と体内水分分布の変化に関連があることが示された。しかし、本研究は横断研究であるため因果関係については言及できない。

今回の研究では体水分量指標が心不全の発症を予測できるかどうかの評価はできなかったが、発症調査を今後も継続しこれらの指標の有用性を明らかにしたいと考えている。

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 Takuya Hasegawa, Masanori Asakura, Hiroshi Asanuma, Makoto Amaki, Hiroyuki Takahama, Yasuo Sugano, Hideaki Kanzaki, Satoshi Yasuda, Toshihisa Anzai, Chisato Izumi, Masafumi Kitakaze.	4. 巻 75
2. 論文標題 Difference in the prevalence of subclinical left ventricular impairment among left ventricular geometric pattern in a community-based population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cardiol	6. 最初と最後の頁 439-446
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jjcc.2019.09.007.	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0件

〔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
---------	---------