

## 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25年 5月23日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590564

研究課題名（和文）持続的潜在性心筋障害は一般健常集団における心血管リスクとなるのか？

研究課題名（英文）Persistent on-going myocardial necrosis in general population

研究代表者

新山 寛 (NIYAMA HIROSHI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：30309778

研究成果の概要（和文）：

末梢血中高感度トロポニン T (hsTnT) は持続性潜在性心筋障害を反映すると示唆されている。一般住民コホートである田主丸健診において、hsTnT と心血管危険因子・心血管疾患サロゲートマーカーの相関関係を検討した。その結果、一般健常人 2,100 名中、約 40% 強に hsTnT が検出された。単変量解析では、年齢、腎機能、高血圧、IMT、尿酸値などが hsTnT の有意な規定因子であったが、多変量解析の結果、独立した hsTnT の規定因子は年齢 ( $p < 0.001$ ) のみであった。宇久島循環器健診コホート (226 名) では、hsTnT 増加と心房細動有病率は有意に正相関を示した。

研究成果の概要（英文）：

Circulating high-sensitivity cardiac troponin T (hsTnT) levels are highlighted as a biomarker reflecting persistent, on-going myocardial damages. We sought to examine the correlation between hsTnT levels and conventional cardiovascular risk factors and surrogate markers for cardiovascular events in healthy general subjects who were registered in the Tanushimaru study. hsTnT was detected (the cut-off level:  $>0.003$  ng/mL) in approximately 40% of 2,100 healthy subjects. Univariate analysis revealed that age, estimated glomerular filtration rate (eGFR) (inversely), hypertension, intima-media thickness, and serum uric acid were significantly associated with hsTnT levels. Multiple regression analysis showed that only age was a significant determinant factor for hsTnT levels ( $p < 0.001$ ). Next, we examined the correlation between the incidence of atrial fibrillation (AF) and hsTnT levels in healthy general subjects in Uku study. Multiple regression analysis revealed that eGFR ( $p < 0.001$ ) and hsTnT levels ( $p = 0.012$ ) were significant determinant factor for AF. Adjusted hsTnT levels were significantly greater in the subjects with AF than in the non-AF subjects ( $p = 0.015$ ). Moreover, the incidence of AF was positively associated with the quartile stratified by increasing hsTnT levels ( $p = 0.003$ ).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：予防医学、心筋障害、心不全、心血管障害、マーカー

## 1. 研究開始当初の背景

(1)本研究に関する国内・国外の研究動向及び位置づけ

①高齢化とともに我が国において慢性心不全患者が増加しており、患者の QOL・予後の悪化のみならず、医療経済的にも大きな問題となっている。慢性心不全はあらゆる心疾患の末期像であるが、明らかな心疾患の既往のない“一般健常人”から心不全を発症する症例も少なからず認められ、潜在性心機能障害を早期に見出すことが循環器公衆衛生上の喫緊の課題である。

②トロポニン T(TnT)は心筋特異的に存在するタンパク質である。急性心筋梗塞によって心筋壊死が生じると、CK, GOT, LDH などのいわゆる心筋逸脱酵素が末梢血で増加するが、TnTは従来の心筋逸脱酵素より早期(発症2時間以内)から末梢血に逸脱する。したがって、近年、TnTは極めて心筋特異性と早期診断感度に優れた心筋壊死マーカーとして循環器救急の場で用いられている。

③慢性心不全患者において、CKなどの心筋逸脱酵素が変化しないにもかかわらず末梢血 TnTが増加していることが注目されている。これらの増加は心不全の重症度に一致して検出頻度が高い。したがって、このような TnT 検出は、持続的な潜在性心筋障害に起因する緩徐な心筋壊死を反映するもので、慢性心不全進展の病態機序に関与するものとして注目されている。

④顕性心不全を有さない高血圧性心疾患症例の 26%、肥大型心筋症症例の 54%、拡張型心筋症症例の 46%に末梢血 TnT が検出されること、検出症例において左室駆出率低下が多くみられ予後が不良であることが報告されている)。したがって、TnT 増加によって検出される持続性潜在性心筋障害は、心疾患を有する患者における心不全や心イベント発症の予測因子となる可能性が示唆されている。

⑤このように TnT 検出は持続的潜在性心筋障害を反映する可能性が示唆されているが、従来用いられる検出法では感度が低いため、一般健常人では検出不可能であった。したがって、これまで一般健常人における末梢血 TnT レベル、末梢血 TnT とその他の既知の心血管危険因子との関係、将来における心血管疾患発症との予測因子となりうるか、についてこれまで、国内外において検討されたことはなく全く知られていない。

(2)これまでの研究成果および着想に至った経緯

①我々は、1958 年以来、世界 7 개국共同疫学研究の日本におけるコホートとして、福岡県田主丸町にて 50 年以上、一般住民を対象とした疫学研究を継続している。田主丸研究は、ほぼ 10 年間隔で 3000 人以上の大規模疫学検診ならびに栄養調査を行っており、悉皆性が極めて高いことで評価されている (Prospective Studies Collaboration. Lancet 2009)。これまでに、安静時心拍数と心血管事故の相関、血中 asymmetric dimethylarginine (ADMA), hepatic growth factor, dehydroepiandrosterone と生命予後の相関、homocysteine, 長鎖 N-3 脂肪酸と動脈硬化、血中インスリンなど、新たな心血管危険因子を報告し循環器予防医学に貢献してきた。

②今年(平成 21 年)は、分担研究者の足達を中心に田主丸一般住民検診の 10 年毎の大検診を 5 月より行っている。一般検診・採血に加え、栄養聞き取り調査。心血管事故サロゲートマーカーとして 10 年前からは心エコー、頸動脈エコー測定、今回からは血圧脈波検査 AI (Augmentation Index) 値も計測している。

③申請者は分担研究者の甲斐とともに、心不全・高血圧・動脈硬化の新規治療法・診断法の臨床的・基礎的研究を展開している。

④今年、従来の 10-30 倍の感度の TnT 定量測定法(高感度 TnT)が開発された。これを用いて、横断的研究のみならず 50 年におよぶ縦断的研究の実績を有する田主丸研究コホートにおいて、末梢 TnT を測定することにより、一般健常人における持続性潜在性心筋障害の意義を明らかに出来るのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

持続的潜在性心筋障害の直接的指標である高感度 TnT 測定による一般健常人における心不全・心血管疾患発症リスクの層別化が可能とすることである。具体的には、田主丸検診における一般健常人集団において、

(1)末梢血 TnT 値の標準値を明らかにする。

(2)高感度 TnT レベルの規定因子、特に既知の心血管危険因子との関係を明らかにする。

(3)心血管疾患サロゲートマーカー(心エコー左室機能・心肥大、頸動脈 IMT 等)との関係を明らかにする。

(4)3 年次に予後追跡調査を行い、縦断的研究により持続性潜在性心筋障害と心不全・心血管疾患発症、死亡との関係を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究対象：

久留米市田主丸地区において平成 21 年 5 月～11 月に 10 年間隔に定期施行された大健診を受診した一般住民約 2,100 名および長崎県佐世保市宇久島地区で平成 22 年 7 月に施行した一般住民循環器健診を受診した 226 名。

#### (2) 健診項目：

- ①一般検診：問診、身体測定（身長、体重、腹囲）、血圧測定
- ②一般採血検査：下記参照
- ③特殊検査用採血：下記参照
- ④検尿・微量アルブミン尿、タンパク尿など
- ⑤栄養聞き取り調査
- ⑥心電図、心エコー図、頸動脈エコー（IMT、プラークインデックス）、血圧脈波検査

#### (3) 高感度 TnT 測定

- ①サンプル：各被検者の凍結血清
  - ②測定法：Roche 社製高感度 TnT 測定キット
- #### (4) 血液サンプル測定
- ①一般採血検査：血算・血液生化学検査
  - ②特殊採血検査：NT-proBNP、血中インスリン、ホモシスチン、カテコラミン、ホルモン系など ELISA 法にて測定

#### (5) 心血管系サロゲートマーカーの評価

- ①心電図：心肥大、異常 Q 波、ST-T 異常、心房細動などの不整脈
- ②心エコー：左室・左房径、左室駆出率、左室重量/体重比、拡張能
- ③頸動脈エコー：内膜中膜厚（IMT）、プラーク数、プラーク指数
- ④血圧脈波検査：PWV, AI

#### (6) 横断的研究：

- ①一般健常者における高感度 TnT の標準値を算出。
- ②単変量解析さらには多変量解析により、高感度 TnT と心血管危険因の相関関係を検討。
- ③心血管イベントのサロゲートマーカー（左室収縮能・左室肥大、頸動脈 IMT、血圧脈波検査 AI など）との相関を検討する。それに基づき高感度 TnT の心不全・心血管リスクとしての意義を検討。

#### (7) 縦断的研究：

予後調査を実施して、高感度 TnT の心血管疾患の予後規定因子としての意義を検討。

### 4. 研究成果

#### (1) 田主丸健診：

- ①一般住民健診に参加した約 2,100 名の一般健診、採血、栄養聞き取り調査、心電図、心エコー図、頸動脈エコー図、血圧脈波測定 augmentation index などのデータを整理、入力し健診データベースを構築した。
- ②高感度 TnT 測定法：  
凍結保存した各被検者のサンプルを高感度 TnT 測定キットを用いて測定した。その結果、一般住民において、hsTnT が測定感度（カッ

トオフ値：0.003 ng/mL）以上であったものは、約 40%強であった。

③高感度 TnT 濃度と心血管危険因子・心血管疾患サロゲートマーカーとの関連についての解析：

単変量解析の結果、年齢、腎機能、高血圧、IMT、尿酸値などが有意な因子であったが、多変量解析の結果、独立した hsTnT の規定因子は年齢（ $p < 0.001$ ）のみであった。心房細動に関しては心房細動有病が hsTnT の独立した危険因子であった。

#### ④考察ならびに今後の展望

本コホートにおける横断研究では、OMD の可能性を示唆する高感度 hsTnT を約 40%の一般健常人において検出することができた。しかしながら、多変量解析では年齢のみが独立した規定因子であり、古典的心血管危険因子、心血管疾患サロゲートマーカーとの関係は明らかに出来なかった。

本研究を施行中に海外から血中 hsTnT と心血管イベントについて大規模観察研究が公表された。心不全の背景疾患として高血圧性心臓病が多い日本人において、冠動脈疾患が多い欧米人とは異なる可能性もあるので、引き続き縦断的研究を続ける。

一方、脳卒中のみならず全死亡の危険因子である心房細動発症と血中 hsTnT の関連はこれまで報告されたことがないので、われわれの別のコホートである宇久島健診コホートにおいて pilot 解析を行い、有意性がのぞまれたら田主丸研究で横断的・縦断的検討を行うこととした。

#### (2) 宇久島健診における心房細動パイロット研究

##### ①宇久島健診：

われわれが年 1 回の循環器健診を施行している宇久島コホートにおいて、心房細動発症と血中 TnT 測定値の関連を検討した。健診項目は田主丸健診と同様である。

##### ②血中 hsTnT 測定：

田主丸健診と同じ測定キットを用いて hsTnT を計測。受診者における hsTnT 検出率も田主丸地区と同程度であった。を開始した。また、健診の際の心電図、心エコー図、臨床データの整理を行った。

##### ③心房細動：

健診受診時の 12 誘導心電図で心房細動を認められたものを心房細動有病者とした。

##### ④心房細動と hsTnT および心血管危険因子との関連：

単変量解析の結果、心房細動は、hsTnT、腎機能（eGFR）、心エコー図左房径が有意な因子であった。多変量解析の結果、独立した心房細動の規定因子は hsTnT（ $p = 0.012$ ）と左房径（ $p < 0.001$ ）であった。また、左房径で補正した hsTnT は、心房細動有病者で非心房細動者より有意に高値であった（ $p = 0.015$ ）。さ

らに、hsTnT 四分位において、hsTnT 増加と心房細動有病率は有意に正相関を示した (p=0.003)。

⑤考察ならびに今後の展望

hsTnT が心房細動のバイオマーカーとなりうる事が示唆された。今後、本研究では評価されていない発作性心房細動との関連を検討する必要がある。

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)

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Huang NF, Niiyama H(他 9 名、2 番目) Embryonic stem cell-derived endothelial cells engraft into the ischemic hindlimb and restore perfusion. Arterioscler Thromb Vasc Biol 30:984-991, 2010. 査読有

[学会発表] (計 6 件)

1. Kai H (他 1 名 1 番目) Candesartan-based Treatment for Variability Lowering of Individual Blood Pressure and Heart Rate at Home Study: CAVALIER at HOME. 日本循環器学会学術集会 (2013.03.15-2013.3.17, 横浜)
2. 姉川敬裕、甲斐久史、梶本英美 (他 7 名) 非弁膜性心房細動を有する脳梗塞患者からみた CHADS2 スコア、CHA2DS2-VASc スコア. 日本心臓病学会学術集会 (2012.9.14-2012.9.16, 金沢)
3. Kai H, Niiyama H(他 4 名) Low diastolic blood pressure is not an independent risk for cardiovascular death in revascularized coronary artery disease patients. (2011.8.27-2011.9.1, Paris, France)
4. Kajimoto H, Kai H(他 3 名) Increased circulating asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease mice induces endothelial dysfunction by inhibiting Ca/Calmodulin-dependent protein kinase II-eNOS signaling. American Heart Association Scientific Meeting 2010 (2010.11.14-17, Chicago, IL, USA)
5. Yasuoka S, Kai H(他 4 名) Eplerenone prevented the large blood pressure variability-induced aggravation of cardiac remodeling by inhibiting of perivascular inflammation in spontaneously hypertensive rats. European Society of Cardiology

Congress 2010 (2010.8.28-9.1, Stockholm, Sweden)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新山 寛 (NIIYAMA HIROSHI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号: 30309778

(2) 研究分担者

姉川 敬裕 (ANEGAWA TAKAHIRO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号: 00511833

安岡 逸 (YASUOKA SUGURU)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号: 10461435

足達 寿 (ADACHI HISASHI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号: 4021251

梶本 英美 (KAJIMOTO HIDEMI)

久留米大学・循環器病研究所・助教

研究者番号: 50349700

甲斐 久史 (KAI HISASHI)  
久留米大学・医学部・准教授  
研究者番号：60281531

武宮 清子 (TAKEMIYA KIYOKO)  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号：20535075  
(2010年度～2011年度)

(3)連携研究者  
なし