

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460739

研究課題名(和文)心・腎・眼疾患の包括的予防のための新しいバイオマーカーに関するコホート研究

研究課題名(英文) Cohort study for new biomarkers in the comprehensive prevention of heart, kidney and eye diseases

研究代表者

山岸 良匡 (Yamagishi, Kazumasa)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：20375504

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：茨城県某市の住民を対象として、健診時に心・腎・眼に関連に関わるバイオマーカーに関する疫学調査を約1万人に実施し、血清N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)と、心電図異常、腎機能低下、眼底異常との関連を見いだした。これにより、1万人規模の総合的な大規模コホート研究のベースラインが構築され、血清NT-proBNP検査、心電図検査、血清クレアチニン検査、眼底検査を含む健診所見をベースラインとするコホート研究の基盤が完成した。

研究成果の概要(英文)：We performed an epidemiological study for new biomarkers in the comprehensive prevention of heart, kidney and eye diseases. We found positive associations of N-terminal fragment prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) with electrocardiogram disorder, renal dysfunction and fundus vascular disorder. In this process, we established a baseline of cohort study including serum NT-proBNP, electrocardiogram, serum creatinine, and fundus examinations.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：NT-proBNP 心電図異常 腎機能低下 眼底変化

## 1. 研究開始当初の背景

過去 50 年間にわたり、欧米やわが国の循環器疫学者は、虚血性心疾患と脳血管疾患を主なターゲットとした研究を進めてきた。特にわが国では、1950～60 年代に猛威をふるった脳出血に対する高血圧対策が奏功し、1970 年代以降、脳卒中の劇的な減少を達成し世界一の長寿国となった。それに伴い、超高齢化に伴い増加する疾患として、心不全等の心疾患、腎疾患（糖尿病性腎症、慢性腎疾患、透析等）、眼疾患（緑内障、白内障、加齢性黄斑変性症、糖尿病性網膜症等）についての対策が急務となっている。

これらの疾患は、これまでの循環器疫学者の主要な研究対象であった虚血性心疾患や脳血管疾患と密接に関連し、または合併する疾患群であり、糖尿病や動脈硬化を共通の基盤とする末梢臓器変化（end-organ damage）の一病態として心・腎・眼連関疾患として捉えることができる。そのため、これまでの生活習慣予防と組み合わせた総合的な予防方法の開発が可能であると考えられる。この考え方は国連や WHO が主唱する生活習慣病（Non-Communicable Disease: NCD）対策の考え方とも符合し、わが国でもこれらの疾患の予防対策を政策的に進める方向性が示されている。

しかしながら、これらの疾患の予防方法に関するわが国のエビデンスは乏しく、従来の循環器疾患対策では十分に対処できないものと考えられる。そこで、その予防方法の開発のため、計画的なコホート研究が必要となる。

これまでに福岡県の久山町研究において、先駆的に慢性腎臓病や眼疾患に関する疫学研究を開始している。また、われわれの研究グループでも、Circulatory Risk in Communities Study（CIRCS 研究）において推定糸球体濾過量に関する疫学研究を実施した（Shimizu, Yamagishi et al. Stroke 2010）ほか、心不全や眼疾患に関しても予備的調査を実施している。しかしながら、先行研究で

は集団規模が数千人程度と少なく、十分な分析を行えるに至っていない。10 万人規模の大規模なコホートである Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk（JACC 研究）においてわれわれは n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取と心不全死亡リスクとの関連を報告した（Yamagishi et al, J Am Coll Cardiol 2008）が、死亡を対象とした研究であるためにエンドポイントの精度には限界があり、直接死に至ることの少ない眼疾患の検討は行えない。そこで本研究では、上述の CIRCS を基盤として、心疾患、腎疾患、眼疾患をエンドポイントして追跡するための 1 万人規模の総合的な大規模コホート研究を立ち上げることとした。このような心・腎・眼疾患を総合的に追跡する研究は前例がなく、また超高齢化を実現したわが国ならではのエビデンスの構築が期待される。

## 2. 研究の目的

本研究では、茨城県内の研究対象地域における生活習慣病に関する保健事業の一環として、心・腎・眼疾患に関わる新しいマーカーを住民健診の検査項目に導入する。具体的には、現行の特定健康診査の必須項目に含まれない検査項目として、心マーカーとして血清 N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（N-terminal fragment prohormone brain-type natriuretic peptide: NT-proBNP）、腎疾患として血清クレアチニン、眼マーカーとして眼底検査を実施し、将来的な追跡を前提にコホートのベースラインを確立する。そして、従来の循環器リスクマーカーと心・腎・眼連関に関するバイオマーカーとの関連を断面的に分析する。

これらにより、以下の効果が見込まれる。

(1) 当該地域において、心・腎・眼疾患の早期発見・早期治療の枠組みが保健事業として構築され、当該地域住民の NCD 予防対策に貢献できることが見込まれる。

(2) わが国において、現段階では不足して

いる心・腎・眼疾患の自然史、発症促進・抑制要因に関する疫学的エビデンスが得られることが期待される。本研究で新しいバイオマーカーの有用性が認められれば、地域や職域における健診項目として広く一般に導入することにより、一般集団において心・腎・眼関連の観点からの予防対策につなげることができる。

(3) 本研究で測定したバイオマーカーと、各種健診結果などを横断的に分析するだけでなく、将来的に前向きに追跡することにより、疾病との関連についてより強固なエビデンスを構築することが可能となる。

### 3. 研究の方法

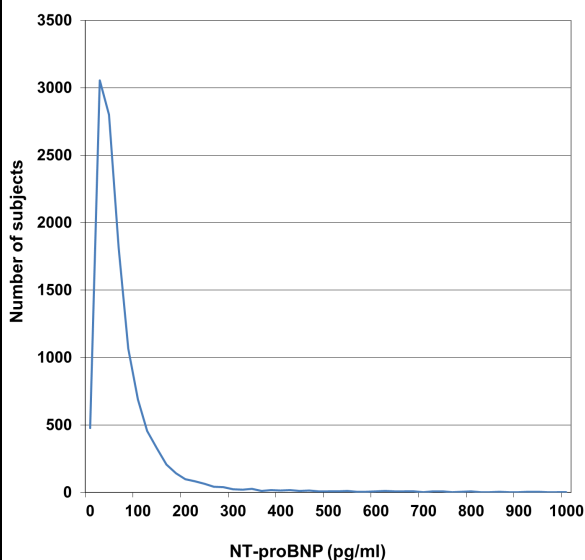
対象は茨城県某市（40歳以上人口約65000人）の40歳以上の住民11,719人である。健診時に血清NT-proBNP検査、心電図検査、血清クレアチニン検査、眼底検査を実施した。対数変換した血清NT-proBNP (pg/ml) 濃度の1標準偏差増加に対する高血圧（収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上、または高血圧服薬あり）、糖尿病（HbA1cがJDS基準で6.1%以上、NGSP基準で6.5%以上、または糖尿病服薬あり）、心電図異常（異常Q波、ST-T変化、心房細動・粗動あり）、腎機能低下（推定糸球体濾過量60ml/分未満）および眼底異常（キースワグナー分類2度以上）の有病との関連を、断面的に分析した。分析には多重ロジスティックモデルを用い、性および年齢を調整した。解析にはSAS 9.4を用いた。

本研究の実施に当たっては、大阪がん循環器病予防センターおよび筑波大学の倫理委員会の承認を得た。

### 4. 研究成果

この集団におけるNT-proBNPの中央値は46（男性39、女性51）pg/mlであった。また、NT-proBNPの分布は、55 pg/ml未満が57.8%、55～124 pg/mlが29.7%、125～399 pg/mlが10.5%、400～899 pg/mlが1.5%、900 pg/ml

図1 NT-proBNPの分布



以上が0.6%であった（図1）。

図1の通り、NT-proBNPの分布は正規分布しなかった。このため、NT-proBNPを対数変換した上で1標準偏差増加当たりの各従属変数の性・年齢調整オッズ比（95%信頼区間）を算出した。それぞれの従属変数のオッズ比は、高血圧で1.18（1.13-1.24）と弱い正の関連、糖尿病で0.93（0.87-0.99）と弱い負の関連が見られた。一方、心・腎・眼に関する所見については、心電図異常では3.41（3.03-3.83）、腎機能低下では1.41（1.33-1.50）、眼底異常では1.45（1.28-1.64）といずれも比較的強い正の関連が認められた。

これらの関連は、NT-proBNPを5群（55 pg/ml未満、55～124 pg/ml、125～399 pg/ml、400～899 pg/ml、900 pg/ml以上）のカテゴリに分けた場合でも概ね同様であり、心電図異常、腎機能低下、眼底異常との関連が特に強かった。心電図異常の中でも心房細動・粗動との関連が強く、心房細動・粗動を有する者のうち78.8%はNT-proBNPが400 pg/ml以上であった。一方、NT-proBNPが400 pg/ml以上の者のうち、心房細動・粗動を有する者の割合は47.9%であり、900 pg/ml以上では64.7%であった。なお、NT-proBNPが125 pg/ml

未満では心房細動・粗動はほとんどおらず、有病割合は0.1%未満であった。

これらの結果から、心不全患者のバイオマーカーとして用いられる NT-proBNP が、健常者において心電図異常所見や腎機能低下、眼底所見とも関連し、末梢の動脈硬化を基盤とする心・腎・眼の末梢臓器変化を総合的に反映するバイオマーカーであることが示された。

さらに、本研究の目的である1万人規模の総合的な大規模コホート研究のベースラインが構築され、血清 NT-proBNP 検査、心電図検査、血清クレアチニン検査、眼底検査を含む健診所見をベースラインとするコホート研究の基盤が完成した。

#### 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 0件)

[学会発表](計 3件)

1. 前沢洋介, 山岸良匡, 山海知子, 梅澤光政, 船橋昭雄, 河添宏美, 廣瀬久美子, 高浜晴美, 若林洋子, 木山昌彦, 磯博康. 地域住民における NT-proBNP と末梢臓器変化との関連. 第53回日本循環器病予防学会学術総会. 平成29年6月16日~17日(発表予定). 京都大学医学部創立百周年記念施設 芝蘭会館(京都府・京都市)
2. 山岸良匡. 地域における予防対策を主体とした循環器疫学研究: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). 第64回日本心臓病学会学術集会. 平成28年9月23日~25日. 東京国際フォーラム(東京都・千代田区)
3. 山岸良匡. 生活習慣・生体バイオマーカー: CIRCS, JPHC, JACC, IPHS 等の長期大規模コホート研究の成果について. 第39回日本脳卒中学会総会. 平成

26年3月13日~15日. 大阪国際会議場 グランキューブ大阪(大阪府・大阪市)

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

#### 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・准教授  
研究者番号: 20375504

##### (2)研究分担者

磯 博康 (ISO, Hiroyasu)  
大阪大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 50223053

##### (3)連携研究者

なし

##### (4)研究協力者

木山 昌彦 (KIYAMA, Masahiko)  
岡田 武夫 (OKADA, Takeo)  
北村 明彦 (KITAMURA, Akihiko)  
今野 弘規 (IMANO, Hironori)  
崔 仁哲 (CUI, Renzhe)  
梅澤 光政 (UMESAWA, Mitsumasa)  
村木 功 (MURAKI, Isao)  
久保 佐智美 (KUBO, Sachimi)  
佐田 みずき (SATA, Mizuki)  
岡田 知佳 (OKADA, Chika)  
村井 詩子 (MURAI, Utako)  
前沢 洋介 (MAEZAWA, Yosuke)