

早期心不全マーカーを用いた産業保健スクリーニング応用に関する疫学研究

神田 秀幸(福島県立医科大学衛生学・予防医学講座 講師)

1.序論

産業保健分野において、過労死、突然死につながる循環器疾患の予防は重要な課題である。勤労者、特に屋外作業を主とする労働者は、発汗等により体内の水分量・血液量の変化が大きく、循環動態の変化による循環器系にかかる負担は大きい。より早期に心負担の状況を把握し、その関連要因を見出すことが出来れば、勤労者の心不全予防に大いに役立つものと思われる。

しかし、同じ循環器系疾患である脳卒中や虚血性心疾患に比べ我が国における心不全の疫学に関する報告は、極めて少ない。これまで心不全の診断は自覚症状や心エコーによってなされていたが、その段階で現れる状態は心不全が進行している状態であり、心不全の早期発見には適していなかった。1988年に発見されたBタイプナトリウム利尿ペプチド(BNP)は生化学的な指標で心不全を簡便で精度が高く評価出来る検査法として、現在臨床研究において心不全診断のマーカーとして重要な役割を成しつつある。BNPはわずかな採血のみによってより早期の段階の心不全状態を明らかにすることが出来るという簡便性を有する。

そこで本研究では、勤労男性を対象とし、一般労働者集団レベルでのBNPの上昇に影響を与えている要因、すなわち正常範囲内にありながらも早期の心不全危険要因を解明することを目的としている。

2.方法

福島県内にある民間旅客鉄道会社に勤務する22-68歳の一般労働者82名のうち、研究参加の同意が得られた78名を対象とした。血液は、健診時随時の状態で対象から採取された。血清は採血後直ちに分離され、通常の健診項目測定および血漿BNP値の測定を実施した。

血漿BNP濃度測定は、血漿分離後、化学発光酵素免疫測定法(CLELIA法)を用いて測定した。対象者のBNP値の分布は、最小4pg/ml未満から最大67.0pg/mlであった。本研究では、測定し

た血漿 BNP 濃度から、中央値(BNP 値 9.5pg/ml)以上を高 BNP 血症(以下 High-BNP)群、それ以外を通常 BNP(以下 Normal-BNP)群と定義した。

統計解析は、高 BNP 血症群と対照群の属性の比較に関しては、連続の場合 t-test、カテゴリーの場合 χ^2 test を用いた。統計解析はいずれも両側検定、有意水準 5%とした。

3.結果

研究対象とした勤労男性において、High-BNP 群は Normal-BNP 群に比べ、平均年齢が高く (High-BNP:44.3 歳 vs Normal-BNP:35.6 歳)、平均収縮期血圧および拡張期血圧が高かった(平均収縮期血圧: High-BNP: 131.0mmHg vs Normal-BNP: 128.4mmHg、平均拡張期血圧: High-BNP: 74.3mmHg vs Normal-BNP: 73.0mmHg)が、いずれも統計的有意水準に達しなかった。High-BNP 群と Normal-BNP 群の間で、平均 BMI、平均血清総コレステロール、平均血清 HDL-コレステロール、飲酒率、喫煙率、心電図異常率に統計的有意な差はみられなかった。

4.考察

勤労青壮年勤労男性を対象とし、正常範囲内にありながらも BNP の上昇に影響を与えている要因、すなわち早期の心不全危険要因を示唆する項目として、加齢、平均収縮期および拡張期血圧の上昇が可能性として考えられた。

これまでの研究で、高血圧と心不全の発症に有意な正の関連が報告されている^{1,2)}。本研究でも、血圧上昇とBNP高値との間に正の関連の傾向を認めた。高血圧とBNP高値との関連は欧米諸国の研究で同様の結果が示されているが、我々は正常範囲内の BNP 値の増加であっても血圧の上昇が無症候性心不全に関与しているかもしれないという可能性を示した。全身の血管抵抗や血管内容量の増大から引き起こされる高血圧や血圧上昇は、心拍出量や左室駆出率の減少を伴う左室後負荷の増大を引き起こし、結果としてうっ血性心不全の原因になると考えられる²⁾。

BNP は心臓に保護的なペプチドであり、腎臓での水や Na の排泄を促進する利尿作用がある

3.4)。正常範囲内でありながら高 BNP 値を示した対象者では、BNP によって塩分排泄が促進され心臓に保護的な作用が生じた可能性を否定できない。しかしながら、高 BNP 値を示した対象者は平均収縮期および拡張期血圧が高かったことから、継続的に血圧上昇を維持している可能性があり、高 BNP 血症は循環器を保護するための防御反応として生じていると考えられた。したがって、高血圧症でなくとも血圧の上昇は心不全や左室機能不全のより早期の危険因子であると考えられる。

本研究で勤労一般男性にみられる BNP 高値に関連していた加齢、高血圧は、これまでわが国のコホート研究で報告されている脳卒中の古典的な危険因子と類似した傾向を有していた^{5,6,7,8)}。しかしながら、虚血性心疾患の危険因子である血清総コレステロール値^{9,10,11,12)}と BNP 濃度とは関連を見出すことが出来なかった。本邦では欧米諸国に比べて虚血性心疾患の死亡や発症が少ないため^{13,14,15)}、日本人集団において無症候性心不全の危険因子が脳卒中の危険要因と類似しているのは妥当な結果かもしれないと思われる。

本研究の限界として、まず BNP 値の cut-off 値を 9.5pg/ml 以上を高 BNP 血症とした点である。临床上 BNP 値 40pg/ml 以上あるいは 100pg/ml 以上で異常と判定されるのであって、9.5pg/ml 以上は心不全を示すものではない。しかし、BNP 値が正常範囲内にあっても BNP の上昇に影響を与えている要因を明らかにすることは、本研究の目的であるより早期に心負担状態を把握でき、示された要因は早期心不全予防の対策点になり得ると考えた。また、研究対象のサンプルサイズが 78 名と少ない人数であり、統計的に有意な差を得ることが出来なかった。今後、サンプルサイズを増やすことによって、結果が強固なものになるよう研究を継続する方針である。

本研究は、血漿 BNP 測定を早期心不全スクリーニング検査として勤労一般男性集団に用いることによって、加齢や血圧上昇が無症候性心不全の規定要因となるかもしれない可能性を示唆した。この研究は、勤労者における早期心不全予防に必要な予防策を示すもので、労働衛生上重要な示唆を与えられた。

5.謝辞

本研究は、財団法人福島県労働保健センターの産業医学・産業保健調査研究助成によって行われた。

6.参考文献

1. Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, Ferlinz J. (1988) Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. Traits among urban blacks. Arch Intern Med.148, 2013-6.
2. Strauer BE. (1986) Hypertension and the heart: clinical studies. Handbook of Hypertension, vol.7(ed by Zanchetti A, Tarazi RC), Elsevier, New York.
3. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H(1991) Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J Clin Invest. **87**, 1402-12.
4. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. (1994) Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation. **90**, 195-203.
5. Lin CH, Shimizu Y, Kato H, Robertson TL, Furonaka H, Kodama K, Fukunaga Y. (1984) Cerebrovascular diseases in a fixed population of Hiroshima and Nagasaki, with special reference to relationship between type and risk factors. Stroke.**15**, 653-60.
6. Tanaka H, Hayashi M, Date C, Imai K, Asada M, Shoji H, Okazaki K, Yamamoto H, Yoshikawa K, Shimada T (1985) Epidemiologic studies of stroke in Shibata, a Japanese provincial city: preliminary report on risk factors for cerebral infarction. Stroke.**16**, 773-80.
7. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K, Detels R. (1982) Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. Stroke.**13**, 62-73
8. Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, Konishi M, Tsujioka K, Tanigaki M, Nakanishi N, Ozawa H, Kojima S, Komachi Y. (1980) Multivariate analysis of risk factors for stroke. Eight-year follow-up study of farming villages in Akita, Japan. Prev Med. **9**, 722-40.
9. Kiyohara Y, Ueda K, Fujishima M. (1990) Smoking and cardiovascular disease in the general population in Japan. J Hypertens Suppl. **8**, S9-15.
10. Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, Doi M, Iso H, Sato S, Kitamura A, Iida M, Konishi M, Nakanishi N(1989) Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. Circulation.**79**, 503-15.
11. Ueshima H, Tatara K, Asakura S. (1987) Declining mortality from ischemic heart disease

- and changes in coronary risk factors in Japan, 1956-1980. Am J Epidemiol. **125**, 62-72.
12. Ueshima H. (1989) Changes in dietary habits, cardiovascular risk factors and mortality in Japan. Acta Cardiol. **44**, 475-7.
13. Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H. (2003) What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? J Intern Med. **253**, 169-80.
14. Sekikawa A, Horiuchi BY, Edmundowicz D, Ueshima H, Curb JD, Sutton-Tyrrell K, Okamura T, Kadowaki T, Kashiwagi A, Mitsunami K, Murata K, Nakamura Y, Rodriguez BL, Kuller LH. (2003) A "natural experiment" in cardiovascular epidemiology in the early 21st century. Heart. **89**, 255-7.
15. Statistics and Information Department. Ministry of Health and Welfare, Labor. (2003) Vital Statistics of Japan 2001. p390-91. Health and Welfare Statistics Association; Tokyo.