

17 地域在住高齢者における動脈硬化性疾患の発症と生活機能障害の要因に関する研究(香北町研究)：ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値は、心疾患のない地域在住高齢者における入院を予測する

研究代表者名：西永正典

共同研究者名：清水祐司、高田 淳、宮野伊知郎、土居義典

施設名：高知大学老年病・循環器・神経内科学、医療学（公衆衛生学）

背景・目的

超高齢社会を迎え、入退院を繰り返す「虚弱」高齢者が著しく増加していることから、地域在住の高齢者の中で入退院を繰り返す「虚弱」な高齢者を抽出する簡便なマーカーが求められてきた。一方、これまで心不全状態を反映して上昇するとされてきた、血漿ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 値に関して、近年、脳血管疾患や腎機能障害との関連が数多く報告されるに至った。そこで、今回我々は、心疾患、脳血管疾患、腎機能障害など、多くの慢性疾患を潜在的に抱える地域在住高齢者の「虚弱」を示すバイオマーカーとして、BNP 値がこれら高齢者の入院を予測できるか否かを検討した。

方法・対象

高知県 K 町において、明らかな脳・血管疾患の既往のない 65 歳以上の地域在住高齢者 644 人に対して、血液生化学・心電図・心エコー検査を施行し、さらに降圧薬内服の有無、過去 1 年間の入院の有無、脳ドックなどによる無症候性脳血管疾患の有無についてアンケートを行い、血圧、認知機能検査 Mini-Mental State Examination (MMSE) および日常生活活動度 (ADL) を健診で評価した。陳旧性心筋梗塞、心機能低下、弁膜症、心房細動、腎機能低下 (血清クレアチニン 2.0mg/dL 以上) が明らかな 42 例を除外。残りの 602 例の健常高齢者 (男性 226 例、女性 376 例、平均年齢 80.3±6.2 歳) を対象として、解析を行った。さらにその後、毎年、担当保健師が対象者の入院とその原因を、アンケート結果をもとに確認した。

結果

- 1) 追跡期間の中央値は 37 ヶ月 (2~48 ヶ月) で、期間中に 112 例が入院した。
- 2) 初回健診時の各指標について、入院群 (112 例) と非入院群 (490 例) で比較した。入院群では、年齢、血清クレアチニン値、血漿 BNP 値が有意に高く、逆に血清アルブミン値、総コレステロール値、MMSE 得点、ADL スコア得点が有意に低かった。さらに、入院群では、男性および無症候性脳血管障害のある割合が有意に高かった (Table 1)。
- 3) 入院発生までの期間について Cox ハザードモデルで検討した。上記の入院群、非入院群の 2 群間で異なる指標で補正しても、血漿 BNP 値、ADL スコア得点、無症候性脳血管疾患の有無が独立した入院の決定因子として残った。
- 4) 血漿 BNP 値の入院ハザード比は、1 標準偏差上昇で 1.36 (95%CI=1.05~1.75, p=0.02) であった (Table 2)。

Table 1 Baseline characteristics

Characteristics	Hospitalized subjects	Subjects without hospitalization	P-value*
	(n = 112)	(n = 490)	
Age (years)	83.2 ± 6.3	79.6 ± 5.9	< 0.001
Men (%)	53/111 (47.7%)	174/490 (35.6%)	0.02
Creatinine (mg/dL)	0.86 ± 0.25	0.78 ± 0.18	0.001
Total cholesterol (mg/dL)	189 ± 39	199 ± 32	0.008
Albumin (mg/dL)	4.18 ± 0.36	4.26 ± 0.25	0.003
Log BNP (pg/mL)	1.75 ± 0.42	1.58 ± 0.34	< 0.001
Hemoglobin A1c (%)	5.38 ± 0.64	5.46 ± 0.86	0.33
Casual systolic blood pressure (mmHg)	143 ± 21	143 ± 24	0.85
MMSE	25.9 ± 3.8	27.0 ± 2.8	0.005
ADL score (range 0-21)	20.2 ± 1.9	20.7 ± 1.1	< 0.001
Asymptomatic CVD (%) [†]	25/109 (22.9%)	39/486 (8.0%)	< 0.001
Antihypertensive medications (%)	44/105 (41.9%)	176/445 (39.6%)	0.69

MMSE; Mini-Mental State Examination

* P-value was computed using two-sample *t* test (when continuous) or Fisher exact test (when dichotomous)

Table 2 Hazard ratios for hospitalization

Characteristics	Hazard ratios (95%CI)	P-value [§]
Age	1.03 (0.99 ~ 1.07)*	0.20
Men	1.48 (0.87 ~ 2.49)	0.14

Creatinine	1.11 (0.88 ~ 1.41) [†]	0.38
Total cholesterol	0.82 (0.64 ~ 1.04) [†]	0.10
Albumin	0.97 (0.77 ~ 1.23) [†]	0.81
Log BNP	1.36 (1.05 ~ 1.75) [†]	0.02

MMSE	1.05 (0.98 ~ 1.12) [‡]	0.15
ADL score	1.23 (1.08 ~ 1.40) [‡]	0.001
Asymptomatic CVD**	3.24 (1.96 ~ 5.36)	< 0.001

MMSE; Mini-Mental State Examination

* 1 year older

† 1 SD increment 1 year old

‡ 1 point decrement

§ P-value was computed using multiple logistic analysis

5) 入院の原因は、悪性新生物 18 例 (16.1%)、ADL 低下などによる独居困難 13 例 (11.6%)、脳血管疾患 12 例 (10.7%)、心疾患 11 例 (9.8%)、整形外科疾患 10 例 (8.9%)、認知症 9 例 (8.0%)、肺炎 6 例 (5.4%)、腎不全 4 例 (3.6%)、その他の原因 16 例 (14.3%)、原因不明 13 例 (11.6%) であった。

6) ADL 低下による独居不能、脳血管疾患、心疾患、認知症、および肺炎による入院群では、血漿 BNP 値がより高値であった。

考察

血漿 BNP 高値例が入院に至る機序は明らかではないが、血漿 BNP 高値例の中には、心エコー検査で除外できない程度の心不全が潜在性に存在し、追跡中に発症して入院したと考えられる例、同様に、無症候性脳血管障害があり、追跡中に新たに脳血管障害を発症したり、肺炎・ADL 低下・認知機能低下が進行し

たりして入院したと考えられる例がみられた。また、初診時軽症の腎機能障害であっても、経過中に腎不全となり、入院に至る例も一部みられた。以上のように、血漿 BNP 値は、将来の入院につながり、かつ多くの地域在住高齢者が潜在的に抱えている、様々な病態を早期に検知できるという点で、入院を伴う高齢者の総合的な「虚弱」状態のバイオマーカーとなると考えられた。

結論

地域在住高齢者において、血漿 BNP 値は、無症候性心疾患、脳血管疾患、慢性腎機能障害などを含むさまざまな入院を予測するうえで、有用なバイオマーカーとして利用できる可能性がある。

文献

- 1) Shimizu Y, Nishinag M, Takata J, Miyano I, Okumiya K, Matsubayashi K, Ozawa T, Yasuda N, Doi Y : B-type Natriuretic Peptide is Predictive of Hospitalization in Community-dwelling Elderly Without Heart Diseases. *Geriatrics and Gerontology International* 2009 ; 9 : 148-154

統合研究の追跡状況と研究課題との関連

統合研究登録 1119 例 (男 433 例、女 686 例) (1999~2003 年登録) を追跡中。市町村合併により、以前のように自治体から情報が提供されなくなったため、公表されている広報誌から死亡をピックアップする一方、昨年 9 月のかずさアークでのアドバイスにしたがって、担当保健所所長に高知大学公衆衛生学教室を介して依頼を行い、新自治体および担当保健所所長から閲覧許可がおり、より正確な死亡および原因について確認できるようになった。なお、アンケート調査は、例年通り 2009 年 6 月に実施予定である。

本個別研究は、統合研究における疾患発症による入院より前に、バイオマーカーである血漿ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の測定値によって、地域在住の 75 歳以上の健常高齢者の ; 入院を予測できることを示した。成果は、日本動脈硬化研究基金の助成を受けたことが明記され *Geriatrics and Gerontology International* (2009 年 6 月) に掲載された。