

令和 2 年 8 月 19 日現在

機関番号：84404

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19873

研究課題名(和文)都市部地域住民を対象とする頸動脈硬化症予防診断のためのリスクスコアに関する研究

研究課題名(英文)A Risk Score for the Prediction of Carotid Atherosclerosis in the general urban population

研究代表者

小久保 喜弘(Kokubo, Yoshihiro)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：20393217

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文):頸動脈プラーク進展の定義とその後の循環器病発症リスクとの関係は不明瞭であった。我々は追跡可能な4724名を対象に2年ごと頸部超音波検査を20年間実施した。59,909人年の追跡研究の結果、脳卒中221名、CHDが154名観察された。総頸動脈最大IMT>1.1mmをプラークと定義し、循環器病発症予測を一番説明できることが分かった。さらにプラーク進展後の循環器病発症との関係も明らかとなった。さらに、プラーク進展に関するリスク因子を同定し、性年齢、収縮期血圧、総コレステロール、HDLコレステロール、過体重、喫煙、糖尿病がみられ、これらの因子を用いてリスクスコアを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
生活習慣の改善のポイントや動脈硬化罹病のリスクスコアを世界で初めて示すことが出来るため、動脈硬化ガイドラインなどで引用でき、動脈硬化予防に大きく寄与することが可能な研究といえる。これらのエビデンスを用いて、頸動脈エコー検査を実施せずとも、健診や外来のデータを用いてプラーク進展の予測確率を簡便に掲載できることが可能となる。

研究成果の概要(英文):No prospective study of the relationship between IMT progression and incident CVD has been performed. We studied 4724 participants without CVD who had carotid ultrasonography. Carotid ultrasonographic follow-up was performed every 2 years, newly revealing 193 CCA plaques. During the 59,909 person-years of follow-up, we observed 221 strokes and 154 CHD events. CCA plaque was a risk factor for CVD. Also, we developed a scoring system for each risk factor as follows: 2, 4, 6, 9, and 11 points for age 40's to 80's; -1 point for women; 1, and 2 points for SBP=120-159, and 160mmHg; 1, 2, and 3 points for TC=160-239, 240-279, and 280mg/dL; 2, and -1 points for HDLC<35 and 60mg/dL; 1 point for overweight or current smoking; and 2 points for diabetes. In conclusion, this study provides the first demonstration that new progression of incident CCA plaque is a CVD risk. We have developed a 10-year risk score for the plaque in routine health examinations and outpatients.

研究分野：予防医学

キーワード：頸動脈硬化 プラーク進展 循環器病 追跡研究 危険因子 リスクスコア

## 1. 研究開始当初の背景

頸動脈超音波検査により非侵襲的に血管内のプラークや動脈内膜中膜複合体厚(IMT)が測定できるようになった(Circulation.1986;74:1399-1406)。それに伴い、循環器病の古典的リスクと頸動脈 IMT やプラークとの断面研究が報告されるようになり、頸動脈 IMT と循環器病との関連も出てきて、循環器病のサブクリニカル指標とした検査として認められるようになった。しかし、地域住民を対象とした疫学研究では、必ずしも統一した見解がない。メタ解析では総頸動脈 IMT が 0.1mm 増すときの循環器病発症リスクは 9%増加するが、更に Framingham スコアで考慮すると IMT の寄与が小さい(JAMA.2012;796-803)。その理由の一つに、平均 IMT や相関解析を用いた検討では循環器病の寄与が小さく、最大 IMT で評価した方が循環器病発症の予測能がよいことは我々の先行研究でも同様である(Stroke.2011;42:e271-2)。またプラークのカットオフ値は総頸動脈の最大 IMT で 1.1mm といわれ(Neurosonology.2006;19:49-69)、我々の先行研究でも同様であった。

これまでの疫学研究では、横断研究として危険因子とプラークとの関係を示すにすぎず、追跡研究の報告は ARIC 研究、MESA 研究、Tromsø 研究等数例のみである。それも、10 年間に 2 回測定した縦断研究が数編あるに過ぎない(Stroke.2014;45:3257-62, Stroke.2012;43:1818-23)。例えば高血圧はプラークの危険因子ではあることは横断研究で明らかであるが、血圧のレベル別にプラーク罹病リスク(追跡期間中にプラークになるリスク)に関する追跡研究はない。それは追跡期間中に同一対象者に繰り返し頸動脈エコー検査を実施する施設が殆どないからである。

我が国の高齢者率は国際的に一番高く、高齢者の健康寿命を延伸するためには、動脈硬化の予防が必要不可欠である。それゆえ、頸動脈硬化症罹病の古典的リスクを一つずつ検討し、そのリスクスコアを作成し、頸動脈硬化症罹病の 10 年後予測ツールを作成し、動脈硬化罹病をエンドポイントとした生活習慣の改善ポイントを提示することが緊急課題である。

## 2. 研究の目的

動脈硬化の予防のためには、追跡研究を行い動脈硬化罹病リスクに関する研究が必要である。しかし、頸動脈エコー研究のほとんど全ては横断研究であり、同一対象者を時系列に検査を行った研究は、ARIC 研究、MESA 研究、Tromsø 研究など数えるほどしかなく、それも 2 回計測した縦断研究のみが数報されているに過ぎない。そのため、動脈硬化(プラーク)になる罹病リスクの研究がない。動脈硬化の定量的な研究はこれまで頸動脈を用いて行われてきている。吹田研究では頸動脈エコー検査を用い、同一対象者に対して 2 年ごとに健診と頸動脈エコー検査を時系列に繰り返し実施して、古典的リスクと頸動脈硬化の罹病リスクとの関係を解析し、わが国の頸動脈硬化症の罹病リスクスコアを開発し、ガイドラインとして活用される資料を作成する。さらに、食事や運動などの生活習慣要因を加えて解析を行い、10 年後の頸動脈硬化になる予測確立のより高いリスクスコアを作成し、わが国の動脈硬化予防およびそのための具体的な生活習慣改善の指針に寄与できるエビデンスを資することを目的とする。

## 3. 研究の方法

・研究対象者：平成元年に吹田市住民台帳から無作為抽出され、国立循環器病研究センターで健診受診を受けた 30～79 歳の 8,360 名のうち、1994 年以降に健診時に合わせて頸動脈エコー検査を実施して追跡可能な 5,331 名を本研究対象者とする。

・研究方法：平成元年より 2 年ごとにコホート研究対象者に健診受診勧奨を行い、国立循環器病研究センターで健診を実施している。研究対象者に対して、健診時に空腹時採血を行い、血液生化学(総コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロール、GOT、GPT、GTP、総蛋白、血清アルブミン、A/G 比、血糖、HbA1c、クレアチニン、尿酸)、血算、尿定性、肥満指数(Body mass index、皮下脂肪、腹囲、臀囲、体脂肪率)、安静時 12 局誘導心電図検査、診察を実施する。生活習慣問診は、喫煙、飲酒歴、既往・現病歴を用いた。

・頸動脈エコー検査：超音波エコー(東芝 SSA-250A-7.5-MHz transducers)機器を用い、受診者の両側鎖骨上縁から下顎下縁にかけての観察可能な総頸動脈(CCA)から膨大部(Bif: bifurcation)、内頸動脈(ICA)、外頸動脈(ECA)の内膜中膜複合体厚(IMT)値を測定する。長軸方向で CCA と Bif の境から心臓側 10mm の遠位壁部 IMT と近位壁部 IMT 値を測定する。両側のこれらの平均値を平均 IMT 値と定義する(Stroke.2003;34:1628-33)。

・頸動脈硬化症のカットオフ値：先行研究でベースライン時の総頸動脈最大 IMT 値(CMax-IMT)および頸動脈全体の中での最大 IMT 値(Max-IMT)をカテゴリー別に分けて、循環器病発症との関連について追跡研究を行い、循環器病発症を一番説明のつく部位と IMT 値を同定する。

・妥当性の検討：頸動脈エコー検査の同時再現性、検査者間による再現性についての妥当性を行い、精度の高いものであった(Arch Intern Med.2000;160:2297-303, Stroke.2003;34:1628-33)。

## 4 . 研究成果

### 4 - 1 . 頸動脈プラークの定義同定に関する研究

59,909 人年の追跡期間中、375 名の CVD 発症(脳卒中 221 名、虚血性心疾患 154 名)が観察された。第 1 四分位を基準に、第 4 四分位での CVD 発症の調整ハザード比(95%CI)は、平均 IMT (> 0.95mm)で 1.9 (1.2-3.1)、CMax-IMT >1.1mm (CMax プラーク)で 2.4 (1.4-4.1)、Max-IMT (> 1.7 mm)で 2.2 (1.4-3.5)であった。吹田リスクスコアに IMT を投入すると CVD 発症予測能の C 統計値は何れも上回った。吹田リスクスコアにおける純再分類改善度は、CMax プラーク(5.9, p=0.01)で一番、吹田スコアの予測能を僅かに向上させることができた。さらに、平均 5.1 年間の追跡期間中に CMax プラークになる群の調整ハザード比(95%CI)は、CVD で 1.9 (1.1-3.3)、全脳卒中で 2.0 (1.0-3.9)であった。以上のことから、CMax プラークは CVD 発症リスクであり、CMax プラーク進展することが CVD 発症リスクであることを初めて示せた。

### 4 - 2 . 頸動脈プラーク進展の古典リスク因子に関する追跡研究

1994 年 4 月~2001 年 8 月の初診時に、吹田研究対象者 4,724 人(平均年齢 59.7 歳 ± 11.0 歳)に頸動脈超音波検査を両側全体に施行した。頸動脈プラークは総頸動脈最大内膜中膜複合体厚 >1.1mm と定義し、追跡期間中初めてプラークを認めた時点で打ち切りとした。初診時プラーク (n=1,044)、追跡不能 (n=167)、欠損データ (n=2) を除去し、3,511 人に対して 2 年毎に頸動脈超音波検査を 2016 年 3 月まで実施した。多変量調節 Cox 比例ハザードモデルを用いて頸動脈プラーク罹病リスク因子を解析した。38,454 人年の追跡期間中に 1,771 人の頸動脈プラーク進展がみられた。頸動脈プラーク進展調整ハザード比(95%信頼区間)は、総コレステロール(TC)<160mg/dL を基準に 160-239、240-279、>280mg/dL で夫々 1.28 (1.02-1.60)、1.54 (1.19-1.98)、2.06 (1.39-3.07)、HDL コレステロール(HDL) 35-49mg/dL を基準に <35、>60mg/dL で夫々 1.58 (1.15-2.16)、0.84 (0.73-0.95)、収縮期血圧(SBP) <120mmHg を基準に 120-139、140-159、>160mmHg で夫々 1.14 (1.01-1.29)、1.30 (1.07-1.58)、1.53 (1.13-2.08)、正常血糖を基準に糖尿病型は 1.44 (1.13-1.85)、正常体重を基準に過体重以上は 1.30 (1.15-1.47)、喫煙しないを基準に現在喫煙は 1.26 (1.09-1.45)であった。以上のことから、本研究の地域住民対象による頸動脈プラーク進展リスク因子が、TC、SBP で正相関、HDL で逆相関、糖尿病型、過体重以上、喫煙であることが初めて分かり、今後の頸動脈硬化予防に役立てることが可能である。

### 4 - 3 . 頸動脈プラーク進展移管するリスクスコアに関する研究

38,454 人年の追跡期間中に 1771 人の頸動脈プラーク進展がみられた。プラーク進展に対する各危険因子のスコアは以下の通りであった。年代が 30~80 歳代の順に 0, 2, 4, 6, 9, 11 点、女性で 1 点、収縮期血圧が <120, 120-159, ≥160mmHg の順に 0, 1, 2 点、総コレステロールが <160, 160-239, 240-279, ≥280mg/dL の順に 0, 1, 2, 3 点、HDL コレステロールが <35, 35-59, ≥60mg/dL の順に 2, 0, -1 点、過体重、喫煙で 1 点、糖尿病で 2 点であった(C 統計値 0.647: 95%信頼区間 0.629-0.665)。頸動脈プラーク進展リスクスコアが 2 点と 10 点の人は、10 年後に頸動脈プラーク進展となる予測確率が夫々 27%、62%であった。以上のことから、古典的リスクを用いて頸動脈プラーク進展のリスクスコアを開発した。健診や日常外来で頸動脈エコー検査をせずに簡便にプラーク進展の 10 年後予測確率を推計できる様になった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kokubo Yoshihiro, Watanabe Makoto, Higashiyama Aya, Nakao M Yoko, Nakamura Fumiaki, Miyamoto Yoshihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e007720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.007720	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 -
1. 著者名 Kokubo Yoshihiro, Padmanabhan Sandosh	4. 巻 7
2. 論文標題 Necessity of Preventing Cardiovascular Disease by Smoke-Free Policies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e011120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.011120	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 該当する
1. 著者名 Ogata Soshiro, Watanabe Makoto, Kokubo Yoshihiro, Higashiyama Aya, Nakao Yoko M., Takegami Misa, Nishimura Kunihiro, Nakai Michikazu, Kiyoshige Eri, Hosoda Kiminori, Okamura Tomonori, Miyamoto Yoshihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Longitudinal Trajectories of Fasting Plasma Glucose and Risks of Cardiovascular Diseases in Middle Age to Elderly People Within the General Japanese Population: The Suita Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e010628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.010628	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 -
1. 著者名 Kokubo Yoshihiro, Higashiyama Aya, Watanabe Makoto, Miyamoto Yoshihiro.	4. 巻 24
2. 論文標題 A comprehensive policy for reducing sugar beverages for healthy life extension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med.	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-019-0767-y	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 -

1. 著者名 Kokubo Y, Padmanabhan S, Iwashima Y, Yamagishi K, Goto A.	4. 巻 24
2. 論文標題 Gene and environmental interactions according to the components of lifestyle modifications in hypertension guidelines.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med.	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12199-019-0771-2.	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 該当する

1. 著者名 Higashiyama A, Kokubo Y, Watanabe M, Nakao YM, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y	4. 巻 30
2. 論文標題 Echocardiographic Parameters and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: The Suita study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Epidemiol	6. 最初と最後の頁 183-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20180251	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 -

1. 著者名 Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kusano Kengo, Miyamoto Y.	4. 巻 81
2. 論文標題 Development of a Basic Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in a Japanese General Population. - The Suita Study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ J	6. 最初と最後の頁 1580-1588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-17-0277	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 -

1. 著者名 Kawakami H, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Wada M, Kamakura T, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Kokubo Y, Miyamoto Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Change in QRS morphology as a marker of spontaneous elimination in verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol	6. 最初と最後の頁 446-455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.13403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Turin TC, Okamura T, Rumana N, Afzal AR, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Diabetes and lifetime risk of coronary heart disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Prim Care Diabetes	6. 最初と最後の頁 461-466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pcd.2017.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kokubo Yoshihiro, Watanabe Makoto, Higashiyama Aya, Honda-Kohmo Kyoko	4. 巻 27
2. 論文標題 Small-Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Subclinical Marker for the Primary Prevention of Coronary Heart Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.ED134	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11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Yoshihiro Kokubo, Makoto Watanabe, Aya Higashiyama, Yoshihiro Miyamoto
2. 発表標題 Serum Cholesterol Profiles and New Progression of Carotid Plaque in the General Japanese Population: The Suita Study
3. 学会等名 European Stroke Organisation Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiro Kokubo, Makoto Watanabe, Aya Higashiyama, Yoko M. Nakao, Yoshihiro Miyamoto
2. 発表標題 High Systolic Blood Pressure Is Associated with Incident Latent Heart Failure: The Suita Study
3. 学会等名 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiro Kokubo, Yoshio Iwashima
2. 発表標題 A REVIEW OF THE GENE AND ENVIRONMENTAL INTERACTION ACCORDING TO THE COMPONENTS OF LIFESTYLE MODIFICATION APPEARED IN HYPERTENSION GUIDELINE
3. 学会等名 International Society of Hypertension 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiro Kokubo, Makoto Watanabe, Aya Higashiyama, Yoko Nakao, Kengo Kusano, Yoshihiro Miyamoto
2. 発表標題 Ideal Healthy Lifestyle Components for the Prevention of Atrial Fibrillation in a Community-based Cohort Study with a 14-Year Follow-up: The Suita Study
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiro Kokubo, Yoshihiro Miyamoto
2. 発表標題 Classical risk factors for carotid plaque progression in general urban residents: the Suita Study
3. 学会等名 Stroke 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kokubo Y
2. 発表標題 B-type Natriuretic Peptides Levels as a Predictor of Atrial Fibrillation in a General Urban Population: The Suita Study
3. 学会等名 循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kokubo Y
2. 発表標題 Development of a Basic Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in a Japanese General Population.
3. 学会等名 循環器学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kokubo Y
2. 発表標題 Chronic kidney disease is a Risk factor for incidence atrial fibrillation in an urban Japanese population: The Suita Study
3. 学会等名 The International Society of Nephrology Frontiers Meeting 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kokubo Y
2. 発表標題 The Progress of Carotid Atherosclerosis is Associated With Incident Stroke and Coronary Heart Disease: The Suita Study.
3. 学会等名 Hypertension Council of American Heart Association (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kokubo Y
2. 発表標題 Common carotid intima-media thickness measurements improve incident cardiovascular disease prediction in the general population: The Suita Study.
3. 学会等名 European Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 小久保喜弘
2. 発表標題 頸動脈内膜中膜複合体厚はサロゲートマーカーたりうるか
3. 学会等名 日本脳卒中学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Kokubo Y, Matsumoto C	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 Vol 1: 651-658
3. 書名 Comprehensive Lifestyle Modification for Hypertension and Lifestyle-Related Disease Under the New Guidelines.	

1. 著者名 Reis J, Giroud M, Kokubo Y	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 Vol 2: 238-247
3. 書名 Environmental risk factors for stroke and cardiovascular disease	

1. 著者名 Ishihara J, Umesawa M, Okada C, Kokubo Y, Iso H	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 Vol 3: 249-283
3. 書名 Relationship between vegetables and fruits (antioxidant vitamins, minerals and fiber) intake and risk of cardiovascular disease	

〔産業財産権〕

〔その他〕

頸動脈プラーク進展はその後の循環器病発症リスクに関する  
[http://www.ncvc.go.jp/pr/release/180601-2\\_press.html](http://www.ncvc.go.jp/pr/release/180601-2_press.html)

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
--	---------------------------	-----------------------	----