

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2013～2015

課題番号：25293147

研究課題名（和文）都市部一般住民を対象とした心房細動の実態とリスクスコア作成に関する研究

研究課題名（英文）Risk Score for the Incident Atrial Fibrillation in the Urban Japanese 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） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：心房細動のリスクスコアを作成し、我が国的心房細動予防に貢献できるエビデンスを提示することを目的とした。

都市部地域住民を対象に追跡可能な6906名を平均12.8年間追跡し、追跡期間中に心房細動253名が罹病した。年齢、性別、body mass indexと収縮期血圧の組み合わせ（収縮期前高血圧で過体重、収縮期高）、血圧で正常体重または過体重、弁膜症または心雜音、虚血性心疾患、喫煙（20本未満、20本以上）、過剰飲酒は心房細動罹病リスクと関係がみられた（C検定0.73、95%信頼区間0.70-0.75）。これらの組み合わせで心房細動のリスクスコアが検討した。

研究成果の概要（英文）：A total of 6,906 participants (30-84 years old) initially free of AF were prospectively followed up for incident AF in the Saitama Study. Standard 12-lead ECGs were obtained from all subjects in the supine position. Participants were diagnosed with AF if AF or atrial flutter was present on ECGs obtained during a biannual routine health examination or if AF was indicated as a present illness by either annual questionnaire responses or participants' medical records during follow-up. Cox proportional hazard ratios were analyzed.

In 88,663 person-years of follow-up, 253 incident AF events occurred. Age, sex, body mass index and systolic blood pressure (systolic prehypertension with overweight or obesity, systolic hypertension with normal weight/overweight or obesity), valvular disease and/or heart murmur, ischemic heart disease, smoking, and excessive drinking were associated with incident AF (C-statistic 0.73; 95% confidence intervals, 0.70-0.75).

研究分野：予防医学

キーワード：心房細動 リスクスコア - 痘学 危険因子

1. 研究開始当初の背景

心房細動は脳塞栓や心不全のリスクであり、発症する以前に心房細動を早期に予測することが予防医学として極めて重要である。Framingham 研究で心房細動の罹病リスクスコアが見られるが、我が国の心房細動の罹病リスクに関する研究は数えるだけで、その罹病リスクスコアは見られない。また、これまでのコホート研究では発作性心房細動の同定がなされていないためその実態が不明である。

2. 研究の目的

都市部地域住民を対象に、心房細動の罹病・予防リスクを検討し、心房細動のリスクスコアを作成し、また簡易型心電計を用い、発作性・持続性心房細動の対象者背景にどのような特徴の違いが見られるのか合わせて検討を行い、我が国の心房細動予防に貢献できるエビデンスを提示することを目的とする。

3. 研究の方法

平成元年に性年齢階層別に無作為抽出された都市部地域住民を対象に、2年毎に実施された特定健診のデータ(30~79歳の8,360名)を用いて、心房細動の罹病リスク・予防因子を検討する。統計学的に有意になった心房細動の罹病リスク・予防因子を用いて、心房細動の罹病リスクスコアを作成する。

4. 研究成果

都市部地域住民を対象に追跡可能な 6906 名を平均 12.8 年間追跡し、追跡期間中に心房細動 253 名が罹病した。性年齢、body mass index、脂質異常症、糖尿病、喫煙、飲酒歴、慢性腎障害、脳卒中・心筋梗塞既往による調整 Cox 比例ハザードモデルを用いて、心房細動罹病リスクを求め、正常収縮期血圧を基準に収縮期高血圧で 1.74、正常拡張期血圧を機運に拡張期高血圧で 1.47、血圧カテゴリー別に正常血圧を基準に、高血圧で 1.53、脈圧 40mmHg 未満を基準に、脈圧 60mmHg 以上で 1.75 であったが、さらに収縮期血圧、拡張期血圧を同時にモデルに投球すると、収縮期高血圧のみが独立した心房細動罹病リスクであった。また、body mass index カテゴリー別に分け、正常体重を基準に過体重で心房細動罹病リスクは 1.35 で、さらに収縮期血圧、拡張期血圧で調整しても過体重は心房細動の独立した危険因子であった。また、収縮期正常血圧で正常体重を基準にした場合、心房細動罹病リスクは、正常体重でかつ収縮期高血圧で 1.66、過体重で全収縮期高血圧で 1.72、収縮期高血圧で 2.31 であった(交互作用 P=0.04)。これらの関連を用い、リスクスコアを解析した。年齢、性別、body mass index と収縮期血圧の組み合わせ(収縮期前高血圧で過体重、収縮期高) 血圧で正常体重または過体重、弁膜症または心雜音、虚血性心疾患、喫煙(20 本未満、20 本以上) 過剰飲酒

は心房細動罹病リスクと関係がみられた(C 検定 0.73、95%信頼区間 0.70-0.75)。

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 23 件) 全て査読あり

1. Chowdhury Turin T, Okamura T, Raheen Afzal A, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease. *Hypertens Res.* 2016 Mar 10. doi: 10.1038/hr.2016.23. [Epub ahead of print]
2. Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Fujita Y, Kakino A, Nakai M, Toyoda K, Miyamoto Y, Minematsu K. High Levels of Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Acute Stroke: An Age- and Sex-Matched Cross-Sectional Study. *J Atheroscler Thromb.* 2016 Mar 29. [Epub ahead of print]
3. Kokubo Y, Iwashima Y. Higher blood pressure as a risk factor for diseases other than stroke and ischemic heart disease. *Hypertension.* 2015; 66:254-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.03480. Epub 2015 Jun 15.
4. Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao Y, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Hypertension and lifetime risk of stroke. *J Hypertens.* 2015 Nov 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26556566.
5. Kikui M, Ono T, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, Yoshimuta Y, Yasui S, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y. Does the utilization of dental services associate with masticatory performance in a Japanese urban population?: the Suita study. *Clin Exp Dent Res.* 2015. doi: 10.1002/cre2.10 (in press)
6. Kosaka T, Ono T, KidabM, KikuibM, Yamamoto M, Yasui S, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y. A multi-factorial model of masticatory performance: the Suita study. *J Oral Rehabil.* [in press]
7. Miyamoto K, Aiba T, Arihiro S, Watanabe M, Kokubo Y, Ishibashi K, Hirose S, Wada M, Nakajima I, Okamura H, Noda T, Nagatsuka K, Noguchi T, Anzai T, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Shimizu W, Miyamoto Y, Toyoda K, Kusano K. Impact of renal

- function deterioration on adverse events during anticoagulation therapy using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2015 Aug 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26276272.
8. Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, Hida Eisuke, Miyata T, Toyoda K, Matsumoto M, Minematsu K, Miyamoto Y. Effect of plasma fibrinogen, high sensitive C reactive protein, and cigarette smoking on carotid atherosclerosis: The Suita Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:2385-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.039.
 9. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kobayashi T, Watanabe T, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Interaction of Blood Pressure and Body Mass Index with Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Am J Hypertens*. 2015 Nov;28(11):1355-61. doi: 10.1093/ajh/hpv038. Epub 2015 Apr 6.
 10. Tatsumi Y, Watanabe M, Nakai M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Kobayashi T, Takegami M, Nakao YM, Watanabe T, Okayama A, Okamura T, Miyamoto Y. Changes in Waist Circumference and the Incidence of Type 2 Diabetes in Community-Dwelling Men and Women: The Suita Study. *J Epidemiol*. 2015;25:489-95.
 11. Uno H, Nagatsuka K, Kokubo Y, Higashi M, Yamada N, Umesaki A, Toyoda K, Naritomi H. Detectability of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging is biphasic after transient ischemic attack Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:1059-64.
 12. Maruyama K, Kokubo Y, Yamanaka T, Watanabe M, Iso H, Okamura T, Miyamoto Y. The reasonable reliability of a self-administered food frequency questionnaire for an urban, Japanese, middle-aged population: The Suita Study. *Nutrition Res*. 2015;35:14-22.
 13. Kokubo Y. Prevention of Hypertension and Cardiovascular Diseases: A Comparison of Lifestyle Factors in Westerners and East Asians. *Hypertension*. 2014;63:655-660.
 14. Kokubo Y. Epidemiology of transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci*. 2014;33:69-81.
 15. Kosaka T, Kokubo Y, Ono T, Sekine S, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Watanabe M, Amano A, Maeda Y, Miyamoto Y. Salivary inflammatory cytokines may be novel markers of carotid atherosclerosis in a Japanese general population: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2014 Sep 6;237(1):123-128. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.046.
 16. Sakamoto Y, Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Tanigawa T, Miyamoto Y. Sleep-disordered breathing is associated with elevated human atrial natriuretic peptide levels in a Japanese urban population: The Suita study. *Inter J Cardiol*. 2014;173:334-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.048.
 17. Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Takegami M, Murakami Y, Okayama A, Miyamoto Y. Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol and the incidence of coronary artery disease and ischemic stroke in a Japanese urban cohort: The Suita Study. *Am J Hypertens* 2014;27:1362-9. doi: 10.1093/ajh/hpu059. Epub 2014 Apr 8.PMID: 24713850
 18. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Predicting Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories for a Japanese Urban Population, and Comparison with the Framingham Risk Score: Suita Study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21:784-98. Epub 2014 Mar 25.
 19. Kosaka T, Ono T, Y, Kida M, Yoshimuta Kikui M, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y. The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study. *J Clin Periodontol*. 2014;41:497-503. doi: 10.1111/jcpe.12241.
 20. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kousaka T, Maeda Y, Kawano Y, Miyamoto Y. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: The Suita Study. *Am J Hypertens* 2014;27:710-9. doi: 10.1093/ajh/hpt227.
 21. Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Koga M, Nakamura S, Nagatsuka K, Minematsu K, Nakagawa M, Miyamoto Y. Impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis according to blood pressure category: The Suita Study. *Stroke* 2013;44:3537-9.
 22. Tatsumi Y, Watanabe M, Kokubo Y, Nishimura K, Higashiyama A, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. The Effect of Age on the Association between Waist-to-height Ratio and the Incidence of Cardiovascular Disease: The Suita Study. *J Epidemiol*.

2013;23:351-9.

23. Nakatani S, Mitsutake K Ohara T, Kokubo Y, Yamamoto H, Hanai S. Recent Picture of Infective Endocarditis in Japan: Lessons from CArdiac Disease REgistration (CADRE). *Circ J*. 2013;77:1558-64.

〔学会発表〕(計 13 件)

1. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Watanabe T, Takegami M, Kusano K, Kamakura S, Miyamoto Y. A Risk Score for the Prediction of Atrial Fibrillation in the Japanese Community: The Suita Study. *Circulation*. 2015;132:A12264.
2. Kokubo Y, Kobayashi T, Watanabe M, Kamakura S, Kusano K, Kawanishi K, Miyamoto Y. A Combination of Metabolic Syndrome Components Increased the Risk of Incident Atrial Fibrillation in a General Urban Cohort: the Suita Study. *Hypertension*. 2014;64: A467.
3. Kokubo Y, Kobayashi T, Watanabe M, Kamakura S, Kusano K, Kawanishi K, Miyamoto Y. Combination of type 2 diabetes and overweight is an increased the incidence of atrial fibrillation in a general urban cohort population. *Eur Heart J*. 2014;35 (Abstract Supplement):391.
4. Kokubo Y, Watanabe M, Kobayashi T, Kusano K, Kamakura S, Kawanishi K, Miyamoto Y. Combined effect of systolic blood pressure and proteinuria on the risk of incident atrial fibrillation in an urban Japanese cohort: the Suita Study. *J Hypertens*. 2014;32 (e-Supplement 1):e7.
5. Kokubo Y, Kobayashi T, Watanabe M, Kusano K, Kamakura S, Kawanishi, Miyamoto Y. Parental History of Stroke and Coronary Heart Disease and Incident Atrial Fibrillation According to Hypertension in a General Urban Population: The Suita Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21 (supple 1):S135.
6. Kokubo Y, Kobayashi T, Watanabe M, Kusano K, Kamakura S, Miyamoto Y. A Prospective Study of Sleep Duration and the Risk of Incident Atrial Fibrillation in an Urban Population: the Suita Study. *JACC*. 2014;63(12_S):A1434. doi: 10.1016/S0735-1097(14)61434-0.
7. Kokubo Y, Watanabe M, Kobayashi T, Kamakura S, Aiba T, Kusano K, Kawanishi K, and Miyamoto Y. Parental History of Stroke and Incident Atrial Fibrillation According to Blood Pressure Category in a General Urban Population: The Suita Study. *Stroke*. 2014;45:AWP153.
8. Kokubo Y, Watanabe M, Kobayashi T,

Kamakura S, Kawanishi K, Miyamoto Y. Maternal History of Myocardial Infarction and Incident Atrial Fibrillation According to Blood Pressure Category in a General Urban Population: The Suita Study. *Circulation*. 2013;128:A16344.

9. Kokubo Y, Watanabe M, Kobayashi T, Kamakura S, Kawanishi K, Miyamoto Y. Heart Murmur is a Strong Risk Factor for the Incidence of Atrial Fibrillation in a General Urban Cohort: The Suita Study. *Circulation*. 2013;128:A16354.
10. Iso H, Kokubo Y. Global strategies for non-communicable disease in terms of predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA J*. 2014; 5(Suppl 1):A4.
11. Kokubo Y, Watanabe M, Kobayashi T, Kamakura S, Kawanishi K, Miyamoto Y. Maternal History of Hypertension and Incident Atrial Fibrillation According to Blood Pressure Category in General Urban Population: The Suita Study. *Hypertension*. 2013;62:A364.
12. Kokubo Y, Watanabe M, Shimizu W, Kamakura S, Kada A, Kawanishi K, Miyamoto Y. Impact of smoking and excessive drinking on the risk of incident atrial fibrillation in the Suita Study: an urban cohort study. *Eur Heart J*. 2013; 34 (suppl 1): P5136.
13. Kokubo Y, Shimizu W, Watanabe M, Kamakura S, Kada A, Kawanishi K, Miyamoto Y. Impact of Major ST-T Abnormality and Hypertension on the Risk of Incident Atrial Fibrillation in the Suita Study: an Urban Cohort Study. *J Hypertens*. 2013;31 (eSuppl A): e32.

〔図書〕(計 1 件)

1. Kokubo Y, Iwashima Y, Kamide K. Introduction to Hypertension: Types, Causes and Complications. In: Jagadeesh G, Balakumar P, Khin Maung U, eds. Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease: Springer. 2015: 635-653.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)

〔その他〕
なし

6 . 研究組織

(1)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