

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：84404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670320

研究課題名(和文)都市部地域住民を対象とする血漿Na利尿ペプチドと頸動脈硬化の進展に関する追跡研究

研究課題名(英文)Plasma Na natriuretic peptide is increased risk of carotid atherosclerosis in a Japanese 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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ベースライン時の3239名を対象に、hANP 43 pg/mL以上をhANP高値、BNP 100 pg/mL以上をBNP高値とした。頸動脈エコー検査において、平均、最大内膜中膜複合体厚がそれぞれ、1.1mm、1.7mm以上を平均IMT、最大IMTで有意プラークありと定義した。BNP高値群において最大IMTプラークの危険度(95%信頼区間)が性年齢調整で、1.28 (1.01-1.61)、多変量調整で1.27 (1.01-1.60)であった。hANP高値と平均、最大IMTとの関係は見られなかった。

研究成果の概要(英文)：A total of 3239 participants (30-84 years old) were measured the plasma hANP (human atrial natriuretic peptide) and BNP (Brain natriuretic peptide) levels in the Suita Study. We defined hANP 43 pg/mL or more levels as high hANP and BNP 100 pg/mL or more levels as high BNP. Compared with BNP <100 pg/mL, relative risk (95% confidence intervals) of maximum intimal medial thickness 1.7 mm or more levels in BNP 100 pg/mL or more levels was 1.28 (1.01 to 1.61) by adjusting for age and sex, and 1.27 (1.01 to 1.60) by adjusting for age, sex, smoking, drinking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, and body mass index. However, there is no association between hANP and internal medial thickness.

研究分野：予防医学

キーワード：潜在性心不全 頸動脈エコー検査 疫学研究

### 1. 研究開始当初の背景

慢性心不全は高齢者に多く、すべての心疾患の終末像であり、わが国では心疾患は全ての死因の15%を占め、今後の超高齢化社会を迎える日本において、心不全に対する予防は極めて重要である。しかし、行政で実施している基本健康診査が平成20年度より特定健診になって以来、心電図検査および胸部レントゲン写真が必須項目からなくなり、心不全が顕性になるまで放置されることが懸念されている。心不全になると脳心腎連関により、他の循環器疾患を増悪させてしまうため、心不全は顕性になる前にできるだけ早期に予防を行うことが極めて重要である。腎機能は血清クレアチニン値より推定糸球体濾過量が勘弁に計算が可能である。一方脳卒中のサブクリニカルデータとして、頸動脈超音波検査がある。我々は先行研究で推定糸球体濾過量の低下が脳卒中、虚血性心疾患発症リスクであること、頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)の進展が脳卒中及び虚血性心疾患発症及び死亡との関連があることを発表した。しかし、心不全を簡便に推定可能なナトリウム利尿ペプチド(hANP、BNP)と頸動脈硬化との関係についての研究が国内外共に全くみられない。

### 2. 研究の目的

慢性心不全は高齢者に多く全ての心疾患の終末像であり、その予防が極めて重要である。しかし、特定健診になって以来、心電図検査および胸部レントゲン写真が必須項目から外れ、心不全が顕性になるまで放置されることが懸念されている。心不全になると脳心腎連関により、互いに増悪させてしまうため、心不全は顕性になる前にできるだけ早期に予防を行うことが極めて重要である。しかし、心不全を簡便に推定可能なナトリウム利尿ペプチド(hANP、BNP)と頸動脈硬化との関係についての成果がこれまでにない。そこで、不顕性・顕性心不全の有所見率、ナトリウム利尿ペプチドとその後の循環器病リスクファクター及び頸動脈硬化の推移について明らかにし、心不全、循環器病の予防を資するための資料を作成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無作為抽出され、健診を受診された同一の方に対して2年毎に健診受診を行っている。2006年~2009年度にかけて健診受診し研究に同意された方で、重複者を除外した3,350名を対象とする。健診に合わせて生活習慣問診、血漿(トラジロール入EDTA血漿)採血、頸動脈エコー検査を実施する。血漿hANP、BNP値による心不全有所と循環器病リスクファクター有所見との関係を検討する。さらに、血漿hANP、BNP値による心不全有病者の有無と循環器病リスクファクターの推移、血漿hANP、BNP値による心不全有病者の有無と動脈硬化進展との

関係、さらにナトリウム利尿ペプチド高値でも頸動脈硬化になりにくい要因を検討して、心不全とある要因の頸動脈硬化の進展抑制に対する交互作用が認められるかどうか検討する。本研究から不顕性心不全であっても動脈硬化が進展しにくい要因を見出す。

### 4. 研究成果

ベースライン時の3239名を対象に、hANP 43 pg/mL以上をhANP高値、BNP 100 pg/mL以上をBNP高値としたときのhANP高値の割合は40~90歳代にかけて、男女別に、2/6%、4/7%、10/17%、31/34%、45/56%、83/79%で、BNP高値の割合は同様に、4/3%、10/14%、29/27%、47/48%、75/68%出会った。hANP、BNP高値群において、男女とも高血圧、女性の糖尿病群の割合が高かった。頸動脈エコー検査において、平均、最大内膜中膜複合体厚がそれぞれ、1.1mm、1.7mm以上を平均IMT、最大IMTで有意プラークありと定義した。BNP高値群において最大IMTプラークの危険度(95%信頼区間)が性年齢調整で、1.28(1.01-1.61)、多変量調整で1.27(1.01-1.60)であった。hANP高値と平均、最大IMTとの関係は見られなかった。

### 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23件)全て英文査読あり

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 14 件)

1. Kokubo Y, Matsumoto C. Incidence Rate of Transient Ischemic Attack and Subsequent Stroke Incidence Rates: a Meta-analysis. *Stroke*.2016;47:ATP174.
2. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Watanabe T, Miyamoto Y. Prediction of All-cause and Stroke Mortalities by Carotid Intima-media Thickness in a General Population With a 13.7-year Follow-up: the Suita Study. *Stroke*. 2016;47:ATP172.
3. 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.
4. Kokubo Y, Watanabe M, Aya Higashiyama, Nakao YM, Watanabe T, Miyamoto Y. Insulin Resistance and Cardiovascular Events in a General Urban Cohort: The Suita Study. *Eur Heart J*. 2015 (in press).
5. Kokubo Y. Updates on Stroke Epidemiology in Japan-Global and Regional Burden of Stroke and ALS - 2. *Neuroepidemiology*. 2014;43:80-81.
6. 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.
7. 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.
8. 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 (suppl 1):S135.
9. 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.
10. 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.
11. Kokubo Y, Watanabe M, Kobayashi T, Kamakura S,

〔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〕

特に無し

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