

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390174

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患と冠動脈動脈硬化の共通リスク要因に関する国際比較研究

研究課題名(英文)International comparative research for common risk factors of chronic obstructive lung disease and coronary artery atherosclerosis

研究代表者

宮本 恵宏 (Miyamoto, Yoshihiro)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号：10312224

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)は中高年者の喫煙率が高い日本では超高齢化社会を迎え急速に患者数が増加していることが予測される。しかし、2009年統計でCOPDは日本の全死因の1.3%である。そこで、日本の住民コホートと米国の大規模循環器疾患コホートで、COPDを比較した。101名から研究同意を取得し、61名に調査を実施し、COPDは16名(26.2%)に認められ有病率は低くない可能性があった。

研究成果の概要(英文)：Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third largest cause of death in the world. Because of high smoking rates in the middle-aged Japanese, the number of COPD patients rapidly increased in our super aging society. However, in the statistics of 2009, COPD is only 1.3% of the total cause of death in Japan. Rates of smoking in men in Japan have been twice as high as in men in the US at least for the past 3 decades. If confirmed, elucidating factors responsible for low COPD rate in Japan could lead to its prevention. Then, by comparing the prevalence of COPD between that of Japanese smoking man and that of US people using the urban residents' cohort study, the Suita study and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis study. To get the research informed consent from 101 people, we have conducted a survey to 61 people. As an interim report, the prevalence of COPD might be not so lower than US people.

研究分野：循環器疫学、循環器疾患及び代謝性疾患の成因と予防に関する研究

キーワード：疫学 国際比較研究

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) は世界全体では死因の4位であり、米国では全死因の5.7%を占め1)、2008年から脳卒中を追い越して、死亡原因第三位になった。また最近、35歳以上の人が生涯 COPD と診断される確率 (lifetime risk) が 1/4 であることが報告され、虚血性心疾患、脳卒中、癌等が先進国では全体として減少傾向を認めている一方、COPD は最近まで増加の一途をたどっている。COPD の主たるリスク要因は年齢と喫煙であり、欧米の報告では COPD の原因の 80~90% が喫煙であり、喫煙者の 20% が COPD であり、他の慢性疾患では予防法、治療法が大きく進歩しているにもかかわらず、COPD では禁煙が唯一の予防法であり、発症後に他の慢性疾患のような有効な治療法がないのが現状である。日本は中高年の喫煙率が高く、超高齢化社会を迎え急速に患者数が増加することが予測されている。しかしながら、不思議なことに 2009 年の統計で COPD は日本の全死因の 1.3% であり、全死因の 10 位を占めるにすぎない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日本の都市住民コホート研究である吹田研究と米国の大規模循環器疾患コホート研究である MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) で共通のプロトコルの元に呼吸機能検査、胸部 CT 検査による full lung scan および冠動脈石灰化スコアの算出を行い、COPD の有病率を明らかにするとともに、COPD 発症および phenotype、冠動脈石灰化と血中 n-3 系脂肪酸、イソフラボン濃度との関連を比較することで、COPD の成因を明らかにし、COPD と冠動脈疾患の共通リスク因子があるかどうかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

日本の一般住民コホートである吹田研究で呼吸機能検査 (post-bronchodilator spirometry)、胸部CT 検査にて full lung CT scan と冠動脈石灰化スコアの算出を行い、COPD の評価と冠動脈石灰化スコアを測定し、米国の MESA Lung Study II の結果と比較を行うことで、COPD のリスク要因を明らかにすると同時に冠動脈石灰化との共通のリスク因子を検証する。まず、MESA Lung Study II と共通したプロトコルを吹田研究で実施できるように研究体制を整えた。

既に MESA Lung Study II で行われている

post-bronchodilator spirometry を導入し、MESA Lung Study II チームが検査の講習を日本で実施することで、日米で呼吸機能検査結果を比較できるようにした。今回、FEV1.0/FVC<0.7 を COPD と定義するが、厳密に COPD を診断するため FEV1.0/FVC<0.7 の場合には気管支拡張剤を使用して再検査をおこない、FEV1.0/FVC<0.7 であるものを COPD と定義することにする。気管支拡張剤の使用は通常臨床と同じく、禁忌例を除外しておこなった。本研究では日米の測定値の精度管理を担保するため血液検体を米国ピッツバーグ大学で測定できる体制を構築した。

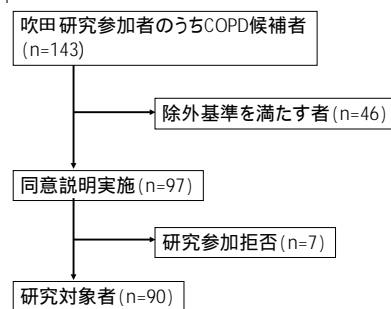
国立循環器病研究センターが実施してきた吹田コホート研究は、大阪府吹田市の無作為抽出された市民からなる健診受診者を対象とした循環器病コホート研究であり、これまで2年毎の健診の際に基本健診項目に加え、頸動脈エコー検査や心臓超音波検査などを行ってきた。今回の研究では、50歳から74歳の男性喫煙者(過去に喫煙歴があるものを含む)250名を選出し、研究参加の説明と同意取得を行った。

研究参加者に呼吸機能検査、胸部CT 検査 (full lung CT scan、冠動脈石灰化スコア算出)、研究採血、問診(既往歴、食事内容、身体活動、QOL など)を行い、full lung CT scan の画像データと血清を米国ピッツバーグ大学に送付し、MESA Lung Study と共通したプロトコルで COPD の画像解析、血中イソフラボン濃度、血中 n-3 系脂肪酸濃度を測定した。冠動脈石灰化スコアの算出を MESA と同じプロトコルにて国立循環器病研究センターで行った。

4. 研究成果

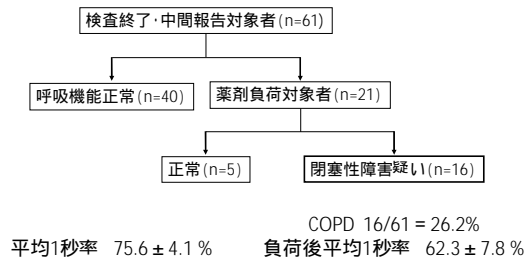
同意取得状況を図1に示す。

図1



これまでに調査を実施した61名についてその結果を図2に示す。非薬剤負荷下での検査で FEV1.0/FVC<0.7であったものは21名いたが、そのうち5名は薬剤負荷下で正常であった。

図2



COPD は16名 (26.2%) に認められ有病率は低い可能性があった。今後、100名の調査結果をMESAと比較する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

Kataoka Y, Yasuda S, Miyamoto Y, Sase K, Kosuge M, Kimura K, Yoshimasa Y, Miyazaki S, investigators Ds. Clinical predictors of atheroma progression despite optimal glyceic control in early-stage diabetic patients with coronary artery disease: Insight from the DIANA study. *J Atheroscler Thromb*. 査読有, 21(5), 2014, 509-18.
DOI: なし

Noguchi, T. Kawasaki, T. Tanaka, A. Yasuda, S. Goto, Y. Ishihara, M. Nishimura, K. Miyamoto, Y. Node, K. Koga, N. High-intensity signals in coronary plaques on noncontrast t1-weighted magnetic resonance imaging as a novel determinant of coronary events, *Journal of the American College of Cardiology*. 査読有, 63, 2014, 989-999.
DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.034

Sekikawa, A. Willcox, B. J. Usui, T. Carr, J. J. Barinas-Mitchell, E. J. Masaki, K. H. Watanabe, M. Tracy, R. P. Bertollet, M. H. Evans, R. W. Nishimura, K. Sutton-Tyrrell, K. Kuller, L. H. Miyamoto, Y. Do differences in risk factors explain the lower rates of coronary heart disease in Japanese versus U.S. women? *Journal of Women's Health*. 査読有, 22, 2013, 966-977.
DOI: 10.1089/jwh.2012.4087

Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T, Miyamoto Y, Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict

incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study. *J Atheroscler Thromb*. 査読有, 20(2), 2013, 195-203.
DOI: 10.5551/jat.14936

Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Wakabayashi I, Okayama A, Miyamoto Y. Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res*. 査読有, 36(1), 2013, 58-64.
DOI: 10.1038/hr.2012.133

Higashiyama A, Wakabayashi I, Kubota Y, Adachi Y, Hayashibe A, Nishimura K, Sugiyama D, Kadota A, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Does high-sensitivity C-reactive protein or low-density lipoprotein cholesterol show a stronger relationship with the cardio-ankle vascular index in healthy community dwellers?: the KOBE study. *J Atheroscler Thromb*. 査読有, 19(11), 2012, 1027-34.
DOI: 10.5551/jat.13599

Minakata K, Bando K, Takanashi S, Konishi H, Miyamoto Y, Ueshima K, Sato T, Ueda Y, Okita Y, Masuda I, Okabayashi H, Yaku H, Yasuno S, Muranaka H, Kasahara M, Miyata S, Okamura Y, Nasu M, Tanemoto K, Arinaga K, Hisashi Y, Sakata R, Investigators JS. Impact of diabetes mellitus on outcomes in Japanese patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiology*. 査読有, 59(3), 2012, 275-84.
DOI: 10.1016/j.jjcc.2011.12.009

Sugisawa T, Okamura T, Makino H, Watanabe M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Iwamoto N, Yamamoto A, Yokoyama S, Harada-Shiba M. Defining Patients at Extremely High Risk for Coronary Artery Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 査読有, 19(4), 2012, 369-75.
DOI: 10.5551/jat.11536

〔学会発表〕(計2件)

宮本恵宏、肥満症診断におけるウエスト周囲長のカットオフ値決定に関するメタ解析、第33回日本肥満学会・シンポジウム、2012年10月11日、京都

宮本恵宏、動脈硬化性疾患の臨床研究と
都市部疫学研究、第44回日本動脈硬化学
会総会・学術集会・シンポジウム、2012
年7月19日、福岡

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮本 恵宏 (MIYAMOTO, Yoshihiro)
国立循環器病研究センター・病院・部長
研究者番号：10312224

(2) 研究分担者

岡村 智教 (OKAMURA, Tomonori)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：00324567

中野 恭幸 (NAKANO, Yasutaka)
滋賀医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00362377