

令和元年6月27日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04775

研究課題名(和文)心房細動発症の長期推移と身体・心理・社会的危険因子の時代変遷に関する疫学研究

研究課題名(英文) Long-term trends in atrial fibrillation and bio-psycho-social risk factors among Japanese

研究代表者

大平 哲也(Ohira, Tetsuya)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：50448031

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、我が国の心房細動発症の動向、心房細動に関連する身体・心理・社会的因子の時代変遷を検討すること、及び心房細動発症に関する新規の危険因子を同定し、今後の心房細動予防対策に寄与する知見を得ることを目的とした。

長期間疫学調査を実施している秋田、大阪、高知の地域住民を対象として、1981年～2010年までの心房細動有病率の推移を検討した結果、心房細動の有病率は2000年代後半になって有意に増加した。また、心房細動の危険因子を検討すると、高血圧の関連が2000年代以降弱くなり、怒りや震災等の心理的ストレス及び動脈硬化度、NT-proBNP、炎症等が新しい心房細動の危険因子として同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心房細動は心不全の原因になることに加え、脳卒中の重要な危険因子であるが、高齢化に伴い我が国の心房細動有病率は上昇傾向にあると推測されている。その発症には年齢、生活習慣、及び心理社会的因子の影響が考えられるが、これらの影響の推移をみた研究はほとんどない。本研究では我が国の地域住民において、心房細動が年齢調整後も増加傾向にあることを明らかにした。また、その要因として、高血圧等の従来の危険因子の影響は弱くなりつつあり、社会心理的ストレスの影響が強くなっている可能性を示した。この結果は今後の我が国の心房細動予防対策に貢献できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)： The aim of this study is to investigate trends in atrial fibrillation and its bio-psycho-social risk factors among Japanese men and women who participated in the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS), a long-term cohort study conducted in Akita, Osaka, and Kochi. Furthermore, we investigated a novel risk factors for atrial fibrillation, and we aimed to gain a new insight for preventive programs for atrial fibrillation from results of this study.

The subjects were residents in Akita, Osaka, Kochi, and evacuation areas of Fukushima. Thirty years trends in atrial fibrillation in Akita, Osaka, and Kochi were evaluated. As a result, the prevalence rates of atrial fibrillation increased from 1980s to 2000s, especially late 2000s. Furthermore, psychological stress after the Great East Japan Earthquake, anger, augmentation index (AI), high sensitive CRP, and serum levels of NT-proBNP were associated with risk of atrial fibrillation as a novel risk factors.

研究分野：疫学

キーワード：心房細動 危険因子 推移 コホート研究

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

心房細動は近年最も多い不整脈疾患であると指摘されており、米国では 230 万人にのぼる有病者と今後さらなる増加が予測されている(JAMA, 2001)。心房細動は、年齢、肥満、高血圧、糖尿病などの生活習慣病が危険因子として挙げられており、超高齢化社会を迎えつつ欧米的な生活習慣病の増加が懸念されている我が国でも、有病者が経年的に増加すると推測される。また、心房細動は塞栓性脳梗塞の重要な危険因子であることに加え、心不全、心筋梗塞、心臓突然死等の心血管死のリスク上昇にも関連すると報告されている。しかしながら、我が国では一般地域住民を対象とした心房細動の発症動向と危険因子に関する系統的な疫学研究は殆ど行われていない。

我々は、30 年以上に渡り地域・職域を対象として、循環器疾患の疫学研究を実施してきた。その結果、脳卒中は経年的に減少してきたが、欧米型の脳血栓、脳塞栓が脳卒中に占める割合が増加傾向にあり、その危険因子として心房細動が挙げられること、近年都市部では虚血性心疾患及び心臓突然死が増加傾向にあり、特に心臓突然死のリスク上昇に心房細動が関連することを明らかにしてきた (Ohira T. J Hypertens 2012)。したがって、我が国の心房細動の発症動向及びその要因を明らかにすることは、今後の循環器疾患予防のために重要な課題である。一方心房細動の危険因子について申請者らは、飲酒、糖尿病が心房細動の発症と関連すること (Sano F, Ohira T. Circ J 2014) を前向き研究により報告した。我が国では社会経済状況の悪化に加え、2011 年の東日本大震災に伴い、被災地はもとより国民の心理社会的ストレスは増大している。ストレスは循環器疾患発症に深く関連することから (Ohira T. Stroke 2001, Ohira T. J Epidemiol 2010) 心理社会的ストレス及びそれに関連した生活習慣、身体的因子が心房細動の発症に及ぼす可能性がある。しかしながら、我が国の心房細動の危険因子として、高血圧等の身体的因子に加えて、心理社会的因子及び食事等の生活習慣の影響を総合的に評価を行った研究は未だない。

### 2. 研究の目的

本研究では、本研究期間内に 1980 年以降 30 年以上に及ぶ我が国の心房細動発症の動向を明らかにすること、心房細動に関連する身体・心理(行動)・社会的因子を明らかにし、その時代変遷を検討すること、血管内皮機能、心不全、炎症、被災体験等の心房細動の新しい危険因子を同定することにより、我が国における今後の心房細動の予防対策に寄与する知見を得ることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 1) 地域住民における心房細動の動向

長期間疫学調査を実施している秋田県 I 町、大阪府 Y 市 M 地区、高知県 N 町の地域住民を対象として、1981~85 年、1986~90 年、1991~95 年、1996~2000 年、2001~2005 年、2006~2010 年に受診した健診結果をもとに 30 年間の心房細動有病率の推移を検討した。尚、期間中に複数回受診した者については、最初に受診した年の結果を用いて解析した。解析対象者はそれぞれ、9,094 人、9,080 人、8,603 人、8,370 人、7,901 人、5,628 人であった。さらに、心房細動の危険因子である高血圧と心房細動との関連を性・年齢を調整したオッズ比を算出して年代毎に比較した。

#### 2) 避難区域住民における震災前後の心房細動の動向

東日本大震災後の福島県の放射線事故に避難区域に指定された区域を含む 12 の地域で 2008 年から 2010 年の間に 12 誘導心電図を含む健診を受けた 40~90 歳の 26,163 人(男性 11,628 人、女性 14,535 人)のうち、2011 年 6 月から 2013 年 3 月の間(震災後)に追跡健診を受けた 12,410 人(男性 5,704 人、女性 6,706 人、追跡率 47%、平均追跡期間 1.4 年)を対象とした。震災前後の心房細動有病率の推移を検討した。

#### 3) 地域住民における動脈硬化度のマーカーと心房細動との関連

大阪府 Y 市 M 地区、秋田県 I 町、茨城県 C 市 K 地区において、2010 年~2012 年の間に循環器健診受診者中 40-79 歳の男女 4,264 人を対象に、中心血圧計 (HEM-9000AI、オムロンコーリン社製)を用いて、中心動脈圧・augmentation index (AI) を測定した。動脈硬化度の評価指標である AI 値は、大動脈の脈圧(中心動脈圧値と上腕拡張期血圧値の差)、上腕の脈圧(上腕収縮期血圧値と上腕拡張期血圧値の差)を用いて動脈硬化度を評価した。心電図のミネソタコードを用いて、心房細動(ミネソタコード:8-3)と全体不整脈(8-1、8-3、8-9-1)と判断した。AI 値、大動脈の脈圧、上腕の脈圧を 3 分位に分類した。それぞれの低値群を基準とし、心房細動と全体不整脈と AI 高値群のオッズ比を算出した。解析において、年齢、性、BMI、心拍数、収縮期血圧値、飲酒・喫煙の有無、血清総コレステロール値、HDL-コレステロール値、中性脂肪、糖尿病既往、高血圧と高コレステロール血症薬の治療の有無及び地域を調整した。

#### 4) 地域住民における高感度 CRP と心房細動発症との関連

大阪府 Y 市 M 地区、秋田県 I 町、茨城県 C 市 K 地区において、2000~2008 年度の健診受診時に高感度 CRP を測定した 40~79 歳の受診者のうち、健診受診時に心房細動の既往者や高感度 CRP

が1000  $\mu\text{g/dL}$ 以上だった者を除外した2,860名(男性1,195名、女性1,665名)を研究対象者とし、2018年3月まで追跡した。高感度CRP値より、低値群( $<100 \mu\text{g/dL}$ )、中等度群( $100 \sim 300 \mu\text{g/dL}$ )、高値群( $>300 \mu\text{g/dL}$ )の3群に分け、Cox比例ハザードモデルを用いて、低値群を基準として各群の心房細動の発症の多変量調整ハザード比を全体及び男女別、肥満の有無別、喫煙の有無別に算出した。調整因子には、ベースライン時の年齢、性別、Body mass index、収縮期血圧、総コレステロール、HbA1c、喫煙習慣、多量飲酒の有無、降圧剤の有無、糖尿病治療の有無、脳卒中や虚血性心疾患、心房細動以外の不整脈、その他の心疾患の既往の有無を含めた。

#### 5) 地域住民における怒りの表現方法と心房細動発症との関連

大阪府Y市M地区、秋田県I町、茨城県C市K地区、高知県I町において、1995~98年に循環器健診を受診した40~79歳の男女5,960人(男性2,168人、女性3,792人)を対象として、心理的因子としての怒りの表現方法を質問紙法で測定し、その後の心房細動発症との関連について前向きに検討した。怒りの表現方法にはSpielberger Anger Expression Scaleを用いてAnger-in、Anger-out、及びTotal Anger(Anger-in + Anger-out)の評価を行い、各怒り表現方法に関する指標の下位3分位に対する、中位3分位及び上位3分位の健診時の心房細動及び心房粗動のハザード比を男女別に算出した。平均追跡期間(SD)は10.1(6.1)年であった。

#### 6) 地域住民における血中NT-proBNPと心房細動発症との関連

大阪府Y市M地区、秋田県I町、茨城県C市K地区において、2000年以降の健診受診時に血中NT-proBNPを測定し、かつ既に心房細動を有する者を除外した3,140人をベースラインとして追跡調査を行った。

### 4. 研究成果

#### 1) 地域住民における心房細動の動向

1981~85年、1986~90年、1991~95年、1996~2000年、2001~2005年、2006~2010年における心房細動の有病率は1000人あたり、それぞれ8.0、9.6、10.0、10.3、10.4、14.4であり(図1)性・年齢調整後の有病率は年代とともに上昇傾向がみられた。さらに、心房細動の危険因子である高血圧と心房細動との関連を性・年齢を調整したオッズ比を算出して年代毎に比較した結果、高血圧を有することは心房細動のリスクを1.4~1.9倍高くしていたが、2006~2010年ではその関連がみられなくなり、心房細動における高血圧の寄与は2000年代から低くなっていた。

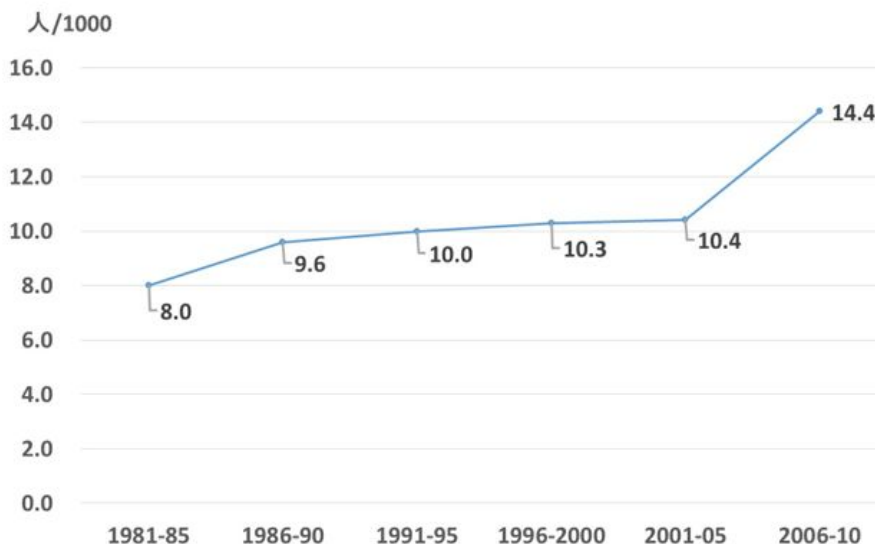


図1. 心房細動有病率の推移(1981~2010年)

#### 2) 避難区域住民における震災前後の心房細動の動向

心房細動の有病率は、震災前に較べて震災後に増加していた(震災前:1.9%、震災後:2.4%、 $P < 0.001$ )。震災後の心房細動の新規発症率は1000人・年あたり4.5人で、多量飲酒(アルコール44g/日)および肥満が各々3.07(95%信頼区間:1.55 - 6.08)および1.87(95%信頼区間:1.19 - 2.94)の危険率(多変量調整)で心房細動の発症と関連していた。

### 3) 地域住民における動脈硬化度のマーカーと心房細動との関連

地域住民男女において、AI 高値群において心房細動と全体不整脈の頻度が多かった。AI 低値群に比べ、AI 高値群における心房細動と全体不整脈の多変量調整オッズ比(95%信頼区間)は、心房細動で3.4(1.4-8.6, p for trend = 0.008)、全体不整脈で1.8(1.2-2.7, p for trend = 0.004)であった。一方、大動脈の脈圧と上腕動脈の脈圧とAI 値との間には関連が認められなかった。したがって、地域住民男女において、動脈硬化の指標であるAI 値が心房細動及び全体不整脈と正の関連があることが明らかになった。

### 4) 地域住民における高感度CRPと心房細動発症との関連

心房細動の発症の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)は、CRP 中等度群が0.77(0.42-1.43)、高値群が1.42(0.71-2.86)だった。男性の中等度群は0.61(0.27-1.40)、高値群は0.82(0.31-2.18)であり、女性の中等度群は1.14(0.45-2.93)、高値群は3.54(1.28-9.82)だった。非肥満者の中等度群は0.90(0.38-2.15)、高値群は3.18(1.39-7.31)であり、肥満者の中等度群は0.70(0.29-1.66)、高値群は0.68(0.19-2.38)だった。非喫煙者の中等度群は0.59(0.15-2.25)、高値群は1.48(0.38-5.81)であり、喫煙者の中等度群は0.82(0.41-1.65)、高値群は1.55(0.68-3.55)だった。したがって、我が国の地域住民において、炎症反応のマーカーである高感度CRP 高値は心房細動発症リスクと有意な関連を認められ、特に、女性や非肥満者において有用である可能性が示された。

### 5) 地域住民における怒りの表現方法と心房細動発症との関連

Total Anger と心房細動との関連をみた結果、男性ではTotal Anger score が高い群ほど心房細動発症のリスクが低下した。一方女性ではその関連はみられなかった。さらにAnger-out とAnger-in について検討した結果、Anger-out と心房細動発症との間に有意な負の関連がみられた。したがって、男性では怒りを出すことが心房細動のリスクを低下させる可能性が示唆された。

### 6) 地域住民における血中NT-proBNPと心房細動発症との関連

追跡期間中、心房細動が発症したのは38例であった。NT-proBNP の値を4分位でみると、性年齢調整ハザード比(95%信頼区間)は、第2四分位で3.62(0.40-32.6)、第3四分位で4.21(0.48-36.8)、第4四分位で20.8(2.67-162)であった。したがって、NT-proBNP は心房細動発症を予測するバイオマーカーとして有用である可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 3件)

1. Suzuki H, Ohira T, Takeishi Y, Hosoya M, Yasumura S, Satoh H, Kawasaki Y, Takahashi A, Sakai A, Ohtsuru A, Kobashi G, Ozasa K, Yasumura S, Kamiya K, Abe M. Increased prevalence of atrial fibrillation after the Great East Japan Earthquake: Results from the Fukushima Health Management Survey. *Int J Cardiol.* 198:102-105, 2015.
2. Cui R, Yamagishi K, Muraki I, Hayama-Terada M, Umesawa M, Imano H, Li Y, Eshak ES, Ohira T, Kiyama M, Okada T, Kitamura A, Tanigawa T, Iso H, and for CIRCS investigators. Association between markers of arterial stiffness and atrial fibrillation in the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis.* 263:244-248, 2017.
3. 羽山実奈、村木功、今野弘規、北村明彦、清水悠路、岡田武夫、木山昌彦、大平哲也、梅澤光政、山岸良匡、佐藤眞一、崔仁哲、磯博康。高齢者における食習慣と循環器疾患発症に関するコホート研究。日本循環器病予防学会誌 52(2):74-81, 2017.

### 〔学会発表〕(計 2件)

1. 崔仁哲、山岸良匡、村木 功、羽山実奈、梅澤光政、今野弘規、李媛英、Eshak Ehab S、大平哲也、木山昌彦、岡田武夫、北村 明彦、谷川 武、磯 博康。地域一般住民における動脈硬化度のマーカーと心房細動との関連。第76回日本公衆衛生学会総会。2017年10月(鹿児島)
2. 田中麻理、今野弘規、村木功、久保田康彦、手塚一秀、羽山実奈、清水悠路、岡田武夫、木山昌彦、山岸良匡、梅澤光政、大平哲也、崔仁哲、山海知子、谷川武、北村明彦、佐藤眞、

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

## 6．研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：鈴木 均

ローマ字氏名：Suzuki Hitoshi

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：医学部循環器内科学講座

職名：博士研究員

研究者番号 (8 桁)：10347213

研究分担者氏名：木山 昌彦

ローマ字氏名：Kiyama Masahiko

所属研究機関名：公益財団法人大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター

部局名：予防推進部・循環器病予防健診部

職名：副所長

研究者番号 (8 桁)：10450925

研究分担者氏名：岡田 武夫

ローマ字氏名：Okada Takeo

所属研究機関名：公益財団法人大阪府保健医療財団大阪がん循環器病予防センター

部局名：予防推進部・循環器病予防健診部

職名：部長

研究者番号 (8 桁)：70450921

研究分担者氏名：山岸 良匡

ローマ字氏名：Yamagishi Kazumasa

所属研究機関名：筑波大学

部局名：医学医療系

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：20375504

研究分担者氏名：北村 明彦

ローマ字氏名：Kitamura Akihiko

所属研究機関名：大阪大学 医学系研究科

部局名：公衆衛生学

職名：招へい准教授

研究者番号 (8 桁)：80450922

研究分担者氏名：崔 仁哲

ローマ字氏名：Cui Renzhe

所属研究機関名：大阪大学 医学系研究科

部局名：公衆衛生学

職名：助教

研究者番号（8桁）：40375514

(2)研究協力者

研究協力者氏名：田中麻理

ローマ字氏名：Tanaka Mari

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。