

令和元年6月28日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05252

研究課題名(和文) 都市部地域住民を対象とする潜在性心不全の実態とリスクスコア作成に関する疫学研究

研究課題名(英文) The risk score for making a potential heart failure in a Japanese 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) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：心不全の疫学研究は欧米以外に殆どない。追跡可能な2809人を2年毎健診実施した。潜在性心不全(LHF)はBNP 100pg/mLとした。18134人年の追跡期間中に335人のLHFを観察した。LHFのスコアは<60、60、70、80歳代で0、3、6、9点、心房細動で3点、心雑音、CHD、脳梗塞、収縮期高血圧(sHT)かつnon-HDLC>140mg/dL、収縮期前高血圧かつnon-HDLC 140mg/dLで2点、sHTかつnon-HDLC 140mg/dLで3点、GFR<45 mL/min/1.73m²、過剰飲酒で1点であった(C-統計値 0.73, 95% CI: 0.70-0.76)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者が今後増えてパンデミックになると言われるも、地域住民を対象とした疫学研究がほとんどない。今回潜在性心不全の罹患リスクを求め、10年後の潜在性心不全の予測確率を初めて求めることが可能となる。潜在性心不全のリスクスコアを作成することで、健診や日常外来程度の項目で予測が可能となる。

研究成果の概要(英文)：Despite the global heart failure (HF) pandemic, there are few population-based prospective studies on HF in non-Westerners. We prospectively followed-up 2,809 Suita Study subjects for new incident Latent HF. LHF was defined as BNP 100pg/mL or HF medication. Each subject's health status and BNP were checked in biannual medical examinations, and all subjects completed annual questionnaires. Cox proportional hazard model was used for incident LHF. In 18134 person-years of follow-up, 335 incident LHF events occurred. We developed a scoring system for each risk factor as follows: 0/3/6/9 points for participants in their 40-50/60/70/80s, respectively; 3 points for atrial fibrillation; 2 points for cardiac murmur, CHD, ischemic stroke, or systolic hypertensive with non-HDLC 140mg/dL and for systolic prehypertensive with low non-HDLC; 3 points for sHT with low non-HDLC; and 1 point for a GFR <45 mL/min/1.73m² and for excessive drinker (C-statistic 0.727, 95% CI: 0.699-0.755).

研究分野：予防医学

キーワード：潜在性心不全 リスクスコア 追跡研究 地域住民 BNP

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

1. 研究開始当初の背景

近年我が国の脳卒中、虚血性心疾患、がんの疾患別年齢調整死亡率の減少から、健康長寿を目指すためには、ターミナルな疾患をいかに予防するかにかっている。心疾患の領域では、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、超高齢化社会を迎える我が国において、心不全に対する予防は極めて重要であることは容易に理解できる。心不全を悪化させる危険因子は、臨床研究において挙げられているが、住民対象とした疫学研究において心不全罹病リスクに関する研究は少なく、我が国の疫学研究ではほとんどない。また、平成 **20** 年度より特定健診になり、心電図検査、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る。

2. 研究の目的

都市部一般住民を対象として、潜在性心不全の罹病リスクを解析し、潜在性心不全罹病のリスクスコア作成をすることを目的とする。

3. 研究の方法

対象者：性年齢階層別に無作為抽出された吹田市住民を対象とする。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。今回の研究は、**2006** 年～**2009** 年度にかけて健診受診し研究用の採血に同意された方で、重複受診の場合には健診受診年の古い方を選択して重複者を除外した **3,350** 名をベースライン対象者とする。方法：**2** 年毎の健診受診に合わせて生活習慣問診、血漿(トラジロール入 **EDTA** 血漿)採血を実施し、**BNP** を測定する。**2018** 年 **3** 月をエンドポイントとする。ベースライン時の血漿 **BNP** 値高値または心不全治療中の対象者を除外する。潜在性心不全の定義は、**BNP 100pg/mL** または心不全治療とする。解析方法は **Cox** 比例ハザードモデルを用いて解析する。

4. 研究成果

18134 人年の追跡期間中に 335 人の LHF を観察した。LHF のスコアは <60、60、70、80 歳代で 0、3、6、9 点、心房細動で 3 点、心雑音、CHD、脳梗塞、収縮期高血圧(sHT)かつ non-HDLc >140mg/dL、収縮期前高血圧かつ non-HDLc 140mg/dL で 2 点、sHT かつ non-HDLc 140mg/dL で 3 点、GFR <45 mL/min/1.73m²、過剰飲酒で 1 点であった(C-統計値 0.73, 95% CI: 0.70-0.76)。たとえば、潜在性心不全のリスクスコアが 3 点と 13 点の人は、5 年後の製剤性心不全の予測確率はそれぞれ 2%と 9%となる。以上の結果から我が国の潜在性心不全のリスクスコアを初めて作成した。健診や日常診療程度の簡単な項目から、5 年後の潜在性心不全の予測確率を手軽に求められ、潜在性心不全の高リスク者に対して、潜在性心不全の予防が可能となる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 **25** 件)すべて査読あり

1. Sugiyama D, Turin TC, Yeasmin F, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Kokubo Y. (10 人中 8 番目) et al. Hypercholesterolemia and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease in the General Japanese Population: Results from the Suita Cohort Study. J Atheroscler Thromb. 2019
2. Ogata S, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nakao YM, Takegami M, et al. 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. J Am Heart Assoc. 2019;8:e010628.
3. Kokubo Y, Padmanabhan S, Iwashima Y, Yamagishi K, Goto A. Gene and environmental interactions according to the components of lifestyle modifications in hypertension guidelines. Environ Health Prev Med. 2019;24:19.
4. Kokubo Y, Higashiyama A, Watanabe M, Miyamoto Y. A comprehensive policy for reducing sugar beverages for healthy life extension. Environ Health Prev Med. 2019;24:13.
5. Higashiyama A, Kokubo Y, Watanabe M, Nakao YM, Okamura T, Okayama A, et al. Echocardiographic Parameters and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: The Suita study. J Epidemiol. 2019

6. Kosaka T, Kida M, Kikui M, Hashimoto S, Fujii K, Yamamoto M, Kokubo Y (14 人中 10 番目) et al. Factors Influencing the Changes in Masticatory Performance: The Suita Study. *JDR Clin Trans Res*. 2018;3:405-12.
7. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Miyamoto Y. Impact of Intima-Media Thickness Progression in the Common Carotid Arteries on the Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Suita Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7
8. Kokubo Y, Saito I, Iso H, Yamagishi K, Yatsuya H, Ishihara J, et al. Dietary magnesium intake and risk of incident coronary heart disease in men: A prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2018;37:1602-8.
9. Kokubo Y, Padmanabhan S. Necessity of Preventing Cardiovascular Disease by Smoke-Free Policies. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e011120.
10. Choi YH, Kosaka T, Ojima M, Sekine S, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Relationship between the burden of major periodontal bacteria and serum lipid profile in a cross-sectional Japanese study. *BMC Oral Health*. 2018;18:77.
11. Turin TC, Okamura T, Rumana N, Afzal AR, Watanabe M, Higashiyama A, Kokubo Y (13 人中 11 番目) et al. Diabetes and lifetime risk of stroke and subtypes in an urban middle-aged population. *J Diabetes Complications*. 2017;31:831-5.
12. Turin TC, Okamura T, Rumana N, Afzal AR, Watanabe M, Higashiyama A, Kokubo Y (13 人中 11 番目) et al. Diabetes and lifetime risk of coronary heart disease. *Prim Care Diabetes*. 2017;11:461-6.
13. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kusano K, Miyamoto Y. Development of a Basic Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in a Japanese General Population- The Suita Study. *Circ J*. 2017;81:1580-8.
14. Kokubo Y, Matsumoto C. Hypertension Is a Risk Factor for Several Types of Heart Disease: Review of Prospective Studies. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:419-26.
15. Kikui M, Ono T, Kokubo Y, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, et al. Relationship between metabolic syndrome and objective masticatory performance in a Japanese general population: The Suita study. *J Dent*. 2017;56:53-7.
16. Kikui M, Kokubo Y, Ono T, Kida M, Kosaka T, Yamamoto M, et al. Relationship between Metabolic Syndrome Components and Periodontal Disease in a Japanese General Population: the Suita Study. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:495-507.
17. Katsuragi S, Okamura T, Kokubo Y, Ikeda T, Miyamoto Y. Birthweight and cardiovascular risk factors in a Japanese general population. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43:1001-7.
18. Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Fujita Y, Kakino A, et al. 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;23:1222-6.
19. Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Kokubo Y (13 人中 11 番目) et al. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease. *Hypertens Res*. 2016;39:548-51.
20. Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Kokubo Y (13 人中 11 番目) et al. Hypertension and lifetime risk of stroke. *J Hypertens*. 2016;34:116-22.

21. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, et al. Predicting Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories for a Japanese Urban Population, and Comparison with the Framingham Risk Score: The Suita Study. J Atheroscler Thromb. 2016;23:1138-9.
22. Miyamoto K, Aiba T, Arihiro S, Watanabe M, Kokubo Y, Ishibashi K, et al. 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. 2016;31:1327-36.
23. Kosaka T, Ono T, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Yasui S, Kokubo Y (11 番目中 9 番目) et al. A multifactorial model of masticatory performance: the Suita study. J Oral Rehabil. 2016;43:340-7.
24. Kokubo Y, Matsumoto C. Traditional Cardiovascular Risk Factors for Incident Atrial Fibrillation. Circ J. 2016;80:2415-22.
25. 柿崎 真沙子, 澤田 典絵, 山岸 良匡, 八谷 寛, 斉藤 功, 小久保 喜弘, 磯 博康, 津金 昌一郎, 康永 秀生. DPC データを用いた脳卒中・急性心筋梗塞発症把握の可能性の検討. 日本公衆衛生雑誌. 65 巻 4 号 Page179-186, 2018.

〔学会発表〕(計 33 件) 筆頭のみ (発表者のみ)

国際学会

1. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Kusano K, Miyamoto Y. All Cardiac Disease Lead to Latent Heart Failure: The Suita Study. American Heart Association Scientific Sessions 2017. Nov 11-15, 2017, Anaheim, CA, U.S.A.
2. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kusano K, Miyamoto Y. 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. American Heart Association Scientific Sessions 2018. Nov 10-12, 2018, Chicago, IL, U.S.A.
3. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kusano K, Miyamoto Y. Systolic Blood Pressure and Lifestyle Contributes to the Development of a Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in the Japanese General Population: The Suita Study. Council on Hypertension 2016 Scientific Sessions of the American Heart Association. Sep 14-17, 2016, Orlando, Florida, USA.
4. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakamura F, Miyamoto Y. The Progress of Carotid Atherosclerosis IS Associated with Incident Stroke and Coronary Heart Disease: The Suita Study. AHA Council on Hypertension, AHA Council on Kidney in Cardiovascular Disease, and American Society of Hypertension: Joint Scientific Sessions 2017. 14-17th September, 2017. San Francisco., CA, U.S.A.
5. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Miyamoto Y. Combination of Systolic Blood Pressure and Non-HDL Cholesterol Categories Increased the Risk of Incident Latent Heart Failure: The Suita Study. Joint Hypertension 2018 Scientific Sessions: AHA Council on Hypertension | AHA Council on Kidney in Cardiovascular Disease. American Society of Hypertension. September 6-9, 2018, Chicago, III, U.S.
6. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Watanabe T, Takegami M, Kusano K, Kamakura S, 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. European Society of Cardiology 2016, August 26-31, 2016, Rome, Italy.
7. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama, Nakao YM, Watanabe T, Takegami M, Kusano K, Kamakura K, Miyamoto Y. A combination of smoking and metabolic syndrome increased the risk of incident atrial fibrillation: the suita study. 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. European Society of Hypertension. June 10-13, 2016, Paris, France.
8. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Takegami M, Miyamoto Y. Common

carotid intima-media thickness measurements improve incident cardiovascular disease prediction in the general population: the Suita study. 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. 16-19 June, 2017. Milan, Italy.

9. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Miyamoto Y. High Systolic Blood Pressure Is Associated with Incident Latent Heart Failure: The Suita Study. 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. June 8-11, 2018, Barcelona, Spain.
10. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Miyamoto Y. Relationships between Oral Glucose Tolerance Test Results and Stroke Subtypes and Ischemic Heart Disease Incidence in a General Urban Japanese Cohort: The Suita Study. The 2nd European Stroke Organisation Conference (ESOC 2016), Barcelona, Spain, on 10 -12 May, 2016.
11. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Takegami M, Miyamoto Y. The maximum of intima-media thickness in the common carotid artery is the best marker for cardiovascular disease prediction in the general population: the Suita study. The 3rd European Stroke Organisation Conference. 16-8 May, 2017; Prague, Czech Republic.
12. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y. Serum Cholesterol Profiles and New Progression of Carotid Plaque in the General Japanese Population: The Suita Study. European Stroke Organisation Conference 2018, Gothenburg, Sweden. 16-18 May 2018.
13. Kokubo Y. Plenary Session 02: Managing hypertension in aging societies--Perspective on elderly hypertension in Asia. ISH2016 Seoul, Korea.
14. Kokubo Y. A review of the gene and environmental interaction according to the components of lifestyle modification appeared in hypertension guideline. ISH 2018, 20-23, September 2018. Beijing, China.

国内学会

1. 小久保 喜弘, 渡邊 至, 東山 綾, 中尾 葉子, 中村 文明, 草野 研吾, 宮本 恵宏. 心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチドレベル別による心房細動罹患予測に関する追跡研究 吹田研究. 日本内分泌学会雑誌. 94 巻 4 号. Page1590, 2018.
2. 小久保 喜弘, 東山 綾, 中尾 葉子, 宮本 恵宏. 都市部地域住民を対象とする血圧カテゴリー別による潜在性心不全罹患リスク 吹田研究. 日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 41 回 Page 0E04-04, 2018.
3. 小久保 喜弘. 高血圧の遺伝疫学研究が明らかにしたもの 地域疫学研究における高血圧関連遺伝 環境相互作用. 日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 41 回 Page SY17-5, 2018.
4. 小久保 喜弘, 渡邊 至, 東山 綾, 中尾 葉子, 宮本 恵宏. 2 型糖尿病と過体重の組み合わせによる一般的な都市部コホート集団における心房細動罹患リスクとの関係. 糖尿病. 61 巻 Suppl.1 Page S-261, 2018.
5. 小久保 喜弘. 循環器病予防のための生活習慣改善について. 脈管学. 58 巻 Suppl. Page S99, 2018.
6. 小久保 喜弘, 渡邊 至, 東山 綾, 中尾 葉子, 草野 研吾, 宮本 恵宏. 止血凝固因子・炎症マーカーレベル別による心房細動罹患リスクに関する追跡研究 吹田研究. 日本血栓止血学会誌. 29 巻 2 号 Page173, 2018.
7. 小久保 喜弘, 渡邊 至, 東山 綾, 中尾 葉子, 中村 文明, 草野 研吾, 宮本 恵宏. 心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチドレベル別による心房細動罹患予測に関する追跡研究 吹田研究. 日本内分泌学会雑誌. 94 巻 1 号 Page347. 2018.
8. 小久保 喜弘. 健診と健康(地域健診、特定健診、職場健診は日本人の健康に寄与しているか?) 地域疫学研究から健診は健康にどれだけ寄与しうるか. 日本循環器病予防学会誌. 53 巻 2 号 Page165, 2018.

9. 小久保 喜弘, 渡邊 至, 東山 綾, 中尾 葉子, 中村 文明, 宮本 恵宏. 都市部地域住民による頸動脈超音波検査の循環器疾患発症予測に関する研究 吹田研究. 日本成人病(生活習慣病)学会会誌. 44 巻 Page84, 2018.
10. 小久保 喜弘, 今野 弘規, 秦 淳, 村越 伸行, 相澤 義房, 磯 博康, 二宮 利治, 中村 文明, 宮本 恵宏, 青沼 和隆, 岡村 智教, 富田 泰史, 奥村 謙. 本邦の一般コホート研究における偶発的心房細動のリスクスコア 共同メタアナリシス(A Risk Score for Incident Atrial Fibrillation in General Cohort Studies in Japan: A Collaborative Meta-analysis). 日本循環器学会学術集会抄録集 81 回 Page LBCS4-3, 2017.
11. 小久保 喜弘. 吹田研究で認められた心房細動発症の危険因子(The Risk Factors of Incident Atrial Fibrillation Observed in the Suita Study). 日本循環器学会学術集会抄録集 81 回 Page TP2-5, 2017.
12. 小久保 喜弘. マグネシウム摂取と循環器病予防について. マグネシウム. 36 巻 1 号 Page17, 2017.
13. 小久保 喜弘, 渡邊 至, 宮本 恵宏. 都市部地域住民による果物摂取状況に関する横断研究 吹田研究. New Diet Therapy. 33 巻 2 号 Page237, 2017.
14. 小久保 喜弘, 渡邊 至, 東山 綾, 中尾 葉子, 草野 研吾, 宮本 恵宏, 竹上 未紗. 都市部地域住民を対象とする心房細動罹病リスクスコア作成による 10 年後罹病予測 吹田研究. 日本高血圧学会総会プログラム・抄録集 39 回 Page319, 2016.
15. 小久保 喜弘. Prehypertension の考え方. 日本高血圧学会臨床高血圧フォーラムプログラム・抄録集 5 回 Page155, 2016.

【図書】(計 2 件)

1. 小久保 喜弘, 渡邊 至, 東山 綾, 宮本 恵宏. 【心房細動診療の最前線】心房細動罹患に関する古典的危険因子. 循環器内科. 84 巻 1 号 Page3-10, 2018.
2. 小久保 喜弘. 国内外の脳卒中の推移. 日本循環器病予防学会誌. 52 巻 3 号 Page223-232, 2017.

【産業財産権】

出願状況(計 0 件)

なし

取得状況(計 0 件)

なし

【その他】

ホームページ等

・循環器病の予防 鍵は 10 項目 健康長寿を目指す

www.jcvrf.jp/general/pdf_arekore/arekore_133.pdf

・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

<https://research-er.jp/articles/view/59137>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：なし

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。