

令和 2 年 4 月 29 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15827

研究課題名(和文)一般日本人女性における不整脈の実態解明と時間医学モデルの構築

研究課題名(英文)Arrhythmia and subclinical cerebrovascular disease

研究代表者

久松 隆史(Hisamatsu, Takashi)

滋賀医科大学・医学部・客員准教授

研究者番号：60710449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：頻発する上室性不整脈と無症候性脳血管障害との関連は十分に解明されていない。一般住民462名において、24時間心電図および頭部MRI検査を実施し、上室性不整脈および無症候性脳血管障害を評価した。頻発する上室性不整脈(ESVEA)は10回超/時の上室性不整脈と定義した。多変量解析において、ESVEAは独立して無症候性の白質病変および脳動脈狭窄の存在と関連した。一方、ESVEAとラクナ梗塞との間に統計学的に有意な関連を認めなかった。これらの所見から、頻発する上室性不整脈は無症候性脳血管障害を介して脳卒中発症の危険因子となる可能性が示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化の更なる進展の中で、健康寿命・社会保障費の観点からも、脳卒中の更なる予防戦略の確立が喫緊の課題である。本研究は、有病率が高く脳卒中との関連が指摘されている不整脈(心房細動・期外収縮、等)の分布・関連要因を明らかにし、日概リズムの概念に基づき不整脈(心房細動・期外収縮、等)の関連要因を明らかにした。特に脳血管障害と関連する不整脈・日内変動異常を検討し、不整脈の時間医学モデルを構築を試みた。わが国における一般集団での知見が乏しい不整脈に着目した、脳卒中の一次予防および健康寿命の延伸に資する、国内でも希少な研究である。

研究成果の概要(英文)：The association between an increased supraventricular ectopic beat (SVEB) and subclinical cerebrovascular disease remains unclear. We conducted a population-based study of 462 participants who underwent 24-h Holter electrocardiography and brain magnetic resonance imaging. ESVEA was defined as the presence of >10 SVEBs/h. ESVEA was independently associated with higher burdens of white matter hyperintensity and intracranial artery stenosis, but not with silent brain infarct. This suggests that the effect of increased SVEBs on ischemic stroke may partly occur through development of subclinical cerebrovascular disease.

研究分野：予防医学

キーワード：不整脈 時間医学 脳動脈硬化 一般集団

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

わが国では、認知症高齢者数は平成 37 年には約 700 万人、約 5 人に 1 人に達すると推測され¹⁾、一方、脳卒中は近年その発症率低下の鈍化が危惧されている²⁾。認知症・脳卒中は治療介護に要する社会・経済的負担も大きく、したがって、高齢化の更なる進展の中で、健康寿命・社会保障費の観点からも、認知症・脳卒中の更なる予防戦略の確立が喫緊の課題である。

心房細動や上室性期外収縮は最も頻度の高い不整脈であると同時に認知症³⁾や脳卒中⁴⁾の危険因子である。また、脳卒中の 20-40%は依然原因不明であり、無症候性の発作性心房細動や上室性期外収縮の関与が疑われている⁵⁾。これら不整脈の検出には心電図検査が基本となるが、無症状の場合、一般診療・健診で実施されている短時間の 12 誘導心電図では限界があり⁶⁾、不整脈の特定には少なくとも 24 時間以上の心電図モニタリング検査が推奨されている⁷⁾。

欧米では一般集団において 24 時間心電図検査により評価された不整脈に関する疫学研究がいくつか存在する⁸⁾。しかし、不整脈の分布実態・関連要因には人種差が見られるものの⁹⁾、日本人一般集団における 24 時間心電図を用いた詳細な検討は皆無である。

時間医学とは、日概リズムの概念に基づき、時間変動の観点から病態を理解し、疾病の予防・治療に役立てる学問である。血圧を例にとると、血圧の日内変動異常として、夜間の血圧低下が少ない non-dipper 型や夜間の血圧が上昇する riser 型は心血管病や臓器障害との強い関連が示されている¹⁰⁾。また、就寝前の降圧剤内服によりこれら夜間の血圧変動が抑制され臓器障害が軽減したという報告もある¹¹⁾。しかし、不整脈に関しては、日内変動とその関連要因に関する報告や日内変動異常が脳血管に及ぼす影響を検討した報告は国内外ともなく、不整脈の時間医学モデルは未だ構築されていない。以上から、本申請研究を着想した。

本研究代表者は、従来から一般集団を対象とした認知症・動脈硬化に関する疫学研究に従事し、その成果を報告してきた。その内容は、古典的要因のみならず新規バイオマーカーに関する研究、更には心電図疫学研究まで広範囲にわたる¹²⁻¹⁴⁾。本申請研究では、新たに、知見の乏しい不整脈に着目し、詳細な疫学分析に基づき、わが国独自のエビデンスの創出に取り組む。

2. 研究の目的

本研究の目的は、以下を明らかにすることである。

- 1) 一般日本人女性における不整脈（心房細動・期外収縮、等）の分布実態
- 2) 不整脈（心房細動・期外収縮、等）の分布に関連する要因
- 3) 不整脈（心房細動・期外収縮、等）と無症候性脳血管障害との関連

不整脈の定性的・定量的指標のみならず、日内変動異常（時間帯・変動の程度）を考慮して検討し、無症候性脳血管障害（ラクナ梗塞、白質病変、脳動脈狭窄）との関連を示す指標を探索し、不整脈の時間医学モデルを構築する。

3. 研究の方法

平成 27 年から 6 年計画で実施中の、閉経後一般女性（60 85 歳）を対象とした潜在性動脈硬化・認知症に関するコホート研究（SESSA Women）に、本申請研究により平成 29 31 年の参加者に対して 24 時間心電図検査を追加実施した。

わが国の一般女性集団における 24 時間心電図解析に基づき、不整脈（心房細動・期外収縮、等）の分布の実態、関連要因、日内変動異常を考慮した不整脈と無症候性脳動脈硬化・脳萎縮との関連を横断的に検討し、新たな着眼点である不整脈の時間医学モデルを構築した。

4. 研究成果

研究期間中に 542 名に対して 24 時間心電図検査を実施した。そのうち、脳卒中や心筋梗塞の既往者、現在もしくは過去に心房細動と診断された者、データ欠損者を除いた、合計 462 名を本研究の分析対象とした。なお、本研究は滋賀医科大学倫理委員会の審査・承認を得たうえで実施し、また調査参加者には人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って面談と文書による説明を行い文書で協力同意を得た。なお、心房細動を有する者は 13 名（2.4%）とごく少数であり、心房細動に関する分析は実施しなかった。

頭部 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 画像にもとづいて、無症候性のラクナ梗塞 (silent brain infarction: SBI)、白質病変 (white matter hyperintensity: WMH)、および脳動脈狭窄 (intracranial artery stenosis: ICAS) を定量的に評価した。

24時間心電図の評価にもとづいて、24時間の総数から1時間あたりの上室性不整脈数(回/時)を算出した。1時間あたりの上室性不整脈数と無症候性脳血管障害(SBI、WMH、ICAS)との関連を見たところ、10回超/時において有所見率の著しい増加を認めたことから、1時間あたりの上室性不整脈について10回超をexcessive supraventricular ectopic activity (ESVEA)と定義した。

分析対象者中、88名(19.1%)がESVEAを有していた。一方、81(17.5%)、91(19.7%)、そして109(23.6%)名にそれぞれSBI、WMH、およびICASを認めた。ESVEAに関連する要因について分析したところ、年齢、低い身体活動、収縮期血圧高値、高血圧が有意に関連した。SBIを有する者は、高齢で、収縮期血圧・空腹時血糖が高く、高血圧・糖尿病有病割合が多く、心電図上左室肥大を有する者が多かった。WMHを有する者は、高齢で、収縮期血圧が高く、高血圧有病割合が高かった。ICASを有する者は、高齢で、収縮期血圧が高く、高血圧・糖尿病有病割合が高く、一方、糸球体ろ過率が低く、飲酒者割合が少なかった。

ESVEAと無症候性脳血管障害(SBI、WMH、ICAS)との関連について、ポワソン回帰(ロバスト分散)を用いた多変量解析結果を図1に提示する。ESVEAは、年齢、喫煙、飲酒、運動、body mass index、収縮期血圧、降圧剤服用、心拍数、総コレステロール、HDLコレステロール、脂質降下薬、糖尿病、糸球体ろ過率、左室肥大を調整後も、有意にWMH(相対リスク[RR], 1.58; 95%信頼区間[CI], 1.06-2.36)およびICAS(RR, 1.49; 95% CI, 1.02-2.18)の存在と関連した。一方、ESVEAとSBIとの間に統計学的に有意な関連を認めなかった(RR, 1.32; 95% CI, 0.86-2.01)。これらの関連は、無症候性脳血管障害の段階的な分布(病変数)を考慮した分析(順序ロジスティック回帰)においても同様であった。上室性不整脈の日内変動異常に関する分析として、昼間・夜間の時間帯別に解析を実施したが、無症候性脳血管障害との関連は同様であった。また、変動の程度として上室性不整脈の変動係数(標準偏差を平均で除した値)を算出し無症候性脳血管障害との関連を分析したが、統計学的に有意な関連を認めなかった。さらに、心室性期外収縮についても同様に解析を実施したが、無症候性脳血管障害SBI、WMH、ICASのいずれとも有意な関連を認めなかった。

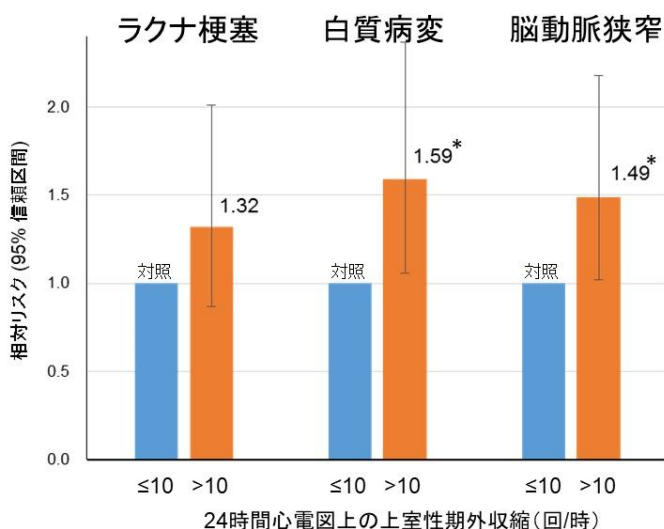


図1: 上室性不整脈と無症候性脳血管障害との関連

結語として、頻発する上室性不整脈(10回超/時)は無症候性脳血管障害であるWMHやICASと独立して関連した。これらの所見から、頻発する上室性不整脈は無症候性脳血管障害を介して脳卒中発症の危険因子となる可能性が示唆される。なお、上室性期外収縮の時間医学モデルの構築を試みたが、不整脈の発生時間帯や変動の程度を考慮した分析においては無症候性脳血管障害との有意な関連がなく、更に詳細な分析が必要と考えられる。

文献

- 1) 平成26年度社保審介護給付費分科会報告
- 2) Kuboら. *Stroke* 2003.
- 3) Chenら. *Stroke* 2014.
- 4) Benjaminら. *JAMA* 1998.
- 5) Sannaら. *N Engl J Med* 2014.
- 6) Seetら. *Circulation* 2011.
- 7) Jauchら. *Stroke* 2013.
- 8) Larsenら. *J Am Coll Cardiol* 2015.
- 9) 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版).
- 10) Ohkuboら. *J Hypertens* 2002.
- 11) Hermidaら. *Hypertension* 2005.
- 12) Hisamatsuら. *Atherosclerosis* 2016.
- 13) Hisamatsuら. *J Am Heart Assoc* 2016.
- 14) Hisamatsuら. *Int J Cardiol* 2015.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hisamatsu Takashi, Liu Kiang, Chan Cheeling, Krefman Amy E., Fujiyoshi Akira, Budoff Matthew J., Miura Katsuyuki, Lloyd-Jones Donald M., Ueshima Hirotsugu	4. 巻 12
2. 論文標題 Coronary Artery Calcium Progression Among the US and Japanese Men	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation: Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/CIRCIMAGING.118.008104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hisamatsu Takashi, Miura Katsuyuki, Ohkubo Takayoshi, Arima Hisatomi, Fujiyoshi Akira, Satoh Atsushi, Kadota Aya, Zaid Maryam, Takashima Naoyuki, Ohno Seiko, Horie Minoru, Ueshima Hirotsugu	4. 巻 36
2. 論文標題 Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 2193 ~ 2203
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/HJH.0000000000001810	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyazawa Itsuko, Ohkubo Takayoshi, Kadowaki Sayaka, Fujiyoshi Akira, Hisamatsu Takashi, Kadota Aya, Arima Hisatomi, Budoff Matthew, Murata Kiyoshi, Miura Katsuyuki, Maegawa Hiroshi, Ueshima Hirotsugu, for the SESSA Research Group	4. 巻 82
2. 論文標題 Change in Pericardial Fat Volume and Cardiovascular Risk Factors in a General Population of Japanese Men	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2542 ~ 2548
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-18-0153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sekikawa Akira, Mahajan Hemant, Kadowaki Sayaka, Hisamatsu Takashi, Miyagawa Naoko, Fujiyoshi Akira, Kadota Aya, Maegawa Hiroshi, Murata Kiyoshi, Miura Katsuyuki, Edmundowicz Daniel, Ueshima Hirotsugu	4. 巻
2. 論文標題 Association of blood levels of marine omega-3 fatty acids with coronary calcification and calcium density in Japanese men	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Nutrition	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41430-018-0242-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimani Cecilia, Kadota Aya, Miura Katsuyuki, Fujiyoshi Akira, Zaid Maryam, Kadowaki Sayaka, Hisamatsu Takashi, Arima Hisatomi, Horie Minoru, Ueshima Hirotsugu, for the SESSA Research Group	4. 巻
2. 論文標題 Differences Between Coronary Artery Calcification and Aortic Artery Calcification in Relation to Cardiovascular Disease Risk Factors in Japanese Men	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.44784	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Satoh A, Zaid M, Yamamoto T, Horie M, Ueshima H.	4. 巻 未定
2. 論文標題 Serum magnesium, phosphorus, and calcium levels and subclinical calcific aortic valve disease: A population-based study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.035.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seto-Yukimura R, Ogawa E, Hisamatsu T, Torii S, Shiino A, Nozaki K, Fujiyoshi A, Miura K, Nakano Y, Ueshima H	4. 巻 未定
2. 論文標題 Reduced Lung Function and Cerebral Small Vessel Disease in Japanese Men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.42127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tai P, Fujiyoshi A, Arima H, Tanaka-Mizuno S, Hisamatsu T, Kadowaki S, Kadota A, Zaid M, Sekikawa A, Yamamoto T, Horie M, Miura K, Ueshima H	4. 巻 未定
2. 論文標題 Association of Coronary Artery Calcification with Estimated Coronary Heart Disease Risk from Prediction Models in a Community-Based Sample of Japanese Men: The Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA).	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Atheroscler Thromb	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.42416.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hisamatsu T, Miura K, Shibukawa T, Fujiyoshi A, Miyagawa N, Sayuki T, Kondo K, Miyazawa I, Suzuki S, Satoh A, Yamazoe M, Yanagita M, Maegawa H, Ueshima H; SESSA Research Group.	4. 巻 52
2. 論文標題 Step counts measured with a pedometer and risk of incident metabolic syndrome: a 5-year follow-up of population-based cohort.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JJCDP	6. 最初と最後の頁 20-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Guo J, Fujiyoshi A, Willcox B, Choo J, Vishnu A, Hisamatsu T, Ahuja V, Takashima N, Barinas-Mitchell E, Kadota A, Evans RW, Miura K, Edmundowicz D, Masaki K, Shin C, Kuller LH, Ueshima H, Sekikawa A	4. 巻 69
2. 論文標題 Increased aortic calcification is associated with arterial stiffness progression in multi ethnic middle-aged men.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 102-108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Takashi Hisamatsu, Katsuyuki Miura, Akira Fujiyoshi, Ayako Kunimura, Akihiko Shiino, Kazuhiko Nozaki, Hisatomi Arima, Takayoshi Ohkubo, Hirotsugu Ueshima
2. 発表標題 Association between excessive supraventricular ectopy and subclinical cerebrovascular disease: A population-based study
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Liu Y; Fujiyoshi A, Arima H, Kadota A, Kadowaki S, Hisamatsu T, Miyazawa I, Kondo K, Miura K, Ueshima H
2. 発表標題 CT-based Obesity Indices were Not Stronger than Anthropometric Obesity Indices in the Association with Carotid Intima-media Thickness In Community-dwelling Japanese Men: the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Hisamatsu
2. 発表標題 Coronary artery calcium progression among the United States and Japanese men: MESA and SESSA
3. 学会等名 Cardiovascular Epidemiology Seminar Series. Department of Preventive Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久松隆史、三浦克之、有馬久富、門田文、門脇紗也佳、鳥居さゆ希、鈴木仙太郎、宮川尚子、佐藤敦、藤吉朗、大久保孝義、Abbott D. Robert、関川暁、堀江稔、上島弘嗣
2. 発表標題 一般健常男性における喫煙習慣・禁煙期間と潜在性動脈硬化指標との関連:滋賀動脈硬化疫学研究SESSA
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Takeshi Shibukawa, Akira Fujiyoshi, Katsuyuki Miura, Naoko Miyagawa, Yoshino Saito, Maryam Zaid, Takashi Hisamatsu, Takayoshi Ohkubo, Hisatomi Arima, Ikuo Tooyama, Hirotsugu Ueshima
2. 発表標題 Objectively measured step counts was independently associated with higher cognition in apparently healthy Japanese men: SESSA study
3. 学会等名 AHA EPI Lifestyle 2018 Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 炭昌樹、久松隆史、藤吉朗、門田文、宮川尚子、近藤慶子、門脇紗也佳、鈴木仙太郎、鳥居さゆ希、Zaid Maryam、佐藤敦、有馬久富、三浦克之、上島弘嗣
2. 発表標題 日本人一般男性における飲酒習慣と肥満指標・腹部脂肪分布(内臓脂肪・皮下脂肪)との関連
3. 学会等名 第53回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 Pham Tai, Fujiyoshi Akira, Hisamatsu Takashi, Kadota Aya, Kadowaki Sayaka, Zaid Maryam, Horie Minoru, Miura Katsuyuki, Ueshima Hirotsugu
2. 発表標題 Smoking associates with higher incidence and progression of coronary atherosclerosis in a community-based sample of Japanese men
3. 学会等名 第52回日本アルコール・アディクション医学会学術集会
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 門脇 紗也佳, 竇澤 篤, 藤吉 朗, 久松 隆史, 佐藤 敦, 田中 佐智子, 岡村 智教, 大久保 孝義, 三浦 克之, 上島 弘嗣
2. 発表標題 厳密な安静後の診察室血圧値と家庭血圧値の比較、及びその差に影響を及ぼす要因の検討
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

滋賀医科大学アジア疫学研究センター http://cera.shiga-med.ac.jp/ 滋賀医科大学アジア疫学研究センター http://cera.shiga-med.ac.jp/ 滋賀動脈硬化疫学研究 セッサ SESSA https://hs-web.shiga-med.ac.jp/sessa/index.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	三浦 克之 (Miura Katsuyuki)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	藤吉 朗 (Fujiyoshi Akira)		
研究協力者	上島 弘嗣 (Ueshima Hirotsugu)		