

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460748

研究課題名(和文)日本人地域住民における心房細動の実態と危険因子に関する研究：久山町研究

研究課題名(英文) Risk factors for atrial fibrillation in a general Japanese population: the Hisayama Study

研究代表者

秦 淳 (Jun, Hata)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：00448432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：(1)心房細動発症のリスク予測モデルの開発：1988年の久山町健診を受診した心房細動の既往のない40歳以上の住民2628名を14年間追跡した成績を用いて、心房細動発症の危険因子を探索した。多変量解析の結果、高齢、男性、コレステロール低値、肥満、心雑音、心電図異常が心房細動の独立した有意な危険因子であることを確認し、これらの因子を用いたリスク予測モデルを作成した。

(2)血清高感度CRPレベルと心房細動発症の関連：上記の集団を19年間追跡した成績を用いて、慢性炎症の指標である高感度CRPレベルと心房細動発症との関連を検討した。高感度CRP高値は心房細動発症の独立した有意な危険因子であった。

研究成果の概要(英文)：(1) Risk prediction model for the development of atrial fibrillation: A total of 2628 residents of Hisayama Town aged 40 years or over in 1988 were followed up for 14 years. In multivariable-adjusted model, older age, male sex, lower cholesterol, obesity, heart murmur, and electrocardiogram abnormalities were significantly and independently associated with the development of atrial fibrillation. We developed a risk prediction model for atrial fibrillation using these risk factors.

(2) Association of high-sensitivity CRP levels with the development of atrial fibrillation: Using 19-year follow-up data of this cohort, we investigated the association of serum levels of high-sensitivity CRP, a marker for chronic inflammation, with the risk of atrial fibrillation. Elevated CRP was a significant and independent risk factor for atrial fibrillation.

研究分野：疫学

キーワード：心房細動 危険因子

1. 研究開始当初の背景

わが国では超高齢社会を迎え、心血管病を合併する高齢者が増加している。そのなかで、心房細動は特に高齢者に多く発症し、脳梗塞、心不全など重篤な合併症を引き起こす重要な不整脈である。

わが国における心房細動の実態を把握するためには、まず、その有病率・罹患率・治療状況を把握する必要がある。30歳以上の成人を対象とした厚生労働省の第5次循環器疾患基礎調査によると、2000年における心房細動の有病率は男性1.2%、女性0.7%と報告されている。また、50歳以上の新潟県民を対象とした疫学調査(Watanabe H, et al. Am Heart J 2006;152:731)によると、1990年代における心房細動の罹患率は1.4対1000人年と推定されている。しかし、わが国の一般住民における心房細動の有病率や罹患率の時代的推移を長期にわたって検討した報告は皆無である。また、心房細動患者では、ワルファリンなどの抗血栓薬が脳梗塞(心原性脳塞栓症)など血栓塞栓症の発症予防に有効とされているが、日本人一般住民における心房細動の治療の実態については十分知られていない。

心房細動の発症に影響をおよぼす危険因子として、心臓弁膜症・心筋梗塞・高血圧性心臓病などの心疾患、甲状腺機能亢進症、糖尿病・脂質異常症・メタボリックシンドロームなどの代謝性疾患、飲酒・喫煙などの生活習慣が考えられている。しかし、わが国では一般住民を対象とした前向き疫学研究(コホート研究)でこれらの危険因子と心房細動発症との関係を検討した成績はまれで、1研究者の報告にとどまっている(Watanabe H, et al. Am Heart J 2006;152:731; Watanabe H, et al. Circulation 2008;117:1255; Watanabe H, et al. Circ J 2011;75:2767)。また、欧米では複数の危険因子の組み合わせにより将来の心房細動の発症リスクを予測する計算式(発症リスク予測モデル)が開発されているが(Schnabel RB, et al. Lancet 2009;373:739; Chamberlain AM, et al. Am J Cardiol 2011;107:85; Alonso A, et al. J Am Heart Assoc 2013;2:e000102)、わが国の一般住民を対象とした心房細動の発症リスク予測モデルは未だ存在しない。

2. 研究の目的

福岡県久山町における長期にわたる追跡調査(コホート研究)を用いて、高血圧、糖代謝異常(糖尿病)、脂質異常症、肥満、メタボリックシンドローム、心電図異常、心疾患の既往、喫煙、飲酒、運動、慢性炎症などの主要危険因子が心房細動発症におよぼす影響について検討する。さらに、その結果をもとに心房細動の発症リスク予測モデルを開発し、心房細動の発症予防につながるエビデンスを構築する。

3. 研究の方法

【研究1：心房細動発症のリスク予測モデルの開発】

1988年の久山町循環器健診を受診した40歳以上の住民2742名のうち、健診時心電図のない8名、健診時心電図でAFを認めた41名、過去にAFの既往のある16名、血液検査を受けていない1名、健診以降のAF発症の有無に関する情報のない48名を除いた2628名を研究の対象とした。

年齢は10歳刻みで40~49歳から80歳以上の5階級に分類した。高血圧は血圧140/90 mmHg以上または降圧薬服用とした。糖尿病は空腹時血糖126 mg/dL以上、随時血糖または75g経口ブドウ糖負荷後2時間血糖200 mg/dL以上、糖尿病治療中のいずれかとした。総コレステロール値は200 mg/dL以上とそれ未満の2群に分け、HDLコレステロール値は40 mg/dL以上とそれ未満の2群に分けた。糸球体濾過率はCKD-EPI式を用いて推算し、 ≥ 45 mL/min/m²以上とそれ以下の2群に分けた。蛋白尿は試験紙法で(1+)以上と定義した。肥満はbody mass index 25 kg/m²以上とした。虚血性心疾患は心筋梗塞、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス術の既往と定義した。心雑音は収縮期心雑音Levine 3/6以上またはすべての拡張期心雑音とした。心電図異常は左室肥大(ミネソタコード3-1)またはST低下(ミネソタコード4-1~4-3)とした。脈拍は100 bpm以上とそれ以下に分類した。定期的運動は週3回以上余暇時に何らかの運動を実施しているものとした。

この集団を2002年までの14年間、毎年の健診、近隣の医療機関のカルテ調査、住民に対するアンケート調査などを組み合わせて、心房細動の新規発症を追跡した。心房細動は発作性・慢性の区別を問わず、また心房粗動もその定義に含めた。

この追跡調査の成績を用いて、心房細動発症の危険因子を探索した。各危険因子が心房細動新規発症に及ぼす影響はCox比例ハザードモデルを用いた多変量解析によるハザード比とその95%信頼区間で示した。P<0.05を統計学的有意と判断した。

【研究2：血清高感度C反応性蛋白(CRP)レベルと心房細動発症の関連】

上記の集団のうち、血清高感度CRP濃度を測定し得た2505名を、同様の手法を用いて2007年までの19年間追跡した。成績を用いて、高感度CRPレベルと心房細動発症との関連を、種々の危険因子を多変量調整して検討した。

高感度CRPは4分位を用いてQ1(低値)からQ4(高値)までの4群に分類した。調整因子は年齢、性、高血圧、糖尿病、総コレステロール、HDLコレステロール、虚血性心

疾患の既往，心雑音，心電図異常，喫煙，飲酒，運動習慣とした．

4．研究成果

【研究 1：心房細動発症のリスク予測モデルの開発】

14 年間の追跡調査の追跡調査の成績に基づく主な危険因子の多変量調整後の心房細動発症のハザード比（95%信頼区間）を表 1 に示す．

心房細動の発症リスクは加齢とともに増大し，40 歳代を基準とすると 80 歳以上の高齢者では 18 倍以上心房細動の発症リスクが高かった．また，心房細動の発症リスクは女性と比べて男性で 1.76 倍高く，総コレステロールが 200 mg/dL 未満の群，肥満を有する群，心雑音を聴取する群，心電図異常を有する群では，そうでない群と比べて，心房細動発症のハザード比がそれぞれ 1.81，1.78，2.91，1.86 と有意に高かった．

以上の成果を用いて，心房細動発症のリスク予測モデルを作成した．

表 1：心房細動発症のハザード比

年齢	
40-49 歳	1.00 (基準)
50-59 歳	3.14 (1.26-7.83)
60-69 歳	5.07 (2.08-12.33)
70-79 歳	14.27 (5.83-34.92)
80 歳以上	18.57 (6.53-52.82)
性別	
女性	1.00 (基準)
男性	1.76 (1.08-2.86)
高血圧	
なし	1.00 (基準)
あり	1.42 (0.93-2.19)
糖尿病	
なし	1.00 (基準)
あり	1.27 (0.75-2.18)
総コレステロール (mg/dL)	
200	1.00 (基準)
< 200	1.81 (1.21-2.72)
HDL コレステロール (mg/dL)	
40	1.00 (基準)
< 40	1.28 (0.78-2.09)
糸球体濾過率 (mL/min/m ²)	
45	1.00 (基準)
< 45	3.26 (0.95-11.13)
蛋白尿	
なし	1.00 (基準)
あり	1.02 (0.82-1.26)

肥満	
なし	1.00 (基準)
あり	1.78 (1.14-2.78)
虚血性心疾患	
なし	1.00 (基準)
あり	1.23 (0.16-9.42)
心雑音	
なし	1.00 (基準)
あり	2.91 (1.18-7.16)
心電図異常	
なし	1.00 (基準)
あり	1.86 (1.22-2.86)
脈拍 (bpm)	
< 100	1.00 (基準)
100	2.63 (0.63-10.96)
現在の喫煙	
なし	1.00 (基準)
あり	0.99 (0.61-1.63)
現在の飲酒	
なし	1.00 (基準)
あり	0.77 (0.46-1.28)
定期的運動	
なし	1.00 (基準)
あり	0.93 (0.52-1.66)

【研究 2：血清高感度 CRP レベルと心房細動発症の関連】

高感度 CRP レベルと心房細動発症の関連について，性年齢調整および多変量調整後のハザード比を算出し，図 1 に示す．

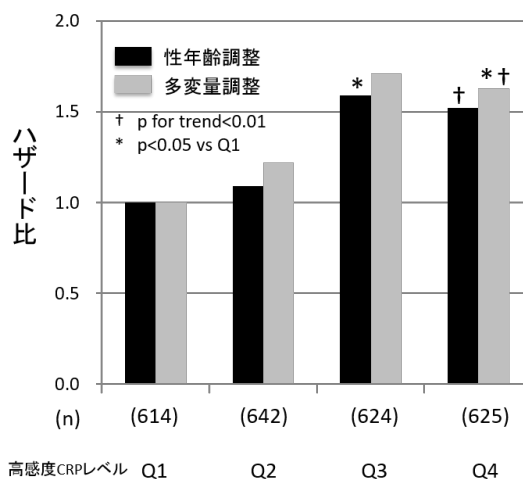


図 1：高感度 CRP レベル別にみた心房細動発症のハザード比

高感度 CRP レベル上昇にともない心房細動の発症リスクは有意に増大し、多変量調整後のハザード比はQ1群を比べてQ4群で有意差を認められた。高感度 CRP の対数値の1標準偏差上昇あたりの心房細動発症のハザード比は性年齢調整後で 1.14 (1.02-1.27)、多変量調整後で 1.12 (1.00-1.26) とそれぞれ有意に高かった。つまり、慢性炎症の指標である高感度 CRP レベルの上昇は他の危険因子と独立した有意な心房細動発症の危険因子であることが明らかとなった。

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 12 件)

1. Takae K, Nagata M, Hata J, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Tsuruya K, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Serum uric acid as a risk factor for chronic kidney disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Circ J* 80: 1857-1862, 2016.
2. Hata J, Mukai N, Nagata M, Ohara T, Yoshida D, Kishimoto H, Shibata M, Hirakawa Y, Endo M, Ago T, Kitazono T, Oike Y, Kiyohara Y, Ninomiya T. Serum angiopoietin-like protein 2 is a novel risk factor for cardiovascular disease in the community: the Hisayama Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36: 1686-1691, 2016.
3. Hirabayashi N, Hata J, Ohara T, Mukai N, Nagata M, Shibata M, Gotoh S, Furuta Y, Yamashita F, Yoshihara K, Kitazono T, Sudo N, Kiyohara Y, Ninomiya T. Association between diabetes and hippocampal atrophy in elderly Japanese: the Hisayama Study. *Diabetes Care* 39: 1543-1549, 2016.
4. Kishimoto H, Ohara T, Hata J, Ninomiya T, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Ikeda F, Fukuhara M, Kumagai S, Kanba S, Kitazono T, Kiyohara Y. The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *Eur J Epidemiol* 31: 267-274, 2016.
5. Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Ozawa M, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, Kitazono T, Kanba S, Kiyohara Y. Midlife and late-life smoking and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 63: 2332-2339, 2015.
6. Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Ago T, Kitazono T, Kiyohara Y. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 242: 199-204, 2015.
7. Mukai N, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, Hotta T, Koga M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T, Kiyohara Y. Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 14: 84, 2015.
8. Gotoh S, Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Trends in the incidence and survival of intracerebral hemorrhage by its location in a Japanese community: the Hisayama Study. *Circ J* 78: 403-409, 2014.
9. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Nagata M, Ikeda F, Mukai N, Hirakawa Y, Yoshida D, Fukuhara M, Kitazono T, Kiyohara Y. Non-high-density lipoprotein cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 233: 343-348, 2014.
10. Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y. Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 62: 1224-1230, 2014.
11. Kojima I, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Hirakawa Y, Mukai N, Yoshida D, Kitazono T, Kiyohara Y. A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb* 21: 966-973, 2014.
12. Kishimoto H, Hata J, Ninomiya T, Nemeth H, Hirakawa Y, Yoshida D, Kumagai S, Kitazono T, Kiyohara Y. Midlife and late-life handgrip strength and risk of cause-specific death in a general Japanese population: the Hisayama Study. *J Epidemiol Community Health* 68: 663-668, 2014.

〔学会発表〕(計 6 件)

1. 秦 淳 . 性別・年齢階級別にみた脳卒中とその危険因子の疫学 . 第 42 回日本脳卒中学会学術集会 . 2017 年 3 月 .
2. 秦 淳 , 二宮利治 . 心血管病の新しい危険因子としてのバイオマーカー : 久山町研究 第 64 回日本心臓病学会学術集会 . 2016 年 9 月 .
3. 秦 淳 , 清原 裕 , 二宮利治 . 高血圧と心臓合併症の疫学 : 久山町研究を中心に . 第 38 回日本高血圧学会総会 . 2015 年 10 月 .
4. 秦 淳 , 清原 裕 . 糖代謝異常・脂質異

- 常症と脳卒中の疫学：久山町研究．第 40 回日本脳卒中学会総会．2015 年 3 月．
5. 秦 淳，清原 裕．日本人における心血管病危険因子の時代的变化と特徴：久山町研究．第 17 回日本栓子検出と治療学会．2014 年 10 月．
 6. 秦 淳，清原 裕．心血管病と認知症の疫学：久山町研究．第 56 回日本老年医学会学術集会・総会．2014 年 6 月．

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ：

久山町研究

<http://www.hisayama.med.kyushu-u.ac.jp/>

九州大学大学院医学研究院

衛生・公衆衛生学分野

<http://www.eph.med.kyushu-u.ac.jp/>

九州大学大学院医学研究院

附属総合コホートセンター

<http://cohort.med.kyushu-u.ac.jp/>

6．研究組織

(1)研究代表者

秦 淳 (HATA, Jun)

九州大学・大学院医学研究院・

衛生・公衆衛生学分野・准教授

研究者番号：00448432

(2)研究分担者

清原 裕 (KIYOHARA, Yutaka)

九州大学・名誉教授

研究者番号：80161602

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし