

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Life-style Related Diseases Including Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus
- 研究開発課題名： (日本語) 心房細動リスクの評価・層別化指標としてのリスクスコアの開発とリスク軽減に資する因子の検討
(英語) Development of Risk Score for Risk Stratification of Atrial Fibrillation and Elucidation of Factors Reducing the Risk of Atrial Fibrillation
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科 教授 下川 宏明
(英語) Hiroaki Shimokawa, Professor, Tohoku University Graduate School of Medicine
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 研究開発課題名： (日本語) 心房細動リスクの評価・層別化指標としてのリスクスコアの開発とリスク軽減に資する因子の検討
(英語) Development of Risk Score for Risk Stratification of Atrial Fibrillation and Elucidation of Factors Reducing the Risk of Atrial Fibrillation
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・公衆衛生学分野 教授 辻 一郎
東北大学災害科学国際研究所災害医療情報学分野 教授 中山 雅晴
東北大学大学院医学系研究科・循環器内科学分野 准教授 坂田 泰彦
東北大学大学院医学系研究科・循環器 EBM 開発学寄附講座
准教授 宮田 敏
九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野 教授 二宮 利治

(英 語) Ichiro Tsuji, Professor, Division of Epidemiology, Department of Public Health & Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

Masaharu Nakayama, Professor, Tohoku University Disaster Science and International Institute disaster medical research department

Yasuhiko Sakata, Associate Professor, Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

Satoshi Miyata, Associate Professor, Department of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

Toshiharu Ninomiya, Professor, Department of Epidemiology and Public Health, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究開発では第二次東北慢性心不全登録（CHART-2）研究（N=10,219）に登録された Stage C/D の慢性心不全患者 4,812 例を対象とし、登録時に洞調律であった 2,953 例ならびに心房細動を認めた 1,859 例に関して臨床的特徴と予後を比較検討した。その結果、登録時に心房細動を認めた症例は洞調律症例と比較して高齢で、BMI が低く、腎機能低下と脳梗塞既往、糖尿病、脂質異常症、虚血性心疾患の頻度は少なく、心筋症、弁膜症、高血圧性心疾患の頻度が高かった。登録時に認めた心房細動は背景因子で補正した後は予後との関連を認めなかったが（補正ハザード比 0.99、95%CI:0.83-1.17、P=0.873）、追跡観察期間中に新規発症した心房細動（N=106）は背景因子で補正した後も有意に死亡の増加と関連し（補正ハザード比 1.72、95%CI:1.12-2.64、P=0.013）、それは特に発症後 1 年以内に顕著であった。次に心不全ハイリスク症例として生活習慣病症例における心房細動新規発症リスクスコアの作成を行った。CHART-2 研究に登録された心不全ハイリスクである Stage B の生活習慣病症例 5,382 例中、登録時に洞調律であった 4,165 例のうち、中央値 3.1 年の観察で 116 例が心房細動を発症したが、新規心房細動発症に関連する項目としてステップワイズ法にて喫煙、年齢 60 歳以上、脈圧 65 mmHg 以上、eGFR 65 ml/min/1.73m² 以下、BNP 70 pg/ml 以上、BNP 175 pg/ml 以上、左房径 45 mm 以上、左室拡張末期径 55 mm 以上、左室壁厚 14 mm 以上を選択してリスクスコアを作成した結果、AUC は 0.761 と良好であった。上記の結果をわが国を代表する一般住民コホート研究である久山町研究において外部妥当性の検証を行ったところ、ROC 解析における曲面下面積（C 統計量）0.721 と良好な値であり、本リスクスコアを一般住民に外挿して有効に活用することが可能であることが確認された。

In this project, we examined 4,812 consecutive stage C/D chronic heart failure (CHF) patients in the Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2 (CHART-2) Study (n=10,219). Compared with the 2,953 patients without atrial fibrillation (AF) at enrollment, AF patients (N=1,859, 38.6%) were characterized by higher age, lower body mass index, lower estimated glomerular filtration rate and higher brain natriuretic peptide. Among the patients without AF at enrollment, 106 (3.6%) developed new AF during the median 3.2-year follow-up, which was associated with increased mortality, particularly within 1 year after the onset. We also examined 4,165 consecutive patients without AF but at high risk of HF (Stage B) enrolled in the CHART-2 Study. Among them, a total of 116 non-AF patients (2.8%) newly developed AF (new AF) during the median 3.1-year follow-up, which was associated with HF hospitalization (aHR 4.54, P<0.001). We developed a risk score with higher age, smoking, pulse pressure, lower eGFR, higher BNP, aortic valvular regurgitation, LV hypertrophy, and left atrial and ventricular dilatation on echocardiography, which effectively stratified the risk of AF development with excellent accuracy not only in the Stage B cohort from the CHART-2 Study (AUC 0.761), but also in the general population cohort from the Hisayama Study (AUC 0.721).

・ 研究開発分担者による報告

研究開発代表者： 国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 教授 下川 宏明 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国際誌 8件）

1. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators.. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017 Mar 31. doi: 10.1002/ejhf.807. [Epub ahead of print]
2. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study. *Circ J*. 2017;81(2):185-194.
3. Miyata S, Sakata Y, Miura M, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Sato M, Nochioka K, Shiroto T, Takahashi J, **Shimokawa H**, on behalf of the CHART-2 investigators. Long-term prognostic impact of the Great East Japan Earthquake in patients with cardiovascular disease – Report from the CHART-2 Study. *J Cardiol*. 2017 (in press).
4. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Shiba N, Takahashi J, Nochioka K, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, **Shimokawa H**; SUPPORT Trial Investigators. Influence of left ventricular ejection fraction on the effects of supplemental use of angiotensin receptor blocker olmesartan in hypertensive patients with heart failure. *Circ J*. 2016;80(10):2155-64.
5. Tadaki S, Sakata Y, Miura Y, Miyata S, Asakura M, Shimada K, Yamamoto T, Fukumoto Y, Kadokami T, Yasuda S, Miura T, Ando S, Yano M, Kitakaze M, Daida H, **Shimokawa H**. Prognostic impacts of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure - A multicenter prospective cohort study. *Circ J*. 2016;80(3):677-88.
6. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**; CHART-2 Investigators. Prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with chronic heart failure - A report from the CHART-2 Study. *Circ J*. 2016;80(1):157-67.
7. 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*. 2016; 80: 1857-1862.
8. 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*. 2016; 36: 1686-1691.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka N, Takahashi J, Shiroto T, Miyata S, **Shimokawa H**. Prognostic Impact of and Risk Score for the Onset of Atrial Fibrillation in Patients at High Risk for Heart Failure -A Report From the CHART-2 Study-. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 12~16,2016, New Orleans , USA)
2. Hao K, Takahashi J, Sai G, Miyata S, Nishimiya K, Tsuburaya R, Matsumoto Y, Ito K, Sakata Y, **Shimokawa H**. Temporal Trends in the Incidence and Mortality of AMI for 30 Years -A Report from the Miyagi AMI Registry Study- 第80回日本循環器学会学術集会（2016年3月18日~20日、仙台）

3. Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**. The CHART-2 (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District-2) Study -Working Model of Observational Study in Japan- 第80回日本循環器学会学術集会 (2016年3月18日～20日、仙台)
4. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Ushigome R, Sato K, Tadaki S, Yamauchi T, Tsuji K, Onose T, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, **Shimokawa H**. Current Status and Future Perspectives of Chronic Heart Failure in Japan -Lessons from the CHART Studies- 第80回日本循環器学会学術集会 (2016年3月18日～20日、仙台)
5. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, Tadaki S, Ushigome R, Sato K, Onose T, Tsuji K, Abe R, Oikawa T, Kasahara S, Nochioka K, Takahashi J, Miyata S, **Shimokawa H**. Clinical Backgrounds and Prognostic Impacts of New Onset Atrial Fibrillation -A Report from the CHART-2 Study- 第80回日本循環器学会学術集会 (2016年3月18日～20日、仙台)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし