

200501009A

厚生労働科学研究研究費補助金
労働安全衛生総合研究事業

職場における心臓突然死や事故発生に及ぼす
失神・睡眠障害の潜在危険因子の早期発見と
その対策に関する総合的研究

平成17年度 研究報告書

平成18（2006）年3月

主任研究者 安部 治彦

序 文

就労者における突然死や就労事故の原因には、実に多くの発生要因があります。これらの発生要因の一つと考えられる職場環境でのハード面における労働衛生環境管理面では、これまでの多くの取り組みにより徐々に改善がなされてきている一方で、近年の職場環境の変化は新たな産業医学的諸問題をもたらしています。即ち、職場における突然死や事故発生の要因が、過重労働等による種々の精神的・肉体的ストレス負荷と就労者個人が持つ潜在的要因が相まって発生していることが徐々に明らかとなってきました。近年、臨床医学の進歩、即ちいわゆる生活習慣病の予防や対策が進み新たな成人病発症予防が積極的になされている一方で、人工ペースメーカーや心臓突然死予防のための埋め込み型除細動器（Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD）等を装着した内部障害者の就労の機会が国内でも年々急激に増加している現実がありますが、これらの就労者における職場環境の改善は未だ不十分です。また、過度のストレスによる失神発作や睡眠障害が重篤な就労事故をもたらしていることも次第に明らかとなってきました。更に、就労者の自殺の原因となる鬱も社会問題化しています。このように、これらの就労者に対する職場環境あるいは就労環境は決して適切になされているとは言えない現状です。多くの就労者が健康診断により疾患の早期発見が行なわれるようになってきましたが、心電図検査一つをとっても、従来の虚血性心疾患を念頭に置いた心電図異常解析から、心臓突然死を来すブルガダ心電図の早期検出に至る迄、産業保健に従事する者には、従来に比しかなり専門性の高い知識が要求されるようになってきました。

平成 16 年度から始まった本厚生労働科学研究費補助金・労働安全衛生総合研究事業「職場における心臓突然死や事故発生に及ぼす失神・睡眠障害等の潜在危険因子の早期発見とその対策に関する総合的研究」は、臨床医学の分野に携わる臨床医学者がこれらの産業医学的諸問題に対して、臨床医学的見地から解決策と予防策を講ずるアプローチとして取り組んでいます。本報告書は本研究事業 2 年目の研究成果を掲載したのですが、実に多くの産業医学的課題に対して臨床医学的見地から深く調査し、その解決策について研究していることが成果として報告されています。例えば、本研究事業による全国調査において、国内において心臓突然死予防のために ICD 埋め込み手術を受けた就労者の約 4 割もの就労者が、その後辞職に追い込まれている現実も初めて明らかとなりました。また、職場環境のみならず医療環境、特に CT 検査においてもデバイス患者の新たな電磁干渉による影響も調査されました。更に、失神患者の就労状況についても現在調査が行なわれています。大企業での検診心電図からブルガダ心電図の発生率や簡単な負荷法まで、産業保健分野に限らず臨床的にも最先端の調査研究がなされています。

このように本研究報告書は、今後産業保健分野に従事する関係者に貢献するものと考えており、今後の更なる成果に期待していただきたいと考えております。

平成 18 年 3 月

主任研究者 安部 治彦

班員構成

主任研究者 安部 治彦：産業医科大学 第二内科学講師

分担研究者 野上 昭彦：横浜労災病院 冠疾患集中治療部長
住吉 正孝：順天堂大学静岡病院 循環器科助教授
中村 純：産業医科大学 精神医学教授
鈴木 秀明：産業医科大学 耳鼻咽喉科学教授

研究協力者

遠田 和彦：東海旅客鉄道株式会社 静岡健康管理センター
長友 敏寿：産業医科大学 産業医臨床研修等指導教員助教授
須田 治：東海旅客鉄道株式会社 健康管理センター
指原 俊介：東海旅客鉄道株式会社 健康管理センター
窪田 彰一：横浜労災病院・循環器科
杉安 愛子：横浜労災病院・循環器科
小和瀬 晋弥：横浜労災病院・循環器科
荻ノ沢 泰司：産業医科大学 第二内科学
河野 律子：産業医科大学 第二内科学
山之内 良雄：福岡大学筑紫病院 第一内科助教授
藤本 裕：日本メドトロニック株式会社 教育部
豊島 健：日本メドトロニック株式会社 テクニカルフェロー
角田 壮一：日本メドトロニック株式会社 教育部
中島 博：大宮医師会市民病院 内科
内藤 勝敏：大宮医師会市民病院 内科
和田 修：大宮医師会市民病院 内科
島田 裕司：大宮医師会市民病院 放射線科
長谷川 利次：大宮医師会市民病院 放射線科
中野 英樹：産業医科大学 精神医学
新開 隆弘：産業医科大学 精神医学
北村 拓朗：産業医科大学 耳鼻咽喉科
宇高 毅：産業医科大学 耳鼻咽喉科
橋田 光一：産業医科大学 耳鼻咽喉科
坂部 亜希子：産業医科大学 耳鼻咽喉科

海外研究協力者

David S. Cannon, M.D.: Medical Director, The Goode Samaritan Hospital, LA, USA

David L. Hayes, M.D.: Chair of Cardiovascular Disease, Mayo Clinic, MN, USA

目 次

Sudden Cardiac Death and ICD workers

David S. Cannom, M.D.(Medical Director, The Good Samaritan Hospital, USA) 1

Sudden Cardiac Death in the Worker

David L. Hayes, M.D.(Chairman of Cardiovascular Disease, Mayo Clinic, USA) 4

就労者に発生する心臓突然死の潜在的因子の早期発見と対策

- 1) 鉄道会社における Brugada 症候群潜在患者発見のための取り組み
遠田 和彦、長友 敏寿、須田 治、指原 俊介 11
- 2) プルガダ症候群における糖・インスリン負荷（第2報）—予後との関連について—
野上 昭彦、窪田 彰一、杉安 愛子、萩ノ沢泰司、小和瀬晋弥 15

失神と自律神経機能，特に労働や職場環境ストレスとの関連性について

- 1) ペースメーカー患者における圧受容器心臓反射の体位による影響の検討：生理的 DDD ペーシングと非生理的 VVI ペーシングの比較
萩ノ沢泰司、安部 治彦 27
- 2) 排尿失神患者の臨床像と Head-Up Tilt 試験に対する反応
住吉 正孝、河野 律子、安部 治彦 31
- 3) 嚥下性失神の診断における負荷試験の有用性
住吉 正孝、河野 律子、安部 治彦 35

職場環境・就労と電磁障害，特にペースメーカーや植え込み型除細動器（ICD）患者の就労に関する問題点と安全性対策

- 1) 国内における埋込み型除細動器（Implantable Cardioverter Defibrillator :ICD）患者の就労の実態調査
安部 治彦、日本不整脈学会 ICD 委員会 43
- 2) ICD 患者の QOL 研究：海外の動向
角田 壮一、安部 治彦 51
- 3) 複数新幹線架線下における電磁界強度
山之内良雄、豊島 健、藤本 裕、安部 治彦 55
- 4) 就労現場におけるペースメーカー / ICD の電磁干渉 ペースメーカー編
藤本 裕、豊島 健、安部治彦 58
- 5) 診断用放射線機器がペースメーカーに与える影響
中島 博、内藤 勝敏、和田 修、島田 裕司、長谷川 利次、安部 治彦 68

突然死とメンタルヘルス：職場におけるメンタルヘルスケア対策が就労者の自殺予防に及ぼす影響

- 1) 職場のメンタルヘルスの現状～産業医および精神科医からのアンケートによる調査
中野 英樹、新開 隆弘、中村 純 81

睡眠呼吸障害のスクリーニングと就労事故の発生に関する実態調査とその予防対策

1) セファロメトリーと咽頭視診を用いた睡眠呼吸障害のスクリーニング 北村 拓朗、宇高 毅、橋田 光一、坂部亜希子、鈴木 秀明	105
2) 睡眠時無呼吸症候群に対する CPAP 治療の心機能及び心臓交感神経機能に及ぼす効果 河野 律子、安部 治彦、北村 拓朗、鈴木 秀明	110
平成 17 年度公開研究報告会プログラム	119
平成 17 年度研究班業績一覧	125

Sudden Cardiac Death and ICD Workers

David S. Cannom, M.D.

Medical Director of Cardiology, Good Samaritan Hospital

Clinical Professor of Medicine, UCLA School of Medicine

Dear Dr. Abe:

This report is a brief overview of the status of sudden cardiac death and the use of the ICD in workers and is an overview of my trip to Japan from February 1 to February 7, 2005, sponsored by the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan. First a few comments about the incidence of sudden death.

While in the U.S. there are approximately 250,000 sudden cardiac deaths per year, this number is declining.

Data from Seattle gathered between 1980 and 2000 showed a 34% decline in the annual incidence of treated cardiac arrests and a 56% decline for VF as the first identified rhythm (JAMA 2002;282:3008). Physicians, especially cardiologists, are paying a great deal of attention to reducing the risk of sudden cardiac death by focusing on smoking cessation programs, dietary counseling, the aggressive use of statins, lowering total cholesterol and especially LDL levels (cholesterol under 200 and LDL in the 70-80 mg% range), and promoting aggressive aerobic exercise programs. Patients seem very receptive to these interventions. The incidence of sudden death increases between the 5th and 9th decade, but our interest in Japan is the patients between 45-65 who are in their prime physically and constitute the mature employee in most working environments. At age 65 the incidence of cardiac deaths out of the hospital in the U.S. is approximately 50 per 1000. (CDC MMWR, April 2002) We know from carefully done work in Maastricht that the majority of cardiac arrests occur at home (80%) while very few occur at the work place (0.8%) or 4 out of 500 sudden cardiac death victims in the 1990s in Maastricht (JACC1997;30:1500).

In the U.S. coronary artery disease, particularly acute ischemic events, account for 80% of the sudden cardiac deaths. Fifteen percent are due to dilated cardiomyopathy. This is not the situation in Japan where the numbers are reversed. Eighty percent of men who have sudden cardiac death have coronary disease and the risk factors for coronary disease are the same as those for sudden cardiac death. These include hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, smoking and obesity. The most famous study that looked at sudden death risk factors in the United States was the Framingham study conducted between 1948 and 1952. In that study there were 171 sudden cardiac deaths among 5,209 subjects. This represents 44% of the sudden cardiac deaths in men

and 36% of the sudden deaths in women. Over ten years the incidence of sudden death was 25.7/1000 for men and 6.7/1000 for women (JACC 1985;5:141B). Additional new data accrued from the Paris prospective study. This study enrolled 7,746 men 43-52 years of age between 1967 and 1972 and followed them for up to 23 years. There were 2,083 deaths among this group, 603 of which were cardiovascular; of them 118 were sudden deaths. The risk factors for sudden death included those stated in the Framingham data above, but also included parental sudden death constituting a relative risk of 1.8 in this population which was secondary only to diabetes as a risk factor for sudden death. Clearly genetic studies of sudden death victims, which are in their infancy in the U.S., need to be pursued (Circ 1999;99:1978).

There has been a good deal of interest in the United States on the influence of anxiety and depression on patients with coronary disease. At least five studies have looked at this data and found that anxiety increases the risk of sudden death anywhere from a relative risk of 1.06 to 4.9. This data is part of a general increased awareness from studies done in Europe, Japan, and the United States that longer hours, faster working pace, and insecurity typical of any jobs are taking a toll on workers hearts. For the United States and Japanese workers who work more than 50 hours per week, there is an increased risk of hypertension which can lead to heart disease and sudden death. Such data is very difficult to quantify. In 1996 in the U.S. the National Institute for Occupational Safety and Health was formed as part of the Center for Disease Control and Prevention in Atlanta. However, ten years later, the exact influence that stress has on the development of sudden death is still not answered by this organization. There clearly is an association, but it has been very difficult to quantify.

While treating cholesterol and encouraging exercise is relatively easy, it is much more difficult to advise or counsel regarding stress extent as a factor in the development of hypertension. The Japanese have long been aware of this through reports regarding Karoshi. The first case of death due to Karoshi (death from overwork) was reported in 1969 and there are now 20-60 cases per year where the Ministry of Labor awarded compensation for a death due to Karoshi. It seems that Karoshi is more common in the work place where there is authoritarian supervision, low work control, high demands, and repetitive, monotonous work. Where

workers have more control over their environment, this phenomenon seems to be less prevalent.

The use of the implantable cardioverter defibrillator (ICD) has become routine in any survivor of sudden death in the U.S. It is estimated that some 60,000 sudden deaths per year are treated with an ICD in the U.S. Counseling patients on returning to work after receiving an ICD is difficult. It is estimated that approximately 50% of U.S. workers do return to the work place after receiving an ICD. However, the patient must have preserved ejection fraction that allows them to participate in their work. Also, they must be in an environment where there is no machinery that will interfere with the function of the ICD. Thus, any environment that has engines that create a magnetic field would be contraindicated. We also have strong restrictions on driving with an ICD. Thus, any worker who drove a truck would not be allowed to return to work after receiving an ICD. Dr. Abe is making significant contributions to our understanding of this field in his project entitled "Sudden Cardiac Death and the Management of ICD Workers." This is an area that desperately needs more objective data, and I think Dr. Abe will contribute that data.

The work place is a ripe environment for research into the prevention of sudden death. Information about the effects of the work environment on blood pressure is important. There is very little data at this time regarding this important factor. More difficult is the issue of work stress which is a fertile area of research but has not been investigated in large studies by the United States government. It is much easier to focus on diet, exercise and smoking cessation as they can be the subjects of controlled studies with measurable interventions. Stress is much more difficult to define, but I think it is equally important as it can result in both hypertension and psychological variables that could actually trigger sudden death. It would be interesting to compare the incidence of workers sudden death in a more open environment where the worker has some control over what he does over there every day versus an assembly line situation where workers have no control over their environment.

I think it is very commendable that the Japanese

government is giving such intense support to research to prevent sudden death in the work place. It is a very under-explored field and having young and creative investigators pursue this line of work is going to make the work place both safer and ultimately more productive.

I greatly enjoyed my trip to the Japan on a professional and personal level and thank the Ministry of Health, Labor and Welfare for providing me this unusual opportunity.

Sincerely,



David S. Cannom, M.D.
Medical Director of Cardiology
Good Samaritan Hospital
Clinical Professor of Medicine
UCLA School of Medicine
DSC:jmz

Sudden Cardiac Death in the Worker

David L. Hayes, MD

Professor of Medicine and Chairman of Cardiovascular Diseases

Mayo Clinic College of Medicine

Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55902

Dhayes@mayo.edu

In the United States, sudden cardiac death (SCD) affects approximately 500,000 individuals per year. Randomized clinical trials continue to expand the indications for ICD therapy for what the medical community has learned to accept as primary prevention of sudden cardiac death. However, true “primary prevention” would mean preventing sudden cardiac death by altering the substrate and risks that result in this catastrophic outcome.

Although our understanding of sudden cardiac death (SCD) has increased dramatically in recent years, many questions remain unanswered. Specific issues that can be addressed include:

- Aspects of SCD specific to the “worker”
- Relationship of cardiac disease to job strain
- Seasonal, weekly, diurnal trends in SCD

SCD in the Worker

There is very limited literature from the USA that is specific to SCD in the worker. The greatest source of such information comes from the Japanese literature and the description of “Karoshi” or death by overwork. (1) It should be noted that karoshi is not specific to SCD but includes death from cerebrovascular or ischemic heart disease and may manifest by SCD. One definition for overworking is more than additional 100 hours work time/month (usual working time is 8 hours/day X 5 days in week) or work related mental or physical stress. (*Personal communication: H. Abe. July 2005*) In Japan, Karoshi is recognized legally for purposes of compensated cases. In a 2003 article, Hoshuyama noted that the proportion of compensated Karoshi cases versus † ‘claims’ increased from 3.1% in 1988 to 20.7% in 2001. (1)

Uncertainty remains regarding the contribution of job strain or stress as opposed to long working hours. In at least prospective study, long working hours did not correlate with a higher incidence of cardiovascular events. Uchiyama and colleagues prospectively evaluated the relationship between long working hours or long working hours and the strain or stress of the job. (2) They evaluated the risk of cardiovascular events in patients with treated hypertension. The study was carried out over a six-year period. The study cohort included 1,615 participants (908 men and 707 women) between the ages of 40-65 years of age who were working more than 5 working hours per day. Study participants completed questionnaires regarding work-

related conditions and lifestyle variables at baseline. Participants were excluded if they had previously diagnosed cardiovascular disease, prior cerebrovascular event or cancer. The combination of job demands and job control was used as a definition of job strain and was assessed using a questionnaire. The primary outcome was the incidence of cardiovascular events. During a follow-up period of 5.6 yr, 38 primary cardiovascular events were noted. They noted a significant association between job strain and cardiovascular events. There was not an association with long working hours.

Somewhat more specific to the potential for SCD was a 1999 study by Murata and colleagues that assessed “Cardiovascular Dysfunction Due to Shift Work.” (3) In this interesting study, data from healthy “shift” workers were compared to a group of healthy “day” workers. The most striking difference was a significantly longer corrected QT interval in the shift workers. The investigators did not find any significant difference in blood pressure between the two groups. Given the extensive literature that supports the relationship between cardiovascular disease and SCD with a prolonged QTc, this finding in ‘shift’ workers was considered significant.

Relationship Of Cardiac Disease To Job Strain

Although “Karoshi” is not recognized as an entity in the USA or Europe, there is a body of literature regarding work stress and the risk of cardiac disease. Much of this literature has emerged from Scandinavian countries.

In a relatively early paper by Alfredsson and Theorell, it was determined that jobs characterized by minimal control or growth opportunity as well as a high level of demand were associated with an increased risk of myocardial infarction regardless of other factors such as smoking, heavy lifting, ethnic status and level of education. (4) The investigators determined that the risk of a myocardial infarction or a male between the ages of 40 and 54 years employed in an occupation that met these criteria was about twice as high as for in other jobs.

A cohort of 958,096 patients followed for a year to determine any association between occupation and need for hospitalization. (5) The study was not specific to hospitalizations due to a cardiac cause. However, males that worked in occupations where a large number described a combination of the

work being hectic and had limited opportunities to learn new things were hospitalized more frequently for myocardial infarction than other working men.

The same group of investigators later estimated the relative risk for myocardial infarction for men and women in jobs considered to have high levels of strain compared to occupations that were considered “low-strain”. (6) It was determined that men and women less than 65 years of age that were engaged in “high-strain” occupations had a relative risk of 1.1 - 1.4, and men that were less than 55 years old a RR of 1.2 - 1.6 when compared with those in low-strain jobs. The result was similar when males were stratified by white vs blue-collar jobs.

If job related stress is associated with a greater risk of myocardial infarction, is it associated with any measurable chemical markers? In a series of over 10000 patients, serum lipids and plasma fibrinogen levels were determined and correlated with “job strain”. (7) No associations were found with fibrinogen levels or total cholesterol. However, in younger males and females there were lower high-density lipoprotein levels which might suggest a higher risk of coronary artery disease associated with higher levels of job strain. The same study assessed incidence and relationship of hypertension to psychosocial job strain. Females, but not the males in the study, did have an increased prevalence of high blood pressure when compared to the individuals that were jobs that were more relaxed.

Many of the earlier studies looking at job strain and risk of cardiac disease included primarily males. Whether job strain alters risks for cardiac disease in females remains controversial. The literature to date is inconsistent. In one study of 3413 women, there was a higher risk of any coronary event when the occupation was one where the woman had less control. However, the risk of cardiac disease was not related to demands of the job or social support in the work environment. (7)

In a study already noted, women who were engaged in a job described as being hectic and monotonous had a higher relative risk of hospitalization for myocardial infarction. However, smoking was the only parameter controlled in this study. (5)

Yet another study of Swedish women failed to find any association between cardiovascular disease and job strain during a follow-up period of 11 years. (8)

Data derived from cohorts of USA females are limited. In the Framingham Offspring study 1,328

women were followed for 10 years with risk factors for coronary heart disease, measures of job strain and occupational characteristics determined at baseline. The study controlled for systolic blood pressure, smoking, diabetes, body mass index and total/high density lipoprotein cholesterol ratio. The investigators reported that high job strain was not associated with incident coronary heart disease or mortality. However, women with jobs that were high demand and high control had a 2.8 fold increased risk of coronary heart disease compared with jobs that were high demand but low control. Overall the study did not find high job strain to be a significant risk factor for coronary heart disease or death in either men or women. (9)

A prospective evaluation of the relationship between job strain and coronary heart disease risk was performed in the Nurses’ Health Study. This study cohort consisted of a sample of 35,038 female nurses in the United States. Subjects were not included if they had previously diagnosed coronary heart disease, stroke or cancer. In four years of follow-up there were 146 cardiac events of which 108 were non-fatal myocardial infarctions and there were 38 cardiac deaths. However, there was no data to support a relationship between the risk of coronary heart disease and work-related strain. (10)

• Diurnal, Weekly and Seasonal Variations in SCD

Analysis of 24,061 consecutive cases of sudden death provided important insights into variations of SCD by day, week and season. (11) “Sudden death” excluded death due to trauma, drowning or any non-cardiac cause. This long-term analysis demonstrated that there were significant variations in sudden death, occurring more commonly in the early morning hours, Mondays and during the winter months.

The diurnal variation was that of a minimal number of events during late night hours with a marked increase in the number of events between 9 AM and noon. A minor secondary peak occurred in the late afternoon hours. The circadian variation was highly significant, $p < 0.0001$.

Weekly variations in the occurrence of SCD suggest a linkage to specific portions of the “work” week but to date, not to “shift” work. Weekly variation was highly significant, $p < 0.0001$, with the lowest event rate occurring on Sunday and the highest on Monday. (11) The increase in sudden death from Sunday to Monday

was even more pronounced in patients < 65 years old than in patients over 65 years old, and the difference between Sunday and Monday was also higher in males.

The seasonal variation was such that sudden death was highest in December and lowest in July, $p < 0.0001$, with a relative difference of 25.1%. When 3 month intervals are compared, higher sudden death rates occurred during the months of December, January and February, compared with June, July and August, $p < 0.0001$. Sudden death also varied by age and gender with younger individuals, those less than 65, having a higher sudden death rate in the summer months, and individuals over 65 having a higher sudden death rate in the winter months. Females exhibited more of a seasonal variation than did males.

These variations led the investigators to several conclusions. They noted that if the pathophysiological basis of the circadian, weekly and seasonal variations in sudden death rate could be understood that it might help to identify triggering mechanisms of SCD. Knowing the circadian variation could potentially allow pharmacological treatment to be administered in such a way as to alter the trends noted. They went on to point out that the circadian, weekly and seasonal variation should also be noted by providers of emergency services to avoid mismatch of emergency service capacity and acute cardiac events.

Specific to the working population, it is worth noting an earlier publication from the same group of investigators. (12) In this analysis the "Monday" peak of sudden death was also observed in this patient cohort limited to a regionally defined population, ages 25 to 74 and monitored from 1985 to 1990.. The investigators also found that in the working population that myocardial infarction tended to occur somewhat earlier on the days in the middle of the week compared with Sunday but the difference was not statistically significant.

Summary

There appears to be an undeniable relationship between cardiac events and job stress. However, the precise mechanisms for Karoshi-related increased risk of sudden cardiac death or any cardiac heart disease related to "high-strain" jobs have not been determined. No definitive chemical markers have been identified that will predict cardiac events that are related to levels of job stress. Although the relationships between job strain

and cardiac events appear to apply to both men and women, there is less data available in females.

References

1. Hoshuyama T. Overwork and its health effects — current status and future approach regarding Karoshi. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 2003;45:187-193.
2. Uchiyama S, Kurisawa T, Sekizawa T, Nakatsuka H. Job strain and risk of cardiovascular events in treated Japanese hypertensive workers: hypertension follow-up group study. *J Occup Health* 2005;47:102-111
3. Murata K, Eiji Y, Shinozaki T. Cardiovascular dysfunction due to shift work. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1999;41:748-753.
4. Alfredsson L, Theorell T. Job characteristics of occupations and myocardial infarction risk: effect of possible confounding factors. *Soc Sci Med*. 1983;17(20):1497-503
5. Alfredsson L, Spetz CL, Theorell T. Type of occupation and near-future hospitalization for myocardial infarction and some other diagnoses. *Int J. Epidemiology* 1985;14: 378-388.
6. Hammar N, Alfredsson L, Theorell T. Job characteristics and the incidence of myocardial infarction. *Int J Epidemiol* 1994;23:277-284.
7. Alfredsson L, Hammar N, Fransson E, et al. Job strain and major risk factors for coronary heart disease among employed males and females in a Swedish study on work, lipids and fibrinogen. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:238-248.
8. Hall E, Johnson J, Tsou T. Women, occupation, and risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Occup Med* 1993; 8 :709-19.
9. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Does job strain increase the risk for coronary heart disease or death in men and women? The Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2004;15:950-958.
10. Lee S, Colditz G, Berkman L, Kawachi I. A prospective study of job strain and coronary heart disease in US women. *Int J. Epidemiol* 2002; 31:1094-1097.
11. Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, et al. Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. *European Heart Journal* 2000;21:315-320.
12. Willich SN, Lowel H, Lewis M, et al. Weekly variation in acute myocardial infarction: Increased Monday risk in the working population. *Circ* 1994; 90: 87-93.

平成17年度 分担研究

就労者に発生する心臓突然死の潜在的因子の早期発見と対策

分担研究責任者

野上昭彦 横浜労災病院・冠疾患集中治療部部長

鉄道会社における Brugada 症候群潜在患者発見のための取り組み

研究報告者 遠田和彦¹⁾

共同研究者 長友敏寿²⁾, 須田治³⁾, 指原俊介³⁾

¹⁾ 東海旅客鉄道株式会社 静岡健康管理センター

²⁾ 産業医科大学 産業医臨床研修等指導教員

³⁾ 東海旅客鉄道株式会社 健康管理センター

【研究要旨】

健常若壮年者の心臓突然死の一因として注目されている Brugada 症候群は、器質的心疾患によらない特徴的心電図異常が指摘されているが、多くの有所見者を長期にわたって追跡した調査結果として有効なものは未だ少ない。今回我々は、職域健診等により調査対象とした 24129 人のうち、Brugada 型心電図有所見者 258 人の 5 年間の追跡経過観察を行った。その結果、258 人中 5 年間のうちに Brugada 症候群とみなされた例は 6 人（登録者中 2.3%、全対象者中 0.025%）であった。このうち、5 年間に不整脈発作が否定できない失神がみられた例が 3 人（登録者中 1.2%、全対象者中 0.012%）であった。しかし、5 年間で突然死例は 0 人であった。ただし、Brugada 症候群は時々心電図が変化することが知られていることから、本研究の対象者以外にも Brugada 症候群潜在患者がいる可能性があると考え、独自に上位肋間誘導心電図記録を併用してスクリーニングに努めた。このスクリーニングにより診断に至った Brugada 症候群潜在患者が 5 例あり、このうち予防措置による突然死予防の成功例もみられた。このように、職域には Brugada 症候群の患者が潜在している可能性があることから、管理対象人数が多い職場や公共交通機関など一部の業種では、Brugada 症候群に対する何らかの対処が必要だと考えられる。また、職域での潜在患者管理や予防医学の見地からも、数多くの健常者の情報を経年的に把握しうる職域での調査は意義があると考えられる。

A. 研究目的

Brugada 症候群は、健常若壮年者の心臓突然死の一因として 1992 年に報告されて以来、循環器領域を中心に様々な医学分野で注目されているが、器質的心疾患によらずに ST 上昇を伴った右脚ブロックパターンを呈する心電図異常を特徴とする。この心電図所見は時々正常化するなど一定ではないことが知られており、診断上混乱の基となるばかりか、これまでの多くの疫学的調査結果にもばらつきが大きい。さらに、疾患が認識されてからの歴史が浅いため、多くの有所見者を長期にわたって追跡した調査結果として有効なものは未だ少ないことも、実態が十分に解明されづらい一因と考えられる。

ところで、鉄道会社の健康管理目的は、労働安全衛生法を根拠とした労働者保護の見地と、鉄道営業法を根拠とした公共の安全確保の見地との大きな二本の柱がある。運転従事者の意識消失や突然死などの心事故は公共交通機関においても大事故につながる危険性がある。このため、鉄道会社における健康管理活動は、単に労働者の健康を守るだけでなく、労働者の疾病の早期発見や悪化防止、医学的な適正配置を通してこれらの事故のリスク低減に貢献することも期待されている。そこで、鉄道会社（一

部関連会社を含む）では公共の安全確保と労働者の健康保持のため、日ごろから種々の取り組みを行っているが、今回は健常労働者の突然死予防の趣旨により、ハイリスクの疑いのある Brugada 症候群潜在患者発見のための実践的な取り組みについて報告する。

B. 研究方法

(1) Brugada 型心電図有所見者調査

ある 1 年間に職域一般定期健康診断（一部人間ドック実施分を含む）で心電図検査を受けた日本人労働者（一部に成人家族を含む）24,129 人（平均年齢 44.2 ± 11.4 歳、男 21,295 人）の安静時 12 誘導心電図について、自動判定に頼らずに 2 名の医師による直接判読を行い、以下に定義した Brugada 型心電図の陽性者（有所見者）を調査し、有所見者として登録した。

〔本研究における Brugada 型心電図の判定基準〕
胸部標準誘導 V₁ と V₂ で同時に 0.1mV（1 mm）以上の ST 上昇を伴う右脚ブロック様 RSR' パターンのものを Brugada 型心電図と定義した。

(Coved 型 Brugada 心電図：RSR' 型で高い R' から引き続く ST 部分が再上昇することなく陰性 T 波に移行するパターン、Saddleback 型 Brugada 心電図：RSR' 型の高い R' 部分から下降する ST 部分が途中で反転して陽性 T 波につながるパターン)

(2) Brugada 型心電図有所見者の 5 年間追跡経過観察
上記 (1) にて有所見者として登録された対象について、5 年間の追跡経過観察を行い、不整脈によるものが否定できない失神発作や突然死例について集計した。また、Brugada 症候群診断の経験ある不整脈専門医による精査の結果、以下の一定の定義に基づき Brugada 症候群と診断された例について集計した。ここで、追跡対象については、登録後に陽性波形がみられなくなったとしても除外せず、翌年以降、登録者以外に新たに陽性波形が検出された場合に新たに対象に追加することはしなかった。

[本研究における Brugada 症候群の定義]

- ①調査時を含めて少なくとも 1 回以上 Brugada 型心電図を指摘されている。
 - ②循環器精査により器質的心疾患が除外されている。
 - ③突然死からの蘇生歴や、少なくとも 1 回以上不整脈を疑う原因不明の失神歴がある場合、または電気生理学的検査において心室細動が誘発された場合。
- ここでは、以上 3 項目をすべて満たした対象を Brugada 症候群と定義した。

(3) 登録有所見者以外に対する独自の取り組みによる潜在患者のスクリーニング

「Brugada 症候群では、上位肋間において異常波形が顕在化する例が確認されている 1) ことから、心電図上疑わしい波形が得られた場合に電極を 1～2 肋間上に移動することで潜在波形が顕在化し、潜在患者が発見できるのではないか。」という仮説を立てた上で、上記 (2) における追跡期間の間に、(1) の登録者以外について、職域定期一般健診、鉄道医学適性検査、その他の心電図検査対象者の健常労働者を対象とし、安静時心電図検査において、右脚ブロック様波形または ST 上昇がみられた場合に上位肋間誘導の心電図再検査を行った。典型的 Brugada 型波形 (Coved 型 Brugada 心電図) が得られた被検者中、専門医による精査を受けた対象について、その結果から Brugada 症候群との診断が得られるかどうかを確認した。

C. 結果

(1) Brugada 型心電図有所見者は計 258 人 (男 256 人) であり、陽性率は 1.07% であった。型別では

Coved 型とみなせたものが 13 人 (0.05%)、Saddleback 型とみなせたものが 245 人 (1.02%) であった。

(2) 登録された 258 人中、5 年間のうちに、設定した Brugada 症候群の基準を満たした対象は 6 人 (登録者中 2.3%、全体中 0.025%) であった。この 6 人のうち、5 年間に原因不明の失神がみられた例が 3 人おり、5 年間の追跡期間中に原因不明の失神がみられた例がこの 3 人のうち 1 人、他に 1 人の計 2 人確認された。しかし、5 年間での突然死例は 0 人であった。さらに、Brugada 症候群とみなされた 6 人のうち 2 人は精査中に心室細動が誘発されたため、予防的に植込型除細動器が導入された。(表 1)

表 1

対象	年齢	症状	ECG	情報
1	50	VF 誘発	Cv	ICD
2	50	VF 誘発	Cv	ICD
3	20	失神既往	Cv	
4	30	失神既往	SB	失神
5	20	失神既往	Cv	
6	40	なし	SB	失神

表 1 Brugada 症候群の基準を満たした 6 例

* Cv: Coved 型、SB: Saddle-back 型、VF: 心室細動、ICD: 植込型除細動器

(3) 上位肋間誘導による心電図再検査にて、実際に Coved 型 Brugada 波形が顕在化する例 (図 1) が確認された。結果として (2) による潜在患者のほかに典型的波形有所見者 5 人が確認された。5 人にはいずれも器質的心疾患が認められず、薬物負荷等の包括的精査により臨床的に Brugada 症候群と診断された。すなわち、(1) の登録有所見者以外から 5 人の潜在患者が発見された。このうち、1 人は精査にて致死性不整脈の誘発がみられず本研究の基準外とするが、他の 4 人は精査にて致死性不整脈の誘発がみられ、本研究における Brugada 症候群の判定基準を満たしていた。これら 4 人のうち、もともと無症候であった 1 人は精査中に心室細動が誘発され、突然死予防措置として植込型除細動器の挿入となったが、その後、除細動器の作動が確認された。(表 2)

図 1

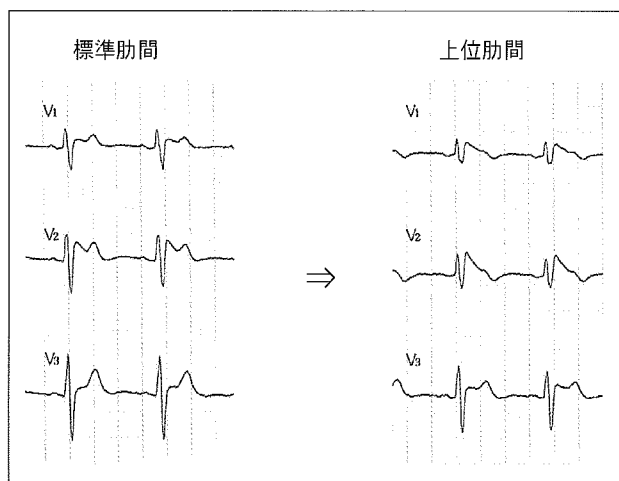


図 1 心電図の胸部誘導電極を上位肋間に移動することによって Brugada 型心電図を疑う Saddle back 型から典型的な Coved 型に変化した心電図例

表 2

対象	症状	症状	標準肋間	上位肋間	情報
1	30	VF 誘発	ST 上昇	Cv	ICD (作動)
2	50	VF 誘発	SB	Cv	方針検討中
3	40	VF 誘発	SB	Cv	方針検討中
4	40	VF 誘発	SB	Cv	内服経過観察

表 2 上位肋間誘導心電図により新たに発見された Brugada 症候群の 4 例

Cv: Coved 型、SB: Saddle-back 型、VF: 心室細動、ICD: 植込型除細動器

D. 考察

Brugada 症候群の定義の一部ともいえる Brugada 型心電図は、紛らわしい波形も多く、判断に迷うものも少なくなかった。単年度の集計によると、心電図上の有所見率が意外に高かったが、これら有所見者の多くは 5 年間の追跡期間中、突然死例はなく、失神例もわずかであった。このことから、Brugada 型心電図には偽陽性が多い可能性が示唆された。これに関しては、本研究では ST 部分の上昇度を 1mm で有意と設定したが、微妙なものも多いことを考えると、厳密に 1mm にこだわる意味は説明できない。最近、2mm が有意とする意見が優勢であるが、この意義も偽陽性や過敏判定を減らす効果を期待する以外には理解しがたい。

また、本研究において、観察期間が十分とはいえないかもしれないもののほか、翌年以降に登録者の

心電図が正常化する例がみられ、登録者以外から有所見者が見つかり、わずかながらも一部が外向などにより追跡困難となったなど、Brugada 型心電図有所見者の確実な実態把握の難しさを実感させられた。

そのうえで本研究では、多くの有所見者が心事故と無縁であった印象が強いが、実際に有所見者の中から臨床的にも Brugada 症候群と診断された潜在患者が複数発見されたことなどから、職域での管理が全く不要と結論づけるわけにはいかなかった。特に Brugada 症候群は、副交感神経優位の際に致死性不整脈が誘発されやすいことが知られており、過労時の休憩中などに発作を起こしうるとも考えられるため、過労死との関連性が完全には否定できないなど、職域管理上も研究の余地がある疾患といえる。また、本研究から分かるように、管理人数が多い職場では一定数の患者が潜在している可能性が高いことから、特に、公共交通機関など一部の業種ではなんらかの対処が必要だといえるだろう。

さらに、単年度の横断的調査によってすべての潜在患者が抽出されたわけではないことから、健診や健康管理の実践においては、Brugada 型心電図を疑う場合、過去の失神歴や家族の突然死歴など詳しい問診が併用されるべきであることは言うまでもない。さらに、上位肋間誘導における心電図の併用が潜在患者の発見に有効であったことから、上位肋間誘導による心電図の再検査も推奨される。特に、波形として、ハイリスクとされる Coved 型 Brugada 心電図が検出された例に Brugada 症候群の診断例が多いことから、比較的低頻度の Coved 型には注意が必要だと思われた。

以上から、職域での潜在患者管理や予防医学の見地からも、数多くの健常者の情報を経年的に管理する職域での調査は意義があると考えられる。

ここで、一般に知られる知見と我々の実践的な経験とに基づく具体的な提案を付記しておく。

〔具体的提案〕

1. 比較的高頻度の Saddle back 型心電図は失神歴や家族の突然死歴がない限り、経過観察としてさしつかえないのではないかと。
2. 有意 ST 上昇 (0.2mV 以上を目安) を伴う Coved 型心電図は、無症候性であっても専門医への受診勧告とすべきではないかと。
3. 無症候性 Brugada 型心電図例では、電気生理学的検査 (EPS) で VF が誘発されなかった場合に限り、危険性 0 とは断言できなくても、運転従事者として「適性あり」と判定できるのではないかと。

4. 原因不明の失神歴が明らかな典型的 Brugada 型波形は精査結果を待たずとも Brugada 症候群の疑いとして扱っておくべきではないか。
5. 疑わしい心電図が検出された場合には上位肋間誘導による再検査が勧められ、併せて詳しい問診による過去の失神歴や家族の突然死歴などの確認が必要と考える。

以上については、十分に議論され尽くされたとはいえず、今後も検討の余地があると思われるが、現時点ではこの考え方を実践上は推奨したいと考える。

E. 結語

心電図上の Brugada 型心電図有所見者は既報の有所見率より比較的高いが、それらのほとんどは一定期間内に突然死や失神等に見舞われることはなかった。しかし、日本人の働き盛り年代に多いと推定される Brugada 症候群患者は、実際に職域に潜在していた。今後、数多くの対象者を管理する職域や、一部の業種においては、Brugada 症候群について何らかの積極的な取り組みや対策が必要であるといえるだろう。

F. 参考文献

1. 新博次：Brugada 症候群の疫学．呼吸と循環 2001；49：415-420

G. 健康危険情報

特になし

H. 論文・学会研究発表

学会発表

遠田和彦、堀広子、新島邦行、指原俊介：ブルガダ型心電図を指摘された健常労働者 258 名の 5 年間追跡結果．産業衛生学会、名古屋、2005 年 4 月 21 日

I. 知的財産権や特許等の出願・登録状況

特になし

ブルガダ症候群における糖・インスリン負荷（第2報）—予後との関連について—

研究報告者 野上 昭彦¹⁾共同研究者 窪田 彰一²⁾, 杉安 愛子²⁾, 萩ノ沢泰司²⁾, 小和瀬 晋弥²⁾¹⁾ 横浜労災病院・冠疾患集中治療部²⁾ 横浜労災病院・循環器科

【研究要旨】

【目的】ブルガダ症候群は働き盛りの就労男性におとずれる突然の死亡であるため、職場や家族に与える影響は多大である。本邦の一般健診や職域検診においてブルガダ症候群様の心電図異常が一定の割合で見つかっていることも事実であるが、実際に突然死が生じることは稀である。したがって、そのなかから真にリスクの高い症例を抽出する検査方法の確立が望まれている。前年度までの研究で糖・インスリン負荷が安全にブルガダ症候群における心電図変化を強調させることを報告した。今回、症候性および無症候性ブルガダ症候群患者においてピルジカイニド負荷試験と糖負荷試験を施行し、検査結果の比較と予後との関連を調査した。

【方法】対象はブルガダ症候群の14症例（全員男性、44.7 ± 14.9歳）。6例は心室細動の既往のある症候性ブルガダ症候群患者（VF群）、5例は失神発作の既往を持つ患者（失神群）、3例は無症候性の無症候性ブルガダ心電図患者（無症候群）である。無投薬下、空腹時に以下の負荷試験を施行した。(1)ピルジカイニド50mg（10分間で静注）、(2)糖50g（30分間で静注）、(3)糖50gとレギュラー・インスリン10単位（30分間で静注）。

【結果】負荷試験で2型あるいは3型から1型に変化したもの、あるいは1型心電図がさらに強い1型に変化した場合を陽性と判断した。VF群におけるピルジカイニド負荷試験の陽性率は33.3%、糖負荷試験の陽性率は83.3%であった。一方、失神群におけるピルジカイニド負荷試験の陽性率は100%であったのに対し糖負荷試験の陽性率は0%であった。無症候群におけるピルジカイニド負荷試験の陽性率は0%で、糖負荷試験の陽性率は33.3%であった。ピルジカイニド負荷試験の方が糖負荷試験よりも心電図変化が強かった症例は、VF群で2例、失神群で5例、無症候性群で2例認められた。反対に糖負荷試験の方がピルジカイニド負荷試験よりも心電図変化が強かった症例は、VF群で4例、失神群で0例、無症候性群では1例であった（表5）。VF群と失神群の間には有意差が存在し、VF群では糖負荷、失神群ではピルジカイニド負荷の方が負荷試験による心電図変化が大きいことがわかった。

VF群において平均観察期間62.2 ± 6.2カ月の間に、2例においてVFが自然発症し、いずれもICDによって治療された。失神群と無症候群では不整脈イベントは認められなかった。ピルジカイニド負荷試験の方で心電図変化が大きかった9症例と糖負荷試験で心電図変化が大きかった5症例のKaplan-Meier曲線を描くと、30ヶ月後のVF回避率はピルジカイニド群で100%、糖負荷群で60%であった。

【結語】ブルガダ症候群患者およびブルガダ心電図患者において、糖負荷はピルジカイニド負荷に比して、生理的で、予後に関連した負荷心電図法である可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、青壮年突然死症候群のひとつとしてブルガダ症候群が注目されている[1]。これは特に東アジアの男性に多く認められる疾患で、以前「ボックリ病」と言われていたものの多くはこの疾患であったであろうと推察されている。本疾患は働き盛りの就労男性におとずれる突然の死亡であるため、職場や家族に与える影響は多大である。したがって、その潜在患者を未然に発見することは極めて重要である。ブルガダ症候群では非発作時にも特徴的な心電図変化（前胸部誘導のJ-ST上昇）を呈するが、この

心電図変化には変動があり、診断を困難にさせている。一方、本邦の一般健診や職域検診においてブルガダ症候群様の心電図異常が一定の割合で見つかっていることも事実であるが、実際に突然死が生じることは稀である[2,3]。したがって、そのなかから真にリスクの高い症例を抽出する検査方法の確立が望まれている。

前年度の研究で糖・インスリン負荷が安全にブルガダ症候群における心電図変化を強調させることを報告した[4]。一方、ブルガダ症候群の心電図変化を強調させる方法として、Naチャンネル遮断薬負荷

試験が既に知られている [5]。しかしながら、この負荷試験の特異性は低いとされ、この試験での診断価値は重要視しない研究者もある [6]。また無症候性ブルガダ症候群患者におけるリスク判定に関しても研究者によって意見が分かれている。すなわち失神既往のある群では予後が悪いとの報告や、心室性不整脈が誘発された群では予後が悪い、あるいは負荷前の心電図で典型的 J-ST 上昇を認めた群では予後が悪い、などの報告があり一定の結論は出ていない [7,8]。

今回、症候性および無症候性ブルガダ症候群患者においてピルジカイニド負荷試験と糖負荷試験を施行し、検査結果の比較と予後との関連を調査した。

B. 研究方法

対象

対象はブルガダ症候群の 14 症例 (全員男性, 44.7

± 14.9 歳) である (表 1)。6 例は心室細動 (VF) の既往のある症候性ブルガダ症候群患者で、5 例はブルガダ心電図を有し、失神発作の既往を持つ患者、3 例は健康診断で心電図異常を指摘されたが、全く無症状の無症候性ブルガダ心電図患者である。ブルガダ心電図の定義は consensus report [9] に従い、2 mm 以上の J 点上昇を有し、陰性 T 波を有するいわゆる coved 型を 1 型、2 mm 以上の J 点上昇を有し、陽性あるいは 2 相性の T 波を有するいわゆる saddle-back 型のなかで、ST 部分が 1 mm 以上上昇しているものを 2 型、1 mm 未満のものを 3 型とした (図 1)。入院時の心電図が 1 型を示したのは 1 例のみで、2 型が 7 例、3 型が 6 例であった。3 群間の臨床的特徴を表 2 に示した。年齢、心電図タイプ、左側胸部誘導における S 波の存在 (すなわち真の右脚ブロックの存在)、QRS 幅に有意差は認められなかった。

Table 1. Study Patients

Pt	Group	Age/Gender	ECG Type	ST-Elevation	S-Wave in V5-6	QRS (msec)	ICD
1	VF	50 / M	2	V1-V2	-	90	+
2	VF	58 / M	2	V1-V3	+	108	+
3	VF	45 / M	2	V1-V3	+	93	+
4	VF	46 / M	3	V1-V3	+	80	+
5	VF	27 / M	3	V1-V2	+	120	+
6	VF	50 / M	3	V1-V2	+	120	+
7	Syncope	54 / M	1	V1-V3	+	70	-
8	Syncope	17 / M	3	V1-V3	-	105	-
9	Syncope	64 / M	2	V1-V2	+	90	+
10	Syncope	39 / M	3	V1-V3	+	120	-
11	Syncope	32 / M	3	V1-V3	+	80	+
12	Asymptomatic	24 / M	2	V1-V2	+	60	-
13	Asymptomatic	56 / M	2	V1-V2	+	90	+
14	Asymptomatic	64 / M	2	V1-V2	+	110	-

ICD = implantable cardioverter-defibrillator; M = male; VF = ventricular fibrillation

図 1

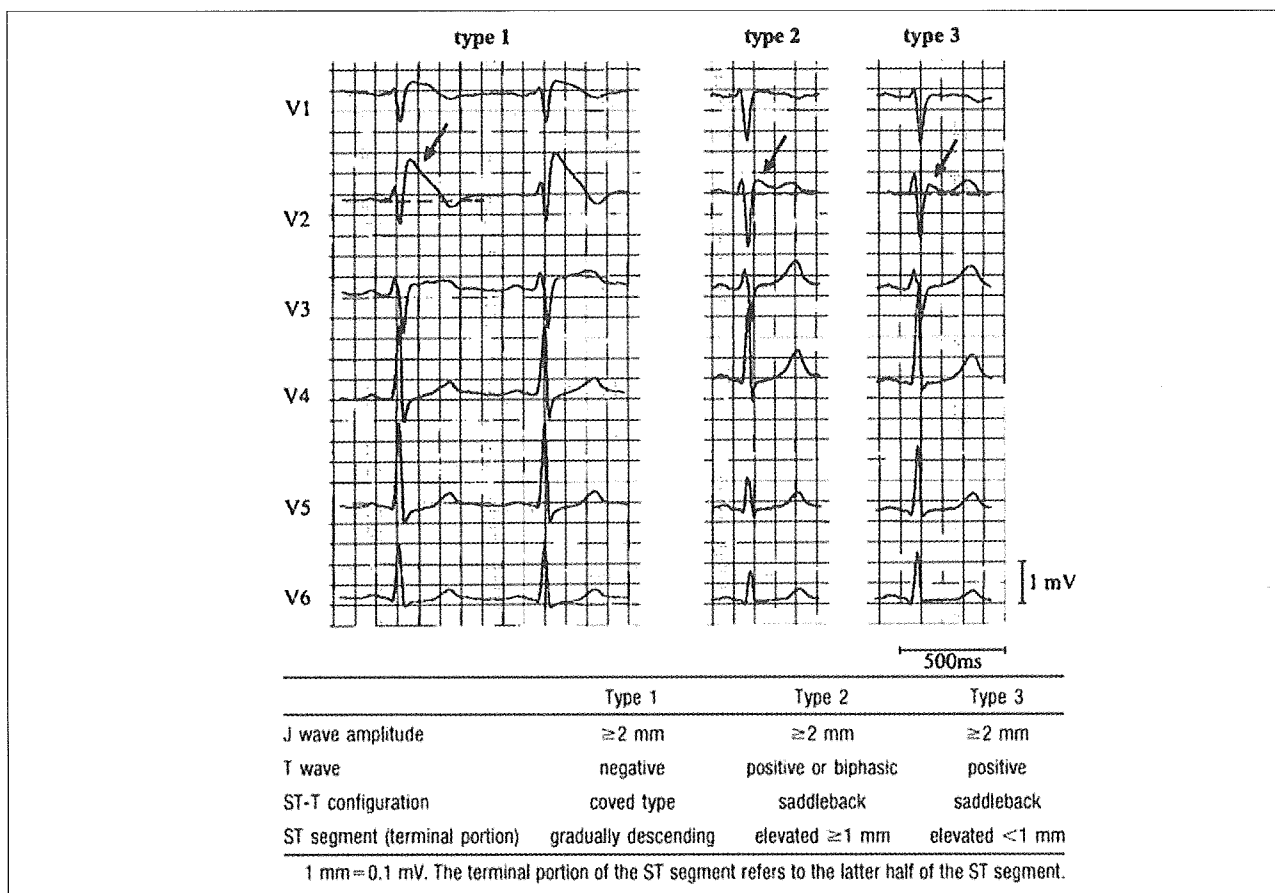


図 1

Table 2. Patient Characteristics

	VF Group (n = 6)	Syncope Group (n = 5)	Asymptomatic Group (n = 3)	p-value
Age (years)	46.0 ± 10.4	41.2 ± 18.4	48.0 ± 21.1	NS
Type 1 ECG	0 / 6	1 / 5	0 / 3	NS
Type 2 ECG	3 / 6	1 / 5	3 / 3	NS
Type 3 ECG	3 / 6	3 / 5	0 / 3	NS
S wave in V5-V6	5 / 6	4 / 5	3 / 3	NS
QRS (msec)	85.2 ± 34.9	93.0 ± 19.9	86.7 ± 25.2	NS

表 2

負荷試験

無投薬下、空腹時に生理的食塩水にて末梢静脈を確保し、以下の負荷試験を施行した。(1) ピルジカイニド 50 mg (10 分間で静注)、(2) 糖 50 g (30 分間で静注)、(3) 糖 50 g とレギュラー・インスリン 10 単位 (30 分間で静注)。負荷後 2 時間まで 12 誘導心電図を連続記録した。また、血圧、血清電解質、血糖値、インスリン値を 30 分ごとに測定した。ピルジ

カイニド静注中に心室性期外収縮が出現した際には、それ以上のピルジカイニド負荷を中止した。重症心室性不整脈の出現時には直流除細動を含む適切な救急処置を行い、必要によりイソプロテレノールの点滴を行う準備をした。糖・インスリン負荷後、著明な低血糖 (< 60 mg/ml) あるいは低血糖症状が出現した際には、適宜高濃度糖液を静注した。負荷