

平成21年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「心電図健診による長期にわたる疫学調査:

Brugada(ブルガダ)症候群の長期予後調査」

【分担研究報告書】

地域住民健診受診者における心房細動、
心電図 STT 異常の有所見率の長期的推移に関する研究

分担研究者：北村明彦 大阪府立健康科学センター健康開発部長

研究要旨

大阪、秋田、茨城、高知の住民健診受診者を対象に、1960年代から2000年代にかけての心房細動、心電図 STT 異常の有所見率の推移を検討した。全地域の40～69歳計でみると、心房細動の有所見率は、男性では時期に関わらず0.8～1.1%、女性では1960年代の0.6%から2000年代の0.2%へと減少傾向を示した。心電図 STT 異常の有所見率は、1960年代では男性で10.3%、女性で16.3%であったが、以後減少し、2000年代では男性で4.8%、女性で4.7%となった。いずれの時期においても、心房細動、心電図 STT 異常の有所見率は、男女とも年齢が高齢になるほど高率を示した。

A. 研究目的

わが国の疫学研究において、脳卒中や突然死のリスクファクターとして注目されている心房細動ならびに心電図 STT 異常について、population-basedの頻度の経時的推移を調べるために、われわれが長期間疫学調査を実施している地域の住民健診受診者における各々の有所見率を検討した。

B. 研究方法

対象地域は、大阪府八尾市南高安地区(2000年時40歳以上人口約1.2万人、以下、大阪)、秋田県井川町(約0.4万人、以下、秋田)、茨城県筑西市協和町(約1.0万人、以下、茨城)、高知県香南市野市町(約0.9万人、以

下、高知)である。大阪は1964年から、秋田は1963年から、茨城は1981年からそれぞれ2009年現在まで循環器健診を実施中である。高知は1969～2005年まで循環器健診を実施した。

検討期間は、1960年代(大阪1964～66年、秋田1963～66年)、1970年代(大阪1977年、秋田1972～75年、高知1969～71年)、1980年代(大阪1985年、秋田1982～85年、茨城1983～86年、高知1982～84年)、1990年代(大阪1995年、秋田1994～97年、茨城1994～97年、高知1994～96年)、2000年代(大阪2005年、秋田2005年、茨城2002～05年、高知2003～05年)、の5期間とした。各期間内で1度以上、健診時に心電図検査を受けた者の人数を分母とし、分子は心電図検

査で心電図異常を認めた者の人数とした。各期間内での心電図検査回数の相違が心電図異常の有所見率に影響しないよう、各期間内で複数回心電図検査を受けた者については、その期間内の初回の心電図検査の所見により心電図異常の有無を判定した。

心房細動の定義は、ミネソタコード 8-3-1 または 8-3-2 とし、心房粗動を含めた。心電図 STT 異常は、ミネソタコード 4-1~3 and/or 5-1~3 と定義した。心電図所見の判定は、誤判定を防ぐため、全期間を通じて、循環器健診専門医がダブルチェックを行っている。

(倫理面への配慮) 本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」ならびに個人情報保護に関する国のガイドラインや指針等に則ってデータ解析を行ない、大阪府立健康科学センター倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

結果については地域間に大差がなかったため、以下全地域合計で示す。心房細動の有所見率の推移を表 1 に示す。いずれの時期においても、男女とも年齢が高齢になるほど心房細動の有所見率は概ね高率を示した。40~69 歳計でみると、男性では時期に関わらず 0.8~1.1%、女性では 1960 年代の 0.6%から減少傾向を示し、2000 年代では 0.2%であった。70 歳代の心房細動の有所見率は、男性では 1960 年代では 1.7%であったが、1970 年代には 3.8%に上昇し、以後、2~3%で推移

していた。70 歳代女性の心房細動の有所見率は、1960 年代は 2.9%であったが、以後減少傾向を示し、2000 年代では 1.1%であった。

心電図 STT 異常の有所見率の推移を表 2 に示す。いずれの時期においても、男女とも年齢が高齢になるほど心電図 STT 異常の有所見率は高率を示した。40~69 歳計でみると、男性では、心電図 STT 異常の有所見率は 1960 年代では 10.3%であったが、以後 1990 年代の 4.5%まで減少し、2000 年代は 4.8%であった。女性の 40~69 歳では 1960 年代の 16.3%から順次減少し、2000 年代では 4.7%となった。70 歳代の心電図 STT 異常の有所見率は、男女とも 1960 年代では 30%を越えていたが、以後大きく減少し、2000 年代では男性 9.6%、女性では 11.3%となった。

D. 考察

今回の検討の結果、心房細動の有所見率は、男性ではいずれの年齢層でも経時的な変化は明らかでなく、40~69 歳で約 1%、70 歳代で約 3%程度であった。女性ではもともと男性よりも心房細動の有所見率は低かったが、いずれの年齢層でも経時的に減少傾向を示し、2000 年代では 40~69 歳で 0.2%、70 歳代で 1.1%であった。ただし、本成績は、あくまでも健診受診者を対象とした検討結果であるため、既に心房細動の治療中の者は健診を受診していない可能性が考えられる。特に近年になるほど、健診受診率は低下する傾向にあり、かつ心房細動の治療が普及

してきたため、健診を受診していない心房細動者数がある程度存在するものと考えられる。したがって、特に近年における population-based の有病率は、健診受診者を対象とした今回の結果よりも高率であろうと推測される。

一方、心電図 STT 異常の有所見率は、男女いずれの年齢層でも 1960 年代以降、時代とともに著明に減少したことが明らかとなった。われわれは、この理由として、高血圧性臓器変化の一つの所見である心電図 STT 異常所見が、地域全体の血圧レベルの低下とともに減少したためと考えている。今回の対象地域においては、地域ぐるみの脳卒中予防対策の浸透に伴い、高血圧者の頻度ならびに脳卒中発生率の著明な低下が認められている。すなわち、心電図 STT 異常をもたらすまでの程度の強い高血圧者の頻度が減少したことが大きく影響していると考えられる。しかしながら、今回の対象地域の男性では 1990 年代から 2000 年代にかけて血圧レベルの再上昇が認められており、同時期の心電図 STT 異常の有所見率についても軽度の上昇傾向が窺われた。

いずれにせよ、心房細動、心電図 STT 異常ともに、年齢層が高くなるほど有所見率が高いことから、高齢人口の増加が続くわが国においては、高齢者における心房細動、心電図 STT 異常の有所見者数自体は増加しているものと考えられる。心房細動は脳梗塞の大きなリスク因子であり、また、心電図 STT

異常も脳卒中の有意のリスクファクターであることから、今後、高齢者を中心とした心電図スクリーニング検査の普及が重要であると考ええる。

E. 結論

脳卒中や突然死のリスクファクターである心房細動、心電図 STT 異常の有所見率の長期間の推移を検討した結果、心房細動については、女性では減少傾向を示したものの、男性ではその有所見率は不変であった。心電図 STT 異常については、長期的にみると男女ともに有所見率は減少したが、近年、男性においてはやや上昇傾向が窺われた。今後も心電図所見の動向把握のため、地域ベースでの疫学的なモニタリング調査の継続が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

〔研究協力者〕

梅澤光政 (大阪府立健康科学センター)

表1. 心房細動の有所見率の推移(全地域計)
(男性)

		40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	40～69歳(再掲)
1960年代	対象者数(人)	908	798	544	115	2250
	心房細動者数(人)	1	6	12	2	19
	有病率(%)	0.1	0.8	2.2	1.7	0.8
1970年代	対象者数(人)	727	631	655	342	2013
	心房細動者数(人)	3	3	16	13	22
	有病率(%)	0.4	0.5	2.4	3.8	1.1
1980年代	対象者数(人)	1204	1393	1134	490	3731
	心房細動者数(人)	4	13	22	12	39
	有病率(%)	0.3	0.9	1.9	2.4	1.0
1990年代	対象者数(人)	776	966	1488	697	3230
	心房細動者数(人)	1	10	26	21	37
	有病率(%)	0.1	1.0	1.7	3.0	1.1
2000年代	対象者数(人)	423	779	1331	970	2533
	心房細動者数(人)	0	5	18	29	23
	有病率(%)	0.0	0.6	1.4	3.0	0.9

(女性)

		40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	40～69歳(再掲)
1960年代	対象者数(人)	1186	1029	590	140	2805
	心房細動者数(人)	0	8	8	4	16
	有病率(%)	0.0	0.8	1.4	2.9	0.6
1970年代	対象者数(人)	1144	1052	854	401	3050
	心房細動者数(人)	4	5	7	10	16
	有病率(%)	0.3	0.5	0.8	2.5	0.5
1980年代	対象者数(人)	1807	2097	1781	661	5685
	心房細動者数(人)	2	12	14	10	28
	有病率(%)	0.1	0.6	0.8	1.5	0.5
1990年代	対象者数(人)	1547	1860	2006	1107	5413
	心房細動者数(人)	0	1	11	15	12
	有病率(%)	0.0	0.1	0.5	1.4	0.2
2000年代	対象者数(人)	916	1676	1956	1242	4548
	心房細動者数(人)	1	0	10	14	11
	有病率(%)	0.1	0.0	0.5	1.1	0.2

表2. 心電図S TT 異常の有所見率の推移(全地域計)
(男性)

		40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	40～69歳(再掲)
1960年代	対象者数(人)	908	798	544	115	2250
	ST-T異常者数(人)	59	88	84	35	231
	有病率(%)	6.5	11.0	15.4	30.4	10.3
1970年代	対象者数(人)	727	631	655	342	2013
	ST-T異常者数(人)	34	58	109	81	201
	有病率(%)	4.7	9.2	16.6	23.7	10.0
1980年代	対象者数(人)	1204	1393	1134	490	3731
	ST-T異常者数(人)	40	66	99	65	205
	有病率(%)	3.3	4.7	8.7	13.3	5.5
1990年代	対象者数(人)	776	966	1488	697	3230
	ST-T異常者数(人)	10	31	103	61	144
	有病率(%)	1.3	3.2	6.9	8.8	4.5
2000年代	対象者数(人)	423	779	1331	970	2533
	ST-T異常者数(人)	10	36	76	93	122
	有病率(%)	2.4	4.6	5.7	9.6	4.8

(女性)

		40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	40～69歳(再掲)
1960年代	対象者数(人)	1186	1029	590	140	2805
	ST-T異常者数(人)	125	176	156	46	457
	有病率(%)	10.5	17.1	26.4	32.9	16.3
1970年代	対象者数(人)	1144	1052	854	401	3050
	ST-T異常者数(人)	98	141	178	109	417
	有病率(%)	8.6	13.4	20.8	27.2	13.7
1980年代	対象者数(人)	1807	2097	1781	661	5685
	ST-T異常者数(人)	101	239	240	113	580
	有病率(%)	5.6	11.4	13.5	17.1	10.2
1990年代	対象者数(人)	1547	1860	2006	1107	5413
	ST-T異常者数(人)	44	117	171	131	332
	有病率(%)	2.8	6.3	8.5	11.8	6.1
2000年代	対象者数(人)	916	1676	1956	1242	4548
	ST-T異常者数(人)	19	66	130	140	215
	有病率(%)	2.1	3.9	6.6	11.3	4.7

平成21年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「心電図健診による長期にわたる疫学調査:

Brugada(ブルガダ)症候群の長期予後調査」

【分担研究報告書】

心電図健診による心房細動発症の危険因子に関する調査研究

分担研究者: 西連地 利己	所属: 獨協医科大学公衆衛生学講座
分担協力者: 入江 ふじこ	所属: 茨城県保健福祉部保健予防課
研究協力者: 許 東洙	所属: 筑波大学大学院人間総合科学研究科
研究協力者: 五十嵐 都	所属: 筑波大学大学院人間総合科学研究科

研究要旨:

心房細動は罹病率の高い不整脈であり、血栓塞栓症あるいは心不全の主要な危険因子でもある。しかしながら、心房細動の発症に関する危険因子についてはまだあまりよく知られていない。特に、心房細動の発症は通常肺静脈由来の期外収縮がトリガーとなっていると言われている。しかし、一般の健康の人でよくみられる、期外収縮は心房細動の発症にどれくらい関与しているかははっきりしていない。

そこで、1993年に茨城県で健診を受診した40-79歳男女約10万人を2006年まで追跡した。コックスの比例ハザードモデルを用いて心房細動の新規発症に関する相対危険度を計算した。

その結果、一般住民において、肥満が、心房細動新規発症の独立した危険因子であった。また、男性高齢者においては、飲酒習慣も心房細動発症に関連がある可能性が示唆された。さらに、上室性期外収縮は心房細動の発症に強く関連していて、その上室性期外収縮はほかの心電図所見と比べて心房細動の発症の有力な予測因子であることが明らかとなった。

A. 研究目的

図1と2に、茨城県の住民健診による心房細動の有病率の経年的変化を示す。有病率はどの年においても、男性が女性より高く、また高齢群で若年群より高い。また有病率は1993年には男性1.3%、女性0.4%であったのに対し、2006年には男性2.3%、女性0.5%と増加が認められる。この増加傾向は高齢男性群で著明である。

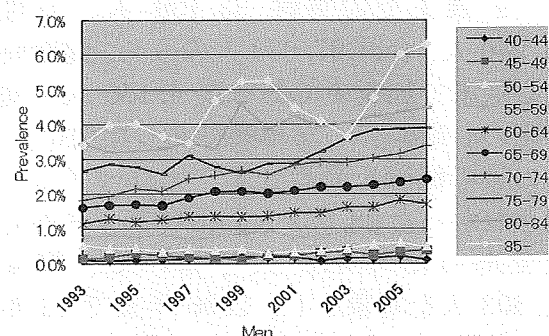


図1 茨城県の住民健診による心房細動の有病率の経年的変化(男性)

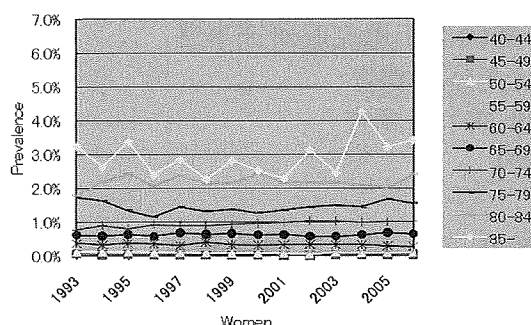


図 2 茨城県の住民健診による心房細動の有病率の経年的変化（女性）

このように心房細動は加齢とともに有病率が増えることが明らかとなっており、近年の高齢化社会において心房細動の患者数はさらに増加が見込まれる。

一方、心房細動は脳梗塞および心不全の原因として広く知られており、心房細動の予防は社会的にも重要である。

加齢の他にも男性、高血圧、肥満および糖尿病等多くの要因と心房細動の関連が指摘されているものの、日本人一般住民における心房細動新規発症のリスクファクターについての情報は、まだ十分ではない。そこで、本邦の一般住民における心房細動発症の危険因子を明らかにすることを目的として、コホート研究を実施した。

B. 研究方法

1. 肥満等と心房細動発症の関連

1993年に茨城県の住民健診を受けた、40-79歳までの男性 33,139 人、女性 63,940 人、合計 97,079 人のうち、健診時に心疾患で加療中であった 4,156 人、健診時の心電図で心房細動であった 610 人、その後の健診を受診せずフォローアップできなかった 28,532 人およびデータ不完全であった 1,178 人を除いて、男女 62,603 人を対象とし、2006 年まで 13 年間の健診データを解析した（図 3）。

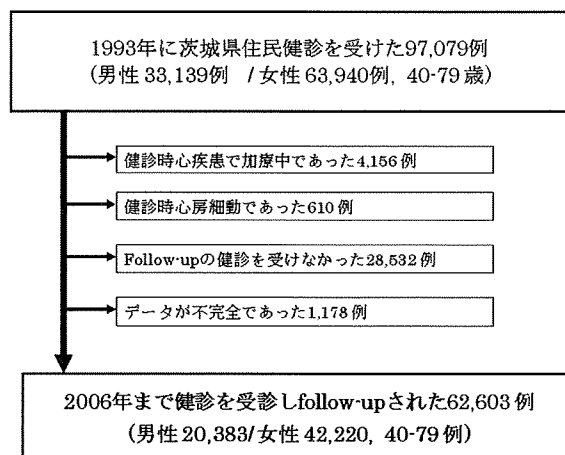


図 3 解析対象者選択フローチャート

対象者を男女別、さらにそれぞれ健診受診時年齢を 40-59 歳と 60-79 歳の 2 群に分類し、計 4 群とした。それぞれ若年男性群、高齢男性群、若年女性群、高齢女性群とする。各群別に多変量コックス比例ハザードモデルによって、ハザード比を算出致した。

2. 心電図所見と心房細動発症の関連

1993 年に茨城県の住民健診を受けた、40-79 歳までの 194,333 人（男性 33,139 人、女性 63,940 人）のうち、心房細動を有する人（1,218 人）、心疾患既往歴と治療中の人（8,179 人）、その後の健診を受診せずフォローアップできなかった人（55,772 人）およびデータが不完全であった人（2,335 人）を除外して、男女 126,829 人（男性 39,775 人、女性 87,074 人）を解析対象者として、2006 年まで追跡した（図 4）。1993 年に記録した主な心電図所見、心房性期外収縮（atrial premature contraction: APC）、心室性期外収縮（ventricular premature contraction: VPC）、房室ブロック（atrioventricular block: AV block）、左心房負荷（left atrial overload: LA overload）、右脚ブロック（right bundle branch block: RBBB）、左脚ブロック（left bundle branch block: LBBB）、左室肥大（left ventricular hypertrophy: LVH）、

ST-T 異常 (ST-T abnormality)、洞性頻脈 (sinus tachycardia)、洞性徐脈 (sinus bradycardia) が、心房細動の発症にどれくらい関与しているかを検討するために、若年男性グループ (40-50 歳、YMG)、高齢男性グループ (60-79 歳、OMG)、若年女性グループ (YFG)、高齢女性グループ (OFG) 4 群の別に、多変量 Cox proportional hazards regression モデルを使ってハザード比 (HR) を計算した。

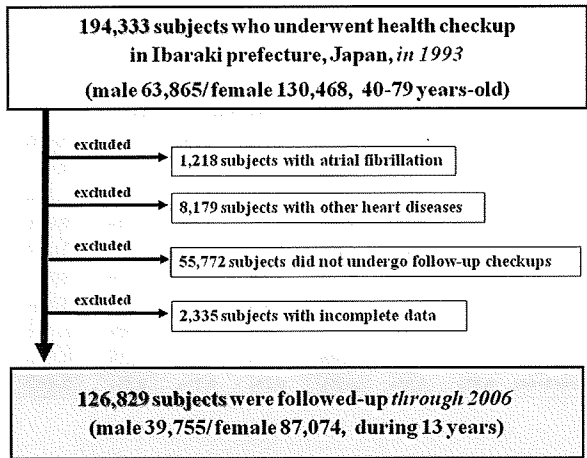


図 4 解析対象者選択フローチャート

C. 研究結果

1. 肥満等と心房細動発症の関連

男性群における BMI のカテゴリー別の背景因子を表 1 に示す。BMI は 18.5 未満、18.5-25 未満、25-30 未満、30 以上の 4 つのカテゴリーとした。若年群では、BMI が高いほど収縮期血圧、拡張期血圧ともに高い傾向であった。総コレステロールも同様に上昇する一方で、HDL コレステロールは逆に低下傾向を示した。また BMI が高いほど糖尿病の罹患率が高い傾向にあった。BMI が低い群で喫煙率が高く認められた。高齢群でもこの傾向はほぼ同様であった。

表 1 BMI のカテゴリー別の背景因子 (男性)

	body mass index (Kg/m ²), mean±SD				
	全症例	<18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	≥30.0
症例数	7582	162	4894	2367	159
収縮期血圧 (mmHg)	131±16	125±16	130±16	134±16	141±18
拡張期血圧 (mmHg)	81±11	76±10	80±11	83±11	88±13
喫煙 (%)	52.4	65.4	55.2	46.5	43.4
飲酒 (%)	56.3	51.3	58.2	53.8	40.2
総コレステロール (mg/dl)	196±34	177±31	193±34	203±34	207±39
HDLコレステロール (mg/dl)	52±14	65±16	54±15	47±12	43±11
糖尿病 (%)	19.0	18.5	16.8	20.2	25.8

表 2 BMI のカテゴリー別の背景因子 (女性)

	body mass index (Kg/m ²), mean±SD				
	全症例	<18.5	18.5-24.9	25.0-29.9	≥30.0
症例数	22027	706	15151	5519	651
収縮期血圧 (mmHg)	127±17	119±16	124±16	132±17	139±17
拡張期血圧 (mmHg)	77±11	72±10	75±10	80±10	85±11
喫煙 (%)	5.0	8.2	5.0	4.6	7.0
飲酒 (%)	4.0	3.5	4.2	3.1	3.2
総コレステロール (mg/dl)	203±35	193±32	201±34	209±35	214±36
HDLコレステロール (mg/dl)	58±14	68±14	60±14	53±12	52±12
糖尿病 (%)	8.6	8.6	7.5	11.0	14.9

女性群における BMI のカテゴリー別の背景因子を表 2 に示す。BMI の上昇に伴う、収縮期血圧、拡張期血圧および総コレステロール上昇、HDL コレステロール低下、および糖尿病罹患率の増加の傾向は若年群、高齢群ともに男性と同様に認められた。また、女性群では全体に、喫煙率、飲酒率 10%未満であり、50%前後であった男性群と比較して著しく低かった。

男性群における多変量解析によるハザード比の結果を表 3 に示す。BMI 1 kg/m²あたりのハザード比は若年群、高齢群ともに有意に高くなっていた。また、高齢男性群では飲酒習慣のある人はない人に比べ心房細動発症リスクが有意に高かった (図 5)。

表 3 多変量調整ハザード比（男性）

	若年男性群			高齢男性群		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
BMI	1.149	1.043-1.266	<0.01	1.083	1.031-1.137	<0.01
収縮期血圧	1.000	0.983-1.018	0.97	1.007	0.999-1.014	0.09
高血圧治療中	1.185	0.553-2.541	0.66	1.235	0.935-1.633	0.14
総コレステロール	0.988	0.979-0.997	<0.01	0.993	0.989-0.997	<0.01
糖尿病	1.418	0.457-4.404	0.55	0.678	0.324-1.419	0.30
糖尿病治療中	1.308	0.274-6.234	0.74	1.199	0.635-2.266	0.58
喫煙習慣	0.876	0.513-1.496	0.63	0.658	0.499-0.867	<0.01
飲酒習慣	0.893	0.504-1.584	0.70	1.303	0.993-1.709	0.05

* HR: hazard ratio, CI: confidence interval

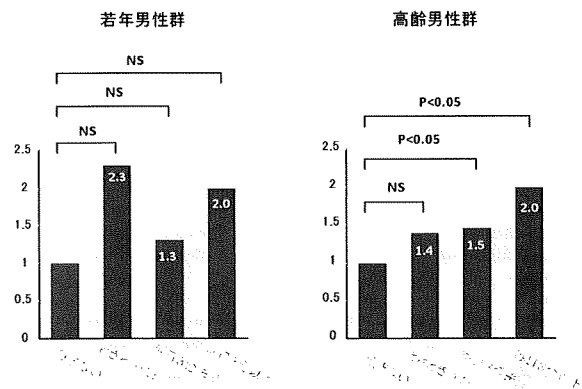


図 5 飲酒習慣別心房細動新規発症のハザード比（男性）

女性群における多変量解析によるハザード比の結果を表 4 に示す。男性と同様に BMI 増加に関してハザード比は有意に高い結果であった。また、高齢女性においては、収縮期血圧の上昇も心房細動発症リスクの上昇と有意な関連を示した。

表 4 多変量調整ハザード比（女性）

	若年女性群			高齢女性群		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
BMI	1.119	1.020-1.229	0.02	1.123	1.072-1.176	<0.01
収縮期血圧	1.000	0.981-1.019	0.99	1.012	1.003-1.022	0.01
高血圧治療中	2.431	1.178-5.019	0.02	1.289	0.934-1.781	0.12
総コレステロール	0.999	0.990-1.008	0.84	0.994	0.989-0.998	0.01
糖尿病	0.586	0.235-1.460	0.25	1.478	0.672-3.250	0.33
糖尿病治療中	1.712	0.233-12.553	0.60	0.539	0.164-1.769	0.31
喫煙習慣	0.767	0.104-5.678	0.80	1.601	0.747-3.433	0.23
飲酒習慣	0.714	0.097-5.278	0.74	1.518	0.706-3.264	0.29

* HR: hazard ratio, CI: confidence interval

2. 心電図所見と心房細動発症の関連
ベースライン時（1993 年）の心電図検査では、APC が男性 3.40%、女性 1.90%、AV block が男性 0.80%、女性 0.30%、RBBB が男性 4.00%、女性 2.10%、LBBB が男性 0.20%、女性 0.20%、VPC が 3.10%、女性 2.00%、LA overload が男性 0.30%、女性 0.30%、LVH が男性 4.90%、女性 2.30%とであった（表 5）。

表 5 ベースライン時の心電図有所見率

	men			women			All
	age 40-59	age 60-79	all men	aged 40-59	age 60-79	all women	
APC	1.2%	4.6%	3.4%	1.0%	3.0%	1.9%	2.4%
AV block	0.6%	1.0%	0.8%	0.2%	0.4%	0.3%	0.4%
RBBB	2.1%	5.0%	4.0%	1.1%	3.1%	2.1%	2.7%
LBBB	0.1%	0.3%	0.2%	0.1%	0.3%	0.2%	0.2%
VPC	1.4%	4.0%	3.1%	1.3%	2.7%	2.0%	2.4%
LA overload	0.3%	0.4%	0.3%	0.4%	0.3%	0.3%	0.3%
LVH	4.6%	5.1%	4.9%	1.4%	3.2%	2.3%	3.1%
ST-T abnormal	1.4%	2.8%	2.3%	2.0%	3.8%	2.9%	2.7%
Sinus tachy	0.3%	0.6%	0.5%	0.7%	0.8%	0.7%	0.5%
Sinus brady	0.8%	0.9%	0.8%	0.2%	0.3%	0.3%	0.4%

表 6 に男性における各心電図所見の多変量調整ハザード比を示す。APC、VPC、ST-T abnormal は、いずれの年齢階級でも心房細動の発症と有意な関連を認めた。APC のハザード比は他の心電図所見に比べて大きかった。

表 6 各心電図所見の多変量調整ハザード比（男性）

	age 40-69		age 60-79	
	HR(95% CI)	P-value	HR(95% CI)	P-value
APC	9.13 (4.82-17.26)	<0.0001	3.64 (2.81-4.69)	<0.0001
AV-block	2.21 (0.31-15.87)	0.4321	2.78 (1.49-5.21)	0.0009
RBBB	0.40 (0.06-2.84)	0.3566	1.12 (0.78-1.59)	0.5455
LBBB	0.43 (0.06-3.08)	0.3985	0.61 (0.09-4.34)	0.6205
VPC	2.84 (1.04-7.73)	0.0415	1.81 (1.32-2.49)	0.0002
LA-overload	5.91 (1.66-21.06)	0.0052	1.25 (0.52-3.02)	0.6217
LVH	0.62 (0.20-2.00)	0.4260	1.49 (1.08-2.06)	0.0151
ST-T abnormal	2.84 (1.06-7.65)	0.0371	1.85 (1.26-2.71)	0.0016
Sinus tachy	1.37 (0.05-2.67)	0.3266	0.69 (0.17-2.75)	0.5945
Sinus brady	1.97 (0.46-8.40)	0.3586	2.39 (1.43-4.00)	0.0009

表 7 各心電図所見の多変量調整
ハザード比（女性）

	age 40-69		age 60-79	
	HR(95% CI)	P-value	HR(95% CI)	P-value
APC	7.69 (3.54-16.68)	<0.0001	4.36 (3.18-5.99)	<0.0001
AV-block	3.16 (1.01-9.87)	0.0473	3.58 (1.15-11.17)	0.0279
RBBB	0.82 (0.12-5.96)	0.8509	0.55 (0.24-1.22)	0.1416
LBBB	2.29 (0.73-7.15)	0.1539	2.52 (0.81-7.87)	0.1114
VPC	1.22 (0.30-4.96)	0.7815	1.67 (1.00-2.81)	0.0518
LA-overload	1.07 (0.14-8.09)	0.9452	1.70 (0.54-5.32)	0.3632
LVH	2.19 (0.69-6.95)	0.1823	2.19 (1.50-3.20)	<0.0001
ST-T abnormal	4.70 (2.40-9.10)	<0.0001	2.94 (2.16-4.01)	<0.0001
Sinus Tachy	3.13 (0.76-12.80)	0.1130	0.92 (0.30-2.88)	0.8896
Sinus brady	2.63 (0.36-19.09)	0.3382	3.80 (1.70-8.54)	0.0012

表 7 に女性における各心電図所見の多変量調整ハザード比を示す。APC、AV block および ST-T abnormal はいずれの年齢階級においても心房細動の発症と有意な関連を認めた。特に、APC のハザード比は、もっとも大きな値を示した。

D. 考察

本研究の結果は、男女とも肥満が心房細動発症の危険因子であることを示している。また、男性高齢者において、飲酒習慣も心房細動発症に関連がある可能性を示唆している。さらに、心電図所見の中で APC が有力な予測因子であることも明らかになった。

肥満と心房細動発症との関連については、既に幾つかの報告がある。Gami AS らは 1987 年から 2003 年に睡眠時無呼吸症候群の検査を受けた心房細動の既往のないオムステッド郡の住人 3,542 人を平均 4.7 人追跡して、65 歳未満の対象者において、BMI が有意な関連 (BMI (per 1 kg/m², hazard ratio 1.07, 95% CI 1.05 – 1.10) を認めたと報告している。Wanahita N らは、1966 年から 2007 年の論文をメタアナリシスした結果、relative risk は 1.49 (95% CI 1.36–1.64) であったと報告している。日本人を対象とした本研究の

結果は、欧米人を対象としたこれらの研究と矛盾しない。

肥満が心房細動発症に関与する機序は必ずしも明らかではない。しかし、幾つかの機序が推察できる (図 6)。

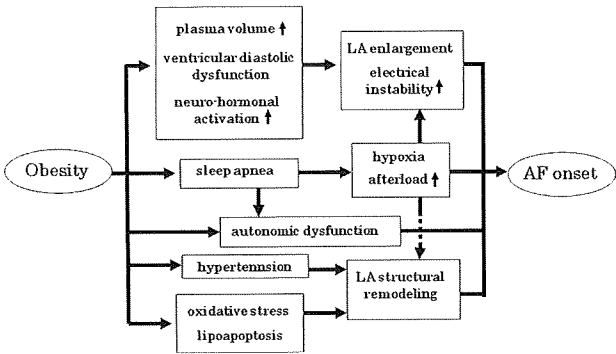


図 6 肥満が心房細動の発症に関連する機序

飲酒と心房細動についての関連はすでに多数の報告がなされている。本研究と同様に男性にのみ関連性が認められた報告もある。しかし、女性は男性に比較して飲酒習慣のある人が少ないこと、飲酒量が少ないことなどにより、統計学的な検出力が低くなっていることが原因と思われる。また、飲酒と心房細動の関連性が認められなかったというコホート研究の報告もあり、飲酒習慣が心房細動のリスクファクターとなりうるかということはまだ議論の余地がある。

飲酒が心房細動の発症に寄与する機序も明らかとは言えない。しかし、幾つかの機序が考えられうる (図 7)。

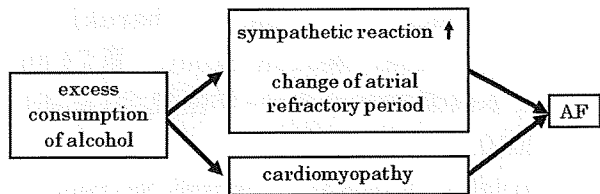


図 7 飲酒が心房細動の発症に関連する機序

心房性期外収縮については、今まで臨床ではあまり注意を払われていなかった。しかし、本研究において心房細動の発症との強い関連が明らかとなったため、今後は定期的な検査など、心房性期外収縮所見を有する患者の注意深い経過観察が必要になるかもしれない。

E. 結論

一般住民において、肥満が、心房細動新規発症の独立した危険因子であった。また、男性高齢者においては、飲酒習慣も心房細動発症に関連がある可能性が示唆された。さらに、上室性期外収縮は心房細動の発症に強く関連していて、その上室性期外収縮はほかの心電図所見と比べて心房細動の発症の有力な予測因子であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- [1] DongZhu Xu, Toshimi Sairenchi, Fujiko Irie, Nobuyuki Murakoshi, Miyako Igarashi, Hiroshi Tada, Yukio Sekiguchi, Takuji Tomizawa, Iwao Yamaguchi, Hiroyasu Iso, Kazutaka Aonuma. The Presence of Supraventricular Premature Contractions is the Strongest Predictor for Atrial Fibrillation Incidence in the Ibaraki Prefectural Health Study. 第74回日本循環器学会総会・学術集会(京都) 2010.
- [2] Miyako Igarashi, Toshimi Sairenchi, Fujiko Irie, Nobuyuki Murakoshi, DongZhu Xu, Hiroshi Tada, Yukio

Sekiguchi, Takuji Tomizawa, Iwao Yamaguchi, Hiroyasu Iso, Kazutaka Aonuma. Obesity and Drinking Habit are Independent Risk Factors for Developing Atrial Fibrillation in Japanese General Population; Ibaraki Prefectural Health Study. 第74回日本循環器学会総会・学術集会(京都) 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「心電図健診による長期にわたる疫学調査:

Brugada(ブルガダ)症候群の長期予後調査」

【分担研究報告書】

心電図健診による心臓突然死の危険因子に関する調査研究

分担研究者：磯 博康 所属：大阪大学大学院医学系研究科予防環境医学

研究要旨：

心臓性急死は発症 24 時間以内の内因死と定義されている。日本では現在年間約 7 万例の心臓性急死が発生していると推定されており、医学的にも社会的にも大きな問題となっている。本研究では一般住民健診における心電図を用いて、心臓性急死の危険因子を同定することを目的とした。1975 年から 2005 年までの期間中、26870 名中 139 例の心臓性急死が発生した。年齢・性別等をマッチさせた対照群 717 例と比較したところ、心臓性急死の危険因子として、ST-T 異常、異常 Q 波、心房細動、左室肥大が抽出された。これらの心電図所見は心血管疾患による死亡についても関連が報告されており、今後、心臓性急死のハイリスク群の同定に役立てられるよう、さらに研究をすすめたい。

A. 研究目的

突然死とは急性疾患発症 1 時間以内の内因死、急死とは急性疾患発症 24 時間以内の内因死と定義されており、現在日本では年間約 10 万例の急死が発生していると報告されている。そのうち、心臓に起因する急死、すなわち心臓性急死は約 3 分の 2 を占めており、医学的にも社会的にも大きな問題である。ここ数年、救急救命活動に関する社会的認識が高まり、AED(自動電氣的除細動器)が普及するなど、心臓性急死を防ぐための社会的環境が少しずつ整備されつつあるが、一方、心臓性急死を起こすハイリスク群の同定法は確立していない。我々は一般住民健診における心電図を用いて、心臓性急死の危険因子を同定することを目的として、研究を行った。

B. 研究方法

Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) として 1975 年から 2005 年まで、日本 4 地域で登録された 30 歳から 84 歳までの 26870 名のデータを用いて、前向き nested case-control study を行った。心臓性急死とは症状発現から 24 時間以内の内因死と定義し、かつ脳血管疾患、がんなどによる死亡は除外した。心臓性急死 1 例につき、年齢・性別・受診年・フォローアップ期間・および地域をマッチさせた 3 例を対照として選択した。

C. 研究結果

フォローアップ期間中、139 例の心臓性急死が発生した。年齢・性別等をマッチさせた対照 717 例と比較し、心臓性急死を起こした群では高血圧、糖尿病の有病率が高率であった。各心電図所見におけ

る心臓性急死に対する関連を調べるため多変量解析を行ったところ、major ST-T abnormality (オッズ比(OR) 3.53, 95%信頼区域(95%CI) 2.29-5.46)、abnormal Q wave (OR 3.25, 95%CI 1.08-9.75)、atrial fibrillation (OR 2.68, 95%CI 1.26-5.72)、left ventricular high amplitude R wave (OR 1.58, 95%CI 1.14-2.19)、minor ST-T abnormality (OR 1.50, 95%CI 1.08-2.10)がそれぞれ独立した危険因子であることが明らかになった。

D. 考察

従来の報告で、major ST-T abnormality, minor ST-T abnormality, abnormal Q wave, left ventricular hypertrophyなどの各所見が心血管疾患による死亡に対する有意な予測因子であることが報告されている。加えて、心房細動は洞調律と比較して約1.5~2倍死亡率が高くなり、特に脳卒中による死亡が数倍になるという報告がある。本研究では、これらの心電図所見は、心血管疾患による死亡のみならず、心臓性急死の独立した予測因子であることが明らかとなった。

本研究ではQT延長やBrugada型心電図については解析されておらず、今後心電図の再解析によって明らかにしていく必要がある。

E. 結論

一般住民健診における心電図の major ST-T abnormality, atrial fibrillation, および wide QRSは、それぞれ心臓性急死に対する独立した危険因子であることが示された。

F. 健康危険情報

健康に対する危険性はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Tetsuya Ohira, Minako Kinuta, Hironori Imano, Akihiko Kitamura, Masahiko Kiyama, Takeo Okada, Kenji Maeda, Kazumasa Yamagishi, Hiroyuki Noda, Renzhe Cui, Sachiko Masuda, Koji Tachikawa, Yoshinori Ishikawa, and Hiroyasu Iso. Risk Factors for Sudden Cardiac Death among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS)

American Heart Association council on Epidemiology and Prevention. 3, March, 2010. San Francisco, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

「心電図健診による長期にわたる疫学調査：

Brugada（ブルガダ）症候群の長期予後調査」

【分担研究報告書】

心電図健診による睡眠呼吸障害に関する調査研究

分担研究者：谷川 武

所属：愛媛大学大学院医学系研究科教授

研究要旨： 横断的な研究により、いびきの有無と心電図所見の出現頻度との関連について検討を行った。平成 21 年度、愛媛県 0 市において 40～74 歳の地域一般住民（男性 726 名、女性 1160 名）を対象に心電図健診を実施した。結果、いびきの有無と Q、QS の変化（MN code: 1-1～1-3）、左室領域の高い R 波（3-1, 3-3）、ST 低下（4-1～4-4）、陰性 T 波（5-1～5-5）、期外収縮（8-1）、心房細動（8-3-1）の出現頻度との関連は明らかではなかった。

A. 研究目的

睡眠呼吸障害は高血圧、あるいは循環器疾患発症の危険因子であることが報告されてきた。特に自律神経系を介した循環器系への影響が考えられる。そこで、横断的な研究により、いびきの有無と心電図所見の出現頻度との関連について検討を行った。

B. 研究方法

平成 21 年度、愛媛県 0 市において 40～74 歳の地域一般住民（男性 726 名、女性 1160 名）を対象に心電図健診を実施した。

睡眠呼吸障害のスクリーニング問診票として、ベルリン質問紙（日本語版）を用い、いびきの有無等についての把握を行った。心電図検査は、12 誘導心電図により記録を行い、専門医師が「ミネタコード」に基づき分類を行った。心電図所見は Q、QS の変化（MN code: 1-1～1-3）、左室領域の高い R 波（3-1, 3-3）、ST 低下（4-1

～4-4）、陰性 T 波（5-1～5-5）、期外収縮（8-1）、心房細動（8-3-1）の出現頻度を求めた。

C. 研究結果

本対象集団において、いびきをかくと回答した者は、男性で 42.0%、女性 23.8%であった。

表 1 に男性 726 名、女性 1160 名に対しての心電図所見の出現頻度を示した。左室領域の高い R 波は、女性に比べると男性での割合が高かった。また、ST 低下、陰性 T 波は女性での出現頻度の割合が高かった。心房細動の出現頻度は男性 1.1%、女性 0.2%であった。

表 2 にいびきの有無と心電図所見の出現頻度を示した。 χ^2 検定を行ったところ、男女別にいびきの有無と心電図所見の割合との間に統計学的な差異は認めなかった。

D. 考察

本研究では、標準化された質問紙

に基づいたいびきの有無と心電図所見との関連を検討した。その結果、いびきの有無と虚血性変化や左室肥大等を表す心電図所見との関連は明らかではなかった。また、心房細動の出現頻度もいびきの有無によって有意な違いは認めなかった。

当地域ではコホート研究を実施しており、これまでメタボリックシンドロームと循環器疾患発症との前向き研究を実施してきた。今後、心電図所見や睡眠呼吸障害の有無が、循環器疾患発症にいかに関与を与えるのか検討する必要があると考えられた。

本研究においては、心電図健診対象者を増やすとともに、自律神経系機能検査を加え、心電図所見と睡眠呼吸障害との関連について詳細な検討を行っていく予定である。

E. 結論

地域一般住民 1886 名に対して心電図健診を行った。いびきと循環器疾患に関連する心電図所見との間には明らかな関連を認めなかった。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamagishi K, Tanigawa T et al. Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese. Eur Respir J. 2010 Jan 28.
2. Muraki I, Tanigawa T et al. Nocturnal Intermittent Hypoxia and Metabolic Syndrome; the Effect of being

Overweight: the CIRCS Study. J Atheroscler Thromb. 2010 Jan 26.

3. Nagayoshi M, Tanigawa T et al. Risk factors for snoring among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. Sleep Breath. 2009 Dec 29.
4. Yamagishi K, Tanigawa T et al. Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese. Eur Res J 2010 (in press)
5. Muraki I, Tanigawa T et al. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Diabetologia. 2010 53:481-8. 2009 Nov 28
6. Cui R, Tanigawa T et al. Associations between weight change since 20 years of age and sleep-disordered breathing among male truck drivers. Int J Obesity (Lond). 2009 Sep 22

2. 学会発表

1. Tanigawa T, Sakurai S et al. Screening for sleep-disordered breathing among truck drivers in Japan. 1st Sleep Summit in Asia-Oceania. Okinawa, Japan. 2009. 10. 31.
2. Sakurai S, Tanigawa T et al. Relationships of Alcohol Consumption and Arterial Oxygen Desaturation during

Sleep among Professional
Japanese Truck Drivers. 9th
World Congress on SleepApnea,
Seoul, Korea. 2009. 3. 26.

3. Mori H, Tanigawa T et al. Sleep
disordered breathing and
biological parameters in
Japanese male workers. 9th
World Congress on Sleep Apnea,
Seoul, Korea. 2009. 3. 26.
4. Tanigawa T, Nakano H, Sakurai S
Non-Sleepy Sleep Apnea
(NOSSA): An Important Public
Health Burden. 9th World
Congress on Sleep Apnea, Seoul,
Korea. 2009. 3. 26.

H. 知的財産権の出願・登録状況 特記事項なし

研究協力者

斉藤 功

愛媛大学大学院医学系研究科

櫻井 進

愛媛大学大学院医学系研究科

加藤匡宏

愛媛大学教育学部

表1 心電図所見の出現頻度(男性726名、女性1160名)

所見	ミネソタコード	男性	女性	合計
Q, QSの変化	1-1～1-3	0.7%	1.0%	0.9%
左室領域の高いR波	3-1, 3-3	16.7%	7.5%	11.0%
ST低下	4-1～4-4	1.2%	2.6%	2.1%
陰性T波	5-1～5-5	2.9%	8.4%	6.3%
期外収縮	8-1	2.8%	1.7%	2.1%
心房細動	8-3-1	1.1%	0.2%	0.5%

表2 いびきの有無別にみた心電図所見の出現頻度(男性726名、女性1160名)

所見	ミネソタコード	男性		女性		合計	
		いびき		いびき		いびき	
		あり	なし	あり	なし	あり	なし
Q, QSの変化	1-1～1-3	0.3%	1.0%	1.1%	0.9%	0.7%	0.9%
左室領域の高いR波	3-1, 3-3	16.5%	16.7%	7.7%	7.4%	12.3%	10.4%
ST低下	4-1～4-4	1.3%	1.2%	4.0%	2.2%	2.6%	1.9%
陰性T波	5-1～5-5	3.2%	2.7%	8.8%	8.3%	5.8%	6.5%
期外収縮	8-1	3.5%	2.2%	2.2%	1.6%	2.9%	1.8%
心房細動	8-3-1	1.0%	1.2%	0.4%	0.1%	0.7%	0.5%

平成21年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

「心電図健診による長期にわたる疫学調査:

Brugada(ブルガダ)症候群の長期予後調査」

【分担研究報告書】

ブルガダ症候群におけるナトリウムチャネル SCN5A 遺伝子解析

分担研究者: 村越 伸行

所属: 筑波大学大学院人間総合科学研究科

研究要旨:

Brugada (ブルガダ) 症候群では遺伝子変異が約 15~25%で認められると報告されており、最も代表的な疾患関連遺伝子はナトリウムチャネル SCN5A である。本研究では、ブルガダ症候群と診断された 16 症例について、ダイレクトシーケンス法で SCN5A 遺伝子の解析を行った。全症例で明らかな遺伝子変異は認められなかったが、16 例中 3 例において、アミノ酸の変化を伴う遺伝子多型を認めた (R1193Q 3例、H558R 1例、合併 1 例)。今後さらに解析を進めていくと同時に、他の遺伝子についても解析を行い、チャネル機能および臨床的特徴との関連性についても解析を進めていく予定である。

A. 研究目的

Brugada (ブルガダ) 症候群では遺伝子変異が約 15~25%で認められる。これまで 7 遺伝子の関連が報告されている (Table 1) が、最も代表的な疾患関連遺伝子はナトリウムチャネル SCN5A である。SCN5A 遺伝子変異と病態生理に関する研究は数多く報告されているが、SCN5A 遺伝子変異と臨床的予後との関連性については確証が得られておらず、個々の症例の蓄積が必要である。本研究では、ブルガダ症候群と診断された症例について、SCN5A 遺伝子解析を行い、遺伝子変異・多型の有無、タイプを診断し、臨床像・予後との関連性について検討する。

B. 研究方法

筑波大学附属病院にてブルガダ症候群と診断された症例または臨床的に強く疑われる成人症例に対し遺伝子解析に関するインフォームド・コンセントを行う。同意の得られた症例から静脈血採血を行い、DNA 抽出キットにより DNA を抽出する。ナトリウムチャネルである SCN5A 遺伝子の全 28 エク

ソンをそれぞれ特異的なプライマーを用いて PCR 法により増幅させる。シーケンサー (ABI310) を用いて、ダイレクトシーケンス法により、SCN5A 遺伝子の全エクソンの塩基配列を決定し、データベースを基に遺伝子変異および遺伝子多型を同定する。

C. 研究結果 (Table 2)

ブルガダ症候群と診断された 16 例から遺伝子解析に関する同意が得られた。16 例中、明らかな遺伝子変異は認められなかった。16 例中 3 例で SCN5A ミスセンス多型が認められた (R1193Q 3 例、H558R 1 例、合併 1 例)。

D. 考察

SCN5A 遺伝子の R1193Q 変異 (1193 アミノ酸のアルギニンからグルタミンへの変異) はブルガダ症候群や QT 延長症候群、心臓伝導障害に関連する変異の一つと報告されている。R1193Q によってナトリウムチャネルのピーク電流は変化しないが、持続性が延長し、不活性化が過分極側にシフトさせ、

ナトリウムチャネルの loss of function の原因となるとの報告がある (Can J Cardiol. 22(4): 309-313, 2006)。しかし、アジア人では約 10~15% の健常人にも認められる一般的な多型であり、ナトリウムチャネル機能にも影響しないという報告もある (J Med Genet. 42 e7, 2005, Biophysics Mol Biol. 98: 120-136, 2008)。近年、ブルガダ症候群タイプ 2 心電図を呈し、閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断された症例報告があり、今後合併疾患や予後との関連性についても検討が必要である (J Electrocardiol. 42: 250-253, 2009)。H558R (A→G) はアジア人で約 10% に認められる多型である。AA 型より AG 型の方がむしろ QRS 幅が狭く、J 点が低いという心電図の特徴を呈しており、ブルガダ症候群の表現型を改善するような genetic modulator として作用するという報告がある (J Cardiovasc Electrophysiol. 20: 1137-1141, 2009)。

E. 結論

ブルガダ症候群と診断された 16 例において遺伝子解析を行い、3 例で多型を見出した。今後さらに症例を登録して解析を進めていくと同時に、他の遺伝子についても解析を行い、機能解析および臨床的特徴との関連性についても解析を進めていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. ブルガダ症候群の関連遺伝子 (Hum Mutat. 30: 1256-1266, 2009 より改変)

BrS type	gene name	chromosomal location	protein name	effect of mutations	reference
BrS1	SCN5A	3p21-23	Nav1.5	loss	[Chen et al, 1998]
BrS2	GPD1L	3p24	G3PD1L	loss	[London et al, 2007]
BrS3	CACNA1C	12p13.3	Cav1.2	loss	[Antzelevitch et al, 2007]
BrS4	CACNB2	10p12.33	Cav β 2	loss	[Antzelevitch et al, 2008]
BrS5	SCN1B	19q13.1	Nav β	loss	[Watanabe et al, 2008]
BrS6	KCNE3	11q13-q14	MiRP2	gain	[Delpon et al, 2008]
BrS7	SCN3B	11q23.3	Nav β 3	loss	[Hu et al, 2009]

Table 2. SCN5A 遺伝子解析を行ったブルガダ症候群 16 例

age	gender	gene type	diagnosis	ECG type	VF/VT	syncope	familial history	ICD	PH
39	M		Brugada	coved, I	-	-	-	-	
44	M		Brugada	saddle, II	-	-	+	+	
51	M	R1193Q	Brugada	coved, I	-	+	+	+	HL
27	M	R1193Q	Brugada	coved, III	VT	-	-	-	
66	M	R1193Q, H558R	Brugada	coved, I	-	-	+	+	OMI, HT, HL
69	M		Brugada	saddle, II	-	+	-	-	HT, HL
61	M		Brugada	saddle, II	VF	+	+	+	PAF, hypothyroidism
65	M		Brugada	coved, I	-	-	-	-	SAS, HL
70	M		Brugada	saddle, II	-	+	-	-	ileus
32	M		Brugada	saddle, III	-	-	-	+	HL
40	M		Brugada	coved, I	-	-	+	-	
37	M		Brugada	coved, I	-	-	+	+	SAS, depression
64	M		Brugada	saddle, II	-	+	+	+	SAS
50	M		Brugada	coved, I	VF	+	-	+	
66	M		Brugada	coved, I	-	-	+	+	
54	M		Brugada	coved, II	-	+	-	+	

PH: past medical history; HL: hyperlipidemia (dyslipidemia); HT: hypertension;

OMI: old myocardial infarction; PAF: paroxysmal atrial fibrillation; SAS: sleep apnea syndrome