

201024199A

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 青沼和隆

平成 23（2011）年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

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 ----- 1

筑波大学大学院人間総合科学研究科 青沼和隆

II. 分担研究報告

1. 健診におけるブルガダ型心電図と長期予後 ----- 5

筑波大学大学院人間総合科学研究科 埴田 浩

2. Brugada 心電図と急性死発症に関する前向き予備分析 ----- 11

筑波大学大学院人間総合科学研究科 山岸良匡

3. 心電図健診によるブルガダ症候群の出現数の推定に関する調査研究 -- 15

大阪府立健康科学センター 岡田武夫

4. 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 ----- 18

大阪府立健康科学センター 北村明彦

5. 心電図健診による心房細動と虚血性心疾患死亡との関連 ----- 26

獨協医科大学 西連地利己

6. 心臓性急死と心電図健診における早期再分極所見との関連についての
疫学研究 ----- 32

大阪大学大学院医学系研究科 磯 博康

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 35

IV. 研究成果刊行物・別刷 ----- 36

平成22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」

【総括研究報告書】

主任研究者:青沼和隆

所属:筑波大学大学院人間総合科学研究科

研究要旨

心臓突然死は本邦で現在年間約 5~7 万人発生していると推定され、医学的・社会的に重要な問題である。ブルガダ症候群は心電図右側胸部誘導の ST 上昇を特徴とし、致死性不整脈による突然死を生じる可能性のある症候群であり、心臓突然死の数%を占めていると考えられる。無症候性ブルガダ症候群は比較的突然死の危険性が低いとみられているが、その長期予後に関する報告はあまりない。本研究は、日本人の一般住民検診でのコホート研究におけるブルガダ型心電図の罹患率・長期予後を明らかにし、突然死を抑制することを目的とした。非ブルガダ型心電図と比較し、典型的ブルガダ症候群であるタイプ1 (coved type) の突然死率はほぼ変わらなかったが、タイプ1以外の非典型的ブルガダ型心電図例では、約20年間での突然死率が高い傾向が認められた。

【研究組織】

(研究代表者)

青沼 和隆 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学循環器内科学 教授

(研究分担者)

村越 伸行 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学循環器内科学 講師

関口 幸夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学循環器内科学 講師

畠田 浩 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学循環器内科学 准教授

入江ふじこ 茨城県保健福祉部保健予防課健康危機管理対策室 室長

西連地利己 獨協医科大学・公衆衛生学講座 助教

磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学 教授

大平 哲也 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学 准教授

山岸 良匡 筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学社会健康医学 講師

谷川 武 愛媛大学大学院公衆衛生・健康医学 教授

北村 明彦 大阪府立健康科学センター健康開発部 部長(兼)副所長

岡田 武夫 大阪府立健康科学センター健康度測定部 参事(兼)医長

竹石 恭和 福島県立医科大学循環器・血液内科学講座 教授

高木 雅彦 大阪市立大学大学院医学系研究科循環器病態内科学 講師

横山 泰廣 国立病院機構災害医療センター循環器内科 医長

A. 研究目的

現在、日本では年間約 5 万～7 万例の心臓突然死が発生していると推定され、そのうち約 10～20% (約 5000～10000 例) は原因不明の突然死症候群として扱われており、医学的・社会的に重要な問題である。Brugada (ブルガダ) 症候群は特徴的な心電図所見を有し、心室細動による突然死を来しうる症候群であり、アジア人に多く存在し、本邦における突然死症候群の中で最も頻度が高い可能性が指摘されている。心室細動や心停止から蘇生された例、すなわち症候性ブルガダ症候群は再発頻度が高く、5 年間で約 40～70% 突然死や心室細動を起こす危険性があり、予防的治療として植込み型除細動器 (ICD) の絶対的な適応である。しかし無症候性ブルガダ心電図症例は診断基準があいまいであること、長期予後調査が十分に行われていないことから、ガイドラインでもその治療指針は明示されていない。我々は、筑波大学が中心となって 1969 年から 5 地域で定期的に行っている 30 年にわたって続けられている循環器住民検診 (Circulatory Risk in Communities Study: CIRCS) における心電図の再解析を行い、本邦における無症候性ブルガダ症候群の疫学的実態を評価し、本邦における有病率・新規発症率・臨床背景・長期の自然予後を把握することを目的とした。また、住民健診の心電図所見から、さまざまな心血管疾患の発症予測を行い、健康維持・増進のために社会に還元できるような指針作りを目指して研究を展開する。

本研究により、突然死や重篤な心血管イベントに対するリスク層別化を行うこ

とが可能となり、明確な治療指針の確立が可能となる。その結果、治療の適応基準がより明確となり、医療精神学や医療経済の面からも重要な結果が得られることが期待される。

B. 研究対象と方法

研究対象として、(1) 大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学教室および愛媛大学大学院医学系研究科医療環境情報解析学によって、1969 年から 30 年間以上継続している茨城県協和町、秋田県井川町、大阪府八尾市、高知県野市町の追跡調査研究 (Circulatory Risk in Communities Study; CIRCS) に登録された約 1 万例、および、(2) 茨城県総合健診協会・茨城県立健康プラザによって、平成 5 年度から 10 年間以上継続されている約 100000 名の追跡調査研究「茨城県健診受診者生命予後追跡調査事業」データベースを基に解析を行う。

平成 22 年度は、平成 21 年度の調査研究をさらに進め、ブルガダ症候群の出現率、有病率、突然死率を明らかにした (Brugada 心電図と急性死発症に関する前向き予備分析 (山岸)、心電図健診によるブルガダ症候群の出現数に関する調査研究 (岡田))。また、各健診データベースを用いて、心電図所見と突然死、あるいは心房細動と虚血性心疾患死との関連について、統計学的検討を行った (地域住民健診受診者における心房細動、心電図 ST-T 異常の有所見率の長期的推移に関する研究 (北村)、心電図健診による心房細動と虚血性心疾患死亡との関連 (西連地、入江)、(磯・大平))。

C. 研究結果

CIRCS コホートのうち、昭和 58 年から 63 年までの 4 年間に健診で心電図検査を受診した茨城県在住の 40～69 歳の男女 4113 名を対象とした。対象者の心電図を (1) 非ブルガダ心電図群、(2) 典型的 Brugada 心電図群 (Type I)、(3) 非典型的 Brugada 型心電図群 (Type II、Type III、または Coved または Saddle-back 型で J 点が 0.1～0.2mV 未満) の 3 群に分類した。さらに、これらの対象者を 2004 年末まで追跡し、追跡期間内の急性死の発症率を比較した。

Brugada 型心電図の有病率は、典型的ブルガダ症候群 7 例 (0.18%)、非典型的ブルガダ型心電図群 83 例 (2.1%)、であり、Brugada 型心電図全体の 85% は男性に認められた。急性死の発症率は、非典型的 Brugada 型心電図群において 4.8% と、非 Brugada 心電図群の 1.5% や典型的 Brugada 心電図群の 0% よりも多い可能性が示された。

D. 考察

本年度までの研究により、典型的 Brugada 症候群に比し、むしろ非典型的 Brugada 型心電図群に突然死例が多く存在していることが示唆された。これまでの報告では、Brugada らの報告では、無症候性ブルガダ症候群 190 例中、平均 27 ヶ月のフォローアップで、突然死または心室細動例は 8%、Priori らの報告では、平均 33 ヶ月のフォローアップ期間で、無症候性ブルガダ症候群 30 例中、突然死・心室細動は 1 例もなかったと報告している。また本邦でも、鎌倉らのブルガダ研究班が、無症候性ブルガダ症候群は予後

が比較的良好であると報告している。我々が代表を務める特発性心室細動研究会 (J-IVFS) の調査でも、無症候性ブルガダ症候群 172 例の平均 44 ヶ月のフォローアップ期間中、突然死・心室細動の心事故は 2 例 (1.2%) と低率であった。しかしながら、長期予後に関して不明な点が多いため、今後さらなるデータの解析が必要と考えられる。

E. 結論

平成 22 年度まで解析を終えた約 4200 例の解析結果から、典型的ブルガダ心電図 (type 1) に比し、むしろ非典型的ブルガダ心電図 (type 2、type 3、または J 点が 1～2mm のブルガダ型心電図) に突然死例が多く存在していることが示唆された。平成 23 年度は計 1 万例で予後解析を行い、解析結果をまとめる。典型的ブルガダ心電図例と非典型的ブルガダ心電図例の頻度や突然死率などを更に詳細に検討すると共に、ブルガダ型心電図の年次的変化や心電図変化群における突然死率などについて明らかにする。更に最近特に注目されている下・側壁誘導に J 波を認める突然死症候群 (J-wave 症候群) についても疫学・電気生理学・遺伝学的な側面から検討を加え、我が国における新たな突然死症候群の実態把握へと研究を進める予定である。

F. 健康危惧情報

健診データを用いた観察研究であり、健康に影響を与えるような介入、あるいは試料の採取等を行わない。

G. 研究発表

各分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

各分担研究報告書に記載

平成22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】

分担研究者: 夢田 浩	所属: 筑波大学大学院人間総合科学研究科
分担研究者: 関口幸夫	所属: 筑波大学大学院人間総合科学研究科
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
協力研究者: 常岡秀和	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)症候群は右側胸部誘導(V1-V3)におけるJ点の増高、および特徴的なST上昇という心電図所見によって特徴づけられる症候群である。タイプ1はcoved type(弓状型)のST上昇を認め、STの最下部が1mm以上で陰性T波を呈するもの、タイプ2はsaddle-bag type(馬鞍型)のST上昇を認め、STの最下部が1mm以上のもの、タイプ3はsaddle-bag type(あるいはcoved type)でST最下部が1mm未満と定義されている。典型的ブルガダ症候群については予後に関する報告がいくつかあるものの、タイプ2・タイプ3や、この診断基準を満たさないような、“ブルガダ型心電図”の長期予後は不明である。本研究では、非Brugada心電図群、典型的Brugada心電図群(Type I)、非典型的Brugada型心電図群(Type II・IIIもしくはcovedまたはsaddle-back型ST上昇かつJ点が0.1mV以上0.2mV未満)の3群に分類し、21年間の急性死の発症を比較した。

非Brugada心電図群3795例中58例(1.5%)で急性死が認められたのに対し、典型的Brugada心電図(タイプ1)群7例中0例(0%)、非典型的Brugada心電図群83例中4例(4.8%)で急性死が認められ、非典型的Brugada症候群で急性死が多い可能性が示唆された。

A. 研究目的

Brugada(ブルガダ)症候群は右側胸部誘導(V1-V3)におけるJ点の増高、および特徴的なST上昇という心電図所見によって特徴づけられる症候群である。欧州心臓学会の第二次コンセンサスレポートによりタイプ1からタイプ3に分類されている(図1)。タイプ1はcoved type(弓状型)のST上昇を認め、STの最下部が1mm以上で、陰性T波を呈するもの、タイプ2はsaddle-bag type(馬鞍型)のST上昇を認め、STの最下部が1mm以上のもの、タイプ3はcovedあ

るいはsaddle-bag typeでST最下部が1mm未満と定義されている(図1)。ブルガダ症候群の予後について欧米および日本からもいくつか報告があるが、ほとんどがタイプ1かタイプ2の典型的なブルガダ症候群に関する調査であり、これまでタイプ3や境界型のブルガダ様心電図を含めた長期予後については不明である。本研究では、一般住民健診の心電図を再解析し、ブルガダ症候群の長期予後を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象は、茨城県で昭和 58 年から 63 年までの 4 年間に健診で心電図検査を受けた 40～69 歳の男女 4113 名（男性 1768 名、女性 2345 名）のうち、平成 16 年まで予後調査を行うことができた 3795 例である。対象者の心電図を、循環器専門医が非 Brugada 心電図群、典型的 Brugada 心電図群（Type I）、非典型的 Brugada 心電図群（Type II、Type III、もしくは coved または saddle-back 型 ST 上昇かつ J 点が 0.1mV 以上 0.2mV 未満）の 3 群に分類した。平成 16 年までの追跡期間内に発生した急性死をエンドポイントとした。急性死の定義は、他に原因のない発症から 24 時間以内の死亡とした。

C. 研究結果

表 1 に各群の背景・予後の結果を示す。典型的 Brugada 症候群（type 1）は 7 例（0.18%）、非典型的 Brugada 症候群は 83 例（2.1%）で認められた。両群とも約 85% が男性であり、有意に年齢が高く、Body mass index (BMI) が低いという特徴が認められた。約 20 年の予後調査期間中の急性死の発症率は、非 Brugada 心電図群 3785 例中 58 例（1.5%）と比較し、典型的 Brugada 心電図群 7 例中 0 例（0%）、非典型的 Brugada 心電図群 83 例中 4 例（4.8%）と急性死が多い可能性が示された。

急性死を起こした 4 症例の背景を表 2 に、心電図を図 2 にあげる。

Case 1 は 64 歳で急性死した男性であり、V2 誘導で 0.2mV を超える J 点上昇と 0.1mV を超える saddle-bag type ST 上昇を認め、Brugada 症候群 type 2 と診断される。

Case 2（60 歳男性）は、0.2mV を超える J 点を有するが、ST 上昇が 0.1mV を超えておらず、Brugada 症候群 type 3 である。

63 歳および 74 歳で急性死を起こした case 3, case 4 は、どちらも J 点の上昇が 0.2mV 未満であり、厳密には診断基準を満たしていないが、本研究では「type 3 または J 点が 0.1mV 以上 0.2mV 未満であり、coved または saddle-bag type の ST 上昇を認める Brugada 型心電図の場合、非典型的 Brugada 型心電図 (atypical) とする」と定義し、非典型的 Brugas 症候群と診断された。

D. 考察

Brugada 症候群の予後に関して、心室細動や心停止から蘇生された例、すなわち症候性ブルガダ症候群は再発頻度が高く、5 年間で約 40～70% 突然死や心室細動を起こす危険性があり、予防的治療として植込み型除細動器 (ICD) の絶対的な適応となっている。しかし無症候性ブルガダ心電図症例は診断基準があいまいであること、長期予後調査が十分に行われていないことから、治療指針はコンセンサスが得られていない。

本年度まで解析を終えた約 4200 例・約 20 年間の予後調査の結果から、典型的ブルガダ心電図 (type 1) に比し、むしろ非典型的ブルガダ心電図 (type 2、type 3、または J 点が 1～2mm のブルガダ型心電図) に突然死例が多く存在していることが示唆された。これまでの住民健診に基づいた Brugada 症候群の有病率・予後調査の報告を表 3 に挙げる。これらと比較すると、タイプ 1 の頻度は 0.18% とほぼ一致しており、またタイプ 1 の予後は比較的良好なのに対し、非タイプ 1 ブルガダ型心電図群で心イベントが多い点でも一致した結果であった。しかし、症例数が少なく、統計学的検討が不十分なため、今後症例数を増やして 1 万例規模で解析を行う予定である。また、今後さらに長期にわたる心電図を再解析し、特に突然

死を来すような症例において、特徴的な心電図変化がないかどうか、検討が必要である。

E. 結論

本研究では、Brugada 症候群を典型的ブルガダ症候群（タイプ 1）、および非典型的ブルガダ型心電図（タイプ 2、タイプ 3、または J 点が 0.1mV 以上 0.2mV 未満、かつ coved または saddle-bag type の ST 上昇を認める Brugada 型心電図）とに分類し、急性死の発症率を比較したところ、非典型的ブルガダ症候群で比較的急性死が高い傾向が認められた。今後さらに例数を増やして解析を進める予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Classification and assessment of computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiograms. Mitsuhiro Nishizaki, Kaoru Sugi, Naomi Izumida, Shiro Kamakura, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma, Hirotsugu Atarashi, Masahiko Takagi, Kiyoshi Nakazawa, Yasuhiro Yokoyama, Mutsuo Kaneko, Jiro Suto, Tetsunori Saikawa, Noboru Okamoto, Satoshi Ogawa, Masayasu Hiraoka and Investigators of the Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) and the Subgroup of the Japanese Society of Electrocardiology. Heart Rhythm. 7(11): 1660-1666, 2010

(2) 12 誘導心電図波形を用いた特発性心室

不整脈起源の診断. 彗田 浩. 心電図 30 : 453-465, 2010

2. 学会発表

(1) 一般住民検診におけるブルガダ型心電図の長期予後調査. 村越 伸行、常岡秀和、山岸良匡、横山泰廣、許東洙、五十嵐都、山崎浩、井藤葉子、北村明彦、岡田武夫、大平哲也、谷川武、関口幸夫、彗田浩、高木雅彦、磯博康、青沼和隆. 第 9 回 特発性心室細動研究会 (J-IVFS) (平成 23 年 2 月 12 日)

(2) The prevalence and over 20 years long term prognosis of the Brugada-type electrocardiogram: From the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Hidekazu Tsuneoka, Kazumasa Yamagishi, Tetsuya Ohira, Nobuyuki Murakoshi, Donzhu Xu, Miyako Igarashi, Hiro Yamasaki, Yoko Ito, Akihiko Kitamura, Takeo Okada, Takeshi Tanigawa, Yukio Sekiguchi, Hiroshi Tada, Iwao Yamaguchi, Hiroyasu Iso, Kazutaka Aonuma. Heart Rhythm 2010. (May 13, 2010. Denver, Colorado, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1. ブルガダ症候群の各タイプ

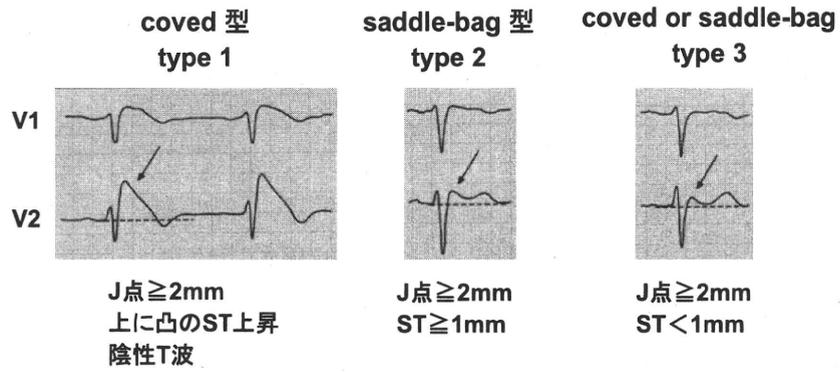


図 2. 急性死したブルガダ型心電図を有する 4 症例

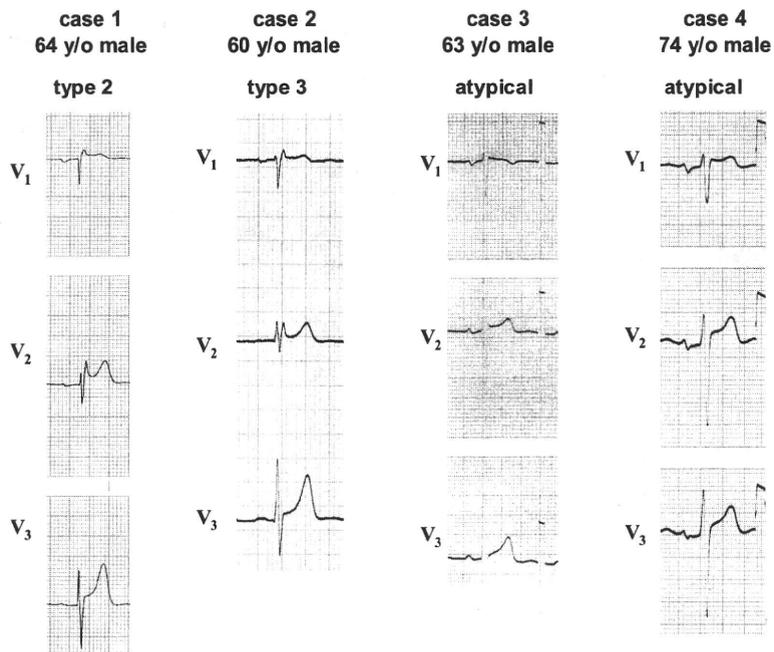


表 1. Brugada 型心電図タイプ別の背景・予後

	Non-Brugada	Type 1	Non-type1	p
	n=3,795 (97.68%)	n=7 (0.18%)	n=83 (2.14%)	
Age (year)	54.8	57.1*	58.1*	0.004
Sex (men, %)	42.4	85.7*	85.5*	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.5	21.5*	22.5*	0.004
Systolic BP (mmHg)	136	124	134	0.18
Diastolic BP (mmHg)	80	72	80	0.14
LVH (Code 3-1) (%)	15	21	16	0.91
Sudden death, n (%)	58 (1.5)	0 (0)	4 (4.8)	

表 2. 急性死した Brugada 型心電図症例のまとめ

Case	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
	64 歳男性	60 歳男性	63 歳男性	74 歳男性
J wave amplitude	6.0mm	3.8mm	1.7mm	1.6mm
T wave	positive	positive	positive	positive
ST-T configuration	saddleback	saddleback	saddleback	saddleback
ST segment	2.0mm	0.8mm	1.4mm	1.2mm
Brugada-type	Type 2	Type 3	Not defined	Not defined
Notch	—	+	+	—
Slur	+	—	—	—

表3 一般住民健診を基にしたブルガダ型心電図の予後

	Sakabe et al. EHJ 2003		Tsuji et al AJC 2008		Present study	
	n=3,399		n=13,904		n=3,885	
ST elev.	≥0.2mV		≥0.1mV		≥0.1mV	
Age	48 ± 9		55 ± 9		55 ± 10	
F/u (mo)	120		94		240	
	Type1	Non-type1	Type1	Non-type1	Type1	Non-type1
No	1-12	53	37	61	7	83
(%)	0.12-0.36	1.6	0.12	0.40	0.18	2.1
event	0	1 (VF)	0	1 (CVD)	0	4 (SD)
(%)	0	2.1	0	1.6	0	4.8

VF; ventricular fibrillation

CVD; cardiovascular death

SD; unexpected sudden death within 24 hours

平成22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】

Brugada 心電図と急性死発症に関する前向き予備分析

分担研究者:山岸良匡

所属:筑波大学大学院人間総合科学研究科

研究要旨

本研究では、わが国の一般集団において、Brugada 様心電図のうち典型的な波形を呈する Type I、Type II に加えて、Type III 等の非典型的 Brugada 心電図に着目し、典型的 Brugada 心電図とあわせてその有病率、他の健診所見ならびにその後の急性死発症率を明らかにすることを目的とした。本年度は、昨年度 1 対象地域において実施した先行分析に、さらに 2 対象地域を加えて分析を行った。対象は CIRCS コホートの 5 地域の地域住民約 10,000 名のうち、秋田県農村、茨城県農村、大阪府近郊の住民で、昭和 58 年から 61 年までの 4 年間に健診で心電図検査を受検した 40~79 歳の男女 8776 名である。対象者の心電図を、循環器専門医が非 Brugada 心電図群、典型的 Brugada 心電図群 (Type I 及び Type II)、非典型的 Brugada 心電図群 (Coved または Saddle-back 型で J 点が 0.2mV 未満もしくは Type III) の 3 群に仮分類し、健診所見との比較を行った。さらに、これらの対象者を 2004 年末まで追跡し、追跡期間内の急性死の発症率を比較した。Brugada 様心電図の有病率は、男性で典型例が 1.7%、非典型例で 2.7%、女性では典型例 0.2%、非典型例 1.0%であった。Brugada 様心電図を有する女性からの急性死は皆無であったため、以下男性の結果について示す。年齢は、非典型的 Brugada 心電図群で最も高く、次いで典型的な心電図群、非 Brugada 群の順であった。Body Mass Index は典型的及び非典型的 Brugada 心電図群で低く、血圧は典型的及び非典型的 Brugada 心電図群でやや低い傾向が認められた。男性における Brugada 様心電図の各群におけるその後の急性死の罹患率は、非典型的 Brugada 心電図群において千人年当たり 2.57 と、非 Brugada 心電図群の 1.00 や典型的 Brugada 心電図群の 1.03 よりも高い可能性が示されたが、男性における非 Brugada 心電図群に対する非典型的 Brugada 心電図群の年齢調整ハザード比は 2.25 (0.81-6.21) であり、Brugada 様心電図群における症例数が少なく (n=5)、確定的な結論は得られなかった。次年度は、追跡期間を延長し、また Brugada 様心電図の複数の循環器専門医による確定分類を行った上で、最終分析を行う予定である。

A. 研究目的

Brugada 症候群は、意識障害などの症候と特徴的な心電図を有する症候群であり、突然死をもたらす可能性が指摘されている。わが国でも古くからポックリ病、夜間突然死などとして知られ、アジア人での有病率が多い可能性があるが、その疫学像は明らかでない。特に、心電図健診で見つかる自覚症状のない Brugada 様心電図を呈する者の予後は、心電図健診で発見された場合の対応の根幹に関わる問題であるが、そのエビデンスは極めて少ない。また欧米では、典型的な Brugada 心電図である Type I、Type II についての報告は多いが、比較的軽症の波形変化である Type III についてはほとんど顧みられることがない。Type II と類似した波形を呈するが、基準を満たさない軽度の ST 上昇といった非典型的な Brugada 心電図所見についても、健診で比較的多く見受けられるものの、その臨床的・疫学的知見は皆無に近く、有病率さえ不明である。

本研究では、わが国の一般集団において、特に Type III 等の非典型的 Brugada 心電図に着目し、典型的 Brugada 心電図とあわせて、その有病率、他の健診所見ならびにその後の急性死発症率を明らかにすることを目的とした。本年度は、昨年度 1 対象地域において実施した先行分析に、さらに 2 対象地域を加えて、循環器専門医が心電図を非 Brugada 心電図群、典型的 Brugada 心電図群、非典型的 Brugada 心電図群の 3 群に分類した上で、横断的・縦断的分析を行った。

B. 研究対象と方法

対象は CIRCS コホートの 5 地域 (40 歳以上の地域住民約 10000 名) のうち、茨城県農村、秋田県農村、大阪府近郊の住民で、昭和 58 年から 61 年までの 4 年間に健診で心電図検査を受検した 40~79 歳の男女 8776 名であり、心臓病 (心不全、心筋梗塞、狭心症等) の既往のない 8651 人 (男性 3529 名、女性 5122 名) である。対象者の心電図を、単独の循環器専門医が非 Brugada 心電図群、典型的 Brugada 心電図群 (Type I 及び Type II)、非典型的 Brugada 心電図群 (Coved または Saddle-back 型で J 点が 0.2mV 未満もしくは Type III) の 3 群に仮分類し (分類基準の詳細は総括研究報告書を参照)、健診所見との比較を行った。さらに、これらの対象者を 2004 年末まで追跡し、追跡期間内の急性死の発症率を比較した。急性死の定義は、他に原因のない発症から 24 時間以内の死亡とした。

C. 研究結果

Brugada 様心電図の有病率は、男性で典型例が 1.7%、非典型例で 2.7%、女性では典型例 0.2%、非典型例 1.0%であった。女性における Brugada 様心電図の有病率はきわめて少なく、また Brugada 様心電図を有する女性からの急性死は皆無であったため、これ以降の結果は男性の結果を述べる (表 1)。年齢は、非典型的 Brugada 心電図群で最も高く、次いで典型的 Brugada 群の順であった。非 Brugada 群に比べ、Body Mass Index は典型的及び非典型的 Brugada 心電図群で低く、血圧は典型的及び非典型的

Brugada 心電図群で低い傾向が認められた。血清脂質や糖尿病については、Brugada 心電図との関連は認められなかった。

Brugada 様心電図の各群におけるその後の急性死の罹患率は、非典型的 Brugada 心電図群において千人年当たり 2.57 と、非 Brugada 心電図群の 1.00 や典型的 Brugada 心電図群の 1.03 よりも多い可能性が示されたが、非 Brugada 心電図群に対する非典型的 Brugada 心電図群の年齢調整ハザード比は 2.25 (0.81-6.21) であり、発症者数が典型的 Brugada 心電図群で 1 名、非典型的 Brugada 心電図群で 4 名と少ないために、現段階では確定的な結論は得られなかった。

D. 考察

昨年度に報告した結果と一致して、さらに 2 地域を加えた本研究でも、Brugada らの提唱した Type I, Type II Brugada 心電図 (典型的 Brugada 心電図) に加えて、欧米ではほとんど顧みられることのない Type III Brugada 心電図を呈する群では、その後の急性死のリスクが高い可能性が示された。しかしながら、この群からの急性死の例数は 4 例と少なく、多変量を調整したスタンダードな生存時間解析等はできなかった。来年度は、さらに追跡期間などを増やし、また Brugada 様心電図の複数の循環器専門医による確定分類を行った上で、最終分析を行う予定である。

E. 結論

Brugada 心電図を呈する者において、急性死のリスクが高い可能性が示された。次年度は、さらに追跡期間などを増やし、また Brugada 様心電図の複数の循環器専門医による確定分類を行った上で、最終分析を行う予定である。

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

表 1. 対象者の特性(年齢調整), CIRCS における 1983-86 年の健診受診者男性 3,529 人

	非 Brugada 心電図 n=3,375	典型的 Brugada 心電図 n=59	非典型的 Brugada 心電図 n=95	p for overall difference
年齢*, 歳	55.2	56.3	59.3	<0.001
Body mass index, kg/m ²	22.9	21.9	21.8	<0.001
収縮期血圧, mmHg	135	132	131	0.12
拡張期血圧, mmHg	82	79	81	0.13
降圧剤服薬, %	18	14	10	0.11
血清総コレステロール, mg/dl	186	189	184	0.73
糖尿病, %	3	2	3	0.85
急性死, n (1000 person-year 当罹患率)	110 (0.7)	1 (0.9)	4 (1.5)	

* 印を除き年齢調整値

平成22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】

心電図健診によるブルガダ症候群の出現数の推定に関する調査研究

分担研究者:岡田武夫

所属:大阪府立健康科学センター

研究要旨

過去の心電図所見をもとに、ブルガダ症候群の発生数をスクリーニングして推定する方法を考案した。それを用いて年度ごとに発生数を推計したところ、年度ごとの発生数は大きく変わらないものと考えられた。また、スクリーニング手法としては若年層への適用が適当であり、高齢層へ適用することは効率的ではないものと考えられる。

A. 研究目的

これまで提案してきたスクリーニング手法を用いて、ブルガダ症候群の出現頻度の年次推移を推定する。また、スクリーニング手法として妥当性についても検討する。

B. 研究方法

平成13年度、17年度、22年度に大阪府立健康科学センターで健康度測定コース(循環器健診)を受診し、心電図検査を実施したものを対象とした。心電図は、標準12誘導で記録した後、複数の医師が判読を行い、結果をミネソタコードで記録した。

ブルガダ症候群のコーディングを行っていないので、右脚ブロック系のコードである7-2(完全右脚ブロック)、7-3(不完全右脚ブロック)、7-5(RSR'パターン)、9-2(ST上昇)を持つものをブルガダ症候群の可能性のあるものと考えた。そこで、これらのミネソタコードをもつものを抽

出した。

また、平成16年度の心電図については、抽出された全例について再度心電図の判読を行い、ブルガダ症候群の判定を行った。判定にあたってはコンセンサスレポートの基準を用いた。

平成13年度、17年度、22年度については、ブルガダ症候群の可能性のあるものの数を集計した。平成16年度に心電図を判読した結果から、ブルガダ症候群の可能性のあるもののうち実際にブルガダ症候群であるものの頻度を算出し、その頻度を用いて平成13年度、17年度、22年度のブルガダ症候群の出現頻度を推定した。

<倫理面の配慮>

本研究は開始にあたって倫理委員会の承認を得ている。データの抽出にあたって、元データの段階では心電図判読のため個人識別情報を付加しているが、集計の段階では個人識別情報を削除し、連結

不可能な形で匿名化を行った。

C. 研究結果

集計の対象者数は、平成13年度は男性5,985名、女性4,497名、平成17年度は男性7,189名、女性7,015名、平成22年度は男性6,944名、女性5,516名であった。表1、2に各年度の対象者の年齢分布を示す。

表1 男性の対象者の年齢分布

	平成13年度	平成17年度	平成22年度
～29歳	53	292	498
30～39歳	816	1267	1272
40～49歳	1566	1693	1915
50～59歳	1941	1816	1609
60～69歳	1029	1246	1118
70～歳	580	875	532
総計	5985	7189	6944

表2 女性の対象者の年齢分布

	平成13年度	平成17年度	平成22年度
～29歳	59	369	686
30～39歳	356	1026	1024
40～49歳	544	1208	1207
50～59歳	1019	1269	973
60～69歳	1540	1753	965
70～歳	979	1390	661
総計	4497	7015	5516

なお、ブルガダ症候群の頻度を算出した平成16年度は男性13,810名、女性8,929名を対象としていた。

ブルガダ症候群の可能性があると考えられたものの頻度を、表3（男性）、表4（女性）に示す。

表3 ブルガダ症候群の可能性のあるものの頻度

男性	平成13年度	平成17年度	平成22年度
～29歳	3.8%	7.2%	7.0%
30～39歳	3.6%	6.2%	7.5%
40～49歳	7.0%	6.0%	6.3%
50～59歳	8.4%	8.9%	8.9%
60～69歳	9.6%	10.7%	9.6%
70～歳	14.8%	14.1%	14.5%
全体	8.2%	8.6%	8.3%

表4 ブルガダ症候群の可能性のあるものの頻度

女性	平成13年度	平成17年度	平成22年度
～29歳	0.0%	1.9%	3.8%
30～39歳	3.1%	2.8%	3.4%
40～49歳	2.0%	3.6%	3.1%
50～59歳	5.2%	4.7%	4.9%
60～69歳	6.4%	6.1%	6.4%
70～歳	10.9%	9.6%	8.2%
全体	6.2%	5.4%	4.8%

平成16年度について、ブルガダ症候群の判定を行った結果、8例がブルガダ症候群と判定された。全員が男性で、うち4名が30歳代、2名が40歳代、50歳代、60歳代が各1名であった。

平成16年度にブルガダ症候群の可能性があると考えられたものは、30歳代で233例、40歳代で234例、50歳代で377例、60歳代で217例、全体では1,244例であった。

したがって、ブルガダ症候群の可能性のあるもののうち、30歳代では1.72%、40歳代では0.85%、50歳代では0.27%、60歳代では0.46%、全体では0.64%がブルガダ症候群であると考えられる。

この数値を元に、平成13、17、22年度のブルガダ症候群の可能性のあるものからそれぞれの年度のブルガダ症候群の例数を推計すると、平成13年度は $3.13 \div 3$

例、平成 17 年度は $3.96 \div 4$ 例、平成 22 年度は $3.7 \div 4$ 例という結果となった。

いずれの年度でも、30 歳代、40 歳代の推計値はそれぞれで 1 例程度であった。一方、50 歳代、60 歳代では推計値は 0.5 例程度であった。

D. 考察

ブルガダ症候群の可能性がある心電図所見を持つものは、平成 13 年度の若い年齢層を除いて年度が違ってほぼ一定であり、年代が上がるにつれて増加する傾向があった。

平成 13 年度の 30 歳未満の年代は、他の年度の同年代と比べて出現頻度が小さかった。これは 30 歳未満の受診者数が平成 13 年度は男女ともに他の年度の 6 分の 1 程度と極端に少ないことが影響していると考えられる。また、ブルガダ症候群の可能性のあるものの頻度が集団によって違うことも背景にあるのではないかと考えられる。

実際にブルガダ症候群と判定されたものは、若年者に多く見られる傾向があった。同時に、ブルガダ症候群の推定数も若年者で高くなる傾向があった。

完全右脚ブロック、不完全右脚ブロックの出現頻度は年代とともに上昇する。60 歳代では 30 歳代の 2 倍程度の頻度である。50 歳以上ではブルガダ症候群の可能性のあるものの頻度が上昇するのに対して、現実のブルガダ症候群は少なくなっている。

過去のデータからブルガダ症候群の頻度を調査する場合、基の心電図まで立ち返って判読し直すことがもっとも確実である。しかし、過去の心電図が保管されていることは少なく、また保管されて

いても保存状態が良いとは限らない。また、判読の労力も必要である。

したがって効率的なスクリーニング方法が存在すれば、過去のデータを調査する際に有用であると考えられる。

50 歳未満のものを対象とした場合、可能性のあるものの頻度が比較的 low、実際のブルガダ症候群の頻度は相対的に高い。したがって、今回の手法は比較的若い年齢層では、有用な方法である可能性がある。

その一方で、50 歳以上の比較的高齢の集団では、可能性のあるものに対する真のものの頻度が low、スクリーニング方法として効率的とはいえなくなっている。

E. 結論

ブルガダ症候群の出現数を推定した。出現頻度は年度によって大きな違いはないものと考えられた。スクリーニング手法としては、50 歳以上に適用することは非効率である可能性が高い。また、比較的若い年齢層ではスクリーニングの効率が高くなることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記なし

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

平成22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 所属:大阪府立健康科学センター

研究要旨

大阪、秋田、茨城、高知の住民を対象に、1970年代から90年代にかけて、脳卒中発症に及ぼす心房細動の影響度の時代的变化について検討した。地域全体の脳卒中発症率は1970年代から90年代にかけて低下しつつあるものの、心房細動有所見者からの脳卒中発症率は必ずしも低下しておらず、むしろ、脳卒中発症に対する心房細動のハザード比は近年にかけて上昇傾向を示していることが明らかとなった。また、脳梗塞発症に対する心房細動の集団寄与危険度割合も低値ながらも微増していた。

A. 研究目的

脳塞栓の最大の塞栓源である心房細動がわが国の地域住民の脳卒中発症に及ぼす影響度について、発症リスクの大きさ(ハザード)と地域全体の脳卒中に占める寄与度(集団寄与危険度割合)の両観点から検討した。その際、最近30年間を3期に分け、心房細動の影響度の経時的変化について検討した。

B. 研究方法

対象は、1960年代から現在まで継続して実施している疫学研究 CIRCS(The Circulatory Risk in Communities Study)における秋田県 I 町(1995年40歳以上人口3,571人)、大阪府 Y 市 M 地区(同11,121

人)、高知県 N 町(現・香南市 N 町、同8,158人)および茨城県 K 町(現・筑西市 K 地区、同8,896人)の住民である。4地域における1970年代から2000年代にかけての循環器健診成績を3期に分け、脳卒中、虚血性心疾患の既往者を除いて、各期間内の最初の循環器健診成績を基にコホートを設定した。すなわち、1970年代コホートは、秋田、高知1975-1980年、大阪1975-1984年、茨城1981-1984年の10,147人(男性3,948人、女性6,199人)、1980年代コホートは、秋田、高知1985-1990年、大阪1985-1994年、茨城1985-1989年の12,544人(男性4,898人、女性7,646人)、1990年代コホートは4地域とも1995-2000年の10,304人(男性3,809人、女性6,495