

人)である。1970年代コホートは1989年末まで、80年代コホートは1995年末まで、90年代コホートは、秋田、大阪が2007年末まで、高知が2005年末、茨城が2004年末まで脳卒中発症の追跡調査を行った。追跡期間中央値はいずれのコホートも約9年である。

脳卒中の発症調査は既報の方法で行い、既定の疫学分類基準により脳卒中の有無および病型分類の判定を行った。循環器健診時の心電図測定は、四肢・胸部12誘導で実施し、心房細動(ミネソタ・コード8-3-1)の有無を判定した。他の健診項目の測定方法、判定基準は既報の通りである。

脳卒中発症者・非発症別の各項目の平均値および頻度について、共分散分析により年齢調整後の値を比較した。また、心房細動を有する者からの病型別脳卒中発症の相対危険度を、Coxの比例ハザードモデルを用いて、性・年齢調整および多変量調整ハザード比として算出した。性、年齢以外の調整変数には、収縮期血圧値、降圧剤服薬の有無、BMI区分(4分位)、総コレステロール値、トリグリセライド値区分(4分位)、血糖値区分(境界型、糖尿病型)、飲酒区分、喫煙区分、地域、採血時間区分、食後時間区分の各変数を用いた。併せて、以下の式により、心房細動を有する者の病型別脳卒中発症の集団寄与危険度割合(population attributable fraction; PAF)を求めた。PAF=発症者に占める心房細動の頻度×(1-1/多変量調整ハザード比)。

(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

表1に、各時期のコホートから発症した病型別の脳卒中発症者数を示す。全脳卒中発症者数は、1970年代コホートから90年代コホートにかけて、354人、299人、227人と減少していた。病型としては、各期を通じて脳梗塞が最も多く、いずれの時期においても全脳卒中の約6割を占めていた。脳梗塞の病型は、70年代コホートではCT撮影なしの脳梗塞が全脳梗塞の37%を占め、最も多かったが、その後のCT検査の普及に伴い、ラクナ梗塞が全脳梗塞に占める割合が、70年代コホートから90年代コホートにかけて、20%、39%、57%へと増加した。脳卒中の各病型のうち、最も心房細動との関わりが深いと考えられる脳塞栓が占める割合は、いずれの時期でも全脳卒中の4~7%、脳梗塞の7~12%であり、時代的な変化は認められなかった。

表2に、全脳卒中発症者・非発症者別に、ベースライン健診時の心房細動の頻度と主なリスクファクターの年齢調整平均値および頻度を男女別に示す。1970年代から90年代の心房細動の頻度は順に、非発症者では男性1.0%、1.0%、1.0%、女性0.4%、0.3%、

0.2%、発症者では男性 4.8%、2.8%、5.5%、女性 2.8%、3.2%、4.5%であり、脳卒中発症者は非発症者に比し、男性で 2.8~5.5 倍、女性で 7.0~22.5 倍、心房細動の頻度が高く、いずれも統計学的に有意であった。他の主なリスクファクターについては、年齢、収縮期血圧値および拡張期血圧値の平均値、高血圧者および降圧剤服薬者の頻度は、各時期を通じて、男女いずれにおいても発症者の方が有意に高く、さらに男性では平均飲酒量の平均値が発症者の方が有意に高かった。その他、時期によって、男性では、糖尿病境界型の頻度と喫煙者の頻度が、女性では、BMI 平均値、トリグリセライドの平均値、糖尿病境界型の頻度、喫煙者の頻度が、それぞれ発症者の方が非発症者に比し有意に高値を示した。

次に、心房細動の有無別にみた病型別脳卒中の発症率（/千人・年）を表 3 に示す。1970 年代、80 年代、90 年代の全脳卒中発症率はそれぞれ心房細動無し群からは、男性 4.9、3.8、3.3、女性 2.8、2.2、1.7 であったの対し、心房細動有り群からは、男性 23.6、13.2、20.7、女性 20.8、20.3、37.2 であり、心房細動有り群は、心房細動無し群に比べて、全脳卒中発症率が男性で 3.5~6.3 倍、女性で 7.6~22.6 倍高かった。その傾向は、脳梗塞発症率でみるとより顕著であった。特に脳塞栓においては、心房細動有り群は、心房細動無し群に比べて発症率が男性で 26.4~50.5 倍、女性で 103.9~744.3 倍と著明に高った。女性では 1970 年

代から 90 年代にかけて時代を経るに連れて、心房細動有り群からの脳梗塞発症率が高くなる傾向がみられた。脳出血およびくも膜下出血は、心房細動有り群が心房細動無し群より発症率が高い時期があったが、脳梗塞のような一定した傾向は認められなかった。

表 4 に、全脳卒中、脳梗塞、ラクナ梗塞、脳塞栓、出血性脳卒中（脳出血およびくも膜下出血）それぞれの発症に対する心房細動の性・年齢調整ハザード比、多変量調整ハザード比および PAF(%)を示す。1970 年代、80 年代、90 年代の順に、全脳卒中発症に対する心房細動の性・年齢調整ハザード比は、3.56、3.16、6.52 で、いずれも統計学的に有意であり、多変量調整ハザード比でもその傾向は同様であった。また、PAF は、順に 3%、3%、4%で、いずれも統計学的に有意であった。脳梗塞発症に対する心房細動の性・年齢調整ハザード比は、順に 3.98、4.57、7.87 と 1970 年代から 90 年代にかけて次第に高値を示し、その傾向は多変量調整ハザード比でも変わらなかった。また、脳梗塞発症に対する心房細動の PAF は、順に 4%、5%、6%であった。ラクナ梗塞発症に対する心房細動の性・年齢調整ハザード比は時代とともに大きくなり、90 年代では 3.95(1.24-12.64)と統計学的に有意となった。脳塞栓発症に対する心房細動の性・年齢調整ハザード比は、各時期ともに 40~50 台の大きな値を示し、多変量調整後は、90~180 台とさらに大きな値を示したが、1980 年代には

180と高かった多変量調整ハザード比が90年代では91と大きく低下した。脳塞栓発症に対する心房細動のPAFは、いずれの時期も33~35%であった。出血性脳卒中発症に対しては、心房細動の多変量調整ハザード比は有意ではなかったが、90年代において3.83と比較的高い値を示した。

D. 考察

わが国の地域住民コホートの長期的な追跡研究より、脳卒中発症率は近年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。この原因について、本研究成績から疫学的に推察すると、男性については心房細動からの脳塞栓症発症のリスクが増加しているのではなく、心房細動有所見者からのラクナ脳梗塞と脳出血の発症の増加が関連していた。

すなわち、男性では、1970年代から90年代にかけて心房細動有所見者からの脳塞栓発症率は変化しておらず、ラクナ梗塞と脳出血の発症率が増加していた。この両病型の脳卒中発症の増加の理由についてはさらに調査が必要であるが、ラクナ梗塞については、心房細動からの塞栓症による発症というよりは、心房細動の発症をもたらした高血圧の長期的な影響が、脳内の細小動脈硬化の進展を介してラクナ梗塞発症を惹起した可能性が考え

られる。換言すると、心房細動はラクナ梗塞の直接的な原因ではなく、高血圧性臓器障害としての一つのマーカーであると解釈できる。

我々は、今回の対象地域の一つである秋田における心房細動の基礎疾患として高血圧性心疾患が最も多い疾患であることを認めている。このことから、高血圧の有病率が高く、かつ高血圧の程度も重かった時代においては、心房細動の有無による発症リスクの差よりも高血圧の有無による差の方がより大きかったため、心房細動を有しない者からのラクナ梗塞発症率が比較的高かったが、近年の高血圧有病率の減少や高血圧管理の改善により、心房細動を有しない者からの発症が減少し、心房細動を有する者からの発症率との差が相対的に大きくなった可能性が考えられる。

さらに、近年になるほど心房細動の治療や塞栓防止の管理が進歩したことにより、塞栓発症のリスクは低下したものの、心房細動をもたらすまでの高血圧の長期的な影響により脳内細小動脈硬化の進展は抑制されず、降圧剤等の影響による過度の血圧低下などの諸要因が加わって発症が増加してきたのかもしれない。脳出血発症のハザード比が上昇してきた点については、ラクナ梗塞同様、脳内細小動脈硬化が進展した帰結である可能性とともに、心房細動への抗凝固療法による副作用をも考慮して原因を調査する必要がある。

女性においても1970年代から90

年代にかけて心房細動有所見者からのラクナ梗塞の発症率は上昇しており男性と同様の機序が考えられる。ただし、女性の場合は、心房細動有所見者からの脳塞栓発症率も増加していることから、今後、心房細動の受療状況を含めて、男女別に加齢による影響や他の因子の影響を考慮した解析を行いその原因に迫る必要がある。

今回の結果から、もう一つ見逃せない点は、脳梗塞発症に対する心房細動のPAFは低値ながらも微増していた点である。今回の対象地域での健診受診者の心房細動有所見率は男女とも明らかに増加していないことを昨年度報告したが、高齢者の心房細動有所見者の多くは、健診を受診せずに医療機関に受療していると考えられることから、地域全体でみた場合の心房細動のPAFはさらに高い可能性も考えられ、今後の高齢人口の増加に伴い、さらに心房細動の寄与度が高まることが懸念される。

E. 結論

わが国の地域における脳卒中発症率は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PAFも低値ながらも微増していた。今後、高齢人口の増加に伴い、心房細動からの脳卒

中予防、さらには心房細動自体の予防がますます重要になるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 木山昌彦、北村明彦、他. 地域・職域(大阪)における心房細動と血圧・糖代謝異常との関連. 第51回日本人間ドック学会学術大会. 人間ドック Vol25(2); p288: 2010.

2) 永野英子、北村明彦、他. 職域・地域における心電図心筋障害の有所見率の推移と血圧、脂質、糖代謝異常との関連. 第51回日本人間ドック学会学術大会人間ドック Vol25(2); p288: 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[研究協力者] 今野弘規(大阪大学)

表1. 脳卒中病型別発症者数

	1970年代コホート	1980年代コホート	1990年代コホート
全対象者数	10147人	12544	10304
全脳卒中	354	299	227
脳梗塞	212	176	141
ラクナ梗塞	43	69	80
皮質枝系脳梗塞	29	35	33
脳血栓(皮質枝系)	10	11	9
脳塞栓(皮質枝系)	15	15	17
分類不明の皮質枝系脳梗塞	4	9	7
CT異常なしの脳梗塞	10	13	4
CT撮影なしの脳梗塞	130	59	24
脳出血	72	65	62
くも膜下出血	48	56	22
分類不明の脳卒中	22	2	2

表2. 全脳卒中発症者・非発症者別にみたベースライン健診時の心房細動の頻度および主なリスクファクターの年齢調整平均値および頻度

	1970年代コホート			1980年代コホート			1990年代コホート		
	非発症者	発症者	p値	非発症者	発症者	p値	非発症者	発症者	p値
男									
n, 人	3762	186		4743	155		3689	120	
心房細動有り, %	1.0	4.8	<.0001	1.0	2.8	.028	1.0	5.5	<.0001
年齢, 歳	53.6	60.6	<.0001	54.6	59.2	<.0001	58.6	63.6	<.0001
収縮期血圧値, mmHg	139	155	<.0001	137	148	<.0001	138	148	<.0001
拡張期血圧値, mmHg	83	91	<.0001	83	90	<.0001	83	88	<.0001
Body mass index, kg/m ²	22.8	23.1	.079	23.0	23.4	.135	23.4	23.5	.693
総コレステロール, mg/dL	183	178	.053	189	189	.852	200	200	.843
トリグリセライド, mg/dL	145	161	.069	157	170	.158	144	135	.364
高血圧, %	37	52	<.0001	48	74	<.0001	53	75	<.0001
降圧剤服薬者, %	14	33	<.0001	14	32	<.0001	18	32	<.0001
糖尿病境界型, %	9	9	.776	13	19	.037	13	20	.031
糖尿病, %	5	5	.872	6	8	.230	8	8	.822
喫煙者, %	63	70	.054	59	67	.035	49	54	.348
過去喫煙者, %	22	20	.470	37	40	.444	33	38	.271
飲酒者, %	64	74	.009	71	77	.122	73	83	.010
平均飲酒量, エタノール/g/day	27.6	35.7	.0001	26.8	32.1	.014	24.3	31.5	.0009
女									
n, 人	6031	168		7502	144		6388	107	
心房細動有り, %	0.4	2.8	<.0001	0.3	3.2	<.0001	0.2	4.5	<.0001
年齢, 歳	53.3	60.3	<.0001	54.1	61.9	<.0001	57.3	64.0	<.0001
収縮期血圧値, mmHg	136	147	<.0001	134	142	<.0001	135	142	.0004
拡張期血圧値, mmHg	80	87	<.0001	79	85	<.0001	80	84	<.0001
Body mass index, kg/m ²	23.5	23.8	.301	23.4	24.3	.002	23.4	23.8	.228
総コレステロール, mg/dL	195	191	.208	202	203	.521	215	212	.470
トリグリセライド, mg/dL	131	144	.038	137	155	.010	119	128	.197
高血圧, %	35	55	<.0001	42	62	<.0001	45	67	<.0001
降圧剤服薬者, %	16	37	<.0001	15	25	.0003	17	29	<.0001
糖尿病境界型, %	5	4	.607	8	9	.693	6	11	.027
糖尿病, %	3	5	.201	3	4	.359	4	6	.245
喫煙者, %	7	12	.018	7	10	.076	6	7	.494
過去喫煙者, %	6	9	.041	6	10	.038	5	7	.412
飲酒者, %	5	4	.411	10	9	.823	14	14	.984
平均飲酒量, エタノール/g/day	1.7	1.1	.604	1.1	1.2	.826	1.5	2.4	.083

年齢以外の変数については、共分散分析を用いて年齢調整をした。

表3. 心房細動の有無別にみた病型別脳卒中の発症者数および発症率

	1970年代コホート			1980年代コホート			1990年代コホート		
	Af 無し	Af 有り	計	Af 無し	Af 有り	計	Af 無し	Af 有り	計
男									
対象者数, 人	3901	47	3948	4846	52	4898	3765	44	3809
人・年	36179	424	36604	39940	379	40319	34222	338	34560
全脳卒中	176	10	186	150	5	155	113	7	120
	4.9	23.6	5.1	3.8	13.2	3.8	3.3	20.7	3.5
脳梗塞	113	8	121	94	5	99	80	5	85
	3.1	18.9	3.3	2.4	13.2	2.5	2.3	14.8	2.5
ラクナ梗塞	26	0	26	40	0	40	45	2	47
	0.7	0.0	0.7	1.0	0.0	1.0	1.3	5.9	1.4
脳塞栓	5	3	8	8	2	10	9	3	12
	0.1	7.1	0.2	0.2	5.3	0.3	0.3	8.9	0.4
脳出血	39	1	40	34	0	34	27	2	29
	1.1	2.4	1.1	0.9	0.0	0.8	0.8	5.9	0.8
くも膜下出血	16	0	16	20	0	20	6	0	6
	0.4	0.0	0.4	0.5	0.0	0.5	0.2	0.0	0.2
女									
対象者数, 人	6172	27	6199	7618	28	7646	6476	19	6495
人・年	59345	241	59586	64485	246	64731	61871	134	62006
全脳卒中	163	5	168	139	5	144	102	5	107
	2.8	20.8	2.8	2.2	20.3	2.2	1.7	37.2	1.7
脳梗塞	88	3	91	72	5	77	51	5	56
	1.5	12.5	1.5	1.1	20.3	1.2	0.8	37.2	0.9
ラクナ梗塞	17	0	17	28	1	29	32	1	33
	0.3	0.0	0.3	0.4	4.1	0.5	0.5	7.4	0.5
脳塞栓	5	2	7	2	3	5	2	3	5
	0.1	8.3	0.1	0.0	12.2	0.1	0.0	22.3	0.1
脳出血	32	0	32	31	0	31	33	0	33
	0.5	0.0	0.5	0.5	0.0	0.5	0.5	0.0	0.5
くも膜下出血	31	1	32	36	0	36	16	0	16
	0.5	4.2	0.5	0.6	0.0	0.6	0.3	0.0	0.3

各疾患名の上段が発症者数(人)、下段が粗発症率(/1000人・年)を表す。

表4. 病型別脳卒中発症に対する心房細動のハザード比(HR)および集団寄与危険度割合(PAF)

		1970年代コホート	1980年代コホート	1990年代コホート
全脳卒中	性・年齢調整HR	3.56(2.13-6.06)	3.16(1.67-5.98)	6.52(3.62-11.75)
	多変量調整HR	3.34(1.96-5.72)	4.07(2.12-7.80)	6.41(3.49-11.79)
	PAF, %	3(1-5)	3(0-5)	4(1-7)
脳梗塞	性・年齢調整HR	3.98(2.16-7.34)	4.57(2.39-8.74)	7.87(4.10-15.10)
	多変量調整HR	3.45(1.83-6.48)	5.73(2.93-11.22)	7.56(3.80-15.05)
	PAF, %	4(1-7)	5(1-8)	6(2-10)
ラクナ梗塞	性・年齢調整HR	— ^{*1}	1.12(0.15-8.11)	3.95(1.24-12.64)
	多変量調整HR	—	1.04(0.14-7.77)	3.40(1.02-11.38)
	PAF, %	—	0(0-3)	3(-2-7)
脳塞栓	性・年齢調整HR	46.45(15.10-142.91)	56.31(17.41-182.14)	59.01(20.51-169.77)
	多変量調整HR	116.65(24.25-561.10)	180.38(37.18-875.15)	91.34(25.39-328.50)
	PAF, %	33(4-53)	33(4-53)	35(8-54)
出血性脳卒中	性・年齢調整HR	1.76(0.43-7.17)	— ^{*1}	3.53(0.86-14.50)
	多変量調整HR	1.86(0.45-7.77)	—	3.83(0.91-16.04)
	PAF, %	1(-2-3)	—	2(-2-5)

括弧内の数値は95%信頼区間を表す。多変量調整ハザード比の調整変数には、年齢、性別、収縮期血圧値、降圧剤服薬の有無、BMI区分、総コレステロール値、トリグリセライド値区分、糖尿病区分、飲酒習慣、喫煙習慣、採血時間区分、地域の変数を用いた。

注) 1) 心房細動例からの発症が無かったため計算不能

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】

心電図健診による心房細動と虚血性心疾患死亡との関連

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
分担研究者: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:五十嵐 都	所属:筑波大学大学院人間総合科学研究科
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

研究要旨

背景:心房細動は有病率の高い不整脈であり、脳梗塞あるいは心不全の発症の危険因子であることは広く知られる。しかし、日本人一般住民における心房細動と虚血性心疾患の関係についての研究は少ない。本研究では心房細動と虚血性心疾患死亡の関係について検討した。

方法:1993年に茨城県の住民健診を受けた40-79歳までの住民のうち心疾患既往および脳梗塞既往のない男性30,693人と女性59,884人を対象とし、2006年まで追跡調査した。コックスの比例ハザードモデルによる多変量解析を用いて死因別に心房細動の相対危険度を算出した。

結果:心房細動は、総死亡(HR [95%Confidence interval]; 1.93 [1.59-2.33])、心血管死亡(3.87 [2.99-5.02])、脳梗塞死亡(5.38 [3.59-8.05])、虚血性心疾患死亡(4.69 [2.95-7.44])ともに有意な関連が認められた。

結語:一般住民を対象としたコホート研究を行ったところ、心房細動は脳梗塞死亡の危険因子であるのと同様に虚血性心疾患死亡に関しても強い関連性のある危険因子であることが分かった。

A. 研究目的

図1に、茨城県総合健診協会が市町村から受託して実施した基本健康診査の受診者における心房細動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、高齢群は若年群より高い。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。

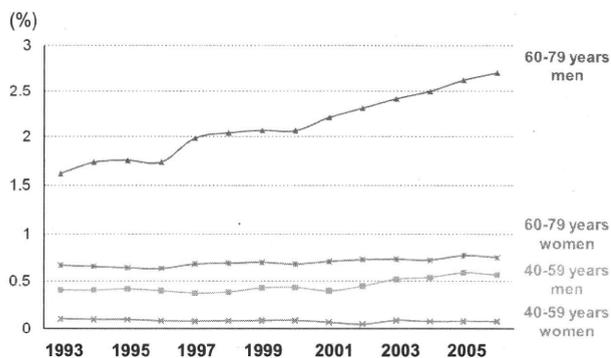


図1 茨城県基本健康診査受診者における心房細動有病率の経年変化 (1993年度～2006年度)

このように心房細動は加齢とともに有病率が高くなることが明らかである。また、高齢化に伴って心房細動の有病者数は増加することが見込まれる。

一方、心房細動は脳梗塞および心不全の原因として、広く知られている。しかしながら、心房細動患者の予後および死因についての研究はまだ十分ではない。特に心房細動と、虚血性心疾患の発症および死亡についての報告は少なく、結果も一貫していない。

Framingham Study¹⁾によれば、5,191人を22年間追跡調査した結果、慢性心房細動患者ではない人に比べ心血管疾患死亡リスクは約2倍であったものの、虚血性心疾患発症には有意な関連は認められなかった。

一方、安定狭心症が疑われ冠動脈造影が行われた613人を4年間追跡調査した研究²⁾によれば、ベースラインで心房細動のある患者は、洞調律の患者と比べ、冠動脈に有意狭窄のある割合は有意に低かったにもかかわらず、その後の冠動脈のイベントに関して心房細動は有意なリスクファクターであった。

本研究では、基本健康診査をベースラインとした大規模コホート研究により、日本人一般住民における心房細動患者の予後と死因、特に虚血性心疾患との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1993年に茨城県の基本健康診査を受けた97,079人のうち、データ不備、追跡不能を除いた95,890人を対象とし、2008年まで15年間の追跡を行った。心房細動は615人(0.64%)に認められ、残りの95,275人は洞調律であった。

全死因(total death)、心血管疾患死亡(all cardio-vascular disease mortality)、虚血性心疾患死亡(ischemic heart disease mortality)、脳卒中死亡(stroke mortality)、脳梗塞死亡(cerebral infarction mortality)、脳出血死亡(intracerebral hemorrhage mortality)に対する心房細動のハザード比を多変量Cox比例ハザードモデルによって男女別に算出した。調整変数は、年齢、収縮期血圧、高血圧治療、総コレステロール、糖尿病、糖尿病治療、喫煙習慣、飲酒習慣とした。

C. 研究結果

表1に男性におけるベースライン時の特徴を示す。心房細動のある群は有意に年齢が高く、拡張期血圧も高かった。また、喫煙率、総コレステロールはむしろ有意に低かった。糖尿病、慢性腎疾患の有病率は有意に高く、脳梗塞既往、心疾患既往も有意に高かった。

表 1 ベースライン時の特徴 (男性)

	心房細動 なし	心房細動 あり	P 値
n	32,479	374	
年齢 (歳)	60.6±10.0	66.7±7.0	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	136.6±17.5	137.5±17.5	0.317
拡張期血圧 (mmHg)	80.9±10.7	82.4±11.1	<0.01
降圧薬内服中 (%)	21.4	32.4	<0.001
喫煙 (%)	50.2	42.0	<0.01
飲酒 (%)	65.0	63.4	0.519
T-cho (mg/dl)	193.0±33.8	188.6±33.9	0.011
HDL-cho (mg/dl)	52.4±14.8	53.7±14.9	0.099
BMI (kg/m ²)	23.3±3.0	23.6±3.2	0.120
糖尿病 (%)	7.8	8.6	0.584
慢性腎疾患 (%)	6.2	18.4	<0.001
脳梗塞既往	1.6	5.1	<0.001
心疾患既往	4.7	42.2	<0.001

表 2 に女性におけるベースライン時の特徴を示す。男性と同様に、心房細動のある群では年齢、収縮期血圧が有意に高く、糖尿病、慢性腎疾患の有病率も高かった。また、脳梗塞既往、心疾患既往も多かった。一方、HDL コレステロールは有意に低かった。

表 2 ベースライン時の特徴 (女性)

	心房細動 なし	心房細動 あり	P 値
n	62,796	241	
年齢 (歳)	58.1±10.3	67.8±7.9	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	132.1±17.9	134.9±17.3	0.014
拡張期血圧 (mmHg)	77.8±10.6	78.3±11.5	0.448
降圧薬内服中 (%)	20.8	33.2	<0.001
喫煙 (%)	4.9	5.0	0.928
飲酒 (%)	9.5	5.8	0.053
T-cho (mg/dl)	207.9±34.7	200.2±34.6	<0.001
HDL-cho (mg/dl)	56.7±14.0	54.4±14.3	0.011
BMI (kg/m ²)	23.6±3.2	24.0±3.6	0.059
糖尿病 (%)	4.1	6.6	0.049
慢性腎疾患 (%)	5.9	29.5	<0.001
脳梗塞既往	0.6	5.4	<0.001
心疾患既往	4.2	64.3	<0.001

図 2 に、総死亡の生存曲線を示す。男女ともに、心房細動のある人は死亡率が有意に高かった。

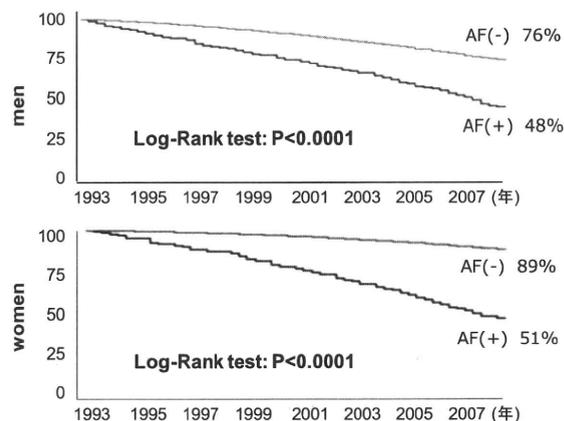


図 2 総死亡の生存曲線

図 3 に、心血管死亡の生存曲線を示す。男女ともに、心房細動のある人は心血管死亡率が有意に高かった。

図 4 に、脳梗塞死亡と虚血性心疾患死亡の生存曲線を示す。男女ともに、心房細動のある人は脳梗塞死亡率が有意に高かった。また、男女ともに、心房細動のある人は虚血性心疾患死亡率が有意に高かった。

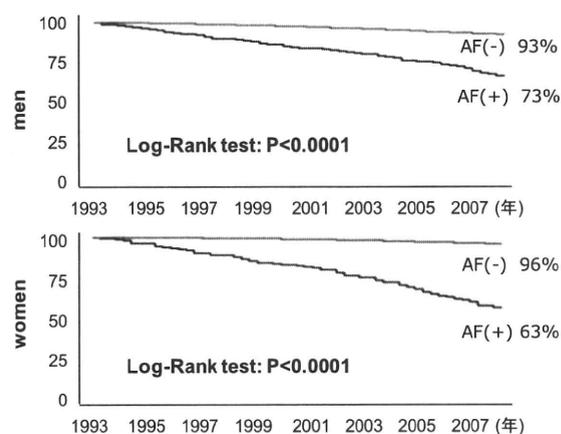


図 3 心血管疾患の生存曲線

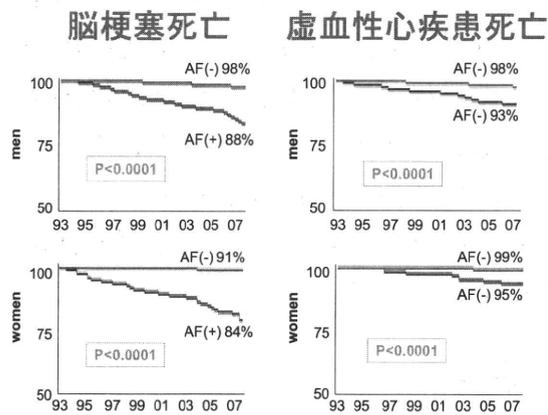


図 4 脳梗塞死亡と虚血性心疾患死亡の生存曲線

表 3 に総死亡および心血管死亡に対する心房細動の多変量調整ハザード比を示す。総死亡に対する心房細動のハザード比は男性で 1.57 (95% Confidence interval [CI]: 1.36-1.82)、女性で 2.46 (95% CI: 2.04-2.96)であった。心血管疾患死亡は男性で 2.55 (95% CI: 2.07-3.14)、女性で 4.11 (95% CI: 3.28-5.15)であった。

表 4 に脳卒中死亡および虚血性心疾患死亡に対する心房細動のハザード比を示す。脳卒中は、脳梗塞や脳出血を含む全脳血管疾患である。脳卒中に対する心房細動のハザード比は男性 2.76 (95%CI: 2.05-3.73)、女性 4.84 (95%CI: 3.49-6.70)であった。虚血性心疾患死亡に関してもそれぞれ 2.27 (95% CI: 1.51-3.41)と 2.38 (95% CI: 1.32-4.31)と有意な関連が認められた。

表 3 総死亡および心血管死亡に対する心房細動のハザード比

		No. of subjects	No. of death	HR	95% CI
Total death	men	AF (-)	32,479	7,914	1.0
		AF (+)	374	195	1.57
	women	AF (-)	62,796	6,925	1.0
		AF (+)	241	122	2.46
All cardiovascular	men	AF (-)	32,479	2,151	1.0
		AF (+)	374	101	2.55
	women	AF (-)	62,796	2,370	1.0
		AF (+)	241	88	4.11

*年齢、収縮期血圧、高血圧治療、総コレステロール、糖尿病、糖尿病治療、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

表 4 脳卒中死亡および虚血性心疾患死亡に対する心房細動のハザード比

		No. of subjects	No. of death	HR	95% CI
Stroke mortality	men	AF (-)	32,479	1,003	1.0
		AF (+)	374	49	2.76
	women	AF (-)	62,796	1,104	1.0
		AF (+)	241	43	4.84
Ischemic heart disease	men	AF (-)	32,479	613	1.0
		AF (+)	374	26	2.27
	women	AF (-)	62,796	560	1.0
		AF (+)	241	12	2.38

*年齢、収縮期血圧、高血圧治療、総コレステロール、糖尿病、糖尿病治療、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

表 5 脳梗塞死亡および脳出血死亡に対する心房細動のハザード比

		No. of subjects	No. of death	HR	95% CI
Cerebral infarction	men	AF (-)	32,479	658	1.0
		AF (+)	374	44	3.46
	women	AF (-)	62,796	573	1.0
		AF (+)	241	39	6.52
Intracerebral hemorrhage	men	AF (-)	32,479	325	1.0
		AF (+)	374	5	1.03
	women	AF (-)	62,796	504	1.0
		AF (+)	241	3	1.12

*年齢、収縮期血圧、高血圧治療、総コレステロール、糖尿病、糖尿病治療、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

表5に脳梗塞死亡および脳出血死亡に対する心房細動のハザード比を示す。心房細動は脳梗塞死亡と有意な関連を示した一方で、脳出血との関連は認められなかった。

D. 考察

本研究結果は、日本人の一般住民において、心房細動が虚血性心疾患死亡の独立した危険因子であることを示している。

心房細動と高血圧、糖尿病、肥満などの生活習慣病との関連はすでに多く報告されており、これらの背景因子は虚血性心疾患の危険因子でもある。

しかし、本研究では、肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙といったすでに指摘されている虚血性心疾患の危険因子で調整した多変量解析でも、心房細動は独立危険した重要な因子であることが示された。

心房細動と虚血性心疾患との関連に関する推測されるメカニズムとしては、まず無症状の動脈硬化のマーカである可能性があげられます。心房細動患者において冠動脈造影CTを行ったところ、心房細動のない患者と比べて有意に冠動脈疾患が多く、心房細動は、冠動脈の動脈硬化のマーカとなりうるかもしれないという報告がある。³⁾

次に考えられるものとしては、血栓塞栓がある。心房細動患者における冠動脈の血栓塞栓による急性心筋梗塞が報告されている。動脈硬化のない、急性心筋梗塞は剖検や冠動脈造影で4-7%と報告されている。⁴⁾ 他には、内皮機能障害のある患者は、急性心筋梗塞を

含めた心血管イベントが多いことが報告されている。一方で、心房細動の患者は内皮機能が低下しており、洞調律化することで改善することの報告もある。心房細動が内皮機能を障害し、動脈硬化の進行へ影響を与える可能性があるかもしれない。

E. 結論

茨城県の基本健康診査受診者を対象とした大規模コホート研究の結果、心房細動は脳梗塞死亡の危険因子であるのと同様に虚血性心疾患死亡の独立した危険因子であることが示唆された。

F. 文献

- 1) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
- 2) Marte T, Saely CH, Schmid F, Koch L, Drexel H. Effectiveness of atrial fibrillation as an independent predictor of death and coronary events in patients having coronary angiography. *Am J Cardiol* 2009; 103: 36-40.
- 3) Nucifora G, Schuijff JD, Tops LF, van Werkhoven JM, Kajander S, Jukema JW, Schreur JH, Heijnenbroek MW, Trines SA, Gaemperli O, Turta O, Kaufmann PA, Knuuti J, Schalij MJ, Bax JJ. Prevalence of coronary artery disease assessed by

multislice computed tomography coronary angiography in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 100-6.

- 4) Waller BF. Atherosclerotic and nonatherosclerotic coronary artery factors in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Clin.* 1989; 20: 29-104.

G 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Miyako Igarashi, Toshimi Sairenchi,
Fujiko Irie, Nobuyuki Murakoshi,
DongZhu Xu, Hiroshi Tada, Yukio
Sekiguchi, Takuji Tomizawa, Iwao
Yamaguchi, Hiroyasu Iso, Kazutaka
Aonuma : Atrial Fibrillation is an
Independent Risk Factor for Ischemic
Heart Disease Mortality as well as Risk
of Cerebral Infarction. 第75回日本循
環器学会総会学術集会 (横浜)

I. 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】

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

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公衆衛生学

分担研究者:大平哲也 所属:大阪大学大学院医学系研究科予防環境医学公衆衛生学

研究要旨

わが国では、現在年間約3~7万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。秋田、茨城、大阪における30~84歳の地域住民の内、1975~2005年に健診を受けた18,335人を対象として、Nested case-control studyの手法を用いて心臓性急死と早期再分極パターンを有する心電図所見との関連についての検討を行った。フォローアップ期間中、148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444例と比較し、心電図上の早期再分極パターンによるリスクを検討した結果、早期再分極パターンを有する者の心臓性急死発症についてのオッズ比は約1.4倍とやや高い傾向がみられたが有意ではなかった(OR; 1.37, 95% CI; 0.67-2.77)。早期再分極と心臓性急死との関連は、特に下壁誘導、30~69歳において強くみられ、30~69歳における下壁誘導早期再分極パターンを有する者の心臓性急死のORは2.82(95%CI; 1.05-7.37)であった。以上より、心電図上、下壁誘導で見られる早期再分極パターンは中壮年期の心臓性急死のリスクの上昇と関連することが明らかになった。

A. 研究目的

米国では、年間約40万人が心臓性急死するとされ、その原疾患の半数以上は虚血性心疾患である(Christine M, et al. Circulation 2002)。一方、わが国の心臓性急死発症数は年間約3~7万人と推測され(小西正光. 突然死に関する研究 1995)、その内虚血性心疾患によるものは約20%にしか過ぎず、大半は不整脈疾患などの非虚血性心疾患が占めることが報告され

ている(Tanabe N, et al. Jpn J Electrocardiology 2006)。しかしながら、わが国において心臓性急死の頻度、その病態および治療(予防)指針に関する疫学研究の報告は未だ少ない。今後心臓性急死の予防策を講じる上で、その実態を把握することは重要な課題である。

我々は、長期間疫学調査を実施してきた地域住民約60,000人を対象として、心臓性急死の悉皆的な調査を行い、その推

移を検討することを計画し調査を実施してきた。現在までの結果、1981年～2005年の25年間において約500名の心臓性急死発症者が抽出され、5年毎の発症頻度を比較したところ、心臓性急死は近年増加傾向にあることが示唆された。

この結果を踏まえて本研究では、実際に虚血性心疾患および致死性不整脈の診療・調査を実施している循環器専門医との共同研究のもとに、心臓性急死症例の過去の心電図を検討することを計画した。特に、近年これまで比較的良性と考えられていた早期再分極症候群の中に心室細動等の致死性不整脈を介して心臓性急死のリスクを上昇させる者が存在することが報告されるようになった点に注目した (Haissaguerre M, et al. N Engl J Med 2008)。

そこで本研究では、長期間疫学調査を実施している地域住民を対象として、心臓性急死発症者および非発症者の発症前に受診した健診における心電図を再評価することで、日本人の心臓性急死に早期再分極症候群がどの程度関連しているのかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

秋田県I町(2000年人口6,110人)、茨城県C市K地区(同17,048人)、大阪府Y市M地区(同22,962人)を対象集団として、1981年～2005年における30～84歳の心臓性急死を同定した。また、対象集団において、1975～2005年に健診を受けた18,335人を対象として、Nested case-control studyの手法を用いて心臓性急死と早期再分極パターンを有する心電図所見との関連についての検討を行った。心臓性急死発症者と地域、性、健診

受診年齢(±3歳)、健診受診年(±1年)を一致させたコントロールを1:3の割合で抽出し、発症前の健診(平均追跡期間4年)における心電図所見を条件付きロジスティックモデルにより検討した。早期再分極パターンはI、II、III、aVL、aVF、V4～V6の誘導において、少なくとも2誘導以上において0.1mV以上のJ-pointの上昇がみられた場合に早期再分極ありと定義した。

早期再分極パターンのリスクはConditional logistic modelを用いてオッズ比(OR)および95%信頼(95%CI)区間を算出した。

C. 研究結果

フォローアップ期間中、148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444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。

ベースライン調査における早期再分極パターンの心電図所見は、心臓性急死群の6.1%、対照群の8.1%に認められた。早期再分極パターンを有する者の突然死発症についてのオッズ比は約1.4倍とやや高い傾向がみられたが有意ではなかった(OR; 1.37, 95% CI; 0.67-2.77)。

次に、早期再分極パターンを下壁誘導とそれ以外の誘導とで分けて解析すると、オッズ比の上昇は下壁誘導のみにおいて認められた:下壁誘導におけるORは1.87(95%CI;0.79-4.27)であり、それ以外の誘導におけるORは0.92(95%CI;0.29-2.88)であった。さらに、下壁誘導におけるリスクの上昇は、年齢が比較的若い場合により強くみられた。30～69歳(心臓性急死90例、対照270

例)における下壁誘導早期再分極パターンを有する者の心臓性急死の OR は 2.82 (95%CI; 1.05-7.37)であり有意なリスク上昇との関連が認められた。また、これらのリスクの上昇はさらに高血圧、糖尿病、肥満度、飲酒、喫煙、および他の心電図所見を調整した後も同様にみられた。

D. 考察

近年、ブルガダ型パターンやQT延長パターンなどの心電図所見が心臓性急死の危険因子となることが報告されてきた。一方、早期再分極パターンの心電図は従来は心臓性急死の危険因子とは考えられていなかった。しかしながら、近年、早期再分極パターンが心臓性急死と関連すること、および心臓性急死の誘因である心房粗動との関連が報告されるようになった。さらに、これらの早期再分極パターンは特に下壁誘導でみられた場合にリスクの上昇と関連することや、若年者でみられる場合に関連が強くなることが報告されてきた。

本研究では、30~84歳の地域住民において、早期再分極パターンと心臓性急死との関連をみた結果、全体的には有意ではなかったものの、30~69歳における下壁誘導でみられた早期再分極パターンは約2.8倍心臓性急死のリスクの上昇と関連することが明らかになった。この結果は、これまでの欧米における報告と一致しており、わが国においても早期再分極パターンを同定することが、心臓性急死の予測に役立つことが示唆された。

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

一般住民健診において心電図の下壁誘導にみられた早期再分極パターンは、従来から指摘されている major ST-T abnormality、atrial fibrillation、および wide QRS とは独立して、心臓性急死のリスク上昇と関連する可能性がある。

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, Hitoshi Suzuki, Minako Maruyama, Hironori Imano, Kazumasa Yamagishi, Renzhe Cui, Hiroyuki Noda, Akihiko Kitamura, Masahiko Kiyama, Takeo Okada, Kenji Maeda, Yasuchika Takeishi, Yoshinori Ishikawa, Hiroyasu Iso. Early Repolarization Pattern on Electrocardiogram and Risk of Sudden Cardiac Death: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). American Heart Association council on Epidemiology and Prevention. 24, March, 2011. Atlanta, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	ページ	出版年
埴田 浩	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	心電図	453-465	2010
Nishizaki M, Sugi K, Izumida N, Kamakura S, Aihara N, Aonuma K, Atarashi H, Takagi M, Nakazawa K, Yokoyama Y, Kaneko M, Suto J, Saikawa T, Okamoto N, Ogawa S, Hiraoka M	Classification and assessment of computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiogramsg	Heart Rhythm	1660-1666	2010

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

Twelve-lead ECG Characteristics of Idiopathic Ventricular Arrhythmias

茅田 浩

〈Abstract〉

特発性心室不整脈の多くは流出路領域(右室流出路, 肺動脈, 右室流出路低位のHis束近傍, 左室流出路(心内膜側), 大動脈冠尖(左冠尖, 右冠尖), および左室心外膜側領域)にその起源を有するが, 僧帽弁輪, 三尖弁輪, 左室後下壁(左脚後枝領域), および左室前側壁(左脚前枝領域)などに起源を有する特発性心室不整脈も報告されている. 特発性心室不整脈時のQRS波形はその起源からの心室内の興奮伝播をほぼ正確に反映し, 頻拍の起源に特徴的な心電図所見を呈すると考えられる. 高周波カテーテルアブレーションを施行した特発性心室不整脈症例を対象にアブレーション成功部位(左室心外膜側起源不整脈の場合は最早期興奮記録部位)を頻拍の起源と定義して, 頻拍の起源ごとに症例を分類して, 頻拍時の12誘導心電図の解析を施行した. その結果, 頻拍時のQRS波形の解析によって詳細, かつ正確な頻拍起源の診断が可能であることがわかった. 本稿では流出路領域, 僧帽弁輪, および三尖弁輪起源特発性心室不整脈の12誘導心電図所見の特徴について述べる.

I. はじめに

特発性心室不整脈症例では洞調律時の心電図波形は正常範囲であることが多く, また頻拍時の心電図波形はその起源からの心室内の興奮伝播をほぼ正確に反映するため, 頻拍起源に特徴的な心電図所見を呈すると考えられる. したがって, 頻拍時の12誘導心電図波形を詳細に検討することで, 頻拍起源の推測がある程度可能となる. 特発性心室不整脈の起源として流出路領域, 左室後下壁(左脚後枝領域), 僧帽弁輪, および¹²⁾三尖弁輪などが報告されているが^{1)~4)}, なかでも, 右室流出路, 左室流出路(心内膜

側), 大動脈冠尖(左冠尖, 右冠尖), 左室心外膜側, および僧帽弁輪前壁を含めた流出路領域に起源を有する特発性心室不整脈(以下, 流出路頻拍と称する)の占める割合が最も高い(表1, 2)^{1)~4)}. 流出路頻拍は起源がどこにあらうとも, 心電図上はすべて下方軸を示し, 各起源は近接しているにもかかわらず, 頻拍時の起源には比較的特有な心電図所見を呈することがわかってきた^{1)~4)}.

眼前暗黒感, 失神などを呈する心室頻拍(VT)に加え, 動悸や脈不整感といった症状を有する薬剤抵抗性の頻拍, および期外収縮もアブレーションの適応となる. アブレーションの成功率は全体の約80~

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(次世代医療研究開発・教育統合センター)(〒305-8575 つくば市天王台1-1-1) Hiroshi Tada

● **Keywords** ; 心室頻拍, 心室期外収縮, 特発性, 12誘導心電図, カテーテルアブレーション

表1 流出路起源特発性心室不整脈の頻拍起源に基づいた分類

A. 右室
(1) 右室流出路高位中隔側
(2) 右室流出路高位自由壁側
(3) 肺動脈起源
(4) 右室流出路低位の His束近傍
B. 左室
(1) 左室心内膜起源
i. 大動脈弁直下 (大動脈弁僧帽弁輪連続部)
ii. 上部基部中隔 (前中隔・His束領域)
(2) 左室心外膜起源
i. 大動脈冠尖よりアブレーション可能
ii. 大動脈冠尖よりアブレーション不可能
(冠静脈, 肺動脈, あるいは心外膜穿刺による直接アプローチが必要)
(3) 僧帽弁輪部前壁起源

[文献2]より引用改変]

表2 特発性心室不整脈の頻度とカテーテルアブレーションの成績(自験例)

頻拍起源	症例数 (%)	心室頻拍	心室期外収縮	アブレーション成功 (%)
右室流出路	223 (49)	65	158	201 (90)
肺動脈	13 (3)	4	9	12 (92)
三尖弁輪 中隔起源	28 (6)	8	20	16 (57)
自由壁起源	10 (2)	5	5	9 (90)
左室心外膜側・大動脈左冠尖	93 (21)	25	68	51 (55)
左室流出路	26 (6)	8	18	16 (62)
僧帽弁輪	24 (5)	8	16	24 (100)
左脚後枝領域	32 (7)	27	5	29 (91)
その他 (左室後側壁-3; 左室中隔-2)	5 (1)	3	2	3 (60)
総計	454 (100)	151	301	361 (80)

最早期の心室興奮部位が左冠尖, あるいは大心静脈-前室間静脈移行部で記録されるにもかかわらず, 左冠尖からのアブレーションが不成功の症例は左室心外膜側起源として分類した。

頻拍の起源: 頻拍, あるいは期外収縮の最早期の心室興奮部位, あるいは perfect pace mappingの得られた部位。アブレーション成功: アブレーション後, 抗不整脈薬なしで3ヵ月間にわたり対象となった不整脈が消失。

90%と高く, 術後の再発も少ない(表2)。したがって, アブレーション前に頻拍の12誘導心電図波形を詳細に検討し, その起源を推測しておくことが, 術中速やかに至適通電部位を診断し, 標的となる不整脈を根治することにつながると考える。本稿では,

流出路頻拍, 僧帽弁輪, および三尖弁輪起源心室頻拍の心電図波形の特徴について述べる。

II. 右室流出路起源

右室流出路起源頻拍は, 右室流出路高位(肺動脈

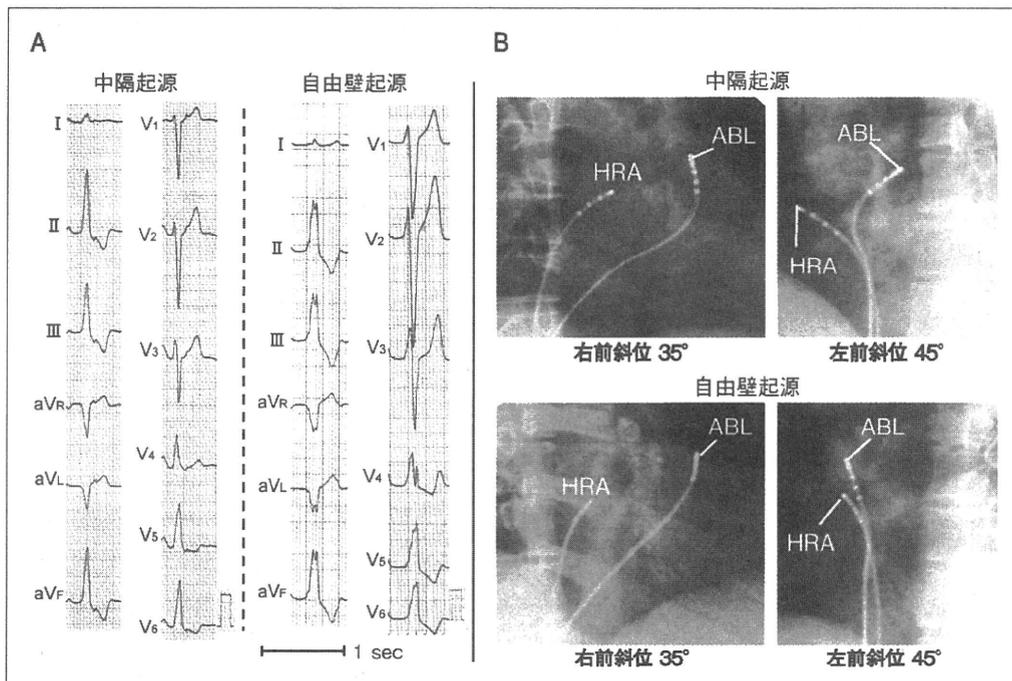


図1 右室流出路起源心室期外収縮(中隔起源と自由壁起源)

A : 12誘導心電図, B : アブレーション成功部位.

ABL : アブレーション用カテーテル, HRA : 高位右房

[文献5)より引用改変]

弁下部)起源, 肺動脈起源, および右室流出路低位のHis束近傍起源に分類される(表1).

1. 右室流出路高位起源(図1)^{1), 3)~5)}

流出路高位の肺動脈弁下中隔側にその起源を有することが多い(約90%)が, 自由壁に起源をもつ頻拍も存在する(約10%). 頻拍時の①下壁誘導とI誘導のRR'パターンの有無, ②下壁誘導のR波高, そして③V₁~V₃誘導のS波高が中隔起源と自由壁起源との鑑別に有用である⁵⁾. 中隔起源の頻拍では, 右室と左室はほぼ同時に興奮するのに対して, 自由壁起源では右室の興奮が左室の興奮に先行する(phased excitation). したがって, 自由壁起源頻拍では両心室の興奮のずれにより下壁誘導, I誘導にRR'パターン(R-R'間隔 \geq 20ms)を認めることが多く, 下壁誘導のR波の波高は中隔起源に比して小さくなる. また, ventricular forceがV₁~V₃誘導から全て遠ざか

るため(後方に向かうため), V₁~V₃誘導のS波高は大きくなり, その結果, 胸部移行帯はV₄誘導以降へと移る⁵⁾.

2. 肺動脈起源

右室流出路起源頻拍と同様に左脚ブロック型, 下方軸を呈する. 下壁誘導でR波高が著しく大きい場合(例えば, 全ての下壁誘導で2.5 mV以上)には, 心臓より高い所に位置する肺動脈, あるいは流出路のなかでもより高い位置に存在する左室流出路心外膜側起源頻拍を考慮すべきである^{6), 7)}. 心電図上, 胸部移行帯がV₂誘導か, それよりも前(反時計方向)に認める場合には, 右室流出路起源よりも肺動脈起源頻拍の可能性が高いことが報告されている⁷⁾. しかしながら, 下壁誘導のR波高が小さい, あるいはV₃誘導以降に移行帯をもつ肺動脈起源頻拍も存在する(図2). したがって, 右室流出路起源頻拍と比べ