

201128104A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 青沼和隆

平成24（2012）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
	筑波大学医学医療系 青沼 和隆

## II. 分担研究報告

1. 心電図の早期再分極所見と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連	8
	筑波大学医学医療系 埴田 浩
	筑波大学医学医療系 関口 幸夫
2. 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	12
	筑波大学医学医療系 山岸 良匡
3. 心電図健診による長期にわたる疫学調査：	
心臓性急死の栄養学的危険因子および	
心臓性急死の危険因子保有率に関する調査研究	14
	大阪大学大学院医学系研究科 大平 哲也
	大阪大学大学院医学系研究科 磯 博康
4. 健診における心電図に関わる予後調査	
心房細動を中心とした不整脈の出現の様態	20
	大阪府立健康科学センター 岡田 武夫
5. 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	26
	大阪府立健康科学センター 北村 明彦
6. 心電図健診による左室肥大と循環器疾患死亡との関連	33
	獨協医科大学 西連地利己
	茨城県保健福祉部 入江ふじこ
7. ブルガダ症候群におけるナトリウムチャンネル SCN5A 遺伝子解析	37
	筑波大学医学医療系 村越 伸行

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	40
Ⅳ. 研究成果刊行物・別刷	41

## 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

研究代表者 青沼和隆 筑波大学医学医療系循環器内科

### 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の右側胸部誘導の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が、一般住民における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。22年にわたる追跡調査の結果、対照群と比較し、ブルガダ型心電図タイプ1（coved type）およびタイプ2・3（saddleback type）の突然死率はほぼ変わらなかったが、前胸部誘導における非特異的J点上昇群の突然死に対する年齢調整ハザード比は5.0であり、突然死率が有意に高かった。非特異的J点上昇群の中で突然死を来した7例は、QRS幅が広く、下壁誘導に早期再分極所見を認めることが多かった。本研究では、約7200例の20年以上にわたる長期予後解析の結果から、前胸部誘導の非特異的J点上昇は突然死のリスク上昇に関連していることが示唆された。

### 【研究組織】

研究代表者

青沼 和隆

筑波大学医学医療系循環器内科  
教授

山岸 良匡

筑波大学医学医療系社会健康  
医学 講師

谷川 武

愛媛大学大学院公衆衛生・健  
康医学 教授

研究分担者

村越 伸行

筑波大学医学医療系循環器内科  
講師

北村 明彦

大阪府立健康科学センター健  
康開発部 部長

関口 幸夫

筑波大学医学医療系循環器内科  
講師

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

畠田 浩

筑波大学医学医療系循環器内科  
准教授

竹石 恭知

福島県立医科大学循環器・血  
液内科学講座 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

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

西連地利己

獨協医科大学公衆衛生学講座  
准教授

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

磯 博康

大阪大学大学院医学系研究科  
公衆衛生学 教授

### 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ており、そのうち約10～20%は原因不明の突然死症候群として扱われ

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

ている。Brugada（ブルガダ）症候群は右側胸部誘導における ST 上昇という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<sup>1)</sup>、アジア人男性に多く存在し、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<sup>2,3)</sup>。しかし無症候性ブルガダ心電図症例は長期予後がよく分かっておらず、どのような症例が高リスクなのか十分に明らかになっていない。また近年、12 誘導心電図の下壁誘導（II, III, aVF 誘導）あるいは側壁誘導（I, aVL, V4-V6 誘導）の J 波増高を示す早期再分極症候群（early repolarization syndrome）が報告<sup>4)</sup>され、ブルガダ症候群同様、心室細動による突然死を来す可能性のある症候群として注目されている。ブルガダ症候群と早期再分極症候群はともに J 波の増高という共通の心電図異常を有し、器質的心疾患のない若年から中年の男性において、心室細動による突然死を来しうるという類似点の多い症候群であり、J wave 症候群という一つの疾患概念で捉える考え方もある<sup>5)</sup>。しかし、日本における本症候群の実態・予後については十分にわかっておらず、リスクの層別化が行われていない。

本研究では、日本におけるブルガダ症候群とその類縁の早期再分極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。

## B. 研究対象と方法

研究対象として、筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学教室、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、大阪府八尾市の追跡調査研究（Circulatory Risk in Communities Study; CIRCS）に登録され、1982 年度～1986 年度に住民健診を受診した 40 歳から 64 歳までの 10337 名を対象にした。そのうち、以下の除外項目に該当する 3159 例を除外し、7178 例（男性 2886 例、女性 4292 例）を対象とした：(1) 心電図記録が残っていない例、(2) 心筋梗塞の既往、あるいは心房細動の既往がある例、(3) ε 波、あるいは QT 延長を認める例。各年度の心電図を読影し、

米国不整脈学会および欧州不整脈学会による 2nd consensus report<sup>6)</sup>に基づいてブルガダ症候群の診断を行った。V1-V3 誘導における J 点の 0.2mV 以上の上昇と上に凸型（coved 型）の ST 上昇を認めるものを type 1（典型的ブルガダ型心電図）、J 点の 0.2mV 以上の上昇と saddleback 型の ST 上昇を認めるものを type 2・type 3（非典型的ブルガダ型心電図）と分類した。さらに、V1-V3 誘導で J 点の 0.2mV 以上の上昇と ST 上昇が認められるものを非特異的 J 点上昇（atypical J point elevation）と定義した。J 点の上昇がないものを対照群（control）とした。

2004 年まで基本住民台帳などをもとに 22 年間追跡調査を行い、転出者、死亡者を特定した。心臓突然死は症状出現 1 時間以内の死または 24 時間以内の原因不明の死と定義した。各群の突然死発生率を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、世界医師会によるヘルシンキ宣言に基づき、茨城県疫学研究合同倫理審査委員会、茨城県健診受診者生命予後追跡調査事業検討部会、筑波大学、大阪大学等該当施設の倫理委員会の承認を受けて行った。健診データの使用については、受診時にインフォームドコンセントを行った。データは匿名化した上で、厳重に管理し、個人情報の保護を徹底した。

## C. 研究結果

CIRCS コホートのうち、1982 から 1986 年までに健診で心電図検査を行った茨城県協和町、秋田県井川町、大阪府八尾市在住の 40～64 歳の 7178 例（男性 2886 例、女性 4292 例）を対象とした。対象者の心電図を (1) 対照群、(2) 典型的ブルガダ型心電図（type I）、(3) 非典型的ブルガダ型心電図（type II・type III）、(4) 非特異的 J 点上昇（V1～V3 誘導の J 点が 0.2mV 以上）の 4 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、追跡期間内の突然死の発症率を比較した。

各群の有病率、患者背景、および突然死・全死亡数を表 1 に挙げる。

各群の有病率は、典型的ブルガダ型心電図 8 例（0.1%）、非典型的ブルガダ型心電図 84 例（1.2%）、非特異的 J 点上昇 228 例（3.2%）であり、ブルガダ型心電図全体の 85% 以上は男性に認められた。背景因子としては、対照群と比較し、典型的ブルガダ型心電図群・非典型的ブルガダ型心電図群・非特

表1 各群の背景因子および突然死・全死亡

	対照群	典型的Brugada	非典型的Brugada	非特異的J点上昇	p値
人数	6858 (95.5%)	8 (0.1%)	84 (1.2%)	228 (3.2%)	
平均追跡期間, 年	18.7	17.4	18.4	18.7	
年齢, 年	51.8 ± 7.1	52.9 ± 7.3	54.7 ± 6.9	50.3 ± 7.1	p<0.001
性別, 男性人数 (%)	2589 (37.8%)	7 (87.5%)	74 (88.1%)	216 (94.7%)	
身長, cm	152.2 ± 21.6	158.4 ± 6.3	159.7 ± 7.4	161.3 ± 12.6	p<0.001
体重, kg	55.1 ± 11.7	56.5 ± 6.6	55.6 ± 7.2	59.9 ± 8.8	p<0.001
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.4 ± 3.2	22.5 ± 1.7	21.8 ± 2.7	22.9 ± 2.4	p<0.001
収縮期血圧, mm Hg	131.9 ± 18.4	129.3 ± 18.5	131.1 ± 21.9	134.4 ± 20.0	NS
拡張期血圧, mm Hg	80.1 ± 11.3	72.5 ± 10.7	81.0 ± 12.0	81.9 ± 12.7	p<0.05
高血圧有病者, 人数 (%)	2420 (35.3%)	2 (25.0%)	33 (39.3%)	97 (42.5%)	NS
総コレステロール値, mmol/L	193.0 ± 36.1	189.3 ± 39.4	184.0 ± 33.7	185.7 ± 37.4	p<0.005
トリグリセリド, mg/dl	147.1 ± 102.0	126.4 ± 106.0	123.8 ± 74.3	143.3 ± 98.4	NS
飲酒習慣, 人数 (%)	2,059 (30.0%)	5 (62.5%)	55 (65.5%)	172 (75.4%)	p<0.001
喫煙習慣, 人数 (%)	2,002 (29.2%)	5 (62.5%)	55 (65.5%)	155 (68.0%)	p<0.001
糖尿病, 人数 (%)	296 (4.3%)	1 (12.5%)	1 (1.2%)	14 (6.1%)	NS
心電図所見					
心拍数, bpm	68.8 ± 11.9	64.9 ± 14.4	65.9 ± 9.1	64.4 ± 8.9	p<0.001
QRS軸					
左軸偏位, 人数 (%)	123 (1.8%)	1 (12.5%)	4 (4.8)	2 (0.9%)	NS
右軸偏位, 人数 (%)	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
左室高電位 (code: 3-1, 3-2), 人数 (%)	233 (3.4%)	0 (0.0%)	3 (3.6%)	13 (5.7%)	NS
突然死, 人数 (%)	50 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	7 (3.1%)	
全死亡, 人数 (%)	1150 (16.8%)	2 (25.0%)	21 (25.0%)	33 (14.5%)	

表2 突然死に対するハザード比

	ハザード比	95%信頼区間	p値
非特異的J点上昇	5.027	(2.275-11.107)	<0.0001
非典型的Brugada型心電図	1.324	(0.183-9.602)	0.7811

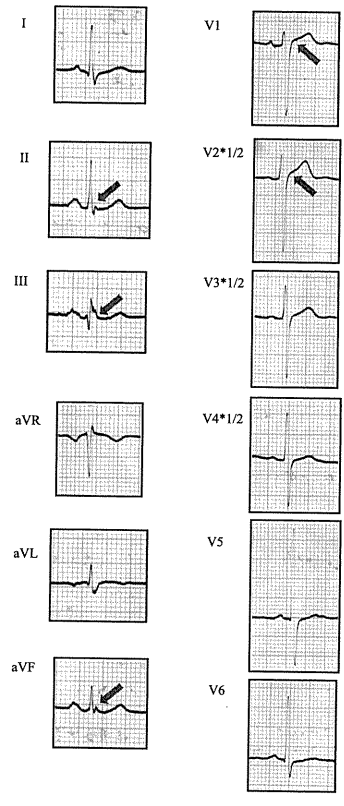
異的J点上昇群では喫煙者の割合が高かった。突然死は、対照群で50例(0.7%)であったのに対し、典型的ブルガダ型心電図で0例(0.0%)、非典型的ブルガダ型心電図群において1例(1.2%)、非特異的J点上昇群で7例(3.1%)であった。突然死に対する年齢調整ハザード比は、非特異的J点上昇群で5.03(95%信頼区間(CI):2.28-11.11)、非典型的ブルガダ型心電図群で1.32(95%CI:0.18-9.60)であり、非特異的J点上昇を呈する心電図は突然死の有意な危険因子であった(表2)。非特異的J点上昇群228例の中で、突然死した7例と突然死しなかった221例を比較した(表3)。突然死した群は7例全例が男性であり、登録時平均年齢は50.6歳であった。また、body mass index、高血圧治療者、糖尿病など、背景因子に有意差は認めなかった。非突然死群と比較し、突然死群ではQRS幅が有意に広く、下壁誘導での早期再分極所見が有意に多く認められた。突然死した非特異的J点上昇群7例の12誘導心電図を図に示し、心電図所見を表4に示す。突然死した年齢は61~80歳であり、平均は67.4歳であった。突然死した群では、前胸部誘導の2誘導以上で0.2mV以上の非特異的J点上昇が認められるが、加えて、下壁誘導でJ点上昇(notchタイプ4例、slurタイプ1例、notch+slurタイプ1例)が5例で認められた。

表3 前胸部誘導における非特異的J点上昇を認めた228例の比較

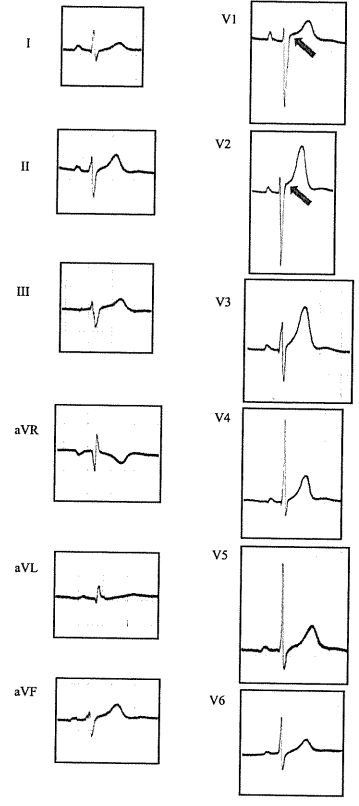
	非特異的J点上昇		p値
	突然死群	非突然死群	
人数 (%)	7 (3.1%)	221 (96.9%)	
患者背景			
登録時年齢, 年	50.6 ± 6.5	50.3 ± 7.1	NS
性別, 男性人数 (%)	7 (100.0%)	209 (94.6%)	NS
身長, cm	161.7 ± 5.1	161.2 ± 12.8	NS
体重, kg	62.5 ± 9.0	59.8 ± 8.8	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.9 ± 3.5	22.9 ± 2.3	NS
高血圧有病者, 人数 (%)	4 (57.1%)	93 (42.1%)	NS
収縮期血圧, mmHg	138.6 ± 26.1	134.3 ± 19.8	NS
拡張期血圧, mmHg	89.7 ± 12.0	81.7 ± 12.7	NS
総コレステロール値, mg/dl	203.4 ± 56.0	185.1 ± 36.7	NS
トリグリセリド, mg/dl	137.0 ± 83.5	143.5 ± 99.2	NS
糖尿病, 人数 (%)	0 (0.0%)	14 (6.3%)	NS
飲酒習慣, 人数 (%)	6 (85.7%)	166 (75.1%)	NS
喫煙習慣, 人数 (%)	0 (0.0%)	57 (25.8%)	NS
心電図所見			
心拍数, beats/min	63.0 ± 9.4	64.5 ± 8.9	NS
QRS軸			
左軸偏位, 人数 (%)	1 (14.3%)	1 (0.5%)	<0.05
右軸偏位, 人数 (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS
II誘導			
P幅, ms	90.3 ± 24.2	86.9 ± 13.2	NS
PR間隔, ms	178.3 ± 21.0	166.2 ± 23.6	NS
QT間隔, ms	368.6 ± 58.9	352.4 ± 31.8	NS
補正QT間隔	373.6 ± 39.7	363.2 ± 32.6	NS
V5誘導			
QRS幅, ms	114.3 ± 84.3	82.2 ± 25.1	<0.005
左室高電位 (code 3-1 or 3-3), 人数 (%)	0 (0.0%)	13 (5.9%)	NS
Sokolow's index (RV1+SV5), mV	35.9 ± 8.8	35.4 ± 9.1	NS
早期再分極, 人数 (%)	71.4	23.0	<0.05
存在する誘導			
下壁, 人数 (%)	71.4	19.8	-
側壁, 人数 (%)	0.0	1.8	-
下側壁, 人数 (%)	0.0	1.4	-
なし, 人数 (%)	28.6	77.0	-
J波形態			
ノッチ, 人数 (%)	60.0	8.0	-
スラー, 人数 (%)	20.0	48.0	-
ノッチ・スラー, 人数 (%)	20.0	44.0	-

#### D. 考察

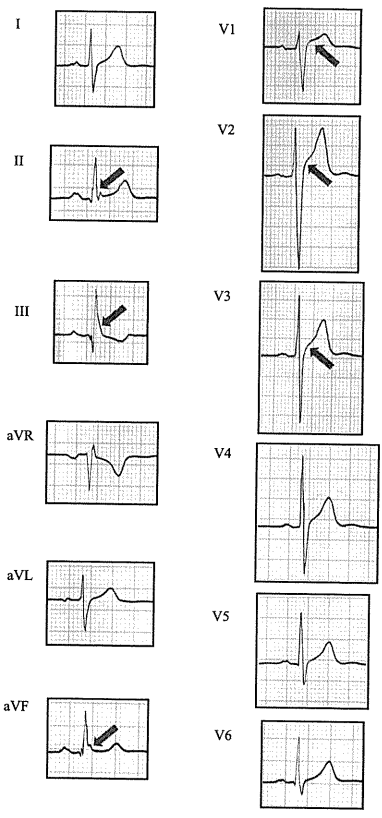
一般住民健診を対象とした研究により、典型的ブル



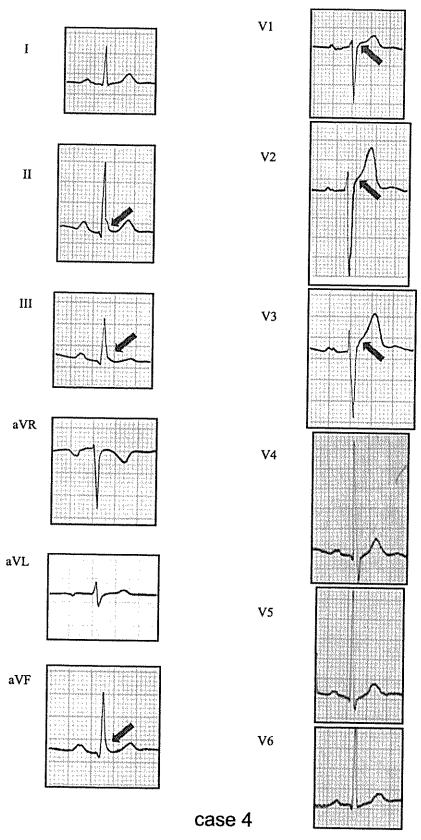
case 1



case 2



case 3



case 4

図1 突然死した非特異的J点上昇を認める7症例

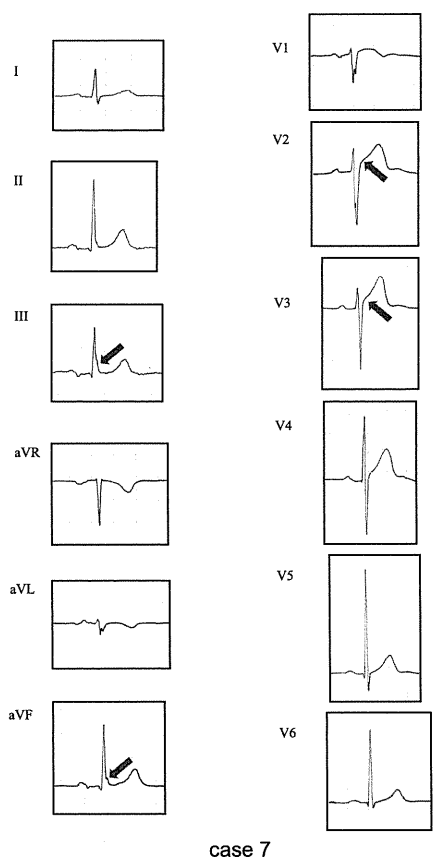
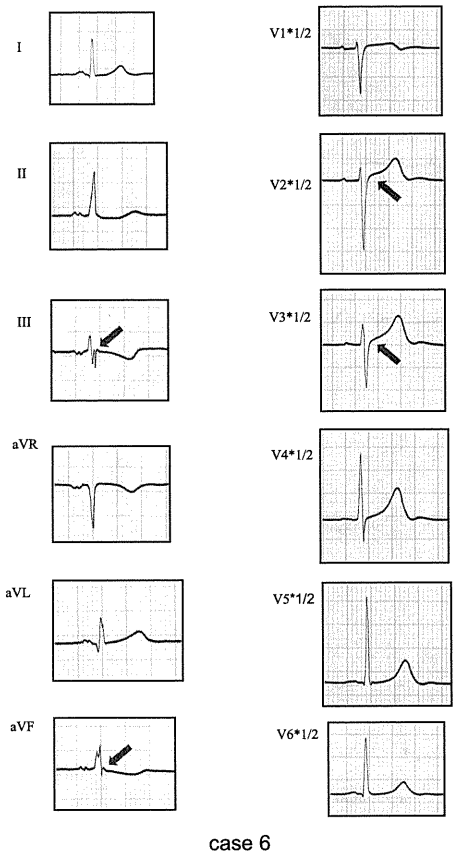
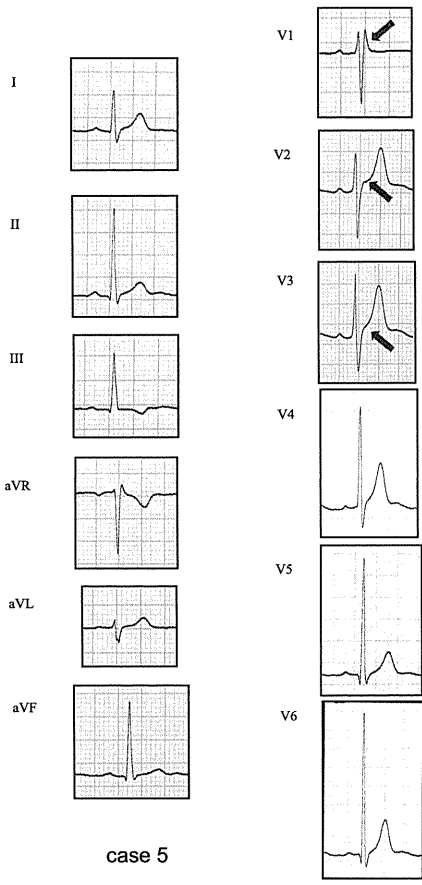


図1 (続き) 突然死した非特異的J点上昇を認める7症例



表4 突然死した非特異的J点上昇を認めた7症例(まとめ)

Case No.	Age at Death (Y)	Gender	P duration (ms)	PR interval (ms)	QRS duration (ms)	SV1+RV5 (mV)	QT/QTc	Presence of ER	ER lead location	ER morphology
1	61	M	120	168	104	40	336/350	Yes	inferior	notch
2	64	M	52	172	72	32	292/326	No	-	-
3	65	M	120	180	104	25	400/358	Yes	inferior	notch and slur
4	68	M	80	200	80	30	360/389	Yes	inferior	slur
5	63	M	84	188	84	47	348/362	No	-	-
6	71	M	96	140	80	30	480/451	Yes	inferior	notch
7	80	M	80	200	76	47	364/379	Yes	inferior	notch

ER, Early Repolarization. M, male.

ルガダ症候群に比し、むしろV1～V3誘導に認められる非特異的J点上昇群に突然死例が多く存在していることが示唆された。Brugadaらの報告<sup>2)</sup>によると、無症候性ブルガダ症候群190例中、約2年(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%であったのに対し、Prioriらの報告<sup>3)</sup>では、約3年(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<sup>7)</sup>している。我が国の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。本研究の結果はこれらの報告と一致しており、無症候性ブルガダ症候群の長期予後は比較的良好である可能性が示唆された。

近年、下壁誘導あるいは側壁誘導にJ点上昇を認めるいわゆる早期再分極症候群(J wave症候群)が突然死と関連していることが報告<sup>4)</sup>され注目を集めている。本研究では、前胸部誘導における非特異的J点上昇が認められた群で突然死のリスクが高いことが示された。

ブルガダ症候群と早期再分極症候群は、12誘導心電図でJ点の上昇という共通の特徴を持ち、器質的心疾患を有さない若年～中年男性の突然死の原因になること、一過性外向き電流を司るItoチャネルの心内膜と心外膜との勾配によって形成されるaction potential notchがJ波形成に関与していること、

同じ原因遺伝子が報告されていることなど、臨床像や分子機序も類似していることから、近いスペクトラムに属する症候群の可能性が高い<sup>5)</sup>。本研究から、ブルガダ症候群の診断基準を満たさないような前胸部誘導における早期再分極も突然死のリスクになることが明らかとなり、早期再分極症候群の一タイプとして留意すべきであり、今後さらなる病態の解明と予後調査が必要であろう。

## E. 結論

約7200例の20年以上にわたる長期予後解析の結果から、Brugada型心電図を呈する群では突然死の有意な増加が認められなかったが、前胸部誘導の非特異的J点上昇は突然死のリスクを約5倍上昇させることが示唆された。

(参考文献)

- 1) Brugada P, et al. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrophysiologic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol.* 20: 1391-1396, 1992.
- 2) Brugada J, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation.* 105: 73-78, 2002.
- 3) Priori SG, et al. Natural history of Brugada syndrome; Insights for risk stratification and management. *Circulation.* 105: 1342-1347, 2002.

- 4) Haissaguerre M, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *New Engl J Med.* 358: 2016-2023, 2008.
- 5) Antzelevitch C. Genetic, molecular, and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J.* 76: 1054-1065, 2012
- 6) Antzelevitch C, et al. Brugada syndrome: Report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 111: 659-670, 2005.
- 7) Kamakura S, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2: 495-503, 2009.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tsuneoka H, Yamagishi K, Takagi M, Yokoyama Y, Murakoshi N, Xu D, Igarashi M, Sekiguchi Y, Kitamura A, Okada T, Tanigawa T, Kuga K, Ohira T, Tada H, Aonuma K, and Iso H. Clinical Impacts

of Long-term Prognosis of Brugada-type ECG and Atypical Right Precordial ST-elevation ECG over 20 years: Results from the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) (投稿中)

### 2. 学会発表

- 1) 村越伸行、他. 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—Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) —第9回特発性心室細動研究会. 東京. 2011年2月
- 2) Tsuneoka H, et.al. The prevalence and over 20 years long term prognosis of the brugada-type electrocardiogram: from the circulatory risk in communities study (CIRCS). *Heart Rhythm* 2011-32nd Annual Scientific Session. San Francisco, USA. May, 2011.
- 3) 第26回日本不整脈学会・第28回日本心電学会合同学術大会. 福岡. 2011年9月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

## 心電図の早期再分極所見と 心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

分担研究者	彗田 浩	筑波大学医学医療系循環器内科
	関口 幸夫	筑波大学医学医療系循環器内科
研究協力者	成瀬代士久	筑波大学大学院人間総合科学研究科

### 研究要旨

近年、特発性心室細動（VF）患者に早期再分極の合併率が高いことが報告され、12誘導心電図の早期再分極所見は突然死の危険因子である可能性が示唆されている。しかしながら、急性心筋梗塞（AMI）に合併する心室細動と早期再分極の関連については明らかではない。本研究では、AMIの診断で発症後24時間以内に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を施行した964症例のうち、AMI発症前の12誘導心電図を評価することができた220例（69±11歳、男性163例）を対象とした。AMI発症48時間以内に持続性VFが出現したかどうかで分類し、それぞれの群で臨床データを比較した。心電図上の早期再分極はQRS-ST接合部の0.1mV以上の上昇（notch型、slur型）が連続した2つ以上の誘導（下壁誘導もしくは側壁誘導）で観察された場合と定義し、臨床データ・心電図所見とVF発生との関連につき検討した。220症例のうち21症例（10%）でAMI発症48時間以内の持続性VFが観察された。AMI発症前の心電図で早期再分極は34症例（16%）に認められ、VF発生群においてその合併頻度は有意に高かった（48% vs. 12% ;  $p < 0.001$ ）。多変量解析では、早期再分極の合併（OR = 7.30; 95% CI 2.21–24.14;  $p < 0.01$ ）、発症から来院までが180分以内（OR = 3.77; 95% CI 1.13–12.59;  $p < 0.05$ ）、来院時Killip classがII以上（OR = 13.60; 95% CI 3.43–53.99;  $p < 0.001$ ）がVF発生の独立した予測因子であった。早期再分極の詳細を検討すると、下壁誘導のもの、振幅が高いもの、Notch型のもの、Horizontal/descending型のものがVF発生と有意な関連を認めた。本研究から心電図の早期再分極所見はAMI急性期のVF発生リスクを増大させることが示唆された。

### A. 研究目的

従来、心電図上の早期再分極（early repolarization）は健常者にも認められる正常所見とみなされていたが<sup>1)</sup>、近年、特発性心室細動（VF）患者に早期再分極の合併率が高いことが報告され、早期再分極は突然死の危険因子である可能性が示唆され、早期再分極症候群（early repolarization syndrome）またはJ wave 症候群と呼ばれている<sup>2,3)</sup>。また、慢性冠動脈疾患患者において、早期再分極の合併はVF発生の危険因子であることが示されている<sup>4)</sup>。しかしながら、急性心筋梗塞（AMI）急性期

に合併するVFと早期再分極の関連については明らかではない。本研究は急性心筋梗塞のため入院した患者を対象に、急性期の心室細動の発生に早期再分極の心電図所見が関与しているか否かを明らかにすることを目的とした後向き観察研究である。

### B. 研究対象と方法

2006年4月から2010年8月までに筑波大学附属病院・筑波メディカルセンター病院・茨城県立中央病院の3施設で急性心筋梗塞の診断で発症後24時間以内に経皮的冠動脈インターベンション（PCI）

を施行した 964 症例をスクリーニングした。そのうち AMI 発症前の心電図を評価することができた 220 例 (69 ± 11 歳、男性 163 例) を対象とした。患者は AMI 発症 48 時間以内に持続性 VF が出現したかどうかで分類され、それぞれの群で臨床データを比較した。持続性 VF とは 30 秒以上続く VF もしくは電氣的除細動を要した VF と定義した。心電図上の早期再分極は QRS-ST 接合部の 0.1mV 以上の上昇 (notch 型、slur 型) が連続した 2 つ以上の誘導 (下壁誘導もしくは側壁誘導) で観察された場合と定義した。また、早期再分極をさらに誘導 (下壁型、側壁型、下壁・側壁型)、振幅 (0.1mV 以上、0.2mV 以上)、波形 (notch 型、slur 型)、ST 部分 (upsloping 型、horizontal/descending 型) に分類し、VF 発生との関連につき検討した。

### C. 研究結果

220 症例のうち 21 症例 (10%) で AMI 発症 48 時間以内の持続性 VF が観察された。VF 発生群は非発生群に比べ男性が多く (95% vs 72%;  $p < 0.05$ )、病変枝数が多く ( $2.0 \pm 0.8$  vs  $1.7 \pm 0.8$ ;  $p < 0.05$ )、発症から来院までの時間が短く ( $195 \pm 235$  min vs  $406 \pm 406$  min;  $p < 0.001$ )、来院時の Killip class が大きかった ( $2.7 \pm 1.3$  vs  $1.4 \pm 0.8$ ;  $p < 0.001$ )。早期再分極は 34 症例 (16%) に認められ、VF 発生

群においてその合併頻度は有意に高かった (48% vs. 12%;  $p < 0.001$ )。AMI 発症早期に 44% の症例で早期再分極が消失または認識不能となったが、一方、発症前に早期再分極が認められなかった群では AMI 後に早期再分極が新たに出現した例はなかった。多変量解析では、早期再分極の合併 (odds ratio = 7.30; 95% confidence interval 2.21–24.14;  $p < 0.01$ )、発症から来院までが 180 分以内 (odds ratio = 3.77; 95% confidence interval 1.13–12.59;  $p < 0.05$ )、来院時 Killip class が II 以上 (odds ratio = 13.60; 95% confidence interval 3.43–53.99;  $p < 0.001$ ) が VF 発生の独立した予測因子であった (表 1)。早期再分極の詳細を検討すると、下壁誘導のもの、振幅が高いもの、Notch 型のもの、Horizontal/descending 型のものが VF 発生と有意な関連を認めた。

### D. 考察

本研究では以下の知見が得られた。(1) AMI 患者の約 15% において、発症前 12 誘導心電図で早期再分極が認められた。(2) AMI 発症 48 時間以内に VF を発症した患者の約 50% において、発症前心電図で早期再分極が認められた。(3) 12 誘導心電図における早期再分極の存在は AMI 発症早期の VF 発生のリスクの増加に有意に関連していた。下壁誘導のもの、振幅が高いもの、Notch 型のもの、

表 1 心室細動発生に対する単変量・多変量解析

	単変量		多変量	
	オッズ比 (95% 信頼区間)	<i>p</i> 値	オッズ比 (95% 信頼区間)	<i>p</i> 値
年齢, 1 年毎	0.983 (0.945–1.022)	0.381	0.964 (0.912–1.019)	0.198
男性	7.832 (1.027–59.754)	0.047	7.353 (0.663–81.538)	0.104
発症から来院まで180分以内	2.468 (0.978–6.227)	0.056	3.767 (1.127–12.587)	0.031
Killip分類 > I	7.653 (2.815–20.807)	<0.001	13.598 (3.425–53.990)	<0.001
ピークCK > 3000 U/L	2.495 (0.989–6.291)	0.053	0.691 (0.212–2.252)	0.540
罹患冠動脈数 > 1	2.629 (0.980–7.052)	0.055	3.257 (0.926–11.460)	0.066
ST 上昇型心筋梗塞	5.677 (0.741–43.492)	0.095	2.574 (0.223–29.695)	0.449
高血圧	1.448 (0.508–4.130)	0.489	0.636 (0.176–2.305)	0.491
糖尿病	1.295 (0.521–3.219)	0.579	0.752 (0.231–2.454)	0.637
喫煙	1.374 (0.554–3.406)	0.493	0.937 (0.307–2.861)	0.908
早期再分極	6.629 (2.546–17.256)	<0.001	7.305 (2.210–24.144)	0.001

Horizontal / descending 型のもものが VF 発生と有意な関連を認めた。(4) AMI 発症早期に 44% の症例で早期再分極が消失または認識不能となった。(5) 発症前に早期再分極が認められなかった群では AMI 後に早期再分極が新たに出現した例はなかった。

これまでの報告で、特発性 VF 患者において、(1) 下壁誘導の J 波が多く認められること、(2) より高電位の J 波が認められること、(3) slur 型より notch 型の方が特異度が高いこと、(4) Horizontal / descending 型を呈する群で不整脈死のリスクが高いこと、が報告されている<sup>2-5)</sup>。急性心筋梗塞を対象とした本研究でも同様の結果であり、このような 12 誘導心電図所見は VF 発症のリスク増加に関連している可能性がある。

早期再分極所見が AMI 時の VF 発生に関わっている機序として、早期再分極症候群の機序同様、Ito チャネルなどの密度勾配が関与している可能性が示唆される<sup>6)</sup>。心電図の J 波形成には Na チャネル・Ca チャネルの他、外向き K チャネルである Ito チャネル、IK-ATP チャネル、IK-Ach チャネルが関与している。このうち外向き一過性 K チャネルである Ito チャネルは AMI 時の VF 発生に関与していることが報告されている。AMI 発症以前から、心室間あるいは心筋層間に Ito チャネルの密度勾配がある場合、早期再分極所見を呈すると考えられるが、このような症例が AMI になると、Ito チャネルの密度勾配が増強し、VF が発生しやすくなる可能性が考えられる。

## E. 結論

本研究により、早期再分極の存在は AMI 急性期の VF 発生リスクを増大させることが示唆された。

(参考文献)

- 1) Klatsky AL, et al. The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med.* 115; 171-177, 2003.
- 2) Haissaguerre M, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *New Engl J Med.* 358: 2016-2023, 2008.
- 3) Tikkanen JT, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *New Engl J Med.* 361: 2529-2537, 2009.
- 4) Patel RB, et al. Early repolarization associated with ventricular arrhythmias in patients with chronic coronary artery disease. *Circ Arrhythmia*

*Electrophysiol.* 3: 489-495, 2010.

- 5) Rosso R, et al. Risk of sudden cardiac death among young individuals with J waves end early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm.* 8: 923-929, 2011.
- 6) Antzelevitch C. Genetic, molecular, and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J.* 76: 1054-1065, 2012

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Hayashi M, Noguchi Y, Sato A, Yoshida K, Sekiguchi Y, Aonuma K. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. *Circulation Arrhythmia Electrophysiol.* April 24, 2012 (E-pub ahead of print)

### 2. 学会発表

- 1) Yoshihisa Naruse, Yoshie Harimura, Hiroshi Tada, Yuichi Noguchi, Hidetaka Nishina, Tomonari Hoshi, Sunao Toda, Akira Satoh, Yukio Sekiguchi, Kentaro Yoshida, Kazutaka Aonuma. Early Repolarization is an Independent Predictor of Occurrences of Ventricular Fibrillation in the Very Early Phase of Acute Myocardial Infarctions. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, August, 3, 2011. Yokohama, Japan.
- 2) Yoshihisa Naruse, Hiroshi Tada, Yoshie Harimura, Mayu Hayashi, Yuichi Noguchi, Noriyuki Takeyasu, Akira Satoh, Yukio Sekiguchi, Kentaro Yoshida, Kazutaka Aonuma. Early Repolarization is an Independent Predictor of Occurrences of Ventricular Fibrillation in the Very Early Phase of Acute Myocardial Infarctions. *Heart Rhythm Society 32nd scientific sessions.* May 5, 2011. San Francisco, USA.
- 3) Yoshihisa Naruse, Hiroshi Tada, Yoshie Harimura, Mayu Hayashi, Noriyuki Takeyasu, Akira Sato, Yukio Sekiguchi, Kentaro Yoshida, Kazutaka Aonuma. Concomitant early repolarization increases occurrences of ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarctions. The 4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific

Session, The 26th Annual Scientific Session of the Japanese Heart Rhythm Society, The 28th Annual Scientific Session of the Japanese Electrocardiology. November 13, 2011. Fukuoka, Japan.

- 4) Yoshihisa Naruse, Hiroshi Tada, Yoshie Harimura, Mayu Hayashi, Noriyuki Takeyasu, Akira Sato, Yukio Sekiguchi, Kentaro Yoshida, Kazutaka Aonuma. Concomitant early repolarization

increases occurrences of ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarctions. American Heart Association Scientific Sessions 2011. November 14, 2011. Orlando, USA

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

## 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

研究代表者 山岸良匡 筑波大学医学医療系 講師  
研究協力者 常岡秀和 筑波大学大学院人間総合科学研究科  
梅澤光政 茨城県立医療大学

### 研究要旨

本研究は、わが国の一般集団において、Brugada 心電図のうち典型的な波形を呈する Type I、Type II に加え、Type III や Brugada 心電図には分類されないが ST 上昇を伴う心電図に着目し、それぞれの有病率と健診成績との関連、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、昨年度までに収集した 3 対象地域の心電図について、循環器専門医による詳細な診断分析を行い、その結果を最新の追跡調査の結果と合わせて分析した。対象は CIRCS コホートの 5 地域のうち、秋田県農村、茨城県農村、大阪府近郊の 3 地域に居住する一般住民で、昭和 58 年から昭和 61 年までの 4 年間に健診の心電図検査を受診した心疾患・心房粗動の既往のない 40～64 歳の男女 7,178 名（男性 2,886 名、女性 4,292 名）である。対象者の心電図を、循環器専門医が Type I Brugada 心電図群、Type II/III Brugada 心電図群、非典型的な心電図群（Coved または Saddle-back 型で J 点が 0.2mV 未満）、非 Brugada 心電図群の 4 群に分類し、これらの Brugada 様心電図の有病率を求めた。また、対象者を平成 16 年末まで追跡し、各群の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、Type I Brugada 心電図群が 0.1%（8 人）、Type II/III Brugada 心電図群が 1.2%（84 人）、非典型的な心電図群が 3.2%（228 人）、非 Brugada 心電図群は 95.5%（6,858 人）であった。それぞれの群における急性死の件数はそれぞれ 0 件、1 件、7 件、50 件であった。非典型的な心電図群では、非 Brugada 心電図群に対する急性死の性年齢調整ハザード比は 5.0（2.3-11.1）と有意に高かった。Type I Brugada 心電図群、Type II/III Brugada 心電図群は症例数が少なく、性年齢調整ハザード比を求めることができなかった。本研究により、Brugada 症候群および非典型的な ST 上昇を有する心電図の日本人における有病率が明らかとなった。また、これまでに言われてきた典型的な Brugada 症候群だけでなく、非典型的な ST 上昇を伴う心電図所見についても、急性死のリスクに関わる可能性が明らかとなった。

### 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所見を有する症候群であり、致死的不整脈の発生により突然死をもたらす可能性が指摘されている。わが国でも夜間突然死などの急死は少なくないことから、Brugada 症候群の有病率が高い可能性があるが、疫学研究が進んでおらず、そのエビデンスは極めて少ない。欧米では、典型的な Brugada 心

電図である Type I、Type II に関する報告は多いが、比較的軽症の波形変化である Type III についての報告は少ない。また、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は、健診で比較的多く見受けられるものの、その臨床的・疫学的知見は国内・国外ともに皆無に近く、有病率も不明である。

本研究は、わが国の一般集団における Brugada 心電図およびそれに類似した非典型的な ST 上昇を伴う心電図の有病率を求め、健診の成績との関連を調査し、さらにその後の急性死発症率との関連を明らかにすることを目的とした。本年度は昨年度までに収集した心電図について、循環器専門医による詳細な診断を行い、その結果を最新の追跡調査の結果と合わせて、心電図の所見ごとに急性死発症率との関連を分析した。

## B. 研究対象と方法

対象は CIRCS コホートの 5 地域のうち、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診し、心筋梗塞・心房粗細動の既往のない 40～64 歳の男女 7,178 名（男性 2,886 名、女性 4,292 名）である。対象者の心電図を 4 名の循環器専門医が評価し、Type I Brugada 心電図群、Type II/III Brugada 心電図群、非典型的な心電図群（Coved または Saddle-back 型で J 点が 0.2mV 未満）、非 Brugada 心電図群の 4 群に分類した（分類基準の詳細は総括研究報告書を参照）。これらの対象者について、平成 16 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

7,178 名のうち、0.1%（8 人）が Type I Brugada 心電図群、1.2%（84 人）が Type II/III Brugada 心電図群、3.2%（228 人）が非典型的な心電図群、95.5%（6,858 人）が非 Brugada 心電図群に分類された。（表 1）

追跡期間中の急性死の発症件数は 58 件で、各群における件数は Type I Brugada 心電図群 0 件、Type II/III Brugada 心電図群 1 件、非典型的な心電図群 7 件、

表 1 心電図所見別、急性死の発生状況および発症ハザード比

	Type I Brugada 心電図	TypeII/III Brugada 心電図	非典型的 心電図	非Brugada 心電図
人数(人)	8	84	228	6858
急性死(件)	0	1	7	50
性年齢調整ハザード比	-	-	5.0 (2.3-11.1)	1.0

非 Brugada 心電図群 50 件であった。各群における急性死の発生率は 0%、1.2%、3.1%、0.7%であった。

非典型的な心電図群における非 Brugada 心電図群に対する急性死発生の性年齢調整ハザード比は 5.0 (2.3-11.1) と有意に高かった。Type I Brugada 心電図群および Type II/III Brugada 心電図群では発症者数が少なく求められなかった。

## D. 考察

昨年度までの報告と比べ、対象者をやや若年に絞った本年度の対象者においても、Brugada 様心電図の有病率はほぼ一致した。また、日本人一般集団では、典型的な Brugada 心電図（TypeI, II 及び III）に比べ、Brugada 心電図には該当しないものの非典型的な ST 上昇を示す心電図所見の有病率が高いことが明らかとなった。

今回の分析では、TypeI～III Brugada 心電図を有する者の急性死のリスクについては、発症数が少なく検討できなかったが、従来注意を払われてこなかった、非典型的な ST 上昇を示す心電図所見を有する者における急性死のリスクが高いことが明らかとなった。

## E. 結論

日本人一般集団における、TypeI～III Brugada 心電図および Brugada 心電図には該当しないものの非典型的な ST 上昇を示す心電図所見の有病率が示された。また、後者については、急性死のリスクが高い可能性が示された。

## 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

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



心電図健診による長期にわたる疫学調査：  
心臓性急死の栄養学的危険因子および  
心臓性急死の危険因子保有率に関する調査研究

分担研究者 大平哲也 大阪大学大学院医学系研究科 准教授  
磯 博康 大阪大学大学院医学系研究科 教授  
研究協力者 丸山皆子 大阪大学大学院医学系研究科 公衆衛生学  
特別研究員

研究要旨

本研究では、これまで25年以上に亘って循環器疾患の疫学研究を実施している地域集団を対象として、Prospective nested case-control study より心臓性急死と栄養素摂取量との関連について疫学的に明らかにすることと心臓性急死発症のリスクを有する者の頻度を疫学的に明らかにすることを目的とした。ベースラインが1973年～2001年の間に4地域の循環器健診を受診し、かつ24時間食事思い出し法による食事調査を実施した10,481人を対象として、1981年～2005年までに心臓性急死を発症した77症例と、地域・性別・循環器健診受診年・健診受診時年齢を1対2でマッチさせた対照（n = 154）を分析対象とし、栄養素別に心臓性急死発症要因のオッズ比を算出した。その結果、葉酸摂取量は心臓性急死発症との間に負の関連傾向が見られ、第4四分位の心臓性急死発症 OR は0.32（95% CI, 0.12-0.82）と、有意にリスクが低かった。一方、ビタミンB6・B12の各摂取量と心臓性急死発症との間に有意な関連はみられなかった。

次に、心臓性急死のリスクファクターを有する者の頻度について、同対象地域住民の内、1980年以降に循環器健診を受診した者を対象として、心臓性急死のリスクファクターを有する者の頻度の推移を検討した。さらに同地域住民における2001～05年の循環器健診受診者（男4,900人、女8,082人）を対象として、心臓性急死のリスクファクター（高血圧、糖尿病、現在喫煙、major ST-T異常）を有する者の頻度を検討した。高血圧有病率は、男女ともに1995年までは低下傾向が認められたが、1995年以降その傾向は認められず明らかな変化はなかった。糖尿病有病率は、男女ともに1981年から増加傾向が認められた。

以上の結果より、わが国の心臓性急死の危険因子を初めて前向き研究で検討し、心臓性急死の予防には高血圧管理、喫煙および糖尿病対策が特に重要であると考えられた。心臓性急死予防における葉酸摂取の有用性が示唆された。

A. 研究目的

我々は、長期間疫学調査を実施してきた地域住民を対象（約60,000人）として心臓性急死の悉皆調査を行い、その推移を検討した。その結果、1981年～2005年の25年間において心臓性急死発症者471名を抽出し、1981年～1995年と1991年～

2005年に分けて心臓性急死発症率の傾向を解析したところ、1995年までは低下傾向が認められたが、1995年以降はその傾向は認められずむしろ漸増傾向にあることを確認した。さらに、471名のうち、以前に健診を受診した者を対象として、Nested case-control study により心臓性急死のリスクファク

ターを検討した結果、高血圧、糖尿病、喫煙、心房細動、心電図 ST-T 異常、左室肥大（左室高電位）、心拍数が有意に心臓性急死発症のリスクの上昇と関連していた。

心臓性急死の予防には、これらの危険因子の管理と、その原因となる生活習慣の改善が重要であり、地域住民において心臓性急死と食習慣との関連を明らかにすることは、今後、わが国の心臓性急死予防のための食事からのアプローチを行う上で重要である。欧米では、葉酸、ビタミン B6、およびビタミン B12 の栄養素が欠乏すると血液中のホモシステイン濃度は上昇し、虚血性心疾患や脳卒中のリスクの増加と関連すること、また、食事からのこれらの栄養素の摂取量が少ないことと急性心筋梗塞発症のリスクが増加と関連することが報告されている。しかしながら、わが国において、これらの栄養素および脂肪酸摂取と心臓性急死発症との関連についての報告はない。

そこで本研究では、これまで 25 年以上に亘って循環器疾患の疫学研究を実施している地域集団を対象として、Prospective nested case-control study より心臓性急死と栄養素摂取量との関連について疫学的に明らかにすることと心臓性急死発症のリスクを有する者の頻度を疫学的に明らかにすることを目的とする。

## B. 研究対象と方法

本研究の対象集団は①秋田県 I 町（総人口：6,116 人/2000 年）、②茨城県 K 町（総人口：17,145 人/2000 年）、③大阪府 Y 市 M 地区（総人口：23,492 人/2000 年）、④高知県 N 町（総人口：17,240 人/2000 年）である。

ベースラインが 1973 年～2001 年の間に各地域の循環器健診を受診し、かつ 24 時間食事思い出し法による食事調査を実施した 10,481 人を対象として、1981 年～2005 年までの心臓性急死発症の調査を行い、77 症例の心臓性急死発症を同定し、地域・性別・循環器健診受診年（±3 年）・健診受診時年齢（±3 歳）を 1 対 2 でマッチさせた対照（n = 154）を無作為に選択した。

24 時間思い出し法による食事調査をもとに、エネルギー調整後摂取量とその栄養素摂取量をそれぞれ算出した。条件付きロジスティック回帰分析を用いて、栄養素別に心臓性急死発症要因のオッズ比を算出し、栄養素と心臓性急死の発症要因を分析した。尚、各栄養素は摂取量を 4 分位に分けて最も摂

取量が少ないグループに比したオッズ比を算出した。調整変数として、総エネルギー量、高血圧、糖尿病、肥満、現在喫煙、カルシウム摂取量、マグネシウム摂取量を用いた。

さらに、同対象地域住民の内、1981 年以降に循環器健診を受診した者を対象として、心臓性急死のリスクファクターを有する者の頻度を年度別（1981～85 年、1986～90 年、1991～95 年、1996～2000 年、2001～05 年）に調べ、その頻度の推移を検討した。そして同地域住民における 2001～05 年の循環器健診受診者（男 4,900 人、女 8,082 人）を対象として、Nested Case-Control Study で得られた結果（高血圧、糖尿病、現在喫煙、major ST-T 異常）に基づき、心臓性急死のリスクファクターを有する者の頻度を検討した。

## C. 研究結果

身体所見と心電図所見による対象者の特性（表 1）を比較した結果、最大血圧値と最小血圧値および高血圧（最大血圧  $\geq 140\text{mmHg}$  または最小血圧  $\geq 90\text{mmHg}$  または高血圧治療中）は、心臓性急死発症のリスクの上昇と有意に関連した（p 値：最大血圧 = 0.006、最小血圧 = 0.026、高血圧 = 0.001）。一方、肥満、血糖値、糖尿病、総コレステロール値、脂質異常、現在喫煙について関連がみられなかった。さらに心電図からは、期外収縮（上室性/心室性）と心臓性急死との間に有意な関連がみられた（P 値 = 0.031）。栄養摂取状況による対象者の特性（表 2）をみると、どの栄養素についても、心臓性急死発症との関連は認められなかったが、エネルギー調整後の栄養摂取量について、心臓性急死発症のオッズ比（表 3）を算出した結果、葉酸摂取量が増えれば、心臓性急死発症のリスクは低下する傾向が見られた。一方、脂質摂取、脂肪酸摂取と心臓性急死との間に一定の関連はみられなかった（表略）。

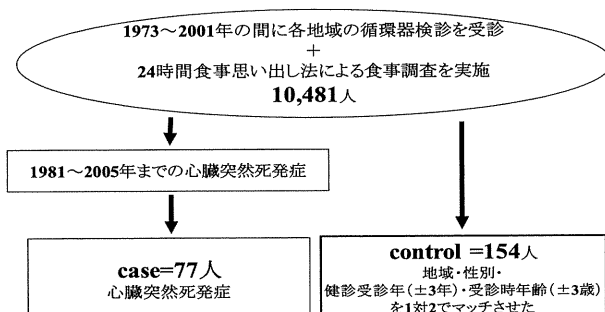


図 1 解析対象者の同定

次に、高血圧、糖尿病、現在喫煙、肥満度を調整変数として用いて、栄養素摂取量別に心臓性急死発症のオッズ比（表3）を算出すると、葉酸摂取量が最も少ないグループ（最小四分位）に比べて、最も多いグループ（最大四分位）では、OR = 0.32（95% CI : 0.12-0.82）であり、有意なリスクの低下が認められた。葉酸と同様のビタミンB群であるビタミンB6〔OR = 1.25（95% CI : 0.49-3.21）〕およびビタミンB12〔OR = 0.83（95% CI : 0.34-1.98）〕の摂取量と心臓性急死発症との間には、有意な関連は認められなかった。さらに、カルシウム摂取量とマグネシウム摂取量を調整変数として加えて、心臓性急死発症のオッズ比を算出した結果、前項と同様に、葉酸摂取量が最も少ないグループ（最小四分位）に比べて、最も多いグループ（最大四分位）では、OR = 0.22（95% CI : 0.06-0.80）であり、リスクの低下が同様にみられた。一方、ビタミンB6、ビタミンB12の摂取量と心臓性急死発症のリスクとの間には、有意な関連は認められなかった。

心臓性急死のリスクファクターを有する者の頻度

について、高血圧有病率は、男女ともに1995年までは低下傾向が認められたが、1995年以降その傾向は認められず明らかな変化はなかった。男性における現在喫煙者の割合は、1981年から減少し続けていた。糖尿病有病率は、男女ともに1981年から増加傾向が認められた。BMIおよび肥満者の割合は、男性では増加傾向が認められた一方、女性では、減少し続けていた（表4-1, 表4-2）。心電図上のmajor ST-T異常については、女性ではその頻度は減少傾向であったものの、男性ではほぼ同じ頻度の推移であった。さらに、2001年～05年の健診結果より、高血圧（OR 1.52）は、男44.6%、女33.6%、糖尿病（OR 2.24）は、男9.7%、女4.4%、現在喫煙（OR 1.70）は、男44.6%、女7.1%、major ST-T異常（OR 3.12）は、男3.9%、女4.8%であった。これら4つのリスクファクターにおいて、1つ以上有する者は、男75.2%、女45.5%であった。そして2つ以上では男25.7%、女6.8%、3つ以上では男3.6%、女0.5%であった。

表1 身体所見と心電図所見による対象者の特性

		SCD cases(n=77)		Controls(n=154)		p値
年齢*		58.7	(9.5)	58.0	(9.3)	...
性別(女性)*	%	35.1		35.1		...
Body mass index	kg/m <sup>2</sup>	23.9	(3.3)	23.5	(3.3)	0.360
最大血圧	mmHg	143	(20)	135	(21)	0.006
最小血圧	mmHg	85	(13)	81	(11)	0.026
高血圧(最大血圧 $\geq$ 140 または 最小血圧 $\geq$ 90 または高血圧治療中)	%	73		49		0.001
血糖値	mg/dl	149		133		0.164
糖尿病(空腹時血糖値 $\geq$ 126 または 糖尿病治療中)	%	12.5		6.8		0.225
総コレステロール	mg/dl	197		197		0.914
脂質代謝異常(総コレステロール $\geq$ 220 または高コレステロール血症治療中)	%	22.5		23.6		0.866
多量飲酒(2合以上/日)	%	27.0		28.1		0.869
現在、喫煙	%	40.8		39.0		0.790
<b>心電図所見</b>						
心拍数	回/分	69	(16)	67	(11)	0.360
心房細動	%	5.2		2.0		0.175
期外収縮(上室性/心室性)	%	7.8		2.0		0.031
major ST-T異常	%	9.1		3.9		0.1063
minor ST-T異常	%	27.3		16.9		0.064
PQ延長(PQ間隔 $>$ 0.22sec)	%	1.3		1.3		1.000
Wide QRS(QRS間隔 $>$ 0.12sec)	%	1.3		2.6		0.523
左室肥大(左室高電位)	%	29.9		21.4		0.158
異常Q波(MS1-1-1~1-2-7)	%	1.3		1.3		1.000

## D. 考察

先行研究では、葉酸、ビタミン B6、およびビタミン B12 の栄養素が欠乏すると血液中のホモシステイン濃度は上昇し、虚血性心疾患や脳卒中のリスクの増加と関連することや、食事からのこれらの栄養素の摂取量が少ないことと急性心筋梗塞発症の

リスクが増加と関連することが報告されている。その機序として、葉酸、ビタミン B6、およびビタミン B12 はホモシステインからのメチオニンの生成において、重要な酵素補助因子であるため、これらの栄養素が不足することにより、ホモシステインが酸化される過程で酸素ラジカルを生成し、血管内皮障

表 2 栄養素状況による対象者の特性

		SCD cses(n=77)		Controls(n=154)		p値
エネルギー摂取量	kcal	1982	(620)	1992	(616)	0.908
たんぱく質 (g/day)	g	72.8	(17.5)	72.4	(17.3)	0.883
脂質	g	39.4	(17.2)	39.8	(16.4)	0.875
炭水化物	g	298.4	(51.4)	302.0	(47.0)	0.606
ナトリウム	mg	4440	(1612)	4612	(1674)	0.458
カリウム	mg	2743	(992)	2687	(775)	0.668
カルシウム	mg	496	(260)	519	(209)	0.497
マグネシウム	mg	282	(92)	288	(72)	0.583
ビタミンA	μg	537	(367)	583	(452)	0.404
ビタミンC	μg	132	(91)	152	(132)	0.174
ビタミンE	μg	6.3	(2.6)	6.6	(2.7)	0.488
ビタミンV6	μg	1.53	(0.42)	1.49	(0.44)	0.487
ビタミンV12	μg	9.05	(8.58)	9.61	(11.64)	0.682
葉酸	μg	362	(186)	395	(170)	0.179
飽和脂肪酸	g	10.0	(4.9)	10.4	(5.2)	0.625
一価不飽和脂肪酸	g	13.2	(7.3)	13.1	(6.6)	0.875
多価不飽和脂肪酸	g	10.4	(4.9)	10.3	(4.4)	0.939
コレステロール	mg	309	(234)	306	(201)	0.924
食物繊維	g	13.3	(5.6)	13.4	(4.4)	0.902
水溶性食物繊維	g	2.7	(1.4)	2.6	(1.1)	0.716
不溶性食物繊維	g	10.2	(4.4)	10.2	(3.5)	0.911

表 3 栄養素摂取別にみた心臓性急死発症のオッズ比

栄養素	cases	controls	OR†	95%CI	p for trend	OR‡	95%CI	p for trend	OR §	95%CI	p for trend
<b>葉酸 (μg/day)</b>											
Lowest	28	39	1.00			1.00			1.00		
Second	18	38	0.67	0.33 - 1.37		0.56	0.26 - 1.22		0.50	0.21 - 1.21	
Third	18	39	0.63	0.30 - 1.34		0.58	0.25 - 1.34		0.63	0.23 - 1.71	
Highest	13	38	0.44	0.19 - 1.03	0.06	0.32	0.12 - 0.82	0.02	0.22	0.06 - 0.80	0.02
<b>ビタミンB6 (μg/day)</b>											
Lowest	16	39	1.00			1.00			1.00		
Second	18	38	1.14	0.51 - 2.55		1.10	0.46 - 2.61		1.28	0.49 - 3.33	
Third	23	39	1.43	0.66 - 3.06		1.24	0.53 - 2.91		1.83	0.68 - 4.93	
Highest	20	38	1.32	0.55 - 3.16	0.50	1.25	0.49 - 3.21	0.64	1.89	0.62 - 5.80	0.46
<b>ビタミンB12 (μg/day)</b>											
Lowest	22	39	1.00			1.00			1.00		
Second	15	38	0.70	0.31 - 1.58		0.54	0.22 - 1.33		0.64	0.24 - 1.71	
Third	21	39	0.92	0.43 - 1.98		0.82	0.36 - 1.90		0.99	0.41 - 2.42	
Highest	19	38	0.88	0.40 - 1.89	1.00	0.83	0.34 - 1.98	0.86	1.11	0.44 - 2.80	0.74

†調整変数(総エネルギー量)

‡調整変数(総エネルギー量、高血圧、糖尿病、肥満、現在喫煙)

§調整変数(総エネルギー量、高血圧、糖尿病、肥満、現在喫煙、カルシウム摂取量、マグネシウム摂取量)