

201128104B

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22～23年度 総合研究報告書

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. 心電図健診による長期にわたる疫学調査：

心臓性急死の危険因子とその予防に関する調査研究 .....	12
	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

2. 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 .....

19	大阪府立健康科学センター 岡田 武夫
----	--------------------

3. 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 .....

23	大阪府立健康科学センター 北村 明彦
----	--------------------

4. 住民健康診査における心電図所見の予後と危険因子 .....

27	獨協医科大学 西連地利己
	茨城県保健福祉部 入江ふじこ

5. 心電図健診による睡眠呼吸障害に関する調査研究 .....

34	愛媛大学大学院医学系研究科 谷川 武
----	--------------------

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....

38
----

IV. 研究成果刊行物・別刷 .....

39
----

## 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
分担研究者	村越伸行	筑波大学医学医療系循環器内科
	冨田 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
	山岸良匡	筑波大学医学医療系社会環境医学

### 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（Brugada）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。また、近年、12誘導心電図の下壁誘導あるいは側壁誘導のJ波増高を示す早期再分極症候群（early repolarization syndrome）が報告され、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。本研究は、一般住民健診のデータベースおよび病院受診者のデータベースをもとに、ブルガダ症候群あるいは早期再分極症候群の罹患率・患者背景・長期予後を明らかにし、どのような背景を有する患者に突然死が多く発生するのかを明らかにし、突然死の抑制に貢献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幅が延長し、下壁誘導に早期再分極所見を認めることが多かった。本研究における約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		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
青沼 和隆	筑波大学医学医療系循環器内科 教授	西連地利己	獨協医科大学公衆衛生学講座 准教授
研究分担者		磯 博康	大阪大学大学院医学系研究科 公衆衛生学 教授
村越 伸行	筑波大学医学医療系循環器内科 講師	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
関口 幸夫	筑波大学医学医療系循環器内科 講師	山岸 良匡	筑波大学医学医療系社会健康 医学 講師
冨田 浩	筑波大学医学医療系循環器内科 准教授		

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
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 恭知	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%は原因不明の突然死症候群として扱われている。Brugada (ブルガダ) 症候群は12誘導心電図の右側胸部誘導 (V1-V3 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。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) が報告され<sup>2)</sup>、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J波の増高する程度や出現する誘導などに違いがあるものの、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る<sup>3)</sup>。しかしながら、本邦における実態、特に一般住民における長期予後は十分に明らかになっていない。本研究は、ブルガダ症候群とその類似の病態である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・臨床背景・予後を明らかにし、突然死の抑制に寄与することを目的とした。

## B. 研究対象と方法

### (研究1)

一般住民の心電図健診におけるブルガダ型心電図の長期予後

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>1)</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、各群の突然死発生率を算出した。

### (研究2)

早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

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もしくは電気的除細動を要した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。

(研究 3)

ブルガダ症候群における SCN5A 遺伝子変異の検索

筑波大学附属病院にてブルガダ症候群と診断された発端者 19 症例に対し遺伝子解析に関するインフォームド・コンセントを行った。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 を抽出した。ナトリウムチャンネル 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、シークエンサー (ABI310) を用いて、ダイレクトシークエンス法により、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した。

C. 研究結果

(研究 1)

一般住民の心電図健診におけるブルガダ型心電図の長期予後

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

心電図群 (type I)、(3) 非典型的ブルガダ型心電図群 (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。

Brugada 型心電図の有病率は、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、典型的ブルガダ症候群・非典型的ブルガダ型心電図群・非特異的 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、典型的ブルガダ症候群で 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

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

表 1 各群の背景因子および突然死数・全死亡数

	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%)	

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 1 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。

## (研究 2)

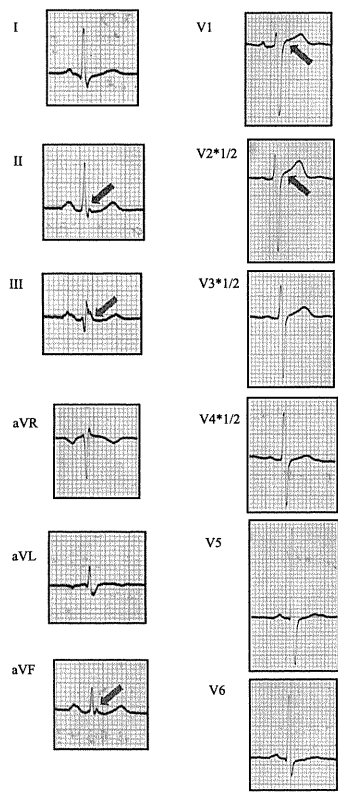
### 早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

AMI220 症例のうち 21 症例 (10%) で発症 48 時間以内の持続性 VF が観察された。VF 発生群は非

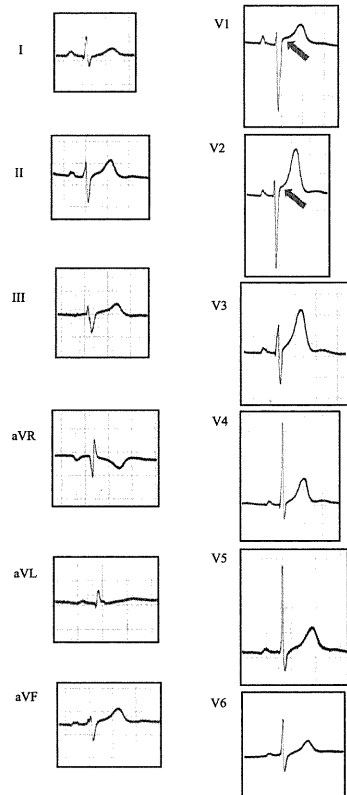
発生群に比べ男性が多く (95% vs 72%;  $p < 0.05$ )、病変枝数が多く ( $2.0 \pm 0.8$  vs  $1.7 \pm 0.8$ ;  $p < 0.05$ )、発症から来院までの時間が短く ( $195 \pm 235$  min vs  $406 \pm 406$  min;  $p \ll 0.001$ )、来院時の Killip class が大きかった ( $2.7 \pm 1.3$  vs.  $1.4 \pm 0.8$ ;  $p < 0.001$ )。早期再分極は 34 症例 (16%) に認められ、VF 発生群においてその合併頻度は有意に高かった (48% vs. 12%;  $p < 0.001$ )。多変量解析では、早期再分極の合併 (odds ratio (OR) = 7.30; 95% confidence interval (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 (表 5)。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。

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

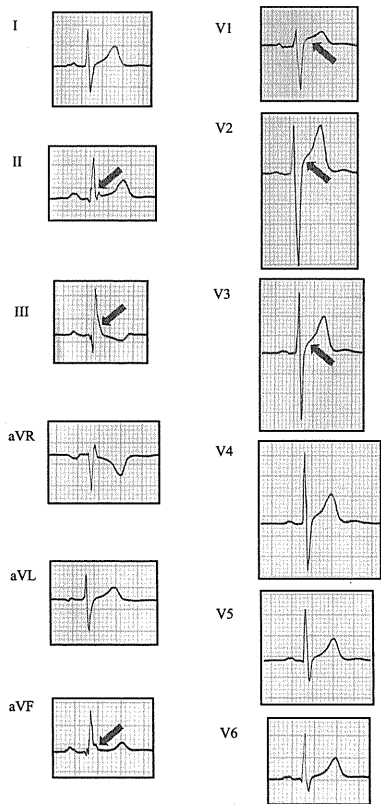
	非特異的 J 点上昇		p 値
	突然死群	非突然死群	
人数 (%)	7 (3.1%)	221 (96.9%)	
患者背景			
登録時年齢, 年	50.6 ± 6.5	50.3 ± 7.1	NS
性別, 男性人数 (%)	7 (100.0%)	209 (94.6%)	NS
身長, cm	161.7 ± 5.1	161.2 ± 12.8	NS
体重, kg	62.5 ± 9.0	59.8 ± 8.8	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.9 ± 3.5	22.9 ± 2.3	NS
高血圧有病者, 人数 (%)	4 (57.1%)	93 (42.1%)	NS
収縮期血圧, mmHg	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	-



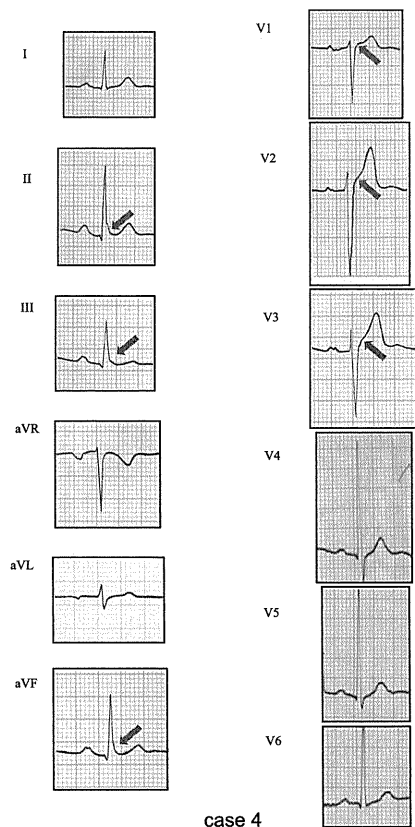
case 1



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

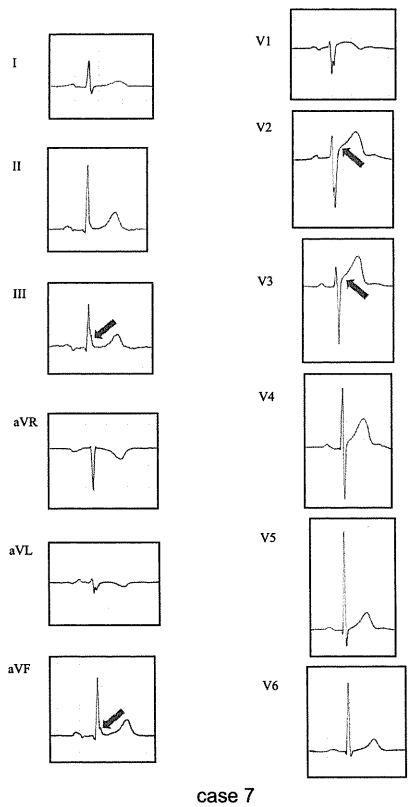
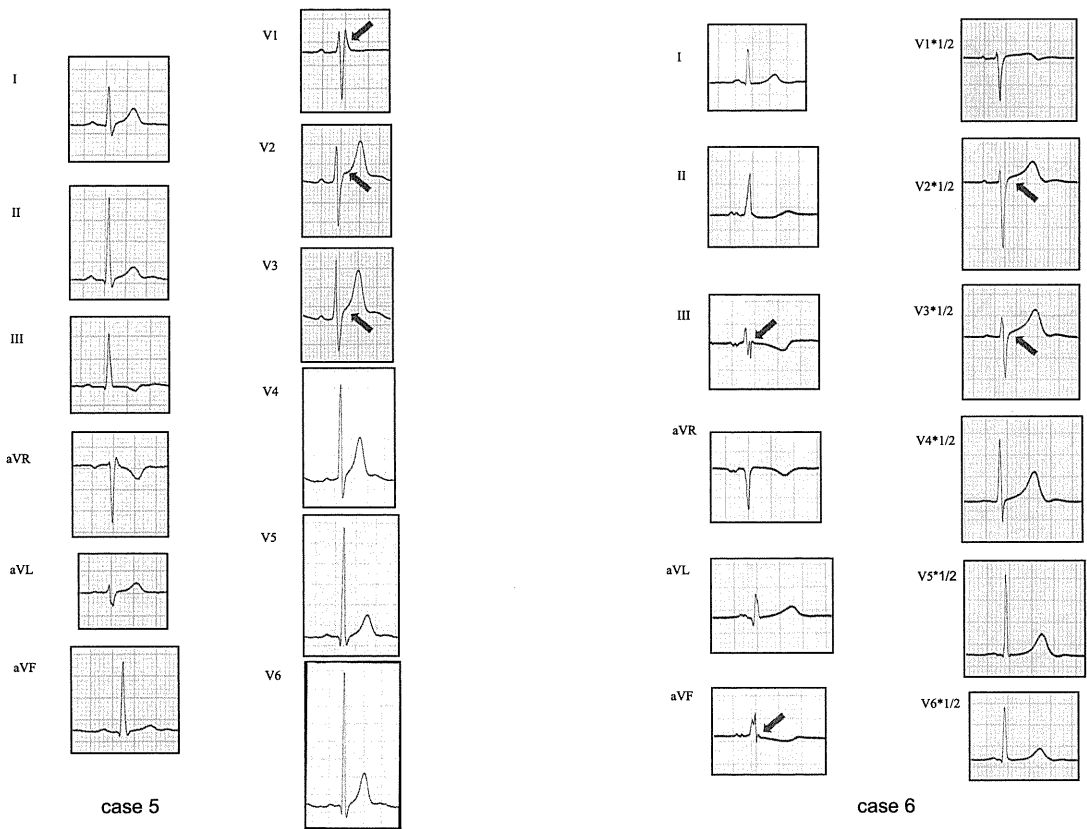


図1 (続き) 突然死した非特異的J点上昇を認める7症例



### (研究 3)

#### ブルガダ症候群における SCN5A 遺伝子変異の検索

ブルガダ症候群と診断された発端者 19 例から遺伝子解析に関する同意が得られた。解析結果のまとめを表 6 に示す。19 例中、1 例でミスセンス変異 (W1095C) が認められ、6 例で SCN5A ミスセンス多型が認められた (R1193Q 4 例、H558R 4 例、合併 2 例)。

### D. 考察

#### (研究 1)

#### 一般住民の心電図健診におけるブルガダ型心電図の長期予後

一般住民健診を対象とした疫学研究により、典型的ブ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

表 4 突然死した非特異的 J 点上昇を認める 7 症例

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.

表 5 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)	p 値	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 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

在していることが示唆された。Brugada らの報告<sup>4)</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>5)</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>6)</sup>している。我が国の特発性心室細動の症例登録・追跡調査を行ってい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。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>2)</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、J wave 症候群という一つの疾患概念に属する類縁疾患である可能性がある<sup>3)</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った。本研究で新たに提唱された前胸部誘導にみられる非特異的 J 点上昇は、従来のブルガダ症候群の診断基準には当てはまらず、かつ増高 J 波の出現する誘導の違いから、これまでに報告された早期再分極症候群にも合致しない症候群であり、両者のオーバーラップした概念を有していると考えられる。一方で、ブルガダ症候群は経時的な心電図の波形変化を来すことが知られており、前胸部誘導の非特異的 J 点上昇は潜在性ブルガダ症候群の一波形変化をみているのかもしれない。いずれにせよ、前胸部誘導の J 波増高についても突然死を来しうる J wave 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。

## （研究 2）

### 早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

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

表 6 SCN5A 遺伝子解析を行ったブルガダ症候群 19 例

age	gender	nucleotide change	amino acid change	diagnosis	ECG type	VF/VT	syncope	FH	ICD	PH
39	M			Brugada	coved, I	-	-	-	-	
44	M			Brugada	saddle, II	-	-	+	+	
51	M	G3578G/A	R1193Q	Brugada	coved, I	-	+	+	+	HL
27	M	G3578G/A	R1193Q	Brugada	coved, III	VT	-	-	-	
66	M	A1673A/G, G3578G/A	H558R, R1193Q	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	A1673A/G	H558R	Brugada	saddle, II	-	+	-	-	ileus
32	M			Brugada	saddle, III	-	-	-	+	HL
40	M	A1673A/G	H558R	Brugada	coved, I	-	-	+	-	
37	M			Brugada	coved, I	-	-	+	+	SAS, depression
64	M			Brugada	saddle, II	-	+	+	+	SAS
50	M			Brugada	coved, I	VF	+	-	+	
30	M	A1673A/G, G3578G/A	H558R, R1193Q	Brugada	saddle, III	-	+	-	+	
40	M			Brugada	saddle, III	-	-	-	-	
58	M	G3285G/T	W1095C	Brugada	saddle, II	-	+	+	+	MK
50	M			Brugada	coved, I	-	+	-	+	HL
31	M			Brugada	coved, I	VF	+	-	+	

FH: familial history; ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator; PH: past medical history; HL: hyperlipidemia (dyslipidemia); HT: hypertension; OMI: old myocardial infarction; PAF: paroxysmal atrial fibrillation; SAS: sleep apnea syndrome

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、Horizontal / descending 型のものが 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>7,8)</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>3)</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。

### (研究 3)

ブルガダ症候群における SCN5A 遺伝子変異の検索  
本研究では 1 症例でアミノ酸の変化を伴う SCN5A 遺伝子のミスセンス変異 (G3285T、W1095C) が検出された (図 1)。ブルガダ症候群に関連したチャネル機能異常を引き起こす遺伝子変異は、主に 6 つの膜貫通領域、ポア領域、電位センサー領域に存在することが多いのに対し、ドメイン間の変異は健常者にも認められ、チャネル機能に変化をもたらさない変異の可能性がある<sup>9)</sup>。本研究で新たに見出された W1095C 変異は第二・第三ドメイン (DII-DII) 間に位置しており、チャネル機能への影響については、今後パッチクランプ法などでの検証が必要である。

SCN5A の R1193Q 多型 (1193 アミノ酸のア르기ニンからグルタミンへの変化) 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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。R1193Q 多型を有する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<sup>12)</sup>、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。

H558R 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<sup>13)</sup>。

## E. 結論

- (1) 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 点上昇は突然死の危険因子であることが示唆された。前胸部誘導の非特異的 J 点上昇は対照と比較して約 5 倍突然死率が高く、J wave 症候群の一タイプとして認識する必要がある。
- (2) 12 誘導心電図における下壁誘導の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。
- (3) ブルガダ症候群と診断された 19 例において SCN5A 遺伝子解析を行い、1 症例で変異を、6 症例でアミノ酸変化を伴う多型を見出した。

### (参考文献)

- 1) 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.
- 2) Haissaguerre M, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *New Engl J Med*. 358:2016-2023, 2008.
- 3) Antzelevitch C. Genetic, molecular, and cellular

mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J*. 76: 1054-1065, 2012

- 4) 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.
- 5) Priori SG, et al. Natural history of Brugada syndrome; Insights for risk stratification and management. *Circulation*. 105: 1342-1347, 2002.
- 6) 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.
- 7) Tikkanen JT, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *New Engl J Med*. 361: 2529-2537, 2009.
- 8) Rosso R, et al. Risk of sudden cardiac death among young individuals with J waves and early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm*. 8: 923-929, 2011.
- 9) Kapplinger JD, et al. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 7: 33-46, 2010
- 10) Huang H, et al. Nav1.5/R1193Q polymorphism is associated with both long QT and Brugada syndromes. *Can J Cardiol*. 22 (4): 309-313, 2006
- 11) Hwang HW, et al. R1193Q of SCN5A, a Brugada and long QT mutation, is a common polymorphism in Han Chinese. *J Med Genet*. 42 e7, 2005,
- 12) Qiu X, et al. Patient with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and SCN5A mutation (R1193Q polymorphism) associated with Brugada type 2 electrocardiographic pattern. *J Electrocardiol*. 42: 250-253, 2009
- 13) Lizotte E, et al. Genetic modulation of Brugada syndrome by a common polymorphism. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 20: 1137-1141, 2009

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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. Classification and assessment of computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiograms. *Heart Rhythm*. 7 (11): 1660-1666, 2010

- 2) 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)
- 3) Murakoshi N, Tsuneoka H, Yamagishi K, Yokoyama Y, Xu D, Igarashi M, Yamasaki H, Ito Y, Kitamura A, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Sekiguchi Y, Tada H, Takagi M, Iso H, Aonuma K. Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Jap J Electrocardiol*. 32 (Supple 1): S1-107-S1-111, 2012.
- 4) 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) 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. The prevalence and over 20 years long term prognosis of the Brugada-type electrocardiogram: From the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Heart Rhythm* 2010. (May 13, 2010. Denver, Colorado, USA)
- 2) 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、太平哲也、谷川 武、関口幸夫、埴田 浩、高木雅彦、磯 博康、青沼和隆. 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 (J-IVFS) (2011年2月12日)
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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

#### G. 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： 心臓性急死の危険因子とその予防に関する調査研究

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

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及び健診データを用いて、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、高知における30～84歳の地域住民の内、1975～2005年に健診を受けた26,870人を対象としてNested case-control studyの手法を用いて心臓性急死と心電図等の健診所見との関連についての検討を行った。また、同様に秋田、茨城、大阪の18,335人を対象として、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、239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、健診所見のリスクを検討した結果、高血圧、糖尿病、喫煙、major ST-T異常、心電図上左室肥大所見、心拍数がそれぞれ独立して心臓性急死の発症と関連していた。また、24時間思い出し法による栄養調査の分析では、葉酸摂取量と心臓性急死との間に負の関連がみられた。さらに、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、全対象者においては心拍数の増加およびmajor ST-T異常が、また中壮年期では下壁誘導でみられる早期再分極パターンが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。

次に、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、心臓性急死の発症の予測には、健診での心電図から得られた心拍数、major ST-T所見、左室肥大所見、及び早期再分極パターンが有用であり、また、そ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。

### 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。1981 年～2005 年の 25 年間に於いて 471 人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 (Maruyama M, et al. BMJ Open, 2012)。

この結果を踏まえて本研究では、長期間疫学調査を実施してきた地域住民を対象として、健診で実施された心電図所見等の健診所見と心臓急性死との関連を検討すること、及びその解析の結果をもとに、心臓急性死のリスクファクターの推移、及びリスクファクターを有する者の頻度を算出することを目的とした。これにより、心臓性急性死に対する健診での心電図検査およびその他の検査の有用性が明らかになり、心臓性急性死の予防のために具体的な対策

を講じることが可能になると考えられる。

## B. 研究対象と方法

本研究の対象集団は Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) として長期間疫学調査が行われている下記の地域集団である。①秋田県 I 町 (総人口: 6,116 人 /2000 年)、②茨城県 C 市 K 地区 (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)。

### 研究 1) 心臓性急死の危険因子に関する疫学研究

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 26,870 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。

健診における高血圧、糖尿病、脂質異常、肥満度等の所見および飲酒、喫煙等の生活習慣と心臓性急死との関連を 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

表 1 心臓性急死に対する各循環器危険因子の多変量調整 \* オッズ比 (OR)、集団寄与危険度 (PAF)、及び 95% 信頼区間 (CI)、CIRCS

循環器危険因子	OR	95%CI	PAF	95%CI
高血圧	1.52	1.05 - 2.19	23.0	2.9 - 39.0
糖尿病	2.24	1.23 - 4.07	8.1	2.2 - 13.7
現在喫煙	1.70	1.13 - 2.57	15.3	3.8 - 25.5
心電図所見				
心拍数, >=76 vs <61 回/分	1.85	1.10 - 3.12	14.8	3.4 - 24.9
心房細動	2.30	0.98 - 5.36	3.1	-0.3 - 6.3
上室性/心室性期外収縮	1.06	0.62 - 1.80	0.6	-5.2 - 6.1
Major ST-T 変化	3.12	1.89 - 5.15	14.5	8.0 - 20.5
Minor ST-T 変化	0.99	0.67 - 1.48	-0.2	-12.1 - 10.4
Wide QRS, >0.12sec	2.18	0.97 - 4.89	2.7	-0.5 - 5.8
Left high amplitude R wave	1.48	1.02 - 2.15	10.5	0.4 - 19.5
異常 Q 波	1.50	0.44 - 5.09	1.0	-2.0 - 3.8

\*肥満度、多量飲酒、及び表中の因子を調整した値。

PAF: population attributable risk fraction.

した。

## 研究 2) 心臓性急死と心電図健診における早期再分極所見に関する疫学研究

秋田県 I 町、茨城県 C 市 K 地区、大阪府 Y 市 M 地区を対象集団として、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。

## 研究 3) 心臓性急死と栄養摂取に関する疫学研究

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。

## 研究 4) 心臓性急死のリスクファクターの有病率についての疫学研究

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

### 研究 1) 心臓性急死の危険因子に関する疫学研究

フォローアップ期間中、239 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

表 2 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)



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。健診データ及び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、高血圧（オッズ比（OR）：1.52, 95%信頼区 域（95%CI）：1.23-4.07）、糖尿病（OR：2.24, 95%CI：1.89-5.15）、喫煙（OR：1.70, 95%CI：1.13-2.57）、major ST-T abnormality（OR：3.12, 95%CI：1.89-5.15）、left ventricular high amplitude R wave（OR 1.48, 95%CI 1.02-2.15）、心拍数増加（76回以上/分）（OR 1.85, 95%CI 1.10-3.12）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（表1）。また、集団寄与危険度割合（PAF）を計算した結果、心臓性急死に最も影響するリスクファクターは高血圧であった。

### 研究2) 心臓性急死と心電図健診における早期再分極所見に関する疫学研究

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。

### 研究3) 心臓性急死と栄養摂取に関する疫学研究

身体所見と心電図所見による対象者の特性を比較

表3 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（男性）

	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	p for trend
年齢調整,平均または%						
男						
No	5350	4992	5175	5039	4900	
年齢, 歳	55	56	58	59	60	
最大血圧, mmHg	137	134	133	134	133	<0.01
最小血圧, mmHg	81	81	81	82	82	<0.01
降圧薬服薬者, %	19.8	18.6	17.2	18.0	20.1	0.550
高血圧(最大血圧≥140mmHgまたは最小血圧≥90mmHgまたは服薬者), %	49.2	44.1	41.3	44.7	44.6	<0.01
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.7	22.9	23.3	23.5	23.8	<0.01
肥満 (BMI≥25kg/m <sup>2</sup> )	26.2	29.2	29.6	33.5	34.7	<0.01
総コレステロール, ml/dl	184	189	193	198	202	<0.01
高コレステロール≥220mg/dl, %	14.0	17.7	20.7	26.8	31.4	<0.01
血糖値, mg/dl	113	126	122	114	110	<0.01
糖尿病(空腹時血糖≥110mg/dlまたは非空腹時血糖≥200mg/dlまたは服薬者), %	3.8	6.4	7.1	7.7	9.7	<0.01
多量飲酒(アルコール摂取量≥46g/day)	33.4	29.8	28.3	27.5	23.1	<0.01
現在喫煙, %	60.1	55.8	52.6	49.5	44.6	<0.01
心電図所見, %						
心房細動	1.4	1.6	1.4	1.5	1.4	0.731
心室期外収縮	3.1	3.0	3.2	2.7	2.5	0.039
上室期外収縮	3.3	4.4	4.1	3.6	3.5	0.547
Major ST-T異常	4.6	4.1	3.7	4.2	3.9	0.109
Minor ST-T異常	12.5	10.1	12.7	11.9	11.7	0.871
PQ延長	1.5	1.2	1.5	1.4	1.2	0.298
完全/不完全右脚ブロック	5.3	5.2	5.7	6.1	6.7	<0.01
QRS間隔延長	3.0	3.0	3.2	3.6	4.1	<0.01
異常Q波	0.5	0.7	0.6	0.7	0.7	0.431
左室肥大	29.1	27.5	22.5	19.2	17.3	<0.01

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 $\geq 140$ mmHg または最小血圧 $\geq 90$ 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）。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みられた（表2）。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。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（表2）。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の間には、有意な関連は認められなかった。

#### 研究4) 心臓性急死のリスクファクターの有病率についての疫学研究

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3、表4）。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

表4 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（女性）

	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	$p$ for trend
年齢調整,平均または%						
女性						
No	7949	7781	8463	8436	8082	
年齢, 歳	54	55	56	57	58	
最大血圧, mmHg	134	132	130	130	128	<0.01
最小血圧, mmHg	79	78	78	78	77	<0.01
降圧薬服薬者, %	19.2	18.4	16.8	17.0	18.1	<0.01
高血圧(最大血圧 $\geq 140$ mmHg または 最小血圧 $\geq 90$ mmHg または 服薬者), %	42.0	37.1	34.0	34.9	33.6	<0.01
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.5	23.4	23.3	23.3	23.2	<0.01
肥満 (BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> )	34.4	33.4	31.1	30.9	28.0	<0.01
総コレステロール, ml/dl	197	202	204	211	212	<0.01
高コレステロール $\geq 220$ mg/dl, %	24.7	29.3	31.1	39.7	44.7	<0.01
血糖値, mg/dl	105	117	113	103	102	<0.01
糖尿病(空腹時血糖 $\geq 110$ mg/dl または 非空腹時血糖 $\geq 200$ mg/dl または 服薬者), %	2.1	3.5	3.3	3.9	4.4	<0.01
多量飲酒(アルコール摂取量 $\geq 46$ g/day)	0.5	0.3	0.5	0.6	0.6	0.109
現在喫煙, %	6.3	5.8	5.7	6.6	7.1	<0.01
心電図所見, %						
心房細動	0.6	0.6	0.3	0.4	0.4	<0.01
心室期外収縮	2.0	2.3	1.8	2.0	2.3	0.825
上室期外収縮	2.5	2.7	3.0	2.8	2.9	0.316
Major ST-T異常	6.5	6.0	5.0	4.5	4.8	<0.01
Minor ST-T異常	21.9	18.6	19.8	19.5	17.5	<0.01
PQ延長	0.6	0.5	0.5	0.5	0.4	0.212
完全/不完全右脚ブロック	3.5	3.4	3.2	3.3	3.2	0.099
QRS間隔延長	1.5	1.6	1.7	1.6	1.6	0.751
異常Q波	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.015
左室肥大	11.1	9.6	7.8	6.0	4.9	<0.01

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、高血圧は、男44.6%、女33.6%、糖尿病は、男9.7%、女4.4%、現在喫煙は、男44.6%、女7.1%、major ST-T異常は、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。

#### D. 考察

これまで欧米を中心とした報告では、major ST-T異常、異常Q波、心電図上左室肥大所見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。また、これまでの欧米における報告と同様に、高血圧、糖尿病、喫煙は心臓性急死の独立した危険因子であったが、脂質異常や肥満は関連しなかった。

本研究の結果、心臓性急死に対しては高血圧の集団寄与危険度が最も高く、わが国の心臓性急死予防のためには、高血圧の管理が最も重要であることが示唆された。加えて、major ST-T異常、心拍数増加、心電図上の左室肥大所見はそれぞれ独立して心臓性急死を予測していたことから、健診等で心電図の評価を行うことは、心臓性急死のリスクが高い者をスクリーニングするために有用であると考えられた。

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。

栄養と心臓性突然死に関する先行研究では、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。

本研究において、栄養素摂取量によるわが国の心臓性急死発症のリスクを検討した結果、葉酸摂取は、心臓性急死発症に対して予防的に働く可能性が示された。一方、同じビタミンB群であるビタミンB6とビタミンB12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およびその推移については、高血圧および心電図上の左室肥大所見、喫煙率については1981年から2005年にかけて低下傾向がみられたものの、糖尿病の有病率については男女ともに上昇傾向がみられた。したがって、今後のわが国の心臓性急死の予防のためには、糖尿病対策が特に重要であると考えられた。また、心臓性急死のリスクファクターを1つ以上有するものの頻度は、一般住民の男75.2%、女45.5%であり、男性ではリスクファクターを持つ者の頻度が女性に比べて多かった。心臓性急死の発症率は女性よりも男性の方が多く、これにはリスクファクターを有する者の頻度が男女間で異なることが影響していると考えられた。

#### E. 結論

25年以上長期間疫学研究を実施している地域住民を対象として、心臓突然死の危険因子を検討した結果、高血圧、糖尿病、喫煙とともに、心電図所見として、Major ST-T異常、心拍数の増加、左室肥大所見、および早期再分極パターンが心臓性急死の危険因子になりうるということが明らかになった。心臓性急死は高齢になるほど起こりやすいことから、高齢化社会を迎えたわが国では、今後心臓性急死は増加していく可能性が考えられる。引き続き心臓性急死予防についての新たな方策について検討していく必要があると考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ohira T, Maruyama M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Maeda K, Yamagishi K, Noda H, Cui R, Masuda S, Kimura H, Tachikawa K, Ishikawa Y, and Iso H. Risk Factors for Sudden Cardiac Death among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Hypertens*. 2012; 30(6): 1137-43.
- 2) Maruyama M, Ohira T, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Maeda K, Yamagishi K, Noda H, Ishikawa Y, Shimamoto T, Iso H. Trends in sudden cardiac death and its risk factors in Japan from 1981 to 2005: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *BMJ Open*. 2012; 22; 2 (2): e000573.

### 2. 学会発表

- 1) Maruyama M, Ohira T, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Maeda K, Yamagishi K, Noda H, Shimamoto T, Ishikawa N, Iso H. The associations of dietary folate, vitamin B6 and B12

intakes with risk of sudden cardiac death: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). 19th IEA World Congress of Epidemiology. 2012, in Edinburgh, UK

- 2) Ohira T, Suzuki H, Maruyama M, Imano H, Yamagishi K, Cui R, Noda H, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Maeda K, Takeishi Y, Ishikawa Y, Iso H. 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.
- 3) Ohira T, Maruyama M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Okada T, Maeda K, Yamagishi K, Noda H, Cui R, Masuda S, Tachikawa K, Ishikawa N, Iso H. 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