

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20406020

研究課題名(和文)

若年性心臓突然死の国際比較 I I - B r u g a d a 症候群との関連性

研究課題名(英文)

International Study of Pokkuri Death Syndrome II - Relationship with Brugada syndrome

研究代表者

藤田 眞幸 (FUJITA MASAKI Q.)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：00211524

研究成果の概要(和文): 健康な青壮年男性が夜間就寝中に突然死亡する、原因不明の病態であるポックリ病症候群は、日本や東南アジアに多発するとされてきた。今回、実際に、現地の医師と共同で剖検所見などを検討して、Lai -Tai と呼ばれるタイの突然死例が日本のそれと同様の実態であることを明らかにした。また、これらの症例の脂質解析においても、日本と同様の傾向が示唆された。我々の日本国内の症例解析の結果では、Brugada 症候群が含まれている可能性がみいだされ、現在解析を進めている。

研究成果の概要(英文):

Pokkuri Death Syndrome (PDS) is a sudden unexpected nocturnal death of unknown cause which is known in Japan and other South Asian countries. We analyzed the autopsy and the background data of sudden death cases in Thailand and identified that such death called Lai -Tai has the same features as PDS in Japan. Lipid analysis of Lai -Tai showed similar tendency as PDS. Genetic analysis of our PDS cases in Japan has shown the possibilities that some cases have the mutation in Brugada syndrome responsible gene, *SC5N4*.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2009 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2010 年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
総計	13,000,000	3,900,000	16,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：法医学

キーワード：ポックリ病、Lai-Tai、突然死、冠動脈攣縮、動脈硬化、不整脈、Brugada 症、脂質代謝

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) ポックリ病

従来から、ポックリ病は、「健康な青壮年層の男性が夜間就寝中に突然発症して短時間で死亡する原因不明の病態」として知られてきた。通院歴もなしに短時間で死亡するため、臨床的に研究される機会はほとんどなく、これまで法医学解剖で死因の究明がなされてきたが、死因を特定することはできなかった。死

亡状況から急性の心臓死の可能性が疑われていたが、呼吸障害や内分泌異常など種々の原因も考えられてきた。日本や東南アジア系男性(タイ・フィリピン・アジア系ハワイ住民)に多発する一方で、欧米人では報告が無いことが指摘されて来ている。

## (2) ポックリ病の原因と脂質代謝

研究分担者の中嶋は武市らとともに、血漿

中のレムナント(Remnant Lipoprotein - Triglyceride : RLP-TG)の分離定量法を確立し、多数の解剖例の検討から、健康な若年層男性が暴飲暴食後に高レムナント血症(高RLP-TG血症)状態に陥り、ポックリ死している事実を突き止めた。さらに、レムナントには強烈的冠攣縮誘発作用のあることを明らかにした(*Arterioscler Thrombo Vasc Biol* 24,918-922, 2004)。

このように、ポックリ病の中には、高レムナント血症による冠攣縮によって死亡するものがあることが明らかとなったが、後に、ポックリ病の症例の約1/3に、この機構で説明できないものがあることがわかった(藤田、中嶋、武市ら、*Atherosclerosis* 194, 473-482, 2007)。そこで、このような「健康な青壮年層の男性が夜間就寝中に突然発症して短時間で死亡する病態」を「ポックリ病症候群」と呼ぶことを提唱した(藤田、武市、*医学のあゆみ* 217, 347-348, 2006)。

### (3) ポックリ病に關与するその他の因子

近年、Brugada 症候群による心臓性突然死が、臨床医学の分野でも注目されてきている。この疾患は心電図上、PR 延長、右脚ブロック、ST 上昇、陰性T波がみられ、突然の心室性不整脈死を来すものである。これらの一部ではSCN5A(心臓ナトリウムイオンチャンネルの構成蛋白遺伝子)の異常が明らかにされている。また、タイにおけるポックリ病症候群(Lai-Tai)に、Brugada 症候群が含まれていることが見つかっている。

## 2. 研究の目的

本研究では、従来、我々が研究してきた日本でのポックリ病症候群にくわえて、東南アジア地域においてポックリ病症候群の実態調査を行う。そして、その病態をまずは、血漿レムナントという観点から検討する。そして、それに続いてSCN5A 遺伝子異常について調べる。国際比較研究によって、東南アジアで多発する遺伝的要因や、さらには誘因等が解明されれば、ポックリ病症候群発症のハイリスクグループの診断条件が明らかとなり、発症前診断、さらには、ライフスタイル・栄養指導・予防的医療処置(投薬・埋め込み型除細動装置等)などによる発症の予防が可能となることが大きく期待されるものである。

## 3. 研究の方法

### (1) ポックリ病の実態の国際比較

日本熱帯医学会理事長・竹内 勤教授から連携機関を通して、タイ・チュラロンコン大学医学部法医学教室ナンタナ・シリサップ准教授を訪問し、東南アジア地区におけるポックリ病症候群の調査体制を構築する。くわえて、藤田の知り合いであるマレーシア・国立マラ工科大学医学部法医学部門モハメド・イスラム教授と連携をとり、マレーシアの実態調査を行う。

各症例につき、年齢、性別、人種、職業、経済状態、発見時の状況、既往歴、家族歴、死亡時刻、死後時間、死因、死亡時の活動、死亡場所、救急処置(輸液等を行っている症例を除くため)、身長、体重、BMI、心臓重量、左冠動脈本幹の周径、冠動脈硬化の程度、大動脈起始部周径、大動脈弓頂部の周径、大動脈硬化の程度、胸腺実質の残存度、胸腺重量、副腎重量、胃内容量、胃内容物、飲酒の有無、アルコール濃度、薬物使用の有無、肝硬変、脂肪肝、他の特記すべき解剖所見、喫煙歴(事情聴取・歯のニコチン沈着の有無)、牛豚肉の食習慣、主食等について調べる。

### (2) 海外におけるポックリ病の脂質分析と国際比較

海外のポックリ病症候群の症例について、レムナント(RLP-TG・RLP-C)、トリグリセライド(TG)、LDLコレステロール(LDL-C)、HDLコレステロール(HDL-C)を測定し、分析する。

### (3) 国内外におけるポックリ病におけるSCN5A 遺伝子変異の解析

我々の日本におけるポックリ死104例(および同地域の冠動脈硬化による心臓死例、事故死例)において、SCN5A のエクソン部分(28エクソン)の解析を行い、これらの症例で見つかった変異とSCN5Aの機能との関係を、カナダ・モントリオール大学医学部レーモン・ブルガダ准教授(現スペイン・ジローナ大学医学部教授)と共同で解析する。ブルガダ准教授は全米を始め、欧米のSCN5Aの変異のデータベースを作製中であり、我々の日本のデータ、東南アジアのデータとの国際比較を共同で行う。

### (4) ポックリ病症候群診断のためのより有効な脂質分析指標の開発

既に、ポックリ病の病態に深く関係している食後高脂血症については、診断の指標として、RLP-Cが有効であることが、武市・中嶋らによって明らかにされている(*Int J Legal Med* 110, 213-219, 1997)。国際比較を行う上で、さらなる有効な指標の開発を試みる。

#### 4. 研究成果

##### (1) 共同研究体制の構築

タイ・チュラロンコン大学では、我々の日本でのポックリ病の研究に関する特別講演を行い、ポックリ病の原因についての共同研究体制を構築した。具体的には、我々が作成したマニュアルによる解剖所見の記載と脂質分析ならびに遺伝子解析可能なサンプル採取体制を整えた。

国立マラ工科大学においても、同様のマニュアルによる共同体制を構築し、資料収集準備中である。

##### (2) タイにおけるポックリ病症例の剖検例の検討

死後 24 時間以内の症例に限定したが、タイでは高い外気温により急速な死後変化が生じる例が多く、溶血を起こしている場合も少なくなく、脂質分析可能な症例を集めることが困難な傾向にあった。また、病院での輸液等の処置によって脂質解析ができなくなった症例を除外した。現在のところ、冠状動脈硬化を伴わない若年性突然死例(A群)が18例、(中央値 39.5 歳)、冠動脈疾患死亡例(B群)が20例(同 43.0 歳)、事故による急死例(C群)が16例(コントロール例:同 32.0 歳)が、得られており、さらなる、事例の収集が進行中である。

##### タイにおけるポックリ病症候群の存在とその実態

A~C 群の男女比はそれぞれ、5:1、9:1、3:1であった。

これらの A 群の死亡時間帯は、66.7%が 0~6 時であり、一方、冠動脈疾患死亡例では同時間帯は 35%、事故による急死例では 25%であった。また、A 群の 94.4%が就寝中に死亡していた(B群 55%、C群 0%)。

このような傾向は、日本のポックリ病症候群と同様の傾向であり、A 群のような症例を、タイの法医学者は Lai Tai と呼んでいることが明らかとなった。

また、A 群では、重労働の肉体労働者が 55%を占めており、B 群、C 群のそれは、それぞれ 15%、18.8%であった。また、A 群の経済状態は、94.4%でたいへん悪い状態であると推定された。これは、戦後のポックリ病の死亡者とよく似た集団と考えられる。タイでは、これらの多くは、ほとんど米飯または米麺のみを摂取する食事をしており、栄養との関連を検討する必要があるものと思われる。

A 群・B 群の BMI の中央値は、それぞれ 21.7、24.6 であった。なお、A 群・B 群の心臓重量は、それぞれ 320g、400g であり、ほとんどが心肥大を伴わない点も日本と同様の傾向がみられた。

##### タイにおけるポックリ病症候群と脂質代謝

A 群・B 群の RLP-TG の中央値は、それぞれ、74.1mg/dl、35.7mg/dl であり、日本のポックリ病症候群と同様に高いレムナント値がみられた。(例数が少ないため、今後、例数を増やして統計的に検討する予定である。)

##### (3) SCN5A 遺伝子の解析

###### 国内症例の解析

我々の国内症例 104 症例につき、28 エクソンの遺伝子解析を進めた。全体の 3/4 のシーケンス解析が終わっており、基準配列と異なる部分が 43 箇所に認められた。現在、それらの部分について、SNPs で遺伝子変異の有無を確認中である。現時点では、我々の国内症例の中に、Brugada 症候群の遺伝子変異を有する症例があるとは断定できないが、その可能性も十分あり、解析を今後も進めて行く。遺伝子変異が確定すれば、既知の多型であるかどうかを、ブルガダ教授との共同研究で確認し、さらにタンパクの機能解析にうつる予定である。

###### 東南アジアの症例の解析

共同研究体制を構築し、遺伝子解析の準備を進めている。

##### (4) ポックリ病症候群診断のためのより有効な脂質分析指標の開発

食後に増加するレムナント(RLP-TG)が冠動脈疾患イベントの危険因子であることが知られているが、中野らによりその測定法が改良された(中野、中嶋、藤田ら、*Clin Chim Acta* 412 (1-2), 71-78, 2010)。その改良法を用いてポックリ病症候群におけるレムナントの危険度を評価するには、血中全体の TG の中の RLP-TG の占める割合、すなわち RLP-TG/TG の増加度を測定する方が、より鋭敏な指標であることを明らかにした。つまり RLP-TG/TG が高いほど、血中にてレムナントの占める量が多く、食後高脂血症の病態把握をよりの確に行う事が可能となり、冠動脈疾患の危険度をよりの確に示しうる可能性が示唆された。

##### (5) ポックリ病研究のまとめ

これまでのポックリ病の研究をまとめた。青壮年が、夜間就寝中に突然苦しみ出して死亡する病態で、男性に多く、冠動脈硬化がほとんどみられない。脂質代謝学的には、死亡時、高レムナント血症である場合が多い。これについて、総説を執筆したが、その中で、上記(1)~(4)の内容についても記載した。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

K. Nakajima, S.Takeichi, Y.Nakajima, M.Q. Fujita: Pokkuri Death Syndrome; sudden cardiac death cases without coronary atherosclerosis in South Asian young males. Forensic Sci Int 207, 6-13, 2011.(査読有)

藤田眞幸, 中嶋克行: 心臓性突然死“タイの Lai-Fai と日本のポックリ病”の比較研究について.医学のあゆみ 235, 797-799, 2010. (査読無)

T. Nakano, Y. Tokita, T. Nagamine, A. Tanaka, M. Okazaki S. Yatsuzuka, N. Tarui, Y. Shimomura, Y. Ando, S. Akamatsu, M.Q. Fujita, K. Nakajima: Measurement of serum remnant-like lipoprotein particle-triglyceride (RLP-TG) and RLP-TG/total TG ratio using highly sensitive triglyceride assay reagent. Clin Chim Acta 412 (1-2), 71-78, 2010. (査読有)

[学会発表](計2件)

K. Nakajima: Characteristics of apoB-48 and apoB-100 carrying remnant lipoproteins (RLP) in postprandial plasma. International Symposium on Chylomicrons in Disease.6.2-5, 2009. (Boston).2010.6.2-5 (Rotterdam, Netherlands).

Nakajima K, Takeichi S, Nakajima Y, Fujita, M. Pokkuri death syndrome and lipoproteins. XVII International Symposium on Atherosclerosis. 2009.6.16 (Boston, USA).

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

特別講演

1. Fujita, MQ, Nakajima K, Takeichi S. Pokkuri Death Syndrome. Update in Forensic Pathology (jointly organized by UiTM and Ministry of Health). Faculty of Medicine,

Universiti Teknologi MARA(UiTM)  
(Shah Aalm, Malaysia, 2009. 9.8)

2. Fujita, MQ, Nakajima K, Takeichi S. Pokkuri Death Syndrome. Special Lecture at Dept. of Forensic Medicine, School of Medicine, Chulalongkorn University (Bangkok, Thailand, 2008.10.30).

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤田 眞幸 (FUJITA MASAKI Q.)  
慶應義塾大学・医学部・教授  
研究者番号: 00211524

(2)研究分担者

中嶋 克行 (NAKAJIMA KATSUYUKI)  
群馬大学・医学部・客員教授  
研究者番号: 10444051

大澤 資樹 (OSAWA MOTOKI)  
東海大学・医学部・教授  
研究者番号: 90213686

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

シリサップ, ナンタナ (SIRISUP, NANTANA)  
タイ・チュラロンコン大学・医学部・  
准教授

村上 正巳 (MURAKAMI MASAMI)  
群馬大学・医学部・教授  
研究者番号: 30241871

ブルガダ, レーモン (BRUGADA, RAMON)  
スペイン・ジローナ大学・医学部・教授

イスラム, モハメッド (ISLAM, MOHAMMED)  
マレーシア・国立マラ工科大学・医学部・  
教授

竹内 勤 (TAKEUCHI TSUTOMU)  
慶應義塾大学・医学部・教授  
(現・長崎大学熱帯医学研究所長)  
研究者番号: 00051847

中野 隆光 (NAKANO TAKAMITSU)  
群馬大学・医学部・非常勤講師