

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24406025

研究課題名(和文) 日本および東南アジア諸国にみられる若年性心臓突然死の実態とその原因の解明

研究課題名(英文) Epidemiological survey and etiological study of sudden cardiac death in Japan and other South-Asian countries

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：ポックリ病症候群は、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が、日本や東南アジアに多発するとされてきた。現地の医師と共同で調査を進めた結果、タイでLai-Taiと呼ばれる突然死は、日本と同様の解剖所見を呈し、背景的には、経済状態、衛生状態が悪く、重労働の肉体労働者が占めるなど、日本の戦後の状況に似ていると考慮された。不整脈による突然死をきたすBrugada症候群などに関係するSC5NA遺伝子について解析したところ、我々の日本国内の症例において、いくつかの遺伝子変異が見つかり、今後、その機能につき解析予定である。また、現在、タイの事例においても遺伝子解析を進めている。

研究成果の概要(英文)：Pokkuri Death Syndrome (PDS) is a sudden unexpected nocturnal death of unknown cause in mostly young males that has been reported in Japan and other South-Asian countries. Together with the counterpart of this study in Thailand, we have shown that Lai-Tai, a sudden death syndrome in Thailand, has similar autopsy findings with PDS in Japan. As for the background it was more like that of PDS in postwar period. Most Lai-Tai cases were found in heavy physical labor workers with poor economic and sanitary conditions. Genetic analysis of SC5NA, responsible for Brugada syndrome and other sudden arrhythmic death causing disease was performed. We have found some mutations in our PDS cases and now are preparing for the functional analysis. As for the Lai-Tai cases, they are under genetic analysis.

研究分野：法医病理学、突然死、客観的法医学的診断

キーワード：ポックリ病 Lai-Tai 突然死 東南アジア 不整脈 Brugada症候群 冠動脈攣縮 脂質代謝

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 東南アジアにみられる若年性突然死

ポックリ病は、一見健康な青壮年の男性が夜間就寝中に突然うなり声をあげて短時間で死亡するという原因不明の病態として古くから知られてきた。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、これまで法医解剖で死因の究明がなされてきたが、明らかな器質的異常を見出すことはできず、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である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。このような経過での突然死の報告は、日本だけでなく、東南アジア系男性(タイ・フィリピン・アジア系ハワイ住民)に多くみられる一方で、欧米人ではあまり報告がないことが指摘されて来た。

これまで、我々はタイにおいてLai-Taiと呼ばれてきた、ポックリ病と同様の突然死事例につき、その背景や解剖所見の実態調査を進め、我々自身で両者を比較して、実際、Lai-Taiには、確かに日本のポックリ病とよく似た特徴がある可能性を示唆してきている。

### (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、健康な青壮年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示されたが、その後、ポックリ病の症例の約1/3に、この機構では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) ポックリ病に関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。

る。

また、タイにおける Lai-Tai に、Brugada 症候群が含まれていることが報告されてきている。我々の有する日本の事例についても、SCN5A 遺伝子の解析を進めてきており、いくつかの事例において、SCN5A 遺伝子に変異を見出している。

## 2. 研究の目的

本研究では、東南アジア地域でみられる、同様の病態と考えられるLai-Taiにつき、実態調査を進める。発症年齢や経過の詳細、解剖所見の分析を進め、さらに、脂質代謝異常、SCN5A 遺伝子の異常について調べ、これまで我々が研究してきた日本でのポックリ病症候群との比較を行う。

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の解明につなげることができる。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

これまで既に構築してきた、タイ・チュロンコン大学医学部法医学教室 N. Sirisup 准教授および P. Chutivongse 医師との共同研究体制で、これまで行ってきた実態調査をさらに進める。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

タイの事例について、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、国際比較を行う。

### (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突然死事例 104 事例お

よび、タイのLai-Tai 事例において、SCN5A のエクソン部分(28 エクソン)の解析を行い、これらの症例でみつかった変異と SCN5A の機能との関係を調べる。これについては、解析終了後、スペイン・ジローナ大学医学部 R. Brugada 教授と共同で解析する。Brugada 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進める。

#### (5) タイ以外の東南アジア諸国との共同研究体制の構築

他の東南アジア諸国との共同研究体制の構築を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) Lai-Tai 剖検例の検討

共同研究者である、タイ・チュラロンコン大学取扱事例につき、過去の統計の集計から、病死事例の約 1.5%、病死解剖例の約 4%にLai-Tai の診断がみられた。

実態調査を進めた結果、多数の事例を得ることができた。現在までに、Lai-Tai に相当する、明らかな器質的疾患がなく、冠状動脈硬化も伴わない若年性突然死例(A群)が66例(中央値36歳)、冠動脈疾患死亡例(B群)が67例(同45歳)、事故による急死例(C群)が72例(コントロール例:同34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群のうち、男性の占める比率は、それぞれ、91%、94%、84%であった。

これらのA群の死亡時間帯は、62%が0~6時であり、一方、冠動脈疾患死亡例では同時時間帯は49%、事故による急死例では26%であった。また、A群の95%が就寝中に死亡していた(B群72%、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半数を占めており、また、経済状態は、9割が、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。また、スラム街等を視察した結果、栄養に加えて、衛生状態も悪く、慢性的に下痢をしている者も多いとのことであり、関連を検討する必要があるかもしれない。

なお、A群・B群・C群のBMIの中央値は、それぞれ23.6、24.7、22.0であった。一方、A群・B群の心臓重量は、それぞれ325g、380g、310gであり、A群が、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。

また、胃内容量についても、A群は175mlと、B・C群(100ml)にくらべて多い傾向にあった。発作前の暴飲暴食の有無との関連は明らかでないが、日本と同様の傾向がみられた。

#### (2) タイにおけるポックリ病症候群と脂質代謝

Lai-Tai 事例について脂質分析を行ったところ、明らかに異常に低い値を示す事例が多数認められ、解析不能となった。タイでは気温が高いため、死後24時間以内のものに限定して検討したが、死後に分解が進んだ可能性が考慮される。現段階では、死後変化が強く、除外すべき事例がどれかが判然とせず、今後、脂質分析に用いることのできる事例を判別できる新しいマーカーを検討する予定である。

#### (3) SCN5A 遺伝子の解析

##### 国内事例の解析

我々の国内症例104症例、A群(ポックリ病症候群)73例、B群(冠動脈疾患)31例につき、SCN5A 遺伝子のエクソン部分の遺伝子解析を終了した。その結果、全体で10種類のアミノ酸置換を伴った変異がみつかった。このうち、R533Lなど5つの変異は、1~2例ではあるものの、ポックリ病症候群にのみ認められた。また、既に心房細動との関連が報告されているH558R変異がA群で22%、B群で10%に見出された。一方、他の4つの変異は、いずれもエクソン28において同時に存在し、A群の34%に認められるも、B群では、より高い頻度で認められた(45%)。

これらの変異については、今後、Brugada教授と共同で、機能を検討していく予定である。

##### タイの事例の解析

タイの事例については、遺伝子の解析が認められなかったが、交渉の結果、解析可能となり、現在、遺伝子解析を進めているところである。現在のところ、いくつかの遺伝子変異の存在がみつかったが、A群に特異的なものは、まだみつかっていない。

#### (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

脂質分析に関連して、食後高TGに関連するレムナント(RLP)の生化学的組成について、空腹時との比較検討を行った。また、国際比

較を行う上で、レムナント代謝に関連する有効な指標である、リポ蛋白リパーゼ（LPL）ならびに肝性リパーゼ（HTGL）の血中測定法を開発した。さらに死体解剖時に観察される内臓脂肪並びに脂肪肝との関係を見るため、冠動脈疾患のマーカーとして知られる血清アディポネクチン濃度を測定して、内臓脂肪と脂肪肝の関係を検討した。

(5) タイ以外の東南アジア諸国との共同研究体制の構築

今後、タイの周辺諸国および、マレーシアでの実態調査を進めていくことにつき、タイ・チュラロンコン大学 P. Chutivongse 医師と討議し、今後、進めていくこととなった。

(6) 突然死と脂質代謝に関する考察

食後高脂血症に関連するカイロミクロン代謝と突然死の関係についておよび、動脈硬化の危険因子について、図書として報告した。

## 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 4 件)

K. Nakajima, T. Nakano, Y. Tokita, T. Nagamine, S. Yatsuzuka, Y. Shimomura, A. Tanaka, H. Sumino, M. Nara, T. Machida, M. Murakami: The characteristics of remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma. Clin Chim Acta (査読有) 413 (13-14), 77-86, 2012  
DOI: 10.1016/j.cca.2012.02.026.

K. Miyashita, J. Kobayashi, S. Imamura, N. Kinoshita, K. L. Stanhope, P. J. Havel, K. Nakajima, T. Machida, H. Sumino, M. Nara, M. Murakami: A new enzyme-linked immunosorbent assay system for human hepatic triglyceride lipase. Clin Chim Acta (査読有) 424, 201-206, 2012  
DOI: 10.1016/j.cca.2013.06.016.

S. Yatsuzuka, Y. Shimomura, M. Akuzawa, Y. Ando, I. Kobayashi, T. Nakano, Y. Tokita, T. Nagamine, H. Ono, A. Tanaka, E. Schaefer, K. Nakajima: Plasma adiponectin is a more specific marker of fatty liver than a marker of metabolic syndrome in Japanese men. Ann Clin Biochem (査読有) 51 (Pt1), 68-79, 2014  
DOI: 10.1177/0004563213487892.

K. Nakajima, T. Nagamine, M. Q. Fujita, M. Ai, A. Tanaka, E. Schaefer: Apolipoprotein B-48: a unique marker of chylomicron metabolism. Adv Clin Chem (査読有) 64, 117-77, 2014

〔学会発表〕(計 1 件)

Chutivongse, Panuwat, Sirisup, Nantana, 中嶋 克行, 中島 康洋, 武市 早苗, 藤田 眞幸: タイにおけるポックリ病症候群 (Lai-Tai) の病理病態学的特徴. 第 96 次日本法医学会学術全国集会, 2012 年 6 月 8 日, 静岡県・浜松市

〔図書〕(計 2 件)

K. Nakajima, M. Q. Fujita: Atherosclerosis: Risk factors, prevention and treatment. In E. Murakami, H. Sakamoto (ed), Atherosclerosis: Risk factors, prevention and treatment. Nova Science Publishers, Inc. (Hauppauge), p41-70, 2012

K. Nakajima, M. Q. Fujita. Remnant lipoproteins are a stronger risk factor for cardiovascular events than LDL-C; From the studies of autopsies in sudden cardiac death cases. In M. Atiq (ed), Recent Advances in Cardiovascular Risk Factors. InTech (Rijeka), p15-36, 2012

## 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)  
群馬大学大学院・保健学研究科・客員教授  
研究者番号: 10444051

岡島 史和 (OKAJIMA, Fumikazu)  
群馬大学・生体調節研究所・教授  
研究者番号: 30142748

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

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

BRUGADA, Ramon  
スペイン・ジローナ大学心臓血管系疾患  
遺伝子研究所・教授

SIRISUP, Nantana  
タイ・チュラロンコン大学・医学部・准教授

授

CHUTIVONGSE, Panuwat  
タイ・チュラロンコン大学・医学部・医師

IASLAM, Mohammed N.  
マレーシア・国立マラ工科大学・医学部・  
教授