

高所住民における心房細動

松田晶子¹⁾、諏訪邦明¹⁾、中嶋 俊¹⁾、石川元直¹⁾、
中岡隆志¹⁾、佐藤恭子¹⁾、大森久子¹⁾、奥宮清人²⁾、
松林公蔵³⁾、大塚邦明¹⁾

1) 東京女子医科大学東医療センター内科

2) 総合地球環境学研究所

3) 京都大学東南アジア研究所

2500 m 以上の高所に居住している人口は世界で1億4000万人以上であり、そのうち8000万人がアジアに住んでいると報告されている。心房細動はよく見られる重要な不整脈の一つであり、脳梗塞のリスクとしても知られているが、今まで高所住民における心房細動の有病率についての報告はない。本研究では高所住民における心房細動の有病率と背景にある基礎疾患の有無を明らかにすることを目的とした。

我々は2009年から2011年にかけてインドのラダーク(標高3000-4800 m)、中国の玉樹(3700 m)に居住している40歳以上の現地住民に対し健康診断を行った。ラダークで733人(平均年齢57.6 ± 11.9歳、女性418人)、玉樹で448人(平均年齢58.2 ± 11.1歳、女性254人)の心電図を記録し解析した。高血圧の有病率は45.3%、糖尿病型と診断されたのは11.2%であった。心房細動は3人に認められ、それぞれ80歳女性、60歳男性、65歳男性であった。高血圧はそのうち1人に認められたが、糖尿病型の者はいなかった。全体としての心房細動の有病率は0.25%(1181人中3人)であり、他の地域における報告に比べ明らかに少ないと考えられた。

キーワード：心房細動、高所、ラダーク、玉樹

背景

心房細動は高齢者によく見られる不整脈の一つである。心臓における正常の刺激伝導系は、洞結節の電気信号が心房全体に行き渡り、心房筋の収縮が起きる。その収縮が房室結節を中継し心室に電気信号を伝え心筋の収縮が起きる。この一連の刺激伝導系における電気信号の伝わりが、規則正しく繰り返されており、1分間に60～100回の心拍となっている。心房細動とは、心房から不規則な電気信号が発生し、心房全体が細かくふるえ、心房のまとまった収縮と弛緩がなくなる。心室への電気信号の伝わりも不規則となり、多くは心拍数100～160回/分の頻脈性不整脈を呈する。

心房細動は動悸や息切れ等の症状を自覚し生活の質や心機能を低下させる原因となる他、左房の拡大を引き起こし、左房内の血栓形成のリスクを

上昇させる。また、左房内血栓による脳梗塞の危険性を5倍上昇させ、心房細動は脳梗塞の原因の約15%を占める¹⁾。高齢者にとって脳梗塞による生活の質の低下は重要な問題であり、医療費増大も問題となる。そのため、脳梗塞の主たる原因である心房細動の有病率を把握することは重要である。

地域住民を対象として心房細動のリスクを評価した有名な大規模調査にFramingham研究がある。同研究では心房細動のリスクとして、うっ血性心不全、リウマチ性心疾患、年齢、糖尿病、高血圧、心筋梗塞が指摘されている^{6,7)}。しかしFramingham研究の発表から四半世紀以上が経過し、近年、先進国ではリウマチ性心疾患がみられることはほとんどない。一方で、睡眠時無呼吸症候群⁸⁾、肥満⁹⁾、メタボリック症候群¹⁰⁾、慢性腎臓病¹¹⁾などが新た

なりリスクとして指摘されている。人種間における違いについては、黒人は白人より心房細動の有病率は低いとの報告が多い¹²⁻¹⁴。しかしながら心房細動の人種や遺伝的背景の影響はまだ正確にはわかっていない。

一方で、海拔 2500 m を超える高所環境に住む人は世界で約 1 億 4000 万人以上であり、そのうち 8000 万人がアジアに住んでいると報告されている¹⁵。高所環境は低酸素を初めとする過酷な環境であり、我々の医学調査ではこのような環境が人体に及ぼす影響を調査してきた¹⁶⁻¹⁹。インド・ラダーク地方での住民検診では、この地域の住民は動脈硬化の原因となり得る酸化ストレスマーカーが有意に高く²⁰、また脈波伝導速度の研究ではラダークの高所住民は、動脈硬化が日本の低地住民より進んでおり、血管の老化が進んでいるということがうかがわれる²¹。また、Woods らは低地から高地への移住が、不整脈の誘因となり得ると報告している²²。今まで、高所住民の心房細動の有病率について報告したものはなく、今回我々はヒマラヤ・チベット高原における心房細動の有病率を明らかにすることを目的とする。

方法と対象

2009 年 8 月から 2011 年 8 月にかけて、インド・ラダーク地方（標高 3000 ~ 4800 m）の中心都市であるレー、郊外の農村であるドムカル村、ラダーク南東に広がるチャンタン高原および中国青海省のチベット人の中心都市である玉樹（3700 m）で調査を行った。本調査に同意の得られた 40 歳以上の住民を対象とし、心電図、心臓超音波検査、血圧測定、血液検査を含む健康診断を施行した。参加者の多くは各地域に長年住んでいる住民であったが、レーではチョグラムサルというチベット人の地域で検診を行ったため、その対象者全員が移住者で、20 年以上前にチャンタン高原あるいはドムカル村から移住していた。本研究において 1292 人に対して心電図検査を施行し（図 1）、内訳はラダークで 791 人、玉樹で 501 人であった。ラダークでの 58 例、玉樹での 53 例は記録不良あるいはデータ欠損のため除外し、ラダークで 733 人、玉樹で 448 人の計 1181 人を調査対象とした。

血圧測定

血圧測定は座位にて 2 度の血圧測定を行いその平均値を算定した。収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上、または降圧薬を内服している住民を高血圧と診断した。

血液検査

採血は早朝空腹時の状態で行った。空腹時血糖値、75g 経口ブドウ糖負荷試験 2 時間後血糖値、HbA1c、を測定した。血糖値は NOVA Statstrip TM glucose system (Nova biomedical, Inc., USA)、HbA1c は DCA 2000 システム (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.) にて測定した。空腹時血糖 126mg/dl 以上または負荷後血糖 200 mg/dl 以上、または HbA1c 6.5%（国際標準値）以上のいずれかを満たしている場合、及び糖尿病薬内服やインスリンを使用している住民を糖尿病型と診断した。

心電図検査

心電図検査は心電計（Cardiomax FX-3010 CP-103T CE (Fukuda Denshi Co., Ltd, Tokyo, Japan) を用いた。5 分間の安静臥位の後に波形が安定したところで 30 秒の測定を行った。

心臓超音波検査

心臓超音波検査は SonoSite TITANR Series High-

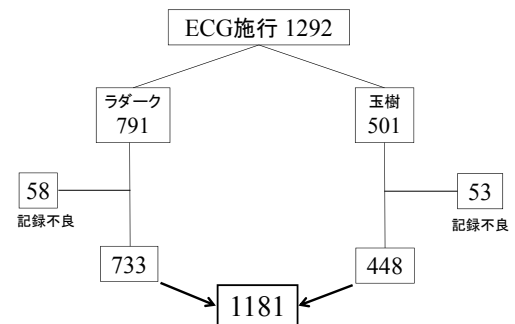


図 1 心電図検査施行者数

1292 人に対して心電図検査を施行し、内訳はラダークで 791 人、玉樹で 501 人であった。ラダークでの 58 例、玉樹での 53 例は記録不良あるいはデータ欠損のため除外し、ラダークで 733 人、玉樹で 448 人の計 1181 人を調査対象とした。

Resolution Ultrasound System (Sonosite, Inc. Bothell, WA, USA)、トランスドューサーに3-Mhzのものをを用いた。Mモード法を用いて左房径や左室拡張末期径や左室収縮期径、心室中隔厚、左室後壁厚を測定した。

結果

1181人の対象者の背景を表1に示す。平均年齢は 57.8 ± 11.6 歳、男性509人(43.1%)、女性672人(56.9%)であった。収縮期血圧は 134.5 ± 24.7 mmHg、拡張期血圧は 85.2 ± 14.4 mmHg、またBMI (Body Mass Index) は 24.6 ± 4.6 kg/m²であった。また、対象者のうち535人(45.3%)が高血圧症、132人(11.2%)が糖尿病型の診断に至った。

1181人のうち、心電図で心房細動を認めたの

はラダークで2例、玉樹で1例の計3例であった(表2)。症例1はラダーク(標高4500 m)在住60歳男性、症例2はラダーク(標高3700 m)在住80歳女性、症例3は玉樹(標高3700 m)在住65歳男性であった。3例のうち症例3に高血圧を認めたが、糖尿病型は認めなかった。BMIはそれぞれ21.4、18.5、23.3 kg/m²と肥満はなかった。心臓超音波検査は、鳩胸や肥満を呈する住民が多いため全例には施行できず、症例1、3では未施行である。心臓超音波検査の施行し得た症例2においては軽度の僧帽弁逆流を呈しており、左室駆出率(LVEF)は68%、左房径は47 mmであった。リウマチ性心疾患の既往については不明である。

また、本研究での心房細動の年齢層別有病者数について表3に示す。40～49歳、50～59歳、60～69歳、70～79歳、80歳以上での年齢層別

表1 調査対象の背景

	ラダーク		玉樹		計
	男性	女性	男性	女性	
人数	315	418	194	254	1181
年齢	58.8 ± 12.5	56.7 ± 11.2	57.2 ± 10.7	59.0 ± 11.3	57.8 ± 11.6
収縮期血圧 (mmHg)	133.6 ± 22.3	131.6 ± 26.1	139.6 ± 24.1	136.4 ± 24.9	134.5 ± 24.7
拡張期血圧 (mmHg)	82.6 ± 12.9	82.4 ± 13.4	90.9 ± 15.7	88.4 ± 14.9	85.2 ± 14.4
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 3.4	23.2 ± 4.1	26.2 ± 4.1	28.0 ± 4.6	24.6 ± 4.6
高血圧	39.4 %	36.4 %	60.8 %	55.5 %	45.3 % (535人)
糖尿病型	10.2 %	6.9 %	19.0 %	13.3 %	11.2 % (132人)

結果は平均 ± SDで表示した。BMI:Body Mass Index

表2 心房細動有病者の背景

症例	年齢 性別	血圧 (mmHg)	HbA1c (%)	BMI (kg/m ²)	心臓超音波検査	心電図所見
1	60 男性	91 / 64	5.9	21.4	未施行	Af LVH(-)
2	80 女性	131 / 89	5.9	18.5	軽度僧帽弁逆流, LVH(-) LVEF 68%, LAD 47mm	Af, 左軸偏位 Nonspecific IVCD
3	65 男性	115 / 83 降圧薬内服	6.0	23.3	未施行	Af LVH(-)

BMI:Body Mass Index LVH:Left Ventricular Hypertrophy(左室肥大)
LVEF:Left Ventricular Ejection Fraction(左室駆出率) LAD:Left Atrial Dimension(左房径)
IVCD:Intraventricular Conduction Disturbance(心室内伝導障害)

表3 心房細動の年齢層別有病者数（人）

	ラダーク		玉樹		計
	男性	女性	男性	女性	
40-49歳	0/89	0/126	0/62	0/65	0/342
50-59歳	0/87	0/128	0/30	0/45	0/290
60-69歳	1/63	0/102	1/75	0/93	2/333 (0.6%)
70-79歳	0/59	0/50	0/25	0/42	0/176
80歳以上	0/17	1/12	0/2	0/9	1/40 (2.5%)
計	1/315	1/418	1/194	0/254	3/1181 (0.25%)

有病者数（および有病率）はそれぞれ0人、0人、2人（0.6%）、0人、1人（2.5%）であった。全体では0.25%の有病率となった。

考察

40歳以上全体での心房細動の有病率は0.25%であり、井上らの1.35%²³⁾、Feinbergらの2.3%²⁴⁾に比べ低い傾向にあった。60歳以上でも有病率は0.55%と低かった。年齢層別の解析では60～69歳で心房細動有病者は2人（0.6%）、70～79歳では0人、80歳以上で1人（2.5%）であり、年齢に伴う心房細動の増加は明らかではなかった。他地域での年齢層別の心房細動の有病率は報告により多少の差はあるが、60歳以降急峻に増加し、60～69歳では1.2～2.8%、80歳以上では7.3～13.7%に達する²⁻⁵⁾が、それに比して高所住民では低かった（表4）。

心房細動とリスクファクター

本研究では高血圧の頻度は45.3%と他地域よりも高く、糖尿病型は11.2%、BMIの平均は24.6 ± 4.6 kg/m²であった。心房細動を呈した3例の住民のうち、症例2では軽度の僧帽弁逆流、症例3では高血圧があり、それらが心房細動に関与している可能性がある。いずれの症例も糖尿病や肥満は認めなかった。

全体では心房細動のリスクである高血圧と糖尿病及び肥満が他地域と比べ同等あるいは高頻度にもかかわらず、心房細動の有病率は低かった。他にも心房細動のリスクにリウマチ性心疾患があるが、今日、先進国でみられることはほとんどない。しかし、途上国や先進国の一部の先住民では今で

も大きな問題となっている²⁵⁾。本研究の対象となった地域でのリウマチ性心疾患の有病率に関する報告はないが、心房細動が少ない一因として、高所のためリウマチ性心疾患の原因となる溶連菌感染が少ないこと等が可能性として考えられる。

他にもうっ血性心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞、睡眠時無呼吸症候群、メタボリック症候群、慢性腎臓病等が心房細動のリスクとして指摘されている⁶⁻¹¹⁾が、これらの頻度に関しては今回の調査において十分に調査できず、今後更なる調査を要する。

心房細動と人種差

心房細動有病率の人種間における違いについては、黒人は白人より心房細動の有病率は低いとの報告が多い¹²⁻¹⁴⁾。その原因は明らかではないが、心筋筋の安定性や心房の刺激伝導系が人種によって違うこと¹²⁾等が考えられている。また、慢性高山病や肺高血圧症の発症に遺伝子多型が関与しているとも言われており²⁶⁾、高所適応に関する遺伝的要因が心房細動の発症に抑制的に関与している可能性も考えられる。

高所環境の心血管系に与える影響

慢性的な高所暴露の心拍出力量に対する影響²⁷⁾、心拍数に対する影響²⁸⁾等に関する報告もあり、低酸素に慢性的に暴露されている人々の血行動態が低地とは異なる可能性がある。

また、自律神経系が何らかの要因で賦活されると、心房の電気生理学的な変化や心房細動の誘因となり得る²⁹⁾。低地に居住している人が高所へ移動した際に交感神経系活動が亢進するが、それに

表4 心房細動有病率

	過去の報告(低地)	本研究(高所)
60-69歳	1.2-2.8%	0.6%
80歳以上	7.3-13.7%	2.5%

比べ長年高所に居住している人では交感神経系活動の亢進が抑制されていると言われている³⁰⁾。そのような自律神経系の関与が高所住民の心房細動有病率に影響している可能性も考えられる。

本研究の対象者は地域住民ボランティアであり、高所全体の真の有病率を表していない可能性がある。また、心房細動をきたす甲状腺機能亢進症等の内分泌疾患についての検討はしていない。さらに、心臓超音波検査を全例には施行していないために、弁膜症や心筋梗塞等の心疾患についての検討も不十分である。しかし、ヒマラヤ・チベット高原における高所住民の心房細動の有病率は我々が調べた限り過去に報告がなく、本報告が初めてである。

心房細動の有病率の低さが人種差による違いなのか、背景にある基礎疾患の違いか、あるいは高所環境に起因するものであるかなどについては、本研究からは明らかではない。今後、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) やアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 等の体液因子の測定、心エコーを用いたより詳細な血行動態の評価について、更なる調査、研究が必要である。他にも高所適応に関する遺伝的要因の研究、アンデスなどの他高所における調査、また高所住民の寿命や死因等についての統計等についての調査も待たれる。

謝辞

本稿は総合地球環境学研究所「人の生老病死と高所環境—高地文明における医学生理・生態・文化的適応 (代表者: 奥宮清人)」における医学調査の一環として行われたものである。本研究にあたってラダーク、玉樹での調査に関わったプロジェクトのメンバー、および調査に参加して下さったラダーク住民、玉樹住民の皆様へ深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study, *JAMA*, 285: 2370-2375, 2001
- 2) Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study, *Am Heart J*, 131:790-795, 1996
- 3) Lake FR, Cullen KJ, de Klerk NH, et al. Atrial fibrillation and mortality in an elderly population, *Aust N Z J Med*, 19:321-326, 1989
- 4) Phillips SJ, Whisnant JP, WM OF, et al. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota, *Mayo Clin Proc*, 65: 344-359, 1990
- 5) Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study), *Am J Cardiol*, 74: 236-241, 1994
- 6) Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study, *N Engl J Med*, 306:1018-22, 1982.
- 7) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study, *JAMA*, 271:840-4, 1994.
- 8) Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation, *Circulation*, 107:2589-94, 2003
- 9) Wang TJ, Parise H, Levy D. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation, *JAMA*, 292:2471-7, 2004.

- 10) Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study, *Circulation*, 117:1255-60, 2008
- 11) Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease, *Clin J Am Soc Nephrol*, 5:173-81, 2010
- 12) Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, et al. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study, *J Am Coll Cardiol*, 43:429-35, 2004
- 13) Borzecki AM, Bridgers DK, Liebschutz JM, et al. Racial differences in the prevalence of atrial fibrillation among males, *J Natl Med Assoc*, 100:237-45, 2008
- 14) Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *Am Heart J*, 158:111-7, 2009
- 15) Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*, 115: 1132-1146, 2007
- 16) 中嶋俊, 宝蔵麗子, 石川元直ほか. ラダック地域チベット住民における高所適応. ヒマラヤ学誌, 11:54-60, 2010
- 17) 宝蔵麗子, 諏訪邦明, 中嶋俊ほか. アンデス・ラダック地域住民における高所適応の検討. ヒマラヤ学誌, 12:15-22, 2011
- 18) 大塚邦明, Tsering Norboo, 山中学ほか. ヒマラヤ地域住民の生活習慣の調査と、心血管系機能の高所適応に見られる男女差. ヒマラヤ学誌, 11:36-44, 2010
- 19) Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y, et al. Diabetes mellitus and hypertension in elderly highlanders in Asia, *J Am Geriatr Soc*, 58:1193-5, 2010
- 20) 坂本龍太, 松林公蔵, 木村友美ほか. チベット高地における老化と酸化ストレス. ヒマラヤ学誌, 11: 21-28, 2010
- 21) Otsuka K, Norboo T, Otsuka Y, Higuchi H, et al. Chronoecological health watch of arterial stiffness and neuro-cardio-pulmonary function in elderly community at high altitude (3524 m), compared with Japanese town, *Biomed Pharmacother*, 59 Suppl 1:S58-67, 2005
- 22) Woods DR, Boos C, Roberts PR, et al. Cardiac arrhythmias at high altitude, *J R Army Med Corps*, 157:59-62, 2011.
- 23) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination, *Int J Cardiol*, 137:102-7, 2009
- 24) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications, *Arch Intern Med*, 155:469-73, 1995
- 25) Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening, *N Engl J Med*, 357:470-6, 2007
- 26) León-Velarde F, Mejía O. Gene expression in chronic high altitude diseases, *High Alt Med Biol*, 9:130-9, 2008
- 27) Travis QR, Arthur CG. Effects of polycythemia and anemia on cardiac output and other circulatory factors, *Am J Physiol*, 197:1167-1170, 1959
- 28) Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA, et al. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high-altitude exposure, *Am J Physiol*, 261:E419-24, 1991
- 29) Chen PS, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation, *Heart Rhythm*, 4:S61-4, 2007
- 30) Bernardi L. Heart rate and cardiovascular variability at high altitude, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007:6679-81, 2007

Summary

Atrial Fibrillation at High Altitude

Akiko Matsuda¹⁾, Kuniaki Suwa¹⁾, Shun Nakajima¹⁾, Motonao Ishikawa¹⁾,
Takashi Nakaoka¹⁾, Kyoko Sato¹⁾, Hisako Ohmori¹⁾, Kiyohito Okumiya²⁾,
Kozo Matsubayashi³⁾, Kuniaki Otsuka¹⁾

- 1) Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East, Tokyo
- 2) Research Institute for Humanity and Nature, Kyoto
- 3) Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University, Kyoto

Objective: More than 140 million people worldwide live over 2500 meters above sea level (m). Of them, 80 million live in Asia. Atrial fibrillation (Af), one of the most common arrhythmia, is a potent risk factor for cerebral infarction. However prevalence of Af at high altitude has not been described. The aim of this study was to estimate prevalence and clinical presentation of Af at high altitude.

Methods: We conducted health checkup of the dwellers aged 40 years old or above at Ladakh in India (altitude 3000-4800m) and at Yushu in China (3700m) between 2009 and 2011. Seven hundred thirty three ECGs at Ladakh (age 57.6±11.9 years, 418/733 women) and 448 ECGs at Yushu (age 58.2±11.1 years, 254/448 women) were recorded and analyzed.

Results: Hypertension and diabetes mellitus were detected in 535 subjects (45.3%) and in 132 subjects (11.2%), respectively. Af was diagnosed in 3 people, who were 80 year-old female, 60 year-old male, and 65 year-old male. Hypertension was detected in one subject, and diabetes mellitus was not detected in these three subjects. The overall prevalence of Af in our study was 0.25 %, which was markedly low as compared to the previous estimates in other areas.

Conclusion: It was suggested that prevalence of Af at high altitude was remarkably lower than the prevalence reported in other areas.