

都市住民の健康診査結果からみた白血球数と 心電図 ST-T 異常出現との関連

ニシナ カズエ
仁科 一江*

目的 近年、動脈硬化と炎症反応との関連が指摘され、炎症マーカーである白血球数やC反応性蛋白（以下CRP）などの高値が虚血性心疾患発症を予測する新しい危険因子として注目されている。また、一方で多くのコホート研究でST-T変化は虚血性心疾患の予測因子であることが指摘されている。本研究は地域住民の健康診査結果をもとに、ベースラインの白血球数と新規の心電図ST-T異常所見の出現との関連を明らかにすることを目的として実施した追跡研究である。

方法 大阪府A市において昭和60年度から63年度の間基本健康診査を初めて受診した者において、心電図検査にて正常所見であった者のうち非喫煙、かつ正常血圧であった者2,485人（男性516人、女性1,969人）を対象とした。このうち、ベースラインからの脱落者516人を除いた1,969人（男性279人、女性1,690人）について、性別・白血球数区分別に7分割し、最小値群と最大値群を除いた、残り5群、1,414人（男性201人、女性1,213人）を分析対象者とした。

結果 ベースラインデータでは、男女ともに白血球数の平均値、白血球数高値者の割合は、ST-T異常出現群ではST-T正常継続群よりも高い傾向にあり、男性では有意差を認めた。

ST-T異常所見の出現に関する白血球数高値群の低値群に対する相対危険度は、男性総数では年齢・飲酒習慣調整後では4.72、多変量調整後では7.16で、女性総数ではそれぞれ1.47、1.50であった。

男女各々について白血球数区分別にみるとST-T異常所見の出現率（人年法による）は、男性では、白血球数が高い群ほどST-T異常所見の出現率が増加する傾向を認め、最高値群では33.3対1,000人年であった。女性ではST-T異常所見の出現率は白血球数区分別の各群の間に、顕著な差はなく、男性にみられた傾向は認められなかった。白血球数区分別各群の最低値群に対するST-T異常所見の出現の相対危険度は、男性では白血球数が高い群ほど増加し、高値群、最高値群では年齢・飲酒習慣調整後6.57、8.85、多変量調整後では10.16、10.74で、ともに最低値群に対して有意差が認められた。白血球数区分別にみた相対危険度の検定についても、年齢・飲酒調整後、多変量調整後ともに、有意であった。女性では、最高値群の相対危険度はそれぞれ1.26、1.27で最低値群に対して有意差はなかった。また傾向性についても、ともに有意でなかった。

結論 健康診査受診者の追跡調査の結果、ベースライン調査時の白血球数と心電図ST-T異常所見の新たな出現との間に有意な関連が認められ、その関連は男性において顕著であった。

Key words : 虚血性心疾患, 心電図ST-T異常, 白血球数, 健康診査

Ⅰ 緒 言

わが国では人口の高齢化が急速に進行しており、21世紀には世界に先駆けて超高齢社会を迎えるとともに、それに伴って今後は高齢者に発生頻度の高い脳血管障害や心筋梗塞などの虚血性心疾患を

* 大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座
連絡先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座 F2
仁科一江

有する患者が増加することが予想される。また、若年者を中心に生活習慣の欧米化が急速に進行し、世代によっては高脂血症や糖尿病¹⁾を有する者が増加しつつある。男性では肥満者の割合がいずれの年代についても増加しており、喫煙している者の割合は依然高率のまま推移している²⁾。この傾向が持続すれば、わが国では将来、虚血性心疾患の発生率が増加する可能性が高いと考えられる³⁾。このような背景から、今後は狭心症や心筋梗塞といった虚血性心疾患に対する治療のみならず、予防および早期の発見が強く求められると予想される。

一方、老人保健法による基本健康診査は地域住民に対して、一般住民に潜在する疾患を早期に発見して、早期治療し、最終的には生命予後を改善する目的で施行された。基本健康診査の1項目である安静時心電図検査は潜在している虚血性心疾患を早期に発見して進行の予防、治療に効果を上げること意義がある⁴⁾。また多くのコホート研究でST-T異常の出現は虚血性心疾患の予測因子であることが指摘されており、今回の研究については安静時心電図におけるST-T異常所見の出現を虚血性心疾患発症のパラメーターとして用いることにした^{5,6)}。

さらに、近年従来より言われている肥満⁷⁾、高血圧⁸⁾、糖尿病⁹⁾、高脂血症^{10,11)}、喫煙¹²⁾などの危険因子に加えて虚血性心疾患発症を予測する新しい危険因子として注目されているのが、白血球数、CRPなどの炎症マーカーの高値である¹³⁾。

本研究は長年の地域住民の健康診査の結果をもとに、ベースラインの白血球数と新規のST-T異常所見の出現との関連を明らかにすること、またその性差の有無について明らかにすることを目的として実施したものである。

II 対象と方法

大阪府A市において昭和60年度から63年度に基本健康診査を初めて受診した者において、心電図検査が正常所見者のうち、非喫煙かつ正常血圧を満たす者総数2,485人（男性516人、女性1,969人）を対象とした。観察期間は平成9年までで、この観察期間中に死亡、転出、その他の理由で受診のなかった516人（男性237人、女性279人）を除いた、1,969人（男性279人、女性1,690人）に

おいて、白血球数を男女各々について7分割法にて、7群に分割し、最小値群及び最大値群は外部要因の影響を考慮して¹⁴⁾除き、のこりの1,414人（男性201人、女性1,213人）を最低値群、低値群、中値群、高値群、最高値群の5群を、分析対象者とした。またこの分析対象者において、男女各々白血球数を中央値で2分割し、男性では $54 \times 10^2 / \text{mm}^3$ 以上、女性では $52 \times 10^2 / \text{mm}^3$ 以上の白血球数を認めた者を白血球数高値者とした。なお、本研究では喫煙の白血球に対する影響を考慮して^{15,16)}喫煙者は除外した。

分析対象者と脱落者の白血球数の年齢調整平均値は、前者は男性 $54.3 \times 10^2 / \text{mm}^3$ 、女性 $52.6 \times 10^2 / \text{mm}^3$ 、後者は男性 $55.9 \times 10^2 / \text{mm}^3$ 、女性 $54.4 \times 10^2 / \text{mm}^3$ で、両者の間では男女ともに有意差は認められなかった。

白血球数の測定法については、A市保健センターで採血後、1～3時間は10℃以下の冷蔵庫で保存され、その後検査センターに持ち帰られ、直ちに多項目自動血球分析装置を用い電気抵抗検出方式により測定された。なお、対象者については急性炎症性疾患は除外していないが、基本的には自力で健診に来ることが可能な健康な人たちである。

ここでの観察の終了は新規にST-T異常所見が出現した健診受診時、また新規にST-T異常が出現しなかった場合は、観察期間中における最後の健診受診時とした。

心電図ST-T所見については、心電図検査上Minnesota codeによるST-T変化（code V.1～3、V.1～3）を有した者をST-T異常所見を認めた者とした。なお心臓疾患の既往者、およびMinnesota codeに従って、WPW症候群、左脚ブロック、右脚ブロックまたは心室内ブロックを有する者は除外した。

また、観察の終了までの心電図検査についてST-T異常所見が認められた者をST-T異常出現群、ST-T異常所見が認められなかった者をST-T正常継続群と定義した。

心電図の判定については、当A市においては、4人の専任の心電図判読者から構成される判定会議が定期的に組織され、判読者間の読みの差を可能なかぎり除くようにしており、個々の判定については、コンピューター自動診断能力を有する心

電図計 (Minnesota code に準じた、解析ソフトを用いた) による診断を補助に、前記4人のうちの1人が判定にあたっている。なお同一受診者内での再現性については基本健康診査受診が年に一回ということもあり、再現性の検討はできていない。

さらに初回の問診において「たばこを吸わない」と答えた者を非喫煙者、「アルコールを飲まない」と答えた者を非飲酒者とした。血圧については収縮期血圧が140 mmHg 未満かつ拡張期血圧が90 mmHg 未満で、降圧剤を服用していない者を正常血圧者とした。

また、安静時の心電図 ST-T 異常所見には心臓に加わる、血行力学的な圧負荷によるものが含まれ、血圧値が影響するものと思われる¹⁷⁾。そのため収縮期血圧、拡張期血圧を各々中央値を用いて2分割し、収縮期血圧については、男性では121 mmHg 以上、女性では120 mmHg 以上認めた者を各々収縮期血圧高値者とした。拡張期血圧については、男性では74 mmHg 以上、女性では71 mmHg 以上認めた者を各々拡張期血圧高値者とした。

危険因子については、Body Mass Index (以下BMI) が25 kg/m² 以上を肥満、総コレステロール値が220 mg/dl 以上、および治療群を高コレステロール血症、中性脂肪が150 mg/dl 以上、および治療群を高中性脂肪血症、空腹時血糖値が110 mg/dl 以上、および治療群を糖代謝異常、尿酸値が男性では7.7 mg/dl 以上、および治療群、女性では5.6 mg/dl 以上、および治療群を高尿酸血症とした。

年齢、飲酒習慣の有無、および危険因子の有無、血圧については収縮期血圧高値の有無を調整した上で、男性および女性の総数各々の ST-T 異常所見の出現について、白血球数高値者の白血球数低値者に対する相対危険度を算出した。なお本研究について、危険因子は肥満、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、糖代謝異常、高尿酸血症として分析を行った。

また白血球数区別に、男女各々について最低値群、低値群、中値群、高値群、最高値群の、各群毎の人年法による ST-T 異常所見の出現率を算出した。さらに、男女各々について白血球数最低値群を基準群 (1.00) とし、ST-T 異常所見の出現に対する相対危険度を、年齢、飲酒の有無、お

よび危険因子の有無、収縮期血圧高値の有無を調整した上で算出した。

なお、健診結果をもとにした本分析は、市の情報保護条例に定められた条件にもとづいて実施したものであり、著者らは、市より氏名、住所、生年月日の記載のない、匿名化連結可能なデータを受けた。

分析については、各項目の年齢調整平均値の比較には共分散分析を用い、危険因子の割合の比較には χ^2 検定を用いた。白血球数区別にみた危険因子の年齢調整平均値の傾向性の検定には、白血球数区別各群の中央値を用いた重回帰分析を用い、危険因子の割合の傾向性の検定には Mantel-Haenszel 法を用いた。ST-T 異常所見の出現について、白血球数高値者の白血球数低値者に対する相対危険度、また白血球数高低別にみた累積 ST-T 正常率の推移の検定、さらに白血球数最低値群を基準群とした白血球数区別群間における相対危険度、および白血球数区別にみた相対危険度の傾向性の検定には、Cox 比例ハザードモデルを用いて分析した。すべての統計分析において、 $P=0.05$ を有意水準として、統計計算には SPSS10.0 for Windows を使用した。

III 結 果

1. 白血球数区別にみた危険因子の年齢調整平均値および頻度

白血球数区別の年齢の平均値は最低値群、低値群、中値群、高値群、最高値群において男性各々60.1歳、52.2歳、57.4歳、56.3歳、55.6歳、女性各々51.6歳、51.2歳、51.2歳、49.5歳、47.9歳であった。男女ともに中性脂肪の年齢調整平均値は白血球数が高くなるにつれて増加し最高値群で最も高値であり、男女ともに白血球数区別にみた年齢調整平均値の有意な傾向性を認めた。女性においては高中性脂肪血症の割合は白血球数が高くなるにつれて増加し最高値群で最も高く、有意な傾向性を認めた (表1)。

2. ST-T 異常所見の出現の有無別にみた危険因子の年齢調整平均値および頻度

ST-T 異常所見の出現の有無別にベースラインにおける検査結果をみると、男性では白血球数、収縮期血圧の平均値は ST-T 異常出現群が ST-T 正常継続群よりも有意に高値であった。また白血

表1 男女の白血球数区別にみた危険因子の平均値(年齢調整)および割合

年齢	男					女				
	白血球数					白血球数				
	最低値群 (40-46)	低値群 (47-51)	中値群 (52-55)	高値群 (56-62)	最高値群 (63-68)	最低値群 (39-44)	低値群 (45-49)	中値群 (50-54)	高値群 (55-60)	最高値群 (61-69)
人数(人) 白血球数	40	39	39	40	43	27	240	248	255	243
年齢	60.1	52.2	57.4	56.3	55.6	51.6	51.2	51.2	49.5	47.9
BMI kg/m ²	22.4	22.2	22.2	22.4	23.2	20.96	21.9	22.5	22.5	22.6
肥満 %	10.0	23.1	5.1	15.0	34.5	0.023	12.5	19.0	18.8	19.8
収縮期血圧 mm/Hg	118.8	121.2	120.6	119.3	119.3	117.3	116.5	116.8	117.5	119.8
血圧高値者 ^{#1} %	62.5	74.4	66.7	62.5	48.8	0.881	49.6	51.2	47.5	56.4
拡張期血圧 mm/Hg	71.5	73.5	74.6	75.2	73.7	0.164	70.7	70.5	71.5	72.1
血圧高値者 ^{#2} %	47.5	61.5	66.7	70.0	55.8	0.889	47.5	46.0	52.2	55.1
総コレステロール値 mg/dl	189	200	191	205	201	0.118	196	200	198	202
高コレステロール血症 %	17.5	25.6	17.9	32.5	25.6	0.282	28.8	27.4	27.7	27.6
中性脂肪値 mg/dl	112	119	125	131	151	0.019	99	107	108	115
高中性脂肪血症 %	15.0	10.1	30.8	20.0	37.2	0.069	14.2	17.7	18.4	19.8
血糖値 mg/dl	102	104	106	99	109	0.535	95	95	97	97
糖代謝異常者 %	25.0	33.3	28.2	15.0	23.3	0.320	10.4	10.5	15.7	16.0
尿酸値 mg/dl	5.1	5.2	5.3	5.2	5.5	0.136	4.1	4.0	4.3	4.3
高尿酸血症 %	2.5	5.1	5.1	0.0	7.0	0.665	3.5	1.6	3.1	2.9
飲酒者 %	65.0	61.5	56.4	55.0	58.1	0.415	9.6	10.9	9.0	7.0

(^{#1}:収縮期血圧について男性では121mmHg以上,女性では120mmHg以上認められた者)(^{#2}:拡張期血圧について男性では74mmHg以上,女性では71mmHg以上認められた者)

球数高値者,収縮期血圧高値者,および糖代謝異常者の割合はST-T異常出現群がST-T正常継続群よりも有意に高値であった。女性では白血球数の平均値,白血球数高値者の割合はともに,ST-T異常出現群ではST-T正常継続群よりも高い傾向にあったが,有意差は認めなかった。拡張期血圧の平均値はST-T異常出現群ではST-T正常継続群よりも有意に高値であった。さらに収縮期血圧,拡張期血圧ともに,血圧高値者の割合および高コレステロール血症者の割合はST-T異常出現群がST-T正常継続群よりも有意に高値であった(表2)。

3. ST-T異常所見の出現に対する白血球数高値者の低値者に対する相対危険度

ST-T異常所見の出現に対する,白血球数高値者(男性:54×10²/mm³以上,女性:52×10²/mm³以上)の低値者(男性:54×10²/mm³未満,女性:52×10²/mm³未満)に対する相対危険度は,男性総数において年齢・飲酒習慣調整後では4.72(P<0.01),また年齢および,肥満,収縮期血圧高値,高コレステロール血症,高中性脂肪血症,糖代謝異常,高尿酸血症,飲酒習慣の有無の多変量で調整後では7.16(P<0.001)で,ともに有意に高値で,女性総数でも1.47(P<0.05),1.50(P<0.01)でともに有意に高かった(表示せず)。

平成9年度までの白血球数高値者と低値者の間におけるST-T正常率の累積割合の推移は,男性女性ともに白血球数高値者において低値者よりも有意な減少を認めた(図1-1と図1-2)。

4. 白血球数区別にみたST-T異常所見の出現率と相対危険度

男性では白血球数が高い群ほどST-T異常所見の出現率が増加する傾向を認め,白血球数最高値群では33.3対1,000人年であった。女性では白血球数最低値群では21.8対1,000人年,最高値群では21.6対1,000人年で,白血球数の高低との間に関連を認めなかった。また,ST-T異常所見の出現における,男性の白血球数最低値群を基準群(1.00)にして算出した各群の年齢・飲酒習慣調整および多変量調整後の相対危険度は,男性については,いずれも白血球数が高い群ほど増加し,高値群,最高値群では年齢・飲酒習慣調整後6.57,8.85,多変量調整後では10.16,10.74で,高値

表2 男女の ST-T 異常所見の出現の有無別についての危険因子の平均値 (年齢調整) および割合

項目	単位	男 性			女 性		
		ST-T 正常 継続群 ^{#1}	ST-T 異常 出現群 ^{#2}	P 値	ST-T 正常 継続群 ^{#1}	ST-T 異常 出現群 ^{#2}	P 値
人数	人	176	25		1029	184	
年齢	歳	55.7	61.7	$P < 0.01$	49.5	54.4	$P < 0.001$
白血球数	$10^3/\text{mm}^3$	53.8	58.0	$P < 0.05$	52.5	52.9	n.s.
白血球数高値者	%	48.3	80.0	$P < 0.01$	52.2	58.7	n.s.
BMI	kg/m^2	22.5	22.6	n.s.	22.3	22.5	n.s.
肥満	%	17.6	20.0	n.s.	17.3	21.7	n.s.
収縮期血圧	mmHg	119.3	125.6	$P < 0.01$	117.3	119.0	n.s.
血圧高値者 ^{#3}	%	47.2	72.0	$P < 0.05$	49.0	60.3	$P < 0.01$
拡張期血圧	mmHg	73.4	75.5	n.s.	70.8	73.1	$P < 0.01$
血圧高値者 ^{#4}	%	50.6	56.0	n.s.	48.9	58.7	$P < 0.01$
総コレステロール値	mg/dl	197	193	n.s.	197	200	n.s.
高コレステロール血症	%	23.9	24.0	n.s.	24.1	34.8	$P < 0.01$
中性脂肪値	mg/dl	124	146	n.s.	105	101	n.s.
高中性脂肪血症	%	25.0	32.0	n.s.	16.4	16.8	n.s.
血糖値	mg/dl	103	111	n.s.	97	96	n.s.
糖代謝異常者	%	21.6	48.0	$P < 0.01$	13.6	15.2	n.s.
尿酸値	mg/dl	5.2	5.7	n.s.	4.2	4.3	n.s.
高尿酸血症	%	4.0	4.0	n.s.	2.9	4.3	n.s.
飲酒者	%	59.1	60.0	n.s.	9.4	6.0	n.s.

n.s. not significant

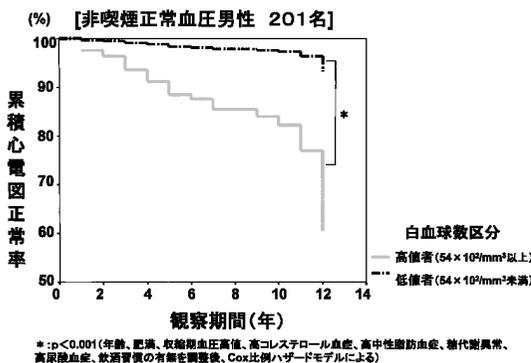
(#1: 平成9年までに ST-T 異常所見が認められなかった群)

(#2: 平成9年までに ST-T 異常所見が認められた群)

(#3: 収縮期血圧について男性では121 mmHg 以上, 女性では120 mmHg 以上認めた者)

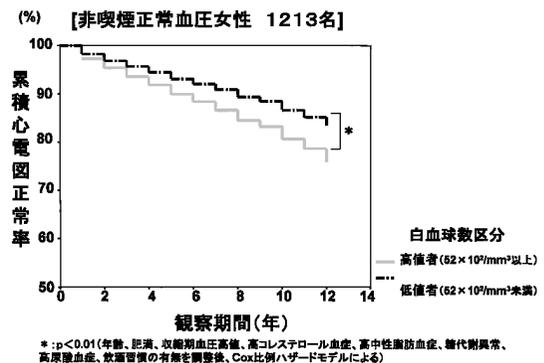
(#4: 拡張期血圧について男性では74 mmHg 以上, 女性では71 mmHg 以上認めた者)

図 1-1 白血球数高低別にみた累積 ST-T 正常率の推移



群, 最高値群で基準群に対して, 有意差が認められた。白血球数区別にみた相対危険度の傾向性においても, 年齢・飲酒習慣調整後, 多変量調整後ともに, 有意性を認めた。女性の相対危険度は, 白血球数最低値群を基準群 (1.00) とすると, 低値群では各々0.81, 0.83で, 基準群よりも低い値であったが, 白血球数が高くなるに従い, 相対危険度は増加し, 最高値群では各々1.26, 1.27で

図 1-2 白血球数高低別にみた累積 ST-T 正常率の推移



あった。しかし基準群に対して, 有意差はなかった。また白血球数区別にみた相対危険度の傾向性においても, ともに有意ではなかった (表3)。

IV 考 察

1. ST-T 異常所見の臨床的意義とその限界

多くのコホート研究で ST-T 異常の出現は虚血性心疾患の予測因子であることが指摘されている。

表3 男女の白血球数区分別にみたST-T異常所見の出現率と相対危険度

×10 ³ /mm ³	男					女					傾向性の検定によるP値
	白血球数					白血球数					
	最低値群 (40-46)	低値群 (47-51)	中値群 (52-55)	高値群 (56-62)	最高値群 (63-68)	最低値群 (39-44)	低値群 (45-49)	中値群 (50-54)	高値群 (55-60)	最高値群 (61-69)	
ST-T正常継続群 (人) ^{#1}	38	37	36	31	34	191	208	214	213	203	
ST-T異常出現群 (人) ^{#2}	2	2	3	9	9	36	32	34	42	40	
総数 (人)	40	39	39	40	43	227	240	248	255	243	
観察年数	267	275	290	276	270	1650	1868	1936	1919	1856	
異常出現率 (1,000人年)	7.5	7.3	10.3	32.6	33.3	21.8	17.1	17.6	21.9	21.6	
年齢，飲酒習慣調整 相対危険度 (95%信頼区間)	1.00	1.70 (0.23-12.37)	1.90 (0.31-11.59)	6.57* (1.36-31.64)	8.85* (1.73-45.17)	1.00	0.81 (0.53-1.36)	0.85 (0.71-1.74)	1.11 (0.80-1.99)	1.26 (0.38-1.29)	0.134
多変量調整 相対危険度 ^{#3} (95%信頼区間)	1.00	1.22 (0.17- 8.83)	1.04 (0.16- 6.62)	10.16** (2.04-50.50)	10.74** (2.10-55.03)	1.00	0.83 (0.51-1.34)	0.86 (0.54-1.38)	1.15 (0.73-1.80)	1.27 (0.80-2.01)	0.138

(群間の検定によるP値：* < .05 ** < .01)

(#1：平成9年までにST-T異常所見が認められなかった群)

(#2：平成9年までにST-T異常所見が認められた群)

(#3：年齢，肥満，収縮期血圧高値，高コレステロール血症，高中性脂肪血症，高尿酸血症，糖代謝異常，高尿酸血症，飲酒習慣の有無を調整)

Mirvisらは安静時心電図と冠動脈造影所見を対比し，両者はよく相関すると報告している⁵⁾。また，Liaoらは心電図の追跡調査により，調査開始時において，安静時心電図にてST-T異常所見を有する者は高率に虚血性心疾患死亡が発生したと報告している⁶⁾。

本研究は，心電図所見を用いて虚血性心疾患を検討しており，エンドポイントを新規のST-T異常所見の出現としているが，分析対象者は基本健康診査の受診者を対象としており，分析対象期間の中ですべての受診者が毎年連続して受診しているわけではない。それ故，ST-T異常所見の出現の時期は実際よりも，遅れて発見されている場合があり，結果的には過少評価されている可能性が否定できないと考えられる。

また，新規のST-T異常所見の出現を認めた健診年の次の健診には変化が消失したりする例がある。愛知県総合保健センターの総合健診受診者のうち，10年間の追跡が可能であった60,762人の経時的変化についての検討においても，心筋梗塞のように出現頻度は低いが一度出現すればほとんど所見が固定するもの，また期外収縮のように，短い期間で偶然に出現するものや，それらの中間的な左室肥大のようにいったん認められても，後にしばしばその基準を満たさなくなることがあるものがあると報告されている¹⁸⁾。川久保も非虚血性ST-T変化自体に動揺性があることを指摘している¹⁹⁾。今回の検討では新規のST-T異常出現に対して，次の健診時に再度同所見が得られたかどうかについては残念ながら検討できておらず，よって対象者のうち，過大評価しているものが含まれている可能性は否定できないため，この点はこの研究の限界と考えられる。ただし臨床的には強い虚血発作後に数日～数週間にわたってST-T異常所見が観察されることがあり²⁰⁾，一度認められたST-T変化が次回の検査時に消失していたからといって，それが必ず非虚血性ST-T変化だったとは断定できないと考えられる。

対象者は，高血圧が持続する場合，心電図上ST-T異常が出現する可能性があるため正常血圧者としているが¹⁷⁾，それでも実際にはかなり血圧値に幅があると考えられ，新規のST-T異常所見が出現した者のベースラインの血圧値は高い可能性があり，ベースラインの収縮期血圧を，血圧高

値者と低値者に分け、新規の ST-T 異常出現に対する説明変数として導入した。その結果、男性総数、女性総数では白血球数高値者の低値者に対する ST-T 異常所見の出現についての相対危険度は年齢、飲酒習慣の有無、危険因子の有無、収縮期血圧高値の有無による調整後も有意に高値であり、男女ともに ST-T 異常所見の出現に対して白血球数高値が危険因子の有無や収縮期血圧高値の有無とは独立した危険因子であると考えられる。

2. 男女差について

白血球数が虚血性心疾患の発症を予測する危険因子として存在するとき男女差があるのかどうかであるが、Kannel²¹⁾、Zeltser²²⁾、Ichihara²³⁾らは、男性に認められる白血球と虚血性心疾患との関連は女性にも認められるのであるが、その関連の強さは男性に比較すると女性のほうが弱いと報告している。

元来、虚血性心疾患は男性の発症率が高いことが指摘され²⁴⁾、わが国を含め多くの国で虚血性心疾患死亡率は、女性よりも男性に高いと報告されている²⁵⁾。しかし ST-T 異常所見の出現率は、従来より男性よりも女性に高いと報告され^{26,27)}、さらに虚血性心疾患が少ないとされる女性で頻度が多いので、非特異的な心筋虚血によらない ST-T 変化を観察している可能性があり、女性についての安静時 ST-T 変化は将来の虚血性心疾患発症の予測能力は少ないとも報告されている¹⁹⁾。本研究においても、男性については、白血球数が高い群ほど ST-T 異常の出現率（人年法）が増加する傾向を認めているが、女性においては白血球数の高低との間に関連性は認めなかった。この原因として、女性については、非特異的な非虚血性の ST-T 異常が含まれている可能性があると考えられる。しかし、女性総数については、ST-T 異常所見の出現に対する、白血球数高値者の低値者に対する相対危険度は年齢・飲酒習慣調整後では1.47 ($P < 0.05$)、多変量調整後では1.50 ($P < 0.01$)で、ともに有意に高値であり、また女性の白血球数最低値群を基準群とした、ST-T 異常所見の出現に対する相対危険度は、低値群では最も低く、中値群、高値群、最高値群の間では、白血球数が高くなるにともない、基準群に対する群間の有意差はなかったものの、増加した。女性において、どの対象者の所見が真の虚血性変化を反映しているか

どうか問題になるが、白血球数を評価することはその判定に有用であると考えられる。とくに一度虚血性心疾患が発症するとその予後は男性よりも悪いとされる女性においてその²⁸⁻³⁰⁾意義が高い可能性がある。

3. 白血球数と ST-T 異常所見が関連する病理学的、疫学的仮説の検討

炎症マーカーである白血球数や CRP などの高値が近年、虚血性心疾患発症を予測する新しい危険因子として注目されている¹³⁾。白血球数と虚血性心疾患との関連について注目されたのは、四半世紀以上前のことになるが³¹⁾、Ross が動脈硬化の初期段階について炎症反応が関与し、その炎症反応がさらに動脈硬化の進展を助長する可能性を示し、動脈硬化は病理学的に血管の炎症反応に他ならないと提唱した³²⁾。白血球数については1980年代後半より次々と欧米諸国の疫学研究が報告され、白血球数が虚血性心疾患の発症と密接な関連があることが指摘されている^{33,21,34)}。わが国では今野らにより、白血球数高値が虚血性心疾患発症の危険因子となることが、報告された³⁵⁾。

また白血球数と虚血性心疾患の発症との関連について検討する際には、従来よりいわれている危険因子の存在を無視することはできないと思われる。この点について Zelster らの報告では動脈硬化の危険因子を集積因子数別にみた白血球の平均値の比較では、集積因子数が増加するに伴い白血球数の平均値は次第に増加がみられたと示している²²⁾。また中西らは Multiple Risk Factor 症候群について年齢、喫煙および飲酒習慣を調整した白血球数の平均値は集積因子数が増加するに伴い有意に増加したと報告している¹⁶⁾。これらの報告より、白血球数と危険因子との間に関連がある可能性は否定できないと考えられる。

さらに、白血球数と危険因子と虚血性心疾患発症との関連について検討した報告として、Weijenberg らは白血球数高値が従来よりいわれている危険因子などから独立した、虚血性心疾患発症の危険因子となりうると示している³⁴⁾。一方 Packard らは白血球数を5群に分類し、危険因子などで補正していない場合には白血球数が高くなるに伴い虚血性心疾患発症の相対危険度も次第に増加するが、危険因子などで補正すると有意な関連は消失したと報告している³⁶⁾。本研究において

は、ST-T 異常所見の出現と危険因子との関連については、男性総数、女性総数では白血球数高値者の低値者に対する ST-T 異常所見の出現についての相対危険度は年齢および飲酒習慣の有無、危険因子の有無、収縮期血圧高値の有無による調整後も有意に高値であった。以上の結果より非喫煙かつ正常血圧の男女ともに ST-T 異常所見の出現に対して白血球数高値が肥満および高コレステロール血症、高中性脂肪血症、糖代謝異常、高尿酸血症とは独立した危険因子であり、これは白血球数高値が虚血性心疾患発症の独立した危険因子となりうるという Weijenberg らの報告³⁴⁾に反するものではないと考えられる。また、本研究については、非喫煙正常血圧群の男性では白血球数が高い者ほど ST-T 異常所見の出現の相対危険度は上昇しており、白血球数のレベルが ST-T 異常所見の出現のリスクレベルの判定指標として有用である可能性が示唆された。

これらの結果、現行の老人保健法による基本健康診査において、白血球数は必須の基本検査項目ではないが、測定方法は簡便で安価なため、今後は同時に測定することが望まれる。また老人保健法による基本健康診査において、心電図は全員に行う検査ではなく選択検査であるので、本研究の公衆衛生的意義として、白血球数高値者は心電図検査を行う必要があることを示唆していると考えられる。

V 結 語

ST-T 異常所見の出現に対する、白血球数高値者の低値者に対する相対危険度は男性および女性総数ともに有意に高値であった。

白血球数区別にみると男性については、ST-T 異常所見の出現における、男性の白血球数最低値群を基準群にして算出した各群の相対危険度は、白血球数が高い群ほど増加し、高値群、最高値群では基準群に対する有意差が認められた。また白血球数区別にみた相対危険度の傾向性においても、有意であった。女性の白血球数最低値群を基準群とした相対危険度は、低値群では最も低く、中値群、高値群、最高値群の間では、白血球数が高くなるにともない増加したが、基準群に対する有意差はなかった。また傾向性においても有意でなかった。

原稿を終えるに望み、ご指導をいただきました多田羅浩三教授に深甚なる謝意を表します。また、貴重な助言をいただいた中西範幸助教授、三河一夫先生はじめ大阪大学医学部公衆衛生学教室教員の方々に深謝いたします。

(受付 2003. 8.28)

(採用 2004.11.15)

文 献

- 1) 厚生統計協会. 国民衛生の動向. 臨時増刊. 厚生
の指標 2002; 49: 88-94.
- 2) 健康・栄養情報研究会. 結果の概要. 国民栄養の
現状. 平成12年厚生労働省国民栄養調査結果. 東
京: 第一出版株式会社, 2002; 28-66.
- 3) 児玉和紀, 笠置文善. 虚血性心疾患 (心筋梗塞,
突然死). 日本疫学会, 編. 疫学ハンドブック. 東
京: 南江堂, 1998; 94-103.
- 4) 久繁哲徳. 疾病予防対策の評価と実行に向けての
合意形成. 日本医事新報 1991; 3516: 48.
- 5) Mirvis DM, EL-Zeky F, Zwaag RV, et al. Clinical
and pathophysiologic correlates of ST-T wave abnor-
malities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;
66: 699-704.
- 6) Liao Y, Liu K, Dyer A, et al. Sex differential in the
relationship of electrocardiographic ST-T abnormalities
to risk of coronary death: 11.5 year follow-up findings of
the Chicago Heart Association Detection Project in In-
dustry. *Circulation* 1987; 75: 347-352.
- 7) Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by
weight among 750,000 men and women. *J Chron Dis*
1979; 32: 563-576.
- 8) 中西範幸, 中村幸二, 市川信八郎, 他. 高血圧発
症の予測因子に関する研究—職域における6年間の
コーホート研究—. 厚生指標 1998; 45: 16-22.
- 9) Fuller JH, Shipley MJ, Rose G et al. Coronary heart
disease risk and impaired glucose tolerance. *Lancet*
1980; 28:1373-1376.
- 10) Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol
reduction in cardiovascular disease. *N Engl J Med*
1995; 332: 512-521.
- 11) Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of cor-
onary heart disease: The Framingham Study. *Can J*
Cardiol 1988; 4: 5A-10A.
- 12) Garoufalis S, et al. Comparison of angiographic find-
ings, and long term follow-up between young and old
patients with a history of myocardial infarction. *Int J*
Cardiol 1998; 67: 75-80.
- 13) Danesh J, Wincup P, Walker M et al. Low grade in-
flammation and coronary heart disease: prospective
study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:
199-204.

- 14) 三輪史朗, 青木延雄, 柴田 昭. 白血球の疾患. 血液病学 第2版. 東京: 文光堂, 2000; 816-898.
 - 15) Corre F, Lellouch J, Scharz D. Smoking and leucocyte-counts. Results of an epidemiological survey. *Lancet* 1971; 2: 632-634.
 - 16) 中西範幸, 岡本光明, 吉田 寛, 他. 白血球数と Multiple Risk Factor 症候群—男子事務系勤務者における検討—. *日本医事新報* 2002; 4067: 28-32.
 - 17) Cabrera E, Monroy JR. Systolic and diastolic loading of the heart II. Electrocardiographic data. *Am Heart J* 1952; 43: 669-686.
 - 18) 愛知県総合保健センター年報. 1988; 17: 25.
 - 19) 川久保 清. 検診でみつけた ST-T 変化の解釈と対応. *Medical Practice* 1996; 13: 41-45.
 - 20) 飯沼宏之, 傳 隆泰, 相良耕一, 他. ST 上昇・下降と虚血性病変, 心メモリー. *Jpn J Electrocardiology* 2001; 21: 408-415.
 - 21) Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White Blood Cell Count and Cardiovascular Disease. *JAMA* 1992; 267: 1253-1256.
 - 22) Zelser D, Rogowski O, Fusman R, et al. The multiplicity of atherosclerotic risk factors corresponds to the appearance of increased leukocyte count in the peripheral blood: relevance to the pathogenesis of the disease. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 379-382.
 - 23) Ichihara Y, Ohno J, Suzuki M, et al. Higher C-Reactive Protein Concentration and white Blood Cell Count in Subjects With More Coronary Risk Factors and/or Lower Physical Fitness Among Apparently Healthy Japanese. *Circ J* 2002; 66: 677-684.
 - 24) Eaker ED, Packard B, Tom TD. Epidemiology and risk factors for coronary heart disease in women. *Cardiovasc Clin* 1989; 19: 129-145.
 - 25) WHO. World Health Statistics, Annual, 1980-1996.
 - 26) 宇佐美隆廣. 日本における循環器疾患の疫学的研究—心電図所見の解析と各要因との関連性について—. *民族衛生* 1980; 46: 237-260.
 - 27) 厚生省保健医療局編: 第4次循環器疾患基礎調査(平成2年)報告, 1993.
 - 28) Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in sexes: A 26 year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390.
 - 29) Marrugat J, Sara J, Masia R, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA* 1998; 280: 1405-1409.
 - 30) Kelsey SF, James M, Holubkov AL, et al. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. *Circulation* 1993; 87: 720-727.
 - 31) Friendman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974; 290: 1275-1278.
 - 32) Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
 - 33) Ernst E, Hanmmerschmidt DE, Bagge U, et al. Leucocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; 257: 2318-2324.
 - 34) Weijenberg MP, Feskens EJM, Kromhout D. White Blood Cell Count and Heart Disease and All-Cause Mortality in Elderly Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 499-503.
 - 35) 今野弘規, 佐藤眞一, 北村明彦, 他. 壮年男子の動脈硬化性疾患発症に対する白血球数の影響に関する追跡調査. *日本公衛誌* 1999; 415.
 - 36) Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-Associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1148-1155.
-

RELATIONSHIP BETWEEN THE WHITE BLOOD CELL COUNT AND
DEVELOPMENT OF ELECTROCARDIOGRAPHIC
ST-T ABNORMALITIES
INSIGHTS FROM ANNUAL HEALTH EXAMINATIONS OF URBAN RESIDENTS

Kazue NISHINA*

Key words : coronary heart disease, white blood cell count, electrocardiographic ST-T abnormalities, annual health check-up

Objective Inflammation has been shown to play a role in atherosclerosis and coronary heart disease.

This study was designed to examine the relationship between the baseline white blood cell (WBC) count and development of electrocardiographic ST-T abnormalities.

Methods The results of annual health examinations conducted in the city of A, Osaka Prefecture, from 1985 to 1997 were evaluated. At the initial examination, carried out during the period 1985–1988, 1,213 women and 201 men, who were current non-smokers without hypertension, were free from ST-T abnormalities. We focused on cases with new ST-T abnormalities identified during the 12-year period. WBC counts were categorized as low (<50th percentile) or high (\geq 50th percentile), and were divided into quintiles. Cox proportional hazards models were used to test for correlations.

Results The age-adjusted mean WBC count in both men and women were higher for cases with new ST-T abnormalities than for those with normal ECG findings. For men, the percentage of positive cases with a high WBC count was significantly greater. Multivariate models showed that the relative risk (RR) of new ST-T abnormalities for cases with a high WBC count as compared with those with a low WBC count was 7.16 ($P < 0.001$) for men and 1.50 ($P < 0.001$) for women. The quintiles for men showed a step-wise increment in the rate per 1,000 person-years but no such tendency was observed for women. The higher the quintile in men, the higher the RR was, and the RR in the highest quintile was approximately ten times that in the lowest quintile. For women, a similar trend was observed, but the association between the RR and the WBC count was weaker.

Conclusions These results confirm that the WBC count is significantly associated with development of ST-T abnormalities, and that an elevated WBC count is a marker for an increased risk of ST-T abnormalities. In women, this relationship appears less prevalent than in men.

* Department of Social and Environmental Health, Osaka University Graduate School of Medicine F2