

SCN5A 遺伝子変異を有する Brugada 症候群の心電図 および電気生理学的特徴 —ピルジカイニド負荷試験を中心に—

伴場主一* 草野研吾* 中村一文* 永瀬 聡*
渡邊敦之* 西井伸洋* 三浦大志* 森田 宏*
櫻木 悟* 大江 透*

【背景】欧米では Brugada 症候群の 15% に SCN5A 遺伝子変異が存在すると報告されている。【方法と結果】Brugada 症候群 60 例に対し、SCN5A 遺伝子変異の解析を行い、ピルジカイニド負荷前後で心電図、電気生理検査 (EPS) における各種測定値につき保因者と非保因者として検討を行った。遺伝子解析の結果、11 例に SCN5A 遺伝子変異を認めた。両群で臨床的背景、心電図上の計測値に差はなく、EPS での心室細動誘発率にも差を認めなかった。ピルジカイニド負荷前後に変異群 9 例と陰性群 43 例で EPS を施行した。負荷前より HV 間隔は変異群で有意に延長し、負荷後には変異群で PQ 時間、QRS 幅は有意に延長した。ROC 曲線を用いた検討で特に QRS 幅の増加率は SCN5A 遺伝子変異の検出に有用な指標であった。【結論】ピルジカイニド負荷試験は脱分極異常を顕在化し、SCN5A 遺伝子変異の検出に有用である可能性が示唆された。

I. はじめに

Brugada 症候群では、その原因遺伝子の一つとして心筋ナトリウムチャンネルをコードする SCN5A 遺伝子の変異が同定され¹⁾、欧米では SCN5A 遺伝子変

異の頻度は約 15% 程度と報告されている^{2), 3)}。Brugada 症候群の病因としては様々な機序が推測されているが、特に SCN5A 遺伝子変異を有する群については、ナトリウムチャンネルの機能低下に起因する心室の伝導障害が致死性不整脈の発生の機序として注目されている。一方、日本においては SCN5A 遺伝子の変異に関する臨床的検討はまだ十分になされていない。今回我々は、Brugada 症候群患者における SCN5A 遺伝子変異の有無を解析し、変異の有無と臨床所見、ピルジカイニド負荷試験に対する反応および電気生理検査 (EPS) 所見との関連について

Keywords

- Brugada 症候群
- チャンネル
- SCN5A 遺伝子
- ピルジカイニド

* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科
(〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町 2-5-1)

Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics in Brugada syndrome patients with SCN5A mutation

Kimikazu Banba, Kengo Kusano, Kazufumi Nakamura, Satoshi Nagase, Atsuyuki Watanabe, Nobuhiro Nishii, Daiji Miura, Hiroshi Morita, Satoru Sakuragi, Tohru Ohe

検討を行った。

II. 対 象

Brugada症候群60例を対象として検討した。男性59名で、平均年齢は 49 ± 12 歳。Brugada症候群としてtype 1, type 2 ST上昇を認めるものを対象に、25例でtype 1 ST上昇を認めた。また、20例(33%)に突然死の家族歴を、10例(17%)に心室細動(VF)の既往を認めた。

III. 方 法

当院において経験したBrugada症候群60例に対して、SCN5A遺伝子の変異の有無を解析した。すべての症例より、遺伝子解析、EPS、薬物負荷試験に対する同意書を得た。遺伝子変異の有無は、末梢血からDNAを抽出し、PCR法にて増幅した後、ダイレクトシーケンス法にてSCN5A遺伝子すべてのコーディング領域を解析した。遺伝子変異保因者群(SCN5A+群)と非保因者群(SCN5A-群)の2群間で臨床的背景(突然死の家族歴、VFの既往)、心電図での各種計測値[PQ時間、QRS幅、QT、RR間隔、 V_1 、 V_2 誘導のST上昇(V_1 -ST、 V_2 -ST)の程度]、EPSでの各種計測値(HV間隔、右心室での局所有効不応期、心室細動の誘発率)について検討した。また、ピルジカイニド負荷試験(静脈内投与：投与量1 mg/kg、投与速度10 mg/分)の前後で心電図とEPSを施行し各種計測値について検討を行った。

IV. 結 果

SCN5A遺伝子の変異は、全対象患者60例中11例(18%)に認めた。SCN5A+群とSCN5A-群で突然死の家族歴(SCN5A+群 45% vs SCN5A-群 31%)、VFの既往(SCN5A+群 36% vs SCN5A-群 12%)に有意差を認めなかった。Brugada型心電図におけるtype 1 ST上昇の心電図波形の頻度(SCN5A+群 60% vs SCN5A-群 44%)および心電図上での計測値についても両群間で有意な差を認めなかった(PQ： 186 ± 22 msec vs 171 ± 21 msec、

QRS： 111 ± 24 msec vs 104 ± 16 msec, QT： 372 ± 30 msec vs 359 ± 22 msec, RR： 844 ± 187 msec vs 779 ± 140 msec, V_1 -ST1： 1.7 ± 1.2 mm vs 1.5 ± 1.1 mm, V_2 -ST： 2.4 ± 1.3 mm vs 2.9 ± 1.8 mm, それぞれSCN5A+群 vs SCN5A-群)。EPSにおける計測値では、HV間隔はSCN5A+群で延長していた(HV： 47 ± 7 msec vs 41 ± 7 msec, $p = 0.02$)。また右心室での局所有効不応期、VF誘発率(SCN5A+群 18% vs SCN5A-群 45%)については有意差を認めなかった。ピルジカイニド負荷試験では、心電図上PQ時間、QRS幅、QT間隔はSCN5A+群において有意に延長した(PQ： 255 ± 46 msec vs 217 ± 32 msec $p = 0.032$, QRS： 198 ± 62 msec vs 137 ± 25 msec $p = 0.01$, QT： 440 ± 71 msec vs 388 ± 22 msec $p < 0.05$, RR： 776 ± 154 msec vs 751 ± 119 msec NS, V_1 -ST1： 1.7 ± 1.3 mm vs 3.3 ± 1.8 mm $p = 0.01$, V_2 -ST： 5.8 ± 3.1 mm vs 7.0 ± 3.5 mm NS, それぞれSCN5A+群 vs SCN5A-群)(図1)。EPSでは、SCN5A+群においてピルジカイニド投与後のHV間隔は著明に延長した(HV： 76 ± 21 msec vs 60 ± 10 msec, $p = 0.003$)。右心室局所有効不応期については両群間に有意差を認めなかった。またピルジカイニド負荷試験において、負荷前後における各種計測値・指標のなかで、SCN5A遺伝子変異の有無を検出するために有用な指標の存在をROC曲線にて検定したところ、QRS幅の増加率(%QRS)(図2)はAUC(Area under the curve) = 0.914, $p < 0.0001$ であり、有用な指標であることが示された(図3)。

V. 考 察

今回、自験例におけるBrugada症候群での検討において、従来の欧米の報告と同様に15%程度にSCN5A遺伝子の変異を認めた。しかし、このSCN5A遺伝子の変異の存在する割合は、臨床的背景によって異なる可能性がある。実際に今回の対象においても、VFの既往歴のある症例群では40%(10

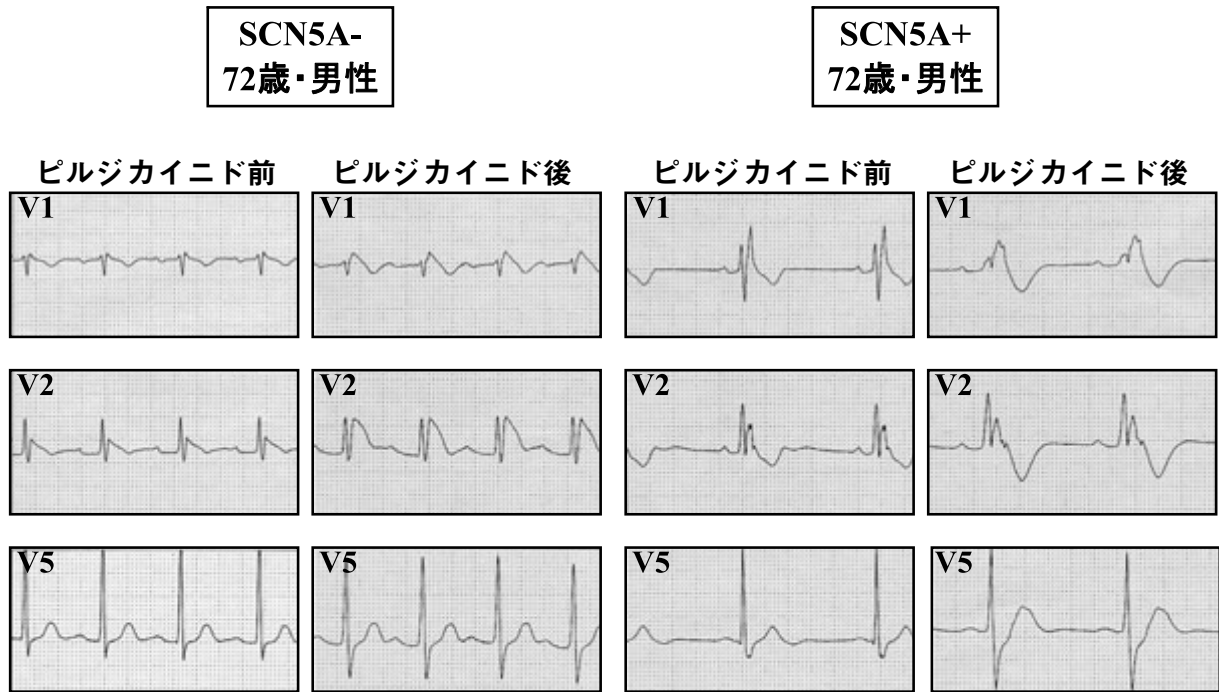


図1 ピルジカイニド負荷前後の心電図
2症例ともPQ時間，QRS幅は延長するが，SCN5A遺伝子変異のある症例ではQRS幅の延長が著明である。

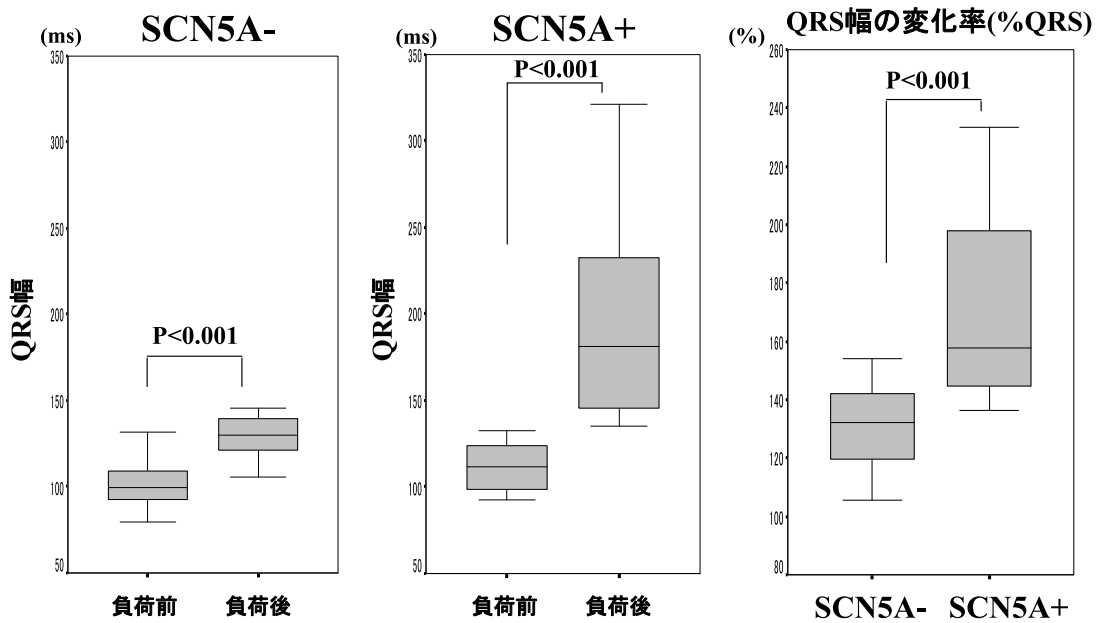


図2 ピルジカイニド負荷前後でのQRS幅と変化率

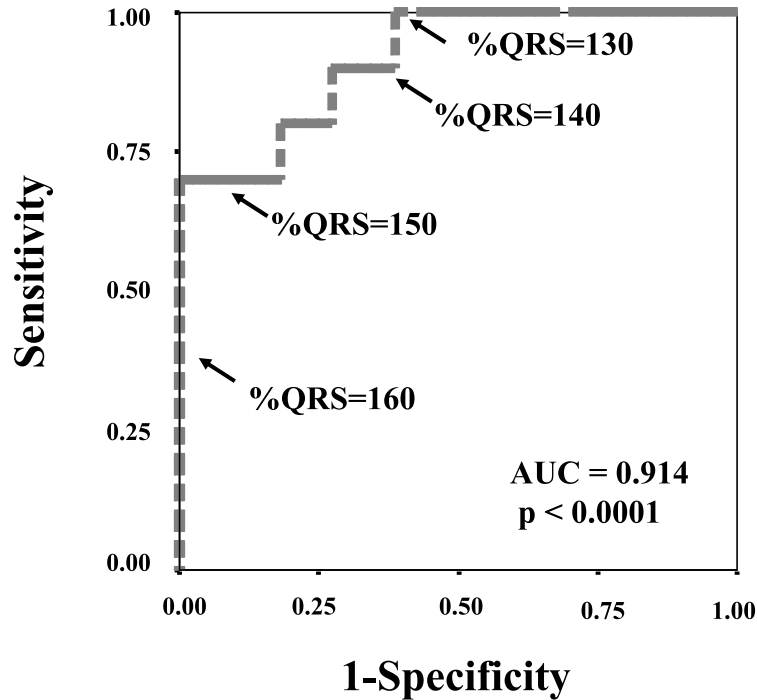


図3 ROC曲線

ピルジカイニド負荷前後のQRS幅の増加率(%QRS)とSCN5A遺伝子変異の有無との関係

人中4人), VFの既往歴のない群では14%(50人中7人), 突然死の家族歴のある症例群では25%(20人中5人), 突然死の家族歴のない症例群では15%(40人中6人), 突然死の家族歴もVFの既往もない群では9%(33人中3人)と, 対象とする患者群によって大きく異なる可能性があると思われる。また突然死の家族歴を有する患者群でも, 75%(20人中15人)ではSCN5A遺伝子変異を認めず, 他の遺伝子異常の存在が考えられた。

薬物負荷前の状態では, HV間隔の延長をSCN5A遺伝子変異群で認めた。これは, 従来報告されているとおりの結果で⁴⁾, ナトリウムチャネルの異常で理論的にも説明可能と思われる。ピルジカイニド投与後は, SCN5A遺伝子変異群で著明に脱分極異常を顕在化する結果となった。保因者においてはナトリウムチャネルの機能低下の存在が予想され, 純粋なナトリウムチャネル遮断薬であり強い遮断作用を有するピルジカイニドの投与は, さらに伝導障害を顕

在化してSCN5A遺伝子変異の保因者を検出する有用性の高い検査法である可能性が示された。また今回の検討によりSCN5A遺伝子領域における遺伝子変異の場所は, まだ報告されていない変異部位を含んでおり, 機能解析を施行し, 遺伝子変異によるナトリウムチャネルの機能異常と臨床症状およびピルジカイニドに対する反応の違いなどをさらに検討することは重要であると思われる。

Brugada症候群において原因遺伝子の一つとしてSCN5A遺伝子の変異が同定されているが, その割合はたかだか15%程度である。SCN5A遺伝子変異群ではナトリウムチャネルの機能低下が致死性不整脈の発生に関与していると考えられる。しかし, ナトリウムチャネル遮断薬に対する反応が異なる変異陰性群ではSCN5A遺伝子変異以外の原因が致死性不整脈の発生に関与していると考えられ, 今後はその原因を追究するとともに, 病因の違いによる検討も重要と思われる。

〔文 献〕

- 1) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 293 ~ 296
- 2) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ : Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome : A prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 2000 ; 102 : 2509 ~ 2515
- 3) Bezzina CR, Rook MB, Wilde AA : Cardiac sodium channel and inherited arrhythmia syndromes. *Cardiovasc Res*, 2001 ; 49 : 257 ~ 271
- 4) Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, Haverkamp W, Breithardt G, Escande D, Schulze-Bahr E, LeMarec H, Wilde AA : Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome : electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 350 ~ 356