

遺伝性不整脈の変異と臨床リスクの関連についての検討

研究分担者 森田 宏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 先端循環器治療講座 教授

研究要旨

遺伝性不整脈の一つであるBrugada症候群での不整脈発生のリスク評価として、突然死の家族歴に注目し、遺伝子解析や心室細動発症リスクの評価を行った。突然死家族年齢のカットオフ値を求め、突然死家族歴の予後に及ぼす影響を検討した。

A. 研究目的

多くの遺伝性不整脈は常染色体優性遺伝であり、1/2の確率で遺伝する可能性がある。実際に家系内の異常は発端者の診断後、心電図の記録や遺伝子解析をすることで保因者かどうか判明する機会が多い。同一家系内で同様の疾患や突然死がある場合、同じ遺伝子異常を有していると考えられ、致死的な発作を来すリスクが一般に高いと考えられる。このため、日常臨床の場においても、突然死の家族歴など病歴の聴取は重要である。しかしながら実際に発症するかどうかは加齢や自律神経変動、ストレスなど後天的な要因も多く、突然死の家族歴が明らかなリスクを示さないとするデータも多い。先天性QT延長症候群では小児期から思春期にかけて発症する機会が多く、若年での発症は遺伝的要因が重要と考えられるが、Brugada症候群では心室細動発症は青年期以降、特に中高年で多く、後天的な要因も発症に関与している可能性がある。実際、Brugada症候群では突然死の家族歴の有無はその発端者の予後予測因子とならないとする報告もみられる。この研究ではBrugada症候群患者における突然死の家族歴の意義、リスク評価の可能性、遺伝子や心電図異常との関連性を検討した。

B. 研究方法

当院の遺伝性不整脈疾患を有する患者489名(QT延長症候群、Brugada症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍など)の登録データよりBrugada症候群患者362例の突然死家族歴の有無で各種指標を検討：症状・心室細動の有無、心電図指標(自然タイプ1ST上昇、分裂性QRS波形、J波)、加算平均心電図、電気生理学検査及び遺伝子解析(心筋Naチャンネル遺伝子SCN5A)。また突然死家族の年齢のROC解析よりカットオフ値を求め、発端者の致死的不整脈の発生予測が出来るかどうかを検討した。

(倫理面への配慮) 侵襲的な検査は十分なインフォームドコンセントを行っている。遺伝子検査は当院倫理委員会承認を得て、十分な説明を行い同意書を得て行っている。

C. 研究結果

Brugada症候群患者362例の内、初診時の症状は無症候例246例、失神例97例、心室細動19例で、経過中に心室細動を発症・再発したものはそれぞれ7例(3%)、17例(18%)、12例(63%)であった。突然死の家族歴は126例(35%)で、無症候例の27%、失神例の17%、心室細動例の21%にみられ、突然死家族の年齢は0.1~94歳(平均44歳)であった。各種臨床指標では突然死家族歴を有する例でSCN5A変異陽性例が多い傾向が見られた( $p=0.088$ )が、その他の指標は有意差を認めなかった。突然死の家族歴有無は全体では予後予測因子とはならず、症状別にみると失神例で突然死の家族歴を有する場合、予後不良の傾向が見られた( $p=0.055$ )。突然死家族の年齢で発端者の心室細動有無をROC曲線で検討すると、突然死年齢が48歳未満とすると心室細動有無予測の感度・特異度が良好であった。家族歴の突然死年齢を48歳未満に絞ると、家族歴を有するものは62例(17%)となった。突然死家族歴(<48歳)の有無で各臨床指標を検討すると、家族歴を有するものでは有意にSCN5A変異率が高率(31%、 $p<0.01$ )、心電図指標で早期再分極を有する機会が多く(32%、 $p<0.05$ )、心室細動や加算平均心電図での陽性率も高い傾向にあった。全症例では突然死家族歴(<48歳)を有する方が経過中の心室細動発生が多い傾向が見られ( $p=0.0057$ )、特に失神例では突然死家族歴(<48歳)を有するものは有意に予後不良であった( $p<0.01$ 、発症率7%/年、ハザード比4.11)。

D. 考察

Brugada症候群では濃厚な突然死の家族歴を有する症例があるものの、家族歴そのものは予後予測因

子とならないとする報告が多い。これまでの報告では、家族歴の有無を1)年齢に限らず全て含むもの、2)若年でカットオフ値を設定するもの(45歳未満、40歳未満、35歳以下など)であった。今回の検討では家族歴で全年齢を含む場合、家族歴有無は予後予測因子とならなかった。また過去の報告である年齢のカットオフ値を用いてみると、同様の条件では家族歴は予後予測因子とならなかった。カットオフ値を48歳にすることで特に失神例で家族歴は強い予後予測因子となった。これは高齢では心筋梗塞や脳卒中など他の原因による突然死が多い割合となるが50歳前後では、Brugada症候群による突然死と他の原因の突然死が入り乱れている可能性があり、年齢を48歳で区切ること、最も効果的に家系内のBrugada症候群による突然死を拾い出せたものと思われる。またこの年齢でのカットオフ値を用いることで、心電図異常のパラメーターや遺伝子変異との関連性もみられ、致死的な不整脈発生前に遺伝的要素が大きく関与していると考えられた。

#### E . 結論

48歳未満突然死家族歴を有するものは、心電図異常や心筋 Na チャネル遺伝子変異を有する場合が多く、経過中の心室細動発生について予後予測因子となることが示唆された。

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, Miura D, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H, Ohe T. Depolarization and Repolarization Abnormalities are Synergistically Associated with Fatal Arrhythmic Events in Patients with Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2014, in press.
2. Nakagawa K, Nagase S, Morita H, Ito H. Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization. *Heart Rhythm*. 2014;11:314-7.
3. Kawata H, Morita H, Yamada Y, Noda T, Satomi K, Aiba T, Isobe M, Nagase S, Nakamura K, Fukushima Kusano K, Ito H, Kamakura S, Shimizu W. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:1161-1168.
4. Wada T, Morita H. Clinical outcome and risk stratification in Brugada syndrome. *J Arrhythmia*. 2013;29:100-109.
5. Morita H. Ion channel complex disease in longQT

syndrome. *Heart Rhythm*. 2013;10:738-739

##### 2. 学会発表

1. Morita H. Back to the History-Importance of Family History of Sudden Death in Brugada Syndrome- 第28回日本不整脈学会学術大会、東京2013.
2. Morita H, Wada T, Miyaji K, Nakagawa K, Tanaka M, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kusano K, Ito H. Fever not Only Unmasks Brugada-type ECG but also Exaggerates Depolarization Abnormality. *Heart Rhythm* 34<sup>th</sup> Annual Scientific Session. Denver, 2013.
3. Morita H, Zipes PD, Morita ST, Wu J. Isolation of canine coronary sinus musculature from the atria prevents atrial fibrillation. The 77<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, 2013.
4. Nagase N, Tanaka M, Nakagawa K, Wada T, Kubo M, Nishii N, Nakamura K, Morita H, Kohno K, Kusano K, Ito H. Difference of left ventricular epicardial electrogram with and without a history of ventricular fibrillation in patients with infero-lateral early repolarization. The 77<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, 2013.
5. Nakagawa K, Nagase N, Morita H, Tanaka M, Wada T, Nishii N, Watanabe A, Nakamura K, Kohno K, Kusano K, Itoh H, Ohe T. Amelioration of relative conduction delay in right ventricle improves electrocardiogram from type-1 to type-2 in patients with Brugada syndrome. The 77<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, 2013.
6. Wada T, Morita H, Nakagawa K, Tanaka M, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Kusano K, Ito H. Late Potential after Sodium-Channel Blocker Test is a New Predictor for Lethal Arrhythmic Event in Brugada Syndrome. The 77<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, 2013.
7. Tokioka K, Kusano K, Morita H, Miyoshi T, Nishii N, Hashimoto K, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Itoh H. Depolarization and Repolarization Abnormalities are Independently Associated with Ventricular Fibrillation Episodes in Brugada Syndrome. The 77<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, 2013.
8. Morita H, Miyaji K, Take Y, Nakagawa K, Tanaka M, Nishii N, Nagase S, Kusano K, Ito H. Fever

Not Only Unmasks Brugada-Type ECG but Also Exaggerates Depolarization Parameters The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, 2013.

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

