

## 若年発症のブルガダ症候群における臨床的・遺伝学的検討に関する研究

研究分担者 堀江 稔

研究協力者 小澤淳一、大野聖子、加藤浩一、福山 恵、高山幸一郎

所 属 滋賀医科大学アジア疫学研究センター

### 研究要旨

【目的】若年発症のブルガダ症候群における臨床的・遺伝学的検討。【対象と方法】我々の遺伝性不整脈コホートのなかで、20才までにブルガダ症候群と診断された症例について、後ろ向きに検討した。【結果】20才以下でブルガダ症候群と診断されたのは、23家系25名のうち、21人はspontaneous Brugada type 1 ECG所見を、4人はサンリズム負荷試験でtype 1心電図を示した。遺伝子診断では、16人にSCN5A遺伝子のバリエントを同定した。うち、13名ではSCN5Aのヘテロ接合型バリエントを、残り3名はSCN5Aのエクソン挿入・欠損を認めた。診断の契機は、心肺停止が4名、失神、心室性期外収縮多発が1名、上室性頻拍が1名、他の医学的な理由による心電図記録が6名、学校検診が5名であった。女性については、17才時に家族スクリーニングの心電図で診断された一例を除いて、すべてが10才未満で診断された。10才未満での診断例では、有意な男女差が認められなかった（M=8, F=5, P=0.41）が、10歳以上では有意に男性が多かった（M=11, F=1, P=0.004）。【結論】本邦における20才以下で診断されたブルガダ症候群では、SCN5A遺伝子variant発見率は64%と成人より有意に高かった。成人でみられる診断症例の男女差は、10才以下では認めなかった。

### A. 研究目的

ブルガダ症候群は、おもに成人男性に多く診断される遺伝性不整脈疾患であるが、その原因は複数あり、oligogeneticな発症すると考えられている。発症には性差があり、圧倒的に成人男性に多い原因として、テストステロンによる催不整脈作用など、環境因子も考慮されている。しかしながら、小児期における心イベントのリスク層別化はまだなされていない。非常にまれな疾患であり、今回、まず我々の遺伝性不整脈コホートのなかの症例で調査し、検討した。

### B. 研究方法

我々の遺伝性不整脈コホート（2018年11月で2,845名の遺伝性不整脈発端者、家族を含めて5,809名）のなかで、20才までにブルガダ症候群と診断された症例について、後ろ向きに検

討を行った。すべての心電図を検索し、ブルガダ型心電図type 1を、spontaneousあるいは薬剤負荷で呈した症例をエントリした。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）に準拠して実施した。また本研究は、所属施設の倫理委員会の承認を得ている。人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に想定される不利益、危険性の排除や説明をおこない、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出した。患者の血液・ゲ

ノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行った。提供者と新たにつける番号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行った。また、患者に遺伝子異常が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索の必要が生じることがある。その場合にでも十分な説明と同意を得て遺伝子カウンセリングを行った。

### C. 研究結果

我々の遺伝性不整脈コホートの症例において20才以下でブルガダ症候群と診断されたのは、23家系25名（男児19人、76%）であった。うち、21人はspontaneous Brugada type 1 ECG所見を、また残り4人ではサンリズム負荷試験でtype 1心電図を確認できた。遺伝子診断では、16人（64%）にSCN5A遺伝子のバリエントを同定した。うち、13名（52%）ではSCN5Aのヘテロ接合型バリエントを、残り3名（12%）ではSCN5Aのエクソン挿入・欠損を認めた。診断の契機は、心肺停止が4名（16%）、失神（16%）、心室性期外収縮多発が1名（4%）、上室性頻拍が1名（4%）、他の医学的な理由による心電図記録が6名（24%）、学校検診が5名（20%）であった。女性については、17才時に家族スクリーニングの心電図で診断された一例を除いて、すべてが10才未満で診断された。10才未満での診断例（13例）では、有意な男女差が診られなかった（M=8, F=5, P=0.41）。一方、10歳以上では有意に男性が多かった（M=11, F=1, P=0.004）。また、18名（72%）でPR時間の延長を認め、うち、12名でSCN5Aのバリエントが同定された。

### D. 考察

小児ブルガダ症候群では、成人症例より、有意にSCN5Aバリエント同定率が高いことが分

かった。Andorinら（Heart Rhythm 2016）の小児例での検討でも、この率は、77%と非常に高く、我々の自験例での12%、Kapplingerらの11-28%、やYamagataらの14%など成人例での同定率よりも高かった。またバリエント陽性例では、有意に洞不全やPSVTの合併が多かった。このSCN5Aバリエントの陽性とSSSの関連は、成人のブルガダ症候群でも、認められているが、小児例では、この傾向が顕著であった。興味深い点は、本邦の前向きコホート研究（Yamagata et al., Circulation 2016）で、SCN5Aバリエント陽性例と陰性例の予後を調べた結果、成人では、SCN5Aのバリエントとくにpore領域のバリエント症例の予後が、それ以外に比べて悪いという報告があるが、概ね、我々の小児コホートでも、有症状率が全体に高く、とくにSCN5Aバリエント陽性例で、この傾向が強かった。たとえば、心肺停止やVT既往は、陽性例で5名（31%）、陰性例で1名（11%）と統計学的に有意差はないものの、陽性例が多かった。

### E. 結論

10才未満で無症候性ブルガダ症候群と診断された小児の場合、女兒であっても注意深い観察が必要である。10才を過ぎると圧倒的に男児の発症が多くなる。ブルガダ症候群の心電図学的変化が出現する前に、洞不全（年齢の割に徐脈である）や上室性不整脈が認められることが有り、注意が必要である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

##### [英文]

1. Li P, Kurata Y, Endang M, Ninomiya H, Higaki K, Taufiq F, Morikawa K, Shirayoshi Y, Horie M, Hisatome I. Restoration of mutant hERG stability by inhibition of HDAC6. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;115:158-169.
2. Wu J, Mizusawa Y, Ohno S, Ding W-G, Higaki T, Wang Q, Makiyama T, Itoh H, Toyoda F, James AF,

- Hancox JC, Matsuura H, Horie M. Who is the pathogenic culprit? A LQTS family with three compound genetic mutations. **Sci Reports**. 2018;8(1):3129.
3. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Ohno S, Horie M, Terada T, Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. **Br J Clin Pharmacol**. 2018;84(6):1301-1312.
  4. Suzuki S, Arima H, Miyazaki S, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Hisamatsu T, Kadowaki S, Zaid M, Torii S, Horie M, Murata K, Miura K, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Self-reported Sleep Duration and Subclinical Atherosclerosis in a General Population of Japanese Men. **J Atheroscler Thromb**. 2018;25(2):186-198.
  5. Fukumoto D, Ding W-G, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Takayama K, Fukuyama M, Kato K, Itoh H, Makiyama T, Omatsu-Kanbe M, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Novel intracellular transport-refractory mutations in KCNH2 identified in patients with symptomatic long QT syndrome. **J Cardiol**. 2018;71(4):401-408.
  6. Toyota T, Morimoto T, Shiomi H, Yamaji K, Ando K, Ono K, Shizuta S, Saito N, Kato T, Kaji S, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Horie M, Kimura T, CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Single-session versus staged procedures for elective multivessel percutaneous coronary intervention. **Heart**. 2018;104(11):936-944.
  7. Inoue Y, Aiba T, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsuhashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Kusano KF, Horie M, Shimizu W. Different responses of ventricular arrhythmias to exercise between andersen-tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace**. 2018;20(10):1675-1682.
  8. Pham T, Fujiyoshi A, Arima H, Tanaka-Mizuno S, Hisamatsu T, Kadowaki S, Kadota A, Zaid M, Sekikawa A, Yamamoto T, Horie M, Miura K, Ueshima H, for the Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis (SESSA) Research Group. Association of coronary artery calcification with estimated coronary heart disease risk from prediction models in a community-based sample of Japanese men: The shiga epidemiological study of subclinical atherosclerosis (SESSA). **J Atheroscler Thromb**. 2018;25(6):477-489.
  9. Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Nakazawa K, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Not all rotors, effective ablation targets for nonparoxysmal atrial fibrillation, are included in areas suggested by conventional indirect indicators of atrial fibrillation drivers: ExTRa Mapping project. **J Arrhythm**. 2018;34(2):176-184.
  10. Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, Tomita Y, Kimura H, Fujii Y, Makiyama T, Horie M, Ohno S. A Challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1. **J Cardiol**. 2018;72(1):56-65.
  11. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Hattori T, Kobori A, Yahata M, Aburadani I, Watanabe S, Matsumoto Y, Makiyama T, Horie M. Copy number variations of SCN5A in brugada syndrome. **Heart Rhythm**. 2018;15(8):1179-1188.
  12. Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Satoh A, Zaid M, Yamamoto T, Horie M, Ueshima H, for the SESSA Research Group. Serum magnesium, phosphorus, and calcium levels and subclinical calcific aortic valve disease: A population-based study. **Atherosclerosis**. 2018;273:145-152.
  13. Miyata K, Ohno S, Itoh H, Horie M. Bradycardia is a specific phenotype of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia induced by RYR2 mutations. **Intern Med**. 2018;57(13):1813-1817.
  14. Murayama T, Ogawa H, Kurebayashi N, Ohno S, Horie M, Sakurai T. A tryptophan residue in the caffeine-binding site of the ryanodine receptor regulates Ca<sup>2+</sup> sensitivity. **Commun Biol**. 2018;1:98.
  15. Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, Arima H, Fujiyoshi A, Satoh A, Kadota A, Zaid M, Takashima N, Ohno S, Horie M, Ueshima H, SESSA Research Group. Home

- blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: a population-based study. **J Hypertens.** 2018;36(11):2193-2203.
16. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, Makiyama T, Suzuki H, Saitoh A, Horie M. Differential diagnosis between catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT syndrome type 1- modified Schwartz score. **Circ J.** 2018;82(9):2269-2276.
17. Hisamatsu T, Miura K, Arima H, Fujiyoshi A, Kadota A, Kadowaki S, Zaid M, Miyagawa N, Satoh A, Kunimura A, Horie M., Ueshima H; SESSA Research Group. Relationship of serum irisin levels to prevalence and progression of coronary artery calcification: A prospective, population-based study. **Int J Cardiol.** 2018;267:177-182.
18. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Sasaki K, Kamakura T, Yamamoto Y, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Chen J, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Gao J, Chonabayashi K, Watanabe K, Ohno S, Yoshida Y, Kimura T, Horie M. Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation. **Heart Rhythm.** 2018;15(10):1566-1574.
19. Baruteau A, Kyndt F, Behr ER, MD, Vink AS, Lachaud M, Joong A, Schott J-J, Horie M. (他 42 名). SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. **Eur Heart J.** 2018;39(31):2879-2887.
20. Horie M. Extensive diversity of molecular mechanisms underlying the congenital long QT syndrome type 1. **Can J Cardiol.** 2018;34(9):1108-1109.
21. Fujita S, Nishida K, Irabu H, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Usuda K, Nagata Y, Ohno S, Horie M., Hatahara K. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia managed as orthostatic dysregulation and epilepsy in 11-and 15-year-old sisters. **Pediatric International.** 2018;60(11):998-1001.
22. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, Nishiuchi S, Ohno S, Kato K, Yamamoto Y, Doi T, Shizuta S, Onoue K, Yagihara N, Ishikawa T, Watanabe I, Kawakami H, Oginosawa Y, Murakoshi N, Nogami A, Aonuma K, Saito Y, Kimura T, Yasuda S, Makita N, Shimizu W, Horie M., Kusano K. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry. **Circ J.** 2018;82(11):2707-2714.
23. Aoki H, Horie M. Electrical disorders in atrial septal defect: genetics and heritability. **J Thorac Dis.** 2018;10(Suppl 24):S2848-S2853.

## 2. 学会発表

### [国際学会]

1. Ozawa J, Horie M., et al. T-wave alternans induced by sudden heart rate acceleration in an infant with Timothy syndrome, The 11<sup>th</sup> Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Taipei, Oct 17-20, 2018

### [国内学会]

1. 小澤淳一、堀江稔ほか. 小児期における Brugada 症候群の臨床的・遺伝学的特徴. 特発性心室細動研究会 : (2019.2.9. 東京)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |