

Brugada 症候群と心室中隔欠損を合併した小児における悪性 SCN5A 変異との関係

鈴木啓資^{1, 2} 園田桂子^{3, 4} 草野研吾⁵ 堀江 稔⁴
大野聖子^{3, 4} 八木哲夫^{1*}

心室中隔欠損(VSD)は小児において頻度の高い先天性心疾患である。一方 Brugada 症候群(BrS)は心室細動や突然死を引き起こす遺伝性疾患で、中年に多く小児では稀である。日本人不整脈コホートでは 20 歳未満で BrS と診断された患者は 36 人おり、うち 5 人(14%)が VSD を合併していたため、われわれは彼らの臨床像や遺伝的背景を検討した。VSD 合併 BrS 患者は、VSD のない群と比較すると早期に BrS と診断されていた(4.0 ± 4.6 yrs vs 11.5 ± 5.1 yrs, p = 0.004)。BrS 患者 36 人中 15 人に SCN5A 変異を同定したが、VSD を合併した 5 人は全員が SCN5A 変異を有しており(R367S, R533*, R893C, W1345C, G1743R)、すべて機能喪失型変異であった。VSD 患者で右側胸部誘導の ST 上昇が認められる場合には、BrS を疑い遺伝子検査を含む適切なスクリーニング検査を行う必要がある。

(心電図, 2023; 43: 225-234)

I. はじめに

Brugada 症候群(Brugada syndrome: BrS)は心室細動(VF)と突然死を引き起こす稀な遺伝性疾患

Keywords

- Brugada 症候群
- SCN5A
- 心室中隔欠損症

1 仙台市立病院循環器内科
(〒982-8502 宮城県仙台市太白区あすと長町1-1)
2 東北大学加齢医学研究所心臓病電子医学
3 国立循環器病研究センター分子生物学
4 滋賀医科大学循環器内科
5 国立循環器病研究センター心臓血管内科不整脈科
*は責任者を示す

であり、中年に診断されることが多い。一方で、小児 BrS の報告は少なく、いまだ不明な点が多い¹⁾。故に、われわれは 3000 人を超える日本人遺伝性不整脈コホートから 20 歳未満の BrS 患者 36 人を選出し、その臨床像を検討したところ、5 人(14%)が心室中隔欠損症(ventricular septal defect: VSD)を合併していた。VSD は頻度の高い先天性心疾患であるが、その有病率は出生 1,000 人あたり 2.62 人程度である²⁾。われわれのコホートにおける若年 BrS 患者の VSD 合併頻度が高すぎることから、われわれは BrS と VSD に何らかの関連性があるのではないかと考えた。BrS と小児の先天性心疾患との関与

Association Between Deleterious SCN5A Variants and Ventricular Septal Defect in Young Patients With Brugada Syndrome
Keisuke Suzuki, Keiko Sonoda, Kengo Kusano, Minoru Horie, Seiko Ohno, Tetsuo Yagi

2023 年 1 月 30 日 原稿受領 / 2023 年 3 月 10 日 掲載承認

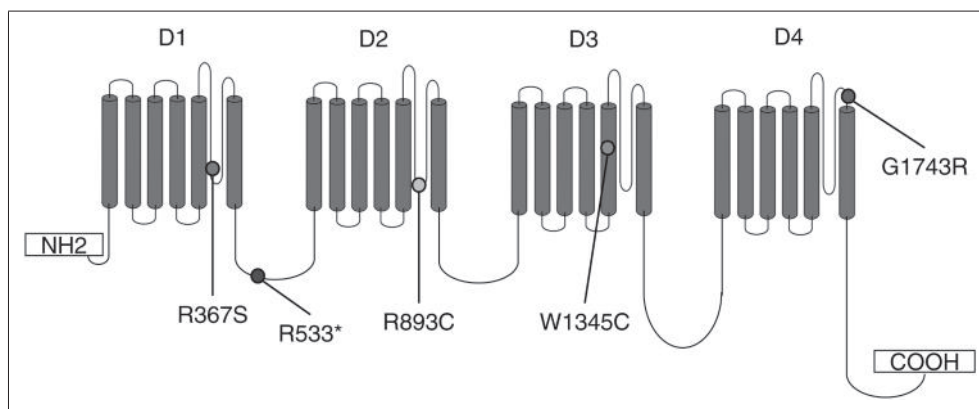


図1 心臓ナトリウムチャンネル α サブユニット(Nav1.5)におけるSCN5A変異の位置
BrSとVSDの合併症例で同定された5つのSCN5A変異について、Nav1.5における位置を示した。

についての報告は少なく、その関与についてはいまだ不明な点が多い。本研究はVSDを有する若年BrS患者の臨床的特徴と遺伝的背景を明らかにすることを目的とした。

II. 研究方法

本研究は20歳未満でBrSと診断され、2005年4月から2020年3月までに滋賀医科大学もしくは京都大学で遺伝的検査を施行された患者を対象とした。臨床的なBrSの定義は、これまでの報告と同様とした³⁾。すべての患者に対し、変性高速液体クロマトグラフィー検査または次世代シーケンサーを用いてSCN5Aのスクリーニング検査を施行した。検出した遺伝子変異はすべてサンガー法によって再確認した。

同定したSCN5A変異の機能解析は、変異型プラスミドを一過性にHEK細胞へトランスフェクションし、ホールセルパッチクランプ法を用いて評価した。

III. 結果

20歳未満で診断された36人のBrS患者のうち、VSDを合併していた患者は5人(14%)であった。36人の遺伝子検査を施行し、14個のSCN5A変異を15人の患者(42%)に同定した。VSD合併BrS患者は、5人全員がSCN5A変異を有していた(p.R367S, p.R533*, p.R893C, p.W1345C, p.G1743R)。心臓

ナトリウムチャンネル α サブユニット(Nav1.5)における各々の変異の位置を図1に提示する。

次に、同定した5つのSCN5A変異の機能変化を検討した。p.R893C, p.W1345C, p.G1743Rに関しては、過去の報告でナトリウム電流が10%未満に低下することがすでに報告されている^{4)~6)}。p.R533*はナンセンス変異であり、Nonsense-mediated mRNA decayによりNav1.5生成が大幅に減少すると予想された。p.R367Sの機能変化は不明であったため、われわれは変異型Nav1.5を作成し、ホールセルパッチクランプ法を用いて機能解析を行った。結果を図2に示す。p.R367Sはナトリウム電流がなく、機能喪失を呈することがわかった。以上のことから、5つの変異はすべて機能喪失型変異であった。

続いて、VSD合併BrS患者の臨床的特徴を検討した。各症例の臨床像を表1にまとめ、家系図を図3に、12誘導心電図を図4に提示した。各症例の詳細を以下に記載する。

①症例1(SCN5A p.R367S)：生後1ヵ月時に膜様部VSDと診断された男児(II-2)。Qp/Qsが2を超えていたため、2歳時にVSD閉鎖術が施行された。術前検査でtype 1 BrS心電図が認められ、術中に採取された右室流出路組織で貫壁性の線維化が認められた(図5)。発端者の父(I-1)は同じSCN5A変異保持者で、症状はなく安静時12誘導

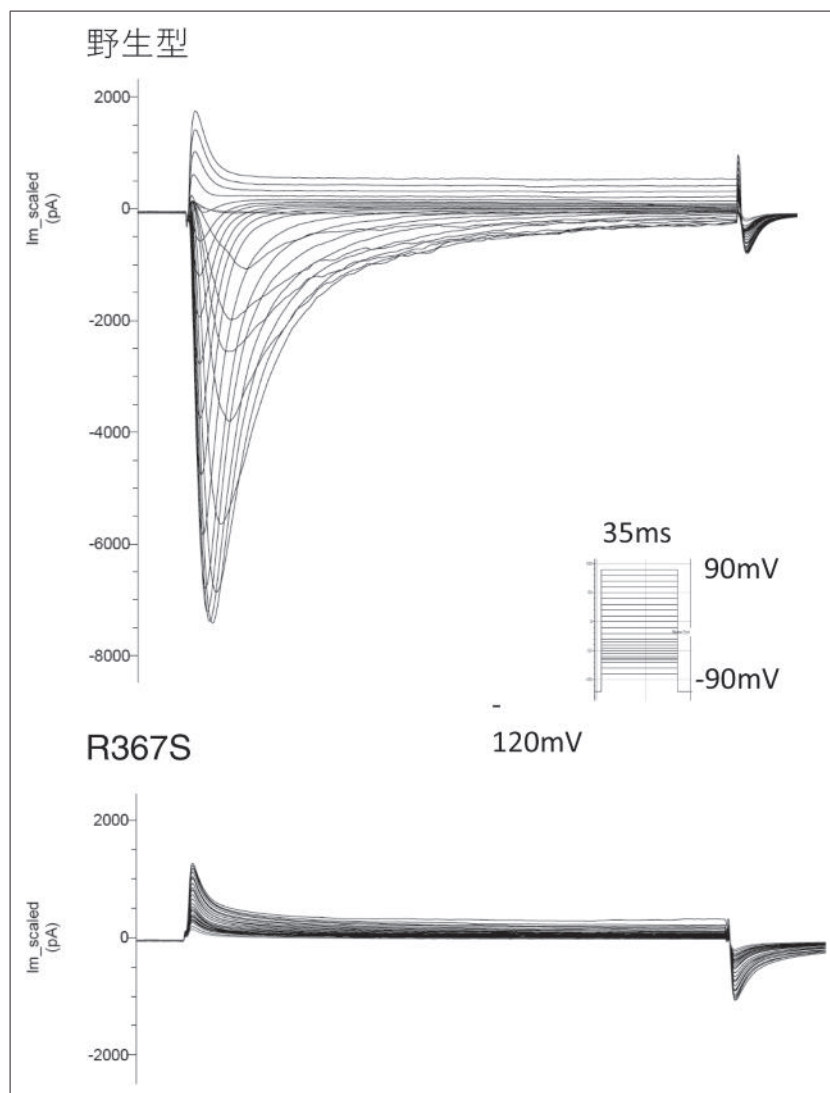


図2 SCN5A R367Sの電気生理学的評価

ホールセルパッチクランプ法で測定したナトリウム電流波形。上図は野生型心臓ナトリウムチャンネル α サブユニット(Nav1.5)、下図はR367Sを導入した変異型Nav1.5.R367Sでは電流がなく、機能しないチャンネルであることがわかる。

心電図も異常を認めなかったが、ナトリウムチャンネル阻害薬投与によりtype 3 BrS心電図を呈した。

②症例2(SCN5A p.R533*)：出生時に膜様部VSDが指摘された男児(Ⅲ-2)。Qp/Qsが2.2となった4歳時にVSD閉鎖術を施行された。12歳で初めてtype 1 BrS型心電図を認められた。家族スクリーニングで父(Ⅱ-1)と兄(Ⅲ-1)にも同じSCN5A変異が同定された。父(Ⅱ-1)は精査後

にBrS・洞不全症候群・心房粗動と診断され、39歳時に植込み型除細動器(ICD)を植込まれた。兄(Ⅲ-1)は19歳まで上位肋間でも正常心電図であったが、その後の経過は不明である。

③症例3(SCN5A p.R893C)：2歳時に膜様部VSDを指摘され、その後自然閉鎖した男児(Ⅳ-2)。7歳時にtype 1 BrS心電図が記録された。同じSCN5A変異を母(Ⅲ-2)、弟(Ⅳ-3)、母方叔父

表 1 心室中隔欠損合併の Brugada症候群患者の臨床的特徴

症例番号	SCN5A 変異	性別	症状	Type 1 BrS心電図が確認された年齢	Type 1 BrS心電図の確認法	心室中隔欠損と診断された年齢	心室中隔欠損が閉鎖された年齢	心室中隔欠損の位置	心室中隔欠損孔の大きさ
1	c.1099c > A p.R367S	男	なし	2歳(術前)	自然発生	1ヵ月	2歳	膜様部	7.7 mm
2	c.1603C > T p.R535*	男	なし	12歳	自然発生	1日	4歳	膜様部	8 mm
3	c.2677C > T p.R893C	男	なし	2歳	自然発生	2歳	自然閉鎖	膜様部	8 mm
4	c.4035G > T p.W1345C	男	前失神	4歳	Naチャンネル阻害薬負荷	7ヵ月未満	8ヵ月	膜様部	8 mm
5	c.5227G > A p.G1743R	女	失神, 心室頻拍	2歳	自然発生	2ヵ月	2ヵ月	膜様部	7.2 mm

BrS : Brugada症候群, Naチャンネル : ナトリウムチャンネル

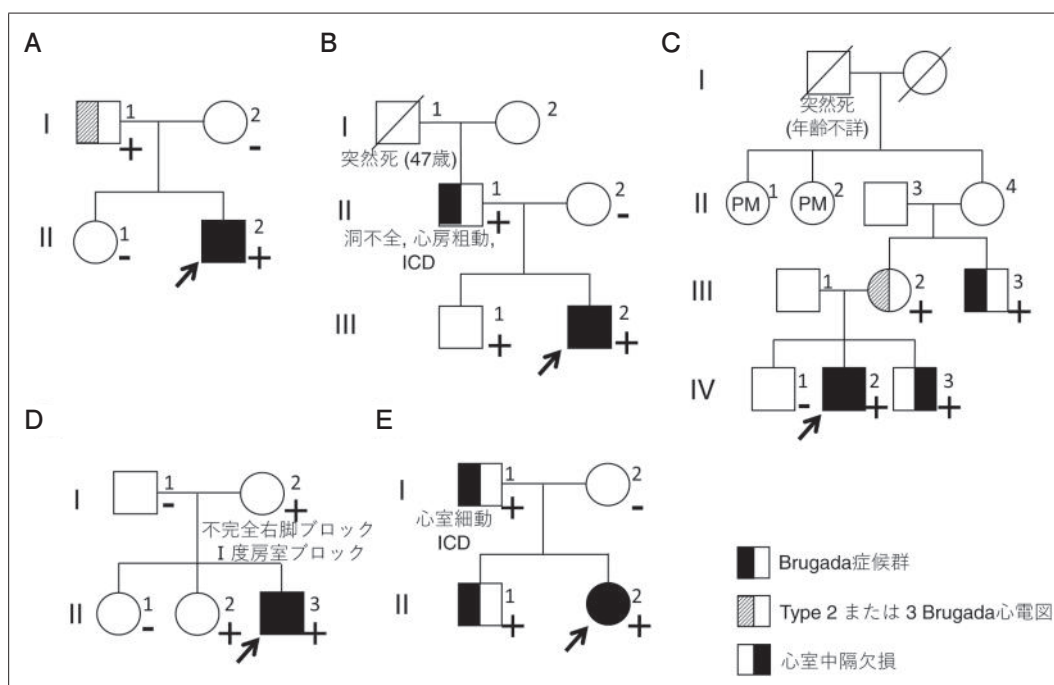


図 3 心室中隔欠損と Brugada症候群を合併した症例の家系図

A : 症例 1, B : 症例 2, C : 症例 3, D : 症例 4, E : 症例 5. 黒矢印は発端者, + は SCN5A 変異保持者, - は SCN5A 変異非保持者を示す.

ICD : 植込み型除細動器, PM : ペースメーカ

(Ⅲ - 3)に同定した. 母は type 3 BrS心電図を呈したが, BrS確定診断に至らなかった. 母方叔父は type 1 BrS心電図を認め, 無症候性 BrSと診断された. 弟(Ⅳ - 3)は生後1ヵ月で VSDと診断されたが BrS心電図は認められず, 2ヵ月時に

VSD閉鎖術を施行された. 弟(Ⅳ - 3)は4歳まで BrS心電図を認めていない.

④症例 4(SCN5A p.W1345C) : 生後8ヵ月時に肺高血圧症を呈したため, VSD閉鎖術が施行された男児(Ⅱ - 3). 2歳頃から右胸部誘導で軽度の ST

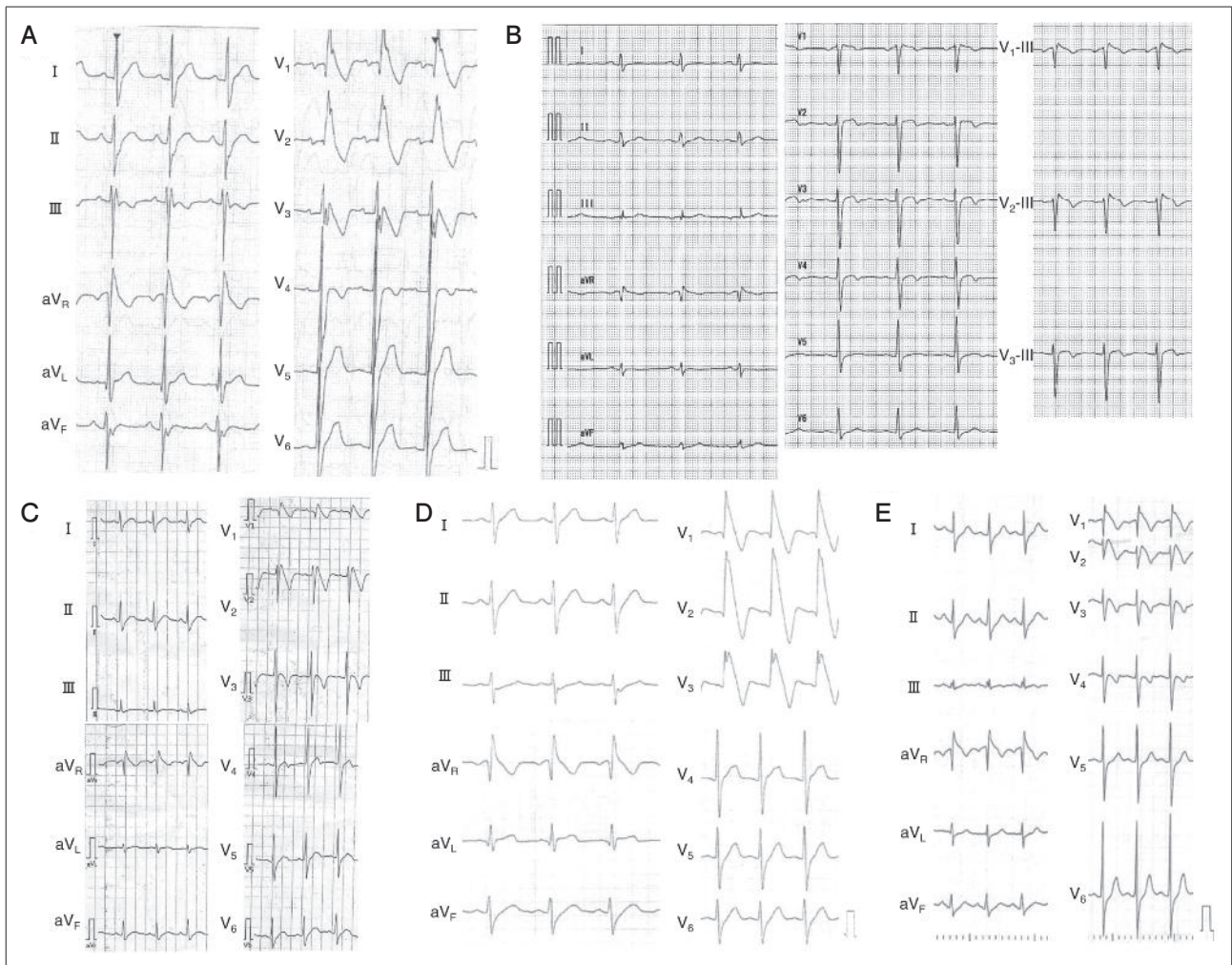


図4 心室中隔欠損とBrugada症候群を合併した症例の12誘導心電図

A：症例1の安静時12誘導心電図。心拍数89 bpm。

B：症例2の22歳時の安静時12誘導心電図(初回のType 1 BrS心電図は紛失)。右側の右前胸部誘導心電図は第3肋間で記録。心拍数68 bpm。

C：症例3の安静時12誘導心電図。心拍数92 bpm。

D：症例4のナトリウムチャネル阻害薬負荷試験時の12誘導心電図。心拍数78 bpm。

E：症例5の安静時12誘導心電図。心拍数100 bpm。

上昇が認められるようになり、4歳時に施行されたナトリウムチャネル阻害薬負荷試験でtype 1 BrS心電図が記録された。発端者(II-3)には何度か失神前駆症状があったが、それが心原性かどうかは不明であった。家族スクリーニングで同じSCN5A変異を母(I-2)と姉(II-2)に同定した。母(I-2)は無症状であったが、安静時12誘導心電図でPQ時間延長と不完全右脚ブロック

を呈した。姉(II-2)の心電図は正常範囲であった。なお、家族へのナトリウムチャネル阻害薬負荷試験は施行していない。以上から母(I-2)と姉(II-2)はBrSの診断には至らなかった。

⑤症例5(SCN5A p.G1743R)：生後2ヵ月時に肺高血圧症(Qp/Qs = 4.2)を呈したため、VSD閉鎖術を施行された女兒(II-2)。9ヵ月時にtype 1 BrS心電図が認められ、その2年後に心室頻拍が

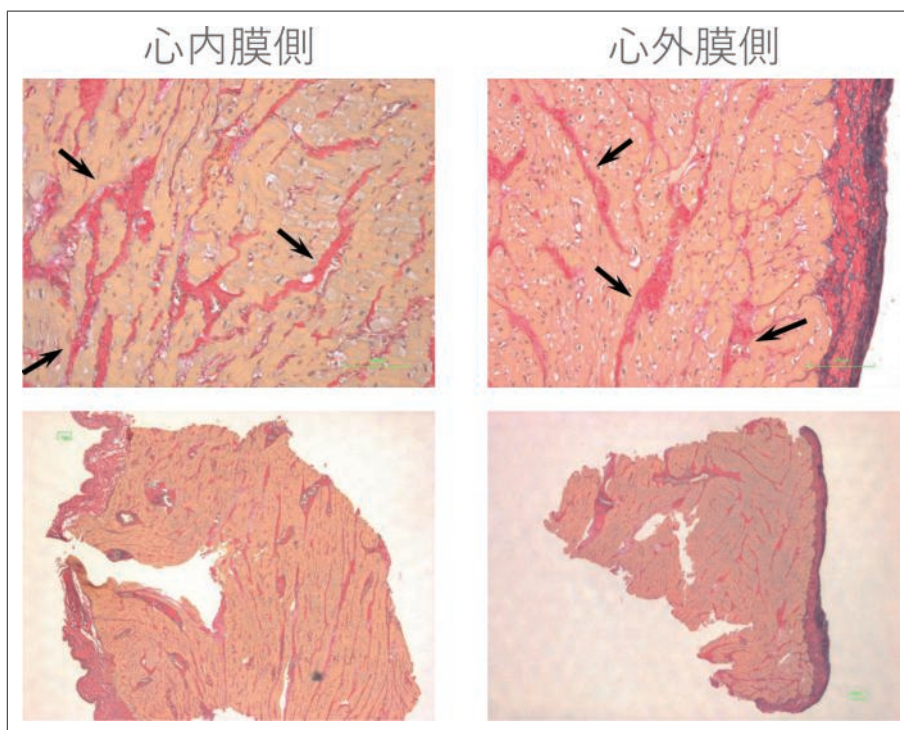


図5 症例1の心筋生検の病理所見

症例1のVSD手術中に採取された右室流出路心筋のElastica van Gieson染色。黒矢印は線維化を示す。上図は下図の拡大である。

頻発し入院，低体温療法を要した。心室不整脈はキニジン投与により抑制されたため，ICDは植込まれなかった。家族スクリーニングにより父(I-1)と兄(II-1)も同じSCN5A変異を有していることがわかった。父(I-1)は26歳時にすでにBrSと診断され，めまいがあり，電気生理学的検査でVFが誘発されたため，ICDを植込まれていた。兄(II-1)は5歳時に自然発生のtype 1 BrS心電図が記録されBrSと診断，キニジン投与を開始された。父(I-1)は36歳まで，兄(II-1)は17歳まで心イベントなく経過している。

最後に，VSD合併BrS患者5人と残りの集団の臨床像を比較した(表2)。VSD合併BrS患者の方が早期にBrSと診断されており(4.0 ± 4.6 vs 11.5 ± 5.1 years of age, $p = 0.004$)，加えてSCN5Aの変異同定率が有意に高かった(100% vs. 32% , $p = 0.008$)。自然発生BrS心電図の頻度，加算平均心電

図の陽性率，電気生理学的検査でのVFの誘発率は，両群間で有意差を認めなかった。

IV. 考 察

本研究において，われわれは20歳未満でBrSと診断された36人のうち5人(14%)がVSDを合併しており，さらに5人とも機能喪失型のSCN5A変異を有していることを発見した。VSDは比較的多い先天性心疾患ではあるが，有病率は出生1,000人あたり2.62人程度あり，本研究対象におけるVSDの合併率が異様に高いことがわかる。BrSは30~40代の中年男性に多く⁷⁾，小児期に診断されることは少ない⁸⁾。稀な小児BrSでさらに先天性心疾患を合併した症例となると数は少なく，VSDとBrSの合併例は過去に2例しか報告がなかった^{9)・10)}。今回のわれわれの報告は，VSDとBrSの合併症例としては最多であり，遺伝子変異のもたらず機能変化を含

表2 心室中隔欠損合併 Brugada症候群患者と心室中隔欠損を有さない Brugada症候群患者の臨床像の比較

	総数 (n = 36)	BrS with VSD (n = 5)	BrS without VSD (n = 31)	p値
発端者	33(91.7)	4(80.0)	29(93.5)	0.37
男性	28(77.8)	4(80.0)	24(77.4)	1
BrSと診断された年齢	10.5 ± 5.6	4.0 ± 4.6	11.5 ± 5.1	0.004
失神	10(28.6)	1(20.0)	9(30.0)	1
不整脈				
心室細動	4(11.4)	0(0.0)	9(30.0)	1
心室頻拍	4(11.1)	1(20.0)	9(30.0)	1
心房性頻脈性不整脈	2(5.6)	1(20.0)	9(30.0)	1
洞不全症候群	5(14.3)	0(0.0)	5(16.7)	1
房室ブロック	2(5.7)	0(0.0)	4(12.9)	1
心房中隔欠損症	4(11.1)	0(0.0)	4(12.9)	1
Type 1 Brugada心電図が確認された状況				
自然発生	20(58.3)	4(80.0)	16(51.6)	0.355
I群抗不整脈薬誘発	6(16.7)	1(20.0)	5(16.1)	1
発熱	4(11.4)	0(0.0)	4(12.9)	1
その他※	6(16.7)	0(0.0)	6(19.4)	1
加算平均心電図陽性	11/18(61.1)	2/2(100)	9/16(56.2)	0.497
電気生理学的検査での心室細動誘発	11/18(61.1)	2/2(100)	9/16(56.2)	0.497
家族歴				
突然死	8(22.9)	2(40.0)	6(20.0)	0.568
徐脈	6(17.1)	2(40.0)	4(13.3)	0.195
VSD	2(12.5)	1(20.0)	1(9.1)	1
SCN5A変異	15(41.7)	5(100.0)	10(32.3)	0.008

値は数(%), 平均値±標準偏差, または陽性者の数/総数(陽性者の%)で表示している.

※その他の内訳は, 3例が運動負荷の回復期, 1例が心房細動に対しフレカイニド投与後, 1例が食後, 1例は不明であった.

BrS: Brugada症候群, VSD: 心室中隔欠損症

めて遺伝的背景を検討した初めての報告である.

興味深いことに, 本研究のVSDとBrSを合併した発端者は, 全例でSCN5Aのヘテロ接合型変異有していた. SCN5AがVSDの形成へ関与するという報告が過去にないことから, われわれは図6に示すような仮説を立てた. VSDを介したシャント血流が右室流出路へ負荷をかけ¹¹⁾, 心筋の線維化を促進させる. 症例1の右室流出路の組織所見で認められた心筋間質の線維化は, この仮説と一致する. 右室流出路心筋の線維化はBrSのメカニズムの一つであると考えられている^{12), 13)}. VSD自体がBrSの原因になりえそうであるが, 本研究においてSCN5A変異のない若年BrS患者にはVSD合併症例がない. 以上から, 機能喪失型のSCN5A変異保

持者というBrSになりやすい要素を有した患者において, VSDによる血流変化が右室流出路の線維化を促進することにより, より若年でtype 1 BrS心電図が出現するのではないかと考えた(図6). これはあくまでも仮説であり, より大規模なコホートでの検証が必要である.

V. 結 語

われわれは5人のVSDを合併した若年BrS症例に, 機能喪失型のSCN5A変異を同定した. 右室流出路の血流変化が心筋の線維化と電気生理学的変化をもたらし, BrS心電図の顕在化を促進した可能性がある. 右前胸部誘導のST上昇を伴うVSD症例に対し, 適切なスクリーニング検査と遺伝子解析を

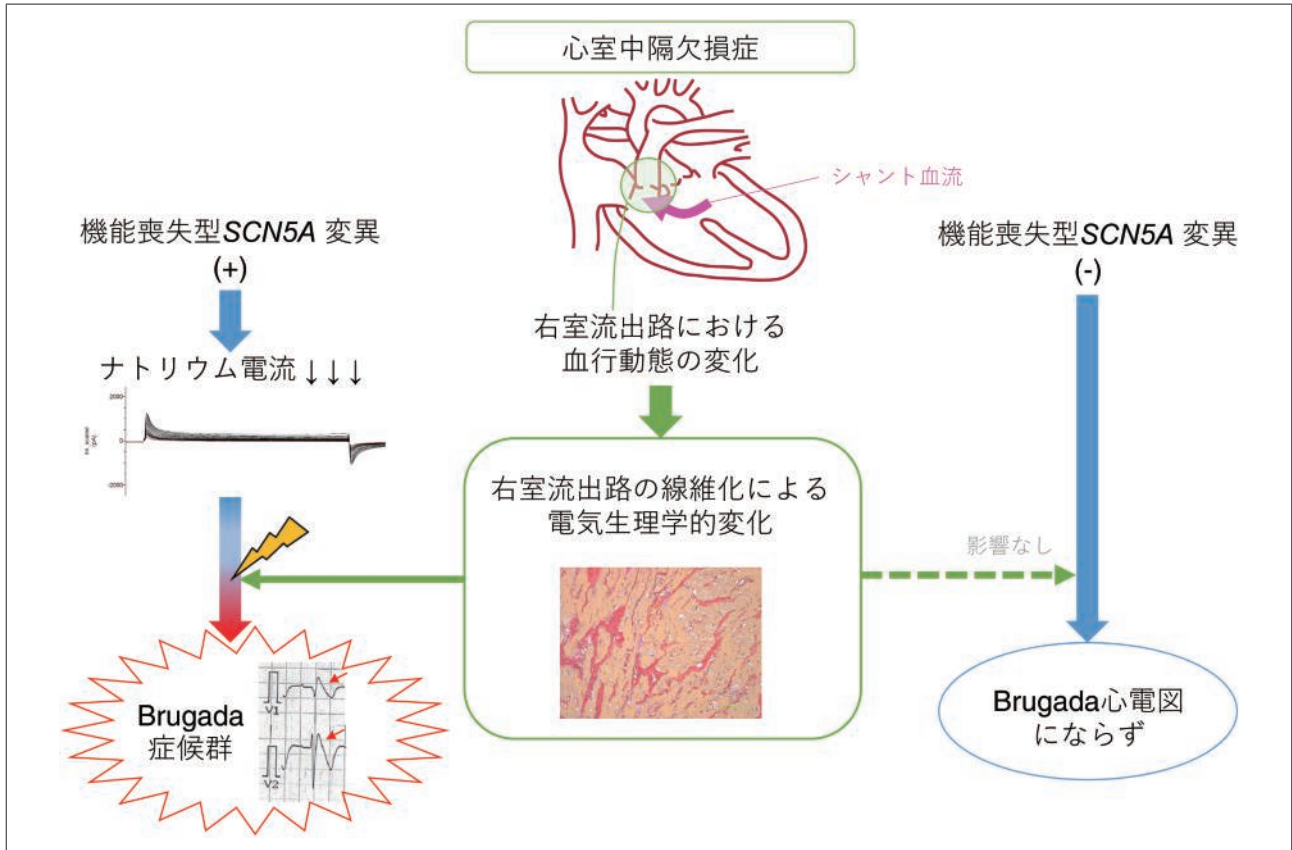


図6 若年Brugada症候群における、SCN5A変異と心室中隔欠損症の関連性についての仮説
 心室中隔欠損症(VSD)があることで、右室流出路への血行動態の変化が起こり、心筋線維化をきたす。機能喪失型SCN5A変異というBrugada症候群になりやすい遺伝的背景のある人では、VSDによる右室流出路の線維化亢進により、Brugada症候群が早期に顕在化した、という仮説を図示している。

行うことで、より迅速にBrSと診断できるようになるだろう。

VI. さいごに

実臨床においては、先天性心疾患のある患者は心室内伝導障害やST-T異常を呈する場合が多く、BrSの診断は容易とは言い難い。膜様部VSDは外科的に閉鎖することで刺激伝導系に変化を生じることがあり、その結果、右脚ブロック波形の心電図となり、STの評価に影響をきたす可能性もある。VSD患者で右側胸部誘導のST上昇を認めた際には、若年BrSの可能性を想起し、家族検索や遺伝子検査などの精査を施行していただきたい。

付記

本稿は、第27回日本不整脈心電学会学術大会学術奨励賞を受賞した論文をもとに総説としてまとめたものである。なお、図表に関しては、受賞論文より一部改変し、転載させていただいた。

受賞論文

Suzuki K, Sonoda K, Aoki H, Nakamura Y, Watanabe S, Yoshida Y, Hoshino K, Ozawa J, Imamura T, Aiba T, Kato K, Makiyama T, Kusano K, Horie M, Ohno S : Association Between

Deleterious *SCN5A* Variants and Ventricular Septal Defect in Young Patients With Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*, 2022 ; 8(3) : 297-305. doi : 10.1016/j.jacep.2022.01.007. Epub 2022 Feb 23. PMID : 35331424.

利益相反

本研究における利益相反はございません。

〔文 献〕

- 1) Yamakawa Y, Ishikawa T, Uchino K, et al. : Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children. *Circ J*, 2004 ; 68 : 275-279
- 2) van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. : Birth prevalence of congenital heart disease worldwide : a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 58 : 2241-2247
- 3) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. : Brugada syndrome : report of the second consensus conference. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : 429-440
- 4) Valdivia CR, Tester DJ, Rok BA, et al. : A trafficking defective, Brugada syndrome-causing *SCN5A* mutation rescued by drugs. *Cardiovasc Res*, 2004 ; 62 : 53-62
- 5) Glazer AM, Wada Y, Li B, et al. : High-throughput reclassification of *SCN5A* variants. *Am J Hum Genet*, 2020 ; 107 : 111-123
- 6) Ishikawa T, Kimoto H, Mishima H, et al. : Functionally validated *SCN5A* variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2021 ; 42 : 2854-2863
- 7) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. : The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram : a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 38 : 765-770
- 8) Minier M, Probst V, Berthome P, et al. : Age at diagnosis of Brugada syndrome : influence on clinical characteristics and risk of arrhythmia. *Heart Rhythm*, 2020 ; 17 : 743-749
- 9) Liu X, Zheng J, Fan Z, Rao L : Case report : an unusual case of Brugada syndrome combined with a ventricular septal defect : a case report. *Medicine (Baltimore)*, 2017 ; 96 :
- 10) Lee YS, Baek JS, Kim SY, et al. : Childhood Brugada syndrome in two Korean families. *Korean Circ J*, 2010 ; 40 : 143-147
- 11) Sugimoto M, Kuwata S, Kurishima C, et al. : Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease. *World J Pediatr*, 2015 ; 11 : 309-315
- 12) Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, et al. : Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2015 ; 66 : 1976-1986
- 13) Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, et al. : Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 51 : 1169-1175
- 14) Yamagata K, Horie M, Aiba T, et al. : Genotype-phenotype correlation of *SCN5A* mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands With Brugada syndrome : a Japanese multicenter registry. *Circulation*, 2017 ; 135 : 2255-2270
- 15) Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, et al. : Copy number variations of *SCN5A* in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2018 ; 15 : 1179-1188

Association Between Deleterious *SCN5A* Variants and Ventricular Septal Defect in Young Patients With Brugada Syndrome

Keisuke Suzuki^{1,2}, Keiko Sonoda^{3,4}, Kengo Kusano⁵, Minoru Horie⁴, Seiko Ohno^{3,4}, Tetsuo Yagi¹

¹Division of Cardiology, Sendai City Hospital

²Department of Medical Engineering and Cardiology, Institute of Development Aging and Cancer, Tohoku University

³Department of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center

⁴Department of Cardiovascular Medicine, Shiga University of Medical Science

⁵Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

[OBJECTIVES] This study aimed to investigate the clinical characteristics of young patients with Brugada syndrome (BrS) with ventricular septal defect (VSD) and explore their genetic backgrounds. **[BACKGROUND]** VSD is the most frequently occurring congenital heart disease among children. In contrast, BrS is a rare hereditary disease that is responsible for ventricular fibrillation and sudden cardiac death. Owing to their low incidence, the genetic background and clinical characteristics of patients with BrS with VSD have not been elucidated yet. **[METHODS]** This study enrolled 36 individuals who were diagnosed with BrS when they were <20 years of age and performed genetic screening for *SCN5A*. The functional alteration in mutant Na^+ channels was confirmed by patch clamp technique. **[RESULTS]** Among the 36 patients with BrS, 5 had been diagnosed with VSD. This study found 14 heterozygous *SCN5A* variants in 15 unrelated patients. The 5 patients with VSD carried *SCN5A* variants, including R367S, R535*, R893C, W1345C, and G1743R. The 3 missense variants (R893C, W1345C, and G1743R) have been proved to reduce peak Na^+ current to <10%. A functional analysis of *SCN5A* R367S was performed and the variant was found to be nonfunctional. **[CONCLUSIONS]** This study identified 5 loss-of-function *SCN5A* variants in 5 young patients with BrS with VSD. The study hypothesizes that altered blood flow in the right ventricular outflow tract leads to fibrosis and electrophysiological changes, predisposing the patients to earlier clinical presentation of BrS. In patients with VSD and ST-segment elevation in the right precordial leads, BrS should be considered and appropriate screening should be pursued accordingly.

Keywords : Brugada syndrome, *SCN5A*, Ventricular septal defect genetics