

# Brugada 症候群における SCN5A 遺伝子変異の臨床的特徴と予後に関する研究

山形研一郎\* 相庭武司 清水 渉

Brugada 症候群 (BrS) 患者において SCN5A 変異は 15~20% に同定されるが、変異の有無が予後に与える影響は十分に解明されていない。そこで当研究では、日本国内 14 の施設から集められた BrS 発端者 415 例 (男性 403 例, 97%, 平均年齢 46 ± 14 歳) に対して、SCN5A 変異の有無と臨床的特徴および心イベントとの関連を調べた。SCN5A 変異陰性症例 [SCN5A (-), n = 355] と比較して SCN5A 変異陽性症例 [SCN5A (+), n = 60] は初回失神年齢が若く (34 歳 vs. 42 歳, p = 0.013), 加算平均心電図で遅延電位 (LP) 陽性率が高く (89% vs. 73%, p = 0.016), 心電図上 P 波幅, PQ 間隔, QRS 幅の延長が見られた。平均 72 カ月の経過観察期間中に、心イベントは SCN5A (+) 群でより多く認められ (p = 0.017, log-rank), 多変量解析でも心肺停止の既往とならび SCN5A 変異を有することは、心イベントを予測する有意な因子であった (Hazard Ratio = 2.0, p = 0.045)。以上の結果から、SCN5A 遺伝子変異は BrS 患者の重要な心イベントの予測因子となることが示された。

(心電図, 2018; 38: 269~276)

## I. はじめに

Brugada 症候群 (BrS) は稀な遺伝性不整脈であり、心電図で特徴的な ST 上昇が見られ、心室不整脈から心肺停止を引き起こす疾患である。その原因としてヒ

ト心筋 Na<sup>+</sup> チャンネル  $\alpha$  サブユニット (Nav1.5) の関連が指摘されており、このチャンネルをコードする SCN5A 遺伝子変異は BrS の遺伝子スクリーニング中に 14~26% で見られる<sup>1)~6)</sup>。過去の報告では、SCN5A 変異を有する BrS 症例は徐脈が多い、伝導障害が強い、病理学的に心筋のアポトーシスが多く見られるなどの特徴が報告されている<sup>4), 7)~11)</sup>。このように SCN5A 変異を有する症例は、臨床所見からは重症度が高いにもかかわらず、今までの多施設研究では SCN5A 変異は心イベントの予測因子とはならないことが示唆されていた<sup>3), 12)</sup>。しかし、われわれはその一因として、発端者のみならず家族も含めているために、各々の

**Keywords**

- Brugada 症候群
- SCN5A
- 遺伝子変異

国立循環器病センター心臓血管内科  
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1)  
\* は責任者を示す

Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome

Kenichiro Yamagata, Takeshi Aiba, Wataru Shimizu

2018 年 4 月 16 日 原稿受領 / 2018 年 5 月 17 日 掲載承認

表 1 患者背景

	All	SCN5A (+)	SCN5A (-)	p値
臨床所見				
症例数	415	60	355	
年齢(歳)	46 ± 14	44 ± 16	47 ± 13	0.210
男性(%)	403(97%)	58(97%)	345(97%)	0.687
失神の既往(%)	99(24%)	15(25%)	84(24%)	0.822
初回心肺停止時の年齢(歳)	41 ± 16	34 ± 17	42 ± 15	0.013
Pore領域の変異		25(42%)		
突然死の家族歴(%)	64(15%)	11(18%)	53(15%)	0.500
ICD植込みの有無(%)	241(58%)	36(60%)	205(58%)	0.744
心電図				
安静時 type 1 心電図(%)	299(72%)	48(80%)	251(71%)	0.138
心房細動(%)	64(15%)	11(18%)	53(15%)	0.500
加算平均心電図				
症例数	338	46	292	
陽性(%)	253(75%)	41(89%)	212(73%)	0.016
電気生理学的検査で VT/VF 誘発				
症例数	339	49	290	
陽性(%)	191(56%)	22(45%)	169(58%)	0.081

遺伝子が発端者に与える影響を正確に評価できていないのではないかと仮説を立てた。

## II. 方 法

症例は本邦の14の施設(国立循環器病研究センター, 岡山大学, 京都大学, 滋賀医科大学, 広島大学, 大阪市大, 北海道大学, 山口大学, 東京女子医科大学, 都立広尾病院, 慶應大学, 聖マリアンナ医科大学, 新潟大学, 金沢大学)において SCN5A 変異の有無を調べられた, BrS 415例を解析した。全症例は, 薬物負荷の前後いずれかにおいて type 1 Brugada型心電図を前胸部誘導で確認されており, 現在の BrS の診断基準を満たしていた<sup>13)</sup>。SCN5A は N 末端(aa 1-126), 4つの膜貫通領域(D I S1-S4/S5, aa 127-252; D II S1-S4/S5, aa 712-841; D III S1-S4/S5, aa 1201-1336; and D IV S1-S4/S5, aa 1524-1659), Na<sup>+</sup>が通る孔を形作る四つの pore 領域(DI S5-S6, aa 253-415; D II S5-S6, aa 842-939; D III S5-S6, aa 1337-1470; and D IV S5-S6, aa 1660-1772), 三つのドメイン間リンカー(IDL I - II, aa 416-711; IDL II - III, aa 940-1200; and IDL III - IV, aa 1471-

1523), 加えて C 末端(aa 1773-2016)の 2016 のアミノ酸から成り立っている。

## III. 結 果

### 1. 患者背景

415例の症例は表1に示すとおりであった。ほとんどの症例は男性(n=403, 97%)で, 60症例(14%)に55種類の SCN5A 変異が見られた。SCN5A 遺伝子変異の有無で年齢, 安静時の type 1 Brugada型心電図や失神の有無, 電気生理学的検査などの頻度に有意差は見られなかった。一方で, SCN5A 変異を有する症例は加算平均心電図検査では有意に陽性となり, 初回的心肺停止年齢も若年(34歳 vs. 42歳, p=0.013)であった。

表2に示すように, RR間隔は SCN5A 変異の有無では有意差は認められなかったが, SCN5A 変異を有する症例では P波幅, PQ間隔, QRS幅の延長が見られた。

### 2. 経過観察期間中の初回心イベント

平均観察期間72ヵ月の間の全症例の心イベント発症率は2.5%/年であった。全症例の Kaplan-

表2 心電図所見

	SCN5A (+)	SCN5A (-)	p値
症例数	60	355	
RR間隔II (msec)	908 ± 192	897 ± 154	0.665
P波幅II (msec)	117 ± 27	93 ± 15	< 0.001
PQ間隔II (msec)	214 ± 46	176 ± 25	< 0.001
QRS幅II (msec)	102 ± 25	86 ± 17	< 0.001
QRS幅V <sub>2</sub> (msec)	109 ± 21	94 ± 15	< 0.001
QRS幅V <sub>5</sub> (msec)	103 ± 24	87 ± 17	< 0.001
QTc時間II (msec)	394 ± 35	386 ± 29	0.076
QTc時間V <sub>2</sub> (msec)	406 ± 46	389 ± 36	0.007
QTc時間V <sub>5</sub> (msec)	394 ± 34	384 ± 30	0.014

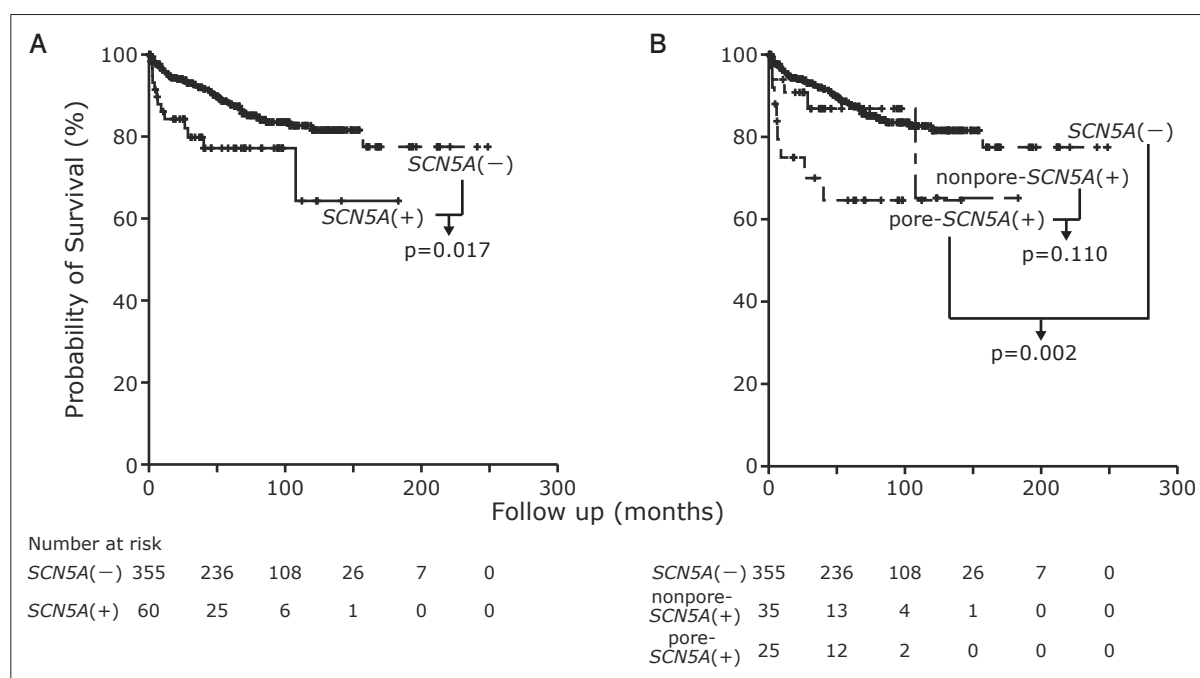


図1 全症例のKaplan-Meier曲線

A: SCN5A変異の有無による解析.

B: SCN5A変異のなかでpore領域に変異を認める[pore-SCN5A (+)], または認めない[pore-SCN5A (-)]症例を分けたサブ解析.

Meier曲線を示すが, SCN5A変異を有する症例は有意に心イベントが多く見られた(p= 0.017)(図1A).

サブ解析ではpore領域に変異が見られる症例[pore-SCN5A (+), n=25]は, SCN5A変異を有さない症例よりも心イベントが有意に多かった(p=0.002)が, pore領域以外に変異が見られる症例[nonpore-

SCN5A (+)]と比して有意差は認められなかった(p=0.110)(図1B).

心肺蘇生の既往がある症例で比較した場合, やはりSCN5A変異が見られる場合は有意に心イベントが多く見られた(図2A). 一方, サブ解析ではpore領域の変異の有無などでは, 心イベントの発生率に

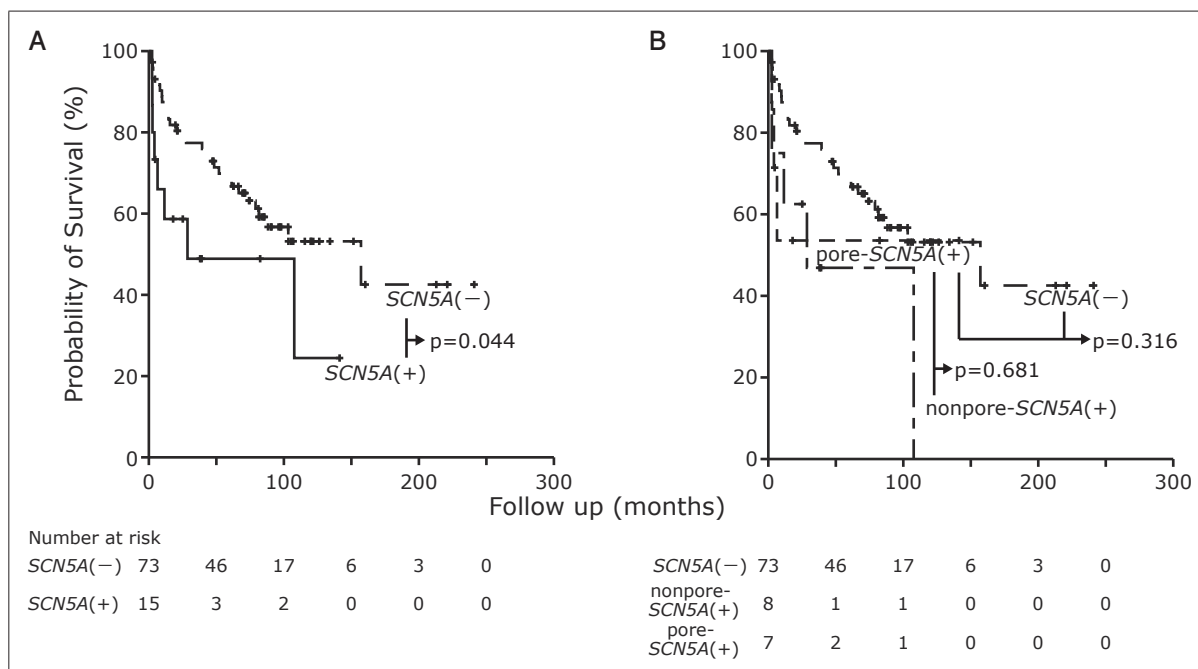


図2 心肺停止の既往がある症例のKaplan-Meier曲線

A: SCN5A変異の有無による解析。

B: SCN5A変異のなかでpore領域に変異を認める[pore-SCN5A(+)], または認めない[pore-SCN5A(-)]症例を分けたサブ解析。

各群で有意差は認められなかった(図2B)。

非心肺蘇生群では, SCN5A変異の有無では心イベントの発生率に有意差は認められなかったが(図3A), pore-SCN5A(+)<sup>1)</sup>はSCN5A(-)と比較した場合のみならず( $p < 0.001$ ), nonpore-SCN5A(+)<sup>2)</sup>と比較しても有意に心イベントが少なかった( $p = 0.006$ ). nonpore-SCN5A(+)<sup>3)</sup>については, 心イベントを起こした症例は認められなかった(図3B)。

### 3. 心イベントの予測因子

単変量解析では心肺停止の既往, SCN5A遺伝子変異を有すること, 心房細動を有すること, P波幅が120 msec以上であること, QRS幅が120 msec以上であることが有意な因子となった(表3)。これらの因子を多変量解析したところ, 心肺停止の既往およびSCN5A変異を有することが有意な因子として残った。電気生理学的検査陽性や安静時のtype 1型心電図, 突然死の既往などは, 有意な因子とはならなかった。

## IV. 考 察

### 1. 患者背景

本研究は, SCN5A遺伝子変異の有無を調べられたBrS発端者415例を対象とした。今回の研究は72ヵ月の経過観察期間と今までのBrS研究で最も長いものの一つである<sup>1), 3), 12), 14)~18)</sup>。心イベントの発生率は2.5%/年と, これらの研究と比較と同様のイベント発生率であった(1.1~4.1%/年)。これらの研究と比して, 男性の比率が明らかに高かった(97% vs. ~80%)<sup>4)</sup>が, それ以外の年齢, 突然死の家族歴やSCN5A変異の有無, 失神の既往などは以前の研究と遜色ないものであった。

### 2. 心電図所見

12誘導心電図では脱分極障害の指標となるようなPQ間隔, QRS幅はSCN5A(+)<sup>5)</sup>で有意に長く, BrSではSCN5A変異はNa<sup>+</sup>チャネルのloss-of-function変異であることが今までの研究同様に示され

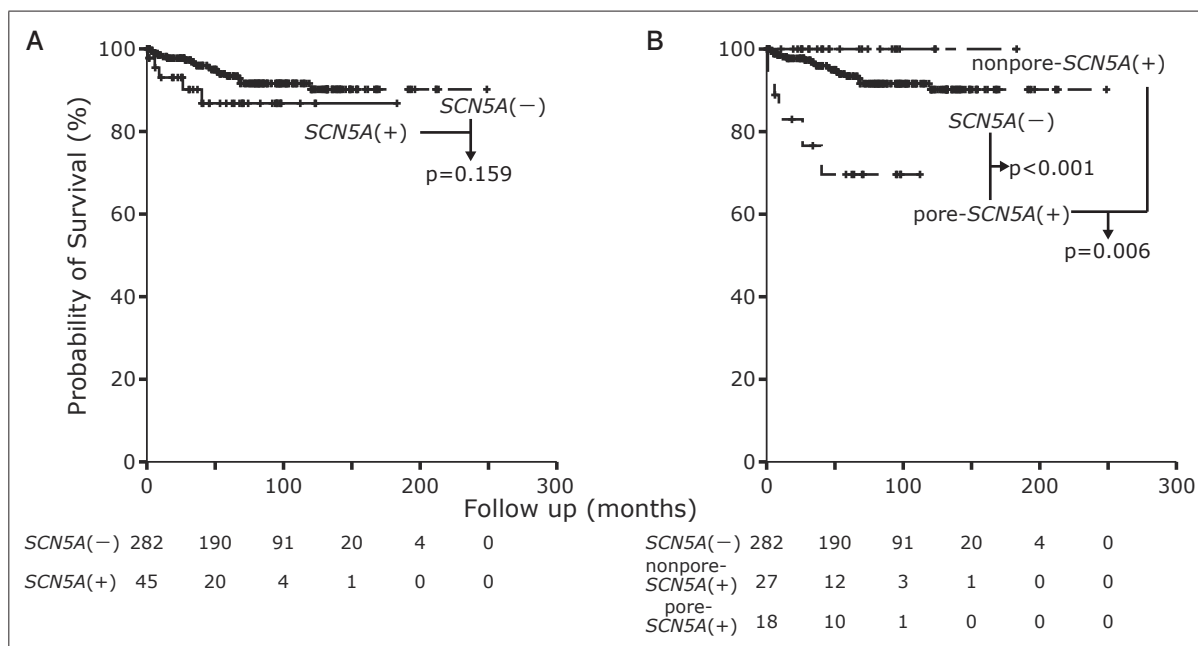


図3 心肺停止の既往がない症例(失神+無症候)のKaplan-Meier曲線

A: SCN5A変異の有無による解析.

B: SCN5A変異のなかでpore領域に変異を認める[pore-SCN5A(+)]または認めない[pore-SCN5A(-)]症例を分けたサブ解析.

表3 単変量解析による危険因子の検討

	Univariate analysis		
	Hazard Ratio	95% CI	p値
心肺停止の既往	6.6	3.9~11.0	< 0.001
SCN5A mutation (+)	2.1	1.1~3.8	0.020
pore-SCN5A (+) [vs. SCN5A (-)]	3.2	1.5~6.7	0.003
失神の既往	2.1	0.9~4.7	0.080
男性	1.4	0.2~10.3	0.722
電気生理学的検査陽性	1.7	1.0~3.0	0.058
突然死の家族歴	1.1	0.6~2.2	0.769
安静時 type 1 型心電図	1.3	0.7~2.4	0.332
心房細動	1.8	1.0~3.3	0.043
加算平均心電図陽性	1.5	0.8~3.0	0.249
P波幅 II ≥ 120 msec	2.7	1.5~4.8	0.001
QRS幅 V <sub>2</sub> ≥ 120 msec	2.4	1.3~4.3	0.005

た<sup>7), 8), 19)</sup>. これらの報告に加えて, 本研究ではP波幅もSCN5A (+)で有意に長く, 心室のみならず心房もSCN5A変異の影響を受けていることが示唆された.

### 3. 危険因子の検討

心肺停止の既往を有することが何よりも大きな危険因子であったのは, 今までの報告と同様であっ

た<sup>1), 3), 12), 15), 16), 20)</sup>. この因子に加えて, 本研究ではSCN5A変異を有することが危険因子となった.

この原因として考えられるのは, SCN5A変異を有する症例は不要のNa<sup>+</sup>チャネル電流が減少して伝導障害の一因となるとともに, 心筋細胞のアポトーシスも見られることから, 心室不整脈を惹起する背景

表 4 多変量解析による危険因子の検討

	Multivariate analysis		
	Hazard Ratio	95% CI	p value
心肺停止の既往	6.5	3.8~11.0	< 0.001
SCN5A mutation	2.0	1.0~3.8	0.045
QRS幅 V <sub>2</sub> ≥ 120 msec	1.4	0.8~2.7	0.268
心房細動	1.0	0.5~1.8	0.895

があるためと考えられる<sup>11), 21)</sup>。特に非心肺蘇生群では pore 領域に変異を認める症例は特に予後が悪く、反対に pore 領域以外に変異を認める症例ではイベントを起こす症例は一人もいなかった。

## V. 結 論

SCN5A 変異を有する BrS は伝導障害がより強く見られ、心イベントの発生の危険因子であった。特に、pore 領域に変異を認める症例は、より心イベントを起こしていた。

## 付記

本稿は、第 22 回日本不整脈心電学会学術奨励賞優秀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、図については、受賞論文より引用させていただいた。

## 受賞論文

Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Ohno S, Fukuda K, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W : Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome : A Japanese Multicenter Registry. *Circulation*, 2017 ; 135 : 2255 ~ 2270

## 【文 献】

- 1) 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
- 2) Schulze-Bahr E, Eckardt L, Breithardt G, Seidl K, Wichter T, Wolpert C, Borggrefe M, Haverkamp W : Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome : different incidences in familial and sporadic disease. *Hum Mutat*, 2003 ; 21 : 651 ~ 652
- 3) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AA : Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome : Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 2010 ; 121 : 635 ~ 643
- 4) Probst V, Wilde AA, Barc J, Sacher F, Babuty D, Mabo P, Mansourati J, Le Scouarnec S, Kyndt F, Le Caignec C, Guicheney P, Gouas L, Albuissou J, Meregalli PG, Le Marec H, Tan HL, Schott JJ : SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009 ; 2 : 552 ~ 557
- 5) Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerschicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ : An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 33 ~ 46

- 6) Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, Castelletti S, Giudicessi JR, Torchio M, Medeiros-Domingo A, Simone S, Will ML, Dagradi F, Schwartz PJ, Ackerman MJ : Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing : implications for genetic testing. *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 60 : 1410 ~ 1418
- 7) 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
- 8) Yokokawa M, Noda T, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W : Comparison of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the SCN5A-positive probands and the SCN5A-negative probands. *Am J Cardiol*, 2007 ; 100 : 649 ~ 655
- 9) Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP, Wu J : Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*, 2008 ; 118 : 1697 ~ 1704
- 10) Makiyama T, Akao M, Tsuji K, Doi T, Ohno S, Takenaka K, Kobori A, Ninomiya T, Yoshida H, Takano M, Makita N, Yanagisawa F, Higashi Y, Takeyama Y, Kita T, Horie M : High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by SCN5A gene mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 46 : 2100 ~ 2106
- 11) Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, Sanna T, Bellocci F, Russo MA : Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation*, 2005 ; 112 : 3680 ~ 3687
- 12) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J : Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1342 ~ 1347
- 13) Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C : HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes : document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*, 2013 ; 10 : 1932 ~ 1963
- 14) Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, Calo L, Proclemer A, Marziali M, Rebellato L, Berton G, Coro L, Sitta N : Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest : usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 169 ~ 176
- 15) Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J : Natural history of Brugada syndrome : the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 455 ~ 457
- 16) Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Bocker D, Wilde AA : Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005 ; 111 : 257 ~ 263
- 17) Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M : Risk stratification in Brugada syndrome : results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 59 : 37 ~ 45
- 18) Sieira J, Conte G, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Irfan G, Casado-Arroyo R, Julia J, La Meir M, Wellens F, Wauters K, Van Malderen S, Pappaert G, Brugada P : Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome : 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015 ; 8 : 777 ~ 784
- 19) Smits JP, Wilde AA. Brugada syndrome : in search of a genotype-phenotype relationship. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2002 ; 13 : 142 ~ 148
- 20) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P : Long-Term Follow-Up of Individuals With the Electrocardiographic Pattern of Right Bundle-Branch Block and ST-Segment Elevation in Precordial Leads V1 to V3. *Circulation*, 2002 ; 105 : 73 ~ 78
- 21) Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJ, Verkerk AO, de Groot JR, Bhuiyan Z, Bezzina CR, Veldkamp MW, Linnenbank AC, van der Wal AC, Tan HL, Brugada P, Wilde AA, de Bakker JM : Right

ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome : a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and

computational study. *Circulation*, 2005 ; 112 : 2769 ~ 2777

## Genotype-Phenotype Correlation of *SCN5A* Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Probands With Brugada Syndrome

Kenichiro Yamagata , Takeshi Aiba, Wataru Shimizu

Division of Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center

In Brugada syndrome (BrS) , *SCN5A* is found in 15 - 20 % , though it is unknown whether it has a clinical impact for predicting future cardiac events. This multicenter registry enrolled 415 probands (n=403 ; men, 97% ; age, 46 ± 14 years) diagnosed with Brugada syndrome whose *SCN5A* gene was analyzed for mutations. The mean follow-up period was 72 months and the overall cardiac event rate was 2.5% /y. Probands without mutations (*SCN5A* (-) , n=355) experienced their first cardiac event at a younger age (34 versus 42 years, p=0.013) , had a higher positive rate of late potentials (89% versus 73% , p=0.016) , exhibited longer P-wave, PQ, and QRS durations, and had a higher rate of cardiac events (p=0.017 by log-rank) compared to probands with *SCN5A* mutations (*SCN5A* (+) , n=60) . In multivariate analysis, only *SCN5A* mutation and history of aborted cardiac arrest were significant predictors of cardiac events (*SCN5A* (+) versus *SCN5A* (-) : hazard ratio, 2.0 and p=0.045 ; history of aborted cardiac arrest versus no such history : hazard ratio, 6.5 and p < 0.001) . In conclusion, BrS patients with *SCN5A* mutations exhibit more conduction abnormalities on ECG and have a higher risk for cardiac events.

**Keywords** : Brugada syndrome, *SCN5A*, Genetic testing