

主論文の要旨

Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy

〔 球脊髄性筋萎縮症における Brugada 症候群 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：祖父江 元 教授)

荒木 周

【緒言】

球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) は成人男性に発症する遺伝性下位運動ニューロン疾患である。アンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子の CAG リピート数延長が原因であり、変異 AR 蛋白の運動ニューロン核内への蓄積がこの疾患の主たる病態である。

SBMA では神経症状以外に、女性化乳房、筋痙攣、高血圧症、脂質異常症、肝機能障害といった非神経症状がしばしばみられる。その背景として AR の機能喪失によるアンドロゲン不全症状や、組織内の変異 AR による毒性獲得が考えられている。また近年、SBMA の病態には CK 上昇やミオパチーの病理所見を伴う骨格筋障害も関与していると考えられている。

しかし、SBMA における心疾患の臨床病理像については十分には明らかになっていない。そこで、本研究では SBMA における心筋障害の臨床像とその病態生理について、電気生理学、病理組織学、生化学的手法を用いて検討した。

【対象および方法】

日本人の SBMA 患者連続 144 例 (52.1±10.1 歳) で心電図検査を実施し、2 名の独立した循環器医が評価して異常所見を抽出した。Brugada 型心電図、Brugada 症候群の診断基準は第二次コンセンサス報告に従った。Brugada 型心電図異常を認めた症例については、Brugada 症候群の責任遺伝子である *SCN5A*、*CACNA1C*、*CACNB2* の変異の有無を調べた。

剖検心筋組織について 7 例の SBMA 患者と 4 例の疾患対照群で免疫組織学的解析を行った。また 4 例の SBMA 患者と 4 例の疾患対照群で免疫ブロット、定量的 RT-PCR による蛋白質、mRNA の発現解析を行った。

【結果】

心電図を実施した症例の患者背景・血液検査所見を表 1 に示す。

SBMA144 例中 70 例 (48.6%) に心電図異常がみられた。このうち、V1-3 誘導の ST 異常が最多で (19.4%)、V5-6 誘導の ST 異常が次に多かった (18.1%)。V1-3 誘導の ST 異常をきたした 28 例のうち、17 例 (全体の 11.8%) は Brugada 型心電図異常であった。Brugada 型心電図異常の内訳は type 1 が 6 例、type 2 が 7 例、type 3 が 4 例であった。また、Brugada 型心電図異常を呈した 17 例中 2 例は症候性の Brugada 症候群であり、1 例は植え込み型除細動器を要する失神と突然死をきたし、他の 1 例も 115mEq/L の低ナトリウム血症とともに突然死をきたした (図 1)。SBMA 全 144 例を Brugada 型心電図異常の有無で比較検討したが、患者背景や検査値で統計学的に有意な差はなかった (表 2)。Brugada 型心電図異常のみられた 17 例全例で 45 歳以下での突然死や coved 型 ST 上昇の家族歴、夜間苦悶様呼吸は認めず、Brugada 症候群の原因遺伝子である *SCN5A*、*CACNA1C*、*CACNB2* の遺伝子変異はなかった。

SBMA7 例の剖検心筋組織では全例に変異 AR 蛋白の核内集積がみられた。ヘマトキシリンエオジン染色では 1 例に右室の脂肪織の増加がみられ、Brugada 症候群で特徴的

と報告されている病理学的所見に合致していた。心筋の mRNA 量について定量的 RT-PCR で解析したところ、*CACNA1C* や *CACNB2* の発現量は SBMA 群と疾患対象群の間に有意差がなかったが、*SCN5A* の mRNA は SBMA 群で顕著に減少していた。免疫ブロットと免疫組織化学では SBMA 群で *SCN5A* の蛋白質発現量の低下を認めた (図 2)。

【考察】

本研究で SBMA 患者が様々な心電図異常をきたすことが判明し、とりわけ Brugada 型心電図異常が 11.7%に認められた。日本人における Brugada 型心電図異常の頻度は 0.15%から 1.22%と報告されており、SBMA 患者では非常に高率に本心電図異常がみられることが明らかとなった。運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症でも Brugada 症候群合併例の報告はなく、Brugada 型心電図異常は神経筋疾患の中で SBMA に特異的な現象と考えられる。症候性の Brugada 症候群をきたした SBMA 患者のうち 1 例に顕著な低ナトリウム血症がみられたことから、SBMA 患者は元々潜在的に Brugada 症候群のリスクを有し、低ナトリウム血症などをきっかけに Brugada 型心電図異常や心室性不整脈をきたしていることが考えられる。

SBMA と Brugada 症候群は男性の比率が多いという点で共通している。ヨーロッパ人 25 例の SBMA 患者を対象とした研究では心電図異常がみられないと報告されているが、本研究結果との違いは症例数と人種差によるものの可能性がある。すなわち、Brugada 症候群はアジア人に多い疾患であるため、このことが日本人の SBMA 患者で Brugada 型心電図異常が多いことの背景になっていると思われる。

Brugada 型心電図異常を伴う SBMA 患者において *SCN5A*、*CACNA1C*、*CACNB2* の遺伝子変異はみられなかったが、SBMA 患者の心筋で *SCN5A* 遺伝子の発現レベルが低下していた。*SCN5A* 遺伝子変異はナトリウムチャネルの機能低下を引き起こすことが知られており、この遺伝子の発現低下が SBMA における心筋障害につながっていることが示唆される。

非神経細胞における変異 AR の核内集積は SBMA 患者の臨床徴候に少なくとも部分的に関与しているとされており、変異 AR の核内集積は転写調整不全を生じさせ、脊髄と同様に骨格筋でも様々な遺伝子の発現を変化させる。このことから変異 AR の核内集積による遺伝子発現の異常が SBMA における心筋障害の原因になっている可能性が示唆される。

一般に SBMA 患者の死因は球麻痺に起因する気道感染が最多であるが、死因が不明の場合も多く、Brugada 症候群による突然死がその一部を占めている可能性がある。とくに type 1 の Brugada 型心電図異常はしばしば症候性で突然死のリスクが高いため、SBMA 患者では心電図を検査して Brugada 型心電図異常の有無に注意することが重要であると考えられる。

【結論】

本研究で SBMA 患者の心電図の 10%以上に Brugada 型心電図異常がみられ、本疾患患者は Brugada 症候群による突然死をきたしうることが示された。