

厚生労働科学研究費補助金
ヒトゲノム・再生医療等研究事業

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と
臨床応用に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 清水 渉

平成19（2007）年 3月
（国立循環器病センター）

厚生労働科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と
臨床応用に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

目 次

I. 総括研究報告

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用に関する研究
国立循環器病センター心臓血管内科 医長

清水 渉・・・1

資料：先天性QT延長症候群 多施設登録用紙、Brugada症候群 多施設登録用紙・・・7

II. 分担研究報告

1. QT延長症候群、Brugada症候群の臨床診断、遺伝子解析および臨床研究
滋賀医科大学医学部 呼吸循環器内科学講座 教授

堀江 稔・・・16

2. 低分子量Gタンパク質Radの不整脈発生との関連について

慶應義塾大学医学部 呼吸循環器内科 教授

小川 聡・・・21

3. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍の遺伝子検索について

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科 教授

相澤 義房・・・23

4. Brugada症候群の心室性不整脈に対する少量イソプロテレノールの効果

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科 教授

大江 透・・・26

5. QT延長症候群、Brugada症候群の遺伝子解析、機能解析

東京医科歯科大学難治疾患研究所 生体情報薬理分野 教授

古川 哲史・・・29

6. 先天性洞不全症候群の遺伝子基盤

北海道大学院医学研究科 循環器病態内科学 講師

蒔田 直昌・・・33

7. QT延長症候群、Brugada 症候群の遺伝子解析

独立行政法人理化学研究所 遺伝子多型研究センター

グループディレクター 田中 敏博・・・35

8. Brugada症候群の病態解明

京都大学大学院医学研究科 循環器内科 助手

赤尾 昌治・・・37

9. QT延長症候群、Brugada症候群の遺伝子解析に関する研究

国立循環器病センター 臨床研究開発部 医長

宮本 恵宏・・・40

III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・42

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

I . 総括研究報告

致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用に関する研究

主任研究者 清水 渉 国立循環器病センター心臓血管内科 医長

研究要旨 致死性遺伝性不整脈疾患である先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada 症候群、および薬剤誘起性 LQTS などの二次性 LQTS 症例で、遺伝子スクリーニングによる遺伝子型、遺伝子変異、多型の同定を行い、既報の原因遺伝子上に新規の遺伝子変異を同定した。また、全体研究として、主任、分担研究施設および研究協力施設において先天性 LQTS と Brugada 症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録を開始した。今後、さらに、新規患者の遺伝子スクリーニングを施行するとともに、多施設登録データをデータベース化し、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と、表現型である臨床病態や治療に対する反応性の違いなどとの関連を詳細に検討し、日本人独自の遺伝子型、遺伝子変異、あるいは多型特異的な患者の管理と治療法の選択、開発をめざす予定である。

分担研究者

堀江 稔 滋賀医科大学医学部
呼吸循環器内科学講座 教授
小川 聡 慶應義塾大学医学部
呼吸循環器内科 教授
相澤義房 新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器内科 教授
大江 透 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
循環器内科 教授
古川哲史 東京医科歯科大学難治疾患研究所
生体情報薬理分野 教授
蒔田直昌 北海道大学院医学研究科
循環器病態内科学 講師
田中敏博 理化学研究所 遺伝子多型研究センター
グループディレクター
赤尾昌治 京都大学大学院医学研究科
循環器内科 助手
宮本恵宏 国立循環器病センター
臨床研究開発部 医長

(LQTS)、中高年男性の夜間突然死の原因となる Brugada 症候群（特発性心室細動）、さらに、抗不整脈薬などの薬剤使用時に QT 延長と Torsade de Pointes (TdP) を発症する薬剤誘起性 LQTS などの二次性 LQTS などが含まれる。これらは、従来健康で社会に貢献する世代を突然襲う疾患であり、それにより失われる文化経済的損害は多大なものであるが、それを未然に予防、治療する明確な戦略はこれまで残念ながら得られていない。

これらの遺伝性不整脈患者において、遺伝子型、遺伝子変異、多型 (SNP = Single Nucleotide Polymorphism) 別の臨床病態の違いを把握し、さらに遺伝子型、遺伝子変異、多型に基づく治療法を選択、開発することは、将来のオーダーメイド医療化の先駆けとなり、これらの疾患によって引き起こされる心臓突然死を未然に予防、治療する新規戦略を構築する上で大変重要な課題である。

本研究の第一の目的は、すでに各分担研究施設に保管してある DNA に加えて、さらに新規の遺伝性不整脈患者の遺伝子スクリーニングを施行し、遺伝子型、遺伝子変異、多型を同定する。そして、同定された遺伝子型、遺伝子変異、多型別の臨床病態、治療法の違いを検討し、これをデー

A. 研究目的

遺伝性不整脈疾患は、心臓突然死の原因となりうる致死性不整脈を発症し、比較的若年者で失神、突然死の原因となる先天性 QT 延長症候群

データベース化することにより、遺伝情報に基づいた最適な患者管理と治療法を選択、開発をめざすことである。

B. 研究方法

上記の目的を達成するため、初年度（平成 18 年度）は、主任、分担研究施設と研究協力施設において、先天性 LQTS、Brugada 症候群、および二次性 LQTS 症例で、遺伝子スクリーニングによる遺伝子型、遺伝子変異、多型の同定を行った。そして、全体研究として、各研究施設および研究協力施設において先天性 LQTS と Brugada 症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録を開始した。

1. 遺伝子スクリーニングによる遺伝子型、遺伝子変異、多型の同定

インフォームドコンセントの得られた先天性 LQTS、Brugada 症候群、および二次性 LQTS 症例から末梢血 20cc を採血、リンパ球ゲノム DNA を抽出し、5 つの K⁺チャンネル (*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*)、Na⁺チャンネル (*SCN5A*)、リアノジン受容体 (*RyR2*) 遺伝子などを検索した。それぞれの遺伝子のエクソンをゲノム DNA から PCR で増幅し、HPLC (High Performance Liquid Chromatography) を応用した WAVE® 核酸フラグメント解析システム (Transgenomic 社) で遺伝子変異と SNP をスクリーニングした。異常パターンを認めたサンプルについては、シークエンサー (ABI3700) で塩基配列異常を同定した。SNP、変異のハプロタイプは、TaqMan® PCR 法によって決定した。

2. 先天性 LQTS と Brugada 症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録

主任、分担研究施設と研究協力施設（金沢大学、国立病院機構鹿児島医療センター、聖マリアンナ医科大学）において、先天性 LQTS と Brugada 症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録を開始した（資料の登録票参照）。登録された遺伝情報と臨床情報をデータベース化し、この情報をもとに、遺伝情報と臨床情報の関連の検討を一部開始した。

（倫理面への配慮）

本研究では遺伝子診断の確定した患者を対象とするため、個人の人権の擁護に充分留意した。遺伝子解析は科学技術会議生命倫理委員会「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」と厚生科学審議「遺伝子解析に付随する倫理問題に対応するための指針」に準じて実施した。先天性 LQTS、Brugada 症候群、二次性 LQTS 症例の遺伝子解析については、主任、分担研究施設、研究協力施設における倫理委員会において承認を得た。

本研究では、インフォームドコンセントが得られた患者から末梢血を採取し、リンパ球ゲノム DNA を抽出するが、ゲノム DNA および氏名・年齢・性別・心電図などの患者情報はすべて患者識別番号でコード化し、研究実施に関与しない個人識別番号管理者（医師）が厳重に管理し、遺伝子解析研究者にどの患者の試料であるかがわからない状態で研究を進めた。

C. 研究結果

1. 遺伝子スクリーニングによる遺伝子型、遺伝子変異、多型の同定

主任、分担研究者は、先天性 LQTS（論文発表 17, 18, *Circulation* 113:783-90,2006, 他）、Brugada 症候群（論文発表 8）、催不整脈性右室心筋症 (*Circ J* 70:933-5,2006)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (*Int J Cardiol* 116:263-5,2006 他)、先天性洞不全症候群 (*Heart Rhythm* 2007 in press) の各症例で、それぞれ既報の原因遺伝子上に新規の遺伝子変異を同定した。

2. 先天性 LQTS と Brugada 症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録

平成 19 年 3 月現在、先天性 LQTS では遺伝子型の同定された約 400 例、Brugada 症候群では約 100 例の登録票の回収が終了し、現在データベースに順次入力中である。これらをもとに、主任研究者は、すでに先天性 LQTS の遺伝子型別の TdP 発症パターンの違い（論文発表 9）や、国際多施設登録による LQT1 型先天性 LQTS の遺伝子変異部位別の重症度の差異（論文発表 18）を報告した。また、Brugada 症候群患者の原因遺伝子である *SCN5A* 上の転写領域に日本人特有の遺伝子多型（ハプロ

タイプB)を同定し、本症候群が日本を含めたアジア地域に頻度が多いことに関係することを報告した(論文発表 8)。

D. 考察

先天性LQTSでは、遺伝子診断率は50~60%で、現在までに、イオンチャネル、細胞膜蛋白、受容体などの機能に関する10個の遺伝子上の変異が報告されており、循環器疾患の遺伝子診断では最先端の領域である。各遺伝子型により、表現型である臨床病態や治療に対する反応が異なることが報告され、さらに最近では、遺伝子変異部位別の重症度の違いも一部報告されているが、系統だった報告は少ない。一方で、Brugada症候群では、Na⁺チャネル遺伝子のSCN5A上の変異が同定されるのは10-20%であり、未知の遺伝子変異や機能異常の存在が示唆される。初年度(平成18年度)は、各研究施設において、先天性LQTS、Brugada症候群、および二次性LQTS症例で、遺伝子型、遺伝子変異、多型の同定を行い、全体研究として、先天性LQTSとBrugada症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録を開始した。来年度(平成19年度)にかけては、さらに、新規患者の遺伝子スクリーニングを施行するとともに、先天性LQTSでは遺伝子型の同定された約500例、Brugada症候群では遺伝子診断が施行された約400例の登録を行い、これらのデータベース化を完了する予定である。この多施設登録データベースをもとに、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と、表現型である臨床病態や治療に対する反応性の違いなどとの関連を詳細に検討し、日本人独自の遺伝子型、遺伝子変異、あるいは多型特異的な患者の管理と治療法の選択、開発をめざす予定である。

E. 結論

先天性LQTS、Brugada症候群、および二次性LQTS症例で、遺伝子スクリーニングにより遺伝子型、遺伝子変異、多型の同定を行った。また、全体研究として、先天性LQTSとBrugada症候群症例の遺伝情報と臨床情報の多施設登録を開始した。本研究の今後の成果は、日本人独自の遺伝子型、遺伝子変異、あるいは多型特異的な患者の

管理と治療法の選択、開発につながる事が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu W, Antzelevitch C: Long QT syndrome. in Lang F (ed): Molecular mechanisms of disease: an Encyclopedic reference, Springer, UK, 2007 (in press)
2. Shimizu W: Chapter 50, Acquired form of Brugada syndrome. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Friedman P, Ackerman MJ, Shen WK (eds): Electrical Diseases of the Heart: Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Springer, UK, 2007 (in press)
3. Shimizu W, Ackerman MJ: Chapter 29, Provocative testing in inherited arrhythmias. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Friedman P, Ackerman MJ, Shen WK (eds): Electrical Diseases of the Heart: Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Springer, UK, 2007 (in press)
4. 清水 渉: QT延長症候群. 2) 治療. 新・心臓病診療プラクティス 『心電図で診る・治す』(清水昭彦、笠貫 宏編集): 文光堂, p. 357-363, 2006
5. 清水 渉: QT延長症候群. トピックス: 負荷心電図からの分類と治療. 新・心臓病診療プラクティス 『心電図で診る・治す』(清水昭彦、笠貫 宏編集): 文光堂, p. 364-368, 2006
6. 清水 渉: QT延長症候群. V 特殊な疾患・病態の臨床電気生理検査. 新・目でみる循環器

- 病シリーズ3『心臓電気生理検査』(大江 透 編集): メディカルレビュー社, p. 172-181, 2006
7. Shimizu W: Editorial comment. Does an overlap syndrome really exist between Brugada syndrome and progressive cardiac conduction defect (Lenegre syndrome)? *J Cardiovasc Electrophysiol* 17: 276-278, 2006
 8. Bezzina CR*, Shimizu W*, Yang P*, Koopmann TT, Tanck MWT, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AAM: Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 113: 338-344, 2006
* These 3 authors equally contributed
 9. Tan HL, Bardia A, Shimizu W, Moss AJ, Schulze-Bahr E, Noda T, Wilde AAM: Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long QT syndrome: Possible therapy implications. *Circulation* 114: 2096-2103, 2006
 10. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K: Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: High resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol* 47: 2074-2085, 2006
 11. Kandori A, Miyashita T, Ogata K, Shimizu W, Yokokawa M, Kamakura S, Miyatake K, Tsukada K, Yamada S, Watanabe S, Yamaguchi I: Electrical space-time abnormalities of ventricular depolarization in patients with brugada syndrome and patients with complete right-bundle branch blocks studied by magnetocardiography. *PACE* 29: 15-20, 2006
 12. Yokokawa M, Takaki H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Kamakura S, Shimizu W: Spatial distribution of repolarization and depolarization abnormalities evaluated by body surface potential mapping in patients with Brugada syndrome. *PACE* 29:1112-1121, 2006
 13. Kandori A, Miyashita T, Ogata K, Shimizu W, Yokokawa M, Kamakura S, Miyatake K, Tsukada K, Yamada S, Watanabe S, Yamaguchi I: Magnetocardiography study on ventricular depolarization-current pattern in patients with Brugada syndrome and complete right-bundle branch blocks. *PACE* 29: 1359-1367, 2006
 14. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H: Sex hormone and gender difference - Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 415-421, 2007
 15. Shimizu W, Aiba T, Kamakura S: Mechanism and new findings in the Brugada syndrome. *Circ J* 2007 (in press)
 16. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, Nagai T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Diagnostic and prognostic value of type I Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 99: 53-57, 2007
 17. Haruna Y, Kobori A, Makiyama T, Yoshida H, Doi T, Tsuji K, Ono S, Nishio Y, Shimizu W, Inoue T, Murakami T, Tsuboi N, Yamanouchi H, Ushinozaki H, Nakamura Y, Yoshinaga M, Horigome H, Aizawa Y, Kita T, Horie M:

- Genotype-phenotype correlations of *KCNJ2* mutations in Japanese patients with Andersen-Tawil syndrome. *Hum Mutat* 28: 208, 2007
18. Moss AJ*, Shimizu W*, Wilde AAM*, Towbin JA*, Zareba Z, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S: Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the *KCNQ1* gene. *Circulation*, 2007 (in press) * These 4 authors equally contributed
19. Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Ohe T, Shimizu W: Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*, 2007 (in press)
20. 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 (in press)
21. 清水 渉, 相庭武司, 野田 崇, 里見和浩, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 鎌倉史郎: K^+ channel開口薬 - 基礎と臨床 -. 4. イオンチャンネル病と K^+ チャンネル開口薬. *心電図* 26: 20-27, 2006
22. 清水 渉: Editorial. 局所活動電位持続時間の差異とST-T波の成因. *心電図* 26: 109-110, 2006
23. 清水 渉, 里見和浩, 栗田隆志, 鎌倉史郎, 小久保喜弘, 友池仁暢: QT延長症候群とBrugada症候群の性差. *心臓* 38: 549-553, 2006
24. 清水 渉: イオンチャンネル異常と不整脈 - QT延長症候群とBrugada症候群を中心に-. 「医学と医療の最前線」. 日本内科学会雑誌 95: 157-165, 2006
25. 清水 渉: Brugada症候群の最新の知見. 2. Brugada症候群の基礎と臨床. 特集「第70回日本循環器学会学術集会」. 日本循環器学会「循環器専門医」14: 221-229, 2006
26. 清水 渉: 総説、QT延長症候群. *臨床麻酔* 31: 5-14, 2007
2. 学会発表
1. Yokokawa M, Sato Y, Kitamura S, Tanaka K, Nagai T, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura K, Shimizu W: Neurally-mediated syncope as a cause of syncope in patients with type 1 Brugada ECG. *Heart Rhythm* 3 (Suppl): S53, 2006
2. Murata M, Kondou H, Shinpo M, Ubukata S, Kawabata N, Nakagami R, Nishimura Y, Iwata T, Mitsuhashi T, Shimada K, Shimizu W: Epinephrine infusion induced ventricular tachycardia in a Japanese woman with novel missense mutation of *KCNJ2*. *Europace* 8 (Suppl 1): 98P/4, 2006
3. Miyamoto K, Yokokawa M, Yamada Y, Kitamura S, Okamura H, Noda T, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Prognostic impact of type 1 Brugada ECG at higher (3rd or 2nd) V1 - V2 recording in Brugada syndrome. *Circulation* 114: II-473, 2006
4. Yokokawa M, Kitamura S, Okamura H, Noda T,

- Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Long-term follow-up of electrocardiographic features in patients with Brugada syndrome: Comparison between *SCN5A* mutation carriers and non-mutation carriers. *Circulation* 114: II-471, 2006
5. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Vicentini A, Horie M, Moss AJ, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Wilde AA: The common LQT1 mutation KCNQ1/A341V predicts high risk of cardiac events in different ethnic backgrounds. *Circulation* 114: II-722, 2006
6. Shimizu W, Miyamoto K, Yamada Y, Kitamura S, Ueda S, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Horie M, Kamakura K: Multiple clinical phenotype in patients with the LQT3 syndrome due to a hot spot mutation, E1784K, in *SCN5A* gene. *Heart Rhythm* 4 (Suppl): S, 2007
7. Yamada Y, Miyamoto K, Kitamura S, Ueda S, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura K, Shimizu W: Clinical characteristics and efficacy of additional therapy in patients with LQT1 and LQT2 syndrome refractory to β -blocker therapy. *Heart Rhythm* 4 (Suppl): S, 2007
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
特になし。
 2. 実用新案登録
特になし。
 3. その他
研究協力者
国立循環器病センター
鎌倉史郎、野田 崇、岡村英夫

～研究協力施設リスト～

金沢大学大学院医学系研究科 循環器内科

国立病院機構鹿児島医療センター 小児科

聖マリアンナ医科大学 循環器内科

研究資料

研究協力施設リスト

先天性 QT 延長症候群 多施設登録用紙

Brugada 症候群 多施設登録用紙

先天性 QT 延長症候群 多施設登録用紙

(平成 18 年度 厚生労働省科学研究費補助金 (ヒトゲノム・再生医療等研究事業)
「致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用」 (H18-ゲノム-一般-002)
主任研究者: 清水 渉

提出者用心電図チェックリスト

- 安静時 12 誘導心電図
- トレッドミル運動負荷心電図 x 4 枚 (立位前、ピーク時、回復期 1, 2 分)

先天性 QT 延長症候群 多施設登録用紙

(平成 18 年度 厚生労働省科学研究費補助金 (ヒトゲノム・再生医療等研究事業))

「致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用」 主任研究者: 清水 渉

施設名 () 報告者氏名 () 記入日 ()

患者情報

- A. 家系登録ナンバー ()
- B. 患者登録ナンバー () Proband との関係 (例: 父)
- C. 生年月: 西暦 年 月
- D. 性別: 男 女
- E. Status: Proband Family Member

臨床情報

- F. 失神発作 (β ブロッカー 非 内服下): 有 初回失神発作年齢 (才) 無
誘因: 運動中 水泳中 音刺激 妊娠中 安静睡眠時
 その他 (具体的に:)
- G. 心停止, 心室細動発作 (β ブロッカー 非 内服下): 有 初回心停止, VF 年齢 (才) 無
誘因: 運動中 水泳中 音刺激 妊娠中 安静睡眠時
 その他 (具体的に:)
- H. 失神発作 (β ブロッカー 内 服下): 有 初回失神発作年齢 (才) 無
- I. 心停止, 心室細動発作 (β ブロッカー 内 服下): 有 初回心停止, VF 年齢 (才) 無
- J. TdP 確認 無 有
- K. 交替性 T 波確認 無 有
- L. ノッチ T 波確認 無 有
- M. 徐脈 無 有
- N. 嚙 無 有
- O. 家族歴 無 有

P. 合併症 心房細動 Brugada様ST上昇 洞機能不全症候群
 房室ブロック 右脚ブロック 左脚ブロック 喘息
 てんかん 周期性四肢麻痺 その他: (_____)

Q. 最終状況: 生存 死亡(心臓突然死)
 死亡(他の原因) 死亡(原因不明)

R. 年齢(最終状況確認時)(死亡時は死亡時年齢): (_____才)

死亡時βブロッカー内服の有無
 無 有 生存

治療

S. 治療: 有 治療開始時年齢 (_____才) 治療開始時年齢不明
 無
 治療有無不明

T. 抗不整脈薬: βブロッカー(薬剤名 _____ : _____ mg/日) メキシレチン(_____ mg/日)
 ベラパミル(_____ mg/日) その他(薬剤名 _____ : _____ mg/日)

U. ペースメーカー: 有 無

V. 交感神経遮断術: 有 無

W. 植え込み型除細動器(ICD): 有 無

安静時12誘導心電図: コピーの提出をお願いします

X. 心電図記録時 年齢: (_____才)

Y. 心電図記録時 βブロッカー内服の有無: 有 無 不明

Z. RR間隔(V5誘導): (_____msec)

AA. QTend時間(V5誘導): (_____msec)

AB. QTpeak時間(V5誘導): (_____msec)

トレッドミル運動負荷心電図: コピーの提出をお願いします(立位前、ピーク時、回復期1,2分)

AC. トレッドミル運動負荷時 年齢: (_____才)

AD. トレッドミル運動負荷時 βブロッカー内服の有無: 有 無 不明

遺伝情報

変異1

AE. 遺伝子: KCNQ1 HERG SCN5A KCNE1 KCNE2 KCNJ2

AF. 変異部位
(例: c. 965 C>T p. T322M) (_____)

AG. 変異タイプ: Missense Nonsense Frame shift
 Splice site Intron Unknown

変異2 (変異2がない場合には空欄としてください)

AH. 遺伝子: KCNQ1 HERG SCN5A KCNE1 KCNE2 KCNJ2

AI. 変異部位
(例: c. 965 C>T p. T322M) (_____)

AJ. 変異タイプ: Missense Nonsense Frame shift
 Splice site Intron Unknown

多型 (不明でしたら空欄としてください)

KCNQ1 P448R 有 (ヘテロ ホモ) 無 G643S 有 (ヘテロ ホモ) 無

HERG K897T 有 (ヘテロ ホモ) 無

SCN5A H558R 有 (ヘテロ ホモ) 無 P1090L 有 (ヘテロ ホモ) 無

R1193Q 有 (ヘテロ ホモ) 無 L1988R 有 (ヘテロ ホモ) 無

Q1027R 有 (ヘテロ ホモ) 無 D1114N 有 (ヘテロ ホモ) 無

KCNE1 G38S 有 (ヘテロ ホモ) 無 D85N 有 (ヘテロ ホモ) 無

KCNE2 T8A 有 (ヘテロ ホモ) 無

Brugada 症候群 多施設登録用紙

(平成 18 年度 厚生労働省科学研究費補助金 (ヒトゲノム・再生医療等研究事業)
「致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用」(H18-ゲノム-一般-002)
主任研究者: 清水 渉

提出者用心電図チェックリスト(計6枚)

- 登録用心電図
- 運動負荷心電図x3枚(前、ピーク、後2分)
- 薬剤負荷時心電図x2枚(前、後)

Brugada 症候群 多施設登録用紙

(平成 18 年度 厚生労働省科学研究費補助金 (ヒトゲノム・再生医療等研究事業)
「致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用」 主任研究者: 清水 渉

施設名() 報告者氏名() 記入日()

家系登録ナンバー ()

患者登録ナンバー () Probandとの関係 (例: 父)

生年月(西暦 年 月) 性別 (男、女)

安静時心電図 コピーの提出をお願いします

最も典型的と思われる心電図 (有、 無)

臨床所見

失神の有無 (有、 無)

回数 (1回、 2回、 3回以上)

初回失神時年齢 (才)

主な失神出現時間 (2-7時、 8-13時、 14-19時、 20-01時、 不明)

心停止・心室細動の有無 (有、 無)

初回心停止、心室細動確認日時 (S, H 年 月 日)

急性期での心室性期外収縮の有無 (有、 無、 不明)

有の場合 (発作前後のみ、 非発作時のみ、 常時)

(多発、 散発、 稀)

合併症

心房細動 (有、 無) 有りの場合 (一過性、 慢性) QT延長症候群 (有、 無)

洞機能不全症候群 (有、 無) 房室ブロック (有、 無) 完全右脚ブロック (有、 無)

完全左脚ブロック (有、 無)

家族歴の有無

Brugada症候群 (有、 無) 突然死 (有、 無)

失神 (有、 無) 心筋症 (有、 無)

Brugada様心電図 (有、 無)

検査所見

運動負荷検査 (施行、 未施行) 検査日 (年 月)

運動の種類 (Treadmill、 Ergometer、 Master法)

コピーの提出をお願いします (立位前、ピーク時、回復期1, 2分)

|群薬剤負荷検査 (施行、 未施行) 検査日 (年 月)

薬剤名 () (静注 経口)

投与量 (mg) 患者体重 (kg)

ST上昇/増悪の有無 (有、 無)

PVCの出現/増悪の有無 (有、 無)

NSVTの出現/増悪の有無 (有、 無)

コピーの提出をお願いします (負荷前、最大変化時)

冠動脈造影 (施行、 未施行) 検査日(年 月)

有意狭窄(75%以上)の有無 (有、 無)

冠攣縮誘発 (施行、 未施行) 薬剤(Ach, Erg)

誘発の有無(無、 有りの場合 RCA, LAD, LCX)

電気生理学的誘発検査(施行、 未施行) 検査日(年 月)

	未施行/施行	Not Induced	NS.Poly.Morphic VT	VF
右室心尖部	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> SingleP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DoubleP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TripleP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> BurstP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
右室流出路	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> SingleP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DoubleP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TripleP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> BurstP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
左室	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> SingleP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> DoubleP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> TripleP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> BurstP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

加算平均心電図(施行、 未施行) 検査日(年 月)

Late Potential (判定可、 判定不可及び その理由_____)

判定(陽性、 陰性、 境界)

ART社製機器で記録された症例は下記の指標の値をお書きください

fQRS (ms), LAS40 (ms), RMS40 (uV)

心エコー図所見 (施行、 未施行) 検査日(年 月)

左室壁運動異常 (有、 無)

左室拡張末期径/収縮末期径 (mm, mm)

右室形態学的異常 (有、 無、 未検)

TWA (施行、 未施行)

現在の治療

植込み型除細動器(ICD)の植込みの有無 (有、 無)

植込み日 (年 月 日)

ICDの種類 (single chamber, dual chamber)

併用薬剤の有無 (有、 無)

ありの場合のみ、併用薬剤にチェックしてください。

- | | |
|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> キニジン | <input type="checkbox"/> ジソピラミド |
| <input type="checkbox"/> メキシレチン | <input type="checkbox"/> 他のI群抗不整脈剤 |
| <input type="checkbox"/> β 受容体遮断剤 | <input type="checkbox"/> ソタロール |
| <input type="checkbox"/> アミオダロン | <input type="checkbox"/> カルシウム拮抗剤 |
| <input type="checkbox"/> β 受容体刺激剤 | |

遺伝情報

変異1

遺伝子: SCN5A

変異部位
(例: c. 965 C>T p. T322M) (_____)

変異タイプ: Missense Nonsense Frame shift
 Splice site Intron Unknown

変異2 (変異2がない場合には空欄としてください)

遺伝子: SCN5A

変異部位
(例: c. 965 C>T p. T322M) (_____)

変異タイプ: Missense Nonsense Frame shift
 Splice site Intron Unknown

多型 (不明でしたら空欄としてください)

SCN5A H558R 有 (ヘテロ ホモ) 無 P1090L 有 (ヘテロ ホモ) 無
R1193Q 有 (ヘテロ ホモ) 無 L1988R 有 (ヘテロ ホモ) 無
Q1027R 有 (ヘテロ ホモ) 無 D1114N 有 (ヘテロ ホモ) 無
