

Clinical and Genetic Features of Patients with Inherited Arrhythmias in Korean population:

A Multicenter Study of the Korea Inherited Arrhythmia Network

유전성 부정맥질환 심포지엄

Nov 24th, 2017

심재민, 최종일, 김남호, 김대경, 김대혁, 김준형, 박예민, 박형욱,
박형섭, 박희남, 오세일, 오용석, 온영근, 조영진, 조용근, 황교승, 김영훈

I. 연구 목표

- **한국인 유전성 부정맥 질환 환자 및 가족의 임상적 특징과 유전학적 자원을 수집함으로써 임상 활용이 가능한 환자등록 및 관리시스템 구축 및 운영**

II. 연구의 필요성

- 유전성 부정맥 질환은 젊은 연령층에서 급성 심정지를 유발하여 개인적, 사회적, 국가적 손실을 초래함.
- 유전성 심정지 질환군에 대한 한국인의 임상적, 유전적 데이터가 미비한 상황이며 체계적인 등록연구가 전무한 실정임.
- 한국인 유전성 부정맥 질환의 유전자 발굴 및 장기적인 임상자료 수집을 통한 코호트 구축이 시급함.
- 이를 통하여 환자의 조기 발견 및 자연경과 예측이 가능하다면 학문적 가치뿐만 아니라 사회적, 경제적 파급효과가 큼.

II. 연구의 필요성: 외국의 연구현황

- **International Long QT syndrome registry:** 미국에서 1979년 시작. 1991년까지 328 가족에서 1016 환자를 등록하여 LQTS의 subtype과 유전자 발굴에 결정적인 역할을 함.
- **FINGER (France, Italy, Netherlands, Germany) Brugada syndrome registry:** 유럽에서 1,000명 이상의 환자, 10년 이상 추적관찰.
- **Japanese Brugada syndrome registry:** 1994년 부터 등록.
- **Japanese LQTS Registry:** 1990년대부터 여러 개의 multicenter registry 연구 진행

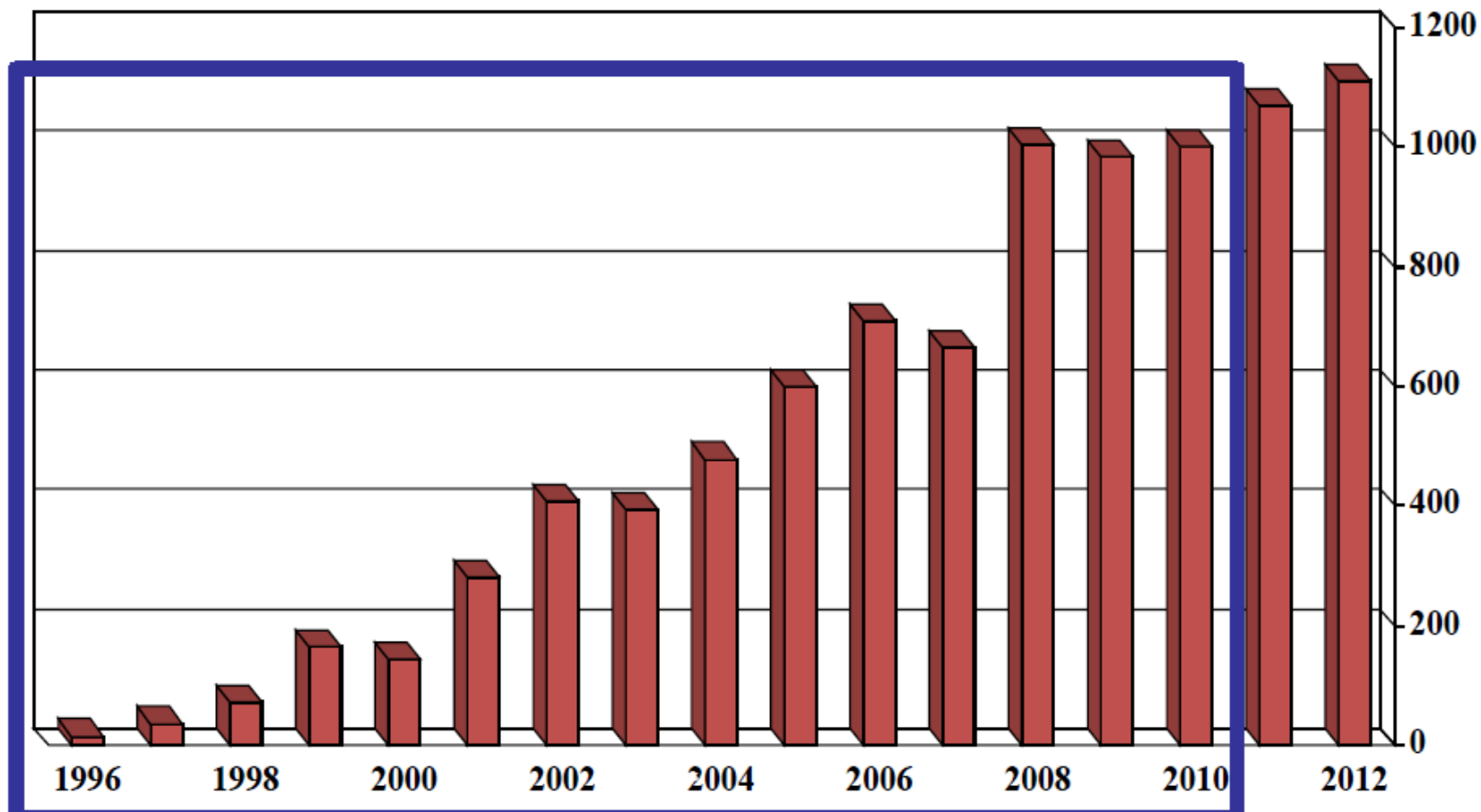
II. 연구의 필요성: 외국의 연구현황

유전성 부정맥 질환에서 유전자 검사의 활용도

질환	진단	예후	치료
긴 QT 증후군	+++	+++	++
카테콜라민성 다형 심실빈맥 (CPVT)	+++	+	-
브루가다 증후군	+	+	-
짧은 QT 증후군	+/-	-	-
부정맥유발성 우심실이형증	+	+/-	-
비후성 심근증	+++	++	+
심방세동	-	-	-

II. 연구의 필요성: 외국의 연구현황

Amsterdam Medical Center의 유전성 부정맥 Counseling



III. 연구내용

- 연구기간: 2014. 5. ~ 2016. 12.
- 한국인 유전성 부정맥 질환 임상연구 네트워크를 위한 연구 프로토콜 구축 및 운영
- 국내 유전성 부정맥 질환 환자의 임상자료 수집
- 환자 및 가족의 유전자원 (DNA, Plasma 등) 수집
- 연간 유전성 부정맥 환자 최소 100 가계의 등록을 목표로 진행

III. 연구방법: 대상질환

- 다음의 진단을 받은 환자

- 1) 긴 QT 증후군 (long QT syndrome)
- 2) 브루가다 증후군 (Brugada syndrome)
- 3) 짧은 QT 증후군(short QT syndrome)
- 4) 카테콜라민성 다형 심실빈맥성 부정맥 (Catecholaminergic polymorphic ventricular tachyarrhythmias, CPVT)
- 5) 조기재분극 증후군 (Early repolarization syndrome)
- 6) 특발성 심실세동 (Idiopathic ventricular fibrillation)
- 7) 부정맥유발성 우심실이형증 (Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)

IV. 연구방법: 임상정보 수집

- **자세한 병력 조사**
 - 증상의 종류, 증상 발현 나이
 - 동반질환
 - 투약력
- **신체검사**
- **12-Lead 심전도 (Electrocardiogram, ECG)**
- **Holter 검사 (24시간 또는 48시간)**
- **약물 부하 심전도검사 (Provocation test)**

IV. 연구방법: 이미지 영상정보 수집

- 심장 초음파 (TransThoracic Echocardiography, TTE)
- Cardiac MRI (TTE로 진단이 명확하지 않을 경우 연구자 판단 하에)
- 심장혈관 CT (연구자 판단 하에 필요 시)
- 혈관 조영술 (연구자 판단 하에 필요 시)

IV. 연구방법: 가족 구성원에 대한 정보수집

- 3 대에 걸친 가족력 조사
- 위험이 있는 가족 구성원에 대한 임상 정보 수집
 - 질병력, 신체검사, 심전도, 심장 초음파 검사 등
- 가족 구성원들의 유전자원 수집

IV. 연구방법: 가계도 작성

- 환자와 가족 구성원에 대한 임상, 영상 정보 (추후 유전자 검사 후에는 유전자 정보도 통합)를 근거로 등록한 환자 가계에 대하여 질환 가계도를 작성.
- 유전체 연구용 역학 조사 방법을 근거로 하여 CRF를 작성하고 가계도 작성 방법에 대하여 각 기관 연구원들에게 통일된 표준 방법을 교육.

IV. 연구방법: 혈액 검사 및 유전정보 수집

- 혈액 검체에서 유전자를 분리, 보관하여 추후 유전성 부정맥 관련 유전자 검사를 위한 유전체 연구 기반 마련
- 표준화된 프로토콜에 의해 채취된 혈액과 유전자 검체 등의 생체시료는 향후 중개연구를 위해 보관
- 유전자 검사를 통해 질병 유전자를 확인한 유전성 부정맥 환자의 가족 구성원은 반드시 유전자 검사를 실시하여 해당 질병 유전자 보유 여부를 확인하고 추적관찰.

IV. 연구방법: 환자등록을 위한 프로토콜 확립

- 국내 여러 기관의 효율적이고 정확한 유전성 부정맥 환자 등록을 위한 프로토콜 확립 및 운영
- 유전성 부정맥 임상자료 수집을 위한 eCRF를 확립하고 전향적 환자등록 시행
- 추후 장기적으로 전국적인 환자 등록, 관리의 시스템 기반으로 활용

IV. 연구방법: 환자등록을 위한 프로토콜

유전성 부정맥 질환 연구 CRF

유전성 부정맥(환자용)

eCRF명
1. Eligibility evaluation
2. Vital signs and Additional information
3. Diagnosis information(specify)
4. Family history
5. Test results
6. Medication history
7. Follow up

유전성 부정맥(가족용)

eCRF명
1. Vital signs and Additional information
2. Diagnosis information(specify)
3. Test results
4. Medication history
5. Follow up

IV. 연구방법: 환자등록을 위한 프로토콜

Vital signs and Additional inform

Vital Signs

신장	_____
체중	_____
BMI	_____ k

Diagnosis information

유전성 부정맥 진단 여부	<input type="checkbox"/> Yes
진단일	_____ / _____ / _____ 진단일의 일(d)
진단 당시 나이	만 _____ 세
진단 당시 내원 경로	<input type="checkbox"/> 외래 방
유전성 부정맥 관련 입원 여부	<input type="checkbox"/> Yes *Yes'일 경우, 유전성 부정맥 Early repolariz Idiopathic VF#
진단 당시 증상	<input type="checkbox"/> Yes *Yes'일 경우, <input type="checkbox"/> Cardi <input type="checkbox"/> Agor
History of VT/VF	<input type="checkbox"/> Yes *Yes'일 경우, 발생일 Documen

Diagnosis information(specify)

Long QT syndrome Risk Score

ECG findings	
(A) QTc	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
(B) Torsade de points	<input type="checkbox"/> \
(C) T wave alternans	<input type="checkbox"/> \
(D) Notched T wave in three leads	<input type="checkbox"/> \
(E) Low heart rate for age	<input type="checkbox"/> \
Clinical history	
(A) Syncope	<input type="checkbox"/> \
(B) Congenital deafness	<input type="checkbox"/> \
Family history	
(A) Family members with definite LQTS	<input type="checkbox"/> \
(B) Unexplained sudden cardiac death Below age 30 among immediate Family members	<input type="checkbox"/> \
Total	

Diagnosis information(specify)

진단 질환 종류	진단근거
<input type="checkbox"/> Long QT syndrome	<input type="checkbox"/> QT 증가의 이차적인 원인이 없고 LQTS risk score ≥ 3.5 인 경우 <input type="checkbox"/> 명백한 병인 유전자 돌연변이의 존재 <input type="checkbox"/> QT 증가의 이차적인 원인이 없고 반복적인 12-lead ECG 검사에서 QTc ≥ 500 ms <input type="checkbox"/> QT 증가의 이차적인 원인이 없고 명백한 유전자 돌연변이가 없는 환자에서 원인을 알 수 없는 실신이 있고 반복적인 12-lead ECG 검사에서 QTc가 480-499ms인 경우
<input type="checkbox"/> Brugada syndrome	<input type="checkbox"/> 2-4번째 늑간에 위치한 V1, V2 lead에서 자발적으로 또는 Class Ic 약물 주입 후 type 1 morphology의 ST-segment elevation ≥ 2 mm이 1개 이상 관찰되는 경우 <input type="checkbox"/> 2-4번째 늑간에 위치한 V1, V2 lead에서 1개 이상 type 2 or type 3 ST-segment elevation 을 보이는 환자에서 Class Ic 약물 주입 후 type 1로 모양이 변하는 경우
<input type="checkbox"/> Early repolarization syndrome	<input type="checkbox"/> 소생된 VF/polymorphic VT 환자에서 다른 특별한 원인이 없으면서 2개 이상의 연속한 inferior and/or lateral leads에서 J-point elevation ≥ 1 mm인 경우
<input type="checkbox"/> Short QT syndrome	<input type="checkbox"/> QTc ≤ 330 ms <input type="checkbox"/> QTc < 360 ms 인 환자에서 다음 중 하나 이상을 가진 경우 <input type="checkbox"/> 병인 유전자 돌연변이 <input type="checkbox"/> SQTS 가족력 <input type="checkbox"/> 40세 이하의 급사 가족력 <input type="checkbox"/> 구조적으로 정상 심장이라면 VT/VF episode
<input type="checkbox"/> CPVT	<input type="checkbox"/> 구조적으로 정상심장, 정상 심전도이면서 unexplained exercise or catecholamine-induced bidirectional VT or polymorphic VPCs or VT를 보이는 40세 미만 환자 <input type="checkbox"/> 명백한 병인 유전자 돌연변이의 존재 <input type="checkbox"/> CPVT로 진단된 환자의 가족으로 구조적으로 정상 심장이라면 exercise-induced PVCs or bidirectional/polymorphic VT를 보이는 경우 <input type="checkbox"/> 구조적으로 정상심장, 정상 관동맥, 정상 심전도이면서 unexplained exercise or catecholamine-induced bidirectional VT or polymorphic VPCs or VT를 보이는 40세 이상 환자

IV. 연구방법: 환자등록을 위한 프로토콜

Family history

유전성 부정맥(Inherited)

질환명	
<input type="checkbox"/> Long QT syndrome	
<input type="checkbox"/> Brugada syndrome	
<input type="checkbox"/> Early repolarization syndr	
<input type="checkbox"/> Short QT syndrome	
<input type="checkbox"/> CPVT	
<input type="checkbox"/> ARVC	

Test results

Electrocardiogram

진단 6개월 이내의 심전도를 기준으로 기술하고 필요 시 PI에 확

심전도 시행일	_____ - _____ - _____
QTc(ms)	_____
Epsilon wave	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Left Bundle Branch Block	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Right Bundle Branch Block	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Brugada ECG	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No *Yes'일 경우, type을 선택함 [
Early repolarization	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No *Yes'일 경우, location을 선택함 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> V1 <input type="checkbox"/> V2 <input type="checkbox"/> V.
Others(specify)	

Echocardiography

Not done

심장 초음파 시행일	_____ - _____ - _____
Left Ventricular Ejection Fraction	_____ %
Regional Wall Motion Abnormality	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>
Left Ventricle End Diastolic Dimension	___ mm
Left Ventricle End Systolic Dimension	___ mm
Left Atrium Volume Index	___ ml/m ²

Provocation Test

Not done

검사 시행일	_____ - _____ - _____ (YYYY-MM-DD)
Epinephrine Challenge Test	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No *Yes'일 경우, result를 선택함 <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative
Sodium Channel Blocker Challenge Test	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No *Yes'일 경우, result를 선택함 <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative

Coronary Angiography

Not done

검사 시행일	_____ - _____ - _____ (YYYY-MM-DD)
Result	<input type="checkbox"/> No CAD <input type="checkbox"/> Minimal CAD <input type="checkbox"/> 1VD <input type="checkbox"/> 2VD <input type="checkbox"/> 3VD
Spasm Test	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No *Yes'일 경우, result를 선택함 <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative

Magnetic Resonance Imaging

Not done

검사 시행일	_____ - _____ - _____ (YYYY-MM-DD)																											
Right ventricle	<input type="checkbox"/> RV enlargement <input type="checkbox"/> fatty infiltration <input type="checkbox"/> fibrosis <input type="checkbox"/> wall motion abnormalities																											
Delayed enhancement	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No *Yes'일 경우, location을 선택함 <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Left ventricle</td> <td><input type="checkbox"/> Basal anterior</td> <td><input type="checkbox"/> Basal anteroseptal</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Basal inferior</td> <td><input type="checkbox"/> Basal inferoseptal</td> <td><input type="checkbox"/> Basal inferior</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Basal anterolateral</td> <td><input type="checkbox"/> Basal inferolateral</td> <td><input type="checkbox"/> Basal anterolateral</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Mid-anterior</td> <td><input type="checkbox"/> Mid-inferoseptal</td> <td><input type="checkbox"/> Mid-inferior</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Mid-inferoseptal</td> <td><input type="checkbox"/> Mid-inferolateral</td> <td><input type="checkbox"/> Mid-anterolateral</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Apical anterior</td> <td><input type="checkbox"/> Apical inferior</td> <td><input type="checkbox"/> Apical septal</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Apical inferior</td> <td><input type="checkbox"/> Apex</td> <td><input type="checkbox"/> Lateral</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Right ventricle</td> <td><input type="checkbox"/> Base</td> <td><input type="checkbox"/> Mid-Basal Free wall</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Mid-Apical Free wall</td> <td><input type="checkbox"/> Apex</td> <td></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Left ventricle	<input type="checkbox"/> Basal anterior	<input type="checkbox"/> Basal anteroseptal	<input type="checkbox"/> Basal inferior	<input type="checkbox"/> Basal inferoseptal	<input type="checkbox"/> Basal inferior	<input type="checkbox"/> Basal anterolateral	<input type="checkbox"/> Basal inferolateral	<input type="checkbox"/> Basal anterolateral	<input type="checkbox"/> Mid-anterior	<input type="checkbox"/> Mid-inferoseptal	<input type="checkbox"/> Mid-inferior	<input type="checkbox"/> Mid-inferoseptal	<input type="checkbox"/> Mid-inferolateral	<input type="checkbox"/> Mid-anterolateral	<input type="checkbox"/> Apical anterior	<input type="checkbox"/> Apical inferior	<input type="checkbox"/> Apical septal	<input type="checkbox"/> Apical inferior	<input type="checkbox"/> Apex	<input type="checkbox"/> Lateral	<input type="checkbox"/> Right ventricle	<input type="checkbox"/> Base	<input type="checkbox"/> Mid-Basal Free wall	<input type="checkbox"/> Mid-Apical Free wall	<input type="checkbox"/> Apex	
<input type="checkbox"/> Left ventricle	<input type="checkbox"/> Basal anterior	<input type="checkbox"/> Basal anteroseptal																										
<input type="checkbox"/> Basal inferior	<input type="checkbox"/> Basal inferoseptal	<input type="checkbox"/> Basal inferior																										
<input type="checkbox"/> Basal anterolateral	<input type="checkbox"/> Basal inferolateral	<input type="checkbox"/> Basal anterolateral																										
<input type="checkbox"/> Mid-anterior	<input type="checkbox"/> Mid-inferoseptal	<input type="checkbox"/> Mid-inferior																										
<input type="checkbox"/> Mid-inferoseptal	<input type="checkbox"/> Mid-inferolateral	<input type="checkbox"/> Mid-anterolateral																										
<input type="checkbox"/> Apical anterior	<input type="checkbox"/> Apical inferior	<input type="checkbox"/> Apical septal																										
<input type="checkbox"/> Apical inferior	<input type="checkbox"/> Apex	<input type="checkbox"/> Lateral																										
<input type="checkbox"/> Right ventricle	<input type="checkbox"/> Base	<input type="checkbox"/> Mid-Basal Free wall																										
<input type="checkbox"/> Mid-Apical Free wall	<input type="checkbox"/> Apex																											



IV. 연구방법: 환자등록을 위한 프로토콜

Follow up

Visit _____

Visit : 3M, 6M, 12M, 18M, 24M, 30M, 36M, 42M, 48M, 54M, 60M

3M : Baseline으로부터 3개월 후 방문(±30일)

6M : Baseline으로부터 6개월 후 방문(±30일)

Primary End Point

사망 여부	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
*Yes'일 경우, 사망일과 심혈관계 원인에 의한 사망 사망일 _____ - _____ - _____ (YYYY-____-____) 심혈관계 원인에 의한 사망 여부 <input type="checkbox"/> Yes	

Secondary End Point

항목	발생유무	발생일(YYYY-____-____)
Syncope	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	_____ - _____ - _____
ICD shock	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	_____ - _____ - _____
New onset Atrial Fibrillation	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	_____ - _____ - _____

Electrocardiogram

진단 6개월 이내의 심전도를 기준으로 기술하고 필요 시 PI에 확인함

심전도 시행일	_____ - _____ - _____ (YYYY-MM-DD)
QTc(ms)	
Epsilon wave	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Left Bundle Branch Block	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Right Bundle Branch Block	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Brugada ECG	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No *Yes'일 경우, type을 선택함 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III

Early repolarization	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No *Yes'일 경우, location을 선택함 <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> aVR <input type="checkbox"/> aVL <input type="checkbox"/> aVF <input type="checkbox"/> V1 <input type="checkbox"/> V2 <input type="checkbox"/> V3 <input type="checkbox"/> V4 <input type="checkbox"/> V5 <input type="checkbox"/> V6
Others(specify)	

치료 약물 None

β -blockers	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Anti-platelet drug	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
ACE inhibitors	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Warfarin	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
ARBs	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Diuretics	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Calcium antagonists	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Statin	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Digoxin	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		

비약물적 치료법

삼입형 제세동기	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No *Yes'일 경우, 시행일을 입력함 _____ - _____ - _____ (YYYY-MM-DD)
Cervicothoracic sympathectomy	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No *Yes'일 경우, 시행일을 입력함 _____ - _____ - _____ (YYYY-MM-DD)

IV. 연구방법: 웹기반 입력 시스템 구축

- 웹기반 임상연구 관리시스템 (iCReaT)을 이용하여 효율적이고 표준화된 자료관리

NIH 국립보건연구원 | iCReaT 웹기반 임상연구관리시스템

iCReaT은 국립보건연구원에서 운영하는 임상연구관리시스템입니다.

로그인을 하시려면 아이디와 비밀번호를 입력하시기 바랍니다.

• 아이디

• 비밀번호

LOGIN

SERVICE CENTER

신규 아이디 신청

아이디/비밀번호찾기

NOTICE FAQ +

- iCReaT 온라인 사용자교육 오픈 안내 [2015-04-03]
- 개인정보처리방침 알림 [2011-11-07]
- iCReaT 신규 ID 승인요청 안내 [2011-02-09]
- iCReaT 이용 신청 안내 [2011-02-09]

IV. 연구방법: 참여기관 (전국 15개 병원)

구분	소속	직위	성명	분담내용
책임연구원	고려의대	교수	김영훈	전체기관 연구 총괄책임
연구원	고려의대	부교수	심재민	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	원광의대	교수	김남호	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	인제의대	교수	김대경	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	가톨릭의대	교수	오용석	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	가천의대	조교수	박예민	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	전남의대	교수	박형욱	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	연세의대	교수	박희남	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	서울의대	교수	오세일	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	경북의대	교수	조용근	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	아주의대	교수	황교승	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	성균관의대	교수	은영근	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	계명의대	부교수	박형섭	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	충남의대	부교수	김준형	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	분당서울대	조교수	조영진	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집
연구원	인하대	교수	김대혁	유전성 부정맥 환자 등록, 임상정보 및 유전체 자원 수집



V. 연구 결과

iCREAT를 이용한 eCRF 구축 및 운영

쿼리메일발송
연구대상자 등록
CSV
엑셀

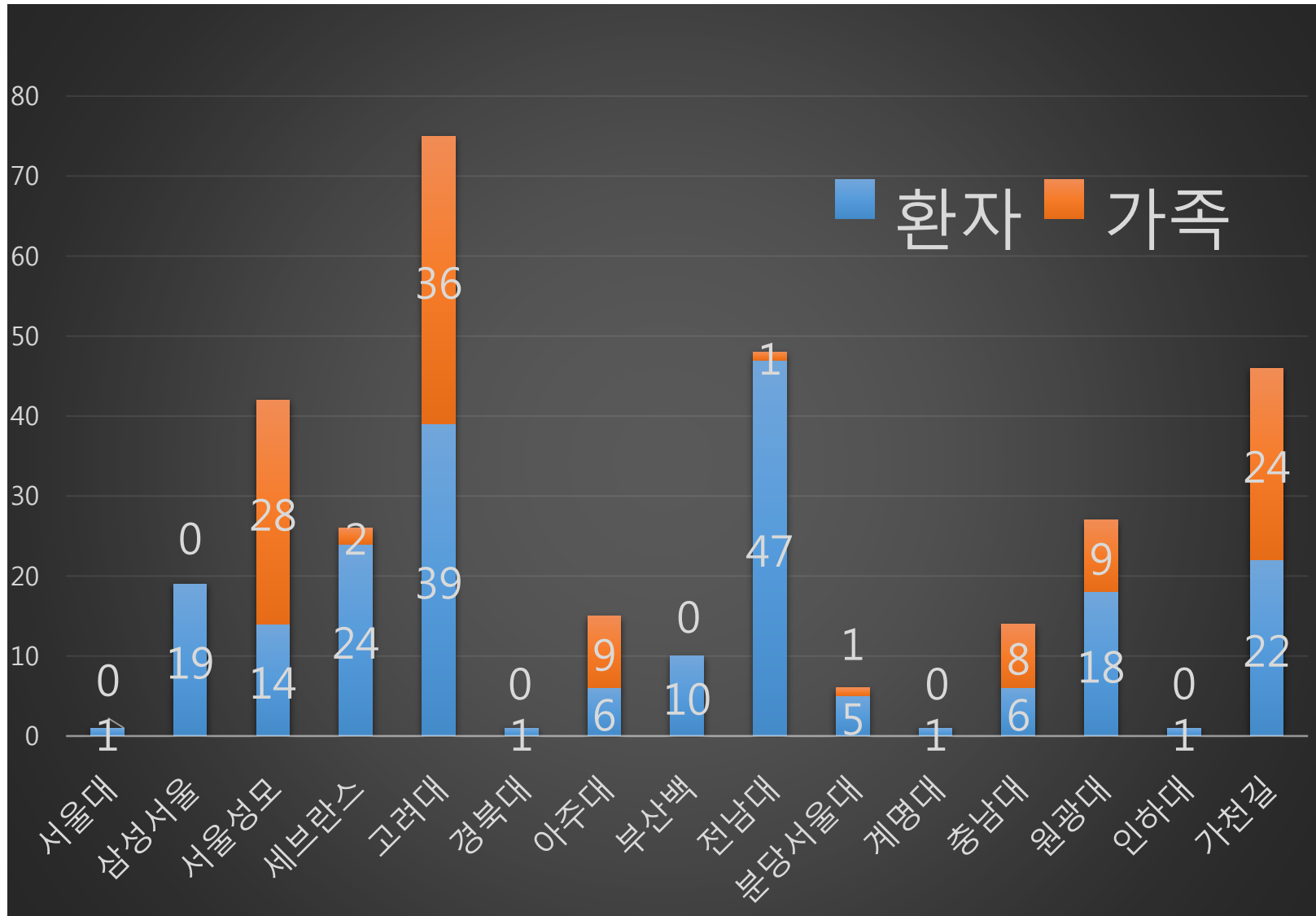
	연구대상자ID	기관	연구 대상자명	생년월일	나이	성별	서면동의 일	연구대상자상태	Last Visit	Actual Visit	모니터링	일정및자료관 리 / eCRF	쿼리			
													New	Resolution	Closed	
22	006-011	YUHS	JJH	1979-07-03	35세	M	2014-10-14	Informed Consent Signed	Baseline	Baseline						
21	006-014	YUHS	KSW	1989-11-21	24세	M	2014-10-15	Informed Consent Signed	Baseline	Baseline						
20	006-013	YUHS	BJH	1985-12-24	28세	M	2014-10-15	Informed Consent Signed		Baseline						
19	041-010	GNUH	HWJ	1966-06-06	48세	M	2014-10-15	Informed Consent Signed		Baseline						
18	005-012	CMCS	PY	1997-05-15	17세	M	2014-10-16	Informed Consent Signed		Baseline						
17	005-011	CMCS	PJ	1995-10-06	19세	M	2014-10-16	Informed Consent Signed		Baseline						
16	005-010	CMCS	JYS	1965-04-22	49세	F	2014-10-16	Informed Consent Signed		Baseline						
15	005-009	CMCS	PJJ	1965-03-13	49세	M	2014-10-16	Informed Consent Signed		Baseline						
14	005-008	CMCS	PW	1991-10-02	23세	M	2014-10-16	Informed Consent Signed	Baseline	Baseline						
13	041-011	GNUH	KDN	1941-01-05	73세	F	2014-10-17	Informed Consent Signed		Baseline						
12	006-015	YUHS	PSH	1963-11-23	50세	M	2014-10-20	Informed Consent Signed	Baseline	Baseline						
11	041-012	GNUH	PSB	1979-01-14	35세	M	2014-10-20	Informed Consent Signed		Baseline						
10	041-013	GNUH	YJG	1964-10-24	49세	M	2014-10-22	Informed Consent Signed		Baseline						
9	074-013	WKMC	YSP	1961-04-14	53세	M	2014-10-22	Informed Consent Signed		Baseline						
8	006-016	YUHS	LGY	1982-05-21	32세	F	2014-10-24	Informed Consent Signed		Baseline						
7	009-028	KUMC	KEJ	1982-10-28	31세	F	2014-10-24	Informed Consent Signed		Baseline						
6	041-015	GNUH	KAR	1988-03-25	26세	F	2014-10-24	Informed Consent Signed		Baseline						
5	041-014	GNUH	SYS	1928-10-10	86세	F	2014-10-24	Informed Consent Signed		Baseline						
4	041-017	GNUH	KIJ	1979-01-02	35세	F	2014-11-05	Informed Consent Signed		Baseline						
3	041-016	GNUH	KIC	1951-01-10	60세	F	2014-11-05	Informed Consent Signed		Baseline						

V. 연구 결과

유전성 부정맥 환자 및 가족 등록 (n=333)

질환	환자등록	가족등록
브루가다 증후군	81	45
긴 QT 증후군	39	26
특발성 심실세동	80	46
조기재분극 증후군	4	2
부정맥유발성 우심실 이형성증	8	0
카테콜라민성 다형성 심실빈맥	2	0
계	214	119

V. 연구결과: 기관별 등록현황



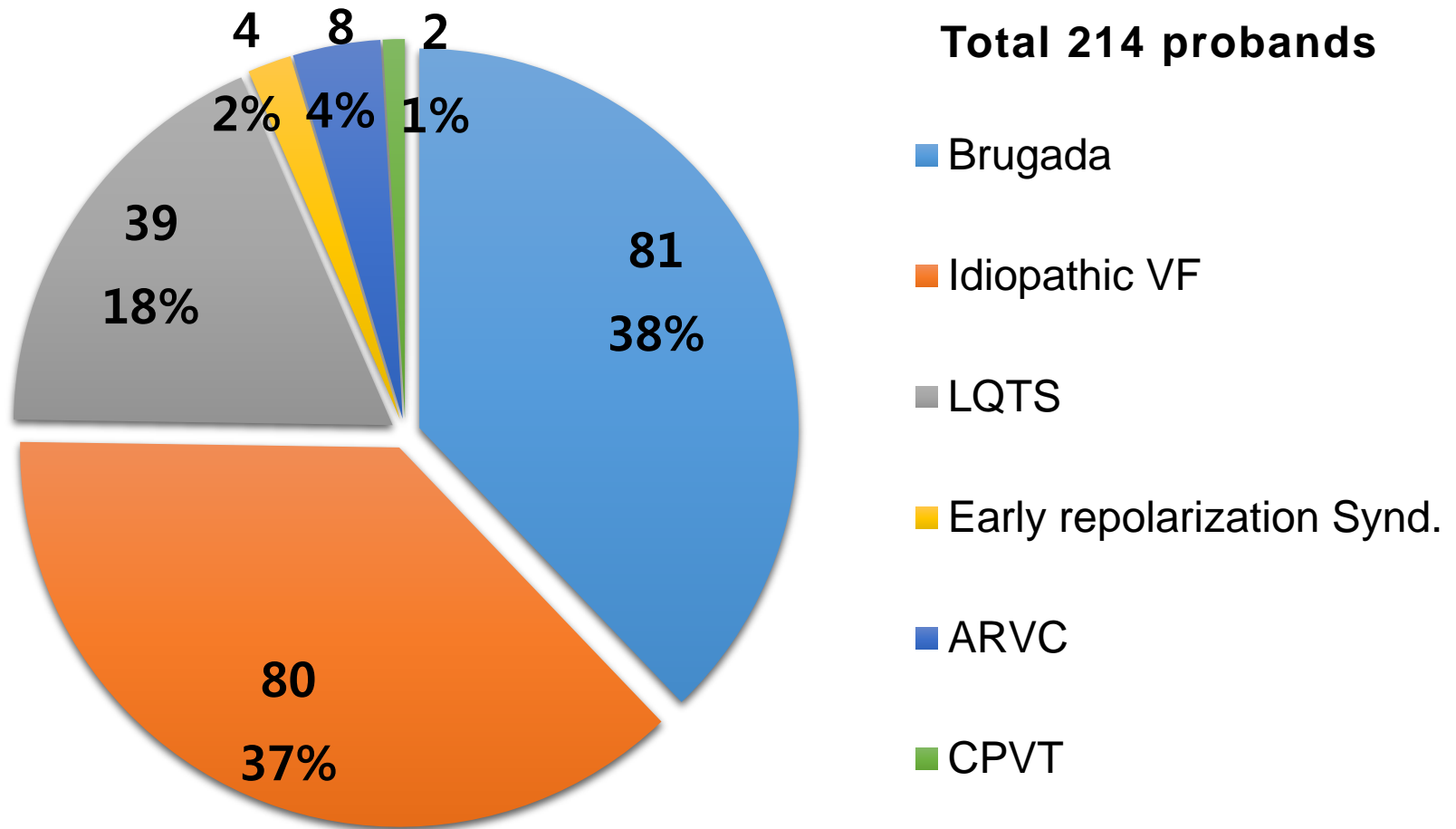
V. 연구결과: 연도별 등록현황

	2014년	2015년	2016년	2017년	Total
가천대	18	11	17	12	58
가톨릭대	18	12	12	0	42
경북대	1	0	0	0	1
계명대			1	1	2
고려대	35	26	14	3	78
서울대	0	1	0	0	1
서울대 (분당)			6	2	8
성균관대		1	18	0	19
아주대		15	0	0	15
연세대	18	2	6	0	26
원광대	17	6	4	0	27
인제대	1	9	1	4	15
인하대			1	0	1
전남대	19	17	14	8	58
충남대			14	3	17
Total	127	100	108	33	368



V. 연구 결과

유전성 부정맥 종류



V. 연구 결과

Characteristics of Patients

	BrS (n=81)	LQTS (n=39)	IVF (n=80)	ERS (n=4)	ARVC (n=8)	CPVT (n=2)
Age	43.0	40.8	44.9	32.0	51.9	75.5
Age at diagnosis	40.2	37.1	41.6	29.8	46.4	73.5
Sex (male)	75 (92.6%)	8 (20.5%)	63 (78.8%)	4(100%)	7 (87.5%)	0 (0%)
Familial history of arrhythmia	3 (3.7%)	3 (7.7%)	1 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Familial history of SCD	22 (27.2%)	7 (24.1%)	6 (7.5%)	1 (25.0%)	2 (25%)	0 (0%)
Family history of syncope	2 (2.5%)	2 (5.1%)	1 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Genetic test	25 (30.9%)	5 (12.8%)	8 (10%)	0%	0%	0%
Genetic test positive	3/25 (12%)	2/5 (40%)	1/8 (12.5%)	-	-	-
BMI	23.2	22.7	24.6	24.7	23.3	22.1

V. 연구 결과

Characteristics of Patients

	BrS (n=81)	LQTS (n=39)	IVF (n=80)	ERS (n=4)	ARVC (n=8)	CPVT (n=2)
Symptom or sign at diagnosis						
Cardiac arrest	45/67 (67.2%)	17/30 (56.7%)	73/79 (92.4%)	3 (75.0%)	2 (25.0%)	0 (0%)
Syncope	19/67 (28.4%)	12/30 (40.0%)	5/79 (6.3%)	0 (0%)	4 (50.0%)	2 (100%)
Dizziness, Palpitation	3/67 (4.5%)	1/30 (3.3%)	1/79 (1.3%)	1 (25.0%)	1 (12.5%)	0 (0%)
History of VT or VF						
VT	10/51 (19.6%)	8/20 (40%)	9/74 (12.2%)	2/3 (66.7%)	3/5 (60.0%)	1/1 (100%)
VF	41/51 (80.4%)	12/20 (60%)	65/74 (87.9%)	1/3 (33.3%)	2/5 (40.0%)	0/1 (0%)
HTN	14 (17.3%)	7 (24.1%)	21 (26.3%)	1 (25.0%)	3 (37.5%)	2 (100%)
CKD	1 (1.2%)	1 (2.6%)	1 (1.3%)	0	0 (0%)	0 (0%)
DM	3 (3.7%)	1 (2.6%)	6 (7.5%)	0	2 (25.0%)	2 (100%)
Stroke (Infarct or hemorrhage)	1 (1.2%)	0 (0%)	3 (3.8%)	0	0 (0%)	0 (0%)
Dyslipidemia	3 (3.7%)	2 (5.1%)	2 (2.5%)	0	1 (12.5%)	0 (0%)
ICD insertion	65 (80.2%)	24 (61.5%)	74 (92.5%)	4 (100%)	8 (100%)	0 (0%)
Cervicothoracic sympathectomy	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

V. 연구 결과

Characteristics of Patients

	BrS (n=81)	LQTS (n=39)	IVF (n=80)	ERS (n=4)	ARVC (n=8)	CPVT (n=2)
Torsades de pointes	-	10 (25.6%)	-	-	-	-
T wave alternans	-	9 (23.1%)	-	-	-	-
Notched T wave	-	3 (7.7%)	-	-	-	-
Low heart rate for age	-	3 (7.7%)	-	-	-	-
Syncope without stress	-	30 (76.9%)	-	-	-	-
Congenital deafness	-	1 (2.6%)	-	-	-	-
EKG finding						
QTc (ms)	429.3	493.2	438.0	443	472.0	533.5
Epsilon wave	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0 (0%)
LBBB	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
RBBB	15 (18.5%)	1 (2.6%)	8 (10.0%)	0 (0%)	2 (25.0%)	0 (0%)
Brugada pattern	50 (61.7%)	2 (5.1%)	1 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Brugada type (1/2/3) (n)	39 / 10 / 1					
Early repolarization	4 (4.9%)	1 (2.6%)	2 (2.5%)	1 (25.0%)	0 (0%)	0 (0%)
ECHO finding						
LV EF (%)	61.3	60.0	55.3	54.0	52.0	-
LVEDD (mm)	48.4	48.5	49.8	50.0	47.0	-
LVESD (mm)	31.4	31.0	34.3	32.0	32.2	-
LA diameter (mm)	26.7	28.6	29.9	15.0	31.8	-

V. 연구 결과

Characteristics of Patients

	BrS (n=81)	LQTS (n=39)	IVF (n=80)	ERS (n=4)	ARVC (n=8)	CPVT (n=2)
Provocation						
Epinephrine test / positive	7 (8.6%) / 1 (1.2%)	11 (28.2%) / 6 (15.4%)	29 (36.3%) / 1 (1.3%)	1 (25%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)
Sodium channel blocker test / positive	30 (37.0%) / 21 (25.9%)	3 (7.7%) / 1 (2.6%)	10 (12.5%) / 0 (0%)	1 (25%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)
Medication						
B-blocker	25 (30.9%)	33 (84.6%)	26 (32.5%)	3 (75.0%)	7 (87.5%)	2 (100%)
Anti-platelet	11 (13.6%)	1 (2.6%)	9 (11.3%)	0 (0%)	3 (37.5%)	1 (50.0%)
ACE inhibitor / ARB	8 (9.9%)	4 (10.3%)	20 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (50.0%)
Warfarin	1 (1.2%)	2 (5.1%)	4 (5.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Calcium channel blocker	8 (9.9%)	2 (5.1%)	15 (18.8%)	0 (0%)	2 (25.0%)	0 (0%)
Statin	5 (6.2%)	2 (5.1%)	8 (10.0%)	0 (0%)	2 (25.0%)	1 (50.0%)

V. 연구 결과

	BrS (n=81)	LQTS (n=39)	IVF (n=80)	P value
Family History of SCD (n, %)	22 (27.2%)	7 (24.1%)	6 (7.5%)	BrS vs. IVF p=0.003 LQTS vs. IVF p=0.086
Rate of ICD implantation (n, %)	65 (80.2%)	24 (61.5%)	74 (92.5%)	BrS vs. LQTS p=0.033 LQTS vs. IVF p<0.001
Use of beta blocker (n, %)	25 (30.9%)	33 (84.6%)	26 (32.5%)	BrS vs. LQTS p<0.001 LQTS vs. IVF p<0.001

Comparison with other registries: BrS

	Korean IA registry (n=81)	Japanese multi-center registry ¹ (n=415)	Sieira et al ² (Belgium) (n=403)	Delise et al ³ (Italy) (n=320)	FINGER registry ⁴ (n=1029)	Eckardt et al ⁵ (Europe) (n=212)	Brugada et al ⁶ (Europe) (n=443)	Silvia et al ⁷ (Italy) (n=200)	Brugada et al ⁸ N=334
Age (years)	43±14	46±14	43±16	43	45	45±6	42±14	41±18	42±16
Male (n, %)	75 (93%)	403 (97%)	235 (58.2%)	258 (81%)	745 (72%)	152 (72%)	342 (77%)	152 (76%)	225 (67%)
History of syncope (n, %)	19 (23%)	99 (24%)	114 (28%)	105 (34%)	313 (30%)	65 (31%)	100 (23%)	34 (17%)	73 (22%)
History of SCD (n, %)	45 (55%)	88 (21%)	17 (4.2%)	-	62 (6%)	24 (11%)	80 (18%)	22 (11%)	71 (21%)
Family history of SCD (n, %)	22 (27%)	64 (15%)	187 (47%)	94 (29%)	264 (26%)	34 (21%)	-	26/130 (22%)	180 (54%)
ICD implantation (n, %)	65 (80.2%)	241 (58%)	168 (42%)	110 (34%)	433 (42%)	113 (53%)	-	52 (26%)	129 (39%)
Type 1 EKG (n, %)	39 (48%)	299 (72%)	-	174 (54%)	468 (45%)	125 (59%)	-	90/176 (51%)	-
SCN5A (n, %)	1/20 (5%)	60 (14%)	53 (22%)	110 (34%)	185 (18%)	32/136 (24%)	-	28/130 (22%)	-

1 Circulation. 2017;135:2255–2270, 2 Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:777–784., 3 Eur Heart J. 2011;32:169–176, 4 Circulation. 2010;121:635–643, 5 Circulation. 2005;111:257–263, 6 J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:455–457, 7 Circulation. 2002;105:1342–1347, 8 Circulation. 2002;105:73–78



Comparison with other registries: LQTS

	Korean IA registry (n=39)	Korean single center ¹ (n=62)	Burns et al. ² (n=78) (Australia)	Earle et al. ³ (n=309) (New Zealand)	Goldenberg et al ⁴ (n=1861) 7 Multi-national	Sauer et al. ⁵ (International LQTS registry) (n=812)
Age (years)	41±17	15.8	40±18	30	-	32
Female (n, %)	31 (79%)	34 (55%)	57 (73%)	184 (60%)	1075 (58%)	469 (58%)
History of syncope (n, %)	12/30 (40%)	26 (42%)	39 (50%)	72 (23%)	655 (35%)	-
History of SCD (n, %)	17 /30 (57%)	15 (24%)	25 (32%)	48 (16%)	191 (10%)	-
Family history of SCD (n, %)	7 (24%)	-	-	40 (13%)	-	-
ICD implantation (n, %)	24 (62%)	6 (10%)	40 (51%)	-	223 (12%)	-
QTc (msec)	493.2ms	539ms	515ms	480ms	480ms	489ms
Beta-blocker (n, %)	33 (85%)	41 (66%)	66 (85%)	-	930 (50%)	-

1. J Korean Med Sci 2013; 28: 1454-1460, 2. J Arrhythm. 2016;32:456-461, 3 Heart Rhythm 2013;10:233–238, 4 J Am Coll Cardiol. 2011;57:51–59, 5. Sauer J Am Coll Cardiol 2007;49:329–37



Comparison with other registries: IVF

Cohort	Year of Publication	No. of Patients Included	Mean FU (mo)	Specific Diagnosis Detected After Additional Diagnostics or During FU; N (%)	Patients With IVF; N (%) Male/Female; N (%) / N (%)	Mean Age During IVF Event, y	ICD Implantation; N (%)	No. of IVF Patients With Arrhythmia Recurrence; N (%)
Herman et al ³⁴	2016	200 (134 with initial diagnosis IVF)	3.15±2.34 y	13(7)	119 (90*) 73(61)/46(39)	NR Whole cohort: 48±14.7	111 (93)	10 (11)
Remme et al ⁶⁹	2001	37	77±41	4(11)	33 (89) NR/NR Whole cohort: 26(70)/11(30)	35±17	23 (62)	NR Whole cohort: 16 (43)
Champagne et al ⁷⁰	2005	29	41±27	11(38)	18 (62) 13 (72)/5 (28)	42±14	All (100)	7 (39)
Meissner et al ⁷¹	1993	28	30.6	0	28 (100) 15 (54)/13 (46)	42±14	All (100)	16 (57)
Mewis et al ⁷²	1998	18	45±29	0	18 (100) 9 (50)/9 (50)	48±14	1 (6)	2 (11)
Crijns et al ⁷³	1995	10	32	0	10 (100) 8 (80)/2 (20)	37±11	1 (10)	0 (0)
Total	N/A	385 (254 with initial diagnosis of IVF)	42 mol/L	28(11†)	226 (94) NR/NR	45	193 (80)	NR
Korea IA Registry		80		0	80 63(79%)/17(21%)	44.9	74 (92.5%)	

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016;9:e003817



V. 연구 결과

- 질병관리본부 희귀질환 진단지원사업
- 긴 QT 증후군, 브루가다 증후군

Sequence Analysis	
Gene	NT change
9 Genes	None

결과해석 및 권장사항

1. 본 환자의 관련 유전자에서 의미

검사정보

1. Method: Sequence analysis
 2. Gene: 9 genes (CACNA1C, CACNB2, CACNA1C, CACNB2, CACNA1C, CACNB2, CACNA1C, CACNB2, CACNA1C)
 3. Analysis region: Entire coding exons and their flanking regions of the related genes
 4. Reference sequence: Please refer to the table below
 5. Nucleotide numbering: c.1 is the "A" of the initiation codon
 6. Amino acid numbering: p.1 is the initiation codon, ATG
 7. Mutation database: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>
 8. Associated disease: Brugada Syndrome
 9. Disease information: Brugada Syndrome은 심전도상의 ST-segment depression을 특징으로 하며, 여러 유전자 관련 유전자의 원인 돌연변이를 진단하는 데 도움이 될 수 있습니다. 본 검사를 통해 관련 유전자의 원인 돌연변이를 검출할 수 있습니다.

Gene	Reference Sequence
CACNA1C	NG_008801.2, NM_000001.2
CACNB2	NG_016195.1, NM_000001.2
GPD1L	NG_023375.1, NM_000001.2
HCN4	NG_009063.1, NM_000001.2
KCNH2	NG_011833.1, NM_000001.2

Sequence Analysis		
Gene	NT change	AA change
13 Genes	None	

결과해석 및 권장사항

1. 본 환자의 관련 유전자에서 의미 있는 돌연변이

검사정보

1. Method: Sequence analysis
 2. Gene: 13 genes (AKAP9, ANK2, CACNA1C, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, SCN4B, SCN5A, SNTA1)
 3. Analysis region: Entire coding exons and their flanking regions of the related genes
 4. Reference sequence: Please refer to the table below
 5. Nucleotide numbering: c.1 is the "A" of the initiation codon
 6. Amino acid numbering: p.1 is the initiation codon, ATG
 7. Mutation database: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>
 8. Associated disease: Long QT Syndrome
 9. Disease information: Long QT syndrome은 심전도상의 QT 간격이 길어지면서 의식 소실 및 급성 심장사를 초래할 수 있는 질환임. 이 질환은 대부분 상염색체 우성으로 유전하며, 여러 유전자가 관여하는 regulatory region 또는 deep intron의 돌연변이를 deletion/duplication은 검출되지 않을 수 있음.

Gene	Reference Sequence
AKAP9	NG_011623.1, NM_005751.4
ANK2	NG_009006.2, NM_001148.4
CACNA1C	NG_008801.2, NM_000719.6
CAV3	NG_008797.2, NM_033337.2
KCNE1	NG_009091.1, NM_000219.5
KCNE2	NG_008804.1, NM_172201.1
KCNH2	NG_008916.1, NM_000238.3

Sequence Analysis				
Gene	NT change	AA change	Zygoty	Clinical Significance
AKAP9	c.9113G>A	p.Arg3038His	Heterozygote	Unclassified Variant

결과해석 및 권장사항

1. 본 환자의 AKAP9 유전자에서 현재로서는 의미가 불분명한 염기변이인 c.9113G>A (p.Arg3038His)가 검출되었습니다.
 - Exome Aggregation Consortium에 따르면 상기 염기변이의 정상인에서의 allele frequency는 0.006%로 알려져 있습니다.

검사정보

1. Method: Sequence analysis
 2. Gene: 13 genes (AKAP9, ANK2, CACNA1C, CAV3, KCNE1, KCNE2, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNQ1, SCN4B, SCN5A, SNTA1)
 3. Analysis region: Entire coding exons and their flanking regions of the related genes
 4. Reference sequence: Please refer to the table below
 5. Nucleotide numbering: c.1 is the "A" of the initiation codon
 6. Amino acid numbering: p.1 is the initiation codon, ATG
 7. Mutation database: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/>
 8. Associated disease: Long QT Syndrome
 9. Disease information: Long QT syndrome은 심전도상의 QT 간격이 길어지면서 의식 소실 및 급성 심장사를 초래할 수 있는 질환임. 이 질환은 대부분 상염색체 우성으로 유전하며, 여러 유전자가 관여하는 regulatory region 또는 deep intron의 돌연변이를 검출할 수 없으며, 그 밖에 각 유전자의 deletion/duplication은 검출되지 않을 수 있음.

Gene	Reference Sequence	Gene	Reference Sequence
AKAP9	NG_011623.1, NM_005751.4	KCNJ2	NG_008798.1, NM_000891.2
ANK2	NG_009006.2, NM_001148.4	KCNJ5	NG_023406.2, NM_000890.3
CACNA1C	NG_008801.2, NM_000719.6	KCNQ1	NG_008935.1, NM_000218.2
CAV3	NG_008797.2, NM_033337.2	SCN4B	NG_011710.1, NM_174934.3
KCNE1	NG_009091.1, NM_000219.5	SCN5A	NG_008934.1, NM_198056.2
KCNE2	NG_008804.1, NM_172201.1	SNTA1	NG_011622.1, NM_003098.2
KCNH2	NG_008916.1, NM_000238.3		



V. 연구 결과

유전자 분석 (n=29)

질환	환자수	Mutation (%)
브루가다 증후군	20	3 (15)
특발성 심실세동	5	1 (20)
긴 QT 증후군	4	2 (50)

V. 연구 결과

유전자 분석 (n=29)

No.	Type	Gene	Coding DNA sequence	Protein	Mutation Type	Clinvar	dbSNP	Frequency in east Asian (ExAC)
1	BrS	SCN5A	c.5963 T>G	p.Leu1988Arg	Missense	Likely benign	rs145009013	0.003867
2	BrS	SCN1B	c.35 C>A	p.Ala12Glu	Missense	Not found	Not found	Not reported
3	BrS	HCN	c.2432 G>A	p.Gly811Glu	Missense	Not found	Not found	Not reported
4	LQTS	AKAP9	c.6330+3A>G	-	Splice region	Not found	Not found	0.000116
5	LQTS	AKAP9	c.3619 T>C	p.Cys1207Arg	Missense	Not found	Not found	Not reported
6	IVF	AKAP9	c.9113 G>A	p.Arg3038His	Missense	Not found	Not found	Not reported

VI. 요약

- 브루가다 증후군과 특발성 심실세동이 75%를 차지하였으며 브루가다는 대부분 남자, 긴 QT 증후군은 여자였음.
- ARVC, CPVT 는 상대적으로 발생율이 낮으며 짧은 QT 증후군은 아직까지 보고되지 않았음.
- 특발성 심실세동의 비율이 37%로 높고 조기재분극 증후군은 2% 불과하여 심전도 분석을 통한 추가연구가 필요함.
- 브루가다와 긴 QT 증후군에서 기존에 알려진 유전자 이상이 발견되는 비율이 매우 낮음.

VII. Further research

- 참여기관 확대 및 등록 지속
- 추적관찰 자료 수집
- 유전자 검사 활성화
- 질환별 registry 분리 고려 (?)