

Review

【シリーズ：不整脈】

# 遺伝性不整脈の診断と治療： QT 延長症候群，QT 短縮症候群，CPVT， Brugada 症候群について

鈴木 博

新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター

## Diagnosis and Management of Inherited Arrhythmias: Long- and Short-QT Syndromes, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, and Brugada Syndrome

Hiroshi Suzuki

Unuma Institute of Community Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan

Inherited arrhythmia defines a group of diseases caused by mutations on genes encoding for ion-channel proteins and proteins that regulate ion channels. In 1957, long-QT syndrome was first reported and described as an inherited arrhythmia. Currently, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Brugada syndrome, short-QT syndrome, early repolarization syndrome, and progressive cardiac conduction disturbance are also considered to be inherited arrhythmias. Although inherited arrhythmia is a major cause of sudden cardiac death in young individuals, it can be prevented by earlier diagnosis and clinical management. Progress in genetic analysis has enabled the diagnosis of inherited arrhythmias in patients with syncope and/or cardiac arrest of unknown origin and facilitated more suitable management of inherited arrhythmias. Guidelines for diagnosis and management of inherited arrhythmias have recently been published by the Japanese Circulation Society. Here on the basis of the guidelines, I review inherited arrhythmias with a particular focus on long- and short-QT syndromes, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and Brugada syndrome.

**Keywords:** inherited arrhythmias, long-QT syndrome, short-QT syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, Brugada syndrome

遺伝性不整脈は、心筋活動電位を形成するイオンチャンネルとこれに関連する蛋白などをコードする遺伝子変異によって発症する疾患の総称である。1957年にQT延長症候群が初めて報告され、現在ではカテコラミン誘発多形性心室頻拍、Brugada症候群、QT短縮症候群、早期再分極症候群、進行性心臓伝導障害も遺伝性不整脈とみなされている。若年突然死の主要な原因であるが、早期発見と介入により予防しうる。遺伝子解析の進歩により、原因不明であった失神、突然死に遺伝性不整脈の診断がつき、個々により適した管理、治療が行われるようになってきている。近年、日本循環器学会のガイドラインも改訂された。これも踏まえて本稿では、QT延長症候群、QT短縮症候群、カテコラミン誘発多形性心室頻拍、Brugada症候群について述べる。

## 先天性 QT 延長症候群（先天性 LQTS）

### 1. 概要

先天性 QT 延長症候群（long QT syndrome: LQTS）は心電図での QT 間隔の延長が特徴の遺伝性不整脈である。Torsade de pointes (TdP) と呼ばれる多形性心室頻拍 (VT) や心室細動 (VF) が惹起され、失神や突然死を引き起こす。心筋活動電位に関連したイオンチャネルをコードする遺伝子異常が主な原因である。現在までに少なくとも 17 の原因遺伝子が明らかになっている。

### 2. 疫学

頻度は、新生児を対象としたイタリアの研究では 2,000 人に 1 人<sup>1)</sup>、日本の 1 か月健診での研究では約 1,100 人に 1 人と報告されている<sup>2)</sup>。女性にやや多い傾向がある。学童期から思春期での発症が多く、形態異常を伴わない小児期院外心停止の原因としては LQTS が最も頻度が高い<sup>3)</sup>。

### 3. 病態生理

心室筋細胞の活動電位に関わる主なイオンチャネルには、Na チャネル、L 型 Ca チャネルおよび複数の

K チャネルがある。Na, L 型 Ca チャネルでは細胞外から細胞内にそれぞれ  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  が移動し、内向きの電流 ( $I_{\text{Na}}$ ,  $I_{\text{CaL}}$ ) が生じ、脱分極を起こすよう作用する。また K チャネルでは心筋細胞内から細胞外に  $\text{K}^+$  が移動し、主に外向き電流が生じて再分極を促すよう作用する。K チャネルは、脱分極早期に働く一過性外向き K 電流 ( $I_{\text{to}}$ ) を生じるチャネルや脱分極後時間が経ってから働く遅延整流 K 電流 ( $I_{\text{Kr}}$  や  $I_{\text{Ks}}$  など) を生じるチャネル、さらに内向き整流性 K チャネル ( $I_{\text{K1}}$  チャネル) がある (Fig. 1a)。LQTS では遺伝子異常により Na, Ca チャネルの機能亢進や K チャネルの機能低下などが起こり、再分極が遅れる。心室筋細胞レベルでは活動電位持続時間が延長し、心電図上では QT 間隔が延長する (Fig. 1b)。早期後脱分極 (EAD) からの突撃波による心室期外収縮が引き金となり、不均一な再分極に伴う phase 2 reentry が VT や VF を持続させる。

### 4. 遺伝的背景

遺伝子変異の報告以前より、先天性 LQTS は先天性聾啞の有無で分類されていた。Jervell and Lange-Nielsen 症候群は、先天性聾啞を伴い、稀で常染色体優性遺伝形式をとる。一方 Romano-Ward 症候群は

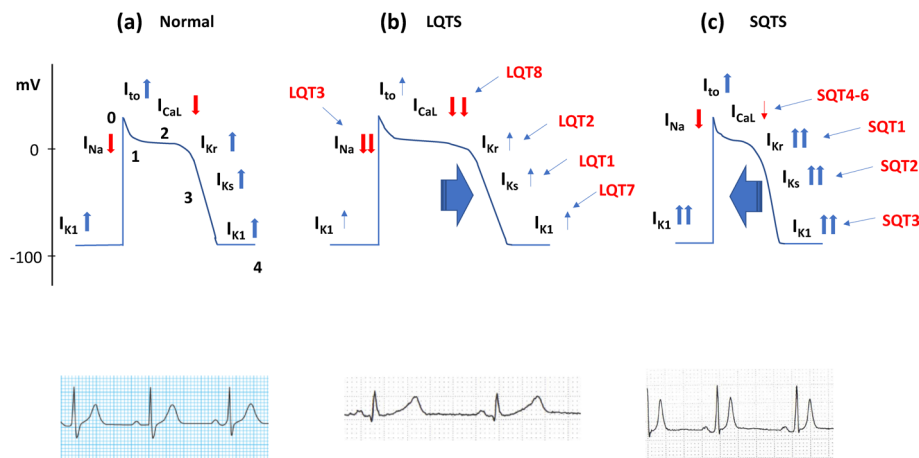


Fig. 1 Mechanisms of LQTS and SQTS

(a) Contributions of ionic currents to an action potential in a ventricular cardiomyocyte (upper panel) and electrocardiogram (lower panel) in a normal subject. Red and blue arrows indicate inward and outward currents, respectively. (b) Contributions of ionic currents to an action potential in a ventricular cardiomyocyte (upper panel) and electrocardiogram (lower panel) in a patient with LQTS. In a patient with LQTS, an abnormal increment in an inward current or an abnormal decrement in an outward current causes prolongation of the action potential duration. In LQT1, LQT2, LQT3, LQT7 and LQT8,  $I_{\text{Ks}}$ ,  $I_{\text{Kr}}$ ,  $I_{\text{Na}}$ ,  $I_{\text{K1}}$ , and  $I_{\text{CaL}}$  are affected, respectively. Double and narrow arrows indicate an increment and a decrement in a current, respectively. (c) Contributions of ionic currents to an action potential in a ventricular cardiomyocyte (upper panel) and electrocardiogram (lower panel) in a patient with SQTS. In a patient with SQTS, an abnormal decrement in an inward current or an abnormal increment in an outward current causes shortening of the action potential duration. In SQT1, SQT2, SQT3, and SQT4-6,  $I_{\text{Kr}}$ ,  $I_{\text{Ks}}$ ,  $I_{\text{K1}}$ , and  $I_{\text{CaL}}$  are affected, respectively.

先天性聾啞を伴わず、高頻度で常染色体劣性遺伝形式をとる。

その後遺伝子変異が次々と報告され (Table 1), 現在では臨床診断された LQTS 患者の約 75% に遺伝子変異が同定される。そのうちの 90% 以上を占める LQT1-3 では遺伝子型と表現型の関連が明らかになっている。さらに同じ遺伝子型でも変異部位や変異タイプによる表現型の違いも報告されている。主要な遺伝子型について以下の通り述べる。

LQT1 の原因遺伝子は,  $I_{Ks}$  を生じるチャンネルをコードする *KCNQ1* である。LQT1 ではチャンネルの機能低下を生じる変異により  $I_{Ks}$  が減少する。 $I_{Ks}$  は交感神経

刺激により活性化されるため頻脈時の再分極の役割が大きい。よって運動時など頻脈時に QT 間隔が延長し, 心イベントを起こしやすい。

LQT2 の原因遺伝子は,  $I_{Kr}$  を生じるチャンネルをコードする *KCNH2* である。LQT2 ではチャンネルの機能低下を生じる変異により  $I_{Kr}$  が減少する。 $I_{Kr}$  は急激な交感神経刺激を受けた際の再分極の役割が大きい。よって情動ストレスや目覚まし時計の音での覚醒などに心イベントを起こしやすい。

LQT3 の原因遺伝子である *SCN5A* は Na チャンネルの  $\alpha$  サブユニットをコードしている。 $I_{Na}$  は心筋活動電位の脱分極を起こし, 速やかに不活性化する。LQT3 ではチャンネルの不活性化が障害されるため, 再分極が遅れ, QT 間隔が延長する。安静時, 睡眠中に心イベントを起こしやすい。

LQT8 は L 型 Ca チャンネルの  $\alpha 1$  サブユニットをコードする遺伝子 *CACNA1* の異常による。L 型 Ca チャンネルの機能亢進により,  $I_{Ca-L}$  が増加し, 再分極が遅れ, QT 延長が生じる。合指症など全身症状を伴う Timothy 症候群として当初報告され, 稀と考えられていた。しかし近年, 全身症状を伴わない LQT8 が報告され注目を集め, 頻度は先天性 LQTS の 2.5% との報告もある<sup>4)</sup>。LQT3 に類似した遅発性 T 波を呈し, 鑑別を要する<sup>5)</sup>。

## 5. 診断

### 1) 症状

典型的な症状は, 失神, 痙攣発作や突然死である。失神, 痙攣は自然停止する TdP で引き起こされ, 突然死の多くは TdP が VF に移行して起こると考えられている。一過性の意識障害や痙攣の鑑別診断として LQTS を念頭におくべきである。

### 2) 診断基準

日本循環器学会 (日循) のガイドラインも HRS・EHRA・APHRS 合同ステートメントの診断基準に従っている (Table 2)<sup>6,7)</sup>。同診断基準にある LQTS リスクスコアは Schwartz スコア<sup>8)</sup> であり (Table 3),

Table 1 Genes causing long QT syndromes

Genetic Subtype	Disease-associated gene	Effect on channel function
Romano-Ward syndrome		
LQT1	<i>KCNQ1</i>	$\downarrow I_{Ks}$
LQT2	<i>KCNH2</i>	$\downarrow I_{Kr}$
LQT3	<i>SCN5A</i>	$\uparrow I_{Na}$
LQT4	<i>ANK2</i>	Multichannel interactions
LQT5	<i>KCNE1</i>	
LQT6	<i>KCNE2</i>	$\downarrow I_{Kr}$
LQT7	<i>KCNJ2</i>	$\downarrow I_{K1}$
LQT8	<i>CACNA1C</i>	$\uparrow I_{Ca-L}$
LQT9	<i>CAV3</i>	$\uparrow I_{Na}$
LQT10	<i>SCN4B</i>	$\uparrow I_{Na}$
LQT11	<i>AKAP9</i>	$\downarrow I_{Ks}$
LQT12	<i>SNTA1</i>	$\uparrow I_{Na}$
LQT13	<i>KCNJ5</i>	$\downarrow I_{KACh}$
LQT14	<i>CALM1</i>	Multichannel interactions
LQT15	<i>CALM2</i>	
LQT16	<i>CALM3</i>	$\uparrow I_{Ca-L}$
LQT17	<i>TECRL</i>	$\uparrow I_{Ca-L}$
Jervell and Lange-Nielsen syndrome		
JNL1	<i>KCNQ1</i>	$\downarrow I_{Ks}$
JML2	<i>KCNE1</i>	$\downarrow I_{Ks}$

$I_{Ks}$ , slow delayed rectifier potassium current;  $I_{Kr}$ , rapid delayed rectifier potassium current;  $I_{Na}$ , fast inward sodium current;  $I_{K1}$ , background potassium current;  $I_{Ca-L}$ , L-type calcium channel current;  $I_{to}$ , early transient outward potassium current;  $I_{KACh}$ , muscarinic-gated potassium current.

Table 2 Expert consensus recommendations on LQTS diagnosis<sup>7)</sup>

- LQTS is diagnosed;
  - In the presence of an LQTS risk score  $\geq 3.5$  in the absence of a secondary cause for QT prolongation and/or
  - In the presence of an unequivocally pathogenic mutation in one of the LQTS genes or
  - In the presence of a QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula (QTc)  $\geq 500$  ms in repeated 12-lead electrocardiogram (ECG) and in the absence of a secondary cause for QT prolongation.
- LQTS can be diagnosed in the presence of a QTc between 480 and 499 ms in repeated 12-lead ECGs in a patient with unexplained syncope in the absence of a secondary cause for QT prolongation and in the absence of a pathogenic mutation.

Table 3 LQTS risk score<sup>8)</sup>

			points
Electrocardiographic findings <sup>*1</sup>	QTc <sup>*2</sup>	≥480msec	3
		460~479msec	2
		450~459msec (male)	1
	QTc <sup>*2</sup> 4th minute of recovery from exercise stress test		≥480msec
	Torsade de pointes <sup>*3</sup>		2
	Visible T wave alternans		1
	Notched T wave in 3 leads		1
	Low heart rate for age <sup>*4</sup>		0.5
Clinical history	Syncope <sup>*3</sup>	With stress	2
		Without stress	1
	Congenital deafness		0.5
Family history <sup>*5</sup>	A. Family members with definite LQTS		1
	B. Unexplained sudden cardiac death younger than age 30 among immediate family members		0.5

Score: ≤1 point: low probability of LQTS; 1.5–3 points: intermediate probability of LQTS; ≥3.5 points: high probability. <sup>\*1</sup> In absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features. <sup>\*2</sup> QTc calculated by Bazett formula where  $QTc = QT / \sqrt{RR}$ . <sup>\*3</sup> Mutually exclusive. <sup>\*4</sup> Resting heart rate below the second percentile for age. <sup>\*5</sup> The same family member cannot be counted in A and B.

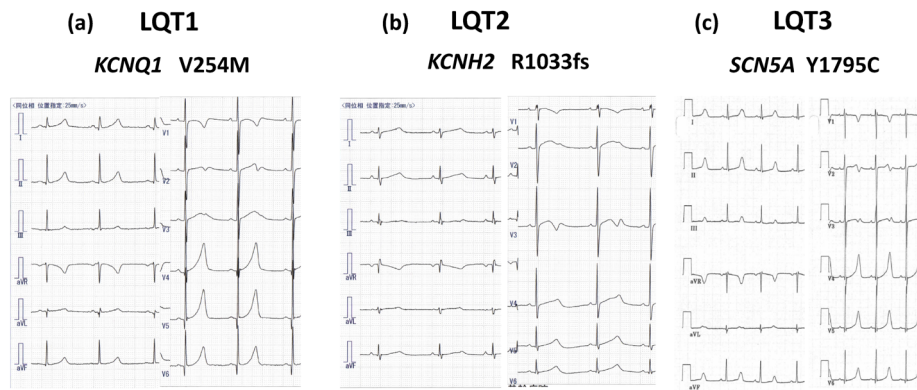


Fig. 2 Twelve-lead electrocardiograms of LQT1, 2, and 3

(a) LQT1; T waves are broad-based in our case. (b) LQT2; T waves are low-amplitude in our case. (c) LQT3; T waves are late onset (data from Dr. Horie, Shiga University of Medical science).

従来通り同スコアが3.5点以上のものはLQTSと確定診断される。さらに2次性QT延長の要因がない  $QTc \geq 500$  ms のQT延長、またはLQTSの遺伝子異常を認めるものもLQTSと確定診断する。

### 3) 心電図診断

心電図で重要なのはQT延長、T波形、TdP、T波オルタナンス (TWA) の評価である。QT延長は、心拍数補正したQTcで評価する。確定診断にはBazett補正によるQTcを用いる。T波形は遺伝子型により特徴がある (Fig. 2)。TdPは等電位線を軸にねじれるような波形変化をする特徴的なVTである (Fig. 3)。TWAはT波の形態や極性が1拍ごとに変化する現象である (Fig. 4)。心室再分極の不安定性を示し、認める例は心イベントのリスクが高い。

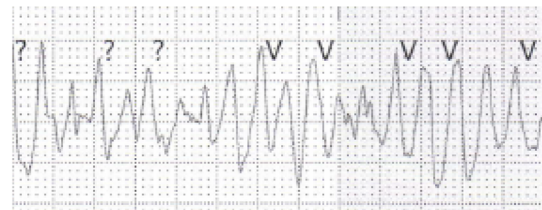


Fig. 3 Torsade de pointes

### 4) 負荷試験・ホルター心電図

LQTSを疑う際は安静時心電図だけでは診断がつかないことがあるので必ずホルター心電図や運動負荷試験で評価する。LQT1の36%, LQT2の19%が安静時のQTcが正常または境界域と報告されている。小児の運動負荷はトレッドミルが一般的である。2011年



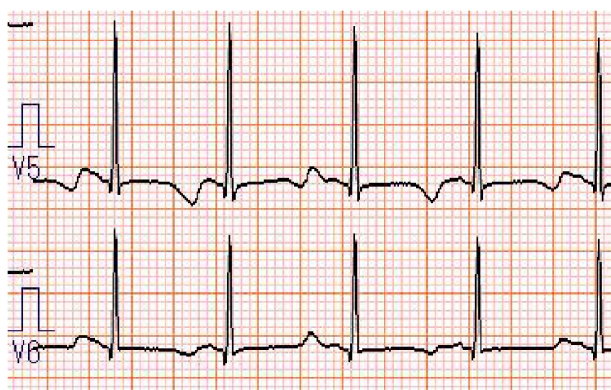


Fig. 4 T wave alternans

に改定された Schwartz のスコア<sup>8)</sup> (LQTS リスクスコア) でも運動回復期 4 分の QTc 値が評価項目として追加された。さらに運動負荷による QTc の変化は遺伝子型により特徴があり、遺伝子型の予測の参考にもなる<sup>9)</sup>。ホルター心電図は運動負荷が困難な例にも行え、睡眠時の評価もできる利点がある。しかしフィルター設定次第で T 波の終点が変化するので、ホルター心電図の QTc のみでの診断は慎重にすべきである<sup>10)</sup>。

カテコラミン負荷試験も潜在性の LQTS の診断や遺伝子型の予測に有用である。運動負荷試験やホルター心電図での診断が困難な例には特に勧められる。しかし TdP 誘発のリスクを伴うので患者への説明と十分な準備が必要である。プロプラノロールや硫酸マグネシウム等の緊急薬剤と除細動器を準備し、複数の医師の立ち会いのもとで行う。

顔面浸水負荷試験は自律神経活動変化に伴う心電図変化が評価できる。顔面浸水直後には交感神経優位で頻脈に、浸水を続けると副交感神経優位となり徐脈になる。小学校低学年以下では十分な施行が困難なことが多い。

## 5) 遺伝子検査

遺伝子型による症状や有効治療の違いが明らかになり、LQTS が疑われる場合は、遺伝子検査が保険適応となった。遺伝子検査の最も良い適応は、LQTS と臨床診断された例の治療・管理方針の決定目的である。

## 6) 学校心臓検診での注意点

小児では心拍数が高いために Bazett 補正では過剰補正になる。そこで学校心臓検診など小児のスクリーニング時には、心拍数の影響がより少ない Fridericia 補正が推奨されている。自動計測法で QT 延長として抽出した例は、QT 間隔をマニュアル法（接線法）で再計測する。詳細は学校心臓検診のガイドライン<sup>11)</sup>を参照いただきたい。確定診断時は Bazett 補正を用

いる。前述の通り、LQTS の中には安静時に QT 間隔が正常範囲内の例がある。運動、情動ストレスや音刺激を契機とした一過性意識障害や痙攣の既往例、LQTS の家族歴のある例は、安静時の心電図だけで判断せず、積極的に運動負荷心電図や Holter 心電図で QT 延長を評価すべきである。

## 6. リスク評価

性別、年齢、QTc、初発年齢によりリスクが異なる。性別、年齢による違いの一因に性ホルモンの関与がある。テストステロンは QT 間隔を短縮し、不整脈を抑制、エストラジオールは QT 延長させ不整脈を誘発する<sup>12)</sup>。

心イベントリスクは胎児期・乳児期では性差はないが、1 歳以降思春期前では男児が高く、女児の 5 倍である<sup>13)</sup>。思春期以降 20 歳までは性差はなく<sup>14)</sup>、18～40 歳では女性が男性の 3 倍になる<sup>15)</sup>。

遺伝子型別で心イベントリスクを検討した我々の報告では、LQT1 では 1～12 歳で男児のリスクが高く、LQT2 では 13 歳以上で女性のリスクが高かった。特に、LQT2 の女性は思春期になる前後で心イベントのリスクが高かった<sup>16)</sup>。また胎児期・新生児期でも遺伝子型でリスクが異なる。LQT1 は胎児期には徐脈が多く、新生児期の状態は良いことが多い。一方 LQT3 では胎児期には TdP を含む胎児頻拍や房室ブロックを認めることがあり、そのような例は出生後の経過も悪い<sup>17)</sup>。

QTc が延長しているほどリスクが高い。国際的な研究での 20 歳未満例のリスクの検討では<sup>18)</sup>、QTc $\geq$ 500 が初回失神の予測因子であった。一方、遺伝子異常を認めるが QTc が正常範囲 (<440ms) の心イベントリスクは 0.13%/年と低く、10 歳未満で心イベントを起こした例はなかった<sup>19)</sup>。

早期心イベント発生も危険因子である。7 歳以下で心イベントが発生し、 $\beta$ 遮断薬による治療でも失神を反復する例は高リスクで、1 歳未満で失神を起こす例は特に重症である<sup>6)</sup>。

また遺伝子変異部位によってもリスクは異なる。LQT1 では膜貫通領域や C ループ領域の変異が高リスクで、LQT2 では膜貫通領域のミスセンス変異が特に高リスクである<sup>6)</sup>。

## 7. 治療

日循のガイドラインでは小児期の薬物療法、非薬物療法も成人に準じている<sup>6)</sup>。患者ごとにリスク評価を行い、治療方針を決定していく。

## 1) 生活管理

LQT1 や LQT2 では交感神経活動刺激が誘因となり心イベントが起こりやすい。特に LQT1 は運動、なかでも水泳中の心イベントが特徴的であり、マラソンでの心イベントも多い。具体的な管理は、学校心臓検診のガイドライン<sup>11)</sup> や学校心臓検診の実際<sup>20)</sup> を参照いただきたい。さらに自動体外式除細動器の使用を含めた事後対応も重要である。また QT 延長作用のある薬剤を控えることも大切である。小児で特に問題になるのは注意欠陥多動性障害の治療薬やマクロライド系抗菌薬である。

## 2) 薬物療法

$\beta$ 遮断薬内服は、心イベントのリスクは有意に低下させる。1~12 歳の LQTS 3015 例を対象とした報告でも、 $\beta$ 遮断薬が心イベントリスクを 53%抑制していた<sup>13)</sup>。特に LQT1 と LQT2 では有効性が確立され、LQT3 も女性での有効性が報告されている。 $\beta$ 遮断薬の中でも $\beta$ 1 非選択性が $\beta$ 1 選択性よりも有効性が高いとされている<sup>21)</sup>。LQT3 には遅延性  $I_{Na}$  遮断薬のメキシレチン投与が有用性とされている<sup>22)</sup>。LQT1-3 以外の薬物療法の報告は限られているが、LQT7 にはフレカイニドが<sup>23)</sup>、また LQT8 には Ca 拮抗薬<sup>24)</sup> が有効との報告がある。

## 3) 非薬物療法

植え込み型除細動器 (ICD) 植え込み適応に小児独自の基準はなく、成人の基準を参考とするが、体格の問題、不適切作動や合併症の多さなどから、成人の基準をそのまま当てはめるのには問題ある。特に LQT3 の 1 次予防のための ICD 植え込みは慎重に行うべきである。

ペースメーカーは、徐脈が増悪因子となり TdP をきたす例が適応となる、また $\beta$ 遮断薬服薬のため徐脈による症状が出現した場合もペースメーカーは有効である。

左交感神経節切除術は日本では保険適応外であり、ほとんど行われていないが有用性は期待される。

## QT 短縮症候群 (SQTS)

### 1. 概要

QT 短縮症候群 (short QT syndrome: SQTS) は心電図での QT 間隔の短縮が特徴の遺伝性不整脈で、2000 年に初めて報告された。VT, VF や心房細動 (AF) が惹起され、失神や若年突然死の原因となる。心筋活動電位に関連したイオンチャネル遺伝子異常が原因として知られているが、遺伝子異常が同定されない症例が半数以上ある<sup>25)</sup>。

## 2. 疫学

現在までに約 100 例の症例報告がある。男性が多く、男女比は 7:3 であった<sup>25)</sup>。心停止例は約 4 分の 1 で、うち 30 歳以下が 8 割以上を占めた<sup>25)</sup>。日本の小児について調べた範囲では、遺伝子異常や症候を伴い、15 歳未満で診断されたのは 8 例であり<sup>25)</sup>、非常に限られている。発症年齢に性差があり、男性では 10~20 歳代での発症がほとんどだが、女性では発症年齢の偏りはなかった<sup>26)</sup>。このような男女差は性ホルモンの影響が示唆される。報告が限られており、小児特有の臨床像で明らかなものはない。

## 3. 病態生理

SQTS では遺伝子異常により心筋活動電位を形成する Ca チャネルの機能低下や K チャネルの機能亢進が起こり、再分極が早まる。心筋細胞レベルでは活動電位持続時間が短縮し、心電図上では QT 間隔が短縮する (Fig. 1c)。不均一な再分極に伴う phase 2 reentry が VF や VT を引き起こすと考えられ、LQTS に似る<sup>5)</sup>。また有効不応期が短いため心房で複数のリエントリーが成立しやすく、AF を起こしやすい。

## 4. 遺伝的背景

現在までに 6 の原因遺伝子が明らかになっている (Table 4)。遺伝子型と表現型の関連も一部にある。SQT2 の KCNQ1-V141M 変異例は胎児新生児期の徐脈と若年発症 AF が主体で、QT 短縮のない洞機能不全例や心電図異常のない例もあった。他の遺伝子異常では徐脈例は稀で、浸透率も高く、臨床像が異なった<sup>25)</sup>。

## 5. 診断

### 1) 症状

心イベントは、安静時や就寝時の発症が約 8 割である<sup>27)</sup>。初回心イベントが突然死の症例もあり、乳児突然死症候群の原因としても報告されている<sup>28)</sup>。また約 20% に AF は合併しており、動悸や易疲労を訴

Table 4 Genes causing short QT syndromes

Genetic Subtype	Disease-associated gene	Effect on channel function
SQT1	KCNH2	$\uparrow I_{Kr}$
SQT2	KCNQ1	$\uparrow I_{Ks}$
SQT3	KCNJ2	$\uparrow I_{K1}$
SQT4	CACNA1C	$\downarrow I_{Ca-L}$
SQT5	CACNB2b	$\downarrow I_{Ca-L}$
SQT6	CACNA2D1	$\downarrow I_{Ca-L}$

えることがある。AFはSQT1-4に報告があった<sup>25)</sup>。  
約半数は無症状例であった。

## 2) 診断基準

診断基準は示されているが、議論の余地を残している。2011年にGollobらが初めてSQTSの診断基準を提唱した<sup>29)</sup>。QT延長症候群のSchwartzスコアのようにスコア化されている。QT間隔に加え、Jpoint-Tpeak間隔、既往歴、家族歴、遺伝子検査の所見を加味し、診断する。その後、診断基準は2013年にHRS・EHRA・APHRS合同ステートメントで発表され(Table 5)<sup>7)</sup>、2015年に欧州心臓病学会のガイドラインで示された<sup>30)</sup>。この2つではQT短縮所見のみでもSQTSと診断しえるため過剰診断する可能性がある。HRS・EHRA・APHRS合同ステートメントでは $QTc \leq 330 \text{ ms}$ 、欧州心臓病学会ガイドラインでは $QTc \leq 340 \text{ ms}$ がSQTSとなる。この点以外は2つの診断基準はほぼ同じである。いずれの診断基準でもBazettの心拍補正を用いている。日循ガイドラインでは、SQTSの診断基準は示されていないが、男性では $QTc < 330 \text{ ms}$ 、女性では $QTc < 340 \text{ ms}$ の場合はSQTSを疑う必要があると述べている<sup>6)</sup>。

## 3) 心電図診断

$QTc$ によるQT短縮の評価が最も重要であるが、以下の注意点がある。 $QTc$ は心拍補正法により異なる。Bazett補正では徐脈時はQT間隔を過剰補正してSQTSを過剰診断、頻脈時にはQT間隔を過小補正してSQTSを過小診断する懸念がある。一方Fridericia補正では頻脈時に過剰診断する懸念がある。また頻脈時には正常者とQT間隔がオーバーラップする可能性がある<sup>31)</sup>。このために心拍数60~80/分での評価が推奨されている。

またT波形も重要な所見で、T波形は遺伝子型で異なることが知られている。SQT1では高く、左右対

称的なT波形が多い。SQT2は様々であるが、SQT3では左右非対称なT波の報告が多い。詳細は別稿を参照いただきたい<sup>25)</sup>。

## 4) 負荷試験・ホルター心電図

運動負荷試験やホルター心電図においてはQT間隔が短縮し、正常に比し心拍数の変化に伴うQT間隔の変化が乏しいのが特徴である<sup>31)</sup>。ホルター心電図はAFの評価にも有用である。

## 5) 学校心臓検診での注意点

学校心臓検診のガイドラインでは、Bazett補正で $QTc < 330 \text{ ms}$ を1次検診の抽出基準としているが、小児でQT短縮と診断する基準は未確立であるとコメントがつけられている。健常な小児、特に思春期の男性ではQT短縮の頻度が高い。日本の学校心臓検診の報告では、男性の中学校1年生、高校1年生の $QTc$  (Bazett補正)の1パーセンタイルは、それぞれ337 ms, 325 msであり<sup>32)</sup>、成人中心のデータをもとに作成された診断基準では過剰診断となる可能性が高い。我々の経験では、学校心臓検診で抽出されたQT短縮例に繰り返し心電図を施行すると常にQT短縮を認める例は少なかった。前述の心電図診断の項で述べたQT間隔の過剰補正がその一因と推察された(未発表データ)。

## 6. リスク評価

リスク評価法は確立されていない。QT短縮の程度と重症度の関連は示されておらず、特に無症状例ではQT短縮の程度によるリスクの層別化には否定的な報告が多い。

## 7. 治療

生活管理や治療に関するエビデンスは乏しく、運動制限の有効性は示されていない。

日循のガイドラインではキニジンを選択薬に上げている<sup>6)</sup>。特にSQT1でQT間隔が正常化する例があり心イベント抑制効果が期待される<sup>26, 33)</sup>。ソタロールなどのIII群薬はSQT1に対するQT延長効果は乏しいが、他の亜型で効果が期待されている。

ICDが突然死防止に有用であるが、QTが極端に短縮しているため、T波をQRSと認識し誤作動する場合がある。日循のガイドラインでは<sup>6)</sup>、心肺蘇生の既往例と自然発作の持続性VT/VF既往例にICD植え込みを推奨し、突然死の家族歴のある無症状例には有用性が確立していないとしている。

Table 5 Expert consensus recommendations on SQTS diagnosis<sup>7)</sup>

1. SQTS is diagnosed;  
 $QTc$  (Bazett)  $\leq 330 \text{ ms}$
2. SQTS can be diagnosed;  
 $QTc$  (Bazett)  $< 360 \text{ ms}$   
and one or more of the following:
  - ① a pathogenic mutation
  - ② family history of SQTS
  - ③ family history of sudden death at age  $\leq 40$
  - ④ survival of a VT/VF episode in the absence of heart disease

Red font indicates differences from the European Society of Cardiology guideline<sup>30)</sup>.



## カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT)

### 1. 概要

カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT) は 1960 年に初めて報告された遺伝性不整脈である<sup>34)</sup>。若年者に多く、運動や情動ストレスが契機となって失神や突然死を引き起こす。安静時心電図での異常が少なく、交感神経刺激に伴い心室不整脈が出現する。心筋細胞内の Ca 過剰に伴う遅延後脱分極 (DAD) が不整脈の発生に関与している。現在まで複数の遺伝子異常が報告されている。

### 2. 疫学

CPVT の推定頻度は 10,000 人に 1 と言われている<sup>6)</sup>。我が国の集計では家族発症が 6% であった。また性差はないとされているが、我が国の集計では女性が約 3 分の 2 を占めた<sup>35)</sup>。若年で致死的な心イベントを起こすことが多い。初発症状が出現する年齢は 7~12 歳であり、40 歳までに 30% の CPVT 患者が心停止や突然死を起こす。

### 3. 病態生理

心筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態に関連する蛋白の遺伝子異常が原因で細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  増加が過剰となる。すると Na/Ca 交換系の forward mode (1 個の  $\text{Ca}^{2+}$  が細胞外へ、3 個の  $\text{Na}^{+}$  が細胞内へ移動) が活性化され、一過性内向き電流による DAD を機序とする不整脈が起こる。交感神経刺激時にはリアノジン受容体や L 型 Ca チャネルが活性化し、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  がより増加するため不整脈が起きやすくなる。

### 4. 遺伝子的背景

遺伝子解析が進み亜型に分類され、遺伝子型と表現型の関連が明らかになってきている。主な遺伝子型について下記の通り述べる。

CPVT1 はリアノジン受容体遺伝子 *RYR2* の変異が原

因である<sup>36)</sup>。リアノジン受容体は筋小胞体に存在する  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネルで、筋小胞体内に貯蔵された  $\text{Ca}^{2+}$  は収縮期にリアノジン受容体から細胞質内に放出される。CPVT1 ではリアノジン受容体の機能亢進により拡張期にも  $\text{Ca}^{2+}$  が細胞質内に漏出する。そのため細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が上昇し、DAD が起こる。CPVT の約半数をしめ、常染色体優性遺伝をするが、日本の報告では約 57% は孤発例であった<sup>37)</sup>。約 10% が突然死する。

CPVT2 はカルセクエストリン 2 遺伝子 *CASQ2* の変異が原因である<sup>38)</sup>。カルセクエストリンは筋小胞体内に存在する Ca 結合タンパクで、リアノジン受容体を安定化する。また Ca 貯蔵の役割もある。CPVT2 ではリアノジン受容体安定化の阻害による筋小胞体からの Ca 漏出や Ca 貯蔵の障害により、DAD が起こる。CPVT の約 1% を占める。10 歳までに全例発症し、突然死が約 40% と高率である。

さらに CPVT 関連疾患として以下の 2 つがある。LQT4 はアンキリン B をコードする遺伝子 *ANK2* の異常が原因である。QT 延長を認め、AF や徐脈、房室ブロックを起こす<sup>39)</sup>。アンキリン B は細胞膜構造タンパクでイオンチャネルを細胞膜につなぎとめる役割があり、Na/Ca 交換系などに様々な影響を与える。QT 延長をきたさず、運動負荷で CPVT を呈した例、洞機能不全を呈した例なども報告され、「アンキリン症候群」と呼ぶことある<sup>40)</sup>。LQT7 の原因遺伝子である *KCNJ2* の変異でも、QT 延長を認めず、CPVT を呈した症例が報告されている<sup>41)</sup>。

### 5. 診断

#### 1) 症状

運動中の失神や突然死が典型的であるが、情動ストレスや入浴に関連することもある。乳児突然死症候群の原因にもなりうる。安静時の心電図が正常なためにかんとして管理され、診断が遅れることもある。

#### 2) 診断基準

日循のガイドラインも HRS・EHRA・APHRS 合同ステートメントの診断基準に従っている (Table 6)<sup>6,7)</sup>。

Table 6 Expert consensus recommendations on CPVT diagnosis<sup>7)</sup>

1. CPVT is **diagnosed** in the presence of a structurally normal heart, normal ECG, and unexplained exercise or catecholamine-induced bidirectional VT or polymorphic ventricular premature beats or VT in an individual <40 years of age.
2. CPVT is **diagnosed** in patients (index case or family member) who have a pathogenic mutation.
3. CPVT is **diagnosed** in family members of a CPVT index case with a normal heart who manifest exercise-induced premature ventricular contractions (PVCs) or bidirectional/polymorphic VT.
4. CPVT **can be diagnosed** in the presence of a structurally normal heart and coronary arteries, normal ECG, and unexplained exercise or catecholamine-induced bidirectional VT or polymorphic ventricular premature beats or VT in an individual >40 years of age.



交感神経刺激で誘発される特徴的な心室不整脈や遺伝子変異が診断の鍵となる。

### 3) 心電図診断

安静時心電図では、徐脈傾向、U波が目立つなどのわずかな異常を認めることがあるのみで、CPVTの診断は困難である。心室不整脈は交感神経緊張時に出現する。QRS軸が180度変化する2方向性VTが特徴的で、多形性となることもある。しかし誘導によっては2方向性VTが確認できない場合や、軽症例では心室期外収縮の単発や2段脈のみ認める場合もある。運動時や興奮時に失神、心停止した若年者では先天性LQTSとの鑑別が困難な症例があるが、我々の検討から、蘇生直後のQT間隔は診断価値が乏しく、運動負荷終了直後にQT短縮する例はCPVTの可能性が高いことが示唆された<sup>42)</sup>。

### 4) ホルター心電図・負荷試験

運動負荷試験が診断に最も有用である。運動強度の増加と心拍数の上昇に伴い、上室頻拍や心室頻拍が出現し、頻度が増すのが典型的である。さらにVFとなる場合もある。ホルター心電図は、運動負荷ができない乳幼児や情動ストレス時の評価に有用である。エピネフリン負荷試験も運動負荷ができない症例には有用かもしれない。

### 5) 遺伝子検査

日循のガイドラインでは、不確定な症例には重要な診断方法であり、強く推奨しているが<sup>6)</sup>、まだ保険適応はない。

### 6) 学校心臓検診での注意点

安静時の心電図での異常は少ないため、心電図での抽出が困難な疾患であるが、家族歴、既往歴に注意する。若年突然死の家族歴や、運動や情動ストレスを契機とした一過性意識障害や痙攣の既往がある例には、安静時の心電図だけで判断せず、積極的に運動負荷心電図やHolter心電図を行うべきである。

### 6. リスク評価

エビデンスはまだ乏しいが、心停止の既往が最もリスクが高い<sup>43)</sup>。さらに低年齢での診断例もリスクが高い。

### 7. 治療

日循のガイドラインもHRS・EHRA・APHRS合同ステートメントに準じている<sup>6)</sup>。

#### 1) 生活管理

運動制限はCPVT全例に必須で、さらにストレスを避ける配慮も必要である。

### 2) 薬物療法

β遮断薬が第一選択薬で、次にフレカイニドが推奨される。β遮断薬は有症状のみならず、遺伝子異常を持つ無症状者も含めCPVT全例に第一選択薬として推奨される。β遮断薬の中でもナドロールなどの長時間作用薬が推奨される。CPVT101例を経過観察した報告では<sup>43)</sup>、β遮断薬を内服していないことが、心イベントの独立した予測因子であり、早期の治療が予後を改善させる可能性が示唆される。フレカイニドはβ遮断薬内服でも失神やVTを繰り返す症例に勧められる。ベラパミルをβ遮断薬に追加する効果は限定的である。

### 3) 非薬物療法

ICDは、可能な内科治療をすべて試みても効果がない例に推奨される<sup>7)</sup>。ただし、不適切作動に伴う痛みでVTが誘発される可能性がある。特に小児に対するICD植え込みは長期予後が不明であり、慎重にすべきである。近年のシステマティックレビューでは<sup>44)</sup>、CPVTの約3割にICDが植え込まれ、その約半数が1次予防目的であった。ICD植え込み症例の40%に適切作動があったが、20%に不適切作動があり、約1%はICD作動が誘因となったエレクトリカルストームで死亡していた。

交感神経切除術は、β遮断薬内服下でも失神、VTを繰り返す症例やβ遮断薬内服が困難な例は考慮してもよいかもしれないが<sup>7)</sup>、日本での保険適応はない。

## Brugada 症候群 (BrS)

### 1. 概要

Brugada 症候群 (BrS) は、1992年に初めて報告されたVFをきたす遺伝性不整脈である<sup>45)</sup>。12誘導心電図の右胸部誘導に特徴的なST上昇を認める。この所見はBrugada心電図とよばれるが、時に正常化する。若年から中年男性が夜間にVFを引き起こして突然死するのが典型例で、我が国のぼっくり病の原因と考えられている。SCN5Aなどの遺伝子異常の報告があるが、Brugada心電図やVF発生の機序には議論の余地がある。

### 2. 疫学

人種差があり、東南アジアに多い。成人を中心としたまとめでは男性が多く、本邦の報告では男性が95%を占める。Brugada心電図が初めて出現するのは30～40歳台が多く、突然死発生の平均年齢は50歳台である。一方、小児期には少なく、学童でのBrugada

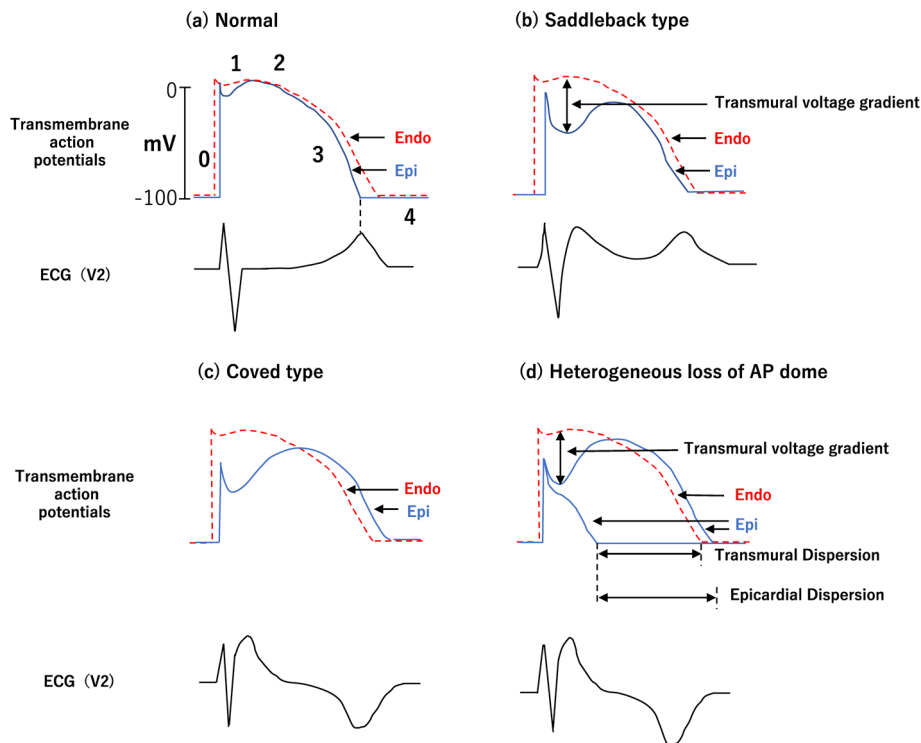


Fig. 5 Schematic representation of right ventricular epicardial action potential changes proposed to underlie the electrocardiographic manifestation and arrhythmogenicity of Brugada syndrome

Endo, endocardial cell; Epi, epicardial cell. Modified based on "Reference No.51".

心電図の頻度は0.005%程度と報告されている<sup>46)</sup>。また小児期では頻度の性差はほとんどない<sup>47)</sup>。小児症候例は少ないが、乳児期に発症する症例もあり<sup>48)</sup>、症候例の予後は悪い<sup>47)</sup>。

### 3. 病態生理

BrSの本体が、右室流出路心筋壁における再分極の不均一性であることが示唆され<sup>49)</sup>、Brugada心電図の特徴であるコブド型やサドルバック型のST上昇や催不整脈性の有力な成因論となっている。

右室流出路の心内膜 (endo) と心外膜 (epi) の活動電位波形には違いがあり、その電位差を12誘導心電図の右胸部誘導が記録していると捉えることができる。endoがepiより電位が高いと心電図の電位は陽性 (上昇) に、低いと陰性 (低下) となる。endoが先に脱分極するが、先に再分極するのはepiのため、活動電位持続時間はepiが短い。またepiがendoに比し $I_{to}$ が発達している。この違いは特に右室流出路で大きく、そのためendに比べepiで第1相から第2相でのノッチとドーム (AP dome) 形成が目立つ。しかしその電位差は比較的わずかなためSTはほぼ基線に記録される (Fig. 5a)。BrSでは相対的な内向き

電流の減少 (内向き電流の減少や外向き電流の増加) で、epiでのノッチが大きくなり、endoとの電位差が開きサドルバック型のST上昇が起こる (Fig. 5b)。相対的な内向き電流のさらなる減少でL型カルシウムチャネルの活性化が遅れ、ドーム形成が遅延し、endよりもepiの再分極が遅れるためT波が陰転化し、コブド型のST上昇に変化する (Fig. 5c)。またさらに相対的な内向き電流が減少すると、L型カルシウムチャネルが活性化されず、epiの第2相のドームが消失し、epiが早期に再分極する (Fig. 5d)。するとepiにおいて電氣的なばらつき (epicardial dispersion of repolarization) が増大するためphase2 reentryが起きる。 $I_{CaL}$ は自律神経の影響を受け、交感神経緊張低下や迷走神経緊張亢進で減少し、ST上昇とVFが誘発され则认为られている。

一方、右室流出路付近での伝導遅延などの脱分極異常が主な成因であるという意見もある<sup>50)</sup>。

### 4. 遺伝学的背景

*SCN5A*にNaチャネルの機能低下をもたらす遺伝子異常が報告された (BrS1)<sup>51)</sup>。Naチャネルの機能低下が心室筋の脱分極を障害し、再分極では相対的な

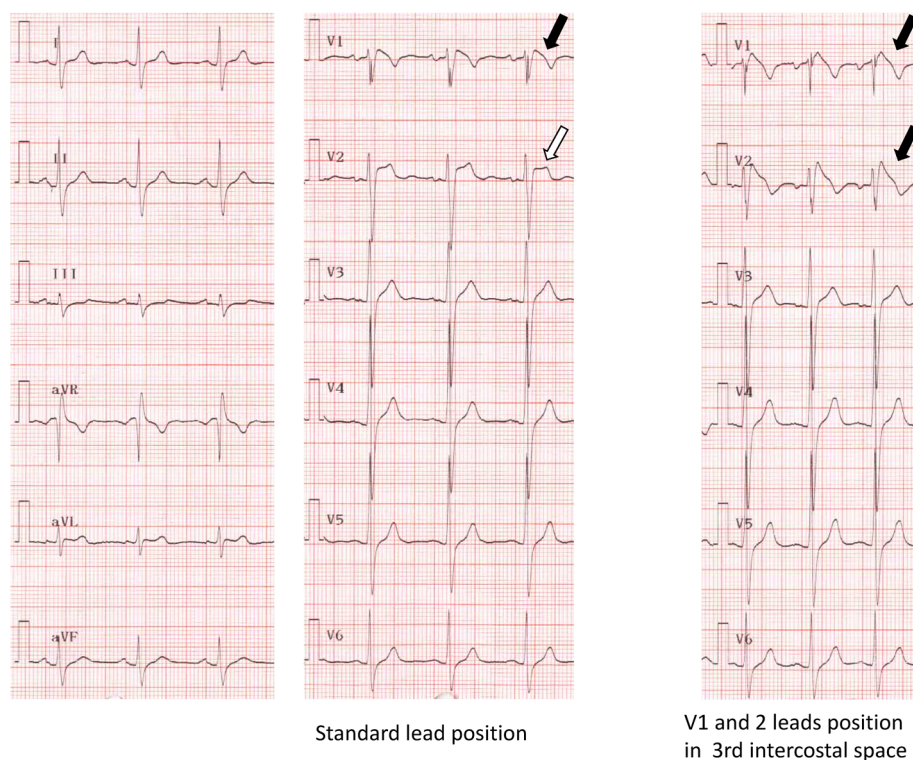


Fig. 6 Twelve-lead electrocardiograms of BrS

Black arrows indicate covered type ST elevation (type 1 Brugada electrocardiogram). A white arrow indicates saddleback type ST elevation (type 2 Brugada electrocardiogram).

内向き電流の減少を起こして病態に関与すると推察され、イオンチャネル病として捉えられた。現在では23の遺伝子異常 (BrS1-23) が明らかになっているが、BrS1が15~30%と最も頻度が高い。

しかし近年では、イオンチャネル病として捉えるだけでは説明がつかず、複数の修飾遺伝子や、炎症、繊維化など後天的要因・環境要因を含めて捉えるようになっていく。

遺伝子型と表現型の関連については、近年本邦からSCN5A変異と予後の関係が報告された<sup>52)</sup>。この研究では、SCN5A変異陽性群が陰性群に比し、初回心イベントの発生年齢が有意に低く、心イベント発生率が高かった。

## 5. 診断

### 1) 症状

失神、めまい、苦悶様呼吸、動悸、胸部不快感などがあり、安静時、睡眠時、食後に多い。特に小児では、発熱時に発症することが多く<sup>53)</sup>、熱性痙攣と誤診される例がある。

### 2) 診断基準

日本循環器学会のガイドライン<sup>6)</sup>ではBrSを心電

図所見で診断している。A：自然発生（正常肋間あるいは高位肋間記録）でのタイプ1 Brugada心電図、B：発熱による誘発（正常肋間あるいは高位肋間記録）でのタイプ1 Brugada心電図、またはC：薬剤負荷でタイプ1に移行したタイプ2またはタイプ3 Brugada心電図をBrSと診断する。さらに臨床歴の有無で有症候性BrSか無症候性BrSに分ける。

### 3) 心電図診断

Brugada心電図のST上昇はコブド型とサドルバック型に分類される。コブド型は、J点付近のST上昇を頂点として、水平部分をほとんど認めずに陰性T波に移行し (Fig. 6)、サドルバック型は、J点付近で上昇したSTが徐々に低下するが、基線まで復さずに引き続き陽性または2相性T波に移行する (Fig. 6)。

またBrugada心電図はタイプ1~3に分類される<sup>54,55)</sup>。タイプ1はJ点で2mm以上のST上昇のあるコブド型、タイプ2はJ点で2mm以上のST上昇のあるサドルバック型で、かつJ点から引き続くST部分が1mm以上を保ったままT波に移行するもの、タイプ3は、J点のST上昇が1mm未満でサドルバック型またはコブド型のものである。J点で1~2mmST上昇を示すものは分類されていない。



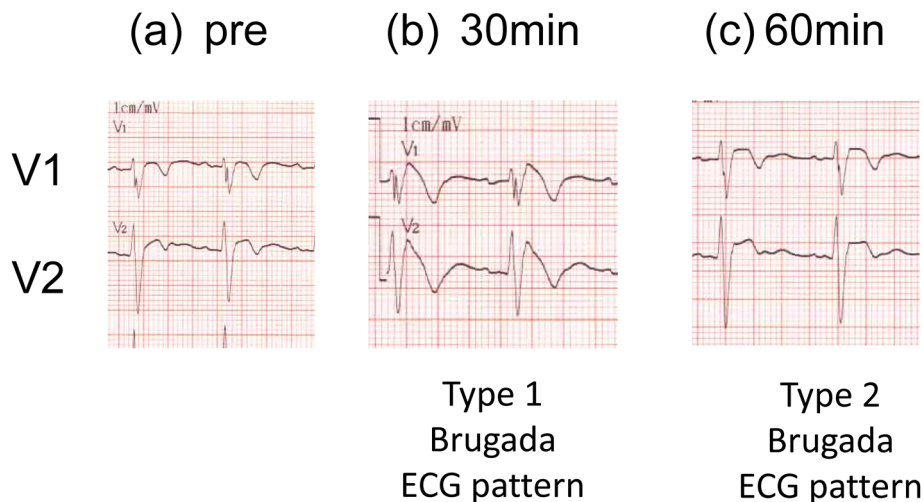


Fig. 7 An oral glucose tolerance test (OGTT) in a 10-years old with BrS  
ST segment elevation in leads V1 and 2 during OGTT. ECG, electrocardiogram.

通常の右胸部誘導 (V1, 2) の電極位置では Brugada 心電図を示さないが、第 2 肋間までの高位肋間記録で顕在化することがあるので BrS を疑う場合は必ず、V1, 2 の高位肋間記録をとる (Fig. 6)。前述通り診断基準にも採用されている。

#### 4) 学校心臓検診での注意点

学校心臓検診のガイドラインでは<sup>11)</sup>、タイプ 1 Brugada 心電図を抽出すべき所見とし、J 点が 0.2mV 以上のサドルバック型 Brugada 心電図を単独では必ずしも抽出しなくてもよい所見としている。Brugada 心電図は正常化することがあり、1 回の心電図で BrS を鑑別することはできない。安静時や睡眠中の若年突然死や BrS の家族歴、熱性けいれんや安静時の一過性意識障害の既往歴、洞機能不全、心房不整脈や伝導障害などの所見を持つ例には注意し、胸部誘導の肋間上げ心電図を積極的にとるべきである。

#### 5) ホルター心電図・負荷試験

BrS における ST 上昇には日差や日内変動があり、正常化している時もある。夕食後や夜間に Brugada 心電図が顕在化することが多いといわれ、12 誘導ホルター心電図で評価できる<sup>56)</sup>。また負荷試験も Brugada 心電図の顕在化に有用である。負荷試験には薬物負荷、運動負荷、経口糖負荷や満腹試験がある。運動負荷試験や満腹試験など、より生理的な方法でタイプ 1 Brugada 心電図を確認すること優先させ、それでも診断がつかない場合に薬剤負荷試験を行うべきである。薬剤負荷には Ia および Ic 群の Na チャネル遮断薬 (ピルジカイニドなど) が用いられ、負荷後にタイプ 1 Brugada 心電図を認めると陽性と判断される。

運動負荷では交感神経刺激により Brugada 心電図は改善するが、負荷終了後に副交感神経優位となり、Brugada 心電図が顕著になることがある<sup>57)</sup>。経口糖負荷試験<sup>58)</sup>や、短時間に多くの食物を摂取する満腹試験<sup>59)</sup>でも Brugada 心電図が顕在化することがある (Fig. 7)。

#### 6. リスク評価

成人例を中心とした検討がなされ、臨床所見の重要性が示唆されている。心肺停止や VF の既往例が最もリスクが高く、不整脈源性失神の既往例のリスクは心停止や VF の既往例の 1/4、無症候例のリスクは不整脈源性失神の既往例の 1/4 とされている<sup>60, 61)</sup>。無症候例の年間イベント発生率は 0.5% と低いが<sup>61, 62)</sup>、イベントの多くは心停止または突然死である。さらに無症候例では、臨床歴、家族歴、遺伝子検査結果をリスク評価の参考となる<sup>6)</sup>。小児では、欧州の BrS 128 例の検討した報告があり<sup>47)</sup>、症候例に洞機能不全、心房不整脈や伝導障害の合併が多かった。また予後が悪いのは、症候例と自然発生のタイプ 1 心電図を示す例であった。我が国の BrS 小児例の予後やリスクは不明であり、その解明が待たれる。

#### 7. 治療

##### 1) 生活管理

小児では発熱が心イベントの誘因となることが多いため発熱時は解熱剤を積極的に使用し、解熱をはかる。



## 2) 薬物療法

薬物療法はICDに比較して不確実であるが、ICD植え込み適応があるができない例や、ICD植え込み例のVF予防のために必要である。VF予防として最もエビデンスがあるのはキニジンで、VFストームではイソプロテレノールが有効である。

## 3) 非薬物療法

ICD植え込みがBrS患者の突然死予防の有効性を証明された唯一の治療法である。日循のガイドラインでは<sup>6)</sup>、心肺停止蘇生歴またはVF既往のタイプ1 Brugada心電図例はICD植え込みのクラスIの適応であり、タイプ1 Brugada心電図に加えて不整脈原性失神(尿失禁を伴うことが多く、非不整脈原性失神に特徴的な誘因を伴わない)あるいは苦悶様呼吸を有する例はクラスIIaのICD適応とされた。成人例を中心とした研究でICD植え込んだBrSの適切作動は年間2.6%であったのに対し、不適切作動を含むICD関連合併症の発生率が8.9%と高いと報告された<sup>63)</sup>。小児ではさらにICDの合併症が多い、成人のデータに基づくICD植え込み適応を当てはめるのは慎重になるべきである。

カテーテルアブレーションの有効性も報告され始めたが、日循のガイドラインでは薬物抵抗性VFストーム症例やICD頻回適切作動例への有用性が確立していないとしている。小児例は限られているが、ICD植え込みと同時にアブレーションを行った3歳例が2018年に報告された<sup>64)</sup>。

## 謝 辞

症例情報を提供してくださった滋賀医科大学 堀江稔先生、大野聖子先生に深謝申し上げます。

## 利益相反

本論文について、開示すべき利益相反(COI)はない。

## 引用文献

- 1) Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al: Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; **120**: 1761-1767
- 2) Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al: Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; **6**: 932-938
- 3) Mitani Y, Ohta K, Ichida F, et al: Circumstances and outcomes of Out-of-Hospital cardiac arrest in elementary and middle school students in the era of public-access defibrillation. *Circ J* 2014; **78**: 701-707
- 4) Fukuyama M, Wang Q, Kato K, et al: Long QT syndrome

- type 8: Novel CACNA1C mutations causing QT prolongation and variant phenotypes. *Europace* 2014; **16**: 1828-1837
- 5) Harada M, Suzuki H, Ohno S, et al: Dynamic QT Changes in Long QT Syndrome Type 8. *Circ J* 2019; **83**: 1614 [Epub ahead of print]
- 6) 日本循環器学会：遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_aonuma\\_d.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_aonuma_d.pdf)
- 7) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al: 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
- 8) Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R: Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; **5**: 868-877
- 9) Aziz PF, Wieand TS, Ganley J, et al: Genotype- and mutation site-specific QT adaptation during exercise, recovery, and postural changes in children with long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; **4**: 867-873
- 10) Tester DJ, Schwartz PJ, Ackerman MJ: Congenital long QT syndrome, in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde AAM (eds): *Electrical Diseases of the Heart*. London, Springer, 2013, pp 439-468
- 11) 日本循環器学会：学校心臓検診のガイドライン(日本循環器学会/日本小児循環器学会合同ガイドライン). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016\\_sumitomo\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016_sumitomo_h.pdf)
- 12) Odening KE, Koren G: How do sex hormones modify arrhythmogenesis in long QT syndrome? Sex hormone effects on arrhythmogenic substrate and triggered activity. *Heart Rhythm* 2014; **11**: 2107-2115
- 13) Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, et al: Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2008; **117**: 2184-2191
- 14) Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, et al: Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA* 2006; **296**: 1249-1254
- 15) Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al: Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 329-337
- 16) Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, et al: Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers present late onset but severe symptoms. *Circ J* 2016; **80**: 696-702
- 17) Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al: Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: A nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; **3**: 10-17
- 18) Liu JF, Jons C, Moss AJ, et al: International Long QT Syndrome Registry: Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 941-950
- 19) Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, et al: Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 51-59
- 20) 日本学校保健会：学校心臓検診の実践：スクリーニングから管理まで。平成24年度改訂，東京，日本学校保健

- 会, 2013
- 21) Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al: Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: Higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**: 2092–2099
- 22) Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, et al: Pronounced shortening of QT interval with mexiletine infusion test in patients with type 3 congenital long QT syndrome. *Circ J* 2016; **80**: 340–345
- 23) Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, et al: Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm* 2015; **12**: 596–603
- 24) Jacobs A, Knight BP, McDonald KT, et al: Verapamil decreases ventricular tachyarrhythmias in a patient with Timothy syndrome (LQT8). *Heart Rhythm* 2006; **3**: 967–970
- 25) 鈴木 博: QT 短縮と QT 短縮症候群. *日小児循環器学会誌* 2019; **35**: 9–17
- 26) Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, et al: Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 587–595
- 27) Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, et al: Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 1300–1308
- 28) Morphet JA: The short QT syndrome and sudden infant death syndrome. *Can J Cardiol* 2007; **23**: 105
- 29) Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD: The short QT syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 802–812
- 30) Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al: ESC Scientific Document Group: 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; **36**: 2793–2867
- 31) Giustetto C, Scrocco C, Schimpf R, et al: Usefulness of exercise test in the diagnosis of short QT syndrome. *Europace* 2015; **17**: 628–634
- 32) Hazeki D, Ninomiya Y, Ueno K, et al: Tentative screening criteria for short QT interval in children and adolescents. *Circ J* 2018; **10**: 2627–2633
- 33) Suzuki H, Hoshina S, Ozawa J, et al: Short QT syndrome in a boy diagnosed on screening for heart disease. *Pediatr Int* 2014; **56**: 774–776
- 34) Lieve KV, van der Werf C, Wilde AA: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ J* 2016; **80**: 1285–1291
- 35) Ai T, Ohno S, Hasegawa K, et al: Gender differences in the inheritance mode of RYR2 mutations in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients. *PLoS One* 2015; **10**: 10
- 36) Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al: Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; **103**: 485–490
- 37) Kawamura M, Ohno S, Naiki N, et al: Genetic background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circ J* 2013; **77**: 1705–1713
- 38) Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, et al: Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: Clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001; **103**: 2822–2827
- 39) Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al: Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; **421**: 634–639
- 40) Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C, et al: A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 9137–9142
- 41) Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, et al: Functional and clinical characterization of KCNJ2 mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002; **110**: 381–388
- 42) Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, et al: Differential diagnosis between catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT syndrome type 1-modified schwartz score. *Circ J* 2018; **82**: 2269–2276
- 43) Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al: Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009; **119**: 2426–2434
- 44) Roston TM, Jones K, Hawkins NM, et al: Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A systematic review. *Heart Rhythm* 2018; **15**: 1791–1799
- 45) Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 1391–1396
- 46) 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
- 47) Gonzalez Corcia MC, Sieira J, Sarkozy A, et al: Brugada syndrome in the young: An assessment of risk factors predicting future events. *Europace* 2017; **19**: 1864–1873
- 48) Suzuki H, Torigoe K, Numata O, et al: Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; **11**: 1277–1280
- 49) Antzelevitch C: The Brugada syndrome: Ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; **12**: 268–272
- 50) Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, et al: Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: High-resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2074–2085
- 51) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; **392**: 293–296
- 52) 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. *Circulation* 2017; **135**: 2255–2270
- 53) Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al: Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 2007; **115**: 2042–2048
- 54) Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al: Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology: Proposed diagnostic

- criteria for the brugada syndrome. *Circulation* 2002; **106**: 2514–2519
- 55) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al: Brugada syndrome: Report of the second consensus conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; **111**: 659–670
  - 56) Nishizaki M, Sakurada H, Mizusawa Y, et al: Influence of meals on variations of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; **19**: 62–68
  - 57) Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, et al: Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 1576–1584
  - 58) Nishizaki M, Sakurada H, Ashikaga T, et al: Effects of glucose-induced insulin secretion on ST segment elevation in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; **14**: 243–249
  - 59) Ikeda T, Abe A, Yusu S, et al: The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; **17**: 602–607
  - 60) Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al: Risk stratification in brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 37–45
  - 61) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al: Long-term prognosis of patients diagnosed with brugada syndrome. *Circulation* 2010; **121**: 635–643
  - 62) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al: Brugada Syndrome Investigators in Japan: Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1–V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; **2**: 495–503
  - 63) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, et al: Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: A multicenter study. *Circulation* 2006; **114**: 2317–2324
  - 64) de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis GG, et al: Concomitant Brugada syndrome substrate ablation and epicardial abdominal cardioverter-defibrillator implantation in a child. *HeartRhythm Case Rep* 2018; **4**: 214–218