



白井 伸一 氏

と思います。心肺蘇生講習は心臓マッサージ(胸骨圧迫)を練習するだけでなく、早く通報することも含まれています。目撃者ができるだけ早く連絡してくれることが、より多くのVF例を蘇生可能な状態で病院に搬送できるのではないかと考えます。

**白井** 私も、そう思います。血行再建ができれば、心機能は良好のまま保たれますが、速やかなbystander CPRがないと最終的には脳にダメージをきたしてしまいます。脳低温療法も、心拍再開後、適応となるのは10%前後しかないことが複数の研究で報告されています。ですから、やはりBLS(Basic Life Support)が重要であり、一般市民への啓発が不可欠だと思います。

**野々木** 日本でもAMI直後のVF発症率が高いことを、私たち循環器医が認識し、BLSの重要性を広くアピールしなければならぬと思います。そうすればVFに対する治療のチャンスも増えてくるのではないかと。

**ニフェカラントによる致死性不整脈治療**

▣ primary VF、delayed VFともに有効

**野々木** AMIでは発症直後に発生するprimary VFと、入院後1週間から10日目ぐらいに発生するdelayed VT(心室頻拍)/VFがありますが、どちらが治療に難渋しますか。

**田原** primary VFのほうが、電氣的除細動のみで

治療できる場合が多いです。それだけで除細動できなかった症例には、ニフェカラントを使用しています。当診療圏では院外CPA例は年々増加し、それに比例してVFの頻度も増えているのですが、病院到着時にニフェカラントを必要とする症例は、2003年をピークに減っています(表1)。その背景には、2003年に救命士が現場で医師の指示なく除細動ができるようになったこと、2004年に自動体外式除細動器(AED)が解禁されたこと、2006年6月から横浜市では救急隊に加え直近の消防隊が同時に出動し、両者が現場で連携して治療する「PA連携」が導入されたことがあります。すなわち、現場で除細動される症例が増えてきたのです。

今後は、『日本版救急蘇生ガイドライン』(2006)によりたえまない心臓マッサージ(胸骨圧迫)が浸透していくでしょうから、院外CPAで救急隊が現場で確認できるVF症例が増加することが予想されます。このことは現場で電氣的除細動により自己心拍が再開する症例が増加することが予想されますが、電氣的除細動抵抗性の症例も増加することが予想され、病院到着時にニフェカラントを必要とする難治性のVF症例も増えてくるのではないかと考えます。

**野々木** 病院に搬送されてきたときに、心拍が再開されている症例は何割ぐらいですか。

**田原** 現時点では救急隊によりVFが確認された

表1. 院外CPAに対するニフェカラント使用例の年次推移  
(横浜市立大学附属市民総合医療センター高度救命救急センター)

	(院外CPA)	ニフェカラント 使用例	生存入院	生存退院	社会復帰
2001年7月～	(164例)	4例	2例 (50%)	0例 (0%)	0例 (0%)
2002年	(335例)	17例	11例 (65%)	8例 (47%)	2例 (12%)
2003年	(347例)	31例	23例 (74%)	9例 (29%)	4例 (13%)
2004年	(362例)	21例	10例 (48%)	2例 (10%)	1例 (5%)
2005年	(383例)	20例	11例 (55%)	2例 (10%)	0例 (0%)
2006年	(394例)	10例	3例 (30%)	1例 (10%)	0例 (0%)
合計	(1985例)	103例	60例 (58%)	22例 (20%)	7例 (7%)



田原 良雄 氏

CPA症例は全体の約15%で、そのうち院外で電氣的除細動により自己心拍が再開する症例は約1割ですから、院外CPA全体から言えば約1%が病院到着前に自己心拍を再開することになります。

野々木 まだ低率なのですね。では、delayed VT/VFについてはいかがですか。

田原 再灌流療法が行われていると、発生する頻度は低いですね。

野々木 私も、再灌流療法が導入されてから減ってきたと思います。白井先生は、delayed VT/VFを経験されますか。

白井 年間4、5例です。これらは、入院して血行再建を行い、補助循環を挿入しているにもかかわらず発生する非常に難治性のVFで、以前は年に20例程度がelectrical storm状態になってしまい、再度造影しても閉塞はない、原因が分からないという状況でした。それがニフェカレント導入により、約7割減少させることができました。

野々木 delayed VT/VFの治療に、ニフェカレントが重要であるということですね。

### 副作用回避にはモニタリングが不可欠

野々木 では、安田先生、そのニフェカレントの特徴を

まとめていただけますか。

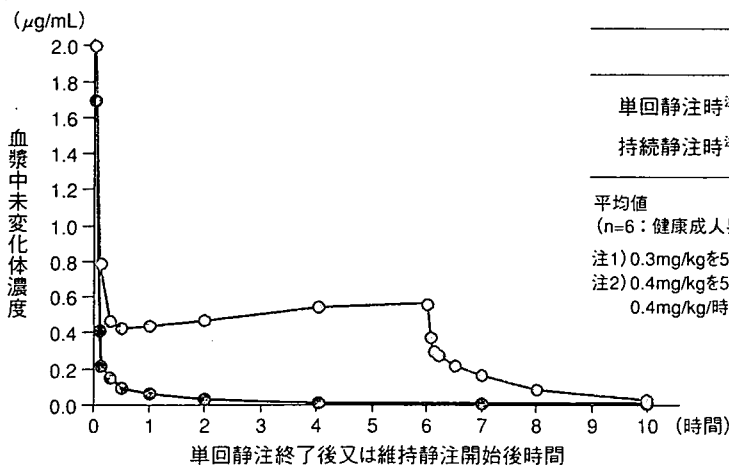
安田 まず、ニフェカレントは純粋なカリウムチャネル遮断薬です。アミオダロンはβ受容体遮断作用やナトリウムチャネル抑制作用などマルチチャネル遮断薬で、この点が大きな違いです。

また、delayed VT/VFは低心機能例で発生することが多いですので、ニフェカレントはnegative-inotropic effect(陰性変力作用)が少ないという点も大きな特徴です。さらに、半減期が60~90分と短いため(図1)<sup>2,3)</sup>、全身の代謝が低下した重症例あるいはQTが延長した例に対し、オンあるいはオフが比較的早いという利点もあります。

野々木 急性期の心機能低下例に対して、陰性変力作用が少ないという特徴はメリットですね。

しかし、ニフェカレントの薬剤性副作用としてQT延長やTorsades de pointesが挙げられます。半減期が短いということですが、ニフェカレントの効果はどのくらいで消失するかと考えてよいでしょうか。

安田 症例によってはCPAや心不全の状態があり、全身の代謝も低下していますので、健常人での半減期よりは長く見積もる必要があります。Torsades de pointesになったときは、もちろんニフェカレントをいったん切ることが必要になってきますが、2~3時間は観察



	$T_{1/2\beta}$ (hr)
単回静注時 <sup>注1)</sup>	1.53±0.23
持続静注時 <sup>注2)</sup>	1.15±0.08

平均値  
(n=6:健康成人男子)  
注1) 0.3mg/kgを5分間かけて静注した。  
注2) 0.4mg/kgを5分間かけて静注し、引き続き0.4mg/kg/時間を6時間静注した。

図1. ニフェカレントの血中濃度の推移と半減期<sup>2,3)</sup>



安田 聡氏

したほうがよいと思います。

**野々木** 治療効果を期待すると、ある程度QTを延ばす必要があると思うのですが、いかがですか。

**安田** 効果のあった症例と、なかった症例でQTの延び方を検討したのですが、効果があった症例ではQTが平均25%延長し、効果がなかった症例では同じ用量を使用してもQTは延びませんでした。ですから、ある程度QTを延ばす必要はあると考えますが、どこまで延ばすかについては注意が必要です。

**野々木** Torsades de pointesの発生は、QT延長の度合いで予測できるものですか。

**安田** これについては、Torsades de pointesを発生した症例で、発生前、ボース投与直後、さらに発生時点でのQTを調べたところ、ボース直後のQTcは500~550msecぐらいまで延長し、その後、時間経過とともに延び、発生時点では600msecを超えていました。この結果から、550msec前後がイエローゾーン、600msecを超えたらレッドゾーンと考えています(図2)<sup>4)</sup>。

**白井** 私たちも同じような指標でマニュアルを作成しています。ニフェカントは、ボースが0.3mg/kg、維持は0.2mg/kg/hrとちょっと少なめに投与を開始しているのですが、最初の12時間は3時間ごと、12時間後からは6時間ごとに心電図のチェックと血圧を測定し、QTcが500~550msecなら現状維持、550msecを超えたら半分に減量、600msec以上なら中止としています(表2)。

**田原** 私たちのところもほぼ同じですね。自己心拍が再開して入院できた症例は3時間ごとに12誘導心電図でQTcを測定し、450~550msecならば維持をし、550msecを超えれば体重当たり0.1mgずつ減量しています。

安田先生がおっしゃったように、よく効く症例というのはQTが延長していますので、3時間ごとに体重当たり0.1mgずつ減量していくと、その日のうちに切ることができます。

**野々木** そうすると、救急現場でも除細動できたあと

はQTcをモニタリングし、550msecを超えないように維持用量を調節することが必要ですね。漫然と使っているとTorsades de pointesを起こすかもしれませんが、切れ味はよいので、うまくモニタリングすれば非常によい薬剤だということですね。

ニフェカントを長期に使うことは、少ないのでしょうか。

安田先生、いかがですか。

**安田** 症例にもよりますが、低心機能に心不全を合併するような例ではカテコラミンなどさまざまな影響で心

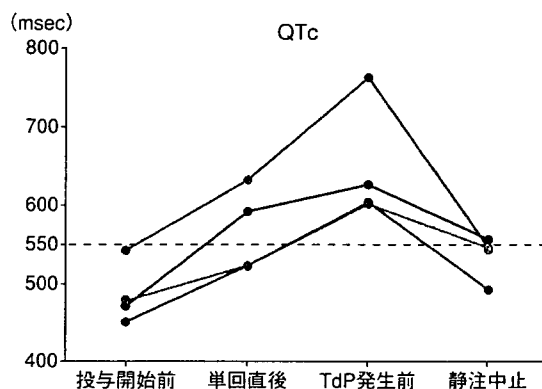


図2. ニフェカントによるTorsades de pointesの発生例のQTc延長<sup>4)</sup>

表2. TdP回避のための監視体制と対処

〈投与開始後時間〉 最初の12時間または 投与量変更時	〈ECGチェック〉 3時間毎	
12~24時間	6時間毎	
24~48時間	12時間毎(2回/日)	
48時間以降	24時間毎(1回/日)	
〈QTc測定時の指示・対処〉		
QTc(秒)	指示	対処
≤0.55	続行	維持
>0.55	Dr.call	減量
>0.60	Dr.call	中止

①低用量のニフェカントから(特に維持静注)開始する。

②CCUの状況下で経時的な心電図監視(QTc測定)を行う。

③血清K値が3.5を切らないように注意する。

室性不整脈の再発が起りやすいので、急性期はニフェカントを使用し、その後アミオダロンの経口薬に置き換える方法が考えられます。

**野々木** ショートアクティングのニフェカントで急性期を乗り越え、もし長期的に必要な場合にはアミオダロンの経口薬を使うという方法ですね。

**安田** はい。アミオダロンのβブロッカー作用が、逆にプラスとして関係してくるだろうと思います。

**野々木** 分かりました。ニフェカントは非常に切れ味がよいのですが、薬剤性の副作用を回避するためには漫然と使わず、数時間ごとに12誘導心電図でQTcをモニターし、その値を見て対応することが重要かと思えます。

#### □発作停止率、再発抑制率ともに良好

**野々木** ニフェカントの効果について、どのような症例に対してどの程度の効果があるのか、まず白井先生からお聞かせください。

**白井** 私たちの場合、ニフェカントはCCUにおいてelectrical stormの状態でリドカインや硫酸マグネシウムでも止まらない心室性不整脈に使うことが最も多いです。症例としては、AMI急性期のVF、陳旧性心筋梗塞や劇症型心筋炎のVT/VFが止まらないような例です。また、PCPS挿入後でも起こってくるVFが結構多く、これに対してもニフェカントはよく効きます<sup>5)</sup>。

実際、PCPSを挿入しても90%の症例でVFを発生し電気的除細動を頻回に必要としましたが、ニフェカントを使用することでVF発生率は22%にまで減少させることができました。

急性期の効果は発作停止率が70%、再発防止率は80%近い成績を得ています。

**野々木** 電気的除細動に反応しない難治のVFに対するニフェカントの停止効果70%は、従来のリドカイン治療では20%程度ですから、高い効果が得られていると言えますね。

**安田** 私が前に所属していた国立循環器病センター

のデータでもニフェカントの効果は高く、ACSの16例中12例でTorsades de pointesの発生もなくVT/VF予防効果が得られています。これらの症例は左室駆出率29%で、また半数が透析中で、全例に血行再建を施行していました。残りの4例ではTorsades de pointesが一過性に発生し、投与中止で回復しています。元々のVTは停止しており、かなり厳しい症例にも効果が高かったという結果です<sup>4)</sup>。

**野々木** 田原先生のところではいかがですか。

**田原** 2001年7月～2006年12月までの院外CPA 1985例のうち103例のVFにニフェカントが必要となり、そのうち生存入院は60例、58%でした(表1)。日本では、院外CPA症例の平均生存入院率は約30%というのが現状です。

**野々木** 海外のアミオダロンの多施設臨床試験ARRESTでの生存入院率は約20%ですので<sup>6)</sup>、それと比べると高い生存入院率ですね。

田原先生のヒストリカルコントロールでリドカインと比較したスタディでは、どのような結果でしたか。

**田原** 救急隊が現場到着時にVFを認め、救急現場を含め電気的除細動を3回施行しても、除細動できないVF症例を難治性VF症例とし、リドカイン使用症例(1997年1月～2001年6月)とニフェカント使用症例(2001年7月～2004年12月)を比較したところ、生存入院率はニフェカントで67%、リドカインでは37%でした(図3)<sup>7)</sup>。

**野々木** アミオダロンとリドカインの比較をしたALIVEでは生存入院率はアミオダロン23%、リドカイン12%で、リドカインの数値が低いのですが<sup>8)</sup>、田原先生のスタディと何が違うと思われますか。

**田原** 私たちのスタディではbystander CPRの率が約40%とALIVEに比べて高く、VFが持続していることが1つ考えられます。

**野々木** ありがとうございます。それぞれ異なる病態の症例ですが、ニフェカントはいずれも60～70%と高い有効率を示していると言えます。

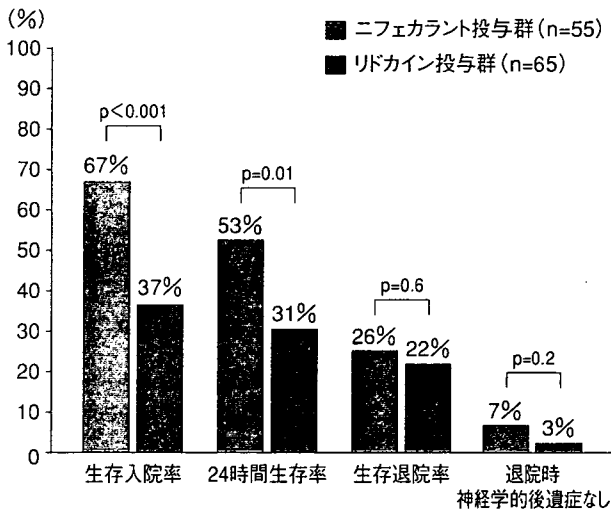


図3. 生存率に対する薬剤の影響<sup>7)</sup>

#### □ 用量の見直しが必要なケースも

**野々木** このように高い有効率を示すニフェカレントですので、広く臨床で活用できるよう国際ガイドラインに載せたいのですが、エビデンスが少ないのが現状です。今後、多施設臨床試験などを行う上で、使い方や用量に提案があれば教えてください。

**安田** 国立循環器病センターのCCUでは主として再発予防に使用しています。承認用量は維持静注では0.4mg/kg/hrですが、実際は平均で0.2mg/kg/hrと少ない用量を使用していました。その理由は、集中治療室では低心機能で腎不全や肝機能障害などの合併症を引き起こしている症例が多いからです。まず少ない量からスタートし、VT/VFの起こり方やQTの延び方を観察しながら増量していく、あるいはQTが著しく延びてくれば逆に減量します。

**野々木** 多めの量を使うことはないのですか。

**安田** より慢性の器質的な心疾患や移植待機の特発性拡張型心筋症、あるいは陳旧性心筋梗塞のように、いろいろな薬が使われてきて既にアミオダロン経口薬が投与されているにもかかわらず不整脈を発生した症例では考慮すべきかと思いますが、虚血性心疾患の

急性期ということを考えると、虚血の影響で既にQTも延びていますので、この場合も低用量から開始すべきかと考えます。

**野々木** ローディング(負荷静注)は、必要だと思われませんか。

**安田** この薬の特徴からしても、ローディングをして維持静注するほうが血中濃度を保ちやすいでしょうし、ローディングすることでQTの反応も見ることが出来るメリットもあると思います。

**野々木** ローディングの用量は、どれくらいがよいでしょう。

**安田** 承認用量は0.3mg/kgですが、私たちは半量の0.15mg/kg、あるいは3分の1量の0.1mg/kgを使うことが多いです。

**白井** 私たちは通常は0.3mg/kgのローディングを行い、維持量は0.2mg/kg/hrと少なめの量で静注を行っています。ニフェカレントを使わなければ止まらないようなVF例は、腎不全がベースにある例や心房細動ですぐに心不全になるような症例、またおそらく既にIc群も使っているでしょうから、少量で状態を確かめながら投与することが大事だと思います。

**野々木** 田原先生、CPA例での用量はいかがでしょうか。

**田原** CPA状態の患者さんと、そうではない患者さんでは血行動態が違い、心臓マッサージ(胸骨圧迫)中の心拍出量は正常値の1/4~1/3と言われているので、心臓マッサージ(胸骨圧迫)中か否かで分けて考える必要があります。つまり、CPAではない症例は少量でいいかもしれませんが、CPA例では初回量として0.3mg/kgは必要と考えています。

SOS-KANTOでニフェカレントとリドカインの多施設共同研究を一昨年からはじめており、そこではニフェカレントは0.15mg/kgをボース投与し、5分間隔をあけて追加ボース投与し、2回の投与の間に一度、電氣的除細動を行っています。症例数はまだ10例ずつぐらいですが、初回の投与で除細動できる症例はまだ少ないです。ですから、ニフェカレントの半減期が短い

ことを考慮に入れると、初回用量をもっと増やすことで、より早期の除細動につながるかもしれません。

野々木 そうですね。CPA例に対する単回静注の用量については、検討の余地があるかもしれませんね。

□アミオダロン静注との使い分けも今後の課題

野々木 最後に、今後、日本にもアミオダロンの静注が導入されると、ニフェカレントとの使い分けが必要になってきます。どのように使い分ければよいでしょうか。

白井 CCUで、あるいはAMIの急性期においては、心機能への影響を考えるとニフェカレントのほうが使いやすいと思います(図4)<sup>9)</sup>。

野々木 アミオダロンはマルチチャンネル遮断薬でβ遮断作用がありますので、心機能の状態によって使い分けることになるでしょうか。安田先生、いかがですか。

安田 基本的には心機能が悪い症例が大多数ですが、心機能がよいにもかかわらずVT/VFが発生する場合は、心筋自体にかなり問題があると考えられます。その点でも、ポンプ機能に悪影響が少ないニフェカレントを使うケースが多くなるのではないかと思います。

アミオダロン静注は日本でも承認されたものの、現時点では発売はされておらず、また海外で使用されているVT/VFの停止を目的としたボース投与の用量は日本では承認されていません。またARRESTの報告では、アミオダロン静注により心拍が戻ったものの徐脈や血圧低下に対して追加処置を要した症例がそれぞれ41%、59%であったと報告されていますから<sup>6)</sup>、やはり救急治療薬としてはニフェカレントのほうが利点はあるかと思えます。

野々木 先ほど安田先生がご提案されたように、ニフェカレントからアミオダロン経口薬に切り替えていく際に、アミオダロン経口薬は効果発現に時間がかかるので、アミオダロン静注薬をブリッジとして使う方法が出てくるかもしれません。

使い分けについては、私たち循環器医がきちんと評

【対象】

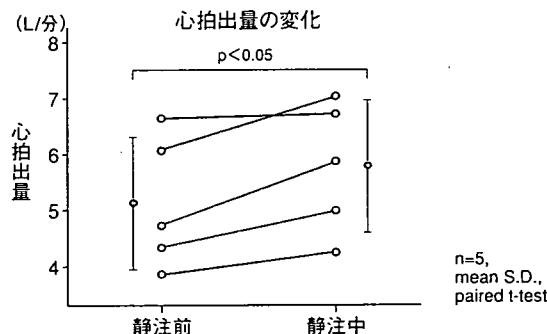
- ・既存の抗不整脈薬でコントロール困難な持続性心室頻拍患者
- ・基礎心疾患：OMI 1、DCM 1、HCM 2、心室中隔欠損症 1
- ・NYHA：I(1)、II(4)
- ・左室駆出率 20~48.7%(平均36.7%)

【投与量】

- ・NIF 0.3~0.5mg/kg/5分+0.6~1.0mg/kg/hr

	静注前	静注中	
心拍出量(L/分)	5.13±1.18	5.77±1.17	p<0.05
心係数(L/分/m <sup>2</sup> )	2.97±0.77	3.41±0.73	p<0.05
平均右房圧(mmHg)	2.90±1.98	3.80±2.95	N.S.
肺動脈楔入圧(mmHg)	7.40±4.99	7.20±4.78	N.S.
肺動脈収縮期圧(mmHg)	23.0±9.1	23.2±12.8	N.S.
肺動脈拡張期圧(mmHg)	8.2±4.3	9.8±6.5	N.S.

n=5, mean S.D., paired t-test



n=5, mean S.D., paired t-test

図4. 心機能を抑制しないニフェカレント<sup>9)</sup>

価しなければならないと思います。そのためにも今後、CPAのVF例も含めアミオダロンとニフェカレントを比較するなど検討を重ね、国際発信していかなければならないと思います。本日は実践的なお話を伺うことができ、非常に有益であったと思います。ありがとうございました。

□ □ □

<参考文献>

- 1) SOS-KANTO Committee : Circ J : 69, 1157-1162, 2005
- 2) 加藤貴雄ほか : 臨床医薬 : 13(7), 1659-1674, 1997
- 3) 加藤貴雄ほか : 臨床医薬 : 13(7), 1675-1687, 1997
- 4) Ohashi J et al : J Cardiovasc Pharmacol : 48(6), 274-279, 2006
- 5) Ando J et al : Int Heart J : 46, 647-656, 2005
- 6) Kudenchuk P J et al : N Engl J Med : 341, 871-878, 1999
- 7) Tahara Y et al : Circ J : 70, 442-446, 2006
- 8) Dorian P et al : N Engl J Med : 346, 884-890, 2002
- 9) 大西 哲ほか : 臨床医薬 : 13(7), 1759-1771, 1997

ニフェカラントあるいはリドカインを投与し、停止効果および電気的除細動閾値低下効果に関する有効性と安全性を検討することを目的とした多施設共同前向き観察研究である。

## ■RELIEF試験のプロトコール

対象は2回以上の電気的除細動施行後にVFあるいはVTが停止しない患者で、年齢・性別、基礎疾患(QT延長症候群は除外)は問わない。ニフェカラントあるいはリドカインを単回静注し、不整脈の停止状況を確認し、停止しない場合には電気的除細動および心肺蘇生を継続する(図2)。一次評価項目は調

査薬投与後、調査薬投与+電気的除細動追加施行後における不整脈停止率とし、副次評価項目は、1ヵ月後の生存率に加え、該当症例がCCUあるいはICU収容例であれば、一般病棟への転床率とした。

本試験は、各参加施設が日常診療のなかでどちらを第一治療薬として使用しているかを予め事務局に登録し、施設ごとにクラスター化を行うことで調査薬選択のバイアスを減らすよう努めている。2005年7月から2008年3月までに100例登録を目標とし、2007年4月現在全国41施設が参加登録され、試験が行われている。

## ■おわりに

本研究は、1例1例非常に稀な症例の集積から成り立っており、ぜひとも多くの施設から症例が登録され、日本から世界に発信できる結果をだしたいと考えている。

### ●文献

- 1) 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7.2: Management of cardiac arrest. Circulation 2005;112:IV-58-66.
- 2) Kudenchuk PJ, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. N Engl J Med 1999;341:871-8.
- 3) Dorian P, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med 2002;346:884-90.
- 4) Katoh T, et al. Emergency treatment with nifekalant, a novel class III anti-arrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias. Post-marketing special investigation. Circ J 2005;69:1237-43.



## J-PULSE

院外心停止者の救命率向上に対する自動体外式除細動器を用いた心肺蘇生法の普及とエビデンス確立のためのウツタイン様式を用いた大規模臨床研究

野々木宏 (国立循環器病センター心臓血管内科)

## ■J-PULSE研究の背景

一急性心筋梗塞の致命率は30%、半数以上が院外死亡例

循環器病の専門病院として国立循環器病センターが設立された1977年当初、急性心筋梗塞の院内死亡率は20%であったが、循環器病の院内治療は発展の一途をたどり、近年では5%まで減少してきた。

一方で、1997年に北摂地域の全心停止例(院内、院外含む)の登録・解析

を行ったところ、心筋梗塞の致命率は26%と高く、うち半数以上が院外死亡であることが判明し(図3)、病院前の実態把握と、救急医療システムの構築が急務であることを痛感した。

一自動体外式除細動器(AED)の早期使用で日本人でも有効な作動が期待できる大阪府における院外心停止登録\*の解析では、院外心原性心停止例で目撃者(bystander)が存在した患者の

うち、心電図装着時に心室細動(VF)リズムを記録した患者の割合は低く、17%であった。一方、救急医療の活発な研究が行われているシアトルでは64%との報告が得られており、大きな開きがあることがわかった。VFあるいは心室頻拍(VT)リズムであればAEDは有効であるが、心静止に至った場合には無効となる。

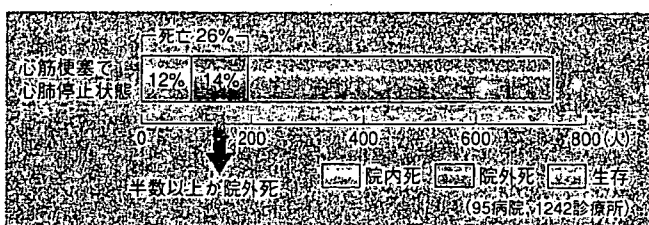
VF/VTリズム率の差の原因を探ったところ、通報から心電図計測までの時間がシアトルの4分と比較してわが国では長く、平均12~14分要していることがわかった。虚脱から計測までの時間とVF/VTリズム率は負の関係にあることが確認されている(図4)<sup>1)</sup>。さらに、心肺蘇生(CPR)実施率もシアトルのほうが高かった。適切なCPRはVFを維持させる効果が知られている。

そこで、われわれはAEDを早期に使用し、より多くの患者で有効に作動させることを目指し、大規模臨床試験、J-PULSE (Japanese Population-based

\*大阪府では1998年よりウツタイン様式(院外心停止に関する統一の定義と記録様式)を採用した院外心停止例の前向き登録を行っている。

図3 ● 北摂地域における実態調査(1997年度)

人口167万人の北摂地域で、急性心筋梗塞の年間発症数は740例(44例/10万人・年)。心筋梗塞発症例の26%が死亡し、うち半数以上が院外死であった。



Utstein-style study with basic and advanced Life Support Education)を2004年より開始した。(本研究は厚生労働省科学研究費補助金による循環器疾患等総合研究事業の一環として行われた)

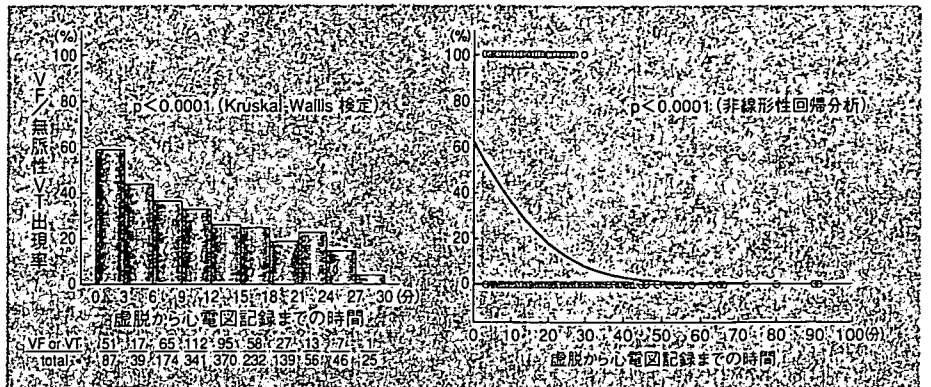
### ■ J-PULSE研究の概要

J-PULSE研究の主たる目的はウツタイン様式による院外心停止例の登録・解析, およびAEDとCPRの普及である(J-PULSE 1)。これまでに, 従来型の人工呼吸付きCPR(人工呼吸+胸骨圧迫)と胸骨圧迫のみのCPRを比較し, 胸骨圧迫のみでも人工呼吸付きCPRと同等の救命効果が得られることを証明してきた。長尾氏らのSOS-KANTO(次項参照)においては, 同等以上との結果も得られている<sup>2)</sup>。そこで, J-PULSE 4では一般市民に対する胸骨圧迫のみの簡易CPRの普及, 教育活動を行っている。数年後に, 救命率に関してこの活動以前との比較をウツタインデータを用いて実施することを予定している。

J-PULSE研究では, このほかに3つの課題に取り組んでいる(J-PULSE 2, 3, 5)。

J-PULSE 2では致死性心室性不整脈に対するニフェカントの有効性に

図4 ● VF/無脈性VT出現率と心原性虚脱から初回心電図記録までの時間の関係



院外心原性心停止例のうち, VF/無脈性VT出現率について初回心電図記録までの時間で統計処理を行うと, 虚脱時が62.7%。その後時間経過とともに急速に低下し, 30分後にはほぼ0%となった。(Circ J 2005;69:1157-62)

関する検討を行っている。

J-PULSE 3では, 救急隊員, 消防署, 病院でデータを共有するための救急医療システムの構築を目的とし, モバイルテレメディシンの開発を行っている。インターネットを介したデータ(動画も含む)を双方向でやりとりすることにより, 適切な処置, 搬送が可能になることを期待している。現在, 吹田市のすべての救急車への本システムの搭載を働きかけているところである。

J-PULSE 5では大動脈疾患による院外心停止の実態を検証している。大動脈解離や大動脈瘤破裂に関しては緊急手術の予後は不良であり, スクリーニングによる早期発見の重要性を再認識させられる結果が得られ

つある。

### ■ おわりに

J-PULSE研究は2006年に一旦終了したが, 2007年, 新たに厚生労働省科学研究費の補助金を得て, これまでの研究を継続することになった。循環器救急医療の向上に向け, さまざまなエビデンスを蓄積し, 順次報告していく予定である。

### ● 文献

- 1) SOS-KANTO Committee. Incidence of ventricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest in Japan: survey of survivors after out-of-hospital cardiac arrest in Kanto area (SOS-KANTO). Circ J 2005; 69:1157-62.
- 2) SOS-KANTO study group. Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study. Lancet 2007;369: 920-6.

### ■ 研究成果

2007年6月までに主要医学ジャーナルに二つの論文が掲載された。

一つは「Incidence of ventricular fibrillation in patients with out-of-hospital cardiac arrest in Japan」(Circ J 2005;69:1157-62)で, 院外心臓性心停止患者4383例の救急現場における初回心電図が, 心室細動(VF)/無脈性心室頻拍(VT)を呈する割合を検証した。この割合は, 16.2%と欧米に比べて低値であった。しかし, この解析では目撃者

## SOS-KANTO

### ウツタイン様式を用いた関東地方院外心停止患者に対する多施設共同研究

長尾 建 (駿河台日本大学病院救急救命センター)

### ■ SOS-KANTO研究とは

わが国, 関東地方の救急医療体制を把握し, その構築に寄与することを目的に, 日本救急医学会関東地方会は, 院

外心停止患者の多施設共同研究 SOS-KANTO (Survey Of Survivors of out-of-hospital cardiac arrest in Kanto region of Japan)を企画し, 開始した。





心肺蘇生法の事始め：日本循環器学会が動いた

国立循環器病センター  
野々木 宏

循環器の臨床に携わる者は、患者の急変時には十分対応ができるという変な自信がある。ところがまともに教育を受けたわけではなく、現場での経験で叩き上げてきたと言って良い。しかし、救急蘇生の現場は、混沌とした修羅場となることがまれではない。これまで、心肺蘇生法の教育をすることがあっても、受講してみるということは、自分自身でも考えてもみなかったが、機会あり米国心臓協会（AHA）の指導者養成コースに参加するチャンスに巡り会った。当時、その後の自分の生き様まで大きく影響されるとは思ってもいなかった。その経緯と大きく変わってきたわが国の蘇生教育の状況を概説して、prefaceにかえたい。

急性心筋梗塞症は、過去30年間に再灌流療法等の導入によりCCU入院例の死亡率は低率となり、5%以下となってきた。私どもも循環器疾患の高度医療を提供し、最重症例への予後改善に努めてきた。しかし、病院に到着するまでに突然死する症例も少なくなく、高度先駆的治療を提供するには、診療のフォーカスを院内のみならず、院外へ求めるべきであるという観点が必要となってきた。最初に手がけたのは、地域連携をすることで、早期診断・収容することをめざしたCCUネットワークの構築であった。この組織で急性心筋梗塞発症の実態調査と空床ネットワーク構築を行った。同時に急性心筋梗塞症と脳卒中の院内受け入れ態勢整備のため、それぞれの集中治療室の医師と救急隊とのホットラインを設置し迅速な受け入れを開始した。このような活動を契機に、公的研究においても循環器救急医療をテーマとして取り上げていただいた。急性心筋梗塞症の全国的な発症数や死亡率に関するデータが全くなかったことから、発症状況を地域を抽出して、その地域の全急性心筋梗塞症の調査を実施した。その結果、発症数は10万人あたりおよそ60名で、その致命率は約20%と高率でその半数が院外死であることが明らかとなり、死亡の状況は米国と同様の結果であった。これらの事実から、私の救命率向上対策の視点は自ずと院外へ向けられた。ほぼ同時期に開始された大阪府での院外心停止全例登録事業と連携を始めた。この事業は、全国に先駆けて1998年から全消防本部と救急病院の協力の下に、国際標準化されたウツタイン様式を用いたものである。全症例のデータベ

ス構築と解析システムの開発を厚生科学研究により行い、8年間で約4万例の心停止数という世界で最大規模の院外心停止データベースを構築した。これは、国際的にも注目されているデータベースである。院外心停止のうち心原性で目撃のある心室細動例の救命率は約30%と年々改善を示している。この要因は市民のCPR実施率の増加と通報から除細動実施までの時間短縮である。課題は、院外心停止のうち心室細動率が約20%と低率であることである。これは、通報の遅れと市民のCPR実施率がなお低いことが大きな要因と考えられる。したがって、今後の対策は、AEDの普及と市民によるCPR実施率をあげることである。

このような流れから、CPR普及啓発が必要であり、医療従事者が標準的なCPRを学び、蘇生のリーダーとして市民啓発も含め取り組む必要があるとの認識になった。

わが国では、救急に関わる各団体が、米国心臓協会(AHA)を中心としたガイドラインを導入し、それぞれ蘇生教育を行っていた。しかし、米国の循環器学会であるAHAにあたるわが国の循環器学会の反応は芳しくなかった。2000年国際ガイドライン後、わが国における蘇生の統一を図るため日本蘇生協議会(JRC)が発足し、AHAとの国際トレーニング組織の設立契約が2003年に締結された。その結果、わが国でAHAトレーニングコースが開催できるように、JRC加盟学会や組織から10名の代表者推薦を受け、米国で実際のAHAトレーニングコース(BLS, ACLSのそれぞれのプロバイダーコース及びインストラクターコース)を受講した。その当時、丁度夏休みであり、日循環関係者からは積極的な希望が得られず、JRC委員であった私は、年長者ということもあり派遣団長という命を受けて参加せざるを得ない状況に追い込まれた。厳格な筆記試験と実技試験が待ち受けて全て英語であり、参加者は不合格になれば日本に帰れないという悲壮な覚悟で、必死でかつ貴重な経験をして、晴れて全員合格した。おかげで私の2003年の夏休みはそれで終了した。

10名の派遣団は、その後各学会がすぐには体制を構築できなかったため、NPO団体である日本ACLS協会のもとでJRCから委託を受けた形で、全国でAHAコース開催が可能となるように指導者を養成して、BLS、ACLSコースの展開を行った。AHAの提唱する質の高いトレーニングコースは、教育学的にも非常に良くできたもので、これを学会がガイドラインのみならず、テキストや視聴覚的な教材、指導者用のマニュアルまで作成し、組織的に実践し、医療従事者のみならず一般人までの教育啓発を行っているのには感服した。地域を究極のCCUにするという高邁な理念をあげての活動は、これまでの自分が求めていたことに合致するため、その後4年間ほとんどの土日割いて、志をともにする方々とコース開催や地域のトレーニング組織の構築を行った。50歳を越えてからの手習いということで、家族からも無理をしないでという忠告のもと、幸い多くの人材が育ち、関西でも各府県にトレーニングサイトが設立され、毎週のように各地域でコースが開催されるようになった。全国で受講者は月に2500人で、総計4万人あまりとなっている。学会での共催コースも行い、日本循環器学会においても心肺蘇生法普及委員会が設立され、各地域で地方会にあわせてACLSコースを開催してきた。当初は会員の参加も少なく、前途が危ぶまれたが、本年になり理事会の英断でAHAと直接契約を行

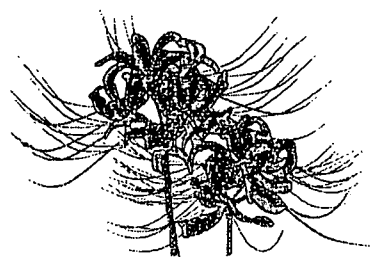
い、かつ専門医取得の際にAHA-ACLSコース履修を必修化することが決定された。これは、AHAの長年のアカデミックパートナーであった日本循環器学会が、とうとう実践の部分でもAHAと歩調を合わせて活動を開始し、将来的にはわが国からの蘇生や循環器救急医療を国際的にもリードあるいはエビデンス発信するという決意の現れと信じたい。その決意は、今年の夏休みに東京で理事・役員の方々が初心に戻って、AHA-ACLSコース2日間受講いただき、熱心に胸骨圧迫やACLS手技に取り組まれていた姿にあらわれていると感銘を受けた。今後の日本循環器学会のコース開催には、多くの指導者を養成する必要があり、皆様方の参画を期待したい。

循環器疾患特に心臓疾患と脳卒中に焦点を当て、いつでもどこでも誰でも高度な循環器救急医療が早期に受けられる体制をつくり、救命率の向上をはかりたいと考えている。

その牽引は、日本循環器学会のこのCPR普及啓発の決断から拍車がかかるものであり、多くの方々との連携により、はじめて成り立つものである。

しばらく、休日の旅行やゴルフを楽しむ時間は先延ばしになりそうである。

大阪ハートクラブの皆様方からのご支援をよろしく御願ひ致します。



# 院外心停止の成人患者にはまず胸部圧迫を

現場に居合わせた人による胸部圧迫のみでの心肺蘇生法(SOS-KANTO):観察研究

Cardiopulmonary resuscitation by bystanders with chest compression only (SOS-KANTO): an observational study

**背景** 口対口人工呼吸(換気)は現場に居合わせ心肺蘇生法(CPR)を実施する第三者にとって抵抗がある。しかし、居合わせた人が口対口換気を行わずに胸部圧迫のみによる蘇生(心臓マッサージのみの蘇生法)を実施した場合の有効性について評価した臨床研究はほとんどない。

**方法** 院外心停止した患者を対象にした前向き、多施設、観察研究を実施した。現場到着時に救急隊員が居合わせた人による心肺蘇生処置を評価した。1次エンドポイントは、心停止30日後に良好な神経学的転帰とした。

**結果** 居合わせた人目撃された成人の院外心停止例4,068人を対象とした;439人(11%)は居合わせた人から胸部圧迫のみの蘇生法を受け、712人

(18%)は通常のCPR、2,917人(72%)は居合わせた人によるCPRをいっさい受けなかった。いずれの蘇生試行も蘇生法をまったく施さなかった場合に比べ、神経学的転帰が良好であった患者の割合が高かった(5.0% vs 2.2%;  $P < 0.0001$ )。無呼吸患者(6.2% vs 3.1%;  $P = 0.0195$ )、電気ショック(除細動)可能な心調律を示す患者(19.4% vs 11.2%;  $P = 0.041$ )、心停止後4分以内に心肺蘇生法を開始された患者(10.1% vs 5.1%;  $P = 0.0221$ )において、胸部圧迫のみの蘇生法は従来のCPRに比べて神経学的転帰が良好だった患者の割合が高かった(図)。しかしながら、いずれのサブグループでも口対口換気を追加しても何らかのベネフィットを示すエビデンスはまったく得られなかった。居合わせた人から何らかの蘇生法を受けた患者

において、患者胸部圧迫のみによる蘇生法施行後の良好な神経学的転帰の補正オッズ比は2.2(95%信頼区間[CI], 1.2~4.2)であった。

**結論** 居合わせた人による胸部圧迫のみの蘇生法は院外心停止が目撃された成人患者に対する蘇生処置として好ましいアプローチであり、特に無呼吸、ショック可能な心調律、心停止後未処置の時間が短い患者には有用である。

図 胸部圧迫のみの蘇生法施行群と従来のCPR施行群における評価エンドポイントの相対比較

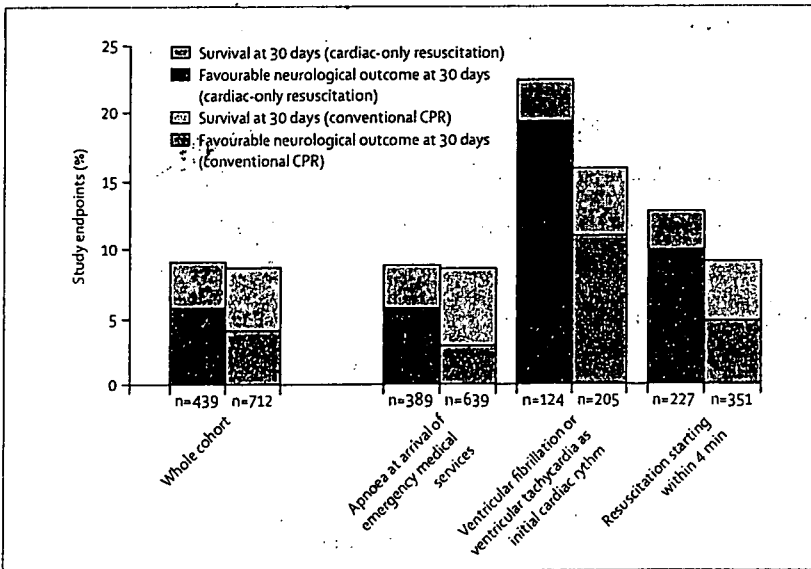


Figure 4: Frequencies of study endpoints between the cardiac-only resuscitation group and the conventional CPR group in all patients and in subgroups of patients

## 解説

## わが国からのデータ発信:国際ガイドライン改訂にインパクト

野々木 宏 国立循環器病センター 心臓血管内科部長

2005年11月に心肺蘇生法に関する国際勧告が出て、米国心臓協会(AHA)と欧州蘇生協議会(ERC)からガイドライン改訂版、わが国では日本版ガイドラインが発表された。今回の特徴は、1次救命処置(BLS)の重要性がエビデンスに基づき示され、医療従事者による2次救命処置(ACLS)においてもその重要性が強調されていることである。

院外心停止には、救命の連鎖、すなわち発見者による迅速な通報、心肺蘇生法の実施、自動体外式除細動器(AED)の適用と、BLSが重要なことは数多くのエビデンスにより裏付けられている。1970年代から開始されたガイドライン改訂版では、実施者、特に市民が簡便に、かつ質の高いBLSを実施しやすいよう改訂に工夫がなされている。しかし、院外心停止例の救命率は国際的にみてもなお10%以下、第1発見者によるBLS実施率は30%前後と低率である。その理由に心肺蘇生法に対して、「複雑である、自信がない、何かあれば心配、感染のリスクもあり口対口呼吸を実施したくない」などがあげられている。そのような蘇生に関する関心が高まっている中で、長尾らの論文は大きな注目をあび、次回の2010年のガイドライン改訂に大きく影響するものと思われる。

本論文では、東京都の58の救急病院へ搬送された目撃のある成人の突然心停止例を対象に、30日予後を解析したものである。全例登録(population-base)ではなく、病院で取り扱った症例(hospital-base)という限定はあるが、大規模前向き研究として、国際的に標準化された方法(ウツタイン様式)で登録をしたことに意義があり、観察研究であるがLancetに採択された大きな所以であると思われる。これまでに、胸骨圧迫のみのBLSは、標準的な蘇生法と同等の効果があるという実験的なデータや小規模の臨床データは報告され、国際ガイドラインにおいて、標準的な蘇生法実施が困難である場合や、指令台から口頭指示により通報者へBLSの実施を促す場合には、胸骨圧迫でも良い(クラスIIb)との勧告であった。わが国でも勧告により、119番通報による口頭指示の場合には胸骨圧迫を推奨している。また、本論文は2000年ガイドラインに準じた時代であるため、胸骨圧迫と人工呼吸の割合は15:2である。このような背景において、胸骨圧迫のみによるBLSのほうが、通常のBLSよりも救命率が高いことを示した国際的にも初の大規模データである。

胸骨圧迫のみが蘇生に有効な機序については、本論文でも詳

述されている。心停止直後(12分程度まで)には換気は必ずしも必要でない、肺に酸素の残量がある、胸骨圧迫でも換気が生じる、あえぎ呼吸の存在が有効である——ことがあげられている。また、標準的な方法よりも成績が良好であったことについては、これまでのエビデンスで胸骨圧迫の中断時間が長ければ心拍再開率が低率であること、口対口呼吸実施による胸骨圧迫の中断時間が長いことが理由としてあげられる。

2005年ガイドラインでは、胸骨圧迫の中断を短くするため、圧迫と呼吸の比を30:2に変更し、また1回呼吸時間を2秒から1秒へ短縮している。本論文は、旧ガイドライン時代であるため、30:2の効果については不明である。しかし、口対口呼吸を実施するという問題はいまだに解決されておらず、本論文の価値は高いと思われる。また、1990年に勧告されたウツタイン登録は、各国で実施されているが、1998年から継続している大阪府(人口880万人)での全例登録が世界最大規模である。2005年からはわが国全地域で院外心停止例の全例登録が開始された。これは世界に類をみない試みであり、国際ガイドラインにわが国からの発信が大きく影響する時代がくるものと期待している。

## Sex Hormone and Gender Difference—Role of Testosterone on Male Predominance in Brugada Syndrome

WATARU SHIMIZU, M.D., PH.D.,\* KIYOTAKA MATSUO, M.D., PH.D.,†  
 YOSHIHIRO KOKUBO, M.D., PH.D.,‡ KAZUHIRO SATOMI, M.D., PH.D.,\*  
 TAKASHI KURITA, M.D., PH.D.,\* TAKASHI NODA, M.D., PH.D.,\*  
 NORITOSHI NAGAYA, M.D., PH.D.,\* KAZUHIRO SUYAMA, M.D., PH.D.,\*  
 NAOHIKO AIHARA, M.D.,\* SHIRO KAMAKURA, M.D., PH.D.,\*  
 NOZOMU INAMOTO, M.D., PH.D.,‡ MASAZUMI AKAHOSHI, M.D., PH.D.,¶  
 and HITONOBU TOMOIKE, M.D., PH.D.\*

From the \*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine; †Department of Preventive Cardiology, National Cardiovascular Center, Suita, Japan; ‡Department of Cardiovascular Medicine, Nagasaki University Graduate School of Medicine; and ¶Department of Clinical Studies, Radiation Effects Research Foundation, Nagasaki, Japan

**Testosterone in Brugada Syndrome.** *Introduction:* The clinical phenotype is 8 to 10 times more prevalent in males than in females in patients with Brugada syndrome. Brugada syndrome has been reported to be thinner than asymptomatic normal controls. We tested the hypothesis that higher testosterone level associated with lower visceral fat may relate to Brugada phenotype and male predominance.

*Methods and Results:* We measured body-mass index (BMI), body fat percentage (BF%), and several hormonal levels, including testosterone, in 48 Brugada males and compared with those in 96 age-matched control males. Brugada males had significantly higher testosterone ( $631 \pm 176$  vs  $537 \pm 158$  ng/dL;  $P = 0.002$ ), serum sodium, potassium, and chloride levels than those in control males by univariate analysis, and even after adjusting for age, exercise, stress, smoking, and medication of hypertension, diabetes, and hyperlipidemia, whereas there were no significant differences in other sex and thyroid hormonal levels. Brugada males had significantly lower BMI ( $22.1 \pm 2.9$  vs  $24.6 \pm 2.6$  kg/m<sup>2</sup>;  $P < 0.001$ ) and BF% ( $19.6 \pm 4.9$  vs  $23.1 \pm 4.7$ %;  $P < 0.001$ ) than control males. Testosterone level was inversely correlated with BMI and BF% in both groups, even after adjusting for the confounding variables. Conditional logistic regression models analysis showed significant positive and inverse association between Brugada syndrome and hypertestosteronemia (OR:3.11, 95% CI:1.22–7.93,  $P = 0.017$ ) and BMI (OR:0.72, 95% CI:0.61–0.85,  $P < 0.001$ ), respectively.

*Conclusions:* Higher testosterone level associated with lower visceral fat may have a significant role in the Brugada phenotype and male predominance in Brugada syndrome. (*J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 18, pp. 415–421, April 2007)

*Brugada syndrome, gender, sex hormones, testosterone, body mass index*

### Introduction

Brugada syndrome is characterized by coved-type ST-segment elevation in the right precordial electrocardiographic (ECG) leads (V1–V3) and an episode of ventricular fibrillation (VF) in the absence of structural heart disease.<sup>1–5</sup> The

prevalence of the disease is estimated to be up to 5 per 10,000 inhabitants and is one of the important causes of sudden cardiac death of middle-aged males, particularly in Asian countries including Japan.<sup>4</sup>

More than eight dozen distinct mutations in *SCN5A*, the gene encoding the  $\alpha$  subunit of the sodium channel, have been so far identified in patients with Brugada syndrome and all mutations display an autosomal-dominant mode of transmission.<sup>6,7</sup> Therefore, males and females are expected to inherit the defective gene equally. However, more than 80% of patients in Western countries and more than 90% of patients in Asian countries affected with Brugada syndrome are males.<sup>8</sup> Recent experimental studies have unveiled the cellular mechanism of Brugada phenotype. The male predominance in the Brugada syndrome is suggested to be due, at least in part, to intrinsic differences in ventricular action potential (AP) between males and females.<sup>9</sup>

A male hormone, testosterone is reported to increase net outward currents<sup>10–12</sup> and is expected to accentuate Brugada phenotype, such as ST-segment elevation and subsequent episodes of VF in patients with Brugada syndrome. Testosterone is also known to decrease visceral fat.<sup>13–15</sup> Since patients with Brugada syndrome have been reported to be

Dr. W. Shimizu was supported by the Hoansha Research Foundation, Japan Research Foundation for Clinical Pharmacology, Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology Leading Project for Biosimulation, and health sciences research grants (H18—Research on Human Genome—002) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan. Drs. Y. Kokubo, N. Inamoto, and H. Tomoike were supported by the Program for the Promotion of Fundamental Studies in Health Science of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research of Japan (MPJ-3).

Address for correspondence: Wataru Shimizu, M.D., Ph.D., Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka, 565-8565 Japan. Fax: 81-6-6872-7486; E-mail: wshimizu@hsp.nccvc.go.jp

Manuscript received 11 September 2006; Revised manuscript received 2 November 2006; Accepted for publication 15 November 2006.

doi: 10.1111/j.1540-8167.2006.00743.x

thinner than asymptomatic normal controls by Matsuo et al.,<sup>16</sup> we speculated that higher testosterone level associated with lower visceral fat may modulate Brugada phenotype and may relate to male predominance in patients with Brugada syndrome.

## Methods

### Patient Population and Data Collection

The study population consisted of 48 males with Brugada syndrome who agreed to participate in this study and showed Type 1 "coved" ST-segment elevation in V1–V3 leads<sup>17</sup> ranging in age from 30 to 69 years with a mean age of  $50 \pm 11$  years (mean  $\pm$  SD). Brugada males who were less than 30 years old and more than 70 years old were excluded from this study to minimize the influence of age on the basal sex hormonal levels including testosterone. Forty of the forty-eight Brugada males have been included in our previous clinical studies.<sup>18–20</sup> In all patients, physical examination, chest roentgenogram, laboratory values, echocardiography with wall motion analysis, and Doppler screening excluded structural heart diseases. The clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of the 48 Brugada males are shown in Table 1. Average age of the 48 Brugada males at diagnosis was  $47 \pm 12$  years old. Aborted cardiac arrest or VF was documented in 21 males (44%), syncope alone in 11 males (23%), and 16 males (33%) were asymptomatic. Family history of sudden cardiac death (SCD) was observed in eight males (17%). An *SCN5A* coding region mutation was identified in seven (17%) of 42 males in whom genetic screening was conducted. Implantable cardioverter defibrillator (ICD) was implanted in all 32 symptomatic males with documented VF and/or syncope. ICD was also implanted in nine of 16 asymptomatic males due to induction of VF during the electrophysiologic study. Type 1 ST-segment elevation was recorded spontaneously in

43 males (90%) and was induced by sodium channel blockers in five males (10%). Complete right bundle branch block was observed in three males (6%). Late potential was recorded by a signal-average ECG system in 27 (59%) of 46 males. During the electrophysiologic study, VF requiring direct cardioversion for termination was induced in 32 (73%) of 44 males. Average HV interval was  $46 \pm 11$  msec.

We first obtained data, such as the hormonal levels, visceral fat parameters, and ECG parameters in the 48 Brugada males prospectively between January and July in 2003, mainly at regular outpatient clinics for checking ICD. Only a Brugada male refused to participate during the recruitment of the case.

Thereafter, age-matched control males were randomly selected from the municipal population registry in Suita City. The hormonal and visceral fat data were collected sequentially between August and December in 2003. The municipal population registry in Suita City included 5,846 control subjects, among whom 1,052 males were age-matched to the 48 Brugada males. The 96 control males with a mean age of  $50 \pm 11$  years were sequentially recruited from the age-matched 1,052 males. None of the recruited 96 control males refused to participate in this study. There were no significant differences in the clinical characteristics between the 96 control males and the remaining 956 age-matched males. Therefore, we had no way of knowing the body weight of the individuals who were selected to serve as controls from a very large database. Although K. Matsuo is a co-author of this study, none of the Brugada males and control males who appeared in the article by Matsuo<sup>16</sup> are included in the present study population.

All protocols were approved by the Ethical Review Committee in the National Cardiovascular Center. Written informed consent was obtained from all subjects.

### Sex and Thyroid Hormonal Levels and Serum Electrolytes

Blood samples for analysis of basal hormone levels and serum electrolytes were obtained between 8:00 and 9:00 AM after an overnight fast. Plasma sex hormonal levels including testosterone, estradiol, DHEA-S, LH, and FSH were measured using commercially prepared immunoassay kits (testosterone, LH, and FSH: Chemiluminescent immunoassay [Bayer HealthCare, New York, NY, USA]; estradiol: Electrochemiluminescent immunoassay [Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany]; DHEA-S: Radioimmunoassay [Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA]). Thyroid hormonal levels including free T3, T4, and TSH, and serum electrolyte levels including sodium, potassium, and chloride were also measured.

### Body Mass Index and Body Fat Percentage

Body weight (BW) was measured to the nearest 0.1 kg and height to the nearest cm. Body-mass index (BMI) was calculated as  $\text{weight/height}^2$  ( $\text{kg/m}^2$ ) as a parameter of visceral fat. We also measured body-fat percentage (BF%) by using body composition analyzer (Biospace Co., Ltd. Tokyo, Japan). These visceral fat parameters were measured just after blood sampling. In the 32 symptomatic Brugada males who had had documented VF and/or syncope, the BW and BMI were also measured within 48 hours after their clinical events during admission in our hospital or other emergent hospitals.

TABLE 1

Clinical, Electrocardiographic, and Electrophysiologic Characteristics in the 48 Brugada Males

Clinical characteristics	
Age at diagnosis (years)	$47 \pm 12$
Aborted cardiac arrest or VF (%)	21/48 (44%)
Syncope alone (%)	11/48 (23%)
Asymptomatic (%)	16/48 (33%)
Family history of SCD	8/48 (17%)
<i>SCN5A</i> mutation	7/42 (17%)
ICD implantation	41/48 (85%)
Follow-up period (month)	$41 \pm 2$
Arrhythmic event (%)	9/48 (19%)
Electrocardiographic characteristics	
Spontaneous coved-type ST elevation	43/48 (90%)
CRBBB (%)	3/48 (6%)
RR (msec)	$939 \pm 113$
PQ interval (II) (msec)	$186 \pm 34$
QRS duration (V2) (msec)	$104 \pm 18$
Corrected QT interval (V5) (msec)	$394 \pm 27$
ST amplitude at J point (V2) (mV)	$0.32 \pm 0.16$
Late potential (%)	27/46 (59%)
Electrophysiologic characteristics	
Induction of VF	32/44 (73%)
Mode (Triple/Double/Single)	16/15/1
HV interval (msec)	$46 \pm 11$

CRBBB = complete right bundle branch block; ICD = implantable cardioverter defibrillator; SCD = sudden cardiac death; VF = ventricular fibrillation.

### ECG Parameters

In the 48 males with Brugada syndrome, 12-lead ECG was recorded just before blood sampling, and ECG parameters were assessed by an investigator (WS) blinded to clinical information. The ECG parameters included RR interval, PQ interval measured in lead II, QRS interval measured in lead V2, QT interval, corrected QT (QTc) interval measured in leads V5, and ST amplitude at J point measured in lead V2.

### Statistical Analysis

We first conducted univariate analysis by using unpaired *t*-test to compare each data between the Brugada males and the control males. Since several confounding variables, such as age, exercise (none, sometimes, regularly), stress (none, sometimes, regularly), current smoking (no, yes), and medication (no, yes) of hypertension, diabetes, and hyperlipidemia may affect the hormonal levels including testosterone level and the visceral fat parameters, analysis of covariance (ANCOVA) was used to compare least square mean values between the Brugada males and the control males adjusting for these confounding variables. Pearson's correlation coefficients were calculated between the testosterone level and the visceral fat parameters. Partial correlation coefficients were calculated between the testosterone level and the visceral fat parameters after adjusting for age, exercise, stress, current smoking, and medication. Moreover, conditional logistic regression models were used to calculate odds ratios and 95% confidence intervals adjusting for age, BMI, exercise, stress, current smoking, hypertension, diabetes, and hyperlipidemia. Hypertestosteronemia was defined as serum testosterone levels  $\geq 700$  ng/dL, which is 75 percentiles of testosterone levels among case and control combined groups. In the 32 Brugada males with documented VF and/or syncope, a paired *t*-test was used to compare the visceral fat parameters at the clinical

cardiac events and at the measurement of hormonal and visceral fat data. A two-sided *P* value below 0.05 was considered to indicate significance. All statistical analyses were performed by using SAS software, Ver 8.2.

## Results

### Hormonal Levels, Serum Electrolytes, and Visceral Fat

Table 2 illustrates univariate analysis for comparing sex and thyroid hormonal levels, serum electrolytes, and visceral fat parameters between the two groups. Testosterone level was significantly higher in the Brugada males than in the control males, whereas there were no significant differences in other sex hormonal levels; estradiol, DHEA-S, LH, FSH, and thyroid hormonal levels; T3, T4, and TSH. Serum sodium, potassium, and chloride levels were all significantly higher in the Brugada males than in the control males. BMI, BF%, and BW were all significantly lower in the Brugada males than in the control males. All variables followed normal distribution, both in the 48 Brugada and 96 control males.

The comparison of the confounding variables that may affect the hormonal levels and the visceral fat parameters between the 48 Brugada males and the 96 control males was shown in Table 3. Even after adjusting for age, exercise, stress, current smoking, and medication (hypertension, diabetes, and hyperlipidemia), the testosterone level, serum sodium, potassium, and chloride levels were all significantly higher, and the visceral fat parameters were significantly lower in the 48 Brugada males than in the 96 control males (Table 4). There were also significant differences in these parameters between the 24 definite Brugada males with documented VF and/or *SCN5A* mutations and the 96 control males after adjusting for the confounding variables (Table 4).

### Correlation between Testosterone, Visceral Fat, and Serum Electrolytes

Testosterone level was inversely correlated with all visceral fat parameters, BMI, BF%, or BW in both the Brugada males and the control males, even after adjusting for age,

TABLE 2

Sex and Thyroid Hormonal Levels, Serum Electrolytes, and Visceral Fat Parameters in the 48 Brugada Males and the 96 Age-Matched Control Males

	Brugada Males (n = 48)	Control Males (n = 96)	P Value
<b>Sex hormones</b>			
Testosterone (ng/dL)	631 ± 176	537 ± 158	0.002
Estradiol (pg/mL)	28.9 ± 7.6	31.1 ± 12.6	0.263
DHEA-S (ng/mL)	1,901 ± 850	1,966 ± 861	0.668
LH (mIU/mL)	4.6 ± 2.6	3.9 ± 2.0	0.073
FSH (mIU/mL)	6.2 ± 4.9	5.0 ± 2.9	0.066
<b>Thyroid hormones</b>			
Free T3 (pg/mL)	3.3 ± 0.4	3.4 ± 0.3	0.360
Free T4 (ng/dL)	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.2	0.089
TSH ( $\mu$ IU/mL)	1.9 ± 1.4	1.7 ± 1.4	0.619
<b>Serum electrolytes</b>			
Sodium (mEq/L)	143.7 ± 2.0	142.6 ± 2.0	0.003
Potassium (mEq/L)	4.6 ± 0.3	4.3 ± 0.3	<0.001
Chloride (mEq/L)	105.1 ± 2.1	103.6 ± 2.1	<0.001
<b>Visceral fat</b>			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 ± 2.9	24.6 ± 2.6	<0.001
BF% (%)	19.6 ± 4.9	23.1 ± 4.7	<0.001
BW (kg)	62.9 ± 9.7	70.0 ± 8.6	<0.001

Values are mean  $\pm$  SD where indicated.

BMI = body-mass index; BF% = body-fat percentage; BW = body weight.

TABLE 3

Comparison of the Confounding Variables Between the 48 Brugada Males and the 96 Age-Matched Control Males

	Brugada Males (n = 48)	Control Males (n = 96)	P Value
<b>Exercise</b>			
None (%)	39.6	44.8	0.482
Sometimes (%)	41.6	43.8	
Regularly (%)	18.8	11.5	
<b>Stress</b>			
None (%)	27.1	21.9	0.684
Sometimes (%)	54.2	54.2	
Regularly (%)	18.8	24.0	
Current smoking (%)	25.0	27.1	0.789
<b>Medication</b>			
Hypertension (%)	20.8	19.8	0.883
Diabetes (%)	2.1	13.5	0.028
Hyperlipidemia (%)	10.4	5.2	0.246



TABLE 4

Testosterone, Serum Electrolytes, and Visceral Fat Parameters in the Brugada Males and the 96 Age-Matched Control Males after Adjusting for Confounding Variables

	Brugada Males	Control Males (n = 96)	P Value
ALL Case (n = 48)			
Testosterone (ng/dL)	631 ± 44	538 ± 40	0.003
Sodium (mEq/L)	144.2 ± 0.5	143.2 ± 0.5	0.007
Potassium (mEq/L)	4.6 ± 0.1	4.3 ± 0.1	<0.001
Chloride (mEq/L)	105.5 ± 0.5	103.9 ± 0.5	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3 ± 0.7	24.9 ± 0.7	<0.001
BF% (%)	20.0 ± 1.3	23.9 ± 1.1	<0.001
BW (kg)	63.4 ± 2.4	70.1 ± 2.1	0.001
Definite Brugada case with VF and/or <i>SCN5A</i> (n = 24)			
Testosterone (ng/dL)	656 ± 59	550 ± 48	0.009
Sodium (mEq/L)	143.9 ± 0.7	142.9 ± 0.6	0.042
Potassium (mEq/L)	4.7 ± 0.1	4.4 ± 0.1	<0.001
Chloride (mEq/L)	105.2 ± 0.7	103.9 ± 0.6	0.006
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.5 ± 1.0	24.5 ± 0.8	<0.001
BF% (%)	19.9 ± 1.7	24.1 ± 1.4	<0.001
BW (kg)	60.5 ± 3.1	69.2 ± 2.5	0.001

Values are mean ± SE adjusted for age, exercise, stress, current smoking, and medication of hypertension, diabetes and hyperlipidemia. BMI = body-mass index; BF% = body-fat percentage; BW = body weight; VF = ventricular fibrillation.

exercise, stress, current smoking, and medication (Brugada: BMI,  $r = -0.394$ ,  $P = 0.011$ ; BF%,  $r = -0.390$ ,  $P = 0.012$ ; BW,  $r = -0.335$ ,  $P = 0.032$ ; Control: BMI,  $r = -0.333$ ,  $P = 0.002$ ; BF%,  $r = -0.333$ ,  $P = 0.001$ ; BW,  $r = -0.305$ ,  $P = 0.004$ ), suggesting that Brugada males had higher testosterone level associated with lower visceral fat compared with control males (Fig. 1). No significant correlations were observed between other serum electrolytes and testosterone level or visceral fat parameters. Testosterone level was not correlated with age, even after adjusting for exercise, stress, current smoking, and medication ( $r = 0.007$ ,  $P = 0.947$ ).

#### Conditional Logistic Regression Models Analysis

Conditional logistic regression models analysis showed significant positive and inverse association between Brugada syndrome, hypertestosteronemia (Odd Ratio (OR): 3.11, 95%CI: 1.22–7.93,  $P = 0.017$ ), and BMI (OR: 0.72, 95%CI: 0.61–0.85,  $P < 0.001$ ), respectively (Table 5). Other variables did not significantly increase or decrease risks of Brugada syndrome (Table 5).

#### Visceral Fat at Clinical Cardiac Events in Brugada Males

In the 32 symptomatic Brugada males with documented VF and/or syncope, the time-span between the clinical cardiac events and the measurement of hormonal and the visceral fat data was  $42 \pm 32$  months (mean ± SD, 1–99 months). The BMI and BW at the clinical cardiac events (VF or syncope) were significantly lower than those at the measurement of hormonal and visceral fat data (BMI,  $21.0 \pm 2.6$  vs  $22.1 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>; BW,  $60.0 \pm 8.9$  vs  $62.9 \pm 9.7$  kg;  $P < 0.001$ , respectively).

#### Testosterone versus ECG Parameters, Symptoms or *SCN5A* Mutation in Brugada Males

Baseline electrocardiographic data of the 48 Brugada males are shown in Table 1. No significant correlations were observed between testosterone level and ECG parameters, including ST amplitude ( $r = -0.123$ ,  $P = 0.406$ ) and QTc interval ( $r = -0.206$ ,  $P = 0.160$ ), in the 48 Brugada males. There was no significant difference in testosterone level between 32 symptomatic and 16 asymptomatic Brugada males ( $649 \pm 185$  vs  $593 \pm 157$  ng/dL;  $P = 0.298$ ). No significant difference was observed in testosterone level between 43 Brugada males with spontaneous Type 1 ST-segment elevation and five Brugada males with sodium channel blocker-induced Type 1 ST-segment elevation ( $624 \pm 171$  vs  $688 \pm 230$  ng/dL;  $P = 0.448$ ). Testosterone level was also no different between seven Brugada males with *SCN5A* mutation and 41 Brugada males without *SCN5A* mutation ( $700 \pm 198$  vs  $619 \pm 172$  ng/dL;  $P = 0.261$ ).

#### Follow-Up

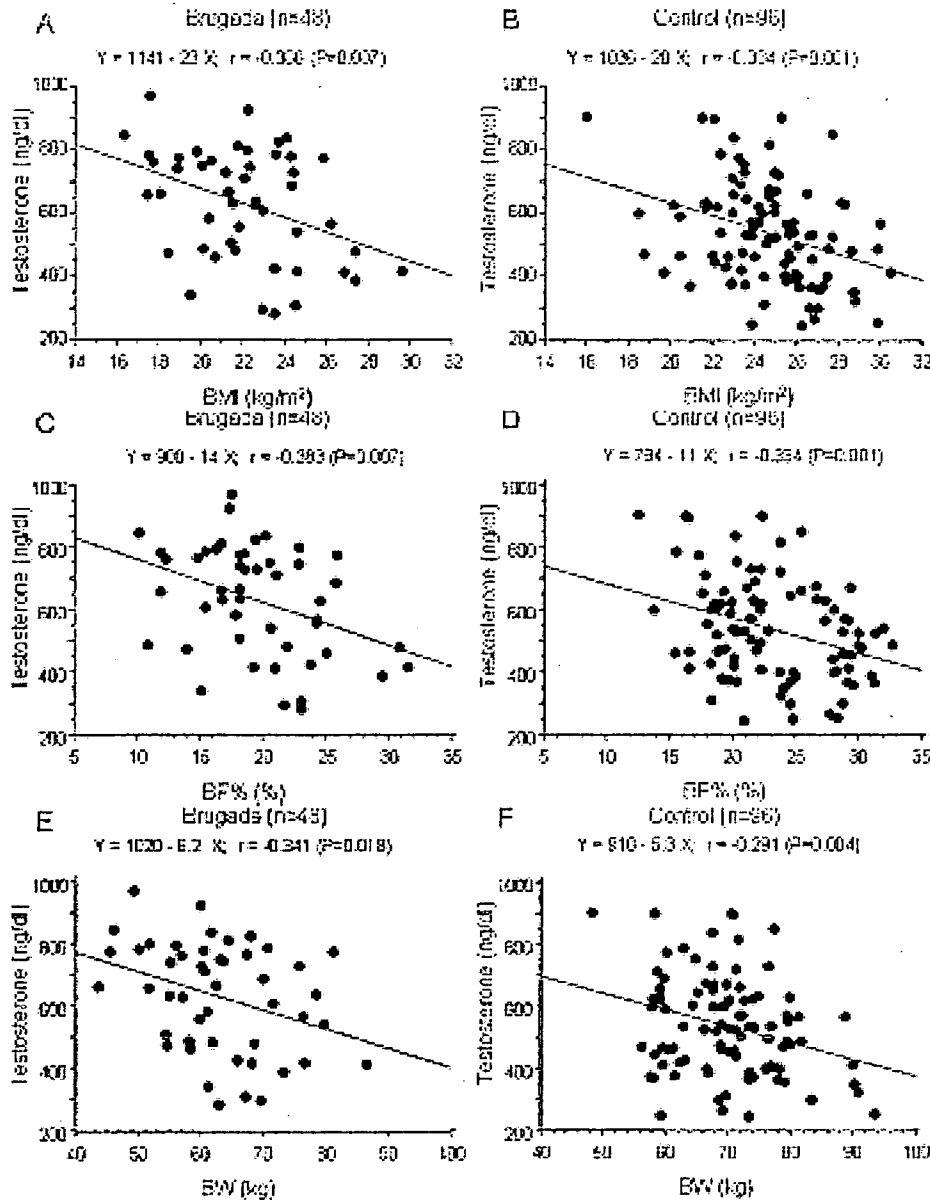
Arrhythmic events occurred in nine (19%) of 48 Brugada males during average follow-up periods of  $41 \pm 2$  months after blood sampling for the present study (Table 1). In more detail, arrhythmic events appeared in eight (38%) of 21 Brugada males with a history of aborted cardiac arrest or VF, in one (9%) of 11 Brugada males with syncope alone, but did not appear in any (0%) of 16 asymptomatic Brugada males.

#### Discussion

The major findings of the present study were: (1) Brugada males had significantly higher testosterone level, serum sodium, potassium, and chloride level, and significantly lower BMI, BF%, and BW than those in control males by univariate analysis, even after adjusting for age, exercise, stress, current smoking, and medications related to hypertension, diabetes and hyperlipidemia. (2) Testosterone level was inversely correlated with the BMI, BF%, and BW in both Brugada males and control males, even after adjusting for the confounding variables. (3) Conditional logistic regression models analysis showed strong positive association between Brugada syndrome and higher testosterone level (hypertestosteronemia) and strong inverse association between Brugada syndrome and BMI.

#### Testosterone in Brugada Phenotype and Male Predominance

For the past decade, numerous clinical, experimental, and molecular genetic studies have elucidated Brugada syndrome as a distinct clinical entity.<sup>1–5,17</sup> However, several problems remain unresolved, such as genetic heterogeneity, ethnic difference, and gender difference.<sup>7</sup> Di Diego and Antzelevitch recently suggested the cellular basis for male predominance in Brugada syndrome by using arterially perfused canine right ventricular wedge preparations.<sup>9</sup> Transient outward current ( $I_{to}$ )-mediated phase 1 AP notch was larger in male dogs than in female dogs in the right ventricular epicardium, but not in the left ventricular epicardium, responsible for the male predominance in the Brugada phenotype. Recent clinical studies suggested that male hormone testosterone might be attributable to gender difference of the prevalence in this



**Figure 1.** Correlation between testosterone level and visceral fat parameters; body mass index (BMI) (A and B), body fat percentage (BF%) (C and D), and body weight (BW) (E and F) in the 48 Brugada males and the 96 age-matched control males. Testosterone level was inversely correlated with the BMI, BF%, or BW in both Brugada males and control males.

syndrome. Matsuo et al. reported two cases of asymptomatic Brugada syndrome in whom typical coved ST-segment elevation disappeared following orchiectomy as therapy for prostate cancer,<sup>21</sup> indicating that testosterone may contribute to the Brugada phenotype in these two cases. Several experimental studies reported that testosterone increased outward potassium currents, such as the rapidly activating component ( $I_{Kr}$ )<sup>10,11</sup> and the slowly activating component ( $I_{Ks}$ )<sup>12</sup> of the delayed rectifier potassium current, and the inward rectifier potassium current ( $I_{K1}$ ),<sup>11</sup> or decreased inward L-type calcium current ( $I_{Ca-L}$ ).<sup>12</sup> Since the maintenance of the AP dome is determined by the fine balance of currents active at the end of phase 1 of the AP (principally  $I_{to}$  and  $I_{Ca-L}$ ),<sup>22,23</sup> any agents that increase outward currents or decrease inward currents can increase the magnitude of the AP notch, leading

to loss of the AP dome (all-or-none repolarization) in the epicardium, but not in the endocardium, contributing to a significant voltage gradient across the ventricular wall during ventricular activation, thus augmenting ST-segment elevation, the Brugada phenotype.<sup>24</sup> Therefore, testosterone would be expected to accentuate the Brugada phenotype. In the present study, males with Brugada syndrome had significantly higher testosterone level than age-matched control males, even after adjusting for age, exercise, stress, current smoking, and medication (hypertension, diabetes, and hyperlipidemia), which may affect the testosterone level. Moreover, conditional logistic regression models analysis showed strong positive association between Brugada syndrome and higher testosterone level (OR: 3.11). Our data suggest a significant role of testosterone, male hormone, in the Brugada phenotype. The

**TABLE 5**  
Odds Ratios of Presence of Hypertestosteronemia and Confounding Risk Factors for Brugada Syndrome in Males

Variable	Odd Ratio	95% Confidence Interval	P Value
Hypertestosteronemia	3.11	1.22–7.93	0.017
Age	0.99	0.95–1.03	0.637
BMI	0.72	0.61–0.85	<0.001
Exercise	1.57	0.87–2.83	0.135
Stress	0.69	0.35–1.35	0.277
Current smoking	0.71	0.26–1.90	0.493
Hypertension	3.12	0.85–11.45	0.087
Diabetes	0.13	0.01–1.27	0.079
Hyperlipidemia	2.14	0.44–10.49	0.348

Hypertestosteronemia was defined as serum testosterone levels  $\geq 700$  ng/dL.

data also indicate that the male predominance in the Brugada phenotype is at least in part due to testosterone, which is present only in males.

#### *Lower Visceral Fat May Be a Predictor for Brugada Phenotype*

Matsuo et al. recently reported in their epidemiologic study that cases with the Brugada-type ECG had significantly lower BMI than that in control subjects.<sup>16</sup> Similarly, in the present study, males with Brugada syndrome had significantly lower visceral fat parameters, BMI, BF%, and BW than those in age-matched control males, even after adjusting for several confounding variables. Moreover, conditional logistic regression models analysis showed strong inverse association between Brugada syndrome and BMI (OR: 0.72). All of the visceral fat parameters were inversely correlated with testosterone level in both Brugada and control males, even after adjusting for the confounding variables. It has been well demonstrated that testosterone level in obese males is decreased compared to normal males of similar age.<sup>13</sup> Tsai et al. reported that lower baseline total testosterone level independently predicted an increase in visceral fat in the Japanese-American male cohort for 7.5 years.<sup>15</sup> Reversely, Marin et al. reported that testosterone treatment of middle-aged abdominally obese males was followed by a decrease of visceral fat mass measured by computerized tomography.<sup>14</sup> These data suggest that primarily higher level of testosterone in Brugada males compared to that in control males may result in lower visceral fat in Brugada males, which would be an “innocent bystander” sign of Brugada phenotype. In reverse, if primary lower visceral fat (body weight loss) would result in higher testosterone level, the weight loss could be a trigger for Brugada phenotype, just like fever is.<sup>25</sup> It is noteworthy that the visceral fat parameters at the clinical cardiac events (VF or syncope) in the 32 symptomatic Brugada males were significantly lower than those at the time of blood sampling for this study. This indicates that testosterone level is expected to be additively higher at the clinical cardiac events, which may contribute to spontaneous episodes of VF or syncope.

#### *Other Hormonal Levels and Serum Electrolytes*

Estradiol, female hormone, is reported to reduce the expression of Kv4.3 channels, which are important molecular

components of  $I_{to}$  currents.<sup>26</sup> However, in contrast to testosterone, other sex hormonal levels including estradiol were not different between the Brugada males and the control males in the present study. Although thyroid hormones are also demonstrated to alter membrane currents, such as  $I_{to}$  and  $I_{Ca-L}$ ,<sup>27,28</sup> no significant differences were observed in the thyroid hormonal levels between the two groups in the present study.

On the other hand, serum sodium, potassium, and chloride levels were all significantly higher in the Brugada males than in the control males, even after adjusting for several confounding variables. Recently, many agents and conditions that cause an outward shift in current activity at the end of phase 1 AP have been known to unmask ST-segment elevation, as found in the Brugada syndrome, leading to the acquired form of this disorder.<sup>4,29</sup> Electrolyte abnormalities, such as hyperkalemia, are reported to amplify ST-segment elevation like that in Brugada syndrome.<sup>30</sup> The lower visceral fat found in the Brugada males is expected to decrease serum level of insulin, leptine, a novel adipocyte-derived hormone, or ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, suppressing  $\beta$ -adrenergic receptor or plasma norepinephrine level, resulting in an increase of serum potassium level.<sup>31,32</sup> Further studies including measurement of levels of insulin, leptine, and ghrelin will be required to elucidate the precise mechanism.

#### *Study Limitations*

Although the testosterone level was significantly higher in the Brugada males than in the control males, no statistically significant correlations were observed between the testosterone level and the ST amplitude in the Brugada males. The degree of the ST-segment elevation is variable between Brugada patients because it is influenced by several factors other than sex hormonal levels or electrolytes levels, such as basal autonomic tone, presence of *SCN5A* mutation, or probably intrinsic current density of  $I_{to}$ , etc., in the right ventricular epicardial cells. The threshold of ST-segment elevation for spontaneous induction of VF also varies between Brugada patients. Therefore, the Brugada phenotype, such as ST-segment elevation or spontaneous induction of VF, may correlate with the testosterone level day to day individually (intra-personally) in each Brugada male, but may not correlate among the pooled data obtained from many Brugada males, probably due to inter-person difference of the ST-segment elevation.

There were no significant differences in testosterone level between symptomatic and asymptomatic Brugada males, between Brugada males with spontaneous ST elevation and those with sodium channel blocker-induced ST elevation, or between Brugada males with and without *SCN5A* mutation, all of which are probably due to a relatively small number of Brugada males in the present study. Further evaluation with increasing number of Brugada males will be required.

*Acknowledgment:* We gratefully acknowledge the helpful suggestions of Yoshihiro Miyamoto, Laboratory of Molecular Genetics, National Cardiovascular Center, Suita, Japan.

#### **References**

1. 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.
2. Brugada J, Brugada R, Brugada P: Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:3092-3096.
  3. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J: Natural history of Brugada syndrome: Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-1347.
  4. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, Lemarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A: 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.
  5. Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, Lemarec H, Bocker D, Wilde AA: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation brugada syndrome. *Circulation* 2005;111:257-263.
  6. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q: Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-296.
  7. Shimizu W, Aiba T, Kamakura S: Mechanisms of disease: Current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:408-414.
  8. Shimizu W: Editorial comment, gender difference and drug challenge in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:70-71.
  9. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C: Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002;106:2004-2011.
  10. Shuba YM, Degtiar VE, Osipenko VN, Naidenov VG, Woosley RL: Testosterone-mediated modulation of HERG blockade by proarrhythmic agents. *Biochem Pharmacol* 2001;62:41-49.
  11. Liu XK, Katchman A, Whitfield BH, Wan G, Janowski EM, Woosley RL, Ebert SN: In vivo androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized male rabbits. *Cardiovasc Res* 2003;57:28-36.
  12. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T: Non-transcriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation* 2005;112:1701-1710.
  13. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL: Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:1211-1219.
  14. Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjostrom L, Kvist H, Holm G, Lindstedt G, Bjorntorp P: The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:991-997.
  15. Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, Fujimoto WY: Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:485-491.
  16. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Seto S, Yano K: Clinical characteristics of subjects with the Brugada-type electrocardiogram: A case control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:653-657.
  17. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA: Study group on the molecular basis of arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. *Circulation* 2002;106:2514-2519.
  18. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in the Brugada syndrome: Clinical implication of 87-leads body surface potential mapping and its application to 12-leads electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:396-404.
  19. Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Electrophysiologic characteristics and implication of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1799-1805.
  20. 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. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1112-1121.
  21. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K: Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: A role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1551-1553.
  22. Litovsky SH, Antzelevitch C: Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res* 1988;62:116-126.
  23. Furukawa T, Myerburg RJ, Furukawa N, Bassett AL, Kimura S: Differences in transient outward currents of feline endocardial and epicardial myocytes. *Circ Res* 1990;67:1287-1291.
  24. Yan GX, Antzelevitch C: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660-1666.
  25. Mok NS, Priori SG, Napolitano C, Chan NY, Chahine M, Baroudi G: A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:407-411.
  26. Song M, Helguera G, Eghbali M, Zhu N, Zarei MM, Olcese R, Toro L, Stefani E: Remodeling of Kv4.3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. *J Biol Chem* 2001;276:31883-31890.
  27. Wickenden AD, Kaprielian R, You XM, Backx PH: The thyroid hormone analog DITPA restores I(to) in rats after myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1105-H1116.
  28. Sunagawa M, Yamakawa M, Shimabukuro M, Higa N, Takasu N, Kosugi T: Electrophysiologic characteristics of atrial myocytes in levothyroxine-treated rats. *Thyroid* 2005;15:3-11.
  29. Shimizu W: Acquired forms of Brugada syndrome (Antzelevitch C review). In: *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*, Chapter 14. Blackwell Futura, UK, 2004;166-177.
  30. Myers GB: Other QRS-T patterns that may be mistaken for myocardial infarction. IV. Alterations in blood potassium; myocardial ischemia; subepicardial myocarditis; distortion associated with arrhythmias. *Circulation* 1950;2:75-93.
  31. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrunyk BA, Surwit RS: Role of leptin in fat regulation. *Nature* 1996;380:677.
  32. Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, Uematsu M, Ono F, Shimizu W, Ueno K, Kitakaze M, Miyatake K, Kangawa K: Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:3674-3679.