

不整脈疾患の遺伝子基盤に基づいた病態解明と診断・治療法の開発に関する研究

研究分担者 青沼 和隆 筑波大学医学医療系 循環器内科 教授

研究要旨

(1) Brugada症候群は前胸部誘導の特徴的な心電図所見により診断される症候群であり、東アジア人男性の心臓突然死の原因として重要と考えられる。本研究では、タイプ1のBrugada症候群と診断された460症例(平均年齢 $52 \pm 14$ 歳、93.9%男性)の平均 $50 \pm 32$ ヶ月の予後を調査した。タイプ1のBrugada症候群の心事故(心臓突然死またはVF)発生率は心停止蘇生例・心室細動既往例で年8.4%、失神群で年1.7%、無症候性で年0.3%であった。また下側壁誘導でのJ波合併は心事故発生の独立した予測因子であった。

(2) 12誘導心電図の下壁誘導あるいは側壁誘導のJ波増高を示す早期再分極症候群が報告され、心室細動による突然死を来す可能性のある症候群として注目されているが、その病的意義については十分にわかっていない。発症24時間以内に経皮的冠動脈インターベンションを施行した急性心筋梗塞(AMI) 964症例のうち、発症前の心電図を解析できた220例(69 $\pm$ 11歳、男性163例)を対象に、発症前心電図における早期再分極所見とVF発生の関連を解析した。AMI発症前心電図で34例(16%)において早期再分極所見が認められ、その所見がAMI発症48時間以内の持続性VF発生の独立した予測因子であることを明らかにした。

(3) カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や情動的興奮等に伴い多形性心室頻拍や心室細動を生じて突然死を来す疾患であり、突然死を予防しうる確実な治療は未だ確立されていない。本研究では、CPVT 症例に対してトリガーとなる心室性期外収縮を標的としたカテーテルアブレーションが心室頻拍・心室細動の抑制に有効である可能性があることを初めて報告した。

A. 研究目的

現在、日本では年間約5万~7万例の心臓突然死が発生していると推定される。その主な原因は虚血性心疾患であるが、約70~80%を占める欧米と異なり、日本では約30%程度であり、その他、拡張型心筋症、肥大型心筋症、心サルコドーシス、催不整脈性右室心筋症などの心筋疾患に加え、Brugada(ブルガダ)症候群、QT延長症候群、特発性心室細動、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍などの遺伝性致死性不整脈疾患が多く含まれる<sup>1)</sup>。

本研究では、これらの突然死を来しうる遺伝性致死性不整脈疾患の臨床的特徴を明らかにするとともに、適切な診断法およびリスク評価法の確立と、新たな治療法の開発を目的とした。

Brugada(ブルガダ)症候群はアジア人男性に多く、右側胸部誘導における右脚ブロックとST上昇という特徴的な心電図変化を示し、心室細動による突然死を来しうる症候群である。一般的に心停止蘇生例では心事故発生率が高率であり、心停止あるいは心室細動の既往のあるブルガダ症候群では、植込み型除細動器(ICD)の適応となる。一方、失神の既往のある症例や無症候例は長期予後が比較的良好という報告が多いものの、なお議論の余地がある。本研究1では、日本全国の医療機関から登録された典型的なBrugada症候群の

データベースを解析し、予後を明らかにするとともに、予後に関連することを目的とした。

12誘導心電図の下壁誘導(II, III, aVF誘導)あるいは側壁誘導(I, aVL, V4-V6誘導)のJ波増高を示す早期再分極症候群(early repolarization syndrome)が報告され<sup>2)</sup>、ブルガダ症候群同様、心室細動による突然死を来す可能性のある症候群として注目されている。しかし、12誘導心電図における早期再分極所見は、古くから若年健常者に多く認められる所見として認識されており、その病的意義については十分にわかっていない。本研究2は、早期再分極症候群の急性心筋梗塞発症時における病的意義を明らかにすることを目的とした。

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や情動的興奮等に伴い多形性心室頻拍(PVT)や心室細動(VF)を生じ、突然死を来す悪性疾患である<sup>3)</sup>。CPVTに対する一般的な治療法はblockerを中心とした薬物療法であり、加えて心停止例などの高リスク群には植え込み型除細動器(ICD)が選択されるが、突然死を予防しうる確実な治療は未だ確立されていない。本研究3はリアノジン2型受容体(ryanodine receptor type 2: RyR2)遺伝子異常を伴うCPVTに対するカテーテルアブレーションの有用性を検討した。

B. 研究方法

## (研究 1)

### Brugada症候群の長期予後調査

2002年2月から2011年1月までに全国の医療機関から特発性心室細動研究会(J-IVFS)事務局に登録されたBrugada症候群(タイプ1)の発端例460例を対象とした。症例を心停止蘇生例・心室細動例(VF群)、失神例(syncope群)、無症候例(asymptomatic群)の3群に分け、心事故発生の有無を観察した。心事故発生に関連する臨床的・電気生理学的因子を明らかにするために多変量解析を行った。

## (研究 2)

### 早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

2006年4月から2010年8月までに筑波大学附属病院を含む3施設で急性心筋梗塞の診断で発症後24時間以内に経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を施行した964症例をスクリーニングした。そのうちAMI発症前の心電図を評価することができた220例(69±11歳, 男性163例)を対象とした。AMI発症48時間以内に持続性VFが出現したかどうかで患者をVF発生群・非発生群に分類し、それぞれの群で臨床データを比較した。心電図上の早期再分極はQRS-ST接合部の0.1mV以上の上昇(notch型, slur型)が連続した2つ以上の誘導(下壁誘導もしくは側壁誘導)で観察された場合と定義した。また、早期再分極をさらに誘導(下壁型、側壁型、下壁・側壁型)、振幅(0.1mV以上, 0.2mV以上)、波形(notch型, slur型)、ST部分(upsloping型, horizontal/descending型)に分類し、VF発生との関連につき検討した。

## (研究 3)

### カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテテルアブレーション治療の効果

対象は失神歴あるいは心肺停止歴を有し、臨床的に両方向性心室性期外収縮(VPC)あるいはPVTを認め、CPVTと診断された6症例。全例遺伝子解析、心臓電気生理学検査、および薬物負荷試験を施行した。3D electroanatomic mapping (CARTO)、pace mappingにてVPC/PVTの起源を同定し、高周波カテテルアブレーションを施行した。アブレーション後の臨床経過を観察し、VPC/PVTの発生を運動負荷心電図・ホルター心電図により評価した。

### (倫理面への配慮)

いずれの研究も関連施設の臨床倫理審査委員会の承認を得た上で、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針など関連法規に則って行った。患者への十分な説明と同意を得て、個人情報と連結可能匿名化し、適切な情報管理を行うなど、倫理面への十分

な配慮を行った。

## C. 研究結果

### (研究 1)

#### Brugada症候群の長期予後調査

本研究で解析対象としたタイプ1のBrugada症候群と診断された460症例の平均年齢は52±14歳で、432例(93.9%)は男性で、突然死の家族歴は107例(23%)で認められた。VF群は84例(心停止蘇生例も含む)、syncope群は104例、asymptomatic群は244例であった。平均50±32ヶ月のフォローアップ中、心事故(心臓突然死またはVF)の発生は、VF群で27例(32%)、syncope群で8例(7%)、asymptomatic群で3例(1%)であり、年次発生率はVF群で8.4%、syncope群1.7%、asymptomatic群0.3%であった(図1)。

多変量解析では、有症候性(hazard ratio (HR)=12.7; 95% confidence interval (CI)=4.5-53.4; p<0.0001)、下壁および側壁誘導でのJ波の合併(HR>10.0; 95%CI=1.4-10.2)、水平型STを伴うJ波の合併(HR>10.0; 95%CI=1.9-20.2)、QRS>90ms(HR=3.57; 95%CI=1.4-12.2)、AFの既往(HR=2.12; 95%CI 1.0-4.3)が心事故の有意な予測因子であった。

### (研究 2)

#### 早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連 (表1)

220症例のうち21症例(10%)でAMI発症48時間以内の持続性VFが観察された。VF発生群は非発生群に比べ男性が多く(95% vs 72%; p<0.05)、病変枝数が多く(2.0±0.8 vs 1.7±0.8; p<0.05)、発症から来院までの時間が短く(195±235 min vs 406±406 min; p<<0.001)、来院時のKillip classが大きかった(2.7±1.3 vs. 1.4±0.8; p<0.001)。早期再分極は34症例(16%)に認められ、VF発生群においてその合併頻度は有意に高かった(48% vs. 12%; p<0.001)。多変量解析では、早期再分極の合併(odds ratio (OR)=7.30; 95% confidence interval (CI)=2.21-24.14; p<0.01)、発症から来院までが180分以内(OR=3.77; 95%CI=1.13-12.59; p<0.05)、来院時Killip classがII以上(OR=13.60; 95% CI=3.43-53.99; p<0.001)がVF発生の独立した予測因子であった。早期再分極の詳細を検討すると、下壁誘導のもの、振幅が高いもの、Notch型のもの、Horizontal/descending型のものがVF発生と有意な関連を認めた。

### (研究 3)

#### リアノジン受容体変異を有するカテコラミン感受性多形性心室頻拍に対するカテテルアブレーション治療の効果

電気生理検査では、6例中5例で二方向性VPCおよ

びPVT が誘発された。誘発されたVPC・PVT は計11箇所に起源を認め、左脚後枝領域(n=3;27%)、左脚前枝領域(n=2;18%)、左室流出路(n=2;18%)、右室流出路(n=2;18%)、左室自由壁(n=2;18%)であった。これらの部位へのカテーテルアブレーションを施行し、急性期VT 誘発性の抑制が得られ、また明らかな治療に伴う合併症は認められなかった。また、6例中4例でICD植込みを行った。カテーテルアブレーション後2.5±2.5年の観察において、東日本大震災直後に心肺停止となり蘇生された1例を除き、6例中5例(83%)で失神およびPVT/VFの出現なく経過した。

## 4 考察

### (研究 1)

#### Brugada症候群の長期予後調査

本研究では、タイプ1のBrugada症候群の心事故(心臓突然死またはVF)発生率は心停止蘇生例・心室細動既往例で年8.4%、失神群で年1.7%、無症候性で年0.3%であった。これは、欧州を中心とした登録研究であるFINGER registryの報告(心停止蘇生例・心室細動既往群で年7.7%、失神例で年1.9%、無症候性で年0.5%)とよく一致している<sup>5)</sup>。無症候性Brugada症候群の3~5年の中長期的な予後は概ね良好だが、年0.5%程度の心事故発生リスクが推定され、心臓突然死予防のためにさらなるリスク層別化が必要であると考えられる。本研究では、Brugada症候群において、下壁・側壁誘導のJ波の合併が独立した心事故発生の危険因子であることが明らかになった。無症候性Brugada症候群であっても多誘導でJ波が合併している場合、より慎重な対応が必要と考えられる。

### (研究 2)

#### 早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連 (表2)

本研究では以下の知見が得られた。(1)AMI患者の約15%において、発症前12誘導心電図で早期再分極が認められた。(2)AMI発症48時間以内にVFを発症した患者の約50%において、発症前心電図で早期再分極が認められた。(3)12誘導心電図における早期再分極の存在はAMI発症早期のVF発生のリスクの増加に有意に関連していた。下壁誘導のもの、振幅が高いもの、Notch型のもの、Horizontal / descending型のものでVF発生と有意な関連を認めた。(4)AMI発症早期に44%の症例で早期再分極が消失または認識不能となった。(5)発症前に早期再分極が認められなかった群ではAMI後に早期再分極が新たに出現した例はなかった。

これまでの報告で、特発性VF患者において、(1)下壁誘導のJ波が多く認められること、(2)より高電位のJ波が認められること、(3)slur型よりnotch型の方が特

異度が高いこと、(4)Horizontal / descending型を呈する群で不整脈死のリスクが高いこと、が報告されている<sup>6)</sup>。急性心筋梗塞を対象とした本研究でも同様の結果であり、このような12誘導心電図所見はVF発症のリスク増加に関連している可能性がある。

早期再分極所見がAMI時のVF発生に関わっている機序として、早期再分極症候群の機序同様、Itoチャンネルなどの密度勾配が関与している可能性が示唆される。心電図のJ波形成にはNaチャンネル・Caチャンネルの他、外向きKチャンネルであるItoチャンネル、IK-ATPチャンネル、IK-Achチャンネルが関与している。このうち外向き一過性KチャンネルであるItoチャンネルはAMI時のVF発生に関与していることが報告されている<sup>7)</sup>。AMI発症以前から、心室間あるいは心筋層間にItoチャンネルの密度勾配がある場合、早期再分極所見を呈すると考えられるが、このような症例がAMIになると、Itoチャンネルの密度勾配が増強し、VFが発生しやすくなる可能性が考えられる。

### (研究 3)

#### カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテーテルアブレーション治療の効果

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVt)は、運動や情動的興奮等に伴い多形性心室頻拍(PVT)や心室細動(VF)を生じ、突然死を来す悪性疾患であり、関連する遺伝子異常としてリアノジン受容体2型(ryanidine receptor type 2: RyR2)遺伝子およびカルセクエストリン(calsequestrin: CASQ2)遺伝子が報告されている。CPVTに対する一般的な治療法は遮断薬を中心とした薬物療法であり、またフレカイニドやベラパミルの有効性も報告されているが、突然死予防のため植え込み型除細動器(ICD)が選択されるケースが多い<sup>8),9)</sup>。しかしながら、ICDのショックによるカテコラミン放出からelectrical stormを惹起し、突然死を予防できなかった例も報告されており<sup>4)</sup>、CPVTにおいて突然死を予防しうる確実な治療は未だ確立されていない。CPVTにおけるVFおよびPVT発症の機序については、局所的なプルキンエネットワークから発生するdelayed afterdepolarizationによるtriggered activityが原因であることがRyR2ノックインマウスを用いた研究<sup>10)</sup>から明らかにされているが、VFの機序なのか、単なるtriggerの起源なのかは不明である。今回、我々はCPVT症例において、VFおよびPVTのtriggerとなるVPC/PVTに対するカテーテルアブレーションにより、PVT・VFが抑制される可能性を初めて報告した。遺伝子異常に伴う不整脈基質に対するカテーテルアブレーションの効果は確立されてはいないが、薬物療法に抵抗性の失神やICD植込み後の適切作動・突然死予防に対する高い効果が期待できる。

## E. 結論

(1) Brugada 症候群の心事故発生率は、心室細動発症例では年約 8%、失神群では約 2%、無症候性群では約 0.3%であった。J 波合併は心事故発生の独立した予測因子であった。(2) 12 誘導心電図における下壁誘導の早期再分極の存在は AMI 急性期の VF 発生リスクを増大させることが示唆された。(3) 遺伝子変異を伴う CPVT 症例における VPC/VT に対して、カテーテルアブレーションが有効である可能性が示唆された。

#### (参考文献)

- 1) 相澤義房他 . 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン . *Circulation J.* 69(Suppl. IV):1209-1252, 2005.
- 2) Haissaguerre M, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *New Engl J Med.* 358:2016-2023, 2008.
- 3) Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (*hRyR2*) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 103:196–200, 2001.
- 4) Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 3:1486–1489, 2006.
- 5) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation.* 2010;121:635-643
- 6) Tikkanen JT, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *New Engl J Med.* 361: 2529-2537, 2009.
- 7) Antzelevitch C. Genetic, molecular, and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J.* 76: 1054-1065, 2012
- 8) Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, Yasuda T, Nakamura Y, Aragaki Y, Saito A, Kurosaki K, Jouo K, Koujiro M, Konishi S, Matsuoka S, Oono T, Hayakawa S, Miura M, Ushinohama H, Shibata T, Niimura I. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart.* 89:66–70, 2003
- 9) Watanabe H, Copra N, Laver D, Hwang HS, Davis SS, Roach DE, Duff HJ, Roden DM, Wilde AAM, Knollmann BC. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med.* 15:380-383, 2009.

10) Cerrone M, Noujaim SF, Tolkacheva EG, Talkachou A, O’Connell R, Berenfeld O, Anumonwo J, Pandit SV, Vikstrom K, Napolitano C, Priori SG, Jalife J. Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res.* 101: 1039–1048, 2007.

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hiraoka M, Takagi M, Yokoyama Y, Sekiguchi Y, Aihara N, Aonuma K: Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study Investigators. Prognosis and risk stratification of young adults with Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 6(4): 279-83, 2013
2. Sekiguchi Y, Aonuma K, Takagi M, Aihara N, Yokoyama Y, Hiraoka M: Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. New clinical and electrocardiographic classification in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.*24(8):902-8, 2013.
3. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, Makiyama T, Sumitomo N, Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, Aonuma K, Horigome H, Honda T, Yoshinaga M, Ito M, Horie M. Genetic background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circ J* 77(7):1705-13, 2013
4. Doki K, Homma M, Kuga K, Aonuma K, Kohda Y. SCN5A promoter haplotype affects the therapeutic range for serum flecainide concentration in Asian patients. *Pharmacogenet Genomics.* 23(7):349-54, 2013.
5. Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm.* 10(4):533-9, 2013.
6. Murakoshi N, Aonuma K:. Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia. *Circ J* 77(10): 2419-31, 2013
7. JCS Joint Working Group. Guidelines for clinical cardiac electrophysiologic studies (JCS 2011). *Circ J.* 77(2):497-518, 2013.

##### 2 . 学会発表

1. Sumitomo N, Shimizu W, Aragaki Y, Hrigome H, Aonuma K, Sakurada H, Watanabe H, Nishizaki M,

- Kamakura S, Hiraoka M: Advancement of Treatment in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia - Multicenter Study in Japan - 34<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions of HeartRhythm Society (Denver,U.S.A.) 2013
2. Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Ishibashi M, Takeyasu N, Sato A, Hoshi T, Sekiguchi Y, Aonuma K: Clinical Impact of Early Repolarization on the Occurrence of Sustained Ventricular Tachyarrhythmias and Sudden Death in the Chronic Phase of Acute Myocardial Infarction. 34<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions of Heart Rhythm Society (Denver,U.S.A.) 2013
  3. Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, Aonuma K, Shoda M, Kutiyifa V, McNitt S, Zareba W, Moss AJ: Clinical Predictors For Syncope And Subsequent Clinical Outcome In The MADIT-RIT Trial. 34<sup>th</sup> Annual Scientific Sessions of Heart Rhythm Society (Denver,U.S.A.) 2013
  4. Sekiguchi Y, Takagi M, Aihara N, Yokoyama Y, Aonuma K, Hiraoka M: New Mechanism of Ventricular Arrhythmias in the Patients with Idiopathic Ventricular Fibrillation; from the J-IVFS Database第77回日本循環器学会学術集会(横浜) 2013
  5. Kaneshiro T, Kato Y, Sekiguchi Y, Tada H, Nogami A, Goya M, Takagi M, Horigome H, Aonuma K: Prognostic Effects of Catheter Ablation Targeting the Triggering Arrhythmia in Inherited Chatecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Brugada Syndrome第77回日本循環器学会学術集会(横浜) 2013
  6. 安達 亨,五十嵐都,山崎 浩,黒木健志,町野 毅,井藤葉子,油井慶晃,関口幸夫,野上昭彦,青沼和隆. 遅延電位に一致した複数の心室瘤をCARTOSOUNDにて検出できた基礎心疾患不明の心室頻拍症例 .第3回関東アプリケーションフロンティア(東京) 2013
  7. 瀬川将人,戸田 直,崔 元吉,高木祐介,湊谷 豊,山本義人,杉 正文,青沼和隆,下川宏明. Isoproterenol投与がelectrical stormのコントロールに有効であったJ wave syndromeの一例 .第11回特発性心室細動研究会( J-IVFS )(東京) 2013

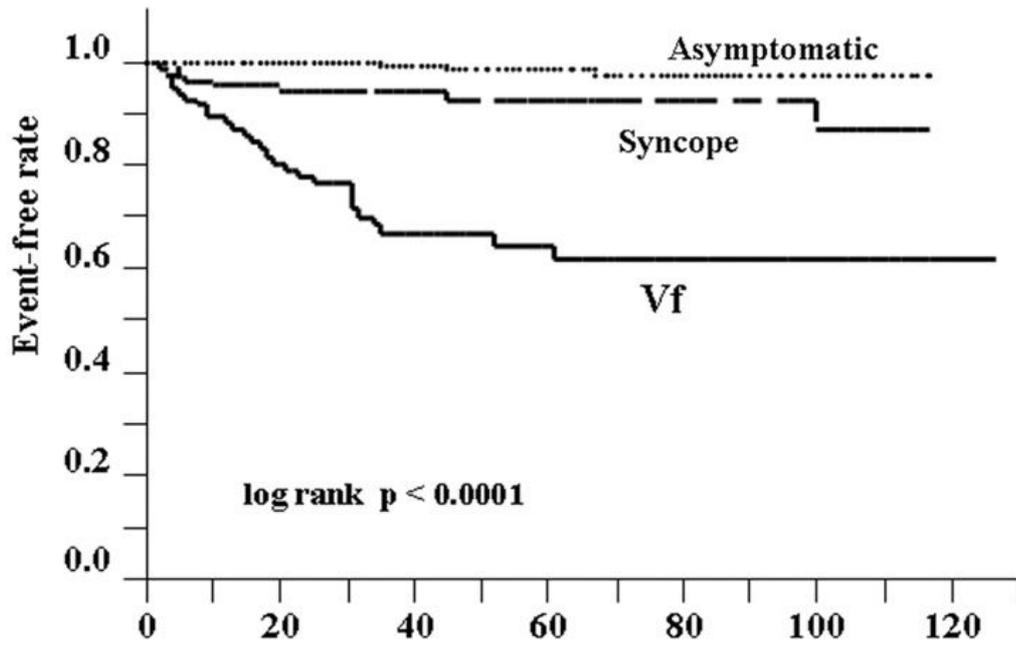
(研究協力者)

村越 伸行 (筑波大学医学医療系循環器内)

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

図 1. Brugada 症候群 460 例の予後 (J-IVF study)



Number at risk

Months of Follow-up

Asymptomatic	267	228	141	87	60	24	1
Syncope	109	92	60	43	26	18	2
Vf	84	61	38	26	15	13	2

**表 1. 心室細動発生に対する単変量・多変量解析**

	単変量		多変量	
	オッズ比 (95% 信頼区間)	<i>p</i> 値	オッズ比 (95% 信頼区間)	<i>p</i> 値
年齢, 1 年毎	0.983 (0.945–1.022)	0.381	0.964 (0.912–1.019)	0.198
男性	7.832 (1.027–59.754)	0.047	7.353 (0.663–81.538)	0.104
発症から来院まで 180 分以内	2.468 (0.978–6.227)	0.056	3.767 (1.127–12.587)	0.031
Killip 分類 > I	7.653 (2.815–20.807)	<0.001	13.598 (3.425–53.990)	<0.001
ピーク CK > 3000 U/L	2.495 (0.989–6.291)	0.053	0.691 (0.212–2.252)	0.540
罹患冠動脈数 >1	2.629 (0.980–7.052)	0.055	3.257 (0.926–11.460)	0.066
ST 上昇型心筋梗塞	5.677 (0.741–43.492)	0.095	2.574 (0.223–29.695)	0.449
高血圧	1.448 (0.508–4.130)	0.489	0.636 (0.176–2.305)	0.491
糖尿病	1.295 (0.521–3.219)	0.579	0.752 (0.231–2.454)	0.637
喫煙	1.374 (0.554–3.406)	0.493	0.937 (0.307–2.861)	0.908
早期再分極	6.629 (2.546–17.256)	<0.001	7.305 (2.210–24.144)	0.001

## 表2. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対してカテーテルアブレーション治療を行った症例

表2 - 1 患者背景

症例	年齢	性別	RyR2 変異	初発年齢	初発症状	初回診断
1	13	女	+	7	失神	神経調節性失神
2	18	女	+	6	失神	洞不全
3	18	女	+	6	失神	てんかん
4	38	女	+	7	失神	てんかん
5	18	男	-	18	心肺停止	
6	13	女	-	7	失神	発作性心房細動

表2 - 2 電気生理学的所見

症例	不整脈タイプ	標的部位	アブレーション結果
1	bidirectional VT/VF	左脚前枝、左脚後枝	停止
2	polymorphic VPCs/AF	右室流出路	抑制
3	polymorphic VPCs	左室側壁基部、右室流出路、左脚後枝	抑制
4	bidirectional VT/VF	左脚後枝、左室流出路(左冠尖)	停止
5	polymorphic VPCs	左脚前枝、左室流出路、左室側壁基部	抑制
6	multifocal AT	肺静脈、冠静脈洞	停止

表2 - 3 臨床経過

症例	内服薬	ICD	臨床経過
1	Propranolol	+	アブレーション 2 年後 VF 再発 ICD
2	Nadolol, Flecainide	-	VF
3	Nadolol	+	VPC/VT に対し 2nd session 施行 再発なし
4	Bisoprolol	+	再発なし
5	Bisoprolol	+	再発なし
6	Atenolol	-	再発なし