

●特別講演

不整脈による突然死をいかに予防するか？ —本邦の特有疾患に対する新アプローチ—

関東学院大学学院保健センター特任教授・センター長 / 小田原循環器病院顧問 西崎 光弘

はじめに

わが国における心臓突然死の原因となる特有疾患としてBrugada症候群(BrS), 冠攣縮性狭心症(VSA), たこつぼ心筋症やQT延長症候群などがあげられ, 致死的心室性不整脈との関連性が報告されている。とくに, Brugada症候群の診断・治療に関するガイドラインは新たに2018年に報告された。今回, 「これら特有疾患における不整脈による突然死をいかに予防するか」について, 上記3疾患について最近の知見を含めて解説する。

1 BrSの突然死予防

1) 診断

2005年のHRS/EHRA合同会議では, $V_1 \sim V_3$ 誘導のJ点が2 mm(0.2 mV)以上を示すST上昇を3型に分類し, coved型ST上昇と陰性T波を示す場合をtype 1, saddleback型を呈し, STの終末部(トラフ)が1 mm以上を示す場合をtype 2, coved型あるいはsaddleback型を示し, STの終末部が1 mm未満である場合をtype 3とした^{1,2)}。2013年のHRS/EHRA/APHR合同ステートメントでは, BrSの心電図診断は第2肋間上までの高位肋間記録を含め, $V_1 \sim V_2$ 誘導の1誘導以上において, 自然発生あるいはNaチャネル遮断薬による薬物負荷後にタイプ1心電図が認められる場合としている³⁾。

2016年のAPHR/EHRA/HRS/SOLAECE合

同会議ではスコア化による診断基準が提唱された。診断確実は3.5点以上とされており, 自然発生タイプ1心電図(3.5点)のみで満たされ, 原因不明の心停止あるいは心室細動(VF)・多形性心室頻拍(VT)の3点よりも重要視されている⁴⁾。

「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版)」では, 表1⁵⁾に示すように, 心電図以外の所見を主所見(臨床歴)と副所見(臨床歴, 家族歴, 遺伝子検査結果)に分けて検討されている。最も重要な所見は心電図所見であり, 心電図項目の1-A ~ 1-Cのいずれかを満たすことが必須である。とくに1-A, 1-Bはエビデンスレベルにおいて予後を規定する重要な心電図所見である。臨床歴では2-A ~ 2-Dを主所見として重要視されている⁵⁾。

心電図所見1項目と主所見臨床歴2-A ~ 2-Dの1項目を満たす場合, 有症候性BrSと診断され, 心電図所見1項目のみで主所見臨床歴がない場合は, 無症候性BrSとされている。無症候性BrSの場合, 副所見3-A(臨床歴), 3-B ~ 3-D(家族歴), 3-E(SCN5A変異, 保険適用外)はその他の考慮すべき所見としてリスク評価の参考としている。非タイプ1(タイプ2あるいはタイプ3)心電図のみの場合はBrSとは診断されないが, 時間経過とともにタイプ1心電図が出現する可能性もあるため, 経過観察(特に主所見出現時の受診)は必要であり, また, 非タイプ1心電図であっても, 主所見2-A ~ 2-Dが認

表1 Brugada症候群(BrS)の診断基準⁵⁾**1. 必須所見**

心電図(12誘導/携帯型)

- A. 自然発生のタイプ1 Brugada心電図(正常肋間あるいは高位肋間記録)
- B. 発熱により誘発されたタイプ1 Brugada心電図(正常肋間あるいは高位肋間記録)
- C. 薬物負荷試験にてタイプ1に移行したタイプ2または3 Brugada心電図

2. 主所見

臨床歴

- A. 原因不明の心停止あるいはVFまたは多形性VTが確認されている
- B. 夜間苦悶様呼吸
- C. 不整脈原性が疑われる失神
- D. 機序や原因が不明の失神

3. 副所見

臨床歴

- A. 他の原因疾患を認めない30歳以下発症の心房粗動・細動

家族歴

- B. BrSと確定診断されている
- C. 発熱時発症, 夜間就眠時発症, あるいはBrS増悪薬物との関係が疑われる心臓突然死を認める
- D. 45歳以下の原因不明の心臓突然死を認め, 剖検所見で原因が特定されていない

遺伝子検査結果(保険適用外)

- E. BrSを特定する病理性遺伝子変異(SCN5A)を認める

VF：心室細動, VT：心室頻拍

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_h.pdf(2019年2月閲覧)

められる症例では, BrSとは診断されないが, その予後は不良のため, 原因精査, 加療が必要である⁵⁾。

2) ST-T波形に影響する因子

BrSにおけるST-T波形に影響する因子では, 自律神経との関係が最も重要である。副交感神経系の緊張によりST上昇や波形変化が著しくなることが示されており, 突然死や心室細動が夜間睡眠中や安静時に好発する成因と考えられている⁶⁾。つまり, ムスカリン刺激薬や副交感作動薬であるアセチルコリン投与によっても

ST上昇の変化は増悪することがある^{2~4, 6)}。逆に, 交感神経刺激やカテコールアミン投与によりST上昇の程度や波形変化は軽減し, coved型よりsaddleback型に改善することが知られている^{2~4, 6)}。さらに, ST上昇波形は発熱, 徐脈, 虚血によっても増悪し, saddleback型からcoved型へ移行する場合がある^{2, 7~9)}。また, 食事摂取(とくに夕食後)や糖負荷に伴うインスリン分泌によってもST上昇波形は増悪し, 上位肋間記録や深吸気および立位による心電図記録の条件によってもしばしばsaddleback型からcoved型ST上昇へ変化する^{10, 11)}。

3) Type1心電図の顕性化(負荷試験を含む)

Type1心電図の顕性化には負荷試験を含め, 以下の心電図記録法があげられ, 臨床的に有用とされている^{10~17)}。

①薬物負荷試験(Naチャンネル遮断薬)

②高位肋間記録

③運動負荷試験

④深吸気試験

⑤経口糖負荷試験

⑥満腹試験

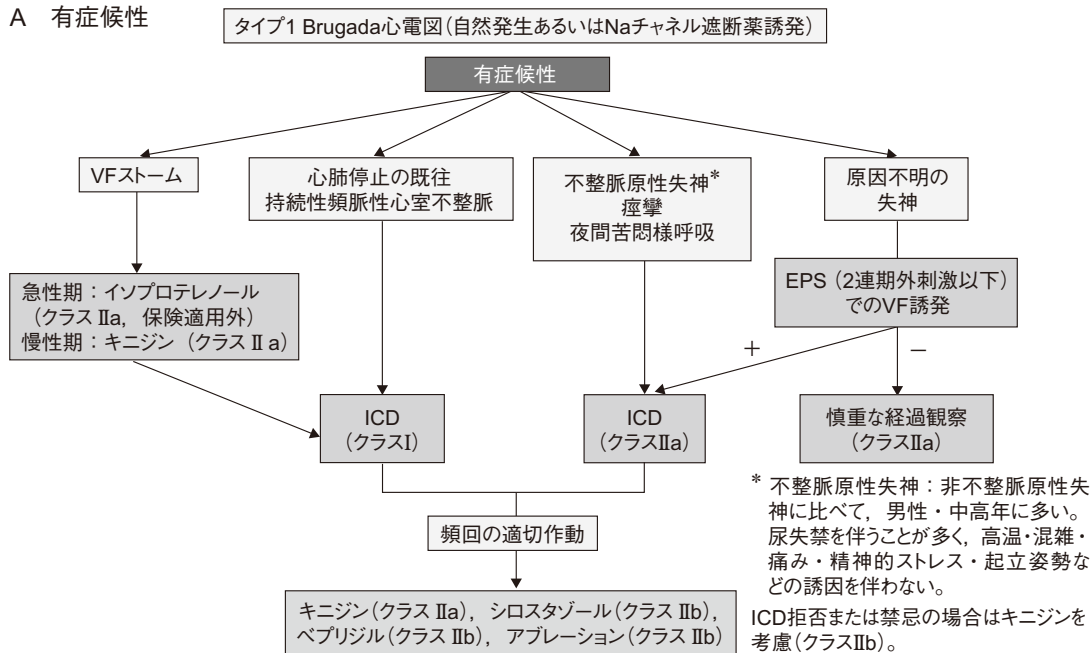
⑦日内および日差における頻回記録(夕食後)

これらのうち, ②から⑦までの心電図記録は, 自然発生のType1心電図の病態につながる。とくに, ⑦においては食後, とくに夕食後にST波形変化が顕著になり, coved型への変化を認め, しばしば日内変動を呈するため, 頻回な記録によりType1心電図が検出される場合がある。

4) 無症候性BrSのリスク評価

無症候性BrSにおける心イベントの発症頻度は年間0.25~0.5%と報告されており, 心室細動(VF)や失神の既往を有する症例と比較して, 明らかに突然死の発症頻度は極めて低い^{18~20)}。そのため, 無症候性BrSにおける突然死発症のリスク層別化は容易でないが, そのなかでも近年の欧米およびわが国の多施設共同研究の多変量解析の結果では, 自然発生のType1心電図が独立した不整脈イベントの予測因子として報告されており, 他のリスク因子よりエビデンスレベルが高い^{21, 22)}。

A 有症候性



B 無症候性

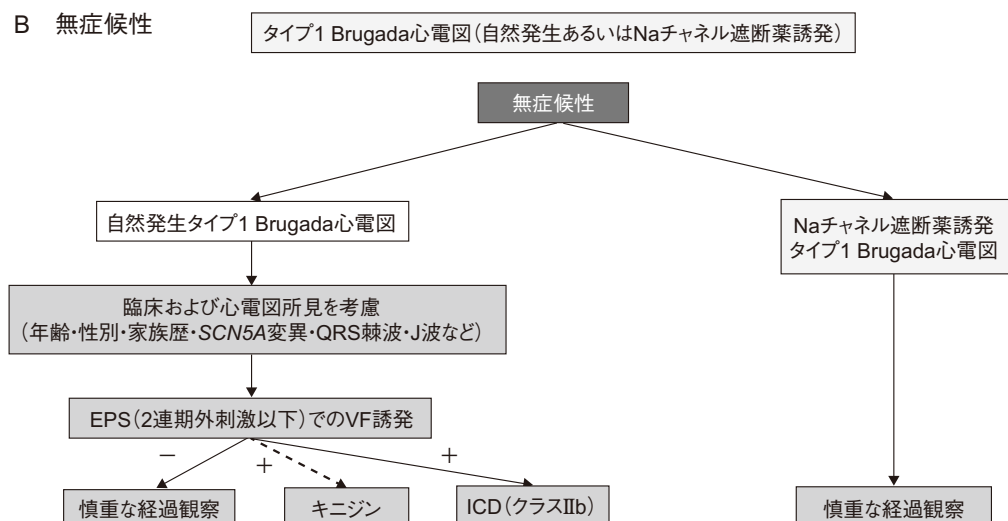


図1 Brugada症候群患者のリスク層別化に基づく治療のフローチャート⁵⁾

EPS：電気生化学的検査, VF：心室細動, ICD：植込み型除細動器

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_h.pdf(2019年2月閲覧)

5) 無症候性BrSの治療方針

「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版)」では、無症候性BrSにおいて薬物誘発性Type1心電図を認めた場合は経過観

察に留まるが、自然発生Type1心電図を呈した場合は、臨床および心電図所見を考慮して、電気生化学的検査を行い、2連期外刺激以下でVFが誘発される場合にはICD(クラスIIb)および

キニジン内服治療につながる(図1)⁵⁾。

以上より、自然発生Type 1 心電図はハイリスク無症候性患者において簡便かつ重要なマーカーとなりうるため、その検出はリスク評価や治療においても臨床的意義が高い。つまり、無症候性患者では、薬物負荷試験より他の上記負荷試験や日内・日差で繰り返し行う頻回の心電図記録や12誘導Holter心電図によるType 1 心電図の検出が推奨される^{4, 5, 23)}。

2 VSAの突然死予防

1) 突然死と致死的心室性不整脈の関係

VSAにおける心肺停止の病態として、急性心筋梗塞の発症、ポンプ失調、洞停止や完全房室ブロック、致死的心室不整脈が想定される。そのなかでも突然死の主たる原因が、狭心症発作時に合併する心室頻拍(VT)やVFの致死的心室性不整脈であることが報告されており、さらに本疾患においては無症候性心筋虚血発作がしばしば出現するため、その際に併発する致死的心室性不整脈が突然死の発症につながる可能性がある^{24~27)}。

つまり、VSAにおける突然死予防には致死的心室性不整脈のリスク評価が重要であり、とくに無症候状態における不整脈発症リスク因子を明らかにすることが可能であれば、突然死予防に有効と考えられる。

2) 無症候状態における不整脈発生基質とリスク評価

①電気生理学的検査

VSAにおいて、臨床的に狭心症発作のない無症候状態での心室筋の受攻性の程度が電気生理学的検査(EPS)により明らかとされている。つまり、VSA患者では無症候時において、心室早期刺激により心室性不整脈の誘発性が有意に高く、その頻度および重症度は亜硝酸剤投与後で改善することが示されている。また、VTおよびVF誘発例では非誘発例に比し、高率に冠攣縮誘発時に心室性不整脈が認められ、無症候時の心室筋受攻性の程度と冠攣縮誘発時の心室性不整脈の発生との関係が明らかとされている²⁸⁾。

このことから、VSA患者では無症候状態において、すでに脱分極異常が存在し、心室筋の受攻性が高まっていると考えられている。

近年、院外心肺停止患者において冠攣縮誘発試験(アセチルコリン負荷)および電気生理学的検査による心室刺激を施行すると、両試験が陽性である患者が高率に認められ、それらの患者の生存率は低いことが示されている^{29,30)}。つまり、VSA患者においては、心室刺激による不整脈誘発性が突然死発症の規程因子になることが明らかとされている。

②非侵襲的検査

a) QTc dispersion

再分極過程の不均一性の指標の1つとしてQTc dispersion (QTcd)を用いて、VSA患者における無症候時の再分極異常、さらには冠攣縮誘発時の心室性不整脈の出現頻度との関係が明らかとされている。VSA患者では、対照群に比較し、QTcdは無症候時に有意に高値を示し、その程度は冠攣縮誘発時に心室性不整脈を認めた群でさらに強く認められ、これらの所見は亜硝酸剤による冠攣縮の完全寛解により消失することが示されている³¹⁾。

b) Microvolt T wave alternans

ホルター心電図を用いたTime Domain 法によるT wave alternans (TWA)の検出は、運動負荷試験を用いたMicrovolt TWAと同様に心室性不整脈や突然死のリスク評価に有用とされている。また、非侵襲的検査においては、再分極異常の指標としてTWAはQT dispersionより信頼性が高く評価されている。

われわれはVSA患者連続40例および対照群40例を対象として、無症候状態における再分極異常についてHolter心電図によるTWAを用いて検討し、心室性不整脈発生との関係を評価した³²⁾。

その結果、VSA群ではTWA陽性が40例中24例(60%)に認められ、うち1例に肉眼的TWAが記録された。一方、対照群では40例中0例(0%)であり、両者に明らかに有意な差が認められた。TWA陽性例の特異度、陽性的中率は共に100%

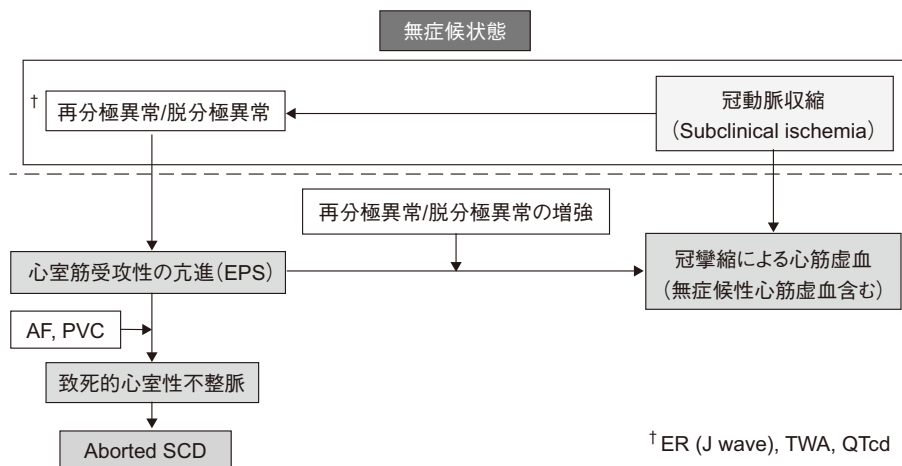


図2 VSAにおける致死的心室性不整脈および心臓突然死の発症機序³⁶⁾

SCD(Sudden cardiac death)：突然死，ER(Early repolarization)：早期再分極，TWA：T wave alternans，QTcd：QTc dispersion，EPS(Electrophysiological study)：電気生理学的検査，AF(Atrial fibrillation)：心房細動，PVC(Premature ventricular contraction)：心室期外収縮
Nishizaki M. J Arrhythmia 2017;33:553-61. © 2017 Japanese Heart Rhythm Society. Published by Elsevier B.V. Transferred to Wiley as of 2018.

を示した。最大TWA値は対照群($34.0 \pm 11 \mu V$)に比しVSA群($68.6 \pm 21 \mu V$)では有意に高値を示した。また、VSA群では、最大TWAはHolter心電図記録中にVTを認めた群で有意に高く、Caチャンネル拮抗薬内服例において有意に低値を示した。なお、冠攣縮を示した1枝群と多枝群の比較ではTWA値に差を認めず、臨床的背景である年齢、性差や喫煙、脂質異常症、糖尿病、左室駆出率などのパラメーターにおいても両群間に差は認めなかった³²⁾。

以上の検討からも、VSA患者では無症候性状態にて再分極異常を認め、心室性不整脈の成因となっていることが明確に示された³²⁾。

c) 早期再分極(Early repolarization：ER)

VSAにおける致死的心室性不整脈の発症に関与するERの臨床的意義について近年報告されている。

VSAでは、ERを示す群では、有意に致死的心室性不整脈による心イベントの発症率は高く、そのなかでも下壁誘導における水平型/下行型を示すERが予後不良と報告されている³³⁾。また、ERの出現パターンにおいて、日差変動を示

すERはVF再発の予測因子となり、生存率の低下につながることを示されている³⁴⁾。

さらに、われわれはVSAに発症する致死的心室性不整脈における無症候状態のERおよびTWA陽性の臨床的意義について、アセチルコリン負荷試験陽性のVSA群66例と同試験陰性の対照群50例の2群で比較検討した³⁵⁾。その結果、VSA群では対照群と比較して、ERあるいはTWA陽性を有意に高率に認め、さらにそれぞれ単独より両者を有する例において致死的心室性不整脈が有意に高率に出現した³⁵⁾。

以上、VSA患者では無症候性状態におけるERおよびTWA陽性が致死的心室性不整脈を呈する高危険群のリスク因子になることが示された³⁵⁾。

3) 致死的心室性不整脈および突然死の発症機序

上記の臨床成績から図2³⁶⁾に示すように、VSAでは臨床的に狭心症発作のない無症候状態において、冠動脈収縮や微小冠循環の異常が認められ、Subclinical ischemia(潜在する心筋虚血)が惹起されている可能性が考えられる。無症候状態における冠動脈収縮により再分極およ

び脱分極異常はすでに存在しており、さらに冠攣縮による心筋虚血(狭心症発作)が加わり、心室筋の受攻性は亢進し、心房細動や心室性期外収縮が誘因となり、最終的に致死的心室性不整脈および突然死の発症につながると考えられる^{27~36)}。

つまり、突然死の発症機序の過程において、無症候状態における再分極および脱分極異常の指標となるER、TWA陽性の検出やQTcd測定およびEPS(心室刺激)による心室筋受攻性の評価は致死的心室性不整脈発症のリスク因子として有用と考えられた^{28~36)}。

4) VSAにおける突然死の治療と予防(ICD治療の適応)

VSA患者ではCa拮抗薬による内服治療により予後良好であるという報告がされてきた²⁵⁾。しかし、AEDの普及により、院外心停止蘇生例が増加し、その原因疾患としてVSAによる致死的心室性不整脈と診断される例が散見される。従来、植込み型除細動器(ICD)は器質的心疾患に伴う致死的心室性不整脈による突然死予防に有効とされていたが、VSAに伴う心停止蘇生例に対するICDの有効性については明らかとされていなかった。わが国における不整脈の非薬物治療、心臓突然死の予知と予防法、失神の診断・治療の3つのガイドラインでは、十分な薬物治療を行っても致死的不整脈のリスクが高いVSA症例において、ICD植込みはClass IIbに分類されている。

しかし、近年VSAによる致死的不整脈の二次予防に対するICDの有効性について報告されている^{37~39)}。われわれは多施設共同研究において、致死的不整脈を有するVSA患者におけるICDの有効性とそのリスク因子について検討した³⁸⁾。ICDが植え込まれた23例において、2.9年(平均2.1年)の長期観察をしたところ、5例の患者がエンドポイントとなり、うち4例が心室細動に対しICDの適切作動を認めた。残り1例は胸痛後の心停止を示し、心電図上無脈性電気活動を呈したが、蘇生に成功している。不整脈再発5例と非再発例18例の2群間で、左室駆出率、

冠攣縮誘発枝、内服治療など各臨床的特徴について比較し、再発に關与するリスク因子を検討したが、有意な指標は得られなかった³⁸⁾。以上の成績から、致死的不整脈を合併するVSA患者では心停止再発のリスクは高く、内服に加えICD植込み治療が有効であり、推奨されるべきと結論づけた³⁸⁾。しかし、本研究では、上記の致死的心室性不整脈のリスク因子となるERやTWA陽性等についての検討は加えなかった。

つまり、VSAにおけるICD植込み適応は①冠攣縮発作に併発するVFが再発する薬物抵抗性の場合、②冠攣縮発作に併発するVFを認め、薬物投与が認容されない場合(CPA蘇生後の低酸素脳症既往例)と考えられる。一方、冠攣縮発作に併発するVFの初発例をどのように治療すべきかが問題である。すでに薬物治療下にてVFが発症した場合は薬物抵抗性と考え、ICDの適応も考慮すべきである。しかし、無投薬下でVFが発症した場合は、薬剤抵抗性冠攣縮発作の有無とそれに伴うVF再発および不整脈発生基質のリスク評価を検討する必要がある。つまり、投薬下において冠攣縮の誘発やEPSによるVT、VFの誘発性をチェックし、ER、TWA、QTcdによる非侵襲的検査により不整脈発生基質の程度を検討し、VF発症のリスク評価を行い、ICDの適応を決めていくことが必要と考えられる^{31~36)}。この点については今後のさらなる多数例の検討や臨床成績が求められる。

3 たこつぼ心筋症の突然死予防

胸痛などの症状で発症し、急性心筋梗塞と類似した心電図を呈する疾患であり、冠動脈造影で狭窄は認められず、左室造影では非常に特異的な所見—心尖部が収縮せず心基部が過収縮状態となるため、収縮期の像がたこつぼに似た状態となる(Apical ballooning)—を示すことから、「たこつぼ心筋症(TCC)」として1990年に日本で初めて報告された⁴⁰⁾。本疾患の発症誘引として精神的・肉体的なストレスが影響することとも知られており、「ストレス心筋症」とよばれることもある^{41,42)}。2004年新潟県中部地震が起きた

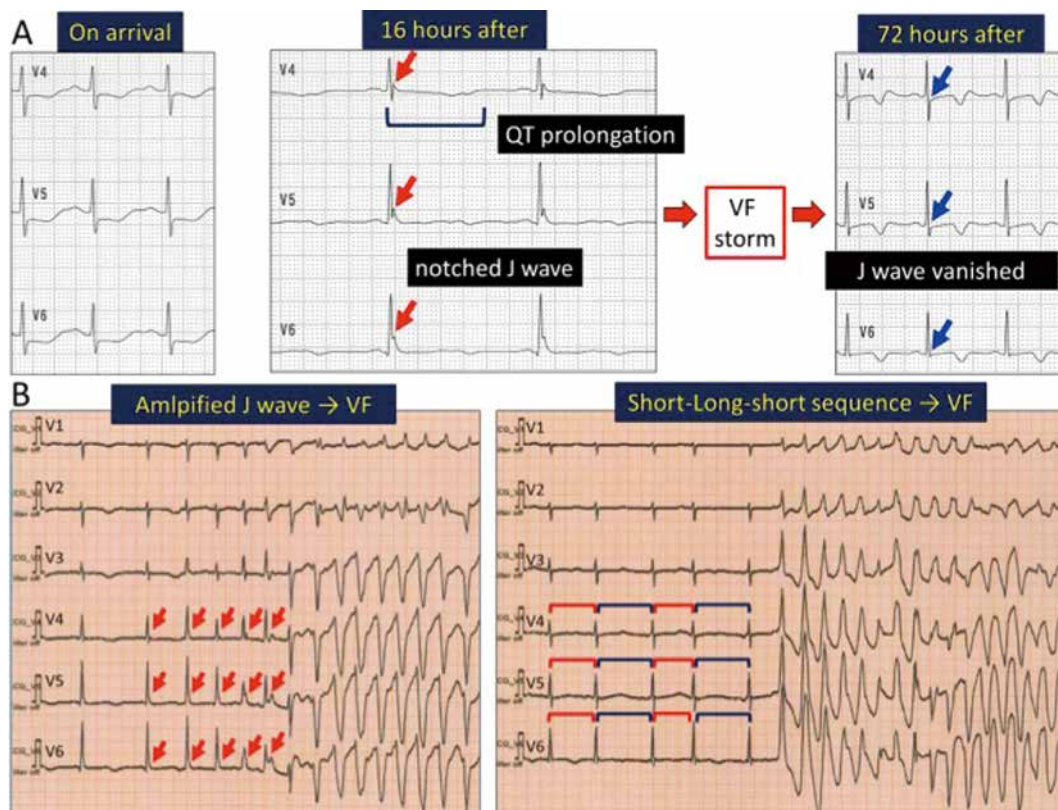


図3 発症超急性期に心室細動を呈したTCC(たこつぼ心筋症)症例⁴⁶⁾

A：発症急性期における心電図所見

発症16時間後にQT延長およびJ波を認めた。心室細動(VF)Stormが出現した後の発症72時間後では両所見は消失した。

B：VF発症直前の心電図所見

J波の出現時ではJ波の増強に伴って、QT延長時ではshort-long-short sequenceを呈した後にVFが出現した。

Shimizu M, Nishizaki M, et al. Heart Rhythm Case Reports 2016;2:436-40. © 2016 Heart Rhythm Society. Published by Elsevier Inc

際、本疾患の発症率が地震後1ヵ月に極めて高いことが示され、地震によるストレスが誘因と考えられたことも知られている⁴³⁾。

本疾患の臨床経過は、自然に心収縮が正常に回復する予後のよい疾患とされていたが、再発率(0～22%)は過去の報告ではさまざまであり、ときに心破裂やVFなどの致死性不整脈を併発し、ICD治療が必要となる例も散見される⁴²⁾。

本疾患は、一般的に発症早期に呈するQT延長が致死的心室性不整脈の誘因となると考えられていた⁴⁴⁾。一方、われわれは発症超急性期において認められる心電図上のER(J波)および

QRS棘波(fragmented QRS)に注目したところ、両心電図所見を呈するTCC症例は心筋障害の程度が強いことが判明した⁴⁵⁾。とくに、ERは致死的心室性不整脈や心臓死発症の独立したリスク因子となることが示された⁴⁴⁾。図3A,Bに超急性期にQT延長およびERを認め、それぞれの病態に伴った心電図所見を呈してVFが出現したTCCの実例を示す⁴⁶⁾。

つまり、TCCにおいて、QT延長に加え、超急性期のERおよびQRS棘波を検出することは、予後判定や治療方針決定につながる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. *Circulation* 2002;106:2514-9.
- 2) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: Report of second consensus conference, *Circulation* 2005;111:659-70.
- 3) 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. *Heart Rhythm* 2013; 10:1932-63.
- 4) Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. Endorsed by the APHRS/EHRS/HRS. *J Arrhythm* 2016;32:315-39.
- 5) 日本循環器学会ほか. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版)(2016-2017年度活動).
- 6) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST-segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-70.
- 7) Ihara K, Nishizaki M, Sakurada H, et al. Type 1 ST elevation in the right precordial leads associated with acetylcholine-induced localized spasm of the conus branch of the right coronary artery. *Heart Rhythm* 2009;6:1681-2.
- 8) Mizusawa Y, Morita H, Adler A, et al. Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016;13:1515-20.
- 9) Nakamura R, Nishizaki M, Lee K, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias and Brugada type ST-segment elevation associated with acute ischemia of the right ventricular outflow tract. *Circ J* 2017;81:322-9.
- 10) 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;14:243-9.
- 11) 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;19:62-8.
- 12) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000;101:510-5.
- 13) Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: Clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11: 396-404.
- 14) Nishizaki M, Fujii H, Sakurada H, et al. Spontaneous T wave alternans in a patient with Brugada syndrome-Responses to intravenous administration of class I antiarrhythmic drug, glucose tolerance test and atrial pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:217-20.
- 15) 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; 56:1576-84.
- 16) 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;17:602-7.
- 17) Yamawake N, Nishizaki M, Shimizu M, et al. Unmasking the Brugada-type ECG by deep inspiration. *Circ J* 2014;78:360-5.
- 18) 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.
- 19) Probst V, Velmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome Results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation* 2010;121:635-43.
- 20) Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, et al. 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* 2013;10:533-9.
- 21) Priori SG1, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE(PROgrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:37-45.
- 22) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, et al. Long-term prognosis in patients with Brugada syndrome based on class II indication for implantable cardioverter-defibrillator in the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement: Multicenter study in Japan.

- Heart Rhythm 2014;11:1716–20.
- 23) Gray B, Kirby A, Kabunga P, et al. Twelve-lead ambulatory electrocardiographic monitoring in Brugada syndrome: Potential diagnostic and prognostic implications Heart Rhythm 2017;14: 866–74.
- 24) Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. Am J Med 1959;27:375–88.
- 25) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. Circulation 1988;78:1–9.
- 26) Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. N Engl J Med 1992;326:1451–5.
- 27) Nishizaki M, Arita M, Sakurada H, et al. Polymorphic ventricular tachycardia in patients with vasospasm/vasospastic angina: clinical and electrocardiographic characteristics and long-term outcome. Jpn Circ J 2001;65:519–25.
- 28) Nishizaki M, Arita M, Sakurada H, et al. Induction of polymorphic ventricular tachycardia by programmed ventricular stimulation in vasospastic angina pectoris. Am J Cardiol 1996;77:355–60.
- 29) Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, et al. Importance of dual induction tests for coronary vasospasm and ventricular fibrillation in patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. Circ J 2009;73:767–9.
- 30) Komatsu M, Takahashi J, Fukuda K, et al. Usefulness of testing for coronary artery spasm and programmed ventricular stimulation in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016;9:e003798.
- 31) Suzuki M, Nishizaki M, Arita M, et al. Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina. Circulation 1998;98:435–40.
- 32) Shimada H, Nishizaki M, Fujii H, et al. Ambulatory electrocardiogram-based T-wave alternans in patients with vasospastic angina during asymptomatic periods. Am J Cardiol 2012;110:1446–51.
- 33) Oh CM, Oh J, Shin DH, et al. Early repolarization pattern predicts cardiac death and fatal arrhythmia in patients with vasospastic angina. Int J Cardiol 2013;167:1181–7.
- 34) Kitamura T, Fukamizu S, Hojo R, et al. Early repolarization pattern and its day-to-day dynamic change as markers for ventricular fibrillation in patients with vasospastic angina. Europace 2016;18: 1252–8.
- 35) Inamura T, Nishizaki M, Shimizu M, et al. Early repolarization and positive T-wave alternans as risk markers for life-threatening arrhythmias in patients with vasospastic angina. Int J Cardiol 2015; 196:7–13.
- 36) Nishizaki M. Life-threatening arrhythmias leading to syncope in patients with vasospastic angina. J Arrhythmia 2017;33:553–61.
- 37) Meisel SR, Mazur A, Chetboun I, et al. Usefulness of implantable cardioverter-defibrillators in refractory variant angina pectoris complicated by ventricular fibrillation in patients with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 2002; 89:1114–6.
- 38) Matsue Y, Suzuki M, Nishizaki M, et al. Clinical implications of an implantable cardioverter-defibrillator in patients with vasospastic angina and lethal ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol 2012; 60:908–13.
- 39) Ahn JM, Lee KH, Yoo SY, et al. Prognosis of variant angina manifesting as aborted sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol 2016;68:137–45.
- 40) Kurisu S, Satoh H, Kawagoe T, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation mimicking acute myocardial infarction. Am Heart J 2002;143:445–55.
- 41) Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy. A new form of acute, reversible heart failure. Circulation 2008;118: 2754–62.
- 42) Akashi Y, Net HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome Nat. Rev. Cardiol 2015;12:387–97.
- 43) Sato M, Fujita S, Saito A, et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called ‘Takotsubo’ cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. Circ J 2006;70:947–53.
- 44) Madias C, Fitzgibbons TP, Alsheikh-Ali AA, et al. Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes. Heart Rhythm 2011;8: 555–61.
- 45) Shimizu M, Nishizaki M, Yamawake N, et al. J wave and fragmented QRS formation during the hyperacute phase in Takotsubo cardiomyopathy: possible markers for severity of myocardial damage. Circ J 2014;78:943–9.
- 46) Shimizu M, Nishizaki M, Yamawake N, et al. A case of Takotsubo cardiomyopathy showing two modes of initiation for ventricular fibrillation: Augmented J-wave and torsade de pointes with QT prolongation. Heart Rhythm Case Reports 2016;2: 436–40.