

心臓突然死の予知と予防法のガイドライン(2010年改訂版)

Guidelines for Risks and Prevention of Sudden Cardiac Death (JCS 2010)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本冠疾患学会，日本胸部外科学会，日本小児循環器学会，
日本心血管インターベンション学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，
日本心電学会，日本心不全学会，日本不整脈学会

班 長 相 澤 義 房 新潟大学大学院循環器学分野

班 員 井 上 博 富山大学第二内科

小 川 聡 国際医療福祉大学三田病院

奥 村 謙 弘前大学循環器内科

加 藤 貴 雄 日本医科大学第一内科

鎌 倉 史 郎 国立循環器病センター 心臓内科

住 友 直 方 日本大学小児科学系小児科学分野

新 田 隆 日本医科大学第二外科

堀 江 稔 滋賀医科大学循環器呼吸内科

松 崎 益 徳 山口大学大学院器官病態内科学

三 崎 拓 郎 富山大学第一外科

三田村 秀 雄 東京都済生会中央病院

村 川 裕 二 帝京大学溝口病院第四内科

吉 永 正 夫 鹿児島大学小児科

協力員 池 田 隆 徳 杏林大学第二内科

伊 藤 誠 滋賀医科大学循環器呼吸内科

久 賀 圭 祐 筑波大学臨床医学系循環器内科

草 野 研 吾 岡山大学大学院循環器内科

佐々木 真 吾 弘前大学循環器内科

清 水 昭 彦 山口大学健康保健学系領域

清 水 渉 国立循環器病センター心臓内科

庄 田 守 男 東京女子医科大学

池 主 雅 臣 新潟大学保健学科

庭 野 慎 一 北里大学循環器内科学

野 原 隆 司 田附興風会医学研究心臓センター

藤 木 明 静岡赤十字病院循環器内科

古 嶋 博 司 新潟大学医歯学総合病院第一内科

外部評価委員

杉 本 恒 明 公立学校共済組合関東中央病院

中 澤 誠 脳神経疾患研究所附属総合南東北病
院小児科

堀 正 二 大阪府立成人病センター

山 口 徹 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
(構成員の所属は2010年8月現在)

目 次

改訂にあたって	2
I. 突然死の疫学	2
II. 突然死の予知について	3
III. 検査からみた突然死の予知	3
1. 臨床像	3
2. 心電図	4
3. 心拍変動 (HRV)	5
4. Heart Rate Turbulence (HRT)	5

5. 圧受容体感受性 (BRS)	6
6. T-Wave Alternans (TWA)	6
7. 遅延電位 (LP)	7
8. 心臓電気生理検査 (EPS)	7
9. 運動負荷試験	8
10. 遺伝子検査	9
IV. 突然死の予防	10
1. 不整脈	10

2. 心原性失神	12
3. 心不全	12
4. 虚血性心臓病	14
5. 肥大型心筋症（HCM）	16
6. 心肥大を伴うその他の心疾患	17
7. 拡張型心筋症（DCM）	17
8. 催不整脈性右室心筋症（ARVC）	17
9. その他の心筋疾患	18
10. Brugada症候群	18

11. 先天性QT延長症候群（LQTS）	19
12. Wolff-Parkinson-White症候群（WPW症候群）	20
13. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）	20
14. その他の不整脈	21
15. 心臓弁膜症	22
V. 小児における突然死	23
1. 突然死の実態	23
2. 突然死を来す主な病態・疾患	23
文献	29

（無断転載を禁ずる）

改訂にあたって

突然死は「急性の症状が発症した後、1時間以内に突然意識喪失を来す心臓に起因する内因死」と定義される¹⁾。基礎疾患はあってもなくともよく、発症の仕方も時期も予測できない突然の死亡である。

突然死を回避するためには、それを予知し予防手段を講じればよいことになる。突然死の多くは不整脈死であることから、本ガイドラインでは不整脈死を来しやすい病態または臨床所見を予知因子として取り上げ、それらの予知因子を有する場合、予防のためにどのような治療法を選択するかを論じた。とりわけ不整脈死では心室頻拍や心室細動の役割が大であり、これらに対する植込み型除細動器（ICD）の有用性が証明されていることから、致死性の心室頻脈の治療のためにICDの適応をどうするかを中心に論じた。著明な徐脈や心静止も突然死

の原因になるが、これらは関連する病態や疾患とのかかわりの中で随時論じた。関連の不整脈の非薬物治療や薬物治療のガイドラインも改訂作業が進んでおり、それらとの整合性も図りつつ部分改訂を行った。

不整脈死を予知するための病態や疾患の評価には、循環器専門医の知識が要求されること、および予防の中心となるICD治療は循環器専門医によってなされることから、本ガイドラインは循環器専門医を主たる対象とした。

突然死に不整脈がかかわりその蘇生の成否は極めて重要で、幸い蘇生に成功した例では再発防止のための適切な治療が必須である。そこで、救急医療に携わる医師をはじめ、第一線で診療に当たる医師にも本書が役立てば幸いである。

残り17%は心静止を認めた³⁾。

我が国では突然死の発症数は、年間およそ5万人と推定されている^{4)~6)}。突然死の原疾患について、東京都⁷⁾や佐久地域⁸⁾での剖検データをみると、虚血性心臓病（主に心筋梗塞）、高血圧、弁膜症、特発性心筋症、心筋炎、心サルコイドーシス、原因不明の突然死（青壮年突然死症候群、乳幼児突然死症候群）、肺梗塞、大動脈瘤、肺炎、脳血管疾患など多彩である。ホルター心電図中の突然死例では、頻脈を75%以上に認めている^{9),10)}。

一方、器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍はしばしば致死的で、不整脈死を来す危険が高い。その原疾患も、米国では80%以上は虚血性心臓病（＝陳旧性心筋梗塞）

I 突然死の疫学

米国では年間30万人から40万人が突然死するとされ、その原疾患は圧倒的に虚血性心臓病が多く、虚血性心臓病以外の原因は5～10%とされている^{1),2)}。血行動態が破綻した例では、早期の心電図で心室細動が75～80%に認められるとされている。ホルター心電図中の死亡を報告した論文から157例を集計分析したBayesらの報告では、心室頻拍（VT）または心室細動（VF）は83%に、

であるが、我が国では（図1）虚血性心臓病は約30%を占めるにすぎず、心筋症、催不整脈性右室異形成（右室心筋症）、心臓手術後例、心サルコイドーシスなどに加え、Brugada症候群、QT延長症候群およびカテコラミン感受性多形性心室頻拍など、プライマリー不整脈疾患が含まれる¹¹⁾。

このように、不整脈死の背景は我が国と欧米とは差があると思われるが、最近、自動体外式除細動器（AED）で救命された心室細動例は急性心筋梗塞によるものが多く、これまでの病院に到着して診断された持続性心室頻拍例とは病態が異なる可能性がある。

II 突然死の予知について

表1は、突然死の一般的な危険因子である。いわゆる生活習慣（病）に関連して、喫煙、高血圧、糖尿病は冠動脈疾患を促進し増悪させるだけでなく、突然死も増加させる^{12) - 15)}。その他、心電図での左室肥大や¹⁴⁾、激しい運動も突然死の誘因になる¹⁶⁾。逆に多価不飽和脂肪酸の摂取による突然死の減少効果も指摘されている¹⁷⁾。これらの危険因子は広い意味での突然死の予知因子となるが、これらの因子を有する例すべてに突然死に対して有効な予防処置を講じることはできない。

本ガイドラインでは突然死を主に不整脈死としてとらえ、その予知に関連して、以下の項目を取り扱った。

1. 突然死の予知に用いられる検査法とその現状
 2. 突然死が発生しやすい病態または疾患
 3. 蘇生例など致死的不整脈を示唆する臨床症状
- 1については、突然死の予知に用いられて来た検査法

図1 植込み型除細動器の適応となった重症心室頻拍または心室細動例1,075例の原疾患

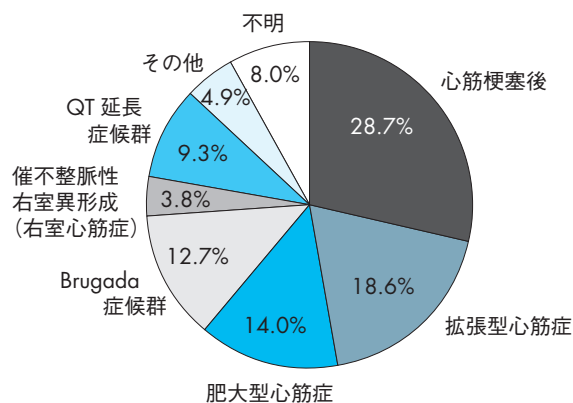


表1 心臓突然死の一般的な危険因子

年齢（高齢＞若年）
性（男＞女）
突然死の家族歴
心拍数（＞75/分）
生活習慣（喫煙、食事など）
激しい運動
高血圧
糖尿病
左室肥大

とその現状を述べた。不整脈死の高危険群といえる病態や疾患の診断、および不整脈死の危険の階層化（risk stratification）に有用な検査が報告されている。しかし、それらの検査所見に基づいて介入試験が行われ、その上で有用と証明されたものは限られており、今後の進展が期待されている。

2, 3については、各病態や疾患別に付随する臨床および検査所見から危険の階層化を行い、突然死回避のための予防処置の適応を述べた。

III 検査からみた突然死の予知

突然死の予知のためにいくつかの検査法が用いられるが、これらの中には、かなりの確からしさと高危険群が同定できると考えられるものがある。今後、検査で同定された高危険群において、ICD治療により突然死が減少するかといった介入試験によって有用性が実証されることが待たれる。

以下に突然死の原因として最も可能性の高い致死性不整脈の予知に用いられる臨床像および検査について述べる。突然死の予知に関して有用度の評価については若干の議論もあるが、現時点での有用度をクラス別に記載した。各クラスの意味は、
 クラスⅠ：有用性について見解が一致しているもの
 クラスⅡa：やや議論があるものの、どちらかといえば肯定的に考えられているもの
 クラスⅡb：やや議論があるもののどちらかといえば否定的に考えられているもの
 クラスⅢ：有用性が否定的なもの
 とし、クラスⅢについては原則記載しなかった。

1 臨床像

心筋梗塞後の突然死には、年齢、性（男）などの指標

がかかわるが、とりわけ心機能の低下や心不全（NYHA分類）が突然死の危険因子となる。非虚血性心疾患でも心機能低下例では突然死の危険が高く、ICDによって予後が改善することが最近の大規模試験で明らかにされた。これは心不全の項で触れる。

〈有用度〉

クラス I

- 虚血性および非虚血性の心不全例での駆出率の低下（ $\leq 30 \sim 35\%$ ）

2 心電図

突然死に関係する心電図所見として、原疾患（心筋梗塞等）を知ることができる以外に、肥大、脚ブロック、ST-T変化、QT間隔とそのばらつき（QT dispersion）などの所見が予知との関連で検討できる。またWPW症候群、Brugada症候群、QT延長症候群などの不整脈疾患では特徴的な所見がみられる。もちろん、不整脈そのものも記録される。これらのうちのいくつかは予防の項で述べる。

1 左室肥大

Framingham研究では、心電図での左室肥大とT波異常があると、5年間の死亡率は男性で33%、女性21%と高いが¹⁴⁾、我が国ではこのような成績はない。高血圧における心室性不整脈の合併は、左室肥大に関連して発生すると考えられる。

2 ST-T変化

狭心症や心筋梗塞の既往がなくとも、虚血によると考えられるST低下またはT波の陰転を示す群では、示さない例に比べ男女ともに心臓死は増加する（約2倍）¹⁸⁾。T波の軸異常も突然死の予知因子になるとされる¹⁹⁾。（当該項参照）

3 QT間隔

心筋梗塞後のQT間隔の延長は突然死のリスクとされるが、高度の延長は先天性QT延長症候群の項で述べる。QT dispersionは、12誘導心電図での最大QT間隔と最小QT間隔の差で、心室筋の再分極時間の不均一性の指標と考えられる^{20), 21)}。一方、QT dispersionはベクトル心電図のT波ループの振幅と幅に依存し、再分極時間の不均一性を反映しないとする報告もある^{22), 23)}。QT dispersionの正常値は一般に40～50msecで、65msecが上限とされている。

急性心筋梗塞ではQT dispersionは再灌流や^{24) - 26)} ACE阻害薬²⁷⁾、心臓リハビリテーション²⁸⁾で縮小する。入院時のQT dispersionの増大は発症24時間以内の心室細動の出現と関係しないが^{29) - 31)}、心筋梗塞発症30日以内に心室性不整脈の発生や突然死を来す例では、QT dispersionが顕著であるとの報告もある³²⁾。慢性期の突然死の予知因子としては、否定的な報告が多い^{33) - 37)}。

DIAMOND-CHF³⁸⁾やELITE IIのサブ解析³⁹⁾では、QT dispersionにより心不全例の全死亡、心臓死、突然死のいずれも予知できないとされるが、左室駆出率40%以下の例では、QT dispersionの増大例（ $> 35\text{msec}$ ）は全死亡が多いとされる⁴⁰⁾。

肥大型心筋症や高血圧性心肥大ではQT dispersionは心臓死、突然死の予知に有用とされない。糖尿病では、全死亡と心血管死亡の予知に有用であるという報告⁴¹⁾と、有用でないとする報告がある^{42), 43)}。

QT dispersionの増大（ $> 70\text{msec}$ ）は、大動脈弁狭窄症では失神発作や突然死の予知に有用とされる^{44), 45)}。催不整脈性右室心筋症では65msec以上の例で突然死が多いとされている⁴⁶⁾。

T波頂点からT波の終末点までの時間（T peak-end時間）は、その誘導が反映する心室筋の貫壁性（心内膜から心外膜）の再分極時間のバラツキ（transmural dispersion of repolarization：TDR）を反映することが実験的に確認されている^{47), 48)}。通常V₅またはV₆誘導で測定するが、12誘導心電図の平均T peak-end時間を用いることもある。

TDRは、先天性QT延長症候群、特にLQT1（後述）で運動負荷や交感神経刺激薬によりさらに増大し、torsade de pointes（TdP）の原因となると考えられている^{49) - 52)}。失神例では無症候例に比べてT peak-end時間の増大が顕著である⁵¹⁾。後天性QT延長症候群ではTDRはTdPの予知に⁵³⁾、肥大型心筋症では突然死や心室頻拍の予知に有用であるとの報告もある⁵⁴⁾。

4 不整脈

後述の該当項参照。

〈有用性〉

クラス I

- 12誘導心電図による心室性不整脈の評価

クラス II b

- 心筋梗塞後例のQT間隔
- QT dispersionによる、心不全、心肥大（肥大型心筋症、高血圧、大動脈弁狭窄）、催不整脈性右室心筋症でのリスク評価

- Transmural dispersion of repolarization (TDR) によるQT延長症候群、肥大型心筋症で失神や突然死の予知

3 心拍変動 (HRV)

自律神経のゆらぎによる心拍数の周期性変動を心拍変動と呼び、古くから心筋梗塞後の突然死との関連性が示唆され⁵⁵⁾、突然死予知法としての臨床的意義が検討されて来た。実際には、ホルター心電図などの長時間心電図記録におけるRR間隔をコンピューター解析することによって、周期性を検出、評価するものである。主に、時間領域解析としてmean NN, SDNN, triangular index, CVNN, SDANN, NN50, pNN50, MSD, RMSSDなど、周波数領域解析としてVLF, LF, HF, LF/HFなどの指標が評価に用いられている。また最近では、期外収縮後のRR間隔変動をみる心拍ゆらぎ解析 (HRT) も有用であるとの報告があり、次項で述べられる。

1 虚血性心疾患における検討

時間領域解析として最も広く用いられているSDNNは、洞調律心拍 (N) における24時間の平均NN間隔の標準偏差 (正常値: 141 ± 39 msec) で、Kleigerら⁵⁶⁾によって提唱された。心筋梗塞後例 (n = 808) を、SDNN 100 msec以上、50 ~ 100 msec, 50 msec以下の3群に分けて4年間追跡調査したところ、SDNN 50 msec以下の群では100 msec以上の群と比べ死亡率は5.3倍高く、SDNNの低下は心筋梗塞後の独立した予後規定因子であった。またFarrellら⁵⁷⁾は、心筋梗塞発症後1週間目のホルター心電図 (N = 416) のRR間隔変動のヒストグラムからtriangular index (24時間のNN間隔について総数をヒストグラムの頂点の高さで割った値、正常値: 37 ± 15 msec) を求め、16 msec未満、16 ~ 19 msec, 20 msec以上の3群で平均20か月の予後観察を行ったところ、20 msec未満の群では不整脈事故は32倍、心臓死全体では7倍の高値であったとしている。その他、心筋梗塞後の死亡または不整脈事故例では退院時のSDNNやSDANN (5分ごとのNN間隔の平均値の標準偏差、正常値: 127 ± 35 msec) が有意に低下していたとの報告⁵⁸⁾や、平均21か月の追跡でSDNN 70 msec以下の群では心臓死の相対危険度は5.3倍であったとする報告がある⁵⁹⁾。

一方、最近では周波数領域解析も盛んに行われるようになり、ULF (0.0033 ~ 0.04 Hz), VLF (≤ 0.04 Hz), LF (0.04 ~ 0.15 Hz), HF (0.15 ~ 0.40 Hz) に分けるとともに、LF/HFを求め、それぞれの指標の変化と自律神経変動と

の関連性が検討されている。Biggerらによる一連の研究により、心筋梗塞後の患者では健常者に比して、それぞれULF, VLF, LF, HFのパワー値、およびtotal powerのいずれもが有意に低下しており、経過とともに回復する現象が確認されている⁶⁰⁾。ULF, VLFの低下と死亡率が関連し、特にVLFは不整脈死との関連が強かったとの報告もある⁶¹⁾。また心筋梗塞1年後の慢性期でも心拍変動低下は死亡率と有意の関連があり⁶²⁾、2 ~ 15分と短時間のRR間隔から求めた心拍変動解析の成績でも、心拍変動の低下は全死亡および突然死の優れた予測因子であった⁶³⁾。

2 心筋症における検討

虚血性心疾患に比べると、心筋症においては心拍変動と突然死や重症不整脈との関連性に関する検討は十分には進んでいない。Karcz Mら⁶⁴⁾は、拡張型心筋症69例においてSDNN80 msec未満の群の1年間の無事故率は35%で、SDNN80 msec以上の群の89%に比して有意に低かったと報告している。またHoffmanらは、拡張型心筋症で不整脈事故を認めた群ではSDANNとpNN50 (隣接するNN間隔の差が50 msを超える比率) が低下している傾向があったという⁶⁵⁾。一方、Fauchierら⁶⁶⁾は、平均RR間隔、SDNN, RMSSD (隣接するNN間隔の差の二乗平均値の平方根、正常値: 27 ± 15 msec) などの指標は拡張型心筋症患者で有意に低下しているが、SDNN 100 msec未満の群と100 msec以上の群で、突然死には差がなかったと述べている。肥大型心筋症患者においても心拍変動の低下が報告されているが^{67)~70)}、突然死の予知指標としての心拍変動の有用性は明らかではない。

〈有用度〉

クラス II a

- 心筋梗塞後における突然死の予知

クラス II b

- 心筋症における突然死の予知

4 Heart Rate Turbulence (HRT)

HRTとは代償性休止期を伴う心室期外収縮 (PVC) が出現した直後の洞調律の変動を意味する。健常者では、PVC出現直後の代償性休止期による一過性の血圧低下を生じ、このため圧受容体を介して、続く2 ~ 3心拍の心拍数が上昇する。心拍の増加は血圧上昇をもたらし、次いで圧受容体を介してその後の4 ~ 8心拍で徐々に低下して元に戻る。HRTは圧受容体反射を表しており、

自律神経機能の指標として使用される。HRTの最大の利点はホルターを含む心電図で容易に解析できるという簡便さと低侵襲性にある。さらに、T-wave alternans (TWA)などの他の指標では心期外収縮の出現は評価を困難にするが、HRTでは心室期外収縮をむしろ活用できる。評価は代償性休止期後のRR間隔の短縮量を表すturbulence onset [TO (%)]と、それに続くRR間隔延長の速度turbulence slope [TS (ms/R-R)]で行う。

SchmidtらがMPIP試験、EMIAT試験における心筋梗塞後の症例を対象とし、生命予後の予測因子としてHRTの有用性を示した⁷¹⁾。このときのTOおよびTSの異常値は、 $TO \geq 0\%$ 、 $TS \leq 2.5\text{ms/R-R}$ とした。多変量解析からは、これらの異常での心事故の相対危険度は3.2と高く、これは左室駆出率 (LVEF) の低下による評価に匹敵していた。より症例数の多いATRAMI試験でも相対危険度は4.1と高い⁷²⁾。前向き研究の結果においても、その陰性的中率は96%と極めて高く、 $LVEF \leq 30\%$ と組み合わせることにより陽性的中率もLVEF単独の23%から37%と上昇した⁷³⁾。また、TWAと組み合わせることによる有用性も示されている⁷⁴⁾。

心不全の重症度とTO、TS値は強い相関を示し⁷⁵⁾、心不全の治療効果の判定にも有用である⁷⁶⁾。心不全に対するHRTの有用性をみた大規模試験はUK Heart Trial⁷⁷⁾とMUSIC試験⁷⁸⁾があり、ともにTS値の異常が予後予測因子として有用であった。しかし、虚血性心筋症による心不全には高い有用性が示されているが⁷⁷⁾⁻⁸⁰⁾、非虚血性心筋症での有用性については意見が分かれる⁸¹⁾⁻⁸³⁾。我が国の前向き研究では、非虚血性心筋症においてもTS、TO両者の異常が心事故、不整脈事故の予知に有用であった⁸³⁾。肥大型心筋症については有用性が示されなかった⁸⁴⁾。

〈有用性〉

クラスⅡb

- 心筋梗塞後および心不全での突然死の予知

5 圧受容体感受性 (BRS)

突然死の予知における自律神経系の重要性が強調されている^{59), 85)-89)}。当初、イヌで前壁梗塞の回復期に運動負荷を施行し、負荷終了近くで回旋枝領域に冠動脈狭窄を作り、虚血を誘発すると心室細動が発生して突然死を来す群と、それに抵抗を示す群が認められた。このとき、突然死群ではBRSが低かった^{90), 91)}。臨床的にも同グループのLa Rovereにより、BRSの低い群に突然死を含めた心臓死が多いとされた⁹²⁾。

ATRAMI研究 (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) は25施設で行われた国際研究で、1,284名の80歳以下のrecent MI例でBRS、心拍変動 (HRV)、ホルター心電図、体表面加算平均心電図での遅延電位 (LP) と予後との関係を検討した⁵⁹⁾。その結果、 $BRS < 3.0$ 、左室駆出率および心室期外収縮数が重要な予後決定因子であった。さらに、心筋梗塞部への責任動脈、すなわちinfarct-related artery (IRA) が閉塞しているか再開通しているかで、この $BRS < 3.0$ の患者の割合が異なった。IRAの開通の有無はBRS、ひいては突然死の予知因子になることも判明した⁹³⁾。非持続性心室頻拍が確認され、かつ $BRS < 3.0$ 、あるいはSDNNが70msec以下の群の予後は不良で、左室駆出率35%以下で $BRS < 3.0$ の例では死亡率が高いことも判明した⁹⁴⁾。ATRAMI研究の我が国のサブ解析でも、 $BRS < 3.5$ の群は、 > 3.5 の群に比較して3年間の死亡率は明らかに高い (14.3% : 1.1%, $P < 0.05$)。

心筋梗塞では血栓溶解療法によりBRSは改善し、また軽症から中等症の心不全ではACE阻害薬によって改善する⁹⁵⁾。一方、 β 遮断薬投与例ではBRSの意義は小さくなるとされる⁹⁶⁾。最近、運動療法がこの自律神経活性の補正に影響のあることが証明され、心筋梗塞の危険の脱出にはよいことが示唆されている。運動は副交感神経活性のBRS改善と、交感神経の β 受容体の感受性、あるいは遺伝子発現が抑制されることで両者のバランスがとれることが理由である⁹⁷⁾。

〈有用度〉

クラスⅠ

- 心筋梗塞後の心機能低下例での突然死予知

6 T-Wave Alternans (TWA)

TWAとは、形の異なるT波が1拍ごとに交互に現れる現象であり、再分極異常を反映する。今日、突然死の予知に主に使用されているのは運動負荷中にスペクトル解析で検出されたマイクロボルト (μV) レベルのTWAであるが、最近ではホルター心電図あるいは運動負荷心電図を用いて簡易に時系列解析でTWAを検出する装置も出されている。多くのエビデンスが出されているのは、スペクトル解析で検出されたTWAである。

TWAは、心筋梗塞後、心機能の低下した虚血性心筋症、拡張型心筋症、心不全などの心疾患を有する患者において有用であることが複数の前向き試験あるいはメタ解析で示されている⁹⁸⁾。突然死の予知において、TWAは非侵襲的指標でありながら侵襲的な心臓電気生理検査と同

等の予測精度を有する⁹⁹⁾。日本心電学会の体表微小電位基準委員会が中心となって、予知指標としてのTWAの有用性を評価している。心筋梗塞後の患者においては心機能の程度にかかわらず、心臓死および不整脈イベントの予知に有用であることが示されている^{100), 101)}。TWAの突然死の予知指標としての特徴は、陰性的中率が極めて高いことである。

低心機能患者（虚血性・非虚血性心筋症）に限定した欧米の臨床試験として、ALPHA¹⁰²⁾、MASTER¹⁰³⁾、ABCD試験¹⁰⁴⁾がある。いずれの試験もTWAは総死亡、あるいは心臓死の予知において有用であった。しかし、不整脈イベントの予知においては結果が異なっていた。MASTER試験（ICD作動で評価）は不整脈イベントの予知に対する有用性を否定する内容であり、ALPHA試験やABCD試験は支持する内容であった（ABCD試験では心臓電気生理検査と併用することの重要性を強調）。我が国にも低心機能患者に限定してTWAの有用性を評価した臨床試験（PPREVENT-SCD）がある。同様にTWAの有用性を示す結果であったが、持続性不整脈の頻発や運動負荷不耐などで検査に対して不適応となることが多いことを問題点として挙げている。肥大型心筋症、失神患者群、Brugada症候群、特発性心室頻拍については有用とする報告があるが、いずれも前向き研究ではなくエビデンスレベルとしては低い。

〈有用度〉

クラスⅡ a

- 心筋梗塞後あるいは心機能の低下した虚血性心筋症での心臓突然死の予知

クラスⅡ b

- 拡張型（非虚血性）心筋症あるいは心不全での心臓突然死の予知

7 遅延電位（LP）

洞調律時の体表心電図を加算平均して得られるQRS波の終末部の微小電位をいう。LPは伝導遅延を伴う障害心筋の存在を示す^{105) - 107)}。

タイムドメイン法で、filtered QRS幅（f-QRS）、終末40msecのRoot Mean Square（RMS 40）、終末部の電位が40 μ V以下となる微小電位の持続時間（LAS 40）を測定する。LP陽性の定義は機種によって異なる。

1980年代の多数の前向き検討から^{108) - 111)}、LPは不整脈事故の予知に有用であることが明らかにされた。左室駆出率やホルター心電図の心室期外収縮と組み合わせると、不整脈事故の発生予知精度はさらに改善される。心

筋梗塞後のLP陽性例で不整脈事故（心室頻拍、心室細動または突然死）の発生する陽性的中率は30%以下と低い。逆にLP陰性の場合には不整脈事故が発生しない陰性的中率が90%以上と高く、ここにLPの価値がある^{112), 113)}。

1990年代になると早期再灌流療法が一般的になり、心筋梗塞後のLPの出現頻度は減少した。さらに β 遮断薬、ACE阻害薬の投与により心筋梗塞後の予後は改善し、これらに伴いLPの心臓突然死の予知指標としての限界が指摘されるようになった¹¹⁴⁾。

冠動脈バイパス術（CABG）例で、左室駆出率35%以下でかつLP陽性例に予防的にICDの植え込みを行ったCABG Patch Trial¹¹⁵⁾では、平均32か月間の観察期間でICDの有用性は認められなかった。一方、冠動脈疾患で、左室駆出率が40%以下で非持続性心室頻拍を有し、かつ電気生理検査で持続性心室頻拍（心室細動を含める）が誘発された症例を対象としたMUSTT試験では、LPのうちf-QRS（>114msec）は不整脈死、心停止、心臓死、全死亡と相関し、5年間の1次エンドポイントはLP陽性群で28%、陰性群で17%と有意差を認めた¹¹⁶⁾。LPが陽性で左室駆出率の低下（<30%）の合併例は全体の21%で、そのうち36%が不整脈死した。梗塞後のLPは突然死高危険群の同定に有用と考えられている^{57), 116) - 118)}。

心不全例（虚血性心疾患と拡張型心筋症）では、突然死とLPの間に有意な関係は認められないとする報告¹¹⁹⁾と、拡張型心筋症ではLPが致死性不整脈の予知因子になるとの報告¹²⁰⁾がある。催不整脈性右室心筋症ではLPを高率に認めるが、LP陽性例では右室の線維化が強く、右室駆出率は低下し、持続性心室頻拍が発生しやすいとされる¹²¹⁾。Brugada症候群も高率にLPの異常を認めるが¹²²⁾、不整脈事故の予知に対する有用性は確立されていない。

〈有用度〉

クラスⅡ b

- 心筋梗塞後の評価

8 心臓電気生理検査（EPS）

不整脈の診断・機序解明、カテーテルアブレーションおよび治療効果の判定に用いる¹²³⁾。

1 徐脈性不整脈

心臓突然死全体の10～20%を占めており^{3), 9), 10), 124) - 126)}、突然死は心静止、または徐脈依存性のQT延長によ

って誘発される多形性心室頻拍または心室細動による、洞不全症候群と房室ブロックが代表的な徐脈で、これらはペースメーカー植込み患者を二分している¹²⁷⁾。

洞不全症候群では症状を説明できる心電図またはホルター心電図所見がない場合、特にオーバードライブ抑制試験が有用である^{128), 129)}。房室ブロックではヒス束電位を記録してブロック部位を決定する。

二束ブロックでHV時間の延長例では完全房室ブロックに移行する率は年2.3%であるが、HV時間が100msを超えると22か月で25%に完全房室ブロックが出現する^{130), 131)}。二束ブロックでは心室不整脈による失神や突然死の頻度も高い¹³²⁾。HV間隔が100msec以上の場合、心房ペーシングで150拍/分以下でHVブロックが出現する場合、アトロピンや抗不整脈薬を用いてヒス束以下の伝導遅延や途絶が誘発される場合は、完全房室ブロックに移行する可能性が高い^{133), 134)}。

2 | 頻脈性不整脈

持続性単形性心室頻拍では、1～3連の心室期外刺激を用いたプログラム刺激により、同一波形の心室頻拍が高率(>80%)に誘発され、診断的価値が高い^{123), 135)}。単形性持続性心室頻拍が誘発された場合は、心臓にはリエントリー頻拍を来す基盤があると考えてよい^{136) - 140)}。器質的心疾患例では2波形以上の単形性持続性心室頻拍が誘発されることが多い。臨床的に記録されている心室頻拍と異なる持続性単形性心室頻拍が誘発されることもあるが、これもリエントリーの基質を示し臨床的に意味がある。

心筋梗塞後に非持続性心室頻拍を認める心機能の低下例（左室駆出率<0.40）では、しばしば（15～30%）持続性心室頻拍が誘発され、持続性心室頻拍が誘発される例では、ICDで予後は改善する。これは、突然死に不整脈死が大きな役割を果たしていることを示している¹⁴¹⁾。

拡張型心筋症は心室期外収縮や非持続性心室頻拍を高率に合併するが、持続性心室頻拍が誘発される率は低く、電気生理検査の意義は小さい^{142) - 144)}。肥大型心筋症では持続性心室性不整脈が誘発されると、突然死の危険が高いと考えられているが¹⁴⁵⁾、心室細動または多形性心室頻拍が誘発されることが多く危険も伴うため、電気生理検査の意義についての合意は十分でない^{146) - 148)}。右室機能の低下した催不整脈性右室心筋症では、電気生理検査による誘発性が不整脈事故の評価に有用という報告もある^{149), 150)}。

WPW症候群では突然死の高危険群が同定できる。そ

の所見として、ケント束の不応期が250ないし270msec未満、心房細動時のRR間隔が250msec未満、および複数副伝導路などがある^{151) - 154)}。

Brugada症候群では、1～3連発の心室早期期外刺激で50～80%の例に心室細動や多形性心室頻拍が誘発される^{155) - 161)}。誘発率は不整脈事故例や有症候群で高いとする報告と^{156), 159)}、電気生理検査での誘発の有無では不整脈事故の発生は予知できないとする報告があり、評価は一定しない^{155), 158), 162)}。

QT延長症候群では、プログラム心室刺激によりtorsades de pointesが誘発されることは少なく¹⁶³⁾、連結期の短い心室期外刺激により25～50%に多形性心室頻拍が誘発されるが、予後とは関連しない¹⁶⁴⁾。これらの結果からQT延長症候群における電気生理検査の有用性は限られている。

その他、高度の耐久的スポーツ競技者で、めまい、動悸などの症状、あるいはホルター心電図で非持続性心室頻拍の記録された46名の検討では、4.7年の観察期間で18名に不整脈事故が認められており、電気生理検査での心室頻拍・心室細動の誘発群に不整脈事故が多かったとされている¹⁶⁵⁾。高度の耐久的スポーツ競技者全体におけるこのような例の頻度は不明である。

〈有用度〉

クラス I

- 心筋梗塞後で動悸、前失神、失神の原因に心室性頻脈が疑われる例
- 心室頻拍カテーテルアブレーション後の評価
- 心機能低下、器質的心疾患、突然死の家族歴、および/あるいは異常心電図を伴う例における原因不明の失神の評価

クラス II a

- 心筋梗塞後で非持続性心室頻拍を合併し、左室駆出率が40%以下の例
- 失神の原因として徐脈あるいは頻脈性不整脈が疑われるが、非観血的検査では診断できない例



運動負荷試験

運動負荷試験は、(1)冠動脈疾患の診断と予後評価、(2)心不全例における運動機能評価、(3)薬剤やペースメーカー治療の評価、(4)不整脈などの特異的疾患の予後の評価を目的に実施される^{166) - 168)}。

本ガイドラインでは、冠動脈疾患の診断は省略する^{169), 170)}。予後評価については、虚血性心臓病における突然死予防の項で述べられる。

肥大型心筋症では、運動負荷により収縮期血圧が低下する例や、20mmHg以上上昇しない中年一若年者では突然死の危険が増す^{171)–175)}。

運動によって心室性不整脈が誘発されるかどうかは、診断およびその治療効果判定の面で意義がある^{176)–179)}。不整脈疾患では、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍¹⁸⁰⁾、QT延長症候群¹⁸¹⁾、催不整脈性右室心筋症¹⁴⁹⁾、^{182)–184)}などに運動負荷試験の意義があると考えられるが、突然死予知を目的とした一定の運動負荷試験法はまだ確立されていない¹⁸⁵⁾、¹⁸⁶⁾。

器質的心疾患を基礎とする持続性心室頻拍や心室細動例、あるいは原因不明の失神例や心停止蘇生例で持続性心室頻拍が誘発される例では、運動負荷試験をホルター心電図に併用して有効薬剤の選択に用いられる。

〈有用度〉

クラス 1

- 冠疾患が疑われる例での心室頻脈の誘発
- 運動誘発性心室性不整脈例またはそれが疑われる例
- 肥大型心筋症における血圧の異常反応

クラス II a

運動誘発性心室性不整脈での薬物またはカテーテルアブレーションへの反応の評価

クラス II b

- 冠疾患の可能性の低い心室不整脈を有する例
- 中年以降の心室期外収縮の評価

10 遺伝子検査

心筋細胞のイオンチャネルを中心に、遺伝子異常に基づく不整脈疾患が明らかにされている。遺伝子検査は診断に役立つとともに、QT延長症候群（LQTS）では病型ごとの適切な治療法の選択にも有用である。

1 QT延長症候群（LQTS）

LQTS関連遺伝子の異常として12（LQT1-12）報告されているが、このうち、LQT1、2、3の順に多く、この3型で大部分を占める^{187)–189)}。LQT1は遅延整流Kチャネルの遅いkineticを示すチャネル蛋白（Iks）の α サブユニットを、LQT2は遅延整流Kチャネルの速いkineticを示す（IKr）の α サブユニットをコードしている。LQT3はSCN5A遺伝子であるNaチャネルの α サブユニットをコードしている。LQT5とLQT6はKCNE1とKCNE2遺伝子で、遅延整流Kチャネルの β サブユニットをコードする。まれにAndersen症候群もQT延長を示し、KCNJ2遺伝子が内向き整流Kチャネル（IK1）をコ

ードする。Jervell and Lange-Nielsen症候群は、LQT1とLQT5変異のホモ接合体による。遺伝子異常の頻度は、2000人に1人とされるが、浸透率が低いため臨床的に症状を有するものの頻度はこれよりも低い¹⁹⁰⁾。

遺伝子異常は診断の確定に有用である以外、心イベント発生の特徴^{191)–193)}、治療法の選択などに役立つ^{194)–197)}。また、LQT2では孔（pore）領域のミスセンス変異を持つ群の方が、その他の領域に変異を持つ群より心イベントの発生率が高く¹⁹⁸⁾、LQT1では膜ドメインの変異例の方がC末端における変異例よりも不整脈事故や交感神経活動に鋭敏に反応する¹⁹⁹⁾。遺伝子異常部位が臨床像および予後に関連する。

2 Brugada症候群

10～30%にSCN5Aの遺伝子異常が認められ¹⁵⁵⁾、²⁰⁰⁾、遺伝子変異部位は、SCN5A遺伝子の全体にみられている。ナトリウム電流の低下は、チャネルの発現障害、不活性化の促進、あるいは異常な不活性化、steady state inactivation curveの負へのシフト、チャネルのintermediate inactivated stateへの偏り傾向（recovery kineticsの低下）などによる²⁰¹⁾。

本症では遺伝子異常の見出せない例の方が多い。無症候例（silent carriers）が存在する¹⁵⁵⁾。SCN5A変異群（23人）と変異の見つかっていない群（54人）の比較では、臨床所見（失神歴、心室細動歴、家族歴など）に差はみられていない¹⁵⁸⁾。乳児突然死症候群の一部にもSCN5Aの遺伝子異常がみられ^{202)–204)}、L567Qの変異家系では突然死などの重症例が多いとされている。最近、SCN5A以外の遺伝子異常との関連も指摘され、5つの異なる遺伝子の変異が報告されているが、その頻度は非常に低い²⁰⁵⁾。なお、先天性LQTSの遺伝子診断は2008年4月1日から保険診療が承認されている。

3 カテコラミン誘発性心室頻拍（CPVT）

運動や精神的興奮あるいはカテコラミンによって心室頻拍や心室細動が誘発されるCPVTや、家族性の多形性心室頻拍（FPVT）および催不整脈性右室心筋症（ARVD）の3疾患において、RyR2の変異が見つかっている^{206)–215)}。異常はFKBP12.6結合領域に集中している。RyR2の変異によりFKBPとの結合能は低下するためSRからのCa²⁺の放出が亢進し、細胞内Ca²⁺濃度の上昇がもたらされ、その結果、異常自動能による不整脈が発生すると考えられる。Calsequestrin 2遺伝子（CASQ2）にもいくつかの変異が報告され、同様の機序で不整脈を来

たすと考えられる^{216), 217)}。ARVDは常染色体優性遺伝で、RyR2のFKBP12.6との結合ドメインまたは細胞内ドメインに異常が見つかっている²⁰⁷⁾。いずれも悪性高熱にみられるRyR1の変異部位に相当している。

PrioriらはCPVTを呈する12例中の4例（33%）にhRyR2変異を見出した²⁰⁸⁾。さらに運動あるいは精神的ストレス時に多形性心室頻拍を認めた30人の患者（probands）とその家族（family members）118人の検索を行い、RyR2の変異をprobands 14人（36%）、family members 9人（7.6%）に認め、後者のうち4人はsilent carrierであった²¹¹⁾。

4 QT短縮症候群

QT短縮症候群（SQTS）は、（1）12誘導心電図上QT時間の著明な短縮を認め、（2）VFによる突然死を生じ、（3）突然死の家族歴を有する疾患である。基礎心疾患を認めず、AFを高率（70%、9/13）に合併することが報告されている²¹⁸⁾。家族歴を有しない孤発例や、AFのみを呈する症例もある。本疾患の最初の報告は2000年Gussakらで、家族性心房細動の症例、および孤発性のVF症例を報告した²¹⁹⁾。この報告ではQT時間225msと著明に短い症例が報告されているが、続いて報告された研究ではGaitaらがQTc<300ms²²⁰⁾、GiustettoらはQTc<340ms²²¹⁾、最近の報告としてはAntzelevitchらがQTc<360ms（男性）、QTc<370ms（女性）を用いて症例を検討している²²²⁾。これまでQT短縮の明確な定義はなされていないが、QT時間の正常下限を330ms（小児では310ms）、QTcを360～380msとすることが提案され、また健常人の99%は男性がQTc>360ms、女性がQTc>370msを示すことが報告されていることより^{223) - 226)}、それ以下を異常としてスクリーニングするのが妥当である。近年、3つのカリウムチャネル遺伝子の異なる変異がSQTS症例に同定され、疾患との関連が示されている。すなわち、SQT1（KCNH2）、SQT2（KCNQ1）、SQT3（KCNJ2）である^{227) - 229)}。機能解析ではgain-of-functionを認め、逆にこれらのチャネルのloss-of-functionを来たす変異では、それぞれLQT2、LQT1、LQT7（Andersen症候群）が発症する。

〈有用度〉

クラスⅡ a

- LQTSのチャネル領域の変異（特にLQT1、LQT2、LQT3）

クラスⅡ b

- カテコラミン誘発性多形性心室頻拍でのリアノジン受容体またはCASQの遺伝子異常

Ⅳ 突然死の予防

突然死（＝不整脈死）の予防編の構成は以下のとおりである。

まず、突然死が発症することが知られている主な病態または疾患について概説して、不整脈死とのかかわりについて述べた。次いで各病態または疾患において、突然死の危険が高いとみなされている症状や検査所見を予知因子としてとらえて記述し、それらの症状や所見に対応する治療手段を列記した。その際、目的が不整脈死の二次予防か一次予防に分けて記載した。

治療手段の選択と適応はクラス別に記載した^{11), 230)}。

クラスの意味は、

クラスⅠ：その治療が適応となることについて見解が一致しているもの

クラスⅡ a：やや議論があるものの、どちらかといえば積極的な適応があるもの

クラスⅡ b：やや議論があるものの、どちらかといえば消極的な適応があるもの

クラスⅢ：有用性が否定的で適応とならないものである。ここではクラスⅢの記述は省略した。

本ガイドラインでは、例えばクラスⅠとして、ICDと抗不整脈薬が併記されている場合がある。この場合、両者が対等の予防効果を示すというのではなく、クラスⅠとした薬剤は対照群に比べれば、全体として不整脈死を減少させるというエビデンスが得られている、またはそのように考えられていることを意味する。運動誘発性不整脈では、運動制限もクラスⅠとなっている。複数の治療法がこのように同じクラスに列記されているが、それぞれの治療目標が異なっており、いずれかを選択すればよいというものではない点に留意していただきたい。

1 不整脈

不整脈死の原因は心室性不整脈が主である^{1), 2)}。心室性不整脈は起源をヒス束分岐部より下部（心室寄り）とし、単発の期外収縮、連発しても30秒以内に自然停止する非持続性心室頻拍および、30秒以上持続するか30秒以内でも停止処置を要する持続性心室頻拍、加えて心室細動からなる。心疾患を有することが多いが、諸検査でなんら異常が認められない例もある。心筋梗塞後や心筋症などにおける不整脈や、一次性の不整脈疾患におけ

る不整脈（QT延長症候群など）については、各病態の項で再度述べられる。

1 心停止（蘇生例）

心停止は持続性心室頻拍または心室細動によるものが多く^{1), 2)}、再発率は高く突然死の高危険群である。心停止の原因に心室頻脈が関与することは、ホルター心電図中の突然死例で心室頻拍またはVFが死因の80%以上を占めることからいえる^{3), 9), 124) - 126)}。また、蘇生例における電気生理検査時にプログラム刺激によりしばしば（31～79%）持続性心室頻拍または心室細動が誘発され、これらの頻脈性の不整脈の基盤の存在を示している^{137) - 139), 231), 232)}。基礎疾患を有し、かつ心機能の低下がみられるにもかかわらず、持続性心室頻拍や心室細動が誘発されない心停止例では、心停止の再発の危険はむしろ高いとされている^{233) - 236)}。

突然死の予防は二次予防となる。ICDが最も有効で治療の第一選択となる^{9), 204)}。今後、心肺蘇生術の普及や自動体外式除細動器（AED）の普及によって心停止例の救命率は上昇すると考えられる。このような蘇生成功例でも、突然死の二次予防にはICDが適応となる^{234) - 236)}。

2 持続性心室頻拍（SVT）

我が国の持続性心室頻拍の原疾患に占める陳旧性心筋梗塞は約30%と少なく、非虚血性心疾患が多数を占める^{11), 140), 237)}。診断は頻拍時の心電図で可能であるが、電気生理検査で高率に持続性心室頻拍が誘発される。持続性心室頻拍は抗不整脈薬の催不整脈薬作用として発症することもあるので、原因として除外することは重要である。抗不整脈薬治療では、電気生理検査で誘発阻止作用を示す抗不整脈薬を選択するか^{139), 238), 239)}、心室期外収縮や非持続性心室頻拍（NSVT）の抑制を指標として薬剤を選択する¹⁷⁹⁾。カテーテルアブレーションで持続性

心室頻拍は時に治癒する。レートが速く血行動態の悪化する持続性心室頻拍では再発予防を行うが、そのためにICDの適応をまず考慮する^{11), 230)}。血行動態の安定した持続性心室頻拍でも、器質的心疾患を伴う例ではしばしば頻拍レートの増悪を来とし、波形の異なる新たな心室頻拍も出現することから、予後は必ずしも良好でなく、ICDが勧められる²⁴⁰⁾。カテーテルアブレーションの成功例でも、長期予後にはまだ不明点があり、また再発も時に認められることから、ICDがしばしば適応となる（表2）。

基礎心疾患を有する症例の持続性心室頻拍の停止には、プロカインアミドまたは代替としてリドカインが静注で用いられる^{241), 242)}。前者の停止率は高いが^{243), 244)}、リドカインは心抑制が少なく虚血心筋により特異的に作用することから、心筋梗塞の急性期に用いられる。再発を繰り返す場合や不安定な心室頻拍では、アミオダロン（静注）が用いられる。難治例では、我が国ではニフェカラン（静注）を用いることもできる²⁴²⁾。なお、QT延長に伴うtorsade de pointesにはマグネシウム（静注）が有効である²⁴²⁾。心室頻拍を繰り返しICDの頻回作動状態となるElectrical stormでも、これらの薬剤が用いられる。Electrical stormの場合には交感神経緊張を抑制する治療（β遮断薬、鎮静・麻酔薬など）も重要である^{245), 246)}。Electrical stormからの離脱にカテーテルアブレーションが有効な症例もある²⁴⁷⁾。ICD症例の心室頻拍の再発予防には、ソタロール^{248), 249)}、アミオダロンとβ遮断薬の併用が有効である²⁵⁰⁾。

3 心室期外収縮（VPC）・非持続性心室頻拍（NSVT）

健常人でも、ホルター心電図で20～35%に心室期外収縮が、100個/日以上または2連発を認める頻度は5%以下、非持続性心室頻拍は3%以下に認められる。心疾

表2 持続性心室頻拍（SVT）、心室細動（VF）における突然死予防

治療目的/所見	クラス I	クラス II a	クラス II b
二次予防			
●心停止（VF）	ICD	アミオダロン*またはソタロール*	
●SVTで頻拍中に失神を来す、またはLVEF<40%で血圧が低下する（<80mmHg）	ICD	アミオダロン*またはソタロール*	
●基礎心疾患があり血行動態が安定しているSVTで、有効薬剤がないか使えない	ICD	アミオダロン*またはソタロール*	
●基礎心疾患があり、カテーテルアブレーション後に誘発されなくなったSVT		ICD アミオダロン*またはソタロール*	
●基礎心疾患に伴うSVTで、LVEF≥40%で有効薬剤がある		ICD+有効薬剤	

VF：心室細動、SVT：持続性心室頻拍、ICD：植込み型除細動器、LVEF：左室駆出率、

* ICDが使用できない例またはICD治療例でVTおよびVF発作のコントロールを目的に使用

患のない場合はこれらの不整脈の予後は良好で、突然死の危険因子とはならない。心室期外収縮や非持続性心室頻拍例では突然死の一次予防を目的として治療に踏み切るかどうかは原疾患によって異なる。これらは該当項で述べられる。

4 洞不全症候群（SSS）

徐脈も不整脈死の原因になるが、その割合は不整脈死全体の10～20%とされる^{3), 124) - 126)}。不整脈死した例のホルター心電図では、徐々に心静止に至る例がある。

洞不全症候群の診断は心電図（またはホルター心電図）で可能なことが多い²⁵¹⁾。時に電気生理検査が有用である¹²³⁾。原因は不明のことが多く、他の疾患を合併していてもその疾患によるとは判断できない場合が多い。本症では突然死は少なく予後も良好とされている²⁵²⁾。ペースメーカ治療により症状は改善するが、生命予後は変わらない²⁵³⁾。

5 房室ブロック

1～3度の房室ブロックのうち、1度房室ブロックでは症状は出現するが予後は良好である。2度房室ブロックでは予後はブロック部位によって異なり、ペースメーカ治療によって生命予後も改善する^{254), 255)}。3度（完全）房室ブロックでは、生命予後は不良で²⁵⁶⁾、特に失神の既往例では悪い²⁵⁷⁾。ペースメーカ治療で生命予後は改善する^{257), 259)}。

6 脚ブロック

右脚ブロックは1.8/1000人に認められ、突然死における意義は小さいが、左脚ブロックは心疾患に伴うことが多く、生命予後は不良である²⁵⁹⁾。心不全では左脚ブロックは約25%に認められ、総死亡も突然死も多くなる⁶¹⁾。2～3束ブロックは完全房室ブロックや高度房室ブロックに移行して突然死をもたらす危険がある²⁶¹⁾。電気生理検査でブロック部位を確認したり、ペーシングや薬剤負荷によりブロックの誘発を試みて、3度房室ブロックや高度房室ブロックへの進行が予測できる^{130) - 135)}。

徐脈のペースメーカ治療は不整脈非薬物治療ガイドラインによる¹¹⁾。

2 心原性失神

失神は一過性に意識喪失を来とし姿勢保持が不可能となるもので、心原性失神は起立性失神、迷走神経血管反射あるいはてんかん発作などの心臓外の原因によらない

表3 失神を来たす不整脈

徐脈（80%）	上室性頻脈（15%）	心室性頻脈（20%）
洞不全症候群（SSS） 房室ブロック	発作性上室頻拍 心房粗動	心室頻拍 特発性心室頻拍 基礎心疾患に伴う心室頻拍 心室細動

ものをいう。数十秒で意識は回復することがほとんどであるが、突然死の可能性のある不整脈は表3のとおりである^{251), 262) - 265)}。

その他、心臓が中心的役割を果たすものに、頸動脈洞症候群の中の心抑制型、重症の大動脈弁狭窄症、ファロー四徴症、心原性の迷走神経反射（Bezold-Jarish反射）などがある^{266), 267)}。

診断は、起立負荷試験、head-up tilting試験などで他の原因を除外したのち、ホルター心電図や電気生理検査で失神の原因となる不整脈を証明する。不整脈による失神と考えられる状況は、以下のとおりである。

1 一過性の心静止

1. 洞不全症候群
2. 1度またはモービッツⅠ型2度房室ブロックで幅広いQRSを伴う
3. モービッツⅡ型2度房室ブロック
4. 完全房室ブロック
5. 高度房室ブロック
6. 3束ブロック
7. 先天性房室ブロック

2 頻脈

1. 基礎心疾患を有する例（特に心機能低下例）
2. 持続性心室頻拍の確認されている例
3. 電気生理検査で持続性心室頻拍または心室細動が誘発される例
4. プライマリーの不整脈疾患が判明している例
5. 発作性上室頻拍や心房粗動がある例

徐脈ではペースメーカの適応を、心室性頻脈ではICDを中心に治療方針を決定する。特発性心室頻拍と発作性上室頻拍ではカテーテルアブレーションが有効で第一選択となる（表4）。Brugada症候群やQT延長症候群などの不整脈疾患については、該当項で述べる。

3 心不全

NYHAの機能分類が高度になるほど死亡率は増加し²⁶⁸⁾、近年の心不全例を対象にした大規模試験では、

表4 心原性失神における突然死予防

所 見	クラス I	クラス II a	クラス II b
●不安定な SVT または VF が誘発され、かつ薬効判定ができない ●基礎心疾患を有し血行動態の安定した SVT が誘発され、薬剤やカテーテルアブレーションが無効 ●基礎心疾患と心機能低下を伴い、血行動態の不安定な SVT または VF が誘発され、薬効評価がなされていない ●拡張型心筋症（DCM）または肥大型心筋症（HCM）で血行動態が不安定な SVT または VF が誘発されない ●洞不全症候群（SSS）または房室ブロックによる心静止	ICD ペースメーカー	ICD ICD	ICD

注）徐脈については不整脈の非薬物治療ガイドラインに準じる¹¹⁾。プライマリーの不整脈疾患は当該項を参照。

心臓突然死は9～22%に認められている^{269)～273)}。しかし NYHA I～II 度の群の方が、より重症である NYHA III～IV 度の群より全死亡に占める突然死の割合は高い^{269)～273)}。心臓突然死の原因には、持続性心室頻拍や心室細動が最も考えられる²⁷⁴⁾。

1 院外心停止例

院外心停止例（実際は蘇生例）や我が国の持続性心室頻拍例の平均左室駆出率は41%前後であることから^{137)～140)}、約半数は心機能低下群といえる。心室細動や持続性心室頻拍の判明している例では、二次予防として ICD を中心に治療を行う。電気生理検査で心室頻拍や心室細動が誘発されるかどうかが参考になる²³⁹⁾、²⁷⁵⁾。

2 原疾患

心筋梗塞後例では心機能低下は予後不良の独立した予知因子となる²⁷⁶⁾。心筋梗塞後の7,294例でみると、2年間の致死的不整脈の発生率は左室駆出率の非低下群の4.7%に比べ低下群で20%と高い²⁷⁸⁾。我が国でも心機能低下例で突然死が多いことが認められている。また、進行性の心不全や原因不明の失神を伴うと心臓突然死が多くなる²⁶⁴⁾。左室容積²⁷⁸⁾、左室瘤²⁷⁵⁾、BNP や eGFR との関連も指摘されている²⁷⁹⁾。

MADIT II では心筋梗塞後の心機能低下例（左室駆出率<30%）1,232人を対象とし、平均20か月の観察で死亡率はICD群14.2%、アミオダロン群19.8%と、突然死の一次予防にICDの有用性が証明された²⁸⁰⁾。

拡張型心筋症で心機能低下と非持続性心室頻拍または頻発する心室期外収縮(>10個/時間)の合併例で、ICDが不整脈死の一次予防に有効であったことから²⁸¹⁾、突然死には不整脈が関与することを示している。原疾患の52%が虚血性で、残り48%を非虚血性心疾患とする心不全例（NYHA II～III度の例で左室駆出率≤35%）の予後を、プラセボ、アミオダロンおよびICDの3群で比較したSCD-HEFT研究でも、45.5か月（中央値）の

観察でICD群は他の2群より突然死を含めた予後を改善した²⁸²⁾。プラセボ群とアミオダロン群では死亡率に差は見出されなかった。

3 不整脈

慢性心不全患者では原疾患にかかわらず、ホルター心電図で約60%に2連発以上の心室期外収縮を認め、非持続性心室頻拍の頻度はNYHA I度では10%、IV度では70%に認められる²⁷⁴⁾。

左室駆出率が約30%の例を対象としたVal-HeFT試験²⁷⁰⁾や約25%の例を対照としたCHF-STAT試験²⁷²⁾では、心室期外収縮や非持続性心室頻拍は突然死の予測因子とはならなかった。一方、左室駆出率が平均20%以下の例を対象としたGESICA試験²⁷¹⁾では非持続性心室頻拍が、PROMISE試験²⁸³⁾では頻発VPC（30個/時間以上）と非持続性心室頻拍のいずれもが、心機能とは独立した突然死の予測因子といえた。

4 心不全治療薬

β遮断薬が心臓突然死を含めて慢性心不全例の予後を改善する²⁷³⁾、²⁸⁴⁾。また、Val-HeFT II試験²⁸⁵⁾、SAVE試験²⁸⁶⁾およびTRACE試験²⁸⁷⁾で、ACE阻害薬による総死亡および突然死の減少効果が認められている。特にNYHA II度以下の軽症例での死亡率の改善が顕著であった。ELITE試験²⁸⁸⁾ではアンジオテンシンII受容体拮抗薬による突然死の減少も報告されている。さらに、重症心不全を対象にしてRALES試験では、抗アルドステロン拮抗薬による突然死の減少も認められている²⁸⁹⁾。心不全では電解質異常、特に低K血症は不整脈と結びつくので注意を要する。実際の心不全例における突然死の予防については、各疾患の項でも述べられる。

5

心臓再同期療法（Cardiac Resynchronization Therapy : CRT）

心不全においては心室間あるいは心室内同期不全が生じている²⁹⁰⁾。CRTは右心室と左心室の両方からペースングすることにより、左室の同期不全を改善させようとする治療法である。NYHAⅢ～Ⅳ度でQRS幅が延長している例において、運動耐容能、QOL、入院回数、死亡率の改善が示されており^{290)～292)}、心不全治療で重要な位置づけがなされている。しかし、30%前後にCRT無効例があることより、CRTが有効となる症例の基準、選択が重要な課題である。CRTの適応となる症例では心機能低下が著しいことから心臓突然死のリスクも高く、除細動機能をバックアップとして併せ持つCRT-Dが主流となりつつある²⁹³⁾。現時点では、CRT-Dの適応はICDの適応に準じる。

4

虚血性心臓病

1

心筋梗塞急性期の心室細動

致死的な不整脈が発生する代表的な緊急疾患である。心筋梗塞の急性期に、左心不全徴候を伴わないで出現する一次性心室細動の発生頻度は、2.1～4.9%とされている^{294)～297)}。1975年から2005年の米国ニューイングランド地方の急性心筋梗塞に合併した一次性心室細動の発生頻度は、全体では4.2%であったが、2005年には1.9%に減少している²⁹⁸⁾。これには急性期の経皮的冠動脈インターベンション（PCI）や β 遮断薬使用の増加が関係している。一次性心室細動の出現時期は発症1時間以内が62%、4時間までが91%、10時間までで98%と発症早期に多い²⁹⁹⁾。2004年から2006年のPCI施行例についてみると、心室頻拍/心室細動の発生頻度は5.7%で、その多く（64%）はPCI終了前に発生した³⁰⁰⁾。一次性心室細動の発生リスク因子として、早期入院、男性、喫煙、狭心症既往の欠如、入院時の低心拍数、ST上昇、房室ブロック、低K血症が報告されている³⁰¹⁾。

心室細動が合併すると院内死亡率は8.0～18.8%と比較的に高くなるが、治療に成功すれば遠隔期予後に影響しない^{294)、296)、297)}。一方、心原性ショックやポンプ失調などに伴って出現する二次性心室細動の院内発生頻度は2.4～10.6%で、院内死亡率は38～56%と高くなる^{294)、299)、302)～304)}。二次性心室細動の出現時期は、心筋梗塞発症後1時間以内が28%、4時間までで41%、12時間以降に発生するものが50%で、多枝病変例や心機能低下例

に多くみられる^{295)、297)、303)}。

発症した心室細動に対しては、心電図の監視と電気的除細動が有効な治療となる。院外発症では救急隊による除細動やAEDの効果が期待される。心室細動の発生予防には早期の β 遮断薬投与が有効である^{305)、306)}。

2

心筋梗塞急性期の心室頻拍

心筋梗塞急性期の心室頻拍の出現頻度は10～40%とされ、多形性心室頻拍や非持続性心室頻拍は長期予後には影響しない。しかし発症後1～4週に非持続性心室頻拍が合併する例では、突然死の危険は非合併例の2.4倍で、左室機能低下例でより高くなる。心筋梗塞発症後48時間以内に約2%に持続性単形性心室頻拍が出現し、院内死亡リスクも高くなる^{304)、307)}。持続性心室頻拍の合併は、高齢、収縮期血圧、心筋梗塞の既往、Killip分類の重度、前壁梗塞、左室駆出率低下を伴う例に多い。心筋梗塞発症後3～90日の間に合併する持続性心室頻拍は（n=87）、低心機能例に多く発生し（平均駆出率29±12%）、平均26か月間の観察期間中に41%の死亡が認められている³⁰⁷⁾。

治療は、監視と血行動態の悪化例では電気的除細動で対処する。再発予防には β 遮断薬、アミオダロン、Ib群薬が試みられる。発症予防には心室細動と同様に早期の β 遮断薬投与が有効である^{305)、306)}。

3

心筋梗塞急性期の房室ブロック

急性心筋梗塞に伴う完全房室ブロックの発生頻度は、下壁梗塞で7.7～13.0%、前壁梗塞で2.7～3.9%とされる^{308)、309)}。前壁梗塞に伴う房室ブロックの院内死亡率は63%（房室ブロックを伴わない前壁梗塞例では18.1%）で、これは下壁梗塞に伴う房室ブロックの合併例の死亡率（41.9%）よりも高い^{308)、309)}。診断と処置は心電図モニターが重要であり、脚ブロックの出現などに注意する。急性冠症候群の治療に関するガイドライン³¹⁰⁾を参照。

4

心筋梗塞後

心筋梗塞後1年間の死亡率は10～20%と高値で（特に発症6か月以内の死亡率が最大）、その大半が突然死とされ、院外心停止の主たる原因となる^{231)、311)、312)}。我が国では持続性心室頻拍や、ICDの適応となった重症不整脈の原疾患の約30%を占めるにすぎない^{11)、142)、237)}。しばしば複数の単形性心室頻拍を示す。

（1）突然死の二次予防

心筋梗塞の急性期以降に持続性心室頻拍や心室細動が

認められた例では、再発による突然死の危険が高く³⁰⁷⁾、二次予防は必須で、これはICDによる^{11), 230), 234) - 236)}。アミオダロンやソタロールは不整脈の頻度を減少させ^{216), 313)}、ICDの作動回数を減少させる^{248) - 250)}。一部、カテーテルアブレーションで治癒する例もある²⁴⁷⁾。

(2) 突然死の一次予防

心筋梗塞発症13時間以後に発生した非持続性心室頻拍は、独立した不整脈死の危険因子とみなせる^{314), 315)}。非持続性心室頻拍の突然死の予測感度は13～47%、特異度は75～93%であるが、陽性的中率は2～11%とされる^{316), 317)}。再灌流療法を受けた例では突然死の危険因子にならないとする我が国の報告もある³¹⁸⁾。また、GISSI-2では血栓溶解療法を受けた例の非持続性心室頻拍は、梗塞後6か月における総死亡と突然死の独立した予測因子とならないが、心室期外収縮（10個/時間以上）は予測因子になるとの報告がある³¹⁶⁾。頻発する心室期外収縮は再灌流療法の有無にかかわらず、予後の独立した危険因子となるとする報告が多い^{316), 319), 320)}。1時間に10個以上の心室期外収縮例での突然死について、予測感度は25～42%、特異度は81～88%で、陽性的中率は2～13%である^{311), 317), 321)}。

心機能低下（30～40%以下）も、独立した、しかも最も強力な突然死の危険因子となる。これに心室不整脈を合併すると、心臓突然死の相対危険度はいずれも認められない例の4～8倍に増加する。その陽性的中率は18～40%である^{276), 316)}。心機能低下例では、単独または電気生理検査の結果を加味して突然死の一次予防が試みられている³²²⁾。

MADIT試験¹⁴⁰⁾では、心機能低下（左室駆出率<0.40）と非持続性心室頻拍を有し、かつ電気生理検査で持続性心室頻拍が誘発される例で、またMADIT-II²⁸⁰⁾では心室性不整脈の有無に関係なく、より重症の心機能低下例

（左室駆出率<0.30）で、ICDにより予後が改善することが証明された。欧州の前向き登録研究SEARCH-MIでは、MADIT-II試験と同様の低心機能例に対してICDが植え込まれ、平均17か月間に30%の例で心室頻拍を、23%でICDの適切作動を、そして11%の例でICDの不適切作動を認めた³²³⁾。これらの成績は欧米のICDの治療ガイドラインに取り入れられており²³⁰⁾、我が国のガイドラインにも反映されている¹¹⁾。ただし、我が国でも欧米の臨床研究の結果と同レベルのICDによる一次予防効果が得られるかは判明していない。

アミオダロンも不整脈死の予防を目的に用いられているが^{271), 272)}、SCD-Heft研究では、アミオダロンによる予後改善作用については否定的な成績が得られている²⁸²⁾。アミオダロンの突然死一次予防効果に関する2009年のメタ解析では、心臓突然死が29%、心血管死亡が18%減少したが、肺合併症が約2倍増加し、全死亡率（13%）の減少は有意といえなかった³²⁴⁾。

心不全合併例では、 β 遮断薬^{273), 284)}やスピロノラクトン²⁸⁹⁾により突然死は減少する。ACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬による突然死の減少が報告されている^{285) - 288)}。

虚血性心臓病では、狭窄病変の数と急性期の再灌流治療の成功や責任冠動脈の開存が得られるかどうかは、不整脈事故に関係するので^{325) - 327)}、無症候性心筋虚血を含めて心筋虚血の改善を図ることが重要である^{328) - 330)}。また、欧米では多価不飽和脂肪酸の摂取が突然死予防に有用として勧められている¹⁷⁾。

(3) 異型狭心症

異型狭心症では発作時に致死的心室性不整脈を認めることがある^{331), 332)}。Yasueらの異型狭心症254例（平均観察期間80.5か月）の成績では、10年生存率は93%と良好であったが、死亡例12例中の7例が突然死で、他

表5 心筋梗塞後の突然死予防

臨床所見	クラスⅠ	クラスⅡa	クラスⅡb
二次予防 ● SVT既往、VF既往例、または心停止蘇生例	ICD	アミオダロン、ソタロール、カテーテルアブレーション	
一次予防 ● 失神（+）、NSVT（+）、LVEF<40%で、SVTまたはVFが誘発され、有効薬剤がない ● 失神（-）、NSVT（+）、LVEF<35%で、SVTまたはVFが誘発され、有効薬剤がないか評価されていない ● 心機能低下（LVEF<30%）	ICD β 遮断薬/ACE阻害薬/ アルドステロン拮抗薬	ICD	ICD

SVT：持続性心室頻拍、VF：心室細動、NSVT：非持続性心室頻拍、LVEF：左室駆出率

注）薬剤は全体として予後を改善すると考えられるが、議論もある。ICD、カテーテルアブレーションとは、治療の意義は同一でない点に注意。

の5例は急性心筋梗塞であった³³³⁾。突然死例では多枝冠攣縮の関与が考えられている。またNishizakiらの心室頻拍が記録された例の平均73か月の観察では、2例(25%)に突然死を認め、心室頻拍を伴う例では予後が不良とされている³³²⁾。心室細動や多形性心室頻拍が既に認められた例では、Ca拮抗薬投与による冠攣縮発作の再発予防を徹底して行う。十分量のCa拮抗薬投与後も冠攣縮発作を認め、重症心室性不整脈を伴う場合はICDが考慮されるかもしれないが、生命予後の改善効果は不明である(表6)。

5 肥大型心筋症 (HCM)

本症は心筋の異常肥大を来す原因不明の疾患で^{334), 335)}、病因として心筋βミオシン重鎖、心筋トロポニンT、心筋ミオシン結合蛋白Cなどのサルコメア蛋白をコードする遺伝子の変異が同定されている³³⁶⁾。年間死亡率は1~2%と報告されている^{173), 337)~340)}。本症の死因の過半数が突然死で、特に若年者の突然死の原因として重要である。心停止からの蘇生例や持続性心室頻拍は突然死の高リスク群で、二次予防のためにICDが適応となる^{341)~344)}。

臨床像からは、繰り返す失神発作（特に小児で運動中に発生する失神）は、心事故の危険性が高い^{148), 338), 340)}。しかし、幸いこのような重篤な失神発作を示す例は我が国では比較的少ない¹⁷³⁾。一親等以内あるいは複数の突然死の家族歴があると突然死の危険が高くなる^{145), 148), 338), 344), 346)}。

ホルター心電図で検討すると、90%になんらかの心室性不整脈を認め、200個/日以上的心室期外収縮は20%、2連発は約40%、非持続性心室頻拍は17~28%に認められる^{347)~352)}。心室期外収縮を突然死の危険因子

とする報告はほとんどないが、非持続性心室頻拍を突然死の独立した危険因子とする報告が多い^{345), 348), 351), 353)~355)}。感度、特異度はいずれも70%前後で陰性的中率は95%以上と高く^{345), 348), 351)}、突然死危険群の層別化に有用と考えられる。ただし、陽性的中率は20~25%と低く、非持続性心室頻拍を認めても必ずしも突然死を来さない。有症候例や家族歴を有するHCMを多く含む施設の検討では、非持続性心室頻拍がないと年間死亡率が約1%で、家族歴があると8~9%と有意に高くなる^{348), 352), 356), 357)}。無症候例を多く含む一般のHCMでは、非持続性心室頻拍の有無で予後に差はないとされている^{349), 358), 359)}。

心エコー図における著明な左室壁肥厚（最大壁厚30mm以上）も突然死の危険因子となる^{182), 338), 360)~362)}。左室流出路狭窄例でも突然死は高率であるが^{338), 363)}、陽性的中率は低い。心尖部肥大型では突然死の危険は少ないと考えられていたが、心筋病変が進行した例では突然死も発生する^{364), 365)}。

運動負荷試験中の収縮期血圧低下または上昇不良(20mmHg以下)はHCMの約25%にみられ、若年例や中年例(50歳以下)では突然死の危険因子となる^{173)~175), 366)}。

電気生理検査はHCMの突然死の予知に有用かどうかは確認されていない^{145), 146), 346)~348), 367)~369)}。HCMの突然死のリスクは遺伝子異常の種類により異なるが^{335), 370)~376)}、十分な検索が行われたとはいえず、かつ検査は一部の研究機関に限られることから、まだ突然死予知の有用な方法とはいえない。

最近のICDの成績では、原因不明の失神、突然死の家族歴、ホルター心電図でのNSVT、著明な左室壁肥厚(≥30mm)のいずれか1つでもあれば、2つまたはそれ以上と同等のICD作動が認められている³⁴⁴⁾(表7)。我

表6 異型狭心症における突然死予防

治療目的/所見	クラスⅠ	クラスⅡa	クラスⅡb
一次/二次予防 ●狭心症発作時のSVTまたはVF	Ca拮抗薬	硝酸薬、ニコランジル	ICD

表7 肥大型心筋症 (HCM) における突然死予防

治療目的/所見	クラスⅠ	クラスⅡa	クラスⅡb
二次予防 ●心停止、SVT、またはVF	ICD 運動制限	アミオダロン	
一次予防 ●リスク因子*を複数有する ●リスク因子*が1つある	運動制限 運動制限	ICD、アミオダロン	ICD

*原因不明の失神発作、突然死の家族歴、ホルター心電図での頻回(5回/日以上)あるいは連発数の多い(10連発以上)NSVT、著明な左室壁肥厚(≥30mm)、運動中の血圧上昇不良(<20mmHg)または低下

が国でも高危険群では、ICDが考慮されることになる。

6 心肥大を伴うその他の心疾患

左室肥大は高血圧、大動脈弁狭窄、スポーツなどの負荷に対する適応機序であるが、左室肥大を有する例では突然死、不整脈、心不全、心筋梗塞、脳卒中などの心血管事故は増加する^{377) - 379)}。

高血圧症では、左室肥大があると突然死が多くなることが示されているが、その頻度は報告者により異なる^{14), 384) - 383)}。左室肥大そのものが突然死のリスクを増加させるか否かは不明で、左室肥大に不整脈^{385) - 388)}、冠動脈疾患^{380), 381)}、あるいは心不全^{389), 390)}が合併すると突然死は高率となると推測されている。

長期間の高度の運動トレーニングは左室拡大や壁の肥厚を来し、スポーツ心と呼ばれている³⁹¹⁾。心電図では左室肥大、Q波、ST-T波の変化がみられ、種々の不整脈を合併する。しかし、これらが生理的な変化であれば、突然死の危険はないとされている³⁹¹⁾。臨床的には、これらの変化が生理的範囲のものか、心筋症や虚血性心臓病など病的変化を合併しているかの鑑別が重要で、生理的変化の範囲として一般的に左室壁厚は12mm以下、左室拡張末期径は60mm以下とされている^{340), 391)}。大動脈弁狭窄症については後述する。持続性心室頻拍や心室細動があればICDによる二次予防を行うが、一次予防の成績はない。

7 拡張型心筋症 (DCM)

拡張型心筋症は心筋の脱落と線維化のために収縮不全と心室の拡張を来す原因不明の疾患で、心不全（約50%）と突然死（30～40%）が死因となる^{392), 393)}。突然死の多くは心室頻拍ないしVFによるが、高度の徐脈も突然死に関与することがある²⁷⁰⁾。持続性心室頻拍例全体の原疾患に占めるDCMの割合は10%弱で、予後も不良である³⁹⁴⁾。二次予防にはICDを含めた治療を行う。単形性持続性心室頻拍の一部には、カテーテルアブレーションで処置できる例もある。

ホルター心電図でDCMの90%以上に心室期外収縮を、45～87%に非持続性心室頻拍を認めるが^{395), 396)}、ほとんどが無症候性である。非持続性心室頻拍を認める例で死亡率が高いが³⁹⁶⁾、これが突然死の独立した危険因子であるかどうかは議論がある^{395) - 397)}。

多変量解析で突然死の危険因子として、持続性心室頻拍、心室細動の既往および左室駆出率が有意な指標とし

て残った³⁹⁸⁾。非持続性心室頻拍のみでは不整脈事故が増加する傾向（相対危険度1.7）を示し、NSVTがあり左室駆出率30%未満となると、両者を認めない群に比べ不整脈事故は8倍増加するとされる。したがって、心機能低下例に限れば非持続性心室頻拍は、突然死の危険の層別化に有用であると思われる。しかし、DCMの高度心機能低下例では、非持続性心室頻拍が認められなくとも突然死が発生することから、陰性的中率は高くない。

ICDの植込み例でみると、左室駆出率の低下（ $\leq 30\%$ ）で不整脈発生が多い³⁹⁹⁾。左室駆出率 $\leq 36\%$ で、非持続性心室頻拍または頻発する心室期外収縮例では、ICDによる突然死の一次予防効果が認められている^{281), 282)}。 β 受容体に対する抗体と不整脈や突然死の関係も認められている⁴⁰⁰⁾。

DCMでは左脚ブロックが合併すると総死亡率も突然死も増加する²⁶⁰⁾。体表面加算平均心電図での遅延電位（LP）陰性例に比べ、陽性例では持続性心室頻拍や突然死がみられる⁴⁰¹⁾。TWAが不整脈事故予知において有用かどうかは、肯定する報告と否定する報告がある^{102), 103), 402) - 404)}。現状では、一次予防の治療の選択と適応は、症状、心機能、持続性心室頻拍や心室細動の誘発性などを考慮して決定する¹¹⁾（表8）。心機能低下は、我が国では左室駆出率 $\leq 40\%$ とすることが多い。

8 催不整脈性右室心筋症 (ARVC)

催不整脈性右室心筋症（または異形成）は右室の脂肪浸潤と右室起源の心室頻拍を来す原因不明の疾患で^{405) - 407)}、脂肪浸潤はしばしば左室に及ぶ⁴⁰⁸⁾。40～50歳台で右心不全症候もみられるようになる⁴⁰⁹⁾。欧米では、35歳以前の突然死や心停止では本症が重要視されている^{149), 182) - 185), 410)}。我が国では持続性心室頻拍の原疾患全体の約10%を占める^{11), 411)}。正確な頻度は不明であるが、1/5000人とされ、若年の男性が圧倒的に多い。持続性心室頻拍の発症年齢は40～50歳で⁴¹²⁾、病変は徐々に進行する。一部にリアノジン受容体の遺伝子異常が報告されている^{206), 413)}。

広範な右室壁運動の異常例では、心停止や持続性心室頻拍再発の危険が高い^{407), 412)}。電気生理検査で心室頻拍が誘発される例、病変が左室に及ぶ例などで不整脈事故が多い^{150), 412)}。広範な病変を示す例では電気生理検査で広い領域に病的心筋（低振幅や分裂を示す電位が記録される）が確認され、しばしば複数波（4～8個またはそれ以上）の単形性心室頻拍が誘発される^{140), 405), 408)}。

ICDの植え込みとなった難治性の心室性頻脈（心停止20例，持続性心室頻拍34例，失神2例）を伴う例で，1，3，5および7年でのICD非作動率は49%，30%，26%，26%と減少するが，心室性頻脈の再発率は高い⁴¹²⁾。我が国のICD植込み例でも，約3年の観察で半数で作動がみられる⁴¹¹⁾。

カテーテルアブレーションもしばしば成功するが，長期成績は不明である。一次予防は，広範な病変を有し持続性心室頻拍が誘発される例や家族歴を有する例が対象となる（表9）。

9 その他の心筋疾患

心サルコイドーシスにみられる致死的不整脈として，以前から房室ブロックが注目されていたが，実際には持続性心室頻拍も多い⁴¹⁴⁾。その他，筋ジストロフィー，慢性肺疾患，進行性全身硬化症，糖尿病などに持続性心室頻拍が合併する例がある。これらの疾患において突然死や持続性心室頻拍または心室細動の予知は困難で，症状から心室頻拍や心室細動が疑われる例では電気生理検査が有用である。持続性心室頻拍や心室細動が証明された例では，突然死（＝致死的不整脈）の二次予防としてICDが適応となる^{11)，414)}。

10 Brugada症候群

Brugada症候群は心電図で右脚ブロック様波形と， $V_1 \sim V_3$ 誘導における特徴的なST上昇を呈し，主に夜間に心室細動で突然死する疾患である^{415)，416)}。本症候群は東南アジアにおける夜間突然死症候群，または我が国における“ぼっくり病”に合致すると考えられている。男性に多く，その有病率は0.15%前後で，心室細動罹患率は0.014%と推定されている。原因遺伝子として様々なものが報告されているが，心筋のNaチャンネルをコードするSCN5A以外の遺伝子変異の頻度はいずれも低い^{205)，222)，417) - 419)}。

心室細動，心停止または失神の既往は高度の危険因子であり，前者では17%/年，失神の既往例では6%/年の頻度で重篤な心事故を発症すると報告されている^{155) - 159)}。心室細動に対してはICDによる二次予防を行う。

無症候群の予後は有症候群に比し一般に良好であり，心事故の発症は0.5～4%/年と考えられている^{155) - 159)}。我が国の無症候性でBrugada型心電図のみを示す例の予後は良好とされる^{162)，420)}。突然死の予知因子として心電図所見，心室細動の誘発性などが検討されている。

心電図で0.2mV以上の自然発生のcoved型ST上昇を示す例は，6%/年で心事故を生じると報告されている^{156)，157)}。有症候群にはcoved型が有意に多く認められ

表8 拡張型心筋症（DCM）における突然死予防

治療目的/所見	クラス I	クラス II a	クラス II b
二次予防 ● SVTまたはVF	ICD, ACE阻害薬, β 遮断薬	アルドステロン拮抗薬	アミオダロン
一次予防 ● 失神（+），LVEF $\leq$ 40%でSVTまたはVFが誘発され有効薬剤がない ● 失神（-），LVEF $\leq$ 40%でSVTまたはVFが誘発され，有効薬剤がない ● 失神（+），LVEF $\leq$ 40%でSVTまたはVFが誘発され，薬効が評価されていない ● LVEF $\leq$ 36%で，NSVTまたは頻発するPVC（ $\geq$ 10/時間）* ● LVEF $\leq$ 30%でNSVTがある	ICD	ICD, アルドステロン拮抗薬 ICD	アミオダロン アミオダロン ICD, アミオダロン アミオダロン

* DEFINITE研究¹⁴⁷⁾から

表9 不整脈性右室心筋症（ARVC）における突然死予防

治療目的/所見	クラス I	クラス II a	クラス II b
二次予防 ● 心停止またはVFまたはSVT	ICD		
一次予防 ● SVTが誘発され，突然死の家族歴がある，またはLP*陽性で右室不全がある		ICD	アミオダロン/ソタロール

* 体表面加算平均心電図による遅延電位

ることから、saddle-back型よりも危険が高いと考えられている。また有症候群では、PQ間隔やQRS幅の延長、HV時間の延長⁴¹⁶⁾、心房細動の自然発生が多い^{421), 422)}、多棘性のQRS波形⁴²³⁾、ST上昇の日差変動が大きい⁴²⁴⁾などの特徴があり、電気生理学的検査（EPS）で心室細動が誘発されやすい^{160), 161), 425)}。

Brugada症候群では電気生理検査で2～3連発の心室早期期外刺激で50～80%の例に心室細動や多形性心室頻拍が誘発される^{160), 161), 425)}。60～80%の症例において加算平均心電図でLPを認めるが、LP陽性例は有症候群や電気生理検査での心室細動誘発群に多い^{424) - 426)}。V₁～V₃より1肋間上方での部位からの記録でcoved型のST上昇を示す例や、0.2mV以上のST上昇の領域が体表表面で広い例では心室頻拍/心室細動が誘発されやすい⁴²⁷⁾。心室性不整脈が出現する例は有症候群に多い⁴²⁷⁾。

持続性心室頻拍/心室細動が誘発されると、心事故は5%/年生じ、これに自然のST上昇があれば7%/年、さらに失神を伴えば14%/年となる^{158), 159)}。しかし、心室細動や多形性心室頻拍が誘発されても、必ずしも予後は不良でないとする報告もある^{155), 158), 162)}。遺伝子変異の有無と予後の関係は不明である¹⁴⁹⁾。

TWAはBrugada症候群では有用でない。他の突然死の予知のための心拍変動、遅延電位（LP）、QT dispersionなどの検査法の意義は不明である^{94), 428)}。

一次予防をどうするかは合意はまだ得られていない。症状、心電図所見および電気生理検査での心室細動の誘発の可否、突然死の家族歴などを参考にICDの適応が決められる⁴²⁹⁾（表10）。少数例ではキニジン、シロスタゾール、ベプリジル、ジソピラミドが心室細動の予防に奏功することが知られている^{430) - 433)}。心室細動頻回発作に対する急性期治療としてイソプロテレノールの有効性が報告されている⁴³⁴⁾。

11 先天性QT延長症候群(LQTS)

Romano-Ward症候群とJervell and Lange-Nielsen症候群に代表される、QT間隔の延長とtorsade de pointes

(TdP)という特徴的な心室性不整脈による失神や突然死を来す遺伝性不整脈疾患である^{435) - 438)}。前者の頻度は1人/1000人、後者は1人/100万人とされる⁴³⁹⁾。欧米では、年間8,000人の小児突然死例のうち半数以上がLQTSによると想定されている。本症の10%は心停止が初発症状であり、予知と予防が極めて重要である⁴³⁸⁾。運動、精神的興奮、緊張、驚愕などで失神を来した例では本疾患を疑うことが重要で、心電図、家族内の突然死や失神の有無などを参考に診断する⁴³⁹⁾。

LQTSの原因は心筋のイオンチャネルや調節蛋白の機能異常により、現在までに12の関連遺伝子の異常が報告されている（LQT1からLQT12と呼ばれる）。このうち、LQT1、2、3の順に多く、この3型で大部分が占められる^{192), 193)}。臨床像の解析や治療もこれらの3型で最も進んでおり、臨床像や心電図所見は、3つの遺伝子異常によって異なる^{194) - 197)}。

不整脈事故は男性では思春期以前に発生することが多く、女性より発生頻度が高い。思春期以降では女性患者の不整脈事故が多くなる⁴⁴⁰⁾。小児期の不整脈事故は、LQT1では男性のほうが女性よりも多いが、LQT2およびLQT3で性差はない¹⁹²⁾。LQT1（112人）、LQT2（72人）、LQT3（62人）の生下時から40歳までの心イベント（失神、心停止、突然死）の発生率は、それぞれ63%、46%、18%であるが、致死率は、LQT1とLQT2では4%であるのに対し、LQT3では20%と高い¹⁹²⁾。

TdPの発症リスクは、LQT2ではQTc > 500msec以上、LQT3では男性で高い¹⁹²⁾。またβ遮断薬治療にもかかわらず失神を繰り返す例や^{388), 441)}、突然死の家族歴がある場合は高危険群となる¹⁹⁶⁾。TdPの発症は、LQT1では運動、特に水泳中、LQT2では精神ストレス、突然の聴覚刺激や出産直後に、LQT3では睡眠中に多い^{193), 442)}。LQT2では孔(pore)領域の遺伝子異常を有する群の方が、その他の領域に遺伝子異常を有する群よりTdPが発症する危険は高く¹⁸⁶⁾、LQT1では交感神経活動の影響を受けやすくなる¹⁹⁹⁾。またLQT1では膜ドメインに異常が認められる方が、C末やN末に遺伝子異常を有するものに比べ予後が悪いことが報告されている⁴⁴³⁾。

表10 Brugada症候群における突然死予防

治療目的/所見	クラスⅠ	クラスⅡa	クラスⅡb
二次予防 ●心停止またはVF/TdPの確認例	ICD		
一次予防 ●失神、突然死の家族歴または電気生理検査でVFが誘発されるの3項目のうち2つ以上を満たす ●上記3項目のうち1つを満たす		ICD	ICD

LQTSの遺伝子異常が確認された発端者の家族には、症状やQT延長を認めないにもかかわらず33%に発端者と同様の遺伝子異常が認められる¹⁸⁸⁾。これはcarrierの存在を示す以外に、Kチャネルを抑制する薬剤の使用時や徐脈時にTdPを来す潜在的な危険群の存在を示している。ICDの適応は突然死の家族歴、TdPの発生や失神発作の既往、β遮断薬の有効性などを参考に決定される⁴²⁹⁾（表11、12）。

12 Wolff-Parkinson-White 症候群（WPW 症候群）

顕性WPW症候群は1～2人/1000人、突然死発症率は0.02～0.15%/年、心室細動の発症率はその3～4倍程度と報告されている^{444)～446)}。WPW症候群全体からみると突然死や心室細動の出現率は低いと推定されている。本症の診断は心電図で確定する。無症候性に経過していても、初めての心房細動時に心室細動に移行する例がまれに存在する。本症は、カテーテルアブレーションにより根治し、突然死の危険も消失する点が特徴である^{11), 230)}。⁴⁴⁷⁾突然死の危険は、臨床像、心電図所見および電気生理検査によって評価される。

心房細動や回帰頻拍の既往例では心室細動の危険が高く^{154), 448)}、男性でかつ若年者に発生しやすい^{154), 448), 449)}。心室細動や突然死例では7割以上に心房細動が認められ、初回の心房細動発作で約半数が心室細動へ移行するとの報告がある^{154), 449)}。心房細動が誘発された無症候性

WPW症候群の約3年の経過で、8例中3例に心室細動または突然死が発生したという報告がある⁴⁴⁸⁾。

複数のセント束を有する例では20～40%に心室細動が発症するとされる⁴⁴⁸⁾。Ebstein奇形の合併は突然死の危険因子と考えられているが、その理由の1つに複数副伝導路の合併が挙げられる。失神と突然死との関連は必ずしも明確ではない^{154), 450)}。

一過性にデルタ波が消失する間欠性WPW症候群では、心室細動のリスクは低い。また、アジマリンやプロカインアミドの静注によってデルタ波が消失する場合も低危険群とされる^{451), 452)}。

電気生理検査で副伝導路の順行性不応期≤270msecで、誘発された心房細動中の最短RR間隔が250msec以下の例は、心室細動に移行するリスクは高いが^{151)～154)}、特異度や陽性予測値は低い^{448), 450)}。複数副伝導路の存在は電気生理検査で確認できる。カテーテルアブレーションが第一選択の治療法で、根治が望める^{11), 230), 447)}（表13）。

13 カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍は主に幼児期以後の小児期に発症し、運動により多形性心室頻拍や心室細動が誘発される^{180), 453)～455)}。器質的心疾患は認められず、発生頻度に性差はない。発症好発年齢は7～10歳である。安静時は比較的徐脈で、QT間隔は正常である。運動、

表11 先天性QT延長症候群（LQTS）における突然死予防

治療目的/所見	クラスⅠ	クラスⅡα	クラスⅡb
二次予防 ● VFまたは心停止	ICD		
一次予防 ● TdPまたは失神および突然死の家族歴があり、β遮断薬が無効のうち2項目以上を有する ● β遮断薬が有効だが、TdPまたは失神または突然死の家族歴がある	β遮断薬	ICD	ICD

表12 先天性QT延長症候群（LQTS）の薬物適応

治療目的/所見	クラスⅠ	クラスⅡα	クラスⅡb
失神の既往のある例（特にLQT1, LQT2） ● 症状はないがQT延長を認め、先天性聾、新生児－乳児期、兄弟姉妹の突然死の既往、家族もしくは本人の不安もしくは治療に対する強い希望がある場合 ● 症状はなく、先天性聾、同胞の突然死の既往などを認めない例 ● 失神歴がありLQT3と診断された例、またはβ遮断薬単独で効果のないLQTS	β遮断薬	β遮断薬 メキシレチン	β遮断薬

注）運動とQT延長作用を有する薬物（抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、抗ヒスタミン薬など）は全例で禁忌。

イソプロテレノール静注などで心室期外収縮が徐々に増加し、多形性もしくは二方向性心室頻拍が出現し、非常に速い多形性心室頻拍（350～400/分）となり、さらに心室細動に移行する。近年、リアノジン受容体（RyR2）^{206)–215)}やcalsequestrin 2（CASQ2）^{216), 217)}の遺伝子変異が発見されている。

運動誘発性の多形性心室頻拍や失神、または若年者の突然死のみられた8家系の81人（男性39人、女性42人）で、6種類のRyR2変異が確認され、43人のfamily memberがcarrierであった²¹²⁾。この43例中、28人（65%）に運動誘発性の不整脈があり、1人は経過中に突然死し、19人に幼少時の運動中や興奮時の突然死の家族歴がみられている。CPVTのRyR2の変異carrierは男性に多く、かつ運動誘発性の心室性不整脈の発症年齢が若く、突然死のリスクは高い（4.2倍）。女性でもRyR2変異例では心イベントのリスクが高く、発症も早い傾向がある²¹¹⁾。RyR2変異が見つかった症例の予後は悪く、CPVTの遺伝子検査は、突然死の予知と予防の点からの価値は高い。徐脈以外に、心房細動、心房粗動、洞機能不全など上室性不整脈の合併も報告されている^{456), 457)}。

心室細動や多形性心室頻拍が記録された例では二次予防を行う¹⁶⁹⁾。家族歴や失神の既往があれば、一次予防としてICDの適応となる。薬剤はβ遮断薬が主で、効果が不十分な場合にはベラパミルなどのCa拮抗薬の併

用が有効なこともある⁴⁵⁸⁾。フレカイニドの有効例も報告されている⁴⁵⁹⁾。頻拍の停止には、ATP⁴⁶⁰⁾、ベラパミルが有効である。これらの薬物治療に加え、厳重な運動制限が必要である⁴⁶¹⁾。RyR2変異のある男性例、CASQ2遺伝子異常例では早期のICDによる一次予防が勧められる²¹¹⁾。しかし、ICDでも突然死を防ぐことはできなかった症例も報告されており、適応は慎重に決定する必要がある⁴⁶²⁾。また、左星状神経節切除術も有効性が報告されている⁴⁶³⁾（表14）。肺静脈隔離術も心房細動の合併例では有用である⁴⁶⁴⁾。

14 その他の不整脈

Brugada症候群に特徴的な心電図所見を示さない特発性心室細動や、特徴的な心室頻拍/心室細動例が知られている。

1 非Brugada型特発性心室細動

特発性心室細動の中には、Brugada症候群の心電図特徴を示さない例があるが^{465)–470)}、中にはJ波またはQRS後半のノッチが目立ち、早期再分極の関連するものが想定される^{470)–472)}。原因や病態は複数と思われ、潜在性の心筋炎も考えられている^{473), 474)}。Brugada症候群の特徴的な心電図所見は変動し正常化することが知られてお

表13 WPW症候群における突然死予防

治療目的/所見	クラスⅠ	クラスⅡa	クラスⅡb
二次予防 ● VF, 心停止または失神	カテーテルアブレーション		
一次予防 ● 心房細動時の最短RR間隔≤250msec ● 副伝導路の順行性不応期≤270msecまたは複数副伝導路または突然死の家族歴または運動選手		カテーテルアブレーション カテーテルアブレーション	アミオダロン la・Ic薬

表14 カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）における突然死予防

治療目的/所見	クラスⅠ	クラスⅡa	クラスⅡb
二次予防 ● VFまたは心停止	ICD + β遮断薬 + Ca拮抗薬 + フレカイニド		
一次予防 ● 失神 ● RyR2変異のある男性またはCASQ2遺伝子異常例 ● 突然死の家族歴があり、小児期でNSVTまたは失神がある	β遮断薬 + Ca拮抗薬 + フレカイニド β遮断薬	ICD, 左星状神経節切除術 ICD	

注）運動制限は全例に必要。

り、Brugada症候群との鑑別が常に問題となる。最近、プルキンエ線維が発症に関与した多形性心室頻拍やVFが報告され、カテーテルアブレーションで治癒している⁴⁷⁵⁾。

2

連結期の短い期外収縮による多形性心室頻拍

Leenhardtらによって報告された極めて短い連結期（多くは $\leq 250\text{msec}$ ）の期外収縮で始まり、多形性心室頻拍からVFに移行する⁴⁷⁶⁾。実際の頻度は不明である。

3

副収縮からの多形性心室頻拍

多形性心室頻拍が副収縮起源の調律によって開始する例である⁴⁷⁷⁾。一過性であれば多形性心室頻拍で終わるが、持続すれば心室細動に移行する危険がある。起源は心内膜下と思われる例があり、マッピング時に起源にカテーテルを留置しただけで心室頻拍は消失し、容易にカテーテルアブレーションで根治する例がある。

4

QT短縮を伴う心室頻拍/心室細動

まだ報告が限られているが、心電図でQT間隔が正常以下に短縮しており、心筋イオンチャネルの遺伝子異常も報告されている²²⁷⁾。

15 心臓弁膜症

1

大動脈弁狭窄症

大動脈弁狭窄症は心臓弁膜症の中で最も突然死を来す疾患で、成人（平均年齢60歳）の15～20%に突然死がみられる⁴⁷⁸⁾。また、死亡例70例中44例は突然死であったという報告もある^{479)、480)}。

Schwartzら⁴⁷⁹⁾は、連続心電図モニターにて失神の既往のある大動脈弁狭窄症9例のうち7例で、失神中に心室頻拍あるいは心室細動を観察している。また、Olshausenら⁴⁸⁰⁾のホルター心電図記録中に突然死した61例のうち7例は重症大動脈弁狭窄症を伴い、7例中6例に単形性心室頻拍（2例）、多形性心室頻拍（2例）、ま

たはTdP（2例）を認めた。突然死の原因は、心室細動や持続性心室頻拍と考えられ、その背景に圧負荷に伴って生じる左室肥大、心筋線維化および心筋虚血が重要な役割を担っていると思われる。持続性心室頻拍や心室細動例（心肺蘇生例）では、ICDを中心に二次予防を行う。血行動態的に有意な弁狭窄は手術の適応とする（表15）。

突然死の危険因子として、胸痛、心不全症状および失神がある。自覚症状が出現すると8～34%に突然死がみられるのに対して^{481)、482)}、無症状患者では0～5%にしかみられない^{483)、484)}。安静時の失神には心室頻脈が⁴⁷⁹⁾、労作時の失神にはBezold-Jarisch reflexの関与が考えられている⁴⁸⁵⁾。大動脈弁圧較差は弁狭窄の重症度判定に有効であるが、突然死予知には有用でないと考えられる。

ホルター心電図により不整脈がしばしば観察されるが、これらは圧較差や逆流の程度と相関せず、心室中隔の壁厚や左室重量および左室駆出率の低下度と相関している^{486)～489)}。

大動脈弁狭窄症の2/3の症例でQT dispersionの増大がみられ、70msec以上の増大例は失神や心停止の危険が高い^{44)、45)}。大動脈弁狭窄症ではLP陽性率が有意に高いが⁴⁹⁰⁾、LPによる突然死の予知はできない^{491)、492)}。

術後に大動脈弁の圧較差が消失すれば、自覚症状の改善が得られるが、手術後遠隔期死亡は8～44%にみられ、死因に致死性不整脈や心不全が推測されている⁴⁹³⁾。術前の重症心不全例や術後左室収縮能の改善が得られないか、さらに悪化する例では術後死亡の危険がある⁴⁹⁴⁾。一次予防としてのICDの有用性は検討されていない。

2

僧帽弁逸脱症

僧帽弁尖の左房への逸脱と弁の肥厚を呈する原因不明の疾患である。僧帽弁逆流と心内膜炎以外に、心臓突然死を生じることで知られている⁴⁹⁵⁾。有病率は人口の約2～5%と考えられている^{496)～498)}。以前は、原因不明の突然死例の剖検所見で唯一の異常が僧帽弁逸脱だったことから、本症が注目された^{499)、500)}。しかし、高度の僧帽弁逆流のために心不全を合併した例では突然死がしばしば認められるが、僧帽弁逆流を伴わない例での突然死は極めてまれであることが判明した^{501)、502)}。また、僧帽弁逆

表 15 大動脈弁狭窄症における突然死予防

治療目的/所見	クラスⅠ	クラスⅡa	クラスⅡb
二次予防 ● SVTまたはVF	ICD, 狭窄弁の手術		
一次予防 ● 心室不整脈があり、SVTまたはVFが誘発される ● 重症弁狭窄	狭窄弁の手術 狭窄弁の手術		アミオダロン

流を伴う例は伴わない例に比べて突然死の発生頻度が50～100倍高く、年間死亡率は1.8%と推測されている^{502), 503)}。僧帽弁逆流例では心不全とともに心室性不整脈が高頻度に認められるが^{504) - 508)}、これらの不整脈の有無で突然死の危険の予知はできない⁵⁰⁸⁾。

QT dispersionや電気生理検査による心室性不整脈の誘発も、突然死の予知に有用とはいえない。僧帽弁逆流の有無が突然死の発生頻度に大きく関係するが、心エコー検査の意義は十分検討されていない。持続性心室頻拍や心室細動例では二次予防にICDを用いる(表16)。

3 人工弁置換例

人工弁置換術後遠隔期では、St. Jude Medical弁装着患者における突然死の頻度は0.5～2.4%と報告されている^{509), 510)}。しかし、他の機械弁であるMedtronic-Hall弁装着患者の突然死例の剖検所見から、突然死の原因の大半が冠動脈疾患や左心機能不全によるものとされている⁵¹¹⁾。実際、重症冠動脈疾患や左室機能低下例で有意に突然死亡率が高い。また、人工弁関連死の検討では、大動脈弁狭窄症や小サイズ人工弁の使用などが危険因子として挙げられている⁵¹²⁾。機械弁装着患者の突然死には、従来考えられていた血栓弁、塞栓症やディスク逸脱よりも心不全、心筋梗塞、あるいは致死性不整脈がかかわっている可能性が高い。生体弁による置換術後では突然死の発生率は0.2～1.0%と低い⁵¹³⁾。

人工弁装着例では、人工弁機能不全の予知も重要で、血栓弁の早期診断には、弁の開放音や閉鎖音の周波数解析⁵¹⁴⁾、X線シネ撮影による人工弁ディスクの開放角の計測⁵¹⁵⁾などの評価が有用である。しかし、弁の機能不全と不整脈死の関係は不明である。

V 小児における突然死

1 突然死の実態

我が国では小児期の心臓突然死の死因の上位を心筋症、先天性心疾患、不整脈が占めている^{516), 517)}。学校管

理下で認められた突然死のうち、不整脈が認められた死亡例58例の内訳は、QT延長症候群(13例)、心室期外収縮(8例)、心室細動(7例)、WPW症候群(6例)、洞機能不全(7例)、房室ブロック(4例)、心室頻拍(3例)、固有心室調律(1例)、心房細動(1例)、その他(8例)であった。

イタリアの35歳以下の若年者の心臓性突然死例のうち剖検で正常と判断されたのは16例(6%)で、死因で最も多かったのは冠動脈狭窄、次が心筋症であった⁵¹⁸⁾。心筋症では催不整脈性右室心筋症(ARVC)が最も多く、また心筋炎もかなりの割合で認められた。Maronらは35歳以下の運動選手の心臓性突然死例の剖検所見から、肥大型心筋症と冠動脈奇形が多いことを報告している¹⁸⁵⁾。Droryらによると162例の40歳以下の突然死剖検例のうち、20歳以下の症例は32例あり、それらの死因は心筋炎と肥大型心筋症が22%と最も多かった⁵¹⁹⁾。これらの報告を踏まえ、以下に主要な病態または疾患について述べる。

2 突然死を来す主な病態・疾患

1 乳幼児突然死症候群 (Sudden Infant Death Syndrome : SIDS)

SIDSはいまだその原因が明確ではなく、多因子説が唱えられている。しかし近年、不整脈が原因とするいくつかの説が挙げられている。

(1) QT延長症候群 (LQTS)

34,442名の新生児の心電図を生後1週以内で記録し、1年後の生存の有無を確認し、突然死とQT延長の関係を検討した報告がある⁵²⁰⁾。SIDS24例のQTcは 435 ± 45 msecで、これは生存例(400 ± 20 msec)およびSIDS以外の死亡例(393 ± 24 msec)に比べ、有意に大であった。さらにSIDS24例中12例でQTcが440msec以上であり、SIDS以外で死亡した例はすべてQTcが440msec未満であった。このことから、QTc ≥ 440 msec以上の新生児ではSIDSを起こす危険性が高いといえる(表17)。QTcは生後2か月までは延長し、その後6か月までに出

表16 僧帽弁逸脱症における突然死予防

治療目的/所見	クラスⅠ	クラスⅡa	クラスⅡb
二次予防 ● SVT, VFまたは心停止	ICD		

生時の値に戻るとされている⁵²¹⁾。このことはSIDSが生後1か月以内では少なく、2～3か月で多くなり、4か月以後に減少するという所見と一致する。また、89例の apparent life-threatening event (ALTE) における心電図の検討では、QT dispersionはSIDS群で 0.0318 ± 0.020 secとコントロール群の 0.026 ± 0.017 secに比較して有意に大であった⁵²²⁾。このような心電図によるスクリーニングは有用と思われるが、費用対効果も問題になる⁵²³⁾。新生児期では、QTc ≥ 440 msecはSIDSの予測に有用で、QT dispersionの延長はやや有用と考えられる。

近年、SIDS症例における遺伝子解析により、多くの遺伝子異常が発見されており^{524)–528)}、SIDSではLQTSは重要な原因と1つとして考えられるようになってきている。

(2) SCN5A 遺伝子異常

93例のSIDS死亡児の遺伝子検索で、2例にSCN5Aの異常が検出され^{203)–205)}、SCN5Aの異常とSIDSとの関係を推測させる。

(3) RyR2 遺伝子異常

RyR2 遺伝子異常によるSIDSも報告されている⁵²⁹⁾。

(4) 刺激伝導系異常

SIDS例の剖検例の検討では、束枝心室間伝導路が有意に多いことが報告されている⁵³⁰⁾。その他、房室結節動脈の線維筋性異形成、ヒス束内出血、心筋炎、刺激伝導系へのリンパ球浸潤、心内膜線維弾性症例での左脚の線維化なども認められる。心室中隔欠損に合併した房室ブロックによる幼児突然死の報告もある⁵³¹⁾。ただし、このような刺激伝導系の生前の予知は困難である。治療はペースメーカーが中心となる（表18）。

(5) 脂肪酸代謝異常

ミトコンドリアにおける脂肪酸の β 酸化障害により、長鎖アシルカルニチン（acylcarnitine）などが蓄積することにより、心室頻拍、心房頻拍、洞機能不全、房室ブロック、左脚ブロックなどの心電図異常を来とし、SIDSをもたらしとの報告がある⁵³²⁾。低血糖、酸血症に種々の不整脈、伝導障害を合併する症例では、ガスリー

表17 乳幼児突然死症候群（SIDS）における突然死予防（QT延長症候群）

治療目的/所見	クラス I	クラス II a	クラス II b
二次予防 ● SIDSの蘇生例でQTc ≥ 440 msec	ICD* + β 遮断薬		
一次予防 ● 前子がSIDSで死亡し、かつQTc ≥ 440 msec ● 家族歴がなくQTc ≥ 440 msec	ICD* + β 遮断薬		β 遮断薬

* 乳幼児での植込み型除細動器による治療は困難を伴う。

表18 乳幼児突然死症候群（SIDS）における突然死予防（刺激伝導系の異常）

治療目的/所見	クラス I	クラス II a	クラス II b
二次予防 ● 蘇生例	ペースメーカー		
一次予防 ● 家族性の刺激伝導系異常			ペースメーカー

表19 乳幼児突然死症候群（SIDS）における突然死予防（脂肪酸代謝異常）

治療目的/所見	クラス I	クラス II a	クラス II b
一次予防 ● カルニチン輸送異常症 ● CPT- II 欠損症 ● CA translocase 欠損症 ● LCAD 欠損症 ● VLCAD 欠損症 ● LCHAD/三頭酵素欠損症	(共通予防法として下記) 頻回の高炭水化物低脂肪食、長鎖脂肪酸摂取を控え中鎖脂肪酸を取る、 L-カルニチン L-カルニチン	L-カルニチン	

CPT- II : carnitine palmitoyltransferase type II, CA translocase : carnitine-acylcarnitine translocase, LCAD : long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase, VLCAD : very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase, LCHAD : long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase

法によるアシルカルニチンの測定が診断に有用である。治療は食事療法が中心である（表19）。

(6) その他

SIDSの死因に徐脈や無呼吸が関係していることが報告されている⁵³³⁾。また、呼吸運動、心電図、パルスオキシメータなどによるモニタリングを行うと、未熟児やALTE例に徐脈や無呼吸が多いことが報告されている⁵³⁴⁾–⁵³⁶⁾。一度徐脈が記録がされた児では、徐脈が繰り返し記録される例が多く、モニターで正常であった例がその後徐脈となることは少ない⁵³⁵⁾、⁵³⁶⁾。新生児期に徐脈や無呼吸などを認めた場合には、家庭モニタリングがSIDSの予防に有効と思われる。

2 | 不整脈

(1) WPW症候群

無症候性であっても、若年者で副伝導路の有効不応期が短く、かつ心房細動の誘発される例では、将来、症状が出現するものが多い⁴⁴⁸⁾。無症候例で副伝導路の有効不応期を検討すると、約15%は250msec以下で、これにイソプロテノールを負荷すると250msec以下の例は30%にまで増加する¹⁵²⁾。また心房細動による症状を呈し、かつ電気生理検査で心房細動が誘発されると突然死の危険が高い⁴⁴⁸⁾。一方、小児では電気生理検査では突然死のリスクを予測できないとの反論もある¹⁵³⁾。

(2) 心室頻拍

5歳以下の心室頻拍40例の経過観察で、6例（15%）に心室頻拍に関連した突然死がみられた⁵³⁷⁾。また、Silkaらは平均11.2歳の心室頻拍または心室細動蘇生例15例に電気生理検査を行った⁵³⁸⁾。このうち8例は、完全大血管転位、拡張型心筋症などの基礎疾患を合併していた。外科的治療もしくはICD植え込みを行った例では再発や突然死はなかった。電気生理検査で心室頻拍または心室細動が誘発できた症例では6例中2例が突然死、3例に心室頻拍または心室細動が再発しており、心室性不整脈の積極的な治療が必要であった。心臓手術後の心室頻拍については後述する。

(3) カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）

CPVTは主に幼児期以後の小児期に発症し、発症年齢は7～10歳である¹⁸⁰⁾、⁴⁵³⁾–⁴⁵⁷⁾。しばしば15歳以後にも認められ、ICDの適応が検討される。突然死の予防には、 β 遮断薬、ベラパミル⁴⁵⁸⁾、フレカイニド⁴⁵⁹⁾などの薬物

治療に加え、厳重な運動規制を行う。ICDも適応となる¹⁸⁰⁾、²¹¹⁾。左星状神経節切除術⁴⁶²⁾も適応となることがある。以上の不整脈の治療は成人に準じる。

(4) QT延長症候群（LQTS）

LQTSは小児期においても、心臓突然死を来すことの最も多い疾患の1つである。我が国では学校心臓検診が行われ、無症状のQT延長を示す例は1,200人に1人程度と考えられている⁵³⁹⁾。そのうち小児期に症状が出現するのは1/10程度と推測される。新生児期・乳幼児期の発症ではLQT2およびLQT3のタイプが多く⁵⁴⁰⁾、メキシレチンが有効という報告が多い⁵⁴¹⁾。また、怠薬はLQTS関連心症状出現の危険因子となる。

薬物不応性のLQTS関連心症状が出現する場合、二次予防としてペースメーカ治療やICD植え込みが行われる⁵⁴²⁾–⁵⁴⁷⁾。ただし、大規模な検討はない。現在、日本小児循環器学会のLQTS患児の管理基準に関する研究委員会において、無症候例のprospective studyが行われているので、今後、一次予防の指針ができるものと考えられる⁵⁴⁸⁾。遺伝子異常、突然死や失神の家族歴、心電図所見（運動負荷心電図、ホルター心電図など）を参考に治療方針を決定することになる。LQT1患児が水泳中に溺水・溺水ニアミスを起こすことはよく知られており、水泳を禁止または制限していることが多い。全例で適切な運動指導を行うことが重要である（表20）。

(5) 刺激伝導系の障害

若年者の突然死例の剖検で、刺激伝導系の異常が見つかるとの報告がなされている⁵⁴⁹⁾–⁵⁵⁴⁾。頻度は2.9%程度であり、房室結節動脈の狭窄⁵⁵⁴⁾や房室結節内腫瘍が認められ、家族性のものでは房室結節が進行性に破壊されていく症例⁵⁵¹⁾–⁵⁵⁴⁾、肥満者では刺激伝導系への脂肪浸潤、洞結節周囲への単核球浸潤、房室結節や左脚の線維化、脚の分枝が心筋に挟まれる所見、房室結節が中心線維体や心房中隔へ広がっている所見⁵⁵³⁾などがある。ただし、生前に予測し予防することは困難である。突然死予防として、家族性の房室伝導障害を来す疾患では、ペースメーカの植え込みが有効と考えられる。

3 | 心臓震盪（Commotio Cordis）

運動選手が胸に比較的弱い機械的打撲を受けた後に急死する現象が注目されるようになり、心臓震盪と呼ばれる⁵⁵⁵⁾、⁵⁵⁶⁾。心臓震盪の死因は胸部の鈍的外傷により発生する不整脈と考えられている。これは、実験的にいわゆる心室の受攻期に鈍的打撲を与えると心室細動が発生す

ることや、QRS波のタイミングで打撲を与えると一過性の完全房室ブロックが発生することから推定されている^{557), 558)}。近年、KATPチャネルが心室細動の発症に関与するとの報告がなされている⁵⁵⁹⁾。

スポーツの種類としては野球、ソフトボール、アイスホッケーが多いが、これ以外にフットボール、サッカー、ラグビー、ラクロス、ボクシング、膝げり、空手、拳や手で胸を突いたときにも発生することが知られている^{556), 558)}。

処置は、できるだけ早期に心肺蘇生を開始することが重要であるが、救命率は10%位といわれている。胸部叩打は心室細動には無効で、心停止には有効であるとの報告がある⁵⁶⁰⁾。予防としては、胸部のプロテクターが用いられているが⁵⁶¹⁾、心臓震盪での死亡例の28%がプロテクターを着けていたとの報告もあり⁵⁵⁸⁾、さらなる安全策が必要である⁵⁶²⁾（表21）。

4 先天性心疾患

先天性心疾患で手術を受けた患者の突然死が問題になっている^{563), 564)}。基礎疾患としてはファロー四徴症と完全大血管転位が多い^{564) - 569)}。世界的な多施設研究では、登録時の幅広いQRS間隔と手術時年齢が心臓突然死の危険因子となっている⁵⁶⁴⁾。また、幅広いQRS間隔とその経時的なQRS幅の増加も突然死に関係する⁵⁶⁴⁾。

術式では、transannular patchの使用は非使用例に比し

突然死のリスクが高く、全死亡率も高い⁵⁶⁶⁾。逆にoutflow tract patchを用いない例では突然死は少ない⁵⁶⁷⁾。ファロー四徴症術後の突然死例の検討から、突然死群では、(1) 中等度から重症の肺動脈弁逆流、(2) 心室頻拍の既往、(3) QRS幅 $\geq 180\text{msec}$ 、(4) 左室駆出率40%未満、などが危険因子として挙げられる⁵⁶⁵⁾。術直後に3日間以上持続する完全房室ブロックも、突然死の危険因子になる⁵⁶⁹⁾。我が国の共同研究では突然死の頻度は欧米の報告に比して少ないが、その中で心室頻拍の危険因子として、QRS幅($> 120\text{msec}$)、術後の経過年数が、また完全房室ブロックの危険因子として膜様部周囲の心室中隔欠損が挙げられている⁵⁷⁰⁾。さらにこの共同研究では、transannular patchと突然死の原因になり得る不整脈とは関連がないことが示され、諸外国の結果との違いは手術手技の違いによるとコメントされている。チアノーゼ性心疾患に限ると、15歳時の血小板減少($< 130 \times 10^9/\text{L}$)は突然死を含めた死亡の独立した予測因子になっている⁵⁷¹⁾。

失神、症状を伴った心室頻拍、救命された突然死ニアミスでは、二次予防としてICD植え込みの報告が増えているが^{543) - 547), 572)}、多施設からのデータは少ない⁵⁷³⁾。基礎疾患としてはファロー四徴症と完全大血管転位が多い（小児の心室頻拍の項参照）。

先天性心疾患患児におけるICD植え込みの基準はまだないため、成人における基礎心疾患を持ったハイリス

表20 小児期QT延長症候群（LQTS）における突然死予防

治療目的/所見	クラス I	クラス II a	クラス II b
二次予防 ●薬物不応性の失神 ●有症状者	ICD + β 遮断薬 メキシレチン* Mg ^{*2} ペースメーカー + β 遮断薬 メキシレチン* Mg ^{*2}		
一次予防 ●無症状者	上記薬物治療		適切な運動指針

* 新生児期、乳児期のQT延長症候群では、高度房室ブロックを伴ったLQT2、LQT3の症例が多く報告されており、メキシレチンが有効であったという報告が多い。

*2 torsade de pointes (TdP) に対して

表21 心臓震盪における突然死予防

治療目的/所見	クラス I	クラス II a	クラス II b
二次予防 ●蘇生例	胸部を打撲し得る運動の禁止 胸部のプロテクター着用 軟らかいボールを使用		
一次予防	胸部のプロテクター着用 軟らかいボールを使用		

ク群の勧告^{11), 230), 574)}に準じて行われている。小児例においては、成長や過度の運動に伴うリード断線などの問題が21～25%と高率に生じている^{544), 545)}。今後、ICDに関して多施設での共同研究が必要である。一次予防としてICDの植え込みが行われた報告^{545), 578)}もあるが、まだ例数は少ない。残存病変の治療も重要である⁵⁷⁵⁾。

5 小児期肥大型心筋症 (HCM)

小児期HCMは小児の突然死の中で最も重要な位置を占め、内外に多くの報告がある^{183) - 185), 335), 576) - 586)}。

14～30歳(174例)で非持続性心室頻拍(3連発以上でレートは120b/分以上)を有すると、突然死は26例中6名で発生し、これは非持続性心室頻拍のない群の4.35倍に相当する³⁵⁶⁾。

18歳未満の小児期HCM 99例でみると、平均4.8年の観察期間中に19例に突然死または蘇生された突然死ニアミスがみられ、心室頻拍があると危険は3.75倍高い⁵⁸¹⁾。14～30歳のHCM患者174例では、左室壁厚が30mm以上あると、突然死は増加する(3.5倍)³⁵⁶⁾。66例のHCM患児の観察(19歳未満、初診時年齢6歳、観察期間12年)でも、突然死は心室中隔厚または左室後壁厚と相関する⁵⁸²⁾。QTc dispersionの増大($\geq 20\text{msec}$)や、冠動脈造影での左冠動脈前下行枝のmyocardial bridgingも突然死を増加させる⁵⁸¹⁾。心不全が発症すると突然死は増加するが^{580), 582)}、3歳未満の発症では特にその危険は高い⁵⁷⁸⁾。

高用量 β 遮断薬治療(5～23mg/kg/日)を受けた26名からの死亡はなく、無治療または通常量の β 遮断薬(0.8～4mg/kg/日)あるいはベラパミル投与例では、140例中の9名が死亡し、高用量 β 遮断薬治療群の予後はよいとされるが⁵⁸²⁾、否定的な見解も出されている³³⁴⁾。

救命された突然死ニアミス、失神、症状を伴った心室頻拍の既往、あるいは一親等以内の家族の突然死につい

ては、小児においてもICD植え込みが行われるようになっている^{227), 474)}。その適応基準については、各施設の基準やACC/AHA/NASPEの勧告^{11), 230)}に準じている。今後、小児期HCM患児に対してエビデンスに基づく適応基準を作成する必要がある。

小児では中隔心筋切除術、ペースメーカー植込み術、中隔枝塞栓術などの施行例は少なく、二次予防としてこれらが有効かどうかは不明である。特に中隔枝塞栓術は、心筋壊死の瘢痕による新たな不整脈出現の危険があり、現時点では小児には推奨できない^{33), 335)}。

薬物治療は一次予防、二次予防としても推奨される。 β 遮断薬、Ca拮抗薬、ジソピラミド(またはシベンゾリン)が使用されている^{334), 335)}。 β 遮断薬の小児投与量は2mg/kg/日が一般的な量と考えられており、高用量の β 遮断薬治療(5～23mg/kg/日)の使用例の報告は少なく⁵¹⁰⁾、否定的な見解が出されている³³⁴⁾。小児期における特徴は、乳幼児期発症例ほど心不全を合併しやすく予後も悪い^{574), 583)}。このような例では心不全治療が主になることがある。小児期HCMの心臓突然死予防については、我が国のガイドラインによった(表22)³³⁴⁾。

6 川崎病

川崎病は急性の血管炎症候群の1つと考えられているが、原因不明であり、急性期以降に残存する冠動脈瘤が問題となる。心血管事故、特に不整脈死の実態はまだ不明である。川崎病の急性期、慢性期の治療・管理基準については、日本川崎病研究会⁵⁸⁶⁾、日本循環器学会⁵⁸⁷⁾、アメリカ小児科学会⁵⁸⁸⁾などから、詳細な管理基準が発表されている。2008年に日本循環器学会で発表された管理基準では、川崎病の心臓血管病変重症度分類と川崎病の冠動脈病変重症度分類に対する治療の適応は表23、24のとおりである。

運動指導に関しては、重症度Ⅰ～Ⅲでは運動制限の必要はない。重症度Ⅳで巨大瘤がある場合、管理区分表の

表22 小児期肥大型心筋症 (HCM) における心臓突然死予防

治療目的/所見	クラスⅠ	クラスⅡα	クラスⅡb
二次予防 ●救命された突然死ニアミスで失神、症状を伴うVT*の既往、あるいは一親等以内の家族の突然死	ICD 薬物治療*2		
一次予防 ●有症状者あるいは高危険群*3	ICD*3, β 遮断薬, Ca拮抗薬*4, ジソピラミド(またはシベンゾリン)		

* VT: 心室頻拍

*2 心不全を伴う例(特に乳幼児期)や拡張相を呈している例以外は、ジギタリス製剤、ACE阻害薬、硝酸薬は禁忌。

*3 成人のHCMの項参照。

*4 左室流出路高度狭窄例ではCa拮抗薬は推奨されない

「D」区分、巨大瘤でも1年後も変化がない場合「E」区分、 区分、虚血所見のある群（Vb）では「A」～「D」区分のうち適切な区分を判断する。

表23 川崎病の心血管病変重症度分類

重症度	所見（心エコー検査ならびに選択的冠動脈造影検査）
I 拡大性変化がなかった群	急性期を含め、冠動脈の拡大性変化を認めない症例
II 急性期の一過性拡大群	第30病日までに正常化する軽度の一過性拡大を認めた症例
III Regression群	第30病日においても拡大以上の瘤形成を残した症例で、発症後1年までに両側冠動脈所見が完全に正常化し、かつV群に該当しない症例
IV 冠動脈瘤の残存群	冠動脈造影検査で1年以上片側もしくは両側の冠動脈瘤を認めるが、かつV群に該当しない症例
V 冠動脈狭窄性病変群	冠動脈造影で冠動脈に狭窄性病変を認める症例で、 (a) 虚血所見のない群：諸検査において虚血所見を認めない症例 (b) 虚血所見を有する群：諸検査において明らかな虚血所見を有する症例

注）参考条項：中等度以上の弁膜障害、心不全、重症不整脈などを有する症例については、各重症度分類に付記する。

表24 川崎病の冠動脈病変重症度分類に対する治療の適応

治療	クラス I	クラス II	クラス III
抗血小板薬*	重症度IV, V	重症度III	重症度I, II
抗凝固薬* ²	重症度IV, V	重症度III	重症度I, II
冠拡張薬* ³	重症度V	重症度IV	重症度I, II, III
抗心不全薬* ⁴	重症度V	重症度IV	重症度I, II, III
冠動脈インターベンション* ⁵	重症度V (b)	重症度V (a)	重症度I, II, III, IV
冠動脈バイパス手術	重症度V (b)	重症度V (a)	重症度I, II, III, IV

* アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン

*² ワーファリン、ヘパリン

*³ Ca拮抗薬、硝酸薬など

*⁴ ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、 β 遮断薬

*⁵ 冠動脈内血栓溶解療法（ウロキナーゼ、tissue plasminogen activator）、バルーン冠動脈形成術、ステント留置術、ロータブレーションによる冠動脈形成術

文 献

1. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. Chapter 24. In Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 5th Edition. Edited by E. Braunwald, vol 2. W.B. Saunders Co 1999.
2. Report of the Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (volume 2): Patient oriented research -Fundamental and applied sudden cardiac death. DHEW, NIH Publication No. 82-2035. Eashington DC., US Government Printing Office 1981: 114-122.
3. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-159.
4. 小西正光. 予防疫学に関する研究. 平成6年度厚生科学研究補助金成人病対策総合研究事業「突然死に関する研究」(班長 尾前照男). 国立循環器病センター 1995: 233-245.
5. 豊島英明, 田辺直仁, 他. 1心臓性突然死の疫学. 新不整脈学. 監修 杉本恒明, 編集 井上 博. 南江堂 2003: 508-512.
6. 消防庁. 平成5-14年版 救急救助の現況. 1993-2002.
7. 徳留省悟, 松尾義裕. 突然死の剖検例からの検討. *Ther Res* 1996; 17: 141-278.
8. 高松道生. 剖検例からみた内因性来院時循環呼吸停止(突然死)例の死因の検討. *日救急医会誌* 2000; 11: 323-332.
9. 八木繁監修. Case Studies. ホルター心電図記録中の急死例. *Proc. Of the Meeting for Case Studies of Sudden Death during Holter ECG Recording. Excerpta Medica, Tokyo, July 21, 1990.*
10. ホルター中の突然死例調査研究グループ. ホルター中の突然死について: ホルター中の突然死記録例の集計報告(第1報). *心電図* 2008; 28: 1-8.
11. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2006年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_kasanuki_h.pdf (2010年6月閲覧).
12. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, et al. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995; 91: 1749-1756.
13. Kannel WB, Gagnon DR, Cupples LA. Epidemiology of sudden coronary death: population at risk. *Can J Cardiol* 1990; 6: 439-444.
14. Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB, et al. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham Study. *Hypertension* 1988; 11: II45-II50.
15. Weijenbergh MP, Feskens EJ, Kromhout D. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study). *J Hypertens* 1996; 14: 1159-1166.
16. Scargg R, Stewart A, Jackson R, et al. Alcohol and exercise in myocardial infarction and sudden coronary death in men and women. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 77-85.
17. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detectin, Evaluation and Treatmetn of High blood Cholesterol in Adults (Adult treatment panel II). *Circulation* 1994; 89: 1333-1445.
18. De Bacquer D, de Backer G, Kornitzer M, et al. Prognostic value of ischemic electrocardiographic findings for cardiovascular mortality in men and women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 680-685.
19. Kors JA, de Bruyne MC, Hoes AW, et al. T-loop morphology as a marker of cardiac events in the elderly. *J Electrocardiol* 1998; 31 (Suppl): 54-59.
20. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-344.
21. Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, et al. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86: 1376-1382.
22. Kors JA, van Herpen G, van Bommel JH. QT dispersion as an attribute of T-loop morphology. *Circulation* 1999; 99: 1458-1463.
23. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749-1766.
24. Giedrimiene D, Giri S, Giedrimas A, et al. Effects of ischemia on repolarization in patients with single and multivessel coronary disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 390-393.
25. Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, et al. Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. TEAM-2 Study Investigators. *Circulation* 1994; 90: 94-100.
26. Nikiiforos S, Hatzisavvas J, Pavlides G, et al. QT-interval dispersion in acute myocardial infarction is only shortened by thrombolysis in myocardial infarction grade 2/3 reperfusion. *Clin Cardiol* 2003; 26: 291-295.
27. Kassotis J, Mongwa M, Reddy CV. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on QT dispersion post acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 843-848.
28. Kalapura T, Lavie CJ, Jaffrani W, et al. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on indexes of dispersion of ventricular repolarization in patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 292-294.
29. Atchison JD, Campbell RW, Higham PD. Time dependent variability of QT dispersion after acute myocardial infarction and its relation to ventricular fibrillation: a prospective study. *Heart* 2000; 84: 504-508.
30. Koide Y, Yotsukura M, Yoshino H, et al. Usefulness of QT dispersion immediately after exercise as an indicator of

- coronary stenosis independent of gender or exercise-induced ST-segment depression. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1312-1317.
31. Parchure N, Batchvarov V, Malik M, et al. Increased QT dispersion in patients with Prinzmetal's variant angina and cardiac arrest. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 379-385.
32. Kabakci G, Onalan O, Batur MK, et al. What is the optimal evaluation time of the QT dispersion after acute myocardial infarction for the risk stratification? *Angiology* 2001; 52: 463-468.
33. Davey P. QT interval and mortality from coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42: 359-384.
34. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: re-sults of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97: 2543-2550.
35. Bodi V, Sanchis J, Navarro A, et al. QT dispersion within the first 6 months after an acute myocardial infarction: relationship with systolic function, left ventricular volumes, infarct related artery status and clinical outcome. *Int J Cardiol* 2001; 80: 37-45.
36. Kirchhof P, Eckardt L, Arslan O, et al. Prolonged QRS duration increases QT dispersion but does not relate to arrhythmias in survivors of acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 789-795.
37. Fiol M, Marrugat J, Bergada J, et al. QT dispersion and ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 346: 1424.
38. Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. DIAMOND Study Group. Danish Investigations Of Arrhythmia and Mortality On Dofetilide: Effect of dofetilide on QT dispersion and the prognostic implications of changes in QT dispersion for patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 201-206.
39. Gang Y, Ono T, Hnatkova K, et al. ELITE II investigators: QT dispersion has no prognostic value in patients with symptomatic heart failure: an ELITE II substudy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 394-400.
40. Padmanabhan S, Silvet H, Amin J, et al. Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of $\leq 40\%$. *Am Heart J* 2003; 145: 132-138.
41. Sawicki PT, Kiwitt S, Bender R. The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998; 243: 49-56.
42. Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, et al. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 18: 199-205.
43. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, et al. QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60: 323-332.
44. Orłowska-Baranowska E, Baranowski R, Zakrzewski D, et al. QT interval dispersion analysis in patients with aortic valve stenosis: a prospective study. *J Heart Valve Dis* 2003; 12: 319-324.
45. Kosar F, Tandogan I, Hisar I, et al. The clinical significance of QTc dispersion measurement for risk of syncope in patients with aortic stenosis. *J Interv Cardiol* 2001; 14: 429-432.
46. Turrini P, Corrado D, Basso C, et al. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 3075-3080.
47. Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2038-2047.
48. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1928-1936.
49. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, et al. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 911-919.
50. Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, et al. Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1984-1991.
51. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, et al. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation* 2003; 107: 838-844.
52. Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 633-642.
53. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 671-676.
54. Shimizu M, Ino H, Okeie K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol* 2002; 25: 335-339.
55. Wolf NM, Varigos GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Austral* 1978; 2: 52-53.
56. Kleiger RE, Miller P, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
57. Farrell TG, Bashir Y, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-697.

58. Hohnloser SH, Klingenhoben T, et al. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *PACE* 1997; 20: 2594-2601.
59. La Rovere MT, Bigger JT Jr, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
60. Bigger JT Jr, Fleiss JL, et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1643-1649.
61. Bigger JT Jr, Fleiss JL, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.
62. Bigger JT Jr, Fleiss JL, et al. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 729-736.
63. Bigger JT Jr, Fleiss JL, et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 927-993.
64. Karcz M, Chojnowska L, Zareba W, et al. Prognostic significance of heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2003; 87: 75-81.
65. Hoffmann J, Grimm W, et al. Heart rate variability and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *PACE* 1996; 19: 1841-1844.
66. Fauchier L, Babuty D, et al. Heart rate variability in idiopathic cardiomyopathy: Characteristic and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1009-1014.
67. Ajiki K., Murakawa Y, et al. Autonomic nervous system activity in idiopathic dilated cardiomyopathy and in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1316-1320.
68. Gilligan DM, Chan WL, et al. Autonomic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1993; 69: 525-529.
69. Counihan PJ, Fei L, et al. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 1682-1690.
70. Fei L, Salada AK, et al. Is there increased sympathetic activity in patients with hypertrophic cardiomyopathy? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 472-480.
71. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-1396.
72. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The autonomic tone and reflexes after myocardial infarction substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89: 184-190.
73. Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221-1226.
74. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al.; REFINE Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2275-2284.
75. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1635-1640.
76. Zhong JH, Chen XP, Zeng CF, et al. Effect of benazepril on heart rate turbulence in patients dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 612-616.
77. Moore RK, Groves DG, Barlow PE, et al. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 585-590.
78. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1095-1102.
79. Deedwania PC, Stein PK, Koren A, et al. Decreased heart rate variability is an independent predictor of sudden cardiac death in post-MI heart failure: results of the EPHEUS arrhythmia and heart rate variability analysis (abstr). *Eur Heart J* 2006; 27: 63.
80. Gronfeld GC, Kuck KH, Ptaszynski P, et al. Refined risk stratification by heart rate turbulence in patients with reduced left ventricular function early after myocardial infarction: results of the DINAMIT Holter substudy (abstr). *Heart Rhythm* 2005; 2: S53.
81. Grimm W, Schmidt G, Maisch B, et al. Prognostic significance of heart rate turbulence following ventricular premature beats in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 819-824.
82. Klingenhoben T, Ptaszynski P, Hohnloser SH. Heart rate turbulence and other autonomic risk markers for arrhythmia risk stratification in dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 2008; 41: 306-311.
83. Miwa Y, Ikeda T, Sakaki K, et al. Heart rate turbulence as a predictor of cardiac mortality and arrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: a prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009.
84. Kawasaki T, Azuma A, Asada S, et al. Heart rate turbulence and clinical prognosis in hypertrophic cardiomyopathy and myocardial infarction. *Circ J* 2003; 67: 601-604.
85. Bigger JT Jr, La Rovere MT, Steinman RC, et al. Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1511-1518.
86. Hohnloser SH, Klingenhoben T, van de Loo A, et al. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation* 1994; 89: 1068-1073.
87. Klingenhoben T, Credner S, Gronfeld G, et al. Cardiac autonomic tone in risk stratification after myocardial infarction: results of a prospective long-term study of 411 consecutive patients. *Z Kardiol* 1999; 88: 400-409.
88. Garcia Diaz F, Vazquez Garcia R, Fajardo Lopez-Cuervo J,

- et al. Prognostic evaluation of post-infarction patients using two-dimensional echocardiography, late ventricular potentials and baroreflex sensitivity. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 27-34.
89. Honzikova N, Fiser B, Semrad B. Critical value of baroreflex sensitivity determined by spectral analysis in risk stratification after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1965-1967.
90. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, et al. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 969-979.
91. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (1 Suppl): 177-91.
92. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, et al. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 945-949.
93. Mortara A, Specchia G, La Rovere MT, et al. Patency of infarct-related artery. Effect of restoration of anterograde flow on vagal reflexes. ATRAMI (Automatic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Circulation* 1996; 93: 1114-1122.
94. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Schwartz PJ; ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 103: 2072-2077.
95. Osterziel KJ, Dietz R. Improvement of vagal tone by ACE inhibition: a mechanism of cardioprotection in patients with mild-to-moderate heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27, Suppl 2: S25-30.
96. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 652-658.
97. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Circ Physiol* 2009; 297: H1171-H1193.
98. Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm* 2009; 6: S36-44.
99. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-241.
100. Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 79-82.
101. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2268-2274.
102. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1896-1904.
103. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1607-1615.
104. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: Strategies using T-wave alternans to improve efficacy of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 471-479.
105. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 235-242.
106. Breithardt G, Becker R, Seipel L, et al. Non-invasive detection of late potentials in man: a new marker for ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 1981; 2: 1-11.
107. Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: a statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 999-1006.
108. Kanovsky MS, Falcone RA, Dresden CA, et al. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction: signal averaged electrocardiogram, Holter monitoring and cardiac catheterization. *Circulation* 1984; 79: 264-270.
109. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel L, et al. Prediction of serial arrhythmic events after myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 531-538.
110. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, et al. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction: based on the signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 349-357.
111. Gomes JA, Winters SL, Martinson M, et al. The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, site of myocardial infarction, ejection fraction and ventricular premature beats: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 13: 377-384.
112. Ozawa Y. Prospective study of late potentials to predict cardiac sudden death and ventricular tachycardias in patients with myocardial infarction surviving over 4 weeks. *Jpn Circ J* 1990; 54: 1304-1314.
113. 中山雅裕, 江波戸美緒, 真島三郎. 心筋梗塞患者の致死

- 性不整脈事故発生に対する加算平均心電図の意義 (A prospective study). 心電図 1996; 16: 746-752.
114. El-Sherif N, Denes P, Katz R, et al. for the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST/SAECG) Substudy Investigators: Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 908-914.
 115. Bigger JT Jr: Prophylactic use of implantable defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. N Engl J Med 1997; 337: 1569-1575.
 116. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, J, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 1182-1190.
 117. Ikeda T, Sakata T, Takami M et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 722-730.
 118. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. Circulation 2001; 104: 436-444.
 119. Middlekauff HR, Stevenson WG, Woo MA, et al. Comparison of frequency of late potentials in idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy with advanced congestive heart failure and their usefulness in predicting sudden death. Am J Cardiol 1990; 66: 1113-1117.
 120. Mancini DM, Wong KL, Simson MB. Prognostic value of an abnormal signal-averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. Circulation 1993; 87: 1083-1092.
 121. Turrini P, Angelini A, Thiene G, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999; 83: 1214-1219.
 122. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1628-1634.
 123. Akhtar M, Williams SV, Achord JL, et al. Clinical competence in invasive cardiac electrophysiological studies. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology. Circulation 1994; 89: 1917-1920.
 124. Nikolic G, Bishop RL, Singh JB. Sudden death recorded during Holter monitoring. Circulation 1982; 66: 218-225.
 125. Schmidinger H, Weber H. Sudden death during ambulatory Holter monitoring. Int J Cardiol 1987; 16: 169-176.
 126. Olhausen KV, Witt T, Pop T, et al. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. Am J Cardiol 1991; 67: 381-386.
 127. Feruglio G, Rickards A, Steinbach K. Cardiac Pacing in the world: A survey of the state of the art in 1986. Pacing Clin Electrophysiol 1987; 10: 768-777.
 128. Mandel WJ, Hayakawa H, Danzig R, et al. Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression. Circulation 1971; 44: 59-66.
 129. Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WJ. Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome. Circulation 1978; 57: 217-223.
 130. Scheinman MM, et al. Electrophysiologic studies in patients with bundle branch block. Pacing Clin Electrophysiol 1983; 6 (5 Pt 2): 1157-1165.
 131. Dhingra RC, et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. Circulation 1981; 64: 1265-1271.
 132. Englund A, et al. Diagnostic value of programmed ventricular stimulation in patients with bifascicular block: a prospective study of patients with and without syncope. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1508-1515.
 133. 遠藤康弘, 笠貫宏, 大西哲, 他. ヒス束内ブロックの臨床的・電気生理学的検討およびその長期予後. 呼吸と循環 1986; 34: 43-49.
 134. Englund A, et al. Pharmacological stress testing of the His-Purkinje system in patients with bifascicular block. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 1979-1987.
 135. Zipes DP, DiMarco JP, Gillette PC, et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. Circulation 1995; 92: 673-692.
 136. Josephson ME. Clinical Cardiac Electrophysiology. Techniques and interpretation. 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2002.
 137. Myerburg RJ, Kessler KM. Management of patients who survive cardiac arrest. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1986; 55: 61.
 138. Josephson ME, Hrowitz LN, Spielman SC, et al. Electrophysiologic and hemodynamic studies in patients resuscitated from cardiac arrest. Am J Cardiol 1980; 46: 948.
 139. Swerdlow CD, Winkle RA, Mason JW, et al. Determinants of survival in patients with ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 1983; 308: 1436-1442.
 140. Aizawa Y, Naitoh N, Kitazawa H, et al. Frequency of presumed reentry with an excitable gap in sustained ventricular tachycardia. unassociated with coronary artery disease. American J Cardiology 1993; 72: 916-921.
 141. Moss AJ, Hall J, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter automatic defibrillator Implantation trial investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1933-1940.
 142. Kron J, Hart M, Schaal-Berke S, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of programmed electrical stimulation and Holter monitoring in predicting those at risk of sudden death. Chest 1988; 93: 85-90.
 143. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, et al. Programmed

- ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 739-745.
144. Knight BP, Goyal R, Pelosi F, et al. Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1964-1970.
145. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, et al. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, haemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86: 730-740.
146. Miyajima S, Murata M, Aizawa Y, et al. Assessment of electrical instability in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiac Arrhythmias Current Topics* 1986: 523-527.
147. Saumarez RC, Slade AK, Grace AA, et al. The significance of paced electrogram fractionation in hypertrophic cardiomyopathy. A prospective study. *Circulation* 1995; 91: 2762-2768.
148. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, et al. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1596-1601.
149. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999; 71: 243-250.
150. Peters S, Reil GH. Risk factors of cardiac arrest in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1995; 16: 77-80.
151. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 1080-1085.
152. Satoh M, Aizawa Y, Funazaki T, et al. Electrophysiologic evaluation of asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White pattern. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12: 413-420.
153. Waldo AL, Akhtar M, Benditt DG, et al. Appropriate electrophysiologic study and treatment of patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1124-1129.
154. Montoya PT, Brugada P, Smeets J, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1991; 12: 144-150.
155. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Schwartz PJ. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102: 2509-2515.
156. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105: 73-78.
157. 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.
158. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-1347.
159. Brugada P, Geelen P, Brugada R, et al. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1004-1007.
160. Gasparini M, Priori SG, Mantica M, et al. Programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: how reproducible are the results? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 880-887.
161. Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, et al. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J* 2002; 23: 1394-1401.
162. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1916-1920.
163. 藤本明. 電気生理検査－手技と装置. 「臨床心臓電気生理検査」. 編著: 井上博, 奥村謙, 医学書院 2002: 9-27.
164. Bhandari AK, Shapiro WA, Morady F, et al. Electrophysiologic testing in patients with the long QT syndrome. *Circulation* 1985; 71: 63-71.
165. Heidbuchel H, Hoogsteen J, Fagard R, et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003; 24: 1473-1480.
166. Gibbons RJ, Balady GL, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 260-315.
167. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-1428.
168. Pina IL, Balady GJ, Hansom P, et al. Guidelines for clinical exercise testing laboratories: a statement for health-care professionals from the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association. *Circulation* 1995; 91: 912-921.
169. Schlant RC, Friesinger GC II, Leonard JJ. Clinical competence in exercise testing: a statement for physicians

- from the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1061-1065.
170. Bruce RA, Fisher LD. Unusual prognostic significance of exercise-induced ST elevation in coronary patients. *J Electrocardiol* 1987; 20 (suppl): 84-88.
 171. Irving JB, Bruce RA, DeRouen TA. Variations in and significance of systolic pressure during maximal exercise (treadmill) testing. *Am J Cardiol* 1977; 39: 841-848.
 172. Kato K, Saito F, Hatano K, et al. Prognostic value of abnormal postexercise systolic blood pressure response: prehospital discharge test after myocardial infarction in Japan. *Am Heart J* 1990; 119 (2 Pt 1): 264-271.
 173. Maki S, Ikeda H, Muro A, et al. Preaictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 774-778.
 174. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, et al. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2987-2991.
 175. Isobe N, Toyama T, Taniguchi K, et al. Failure to raise blood pressure during exercise is a poor prognostic sign in patients with hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Circ J* 2003; 67: 191-194.
 176. Podrid PJ, Graboyes TB. Exercise stress testing in the management of cardiac rhythm disorders. *Med Clin North Am* 1984; 68: 1139-1152.
 177. Graboyes TB, Lown B, Podrid PJ, DeSilva R. Long-term survival of patients with malignant ventricular arrhythmia treated with antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1982; 50: 437-443.
 178. Saini V, Graboyes TB, Towne V, et al. Reproducibility of exercise-induced ventricular arrhythmia in patients undergoing evaluation for malignant ventricular arrhythmia. *Am J Cardiol* 1989; 63: 697-701.
 179. Mason JW for The Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic-drug efficacy for ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1993; 329: 445-453.
 180. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Children and Young Adults: Electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; 89: 66-70.
 181. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An Update. *Circulation* 1993; 88: 782-784.
 182. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 2000; 83: 588-559.
 183. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003; 349: 1064-1075.
 184. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-133.
 185. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Roberts WC and Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
 186. Thiene G, Basso C, Corrado D. Is prevention of sudden death in young athletes feasible?. *Cardiologia* 1999; 44: 497-505.
 187. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-Phenotype correlation in the long QT syndrome gene specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
 188. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-533.
 189. Roden DM. Long QT syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 169-176.
 190. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1761-1767.
 191. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the Long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-1874.
 192. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al. International Long QT Syndrome Registry. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 103-109.
 193. Wilde AAM, Jongbloed RJE, Doevendans PA, et al. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQT2) patients from KVLQT1-related patients (LQT1). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 327-332.
 194. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-2934.
 195. Dausse E, Berthet M, Denjoy I, et al. A mutation in HERG associated with notched T waves in long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1609-1615.
 196. Priori SG, Napolitano C, Cantu F, et al. Differential response to Na⁺ channel blockade, β -adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the SCN5A and HERG defects present in the long-QT syndrome. *Circ Res* 1996; 78: 1009-1015.
 197. Schwartz PJ, Locati E. The idiopathic long QT syndrome: pathogenetic mechanisms and therapy. *Eur Heart J* 1985; 6 Suppl D: 103.
 198. Moss AJ, Zebra W, Kaufman ES, et al. Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation* 2002; 105: 794.
 199. Shimizu W, Horie M, Takenaka K, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome; multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 117-125.

200. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.
201. Bezzina CR, Rook MB, Wiele AAM. Cardiac sodium channel and inherited arrhythmia syndromes *Cardiovascular Res* 2001; 49: 257-271.
202. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 200; 286: 2264-2269.
203. Wedekind H, Smits JP, Schulze-Bahr E, et al. De novo mutation in the SCN5A gene associated with early onset of sudden infant death. *Circulation* 2001; 104: 1158-1164.
204. Priori SG, Napolitano C, Giordano U, et al. Brugada syndrome as a cause of sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000; 355: 808-809.
205. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S, et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Hum Mutat* 2009; 30: 1256-1266.
206. Swan H, Piippo K, Viitasalo M, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2035-2042.
207. Tiso N, Stephan DA, Nava A, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001; 10: 189-194.
208. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196-200.
209. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac Ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 485-490.
210. Aizawa Y, Ueda K, Komura S, et al. A novel mutation in FKBP12.6 binding region of the human cardiac ryanodine receptor gene (R2401H) in a Japanese patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 2005; 99: 343-345.
211. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74.
212. Baucé B, Rampazzo A, Basso C, et al. Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 341-349.
213. Marks AR. Clinical Implications of cardiac ryanodine receptor/calcium release channel mutations linked to sudden cardiac death *Circulation* 2002; 106: 8-10.
214. Wehrens XHT, et al. FKBP12.6 deficiency and defective calcium release channel (Ryanodine receptor) function linked to exercise-induced sudden cardiac death. *Cell* 2003; 113: 829-840.
215. George CH, Higgs GV, Lai A. Ryanodine receptor mutations associated with stress-induced ventricular tachycardia mediated increased calcium release in stimulated cardiomyocytes. *Cir Res* 2003; 93: 531-540.
216. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM, et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002; 91: e21.
217. Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001; 103: 2822-2827.
218. Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, et al. Short QT syndrome ; Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol* 2005; 38: 75-80.
219. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval; a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99-102.
220. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome; a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965-970.
221. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome ; clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2440-2447.
222. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 442-449.
223. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation ; a review. *Am J Cardiol* 1993; 72: 23B-5B.
224. Luo S, Tompkins WJ. Parameter evaluation of the inverse power-law spectrum of heart rate; a quantitative approach for ECG arrhythmia evaluation. *J Electrocardiol* 1994; 27: 46-52.
225. Viskin S, Zeltser D, Ish-Shalom M, et al. Is idiopathic ventricular fibrillation a short QT syndrome ? Comparison of QT intervals of patients with idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls. *Heart Rhythm* 2004; 1: 587-591.
226. Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Eng J Med* 1992; 327: 846-852.
227. Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004; 109: 30-35.
228. Bellocq C, van Ginneken ACG, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109: 2394-2397.
229. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Cir Res* 2005; 96: 800-807.
230. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/

- NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines) *Circulation* 2002; 106: 2145-2161.
231. Ruskin JN, DiMarco JP, Garan H. Out-of-hospital cardiac arrest: Electrophysiologic observations and selection of long-term antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* 1980; 303: 607.
 232. Roy D, Waxman HL, Kienzie MG, et al. characteristics and long-term follow-up in 119 survivors of cardiac arrest: relation to inducibility at electrophysiologic testing. *Am J Cardiol* 1983; 52: 969-974.
 233. Benditt DG, Benson DW Jr, Klein GJ, et al. Prevention of recurrent sudden cardiac arrest: role of provocative electropharmacologic testing. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 418-425.
 234. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583.
 235. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302.
 236. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-754.
 237. Aizawa Y, Niwano S, Chinushi M, et al. Incidence and mechanism of interruption of reentrant ventricular tachycardia with rapid ventricular pacing. *Circulation* 1992; 85: 589-595.
 238. Skale BT, Miles WM, Heger JJ, et al. Survivors of cardiac arrest: prevention of recurrence by drug therapy as predicted by electrophysiologic testing or electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 113-119.
 239. Wilber DJ, Garan H, Finkelstein D, et al. Out-of-hospital cardiac arrest. Use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med* 1988; 318: 19-24.
 240. Glikson M, Lipchenca I, Viskin S, et al. Long-term outcome of patients who received implantable cardioverter defibrillators for stable ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 658-664.
 241. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - Executive summary-. *Circulation* 2006; 114: 108-1132.
 242. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009年改訂版）。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_kodama_h.pdf (2010年6月閲覧)。
 243. Gorgels AP, van de Dool A, Hofs A, et al. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1996; 78: 43-46.
 244. Komura S, Chinushi M, Furushima H, et al. Efficacy of Procainamide and Lidocaine in Terminating Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia: a Retrospective Case Series. *Circ J* 2010; 74: 864-869.
 245. Israel CW, Barold S. Review Article. Electrical storm in patients with an implanted defibrillator: a matter of definition. *A.N.E.* 2007; 12: 375-382.
 246. Nademene K, Taylor R, Bailey WE, et al. Treating electrical storm. Sympathetic block versus advanced cardiac life support guided therapy. *Circulation* 2000; 102: 742-747.
 247. Schreieck J, Zrenner B, Deisenhofer I, et al. Rescue ablation of electrical storm in patients with ischemic cardiomyopathy: a potential-guided ablation approach by modifying substrate of intractable, unmappable ventricular tachycardias. *Heart Rhythm* 2005; 2: 10-14.
 248. Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d,l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 1855-1862.
 249. Watanabe H, Chinushi M, Washizuak T, et al. Electrophysiologic study guided therapy with sotalol for life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *PACE* 2005; 28: 285-290.
 250. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 165-171.
 251. Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, et al. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972; 46: 5-13.
 252. Sutton R, Kenny RA. The natural history of sick sinus syndrome. *PACE* 1986; 9: 1110-1114.
 253. Shaw DB, Holman RR, Gowers JJ. Survival in sinoatrial disorder (sick-sinus syndrome). *Br Med J* 1980; 280: 139-141.
 254. Dhingra RC, Denes P, Wu D, et al. The significance of second degree atrioventricular block and bundle branch block: Observations regarding site and type of block. *Circulation* 1974; 49: 638-646.
 255. Shaw DB, Kekwich CA, Veale D, et al. Survival in second degree atrioventricular block. *Br Heart J* 1985; 53: 587-593.
 256. Johansson BW. Completed heart block. A clinical hemodynamic and pharmacological study in patients with and without an artificial pacemaker. *Acta Med Scand* 1966; 180 (Suppl 451): 1-127.
 257. Ginks W, Leatham A, Siddons H. Prognosis of patients paced for chronic atrioventricular block. *Br Heart J* 1979; 41: 633-636.

258. Shen WK, Hammill SC, Hayes DL, et al. Long-term survival after pacemaker implantation for heart block in patients 65 years. *Am J Cardiol* 1984; 74: 560-564.
259. Schneider JF, et al. Comparative features of newly acquired left and right bundle branch block in the sgeneral population: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1981; 47: 931-940.
260. Baldasseroni S, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.
261. McNulty JH, et al. Natural history of "high-grade" bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Eng J Med* 1982; 307: 137-143.
262. Rowe JC, White PD. Complete heart block: a follow-up study. *Ann Intern Med* 1958; 49: 260-270.
263. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. *Circulation* 1995; 92: 442-449.
264. Camm AJ, Lau CP. Syncope of undetermined origin: diagnosis and management. *Prog Cardiol* 1988; 1: 139-156.
265. Middlekauff HR, Stevenson WG, Saxon LA. Syncope in advanced heart failure: High sudden death risk regardless of syncope etiology. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 110-116.
266. Benditt DG, Goldstein MA, Adler S, et al. Neurally mediated syncopal syndromes: pathophysiology and clinical evaluation. In: Mandel WJ, ed. *Cardiac arrhythmias* 3rd edn. JB Lippincott, 1995: 879-906.
267. Johnson AM. Aortic stenosis, sudden death, and the left ventricular baroreceptors. *Br heart J* 1971; 33: 1-5.
268. Pitt B. Sudden cardiac death: Role of left ventricular dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 382: 218-222.
269. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
270. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, et al. Mechanism of death in heart failure. The Vasodilator-Heart Failure Trials. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87: VI 24-31.
271. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de estudio de la sobrevida en la insuficiencia cardiaca en argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493-449.
272. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
273. CIBIS-II investigators and committees. The Cardiac insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) -a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
274. Kjekshus J. Arrhythmia and mortality in congesitve heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 42-48I.
275. Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, et al. Identifying patients at risk of sudden death after myocardial infarction: Value of the response to programmed stimulation, degree of ventricular ectopic activity and severity of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1190-1196.
276. Olson HG, Lyons KP, Troop P, et al. The high-risk acute myocardial infarction patient at 1-year follow-up: identification at hospital discharge by ambulatory electrocardiography and radionuclide ventriculography. *Am Heart J* 1984; 107: 358-366.
277. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, et al. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1902-1911.
278. Popovic AD, Neskovic AN, Pavlovski K, et al. Association of ventricular arrhythmias with left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Heart* 1997; 77: 423-427.
279. Usuku H, Nakayama M, Sumida H, et al. Pump failure death and sudden cardiac death in patients with cardiac dysfunction: A search for prognostic predictive factors-A long-term follow-up study. *J Cardiol*. 2010; 55: 55-64.
280. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillation in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
281. Kadish A and Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-2158.
282. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
283. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, et al. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of suddendeth. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. *Circulation* 2000; 101: 40-46.
284. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) . *Lancet* 353: 2001-2007.
285. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. (V-HeFT II). *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
286. Pfeffer M, Braunwald E., Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
287. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting- enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.

288. Pitt B., et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-752.
289. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
290. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.
291. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.
292. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-880.
293. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150.
294. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, et al. Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation associated with acute myocardial infarction (the MILIS Study). Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size. *Am J Cardiol* 1987; 60: 755-761.
295. Volpi A, Maggioni A, Franzosi MG, et al. In hospital prognosis of patients with acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1987; 317: 257-261.
296. Behar S, Coldbourt U, Reicher-Reiss H, et al. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by primary ventricular fibrillation. Principal Investigators of the SPRINT Study. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1208-1211.
297. Volpi A, Cavalli A, Franzosi MG, et al. One-year prognosis of primary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. The GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto miocardico) investigators. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1174-1178.
298. Goldberg RJ, Yarzebski J, Spencer FA, et al. Thirty-year trends (1975-2005) in the magnitude, patient characteristics, and hospital outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1595-1601.
299. O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, et al. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *Br Med J* 1983; 286: 1405-1408.
300. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al; APEX AMI Investigators. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2009; 301: 1779-1789.
301. Gheeraert PJ, De Buyzere ML, Taeymans YM, et al. Risk factors for primary ventricular fibrillation during acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2499-2510.
302. Bigger JT Jr, Dresdale RJ, Heissenbuttel RH, et al. Ventricular arrhythmias in ischemic heart disease: mechanism, prevalence, significance, and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 19: 255-300.
303. Volpi A, Cavalli A, Santoro E, et al. Incidence and prognosis of secondary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. Evidence for a protective effect of thrombolytic therapy. GISSI Investigators. *Circulation* 1990; 82: 1279-1288.
304. Behar S, Reicher-Reiss H, Shechter M, et al. Frequency and prognostic significance of secondary ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Cardiol* 1993; 71: 152-156.
305. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 525-530.
306. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1427-1432.
307. Mont L, Cinca J, Blanch P, et al. Predisposing factors and prognostic value of sustained monomorphic ventricular tachycardia in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1670-1676.
308. Goldberg RJ, Zevallos JC, Yarzebski J, et al. Prognosis of acute myocardial infarction complicated by complete heart block (the Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol* 1992; 69: 1135-1141.
309. Berger PB, Ryan TJ. Inferior myocardial infarction. High-risk subgroups. *Circulation* 1990; 81: 401-411.
310. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性冠症候群の治療に関するガイドライン. *Circ J* 2002; 66, Suppl. V: 1121-1436.
311. Mukharji J, Rude RE, Poole WK, et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: Two-year follow-up. *Am J Cardiol* 1984; 54: 31-36.
312. Hallstrom AP, Cobb LA, Yu BH, et al. An antiarrhythmic drug experience in 941 patients resuscitated from an initial cardiac arrest between 1970 and 1985. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1025-1031.
313. Greene HL. The CASCADE Study: randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle. CASCADE Investigators. *Am J Cardiol* 1993; 72: 70F-74F.
314. Cheema AN, Sheu K, Parker M, et al. Nonsustained ventricular tachycardia in the setting of acute myocardial

- infarction: tachycardia characteristics and their prognostic implications. *Circulation* 1998; 98: 2030-2036.
315. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1151-1160.
316. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312-332.
317. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, et al. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1131-1114.
318. Ohno J, Watanabe E, Toyama J, et al. Risk stratification and survival in post myocardial infarction patients: a large prospective and multicenter study in Japan. *Int J Cardiol* 2004; 93: 263-268.
319. Statters DJ, Malik M, Redwood S, et al. Use of ventricular premature complexes for risk stratification after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am J Cardiol* 1996; 77: 133-138.
320. Hallstrom AP, Bigger JT Jr, Roden D, et al. Prognostic significance of ventricular premature depolarizations measured 1 year after myocardial infarction in patients with early postinfarction asymptomatic ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 259-264.
321. Kostis JB, Byington R, Friedman LM, et al. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 231-242.
322. Bourke JP, Richards DAB, Ross DL, et al. Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmias during follow-up: results, optimal stimulation protocol and cost-effective screening. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 780-788.
323. Santini M, Russo M, Botto G, et al. Clinical and arrhythmic outcomes after implantation of a defibrillator for primary prevention of sudden death in patients with post-myocardial infarction cardiomyopathy: The Survey to Evaluate Arrhythmia Rate in High-risk MI patients (SEARCH-MI). *Europace* 2009; 11: 476-482.
324. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 1245-1253.
325. Hohnloser SH, Franck P, Klingenhoben T, et al. Open infarct artery, late potentials and other prognostic factors in patients after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. A prospective trial. *Circulation* 1994; 90: 1747-1756.
326. de Chillow C, Sadoul N, Bizwau O, et al. Prognostic value of thrombolysis, coronary artery patency, signal averaged electrocardiographic monitoring for life-threatening ventricular arrhythmias after a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 852-858.
327. Holmes DR Jr, Davis KB, Mock MB, et al. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: A report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1986; 73: 1254-1263.
328. Gottlieb SO, Gottlieb SH, Achuff SC, et al. Silent ischemia on Holter monitoring predicts mortality in high-risk postinfarction patients. *JAMA* 1988; 259: 1030-1035.
329. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: Outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037-2043.
330. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Risk of developing an acute myocardial infarction or sudden coronary death in patients with exercise-induced silent myocardial ischemia. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1155-1158.
331. Igarashi Y, Tamura Y, Suzuki K, et al. High prevalence of coronary artery spasm in survivors of cardiac arrest with no apparent heart disease. *Jpn Heart J* 1992; 33: 653-663.
332. Nishizaki M, Arita M, Sakurada H, et al. Polymorphic ventricular tachycardia in patients with vasospastic angina-clinical and electrocardiographic characteristics and long-term outcome. *Jpn Circ J* 2001; 65: 519-525.
333. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988; 78: 1-9.
334. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 肥大型心筋症の診療に関するガイドライン（2007年改訂版）. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_doi_h.pdf（2010年6月閲覧）.
335. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-1713.
336. 木村彰方. 肥大型・拡張型心筋症の分子遺伝学. *ゲノム医学* 2003; 3: 9-16.
337. Arad M, Seidman J G, Seidman C. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics* 2002; 11: 2499-2506.
338. 室 愛子, 古賀義則, 西 宏文, 他. 肥大型心筋症の予後予測因子としての左室流出路狭窄の重要性. *心臓* 2000; 32: 404-411.
339. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy; Identification of high risk

- patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-2218.
340. Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. *Circulation* 2000; 102: 858-864.
 341. Kofflard MJM, Ten Cate FJ, van der Lee C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population : Clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 987- 993.
 342. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al. Efficacy of implantable cardioverter- defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2000; 342: 365-373.
 343. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE: Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1283-1288.
 344. Maron BJ, Spirito P, Shen W-K, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators and Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA* 2007; 298: 405-412.
 345. McKenna W,Deanfield J, Faruqi A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981; 47: 532-538.
 346. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450.
 347. McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy : management, risk stratification and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87: 169-176.
 348. Maron BJ, Estes III NAM., Maron MS, et al. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 107: 2872-2875.
 349. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA* 1999; 281: 650-655.
 350. Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, et al. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 1981; 48: 252-257.
 351. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 90: 2743-2747.
 352. McKenna WJ, Camm AJ. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment of patients at high risk. *Circulation* 1989; 80: 1489-1492.
 353. McKenna WJ, Oakley CN, Krikler DM, et al. Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-416.
 354. Savage DD, Seides SF, Maron BJ, et al. Epstein SE. Prevalence of arrhythmias during 24-hour electrocardiographic monitoring and exercise testing in patients with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1979; 59: 866-875.
 355. McKenna WJ, England D, Doi YL, et al. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46: 168-172.
 356. Monserrat L, Elliot PM, Gimeno JR, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 873-879.
 357. Stewart JT, McKenna WJ. Arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 516-524.
 358. McKenna WJ, Chetty S, Oakley CM, et al. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: exercise and 48 hour ambulatory electrocardiographic assessment with and without beta adrenergic blocking therapy. *Am J Cardiol* 1980; 45: 1-5.
 359. Cecchi F, Olivetto I, Monteregegi A. Prognostic value of non-sustained ventricular tachycardia and potential role of amiodarone treatment in hypertrophic cardiomyopathy: assessment in an unselected non-referral based patient population. *Heart* 1998; 79: 331-336.
 360. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778-1785.
 361. Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, et al. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001; 357: 420-424.
 362. Casey SA, et al. Relation of extreme left ventricular hypertrophy to age in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 626-628.
 363. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Eng J Med* 2003; 348: 295-303.
 364. Koga Y, Kato A., Matsuyama K, et al. Disappearance of giant negative T waves in patients with the Japanese form of apical hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1672-1678.
 365. Okishige K, Sasano T, Yano K, et al. Serious arrhythmias in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Intern Med* 2001; 40: 396-402.
 366. Olivetto I, Maron BJ, Monteregegi A, et al. Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2044-2051.
 367. Kuck KH, Kunze KP, Schluter M, et al. Programmed electrical stimulation in hypertrophic cardiomyopathy. Results in patients with and without cardiac arrest or syncope. *Eur Heart J* 1988; 9: 177-185.
 368. Watson RM, Schwartz JL, Maron BJ, et al. Inducible polymorphic ventricular tachycardia and ventricular

- fibrillation in a subgroup of patients with hypertrophic cardiomyopathy at high risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 761-774.
369. Zhu DWX, Sun H, Hill R, et al. Roberts R. The value of electrophysiology study and prophylactic implantation of cardioverter defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *PACE* 1998; 21: 299-302.
370. Watkins H, Rosenzweig A, Hwang DS, et al. Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1108-1114.
371. Anan R, Greve G, Thierfelder L, et al. Prognostic implications of novel β -cardiac myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1994; 93: 280-285.
372. Watkins H. Multiple disease genes cause hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72 (Suppl) : S4-S9.
373. Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1336-1347.
374. Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, et al. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation* 1995; 91: 532-540.
375. Koga Y, Toshima H, Kimura A, et al. Clinical manifestations of hypertrophic cardiomyopathy with mutations in the cardiac beta-myosin heavy chain gene or cardiac troponin T gene. *J Cardiac Failure* 1996; 2 (Suppl 4): S97-S103.
376. Ackerman MJ, VanDriest SL, Ommen SR, et al. Prevalence and age-dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2042-2048.
377. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Porcellati C. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 383-390.
378. Lip GYH, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL, et al. Hypertensive heart disease: a complex syndrome or a hypertensive cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000; 21: 1653-1665.
379. Tin LL, Beevers G, Lip GYH. Hypertension, left ventricular hypertrophy and sudden death. *Current Cardiology Reports* 2002; 4: 449-457.
380. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566.
381. Dunn FG, McLennan J, Isles CG, et al. Left ventricular hypertrophy and mortality in hypertension: an analysis of data from the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1990; 8: 775-782.
382. Messerli FH, Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl D): 66-69.
383. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1454-1459.
384. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334-341.
385. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, et al. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1984; 77: 18-22.
386. McLennan JM, Henderson E, Morris KI, et al. Ventricular arrhythmias in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1987; 13: 787-792.
387. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, et al. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1277-1282.
388. Greenberg MD, Papademetriou V, Nangan P, et al. Nonsustained ventricular tachycardia as a predictor events in black men with hypertensive LVH. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2000; 2: 14-19.
389. Kannel WB, Levy D, Cupples LA. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure. Insights from the Framingham Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 6): S135-140.
390. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. Progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562.
391. Sharma S, Maron BJ, Whyte G, et al. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: Relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1431-1436.
392. Devereux RB, Fuster V. Medical progress: idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 564-575.
393. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531.
394. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Radical differences in the outcome of left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999; 340: 609-616.
395. Huang S, Messer J, Denes P. Significance of ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy: Observation in 35 patients. *Am J Cardiol* 1982; 51: 507-512.
396. Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, et al. Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 902-907.
397. Olshausen K, Stienen U, Schwarz F, et al. Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 61: 146-151.
398. Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003; 108: 2883-2891.
399. Grimm W, Hoffmann JJ, Muller HH, et al. Implantable

- defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on holter and a left ventricular ejection fraction below 30%. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 780-787.
400. Iwata M, Yoashikawa T, Baba A, et al. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 418-424.
 401. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, et al. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 460-464.
 402. Adachi K, Ohnishi Y, Yokoyama M, et al. Risk stratification for sudden death in dilated cardiomyopathy using microvolt-level T-wave alternans. *Jpn Circ J* 2001; 65: 76-80.
 403. Sakabe K, Ikeda T, Sakata T, et al. Comparison of T-wave alternans and QT-interval dispersion to predict ventricular tachyarrhythmia in patients with dilated cardiomyopathy and without antiarrhythmic drug efficacy: A prospective study. *Jpn Heart J* 2001; 42: 451-457.
 404. Sarzi Braga S, Vaninetti R, Laporta A, et al. T wave alternans is a predictor of death in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 93: 31-38.
 405. Fontaine G, Frank R, Vedel J, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: H.E. Kulbertus, Editor, *Reentrant Arrhythmias*, MTP Publishing, Lancaster, PA 1977: 334-350.
 406. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Circulation* 2010 Feb 19. [Epub ahead of print]
 407. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; 65: 384-398.
 408. Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1298-1314.
 409. Norman MW, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: perspectives on disease. *Z Kardiol* 1999; 88: 550-554.
 410. Kullo IJ, Edwards WD, Seward JB, et al. Right ventricular dysplasia: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 541-548.
 411. 里見和浩, 栗田隆志, 田口敦志, 他. 植え込み型除細動器植え込み患者における致死的不整脈発生パターン—基礎疾患別検討—. *J Arrhythmia* 2003; 19: 529-534.
 412. Wichter T, Paul M, Wollmann C, et al. Soeparwata R, Block M, Borggrefe M, Scheld HH, Breithardt G, Bocker D. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004; 109: 1503-1508.
 413. Mckoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and wooly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; 355: 2119-2124.
 414. Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, et al. Ventricular tachyarrhythmia associated with cardiac sarcoidosis: its mechanisms and outcome. *Clin Cardiol* 2004; 27: 217-222.
 415. 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.
 416. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514-2519.
 417. London B, Michalec M, Mehdi H, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007; 116: 2260-2268.
 418. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, et al. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 2008; 118: 2260-2268.
 419. Delpon E, Cordeiro JM, Nunez L, et al. Functional Effects of KCNE3 Mutation and its Role in the Development of Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1: 209-218.
 420. Atarashi H, Ogawa S. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J* 2003; 67: 8-10.
 421. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1169-1175.
 422. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1437-1444.
 423. Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008; 118: 1697-1704.
 424. Ikeda T, Abe A, Yusu S, et al. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 602-607.
 425. Eckardt L, Bruns HJ, Paul M, et al. Body surface area of ST elevation and the presence of late potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 742-749.
 426. Takami M, Ikeda T, Enjoji Y, et al. Relationship between ST-segment morphology and conduction disturbances detected by signal-averaged electrocardiography in Brugada syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 30-36.
 427. 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: 510-515.
428. Hermida JS, Leenhardt A, Cauchemez B, et al. Decreased nocturnal standard deviation of averaged NN intervals. An independent marker to identify patients at risk in the Brugada Syndrome. *Eur Heart J* 2003; 24: 2061-2069.
429. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. QT延長症候群（先天性・二次性）とBrugada症候群の診療に冠するガイドライン. *Circ J* 2007; 71, Suppl. IV: 1205-1253.
430. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1853-1860.
431. Watanabe H, Chinushi M, Washizuka T, et al. Sugiura H, Hirono T, Komura S, Hosaka Y, Yamaura M, Tanabe Y, Variable electrocardiographic effects of short-term quinidine sulfate administration in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 372-377.
432. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, et al. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 698-701.
433. Sugao M, Fujiki A, Nishida K, et al. Repolarization dynamics in patients with idiopathic ventricular fibrillation: pharmacological therapy with bepridil and disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45: 545-549.
434. Watanabe A, Fukushima Kusano K, Morita H, et al. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 1579-1583.
435. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59-68.
436. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Aritmie cardiache rare dell'eta' pediatrica. Accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica. *Clin Pediatr (Bologna)* 1963; 45: 656-683.
437. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964; 54: 103-106.
438. Antzevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 43-51.
439. Ackermann MJ. The long QT syndrome: Ion channel diseases of the heart. *Myo Clin Proc* 1998; 73: 250-269.
440. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97: 2237-2244.
441. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-623.
442. Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, et al. Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with the long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 84: 876-879.
443. Dahimène S, Alcoléa S, Naud P, et al. The N-terminal juxtamembranous domain of KCNQ1 is critical for channel surface expression: implications in the Romano-Ward LQT1 syndrome. *Circ Res* 2006; 99: 1076-1083.
444. Munger TM, Packer DL, Hammill SC, et al. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation* 1993; 87: 866-873.
445. Fitzsimmons PJ, McWhirter PD, Peterson DW, et al. The natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in 228 military aviators: a long-term follow-up of 22 years. *Am Heart J* 2001; 142: 530-536.
446. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1803-1811.
447. Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med* 1991; 324: 1605-1611.
448. Pappone C, Santinelli V, Rosanio S, et al. Usefulness of invasive electrophysiologic testing to stratify the risk of arrhythmic events in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern: results from a large prospective long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 239-244.
449. Timmermans C, Smeets JL, Rodriguez LM, et al. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1995; 76: 492-494.
450. Auricchio A, Klein H, Trappe HJ, et al. Lack of prognostic value of syncope in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 152-158.
451. Boahene KA, Klein GJ, Sharma AD, et al. Value of a revised procainamide test in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1990; 65: 195-200.
452. Wellens HJ, Bar FW, Gorgels AP, et al. Vanagt EJ. Use of ajmaline in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome to disclose short refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol* 1980; 45: 130-133.
453. Horan M, Venables AW. Paroxysmal tachycardia with episodic unconsciousness. *Arch Dis Child* 1962; 37: 82-85.
454. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. *Circulation* 1995; 91: 1512-1519.
455. Eisenberg S, Scheinman M, Dullet N, et al. Sudden cardiac death and polymorphous ventricular tachycardia in patients with normal QT intervals and normal systolic cardiac function. *Am J Cardiol* 1995; 75: 687-692.
456. Sumitomo N, Sakurada H, Taniguchi K, et al. Association of atrial arrhythmia and sinus node dysfunction in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J* 2007; 71: 1606-1609.
457. Bhuiyan ZA, van den Berg MP, van Tintelen JP, et al. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new

- electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation* 2007; 116: 1569-1576.
458. Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, et al. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1149-1154.
 459. Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009; 15: 380-383.
 460. Sumitomo N, Sakurada H, Mugishima H, et al. Adenosine Triphosphate Terminates Bidirectional Ventricular Tachycardia in a Patient with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Rhythm* 2008; 4: 496-497.
 461. Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, et al. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1486-1489.
 462. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008; 358: 2024-2029.
 463. Sumitomo N, Nakamura T, Fukuhara J, et al. Clinical effectiveness of pulmonary vein isolation for arrhythmic events in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Vessel* 2010; 25: 448-452.
 464. Myrlandthefts M, Cariolou M, Eldar M, et al. Exercise-induced ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in a family. *Chest* 1997; 111: 1130-1133.
 465. Belhassen B, Shapira I, Shoshani D, et al. Idiopathic ventricular fibrillation: inducibility and beneficial effects of class I antiarrhythmic agents. *Circulation* 1987; 75: 809-816.
 466. Poole JE, Mathisen TL, Kudenchuk PJ, et al. Long-term outcome in patients who survive out of hospital ventricular fibrillation and undergo electrophysiologic studies: evaluation by electrophysiologic subgroups. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 657-665.
 467. Roelke M, Powell AC, Ribertson RR, et al. Electrophysiologic observations and long-term follow-up in eleven patients with idiopathic ventricular fibrillation. (Abstract) *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 283A.
 468. Meissner MD, Lehmann MH, Steinman RT, et al. Ventricular fibrillation in patients without significant structural heart disease: a multicenter experience with implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1406-1412.
 469. Wever EF, Hauer RN, Oomen A, et al. Unfavorable outcome in patients with primary electrical disease who survived an episode of ventricular fibrillation. *Circulation* 1993; 88: 1021-1029.
 470. Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. *Am Heart J* 1993; 126: 1473-1474.
 471. Aizawa Y, Naitoh N, Washizuka T, et al. Electrophysiological findings in idiopathic recurrent ventricular fibrillation: special reference to mode of induction, drug testing, and long-term outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 929-939.
 472. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2016-2023.
 473. Sugrue DD, Holmes DR Jr, Gersh BJ, et al. Cardiac histologic findings in patients with life-threatening ventricular arrhythmias of unknown origin. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 952-957.
 474. Hosenpud JD, McNulty JH, Niles NR, et al. Unexpected myocardial disease in patients with life threatening arrhythmias. *Br Heart J* 1986; 56: 55-61.
 475. Haïssaguerre M, Shoda M, Jais P, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 962-967.
 476. Leenhardt A, Glaser E., Burguera M, et al. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1994; 89: 206-215.
 477. Itoh E, Aizawa Y, Washizuka T, et al. Two cases of ventricular parasystole associated with ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 370-373.
 478. Cambell M. Calcific aortic stenosis and congenital aortic valves. *Br Heart J* 1968; 30: 606-616.
 479. Schwartz LS, Goldfisher J, Sprague GJ, et al. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1969; 23: 647-658.
 480. Olshausen KV, Witt T, Pop T, et al. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol* 1991; 67: 381-386.
 481. Matthews AW, Barritt DW, Keen GE, et al. Preoperative mortality in aortic stenosis. *Br Heart J* 1974; 36: 101-103.
 482. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J* 1980; 99: 419-424.
 483. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, et al. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 123-130.
 484. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, et al. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1012-1017.
 485. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 90-102.
 486. Klein RC. Ventricular arrhythmias in aortic valve disease: analysis of 102 patients. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1079-1083.
 487. Olshausen KV, Schwarz F, Apfelbach J, et al. Determinants of the incidence and severity of ventricular arrhythmias in aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1103-1109.
 488. Michel PL, Mandagout O, Vahanian A, et al. Ventricular arrhythmias in aortic valve disease before and after aortic valve replacement. *Acta Cardiol* 1992; 47: 145-156.

489. Sorgato A, Faggiano P, Simoncelli U, et al. Prevalence of late potentials in adult aortic stenosis. *Int J Cardiol* 1996; 53: 55-59.
490. Cripps TR, Counihan PJ, Frenneaux MP, et al. Signal-averaged electrocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 956-961.
491. Kulakowski P, Counihan PJ, Camm AJ, et al. The value of time and frequency domain, and spectral temporal mapping analysis of the signal-averaged electrocardiogram in identification of patients with hypertrophic cardiomyopathy at increased risk of sudden death. *Eur Heart J* 1993; 14: 941-950.
492. von Olshausen K, Amann E, Hofmann M, et al. Ventricular arrhythmias before and late after aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1984; 54: 142-146.
493. Santinga JT, Kirsh MM, Flora JD Jr, et al. Factors relating to late sudden death in patients having aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1980; 29: 249-253.
494. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990; 82: 124-139.
495. Devereux RB, Perloff JK, Reichek N, et al. Mitral valve prolapse. *Circulation* 1976; 54: 3-14.
496. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 1-7.
497. Levy D, Savage D. Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987; 113: 1281-1290.
498. Davies MJ, Moore BP, Braimbridge MV. The floppy mitral valve: study of incidence, pathology, and complications in surgical, necropsy, and forensic material. *Br Heart J* 1978; 40: 468-481.
499. Chesler E, King RA, Edwards JE. The myxomatous mitral valve and sudden death. *Circulation* 1983; 67: 632-639.
500. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985; 313: 1305-1309.
501. Kligfield P, Levy D, Devereux RB, et al. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. *Am Heart J* 1987; 113: 1298-1307.
502. Grigioni F, Enriquez, Sarano M, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2078-2085.
503. Kligfield P, Hochreiter C, Kramer H, et al. Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1545-1549.
504. Winkle RA, Lopes MG, Fitzgerald JW, et al. Arrhythmias in patients with mitral valve prolapse. *Circulation* 1975; 52: 73-81.
505. DeMaria AN, Amsterdam EA, Vismara LA, et al. Arrhythmias in the mitral valve prolapse syndrome. Prevalence, nature, and frequency. *Ann Intern Med* 1976; 84: 656-660.
506. Campbell RW, Godman MG, Fiddler GI, et al. Ventricular arrhythmias in syndrome of balloon deformity of mitral valve. Definition of possible high risk group. *Br Heart J* 1976; 38: 1053-1057.
507. Savage DD, Garrison RJ, Devereux RB, et al. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 571-576.
508. Baudet EM, Puel V, McBride JT, et al. Long-term results of valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 858-870.
509. Fernandez J, Laub GW, Adkins MS, et al. Early and late-phase events after valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis in 1200 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 394-406.
510. Rooney SJ, Moreno de la Santa P, Lewis PA, et al. Sudden death in a large prosthetic valve series based on a single prosthesis: experience with the Medtronic Hall valve. *J Heart Valve Dis* 1994; 3: 5-9.
511. Debetaz LF, Ruchat P, Hurni M, et al. Medical valve prosthesis: an analysis of long-term outcome and prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 134-148.
512. Aupart M, Simonnot I, Sirinelli A, et al. Pericardial valves in small aortic annuli: ten years' results. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 879-883.
513. Torka MC, Salefsky BE, Hacker RW. Intermediate clinical results after aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1995; 60 (2 Suppl): S311-315.
514. Sato N, Mohri H, Kagawa Y, et al. Real time sound spectral analysis for diagnosis of thrombosed prosthetic valves. *ASAIO Trans* 1988; 34: 831-834.
515. Bjork VO, Henze A, Hindmarsh T. Radiopaque marker in the tilting disc of the Bjork-Shiley heart valve. Evaluation of in vivo prosthetic valve function by cineradiography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 563-569.
516. 学校管理下の死亡・障害（昭和63年度版）。日本体育・学校健康センター 学校安全部発行。文唱堂 1988: 204-219.
517. 加藤裕久, 岡田了三, 関口守衛, 他. 若年者心疾患における突然死の実態と予防に関する研究 *Jpn Cir J* 1998; 62 (Suppl II): 781-787.
518. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 399-408.
519. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1388-1392.
520. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *New Eng J Med* 1998; 238: 1709-1714.
521. Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M, et al. The QT interval throughout the first six months of life: a prospective

- study, *Circulation* 1982; 66: 496-501.
522. Goldhammer EI, Zaid G, Tal V, et al. QT dispersion in infants with apparent life-threatening events syndrome. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 605-607.
 523. Zupancic JA, Friedman JK, Alexander M, et al. Cost-effectiveness and implications of newborn screening for prolongation of QT interval for the prevention of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 2000; 136: 481-489.
 524. Rhodes TE, Abraham RL, Welch RC, et al. Cardiac potassium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 571-581.
 525. Millat G, Kugener B, Chevalier P, et al. Contribution of long-QT syndrome genetic variants in sudden infant death syndrome. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 502-509.
 526. Wu G, Ai T, Kim JJ, et al. α -1-syntrophin mutation and the long-QT syndrome: a disease of sodium channel disruption. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1: 193-201.
 527. Wang DW, Crotti L, Shimizu W, et al. Malignant perinatal variant of long-QT syndrome caused by a profoundly dysfunctional cardiac sodium channel. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1: 370-378.
 528. Cheng J, Van Norstrand DW, Medeiros-Domingo A, et al. α -1-syntrophin mutations identified in sudden infant death syndrome cause an increase in late cardiac sodium current. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 667-676.
 529. Tester DJ, Dura M, Carturan E, et al. A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS): stress-induced leak via ryanodine receptors. *Heart Rhythm* 2007; 4: 733-739.
 530. Paz Suarez-Mier M, Aguilera B. Histopathology of the conduction system in sudden infant death. *Forensic Sci Int* 1998; 93: 143-154.
 531. Smith NM, Ho SY. Heart block and sudden death associated with fibrosis of the conduction system at the margin of a ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol* 1994; 15: 139-142.
 532. Bonnet D, Martin D, Pascale De Lonlay, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100: 2248-2253.
 533. Meny RG, Carroll JL, Carbone MT, et al. Cardiorespiratory recordings from infants dying suddenly and unexpectedly at home. *Pediatrics* 1994; 93: 44-49.
 534. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* 2001; 285: 2199-2207.
 535. Daniels H, Naulaers G, Deroost F, et al. Polysomnography and home documented monitoring of cardiorespiratory pattern. *Arch Dis Child* 1999; 81: 434-436.
 536. Cote A, Hum C, Brouillette RT, et al. Frequency and timing of recurrent events in infants using home cardiorespiratory monitors. *J Pediatr* 1998; 132: 783-789.
 537. Davis AM, Gow RM, McCrindle BW, et al. Clinical spectrum, therapeutic management, and follow-up of ventricular tachycardia in infants and young children. *Am Heart J* 1996; 131: 186-191.
 538. Silka MJ, Kron J, Walence CG, et al. Assessment and follow-up of pediatric survivors of sudden cardiac death. *Circulation* 1990; 82: 341-349.
 539. Fukushima T, Yoshinaga M, Shimago A, et al. Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol* 2002; 89: 395-398.
 540. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 10-17.
 541. Yoshinaga M, Nagashima M, Shibata T, et al. Who is at risk for cardiac events in young patients with long QT syndrome? *Circ J* 2003; 67: 1007-1012.
 542. Alexander ME, Cecchin F, Walsh EP, et al. Implications of implantable cardioverter defibrillator therapy in congenital heart disease and pediatrics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 72-76.
 543. Korte T, Koditz H, Niehaus M, et al. High incidence of appropriate and inappropriate ICD therapies in children and adolescents with implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 924-932.
 544. Cooper JM, Stephenson EA, Berul CI, et al. Implantable cardioverter defibrillator lead complications and laser extraction in children and young adults with congenital heart disease: implications for implantation and management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 344-349.
 545. Stefanelli CB, Bradley DJ, Leroy S, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy for life-threatening arrhythmias in young patients. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 6: 235-244.
 546. Chatrath R, Porter CB, Ackerman MJ. Role of transvenous implantable cardioverter-defibrillators in preventing sudden cardiac death in children, adolescents, and young adults. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 226-231.
 547. Goel AK, Berger S, Pelech A, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in children with long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 370-378.
 548. 吉永正夫, 新村一郎, 長嶋正實, 他. QT延長症候群患者の管理基準に関する研究委員会報告. *日本小児循環器学会雑誌* 2004; 20: 52-53.
 549. Roden DM. The problem, challenge and opportunity of genetic heterogeneity in monogenic diseases predisposing to sudden death. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 357-359.
 550. James TN, St Martin E, Willis PW, et al. Apoptosis as a possible cause of gradual development of complete heart block and fatal arrhythmias associated with absence of the AV node, sinus node, and internodal pathways. *Circulation* 1996; 93: 1424-1438.
 551. Bharati S, Lev M. Cardiac conduction system involvement in sudden death of obese young people. *Am Heart J* 1995;

- 129: 273-281.
552. Bharati S, Lev M. The conduction system findings in sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 356-366.
553. Okada R, Kawai S. Histopathology of the conduction system in sudden cardiac death. *Jpn Circ J* 1983; 47: 573-580.
554. Cohle SD, Suarez-Mier MP, Aguilera B. Sudden death resulting from lesions of the cardiac conduction system. *Am J Forensic Med Pathol* 2002; 23: 83-89.
555. Link MS, Wang PJ, Maron BJ, et al. What is commotio cordis? *Cardiol Rev* 1999; 7: 265-269.
556. Maron BJ, Gohman TE, Kyle SB, et al. Clinical profile and spectrum of commotio cordis. *JAMA* 2002; 287: 1142-1146.
557. Link MS, Wang PJ, Pandian NG, et al. An experimental model of sudden death due to low-energy chest-wall impact (commotio cordis) *N Engl J Med* 1998; 338: 1805-1811.
558. Maron BJ, Link MS, Wang PJ, et al. Clinical profile of commotio cordis: an under appreciated cause of sudden death in the young during sports and other activities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 114-120.
559. Link MS, Wang PJ, VanderBrink BA, et al. Selective activation of the K (+) (ATP) channel is a mechanism by which sudden death is produced by low-energy chest-wall impact (Commotio cordis). *Circulation* 1999; 100: 413-418.
560. Madias C, Maron BJ, Alsheikh-Ali AA, et al. Precordial thump for cardiac arrest is effective for asystole but not for ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1495-1500.
561. Link MS, Maron BJ, Wang PJ, et al. Reduced risk of sudden death from chest wall blows (commotio cordis) with safety baseballs. *Pediatrics* 2002; 109: 873-877.
562. Silka MJ, Hardy BG, Menashe VD, et al. A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 245-251.
563. Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI. Causes of late deaths after pediatric cardiac surgery: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1263-1271.
564. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000; 356: 975-981.
565. Ghai A, Silversides C, Harris L, et al. Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1675-1680.
566. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, et al. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1374-1383.
567. Hamada H, Terai M, Jibiki T, et al. Influence of early repair of tetralogy of fallot without an outflow patch on late arrhythmias and sudden death: a 27-year follow-up study following a uniform surgical approach. *Cardiol Young* 2002; 12: 345-351.
568. Therrien J, Siu SC, Harris L, et al. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001; 103: 2489-2494.
569. Hokanson JS, Moller JH. Significance of early transient complete heart block as a predictor of sudden death late after operative correction of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1271-1277.
570. Nakazawa M, Shinohara T, Sasaki A, et al. Arrhythmias late after repair of tetralogy of Fallot- A Japanese Multicenter Study-. *Circ J* 2004; 68: 126-130.
571. Sakazaki H, Niwa K, Echigo S, et al. Predictive factors for long-term prognosis in adults with cyanotic congenital heart disease--Japanese multi-center study. *Int J Cardiol* 2007; 120: 72-78.
572. Dore A, Santagata P, Dubuc M, et al. Implantable cardioverter defibrillators in adults with congenital heart disease: a single center experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 47-51.
573. Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, et al. Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. *The Pediatric Electrophysiology Society. Circulation* 1993; 87: 800-807.
574. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。成人先天性心疾患診療ガイドライン（2006年改訂版）。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_kurosawa_h.pdf（2010年6月閲覧）。
575. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350-408.
576. Kitada M, Uheda K, Yasutake K, et al. The problems in controlling heart disease among elementary, junior and senior high school students-an analysis of fatal cases. *Jpn Circ J* 1983; 47: 1340-1346.
577. 衣川佳数, 中沢 誠, 門間和夫, 他. 小児期発症の肥大型心筋症の自然歴. *日本小児循環器学会雑誌* 1992; 8: 402-412.
578. 西川俊郎, 佐地勉, 唐澤賢祐, 他. 小児期肥大型心筋症全国調査成績. *日本小児循環器学会雑誌* 2008; 4: 572-574.
579. 三沢正弘, 大塚正弘, 山口英夫, 他. 小児期肥大型心筋症23例の臨床経過について. *日本小児循環器学会雑誌* 1990; 6: 387-392.
580. Yasui K, Shibata T, Nishizawa T, et al. Response of the stroke volume and blood pressure of young patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy to exercise. *Jpn Circ J*, 2001; 65: 300-304.
581. Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN. Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic

- cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1943-1950.
582. Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following highdose betaadrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1813-1822.
583. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2008; 29: 1160-1167.
584. Decker JA, Rossano JW, Smith EO, et al. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 250-254.
585. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009; 119: 1085-1092.
586. 日本川崎病運営委員会. 川崎病の管理基準(2002年改訂). *日本小児科学会雑誌* 2003; 107: 166-167.
587. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン (2008年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_ogawasy_h.pdf (2010年6月閲覧).
588. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 2747-2771.