2025 年 11 月 5 日更新
2022 年 3 月 11 日発行

日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会合同ガイドライン

2022 年改訂版
不整脈の診断とリスク評価に関するガイドライン

JCS/JHRS 2022 Guideline on Diagnosis and Risk Assessment of Arrhythmia

合同研究班参加学会

日本循環器学会　日本不整脈心電学会　日本心臓病学会

班長

髙瀬 凡平
入間ハート病院 循環器科
（防衛医科大学校集中治療部非常勤）

池田 隆徳
東邦大学大学院医学研究科
循環器内科学
（副班長）

清水　渉
日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野
（副班長）

班員

相庭 武司
国立循環器病研究センター
臨床検査部

安部 治彦
産業医科大学
不整脈先端治療学

草野 研吾
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

木庭 新治
昭和大学医学部
内科学講座 循環器内科学部門

髙月 誠司
慶應義塾大学医学部
循環器内科

髙橋 尚彦
大分大学医学部
循環器内科・臨床検査診断学講座

丹野　郁
昭和大学江東豊洲病院
循環器内科

池主 雅臣
新潟大学医学部
保健学科

庭野 慎一
北里大学医学部
循環器内科学

吉岡 公一郎
東海大学医学部
内科学系 循環器内科学

渡邉　英一
藤田医科大学ばんたね病院
循環器内科

協力員

網野 真理
東海大学医学部
内科学系 循環器内科学

岩﨑 雄樹
日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野

木下 利雄
東邦大学大学院医学研究科
循環器内科学

栗田 康生
国際医療福祉大学三田病院
心臓血管センター

河野 律子
産業医科大学
不整脈先端治療学

篠原 徹二
大分大学医学部
循環器内科・臨床検査診断学講座

藤野 紀之
東邦大学大学院医学研究科
循環器内科学

眞崎 暢之
防衛医科大学校病院
集中治療部

村田 広茂
日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野

矢田 浩崇
国際医療福祉大学三田病院
循環器内科

淀川 顕司
日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野

外部評価委員

木村　剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科

栗田 隆志
近畿大学病院
心臓血管センター

住友 直方
埼玉医科大学国際医療センター
心臓小児科

野上 昭彦
筑波大学医療系
循環器不整脈学講座

（五十音順，構成員の所属は 2022 年 3 月現在）

目次

改訂にあたって 8

1. ガイドライン作成の背景 ……8
2. ガイドライン作成の考え方 ……8
3. ガイドラインの適応と分類 ……8

表 1 推奨クラス分類 9
表 2 エビデンスレベル 9

第 1 章 不整脈の症候および検査法 9

1. 不整脈のおもな症状 ……9
   1.1 徐脈による症状 ……9
   1.2 頻脈による症状 ……9
   1.3 調律の異常による症状 …… 10
2. 心臓突然死の疫学と病態 …… 10
   2.1 心臓突然死の実態と原疾患 …… 10

図 1 わが国における心停止患者の実態（2018 年度） 11
図 2 心原性心停止患者の内訳 11

3. 心電図検査の種類と特徴 …… 12
   3.1 12 誘導心電図…… 12
   3.2 モニタ心電図 …… 14
   3.3 ホルター心電図 …… 14
   3.4 イベント心電図（非植込み型）…… 14
   3.5 運動負荷心電図 …… 14
   3.6 最新の心電図モニタ …… 15
   3.7 人工知能による自動診断 …… 16

推奨・EL〉 表 3 心電図検査の不整脈診断とリスク評価 13

4 心臓電気生理学的検査の方法と適応 …… 16
   4.1 徐脈性不整脈 …… 17
   4.2 頻脈性不整脈 …… 17

表 4 EPS による不整脈の重症度判定における標準的な評価方法 17

推奨・EL〉 表 5 EPS の不整脈診断とリスク評価 18

5. マッピング解析の種類と適応 …… 19
   5.1 概念 …… 19
   5.2 種類 …… 19
   5.3 適応 …… 20

表 6 おもなマッピングシステムの特徴 19

推奨・EL〉 表 7 マッピングシステムの不整脈診断 20

6. 植込み型心電計の適応と特徴 …… 20
   6.1 概略 …… 20
   6.2 原因不明失神 …… 20
   6.3 潜因性脳梗塞での適応 …… 21
   6.4 致死性不整脈での適応 …… 22

推奨・EL〉 表 8 ILR の不整脈診断 21

図 3 反射性失神の診断確定患者における ILR 植込み部位シェーマ図 21

7. 心臓突然死の予知指標の種類と特徴 …… 22

図 4 心臓突然死の発現メカニズム 22
表 9 心臓突然死の予知に活用される指標 22

推奨・EL〉 表 10 心イベントのリスク評価 23

7.1 左室駆出率（LVEF） …… 23
7.2 非持続性心室頻拍（NSVT） …… 23
7.3 心臓電気生理学的検査 …… 23
7.4 加算平均心電図（SAECG） …… 24
7.5 T 波オルタナンス（TWA） …… 25
7.6 他の再分極異常指標 …… 25
7.7 自律神経活動異常指標 …… 26
8. 不整脈の遺伝学的検査の方法と特徴 …… 27
8.1 遺伝学的検査とは …… 27
8.2 対象となる不整脈疾患 …… 27
8.3 検査方法 …… 28
8.4 結果の解釈 …… 28
8.5 個人情報および個人遺伝情報の取扱い …… 29
9. 不整脈患者の運動許容の条件と設定 …… 29
9.1 徐脈性不整脈（洞不全症候群および房室ブロック） …… 29
9.2 脚ブロック …… 29
9.3 心房期外収縮および心室期外収縮 …… 30
9.4 心房細動，心房粗動 …… 30
9.5 心室頻拍 …… 30
9.6 デバイス（ペースメーカ，CRT，CRT-D，ICD）植込み後 …… 31

図 5 SAECG の実例 24
推奨・EL 表 11 不整脈患者の遺伝学的検査 28
推奨・EL 表 12 不整脈患者の運動許容 29

第 2 章 不整脈および関連する病態の診断法 32

1. 徐脈性不整脈 …… 32
1.1 洞不全症候群（SSS） …… 32
1.2 房室ブロック …… 34
2. 頻脈性上室不整脈の診断 …… 37
2.1 心房細動（AF） …… 37
2.2 心房粗動（AFL） …… 41
2.3 発作性上室頻拍（PSVT） …… 42
3. 頻脈性心室不整脈の診断 …… 45
3.1 心室期外収縮（PVC）・非持続性心室頻拍（NSVT） …… 45

図 6 心電図による SSS の分類 32
推奨・EL 表 13 SSS の診断 33
図 7 SSS の診断と治療のフローチャート 33
推奨・EL 表 14 房室ブロックの診断 34
図 8 房室ブロックの心電図の実例 35
図 9 房室ブロックの診断フローチャート 36
推奨・EL 表 15 AF の診断 38
図 10 AF の心電図の実例 38
図 11 AF のスクリーニングと診断に用いられる各デバイスの特徴 40
図 12 AFL の心電図の実例 41
推奨・EL 表 16 PSVT の診断 42
図 13 Nakagawa らが想定した通常型 AVNRT の頻拍回路 42
図 14 AVNRT（slow-fast type）の心電図の実例 43
図 15 AVRT の心電図の実例（左房後壁副伝導路） 44
図 16 P 波形による巣状興奮型 AT 起源部位の鑑別 45
図 17 PVC と NSVT の心電図の実例 46

3.2 持続性心室頻拍（VT） …… 46
3.3 トルサードドポアント（TdP）…… 48
3.4 心室細動（VF） …… 48

4. 遺伝性不整脈の診断 …… 49
4.1 QT 延長症候群（LQTS） …… 49
4.2 QT 短縮症候群（SQTS） …… 54
4.3 ブルガダ症候群 …… 55
4.4 早期再分極症候群（ERS），J 波症候群 … 58
4.5 カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT） …… 60
4.6 不整脈原性右室心筋症（ARVC）/ 不整脈原性心筋症（ACM），不整脈原性左室心筋症（ALVC）…… 62
4.7 その他の遺伝性不整脈疾患［進行性心臓伝導障害（PCCD）など］ … 67

5. 原因不明の失神の診断 …… 68
5.1 診断の進め方 …… 68

推奨・EL〉 表 17 PVC・VT の診断とリスク評価 47
図 18 TdP の心電図の実例 48
図 19 VF の心電図の実例 48
表 18 心停止をきたしうる疾患 49
図 20 心室細動 / 無脈性心室頻拍・PEA・心静止に対する診断アルゴリズム 50

推奨・EL〉 表 19 先天性 LQTS の診断 51
表 20 先天性性 LQTS のリスクスコアと診断基準 51
表 21 二次性 LQTS のおもな原因 52
図 21 LQTS の心電図の実例 52
表 22 先天性 LQTS の原因遺伝子 53
推奨・EL〉 表 23 先天性 LQTS の心臓突然死リスク評価 54
図 22 SQTS の心電図の実例 54
推奨・EL〉 表 24 SQTS の診断 55
推奨・EL〉 表 25 SQTS の心臓突然死リスク評価 55
表 26 SQTS の原因遺伝子 55
図 23 ブルガダ症候群の心電図の実例 56
推奨・EL〉 表 27 原因不明の心停止からの蘇生例におけるブルガダ症候群の診断 56
図 24 ブルガダ心電図を認めた場合の検査フローチャート 57
推奨・EL〉 表 28 ブルガダ症候群の診断とリスク評価 58
表 29 ER および ERS の診断基準 59
図 25 ER の波形 59
表 30 ERS と鑑別すべきおもな疾患 59
図 26 ER パターン心電図を認めた場合の検査フローチャート 59
推奨・EL〉 表 31 CPVT の診断 60
図 27 CPVT における 2 方向性 VT と VF の心電図の実例 61
表 32 CPVT の亜型 62
推奨・EL〉 表 33 ARVC/ACM の診断とリスク評価 63
表 34 ARVC/ACM の診断基準 64
図 28 ARVC/ACM の心電図の実例 65
図 29 LBBB ＋上方軸 VT の心電図の実例 65
図 30 ARVC/ACM の多様な表現型 66
推奨・EL〉 表 35 PCCD の診断 67
図 31 失神の診断フローチャート 68
図 32 失神の原因疾患 69
推奨・EL〉 表 36 失神の診断 70
表 37 一過性意識消失の原因となる不整脈性失神と非不整脈性失神の症状による鑑別 71

表 38　心原性失神のリスク所見　71

5.2　リスク評価 …… 69
5.3　二束ブロックを有する患者の原因不明の失神 …… 69
5.4　正常心電図で基礎心疾患も認めない原因不明の失神 …… 70
5.5　反射性失神 …… 70
5.6　てんかん性失神 …… 71
6．潜因性脳梗塞の診断 …… 72
6.1　概念 …… 72
6.2　診断方法 …… 72

推奨・EL　表 39　潜因性脳梗塞の診断　72
図 33　脳梗塞が疑われた患者の診断手順と ILR の適応　73

6.3　治療方針 …… 73
7．心臓突然死の原因となる器質的心疾患の画像診断（心筋梗塞，心筋症など） …… 73

推奨・EL　表 40　画像検査の心臓突然死リスク評価　74

7.1　心エコー …… 74
7.2　心臓 MRI …… 74
7.3　MIBG 心筋シンチグラフィ …… 75

図 34　心臓 MRI で認められた LGE　74

巻末図　各種検査法のデモンストレーション　76

図 35　非ループ式イベントレコーダ　76
図 36　スマートフォンを用いた接触型光プレスチモグラフィ　76
図 37　スマートウォッチを用いた心電図記録　76
図 38　ネックレス型心電計による心電図記録　76
図 39　着用型心電計による心電図記録　76
図 40　外付け心電図記録専用器による心電図記録　76

付表　班構成員の利益相反（COI）に関する開示 …… 77
文献 …… 80

（無断転載を禁ずる）

推奨・EL　推奨とエビデンスレベル

略語一覧

ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACHD	adult congenital heart disease	成人先天性心疾患
ACM	arrhythmogenic cardiomyopathy	不整脈原性心筋症
AF	atrial fibrillation	心房細動
AFL	atrial flutter	心房粗動
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AHRE	atrial high rate episode	高頻度心房興奮
AI	artificial intelligence	人工知能
ALVC	arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy	不整脈原性左室心筋症
ARVC	arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	不整脈原性右室心筋症
AT	atrial tachycardia	心房頻拍
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the curve	ROC 曲線下面積
AVNRT	atrioventricular nodal reentrant tachycardia	房室結節リエントリー性頻拍
AVRT	atrioventricular reciprocating tachycardia	房室回帰性頻拍
BMI	body mass index	肥満指数
BNP	B-type natriuretic peptide	B 型ナトリウム利尿ペプチド
BRS	baroreceptor sensitivity	圧受容体感受性
CFAE	complex fractionated atrial electrogram	複雑性分裂心房電位
CLBBB	complete left bundle branch block	完全左脚ブロック
CPR	cardiopulmonary resuscitation	心肺蘇生
CPVT	catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	カテコラミン誘発多形性心室頻拍
CRBBB	complete right bundle branch block	完全右脚ブロック
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CRT-D	cardiac resynchronization therapy defibrillator	両心室ペーシング機能付き植込み型除細動器
CS	coronary sinus	冠状静脈洞
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影法
DC	deceleration capacity	－
DCM	dilated cardiomyopathy	拡張型心筋症
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DNN	deep neural network	多層構造ニューラルネットワーク
DOAC	direct oral anticoagulant	直接作用型経口抗凝固薬
EPS	electrophysiological study	心臓電気生理学的検査
ER	early repolarization	早期再分極
ERS	early repolarization syndrome	早期再分極症候群
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
ESUS	embolic stroke of undetermined source	塞栓源不明脳塞栓症
HBE	His bundle electrocardiogram	ヒス束電位
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症
HF	high frequency	高周波
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率が保たれた心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率が低下した心不全
HRA	high right atrium	高位右房
HRS	Heart Rhythm Society	米国不整脈学会
HRT	heart rate turbulence	心拍タービュランス
HRV	heart rate variability	心拍変動
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ILR	implantable loop recorder	植込み型ループレコーダ
IVF	idiopathic ventricular fibrillation	特発性心室細動
LBBB	left bundle branch block	左脚ブロック
LF	low frequency	低周波
LGE	late gadolinium enhancement	遅延造影
LP	late potential	レイトポテンシャル
LQTS	long QT syndrome	QT 延長症候群
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MET	metabolic equivalent	代謝当量
ML	machine learning	機械学習
MMA	modified moving average	－
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
M-TWA	microvolt T wave alternans	マイクロボルト T 波オルタナンス
NSVT	nonsustained ventricular tachycardia	非持続性心室頻拍
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OST	overdrive suppression test	高頻度駆動抑制試験

PEA	pulseless electrical activity	無脈性電気活動
PAB	pharmacologic autonomic blockade	薬理学的自律神経遮断
PAC	premature atrial contraction	心房期外収縮
PCCD	progressive cardiac conduction disturbance	進行性心臓伝導障害
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PET	positron emission tomography	陽電子放出型断層撮影法
PSVT	paroxysmal supraventricular tachycardia	発作性上室頻拍
PVC	premature ventricular contraction	心室期外収縮
QOL	quality of life	生活の質
RBBB	right bundle branch block	右脚ブロック
ROC	receiver operating characteristic	受信者操作特性
RVA	right ventricular apex	右室心尖部
RVOT	right ventricular outflow tract	右室流出路
SACT	sinoatrial conduction time	洞房伝導時間
SAECG	signal averaged electrocardiography	加算平均心電図
SCIVF	short-coupled idiopathic ventricular fibrillation	短連結性特発性心室細動
SDNN	standard deviation of the normal to normal interval	正常心拍間隔標準偏差

SNRT	sinus node recovery time	洞結節回復時間
SNRT	sinus nodal reentrant tachycardia	洞結節リエントリー性頻拍
SQTS	short QT syndrome	QT 短縮症候群
SSS	sick sinus syndrome	洞不全症候群
TAD	terminal activation duration	終末伝播時間
TAV	T wave amplitude variance	—
TdP	torsade de pointes	トルサードドポアント
TEE	transesophageal echocardiography	経食道心エコー図検査
TO	turbulence onset	—
TS	turbulence slope	—
TTE	transthoracic echocardiography	経胸壁心エコー図検査
TWA	T wave alternans	T 波オルタナンス
TWV	T wave variability	T 波バリアビリティ
VF	ventricular fibrillation	心室細動
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍
WPW	Wolff-Parkinson-White	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト

改訂にあたって

1. ガイドライン作成の背景

不整脈の診断の目的は，症状および生活の質（QOL）を改善し，心臓突然死を防ぐことで予後改善を目指すことである．心臓突然死は致死的心室性不整脈に起因する．その病因として，心筋梗塞などの器質的心疾患が大半を占めるものの，ブルガダ症候群などの遺伝性疾患も関与する．種々の検査法を駆使してリスク評価を行うことで，心臓突然死の予防がある程度可能になる．失神は心臓突然死の前駆症状であり，不整脈性失神の診断は心臓突然死の予防につながる．さらに，致死性不整脈は活動時・運動時に頻度が高い．スポーツの分野においても重要である．この他にも，非致死性不整脈，心原性脳梗塞が疑われる患者の心房細動の検出など，詳細な不整脈診断が必要とされる病態は多様である．

今回，不整脈診療ガイドラインは診断と治療（薬物療法，非薬物療法）の大きく 3 つにまとめられる方針となった．循環器各分野では，これまで多数の診療ガイドラインが公表されていたものの，多くは重複記述が多い．各分野でガイドラインをコンパクトに，かつ複数のガイドラインをまとめて改訂することがガイドラインの活用に有効と考えられる．不整脈分野についても同様であり，近年，不整脈治療ガイドラインの改訂版が先行して公開されている．薬物治療では 2020 年に「2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」[1] が，非薬物治療においては「不整脈非薬物治療ガイドライン（2018 年改訂版）」[2]，補完版の「2021 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈非薬物治療」[3] が公開された．

本ガイドラインは，上記の不整脈診療の主要 3 項目の「診断」を担うものと位置づけられる．これには，「心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010 年改訂版）」[4] の改訂を中心として，「失神の診断・治療ガイドライン（2012 年改訂版）」[5]，「臨床心臓電気生理検査に関するガイドライン（2011 年改訂版）」[6]，「心疾患患者の学校，職域，スポーツにおける運動許容条件に関するガイドライン（2008 年改訂版）」[7] の統合が試みられている．また，「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）」[8] の診断に関して一部アップデートし，現在の遺伝学的検査の保険適用の状況と考え方などについて記載した．これにより，不整脈診断を適切に行うための総合的な手引きとなり，心臓突然死などの不整脈リスクの評価の指針となるように試みられている．

2. ガイドライン作成の考え方

作成にあたり，① 実地医家診療・若手医師教育に有用な最新知見を盛り込む，② 欧州・米国から出されている他国のガイドラインとの整合性を図る，③ 既存の複数あった関連するガイドラインを横断的・総括的に執筆する，④ わが国でのエビデンスや臨床研究の結果を積極的に盛り込むことを目指した．

3. ガイドラインの適応と分類

本ガイドラインは，前半に不整脈検査法の詳細について説明し，後半ではそれぞれの不整脈疾患においてどのような検査を行えばよいか，短時間で概要がわかるように構成されている．その中で，アルゴリズム図表を多く用いることで，検査から診断に至るプロセスを明確にし，国内外のエビデンスや動向に基づいた不整脈診断を実際に日常診療に役立てられるようにした．また，不整脈専門医以外の臨床医，一般診療，健康診断に携わる医師にも広く使用できるように配慮されている．

エビデンスレベルの決定においては，先行する不整脈治療ガイドラインとの整合性を保つように留意した．さらに，欧米におけるエビデンスに基づいた資料を調査し，加えてわが国における臨床上の適用性（医師の能力，地域性，医

療資源，保険制度など）を考慮し，それらを班会議において班員および協力員の経験と意見に基づき検討した．

推奨度とエビデンスのグレードは，米国心臓協会（AHA）/米国心臓病学会（ACC）/米国不整脈学会（HRS）ガイドラインを参考にしながら，日本循環器学会ガイドライン作成の手引き（改訂版 2020 年 3 月 12 日発行）に準拠して，各診断法・検査法の適応に関する推奨の程度をクラス I，IIa，IIb，III（No benefit），III（Harm）に，その根拠のレベルをレベル A，B，C に分類した（**表 1**，**2**）．

前述の不整脈治療のガイドラインでは，公益財団法人日本医療機能評価機構の evidence based medicine（EBM）普及推進事業（Minds）が診療ガイドラインの作成方法「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」[9] に準拠した推奨グレードとエビデンスレベルを参考所見として併記している．しかし，検査や診断法では，Minds で重要視されている研究デザインによる分類はかならずしもマッチしないと判断し，併記を見送った．

一方，最新の心電図モニタ（着用型心電図モニタ，心拍数健康グッズ，スマートフォンなどを用いた心電計），人工知能による診断は，今後に飛躍的に成長し広く普及する可能性がある．これらの推奨レベルを決定することは現時点では困難であるが，国内，海外の動向を伝えられるように詳しく紹介している．

表 1　推奨クラス分類

クラス I	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある，または見解が広く一致している
クラス IIa	エビデンス・見解から，有効・有用である可能性が高い
クラス IIb	エビデンス・見解から，有効性・有用性がそれほど確立されていない
クラス III No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある．あるいは見解が広く一致している
クラス III Harm	手技・治療が有害であるとのエビデンスがある．あるいは見解が広く一致している

表 2　エビデンスレベル

レベル A	複数の無作為介入臨床試験，またはメタ解析で実証されたもの
レベル B	単一の無作為介入臨床試験，または大規模な無作為介入でない臨床試験で実証されたもの
レベル C	専門家および / または小規模臨床試験・後ろ向き試験・登録などで意見が一致したもの

第 1 章　不整脈の症候および検査法

1. 不整脈のおもな症状

1.1 徐脈による症状

高度の徐脈が継続すると，労作時の息切れやめまい，胸部不快感などの症状が出やすくなるが，就寝中や安静時，徐々に進行した場合や活動性が低下している状態であれば症状は出にくい．また，心停止の時間が長くなれば，眼前暗黒感や失神に至ることもある．自覚症状は乏しくても，下肢の浮腫，胸部レントゲン写真での心拡大所見や血液検査などで心不全徴候が確認されることがある．さらに，持久力を要するスポーツ活動を継続している場合，普段から脈拍が低い状態が継続している場合には，自覚症状なく無症状で経過することが多い．

1.2 頻脈による症状

運動や精神的興奮，発熱などでは，交感神経機能の亢進による生理的反応として，脈拍は上昇する．しかし，正常な脈拍が突如上昇した場合にはさまざまな症状が出現する．基礎心疾患の有無や心機能の程度，頻脈の持続時間，不整脈の種類（上室性，心室性）によっても症状の程度は

異なる．上室性不整脈では，動悸，胸痛，胸部違和感・不快感などの症状を訴えるものの，血行動態への影響は比較的少ないとされている．心室性不整脈では，高度の頻脈が持続すると，心拍出量を維持することが困難となって血行動態が破綻する．その結果脳虚血に陥り，冷汗を伴う動悸，めまいや眼前暗黒感，失神に至ることもある[10]．頻脈性不整脈で失神の頻度が高いのは持続性心室頻拍や心室細動などの致死性心室性不整脈であるが，まれに頻脈性心房細動（AF），1：1 房室伝導の心房粗動，発作性上室頻拍などの上室性不整脈でも失神症状に至ることがある．

1.3 調律の異常による症状

1.3.1 動悸，脈の結滞感

脈拍が不規則となるものには，期外収縮や AF などがあるが，期外収縮が単発の場合や出現頻度が低い場合，無症状あるいは症状の訴えが少ないことがある．期外収縮の連発や出現頻度が多い場合には，動悸や結滞感を訴えることがある．発作性 AF では，突如房室同期がなくなり，同時に脈が速く不規則に打つため，これらの症状が強く出ることがある．756 人を対象とした AF の症状についての調査では，動悸症状が 54% でもっとも多く，次いで息切れ，倦怠感，失神やめまい，胸痛の順で，無症候性患者は 11% であった[11]．発作性 AF では，動悸は 79%，息切れは 23%，失神やめまいは 17% に認め，症状がない患者は 5% 程度であったのに対し，永続性 AF では，動悸は 45%，息切れは 47% に認めるが，失神やめまいは 8% にとどまり，症状がない患者は 16% と報告されている．同じ AF でも，発作性 AF と永続性 AF では，症状の出現頻度や訴える内容に違いがある．

1.3.2 息切れ，めまい

息切れや易疲労感・めまいなどの症状は，徐脈性不整脈に比較的多くみられる．洞機能不全や房室ブロックなどでは，生理的な心拍応答反応や労作による十分な心拍増加反応がみられないことがあり（変時不全または心拍応答不全），息切れや易疲労感，めまいなどの症状を訴えることがある．また，これらの症状は立位や労作時に出現しやすく，臥位や安静時には出現しにくい．同じ患者に同じ不整脈が出現しても，同様の症状が出現するとは限らない．

1.3.3 失神

極端な徐脈や心停止，あるいは極端な頻脈が突然発生した場合には，心臓から脳への血液量の一時的な減少あるいは途絶からなる全脳虚血により，失神が生じる（アダムス・ストークス症候群）．失神とは，突然発症する一過性の意識消失の結果，姿勢が保持できなくなり，かつ自然に，また短時間で完全に意識の回復がみられること，と定義される．

症状は不整脈の種類，徐脈の程度，心停止の持続時間，体位などによって異なる．心停止が 2 ～ 5 秒程度の場合はめまい，ふらつき，眼前暗黒感などの前失神症状が生じ，6 秒以上の場合には体位の維持が不能となり，失神する[12]．しかし，臥位によって脳虚血が軽減された場合や原因となる不整脈が短期間で消失した際には，これらの症状がみられないこともある．失神では，脳虚血が原因で起こる全身けいれんや全身の脱力により倒れるため，顔面や頭部に外傷を伴うことも多い（鑑別については第 2 章 5 を参照）．

2. 心臓突然死の疫学と病態

2.1 心臓突然死の実態と原疾患

2.1.1 わが国における心停止患者の実態

心臓突然死は，心臓病が病因と推定される急性徴候の出現から 24 時間以内（もしくは 1 時間以内）の予期せぬ死亡と定義される．総務省消防庁のウツタイン様式にもとづく統計解析によると[13]，2018 年度に救急搬送された心停止患者は 127,718 人で，10 歳ごとの年齢区分別発生率は加齢とともに上昇し，80 ～ 89 歳が最多で全体の 34% を占めた．過去 10 年の経過で，搬送患者数および男女比に大きな変化はないものの，超高齢者の割合が増加している．

上述の心停止患者 127,718 人における心原性心停止の発生数は 79,400 人（62%）で，男女比は 57% vs 43% であった．目撃のある事例は 31,819 人（25%）で，このうち一般市民による目撃が 25,756 人（20%）であった（**図 1**）[13]．発生場所は住宅 66%，公衆出入場所 24%（老人ホーム，病院・診療所，旅館・ホテル，飲食店，駐車場など），道路 5%，その他である．

一般市民による目撃のあった患者群において，初期心電図波形が心室細動（VF）および無脈性心室頻拍（VT）であった場合の 1 ヵ月後生存率は 36.2%，1 ヵ月後社会復帰率は 25.1% であった．10 年前と比較すると，それぞれ 5.9 ポイント，4.6 ポイント上昇している．さらに，救急隊などが目撃した患者群の 1 ヵ月後生存率は 55.7%，1 ヵ月後社

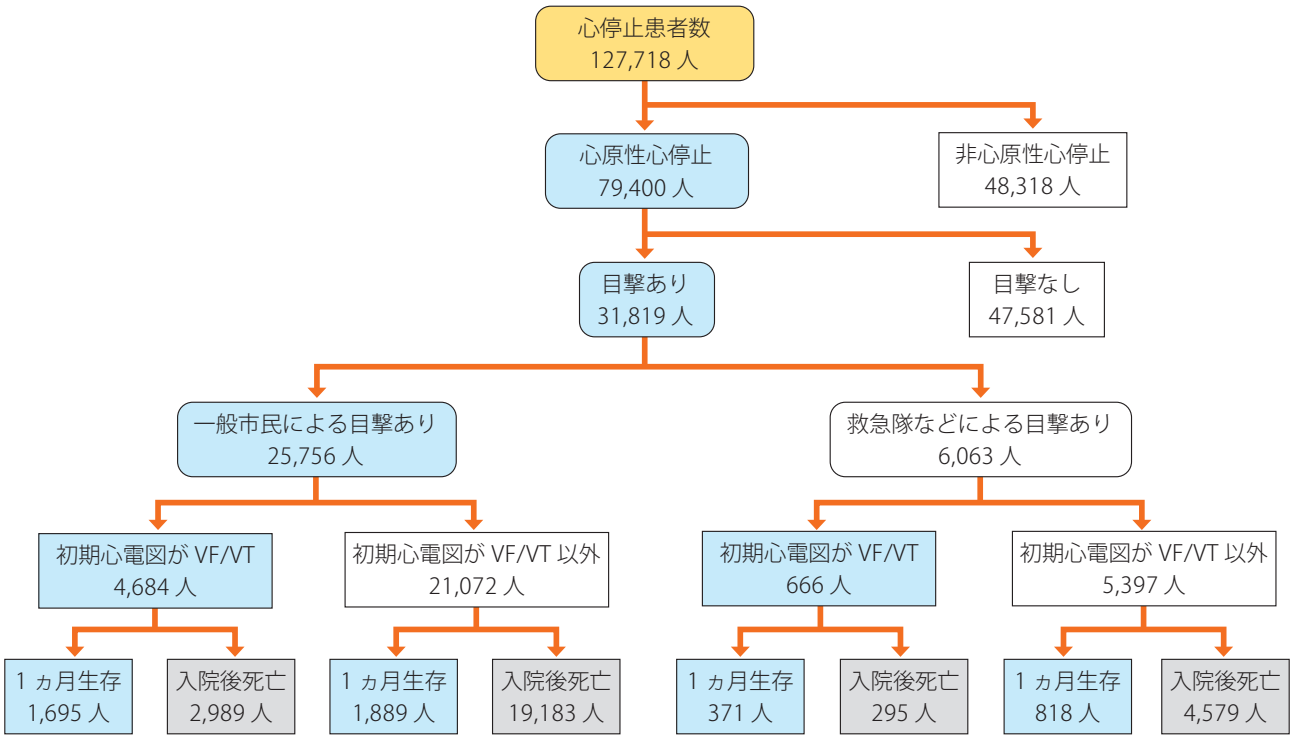


図 1　わが国における心停止患者の実態（2018 年度）
（総務省消防庁．2019[13] より改変）

会復帰率は 46.1% と，それぞれ 13.0 ポイント，11.4 ポイント上昇していた．

日本ホルター・ノンインベイシブ心電学研究会では，国内 41 施設より心停止に至ったホルター心電図の記録を収集し，132 人における不整脈の種類を検討した[14]．内訳は頻脈性不整脈が 73%，徐脈性不整脈が 27% で，頻脈性不整脈は徐脈性不整脈に比して若年層で多く（平均 58 歳，vs 70 歳），脳卒中や心不全などの合併症が少なかった．頻脈性不整脈の 38% は自然停止していたが，言い換えると心臓突然死のニアミス例とも考えられる．事前のリスク評価の重要性を再認識する結果となった．

2.1.2 突然死の病態と原疾患

突然の心停止に至る要因は，心原性と非心原性に大別される（第 2 章 3.4 表 18 を参照）．わが国における心原性疾患の内訳は，冠動脈疾患が 50 ～ 60%，心筋症が 30 ～ 35% である[15]（**図 2A**）．遺伝性不整脈疾患は 10% 以内で，その他に弁膜症などが少数認められる．遺伝性不整脈疾患には，QT 延長症候群，QT 短縮症候群，ブルガダ症候群，早期再分極症候群，カテコラミン誘発多形性心室頻拍，進行性心臓伝導障害が含まれる．

日本不整脈心電学会の心臓植込み型デバイス治療登録データベース（JCDTR）[16] によると，虚血性心疾患に対する植込み型除細動器（ICD）の使用目的は，一次予防が 2 割，二次予防が 8 割程度であった．ICD 適切作動率は一次予防例と二次予防例で同程度であったことから，植込み適応基準が厳守されているとみなされる．

反面，ICD の適応外となった患者の心臓突然死を完全に

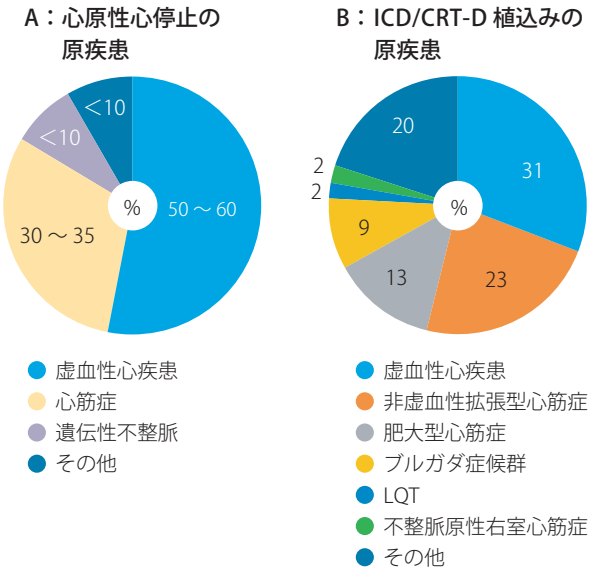


図 2　心原性心停止患者の内訳
（A：Hayashi M, et al. 2015[15] より作図，B：Noda T, et al. 2014[17] より作図）

回避できていない可能性が危惧される．Nippon Storm Study [17] では，2010 年からの 2 年間で 48 施設からデバイス患者 1,570 人［ICD 68%，両心室ペーシング機能付植込み型除細動器（CRT-D）32%］が登録され（**図 2B**），2 年間のフォローアップが行われた．年齢は 62 ± 14 歳，男性 78%，基礎心疾患は虚血性心疾患 31%，心筋症 36%，遺伝性不整脈 13% であった．虚血性心疾患では二次予防が一次予防の 3 倍にも及び，これに対して心筋症，ブルガダ症候群などは一次予防と二次予防がほぼ同等であった．

諸外国との比較では，米国における心臓突然死は年間 20 ～ 45 万人 [18]，欧州では 30 万人 [19] に及ぶ．欧米における原疾患は冠動脈疾患が 80% と大多数を占めるが，これらの傾向は年齢別で解析を行うと大きく異なる [15]．新生児～乳児では原因不明のものが多く，小児～未成年においては心筋症，遺伝性不整脈が上位を占める．一方，35 歳までの成人においては虚血性心疾患の割合が増加し，35 歳を超えると大半は心筋梗塞に起因する [20, 21]．45 歳以上の 14,628 人を対象とした前向きコホート Rotterdam Study では，1990 ～ 2000 年における 1,000 人年あたりの心臓突然死発症率は 4.7 人であったが，2001 ～ 2010 年には 2.1 人と減少した [22]．これは，冠動脈疾患の治療の進歩 [21] や植込み型除細動器（ICD，CRT-D）の効果によると推測される．心臓突然死のさらなる減少のためには，心筋症や遺伝性不整脈疾患に対する一次予防を目的としたリスク層別化，ならびに親族間での予防対策が重要と考えられる [23-25]．

2.1.3 心臓突然死の危険因子

もっとも重要な危険因子は，VT/VF および心停止の既往，そして突然死の家族歴 [26, 27] である．家族性リスクの関与は遺伝性不整脈疾患のみならず，急性冠症候群発症時の突然死に対する遺伝的脆弱性についても報告がある [28]．遺伝的機序は多因性であり，環境的相互作用が生理学的・病理学的メカニズムをより複雑なものとしている．

突然死との関連がある冠動脈危険因子として，高血圧 [29]，糖尿病 [26]，脂質異常症 [30]，喫煙 [31] がある．突然死と関連する病態には心房細動（AF）[32]，腎機能障害 [33, 34] が知られる．これらは突然死に関連する独立した因子であり，心筋虚血との因果関係を否定し得る大規模なシステマティックレビューがある [35, 36]．薬物治療中の高血圧患者を対象とした 15 試験（39,908 人，追跡期間 4.2 年）のレビューにおいて，降圧薬は致死性心筋梗塞の発生率を低下させたものの，突然死を減少させなかった [35]．この事実は，突然死の主因が急性心筋梗塞ではない可能性を意味しており，再分極異常および自律神経修飾の変調が VT/VF をきたし，心臓突然死の原因になると推察される．

たとえば高血圧患者では，T 波頂点から終末までの間隔（T_{peak}-T_{end} 間隔）の延長は VT/VF と死亡の予測因子となり得ることが明らかにされている [37]．糖尿病患者について 30 件の前向き試験（304,323 人）を用いた検討では，複数の交絡因子［肥満指数（BMI），ウエスト対ヒップ比，喫煙，身体活動，アルコール，安静時心拍数など］，および潜在的な中間危険因子（冠動脈疾患，心不全，AF，高コレステロール血症，高血圧など）を調整してリスク評価を行い，糖尿病はそれ自体で心臓突然死の相対リスクが高いことが報告された [36]．その理由として，糖尿病性自律神経障害に起因した QT 延長や心拍変動の低下が VT/VF をきたすと推測されている．

なお近年では，閉塞性睡眠呼吸障害 [38, 39]，てんかん発作 [40, 41]，薬物乱用 [42] における突然死の機序についても着目され，それぞれの病態は突然死において独立した役割を担うことが明らかとされている．

3. 心電図検査の種類と特徴

心電図検査は，病歴，身体所見などとならびもっとも重要な検査と認識されており，不整脈の検出のみならず，リスク評価にも活用されている（**表 3**）．

3.1 12 誘導心電図

12 誘導心電図は心臓全般のもっとも基本的な検査である．四肢の 4 ヵ所と胸部の 6 ヵ所の計 10 個の体表面電極から 12 の誘導を描出する．四肢誘導（I，II，III，aVR，aVL，aVF）は上下左右の矢状断，胸部誘導（V_1 ～ V_6）は前後左右の水平断を描出する．時に V_{3R}，V_{4R} といった右前胸部誘導や，4 肋間よりも高い上位肋間前胸部誘導を追加することもある．12 誘導心電図は心疾患の存在を探る以外に，突然死との関連があるとされる左室肥大，脚ブロック，ST-T 変化，T 波異常，QT 間隔とそのばらつき程度（QT dispersion）などの所見を検出するのに有用である [43, 44]．

3.1.1 QRS 波異常

QRS の延長は，古くから不整脈発現の予測因子として知られている．QRS 終末部の断片化した波形（fragmentation）は，不整脈原性右室心筋症（ARVC）/ 不整脈原性心筋症（ACM）やブルガダ症候群のリスク評価に活用されている [45]．

3.1.2 T 波異常

T 波の陰転化は，虚血や肥大などを反映する．肥大型心筋症（HCM），たこつぼ心筋症，急性心内膜下梗塞では，巨大陰性 T 波を示すことが多い．T 波の分析は，QT 延長症候群（LQTS）の患者を特定するのに有用である[46,47]．カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）の一部において非発作時（安静時）に T 波に続いて U 波を認めることが報告されている[48]．T 波の頂点から終点まで測定することで得られる T_{peak}-T_{end} 間隔は，再分極の不均一性を反映し，さまざまな疾患でのリスク評価に用いられている[49]．QT 短縮症候群では ST 部分がみられず，T_{peak}-T_{end} 間隔が短縮し，左右対称性の尖鋭 T 波を示す[50]．

表 3　心電図検査の不整脈診断とリスク評価における推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
12 誘導心電図		
12 誘導心電図を，不整脈の原因となる冠動脈疾患，ARVC/ACM などの器質的心疾患の検索に使用する．	I	A
12 誘導心電図を，QT 延長症候群やブルガダ症候群などの遺伝性不整脈疾患などの診断に使用する．	I	A
ホルター心電図 / イベント心電図		
ホルター心電図を，症状の有無によらず発作性の不整脈の検出に使用する．	I	A
ループ式イベントレコーダを，症状の有無によらず発作性の不整脈の検出に使用することを考慮する．	IIa	B
非ループ式イベントレコーダを，症状と不整脈の関係を知るために使用することを考慮してもよい．	IIb	B
心臓突然死あるいは致死性不整脈の予知に，ホルター心電図の指標を使用することを考慮してもよい．	IIb	B
運動負荷試験（心電図）		
運動負荷試験を，CPVT 患者の運動誘発性心室不整脈の評価に用いることを考慮する．	IIa	C
運動負荷試験を，先天性 LQTS が疑われる患者の診断において考慮する．	IIa	B
運動負荷試験時の HCM 患者の血圧異常反応を，心臓突然死のリスク評価に用いることを考慮する．	IIa	B
最新の心電図モニタ /AI 自動診断		
不整脈検出のために，スマートフォン内蔵カメラと心拍数モニタプログラムの使用を考慮してもよい．	IIb	B
不整脈検出のために，スマートウォッチ心電計プログラムの使用を考慮してもよい．	IIb	B
AI アルゴリズムを用いた AF 診断機能の補助的な使用を考慮してもよい．	IIb	C

3.1.3 ST-T 変化

ST-T 変化は，狭心症や心筋梗塞などの冠動脈疾患，心筋症，ブルガダ症候群で認められることが多い[44]．心疾患の既往がなくとも ST-T 変化を示す群では，それを示さない群に比べ，突然死は男女とも約 2 倍に上昇すると報告されている[51]．また，T 波の軸異常が突然死の予知因子に有用であるとの報告もある[52]．ST 部分の変化によってブルガダ症候群の病型診断が行われており，リスク評価にも活用されている[53]．

3.1.4 QT 異常

LQTS の診断において，12 誘導心電図は有用である．QT 間隔の計測については，通常 12 誘導心電図の II 誘導または V_5，V_6 誘導で行い，接線法などを用いて用手的に計測するのが望ましい．洞不整脈が存在する場合は，少なくとも連続 3 心拍の測定値の平均を求める[54]．先天性 LQTS については，特徴的な QT 延長を示すことが知られている．二次性 LQTS については，QT 延長が認められる場合もあれば，QT 間隔が正常であることもあり，QT 延長をきたす何らかの要因が存在するという特徴がある．徐脈に伴う QT 延長では，洞不全症候群や 2 度以上の房室ブロックの存在，心拍数に伴う T 波の変化，R on T 型の期外収縮の発現などが診断に役立つ[55]．

3.1.5 QT dispersion

QT dispersion は 12 誘導心電図の最大 QT 間隔と最小 QT 間隔の差であり，心室筋の再分極時間の不均一性の指標である[56,57]．心筋梗塞後[58]，大動脈弁狭窄症[59,60]，ARVC/ACM[61] で心室性不整脈や心臓突然死の発現と関連することが報告されている．カットオフ値については 70 ms 前後とすることが多い．ただし，近年では他の有用な心電学的指標の登場もあり，臨床での活用は減っている．

3.1.6 早期再分極

早期再分極は健常人にも認められることが多いが，Rosso らは 0.1 mV 以上の J 点上昇が重要であるとし，V_4 ～ V_6 誘導での変化は診断的価値が低く，下壁誘導（II，III，aVF 誘導）あるいは I，aVL 誘導での J 点上昇に注目すべ

きであると報告している[62]．近年，早期再分極症候群（J 波症候群）との関連で注目されている．

3.2 モニタ心電図

おもに救命救急の場，病棟で使用される．プラスマイナス 2 つの電極を用いる双極誘導心電図である．一般的には II 誘導が用いられる．CM5 誘導を用いて虚血の診断に活用することがあるが，モニタ心電図では波形の縦軸，すなわち ST の上昇あるいは低下の判定は困難であるため，虚血性変化をとらえることはできない．不整脈の監視に使用されることが多い．

3.3 ホルター心電図

12 誘導心電図は 30 秒ほどの検査である一方，ホルター心電図は 24 時間の記録が可能であり，不整脈出現状況や自律神経活動の評価など，詳細に検討することが可能である．記録媒体もデジタル化され，数十グラム程度と軽量化も進んでいる．電極の装着は胸部の双極誘導を用いることが多い．虚血の診断に優れる CM5 誘導と，不整脈の診断に優れる NASA 誘導を組み合わせることが一般的である．近年では入浴中も記録可能な防水型の機種も出ている．解析法も進歩し，心臓突然死予知に有用とされる心室レイトポテンシャル，T 波オルタナンス，QT 計測指標，心拍変動解析，心拍タービュランスの測定も可能となってきている．

ホルター心電図で検出された非持続性心室頻拍の有無は，持続性 VT の予知に有用であるとされている[63]．またホルター心電図記録中の心臓突然死の原因を調査した報告では，心室細動（VF）が 8%，トルサードドポアントが 13%，VT が 62%，徐脈性不整脈が 17% であった[64]．CPVT では，ホルター心電図は運動負荷試験に比べて検出感度が低いものの有用であり，特に運動負荷を施行できない症例（蘇生後症例や幼児など）や，感情に伴って症状が出現するような症例の上室および心室性不整脈の検出に有用である[65]．

3.4 イベント心電図（非植込み型）

イベント心電図は，イベント心電計（レコーダ）によって記録された心電図を指す．24 時間のホルター心電図で不整脈が検出されなかった場合に適応になることが多い．イベントレコーダにはさまざまなタイプがあるが，大きく① 非ループ式イベントレコーダと ② ループ式イベントレコーダに分けられる（植込み型については第 1 章 6 参照）．

3.4.1 非ループ式イベントレコーダ

発作時に携帯していたレコーダを胸に当て，イベントボタンを押すことで心電図を記録するもので，症状を有する患者でのみ適応となる．あくまでも患者が自身の健康管理のために使用するものであるが，症状と不整脈との因果関係を知るには有用である[66]（**巻末図 35**）．

3.4.2 ループ式イベントレコーダ

電極を胸に貼付しておき心電図を絶えず記録するもので，ループ式であるため，発作時点から数十秒～数分間さかのぼっての心電図記録が可能である．ループ式の心電計には植込み型もある（第 1 章 6 参照）．症状のない患者においても不整脈の検出に有用である[66]．

3.5 運動負荷心電図

運動が不整脈イベントおよび突然死の引き金となる疾患に，先天性 LQTS，CPVT，ARVC/ACM，HCM などがある．先天性 LQTS の基本検査には 12 誘導心電図があり，遺伝子変化にもとづく特徴的な T 波異常を呈する[67]．ただし，遺伝子変異を有する先天性 LQTS の最大 40% で安静時 QTc が正常とも報告されており，QT が延長していても測定が不正確であったが故に診断に至らないことも少なくない[68-70]．一方，CPVT の 12 誘導心電図はほぼ正常で QT 延長も認められないことから，確定診断にはトレッドミル運動負荷試験がもっとも有用である[71]．ARVC/ACM におけるカテコラミン誘発は，心室不整脈の誘発に重大な関与を及ぼす[72, 73]．ブルガダ症候群における運動リスクに関するデータは十分とはいえない．しかし，運動誘発性の ST 上昇および VT は不整脈イベントの独立した予測因子となることから[74]，激しい運動の制限について検討する余地がある．各疾患における運動負荷の詳細は，第 2 章を参照されたい．

3.5.1 徐脈

運動中に徐脈が誘発される頻度は少ない．ヒス束以下の伝導障害を有する症例では，運動負荷により高度伝導障害が誘発されることがある[75]．重症虚血性心疾患である冠動脈三枝病変や左主幹部病変では，運動負荷中に徐脈が認められることがある．

3.5.2 心室期外収縮

無症候性の中年男性 6,101 人を対象とした大規模コホート研究では，運動中の頻繁な心室期外収縮（PVC）の発生

は，23 年間の追跡調査によって心血管死亡の相対リスクと関連することが明らかとなった[76]．フラミンガム研究の対象者で運動負荷試験を実施した心血管疾患のない 2,885 人では，年齢と性別（男性）が運動負荷中の PVC 発生と強い相関があり，15 年の観察期間で総死亡率の有意な上昇が認められた[77]．運動中の心拍上昇は副交感神経の抑制と交感神経の活性化のバランスに起因するが，運動後に迷走神経の代償性亢進がない場合，心拍数の回復反応が減弱し，死亡や冠動脈疾患が増加することが知られている[78]．死亡リスクの予測有用性に関して，運動中の PVC 発症および増加と運動後回復 PVC 発症および増加を比較した研究がある．心不全，心臓弁膜症，不整脈の病歴のないトレッドミル運動負荷試験実施患者 29,244 人を対象としたコホート研究である．この結果では，運動中よりも運動回復期の PVC が死亡リスク予測に有用であったと報告されている[79]．

3.5.3 血圧反応

50 歳以下の若年の HCM 患者において，運動負荷試験による血圧上昇反応の不良あるいは低下は，突然死の主要危険因子の 1 つである[80-82]．若年 HCM 161 人を対象にトレッドミル運動負荷試験を実施し，44 ± 20 ヵ月の追跡を行った検討では，12 人で突然死が発生し，血圧上昇反応異常による突然死予測は感度 75%，特異度 66%，陽性適中率 15%，陰性適中率 97% であった[83]．また，HCM 126 人に対するエルゴメーター負荷時の血圧上昇反応異常は，心血管死亡の発生と関連していた（追跡期間 3.7 ～ 4.7 年における陽性適中率 14%，陰性適中率 95%）[84]．

3.6 最新の心電図モニタ

3.6.1 接触型光プレスチモグラフィ

スマートフォンのカメラ部分に指をあて，得られる脈波の振動から心拍を測定することができる（**巻末図 36**）．さらに，脈波の変動を解析することにより心房細動（AF）の検出が可能である[85-87]（臨床成績については第 2 章 2.1.3.c 参照）．

3.6.2 非接触型光プレスチモグラフィ

無拘束・非接触型の心拍計の開発も進められている．具体例としてウェブカメラやスマートフォン内蔵カメラを用いて顔面の光電脈波を検出し，その変動を計算することにより AF の診断を行う試みが報告されている[88, 89]．

3.6.3 オシロメトリック自動血圧計

電子血圧計は脈波を利用して血圧を測定する（オシロメトリック法）．電子血圧計のカフに内蔵されたセンサーは減圧過程で血管壁から発生する脈波の規則性から不整脈の有無を判定する．これまでの報告では，AF 検出の感度も特異度も 90% 以上と高いことが示されている[90, 91]．

3.6.4 着用型心電計

発生頻度の低い不整脈の検出には，長期間記録が可能な着用型心拍計や着用型心電計が役立つ．着用型心拍計は，スマートウォッチのようなリストバンド型（**巻末図 37**）や指輪型，ネックレス型（**巻末図 38**），ブレスレット型，眼鏡型などがある[92-94]．着用型心電計（**巻末図 39**）は T シャツの内側に電極が縫い込まれており，そこに小型心電計を取り付けることにより長時間にわたり心電図が記録され，これを携帯型デジタル端末やクラウドにアップロードして診断を行う（**巻末図 40**）．

3.6.5 スマートスピーカーなど

スマートスピーカーは，発せられた声を人工知能（AI）が処理し，指示された出力を行うものである．スマートスピーカーから 18 ～ 22 kHz の非可聴域音波を生体に向けて発し，その反射音信号を解析することにより心拍モニタリングが可能となったという報告がなされた[95]．さらに，これは心拍の不規則性も識別可能で，不整脈の診断支援となる可能性が示唆されている．また，マイクロ波（10 GHz）を背部や大腿に照射して，返ってきた反射波を処理することにより心拍を測定する機器が開発されている[96]．これを椅子の背面に設置すれば，椅子に掛けるだけで心拍を測ることができる．介護施設などでは，ベッド裏に設置すれば利用者を見守る際に役立つと期待される．

3.6.6 スマートフォンとスマートウォッチ

スマートフォンと外付けの心電図記録専用器を使うと I 誘導心電図を記録し，ペアリングされたスマートフォンのアプリ上で，PDF 化された心電図を確認することができる（AliveCor 社，**巻末図 40**）[97, 98]．スマートウォッチはウォッチ裏面とベゼル部分，またはベルトに電極があり，ここに触れることにより I 誘導心電図が記録できる（**巻末図 37**）．その直後にペアリングされたスマートフォンのアプリ上で PDF 化された心電図を確認することができる[99]．

スマートフォン向け「家庭用心拍モニタプログラム」，ならびにスマートウォッチ向け「家庭用心電図プログラム」は，2021 年 1 月に国内使用が承認され，疾患症状を検知・提

示し，受診を促す「管理医療機器」として認可された．添付文書初版は 2020 年 8 月に作成され，2021 年 1 月の国内承認と同時に販売が開始された．なお，添付文書は前者が 2023 年 5 月，後者が 2022 年 11 月に第 2 版として改訂されている．注意すべき点として，AF 患者がこれらを用いて発作頻度を測定し，それによって服用中の薬剤を自己判断で変えることなどは行ってはならない点があげられる．スマートウォッチを使用して I 誘導以外の記録を行い，AF や心筋虚血の検出を意図した研究報告がなされているが，まだ実用段階にはない[100, 101]．今後，スマートウォッチによる「不整脈の兆候」を主訴に医療機関を受診する患者が増えることが予想される．

医師はこれらによる「不整脈の疑い」所見の精度や限界を理解しておくとともに，疾病の確定診断は医師が適切な医療機器をもって行い，その結果に基づいて治療を行うことを患者に説明する必要がある[102]．同時に，政府や製販企業は，ネット上に根拠のない情報がアップされないか監視を行うとともに，クラウドにアップした心電図に含まれる個人情報の漏洩などを防ぐため，情報セキュリティ対策を講じる必要がある．これらはまだ十分な使用実績がなく，「家庭用心拍数モニタプログラム」と「家庭用心電計プログラム」がどのようなリスクやベネフィットを有するかは不明である．今後使用状況などの情報収集を通し，アプリの使用に関して追加の情報提供や市販後安全対策が計画されている．

3.7 人工知能による自動診断

人工知能（AI）による診断手法は，大量の情報をコンピュータ処理して保存することが可能となり，急速に進化を遂げている．AI 診断の中枢は機械学習（ML）であり，中でも人間の脳神経系のニューロンを数理モデル化した多層構造ニューラルネットワーク（DNN）が使用されることが多い．DNN を使用した ML では，多くの患者情報から特徴量を抽出した後に，各パラメータ（重みとバイアス）を調整して診断精度を高める[103, 104]．実際に AI を心電図の画像解析に用いた場合，人の眼ではわからない複雑なパターンまで認証可能である．心電図領域での AI 自動診断の多くは研究段階であるが，イベント予測にまで大きく広がる傾向にある．

3.7.1 年齢・予後

AI 診断では 12 誘導心電図から患者年齢が推定できる[105]．推定年齢が実年齢より著しく高い場合，心血管機能の低下や虚血性心疾患が疑われる[105, 106]．1 年後の予後を推定可能との報告もある[107]．

3.7.2 心機能・心肥大・虚血性心疾患など

12 誘導心電図の AI 診断では，左室機能[108-110]，HCM[111]，大動脈弁狭窄症[112, 113]，急性冠症候群[114-116]，高カリウム血症[117] が推定可能とされている．他にも希少な遺伝性心筋症[118, 119] に関する研究報告がある．LQTS では主要なタイプの判別に AI 診断が有効である[120]．一方，AI によって単一誘導心電図から補正 QT 間隔を推定でき，LQTS のスクリーニングが容易となる可能性がある[121]．

3.7.3 不整脈診断

AI の診断アルゴリズムは，着用型心拍計や着用型心電計などによる単一誘導心電図からの AF 検出に利用されている[98, 122-127]．同様に，30 秒間の単一誘導心電図を用いて 12 種類の調律診断を行った試験でも，ROC 曲線下面積（AUC）0.97, F1 スコア（適合率と再現率の調和平均）0.837 と良好な成績を得ている[128]．12 誘導心電図から同時に複数の不整脈と伝導異常を検出する試験では，AI は熟練した循環器専門医よりも優れていた[129]．

3.7.4 心房細動の発生予測

洞調律 12 誘導心電図から AF の発生を予測することが可能である[130]．最新の 43 万人のデータを解析した研究では，洞調律 12 誘導心電図からの 1 年以内の AF の新規発生予測は AUC 0.85 と報告された[131]．さらに，3 年以内に脳梗塞を起こす新規 AF 発生患者の 62% を検出できており，洞調律時，発作性 AF の発見前からの心原性脳梗塞予防への応用が期待されている．

4 心臓電気生理学的検査の方法と適応

心臓電気生理学的検査（EPS）は，心臓カテーテル手技に基づき，経血管的に心腔内に挿入したカテーテルなどの電極の局所電位情報や位置情報を解析して行われる検査の総称である．心筋各所のプログラム刺激，自律神経作動薬や抗不整脈薬静注負荷を含めた，不整脈誘発や心内伝導パターンの解析を特徴とする[2]．不整脈の機序解明を含む診断，カテーテルアブレーション（以下，アブレーション）を目的とした焼灼至適部位の同定，治療効果の判定，心臓突然死を含めたリスクの判定に用いられる[2, 132]．ホルター心電図や植込み型ループレコーダ（ILR）などは長時間観察による静的な診断法であるのに対し，EPS は運動負荷

や立位負荷などと同様に，積極的病的状況を再現する動的検査と位置づけられる[2, 4, 132, 133]．

不整脈診療における EPS の役割は，非薬物治療の進歩に伴い大きく変遷してきた．頻脈性不整脈ではアブレーションの飛躍的な進歩に伴い，その焼灼至適部位を判定する目的に用いられることが主要な役割となっているが，突然死予防の観点からは，致死的な心室頻拍（VT）/心室細動（VF）の発生リスクを評価する目的に用いられることがある[2, 4, 8, 132, 133]．**表 4** におもな不整脈の重症度評価における標準的な評価方法[2, 132]を，**表 5** に推奨とエビデンスレベルを示す．

4.1 徐脈性不整脈

徐脈性不整脈は，心臓突然死全体の 10 ～ 20% を占めるとされる[14, 64, 134-137]．突然死例では心静止による直接的死亡も 30% 程度認められるが，徐脈依存性の QT 延長に伴うトルサードドポアント（TdP）や VF によるものがより多い[14, 134]．徐脈の原因となる不整脈は，洞不全症候群（SSS）と房室ブロックがほぼ同数で 90% を占める[138]．

ガイドライン上，ペースメーカの適応は長時間記録で確認される徐脈と臨床症状（めまいなどの脳虚血症状あるいは徐脈による心不全症状）の有無で定められており，EPS の積極的適応はない[2, 4]．しかし，疑わしい症候があるが異常心電図を確認できない症例において，EPS から補助的情報を得ることができる．SSS では，心房刺激による洞房伝導時間の計測，オーバードライブ抑制試験による洞結節自動能の評価が有用である[139, 140]．房室ブロック・心室内伝導障害症例ではヒス束電位記録を行い，HV ブロック（HV 時間の異常延長ないし伝導途絶）が確認されればペースメーカの適応と判断する．二束ブロックで HV 時間延長を認める例の 3 度房室ブロック移行率は 2.3%/ 年であるが，HV 時間が 100 ms を超えると 22 ヵ月で 25% に 3 度房室ブロックが出現する[141-143]．アトロピンや抗不整脈薬（プロカインアミドなど）負荷によって HV ブロックが発現する場合には，ペースメーカの適応を考慮する必要がある[144, 145]．しかし，徐脈の結果として心臓突然死をきたしうるか否かを明確に判断する指標はない．

4.2 頻脈性不整脈

4.2.1 器質的心疾患を有する心室性不整脈の二次予防

リエントリー性持続性単形性 VT は，1 ～ 3 連の心室早期刺激を用いたプログラム刺激により高率（> 80%）に誘発可能であり，診断的価値が高い[132, 146]．単形性 VT が誘発される場合は，心室内に比較的安定したリエントリー基盤が存在することを意味しており[147-151]，アブレーションなどの効果も期待される．複数の VT 波形を有する症例，多形性 VT 症例，VF 症例では EPS における頻拍誘発の再現性は低下する．治療の予防効果を頻拍誘発阻止効果で判定する，いわゆる EPS ガイド治療の信頼性も限定的となるため，現在では EPS による予防治療効果判定はほとんど行われない[2, 152]．抗不整脈薬による催不整脈性（異なる頻拍を誘発する作用）は EPS における VT/VF 誘発で評価できるが，原則的に植込み型除細動器（ICD）を適用する二次予防症例における必要性は低い．

4.2.2 器質的疾患を有する心室性不整脈の一次予防

心筋梗塞後に左心機能低下［左室駆出率（LVEF）≦ 35 ～

表 4　EPS による不整脈の重症度判定における標準的な評価方法

不整脈	電極配置	おもな評価項目	刺激部位	プログラム刺激	負荷薬物
SSS	HRA, HBE	SNRT, SACT	HRA	OST，単発早期刺激[*1]	PAB[*2]
房室ブロック	HRA, HBE	房室，ヒス - 心室伝導	HRA	基本刺激＋単発早期刺激，頻回刺激	アトロピン，プロカインアミド
PSVT	HRA, HBE, RVA, CS	頻拍誘発，副伝導路など異常伝導の有無	HRA, RVA	基本刺激＋単発早期刺激，頻回刺激	イソプロテレノール
VT/VF	HRA, HBE, RVA[*3]	VT/VF 誘発性	RVA, RVOT，左室	基本刺激＋1 ～ 3 発早期刺激[*4]，頻回刺激	イソプロテレノール

[*1]：ストラウス法による SACT 評価．固定周期長刺激を用いることもある（Narulla 法）．
[*2]：アトロピンとβ遮断薬による内因性機能評価時に行う．
[*3]：誘発プロトコールに従って RVOT や左室も用いる．
[*4]：非特異的 VT/VF 誘発を避けるため，早期刺激連結期は一般に 180 ms 以上に設定．ブルガダ症候群における誘発では連結期 200 ms 以上，2 連までの心室早期刺激が推奨される．
HRA：高位右房，HBE：ヒス束電位記録部，RVA：右室心尖部，CS：冠状静脈洞，SNRT：洞結節回復時間，RVOT：右室流出路，SACT：洞房伝導時間，OST：高頻度駆動抑制試験，PAB：薬理学的自律神経遮断，PSVT：発作性上室頻拍

表 5　EPS の不整脈診断とリスク評価に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
徐脈性不整脈		
失神症状を有し，心電図において脚ブロックや QRS 幅の延長を認め，原因として徐脈性不整脈が疑われるが，異常心電図を確認できない症例では EPS を考慮してもよい.	IIb	C
失神に先行する動悸症状を有するが，非観血的検査で異常を認めない症例で，洞機能を評価するため EPS を考慮してもよい.	IIb	C
洞機能不全または房室ブロックの症例で，洞結節機能や房室伝導障害の評価に EPS を考慮してもよい.	IIb	C
症状のないモビッツⅡ型 2 度房室ブロック，3 度房室ブロックおよび 2 枝または 3 枝ブロックの症例で，ブロック部位を同定するために EPS を考慮してもよい.	IIb	C
頻脈性不整脈		
原因不明の失神発作，または LVEF 40% 以下の器質的心疾患を有する症例で非持続性 VT（NSVT）がある場合，頻拍の誘発性の評価に EPS を考慮する.	IIa	B
心停止蘇生例で不整脈を原因として否定できない場合，頻拍の誘発性の評価に EPS を考慮する.	IIa	B
持続性単形性 VT を有する症例で，抗不整脈薬による催不整脈作用を評価することに EPS を考慮してもよい.	IIb	A
心機能低下を伴わない器質的心疾患を有する症例で，NSVT がある場合，頻拍の誘発性の評価に EPS を考慮してもよい.	IIb	B
PVC 頻発あるいは NSVT があり，加算平均心電図（SAECG）にて心室レイトポテンシャルが陽性の症例で，頻拍の誘発性の評価に EPS を考慮してもよい.	IIb	B

40%］をきたしている症例では，ICD による予後改善効果が示されている[153, 154]．MADIT 試験では，非持続性 VT があり，EPS で VT が誘発されプロカインアミドが無効であることが条件として加えられていた．しかし MADIT II 試験のサブ解析では，EPS による心室不整脈の誘発が，その後の ICD の適切作動と関連しなかったことが示され，左心機能低下だけで層別化することの妥当性が示されている．一方，MUSTT 試験では，冠動脈疾患で左心機能低下（LVEF ≦ 40%）を認め，かつ非持続性 VT が確認された症例のうち，EPS で VT/VF が誘発される対象において，ICD による予後改善が示された．また，EPS による層別化の有用性も示唆されている[155]．

特発性の拡張型心筋症では，心室期外収縮（PVC）や非持続性 VT が認められる率は高いが，EPS で VT/VF が誘発される率は低く，有用性は低い[156-158]．SCD-HeFT 試験では，左心機能低下（LVEF ≦ 35%）でニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 II ～ III 度の症候を示した例において，ICD 治療がプラセボ，アミオダロンに対し予後改善で優越性を示した[159]．このことから左心機能低下例の突然死への VT/VF の関与が推測されるが，EPS で誘発を行うことの意義は低い．肥大型心筋症では，錯綜した異常心筋組織を背景とした VT/VF 発生が突然死の原因になることが知られているが[160]，EPS では非特異的 VT/VF 誘発の可能性も高く，誘発性を試験することの意義については意見が分かれる[156-158]．不整脈原性右室心筋症（ARVC）/不整脈原性心筋症（ACM）では，EPS における VT/VF 誘発性の評価が症例の層別化に有用とする報告もある[161, 162]．

4.2.3 WPW 症候群および心室早期興奮症候群

ウォルフ・パーキンソン・ホワイト（WPW）症候群では，心房細動（AF）が発生した際に頻回の心室応答を示す頻拍，いわゆる偽性 VT を介して VF に至り，突然死をきたす危険性がある．VF をきたしやすい要因として，ケント束の順行有効不応期が短い（< 250 ～ 270 ms）ないし AF 中の最小 RR 間隔が短い（< 250 ms），複数副伝導路の存在などが知られており，EPS で評価できるが，アブレーションが一般的に行われる現在において，検査のみを独立して行う意義は低い[163-166]．

4.2.4 遺伝性不整脈

QT 延長症候群（LQTS）では，アドレナリン負荷などで心腔内電位の単相性活動電位が異常延長することなどが報告されているが，プログラム刺激で TdP が誘発されることは少なく，予後予測のための評価としての有用性は低い[167]．連結期の短い心室早期刺激で多形性 VT が誘発されやすいとされるが，予後とは関連しない[168]．

カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）においても，プログラム刺激による頻拍誘発は再現性に乏しく，EPS による評価は推奨されない[8]．

ブルガダ症候群では，左室や右室流出路の心室期外刺激で VT/VF が誘発されやすく[169]，VT/VF 既往や *SCN5A* 遺伝子変異を認める症例で誘発率が高いとする報告や[170-172]，右室心外膜側で遅延した分裂電位，多棘性電位，低電位などの異常を認めるという報告はあるが[173, 174]，EPS にお

ける VT/VF 誘発性がリスク層別化に有用であるか否かは意見が分かれる[8, 170, 175-178].

早期再分極症候群（ERS）は QRS 波の終末部が上昇する所見を示す心電図異常の総称で，いわゆる J 波症候群に含まれる．健常人やアスリートでも高率に記録され，無症候性の場合，EPS の臨床的意義は低い．

5. マッピング解析の種類と適応

5.1 概念

それぞれの 3 次元マッピングシステムには特徴がある．技術の進歩と多電極カテーテルにより，短時間で効率的に多くの電位情報を取得できるようになり，リエントリー性頻拍回路や最早期興奮部位の同定が可能となった．頻拍回路の可視化，精度の高い電極カテーテル位置の表示，異常電位やアブレーション部位への印（タグ）付けにより，手技時間が短縮し放射線被曝量の低減に寄与する[2, 179-183]．とくに，CT，MRI 画像や心腔内エコー図を統合することが可能で，カテーテル先端の接触圧（コンタクトフォース）をリアルタイムに表示することができる．その結果，過焼灼や無効通電，心臓損傷などのリスクを低減するため，安全性と有効性が向上し，診断や治療には欠かせないシステムとなった．

5.2 種類

わが国では 2000 年に初代の 3 次元マッピングシステム（CARTO®）が導入され，現在 3 種類のマッピングシステムが使用可能である（**表 6**）．

5.2.1 CARTO® システム（ジョンソン・エンド・ジョンソン社製）

電気生理学的情報とカテーテル内の磁気センサーにより解剖学的位置情報を取得し，精度の高い 3 次元画像を描出する．おもに，不整脈の興奮パターンの診断，低電位領域や不整脈基質の描出，解剖学的位置情報表示，アブレーション情報の表示が可能である．心腔内エコーを用いて 3 次元のジオメトリ作成ができ（CARTOSOUND® 機能），アブレーションカテーテルのベクトルが 3 次元的に表示されるため，有効な通電が期待される．CARTOUNIVU® 機能は 1 つの画面に必要な透視情報を取り込むため，効率的でかつ被曝をより低減することができる．

5.2.2 EnSite NavX™ システム（アボット社製）

3 対の電極を体表に装着し，微小な電流をその電極より発生させ，心臓周囲にインピーダンスフィールドを作成する．心腔内のカテーテル電極の電圧減衰を計測して空間的な位置を決定し，画面上にカテーテルを表示する．カテーテルの種類やメーカーを問わず，複数の電極カテーテルをリアルタイムに表示でき，すべての電極カテーテルで迅速なマッピングが可能である．2021 年 6 月に最新の EnSite X EP システムが国内で承認された．従来のインピーダンスを基にすべての電極カテーテルに対応可能な NavX モードと，磁場を基に正確な位置情報と解剖を描出する Voxel モードがある．

5.2.3 RHYTHMIA™ システム（ボストン・サイエンティフィック社製）

一定の記録条件を満たした拍動のみを自動で，かつ多くのポイントを取得し，多点マップを正確かつ迅速に得ることが可能なシステムである[184]．マッピングの際には磁気センサーを搭載した合計 64 極の電極を有する IntellaMap Orion™ マッピングカテーテルを用いる．

5.2.4 ExTRa Mapping システム（日本光電社製）

ExTRa Mapping とは，わが国で作られたオンライン・リアルタイム不整脈映像化システムである[185]．らせん状の電極カテーテル（20 極）で記録される双極誘導に基づく興奮波から，心筋の電気的活動状態を 2 次元のカラーマップ

表 6　おもなマッピングシステムの特徴

	CARTO® システム（ジョンソン・エンド・ジョンソン社）	EnSite NavX™ システム（アボット社）	RHYTHMIA™ システム（ボストン・サイエンティフィック社）
特徴	アブレーションカテーテルのベクトルと組織へのコンタクトの強さを，リアルタイムに 3 次元的に表示し，より効率的である．心腔内エコーや透視画像を統合することで，被曝量をより低減できる．	電極パッチを体表に装着する．複数の電極カテーテルをリアルタイムに表示でき，かつそれらすべての電極カテーテルですみやかにマッピングが可能である．獲得ポイントの制限がない．	マッピングには，多電極を有する IntellaMap Orion™ カテーテルを用いる．1 拍で数多くのポイントを取得できる．

で表現するシステムである．心房細動（AF）のような複雑な興奮動態をリアルタイムに映像化することが可能である．

5.3 適応

マッピングシステムの不整脈診断に関する推奨とエビデンスレベルを**表 7** に示す．患者背景として，小児や妊婦患者には有用である[186-190]．透視による放射線被曝を低減する点では，いずれの疾患にもマッピングシステムは有効である．

AF の治療の進歩には欠かせないもので，非肺静脈起源の AF 起源の同定，ラインアブレーションや complex fractionated atrial electrogram（CFAE）などの付加的焼灼には適している[180, 182, 191-196]．解剖が複雑な先天性心疾患術後の頻拍[197-203]や瘢痕領域を伴う心室頻拍（VT）[204-208]には，局所の異常電位や低電位領域を記録できるだけでなく，複雑なリエントリー回路が視覚化できるため大きな力を発揮する．頻拍中のマッピングや診断が難しい VT の心内膜および心外膜側のマッピング[209-211]，また致死性心室不整脈を持つ疾患（ブルガダ症候群[173, 212-215]，不整脈原性右室心筋症 / 不整脈原性心筋症[216]）の心外膜側を含む異常電位のマッピングにも有用である．その他，冠動脈，大動脈弁や乳頭筋などの構造物の認識がアブレーションに有用な心室期外収縮または VT[217, 218]，特異的なアブレーション部位が存在するベラパミル感受性特発性左室頻拍[219-223]や脚間および脚枝間リエントリー性頻拍[224, 225]などにも有用である．

房室結節リエントリー性頻拍やヒス束近傍の副伝導路を有するウォルフ・パーキンソン・ホワイト（WPW）症候群への使用は[226-229]，アブレーションによる房室ブロックを回避することができ，カテーテルの固定が不安定で再発率の高い右側に副伝導路を有する症例にも役に立つ[230]．

6. 植込み型心電計の適応と特徴

6.1 概略

植込み型ループレコーダ（ILR）は植込み型心臓モニタともよばれ，通常の心電図や長時間心電図では検出が困難な，発作的な不整脈を検出する目的で皮下に挿入される心電計機器である．わが国では，原因不明の失神と潜因性脳梗塞における心房細動（AF）検出目的の 2 つで保険適用となっている．症状出現時に患者自身あるいは他者によりイベント記録を行うことによって，数分前にさかのぼって心電図が保存される．また，あらかじめ設定された心拍異常（徐脈，心停止，頻脈，AF など）が発生した場合に心電図が自動的に保存される．遠隔モニタリングも可能であり，原因疾患の同定に有用な医療機器である．現在市販されているものは，ILR 本体に 2 個の電極がついており，2 極間の電位から皮下心電図が記録される．3 ～ 5 年の電池寿命があり，体積は 2 cm^3 以下できわめて小型化されている．MRI 検査が可能で，手動記録も可能である．ILR の不整脈診断に関する推奨とエビデンスレベルを**表 8** に示す．

表 7　マッピングシステムの不整脈診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
頻脈性不整脈を有する小児または妊婦において，透視による放射線被曝を低減するためにマッピングシステムを使用する．	I	A
先天性心疾患術後の不整脈［心房頻拍（AT），AF，VT］の診断において，マッピングシステムの使用を考慮する．	IIa	B
AF の非肺静脈起源の同定，低電位領域や CFAE などの異常電位の評価目的でマッピングシステムの使用を考慮する．	IIa	B
器質的疾患に伴う VT において，心内膜および心外膜側のマッピング目的でマッピングシステムの使用を考慮する．	IIa	B
流出路起源，乳頭筋もしくは左主幹部近傍起源の PVC または VT，ベラパミル感受性特発性 VT，脚間もしくは脚枝間リエントリー性 VT，VF のトリガーとなる末梢プルキンエ線維起源の PVC において，マッピング目的で使用を考慮する．	IIa	B
房室結節リエントリー性頻拍，ヒス束近傍または中位中隔，右側自由壁に副伝導路を有する WPW 症候群，AT において，診断目的でマッピングシステムの使用を考慮してもよい．	IIb	C

6.2 原因不明失神

6.2.1 原因不明失神の頻度

わが国には「失神」という診断名が疾患分類にはないため，正確な患者数の把握は困難である．しかし，東京都内の大学病院への救急搬送患者の主訴を検討した報告では，一過性の意識障害を主訴とする患者は 13%，そのうち 79% が失神であり[231]，日常診療で遭遇する頻度は高い．

表 8　ILR の不整脈診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心原性失神を疑う臨床的特徴*はないが，反射性失神あるいは起立性低血圧などの非心原性失神であることが否定的で，発作が不定期あるいはまれな原因不明の再発性失神患者の場合，初期段階での評価に ILR を使用する．	I	B
心原性失神を疑う臨床的特徴*を有するが，包括的な評価でも失神原因を特定できない，あるいは特定の治療法を決定できなかった場合に ILR を使用する．	I	B
潜因性脳梗塞と診断された患者において，ホルター心電図を含む長時間心電図検査でも原因が同定されない場合，原因としての AF の検出を目的として ILR を使用する．	I	B
頻回に再発するか，外傷を伴う失神歴を有する反射性失神の疑いのある患者で，徐脈に対するペースメーカ治療が考慮される場合，評価目的で ILR の使用を考慮する．	IIa	C

*：第 2 章 5 **表 37** を参照．

6.2.2 心原性失神の重要性

失神の原因は多岐にわたるが，大別すると①起立性低血圧，②反射性，③心原性の 3 つがあげられる．なかでも心原性の予後がもっとも悪く，心原性失神を起こした人は失神を経験しなかった人と比べ死亡のハザード比は約 2 倍，心血管イベントは 2 倍以上であり[232, 233]，早期に原因検索をすることがきわめて重要である．

6.2.3 失神診断に対する ILR の有用性

「失神」の診断は大変困難な場合があり，各種検査を行っても 47% は診断がつかなかったとする報告もある[234]．したがって，心原性を疑う高リスク所見を有する患者や，低リスクでも失神を繰り返す場合，各種循環器系および反射性失神の検査を行っても原因が不明な場合は，ILR を早期から考慮すべきである．

6.2.4 反射性失神の診断確定患者における ILR の有用性

ILR（**図 3**）を用いることで，3 秒以上の心静止を伴う失神，もしくは失神はないが 6 秒以上の心静止が認められた例でペースメーカ植込みの有用性が報告されている[235]．ILR は反射性失神患者でもペースメーカ治療が考慮される場合に有用で，失神の再発が減ることが示されている．その根拠となったのが，71 施設（11 ヵ国）を対象に行われた

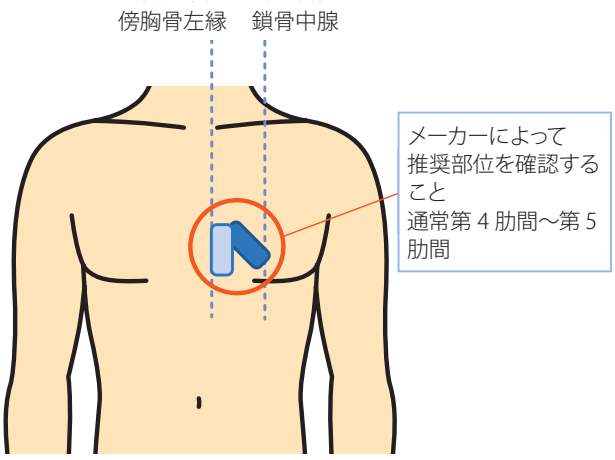


図 3　反射性失神の診断確定患者における ILR 植込み部位シェーマ図

多施設前向き観察試験，PICTURE 試験[236] である．本試験は，ILR 植込み前に平均 3 つの異なる診療科で，平均 13 種類の検査を受けたにもかかわらず確定診断できなかった 570 人の患者を対象に行われた．12 ヵ月で 218 人（36%）が失神を再発し，そのうち 170 人（78%）では ILR により再発性失神の原因診断に至った．本試験ではチルト試験，心臓電気生理学的検査（EPS）が 66%，原因精査の初期段階で 22% が植込まれたが，その後の失神の原因診断率には差がなかった．各種検査に優先し，初期段階から ILR を植込むことが医療費削減にも貢献すると報告している．

Krahn らは原因不明意識消失患者 60 人を ILR と従来法（体外式ループレコーダ＋チルト試験 ＋ EPS）に分けてその後の診断率を検討したところ，1 年後の診断率が ILR 52%，従来法 20%（P = 0.012）と ILR が圧倒的に勝り，原因の 9 割は徐脈によるものであったことを報告している[237]．さらに症例数を増やした 201 人での検討では，診断的有用性はハザード比 6.53 と圧倒的に高かった[238]．メタ解析も同様[239] であり，頻回の原因不明の失神では初期段階から ILR 植込みを考慮すべきと考えられる．わが国でも，単施設であるが ILR を用い 56% と高い診断率が得られたことが報告されている[240]．

6.3 潜因性脳梗塞での適応

ILR は潜因性脳梗塞における AF 検出にも有用である．CRYSTAL AF 試験[241] では，AF 検出が 1 年後には ILR 群で 12.4%，従来法で 2% と大きく異なったことが報告された．これを受け，わが国では潜因性脳梗塞における AF 検出目的での使用が保険適用となった．ILR の有用性はわが国でも多施設試験での報告がある[242, 243]．さらに，脳梗

塞リスクが高い洞調律患者にも有用であるとされ[244]，AFを検出するスクリーニングツールとしての有用性が期待される（第2章6参照）．

6.4 致死性不整脈での適応

CARISMA試験では，急性期心筋梗塞の左室駆出率40%以下の312人にILRが植込まれ，2年間で8%に心室頻拍や心室細動が生じたことが報告された[245]．無症状だが器質的心疾患などの致死性不整脈発生リスクの高い患者のリスク層別化にも有用である可能性がある．

7. 心臓突然死の予知指標の種類と特徴

心臓突然死の多くは，心室細動や心室頻拍などの致死性心室不整脈によって生じる．このような不整脈が発現する背景には，心臓機能異常，遺伝子異常，脱分極あるいは再分極異常，さらに自律神経活動異常といった負の要因の存在がある（**図4**）．心臓突然死を未然に防ぐには，そのような異常要因の存在を事前に察知し，それらを有する患者では前もって治療を講じることが重要である．異常要因を察知する検査マーカーのことを予知指標とよぶが，万能といえる指標はいまだにない．その特徴のみならず，検査の進め方や測定方法，また有用とされる疾患も個々で微妙に異なり，患者や疾患によっては評価できないこともあり，理解して活用する必要がある．

心エコーなどの画像診断で計測される左室駆出率（LVEF）と心臓電気生理学的検査による心室性不整脈の誘発性が，異常要因を知る検査の代表となっている．しかし，非侵襲的に測定される心電学的検査指標も，LVEFには及ばないものの，臨床で活用されている．これには，心室レイトポテンシャル（LP）[246,247]，T波オルタナンス（TWA）[248]，T波バリアビリティ（TWV）[247,249]，QT/RR slope，心拍変動（HRV）指標，心拍タービュランス（HRT）[250]，deceleration capacity（DC）[251]などがある（**表9**）．本ガイドラインで示したすべての予知指標が，わが国で発売されている心電図機器を用いて測定することが可能である．心イベントのリスク評価に関する推奨とエビデンスレベルを**表10**に示す．

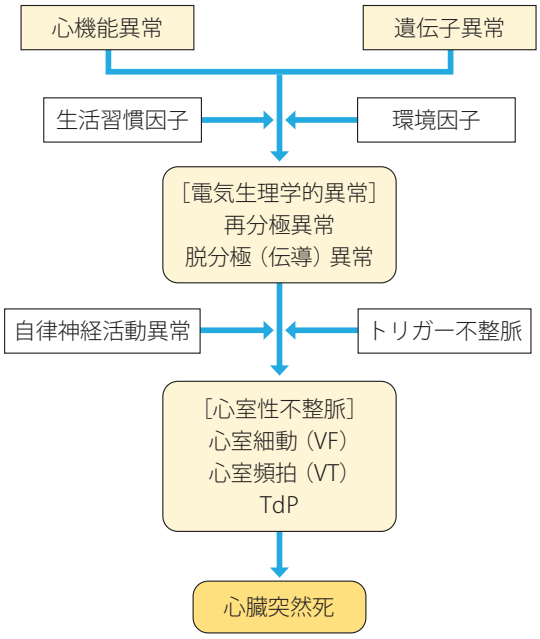


図4　心臓突然死の発現メカニズム

表9　心臓突然死の予知に活用される指標

機能構造系	電気生理系	修飾因子
心機能異常指標	直接トリガー指標	自律神経活動異常指標
• LVEF • NYHA心機能 • BNP	• 重篤なPVC • 非持続性VT（NSVT）	• HRV • HRT • BRS • DC
	再分極異常指標	
	• TWA • TWV • QT間隔指標	
	脱分極（伝導）異常指標	
	• QRS幅延長 • 心室LP • EPSによる誘発性	

表 10　心イベントのリスク評価に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
LVEF		
心筋梗塞後あるいは心不全患者において，LVEF 低下（35 ～ 40% 以下）を心イベントのリスク評価に用いる．	I	A
NSVT		
心筋梗塞後，DCM，HCM 患者において，NSVT を心イベントのリスク評価に考慮する．	IIa	B
EPS		
LVEF 低下（35 ～ 40% 以下）の心筋梗塞後患者において，EPS を NSVT と組み合わせてリスク評価に用いることを考慮する．	IIa	B
脱分極 / 再分極異常を反映する指標		
心筋梗塞後，あるいは非虚血性心筋症患者において，心室 LP や TWA などの非侵襲的心電学指標を組み合わせてリスク評価に用いることを考慮する．	IIa	A
心筋梗塞後あるいは非虚血性心筋症患者において，心室 LP や TWA などの非侵襲的心電学指標のいずれかを LVEF と組み合わせてリスク評価に用いることを考慮する．	IIa	A
ARVC/ACM が疑われた患者の診断において，心室 LP の検出を考慮する．	IIa	B
ブルガダ症候群が疑われた患者の診断において，心室 LP の検出を考慮する．	IIa	B
自律神経活動異常を反映する指標		
心筋梗塞後あるいは非虚血性心筋症患者において，HRT を TWA または NSVT と組み合わせてリスク評価に用いることを考慮する．	IIa	B
心筋梗塞後患者のリスク評価に，HRT，正常心拍間隔標準偏差（SDNN）などの HRV 指標，BRS，DC を用いることを考慮してもよい．	IIb	B

7.1 左室駆出率（LVEF）

心機能の低下を反映する指標はいくつかあるが，各種画像診断装置で計測される LVEF の低下は，予後指標のゴールドスタンダードとなっている．現在のところ，器質的心疾患を有する患者においては，もっともエビデンスレベルが高い指標である．LVEF の低下は≦ 35% または 40% と定義されることが多い．

LVEF の予知指標としての有用性は，植込み型除細動器（ICD）の一次予防（危険な不整脈を一度もきたしたことのない患者における不整脈死の予防）としての適応を評価した欧米での MADIT II 試験（LVEF ≦ 30% の低心機能心筋梗塞後患者における評価）[154]，および SCD-HeFT 試験（LVEF ≦ 35% の心不全患者における評価）[159] によって確立された．わが国でも，心筋梗塞後患者において LVEF 低下の有用性が評価され，LVEF のカットオフ値は欧米と異なるものの，LVEF 低下患者（≦ 40%）では致死性心室性不整脈イベントが多いことが示された [252]．LVEF のカットオフ値を下げれば心臓突然死に対しての特異度は上がるが，逆に感度は下がってしまう．これらの臨床試験の結果から，LVEF 低下のカットオフ値は 35 ～ 40% が妥当とされている．

7.2 非持続性心室頻拍（NSVT）

ホルター心電図で評価される心室期外収縮（PVC）および NSVT は，致死的となる VF や持続性 VT のトリガーとなる不整脈であり，古くから致死性不整脈あるいは心臓突然死の予知指標として活用されてきた．PVC は頻発性や多源性の場合にリスクがあると判断されるが，予知指標としてのエビデンスレベルは，NSVT のほうが PVC よりも高い [253]．

NSVT は 3 連発以上の PVC の連続で，周期が 100 拍 / 分以上と定義するのが一般的である [4, 254, 255]．しかし，MERLIN-TIMI 36 試験で評価されたように，より厳格な定義（4 ～ 7 連発，さらには 8 連発以上）を用いたほうがよいとの報告も出されている [254]．NSVT の有用性については，心筋梗塞後，拡張型心筋症（DCM），肥大型心筋症（HCM）患者で確立している [4, 188, 255]．なかでも HCM 患者においては，現在もなお，もっとも信頼のおける指標となっている [133]．

7.3 心臓電気生理学的検査

心臓電気生理学的検査（EPS）によるプログラム刺激は，心臓突然死の予知における唯一の観血的な検査法である．EPS は侵襲的な検査であることから，スクリーニングで行うというよりは，危険性の高い患者を絞り込むための二次検査として位置づけられる．

予知指標としての EPS の有用性は，MUSTT 試験 [256] によって示された．同試験では，心筋梗塞後で LVEF ≦ 40%，NSVT を有し，EPS で心室性不整脈（持続性 VT または VF）が誘発された患者において，ICD の一次予防と

しての有用性が検証された．その結果，EPS ガイド下での ICD の適応決定の妥当性，すなわち EPS が予知指標として有用であることが示された．また，この試験のサブ解析で，EPS により心室性不整脈が誘発された患者は，誘発されなかった患者と比べて致死性不整脈イベントの発現率が高いことが示された．

一方で，予知指標としての EPS の限界を指摘した臨床試験もある．MADIT-II 試験のサブ解析[257]では，EPS による心室不整脈の誘発が，その後の ICD の適切作動（心室不整脈の自然発症）と関連しなかったことが示された．EPS による VF 誘発性は，ブルガダ症候群患者の高リスク患者の同定においても活用されているが，その有用性は一貫していない[170, 176, 258]．誘発試験のプロトコールの違い（早期刺激の刺激数や刺激間隔の設定など）で予知精度が変化するためである[259]．しかし，典型的な心電図波形（タイプ 1）を示し，原因不明の失神の既往がある患者においては，EPS でリスク評価することが多い[258]．

7.4 加算平均心電図（SAECG）

SAECG は，通常の体表心電図ではノイズに埋もれてしまうような微小電位を，心電信号を加算平均処理してノイズを除去することにより検出する手法である．SAECG で記録される代表的な微小電位に心室 LP があり，QRS 終末部に認められる（**図 5**）．心室局所の障害による興奮伝導の遅れや不均一性と関連し，脱分極（伝導）異常を反映する．

SAECG の記録は Simson 法[260]に準じ，誘導は X，Y，Z 誘導を 2 乗平均した vector magnitude 波形，ノイズレベル 0.3 μV 以下，R 波同期，加算回数は 200 ～ 250 心拍，40 ～ 250 Hz の band pass filter を用いるのが一般的である．

心室 LP の判定は，① fQRS（filtered QRS duration），② RMS40（root mean square voltage of the terminal 40 ms in filtered QRS），③ LAS40（duration of the low amplitude signals ＜40 μV in the terminal filtered QRS）の 3 つの指標が用いられる．fQRS はフィルター処理された QRS 幅，RMS40 は QRS 終末部 40 ms において記録された電位の 2 乗平均平方根，LAS40 は QRS 終末部で 40 μV 以下の低電位の持続時間である．① fQRS ＞ 114 ms，② RMS40 ＜ 20 μV，③ LAS40 ＞ 38 ms の 3 つの指標のうち，2 つ以上で陽性基準を満たす場合に心室 LP 陽性と診断する[261]．ただし，この基準は心筋梗塞におけるリスク評価として提唱されたものであり，また機種によっても異なるので注意が必要である．

心室 LP は以前，心筋梗塞後の VT や予後との関連性が

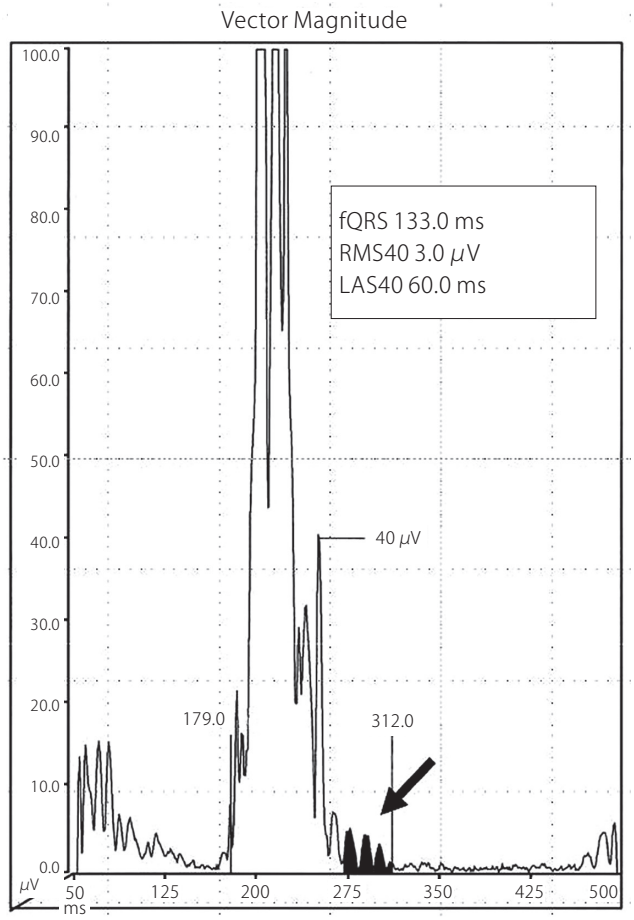


図 5　SAECG の実例
QRS 終末部に心室 LP（矢印）を認める．

指摘されていたが[262, 263]，近年急性心筋梗塞に対する再灌流療法が積極的に行われるようになってからは，複数の臨床試験でその有用性に限界があることも指摘された[264, 265]．一方で，ブルガダ症候群における心臓突然死や致死性不整脈の予知については有用とする報告があり[266, 267]，広く活用されているものの，エビデンスとしては確立されていない．ブルガダ症候群で心室 LP が検出されるメカニズムとしては，右室心外膜側の伝導遅延がその成因として指摘されている[174, 267]．DCM において，心室 LP が致死性不整脈の予測に有用であったとの報告はあるが[268]，その有用性は確立されていない．また，不整脈原性右室心筋症（ARVC）/ 不整脈原性心筋症（ACM）では高率に心室 LP を認め，診断基準の小基準にこの項目が含まれている[269]．しかし，心臓突然死や致死性不整脈の予知における有用性については明らかにされていない．

心筋梗塞などの器質的心疾患患者では，心室 LP は単独ではなく，他の非侵襲的心電学指標と組み合わせて活用すると，心臓死や不整脈死の予知精度が高まることが知られ

ている．心室 LP を評価に加えたわが国の多施設共同前向き試験（JANIES 試験）やこれまでの試験においても，器質的心疾患患者では心室 LP と他の非侵襲的心電学指標を組み合わせると有用性が高まることを報告している[270, 271]．心室 LP を含めた非侵襲的心電学指標の組み合わせは，心筋梗塞などの器質的心疾患患者でも有用といえる[133]．

7.5 T 波オルタナンス（TWA）

TWA とは，形の異なる T 波が 1 拍ごとに交互に出現する現象であり，心室の再分極異常を反映する[272]．急性心筋虚血，電解質異常，重症心不全，低体温，心膜液貯留，QT 延長症候群（LQTS），ブルガダ症候群などで検出されることが知られている．

運動負荷中に記録した心電図をスペクトル解析することで得られるマイクロボルト TWA（M-TWA）については，虚血性心疾患患者や非虚血性心筋症患者を対象とした多くの前向き試験の結果が出されており，メタ解析においてもその有用性が示されている[252, 264, 271, 273-275]．2009 年に報告された ABCD 試験でも，心筋梗塞後低心機能患者（EF ≦ 40%）において，M-TWA は不整脈イベントおよび突然死の予知において有用としている[276]．しかし MASTER 試験では，心筋梗塞後低心機能患者において M-TWA を単独で評価したところ，心臓死の予知に対しては有用であったものの，不整脈イベントに対しては有用ではなかった[277]．これにより，致死性不整脈予知における M-TWA 単独使用の有用性が否定されたことになる．

TWA は，致死性不整脈予知において陽性適中率は低く，一方で陰性適中率がきわめて高いという特徴がある[278]．そのため，TWA は陽性判定によって高リスク患者を同定する指標ではなく，陰性判定によって低リスク患者を選び出す指標ということになる．複数の試験のメタ解析で，TWA を陰性と非陰性（陽性または判定不能）に分けて評価しているが，これは TWA 陰性の意義を評価したものといえる[279]．わが国でも，低心機能患者に限定して TWA の有用性を前向きに評価した試験（PREVENT-SCD 試験）が行われたが，致死性不整脈に対して高い陰性適中率を示している[280]．

TWA は，他の非侵襲的心電学指標と組み合わせることで，心イベント（致死性不整脈，心臓突然死，心臓死）予知に対する有用性が高まることが知られている[271]．近年，心筋梗塞後患者において，M-TWA もしくは後述する modified moving average（MMA）法を用いた MMA-TWA と HRT を組み合わせた評価が，心臓死および致死性不整脈の予測に有用であることが示されている[281, 282]．虚血性心疾患を多く含む器質的心疾患患者を対象にした試験のメタ解析で，心臓突然死に対する予測因子を評価したところ，LVEF，冠動脈疾患の存在，M-TWA 陽性が有意な予測因子として挙げられ，これらの組み合わせによる評価は LVEF 単独に比べ予後の予測精度が高いことが示された[283]．器質的心疾患患者においては，TWA は単独でなく他の非侵襲的指標と組み合わせて活用する予知指標といえる[133]．

非虚血性心疾患患者についても TWA の評価が複数行われているが，その有用性は一貫していない．比較的症例数の多い ALPHA 試験では，心臓死と不整脈イベント予測に関し M-TWA は有用と報告しているものの[284]，小規模であるが他の試験ではその有用性を否定している．HCM や遺伝性不整脈疾患（ARVC/ACM，LQTS，ブルガダ症候群）などについても，TWA の有用性を評価しているが，いずれも小規模な試験であるためエビデンスとしては不十分である．

最近，ホルター心電図の波形を MMA 法とよばれる時間領域解析，あるいは M-TWA と同様に周波数領域 / スペクトル解析（FD-TWA）で 24 時間連続的に TWA を検出する測定法もあり，すでに臨床利用されているものの[285, 286]，十分なエビデンスは揃っていない．

7.6 他の再分極異常指標

7.6.1 T 波バリアビリティ（TWV）

TWV は T 波の変動性を反映し，再分極のばらつきを評価する指標である．前述した TWA は交互に変動する T 波の変動を評価したものであるが，TWV/T wave amplitude variance（TAV）は T 波の形状，振幅，極性の変化を含めて解析する方法である．MADIT II 試験のサブスタディでは，LVEF ≦ 30% の心筋梗塞で ICD 治療が行われた症例において，TAV ＞ 59 μV が不整脈イベントの予測因子（HR2.01，95%CI 1.2-3.5）であることが示された[249]．その他，DCM における不整脈イベント[287]，シャーガス病での全死亡のリスク層別化[288]に有用とする報告がある．最近では T 波の振動性を考慮した TWA（T-var）のほうが不整脈イベントの予知に有用との報告もある[289]．

7.6.2 QT 計測指標

近年のガイドラインやステートメントで報告されているように，器質的心疾患患者では心臓突然死や致死性不整脈のリスク評価において，QT dispersion をはじめとする QT 間隔指標の有用性は否定的とされている[133]．しかし，QT/

RR slope などの QT/RR 関係指標は心臓死の予知に有用とされている．QT/RR 関係はホルター心電図を用いて解析され，RR 間隔を横軸に，QT 間隔を縦軸にプロットして得られた散布図から回帰式で算出される．QT/RR slope の値が大きいほど突然死および全死亡リスクが高いとされており，心筋梗塞患者では QTe/RR slope ＞ 0.18，心不全患者では QTa/RR slope ＞ 0.20，QTe/RR slope ＞ 0.22 のカットオフ値が用いられている[290, 291]．

7.7 自律神経活動異常指標

7.7.1 心拍変動（HRV）指標

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よび，ゆらぎの減少が自律神経機能低下を反映する．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洞調律時の RR 間隔を解析する．解析方法は線形解析と非線形解析に分類される．線形解析指標には，時間領域解析指標（SDNN）などと周波数解析指標［低周波（LF），高周波（HF），LF/HF など］がある．非線形解析指標には，Poincaré plot，フラクタル指数（$\alpha 1$，β）などがある．

時間領域解析は古くから心筋梗塞後の突然死との関連性が示唆されており，もっとも多くの評価がされている[292]．心筋梗塞後患者を対象にした前向き観察試験（ATRAMI 試験）では，SDNN ≦ 70 ms の群では心臓死の相対危険度が高くなることが示された[293]．

周波数領域解析においては，睡眠時無呼吸[294]，心不全[295]，高血圧[296]を含むさまざまな疾患における交感神経のバランスを評価するために，LF，HF，LF/HF 比が用いられてきた．

非線形解析では，Poincaré plot 解析は DCM 患者のリスク評価に有用であることが示された[297]．DIAMOND-MI 試験のサブスタディでは，detrended fluctuation analysis（DFA）法を用いて算出した短期フラクタル指数 $\alpha 1 < 0.75$ の場合，急性心筋梗塞後患者の死亡の相対リスクが高くなることが明らかになり，従来の時間領域および周波数領域解析指標よりも転帰に強く関連することを示した[298]．急性心筋梗塞患者を対象とした別の試験では，$\alpha 1 < 1.025$ と $\beta \leqq -1.507$ の両方が，非致死的冠動脈イベントの再発と関連していた[299]．しかし，近年 HRV 解析指標の有用性を否定する研究結果も出されており，特に，周波数領域解析である LF 成分，LF/HF 比を交感神経機能の評価として用いることには限界があるのかもしれない[300]．

7.7.2 心拍タービュランス（HRT）

HRT とは 1 発の PVC を基点とし，代償性休止期後の RR 間隔，すなわち心拍がどのように変動するかをみたものである．この反応は，PVC 後の一過性血圧低下に対する頸動脈洞圧受容体反射による迷走神経刺激を介した心拍応答であり，副交感神経機能を反映する指標である．先述した HRV は PVC が頻発すると測定できないが，HRT は逆に PVC を活用し測定する指標である．

HRT はホルター心電図を用いて測定し，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/RR）］で評価を行う．心筋梗塞後患者を対象として行われた MPIP 試験，EMIAT 試験において，心イベントおよび生命予後の予知指標としての HRT の有用性が示された[301]．これらの試験では，TO および TS の異常値は，TO ≧ 0%，TS ≦ 2.5 ms/R-R と定義された．多変量解析から，HRT 陽性の心イベント予知における有用性は高く，これは LVEF 低下と同等の予測精度を示した．HRT の判定には 3 つのカテゴリーがあり，TO と TS の両方が正常，あるいは PVC がほとんど出現していない場合をカテゴリー 0，TO または TS のどちらか 1 つが異常な場合をカテゴリー 1，両方が異常な場合はカテゴリー 2 と定義されている．陽性判定にはカテゴリー 2 を使用することが多い．

心筋梗塞後あるいは心不全において，複数の前向き試験およびメタ解析で心臓死に対する予知指標としての有用性を示す報告がなされており[302, 303]，自律神経活動異常指標を反映する予知指標の中で HRT がもっとも信頼性が高くなっている．特に，TWA との組み合わせで心臓死の予知に対する有用性を示した報告が多く[281, 282, 304, 305]，現在，その組み合わせの有用性を立証する臨床試験（REFINE-ICD）も行われている．また，低心機能あるいは LVEF が比較的保たれた左室機能障害患者において，NSVT との組み合わせで心臓死および全死亡の予知に対する有用性を示した報告もあり[306]，わが国で行われた多施設共同前向き試験（JANIES 試験）でもその組み合わせの心臓死予知における有用性が示された[250]．HRT を含めた非侵襲的心電学指標の組み合わせは心臓死のリスク評価において有用といえる[133]．

7.7.3 圧受容体感受性（BRS）

大動脈弓および頸動脈洞の圧受容体反射により，血圧上昇に対する反射性の副交感神経活性化が起こり，昇圧に反応して徐拍化が起こる．BRS 試験では α 受容体刺激薬のフェニレフリンを静注し，収縮期血圧上昇の程度に対する

RR 間隔延長の程度を定量化して BRS 値（ms/mmHg）とする[307]．正常値は若干の幅があるが，8 ～ 15 ms/mmHg とされている．

ATRAMI 試験では心筋梗塞後患者において，BRS，HRV，ホルター心電図での不整脈，心室 LP と予後との関連が評価された[293]．その結果，BRS（＜ 3 ms/mmHg），LVEF および PVC 数が予測因子であった．NSVT が確認され，かつ BRS ＜ 3，あるいは SDNN ＜ 70 ms の群の予後は不良で，LVEF ≦ 35% で BRS ＜ 3 の例では死亡率が高いことが示された[308]．しかし，現代の最適薬物治療下で行われた臨床試験では，BRS の予後予測における有用性については一定の知見が得られておらず[309, 310]，心機能が比較的保たれた患者では心臓突然死の予知指標としての有用性を否定する報告もあり[311]，その活用は減ってきている．フェニレフリン静注は侵襲的手法であるため，代替となる非侵襲的な検査法による評価も検討されている[312]．

7.7.4 deceleration capacity（DC）

心臓副交感神経は，1 心拍ごとに心拍変動を制御し，迅速な効果を現すことが知られている．DC は RR 間隔の変動の中から，直前の RR 間隔よりも延長するものだけを抽出して加算平均し，心臓副交感神経による心拍変動の制御能力を評価する指標である．

心筋梗塞後患者を対象とした研究で，DC ≦ 2.5 ms が HRV 指標（SDNN）よりも予後予測精度が高く，DC ＞ 4.5 ms では心イベント発生率が低いことが示された[313]．一方で，心機能が比較的保たれた心不全患者（LVEF ＞ 30%）を対象にした研究では，DC の突然死および不整脈イベントの予知における有用性は示されなかった[314]．

8. 不整脈の遺伝学的検査の方法と特徴

8.1 遺伝学的検査とは

近年の遺伝学的研究と遺伝子解析・診断技術の進歩に伴い，不整脈疾患において遺伝学的検査・診断の臨床的意義が高まっている．遺伝学的検査は一般的な臨床検査とは異なり，その結果には世代を超えて影響する内容が含まれるため，検査前，検査精度，検査後（結果の解釈）プロセスのいずれもが重要である．遺伝学的検査の実施に際しては，2011 年に日本医学会が発表した「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」[315] を遵守し，遺伝カウンセリングを含めた総合的な臨床遺伝医療が行える環境下での実施が望ましい．

検査の実施にあたっては，患者または家族に遺伝学的検査の利点と注意点について説明と同意が必要である．特に家族性を疑う場合には，得られた結果によっては家族への影響も考える必要があることを説明し，理解を得る．また未成年者に対する保因者診断や，成年期以降に発症する疾患の発症前診断については，原則として本人が成人し，自立的に判断できる年齢になってから行うべきである．早期の検査を必要とする医学的な理由がない限り，両親などの代諾で安易に実施すべきではない[315]．

次世代シーケンサー（NGS）を用いた網羅的遺伝学的検査を診療に応用する場合には，2 次的所見・偶発的所見の取り扱いや検査結果を開示する際の説明手順などを定めておくこと，研究として実施する場合でも倫理委員会の承認を得ておくことが必要である[316]．遺伝学的検査に関する推奨とエビデンスレベルを**表 11** に示す．

8.2 対象となる不整脈疾患

遺伝学的検査が実施される不整脈疾患は，心臓突然死の原因となりうる致死性不整脈を発症し，失神，突然死の原因となる疾患が多い．先天性 QT 延長症候群（LQTS）やカテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT），ブルガダ症候群などが代表的な疾患である．

先天性 LQTS の遺伝学的検査は，不整脈疾患のなかではわが国では唯一保険適用となっている．先天性 LQTS に対する遺伝子診断は，循環器内科医が臨床的に先天性 LQTS を強く疑う場合，あるいは無症状でも 12 誘導心電図で QT 延長が顕著である場合（未成年：QTc ≧ 480 ms，成人：同≧ 500 ms），さらに，発端者に同定された LQTS の原因遺伝子変異についての家系調査は積極的に推奨される[8, 317]．

CPVT については，臨床的に CPVT と診断あるいは疑われた患者に対して，診断確定のため遺伝学的検査が推奨される．また家族に対しては，当該患者においてみつかった遺伝子異常の有無を検査することが推奨される[317]．ブルガダ症候群においては *SCN5A* 変異がリスク評価に有用との報告もあるが[318]，診療目的での遺伝学的検査の明確な適応基準はない．

その他に後天性 LQTS[319] や進行性心臓伝導障害[320]，家族性徐脈症候群，QT 短縮症候群や，不整脈原性右室心筋症 / 不整脈原性心筋症，拡張型心筋症（DCM）の一部などの心筋症も遺伝学的検査の対象に含まれる．特にラミン心筋症は中年期以降に不整脈による突然死や心不全などをき

表 11　不整脈患者の遺伝学的検査に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
LQTS		
循環器科医が臨床経過，家族歴，心電図（安静時 12 誘導心電図，運動またはアドレナリン負荷試験）で強く先天性 LQTS を疑う症例に対して，すべての，または LQT1～3（*KCNQ1*，*KCNH2*，*SCN5A*）についての先天性 LQTS 遺伝子診断を行う．	I	C
QT を延長させる要因（電解質異常，心肥大，脚ブロック，いわゆる特発性以外）がなく，一連の 12 誘導心電図で QTc ≧ 480 ms（未成年）または≧ 500 ms（成人）を呈する無症状の QT 延長症例に対して，すべての，または LQT1 ～ 3（*KCNQ1*，*KCNH2*，*SCN5A*）についての先天性 LQTS 遺伝子診断を行う．	I	C
先天性 LQTS の家族または適切な血縁者に対して，発端者に同定された原因遺伝子変異の遺伝子診断を行う．	I	C
一連の 12 誘導心電図で 480 ＞ QTc ≧ 460 ms（未成年）または 500 ＞ QTc ≧ 480 ms（成人）を呈する無症状の QT 延長症例に対して，すべての，または LQT1～3（*KCNQ1*，*KCNH2*，*SCN5A*）についての先天性 LQTS 遺伝子診断を行うことを考慮してもよい．	IIb	C
心筋症		
家族性で伝導障害を合併する DCM 患者に対して，ラミン A/C 遺伝子変異の検出を行う（保険適用外）．	I	C
CPVT		
臨床的に CPVT と診断あるいは疑われた患者に対して，遺伝学的検査を行う（保険適用外）．	I	C
CPVT 患者の家族に対して，発端者においてみつかった遺伝子異常の検査を考慮する（保険適用外）．	IIa	C
ブルガダ症候群		
タイプ 1 心電図を有し，ブルガダ症候群に伴う臨床症状および家族歴を有する症例に対して，網羅的もしくは *SCN5A* に限定した遺伝学的検査を考慮する（保険適用外）．	IIa	C
発端者に確認されたブルガダ症候群の原因遺伝子変異の遺伝学的検査を，家族に対して行うことを考慮する（保険適用外）．	IIa	C

たすため[321]，遺伝学的検査による早期診断の臨床的意義は大きい[322]．まれに原因不明の心室細動（特発性心室細動）や心停止蘇生後の患者でも，何らかの病的遺伝子変異を認めることがある．

8.3 検査方法

遺伝学的検査の試料としては血液（全血）が一般的で，血液中の白血球から DNA を抽出する．抗凝固薬としては ethylendiaminetetraacetic acid（EDTA，2Na または 2K）入りの採血管を用い，ヘパリンはポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を阻害するため使用しない．原則として全血を 4°C で保管する．血液以外には唾液に含まれる細胞成分からの DNA 抽出なども可能である．

DNA シーケンス解析（塩基配列決定）のためにもっとも確実な方法は Sanger 法で，目的とする遺伝子の DNA 領域を PCR で増幅し，電気泳動法を用いて遺伝子内部の塩基配列を判定する．ただしより多くの連続した塩基対の欠失や重複変異，コピー数多型などの解析には multiplex ligation-dependent probe amplification（MLPA）法が有用である[323]．

NGS を用いた遺伝学的検査としては，特定の疾患群（不整脈や心筋症など）の原因遺伝子に絞ったパネル解析が有用である．不整脈や関連する疾患原因遺伝子として，数個から数百の遺伝子をまとめて解析できるメリットがある．ただし，本検査結果の解釈には専門的な知識が必要である．検査部門だけで対応できない場合には，遺伝子医療部門のスタッフ，対象疾患の専門医，バイオインフォマティクスの専門家などと連携し，臨床情報と照合して慎重に解釈する．また検査結果を患者に告知する場合には，別の検査手段（Sanger 法など）で確認を行うことが望ましい．

8.4 結果の解釈

遺伝学的検査の結果は，一般の検査以上にわかりやすく患者・家族に説明する必要がある．また，診断は遺伝学的検査の結果のみにとらわれることなく，他の臨床医学的情報を総合的に判断して決定すべきである．なかでも新規変異や，その病的意義が確定されていない（variant of uncertain significance: VUS など）場合，浸透率が 100% ではない場合は，バリアントの結果がかならずしも疾患とは関係ないこともあり，検査結果を説明・開示する際には患者・家族を不安に陥れることのないよう細心の注意を払う必要がある．

アミノ酸が変化するような塩基置換であっても，機能異

常を伴わないかきわめて軽微な場合もある．そのため，塩基置換がさまざまなデータベースや論文などで疾患の原因変異とされているものか，疾患とは関連のない良性の塩基置換かの確認が必要である．特に健常人にも同定される塩基置換（遺伝子多型）は人種差があり，日本人におけるデータベースから判断する必要がある．また結果が陰性であっても，不整脈関連の疾患・症候群を完全に否定するものではないことを留意すべきである．

8.5 個人情報および個人遺伝情報の取扱い

遺伝情報にアクセスする医療関係者は，遺伝情報の特性を十分理解し，個人の遺伝情報を適切に扱うことが求められる．すでに発症している患者の診断を目的として行われた遺伝学的検査の結果は，原則として，他の臨床検査の結果と同様に，患者の診療に関係する医療者が共有する情報として診療録に記載する必要がある．

9. 不整脈患者の運動許容の条件と設定

器質的心疾患を認めない不整脈を持つ小児の学校生活管理については，日本小児循環器学会のガイドラインを参照されたい[324]．本ガイドラインでは成人に対する指針を記す．運動ないし身体活動の強さは代謝当量（MET）で表す[325, 326]．これは安静時代謝に対する活動時代謝の比で，1 MET は 1.0 kcal（4.184 kJ）/kg/hr である[325, 326]．身体活動の強度は軽度 3 MET 未満，中等度 6 MET 未満，高度 6 MET 以上で分類する．30 分以上の中強度の有酸素運動を週に 2.5 時間以上，または 20 分以上の高強度の運動を週 75 分以上，または中強度と高強度を組み合わせて週に 500 ～ 1000 MET・時間以上行うと，心血管疾患の予防と健康に有益で，不整脈発生の抑制効果が期待できる[327, 328]．一方，運動習慣のない人の急な運動，特に高強度の運動は，不整脈など有害事象をもたらすリスクがある[328, 329]．

不整脈疾患に対する運動を考える際には，基礎心疾患の有無をまず考慮する．心筋梗塞，心筋疾患，心不全，先天性心疾患術後など基礎心疾患のある患者では，不整脈基質（心筋の構造的・組織学的異常）が原因となる場合と，運動に伴う心血行動態の変化が不整脈の誘引となり発生する場合がある．基礎心疾患のある場合は運動療法を行うことで，心筋虚血の改善，交感神経の抑制などにより不整脈基質の悪化・進展が防止される効果が期待できる．不整脈患者の運動許容に関する推奨とエビデンスレベルを**表 12** に示す．

表 12　不整脈患者の運動許容に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ICD 植込み後患者では，適切な監視下での運動を許可する．	I	A
AF 患者では，運動耐容能の向上を目的に中強度以下の習慣的な運動を考慮する．	IIa	C
アスリートでは，無症候性の洞徐脈や運動により改善するウェンケバッハ型 2 度房室ブロックの場合は運動制限をしないことを考慮する．	IIa	C
PVC 患者では，単形性で安静時または運動中に単発ないし 2 連発の場合，器質的心疾患がないことを確認できれば運動制限をしないことを考慮する．	IIa	C
PVC 患者で，運動中および回復期に増加または多源性や 3 連発以上を認める場合に，心血管死に対するリスク評価を考慮する．	IIa	C
CPVT 患者では，高強度の運動を避けることを考慮する．	IIa	C
ARVC/ACM 患者では，競技スポーツや高強度の運動を避けることを考慮する．	IIa	C
LQT1 患者では，激しい運動および水泳を避けることを考慮する．	IIa	C
ブルガダ症候群患者では，激しい運動直後は監視を行うことで，運動を考慮してもよい．	IIb	C

9.1 徐脈性不整脈（洞不全症候群および房室ブロック）

アスリートにおいては，有症候性の洞徐脈，運動により 2 度ウェンケバッハ型房室ブロックが改善しない場合，安静時および運動による 2 度モビッツ II 型・高度房室ブロックまたは 3 度房室ブロックが出現する場合は精査が必要である[330]．

9.2 脚ブロック

完全右脚ブロック（CRBBB）では，心室期外収縮（PVC）がなく，運動で 2 度以上の房室ブロックが出現せず，無症候性の場合には運動制限は必要ない．左軸偏位を伴う場合には房室ブロックに進行する場合もあり，経過観察を行う[330]．

左脚ブロックでは，器質的心疾患がなく，2 度モビッツ II 型以上の房室ブロックへの進行を認めなければ運動制限は必要ない [330].

9.3 心房期外収縮および心室期外収縮

心房期外収縮（PAC）は加齢とともに増加するが，運動との関連は一定ではない [331]．PAC が頻発しても血行動態の破綻はない．ただし，将来の心房細動（AF）発症との関連に留意する．

心室期外収縮（PVC）が単形性で，安静時または運動中の単発ないし 2 連発の場合には，運動制限は必要ない．運動により減少ないし消失する PVC は，運動制限の必要はない．無症候性中年男性（42 ～ 53 歳）6,101 人を対象に運動負荷試験を行い，安静時，運動中，運動後の回復期の PVC を高頻度（2 連発または 30 秒間に 10% 以上の出現），低頻度，無群に分け，23 年間追跡した前向き対照比較試験では，運動中および回復期の PVC 高頻度群で心血管疾患死亡が有意に多かった [76]．運動中や運動後の回復期の PVC が増加する例，多源性や 3 連発以上を認める例では精査が必要である [78, 332]．特に，運動により増加する右脚ブロック型で QRS 幅が 130 ms を超える PVC は精査が必要である [332].

9.4 心房細動，心房粗動

心房細動（AF）は高強度の運動で誘発される，もっとも多い不整脈である [331]．身体活動・運動と AF 発症リスクは，一般住民，アスリート，また年齢によっても異なる [331].

一般健常人では，日常生活の活動度が高いと AF の発症が抑制される可能性がある．65 歳以上の米国人男女 5,446 人を対象にした Cardiovascular Health Study では，身体活動レベル（kcal/週）が高いほど 10 年間の AF 発症リスクが有意に低かった [333]．低強度と高強度に比し，中強度の運動で AF 発症リスクは有意に低かった [333].

持久的体力（心肺運動能力）と AF/心房粗動（AFL）の発症との関係を検討した 6 研究（205,094 人）のメタ解析によると，体力の向上は AF/AFL 発症リスクを 9% 低下させた [334]．もっとも運動耐容能が低い群に比べ，中等度群で 28%，最高度群で 49%，AF/AFL の発症リスクが低値であった [334]．一方，平均年齢 18.2 歳の男性 1,126,899 人を登録し，26.3 年間追跡したスウェーデンの前向きコホート研究では，体力の増加とともに心血管疾患の発症リスクは低下したが，AF と徐脈性不整脈の発症は体力の高い例で増加し，AF 発症は体力とは U 字型の関係を示した [335].

2011 年 9 月までに報告された AF（発作性，持続性，永続性のいずれか）患者を対象に運動や身体活動量の影響を評価したランダム化比較試験やコホート研究のシステマティックレビューでは，中強度の運動で体力と生活の質（QOL）が向上し，一方，長期間の高強度の運動は AF の発症リスクを増加させた [336]．高強度の運動トレーニングの増加や長期間の継続は AF，AFL ともに増加させ，また両者は合併する [337].

運動強度を設定するために運動負荷試験が推奨される．米国心臓病学会財団（ACCF）/米国心臓協会（AHA）のガイドラインでは，エビデンスからではなく経験則より，心拍数は安静時で 60 ～ 80 拍/分，中強度の運動下では 90 ～ 115 拍/分が推奨されている [338]．安静時心拍数 110 拍 / 分未満であれば，運動負荷時の心拍数上昇の程度，自覚症状，運動時間，ピークの代謝当量などで，運動の適否を判断する．

AF 患者は運動負荷に対する心拍数上昇の程度が大きく，同一患者でもそのときの体調により心拍数の反応が異なる場合もあり，心拍数による運動強度設定は困難である．運動強度の設定は，心肺運動負荷試験による嫌気性代謝閾値での負荷量から処方する．トレッドミル検査では，中強度負荷の場合は最大運動負荷での MET の 40 ～ 60%，軽強度負荷なら 20 ～ 40% の運動速度で運動処方を行う [339]．安静時心拍数が 110 拍/分を超えている場合，その日の運動は中止するか，運動強度や運動時間を軽くまたは短くする．

AF 症例では，心不全の合併の有無とその評価を十分行ってから運動の適否を検討する．また，脳梗塞予防の目的で抗凝固療法が行われていることが多いため，転倒などの外傷による出血性合併症には十分注意する．

9.5 心室頻拍

器質的心疾患がなく，かつ単形性持続性心室頻拍（VT）のアブレーション治療後 3 ヵ月以上 VT を認めないアスリートでは，競技スポーツへの復帰は可能である [330]．運動療法による心筋虚血の改善，交感神経の抑制，副交感神経活性の上昇などの機序を介し，心室性不整脈の抑制が期待される．3 連発以上や多形性の VT が生じた場合は，運動を中止する．

9.5.1 QT 延長症候群

高強度の運動のみならず通常の作業，運動あるいは感情的な興奮が不整脈の誘引となることがある [340]．QT 延長症候群（LQTS）患者コホートの 2 研究によると，競技スポー

ツやレクリエーションスポーツを継続した患者の運動中の死亡例はなく，非致死性心ベントは 1 人 / 650 人年 [341]，0 人 /755 人年 [342] とまれであった．ß 遮断薬の服薬により，運動による VT の発症率は低下している [343]．高リスク例や運動中に失神発作を起こした患者，特に LQT1 患者では，一般に「競技レベル」の運動は避ける [8]．水泳中の突然死との関連が LQT1 の特徴であるため [344, 345]，LQT1 では監視下での水泳に限定する [346]．

9.5.2 カテコラミン誘発多形性心室頻拍

中強度以上の運動やストレスで心室性不整脈が出現するため，強い運動制限とストレス回避が推奨される [343, 347]．原則として，カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）患者では競技レベルの運動と高強度の余暇のスポーツは避ける．一方，専門家による十分な薬物療法と患者教育の管理下ではスポーツは許容できる [346, 348]．

9.5.3 不整脈原性右室心筋症 / 不整脈原性心筋症

運動中，特に強度な運動中の突然死リスクが高い [349]．デスモゾーム蛋白の遺伝子異常がなくてもアスリートを長期間続けると，不整脈原性右室心筋症（ARVC）/ 不整脈原性心筋症（ACM）様の変化がもたらされる [350]．ARVC/ACM 患者の一次予防コホート研究では，高強度の運動習慣が致死性不整脈の発症と関連し，特に週 2.5 時間を超えると顕著であった [351]．植込み型除細動器（ICD）植込み後の ARVC/ACM 129 人を対象に，診断後 5 年間の運動状況の変化と ICD 作動との関連を検討した研究では，運動の量および時間のいずれももっとも低下した群で，ICD 作動が有意に少なかった [352]．ARVC/ACM 患者では競技スポーツや高強度の運動を制限し，中強度以下で週 2.5 時間未満 [29]，週 12.5 MET・時間以下 [353] は許容される．また中強度の静的筋力トレーニングは許容される [349]．

9.5.4 ブルガダ症候群

ブルガダ症候群患者でサッカー試合中の突然死 [354]，運動や運動後の回復期に ST 上昇や失神をきたした報告があり [74, 346, 355]，激しい運動は避ける [356]．

9.6 デバイス（ペースメーカ，CRT，CRT-D，ICD）植込み後

ペースメーカ植込み後で，完全にペースメーカに依存している場合には，負荷度の高いスポーツは避ける [330]．欧米における ICD 植込みアスリート 372 人の前向きコホート研究では，スポーツ中の ICD 作動はなく，適切な管理の下，ARVC/ACM 以外では高強度の競技スポーツへの復帰が可能であった [357, 358]．ICD 植込みの心不全患者を対象に監視下運動療法の安全性と有効性を比較した 6 研究，1,603 人のメタ解析では，12 週間の運動群で運動耐容能は有意に向上し，ICD 作動は 53% 有意に少なかった [359]．ICD または両心室ペーシング機能付埋込型除細動器（CRT-D）植込み後の患者で，監視下運動療法の安全性と有効性を運動未実施群と比較した 16 研究，2,547 人のメタ解析では，中央値 84 日間の運動中のショック作動はまれ（0.9%）で，109 日間の追跡期間中の ICD 作動は運動群で 32% 有意に少なく，運動耐容能は運動群で有意に向上した [360]．ICD 挿入部の損傷が防止され，ICD 植込み後の適切な運動処方の安全性と有効性が示された．

第2章　不整脈および関連する病態の診断法

1. 徐脈性不整脈

1.1 洞不全症候群（SSS）

1.1.1 はじめに

洞機能不全は，自律神経や薬剤の関与による一過性（可逆的・生理的）の原因，あるいは変性や器質的心疾患に伴って起こる慢性の原因があり，洞結節自動能の低下や洞房間伝導障害が生じるために引き起こされる病態である．このうち，慢性的な原因によって高度な障害が生じ，アダムス・ストークス症候群，心不全，易疲労感が出現するものを SSS とよぶ．一般的には生命予後は良好とされ，ペースメーカの治療適応を考えるうえで，徐脈に伴う症状の有無はきわめて重要である．

1.1.2 分類

a. 原因と経過からの分類

- 可逆的・生理的（一過性）
- 器質的（慢性）

b. 心電図からの分類（Rubenstein の分類[361]）

- I 型：洞徐脈（< 50 拍 / 分）（**図 6A**）
- II 型：洞停止（**図 6B**）または洞房ブロック（**図 6C**）
- III 型：徐脈頻脈症候群（**図 6D**）

1.1.3 原因

原因としては特発性のものが多いが，次のようなものに由来して生じる二次的な場合がある．一過性（可逆的・生理的）のものとして副交感神経緊張状態，薬剤，電解質異常，内分泌異常，脳圧亢進，低体温など，器質的（慢性）のものとして，虚血性心疾患，高血圧，心筋症，アミロイドーシス，心膜炎，心筋炎，膠原病などがある．一過性の因子が慢性の洞機能不全を悪化させている場合があり，両者の鑑別が難しいことがある．

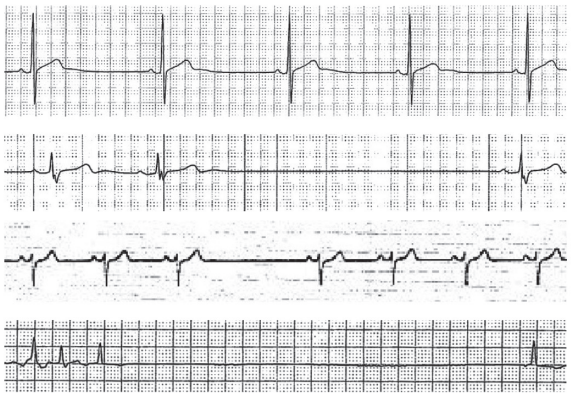


図 6　心電図による SSS の分類
A：I 型（洞徐脈），B：II 型（洞停止），C：II 型（洞房ブロック），D：III 型（徐脈頻脈症候群）

特発性は加齢が重要な因子で，一般に発症年齢は 70 ～ 80 歳代がもっとも多く[362, 363]，男女差はない．洞結節細胞もしくは周囲心房筋の加齢に伴う変性，線維化などが関連していると考えられている．小児に生じる場合は先天性疾患に伴う場合が多く，一部で遺伝子異常に基づく家族性発症が知られているが[364, 365]，頻度は少ない．自律神経，特に副交感神経の関与が大きく，徐脈は夜間に著明である．睡眠時無呼吸との関連，さらにブルガダ症候群との合併も報告され，背景疾患にも注意が必要である[366-368]．

1.1.4 診断

SSS の診断に関する推奨とエビデンスレベルを**表 13** に示す．

a. 自覚症状

心拍出量低下による全身倦怠感・息切れ，および一過性脳虚血によるめまい・失神・眼前暗黒感が一般的であるが，軽微な症状から失神までさまざまな症状が出現する．自覚症状や状況からタイプを推定できる場合があるため，詳細な病歴聴取（失神・前失神・めまいの有無，全身倦怠感・息切れの有無，症状の頻度・持続時間，体位・運動との関係，発生状況・時刻，食事・排尿・精神的ストレスの関連，

表 13　SSS の診断に関する推奨とエビデンスレベル

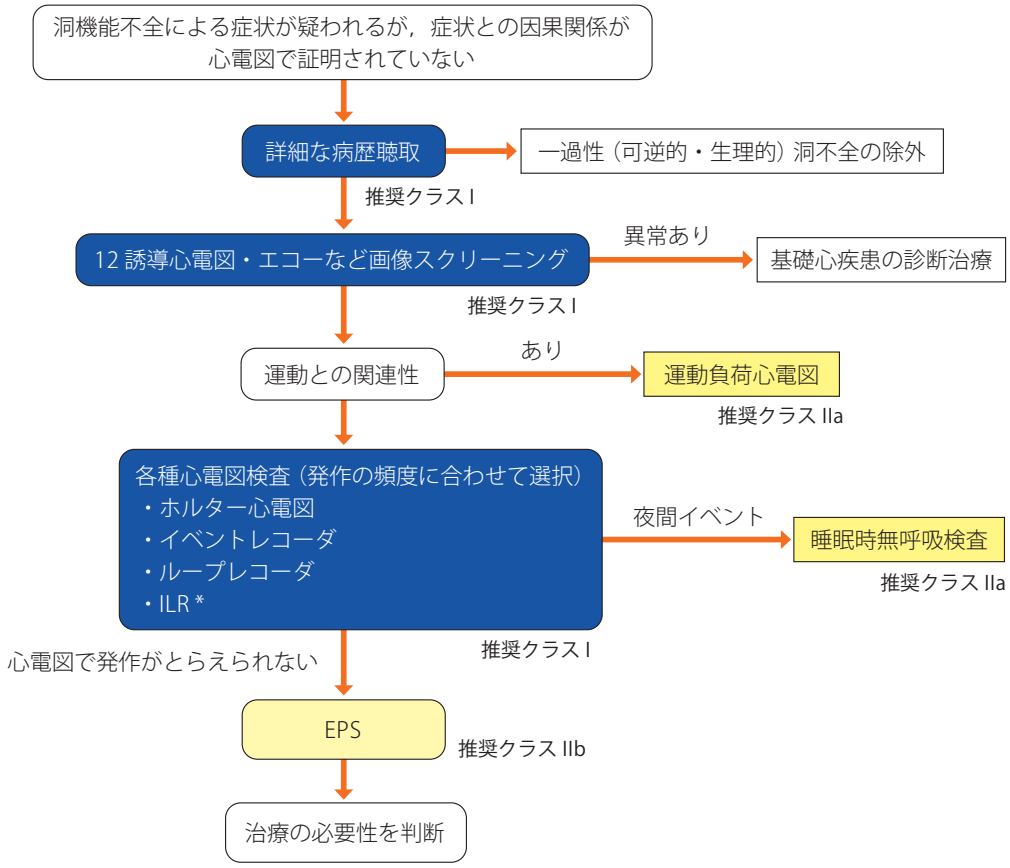
	推奨クラス	エビデンスレベル
SSS による症状が疑われるが，症状との因果関係が心電図で証明されていない場合に詳細な病歴聴取を行う．	I	B
基礎心疾患除外のために 12 誘導心電図，経胸壁心エコー図検査（TTE）などのスクリーニング検査を行う．	I	B
発作の頻度に合わせて各種心電図検査を行う．	I	B
症状が運動に関連していると考えられる場合に，運動負荷心電図を行うことを考慮する．	IIa	B
夜間に著明な徐脈を認める場合に，睡眠時無呼吸検査を行うことを考慮する．	IIa	B
失神などの症状を有する患者で，発作が心電図でとらえられない場合に，EPS を行うことを考慮してもよい．	IIb	C

既往歴，服用薬剤歴，家族歴など）は鑑別診断を行ううえで重要である．全身倦怠感・息切れは持続性徐脈が原因の場合が多く，めまい・失神の症状は洞房ブロックや洞停止の場合が多い．徐脈頻脈症候群では，頻拍による動悸が停止した後にめまい・失神の症状を訴えるのが特徴的である．

SSS の合併症として塞栓があり，この塞栓による症状が初発であることもある．また，運動に関連した症状（失神，痙攣，眼前暗黒感，めまい，息切れ，易疲労感，心不全など）を認める場合は，運動負荷心電図検査を行い，運動時の心拍応答不全の有無を確認すべきである（**図 7**）．心拍応答反応は，一般に運動負荷試験の際の最大心拍数は「220 − 年齢（拍 / 分）」とされ，年齢別予測最大心拍数の 85% 以上に到達できない場合は心拍応答不全とよばれる[369]．

b. 併存する心疾患の有無のチェック

12 誘導心電図では，併存する心疾患や房室ブロック，脚ブロック，束枝ブロックの有無のチェックが可能であり，心エコーを加えて背景疾患を検索することは，突然死をきたす他の心疾患の鑑別に必要である．夜間の徐脈を認める



*：繰り返す失神例や心原性を疑う高リスク所見を有する失神例に保険適用

図 7　SSS の診断と治療のフローチャート

場合は，睡眠時無呼吸の有無をチェックする必要がある．

最終的には，SSS の診断は，心電図検査にて，徐脈と症状との関連を直接証明することでなされる．心電図における SSS の分類は，古くから Rubenstein の分類が用いられている[361]（**図 6**）．

I 型（洞徐脈）：50 拍 / 分以下の原因不明の持続性洞徐脈．

II 型（洞停止および洞房ブロック）：洞停止は PP 間隔が基本調律の PP 間隔の 150% 以上に突然延長した場合．洞房ブロックは PP 間隔が基本調律の PP 間隔の整数倍に延長した場合．

III 型（徐脈頻脈症候群）：頻脈は，心房細動が多いが心房粗動や心房頻拍の場合もある．洞停止は夜間に認められることが多いため，日中の心電図記録では診断しがたく，長時間心電図記録が有用である．長時間心電図には，ホルター心電図，体外式イベントループレコーダ，植込み型ループレコーダ（ILR）があるが，繰り返す失神がある患者では ILR が有用である．患者の症状の頻度や状況に合わせて，適切な心電図検査を選択する．

c. EPS

洞機能不全と失神症状との因果関係が確立していない場合，心臓電気生理学的検査（EPS）が考慮される[370]が，イベントレコーダや ILR の登場により，SSS の診断目的で EPS を施行する頻度は減っている．現在は，他の不整脈に対してカテーテル検査・治療の際に補助的に施行することが一般的である．

EPS は①洞機能不全の診断および重症度・タイプの評価，②最適なペースメーカ部位とペーシングモードの決定を目的として行われる．EPS による洞機能評価の指標には，①洞結節回復時間，②洞房伝導時間，③洞結節有効不応期がある．このうち，今日もっとも多く用いられている検査法は心房頻回刺激にて行う洞結節自動能の評価であり[139, 140]，指標としては心房ペーシング後の洞調律回復までの時間を表す洞結節回復時間（SNRT）である．正常値は 1500 ms 以内である．自己の基本調律の影響を考慮した SNRT として，修正洞結節回復時間（SNRT − 基本洞周期，正常値は 550 ms 以内）や基本洞周期で除したもの（SNRT/基本洞周期，正常値は 150% 以内）がある．

1.2 房室ブロック

房室ブロック患者の診断に関する推奨とエビデンスレベルを**表 14** に示す．

1.2.1 定義

房室ブロックとは，心房から心室へ刺激が伝達される際に，刺激伝導系のいずれかの部位（房室結節，ヒス束，ヒス - プルキンエ系）において，伝導の遅延または途絶が認められるもの，と定義される[6]．

表 14　房室ブロックの診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
房室ブロック患者において，詳細な病歴聴取と身体診察を行う．	I	C
房室ブロックの原因となる睡眠呼吸障害の診断を行う．	I	B
モビッツ II 型 2 度房室ブロック，2：1 房室ブロック，発作性房室ブロック，高度房室ブロック，完全房室ブロックが認められた場合は経胸壁心エコー図検査（TTE）を行う．	I	B
モビッツ II 型 2 度房室ブロック，2：1 房室ブロック，発作性房室ブロック，高度房室ブロック，完全房室ブロックが認められ，浸潤性心筋症[*1]，心内膜炎，ACHD などが疑われた場合は，高度画像診断[*2]を考慮する．	IIa	C
1 度房室ブロック，ウェンケバッハ型 2 度房室ブロックが認められ，浸潤性心筋症[*1]，心内膜炎，ACHD などが疑われる場合は，高度画像診断[*2]を考慮する．	IIa	C
1 度房室ブロック，ウェンケバッハ型 2 度房室ブロックが認められ，器質的心疾患が疑われる場合は，TTE を考慮する．	IIa	B
2：1 房室ブロックなど，ブロック部位が明らかにできない場合に，房室ブロック部位診断のために運動負荷心電図検査を考慮する．	IIa	C
非侵襲的検査でブロック部位を明らかにできない場合に，房室ブロック部位診断のために EPS を考慮してもよい．	IIb	C

[*1]：心アミロイドーシス，心サルコイドーシス，ヘモクロマトーシス，ファブリー病など

[*2]：MRI，心臓核医学検査，CT，TEE 検査など

1.2.2 分類

房室ブロックの心電図上の分類を示す．

- 1 度房室ブロック（**図 8A**）：PR 間隔＞ 0.2 秒（＞ 0.3 秒の場合，病的と判断する）
- 2 度房室ブロック
  - ①ウェンケバッハ型房室ブロック（モビッツ I 型）（**図 8B**）：PR 間隔が漸次延長して房室ブロックが出現し，ブロック回復後の PR 間隔がブロック直前の PR 間隔よりも短縮する周期を繰り返す
  - ②モビッツ II 型房室ブロック（**図 8C**）：PR 間隔の延長

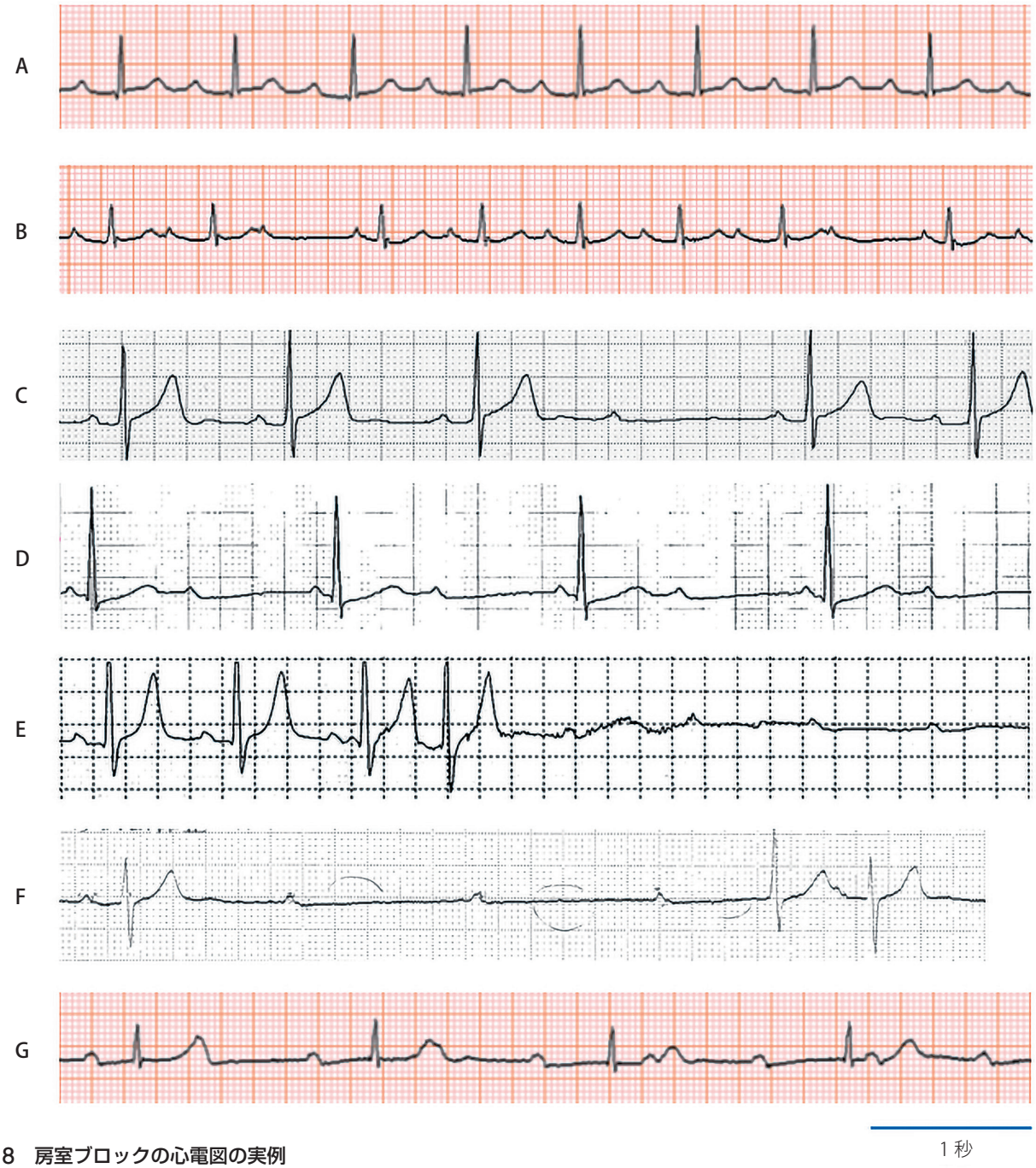


図 8　房室ブロックの心電図の実例

A：1 度房室ブロック，B：ウェンケバッハ型房室ブロック（モビッツ I 型），C：モビッツ II 型房室ブロック，D：2：1 房室ブロック，E：発作性房室ブロック，F：高度房室ブロック，G：3 度房室ブロック（完全房室ブロック）

を伴わずに突然房室ブロックが出現する

③2：1 房室ブロック（**図 8D**）：房室伝導比が 2：1 のブロック

④発作性房室ブロック（**図 8E**）：正常 P 波伝導中に，突然に QRS 波が長時間にわたって脱落する [371]

⑤高度房室ブロック（**図 8F**）：房室伝導比が 3：1 以上のブロック

- 3 度房室ブロック（完全房室ブロック）（**図 8G**）：房室伝導がまったくない．P 波と QRS 波がまったく無関係に出現する

1.2.3 診断 [6]

未診断の房室ブロックが 12 誘導心電図検査で記録できる可能性は低い．ホルター心電図，体外式イベントループ

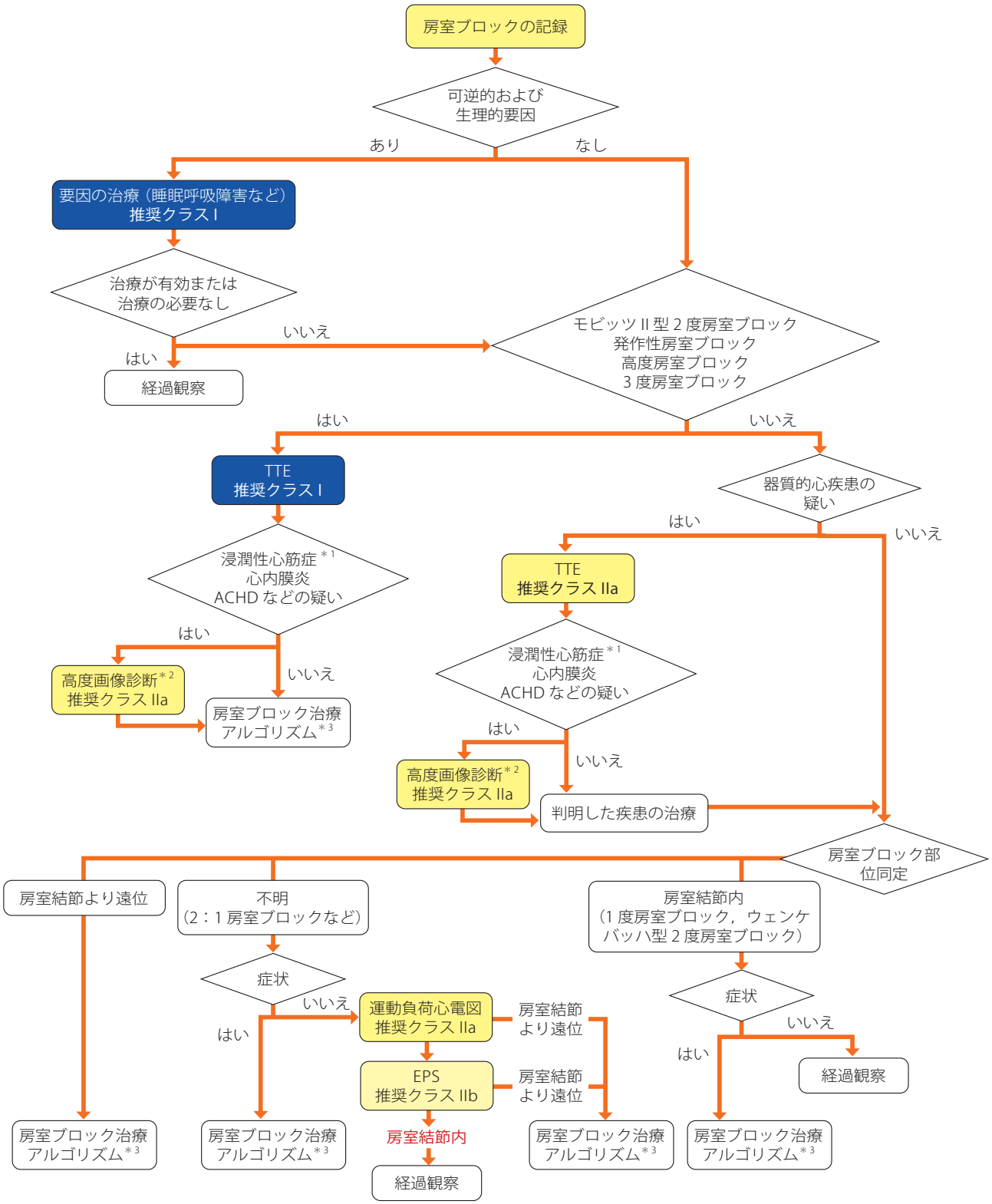


図 9　房室ブロックの診断フローチャート

*1：心アミロイドーシス，心サルコイドーシス，ヘモクロマトーシス，ファブリー病など，*2：MRI，心臓核医学検査，CT，TEE 検査など，
*3：恒久式ペースメーカの適応を考慮する．
ACHD：成人先天性心疾患，TTE：経胸壁心エコー図検査
（Kusumoto FM, et al. 2019[372] より改変）
©2019 American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, Inc., and the Heart Rhythm Society., with permission from Elsevier.

レコーダ，ILR が有用である．房室ブロックが記録された場合の診断フローチャートを**図 9** に示す[372]．房室ブロックが可逆的原因により生じていないか（たとえば薬剤性），生理的要因で生じていないか，原因となる背景疾患がないか（たとえば睡眠呼吸障害）を検索する．夜間就寝中の副交感神経優位に伴う 1 度房室ブロックやウェンケバッハ型 2 度房室ブロックは生理的なものであり，無害である．

a. 1 度房室ブロック，ウェンケバッハ型 2 度房室ブロック

1 度房室ブロックおよびウェンケバッハ型 2 度房室ブロックが記録された場合，まず器質的心疾患の存在を疑う．器質的心疾患が疑われる場合には TTE を考慮する．浸潤性心筋症（心アミロイドーシス，心サルコイドーシス，ヘモクロマトーシス，ファブリー病など），心内膜炎，成人先天性心疾患（ACHD）が疑われる場合は，高度画像診断［心臓 MRI，^{99m}Tc ピロリン酸シンチグラフィや PET などの心臓核医学検査，心臓 CT，経食道心エコー図（TEE）検査］などを行い，判明した疾患の治療を行う．器質的心疾患の疑いがない場合は経過観察とする．

1 度房室ブロックにおいて，PR 間隔＞ 0.3 秒になると，心房心室収縮の同期性が失われ心拍出量低下や肺動脈楔入圧上昇をきたす場合があるので，病的と判断する[373]．

b. モビッツ II 型 2 度房室ブロック，2：1 房室ブロック，発作性房室ブロック，高度房室ブロック，完全房室ブロック

まず TTE を行う．これによって浸潤性心筋症，心内膜炎，ACHD などが疑われる場合は，高度画像診断を行う．TTE および高度画像診断の結果にかかわらず，房室ブロックに対する治療アルゴリズム（恒久式ペースメーカの適応判断）に進む．

発作性房室ブロックは失神および心臓突然死をきたしうる房室ブロックであるが，最近の研究から，①内因性（器質的）：刺激伝導障害によるもの，②外因性（機能的）：迷走神経緊張によるもの，③血中アデノシン濃度が低いために生じるもの（low-adenosine syncope）に細分類され，重症度も異なることが報告されている[371]．

c. 房室ブロック部位の同定

ブロック部位が遠位になるほど，補充調律拍数が低下するため重症度が高くなる．ブロック部位が房室結節内のブロックか，房室結節より遠位（ヒス束内，ヒス束よりも遠位）のブロックなのかを判断する．房室結節内のブロックは進行が遅く，アトロピンやイソプロテレノールへの反応が良好である．これに対し，ヒス束内およびヒス束より遠位のブロックは急速に進行することがあり，アトロピンへの反応も不良である．

臨床的に房室結節より遠位のブロックであることが明らかな場合は，治療アルゴリズムに進む．2：1 房室ブロックはウェンケバッハ型なのかモビッツ II 型なのか判別できないことが多い．2：1 房室ブロックで症候性の場合は治療アルゴリズムに進む．無症候性の場合は，運動負荷心電図検査を行う．これによって出現・増悪する場合は房室結節より遠位のブロックと判断し，治療アルゴリズムに進む．運動負荷心電図検査でブロック部位が同定できない場合，EPS を考慮する．房室結節より遠位のブロックの場合，治療アルゴリズムに進む．無症候性で，かつ房室結節内ブロックであれば，3 秒以上の心停止や 40 拍/分未満の高度の徐脈を伴わないかぎり，経過観察を行う．

1 度房室ブロックおよびウェンケバッハ型 2 度房室ブロックの多くは房室結節内ブロックと考えてよい．症候性の場合は治療アルゴリズムに進む．無症候性であれば経過観察を行う．

2. 頻脈性上室不整脈の診断

2.1 心房細動（AF）

AF は臨床的にもっともよく遭遇する不整脈であり，日本人の有病率は 0.6 ～ 1.1% 前後と推定されている[374, 375]．特に 65 歳以上の高齢者に多く，心不全，脳梗塞，認知症，死亡といった合併症の危険因子となる．AF の発症に関わる因子として，男性，高血圧，心不全，冠動脈疾患，心臓弁膜症，糖尿病，肥満，睡眠呼吸障害，高尿酸血症，喫煙，飲酒，遺伝などが知られている[376-380]．

AF の電気生理学的な機序としては，肺静脈が多くを占めるトリガーとなる異常自動能[381]，そして心房筋の電気的あるいは構造的なリモデリングが AF の持続に重要な役割を果たすと考えられている[382, 383]．

AF 治療方針に関わるのは患者の血行動態であり，心不全やショックを合併していれば，急性期治療が必要となる．実際には血行動態の安定した患者が多く，脳梗塞のリスクを評価し，適応があれば抗凝固薬，心拍数に応じてレートコントロール薬を投与する．また AF の症状やタイプ，持続期間などに応じて，リズムコントロール薬の投与やアブレーションなどの非薬物的治療を考慮する[384]．AF の診断に関する推奨とエビデンスレベルを**表 15** に示す．

表 15　AF の診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
65 歳以上の高齢者に検脈を推奨する．脈が不規則な場合には心電図検査を行う．	I	A
AF の診断には心電図による記録が必要である．12 誘導心電図もしくは 1 誘導以上の心電図で，30 秒以上明らかな P 波を認めず，RR 間隔の絶対不整を認めれば，臨床的に AF と診断する．	I	B
脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作の既往がある患者に，短時間心電図記録とその後の長期間心電図モニタ（72 時間以上，体外式）を行う．	I	B
ホルター心電図を含む長時間心電図検査でも原因が同定されない潜因性脳梗塞患者に対して，ILR の植込み術を行う．	I	B
デバイス植込み患者では定期的な高頻度心房興奮（AHRE）を確認する．AHRE が検出された場合は心電図で AF の有無を確認し，AF と診断された場合，脳卒中リスクに応じて治療を開始する．	I	B
AF の診断のために，不整脈発作時の心電図を記録する．	I	C
AF の患者に対し，心血管系の全般的な評価（病歴，臨床検査，併存疾患）を行う．	I	C
AF の管理・治療方針決定のために経胸壁心エコー図検査（TTE）を行う．	I	C
75 歳以上の高齢者および脳梗塞高リスク患者に，心電図スクリーニングを考慮する．	IIa	B
心拍数調節の正確な評価を目的に，長時間心電図モニタを考慮する．	IIa	C

2.1.1 診断

AF の診断には心電図が必須であり，RR 間隔の絶対不整と不規則に上下に変動し細かく揺れる基線（fibrillation 波；F 波）が記録される（**図 10A**）．永続性の AF になると，F 波が小さくなり，はっきり認識できずに心房静止との鑑別が困難なことがある（**図 10B**）．完全房室ブロックになり補充調律になると，規則正しい徐脈となる．通常 30 秒以上持続するエピソードを臨床的な AF と診断する[385]．

2.1.2 分類

以下の分類は，アブレーションの適応を含めた治療方針の決定に関わる．

a. 病期による分類

AF は臨床的病期，持続時間，自然停止の有無などにより，以下の 5 種類に分類される[384, 386]．

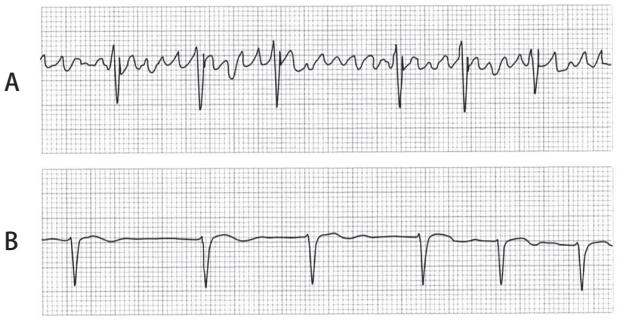


図 10　AF の心電図の実例
A：発症早期の AF，B：永続性 AF

i. はじめて診断された AF

心電図上はじめて AF が確認されたもので，AF の持続時間や真の初発であるかどうかは問わない．診断後の経過により以下に分類される．

ii. 発作性 AF

発生後 7 日以内に洞調律に復すもの．発生後 7 日以内に除細動された場合も発作性 AF に分類する．

iii. 持続性 AF

発生後 7 日を超えて AF が持続するもの．7 日以後に薬物または直流除細動によって除細動された場合も含む．

iv. 長期持続性 AF

1 年を超えて持続する AF．

v. 永続性 AF

AF であることが患者および医師により受容されている場合．洞調律への復帰および維持を考慮する場合には「永続性」とは分類せず，「持続性」あるいは「長期持続性」に分類する．

b. 症状による分類

i. 症候性 AF

AF による動悸，息切れ，易疲労感，胸部不快感などの症状があるもの．約半数が症候性といわれている．KICS-AF レジストリーでは 2,464 人の AF 患者の中で，症状として動悸 41.3%，息切れ 16.4%，易疲労感 4.4%，胸部不快感 3%，運動耐容能の低下 4.1%，失神 1.7% を認めた[387]．一般に，持続性 AF よりも発作性 AF で症状が強い．

ii. 無症候性 AF

AF による症状がないもの．Fushimi AF レジストリーのサブ解析では[388]，AF（発作性＋持続性）患者 3,749 人中，1,971 人（52.6%）が，また KICS-AF レジストリーでは 2,464 人中 41.8% が無症候性であった[387]．無症候性 AF は，健康診断や他の疾患によりたまたま医療機関を受診して診断されることが多い．発作性かつ無症候性 AF は診断が困

難な場合が多い.

c. 診断上の分類

i. 臨床的な AF

症状の有無にかかわらず，体表面心電図で記録された 30 秒以上持続する AF．AF の確定診断がついたもの.

ii. 植込みデバイスで記録される AHRE

心房リード付きの心臓植込みデバイスで記録される 175 拍/分以上の心房の高頻度興奮で，持続 5 分以上のものを指す．記録をレビューし，アーチファクトなどではないことを確認する必要がある [389-391].

iii. 潜在性 AF

臨床的に AF と診断されたことがない症例で，植込みデバイスで AHRE や ILR で AF が記録されたが，体表面心電図で AF が記録されないもの.

2.1.3 検出法

不整脈の検査法は別項にまとめられているが，ここでは AF の検出法について述べる.

a. 検脈

検脈は高齢者であっても簡単な訓練で，正常な脈と不整脈を鑑別できる方法である [392]．無症候性の AF の早期発見には有用という報告がある [393]．しかし長期間継続して検脈を行うことは難しく [394]，繰り返し動機付けをする必要がある．また検脈による診断の感度は高いが特異度は低いため [395]，心電図で診断する必要がある．AF が検知されなかった 65 歳以上の患者の 1.4% で，検脈により新たに AF が検出されたとの報告もある [396].

日本脳卒中協会と日本不整脈心電学会は，毎年 3 月 9 日を「脈の日」，3 月 9 ～ 15 日を「AF 週間」と定め，この期間を通じて，国民に AF の症状，脳梗塞の危険性と医学的管理による脳梗塞予防の必要性を広く周知させ，AF からの脳梗塞を予防する活動を行っている（http://www.shinbousaidou-week.org/）.

b. 血圧計

自動血圧計で脈の不整を検知するものが市販されており，検脈よりも脈の不整の検知に優れるという報告 [397] や，感度，特異度ともに 90% 以上であったという報告もある [398]．心電図による確認を要するものの，脈の不整を検出する有力な方法である [399].

c. 着用型・スマートデバイス

近年多くの着用型・スマートデバイスが販売され，不整脈の診断に活用されている．光プレスチモグラフィは皮膚に LED ライトを当てて，色調の変化から脈波を検出する．スマートフォンのカメラ部分に指をあて AF を検出するアプリが数多くあるが [400, 401]，感度，特異度は高いものの偽陽性が多く，陽性適中率は高いとはいえない [86]．スマートウォッチは背面に LED ライトとセンサーを内蔵するものがあり，それによる AF 検出の報告もある．アップル社のスマートウォッチを用いた Apple Heart Study では，不整脈通知を受けた者の 34% で AF が確認され，陽性適中率は 84% であった [123]．また同様に，Huawei Heart Study ではスマートウォッチによる AF の陽性適中率は 91.6% であった．現在多くの着用型・スマートデバイスが開発されているが，多くは光プレスチモグラフィによる脈波記録であり，AF の確定診断には心電図が必要である．小さな 2 つの電極をスマートフォンの裏に貼り付け，それを左右の手で保持するとスマートフォンで心電図が記録できるシステムもある（KardiaBand，AliveCor 社）．REHEARSE-AF Study では 65 歳以上の CHA_2DS_2-VASc スコア 2 点以上の患者を 52 週同システムでフォローしたが，500 人中 19 人に AF を検出し，コントロール群の AF 発症は 5 人で，ハザード比 3.9 と有意に AF 検出に優れていた [402]．また最近のアップル社のスマートウォッチはベゼルと時計本体の裏部分に電極があり，一方の腕にウォッチを付け，もう一方の手でベゼルに触れることで心電図を記録できるようになった．本アプリは 2021 年 1 月にわが国にも導入された（詳細は第 1 章 3.6 を参照）.

d. 非ループ式イベントレコーダ

非ループ式イベントレコーダは持ち運びできる大きさで，患者が保持することにより 30 秒間心電図記録ができる装置である．電極貼り付けが不要で，患者の負担も少ない．非ループ式イベントレコーダは有症状時に記録が取れるため，症候性の不整脈に対する診断はホルター心電図よりも優れている [403]．非ループ式イベントレコーダとホルター心電図を比較したメタ解析では，累計 19 分の非ループ式イベントレコーダの記録がホルター心電図に匹敵すると報告されている [404].

また，AF アブレーション後の症例で，非ループ式イベントレコーダで 1 日 2 回 30 秒記録すると，月 1 回 24 時間ホルター心電図を施行するよりも AF の検出に優れていた [405, 406]．AF アブレーション後には，症候性，無症候性の AF が混在することが知られている [407]．非ループ式イベントレコーダで経過をみる場合には，有症状時のみならず症状がないときも定期送信する必要がある.

e. ホルター心電図・ループ式イベントレコーダ

発作性 AF をホルター心電図で検出する際には，観察時間が長ければ長いほど検出率が高くなる．AF アブレーション後のフォローアップにおいては，24 時間よりも長期のホルター心電図の方が AF 再発の検出に優れるという報告がある [408]．AF アブレーション後 7 日間ホルター心電図と比

較すると，5 日間以内のホルター心電図は AF の検出率が有意に低く，特に 3 日間以内のホルター心電図では多くの患者で再発を見逃す可能性がある[409]．ループ式イベントレコーダは心電電極を貼付する必要がある．これまで AF と診断されていない患者を対象にした REAL-AF 試験では，14 日間の体外式ループ式イベントレコーダは，24 時間ホルター心電図よりも AF の検出率が高く，1 年で 3.7% の AF を新規に診断した[410]．

f. 植込み型ループレコーダ

植込み型ループレコーダ（ILR）は，連続的にイベントの記録が可能であり，AF の検出にもっとも検出力が高いと考えられている[408]．ABUCUS 試験では AF アブレーション後の症例に対して，ILR とホルター心電図を比較したが，ILR の方が AF の再発検出率が高かった[411]．AF で ILR が認可されているのは，潜因性脳梗塞の診断のみである．**図 11** に AF 診断における各デバイスの特徴を図示した．

2.1.4 無症候性心房細動のスクリーニング

健康診断などでの心電図のスクリーニングにより，無症候性 AF を検出することが可能である．多摩市の検診データによると，男性では 65 歳以上，女性では 70 歳以上で AF の有病率が 2% 以上であった．また，52,707 人年の観察で，2.5/1,000 人年の割合で AF が新規発症した[412]．AF は高齢者ほど有病率が高く，65 歳以上を対象とすると，スクリーニングの心電図検査や医師の検脈で異常を認めた際の心電図検査は AF の検出に有用であり，後者の方が費用対効果はより高いと考えられている[413, 414]．特に高リスク，たとえば脳梗塞急性期の患者では 72 時間のモニタ心電図のスクリーニングが推奨されている[415]．無症候性発作性 AF は見逃されやすく[416]，繰り返し毎日心電図検査をすることでその検出率は上昇する[417, 418]．前述の着用型・スマートデバイスを用いることで，心電図による確定診断は要するものの，無症候性発作性 AF 患者の検出率は高くなると考えられている[419, 420]．

AF のスクリーニングの際には，AF 検出の重要性と治療の意義について説明すべきである．また，スクリーニング陽性患者に対して，AF の確定診断や，その後最適な治療を受けられるような診療システムを整備する必要がある[418]．スクリーニング陽性患者に対しては，1 つの誘導の 30 秒以上の心電図記録か，12 誘導心電図で医師が AF を確認して，はじめて AF の確定診断となる[402]．一般人に対する大規模なスクリーニングは AF の早期発見につながる可能

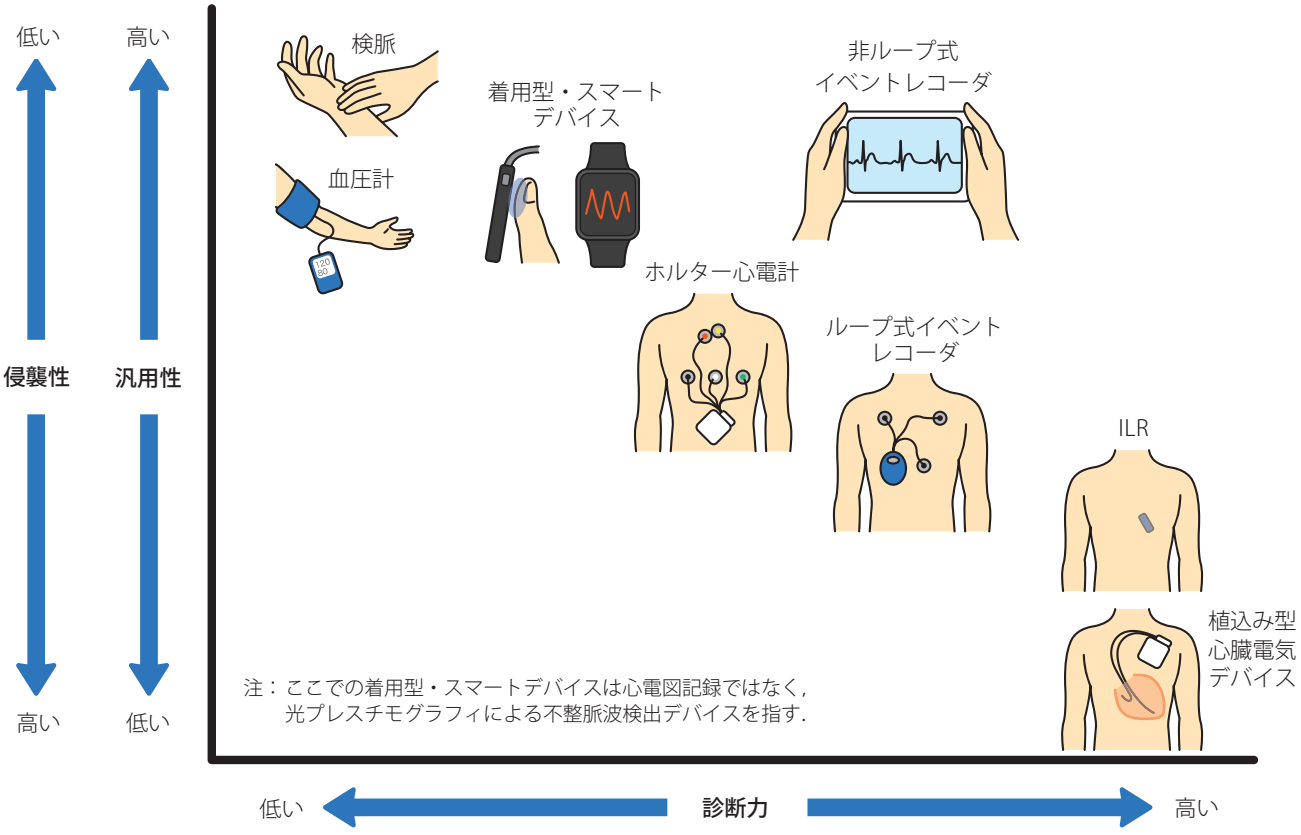


図 11　AF のスクリーニングと診断に用いられる各デバイスの特徴

性がある一方で，その臨床的な効果は十分検討されていない[421]．

2.1.5 植込み式心臓デバイスで記録された AF

心房リード付きのペースメーカや植込み型除細動器は，心房のリズムをモニタすることができる．ペースメーカ植込み患者の 10 ～ 15% に AHRE が記録される．

ASSERT 試験では，AHRE は臨床的に記録される AF の発症（ハザード比 5.56，P = 0.001）や脳梗塞・全身性塞栓症の発症（ハザード比 2.49，P ＜ 0.007）と関連していた[422]．デバイスで検出される潜在的な AF のメタ解析の結果では，平均 $CHADS_2$ スコア 2.1 ± 0.1 点の患者の脳卒中発症率は年間 2.76% であり，潜在的な AF は臨床的な AF や脳卒中の発症に強く相関するが，脳卒中発症リスクは臨床的な AF よりも少なかった[423]．ASSERT 試験のサブ解析では潜在的な AF の持続時間を 6 分以上 6 時間未満，6 ～ 24 時間，24 時間以上に分けて解析したが，24 時間以上持続した群においてのみ脳梗塞 / 全身性塞栓症のリスクが有意に高かった（ハザード比 3.24, P = 0.003）[424]．デバイス植込み患者では AHRE を定期的にチェックすべきであり[396, 425]，記録された場合には心電図のスクリーニング検査や脳梗塞のリスク評価を行うべきである[426]．

なお心電図で AF の確定診断ができない場合，どの程度 AHRE が記録されたら抗凝固療法を行うべきかなどは，これからの課題として残されている[427]．

2.1.6 脳梗塞後の AF 検出

脳梗塞後の患者に心電図モニタを行うと，11.5 ～ 23.7% に AF が指摘された[428, 429]．患者選択，観察期間，モニタの方法により AF の検出率は変わるが，ILR による数週間のモニタがもっとも検出力が高い[430]．脳梗塞発症後で AF の診断が確定していない患者に対しては，長時間の心電図モニタを行う必要がある（第 2 章 6 参照）．

2.1.7 AF の診断と評価法

AF は心血管疾患に合併することがあり，心血管疾患の包括的な診断をすることが重要である．

AF のパターンや持続期間，合併心疾患，脳梗塞発症リスク，塞栓症や左室機能不全などを評価するための現病歴，既往歴などを聴取する．12 誘導心電図は AF の確定診断，心拍数評価，基礎心疾患の評価のために行う．採血は甲状腺機能，腎機能，電解質，貧血の評価などを行う．B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は心不全のマーカーとして知られるが，AF でも上昇する．ただし，現時点では AF 診断のカットオフ値の推奨はない[431]．心エコー検査はすべての AF 患者に対して推奨される．TTE は弁膜疾患，心筋症，虚血性心疾患など基礎心疾患の有無，左室機能，左房機能，右室機能の評価を行う[432]．

外来でのホルター心電図や非ループ式イベントレコーダなどはレートコントロールの効果，発作性 AF の症状と不整脈との一致，治療後の再発の有無を評価できる．

経食道心エコー図検査（TEE）は弁膜症や左心耳血栓の評価，特に AF 除細動前に十分な抗凝固期間が取れない場合の心内血栓の評価に有用である．虚血性心疾患が疑われる場合には，心臓 CT や負荷試験を行う．脳梗塞が疑われる場合には，頭部 CT や頭部 MRI で評価する．

2.2 心房粗動（AFL）

AFL の有病率は AF の 1/10 であるが[433]，AF と AFL はしばしば相互に移行する[434]．また抗不整脈薬，特に Ic 群抗不整脈薬によって AF が AFL 化することは臨床的によくみられる[435]．AFL は三尖弁下大静脈間を解剖学的峡部とし，三尖弁を反時計方向に興奮が 250 ～ 350 / 分で旋回することによって生じる[436]．心電図では下壁の肢誘導（II，III，aVF 誘導）で陰性の鋸歯状波（F 波）を呈する[437]（**図 12**）．V_1 は陽性，V_6 は陰性波を呈する．心室には 4 : 1 あるいは 2 : 1 で伝導することが多いが，特に抗不整脈薬内服下では 1 : 1 房室伝導を認めることもある[438]．安定した 2 : 1 伝導の AFL は鋸歯状波がみにくいことがあるが，房室伝導を抑制することで明らかとなる．

頻度は少ないが，三尖弁周囲を時計方向に旋回する AFL も知られている．心電図上は反時計方向の AFL とは異なり，II，III，aVF 誘導では陽性，V_1 で陰性，V_6 で陽性波を呈する[439]．

三尖弁周囲を旋回するリエントリーを通常型 AFL，それ以外の心房内リエントリーを非通常型 AFL とよぶことがあるが，後者はマクロリエントリー性の心房頻拍（AT）と同義である．

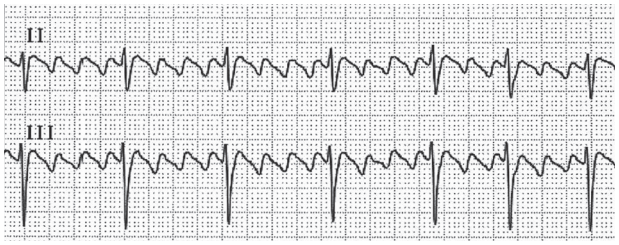


図 12　AFL の心電図の実例

2.3 発作性上室頻拍（PSVT）

2.3.1 はじめに

心電図上 RR 間隔が 600 ms 以内（心拍数 100 拍 / 分以上）の narrow QRS（QRS ＜ 120 ms）が連続していれば，PSVT が疑われる．PSVT の診断に 12 誘導心電図は不可欠である．頻拍中の心電図のみならず，洞調律時の心電図も重要である．上室頻拍の 3 大原因は①房室結節リエントリー性頻拍（AVNRT），②副伝導路を介した房室回帰性頻拍（AVRT），③ AT である．

PSVT の詳細な診断には，EPS が必要である．PSVT に対する EPS はアブレーションを前提として行われる．その目的は，①頻拍の誘発と診断，②アブレーションの標的部位となる頻拍の発生起源，回路の同定，および③アブレーションの効果判定である．それぞれの頻拍に特徴的な所見はあるが，完全な感度・特異度を有する所見はないため，観察された複数の所見を総合的に勘案して，電気生理学的な診断をつける．典型的な所見を示す例では診断に困ることはないが，非典型例では種々の電気生理学的検査を駆使して診断を下す必要がある．PSVT の診断に関する推奨とエビデンスレベルを**表 16** に示す．

表 16　PSVT の診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
PSVT の診断のために 12 誘導心電図を記録する．	I	C
AVNRT，AVRT，AT の鑑別診断のために，EPS を行う．	I	C

2.3.2 房室結節リエントリー性頻拍（AVNRT）

房室結節領域には房室接合部（compact AV node）へ前方（上方）から進入する速伝導路（fast pathway）と，後方（下方）から侵入する遅伝導路（slow pathway）がある．AVNRT は同領域内でリエントリーを起こす頻拍の総称である．通常型と非通常型に大別される[440]．

a. 通常型（slow-fast type）AVNRT

房室結節領域内に伝導速度が速く不応期の長い速伝導路（fast pathway）と，伝導速度が遅く不応期の短い遅伝導路（slow pathway）の 2 本の伝導を有する．遅伝導路を順伝導，速伝導路を逆伝導としたリエントリー回路を有する頻拍を通常型 AVNRT と診断する[441-443]（**図 13**）．slow-fast type はもっとも頻度の高い AVNRT である[444]．**図 14** に典型例の 12 誘導心電図を示す．頻拍中 QRS 波の終末に逆行性の心房興奮を示す P′ 波が重なっている．

高位右房からの期外刺激で順伝導が fast pathway から slow pathway に乗り変えた際に，不応期を脱した fast pathway を逆伝導し頻拍が誘発される．逆伝導の fast pathway の最早期興奮部位は房室接合部前方（上方）である．頻拍中にヒス束の不応期のタイミングに入れた右室からの期外刺激は心房を早期捕捉しない．逆伝導は減衰伝導特性を示し，傍ヒス束ペーシングでは，QRS 幅の延長に伴い Spike-A 時間の延長を認める[445]．

Maruyama らは，頻拍中に頻拍周期より 10 ～ 40 ms 短

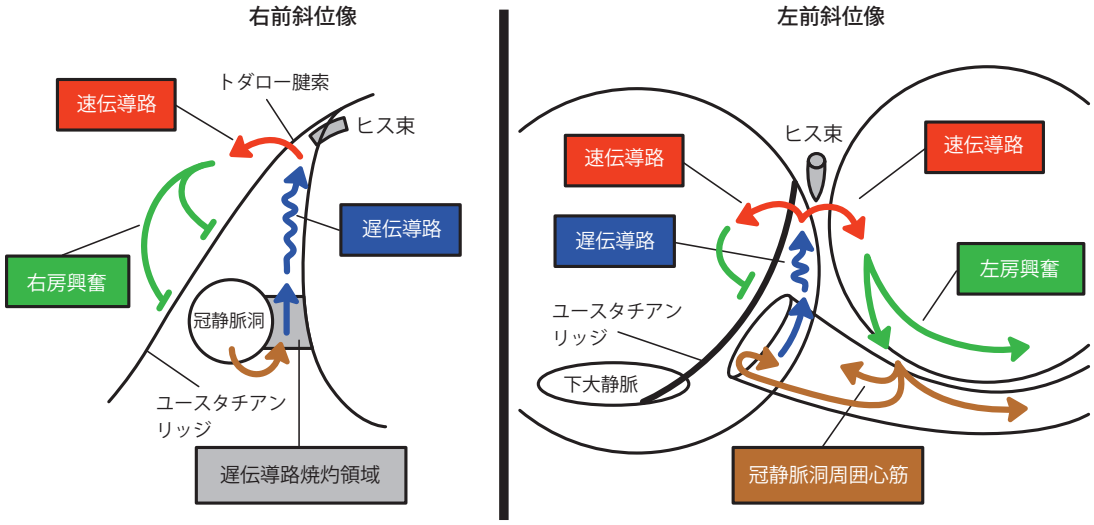


図 13　Nakagawa らが想定した通常型 AVNRT の頻拍回路
（Wilber DJ, et al. 2008[442] より改変）
©2008 Blackwell Publishing. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Inc.

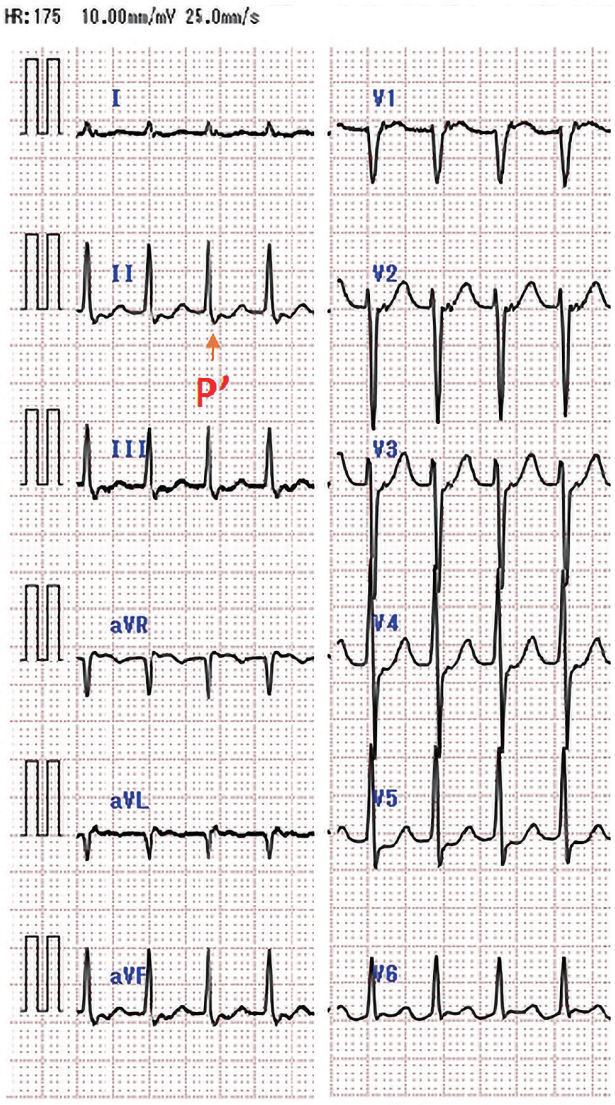


図 14　AVNRT（slow-fast type）の心電図の実例

い右室心尖部からのオーバードライブペーシングを行い，それに対する電気生理学的反応から AVRT あるいは AT を AVNRT と鑑別する試みを報告している[443]．AVNRT の最終診断は AVRT および AT の除外診断である．

b.　非通常型：通常型以外の AVNRT

非通常型は従来 fast-slow 型，slow-slow 型に分類されていたが，leftward inferior extension slow-fast 型，left atrial slow-fast 型 , superior fast-slow 型も報告されている．非通常型の AVNRT では，頻拍中の P' 波が RR 間隔の後半部（RP′ 間隔＞ P′R 間隔）にみられることがある（long RP′ tachycardia）．鑑別としては slow ケント束を逆伝導路とした AVRT，AT があげられる[446]．

i.　fast-slow type AVNRT

fast-slow type AVNRT は，房室結節の右後方に伸びる部分（rightward inferior extension）と左後方に伸びる部分（leftward inferior extension）により形成される AVNRT と考えられている．順伝導路を leftward inferior extension，逆伝導路を rightward inferior extension とする頻拍で，頻拍中の心房最早期興奮部位は冠静脈洞入口部付近である[440]．Kaneko らは心房最早期興奮部位がコッホの三角上方にある superior slow pathway を逆伝導路とする fast-slow AVNRT の一亜型を報告した[447]．

ii.　slow-slow type AVNRT

slow-slow type AVNRT は，房室結節の右後方に伸びる部分（rightward inferior extension）と左後方に伸びる部分（leftward inferior extension）により形成される AVNRT と考えられている．順伝導は rightward inferior extension，逆伝導は leftward inferior extension であり，頻拍中の心房最早期部位は冠静脈洞入口部付近である[441]．

2.3.3　房室回帰性頻拍（AVRT）

a. WPW 症候群

房室結節以外に心房と心室をつなぐ副伝導路（ケント束）を有する疾患で，洞調律時の特異な心電図所見に加えて多彩な頻拍発作を呈する症候群である．1930 年に Wolff, Parkinson, White らが報告したため WPW 症候群とよばれるが，早期興奮症候群という名称もある[448]．

副伝導路により健常人にはないリエントリー回路が形成され，種々の上室頻拍発作をきたす．一般的に予後良好の疾患であるが，WPW 症候群に AF を合併すると致死的心室不整脈に移行する危険性があり，たとえ無症候であったとしても注意を要する[449]．

WPW 症候群は，Rosenbaum らにより V_1 誘導で R が高く左室僧帽弁輪に副伝導路がある A 型，rS パターンで右室三尖弁輪に副伝導路がある B 型に分類された[450]．さらに，V_1 誘導が QS パターンを呈する場合には中隔副伝導路が推定され，わが国では C 型に分類された[451]．Arruda らは，12 誘導心電図の Δ 波の極性を詳細に検討することにより，副伝導路の局在が推定可能であると報告している[452]．

12 誘導心電図で副伝導路（Δ 波）を示す場合は顕性 WPW 症候群とよばれる．顕性 WPW 症候群の副伝導路は，ほとんどの症例で心房から心室の順伝導と心室から心房の逆伝導を有する．有効不応期の短い順行性副伝導路を有する症例は心臓突然死のリスクが高い[163]．一方，心室から心房だけの伝導を有する副伝導路も存在し，EPS により，はじめて副伝導路の存在が明らかになる．体表面心電図ではデルタ波は認めず，頻拍発作時に逆行性副伝導路の存在が疑われ，潜在性 WPW 症候群という．また，一過性に Δ 波が消失または出現するタイプがあり，間欠性 WPW 症候

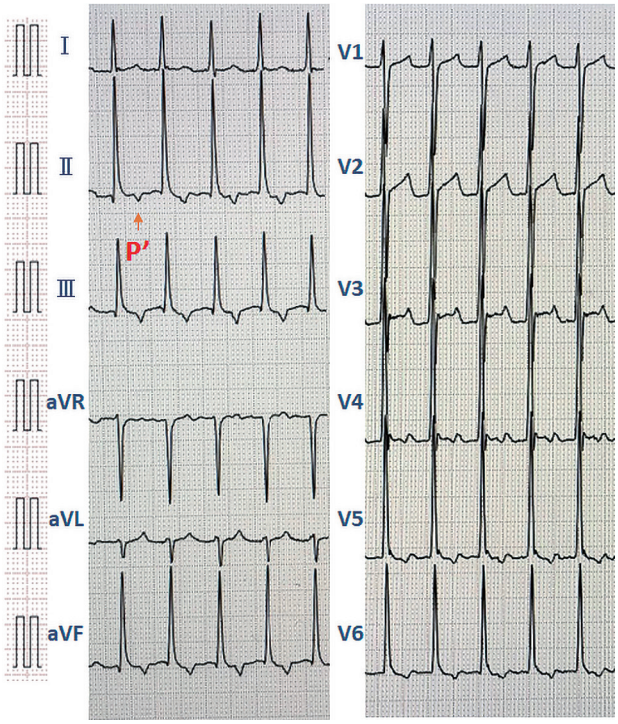


図 15　AVRT の心電図の実例（左房後壁副伝導路）

群とよばれる[453]．**図 15** に AVRT の典型例の 12 誘導心電図を示す．頻拍中の QRS 波の後方に逆行性興奮を示す P′波が確認される．

EPS で上室頻拍を誘発し逆伝導の心房波の最早期をマッピングした時に，頻拍の最早期興奮部位が弁輪部中隔以外の時には副伝導路の存在を疑う．副伝導路の順伝導の付着部位は，洞調律，あるいは心房刺激中に心室最早期興奮部位を同定する．逆伝導の付着部位は心室刺激中または頻拍中に心房最早期興奮部を同定する．副伝導路は斜走していることがあるため，かならずしも心室端の最早期と心房端の最早期が一致しないことがある[441]．

副伝導路の存在が示されたとしても，その副伝導路が頻拍に関与していることを証明するためには，上室頻拍の誘発が必須である．上室頻拍中に右室からヒス束の不応期のタイミングに期外刺激を入れ，逆伝導の心房波を早期捕捉し頻拍周期のリセットを確認できれば，副伝導路の頻拍への関与が判断できる．診断に難渋するのは，中隔側の副伝導路である．Hirao らは，傍ヒス束ペーシングにより中隔側副伝導路と房室結節逆伝導を鑑別する方法を報告している[445]．また Maruyama らは頻拍中に 10 ～ 40 ms 短い間隔の右室オーバードライブペーシングをして，AVNRT と鑑別する方法を報告している[443]．

多くの副伝導路は弁輪部の心房－心室間心内膜側に付着するが，まれな副伝導路として心外膜側を経由し，心耳や，冠静脈入口部，冠静脈憩室内に付着する副伝導路も報告されている[454-456]．

b. 特殊な早期興奮症候群

心房筋脚枝間を短絡するマハイム束は順行性の減衰伝導特性を有するが，逆行性伝導を認めない副伝導路である．マハイム束を順方向，房室結節を逆方向に旋回する AVRT を生じうる[457]．

2.3.4 心房頻拍［(AT)，心臓手術およびアブレーション術後の AT 以外］

上室頻拍の一部に AT が含まれる．12 誘導心電図では long RP′ tachycardia を呈する．P′の波形は洞調律時と異なる．ATP は，narrow QRS tachycardia に対して頻拍を停止させる作用とともに，AT や洞頻脈との鑑別に有用である．AT や洞頻脈の場合には，ATP による房室結節伝導の抑制前後の P 波形に変化がないことで診断を確定することができる．少量の ATP 投与により停止する頻拍は，ATP 感受性 AT とよばれる[458-460]．

EPS 時に頻拍中の心房のマッピングで，最早期部位が弁輪部あるいは房室結節領域以外であった場合には AT を疑うが，房室結節近傍の AT も存在する．AT の機序には，異常自動能（異所性自動能，撃発活動）やマイクロリエントリーによる巣状興奮を示す AT（以下，巣状興奮型 AT）と，マクロリエントリーによる AT がある．Yamabe らは，ベラパミル感受性 AT の機序はリエントリーであることを報告している[461]．彼らは，房室結節近傍および房室弁輪部のベラパミル感受性 AT に対して，頻拍中の最早期興奮部位での電位を記録したまま，心房内の多点から頻拍レートより速いレートでペーシングを行い，マニフェストエントレインメント現象が観察されることを報告した．

a. 巣状興奮型 AT

巣状興奮型 AT の起源は，洞結節領域，房室結節領域やヒス束近傍，弁輪部，分界稜，肺静脈，上大静脈，冠静脈入口部，心房中隔，心耳，などさまざまであり，AT のマッピングには 3D マッピングシステムが必須である[462-468]．Tang らは，巣状興奮型 AT では，12 誘導心電図で P 波の確認ができれば，その起源を予測できると報告している[469]．起源予測により心内マッピングが効率的に施行できるが，左房側へアプローチする可能性があれば心房中隔穿刺が必要となる（**図 16**）[469]．

b. マクロリエントリー AT

頻拍中の電気生理学的マッピングによりマクロリエントリー AT の診断が可能となる[470]．マクロリエントリー AT と三尖弁下大静脈間狭路に依存しない非通常型 AFL という用語は，しばしば同様の機序の頻拍に対して用いられてお

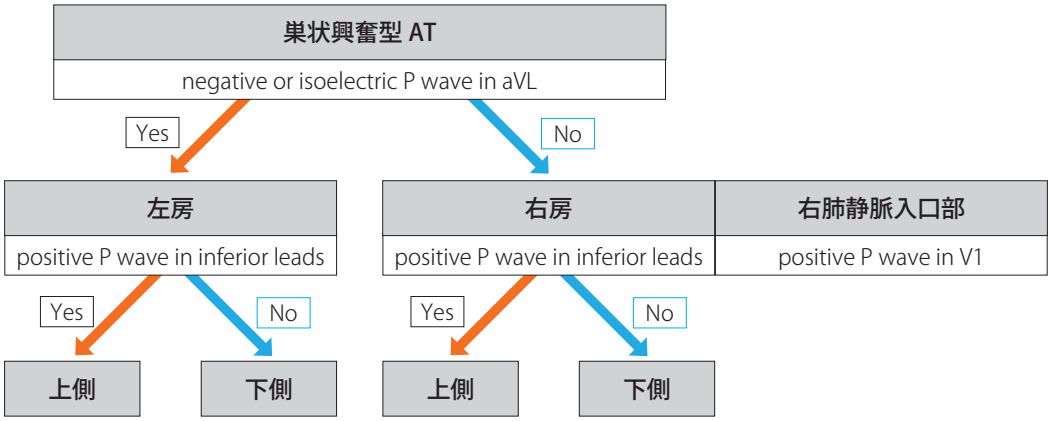


図 16　P 波形による巣状興奮型 AT 起源部位の鑑別
（Tang CW, et al. 1995[469] より改変）
©1995 the American College of Cardiology Foundation, with permission from Elsevier.

り，電気生理学的所見から明確に定義ないし鑑別できない．

2.3.5 洞結節リエントリー性頻拍（SNRT）

SNRT は洞結節領域の一部をリエントリー回路に含む．頻拍中の P′ 波は洞調律中の P 波と類似する．12 誘導心電図波形から SNRT が疑われるが[471]，確定診断は EPS により可能である．

3. 頻脈性心室不整脈の診断

3.1 心室期外収縮（PVC）・非持続性心室頻拍（NSVT）

PVC は起源の数，発症後の代償休止期の有無によって以下のように分類される．すなわち，単一の起源から生じ QRS 波形が単一なものは単源性，複数の起源から生じて複数の QRS 波形を示す場合は多源性という．基本波形の間に入り込むようにして生じるものは間入性，PVC の後に休止期を伴って前後の基本波形の間隔が基本周期の 2 倍になるものを完全代償性という．また 1 拍だけであれば単発，2 拍連続するものは 2 連発とよび，3 連発以上は NSVT となる（**図 17**）．

ホルター心電図検査を行うと健常人でも一定頻度で PVC が記録されるが，心血管病危険因子のない若年者では，PVC がただちに心臓突然死の危険因子となることはない[472-474]．運動負荷試験の負荷中および回復期で増加する PVC は，危険因子になるとする報告がある[76, 78]．PVC が頻発する症例（1 日 ≧ 1 万拍または ≧ 10% など）では，不整脈誘発性の心機能低下に注意する[475]．心室細動（VF）の契機となる PVC は治療の適応となる[476, 477]．

PVC，NSVT の心臓突然死への関与は，原疾患と心機能低下の程度によって異なる．心筋梗塞では発症 13 時間以後の NSVT は不整脈死の危険因子になるとする報告がある[478, 479]．GISSI-2 試験は，血栓溶解療法を受けた症例の NSVT は梗塞 6 ヵ月後の総死亡と心臓突然死の予測因子にならないが，PVC（10 個 / 時間以上）は予測因子になるとした[480]．拡張型心筋症（DCM）で心機能低下と NSVT または PVC（10 個 / 時間以上）を合併する症例では，植込み型除細動器（ICD）が不整脈死の一次予防に有効であったことを示す試験がある[481]．

慢性心不全症例では原疾患を問わず，心機能低下の進行に伴って PVC・NSVT が増加する．Val-HeFT［左室駆出率（LVEF）約 30%］[482]，CHF-STAT（LVEF 約 25%）試験では[483]，PVC・NSVT は心臓突然死の予測因子とならなかったが，GESICA（LVEF 20% 以下）試験[484] では NSVT，PROMISE 試験[485] では PVC（30 個 / 時間以上）と NSVT が心機能と独立した心臓突然死の予測因子となった．

心臓突然死のリスク評価では 12 誘導心電図に加え，ホルター心電図検査，運動負荷心電図，加算平均心電図（SAECG），T 波オルタナンス（TWA）検査，心臓 MRI 検査[486, 487]，心臓電気生理学的検査（EPS）などが行われる[256, 488]．各種自律神経活動検査が心臓突然死のリスク評価に有用とする報告もある（第 1 章 7 を参照）．

PVC・持続性心室頻拍（VT）の心臓突然死リスク評価に関する推奨とエビデンスレベルを**表 17**[63, 64, 154, 159] に示す．EPS については，第 1 章 4.2 も参照されたい．

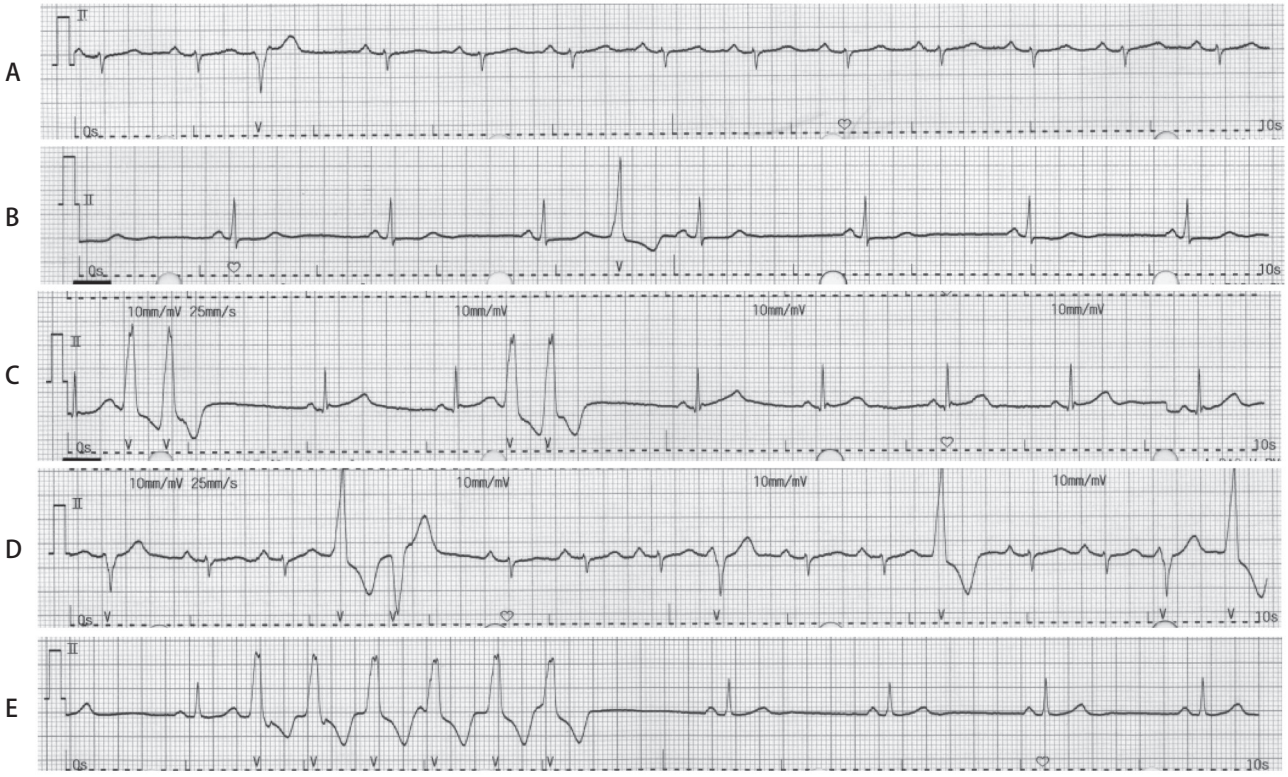


図 17　PVC と NSVT の心電図の実例

A, B：完全代償休止期と間入性の単発 PVC，C：単源性 2 連発心室期外収縮，D：多源性の単発および 2 連発心室期外収縮，E：単源性の NSVT

3.2 持続性心室頻拍（VT）

持続性 VT は 12 誘導心電図で診断するが[489, 490]，wide QRS 波形を呈する上室頻拍との鑑別には EPS が有用である[256, 488]．わが国では持続性 VT の原疾患に占める陳旧性心筋梗塞の割合は 35% 程度と低く，非虚血性心疾患の占める割合が高い[2]．持続性 VT は抗不整脈薬の催不整脈作用，電解質異常で発症することもある．器質的心疾患を伴わない特発性 VT は，理学的所見，心電図，各種画像検査で診断される．右室流出路起源 VT[491] とベラパミル感受性リエントリー性 VT[492] の頻度が高い．一般的に生命予後は良好とされるが，頻拍のために心機能が低下する場合（頻拍依存性心筋症）がある[493]．ホルター心電図，運動負荷心電図による発症パターンの解析は，治療法を検討する際に有用である．

VT の原因となる器質的心疾患には以下のものがあげられるが，不整脈原性右室心筋症（ARVC）/ 不整脈原性心筋症（ACM）については，第 2 章 4.6 を参照されたい．

3.2.1 急性心筋梗塞

VT/VF の多くは梗塞発症早期（48 時間以内）に生じ，現在でも院外死亡の主要原因である．これら急性期発症の VT/VF はかならずしも予後不良の因子といえないが，それ以降（48 時間以降）に発症するものについては厳重な対応が望まれる[494-496]．

ST 上昇型急性心筋梗塞症例のメタ解析（57,158 人）では，ST 上昇，梗塞発症早期，喫煙，男性，梗塞前狭心症の欠如，低心拍数，房室ブロック，低カリウム血症が VT/VF 発症の危険因子となった[497]．高齢者，収縮期血圧高値，心筋梗塞の既往，Killip 分類の重症度，前壁梗塞，LVEF 低下を危険因子とする報告もある[498]．12 誘導心電図の J 波が VT/VF 発症と予後に関連するとの報告もある[499, 500]．

3.2.2 慢性冠動脈疾患

慢性冠動脈疾患に伴う VT/VF のおもな機序はリエントリーで，傷害心筋での伝導遅延と途絶が不整脈基質になる．不整脈イベント既往例，心停止からの蘇生例は心臓突然死の高リスクに該当する（二次予防）[152, 501, 502]．一次予防では，LVEF の低下（30 ～ 35% 以下）が独立した危険因子にあげられる[153, 154, 159]．心臓 MRI 検査による不整脈基質の評価を支持する研究が散見される[503]．

リスク評価では，SAECG と TWA 検査を組み合わせることで，精度の高い評価ができるとする報告がある[271]．体

表 17　PVC・VT の診断とリスク評価に関する推奨とエビデンスレベル [63, 64, 154, 159]

	推奨クラス	エビデンスレベル
虚血性心筋症または非虚血性心筋症の症例に LVEF 測定検査を行い，低心機能症例（30 ～ 35% 以下）を検出する．	I	A
虚血性心筋症または非虚血性心筋症の低心機能症例（30 ～ 35% 以下）に，NSVT の評価検査を行う．	I	A
基礎心疾患が疑われる VT 症例では，基礎心疾患の検出と特徴の分析に心臓の MRI または CT 検査を考慮する．	IIa	C
虚血性心筋症，非虚血性心筋症，または先天性心疾患術後成人例で，失神または VT を疑う症状があるが，一次予防の ICD 治療対象にならない場合，持続性 VT 発症のリスク評価に EPS を考慮する．	IIa	B
ファロー四徴症術後成人例で，1 つ以上の危険因子（左室機能低下，NSVT，QRS 幅 >180 ms）がある場合，心臓突然死のリスク評価に EPS を考慮してもよい．	IIb	B
HCM 症例の心臓突然死のリスク評価に EPS は推奨されない．	III No benefit	B
無症候性または危険因子のない先天性心疾患術後症例では，心臓突然死のリスク評価に EPS は推奨されない．	III No benefit	B

表面電位図，心磁図検査の有用性を報告した研究もみられる [504-506]．しかしこれらの非侵襲的検査だけで，ICD の適応を決めることは推奨されていない．

わが国の不整脈非薬物治療ガイドライン（2018 年改訂版）[2] は，基礎心疾患がある症例に NSVT があり，SAECG で心室レイトポテンシャル（LP）が陽性の場合，EPS 施行を推奨している．すなわち，①冠動脈疾患（心筋梗塞発症から 40 日以上，冠血行再建術後 90 日以上）があり，②十分な薬物治療が行われ，③ LVEF ≦ 40% の低下があり，④ NSVT がある症例に，⑤ EPS で VT/VF が誘発された場合，MUSTT 研究 [256] 結果に準じて ICD 治療を考慮する．

3.2.3 拡張型心筋症

拡張型心筋症（DCM）患者のおもな死因は心不全と心臓突然死であり，心臓突然死の主因は VT/VF である．心筋線維化などによる伝導障害が不整脈基質となる．

心臓突然死の危険因子として，VT/VF の既往，LVEF 低下（30 ～ 35% 以下）が知られている [159, 507]．心機能低下例（LVEF 30% 未満）にみられる NSVT は心臓突然死の危険因子となり得る [508]．心電図に記録される fragmented QRS [509]，TWA 陽性が高リスク症例の選別に有用であるとする報告もみられる．EPS を用いた評価については否定的な見解が多い [82]．心臓 MRI 検査による不整脈基質の評価を支持する研究が散見される [510]．

3.2.4 肥大型心筋症

わが国の疫学調査では，肥大型心筋症（HCM）の年間死亡率は 2.8% と報告されている [511]．死因の過半数は心臓突然死で，本症は若年者の突然死の原因として重要である．持続性 VT と心臓突然死の関係が示される一方で，NSVT に関する知見は十分でない．

NSVT は心臓突然死の危険因子にあげられ，陰性適中率は高いが（95% 以上），陽性適中率は低い（20 ～ 25%）[512-514]．運動負荷試験での異常血圧反応（25 mmHg 未満の上昇，持続的血圧低下，回復早期の一時的な血圧低下）も心臓突然死の危険因子にあげられる [80, 81]．心臓 MRI 検査における遅延造影の有無と広がりは，突然死（3.41 倍），心臓死（2.93 倍），総死亡（1.8 倍）に関連するとしたメタ解析の結果が報告されている [515]．EPS での持続性 VT の誘発率は高くなく，しばしば多形性 VT，VF が誘発されるが，これらは予後不良を示唆する所見とはいえない [516, 517]．このため EPS を用いたリスク評価は推奨されていない．SAECG の心室 LP が不整脈イベントに関連するとの報告があるが [518, 519]，一定した見解に至ってはいない．

2017 年の米国心臓協会（AHA）/ 米国心臓病学会（ACC）/ 米国不整脈学会（HRS）ガイドライン [520] は，確立された危険因子として，①持続性 VT・VF による心停止からの蘇生，②失神または血行動態破綻を伴う持続性 VT の自然発症歴，③ HCM に関連した突然死の家族歴，④ 30 mm 以上の左室肥大，⑤ 6 ヵ月以内に生じた原因不明の失神，⑥ NSVT，⑦運動時の異常血圧反応，をあげている．2015 年の欧州心臓病学会（ESC）ガイドライン [188] は 5 年間の突然死発生率を，危険因子を用いた計算式（HCM Risk-SCD Calculator）で推定することを提唱している．

わが国の心筋症診療ガイドライン（2018 年改訂版）[82] は，最近の心原性あるいは原因不明の失神，著明な左室壁厚（30 mm 以上），HCM Risk-SCD Calculator（イベント予測 6% 以上）を特に重要な危険因子に位置付け，その他の危険因子（突然死の家族歴，NSVT，運動時の血圧反応異常）と修飾因子（左室流出路閉塞，心臓 MRI 検査での広範囲なガドリニウム遅延造影所見，拡張相 HCM，心室瘤）を複合的に用いたリスク階層化を推奨している．

3.2.5 先天性心疾患術後

先天性心疾患に伴う持続性 VT については，ファロー四

徴症と完全大血管転位の術後症例を対象とした報告が多い．欧米では transannular patch を用いた症例で，VT と突然死のリスクが高いと報告されているが[521]，わが国の研究で同様の結果は得られていない[522]．手術切開傷，医療材料（パッチ，弁）を不整脈基質とするマクロリエントリー VT が特徴的であるが[203, 523]，マイクロリエントリー・非リエントリー性の VT も発症する．

危険因子として，ファロー四徴症術後症例の検討では，①中等度以上の肺動脈弁逆流，②持続性 VT の既往，③ QRS 幅延長（≧ 180 ms），④ LVEF 低下（< 40%）があげられ[524]，術後残存する血行動態異常と心室機能低下は特に重要視されている[525, 526]．EPS については，ESC ガイドラインでは，左室機能不全，NSVT，QRS 幅延長（≧ 180 ms）のうち 1 つ以上の危険因子がある症例の評価には考慮できる（推奨クラス IIb）とする一方[527]，危険因子や症状のない症例への EPS は推奨していない（推奨クラス III）[188, 527]．同様の推奨は AHA ガイドライン[520]にもあり，危険因子と不整脈があるファロー四徴症術後症例では，持続性 VT・VF の発症を評価するための EPS が有用（推奨クラス IIa）と記載されている．

3.3 トルサードドポアント（TdP）

TdP は，QRS の極性と振幅が心拍ごとに刻々と変化し，等電位線を軸としてねじれる波形（twisting of the points）が特徴的な多形性 VT である[71]（**図 18**）．TdP が認められる代表的な疾患は先天性 QT 延長症候群（LQTS）や短連結性特発性 VF（SCIVF）であるが，LQTS については第 2 章 4.1 を参照されたい．また，高度房室ブロックなどの徐脈や低 K 血症などの電解質異常から short-long-short sequence の QRS 連結期の後に TdP が生じることがある（二次性 LQTS）．しかし，非持続性のエピソードや，記録可能なリード数が限られている場合は，このような発症形式や軸のねじれが常に観察されるとは限らない．

図 18　TdP の心電図の実例

3.3.1 短連結性特発性心室細動（SCIVF）

短い連結期の PVC は TdP や VF を引き起こすことが知られてきた[528]．SCIVF は idiopathic paroxysmal VF と認識されており，300 ms 以下の短い連結期から TdP を呈する[529]．心電図に QT 延長は認められず，TdP でありながら多形性 VT の形状はとらない．Leenhardt ら[529]が検討した SCIVF の 14 人では 30% に突然死の家族歴があり，連結期は平均 245 ms であった．SCIVF には遺伝子変異がいくつか報告されている[530-533]．メカニズムは依然として不明で，誘因も明確ではない（感情的ストレス，カテコラミン誘発，徐脈など）．それゆえ，診断は VF 発生時のテレメトリーあるいは ICD 記録などを介してのみ可能となる．CASPER 試験[534]では心停止の原因として SCIVF の患者数を過小評価している可能性に言及している．ホルター心電図，イベント心電図などを用いてモニタリングを繰り返すことにより，連結期の短い PVC を同定することが，診断の手がかりとなる．

3.4 心室細動（VF）

VF の特徴は，QRS 波形に著しい変動を伴う不規則な電気活動で，QRS の伝導速度はきわめて速く心室速度は 300 拍 / 分（興奮周期< 200 ms）を超える[71]（**図 19**）．VF は心停止の要因となる致死性不整脈の中でもっとも予後が悪い．発症には多彩な病態が関与するが，成人における一般的な原因は心原性と非心原性に大別される（**表 18**）．

器質的心疾患では VT で発症し VF へ移行するパターンを経験することが多いが，ブルガダ症候群や心臓電気生理学的検査（EPS）においてはしばしば VF からの発症様式を認める．LQTS，QT 短縮症候群（SQTS），カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）においては，多形性 VT や VF を短時間で繰り返し発症し，electrical storm の状態となることがある．

ここでは，狭義の特発性 VF について記載することとし，

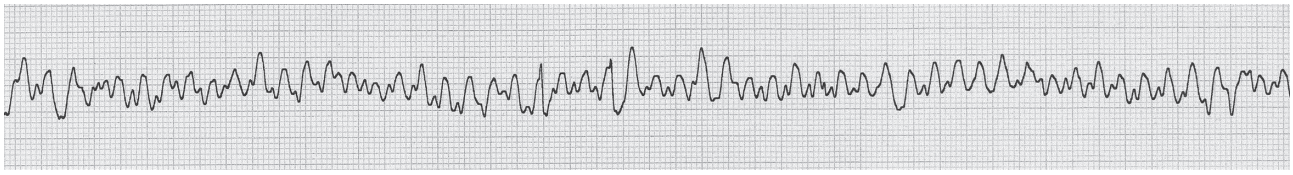


図 19　VF の心電図の実例

表 18　心停止をきたしうる疾患

心原性	
I. 器質的心疾患あり	虚血性疾患 • 急性冠症候群 • 冠攣縮性狭心症 • 陳旧性心筋梗塞 構造学的疾患 • HCM • DCM • 二次性心筋症（心サルコイドーシス，アミロイドーシスなど） • 不整脈原性心筋症 • 心筋炎 • 不整脈原性僧帽弁逸脱症候群 • 先天性心疾患術後 その他
II. 器質的心疾患なし	• LQTS • SQTS • ブルガダ症候群 • ERS • CPVT • IVF • SCIVF • WPW 症候群を伴う AF • 1：1 房室伝導を呈する AFL • 徐脈性不整脈（SSS, 房室ブロック，進行性心臓伝導障害） • その他
非心原性	
I. 内因性	• 急性肺血栓塞栓症 • 急性大動脈解離 • 急性大動脈瘤破裂 • 気管支喘息 • クモ膜下出血 • てんかん • 乳幼児突然死症候群（解剖にて確定診断） • その他
II. 外因性	• 外傷（鋭的外傷，鈍的外傷），心臓振盪を含む • 電撃症 • 熱傷 • 偶発性低体温 • 溺水 • 窒息 • 中毒（カフェイン，トリカブト・スイセンなどのアルカロイド） • その他

LQTS，SQTS，ブルガダ症候群，早期再分極症候群（ERS），CPVT については，第 2 章 4.1 ～ 4.5 を参照されたい．

3.4.1 狭義の特発性心室細動（IVF）

CASPER 試験では初回評価で明らかな心疾患のない原因不明の心停止 200 人が精査され，確定診断に至った 81 人のうち 28 人（35%）は器質的心疾患（ARVC/ACM，冠攣縮，DCM，心筋炎など）を伴い，53 人（65%）は器質的心疾患を伴わない遺伝性不整脈などの疾患と報告された[534]．器質的心疾患を伴わない疾患の内訳は，LQTS 22%，ERS 16%，CPVT 12%，ブルガダ症候群 8%，SCIVF 6% であった．

心停止に至るすべての要因が除外されてもなお原因不明の場合は，狭義の特発性 VF（IVF）と定義される[9]．心肺蘇生により心拍再開を得られた患者では，包括的なアルゴリズムにもとづいて診断に至るまでの戦略的なアプローチを要する[71, 178, 535-538]．しかし，世界的にも明確なガイドラインが存在しないため，IVF の診断基準がときに恣意的となることもある[535]．チャネル病のメカニズム解明により診断確定率が上昇したため，IVF の診断頻度は低下しつつある．一方で，IVF の定義も年々変化している[534]．近年の報告では，予期せぬ心停止後の蘇生例における IVF の診断頻度は 5 ～ 10% とされているが[539, 540]，Paris-SDEC レジストリーでは冠血管攣縮誘発試験やブルガダ症候群鑑別のためのアジマリン（Na チャネル遮断薬）負荷試験の実施率はわずか 20% 未満であった[540]．不整脈疾患の鑑別には心電図モニタリング，高度な画像診断（冠動脈造影，冠動脈 CT，心臓 MRI，心臓核医学），負荷試験，遺伝学的検査など一連の包括的な臨床評価が必要に応じて実施されなければならない[71, 178, 535-538, 541]．

また，蘇生後フォローアップ中の経時的な構造学的変化，病態の進行も留意すべきである[535, 539]．不整脈疾患における遺伝子異常を背景とした診断名の変更は最大 20% にのぼり，表現型の重複や変容および多様性が推測される[541]．心停止に対する診断アルゴリズムを**図 20** に示す．

4. 遺伝性不整脈の診断

4.1 QT 延長症候群（LQTS）

4.1.1 概論

先天性 LQTS は，QT 間隔が延長することに起因してトルサードドポアント（TdP）という特徴的な多形性心室頻拍（VT）を発生し，失神ならびに心室細動（VF）から心臓突然死を生じうる疾患群である．本項では，診断と突然死予知に重点をおき，臨床像や治療の詳細は，遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）[8] ならびに

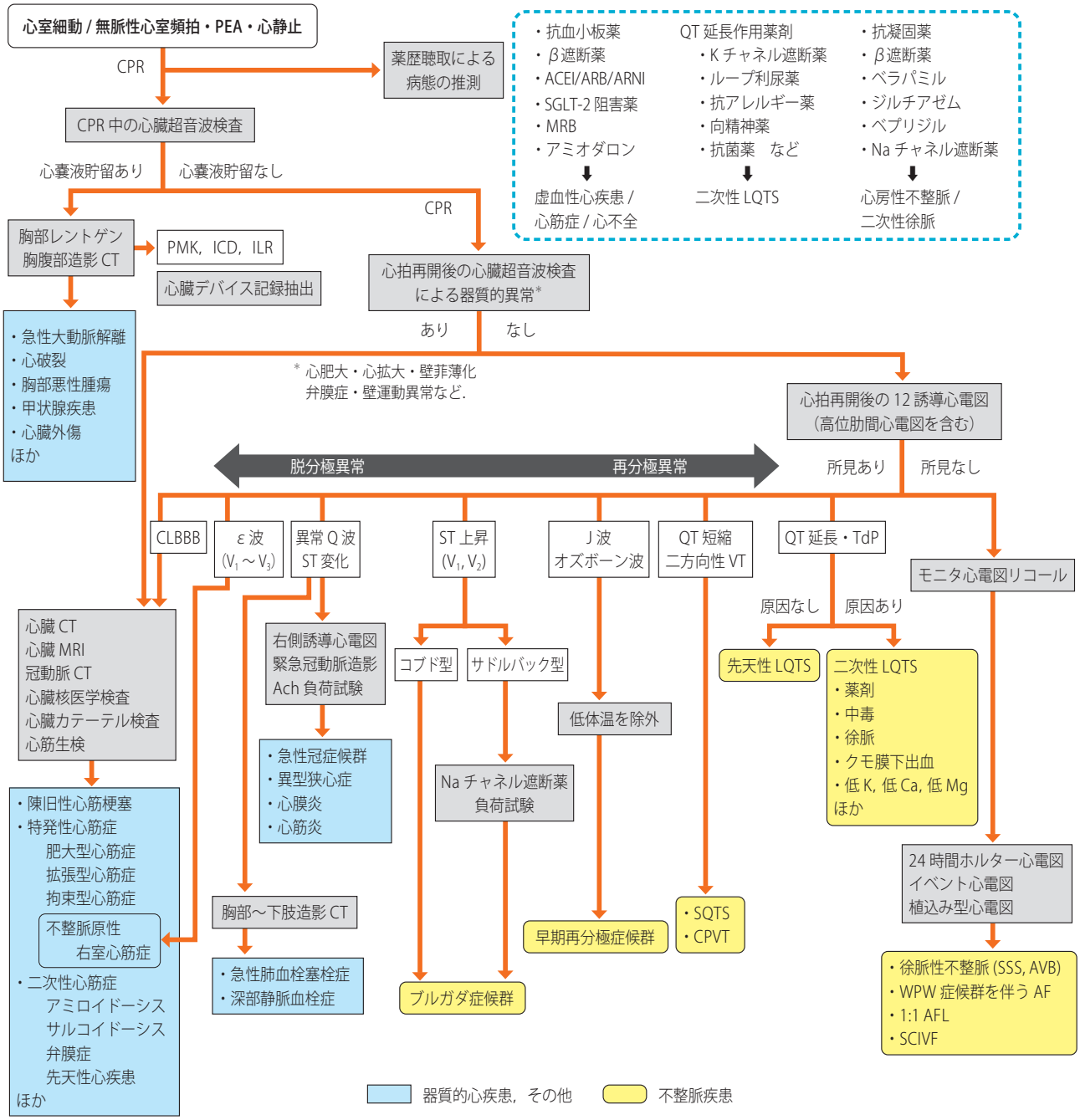


図 20　心室細動 / 無脈性心室頻拍・PEA・心静止に対する診断アルゴリズム

PEA：無脈性電気活動，CPR：心肺蘇生，ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬，ARB：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，ARNI：アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬，SGLT-2：ナトリウム・グルコース共輸送体 2，MRB：ミネラルコルチコイド受容体遮断薬，PMK：ペースメーカ，ILR：植込み型ループレコーダ，CLBBB：完全左脚ブロック，Ach：アセチルコリン，SSS：洞不全症候群，AVB：房室ブロック，AF：心房細動，AFL：心房粗動

2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン[1] に譲る．本疾患においては，突然死が初発症状となることも多く，またβ遮断薬の有効性のエビデンスが蓄積されたことより[542-548]，早期診断と早期治療の重要性を加味した検出感度の高い診断基準とリスク評価法を作成した（**表 19**）．

4.1.2 臨床診断基準

先天性 LQTS の臨床診断には，Schwartz の診断基準[549-552] が広く用いられ，現在のものは，運動負荷所見も追加された 2011 年改訂版である（**表 20**）[552]．心電図所見（QT 間隔，

表 19　先天性 LQTS の診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
二次性 LQTS を除外したうえで，LQTS リスクスコア 3.5 以上を先天性 LQTS と臨床診断する.	I	C
二次性 LQTS を除外したうえで，繰り返し記録された心電図で QTc 500 ms 以上を先天性 LQTS と臨床診断する.	I	C
QT 間隔にかかわらず，LQTS 関連遺伝子の病的変異を認める場合に，先天性 LQTS と遺伝子診断する.	I	C
二次性 LQTS を除外したうえで，繰り返し記録された心電図で QTc 480 ～ 499 ms，かつ説明のつかない失神を認める場合に，先天性 LQTS と臨床診断することを考慮する.	IIa	C
二次性 LQTS を除外したうえで，繰り返し記録された心電図で QTc 480 ms 以上を先天性 LQTS と臨床診断することを考慮してもよい.	IIb	C

TdP，T 波オルタナンス（TWA），ノッチ型 T 波，年齢不相応な徐脈），臨床症状（失神，先天性聾），家族歴を点数化し，3.5 点以上で診断可能とされた[551]．また，2013 年に発表された米国不整脈学会（HRS）/ 欧州不整脈学会（EHRA）/ アジア太平洋不整脈学会（APHRS）の合同ステートメントでは，2011 年版 Schwartz の診断基準（LQTS リスクスコア≧ 3.5）を満たさない場合にも，早期診断が可能なように工夫されている．つまり，繰り返し記録した心電図において常に修正 QT 間隔（QTc）が 500 ms 以上である症例や，QTc が 480 ～ 499 ms であっても他の原因で説明ができない失神既往のある症例も先天性 LQTS として臨床診断を可能とした[43]．さらに，2015 年の欧州心臓病学会（ESC）のガイドラインでは，QTc 500 ms 以上はそれ自体が突然死の高リスクの所見であり，QTc 480 ms 以上の心電図所見のみで臨床診断を可能とすべきと推奨している[188]．

なお，日常臨床では，後天的な要因（徐脈，薬剤，電解質異常など）による二次性もしくは後天性 LQTS とよばれる QT 延長が問題となることが多く，先天性 LQTS の診断

表 20　先天性 LQTS のリスクスコアと診断基準

基準項目			点数
心電図所見	QT 時間の延長（QTc）*1	≧ 480 ms	3
		460～479 ms	2
		450～459 ms（男性）	1
	運動負荷後 4 分の QTc	≧ 480 ms	1
	TdP *2		2
	視覚可能な T 波オルタナンス		1
	Notched T 波（3 誘導以上）		1
	年齢不相応の徐脈 *3		0.5
臨床症状	失神 *2	ストレスにともなう	2
		ストレスにともなわない	1
	先天性聾		0.5
家族歴 *4	確実な先天性 QT 延長症候群の家族歴 *5		1
	30 歳未満での突然死の家族歴		0.5

点数の合計により，≧ 3.5 点：診断確実，1.5～3 点：疑診，≦ 1 点：可能性が低い，に分類される.

*1：治療前あるいは QT 延長を引き起こす因子がない状態で記録し，Bazett の補正式を用いて QTc を算出する.

*2：TdP と失神が両方ある場合は計 2 点

*3：各年齢の安静時心拍数の 2 パーセンタイル値を下回る場合，遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）[8] を参照

*4：両方ある場合は計 1 点

*5：先天性 QT 延長症候群リスクスコア≧ 3.5 の家族歴

（Schwartz PJ, et al. 2011[552] より）

©2011 American Heart Association, Inc.

表 21　二次性 LQTS のおもな原因

- 薬剤性*（抗不整脈薬，抗菌薬，抗真菌薬，抗アレルギー薬，抗精神病薬，高脂血症薬，抗がん剤）
- 徐脈
- 房室ブロック，SSS
- 電解質異常
- 低 K 血症，低 Ca 血症，低 Mg 血症
- 心疾患
- 急性心筋梗塞，心筋症，心筋炎，たこつぼ心筋症
- 脳血管障害
- 脳出血，クモ膜下出血，脳梗塞，その他の脳神経系疾患
- 内分泌代謝疾患
- 甲状腺機能低下症，神経性食欲不振症，女性ホルモン

*：QT 延長に関与する薬剤の情報は CredibleMeds のウェブサイト（https://www.crediblemeds.org/）を参照

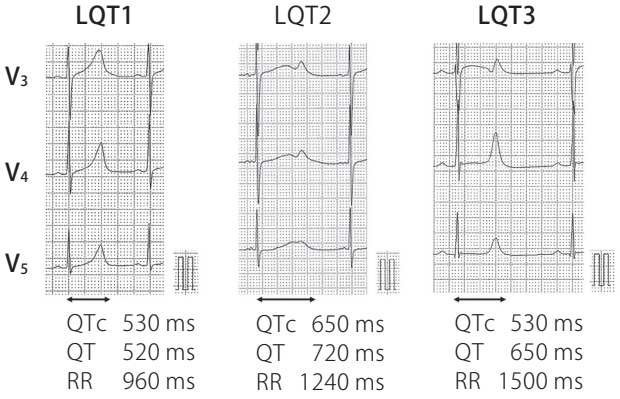


図 21　LQTS の心電図の実例

には，これら後天的要因（**表 21**）を除外したうえで診断する必要がある．

a. 心電図診断

QT 間隔は心拍数（先行 RR 間隔）によって変化するため，QT 間隔を先行 RR 間隔の 2 乗根で割る Bazett の補正式（QT 間隔 /RR 間隔 $^{1/2}$）で補正された QTc を用いることが推奨される．ただし，小児など心拍数が高い症例（≧ 75 拍 / 分）では QTc が過大評価されるため，日本小児循環器学会は，学校健診時の QT 間隔補正には 3 乗根を用いた Fridericia の補正式（QT 間隔 /RR 間隔 $^{1/3}$）や，0.31 乗の補正式（exponential correction）を推奨している [553]．健常成人の QTc の正常値は 440 ms 未満とされ，440 ms 以上を QT 延長と定義する．QTc が 440 ～ 460 ms は境界域であり，480 ms 以上で LQTS の可能性が高いと判断する．

QT 間隔延長とともに，T 波の形態と交互脈も重要な所見である．T 波の形態には遺伝子型ごとに違いがあり，LQT1 では，幅広い（broad-based）T 波，LQT2 はノッチを伴う平低（low-amplitude and notched）T 波，LQT3 は ST 部分の長い（late-appearing）T 波が特徴的である（**図 21**）．T 波交互脈は，1 心拍ごとに T 波が変化する現象であり，LQTS の場合，視覚的にもわかる T 波の変化を認めることがある．

安静時に QT 延長が明らかでない患者は，LQT1 の 36%，LQT2 の 19% で認める [68]．そこで，家族歴や失神歴から LQTS が疑われる境界域の患者においては，さらに精査を検討する．ホルター心電図は，QT 間隔の日内変動を検出し，左側胸部誘導で T 波交互脈の検出率が高いことより [554]，CC5 や CM5 誘導を用いた記録が推奨される．

b. 運動負荷心電図

運動負荷心電図は，運動負荷後で回復期 4 分後の QT 延長が診断に有効とされ，2011 年に改訂された Schwartz の診断基準に追加されている [552]．先天性 LQTS 患者では，運動負荷中の心拍数増加に対する QT 短縮が不十分で，負荷終了後の回復過程で QTc 延長が認められる [555-557]．回復期の QT 時間は遺伝子型により異なり [558, 559]，LQT1 では回復期を通じて QTc 延長がみられるが [560, 561]，LQT2 および LQT3 では回復早期の QTc 延長は乏しく，回復後期で QTc 延長が認められる [559, 562]．

先天性 LQTS 14 人とその家族 9 人，および対照者 40 人を対象に運動負荷試験を施行すると，回復期 1 分後の R 波から T 波の頂点までの間隔を用いた基準（ΔRT ＞ 25 ms）の診断感度は 73%，特異度は 92% であった [563]．LQTS 69 人の親族（LQT1 28 人，LQT2 20 人，非キャリア 21 人）を対象にした検討では，安静時 QTc と 4 分後 QTc の組み合わせにより，LQTS キャリアを検出する感度は 94%，特異度は 90% であった [559]．先天性 LQTS 30 家族のうち，*KCNQ1/KCNH2* 遺伝子が決定された 115 人を対象にすると，運動負荷試験による診断感度は 92%，特異度は 93% であった [564]．また，運動負荷の困難な症例や遺伝子型の推定を要する症例などでアドレナリン負荷試験が有用である [565]．

なお，運動負荷やアドレナリン負荷試験の施行には，TdP や VF の発症などリスクも伴うため，緊急カートと除細動器を用意するなど万全の態勢で臨む必要がある．

c. 失神と TdP

LQTS 患者における失神は，自然停止する TdP と考えられており，TdP が持続し VF へ移行すると心臓突然死を惹起する．先天性 LQTS の心イベント（失神，心臓突然死）の誘因には，遺伝子型ごとに特徴がある [566, 567]．LQT1 は，交感神経刺激つまり運動（特に水泳中）が誘因となり，LQT2 は，情動ストレス（恐怖や驚愕）が関与し，睡眠中の目覚まし時計などの音刺激が誘因となる．20 歳以降の発症がまれな LQT1 に比べ，青年期にも発症し，出産前後の女性に心イベントが多いのも LQT2 の特徴である [568, 569]．一

方，LQT3 は，睡眠中や安静時に発症する．

d. 家族歴

Schwartz の診断基準において重視される家族歴とは，先天性 LQTS と診断された患者が親族（血縁者であればよい）にいること，30 歳未満で突然死した近親者（一親等ないし二親等の者）がいることの 2 点である．

4.1.3 遺伝学的検査

1957 年にはじめて報告された LQTS は，先天性聾唖を伴う常染色体潜性遺伝（劣性遺伝）形式のジャーベル・ランゲ - ニールセン（JLN）症候群[555]である．頻度は比較的少ないものの，小児科領域では特に重症な LQTS として重要である．後述の LQTS 原因遺伝子である *KCNQ1* と *KCNE1* のホモ接合性変異が報告されている．

一方，1960 年代に，Romano と Ward が別々に報告した，聾唖を伴わない LQTS（ロマノ・ワード症候群）[570-572]は，常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとり，その後多くの家系が報告された．遺伝子異常が発見された順に LQT1（*KCNQ1*），LQT2（*KCNH2*），LQT3（*SCN5A*）と名付けられ，その後数十年かけて 17 ないし 18 個の遺伝子型が報告され，現在も原因遺伝子候補の数は増え続けている[566, 573-576]（**表 22**）．臨床診断された LQTS のうち，50 ～ 80% と比較的高頻度に遺伝子変異が同定された．遺伝子型ごとの特徴と治療が詳細に検討されているため，2008 年 4 月 1 日付で遺伝学的検査の保険診療が承認されている．遺伝子診断の適応は，HRS/EHRA の合同エキスパートステートメント[317]に従う（第 1 章 8 参照）．

遺伝子ごとの検出頻度は，LQT1 が 40%，LQT2 が 40%，LQT3 が 10% と，LQT1 から LQT3 のみで 80 ～ 90% を占める．近年，LQT1 ～ 3 をメジャー LQTS と呼称し，それ以降に発見された数 % 未満の低頻度 LQTS はマイナー LQTS として，番号付けせずに遺伝子名を付記し[577]，たとえば LQT4 は *ANK2*-LQTS，LQT17 は *TRDN*-LQTS もしくは *TRDN*-mediated LQTS，などと記載することが検討されている[575]．

4.1.4 リスク評価

先天性 LQTS のリスク評価は，心機能を基準とする器質的心疾患と異なり，年齢，性別，遺伝子型によるリスク評価が試みられている[8]（**表 23**）．

遺伝子型別に評価すると，失神を含めた総心イベント率は，LQT1 と LQT2 に比較して LQT3 で低いと報告されている[544, 546]．一方，LQT3 では総イベントに占める致死的イベントの割合が高いことが報告されている[544, 546]．次に性差を考慮すると，思春期以降では，LQT1 と LQT2 の女性が男性より心イベント率が高くなる傾向がある[68, 544, 546]．一

表 22　先天性 LQTS の原因遺伝子

タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオン電流	特徴
ロマノ・ワード症候群				
LQT1	11p15.5	*KCNQ1*	$I_{Ks(\alpha)}$	高い交感神経感受性
LQT2	7q35-q36	*KCNH2*	$I_{Kr(\alpha)}$	音刺激による突然死
LQT3	3p21	*SCN5A*	$I_{Na\ (\alpha)}$	睡眠中の突然死
LQT4	4q25-q27	*ANK2*	$I_{Na/K\ ATPase}$	高度徐脈を伴う
LQT5	21q22.12	*KCNE1*	$I_{Ks(\beta)}$	LQT1 に似た臨床像
LQT6	21q22.12	*KCNE2*	$I_{Kr(\beta)}$	LQT2 に似た臨床像
LQT7	17q23.1-q24.2	*KCNJ2*	I_{K1}	アンダースン・タウィル症候群
LQT8	12p13.3	*CACNA1C*	$I_{Ca\text{-}L}$	ティモシー症候群
LQT9	3p25	*CAV3*	I_{Na}	
LQT10	11q23.3	*SCN4B*	I_{Na}	
LQT11	7q21-q22	*AKAP-9*	I_{Ks}	
LQT12	20q11.2	*SNTA1*	I_{Na}	
LQT13	11q23.3-24.3	*KCNJ5*	$I_{K\ ACh}$	
LQT14	14q32.11	*CALM1*	$I_{Ca\text{-}L}$	CPVT4 とのオーバーラップ
LQT15	2p21	*CALM2*	$I_{Ca\text{-}L}$	
LQT16	19q13.2-13.3	*CALM3*	$I_{Ca\text{-}L}$	CPVT6 とのオーバーラップ
LQT17	20q11.2	*TRDN*	$I_{Ca\text{-}L}$	CPVT5 とのオーバーラップ
N/A	4q13.1	*TECRL*	Ca ハンドリング？	CPVT3 とのオーバーラップ
ジャーベル・ランゲ - ニールセン症候群				
JLN1	11p15.5	*KCNQ1 (homozygous)*	$I_{Ks(\alpha)}$	LQT1 より重度 QT 延長，先天性聾を伴う
JLN2	21q22.12	*KCNE1 (homozygous)*	$I_{Ks(\beta)}$	LQT5 より重度 QT 延長，先天性聾を伴う

方，13 歳未満の LQT1 と LQT2 の心イベント率は，女性に比較して男性で有意に高いと報告されている[544, 546]．また，Priori ら[68] は LQT3 のうち男性のみを QTc ≧ 500 で高リスクとしていたが，現在は否定的で性差はないとする意見が多い[542]．

表 23　先天性 LQTS の心臓突然死リスク評価に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
年齢，性別，遺伝子型に無関係に，QTc 500 ms 以上は高リスクである．	I	C
QTc に無関係に，心イベント（失神，心停止）既往例は高リスクである．	I	C
β 遮断薬による治療にもかかわらず失神を繰り返す患者は，高リスクであると考慮する．	IIa	C
LQT1 で膜貫通領域の変異，LQT2 で膜貫通ポア領域のミスセンス変異は，高リスクであると考慮する．	IIa	C
QTc 500 ms 未満かつ 13 歳未満*の男性 LQT1 は，中リスクであると考慮する．	IIa	C
QTc 500 ms 未満かつ 13 歳以上の男性 LQT1 は，低リスクであると考慮する．	IIa	C
QTc 500 ms 未満かつ 13 歳以上の女性 LQT2 は，中リスクであると考慮する．	IIa	C

*：心拍数の早い小児での QT 間隔補正には，Fridericia の補正式が推奨されている．

4.2 QT 短縮症候群（SQTS）

SQTS は，QT 短縮を背景に VF による失神や心臓突然死を発症するまれな疾患である．2000 年にはじめて報告された比較的新しい疾患概念であり[578]，いまだ十分な臨床的，遺伝学的検討がなされていない．典型的な SQTS の心電図波形を**図 22** に示す．診断は，QT 間隔短縮に加え，臨床症状，家族歴，遺伝子変異などを総合して行われており，2011 年に Gollob らが LQTS と同様にリスクスコア化を試みている[579]．症候性 SQTS の検出に有用であるという報告[580] もあるが，やや煩雑で一般には使用されていない[581, 582]．2013 年の HRS/EHRA/APHRS の合同ステートメントでは，臨床所見を考慮せずに QTc が 330 ms 以下の症例を SQTS と診断することが推奨されている[43]．一方，2015 年の ESC ガイドラインでは，無治療では 40% の患者が 40 歳までに突然死する致死率の高い疾患であることを考慮し[583]，無症候性患者の検出感度を高めるため，QTc 340 ms 以下で診断することを推奨している[188]．無症候性 SQTS の QTc カットオフ値を 330 ms とするか 340 ms とするかは議論があるが，本ガイドラインでは，これまでの臨床研究を踏まえ，HRS/EHRA/APHRS の合同ステートメントによる診断基準と治療方針に準じて推奨表を作成した（**表 24**，**25**）．

SQTS は常染色体顕性遺伝（優性遺伝）形式をとり，現在までに K^+ チャネル，L 型 Ca^{2+} チャネル，$Cl^-/HCO3^-$ エクスチェンジャーなどをコードする 8 つの原因遺伝子が報告されている[43, 584]（**表 26**）．なお，2022 年 1 月現在，わ

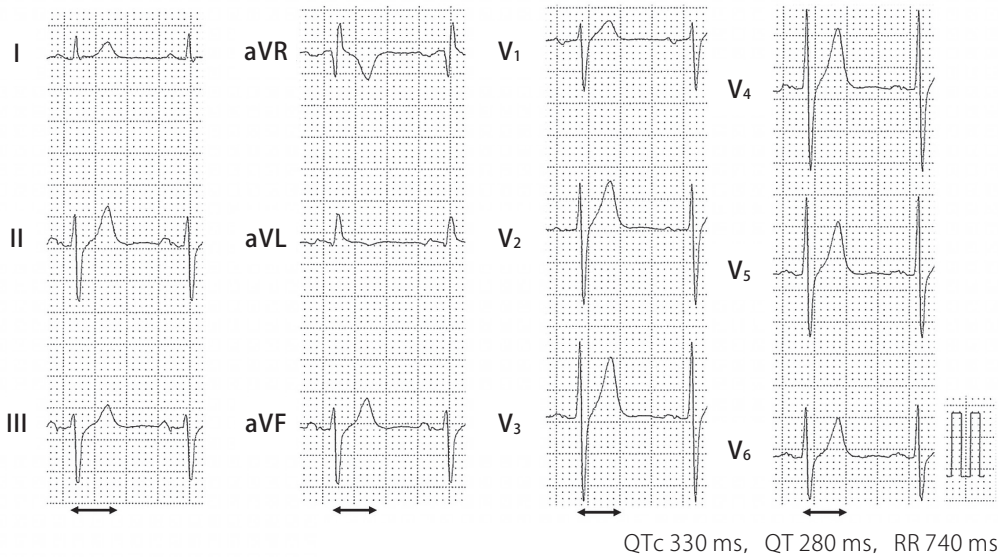


図 22　SQTS の心電図の実例

が国では SQTS に対する遺伝学的検査の保険適用はない.

4.3 ブルガダ症候群

ブルガダ症候群は，12 誘導心電図の右側胸部誘導における特徴的な ST 上昇（J 点増高）を呈し，主として若年～中年男性が夜間に VF を発症して突然死する可能性のある疾患である [585]．わが国を含む東アジアで比較的有病率が高く，後述する特徴的な心電図所見であるコブド型（タイプ 1）ST 上昇は，欧米人では 0.02 ～ 0.15% 程度とされるのに対し [586-588]，日本人では 0.1 ～ 0.3% [589-591] と報告されている.

表 24　SQTS の診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
QTc 330 ms 以下を SQTS と臨床診断する.	I	C
QTc 331 ～ 360 ms の症例のうち，以下の条件のうち 1 つ以上を満たす症例では SQTS の診断を考慮する. ・SQTS の原因遺伝子異常が同定される ・SQTS の家族歴がある ・40 歳未満での突然死の家族歴がある ・器質的心疾患を伴わない VT または VF の既往がある	IIa	C

表 25　SQTS の心臓突然死リスク評価に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
SQTS と診断された有症候性患者のうち，以下のいずれかまたは両者を認めたものは，高リスクである. ・心肺停止の既往 ・自然発症の持続性 VT（失神の有無は問わない）	I	C
SQTS と診断された無症候性患者のうち，心臓突然死の家族歴を持つものは，中リスクであると考慮する.	IIa	C

4.3.1 診断

ブルガダ症候群の診断は 12 誘導心電図所見によってなされ，症状の有無を問わない．12 誘導心電図において，2 mm（0.2 mV）以上を示す ST 上昇に引き続いて陰性 T 波を示すものをタイプ 1 心電図（コブド型 ST 上昇）とよぶ．ST 上昇を認めるが陰性 T 波を認めないものをサドルバック型 ST 上昇とよび，ST の終末部（トラフ）が 1 mm（0.1 mV）以上の場合はタイプ 2 心電図，1 mm（0.1 mV）未満の場合はタイプ 3 心電図とよぶ（**図 23**）[592].

高位肋間を含めた第 2 ～ 4 肋間の V_1 ～ V_2 誘導における 1 誘導以上で，自然発生，発熱および Na チャネル遮断薬負荷後にタイプ 1 心電図を認めた場合にブルガダ症候群と診断する [43]．さらに，原因不明の心停止，VF または多形性 VT，夜間の苦悶様呼吸，原因が明らかでない失神を認める場合を有症候性ブルガダ症候群，認めない場合を無症候性ブルガダ症候群とよぶ [8]．非タイプ 1（タイプ 2 およびタイプ 3）心電図の場合はブルガダ症候群と診断されないが，時間経過とともにタイプ 1 心電図が出現する可能性があるので，経過観察（特に失神出現時の受診）が必要である.

原因不明の心停止からの蘇生症例に対しては，ブルガダ症候群の有無を診断する目的で，高位肋間の前胸部誘導心電図検査のほか，Na チャネル遮断薬による薬物負荷試験を行うことを考慮する（**表 27**）[593].

4.3.2 リスク評価

ブルガダ症候群の心電図波形は日内変動や日差変動があり，食事 [594] や運動 [74] などでもブルガダ心電図へ変化することがわが国から報告されている．このため，複数の臨床的な指標や心電図指標を組み合わせてのリスク評価が試みられている [177, 259, 595]．**図 24** にブルガダ心電図を認めた場合の検査フローチャートを示す.

表 26　SQTS の原因遺伝子

タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオン電流	特徴
SQT 1	7q35-q36	*KCNH2*	$I_{Kr(\alpha)}$	
SQT 2	11p15.5	*KCNQ1*	$I_{Ks(\alpha)}$	
SQT 3	17q23.1-q24.2	*KCNJ2*	I_{K1}	
SQT 4	12p13.3	*CACNA1C*	$I_{Ca\text{-}L}$	ブルガダ症候群とのオーバーラップ
SQT 5	10p12.33-p12.31	*CACNB2B*	$I_{Ca\text{-}L}$	ブルガダ症候群とのオーバーラップ
SQT 6	7q21.11	*CACNA2D1*	$I_{Ca\text{-}L}$	ブルガダ症候群とのオーバーラップ
SQT 7	3p21	*SCN5A*	$I_{Na(\alpha)}$	ブルガダ症候群とのオーバーラップ
SQT 8	2q35	*SLC4A3*	Cl^-/HCO_3^-	

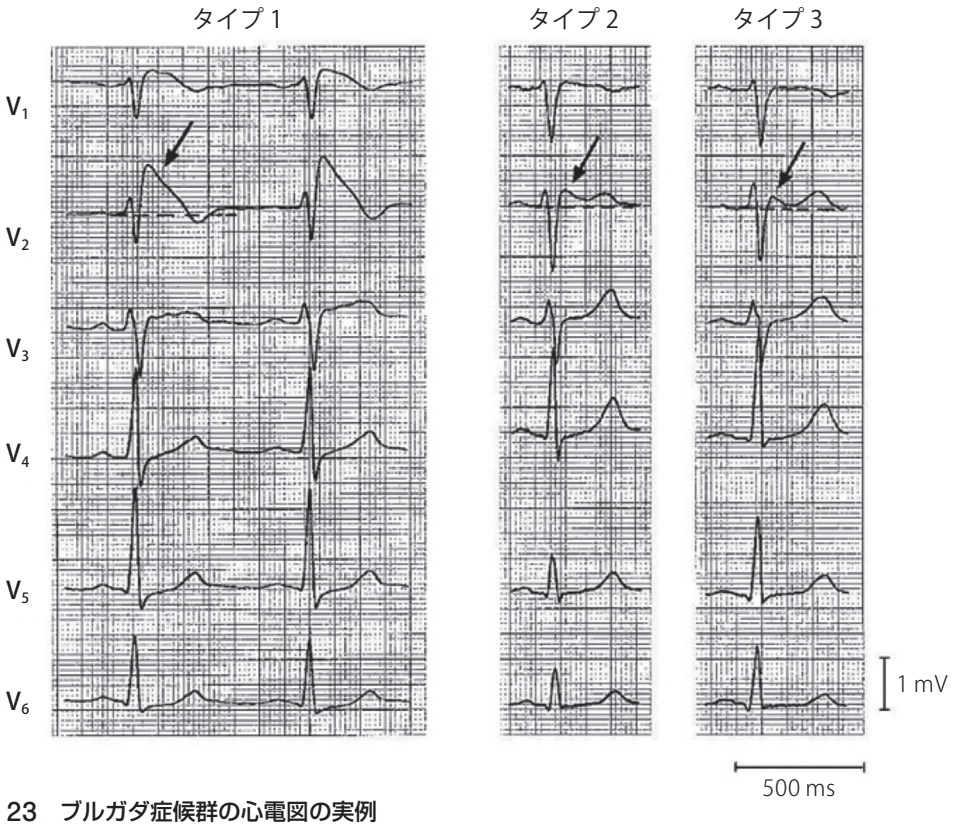


図 23　ブルガダ症候群の心電図の実例
（Wilde AA, et al. 2002[592] より）
Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

表 27　原因不明の心停止からの蘇生例におけるブルガダ症候群の診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
原因不明の心停止からの蘇生例に対して，高位肋間の前胸部誘導心電図検査を行う．	I	C
原因不明の心停止からの蘇生例のうち，非タイプ 1 心電図所見，もしくはブルガダ症候群の臨床的特徴を有する症例に対して，Na チャネル遮断薬負荷試験を行う．	I	C
原因不明の心停止からの蘇生例に対して，Na チャネル遮断薬負荷試験を考慮する．	IIa	C

a. 症状の有無

ブルガダ症候群患者では，心室性頻脈性不整脈に伴う症状の有無の評価が非常に重要である．VF および心肺蘇生既往のほか，原因が明らかではない失神既往のブルガダ症候群患者では心イベント（心臓突然死および VF）が起こりやすい．わが国におけるブルガダ症候群の心イベント発生率は，VF 既往例では年 8 ～ 10%，失神既往例では年 0.5 ～ 2%，無症候例では年 0 ～ 0.5% 程度と報告されている[170, 596]．失神症状については反射性失神（血管迷走神経性失神）との鑑別が重要である．反射性失神と診断された場合は，たとえタイプ 1 心電図であったとしても無症候性ブルガダ症候群として扱う．

b. 12 誘導心電図指標

これまで，次のような 12 誘導心電図指標がリスク層別化に有用であったと報告されている[43, 44]．

① 自然発生のタイプ 1 心電図[177, 178, 597, 598]
② 右胸部誘導，下側壁誘導における QRS 棘波（fragmented QRS）所見[43, 599-602]
③ 下壁側壁誘導における ER（J 波）所見[170, 596, 600, 603, 604]
④ I 誘導での S 波（0.1 mV 以上，あるいは / かつ幅が 40 ms 以上）[605]
⑤ aVR 誘導での著明な R 波（0.3 mV 以上の波高，あるいは R/q 比 0.75 以上）[606]
⑥ V_1 誘導での RJ 間隔（S 波幅）延長（90 ms 以上）[607, 608]
⑦ V_1 誘導での陰性 T 波高増大（－105 μV 以上）[609]
⑧ 胸部誘導での T 波の頂点から終点までの時間［T_{peak}-T_{end} 間隔（T_{p-e}）＞ 100 ms］とそのばらつき（T_{p-e} dispersion ＞ 20 ms）[608, 610, 611]
⑨ V_2 誘導での QRS 幅の延長（90 ms 以上）[596] あるいは

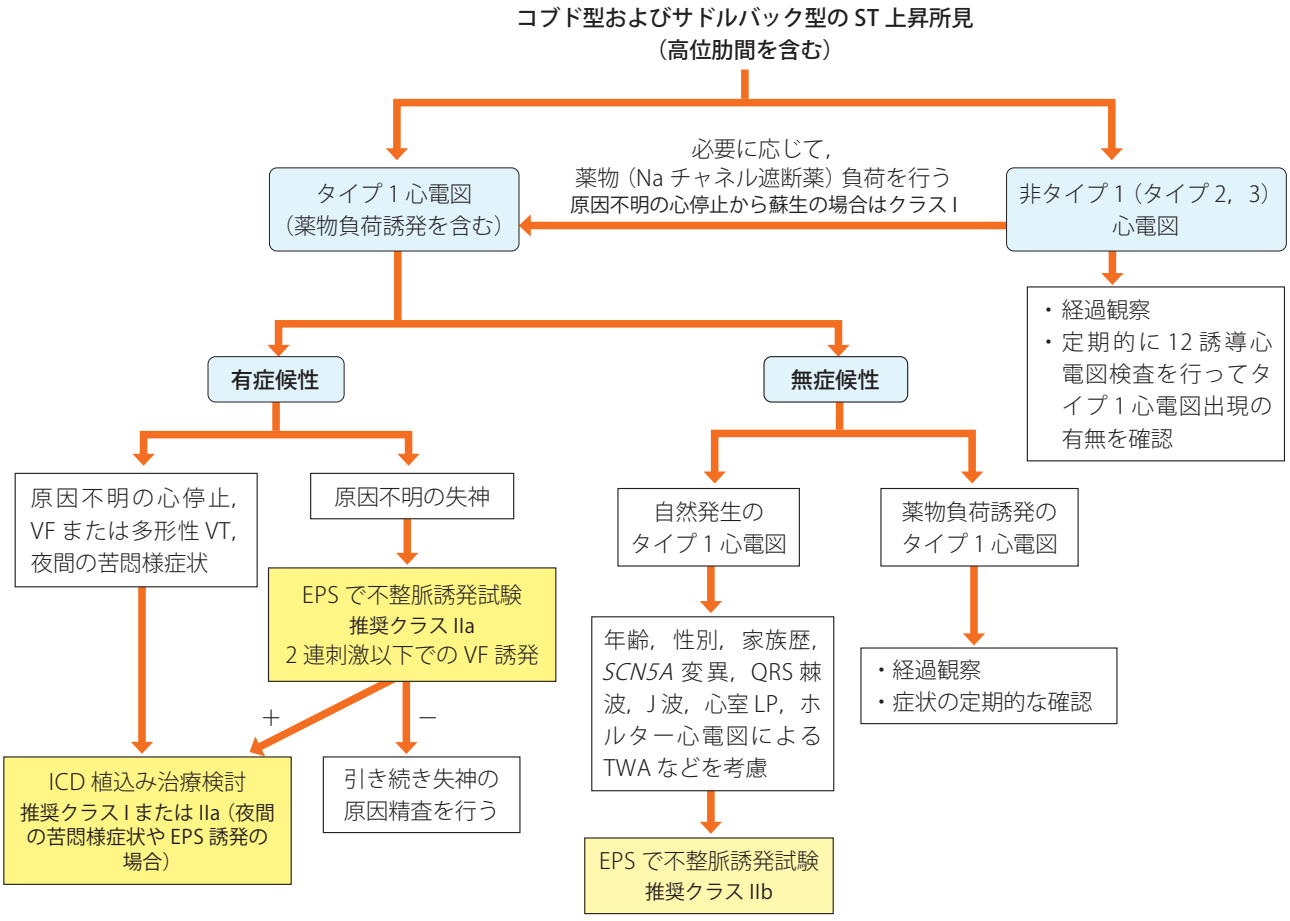


図 24　ブルガダ心電図を認めた場合の検査フローチャート

QTc の延長（> 460 ms）[610]

⑩ V_6 誘導での QRS 幅の延長（90 ms 以上）[608, 612]

⑪ QRS 幅の延長（120 ms 以上）[600]

⑫ PQ 間隔の延長（170 ms 以上）[590, 609]

c. 運動負荷心電図

1990 ～ 2013 年のブルガダ症候群患者（18 論文，166 人）を対象としたシステマティックレビューでは[356]，運動検査中の VT は 2 人，多発性心室期外収縮（PVC）は 1 人であった．運動の早期回復期においては 57% の患者で ST 上昇が認められ，3 人でサドルバック型からコブド型へ変化した．本検討の大部分は 2 件の大規模試験[74, 355]の結果に依存する要素が大きく，ブルガダ症候群における運動リスクに関するデータは十分とはいえない．しかし，運動誘発性の ST 上昇および VT は，不整脈イベントの独立した予測因子となることから[74]，激しい運動の制限について検討する余地がある．

d. 特殊解析心電図指標

高リスクのブルガダ症候群の予測に以下の特殊解析心電図指標の有用性が提唱されている．

i. SAECG

加算平均心電図（SAECG）における心室 LP の検出は，心室筋における伝導遅延（脱分極異常）領域の存在を意味している．心室 LP と VF 発生の関連を示す文献はわが国からの報告を中心に多数あり，前向き試験によっても有用性が示唆されているが[613-615]，エビデンスとしてはまだ十分とはいえない．心室 LP は日内変動があり[616]，ブルガダ心電図波形が出現している際に多く検出される[617]．Abe らは 24 時間ホルター心電図における心室 LP の評価が VF および多形性 VT の発生予測に有用であることを報告している[246]（第 1 章 7.4 参照）．

ii. HRV

心拍変動（HRV）指標は自律神経活動を評価可能であり，特に周波数領域解析で測定された高周波成分のパワー値は迷走神経活動を鋭敏に反映する．Nakazawa らは，VF 既往のあるブルガダ症候群患者において高周波成分が健常人および無症候性ブルガダ症候群に比べて有意に高値であったことを報告した[618]．ブルガダ症候群における心イベントは夜間就眠時，早朝あるいは食後に多いことが知られてお

り[74, 618-622]，VF 発症に迷走神経活動の亢進が関与していると考えられる．

iii. TWA

TWA は再分極異常を反映する指標であるが，ブルガダ症候群患者では肉眼的に識別可能な TWA が生じやすいことがわが国から多く報告されている[247, 594, 623, 624]．また，24 時間ホルター心電図において時間領域で解析された TWA の有用性が複数報告されている[625-627]．

e. 心臓電気生理学的検査

心臓電気生理学的検査（EPS）は，自然発生のタイプ 1 心電図で原因不明の失神がある場合，あるいは自然発生のタイプ 1 心電図で臨床歴，家族歴，その他の心電図異常所見，遺伝子変異などの突然死リスクを考慮すべき事項がある場合に適応を検討する（**表 28**）．心室期外刺激のプロトコールについては，各研究で異なっており，これまで確立された方法はない．

一般的には，閾値の 2 倍の出力で，右室心尖部と右室流出路から，基本周期は 600 ms と 400 ms（あるいは 500 ms）で行う．右室心尖部と右室流出路の 2 ヵ所から 2 ないしは 3 連刺激まで行い，最短刺激間隔は 200 ms が一般的である．しかし，わが国の Asada らは無症候性ブルガダ症候群に対して刺激間隔 180 ms までの期外刺激が VF 発生予測に有用であったと報告している[602]．

誘発の陽性基準は，一般に 30 秒以上持続あるいは血行動態が破綻し電気的除細動を必要とする VT および VF とされている．FINGER レジストリー[178] や PRELUDE レジストリー[258] では VT/VF 誘発性は心イベントの予測因子にはならなかったが，Brugada らは一貫して EPS での誘発性確認の重要性を報告している[175, 176]．EPS による VT/VF の誘発性が心イベントの予測因子となりうるかについては，いまだ一定の見解は得られていない．しかし，その後の欧州を中心としたメタ解析では，単発または 2 連刺激で誘発される場合には，予測因子として有用であると報告されている[628, 629]．

わが国の遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）では，タイプ 1 のブルガダ心電図で原因不明の失神をきたしている場合，EPS による 2 連刺激以下での誘発性を評価することでリスク層別化の参考にすることを推奨している[8]．一方，無症候性ブルガダ症候群患者における EPS によるリスク層別化は明確な推奨が定まっていないが，自然発生のタイプ 1 ブルガダ心電図で家族歴，*SCN5A* 変異，QRS 棘波，J 波などの付加的異常を呈する場合には，考慮してもよい[8]（**表 28**）．

f. 遺伝学的検査

SCN5A 変異陽性例，とくに孔（pore）領域に変異を認める場合はそうでない例に比較して心イベント発生が多いことがわが国から報告された[318]．また，イタリアからも *SCN5A* 変異が予後予測に有用であることが報告されている[630]．有症候性ブルガダ症候群と考えられる症例，および発端者に遺伝子変異を認めた場合の血縁者に対しては，遺伝学的検査を検討すべきである（第 1 章 8 参照）．一方，ブルガダ症候群患者の家族歴がない非タイプ 1（タイプ 2 およびタイプ 3）心電図症例に対する遺伝学的検査は，有用性のエビデンスがないことから安易に行うべきではない[317]．

表 28　ブルガダ症候群の診断とリスク評価に関する EPS の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
自然発生のタイプ 1 心電図で原因不明の失神がある症例に対して，EPS を考慮する．	IIa	C
自然発生のタイプ 1 心電図で無症候性であっても，考慮すべき他の臨床所見（年齢，性別，家族歴など），その他の心電図異常所見（QRS 棘波，J 波など），*SCN5A* 遺伝子変異を有する症例に対して，EPS を考慮してもよい．	IIb	C

4.4 早期再分極症候群（ERS），J 波症候群

心電図における早期再分極（ER）所見は，病的な意義はないと考えられていたが，近年 VF の発生に関与していることが明らかになった．1953 年に Osborn らがアシドーシスになった低体温のイヌにおいて，QRS 波直後に認めるこぶ状の波形（オズボーン波）が VF 発生に関係していることを報告した[631]．わが国からは Aizawa らが 1993 年に ER を認め VF を発症した症例を報告している[632]．2008 年に Haïssaguerre らが VF を伴う早期再分極症例をまとめて報告し[633]，「早期再分極症候群（ERS）」という疾患概念が提唱された．ER の有所見率は，健常人で 3 ～ 24%[62, 633-640]，器質的心異常を伴わない VF 例では 23 ～ 44% であり[633, 641-647]，健常人に比べて VF 例において高い．また，若年男性，アスリート，アフリカ系米国人およびわが国を含む東南アジア人で多いとされている[640, 648]．ブルガダ症候群とは疫学，臨床症状，心電図所見において共通点が多いが，相違点も存在する[44]．

4.4.1 診断

ERS の診断は，① 12 誘導心電図における ER 所見と② 臨床所見の両者を満たすことで行われる（**表 29**）[8, 43]．

a. 12 誘導心電図における早期再分極所見

下壁誘導の 2 誘導以上または側壁誘導の 2 誘導以上，ないしはその両者に 0.1 mV 以上の J 点上昇を伴った場合を ER パターンとよぶ．J 波は，その波形からノッチ型とスラー型に分類される（**図 25**）．脚ブロックとの鑑別は，ノッチまたはスラーを認めない誘導における QRS 幅が 120 ms 未満であると定義されている[649]．**表 30** のような疾患に伴う ER 所見と鑑別する必要がある．

b. 臨床所見

明らかな器質的心異常を伴わない VF もしくは多形性 VT を認める．そのほか，原因不明の心肺蘇生症例ないしは心臓突然死症例も含む．ただし，冠攣縮に伴って誘発された VF もしくは多形性 VT 症例を除外する必要がある[650]．

4.4.2 リスク評価

図 26 に ER パターン心電図を認めた場合の検査フローチャートを示す．

a. 臨床症状

VF の既往がある ERS 患者では，失神の既往を有する症例が比較的多いと報告されている[44]．一方，VF の既往例および心停止からの蘇生例以外で，ER 所見を有する症例における突然死の予測はきわめて困難である．健診やスクリーニングでたとえ ER 所見を認めたとしても，将来的に VF を発症する危険性はきわめて低いといえる[62]．

b. 12 誘導心電図指標

12 誘導心電図において，① 下側壁の広範な誘導における J 点上昇，② 0.2 mV を超える J 点上昇，③ ST 部分が水平型もしくは下降型，④ 日内変動や日差変動の大きな J 波所見は，心イベント発症の高リスクを示唆する[651]．Kamakura らは，VF の既往がある ERS 患者 31 人のうち，右

表 29　ER および ERS の診断基準

ER の診断
12 誘導心電図において，下壁誘導の 2 誘導以上または側壁誘導の 2 誘導以上，ないしはその両者に 0.1 mV 以上の J 点上昇を伴う，スラー型またはノッチ型の ER パターンを認める場合
ERS の診断
以下の症例に ER パターンを認める場合 ・器質的心異常を伴わない VF 症例ないしは多形性 VT 症例 ・原因が明らかではない心肺蘇生症例ないしは心臓突然死症例

（日本循環器学会．2018[8] より）

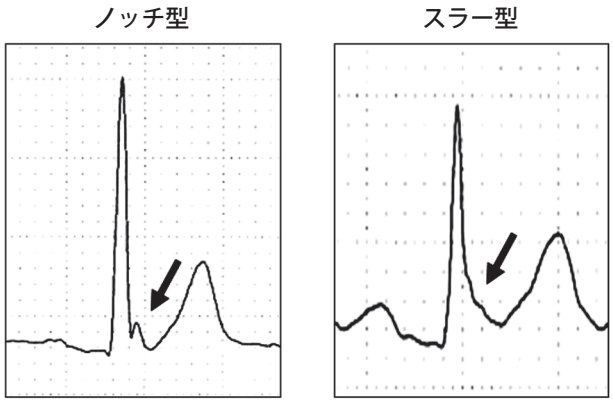


図 25　ER の波形

表 30　ERS と鑑別すべきおもな疾患

心疾患	ブルガダ症候群，ARVC/ACM，虚血性心疾患，心筋炎，心外膜炎，心臓腫瘍
心疾患以外	低体温症，電解質異常（低 Ca 血症，高 K 血症）

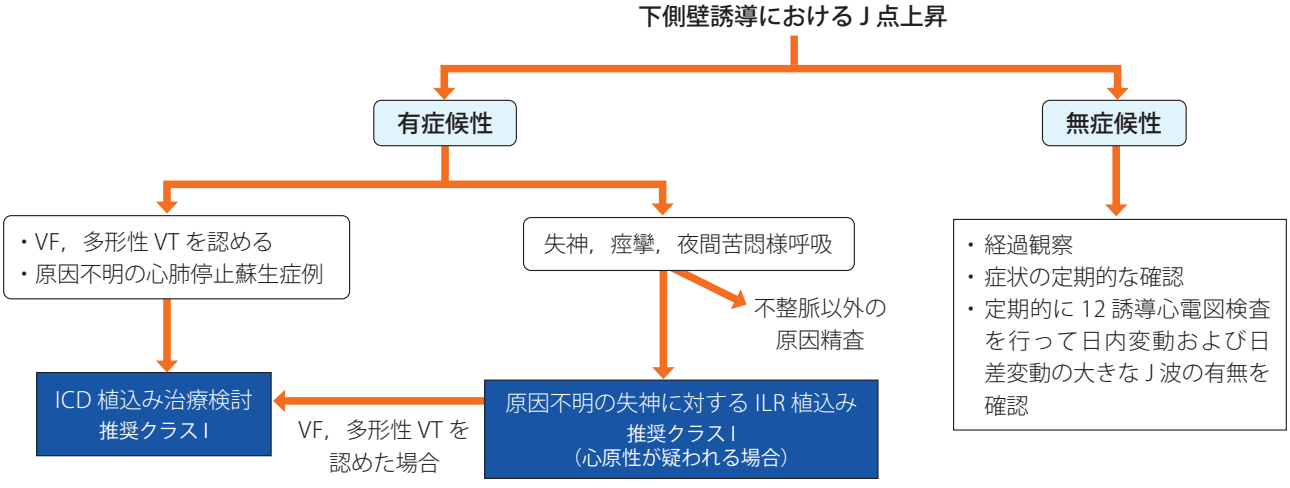


図 26　ER パターン心電図を認めた場合の検査フローチャート

側胸部誘導で非タイプ 1（タイプ 2 およびタイプ 3）の ST 上昇（高位肋間および Na チャネル遮断薬負荷後も非タイプ 1）を認めた 12 人では，この所見を認めなかった 19 人に比べて有意に VF 再発が多かったことを報告している[652]．一方，ブルガダ症候群では下側壁誘導での ER を合併している場合に VF の発症リスクが高まることが知られている[170, 603]．これらは，ブルガダ症候群および ERS ともに広範な誘導における ER 所見を有することが VF 発症の高リスクであることを示唆している．

ERS 患者においては，VF 発症リスクの評価目的で高位肋間および Na チャネル遮断薬負荷による前胸部誘導心電図波形の評価が有用である．

c. 特殊心電図指標

わが国の Abe らは，VF の既往のある 22 人を ERS 患者 7 人と非 ERS 患者 15 人に分け，24 時間心電図記録から脱分極異常の指標である心室 LP を時間帯別に解析した．ERS 群では夜間に心室 LP が高率に陽性となる日内変動を示したことから，心室 LP の日内変動評価がリスク層別化に有用である可能性を指摘している[644]．一方，Soliman らはホルター心電図検査を施行した 687 人において，心電図における ER 所見と心室 LP および心拍変動解析結果に関連性がなかったことを報告している[653]．

d. 心臓電気生理学的検査

Mahida らは，わが国を含む多施設からの VF による心停止既往のある ERS 患者 81 人（平均年齢 36 歳，男性 60 人）に対して EPS を施行した[651]．18/81 人（22%）に VF が誘発され，平均 7 年間のフォローアップが行われた．VF 誘発群の 6/18 人（33%），VF 非誘発群の 21/63 人（33%）に VF 再発が認められ，両群間に差がなかった．この報告はあくまで VF 既往例を対象としたもので，無症候例を対象とはしていないが，ERS 患者におけるリスク層別化としての EPS の有用性は低いと考えられる[133]．

4.5 カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）

CPVT は比較的まれな不整脈であり[654-656]，通常 10 歳前後で運動，カテコラミン投与などにより VT や VF を発症し，若年者の失神発作や突然死の原因として重要である[657]．CPVT 患者は心臓超音波，CT，MRI などの画像診断で構造・機能異常を認めることはなく，安静時心電図も目立った異常所見はない．したがって，一般的な臨床検査において無症状の CPVT 患者をスクリーニングすることは難しい．診断に関する推奨とエビデンスレベルを**表 31** に示す．

表 31　CPVT の診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
安静時心電図，経胸壁心エコー図検査（TTE），CT，MRI などの画像診断で器質的・機能的異常の除外を行う．	I	C
CPVT で心停止蘇生例または VF が臨床的に確認されている症例に対し，蘇生後で運動負荷ないし薬物負荷試験が困難な場合，遺伝学的検査を行う．	I	C
多形性 VT，二方向性 VT の誘発を目的とした運動またはアドレナリン負荷試験を考慮する．	IIa	C
多形性 VT，二方向性 VT の検出を目的としたホルター心電図検査を考慮する．	IIa	C
VT/VF の誘発を目的とした EPS を行うべきではない．	III Harm	C

4.5.1 臨床所見・検査

a. 症状（失神発作，VF）

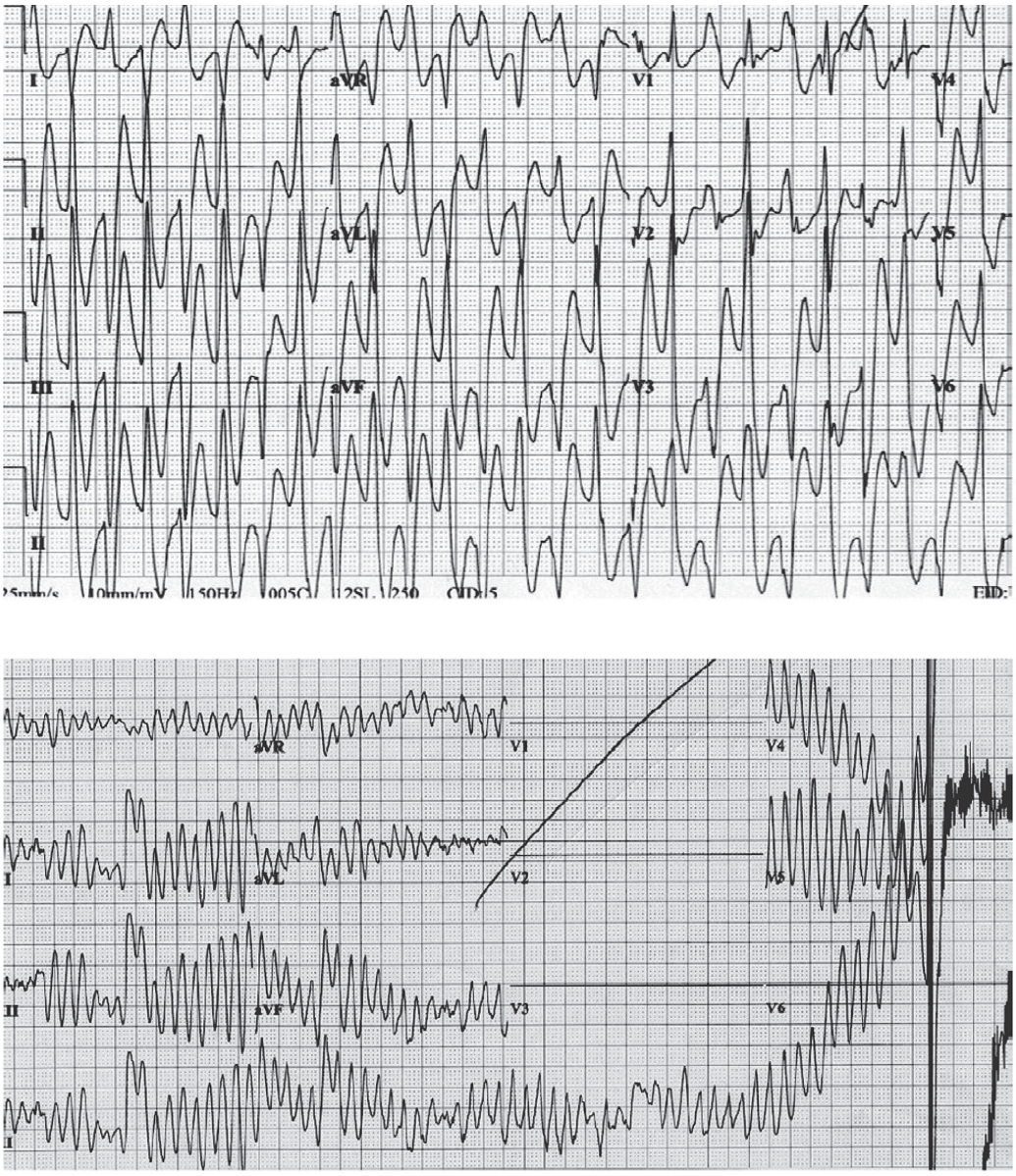
CPVT の主要な初発症状は失神であり，通常，運動あるいは感情ストレスに伴って発生する[654, 655]．Sumitomo らの報告によれば，CPVT と診断された 29 人中，失神で見出されたのが 23 人（79%），心停止が 2 人（7%）であった[655]．最初の失神は 20 歳まで（おもに 7 ～ 12 歳）[658] に発生することが多い．さらに初発症状が心停止の場合もあり，乳幼児突然死症候群[659] や特発性 VF の原因が CPVT である場合もある[660]．また若年の運動中あるいは緊張や感情ストレス時の意識消失や心室不整脈が主体となるため，先天性 LQTS1 型（LQT1）との鑑別が重要である[661]．過去に LQT1 と診断されていた症例が実は CPVT であることが判明することは少なくない．

b. 安静時心電図

CPVT の安静時心電図は一般的には正常範囲だが，約 20% の症例で洞徐脈を認め[662, 663] さらに U 波を認めることもある[48]．心房細動（AF）や洞不全症候群（SSS）などの上室不整脈が 16 ～ 26% で認められる[656, 664, 665]．

c. 運動負荷心電図・薬剤負荷心電図

運動負荷試験は CPVT を診断するうえでもっとも有力な検査法である[656]．CPVT に対する運動負荷試験は，再現性をもって心室不整脈を誘発することが可能である[654, 655]．運動により心拍数が 120 ～ 130 拍 / 分を超えると PVC は出現するが，運動継続により多形性 VT，二方向性 VT（1 拍ごとに QRS の極性が 180 度変わり，VT 波形間の連結期がほぼ一定の頻拍）が出現し，きわめて速い VT/VF が誘発されると失神や突然死を惹起する[65, 655, 666]（**図 27**）[65]．



アドレナリン投与中（0.20 μg/kg/分）に認められた心室不整脈

図 27　CPVT における 2 方向性 VT と VF の心電図の実例

（Sy RW, et al. 2011[65] より）

©2011 Published by Elsevier Inc. on behalf of Heart Rhythm Society, with permission from Elsevier.

二方向性 VT は CPVT に特徴的とされるが，その出現率はかならずしも高くなく，軽症例では PVC の単発あるいは 2 段脈のみ認められることがある[656]．左脚ブロック（LBBB）＋下方軸を伴う 2 段脈あるいは 3 段脈は，CPVT に特異的（陽性適中率 100%，陰性適中率 92%）とされるが[667]，右脚ブロック（RBBB）＋上方軸を示す報告もあり[65]，一定の QRS のオルタナンスを伴わない不規則な多形性 VT を呈する場合もある[668, 669]．無症状の CPVT 家族に対して運動負荷を行い二方向性 VT が出現することによって CPVT と診断された場合の特異度は 97% であったが，感度は 50% であった[670]．CPVT と鑑別が必要な疾患に Andersen–Tawil 症候群（ATS，LQT7）があるが，ATS 患者では運動負荷前に RBBB 型 VT が頻繁に観察され，運動ピーク時には VT は抑制されたが，CPVT 患者では安静時に不整脈はなく運動時におもに LBBB 型心室不整脈が誘発された[671]．

アドレナリン負荷試験も，運動負荷試験を施行できない症例の診断のために有用と考えられる[43, 65]．しかし CPVT

患者 36 人とその家族 45 人に対し，アドレナリン負荷による心室不整脈の出現の有無を調べた結果，その特異度は 98% であったが，感度は 28% と低かった [672].

d. ホルター心電図

ホルター心電図は [656]，とくに運動負荷試験が施行できない症例（蘇生後症例や幼児など）や感情ストレスに伴って症状が出現するような不整脈の検出に有用であるが，不整脈検出の感度は運動負荷試験に比べると低い [65].

e. 心臓電気生理学的検査

CPVT に認められる二方向性 VT や多形性 VT，PVC はプルキンエ起源であるとの報告があり，薬剤抵抗性や植込み型除細動器（ICD）頻回作動例に対してはアブレーション治療も選択肢の 1 つとして考えられている．しかし，EPS による CPVT の診断価値は低く，ESC ガイドラインでは突然死のリスク評価として EPS による VT/VF 誘発は禁忌とされている [188].

f. 遺伝学的検査

CPVT 患者の 60 ～ 70% に遺伝子異常が見つかり，現在までに数種類の原因遺伝子が報告されているが，ほとんどがリアノジン受容体の遺伝子 *RYR2* である（**表 32**）[8]. ESC ガイドライン [188] では，*RYR2* と *CASQ2* のみを CPVT の原因遺伝子としている.

これまで 150 以上の CPVT の原因と考えられる *RYR2* の病的変異が報告されているが，その多くが特定の領域に集中している [673]．また常染色体顕性遺伝を呈するが，家族内発症は少なく孤発例が多いといわれる．*CASQ2* [674] や *TRDN* [675] は常染色体潜性遺伝を呈し，*RYR2* 異常の患者よりも重篤と考えられる．*CASQ2* の homozygous あるいは compound heterozygous の異常を有する CPVT 患者（発端者）36 人と一方の遺伝子異常のみ有する家族 76 人を調べた結果では，発端者の突然死リスクはきわめて高く（76 ～ 97%），heterozygous 異常の家族においても 33% が CPVT と臨床診断された [676].

したがって，患者の病歴，家族歴，心電図所見などから臨床的に CPVT と診断あるいは疑われた患者に対して，診断確定のため遺伝学的検査が推奨される（ただし保険適用外）．また家族に対しては，当該患者においてみつかった遺伝子異常の有無を検査することが推奨される [317]（第 1 章 8 参照）.

4.5.2 診断基準

CPVT は器質的心疾患を認めず，心電図が正常な 40 歳未満の例で，運動もしくはカテコラミン投与により，他に原因が考えられない二方向性 VT，多形性 VT，多形性 PVC が誘発される場合，または CPVT に関連する遺伝子変異を認める場合に診断される．発端者の家族で心疾患を認めないにも関わらず，運動による多形性 PVC や二方向性 VT もしくは多形性 VT が誘発される場合も CPVT と診断される [43].

4.6 不整脈原性右室心筋症（ARVC）/ 不整脈原性心筋症（ACM），不整脈原性左室心筋症（ALVC）

ARVC は，右心室を中心に脂肪変性・線維化が進行する fibro-fatty change を特徴とする．右室起源の心室不整

表 32　CPVT の亜型

	CPVT1	CPVT2	CPVT3	CPVT4	CPVT5	CPVT 関連疾患	
						ATS	LQT4
割合（%）	50 ～ 60	1	≪ 1	≪ 1	≪ 1	≪ 1	≪ 1
遺伝形式	AD	AR	AR	AD	弧発例	AD	AD
初発症状発現（歳）	10	7	22, 18, 4	4	2, 26	14, 9, 17	?
性差（M：F）	1:1	1:1	1:1	1:1	M=3	F ＞ M?	?
染色体遺伝子座	1q43	1p13.1	4p13.1	14q32.11	6q22.31	17q24.3	4q25-26
原因遺伝子	*RYR2*	*CASQ2*	*TECRL*	*CALM1*	*TRDN*	*KCNJ2*	*ANK2*
蛋白	リアノジン受容体	カルセクエストリン	TECRL	カルモジュリン	トリアジン	Kir2.1α	アンキリン B
突然死発生率（%）	≈ 10	≈ 42	≈ 57	≈ 18	≈ 25	?	?

AD：常染色体顕性遺伝，AR：常染色体潜性遺伝
RYR2：リアノジン 2，*CASQ2*：カルセクエストリン 2，*TECRL*：trans-2,3-enoyl-CoA reductase like protein，*CALM1*：カルモジュリン 1，*TRDN*：トリアジン，*KCNJ2*：K チャネル内向き整流サブファミリー J メンバー 2，*ANK2*：アンキリン 2
（日本循環器学会．2018[8] より）

脈を生じ突然死の原因となる疾患として以前から報告され，有病率は 1,000 ～ 5,000 人に 1 人とされている[677, 678]．遺伝性心筋疾患として位置づけられ，細胞間接着斑デスモソームに関連する遺伝子のヘテロ接合変異，もしくは遺伝子複合変異の関与が示唆されている[72]．しかし，近年では非デスモソームや遺伝子に関連しない例も報告されており[679]，また右心室のみならず両心室あるいは左心室単独に病変が認められる場合もあり，大きな枠組みとして ACM ともよばれている[680]．

多彩な遺伝的背景，臨床像を呈する疾患であるが，基本となる診断基準は 2010 年に発表された Task Force Criteria（2010-TFC）となる[269]．その後，画像診断と遺伝子診断の進歩により，2019 年には HRS expert consensus statement[680] が，2020 年には Padua criteria[681] および ESC の診断基準・鑑別診断の評価[682] が発表された．

ARVC/ACM は心室の構造的変化が軽度もしくは，明らかな心機能低下がない時期から致死性心室性不整脈を発症し突然死をきたしうるため，患者の予後という観点からも早期診断が重要となる．診断とリスク評価に関する推奨とエビデンスレベルを**表 33** に示す．治療に際しては ICD の適応も考慮する必要があり，診断感度のみならず特異性も重視した診断基準が求められる．本ガイドラインでは，2010-TFC（**表 34**）[680, 681] を基本として，2019 年の HRS expert consensus statement の内容を取り入れて作成した．TFC-2010 は 6 項目あり，それぞれ大基準と小基準が設けられている．大基準を 2 点，小基準を 1 点と計算し，4 点以上で確定，3 点が境界，2 点で可能性という診断に分類される．

4.6.1 全体あるいは局所の機能障害と構造的変化

心室の全体・局所の機能障害と構造的変化は，心エコーもしくは心臓 MRI で評価する．特に心臓 MRI は多様な表現型を呈する ARVC/ACM の診断に有用である．右室造影での評価については，心内膜心筋生検を施行する場合に限り検討することが望ましい．また，ガドリニウム造影 MRI 検査は，陰性適中率が高く[682]，ARVC/ACM の除外診断に有用となる可能性がある．ただし，血縁者が ARVC/ACM と診断された場合には，経時的なフォローアップが重要となる．

4.6.2 右室壁の組織学的特徴

2010-TFC では，心筋生検もしくは外科手術の際に採取した心筋標本での評価となっている．右室自由壁での線維置換の所見を認める場合にその残存する心筋細胞の量により大基準，小基準に分類する．この際，脂肪置換の有無は問わない．心臓 MRI の画像診断による組織学的評価については診断基準に採用されていないが，近年 MRI 画像診断による，局所の壁運動障害の評価と，ガドリニウム遅延造影所見を合わせた ARVC/ACM 診断の有用性が報告されているが[682]，現時点では補助的診断として用いるのが妥当である．

表 33　ARVC/ACM の診断とリスク評価に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
ARVC/ACM の診断に 2010 年の Task Force Criteria[269] を用いる．	I	C
心室機能障害と構造的変化を評価するために，心エコー・心臓 MRI を行う．	I	B
ARVC/ACM の診断のために，12 誘導心電図で胸部誘導の T 波の陰転，ε 波，QRS 波の終末伝播時間（TAD）を評価する．	I	B
ARVC/ACM を疑う患者にホルター心電図検査を行う．	I	B
ARVC/ACM を疑う患者に家族歴・運動歴の詳細な聴取を行う．	I	C
ARVC/ACM を疑う患者の診断に SAECG 検査を考慮する．	IIa	B
心室の組織学的特徴を評価するために，ガドリニウム造影心臓 MRI 検査を考慮する．	IIa	C

4.6.3 心電図（再分極異常）

再分極異常は，完全右脚ブロック（CRBBB）がなく QRS 幅が 120 ms 以上で，右側前胸部誘導 V_1 から V_3（V_4 以上）の T 波の陰転化を認める場合は大基準の基準とする．CRBBB がなく V_1，V_2 誘導，または V_4 ～ V_6 誘導のいずれかで T 波陰転化を認める場合（**図 28**），CRBBB を認め，V_1 ～ V_4 まで陰転化している場合は小基準の基準となる．14 歳以下については健常人であっても，V_1 ～ V_4 に T 波陰転化がみられることがあり，判定基準には該当しない．

最近わが国から，小児の心電図所見で，下壁及び前胸部誘導での T 波陰転，前胸部誘導の T 波の不連続性が ARVC/ACM の特徴であるとする報告がある[683]．

4.6.4 心電図（脱分極異常）

右側胸部誘導での QRS 終末から T 波開始までの低振幅信号である ε 波は，ARVC/ACM に特徴的な心電図所見である（**図 28**）．ただし，他の疾患でも ε 波と類似する心電図所見がみられることがあり，慎重な評価が必要である．

表 34　ARVC/ACM の診断基準

ARVC の Task Force Criteria より改変（診断の大基準，小基準）

確定：大基準 2 つ，または大基準 1 つおよび小基準 2 つ，または異なるカテゴリーから小基準 4 つ
境界：大基準 1 つおよび小基準 1 つ，または異なるカテゴリーから小基準 3 つ
可能性：大基準 1 つ，または異なるカテゴリーから小基準 2 つ

	大基準	小基準
全体あるいは局所の機能障害と構造的変化		
心エコー	局所の右室の無収縮・低収縮もしくは瘤を認め，拡張末期に下記 1 つを満たす ・右室流出路が傍胸骨長軸像で 32 mm 以上（体表面積あたり 19 mm/m^2 以上） ・右室流出路が傍胸骨短軸像で 36 mm 以上（体表面積あたり 21 mm/m^2 以上） ・右室面積変化率が 33% 以下	局所の右室の無収縮・低収縮もしくは瘤を認め，拡張末期に下記 1 つを満たす ・右室流出路が傍胸骨長軸像で 29 mm 以上 32 mm 未満（体表面積あたり 16 ～ 19 mm/m^2） ・右室流出路が傍胸骨短軸像で 32 mm 以上 36 mm 未満（体表面積あたり 18 ～ 21 mm/m^2） ・右室面積変化率が 33 ～ 40%
MRI	局所の右室の無収縮・低収縮もしくは右室収縮の非同期瘤を認め，かつ下記 1 つを満たす ・右室拡張末期容積が体表面積あたり 110 mL/m^2 以上（男性），100 mL/m^2 以上（女性） ・右室駆出率 40% 以下	局所の右室の無収縮・低収縮もしくは右室収縮の非同期瘤を認め，かつ下記 1 つを満たす ・右室拡張末期容積が体表面積あたり 100 mL/m^2 以上 110 mL/m^2 未満（男性），90 mL/m^2 以上 100 mL/m^2 未満（女性） ・右室駆出率 40 ～ 45%
右室造影	局所の右室の無収縮・低収縮もしくは瘤を認める	
右室壁の組織学的特徴		
	右室自由壁の組織標本の 1 つ以上で線維化組織への置換を認め，形態計測解析で残存心筋が 60% 未満（あるいは定性的に推定 50% 未満） 心内膜心筋生検での組織の脂肪置換の有無は問わない	右室自由壁の組織標本の 1 つ以上で線維化組織への置換を認め，形態計測解析で残存心筋が 60 ～ 75%（あるいは定性的に推定 50 ～ 65%） 心内膜心筋生検での組織の脂肪置換の有無は問わない
心電図　再分極異常		
	右側前胸部誘導（V_1 ～ V_3）あるいはそれを超えた誘導での陰性 T 波（年齢＞14 歳で QRS 時間 120 ms 以上の CRBBB がない場合）	①右側前胸部誘導（V_1 ～ V_2）あるいは V_4 ～ V_6 で陰性 T 波（年齢＞14 歳で CRBBB がない場合） ②右側前胸部誘導（V_1 ～ V_4）で陰性 T 波（年齢＞14 歳で CRBBB がある場合）
心電図　脱分極異常・伝導異常		
	右側前胸部誘導（V_1 ～ V_3）における ε 波（QRS 波終末から T 波の開始の間の再現性がある低振幅信号）	①標準心電図の QRS 時間が 110 ms を超えることなく，SAECG での心室 LP の 3 つの基準のうち 1 つ以上満たす ・filtered QRS duration（fQRS）が 114 ms 以上 ・40 μV 未満の duration of terminal QRS（LAS40）が 38 ms 以上 ・root-mean-square voltage of terminal 40ms（RMS40）が 20 μV 以下 ②CRBBB がない場合，V_1 ～ V_3 の S 波谷点から QRS 終末（R' を含む）までの終末伝播時間（TAD）が 55 ms 以上
不整脈		
	LBBB 型・上方軸（II，III，aVF 誘導で陰性 QRS，aVL 誘導で陽性 QRS）の非持続性あるいは持続性 VT	①LBBB 型・下方軸のいわゆる右室流出路起源（II，III，aVF 誘導で陽性 QRS，aVL 誘導で陰性 QRS）ないしは不定軸の非持続性あるいは持続性 VT ②ホルター心電図で 500 回 / 24 時間以上の PVC
家族歴		
	①本診断基準で ARVC/ACM と診断された，第 1 度近親者の存在 ②剖検もしくは外科手術で病理学的に ARVC/ACM と診断された第 1 度近親者の存在 ③評価段階の患者で ARVC/ACM に関連もしくは関連が想定される病因遺伝子変異の同定	①本診断基準では ARVC/ACM と診断できないが，過去に ARVC/ACM と診断された第 1 度近親者の存在 ②35 歳未満で突然死をきたした ARVC/ACM と疑われる第 1 度近親者の存在 ③病理学的あるいは現在の Task Force Criteria で ARVC/ACM と診断された，第 2 度近親者の存在

（Towbin JA, et al. 2019[680] より）
©2019 Heart Rhythm Society., with permission from Elsevier.

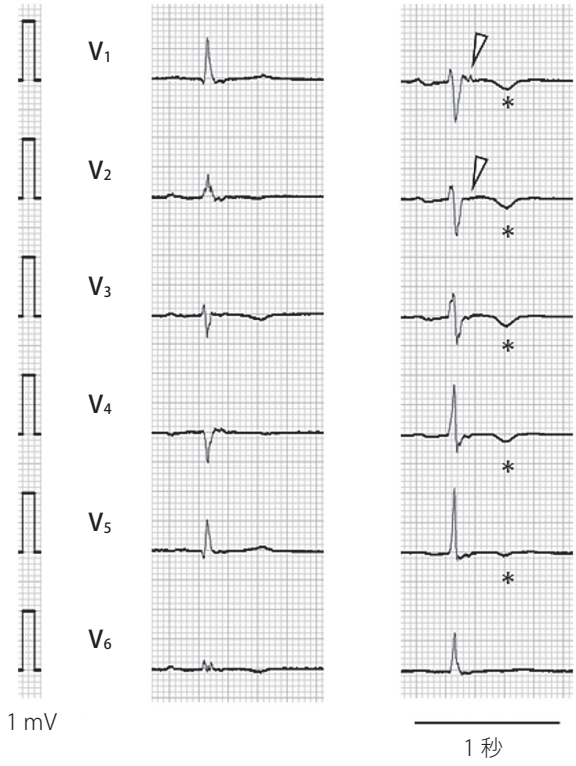


図 28　ARVC/ACM の心電図の実例
不完全右脚ブロック（QRS 幅：110ms）のε波と陰性 T 波を認める．
矢印：ε波，＊：陰性 T 波

特に他の ARVC/ACM を疑う所見がない場合には注意を要する．

SAECG から求めた心室レイトポテンシャル（LP）での評価は，12 誘導心電図の QRS 幅が 110 ms 未満の場合に限る．心室 LP の 3 つの指標のうち 1 つあれば小基準の基準となる．一方，12 誘導心電図では，CRBBB がない場合で，V_1 ～ V_3 のいずれかの誘導で S 波の最下点から QRS の終末（R′を含む）までの終末伝播時間（TAD）が 55 ms 以上の場合に小基準の基準を満たす．

4.6.5 不整脈

LBBB 型，上方軸の非持続性・持続性 VT は ARVC/ACM に関連する可能性が高く，大基準の基準となる（**図 29**）．一方，下方軸または不定軸の LBBB 型の非持続性・持続性 VT は，流出路起源が想定され，特異性が低くなり小基準の基準となる．ARVC/ACM を疑う際の電気生理検査での心室性不整脈の誘発性については診断基準に含まれない．ARVC/ACM では，ホルター心電図において 24 時間で 500 発以上の PVC が認められることが多く，小基準の基準となる．右室下壁からの期外収縮は右室流出路起源よりも特異性が高く，トレッドミル運動負荷試験や 12 誘導ホルター心電図などで PVC の QRS 波形の評価は参考となる．

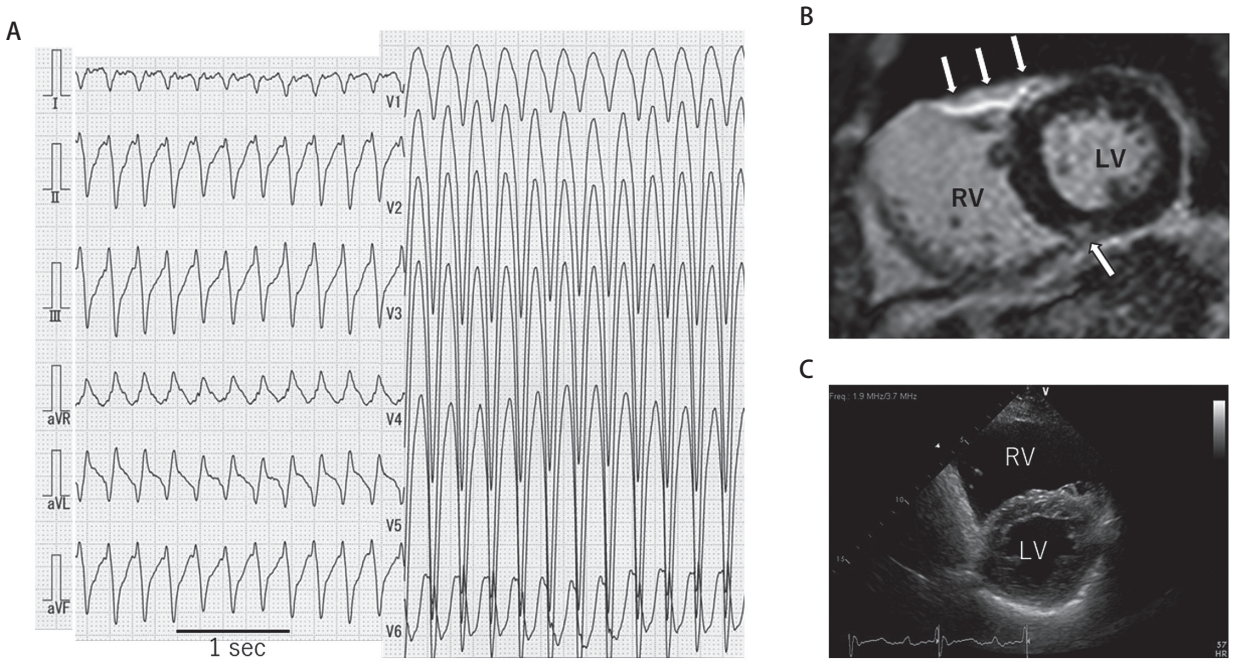


図 29　LBBB＋上方軸 VT の心電図の実例
A：心電図，B：心臓 MRI，C：心エコー図
VT は下壁誘導で QRS が陰性．ガドリニウム造影心臓 MRI で右室前壁および心室中隔後壁側に遅延造影（LGE）像を認め（矢印），心エコー図でも右心室の拡大と壁運動低下を認める．

ARVC/ACM における不整脈の出現は大きく予後に影響を及ぼすため，確定診断に至らない場合であっても定期的なホルター心電図での不整脈評価は重要である．

4.6.6 家族歴

2010-TFC で ARVC/ACM と診断された第 1 度近親者（遺伝子を 50% 共有している親子・兄弟姉妹）がいる場合，剖検や外科手術の際に病理学的に ARVC/ACM と診断された第 1 度近親者がいる場合に大基準の基準となる．また評価中の患者において ARVC/ACM に関連する遺伝子変異の所見が認められた場合も大基準の基準となる．ARVC/ACM 全体では，デスモソーム関連遺伝子変異は全体の約 50% であり，その中でも一番多いのが *PKP2* 変異である [682]．わが国からの報告では，*DSG2* 変異が 48% と最多であるが [684]．この遺伝子変異の相違による不整脈の発生や予後について差があるかどうかは明らかとなっていない．

4.6.7 運動と ARVC/ACM

ARVC/ACM はアスリートに多いことが知られており，運動強度に応じて ARVC/ACM が進行することが後ろ向き研究で示されている [685]．青年期に ARVC/ACM と診断された患者は，成人期に診断された患者と比べて，持久力が必要なスポーツ競技（マラソンやクロスカントリーなど）の経験者が多かった [686]，このため，運動歴の詳細な聴取は非常に重要である．ARVC/ACM におけるカテコラミン増加は心室不整脈の誘発に重大な影響を及ぼし [72, 73]，運動は心臓突然死リスクを増加させることから [685, 688-689]，競技スポーツや強度の高いレクリエーション活動は高度に制限する必要がある [690]．運動負荷試験および運動処方に関する報告はほとんどみられない．ARVC/ACM 37 人を対象に薬剤負荷と運動負荷試験を比較すると，多形性心室不整脈の発生率はイソプロテレノール負荷で有意に高かったとの報告がある（89.2% vs 43.2%）[691]．ARVC/ACM 29 人を対象とした心肺運動負荷試験において，運動中の換気効率の指標（$\dot{V}E/VCO_2$ slope）が 34 を超える患者では，中等度 / 重度の右室拡張と心不全が多い傾向にあった [692]．

4.6.8 ALVC の診断

肥大型心筋症（HCM），LQTS，ブルガダ症候群，CPVT などの遺伝性疾患の一部は，原因遺伝子の変異による関連蛋白質の異常が病因と考えられている．ARVC に関しては，デスモソームもしくは介在板（intercalated disk）の機能障害を最終共通路とする機序（final common pathway）が考えられている．一方で，ARVC/ACM の診断基準を満たさず，左室起源の心室性不整脈や左室の構造変化が認められ ARVC/ACM に関連する遺伝子変異（Desmoplakin, Phospholanban, Lamin A/C, Filamin C など）が確認された場合には，ALVC もしくは left-dominant variant of ARVC と診断される．心電図所見としては，四肢誘導の低電位（0.5 mV 未満）や下側壁誘導の T 波の陰転化が特徴的であり，VT は RBBB 型を呈する（**図 30**）．実際には ARVC と診断された患者に左室の心筋障害や，左室起源の心室性不整脈が認められる両心室型もあり，多様な臨床像を呈する．遺伝学的検査と合わせて総合的に診断する必要がある．

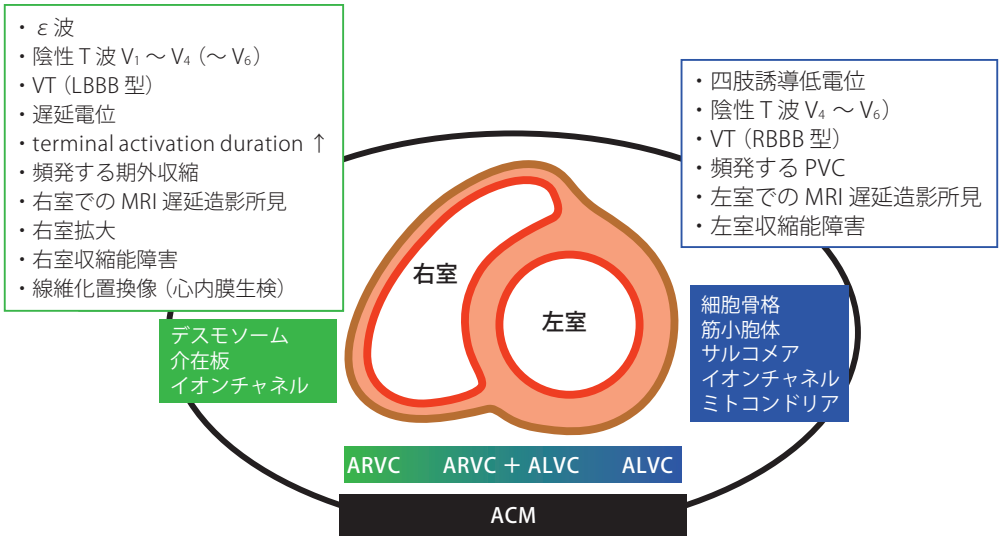


図 30　ARVC/ACM の多様な表現型

4.6.9 類似疾患との鑑別

ARVC/ACM では右室起源の心室性不整脈を認めるため，特発性流出路起源 VT を鑑別する必要がある[682]．また形態学的に ARVC/ACM と類似するものとしてアスリート心臓，心内シャント疾患，肺高血圧症があり鑑別を要する[682, 693]．左室優位に病変がみられる症例では，拡張型心筋症（DCM），神経筋疾患，心臓サルコイドーシス，心筋炎などが鑑別診断にあげられる．2010-TFC では診断感度が高く，心臓サルコイドーシスなど疾患によっては診断基準を満たすこともあり注意を要する．

4.7 その他の遺伝性不整脈疾患 [進行性心臓伝導障害（PCCD）など]

PCCD や家族性 AF・心房静止などが該当する．ここでは PCCD を中心に述べる．

PCCD は進行性，家族性の房室ブロックや脚ブロックを特徴とし，失神やペースメーカ植込みの原因となる遺伝性不整脈である．PCCD はさまざまな病態からなる症候群であり，不整脈，心筋症，骨格筋ミオパチーは臨床的にも遺伝学的にもオーバーラップすると考えられる．表現型が PCCD の場合は基礎心疾患のない 50 歳以下の PCCD が主であるが[43]，年齢の基準をどうすべきか，基礎心疾患の存在を否定すべきかどうか，骨格筋ミオパチーを除外すべきかどうかに関しては統一された見解がない．診断に関する推奨とエビデンスレベルを**表 35** に示す．

4.7.1 臨床所見・検査

PCCD は加齢に伴う SSS や脚ブロックなどの伝導障害との鑑別が難しいことがあるが，心電図所見，家族歴，発症年齢によってある程度は鑑別可能である．

表 35　PCCD の診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
基礎心疾患のない 50 歳以下の心臓伝導障害（安静時心電図で二束ブロックやモビッツ II 型以上の房室ブロック）で，家族歴として特に 50 歳以下のペースメーカ植込みあるいは突然死がある場合には，積極的に PCCD の診断を行う．	I	C
PCCD 患者で，合併する DCM や左室緻密化障害などの診断や，心サルコイドーシスやアミロイドーシスなどの二次性心筋症を鑑別する目的で，経胸壁心エコー図検査（TTE），心臓 CT，心臓 MRI，PET などの画像診断を行う．	I	C

a. 症状

PCCD の症状は伝導障害の程度によりさまざまで，無症状のものから，ふらつき，めまい，失神，痙攣や，心停止，突然死まで認められる．徐脈に伴う脳虚血症状（アダムス・ストークス発作）がみられることもある．PCCD は単一の疾患概念ではなく，オーバーラップする心筋症や骨格筋ミオパチーによって症状は大きく異なる．なかでも *LMNA* 変異による PCCD 患者は，一般に 30 歳代までは伝導障害や心房不整脈が主で，40 歳以降に心機能の低下と重症心室不整脈を合併し，突然死や DCM に進行することが多い[321, 322, 694]．

b. 家族歴

PCCD の診断には家族歴はきわめて重要である．50 歳以下のペースメーカ植込みや突然死の家族歴がある場合には *SCN5A* や *LMNA* などの遺伝子異常を有する可能性が高い．

c. 安静時心電図

進行性の伝導障害を示す心電図所見として，二束ブロックまたはモビッツ II 型 2 度以上の房室ブロックなどがある．しかしながら加齢に伴う伝導障害でも類似の心電図所見はしばしば認められるため，RBBB や単独のヘミブロック，1 度およびウェンケバッハ型 2 度房室ブロックのみの心電図異常所見や，診断時年齢が 70 歳以上の孤発例は PCCD から除外する．

心筋 Na チャネル遺伝子（*SCN5A*）変異陽性例では，ブルガダ症候群や LQTS を合併することもある．*LMNA* 変異でみられる伝導障害は P 波異常，PQ 延長，心房静止，SSS，脚ブロック，房室ブロックなど多岐にわたり，また心室不整脈による突然死も多い．

d. ホルター心電図

ホルター心電図は，徐脈性不整脈あるいは頻脈性不整脈の検出に有効である．二束ブロックを伴う 1 度房室ブロック，症候性の高度房室ブロックは突然死の危険因子と考えられる[43]．

e. 心臓電気生理学的検査

EPS による洞結節回復時間，AH 間隔や HV 間隔の計測はペースメーカ植込みの判断には有用だが[2]，プログラム刺激による VT・VF の誘発が突然死のリスクの評価に有用かどうかのエビデンスはない．

f. 画像検査

PCCD は一般的には心臓伝導障害が主であり，心機能は保たれていることが多い．ただし，*SCN5A* や *LMNA* 遺伝子異常など一部の PCCD は DCM や左室緻密化障害などの心筋症を合併することから，心エコー，心臓 CT や MRI

などの画像診断が有用である．また心サルコイドーシスやアミロイドーシス，他の心筋症なども心臓伝導障害に重症不整脈，心不全などを合併することから，画像検査による除外診断が必要である．

g. 遺伝学的検査

遺伝学的検査は PCCD の原因疾患の鑑別に有用である．*SCN5A*，*LMNA*，非特異的カチオンチャネル遺伝子（*TRPM4*）[695] は主要な遺伝子と考えられている．Makita の報告によれば家族性 PCCD の 19% に *SCN5A* の変異が，15% に *LMNA* の変異が同定された [696]．

現時点で PCCD に対する遺伝学的検査の臨床的有用性については限定的であり，保険適用外である．しかし，血縁者のなかに PCCD や突然死の家族歴がある場合には，発端者が超高齢者でない限り，遺伝学的検査が推奨される．また，すでに血縁者に遺伝子変異が同定されている場合に家族の遺伝子解析を行うことは，予後予測の観点から重要である．

とくに *LMNA* 変異の場合は，突然死や心不全などの発症年齢が中年期以降となることが多い．かならずしも症状の有無にとらわれず，軽度でも心電図異常（1 度房室ブロック，心房不整脈など）があれば，その変異の有無を解析しリスク評価することが勧められる．

4.7.2 診断基準

以下の 4 条件を満たすものを PCCD と診断する [8]．

① 進行性の伝導障害を示す心電図所見として，二束ブロックまたはモビッツ II 型 2 度以上の房室ブロックを認める

② 失神などの徐脈による症状またはペースメーカ植込みの既往歴や家族歴がある

③ 診断時の年齢が 70 歳未満

④ 診断時の除外項目として，器質的心疾患，骨格筋ミオパチー，サルコイドーシス，自己免疫性疾患，動脈硬化性疾患が否定される（経過の途中で心筋症や骨格筋ミオパチーを合併した場合でも，徐脈による症状・病態がそれに先だっている，あるいは徐脈の関与が疑われる症例は除外しない）

5. 原因不明の失神の診断

5.1 診断の進め方

一過性意識消失発作とは，「突然発症する意識消失発作であり，短時間で自然回復する一過性のもの」と定義される．この際，転倒や昏睡などの除外が必要である [5, 697-699]（ESC ガイドライン 2009 [699] 図 1 参照）．一過性意識消失には，失神やてんかん，心因性などの原因疾患が含まれているため，初期評価の主目的は失神と非失神を見分けることであり，意識消失時の状況把握・詳細な病歴聴取・身体所見・心電図検査などで行う（**図 31**）[5]．患者本人のみならず

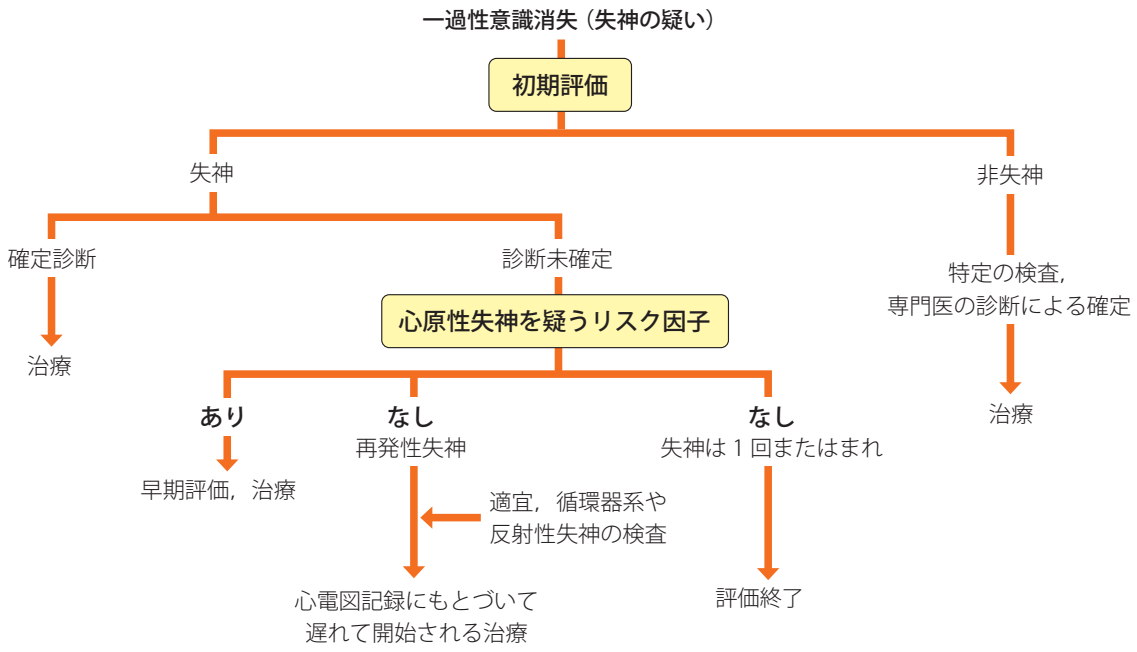


図 31　失神の診断フローチャート

目撃者の情報が参考になる．

失神と非失神（特にてんかん）との鑑別をするうえで，てんかんに関するある程度の基本的知識も求められる．たとえば，失神やてんかんでは，発作時に開眼していることが多いのに対し，心因性発作では閉眼していることが多い．発作の持続時間に関しては，失神は 1 分以内と短いのに対し，非失神ではやや長い．意識消失後に意識朦朧状態が続く場合には，失神以外の原因疾患も考慮する．動悸症状に引き続いて短時間の意識消失をきたし，顔面蒼白を認める場合には失神を疑う．

失神とは，「一過性意識消失をきたし体位の維持ができなくなるもの」と定義されるが，失神は症状であり疾患名ではない．病態生理学的には一過性の全般性脳虚血で発生し，その原因から反射性失神，起立性低血圧，心原性失神の 3 つに分けられる（**図 32**）．初期評価の結果，失神であると判断した場合には，心原性を見落とさないことが重要である．失神の原因となる疾患の特徴的な前駆症状，随伴症状はあらかじめ認識しておく．たとえば，長時間の立位時に前駆症状を伴う場合は血管迷走神経性失神を疑う．立位直後に失神を繰り返し起立性低血圧が疑われる場合には，降圧薬などの服用の有無も必要な情報となる（**表 36A**）．運動時や動悸あるいは胸部症状が先行する場合，臥位での失神や突然死の家族歴，器質的心疾患や心機能低下，あるいは心電図で二束ブロック所見などがあれば心原性失神を疑う（**表 36B**）．

徐脈性不整脈の中では，徐脈頻脈症候群や発作性房室ブロックは，失神の原因となることが多い．ここでは，不整脈による意識消失（不整脈性失神）と不整脈以外の非不整脈性失神（おもに血圧低下による）に分け，その一般的な症状の特徴を**表 37** に示す[2, 699]．不整脈性失神には，二次的に発生した不整脈によって引き起こされる失神も含めた．

5.2 リスク評価

失神が強く疑われるものの，原因疾患の確定診断に至らない場合には，リスク評価を行う（**表 38**）[5]．高リスク所見があれば心原性失神の可能性を疑い，基礎心疾患や心機能などを精査し運動負荷心電図，ホルター心電図，長時間の心電図モニタを考慮する．また，必要に応じて心臓電気生理学的検査（EPS），心臓カテーテル検査などで原因を確定していく．発作頻度にもよるが，週に 1 回以上の頻度で症状があれば，まずホルター心電図が有用である．月 1 回以上の頻度であれば，体外式長時間ループ式心電計が有用である．発作頻度が非常に少ないか，あるいは不定期に発生している場合には，植込み型ループレコーダ（ILR）を考慮する．

一方，高リスク所見がなく，初回発作あるいは発作頻度がきわめて少ない場合には，経過観察のみでよい．しかし，高リスク所見がなくても失神発作を頻回に繰り返す場合には，体外式長時間ループ式心電計の有用性が高い．反射性失神や起立性低血圧などの非心原性失神を除外したうえで不整脈との関与を見極めるために ILR も有用である．ILR の適応基準については，第 1 章 6 および不整脈非薬物治療ガイドライン（2018 年改訂版）を参照されたい[2]．

5.3 二束ブロックを有する患者の原因不明の失神

心電図で二束ブロック（完全左脚ブロック，あるいは完全右脚ブロックに左脚前枝ないし後枝ブロックを伴う場合で QRS 幅 ＞ 120 ms）を有する原因不明の失神患者では，しばしば発作性房室ブロックをきたし，高い死亡率（特に突然死）との関連が知られており，ペースメーカ治療の必要性が検討されてきた[700, 701]．EPS で HV 時間 70 ms 以上あるいはペーシングや薬剤負荷（I 群抗不整脈薬）で 2 ～ 3

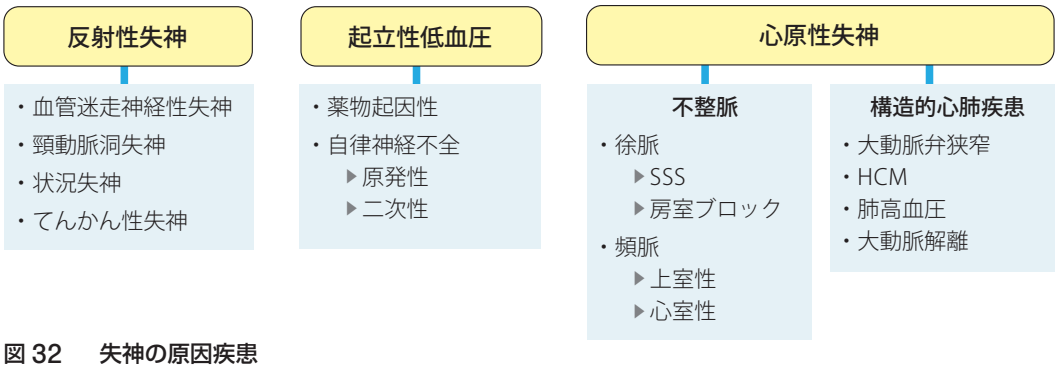


図 32　失神の原因疾患

表 36　失神の診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
A. 反射性失神と起立性低血圧		
基礎疾患のない健常人に発生する失神で，典型的な前駆症状（前兆）を伴い，立位負荷や痛み・恐怖によって発生する場合には，血管迷走神経性失神と診断する．	I	C
失神が特異的な要因（咳嗽，排尿，排便，嚥下，食後，運動後）時，あるいはその直後に発生する場合には，状況失神と診断する．	I	C
立位時に失神し，起立試験で有意な血圧低下（収縮期血圧 20 mmHg 以上または拡張期血圧 10 mmHg 以上の低下）を認める場合には，起立性低血圧による失神と診断する．	I	C
上記基準を満たす典型的な症状ではないが，心原性失神を疑わせる所見がない場合には，血管迷走神経性失神あるいは起立性低血圧を考慮する．	IIa	C
B. 心原性失神		
心電図で下記の所見を認める場合には，不整脈性失神を念頭において鑑別を行う． ・肉体的訓練を行っていないにもかかわらず，覚醒時に 40 拍 / 分未満の洞性徐脈の持続，あるいは 3 秒以上の洞停止を認める ・モビッツ II 型 2 度あるいは 3 度房室ブロック ・右脚と左脚の交代性脚ブロック ・VT あるいは心拍数の非常に早い発作性上室頻拍 ・非持続性多形性 VT および QT 延長・短縮 ・心停止を伴うペースメーカや ICD の機能異常	I	C
急性心筋虚血に伴う失神では，心筋虚血をその原因とする心原性失神と診断する．	I	C
心房粘液腫，左房内ボール型血栓，重症大動脈弁狭窄症，肺動脈塞栓，あるいは急性大動脈解離などの患者に失神症状がある場合には，構造的心肺異常による失神を疑う．	I	C

度房室ブロックが誘発された場合には，ペースメーカ治療の推奨クラス I 適応である[698]．しかし房室ブロックが心電図で確認されておらず HV 時間 70 ms 未満の場合，ペースメーカ治療はクラス IIb 適応であるため，治療前に ILR による経過観察を行い，原因疾患を精査することが推奨される[698, 702-704]．

5.4 正常心電図で基礎心疾患も認めない原因不明の失神

基礎心疾患もなく心機能も正常で，正常心電図を呈するものの，発作性房室ブロックにより前兆なく失神する患者群が存在することが報告されている[705, 706]．アデノシンに高い感受性を示すため，アデノシン三リン酸（ATP）感受性房室ブロックあるいは低アデノシン房室ブロックともよばれている[706]．EPS で房室伝導系に何ら異常は認めず，臨床的には ATP 20 mg 静注で 10 秒以上の房室ブロックを呈することで診断される．アデノシン血中濃度は低く，心房期外収縮や心室期外収縮は房室ブロックの誘因とはならず，房室ブロック中の PP 間隔は房室伝導時とほぼ同じである．いわゆる刺激伝導系の器質的障害による発作性房室ブロックでは，後に持続性房室ブロックへ移行していくことが一般的であるが，ATP 感受性発作性房室ブロックでは持続性房室ブロックへの進展はこれまで報告されていない．テオフィリン内服の有効性が示唆されているが，現時点でのエビデンスはまだ少ない[707]．現時点まで，ペースメーカの適応に関する推奨は定まっていない．

5.5 反射性失神

「失神の診断・治療ガイドライン（2012 年改訂版）」[5] では，反射性失神に対する用語が統一され，神経調節性失神や神経調節性失神症候群などの用語は使用されていない．現在，反射性失神には，血管迷走神経性失神，頸動脈洞症候群，状況失神，てんかん性失神が含まれている．反射性失神の多くは血管迷走神経性失神が占め，頸動脈洞症候群と状況失神の割合は小さい．静脈還流量の低下による交感神経の緊張ならびに心室の過収縮により機械受容体の刺激と脳幹の血管運動中枢を介した反射が誘発される．この反射による副交感神経の過緊張が，一過性の心拍数減少と血圧低下をもたらし，その結果，全般性脳虚血をきたすことにより失神に至る．洞性徐脈や洞停止のみならず，房室ブロックが発症することもある．

血管迷走神経性失神は，① 心抑制型，② 血管抑制型，③ 両者を伴う混合型，に分類されるが，心抑制型では心停止時間が長く十数秒に及ぶことも珍しくなく，けいれん様の反応を伴い，てんかんと誤診断されることもあるため，注意が必要である[708]．反射性失神と起立性低血圧の症状によるおもな診断を示した（**表 36A**）．

診断にはチルト試験が有用である．チルト試験は再現性と感度は低いものの特異度は高い[709]．したがって，チルト

表 37　一過性意識消失の原因となる不整脈性失神と非不整脈性失神の症状による鑑別

	不整脈性失神 （おもに，徐脈や頻脈で発生するもの）	非不整脈性失神 （おもに，血圧低下で発生するもの）
原因疾患の種類	徐脈性・頻脈性不整脈による心原性失神，反射性失神［おもに心抑制型，てんかん性失神（ictal bradycardia/asystole）を含む］など	起立性低血圧，反射性失神（おもに血圧低下型）など
前兆（前駆症状）の特徴	動悸の自覚は心原性に比較的特徴的（上室・心室頻拍，徐脈頻脈症候群など）．反射性では，頭重感，嘔気，嘔吐，腹痛，心窩部不快感，眼前暗黒感など	反射性では，頭重感，嘔気，嘔吐，腹痛，心窩部不快感，眼前暗黒感など
誘因（感情，体位など）	心原性では労作との関連性もある．反射性失神は立位や座位での非体動時や環境要因・ストレスが影響する．	起立性低血圧は，立位時に発生する．反射性失神は立位や座位での非体動時や環境要因・ストレスが影響する．
顔面蒼白	あり	あり
意識消失時間	心原性失神や反射性失神では短く 1 分以内が多い	1 分以内が多い
痙攣の有無	しばしば認める（数秒～ 15 秒程度）	少ない
開眼の有無	開眼	開眼
自動症の有無	てんかんによる不整脈性失神ではしばしば	まれ
朦朧状態・失見当識	てんかんによる不整脈性失神ではしばしば	なし
咬舌	まれだが，失神では舌前面	まれだが，てんかん発作では舌側面
転倒・外傷部位	頭部・顔面	頭部・顔面

試験で失神が誘発されるかあるいは臨床症状と同じ症状が誘発されれば確定診断となるが，誘発されなくても否定することはできない．そのため詳細な問診により臨床診断することも可能である（**表 36A**）．一方，チルト試験はペーシング治療を考慮する場合において，治療の有効性の予測に有用である[710]．血管迷走神経性失神は，長時間の立位あるいは座位の状態で，不眠，疲労，恐怖などの精神的・肉体的ストレス，人混みや閉鎖空間などの環境要因が誘因となり発症し，嘔気，冷汗，頭痛，眼前暗黒感，腹痛などの前駆症状を伴い，基礎疾患のない若年者に発症する傾向がある．高齢者の反射性失神では，失神前駆症状が乏しく，基礎疾患も有することが多いため，心原性失神との鑑別が重要となる（**表 36**）．

5.6 てんかん性失神

てんかん発作は脳の電気的異常興奮により筋肉の硬直やけいれんを伴うことが多いが，部分てんかんにおける複雑部分発作では，上腹部不快感や吐き気などの前兆を伴い，発作中にけいれんや筋硬直を伴わず，自動症や意識減損，発作後の記憶の混乱や朦朧状態などが認められる．てんかん発作時には交感神経機能亢進による ictal tachycardia（おもに洞性頻脈）を呈することが一般的である．側頭葉てんかんによる複雑部分発作では，てんかん刺激による迷走神経過緊張あるいはカテコラミン放出による交感神経過緊張による迷走神経反射を誘発することで徐脈や心停止（ictal bradycardia/asystole）が生じ，二次的に失神を合併することから反射性失神に分類される．これを「てんかん性失神」とよんでいる．てんかん発作で引き起こされた心停止により脳血流が停止することで，てんかん発作自体も停止することから，一種の生体防御反応とも考えられている[711]．

てんかん性失神の心電図所見は，血管迷走神経性失神の

表 38　心原性失神のリスク所見

1. 重度の器質的心疾患あるいは冠動脈疾患
   心不全，LVEF 低下，心筋梗塞既往
2. 臨床上あるいは心電図の特徴から不整脈性失神が示唆されるもの
   ① 労作中あるいは仰臥時の失神
   ② 失神時の動悸
   ③ 心臓突然死の家族歴
   ④ 非持続性心室頻拍
   ⑤ 二束ブロック（左脚ブロック，右脚ブロック＋左脚前枝または左脚後枝ブロック），QRS ≧ 120 ms のその他の心室内伝導異常
   ⑥ 陰性変時性作用薬や身体トレーニングのない不適切な洞徐脈（< 50/ 分），洞房ブロック
   ⑦ 早期興奮症候群
   ⑧ QT 延長または短縮
   ⑨ ブルガダ心電図パターン
   ⑩ ARVC/ACM を示唆する右前胸部誘導の陰性 T 波，ε 波，心室 LP
3. その他
   重度の貧血，電解質異常など

脈拍変動と類似し，典型例では一過性の心拍数上昇に引き続く洞性徐脈から洞停止（心停止）へと進行する[711]．心停止時間は比較的長く 10 秒以上の心停止もまれではない．そのため，一次性の洞不全症候群と誤診されペースメーカ治療が行われている場合があるので，注意が必要である．てんかん性失神に対するペースメーカ治療の有効性については，エビデンスが得られておらず，抗てんかん薬治療でペースメーカ作動を認めなくなったとの報告もある[712, 713]．また，ペースメーカ治療によりてんかん発作が増悪したとの報告もある[714]．

6. 潜因性脳梗塞の診断

6.1 概念

潜因性脳梗塞（cryptogenic stroke）は，原因不明の脳梗塞と定義される[715]．脳梗塞のおもな病型はアテローム血栓性脳梗塞，心原性脳塞栓，ラクナ梗塞の 3 つである[716]．この 3 つ以外の原因としては，卵円孔開存による奇異性塞栓症，心房中隔瘤，大動脈弓アテロームによる塞栓症などが含まれる．一方で，さまざまな検査を行っても原因不明のことがあり，これを一般に潜因性脳梗塞とよぶ[711]．したがって潜因性脳梗塞の診断は，原因を特定できる脳梗塞を除外することによってなされる．潜因性脳梗塞の多くは，検出することができない発作性心房細動（AF）が原因であると考えられている[717]．

塞栓源不明脳塞栓症（ESUS）という用語がある．これは画像診断上では脳塞栓症と診断されるが，原因となる塞栓源が認められないことを指す[718]．つまり，ESUS は潜因性脳梗塞の中に含まれる病態である．ESUS という用語は，AF に起因する脳塞栓症の予防薬である直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）の登場により，多く使用されるようになった．

6.2 診断方法

6.2.1 画像診断

医療面接，身体所見，一般検査で脳梗塞が疑われた場合，最初に脳の画像検査を行うことが推奨されている．拡散強調 MRI は，禁忌の場合を除いて，他の MRI シーケンスや CT よりも脳イメージングとして優先される[717, 719]．何らかの理由で拡散強調 MRI を行うことができない場合には，CT で代用する．ほとんどの潜因性脳梗塞は，心原性，おもに AF による心原性脳塞栓と考えられているため，次のステップとして，ホルター心電図やイベント心電図を用いて AF の検出を試みる．同時に，経胸壁心エコー図検査（TTE）で心臓内の血栓の有無についても評価する．左心耳内の血栓は通常 TTE では検出困難であるが，比較的大きな左房内血栓や左室瘤内の血栓などは TTE でも検出可能である[720]．

異常が検出されなかった場合には，頸部血管エコーなどを用いて頸動脈狭窄の有無を評価する．それでも異常が検出されなかった場合に，経食道心エコー図検査（TEE）で左心耳内の血栓の有無を評価する[721]．TEE は，TTE と比較して左心耳内血栓の検出率が高い．原因としては少ないが，奇異性塞栓の可能性を考え，下肢静脈エコーで深部静脈血栓症，TEE で卵円孔開存や心房中隔欠損症などのシャント疾患の有無を評価し，さらには大動脈 CT で上行大動脈の壁在血栓の有無を評価する．以上のプロセスを経て原因を特定できなかった脳梗塞を，潜因性脳梗塞として診断する[133]（**表 39**，**図 33**）．

表 39　潜因性脳梗塞の診断に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
脳塞栓が疑われた患者において，最初の脳イメージング検査として拡散強調 MRI を行う．	I	A
脳塞栓の原因として心原性が疑われる場合に，TTE を行う．	I	A
脳塞栓の原因として AF が疑われる場合に，ホルター心電図およびイベント心電図を用いて長時間心電図モニタリングを行う．	I	B
潜因性脳梗塞の原因として AF が疑われ，長時間心電図モニタリングで検出されない場合に，ILR 植込み術を行う．	I	B
脳塞栓の原因として AF が疑われる場合に，TEE を考慮する．	IIa	B
脳塞栓の原因検索として頸部血管エコー，下肢静脈エコー・大動脈 CT を考慮する．	IIa	B
スマートフォンやスマートウォッチなどを用いた発作性 AF の検出を考慮してもよい．	IIb	C
脳塞栓の原因検索として，長時間心電図モニタリングをはじめとする非侵襲的検査を行うことなしに，ILR 植込み術を行うことは推奨されない．	III No benefit	B

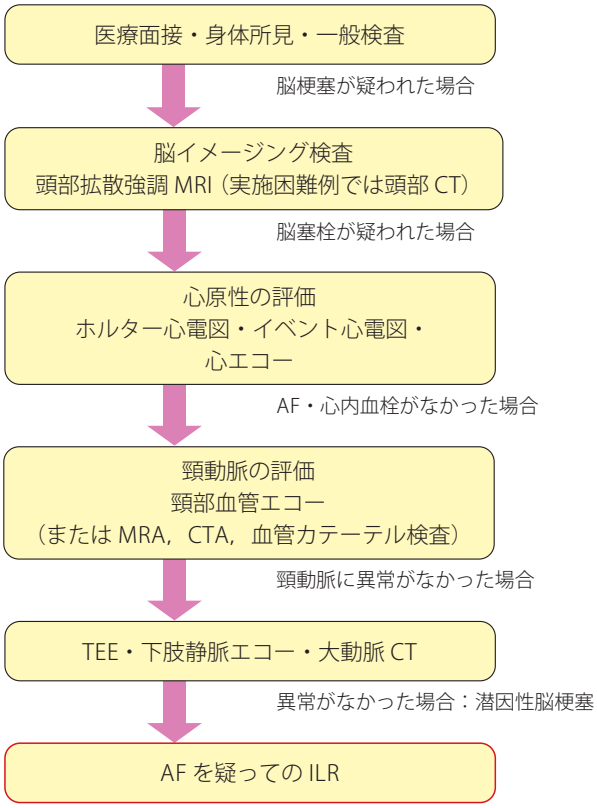


図 33　脳梗塞が疑われた患者の診断手順と ILR の適応
（Nielsen JC, et al. 2020[133] より改変）
© 2020 European Heart Rhythm Association, Asia Pacific Heart Rhythm Society, Heart Rhythm Society and Latin American Heart Rhythm Society.

6.2.2 心電図モニタリングによる心房細動の検出

永続性または持続性の AF は一般的な心電図検査で容易に検出できるが，発作性 AF の検出は難しいことが多い．現在の欧米のガイドラインでは，一過性（発作性）AF が疑われ，他の脳梗塞の原因が特定されていない潜因性脳梗塞を含む虚血性脳卒中の患者では，まずは心電図モニタリングを行うことを推奨している[66, 717]．ホルター心電図（24 ～ 48 時間）あるいはイベント心電図（2 ～ 4 週間）が使用される．メタ解析において，心電図モニタリングの継続時間が長くなると，新規 AF の検出率が高くなることが報告され，モニタリングが 72 時間未満の場合は 5.1%，7 日間以上では 15%，3 ヵ月では 29.1% の患者で新規に AF が検出された[722]．最近では，スマートフォンやスマートウォッチを用いて心電図を記録できるシステムが開発されており（**巻末図 37 ～ 40**），これらを使用すればさらに AF の検出率が向上する可能性がある．ただし，このような新しい心電計を用いての AF の検出においては，現時点では多くの制限および課題があり，診療において活用できる状況ではない．

6.2.3 植込み型心電計による AF の検出

近年，植込み型ループレコーダ（ILR）が，潜因性脳梗塞患者における一過性（発作性）AF の検出に使用されるようになっている．AF の検出率は ILR のほうが非侵襲的心電図よりも有意に高いことが示されている．ILR では 2 ～ 3 年間心電図をモニタリングすることができる．特に，無症候性の患者においては有用なツールである．

CRYSTAL AF 試験では，ILR の使用で 6 ヵ月までに 8.9% の症例で新規に AF が検出されたのに対して，従来の非侵襲的心電図モニタリングでは 1.4% であった．12 ヵ月までではそれぞれ 12.4% と 2.0% であり，ILR の有用性が示された[241]．EMBRACE 試験でも同様の結果が報告され，AF が新たに検出されたのは 30 日間の ILR を受けた患者の 16.1%，24 時間モニタリングを受けた患者では 3.2% であった[428]．系統的レビューでは，心電図モニタリングの期間と手法を順次アップさせることにより，虚血性脳卒中患者の AF の新規検出率が高くなることが示されている．フェーズ 1（救急室内）7.7%，フェーズ 2（入院期間中）5.1%，フェーズ 3（最初の外来受診時）10.7%，フェーズ 4（イベント心電図や ILR の使用による 2 回目の外来受診時）16.9%，その後の ILR などによる心電図モニタリングの継続で 23.7% の AF を検出できることを示している[429]．

このように，ILR を植込むことで，さらに AF の検出率は向上する．AF による塞栓症発現のリスク層別化スコア（$CHADS_2$ スコアなど）などを使用して，対象を絞って心電図モニタリングを行うと，さらに AF の検出率は高くなる[723]．

6.3 治療方針

AF が検出されなければ，潜因性脳梗塞の第一選択薬は抗血小板薬である．しかし，AF が検出されれば，脳梗塞（塞栓）予防のため，DOAC あるいはワルファリンなどを用いた抗凝固療法の適応を考慮する．必要に応じて，抗不整脈薬あるいはアブレーションによる洞調律維持，または β 遮断薬などによる心拍数調節を行う．

7. 心臓突然死の原因となる器質的心疾患の画像診断（心筋梗塞，心筋症など）

画像検査の心臓突然死リスク評価に関する推奨とエビデンスレベルを**表 40** に示す．

7.1 心エコー

経胸壁心エコー図検査（TTE）は，画像検査の中でももっとも簡便で迅速に施行可能な検査の 1 つである．心筋梗塞や非虚血性心筋症においては心機能を非侵襲的に評価することができ，左室収縮能の指標である左室駆出率（LVEF）が低いほど突然死リスクが高いことが報告されている[724]．

MADIT-I 試験は，心筋梗塞で無症候性の非持続性心室頻拍（NSVT），左室機能障害（LVEF ≦ 35%）があり，心臓電気生理学的検査でプロカインアミドが無効な持続性 VT，心室細動（VF）が誘発される患者の生存率が，植込み型除細動器（ICD）によって 54% 改善されることを示した[153]．その後 MADIT-II 試験により，心室性不整脈の有無や誘発性にかかわらず心筋梗塞後に高度の左室機能不全（LVEF ≦ 30%）がある患者において，ICD の予防的植込みは生存率を改善する（31% の死亡率減少）ことが示された[154]．

SCD-HeFT 試験は虚血，非虚血の双方による心不全患者を登録した最大規模の一次予防ランダム化比較試験である[159]．おもな登録基準は①3 ヵ月以上の心不全歴を有する，②アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，β 遮断薬による心不全治療を受けている，③LVEF ≦ 35%，④ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類 II ～ III の 4 項目であり，冠動脈疾患が全体の 52% を占めた．結果，ICD 群はプラセボ，アミオダロン群に比し死亡率が約 20% 低下した．これらの結果は，LVEF 低下を伴う器質的心疾患患者に対する積極的な ICD 適用を推奨するものである．不整脈非薬物治療ガイドライン（2018 年改訂版）では，虚血性・非虚血性心筋症患者で LVEF ≦ 35%，NYHA 心機能分類 II 以上の心不全症状を有する患者で NSVT があれば推奨クラス I，なければクラス IIa の ICD 適応としている[2]．

また肥大型心筋症（HCM）については，TTE における左室壁厚の測定が重要である．左室肥大の程度と突然死リスクは関係しており，左室壁厚 30 mm 以上の著明な肥大は心臓突然死の主要危険因子とされている[82]．

表 40　画像検査の心臓突然死リスク評価に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心機能・構造評価に TTE を行う．	I	A
HCM の心臓突然死リスク評価のため，心臓 MRI 遅延造影を考慮する．	IIa	A
DCM の心臓突然死リスク評価のため，心臓 MRI 遅延造影を考慮してもよい．	IIb	C
虚血性・非虚血性心不全における予後予測のため，MIBG 心筋シンチグラフィを行うことを考慮してもよい．	IIb	C

7.2 心臓 MRI

心臓 MRI における遅延造影（LGE）は線維化や浮腫を反映するとされ，心筋梗塞や心筋症などの器質的心疾患において認められる（**図 34**）．

7.2.1 急性および陳旧性心筋梗塞

心筋梗塞巣は急性および陳旧性のいずれも LGE が認められ，領域の広さは梗塞範囲と相関することが知られている[725]．また，LGE 領域として測定された梗塞サイズは従来の予後予測因子であった左室容積や LVEF よりも優れた予後予測指標であることが報告されている[726]．

7.2.2 肥大型心筋症

近年の研究により，HCM では MRI での LGE 領域が広

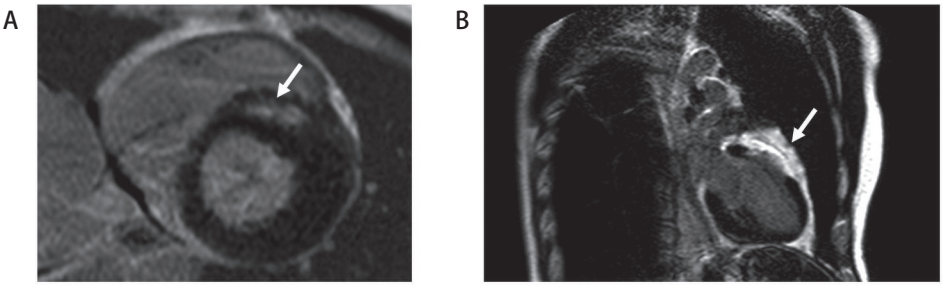


図 34　心臓 MRI で認められた LGE
A（HCM）：肥大した左室前壁心筋の中層に LGE を認める（矢印）
B（心臓サルコイドーシス）：左室前壁心外膜側に LGE を認める（矢印）

いほど突然死リスクが高くなることが指摘されている．1,293 人の HCM で造影 MRI を用いた検討では，広範な LGE の存在は突然死の独立した予後予測因子であり，LGE の量が左室重量の 15% を超えると，低リスクと考えられていた HCM でも突然死リスクが 2 倍になることが報告された[727]．計 2,993 人を検討したメタ解析では，LGE が存在すると突然死のリスクが増大し，そのオッズ比は 3.41（P ＜ 0.001）であった．また LGE の広がりは心臓突然死の増加と有意に関連しており，LGE の範囲が 10% ではハザード比 1.56（P ＜ 0.0001）であった．ベースラインの基準値で調整しても LGE の広がりは心臓突然死のリスクと有意に関連していた（ハザード比 1.36，P = 0.005）[515]．

7.2.3 拡張型心筋症

LGE と心臓突然死の関係性が報告されており，Gulati らは拡張型心筋症（DCM）患者 472 人のうち LGE 陽性は 132 人であり，心臓突然死が 4.61 倍になると報告した[728]．また Assomull らは DCM 患者の 35% に心筋中層の LGE を認め，そのような患者は心臓突然死あるいは VT の発生が 5.2 倍になると報告している[729]．

7.2.4 不整脈原性右室心筋症 / 不整脈原性心筋症

ARVC/ACM は若年の突然死の原因として HCM とともに多く，その診断，不整脈リスク評価は重要である[730]．近年 Aquaro らは，ARVC/ACM 140 人に心臓 MRI を用いた多施設前向き登録研究を行った．心臓 MRI 異常（壁運動異常・心室拡大・脂肪浸潤・LGE のいずれか 1 つ以上）は 126 人（90%）に認められ，右室単独病変が 58 人（41%），両室 52 人（37%），左室単独 16 人（12%）であった．平均 5 年のフォローアップで 48 人（34%）が心イベント（突然死，ICD 作動，心停止）を発生したが，心臓 MRI で異常のない患者では 1 人も認めなかった．多変量解析の結果，MRI で認められた左室病変は心イベントの独立した危険因子であった（ハザード比 4.2，P = 0.0001）[731]．

7.2.5 心臓サルコイドーシス

心臓サルコイドーシスは房室ブロックや脚ブロックなどの伝導障害で発症することが多く，進行すると致死性不整脈から突然死をきたす．Greulich らは心病変が疑われるサルコイドーシス患者 155 人に心臓 MRI を施行し，前向きに観察した．LGE は 39 人（25.5%）に認められ，平均 2.6 年のフォローアップで 12 人（25.5%）が心イベント（死亡・ICD 作動・心停止）を発生した．多変量解析の結果，LGE は心イベントの独立したかつもっとも優れた予測因子であった（ハザード比 31.6，P = 0.0014）[732]．

7.3 MIBG 心筋シンチグラフィ

I-123 metaiodobenzylguanidine（MIBG）はノルアドレナリンと類似の動態を示す性質を持ち，心臓交感神経機能障害を評価可能な放射性医薬品である．MIBG 心筋シンチグラフィはこれまでの研究で心縦隔比（H/M 比）や洗い出し率（WR）などの定量的指標が心不全における予後評価に有用であると報告されている[733-735]．

近年では突然死の予測にも有用性が指摘されており，Tamaki らは LVEF 40% 未満の心不全症例で WR の亢進は突然死の独立した危険因子であったこと[736]，Akutsu らは，H/M 比の低下症例で（2.8 未満），突然死や致死性不整脈が多いことを報告した[737]．また Kasama らは心不全入院症例を対象とし，多変量解析で退院時と加療半年後の WR の差である ΔWR が突然死の予測に有用であったと報告している[738]．

各種検査法のデモンストレーション

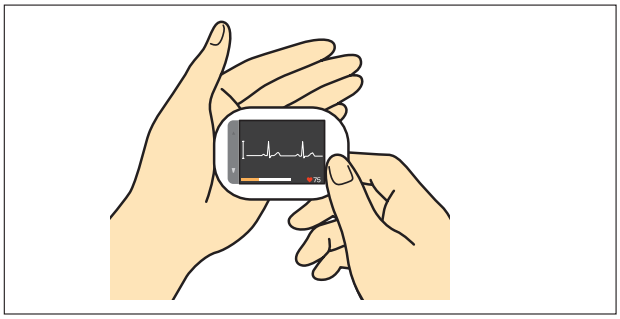


図 35　非ループ式イベントレコーダ

右手で右側電極をつまみ本体を左手にあて，I 誘導心電図を数十秒間記録する．右手で右側電極をつまみ本体を左下腹部にあてると II 誘導心電図の記録が可能である．データをパソコンのアプリで管理して診断を行う．

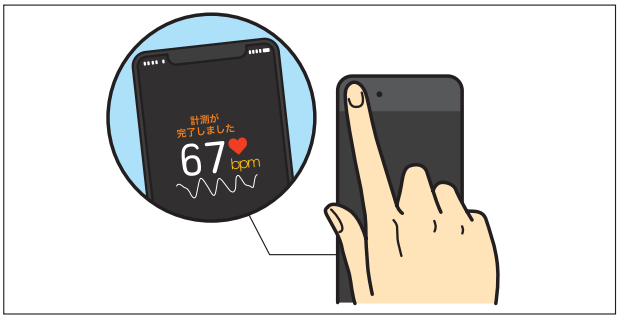


図 36　スマートフォンを用いた接触型光プレスチモグラフィ

スマートフォンのカメラ部分を指先で軽く押さえ，脈波の振動から脈拍を 30 秒間測定する．脈波の変動を解析することにより AF の検出も可能である（医療機器未承認）．

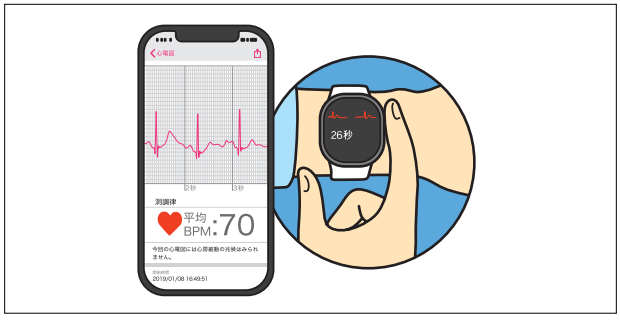


図 37　スマートウォッチを用いた心電図記録

スマートウォッチ裏面とベゼル部分またはベルトに電極があり，対側の指でここに触れることにより I 誘導心電図が 30 秒間記録できる．ペアリングされたスマートフォンのアプリ上で PDF 化された心電図の確認ができる．

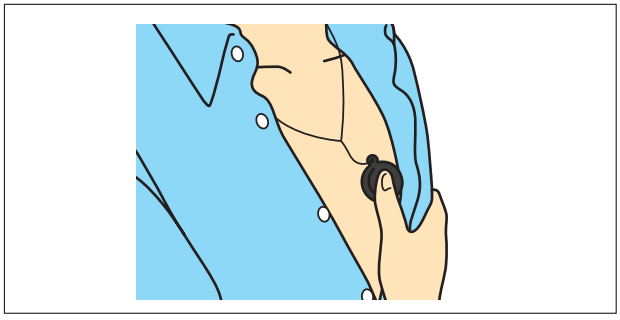


図 38　ネックレス型心電計による心電図記録

ネックレス型デバイスはペンダントトップに心電計を内蔵しており，30 秒間心電図を記録する．心電図データはスマートフォンのアプリからクラウドにアップして診断を行う．（医療機器未承認）

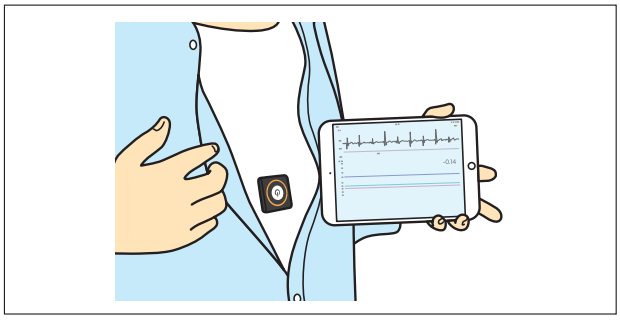


図 39　着用型心電計による心電図記録

着用型心電計は T シャツの内側に電極が縫い込まれており，そこに小型心電計を取り付けることにより長時間にわたり心電図が記録される．これを携帯型デジタル端末やクラウドにアップして診断を行う（着衣型電極は医療機器未承認）．

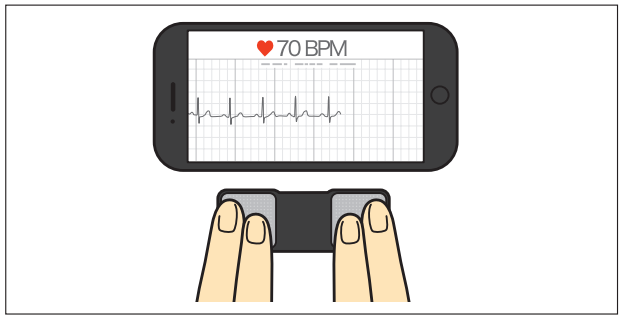


図 40　外付け心電図記録専用器による心電図記録

外付け心電図記録専用器に両手の指で触れることで，I 誘導心電図を 30 秒間記録する．スマートウォッチのアプリ上で PDF 化された心電図を確認することができる（医療機器未承認）．

付表　2022 年改訂版 不整脈の診断とリスク評価に関するガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示
（2019 年 1 月 1 日～ 2021 年 12 月 31 日）

＊敬称略　構成員区分ごとに五十音順

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項				所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
副班長： 池田 隆徳				バイエル薬品 第一三共 ブリストル・マイヤーズ スクイブ トーアエイヨー		第一三共								
副班長： 清水 渉				ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー ブリストル・マイヤーズ スクイブ 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック		ノバルティス ファーマ 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム	第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム アボットメディカルジャパン							
班員： 相庭 武司				小野薬品工業				日本メドトロニック							
班員： 安部 治彦							フィデスワン 日本ライフライン	ボストン・サイエンティフィック ジャパン 日本メドトロニック アボットメディカルジャパン							
班員： 草野 研吾				バイエル薬品 ファイザー ブリストル・マイヤーズ スクイブ 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック		EP クルーズ Guidant Europe IQVIA サービシーズ ジャパン JSR バイオトロニック ジャパン ボストン・サイエンティフィック ジャパン メビックス 日立製作所 日本メドトロニック	メドケア							
班員： 木庭 新治				武田薬品工業 興和 MSD										
班員： 髙月 誠司				第一三共 日本メドトロニック バイエル薬品			日本ライフライン							
班員： 髙橋 尚彦				アストラゼネカ トーアエイヨー ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー										

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
（続き） 班員： 髙橋 尚彦				ブリストル・マイヤーズ スクイブ 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム										
班員： 庭野 慎一							第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム							
班員： 吉岡 公一郎						第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム	アボットメディカルジャパン バイオトロニックジャパン 日本マイクロポートCRM 日本光電工業							
班員： 渡邉 英一				第一三共			第一三共							
協力員： 岩﨑 雄樹				日本ベーリンガーインゲルハイム		第一三共								
協力員： 河野 律子							フィデスワン 日本ライフライン	日本メドトロニック ボストン・サイエンティフィックジャパン アボットメディカルジャパン						
協力員： 矢田 浩崇				第一三共										
外部評価委員： 木村 剛				アボット バスキュラー ジャパン アボットメディカルジャパン ブリストル・マイヤーズ スクイブ ボストン・サイエンティフィック ジャパン 興和		EP クルーズ エドワーズライフサイエンス バイエル薬品 ファイザー 興和 第一三共	アステラス製薬 バイエル薬品 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業							
外部評価委員： 栗田 隆志				アボットメディカルジャパン バイエル薬品 バイオトロニックジャパン ブリストル・マイヤーズスクイブ 第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック										

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
外部評価委員：野上 昭彦					日本ベーリンガーインゲルハイム 第一三共 ブリストル・マイヤーズ スクイブ アボットジャパン 日本メドトロニック ジョンソン・エンド・ジョンソン バイエル薬品			日本メドトロニック ディーブイエックス						

※法人表記は略

※以下の構成員については申告事項なし
班　長：髙瀬 凡平
班　員：丹野 郁
班　員：池主 雅臣
協力員：網野 真理
協力員：木下 利雄
協力員：栗田 康生
協力員：篠原 徹二
協力員：藤野 紀之
協力員：眞崎 暢之
協力員：村田 広茂
協力員：淀川 顕司
外部評価委員：住友 直方
以上

文献

1. 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会. 不整脈薬物治療ガイドライン（2020年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf
2. 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf
3. 日本循環器学会 / 日本不整脈心電学会. 2021年JCS/JHRSガイドラインフォーカスアップデート版不整脈非薬物治療. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Kurita_Nogami.pdf
4. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年度合同研究班報告）:心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2010aizawa.h.pdf
5. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告）:失神の診断・治療ガイドライン（2012年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2012_inoue_h.pdf
6. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010年度合同研究班報告）：臨床心臓電気生理検査に関するガイドライン（2011年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2011_ogawas_h.pdf
7. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007年度合同研究班報告）：心疾患患者の学校，職域，スポーツにおける運動許容条件に関するガイドライン（2008年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2008_nagashima_h.pdf
8. 日本循環器学会. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_aonuma_h.pdf
9. Minds 診療ガイドライン選定部会 監修. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人 編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院 2007.
10. 吉田輝久. 頻脈性不整脈による失神発作. 今泉勉 監修, 安部治彦 編. 失神の診断と治療. メディカルレビュー社, 2006：183-207.
11. Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. The College of French Cardiologists. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA study. *Circulation* 1999; 99: 3028-3035. PMID: 10368121
12. Sheldon R, Killam S. Methodology of isoproterenol-tilt table testing in patients with syncope. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 773-779. PMID: 1545073
13. 総務省消防庁. 令和元年版　救急救助の現況. https://www.fdma.go.jp/publication/rescue/post-1.html
14. Watanabe E, Tanabe T, Osaka M, et al. Sudden cardiac arrest recorded during Holter monitoring: Prevalence, antecedent electrical events, and outcomes. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1418-1425. PMID: 24793460
15. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res* 2015; 116: 1887-1906. PMID: 26044246
16. Shimizu A, Mihashi T, Furushima H, et al. Current status of cardiac resynchronization therapy with defibrillators and factors influencing its prognosis in Japan. *J Arrhythmia* 2013; 29: 168-174.
17. Noda T, Kurita T, Nitta T, et al. Appropriate duration of driving restrictions after inappropriate therapy from implantable cardiac shock devices-interim analysis of the Nippon Storm Study. *Circ J* 2014; 78: 1989-1991. PMID: 25030300
18. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: Multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1268-1275. PMID: 15364331
19. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J* 2018; 39: 508-579. PMID: 29190377
20. Winkel BG, Risgaard B, Sadjadieh G, et al. Sudden cardiac death in children (1-18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting. *Eur Heart J* 2014; 35: 868-875. PMID: 24344190
21. Dudas K, Lappas G, Stewart S, et al. Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation* 2011; 123: 46-52. PMID: 21173352
22. Niemeijer MN, van den Berg ME, Leening MJ, et al. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990-2010 in a general middle-aged and elderly population: The Rotterdam Study. *Heart Rhythm* 2015; 12: 123-129. PMID: 25277989
23. Steinberg C, Padfield GJ, Champagne J, et al. Cardiac abnormalities in first-degree relatives of unexplained cardiac arrest victims: A report from the Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004274. PMID: 27635072
24. Mellor G, Laksman ZWM, Tadros R, et al. Genetic testing in the evaluation of unexplained cardiac arrest: From the CASPER (Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry). *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10: e001686. PMID: 28600387
25. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J* 2008; 29: 1670-1680. PMID: 18508782
26. Jouven X, Desnos M, Guerot C, et al. Predicting sudden death in the population: The Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999; 99: 1978-1983. PMID: 10209001
27. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998; 97: 155-160. PMID: 9445167
28. Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Linna E, et al. Family history and the risk of sudden cardiac death as a manifestation of an acute coronary event. *Circulation* 2006; 114: 1462-1467. PMID: 17000909
29. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Racial differences in sudden cardiac death among hypertensive patients during antihypertensive therapy: The LIFE study. *Heart Rhythm* 2012; 9: 531-537. PMID: 22079554
30. Rahimi K, Majoni W, Merhi A, et al. Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33: 1571-1581. PMID: 22307462
31. Sandhu RK, Jimenez MC, Chiuve SE, et al. Smoking, smoking cessation, and risk of sudden cardiac death in women. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 1091-1097. PMID: 23233741
32. Chen LY, Sotoodehnia N, Bůžková P, et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: The atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 29-35. PMID: 23404043
33. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States renal data system 2011 Annual data report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 Suppl: e1-e420. PMID: 22177944
34. Franczyk-Skóra B, Gluba-Brzózka A, Wranicz JK, et al. Sudden cardiac death in CKD patients. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 971-982. PMID: 25962605
35. Taverny G, Mimouni Y, LeDigarcher A, et al. Antihypertensive pharmacotherapy for prevention of sudden cardiac death in hypertensive individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD011745. PMID: 26961575
36. Aune D, Schlesinger S, Norat T, et al. Diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28: 543-556. PMID: 29730085
37. Tse G, Gong M, Wong WT, et al. The T_{peak} - T_{end} interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2017; 14: 1131-1137. PMID: 28552749
38. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: A longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 610-616. PMID: 23770166
39. Patel N, Donahue C, Shenoy A, et al. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *Int J Cardiol* 2017; 228: 967-970. PMID: 27914359
40. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1075-1088. PMID: 27571159
41. Duble SN, Thomas SV. Sudden unexpected death in epilepsy. *Indian J Med Res* 2017; 145: 738-745. PMID: 29067975
42. Fischbach P. The role of illicit drug use in sudden death in the

young. *Cardiol Young* 2017; 27: S75-S79. PMID: 28084963
43. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1932-1963. PMID: 24011539
44. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *J Arrhythm* 2016; 32: 315-339. PMID: 27761155
45. Das MK, Zipes DP. Fragmented QRS: A predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2009; 6 Suppl: S8-S14. PMID: 19251229
46. Porta-Sánchez A, Spillane DR, Harris L, et al. T-Wave morphology analysis in congenital Long QT syndrome discriminates patients from healthy individuals. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3: 374-381. PMID: 29759450
47. Hermans BJM, Bennis FC, Vink AS, et al. Improving long QT syndrome diagnosis by a polynomial-based T-wave morphology characterization. *Heart Rhythm* 2020; 17: 752-758. PMID: 31917370
48. Aizawa Y, Komura S, Okada S, et al. Distinct U wave changes in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). *Int Heart J* 2006; 47: 381-389. PMID: 16823244
49. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 441-447. PMID: 21593198
50. Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, et al. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol* 2005; 38: 75-80. PMID: 16226079
51. 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. PMID: 9741511
52. 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. PMID: 9988006
53. Nishizaki M, Sugi K, Izumida N, et al. Investigators of the Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study. Classification and assessment of computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiograms. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1660-1666. PMID: 20620229
54. Tester DJ, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Congenital long QT syndrome. In: Gussak I, Antzelevitch C, Wilde AAM, et al. editors. Electrical diseases of the heart volume 1, 2nd edn. Springer-Verlag, 2013: 439-468.
55. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, et al. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993; 269: 1532-1536. PMID: 8445816
56. 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. PMID: 2375895
57. 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. PMID: 1423949
58. 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. PMID: 11515985
59. Orlowska-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. PMID: 12803331
60. Koşar F, Tandoğan 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. PMID: 12053497
61. 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. PMID: 11425771
62. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, et al. J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects: Incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1231-1238. PMID: 18926326
63. McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1419-1427. PMID: 8473651
64. Bayés 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. PMID: 2911968
65. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2011; 8: 864-871. PMID: 21315846
66. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm* 2017; 14: e55-e96. PMID: 28495301
67. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849-2855. PMID: 11104743
68. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-1874. PMID: 12736279
69. Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: The majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005; 2: 569-574. PMID: 15922261
70. Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT 1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 633-642. PMID: 12598076
71. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: e91-e220. PMID: 29097296
72. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017; 376: 61-72. PMID: 28052233
73. Philips B, Madhavan S, James C, et al. High prevalence of catecholamine-facilitated focal ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 160-166. PMID: 23275260
74. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, et al. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1576-1584. PMID: 21029874
75. Woelfel AK, Simpson RJ Jr, Gettes LS, et al. Exercise-induced distal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 578-581. PMID: 6875122
76. Jouven X, Zureik M, Desnos M, et al. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med* 2000; 343: 826-833. PMID: 10995861
77. Morshedi-Meibodi A, Evans JC, Levy D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 2417-2422. PMID: 15148273
78. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, et al. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003; 348: 781-790. PMID: 12606732
79. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, et al. Impaired heart rate response to graded exercise: Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 93: 1520-1526. PMID: 8608620
80. 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. PMID: 11127463
81. Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, et al. Hemodynamic determinants of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 278-284. PMID: 12106932
82. 日本循環器学会 / 日本心不全学会. 心筋症診療ガイドライン（2018 年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf
83. 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. PMID: 9386166

84. Olivotto I, Maron BJ, Montereggi 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. PMID: 10362212
85. Matsui T, Shinozaki R, Watanabe E, et al. Analysis of variability of R-R intervals for the diagnosis of atrial fibrillation: A new algorithm. *J Electrocardiol* 2018; 51: 382-385. PMID: 29779528
86. O'Sullivan JW, Grigg S, Crawford W, et al. Accuracy of smartphone camera applications for detecting atrial fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e202064. PMID: 32242908
87. Seshadri DR, Bittel B, Browsky D, et al. Accuracy of Apple Watch for detection of atrial fibrillation. *Circulation* 2020; 141: 702-703. PMID: 32091929
88. Couderc JP, Kyal S, Mestha LK, et al. Detection of atrial fibrillation using contactless facial video monitoring. *Heart Rhythm* 2015; 12: 195-201. PMID: 25179488
89. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, et al. High-throughput, contact-free detection of atrial fibrillation from video with deep learning. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 105-107. PMID: 31774461
90. Kearley K, Selwood M, Van den Bruel A, et al. Triage tests for identifying atrial fibrillation in primary care: a diagnostic accuracy study comparing single-lead ECG and modified BP monitors. *BMJ Open* 2014; 4: e004565. PMID: 24793250
91. Ishizawa M, Noma T, Izumi T, et al. Development of a novel algorithm to detect atrial fibrillation using an automated blood pressure monitor with an irregular heartbeat detector. *Circ J* 2019; 83: 2428-2433. PMID: 31685781
92. Sequeira N, D'Souza D, Angaran P, et al. Common wearable devices demonstrate variable accuracy in measuring heart rate during supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2020; 17: 854-859. PMID: 32354450
93. 葉山恵津子, 山下武志, 大塚崇之, 他. 腕時計型脈波モニタリングデバイスによる心房細動の検出の妥当性に関する研究：ホルター心電計との比較（CVI ARO 3 研究）. 心電図 2020；40：207-216.
94. Krittanawong C, Rogers AJ, Johnson KW, et al. Integration of novel monitoring devices with machine learning technology for scalable cardiovascular management. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 75-91. PMID: 33037325
95. Wang A, Nguyen D, Sridhar AR, et al. Using smart speakers to contactlessly monitor heart rhythms. *Commun Biol* 2021; 4: 319. PMID: 33750897
96. 丸山徹, 安田潮人, 間瀬淳. マイクロ波反射計を用いた非接触・無拘束・着衣下での心拍変動解析の試み. 心電図 2015；35：133-142.
97. Desteghe L, Raymaekers Z, Lutin M, et al. Performance of handheld electrocardiogram devices to detect atrial fibrillation in a cardiology and geriatric ward setting. *Europace* 2017; 19: 29-39. PMID: 26893496
98. William AD, Kanbour M, Callahan T, et al. Assessing the accuracy of an automated atrial fibrillation detection algorithm using smartphone technology: The iREAD Study. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1561-1565. PMID: 30143448
99. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2381-2388. PMID: 29535065
100. Cobos Gil MÁ. Standard and precordial leads obtained with an Apple Watch. *Ann Intern Med* 2020; 172: 436-437. PMID: 31766051
101. Samol A, Bischof K, Luani B, et al. Single-lead ECG recordings including Einthoven and Wilson leads by a smartwatch: A new era of patient directed early ECG differential diagnosis of cardiac diseases? *Sensors (Basel)* 2019; 19: 4377. PMID: 31658713
102. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, et al. 2021 ISHNE/HRS/ EHRA/ APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital medical tools for heart rhythm professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021; 26: e12795. PMID: 33513268
103. Feeny AK, Chung MK, Madabhushi A, et al. Artificial intelligence and machine learning in arrhythmias and cardiac electrophysiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13: e007952. PMID: 32628863
104. Hong S, Zhou Y, Shang J, et al. Opportunities and challenges of deep learning methods for electrocardiogram data: A systematic review. *Comput Biol Med* 2020; 122: 103801. PMID: 32658725
105. Attia ZI, Friedman PA, Noseworthy PA, et al. Age and sex estimation using artificial intelligence from standard 12-Lead ECGs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e007284. PMID: 31450977
106. Toya T, Ahmad A, Attia Z, et al. Vascular aging detected by peripheral endothelial dysfunction is associated with ECG-derived physiological aging. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e018656. PMID: 33455414
107. Raghunath S, Ulloa Cerna AE, Jing L, et al. Prediction of mortality from 12-lead electrocardiogram voltage data using a deep neural network. *Nat Med* 2020; 26: 886-891. PMID: 32393799
108. Kagiyama N, Piccirilli M, Yanamala N, et al. Machine learning assessment of left ventricular diastolic function based on electrocardiographic features. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 930-941. PMID: 32819467
109. Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nat Med* 2019; 25: 70-74. PMID: 30617318
110. Yao X, Rushlow DR, Inselman JW, et al. Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: a pragmatic, randomized clinical trial. *Nat Med* 2021; 27: 815-819. PMID: 33958795
111. Ko WY, Siontis KC, Attia ZI, et al. Detection of hypertrophic cardiomyopathy using a convolutional neural network-enabled electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 722-733. PMID: 32081280
112. Kwon JM, Lee SY, Jeon KH, et al. Deep learning-based algorithm for detecting aortic stenosis using electrocardiography. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014717. PMID: 32200712
113. Cohen-Shelly M, Attia ZI, Friedman PA, et al. Electrocardiogram screening for aortic valve stenosis using artificial intelligence. *Eur Heart J* 2021; 42: 2885-2896. PMID: 33748852
114. Al-Zaiti S, Besomi L, Bouzid Z, et al. Machine learning-based prediction of acute coronary syndrome using only the pre-hospital 12-lead electrocardiogram. *Nat Commun* 2020; 11: 3966. PMID: 32769990
115. Zhao Y, Xiong J, Hou Y, et al. Early detection of ST-segment elevated myocardial infarction by artificial intelligence with 12-lead electrocardiogram. *Int J Cardiol* 2020; 317: 223-230. PMID: 32376417
116. Goto S, Kimura M, Katsumata Y, et al. Artificial intelligence to predict needs for urgent revascularization from 12-leads electrocardiography in emergency patients. *PLoS One* 2019; 14: e0210103. PMID: 30625197
117. Galloway CD, Valys AV, Shreibati JB, et al. Development and validation of a deep-learning model to screen for hyperkalemia from the electrocardiogram. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 428-436. PMID: 30942845
118. van de Leur RR, Taha K, Bos MN, et al. Discovering and visualizing disease-specific electrocardiogram features using deep learning: Proof-of-concept in Phospholamban gene mutation carriers. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; 14: e009056. PMID: 33401921
119. Lopes RR, Bleijendaal H, Ramos LA, et al. Improving electrocardiogram-based detection of rare genetic heart disease using transfer learning: An application to phospholamban p.Arg14del mutation carriers. *Comput Biol Med* 2021; 131: 104262. PMID: 33607378
120. Bos JM, Attia ZI, Albert DE, et al. Use of artificial intelligence and deep neural networks in evaluation of patients with electrocardiographically concealed long QT syndrome from the surface 12-lead electrocardiogram. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 532-538. PMID: 33566059
121. Giudicessi JR, Schram M, Bos JM, et al. Artificial intelligence-enabled assessment of the heart rate corrected QT interval using a mobile electrocardiogram device. *Circulation* 2021; 143: 1274-1286. PMID: 33517677
122. Muehlematter UJ, Daniore P, Vokinger KN. Approval of artificial intelligence and machine learning-based medical devices in the USA and Europe (2015-20): a comparative analysis. *Lancet Digit Health* 2021; 3: e195-e203. PMID: 33478929
123. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Apple Heart Study Investigators. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 381: 1909-1917. PMID: 31722151
124. Guo Y, Wang H, Zhang H, et al. MAFA II Investigators. Mobile photoplethysmographic technology to detect atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2365-2375. PMID: 31487545
125. Wasserlauf J, You C, Patel R, et al. Smartwatch performance for the detection and quantification of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e006834. PMID: 31113234
126. Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, et al. Artificial

intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 465-478. PMID: 33526938
127. Baman JR, Mathew DT, Jiang M, et al. Mobile health for arrhythmia diagnosis and management. *J Gen Intern Med* 2022; 37: 188-197. PMID: 34282532
128. Hannun AY, Rajpurkar P, Haghpanahi M, et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nat Med* 2019; 25: 65-69. PMID: 30617320
129. Zhu H, Cheng C, Yin H, et al. Automatic multilabel electrocardiogram diagnosis of heart rhythm or conduction abnormalities with deep learning: a cohort study. *Lancet Digit Health* 2020; 2: e348-e357. PMID: 33328094
130. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet* 2019; 394: 861-867. PMID: 31378392
131. Raghunath S, Pfeifer JM, Ulloa-Cerna AE, et al. Deep neural networks can predict new-onset atrial fibrillation from the 12-Lead ECG and help identify those at risk of atrial fibrillation-related stroke. *Circulation* 2021; 143: 1287-1298. PMID: 33588584
132. 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. PMID: 8149567
133. Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *J Arrhythm* 2020; 36: 553-607. PMID: 32782627
134. 八木繁監修. Case Stiudies. 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.
135. Nikolic G, Bishop RL, Singh JB. Sudden death recorded during Holter monitoring. *Circulation* 1982; 66: 218-225. PMID: 7083510
136. Schmidinger H, Weber H. Sudden death during ambulatory Holter monitoring. *Int J Cardiol* 1987; 16: 169-176. PMID: 3623722
137. Olshausen KV, Witt T, Pop T, et al. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol* 1991; 67: 381-386. PMID: 1994662
138. 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.
139. Mandel W, Hayakawa H, Danzig R, et al. Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation* 1971; 44: 59-66. PMID: 5561417
140. Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WJ. Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome. *Circulation* 1978; 57: 217-223. PMID: 618607
141. Scheinman MM, Peters RW, Morady F, et al. Electrophysiologic studies in patients with bundle branch block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983; 6: 1157-1165. PMID: 6195635
142. Dhingra RC, Palileo E, Strasberg B, et al. Significance of the HV interval in 517 patients with chronic bifascicular block. *Circulation* 1981; 64: 1265-1271. PMID: 7296798
143. Englund A, Bergfeldt L, Rehnqvist N, 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. PMID: 7594078
144. 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. PMID: 3961290
145. Englund A, Bergfeldt L, Rosenqvist M. Pharmacological stress testing of the His-Purkinje system in patients with bifascicular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1979-1987. PMID: 9793094
146. Zipes DP, DiMarco JP, Gillette PC, et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1995; 92: 673-691. PMID: 7634483
147. Josephson ME. Clinical cardiac electrophysiology: Techniques and interpretations, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
148. Myerburg RJ, Kessler KM. Managementy of patients who survive cardiac arrest. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1986; 55: 61.
149. Josephson ME, Horowitz LN, Spielman SR, et al. Electrophysiologic and hemodynamic studies in patients resuscitated from cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1980; 46: 948-955. PMID: 7446427
150. Swerdlow CD, Winkle RA, Mason JW. Determinants of survival in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983; 308: 1436-1442. PMID: 6855814
151. 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. *Am J Cardiol* 1993; 72: 916-921. PMID: 8213549
152. 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. PMID: 9411221
153. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940. PMID: 8960472
154. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883. PMID: 11907286
155. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, 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: 1882-1890. PMID: 10601507
156. Miyajima S, Murata M, Aizawa Y, et al. Assessment of electrical instability in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac Arrhythmias Current Topics 1986: 523-527.
157. 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. PMID: 7758182
158. 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. PMID: 10334430
159. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237. PMID: 15659722
160. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, et al. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation* 1992; 86: 730-740. PMID: 1516184
161. 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. PMID: 10636530
162. Peters S, Reil GH. Risk factors of cardiac arrest in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1995; 16: 77-80. PMID: 7737226
163. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 1080-1085. PMID: 492252
164. 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. PMID: 2466266
165. 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. PMID: 3281993
166. Montoya PT, Brugada P, Smeets J, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J* 1991; 12: 144-150. PMID: 2044547
167. 藤木明. 電気生理検査総論−手技と装置. 井上博, 奥村謙 編. EPS—

臨床心臓電気生理検査 第 2 版. 医学書院, 2002：9-27.
168. Bhandari AK, Shapiro WA, Morady F, et al. Electrophysiologic testing in patients with the long QT syndrome. *Circulation* 1985; 71: 63-71. PMID: 2856866
169. Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, et al. Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 373-379. PMID: 12741708
170. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al. Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V 1-V 3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 495-503. PMID: 19843917
171. Smits JP, Eckardt L, Probst V, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: Electrocardiographic features differentiate *SCN 5A*-related patients from non-*SCN 5A*-related patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 350-356. PMID: 12106943
172. Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, et al. Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1799-1805. PMID: 12039494
173. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 2011; 123: 1270-1279. PMID: 21403098
174. Nagase S, Kusano KF, Morita H, et al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: Using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1992-1995. PMID: 12084598
175. 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 V 1 to V 3. *Circulation* 2002; 105: 73-78. PMID: 11772879
176. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005; 112: 279-292. PMID: 16009809
177. Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011; 32: 169-176. PMID: 20978016
178. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121: 635-643. PMID: 20100972
179. Kim YH, Chen SA, Ernst S, et al. 2019 APHRS expert consensus statement on three-dimensional mapping systems for tachycardia developed in collaboration with HRS, EHRA, and LAHRS. *J Arrhythm* 2020; 36: 215-270. PMID: 32256872
180. Kuck KH, Ernst S, Cappato R, et al. Nonfluoroscopic endocardial catheter mapping of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9 Suppl: S57-S62. PMID: 9727677
181. Sporton SC, Earley MJ, Nathan AW, et al. Electroanatomic versus fluoroscopic mapping for catheter ablation procedures: A prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 310-315. PMID: 15030422
182. Scaglione M, Biasco L, Caponi D, et al. Visualization of multiple catheters with electroanatomical mapping reduces X-ray exposure during atrial fibrillation ablation. *Europace* 2011; 13: 955-962. PMID: 21421574
183. Lamberti F, Di Clemente F, Remoli R, et al. Catheter ablation of idiopathic ventricular tachycardia without the use of fluoroscopy. *Int J Cardiol* 2015; 190: 338-343. PMID: 25935624
184. Nakagawa H, Ikeda A, Sharma T, et al. Rapid high resolution electroanatomical mapping: Evaluation of a new system in a canine atrial linear lesion model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 417-424. PMID: 22392447
185. Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, et al. Not all rotors, effective ablation targets for nonparoxysmal atrial fibrillation, are included in areas suggested by conventional indirect indicators of atrial fibrillation drivers: ExTRa Mapping project. *J Arrhythm* 2018; 34: 176-184. PMID: 29657593
186. Smith G, Clark JM. Elimination of fluoroscopy use in a pediatric electrophysiology laboratory utilizing three-dimensional mapping. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 510-518. PMID: 17437575
187. Tuzcu V. A nonfluoroscopic approach for electrophysiology and catheter ablation procedures using a three-dimensional navigation system. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 519-525. PMID: 17437576
188. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-2867. PMID: 26320108
189. Nagaraju L, Menon D, Aziz PF. Use of 3D electroanatomical navigation (CARTO-3) to minimize or eliminate fluoroscopy use in the ablation of pediatric supraventricular tachyarrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016; 39: 574-580. PMID: 26873564
190. Koźluk E, Piątkowska A, Kiliszek M, et al. Catheter ablation of cardiac arrhythmias in pregnancy without fluoroscopy: A case control retrospective study. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26: 129-134. PMID: 28397444
191. Tamborero D, Mont L, Nava S, et al. Incidence of pulmonary vein stenosis in patients submitted to atrial fibrillation ablation: A comparison of the Selective Segmental Ostial Ablation vs the Circumferential Pulmonary Veins Ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 14: 21-25. PMID: 16311935
192. Kistler PM, Rajappan K, Jahngir M, et al. The impact of CT image integration into an electroanatomic mapping system on clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1093-1101. PMID: 16989651
193. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 372: 1812-1822. PMID: 25946280
194. Masuda M, Fujita M, Iida O, et al. The identification of conduction gaps after pulmonary vein isolation using a new electroanatomic mapping system. *Heart Rhythm* 2017; 14: 1606-1614. PMID: 28823601
195. Lin CY, Te ALD, Lin YJ, et al. High-resolution mapping of pulmonary vein potentials improved the successful pulmonary vein isolation using small electrodes and inter-electrode spacing catheter. *Int J Cardiol* 2018; 272: 90-96. PMID: 30173923
196. Hori Y, Nakahara S, Fukuda R, et al. Utility of the ultra-high-resolution 3-dimensional mapping catheter for isolated pulmonary vein reentrant tachycardia. *Heart Rhythm* 2018; 15: 308-309. PMID: 29056543
197. Triedman JK, Alexander ME, Berul CI, et al. Electroanatomic mapping of entrained and exit zones in patients with repaired congenital heart disease and intra-atrial reentrant tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 2060-2065. PMID: 11319195
198. Yap SC, Harris L, Silversides CK, et al. Outcome of intra-atrial re-entrant tachycardia catheter ablation in adults with congenital heart disease: Negative impact of age and complex atrial surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1589-1596. PMID: 21029876
199. Ernst S, Saenen J, Rydman R, et al. Utility of noninvasive arrhythmia mapping in patients with adult congenital heart disease. *Card Electrophysiol Clin* 2015; 7: 117-123. PMID: 25784028
200. Laţcu DG, Bun SS, Viera F, et al. Selection of critical isthmus in scar-related atrial tachycardia using a new automated ultrahigh resolution mapping system. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: . PMID: 28039280
201. Refaat MM, Ballout J, Mansour M. Ablation of atrial fibrillation in patients with congenital heart disease. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017; 6: 191-194. PMID: 29326834
202. Nie JG, Dong JZ, Salim M, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with atrial septal defect: long-term follow-up results. *J Interv Card Electrophysiol* 2015; 42: 43-49. PMID: 25504269
203. Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease: Electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation* 2007; 116: 2241-2252. PMID: 17967973
204. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, et al. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 1288-1296. PMID: 10725289
205. Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, et al. Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction: Short ablation lines guided by reentry circuit isthmuses and sinus rhythm mapping. *Circulation* 2001; 104: 664-669. PMID: 11489772
206. Jaïs P, Maury P, Khairy P, et al. Elimination of local abnormal ventricular activities: A new end point for substrate modification

in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation* 2012; 125: 2184-2196. PMID: 22492578
207. Della Bella P, Baratto F, Tsiachris D, et al. Management of ventricular tachycardia in the setting of a dedicated unit for the treatment of complex ventricular arrhythmias: Long-term outcome after ablation. *Circulation* 2013; 127: 1359-1368. PMID: 23439513
208. Di Biase L, Burkhardt JD, Lakkireddy D, et al. Ablation of stable VTs versus substrate ablation in ischemic cardiomyopathy: The VISTA randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2872-2882. PMID: 26718674
209. Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, et al. Nonsurgical transthoracic epicardial catheter ablation to treat recurrent ventricular tachycardia occurring late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1442-1449. PMID: 10807445
210. Sacher F, Roberts-Thomson K, Maury P, et al. Epicardial ventricular tachycardia ablation: A multicenter safety study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2366-2372. PMID: 20488308
211. Tung R, Michowitz Y, Yu R, et al. Epicardial ablation of ventricular tachycardia: An institutional experience of safety and efficacy. *Heart Rhythm* 2013; 10: 490-498. PMID: 23246598
212. Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003; 108: 925-928. PMID: 12925452
213. Sunsaneewitayakul B, Yao Y, Thamaree S, et al. Endocardial mapping and catheter ablation for ventricular fibrillation prevention in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23 Suppl: S10-S16. PMID: 22988965
214. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1373-1381. PMID: 26291334
215. Pappone C, Brugada J, Vicedomini G, et al. Electrical substrate elimination in 135 consecutive patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e005053. PMID: 28500178
216. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L, et al. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 111-121. PMID: 22205683
217. Pavlović N, Knecht S, Kühne M, et al. Changing exits in ventricular outflow tract tachycardia. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1495-1496. PMID: 24291774
218. Jularic M, Akbulak RÖ, Schäffer B, et al. Image integration into 3-dimensional-electro-anatomical mapping system facilitates safe ablation of ventricular arrhythmias originating from the aortic root and its vicinity. *Europace* 2018; 20: 520-527. PMID: 28340078
219. Bogun F, Good E, Reich S, et al. Role of Purkinje fibers in post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2500-2507. PMID: 17174189
220. Morishima I, Nogami A, Tsuboi H, et al. Verapamil-sensitive left anterior fascicular ventricular tachycardia associated with a healed myocardial infarction: changes in the delayed Purkinje potential during sinus rhythm. *J Interv Card Electrophysiol* 2008; 22: 233-237. PMID: 18600438
221. Masuda K, Nogami A, Kuroki K, et al. Conversion to Purkinje-related monomorphic ventricular tachycardia after ablation of ventricular fibrillation in ischemic heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004224. PMID: 27635070
222. Talib AK, Nogami A, Morishima I, et al. Non-reentrant fascicular tachycardia: Clinical and electrophysiological characteristics of a distinct type of idiopathic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004177. PMID: 27729344
223. Komatsu Y, Nogami A, Kurosaki K, et al. Fascicular ventricular tachycardia originating from papillary muscles: Purkinje network involvement in the reentrant circuit. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e004549. PMID: 28292752
224. Machino T, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Three-dimensional visualization of the entire reentrant circuit of bundle branch reentrant tachycardia. *Heart Rhythm* 2013; 10: 459-460. PMID: 22056723
225. Schmidt B, Tang M, Chun KR, et al. Left bundle branch-Purkinje system in patients with bundle branch reentrant tachycardia: Lessons from catheter ablation and electroanatomic mapping. *Heart Rhythm* 2009; 6: 51-58. PMID: 19121800
226. Gulletta S, Tsiachris D, Della Bella P. Catheter ablation of an anteroseptal accessory pathway guided by contact force monitoring technology and precise electroanatomical mapping. *Europace* 2014; 16: 825. PMID: 24002173
227. Earley MJ, Showkathali R, Alzetani M, et al. Radiofrequency ablation of arrhythmias guided by non-fluoroscopic catheter location: a prospective randomized trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 1223-1229. PMID: 16613932
228. Casella M, Pelargonio G, Dello Russo A, et al. "Near-zero" fluoroscopic exposure in supraventricular arrhythmia ablation using the EnSite NavX™ mapping system: personal experience and review of the literature. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 31: 109-118. PMID: 21365263
229. Giaccardi M, Del Rosso A, Guarnaccia V, et al. Near-zero x-ray in arrhythmia ablation using a 3-dimensional electroanatomic mapping system: A multicenter experience. *Heart Rhythm* 2016; 13: 150-156. PMID: 26341606
230. Ma Y, Qiu J, Yang Y, et al. Catheter ablation of right-sided accessory pathways in adults using the three-dimensional mapping system: A randomized comparison to the conventional approach. *PLoS One* 2015; 10: e0128760. PMID: 26083408
231. 鈴木昌, 堀進悟, 中村岩男, 他. 東京都内の救急部における循環器救急疾患の疫学的検討. 日救急医会誌 2004; 15: 169-174.
232. Savage DD, Corwin L, McGee DL, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham Study. *Stroke* 1985; 16: 626-629. PMID: 4024175
233. Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347: 878-885. PMID: 12239256
234. Mendu ML, McAvay G, Lampert R, et al. Yield of diagnostic tests in evaluating syncopal episodes in older patients. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1299-1305. PMID: 19636031
235. Brignole M, Menozzi C, Moya A, et al. ISSUE-3 Investigators. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): A randomized trial. *Circulation* 2012; 125: 2566-2571. PMID: 22565936
236. Edvardsson N, Frykman V, van Mechelen R, et al. PICTURE Study Investigators. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace* 2011; 13: 262-269. PMID: 21097478
237. Krahn AD, Klein GJ, Yee R, et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001; 104: 46-51. PMID: 11435336
238. Farwell DJ, Freemantle N, Sulke N. The clinical impact of implantable loop recorders in patients with syncope. *Eur Heart J* 2006; 27: 351-356. PMID: 16314338
239. Solbiati M, Casazza G, Dipaola F, et al. Cochrane corner: implantable loop recorder versus conventional workup for unexplained recurrent syncope. *Heart* 2016; 102: 1862-1863. PMID: 27836945
240. Kohno R, Abe H, Benditt DG. Ambulatory electrocardiogram monitoring devices for evaluating transient loss of consciousness or other related symptoms. *J Arrhythm* 2017; 33: 583-589. PMID: 29255505
241. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478-2486. PMID: 24963567
242. Iwata T, Todo K, Yamagami H, et al. High detection rate of atrial fibrillation with insertable cardiac monitor implantation in patients with cryptogenic stroke diagnosed by magnetic resonance imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019; 28: 2569-2573. PMID: 31230824
243. Todo K, Iwata T, Doijiri R, et al. Frequent premature atrial contractions in cryptogenic stroke predict atrial fibrillation detection with insertable cardiac monitoring. *Cerebrovasc Dis* 2020; 49: 144-150. PMID: 32023609
244. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Kronborg C, et al. Comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies in screening for atrial fibrillation: insights from patients at risk monitored long term with an implantable loop recorder. *Circulation* 2020; 141: 1510-1522. PMID: 32114796
245. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, et al. CARISMA Study Group. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: The Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010; 122: 1258-1264. PMID: 20837897
246. Abe A, Kobayashi K, Yuzawa H, et al. Comparison of late potentials for 24 hours between Brugada syndrome and arrhythmogen-

ic right ventricular cardiomyopathy using a novel signal-averaging system based on Holter ECG. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 789-795. PMID: 22665699
247. Yoshioka K, Amino M, Zareba W, et al. Identification of high-risk Brugada syndrome patients by combined analysis of late potential and T-wave amplitude variability on ambulatory electrocardiograms. *Circ J* 2013; 77: 610-618. PMID: 23439592
248. Sobue Y, Watanabe E, Yamamoto M, et al. Beat-to-beat variability of T-wave amplitude for the risk assessment of ventricular tachyarrhythmia in patients without structural heart disease. *Europace* 2011; 13: 1612-1618. PMID: 21712269
249. Couderc JP, Zareba W, McNitt S, et al. Repolarization variability in the risk stratification of MADIT II patients. *Europace* 2007; 9: 717-723. PMID: 17639070
250. Kinoshita T, Hashimoto K, Yoshioka K, et al. Risk stratification for cardiac mortality using electrocardiographic markers based on 24-hour Holter recordings: the JANIES-SHD study. *J Cardiol* 2020; 75: 155-163. PMID: 31474497
251. Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved stratification of autonomic regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (*ISAR-Risk*). *Eur Heart J* 2009; 30: 576-583. PMID: 19109245
252. 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. PMID: 11779531
253. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, et al. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1895-1902. PMID: 10362190
254. Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L, et al. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: Observations from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2010; 122: 455-462. PMID: 20644019
255. Zipes DP, et al. European Heart Rhythm Association. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-e346. PMID: 16949478
256. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1937-1945. PMID: 10874061
257. Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, et al. MADIT II Study Investigators. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 98-107. PMID: 16386671
258. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 37-45. PMID: 22192666
259. Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, et al. Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic impact of single extra-stimulus on programmed ventricular stimulation in Brugada patients without previous cardiac arrest: multi-centre study in Japan. *Europace* 2018; 20: 1194-1200. PMID: 29016800
260. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64: 235-242. PMID: 7249291
261. 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. PMID: 2007727
262. 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* 1989; 13: 377-384. PMID: 2464014
263. el-Sherif N, Denes P, Katz R, et al. 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. PMID: 7884096
264. 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. PMID: 17161258
265. Yodogawa K, Ohara T, Takayama H, et al. Detection of prior myocardial infarction patients prone to malignant ventricular arrhythmias using wavelet transform analysis. *Int Heart J* 2011; 52: 286-289. PMID: 22008437
266. 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. PMID: 11345376
267. Ciconte G, Santinelli V, Vicedomini G, et al. Non-invasive assessment of the arrhythmogenic substrate in Brugada syndrome using signal-averaged electrocardiogram: clinical implications from a prospective clinical trial. *Europace* 2019; 21: 1900-1910. PMID: 31647530
268. 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. PMID: 8462136
269. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121: 1533-1541. PMID: 20172911
270. Hashimoto K, Amino M, Yoshioka K, et al. Combined evaluation of ambulatory-based late potentials and nonsustained ventricular tachycardia to predict arrhythmic events in patients with previous myocardial infarction: A Japanese noninvasive electrocardiographic risk stratification of sudden cardiac death (JANIES) substudy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021; 26: e12803. PMID: 32969113
271. 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. PMID: 10716476
272. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-241. PMID: 8272084
273. Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, et al. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003; 362: 125-126. PMID: 12867114
274. Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm* 2009; 6 Suppl: S36-S44. PMID: 19168396
275. Verrier RL, Klingenheben T, Malik M, et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility--consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1309-1324. PMID: 21920259
276. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, et al. ABCD Trial Investigators. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: Strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 471-479. PMID: 19195603
277. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, et al. MASTER Trial Investigators. 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. PMID: 18992649
278. Calò L, De Santo T, Nuccio F, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for cardiac death or ventricular tachyarrhythmic events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients: A meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16: 388-402. PMID: 22008495
279. Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF, et al. Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1256-1264. PMID: 22406384

280. Shizuta S, Ando K, Nobuyoshi M, et al. PREVENT-SCD Investigators. Prognostic utility of T-wave alternans in a real-world population of patients with left ventricular dysfunction: the PREVENT-SCD study. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 89-99. PMID: 21960418
281. 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. PMID: 18068035
282. Hoshida K, Miwa Y, Miyakoshi M, et al. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. *Circ J* 2013; 77: 432-438. PMID: 23059771
283. Merchant FM, Zheng H, Bigger T, et al. A combined anatomic and electrophysiologic substrate based approach for sudden cardiac death risk stratification. *Am Heart J* 2013; 166: 744-752. PMID: 24093856
284. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al. ALPHA Study Group Investigators. 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. PMID: 17980258
285. Quan XQ, Zhou HL, Ruan L, et al. Ability of ambulatory ECG-based T-wave alternans to modify risk assessment of cardiac events: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 198. PMID: 25528490
286. Lewek J, Ptaszynski P, Klingenheben T, et al. The clinical value of T-wave alternans derived from Holter monitoring. *Europace* 2017; 19: 529-534. PMID: 28339589
287. Tasic J, Zupan I. T-wave variability as a risk stratifier in patients with dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 Suppl: S155-S157. PMID: 19250082
288. Ribeiro AL, Rocha MO, Terranova P, et al. T-wave amplitude variability and the risk of death in Chagas disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 799-805. PMID: 21235679
289. Stojkovic S, Ristl R, Moser FT, et al. T-wave variability for the prediction of fast ventricular arrhythmias – prospective, observer-blind study. *Circ J* 2015; 79: 318-324. PMID: 25482297
290. Chevalier P, Burri H, Adeleine P, et al. Groupe d'Etude du Pronostic de l'Infarctus du Myocarde. QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: Results of a long-term follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 227-233. PMID: 12716101
291. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazquez R, et al. MUSIC Investigators. Prognostic value of QT/RR slope in predicting mortality in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 1066-1072. PMID: 18554200
292. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52-53. PMID: 713911
293. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484. PMID: 9482439
294. Vanninen E, Tuunainen A, Kansanen M, et al. Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes. *Clin Physiol* 1996; 16: 209-216. PMID: 8736709
295. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565-570. PMID: 12566367
296. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens Suppl* 1984; 2: S383-S385. PMID: 6599685
297. Voss A, Fischer C, Schroeder R, et al. Segmented Poincaré plot analysis for risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Methods Inf Med* 2010; 49: 511-515. PMID: 20526525
298. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, et al. DIAMOND Study Group. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 47-53. PMID: 10618303
299. Perkiömäki JS, Jokinen V, Tapanainen J, et al. Autonomic markers as predictors of nonfatal acute coronary events after myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13: 120-129. PMID: 18426437
300. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol* 2019; 38: 3. PMID: 30867063
301. 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. PMID: 10227219
302. Cygankiewicz I. Heart rate turbulence. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 56: 160-171. PMID: 24215748
303. Disertori M, Masè M, Rigoni M, et al. Heart rate turbulence is a powerful predictor of cardiac death and ventricular arrhythmias in postmyocardial infarction and heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004610. PMID: 27879279
304. Yamada S, Yoshihisa A, Sato Y, et al. Utility of heart rate turbulence and T-wave alternans to assess risk for readmission and cardiac death in hospitalized heart failure patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29: 1257-1264. PMID: 29777559
305. Verrier RL. Assessing risk for rehospitalization and cardiac death in patients with heart failure: Can the dynamic duo of heart rate turbulence and T-wave alternans help? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29: 1265-1267. PMID: 29882377
306. Miwa Y, Yoshino H, Hoshida K, et al. Risk stratification for serious arrhythmic events using nonsustained ventricular tachycardia and heart rate turbulence detected by 24-hour holter electrocardiograms in patients with left ventricular dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 17: 260-267. PMID: 22816545
307. Vanoli E, Adamson PB. Baroreflex sensitivity: Methods, mechanisms, and prognostic value. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 434-445. PMID: 7513871
308. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction (ATRAMI) Investigators. 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. PMID: 11319197
309. 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. PMID: 12932596
310. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 193-199. PMID: 19130988
311. Paleczny B, Olesińska-Mader M, Siennicka A, et al. Assessment of baroreflex sensitivity has no prognostic value in contemporary, optimally managed patients with mild-to-moderate heart failure with reduced ejection fraction: a retrospective analysis of 5-year survival. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 50-58. PMID: 30191647
312. La Rovere MT, Maestri R, Robbi E, et al. Comparison of the prognostic values of invasive and noninvasive assessments of baroreflex sensitivity in heart failure. *J Hypertens* 2011; 29: 1546-1552. PMID: 21666492
313. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1674-1681. PMID: 16714188
314. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1410-1419. PMID: 22851700
315. 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011. https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf
316. 日本人類遺伝学会. 次世代シークエンサーを用いた網羅的遺伝学的検査に関する提言. 2017. https://jshg.jp/wp-content/uploads/2017/11/237481cfae4fcef8280c77d95b574a97.pdf
317. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011; 8: 1308-1339. PMID: 21787999
318. Yamagata K, Horie M, Aiba T, et al. Genotype-phenotype correlation of *SCN5A* mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation* 2017; 135: 2255-2270. PMID: 28341781
319. Itoh H, Crotti L, Aiba T, et al. The genetics underlying acquired

long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J* 2016; 37: 1456-1464. PMID: 26715165
320. Asatryan B, Medeiros-Domingo A. Molecular and genetic insights into progressive cardiac conduction disease. *Europace* 2019; 21: 1145-1158. PMID: 31087102
321. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, et al. Clinical manifestations and long-term mortality in *Lamin A/C* mutation carriers from a Japanese Multicenter Registry. *Circ J* 2018; 82: 2707-2714. PMID: 30078822
322. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, et al. Gene-based risk stratification for cardiac disorders in *LMNA* mutation carriers. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10: e001603. PMID: 29237675
323. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, et al. Copy number variations of *SCN5A* in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1179-1188. PMID: 29574140
324. 吉永正夫, 泉田直己, 岩本眞理, 他. 器質的心疾患を認めない不整脈の学校生活管理指導ガイドライン（2013 年改訂版）. 日小循誌 2013; 29: 277-290.
325. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 Suppl: S498-S504. PMID: 10993420
326. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 compendium of physical activities: A second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1575-1581. PMID: 21681120
327. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1334-1359. PMID: 21694556
328. Manolis AS, Manolis AA. Exercise and Arrhythmias: A double-edged sword. *Pacing Clin Electrophysiol* 2016; 39: 748-762. PMID: 27120033
329. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU, et al. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *N Engl J Med* 2000; 343: 1355-1361. PMID: 11070099
330. Zipes DP, Link MS, Ackerman MJ, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 9: Arrhythmias and conduction defects: A scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2015; 132: e315-e325. PMID: 26621650
331. Guasch E, Mont L. Diagnosis, pathophysiology, and management of exercise-induced arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 88-101. PMID: 27830772
332. Corrado D, Drezner JA, D'Ascenzi F, et al. How to evaluate premature ventricular beats in the athlete: critical review and proposal of a diagnostic algorithm. *Br J Sports Med* 2020; 54: 1142-1148. PMID: 31481389
333. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, et al. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: The cardiovascular health study. *Circulation* 2008; 118: 800-807. PMID: 18678768
334. Zhu W, Shen Y, Zhou Q, et al. Association of physical fitness with the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2016; 39: 421-428. PMID: 27176230
335. Andersen K, Rasmussen F, Held C, et al. Exercise capacity and muscle strength and risk of vascular disease and arrhythmia in 1.1 million young Swedish men: cohort study. *BMJ* 2015; 351: h4543. PMID: 26378015
336. Giacomantonio NB, Bredin SS, Foulds HJ, et al. A systematic review of the health benefits of exercise rehabilitation in persons living with atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2013; 29: 483-491. PMID: 23200094
337. Myrstad M, Nystad W, Graff-Iversen S, et al. Effect of years of endurance exercise on risk of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 2014; 114: 1229-1233. PMID: 25169984
338. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (Writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-e354. PMID: 16908781
339. Keteyian SJ, Ehrman JK, Fuller B, et al. Exercise testing and exercise rehabilitation for patients with atrial fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019; 39: 65-72. PMID: 30801433
340. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2001-2002 年度合同研究班報告）: 心疾患患者の学校、職域、スポーツにおける運動許容基準に関するガイドライン. Circ J 2003; 67 Suppl IV: 1261-1308.
341. Johnson JN, Ackerman MJ. Return to play? Athletes with congenital long QT syndrome. *Br J Sports Med* 2013; 47: 28-33. PMID: 23193325
342. Aziz PF, Sweeten T, Vogel RL, et al. Sports participation in genotype positive children with long QT syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: 62-70. PMID: 26301263
343. Cheung CC, Laksman ZW, Mellor G, et al. Exercise and inherited arrhythmias. *Can J Cardiol* 2016; 32: 452-458. PMID: 26927864
344. 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. PMID: 10532503
345. Choi G, Kopplin LJ, Tester DJ, et al. Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2119-2124. PMID: 15466642
346. Heidbuchel H, Arbelo E, D'Ascenzi F, et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part 2: ventricular arrhythmias, channelopathies, and implantable defibrillators. *Europace* 2021; 23: 147-148. PMID: 32596731
347. Hammond-Haley M, Patel RS, Providência R, et al. Exercise restrictions for patients with inherited cardiac conditions: Current guidelines, challenges and limitations. *Int J Cardiol* 2016; 209: 234-241. PMID: 26897076
348. Ostby SA, Bos JM, Owen HJ, et al. Competitive sports participation in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A single center's early experience. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2: 253-262. PMID: 29766881
349. Prior D, La Gerche A. Exercise and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2020; 29: 547-555. PMID: 31964580
350. Heidbüchel 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. PMID: 12919770
351. Lie ØH, Dejgaard LA, Saberniak J, et al. Harmful effects of exercise intensity and exercise duration in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4: 744-753. PMID: 29929667
352. Wang W, Orgeron G, Tichnell C, et al. Impact of exercise restriction on arrhythmic risk among patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008843. PMID: 29909402
353. Sawant AC, Te Riele AS, Tichnell C, et al. Safety of American Heart Association-recommended minimum exercise for desmosomal mutation carriers. *Heart Rhythm* 2016; 13: 199-207. PMID: 26321091
354. Rossenbacker T, Carroll SJ, Liu H, et al. Novel pore mutation in SCN 5A manifests as a spectrum of phenotypes ranging from atrial flutter, conduction disease, and Brugada syndrome to sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2004; 1: 610-615. PMID: 15851228
355. Amin AS, de Groot EA, Ruijter JM, et al. Exercise-induced ECG changes in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 531-539. PMID: 19843921
356. Masrur S, Memon S, Thompson PD. Brugada syndrome, exercise, and exercise testing. *Clin Cardiol* 2015; 38: 323-326. PMID: 25955277
357. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: Results of a prospective, multinational registry. *Circulation* 2013; 127: 2021-2030. PMID: 23690453
358. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, et al. Safety of sports for athletes with implantable cardioverter-defibrillators: Long-term results of a prospective multinational registry. *Circulation* 2017; 135: 2310-2312. PMID: 28584032
359. Pandey A, Parashar A, Moore C, et al. Safety and efficacy of exercise training in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: A meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3: 117-126. PMID: 29759383
360. Steinhaus DA, Lubitz SA, Noseworthy PA, et al. Exercise interventions in patients with implantable cardioverter-defibrillators

and cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019; 39: 308-317. PMID: 31397767
361. Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, et al. Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972; 46: 5-13. PMID: 5039825
362. Jensen PN, Gronroos NN, Chen LY, et al. Incidence of and risk factors for sick sinus syndrome in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 531-538. PMID: 25104519
363. Daley WR, Kaczmarek RG. The epidemiology of cardiac pacemakers in the older US population. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1016-1019. PMID: 9706894
364. Anderson JB, Benson DW. Genetics of sick sinus syndrome. *Card Electrophysiol Clin* 2010; 2: 499-507. PMID: 21499520
365. Benson DW, Wang DW, Dyment M, et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (*SCN5A*). *J Clin Invest* 2003; 112: 1019-1028. PMID: 14523039
366. Hayashi H, Sumiyoshi M, Nakazato Y, et al. Brugada syndrome and sinus node dysfunction. *J Arrhythm* 2018; 34: 216-221. PMID: 29951135
367. Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, et al. Sinus node function in patients with Brugada-type ECG. *Circ J* 2004; 68: 473-476. PMID: 15118291
368. Sumiyoshi M, Nakazato Y, Tokano T, et al. Sinus node dysfunction concomitant with Brugada syndrome. *Circ J* 2005; 69: 946-950. PMID: 16041164
369. Lauer MS. Chronotropic incompetence: Ready for prime time. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 431-432. PMID: 15261943
370. Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: A long-term follow-up study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 24-29. PMID: 420459
371. Aste M, Brignole M. Syncope and paroxysmal atrioventricular block. *J Arrhythm* 2017; 33: 562-567. PMID: 29255501
372. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2019; 16: e128-e226. PMID: 30412778
373. Carroz P, Delay D, Girod G. Pseudo-pacemaker syndrome in a young woman with first-degree atrio-ventricular block. *Europace* 2010; 12: 594-596. PMID: 19946114
374. Inoue H, Fujiki A, Origasa H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107. PMID: 18691774
375. Akao M, Chun YH, Wada H, et al. Fushimi AF Registry Investigators. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey: The Fushimi AF Registry. *J Cardiol* 2013; 61: 260-266. PMID: 23403369
376. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739-745. PMID: 19249635
377. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 1501-1508. PMID: 21444879
378. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37-43. PMID: 22579043
379. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000102. PMID: 23537808
380. Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, et al. Development of a basic risk score for incident atrial fibrillation in a Japanese general population: The Suita Study. *Circ J* 2017; 81: 1580-1588. PMID: 28539563
381. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666. PMID: 9725923
382. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968. PMID: 7671380
383. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: Mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1: 62-73. PMID: 19808395
384. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962. PMID: 27567408
385. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, et al. Thirty-second gold standarddDefinition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: Analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11: e006274. PMID: 30002065
386. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: e275-e444. PMID: 28506916
387. Ikemura N, Spertus JA, Kimura T, et al. Cohort profile: patient characteristics and quality-of-life measurements for newly-referred patients with atrial fibrillation - Keio interhospital Cardiovascular Studies-atrial fibrillation (KiCS-AF). *BMJ Open* 2019; 9: e032746. PMID: 31857312
388. Esato M, Chun YH, An Y, et al. Clinical Impact of asymptomatic presentation status in patients with paroxysmal and sustained atrial fibrillation: The Fushimi AF Registry. *Chest* 2017; 152: 1266-1275. PMID: 28823813
389. Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr, et al. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 424-429. PMID: 11341078
390. Kohno R, Abe H, Oginosawa Y, et al. Reliability and characteristics of atrial tachyarrhythmias detection in dual chamber pacemakers. *Circ J* 2011; 75: 1090-1097. PMID: 21436592
391. Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, et al. ASSERT Steering Committee and Investigators. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: An analysis from ASSERT. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1241-1246. PMID: 22440154
392. Jaakkola J, Vasankari T, Virtanen R, et al. Reliability of pulse palpation in the detection of atrial fibrillation in an elderly population. *Scand J Prim Health Care* 2017; 35: 293-298. PMID: 28784027
393. Virtanen R, Kryssi V, Vasankari T, et al. Self-detection of atrial fibrillation in an aged population: the LietoAF Study. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 1437-1442. PMID: 23780517
394. Jaakkola J, Virtanen R, Vasankari T, et al. Self-detection of atrial fibrillation in an aged population: three-year follow-up of the LietoAF intervention study. *BMC Geriatr* 2017; 17: 218. PMID: 28915862
395. Cooke G, Doust J, Sanders S. Is pulse palpation helpful in detecting atrial fibrillation? A systematic review. *J Fam Pract* 2006; 55: 130-134. PMID: 16451780
396. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, et al. Screening to identify unknown atrial fibrillation: A systematic review. *Thromb Haemost* 2013; 110: 213-222. PMID: 23595785
397. Taggar JS, Coleman T, Lewis S, et al. Accuracy of methods for detecting an irregular pulse and suspected atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1330-1338. PMID: 26464292
398. Verberk WJ, Omboni S, Kollias A, et al. Screening for atrial fibrillation with automated blood pressure measurement: Research evidence and practice recommendations. *Int J Cardiol* 2016; 203: 465-473. PMID: 26547741
399. Kane SA, Blake JR, McArdle FJ, et al. Opportunistic detection of atrial fibrillation using blood pressure monitors: a systematic review. *Open Heart* 2016; 3: e000362. PMID: 27099760
400. Rozen G, Vaid J, Hosseini SM, et al. Diagnostic accuracy of a novel mobile phone application for the detection and monitoring of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2018; 121: 1187-1191. PMID: 29525063
401. Brasier N, Raichle CJ, Dörr M, et al. Detection of atrial fibrillation with a smartphone camera: first prospective, international, two-centre, clinical validation study (DETECT AF PRO). *Europace* 2019; 21: 41-47. PMID: 30085018
402. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor Heart Monitor to screen for atrial fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation* 2017; 136: 1784-1794. PMID: 28851729
403. Aizawa Y, Takatsuki S, Suenaga Y, et al. Diagnostic value of portable electrocardiogram (Cardiophone) in patients complaining of palpitation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2925-2927. PMID: 23643440
404. Ramkumar S, Nerlekar N, D'Souza D, et al. Atrial fibrillation

detection using single lead portable electrocardiographic monitoring: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018; 8: e024178. PMID: 30224404
405. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 873-876. PMID: 15766823
406. Kimura T, Aizawa Y, Kurata N, et al. Assessment of atrial fibrillation ablation outcomes with clinic ECG, monthly 24-h Holter ECG, and twice-daily telemonitoring ECG. *Heart Vessels* 2017; 32: 317-325. PMID: 27385021
407. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: Relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005; 112: 307-313. PMID: 16009793
408. Arya A, Piorkowski C, Sommer P, et al. Clinical implications of various follow up strategies after catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 458-462. PMID: 17437567
409. Dagres N, Kottkamp H, Piorkowski C, et al. Influence of the duration of Holter monitoring on the detection of arrhythmia recurrences after catheter ablation of atrial fibrillation: Implications for patient follow-up. *Int J Cardiol* 2010; 139: 305-306. PMID: 18990460
410. Nagashima K, Okumura Y, Yokoyama K, et al. REAL AF Study-Investigators. Comparison of continuous 24-h and 14-day monitoring for detection of otherwise unknown atrial fibrillation: a registry to identify Japanese concealed atrial fibrillation (REAL-AF)-based study. *Heart Vessels* 2020; 35: 689-698. PMID: 31696252
411. Kapa S, Epstein AE, Callans DJ, et al. Assessing arrhythmia burden after catheter ablation of atrial fibrillation using an implantable loop recorder: The ABACUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 875-881. PMID: 23577826
412. Kodani E, Kaneko T, Fujii H, et al. Prevalence and incidence of atrial fibrillation in the general population based on national health insurance special health checkups: TAMA MED Project-AF. *Circ J* 2019; 83: 524-531. PMID: 30643080
413. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over: The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-74. PMID: 16202350
414. Welton NJ, McAleenan A, Thom HH, et al. Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017; 21: 1-236. PMID: 28629510
415. Schnabel RB, Haeusler KG, Healey JS, et al. Searching for atrial fibrillation poststroke: A white paper of the AF-SCREEN international collaboration. *Circulation* 2019; 140: 1834-1850. PMID: 31765261
416. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace* 2009; 11: 860-885. PMID: 19531542
417. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, et al. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: Implications for stroke prevention. *Circulation* 2013; 127: 930-937. PMID: 23343564
418. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015; 131: 2176-2184. PMID: 25910800
419. Quinn FR, Gladstone D. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29: 28-35. PMID: 24281348
420. Pereira T, Tran N, Gadhoumi K, et al. Photoplethysmography based atrial fibrillation detection: a review. *NPJ Digit Med* 2020; 3: 3. PMID: 31934647
421. Jonas DE, Kahwati LC, Yun JDY, et al. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 2018; 320: 485-498. PMID: 30088015
422. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. ASSERT Investigators. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366: 120-129. PMID: 22236222
423. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39: 1407-1415. PMID: 29340587
424. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017; 38: 1339-1344. PMID: 28329139
425. Boriani G, Glotzer TV, Santini M, et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of > 10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur Heart J* 2014; 35: 508-516. PMID: 24334432
426. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options – a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2012; 14: 8-27. PMID: 21791573
427. Freedman B, Boriani G, Glotzer TV, et al. Management of atrial high-rate episodes detected by cardiac implanted electronic devices. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 701-714. PMID: 28682320
428. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467-2477. PMID: 24963566
429. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 377-387. PMID: 25748102
430. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016; 86: 261-269. PMID: 26683642
431. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, et al. Clinical applications of biomarkers in atrial fibrillation. *Am J Med* 2017; 130: 1351-1357. PMID: 28822701
432. Donal E, Lip GY, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 355-383. PMID: 26864186
433. Granada J, Uribe W, Chyou PH, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2242-2246. PMID: 11127467
434. Tunick PA, McElhinney L, Mitchell T, et al. The alternation between atrial flutter and atrial fibrillation. *Chest* 1992; 101: 34-36. PMID: 1729105
435. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, et al. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. *Heart* 2001; 85: 424-429. PMID: 11250970
436. Shah DC, Jaïs P, Haïssaguerre M, et al. Three-dimensional mapping of the common atrial flutter circuit in the right atrium. *Circulation* 1997; 96: 3904-3912. PMID: 9403614
437. Bun SS, Latcu DG, Marchlinski F, et al. Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J* 2015; 36: 2356-2363. PMID: 25838435
438. Kawabata M, Hirao K, Higuchi K, et al. Clinical and electrophysiological characteristics of patients having atrial flutter with 1:1 atrioventricular conduction. *Europace* 2008; 10: 284-288. PMID: 18258806
439. Saoudi N, Nair M, Abdelazziz A, et al. Electrocardiographic patterns and results of radiofrequency catheter ablation of clockwise type I atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 931-942. PMID: 8894935
440. Heidbüchel H, Jackman WM. Characterization of subforms of AV nodal reentrant tachycardia. *Europace* 2004; 6: 316-329. PMID: 15172656
441. Nakagawa H, Jackman WM. Catheter ablation of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 2007; 116: 2465-2478. PMID: 18025404
442. Wilber DJ, Packer, DL, Stevenson WG. Catheter ablation of cardiac arrhythmias: basic concepts and clinical applications, 3rd edn. Blackwell Publishing, 2008.
443. Maruyama M, Uetake S, Miyauchi Y, et al. Analyses of the mode of termination during diagnostic ventricular pacing to differentiate the mechanisms of supraventricular tachycardias. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3: 1252-1261. PMID: 29759621
444. Katritsis DG, Josephson ME. Classification of electrophysiological types of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a reappraisal. *Europace* 2013; 15: 1231-1240. PMID: 23612728
445. Hirao K, Otomo K, Wang X, et al. Para-Hisian pacing. A new

method for differentiating retrograde conduction over an accessory AV pathway from conduction over the AV node. *Circulation* 1996; 94: 1027-1035. PMID: 8790042
446. Castellanos A, Myerburg RJ. The wide electrophysiologic spectrum of tachycardias having R-P intervals longer than the P-R intervals. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10: 1382-1384. PMID: 2446285
447. Kaneko Y, Naito S, Okishige K, et al. Atypical fast-slow atrioventricular nodal reentrant tachycardia incorporating a "superior" slow pathway: A distinct supraventricular tachyarrhythmia. *Circulation* 2016; 133: 114-123. PMID: 26541829
448. Wolff L, Parkinson J, White PD. Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. 1930. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2006; 11: 340-353. PMID: 17040283
449. Obeyesekere MN, Leong-Sit P, Massel D, et al. Risk of arrhythmia and sudden death in patients with asymptomatic preexcitation: A meta-analysis. *Circulation* 2012; 125: 2308-2315. PMID: 22532593
450. Rosenbaum FF, Hecht HH, Wilson FN, et al. The potential variations of the thorax and the esophagus in anomalous atrioventricular excitation (Wolff-Parkinson-White syndrome). *Am Heart J* 1945; 29: 281-326.
451. Ueda H, Nameki C, Saruta H, et al. Further studies on the W.P.W. Syndrome (pre-excitation syndrome) with special reference to the intracardiac and esophageal lead. *Jpn Circ J* 1957; 21: 361-375.
452. Arruda MS, McClelland JH, Wang X, et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying accessory pathway ablation site in Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 2-12. PMID: 9475572
453. Wackel P, Irving C, Webber S, et al. Risk stratification in Wolff-Parkinson-White syndrome: The correlation between noninvasive and invasive testing in pediatric patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: 1451-1457. PMID: 22978820
454. Tada H, Naito S, Nogami A, et al. Successful catheter ablation of an anteroseptal accessory pathway from the noncoronary sinus of Valsalva. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 544-546. PMID: 12776875
455. Milstein S, Dunnigan A, Tang C, et al. Right atrial appendage to right ventricle accessory atrioventricular connection: A case report. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1877-1880. PMID: 9249846
456. Goya M, Takahashi A, Nakagawa H, et al. A case of catheter ablation of accessory atrioventricular connection between the right atrial appendage and right ventricle guided by a three-dimensional electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1112-1118. PMID: 10466493
457. McClelland JH, Wang X, Beckman KJ, et al. Radiofrequency catheter ablation of right atriofascicular (Mahaim) accessory pathways guided by accessory pathway activation potentials. *Circulation* 1994; 89: 2655-2666. PMID: 8205678
458. Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, et al. Adenosine-sensitive atrial reentrant tachycardia originating from the atrioventricular nodal transitional area. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 854-864. PMID: 9261711
459. Viskin S, Fish R, Glick A, et al. The adenosine triphosphate test: A bedside diagnostic tool for identifying the mechanism of supraventricular tachycardia in patients with palpitations. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 173-177. PMID: 11451269
460. Garratt CJ, Antoniou A, Griffith MJ, et al. Use of intravenous adenosine in sinus rhythm as a diagnostic test for latent preexcitation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 868-873. PMID: 2321537
461. Yamabe H, Okumura K, Koyama J, et al. Demonstration of anatomic reentrant circuit in verapamil-sensitive atrial tachycardia originating from the atrioventricular annulus other than the vicinity of the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1822-1828. PMID: 24837259
462. Goya M, Iesaka Y, Takahashi A, et al. Radiofrequency catheter ablation for sinoatrial node reentrant tachycardia: Electrophysiologic features of ablation sites. *Jpn Circ J* 1999; 63: 177-183. PMID: 10201618
463. Ouyang F, Ma J, Ho SY, et al. Focal atrial tachycardia originating from the non-coronary aortic sinus: Electrophysiological characteristics and catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 122-131. PMID: 16814658
464. Yamabe H, Okumura K, Morihisa K, et al. Demonstration of anatomical reentrant tachycardia circuit in verapamil-sensitive atrial tachycardia originating from the vicinity of the atrioventricular node. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1475-1483. PMID: 22583842
465. Chen SA, Tai CT, Chiang CE, et al. Focal atrial tachycardia: Reanalysis of the clinical and electrophysiologic characteristics and prediction of successful radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 355-365. PMID: 9581952
466. Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1994; 90: 1262-1278. PMID: 8087935
467. Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani HM, et al. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: Development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1010-1017. PMID: 16949495
468. Suenari K, Lin YJ, Chang SL, et al. Lead aVL P-wave polarity: Insight from mapping and ablation of atrial arrhythmia initiated from superior vena cava. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: e100-e101. PMID: 20345627
469. Tang CW, Scheinman MM, Van Hare GF, et al. Use of P wave configuration during atrial tachycardia to predict site of origin. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1315-1324. PMID: 7594049
470. Katritsis DG, Josephson ME. Differential diagnosis of regular, narrow-QRS tachycardias. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1667-1676. PMID: 25828600
471. Gomes JA, Hariman RJ, Kang PS, et al. Sustained symptomatic sinus node reentrant tachycardia: Incidence, clinical significance, electrophysiologic observations and the effects of antiarrhythmic agents. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 45-57. PMID: 3964808
472. Lee V, Hemingway H, Harb R, et al. The prognostic significance of premature ventricular complexes in adults without clinically apparent heart disease: a meta-analysis and systematic review. *Heart* 2012; 98: 1290-1298. PMID: 22781425
473. von Rotz M, Aeschbacher S, Bossard M, et al. Risk factors for premature ventricular contractions in young and healthy adults. *Heart* 2017; 103: 702-707. PMID: 27798051
474. Lee AKY, Andrade J, Hawkins NM, et al. Outcomes of untreated frequent premature ventricular complexes with normal left ventricular function. *Heart* 2019; 105: 1408-1413. PMID: 31142596
475. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, et al. Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 101-109. PMID: 26160626
476. Haïssaguerre M, Shoda M, Jaïs P, et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 962-967. PMID: 12186801
477. Komatsu Y, Hocini M, Nogami A, et al. Catheter ablation of refractory ventricular fibrillation storm after myocardial infarction. *Circulation* 2019; 139: 2315-2325. PMID: 30929474
478. 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. PMID: 9808601
479. 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. PMID: 3788801
480. 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: 312-322. PMID: 8093865
481. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. 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. PMID: 15152060
482. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, et al. Vasodilator-Heart Failure Trials. Mechanism of death in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 Suppl: VI24-VI31. PMID: 8500236
483. 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. PMID: 7539890
484. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-498. PMID: 7914611
485. Teerlink JR, Jalaluddin M, Anderson S, et al. PROMISE

(Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators. Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. *Circulation* 2000; 101: 40-46. PMID: 10618302
486. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 28-38. PMID: 28017348
487. Piers SR, Tao Q, van Huls van Taxis CF, et al. Contrast-enhanced MRI-derived scar patterns and associated ventricular tachycardias in nonischemic cardiomyopathy: Implications for the ablation strategy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 875-883. PMID: 24036134
488. Hilfiker G, Schoenenberger AW, Erne P, et al. Utility of electrophysiological studies to predict arrhythmic events. *World J Cardiol* 2015; 7: 344-350. PMID: 26131339
489. Brugada P, Brugada J, Mont L, et al. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation* 1991; 83: 1649-1659. PMID: 2022022
490. Steinman RT, Herrera C, Schuger CD, et al. Wide QRS tachycardia in the conscious adult. Ventricular tachycardia is the most frequent cause. *JAMA* 1989; 261: 1013-1016. PMID: 2915409
491. Chinushi M, Aizawa Y, Takahashi K, et al. Radiofrequency catheter ablation for idiopathic right ventricular tachycardia with special reference to morphological variation and long-term outcome. *Heart* 1997; 78: 255-261. PMID: 9391287
492. Nogami A, Naito S, Tada H, et al. Demonstration of diastolic and presystolic Purkinje potentials as critical potentials in a macroreentry circuit of verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 811-823. PMID: 10987604
493. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2328-2344. PMID: 31072578
494. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995; 91: 2195-2203. PMID: 7697849
495. Siebels J, Kuck KH. Implantable cardioverter defibrillator compared with antiarrhythmic drug treatment in cardiac arrest survivors (the Cardiac Arrest Study Hamburg). *Am Heart J* 1994; 127: 1139-1144. PMID: 8160593
496. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Investigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-2078. PMID: 11102258
497. 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. PMID: 16952926
498. 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. PMID: 8962550
499. Naruse Y, Tada H, Harimura Y, et al. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 506-513. PMID: 22534250
500. Naruse Y, Nogami A, Harimura Y, et al. Difference in the clinical characteristics of ventricular fibrillation occurrence in the early phase of an acute myocardial infarction between patients with and without J waves. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 872-878. PMID: 25895076
501. 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. PMID: 10725290
502. 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. PMID: 10942742
503. Selvanayagam JB, Hartshorne T, Billot L, et al. Cardiovascular magnetic resonance-GUIDEd management of mild to moderate left ventricular systolic dysfunction (CMR GUIDE): Study protocol for a randomized controlled trial. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017; 22: e12420. PMID: 28117536
504. Gardner MJ, Montague TJ, Armstrong CS, et al. Vulnerability to ventricular arrhythmia: assessment by mapping of body surface potential. *Circulation* 1986; 73: 684-692. PMID: 3948371
505. Weismüller P, Abraham-Fuchs K, Killmann R, et al. Magnetocardiography: Three-dimensional localization of the origin of ventricular late fields in the signal averaged magnetocardiogram in patients with ventricular late potentials. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl E: 61-68. PMID: 8223757
506. On K, Watanabe S, Yamada S, et al. Integral value of JT interval in magnetocardiography is sensitive to coronary stenosis and improves soon after coronary revascularization. *Circ J* 2007; 71: 1586-1592. PMID: 17895556
507. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292: 2874-2879. PMID: 15598919
508. 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. PMID: 14623812
509. Das MK, Maskoun W, Shen C, et al. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2010; 7: 74-80. PMID: 20129288
510. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 250-258. PMID: 24363358
511. Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: Results from nationwide surveys. *Circ J* 2002; 66: 323-336. PMID: 11954944
512. 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. PMID: 7196685
513. McKenna WJ, England D, Doi YL, et al. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy. I: Influence on prognosis. *Br Heart J* 1981; 46: 168-172. PMID: 7196768
514. Stewart JT, McKenna WJ. Arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991; 2: 516-524.
515. Weng Z, Yao J, Chan RH, et al. Prognostic value of LGE-CMR in HCM: A meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1392-1402. PMID: 27450876
516. Kuck KH, Kunze KP, Schlüter 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. PMID: 3280318
517. Zhu DW, Sun H, Hill R, et al. The value of electrophysiology study and prophylactic implantation of cardioverter defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 299-302. PMID: 9474693
518. Wada Y, Aiba T, Matsuyama TA, et al. Clinical and pathological impact of tissue fibrosis on lethal arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy patients with impaired systolic function. *Circ J* 2015; 79: 1733-1741. PMID: 26016925
519. 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. PMID: 8375420
520. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018; 138: e272-e391. PMID: 29084731
521. 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. PMID: 9350942
522. 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. PMID: 14745146
523. Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, et al. Ventricular tachycardia late after repair of congenital heart disease: efficacy of combination therapy with radiofrequency catheter ablation and class III antiarrhythmic agents and long-term outcome. *J Electrocardiol* 2006; 39: 219-224. PMID: 16580423
524. 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. PMID: 12427422
525. Harrison DA, Harris L, Siu SC, et al. Sustained ventricular tachycardia in adult patients late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1368-1373. PMID: 9350941
526. Knauth AL, Gauvreau K, Powell AJ, et al. Ventricular size and function assessed by cardiac MRI predict major adverse clinical outcomes late after tetralogy of Fallot repair. *Heart* 2008; 94: 211-216. PMID: 17135219
527. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Value of programmed ventricular stimulation after tetralogy of fallot repair: A multicenter study. *Circulation* 2004; 109: 1994-2000. PMID: 15051640
528. Xiao L, Koopmann TT, Ördög B, et al. Unique cardiac Purkinje fiber transient outward current β-subunit composition: A potential molecular link to idiopathic ventricular fibrillation. *Circ Res* 2013; 112: 1310-1322. PMID: 23532596
529. 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. PMID: 8281648
530. Alders M, Koopmann TT, Christiaans I, et al. Haplotype-sharing analysis implicates chromosome 7q36 harboring *DPP6* in familial idiopathic ventricular fibrillation. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 468-476. PMID: 19285295
531. Koizumi A, Sasano T, Kimura W, et al. Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, *IRX3*, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 2016; 37: 1469-1475. PMID: 26429810
532. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, et al. A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca^{2+} release and short-coupled torsades de pointes ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* 2017; 14: 98-107. PMID: 27756708
533. Kajiyama T, Miyazawa K, Kondo Y, et al. SCN5A mutation and a short coupled variant of Torsades de Pointes originating from the right ventricle: A case report. *J Cardiol Cases* 2020; 21: 104-105. PMID: 32153684
534. Herman AR, Cheung C, Gerull B, et al. Outcome of apparently unexplained cardiac arrest: Results from investigation and follow-up of the Prospective Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003619. PMID: 26783233
535. Visser M, van der Heijden JF, Doevendans PA, et al. Idiopathic ventricular fibrillation: The struggle for definition, diagnosis, and follow-up. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003817. PMID: 27103090
536. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V, et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry (CASPER). *Circulation* 2009; 120: 278-285. PMID: 19597050
537. Jiménez-Jáimez J, Peinado R, Grima EZ, et al. Diagnostic approach to unexplained cardiac arrest (from the FIVI-Gen Study). *Am J Cardiol* 2015; 116: 894-899. PMID: 26189708
538. Deif B, Roberts JD. Diagnostic evaluation and arrhythmia mechanisms in survivors of unexplained cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019; 42: 1320-1330. PMID: 31411341
539. Conte G, Caputo ML, Regoli F, et al. True idiopathic ventricular fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest survivors in the Swiss Canton Ticino: prevalence, clinical features, and long-term follow-up. *Europace* 2017; 19: 259-266. PMID: 28175278
540. Waldmann V, Bougouin W, Karam N, et al. Paris-SDEC investigators. Characteristics and clinical assessment of unexplained sudden cardiac arrest in the real-world setting: focus on idiopathic ventricular fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1981-1987. PMID: 29566157
541. Vittoria Matassini M, Krahn AD, Gardner M, et al. Evolution of clinical diagnosis in patients presenting with unexplained cardiac arrest or syncope due to polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2014; 11: 274-281. PMID: 24239842
542. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, et al. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation* 2016; 134: 872-882. PMID: 27566755
543. Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, et al. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 1405-1411. PMID: 15321698
544. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, et al. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2052-2062. PMID: 19926013
545. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of β-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-623. PMID: 10673253
546. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ 1 gene. *Circulation* 2007; 115: 2481-2489. PMID: 17470695
547. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, et al. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with β -blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100: 2431-2436. PMID: 10595956
548. Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, et al. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1352-1358. PMID: 25257637
549. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am Heart J* 1985; 109: 399-411. PMID: 3966369
550. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation* 1993; 88: 782-784. PMID: 8339437
551. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med* 2006; 259: 39-47. PMID: 16336512
552. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 2011; 124: 2181-2184. PMID: 22083145
553. 日本循環器学会 / 日本小児循環器学会. 学校心臓検診のガイドライン（2016 年版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2016_sumitomo_h.pdf
554. Shimizu W, Kamakura S, Arakaki Y, et al. T wave alternans in idiopathic long-QT syndrome: Insight from body surface mapping. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1130-1133. PMID: 8823845
555. 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. PMID: 13435203
556. Vincent GM, Jaiswal D, Timothy KW. Effects of exercise on heart rate, QT, QTc and QT/QS2 in the Romano-Ward inherited long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1991; 68: 498-503. PMID: 1872278
557. Swan H, Toivonen L, Viitasalo M. Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 1998; 19: 508-513. PMID: 9568456
558. Chattha IS, Sy RW, Yee R, et al. Utility of the recovery electrocardiogram after exercise: a novel indicator for the diagnosis and genotyping of long QT syndrome? *Heart Rhythm* 2010; 7: 906-911. PMID: 20226272
559. Sy RW, van der Werf C, Chattha IS, et al. Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation* 2011; 124: 2187-2194. PMID: 22042885
560. Laksman ZW, Hamilton RM, Chockalingam P, et al. Mutation location effect on severity of phenotype during exercise testing in type 1 long-QT syndrome: Impact of transmembrane and C-loop location. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 1015-1020. PMID: 23691991
561. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, et al. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT 1 and LQT 2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation* 2003; 107: 838-844. PMID: 12591753
562. Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ. The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1698-1704. PMID: 21699858
563. Krahn AD, Klein GJ, Yee R. Hysteresis of the RT interval with exercise: A new marker for the long-QT syndrome? *Circulation* 1997; 96: 1551-1556. PMID: 9315546
564. Andrsova I, Novotny T, Kadlecova J, et al. Clinical characteristics of 30 Czech families with long QT syndrome and *KCNQ 1* and *KCNH 2* gene mutations: importance of exercise testing. *J Electrocardiol* 2012; 45: 746-751. PMID: 22727609
565. Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT 1, LQT 2, and LQT 3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 1: 276-283. PMID: 15851169
566. Shimizu W. Update of diagnosis and management of inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 2013; 77: 2867-2872. PMID: 24200848
567. 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.

PMID: 11136691
568. Khositseth A, Tester DJ, Will ML, et al. Identification of a common genetic substrate underlying postpartum cardiac events in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 1: 60-64. PMID: 15851119
569. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, et al. Arrhythmia risk and β-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart* 2017; 103: 1374-1379. PMID: 28292826
570. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrythmias of the pediatric age. II. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. (Presentation of 1st case in Italian pediatric literature). [Article in Italian] *Clin Pediatr (Bologna)* 1963; 45: 656-683. PMID: 14158288
571. Romano C. Congenital cardiac arrhythmia. *Lancet* 1965; 285: 658-659. PMID: 14255231
572. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964; 54: 103-106. PMID: 14136838
573. Crotti L, Johnson CN, Graf E, et al. Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation* 2013; 127: 1009-1017. PMID: 23388215
574. Reed GJ, Boczek NJ, Etheridge SP, et al. *CALM3* mutation associated with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2015; 12: 419-422. PMID: 25460178
575. Altmann HM, Tester DJ, Will ML, et al. Homozygous/compound heterozygous triadin mutations associated with autosomal-recessive long-QT syndrome and pediatric sudden cardiac arrest: Elucidation of the triadin knockout syndrome. *Circulation* 2015; 131: 2051-2060. PMID: 25922419
576. Devalla HD, Gélinas R, Aburawi EH, et al. *TECRL*, a new life-threatening inherited arrhythmia gene associated with overlapping clinical features of both LQTS and CPVT. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 1390-1408. PMID: 27861123
577. Tester DJ, Ackerman MJ. Genetics of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Bonow RO, Braunwald E et al. Braunwald's heart disease: A text book of cardiovascular medicine. Elsevier, 2018.
578. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: A new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99-102. PMID: 11173780
579. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: Proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 802-812. PMID: 21310316
580. Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, et al. Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1183-1191. PMID: 23375927
581. Bjerregaard P. Proposed diagnostic criteria for short QT syndrome are badly founded. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 549-550. PMID: 21777756
582. Bjerregaard P. Diagnosis and management of short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1261-1267. PMID: 29501667
583. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N, et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1300-1308. PMID: 24291113
584. Thorsen K, Dam VS, Kjaer-Sorensen K, et al. Loss-of-activity-mutation in the cardiac chloride-bicarbonate exchanger AE3 causes short QT syndrome. *Nat Commun* 2017; 8: 1696. PMID: 29167417
585. 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. PMID: 1309182
586. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, et al. Prevalence of the brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol* 2000; 86: 91-94. PMID: 10867101
587. Junttila MJ, Raatikainen MJ, Karjalainen J, et al. Prevalence and prognosis of subjects with Brugada-type ECG pattern in a young and middle-aged Finnish population. *Eur Heart J* 2004; 25: 874-878. PMID: 15140536
588. Gallagher MM, Forleo GB, Behr ER, et al. Prevalence and significance of Brugada-type ECG in 12,012 apparently healthy European subjects. *Int J Cardiol* 2008; 130: 44-48. PMID: 18054807
589. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 771-774. PMID: 11527631
590. 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. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1916-1920. PMID: 11401132
591. Sakabe M, Fujiki A, Tani M, et al. Proportion and prognosis of healthy people with coved or saddle-back type ST segment elevation in the right precordial leads during 10 years follow-up. *Eur Heart J* 2003; 24: 1488-1493. PMID: 12919772
592. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Study group on the molecular basis of arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2002; 23: 1648-1654. PMID: 12448445
593. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021; 18: e1-e50. PMID: 33091602
594. 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. PMID: 16836706
595. Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J* 2017; 38: 1756-1763. PMID: 28379344
596. Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, et al. Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: Multicenter study in Japan. *Heart Rhythm* 2013; 10: 533-539. PMID: 23274366
597. Nakano Y, Shimizu W, Ogi H, et al. A spontaneous Type 1 electrocardiogram pattern in lead V_2 is an independent predictor of ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* 2010; 12: 410-416. PMID: 20123697
598. Okamura H, Kamakura T, Morita H, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest: Prognostic value of combined risk factors. *Circ J* 2015; 79: 310-317. PMID: 25428522
599. 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. PMID: 18838563
600. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, et al. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: Combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2131-2138. PMID: 24703917
601. Morita H, Watanabe A, Morimoto Y, et al. Distribution and prognostic significance of fragmented QRS in patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e004765. PMID: 28314845
602. Asada S, Morita H, Watanabe A, et al. Indication and prognostic significance of programmed ventricular stimulation in asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Europace* 2020; 22: 972-979. PMID: 32167564
603. Kawata H, Morita H, Yamada Y, et al. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: A novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1161-1168. PMID: 23587501
604. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, et al. Electrical storm in patients with brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 1122-1128. PMID: 25221333
605. Calò L, Giustetto C, Martino A, et al. A New Electrocardiographic marker of sudden death in Brugada syndrome: The S-wave in lead I. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1427-1440. PMID: 27012403
606. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1009-1012. PMID: 17675073
607. Atarashi H, Ogawa S. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J* 2003; 67: 8-10. PMID: 12520143
608. Kawazoe H, Nakano Y, Ochi H, et al. Risk stratification of ventricular fibrillation in Brugada syndrome using noninvasive scoring methods. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1947-1954. PMID: 27424075
609. Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, et al. Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circ J* 2011; 75: 844-851. PMID: 21343656
610. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bárzaga F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1828-1834. PMID:

16682308
611. Maury P, Sacher F, Gourraud JB, et al. Increased Tpeak-Tend interval is highly and independently related to arrhythmic events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2015; 12: 2469-2476. PMID: 26209263
612. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, et al. Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome: Multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1244-1251. PMID: 17900255
613. Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 45-51. PMID: 15673386
614. Ikeda T, Takami M, Sugi K, et al. Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 396-403. PMID: 16255748
615. Huang Z, Patel C, Li W, et al. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: A prospective study. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1156-1162. PMID: 19632627
616. Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome: Analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 705-711. PMID: 16836663
617. 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. PMID: 12848811
618. Nakazawa K, Sakurai T, Takagi A, et al. Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome. *Circ J* 2003; 67: 511-514. PMID: 12808268
619. Nishizaki M, Sakurada H, Ashikaga T, et al. Effects of glucose-induced insulin secretion on ST segment elevation in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 243-249. PMID: 12716104
620. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999; 20: 465-470. PMID: 10213350
621. Nomura M, Nada T, Endo J, et al. Brugada syndrome associated with an autonomic disorder. *Heart* 1998; 80: 194-196. PMID: 9813569
622. Krittayaphong R, Veerakul G, Nademanee K, et al. Heart rate variability in patients with Brugada syndrome in Thailand. *Eur Heart J* 2003; 24: 1771-1778. PMID: 14522573
623. Morita H, Morita ST, Nagase S, et al. Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1624-1631. PMID: 14607450
624. Tada T, Kusano KF, Nagase S, et al. Clinical significance of macroscopic T-wave alternans after sodium channel blocker administration in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 56-61. PMID: 17916151
625. Uchimura-Makita Y, Nakano Y, Tokuyama T, et al. Time-domain T-wave alternans is strongly associated with a history of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 1021-1027. PMID: 24761970
626. Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, et al. Utility of T-wave alternans during night time as a predictor for ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Vessels* 2016; 31: 947-956. PMID: 25989739
627. Sakamoto S, Takagi M, Kakihara J, et al. The utility of T-wave alternans during the morning in the summer for the risk stratification of patients with Brugada syndrome. *Heart Vessels* 2017; 32: 341-351. PMID: 27480879
628. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, et al. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm* 2012; 9: 242-248. PMID: 21939629
629. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: A pooled analysis. *Circulation* 2016; 133: 622-630. PMID: 26797467
630. Sommariva E, Pappone C, Martinelli Boneschi F, et al. Genetics can contribute to the prognosis of Brugada syndrome: a pilot model for risk stratification. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 911-917. PMID: 23321620
631. Osborn JJ. Experimental hypothermia: Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol* 1953; 175: 389-398. PMID: 13114420
632. Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. *Am Heart J* 1993; 126: 1473-1474. PMID: 8249808
633. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2016-2023. PMID: 18463377
634. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, et al. Early repolarization: Electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011; 123: 2666-2673. PMID: 21632493
635. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361: 2529-2537. PMID: 19917913
636. Nam GB, Ko KH, Kim J, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2010; 31: 330-339. PMID: 19880418
637. Sinner MF, Reinhard W, Müller M, et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: A population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med* 2010; 7: e1000314. PMID: 20668657
638. Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, et al. The early repolarization pattern in the general population: Clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2284-2289. PMID: 21600720
639. Olson KA, Viera AJ, Soliman EZ, et al. Long-term prognosis associated with J-point elevation in a large middle-aged biracial cohort: the ARIC study. *Eur Heart J* 2011; 32: 3098-3106. PMID: 21785106
640. Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A, et al. Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2011; 123: 2931-2937. PMID: 21646495
641. Rosso R, Glikson E, Belhassen B, et al. Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization": The value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm* 2012; 9: 225-229. PMID: 21914497
642. Merchant FM, Noseworthy PA, Weiner RB, et al. Ability of terminal QRS notching to distinguish benign from malignant electrocardiographic forms of early repolarization. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1402-1406. PMID: 19892058
643. Cappato R, Furlanello F, Giovinazzo V, et al. J wave, QRS slurring, and ST elevation in athletes with cardiac arrest in the absence of heart disease: Marker of risk or innocent bystander? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 305-311. PMID: 20511538
644. Abe A, Ikeda T, Tsukada T, et al. Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: Insights into alternative pathophysiology and risk stratification. *Heart Rhythm* 2010; 7: 675-682. PMID: 20189495
645. Lellouche N, Sacher F, Jorrot P, et al. Sudden cardiac arrest: ECG repolarization after resuscitation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 131-136. PMID: 20731741
646. Nunn LM, Bhar-Amato J, Lowe MD, et al. Prevalence of J-point elevation in sudden arrhythmic death syndrome families. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 286-290. PMID: 21737021
647. Derval N, Simpson CS, Birnie DH, et al. Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: Cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 722-728. PMID: 21816308
648. Junttila MJ, Sager SJ, Freiser M, et al. Inferolateral early repolarization in athletes. *J Interv Card Electrophysiol* 2011; 31: 33-38. PMID: 21161572
649. Macfarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, et al. The early repolarization pattern: A consensus paper. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 470-477. PMID: 26205599
650. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, et al. Significance of coronary artery spasm diagnosis in patients with early repolarization syndrome. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e007942. PMID: 29436392
651. Mahida S, Derval N, Sacher F, et al. Role of electrophysiological studies in predicting risk of ventricular arrhythmia in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 151-159. PMID: 25593056
652. Kamakura T, Kawata H, Nakajima I, et al. Significance of non-type 1 anterior early repolarization in patients with inferolateral early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1610-1618. PMID: 23850930
653. Soliman EZ, Elsalam MA, Li Y. Early repolarization and

markers of ventricular arrhythmogenesis in patients referred to ambulatory 24-hour ECG recording. *Int J Cardiol* 2012; 160: 175-180. PMID: 21549435
654. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512-1519. PMID: 7867192
655. Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; 89: 66-70. PMID: 12482795
656. Lieve KV, van der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ J* 2016; 80: 1285-1291. PMID: 27180891
657. Roston TM, Vinocur JM, Maginot KR, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: Analysis of therapeutic strategies and outcomes from an international multicenter registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 633-642. PMID: 25713214
658. Napolitano C, Priori SG, Bloise R. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. In: GeneReviews® [Internet]. University of Washington, 2004. PMID: 20301466
659. 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. PMID: 17556193
660. Leinonen JT, Crotti L, Djupsjöbacka A, et al. The genetics underlying idiopathic ventricular fibrillation: A special role for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia? *Int J Cardiol* 2018; 250: 139-145. PMID: 29032884
661. Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, et al. Differential diagnosis between catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT syndrome Type 1: Modified Schwartz score. *Circ J* 2018; 82: 2269-2276. PMID: 29925740
662. van der Werf C, Nederend I, Hofman N, et al. Familial evaluation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Disease penetrance and expression in cardiac ryanodine receptor mutation-carrying relatives. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 748-756. PMID: 22787013
663. Postma AV, Denjoy I, Kamblock J, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR 2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet* 2005; 42: 863-870. PMID: 16272262
664. Butters A, Isbister JC, Medi C, et al. Epidemiology and clinical characteristics of atrial fibrillation in patients with inherited heart diseases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31: 465-473. PMID: 31930598
665. 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. PMID: 17895559
666. Imberti JF, Underwood K, Mazzanti A, et al. Clinical challenges in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Lung Circ* 2016; 25: 777-783. PMID: 26948768
667. Blich M, Marai I, Suleiman M, et al. Electrocardiographic comparison of ventricular premature complexes during exercise test in patients with CPVT and healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38: 398-402. PMID: 25627675
668. Swan H, Piippo K, Viitasalo M, et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q 42-q 43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 2035-2042. PMID: 10588221
669. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74. PMID: 12093772
670. Hayashi M, Denjoy I, Hayashi M, et al. The role of stress test for predicting genetic mutations and future cardiac events in asymptomatic relatives of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia probands. *Europace* 2012; 14: 1344-1351. PMID: 22383456
671. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, et al. Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace* 2018; 20: 1675-1682. PMID: 29309601
672. Marjamaa A, Hiippala A, Arrhenius B, et al. Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 194-199. PMID: 21954897
673. Priori SG, Chen SR. Inherited dysfunction of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} handling and arrhythmogenesis. *Circ Res* 2011; 108: 871-883. PMID: 21454795
674. 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 1p 13-21. *Circulation* 2001; 103: 2822-2827. PMID: 11401939
675. Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvin A, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 2759-2767. PMID: 22422768
676. Ng K, Titus EW, Lieve KV, et al. An international multicenter evaluation of inheritance patterns, arrhythmic risks, and underlying mechanisms of *CASQ 2*-catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2020; 142: 932-947. PMID: 32693635
677. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res* 2017; 121: 784-802. PMID: 28912183
678. Peters S. Advances in the diagnostic management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2006; 113: 4-11. PMID: 16737750
679. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart* 2021 Jul 13. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316944 PMID: 34257076
680. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019; 16: e301-e372. PMID: 31078652
681. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol* 2020; 319: 106-114. PMID: 32561223
682. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J* 2020; 41: 1414-1429. PMID: 31637441
683. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al. Impact of the T-wave characteristics on distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from healthy children. *Int J Cardiol* 2021; 323: 168-174. PMID: 32877757
684. Wada Y, Ohno S, Aiba T, et al. Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Mol Genet Genomic Med* 2017; 5: 639-651. PMID: 29178656
685. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1290-1297. PMID: 23871885
686. Te Riele ASJM, James CA, Sawant AC, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in the pediatric population: Clinical characterization and comparison with adult-onset disease. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; 1: 551-560. PMID: 29759408
687. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA 3rd, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015; 36: 1735-1743. PMID: 25896080
688. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1337-1344. PMID: 25319773
689. Sawant AC, Bhonsale A, te Riele AS, et al. Exercise has a disproportionate role in the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in patients without desmosomal mutations. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001471. PMID: 25516436
690. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: A scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2015; 132: e273-e280. PMID: 26621644
691. Denis A, Sacher F, Derval N, et al. Arrhythmogenic response to isoproterenol testing vs. exercise testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients. *Europace* 2018; 20: f30-f36. PMID: 29401235

692. Scheel PJ 3rd, Florido R, Hsu S, et al. Safety and utility of cardiopulmonary exercise testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013695. PMID: 32009524
693. D'Ascenzi F, Solari M, Corrado D, et al. Diagnostic differentiation between arrhythmogenic cardiomyopathy and athlete's heart by using imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1327-1339. PMID: 30190032
694. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1715-1724. PMID: 10580070
695. Daumy X, Amarouch MY, Lindenbaum P, et al. Targeted resequencing identifies *TRPM 4* as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I. *Int J Cardiol* 2016; 207: 349-358. PMID: 26820365
696. 蒔田直昌. 進行性心臓伝導障害の基礎と臨床. 心電図 2013；33 Suppl：34-42.
697. Shen WK, Sheldon RS, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2017; 14: e155-e217. PMID: 28286247
698. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 1883-1948. PMID: 29562304
699. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-2671. PMID: 19713422
700. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al. Natural history of "high-risk" bundle-branch block: Final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982; 307: 137-143. PMID: 7088050
701. Denes P, Dhingra RC, Wu D, et al. Sudden death in patients with chronic bifascicular block. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1005-1010. PMID: 879938
702. Oseroff O, Galizio NO. Indication for pacing in patients with unexplained syncope and bifascicular block. In: Brignole M, Benditt DG, editors. Syncope: An evidence-based approach, 2nd edn. Springer, 2020: 255-259.
703. Santini M, Castro A, Giada F, et al. Prevention of syncope through permanent cardiac pacing in patients with bifascicular block and syncope of unexplained origin: The PRESS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 101-107. PMID: 23390123
704. Moya A, García-Civera R, Croci F, et al. Bradycardia detection in Bundle Branch Block (B4) study. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011; 32: 1535-1541. PMID: 21444367
705. Brignole M, Deharo JC, De Roy L, et al. Syncope due to idiopathic paroxysmal atrioventricular block: Long-term follow-up of a distinct form of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 167-173. PMID: 21570228
706. Blanc JJ, Le Dauphin C. Syncope associated with documented paroxysmal atrioventricular block reproduced by adenosine 5' triphosphate injection. *Europace* 2014; 16: 923-927. PMID: 24128810
707. Brignole M, Iori M, Solari D, et al. Efficacy of theophylline in patients with syncope without prodromes with normal heart and normal ECG. *Int J Cardiol* 2019; 289: 70-73. PMID: 30928258
708. Petkar S, Hamid T, Iddon P, et al. Prolonged implantable electrocardiographic monitoring indicates a high rate of misdiagnosis of epilepsy--REVISE study. *Europace* 2012; 14: 1653-1660. PMID: 22753867
709. Stein KM, Slotwiner DJ, Mittal S, et al. Formal analysis of the optimal duration of tilt testing for the diagnosis of neurally mediated syncope. *Am Heart J* 2001; 141: 282-288. PMID: 11174344
710. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, et al. Tilt testing remains a valuable asset. *Eur Heart J* 2021; 42: 1654-1660. PMID: 33624801
711. Abe H, Kohno R. Ictal asystole: relation to reflex syncope and role of cardiac pacing. In: Brignole M, Benditt DG, editors. Syncope: An evidence-based approach, 2nd edn. Springer, 2020: 299-306.
712. Kohno R, Abe H, Akamatsu N, et al. Long-term follow-up of ictal asystole in temporal lobe epilepsy: Is permanent pacemaker therapy needed? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 930-936. PMID: 27172926
713. Kohno R, Abe H, Akamatsu N, et al. Syncope and ictal asystole caused by temporal lobe epilepsy. *Circ J* 2011; 75: 2508-2510. PMID: 21747190
714. Kohno R, Abe H, Hayashi K, et al. Pacemaker therapy for ictal asystole: potentially hazardous programming? *Europace* 2021; 23: 788. PMID: 33146736
715. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676. PMID: 2326846
716. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41. PMID: 7678184
717. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947. PMID: 23370205
718. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429-438. PMID: 24646875
719. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke* 2014; 45: 1186-1194. PMID: 24578206
720. Providência R, Botelho A, Trigo J, et al. Possible refinement of clinical thromboembolism assessment in patients with atrial fibrillation using echocardiographic parameters. *Europace* 2012; 14: 36-45. PMID: 21868410
721. Thambidorai SK, Murray RD, Parakh K, et al. ACUTE investigators. Utility of transesophageal echocardiography in identification of thrombogenic milieu in patients with atrial fibrillation (an ACUTE ancillary study). *Am J Cardiol* 2005; 96: 935-941. PMID: 16188520
722. Dussault C, Toeg H, Nathan M, et al. Electrocardiographic monitoring for detecting atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: Systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 263-269. PMID: 25639643
723. Li YG, Bisson A, Bodin A, et al. C_2 HEST score and prediction of incident atrial fibrillation in poststroke patients: A French Nationwide Study. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012546. PMID: 31234697
724. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005; 352: 2581-2588. PMID: 15972864
725. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, et al. Gadoversetamide Myocardial Infarction Imaging Investigators. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: An international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation* 2008; 117: 629-637. PMID: 18212288
726. Kelle S, Roes SD, Klein C, et al. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1770-1777. PMID: 19874990
727. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014; 130: 484-495. PMID: 25092278
728. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013; 309: 896-908. PMID: 23462786
729. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1977-1985. PMID: 17112987
730. 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. PMID: 3336399
731. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, et al. Prognostic value of magnetic resonance phenotype in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2753-2765. PMID: 32498802
732. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts

death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 501-511. PMID: 23498675
733. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of ^{123}I-*m*IBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 772-784. PMID: 23845574
734. Nakajima K, Nakata T, Yamada T, et al. A prediction model for 5-year cardiac mortality in patients with chronic heart failure using ^{123}I-metaiodobenzylguanidine imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1673-1682. PMID: 24663289
735. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al. ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 *meta*-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2212-2221. PMID: 20188504
736. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: Results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 426-435. PMID: 19179201
737. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, et al. The significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality in the long-term prognosis of patients with a history of ventricular tachyarrhythmia. *J Nucl Med* 2009; 50: 61-67. PMID: 19091900
738. Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al. Prognostic value of serial cardiac 123I-MIBG imaging in patients with stabilized chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *J Nucl Med* 2008; 49: 907-914. PMID: 18483106