2026 年 4 月 13 日更新
2026 年 3 月 20 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

2026 年改訂版
遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン

JCS/JHRS 2026 Guideline on Diagnosis and Management of Inherited Arrhythmias

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　日本小児循環器学会　日本心臓病学会　日本心不全学会

班長

牧山　武
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

班員

相庭 武司
国立循環器病研究センター
臨床検査部

池田 隆徳
東邦大学医学部
循環器内科

志賀　剛
東京慈恵会医科大学
臨床薬理学

中島　忠
藤岡市国民健康保険鬼石病院
内科

吉田 葉子
大阪市立総合医療センター
小児循環器・不整脈内科

大野 聖子
国立循環器病研究センター
メディカルゲノムセンター

加藤 浩一
滋賀医科大学
循環器内科

鈴木　博
新潟大学医歯学総合病院
魚沼地域医療教育センター小児科

中野 由紀子
広島大学医学部
循環器内科

森田　宏*
岡山大学学術研究院
先端循環器治療学

草野 研吾*
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

髙木 雅彦
関西医科大学総合医療センター
不整脈治療センター

林　研至
金沢大学附属病院
循環器内科

清水　渉
新東京病院
心臓内科

笹野 哲郎
東京科学大学
循環制御内科学

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

松山 高明
昭和医科大学
法医学講座

協力員

相澤 卓範
京都大学医学部
循環器内科

今村 知彦
京都大学大学院医学研究科
社会健康医学専攻予防医療学分野

鎌倉　令
国立循環器病研究センター
心臓血管内科

青木 寿明
大阪母子医療センター
循環器内科

小澤 淳一
長岡赤十字病院
小児科

川治 徹真*
三菱京都病院
循環器内科

伊藤　薫
千葉大学大学院医学研究院
先端データ医科学

柏　麻美
新潟市民病院
循環器内科

園田 桂子
国立循環器病研究センター
メディカルゲノムセンター

伊藤 英樹
広島大学病院
医療安全管理部

加藤 愛章
国立循環器病研究センター
小児循環器科

永瀬　聡*
川崎医科大学総合医療センター
総合内科学 3（循環器内科・腎臓内科）

西村　基
千葉大学医学部附属病院
検査部・遺伝子医療部・
がんゲノムセンター

二宮 由美子
独立行政法人国立病院機構
鹿児島医療センター小児科

長谷川 奏恵
福井大学医学部
循環器内科

福山　恵
地域医療機能推進機構
滋賀病院循環器内科

村越 伸行
筑波大学医学医療系
循環器内科

連　翔太
福岡市立こども病院
循環器科

村田 広茂
日本医科大学
循環器内科

山形 研一郎
東京大学医学部附属病院
循環器内科

芳本　潤
静岡県立こども病院
不整脈内科

外部評価委員

今井　靖
自治医科大学
臨床薬理学部門・循環器内科学部門

北岡 裕章
高知大学医学部
老年病・循環器内科学

住友 直方
埼玉医科大学国際医療センター
小児心臓科

堀江　稔
滋賀医科大学
循環器内科

蒔田 直昌
札幌禎心会病院
循環器内科

吉永 正夫
独立行政法人国立病院機構
鹿児島医療センター小児科

* ガイドライン作成に必要不可欠な人材であり，班員 / 協力員として参画したが，過去 3 年間の COI に「金額区分③/寄附講座所属」に該当する自己申告が含まれることから，ガイドラインの公正性および透明性を担保するため，ガイドライン策定に関する議決権は有しない．

（構成員の所属は 2026 年 3 月現在）

目次

略語一覧 …… 9

改訂にあたって 10

表 1　推奨クラス分類 10
表 2　エビデンスレベル 11

第 1 章　総論 11

1. 定義，疫学，機序 …… 11
2. 診断 …… 12
3. 遺伝学的検査，血縁者の検査，遺伝カウンセリング …… 13
   3.1　遺伝学的検査 …… 13
   3.2　血縁者の検査 …… 14
   3.3　遺伝カウンセリング …… 14
4. 治療 …… 14

図 1　遺伝性不整脈の分子基盤と心筋活動電位 12

第 2 章　先天性 QT 延長症候群（先天性 LQTS） 15

1. 概論 …… 15

2．疫学 …… 15
2.1 有病率 …… 15
2.2 年齢 …… 16
2.3 性別 …… 16
2.4 人種・地域差 …… 16
3．遺伝的背景 …… 16
4．臨床症状・病態生理 …… 17
4.1 LQT1（原因遺伝子 *KCNQ1*） …… 19
4.2 LQT2（原因遺伝子 *KCNH2*） …… 19
4.3 LQT3（原因遺伝子 *SCN5A*） …… 20
4.4 Andersen-Tawil 症候群（[ATS]，LQT7，原因遺伝子 *KCNJ2*） …… 20
4.5 Timothy 症候群（TS），非 Timothy 型 LQTS（LQT8，原因遺伝子 *CACNA1C*） …… 20
4.6 カルモジュリン関連 LQTS（CALM-LQTS） …… 20
4.7 遺伝型不明 LQTS …… 21
4.8 その他 …… 21
5．診断 …… 21
5.1 診断基準 …… 21
5.2 診断方法 …… 22
6．予後・リスク評価 …… 24
6.1 心電図 …… 24
6.2 その他の心電図所見 …… 25
6.3 年齢・性別 …… 25
6.4 家族歴 …… 25
6.5 心イベントの既往と初発年齢 …… 25
6.6 遺伝学的背景 …… 26
6.7 リスク層別化 …… 26
7．治療（成人） …… 26
7.1 急性期治療 …… 26
7.2 予防的治療 …… 27

表 3 先天性 LQTS の原因遺伝子 17
図 2 LQTS における遺伝型の分布 17
図 3 先天性 LQTS 患者にみられる torsade(s) de points（TdP） 18
図 4 LQT1，LQT2，LQT3 における臨床像の特徴 18
図 5 先天性 LQTS における遺伝型別の代表的心電図所見 19
表 4 LQTS スコア（Schwartz スコア） 22
推奨表 1 先天性 LQTS の診断 21
推奨表 2 LQTS に対する遺伝学的検査 23
図 6 先天性 LQTS 診断フローチャート 23
表 5 LQTS 遺伝型別にみた運動負荷時 QTc 変化の特徴 24
図 7 先天性 LQTS における心イベントリスク 25
表 6 先天性 LQTS 患者の運動または競技スポーツ参加の目安 28
図 8 先天性 LQTS 患者の運動または競技スポーツ参加の目安（フローチャート） 29
推奨表 3 先天性 LQTS に対する β 遮断薬 27
図 9 先天性 LQTS に対する治療フローチャート 30
推奨表 4 先天性 LQTS に対する β 遮断薬以外の薬剤 28
推奨表 5 先天性 LQTS に対する ICD 植込み 30

推奨表 6　先天性 LQTS に対する左心臓交感神経節切除術（LCSD）　31

8. 小児における注意点 …… 31
8.1 臨床像 …… 31
8.2 診断 …… 31
8.3 生活指導 …… 32
8.4 薬物治療 …… 32
8.5 非薬物治療 …… 32
9. 二次性 / 後天性 QT 延長症候群 …… 32
9.1 疾患概念 …… 32
9.2 疫学 …… 32
9.3 診断・リスク評価 …… 32
9.4 遺伝学的背景と発症機序 …… 33
9.5 治療 …… 34

表 7　二次性・後天性 LQTS のおもな原因　33
図 10　二次性・後天性 LQTS の原因または修飾因子　34

第3章　ブルガダ症候群（BrS）　35

1. 概論 …… 35
2. 疫学 …… 36
2.1 有病率 …… 36
2.2 年齢，性差，家族歴 …… 36
2.3 予後 …… 36
3. 診断 …… 37
3.1 BrS 診断基準 …… 37
3.2 診断のための追加検査 …… 37
3.3 鑑別診断 …… 39
4. 遺伝的背景・病態生理 …… 40
4.1 遺伝的背景 …… 40
4.2 病態生理 …… 41
5. リスク層別化 …… 41
5.1 危険因子・リスク評価法 …… 41
5.2 症候別のリスク評価 …… 42
5.3 他のサブグループ …… 43
6. 治療 …… 44
6.1 生活指導 …… 44
6.2 薬物治療 …… 44
6.3 植込みデバイス（ICD，ILR） …… 45
6.4 カテーテルアブレーション …… 46
6.5 BrS の検査，治療方針 …… 47

図 11　BrS の心電図　35
図 12　BrS の予後　36
図 13　海外の研究も含めた BrS の予後　37
図 14　BrS の診断フローチャート　38
図 15　Na チャネル遮断薬負荷試験によるブルガダ心電図の出現　39
表 8　Brugada phenocopy を呈する病態　39
図 16　*SCN5A* バリアントおよび予後　40
推奨表 7　BrS の遺伝学的検査　40
図 17　BrS のリスク評価　43
表 9　BrS に対する薬物治療　44
推奨表 8　BrS に対する生活指導と薬物療法　44
推奨表 9　BrS に対する ICD・ILR 適応　45
推奨表 10　BrS の VF に対するカテーテルアブレーション　46
図 18　無症候性 BrS の検査および治療指針　47
図 19　失神を有する BrS の検査および治療指針　48
図 20　VF を有する BrS の治療指針　48

第4章 カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT） 49

1. 概論 …… 49
2. 疫学 …… 49
3. 遺伝的背景・病態生理 …… 49
4. 診断 …… 51
   - 4.1 臨床症状 …… 51
   - 4.2 心電図診断 …… 51
   - 4.3 負荷試験 …… 51
   - 4.4 診断基準 …… 51
   - 4.5 鑑別診断 …… 51
5. リスク評価 …… 52
6. 治療 …… 52
   - 6.1 急性期治療 …… 52
   - 6.2 心室不整脈の予防 …… 52
   - 6.3 非薬物治療 …… 53
7. 小児における特徴，リアルワールドにおける課題 …… 56

図 21 運動負荷時に記録された二方向性 VT 49
表 10 CPVT の原因遺伝子 50
図 22 心筋リアノジン受容体（RyR2）模式図 50
推奨表 11 CPVT における遺伝学的検査 51
表 11 CPVT の診断 51
図 23 CPVT の治療フローチャート 53
推奨表 12 CPVT による VT/VF の急性期治療 52
推奨表 13 CPVT による心室不整脈予防のための生活管理・薬物治療 54
表 12 CPVT 患者の運動参加および競技復帰の目安 54
図 24 CPVT 患者の運動参加および競技復帰の目安（フローチャート） 55
図 25 CPVT における VF・VT による頻回 ICD 作動 55
推奨表 14 CPVT に対する ICD 植込み 56

第5章 QT 短縮症候群（SQTS） 57

1. 概論 …… 57
2. 疫学 …… 57
3. 遺伝的背景・病態生理 …… 57
4. 診断 …… 58
   - 4.1 臨床症状 …… 58
   - 4.2 心電図診断・負荷試験 …… 58
   - 4.3 鑑別診断 …… 58
   - 4.4 診断基準 …… 59
5. リスク評価と治療 …… 59
   - 5.1 リスク評価 …… 59
   - 5.2 治療 …… 59

図 26 SQTS の心電図 57
表 13 SQTS の原因遺伝子 58
推奨表 15 SQTS における遺伝学的検査 58
推奨表 16 SQTS の診断 59
図 27 SQTS に対する治療方針 59
推奨表 17 SQTS の治療 60

第6章 早期再分極症候群（ERS） 60

1. 概論 …… 60
2. 疫学 …… 61

2.1 有病率 …… 61
2.2 性差 …… 61
2.3 年齢 …… 61
2.4 家族歴 …… 61
2.5 予後 …… 61
3. 遺伝的背景 …… 62
4. 診断 …… 63
4.1 臨床症状 …… 63
4.2 心電図診断 …… 63
4.3 ER の変動要因 …… 63
4.4 鑑別診断 …… 64
4.5 診断基準 …… 64
5. リスク評価・治療 …… 64
5.1 リスク評価 …… 64
5.2 治療 …… 66

表 14 一般住民および IVF 患者における ER 有病率 61
表 15 一般住民における ER と予後の関連 62
表 16 ERS の原因遺伝子，蛋白，イオンチャネルへの影響 63
図 28 ER 波形の分類 63
表 17 ER および ERS の診断基準 64
図 29 ERS に対する治療フローチャート 65
推奨表 18 ERS に対する ICD・ILR 適応 66

第7章 特発性心室細動（IVF） 67

1. 概論・疾患概念 …… 67
2. 疫学 …… 67
3. 遺伝的背景 …… 67
4. 治療 …… 68

図 30 short-coupled variants of torsade de pointes（scTdP）の心電図 67

第8章 進行性心臓伝導障害（PCCD） 68

1. 概論 …… 68
2. 疫学 …… 68
2.1 一般人における心臓伝導障害の有病率 …… 68
2.2 小児における心臓伝導障害 …… 69
2.3 神経筋疾患と関連する PCCD …… 69
3. 遺伝的背景 …… 69
3.1 PCCD の原因遺伝子 …… 70
4. 診断 …… 70
4.1 心臓伝導障害による症状・徴候 …… 70
4.2 遺伝型による臨床経過・心臓伝導障害以外の臨床症状 …… 70
4.3 診断基準の提唱 …… 70
4.4 検査と鑑別診断 …… 71
5. リスク評価 …… 71
6. 治療 …… 71

表 18 PCCD の原因遺伝子 70
推奨表 19 PCCD に対するデバイス治療の適応 71

第9章 家族性心房細動（AF） 72

1. 概論 …… 72
2. 疫学 …… 72

3. 遺伝的背景 …… 72
4. 診断 …… 73
5. 治療 …… 74

表 19 AF において単一遺伝子異常として報告されている遺伝子 72
図 31 AF に対する多民族ゲノムワイド関連解析（Manhattan plot） 73

第10章 家族性洞不全症候群（SSS） 74

1. 概論 …… 74
2. 疫学 …… 75
3. 遺伝的背景 …… 75
4. 診断 …… 76
5. 治療 …… 76

表 20 家族性 SSS のおもな原因遺伝子・領域 75

第11章 不整脈原性右室心筋症（ARVC） 77

1. 概論 …… 77
2. 疫学 …… 77
3. 遺伝的背景 …… 77
4. 診断 …… 79
4.1 臨床経過・症状 …… 79
4.2 診断基準 …… 79
4.3 画像・組織診断 …… 79
4.4 心電図診断 …… 81
4.5 負荷試験 …… 82
4.6 鑑別診断 …… 83
5. 治療・リスク評価 …… 83
5.1 心臓突然死に関するリスク評価 …… 83
5.2 二次予防 …… 83
5.3 一次予防 …… 83
5.4 治療方針 …… 84

図 32 介在板とデスモゾームを含む構造蛋白 78
表 21 ARVC の原因遺伝子・保有率・表現型の特徴 78
推奨表 20 ARVC における遺伝学的検査 79
表 22 ARVC の診断基準 80
図 33 ARVC の経胸壁心エコー図像 81
図 34 ARVC の心臓 MRI 像 81
図 35 ARVC の病理所見 82
図 36 ARVC で記録される心電図 82
推奨表 21 ACM/ARVC の ICD 植込み 83
図 37 ARVC における ICD 植込み適応フローチャート 83
推奨表 22 ARVC の生活指導および不整脈治療 84

第12章 ラミン心筋症 85

1. 概論 …… 85
2. 疫学 …… 85
2.1 有病率・性差 …… 85
2.2 経過と予後 …… 85
3. 遺伝的背景 …… 86
4. 診断 …… 87

図 38 ラミン心筋症の臨床経過 85
図 39 ラミン心筋症の発症機序 86

5. リスク評価 …… 87
6. 治療 …… 88

図 40 ラミン心筋症における ICD/CRT-D 植込み適応フローチャート 87
推奨表 23 ラミン心筋症の治療 88

第13章 予期せぬ突然死（SUD）/ 予期せぬ乳幼児突然死（SUDI） 89

1. 概論・疾患概念 …… 89
2. 疫学 …… 89
3. 遺伝的背景，遺伝学的検査の意義，予防への取り組み …… 90

第14章 先天性 LQTS，CPVT 女性患者の妊娠，出産，産褥期における注意点 90

1. 概略 …… 90
2. 薬物治療 …… 91

図 41 先天性 LQTS 女性患者における遺伝型および妊娠期別の心イベント発生率 91
推奨表 24 先天性 LQTS または CPVT 女性患者の妊娠，出産，産褥期の管理 91

3. 非薬物治療 …… 92
4. 注意点 …… 92
   4.1 妊娠悪阻 …… 92
   4.2 胎児の観察 …… 92
   4.3 分娩・出産 …… 92
   4.4 新生児の観察 …… 93

第15章 市民・患者への情報提供 94

1. 学校心臓検診で QT 延長を指摘されました．どうしたらよいですか？ …… 94
2. QT 延長症候群，カテコラミン誘発多形性心室頻拍と診断された場合，運動制限は必要ですか？スポーツは続けられますか？ …… 94
3. 会社の健診でブルガダ型心電図といわれました．どうしたらよいですか？ …… 95
4. 若年性突然死の血縁者がいます．不整脈は遺伝しますか？どうしたらよいですか？ …… 96

付表 97

付表 1 遺伝性不整脈における遺伝学的検査の対象遺伝子 …… 97
付表 2 健診で指摘された無症候性 LQTS・BrS 疑い例の評価とフォロー …… 98
付表 3 LQTS で避けるべき薬剤 …… 99
付表 4 BrS で避けるべき薬剤 …… 100
付表 5 遺伝性不整脈に対する薬物治療（内服薬）の処方例 …… 101
付表 6 LQTS, CPVT, BrS の急性期治療 …… 102
付表 7 班構成員の利益相反（COI）に関する開示 …… 103

文献 …… 105

（無断転載を禁ずる）

略語一覧

ACM	arrhythmogenic cardiomyopathy	不整脈原性心筋症
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics	米国臨床遺伝・ゲノム学会
AE3	anion exchanger 3	アニオン交換輸送体 3
AED	automated external defibrillator	自動体外式除細動器
AF	atrial fibrillation	心房細動
APHRS	Asia Pacific Heart Rhythm Society	アジア太平洋不整脈学会
ARVC	arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	不整脈原性右室心筋症
ATS	Andersen-Tawil syndrome	Andersen-Tawil 症候群
BrS	Brugada syndrome	ブルガダ症候群
CALM-LQTS	calmodulin-related long QT syndrome	カルモジュリン関連 LQTS
CPVT	catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	カテコラミン誘発多形性心室頻拍
CRT-D	cardiac resynchronization therapy defibrillator	両室ペーシング機能付き植込み型除細動器
CRDS	calcium release deficiency syndrome	カルシウム放出不全症候群
DCM	dilated cardiomyopathy	拡張型心筋症
EHRA	European Heart Rhythm Association	欧州不整脈学会
EPS	electrophysiological study	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
EV-ICD	extravascular implantable cardioverter defibrillator	血管外植込み型除細動器
FGR	fetal growth restriction	胎児発育不全
GWAS	genome wide association study	ゲノムワイド関連解析
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症
HR	hazard ratio	ハザード比
HRS	Heart Rhythm Society	米国不整脈学会
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

JLNS	Jervell and Lange-Nielsen syndrome	Jervell and Lange-Nielsen 症候群
LAHRS	Latin America Heart Rhythm Society	ラテンアメリカ不整脈学会
LCSD	left cardiac sympathetic denervation	左心臓交感神経節切除術
LQTS	long QT syndrome	QT 延長症候群
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
NGS	next generation sequencer	次世代シーケンサー
NSVT	nonsustained ventricular tachycardia	非持続性心室頻拍
PCCD	progressive cardiac conduction disturbance	進行性心臓伝導障害
PVC	premature ventricular contraction	心室期外収縮
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験
RVEF	right ventricular ejection fraction	右室駆出率
RWS	Romano-Ward syndrome	Romano-Ward 症候群
RyR2	ryanodine receptor 2	心筋リアノジン受容体
SAD	sudden arrhythmic death	不整脈突然死
SCD	sudden cardiac death	心臓突然死
S-ICD	subcutaneous implantable cardioverter defibrillator	皮下植込み型除細動器
SIDS	sudden infant death syndrome	乳幼児突然死症候群
SQTS	short QT syndrome	QT 短縮症候群
SR	sarcoplasmic reticulum	筋小胞体
SSS	sick sinus syndrome	洞不全症候群
SUDI	sudden unexpected death in infancy	予期せぬ乳幼児突然死
SUD	sudden unexpected/ unexplained death	予期せぬ / 説明できない突然死
TdP	torsade(s) de pointes	トルサードドポアント
TpTe	T wave peak-to-end interval	T 波頂点 -T 波終末部間隔
TS	Timothy syndrome	Timothy 症候群
TV-ICD	transvenous implantable cardioverter defibrillator	経静脈植込み型除細動器
TWA	T wave alternans	T 波オルタナンス
VF	ventricular fibrillation	心室細動
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍

改訂にあたって

遺伝性不整脈は心臓突然死の重要な原因の 1 つであり，とくに若年者や明らかな器質的心疾患を認めない症例において，その一因を占める．それまで元気に日常生活を送っていた若年者が，致死性不整脈により突然死に至る場合もあり，社会的にも重要な課題である．わが国では，従来，学校心電図検診や職域健診が体系的に実施されており，近年は自動体外式除細動器（AED）の普及や救急医療体制の整備を背景として，突然死への対応や予防の重要性が社会的に広く認識されている．

さらに近年，遺伝子解析技術の進歩と臨床・基礎研究の進展により，遺伝性不整脈の病態に関する理解は大きく深まり，診断および治療戦略の考え方も発展してきた．これにともない，遺伝学的検査の普及やリスク層別化に関するエビデンスの蓄積を背景に，遺伝性不整脈の診療にはより個別化された対応が求められるようになっている．また，致死性不整脈の予防のみならず，家族スクリーニングや遺伝カウンセリングの重要性についても，国内外で認識が一層高まっている．これらの知見を踏まえ，遺伝性不整脈患者の早期診断と適切な治療による突然死予防を目的とした診療の標準化は重要な課題である．あわせて，将来の発症リスクを有する家族も考慮した包括的な診療が求められる．

本ガイドラインは，遺伝性不整脈疾患の診断・リスク評価・治療方針について，「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）」[1] を基盤とし，現在のエビデンスおよび専門家コンセンサスにもとづき整理し，臨床現場での診療の標準化を目的として作成されたものである．本ガイドラインでは遺伝性不整脈として，先天性 QT 延長症候群（LQTS），Brugada 症候群（BrS），カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT），QT 短縮症候群（SQTS），早期再分極症候群（ERS），特発性心室細動（IVF），進行性心臓伝導障害（PCCD），家族性心房細動（AF），家族性洞不全症候群（SSS），ならびに遺伝性不整脈が一因となりうる突然死症候群（SUD/SUDI）を対象に含めた．また，不整脈原性右室心筋症（ARVC）およびラミン心筋症については，本来は原発性心筋症に分類されるが，不整脈が臨床的に重要な位置を占める疾患群であることを踏まえ，遺伝性不整脈の診療対象に含めた．

近年，遺伝性不整脈患者の運動・スポーツ活動については，国際的な動向として，一律の運動制限ではなく，専門的評価と共同意思決定（shared decision making）にもとづき個別に判断する考え方が示されている．本ガイドラインではこれらの動向を踏まえ，LQTS および CPVT 患者における運動・スポーツ活動の指針を表として整理した．さらに，LQTS および CPVT の女性患者における妊娠，出産，産褥期の管理についても章を設け，治療継続の重要性を含めた留意点および指針を示した．巻末には，遺伝性不整脈の診療において比較的遭遇することが多い事項（遺伝学的検査の対象遺伝子，健診で指摘された LQTS 疑い・BrS 疑い例への対応，避けるべき薬剤，内服治療の処方例，急性期治療）について，日常診療で参照しやすいよう要点を整理した付表を掲載した．

本ガイドラインでは，従来の方法に準じて，各診断法・治療法の適応に関する推奨の程度を推奨クラス I，IIa，IIb，III（No benefit，Harm）に分類し，その根拠となるエビデンスレベルを A，B，C として示した（**表 1**，**2**）．遺伝性不整脈は希少疾患を多く含み，エビデンスの性質も多様であることから，Minds にもとづく推奨グレード分類は採用していない．

本ガイドラインは，日本循環器学会学術委員会の要請にもとづき，ガイドライン作成委員会の班員および協力員の執筆・校正・討議を経て作成された．加えて，外部評価者による査読および助言を反映し，わが国における遺伝性不

表 1　推奨クラス分類

クラス I	評価法・治療が有用，有効であることについて証明されているか，あるい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	評価法・治療が有用でなく，ときに有害となる可能性が証明されているか，あるいは有害との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	複数の無作為化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	単一の無作為化介入臨床試験または無作為化介入でない大規模な臨床試験で実証されたもの
レベル C	専門家および / または小規模臨床研究（後ろ向き研究および登録を含む）で意見が一致したもの

整脈の診療指針を示すものである．ガイドライン作成組織構成員の利益相反（COI）は巻末の付表に掲載した．改訂にあたっては，既存の日本循環器学会合同研究班による各ガイドラインとの整合性に配慮しつつ，診断技術や治療法の進歩にともなう新たな知見，ならびに近年報告された重要なエビデンスを反映した．また，わが国におけるレジストリ研究の知見も取り入れ，わが国の診療実態にも配慮した推奨を提示した．本ガイドラインが臨床現場における遺伝性不整脈診療の一助となることを期待する．今後，新たな知見の集積に応じて適宜改訂されることが望まれる．

第 1 章　総論

1. 定義，疫学，機序

遺伝性不整脈は，心筋細胞の電気的興奮および刺激伝導を担う分子機構に関与する遺伝子，すなわち心筋イオンチャネルおよびその関連蛋白（調節蛋白，細胞間結合蛋白，細胞骨格関連蛋白など）をコードする遺伝子の病的バリアントに起因し，明らかな器質的心疾患を認めない，もしくは軽微であるにもかかわらず，心室・上室不整脈や心臓突然死をきたしうる疾患群を指す．海外では，inherited arrhythmia syndrome（IAS），inherited primary arrhythmia syndrome（IPAS），primary electrical disease などの名称で総称されている [2, 3]．

本ガイドラインでは，遺伝性不整脈として，先天性 LQTS，BrS，CPVT，SQTS，ERS，IVF，PCCD，家族性 AF，家族性 SSS，ならびに遺伝性不整脈が一因となりうる突然死症候群（SUD/SUDI）を対象に含めた．ARVC およびラミン心筋症は，原発性心筋症に分類されるものの，器質的心機能異常が軽微な段階から重症不整脈をきたしうること，また不整脈が臨床経過や予後に大きく影響する点を踏まえ，遺伝性不整脈スペクトラムの一部として本ガイドラインの対象に含めた．

遺伝性不整脈はまれな疾患と考えられてきたが，近年の疫学研究により，一般集団において一定の有病率で存在することが明らかとなっている．先天性 LQTS の有病率は約 2,000 人に 1 人と推定され [4, 5]，BrS も心電図所見にもとづく調査により約 2,000 ～ 5,000 人に 1 人と報告されている [5, 6]．とくに東アジアで有病率が高く，日本人成人では 0.1 ～ 0.3% とされている [7-9]．

また，遺伝性不整脈は心臓突然死の重要な背景因子の 1 つである．心臓突然死は，米国で年間約 20 ～ 45 万人，欧州で約 30 万に及ぶと報告されており [10, 11]，その約 70 ～ 80% は冠動脈疾患などの器質的心疾患に起因する [12]．若年者では器質的心疾患に起因する割合が低下し，原因不明あるいは不整脈性突然死の比率が相対的に高いと考えられている．わが国における心臓突然死は年間約 8 ～ 9 万人と推計されており，院外心停止レジストリ研究により発生実態が報告されている [12, 13]．国内の地域疫学調査では，5 ～ 19 歳の若年者突然死発生率は年間約 2 ～ 3/10 万人で [14]，剖検で明らかな器質的心疾患を認めない突然死が約 20 ～ 40% を占め，その一部に LQTS，BrS，CPVT などの遺伝性不整脈が含まれることが示されている [15]．さらに原因不明突然死例を対象とした遺伝学的剖検（molecular autopsy）研究では，不整脈関連遺伝子の病的バリアントが海外で約 20% 前後 [16, 17]，日本人集団でも約 10 ～ 20% に同定されており [18-21]，遺伝性不整脈が若年者突然死や器質

的心疾患を認めない突然死において重要な役割を果たしていることが示されている．

遺伝性不整脈の発症機序の基本は，心筋細胞の電気的興奮および刺激伝導を担う分子機構の機能異常にある．Na，K，Ca チャネルおよびその調節蛋白に加え，細胞間結合蛋白，細胞骨格関連蛋白，転写因子などをコードする遺伝子における病的バリアントは，活動電位の形成，再分極過程，局所的な伝導様式に影響を及ぼし，不整脈発生の基盤となる（**図 1**）．

近年，遺伝性不整脈の病態は，かならずしも単一の病的バリアントのみで規定されるものではなく，ポリジェニックリスクスコアに代表される複数の遺伝子バリアントによる多因子的機序が提唱されており[22, 23]，臨床表現型の多様性（clinical variability）や家系内における浸透度（penetrance）の差を理解するうえで重要である．さらに，非 DNA コード領域の遺伝子バリアントに起因する遺伝子発現制御異常が不整脈発症に関与しうることや[24]，BrS において右室流出路心外膜側の線維化などの構造的変化が電気生理学的異常と相まって，不整脈基質となりうることが報告されている[25-27]．

以上より，遺伝性不整脈は，単一の病的バリアントにより発症する症例から，複数の遺伝的要因や電気生理学的・構造的基質が関与する症例までを含む疾患スペクトラムとして理解する必要がある．

2. 診断

遺伝性不整脈の診断は，臨床的診断と遺伝学的診断から成り立つが，原則として臨床的診断が優先される．たとえば先天性 LQTS では，LQTS スコア（Schwartz スコア）3.5 点以上または繰り返す 12 誘導心電図で QTc ≧ 500 ms を認める場合，BrS であればコブド型 ST 上昇をともなう特徴的心電図所見，ARVC では診断基準である Task Force Criteria などが用いられる（各疾患の診断基準については各論を参照）．一方，近年の遺伝学的検査技術の進歩により，かならずしも臨床診断基準を満たしていない段階であっても，病的バリアントの同定を契機として診断に至る症例が増加している．原因遺伝子や遺伝学的検査の適用については各論において詳述する．

診断に至る契機としては，動悸，めまい，失神，VF/ 心停止などの症状を呈して医療機関を受診する場合と，無症状であっても学校・職場検診における心電図異常や家族解

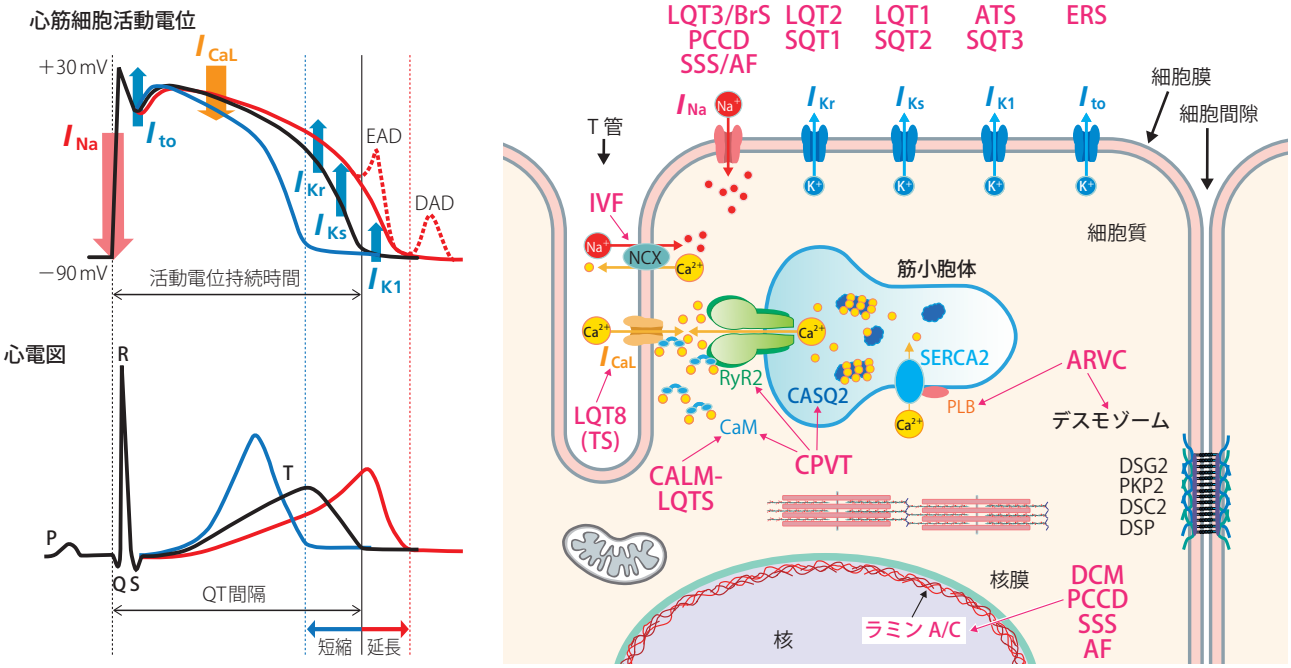


図 1　遺伝性不整脈の分子基盤と心筋活動電位

左：心筋活動電位とイオンチャネル電流（心室筋）．右：遺伝性不整脈に関わる心筋細胞関連分子．赤字は関連する遺伝性不整脈・心筋症．
EAD：早期後脱分極，DAD：遅延後脱分極，I_{Na}：心臓 Na チャネル電流，I_{to}：一過性外向き K 電流，I_{CaL}：L 型 Ca チャネル電流，I_{Ks}：遅延整流性 K 電流（緩徐成分），I_{Kr}：遅延整流性 K 電流（速成分），I_{K1}：内向き整流性 K 電流，NCX：Na^+/Ca^{2+} 交換輸送体，RyR2：心筋リアノジン受容体，CaM：カルモジュリン，CASQ2：カルセクエストリン 2，SERCA2：筋小胞体カルシウム ATP アーゼ 2，PLB：ホスホランバン，DSG2：デスモグレイン 2，PKP2：プラコフィリン 2，DSC2：デスモコリン 2，DSP：デスモプラキン

析を契機として診断される場合とがある．先天性 LQTS や CPVT では，運動や興奮を契機とした失神が多く，BrS では夜間・安静時に心イベントが発生しやすいなど，疾患ごとに特徴的な発症状況を呈する．家族歴（できれば 3 親等まで）の聴取はきわめて重要であり，かならず家系図の作成を行う．突然死（とくに 40 歳以下の若年者，溺水や交通事故によるものを含む），てんかんと診断されていた症例，若年でのペースメーカ植込み，心不全の既往などにはとくに注意を要する[3, 28]．また，QT 延長やブルガダ型心電図変化，不整脈を惹起しうる薬剤の使用歴についても確認が重要である．

身体所見は多くの遺伝性不整脈では正常であるが，LQTS の一部の遺伝型では感音性難聴，特異的顔貌，四肢異常などの随伴所見を認めることがあり，身体診察も診断上重要である．検査としては 12 誘導心電図が基本であるが，QT 間隔や J 波，ST-T 波形態には日内・日差変動があるため，複数回の記録による評価が推奨される．24 時間ホルター心電図やイベント心電図は不整脈の検出や症状との関連評価に有用である．これらの検査でも原因が特定できない失神を繰り返す症例では，致死性不整脈のリスクを評価したうえで，ただちに ICD の適応とならない場合には，植込み型ループレコーダ（ILR）による長期心電図モニタリングが原因検索に有用である．トレッドミル運動負荷試験は LQTS および CPVT の診断に有用である．一方，Na チャネル遮断薬による薬物負荷試験は，自然発生のコブド型 ST 上昇を認めないものの BrS が強く疑われる症例において実施され，コブド型心電図が誘発された場合には診断が確定する．これらの誘発試験は致死性心室不整脈を誘発する危険性があるため，専門医の監視下で実施すべきである．また，電解質異常（K^+，Mg^{2+}など）は不整脈発生や心電図所見に影響を及ぼすため，あわせて評価を行う．

遺伝性不整脈では原則として明らかな器質的心疾患を認めないが，二次性不整脈や他の心疾患を除外する目的で画像診断は重要である．心臓超音波検査や心臓 MRI は ARVC/不整脈原性心筋症（ACM）やラミン心筋症の診断に有用である．電気生理学的検査（EPS）は，遺伝性不整脈の診断ではルーチンに行われないが，BrS では限られた症例において EPS による不整脈誘発性の評価がリスク層別化の参考として用いられることがある．なお，遺伝性不整脈の発症および表現型は，遺伝的要因のみならず，年齢・性別・環境要因が関与するため，診断に際してはこれらの点を踏まえた総合的判断が必要である．

3. 遺伝学的検査，血縁者の検査，遺伝カウンセリング

遺伝性不整脈において，遺伝学的検査や遺伝カウンセリングは，診断，治療方針の選択，予後予測，患者および家族の疾患理解，さらに家族の健康管理において重要な役割を果たす．これらの基本的な考え方，目的，有用性および留意点については，「2024 年改訂版心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン」[29] を参照されたい．本章では同ガイドラインにもとづき，遺伝性不整脈に特有のポイントについて概説する．なお遺伝学的検査で同定されたバリアントは，米国臨床遺伝・ゲノム学会（ACMG）の基準にもとづき，病的（pathogenic: P）・病的の可能性が高い（likely pathogenic: LP）・病的意義不明（variant of unknown significance: VUS）・良性の可能性が高い（likely benign）・良性（benign）に分類される．ただし本ガイドラインでは，疾患の原因と考えらえるバリアント（P，LP，および一部の VUS）を「病的」と表現しており，ACMG ガイドラインの分類とはかならずしも一致しない点に留意されたい．

3.1 遺伝学的検査

生殖細胞系列の遺伝情報は生涯変化せず，将来の疾患発症リスクを予測しうるとともに，血縁者間で共有され，子孫に受け継がれる可能性がある．この特性を踏まえ，遺伝学的検査の実施時には，十分な説明とインフォームドコンセントを行うとともに，原則として遺伝カウンセリングが必要である．

遺伝学的検査には，分子遺伝学的診断法，遺伝生化学的診断法，細胞遺伝学的診断法の 3 種類があるが[29]，遺伝性不整脈では主として分子遺伝学的診断法が用いられる．

一般的には，末梢白血球からゲノム DNA を抽出し，現在は多数の遺伝子を同時に解析可能な次世代シーケンサー（NGS）を用いた解析が主流となっている．NGS 解析は，解析範囲により① 疾患関連遺伝子に限定したパネル解析，② すべてのエクソン領域を解析する全エクソン解析，③全ゲノム領域を解析する全ゲノム解析に大別される．遺伝性不整脈の診療においては，まず疾患関連遺伝子パネル解析が用いられることが多い．一方で，特定の遺伝子やバリアントを対象とする場合や，NGS で同定されたバリアントの確認目的には，従来法であるサンガー法が

用いられる．また，比較的大きな欠失や重複などのコピー数多型は，NGS データ解析で推定されるほか，アレイ CGH（comparative genomic hybridization）法や MLPA（multiplex ligation-dependent probe amplification）法で評価される．近年では，より複雑な構造バリアントの同定にロングリード型 NGS が用いられる場合もある．このような検査法で同定されたバリアントは，一般集団での頻度，既知の知見，機能的影響などを総合的に評価したうえで疾患との関連が検討され，結果が依頼者に報告される．

3.2 血縁者の検査

発端者に疾患の原因となる病的バリアントが同定された場合，血縁者にも遺伝学的検査を行い，当該バリアントの有無を確認すること（カスケードスクリーニング）は，未発症者の発症予防や早期診断・早期介入の観点から重要な意義を有する．家系図を作成し，家系内の臨床所見を確認するとともに，発症リスクのある血縁者について遺伝学的検査を検討する．遺伝性不整脈では，バリアントを保持者が未発症である場合もあり，臨床所見のみで将来の発症リスクを判断することは困難である．CPVT やラミン心筋症では浸透率（バリアント保持者が発症する割合）が高く，LQTS の浸透率は中等度とされており，遺伝学的検査の結果にもとづいて，未発症段階から生活指導や治療介入を検討できる．

一方で，遺伝学的リスクが明らかになったとしても，発症時期や重症度を個別に予測することはできない．そのため，検査の意義と限界，留意点について十分に説明したうえで，専門家による遺伝カウンセリングを併用することが推奨される[29,30]．

3.3 遺伝カウンセリング

3.3.1 循環器専門医による遺伝学的検査の提出

遺伝性不整脈のうち，先天性 LQTS に対する遺伝学的検査は保険適用されており，保険医療機関であれば特定の施設基準なしに遺伝学的検査を提出可能である*．先天性 LQTS の有病率はおよそ 2,000 人に 1 人（0.05%）[4] と推定され比較的有病率が高く，循環器診療の現場ですでに遺伝学的検査が広く実施可能となっている．一方，LQTS 以外の遺伝性不整脈や ARVC，ラミン心筋症などに対する遺伝学的検査は保険適用されておらず，自費または研究として医療機関や研究機関で行わざるをえない状況である（実施施設については，全国遺伝子医療部門連絡会議ホームページなどを参照）．ただし，遺伝学的検査の実施は保険適用の有無にかかわらず，遺伝子医療部門（遺伝カウンセリング）と連携した対応が重要である．診断目的で実施される遺伝学的検査については，厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして，地方厚生局長などに届け出た保険医療機関，もしくは登録衛生検査所で実施される必要がある．

3.3.2 循環器診療部門と遺伝子医療部門協働の必要性

LQTS をはじめとする遺伝性不整脈は，未発症段階であっても早期診断・介入により予後改善が期待できる，いわゆる actionable な遺伝性疾患である[31]．多くが常染色体顕性（優性）遺伝形式であることから，遺伝学的検査は未発症血縁者に対する診断（カスケードスクリーニング）として有用性が高い．そのため検査提出前から，循環器科主治医と遺伝子医療部門の臨床遺伝専門医・臨床遺伝カウンセラーおよび遺伝看護専門看護師らと協働し，対応を計画しておくことが望ましい．近年は解析対象遺伝子数の増加により，結果の解釈が高度化しており，この点からも遺伝子医療部門（遺伝カウンセリング）との協働が必要となっている．

3.3.3 長期医療と多部門間連携

遺伝情報は生涯不変であるが，発症リスクは年齢や環境要因の影響を大きく受ける．いわゆる精密医療の時代となり発症・重症化予防が可能となった現在，小児期（とくにスポーツ指導），成人期，妊娠・出産期など，患者のライフステージに応じた長期的視点での医療連携が不可欠である．小児循環器，循環器内科，産科，遺伝子医療部門が継続的に協働し，遺伝学的検査結果についても電子カルテなどを通じて適切に共有することが重要である．

4. 治療

遺伝性不整脈の一部は，無症状で日常生活に支障がない場合であっても，致死性不整脈による心臓突然死をきたすリスクを有するため，その予防が治療のもっとも重要な目的である．一方で，すべての患者が高リスクというわけではなく，正確な診断と適切なリスク評価にもとづき，個々の症例に応じた治療方針を決定する必要がある．

治療として，運動制限などの生活指導，β遮断薬などの

* 検査提出には適切な病名付与が必要である．

薬物治療，ならびに高リスク例に対するデバイス治療などがある．デバイス治療としては，心臓突然死予防を目的とした植込み型除細動器（ICD）や心不全治療を兼ねた両室ペーシング機能付き植込み型除細動器（CRT-D）がある[32, 33]．またβ遮断薬治療に抵抗性の LQTS や CPVT などに対しては，左心臓交感神経切除術（LCSD）が選択される場合もある．適切な治療法は，疾患の種類，症状の有無，突然死の家族歴，各種検査所見などを総合的に考慮して判断される．各疾患・遺伝型・病態に応じた運動制限，薬物治療およびデバイス治療の具体的な適応については各論を参照されたい．

遺伝性不整脈では，遺伝学的検査結果が診断のみならずリスク評価や治療法選択にも影響するようになってきている．病歴や家族歴などの臨床所見に加え，遺伝型やバリアント情報を踏まえた，より個別化された治療選択が可能となりつつある．一方で，臨床診断（表現型）と遺伝学的診断（遺伝型）がかならずしも一致しない場合もあり，両者を総合したリスク評価にもとづく治療選択が求められる．さらに，遺伝性不整脈は若年で診断されることが多く，学校生活，就労，スポーツ活動，家族関係などの社会的背景にも十分配慮したうえで治療方針を決定することが重要である．多くの遺伝性不整脈は，現時点の医療では根治が困難であり，治療や経過観察は生涯にわたり継続される．そのため，患者および家族に対して十分なインフォームドコンセントと遺伝カウンセリングを行うことが，治療継続や長期予後の改善につながると考えられる[29, 30]．

第2章　先天性QT延長症候群（先天性LQTS）

1. 概論

QT 延長症候群（LQTS）は，心電図 QT 間隔の延長とおもに運動やストレスなどがきっかけでトルサードドポアント（TdP）とよばれる多形性心室頻拍（VT）や VF を生じ，失神や突然死を引き起こす症候群である[34, 35]（**図 1**）．一般に初発症状は若年（学童～思春期）に多いが，成人以降も発症リスクはあり，小児から成人に至るまで幅広い年齢層に患者を認める[36]．LQTS の多くは常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる．LQTS の約 7 割に心筋イオンチャネルやそれに関連する蛋白をコードする遺伝子に病的バリアントが同定されており，LQTS の診断における遺伝学的検査の役割はきわめて重要である[37]．

以前は先天性（congenital）と後天性・2 次性（acquired）に分けて考えられていたが，原因遺伝子に病的バリアントを有する先天性 LQTS の約 3 割は QT 間隔が正常であり[38]，一方，後天性 LQTS と診断された患者の 3 割に先天性 LQTS の原因となるバリアントを認めることから[39]，両者の区別はあいまいとなりつつある．近年では，LQTS 関連遺伝子の種類，バリアントごとに予後が異なることが示されており，治療方針にも影響する．最新のエビデンスにもとづき，わが国における LQTS 患者の適切な診断と治療を実施するための指針が求められる．

2. 疫学

2.1 有病率

先天性 LQTS の有病率は，イタリアの心電図スクリーニングと遺伝学的検査の結果では，新生児約 2,000 人に 1 人（0.05%）であり[4]，わが国の乳児 1 ヵ月健診における 4,285 人を対象としたスクリーニングでは，4 人（0.09%）に継続して QT 延長（QTc ≧ 470 ms）を認めた[40]．すなわち，先天性 LQTS の有病率は新生児 1,000 ～ 2,000 人に 1 人と考えられる．一方，わが国の小中学生 7,961 人を対象としたコホート研究では，先天性 LQTS 確定（LQTS スコア

[Schwartz スコア] ≧ 3.5）が 3 人（0.038%），疑い（同 1.0 ～ 3.0）が 8 人（0.10%）であり，約 1,000 人に 1 人の割合であった[41]．

2.2 年齢

先天性 LQTS の失神や突然死など初回心イベントは，乳児期から成人期まで幅広い年齢に認められる．臨床診断される患者は学童期から思春期に多く，発症年齢は男性 8 ± 7 歳，女性 14 ± 10 歳といわれ，わが国の診断年齢（中央値）は 14 歳である[36,42,43]．ただし発症年齢やリスクは，遺伝子やバリアントによって異なる．胎児・新生児期から乳児期早期に TdP や房室ブロックをともなって発症する重症例の多くは，LQTS2 型（LQT2）または LQTS3 型（LQT3）であるが，まれに LQTS8 型（LQT8）（Timothy 症候群）[44,45] や *CALM1*～*3* 遺伝子が原因の LQTS もある[46,47]（後述）．

一方，LQTS 患者は成人後も決して心イベントのリスクが消失するわけではない．とくに女性や失神の既往，LQT3 例では 40 歳を超えてもイベントリスクが高いといわれる[48]．また 2 次性 LQTS 患者でも約 1/3 に LQTS 関連の遺伝子にバリアントがみつかり[39]，高齢者ほど何らかの 2 次的要因を合併した際に QT 延長が顕在化し，TdP を生じると考えられる[49]．

2.3 性別

性差は LQTS 患者のリスクにおいて重要な因子である．小児期（13 歳まで）では男児の方が女児より致死性イベントリスクが高い[50,51]，とくに LQTS1 型（LQT1）の男児でリスクが高いといわれる．しかし思春期以降，15 歳を超えると初回心イベント発症率は女性の方が高くなり[52,53]，とくに女性の LQT2 患者のリスクが高くなる[54,55]．理由として，女性ホルモン（エストロゲン）は QT 延長に作用し[56]，性周期や周産期における QT 間隔の変化に関係し[57]，催不整脈性を高める可能性が考えられる．とくに LQT2 の女性では性周期と QT 間隔に関連が認められ，プロゲステロン / エストロゲン比が高いほど QTc が短いとされる[58]．逆にテストステロンは QT 短縮に関与すると考えられ[59,60]，思春期以降では一般的に男性が女性より QT 間隔（QTc）が短い[61]．なお男性でも前立腺癌，前立腺肥大，脱毛症に対するホルモン療法で QT 間隔が延長することがある[62,63]．このような理由で，とくに思春期～成人における先天性 LQTS 患者は女性に多い傾向にあり，女性が後天性 LQTS（後述）のリスクにもなる．

2.4 人種・地域差

QTc には人種差があるといわれ，たとえばハワイの住民 1,415 人を対象とした安静時 12 誘導心電図の解析では，日系人は白人に比べ QTc が有意に長いといわれている[64]．LQTS 関連遺伝子の病的バリアントには人種差・地域差があり，たとえば LQT1 の原因である *KCNQ1* のバリアントの種類・頻度は日本人と欧米人で異なる[65]．LQT3 の原因である *SCN5A* のバリアント，E1784K も日本人では沖縄や南九州地方に多い[66]．また QT 間隔に影響を与えるコモンバリアント（遺伝子多型）[67] も，その有病率は人種や地域によって異なる[68]．すなわち QT 間隔の人種・地域差の原因の 1 つにはおのおのの遺伝子バリアントの違いが関係している可能性がある．

3. 遺伝的背景

先天性 LQTS では，診断が確定された患者の約 75% に原因遺伝子の病的バリアントが同定される．ほとんどは常染色体顕性（優性）遺伝形式で，感音性難聴をともなわない Romano-Ward 症候群（RWS）だが，まれに常染色体潜性（劣性）遺伝で感音性難聴をともなう Jervell and Lange-Nielsen 症候群（JLNS）も認める．1995 年～ 1996 年に RWS の LQT1，LQT2，LQT3 の原因遺伝子として *KCNQ1*[69]，*KCNH2*[70]，*SCN5A*[71] が相次いで報告された．これまでに 17 種類の遺伝子が関連遺伝子として報告されたが，かならずしもこれらすべてが先天性 LQTS の確実な原因遺伝子とはいえない[72-74]．実際に LQTS 患者の遺伝学的検査で同定される遺伝子の 9 割は *KCNQ1*，*KCNH2*，*SCN5A* であり[36,75]，この 3 遺伝子の他にカルモジュリンの遺伝子である *CALM1*，*CALM2*，*CALM3* と *TRDN* が LQTS の原因遺伝子として確実とされた[74]．その他では *KCNE1*，*KCNJ2*，*CACNA1C* が先天性 LQTS あるいはその関連疾患の原因遺伝子とされている[76]．また，JLNS の原因遺伝子として，それぞれ *KCNQ1*，*KCNE1* が確実とされている（**表 3**）[74]．わが国の LQTS レジストリ 3,770 人における遺伝学的解析で同定された遺伝型の分布を**図 2**[36] に示す．

先天性 LQTS の浸透率は 100% ではなく，病的バリアントを有していても QT 延長や心イベントのない“無症候性”保因者が存在する[38]．逆に，表現型は遺伝性 LQTS でも病的バリアントがみつからない（遺伝型不明または陰性）

表 3 先天性 LQTS の原因遺伝子

遺伝子	表現型	機能異常	保有率	LQTS 原因遺伝子としての確実性
KCNQ1	LQTS（LQT1） JLNS	I_{Ks}（↓）	40 ～ 55% ＜1%	確実
KCNH2	LQTS（LQT2）	I_{Kr}（↓）	30 ～ 45%	確実
SCN5A	LQTS（LQT3）	I_{Na}（↑）	5 ～ 10%	確実
CALM1	LQTS（LQT14）	Calmodulin / おもに I_{CaL}（↑）	まれ＜1%	確実
CALM2	LQTS（LQT15）		まれ＜1%	確実
CALM3	LQTS（LQT16）		まれ＜1%	確実
TRDN	LQTS（LQT17）	Triadin / おもに I_{CaL}（↑）	きわめてまれ＜1%	可能性 - 大
KCNE1	LQTS（LQT5），JLNS，a-LQTS	I_{Ks}（↓）	＜1%	限定的（JLNS では確実，a-LQTS では確実性 - 大）
KCNE2	a-LQTS	I_{Ks}（↓），I_{Kr}（↓）	＜1%	懐疑的（a-LQTS では確実性 - 大）
KCNJ2	ATS（LQT7）	I_{K1}（↓）	2 ～ 3%	限定的（ATS では確実）
CACNA1C	TS，非 TS-LQTS（LQT8）	I_{CaL}（↑）	1 ～ 2%	確実性 - 中（TS では確実）

JLNS：Jervell and lange-Nielsen 症候群，a-LQTS：後天性 LQTS，ATS：Andersen-Tawil 症候群，TS：Timothy 症候群
（Wilde AAM, et al. 2022[74] を参考に作成）

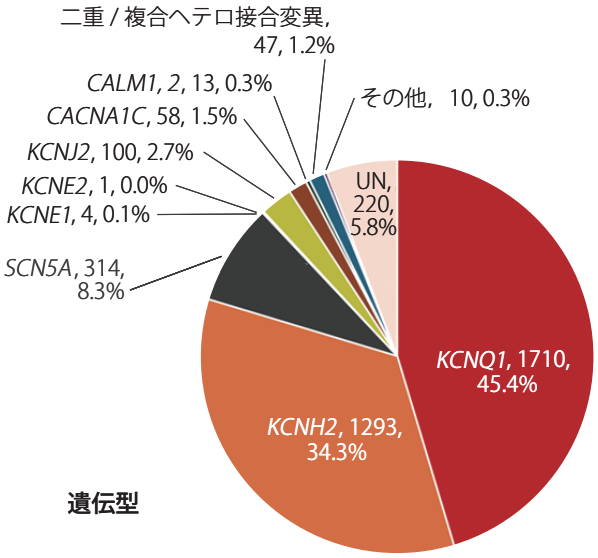


図 2　LQTS における遺伝型の分布
わが国の LQTS レジストリにおいて同定された遺伝型．
二重 / 複合ヘテロ接合変異：LQTS 関連遺伝子における二重または複合ヘテロ接合変異，UN：不明
（Aiba T, et al. 2025[36] より）

LQTS も 2 ～ 3 割存在する．

先天性 LQTS は比較的単一遺伝性（monogenic）の疾患と考えられてきた[77]．しかし，同じ病的バリアントを有する家族でも重症度に違いがあり，たとえば *KCNE1*-D85N[78] や *NOS1AP* 遺伝子多型[79] のように，比較的有病率の高いコモンバリアントが QT 間隔に影響することが知られている[80]．ゲノムワイド関連解析（GWAS）の結果からも，LQTS のリスクにはいわゆる原因遺伝子以外にもコモンバリアントの影響が示唆される[67]．先天性 LQTS に対する遺伝学的検査については，5.2.6 遺伝学的検査で推奨レベルを示す．

4. 臨床症状・病態生理

先天性 LQTS の典型的な臨床症状は失神，けいれん発作，突然死であるが，先天性 LQTS の原因遺伝子に病的バリアントを有する患者の約半数は無症状で，10 ～ 40% は明らかな QT 延長を認めない[36, 38]．先天性 LQTS 患者の病態は，無症候性から若年での突然死まで患者により多様である．

先天性 LQTS に特徴的な TdP（**図 3**）は失神やけいれんの原因となり，VF へ移行し突然死に至ることがある．TdP の多くは自然停止するが，先天性 LQTS 患者の 5 ～ 9% に初発症状として突然死あるいは心停止を認める[36, 75]．失神発作は通常 5 ～ 15 歳に多く認められ，症候性患者の約半数（とくに男児）が 12 歳までに，90% が 40 歳までに最初の心イベントを経験するといわれる[81]．また，症候性患者の約半数は運動や興奮にともなって症状を呈し，これらに

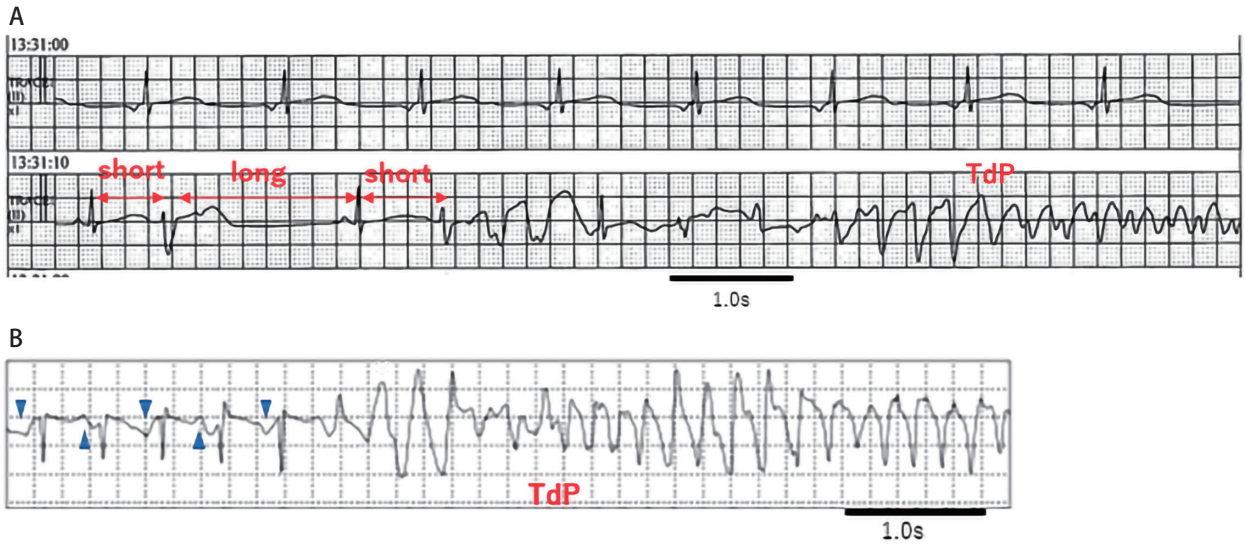


図 3　先天性 LQTS 患者にみられる torsade(s) de points（TdP）

先天性 LQTS 患者における多形性 VT（TdP）発生時のモニター心電図．おもに徐脈時に QT 間隔が延長し，RR 間隔が短−長−短（short-long-short）と変動した後に TdP が発生する場合（A：short-long-short パターン）と，心拍数が増え T 波の形態が 1 心拍ごとに変化する T 波オルタナンス（TWA，▲）から TdP が出現するパターン（B：increased sinus rate パターン）がある．

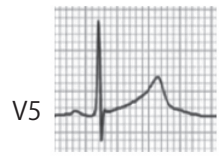
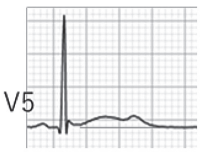
	LQT1	LQT2	LQT3
原因遺伝子	*KCNQ1*	*KCNH2*	*SCN5A*
好発年齢・性差	10 歳代	思春期以降　女>男	なし
誘因	運動・水泳 （とくに持続的運動）	音刺激，驚愕，産褥期，安静，睡眠	安静，睡眠
T 波の特徴	幅広い T 波	平低ノッチ型 T 波	遅発性 T 波
			
β遮断薬の効果	著効（推奨クラス I） ナドロール，プロプラノロール	著効（推奨クラス I） ナドロール	女性で有効（?）
効果が示されている その他の抗不整脈薬	−	メキシレチン，ベラパミル	メキシレチン

図 4　LQT1，LQT2，LQT3 における臨床像の特徴

ともなう失神は突然死の前兆を示唆する重要な所見である[50]．1985 年に最初の LQTS 国際多施設コホート研究[34]が報告されて四半世紀以上が経ち，分子遺伝学の進歩と多くのエビデンスの蓄積，リスク評価法の確立によって LQTS 患者の予後は改善されている[82]．

先天性 LQTS では遺伝型により心電図所見や心イベントの発症年齢や性別に違いがあり，また心イベントの誘因や最適な薬物療法も異なる（**図 4**）．先天性 LQTS の約 7 割を占める LQT1 ～ 3 においては，遺伝型と表現型の関係がある程度明確にされており[83-85]，臨床像や心電図の T 波形態（**図 4**，**5**），負荷検査などから遺伝型をある程度類推することも可能である[86, 87]．

治療法や予後についても遺伝型，さらには同じ遺伝型であってもバリアント部位や種類によって異なっており[83-85]，

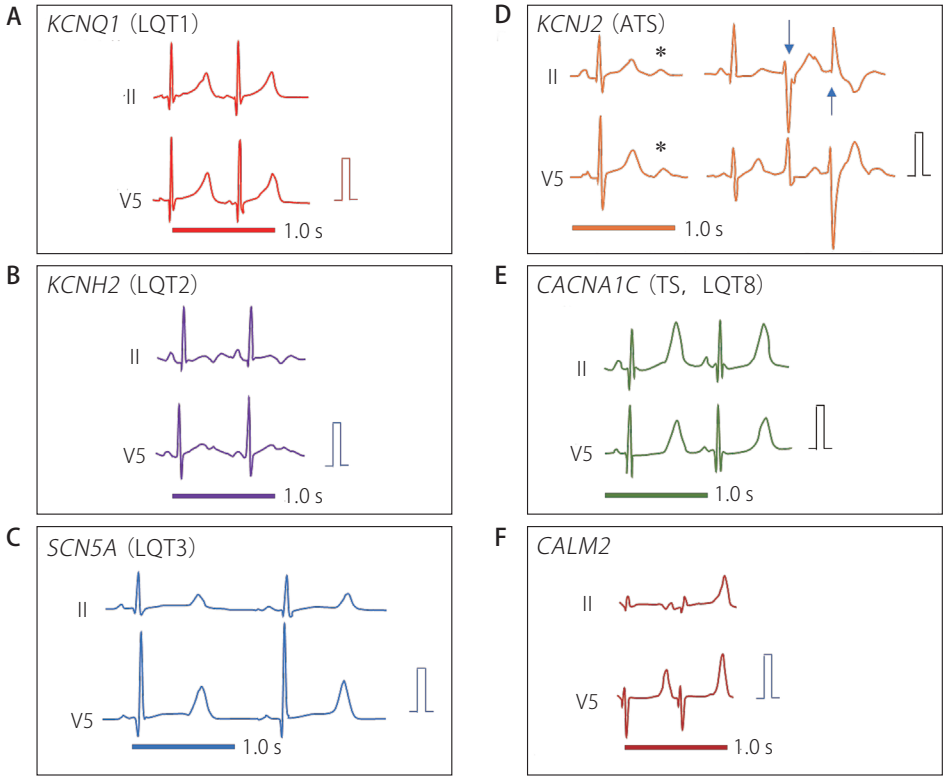


図 5　先天性 LQTS における遺伝型別の代表的心電図所見

A：*KCNQ1*（LQT1），**B**：*KCNH2*（LQT2），**C**：*SCN5A*（LQT3），**D**：*KCNJ2*（ATS），**E**：*CACNA1C*（TS，LQT8），**F**：*CALM2*

A：LQT1 では幅広い（broad-based）T 波，**B**：LQT2 ではノッチをともなう平低（low-amplitude, notched）T 波，**C**：LQT3 では長い等電位の ST 部分と T 波のピークが後ろにある遅発性 T 波（late-appearing T）が特徴的である．遅発性 T 波や伝導障害などは **E**：TS（LQT8）や **F**：CALM-LQTS でもみられることがある．**D**：ATS では特徴的な U 波（異常 U 波，＊）と，安静時に 2 方向性 PVC（矢印）が特徴である（*SCN5A*・*CACNA1C*・*CALM1-3* バリアントによる LQTS の T 波形状は酷似している）．

矢印：2 方向性 PVC

先天性 LQTS の遺伝学的検査は診断・予後予測・治療法決定の観点からもきわめて重要な検査である（遺伝学的検査の適応については 5.2.6 遺伝学的検査を参照，推奨クラス I）[37]．

以下，原因遺伝子が確実あるいは確実性の高い LQTS サブタイプについて概説する．

4.1 LQT1（原因遺伝子 *KCNQ1*）

LQTS で遺伝型が同定される例の 40 ～ 55% を占める（**図 2**）[36]．原因遺伝子である *KCNQ1* がコードする Kv7.1 蛋白は，*KCNE1* がコードする MinK 蛋白と会合することにより遅延整流カリウム電流の遅い成分（I_{Ks}）を構成し，心室筋活動電位の再分極に寄与する．*KCNQ1* の機能喪失型バリアントにより I_{Ks} が減少し，QT 延長を生じる[88]．I_{Ks} は交感神経刺激（β 受容体刺激）で活性化するため，健常者では運動による頻脈時の QT 短縮に寄与する．しかし LQT1 では，交感神経（β 受容体）刺激時 / 運動時に内向き電流（I_{CaL}）の増加に対し I_{Ks} は相対的にさらに減少するため，QTc は延長する．したがって LQT1 患者の心イベントは，運動，とくにマラソンや水泳など持続的な運動で起こりやすく（**図 4**）[89]，若年（15 歳以下）では男児で心イベントが多い[90]．

4.2 LQT2（原因遺伝子 *KCNH2*）

LQTS で遺伝型が同定される例の 30 ～ 45% を占める（**図 2**）[36]．原因遺伝子である *KCNH2* がコードする Kv11.1 蛋白（HERG チャネル）は遅延整流カリウム電流の速い成分（I_{Kr}）を構成し，心室筋活動電位の再分極に寄与する．*KCNH2* 変異による Kv11.1 の機能喪失により I_{Kr} が減少し，LQT2 をきたす[91]．LQT2 患者の心イベントはとくに情動や音刺激などで起こりやすい[89, 92]（**図 4**）．I_{Kr} は徐脈時に再分極への寄与が大きいため，LQT1 とは異なり安静時

や睡眠時の心イベントも多い[89]．I_{Kr} は女性ホルモンの影響を受けるため（前述）[56]，LQT2 患者のイベントは思春期以降の女性に多く[90]，さらに産褥期にも心イベントが起こりやすい[93, 94]．また *KCNH2* の一部のバリアントでは，発熱が QT 延長 / 心イベントを惹起しやすいともいわれる[95-97]．

先天性 LQTS ではてんかんを合併することがあるが[98]，LQT2 では他の LQTS 遺伝型と比較して，てんかん，あるいはてんかん性脳波の合併が多いと報告されている[99]．

4.3 LQT3（原因遺伝子 *SCN5A*）

LQTS で遺伝型が同定される例の 5 ～ 10% を占める（**図 2**）[36]．原因遺伝子である *SCN5A* がコードする Nav1.5 蛋白は心臓の電位依存性 Na チャネル / 電流（I_{Na}）を構成し，心筋活動電位の脱分極相（0 相）に寄与する．LQT3 では *SCN5A* の機能獲得型変異により I_{Na} の不活性化が遅延し，プラトー相や再分極相の遅延成分の I_{Na}（late I_{Na}）が増加するため QT 延長を生じる[100]（**表 3**）．*SCN5A* バリアント（例：p.E1784K）の中には Na チャネルの機能獲得と機能喪失の両方をきたすものもあり，QT 延長に加えて BrS や SSS，PCCD などを合併しうる[101]．

LQT3 患者の心イベントに明らかな年齢との関連はないが新生児でもイベントが出現する場合もあり[36, 75]，LQT1，LQT2 と比べ致死的心イベントの比率が高い[89, 90]．また LQT3 では安静時や睡眠時に心イベントが多く（**図 4**），QTc が長いほど致死性不整脈のリスクが高く，失神の既往も危険因子である[85]．

4.4 Andersen-Tawil 症候群（[ATS]，LQT7，原因遺伝子 *KCNJ2*）

Andersen-Tawil 症候群（ATS）は，QTc は境界域のことが多いが[36]，心電図上異常 U 波を認めることが多く（**図 5**），安静時から心室不整脈（心室期外収縮や二方向性および多形性 VT）を認めることが特徴である．心外病変として周期性四肢麻痺，特徴的な顔貌（小顎症，眼間開離，耳介低位など），斜指症 / 合指症などを呈する疾患（LQTS の 3%）である[102]（**表 3**，**図 2**）．心外病変が軽微である ATS 症例も存在する[103]．

2001 年，内向き整流カリウム電流（I_{K1}）を構成する Kir2.1 をコードする *KCNJ2* が 1 型 ATS（ATS1）の原因遺伝子として報告された[104]．ATS1 はかならずしも QT 延長を呈するわけではなく，*KCNJ2* は LQTS の原因遺伝子としては限定的だが，心電図上著明な U 波，安静時から出現する二方向性・多形性 VT や，異形症，周期性四肢麻痺など多彩な心外表現型を呈する ATS（ATS1）の原因遺伝子としては確実である[72, 104]．

4.5 Timothy 症候群（TS），非 Timothy 型 LQTS（LQT8，原因遺伝 *CACNA1C*）

Timothy 症候群（TS）は QT 延長とその他の心病変（先天性心奇形）と多様な心外病変（合指症，自閉症，免疫不全，神経発達障害など）を合併する症候群である[44]．心筋の電位依存性 L 型 Ca チャネル（I_{CaL}）を構成する Cav1.2 をコードする *CACNA1C* の G406R および G402S バリアントは，TS の原因として初期に報告された[105]．いずれのバリアントも Cav1.2 の機能獲得により I_{CaL} の不活性化が著明に遅延し QT 間隔が延長する．TS はきわめてまれだが，*CACNA1C* のバリアントには Cav1.2 の機能獲得が軽度で，典型的な TS の症状を呈さない（非 TS 型）LQT8 も存在する[106, 107]．これら非 TS-LQTS の有病率は比較的高く，LQT8 の有病率は先天性 LQTS の 2% 程度と報告されている[36, 76, 108]（**表 3**，**図 2**）．

4.6 カルモジュリン関連 LQTS（CALM-LQTS）

カルシウム結合蛋白であるカルモジュリンは細胞質に豊富に存在し，細胞内でカルシウムイオン（Ca^{2+}）と結合し，さまざまなカルシウム感受性酵素，イオンチャンネルなどを制御し，心臓では電気的安定性の維持に重要な役割を果たしている．カルモジュリンをコードする遺伝子 *CALM1*，*CALM2*，*CALM3* は独立した遺伝子であり，それぞれ異なる mRNA に転写されるが，いずれも同一の 149 個からなるカルモジュリン蛋白をコードしている．カルモジュリン変異体は，Nav1.5，Kv7.1，Cav1.2，心筋リアノジンチャネルなどのチャネル機能に影響し心室不整脈を惹起する[47, 109]．I_{CaL} のカルシウム依存性不活性化の遅延を生じ[110, 111]，また Kv7.1 との結合により I_{Ks} が減少し QT 延長をきたす[112]と考えられている．有病率はきわめてまれ（わが国の LQTS の 0.3% 程度と推定[36]）だが，カルモジュリン関連遺伝子バリアントの約半数が LQTS（CALM-LQTS），次いで CPVT，LQTS と CPVT のオーバーラップが多い[46, 47]．さらに心筋症や先天性心奇形（心房中隔欠損，心室中隔欠損，動脈管開存など），左室緻密化障害などを，心外病変として神経疾患（自閉症，てんかんなど）を合併することがある．カルモジュリン遺伝子バリアントによる疾患はカルモジュリノパチー（calmodulinopathy）とよばれ，新生児期，幼児期～小児期におもに運動や情動により致死性心

イベントを発症し，重症例が多い[113-117]．報告されているバリアントのほとんどは新規突然変異であるが，重症度が比較的低く家族性を有するバリアントも報告されている[118]．頻度はまれだが，小児 / 低年齢児（6 歳以下）期に致死性心イベントを発症した場合のカルモジュリン遺伝子バリアントの同定率は高く[46]，遺伝学的検査が強く推奨される．

4.7 遺伝型不明 LQTS

先天性 LQTS 患者の約 75%に原因となる遺伝子の病的バリアントを認めるが，逆に 25% の患者は網羅的な遺伝学的検査を行っても原因がみつからない．しかし，遺伝型が不明であっても臨床的に LQTS と診断される場合は，LQTS として治療やリスク管理にあたるべきである．最近の日欧共同研究によれば，遺伝型不明 LQTS でも遺伝型が同定された LQTS と比べ，予後に大きな違いはないことが示されている[42]．

4.8 その他

先天性 LQTS 患者の多くは，単一の病的バリアントによって発症するが，遺伝型が同定される先天性 LQTS 患者の約 8% は，2 つ以上の遺伝子に病的バリアントを保有している[119]．複数の病的バリアントをもつ患者は，一般に単一の病的バリアントをもつ患者より重症である．このため，同一家系で同じ病的バリアントのキャリアでありながら重症度に差を認める場合は，複数の病的バリアントの関与を疑う必要がある．

CPVT の原因遺伝子である *RYR2* は，QT 延長を呈することもあり，先天性 LQTS と CPVT のオーバーラップ症例が報告されている[120]．さらに *RYR2* 病的バリアントに起因する calcium release deficiency syndrome（CRDS）の一部は LQTS，あるいは，LQTS に類似する表現型を呈することがある（RYR2-LQTS）[121]．*RYR2* の単一変異により，LQTS と CPVT のオーバーラップ表現型を呈することや[122]，家系内で LQTS あるいは CPVT といった異なる表現型を呈することが報告されている[123]．CRDS は新規に提唱された疾患であるため RYR2-LQTS の報告はまだ少ないが，今後増加すると考えられる．以上から，LQTS の主要遺伝子に病的バリアントが同定されない場合は *RYR2* の解析が推奨される．

5. 診断

5.1 診断基準

本ガイドラインでは，これまでのわが国のガイドライン[1, 37, 124]あるいは 4 大陸合同ステートメント[74]に沿った先天性 LQTS 診断基準を採用し，LQTS スコア（Schwartz スコア）（**表 4**）≧ 3.5 点[125]，または繰り返し記録された 12 誘導心電図で QTc（Bazett 補正式）≧ 500 ms を認める場合，あるいは LQTS 関連遺伝子に病的バリアントを認める場合に先天性 LQTS と診断する（推奨クラス I）[2, 74]（**推奨表 1**，「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」[124] 表 19 を参照）．なお，2022 年の欧州心臓病学会（ESC）心室不整脈の診療ガイドラインでは，QTc 480 ms 以上あるいは LQTS スコア（Schwartz スコア）3.0 点以上で LQTS と診断することが推奨されている[3]．

推奨表 1　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
QT 延長をきたす二次性因子が存在しない状況で LQTS スコア（Schwartz スコア）≧ 3.5 の場合，先天性 LQTS と診断する．	I	C
QT 延長をきたす二次性因子が存在せず，繰り返し記録した 12 誘導心電図で，Bazett の補正式で求めた QTc ≧ 500 ms を示す場合，先天性 LQTS と診断する．	I	C
LQTS 関連遺伝子に明らかな病的バリアントを認める場合，先天性 LQTS と診断する．	I	C
LQTS 関連遺伝子に病的バリアントを認めず，QT 延長をきたす二次性因子が存在しない状況で，説明のつかない失神を認める症例において，繰り返し記録した 12 誘導心電図で QTc 480 ～ 499 ms を示す場合，先天性 LQTS と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

表 4　LQTS スコア（Schwartz スコア）

	基準項目		点数
心電図所見	QT 間隔の延長（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	ストレス時	2
		非ストレス時	1
	先天性難聴		0.5
家族歴*4	確実な先天性 LQTS *5 の家族歴		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

*4 両方ある場合は計 1 点

*5 LQTS スコア≧ 3.5 の家族歴

（Schwartz PJ, et al. 2011[125] より）

© 2011 American Heart Association, Inc.

5.2 診断方法

LQTS の診断は，臨床所見すなわち 12 誘導心電図による QT 延長の確認が基本である．さらに運動負荷心電図，臨床症状（失神の有無），家族歴（確実な LQTS，若年の突然死），遺伝学的検査を考慮して診断をすすめる（**推奨表 2**，**図 6**）．医療機関での心電図評価は，薬物や電解質異常による二次性 QT 延長の要因（後述）を除外したうえで実施する．また，JLNS で認められる感音性難聴，ATS に特徴的な顔貌や低身長，周期性四肢麻痺の有無の確認，TS でみられる多合指症の有無を確認する．

なおわが国では小中高の学校心臓検診にて心電図を記録され，それを機に LQTS と診断あるいは疑われる例が多い．この点については「2025 年 JCS/JSPCCS ガイドラインフォーカスアップデート版学校心臓検診」[126] を参照されたい．

5.2.1 安静時 12 誘導心電図

QT 間隔の計測は T 波終末の決定に大きく左右される．原則として V_5 または II 誘導で，用手的に接線法を用いて計測することが推奨されている（**図 6**）．Bazett 法による心拍補正された QTc の値で診断する[127, 128]．用手法による接線法では検者間格差が問題となる一方，域値法や微分法を基にした自動計測では，接線法に比べて QT 間隔は長く計測される傾向がある[129]．とくにスクリーニング目的で自動計測された QT 間隔は，接線法による再計測が必須である（「2025 年 JCS/JSPCCS ガイドラインフォーカスアップデート版学校心臓検診」[126] を参照）．小児では年代での QTc の変化も大きく，もっとも長い QTc がその予後と関連するため[130]，定期的に心電図評価を行うことが望ましい．

QT 間隔以外に，T 波形に注目すると LQTS 遺伝型により特徴的な波形を呈することが知られており，LQT1 では幅広い（broad-based）T 波，LQT2 ではノッチをともなう平低（low-amplitude, notched）T 波，LQT3 では長い等電位の ST 部分と T 波のピークが後ろにある遅発性（late-appearing T）T 波が特徴的で，診断の参考となる（**図 5**）．

推奨表 2　LQTS に対する遺伝学的検査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
臨床経過，家族歴，心電図（安静時 12 誘導心電図，ホルター，運動負荷試験）から LQTS と診断，または循環器医が強く疑う症例に対して，LQTS の原因として確実な遺伝子（*KCNQ1*，*KCNH2*，*SCN5A*，*CALM1*，*CALM2*，*CALM3*）の遺伝学的検査を行う．	I	C
JLNS を疑う場合は *KCNQ1*，*KCNE1*，TS を疑う場合は *CACNA1C*，ATS を疑う場合は *KCNJ2*，Triadin knockout 症候群を疑う場合は *TRDN* の遺伝学的検査を行う．	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 LQTS の原因となる病的バリアントに対する遺伝学的検査を行う．	I	C
臨床経過，家族歴，心電図（安静時 12 誘導心電図，ホルター，運動負荷試験）から LQTS と診断または循環器医が強く疑う症例に対し，*CACNA1C*，*KCNE1*，*TRDN* の遺伝学的検査を考慮する．	IIa	C
後天性 LQTS*対する *KCNQ1*，*KCNH2*，*SCN5A*，*KCNE1*，*KCNE2* の遺伝学的検査を考慮する．	IIa	C
LQTS スコア（Schwartz スコア）1.5 ～ 3.0 点または 12 誘導心電図で 460 < QTc ≦ 480 ms（未成年）または 480 < QTc ≦ 500 ms（成人）を呈する無症状の LQTS 症例に対する，すべての，または LQTS の原因として確実な遺伝子についての遺伝学的検査を考慮してもよい．	IIb	C

*薬剤，低 K^+，徐脈などが誘因となる TdP を認め被疑薬などの影響がない心電図で QTc ＞ 440 ms（男性），＞ 450 ms（女性）

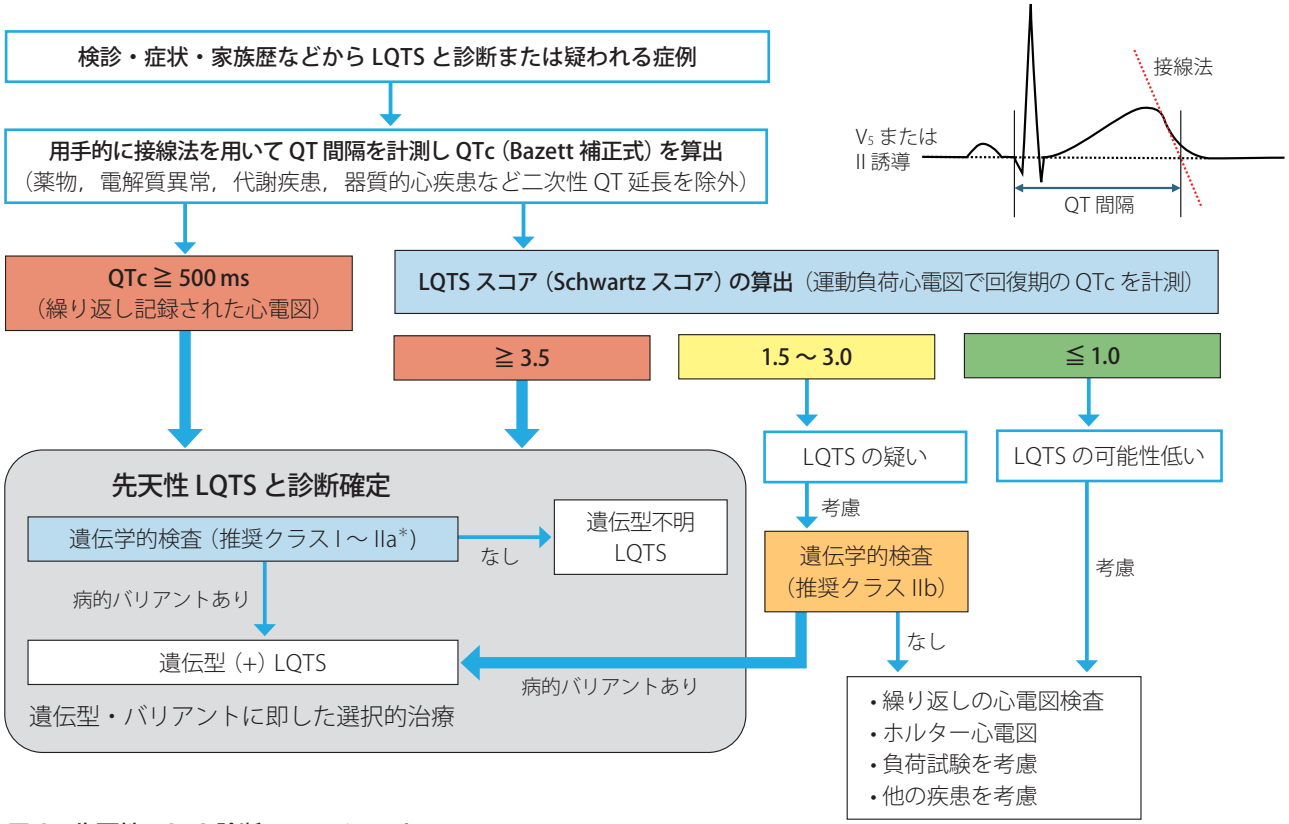


図 6　先天性 LQTS 診断フローチャート

先天性 LQTS の臨床診断は繰り返し記録された安静時 12 誘導心電図で Bazett 補正による QTc が 500 ms 以上，あるいは LQTS スコア（Schwartz スコア）から計算された点数が 3.5 点以上を満たせば診断確定である．臨床的に先天性 LQTS と診断確定されても，遺伝学的検査は遺伝型・バリアントに即した選択的治療が可能なため，遺伝学的検査は強く推奨される．LQTS スコア（Schwartz スコア）が 1.5 ～ 3.0 は LQTS の疑いとされ，遺伝学的検査を考慮し，病的バリアントがみつかれば先天性 LQTS と診断確定される．LQTS 疑いで，遺伝学的検査で病的バリアントがみつからない場合や，遺伝学的検査を未実施の場合には，定期的な心電図検査のサーベイランスを行う．LQTS スコア（Schwartz スコア）が 1.0 以下では，先天性 LQTS の可能性は低く，必要に応じて繰り返し心電図検査を行う．*推奨表 2 を参照

1拍ごとにT波の極性が変化するT波オルタナンス(TWA)は，再分極過程の不安定性を反映し[131]，診断基準の一項目である．また，年齢不相応の徐脈はとくに3歳以下の小児LQTS例で顕著であると報告されており[45, 132]，小児のLQTSの診断に有用な所見である．

LQT8でも心電図上遅発性T波を認めることが多く，LQT3との鑑別を要する[133]．ATS1（LQT7）のQT間隔は境界域のことが多いが特徴的なU波を認めることが多い[134]（**図5**）．

5.2.2 運動負荷心電図

運動負荷心電図はLQTSスコア（Schwartzスコア）に含まれ[1]，診断，治療方針の決定に有用であり，とくに負荷後4分の回復期におけるQTcが重要である[135]．マスター二階段試験は簡便であり，最初に実施されることが多いが，十分な負荷に至らない場合も多く，競技スポーツをしている症例や，運動中の連続的心電図記録が必要と考えられる症例は積極的にトレッドミル運動負荷検査を行う．なお，LQT1では最大運動時および回復期4分のQTcが負荷前と比較して有意に延長し，LQT2では最大運動時のQTcはむしろやや短縮し，回復期で再び延長する[86]．一方LQT3では運動中，回復期ともにQTcは短縮すると報告されている[136, 137]．LQTS遺伝型別にみた運動負荷時のQTc変化の特徴を**表5**に示す．

5.2.3 ホルター心電図

ホルター心電図は不整脈診断のほか，深夜や明け方の一過性のQT延長の診断に有用である[138, 139]．また小児例では，ホルターの最大QTc値の方がが安静時12誘導心電図のQTcよりも心イベントの予測に有用であったと報告されている[130]．ただしホルター心電図では基線の揺れや，心拍変動にともない一過性にQTcが長く算出されたり，フィルターの特性上などQT間隔の解釈には注意が必要である．

5.2.4 植込み型ループレコーダ（ILR）

失神発作が不整脈イベントか否かの鑑別にILRは有用である[140, 141]．ESCガイドラインでは心臓突然死のリスクが低い原因不明の失神を繰り返すLQTS患者には，ICDではなくILRが推奨となっている（推奨クラスIIa）[28]．

表5　LQTS遺伝型別にみた運動負荷時QTc変化の特徴

時期	LQT1	LQT2	LQT3
運動最大負荷時	↑	↓（軽度）	↓
運動終了後4分（回復期）	↑	↑	↓

5.2.5 その他の負荷心電図

LQTSの診断に参考となる負荷試験として，カテコラミン負荷試験，立位負荷試験，顔面冷水負荷試験などがある．

カテコラミン負荷試験は，エピネフリン（0.1 μg/kg）を静注後に5分間持続投与（0.1 μg/kg/分）し，投与開始前と開始後1～2分（最大効果時），開始後3～5分（定常状態）のQTcの変化を計測する[87]．カテコラミン負荷検査はLQTSの診断および遺伝型の鑑別に参考となるが，遺伝学的検査の普及により，2025年のESCの薬物負荷試験のクリニカルコンセンサスステートメント[142]では，ルーティンでの施行は推奨されておらず，小児ではとくに要注意とされている．

立位負荷試験は，坐位から立位になった後の心拍数上昇にともなうQTc変化を計測する．簡便な検査であるが，特異度はあまり高くない．単独で診断に使えるものではなく，補助的な検査である[143]．

顔面冷水負荷は，0～10℃の冷水に最大吸気位で顔面浸水し，開始した直後は交感神経優位で頻脈となり，浸水を続けると副交感神経優位で徐脈となった際にQT延長が顕在化することがある[144]．小児領域では以前から行われてきたが，診断精度や遺伝学的検査の普及により，最近ではあまり行われていない．

5.2.6 遺伝学的検査

診断基準に含まれ，治療方針決定に直接かかわる検査であり，わが国では先天性LQTSに関する遺伝学的検査は保険適用となっている．**推奨表2**に先天性LQTSに対する遺伝子診断の推奨とエビデンスレベルを示す．実施基準，結果の解釈，患者への説明などについては「2024年改訂版心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン」[29]，2022年の欧州不整脈学会（EHRA）/米国不整脈学会（HRS）/アジア太平洋不整脈学会（APHRS）/ラテンアメリカ不整脈学会（LAHRS）の合同ステートメント[74]を参考にされたい．

6. 予後・リスク評価

6.1 心電図

QT間隔はLQTSのリスクを図る指標として確立されて

いる．遺伝型（LQT1 ～ 3）にかかわらず QTc ≧ 500 ms の例は高リスクとされる[145]．さらに，QTc が 10 ms 増加するごとにリスクが 15% 増加するとされ[146]，基本的に QTc が長いほど心イベントリスクは大きい．遺伝型ごとでは，LQT1 では QTc ＞ 530 ms は ＜ 500 ms の 3.25 倍[83]，LQT2 では QTc ＞ 530 ms は＜ 460 ms の 3.33 倍[84]，心イベント発生率が高いと報告されている．LQT3 でも QTc ≧ 500 ms を示す例は心イベントリスクが高い[85]．逆に遺伝学的検査において遺伝型が陽性でも，QTc ≦ 460 ms の不顕性（潜在性）LQTS は比較的予後良好とされている[146]．

6.2 その他の心電図所見

徐脈が心イベントリスクに関連すると報告されている[81]．とくに LQT3 において徐脈時のリスク上昇が懸念される[89]．また TWA が TdP 発現の危険因子になることが報告されている[147-149]．

6.3 年齢・性別

LQT1，LQT2 いずれにおいても，13 歳以前では男性の心イベントリスクが高い．一方，13 歳以上になると女性のイベントリスクが高くなり，思春期を境に男女のイベントリスクが逆転するといわれる[83, 84]．QTc が 500 ms 未満でも，LQT1 または LQT2 の 13 歳未満の男性，同 13 歳以上の女性においては，中等度のリスクがある（**図 7**）[150]．LQT3 については明らかな性差は認められていないが，年齢に依存して女性のリスクが高くなり，男性に比べ女性の方がβ遮断薬による心イベント低減効果が高い可能性が報告された[85]．このような年齢・性別によるリスクの違いは，性ホルモンの心筋再分極への影響と考えられている（前述）．また，LQT2 においては，周産期（妊娠中，産後 1 年）に心イベントリスクが高くなり[93, 94]，より慎重な経過観察が必要である（「第 14 章 先天性 LQTS，CPVT 女性患者の妊娠，出産，産褥期における注意点」を参照）．逆に思春期後の男性に特化した LQTS リスク評価もある[151]．

6.4 家族歴

家族歴の聴取は LQTS の診断に不可欠である．しかし，突然死や心イベントの家族歴が心イベントの危険因子になるかどうかについては，一定の見解が得られていない．

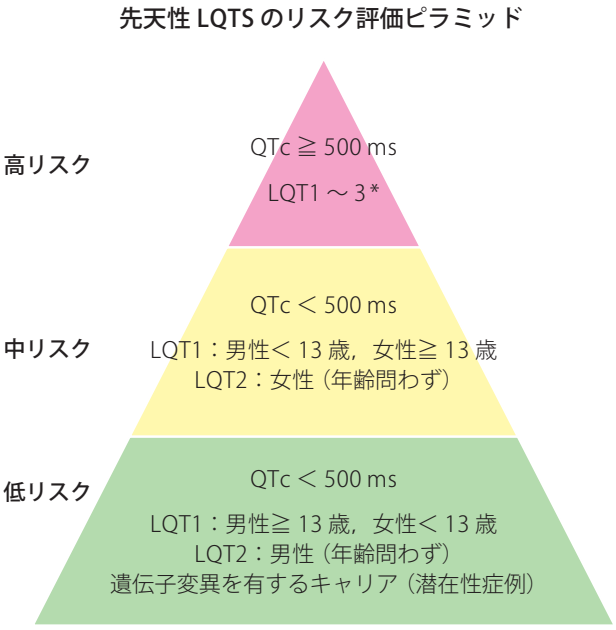


図 7　先天性 LQTS における心イベントリスク

繰り返し記録される安静時心電図にて QTc ≧ 500 ms は遺伝型にかかわらず高リスクである．QTc ＜ 500 ms 例では LQT2 の女性は年齢に問わず中リスクであり，LQT1 では 13 歳未満の男性と 13 歳以上の女性は中リスクである．QTc ＜ 500 ms の LQT2 男性，LQT1 の 13 歳以上の男性と 13 歳未満の女性，LQTS 遺伝子の病的バリアントを有するが QT 延長を認めない症例は低リスクとされる．

* LQT1：膜貫通領域の変異，LQT2：膜貫通ポア領域ミスセンスバリアントはとくに高リスク

（Priori SG, et al. 2003[150] を参考に作成）

6.5 心イベントの既往と初発年齢

心イベント（失神，心停止）既往例は非既往例に比べてその後の心イベントが有意に多く［ハザード比（HR）3.1］[81]，近年の報告でも，LQTS 診断前の致死性不整脈イベントは，その後の心イベントの独立した予測因子と報告されている（HR 2.56）[146]．心停止既往のある例では，β遮断薬を使用していても再発のリスクが高く，治療開始後 5 年以内の心イベント発生率が 14% と報告されている[152]．また，十分な薬物治療を行っても失神や TdP を経験した患者では，重症不整脈イベントのリスクが有意に高く[153, 154]，ICD 治療が考慮される（後述）．

初発心イベント発生平均年齢は LQT1，LQT2，LQT3 の順に若い．LQT1 と LQT2 は心イベントとして失神が多いのに比して，LQT3 では TdP・心停止・突然死などの致死的心イベントが多い[150]．早期心イベント発生も危険因子であり，1 歳未満で失神を起こす例はとくに重症で，治療抵抗性のことが多い[153, 155]．

6.6 遺伝学的背景

先天性LQTS（RWS）のなかで，LQT2とLQT3はLQT1と比べ不整脈リスクが高い[36, 146]．さらに同じ遺伝型でも，バリアントの部位，タイプ，機能異常の程度によってリスクに違いがある．

LQT1では，*KCNQ1*の膜貫通領域バリアント，ミスセンスバリアント，またdominant negative effectを示すバリアントの症例は，QT間隔が長く，心イベント発生率が高いと報告されている[83, 156]．さらに近年，*KCNQ1*のバリアントでもとくにA341V変異の重症度がきわめて高く，次にA341V周辺のチャネル孔（pore）にあたるS6領域の変異が重症と報告されている[157]．一方で，比較的予後が良好とされるC末端領域であっても，重篤な表現型をきたすミスセンスバリアントが存在する[158]．

KCNQ1（ときに*KCNE1*）バリアントの潜性（劣性）遺伝形式を原因とし，QT延長に感音性難聴を合併するJLNSでは，一般にQT間隔も長く高リスク例が多い[153]．

LQT2でも*KCNH2*の膜貫通孔領域のミスセンスバリアント例は重症といわれる[84]．さらに近年dominant negative effectを示すミスセンスバリアント例は，非ミスセンスバリアントまたはハプロ不全ミスセンスバリアント例と比較して，QTcが長く，心イベントのリスクが高いと報告された[159]．

LQT3では，バリアントの部位と予後については十分解明されていないが，*SCN5A*のミスセンスバリアントのなかでも，V411M[160, 161]やΔKPQバリアント[162]を有する例は高リスクであることが報告されている．逆にE1784KやD1790G例は比較的予後良好とされる[85]．いずれにせよ，バリアントの局在のみで病原性を判断することは容易ではなく，個々のバリアントごとのリスク評価が重要である．

LQT1～3以外の遺伝型については，バリアントごとの重症度評価は未確定である．しかしながらCALM-LQTSの予後はきわめて不良であり[46]，これまでの報告では半数以上が10歳までに致死性不整脈を発症している[47]．ATSは従来，比較的良性と考えられており[163]，わが国の最近の報告でも，心イベント発症率は1年間あたり0.25%である[164]．一方，欧州からは、高い致死性心イベント発症率（7.9%/年）が報告されており[102]，治療薬による影響も考えられている．

6.7 リスク層別化

LQTSのリスク層別化にはさまざまな評価法が提唱されている．従来のLQTSスコア（Schwartzスコア）[1]はQT間隔（QTc），症状，家族歴からスコアを算出し診断基準にもなる，もっとも基本的な評価法である．一方で同スコアには年齢・性別や遺伝子情報が加味されておらず，それらを総合的に層別化したピラミッドが提唱されている[125, 150]（**図7**）[150]．さらにPrioriらはQTcと遺伝型（LQT1～3）を入力するだけで5年間の致死性不整脈の発症リスクを算出する1-2-3 LQTS Risk Calculatorを開発した[146, 165, 166]．5%以上のリスクの場合にはICD植込みを提唱しているが，LQTS患者リスクは治療や経過とともに変化する．Schwartzらは，QTc，心停止の既往，治療後のイベント有無，ICD植込み年齢から算出したM-FACTスコア[167]が≧2を継続している患者が高リスクであると報告している[168]．

7. 治療（成人）

先天性LQTSの治療は，QT延長にともなって生じる致死性不整脈（TdPやVF）発生時の急性期治療と，それらを予防するための非急性期治療（予防的治療）に分けられる．

7.1 急性期治療

TdPは自然停止する場合と持続してVFに移行する場合がある．自然停止する場合はめまい，ふらつきや失神発作として自覚されるが，自然停止せずVFに移行した場合はただちに心肺蘇生と電気的除細動が必要となる．TdPの停止と急性期の再発予防には，硫酸マグネシウムの静注（30～40 mg/kg，すなわち体重60 kgの成人で硫酸マグネシウム2 gを5～10分間で静注し，さらに3～20 mg/分で持続点滴）が有効である[124]．β遮断薬（プロプラノロール，ランジオロール）の静注[169]も有効であり，患者によっては抗不整脈薬（リドカインおよびメキシレチン）あるいはCa拮抗薬（ベラパミル）[170]がTdPの抑制に有効なこともある．

徐脈がQT延長を増悪させTdPの発生を助長する場合には，一時的ペーシングあるいはイソプロテレノールで心拍数を増加させる[124]．また，低K^+血症はTdP発生を助

長するので，できるだけ血清 K^+ 値≧ 4.0 mEq/L を目標に是正する．

7.2 予防的治療

先天性 LQTS の心イベント（致死性不整脈）に対する予防的治療として，生活指導，薬物治療，非薬物治療がある．どの治療を選択するかは患者ごとのリスクの程度に応じて検討される（6.7 リスク層別化の項参照）．

7.2.1 生活指導（運動制限）

先天性 LQTS 患者では生活指導が重要である．先天性 LQTS の全患者に，QT 延長作用を有する薬物（マクロライド系抗生剤など，9. 二次性 / 後天性 QT 延長症候群，**表 7**，**付表 3** 参照）の服用を避けるため，医療機関を受診する際はかならず病名を申告するように指導する．また低 K^+ 血症をきたすような無理なダイエットは禁止する．LQT2 では目覚まし時計や電話などの突然の音刺激を避けるように指導する．

運動や競技スポーツ参加の許可に関する明確な基準はないが，学校における生活や運動可否については「2025 年 JCS/JSPCCS ガイドラインフォーカスアップデート版学校心臓検診」[126] を参照されたい．一般的に高リスク例や運動中に失神発作を起こした例では，激しい運動や競技スポーツは避けるべきで，とくに LQT1 では運動や水泳などで心イベントが多い [89] ことから，より積極的な運動制限が必要である [125]．

しかし近年，遺伝型にかかわらず適切な予防的治療がなされれば，たとえ運動強度の高い競技スポーツでも致死性心イベントの発生率は増加しないことが米国から相次いで報告された [171-173]．そこで 2024 年 HRS エキスパートコンセンサスステートメントでは，LQTS 患者の運動や競技スポーツへの参加を一様に禁忌とするのではなく，医療者側と患者本人（未成年者の場合は保護者も含め）がリスクを共有し，また服薬遵守，運動中の適切な水分・電解質補給，運動中には（可能であれば患者本人用の）AED の準備，心肺蘇生の講習を受けたスタッフの監視下で行う，などの条件を共有したうえで，shared decision making を行えば，運動や競技スポーツへの参加を許可できるのではないかと述べている [174]．

日米で人種，社会制度，治療内容（β 遮断薬内服率や ICD 植込み率）などが異なり，本内容がただちにわが国の LQTS 患者の運動制限緩和に直結するとはいえないが，少なくとも shared decision making という考え方は，今後の LQTS 患者の競技スポーツ参加に大いに参考となりうる．

上記をもとに，本ガイドラインでは，先天性 LQTS 患者の運動または競技スポーツ参加の目安を**表 6**，**図 8** に示す．

7.2.2 薬物治療

a. β 遮断薬

β 遮断薬は LQT1 と LQT2 の初回心イベントをそれぞれ 74% [83]，63% [84] 抑制し，致死性心イベントもそれぞれ 70%，53% 抑制すること [175] が示されており，ほとんどの先天性 LQTS で第一選択薬である．β 遮断薬の内服は失神の既往や VT・VF を認めた症例では有用であり（推奨クラス I），無症状でも QTc ≧ 470 ms（LQT3 は除く）の場合は有用（推奨クラス I），無症状かつ QTc ＜ 470 ms でも有用である可能性が高い（推奨クラス IIa）[125]．LQT3 では，国際多施設登録研究において，女性患者で β 遮断薬の有効性が認められたが [84]，その後の報告では有効性は示されなかった [176]．そこで本ガイドラインでは，無症状の LQT3 では，QTc ≧ 470 ms で推奨クラス IIa，また QTc ＜ 470 ms では推奨クラス IIb とした（**推奨表 3**）．

さらに β 遮断薬の中でも，β_1 選択性の高いメトプロロール，アテノロールと比べ，β_1 非選択性のナドロール，プロプラノロールの方が有効性が高い [177, 178]．とくに LQT2 ではナドロールが推奨される [178]．また，アドレナリン誘発性の失神歴を有する LQT1 では，致死性心イベント抑制効果

推奨表 3　先天性 LQTS に対する β 遮断薬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
失神の既往や VT/VF を認めた症例に対し，β 遮断薬を投与する．	I	B
QTc ≧ 470 ms の無症候例（LQT3 は除く）に対し，β 遮断薬を投与する．	I	B
QTc ＜ 470 ms の無症候例のうち，LQT1，LQT2 の症例 * に対し β 遮断薬投与を考慮する．	IIa	B
QTc ≧ 470 ms の無症候例 LQT3 に対し，β 遮断薬投与を考慮する．	IIa	C
QTc ＜ 470 ms で，失神の既往や VT/VF はないが心室不整脈による症状を有する LQT7 症例に対し，β 遮断薬投与を考慮する．	IIa	C
QTc ＜ 470 ms の無症候例のうち，LQT3，遺伝学的検査陰性または未検査の症例に対し，β 遮断薬投与を考慮してもよい．	IIb	C

*LQT2 または重症 LQT1 に対しては，非選択性 β 遮断薬（ナドロールまたはプロプラノロール）が推奨される．

表 6　先天性 LQTS 患者の運動または競技スポーツ参加の目安

症状の有無	遺伝型	適切な予防的治療	心イベント再発	運動強度			
				低	中	高	競技スポーツ
有症状	LQT1，または非 LQT1 で運動時心イベントあり，または未検査 *1	必須	あり	△	△	×	×
			なし	○	○	△	×
	非 LQT1 で運動時以外で心イベントあり		あり	○	○	△	△〜× *2
			なし	○	○	○	△
無症状	LQT1 または未検査 *1	なし	なし	○	△	△	×
		あり		○	○	○	△〜× *2
	非 LQT1	なし		○	○	○	△
		あり		○	○	○	○

運動強度 *3		学校生活管理指導表の運動強度		
低	＜ 3 METs	息がはずまない程度の運動（ウォーキング，ストレッチなど）	軽い運動	C・D・E は可
中	3 〜 6 METs	息がはずむが，息苦しくなく，会話が可能な程度の運動（野球，ゴルフなど）	中等度の運動	D・E は可
高	＞ 6 METs	息がはずみ，息苦しさを感じ，会話が困難な程度の運動（サッカー，バスケットボールなど）	強い運動	E のみ可

・本表の適応には，本人（保護者）- 医療者間での shared decision making（本文参照）が形成されていることを前提とする．
・高強度・競技レベルの運動参加については，競技による心事故のリスクや AED の準備も含め，患者とその家族，競技指導者などと十分な協議をして参加の可否を決め，予防措置やより安全な環境を整え，LQTS の診療経験が豊富な医師と相談のうえ，決定すること．
○：許可，△：禁止が望ましい（ただし，本人または保護者の強い希望があれば許可も考慮），×：禁止
*1 遺伝学的検査未実施の場合，LQT1 に準じる．有症状 LQTS で適切な予防的治療を実施していない症例は本表の対象外
*2 水泳や登山など，発作時に救命措置が困難な競技は禁止
*3 METs（metabolic equivalents）は代謝強度を示す生理学的指標であり，学校生活管理指導表の運動区分は学校生活上の安全管理を目的とした管理区分である．両者は定義が異なるため，本対比は概念的な目安を示すものであり，厳密な対応関係ではない．また運動強度については，成人と小児で METs は異なる．

が示されているのは非選択性 β 遮断薬のみである[175]．以上から，LQT1 と LQT2 患者では，第一選択薬としてナドロール（またはプロプラノロール）が推奨される[124, 178]（**推奨表 3**，**図 9**）．ナドロール，プロプラノロールの維持量はともに体重換算で 1 mg/kg が推奨されるが，β 遮断薬の忍容性は個人差が大きく，投薬開始時は維持量の 1/2 〜 1/4 程度から始め，漸増することが望ましい（とくにナドロールの場合）．

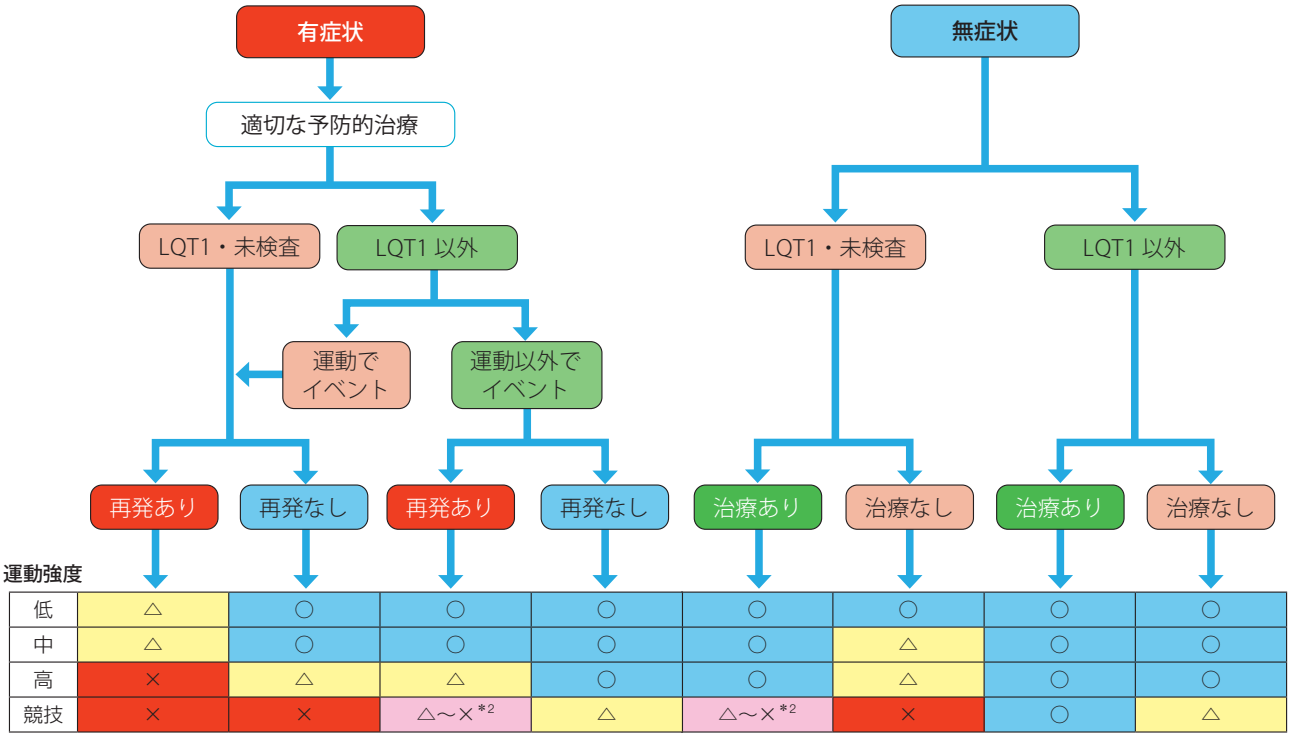
LQT2 女性患者では，産褥期に心イベントが多く，産褥期の β 遮断薬内服は心イベントを抑制することから[94]，妊娠中〜産褥期にも内服が推奨される[93, 179]（第 14 章参照）．

b. Na チャネル遮断薬（メキシレチン）

LQT3 は *SCN5A* の機能獲得型バリアントによる遅延性 I_{Na} の増大が原因のため，遅延性 I_{Na} 遮断薬であるメキシレチンは QTc を有意に短縮し[180]，心イベントを抑制する[181, 182]．また，メキシレチンは LQT2 に対しても QTc 短縮効果と心イベント抑制効果があることが示され，β 遮断薬単独では心イベント抑制が不十分な重症例への有効性

推奨表 4　先天性 LQTS に対する β 遮断薬以外の薬剤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
VF/CPA または失神既往の LQT3 に対し，メキシレチン単独または追加治療を行う．	I	C
QTc ≧ 500 ms の LQT3 に対し，メキシレチン単独または追加治療を行う．	I	C
QTc ＜ 500 ms の LQT3 に対し，メキシレチン単独または追加治療を考慮する．	IIa	C
LQT2 に対し，メキシレチン単独または追加治療を考慮する．	IIa	C
LQT7 に対し，フレカイニド単独または追加治療を考慮する．	IIa	C
低 K^+ 血症例（K^+ ＜ 4.0 mEq/L）に対し，K 製剤の追加治療を考慮する．	IIa	C
重症例または LQT8 に対し，Ca 拮抗薬（ベラパミル）の追加治療を考慮してもよい．	IIb	C



運動強度および注釈は**表 6** 参照．

図 8　先天性 LQTS 患者の運動または競技スポーツ参加の目安（フローチャート）

が期待されている[183]（**推奨表 4**，**図 9**）．

c. Ca チャネル拮抗薬

Ca チャネル拮抗薬（ベラパミル）は早期後脱分極を抑制し，TdP の発生抑制に寄与すると考えられる[184]．β 遮断薬のみでは心イベントの再発を完全に抑制できない症例に補助的な効果が期待されるが，エビデンスは少ない．

d. カリウム薬 / カリウム補充

低 K^+ 血症は外向きカリウム電流を減少させるため，QT 延長の増悪因子の 1 つである．とくに LQT2 では血清 K^+ を高値（≧ 4.0 mEq/L）に保つことが QT 間隔を短縮させ，心イベント抑制に寄与すると考えられている[185, 186]．

7.2.3 LQTS 関連疾患に対する薬物治療

a. ATS（LQT7）

ATS に対して，CPVT 同様にフレカイニドの不整脈抑制作用が示されている[187]，心室期外収縮（PVC）の減少目的にβ遮断薬＋フレカイニド併用が推奨される[124]（**推奨表 4**）一方，β遮断薬単独またはβ遮断薬＋ I 群抗不整脈薬（フレカイニドまたはプロパフェノン）は PVC の数を減少させるが，致死性不整脈発症の抑制効果は明らかではない[102]（**推奨表 4**）．ベラパミルは ATS の PVC に対し抑制効果があるとされるが[188, 189]，長期的な不整脈抑制や予後改善効果は不明である．アミオダロンは，むしろ致死性不整脈の発症を増加させる[102]．急性期治療として，ベラパミルや ATP の静注は二方向性 VT を停止させたとの症例報告がある[190]．

b. TS，非 TS 型 -LQTS（LQT8）

LQT8（TS，非 TS）では *CACNA1C* の機能獲得変異により I_{CaL} の増大が原因のため，ベラパミルが有効との報告がある[133, 191]．しかし，LQT8 に対する Ca 拮抗薬の長期投与のエビデンスは十分ではない．

c. CALM-LQTS

LQTS のなかでも予後不良であるが[36]，きわめてまれで治療法は確立されていない．β遮断薬（ナドロールまたはプロプラノロール）に加え，メキシレチンまたはフレカイニドの 3 剤併用療法の致死性イベント抑制効果が期待されているが，エビデンスとしては確立されていない[46, 47, 118]．

7.2.4 非薬物治療

非薬物治療には，ペースメーカ，ICD などのデバイス治療と左心臓交感神経節切除術（LCSD）がある．これらの非薬物治療は，一般に生活指導や十分な薬物治療を行ったうえでも致死性不整脈をコントロールできない場合に選択される．

a. ICD

VF または心停止の既往を有する，いわゆる突然死 2 次予防の先天性 LQTS 症例は ICD の推奨クラス I 適応となる（**推奨表 5**，**図 9**）．わが国では，1 次予防目的での ICD は，従来は① TdP/ 失神の既往，② 突然死の家族歴，③ β 遮断薬に対する治療抵抗性のうち 2 項目以上を満たす場合を推奨クラス IIa としてきた[125]．この中で突然死の家族歴については，リスク評価項目としてかならずしもエビデンスは確立されておらず（前述），欧米のガイドラインでも ICD の適応基準に含まれていない．そこで本ガイドラインでは，β 遮断薬内服と遺伝型特異的治療がなされているにもかかわらず失神発作を繰り返す高リスクの症例を適応（推奨クラス I），β 遮断薬内服と遺伝型特異的治療に忍容

推奨表 5　先天性 LQTS に対する ICD 植込み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
VF または心停止の既往を有する症例に対し，ICD 植込みを行う．	I	B
β 遮断薬投与と遺伝型特異的治療がなされているにもかかわらず有症候性の症例に対し，ICD 植込みを行う．	I	C
β 遮断薬内服と遺伝型特異的治療に忍容性がない，または禁忌であり有症候性の症例に対し，ICD 植込みを考慮する．	IIa	C
無症状で β 遮断薬も試されていない症例に対し，ICD 植込みを行うべきではない．	III Harm	C

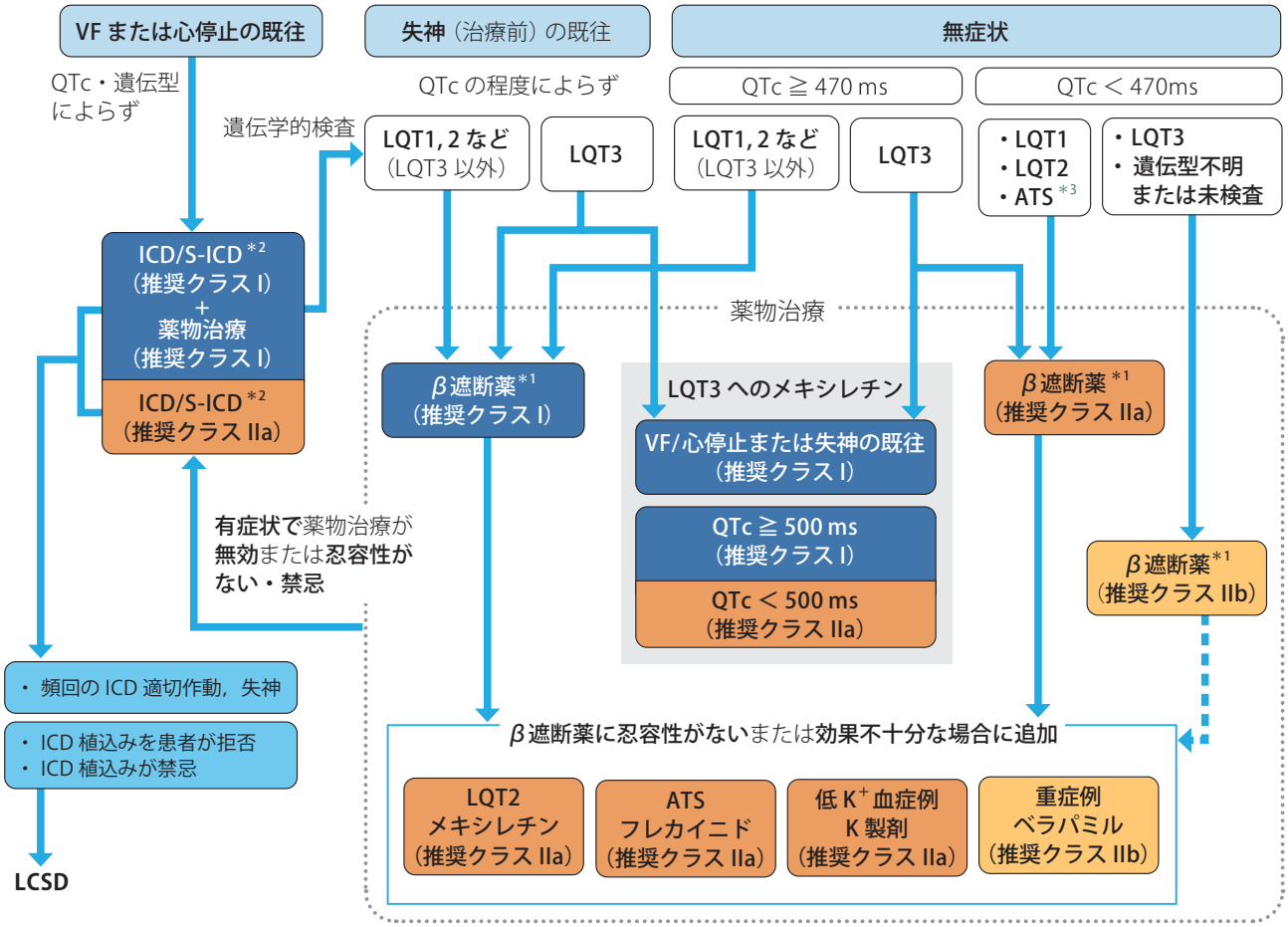


図 9 先天性 LQTS に対する治療フローチャート

先天性 LQTS に対する治療は，まず患者が無症状か有症状に分けられる．有症状で VF または心停止の既往例は ICD と薬物治療が絶対適応であり，失神（治療前）の既往例では LQT1，2 では β 遮断薬を，LQT3 ではメキシレチンが第一選択薬となる．無症候性の場合は QT の長さや遺伝型によって β 遮断薬あるいはメキシレチンなどの薬剤を考慮する．これら薬物治療が無効あるいは忍容性がない患者では ICD を考慮し，ICD 植込み後の適切作動や失神を生じる例では LCSD も考慮する．図中の遺伝型以外の LQTS に対する薬物治療の適応はエビデンスが十分ではない．症例に応じて専門医療機関で判断する．なお，すべての治療法は生活指導を行ったうえで実施すること．

*1 非選択性 β 遮断薬（ナドロールまたはプロプラノロール）が推奨される，

*2 EV-ICD 含む，

*3 ATS は心室不整脈による症状あり

性がない，または禁忌であり失神を繰り返す症例にも適応（推奨クラス IIa）とした[124]（**推奨表 5**，**図 9**）．

ペーシングを必要としない症例には皮下植込み型除細動器（S-ICD）または血管外植込み型除細動器（EV-ICD）を考慮する[192, 193]．無症状でβ遮断薬未導入の症例には行うべきではない（推奨クラス III-harm）．薬物療法の有効性が確立していない ATS1 では，失神や VT の既往は致死性不整脈イベント発症の危険因子であり[102]，これらの危険因子を有する患者では ICD が考慮される．

b. ペースメーカ

β遮断薬の投与により徐脈となり，徐脈による症状が出現した場合は，ペースメーカ植込みが有効である[194]．徐脈が増悪因子となり TdP をきたす例も適応となるが，ICD の普及により経静脈植込み型除細動器（TV-ICD）が使用されることが多い．とくに徐脈を誘因とした 2 次性 LQTS で TdP をきたした高齢者に対して，ペースメーカか TV-ICD かの選択は明確な基準がない．

c. 左心臓交感神経切除術（LCSD）

2022 年版 ESC ガイドラインでは，ICD 適応であるが患者が拒否あるいは禁忌である症例，または ICD が植込まれているが頻回な適切作動あるいは失神を認める症例では LCSD が推奨クラス I とされている[124]．わが国では LQTS に対する LCSD は保険適用外で，可能な施設も限られているため，施行例は欧米に比べきわめて少ない．しかし，とくに薬剤抵抗性 LQTS 例に対する選択肢の 1 つとして，今後普及すべき治療と考えられる（**図 9**）．LCSD の推奨レベルを**推奨表 6** に示す．

d. カテーテルアブレーション

安静時より PVC が多発する LQT7/ATS1 では高周波カテーテルアブレーションが試みられているが，PVC の起源は単一ではないことから成績は良好ではなく，現時点では先天性 LQTS への治療戦略は確立されていない[195]．

8. 小児における注意点

先天性 LQTS，CPVT は小児期に発症することが多い遺伝性不整脈である．成人の臨床像と重なる部分も多いが，小児期に特有な重篤な経過を呈する一群がおり，小児の特性に合わせた管理が必要である．

8.1 臨床像

小児期の失神の原因の多くは反射性である[196]．逆に運動中の失神は心原性の可能性が高く[197]，とくに LQT1 は水泳中に発症することで溺水の原因となることが多数報告されている[198]．

小児期の LQTS は失神などの症状から発見される以外に，わが国では学校心臓検診が実施されていることから，小学校 1 年生，中学校 1 年生，高校 1 年生での心電図記録[199]や遺伝性 LQTS の家族スクリーニング検査から診断される例も多い．学校心臓検診では，若年突然死の家族歴の聴取も含まれ，無症状でも LQTS が数多く診断されている[200, 201]．

一部では胎児～新生児期の徐脈や心不全を契機に発見され，洞性徐脈[202]，著明な QT 延長による機能性 2：1 房室ブロックという LQTS としてはこの時期に特有な臨床像を呈し，TdP が出現し重篤な経過となることがある[45]．

推奨表 6　先天性 LQTS に対する左心臓交感神経節切除術（LCSD）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
ICD 適応であるが患者が拒否，または禁忌である症例に対し，LCSD を行う．	I	C
β遮断薬投与，遺伝型特異的治療に加え ICD 植込みが行われているが，頻回の ICD 適切作動または失神を認める症例に対し，LCSD を行う．	I	C
β遮断薬内服と遺伝型特異的治療に忍容性がないか禁忌であり，ICD 植込みの有無にかかわらず，頻回の ICD 適切作動または失神を認める症例に対し，LCSD を考慮する．	IIa	C

8.2 診断

小児独自の LQTS 診断基準は存在せず，基本的には成人同様に LQTS スコア（Schwartz スコア）[1, 203]，2013 年の HRS/EHRA/APHRS 合同ステートメントでの診断基準[2]が広く用いられている．ただし，学校心臓検診で用いられる QT 間隔の補正は，Bazett 補正式では心拍数の高い小児において過剰補正となるため，「学校心臓検診のガイドライン」では，QT 間隔を RR 間隔の 3 乗根で除する Fridericia 補正を用いることを推奨している[199]．QT 間隔は年齢によって変化するため[204]，成長段階にある小児についてはボーダーライン症例においても経時的な観察が必要である．

8.3 生活指導

小児に対しても成人同様に遺伝型にもとづく対応が必要である．LQT1 では激しい運動，水泳，マラソンは避け，LQT2 では目覚まし時計など突然の音刺激を避けるように指導する．ただし，運動は小児の発育発達に不可欠であり，医師は学校生活管理指導票などを用いて，許容される運動強度を示す必要がある[199]．LQTS 患児において，安全に過ごすために運動制限が必要となることはあるが，必要以上の運動制限も避けるべきである．「2025 年 JCS/JSPCCS ガイドラインフォーカスアップデート版学校心臓検診」[126]を参考にし，shared decision making のうえで運動強度，管理区分を決定する［7.2.1 生活指導（運動制限），**表 6**，**図 8** 参照］．運動以外のレクリエーションとして，電子ゲームは比較的安全と認識されていたが，ゲーム中に致死性不整脈を発症した例がある[205]．ゲームによる情動ストレスが誘因となっていると想定されているが，ゲームの可否に関する指導は慎重を要する．

8.4 薬物治療

小児における独自の薬物治療基準は確立されておらず，基本的には成人の治療基準に準ずる．いずれの遺伝型でも非選択性のβ遮断薬が中心に用いられ，無症状でも QTc が 470 ms 以上あれば，LQT3 を除き，β遮断薬投与は推奨クラス I の適応とされる（LQT3 は推奨クラス IIa）[2, 124, 125, 206]．LQT3 ではおもにメキシレチンを使用する（7.2.2 薬物治療参照）．ただし，わが国においては学校心臓検診で抽出される小児例が多く，それ以外で抽出された症例とはその後の不整脈イベントの経過が異なる[201]．学校心臓検診で抽出された，無症状で QT 間隔が比較的短く，突然死の家族歴もない症例の場合，成人と同じ基準に沿っての投薬の是非については，今後も検討が必要である．リスク層別化においては，6.7 リスク層別化を参考にされたい．

8.5 非薬物治療

胎児・新生児期発症の重症型 LQTS は，徐脈や pause が TdP の契機となることが多く，β遮断薬を中心とした薬物治療を進めるためにも，ペースメーカが必要な場合がある[207, 208]．また年長症例に対して，ペーシング＋β遮断薬によって QT 短縮と心イベント抑制効果が期待される[209]．

小児の ICD 治療は成人に比して，リード合併症，血管閉塞，リード抜去時の合併症が多いため[210]，適切なリスク評価と植込み方法の検討が求められる．LQTS における突然死予防の ICD 治療の立ち位置は，LCSD の可否によって異なってくる．欧米においては，一部の症例では LSCD が 2 次予防において ICD の代替治療となるとされているが[208]，わが国において LSCD は保険適用外であり，実施できる施設は限られる．経静脈リード ICD が難しい場合，S-ICD（または EV-ICD）をある程度の年齢まで使用する方法もある[193]．

9. 二次性 / 後天性 QT 延長症候群

9.1 疾患概念

平常時には QT 間隔の延長が認められないが，薬剤，電解質異常，徐脈性不整脈，摂食障害など，多くは二次的（後天的）な影響で QT 間隔が延長して TdP をきたし，失神または突然死の原因となる疾患である．日常診療では，先天性 LQTS よりも高い確率で遭遇する．原因としてもっとも多いのは薬剤であり，キニジン（TdP 発症率は約 8%）[211]は古くから失神をきたすと知られていた[212]．抗不整脈薬以外にも抗生剤や抗アレルギー薬，向精神薬，抗がん剤など多岐にわたり，報告例も増加している[213-215]（**表 7**，**図 10**，**付表 3**）．CredibleMeds[216]には TdP を引き起こす危険性がある薬剤の情報が掲載されている．

9.2 疫学

後天性 LQTS の有病率は明らかではないが，ドイツで TdP 発生率は 100 万人年あたり男性 2.5 人，女性 4.0 人という報告や[217]，カリフォルニア大学サンフランシスコ校の集中治療室などで 2 ヵ月間治療を要した成人における TdP の発生率は 0.06% で，心停止の 6% は TdP が原因であるという報告もある[218]．さらに，背景となる後天性 QT 延長の発生率は，TdP の発生率よりもはるかに高い可能性がある．

高齢者は，生体機能の低下にともない，洞機能，腎・肝代謝機能の低下が生じ，多剤服用もあいまって，とくに女性では後天性 LQTS をきたしやすい．

9.3 診断・リスク評価

後天性 LQTS は，① 誘発因子に曝露後 QT 延長が認め

表 7　二次性・後天性 LQTS のおもな原因

薬剤	
抗不整脈薬	Ia 群（キニジン，ジソピラミド，プロカインアミド，シベンゾリンなど）
	Ic 群（プロパフェノン，フレカイニドなど）
	III 群（ソタロール，ニフェカラント，アミオダロンなど）
	IV 群（ベプリジル）
抗菌薬・抗真菌薬（マクロライド系，ニューキノロン系，ST 合剤，イトラコナゾール，フルコナゾールなど）	
抗 COVID-19 薬（ヒドロキシクロロキン，クロロキンなど）	
抗ヒスタミン薬（テルフェナジン*，アステミゾール*，シフェンヒドラミンなど）	
胃酸分泌抑制薬（シメチジン*，ファモチジン） 消化管運動促進薬（シサプリド*）	
抗高脂血症薬（プロブコール）	
向精神薬（ハロペリドール，クロルプロマジン，スルトプリド，三環系抗うつ薬，エスシタロプラム，スルピリド，ドネペジルなど）	
抗不安薬（選択的セロトニン再取り込み阻害薬など）	
抗がん剤（ドキソルビシン，チロシンキナーゼ阻害薬，三酸化二ヒ素など）	
利尿薬（低 K^+ 血症を惹起するループ利尿薬，サイアザイド系利尿薬，甘草など）	
徐脈性不整脈	
房室ブロック，洞不全症候群，short-long-short シークエンスをともなう期外収縮など	
電解質異常	
低 K^+ 血症，低 Mg^{2+} 血症，低 Ca^{2+} 血症	
心疾患	
心不全，急性心筋梗塞，肥大型心筋症（HCM），たこつぼ型心筋症など	
頭蓋内病変	
脳出血，脳梗塞，くも膜下出血，頭蓋内手術後など	
代謝異常	
甲状腺機能低下症，神経性食思不振症	
女性	
高齢	

*販売中止

られる，② 通常は QT 時間が正常内から境界域である，③ QT 延長をきたす要因が存在する，の 3 条件がそろうことで診断される．

QTc ≧ 500 ms または QTc が 60 ms 以上延長した場合には，TdP のリスクが高くなる[211]．後天性 LQTS の予測因子としては，女性，心筋梗塞の診断，敗血症，左室機能不全，2 種類以上の QT 延長作用のある薬剤，ループ利尿薬の内服，68 歳以上，血清 K^+ 値が 3.5 mEq/mL 未満，入院時 QTc ≧ 450 ms があげられ，これらの要因が多いほど後天性 LQTS リスクが増加するといわれる[219]．

9.4 遺伝学的背景と発症機序

健常者では QT 延長作用のある薬剤などに曝露したからといって，QT 間隔はわずかに延長するのみで TdP をきたすことはまずない．1990 年代に提唱された再分極予備能仮説によれば，*KCNQ1*-Y315C や R555C のような比較的軽度の機能低下をきたすバリアントでは，普段の QT 間隔はほとんど正常に近く潜在性遺伝性 LQTS を呈しているが，本来備わっている再分極予備能は低下しているため，外的要因（薬剤や低 K など）により QT 延長が顕在化し，催不整脈性が高まると考えられる[220-223]．臨床的にも後天性

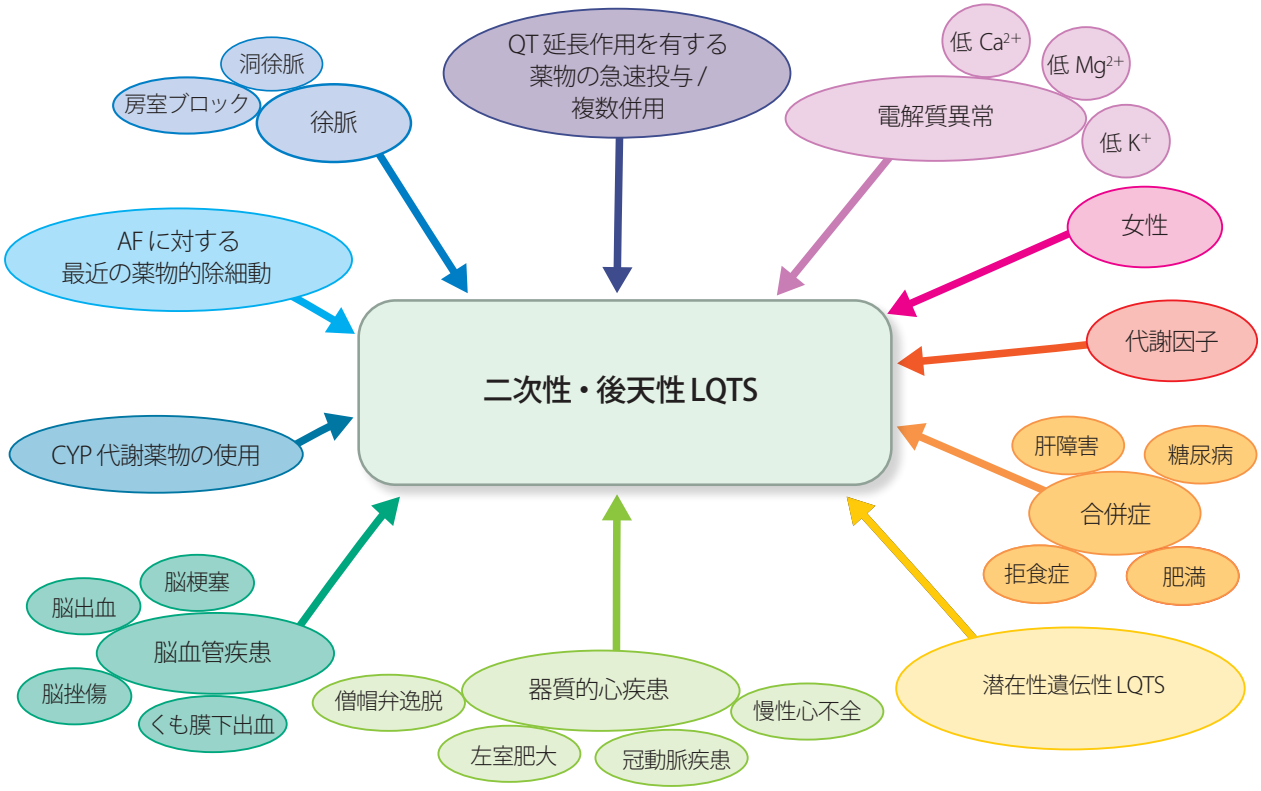


図 10　二次性・後天性 LQTS の原因または修飾因子

LQTS と診断された患者の 3 割に，先天性 LQTS の原因遺伝子にバリアントが同定されると報告されている[39]．また後天性 LQTS 患者に全エクソーム解析を施行した結果，先天性 LQTS に関連する遺伝子バリアントが検出されている[224]．

後天性 LQTS と診断された患者で，とくに① 40 歳未満での発症，② QT 間隔を延長させる要因がないときの QTc が 440 ms 以上，③ 前失神，失神，TdP，VT，VF，心停止などを認めた有症候性である，のうち 2 つ以上当てはまる場合，積極的に遺伝学的検査を勧めることが推奨されている[39]．

9.5 治療

失神または前失神症状があり，QT 間隔の延長がある場合には入院管理として心電図モニタリングを開始し，QT 間隔が正常化するまでモニタリングを継続する．少なくとも 8 時間に 1 度は 12 誘導心電図を行い，QTc 間隔の測定を行う[211]．

もっとも重要な点は，QT 間隔を延長させる要因を除去し，その原因治療を行うことである．QT 延長に関与する被疑薬がある場合には中止し，低 K^+ 血症，低 Mg^{2+} 血症，および低 Ca^{2+} 血症を是正する．血清 K^+ 値は，4.5 ～ 5.0 mEq/mL を目指す．血行動態が不安定な TdP には除細動を行えるように除細動器の準備をし，VF に移行した場合にはただちに除細動する．

患者の血清 Mg^{2+} 濃度に関係なく，硫酸マグネシウム静脈内投与にて，Ca チャネル阻害による早期後脱分極を抑制し TdP を停止できる可能性があり，投与する[225]（30 ～ 40 mg/kg，すなわち体重 60 kg の成人で硫酸マグネシウム 2 g を 5 ～ 10 分間で静注し，さらに 3 ～ 20 mg/ 分で持続点滴）．徐脈を合併する場合には，short-long-short シークエンスの期外収縮を予防するためにも，心房または心室オーバードライブペーシングを行う．ペーシングレートは 70 回 / 分以上が推奨される[226]．すぐにオーバードライブペーシングができない状況であれば，ペーシングできるまでの間，心拍数の増加を狙ってイソプロテレノールの投与を検討する．期外収縮の抑制と QT 間隔の短縮目的に，Ib 群抗不整脈薬のリドカインが有用なこともある[227]．

第3章 ブルガダ症候群（BrS）

1. 概論

Brugada 兄弟が 1992 年，右側胸部誘導の ST 上昇をともなう IVF を BrS として報告して以来[228]，30 年以上が経過した．「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）」発表以降，心外膜アブレーションのエビデンスの増加，原因遺伝子・バリアントの見直し，プログラム刺激によるリスク評価，ILR の有効性[229-232]，心外膜下心筋症の概念[233]などが新たに報告されている．

心外膜アブレーションは Nademanee らが 2011 年に施行し[234]，近年は欧米やアジアからの報告が増加している[235, 236]．2023 年には前向き研究である BRAVO[237] が報告され，重症例に対するカテーテル治療の有効性が確立された．原因遺伝子は 1998 年の *SCN5A* の同定[238] 以降，十数種類に及ぶ遺伝子が報告されたが，2018 年，*SCN5A* 以外の遺伝子バリアントは単独では BrS を引き起こさず[239]，遺伝・環境などの多因子が発症に結びつくとの考えが出された．*SCN5A* の病的バリアントは単独でもリスクが高く，わが国の登録研究[240, 241]やメタ解析[242]でその重要性が示されている．

プログラム刺激でのリスク評価は長らく議論が多かったが，近年，誘発性がリスク評価に結びつくという報告が増え[243, 244]，直近では海外の多数例での有用性が報告されている[245, 246]．心臓電気生理学的検査（EPS）は侵襲性が高く，タイプ 1 心電図（**図 11**）の全例に行うことは困難なため，最近では複数の因子を組み合わせてリスクを評価する方法が提唱されている[247-249]．しかし，研究ごとに取り上げている因子が異なり，いまだ十分なコンセンサスは得られていない[250]．

BrS は，組織学的には心外膜下心筋の線維化を認め，ERS とあわせて，心外膜下心筋症とする概念が報告されている[233]．今後は人工知能[251]や多遺伝子リスクスコア[252, 253]を用いたリスク評価法や，アブレーション治療の長期的予後についての検討が期待される．

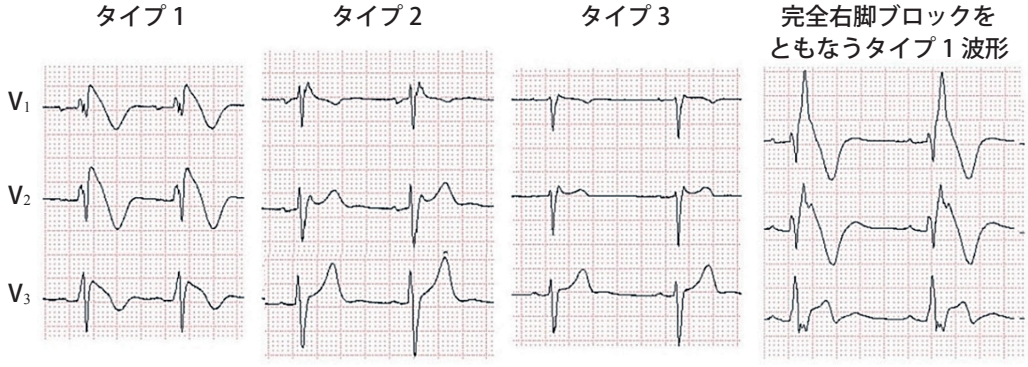


図 11　BrS の心電図
タイプ 1 波形はコブド型（弓状の ST 上昇）から陰性 T 波を呈する，タイプ 2 波形はサドルバック型波形で J 点の ST 上昇から下に凸の ST 部分，陽性 T となる波形（図中 V_2 誘導），タイプ 3 波形はコブドないしサドルバック型で ST 上昇が 1 mm 未満のものを指す．完全右脚ブロックをともなうタイプ 1 波形は QRS の R' 波の下行脚から弓状の ST 上昇が始まる．

2. 疫学

2.1 有病率

BrS は東アジアで有病率が高く，タイプ 1 心電図（コブド型，3. 診断を参照）の有所見率は，欧米の成人では 0.02 ～ 0.15% であるのに対し[254-256]，わが国の成人では 0.1 ～ 0.3% と報告されている[7-9, 257, 258]．サドルバック型 ST 上昇の有所見率はさらに高く，40 歳以上（平均年齢 58 歳）の集団では，右脚ブロックで 0.1 mV 以上の ST 上昇を呈する例は全体で 0.7%，男性で 2.14% と報告されている[7]．東アジア人における有病率がもっとも高く，白人はその約 1/10 であり，ヒスパニックやアフリカ系人種はさらに低い[259]．

2.2 年齢，性差，家族歴

BrS の発症率は小児期に低く，20 ～ 40 歳代をピークに加齢とともに低下する[8, 260]．日本人学童での有所見率は 0.005 ～ 0.0098% と報告されている[261, 262]．VF 発生率も同様に 30 ～ 40 歳代をピークとし，加齢とともに低下し，70 歳以上での VF 発症はまれである[260, 263]．

家系例を多く含む欧米の研究では，男性が全体の 7 ～ 8 割を占めるが，主として発端者を集積したわが国の報告では，男性が 95% を占める[264-269]．BrS が男性に多い理由として，男性では右室心外膜側心筋のイオンチャネルの分布様式により，*SCN5A* などの病的バリアントや種々の外的要因によるイオン電流の影響を受けやすいことがあげられる[270]．また，BrS では血中テストステロン値が有意に高く，肥満指数が低いことも報告されている[271]．

突然死の家族歴を有する症例について，45 歳未満の突然死の家族歴は，わが国の循環器委託研究では 15%[264]，欧州のレジストリである FINGER 研究では 26% と報告されている[265]．突然死の年齢や親等にかかわらない突然死の家族歴は，20 ～ 55% と報告されている[264-269, 272]．海外のレジストリでは家系例を含めているものが多く，わが国より突然死の家族歴が高く報告されている．

2.3 予後

わが国の BrS の予後に関し，厚生労働省の循環器病委託研究（**図 12A**，**B**）[264] によると，2001 ～ 2007 年におけるわが国 26 施設のタイプ 1 心電図を有する発端者 245 人のフォローアップ期間（平均 48.7 ± 15.0 ヵ月）の心イベント発生率は，VF 既往例 10.2% / 年，失神既往例 0.6% / 年，無症候で 0.5% / 年であった．Takagi らの報告（**図 12C**）[272] では，タイプ 1 心電図を有する 460 人のフォローアップ期間（平均 50 ± 32 ヵ月）の心イベント発生率は，VF 既往群 8.4% / 年，失神既往群 1.7% / 年，無症候で 0.3% / 年で，循環器委託研究とほぼ同等であった．この結果は，欧州のレジストリである FINGER 研究ともほぼ一致している（VF 既往群 7.7% / 年，失神既往群 1.9% / 年，無症候群 0.5% / 年）（**図 13**）[243, 245, 246, 264, 265, 269, 272-295]．

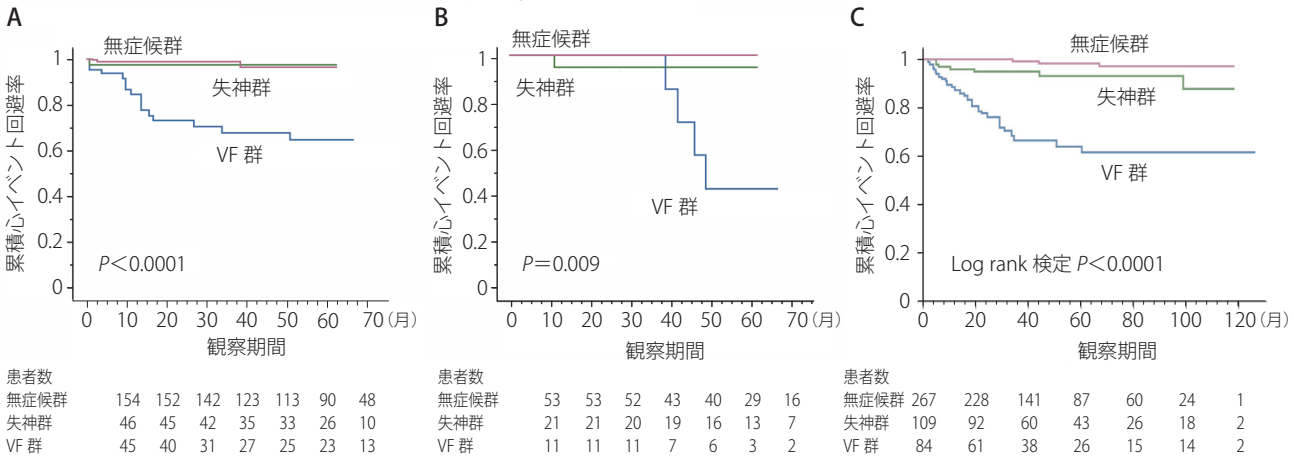


図 12　BrS の予後

A：タイプ 1 例，**B**：非タイプ 1 例，**C**：症状別予後（タイプ 1，非タイプ 1 含む）
（A，B：Kamakura S, et al. 2009[264]，C：Takagi M, et al. 2013[272] より）
A, B：© 2009 American Heart Association, Inc., C：© 2013 Heart Rhythm Society, with permission from Elsevier.

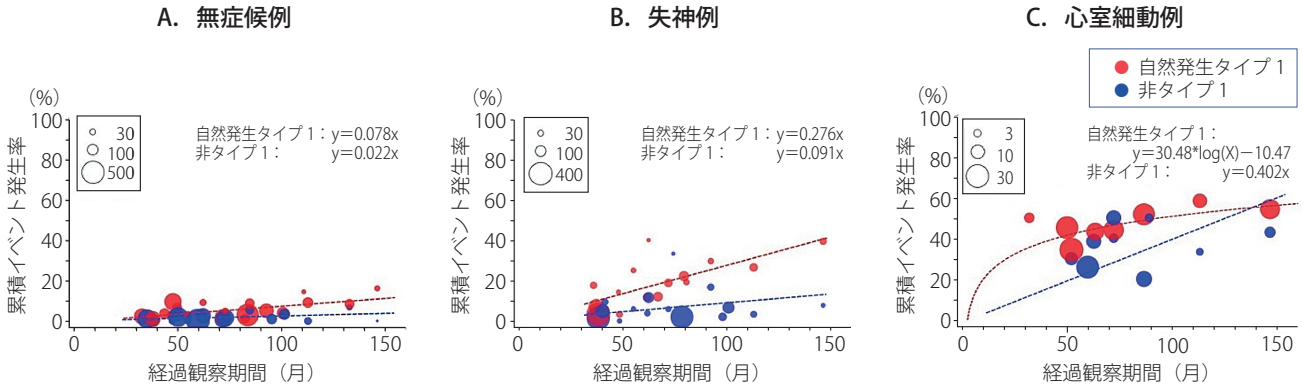


図 13　海外の研究も含めた BrS の予後

症状別の自然発生タイプ 1 波形，非タイプ 1 波形別の予後を示す．**A**：無症候例，**B**：失神例，**C**：VF 例．
（文献 243, 245, 246, 264, 265, 269, 272-295 より作成）

3. 診断

3.1 BrS 診断基準

BrS は他の器質的心疾患がなく，心電図（**図 11**）において第 2 ～ 4 肋間で記録した右側胸部誘導（V_1 ～ V_2）の 1 誘導以上で自然発生，あるいは負荷試験後に J 点が 0.2 mV 以上のコブド型 ST 上昇を示し，陰性 T 波に移行するタイプ 1 波形が認められる場合に診断される[296]．タイプ 2（サドルバック型：J 点高 ≧ 2 mm，下に凸の ST 部分［ST レベル ≧ 1 mm］と陽性 T 波），タイプ 3（コブドないしサドルバック型 ST 上昇で ST 部分 < 1 mm）といった非タイプ 1 波形[297]は，薬物負荷などによってタイプ 1 に変化しない限り，BrS とは診断しない．

BrS における ST 上昇には日差変動や日内変動が存在し，持続的な ST 上昇はむしろまれである[297]．そのため，非タイプ 1 波形の心電図がとらえられた場合，ホルター心電図[298]や 3 ～ 6 ヵ月程度の期間をあけて心電図記録を行ったり，また第 2 肋間まで V_1，V_2 を上げたりすることでタイプ 1 波形の有無を確認することが重要である[245, 299-301]．

近年の研究では，無症候例で各種負荷試験のみによってタイプ 1 となる場合，心イベントが少ないことが示されている．そのため，薬剤誘発性タイプ 1 波形の場合，① VT・VF が確認される場合，② 心室不整脈を疑わせる失神や夜間の苦悶様呼吸の存在，③ BrS または原因不明の 40 歳未満の突然死の家族歴のいずれかがある場合，BrS と診断することとした．

以上から，本ガイドラインでは以下を BrS の診断基準とする（**図 14**）．

① 自然発生タイプ 1 心電図がみられる（上位肋間の V_1，V_2 誘導記録や一過性出現も含む）．

② 薬剤負荷試験後にタイプ 1 心電図がみられる場合は，心室不整脈の確認，不整脈性失神，BrS の家族歴，若年ないし濃厚な突然死の家族歴，*SCN5A* の病的バリアントのいずれかを有する．

③ 発熱時の ST 上昇は VF との直接関連が報告されており[302]，日常生活で起こりうる変化であることから，本ガイドラインでは欧米のガイドラインと異なり自然発生タイプ 1 に分類する．

④ 運動負荷回復期のタイプ 1 出現・ST 上昇は心イベントのリスクとされており[303]，自然タイプ 1 波形に準ずるものと考える．非タイプ 1 例で運動負荷回復期の波形変化を認めた場合，日内・日差変動による自然タイプ 1 波形が出現する可能性を考慮し，日を変えてくり返し心電図を記録することが必要である．

遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）[1]や 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[304]と若干異なる点に注意が必要である．また，スコアリングシステムによる BrS の診断基準も国際的に提唱されており[296]，上記の診断基準を基本として，診断の参考にする所見と考える．

3.2 診断のための追加検査

BrS 診断のために Na チャネル遮断薬負荷試験，運動負荷試験，遺伝学的検査が行われる．

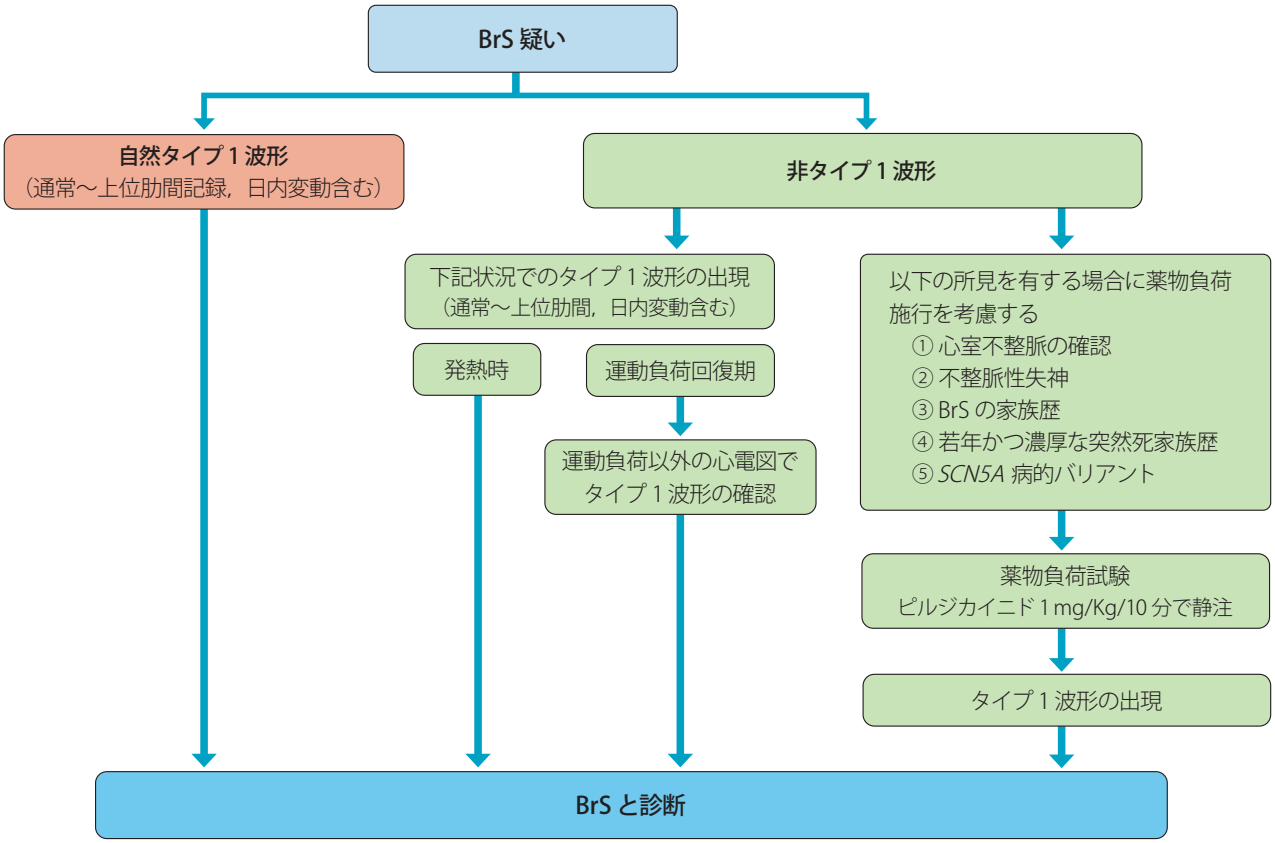


図 14　BrS の診断フローチャート

3.2.1 薬物負荷試験方法

無症候例で BrS が疑われるが，非タイプ 1 の心電図のみが認められる場合，Na チャネル遮断薬負荷試験でタイプ 1 に変化しても，致死性不整脈イベントのリスクは低い．このため健診・検診で偶発的にみつかった例では施行する必要はない．ただし，① 失神・心停止既往，② BrS の家族歴，③ 突然死家族歴があり，発作状況などから BrS が疑われる際には考慮すべき検査といえる．非タイプ 1 波形例ではこの ①～③ がある場合に薬物負荷試験を考慮する．

Na チャネル遮断薬負荷試験は，負荷によりタイプ 1 心電図を顕在化させるために行う[305]（**図 15**）．薬物の入手性から，わが国では通常ピルジカイニド（1 mg/kg を 10 分で静注）[306] が用いられる．その他，フレカイニド（2 mg/kg を 10 分で静注），プロカインアミド（10 mg/kg を 10 分で静注）[307] などが使用可能であるが[308, 309]，欧州でおもに使用されるアジマリンはわが国では入手できない．

薬物負荷中に致死性不整脈が引き起こされることがあるため[310]，心電図モニター，除細動器，VF ストームになった際に有効なイソプレテレノール[311] などを準備し，可能なら入院にて行うことが望ましい．薬物負荷開始後はタイプ 1 波形の出現，心室不整脈・洞停止・高度房室ブロックの出現，QRS 幅の 30% を超える延長がある場合は終了とする[312]．一方，すでに自然発生タイプ 1 がみられた場合，薬物負荷に診断的意義はないが，リスク評価に用いることができる可能性はある．ただし，重症不整脈発症リスクが高く，アジマリンが使用される欧州では推奨クラス III とされている検査であり，ピルジカイニド負荷施行に際しては必要性を十分に検討し，危険性を十分に考慮すべきである[3, 285]．

3.2.2 運動負荷試験

トレッドミル負荷試験の回復期にコブド型 ST 上昇の顕在化・増悪が報告されており，リスク評価の手段として使用できる可能性がある[303, 313]．運動負荷後の V_6 誘導における QRS 延長も BrS で特徴的に認められるため，診断の一助となる[314]．

3.2.3 遺伝学的検査

現在までに 20 以上の BrS と関連する遺伝子が報告されているが，診断学的意義を有するものは *SCN5A* のみである[239]．一方，*SCN5A* バリアントの保有のみで BrS と診断

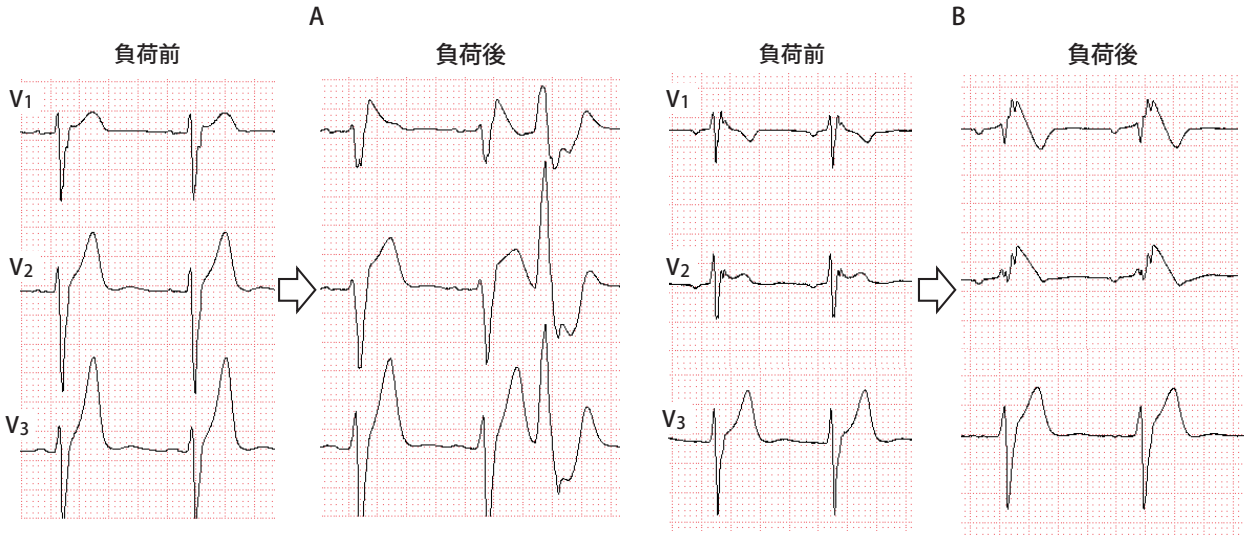


図 15　Na チャネル遮断薬負荷試験によるブルガダ心電図の出現

A：通常肋間，B：1 肋間上

ピルジカイニド投与により，通常肋間では V_1，1 肋間上では V_1 ～ V_2 誘導でコブド型波形が出現する．

することは推奨されず，コブド型が認められた発端者に限って実施し，病的バリアントが同定された場合には，家族に対する遺伝学的検査（カスケードスクリーニング）により家族の疾患リスク評価を行うことができる[315, 316]（注：BrS に対する *SCN5A* の遺伝学的検査は 2026 年 3 月現在保険適用外）．

3.3 鑑別診断

コブド型 ST 上昇波形は種々の要因によって引き起こされ，Brugada phenocopy とよばれる（**表 8**）．Brugada phenocopy と真の BrS の境界は明瞭なものではなく[317]，また心電図のみで鑑別することは困難である[318]．Brugada phenocopy を別疾患として扱うべきか，誘発試験のように意義があるものと考えるかは明らかではなく，慎重な経過観察を要する[319]．

他の不整脈（AF など）に対して I 群抗不整脈薬を内服後にタイプ 1 波形が出現した場合は，すみやかに当該薬剤を休薬し，薬剤誘発性タイプ 1 波形として症状の確認やリスク評価を行う．

表 8　Brugada phenocopy を呈する病態

非定型右脚ブロック
左脚ブロック
左室肥大
早期再分極（とくに運動選手）
急性心筋虚血（とくに右室流出路を灌流する円錐枝・右室枝の閉塞）
冠攣縮性狭心症
急性大動脈解離
急性心膜炎・心筋炎
急性肺塞栓症
不整脈原性右室心筋症
筋強直性ジストロフィー
デュシェンヌ型筋ジストロフィー
フリードリヒ失調症
球脊髄性筋萎縮症
中枢神経障害
低体温
除細動後
電解質異常（高 K^+ 血症，低 K^+ 血症，低 Na^+ 血症，高 Ca^{2+} 血症）
右室流出路の機械的圧迫（腫瘍，漏斗胸など）

4. 遺伝的背景・病態生理

4.1 遺伝的背景

1998 年に BrS 症例で心筋 Na チャネル α サブユニットをコードする *SCN5A* のバリアントがはじめて報告され[238]，以降 20 以上の原因遺伝子が報告されてきた[320]．しかし，*SCN5A* 以外の原因遺伝子バリアントはいずれも保有率が低く，現時点で病態との関連が確立しているのは *SCN5A* とされている[239, 321]．もっとも，*SCN5A* 病的バリアントの検出率も BrS 全体の約 10 ～ 30% にとどまる（わが国約 10%，欧州約 30%）[239]．

SCN5A 病的バリアントの予後への影響については，心イベントリスクとの関係は当初少数例の報告のみで[322, 323]，懐疑的であったが[265, 267]，2017 年の日本人 BrS 患者を対象とした多施設共同研究において，心イベント発生の予測因子であることが示され[240]，さらにバリアントによる Na 電流障害の程度と予後が強く関連することも報告された（**図 16**）[241]．近年，バリアントの病的意義に関する検証が進み，*SCN5A* 病的バリアントが予後予測に有用であるとする報告が増えている[242, 322, 324, 325]．現時点でわが国では BrS に対する遺伝学的検査の保険適用はないが，国際的な推奨[74]を**推奨表 7** にまとめる．また BrS の発症にかかわる *SCN5A* バリアントは機能低下型であり，非キャリアと比較して強い伝導障害[326-328]や，より広範囲の右室流出路の線維化を示す[324]．*SCN5A* を共通の原因遺伝子とする「心筋 Na チャネル病」[329]として，LQT3[101]，PCCD[330]，SSS[331,332]，AF[333]，ERS[334]，拡張型心筋症（DCM）[335]，乳幼児突然死症候群（SIDS）[336]などがあげられ，BrS とのオーバーラップ症候群としても認められる[337,338]．

BrS は長年「イオンチャネル病」として単一遺伝子疾患と 捉えられてきた．実際に *SCN5A* バリアントにより単独で表現型を呈する症例も存在する．一方で，原因遺伝子の同定率が低く，予後への影響も限定的であることから[241, 339, 340]，近年では，複数のリスク遺伝子多型が関与する多因子疾患としての側面も示唆されている[77, 252-254, 339, 341]．2013 年に発表された GWAS では，*SCN5A-SCN10A* 領域と *HEY2* 領域に疾患感受性一塩基多型（バリアント）が日欧の BrS 患者に共通して同定され[342]，台湾およびタイでも追認された[343-345]．以降も新規の疾患感受性座位が同定されており，人種を超えて保存されるバリアントとともに，日本人特有のバリアントが存在することは，わが国と欧米との臨床像の違いに影響している可能性がある[252, 345, 346]．今後は，これら BrS 感受性一塩基多型の重みづけを行い，

推奨表 7　BrS 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
正常肋間もしくは高位肋間でタイプ 1 心電図を自然発生的に，または発熱時や Na チャネル遮断薬投与によって生じ，臨床所見または家族歴から BrS と診断される症例に対し，*SCN5A* に対する遺伝学的検査を行う*．	I	C
BrS の原因となるバリアントが同定された症例の家族と血縁者に対し，該当バリアントの遺伝学的検査を行う*．	I	C

* 2026 年 3 月現在保険適用外

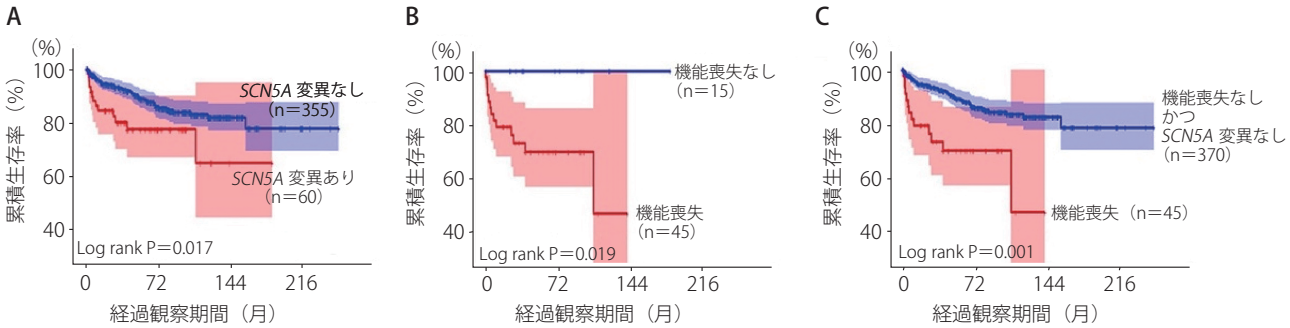


図 16　*SCN5A* バリアントおよび予後

SCN5A バリアント，とくに機能喪失型の病的バリアントでは VF リスクが高い．
（Ishikawa T, et al. 2021[241] より）

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. OUP and the European Society of Cardiology are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

多遺伝子リスクスコアとして疾患発症や予後を予測することが期待される[253, 340, 347]．

4.2 病態生理

BrS における心電図および VF の発生機序として「再分極異常説」と「脱分極異常説」が提唱されている[74, 341, 348-350]．カテーテル治療時の心外膜マッピングでは脱分極異常を示唆する所見が多く報告されているが[25, 234, 351, 352]，再分極異常[353-356]とされる所見もあり，両者が混在している可能性もある[357, 358]．

① 再分極異常説：心筋細胞の活動電位は内向き電流（I_{Na} や I_{CaL}）と外向き電流（I_{to}，I_{Kr}，I_{Ks}）により形成されるが[359, 360]，BrS で同定される遺伝子バリアントは，内向き電流の減少または外向き電流の増加をきたすことで心外膜側活動電位波形が変化する[320, 361]．心筋層内におけるチャネル発現量の差により心内膜・心外膜側活動電位の変化が不均一となり，心電図上特徴的な ST-T 変化を形成する．さらに，心外膜層内の活動電位のばらつきにより機能的リエントリー（phase 2 reentry）が発生する[270, 348, 361-363]．BrS における性差も，心筋細胞におけるチャネル発現量の性差[270]や性ホルモンの影響にもとづくと考えられる[271, 364-366]．

② 脱分極異常説：活動電位の開始にかかわる I_{Na} の減少や器質的変化[25, 324, 367, 368]などにより右室流出路の心外膜下心筋層に伝導遅延が存在することで，右室内・心筋層内に電位勾配を生じ，心電図変化および PVC の発生から VF へ移行する[233, 349, 361]．BrS 症例では右心室心外膜側の線維化や Cx43 の減少が報告されており[25]，加算平均心電図における遅延電位[369]や QRS 棘波[370]は脱分極異常を支持する所見である．右室流出路心外膜に認められる異常電位はさまざまな形態を呈し[371]，脱分極異常とともに再分極異常を観察している可能性も報告されている[234, 237, 370, 372]．

5. リスク層別化

BrS ではさまざまな予後予測指標が報告されている[373]．しかし，単独の一因子のみで高リスク例を同定することは困難であり，研究によっては一致しない指標も多く，わが国と欧米，あるいは症状ごとで危険因子が異なる可能性がある．最近では複数の危険因子を組み合わせて評価する報告が多くなっているが[247-249, 288, 290-292, 294, 374-390]，否定的な報告もある[250]．以下，VF イベントと関連しているとされる因子を述べる．

5.1 危険因子・リスク評価法

5.1.1 年齢・家族歴

BrS の心イベントは，小児例には少ないが，20 ～ 40 歳代をピークとし，その後は加齢とともに減少し[230]，70 歳を超えると初発発作のリスクは低い[263, 391]．一般に女性は男性よりもリスクが低い（5.3 他のサブグループ参照）．

突然死の家族歴は予後と関連しないとする報告が多いが[247, 260, 265, 375]，Kamakura らは 45 歳未満の突然死家族歴で HR 3.3[264]，Sieira らは 35 歳未満の家族の突然死で HR 2.9[247]と報告している．また，アジアからのメタ解析でも，若年での突然死や複数の突然死がある場合は注意すべきであるとされている[392]．本ガイドラインでは，若年の突然死の定義として動脈硬化性疾患による突然死の状況も考慮し，40 歳以下の突然死とする．

5.1.2 心臓電気生理検査

心室プログラム刺激による VF の誘発を用いたリスク評価の有用性は長らく議論されてきたが[265, 267-269, 273, 393-396]，近年ではメタ解析や長期経過観察データなどで有効性が示されるようになった[243, 244, 303]．現時点では，プログラム刺激（2 連心室期外刺激以下）で，停止に除細動を要する VF が誘発された場合，ICD 植込みが考慮される[206, 243, 303, 381, 397]．最短刺激間隔は 200 ms とするものが多い[265, 273, 290, 381]．ただし，VF 誘発の陽性的中率は高くなく，陰性的中率が高いため[282, 293, 295, 375]，原因不明の失神や突然死の家族歴がある症例，無症候例で高リスクと判定された症例に行うべきである．

プログラム刺激の有用性は無症候例[244, 290]，失神例[282, 293]，薬剤誘発性タイプ 1（無症候性例）[246]，一次予防例[230, 243, 375, 381]で報告されているが，失神歴のある薬剤誘発性タイプ 1 例[246, 295]や女性[398]では否定的な報告もみられる．誘発以外の指標としては，右室不応期短縮（< 200 ms）[273]，右室内不応期のばらつき（> 60 ms）[399]，心外膜異常電位領域面積[355, 400]が報告されている．

5.1.3 *SCN5A* 病的バリアント

心臓 Na チャネル遺伝子をコードする *SCN5A* の病的バリアントを保持していると VF リスクが高く（HR 2.0 ～ 2.22）[240-242, 322, 400, 401]，再発も多い[249, 322, 400, 402]．

・高リスクバリアント：機能喪失型 *SCN5A* バリアント[241,

403, 404, 404a)

・高リスクバリアント領域：ポア領域，膜貫通領域，細胞外ループ [240, 405, 406]

5.1.4 心電図指標

下記のごとく，さまざまな危険因子が報告されている．自然発生タイプ 1 波形以外は確立したものはなく，参考所見として，複数の異常がある場合はリスクが高いと判定する．

a. 再分極異常指標

・自然発生タイプ 1 型波形（高位肋間記録を含む）[8, 265, 267-269, 301, 407]
・四肢誘導でのタイプ 1 波形 [383, 388, 408]
・ST 上昇自然変動≧ 1 mm [297, 369, 409]
・T 波交代現象 [310, 410, 411]
・下側壁誘導早期再分極 [264, 272, 284, 376, 378, 412-414]
・水平・下行型 ST 部分 [272]
・T 波頂点 -T 波終末部間隔（TpTe）≧ 100 ms，TpTe/QT ≧ 0.205，TpTe ばらつき [284, 290, 379, 383, 415-417]
・QTc 延長（V_2 QTc ≧ 420 ms）[272]
・V_1 タイプ 1 波形低電位 [417a]

b. 脱分極異常指標

・PQ 延長（170 ～ 200 ms 以上），高度房室ブロック [418-421]
・QRS 幅，RJ 間隔延長（QRS ≧ 120/110 ms/90 ms，RJ ≧ 80 ms/90 ms）[379, 422-424]
・QRS 異常：aVR（R 波≧ 0.3 mV または R/q ≧ 0.75），I 誘導（S 波：幅≧ 0.04 秒または深さ異常 0.1 mV）[280, 283, 425]
・完全右脚ブロック [284, 427, 428]
・QRS 棘波 [273, 290, 370, 371, 378]（V_1 ～ V_3 誘導のいずれかで陽性 R 波が 4 以上 [370, 376]，ないし 3 誘導の陽性 R 波の合計が 8 以上．四肢・側壁誘導では陽性 R 波が 3 以上の誘導が 2 誘導以上連続する）[371]

c. 上室不整脈

・AF [248, 272, 279, 284, 380, 385, 387, 429] ないし洞不全 [277] の存在

d. 負荷試験

運動負荷試験，摂食・満腹 [430, 431]，Na チャネル遮断薬負荷試験が報告されている．Na チャネル遮断薬負荷試験は，非タイプ 1 波形での BrS 診断のために用いられるが，予後予測因子となる可能性はある．以下のものが心イベントとの関連が報告されている．

・運動負荷：回復期 ST 上昇出現・増強 [303]，PVC 発生 [313]
・Na チャネル遮断薬負荷試験：負荷後 ST 上昇（≧＋ 0.3 mV），心室不整脈の発生 [250, 285]，四肢誘導におけるタイプ 1 波形出現 [383, 388, 408]

e. 加算平均心電図

・加算平均心電図での遅延電位陽性 [369, 374, 432-434]

5.1.5 発熱・高体温

発熱時にブルガダ波形が出現・増悪し，まれに VF をきたす [302, 435]．発熱誘発性タイプ 1 の VF 発症率は 0.9% /年とされる [302]．発熱は男性では全年齢でリスクとなるが，女性では未成年，高齢者でリスクが高い [436]．とくに小児では VF 発生の高リスクとなる [401, 437, 438]．

5.2 症候別のリスク評価（図 17）

5.2.1 無症候例

国内外の研究で，比較的エビデンスが多い因子としては，若年・濃厚な突然死家族歴，自然タイプ 1 波形，早期再分極，TpTe 延長，QRS 延長，QRS 棘波，*SCN5A* バリアントがあげられる [244-246, 277, 278, 290, 439]．長期経過観察中の QRS 延長，QRS 棘波増加，TpTe 間隔延長，自然タイプ 1 波形持続は注意を要する．自然タイプ 1 波形を有する症例において，若年（40 歳以下）・濃厚な突然死家族歴，または *SCN5A* バリアントを認める場合，心臓電気生理検査（EPS）を考慮する．また，家族歴，*SCN5A* バリアントを認めなくても，早期細分極（ER），TpTe 延長，QRS 延長，QRS 棘波などの心電図異常を複数認める場合も，EPS を考慮してもよい [440]．

5.2.2 失神例

不整脈性失神は VF のリスクが高い（HR 6.3 ～ 14.9）が [287, 288, 293, 374, 375, 388, 441-444]，致死的イベント前に失神症状があるものは 20% にすぎない [445]．反射性失神，起立性低血圧，てんかんなどの鑑別が必要であり，詳細な失神前後の症状・状況の聴取が重要である [441-443]．反射性失神は予後が良好なため，無症候性と同等に扱う [441-443, 446]．てんかんは睡眠中の発作やけいれんをともなうため，鑑別が困難な場合もある [447]．不整脈性失神では特定の前駆症状や状況がないことが多く [441-443]，前兆があっても 10 秒未満，特定状況がなく，失神後 1 分以内にすみやかに回復するものは非不整脈性失神の可能性は低いとされる [442]．反射性失神と不整脈性失神の鑑別が困難な場合や，失神時の状況が不明の場合は，原因不明の失神として扱う．失神例を対象とした ILR を用いた報告では，不整脈性失神の原因として徐脈性不整脈や上室性不整脈がまれならず認められるため [229-232]，原因が明らかな場合はそれぞれの不整脈に対して治療を行う．

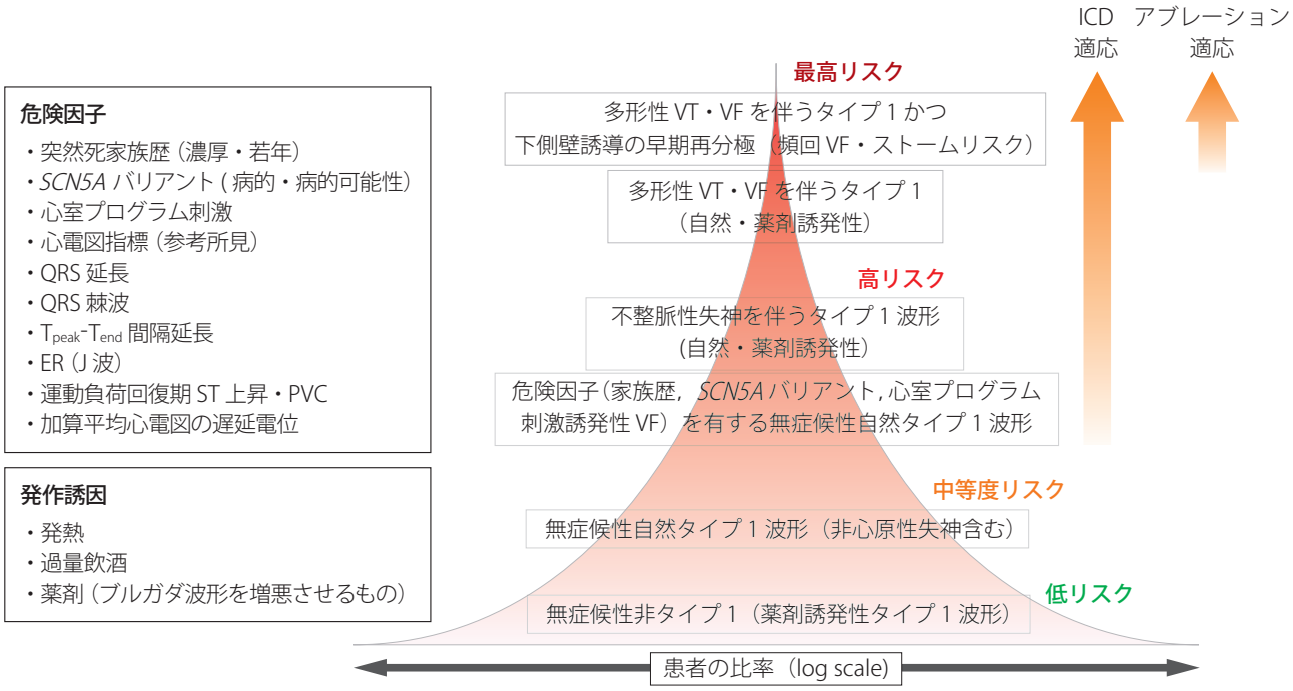


図 17　BrS のリスク評価

① 低リスク
・前兆：霞目，冷汗，呃気・嘔吐，顔面蒼白，回転性めまい，頭痛，気分不良
・特定状況：立位，排尿時，混雑，暑さ，情動ストレス，採血時，痛み
② 高リスク
・随伴症状：異常呼吸，けいれん，尿失禁
・特定状況：臥位での失神

5.2.3 心停止，VF 既往例

VF 既往例では再発が多く，以下の因子が再発の予測因子として報告されている．
・下側壁早期再分極（再発，電気的ストームと関連）[284, 412-414, 448]，TpTe 延長（≧ 95 ms），ST 高（V_2，≧ 0.52 mV），QRS 棘波 [284]，*SCN5A* 陽性 [240, 322, 400]

5.3 他のサブグループ

5.3.1 非タイプ 1 波形

非タイプ 1 波形症例はタイプ 1 波形より予後良好 [245, 265, 273, 285, 295, 312, 449] であるが，不整脈性失神や VF 既往例では突然死リスクを有する [264, 281, 286, 289, 295]．以下のものが心イベント危険因子として報告されている．
・*SCN5A* 病的バリアント [246, 295]，心室プログラム刺激での VF 誘発 [246, 281, 295, 389]
・VF 再発リスク：発作前後の下側壁誘導 J 波増大，V_1 ～ V_3 誘導の早期再分極 [289, 414]
・非タイプ 1 の有症状例（失神，心停止既往）：QRS 幅延長（＞ 90 ms）かつプログラム刺激で VF 誘発されるもの [389]

5.3.2 女性

無症候例で女性は男性よりも VF リスクが低いが，VF・不整脈性失神の既往例では男性と同様に高リスクである [450, 451]．女性は，自然タイプ 1，プログラム刺激での誘発は少ないが，小児では性差がなく [452]，高齢者では発作率が上昇する [451]．
・女性の心イベント危険因子：心停止既往，失神，AF，洞不全，QRS 幅＞ 120 ms，QRS 棘波，*SCN5A* 病的バリアント [386, 398, 450, 453]
・自然タイプ 1，プログラム刺激は女性では危険因子とならないとする報告がある [386, 398, 450, 453]
・妊娠中の不整脈リスク増加はないとされるが [454]，発作をきたす例が報告されている [455]．

5.3.3 若年者・小児

わが国における報告では，小児ブルガダ型心電図波形はまれであり（0.005%）[262]，16 歳未満の発症は少ない [260]．20 歳以下で BrS と診断された小児 57 人（発端者）の解析

では，10 歳以前では BrS と診断される例の半数が女性であるが，それ以後は男性のみであり，また女性で思春期以後に致死的イベントを発症する例はいなかった[452]．小児では発熱が発作の誘因となることが多い[437]．また，*SCN5A* バリアント保持者では心室中隔欠損症の合併が報告されており，心エコー図検査も必要である[456]．

・危険因子：自然タイプ 1 波形，伝導障害（房室ブロック，心室内伝導障害，I 誘導 S 波），有症候性（失神，心停止既往），洞不全，心房不整脈，*SCN5A* 病的バリアント，発端者[229, 380, 385, 401, 457-459]

6. 治療

6.1 生活指導

BrS と診断されたすべての患者に生活指導は重要である．日常生活においてとくに注意すべき点を以下に示す[460]．

① 発熱に対する迅速な解熱治療[302, 461, 462]．また，体温上昇をきたす長時間・高温の入浴は避けるべきである[463]．

② ブルガダ型心電図変化を誘発あるいは増悪させる可能性のある薬剤[464]の回避[465, 466]（**付表 4** 参照）．**付表 4** には抗不整脈薬（とくに Na チャネル遮断薬），向精神薬，麻酔薬 / 鎮痛薬などが含まれており，それらの薬剤を把握しておくことが重要で，β 遮断薬，抗ヒスタミン薬なども注意が必要である．

③ アルコールの過剰摂取を避ける[462]

④ 低 K^+ 血症，高 K^+ 血症，代謝性アシドーシスなどの代謝障害は，BrS の心電図変化を明らかにすることが報告されており[467, 468]，代謝障害に迅速に対応することが推奨される．患者には常に血清 K^+ 値を正常範囲内に維持することを促す．

⑤ 家族には適切な心肺蘇生が行えるよう講習会への参加を促す．

6.2 薬物治療（表 9，推奨表 8）

6.2.1 慢性期治療

a. キニジン

クラス Ia 薬に分類され，Na 電流遮断により活動電位の第 0 相を延長するが[469]，I_{to} を阻害し，活動電位の第 2 相中に I_{CaL} 電流を阻害することが示されている[470]．BrS においては，キニジンの抗不整脈効果の中で，I_{to} の阻害がもっとも重要であると考えられている[471, 472]．QUIDAM 試験[473]では，プラセボに対する有効性は示されなかったが，ハイドロキニジン治療を受けた患者には致死性不整脈イベントは認めなかった．一次予防で完全に致死性不整脈イベント

推奨表 8　BrS に対する生活指導と薬物療法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
生活指導		
ブルガダ心電図変化を誘発または増悪させる可能性のある薬剤を回避する．	I	A
発熱に対し，迅速な解熱治療を行う．	I	A
アルコールの過剰摂取を避ける．	I	B
薬物療法		
VF ストームに対し，イソプロテレノールの静脈内投与を考慮する．	IIa	B
VF ストームの抑制および ICD 適切作動症例に対し，キニジンの投与を考慮する．	IIa	B
高リスクと判定された無症候 BrS に対し，キニジンの投与を考慮してもよい．	IIb	B
頻回の ICD 適切作動に対し，ベプリジルまたはシロスタゾールの使用を考慮してもよい．	IIb	B

表 9　BrS に対する薬物治療

薬剤名	薬物分類	用量	投与経路	適応
イソプロテレノール	β 刺激薬	1 ～ 2 μg をボーラス投与後 0.15 μg/分 または 0.003 ～ 0.006 μg/kg/分	静脈	VF ストーム
キニジン	Ia 群抗不整脈薬	200 ～ 600 mg/日	経口	ICD 適切作動，高リスク症例の 1 次予防 VF ストーム
ベプリジル	IV 群抗不整脈薬	100 ～ 200 mg/日	経口	ICD 適切作動
シロスタゾール	PDEIII 阻害薬	100 ～ 200 mg/日	経口	ICD 適切作動

が抑制できるエビデンスはないが，二次予防で ICD 植込み後適切作動を認める症例，無症候であるが不整脈リスクを有する症例には期待できる[474]．キニジンの副作用は用量に関連し，下痢，血小板減少，貧血，発熱，ループス反応，神経学的影響，催不整脈作用（VT・徐脈性不整脈）などがある[470]．低用量キニジン（硫酸キニジンとして 200～300 mg で開始，最大 600 mg/ 日程度まで）[470, 475] の使用でも，副作用を回避しつつ，抗不整脈効果が得られることが報告されている．*SCN5A* バリアント陽性で QT 延長を合併[101]した例ではキニジンの使用は避けた方がよいと考えられる．同じ Ia 群のジソピラミドも有効との報告があるが[476]，エビデンスは少ない．不整脈リスクが高いと判断される無症候例での予防投薬は，夕・眠前などで開始する．

b. ベプリジル

クラス IV 薬に分類され，Ca チャネル拮抗薬であるが，I_{to} 電流を抑制し，Na 電流を増強し，発作が予防される[477]．海外では使用不可能で，わが国での少数例の報告がみられる[478-480]．

c. シロスタゾールまたはミルリノン（保険適用外）

PDEIII 阻害薬は I_{CaL} を増加させることで心拍数が増加し，I_{to} 電流を減少させる[481]．シロスタゾールは通常 200 mg / 日の投与で発作が抑制されると報告されている[482]．

6.2.2 急性期治療（VF ストーム時）

a. イソプロテレノール

イソプロテレノールのおもな抗不整脈作用は，I_{CaL} の増加である[413]．BrS の VF 頻回発生・ストーム例では，イソプロテレノールの静脈内持続投与が推奨される[348, 413, 483, 484]．

初回の VF 蘇生例での使用においては，虚血性心疾患の鑑別が必要である．また J 波症候群の VF ストーム症例で，シロスタゾールとベプリジルとの併用が有効であったと報告されているが[485]，現状では，ベプリジルはわが国でしか使用できない．

6.3 植込みデバイス（ICD，ILR）（推奨表 9）

BrS 患者の突然死予防に有効であることが証明されている唯一の治療法は ICD 植込みである[486]．タイプ 1 心電図に加えて，心肺停止・蘇生歴あるいは VF の既往を有する例は ICD 植込みの推奨クラス I の適応である．VF の既往がない例についてはタイプ 1 心電図を有し[487]，不整脈性失神あるいは夜間の苦悶様呼吸を有する例では推奨クラス IIa，原因不明の失神を有する例では，2 連心室期外刺激以下で VF が誘発される場合は推奨クラス IIa とした．無症候例では ① 無症候で若年・濃厚な突然死家族歴かつ *SCN5A* 病的バリアントを認める例で，EPS にて 2 連心室期外刺激以下で VF が誘発される場合は推奨クラス IIa，② 無症候で若年・濃厚な突然死家族歴を認めるものの *SCN5A* 病的バリアントを認めない，もしくは遺伝学的検査未実施で EPS にて 2 連心室期外刺激以下で VF が誘発される場合は推奨クラス IIb，③ 若年・濃厚な家族歴がない無症候例では自然発生タイプ 1 心電図を有し，考慮すべきその他の臨床所見（年齢，性別），心電図所見（QRS 棘波，J 波など）を複数有する場合には，EPS にて 2 連心室期外

推奨表 9　BrS に対する ICD・ILR 適応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
タイプ 1 心電図に加えて VF 既往または心肺停止蘇生歴を有する症例に対し，ICD 植込みを行う．	I	B
タイプ 1 心電図で不整脈性失神または夜間の苦悶様呼吸を有する症例に対し，ICD 植込みを考慮する．	IIa	C
タイプ 1 心電図と原因不明の失神があり，2 連心室期外刺激以下のプログラム心室刺激で VF が誘発される症例に対し，ICD 植込みを考慮する．	IIa	C
タイプ 1 心電図と原因不明の失神がある症例において，失神の原因検索目的での ILR 植込みを考慮する．	IIa	C
自然タイプ 1 波形を有する無症候例で，若年・濃厚な突然死家族歴*かつ *SCN5A* 病的バリアントを有し，EPS の 2 連心室期外刺激以下で VF が誘発される症例に対し，ICD 植込みを考慮する．	IIa	B
自然タイプ 1 波形を有する無症候例で，若年・濃厚な突然死家族歴*があり，*SCN5A* 病的バリアントがない，もしくは未検査で，EPS の 2 連心室期外刺激以下で VF が誘発される症例に対し，ICD 植込みを考慮してもよい．	IIb	B
自然タイプ 1 波形を有する無症候例で，考慮すべき臨床所見（年齢，性別），心電図異常所見（QRS 棘波，J 波など）を複数有し，EPS の 2 連心室期外刺激以下で VF が誘発される症例に対し，ICD 植込みを考慮してもよい．	IIb	C
12 ヵ月以上の余命が期待できない場合は，ICD，ILR いずれも植込みを行うべきではない．	III Harm	C
精神障害などで治療に際し患者の同意や協力が得られない場合は ICD，ILR いずれも植込みを行うべきではない．	III Harm	C

*若年者（≦ 40 歳）かつ，①二親等以内の突然死，または②親族内の複数の突然死（突然死：BrS で ICD 適応となるものを含む）．

刺激以下で VF が誘発される場合に，推奨クラス IIb の ICD 適応とした．

「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年度改訂版）」[1] では，原因不明の失神例において EPS での VF 誘発性を参考に ICD の適応を決めているが，国内 7 施設の後ろ向き研究において，EPS の妥当性に関しては，ガイドラインにしたがって適切なリスク層別化が可能となっていることが報告されている[291]．一方で，2016 年の APHRS/EHRA/HRS/ ラテンアメリカ心臓刺激・電気生理学会（SOLAECE）合同会議[397]，2022 年版 ESC ガイドライン[3] では，原因不明の失神例に対しては ILR 植込みを推奨している．

近年，原因不明の失神歴を有する BrS 症例における ILR の有用性が報告されており[230-232]，BruLoop 研究では 18 施設 370 例の ILR が植込まれた BrS 症例において，心室不整脈は 7% の患者にのみ検出された．心房不整脈や徐脈性不整脈が高率に検出され，ILR により原因不明の失神例において適切なマネージメントが可能となることが報告されている[230]．このため，本ガイドラインでは，原因不明の失神を有する例では，EPS にて 2 連心室刺激以下で VF が誘発される場合に ICD 植込みを推奨クラス IIa に加え，失神の原因検索の目的での ILR 植込みを推奨クラス IIa とした．

わが国では 2016 年から，S-ICD が使用可能となっている．わが国の循環器疾患診療実態調査（JROAD）を元にした研究では，BrS において年々 S-ICD の使用率が上昇しており，2019 年には ICD 植込みが行われた BrS 症例のうち，77% に S-ICD が選択されていた[488]．BrS において，TV-ICD と S-ICD の有効性，安全性を直接比較した前向き RCT は存在しないため，両者の比較は困難であるが，多施設研究による S-ICD の植込み後の BrS 症例の前向き研究では，既報の TV-ICD の報告より不適切作動やデバイス関連合併症発生率が低かったことが報告されている[489, 490]．ペーシングの必要がない BrS では，リードに関連する合併症の低減が期待できる S-ICD は第 1 選択になりうる．しかしながら，BrS では心電図波形の日内・日差変動をしばしば認め，S-ICD の心電図スクリーニングテストが運動や薬剤負荷により不適合となる症例が比較的多いことが報告されている[491-495]．S-ICD を選択する際には T 波オーバーセンシングによる不適切作動を避けるためにも慎重な心電図スクリーニングが求められる[192, 496]．また，*SCN5A* 陽性例では徐脈性不整脈を合併することがあり，ペーシングを要する場合は，TV-ICD が考慮される．

2025 年よりシングルチャンバ型血管外 ICD システム（EV-ICD）が保険適用となり，BrS 症例に対する植込みも行われるようになった．BrS 症例での EV-ICD の不適切作動率・合併症率については今後の症例の蓄積が必要である．

6.4 カテーテルアブレーション（推奨表 10）

ICD 頻回作動をともなう BrS において，VF の契機となる PVC に対する心内膜アブレーション法と右室流出路の異常電位部位に対する心外膜アブレーション法が報告されている[234, 497]．右室流出路心外膜側の異常電位に対する高周波カテーテルアブレーションが，ブルガダ型心電図波形を正常化し，術後の VF 誘発性と長期的な VF 再発を抑制することに関してはすでに多数の報告がある[498-500]．BRAVO レジストリでは 159 人の VF 既往のある BrS に対する心外膜アブレーション成績を報告し，約 4 年のフォローアップ期間中に単回のアブレーション後の VF 非再発率は 81% で，再アブレーション後の最終成功率は 96% であった[237]．とくに，アブレーション後に薬剤負荷試験を行いタイプ 1 心電図が出現しない例では，5 年の VF 非発生存率が 98% と非常に良好な結果であった．

また，洞調律時の右室流出路心外膜側の異常電位を指標とするのみならず，Na チャネル遮断薬により拡大した異常電位部位を含むアブレーションや，右室流出路自由壁以外の右室下壁や左室側壁に存在する異常電位を指標としたアブレーションの有効性が報告されている[501-503]．

心外膜アブレーションの長期成績については不明な点も多く，失神例や無症候例に対する心外膜アブレーションの有効性に関するデータは乏しいため，現時点では，心室不整脈が確認されていない失神例や無症候例に対するアブレーションは原則として推奨されない．VF・心停止例は原則 ICD 植込みが必須であるが，ICD 拒否・不適応例で，少数ながら心外膜アブレーションの有効性が報告されている[504, 505]．さらに，2025 年に報告された高リスク BrS 症例を対象とした 2 つの無作為化比較試験（RCT）においても，心外膜アブレーションは VF 発生率を有意に抑制することが報告されている[506, 507]．

「2024 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデー

推奨表 10　BrS の VF に対するカテーテルアブレーション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
VF に対する ICD 頻回作動をともない，薬物治療が無効または副作用のため使用できない BrS に対し，心内膜もしくは心外膜アブレーション施行を考慮する．	IIa	B

ト版不整脈治療」[32] では，薬物治療に抵抗性の頻回の VF 発作に対して，VF の契機となる PVC に対する心内膜アブレーションと右室流出路自由壁の異常電位部分に対する心外膜アブレーションの適応が推奨クラス IIb から IIa となっており，本ガイドラインにおいても踏襲した．

また BrS では AF をしばしば合併することが知られている[357, 508]．AF は VF との関連や[357]，ICD 植込み例では不適切作動の原因となることから，治療が推奨される．カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離[509]，薬物治療の場合は Na チャネル遮断薬は禁忌であり，ベプリジル投与を考慮する．

6.5 BrS の検査，治療方針

症候別の検査，治療方針を**図 18 ～ 20** に示す．

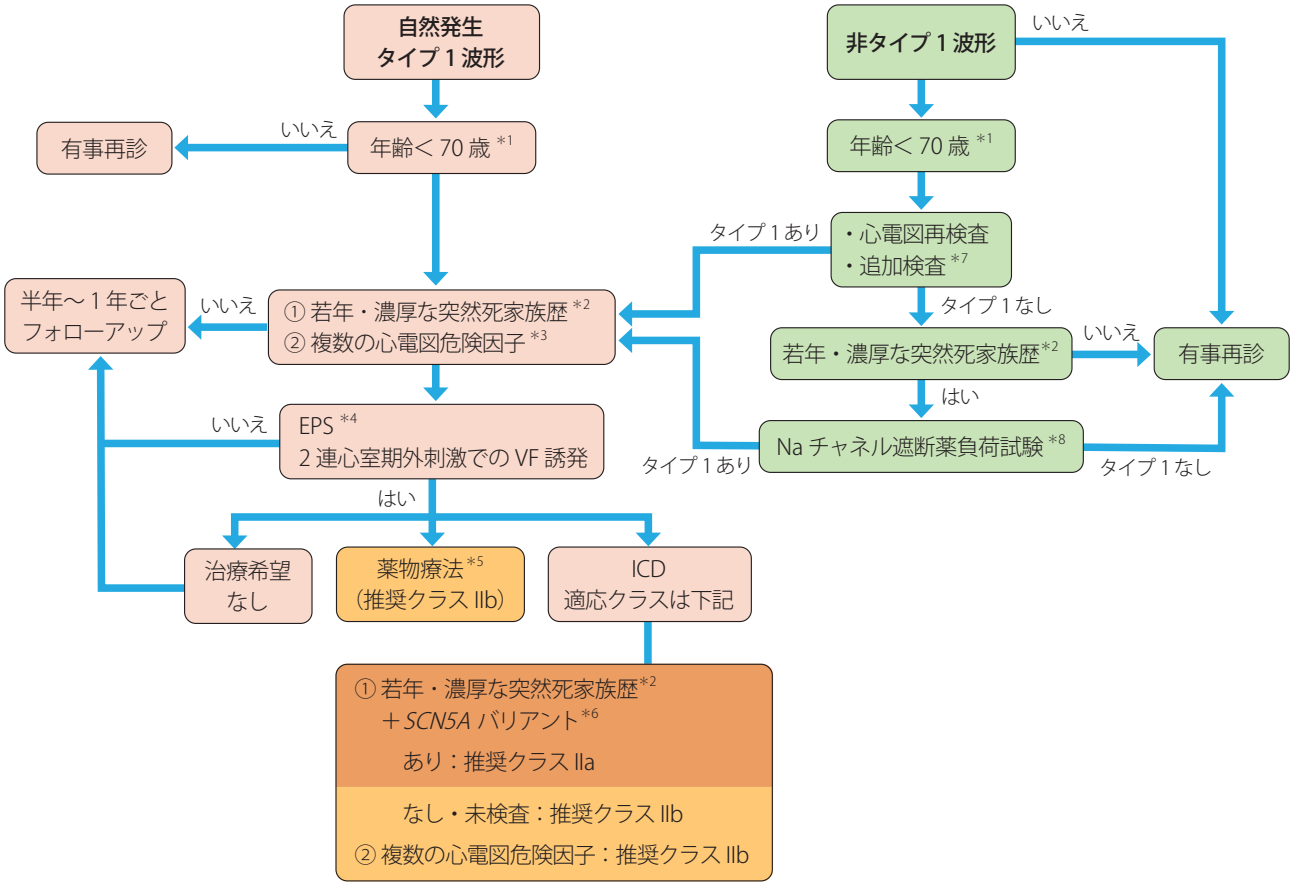


図 18　無症候性 BrS の検査および治療指針

*1 70 歳以上でもフローチャートの下の項目で高リスクと判定される症例は慎重に経過観察
*2 若年（≦ 40 歳）かつ濃厚な突然死の家族歴（複数，または 2 親等以内，ICD 適応となる BrS 家族も含む）
*3 QRS 延長，QRS 棘波，T_{peak}-T_{end} 延長，早期再分極，運動負荷回復期 ST 上昇・PVC，加算平均心電図の遅延電位など
*4 EPS および予防的 ICD 植込みについては患者・家族と十分な意思決定機会を設ける
*5 キニジン，ベプリジル，シロスタゾール
*6 保険適用外
*7 運動負荷試験（トレッドミル検査），長時間心電図などを考慮
*8 通常はピルジカイニド静注を使用

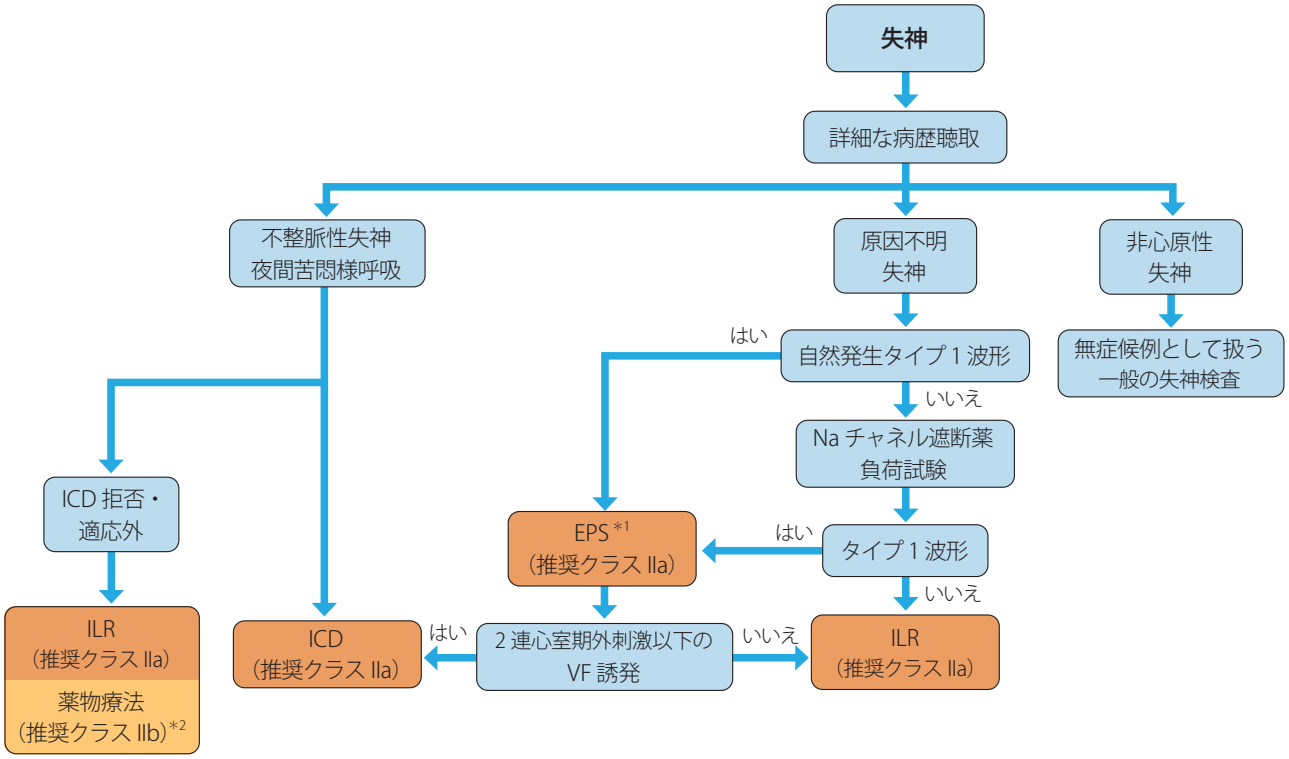


図 19　失神を有する BrS の検査および治療指針

*1EPS，ICD 植込みを希望しない場合は植込み型ループレコーダ（ILR）を考慮する，*2キニジン，ベプリジル，シロスタゾール

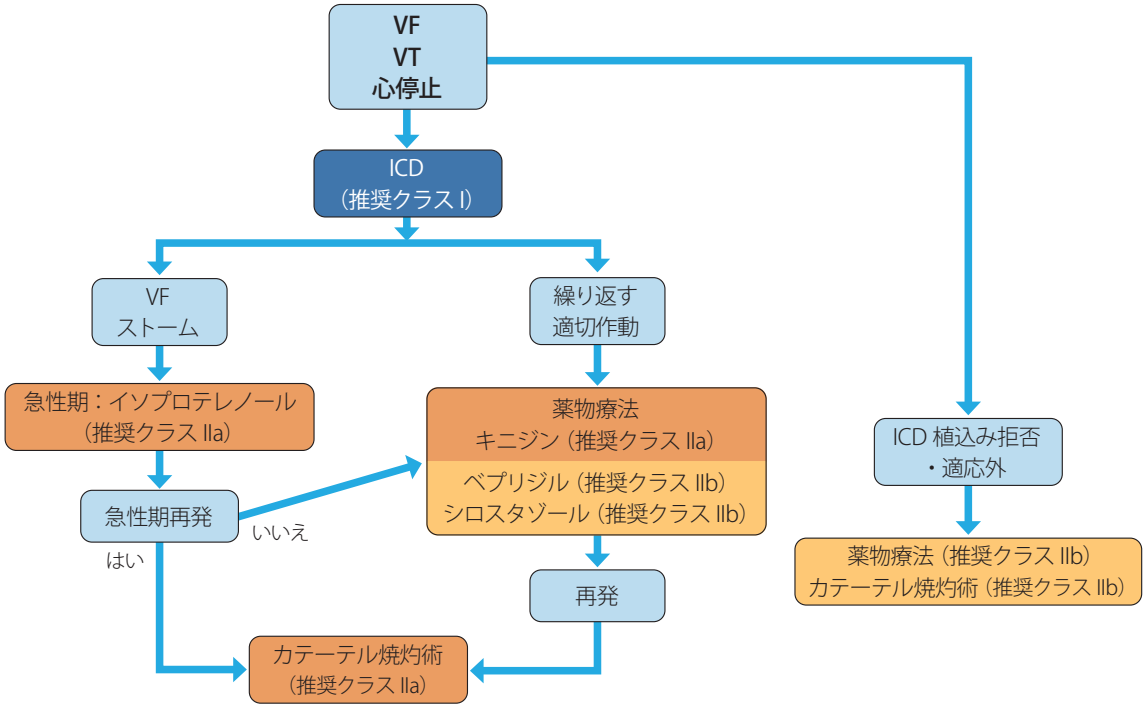


図 20　VF を有する BrS の治療指針

第4章　カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）

1. 概論

CPVT は，運動や興奮を契機として VT や VF を発症し，若年者の失神発作や突然死の原因となる疾患である[510-513]．安静時心電図は軽度徐脈を呈する程度でほぼ正常であるため，通常の健康診断などで無症状の CPVT 患者を診断することは困難である．CPVT は，器質的心疾患や安静時心電図に異常所見を認めず，運動もしくはカテコラミンが分泌されるような状況により，他に原因が考えられない二方向性 VT（**図 21**）や，多形性 PVC/VT が生じる 40 歳未満の患者において臨床診断される．CPVT 患者の 60 ～ 70% に病的バリアントが同定され，心筋リアノジン受容体（RyR2）をコードする *RYR2* が主要な原因遺伝子である．その他 *CASQ2*，*CALM1* ～ *3*，*TRDN*，*TECRL* などが原因遺伝子として報告されている．原因不明の若年性心臓突然死の一部は，CPVT が原因である可能性がある[514]．

2. 疫学

CPVT は比較的まれな疾患で，有病率は 10,000 人に 1 人程度と考えられている．ただし，安静時心電図での診断は困難で，若年性心臓突然死症例に CPVT が含まれている可能性もあることから，正確な有病率は不明である[2]．3 歳頃から症状を呈することがあり，好発年齢は 10 歳前後であるが，乳幼児での発症はまれである[515]．若年時には診断されず，30 代以降に診断が確定する症例もある[516]．2010 年代までの報告では女性が多い傾向があったが[516-518]，最近の報告では性差はない[515, 519, 520]．CPVT は遺伝性疾患であるが，新規突然変異による発症が多く[521]，まれに常染色体潜性（劣性）遺伝形式で発症することもあるため[74]，家族歴がない場合も多い．

CPVT と診断された症例のうち 60 ～ 70% が失神や心停止などの心イベントを経験し，有症候例の 30 ～ 40% が 20 歳未満で初回の心イベントを経験している[515, 516, 518]．なお，20 歳未満の症例で検討された平均発症年齢は 10 歳前後であった[515, 522]．また初回の心イベントが心停止あるいは突然死であった症例は 20% 程度と非常に高率であった[515, 518, 522]．乳幼児突然死症候群の症例に CPVT の原因遺伝子である *RYR2* の病的バリアントを認めた報告はあるが[523, 524]，CPVT に特徴的な心電図の記録はなく，CPVT による突然死かどうかは不明である．

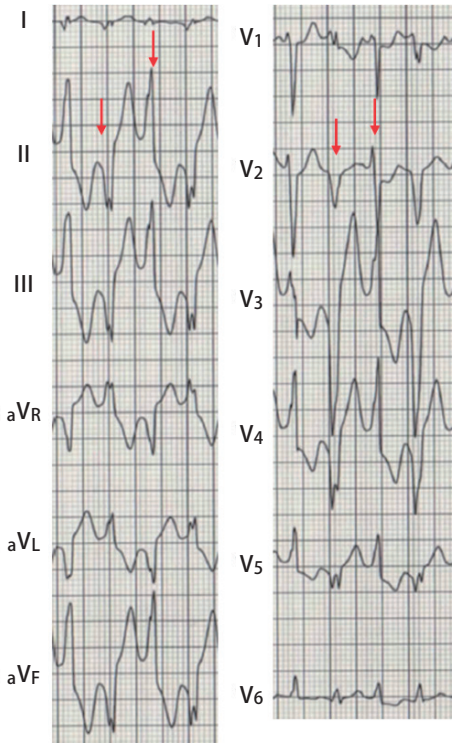


図 21　運動負荷時に記録された二方向性 VT
起源の異なる PVC（↓）が規則的に繰り返されている

3. 遺伝的背景・病態生理

CPVT は常染色体顕性（優性）遺伝形式または常染色体

潜性（劣性）遺伝形式のいずれかで発症し[74]，新規突然変異の割合も高い[521]．**表 10**[113, 115, 525-532]にCPVTの原因遺伝子をまとめる．CPVTの約60%に原因となる病的バリアントが同定され，そのうちRyR2をコードする*RYR2*がもっとも多い[2, 74]．

RyR2は筋小胞体（SR）の膜上にあり，Lタイプ CaチャネルからのCa^{2+}流入を契機として，SRからCa^{2+}を放出する役割を担っている[533]（**図 22**）．CPVTに同定される*RYR2*の病的バリアントは機能獲得型であり，過剰なSRからのCa^{2+}放出を原因として遅延後脱分極を生じ，心室不整脈を引き起こす[533]．*RYR2*の病的バリアントは新規突然変異が多いものの，両親のいずれかのモザイク変異によって子供が発症している場合があり[534]，同胞の再発には注意を要する．また家族性に発症する場合は母親がバリアントを保持していることが多いが，母親はCPVTの症状を呈していないこともある[534]．*RYR2*にはCPVTの病的バリアントが多く同定される領域（hot spot）があり[535]，チャネル領域を含むC端のバリアントを保持していると VTのリスクが高いとする報告がある[518]．

*CASQ2*は常染色体潜性（劣性）遺伝形式をとるCPVTの原因遺伝子として報告された[527]．その後，常染色体顕性（優性）遺伝形式をとるCPVTも報告されているが[528]，常染色体顕性（優性）遺伝形式によるCPVTのエビデンスは，常染色体潜性（劣性）遺伝形式と比べ限定的とされている[536]．

カルモジュリンをコードする*CALM1*，*CALM2*，*CALM3*は，LQTSに加えCPVTの原因となる[46, 47]．CPVTの原因となる変異はRyR2への結合が強く，SRからのCa^{2+}放出を促進する[529]．

*TECRL*と*TRDN*の変異は常染色体潜性（劣性）遺伝形

表 10　CPVTの原因遺伝子

遺伝子	遺伝形式	機能変化	保有率（%）	文献
RYR2	AD	SR上にあるRyR2からの過剰なCa^{2+}放出	60～70	525, 526
CASQ2	AR/AD	RyR2不安定化によるSRからの過剰なCa^{2+}放出	5	527, 528
CALM1	AD	変異カルモジュリンによるRyR2への結合能上昇にともなうRyR2からの過剰なCa^{2+}放出	＜1	113
CALM2	AD		＜1	115, 529
CALM3	AD		＜1	530
TECRL	AR	脂質代謝系の異常によるCa^{2+}動態の変化	＜1	531
TRDN	AR	発現低下にともなうCa^{2+}動態の変化	＜1	532

AD：autosomal dominant［常染色体顕性（優性）］，AR：autosomal recessive［常染色体潜性（劣性）］，SR：sarcoplasmic reticulum（筋小胞体）
（文献 113, 115, 525-532 を参考に作成）

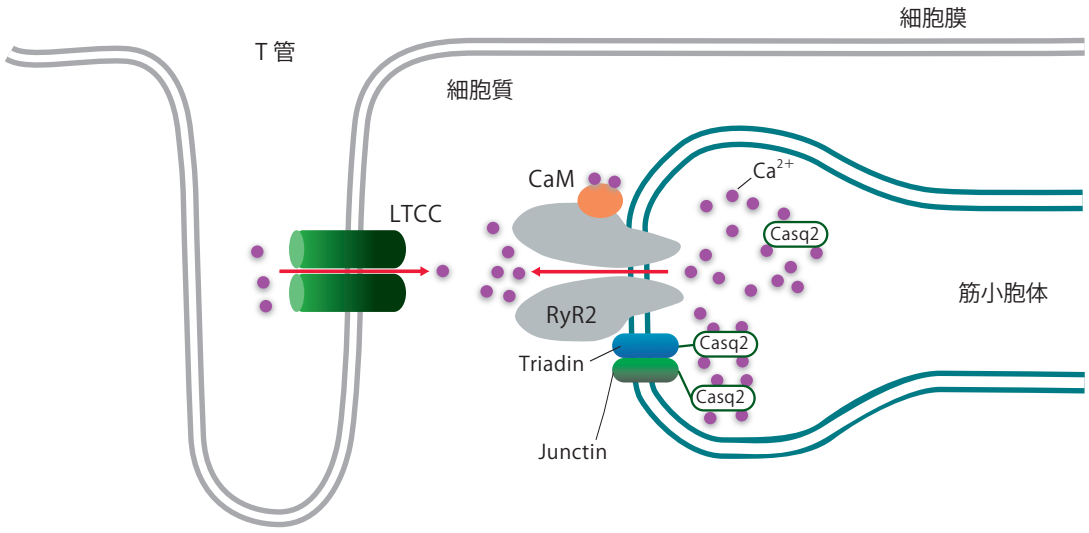


図 22　心筋リアノジン受容体（RyR2）模式図
Lタイプ Caチャネル（LTCC）から Caイオン（Ca^{2+}）が細胞内に流入すると，筋小胞体（SR）膜上にあるRyR2から大量のCa^{2+}が放出される．

式で CPVT の原因となるため，血族結婚の多い地域から報告された[531, 532]．ただ，わが国でも *TECRL* の複合ヘテロ接合体で発症した報告がある[537]．

推奨表 11 に CPVT の遺伝学的検査に関する推奨とエビデンスレベルを示す．

4. 診断

4.1 臨床症状

CPVT は運動や興奮を契機とした VT/VF によって生じる失神・心停止を主徴とする[74]．無症状ながら検診などで PVC を指摘され，運動負荷やホルター心電図で二方向性・多形性 VT を認め診断に至ることもある．洞徐脈や上室性不整脈を合併することも多く，乳幼児期に SSS や上室頻拍と診断され，経過中に CPVT の症状を呈することもある[512, 538-540]．上室頻拍にともなう動悸を訴えることもある．発達障害を合併していることもあり，そのフォロー中に CPVT にともなう失神や心停止を発症することがある[541]．

4.2 心電図診断

安静時心電図は正常のことが多い．洞徐脈は 20% の症例に，AF や SSS などの上室性不整脈は 16 ～ 26% の症例に認められる[512]．また，一部の患者では顕著な U 波が観察される[542]．ホルター心電図は，運動負荷試験が実施困難な幼児例や蘇生後例などにおいて，日常生活上での不整脈検出に有用である．CPVT による失神が疑われるものの，負荷試験などで診断に至らない場合には，ILR の使用も検討される[124]．

推奨表 11　CPVT における遺伝学的検査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
CPVT の診断基準を満たす症例に対し，確立された原因遺伝子（*RYR2*，*CASQ2*，*CALM1-3*，*TRDN*，*TECRL*）の遺伝学的検査を行う．	I	C
CPVT の原因となるバリアントが同定された症例の家族と血縁者に対し，当該バリアントを対象とした遺伝学的検査を行う．	I	C

4.3 負荷試験

運動負荷試験は CPVT の診断に用いられる主要な診断法である．運動により心拍数 100 ～ 130 bpm になると PVC が単発で出現し，心拍数増加にともなって PVC は増加し，さらに続けると二方向性 VT や多形性 VT となる[543]（**図 21**）．負荷終了後，心拍数の減少とともに PVC は消失する．PVC は左脚ブロック＋下方軸（47%）または右脚ブロック＋上方軸（29%）が多い[516, 544]．通常の運動負荷試験では診断可能な心室不整脈が記録できないこともあるため[516, 545]，急激に負荷を上げる運動負荷プロトコールの有用性も報告されている[546]．また運動負荷試験は，安静時にも PVC が頻発する ATS との鑑別にも有用である[544]．

エピネフリン負荷試験は，特異度は高いものの（98%），感度は低いため（28%）[547]，運動負荷試験が実施困難な症例には実施を検討してもよい[3]．

4.4 診断基準

CPVT は，2013 年の HRS/EHRA/APHRS 合同ステートメントの診断基準にもとづき診断される（**表 11**）[2]．

4.5 鑑別診断

CPVT との鑑別を要する疾患として，てんかん，冠動脈起始異常，LQTS などがあげられる．

CPVT による不整脈性失神がてんかんと診断されている症例は多いが[548]，CPVT 症例にてんかんを合併することもある[541]．てんかんと診断されている症例から CPVT を見逃さないためには，脳波を記録するとともに，運動負荷

表 11　CPVT の診断

1	40 歳未満で，器質的心疾患を認めず，安静時心電図が正常な症例において，他に原因のない運動またはカテコラミン刺激により，二方向性 VT または多形性 PVC/VT が認められるもの．
2	CPVT の原因となる病的バリアントを有する症例（発端者または家族）．
3	器質的心疾患を認めず，運動により誘発される PVC または二方向性 / 多形性 VT を呈する CPVT 発端者の家族．
4	40 歳以上で，器質的心疾患および冠動脈疾患を認めず，安静時心電図が正常な症例において，他に原因のない運動またはカテコラミン刺激により，二方向性 VT または多形性 PVC/VT が認められるもの．

1, 2, 3 は確定，4 は疑い
（Priori SG, et al. 2013[2] より）
© 2013 Heart Rhythm Society. with permission from Elsevier.

試験などを実施することが重要である．

冠動脈起始異常は，若年競技者の突然死の原因疾患の1つとして知られている．無症状時の一般的な心電図や心エコー図検査で所見が得られにくい．致死的心発作に先行して運動時の胸部症状・失神が30%以上に認められるとの報告があり，本疾患を念頭に置くことにより冠動脈CTで診断できる[549]．

LQTSの中でも1型（LQT1）は，小児期（10歳前後）に多い運動関連性失神を主徴として鑑別にあがる．蘇生後に軽度のQT延長を認めるとLQT1と診断されることがあり，注意を要する[522]．CPVTと表現型は異なるものの，*RYR2*の機能喪失型バリアントによって軽度のQT延長を呈する場合もある[121]．またATSは，安静時に二方向性VTを示すことがあるが，心拍上昇にともない消失することが多い[544]．ClinGenの分類で，*KCNJ2*はCPVTの原因としては限定的なエビデンスとされているが[536]，*KCNJ2*バリアント保持者の中には，安静時のPVCは少なく，CPVTと同様，運動誘発性にPVCが増加する症例があり[103]，ATSとCPVTとの鑑別には注意を要する．LQTSとの鑑別においては，遺伝学的検査が有用である．

5. リスク評価

CPVTにおける心イベント発生の危険因子やその評価法については，確定されたものはない．CPVTの心イベント危険因子として，診断前に心停止を経験した症例，運動負荷試験で2連発以上のPVCを認めた症例，より低年齢で診断された症例，β遮断薬が投与されていない症例，CASQ2の潜性（劣性）遺伝などが報告されている[3, 511, 519, 550-552]．133人を対象とした多施設前向き研究では，危険因子として報告のあった① 発端者，② 若年発症，③ 男性の3項目が検討され，発端者であることのみが早期発症の危険因子であると報告された[515]．

CPVT診断時の安静時心電図の早期再分極（ER）パターンにもとづいたリスク評価では，ERパターンを示す患者群で失神の既往が有意に多かったが，心停止の既往には差がなかった[553]．

*RYR2*の病的バリアントの部位による分類では，C末端のバリアントは，N末端のバリアントと比較して，NSVTのリスクが高い[518]．また*RYR2*の新規突然変異はC末端に多く，より若年で心イベントを生じる[521]．

EPSにおける心臓突然死のリスク評価は推奨されていない[3]．

6. 治療

図23に治療のフローチャートを示す．

6.1 急性期治療（推奨表12）

CPVTにおける二方向性/多形性VTは，遅延後脱分極による撃発活動によって生じているため，ベラパミルやアデノシン三リン酸の有効性が報告されている[511, 554]．またβ遮断薬静注も有効である[555, 556]．VTストームには深鎮静やフレカイニドが有効であったとする報告がある[557]．一方，アミオダロンは無効で[555, 557]，低体温でVTが増悪する可能性がある[555]．

6.2 心室不整脈の予防（推奨表13）

生活指導やβ遮断薬を中心とした薬物治療が実施される[550]．なお服薬遵守と薬効評価のため，定期的にホルター心電図や運動負荷心電図を行う．妊娠中から産褥期にかけての不整脈イベントは増加しないが[558]，妊娠中のβ遮断薬内服（新規・継続）は推奨される[179]（第14章参照）．

6.2.1 生活指導

CPVTと診断されたすべての症例において，激しい運動や高ストレス環境を回避することが推奨される．水泳中の不整脈イベントによる溺水も多く[198, 559]，水泳の実施には慎重な判断を要する．家族，学校や職場との連携は必須であり，不整脈イベントの際にAED使用を含む心肺蘇生の必要性を周知する[560]．基本的には競技スポーツを控えることが推奨される．欧米のガイドラインではアスリートが競

推奨表12　CPVTによるVT/VFの急性期治療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
CPVTによるVT/VFに対し，深鎮静を行う．	I	C
CPVTによるVT/VFに対し，β遮断薬静注を考慮する．	IIa	C
CPVTによるVT/VFに対し，Ca拮抗薬静注またはアデノシン三リン酸静注を考慮してもよい．	IIb	C

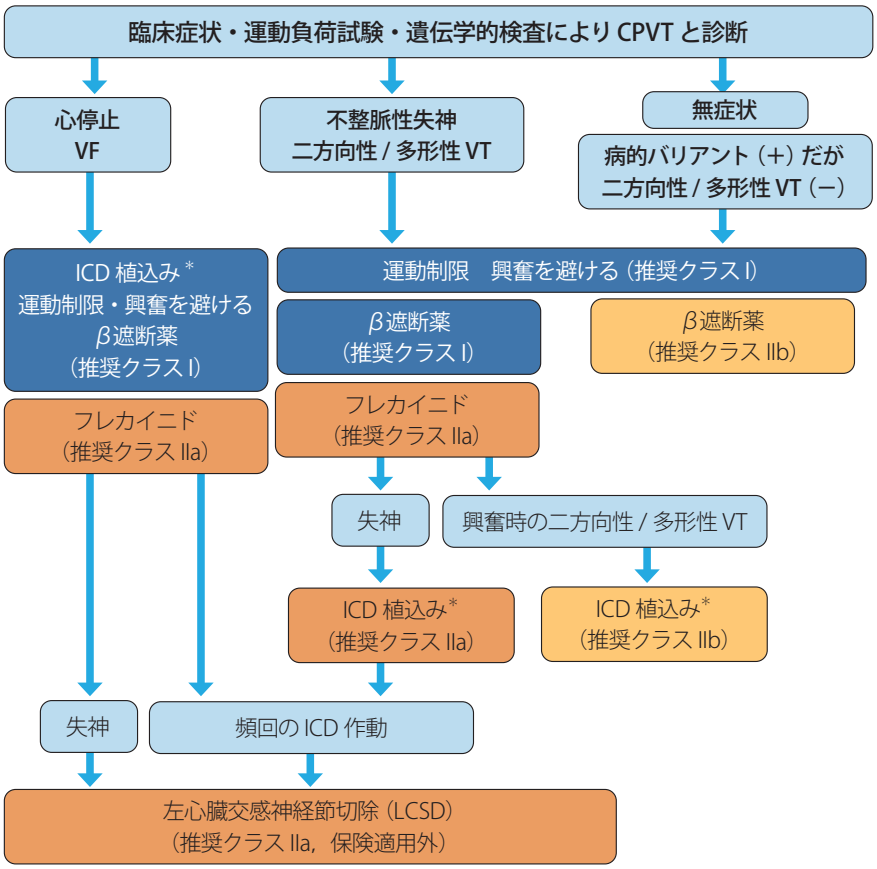


図 23　CPVT の治療フローチャート

*ICD 植込み時には十分な薬物療法と生活指導を実施する．
若年者の ICD 植込みについては，十分な薬物治療を行ったうえで，体格による植込み手技，ICD の種類，年齢による不適切作動・リード耐久性，頻回作動によるストーム・死亡，移植後の作動設定について CPVT の治療経験豊富な医師と相談する．

技復帰を強く希望する場合は，運動負荷試験で心室不整脈が誘発されないことを原則として慎重に検討してもよいとしている[174, 561]．ただβ遮断薬とフレカイニド内服や左交感神経節切除術によっても心室不整脈を認める場合は，競技復帰は推奨されない[3, 174]．最終的には患者本人，家族や指導者などとともに十分な検討（shared decision making）を行い，決定する必要がある[3, 174, 560]（**表 12**，**図 24**）．なお**表 12**，**図 24** の無症状で病的バリアントのある例は臨床的に CPVT と診断されない血縁者を想定している．

6.2.2 薬物治療

a. β遮断薬

非選択性のβ遮断薬であるプロプラノロールやナドロールの有効性がとくに示されている[520, 562]．怠薬時に不整脈イベントが多く[513, 563]，服薬遵守をするための工夫が必要である．また低用量の投与では不整脈イベントを完全に抑えられないことがあり[513, 562]，忍容性を示す十分量を投与することが重要である．

b. フレカイニド

運動負荷検査の結果なども考慮し，β遮断薬で治療不十分な症例ではフレカイニドの追加投与が推奨される[564-567]．副作用のためβ遮断薬が内服困難な場合には，フレカイニドの単独投与も選択肢となりうる[568]．

6.3 非薬物治療

6.3.1 ICD

ICD は，適切な生活指導，β遮断薬，フレカイニドなどの十分な薬物療法，交感神経節切除を行ったにもかかわらず心停止を起こした患者に適応となる[3, 208]．ただし，初発が VF/ 心停止の場合は 2 次予防として ICD を適用せざるを得ないこともある．また，国内では交感神経節切除術が保険適用されていないため，薬物治療不応性の CPVT に対しては ICD が植え込まれることもある．その場合でも CPVT と診断後は上述の薬物治療を併用すべきである．

CPVT に対する ICD の問題点として，ICD ショックによる内因性カテコラミンの上昇によって誘発される電気的ストーム[569]（**図 22**），不適切作動，合併症[519, 570]などがあげられ，これらを考慮し適応を決定する必要がある．不適切作動は 24.7% に起こり，リード破損や電気的ストーム，デバイス感染などの合併症は 28.9% にみられた[570]．ICD の一次予防適応については，薬物による心室不整脈抑制効果も期待できるため，薬物療法などの管理を慎重に行ったうえでの ICD 植込みが検討される．とくに体格の小さい小児では ICD の適応は慎重に考慮すべきである．家族例などの無症状の CPVT 患者には ICD は禁忌である[208]．

ICD の設定については，CPVT の VT は自然停止することが多いことや（**図 25**）[569]，上室頻拍を高頻度に合併することを考慮する[571]．具体的には，① VT に対しては抗頻拍ペーシングを含めて作動させず，VF 移行後に作動させる，② 上室頻拍への作動を抑制する設定にする，③ 頻拍の detection rate を上げる，④ detection から作動までの時間を長くして，意識消失後に作動するようにする，⑤ 心房リードを留置し，上室頻拍鑑別機能を使用する，⑥ 抗頻拍ペーシング機能はオフにする，などがあげられる．過去の報告では経静脈リードを用いた ICD（TV-ICD）の報告がほとんどである．S-ICD の報告もあるが[572]，TV-ICD のように詳細な設定ができないことが問題点であり，2026 年 3 月現在，CPVT に対する S-ICD の有用性は不明である．ICD 適応に関する推奨を**推奨表 14** に示す．

推奨表 13　CPVT による心室不整脈予防のための生活管理・薬物治療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
CPVT と診断されたすべての症例に対し，生活指導（競争的スポーツ，激しい運動，高ストレス環境の回避）を行う．	I	C
CPVT と診断されたすべての有症候例に対し，β遮断薬を投与する．	I	C
β遮断薬投与下でも再発する失神，多形性 / 二方向性 VT，または運動時 PVC が持続する CPVT 症例に対し，フレカイニドを投与する．	I	B
CPVT と診断された有症候例に対し，フレカイニド投与を考慮する．	IIa	C
CPVT 関連遺伝子に病的バリアントが同定されている無症候例に対し，β遮断薬投与を考慮する．	IIa	C
CPVT 関連遺伝子に病的バリアントが同定され，β遮断薬を投与中の無症候例に対し，フレカイニド投与を考慮してもよい．	IIb	C

6.3.2 左心臓交感神経節切除術（LCSD）

LCSD は，ICD 植込み患者において主要心イベントを 68% 減少させたとする報告がある[573]．海外では① ICD 植込み患者で ICD ショックを減らす，② 適切な生活指導，薬物治療を行っても失神や VT を認める症例[3]などが LCSD の適応とされている[574]．CPVT での運動制限や内服の不遵守と心イベントの関連が報告されており[575]，運

表 12　CPVT 患者の運動参加および競技復帰の目安

症状の有無	病的バリアント	運動負荷試験	適切な予防的治療	内服後の運動負荷試験	運動強度			競技スポーツ
					低	中	高	
有症状	有無を問わず	有無を問わず	必須	陽性	△	△	×	×
				陰性	○	○	△	×
無症状	有無を問わず	陽性	必須	陽性	○	△	×	×
				陰性	○	○	△	×
	あり	陰性	あり	不要	○	○	△	△〜×*
			なし		○	○	△	×

本表の適応には，本人（保護者）医療者間で shared decision making が形成されていることを前提とする．
高強度・競技レベルの運動参加については，CPVT の診療経験が豊富な医師と相談の上で決定する．
○：許可，△：禁止が望ましい（ただし本人または保護者の強い希望があれば許可を考慮），×：禁止
*水泳，登山など発作時に救命措置が困難な競技は禁止
運動負荷試験陰性：心拍数＞130 bpm でも PVC なし〜単発の単源性 PVC まで．
運動負荷試験陽性：単発の単源性 PVC を超える重症度の心室不整脈の出現．
適切な予防的治療には，β遮断薬，フレカイニド，必要に応じて左交感神経節切除も含む．
運動負荷試験陽性または有症状 CPVT で適切な予防的治療を実施していない症例は，本表の対象外．
運動強度については，**表 6** を参照．

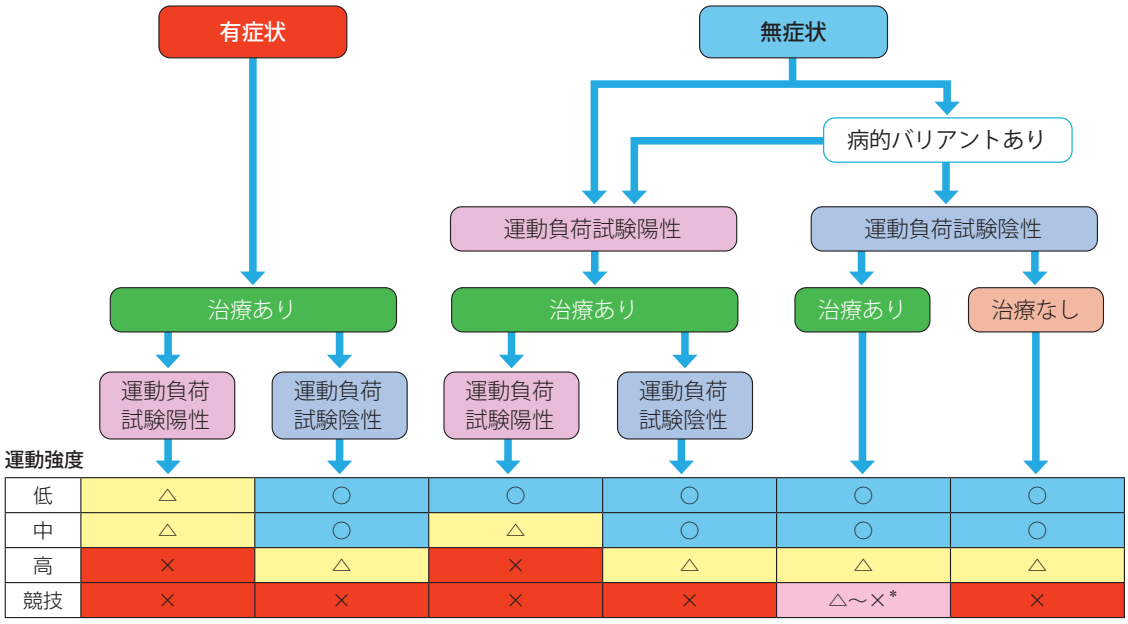
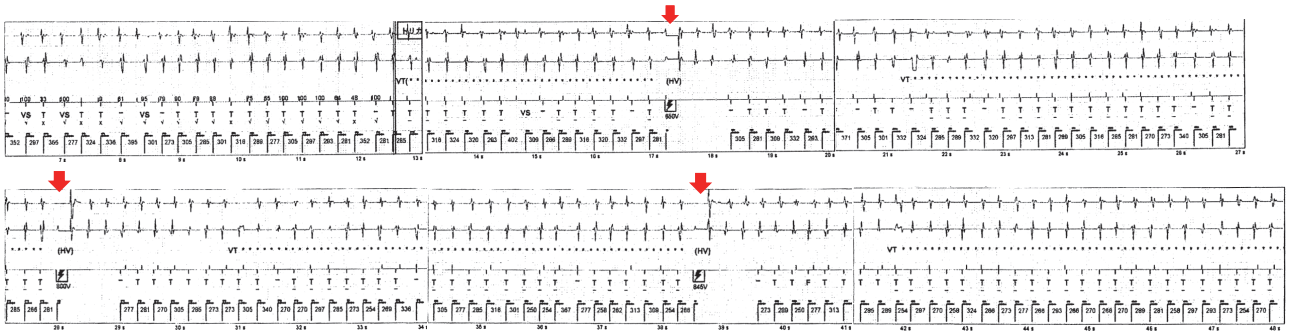


図 24　CPVT 患者の運動参加および競技復帰の目安（フローチャート）

* 運動強度は**表 6** を参照．注釈は**表 12** を参照．



途中省略，この間に 4 回のショックあり

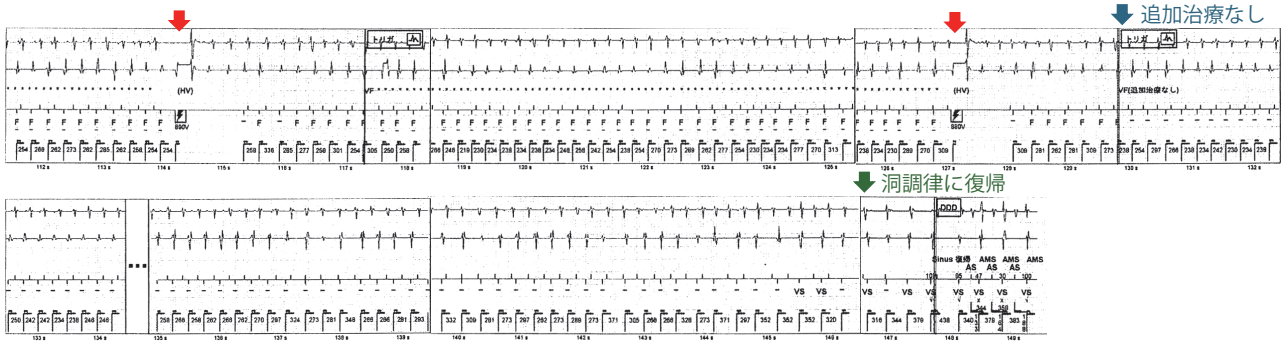


図 25　CPVT における VF・VT による頻回 ICD 作動

VT zone 180 bpm, VF zone 230 bpm 設定下で，VT zone 5 回，VF zone 4 回のショック（赤矢印）が作動したが除細動は得られず，VF 認識後も追加治療は行われなかった（青矢印）．その後約 18 秒で洞調律に復帰した（緑矢印）．

（Aoki H, et al.2024[569] より改変）

©Aoki H, et al.2024. CC BY-NC 4.0.

推奨表 14　CPVT に対する ICD 植込み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
心停止既往のある CPVT に対し，β遮断薬およびフレカイニド内服のうえで ICD 植込みを行う.	I	C
β遮断薬とフレカイニドを最高用量投与しても不整脈性失神を生じる CPVT に対し，ICD 植込みを考慮する.	IIa	C
β遮断薬とフレカイニドを最高用量投与しても二方向性 / 多形性 VT を生じる CPVT に対し，ICD 植込みを考慮してもよい.	IIb	C
無症候性 CPVT に対し，ICD 植込みを行うべきではない.	III Harm	C
CPVT における VT に対し，抗頻拍ペーシングは行うべきではない.	III Harm	C

動制限や内服が遵守できない患者でも心イベント抑制効果が期待でき，LCSD が適応となる可能性がある．わが国における保険適用は手掌多汗症に限定されているが，CPVT 患者への実施報告もある[576, 577]．LCSD の効果は症例によって異なり，左側のみで劇的に改善する症例や，左のみでは効果不十分で両側の神経節切除で効果が得られる症例もある．眼瞼下垂，無汗症，神経痛などの合併症がみられるが，その程度は軽度である[578]．LCSD のわが国における CPVT に対する保険適用がまたれる．

6.3.3 カテーテルアブレーション

CPVT の心室不整脈に対し，トリガーとなる PVC に対するアブレーション治療によって，心室不整脈が抑制されたとの報告はあるが[579, 580]，長期予後は不明であり，今後の検証が必要である．

7. 小児における特徴，リアルワールドにおける課題

症候性 CPVT 患者の初発症状出現年齢のピークは 10 代前半であり[562]，突然死予防には小児期から長期にわたる服薬が必要となる．治療開始後の心イベント発生に関与する服用量の適正性と服薬不遵守は重要な課題である．

成長期の小児患者は体重増加に応じた薬剤増量が必要である．CPVT 患者の国際共同研究の大規模コホートでは，薬物の副作用は 20.6% にみられた[562]．β遮断薬の副作用には倦怠感，起立性低血圧，うつ状態，低血糖（とくに幼少患者）などがある．CPVT は洞結節機能不全を合併する場合があり，β遮断薬投与時の症候性徐脈の出現にも注意する．薬物副作用は服薬不遵守の一因となるため十分に注意する必要がある．

服薬不遵守は一般には思春期患者にリスクがある．国際共同研究の大規模コホートでは，服薬不遵守は 15% にみられ，女性・フレカイニド単剤治療・長期投与への患者の不安が危険因子であった[575]．服薬回数の軽減はアドヒアランス向上に寄与するため，長時間作用型薬剤も検討する．発育発達に応じた若年患者自身への患者教育と心理的サポートも重要である．*RYR2* の病的バリアントを保持する患者においては知的障害やその他の神経発達障害の合併も報告されており，薬物自己管理を開始する年齢ではとくに注意を要する[541]．安定期の患者であっても，外来では服用状況の問診やフレカイニドの血中濃度測定を定期的に行い，服薬不遵守の早期発見に努める．

ICD に関する小児の問題点については別項（6.3.1）を参照されたい．

第5章　QT短縮症候群（SQTS）

1. 概論

先天性 SQTS は，心電図における QT 時間短縮（**図 26**）と合併する VF による失神・突然死を特徴とする疾患であり，AF を高率に合併する．若年性 AF 症例と原因不明の失神・突然死を呈した症例の心電図において，著明な QT 時間短縮（≦ 280 ms）を認めたことが 2000 年にはじめて報告された[581]．それ以降，VF による心臓突然死をきたす疾患として疾患概念が確立された．現在では，QTc ≦ 320 ms の場合，または QTc ≦ 360 ms で他の関連した所見が認められる場合に診断される[3]．VT/VF 発症のリスクが高い予後不良の疾患であるため，早期診断・早期介入が重要である[3]．

2. 疫学

SQTS はきわめてまれな疾患であり，有病率は，成人で 0.02 ～ 0.1%[3, 581-583]，小児で 0.05% と報告されている[584]．日本人集団でも同程度の有病率が報告されている[585]．学校心臓検診においては，QT ＜ 330 ms の SQTS 診断基準を満たす割合は 0.1 ～ 1.3% と，有病率を上回っており[586, 587]，心電図所見のみで真の SQTS を鑑別することは困難である可能性が示唆されている．性差については LQTS と対照的に，SQTS では男性の方が高い[588]．

SQTS の家族歴は，小児患者の 32% と成人患者の 44% に認められる[588, 589]．SQTS では心停止が初発症状となる割合が高く（28%）[590]，無症状であっても心電図所見や家族歴などから SQTS が疑われる場合は注意を要する[591]．SQTS 患者の 7 ～ 9 割は男性であり[588, 590]，テストステロンの血中濃度や X 染色体上の何らかの遺伝子がこの男性優位な傾向をもたらしている可能性が示唆されている[592]．

SQTS における心停止のリスクは高く，40 歳までに 41% の人が心停止を生じると報告されている[588]．また SQTS では男性の有病率が高いものの，性別による予後の差は認められていない[588]．治療に関しては，キニジン内服による予後改善効果が示されている[593]．

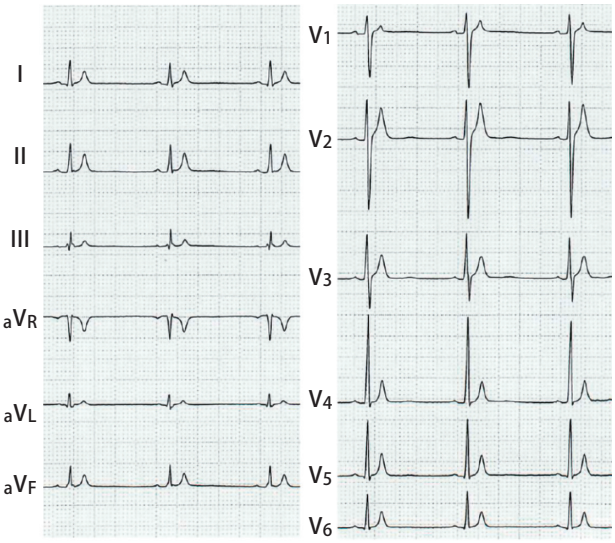


図 26　SQTS の心電図（QTc 280 ms）

3. 遺伝的背景・病態生理

SQTS は常染色体顕性（優性）遺伝性疾患をとり，これまでに複数の原因遺伝子が報告されているが，2021 年の ClinGen による再評価が行われ，*KCNH2*，*KCNQ1*，*KCNJ2*，*SLC4A3* の 4 つが SQTS の原因遺伝子として確立された（**表 13**）[536]．ただ症例数が少ないため，遺伝型によるリスク層別化は報告されていない．

KCNH2，*KCNQ1* はそれぞれ LQT2 および LQT1 の原因遺伝子であり，*KCNJ2* は LQTS 亜型である ATS（LQT7）の原因遺伝子である．これらはいずれも K チャネルをコードする遺伝子である．ただ LQTS の原因となるバリアントが機能喪失型であるのに対し，SQTS の原因となるバリア

表 13　SQTS の原因遺伝子

遺伝子	蛋白	機能変化	ClinGen 評価
KCNH2	Kv11.1	I_{Kr} 増加	確実
KCNQ1	Kv7.1	I_{Ks} 増加	強い
KCNJ2	Kir2.1	I_{K1} 増加	中等度
SLC4A3	AE3	細胞内 pH 上昇	中等度

（Walsh R, et al. 2022[536] を参考に作表）

ントは機能獲得型である[74]．外向きのカリウム電流が増加し，再分極が促進され活動電位持続時間が短縮し，心電図上は QT 短縮を呈する．その結果，有効不応期が短縮するとともに，貫壁性再分極の不均一性が生じてリエントリー回路が形成され，AF や VT/VF の基質となる[594]．*KCNQ1* バリアントを原因とする SQTS の中でも p.V141M は，胎児期から高頻度に徐脈を呈し，ペースメーカ植込みを必要とする症例が多いなど，多様な表現型を呈すること報告されている[595]．

SLC4A3 は 2017 年にはじめて報告された比較的新しい SQTS の原因遺伝子である[596]．*SLC4A3* は細胞膜上に発現し，Cl^- /$HCO3^-$を交換するアニオン交換輸送体 3（AE3）をコードする．SQTS の原因となるバリアント（p.R370H）は HCO_3^-の細胞外への汲み出しが障害されており，細胞内 pH の上昇をきたし，AE3 をノックダウンしたゼブラフィッシュでは QT 時間短縮が確認されている[596]．ただし，AE3 の機能低下による細胞内 pH 上昇が QT 短縮をきたす機序は解明されていない．

SQTS と診断された患者およびその家族に対する遺伝学的検査については，**推奨表 15** に示すように，ClinGen で definitive ～ moderate と評価された 4 遺伝子について推奨される．

4. 診断

4.1 臨床症状

*KCNQ1*p.V141M バリアントでは，他の SQTS 例と異なり，QT 短縮に加えて AF や VF など多様な表現型を呈するとされている．多形性 VT や VF により失神，心停止，突然死をきたし，初発症状が心停止のこともある[588, 597]．AF の合併は多く[588, 597]，これにともなう動悸を訴える症例もある．胎児徐脈で診断され AF を合併する家系に，SQT2 の原因である *KCNQ1* p.V141M が同定された報告がある[598, 599]．また家族内検索や検診で偶然診断される無症候例も存在する．心イベントは安静時または就寝中に多いが，労作時の発症例も報告されている[588, 597]．症状の初発は思春期以降から 40 歳代の男性に多いものの，1 歳未満での発症も報告されており，注意を要する[588, 597]．

推奨表 15　SQTS における遺伝学的検査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
SQTS の診断基準を満たす患者に対し，遺伝学的検査（*KCNH2*，*KCNQ1*，*SLC4A3*）を行う．	I	C
SQTS の診断基準を満たす患者に対し，遺伝学的検査（*KCNJ2*）を考慮する．	IIa	C
SQTS と診断された発端者の家族に対して，発端者で同定された原因遺伝子バリアントを対象とした遺伝学的検査を行う．	I	C

4.2 心電図診断・負荷試験

QTc 短縮は診断においてもっとも重要な所見であるが，健常者とのオーバーラップが存在する．成人では QTc ＜ 330 ms となることは非常にまれであるが[582, 585, 600, 601]，小児期・思春期では QTc 短縮を示す症例が多い[586, 587]．とくに思春期男性に多く，高校 1 年生男性では 600 人に 1 人が QTc ＜ 330 ms を示したとの報告がある[586]．また特徴的な T 波形を呈することがあり，診断の補助になるとともに，遺伝型と表現型との関連が示唆されている[582, 602-604]．ER の合併が多く，診断の参考になるとの報告もあるが[587, 605]，思春期・若年男性では健常者でも ER の有病率が高いため，有用性は限定的と考えられる[587, 605]．運動負荷試験やホルター心電図での QT 間隔は常に短縮しており，正常に比し心拍数変化にともなう QT 間隔の変化が乏しいのが特徴である[606]．ホルター心電図は AF の合併評価にも有用である．若年者では ILR による VT/VF の評価も検討される．診断を目的とした薬剤負荷試験の報告はなく，EPS の有用性も限定的で，推奨されない．

4.3 鑑別診断

QT 間隔が短縮する他の原因として，高 K^+血症，高 Ca^{2+}血症，高体温，アシドーシス，自律神経機能障害，ジギタリスやカテコラミンなどの薬剤使用，カルニチン欠乏などがあり，これらを除外する必要がある[607]．

4.4 診断基準

健常者でも QTc ＜ 330 ～ 340 ms の SQTS 基準を満たす QT 短縮例が存在するため，QTc 短縮所見のみで SQTS の診断は困難である．2022 年版 ESC ガイドライン[3] を基にした SQTS の診断基準および推奨を**推奨表 16** に示す．

推奨表 16　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 ≦ 360 ms で，以下のいずれかを満たす場合に SQTS と診断する． ①SQTS の原因となる病的バリアントが同定されている場合 ②SQTS の家族歴がある場合 ③他の心疾患がなく，VT/VF からの蘇生後である場合	I	C
QTc ≦ 320 ms の場合，SQTS の診断を考慮する．	IIa	C
320 ≦ QTc ≦ 360 ms で不整脈性失神を有する場合，SQTS の診断を考慮する．	IIa	C
320 ≦ QTc ≦ 360 ms で 40 歳未満での突然死の家族歴を有する場合，SQTS の診断を考慮してもよい．	IIb	C

5. リスク評価と治療

5.1 リスク評価

SQTS は非常にまれな疾患であり，唯一コンセンサスが得られている心イベントの危険因子は，心停止の既往または自然発生した持続性 VT の記録のみである[588]．無症候例では EPS や遺伝学的検査を含め，リスク層別化のための有効な手段はない[588, 597]．

5.2 治療

SQTS の治療方針について，**図 27**，**推奨表 17** にまとめる．

5.2.1 ICD

心停止や持続性 VT の既往を有する症例に対しては，二次予防としての ICD 植込みが推奨される[3, 593]．一次予防については議論されているところだが，不整脈性失神が疑われる症例や突然死の家族歴を有する症例では初発症状が心停止の場合もあり，ICD 植込みが考慮される[588, 593]．SQTS 症例に対する ICD 治療では，T 波オーバーセンシン

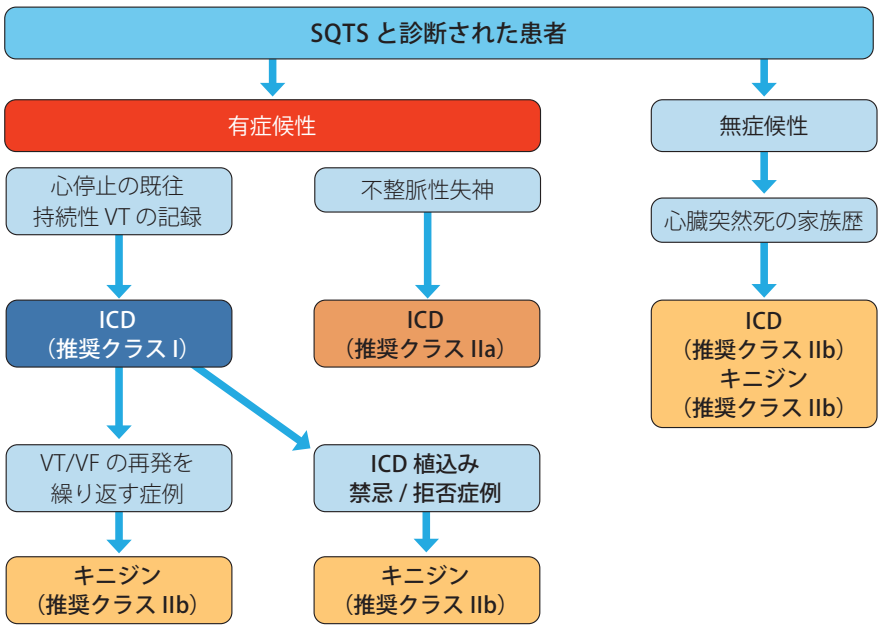


図 27　SQTS に対する治療方針

推奨表 17　SQTS の治療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
心停止の既往または自然発生した持続性 VT を認める症例に対し，ICD 植込みを行う.	I	C
不整脈性失神が疑われる症例に対し，ICD 植込みを考慮する.	IIa	C
心臓突然死の家族歴を有する無症候例に対し，ICD 植込みを考慮してもよい.	IIb	C
ICD 植込み後 VT/VF の再発を繰り返す症例に対し，キニジン投与を考慮してもよい.	IIb	C
ICD 植込みが推奨されるものの，ICD 植込み禁忌または拒否した症例に対し，キニジン投与を考慮してもよい.	IIb	C
不整脈性失神が疑われる症例に対し，キニジン投与を考慮してもよい.	IIb	C
心臓突然死の家族歴を有する無症候例に対し，キニジン投与を考慮してもよい.	IIb	C
電気的ストームを認める症例に対し，イソプロテレノール投与を考慮してもよい.	IIb	C
運動に関連した失神の既往を有する症例に対し，競争的スポーツの禁止を考慮する.	IIa	C
若年症例に対し，ILR による評価を考慮する.	IIa	C
SQTS 患者における心臓突然死リスク評価のための EPS は推奨されない.	III No benefit	C

グや，AF の合併による不適切作動の発生率が高いことに注意が必要である[201, 608].

5.2.2 薬物治療

ICD 治療の適応があるものの，何らかの理由で植込みができない症例や，ICD 植込み後も心室不整脈の再発を繰り返す症例では，心室不整脈の予防目的でキニジン投与を考慮する．キニジンは QT 間隔および心室有効不応期を延長させ，心室不整脈を抑制することが報告されている[593, 609-611]．また，電気的ストームに対する急性期治療としはイソプロテレノールの使用も検討される[3, 612].

5.2.3 生活指導

競争的スポーツへの参加の可否については議論があるが[174, 613]，運動に関連した不整脈性失神の既往がある症例では参加を制限することが考慮される.

第6章　早期再分極症候群（ERS）

1. 概論

1993 年，Aizawa らは，心電図で QRS 波の終末部にノッチ（J 波）を呈し，J 波が徐脈依存性に増大し VF をきたす症例を報告した[614]．2008 年，Haïssaguerre らは，IVF 患者 206 人のうち 31% で下壁および側壁誘導に 0.1 mV 以上の J 点上昇を認めることを報告し，「早期再分極症候群（ERS）」という疾患概念を提唱した[615]．2010 年，Antzelevitch らは，遺伝性と考えられる ERS を，J 波の出現誘導によりタイプ 1（前側壁：I，V_4 ～ V_6），タイプ 2（下壁：II，III，aV_F），タイプ 3（広範）に分類した[616]．タイプ 1 は

健常男性やアスリートに多く，VF はまれであるのに対し，タイプ 2 は男性に多く VF をきたし，タイプ 3 は男性に多く VF リスクがもっとも高く，電気的ストームを呈する場合もあるとされている．ER は健常者にも高頻度に認められるため，リスク層別化や健診などで偶発的に指摘された場合のフォローアップが課題である．J 点の上昇を ER と定義するが，J 点上昇を J 波と表記する報告も多いため，本章では ER ≒ J 波として記述する．

2. 疫学

2.1 有病率

2008 年の Haïssaguerre らの報告[617]以降，一般住民と比較し，IVF 症例で有病率が高いことが報告されている．**表 14**[615, 618-627]に一般住民および特発性 VF 症例における，性別・人種別の ER 有病率をまとめる．ER の有病率は，定義や年齢によりばらつきがある．

2.2 性差

一般住民および IVF 症例のいずれにおいても，心電図で記録される ER は男性に多く認められ[618]，ERS 患者の多くは男性である[627]．また，アンドロゲン抑制治療により J 点上昇が改善したとの報告があり，ER にはテストステロンの関与が示唆されている[628]．

2.3 年齢

ER は思春期の男性にもっとも多く認められ，加齢にともない有所見率は低下する[619]．また，ER は男性ホルモン（テストステロン）の投与により増強することが報告されている[629]．

2.4 家族歴

欧米の一般住民において，ER を認める者の兄弟姉妹[630]，また両親や子[631]にも ER を認めやすいことが報告されており，遺伝的要因の関与が示唆されている．不整脈性突然死をきたした 144 家系 363 人の家族とコントロール 359 人を比較した研究では，突然死をきたした家族群において ER の有病率が有意に高かった[626]．

2.5 予後

一般住民における ER と予後との関連について，フィンランドの一般住民 10,864 人（調査開始時平均年齢 44 歳，男性 5,693 人）を対象とした報告がある[618]．このコホートにおいて，0.1 mV 以上の ER を認めたのは 630 人（5.8%）

表 14　一般住民および IVF 患者における ER 有病率

	全体			男性			女性			人種・国	発表年
	全症例	ER	%	全症例	ER	%	全症例	ER	%		
一般住民	10,864	630	5.8	5,963	422	7.1	5,171	208	4	フィンランド人	2009[618], 2011[619]
	6,213	811	13	3,035	439	14.4	3,178	372	11.7	ドイツ人	2010[620]
	9,444	423	4.5	7,131	321	4.5	2,313	102	4.4	ヨーロッパ系	2011[621]
	5,976	1,429	24	2,612	815	31.2	3,364	614	18.3	日本人	2011[622]
	15,141	1,866	12.3	6,707	1,420	21.2	8,434	446	5.3	73% ヨーロッパ系，27% アフリカ系	2011[623]
	7,630	264	3.5	3,108	253	8.1	4,522	11	0.2	日本人	2013[624]
	14,592	278	1.9	6,444	132	2	8,148	146	1.8	74% ヨーロッパ系，26% アフリカ系	2016[625]
IVF 症例	206	64	31	122	46	37.7	84	18	21.4	92% ヨーロッパ系	2008[615]
	363	84	36.3	155	32	20.6	208	52	25	94% ヨーロッパ系，5% アジア系	2011[626]
	64	24	37.5	46	22	47.8	18	2	11.1	日本人	2013[627]

（文献 615, 618-627 を参考に作成）

であり，いずれかの誘導に 0.1 mV 以上の ER を認める場合，心原性死亡の相対リスクは 1.28 ～ 1.62 と上昇していた．ただし，ER 陽性例における心イベント死亡リスクの上昇は登録後 15 年以降，約 60 歳以降に認められており，ER を認める者では将来的な虚血性心疾患，およびそれにともなう致死性不整脈の発症が多いことが示唆されている[618]．

わが国の 30 歳以上の一般住民 7,600 人を対象とした研究（調査開始時平均年齢 52 歳，男性 3,108 人）では，264 人（3.5%）に ER を認め，15 年間の観察期間において心イベント死亡リスクの相対リスクは 2.54 と上昇していた．とくに虚血性心疾患死亡の相対リスクは 4.66 と高く，フィンランドの研究と同様の結果であった[624]．このわが国の研究では，調査開始時年齢 60 歳未満と 60 歳以上で層別解析が行われており，60 歳未満群における虚血性心疾患死亡の相対リスクは 10.71 と，60 歳以上群（相対リスク 2.66）と比較しても著明に高かった．

ER の形状については，J 波が高いほど高リスクであり，スラー型またはノッチ型の ER，ならびに水平型または下降型 ST 上昇が予後不良と関連することが報告されている．一般住民における ER と追加の危険因子，予後との関連について**表 15**[618-620, 622, 624] に示す．

3. 遺伝的背景

ERS における不整脈発症原因の 1 つとして，活動電位第 1 相から第 2 相にかけての心外膜側と心内膜側の心室筋における電気的不均一性が考えられている[26]．そのため，活動電位第 1 相から第 2 相にかけて機能するイオンチャネル関連遺伝子が ERS の原因となりうる（**図 1** 参照）．ERS の最初の原因遺伝子として報告されたのは K_{ATP} チャネルの構成要素の 1 つである Kir6.1 をコードする *KCNJ8* p.S422L であるが[632]，アシュケナージ系ユダヤ人でのヘテロバリアントキャリアが 4% もいることがわかり，ERS の原因としては否定的とされている[633]．他には，*KCND3* や *SCN5A* などの遺伝子について ERS との関連が報告されている[74, 334, 634]（**表 16**）[334, 634]．ERS に対する遺伝学的検査の適応について，VF の既往を有する ERS 症例に対しては検討されるべきだが，心電図で ER を認めるのみの無症候例に対しては推奨されない[74]．

KCND3 は外向き一過性 K チャネルの α サブユニットである Kv4.3 をコードする遺伝子であり，ERS に同定されたバリアントはいずれも機能獲得型で，一過性 K チャネル電流（I_{to}）を増加させる[634, 635]．この増加した I_{to} が活動電位第 2 相における心外膜でのノッチを増大させ，J 波を増高させると考えられている．

SCN5A は心臓 Na チャネルをコードする遺伝子であり，機能喪失型変異が ERS の原因となる[334]．*SCN5A* の機能喪失型バリアントは ERS のみならず，BrS や PCCD の原因となる．また ERS で *SCN5A* バリアントが同定された家系内で，同一バリアントキャリアが BrS や PCCD の表現型を呈することがあるが，この表現型の差が生じる機序は明らかになっていない[636]．

心電図の ER 所見は，GWAS による関連遺伝子・多型の同定も進められている．ヨーロッパ系の ER がある 2,181 人と 23,641 人のコントロールを対象とした GWAS のメタ解析では，*KCND3* に関連する一塩基バリアントが ER と関連することが同定された[637]．ただし 2026 年 3 月現在，

表 15　一般住民における ER と予後の関連

J 波高	追加の危険因子	予後	相対リスク	95% 信頼区間	人種・国	発表年
0.1 mV 以上	なし	不慮の死	1.83	1.12 ～ 2.97	日本人	2011[622]
		心血管死	2.54	1.40 ～ 4.58	日本人	2013[624]
	下壁誘導の ER	心血管死	1.28	1.04 ～ 1.59	フィンランド人	2009[618]
			3.71	1.44 ～ 9.53	ドイツ人	2010[620]
	下壁および側壁誘導の ER	不慮の死	2.5	1.29 ～ 4.83	日本人	2011[622]
	スラー型およびノッチ型の ER	不慮の死	2.09	1.06 ～ 4.12	日本人	2011[622]
	水平型 / 下降型 ST	不整脈死	1.43	1.05 ～ 1.94	フィンランド人	2011[619]
0.2 mV 以上	下壁誘導の ER	心血管死	2.98	1.85 ～ 4.92	フィンランド人	2009[618]
	下壁誘導の ER および水平型 / 下降型 ST	不整脈死	3.14	1.56 ～ 6.30	フィンランド人	2011[619]

（文献 618-620, 622, 624 を参考に作成）

ERS や VF リスクに関するポリジェニックリスクスコアは報告されていない．

4. 診断

4.1 臨床症状

ERS の臨床症状としては，VF にともなうめまい，失神，苦悶様呼吸，心肺停止，心臓突然死などがあげられる．症状の出現は BrS と同様に，夜間の睡眠中や安静時，あるいは低強度の身体活動中に多いとされている[296]．ただし一部の症例ではそのような傾向は認めないとする報告もある[638]．また，わが国からは AF を 23% に合併するという報告がある[639]．

4.2 心電図診断

VF を有する患者において，12 誘導心電図で ER を認める場合に ERS と診断される．一般的に，ERS 診断基準となる ER は，下壁誘導の 2 誘導以上，または側壁誘導の 2 誘導以上，あるいはその両者に認められる 0.1 mV 以上の J 点上昇と定義されている．ER はその波形からスラー型およびノッチ型に分類される[640, 641]．ただし，心電図の low-pass filter の設定で ER の有無そしてスラー型あるいはノッチ型の判定も変動することに注意が必要である[642]．ER に続く ST 上昇の有無は問わない．ST 部分は上昇型，水平型，下降型に分類されることもある[296, 640]（**図 28**）．また ER を認めない誘導における QRS 幅は，一般に 120 ms 未満と定義されている[641]．

4.3 ER の変動要因

これまでに ERS の確定診断に有用な負荷試験の報告はない．ただし J 波を増強あるいは減弱させる因子・薬剤はいくつか報告されている．

ERS を疑う場合には，日内および日差変動を考慮した繰り返しの心電図検査が有用と考えられる[643-645]．心イベントが安静・夜間時に比較的多いことから[643-646]，ホルター心電図などを用いて自律神経活動と J 波との関係を評価することも考慮される．また，発熱時に J 波が増強したとする報告もある[636]．IVF 症例で，J 波と自律神経との関連について心室遅延電位を用いて評価した研究では，J 波を有する症例で心室遅延電位陽性率が高いことが報告されている[647]．

他に J 波の振幅にかかわる要因として心拍変動がある．多くの場合 J 波形成に I_{to} が関与すると想定されており，再分極相に機能する I_{to} チャネルは不活性化からの回復が遅いため[648]，J 波は低心拍時に増高し，高心拍時に減高する[649, 650]．一方で，非 I_{to} 性の J 波では，高心拍時に増高

表 16　ERS の原因遺伝子，蛋白，イオンチャネルへの影響

	遺伝子	蛋白	イオンチャネルへの影響
K チャネル	*KCND3*	Kv4.3	I_{to} 増加
Na チャネル	*SCN5A*	Nav1.5	I_{Na} 減少

（Watanabe H, et al. 2011[334]，Takayama K, et al. 2019[634] を参考に作成）

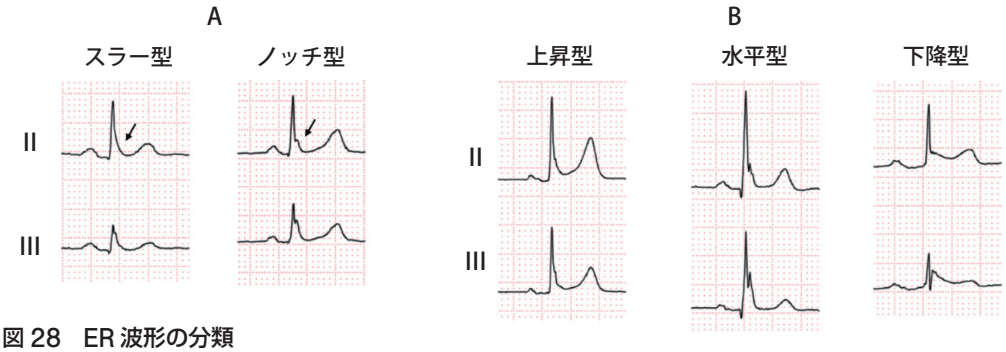


図 28　ER 波形の分類
A：J 波，B：ST 部分

することがあり，脱分極異常の関与が示唆されている[651, 652]．期外収縮前後，ペーシング，バルサルバ法，運動負荷やイソプロテレノール負荷にともなう心拍変動は，J 波の成因評価に役立つ可能性がある[653, 654]．

BrS の診断に有用な Na チャネル遮断薬負荷は，ERS においてJ 波の減高を呈することが多い[655]．ただしこれは，負荷後に左室心外膜局所での単極電位記録においてJ 波は増強しているものの，心電図上は QRS 幅の延長にともないJ 波が埋没するためと考察されている[656]．治療薬として用いられるイソプロテレノール，キニジン，シロスタゾールは一般にJ 波を減高させる[485, 615, 617, 653, 657, 658]．一方，プロプラノロールやベラパミルはJ 波を増高させるとの報告もある[653]．アセチルコリンの冠動脈内投与でJ 波の出現や増大が報告されているが，確立された負荷試験ではない[659]．

4.4 鑑別診断

心電図における ER は，心室内伝導障害を有する例では判読が困難な場合がある[296]．ER は，致死性不整脈をきたしうるさまざまな心疾患において認められ，BrS，ARVC，虚血性心疾患，心筋炎，心外膜炎，心臓腫瘍などが鑑別診断としてあげられる[296]．とくに ER が BrS に合併した場合，VF 発症の高リスクになることが示唆されており[272, 412, 413]，高位肋間や Na チャネル遮断薬負荷などの心電図波形評価による BrS の除外が重要である．また冠攣縮によりER が出現し，失神や VF をきたすことがあるため，鑑別診断として重要である[660]．心疾患以外の原因としては，低体温症や電解質異常（低 Ca^{2+} 血症，高 K^{+} 血症）などがあげられる[296, 616]．

4.5 診断基準

ERS は，器質的心疾患をともなわない VF または多形性VT 症例において，ER（4.2 参照）を認める場合に診断される（**表 17**）[2, 3]．原因不明の心肺蘇生例や心臓突然死例も，ER を認める場合には ERS と診断されうるが，冠攣縮を含む心疾患やてんかんなどの除外は重要である．ER は健常者の 5 ～ 20% 程度に同定されるが，現時点では ERS の診断には臨床症状の存在が必須である．2016 年の HRS/EHRA/APHRS カンファレンスレポートでは，ERS の診断基準として，臨床症状および心電図所見に家族歴と遺伝子診断を加えた上海スコアが提唱された[296]．しかし，わが国においてERS と診断される患者のうち，突然死の家族歴を有するのは 10% 程度にとどまる[639]．また，**表 15** の基準で ERS と診断された症例のうち，J 点上昇が 0.2 mV 未満で家族歴を有しない症例は，上海スコアでは「疑い」の診断基準しか満たさない．このように，無症候性 ER 例の取り扱いを含め，今後さらなる検討が必要である．

5. リスク評価・治療

5.1 リスク評価

VF 既往例および心停止からの蘇生歴を有する ERS 例における VF 再発の危険因子に関する報告は認めるものの，失神例や無症候例におけるリスク評価は困難である．健診やスクリーニングにより ER を認めた場合であっても，将来的な VF 発症の危険性はきわめて低く，現時点で検査所見のみで VF 発症を予測することは困難であると考えられる．

5.1.2 12 誘導心電図

12 誘導心電図において，下側壁の広範な誘導におけるJ 点上昇，0.2 mV を超えるJ 点上昇[618]，ST 部分が水平型または下降型[619]が，VF 発症の高リスク心電図所見として報告されている．しかし，これらの所見は健常者において

表 17　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，あるいはその両者において 0.1 mV 以上の J 点上昇（＝ノッチ型またはスラー型の J 波）を認める場合
ERS の診断
以下の症例において，早期再分極を認める場合 ・器質的心疾患を伴わない VF 症例，または多形性 VT 症例 ・原因が明らかではない心肺蘇生症例，または心臓突然死症例

（Priori SG, et al. 2013[2]，Zeppenfeld K, et al. 2022[3] を参考に作成）

も比較的高頻度に認められ，もともとの VF 発症リスク自体が低いことから，心電図のみで ICD 適応を判断することは困難である．また，VF 既往例では波高変動の大きな J 波が認められることが報告されているが[649]，健診など単回の心電図検査でこれを検出することは難しい．無症候例において日内・日差変動の大きな J 波が VF 発症リスクとなることを示した報告はなく，本ガイドラインではこれらの所見をフローチャートから除外した（**図 29**）．その他の非侵襲的検査についても，発症リスク評価における有用性を示す十分なエビデンスは示されていない．

5.1.3 VF 既往例における VF 再発の危険因子

VF 既往のある ERS 例においては，国内多施設研究により，下側壁誘導に加えて前胸部誘導に J 波を有する症例で VF 再発が多いことが報告されている[448]．Morita らは ERS における VF 再発の予測因子として，QRS 幅の拡大（≧ 100 ms），fragmented QRS，J 波幅の拡大（≧ 57 ms），II 誘導における R 波の減高にともなう T/R 比（≧ 0.42）といった心電図所見が有用であることを報告している[662]．これらの所見を有する症例では，ICD 植込みに加え，VF 再発に対する慎重なフォローアップが望ましい．

EPS については十分なエビデンスはなく，VF 既往のある ERS 患者における VF 誘発は，フォローアップ期間中の VF 再発予測には有用ではないことが報告されている[663]．

5.1.4 失神・家族歴

Kamakura らは，フランスの多施設研究において，143 人の J 波を有する失神例について報告している[664]．経過観察中に心室不整脈を発症した 5 人はすべて，前駆症状や誘因を伴わない不整脈性失神が疑われる症例であり，J 波を有する症例において失神の詳細な病歴聴取が重要としている．ERS 患者において突然死の家族歴を有するのは 2～18% であり，VF 発症の危険因子となるかどうかは明らかではない[448, 639]．一方で，濃厚な突然死の家族歴を有する症例が存在することも事実であり[654]，不整脈原性と考えられる失神や濃厚な若年性突然死の家族歴を有する症例の管理については，ICD 適応を含め，慎重に判断する必要がある．

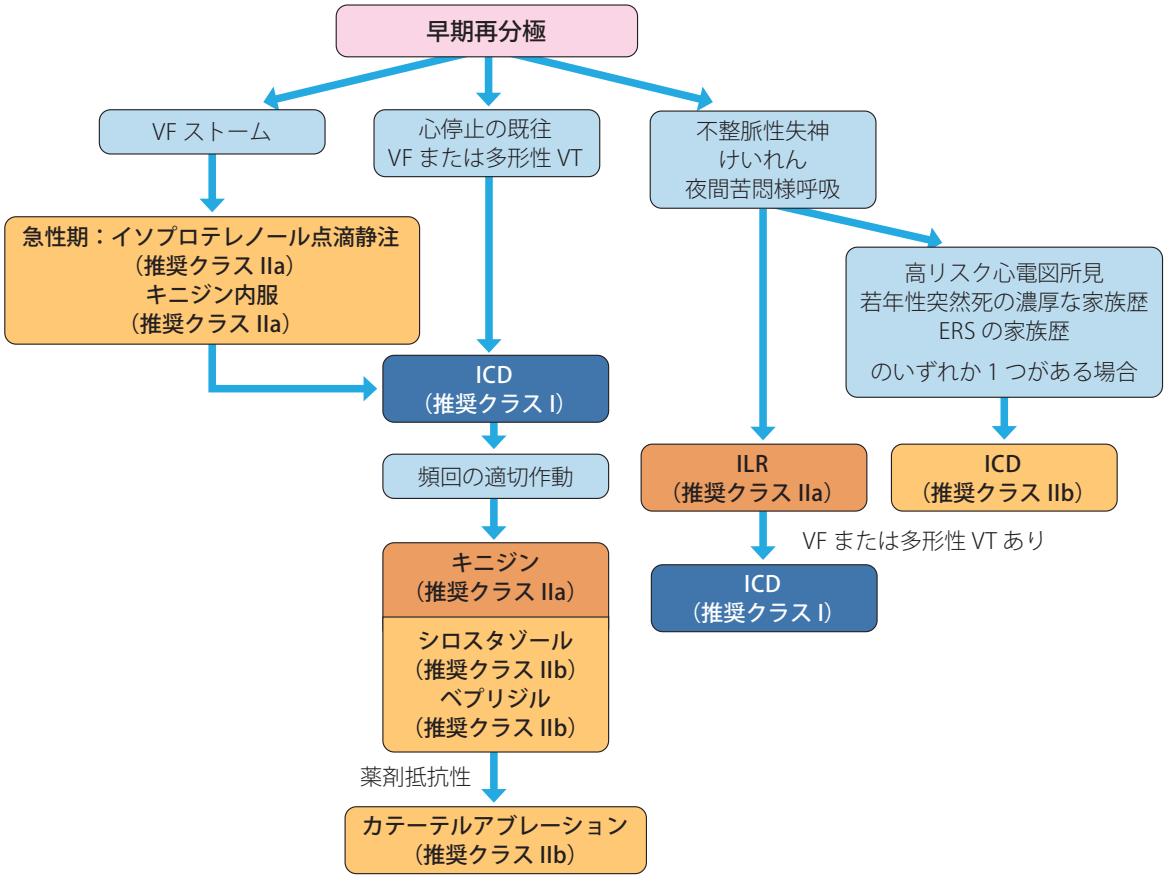


図 29　ERS に対する治療フローチャート

5.2 治療

5.2.1 薬物治療

BrS に有効な薬物は ERS にも有効である．イソプロテレノール点滴静注はストームの抑制にもっとも有効な薬剤である．その後の内服薬としてはキニジンの有効性が高い[617]．日本人にはキニジンによる悪心や下痢などの消化器系副作用が多いことも知られている．ベプリジルやシロスタゾール，あるいはこれらの併用も VF 抑制に有効であることが報告されているが[485, 665, 666]，長期的な有効性については不明である．

5.2.2 非薬物治療

有症候性 ERS において，VF 既往あるいは心肺停止蘇生歴を有する症例は ICD 植込みの推奨クラス I 適応である．持続性頻脈性心室不整脈の既往がある場合も推奨クラス I とした．2016 年 APHRS/EHRA/HRS/SOLAECE 合同会議[397]，および 2022 年版 ESC ガイドライン[3]では ICD の推奨クラス IIa 適応は設定されていない．「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）」[1]では，推奨クラス IIb 適応として，失神，けいれん，夜間の苦悶様呼吸を有し，かつ濃厚な若年性心臓突然死家族歴を有する症例，無症候であっても，高リスク心電図所見を有し，かつ濃厚な若年性心臓突然死家族歴を有する症例があげられている．家族歴については，VF 既往例や失神例において VF 発症の危険因子とはならないとする報告もある[448, 664]．本ガイドラインでは 2022 年版 ESC ガイドラインに準拠し，不整脈性失神例において，高リスク心電図所見，若年性突然死の家族歴，ERS の家族歴のいずれか 1 つを有する場合を ICD の推奨クラス IIb とした（**推奨表 18**）．無症候例では，ICD の有用性に関する明らかなエビデンスは乏しいが，高リスク心電図所見を有し，かつ濃厚な若年性心臓突然死家族歴または ERS の家族歴を有する場合を ICD 植込みの推奨クラス IIb 適応とした．

ERS における ILR 植込みのエビデンスは限られているが，フランスの多施設研究において，J 波をともなう失神例 84 人に ILR 植込みが行われ，平均 68 ヵ月のフォローアップ期間中に 20 人（23.8%）で失神の原因が同定された．おもな原因は心室不整脈ではなく，徐脈性不整脈であった[664]．本ガイドラインでは，ER をともない不整脈性失神が疑われる場合に ILR の植込みを推奨クラス IIa とした．

推奨表 18　ERS に対する ICD・ILR 適応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
心肺停止蘇生歴または VF 既往を有する症例に対し，ICD 植込みを行う．	I	B
不整脈性失神が疑われる症例に対し，ILR 植込みを考慮する．	IIa	C
不整脈性失神，けいれん，夜間苦悶様呼吸の既往のいずれかを有し，高リスク心電図所見，濃厚な若年性心臓突然死の家族歴，ERS の家族歴のいずれかを認める症例に対し，ICD 植込みを考慮してもよい．	IIb	C
無症状だが以下の高リスク心電図所見を有し，かつ濃厚な若年性心臓突然死の家族歴，または ERS の家族歴を有する症例に対し，ICD 植込みを考慮してもよい． ①下側壁の広範な誘導における J 点上昇 ②0.2 mV を超える J 点上昇 ③ST 分画が水平型または下降型	IIb	C

ERS に対するカテーテルアブレーションは，VF の起源となる同一波形の PVC が頻発している場合は，PVC をターゲットとすることができる．Haïssaguerre らは，8 人で 26 ヵ所の PVC 発生源がマッピング可能で，心室起源が 16 ヵ所，プルキンエ起源が 10 ヵ所であったことを報告している[615]．Nademanee らは，再発性 VF を有する 18 人の ERS 症例に対して心内膜，心外膜マッピングを行い，11 人で ER の局在に一致する心外膜領域に脱分極異常が示唆される異常電位を認め，アブレーションにより VF が抑制されたことを報告している[501]．残りの 7 人では異常電位は認められず，プルキンエ起源 PVC へのアブレーションが有効であったことを報告している．薬剤抵抗性の VF の場合，カテーテルアブレーションは有効な治療となりうるため，推奨クラス IIb の適応としたが，経験豊富な施設で考慮されるべきである．カテーテルアブレーションの長期的な有効性については今後さらなる症例の集積が必要である．

第7章　特発性心室細動（IVF）

1. 概論・疾患概念

IVF は，心停止あるいは VF が確認され蘇生された患者において，心臓，呼吸器，代謝異常，毒物などの原因が除外されていることを条件とし，BrS や ERS のような安静時心電図の特徴がない．

IVF と診断するためには，安静時心電図，心エコー図検査，運動負荷検査，薬物負荷検査（エピネフリン，Na チャネル遮断薬），冠動脈造影や心筋生検を含めた心臓カテーテル検査などを実施し，QT 延長症候群，BrS，CPVT などの遺伝性不整脈疾患や何らかの心筋症を除外することが必要である[2]．突然死の家族歴を聴取することは必要であるが，IVF の診断における遺伝子診断の有用性については明らかではない[667]．

2. 疫学

IVF の有病率は明らかではないが，心停止後生存例の 44% が原因不明であったと報告されており[668]，病院外心停止患者の 5% 程度が IVF と考えられている[669, 670]．

3. 遺伝的背景

一部の IVF は家族性に発症するが，その多くは原因遺伝子が明らかになっていない．オランダの突然死家系における連鎖解析の結果，dipeptidyl peptidase-like 6（DPP6）との関連が報告されている[671]．また，IVF の一亜型で，連結期の極端に短い（＜300 ms）PVC が VF のトリガーとなる short-coupled variants of torsade de pointes（scTdP，**図 30**）の原因の 1 つとして，*RYR2* の機能喪失型および機能獲得型バリアントが報告されている[121, 672, 673]．現在，この病態は calcium release deficiency syndrome（CRDS）と名

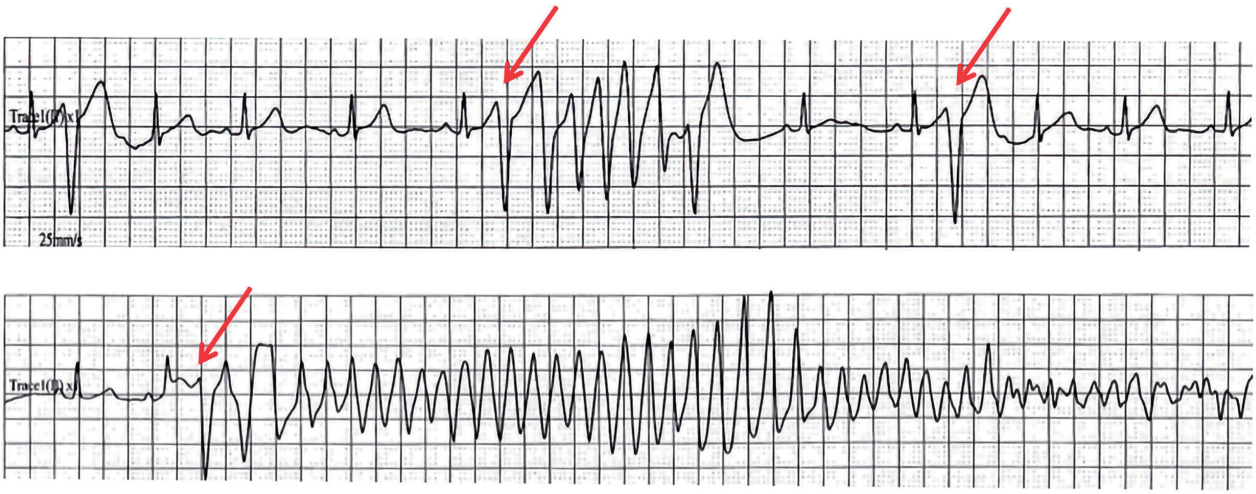


図 30　short-coupled variants of torsade de pointes（scTdP）の心電図
連結期の極端に短い PVC（赤矢印）が VF のトリガーとなっている．

付けられ[674]，運動や情動ストレスなどによるカテコラミンレベルの上昇をともなわずに scTdP や VF を発症する点が特徴である．病態として，小胞体 Ca^{2+} 過負荷誘発性 Ca^{2+} 遊離（store overload-induced Ca^{2+} : SOICR）の閾値上昇による小胞体からの Ca^{2+} 放出障害が考えられている．*SCN5A* のバリアントが同定された scTdP の報告例もある[675]．

4. 治療

ICD による治療を行う．ICD 治療が困難な場合や ICD の頻回作動を認める場合は，キニジンの投与や VF プログラム刺激によって有効であると判断された抗不整脈薬の投与も考慮される[2]．また，VF のトリガーとなる期外収縮が定まっている場合はカテーテルアブレーションを考慮してよい[2]．IVF 患者の血縁で，原因不明の失神発作を認めた場合，遺伝カウンセリングを実施のうえ，ICD による治療を考慮してもよい[2]．

第8章　進行性心臓伝導障害（PCCD）

1. 概論

PCCD は，進行性の房室ブロック・脚ブロックを特徴とし，His 束以下の刺激伝導系の変性によって失神や突然死の原因となる遺伝性疾患で，時にペースメーカの植込みが必要となる[676, 677]．2013 年の HRS/EHRA/APHRS 合同ステートメント[2]では，「PCCD は 50 歳未満の若年者にみられる構造的に正常な心臓に原因不明の進行性伝導障害をきたした状態で，骨格筋ミオパチーを伴わないもの」とされたが，心筋症・骨格筋ミオパチー合併例の除外に関しては統一された見解はない．このため，「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）」では心筋症および骨格筋ミオパチー合併例の中で，疾患の初期に伝導障害のみが先行して心筋症やミオパチーの鑑別がつかないものを含めた診断基準を提唱した[1]．本章では，これを狭義の PCCD あるいは単に PCCD と定義し，先天性心奇形，神経筋疾患 / 骨格筋ミオパチー，蓄積病，ミトコンドリア病などの心外病変・全身疾患をともない続発性に伝導障害を呈する遺伝疾患を広義の PCCD と定義する．以下，狭義の PCCD について概説する．

2. 疫学

PCCD の有病率についてはさまざまな報告がみられる．PCCD の定義や年齢，二次的要因（自己免疫性疾患やサルコイドーシス，動脈硬化性疾患など）の除外基準などによって，有病率は異なる．

2.1 一般人における心臓伝導障害の有病率

一般人における伝導障害の有病率は，人種や地域，集団の年齢別人口などさまざまな要素の影響を受ける．1 度房室ブロックの有病率は 1 ～数 % と幅があり，白人に比べ黒人に多く，男性に多い[678]．ウェンケバッハ型房室ブロック，モビッツ 2 型房室ブロック，完全房室ブロックの有病率は，それぞれ 1 ～ 2%，0.003%，0.02 ～ 0.04% 程度である[678]．一部の地域では伝導障害の有病率やペースメーカ植込み率が高いことや[679]，両親のいずれかが伝導障害を有する場合，あるいは一親等血縁者にペースメーカ患者がいる場合

は，伝導障害を有する，あるいはペースメーカ植込みをうけるリスクが約 60% 増加することから[680]，伝導障害には遺伝的要因の関与が強いと考えられる．

若年時に房室ブロックを理由としてペースメーカ植込みをうけた患者の多くが PCCD と考えられるが，ペースメーカ植込みをうけた全患者のうち，55 歳以下は 72/3,124 人（2.3%）[681]，50 歳以下は 35/2,510 人（1.4%）[682] であった．

一方，若年時にペースメーカ植込みをうけた患者における，特発性または遺伝性の割合についての報告がある．50 歳以下で房室ブロックによりペースメーカ植込みをうけた 517/1,027 人（50%）は原因不明で，遺伝性は 6 人（0.6%）であった[683]．また，ペースメーカ植込みをうけた全患者 2,510 人中 50 歳以下の特発性高度房室ブロックは 15 人（0.6%）であり，その有病率は年間 10 万人に 0.7 人と算出されている[682]．

わが国における伝導障害の疫学研究に，病院で記録された心電図を基礎とした報告がある．器質的心疾患を有する例も含めて，0.4% に QRS 幅延長がみられた[684]．また，PQ 間隔，QRS 幅が経時的に延長する症例では心不全入院，心血管死，総死亡のリスクが高いことも示されている．

2.2 小児における心臓伝導障害

先天性房室ブロックは 1.5 ～ 2 万出生に対し 1 人とされ[685, 686]，新生児の先天性房室ブロックは 9 割以上の症例が母体由来の抗 SS-A/Ro・SS-B/La 自己抗体による新生児ループスである[687, 687a]．

新生児ループスや器質的心疾患が除外された小児の房室ブロックの予後や家族歴に関する疫学研究がある．15 歳未満の（子宮内診断も含む）小児の心臓伝導障害 141 人（女性 72 人，1 度および 2 度房室ブロック 41 人，完全房室ブロック 100 人）の検討では，1 度および 2 度房室ブロックの 71% は平均 2.8 年の追跡期間中に完全房室ブロックに移行した[688]．10 歳までに 80% でペースメーカ植込みが必要となったが，死亡や DCM の出現はみられず，予後は良好であった．同コホート 130 人の両親の心電図を調べたところ，伝導障害は 50.8% にみられ，PQ 間隔の延長が 18.5%，右脚ブロックが 39.2%，左脚ブロックが 15.4% であった．また突然死の家族歴が 1.4%，PCCD の家族歴が 11.1% にみられ，*SCN5A* のみ解析したところ 2 人に病的バリアントを認めた[689]．小児の心臓伝導障害で新生児ループスや器質的心疾患が除外された場合は，遺伝の関与が濃厚であることが示された．

一方，学校健診での心臓伝導障害に関する報告がある．先天性心疾患を除いた伝導障害は小学校および高校健診で 0.49%（小学生 0.32%，高校生 0.63%）にみられ，不完全右脚ブロックが 0.31%，完全右脚ブロックが 0.11%，心室内伝導障害が 0.014%，1 度房室ブロックが 0.044%，2 度房室ブロックが 0.0046%，完全房室ブロックは 0.0021% であった[690]．伝導障害は男児にやや多い傾向があり（男児 0.54%，女児 0.44%）2 度房室ブロック，不完全・完全右脚ブロック，心室内伝導障害は有意に男児に多かった．伝導障害の有病率は年齢とともに高くなり，とくに不完全・完全右脚ブロック，1・2 度房室ブロックは高校生で有意に高率であり，完全房室ブロックは小学生で 0.0005%（1/197,012）ときわめてまれであるのに対し，高校生では 0.0034%（8/235,154）とまれながらも有病率の上昇がみられた．これらのことから学校健診は PCCD の抽出に有用であると考えられる．

2.3 神経筋疾患と関連する PCCD

筋強直性ジストロフィー 1 型やエメリー・ドレイフス型筋ジストロフィーなどの神経筋疾患ではしばしば，心筋症や伝導障害，心房・心室不整脈を合併する．一般にこれらの不整脈は心筋症や重症心不全にともなって発生するが，一部の神経筋疾患では心筋症・心不全なしに，あるいは先行して伝導障害のみがみられることや，伝導障害の進行にともなって心不全症状が出現して心筋症へと至ることもある[691]．このように PCCD と神経筋疾患にはオーバーラップがあり，完全に分離することは難しいと考えられる．

3. 遺伝的背景

本ガイドラインで定義する PCCD と考えられる患者の遺伝的背景に関する知見が集積されはじめている．大多数が PCCD と考えられる若年時にペースメーカ植込みをうけた患者（ペースメーカ植込み時年齢 50 歳以下が 15 人または 39 人，55 歳以下が 15 人，65 歳以下が 23 人の異なるコホート）では，PCCD の疾患関連遺伝子に ACMG で定義される病的（pathogenic）または病的の可能性あり（likely pathogenic）と分類されるバリアントが 7 ～ 48%，意義不明のバリアント（variant of unknown significance: VUS）まで含めると 38 ～ 67% 同定される[681, 682, 692, 693]．

多くの PCCD は常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる．しかし，神経筋疾患とオーバーラップする PCCD の一部は伴性（X 連鎖性）遺伝形式をとり，男性では高率に表現型が出現するが，女性では X 染色体不活化の影響もあり，

変異キャリアの約半分に表現型が出現する.

3.1 PCCD の原因遺伝子

SCN5A, *TRPM4*, *LMNA* が主要な原因遺伝子であり(**表 18**)[330, 331, 404, 406, 419, 427, 694-704], PCCD の遺伝学的検査は保険適用されていないものの, PCCD 症例および血縁者では, これらの遺伝子を対象とした遺伝学的検査が推奨される. 本章では *LMNA* 以外の遺伝子について概説する(*LMNA* については第 12 章参照).

SCN5A は洞結節の中心部を除くほとんどすべての心筋細胞に発現しており, 心臓の電位依存性 Na チャネル(I_{Na})をコードする. *SCN5A* の機能喪失型バリアントによる I_{Na} の機能減弱は, 心筋活動電位の立ち上がりを抑えることにより刺激伝導系の伝導障害を起こし[330, 694], I_{Na} 減弱の程度が強いほど伝導障害が強い[404]. *SCN5A* は BrS の主要な原因遺伝子であるが, *SCN5A* の機能喪失型バリアントの 54% が BrS 単独, 3% が PCCD 単独の表現型をきたす[406]. また BrS は PCCD を高率に合併し[331, 419, 427], 伝導障害の合併は予後予測因子の 1 つとなる. *SCN5A* の機能喪失型バリアントは, 他に SSS, AF, IVF, DCM など多彩な表現型をきたし, 複数の疾患を合併しうる[695]. これらの疾患が同定された場合には PCCD 合併の有無を評価し, 一方, PCCD 患者およびその血縁者においてはこれらの疾患の合併の有無の評価を行い, リスクに応じて治療方針を決定する.

TRPM4 は, Ca^{2+} 活性化非選択性陽イオンチャネル(CAN)をコードし, 発現は遍在しているが, 心臓ではプルキンエ線維に多く発現している[705]. *TRPM4* バリアントによる CAN の機能増強, 機能減弱ともに PCCD をきたすことが報告されている[698, 699, 706]. *TRPM4* バリアントは BrS や LQTS をきたすとの報告があるが[700-702], 現時点ではこれらの疾患の原因遺伝子として確実とはいえない. まれな原因遺伝子が他にも複数報告されている[707-716].

4. 診断

4.1 心臓伝導障害による症状・徴候

PCCD では, 心臓の刺激伝導系が障害され, 心電図上, 脚ブロック, 房室ブロックの所見を呈する. 症状は伝導障害の進行度により異なり, 心電図異常のみを示す無症候例から, 徐脈性不整脈にともなう脳虚血症状により, めまい, 失神(Adams-Stokes 発作), 突然死をきたしうる症例まである.

4.2 遺伝型による臨床経過・心臓伝導障害以外の臨床症状

一部の遺伝型においては, 特徴的な臨床経過が示されている. *SCN5A* バリアント陽性の PCCD では, 発症年齢および重症度はさまざまである. 小児期に伝導障害を呈しペースメーカ治療を要する例から[717], 成人後に心電図異常として認められるのみ, あるいは加齢にともなう伝導障害の出現が早まる程度にとどまる例まで幅広い[718]. また, 同じバリアントを持つ家系内でも表現型に差異を認める[694, 719]. BrS, DCM とのオーバーラップや, *SCN5A*-E1784K のように, LQTS3 と BrS, PCCD のオーバーラップを起こしうるバリアントも報告されている[720]. *LMNA* バリアント陽性例に関しては, 第 12 章を参照のこと.

4.3 診断基準の提唱

PCCD に確立された診断基準はないが, 本疾患の臨床的特徴を踏まえ, 2013 年の改訂前ガイドラインにて下記の 4

表 18　PCCD の原因遺伝子

原因遺伝子	蛋白	合併しうるおもな不整脈・症候群 / 心筋症(心外症状)	遺伝形式	文献
SCN5A	I_{Na} (Nav1.5)	BrS, SSS, AF, IVF, LQTS/DCM	AD	330, 331, 404, 406, 419, 427, 694, 695, 701, 702
TRPM4	Ca^{2+}活性化非選択性陽イオンチャネル(CAN)	BrS*, LQTS*	AD	696-700
LMNA	核膜構成蛋白(ラミン A/C)	SSS, AF, VT/DCM(筋ジストロフィー)	AD/AR	703, 704

AD：常染色体顕性(優性)遺伝, AR：常染色体潜性(劣性)遺伝, *確実とはいえない
(文献 330, 331, 404, 406, 419, 427, 694-704 を参考に作成)

条件が提唱され，本ガイドラインでもこれを引き続き記載する．

① 進行性の伝導障害を示す心電図所見：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
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：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（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）

4.4 検査と鑑別診断

診断時に，器質的心疾患（心筋症・虚血性心疾患・動脈硬化性疾患など）・骨格筋ミオパチーが存在し，それにともなって発症する続発性心臓伝導障害は，広義の PCCD として分類される．

成人における房室ブロックでは，サルコイドーシス，アミロイドーシス，ファブリー病は鑑別すべき疾患である．前者は通常家族発症はみられない．後二者では，心肥大など他の症候により判別されることも多い．よって，成人例においては，上述の器質的心疾患およびこれらの二次性心筋症除外のための各種検査が推奨される．

一方，新生児の先天性房室ブロックでは，心奇形，心筋炎とともに，母体由来の抗 SS-A/Ro・SS-B/La 自己抗体による新生児ループスの鑑別を要する[7,18]．

PCCD は，加齢にともなう SSS や脚ブロックなどの伝導障害との区別が難しいことがあるが，家族歴や発症年齢により遺伝的関与を疑い，詳細な病歴聴取，家族歴調査（PCCD 以外の合併しうる不整脈疾患・心筋症，突然死を含む）を行うことが重要である．家族歴がある場合には，遺伝学的検査を考慮する．また，すでに血縁者に PCCD の原因となるバリアントが同定されている場合にカスケードスクリーニングを行うことは，未発症者の早期発見の観点から重要である．

5. リスク評価

PCCD は進行性の疾患であり，軽微な伝導障害を示す無症候例であっても，12 誘導心電図，ホルター心電図でのフォローアップにより，伝導障害の進行を早期に発見することが重要である．2 枝ブロックをともなう 1 度房室ブロック（3 枝ブロック），症候性の高度房室ブロックは突然死の危険因子となりうる[2]．*LMNA* バリアントを有する場合には第 12 章ラミン心筋症に沿ってより詳細なリスク評価と，使用するデバイスの選択を行う．

6. 治療

進行性の伝導障害に対して，適切なタイミングでデバイス治療を検討する必要がある．2013 年の HRS/EHRA/APHRS 合同ステートメント[2] をもとに，PCCD に対するデバイス治療の適応を**推奨表 19** に示す．症状がある場合や第 3 度房室ブロックではペースメーカ植込みが推奨される（推奨クラス I）．第 1 度房室ブロックの有無によらず，2 枝ブロックであっても，PCCD と診断された時点でペースメーカの植込みを検討してよい（推奨クラス IIa）．BrS や LQTS を合併する場合，*LMNA* バリアントを有する場合には本ガイドラインの各疾患の章に沿ってデバイスの使用を考慮する．

推奨表 19　PCCD に対するデバイス治療の適応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
間欠性または恒久性の第 3 度もしくは高度房室ブロック症例にペースメーカ植込みを行う．	I	C
症候性のモビッツ I 型（ウェンケバッハ型）または II 型第 2 度房室ブロック症例にペースメーカ植込みを行う．	I	C
2 枝ブロック（1 度房室ブロックの有無は問わない）症例にペースメーカ植込みを行うことを考慮する．	IIa	C

第9章　家族性心房細動（AF）

1. 概論

AF は，臨床でもっとも一般的にみられる不整脈の 1 つであり，高齢化社会において有病者数が増加している．また，脳卒中や心不全などの合併症リスクを増大させる重要な不整脈である．発症には，心房筋の肥大・線維化などの構造的変化や，活動電位持続時間・伝導障害といった電気生理学的変化が関与する．加齢，高血圧，肥満，アルコール摂取，器質的心疾患など多くの危険因子が関与する一方で，遺伝的素因も重要な役割を果たすことが明らかとなっている．AF の遺伝的背景を理解することは，将来 AF を発症する高リスク者の早期同定に資する可能性があり，その疫学的知見および遺伝学的研究が進んでいる．

2. 疫学

おもに第一度近親者が AF である場合は，AF の発症リスクは総じて 2 ～ 3 倍に上昇するとされている．Framingham 研究では，AF 患者の約 30% に家族歴があり，AF 患者の家族における発症リスクは，第一度近親者は 1.8 倍，親子双方 75 歳未満では 3.23 倍であった[721]．アイスランドの 5,000 人の検討でも第一度近親者は 1.77 倍，60 歳未満では 4.67 倍であった[722]．スウェーデンの全国レジストリでは親 1.95 倍，同胞 3.08 倍で，若年例や多発家系では 5 ～ 8 倍に達した[723]．台湾の大規模研究でも 1.92 倍のリスク増加が示された[724]．さらにデンマークの双生児研究では，一卵性で 12%，二卵性双生児で 22% の発症リスクが示され[725]，別コホートでは孤発性 AF の発症率比が第 1 度近親者 3.48，第 2 度親族 1.64 であった[726]．予後に関しては，台湾およびデンマークの解析[727]では AF 発症後の主要心血管イベントや死亡，血栓塞栓症は家族歴の有無で大差なく，発症後予後を悪化させる明確な証拠は乏しい．ただし *LMNA* 関連心筋症など器質的異常をともなう病態では血栓症リスクが高く，注意を要する．

3. 遺伝的背景

AF の多くは多因子性疾患であるが，単一遺伝子異常が主要因となる家族性 AF が一部に存在する（**表 19**）．最初の遺伝学的報告は，連鎖解析により 10q22–q24 領域が同定された家系であり[728]，続いてイオンチャネル遺伝子の病

表 19　AF において単一遺伝子異常として報告されている遺伝子

カテゴリー	代表的遺伝子
イオンチャネル関連（K・Na・Ca チャネル）	*KCNQ1, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNA5, KCND3, SCN5A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN10A, CACNB2, CACNA2D4*
Ca^{2+} ハンドリング関連	*RYR2, FKBP12.6, CASQ2, GREM2*
転写因子・心臓発生関連	*PITX2, ZFHX3, GATA4, GATA5, GATA6, NKX2-5, NKX2-6, TBX3, TBX5*
細胞骨格・構造蛋白（核膜・サルコメア・膜蛋白を含む）	*LMNA, NUP155, SYNE2, MYH6, MYL4, PLEC, JPH2, CAV1*
ギャップ結合	*GJA1*（*Cx43*），*GJA5*（*Cx40*）
シグナル伝達・その他	*NPPA*（ANP），*ABCC9*，RAAS 関連遺伝子（*ACE*, *AGT* など）

的バリアントが相次いで明らかとなった．代表的な例として，再分極短縮を介して AF を生じる *KCNQ1* の機能獲得型バリアント[729]があり，*KCNE1*/2，*KCNH2*，さらに心臓 Na チャネルをコードする *SCN5A*[333, 730]などの病的バリアントも家族性 AF と関連する．また，サルコメアや細胞骨格などの構造関連遺伝子のバリアントも若年発症 AF にて報告されている[731-733]．一方，60 歳以下・後天的危険因子のない早期発症 AF 患者 200 人の解析では，確立された AF 関連遺伝子における病的バリアント検出率は 3.0% にとどまり，若年例でも単一遺伝子疾患としての AF は限定的と考えられる[734]．

多因子疾患としての AF の遺伝的背景は，2007 年以降の GWAS により大きく進展した．欧州の大規模 GWAS では，心臓発生関連（*PITX2*，*ZFHX3*），イオンチャネル関連（*KCNN3*，*HCN4*），細胞骨格・接着分子関連など多数の座位が同定され，AF が発生学・電気生理・構造リモデリングといった多層的異常を基盤とすることが示された[735]．続いて実施された多民族メタ解析では 97 座位（67 新規）が同定され，同様に多様な経路にまたがることが確認された[736]．さらに，これらの座位を遺伝子発現や組織特異性データと統合した解析により，心臓発生，電気生理調節，細胞骨格，炎症・免疫応答など複数経路の寄与が体系的に整理され，AF が高度なポリジェニック疾患であることが示された[737]．わが国では BioBank Japan を用いた GWAS で 31 座位（5 新規）が同定され（**図 31**）[738]，東アジア集団に固有の遺伝的背景やポリジェニックスコアの臨床的有用性が示されている[738]．また，カテーテルアブレーション後再発に関連する座位も報告されており[739]，臨床応用への可能性が広がりつつある．

4. 診断

AF の基本的な診断法は，家族性でも非家族性 AF と同じである．ただ若年発症者が多いこともあり，家族性 AF

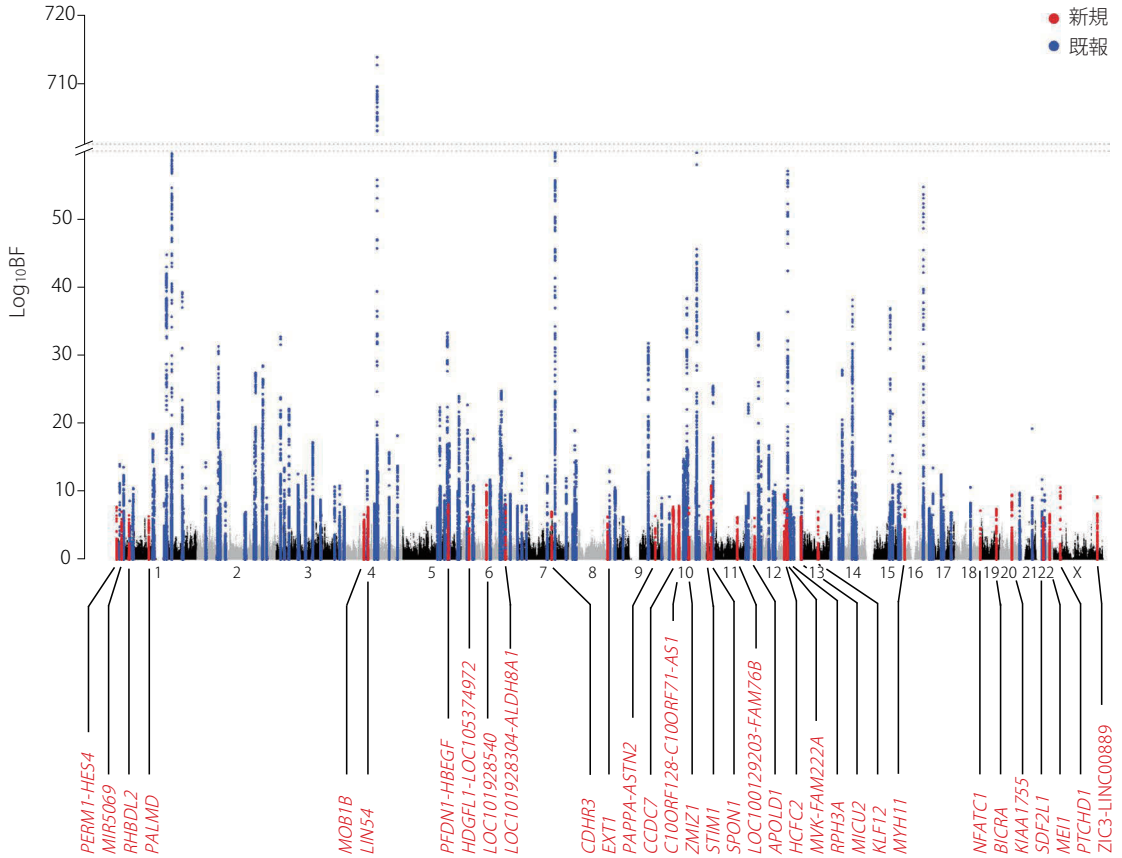


図 31　AF に対する多民族ゲノムワイド関連解析（Manhattan plot）
日本人（BioBank Japan）を含む大規模多民族メタ解析（77,690 人）による AF GWAS の結果．新規座位を赤，既報座位を青で示す．電気生理・発生・構造，さらに炎症・免疫を含む多様な経路の関与が示された．
（Miyazawa K et al, 2023[738] より）
@Miyazawa K, et al. 2023. CC BY 4.0

のスクリーニングとして家族歴を聴取することはきわめて重要である．診断には心電図記録が必須であり，「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」に詳細が記載されている[124]．また家族性 AF（またはまれな病的バリアントが比較的同定されやすい 45 歳以下での早期発症例）では，遺伝性不整脈や心筋症に合併することがあるため注意を要する．たとえば，AF の背景に先天性 SQTS や BrS がある場合，家系内の突然死に関する家族歴の聴取が必要である．さらに，HCM や DCM に合併することもあり，AF 診断時には画像所見を含めた評価が必要である[33, 74, 740-743]．

家族性 AF の診断基準は確立していないが，AF 罹患率が低い 60 歳未満での発症や，家系内に若年発症 AF 患者が複数いる場合は，家族性 AF も考慮する．

5. 治療

AF の基本的な治療戦略である薬物治療（レートコントロール，リズムコントロール，抗凝固療法）およびカテーテルアブレーションを主軸とした非薬物療法については，家族性 AF と非家族性 AF で違いはない．詳細については「2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」[744] および「不整脈非薬物治療ガイドライン（2018 年改訂版）」[33] を参照のこと．家族性 AF に対する薬物療法で注意すべき点は，基礎心疾患を考慮し適切な種類・時期を選択することである．たとえば BrS に合併した AF では，Ic 群の抗不整脈投与によりコブド型心電図変化が出現または増強し，致死性不整脈発症リスクが高まる恐れがある．また HCM に合併した AF では塞栓症のリスクが高いため[745, 746]，若年者においても早期の抗凝固療法が必要である[747, 748]．さらに HCM 合併 AF では，薬物療法と比較し，アブレーション治療の優位性が高くないため，その適応について慎重に検討する必要がある[749-751]．

AF 患者を対象とした GWAS で得られた疾患感受性バリアントについて，4q25 にある *PITX2* 領域のバリアントは発症リスクのみならず[752-754]，抗不整脈薬への感受性[755-757] やアブレーション治療の効果判定[758-764] にも有用であることが報告されている．2024 年のわが国における 3,067 人の AF 患者を対象にした報告でも，AF アブレーション治療後の再発と *PITX2* 領域のバリアントが関連していることが示された[765]．ただし，2026 年 3 月現在，バリアントにもとづいた治療は実施されておらず，今後の検証が必要である．

第10章　家族性洞不全症候群（SSS）

1. 概論

SSS は，一般的に加齢や器質的心疾患にともない発症し，高齢者において有病率の高い徐脈性不整脈疾患である．また SSS は，さまざまな臨床病型（洞徐脈，洞停止，洞房ブロック，徐脈頻脈症候群）を示す広い疾患概念である．SSS は洞結節の発生と分化，または洞結節細胞における活動電位形成の異常，つまり洞結節機能不全（sinus node dysfunction: SND）によって生じる．一方，心筋細胞の線維化・変性が関与する洞結節から心房への伝導障害（洞房進出ブロック）によっても発症する．

SSS で家族内発症や若年者発症を認めることがあり，遺伝学的要因の関与が示唆されてきた[766]．このうち家族内集積があり，遺伝性の明らかなものを家族性 SSS と呼称している[766, 767]．しかし厳密な定義はなく，他の遺伝性不整脈の表現型の 1 つとして報告されることが多い．また，伝導障害をともなって生じる家族性 SSS は，進行性房室ブロックや脚ブロックを主体とする PCCD に包括されることもあり，両者の遺伝学的背景は一部共通している．さらに

家族性 SSS は，他の遺伝性不整脈疾患，先天性疾患に合併して発症することが多いため，単一の疾患概念としての遺伝学的背景や疫学が十分に明らかになっていない．そこで本ガイドラインでは，PCCD とは異なり，他の疾患合併の有無にかかわらず，「50 歳以下で発症し家族内集積を認める SSS」を家族性 SSS と臨床的に定義した．

2. 疫学

わが国の新規ペースメーカ植込み患者は 2020 年以降年間 42,000 人を超えており，植込み理由の約 4 割が SSS であるとすると，年間ではおよそ 17,000 人と概算される[768]．しかし SSS の多くは 65 歳以上の高齢者であり，65 歳未満で発症する SSS（若年性 SSS）はまれである．米国のコホート研究によると[769]，45 歳以上の 20,572 人を 17 年間フォローアップしたところ 291 人（1.4%）で SSS を認め，一般人口における SSS の罹患率は，0.8/1000 人・年と報告されている．性差は，女性にくらべ男性で多く，加齢にともない罹患率は上昇（5 歳ごとに HR が 1.73 上昇）し，やはり若年（54 歳未満での）発症はまれであると報告されている．台湾の学童 43 万人（わが国の小学生～高校生にあたる）の健診データによると[690, 770]，学童期における洞徐脈の有病率は 0.025% で，男児にやや多い傾向が報告されている．

わが国においては，平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業「家族性洞不全症候群の遺伝的背景と臨床的特徴に関する研究」において，蒔田らが日本人家族性 SSS の 38 家系を解析した[771]．38 家系のうち 2 家系で *HCN4* バリアント，3 家系で *SCN5A* バリアントを同定しており，既報の SSS を加えてメタ解析を施行している[772]．*HCN4* バリアント 16 家系，*SCN5A* バリアント 32 家系，そして非家族性 SSS（孤発例）538 人を含めたメタ解析の結果，発症年齢（平均±標準誤差）は，孤発例（74.3 ± 0.4 歳）に比較して家族性 SSS（35.5 ± 5.4 歳）で有意に低かった．*SCN5A* バリアント 32 家系は，*HCN4* バリアント 14 家系に比較して，さらに若年発症であり（20.0 ± 17.6 vs. 39.1 ± 21.7），ペースメーカ植込み年齢も低かった（17.8 ± 16.5 vs. 43.5 ± 22.1）．なお，*HCN4* バリアント症例は，55 歳以降の発症も少なからず認めており，最高齢は 74 歳であった．よって年齢のみで家族性 SSS を否定することはできないことに注意が必要である．

3. 遺伝的背景

SCN5A，*HCN4* の 2 つが主要な家族性 SSS の原因遺伝子として報告されている[772-776]．そのほか洞結節細胞および心房筋に発現するイオンチャネル遺伝子，細胞内構造や心筋症発症に関連する遺伝子，洞結節細胞の発生に関与する転写因子が家族性 SSS の原因遺伝子として報告されている．わが国においては，日本人家族性 SSS の 38 家系を解析した結果，3 家系に *SCN5A* バリアント，2 家系に *HCN4* バリアントを同定している．また *SCN5A* と *HCN4* の両バリアント陰性の日本人 SSS 家系を対象とした検討によって，*MYH6* バリアントが同定されているが[777]，検出率は高くない．とくに検出率の高い主要な原因遺伝子・領域を**表 20** に示す．

SSS の疾患感受性遺伝子として，アイスランドで行われた小規模な GWAS[778] において *MYH6*，その後の欧米で行われた 2 回の GWAS[779, 780] によって，さらに AF と共通する疾患感受性遺伝子である *PITX2* と *ZFHX3* そして心筋症発症に関与する *TTN/CCDC14* などが報告されている．また細胞内構造蛋白としては，PCCD と同様に *LMNA* バリアントが重要である[781]．なお，*ANK2* バリアント[782] や *GNB2* バリアント[783] による家族性 SSS の報告もあるが，

表 20　家族性 SSS のおもな原因遺伝子・領域

遺伝子 / 領域	遺伝子座	蛋白（機能変化）	表現型 / 症候群
SCN5A	3p22.2	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5（機能喪失，I_{Na} 電流の低下）	AF, PCCD, LQTS, BrS
HCN4	15q24.1	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated potassium channel 4（機能喪失，I_f 電流の低下）	AF, LVNC
LMNA	1q22	Lamin A/C（核構造異常，遺伝子制御異常など）	AF, PCCD, DCM
ゲノム領域（*PITX2* 近傍）*	4q25	Paired like homeodomain 2（*PITX2* の不適切な過剰発現）	AF, ASD, LQTS

* このゲノム領域は *PITX2* 遺伝子近傍の非コード DNA 領域にあり，エクソーム解析や遺伝子パネル解析では異常を検出できない．

現在のところ保有率が低いか主要な原因遺伝子ではない可能性がある.

2025 年に報告された SSS を対象とした GWAS[780] で, SSS との強い関連が示唆されている *PITX 2* は, 側性遺伝子とも呼称される身体の左右を決定する転写因子の 1 つであり, 洞結節細胞の分化にも関与することが知られている[24]. *PITX 2* の発現調節を行う領域 (4q25 の非コード DNA 領域) の欠損によって常染色体顕性 (優性) 遺伝形式の家族性 SSS を生じることが報告され, 発生初期に *PITX2* が過剰発現することで洞結節機能不全 (洞結節細胞の分化効率低下) が生じることが示されている[24]. そのほか洞結節細胞の分化に関与する転写因子として *TBX5* バリアント[784] や *SHOX2* バリアント[785, 786] も家族性 SSS の原因となるが, 報告は少ない.

4. 診断

家族性 SSS の明確な診断基準は存在しない. しかし, 一般的な SSS が 70 ～ 80 歳代にもっとも多く[769, 787], 逆に 65 歳以下では著しく少ない[769] のに対し, 家族性 SSS 症例では若年での発症が多く, 家系内に複数の SSS 患者・ペースメーカ植込み患者を認めることが多い. 原因となる遺伝子ごとにその臨床的特徴が異なり, *SCN5A* バリアントを原因とする場合は BrS を, *HCN4* バリアント例では左室緻密化障害などの器質的異常を合併することがしばしばある[331, 772, 774, 788, 789]. また, *TBX* や *SHOX2* などの心臓転写因子関連遺伝子のバリアントでは, 心房中隔欠損などの先天性心疾患を合併することが多い[785, 790]. とくに *TBX5* の病的バリアントによって生じるホルト・オーラム症候群は上肢の形成異常と先天性心疾患に徐脈を合併することで知られている[791]. そこで, 本ガイドラインでは, 以下の条件のいずれかに当てはまるものは, 家族性 SSS を疑い遺伝学的検査を検討することを推奨する.

家族性 SSS を疑う特徴

- 明らかな器質的心疾患を伴わない 50 歳以下初発の SSS
- 左室緻密化障害を合併した 50 歳以下初発の SSS
- 先天性心疾患および器質的心疾患の有無を問わず, 家系内に複数の SSS 患者・ペースメーカ植込み患者を有する場合の SSS
- 他の遺伝性不整脈疾患が確認された家系内にみられる 50 歳以下初発の SSS

以下に鑑別疾患として考慮すべき病態をあげる.

心サルコイドーシスでは, 房室伝導を最初の臨床像として呈することが一般的だが, 時に洞不全を呈するものも存在する. 若年孤発例では鑑別にあげるべきである. 遺伝性トランスサイレチンアミロイドーシス, ファブリー病などの遺伝性代謝異常症では, 心筋への沈着物により洞不全を呈することがある.

5. 治療

家族性 SSS に特異的な治療は存在しない. 徐脈にともなう症状があれば, ペースメーカの植込みが推奨される. 家族性 SSS の若年患者の場合, 無症状ではあるが左室の拡大がみられることがあり, 徐脈による心拍出量低下が左室拡大により代償されている代償期心不全である可能性や, 心筋症を合併している可能性が考えられる. このような症例では, ペースメーカ植込みによる心拍数上昇が左室拡大の進展を抑制する可能性があり, 無症状であっても早期のペースメーカ植込みを検討する. 家族性 SSS の一部は, *SCN5A* の機能喪失型バリアントによることが知られており, BrS に SSS を合併する患者や, 同一家系内で BrS と SSS の両方がみられることが知られている. しかし, 表現型が SSS のみである症例に, VF による突然死予防を兼ねて ICD を植込むことは推奨されていない.

第11章　不整脈原性右室心筋症（ARVC）

1. 概論

ARVC は，右室を中心とした心筋の線維脂肪置換による進行性の心筋障害を特徴とする，遺伝性の心筋症である[792]．右室起源の心室不整脈を生じ，突然死の原因となる．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，ACM という包括的な用語も使用される．2019 年 HRS のエキスパートコンセンサスステートメントによると，ACM は虚血・高血圧・弁膜症に起因しない，不整脈（心房不整脈・心室不整脈・伝導障害）を呈する心筋症と定義されており，遺伝性疾患だけではなくサルコイドーシス・アミロイドーシスなどの全身性疾患・孤発性の心筋炎・シャーガス病などの感染性疾患を含み，不整脈を呈する DCM や左室緻密化障害ともオーバーラップする，非常に範囲の広い疾患概念である[793]．本ガイドラインは遺伝的要因を重視したものであり，病因と表現型の関連性を重要視した 2023 年版 ESC ガイドライン[794] の内容を取り入れ，原則 ARVC に関して記載する．

2. 疫学

ARVC の有病率は約 2,000 ～ 5,000 人に 1 人と報告されている[795]．ARVC の年齢層は若年から高齢者まで幅広いが，発症年齢は 20 ～ 40 歳代で，20 歳代半ばがもっとも多い[796, 797]．男性が女性より多く[798]，50 歳未満では女性より男性に不整脈イベントが多い[799]．ARVC と診断された患者の約半数は家族歴を有している[800]．ただし，ARVC の原因となるバリアントは不完全浸透で発症が限定的なため，家族内有病率が過少評価されている可能性もある[796]．日本人では後述するように *DSG2* バリアントの潜性（劣性）遺伝形式で発症することが多いため[801]，家系内発症者がいないこともある．ARVC 患者の予後は，不整脈と心室機能障害による心不全に大きく依存する．若年（＜ 35 歳）では突然死が多い[796]．おもに高リスク患者が含まれる医療機関ベースの研究からは死亡率が 0.08 ～ 3.6%/ 年とされているが，地域ベースの研究では 1%/ 年未満とされ，長期予後はかならずしも悪くない[800]．わが国を含めたアジアでの ARVC/ACM の疫学データは十分でない．

3. 遺伝的背景

ARVC のおもな原因はデスモソーム関連遺伝子（*PKP2*, *DSG2*, *DSC2*, *DSP*）と，*TMEM43*, *DES*, *PLN* である[802]（**図 32**）．

ARVC 患者の約 60% に原因遺伝子バリアントが同定される．欧米では *PKP2* が主要な原因遺伝子であるが，日本人 ARVC では *DSG2* バリアントがもっとも多い[801]．欧米では *JUP* や *DSP* のバリアントの潜性（劣性）遺伝形式で皮膚や毛髪の異常を合併する ARVC も報告されているが[803]，わが国では非常にまれである．一方わが国では，毛髪や皮膚の異常を伴わない *DSG2* や *DSC2* のホモ接合や複合ヘテロ接合といった潜性（劣性）遺伝形式をとるバリアントが報告されている[804, 805]．潜性（劣性）遺伝の場合，発端者の同胞のみが罹患者になる可能性があり，親や子は症状のない保因者になるため，孤発例のようにみえることがある．そのため家族歴のない ARVC 患者に対しても，遺伝学的検査は有用である．ARVC の表現型は原因遺伝子により異なり，典型的な臨床像は *PKP2* バリアントを原因とする ARVC 患者に多い．各原因遺伝子の特徴を**表 21**[801, 806-821] に記載した．

ARVC の遺伝学的検査についての推奨を**推奨表 20** に示す．詳細は「2024 年改訂版心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン」[29] を参照のこと．

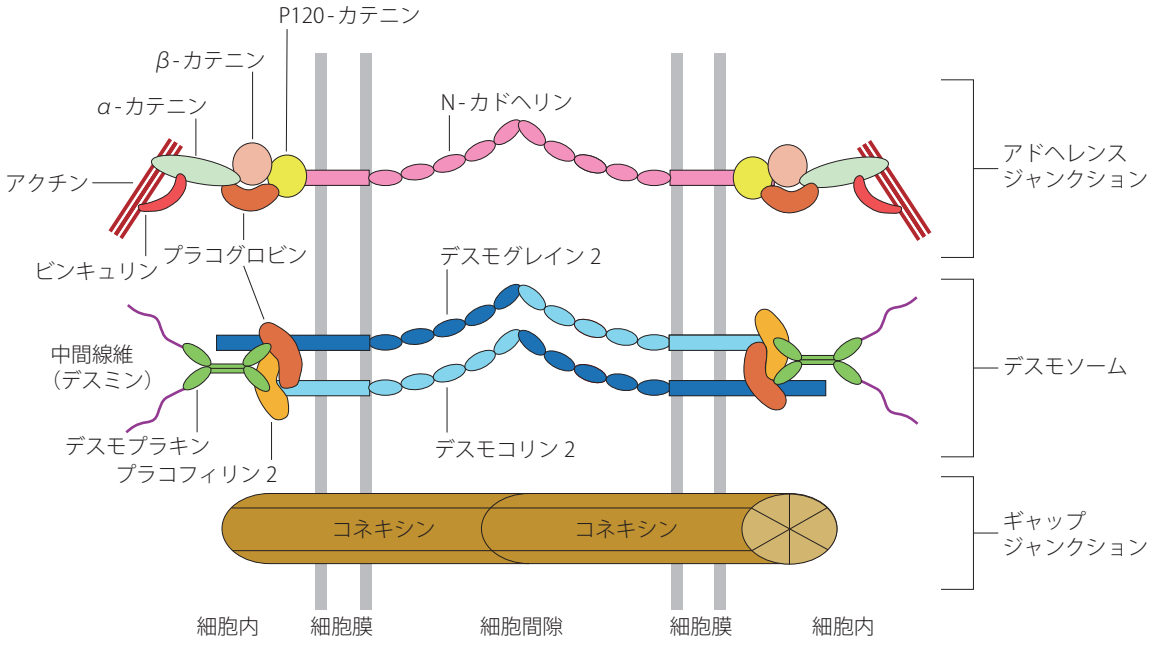


図 32　介在板とデスモゾームを含む構造蛋白

表 21　ARVC の原因遺伝子・保有率・表現型の特徴

遺伝子	蛋白	ARVC における推定保有率（%）		遺伝形式	臨床的特徴
		欧米	日本		
PKP2	Plakophilin 2	45 ～ 55	20 ～ 24	AD	・古典的な ARVC 臨床像，右室障害が主体
DSP	Desmoplakin	5 ～ 15	2 ～ 2.5	AD/AR	・心筋の炎症・線維化・左室収縮障害の合併が多い [806] ・女性の心室不整脈リスクが高い [807] ・Carvajal 症候群：まれなホモ接合バリアントが原因で，羊毛状毛髪と角皮症をともなう [808, 809]
DSG2	Desmoglein 2	2 ～ 17	31 ～ 40	AD/AR	・左室収縮障害の合併が多い [810, 811] ・日本人 ARVC では p.R292C，p.D494A のホモ接合または複合ヘテロ接合バリアントが多い [801]
DSC2	Desmocollin 2	1 ～ 2	2.5	AD/AR	・左室収縮障害を合併する [812]
JUP	Junction plakoglobin	＜1	＜1	AR	・ナクソス病：まれなホモ接合バリアントが原因，羊毛状毛髪と角皮症をともなう ・ナクソス島および周辺の島々に多い [811]
TMEM43	Transmembrane protein 43	＜1	＜1	AD	・右室障害が主体 ・ニューファンドランド島をはじめ北米・欧州中心に p.S358L が大部分を占める [815] ・男性の心室不整脈発症率が高く，p.S358L の浸透率は 100% [816]
PLN	Phospholamban	3 ～ 5	＜1	AD	・左室収縮障害の合併が多く，DCM の原因でもある ・オランダを中心に p.R14del が大部分を占める [817, 819]
DES	Desmin	1	2	AD	・左室機能障害の合併が多い [820] ・DES バリアントは筋原線維性ミオパチーにともなう心筋症（拡張型主体）でも同定され，房室伝導障害をともなうことがある [821]

AD：常染色体顕性（優性）遺伝，AR：常染色体潜性（劣性）遺伝
（文献 801, 806-821 を参考に作成）

推奨表 20　ARVC における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
臨床的もしくは剖検で ARVC と診断された人に対し，ARVC の原因遺伝子として確立された遺伝子の遺伝学的検査を行う．	I	C
ARVC の原因遺伝子として確立されたすべての遺伝子の遺伝学的検査を行う．	I	C
遺伝カウンセラーや専門の臨床医によって，3 世代にわたる家族の病歴聴取を行う．	I	C
遺伝学と循環器学の専門家によって構成されたチームにより，実施される遺伝学的検査の解釈を考慮する．	IIa	C

4. 診断

4.1 臨床経過・症状

ARVC は大きく 3 つの病期に分けられる[800]．早期は構造的異常がないか，あっても軽度で，むしろ不整脈リスク（運動時）が高い．最初の心事故が突然死ということもある．次は顕性期で VT などが出現し，右室を中心とした（一部は左室にも）構造的異常が認められる．後期ではさらに右室および左室の心筋障害が進行し，右心不全あるいは両心不全が病態の中心となる．

このような病態の経過にともない，不整脈および心不全にともなった動悸，めまい，（とくに労作にともなう）失神，呼吸困難，胸痛，そして心停止 / 心臓突然死といったさまざまな症状が出現する[800, 822-824]．心室不整脈として，PVC，VT，VF があり，AF を含む持続性（≧ 30 秒）上室性不整脈の合併も 22% で認めるとされる[825]．病初期には ARVC としての構造的・機能的異常が軽度で無症状の場合もあり，病態進行にともなって症状が出現する．一般的に臨床症状は 20 ～ 40 歳代で明らかとなる場合が多い[800]．注意すべき点は，ARVC 症例の 10 ～ 20% において初発症状として心停止 / 心臓突然死を認めることがあり，そのうち 72% が労作中であったとの報告もある[823, 826, 827]．心不全にともなう症状は，初期には軽度であるが疾患進行にともなって増悪し，一部症例では難治性心不全により移植適応となる[828, 829]．難治性心不全よりも少ないが，難治性心室不整脈により移植適応となる場合もある．最初の症状が 35 歳以下で出現することは心移植が必要となる予測因子とされている[828]．

4.2 診断基準

ARVC 診断において 2010 年に発表された Task Force Criteria（2010-TFC）が現在でも標準的な指針と考えられる[830]．その後，画像診断と遺伝学的検査の進歩，高頻度の左室病変合併などから，2019 年の HRS エキスパートコンセンサスステートメント[793]，そして 2020 年の Padua criteria[831] において ACM および不整脈原性左室心筋症（arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: ALVC）という包括的名称とあわせて診断基準が提唱された．しかし，この名称と診断基準の妥当性に関しては議論の余地があり，2020 年の国際エキスパートレポート[832] では原則 2010-TFC を踏襲し，ACM および ALVC に関するコメントは限定的となっている．そのため，本ガイドラインでも ARVC に関する診断基準は 2010-TFC を基本指針として掲載する[124, 793]（**表 22**）[830]．2010-TFC では 14 歳以下では再分極異常での ARVC の診断基準は提唱されていないが，わが国における小児の ARVC をまとめた報告では，V_1 ～ V_3 の陰性 T 波，前胸部誘導の T 波の不連続性が ARVC の有用な所見となりうることが報告された[833]．

4.3 画像・組織診断

4.3.1 経胸壁心エコー（図 33）

右室の拡大に加え，局所的あるいはびまん性の収縮不全，瘤形成を，また進行にともない顕著化した左室病変を認める．右室拡大については肺高血圧や肺塞栓症，右室梗塞などとの鑑別も重要であるなど，心エコーでの異常所見は ARVC に特異的ではなく，また右室の観察が困難な場合もあり，近年は MRI の重要度が増加している．

4.3.2 MRI（図 34）

右室の拡大，駆出率低下，壁運動異常・菲薄化・瘤状変化・部分的突出などを認め，心筋線維化，脂肪浸潤の評価も可能である．右室のみならず左室病変の検出感度も心エコーに比べて高い．2020 年に発表された ARVC の新しい診断基準，Padua criteria では線維化を示す遅延ガドリニウム造影像が診断基準に含まれている[831]．

表 22　ARVC の診断基準（2010 modified Task Force Criteria より改変）

大基準	小基準
1. 全体・局所の機能障害と構造変化	
心エコー	
局所的な右室の無収縮，奇異性収縮または瘤があり，かつ以下のいずれか 1 つを満たす ・傍胸骨長軸像での右室流出路 32 mm 以上（体表面積あたり 19 mm/m^2 以上） ・傍胸骨短軸像での右室流出路 36 mm 以上（体表面積あたり 21 mm/m^2 以上） ・右室面積変化率 33% 以下	局所的な右室の無収縮または奇異性収縮を認め，かつ次のいずれか 1 つを満たす（拡張末期） ・傍胸骨長軸像での右室流出路 29 以上 32 mm 未満（体表面積あたり 16 以上 19 mm/m^2 未満） ・傍胸骨短軸像での右室流出路 32 以上 36 mm 未満（体表面積あたり 18 以上 21 mm/m^2 未満） ・右室面積変化率 33% より大きく，40% 以下
MRI	
局所的な右室の無収縮，奇異性収縮または非同期右室収縮を認め，かつ以下のいずれか 1 つを満たす ・右室の体表面積あたり拡張末期容積が 110 mL/m^2 以上（男性），100 mL/m^2 以上（女性） ・RVEF40% 以下	局所的な右室の無収縮 , 奇異性収縮または非同期右室収縮を認め，かつ以下のいずれか 1 つを満たす ・右室の体表面積あたり拡張末期容積が 100 以上 110 mL/m^2 未満（男性），90 以上 100 mL/m^2 未満（女性） ・RVEF 40% より大きく，45% 以下
右室造影	
局所的な右室の無収縮 , 奇異性収縮または瘤を認める	
2. 心室壁の組織学的特徴	
右室自由壁組織標本の 1 つ以上で線維化組織置換を認め，残存心筋細胞が 60% 未満（推定評価の場合 50% 未満）．心内膜心筋生検組織での脂肪置換の有無は問わない	右室自由壁組織標本の 1 つ以上で線維化組織置換を認め，残存心筋細胞が 60 ～ 70%（推定評価の場合 50 ～ 65%）．心内膜心筋生検組織での脂肪置換の有無は問わない.
3. 再分極異常	
15 歳以上で QRS 幅が 120 ms 以上の完全右脚ブロックがない場合において，前胸部誘導（V_1 ～ V_3），もしくはそれを越えての陰性 T 波	15 歳以上で完全右脚ブロックがない場合において，V1 と V2 誘導での陰性 T 波，または V_4 ～ V_6 いずれかの誘導での陰性 T 波
	15 歳以上で完全右脚ブロックがある場合の V_1 ～ V_4 の陰性 T 波
4. 脱分極・伝導の異常	
右前胸部誘導（V_1 ～ V_3）におけるイプシロン波（QRS 波の終わりから T 波の始まりの間の再現性のある低振幅波）	QRS 間隔が標準心電図で 110 ms 未満の場合において，加算平均心電図での遅延電位の 3 つの基準のうち 1 つ以上を満たす ・filtered QRS duration（fQRS）114 ms 以上 ・QRS 終末部で 40 μV 未満の低電位の持続時間（LAS40）[*1] が 38 ms 以上 ・QRS 終末部 40 ms で記録された電位の 2 乗の平均値の平方根（RMS40）[*2] 20 μV 以下
	完全右脚ブロックがない場合，V_1 ～ V_3 のいずれかで，S 波の最深部から R’ を含む QRS 終末までの終末伝播時間（TAD）が 55 ms 以上
5. 不整脈	
上方軸（II，III，aVF 誘導が陰性または不定で，aVL 誘導が陽性）の左脚ブロック型非持続性または持続性 VT	下方軸（II，III，aVF 誘導が陽性で，aVL 誘導が陰性）または不定軸を示す左脚ブロック型の右室流出路由来の非持続性または持続性 VT
	ホルター心電図で 500 回/24 時間以上の PVC

（次ページに続く）

表 22　続き

6. 家族歴	
現在の診断基準で ARVC と確定された第 1 度近親者（自分と 1/2 の遺伝子を共有している親子・兄弟姉妹）がいる	本診断基準では確定診断されないが，過去に ARVC と診断された第 1 度近親者がいる
剖検または外科手術で病理学的に ARVC と診断された第 1 度近親者がいる	ARVC が疑われ 35 歳未満で突然死をした第 1 度近親者がいる
精査の段階で，ARVC の病因となる遺伝子バリアントが同定される	病理学的あるいは本診断基準で ARVC と診断された第 2 度近親者（遺伝子を 1/4 共有）がいる．

definite（確実）：大基準 2，または，大基準 1 と小基準 2，または，小基準 4 を満たす場合
borderline（境界型）：大基準 1 と小基準 1，または，小基準 3 を満たす場合
possible（可能性あり）：大基準 1，または，小基準 2 を満たす場合
各陽性基準は，すべて異なるカテゴリーから算出する
*1 duration of terminal QRS ＜ 40 μV，*2 root-mean-square voltage of terminal 40 ms
（Marcus FI, et al. 2010[830] より改変）
Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. OUP and the European Society of Cardiology are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

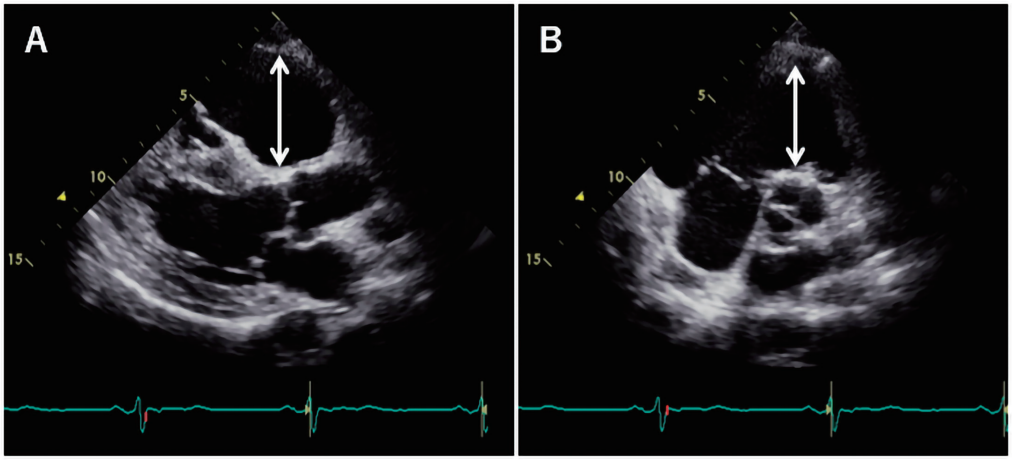


図 33　ARVC の経胸壁心エコー図像
A：傍胸骨長軸像，B：傍胸骨短軸像
拡大した右室流出路（白色両矢印）が確認できる．

4.3.3 組織診断（図 35）

肉眼所見では右室壁の菲薄化・瘤を認め，右室腔は拡大傾向となる．線維化は心内膜面にも広がり，肉柱も萎縮する．脂肪置換は心外膜面に目立ち，左室側にも生じる．ミクロ標本では心筋の線維脂肪化を認めるが，心内膜心筋生検での脂肪置換は必須ではない．

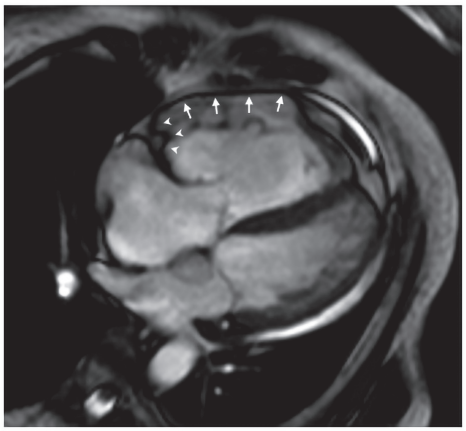


図 34　ARVC の心臓 MRI 像
右室壁の菲薄化（白矢印），瘤状突出 / 波状変化（白矢頭），および著明な右室拡大を認める．

4.4 心電図診断

ARVC における 12 誘導心電図の代表的な所見は，イプシロン波，終末伝播時間（terminal activation duration: TAD）延長，陰性 T 波である（**図 36A**）．また出現する PVC，VT の QRS 波形はとくに左脚ブロック型上方軸で

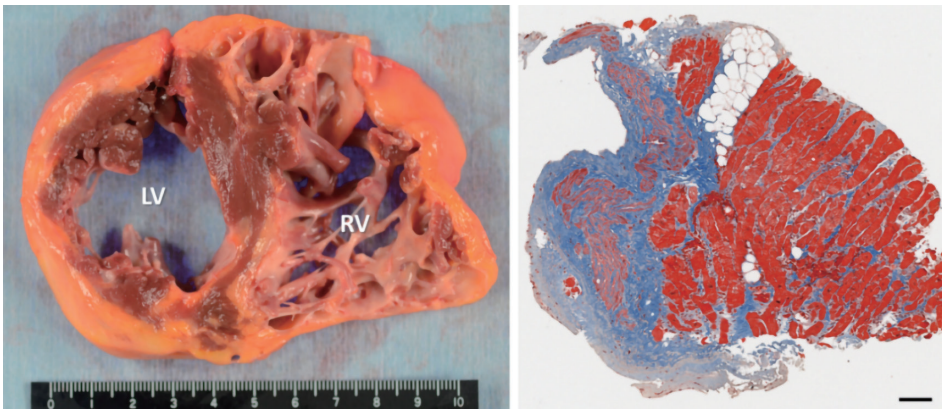


図 35　ARVC の病理所見

左：移植心の肉眼所見（両心室横断面）右室を主体に線維化がみられ，肉柱も菲薄化している．心外膜から脂肪変性も顕著で，左室側にも病変が及んでいる（LV：左室，RV：右室）．
右：心内膜心筋生検組織所見マッソン・トリクローム染色．心筋細胞間に線維化（青染色部分）を認め，間質に脂肪組織をともない心内膜の肥厚もみられる．Bar = 50 μm

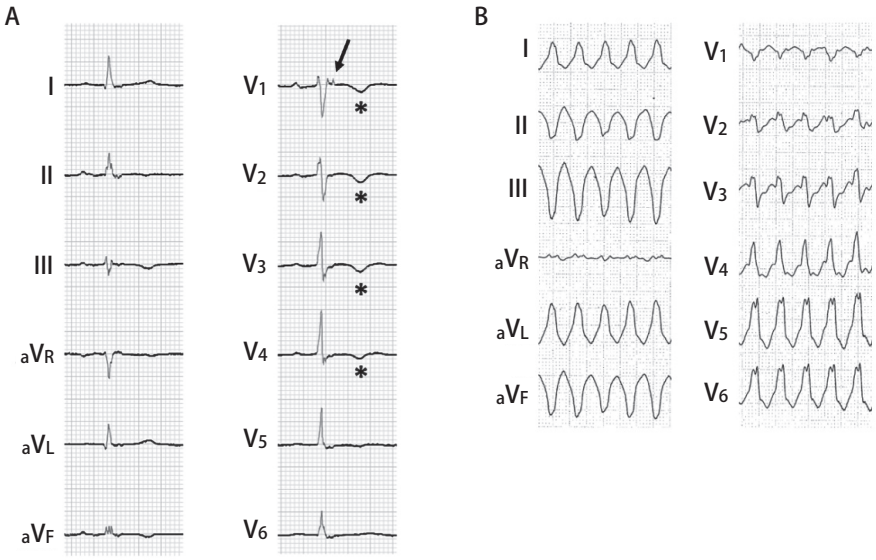


図 36　ARVC で記録される心電図

A：洞調律．イプシロン波（黒矢印）と陰性 T 波（*）を認める．B：VT．左脚ブロック型，上方軸を呈している．

ある場合，特異度が高いと考えられる[834, 835]（**図 36B**）．また左脚ブロック型・下方軸の PVC/VT については，I 誘導の QRS 幅≧ 120 ms，QRS のノッチ，そして移行帯が V_5 あるいは V_6，が特発性 VT ではなく ARVC を強く示唆する所見とされている[834, 835]．加算平均心電図では心室遅延電位を高率に認める．ただしこれらの所見は総じて ARVC に特異的ではなく ARVC 以外でも認められるため，注意が必要である．また心室ペーシング下では当然ながら PVC/VT 波形以外の上記所見はすべて判定不能となる．

4.5 負荷試験

一般に ARVC における心室不整脈はいわゆる交感神経活性亢進で出現，増悪することから，運動負荷試験およびイソプロテレノール負荷試験の有用性が報告されている[836-838]．運動負荷試験では，症候性 ARVC，および無症候の ARVC 病的バリアント保持者において，イプシロン波や PVC が多く出現していた[839]．またイソプロテレノール持続投与では ARVC 患者において 91% と高率に特徴的な心室不整脈が誘発され，また運動負荷試験と比べても有意

に誘発されやすいとされている[838, 840]．一方，心肺運動負荷試験では，運動中の換気効率の指標（VE/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り，その後の心移植と関連していた[841]．

4.6 鑑別診断

ARVC 診断基準を満たす他の心疾患があるため，鑑別診断は重要である[823, 824, 836]．特発性 VT やサルコイドーシスに加え，DCM，エブスタイン病，ウール病，静脈還流異常，肺高血圧，右室梗塞なども鑑別候補となる[842, 843]．各種検査を含めた総合的な評価が重要である．心臓サルコイドーシスは ARVC と類似した所見を呈してその鑑別が問題となることが多い[844, 845]．心電図での房室伝導障害所見や MRI での心室中隔病変の存在は ARVC よりも心臓サルコイドーシスが示唆される[843, 846, 847]．BrS との類似性については，臨床症状や心電図，画像所見，遺伝学的検査などの所見に相違点も多く，完全なオーバーラップ症例は非常にまれである[848-853]．

5. 治療・リスク評価

5.1 心臓突然死に関するリスク評価

ARVC では突然死リスクが高く，ICD 適応を決定するためのリスク評価が重要になる．以前は単一リスクを評価した小規模研究が多く，それらのメタ解析では ARVC 患者の心室不整脈イベント年間発症率は 3.7 ～ 10.6% であり，いずれの研究でも一致している予測因子は，男性，失神，胸部誘導陰性 T 波，右室機能低下，VT・VF の既往であった[854]．2015 年国際タスクフォースコンセンサスステートメント[855] を筆頭に，包括的なアプローチによるリスク評価が行われるようになった[3, 793, 794, 856]．本ガイドラインにおける ARVC の ICD 植込みに関する推奨を**推奨表 21**，ICD 植込みに関するフローチャートを**図 37** に示す．

5.2 二次予防

心停止・VF および血行動態の不安定な持続性 VT の既往がある ARVC 患者には突然死二次予防として ICD 植込みを推奨する．二次予防目的の ICD 植込み ARVC 患者では適切作動率が高く，ICD の有用性が示唆されている[857]．

推奨表 21　ACM/ARVC の ICD 植込み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
蘇生に成功した心停止，または血行動態を破綻させる VT・VF 既往のある症例に対し，ICD 植込みを行う．	I	B
血行動態の安定した持続性 VT の既往がある症例に対し，ICD 植込みを考慮する．	IIa	C
十分な薬物治療を行っても LVEF ≦ 35% で NYHA 心機能分類 II 度以上の心不全症状を有する症例に対し，ICD 植込みを考慮する．	IIa	B
高リスク因子（不整脈性失神，NSVT，RVEF ＜ 40%，LVEF ＜ 45%，EPS における持続性単形性 VT の誘発）を有する症例に対し，ICD 植込みを考慮する．	IIa	C

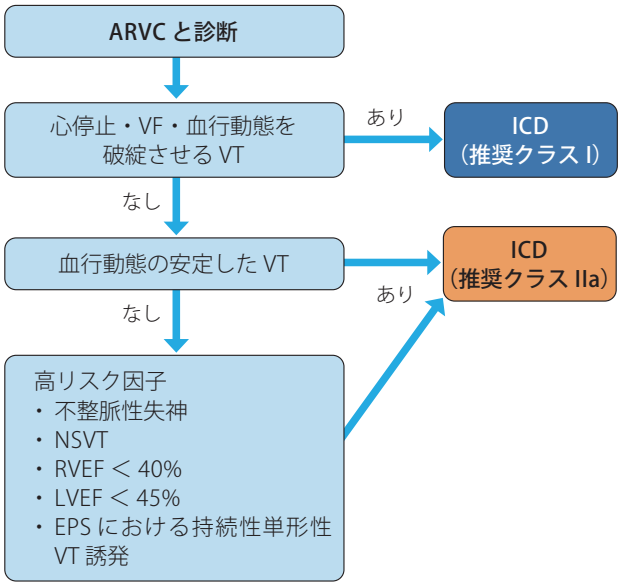


図 37　ARVC における ICD 植込み適応フローチャート

5.3 一次予防

一次予防については，心室不整脈と心臓突然死の個別化したリスク予測を目指し，持続性心室不整脈既往の無い ARVC 患者 528 人（欧州・北米）を対象とした後ろ向き観察研究を基に，ARVC risk calculator[858] が作られた[859]．性別・年齢・失神の既往・非持続性 VT（NSVT）の既往・PVC 数・陰性 T 波の誘導数・MRI での右室駆出率（RVEF）

という既存の危険因子を用い，持続性心室不整脈発症リスクを予測するモデルである．モデルの妥当性は複数の外的検証により確認されているが，ICD 植込みを推奨する明確なカットオフ値は定まっていない[860, 861]．さらに *PKP2* 以外の遺伝子にバリアントを有する患者や，バリアントが同定されていない患者では予測能が低下することが指摘されており[861]，*DSP* や *FLN*（p.Arg14del）のバリアント保持者についてはおのおの専用の risk calculator が発表されている[817, 862]．日本人 ARVC 患者では *PKP2* バリアント保持者が約 20% と少ないため[801]，ARVC risk calculator[858] による評価を適応できるかは不確定であるため，本ガイドラインでは採用していない．心臓突然死のみを予測するモデルも発表されているが[863]，2024 年時点では外的検証が実施されておらず，その臨床的有用性は不明である．現時点では，年齢，既存の危険因子，ICD 治療のリスク・ベネフィットを考慮し，十分なインフォームドコンセントを患者および家族に行ったうえで ICD 植込みを総合的に判断する．

5.4 治療方針

ARVC は現時点で根治治療がなく，生命予後の改善（突然死予防を含めた）と症状，生活の質の改善が治療目標となる．ARVC の心室不整脈の治療に関する推奨を**推奨表 22** に示す．

5.4.1 心室不整脈

a. 生活指導

ARVC 患者では，運動や交感神経緊張が心室不整脈発生の契機となる．したがって，心室不整脈のリスクを軽減し疾患進行を抑制するために，ARVC 患者の激しい運動に対する制限が推奨される[864-867]．ARVC の原因遺伝子に病的バリアントを有している無症状の血縁者についても，心室不整脈発症予防のため激しい運動は避けるのが妥当である．ARVC 患者あるいは病的バリアントを有している血縁者がアスリートとなる選択を行う際には，患者・家族と医療者による継続的な話し合いと共同意思決定が必要である（**推奨表 22**）．

b. 薬物治療

β 遮断薬が第一選択であり，心室不整脈の抑制には最大耐用量まで漸増する[868]．ソタロールの効果は限定的である[869]．β 遮断薬のみで効果不十分の場合は抗不整脈薬を併用する．少人数のコホートからはアミオダロンの優位性が報告されているが[869]，長期治療では副作用に注意する．左室収縮能が保たれている患者ではフレカイニドと β 遮断薬の併用が有効であるとの報告がある[870]（**推奨表 22**）．

推奨表 22　ARVC の生活指導および不整脈治療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
強度の高い運動を避ける．	I	C
心室不整脈に対し β 遮断薬を投与する．	I	C
β 遮断薬のみで心室不整脈が抑制できない患者に対し，アミオダロン併用を考慮する．	IIa	C
左室収縮能が保たれている患者に対し，β 遮断薬と I 群抗不整脈薬の併用を考慮する．	IIa	C
β 遮断薬 / 抗不整脈薬治療を行っても VT を繰り返す，または ICD の適切作動や頻回作動を起こす患者の VT に対し，カテーテルアブレーションを考慮する．	IIa	C

c. 侵襲的治療

突然死予防のためリスク評価（上述）にもとづいた ICD 植込みを行う（**図 37**）．カテーテルアブレーション治療は VT の発生を減らし，ICD 頻回作動（電気的ストーム）抑制に有用であるが（**推奨表 22**），再発率が高い点に注意する[855, 871, 872]．

5.4.2 その他

a. 心不全

「2025 年改訂版心不全診療ガイドライン」に準ずる[873]．左心機能低下を合併した重症心不全患者に対しては，左心補助人工心臓 / 両心室補助装置植込みや心移植を行う．

b. 心室瘤

ARVC では右室を中心に心室瘤が形成され，心室内血栓の原因となる[874]．右室内血栓は肺塞栓症や奇異性塞栓症の原因となる．心室内血栓が確認された場合，抗凝固療法を行う．予防的抗凝固療法の有効性についての前向き試験はなく，治療効果と出血性合併症のリスクのバランスをふまえて開始するかどうかを十分検討する必要がある．

c. 心房不整脈

顕性期以降に出現する AF に対してはアミオダロンによる洞調律維持[744]あるいは β 遮断薬による心拍数コントロール[3, 855]，抗凝固療法[3, 875] を行う．AF 発現早期であればカテーテルアブレーションを検討してもよい[825, 876]．

第12章　ラミン心筋症

1. 概論

ラミン心筋症（*LMNA* 関連心筋症）は，核膜の裏打ち蛋白質であるラミン A および C をコードする *LMNA* の病的バリアントにより発症する常染色体顕性（優性）遺伝形式の心筋症であり，DCM と PCCD を特徴とする[703]．徐脈性不整脈を高率に認め，家族性ペースメーカ植込み例に潜在している場合がある．多くは成人期に発症し，伝導障害の進行にともない AF を合併しやすく，心原性動脈血栓塞栓症のリスクが高い．約半数の症例で左室収縮能低下による心不全を呈し，経過中に致死性心室不整脈による突然死をきたしうる．家族性の徐脈または伝導障害を認める症例では本疾患を鑑別に含め，左室機能低下をともなう場合にはとくに考慮するべきである．診断には遺伝学的検査を積極的に行う．治療は，抗凝固療法，突然死リスクに応じたデバイス治療，重症例では心移植を含めた包括的管理を行う．また，本疾患は浸透度が非常に高いことから，家系内病的バリアント保持者のフォローも重要である．

2. 疫学

2.1 有病率・性差

ラミン心筋症は，特発性 DCM の約 5～10% を占めると報告されている[704, 877, 878]．また，家族性 DCM に房室伝導障害をともなう集団では *LMNA* 病的バリアントが約 30% に検出されることが報告されている[879]．本疾患は，常染色体顕性（優性）遺伝形式をとり，性差に関しては，明らかな偏りは報告されていないが[704, 878]，男性は致死性心室不整脈発症の危険因子の 1 つとされている[880, 881]．

2.2 経過と予後

ラミン心筋症は DCM の中でもっとも予後不良な一群である[882, 883]．多くは 30～40 歳代で心臓伝導障害（SSS，房室ブロック，左脚ブロックなど）を発症し，AF・心房粗動を高率に合併する．これにともない心原性動脈血栓塞栓症（脳塞栓症など）のリスクが高い[781, 884]．本疾患では心房筋の変性が高度で，AF は虚血性脳卒中リスクを約 9 倍に増加させ[884]，*LMNA* の病的バリアント保因自体も血栓塞栓イベントの独立した危険因子（約 4.8 倍）と報告されている[885]．伝導障害は進行性で，多くの症例においてペースメーカあるいは ICD などのデバイス植込みが必要となる．その後，40 代後半から左室収縮不全へと進展し，50 代半ば以降には末期心不全や死亡に至ることがある[781, 878, 881, 884, 886]（**図 38**）[781]．また，経過中に VT・VF をきたすことが多く（平均発症年齢 49 歳），心機能が比較的保たれている段階で突然死に至る症例もあり，注意を要する[781, 887]．病的バリアント保持者における心臓表現型（伝導障害を含む）

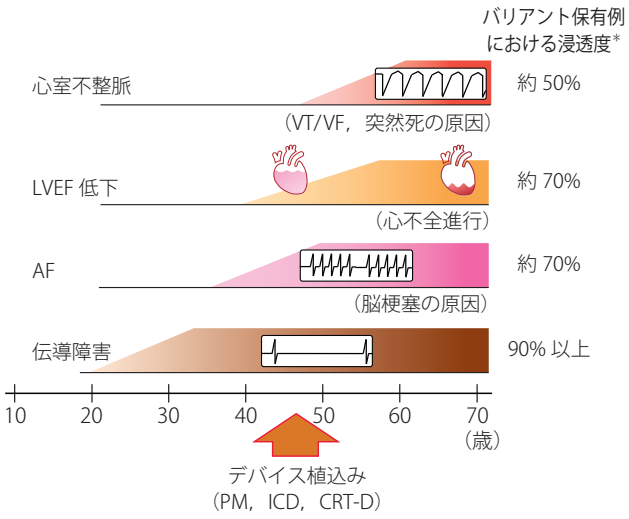


図 38　ラミン心筋症の臨床経過

* 70 歳までの各表現型の浸透度

（Nishiuchi S, et al. 2017[781] を参考に作成）

の浸透率は高く，30 代後半で 60% を超え，60 代ではほぼ全例に何らかの心臓表現型が認められる[781, 878, 888]．

2005 年の報告ではおもな死因は心臓突然死（46%）であったが[888]，2010 年以降の研究では心不全死が最多で，次いで心臓突然死が多いとされており[880, 881]，わが国の多施設研究でも同様の傾向が示されている[884]．この変化は，ICD 植込みにより一定数の突然死が回避されるようになったことが寄与していると考えられる．予後については，7～8 年の追跡で 8～13% が死亡したとの報告に加え[878, 881]，近年のわが国を含む報告では，3.5～5 年間で 17～19% に達する高い累積死亡率が示されている[880, 884]．

3. 遺伝的背景

LMNA は核膜の裏打ち蛋白質である核ラミナを構成する A 型ラミンをコードし，RNA の選択的スプライシングによりラミン A およびラミン C が生成される（**図 39**）．ラミン A，C は中間径フィラメントに属し，ほぼすべての分化した真核細胞で発現している．これらは多量体を形成して核ラミナを構築し，核の構造維持，クロマチン構造形成，遺伝子発現制御，DNA 損傷修復などに関与する[889-891]．*LMNA* 病的バリアントにより多彩な臓器障害を引き起こし，横紋筋では，DCM と進行性心臓伝導障害を特徴とするラミン心筋症[1]やエメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー[892]，脂肪組織では，家族性部分性脂肪萎縮症（Dunnigan 型）[893]，末梢神経では，シャルコー・マリー・トゥース病 2B1 型[894]，さらに早老症としてハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）[895]などをきたす．これらの疾患群は，総称してラミノパチーとよばれ[896]，約 500 個のバリアントが報告されている．*LMNA* の病的バリアントは遺伝子全体に分布し，心筋症では，頭部および桿状領域に多いとされるが[703, 781, 897]，バリアントによる臓器特異性や加齢依存的な発症機序については十分に解明されていない．

心筋症における疾患発症機序として，ヘテロ接合の非ミスセンスバリアントでは蛋白量が半減するハプロ不全が主な機序と考えられており，一方，ミスセンスバリアントでは変異蛋白自体の機能障害が関与すると考えられている．臨床的には，非ミスセンスバリアントはミスセンスバリアントと比較して心イベントが多く[880]，より早期に発症することが報告されており[781]，後述するリスク評価においても危険因子の 1 つとされている．

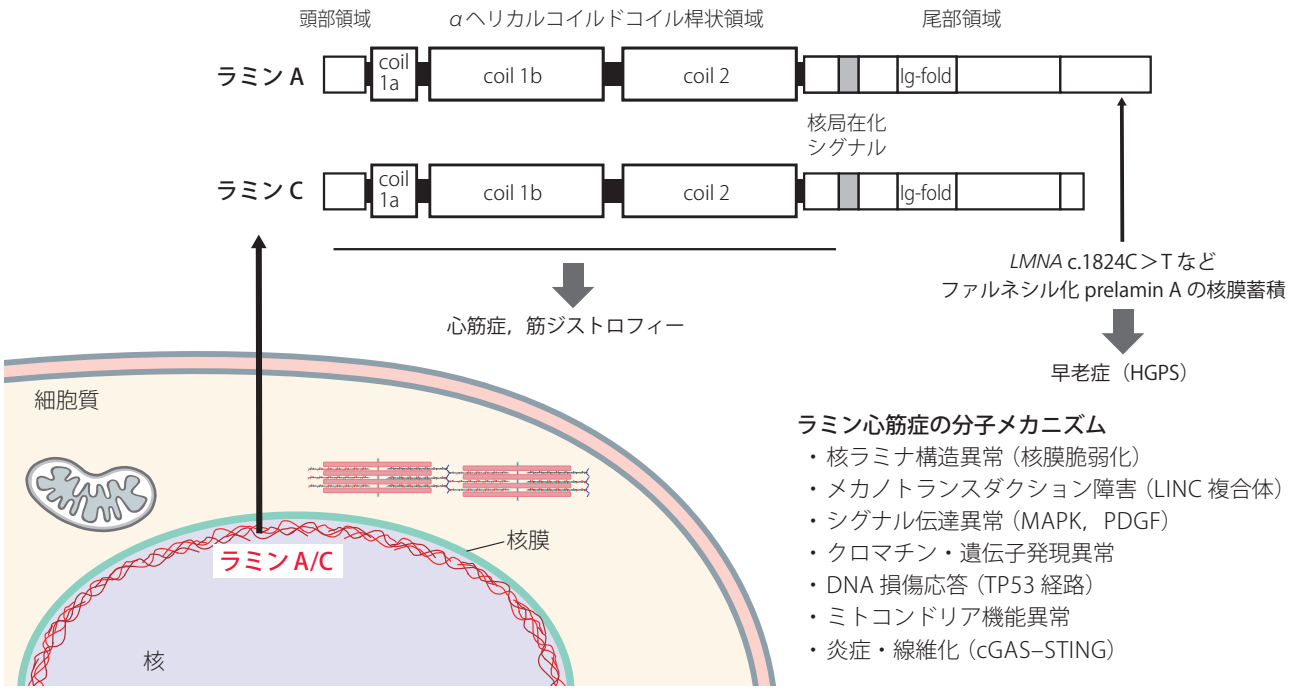


図 39　ラミン心筋症の発症機序

4. 診断

ラミン心筋症は，とくに心臓伝導障害の浸透度が高く，家族性の徐脈やペースメーカ植込み例，とくに DCM を合併する症例では本疾患を鑑別にあげ，家族歴の聴取および遺伝学的検査を積極的に検討することが重要である．本疾患では心房筋変性が高度で，AF や心房静止を生じやすく，心原性血栓塞栓症が多い点も特徴である[781]．また，約 20% で筋ジストロフィーを合併するとされ[880]，血清 CK 上昇や筋力低下などの随伴所見にも注意を要する．診断は，臨床所見に加え，遺伝学的検査による *LMNA* 病的バリアントの同定により確定する．

2022 年版 ESC ガイドラインでは[3]，50 歳未満で DCM に房室伝導遅延を認める患者や突然死の家族歴を有する一親等血縁者を持つ患者に対し，遺伝学的検査が推奨されている．心臓 MRI では，左室中隔中層（とくに基部～中部）に遅延造影を認めることが多いが非特異的である[898]．生検組織における抗ラミン A/C 抗体による免疫染色やウェスタンブロット法による組織学的評価も報告されている[899]．鑑別としては，ARVC の病態を呈する症例があるほか[900, 901]，PCCD を呈する他疾患（第 8 章参照）があげられる．とくに，*SCN5A* の病的バリアントによる DCM は，類似した伝導障害や致死性心室不整脈を呈するため，最終的には遺伝学的検査による鑑別を要する[902]．

5. リスク評価

LMNA 病的バリアント保持者では，LVEF が保たれている場合であっても致死性不整脈を発症しうるため，突然死リスクの評価およびデバイス治療適応の検討が重要である[3, 781, 794, 884, 887, 903-905]．突然死一次予防を目的とした ICD 植込みの適応判断や，伝導障害によりデバイス植込みが必要となった場合に，ペースメーカと ICD のいずれを選択すべきかは臨床上の重要な課題である．さらに，左室機能低下の進行を見据え，ICD に代えて CRT-D を選択すべきかについても検討する必要がある（**図 40**）[487, 906-908]．

269 人のラミン心筋症患者を対象とした解析では，① NSVT，② LVEF ＜ 45%，③ 男性，④ *LMNA* 非ミスセンスバリアントが致死性心室不整脈の独立した危険因子として同定され，イベントはこれらのうち少なくとも 2 因子を有する症例に限って発生していた[880]．わが国の報告にお

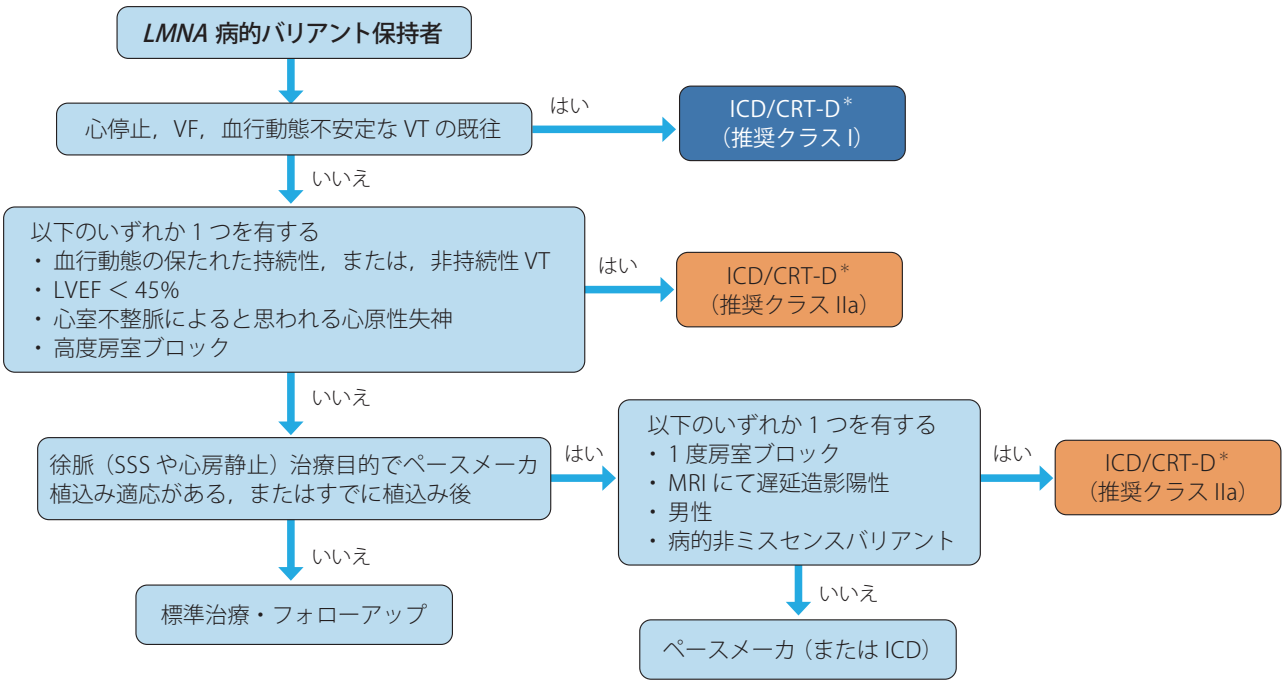


図 40　ラミン心筋症における ICD/CRT-D 植込み適応フローチャート

*LVEF ＜ 50% で，かつ，高率心室ペーシングが見込まれる場合，または心室内伝導障害を有する場合には，CRT-D を考慮する（高率心室ペーシング：おおむね 20 ～ 40% 以上の心室ペーシングが見込まれる状態を指す[906, 907]．心室内伝導障害の定義は，不整脈非薬物治療ガイドライン（2018 年改訂版），2024 年 JCS/JHRS ガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療における CRT 適応基準に準ずる[487, 908]）．

いても，非ミスセンスバリアントは，ミスセンスバリアントと比較して，心臓伝導障害，上室不整脈，およびLVEF低下の早期発症と関連していた[781]．一方，別の研究では，房室ブロックが致死性心室不整脈の追加の危険因子として報告されており[909]，男性，非ミスセンスバリアントの寄与は限定的とする報告もある[910, 911]．さらに，バリアントの遺伝子上の位置に関して，tailドメインまたはexon 7–12のミスセンスバリアントは致死性不整脈イベントが比較的少ないとの報告もある[911a]．

致死性心室不整脈の発症を予測するリスク計算ツール（LMNA-risk VTA calculator）[909]は2022年版ESCガイドライン[3]に記載されているが，外部検証では，感度は高い一方で特異度が低く，リスクを過大評価する可能性が指摘されている[911]．そのため，本ガイドラインでは本ツールをリスク評価には採用していない．

また，非虚血性心筋症全体において，心臓MRIによる遅延造影の存在は，LVEFとは独立した致死性不整脈の強力な予測因子であり[912-914]，ラミン心筋症においても積極的な評価が望ましい．

一方で，伝導障害のみを有し，ペースメーカデバイスで長期に安定した経過をたどる症例も存在する．遺伝学的検査結果のみで予後を判断することは困難であり，年齢や臨床所見，前述の危険因子を総合的に評価することが重要である．

6. 治療（図40，推奨表23[487, 906-908]）

ラミン心筋症に疾患特異的な治療薬はなく，一般的な心不全治療薬による早期介入が発症予防や進行抑制に有効かどうかは明らかでない．競技スポーツへの参加は心臓突然死リスクを高めるため推奨されない[915, 916]．AFに対しては，血栓塞栓症リスクが高く，危険因子の有無にかかわらず早期から抗凝固療法を開始することが推奨される（推奨クラスIIa）[781, 880]．

非薬物治療として，上室不整脈に対するカテーテルアブレーションが行われるが心房筋変性が高度なため再発率は高い[917, 918]．突然死予防に関しては，心停止，VF，血行動態不安定なVTの既往を有する症例では，二次予防目的のICD植込みが推奨される（推奨クラスI）．一方，ラミン心筋症例では，DCMにおける一次予防の一般的基準（LVEF ≦ 35%）よりも早期からICD植込みを検討すべきである．一次予防として，① 血行動態が安定した持続性または非持続性VT，② LVEF < 45%，③ 心室不整脈が原因と考えられる失神，④ 高度房室ブロックのいずれかを認める症例では，ICD植込みが推奨される（推奨クラスIIa）．また，徐脈治療としてペースメーカ適応を有する*LMNA*病的バリアント保持者において，心臓MRI遅延造影陽性，1度房室ブロック，男性，*LMNA*非ミスセンスバリアントのいずれかを有する場合もICD植込みが推奨される（推奨クラスIIa）．ただし，ラミン心筋症における突然死一次予防を目的としたICD植込みのリスク層別化に関するエビデンスは依然として限られており，今後のさらなる知見の蓄積が望まれる．ICD植込みの判断にあたっては，疾患およびデバイスに関連するリスクとベネフィットを患者と共有し，shared decision makingにもとづいて行うことが重要である．また，ICD植込み適応例のうち，① LVEF < 50%で

推奨表23　ラミン心筋症の治療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
二次予防		
*LMNA*病的バリアント保持者で心停止，VF，血行動態不安定なVTの既往を有する場合には，ICD/CRT-D植込み*を行う．	I	B
一次予防		
*LMNA*病的バリアント保持者におけるAFまたは心房粗動に対しては，血栓塞栓症危険因子の有無にかかわらず，抗凝固療法の開始を考慮する．	IIa	C
*LMNA*病的バリアント保持者において，以下のいずれか1つを有する場合には，ICD/CRT-D植込み*を考慮する． ① 血行動態の保たれた持続性VTまたはNSVT ② LVEF < 45% ③ 心室不整脈によると思われる心原性失神 ④ 高度房室ブロック	IIa	C
ペースメーカ適応を有する，またはすでに植込み後の*LMNA*病的バリアント保持者において，以下のいずれか1つを有する場合には，ICD/CRT-D植込み*を考慮する． ① 1度房室ブロック ② 心臓MRIにて遅延造影陽性 ③ 男性 ④ *LMNA*病的非ミスセンスバリアント	IIa	C

*LVEF < 50%で，かつ，高率心室ペーシングが見込まれる場合または心室内伝導障害を有する場合には，CRT-Dを考慮する（高率心室ペーシング：おおむね20～40%以上の心室ペーシングが見込まれる状態を指す[906, 907]．心室内伝導障害の定義は，不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版），2024年JCS/JHRSガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療におけるCRT適応基準に準ずる[487, 908]．

高率心室ペーシングが予想される症例，②心臓再同期療法適応となる QRS 幅延長症例[487, 908]では，最初から CRT-D を選択することを考慮する．

さらに，本疾患は進行性であるため，重症心不全や難治性心室不整脈を呈する症例では，早めの心移植治療の検討が望まれる[919, 920]．また，浸透度が高いことから，家系内病的バリアント保持者に対するカスケードスクリーニングと継続的フォローが重要である．

第13章　予期せぬ突然死（SUD）/ 予期せぬ乳幼児突然死（SUDI）

1. 概論・疾患概念

突然死の定義は，WHO では発症から 24 時間以内の予期せぬ内因性死亡としている[921]．近年の研究では，目撃された症例では発症から 1 時間以内，目撃されていない症例では生存が確認されてから 24 時間以内の死亡とするものが多い[922]．

心臓突然死（SCD）の定義には現在でも議論の余地がある．2022 年版 ESC ガイドラインによれば[3]，心臓が原因と推定される突然死であり，剖検例においては心臓が原因と特定されたもの，あるいは原因不明のものを指し，剖検陰性のものは不整脈突然死（SAD）と同義としている．とくに若年者においては，SCD の中で SAD が占める割合は高い[3, 923, 924]．なお，前述のガイドラインでは剖検をせず不明とされた突然死も SCD に含めているが，これを SCD に含めない場合もある．また SCD に SAD を含めずに分類している報告もある[15, 925]．

乳児期の予期せぬ突然死は，国際的に sudden unexpected death in infancy（SUDI）と総称される．このうち，詳細な死因調査や解剖を経てもなお死因が特定できないものが，sudden infant death syndrome（SIDS）であり，最新の国際疾病分類第 11 版（ICD-11）において，SIDS は原則として 1 歳未満の症例と定義され，1 歳以上の症例である sudden unexplained death in childhood（SUDC）と区別されている．一方，わが国においては，厚生労働省の診断指針や死亡統計，および母子保健施策の枠組みにおいて，SUDC をも包括しうる広義の呼称として，「乳幼児突然死症候群（SIDS）」の用語が広く用いられている[926]．

良好な健康状態にあったてんかん患者にみられる，外傷や溺水が原因ではない予期せぬ死亡（sudden unexpected death in epilepsy: SUDEP）はてんかん患者の主要な死因として重要であり，心臓イオンチャネル病との関連が指摘されている[927]．

2. 疫学

SUD，SCD，SAD の発生率は，母集団や診断基準が異なるため報告間でばらつきがある．わが国では毎年 90 人 /10 万人の院外心停止が発生し，高齢者ほど多い[928]．20 歳以上の全剖検例のうち，SUD は 14.6%，SCD は 9.7%，SAD は 1.7% を占める[929]．一方，米国の POST-SCD 研究では，SCD のうち 55.8% が SAD であった[930]．SCD のうち，高齢者では虚血性心疾患が，若年者では遺伝性疾患が多く[931]，この原因の違いが年齢による発生率の差に寄与している．SCD は男性で多く発生する（男：女 = 7：3）[930]．男性で虚血性心疾患が多いことが関連している可能性がある[932]．SUD や SAD の家族では，遺伝性心疾患と関連する遺伝子の病的バリアントが検出されることが多い[933, 934]．

SUDI（ICD-10 コード：R95–99，W75，W78）の発生率は，欧米では 1,000 出生中 0.19 ～ 1.01 で，わが国では 0.60 である[935]．約半数の西欧諸国では減少傾向にあるが，日米では下げ止まっている[936-938]．わが国の SIDS は 6,000 ～ 7,000 出生に 1 人とされるが[926]，SUDI における SIDS

（R95）の割合は，わが国は 32.6% で，他国（50.6 ～ 72.5%）と比べて著明に低い[928]．一方で，わが国では，SUDI の 44.8% がその他の突然死（R96）と分類されており，こうした医師による分類の違いが SIDS の発生率を見かけ上低くしているかもしれない．SIDS 発生は生後 2 ～ 4 ヵ月がピークで，生後 6 ヵ月までに約 90% の SIDS が発生する[939]．近年では死亡月齢が若年化しているとの報告もある[940]．SIDS は男性で多く発生する（男：女= 6：4）[940]．SIDS 児の同胞の SIDS リスクは一般人口より 4.3 倍高いが，家庭の育児環境や遺伝的因子との関連性が考えられている[941]．

3. 遺伝的背景，遺伝学的検査の意義，予防への取り組み

SUD や SUDI における遺伝学的検査陽性率は，用いる検査法や病原性判定に際しての ACMG/ 米国分子病理学協会（Association for Molecular Pathology: AMP）ガイドライン採用の有無の違いにより報告間でばらつきがある．次世代シーケンシングで検査し ACMG/AMP ガイドラインで病原性を判定した研究において，遺伝性不整脈 / 心筋症関連遺伝子の病的・病的可能性の高いバリアントは，SUD の 52%[925]，SCD の 27%[15]，SAD の 13% に検出される[942]．乳児においては，同バリアントが SIDS の 5.3% に認められる[943]．SIDS は外的ストレス，発達臨界期，脆弱性の 3 因子が重複して発症する多因子疾患であり（triple risk model）[944]，他の疾患群と比べて遺伝的影響は少ない可能性がある．遺伝学的検査を通じて SUD/SUDI の原因を特定することは，突然死リスクのある血縁者に対する早期介入につながるだけでなく，遺族に対するグリーフケアの点でも有用である[945]．

死因究明に当たっては，解剖，薬毒物検査，心臓病理検査などの包括的検査を行う[946-948]．遺伝性疾患が疑われる場合や病理検査後も明確な死因が不明である場合は，血液や組織サンプルを保管しておき，必要に応じて遺伝学的検査を実施する[948, 949]．これらの検査を通じて遺伝性疾患が特定された場合は，血縁者に対する遺伝学的検査も考慮する[667, 950, 951]．しかし，現状，遺伝学的検査が保険適用されている遺伝性不整脈 / 心筋症は先天性 LQTS と HCM に限られており，その他の疾患に対する遺伝学的検査は研究機関自身の研究資金もしくは家族の自費診療にて行われている．得られた検査結果は遺伝カウンセリングを通じて血縁者に説明し，原因疾患に合わせた予防策を講じる．

第 14 章　先天性 LQTS，CPVT 女性患者の妊娠，出産，産褥期における注意点

1. 概略

遺伝性不整脈を有する女性の妊娠・出産・産褥期においては，多職種による管理体制を構築し，心イベント抑制のため治療継続が重要である[179, 952]．本章では先天性 LQTS および CPVT 女性患者の妊娠・出産・産褥期における薬物治療，非薬物治療ならびに管理上の注意点を概説する．以下に要点を示す．あわせて，「2026 年 JCS/JSOG ガイドラインフォーカスアップデート版 心血管疾患患者の妊娠・出産の適応と診療」[953] を参照されたい．

先天性 LQTS，CPVT 女性患者における妊娠，出産，産褥期の管理上の要点

- 多職種で母体および胎児のリスクを評価し，分娩・周産期管理体制を整える
- β 遮断薬適応例では，妊娠中から産褥期を通じて原則内服治療を継続する
- とくに LQT2 では産褥期の心イベントリスクが高く，β 遮断薬の確実な継続が重要である
- β 遮断薬はナドロールまたはプロプラノロールを第一選択とする

・妊娠悪阻などに伴う電解質異常（低 K^+ 血症・低 Mg^{2+} 血症）は適切に補正する
・症例に応じて無痛分娩を考慮する

2. 薬物治療

先天性 LQTS 女性患者では，妊娠中の心イベント発症リスクは妊娠前と比べ増加しないが[93, 954]，β遮断薬を内服していない LQTS 女性患者では，妊娠中に一定の頻度で心イベントが発症することが報告されている[94]．一方，産褥期（出産後 9 ヵ月間）には，とくに LQT2 患者において心イベント発症リスクが非妊娠時より高くなり，さらにβ遮断薬内服が産褥期の心イベント発症リスクを減少させることが報告されている[93, 955]（**図 41**）[93]．これらの知見から，妊娠中から産褥期を通じてβ遮断薬治療を継続することが推奨される[179, 952, 956]．

妊婦がβ遮断薬を内服した場合，胎児仮死や流産，児の奇形の発生リスクは増加しないとされているが，児への影響として，胎児発育不全（FGR），徐脈，低血糖，呼吸抑制などが報告されている[957]．FGR の多くは軽度で管理可能とされているが[94, 958]，周産期予後に影響しうるため，慎重な胎児発育の経過観察が必要である．また，徐脈，低血糖，呼吸抑制などの新生児合併症も多くは一過性であり，適切な周産期管理により対応可能である．β遮断薬の種類により児への影響度は異なり，アテノロールは FGR リスクが高いことから，妊娠中は別のβ遮断薬を選択することが推奨されている[957]．

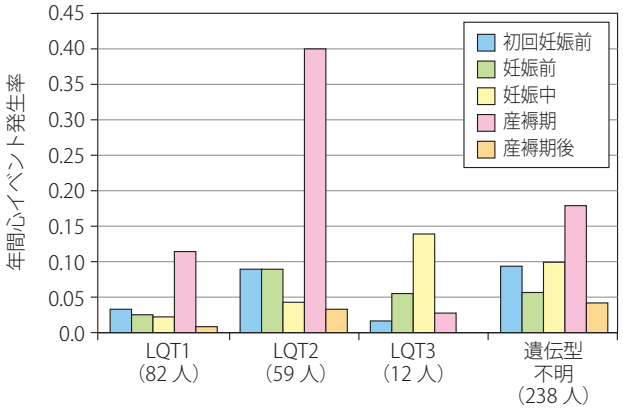


図 41　先天性 LQTS 女性患者における遺伝型および妊娠期別の心イベント発生率

生児出産を経験した女性 391 人における，妊娠関連の各期間別・遺伝型別の年間心イベント率を示す．心イベントは，失神，心停止からの蘇生，または LQTS 関連死亡とした．
（Seth R, et al. 2007[93] より）
© 2007 American College of Cardiology Foundation, with permission from Elsevier.

先天性 LQTS 患者では，とくに交感神経刺激を誘因とする心イベント歴を有する LQT1 患者，ならびに LQT2 患者において，β_1 選択性β遮断薬よりも非選択性β遮断薬の方が心イベント予防効果が高いことが示されており，なかでもナドロールまたはプロプラノロールが推奨される[146, 175, 177, 178]．そのため，妊娠前からこれらの薬剤を内服中の場合には妊娠中にも継続し，β遮断薬内服の適応があるにもかかわらず未投与の場合には，新規開始することが推奨される[179, 952, 956]．

メキシレチンの児への安全性は十分に確立されていないが[956]，メキシレチン治療が適応となる LQT3（および LQT2）女性患者では，母体への有益性が児への危険性を上回る場合には，十分な説明を行ったうえで shared decision making にもとづき，妊娠・出産に際しても治療継続が考慮される[952, 956]．

一方，CPVT 女性患者では，妊娠中から産褥期にかけての心イベント発症リスクは非妊娠時と比較して増加しないとの報告がある[558]．しかし，分娩・出産時の身体活動，情動，疼痛などは致死性不整脈の誘因となる可能性があることから，CPVT 妊婦では，非妊娠時と同様に，重症度にか

推奨表 24　先天性 LQTS または CPVT 女性患者の妊娠，出産，産褥期の管理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
多職種で母体・胎児のリスクを評価し，周産期管理体制を整える．	I	C
LQTS 女性患者で，非妊娠時と同様の基準でβ遮断薬内服の適応がある場合，妊娠，出産，産褥期を通じてβ遮断薬内服を継続する*．	I	C
CPVT 女性患者で，非妊娠時と同様の基準でβ遮断薬内服の適応がある場合，妊娠，出産，産褥期を通じてβ遮断薬内服を継続する*．	I	C
LQT2 女性患者では，心イベントリスクがとくに高い産褥期においてβ遮断薬内服を確実に継続する*．	I	C
CPVT 女性患者において，妊娠中にβ遮断薬内服下でも心イベントを認める場合，フレカイニドを追加する．	I	C
LQTS または CPVT 女性患者において，妊娠悪阻を伴う場合には，低 K^+ 血症および低 Mg^{2+} 血症のモニタリングと適切な補正を行う．	I	C

*β遮断薬の種類に関して，β_1 選択性より非選択性β遮断薬（ナドロール，プロプラノロール）が推奨される．

かわらずβ遮断薬治療を継続することが推奨される[179, 952, 956]（**推奨表 24**）．先天性 LQTS ほどのエビデンスは蓄積されていないものの，非選択性β遮断薬（ナドロール，プロプラノロール）はβ1 選択性β遮断薬と比較して，心イベント予防効果が優れた傾向が示されており，推奨される[179, 952, 956, 959]（**推奨表 24**）．β遮断薬に対する忍容性が不十分な場合や治療抵抗性の場合には，フレカイニドの追加が推奨される[172, 952, 956]．ただし，フレカイニドは妊娠初期おける安全性データが限られているため注意を要するが[956]，既存の報告および臨床経験にもとづく総合評価としては，妊娠中および授乳中ともに，十分な説明のもと shared decision making により使用することは容認されると考えられている[179, 952, 956]．

なお，妊娠中に致死性不整脈を発症した場合には，LQTS および CPVT のいずれにおいても，非妊娠時と同様の方針で対応する．

β遮断薬および抗不整脈薬は母乳中へ移行し，新生児に影響を及ぼす可能性がある．しかし，先天性 LQTS または CPVT の女性患者がナドロール内服により安定している場合には，産褥期および授乳期ともに治療継続が推奨される[179, 952, 956]．プロプラノロールはナドロールと比較して母乳への移行が少なく，乳児曝露は低い[179, 952, 956]．

なお，ナドロールは添付文書上，妊婦への投与は禁忌とされているが，わが国の「心疾患患者の妊娠・出産の適応・管理に関するガイドライン（2018 年改訂版）」[960] では，妊娠中および授乳中の使用について，データは限られるものの類薬および臨床経験にもとづき，総合的にはおそらく安全と評価されている．また，海外ガイドライン（HRS2023, ESC2025）[179, 952] では，LQTS，CPVT を有する妊婦においてナドロールまたはプロプラノロールの継続使用が推奨されており，実臨床では十分な説明のもと shared decision making にもとづき使用されている．

3. 非薬物治療

先天性 LQTS または CPVT 女性患者が，非妊娠時と同様の基準で妊娠中に ICD 適応となった場合には，妊娠中でも ICD/S-ICD 移植が推奨される[179]．また，妊娠中に LCSD 適応となった場合には，妊娠中であっても LCSD が考慮される[179]．

妊娠中に ICD 適応となったが，何らかの理由で ICD/S-ICD 植込みが困難な場合には，有効性に関するエビデンスは乏しいが，妊娠中の一時的対応として，着用型除細動器の装着が考慮される[179]．

4. 注意点

先天性 LQTS または CPVT 女性患者の妊娠・出産においては，多職種（循環器内科医，産婦人科医，小児科医，新生児科医，薬剤師など）の連携が重要である．妊娠が判明した時点で，多職種間で情報を共有し，母体および胎児のリスク評価を実施したうえで，分娩・出産に向けた管理体制を整えることが望ましい（**推奨表 24**）．

4.1 妊娠悪阻

妊娠中に悪阻が強い場合は，退薬や薬剤吸収不良，低 K^+ 血症や低 Mg^{2+} 血症などの電解質異常を生じる可能性がある．その際は必要に応じて心電図モニターによる観察や適切な電解質補正を行う[952]．悪阻に対する制吐薬には QT 延長作用を有するものがあるため，投与には慎重を要する．

4.2 胎児の観察

妊婦または胎児の父親が先天性 LQTS または CPVT と診断されている場合，常染色体顕性（優性）遺伝形式では胎児が病的バリアントを約 50% の確率で継承しうることを踏まえ，胎児心音ドプラ，胎児心拍数陣痛図（cardiotocography），胎児エコーを用いて徐脈や不整脈の有無を評価する[179]．先天性 LQTS を有する胎児は，徐脈傾向であることが知られている．胎児に TdP が認められた場合には，第一選択治療として妊婦へ硫酸マグネシウムの静脈内投与を行う[179, 961]．無効な場合には妊婦に対してリドカインまたはβ遮断薬（プロプラノロール）の静脈内投与を行う[179, 961]．

4.3 分娩・出産

分娩・出産に際しては，多職種で連携してリスク評価を行い，分娩体制を整える必要がある．妊婦がβ遮断薬を内服している場合には，定期的に胎児の発育や心拍数を評価し，総合的に分娩時期や分娩法を決める必要がある．分娩法の選択に関する明確な基準はなく，施設や経験による差が大きいためその施設で最も安全と思われる方法での分娩が望ましい（通常は経腟分娩が可能[952]）．中・高リスク症例では，脊髄幹鎮痛による無痛分娩を考慮し，分娩時には心電図モニターによる観察を行うとともに，除細動器の準

備，静脈路の確保，静注用β遮断薬および抗不整脈薬を準備する[179, 956]．

4.4 新生児の観察

出生後には心電図による評価を行い，その所見に応じて小児循環器医による管理を行う．また，家系内に病的バリアントが同定されている場合には，遺伝カウンセリングのうえ，遺伝学的検査を行うことが推奨される．妊婦がβ遮断薬を内服していた場合には，出産後 2 ～ 3 日間（ナドロール使用例では約 5 日間），児の徐脈，低血糖，呼吸抑制などの有無について観察する必要がある[957]．

第15章　市民・患者への情報提供

Q1　学校心臓検診で QT 延長を指摘されました．どうしたらよいですか？

「QT 延長」とは心電図の QT 間隔（おおよそ心臓が電気的に収縮して収縮前の状態に戻るまでの時間）が延長していることを意味します．年齢・性別によって若干異なりますが，学校心臓検診では 0.44 ～ 0.45 秒までは正常範囲とされ，それ以上の場合に「QT 延長」または「QT 延長症候群」の疑いとして 2 次検診を勧められます．QT 間隔は心拍数や自律神経の影響で変化し，心電図をとるたびに変化するので，複数回検査することが大切です．学校心臓検診で QT 延長を指摘されたからといって，ただちに病気（QT 延長症候群）というわけではありません．必要に応じて詳しい検査（運動負荷心電図や 24 時間ホルター心電図，血液検査，心臓超音波検査など）を行います．

学校心臓検診の目的は，心臓の病気を早期に見つけ，適切な管理や指導を行うことで，突然死を防ぎ，生活の質を高めることにあります．その中で「QT 延長」を指摘するのは，QT 間隔が非常に長くなると多形性心室頻拍とよばれる危険な不整脈が起こりやすくなり，意識消失（失神）発作や心臓突然死を引き起こす可能性があるためです．このような状態を「QT 延長症候群（LQTS）」とよびます．明らかに QT 間隔が延長している（0.5 秒以上），過去に意識消失発作を起こしたことがある，家族に QT 延長症候群や 30 歳以下で突然死した人がいる，などが該当する場合には先天性 QT 延長症候群の可能性があります．

先天性 QT 延長症候群の約 7 ～ 8 割は生まれつき受け継いだ体質（遺伝）が関係していると考えられています．遺伝子を調べることで，日常や学校生活の留意点（運動制限など），不整脈の発作を予防するための薬の種類など適切な治療法の選択が可能です．実際には軽度の QT 延長のみで，QT 延長症候群の診断に至らない「疑い」の場合も多くあります．学校心臓検診で QT 延長を指摘された場合は，かならず 2 次または 3 次検査を専門医療機関で受けることが大切です．

Q2　QT 延長症候群，カテコラミン誘発多形性心室頻拍と診断された場合，運動制限は必要ですか？スポーツは続けられますか？

QT 延長症候群（LQTS）やカテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）の患者さんは，運動中に心室頻拍や心室細動といった危険な不整脈が発生し，意識消失（失神）発作や心臓突然死をきたす可能性があるため，運動制限が必要となる患者さんが多いのは事実です．

ただし，すべての LQTS や CPVT の患者さんに一律の運動制限が必要というわけではありません．最近では症状や治療の有無，病気のタイプ，心電図の QT 時間延長の程度など，患者さんごとのリスクに応じた運動制限や生活指導が必要であることがわかってきました．

たとえば LQT1 型では運動中（とくに水泳中）に不整脈が起こりやすいことが知られています．そのため，適切な予防的治療を行っても失神発作をおこす患者さんでは運動制限は必須で，

とくに強度が高い運動や競技スポーツは禁止となります．しかし，無症状あるいは症状があっても運動とは関係がなく，かつ適切な予防的治療が行われ，経過が安定している患者さんは，ある程度までの運動は可能です．

CPVT では運動にともなう失神や突然死のリスクが高いため，競技スポーツや水泳は控えるべきです．リクリエーション程度のスポーツは可能ですが，通常では不整脈が起こらない強度でも興奮などが重なると不整脈が誘発されることがあります．軽めの運動をする場合でも治療薬を確実に内服し，万一に備えて自動体外式除細動器（AED）などを使用できる環境下が望ましいです．

本ガイドラインでは，LQTS や CPVT 患者さんの運動または競技スポーツ参加の“目安”となる図表を加えましたが，その運用にあたっては患者さんおよびご家族と医療関係者の間で共同意志決定（shared decision making）が不可欠であり，とくに高強度・競技レベルの運動参加については専門の医師と相談のうえ決定することが望ましいです．また仮に運動が許可された場合でも，日々の内服薬は確実に服用し，運動時は AED の準備や指導者等の監視下ですぐに対応できる体制で行う必要があります．

Q3　会社の健診でブルガダ型心電図といわれました．どうしたらよいですか？

ブルガダ症候群は，心電図で「コブド型 ST 上昇（タイプⅠ）」とよばれる特徴的な波形を認めた場合に診断される心臓の病気です．ブルガダ症候群は日本を含むアジア人の若年から中年（30 ～ 50 歳代）の男性に多く（男：女＝ 9：1），日本人成人では 0.1 ～ 0.3% にみられるとされています．その多くが無症状で，健診などでみつかることから別名「ブルガダ（型）心電図」とよばれることがありますが，ブルガダ症候群と同じ意味です．

ブルガダ症候群（ブルガダ型心電図）が注目される理由は，この心電図をもつ人では，おもに夜間・睡眠中に「心室細動」という危険な不整脈を生じ，意識消失や心臓突然死を引き起こす可能性が一般の人よりも高いからです．ただし「突然死リスクが高い」といってもあくまで一般の人と比べた場合の話で，症状のないブルガダ症候群（ブルガダ型心電図）の人の突然死発生率は，1 年間に 0.3 ～ 0.5% 程度と報告されています．

さらに，健診で「ブルガダ型心電図」と指摘されても，即ブルガダ症候群と診断されるわけではありません．ブルガダ症候群と診断するためには前述の「コブド型」とよばれる心電図波形が確認されることが必須ですが，健診で指摘される心電図の中には，この波形がはっきりしない「疑い」のものも含まれ，かならずしも真のブルガダ症候群とは限りません．ブルガダ型（コブド型）心電図かどうかの診断は，基準があるものの実際には判断に迷う例も多く，正確な診断には経験豊富な専門医の判断が重要ですので，専門医療機関の受診をお勧めします．とくに意識消失（失神）や突然死の家族歴がある場合には，早めに不整脈専門医を受診してください．

ブルガダ症候群（ブルガダ型心電図）と診断された方のうち約 90% は，失神や危険な不整脈を起こしたことがない「無症候性」の状態です．このような無症候性ブルガダ症候群の方の予後はそれほど悪くないことが知られており，少なくとも「ブルガダ型心電図」だけで，突然死予防のため植込み型除細動器（ICD）を入れることはありません．通常は年 1 回程度の心電図検査を受け，症状（失神など）が出現した場合はすぐに医療機関を受診することが大切です．また，いくつかの生活上の注意が推奨されています．①過度な飲酒や多量の食事を避ける，②特定の薬（抗不整脈薬，向精神薬，麻酔薬など）の使用を避ける（使用を避けるべき薬については，本ガイドラインの「ブルガダ症候群の生活指導」をご参照ください），③発熱したときは早めに解熱剤を使って熱を下げる，暑い場所などで体温が上がりすぎないよう注意し，こまめに

水分補給を行う，④病院受診時や薬局では「ブルガダ型心電図がある」ことを医療スタッフに伝える，などです．

健診でブルガダ型心電図といわれても過度に心配しすぎず，専門医に相談し，正しい診断と適切な生活指導などを受けましょう．

Q4 若年性突然死の血縁者がいます．不整脈は遺伝しますか？どうしたらよいですか？

突然死を引き起こす心臓の病気には遺伝が関係するものとしないものの両方があります．また，たとえ遺伝が関係する場合でも，循環器病の多くは遺伝子の変化だけで 100%発症するわけではありません．このように，遺伝子に変化があっても発症しないことがある状態を「不完全浸透」とよびます．さらに，不整脈は偶発的（確率的）な要素が大きく，突然死するような不整脈がいつ起こるかを正確に予測することは現在の医療でもきわめて難しいとされています．すなわち仮にある特定の遺伝的な変化（病気に関係するバリアント）がみつかったとしても，かならずしも全員が病気を発症するわけではなく，実際に発症してもその病気の程度は人によって大きく異なります．

若年（35 ～ 40 歳未満）で突然死を引き起こす心臓の病気として，心臓の筋肉の病気である「心筋症」や致死性不整脈を引き起こす「遺伝性不整脈疾患」があります．若年性突然死の血縁者がいる場合，遺伝性の不整脈疾患や心筋症を持っている可能性がありますので，とくに第 1 度近親者（本人の親・子・きょうだい）は医療機関を受診し，心電図検査などの詳しい検査が必要です．第 1 度近親者に突然死の原因となりうる異常がみつかった場合には，第 3 度近親者まで検査を行うことが望ましいです．

ただし，近い血縁者に若年の突然死（不整脈死）の方がいたとしても，同じことが自分におこるかどうかを正確に予測するのは容易ではありません．また亡くなった方の原因（診断），臨床情報，遺伝子情報などがわからない状態で，いきなり遺伝学的検査を実施しても正確な診断が得られる可能性は低く，病気に関係する遺伝子バリアントがみつかってもみつからなくても，不整脈疾患を肯定も否定もできません．まずは専門医療機関を受診して自身の心電図や画像検査，血液検査などの一般的なスクリーニング検査をうけることが大切です．その結果を踏まえて何か異常があればそれに応じて定期的な観察を行い，家族性の疾患を強く疑う場合には，十分な説明（遺伝カウンセリング）を受けたうえで遺伝学的検査を検討することが適切です．なおさらに詳しい内容については，「2024 年改訂版心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン」[29] に書かれていますので，ご参照ください．

付表

付表 1　遺伝性不整脈における遺伝学的検査の対象遺伝子

遺伝子	LQTS	CPVT	SQTS	ERS	BrS	PCCD	家族性 AF	家族性 SSS	ARVC	ラミン心筋症
KCNQ1	●●●		●●				●			
KCNH2	●●●		●●				●			
SCN5A	●●			●	●●●	●	●	●●		
KCNE1	●									
KCNE2	●									
KCNJ2	● (ATS)		●							
KCND3				●						
CACNA1C	●									
RYR2		●●●								
CASQ2		●[*1]								
TECRL		●[*2]								
CALM1	●	●								
CALM2	●	●								
CALM3	●	●								
TRDN	●	●								
SLC4A3			●							
HCN4								●		
TRPM4						●		●		
PKP2									●●●	
DSP									●	
DSG2									●●●	
DSC2									●	
JUP									●	
TMEM43									●	
PLN									●	
DES						●			●	
LMNA						●●	●	●		●●●
4q25 (*PITX2* 近傍)							●	●		

臨床診断例における保有率は，○○○：高（＞10%），○○：低（1 ～ 10%），○：まれ（＜1%）で示す．
疾患との関連に関するエビデンスは，紺色：確定的，青色：強い～中等度，灰色：限定的を示す．
[*1] ホモ接合体，または複合ヘテロ接合体の場合，確定的なエビデンス．ヘテロ接合体の場合，中等度のエビデンス．
[*2] ホモ接合体，または複合ヘテロ接合体で発症する．
2026 年 3 月現在，遺伝学的検査の保険適用は LQTS に限られる．LQTS 以外の遺伝性不整脈疾患については，専門の検査機関または研究施設と協議のうえで実施を検討する（実施施設については，全国遺伝子医療部門連絡会議ホームページなどを参照）．

付表 2　健診で指摘された無症候性 LQTS・BrS 疑い例の評価とフォロー

健診コメント	初診時		フォローに関して	
	検査項目	診断	診断に応じたフォローの例（検査項目，間隔）	生活指導・運動制限
LQTS 疑い（QT 間隔延長）	12 誘導心電図（反復して QTc 評価）[*1] 病歴・家族歴[*2]・併用薬（QT 延長作用を有する薬剤）の確認 血液検査（K^+/Mg^{2+}/Ca^{2+} 含む） 運動負荷心電図（最大運動時，回復期 4 分の QTc 間隔） 24 時間ホルター心電図 心エコー図検査 遺伝学的検査（LQTS 疑い例，保険適用）	確診 ［LQTS スコア（Schwartz スコア）≧ 3.5，または，繰り返し QTc（B）≧ 500 ms］	専門医[*4] と連携し，治療方針を決定 ・β 遮断薬内服開始例：診察ベースでフォロー ・β 遮断薬内服開始とならない例：心電図 6 ～ 12 ヵ月ごと（第 2 章先天性 LQTS 参照）	QT 延長作用を有する薬剤を回避（**付表 3**，CredibleMeds[*5] など参照） 電解質異常があれば是正 遺伝型に応じたイベント回避のための生活指導（トリガー：LQT1：水泳，持続的な運動，LQT2：音刺激・驚愕，情動ストレス） 運動制限：一律ではなくリスクに応じた指導（第 2 章先天性 LQTS 参照）
		疑い ［LQTS スコア（Schwartz スコア）1.5 ～ 3 点］	心電図 6 ～ 12 ヵ月ごと （必要時）運動負荷心電図・24 時間ホルター心電図再検査	QT 延長作用を有する薬剤を回避（**付表 3**，CredibleMeds[*5] など参照） 電解質異常があれば是正 運動制限：原則として制限しないが，競技スポーツについては専門医[*4] による評価を要する
		可能性が低い［LQTS スコア（Schwartz スコア）≦ 1 点］	心電図 年 1 回程度（健診ベース）	運動制限：原則として制限しない 症状出現時や QTc 延長の進行が認められる場合には，専門医[*4] による評価を要する
BrS 疑い（ブルガダ型心電図）	12 誘導心電図（反復，V_1 ～ V_3 高位肋間誘導含む） 病歴・家族歴・発熱歴・併用薬確認 血液検査（クレアチンキナーゼ含む） 心エコー図検査 胸部 X 線［正面，側面（漏斗胸の合併など）］ 24 時間ホルター心電図 運動負荷心電図（回復期 ST 上昇） SCB 試験[*3]（非タイプ 1 心電図で突然死・BrS 家族歴を有する例） 遺伝学的検査（BrS 診断例，保険適用外，検査施設に相談）	確診（タイプ 1 心電図）	専門医[*4] と連携し，治療方針を決定 ・治療開始例：診察ベースでフォロー ・治療開始とならない例：心電図 6 ～ 12 ヵ月ごと（第 3 章 BrS 参照）	増悪させる可能性のある薬剤を回避（付表 4，BrugadaDrugs.org[*6] など参照） 発熱時すみやかに解熱 アルコールの過剰摂取を避ける 運動制限：原則として制限しない
		疑い［非タイプ 1 心電図（タイプ 2, 3）］	心電図 年 1 回程度（健診ベース） 突然死・BrS 家族歴を有する例：心電図 年 1 回	

[*1] 小児では心拍数が高いため，心拍数＞ 90/分（目安）では Bazett 補正（QTcB）ではなく Fridericia 補正（QTcF）を用いる．
[*2] 家族歴は，家系図を作成する（できれば 3 親等まで）．
[*3] Na チャネル遮断薬負荷試験，できるだけ入院で行う．
[*4] 遺伝性不整脈に関する診療経験が豊富な医師．
[*5] https://crediblemeds.org/
[*6] https://www.brugadadrugs.org/

付表 3　LQTS で避けるべき薬剤

抗菌薬・抗真菌薬
マクロライド系抗菌薬（クラリスロマイシン[*1]，エリスロマイシン[*1]，アジスロマイシン[*1]，ロキシスロマイシン[*1] など）
ニューキノロン系抗菌薬（モキシフロキサシン[*1]，レボフロキサシン[*1]，シプロフロキサシン[*1]，スパルフロキサシン[*1] など）
ST 合剤[*2]，アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール[*1]，イトラコナゾール[*3]，ボリコナゾール[*3]，ポサコナゾール[*3]）
抗不整脈薬
Ia 群（キニジン[*1]，ジソピラミド[*1]，プロカインアミド[*1]，シベンゾリン[*1] など）
Ic 群（フレカイニド[*1]，プロパフェノン[*3] など）
III 群（ソタロール[*1]，ニフェカラント[*1]，アミオダロン[*1] など）
その他（ベプリジル[*1]）
向精神薬
抗精神病薬（ハロペリドール[*1]，クロルプロマジン[*1]，スルトプリド[*1]，クエチアピン[*3]，リスペリドン[*3]，ドロペリドール[*1] など）
抗うつ薬［三環系抗うつ薬（アミトリプチリン[*3]，クロミプラミン[*3] など），SSRI/SARI など（エスシタロプラム[*1]，セルトラリン[*3]，トラゾドン[*3] など］
認知症治療薬（ドネペジル[*1]）
消化器系薬
消化管運動促進薬（シサプリド[*1, *4]）
制吐薬（ドンペリドン[*1]，オンダンセトロン[*1] など）
胃酸分泌抑制薬（ファモチジン[*3]）
抗ヒスタミン薬
テルフェナジン[*1, *4]，アステミゾール[*1, *4]，ジフェンヒドラミン[*3]
その他
脂質異常症治療薬（プロブコール[*1]），
抗マラリア薬 / 免疫調整薬（ヒドロキシクロロキン[*1]，クロロキン[*1]），
抗がん剤［三酸化二ヒ素[*1]，一部のチロシンキナーゼ阻害薬（オシメルチニブ[*1]，バンデタニブ[*1] など）］

本記載は代表例であり，CredibleMeds（https://crediblemeds.org/）などの最新情報を参照すること
[*1] QT 延長・TdP リスクが報告されている薬剤
[*2] 高 K^+ 血症などを介して，間接的に不整脈リスクが増大する薬剤
[*3] 条件により QT 延長リスクが増大することが知られている薬剤
[*4] 過去に QT 延長リスクが問題となり，販売中止となった薬剤
（QT 延長リスクは CredibleMeds を参考に整理した）

付表 4　BrS で避けるべき薬剤

I. 投与を避けるべき薬物（禁忌）
抗不整脈薬
フレカイニド，ピルシカイニド，プロカインアミド，プロパフェノン，アジマリン[*1]
向精神薬・抗てんかん薬
アミトリプチリン，クロミプラミン，デシプラミン，ノルトリプチリン，ロキサピン，リチウム，オクスカルバゼピン，トリフルオペラジン
麻酔薬・鎮痛薬
ブピバカイン，プロカイン
その他の薬物・嗜好品
アセチルコリン，アルコール（中毒量），大麻，コカイン，エルゴノビン
II. できれば投与を避けるべき薬物（相対的禁忌）[*2]
抗不整脈薬[*3]
アミオダロン，シベンゾリン，ジソピラミド，リドカイン[*4]，プロプラノロール，ベラパミル
向精神薬・抗てんかん薬
ブプロピオン，カルバマゼピン，クロチアピン，シアメマジン，ドスレピン，ドキセピン，フルオキセチン，フルボキサミン，イミプラミン，ラモトリギン，マプロチリン，パロキセチン，ペルフェナジン，フェニトイン，チオリダジン
麻酔薬・鎮痛薬
ケタミン，トラマドール，プロポフォール[*5]
抗ヒスタミン薬・制吐薬
ジメンヒドリナート，ジフェンヒドラミン，メトクロプラミド
抗コリンエステラーゼ薬
エドロフォニウム
利尿薬・降圧薬
インダパミド
抗ヒスタミン薬（旧世代）
テルフェナジン[*1]，フェキソフェナジン

本記載は代表例であり，ブルガダ症候群における薬剤使用リスクの評価は随時更新されるため，BrugadaDrugs.org（https://www.brugadadrugs.org/）などの最新情報を参照すること．

[*1] わが国ではすでに販売中止．

[*2] 投与が必要な場合は投与後の心電図を適宜記録すること．

[*3] 不整脈専門医の判断で使用することがある．

[*4] 局所麻酔薬としてのリドカインは，低用量アドレナリン含有製剤で局所使用に限る場合には安全に使用できると考えられている．ただし，全身投与や高用量投与は避ける．

[*5] 適切な管理下ではおおむね安全に使用されるが，長期間の持続投与では催不整脈性の可能性がある．

付表 5　遺伝性不整脈に対する薬物治療（内服薬）の処方例

内服薬	対象疾患・推奨クラス	処方例（成人）	処方例（小児）	おもな注意点・有害事象
ナドロール	LQTS：推奨クラス I CPVT：推奨クラス I	0.5 ～ 1 mg/kg/日（分 1） 低用量（1/4 ～ 1/2 量）から開始，忍容性をみながら漸増	0.5 ～ 2 mg/kg/日（分 1），若年成人 30 ～ 60 mg/日（分 1） 低用量（1/4 ～ 1/2 量）から開始，忍容性をみながら漸増	徐脈，倦怠感，易疲労感，低血圧
プロプラノロール	LQTS：推奨クラス I CPVT：推奨クラス I	60 mg/日（分 3）［1 ～ 2 mg/kg/日（分 3）］ 低用量から開始，忍容性をみながら漸増	1 ～ 4 mg/kg/日（分 3 ～ 4），若年成人で 40 ～ 240 mg/日 低用量から開始，忍容性をみながら漸増	徐脈，倦怠感，易疲労感，低血圧
メキシレチン	LQT3：推奨クラス I LQT2：推奨クラス IIa	150 ～ 300 mg/日（分 3）	5 ～ 10 mg/kg/日（分 3）	消化器症状
ベラパミル	LQTS：推奨クラス IIb	120 ～ 240 mg/日（分 3）	3 ～ 6 mg/kg/日（分 3，1 日 240 mg を超えない）	徐脈，低血圧
カリウム製剤	LQTS：推奨クラス IIa	塩化カリウム，L-アスパラギン酸カリウム，グルコン酸カリウム（K 4.0 mEq/L 以上を目標に補正）	L-アスパラギン酸カリウム 5 ～ 15 mg/kg/日（分 2 ～ 3），塩化カリウム 75 ～ 125 mg/kg/日（分 3）	高 K^+ 血症
フレカイニド	CPVT：推奨クラス IIa ATS：推奨クラス IIa	100 ～ 200 mg/日（分 2）	生後 6 ヵ月以上 50 ～ 100 mg/m^2/日（分 2 ～ 3） 生後 6 ヵ月未満　50 mg/m^2/日（分 2 ～ 3，ただし 1 日最高用量は 200 mg/m^2）	伝導障害
キニジン	BrS：推奨クラス IIa ～ IIb ERS：推奨クラス IIa SQTS：推奨クラス IIb	200 ～ 600 mg/日（分 2 ～ 3） 少量より開始，心電図，肝機能をフォロー	20 ～ 60 mg/kg/日（分 3）	消化器症状，肝機能障害，QT 延長
ベプリジル	BrS：推奨クラス IIb ERS：推奨クラス IIb	50 ～ 150 mg/日（分 2） QT 延長，TdP に注意して少量から調整	1 ～ 2 mg/kg/日（分 2）	QT 延長，徐脈，TdP
シロスタゾール	BrS：推奨クラス IIb ERS：推奨クラス IIb	100 ～ 200 mg/日（分 2）	小児量の記載はないため，ハルナック換算表などを参考に計算する	動悸，頻脈，頭痛

LQTS，CPVT においては，非選択性 β 遮断薬である，ナドロール，プロプラノロールが第一選択．各疾患とも最初に突然死リスク評価を行い ICD 適応を検討することが重要である．

付表 6　LQTS, CPVT, BrS の急性期治療

	治療（薬剤など）	用法・用量・補記	投与経路	作用	コメント
LQTS TdP 時の急性期治療	硫酸マグネシウム	30 ～ 40 mg/kg（2 g/50 kg）を 5 ～ 10 分で静注，3 ～ 20 mg/ 分で持続点滴	静脈	再分極過程の安定化	優先的に投与
	一時的ペーシング	心拍数 90 ～ 110/ 分を目標	—	徐脈による QT 延長を改善	徐脈時
	プロプラノロール	0.01 ～ 0.02 mg/kg を緩徐に静注，その後 0.5 ～ 3 μg/kg/ 分で持続点滴	静脈	β 遮断作用	
	ランジオロール	1 ～ 10 μg/kg/分持続静注	静脈	β 遮断作用	
	リドカイン	1 ～ 1.5 mg/kg 静注， その後 1 ～ 4 mg/ 分で持続点滴	静脈	Na チャネル遮断作用	効果は患者による（とくに LQT3）
	ベラパミル	5 ～ 10 mg を緩徐静注， その後 2 ～ 10 mg/ 時で持続点滴	静脈	Ca チャネル遮断作用	効果は患者による
	カリウム製剤	K^+≧ 4.5 を目標に補正 （投与速度：末梢静脈 10 mEq/ 時，中心静脈 20 mEq/ 時を超えない）	静脈	低 K^+血症改善	低 K^+血症時
CPVT VT/VF ストーム時の急性期治療	上記，硫酸マグネシウム，プロプラノロール，ランジオロールの投与		静脈		
	フレカイニド	1 ～ 2 mg/kg を 10 分で緩徐に静注	静脈	RyR2 安定化作用	
BrS VT/VF ストーム時の急性期治療	イソプロテレノール	1 ～ 2 μg をボーラス投与後 0.15 μg /分または 0.003 ～ 0.006 μg/kg/分	静脈	β 刺激作用，I_{CaL} を増加	

付表 7　2026 年改訂版 遺伝性不整脈の診療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
（2023 年 1 月 1 日～ 2025 年 12 月 31 日）

	個人 COI									申告者の一親等内の親族等 COI			組織 COI	
氏名	役員，顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学（奨励）寄附金	寄附講座	その他	役員	株保有	特許使用	研究費	奨学（奨励）寄付金
班長： 牧山 武				サノフィ アストラゼネカ										
班員： 池田 隆徳				第一三共 ファイザー										
班員： 草野 研吾				日本メドトロニック 第一三共 アボットメディカルジャパン ジョンソン・エンド・ジョンソン Anumana,Inc.		日本メドトロニック バイオトロニックジャパン JSR 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 GE Precision Healthcare, LLC ブルーインダストリーズ	Q'sfix							
班員： 笹野 哲郎				第一三共 日本メドトロニック ヤンセンファーマ		TDK ソニー トヨタ自動車 フクダ電子								
班員： 志賀 剛				ブリストル・マイヤーズスクイブ 第一三共 アストラゼネカトーアエイヨー		小野薬品工業								
班員： 清水 渉				第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム ジョンソン・エンド・ジョンソン 旭化成ゾールメディカル										
班員： 髙木 雅彦				日本ライフライン 日本メドトロニック 第一三共 バイオトロニックジャパン			アボットジャパン 日本ライフライン							
班員： 髙橋 尚彦				ファイザー 第一三共 日本メドトロニック ノバルティスファーマ 大塚製薬										
班員： 中野 由紀子				第一三共 日本メドトロニック			バイオトロニックジャパン アボットメディカルジャパン 中国電力 日本ライフライン							
班員： 森田 宏								日本メドトロニック						
協力員： 相澤 卓範							持田記念医学薬学振興財団 福田記念医療技術振興財団							

	個人 COI									申告者の一親等内の親族等 COI			組織 COI	
氏名	役員，顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学（奨励）寄附金	寄附講座	その他	役員	株保有	特許使用	研究費	奨学（奨励）寄付金
協力員：鎌倉 令				ジョンソン・エンド・ジョンソン										
協力員：川治 徹真				日本メドトロニック										
協力員：永瀬 聡								日本メドトロニック						
協力員：西村 基	エスアールエル													
協力員：村田 広茂				ファイザー										
協力員：山形 研一郎				日本メドトロニック バイオトロニックジャパン										
外部評価委員：今井 靖				第一三共										
外部評価委員：北岡 裕章				アストラゼネカ ファイザー ブリストル・マイヤーズスクイブ Alnylam Japan アレクシオンファーマ バイエル薬品										

※法人表記は略

※以下の構成員については申告事項無し

班員：相庭 武司
班員：大野 聖子
班員：加藤 浩一
班員：鈴木 博
班員：中島 忠
班員：林 研至
班員：松山 高明
班員：吉田 葉子
協力員：青木 寿明
協力員：伊藤 薫
協力員：伊藤 英樹
協力員：今村 知彦
協力員：小澤 淳一
協力員：柏 麻美
協力員：加藤 愛章
協力員：園田 桂子
協力員：二宮 由美子
協力員：長谷川 奏恵
協力員：福山 恵
協力員：村越 伸行
協力員：連 翔太
協力員：芳本 潤
外部評価委員：住友 直方
外部評価委員：時田 直昌
外部評価委員：堀江 稔
外部評価委員：吉永 正夫

※本ガイドライン作成に掛かるすべての費用は日本循環器学会が負担しており，民間企業からの資金提供は受けていない．

文献

1. 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）.
2. 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
3. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; 43: 3997-4126. PMID: 36017572
4. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1761-1767. PMID: 19841298
5. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ J* 2014; 78: 2827-2833. PMID: 25274057
6. Postema PG. About Brugada syndrome and its prevalence. *Europace* 2012; 14: 925-928. PMID: 22417721
7. 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
8. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 765-770. PMID: 11527630
9. Furuhashi M, Uno K, Tsuchihashi K, et al. Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population. *Heart* 2001; 86: 161-166. PMID: 11454832
10. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51: 213-228. PMID: 19026856
11. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J* 2018; 39: 508-579. PMID: 29190377
12. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res* 2015; 116: 1887-1906. PMID: 26044246
13. Otsuki S, Aiba T, Tahara Y, et al. Japanese Circulation Society With Resuscitation Science Study (JCS-ReSS) Group. Intra-day change in occurrence of out-of-hospital ventricular fibrillation in Japan: The JCS-ReSS study. *Int J Cardiol* 2020; 318: 54-60. PMID: 32569698
14. 北田実男, 中島節子, 小川實. 大阪府における若年者突然死の実態. 日本小児循環器学会雑 1999; 15: 654-661.
15. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2016; 374: 2441-2452. PMID: 27332903
16. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 240-246. PMID: 17222736
17. Semsarian C, Ingles J. Molecular autopsy in victims of inherited arrhythmias. *J Arrhythm* 2016; 32: 359-365. PMID: 27761159
18. Otagiri T, Kijima K, Osawa M, et al. Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 2008; 64: 482-487. PMID: 18596570
19. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, et al. Postmortem genetic analysis of sudden unexplained death syndrome under 50 years of age: A next-generation sequencing study. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1544-1551. PMID: 27005929
20. Oshima Y, Yamamoto T, Ishikawa T, et al. Postmortem genetic analysis of sudden unexpected death in infancy: neonatal genetic screening may enable the prevention of sudden infant death. *J Hum Genet* 2017; 62: 989-995. PMID: 28747690
21. Miura A, Yamamoto T, Funayama K, et al. Postmortem Identification of Genetic Variations Associated with Sudden Unexpected Death in Young People. *Int Heart J* 2024; 65: 55-62. PMID: 38296580
22. Turkowski KL, Dotzler SM, Tester DJ, et al. Corrected QT Interval-Polygenic Risk Score and Its Contribution to Type 1, Type 2, and Type 3 Long-QT Syndrome in Probands and Genotype-Positive Family Members. *Circ Genom Precis Med* 2020; 13: e002922. PMID: 32469608
23. Tadros R, Tan HL, et al. ESCAPE-NET Investigators. Predicting cardiac electrical response to sodium-channel blockade and Brugada syndrome using polygenic risk scores. *Eur Heart J* 2019; 40: 3097-3107. PMID: 31504448
24. Baudic M, Murata H, Bosada FM, et al. TAD boundary deletion causes *PITX2*-related cardiac electrical and structural defects. *Nat Commun* 2024; 15: 3380. PMID: 38643172
25. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, et al. Fibrosis, Connexin-43, and Conduction Abnormalities in the Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1976-1986. PMID: 26516000
26. Antzelevitch C, Yan GX. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1852-1866. PMID: 25869754
27. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 112: 3680-3687. PMID: 16344400
28. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. ESC Scientific Document Group . 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39: 1883-1948. PMID: 29562304
29. 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本小児循環器学会. 2024年改訂版 心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Imai.pdf
30. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, 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 Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* 2022; 24: 1307-1367. PMID: 35373836
31. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, et al. ACMG Secondary Findings Working Group. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023; 25: 100866. PMID: 37347242
32. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 2024年 JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈治療. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Iwasaki.pdf
33. 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
34. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation* 1985; 71: 17-21. PMID: 2856865
35. Schwartz PJ. 1970-2020: 50 years of research on the long QT syndrome-from almost zero knowledge to precision medicine. *Eur Heart J* 2021; 42: 1063-1072. PMID: 33057695
36. Aiba T, Ohno S, Takegami M, et al. Clinical Impact of Genetic Testing for Long QT Syndrome - Evidence From a Nationwide LQTS Registry in Japan. *Circ J* 2025; 89: 835-844. PMID: 40159220
37. Imai Y, Kusano K, Aiba T, et al. Japanese Circulation Society, Japanese College of Cardiology, Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Joint Working Group. JCS/JCC/JSPCCS 2024 Guideline on Genetic Testing and Counseling in Cardiovascular Disease. *Circ J* 2024; 88: 2022-2099. PMID: 39343605
38. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-533. PMID: 9927399
39. 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
40. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al. Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 932-938. PMID: 24036083
41. Hayashi K, Fujino N, Uchiyama K, et al. Long QT syndrome and associated gene mutation carriers in Japanese children: results from ECG screening examinations. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117: 415-424. PMID: 19371231
42. Shimamoto K, Dagradi F, Ohno S, et al. Clinical Features, Long-

Term Prognosis, and Clinical Management of Genotype-Negative Long QT Syndrome Patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2024; 10: 2584-2596. PMID: 39387742
43. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97: 2237-2244. PMID: 9631873
44. Splawski I, Timothy KW, Decher N, et al. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 8089-8096. PMID: 15863612
45. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 10-17. PMID: 19996378
46. Fukuyama M, Horie M, Kato K, et al. Calmodulinopathy in Japanese Children - Their Cardiac Phenotypes Are Severe and Show Early Onset in Fetal Life and Infancy. *Circ J* 2023; 87: 1828-1835. PMID: 37380439
47. Crotti L, Spazzolini C, Nyegaard M, et al. Clinical presentation of calmodulin mutations: the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J* 2023; 44: 3357-3370. PMID: 37528649
48. Goldenberg I, Moss AJ, Bradley J, et al. Long-QT syndrome after age 40. *Circulation* 2008; 117: 2192-2201. PMID: 18427134
49. Tomidokoro D, Nakamura T, Oka S, et al. Yield of Genetic Testing for Long-QT Syndrome in Elderly Patients With Torsades de Pointes. *Circ Genom Precis Med* 2024; 17: e004671. PMID: 39469765
50. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA* 2006; 296: 1249-1254. PMID: 16968849
51. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2008; 117: 2184-2191. PMID: 18427136
52. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 960-965. PMID: 9753711
53. Kutyifa V, Daimee UA, McNitt S, et al. Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018; 23: e12537. PMID: 29504689
54. Liu JF, Jons C, Moss AJ, et al. International Long QT Syndrome Registry. Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 941-950. PMID: 21329841
55. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, et al. Pediatric Cohort With Long QT Syndrome – *KCNH2* Mutation Carriers Present Late Onset But Severe Symptoms. *Circ J* 2016; 80: 696-702. PMID: 26823142
56. Odening KE, Koren G. How do sex hormones modify arrhythmogenesis in long QT syndrome? Sex hormone effects on arrhythmogenic substrate and triggered activity. *Heart Rhythm* 2014; 11: 2107-2115. PMID: 24954242
57. Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, et al. Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 607-613. PMID: 16784426
58. Bjelic M, Zareba W, Peterson DR, et al. Sex hormones and repolarization dynamics during the menstrual cycle in women with congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1532-1540. PMID: 35525425
59. Gutierrez G, Wamboldt R, Baranchuk A. The Impact of Testosterone on the QT Interval: A Systematic Review. *Curr Probl Cardiol* 2022; 47: 100882. PMID: 34103195
60. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, et al. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation* 2005; 112: 1701-1710. PMID: 16157773
61. Rautaharju PM, Mason JW, Akiyama T. New age- and sex-specific criteria for QT prolongation based on rate correction formulas that minimize bias at the upper normal limits. *Int J Cardiol* 2014; 174: 535-540. PMID: 24825030
62. Salem JE, Yang T, Moslehi JJ, et al. Androgenic Effects on Ventricular Repolarization: A Translational Study From the International Pharmacovigilance Database to iPSC-Cardiomyocytes. *Circulation* 2019; 140: 1070-1080. PMID: 31378084
63. Hasegawa K, Ito H, Kaseno K, et al. Impact of Medical Castration on Malignant Arrhythmias in Patients With Prostate Cancer. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e017267. PMID: 33599136
64. Grandinetti A, Seifried S, Mor J, et al. Prevalence and risk factors for prolonged QTc in a multiethnic cohort in rural Hawaii. *Clin Biochem* 2005; 38: 116-122. PMID: 15642272
65. Itoh H, Dochi K, Shimizu W, et al. A Common Mutation of Long QT Syndrome Type 1 in Japan. *Circ J* 2015; 79: 2026-2030. PMID: 26118460
66. Takahashi K, Shimizu W, Miyake A, et al. High prevalence of the *SCN5A* E1784K mutation in school children with long QT syndrome living on the Okinawa islands. *Circ J* 2014; 78: 1974-1979. PMID: 24871449
67. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation* 2020; 142: 324-338. PMID: 32429735
68. Rosenberg MA, Lubitz SA, Lin H, et al. Validation of Polygenic Scores for QT Interval in Clinical Populations. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10: e001724. PMID: 28986454
69. Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: *KVLQT1* mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23. PMID: 8528244
70. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803. PMID: 7889573
71. Wang Q, Shen J, Splawski I, et al. *SCN5A* mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805-811. PMID: 7889574
72. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation* 2020; 141: 418-428. PMID: 31983240
73. Landstrom AP, Fernandez E, Rosenfeld JA, et al. Amino acid-level signal-to-noise analysis of incidentally identified variants in genes associated with long QT syndrome during pediatric whole exome sequencing reflects background genetic noise. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1042-1050. PMID: 29501670
74. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, 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 Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *J Arrhythm* 2022; 38: 491-553. PMID: 35936045
75. Aiba T. Recent understanding of clinical sequencing and gene-based risk stratification in inherited primary arrhythmia syndrome. *J Cardiol* 2019; 73: 335-342. PMID: 30910390
76. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, et al. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. *J Hum Genet* 2020; 65: 1083-1091. PMID: 32681117
77. Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of sudden cardiac death. *Circ Res* 2015; 116: 1919-1936. PMID: 26044248
78. Nishio Y, Makiyama T, Itoh H, et al. D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 812-819. PMID: 19695459
79. Tomás M, Napolitano C, De Giuli L, et al. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2745-2752. PMID: 20538168
80. Schwartz PJ, Crotti L, George AL Jr. Modifier genes for sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2018; 39: 3925-3931. PMID: 30215713
81. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136-1144. PMID: 1884444
82. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, et al. Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 453-462. PMID: 28728690
83. 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 KCNQ1 gene. *Circulation* 2007; 115: 2481-2489. PMID: 17470695
84. 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
85. 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
86. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, et al. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation* 2003; 107: 838-844. PMID: 12591753
87. Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 1: 276-283. PMID: 15851169

88. Shalaby FY, Levesque PC, Yang WP, et al. Dominant-negative KvLQT1 mutations underlie the LQT1 form of long QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 1733-1736. PMID: 9323054
89. 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
90. Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al. International Long QT Syndrome Registry. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 103-109. PMID: 12849668
91. Nakajima T, Furukawa T, Tanaka T, et al. Novel mechanism of HERG current suppression in LQT2: shift in voltage dependence of HERG inactivation. *Circ Res* 1998; 83: 415-422. PMID: 9721698
92. Wilde AA, Jongbloed RJ, Doevendans PA, et al. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related ($LQTS_2$) patients from KVLQT1-related patients ($LQTS_1$). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 327-332. PMID: 9973011
93. Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1092-1098. PMID: 17349890
94. 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
95. Amin AS, Herfst LJ, Delisle BP, et al. Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118: 2552-2561. PMID: 18551196
96. Nakajima T, Kaneko Y, Kurabayashi M. Unveiling specific triggers and precipitating factors for fatal cardiac events in inherited arrhythmia syndromes. *Circ J* 2015; 79: 1185-1192. PMID: 25925977
97. Usuda K, Hayashi K, Nakajima T, et al. Mechanisms of fever-induced QT prolongation and torsades de pointes in patients with *KCNH2* mutation. *Europace* 2023; 25: euad161. PMID: 37386841
98. Haugaa KH, Vestervik TT, Andersson S, et al. Abnormal electroencephalograms in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1877-1883. PMID: 24080067
99. Anderson JH, Bos JM, Cascino GD, et al. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2014; 11: 53-57. PMID: 24103226
100. Makita N, Shirai N, Nagashima M, et al. A de novo missense mutation of human cardiac Na+ channel exhibiting novel molecular mechanisms of long QT syndrome. *FEBS Lett* 1998; 423: 5-9. PMID: 9506831
101. Makita N, Behr E, Shimizu W, et al. The E1784K mutation in *SCN5A* is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest* 2008; 118: 2219-2229. PMID: 18451998
102. Mazzanti A, Guz D, Trancuccio A, et al. Natural History and Risk Stratification in Andersen-Tawil Syndrome Type 1. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1772-1784. PMID: 32299589
103. Kimura H, Zhou J, Kawamura M, et al. Phenotype variability in patients carrying *KCNJ2* mutations. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 344-353. PMID: 22589293
104. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; 105: 511-519. PMID: 11371347
105. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. $Ca_V1.2$ calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19-31. PMID: 15454078
106. Boczek NJ, Best JM, Tester DJ, et al. Exome sequencing and systems biology converge to identify novel mutations in the L-type calcium channel, *CACNA1C*, linked to autosomal dominant long QT syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6: 279-289. PMID: 23677916
107. Nakajima T, Kawabata-Iwakawa R, Tamura S, et al. Novel *CACNA1C* R511Q mutation, located in domain I-II linker, causes non-syndromic type-8 long QT syndrome. *PLoS One* 2022; 17: e0271796. PMID: 35862440
108. Fukuyama M, Wang Q, Kato K, et al. Long QT syndrome type 8: novel *CACNA1C* mutations causing QT prolongation and variant phenotypes. *Europace* 2014; 16: 1828-1837. PMID: 24728418
109. Hussey JW, Limpitikul WB, Dick IE. Calmodulin Mutations in Human Disease. *Channels (Austin)* 2023; 17: 2165278. PMID: 36629534
110. Limpitikul WB, Dick IE, Joshi-Mukherjee R, et al. Calmodulin mutations associated with long QT syndrome prevent inactivation of cardiac L-type Ca^{2+} currents and promote proarrhythmic behavior in ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 74: 115-124. PMID: 24816216
111. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, et al. Allele-specific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT syndrome with a *CALM2* mutation. *Hum Mol Genet* 2017; 26: 1670-1677. PMID: 28335032
112. McCormick L, Wadmore K, Milburn A, et al. Long QT syndrome-associated calmodulin variants disrupt the activity of the slowly activating delayed rectifier potassium channel. *J Physiol* 2023; 601: 3739-3764. PMID: 37428651
113. Nyegaard M, Overgaard MT, Søndergaard MT, et al. Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 703-712. PMID: 23040497
114. Crotti L, Johnson CN, Graf E, et al. Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation* 2013; 127: 1009-1017. PMID: 23388215
115. Makita N, Yagihara N, Crotti L, et al. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7: 466-474. PMID: 24917665
116. Marsman RF, Barc J, Beekman L, et al. A mutation in CALM1 encoding calmodulin in familial idiopathic ventricular fibrillation in childhood and adolescence. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 259-266. PMID: 24076290
117. Reed GJ, Boczek NJ, Etheridge SP, et al. *CALM3* mutation associated with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2015; 12: 419-422. PMID: 25460178
118. Kato K, Isbell HM, Fressart V, et al. Novel *CALM3* Variant Causing Calmodulinopathy With Variable Expressivity in a 4-Generation Family. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022; 15: e010572. PMID: 35225649
119. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, et al. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: a Japanese multicenter study. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1411-1418. PMID: 20541041
120. Nagata Y, Watanabe R, Eichhorn C, et al. Targeted deep sequencing analyses of long QT syndrome in a Japanese population. *PLoS One* 2022; 17: e0277242. PMID: 36480497
121. Hirose S, Murayama T, Tetsuo N, et al. Loss-of-function mutations in cardiac ryanodine receptor channel cause various types of arrhythmias including long QT syndrome. *Europace* 2022; 24: 497-510. PMID: 34661651
122. Taniguchi Y, Miyazaki A, Sakaguchi H, et al. Prominent QTc prolongation in a patient with a rare variant in the cardiac ryanodine receptor gene. *Heart Vessels* 2017; 32: 229-233. PMID: 27401738
123. Hasegawa H, Tamura S, Nakajima T, et al. Diverse Phenotypic Manifestations in a Family with a Novel *RYR2* E4107A Variant. *Int Heart J* 2024; 65: 580-585. PMID: 38825499
124. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 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. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Takase.pdf
125. Schwartz PJ, Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 2011; 124: 2181-2184. PMID: 22083145
126. 日本循環器学会, 日本小児循環器学会. 2025 年 JCS/JSPCCS ガイドライン フォーカスアップデート版 学校心臓検診. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Iwamoto.pdf
127. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, et al. Determination and Interpretation of the QT Interval. *Circulation* 2018; 138: 2345-2358. PMID: 30571576
128. Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10: 287-294. PMID: 24827793
129. Alqarawi W, Allwaim M. Prevalence and predictors of false positive QTc prolongation by the automated measurement. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11: 1465264. PMID: 39450233
130. Yoshinaga M, Ninomiya Y, Tanaka Y, et al. Holter Electrocardiographic Approach to Predicting Outcomes of Pediatric Patients With Long QT Syndrome. *Circ J* 2024; 88: 1176-1184. PMID: 38044147
131. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for T-wave alternans under long-QT conditions. *Circulation* 1999; 99: 1499-1507. PMID: 10086976
132. Vincent GM. The heart rate of Romano-Ward syndrome patients. *Am Heart J* 1986; 112: 61-64. PMID: 3728288
133. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, et al. High Prevalence of Late-Appearing T-Wave in Patients With Long QT Syndrome Type 8. *Circ J* 2020; 84: 559-568. PMID: 32161207
134. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, et al. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J* 2001; 22: 702-711. PMID: 11286528
135. 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
136. Abrahams T, Davies B, Laksman Z, et al. Provocation testing in congenital long QT syndrome: A practical guide. *Heart Rhythm* 2023; 20: 1570-1582. PMID: 37481219
137. Yang Y, Lv TT, Li SY, et al. Utility of Provocative Testing in the Diagnosis and Genotyping of Congenital Long QT Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e025246. PMID: 35861842
138. Page A, Aktas MK, Soyata T, et al. "QT clock" to improve detection of QT prolongation in long QT syndrome patients. *Heart Rhythm* 2016; 13: 190-198. PMID: 26334569
139. Yodogawa K, Aiba T, Sumitomo N, et al. Differential diagnosis between LQT1 and LQT2 by QT/RR relationships using 24-hour Holter monitoring: A multicenter cross-sectional study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021; 26: e12878. PMID: 34245193
140. Avari Silva JN, Bromberg BI, Emge FK, et al. Implantable Loop Recorder Monitoring for Refining Management of Children With Inherited Arrhythmia Syndromes. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003632. PMID: 27231019
141. Nakayama H, Aiba T, Miyazaki Y, et al. Implantable loop recorder uncovered torsades de pointes in long-QT syndrome type 1 with multi cause of syncope. *J Cardiol Cases* 2024; 29: 214-217. PMID: 39100517
142. Behr ER, Winkel BG, Ensam B, et al. The diagnostic role of pharmacological provocation testing in cardiac electrophysiology: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC, the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, the Association of European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), the Paediatric & Congenital Electrophysiology Society (PACES), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2025; 27: euaf067. PMID: 40165484
143. Vink AS, Hermans BJM, Hooglugt JQ, et al. Diagnostic Accuracy of the Standing Test in Adults Suspected for Congenital Long-QT Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e026419. PMID: 37421262
144. Yoshinaga M, Kamimura J, Fukushige T, et al. Face immersion in cold water induces prolongation of the QT interval and T-wave changes in children with nonfamilial long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1494-1497. PMID: 10335770
145. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 329-337. PMID: 17239714
146. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1663-1671. PMID: 29650123
147. Yang J, Luo J, Li K, et al. T-Wave Alternans Measured by 24-Hour Ambulatory Recordings Rather Than Exercise Stress Tests as a Risk Stratification Marker in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e033619. PMID: 38979841
148. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, et al. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1541-1546. PMID: 8195511
149. Cruz Filho FE, Maia IG, Fagundes ML, et al. Electrical behavior of T-wave polarity alternans in patients with congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 167-173. PMID: 10898429
150. 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
151. Bjelic M, Goldenberg I, Younis A, et al. Risk Prediction in Male Adolescents With Congenital Long QT Syndrome: Implications for Sex-Specific Risk Stratification in Potassium Channel-Mediated Long QT Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e028902. PMID: 38240206
152. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 101: 616-623. PMID: 10673253
153. Spazzolini C, Mullally J, Moss AJ, et al. Clinical implications for patients with long QT syndrome who experience a cardiac event during infancy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 832-837. PMID: 19695463
154. Jons C, Moss AJ, Goldenberg I, et al. Risk of fatal arrhythmic events in long QT syndrome patients after syncope. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 783-788. PMID: 20170817
155. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292: 1341-1344. PMID: 15367556
156. Shimizu W, Horie M, Ohno S, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 117-125. PMID: 15234419
157. Schwartz PJ, Moreno C, Kotta MC, et al. Mutation location and I_{Ks} regulation in the arrhythmic risk of long QT syndrome type 1: the importance of the KCNQ1 S6 region. *Eur Heart J* 2021; 42: 4743-4755. PMID: 34505893
158. Kashiwa A, Itoh H, Makiyama T, et al. Clinical characterization of type 1 long QT syndrome caused by C-terminus Kv7.1 variants. *Heart Rhythm* 2024; 21: 1113-1120. PMID: 38367891
159. Aizawa T, Wada Y, Hasegawa K, et al. Non-missense variants of *KCNH2* show better outcomes in type 2 long QT syndrome. *Europace* 2023; 25: 1491-1499. PMID: 36861347
160. Blich M, Khoury A, Suleiman M, et al. Specific Therapy Based on the Genotype in a Malignant Form of Long QT3, Carrying the V411M Mutation. *Int Heart J* 2019; 60: 979-982. PMID: 31257342
161. Yokoyama Y, Aiba T, Ueda N, et al. Subcutaneous and transvenous implantable cardioverter defibrillator in high-risk long-QT syndrome type 3 associated with Val411Met mutation in SCN5A. *J Cardiol Cases* 2020; 22: 238-241. PMID: 33133318
162. Liu JF, Moss AJ, Jons C, et al. Mutation-specific risk in two genetic forms of type 3 long QT syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105: 210-213. PMID: 20102920
163. Delannoy E, Sacher F, Maury P, et al. Cardiac characteristics and long-term outcome in Andersen-Tawil syndrome patients related to *KCNJ2* mutation. *Europace* 2013; 15: 1805-1811. PMID: 23867365
164. Kato K, Higo Y, Aizawa T, et al. Long-Term Arrhythmic Outcomes of KCNJ2 Variant Carriers in Japan. *Circ Genom Precis Med* 2025; 18: e005188. PMID: 41025222
165. Mazzanti A, Trancuccio A, Kukavica D, et al. Independent validation and clinical implications of the risk prediction model for long QT syndrome (1-2-3-LQTS-Risk). *Europace* 2022; 24: 614-619. PMID: 34505884
166. University of Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri. 1-2-3 LQTS Risk calculator. https://1-2-3-lqt.unipv.it/
167. Schwartz PJ, Spazzolini C, Priori SG, et al. Who are the long-QT syndrome patients who receive an implantable cardioverter-defibrillator and what happens to them?: data from the European Long-QT Syndrome Implantable Cardioverter-Defibrillator (LQTS ICD) Registry. *Circulation* 2010; 122: 1272-1282. PMID: 20837891
168. Dusi V, Dagradi F, Spazzolini C, et al. Long QT syndrome: importance of reassessing arrhythmic risk after treatment initiation. *Eur Heart J* 2024; 45: 2647-2656. PMID: 38751064
169. Kitajima R, Aiba T, Kamakura T, et al. Landiolol suppression of electrical storm of torsades de pointes in patients with congenital long-QT syndrome type 2 and myocardial ischemia. *J Arrhythm* 2017; 33: 501-504. PMID: 29021858
170. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, et al. Effects of verapamil and propranolol on early afterdepolarizations and ventricular arrhythmias induced by epinephrine in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1299-1309. PMID: 7594047
171. Tobert KE, Bos JM, Garmany R, et al. Return-to-Play for Athletes With Long QT Syndrome or Genetic Heart Diseases Predisposing to Sudden Death. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 594-604. PMID: 34330632
172. Martinez KA, Bos JM, Baggish AL, et al. Return-to-Play for Elite Athletes With Genetic Heart Diseases Predisposing to Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 661-670. PMID: 37587576
173. Lampert R, Day S, Ainsworth B, et al. Vigorous Exercise in Patients With Congenital Long QT Syndrome: Results of the Prospective, Observational, Multinational LIVE-LQTS Study. *Circulation* 2024; 150: 516-530. PMID: 39051104
174. Lampert R, Chung EH, Ackerman MJ, et al. 2024 HRS expert consensus statement on arrhythmias in the athlete: Evaluation, treatment, and return to play. *Heart Rhythm* 2024; 21: e151-e252. PMID: 38763377
175. Younis A, Bos JM, Zareba W, et al. Association Between Syncope Trigger Type and Risk of Subsequent Life-Threatening Events in Patients With Long QT Syndrome. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 775-783. PMID: 37436769
176. Hermida A, Gourraud JB, Denjoy I, et al. Type 3 long QT syndrome: Is the effectiveness of treatment with beta-blockers population-specific? *Heart Rhythm* 2024; 21: 313-320. PMID: 37956775
177. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll*

Cardiol 2012; 60: 2092-2099. PMID: 23083782
178. 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
179. Joglar JA, Kapa S, Saarel EV, et al. 2023 HRS expert consensus statement on the management of arrhythmias during pregnancy. *Heart Rhythm* 2023; 20: e175-e264. PMID: 37211147
180. Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, et al. Pronounced Shortening of QT Interval With Mexiletine Infusion Test in Patients With Type 3 Congenital Long QT Syndrome. *Circ J* 2016; 80: 340-345. PMID: 26632536
181. Ruan Y, Liu N, Bloise R, et al. Gating properties of *SCN5A* mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation* 2007; 116: 1137-1144. PMID: 17698727
182. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1053-1058. PMID: 26940925
183. Crotti L, Neves R, Dagradi F, et al. Therapeutic Efficacy of Mexiletine for Long QT Syndrome Type 2: Evidence From Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes, Transgenic Rabbits, and Patients. *Circulation* 2024; 150: 531-543. PMID: 38939955
184. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, et al. Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 300-307. PMID: 15653031
185. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996; 94: 1018-1022. PMID: 8790040
186. Etheridge SP, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, et al. A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1777-1782. PMID: 14642687
187. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, et al. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm* 2015; 12: 596-603. PMID: 25496985
188. Kannankeril PJ, Roden DM, Fish FA. Suppression of bidirectional ventricular tachycardia and unmasking of prolonged QT interval with verapamil in Andersen's syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 119. PMID: 15028088
189. Erdogan O, Aksoy A, Turgut N, et al. Oral verapamil effectively suppressed complex ventricular arrhythmias and unmasked U waves in a patient with Andersen-Tawil syndrome. *J Electrocardiol* 2008; 41: 325-328. PMID: 18353348
190. Sumitomo N, Shimizu W, Taniguchi K, et al. Calcium channel blocker and adenosine triphosphate terminate bidirectional ventricular tachycardia in a patient with Andersen-Tawil syndrome. *Heart Rhythm* 2008; 5: 498-499. PMID: 18313615
191. Jacobs A, Knight BP, McDonald KT, et al. Verapamil decreases ventricular tachyarrhythmias in a patient with Timothy syndrome (LQT8). *Heart Rhythm* 2006; 3: 967-970. PMID: 16876748
192. Lambiase PD, Eckardt L, Theuns DA, et al. Evaluation of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator performance in patients with ion channelopathies from the EFFORTLESS cohort and comparison with a meta-analysis of transvenous ICD outcomes. *Heart Rhythm O*^{2} 2020; 1: 326-335. PMID: 34113890
193. Mori H, Sumitomo N, Tsutsui K, et al. Efficacy of SubcutAneous implantable cardioVErter-defibrillators in ≤18 year-old CHILDREN: SAVE-CHILDREN registry. *Int J Cardiol* 2023; 371: 204-210. PMID: 36087632
194. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, et al. Long-term follow-up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. *Circulation* 1999; 100: 2431-2436. PMID: 10595956
195. Keegan R, Onetto L, Gregorietti F, et al. Catheter ablation of frequent monomorphic ventricular arrhythmias in Andersen-Tawil syndrome: case report and focused literature review. *J Interv Card Electrophysiol* 2023; 66: 729-736. PMID: 34665385
196. Schunk PC, Ruttan T. Pediatric Syncope: High-Risk Conditions and Reasonable Approach. *Emerg Med Clin North Am* 2018; 36: 305-321. PMID: 29622324
197. Miyake CY, Motonaga KS, Fischer-Colbrie ME, et al. Risk of cardiac disease and observations on lack of potential predictors by clinical history among children presenting for cardiac evaluation of mid-exertional syncope. *Cardiol Young* 2016; 26: 894-900. PMID: 26277987
198. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML, et al. Unexplained drownings and the cardiac channelopathies: a molecular autopsy series. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 941-947. PMID: 21964171
199. Sumitomo N, Baba R, Doi S, et al. Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of Joint Working. Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016) - Digest Version. *Circ J* 2018; 82: 2385-2444. PMID: 30101812
200. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. *Eur Heart J* 2016; 37: 2490-2497. PMID: 27026747
201. Fukuyama M, Horie M, Aoki H, et al. School-based routine screenings of electrocardiograms for the diagnosis of long QT syndrome. *Europace* 2022; 24: 1496-1503. PMID: 35060598
202. Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, et al. Fetal heart rate predictors of long QT syndrome. *Circulation* 2012; 126: 2688-2695. PMID: 23124029
203. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; 88: 782-784. PMID: 8339437
204. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, et al. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents With Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e004645. PMID: 28356306
205. Lawley CM, Tester M, Sanatani S, et al. Life-threatening cardiac arrhythmia and sudden death during electronic gaming: An international case series and systematic review. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1826-1833. PMID: 37850595
206. 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: Executive Summary: 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: 1677-1749. PMID: 29097294
207. Aziz PF, Tanel RE, Zelster IJ, et al. Congenital long QT syndrome and 2:1 atrioventricular block: an optimistic outcome in the current era. *Heart Rhythm* 2010; 7: 781-785. PMID: 20197117
208. Shah MJ, Silka MJ, et al. Writing Committee Members. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients. *Heart Rhythm* 2021; 18: 1888-1924. PMID: 34363988
209. Kataoka S, Yagishita D, Yazaki K, et al. Double-device therapy in a patient with long QT syndrome. *J Arrhythm* 2024; 40: 639-642. PMID: 38939789
210. Olde Nordkamp LR, Postema PG, Knops RE, et al. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm* 2016; 13: 443-454. PMID: 26385533
211. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121: 1047-1060. PMID: 20142454
212. Selzer A, Wray HW. Quinidine Syncope. Paroxysmal Ventricular Fibrillation Occurring during Treatment of Chronic Atrial Arrhythmias. *Circulation* 1964; 30: 17-26. PMID: 14197832
213. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the Unpredictable: Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1639-1650. PMID: 27150690
214. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142: e214-e233. PMID: 32929996
215. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022; 43: 4229-4361. PMID: 36017568
216. CredibleMeds®. QTDrugs Lists. https://www.crediblemeds.org/
217. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, et al. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. *Europace* 2014; 16: 101-108. PMID: 23833046

218. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med* 2012; 40: 394-399. PMID: 22001585
219. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 479-487. PMID: 23716032
220. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, et al. Verapamil suppresses torsade de pointes by reducing transmural dispersion of repolarization and preventing early afterdepolarization in acquired model of long-QT syndrome. *Circulation* 2002; 106 Suppl: II-22.
221. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. *KVLQT1* C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778-2781. PMID: 9386136
222. Roden DM. Taking the "idio" out of "idiosyncratic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1029-1034. PMID: 9604234
223. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 691-696. PMID: 10868744
224. Weeke P, Mosley JD, Hanna D, et al. Exome sequencing implicates an increased burden of rare potassium channel variants in the risk of drug-induced long QT interval syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1430-1437. PMID: 24561134
225. Banai S, Tzivoni D. Drug therapy for torsade de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4: 206-210. PMID: 8269292
226. Pinski SL, Eguía LE, Trohman RG. What is the minimal pacing rate that prevents torsades de pointes? Insights from patients with permanent pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1612-1615. PMID: 12494620
227. Johannesen L, Vicente J, Mason JW, et al. Late sodium current block for drug-induced long QT syndrome: Results from a prospective clinical trial. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99: 214-223. PMID: 26259627
228. 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
229. Bergonti M, Ciconte G, Cruzalegui Gomez J, et al. Continuous Rhythm Monitoring With Implanted Loop Recorders in Children and Adolescents With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2024; 84: 921-933. PMID: 39197982
230. Bergonti M, Sacher F, Arbelo E, et al. Implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome: the BruLoop study. *Eur Heart J* 2024; 45: 1255-1265. PMID: 38445836
231. García-Izquierdo E, Scrocco C, Palacios-Rubio J, et al. Arrhythmia detection using an implantable loop recorder after a negative electrophysiology study in Brugada syndrome: Observations from a multicenter international registry. *Heart Rhythm* 2024; 21: 1317-1324. PMID: 38458509
232. Scrocco C, Ben-Haim Y, Devine B, et al. Role of subcutaneous implantable loop recorder for the diagnosis of arrhythmias in Brugada syndrome: A United Kingdom single-center experience. *Heart Rhythm* 2022; 19: 70-78. PMID: 34487893
233. Miles C, Boukens BJ, Scrocco C, et al. Subepicardial Cardiomyopathy: A Disease Underlying J-Wave Syndromes and Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circulation* 2023; 147: 1622-1633. PMID: 37216437
234. 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
235. Nakano Y, Shimizu W. Brugada Syndrome as a Major Cause of Sudden Cardiac Death in Asians. *JACC Asia* 2022; 2: 412-421. PMID: 36339362
236. Shimizu W, Kusumoto FM, Agbayani MF, et al. Statement from the Asia Summit: Current state of arrhythmia care in Asia. *Heart Rhythm O2* 2023; 4: 741-755. PMID: 38034890
237. Nademanee K, Chung FP, Sacher F, et al. Long-Term Outcomes of Brugada Substrate Ablation: A Report from BRAVO (Brugada Ablation of VF Substrate Ongoing Multicenter Registry). *Circulation* 2023; 147: 1568-1578. PMID: 36960730
238. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296. PMID: 9521325
239. Hosseini SM, Kim R, Udupa S, et al. National Institutes of Health Clinical Genome Resource Consortium. Reappraisal of Reported Genes for Sudden Arrhythmic Death: Evidence-Based Evaluation of Gene Validity for Brugada Syndrome. *Circulation* 2018; 138: 1195-1205. PMID: 29959160
240. 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
241. Ishikawa T, Kimoto H, Mishima H, et al. Functionally validated *SCN5A* variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2021; 42: 2854-2863. PMID: 34219138
242. Doundoulakis I, Pannone L, Chiotis S, et al. *SCN5A* gene variants and arrhythmic risk in Brugada syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2024; 21: 1987-1997. PMID: 38614189
243. 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
244. Kusumoto FM, Bailey KR, Chaouki AS, et al. Systematic review for the 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. *Heart Rhythm* 2018; 15: e253-e274. PMID: 29097318
245. Gaita F, Cerrato N, Giustetto C, et al. Asymptomatic Patients With Brugada ECG Pattern: Long-Term Prognosis From a Large Prospective Study. *Circulation* 2023; 148: 1543-1555. PMID: 37830188
246. Russo V, Caturano A, Migliore F, et al. IBRYD Study Group. Long-term clinical outcomes of patients with drug-induced type 1 Brugada electrocardiographic pattern: A nationwide cohort registry study. *Heart Rhythm* 2024; 21: 555-561. PMID: 38242222
247. 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
248. Kawada S, Morita H, Antzelevitch C, et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4: 724-730. PMID: 29929664
249. Rattanawong P, Mattanapojanat N, Mead-Harvey C, et al. Predicting arrhythmic event score in Brugada syndrome: Worldwide pooled analysis with internal and external validation. *Heart Rhythm* 2023; 20: 1358-1367. PMID: 37355026
250. Kamakura T, Takagi M, Komatsu Y, et al. Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation (J-IVFS) Investigators. Validation of novel risk prediction models in patients with Brugada syndrome: A multicenter study in Japan. *Heart Rhythm* 2025; 22: 1710-1717. PMID: 39288881
251. Nakamura T, Aiba T, Shimizu W, et al. Prediction of the Presence of Ventricular Fibrillation From a Brugada Electrocardiogram Using Artificial Intelligence. *Circ J* 2023; 87: 1007-1014. PMID: 36372400
252. Ishikawa T, Masuda T, Hachiya T, et al. Brugada syndrome in Japan and Europe: a genome-wide association study reveals shared genetic architecture and new risk loci. *Eur Heart J* 2024; 45: 2320-2332. PMID: 38747976
253. Wijeyeratne YD, Tanck MW, Mizusawa Y, et al. *SCN5A* Mutation Type and a Genetic Risk Score Associate Variably With Brugada Syndrome Phenotype in *SCN5A* Families. *Circ Genom Precis Med* 2020; 13: e002911. PMID: 33164571
254. 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
255. 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
256. 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
257. 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
258. 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

259. Vutthikraivit W, Rattanawong P, Putthapiban P, et al. Worldwide Prevalence of Brugada Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Cardiol Sin* 2018; 34: 267-277. PMID: 29844648
260. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, et al. Age of First Arrhythmic Event in Brugada Syndrome: Data From the SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome) in 678 Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e005222. PMID: 29254945
261. Yamakawa Y, Ishikawa T, Uchino K, et al. Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children. *Circ J* 2004; 68: 275-279. PMID: 15056820
262. Oe H, Takagi M, Tanaka A, et al. Prevalence and clinical course of the juveniles with Brugada-type ECG in Japanese population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 549-554. PMID: 15955188
263. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, et al. Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 785-791. PMID: 26067668
264. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al. Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 495-503. PMID: 19843917
265. 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
266. Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; 111: 257-263. PMID: 15642768
267. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-1347. PMID: 11901046
268. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108: 3092-3096. PMID: 14623800
269. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105: 73-78. PMID: 11772879
270. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002; 106: 2004-2011. PMID: 12370227
271. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, et al. Sex hormone and gender difference — role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 415-421. PMID: 17394456
272. 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
273. 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
274. Roos M, Sarkozy A, Brodbeck J, et al. The importance of class-I antiarrhythmic drug test in the evaluation of patients with syncope: unmasking Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 290-295. PMID: 21985403
275. Daoulah A, Alsheikh-Ali AA, Ocheltree AH, et al. Outcome after implantable cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: the Gulf Brugada syndrome registry. *J Electrocardiol* 2012; 45: 327-332. PMID: 22074744
276. Sacher F, Probst V, Maury P, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation* 2013; 128: 1739-1747. PMID: 23995538
277. Sieira J, Ciconte G, Conte G, et al. Asymptomatic Brugada Syndrome: Clinical Characterization and Long-Term Prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1144-1150. PMID: 26215662
278. Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 777-784. PMID: 25904495
279. Casado-Arroyo R, Berne P, Rao JY, et al. Long-Term Trends in Newly Diagnosed Brugada Syndrome: Implications for Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 614-623. PMID: 27491905
280. 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
281. Sieira J, Ciconte G, Conte G, et al. Long-term prognosis of drug-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2017; 14: 1427-1433. PMID: 28479512
282. Giustetto C, Cerrato N, Ruffino E, et al. Etiological diagnosis, prognostic significance and role of electrophysiological study in patients with Brugada ECG and syncope. *Int J Cardiol* 2017; 241: 188-193. PMID: 28606693
283. Ragab AAY, Houck CA, van der Does LJME, et al. Usefulness of the R-Wave Sign as a Predictor for Ventricular Tachyarrhythmia in Patients With Brugada Syndrome. *Am J Cardiol* 2017; 120: 428-434. PMID: 28583685
284. Morita H, Watanabe A, Kawada S, et al. Identification of electrocardiographic risk markers for the initial and recurrent episodes of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018; 29: 107-114. PMID: 28940628
285. Ueoka A, Morita H, Watanabe A, et al. Prognostic Significance of the Sodium Channel Blocker Test in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008617. PMID: 29748178
286. Delise P, Allocca G, Sitta N, et al. Cardiac arrest and Brugada syndrome: Is drug-induced type 1 ECG pattern always a marker of low risk? *Int J Cardiol* 2018; 254: 142-145. PMID: 29180267
287. Pablo Flórez J, García D, Valverde I, et al. Role of syncope in predicting adverse outcomes in patients with suspected Brugada syndrome undergoing standardized flecainide testing. *Europace* 2018; 20: f64-f71. PMID: 29309564
288. Letsas KP, Bazoukis G, Efremidis M, et al. Clinical characteristics and long-term clinical course of patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest: a multiparametric risk stratification approach. *Europace* 2019; 21: 1911-1918. PMID: 31638693
289. Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, et al. Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome With Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram. *Circ J* 2019; 83: 532-539. PMID: 30643106
290. 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
291. Wakamiya A, Kamakura T, Shinohara T, et al. Improved Risk Stratification of Patients With Brugada Syndrome by the New Japanese Circulation Society Guideline - A Multicenter Validation Study. *Circ J* 2020; 84: 2158-2165. PMID: 33071242
292. Giustetto C, Nangeroni G, Cerrato N, et al. Ventricular conduction delay as marker of risk in Brugada Syndrome. Results from the analysis of clinical and electrocardiographic features of a large cohort of patients. *Int J Cardiol* 2020; 302: 171-177. PMID: 31771792
293. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Jorda P, et al. The role of clinical assessment and electrophysiology study in Brugada syndrome patients with syncope. *Am Heart J* 2020; 220: 213-223. PMID: 31864099
294. Shinohara T, Takagi M, Kamakura T, et al. Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Risk stratification in asymptomatic patients with Brugada syndrome: Utility of multiple risk factor combination rather than programmed electrical stimulation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021; 32: 507-514. PMID: 33368830
295. Russo V, Pafundi PC, Caturano A, et al. Electrophysiological Study Prognostic Value and Long-Term Outcome in Drug-Induced Type 1 Brugada Syndrome: The IBRYD Study. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 1264-1273. PMID: 33933405
296. 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
297. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, et al. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* 2006; 27: 2544-2552. PMID: 16952922
298. Scrocco C, Ben-Haim Y, Ensam B, et al. The role for ambulatory electrocardiogram monitoring in the diagnosis and prognostication of Brugada syndrome: a sub-study of the Rare Arrhythmia Syndrome Evaluation (RASE) Brugada study. *Europace* 2024; 26: euae091. PMID: 38584469
299. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 396-404. PMID:

10809492
300. Hisamatsu K, Morita H, Fukushima Kusano K, et al. Evaluation of the usefulness of recording the ECG in the 3rd intercostal space and prevalence of Brugada-type ECG in accordance with recently established electrocardiographic criteria. *Circ J* 2004; 68: 135-138. PMID: 14745148
301. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, et al. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 53-57. PMID: 17196462
302. Mizusawa Y, Morita H, Adler A, et al. Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1515-1520. PMID: 27033637
303. 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
304. Takase B, Ikeda T, Shimizu W, et al. Japanese Circulation Society and Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2022 Guideline on Diagnosis and Risk Assessment of Arrhythmia. *J Arrhythm* 2024; 40: 655-752. PMID: 39139890
305. Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, et al. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1320-1329. PMID: 11196553
306. Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, et al. ST segment elevation in the right precordial leads induced with class IC antiarrhythmic drugs: insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 214-218. PMID: 10090224
307. Moore BM, Chan D, Davies B, et al. Safety, Utility, and Outcomes of Procainamide Challenge for the Diagnosis and Exclusion of Brugada Syndrome. *Circulation* 2026; 153: 154-163. PMID: 41342099
308. Obeyesekere MN, Klein GJ, Modi S, et al. How to perform and interpret provocative testing for the diagnosis of Brugada syndrome, long-QT syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 958-964. PMID: 22203660
309. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510-515. PMID: 10662748
310. 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
311. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, et al. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061-1070. PMID: 8609322
312. Wilde AAM, Amin AS, Morita H, et al. Use, misuse, and pitfalls of the drug challenge test in the diagnosis of the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2023; 44: 2427-2439. PMID: 37345279
313. Morita H, Asada ST, Miyamoto M, et al. Significance of Exercise-Related Ventricular Arrhythmias in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016907. PMID: 33222599
314. Chakraborty P, Rahimi M, Suszko AM, et al. Exercise-Induced QRS Prolongation in Brugada Syndrome: Implications for Improving Disease Phenotyping and Diagnosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2024; 10: 1813-1824. PMID: 38934974
315. Hofman N, Tan HL, Alders M, et al. Active cascade screening in primary inherited arrhythmia syndromes: does it lead to prophylactic treatment? *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2570-2576. PMID: 20513597
316. Vohra J, Rajagopalan S. CSANZ Genetics Council Writing Group. Update on the Diagnosis and Management of Brugada Syndrome. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 1141-1148. PMID: 26412486
317. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, et al. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 17: 299-314. PMID: 23094876
318. Gottschalk BH, Anselm DD, Brugada J, et al. Expert cardiologists cannot distinguish between Brugada phenocopy and Brugada syndrome electrocardiogram patterns. *Europace* 2016; 18: 1095-1100. PMID: 26498159
319. Monasky MM, Micaglio E, Locati ET, et al. Evaluating the Use of Genetics in Brugada Syndrome Risk Stratification. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 652027. PMID: 33969014
320. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, et al. Genetic interpretation and clinical translation of minor genes related to Brugada syndrome. *Hum Mutat* 2019; 40: 749-764. PMID: 30821013
321. Milman A, Andorin A, Postema PG, et al. Ethnic differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: New insights from Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1468-1474. PMID: 31284050
322. Nishii N, Ogawa M, Morita H, et al. *SCN5A* mutation is associated with early and frequent recurrence of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Circ J* 2010; 74: 2572-2578. PMID: 21048329
323. 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
324. Ciconte G, Monasky MM, Santinelli V, et al. Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity. *Eur Heart J* 2021; 42: 1082-1090. PMID: 33221895
325. Chen C, Tan Z, Zhu W, et al. Brugada syndrome with SCN5A mutations exhibits more pronounced electrophysiological defects and more severe prognosis: A meta-analysis. *Clin Genet* 2020; 97: 198-208. PMID: 30963536
326. Smits JP, Eckardt L, Probst V, et al. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate *SCN5A*-related patients from non-*SCN5A*-related patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 350-356. PMID: 12106943
327. Hong K, Brugada J, Oliva A, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation* 2004; 110: 3023-3027. PMID: 15520322
328. Yokokawa M, Noda T, Okamura H, et al. Comparison of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the SCN5A-positive probands and the SCN5A-negative probands. *Am J Cardiol* 2007; 100: 649-655. PMID: 17697823
329. Rivaud MR, Delmar M, Remme CA. Heritable arrhythmia syndromes associated with abnormal cardiac sodium channel function: ionic and non-ionic mechanisms. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 1557-1570. PMID: 32251506
330. Tan HL, Bink-Boelkens MT, Bezzina CR, et al. A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease. *Nature* 2001; 409: 1043-1047. PMID: 11234013
331. Makiyama T, Akao M, Tsuji K, et al. High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by *SCN5A* gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2100-2106. PMID: 16325048
332. Takehara N, Makita N, Kawabe J, et al. A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. *J Intern Med* 2004; 255: 137-142. PMID: 14687250
333. Makiyama T, Akao M, Shizuta S, et al. A novel *SCN5A* gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1326-1334. PMID: 18929244
334. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, et al. Electrocardiographic characteristics and *SCN5A* mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 874-881. PMID: 22028457
335. McNair WP, Ku L, Taylor MR, et al. Familial Cardiomyopathy Registry Research Group. *SCN5A* mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation* 2004; 110: 2163-2167. PMID: 15466643
336. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, et al. Postmortem molecular analysis of *SCN5A* defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 286: 2264-2269. PMID: 11710892
337. Probst V, Allouis M, Sacher F, et al. Progressive cardiac conduction defect is the prevailing phenotype in carriers of a Brugada syndrome *SCN5A* mutation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 270-275. PMID: 16643399
338. Smits JP, Koopmann TT, Wilders R, et al. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and Brugada syndrome in two families. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38: 969-981. PMID: 15910881
339. Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, et al. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1410-1418. PMID: 22840528
340. Ghouse J, Have CT, Skov MW, et al. Numerous Brugada syndrome-associated genetic variants have no effect on J-point elevation, syncope susceptibility, malignant cardiac arrhythmia, and all-cause mortality. *Genet Med* 2017; 19: 521-528. PMID: 27711072
341. Behr ER, Ben-Haim Y, Ackerman MJ, et al. Brugada syndrome and reduced right ventricular outflow tract conduction reserve: a

final common pathway? *Eur Heart J* 2021; 42: 1073-1081. PMID: 33421051
342. Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, et al. Common variants at *SCN5A-SCN10A* and *HEY2* are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet* 2013; 45: 1044-1049. PMID: 23872634
343. Nakano Y, Ochi H, Onohara Y, et al. Common Variant Near *HEY2* Has a Protective Effect on Ventricular Fibrillation Occurrence in Brugada Syndrome by Regulating the Repolarization Current. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003436. PMID: 26729854
344. Jimmy Juang JM, Liu YB, Julius Chen CY, et al. Validation and Disease Risk Assessment of Previously Reported Genome-Wide Genetic Variants Associated With Brugada Syndrome: SADS-TW BrS Registry. *Circ Genom Precis Med* 2020; 13: e002797. PMID: 32490690
345. Makarawate P, Glinge C, Khongphatthanayothin A, et al. Common and rare susceptibility genetic variants predisposing to Brugada syndrome in Thailand. *Heart Rhythm* 2020; 17: 2145-2153. PMID: 32619740
346. Barc J, Tadros R, Glinge C, et al. KORA-Study Group. Genome-wide association analyses identify new Brugada syndrome risk loci and highlight a new mechanism of sodium channel regulation in disease susceptibility. *Nat Genet* 2022; 54: 232-239. PMID: 35210625
347. Cerrone M, Remme CA, Tadros R, et al. Beyond the One Gene-One Disease Paradigm: Complex Genetics and Pleiotropy in Inheritable Cardiac Disorders. *Circulation* 2019; 140: 595-610. PMID: 31403841
348. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660-1666. PMID: 10517739
349. Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res* 2005; 67: 367-378. PMID: 15913579
350. Sieira J, Dendramis G, Brugada P. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 744-756. PMID: 27629507
351. 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
352. Nademanee K, Hocini M, Haïssaguerre M. Epicardial substrate ablation for Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2017; 14: 457-461. PMID: 27979714
353. Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, et al. The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 330-334. PMID: 12106940
354. Nagase S, Kusano KF, Morita H, et al. Longer repolarization in the epicardium at the right ventricular outflow tract causes type 1 electrocardiogram in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1154-1161. PMID: 18355652
355. Letsas KP, Vlachos K, Conte G, et al. Right ventricular outflow tract electroanatomical abnormalities in asymptomatic and high-risk symptomatic patients with Brugada syndrome: Evidence for a new risk stratification tool? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021; 32: 2997-3007. PMID: 34596938
356. Nagase S, Kataoka N, Morita H, et al. Demonstration of Arrhythmia Substrate-Associated Dispersion of Repolarization by Epicardial Unipolar Mapping in Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2024; 10: 1576-1588. PMID: 38864810
357. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1169-1175. PMID: 18355654
358. 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
359. The Sicilian gambit. A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1991; 84: 1831-1851. PMID: 1717173
360. Nattel S, Carlsson L. Innovative approaches to anti-arrhythmic drug therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 1034-1049. PMID: 17139288
361. Wilde AA, Postema PG, Di Diego JM, et al. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 49: 543-553. PMID: 20659475
362. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, et al. Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: high-resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2074-2085. PMID: 16697328
363. Morita H, Zipes DP, Wu J. Brugada syndrome: insights of ST elevation, arrhythmogenicity, and risk stratification from experimental observations. *Heart Rhythm* 2009; 6 Suppl: S34-S43. PMID: 19880072
364. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, et al. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1551-1553. PMID: 12914638
365. Furukawa T, Kurokawa J. Regulation of cardiac ion channels via non-genomic action of sex steroid hormones: implication for the gender difference in cardiac arrhythmias. *Pharmacol Ther* 2007; 115: 106-115. PMID: 17583354
366. Asatryan B, Yee L, Ben-Haim Y, et al. Sex-Related Differences in Cardiac Channelopathies: Implications for Clinical Practice. *Circulation* 2021; 143: 739-752. PMID: 33587657
367. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, et al. Right ventricular histological substrate and conduction delay in patients with Brugada syndrome. *Int Heart J* 2010; 51: 17-23. PMID: 20145346
368. Miles C, Asimaki A, Ster IC, et al. Biventricular Myocardial Fibrosis and Sudden Death in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1511-1521. PMID: 34620408
369. 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
370. 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
371. 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
372. Szél T, Antzelevitch C. Abnormal repolarization as the basis for late potentials and fractionated electrograms recorded from epicardium in experimental models of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2037-2045. PMID: 24657694
373. Adler A, Rosso R, Chorin E, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: Clinical characteristics, electrocardiographic parameters, and auxiliary testing. *Heart Rhythm* 2016; 13: 299-310. PMID: 26341603
374. 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
375. 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
376. 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
377. 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
378. Conte G, de Asmundis C, Sieira J, et al. Prevalence and Clinical Impact of Early Repolarization Pattern and QRS-Fragmentation in High-Risk Patients With Brugada Syndrome. *Circ J* 2016; 80: 2109-2116. PMID: 27558008
379. 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
380. Gonzalez Corcia MC, Sieira J, Pappaert G, et al. A Clinical Score Model to Predict Lethal Events in Young Patients (≤ 19 Years) With the Brugada Syndrome. *Am J Cardiol* 2017; 120: 797-802. PMID: 28728742
381. 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

382. Subramanian M, Prabhu MA, Rai M, et al. A novel prediction model for risk stratification in patients with a type 1 Brugada ECG pattern. *J Electrocardiol* 2019; 55: 65-71. PMID: 31082614
383. Delinière A, Baranchuk A, Giai J, et al. Prediction of ventricular arrhythmias in patients with a spontaneous Brugada type 1 pattern: the key is in the electrocardiogram. *Europace* 2019; 21: 1400-1409. PMID: 31177270
384. Leong KMW, Ng FS, Jones S, et al. Prevalence of spontaneous type I ECG pattern, syncope, and other risk markers in sudden cardiac arrest survivors with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019; 42: 257-264. PMID: 30569504
385. Michowitz Y, Milman A, Andorin A, et al. Characterization and Management of Arrhythmic Events in Young Patients With Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1756-1765. PMID: 30975291
386. Berthome P, Tixier R, Briand J, et al. Clinical presentation and follow-up of women affected by Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2019; 16: 260-267. PMID: 30193851
387. Tse G, Zhou J, Lee S, et al. Incorporating Latent Variables Using Nonnegative Matrix Factorization Improves Risk Stratification in Brugada Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e012714. PMID: 33170070
388. Honarbakhsh S, Providencia R, Garcia-Hernandez J, et al. Brugada Syndrome Risk Investigators. A Primary Prevention Clinical Risk Score Model for Patients With Brugada Syndrome (BRUGADA-RISK). *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 210-222. PMID: 33602402
389. Shinohara T, Takagi M, Kamakura T, et al. Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Long-term prognosis in patients with non-type 1 Brugada electrocardiogram: Results from a large Japanese cohort of idiopathic ventricular fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021; 26: e12831. PMID: 33608945
390. Probst V, Goronflot T, Anys S, et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2021; 42: 1687-1695. PMID: 33289793
391. Conte G, DE Asmundis C, Sieira J, et al. Clinical characteristics, management, and prognosis of elderly patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 514-519. PMID: 24400668
392. Rattanawong P, Kewcharoen J, Kanitsoraphan C, et al. Does the Age of Sudden Cardiac Death in Family Members Matter in Brugada Syndrome? *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019788. PMID: 34013737
393. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102: 2509-2515. PMID: 11076825
394. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-460. PMID: 9490240
395. 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
396. Priori SG, Napolitano C. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005; 112: 279-292. PMID: 16013094
397. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm* 2016; 13: e295-e324. PMID: 27423412
398. Rodríguez-Mañero M, Jordá P, Hernandez J, et al. Long-term prognosis of women with Brugada syndrome and electrophysiological study. *Heart Rhythm* 2021; 18: 664-671. PMID: 33359877
399. Rossi A, Giannoni A, Nesti M, et al. Prognostic value of right ventricular refractory period heterogeneity in Type-1 Brugada electrocardiographic pattern. *Europace* 2023; 25: 651-659. PMID: 36196034
400. Santinelli V, Ciconte G, Manguso F, et al. High-risk Brugada syndrome: factors associated with arrhythmia recurrence and benefits of epicardial ablation in addition to implantable cardioverter defibrillator implantation. *Europace* 2023; 26: euae019. PMID: 38252933
401. Andorin A, Behr ER, Denjoy I, et al. Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1274-1282. PMID: 26921764
402. Makarawate P, Chaosuwannakit N, Vannaprasaht S, et al. *SCN5A* Genetic Polymorphisms Associated With Increased Defibrillator Shocks in Brugada Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005009. PMID: 28584071
403. Pannone L, Bisignani A, Osei R, et al. Genetic Testing in Brugada Syndrome: A 30-Year Experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2024; 17: e012374. PMID: 38426305
404. Meregalli PG, Tan HL, Probst V, et al. Type of *SCN5A* mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm* 2009; 6: 341-348. PMID: 19251209
404a. Aizawa T, Makiyama T, Huang H, et al. SCN5A variant typedependent risk prediction in Brugada syndrome. *Europace* 2025; 27:euaf024. PMID: 39931825
405. Amin AS, Reckman YJ, Arbelo E, et al. *SCN5A* mutation type and topology are associated with the risk of ventricular arrhythmia by sodium channel blockers. *Int J Cardiol* 2018; 266: 128-132. PMID: 29709244
406. Hermida A, Jedraszak G, Ader F, et al. Systematic analysis of *SCN5A* variants associated with inherited cardiac diseases. *Heart Rhythm* 2025; 22: 844-851. PMID: 39134129
407. 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
408. Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, et al. Prevalence, characteristics, and prognosis role of type 1 ST elevation in the peripheral ECG leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1012-1018. PMID: 23499630
409. Take Y, Morita H, Wu J, et al. Spontaneous electrocardiogram alterations predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1014-1021. PMID: 21315838
410. Morita H, Zipes DP, Lopshire J, et al. T wave alternans in an in vitro canine tissue model of Brugada syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H421-H428. PMID: 16648179
411. 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
412. 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
413. 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
414. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, et al. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. *Eur Heart J* 2016; 37: 630-637. PMID: 26261291
415. 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
416. Zumhagen S, Zeidler EM, Stallmeyer B, et al. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio in patients with Brugada syndrome. *Europace* 2016; 18: 1866-1872. PMID: 26941339
417. Tse G, Gong M, Li CKH, et al. International Health Informatics Study (IHIS) Network. T_{peak}-T_{end}, T_{peak}-T_{end}/QT ratio and T_{peak}-T_{end} dispersion for risk stratification in Brugada Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm* 2018; 34: 587-597. PMID: 30555602
417a. Nagase S, Kamakura T, Kataoka N, et al. Low-Voltage Type 1 ECG Is Associated With Fatal Ventricular Tachyarrhythmia in Brugada Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009713. PMID: 30571377
418. 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
419. Maury P, Rollin A, Sacher F, et al. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1384-1389. PMID: 24011739
420. Migliore F, Testolina M, Zorzi A, et al. First-degree atrioventricular block on basal electrocardiogram predicts future arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: a long-term follow-up study from the Veneto region of Northeastern Italy. *Europace* 2019; 21: 322-331. PMID: 29986018
421. Kamakura T, Sacher F, Katayama K, et al. High-risk atrioventricular block in Brugada syndrome patients with a history of syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021; 32: 772-781. PMID: 33428312
422. Atarashi H, Ogawa S. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*

2003; 67: 8-10. PMID: 12520143
423. 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
424. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, et al. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 380-383. PMID: 18081770
425. 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
426. deleted in proof.
427. Wada T, Nagase S, Morita H, et al. Incidence and Clinical Significance of Brugada Syndrome Masked by Complete Right Bundle-Branch Block. *Circ J* 2015; 79: 2568-2575. PMID: 26447120
428. Morimoto Y, Morita H, Ejiri K, et al. Significant Delayed Activation on the Right Ventricular Outflow Tract Represents Complete Right Bundle-Branch Block Pattern in Brugada Syndrome. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e028706. PMID: 37158059
429. Vitali F, Brieda A, Balla C, et al. Standard ECG in Brugada Syndrome as a Marker of Prognosis: From Risk Stratification to Pathophysiological Insights. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e020767. PMID: 33977759
430. 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
431. Nishizaki M, Sakurada H, Mizusawa Y, et al. Influence of meals on variations of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 62-68. PMID: 17900254
432. 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
433. 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
434. Brito J, Cortez-Dias N, da Silva GL, et al. Association between the number of altered late potential criteria and increased arrhythmic risk in Brugada syndrome patients. *J Interv Card Electrophysiol* 2024; 67: 1133-1143. PMID: 37966657
435. Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E, et al. Induced Brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias. *Circulation* 2008; 117: 1890-1893. PMID: 18391123
436. Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, et al. Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1394-1401. PMID: 29649615
437. Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al. Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 2007; 115: 2042-2048. PMID: 17404158
438. Chockalingam P, Clur SA, Breur JM, et al. The diagnostic and therapeutic aspects of loss-of-function cardiac sodium channelopathies in children. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1986-1992. PMID: 22885917
439. Letsas KP, Liu T, Shao Q, et al. Meta-Analysis on Risk Stratification of Asymptomatic Individuals With the Brugada Phenotype. *Am J Cardiol* 2015; 116: 98-103. PMID: 25933735
440. Morita H, Miyamoto M, Watanabe A, et al. Progression of electrocardiographic abnormalities associated with initial ventricular fibrillation in asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1468-1474. PMID: 29953954
441. Take Y, Morita H, Toh N, et al. Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2012; 9: 752-759. PMID: 22123317
442. Sacher F, Arsac F, Wilton SB, et al. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1272-1279. PMID: 22504046
443. Olde Nordkamp LR, Vink AS, Wilde AA, et al. Syncope in Brugada syndrome: prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. *Heart Rhythm* 2015; 12: 367-375. PMID: 25311410
444. Delise P, Probst V, Allocca G, et al. Clinical outcome of patients with the Brugada type 1 electrocardiogram without prophylactic implantable cardioverter defibrillator in primary prevention: a cumulative analysis of seven large prospective studies. *Europace* 2018; 20: f77-f85. PMID: 29036426
445. Raju H, Papadakis M, Govindan M, et al. Low prevalence of risk markers in cases of sudden death due to Brugada syndrome relevance to risk stratification in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2340-2345. PMID: 21636035
446. Rattanawong P, Kewcharoen J, Yinadsawaphan T, et al. Type of syncope and outcome in Brugada syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm* 2023; 39: 111-120. PMID: 37021016
447. Asada S, Morita H, Mizuno T, et al. Syncope and loss of consciousness after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: Prevalence and characteristics in long-term follow-up. *Heart Rhythm O2* 2023; 4: 641-649. PMID: 37936673
448. Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, et al. Long-term prognosis of patients withJ-wave syndrome. *Heart* 2020; 106: 299-306. PMID: 31391205
449. Evain S, Briec F, Kyndt F, et al. Sodium channel blocker tests allow a clear distinction of electrophysiological characteristics and prognosis in patients with a type 2 or 3 Brugada electrocardiogram pattern. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1561-1564. PMID: 18984533
450. Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. Clinical characterisation and long-term prognosis of women with Brugada syndrome. *Heart* 2016; 102: 452-458. PMID: 26740482
451. Milman A, Gourraud JB, Andorin A, et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: Data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1457-1465. PMID: 29908370
452. Imamura T, Makiyama T, Ozawa J, et al. Sex-specific clinical course of young patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2025; 46: 1263-1266. PMID: 39908976
453. Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1567-1573. PMID: 19007594
454. Rodríguez-Mañero M, Casado-Arroyo R, Sarkozy A, et al. The clinical significance of pregnancy in Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67: 176-180. PMID: 24774391
455. Sharif-Kazemi MB, Emkanjoo Z, Tavoosi A, et al. Electrical storm in Brugada syndrome during pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34: e18-e21. PMID: 20353417
456. Suzuki K, Sonoda K, Aoki H, et al. Association Between Deleterious *SCN5A* Variants and Ventricular Septal Defect in Young Patients With Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 297-305. PMID: 35331424
457. Gonzalez Corcia MC, Sieira J, Sarkozy A, et al. Brugada syndrome in the young: an assessment of risk factors predicting future events. *Europace* 2017; 19: 1864-1873. PMID: 27738063
458. Righi D, Porco L, Calvieri C, et al. Clinical characteristics and risk of arrhythmic events in patients younger than 12 years diagnosed with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2021; 18: 1691-1697. PMID: 34147702
459. Pannone L, Bisignani A, Osei R, et al. Genetic testing in children with Brugada syndrome: results from a large prospective registry. *Europace* 2023; 25: euad079. PMID: 37061847
460. Krahn AD, Behr ER, Hamilton R, et al. Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 386-405. PMID: 35331438
461. Amin AS, Meregalli PG, Bardai A, et al. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada syndrome. *Ann Intern Med* 2008; 149: 216-218. PMID: 18678856
462. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659-670. PMID: 15655131
463. Smith J, Hannah A, Birnie DH. Effect of temperature on the Brugada ECG. *Heart* 2003; 89: 272. PMID: 12591828
464. BrugadaDrugs.org. https://www.brugadadrugs.org/
465. Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace* 2009; 11: 989-994. PMID: 19482855
466. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm* 2009; 6: 1335-1341. PMID: 19716089
467. Araki T, Konno T, Itoh H, et al. Brugada syndrome with ventricular tachycardia and fibrillation related to hypokalemia. *Circ J* 2003; 67: 93-95. PMID: 12520160
468. Postema PG, Vlaar AP, DeVries JH, et al. Familial Brugada syndrome uncovered by hyperkalaemic diabetic ketoacidosis. *Europace* 2011; 13: 1509-1510. PMID: 21576130
469. Lei M, Wu L, Terrar DA, et al. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation* 2018; 138: 1879-1896.

PMID: 30354657
470. Vitali Serdoz L, Rittger H, Furlanello F, et al. Quinidine-A legacy within the modern era of antiarrhythmic therapy. *Pharmacol Res* 2019; 144: 257-263. PMID: 31026503
471. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1731-1737. PMID: 15381640
472. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, et al. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1853-1860. PMID: 15145111
473. Andorin A, Gourraud JB, Mansourati J, et al. The QUIDAM study: Hydroquinidine therapy for the management of Brugada syndrome patients at high arrhythmic risk. *Heart Rhythm* 2017; 14: 1147-1154. PMID: 28411139
474. Anguera I, García-Alberola A, Dallaglio P, et al. Shock Reduction With Long-Term Quinidine in Patients With Brugada Syndrome and Malignant Ventricular Arrhythmia Episodes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1653-1654. PMID: 27150692
475. Márquez MF, Bonny A, Hernández-Castillo E, et al. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1995-2000. PMID: 23059185
476. Belhassen B, Rahkovich M, Michowitz Y, et al. Management of Brugada Syndrome: Thirty-Three-Year Experience Using Electrophysiologically Guided Therapy With Class 1A Antiarrhythmic Drugs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1393-1402. PMID: 26354972
477. Kang L, Zheng MQ, Morishima M, et al. Bepridil up-regulates cardiac Na+ channels as a long-term effect by blunting proteasome signals through inhibition of calmodulin activity. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 404-414. PMID: 19371335
478. Murakami M, Nakamura K, Kusano KF, et al. Efficacy of low-dose bepridil for prevention of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome with and without *SCN5A* mutation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56: 389-395. PMID: 20625312
479. Aizawa Y, Yamakawa H, Takatsuki S, et al. Efficacy and safety of bepridil for prevention of ICD shocks in patients with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 5083-5085. PMID: 23954005
480. Brodie OT, Michowitz Y, Belhassen B. Pharmacological Therapy in Brugada Syndrome. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7: 135-142. PMID: 29967687
481. Szél T, Koncz I, Antzelevitch C. Cellular mechanisms underlying the effects of milrinone and cilostazol to suppress arrhythmogenesis associated with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1720-1727. PMID: 23911896
482. Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, et al. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 698-701. PMID: 12139296
483. Watanabe A, Fukushima Kusano K, Morita H, et al. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 1579-1583. PMID: 16760208
484. Ohgo T, Okamura H, Noda T, et al. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4: 695-700. PMID: 17556186
485. Shinohara T, Ebata Y, Ayabe R, et al. Combination therapy of cilostazol and bepridil suppresses recurrent ventricular fibrillation related to J-wave syndromes. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1441-1445. PMID: 24813378
486. Nademanee K, Veerakul G, Mower M, et al. Defibrillator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT): a randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 107: 2221-2226. PMID: 12695290
487. Nogami A, Kurita T, Abe H, et al. JCS/JHRS Joint Working Group. JCS/JHRS 2019 Guideline on Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *Circ J* 2021; 85: 1104-1244. PMID: 34078838
488. Tonegawa-Kuji R, Inoue YY, Nakai M, et al. Current clinical practice of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: Analysis using the JROAD-DPC database. *Heart Rhythm* 2022; 19: 909-916. PMID: 35158088
489. Gourraud JB, Sacher F, Badenco N, et al. Subcutaneous implantable cardiac defibrillator in Brugada syndrome: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2026; 47: 269-271. PMID: 41055900
490. Migliore F, Ottaviano L, Arestia A, et al. S-ICD Rhythm Detect Investigators. Subcutaneous Implantable Defibrillator Therapy in Patients With Brugada Syndrome: Data From a Large Multicenter Registry. *JACC Clin Electrophysiol* 2025; 11: 1572-1582. PMID: 40156599
491. Kamakura T, Sato T, Wada M, et al. T-wave oversensing during drug challenge test after subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation in a patient with Brugada syndrome. *HeartRhythm Case Rep* 2016; 2: 391-394. PMID: 28491718
492. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, et al. Impact of electrocardiogram screening during drug challenge test for the prediction of T-wave oversensing by a subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome. *Heart Vessels* 2017; 32: 1277-1283. PMID: 28523371
493. Kawabata M, Goya M, Sasaki T, et al. Surface Electrocardiogram Screening for Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillators in Japanese Patients With and Without Brugada Syndrome. *Circ J* 2017; 81: 981-987. PMID: 28367844
494. Tachibana M, Nishii N, Morita H, et al. Exercise stress test reveals ineligibility for subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28: 1454-1459. PMID: 28800177
495. Conte G, Kawabata M, de Asmundis C, et al. High rate of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator sensing screening failure in patients with Brugada syndrome: a comparison with other inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2018; 20: 1188-1193. PMID: 28340026
496. Russo V, Caturano A, Guerra F, et al. IBRYD Study Group. Subcutaneous versus transvenous implantable cardioverter-defibrillator among drug-induced type-1 ECG pattern Brugada syndrome: a propensity score matching analysis from IBRYD study. *Heart Vessels* 2023; 38: 680-688. PMID: 36418560
497. Talib AK, Takagi M, Shimane A, et al. Efficacy of Endocardial Ablation of Drug-Resistant Ventricular Fibrillation in Brugada Syndrome: Long-Term Outcome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11: e005631. PMID: 30354308
498. 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
499. Zhang P, Tung R, Zhang Z, et al. Characterization of the epicardial substrate for catheter ablation of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016; 13: 2151-2158. PMID: 27453126
500. 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
501. Nademanee K, Haissaguerre M, Hocini M, et al. Mapping and Ablation of Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization Syndrome. *Circulation* 2019; 140: 1477-1490. PMID: 31542949
502. Cheniti G, Haissaguerre M, Dina C, et al. Left Ventricular Abnormal Substrate in Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2023; 9: 2041-2051. PMID: 37480873
503. Kamakura T, Cochet H, Juhoor M, et al. Role of endocardial ablation in eliminating an epicardial arrhythmogenic substrate in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2021; 18: 1673-1681. PMID: 34182174
504. Conte G, Probst V. Time to consider catheter ablation as an alternative to implantable cardioverter-defibrillator therapy in high-risk patients with Brugada syndrome? *Europace* 2023; 25: euad338. PMID: 37949829
505. Li L, Ding L, Zhou L, et al. Outcomes of catheter ablation in high-risk patients with Brugada syndrome refusing an implantable cardioverter defibrillator implantation. *Europace* 2023; 26: euad318. PMID: 37889958
506. Nademanee K, Wongcharoen W, Chimparlee N, et al. Brugada Syndrome Ablation for the Prevention of Ventricular Fibrillation Episodes (BRAVE). *Heart Rhythm* 2025; 22: 1975-1983. PMID: 40294736
507. Pappone C, Ciconte G, Vicedomini G, et al. Epicardial ablation in high-risk Brugada syndrome to prevent ventricular fibrillation: results from a randomized clinical trial. *Europace* 2025; 27: euaf097. PMID: 40401314
508. Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, et al. Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1437-1444. PMID: 12392834
509. Sairaku A, Yoshida Y, Nakano Y, et al. Ablation of atrial fibrillation in Brugada syndrome patients with an implantable cardioverter defibrillator to prevent inappropriate shocks resulting from rapid atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 5273-5276. PMID: 23988302
510. 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

511. 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
512. Lieve KV, van der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ J* 2016; 80: 1285-1291. PMID: 27180891
513. 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
514. 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
515. Kallas D, Roston TM, Franciosi S, et al. Evaluation of age at symptom onset, proband status, and sex as predictors of disease severity in pediatric catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2021; 18: 1825-1832. PMID: 34333088
516. 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
517. 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
518. 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
519. Lamba A, Roston TM, Peltenburg PJ, et al. An international multicenter cohort study on implantable cardioverter-defibrillators for the treatment of symptomatic children with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2024; 21: 1767-1776. PMID: 38588993
520. Mazzanti A, Kukavica D, Trancuccio A, et al. Outcomes of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Treated With β-Blockers. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 504-512. PMID: 35353122
521. Shimamoto K, Ohno S, Kato K, et al. Impact of cascade screening for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia type 1. *Heart* 2022; 108: 840-847. PMID: 35135837
522. 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
523. 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
524. Tester DJ, Wong LCH, Chanana P, et al. Cardiac Genetic Predisposition in Sudden Infant Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1217-1227. PMID: 29544605
525. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 485-490. PMID: 11157710
526. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (*hRyR2*) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196-200. PMID: 11208676
527. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of *CASQ2* is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1378-1384. PMID: 11704930
528. Gray B, Bagnall RD, Lam L, et al. A novel heterozygous mutation in cardiac calsequestrin causes autosomal dominant catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1652-1660. PMID: 27157848
529. Gao J, Makiyama T, Yamamoto Y, et al. Novel Calmodulin Variant p.E46K Associated With Severe Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Produces Robust Arrhythmogenicity in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2023; 16: e011387. PMID: 36866681
530. Gomez-Hurtado N, Boczek NJ, Kryshtal DO, et al. Novel CPVT-Associated Calmodulin Mutation in *CALM3* (CALM3-A103V) Activates Arrhythmogenic Ca Waves and Sparks. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004161. PMID: 27516456
531. 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
532. 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
533. Priori SG, Mazzanti A, Santiago DJ, et al. Precision Medicine in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: JACC Focus Seminar 5/5. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2592-2612. PMID: 34016269
534. Ohno S, Hasegawa K, Horie M. Gender Differences in the Inheritance Mode of RYR2 Mutations in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Patients. *PLoS One* 2015; 10: e0131517. PMID: 26114861
535. Medeiros-Domingo A, Bhuiyan ZA, Tester DJ, et al. The *RYR2*-encoded ryanodine receptor/calcium release channel in patients diagnosed previously with either catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia or genotype negative, exercise-induced long QT syndrome: a comprehensive open reading frame mutational analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2065-2074. PMID: 19926015
536. Walsh R, Adler A, Amin AS, et al. Evaluation of gene validity for CPVT and short QT syndrome in sudden arrhythmic death. *Eur Heart J* 2022; 43: 1500-1510. PMID: 34557911
537. Shimamoto K, Sumitomo N, Nabeshima T, et al. Novel Compound Heterozygous Variants in Trans-2,3-Enoyl-Coenzyme A Reductase-Like Gene Associated With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *JACC Case Rep* 2024; 29: 102364. PMID: 38756419
538. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, et al. Genetic background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circ J* 2013; 77: 1705-1713. PMID: 23595086
539. Miyata K, Ohno S, Itoh H, et al. Bradycardia Is a Specific Phenotype of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Induced by *RYR2* Mutations. *Intern Med* 2018; 57: 1813-1817. PMID: 29434162
540. 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
541. Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, et al. Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2019; 16: 220-228. PMID: 30170228
542. 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
543. Dochi K, Watanabe H, Kawamura M, et al. Flecainide reduces ventricular arrhythmias via a mechanism that differs from that of β-blockers in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythm* 2013; 29: 255-260.
544. 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
545. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Exercise testing oversights underlie missed and delayed diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in young sudden cardiac arrest survivors. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1232-1239. PMID: 30763784
546. Roston TM, Kallas D, Davies B, et al. Burst Exercise Testing Can Unmask Arrhythmias in Patients With Incompletely Penetrant Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 437-441. PMID: 33888264
547. 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
548. Fujita S, Nishida K, Irabu H, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia managed as orthostatic dysregulation and epilepsy in 11- and 15-year-old sisters. *Pediatr Int* 2018; 60: 998-1001. PMID: 30157307
549. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003; 349: 1064-1075. PMID: 12968091
550. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009; 119: 2426-2434. PMID: 19398665
551. Roston TM, Yuchi Z, Kannankeril PJ, et al. The clinical and genetic spectrum of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: findings from an international multicentre registry.

Europace 2018; 20: 541-547. PMID: 28158428
552. Lieve KV, van der Werf C, Kallas D, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mediated by ryanodine receptor 2: a validated risk stratification. *Eur Heart J* 2025; ehaf965. PMID: 41416846
553. Tülümen E, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, et al. Early repolarization pattern: a marker of increased risk in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace* 2016; 18: 1587-1592. PMID: 26705564
554. Sumitomo N, Sakurada H, Mugishima H, et al. Adenosine triphosphate terminates bidirectional ventricular tachycardia in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2008; 5: 496-497. PMID: 18313614
555. Carinci V, Gamberini L, Coniglio C, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: Challenges During Resuscitation and Post-Cardiac Arrest Care. *J Emerg Med* 2020; 58: 677-681. PMID: 32204998
556. Roston TM, AlAhmari L, Krahn AD, et al. Choking-induced cardiac arrest unmasks a diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *HeartRhythm Case Rep* 2015; 1: 494-497. PMID: 28491614
557. Hong RA, Rivera KK, Jittirat A, et al. Flecainide suppresses defibrillator-induced storming in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: 794-797. PMID: 22553997
558. Cheung CC, Lieve KV, Roston TM, et al. Pregnancy in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5: 387-394. PMID: 30898243
559. 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
560. Finocchiaro G, Westaby J, Sheppard MN, et al. Sudden Cardiac Death in Young Athletes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83: 350-370. PMID: 38199713
561. 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
562. Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, et al. An International Multicenter Cohort Study on β-Blockers for the Treatment of Symptomatic Children With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2022; 145: 333-344. PMID: 34874747
563. O'Donovan CE, Waddell-Smith KE, Skinner JR, et al. Predictors of β-blocker adherence in cardiac inherited disease. *Open Heart* 2018; 5: e000877. PMID: 30613409
564. Bergeman AT, Lieve KVV, Kallas D, et al. Flecainide Is Associated With a Lower Incidence of Arrhythmic Events in a Large Cohort of Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation* 2023; 148: 2029-2037. PMID: 37886885
565. Kannankeril PJ, Moore JP, Cerrone M, et al. Efficacy of Flecainide in the Treatment of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 759-766. PMID: 28492868
566. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2244-2254. PMID: 21616285
567. Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009; 15: 380-383. PMID: 19330009
568. Padfield GJ, AlAhmari L, Lieve KV, et al. Flecainide monotherapy is an option for selected patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia intolerant of β-blockade. *Heart Rhythm* 2016; 13: 609-613. PMID: 26416620
569. Aoki H, Nakamura Y. Electrical storms induced by multiple shocks in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, spotlight. *J Arrhythm* 2024; 40: 1214-1216. PMID: 39416250
570. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 2019; 40: 2953-2961. PMID: 31145795
571. Miyake CY, Webster G, Czosek RJ, et al. Efficacy of implantable cardioverter defibrillators in young patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: success depends on substrate. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 579-587. PMID: 23667268
572. Eckert H, El-Battrawy I, Veith M, et al. Pooled Analysis of Complications with Transvenous ICD Compared to Subcutaneous ICD in Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Arrhythmia. *J Pers Med* 2022; 12: 536. PMID: 35455651
573. De Ferrari GM, Dusi V, Spazzolini C, et al. Clinical Management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Role of Left Cardiac Sympathetic Denervation. *Circulation* 2015; 131: 2185-2193. PMID: 26019152
574. Schwartz PJ, Ackerman MJ. Cardiac sympathetic denervation in the prevention of genetically mediated life-threatening ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 2022; 43: 2096-2102. PMID: 35301528
575. Peltenburg PJ, van den Heuvel LM, Kallas D, et al. Insights into adherence to medication and lifestyle recommendations in an international cohort of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace* 2024; 26: euae044. PMID: 38349347
576. Okajima K, Kiuchi K, Yokoi K, et al. Efficacy of bilateral thoracoscopic sympathectomy in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythm* 2016; 32: 62-66. PMID: 26949433
577. Mori M, Aoki H, Matsuo K, et al. Cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in the light of the medical situation in Japan. *J Arrhythm* 2024; 40: 1005-1009. PMID: 39139908
578. Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, et al. Cardiac Inherited Disease Group New Zealand. Physical and Psychological Consequences of Left Cardiac Sympathetic Denervation in Long-QT Syndrome and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1151-1158. PMID: 26224781
579. Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, et al. Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with *RyR2* mutation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: e14-e17. PMID: 22334434
580. Shen L, Liu S, Hu F, et al. Electrophysiological Characteristics and Ablation Outcomes in Patients With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e031768. PMID: 38063176
581. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99-102. PMID: 11173780
582. Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, et al. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation* 2007; 116: 714-720. PMID: 17679619
583. Gallagher MM, Magliano G, Yap YG, et al. Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons. *Am J Cardiol* 2006; 98: 933-935. PMID: 16996877
584. Guerrier K, Kwiatkowski D, Czosek RJ, et al. Short QT Interval Prevalence and Clinical Outcomes in a Pediatric Population. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 1460-1464. PMID: 26386018
585. Funada A, Hayashi K, Ino H, et al. Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan. *Clin Cardiol* 2008; 31: 270-274. PMID: 18543308
586. Hazeki D, Ninomiya Y, Ueno K, et al. Tentative Screening Criteria for Short QT Interval in Children and Adolescents. *Circ J* 2018; 82: 2627-2633. PMID: 30047504
587. Suzuki H, Horie M, Ozawa J, et al. Novel electrocardiographic criteria for short QT syndrome in children and adolescents. *Europace* 2021; 23: 2029-2038. PMID: 34179980
588. 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
589. 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
590. Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2440-2447. PMID: 16926178
591. Suzuki H, Hoshina S, Ozawa J, et al. Short QT syndrome in a boy diagnosed on screening for heart disease. *Pediatr Int* 2014; 56: 774-776. PMID: 25335996
592. Jørgensen IN, Skakkebaek A, Andersen NH, et al. Short QTc interval in males with klinefelter syndrome-influence of CAG repeat length, body composition, and testosterone replacement therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38: 472-482. PMID: 25615644
593. El-Battrawy I, Besler J, Liebe V, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Short QT Syndrome: Clinical Profile and Outcome. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e010073. PMID: 30571592
594. Hancox JC, Whittaker DG, Du C, et al. Emerging therapeutic targets in the short QT syndrome. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22: 439-451. PMID: 29697308
595. Horie M, Saiki H, Aizawa T, et al. Congenital Short QT Syndrome

- Review Focused on *KCNQ1* p.Val141Met Variant. *Circ J* 2025 May 13. doi: 10.1253/circj.CJ-24-0927. PMID: 40368814
596. 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
597. Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, et al. Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 587-595. PMID: 21798421
598. Hong K, Piper DR, Diaz-Valdecantos A, et al. De novo *KCNQ1* mutation responsible for atrial fibrillation and short QT syndrome in utero. *Cardiovasc Res* 2005; 68: 433-440. PMID: 16109388
599. Takechi F, Kato K, Makiyama T, et al. Ventricular Fibrillation in a Family with Short QT Syndrome Type 2 Carrying a Heterozygous *KCNQ1*-V141M Variant. *J Pediatr Cardiol Card Surg* 2022; 6: 31-36.
600. Kobza R, Roos M, Niggli B, et al. Prevalence of long and short QT in a young population of 41,767 predominantly male Swiss conscripts. *Heart Rhythm* 2009; 6: 652-657. PMID: 19303371
601. Moriya M, Seto S, Yano K, et al. Two cases of short QT interval. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1522-1526. PMID: 18070308
602. Gollob MH, Redpath CJ, Roberts JD. The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 802-812. PMID: 21310316
603. Hattori T, Makiyama T, Akao M, et al. A novel gain-of-function *KCNJ2* mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents. *Cardiovasc Res* 2012; 93: 666-673. PMID: 22155372
604. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the *KCNJ2* gene. *Circ Res* 2005; 96: 800-807. PMID: 15761194
605. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, et al. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2010; 7: 647-652. PMID: 20206319
606. Giustetto C, Scrocco C, Schimpf R, et al. Usefulness of exercise test in the diagnosis of short QT syndrome. *Europace* 2015; 17: 628-634. PMID: 25833882
607. Patel C, Yan GX, Antzelevitch C. Short QT syndrome: from bench to bedside. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 401-408. PMID: 20716721
608. El-Battrawy I, Besler J, Ansari U, et al. Long-term follow-up of implantable cardioverter-defibrillators in Short QT syndrome. *Clin Res Cardiol* 2019; 108: 1140-1146. PMID: 30879093
609. El-Battrawy I, Besler J, Li X, et al. Impact of Antiarrhythmic Drugs on the Outcome of Short QT Syndrome. *Front Pharmacol* 2019; 10: 771. PMID: 31427960
610. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1494-1499. PMID: 15093889
611. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al. Hydroquinidine Prevents Life-Threatening Arrhythmic Events in Patients With Short QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 3010-3015. PMID: 29241489
612. Bun SS, Maury P, Giustetto C, et al. Electrical storm in short-QT syndrome successfully treated with Isoproterenol. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 1028-1030. PMID: 22493951
613. 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
614. 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
615. 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
616. Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010; 7: 549-558. PMID: 20153265
617. Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 612-619. PMID: 19215837
618. 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
619. 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
620. 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
621. 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
622. 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
623. 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
624. Hisamatsu T, Ohkubo T, Miura K, et al. NIPPON DATA90 Research Group. Association between J-point elevation and death from coronary artery disease –15-year follow up of the NIPPON DATA90. *Circ J* 2013; 77: 1260-1266. PMID: 23358431
625. O'Neal WT, Wang YG, Wu HT, et al. Electrocardiographic J Wave and Cardiovascular Outcomes in the General Population (from the Atherosclerosis Risk In Communities Study). *Am J Cardiol* 2016; 118: 811-815. PMID: 27596326
626. 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
627. Sekiguchi Y, Aonuma K, Takagi M, et al. Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. New clinical and electrocardiographic classification in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 902-908. PMID: 23600374
628. Ezaki K, Nakagawa M, Taniguchi Y, et al. Gender differences in the ST segment: effect of androgen-deprivation therapy and possible role of testosterone. *Circ J* 2010; 74: 2448-2454. PMID: 20834186
629. Saito N, Nagahara D, Ichihara K, et al. Gender-affirming hormone treatment causes changes in gender phenotype in a 12-lead electrocardiogram. *Heart Rhythm* 2021; 18: 1203-1209. PMID: 33706005
630. Norton N, Li D, Rampersaud E, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute GO Exome Sequencing Project and the Exome Sequencing Project Family Studies Project Team. Exome sequencing and genome-wide linkage analysis in 17 families illustrate the complex contribution of TTN truncating variants to dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6: 144-153. PMID: 23418287
631. Reinhard W, Kaess BM, Debiec R, et al. Heritability of early repolarization: a population-based study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 134-138. PMID: 21282333
632. Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, et al. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/K_{ATP} channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 93-98. PMID: 19120683
633. Veeramah KR, Karafet TM, Wolf D, et al. The *KCNJ8*-S422L variant previously associated with J-wave syndromes is found at an increased frequency in Ashkenazi Jews. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 94-98. PMID: 23632791
634. Takayama K, Ohno S, Ding WG, et al. A de novo gain-of-function *KCND3* mutation in early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1698-1706. PMID: 31173922
635. Nakajima T, Kawabata-Iwakawa R, Kaneko Y, et al. Novel Cardiocerebral Channelopathy Associated with a KCND3 V392I Mutation. *Int Heart J* 2020; 61: 1049-1055. PMID: 32921676
636. Zhang ZH, Barajas-Martínez H, Xia H, et al. Distinct Features of Probands With Early Repolarization and Brugada Syndromes Carrying *SCN5A* Pathogenic Variants. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1603-1617. PMID: 34649698
637. Teumer A, Trenkwalder T, Kessler T, et al. Lifelines Cohort Study. KCND3 potassium channel gene variant confers susceptibility to electrocardiographic early repolarization pattern. *JCI Insight* 2019; 4: e131156. PMID: 31600170
638. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, et al. Differences in the onset mode of ventricular tachyarrhythmia between patients with J wave in anterior leads and those with J wave in inferolateral leads. *Heart Rhythm* 2017; 14: 553-561. PMID: 27890733
639. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, et al. Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol* 2012; 159: 238-240. PMID: 22709726
640. Antzelevitch C. Genetic, molecular and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J* 2012; 76: 1054-1065. PMID: 22498570
641. 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
642. Nakagawa M, Tsunemitsu C, Katoh S, et al. Effect of ECG filter settings on J-waves. *J Electrocardiol* 2014; 47: 7-11. PMID: 24369740
643. Kim SH, Nam GB, Baek S, et al. Circadian and seasonal variations of ventricular tachyarrhythmias in patients with early repolarization syndrome and Brugada syndrome: analysis of patients with implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 757-763. PMID: 22353358
644. Aizawa Y, Sato M, Ohno S, et al. Circadian pattern of fibrillatory events in non-Brugada-type idiopathic ventricular fibrillation with a focus on J waves. *Heart Rhythm* 2014; 11: 2261-2266. PMID: 25131664
645. Maeda S, Takahashi Y, Nogami A, et al. Seasonal, weekly, and circadian distribution of ventricular fibrillation in patients with J-wave syndrome from the J-PREVENT registry. *J Arrhythm* 2015; 31: 268-273. PMID: 26550081
646. Mizumaki K, Nishida K, Iwamoto J, et al. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of J-wave elevation in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2012; 9: 249-255. PMID: 21939630
647. 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
648. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 93: 372-379. PMID: 8548912
649. Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, et al. Dynamicity of the J-wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J-wave. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1948-1953. PMID: 22624834
650. Nishiwaki S, Shizuta S, Tanaka M, et al. Atrial pacing successfully suppressed drug-resistant ventricular fibrillation in a patient with early repolarization syndrome. *HeartRhythm Case Rep* 2022; 8: 488-492. PMID: 35860766
651. Aizawa Y, Sato M, Kitazawa H, et al. Tachycardia-dependent augmentation of "notched J waves" in a general patient population without ventricular fibrillation or cardiac arrest: not a repolarization but a depolarization abnormality? *Heart Rhythm* 2015; 12: 376-383. PMID: 25460863
652. Aizawa Y, Takatsuki S, Nishiyama T, et al. Tachycardia-Induced J-Wave Changes in Patients With and Without Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e005214. PMID: 28687671
653. Shinohara T, Takahashi N, Saikawa T, et al. Characterization of J wave in a patient with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1082-1084. PMID: 16945806
654. Gourraud JB, Le Scouarnec S, Sacher F, et al. Identification of large families in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 164-172. PMID: 23273290
655. Kawata H, Noda T, Yamada Y, et al. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2012; 9: 77-83. PMID: 21855521
656. Nakagawa K, Nagase S, Morita H, et al. Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization. *Heart Rhythm* 2014; 11: 314-317. PMID: 24184784
657. Nam GB, Kim YH, Antzelevitch C. Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2078-2079. PMID: 18463391
658. Aizawa Y, Chinushi M, Hasegawa K, et al. Electrical storm in idiopathic ventricular fibrillation is associated with early repolarization. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1015-1019. PMID: 23747791
659. Maruyama T, Fujita K, Irie K, et al. Intracoronary acetylcholine application as a possible probe inducing J waves in patients with early repolarization syndrome. *J Arrhythm* 2017; 33: 424-429. PMID: 29021844
660. Sato A, Tanabe Y, Chinushi M, et al. Analysis of J waves during myocardial ischaemia. *Europace* 2012; 14: 715-723. PMID: 22037542
661. deleted in proof.
662. Morita H, Asada S, Ueoka A, et al. Risk stratification for the occurrence of ventricular fibrillation in patients with early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2024; 21: 1787-1794. PMID: 38710349
663. 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
664. Kamakura T, Gourraud JB, Clementy N, et al. Outcome of patients with early repolarization pattern and syncope. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1306-1314. PMID: 35395407
665. Iguchi K, Noda T, Kamakura S, et al. Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2013; 10: 604-606. PMID: 23142636
666. Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, et al. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. *Int J Cardiol* 2014; 172: 519-522. PMID: 24491875
667. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, 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 Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm* 2022; 19: e1-e60. PMID: 35390533
668. 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
669. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98: 2334-2351. PMID: 9826323
670. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart. Need for definition and standardized clinical evaluation. Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. *Circulation* 1997; 95: 265-272. PMID: 8994445
671. 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
672. Jiang D, Xiao B, Yang D, et al. RyR2 mutations linked to ventricular tachycardia and sudden death reduce the threshold for store-overload-induced Ca^{2+} release (SOICR). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 13062-13067. PMID: 15322274
673. 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
674. Sun B, Yao J, Ni M, et al. Cardiac ryanodine receptor calcium release deficiency syndrome. *Sci Transl Med* 2021; 13: eaba7287. PMID: 33536282
675. Sonoda K, Ohno S, Shimizu Y, et al. *SCN5A* mutation identified in a patient with short-coupled variant of torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020; 43: 456-461. PMID: 32323320
676. Lenegre J. Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 6: 409-444. PMID: 14153648
677. Lev M, Kinare SG, Pick A. The pathogenesis of atrioventricular block in coronary disease. *Circulation* 1970; 42: 409-425. PMID: 5451227
678. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67-e492. PMID: 29386200
679. Gourraud JB, Kyndt F, Fouchard S, et al. Identification of a strong genetic background for progressive cardiac conduction defect by epidemiological approach. *Heart* 2012; 98: 1305-1310. PMID: 22717692
680. Kaess BM, Andersson C, Duncan MS, et al. Familial Clustering of Cardiac Conduction Defects and Pacemaker Insertion. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e007150. PMID: 31216886
681. Tassetti L, Girolami F, Fumagalli C, et al. Prevalence of Inherited Cardiac Diseases Among Young Patients Requiring Permanent Pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; 14: e010562. PMID: 34814702
682. Auricchio A, Demarchi A, Özkartal T, et al. Role of genetic testing in young patients with idiopathic atrioventricular conduction disease. *Europace* 2023; 25: 643-650. PMID: 36352534
683. Rudbeck-Resdal J, Christiansen MK, Johansen JB, et al. Aetiologies and temporal trends of atrioventricular block in young patients: a 20-year nationwide study. *Europace* 2019; 21: 1710-1716. PMID: 31424500
684. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, et al. Prognostic implications of progressive cardiac conduction disease. *Circ J* 2013; 77: 60-67. PMID: 23018635
685. Michaëlsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 1972; 4:

85-101. PMID: 4273004
686. Michaelsson M, Riesenfeld T, Jonzon A. Natural history of congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2098-2101. PMID: 9272517
687. Baruteau AE, Probst V, Abriel H. Inherited progressive cardiac conduction disorders. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30: 33-39. PMID: 25426816
687a. Boutjdir M, Chen L, Zhang ZH, et al. Arrhythmogenicity of IgG and anti-52-kD SSA/Ro affinity-purified antibodies from mothers of children with congenital heart block. *Circ Res* 1997; 80: 354-362. PMID: 9048655
688. Baruteau AE, Fouchard S, Behaghel A, et al. Characteristics and long-term outcome of non-immune isolated atrioventricular block diagnosed in utero or early childhood: a multicentre study. *Eur Heart J* 2012; 33: 622-629. PMID: 21920962
689. Baruteau AE, Behaghel A, Fouchard S, et al. Parental electrocardiographic screening identifies a high degree of inheritance for congenital and childhood nonimmune isolated atrioventricular block. *Circulation* 2012; 126: 1469-1477. PMID: 22899775
690. Chiu SN, Wang JK, Wu MH, et al. Taipei Pediatric Cardiology Working Group. Cardiac conduction disturbance detected in a pediatric population. *J Pediatr* 2008; 152: 85-89. PMID: 18154906
691. Groh WJ. Arrhythmias in the muscular dystrophies. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1890-1895. PMID: 22760083
692. Balla C, Margutti A, De Carolis B, et al. Cardiac conduction disorders in young adults: Clinical characteristics and genetic background of an underestimated population. *Heart Rhythm* 2024; 21: 1363-1369. PMID: 38467355
693. Hayashi K, Teramoto R, Nomura A, et al. Impact of functional studies on exome sequence variant interpretation in early-onset cardiac conduction system diseases. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 2116-2130. PMID: 31977013
694. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in *SCN5A*. *Nat Genet* 1999; 23: 20-21. PMID: 10471492
695. Sasaki T, Ikeda K, Nakajima T, et al. Multiple arrhythmic and cardiomyopathic phenotypes associated with an *SCN5A* A735E mutation. *J Electrocardiol* 2021; 65: 122-127. PMID: 33610078
696. Kyndt F, Probst V, Potet F, et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation* 2001; 104: 3081-3086. PMID: 11748104
697. Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, et al. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1201-1209. PMID: 12393856
698. Kruse M, Schulze-Bahr E, Corfield V, et al. Impaired endocytosis of the ion channel TRPM4 is associated with human progressive familial heart block type I. *J Clin Invest* 2009; 119: 2737-2744. PMID: 19726882
699. Liu H, El Zein L, Kruse M, et al. Gain-of-function mutations in *TRPM4* cause autosomal dominant isolated cardiac conduction disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3: 374-385. PMID: 20562447
700. Liu H, Chatel S, Simard C, et al. Molecular genetics and functional anomalies in a series of 248 Brugada cases with 11 mutations in the TRPM4 channel. *PLoS One* 2013; 8: e54131. PMID: 23382873
701. Janin A, Bessière F, Georgescu T, et al. *TRPM4* mutations to cause autosomal recessive and not autosomal dominant Brugada type 1 syndrome. *Eur J Med Genet* 2019; 62: 103527. PMID: 30142439
702. Hof T, Liu H, Sallé L, et al. TRPM4 non-selective cation channel variants in long QT syndrome. *BMC Med Genet* 2017; 18: 31. PMID: 28315637
703. 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
704. Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, et al. Familial Dilated Cardiomyopathy Registry Research Group. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 771-780. PMID: 12628721
705. Guinamard R, Chatelier A, Demion M, et al. Functional characterization of a Ca^{2+}-activated non-selective cation channel in human atrial cardiomyocytes. *J Physiol* 2004; 558: 75-83. PMID: 15121803
706. Bianchi B, Ozhathil LC, Medeiros-Domingo A, et al. Four TRPM4 Cation Channel Mutations Found in Cardiac Conduction Diseases Lead to Altered Protein Stability. *Front Physiol* 2018; 9: 177. PMID: 29568272
707. Makita N, Seki A, Sumitomo N, et al. A connexin40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type I. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 163-172. PMID: 22247482
708. Seki A, Ishikawa T, Daumy X, et al. Progressive Atrial Conduction Defects Associated With Bone Malformation Caused by a Connexin-45 Mutation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 358-370. PMID: 28705318
709. Schulze-Bahr E, Neu A, Friederich P, et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. *J Clin Invest* 2003; 111: 1537-1545. PMID: 12750403
710. Zhou J, Ding WG, Makiyama T, et al. A novel HCN4 mutation, G1097W, is associated with atrioventricular block. *Circ J* 2014; 78: 938-942. PMID: 24492017
711. Macri V, Mahida SN, Zhang ML, et al. A novel trafficking-defective HCN4 mutation is associated with early-onset atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1055-1062. PMID: 24607718
712. Ueda K, Nakamura K, Hayashi T, et al. Functional characterization of a trafficking-defective *HCN4* mutation, D553N, associated with cardiac arrhythmia. *J Biol Chem* 2004; 279: 27194-27198. PMID: 15123648
713. Servatius H, Porro A, Pless SA, et al. Phenotypic Spectrum of *HCN4* Mutations: A Clinical Case. *Circ Genom Precis Med* 2018; 11: e002033. PMID: 29440115
714. van Spaendonck-Zwarts KY, van Hessem L, Jongbloed JD, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet* 2011; 80: 354-366. PMID: 20718792
715. Gearhart AS, Batra AS. Isolated left bundle branch block progressing to complete heart block and asystole: A novel presentation of a desmin mutation. *HeartRhythm Case Rep* 2018; 4: 184-186. PMID: 29915714
716. Rinné S, Ortiz-Bonnin B, Stallmeyer B, et al. *POPDC2* a novel susceptibility gene for conduction disorders. *J Mol Cell Cardiol* 2020; 145: 74-83. PMID: 32535041
717. Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, et al. *SCN5A* mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. *Eur Heart J* 2018; 39: 2879-2887. PMID: 30059973
718. Smits JP, Veldkamp MW, Wilde AA. Mechanisms of inherited cardiac conduction disease. *Europace* 2005; 7: 122-137. PMID: 15763526
719. Asatryan B, Medeiros-Domingo A. Molecular and genetic insights into progressive cardiac conduction disease. *Europace* 2019; 21: 1145-1158. PMID: 31087102
720. Veltmann C, Barajas-Martinez H, Wolpert C, et al. Further Insights in the Most Common *SCN5A* Mutation Causing Overlapping Phenotype of Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Conduction Defect. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003379. PMID: 27381756
721. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851-2855. PMID: 15199036
722. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J* 2006; 27: 708-712. PMID: 16428254
723. Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, et al. High familial risk of atrial fibrillation/atrial flutter in multiplex families: a nationwide family study in Sweden. *J Am Heart Assoc* 2012; 2: e003384. PMID: 23525409
724. Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, et al. Association of a Family History of Atrial Fibrillation With Incidence and Outcomes of Atrial Fibrillation: A Population-Based Family Cohort Study. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 863-870. PMID: 28678986
725. Christophersen IE, Ravn LS, Budtz-Joergensen E, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation: a study in Danish twins. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 378-383. PMID: 19808493
726. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 917-921. PMID: 22726627
727. Gundlund A, Olesen JB, Staerk L, et al. Outcomes Associated With Familial Versus Nonfamilial Atrial Fibrillation: A Matched Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003836. PMID: 27866162
728. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997; 336: 905-911. PMID: 9070470
729. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003; 299: 251-254. PMID: 12522251
730. Ellinor PT, Nam EG, Shea MA, et al. Cardiac sodium channel mutation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008; 5: 99-105. PMID: 18088563

731. Gudbjartsson DF, Holm H, Sulem P, et al. A frameshift deletion in the sarcomere gene *MYL4* causes early-onset familial atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2017; 38: 27-34. PMID: 27742809
732. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008; 359: 158-165. PMID: 18614783
733. Thorolfsdottir RB, Sveinbjornsson G, Sulem P, et al. A Missense Variant in PLEC Increases Risk of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2157-2168. PMID: 29050564
734. Chalazan B, Freeth E, Mohajeri A, et al. Genetic testing in monogenic early-onset atrial fibrillation. *Eur J Hum Genet* 2023; 31: 769-775. PMID: 37217627
735. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet* 2012; 44: 670-675. PMID: 22544366
736. Roselli C, Chaffin MD, Weng LC, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet* 2018; 50: 1225-1233. PMID: 29892015
737. Nielsen JB, Thorolfsdottir RB, Fritsche LG, et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nat Genet* 2018; 50: 1234-1239. PMID: 30061737
738. Miyazawa K, Ito K, Ito M, et al. BioBank Japan Project. Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation unveils disease biology and enables cardioembolic risk prediction. *Nat Genet* 2023; 55: 187-197. PMID: 36653681
739. Sakai T, Furutani M, Nakashima M, et al. Genome-Wide Association Study of Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation in a Japanese Population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2025; 36: 1494-1503. PMID: 40296270
740. Goodyer WR, Dunn K, Caleshu C, et al. Broad Genetic Testing in a Clinical Setting Uncovers a High Prevalence of Titin Loss-of-Function Variants in Very Early Onset Atrial Fibrillation. *Circ Genom Precis Med* 2019; 12: e002713. PMID: 31638414
741. Yoneda ZT, Anderson KC, Quintana JA, et al. Early-Onset Atrial Fibrillation and the Prevalence of Rare Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 1371-1379. PMID: 34495297
742. Kany S, Jurgens SJ, Rämö JT, et al. Genetic testing in early-onset atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2024; 45: 3111-3123. PMID: 39028637
743. Vad OB, Monfort LM, Paludan-Müller C, et al. Geisinger MyCode Community Health Initiative and the Regeneron Genetics Center (RGC) Research Team. Rare and Common Genetic Variation Underlying Atrial Fibrillation Risk. *JAMA Cardiol* 2024; 9: 732-740. PMID: 38922602
744. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf
745. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-2524. PMID: 11714644
746. Guttmann OP, Rahman MS, O'Mahony C, et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart* 2014; 100: 465-472. PMID: 24014282
747. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: e212-e260. PMID: 22075469
748. Elliott PM, Anastasakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733-2779. PMID: 25173338
749. Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2016; 18: 508-520. PMID: 26612881
750. Providencia R, Elliott P, Patel K, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016; 102: 1533-1543. PMID: 27234160
751. Pierri A, Albani S, Merlo M, et al. Transcatheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Multicenter Propensity Score-Based Analysis. *JACC Adv* 2024; 3: 100899. PMID: 38939638
752. Mommersteeg MT, Hoogaars WM, Prall OW, et al. Molecular pathway for the localized formation of the sinoatrial node. *Circ Res* 2007; 100: 354-362. PMID: 17234970
753. Mommersteeg MT, Brown NA, Prall OW, et al. *Pitx2c* and *Nkx2-5* are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circ Res* 2007; 101: 902-909. PMID: 17823370
754. Hill MC, Kadow ZA, Li L, et al. A cellular atlas of *Pitx2*-dependent cardiac development. *Development* 2019; 146: dev180398. PMID: 31201182
755. Parvez B, Vaglio J, Rowan S, et al. Symptomatic response to antiarrhythmic drug therapy is modulated by a common single nucleotide polymorphism in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 539-545. PMID: 22726630
756. Syeda F, Kirchhof P, Fabritz L. *PITX2*-dependent gene regulation in atrial fibrillation and rhythm control. *J Physiol* 2017; 595: 4019-4026. PMID: 28217939
757. Syeda F, Holmes AP, Yu TY, et al. *PITX2* Modulates Atrial Membrane Potential and the Antiarrhythmic Effects of Sodium-Channel Blockers. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1881-1894. PMID: 27765191
758. Husser D, Adams V, Piorkowski C, et al. Chromosome 4q25 variants and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 747-753. PMID: 20170812
759. Benjamin Shoemaker M, Muhammad R, Parvez B, et al. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 394-400. PMID: 23178686
760. Shoemaker MB, Bollmann A, Lubitz SA, et al. Common genetic variants and response to atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 296-302. PMID: 25684755
761. Choi EK, Park JH, Lee JY, et al. Korean Atrial Fibrillation (AF) Network: Genetic Variants for AF Do Not Predict Ablation Success. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002046. PMID: 26272656
762. Rattanawong P, Chenbhanich J, Vutthikraivit W, et al. A Chromosome 4q25 Variant is Associated with Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation* 2018; 10: 1666. PMID: 29988284
763. Reyat JS, Chua W, Cardoso VR, et al. Reduced left atrial cardiomyocyte PITX2 and elevated circulating BMP10 predict atrial fibrillation after ablation. *JCI Insight* 2020; 5: e139179. PMID: 32814717
764. Choe WS, Kang JH, Choi EK, et al. A Genetic Risk Score for Atrial Fibrillation Predicts the Response to Catheter Ablation. *Korean Circ J* 2019; 49: 338-349. PMID: 30808078
765. Ikenouchi T, Nitta J, Inaba O, et al. Embryological Classification of Arrhythmogenic Triggers Initiating Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2024; 84: 2116-2128. PMID: 39453361
766. Morris GM, Kalman JM. Fibrosis, electrics and genetics. Perspectives in sinoatrial node disease. *Circ J* 2014; 78: 1272-1282. PMID: 24837708
767. Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N. Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background. *J Arrhythm* 2016; 32: 352-358. PMID: 27761158
768. 日本循環器学会. 2023 年循環器疾患診療実態調査報告書. https://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/media/jittai_chosa2022web_4revise20241021.pdf
769. 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
770. Chiu SN, Lin LY, Wang JK, et al. Long-term outcomes of pediatric sinus bradycardia. *J Pediatr* 2013; 163: 885-889.e1. PMID: 23623512
771. 蒔田直昌, 石川泰輔, 住友直方, 他. 家族性洞不全症候群の遺伝的背景と臨床的特徴に関する研究. 平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』分担研究報告書. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2016/162051/201610062A_upload/201610062A0013.pdf
772. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, et al. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm* 2017; 14: 717-724. PMID: 28104484
773. 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
774. Abe K, Machida T, Sumitomo N, et al. Sodium channelopathy

underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 511-517. PMID: 24762805
775. Makita N, Sasaki K, Groenewegen WA, et al. Congenital atrial standstill associated with coinheritance of a novel SCN5A mutation and connexin 40 polymorphisms. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1128-1134. PMID: 16188595
776. Milanesi R, Baruscotti M, Gnecchi-Ruscone T, et al. Familial sinus bradycardia associated with a mutation in the cardiac pacemaker channel. *N Engl J Med* 2006; 354: 151-157. PMID: 16407510
777. Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, et al. Novel mutation in the α-myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 400-408. PMID: 25717017
778. Holm H, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. A rare variant in *MYH6* is associated with high risk of sick sinus syndrome. *Nat Genet* 2011; 43: 316-320. PMID: 21378987
779. Thorolfsdottir RB, Sveinbjornsson G, Aegisdottir HM, et al. Genetic insight into sick sinus syndrome. *Eur Heart J* 2021; 42: 1959-1971. PMID: 33580673
780. Weng LC, Rämö JT, Jurgens SJ, et al. The impact of common and rare genetic variants on bradyarrhythmia development. *Nat Genet* 2025; 57: 53-64. PMID: 39747593
781. 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
782. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634-639. PMID: 12571597
783. Stallmeyer B, Kuß J, Kotthoff S, et al. A Mutation in the G-Protein Gene *GNB2* Causes Familial Sinus Node and Atrioventricular Conduction Dysfunction. *Circ Res* 2017; 120: e33-e44. PMID: 28219978
784. Nomura Y, Ishikawa T, Ohno S, et al. Atypical Holt-Oram syndrome: Early-onset sick sinus syndrome in a Japanese family with a novel *TBX5* mutation, Q469. *J Cardiol Cases* 2025; 32: 10-14. PMID: 40697198
785. Li N, Wang ZS, Wang XH, et al. A *SHOX2* loss-of-function mutation underlying familial atrial fibrillation. *Int J Med Sci* 2018; 15: 1564-1572. PMID: 30443179
786. Hoffmann S, Paone C, Sumer SA, et al. Functional Characterization of Rare Variants in the *SHOX2* Gene Identified in Sinus Node Dysfunction and Atrial Fibrillation. *Front Genet* 2019; 10: 648. PMID: 31354791
787. Daley WR, Kaczmarek RG. The epidemiology of cardiac pacemakers in the older US population. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1016-1019. PMID: 9706894
788. Schweizer PA, Schröter J, Greiner S, et al. The symptom complex of familial sinus node dysfunction and myocardial noncompaction is associated with mutations in the HCN4 channel. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 757-767. PMID: 25145518
789. Milano A, Vermeer AM, Lodder EM, et al. *HCN4* mutations in multiple families with bradycardia and left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 745-756. PMID: 25145517
790. Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, et al. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the *Brachyury (T)* gene family. *Nat Genet* 1997; 15: 21-29. PMID: 8988164
791. Postma AV, van de Meerakker JB, Mathijssen IB, et al. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Res* 2008; 102: 1433-1442. PMID: 18451335
792. 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
793. 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
794. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44: 3503-3626. PMID: 37622657
795. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res* 2017; 121: 722-730. PMID: 28912179
796. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 22-36. PMID: 32895535
797. Bosman LP, Te Riele ASJM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a focused update on diagnosis and risk stratification. *Heart* 2022; 108: 90-97. PMID: 33990412
798. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009; 373: 1289-1300. PMID: 19362677
799. Protonotarios A, Anastasakis A, Panagiotakos DB, et al. Arrhythmic risk assessment in genotyped families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2016; 18: 610-616. PMID: 25825460
800. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017; 376: 61-72. PMID: 28052233
801. 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
802. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med* 2021; 14: e003273. PMID: 33831308
803. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13: 185-194. PMID: 15210133
804. Chen L, Rao M, Chen X, et al. A founder homozygous *DSG2* variant in East Asia results in ARVC with full penetrance and heart failure phenotype. *Int J Cardiol* 2019; 274: 263-270. PMID: 30454721
805. Zankov DP, Batbaatar MA, Tsuchimochi H, et al. Biventricular Dysfunction in Knock-in Mice With *Dsg2* Variants Specific for Japanese Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ J* 2025; 90: 126-133. PMID: 40887256
806. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation* 2020; 141: 1872-1884. PMID: 32372669
807. Gasperetti A, Carrick RT, Protonotarios A, et al. Clinical features and outcomes in carriers of pathogenic desmoplakin variants. *Eur Heart J* 2025; 46: 362-376. PMID: 39288222
808. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 418-421. PMID: 9738775
809. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2761-2766. PMID: 11063735
810. Christensen AH, Platonov PG, Jensen HK, et al. Genotype-phenotype correlation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-risk of arrhythmias and heart failure. *J Med Genet* 2022; 59: 858-864. PMID: 34400560
811. Hermida A, Fressart V, Hidden-Lucet F, et al. High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 792-800. PMID: 30790397
812. Chen L, Hu Y, Saguner AM, et. al. Natural History and Clinical Outcomes of Patients With DSG2/DSC2 Variant-Related Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation* 2025; 151: 1213-1230. PMID: 40123482
813. Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, et al. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation* 1998; 97: 2049-2058. PMID: 9610536
814. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; 355: 2119-2124. PMID: 10902626
815. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the *TMEM43* gene. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 809-821. PMID: 18313022
816. Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, et al. Long-Term Clinical Outcome of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Individuals With a p.S358L Mutation in *TMEM43* Following Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003589. PMID: 26966288
817. Verstraelen TE, van Lint FHM, Bosman LP, et al. Prediction of

ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J* 2021; 42: 2842-2850. PMID: 34113975
818. van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1199-1207. PMID: 22820313
819. van Rijsingen IA, van der Zwaag PA, Groeneweg JA, et al. Outcome in phospholamban R14del carriers: results of a large multicentre cohort study. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7: 455-465. PMID: 24909667
820. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Brodehl A, et al. Novel Desmin Mutation p.Glu401Asp Impairs Filament Formation, Disrupts Cell Membrane Integrity, and Causes Severe Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation* 2018; 137: 1595-1610. PMID: 29212896
821. Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Milting H. Molecular insights into cardiomyopathies associated with desmin (DES) mutations. *Biophys Rev* 2018; 10: 983-1006. PMID: 29926427
822. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1879-1884. PMID: 15451782
823. Krahn AD, Wilde AAM, Calkins H, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 533-553. PMID: 35450611
824. Wang W, James CA, Calkins H. Diagnostic and therapeutic strategies for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patient. *Europace* 2019; 21: 9-21. PMID: 29688316
825. Cardona-Guarache R, Åström-Aneq M, Oesterle A, et al. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Prevalence, echocardiographic predictors, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30: 1801-1810. PMID: 31310380
826. Bhonsale A, Te Riele ASJM, Sawant AC, et al. Cardiac phenotype and long-term prognosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia patients with late presentation. *Heart Rhythm* 2017; 14: 883-891. PMID: 28215569
827. Gupta R, Tichnell C, Murray B, et al. Comparison of Features of Fatal Versus Nonfatal Cardiac Arrest in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2017; 120: 111-117. PMID: 28506445
828. Gilljam T, Haugaa KH, Jensen HK, et al. Heart transplantation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy - Experience from the Nordic ARVC Registry. *Int J Cardiol* 2018; 250: 201-206. PMID: 29107359
829. Tedford RJ, James C, Judge DP, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 289-290. PMID: 22240135
830. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010; 31: 806-814. PMID: 20172912
831. 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
832. 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
833. 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
834. Hoffmayer KS, Bhave PD, Marcus GM, et al. An electrocardiographic scoring system for distinguishing right ventricular outflow tract arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2013; 10: 477-482. PMID: 23246596
835. Hoffmayer KS, Machado ON, Marcus GM, et al. Electrocardiographic comparison of ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 831-838. PMID: 21835319
836. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res* 2017; 121: 784-802. PMID: 28912183
837. 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
838. Denis A, Sacher F, Derval N, et al. Diagnostic value of isoproterenol testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 590-597. PMID: 24970294
839. Perrin MJ, Angaran P, Laksman Z, et al. Exercise testing in asymptomatic gene carriers exposes a latent electrical substrate of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1772-1779. PMID: 23810883
840. 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
841. 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
842. Morin DP, Mauer AC, Gear K, et al. Usefulness of precordial T-wave inversion to distinguish arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia arising from the right ventricular outflow tract. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1821-1824. PMID: 20538137
843. Steckman DA, Schneider PM, Schuller JL, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging to differentiate cardiac sarcoidosis from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012; 110: 575-579. PMID: 22595349
844. Dechering DG, Kochhäuser S, Wasmer K, et al. Electrophysiological characteristics of ventricular tachyarrhythmias in cardiac sarcoidosis versus arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2013; 10: 158-164. PMID: 23070261
845. Shiraishi J, Tatsumi T, Shimoo K, et al. Cardiac sarcoidosis mimicking right ventricular dysplasia. *Circ J* 2003; 67: 169-171. PMID: 12548003
846. Gasperetti A, Rossi VA, Chiodini A, et al. Differentiating hereditary arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from cardiac sarcoidosis fulfilling 2010 ARVC Task Force Criteria. *Heart Rhythm* 2021; 18: 231-238. PMID: 32976989
847. Philips B, Madhavan S, James CA, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and cardiac sarcoidosis: distinguishing features when the diagnosis is unclear. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 230-236. PMID: 24585727
848. Cerrone M, Lin X, Zhang M, et al. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation* 2014; 129: 1092-1103. PMID: 24352520
849. Corrado D, Basso C, Buja G, et al. Right bundle branch block, right precordial st-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation* 2001; 103: 710-717. PMID: 11156883
850. Corrado D, Zorzi A, Cerrone M, et al. Relationship Between Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Brugada Syndrome: New Insights From Molecular Biology and Clinical Implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003631. PMID: 26987567
851. Kataoka N, Nagase S, Kamakura T, et al. Clinical Differences in Japanese Patients Between Brugada Syndrome and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy With Long-Term Follow-Up. *Am J Cardiol* 2019; 124: 715-722. PMID: 31284935
852. Kataoka S, Serizawa N, Kitamura K, et al. An overlap of Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Arrhythm* 2016; 32: 70-73. PMID: 26949435
853. Ueda N, Nagase S, Kataoka N, et al. Prevalence and characteristics of the Brugada electrocardiogram pattern in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Arrhythm* 2021; 37: 1173-1183. PMID: 34621416
854. Bosman LP, Sammani A, James CA, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1097-1107. PMID: 29408436
855. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation* 2015; 132: 441-453. PMID: 26216213
856. 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. *Heart Rhythm* 2018; 15: e73-e189. PMID: 29097319
857. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia.

Circulation 2003; 108: 3084-3091. PMID: 14638546
858. ARVC Risk Calculator. https://arvcrisk.com/
859. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2022; 43: e1-e9. PMID: 35441664
860. Jordà P, Bosman LP, Gasperetti A, et al. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J* 2022; 43: 3041-3052. PMID: 35766180
861. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J* 2022; 43: 3053-3067. PMID: 35766183
862. Carrick RT, Gasperetti A, Protonotarios A, et al. A novel tool for arrhythmic risk stratification in desmoplakin gene variant carriers. *Eur Heart J* 2024; 45: 2968-2979. PMID: 39011630
863. Nakagawa H, Ikeda A, Sharma T, et al. Comparison of In Vivo Tissue Temperature Profile and Lesion Geometry for Radiofrequency Ablation With High Power-Short Duration and Moderate Power-Moderate Duration: Effects of Thermal Latency and Contact Force on Lesion Formation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; 14: e009899. PMID: 34138641
864. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 955-964. PMID: 31210398
865. 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
866. 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
867. 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
868. Gasperetti A, Targetti M, Olivotto I. Anti-arrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: The importance of optimal beta-blocker dose titration. *Int J Cardiol* 2021; 338: 150-151. PMID: 34139230
869. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, et al. Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia Investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 609-615. PMID: 19660690
870. Ermakov S, Gerstenfeld EP, Svetlichnaya Y, et al. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2017; 14: 564-569. PMID: 27939893
871. Daimee UA, Assis FR, Murray B, et al. Clinical outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Insights from the Johns Hopkins ARVC Program. *Heart Rhythm* 2021; 18: 1369-1376. PMID: 33933674
872. Gandjbakhch E, Laredo M, Berruezo A, et al. Outcomes after catheter ablation of ventricular tachycardia without implantable cardioverter-defibrillator in selected patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2021; 23: 1428-1436. PMID: 34427302
873. 日本循環器学会, 日本心不全学会. 2025 年改訂版 心不全診療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf
874. Wlodarska EK, Wozniak O, Konka M, et al. Thromboembolic complications in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Europace* 2006; 8: 596-600. PMID: 16760233
875. Toso E, De Lio F, Bocchino PP, et al. Risk of cardioembolic ischemic events and relation to atrial fibrillation/flutter in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy during a long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2023; 389: 131200. PMID: 37482095
876. Hofer S, Schlimp CJ, Casu S, et al. Management of Coagulopathy in Bleeding Patients. *J Clin Med* 2021; 11: 1. PMID: 35011742
877. Parks SB, Kushner JD, Nauman D, et al. Lamin A/C mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008; 156: 161-169. PMID: 18585512
878. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J* 2018; 39: 853-860. PMID: 29095976
879. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 981-990. PMID: 11897440
880. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 493-500. PMID: 22281253
881. Kumar S, Androulakis AF, Sellal JM, et al. Multicenter Experience With Catheter Ablation for Ventricular Tachycardia in Lamin A/C Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e004357. PMID: 27506821
882. Tobita T, Nomura S, Fujita T, et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. *Sci Rep* 2018; 8: 1998. PMID: 29386531
883. Paldino A, Dal Ferro M, Stolfo D, et al. Prognostic Prediction of Genotype vs Phenotype in Genetic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 1981-1994. PMID: 36396199
884. 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
885. van Rijsingen IA, Bakker A, Azim D, et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol* 2013; 168: 472-477. PMID: 23073275
886. Brodt C, Siegfried JD, Hofmeyer M, et al. Temporal relationship of conduction system disease and ventricular dysfunction in *LMNA* cardiomyopathy. *J Card Fail* 2013; 19: 233-239. PMID: 23582089
887. Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. *N Engl J Med* 2006; 354: 209-210. PMID: 16407522
888. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of *LMNA* gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)* 2005; 83: 79-83. PMID: 15551023
889. McKeon FD, Kirschner MW, Caput D. Homologies in both primary and secondary structure between nuclear envelope and intermediate filament proteins. *Nature* 1986 ; 319: 463-468. PMID: 3453101
890. Fisher DZ, Chaudhary N, Blobel G. cDNA sequencing of nuclear lamins A and C reveals primary and secondary structural homology to intermediate filament proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 6450-6454. PMID: 3462705
891. Janin A, Gache V. Nesprins and Lamins in Health and Diseases of Cardiac and Skeletal Muscles. *Front Physiol* 2018; 9: 1277. PMID: 30245638
892. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21: 285-288. PMID: 10080180
893. Vigouroux C, Magré J, Vantyghem MC, et al. Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipoatrophy. *Diabetes* 2000; 49: 1958-1962. PMID: 11078466
894. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 726-736. PMID: 11799477
895. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003; 423: 293-298. PMID: 12714972
896. Worman HJ, Schirmer EC. Nuclear membrane diversity: underlying tissue-specific pathologies in disease? *Curr Opin Cell Biol* 2015; 34: 101-112. PMID: 26115475
897. Jakobs PM, Hanson EL, Crispell KA, et al. Novel lamin A/C mutations in two families with dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *J Card Fail* 2001; 7: 249-256. PMID: 11561226
898. Holmström M, Kivistö S, Heliö T, et al. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance of lamin A/C gene mutation related dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13: 30. PMID: 21689390
899. Narula N, Favalli V, Tarantino P, et al. Quantitative expression of the mutated lamin A/C gene in patients with cardiolaminopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1916-1920. PMID: 23062543

900. Quarta G, Syrris P, Ashworth M, et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012; 33: 1128-1136. PMID: 22199124
901. Kato K, Takahashi N, Fujii Y, et al. LMNA cardiomyopathy detected in Japanese arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy cohort. *J Cardiol* 2016; 68: 346-351. PMID: 26620845
902. Peters S, Thompson BA, Perrin M, et al. Arrhythmic Phenotypes Are a Defining Feature of Dilated Cardiomyopathy-Associated *SCN5A* Variants: A Systematic Review. *Circ Genom Precis Med* 2022; 15: e003432. PMID: 34949099
903. Anselme F, Moubarak G, Savouré A, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in lamin A/C mutation carriers with cardiac conduction disorders. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1492-1498. PMID: 23811080
904. Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1480-1490. PMID: 31514951
905. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of Genetic Variants With Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1682-1699. PMID: 34674813
906. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm* 2016; 13: 2272-2278. PMID: 27855853
907. Chung MK, Patton KK, Lau CP, et al. 2023 HRS/APHRS/LAHRS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *Heart Rhythm* 2023; 20: e17-e91. PMID: 37283271
908. Iwasaki YK, Noda T, Akao M, et al. Japanese Circulation Society and Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2024 Guideline Focused Update on Management of Cardiac Arrhythmias. *Circ J* 2025; 89: 1012-1073. PMID: 39956587
909. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation* 2019; 140: 293-302. PMID: 31155932
910. Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larrañaga-Moreira JM, et al. Risk predictors in a Spanish cohort with cardiac laminopathies. The REDLAMINA registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021; 74: 216-224. PMID: 32616434
911. Rootwelt-Norberg C, Christensen AH, Skjølsvik ET, et al. Timing of cardioverter-defibrillator implantation in patients with cardiac laminopathies-External validation of the *LMNA*-risk ventricular tachyarrhythmia calculator. *Heart Rhythm* 2023; 20: 423-429. PMID: 36494026
911a. Bhaskaran A, Ben Yaou R, Helms AS, et al. Location of LMNA Variants and Clinical Outcomes in Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2025; 10: 896-903. PMID: 40601341
912. Klem I, Klein M, Khan M, et al. Relationship of LVEF and Myocardial Scar to Long-Term Mortality Risk and Mode of Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *Circulation* 2021; 143: 1343-1358. PMID: 33478245
913. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, et al. Improved Risk Stratification for Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2890-2905. PMID: 34112317
914. Mirelis JG, Escobar-Lopez L, Ochoa JP, et al. Combination of late gadolinium enhancement and genotype improves prediction of prognosis in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1183-1196. PMID: 35485241
915. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-term outcome and risk stratification in dilated cardiolaminopathies. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1250-1260. PMID: 18926329
916. Skjølsvik ET, Hasselberg NE, Dejgaard LA, et al. Exercise is Associated With Impaired Left Ventricular Systolic Function in Patients With Lamin A/C Genotype. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e012937. PMID: 31957533
917. Chauvel R, Derval N, Duchateau J, et al. Persistent atrial fibrillation ablation in cardiac laminopathy: Electrophysiological findings and clinical outcomes. *Heart Rhythm* 2021; 18: 1115-1121. PMID: 33812085
918. El-Harasis MA, Yoneda ZT, Anderson KC, et al. Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With Rare Pathogenic Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes. *JACC Clin Electrophysiol* 2024; 10: 2359-2370. PMID: 39243256
919. Pethig K, Genschel J, Peters T, et al. LMNA mutations in cardiac transplant recipients. *Cardiology* 2005; 103: 57-62. PMID: 15539782
920. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 127-139. PMID: 27576561
921. Sudden cardiac death. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1985; 726: 5-25.
922. Warming PE, Ågesen FN, Lynge TH, et al. ESCAPE-NET Investigators. Harmonization of the definition of sudden cardiac death in longitudinal cohorts of the European Sudden Cardiac Arrest network - towards Prevention, Education, and New Effective Treatments (ESCAPE-NET) consortium. *Am Heart J* 2022; 245: 117-125. PMID: 34936862
923. Lynge TH, Albert CM, Basso C, et al. Autopsy of all young sudden death cases is important to increase survival in family members left behind. *Europace* 2024; 26: euae128. PMID: 38715537
924. Lynge TH, Nielsen JL, Risgaard B, et al. Causes of sudden cardiac death according to age and sex in persons aged 1-49 years. *Heart Rhythm* 2023; 20: 61-68. PMID: 36075534
925. Wang S, Chen Y, Du J, et al. Post-mortem genetic analysis of sudden unexplained death in a young cohort: a whole-exome sequencing study. *Int J Legal Med* 2023; 137: 1661-1670. PMID: 37624372
926. 厚生労働省. 乳幼児突然死症候群（SIDS）診断ガイドライン（第２版）. https://www.mhlw.go.jp/content/11908000/000846941.pdf
927. Whitney R, Sharma S, Jones KC, et al. Genetics and SUDEP: Challenges and Future Directions. *Seizure* 2023; 110: 188-193. PMID: 37413779
928. Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, et al. Japanese Circulation Society Resuscitation Science Study Group. Nationwide improvements in survival from out-of-hospital cardiac arrest in Japan. *Circulation* 2012; 126: 2834-2843. PMID: 23035209
929. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, et al. Temporal trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama study. *Am Heart J* 2013; 165: 932-938. PMID: 23708164
930. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, et al. Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death: POST SCD Study. *Circulation* 2018; 137: 2689-2700. PMID: 29915095
931. Tfelt-Hansen J, Garcia R, Albert C, et al. Risk stratification of sudden cardiac death: a review. *Europace* 2023; 25: euad203. PMID: 37622576
932. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation* 2012; 125: 620-637. PMID: 22294707
933. Behr E, Wood DA, Wright M, et al. Sudden Arrhythmic Death Syndrome Steering Group. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1457-1459. PMID: 14602442
934. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, et al. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005; 112: 207-213. PMID: 15998675
935. Taylor BJ, Garstang J, Engelberts A, et al. International comparison of sudden unexpected death in infancy rates using a newly proposed set of cause-of-death codes. *Arch Dis Child* 2015; 100: 1018-1023. PMID: 26163119
936. de Visme S, Chalumeau M, Levieux K, et al. National Variations in Recent Trends of Sudden Unexpected Infant Death Rate in Western Europe. *J Pediatr* 2020; 226: 179-185. PMID: 32585240
937. Shapiro-Mendoza CK, Woodworth KR, Cottengim CR, et al. Sudden Unexpected Infant Deaths: 2015-2020. *Pediatrics* 2023; 151: e2022058820. PMID: 36911916
938. 今村知彦, 牧山武, 大野聖子, 他. 予期せぬ乳幼児突然死症例における遺伝性不整脈の関与と死亡状況の検討. 日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会雑誌 2022; 22: 4-12.
939. Moon RY, Horne RS, Hauck FR. Sudden infant death syndrome. *Lancet* 2007; 370: 1578-1587. PMID: 17980736
940. Pease A, Turner N, Ingram J, et al. Changes in background characteristics and risk factors among SIDS infants in England: cohort comparisons from 1993 to 2020. *BMJ Open* 2023; 13: e076751. PMID: 37832988
941. Glinge C, Rossetti S, Oestergaard LB, et al. Risk of Sudden Infant Death Syndrome Among Siblings of Children Who Died of Sudden Infant Death Syndrome in Denmark. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2252724. PMID: 36696110
942. Lahrouchi N, Raju H, Lodder EM, et al. Utility of Post-Mortem Genetic Testing in Cases of Sudden Arrhythmic Death Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2134-2145. PMID: 28449774
943. Cazzato F, Coll M, Grassi S, et al. Investigating cardiac genetic background in sudden infant death syndrome (SIDS). *Int J Legal Med* 2024; 138: 2229-2237. PMID: 38849547

944. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate* 1994; 65: 194-197. PMID: 8038282
945. Garstang J, Griffiths F, Sidebotham P. What do bereaved parents want from professionals after the sudden death of their child: a systematic review of the literature. *BMC Pediatr* 2014; 14: 269. PMID: 25319926
946. 中山雅弘,中川聡,青木康博,他.日本 SIDS 学会診断基準検討委員会. 乳幼児突然死症候群 (SIDS) 診断の手引き 改訂第 2 版. 日本 SIDS 学会雑誌 2006; 6: 73-97.
947. Behr ER, Casey A, Sheppard M, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart* 2007; 93: 601-605. PMID: 17237131
948. 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
949. Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J* 2015; 36: 1290-1296. PMID: 25765769
950. Kelly KL, Lin PT, Basso C, et al. Sudden cardiac death in the young: A consensus statement on recommended practices for cardiac examination by pathologists from the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2023; 63: 107497. PMID: 36375720
951. Koike K, Nishigaki M, Wada T, et al. Implementation of Molecular Autopsy for Sudden Cardiac Death in Japan - Focus Group Study of Stakeholders. *Circ J* 2022; 87: 123-129. PMID: 36372399
952. De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, et al. ESC Scientific Document Group. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy. *Eur Heart J* 2025; 46: 4462-4568. PMID: 40878294
953. 日本循環器学会, 日本産科婦人科学会. 2026 年 JCS/JSOG ガイドラインフォーカスアップデート版心血管疾患患者の妊娠・出産の適応と診療. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2026/03/JCS2026_Kamiya_Katsuragi.pdf
954. Heradien MJ, Goosen A, Crotti L, et al. Does pregnancy increase cardiac risk for LQT1 patients with the KCNQ1-A341V mutation? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1410-1415. PMID: 17010804
955. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation* 1998; 97: 451-456. PMID: 9490239
956. Roston TM, van der Werf C, Cheung CC, et al. Caring for the pregnant woman with an inherited arrhythmia syndrome. *Heart Rhythm* 2020; 17: 341-348. PMID: 31400520
957. Welzel T, Donner B, van den Anker JN. Intrauterine Growth Retardation in Pregnant Women with Long QT Syndrome Treated with Beta-Receptor Blockers. *Neonatology* 2021; 118: 406-415. PMID: 34186538
958. Hammond BH, El Assaad I, Herber JM, et al. Contemporary maternal and fetal outcomes in the treatment of LQTS during pregnancy: Is nadolol bad for the fetus? *Heart Rhythm* 2022; 19: 1516-1521. PMID: 35525421
959. Leren IS, Saberniak J, Majid E, et al. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with β1-selective β-blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2016; 13: 433-440. PMID: 26432584
960. 日本循環器学会, 日本産科婦人科学会. 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン（2018 年改訂版）. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/06/JCS2018_akagi_ikeda.pdf
961. Miyoshi T, Kim KS, Kan N, et al. Transplacental treatment of foetal ventricular tachycardia: a Japanese, nationwide survey. *Eur Heart J* 2026 Feb 20: ehag111. PMID: 41718723