

最終講義

不整脈を巡って

相 澤 義 房

新潟大学大学院循環器学分野学分野

The Evolving Managements of Arrhythmias: with a Special Reference to Idiopathic Ventricular Fibrillation

Yoshifusa AIZAWA

*Division of Cardiology, Hematology, Endocrinology and Metabolism
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science*

Abstract

Idiopathic ventricular fibrillation (IVF) is defined as ventricular fibrillation occurring in the subjects who have no structural heart disease. Long or short QT syndrome and WPW syndrome can be denied in them. Of these, Brugada syndrome was established as a clinical entity since its report in 1992. The syndrome is characterized by peculiar ECG findings. In 1992 and 1993, we also reported cases of IVF whose ECG displayed J wave, and the J wave amplitude was noted to be augmented at slower rate or after pauses. We have been collected 40 similar IVF patients since then, and in 2012, a half of the J-wave associated IVF patients were proven to show the bradycardia-dependent augmentation of the J-wave amplitude. Such subtle ECG changes can be a clue of IVF or can be a clue of malignant J waves and will be useful for risk stratification.

キーワード：特発性心室細動, J波, Brugada 症候群, 電気生理検査

はじめに

15年間第一内科教室を主宰させて頂き、本日が最終講義となりました。同窓の皆様をはじめ、学

内や学会を通じて国内外の多くの先生方にお世話になりましたことに何よりも感謝いたします。

内科教室の業務として、教育、臨床及び研究の3本柱があることは常に指摘されることであるが、

Reprint requests to: Yoshifusa AIZAWA
Department of Research and Development
Tachikawa Medical Center
3-2-11 Kandamahi,
Nagaoka 940-8621 Japan

別刷請求先：〒940-8621 長岡市神田町通3-2-11
立川メディカルセンター

相澤義房

そのバランスをどうするかは、教室を主宰する教授の考えによって大きく左右される。しかしその思いや希望とは別、これまでの教室の在り方はどうであったか、そこにどの様な人材がいるのかなど、教授になった時点で再度振り返った上で最終的に方針を打ち出すことになる。

幸い私は、柴田昭前教授から受け継ぐということで、以前からの医局の事情、研究レベル、全国レベルでの自分達のおかれた立場を把握できた積りでおり、その後の方針をどうするかは決め易かったと思っている。実際的な業務のあり方は、柴田内科を受け継ぐこととで良しとし、そうできることは大変ありがたかった。問題は研究レベルをどこに置くかであるが、研究に没頭して臨床の力のなくなるといった状況は避けたいという思いがあった。これは本学のような大学の置かれた立場からして、殆どは臨床医として生きてゆかざるを得ないのであって、臨床に戻れる範囲内での研究への没頭を期待した。専門医としての技量を養いつ失わないためである。しかし内心は、研究で大化けするような成果に恵まれる人材が出たらとの期待は常に秘めていたのも事実である。

さて、第一内科教室の受け持ち分野は、循環器学、内分泌代謝学そして血液学の3つからなり、さらに夫々のスーパー専門分野で、多くの教室員に臨床のレベルと研究レベルを維持しかつ向上させて貰った。それらをつぶさに紹介することが最終講義としてふさわしいかとも考えたが、ここではきわめて私のライフワークともいえるテーマを、「不整脈を巡って」と題して、これまでに見て、感じ、考えてきたことを述べさせて頂く。

何故不整脈か？

1972年、私の卒業した頃は循環器領域では、身体所見に検査といえば心電図と心音図を中心に診断を行っている段階であったと言っても過言ではなかった。CCUはようやく世の中に整い始めた段階で、心筋梗塞例はCCUに入院させ医師は数日間ベッドサイドに付きっきりで、血行動態と不整脈の監視しながら、必要な処置を対症的に行う

といったものであった。これは、今の様に発症からいち早く冠動脈造影で閉塞を診断し解除するといった積極的な再灌流療法の時代ではなかった。

心電図や不整脈に関しては、ようやくヒス束電位記録が報告される状況であった。当時長岡の立川病院心臓血圧センターに短期間の出張した折に、房室ブロックを伴った心筋梗塞例のヒス束電位による検討が、まだ英語の論文になった時代であった¹⁾。やがて冠動脈造影が導入され、動脈硬化や閉塞の診断は行われたが、再灌流療法が行われる前であった。この様な中で、循環器学を専攻したものの、その中のどの分野を選ぶかは1982-1983年の外国留学当時も、あるいは留学から帰った後も循環器の中の専門は決められない状態であった。帰国時に、不整脈死した若年者の2例に直面した(図1)。心臓には疾患の認められないいわゆる特発性心室細動で、しかも12心電図で後に述べる早期再分極のみとれる最初の報告と言える²⁾。これでようやく突然死に直結し、発生すればほぼ100%死亡する心臓病の中でも最重症の不整脈の治療を目標に据えることになった。

重症不整脈の実態

1985年の特発性心室細動の2例の報告以来²⁾、この様な症例を求めても年に1例ほど集まる程度であり、これで研究や治療をして行ける状況とはほど遠かった。この頃、不整脈に対する強力な武器として臨床電気生理学検査(単に電気生理検査と称することが多い)が芽生え³⁾、日本にも導入されることになったが、その導入と実践、普及に一翼を担うことができた。電気生理検査は心筋梗塞後の心室頻拍を中心に行われ、頻拍がプログラム電気刺激で誘発できることから、これが診断や機序の証明に有効であることが判明した。機序を検索する中に、リエントリ回路、伝導遅延部位など頻拍の起源とみなせる部位がカテーテルを通じて同定できるようになり、その部位の心筋を傷害して頻拍を治癒させるというカテーテルアブレーション法が確立して行った⁴⁾⁻¹⁰⁾。この頃は電気生理学検査と不整脈の解明そしてカテーテルアブ

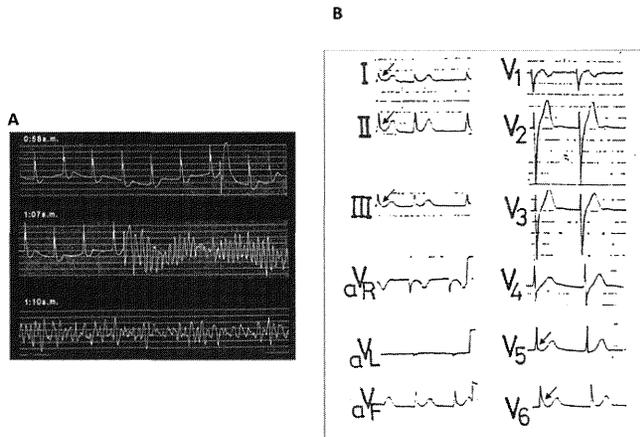


図1 夜間突然死時のホルター心電図と12誘導心電図

- A：ホルター心電図。夜間に失禁を伴う意識消失発作を発症し入院した例で、入院後の諸検査で異常を認めず1ヶ月後に退院、退院後外来でホルターを装着したが、その夜に突然死した。死因は心室細動。
- B：同例の入院時の心電図。入院時は心房細動伴っている。矢印の様にQRS終末部のスラーは早期再分極の特徴的所見。

レーションの確立に、新潟からも新しい知見が続々と発表された¹¹⁾⁻²⁰⁾。ファロー四徴症術後例に対して行ったカテーテルアブレーションは、本邦からの第一例目の報告となった²¹⁾。頻拍は右室壁の切開線を旋回するリエントリによるもので、後日切開線を時計方向および反時計方向に旋回することも証明された²²⁾。幸い持続性心室頻拍(30秒以上持続するかそれ以前でも緊急に停止処置を必要とする心室頻拍)に関しては症例に恵まれ蓄積され、現在なお不整脈の臨床研究の主要テーマであり続けている²³⁾⁻³²⁾。

カテーテルアブレーションと言う非薬物治療を内科医が行うことになったが、その背景は2つある。まず第一は当時有効な抗不整脈薬が殆どないため非薬物治療に頼らざるを得なかったことと、第二はそのために必要な電気生理学検査に内科医が精通していたことがある³³⁾。

薬物の有効性をどう評価するか大問題であった。突発的に発生する頻拍では、数日から月の単位で経過を観察し、その間頻拍が発症しないとしても投与した薬剤が有効とは判断できない。もと

もと発作的に出現するという性質を有しており、たまたま発症しないだけの可能性が除外できないからである。最も説得力のある方法は、投薬以前に誘発されていた頻拍が投薬後には誘発が不能となるかという電気生理検査の結果で判定する方法で、誘発阻止作用をもって有効薬剤を決定するというものであった。この方法は観血的手法を含むことと、重症な頻拍をわざわざ誘発するという危険を伴うとして批判もあった。また、ある施設での有効率は高く他の施設では低いという現象がみられた。この施設間の差異の大きな原因は、どれほどきちんとした(厳しい)プロトコールで誘発阻止の可否をみているかという問題に帰するが、有効率が高い施設が優れていると誤解されることもあった。

電気生理検査で検討すると、これまでの抗不整脈薬のほとんどは無効と判定され、せいぜい10%台の有効率しか示さないこと、さらに抗不整脈薬の催不整脈作用も判明した¹¹⁾³⁴⁾³⁵⁾。この頃CAST研究があり、頻発する期外収縮や非持続性心室頻拍(いずれも非致死性でかつ無症候性であ

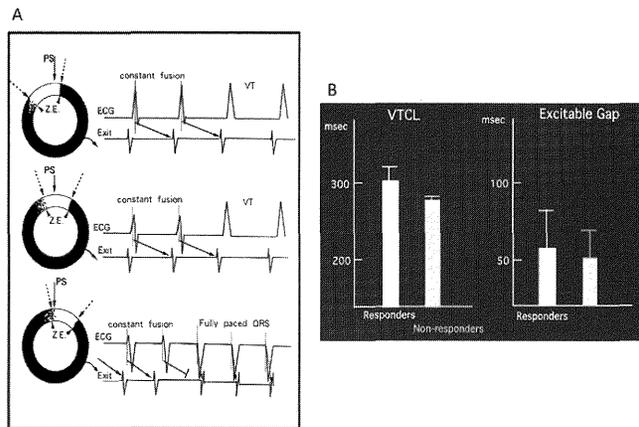


図2 Entrainment現象を用いた心室頻拍の電気生理学的評価

- A：心室頻拍より早い周期でペースング (PS) を行うと、刺激はリエントリ回路内に入り出口 (Exit) かつ出てきて周囲に伝導される所見が確認できる (エントレイメント現象)。この時、ペースング刺激は回路内へ進入し、頻拍周期をペースング周期に一致させる。順次周期を短縮してペースングすると、ある周期で心室頻拍は停止する。これは回路内での途絶によることが証明できる (最下段)。この時頻拍を停止させるペースング周期は回路内の伝導の不应期で、心室頻拍周期との差で興奮間隙が近似できる。従って心室頻拍周期、頻拍を停止させる周期、および興奮間隙が心室頻拍の電気的指標で、これと薬剤の有効性ととの関係を検討した。
- B：この様にして薬剤の有効群と無効群と比較しても、有効性を予測できる電気生理学的な指標はみられなかった。VTCL：頻拍周期。Responders：有効薬が見いだせた群。Nonresponders：有効薬が無い群。Excitable Gap：興奮間隙 (実際はその近似値)。

る)を抗不整脈で抑制すると予後は改善せずむしろ悪化し、突然死も増えると報告された³⁶⁾。CASTの報告や重症不整脈に対する限界のため、期待を担って新しい抗不整脈薬の開発が続いたが、結局は突然死を予防し長期予後を改善するという意味では、その後に開発された植え込み型除細動器を超える有効な薬物は今でもない³⁷⁾⁻³⁹⁾。

一方、電気生理検査を駆使して心室頻拍を診断しマッピングを行い、カテーテルアブレーションといった非薬物治療を推進できたと言え、抗不整脈はどの様に効くのかあるいは無効となるのか内科医の立場から、解明すべきであるとも思っていた。CAST研究後は、不整脈治療の機序を知り、成立のための必須条件、および薬剤が最も有効と期待される標的を考えて抗不整脈薬を合理的に選択するという主張がなされた。例えばリエントリ性

心室頻拍では機序はリエントリと判明しており、頻拍が成立するために緩徐伝導路を形成する病的な心筋が必須で、緩徐伝導路の不应期または伝導性のいずれかに作用する薬剤を選択するというのが、Scillian-Gambitによる主張のひとつであった。そこで持続性心室頻拍において、機序がリエントリであることを証明し、その上で抗不整脈薬の有効となる条件を不应期または伝導性に着目して検討した⁴⁰⁾⁻⁴⁴⁾。しかしこのようなアプローチでも、症例毎に有効薬剤を予測することは不可能でありかつ有効例は限られていた (図2)。機序が判明しても心室頻拍に対する有効薬剤は予測できない状況は今でも続いている。持続性心室頻拍の治療が無効であれば頻拍は再発し不幸な転帰をとる。他方では、心室頻拍の成立に必須の部位を明らかにすること、およびそこを物理的に傷害する

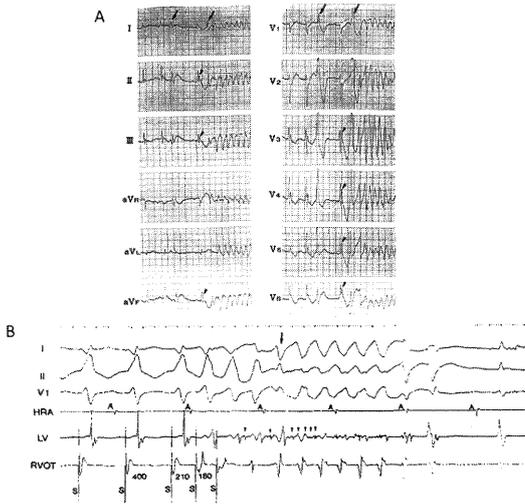


図3 心室細動のきっかけとなる期外収縮と心室細動発生時の電気生理検査所見

A：ベッドサイドで心室細動のきっかけとなる期外収縮を12誘導心電図で記録した。これでカテーテルアブレーションできる最大の条件を手にしたことになる。
 B：期外収縮を起源の電気生理検査所見で、心室細動を誘発しこれが開始時には、LVで示す局所の電位が最初に異常を示した。
 I, II, V1. 心電図誘導. HRA：高位右房. LV：左室期外収縮を起源. RVOT：右室流出路. 文献51から.

というカテーテルアブレーションの考えと手技は多いに進展した⁴⁵⁾⁻⁴⁷⁾. 治療を目指しつつ成功も失敗も等しく報告してきた積りであるが¹¹⁾⁻²⁰⁾, そのお陰で新潟のデータが信頼して貰えたと思っているし、途方もない症例を託されることになった.

再び特発性心室細動へ

1992年、心停止からの蘇生例の中から特徴的な心電図を示す8例が報告され、これがBrugada症候群として確立された⁴⁸⁾⁴⁹⁾. 丁度その頃、我々は繰り返す心室細動に対して、カテーテルアブレーションが可能かどうかの打診を受けていた. 症例は13歳男子で、既に300回を超すDC通電を受

表1 早期再分極の心電図所見

- J波：QRS-ST間のスラーまたはノッチで陽性の触れ下側壁に多い
- 幅と波高は変動する
- ST上昇を伴うことが多い
- T波は陰転例もある
- QT間隔の短縮例がある

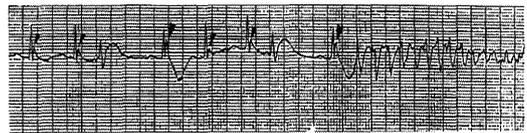


図4 特発性心室細動における早期再分極所見
 下壁 (II, III, aVF), 左室側壁 (V4-V6) あるいは両方に、矢印の様にQRS終末部のスラーまたはノッチがみられる. STはしばしば上昇している.

けていた. 勿論、心室細動をカテーテル治療した報告など世界にない. しかし心室細動の開始時に12誘導心電図を記録し (図3A), 心室細動の契機となる期外収縮をマッピングで同定できればカテーテルアブレーションは理論的に可能であるとして引き受けた. 期外収縮が心室細動に関与することを支持する条件は表1の様に設定し、電気生理検査の後 (図3B), 期外収縮の起源に対してカテーテルアブレーションを施行した. カテーテルアブレーション施行により発作は消退した⁵⁰⁾. 約1年後に再発したが、これで当時まだ使用できなかった除細動器の植え込み療法へ移行できた. 本例は心電図でQRSの終末部にノッチが認められ、このノッチは徐脈依存性に増大することに注目し、後に (現在も) 注目される図となった (図4). 翌1993年、それまでに集積された8例の特発性心室細動の特徴をまとめて報告した⁵¹⁾. 全例失神の既往と、心室細動または多形性VTが記録され、その発生時間は夜間であった. 諸検査で心疾患は否定され、EchoおよびCoxackieなどウイルス抗体価の上昇も認められなかった. 家族内に突

然死、失神あるいは不整脈例も認められなかった。QT間隔は正常で、デルタ波もみとめられなかった。全例で抗不整脈薬の服用もなかった。8例中の3例(37.5%)にQRS後半の特徴的なノッチが認められた。このノッチは1ヶ月から1年前の心電図にはみとめられなかった⁵¹⁾⁵²⁾。

1998年Brugada教授が初めて来日した研究会で、日本からは新潟からの特発性心室細動例を発表し、これを契機にウイーンでヨーロッパ心臓病学会のシンポジウムで、J wave associated idiopathic ventricular fibrillationとして発表することとなった。

特発性心室細動におけるJ波の特徴として、

- (1) Brugada a症候群はJ波はV1-V3誘導に認めるのに対し、下壁と左側胸部誘導に認めることと、
- (2) 徐脈依存性にJ波が増大すること
- (3) 一過性に出現したりその後消失する例がある、事などがあげられる。

早期再分極とJ波

古くからQRS終末部のノッチとSTの上昇が心疾患が否定される健常人にみられることが知られており、これは早期再分極によるものと解されてきた⁵³⁾⁵⁴⁾。疫学的には黒人の60%以上、日本人を含む黄色人種の2-15%ぐらいに見られるとされ、激しい運動をするスポーツマンでは10-100%みられるとされる。男女比はおよそ3:1と男性に多く、しかも男性では若年者に多いことも知られている。

Brugada症候群や一部の特発性心室細動での著明なJの機序は、Anzelevitchらによって実験的にその成因が証明される様になった⁵⁵⁾。その際、我々の1993年の図が引き合いに出されるのは大変喜ばしい限りである。

J波はQRS終末部のノッチまたはスラーで、基線よりも0.1mV以上上昇しているものとされる。Brugada症候群でV1-V3にみられるJ波は、右室流出路の心外膜側の活動電位の第1相のノッチによる内側の心筋との膜電位較差によって形成さ

れる。心外膜側の心筋、とりわけ右室流出路にはItoの発現が大で、Brugada症候群のV1-V3での大きなJ波が良く説明される⁵⁵⁾。

Itoが増強すると膜電位が深くなるため、Ca電流の遅延や減少をもたらす、活動電位のプラトー相の減少や活動電位のドームの消失をきたすとされる。活動電位のドームの消失や持続時間の短縮は心電図でST上昇をきたす。一方では第2相における膜電位差は、再分極が完了し不応期を脱した心筋の再興奮をもたらす(第2相リエントリ)。このため、連結期の短い(R on T型)の早期外収縮をもたらす、これがVFの原因となる⁵⁶⁾。即ち著明J波または早期再分極は、心室不整脈とりわけ心室細動の発生基盤となる。Itoは徐脈依存性に増大するが、これはJ波が先行の拡張期間隔が延長すると増高する事というJ波連関特発性心室細動のJ波の挙動と一致する⁵⁰⁾⁵⁵⁾。Naチャンネルを遮断すると活動電位0相は減少し逆にItoは増大し、典型的なBrugada症候群の心電図波形がもたらされる⁵⁷⁾。

Brugada症候群では、NaチャンネルであるSCN5A遺伝子を中心に20-25%に遺伝子異常が報告され、特発性心室細動でもいくつかの遺伝子異常が報告されている⁵⁸⁾⁻⁶⁰⁾。早期再分極とBrugada症候群、特発性心室細動およびQT短縮症候群の相互関係も解明すべき大きな課題となった。

最近の動向

早期再分極が突然死あるいは特発性心室細動と関連することが2008年になり相次いで報告された。そのひとつがフランスからのHaissaguerreらによるもので、我々も共著者として加わっている⁶¹⁾。世界からの症例を集めた206例の特発性心室細動の31%に早期再分極を認め(図5)、これはコントロール群の5%より高率であった。男性に多く若年者に多い。心室細動の発症例での早期再分極の分布は、下壁、下壁+側壁、またはより広範な領域例にみられた。早期再分極例では、失神歴や心停止歴の頻度も高く、その後の経過観察では再発の危険も高かった。私たちの例を含め

て、カテーテルアブレーションの有効性も示されてた。Rossoら⁶²⁾やNamら⁶³⁾も特発性心室細動例では早期再分極の所見は、それぞれ42%と60%に認めるとし、これは対照群の13%および3.3%より有意に高い。

特発性心室細動患者では、下壁とI, aVLにより認める例が多いとしているが、左側壁誘導の分布には対照群と差がなかった。J波は男性に多く、また心室細動の直前や頻発するストーム時に増大する。心室細動のトリガーとなる心室期外収縮の連結期はBrugada症候群よりも短い。どの誘導のJ波が特発性心室細動や突然死に結びつくかは報告者によって差異があるが、早期再分極と心室細動との関連は確かめられたと言える。

Tikkanenらは一般集団のなかで、早期再分極の有無と心臓死のリスク要因を検討した。0.1mV以上のJ波は、下壁に3.5%、側壁に2.4%、両者に0.1%みとめ、下壁に認める場合が心臓死のリスクとなるとしている⁶⁴⁾。またJ波の振幅では、0.1mV以上は心臓死のリスクは1.28、0.2mV以上をとると2.98倍J波のない群より高くなると報告した。これで、早期再分極の心電図所見は健常例の10%前後に認められることから、その中から、突然死の危険群をどの様に抽出するか(リスクの階層化)が大きな課題となった。

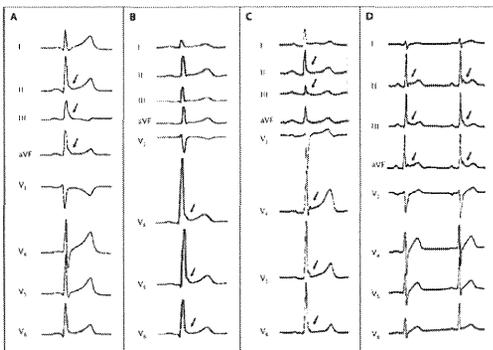


図5 特発性心室細動例における早期再分極所見
QRS終末部のスラーまたはノッチ(=J波)が、下壁誘導(A, D)、胸部側壁誘導(B)、それら両方(C)にみられる。

さらにその先へ

J波とくに著明J波と心室細動との関係はほぼ明らかで⁶¹⁾⁻⁶⁴⁾、それが心室性不整脈の発生基盤(arrhythmogenic substrate)となることはほぼ明らかである⁶⁵⁾。また、Brugada症候群や特発性心室細動では、J波を減少させたりか消失させる治療で心室細動がコントロールできることも知られてきた⁶¹⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾。

一方、J波はこれらの2つの疾患以外にもみられることが散発的に報告されてきた。偶発性低体温では、Osborn波として知られている⁶⁸⁾。他にも高Ca血症、脳血管障害、虚血性心臓病で著明J波が出現する(表2)。

冠攣縮性狭心症では、冠攣縮の誘発時にJ波が新たに出現し心室性不整脈をきたす程に増大すること⁶⁹⁾、また欧州との共同研究により心筋梗塞発症初期に心室細動を合併する例では著明J波を伴う心電図変化がみられること⁷⁰⁾⁷¹⁾、さらにWPW症候群にも早期再分極の頻度が有為に高いこと⁷²⁾⁷³⁾などが今になって明らかにできた(図6)。

実験的には心筋を虚血にすることで、Na電流、Ca電流およびATP感受性K電流の変化がItoを増大させ、J波やST上昇をもたらすことが示されている⁵⁶⁾。他方、心筋梗塞の初期に心室細動を合併する例では、突然死の家族歴が高いことや⁷⁴⁾、右室梗塞例⁷⁵⁾や男性で心室細動が発症しやすいこと⁷⁶⁾も指摘されており、これらは心筋イオンチャネルの遺伝子異常や発現との関わりを

表2 J波が認められる病態

- 1 早期再分極
- 2 低体温
- 3 電解質異常
高Ca血
- 4 脳損傷、脳血管障害
- 5 心筋虚血
スパスム、急性心筋梗塞
- 6 特発性心室細動
- 7 WPW症候群

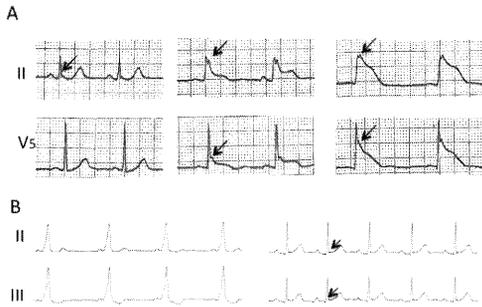


図6 J波が確認される病態

今になお著明J波やその頻度が異常に高い病態がありふれた疾患の中に見い出された。目下その意義を検討中である。

- A：冠スパズムを誘発した時のJ波およびST上昇。左から右へ経過とともに順次J波は増大しST上昇を伴った。このあと心室頻拍もみられたが、ニトログリセリン投与で改善消失した。
- B：WPW症候群における早期再分極所見で、健常者にくらべ本症ではJ波を認める頻度は30%以上でかつその様な例では心室の有効不応期も短い。

示唆している。WPW症候群で何故早期再分極の頻度が高いのかは、全く不明であるが、J波を伴う例では心室の不応期が短いことより、心室細動への関わりも推定される⁷³⁾。この様に、ありふれた心電図所見が、背景となる活動電位とそれを規定する心筋のイオンチャネルの遺伝子異常を反映し致死的な不整脈をもたらすことから、その機序の解明、心室細動の予知および予防へと実にExcitingな状況になった。

おわりに

以上、致死的な不整脈である特発性心室細動について述べさせて頂いた。これまで血液学、内分泌代謝学また循環器学の各分野で、教室員の研究があり、常により高いレベルの雑誌への掲載を目指して頑張ってきてくれたことに心から感謝と賛辞を述べさせて頂きたい。最後にJ波とは無関係なしかもはるかに多数の致死的な不整脈に対して、カ

テテルアブレーション、除細動器の植え込み、それをもってしても発生する心室頻拍や心室細動の嵐(Electrical Storm)を、志と責任感を持って治療してくれた不整脈グループの各位に深謝して、最初のJ波から約20年後、最後の論文を終えて大学を去ります⁷⁷⁾。

主要文献

(本教室からの関連論文と、他からは必須の論文(イタリック)を引用させて頂いた)

- 1) Aizawa Y, Hayashi S, Hosokawa O, Watanabe K, Ozawa T, Shibata A and Takeuchi Y: His - Bundle electrogram in convalescent stage of inferior myocardial infarction complicated with complete A - V block. *J Electrocardiology* 15: 127 - 130, 1982.
- 2) Hayashi M, Muratra M, Satoh M, Aizawa Y, Oda E, Oda Y, Watanabe T and Shibata A: Sudden nocturnal death in young males from ventricular flutter. *Jpn Heart J* 26: 585 - 591, 1985.
- 3) Josephson ME, Almendral JM, Buxton AE and Marchlinski FE: Mechanism of ventricular tachycardia. *Circulation* 75: 41 - 47, 1987.
- 4) Aizawa Y, Oda H, Satoh M, Murata M, Shibata A and Eguchi S: Transient entrainment of ventricular tachycardia with continuous local electrical activity. *American Heart J* 114: 182 - 184, 1987.
- 5) Aizawa Y, Satoh M, Shibata A and Josephson ME: Fusion with the prolonged first post - pacing interval in ventricular tachycardia. *Pacind and Clinical Electrophysiol.* 12: 563 - 568, 1989.
- 6) Aizawa Y, Niwano S, Chinushi M, Tamura M, Kusano Y, Miyajima T, Kitazawa H and Shibata A: Incidence and mechanism of interruption of reentrant ventricular tachycardia with rapid ventricular pacing. *Circulation* 85: 589 - 595, 1992.
- 7) Aizawa Y, Naitoh N, Kitazawa H, Kusano Y, Uchiyama H, Washizuka T and Shibata A: Frequency of presumed reentry with an excitable gap in sustained ventricular tachycardia. unassociated with coronary artery disease. *Am JCardiol.* 72: 916 - 921, 1993.

- 8) Aizawa M, Aizawa Y, Chinushi M, Takahashi K and Shibata A: Conductive property of the zone of slow conduction of reentrant ventricular tachycardia and its relation to pacing induced terminability. *Pacing ClinElectrophysiol.* 17: 46 - 55, 1994.
- 9) Aizawa Y, Kitazawa H, Washizuka T, Takahashi K and Shibata A: Conductive properties of the reentrant pathway of ventricular tachycardia during entrainment from outside and within the zone of slow conduction. *Pacing ClinElectrophysiol.* 18: 663 - 672, 1995.
- 10) Aizawa Y, Chinushi M, Kitazawa H, Washizuka T, Takahashi K, Shiba M, Ohhira K, Abe A and Shibata A: Spatial orientation of the reentrant circuit of idiopathic left ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 76: 316 - 319, 1995.
- 11) Aizawa Y, Murata M, Satoh M, Funazaki T, Matsuoka A, Shibata A and Eguchi S: Requirements of non - pharmacological interventions in the treatment of recurrent sustained ventricular tachycardia. *Jpn CirJ* 54: 1340 - 1348, 1990.
- 12) Niwano S, Aizawa Y, Satoh M and Shibata A: Low - energy electrical catheter ablation of sustained ventricular tachycardia originating from the right ventricle. *Am Heart J* 117: 1155 - 1157, 1989.
- 13) Chinushi M, Aizawa Y, Kuwano H, Hosono H, Kitazawa H, Kusano Y, Naitoh N, Tamura M and Shibata A: Successful radiofrequency current catheter ablation of sustained ventricular tachycardia. *Pacing and Clinical Electrophysiol.* 56: 1460 - 1466, 1992.
- 14) Fujiki A, Tani M, Mizumaki K, Sasayama S and Aizawa Y: Two different reentrant circuits of ventricular tachycardia in a patient with an extensive anterior infarction: evaluation using electrical catheter ablation techniques. *Pacing and Clinical Electrophysiol.* 1992; 15: 2255 - 2262, 1992.
- 15) Washizuka T, Aizawa Y, Chinushi M, Naitoh N, Miyajima T, Kusano Y, Kitazawa H, Uchiyama H, Takahashi K and Shibata A: Alternation of QRS morphology and effect of radiofrequency ablation in idiopathic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 18: 18 - 27, 1995.
- 16) Aizawa Y, Chinushi M, Naitoh N, Kitazawa H, Washizuka T, Uchiyama H and Shibata A: Catheter ablation of ventricular tachycardia with radiofrequency currents, with special reference to the termination and minor morphologic change of reinduced ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 76: 574 - 579, 1995.
- 17) Chinushi M, Aizawa Y, Kitazawa H, Kusano Y, Washizuka T and Shibata A: Successful radiofrequency ablation for macroreentrant ventricular tachycardia in a patients with Tetralogy of Fallot after corrective surgery. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 18: 1713 - 1716, 1995.
- 18) Aizawa Y, Chinushi M, Naitoh N, Kusano Y, Kitazawa H, Takahashi K, Uchiyama H and Shibata A: Catheter ablation with radiofrequency current of ventricular tachycardia originating from the right ventricle. *American Heart J* 125: 1269 - 1275, 1993.
- 19) Chinushi M, Aizawa Y and Shibata A: Radiofrequency current caused slowing of non - reentrant idiopathic right ventricular tachycardia originating from a wide arrhythmogenic area. *Br Heart J.* 74: 698 - 699, 1995.
- 20) Itoh E, Aizawa Y, Washizuka T, Uchiyama H, Kitazawa H, Kusano Y, Naitoh N and Shibata A: Ventricular parasystole associated with lethal ventricular tachyarrhythmias and attempt of catheter ablation with radiofrequency current. *Pacing and Clinical Electrophysiol.* 19: 370 - 373, 1996.
- 21) Oda H, Aizawa Y, Murata M, Satoh M, Suzuki K, Shibata A, Miyamura H, Kanazawa H and Eguchi S: successful electrical ablation of recurrent sustained ventricular tachycardia in a postoperative case of Tetralogy of Fallot. *Japanese Heart J* 27: 421 - 428, 1986.
- 22) Chinushi M, Aizawa Y, Kitazawa H, Takahashi K, Washizuka T and Shibata A: A Clockwise and Counter - Clockwise Circulation of Wavefronts around an Anatomical Obstacle as One Mechanism of Two Morphologies of Sustained Ventricular Tachycardia in Patients after a Corrective Operation of Tetralogy of Fallot. *Pacing and Clinical Electrophysiol.* 20: 2279 - 2281, 1997.

- 23) Ohira K, Niwano S, Furushima H, Taneda K, Chinushi M and Aizawa Y: The use of the block cycle length as a safe and efficient means of interrupting sustained ventricular tachycardia and its pharmacological modification. *Pacing ClinElectrophysiol* 21: 1686 - 1692, 1998.
- 24) Aizawa Y, Itoh E, Chinushi M, Shiba M, Uchiyama H and Shibata A: Frequency Dependent Shortening of Conduction Time through the Reentrant Pathway during Transient Entrainment of Ventricular Tachycardia. *Pacing and Clinical Electrophysiol* 21: 126 - 129, 1998.
- 25) Washizuka T, Chinushi M, Niwano S and Aizawa Y: Structure of the Reentrant Circuit of Idiopathic Left Ventricular Tachycardia: New Insights Into the Role of the Purkinje Network. *Electrocardiol* 33: 2; 195 - 198, 2000.
- 26) Washizuka T, Niwano S, Tsuchida K and Aizawa Y: AV reentrant and idiopathic ventricular double tachycardias: complicated interactions between two tachycardias. *Heart* 81: 318 - 320, 1999.
- 27) Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, Komura S, Tanabe Y, Watanabe H, Washizuka T and Aizawa Y: Ventricular tachycardia late after repair of congenital heart disease: efficacy of combination therapy with radiofrequency catheter ablation and class III antiarrhythmic agents and long-term outcome. *J Electrocardiol* 39: 219 - 224, 2006.
- 28) Chinushi M, Aizawa Y, Takahashi K, Kitazawa H and Shibata A: Radiofrequency catheter ablation for idiopathic right ventricular tachycardia with special reference to morphological variation and long term outcome. *Heart* 78: 255 - 261, 1997.
- 29) Chinushi M, Aizawa Y, Takahashi K, Kouji O, Kitazawa H, Washizuka T, Abe A and Shibata A: Morphological Variation of Nonreentrant Idiopathic Ventricular Outflow Tract and Effect of Radiofrequency Lesion. *Pacing and Clinical Electrophysiol.* 20: 2; 325 - 336, 1997.
- 30) Chinushi M, Aizawa Y, Ohhira K, Fujita S, Shiba M, Niwano S and Furushima H: Repetitive ventricular responses induced by radiofrequency ablation for idiopathic ventricular tachycardia originating from the outflow tract of the right ventricle. *Pacing ClinElectrophysiol* 21: 669 - 668, 1998.
- 31) Iijima K, Chinushi M, Furushima H, Hosaka Y, Izumi D and Aizawa Y: Ventricular fibrillation triggered during and after radiofrequency energy delivery to the site of origin of idiopathic right ventricular outflow tract arrhythmia. *Pacing Clin Electrophysiol* 32: 406 - 409, 2009.
- 32) Chinushi M, Iijima K, Furushima H, Izumi D, Sato A, Yagihara N, Hasegawa K, Watanabe H, Soejima K and Aizawa Y: Suppression of Storms of Ventricular Tachycardia by Epicardial Ablation of Isolated Delayed Potential in Noncompaction Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011. doi: 10.1111/j. 1540 - 8159. 2010. 02999.x. [Epub ahead of print]
- 33) Aizawa Y, Satoh M, Suzuki K, Aizawa M, Funazaki T, Miyajima S, Ebe K, Niwano S, Shibata A and Josephson ME: Early experiences of endocardial catheter mapping of the left ventricle in patients with sustained ventricular tachycardia. *Jpn Cir J* 51: 1283 - 1288, 1987.
- 34) Ebe K, Aizawa Y and Shibata A: Clinical characteristics of EPS-guided therapy in 142 cases of sustained ventricular tachycardia. *Japanese Heart J* 37: 73 - 84, 1996.
- 35) Chinushi M, Aizawa Y, Miyajima S, Funazaki T, Tamura M and Shibata A: Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs assessed by electrophysiologic study in recurrent sustained ventricular tachycardia. *Jpn Cir J* 55: 133 - 141, 1991.
- 36) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, Huther ML, Richardson DW and the CAST Investigators * Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: *N Engl J Med* 324: 781 - 788, 1991.
- 37) The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 337: 1576 - 1584, 1997.

- 38) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW and Heo M: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 335: 1933 - 1940, 1996.
- 39) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 352: 225 - 237, 2005.
- 40) Aizawa Y, Chinushi M, Naitoh N and Shibata A: Drug-induced narrowing of the width of zone of entrainment as a predictor of the subsequent non-inducibility of reentrant ventricular tachycardia after the additional dose of an antiarrhythmic drug. *Heart* 75: 165 - 170, 1996.
- 41) Aizawa Y, Chinushi M, Kitazawa H, Washizuka T, Abe A, Shibata A and Kodama I: Discrepant effects of mexiletine on cycle length of ventricular tachycardia and on the effective refractory period in the area slow conduction. *Heart* 75: 281 - 286, 1996.
- 42) Abe A, Aizawa Y and Ma M: Does mexiletine have a preferential action (versus healthy myocardium) on the reentrant circuit of ventricular tachycardia? *Heart Vessels Suppl* 12: 235 - 239, 1997.
- 43) Aizawa Y, Tanabe Y, Naitoh N, Washizuka T and Shibata A: Procainamide Induced Change of the Width of the Zone of Entrainment and its Relation to the Inducibility of Reentrant Ventricular Tachycardia. *Pacind and Clinical Electrophysiol* 20: 2789 - 2798, 1997.
- 44) Furushima H, Chinushi M, Okamura K, Komura S, Tanabe Y, Sato A, Izumi D and Aizawa Y: Effect of dl-sotalol on mortality and recurrence of ventricular tachyarrhythmias: ischemic compared to nonischemic cardiomyopathy. *Pacing ClinElectro-physiol* 30: 1136 - 1141, 2007.
- 45) Fontain G, Frank G and Tonet J: Identification of a zone of slow conduction appropriate for VT ablation: Theoretical and practical considerations. *Pacind and Clinical Electrophysiol* 12: 262 - 267, 1989.
- 46) Morady F, Kadish A, Rosenheck S, Calkins H, Kou WH, De Buitelir M and Sousa J: Concealed entrainment as a guide for catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with prior myocardial infarction. *J Am CollCardiol* 17: 678 - 689, 1991.
- 47) Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD and Wiener I: Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation* 88: 1647 - 1670, 1993.
- 48) Brugada P and Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST-segment elevation and sudden cardiac death: a multicenter report. *JACC* 20: 1391 - 1396, 1992.
- 49) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y and Ogawa S: Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am CollCardiol*. 27: 1061 - 1070, 1996.
- 50) Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, Niwano S, Kusano Y, Naitoh N, Shibata A, Tohjoh T, Ueda Y and Joho K: An attempt at electrical catheter ablation of the arrhythmogenic area in idiopathic ventricular fibrillation. *Am Heart J* 123: 257 - 260, 1992.
- 51) Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, Naitoh N, Uchiyama H, Kusano Y, Hosono H and Shibata A: Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia dependent intraventricular block. *Am Heart J* 126: 1473 - 1474, 1996.
- 52) Aizawa Y, Naitoh N, Washizuka T, Takahashi K, Uchiyama H, Shiba M and Shibata A: Electrophysiologic findings in idiopathic recurrent ventricular fibrillation with special reference to mode of induction, drug-testing and long-term outcomes. *Pacing and Clinical Electro-physiol*

- 929 - 939, 1996.
- 53) Shipley RA, Hallaran WR: The four lead electrocardiogram in 200 normal men and women. *Am Heart J* 11: 325 - 345, 1936.
 - 54) Wasserbuger RH; Alt WJ. The normal RS - T segment elevation variant. *Am J Cardiol* 8: 184 - 192, 1961.
 - 55) Yan GX and Antzelevitch C: Cellular basis for the electrocardiographic J - wave. *Circulation* 93: 372 - 379, 1996.
 - 56) Yan GX, Joshi A, Guo D, Hlaing T, Martin J, Xu X and Kowey PR: Phase 2 reentry as a trigger to initiate ventricular fibrillation during early acute myocardial ischemia. *Circulation* 110: 1036 - 1041, 2004.
 - 57) Chinushi M, Hasegawa K, Iijima K, Furushima H, Izumi D, Sato A and Aizawa Y: Characteristics of J Wave - Associated Idiopathic Ventricular Fibrillation: Role of Drugs. *Pacing ClinElectrophysiol*. 2011 Mar 21. doi: 10.1111/j. 1540 - 8159. 2011. 03066. x. [Epub ahead of print]
 - 58) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz - Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze - Bahr E, Keating MT, Towbin JA and Wang Q: Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 392: 293 - 296, 1998.
 - 59) Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, Demolombe S, Probst V, Anselme F, Escande D, Wiesfeld AC, Pfeufer A, Käab S, Wichmann HE, Hasdemir C, Aizawa Y, Wilde AA, Roden DM and Bezzina CR: Sodium channel $\beta 1$ subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 118: 2260 - 2268, 2008.
 - 60) Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, Weerasooriya R, Probst V, Loussouarn G, Horlitz M, Liersch R, Schulze - Bahr E, Wilde A, Käab S, Koster J, Rudy Y, Le Marec H and Schott JJ: Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of $KCNJ8/K_{ATP}$ channel. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 20: 93 - 98, 2009.
 - 61) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquière JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ and Clémenty J: Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 358: 2016 - 2023, 2008.
 - 62) Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman MM, Zeltser D, Halkin A, Steinvil A, Heller K, Glikson M, Katz A and Viskin S: J - point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects. *J Am CollCardiol* 52: 1231 - 1238, 2008.
 - 63) Nam GB, Kim YH and Antzelevitch C: Augmentation of J waves and electrical storms in patients with early repolarization. *N Engl J Med* 358: 2078 - 2079, 2008.
 - 64) Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A and Huikuri HV: Long - term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 361: 2529 - 2537, 2009.
 - 65) Antzelevitch C: The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanism. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12: 268 - 272, 2001.
 - 66) Watanabe H, Chinushi M, Washizuka T, Sugiura H, Hirono T, Komura S, Hosaka Y, Yamaura M, Tanabe Y, Furushima H, Fujita S and Aizawa Y: Variable electrocardiographic effects of short - term quinidine sulfate administration in Brugada syndrome. *Pacing ClinElectrophysiol* 28: 372 - 377, 2005.
 - 67) Chinushi M, Hasegawa K, Iijima K, et al: Characteristics of J Wave - Associated Idiopathic Ventricular Fibrillation: Role of Drugs. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011; doi: 10.1111/j.1540 - 8159.2011.03066.x. [Epub ahead of print]
 - 68) Osborn JJ: Experimental hypothermia: Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol* 175: 389 - 398, 1953.

- 69) Yagihara N, Sato A, Furushima H, Chinushi M, Hirono T and Aizawa Y: Ischemia - induced prominent J waves in a patient with Brugada syndrome. *Intern Med* 49: 1979 - 1982, 2010.
- 70) Jastrzebski M and Kukla P: Ischemic J wave: novel risk marker for ventricular fibrillation? *Heart Rhythm* 6: 829 - 835, 2009.
- 71) Aizawa Y, Jastrzebski M, Ozawa T, Kawecka - Jaszcz K, Kukla P, Mitsuma W, Chinushi M, Ida T, Aizawa Y, Ojima K, Tagawa M, Fujita S, Okabe M, Tsuchida K, Miyakita Y, Shimizu H, Ito S, Imaizumi T and Toba K: Characteristics of electrocardiographic repolarization in acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation. *J Electrocardiol.* 2012 Jan 10. [Epub ahead of print]
- 72) Nagao S, Hayashi Y, Yagihara N, Sato A, Watanabe H, Furushima H, Chinushi M and Aizawa Y: Preexcitation unmasks J waves: 2 cases. *J Electrocardiol.* 44: 359 - 362, 2011.
- 73) Yagihara N, Sato A, Iijima K, Izumi D, Furushima H, Watanabe H, Irie T, Kaneko Y, Kurabayashi M, Chinushi M, Satou M and Aizawa Y: The Prevalence of Early Repolarization in Wolff - Parkinson - White syndrome with a Special Reference to J waves and the Effects of Catheter Ablation. *J Electrocardiol.* 45: 36 - 42, 2012.
- 74) Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, Tanck MW, Koch KT, Alings MW, Arnold AE, de Boer MJ, Gorgels AP, Michels HR, Verkerk A, Verheugt FW, Zijlstra F and Wilde AA: Familial sudden cardiac death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case - control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation* 114: 1140 - 1145, 2006.
- 75) Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, Diaz R, Yi C, Gibbons RJ and Yusuf S: Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am CollCardiol* 37: 37 - 43, 2001.
- 76) Every N, Hallstrom A, McDonald KM, Parsons L, Thom D, Weaver D and Hlatky MA: Risk of sudden versus nonsudden cardiac death in the patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 144: 390 - 396, 2002.
- 77) Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, Chinushi M, Furushima H, Horie M, Kaneko Y, Imaizumi T, Okubo K, Watanabe I, Shinozaki T, Aizawa Y, Fukuda K, Joo K and Haissaguerre M: Dynamicity of the J wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause - dependent augmentation of the J wave. *J Am College Cardiol* 2012.
-