

Review

〈スペシャリストシリーズ：4. 小児・先天性心疾患の不整脈診療 Up to Date〉

Brugada 症候群と不整脈原性右室心筋症

今村 知彦^{1,2)}, 牧山 武^{1,3)}¹⁾ 京都大学大学院医学研究科 循環器内科²⁾ 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学分野³⁾ 京都大学大学院医学研究科 地域医療システム学講座

Brugada Syndrome and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

Tomohiko Imamura^{1,2)} and Takeru Makiyama^{1,3)}¹⁾ Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan²⁾ Department of Preventive Services, School of Public Health, Kyoto University, Kyoto, Japan³⁾ Department of Community Medicine Supporting System, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

Brugada syndrome (BrS) and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) are inherited cardiac disorders with distinct electrocardiographic findings and lethal ventricular arrhythmias. BrS is primarily associated with loss-of-function *SCN5A* variants, which cause repolarization abnormalities such as coved-type ST elevation based on transmural action potential gradient in the right ventricular outflow tract (RVOT). Fibrosis on the epicardial side of RVOT, as well as abnormalities of the gap junction provide the arrhythmogenic substrate and cause depolarization abnormalities. BrS typically appears in middle age and is 8–10 times more common in males. Although testosterone is thought to cause male predominance, estrogen may act as a protective factor in female BrS. ARVC is predominantly induced by abnormalities in desmosome-related genes, which disrupt intercellular adhesion and the Wnt/ β -catenin pathway, leading to the replacement of cardiomyocytes with fibro-fatty tissues. This abnormality causes electrocardiographic findings like ϵ -waves and negative T waves in the right precordial leads. ARVC with right ventricular involvement is diagnosed using revised Task Force criteria, whereas arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) with left ventricular or biventricular involvement is diagnosed using Padua criteria. BrS and ARVC are uncommon in children, but the frequency of lethal ventricular arrhythmias is higher than in adult patients. Additional research is required to determine risk stratification and treatment options for pediatric patients.

Keywords: Brugada syndrome, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, sudden cardiac death, sex difference, pediatric patient

Brugada 症候群 (BrS) と不整脈原性右室心筋症 (ARVC) は、特異的な心電図所見と致死性不整脈を呈する遺伝性心疾患である。BrS の約 15~20% に *SCN5A* 遺伝子の機能喪失型変異が検出され、右室流出路の貫壁性活動電位勾配をもとにした再分極障害と、右室流出路心外膜側の線維化と Gap 結合の異常による脱分極障害が coved 型 ST 上昇や不整脈基質の原因となる。中年期の発症が多く、頻度は男性で 8~10 倍多い。この性差にはテストステロンが関与するが、女性ではエストロロールが保護的に作用する可能性がある。ARVC は、主にデスモソーム関連遺伝子の異常により発症し、細胞間接着の不安定化と Wnt/ β -catenin 経路の異常により心筋細胞が線維脂肪変性する。これに伴い、右側胸部誘導の ϵ 波や陰性 T 波が現れる。右室病変主体の ARVC は revised Task Force criteria を用いて診断し、左室や両心室に病変を認める症例は Padua criteria で診断する。小児の BrS や ARVC は稀だが、致死性不整脈の頻度は成人より高い。小児症例のエビデンス蓄積が期待される。

著者連絡先：今村知彦 (E-mail: imamura.tomohiko.47e@st.kyoto-u.ac.jp)

〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学分野

doi: 10.9794/jspccs.40.27

Brugada 症候群

概要

Brugada 症候群 (BrS) は、12 誘導心電図における右脚ブロックパターンと右側胸部誘導の ST 上昇を特徴とする Brugada 型心電図を特徴とし、心室細動 (VF) による突然死を引き起こす致死性遺伝性不整脈疾患である。1992 年、Brugada 兄弟が小児を含む 8 例について初めて報告した¹⁾。右側胸部誘導における ST 上昇は、coved 型 (type1) と saddleback 型 (type2) という特徴的な形態を示す (Fig. 1)。東南アジア、東アジアを中心に、中年男性が入眠中に突然亡くなる事象は古くから知られており、ポックリ病 (日本)、Lai-tai (タイ)、Bangungut (フィリピン) などと呼ばれていたが、現在ではこれらの一部は BrS が原因であると考えられている²⁾。近年、その遺伝的背景と電気生理学的機序が明らかとなりつつあるが、発

症機序や遺伝的因子を含むリスク層別化などの点において、まだ多くの議論が残っている。

病態生理

Brugada 型心電図の形成と催不整脈性に関しては、右室流出路 (RVOT) の貫壁性の活動電位勾配が関与していると考えられている (再分極仮説)³⁾。健常者において、一過性外向き K 電流 (I_{to}) の密度は心外膜側のほうが心内膜側よりも高く、第 1 相 notch が心外膜側のほうでわずかに深くなる (Fig. 2a)。そして、この傾向は RVOT において特に顕著である。一方、BrS 患者の心筋細胞では、遺伝子変異により Na 電流 (I_{Na}) や Ca 電流 (I_{CaL}) が減少するため、それぞれ活動電位第 0 相のピーク電位の低下、第 2 相の plateau 相の消失を引き起こし、その結果、心外膜側の第 1 相 notch がより顕著となる (Fig. 2b)。この RVOT における貫壁性の電位勾配が、右側胸部誘導

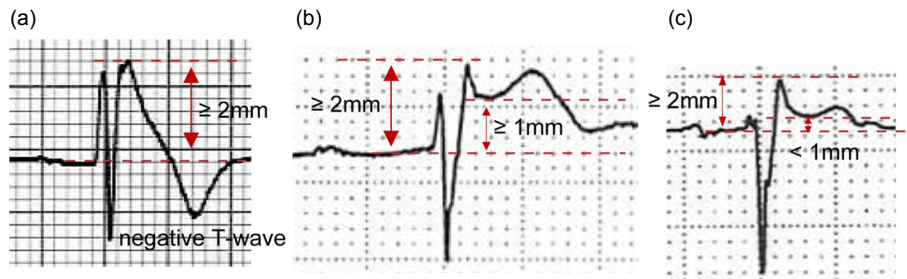


Fig. 1 Brugada ECGs in the right precordial leads

(a) Type 1 Brugada ECG patterns (coved-type) are characterized by a prominent coved ST-segment elevation ≥ 2 mm at its peak followed by a negative T-wave. (b) Type 2 Brugada ECG patterns (saddleback-type) have a high ST-segment ≥ 2 mm and a descending part ≥ 1 mm above the baseline. (c) Type 3 Brugada ECG patterns have a high ST-segment ≥ 2 mm and ST-segment elevation of < 1 mm of saddleback-type, coved-type, or both. ECG=electrocardiogram.

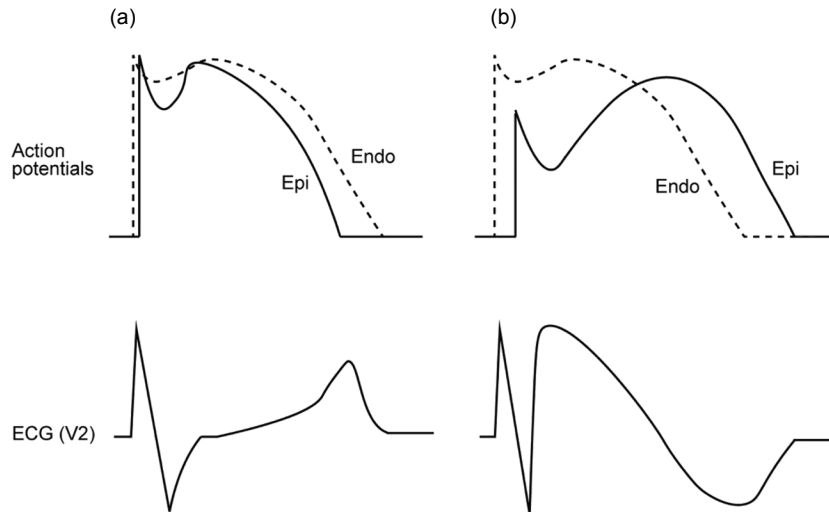


Fig. 2 Mechanism of the coved-type ECG pattern

(a) Normal, (b) Brugada syndrome. ECG=electrocardiogram.

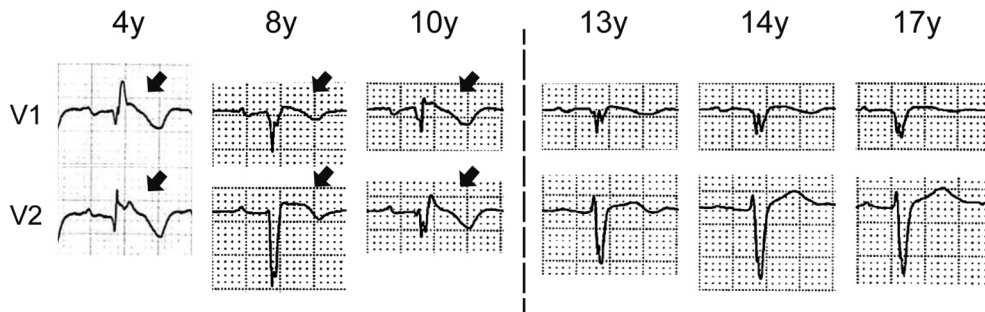


Fig. 3 Normalization of the coved-type ECG pattern in a female patients

In five of nine female BrS patients, coved-type ECG patterns were normalized after puberty. Black arrows indicate coved-type ECG patterns. A black dotted line separates pre- and post-puberty. BrS=Brugada syndrome; ECG=electrocardiogram.

において coved 型 ST 上昇として観察される。また、部位により電位のばらつきが生じ、phase 2 reentry をもとにした心室頻拍・細動を来すと考えられている⁴⁾。

また、BrS 症例の中でも、電気生理学的検査で RVOT 心外膜側に異常電位を認める場合、同部位のカテーテルアブレーションによる coved 型 ST 上昇の正常化と致死性不整脈の抑制効果が報告されており、5 年 VF-free survival rate は 95% と有効な治療法として注目されている^{5,6)}。同部位では、線維化とギャップ結合を形成する connexin-43 (Cx43) の発現低下を認め、これらが脱分極遅延によるリエントリー回路となって不整脈基質になると提唱されている(脱分極仮説)⁷⁾。BrS の全ての現象をどちらかの仮説で説明できるわけではなく、現在は、脱分極異常と再分極異常の両者が関与していると考えられている。

BrS は男性優位に発症するが、それには主にテストステロンが関連していると考えられている。BrS と前立腺癌を合併した男性患者において、精巣摘出後に coved 型 ST 上昇が正常化し⁸⁾、また、男性 BrS 患者では健常者と比較して血中テストステロン濃度が高いことが報告されており⁹⁾、テストステロンは BrS の病態を増悪させる方向に働くと考えられている。テストステロンは、 I_{to} の β サブユニットである KChIP2 の心外膜側での発現量を増加させる。そのため、男性では心外膜側の I_{to} が大きく、活動電位第 1 相 notch の貫壁性電位勾配が大きくなるので、女性と比べて coved 型 ST 上昇を呈しやすいと考えられている¹⁰⁾。

小児例においては、思春期前の時期は、BrS の有病率や致死性不整脈イベント (LAE) 頻度には性差がないと報告されている¹¹⁾。その主な原因は、思春期前の男児ではテストステロン分泌量が少ないためと考えられている。しかし、女性 BrS 患者に着目すると、妊娠中に LAE が減少したり¹²⁾、閉経以降に LAE が

増加するなどの報告があり¹³⁾、血中エストロジオール値の変化が BrS の病態に影響している可能性も考えられている。我々のグループは、思春期以降の女性 BrS 患者において、新規発症数と LAE 数が減少し、特に一部の女性患者では coved 型 ST 上昇が正常化する現象を見いだした (Fig. 3)。女性ではテストステロンの血中濃度は一生涯を通してほとんど変化しないため、テストステロンが女性のこのような病態の変化に関与しているとは考えにくく、思春期以降に増加するエストロジオールが保護的に作用しているのではないかと考えている。電気生理学的にも、エストロジオールは、 I_{to} の α サブユニットである Kv4.3 の発現を減少させ、 I_{to} を抑制することが報告されており¹⁴⁾、 I_{to} 抑制によって活動電位第 1 相 notch の貫壁性電位勾配を軽減することで保護的に働いていると推測される。以上より、テストステロンとエストロジオールは、BrS に対して対照的な作用を示すと考えられ、思春期以降の男女差の主要な原因であると考えられる。

遺伝的背景

BrS の原因遺伝子として、最初、心筋 Na チャネル α サブユニットである NaV1.5 をコードする SCN5A 遺伝子変異が同定され¹⁵⁾、現在では 20 以上の原因遺伝子が報告されている。SCN5A の機能喪失型変異は、活動電位第 0 相の I_{Na} を抑制することで、第 1 相 notch が顕在化し、貫壁性電位勾配が増強されることで心電図上では coved 型 ST 上昇を引き起こす。実際に、SCN5A 変異を有する患者では、自然発症型 coved 型 ST 上昇を有する割合が高い¹⁶⁾。SCN5A の機能喪失型変異は約 15~20% の症例で検出されるが、American College of Medical Genetics のガイドラインで VUS (病原性不明な変異) として分類されるものもあり、結果の解釈に関して注意が必要である²⁾。一方、BrS の発症には、Gap 結合の減少、心筋

線維化⁷⁾, テストステロン⁸⁾ が関与しているとの報告もあり, BrS は単一遺伝子疾患ではなく, 後天的因子を含めた多因子疾患として認識されている。

我が国における多施設共同研究では, SCN5A 変異陽性群は陰性群に比べて, 初回 LAE の発生年齢が有意に低く, LAE 頻度が高いと報告されているが¹⁷⁾, 多くの研究で SCN5A 変異は有意なリスク因子として認識されていないため, 今後さらなる研究が必要である。小児 BrS は成人と比べて SCN5A 変異陽性率が高い (25~77%)¹⁸⁻²⁰⁾。小児では, 加齢に伴う線維化や性ホルモンの影響が少ないため, 相対的に遺伝的影響が強いことが予想される。しかし, SCN5A 変異が LAE のリスク因子となるかは成人と同様に議論がある。

SCN5A 変異は各種心伝導障害を引き起こし, 進行性心臓伝導障害 (PCCD) の発症に関連する²¹⁾。BrS 症例でも, SCN5A 変異を有する患者では, PR・QRS 時間の延長が多い¹⁶⁾。SCN5A ヘテロノックアウトマウスの心筋組織では, 間質の線維化と Cx43 の発現異常による Gap 結合の錯綜化を認めることから²²⁾, これらによって伝導遅延が生じるものと推測される。また, SCN5A 変異は, BrS 症例において心房性不整脈の合併や心房内伝導時間の遅延とも関連している²³⁾。心室と同様に, 心房でも線維化や Gap 結合の異常が伝導遅延を引き起こし, それが一エントリー回路の一部を形成していると考えられている。すなわち, SCN5A 変異による伝導障害は, 心室筋に限らず, 心臓全体に及んでいると考えられる。

疫学

〈成人〉有病率 (coved 型 ST 上昇有所見率) は, 欧米よりもアジアで高い (0.03%~0.25% vs. 0.05%~0.36%)²⁴⁾。Brugada 型心電図出現の平均年齢は 45 歳, 突然死の平均年齢は 57 歳であり, 特に中年期の

突然死リスクが高いと考えられている²⁵⁾。LAE による突然死は, 安静時や入眠中, 特に夜間 0 時から 6 時間の間に発生することが多い²⁶⁾。LAE の発生率も欧米よりアジアで高い傾向がある (日本人: 2.5%/年, 欧米人: 1.0%/年)^{17, 18)}。また, BrS は男性に多く発症し, 男性例が女性例に比べて 8~10 倍程度多い²⁾。

〈小児〉小児例は比較的少なく, 有病率は 0.01~0.02% 程度と報告されているが^{27, 28)}, 成人例よりも LAE が多く報告されている。(2.1%/年 vs. 1.0%/年)¹⁸⁾。BrS において, 発熱は coved 型 ST 上昇や LAE を誘発させる重要な因子として認識されており²⁹⁾, 小児において LAE の頻度が高いのは, 小児の発熱疾患の罹患頻度の高さが一因と考えられている³⁰⁾。そのため, 小児 BrS 患者では, LAE 予防のために積極的な解熱剤の使用が勧められる。また, 成人例では有病率や LAE の発生頻度に著明な男性優位が見られるが, 小児例では性差は見られない¹¹⁾。これは, 思春期前の小児では性ホルモンの影響が小さいためと推測されている。小児 BrS の人種差に関する報告は少ないが, LAE 発生頻度は, 我々の小児 BrS 症例レジストリにおいては 5.1%/年と欧米小児例の既報 (2.1%/年) よりも高く¹⁸⁾, アジア人では欧米人より LAE を起こしやすい可能性がある。

診断

BrS の現在の標準的な診断は, 日本循環器学会のガイドラインや HRS/EHRA/APHRs の expert consensus statement によるものであり^{31, 32)}, 心電図所見に基づいて診断される。高位肋間記録を含めた右側胸部誘導の 1 つ以上に, coved 型 ST 上昇が記録されれば, 自然発生型 (Fig. 4a), 発熱誘発型 (Fig. 4b), 薬物誘発型 (Fig. 4c) いずれでも BrS として診断される。一方, このような BrS の心電図診断では偽陽性例が多

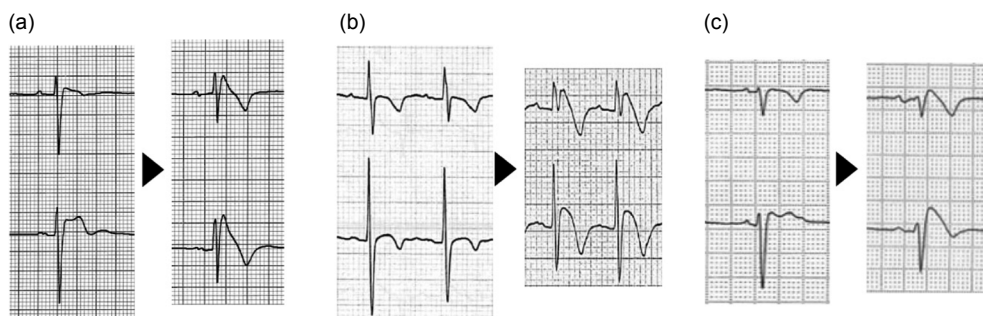


Fig. 4 Factors unmasking coved-type ECG patterns

(a) Placement of the right precordial leads in the higher position (3rd or 2nd intercostal spaces) unmask coved-type ECG patterns. (b) Febrile illnesses induce coved-type ECG patterns. (c) Drug provocative tests using sodium channel blockers, such as 1 mg/kg pilsicainide iv. over 10 minutes, induce coved-type ECG patterns. ECG=electrocardiogram.

Table 1 Shanghai criteria

Factors	Points
I. ECG	
A. Spontaneous type 1 Brugada ECG pattern at nominal or high leads	3.5
B. Fever-induced type 1 Brugada ECG pattern at nominal or high leads	3
C. Type 2 or 3 Brugada ECG pattern that converts with provocative drug challenge	2
II. Clinical history	
A. Unexplained cardiac arrest or documented VF/ polymorphic VT	3
B. Nocturnal agonal respirations	2
C. Suspected arrhythmic syncope	2
D. Syncope of unclear mechanism/ unclear etiology	1
E. Atrial flutter/ fibrillation in patients <30 years old without alternative etiology	0.5
III. Family history	
A. First- or second-degree relative with definite BrS	2
B. Suspicious SCD (fever, nocturnal, Brugada aggravating drugs) in first- or second-degree relative	1
C. Unexplained SCD <45 years old in first- or second-degree relative with negative autopsy	0.5
IV. Genetic test result	
A. Probable pathogenic mutation in BrS susceptibility gene	0.5

Score (requires at least 1 ECG finding)

≥3.5 points: Probable/definite BrS; 2–3 points: Possible BrS; <2 points: Nondiagnostic

BrS=Brugada syndrome; ECG=electrocardiogram; SCD=sudden cardiac death; VF=ventricular fibrillation; VT=ventricular tachycardia.

く見られることが知られており、coved型ST上昇は冠動脈左前下降枝の閉塞で、saddleback型ST上昇は右脚ブロック、左室肥大、漏斗胸、不整脈原性右室心筋症（ARVC）等でも見られる²⁾。そのため、2016年のJ-wave Syndrome Consensus Conferenceにおいて、診断感度を向上させた上海スコアと言われる診断基準が提案された（Table 1）³³⁾。心電図所見、臨床所見、家族歴、遺伝学的検査をスコア化し、合計スコアが3.5以上の場合に、probable and/or definite BrSと診断される。この診断基準の特徴は、自然発生coved型ST上昇の重要性は変わらないが、発熱や薬物誘発によるcoved型ST上昇だけではpossibleに留まるようになっている点であり、近年のリスク層別化に関する知見に基づいている。

学校心臓検診の一次スクリーニングにおいては、J点で0.2mV以上のcoved型、saddleback型ST上昇が記録された場合、二次検診へ紹介すべきとしている³⁴⁾。また、二次以降の検診では、12誘導心電図に加え、Holter心電図、運動負荷心電図、Naチャンネル遮断薬（ピルジカイニド1mg/kgを10分かけてiv）を用いた薬物負荷試験、電気生理学的検査等が必要に応じて施行される。ただし、Brugada型心電図には日内変動・日差変動があり、1回の心電図計測だけではBrSを鑑別できないこともあるので注意が必要である。

治療

BrSの突然死予防としてエビデンスが確立されているものは植込み型除細動器（ICD）である。日本循環器学会のガイドラインでは、coved型ST上昇に加えて心肺停止蘇生歴やVF既往を有する場合はクラスI、coved型ST上昇に加えて不整脈原性失神あるいは夜間の苦悶様呼吸を有する、また失神の原因が不明だがEPSでVFが誘発される場合はクラスIIaの推奨度である³¹⁾。ただし、小児では、体格の変化が早い、活動度が高い、心拍が速いなどの特徴から、リード断線などのデバイス関連合併症や洞性頻脈に対する不適切作動が成人よりも多いことが知られている。皮下植込み型除細動器（S-ICD）は、小児においてもデバイス関連合併症が少ないとの報告があり^{35,36)}、ペースングを必要としない場合は検討に値する。S-ICDの植え込みが可能な体格は明確に規定されていないが、日本の多施設研究では、年齢中央値14.0歳（11.0～16.0歳）、身長中央値157.0cm（146.4～165.7cm）、体重中央値46.9kg（35.8～56.7kg）の患者に植え込まれている³⁵⁾。また、欧州の多施設研究では、年齢中央値15歳（8～31歳）、身長平均値167±12cm（132～190cm）、体重平均値62±14kg（30～120kg）の患者に植え込まれており³⁶⁾、以上を踏まえると、概ね10歳、140cm、35kgがS-ICDの植え込みが可能な目安となるかもしれない。

薬物治療はICDに比べてエビデンスレベルが低い

が、頻回のVF発作を認める場合にはキニジン予防内服がクラスIIaで、VFストームの急性期治療にはイソプロテレノール静注がクラスIIaで推奨されている。キニジンは、Ia群の抗不整脈薬であるが、 I_{Na} だけでなく、 I_{to} も阻害するため、第1相の貫壁性勾配が改善することでVFを予防すると考えられている。成人BrSに対するキニジンの用量は300~600mg/日である³¹⁾。小児BrSに対するキニジンの用量に関する報告は少なく未確定ではあるが、海外の2つの文献レビューでは、至適用量を15~30mg/kg/dと30~60mg/kg/dと記述している^{37,38)}。私たちの小児BrSレジストリーでは、1.7mg/kg/dと6.0mg/kg/dの低用量キニジンを投与した2例がLAEにより死亡したのに対し、17~32mg/kg/dの高用量を投与した4例ではLAEを認めなかったことから、LAEの抑制には比較的高用量のキニジンが必要である可能性が示唆される。ただし、キニジンの投与量を増やすにつれて、光線過敏症や消化器症状などの副反応が増加することが知られており、小児に対するキニジンの至適用量に関するデータ蓄積が望まれる。

カテーテルアブレーションは、薬物抵抗性VFストーム症例やICD適切作動頻発例で推奨される。BrS患者の中でも、電気生理学的検査で右室流出路心外膜側に心室遅延電位や分裂電位を示す症例では、同部位への高周波アブレーションを行うことでcoved型ST上昇が正常化する⁵⁾。一方、薬物抵抗性VFやVFストームの既往がある重症患者では、心内膜側でも異常電位を認めることがあり、そのうちの約9割で心内膜アブレーションによってVFが誘発されなくなったと報告されている³⁹⁾。また、小児では心外膜アプローチは一般的ではなく、心内膜アプローチが試されることが多い。小児においても心内膜アプローチの成功例が報告されはじめており、成人よりも心筋壁が薄いことが効果的であった要因として考えられている⁴⁰⁾。

不整脈原性右室心筋症

概要

不整脈原性右室心筋症 (ARVC) は、右室を中心とした線維脂肪変性と、それによる致死性心室性不整脈と特徴的な心電図所見を来す遺伝性心筋疾患である⁴¹⁾。当初は不整脈原性右室心筋異形成 (ARVD) と呼ばれていたが、疾患概念の確立とともに ARVC という病名に変化してきた。また、近年では左室優位例や両心室で認める例が少なくないことも明らかとなり、より広範な概念として不整脈原性心筋症 (ACM)

と記載されることもある⁴²⁾。ARVCは比較的若年者に発症し、特にアスリートの突然死の一因とされており、ARVCの可能性のある患者を適切に診断し、管理することが重要である。

病態生理

右室における線維脂肪変性は心外膜側から進行し、徐々に貫壁性の病変となり、心筋壁の菲薄化と瘤化を引き起こす。これらの病変は、右室の下壁~心尖部~漏斗部で囲まれた、いわゆる Triangle of dysplasia で主に見られる (Fig. 5)⁴¹⁾。この脂肪線維変性が伝導障害を来した結果、イプシロン波 (Fig. 6)、右脚ブロック、陰性T波、late potential、リエントリー性心室性不整脈などの特徴的心電図所見を引き起こすと考えられる。また半数以上の症例では、左室の、特に後側壁心外膜下においても病変が見られ、左室由来の各種伝導障害を来すと報告されている⁴³⁾。

ARVCは、1978年にFontaineらにより初めて報告された⁴⁴⁾。1986年には、ARVCに類似した心臓病変とともに、掌蹠角化症やwooly hairといった皮膚所見を合併したNaxos病が報告され⁴⁵⁾、デスモソーム蛋白であるPlakoglobinをコードする遺伝子変異がそ

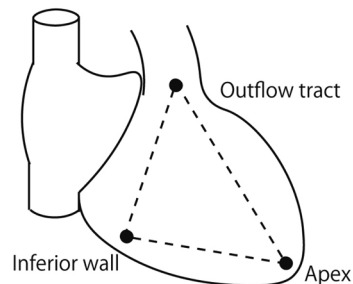


Fig. 5 Triangle of dysplasia in the right ventricle

The myocardium is commonly replaced with fatty and fibrous tissue in the triangle of dysplasia, which consists of the right ventricular outflow tract, apex, and inferior wall.

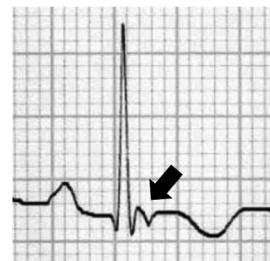


Fig. 6 Epsilon-wave

Notch or slur-like low potential waves appearing immediately after the QRS waves in V1-V3 leads.

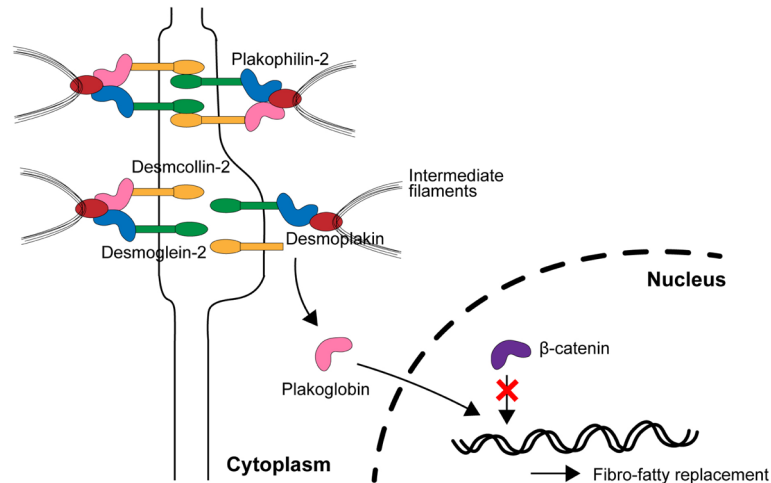


Fig. 7 Pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Desmosome contains three major components (desmoplakin, desmocollin-2, and desmoglein-2) and two linker proteins (plakoglobin and plakophilin-2). Abnormal desmosomes lead to disruption of the intracellular junction by increased mechanical stress. Translocated plakoglobin from the sarcolemma to the nucleus antagonizes the canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway, which involves in myocyte differentiation, resulting in fibro-fatty replacement.

の原因であることが明らかとなった⁴⁶⁾。それを端緒として、ARVCにもデスモソーム蛋白が関与していることが判明した。

デスモソームは細胞間接着に関わる装置であり、5種類の蛋白質、すなわち Plakoglobin, Desmoplakin, Plakophilin-2, Desmoglein-2, Desmocollin-2によって構成される (Fig. 7)。これらのデスモソーム蛋白のいずれかに異常が生じると、細胞間接着が不安定になる。特に、右室自由壁や左室後側壁は機械的ストレスに脆弱な領域であり、運動によって圧負荷がかかることで、細胞間接着が壊れ、細胞死が生じて線維化が起こると考えられている^{47,48)}。そのために、アスリートにおいてARVCによる突然死が多く報告されている。

健常人においては、幹細胞が筋細胞に分化する過程で、Wnt/ β -catenin 経路が働いている。筋細胞に Wnt 刺激が入ると、 β -catenin が核に移行して、PPAR γ の転写を抑制する。PPAR γ は間葉系細胞を脂肪へ分化させるのだが、通常 β -catenin がブレーキを掛けているので、脂肪ではなく筋細胞へ分化することができる。一方、ARVCにおいてデスモソーム蛋白のいずれかに異常が生じると、細胞間接着が不安定になり、Plakoglobin が細胞膜付近から細胞質へ遊離する。Plakoglobin は別名 γ -catenin と呼ばれ、 β -catenin と類似した立体構造を有している。そのため、Plakoglobin が核内に移行すると、 β -catenin と競合して PPAR γ に対するブレーキが効かなくなってしまうため、筋細胞内で脂肪滴の産生が増加し、脂肪変性が進むと考えられている (Fig. 7)^{49,50)}。

ARVC において心室性不整脈が発生する機序の詳細は明らかではないが、Plakophilin-2 の発現を抑制することで、 I_{Na} や gap 結合を構成する Cx43 が減少することが報告されている^{51,52)}。これらによる伝導遅延がリエントリー回路の基礎となると考えられている。その他、Plakophilin-2 ノックアウトマウスでは、Ca²⁺ハンドリングに関連する複数のタンパク質の発現が減少しており、細胞質内と筋小胞体内の Ca²⁺濃度が上昇することで心室性不整脈が発生することが報告されている⁵³⁾。このような心筋細胞内 Ca²⁺過負荷による催不整脈性の亢進も心室性不整脈の発症に関与している可能性がある。

遺伝的背景

ARVC の主要な原因遺伝子には、5種類のデスモソーム遺伝子と3種類の非デスモソーム遺伝子がある。デスモソーム遺伝子は ARVC 症例の約60%に検出される⁵⁴⁾。そのなかでも、Plakophilin-2 をコードする PKP2 は最も頻度の高い原因遺伝子であり、ヨーロッパでは約半数の ARVC 患者で検出されるが⁵⁵⁾、アジアでは約3割とやや少ない⁵⁶⁾。JUP は ARVC の原因遺伝子として初めて報告された遺伝子だが、他の原因遺伝子と比べると頻度はやや少ない⁵⁷⁾。しかし、それがコードする Plakoglobin は Wnt/ β -catenin 経路と関連していると報告されており、ARVC の発症機序を解明するうえでの鍵となる可能性がある。DSP がコードする Desmoplakin は、細胞膜下に位置する Plakophilin-2 や Plakoglobin と接するとともに、

細胞内の中間径フィラメントとも接合する (Fig. 7). DSG2 と DSC2 がそれぞれコードする Desmoglein-2 と Desmocollin-2 は、細胞膜貫通タンパク質であり、アジア人では、DSG2 変異の頻度がヨーロッパ人と比べて高く、DSC2 の変異は稀である。デスモソーム蛋白の遺伝子異常は、単一の遺伝子変異よりも複数の遺伝子変異を有する症例のほうが予後不良とされる⁵⁸⁾。しかし、ARVC の浸透率は低く、同じ遺伝子変異を有する症例間でも表現型が異なることも多いため、診断やリスク層別化における遺伝子変異の有用性については今後の更なる検討が必要である。

ARVC の原因となる非デスモソーム遺伝子には、TMEM43, DES, PLN などがある⁵⁹⁾。TMEM43 は、Lamin と接合して核膜を維持する蛋白質である Transmembrane protein 43 をコードする。ARVC の中で Transmembrane protein 43 の変異は稀であるが、同変異は、胎児期に ARVC を発症した症例で検出されたとの報告もあり重症である可能性がある⁶⁰⁾。DES がコードする Desmin は心筋細胞内の中間径フィラメントの一つで、その異常により ARVC の他、筋原線維性ミオパシーなども引き起こすとされる⁶¹⁾。PLN がコードする Phospholamban は心筋小胞体に位置する Ca^{2+} 濃度を調節する蛋白質で、その異常によって細胞内 Ca^{2+} 過負荷を引き起こす⁶²⁾。これらの非デスモソーム遺伝子変異には地域集積性があり、TMEM43 変異はカナダの Newfoundland に、PLN 変異はオランダで多く検出される⁵⁹⁾。

疫学

青壮年期での発症が主で、平均診断年齢は 36 歳である⁵⁵⁾。有病率は 1,000~5,000 人に 1 人であり、小児の有病率は明らかではないが成人より低いと考えられており、特に 12 歳以前の発症は稀である^{42, 63, 64)}。初発症状としては、動悸、立ちくらみ、失神などが主なものであるが、突然死で初めて ARVC の存在に気づかれることもある。既報によれば、7 年間のフォロー期間中に、発端者の 7 割が LAE を経験したのに対し、その家族は 8 割以上が無症状だったとのことで、浸透率が低いことが示唆される⁵⁵⁾。心停止時の年齢中央値は 25 歳であり、若年発症患者ではリスクが高い可能性がある。

男性で有病率や重症度が高いことが報告されており⁶⁵⁾、性ホルモンや性別による運動強度の違いが関連していると考えられている^{66, 67)}。ARVC はアスリートの突然死に隠れていることが知られており、アスリートの突然死症例の 13% が ARVC であったと報

告されている⁶⁵⁾。これは、強度の高い運動負荷によって機械的ストレスが心臓にかかり、デスモソーム遺伝子の異常などでもともと脆弱であった細胞間接着の破壊が促進されるためであると考えられる。また、20~40 代における発症が多いことから、小児においてはリスクを過小評価される傾向があるが、18 歳以下の ARVC 患者を調査した研究では、18 歳までに 23% の症例が LAE を発症したと報告されている⁶⁸⁾。小児 ARVC 患者では、フォロー中の心臓突然死発生割合が成人患者よりも高いとの報告もあるため、より慎重なフォローが必要になる⁶⁹⁾。

診断

ARVC は 2010 revised Task Force Criteria (rTFC) に基づき診断される (Table 2)⁷⁰⁾。rTFC は、心エコー、心臓 MRI (CMR)、右室造影等の画像評価、病理所見、12 誘導心電図における再分極異常、加算平均心電図の late potential を含む脱分極異常、心室性不整脈、家族歴、遺伝子異常といった検査項目を Major と Minor に分け、総合評価を下す。主に、右室の拡大と収縮不全、右室自由壁組織における線維化、右側胸部誘導における陰性 T 波とイプシロン波、右室由来の心室頻拍 (VT) と PVC、病的遺伝子変異をもとに診断する。

小学校 1 年、中学校 1 年、高校 1 年の生徒を対象とした学校心臓検診の一次スクリーニングでは、V1~V3 誘導の陰性 T 波、イプシロン波、左脚ブロック型の VT を認める場合は、二次スクリーニングに紹介することとなっている³⁴⁾。そして、二次スクリーニング以降では、Holter 心電図、心エコー、CMR 等で精査を行い、確定診断を下す。

しかし、小児における ARVC の早期診断は成人と比べて困難である。それは、イプシロン波のような特徴的な所見を呈することが少なく⁷¹⁾、右側胸部誘導の陰性 T 波は健常児でも見られるので 14 歳未満の症例では診断項目としてカウントできないためである⁷⁰⁾。にもかかわらず、陰性 T 波は ARVC 患者で最もよく見られる所見であり、様々な研究結果が報告されている。陰性 T 波は、主に右側胸部誘導 (V1~V3) で観察されるが、前側壁誘導 (V4~V6) や下壁誘導 (II, III, aVF) など広範囲の誘導で見られるほど、電気生理学的検査における低電位領域が大きく、LAE のリスクが高いと報告されている⁷²⁾。我々のグループは、小児 ARVC 患者の 12 誘導心電図と、学校心臓検診で得られた健常児の心電図所見を比較し、小児 ARVC の早期診断における陰性 T 波の有用性に

Table 2 Revised Task Force criteria

	Major	Minor
1. Global or regional dysfunction and structural alteration		
Echo	Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm and 1 of the following (end diastole) a) PLAX RVOT ≥ 32 mm (≥ 19 mm/m ² BSA) b) PSAX RVOT ≥ 36 mm (≥ 21 mm/m ² BSA) c) Fractional area change $\leq 33\%$	Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm and 1 of the following (end diastole) a) PLAX RVOT ≥ 29 mm to < 32 mm (≥ 16 to < 19 mm/m ² BSA) b) PSAX RVOT ≥ 32 mm to < 36 mm (≥ 18 to < 21 mm/m ² BSA) c) Fractional area change > 33 to $\leq 40\%$
MRI	Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: a) Ratio RVEDV/BSA ≥ 110 mL/m ² (male), ≥ 100 mL/m ² (female) b) RVEF $\leq 40\%$	Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: a) Ratio RVEDV/BSA ≥ 100 to < 100 mL/m ² (male), ≥ 90 to 100 mL/m ² (female) b) RVEF > 40 to $\leq 45\%$
RV angiography	Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm	
2. Tissue characterization of wall		
Endocardial biopsy showing fibrous replacement of the RV free wall myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty replacement and with:	Residual myocytes $< 60\%$ by morphometric analysis (or $< 50\%$ if estimated)	Residual myocytes 60% to 75% by morphometric analysis (or 50% to 65% if estimated)
3. Repolarization abnormalities		
ECG	Inverted T waves in right precordial leads (V1, V2, and V3) or beyond in individuals > 14 years of age (in the absence of complete RBBB QRS ≥ 120 ms)	a) Inverted T waves in leads V1 and V2 in individuals > 14 years of age (in the absence of complete RBBB QRS ≥ 120 ms) or in V4, V5, or V6 b) Inverted T waves in leads V1, V2, V3, and V4 in individuals > 14 years of age in the presence of complete RBBB
4. Depolarization/conduction abnormalities		
ECG	Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V1 to V3)	1. Late potentials by SAECG in ≥ 1 of 3 parameters in the absence of QRS duration of ≥ 110 ms on the standard ECG a) fQRS ≥ 114 ms b) LAS40 $\geq 38 \mu V$ c) RMS40 $\leq 20 \mu V$ 2. Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R' in V1, V2, or V3 in the absence of complete RBBB
5. Arrhythmias		
ECG and Holter ECG	Non-sustained or sustained VT of LBBB with superior axis (negative or indeterminate QRS in leads II, III, and aVF and positive lead aVL)	1. Non-sustained or sustained VT or RVOT configuration, LBBB morphology with inferior axis (positive QRS in II, III, and aVF and negative in lead aVL) or of unknown axis 2. > 500 PVC per 24 hours (Holter)
6. Family history		
Family history and Genetics	1. ARVC confirmed in a first-degree relative who meets current Task Force Criteria 2. ARVC confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative 3. Identification of a pathogenetic mutation categorized as associated or probably associated with ARVC on the patient under evaluation	1. History of ARVC in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets current Task Force Criteria 2. Premature sudden death (< 35 years of age) due to suspected ARVC in a first-degree relative 3. ARVC confirmed pathologically or by current Task Force Criteria in second-degree relative

Definite: 2 major, OR 1 major and 2 minor, OR 4 minor criteria from different categories

Borderline: 1 major and 1 minor, OR 3 minor criteria from different categories

Possible: 1 major, OR 2 minor criteria from different categories

ARVC=arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; BSA=body surface area; ECG=electrocardiogram; fQRS=filtered QRS duration; LAS40=duration of the low-amplitude signal after the voltage decreased to less than $40 \mu V$; LBBB=left bundle branch block; PLAX=parasternal long axis; PSAX=parasternal short axis; PVC=premature ventricular contraction; RBBB=right bundle branch block; RMS40=root-mean-square voltage of the signal in the last 40 ms; RV=right ventricle; RVEDV=right ventricular end-diastolic volume; RVEF=right ventricular ejection fraction; RVOT=right ventricular outflow tract; VT=ventricular tachycardia.

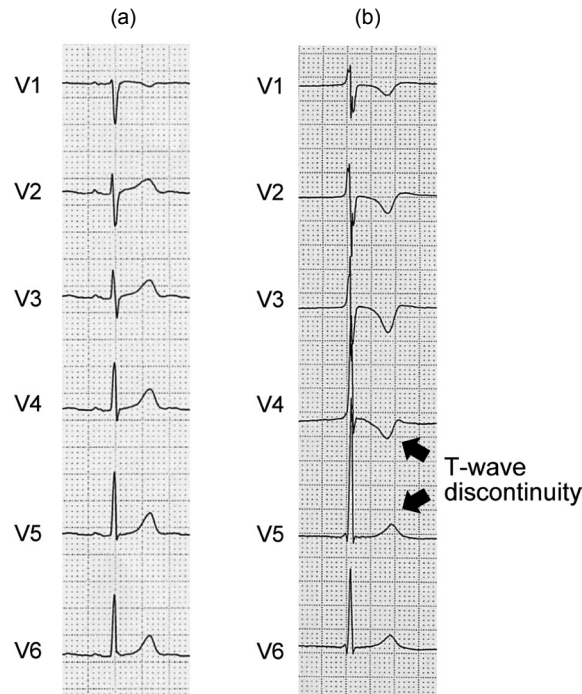


Fig. 8 Comparison between normal and ARVC ECGs

(a) Normal ECG. Healthy children have normal juvenile patterns (T-wave is deepest in V1, and becomes gradually shallower toward the lateral wall in V4 and V5). (b) ARVC ECG. ARVC children exhibit T-wave discontinuity (T-wave is deepest in V3 and V4, turns positive in V5). ARVC=arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ECG=electrocardiogram.

関して検討した。陰性T波が見られる誘導は、健常児では主にIII誘導とV1～V3誘導に限られる一方、ARVC患者では、II, aVF誘導、V3, V4誘導にも見られるなど、より広範な誘導でも認める点に違いが見られた。V4誘導の陰性T波は、小学1年生の健常児でも約1%に見られたが、ARVC患者では50–60%とより高頻度に見られた。以上の所見とガイドラインに基づけば³⁴⁾、II, aVF誘導、V3, V4誘導の陰性T波で、ST接合部下降部の振幅が0.05mV以上である場合は二次検診を考慮すべきである。

また、LAEを経験したARVC患者は、V4～V5誘導間におけるT波の突然の陽転化（T波不連続性）を示した（Fig. 8）⁷³⁾。小児ARVCでは、広範な誘導の陰性T波やT波不連続性が、早期診断やリスク層別化に有用である可能性がある。

近年、左室優位な症例や両心室に病変を有する症例が注目されており、ARVCからACMへとパラダイムシフトが進みつつある⁷⁴⁾。既存のrTFCでは左室病変を診断できないため、2020年、左室の収縮能低下、CMRの遅延造影（LGE）、V4～V6誘導の陰性T波、低電位のQRS波を含めたPadua criteriaが提唱された（Table 3）⁷⁵⁾。基本的に、右室病変のみの場合は、rTFCと同様の診断基準であるが、両心室に病変を認

める場合は右室と左室いずれかの項目が基準の数を満たせばよい。左室のみに病変を認める場合は、CMRの構造異常（項目2）と病的遺伝子異常を有する場合にACMと診断される。左室病変の多くは非貫壁性の線維脂肪変性による局所的な収縮低下として出現する。そのため、左室拡大は必須の診断項目となっていない。また、左室の心内膜生検は合併症のリスクがやや高いので、代わりにCMRによる診断を用いている点が右室を対象としたrTFCとの違いである。CMRで観察されるLGEはしばしば脂肪浸潤と一致すると報告されている。また、四肢誘導でQRS波が低電位となるのは、線維脂肪変性によって左室心筋容積が減少するためと考えられている。

治療

ARVCの治療としては、心室性不整脈と心不全に対する治療がある⁷⁶⁾。日本循環器学会のガイドラインでは、心停止、VF、血行動態が不安定なVTの既往を有する症例や、重度の右室または左室の収縮能低下を有する症例に対しては、植え込み型除細動器（ICD）移植術が推奨される（class I）⁷⁷⁾。

抗不整脈治療としてICDを留置できない症例ではβ遮断薬が、頻回のICD作動がある症例ではアミオダ

Table 3 Padua criteria

	Right ventricle	Left ventricle
1. Morpho-functional ventricular abnormalities		
Echo, CMR, or angiography	<p>Major Regional RV akinesia, dyskinesia, or bulging plus one of the following: 1) Global RV dilatation (increase of RVEDV according to the imaging test specific nomograms 2) Global RV systolic dysfunction (reduction of RVEF according to the imaging test specific nomograms)</p> <p>Minor Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall</p>	<p>Minor Global LV systolic dysfunction (depression of LVEF or reduction of echocardiographic global longitudinal strain), with or without LV dilatation (increase of LVEDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex, and BSA)</p> <p>Minor Regional LV hypokinesia or akinesia of LV free wall, septum, or both</p>
2. Structural myocardial abnormalities		
CMR	<p>Major Transmural LGE (stria pattern) of ≥ 1 RV region(s) (inlet, outlet, and apex in 2 orthogonal views)</p>	<p>Major LV LGE (stria pattern) of ≥ 1 Bull's Eye segment(s) (in 2 orthogonal views) of the free wall (subepicardial or midmyocardial), septum, or both (excluding septal junctional LGE)</p>
Endomyocardial biopsy	<p>Major Fibrous replacement of the myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty tissue</p>	
3. Repolarization abnormalities		
ECG	<p>Major Inverted T waves in right precordial leads (V1, V2, and V3) or beyond in individuals with complete pubertal development (in the absence of complete RBBB)</p> <p>Minor 1) Inverted T waves in leads V1 and V2 in individuals with completed pubertal development (in the absence of complete RBBB) 2) Inverted T waves in leads V1, V2, V3, and V4 in individuals with completed pubertal development in the presence of complete RBBB</p>	<p>Minor Inverted T waves in left precordial leads (V4–V6) (in the absence of complete LBBB)</p>
4. Depolarization abnormalities		
ECG	<p>Minor 1) Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right ventricular leads (V1 to V3) 2) Terminal activation duration of QRS ≥ 55ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V1, V2, or V3 (in the absence of complete RBBB)</p>	<p>Minor Low QRS voltages (<0.5mV peak to peak) in limb leads (in the absence of obesity, emphysema, or pericardial effusion)</p>
5. Ventricular arrhythmias		
ECG, Holter ECG	<p>Major Frequent PVC $>500/24$hr, non-sustained or sustained VT of LBBB morphology</p> <p>Minor Frequent PVC $>500/24$hr, non-sustained or sustained VT of LBBB morphology with inferior axis ("RVOT pattern")</p>	<p>Minor Frequent PVC $>500/24$hr, non-sustained or sustained VT with a RBBB morphology (excluding "fascicular pattern")</p>
6. Family history		
Family history/genetics	<p>Major 1) ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria 2) ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative 3) Identification of a pathogenic or likely pathogenic ACM mutation in the patient under evaluation</p> <p>Minor 1) History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets diagnostic criteria 2) Premature sudden death (<35 years of age) due to suspected ACM in a first-degree relative 3) AM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in a second-degree relative</p>	

ACM=arrhythmogenic cardiomyopathy; BSA=body surface area; CMR=cardiovascular magnetic resonance; ECG=electrocardiogram; LBBB=left bundle branch block; LGE=late gadolinium enhancement; LV=left ventricle; LVEDV=left ventricular end-diastolic volume; LVEF=left ventricular ejection fraction; PVC=premature ventricular contraction; RBBB=right bundle branch block; RV=right ventricle; RVEDV=right ventricular end-diastolic volume; RVEF=right ventricular ejection fraction; RVOT=right ventricular outflow tract; VT=ventricular tachycardia.

ロンやソタロールが用いられる⁷⁶⁾。これらの薬物治療が無効な場合、カテーテルアブレーションが選択されることもあるが、これ自体で不整脈器質が治癒する訳ではなく、不整脈の発生数を軽減することでQOLを高める意味合いがある。

右心不全を有する症例では、前負荷を軽減する目的で硝酸イソソルビドを使用することがある⁷⁶⁾。また、有症候性の心不全を有する症例には、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、β遮断薬等が推奨される。心室瘤を有する症例では、抗血栓療法が併用される。

ARVCはアスリートの中にも隠れているが、運動強度に応じて進行の早さが異なり⁶⁷⁾、運動に伴うカテコラミン増加は心室性不整脈を誘発することがわかっている⁷⁸⁾。動物実験でも、運動負荷を行ったJUPノックアウトマウスでは、野生型と比べて右室拡大と右室起源VTが増加したと報告されている⁷⁹⁾。これらの知見は、ARVC患者における運動制限の必要性を示唆しており、我が国のガイドラインでは、ARVCと診断された症例の管理指導区分はCで、軽いものを除いて運動は禁忌となっており、1~3カ月おきにリスク評価の検査を繰り返すべきとされている³⁴⁾。一方、2019 HRS expert consensus statementでは、病的遺伝子変異が陽性でさえあれば、ARVCの診断基準を満たさなくても、競技スポーツや持久的なスポーツを避けるべきとしている⁷⁶⁾。具体例としては、フィギュアスケート、短距離・長距離走、バレーボール、バスケットボール、サッカーなどが挙げられている。

おわりに

近年の遺伝子解析や分子生物学的技術の発展に伴い、BrSとARVCの遺伝子異常と発症機序が明らかになりつつある。しかしながら、遺伝子異常と致死性不整脈リスクの関連性については未だ十分に明らかとなっていない。特に、BrSとARVCの小児例は稀であるため、リスク層別化や治療法は確立されておらず、さらなる小児例のエビデンス蓄積が望まれる。

利益相反

本論文について、開示すべき利益相反(COI)はない。

引用文献

1) Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST elevation and sudden cardiac death: A

distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 1391-1396

2) Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, et al: Present status of Brugada syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018; **72**: 1046-1059

3) Antzelevitch C: The Brugada syndrome: Ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; **12**: 268-272

4) Lukas A, Antzelevitch C: Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia: The antiarrhythmic effects of 4-aminopyridine. *Cardiovasc Res* 1996; **32**: 593-603

5) Nademanee K, Veerakul G, Chandanmattha 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

6) Nademanee K, Chung F, 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

7) Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, et al: Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities is the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 1976-1986

8) 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 predominance? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; **26** 7p1: 1551-1553

9) 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

10) di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow R, et al: Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002; **104**: 2004-2011

11) 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

12) Rodriguez-Manero 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

13) Milman A, Andorin A, Gourraud JB, et al: Age of first arrhythmic event in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; **10**: e005222

14) Song M, Helguera G, Eghbali M, et al: Remodeling of Kv4.3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. *J Biol Chem* 2001; **276**: 31883-31890

15) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; **392**: 293-296

16) Smits JPP, 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

- 17) 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
- 18) Minier M, Probst V, Berthome P, et al: Age at diagnosis of Brugada syndrome: Influence on clinical characteristics and risk of arrhythmia. *Heart Rhythm* 2020; **17** 5 Pt A: 743–749
- 19) Andorin A, Behr E, 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
- 20) Gonzalez Corcia MC, Sieira J, Pappert 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
- 21) Kanter RJ, Pfeiffer R, Hu D, et al: Brugada-like syndrome in infancy presenting with rapid ventricular tachycardia and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2012; **125**: 14–22
- 22) van Veen T, Stein M, Royer A, et al: Impaired impulse propagation in Scn5a-knockout mice: Combined contribution of excitability, connexin expression, and tissue architecture in relation to aging. *Circulation* 2005; **112**: 1927–1935
- 23) Amin AS, Boink G, Atrafi F, et al: Facilitatory and inhibitory effects of SCN5A mutations on atrial fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* 2011; **13**: 968–975
- 24) Mizusawa Y, Wilde AAM: Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; **5**: 606–616
- 25) 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
- 26) Takigawa M, Noda T, Shimizu W, et al: Seasonal and circadian distributions of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2008; **5**: 1523–1527
- 27) 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
- 28) 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
- 29) Antzelevitch C, Brugada R: Fever and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; **25**: 1537–1539
- 30) 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
- 31) 青沼和隆, 池田隆徳, 草野研吾, ほか: 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン (2017年改訂版). 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本不整脈心電学会. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_h.pdf
- 32) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2013; **10**: 1932–1963
- 33) Antzelevitch C, Yan G, Ackerman MJ, et al: J-wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm* 2016; **13**: e295–e324
- 34) 住友直方, 石川広己, 泉田直己, ほか: 学校心臓検診のガイドライン (2016年版). 日本循環器学会/日本小児循環器学会. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2016_sumitomo_h.pdf
- 35) 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
- 36) Silvetti MS, Bruyndonckx L, Maltret A, et al: The SIDECAR project: S-ICD registry in European paediatric and young Adult patients with congenital heart defects. *Europace* 2023; **25**: 460–468
- 37) Oeffl N, Schober L, Faudon P, et al: Antiarrhythmic drug dosing in children-review of the literature. *Children (Basel)* 2023; **10**: 847
- 38) Iyer VR: Drug therapy considerations in arrhythmias in children. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2008; **8**: 202–210
- 39) Talib AK, Takagi M, Shimane A, et al: Efficacy of endocardial ablation of drug-resistant ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; **11**: e005631
- 40) Nabeshima T, Sumitomo N, Muraji S, et al: Successful endocardial catheter ablation of a drug-resistant monomorphic ventricular tachycardia in a child with Brugada syndrome. *HeartRhythm Case Rep* 2020; **6**: 641–645
- 41) Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al: Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; **65**: 384–398
- 42) Corrado D, Basso C, Judge DP: Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res* 2017; **121**: 784–802
- 43) Corrado D, Basso C, Thiene G, et al: Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1512–1520
- 44) Frank R, Fontaine G, Vedel J, et al: Electrocardiology of 4 cases of right ventricular dysplasia inducing arrhythmia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1978; **71**: 963–972
- 45) Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, et al: Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Heart* 1986; **56**: 321–326
- 46) Mckoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al: Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and wooly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; **355**: 2119–2124
- 47) Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, et al: Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1190–1196
- 48) d'Amati G, di Giora CR, Giordano C, et al: Myocyte transdifferentiation: A possible pathogenic mechanism for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med* 2000; **124**: 287–290
- 49) Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, et al: Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2006; **116**: 2012–2021
- 50) Lombardi R, Dong J, Rodriguez G, et al: Genetic fate

- mapping identifies second heart field progenitor cells as a source of adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res* 2009; **104**: 1076–1084
- 51) Sato PY, Musa H, Coombs W, et al: Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes. *Circ Res* 2009; **105**: 523–526
 - 52) Oxford EM, Musa H, Maass K, et al: Connexin43 remodeling caused by inhibition of plakophilin-2 expression in cardiac cells. *Circ Res* 2007; **101**: 703–711
 - 53) Cerrone M, Montnach J, Lin X, et al: Plakophilin-2 is required for transcription of genes that control calcium cycling and cardiac rhythm. *Nat Commun* 2017; **8**: 106
 - 54) 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
 - 55) Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al: Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; **8**: 437–446
 - 56) Ohno S, Nagaoka I, Fukuyama M, et al: Age-dependent clinical and genetic characteristics in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ J* 2013; **77**: 1534–1542
 - 57) Ohno S: The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Arrhythm* 2016; **32**: 398–403
 - 58) Bauce B, Nava A, Beffingna G, et al: Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm* 2010; **7**: 22–29
 - 59) 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
 - 60) Honda T, Kanai Y, Ohno S, et al: A fetal case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with double mutations in TMEM43. *Pediatr Int* 2016; **58**: 409–411
 - 61) Hedberg C, Melberg A, Kuhl A, et al: Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 7 is caused by a DES mutation. *Eur J Hum Genet* 2012; **20**: 984–985
 - 62) Du Y, Demillard LJ, Ren J: Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ dysregulation in the pathophysiology of inherited arrhythmia: An update. *Biochem Pharmacol* 2022; **200**: 115059
 - 63) Peters S, Trummel M, Meyners W: Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol* 2004; **97**: 499–501
 - 64) Calkins H, Corrado D, Marcus F: Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2017; **136**: 2068–2082
 - 65) Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al: Etiology of sudden death in sports: Insights from a United Kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**: 2108–2115
 - 66) Choudary N, Tomplins C, Polonsky B, et al: Clinical presentation and outcomes by sex in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Findings from the north American ARVC registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; **27**: 555–562
 - 67) 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
 - 68) Smedsrud MK, Chivulescu M, Forsa MI, et al: Highly malignant disease in childhood-onset arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2022; **43**: 4694–4703
 - 69) Te Riele ASJM, James C, Sawant AC, et al: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy in the pediatric population: Clinical characterization and comparison with adult-onset disease. *JACC Clin Electrophysiol* 2015; **1**: 551–560
 - 70) Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; **121**: 1533–1541
 - 71) Deshpande SR, Herman HK, Quigley PC, et al: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D): Review of 16 pediatric cases and a proposal of modified pediatric criteria. *Pediatr Cardiol* 2016; **37**: 646–655
 - 72) Zorzi A, Migliore F, Elmaghawry M, et al: Electrocardiographic predictors of electroanatomic scar size in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Implications for arrhythmic risk stratification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; **24**: 1321–1327
 - 73) Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, et al: Impact of T-wave characteristics on distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from healthy children. *Int J Cardiol* 2021; **323**: 168–174
 - 74) Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al: Evolving diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2021; **10**: e21987
 - 75) Corrado D, Marra MP, Zorzi A, et al: Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol* 2020; **319**: 106–114
 - 76) 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
 - 77) 栗田隆志, 野上昭彦, 安倍治彦, ほか: 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版). 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf
 - 78) 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
 - 79) Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, et al: Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation* 2006; **114**: 1799–1806