

## 頻回な心室性不整脈を呈した Brugada 症候群に対する 低用量 Isoproterenol の治療効果の検討

渡邊 敦之<sup>a\*</sup>, 草野 研吾<sup>b</sup>, 森田 宏<sup>b</sup>, 三浦 大二<sup>b</sup>, 角田和歌子<sup>b</sup>, 平松 茂樹<sup>b</sup>,  
伴場 主一<sup>c</sup>, 西井 伸洋<sup>b</sup>, 永瀬 聡<sup>b</sup>, 中村 一文<sup>b</sup>, 桜木 悟<sup>b</sup>, 大江 透<sup>b</sup>

<sup>a</sup>福山市民病院 循環器科, <sup>b</sup>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学, <sup>c</sup>高知医療センター

キーワード: Isoproterenol, Brugada syndrome, Ventricular arrhythmia

### Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome

Atsuyuki Watanabe<sup>a\*</sup>, Kengo Fukushima Kusano<sup>b</sup>, Hiroshi Morita<sup>b</sup>, Daiji Miura<sup>b</sup>, Wakako Sumida<sup>b</sup>,  
Shigeki Hiramatsu<sup>b</sup>, Kimikazu Banba<sup>c</sup>, Nobuhiro Nishii<sup>b</sup>, Satoshi Nagase<sup>b</sup>, Kazufumi Nakamura<sup>b</sup>,  
Satoru Sakuragi<sup>b</sup>, Tohru Ohe<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Fukuyama City Hospital, <sup>b</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, <sup>c</sup>Kochi Health Sciences Center

#### Brugada 症候群

Brugada 症候群は1992年に Brugada 3 兄弟によって報告された右側胸部誘導に特徴的な ST 上昇波形を呈し、心室細動を呈することで突然死を引き起こす疾患群である。

臨床的には若年から中年の男性に多く、心室細動の出現は夜間から明け方に多い。

また日本を含む東南アジア地域での報告が多く、日本では古くはポックリ病と考えられていた疾患が含まれると考えられている。

病因としては、唯一 SCN5A 遺伝子異常が報告されているが臨床症状との解離も多い。また、右室心筋症などの解剖学的な心筋異常も散見されているが、いまだ不明な点が多い。

Brugada 症候群が心室細動を引き起こす機序として心筋活動電位のばらつきや伝導障害などが考えられているが、いずれも単独で引き起こしているのではなく、相互に関連している可能性が示唆されている。

心室細動の治療としては、植込み型除細動器 (ICD: implantable cardioverter defibrillator) と薬物療法がある。しかし、薬物療法は患者によって効果に違いがあり不確実なため ICD が唯一で確実な治療法ではある。しかし、ICD はあくまでも対症療法であり、除細動による患者への負担が大きいため、心室細動の出現を抑制、停止させる薬物療法が併用されることが多い。

薬物療法としては、isoproterenol や quinidine など

平成20年2月受理

\*〒721-8511 広島県福山市蔵王町5-23-1

電話: 084-941-5151 FAX: 084-941-5159

E-mail: wata2034@mx31.tiki.ne.jp

#### プロフィール



#### 渡邊 敦之

平成8年、福井医科大学（現、福井大学医学部）卒。同年、岡山大学第二内科（現、血液・腫瘍・呼吸器内科学）入局。香川労災病院、姫路聖マリア病院、国立岡山病院（現、国立病院機構岡山医療センター）、岡山労災病院にて内科研修、循環器研修をおこなう。

平成14年、不整脈治療の臨床研修、研究を希望し岡山大学循環器内科に入局。

平成15年、岡山大学大学院研究科（循環器内科）に入学。大学では大江透教授、草野研吾准教授、森田宏医師、永瀬聡医師らの指導の下、不整脈の臨床と研究に従事する。臨床研究では主に Brugada 症候群の研究に従事し、AHA Scientific Sessions 2005 (oral presentation), AHA Scientific Sessions 2006 (poster presentation), Heart rhythm Scientific Sessions 2005 (poster presentation) 等で発表をおこなう。現在は福山市民病院循環器科にて虚血性心疾患の救急治療と大学での経験を生かしカテーテルアブレーション等での不整脈治療に従事している。

の有効性の報告が多い。

## 結 言

Brugada 症候群は心電図上、右側胸部誘導の特徴的な ST 上昇波形と致死的な心室細動を呈する疾患群である<sup>1-3)</sup>。Brugada 症候群の特徴として自律神経の関与が強く疑われている<sup>4)</sup>。例えば、副交感神経の興奮により心電図上、ST 上昇が顕著となり心室性不整脈が誘発されることが報告されている<sup>5)</sup>。一方、交感神経緊張が ST を低下し、不整脈を抑制したとの報告も散見される<sup>6-8)</sup>。Brugada 症候群において心室性不整脈の一時的な出現はしばしば認められるが、arrhythmic storm を含む頻回な出現はまれな現象である。しかし、arrhythmic storm 状態での植込み型除細動器の頻回作動、それによる患者の肉体的、精神的なダメージは非常に大きく、治療に難渋する症例が多い。この arrhythmic storm 状態の治療について、いくつかの症例報告にて低用量の isoproterenol ( $\beta$  受容体刺激薬、以下 ISP) が不整脈の抑制に有効と報告されている。しかし、Brugada 症候群のこれらの不整脈に対しての ISP の系統的な使用方法や効果についての報告は認められない。それ故に、この研究では低用量の ISP の短期間における効果、使用方法につき心電図指標の変化とともに検討した。

## 方 法

### 1. 患者背景

2000年3月から2005年5月までに当院に入院された典型的な心電図波形を呈した Brugada 症候群症例、連続7症例につき検討した。平均年齢は、 $47 \pm 9$  歳。すべての症例が入院中、入院前に頻回な心室性不整脈を呈していた。また、すべての症例が入院前に原因不明の失神発作か心肺蘇生、または心室細動の記録を認めていた。1症例 (No.2) を除いては、すべて初発症例であった。入院中に7症例中、1症例 (No.7) は頻回な心室頻拍を認め、その他6症例は心室細動を認めた。また、すべての症例で ISP の投与直前に頻回な心室性不整脈を呈していた。また、すべての症例に SCN5A の遺伝子解析をおこなった。3症例 (No.3, 5, 7) に遺伝子変異を認めた。同一家系の症例は含まれていない。電解質を含む血液学的検査、心臓超音波や右室造影を含む画像診断において全て正常範囲であった。また、いずれの症例も発熱等の不整脈の契機になるよ

うな疾患は認められなかった。

### 2. Brugada 症候群の心電図診断基準

Brugada 症候群の心電図診断はヨーロッパ心臓病学会、heart rhythm society (USA) のコンセンサスレポートに基づいて行った。それらによると、Brugada 症候群は再分極相に3パターン (type 1~3) 認め、薬物負荷後を含むいずれの状況下でもよいので、少なくとも1回は type 1 心電図波形を呈することが必須条件とされている。今回の症例は薬物負荷後のみの症例は含まず、1症例 (No.4) は心室細動発作直前のみ type 1 心電図を呈していた (表1)。

### 3. ISP 投与方法

ISP は、すべての症例で頻回な心室性不整脈が出現した際に投与を開始した。ISP は、最初に静注をおこない、引き続いて持続投与をおこなった。ISP 用量は静注で  $1 \sim 2 \mu\text{g}$ 、持続投与で  $0.15 \sim 0.30 \mu\text{g}/\text{min}$  を翌日まで投与した。投与2日目で一旦、ISP 投与を中止し、不整脈が再発した症例にはさらに2日間の持続投与を継続した。12誘導心電図を ISP 投与前、静注後、持続静注後に記録し、心電図指標 PQ, QRS, QT.RR 間隔、ST レベルの計測をおこなった。ST レベルは V1-2 誘導の J 点にて計測した。

### 4. 統計学的解析

統計学的処理はウィルコクサン符号付順位検定にておこなった。P value は、0.05以下を統計学的有意と判断した。

## 結 果

全ての症例において心室性不整脈は静注後にすぐに消失し、その後の持続投与中も完全に抑制された (図1)。投与翌日に ISP を中止した際に、3症例において不整脈の再発を認めた。それらの症例には更に2日間 ISP 投与を継続した。投与4日目に ISP を中止した時点で3症例中2症例では不整脈の再発は認めなかった。残りの1症例については、心室細動が ISP を中止した際に再発を認めた。この症例には、ISP 持続投与継続中に硫酸キニジン400mg経口投与を加えて ISP を漸減、中止し、不整脈の再発を認めなかった。全ての症例で ISP 静注後に一過性の動悸を自覚するも、すぐに改善し、持続静注後も、明らかな副作用は認めなかった。心電図指標においては、静注後は RR 間隔の短縮とともに V1, V2 誘導の ST レベルの低下を認めた。持続静注後は、RR 間隔は投与前の状態に回復する

も V1, V2 誘導の ST レベルの低下は持続していた (表 2, 図 2)。また, 不整脈の再発を認めなかった症例では ISP 中止後も ST レベルの低下は持続して認められた (図 3)。ところが, 早期に不整脈が再発した症例では ISP 中止直後より ST レベルの再上昇を認めた (図 4)。2 症例において頻回な心室性不整脈の再発を認めた。1 症例は 1 ヶ月後 (No. 2) に, また 1 症例 (No.

3) は 2 年後に認めた。1 症例 (No. 2) には, ジソピラミド 300mg 経口投与の内服を開始し, 4 年間不整脈発作は認めていない。今回の観察研究においては, SCN5A 遺伝子異常と ISP との反応性について関連は認めなかった。

表 1 患者背景

Patient No.	Sex/Age (years)	Family history of SCD	Type of VA	Number of repetitive VA episodes	Point of time of repetitive VA episodes	ST morphology	SCN5A mutation	induced VA by PES	Duration of ISP therapy	ICD
1	55/M	(-)	VF	2 times/24hr	night	type 1	No	(+)	24 hours	(+)
2	55/M	(+)	VF	3 times/24hr	early evening and morning	type 1	No	(+)	72 hours	(+)
3	33/M	(+)	VF	3 times/48hr	early evening and night	type 1	Yes	(+)	72 hours	(+)
4	41/M	(-)	VF	2 times/48hr	daytime	type 1 (2)	No	(+)	24 hours	(+)
5	47/M	(-)	VF	2 times/24hr	night	type 1	Yes	(-)	120 hours+ quinidine	(+)
6	59/M	(-)	VF	2 times/24hr	early evening	type 1	No	(-)	24 hours	(+)
7	42/M	(+)	RpVT	2 times/24hr	early evening	type 1	Yes	(+)	24 hours	(+)

ICD=implantable cardioverter defibrillator (植込み型除細動器)

RpVT=repetitive ventricular tachycardia (頻回な心室性不整脈)

SCD=sudden cardiac death (突然死)

VF=ventricular fibrillation (心室細動)

(+)=電気生理学的検査のプログラム刺激によって VF が誘発された症例

(-)=電気生理学的検査のプログラム刺激によって VF が誘発されなかった症例

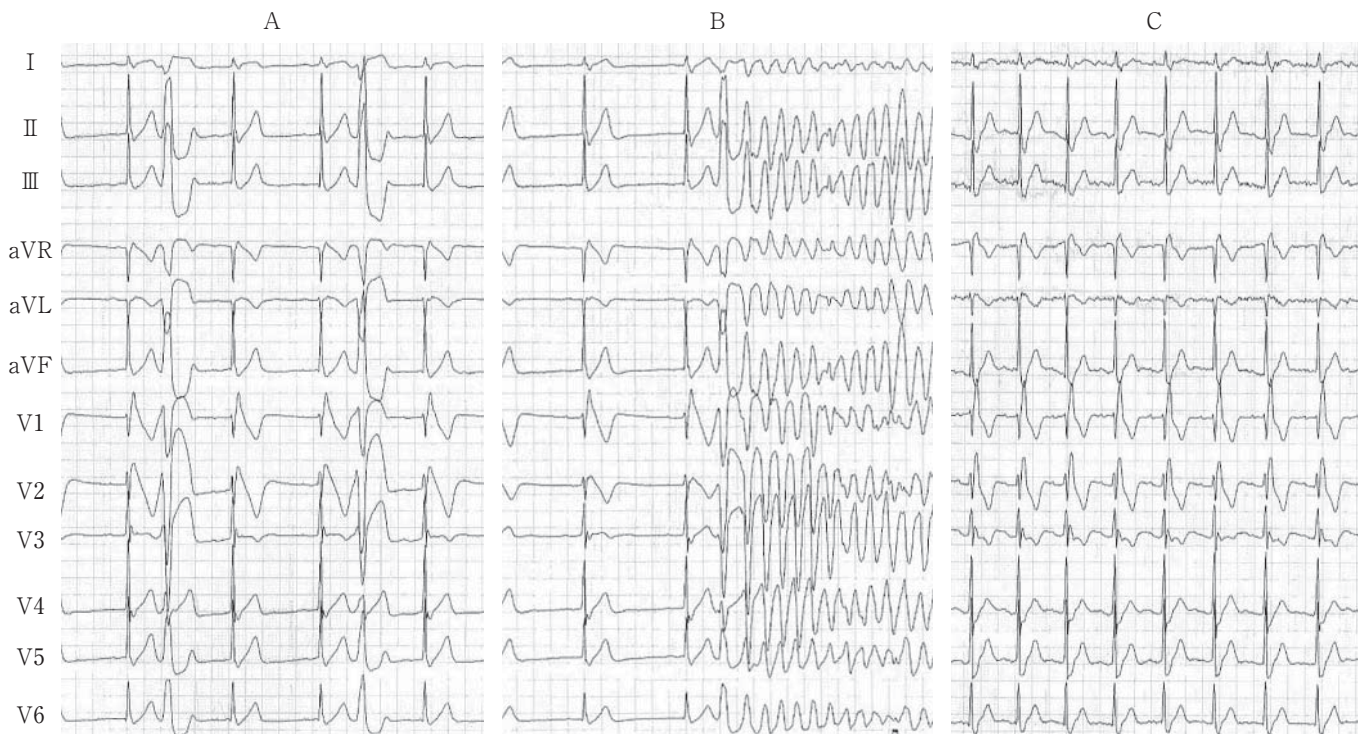


図 1 PVC, VF 出現 (症例 5)

A : ISP 投与前 : 左脚ブロック型下方軸タイプ PVC 出現

B : VF 出現

C : PVC 投与後 : PVC, VF 消失

## 考 察

Brugada 症候群において自律神経系の活動性が心電図上, ST 上昇度と不整脈の発現に強く関与していることは知られている<sup>9,10</sup>. 副交感神経の活動性の亢進が不整脈を誘発する<sup>5,11</sup>. 心室細動の発現は, ほとんど夜間睡眠時に生じており, RR variability による自律神経の評価では心室細動の出現直前に高周波成分の増加が認められている<sup>12,13</sup>. また, 冠動脈へのアセチルコリンの注入によって右側胸部誘導の ST 上昇と心室細動が誘発されたとの報告も散見されている<sup>14</sup>. 一方,

交感神経の活動性の亢進が不整脈を抑制されたとの報告がある. 宮崎らによると  $\beta$  刺激が心電図上 ST 低下することを数人の症例で報告し<sup>4</sup>, いくつかの症例報告<sup>6-8</sup>)では臨床的に心室細動が抑制されたと報告されている.

### 1. 低用量 ISP 持続投与の臨床的適応

植込み型除細動器は, Brugada 症候群の失神などの症状がある症例, 特に心室細動が臨床的に認められている症例には必ず植込み術が施行される. ところが, 稀ではあるが, いくつかの症例では心室細動の頻回な出現 (arrhythmic storm) による頻回作動を認めるこ

表2 Isoproterenol 投与前後の心電図変化

	Mean $\pm$ SD			P-value for pairwise comparison		
	Control	Bolus	Continuous	Bolus vs. Control	Continuous vs. Control	Bolus vs. Continuous
PQ (s)	0.18 $\pm$ 0.01	0.17 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.03	0.414	0.180	0.705
QRS (s)	0.10 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.02	0.396	0.317	0.739
QT (s)	0.37 $\pm$ 0.02	0.37 $\pm$ 0.01	0.38 $\pm$ 0.02	0.518	0.276	0.074
QTc (s)	0.40 $\pm$ 0.03	0.45 $\pm$ 0.03	0.42 $\pm$ 0.02	0.028	0.149	0.018
RR (s)	0.85 $\pm$ 0.10	0.68 $\pm$ 0.11	0.83 $\pm$ 0.09	0.018	0.307	0.018
ST (V1) (mV)	0.225 $\pm$ 0.094	0.079 $\pm$ 0.107	0.117 $\pm$ 0.103	0.027	0.034	0.276
ST (V2) (mV)	0.317 $\pm$ 0.093	0.064 $\pm$ 0.069	0.114 $\pm$ 0.024	0.017	0.018	0.131

Continuous parameters are expressed as means  $\pm$  SD.

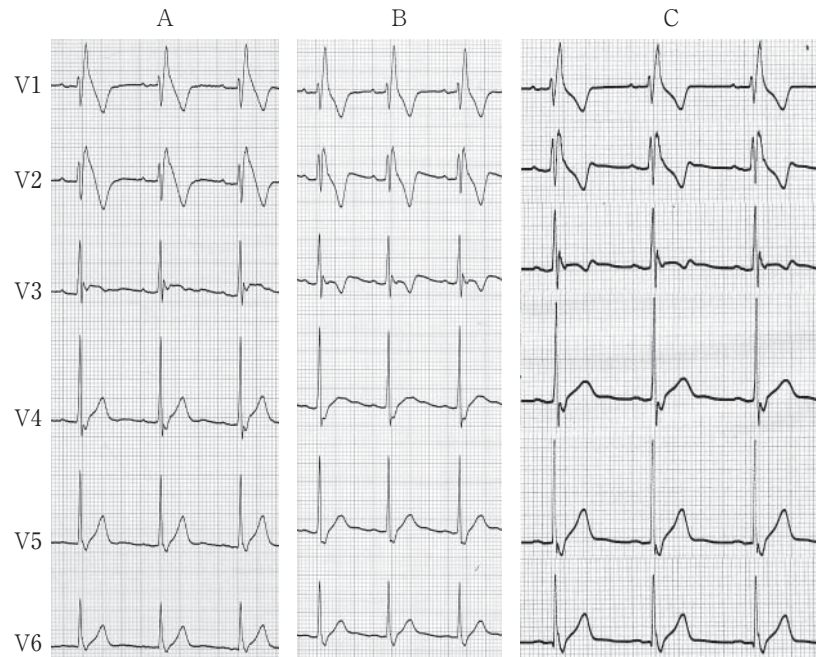


図2 ISP 投与における心電図変化 (症例 5)

A : ISP 投与前 : Coved-type ST 上昇 (V1, V2 誘導), RR 間隔840ms

B : ISP 投与直後 : ST 低下 (V1, V2 誘導), RR 間隔680ms

C : ISP 少量持続投与中 : ST 低下 (V1, V2 誘導), RR 間隔900ms

とがある。そのような症例に対して、いくつかの薬物（ISP，硫酸キニジンなど<sup>6-8,15-20</sup>）や心室細動の契機となる心室性期外収縮（PVC）に対するカテーテル心筋焼灼術が心室細動の抑制に有効であったとの報告<sup>21</sup>がある。ところが，カテーテル心筋焼灼術については session 中に PVC が全く出現しない症例も多く，また

再発率が高いとの報告もある。ほとんどの症例では，arrhythmic storm の期間は非常に短期間であり，数日で自然に改善することを考慮すれば，ISP の一時的な使用がこのような症例に有効であると考ええる。

また，Brugada 症候群では，Vaughan Williams 分類にて class Ia または Ic に属する抗不整脈投与にて

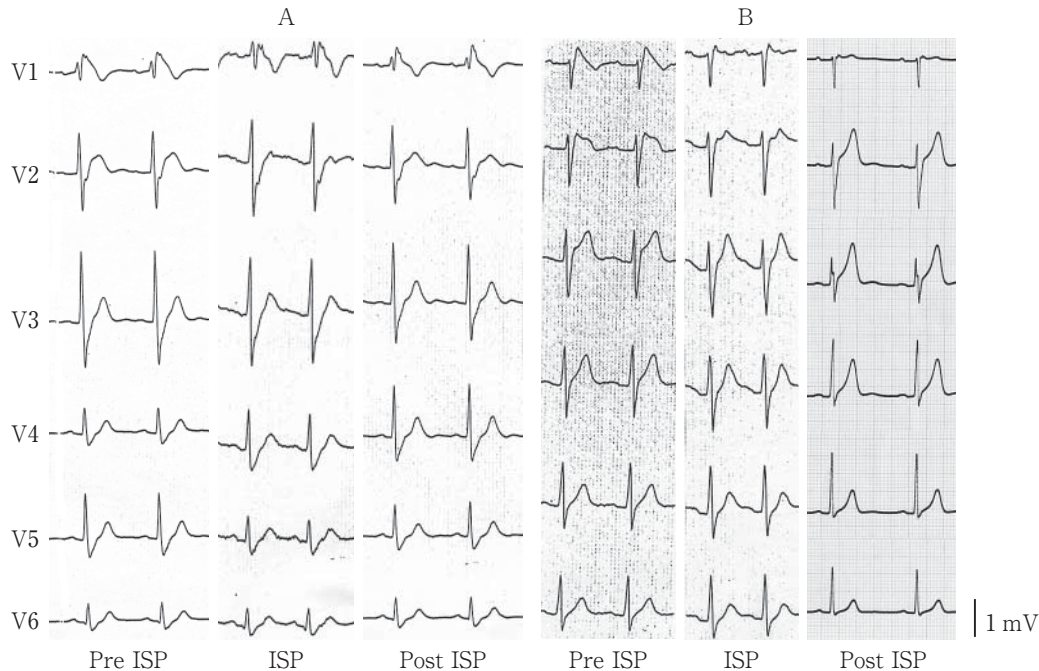


図3 非再発例における ISP 投与後の心電図変化  
投与終了後も ST 低下が持続している（A：症例1，B：症例4）

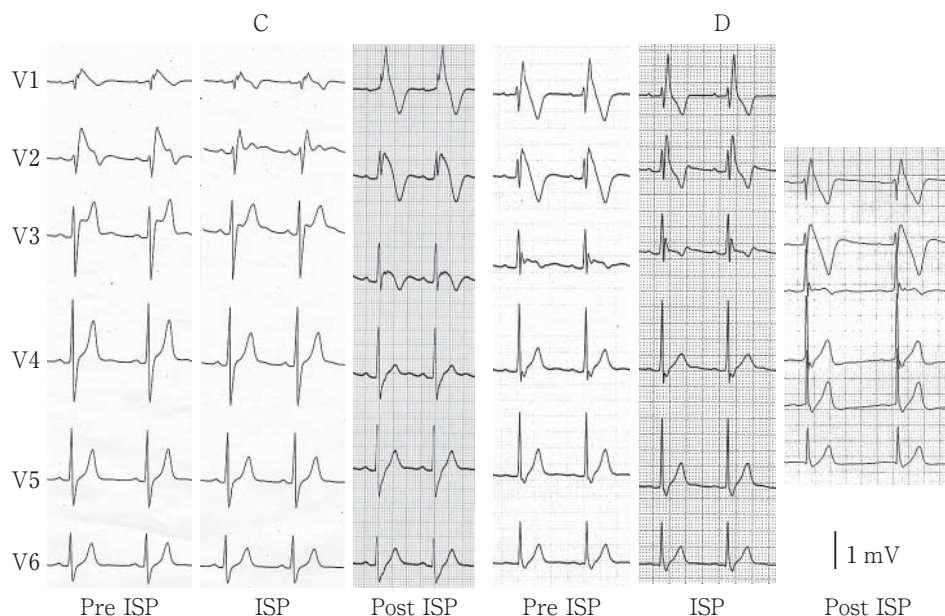


図4 再発例における ISP 投与後の心電図変化  
投与終了直後に ST 再上昇を認める（C：症例2，D：症例5）

しばしば典型的な ST 上昇波形が顕在化，増強することが知られている．そのため，これらの薬剤の静注試験が Brugada 症候群の診断目的で世界各国にて施行されている．ところが，これら Na チャネル遮断作用のある薬物投与にて頻回な心室性不整脈が誘発されることがあり<sup>22)</sup>，これらの試験の危険性も提唱されている．ISP は薬物試験を施行する際は必ず準備をし，不整脈が出現した際にはその臨床的效果より速やかに投与すべきと考えられた．

今回の観察研究では，我々は頻回な心室性不整脈を呈した Brugada 症候群 7 症例に対して低用量の ISP 1～3 日間持続投与の臨床的有効性につき検討を行った．今回の研究では，ISP 静注後より不整脈は抑制され，少用量の持続投与でもその有効性は維持されることが判明した．7 症例中 6 症例で 3 日間の投与後に再発を認めなかったことは，頻回な不整脈を呈した Brugada 症例の大多数は 3 日間程度の ISP 投与によって不整脈基質が安定化する可能性が示唆された．また，3 日間程度の ISP 投与後にも再発する症例に対しては，経口の内服薬を考慮しなければならないと考えられた．今回の研究でも 1 症例では ISP 投与後に頻回な心室細動を呈したため硫酸キニジン投与を併行しておこない，ISP 中止後も長期間の良好な経過を得た．興味深いことは，ISP のみで加療した 6 症例中 4 症例においてはいかなる薬物療法を行わずとも再発は 2 年間認めていないことである．このことは，arrhythmic storm はほとんどの症例で一時的なものであり，その周期も長いものである可能性が考えられた．また，再発症例において ISP 投与後の ST 再上昇が認められたことは ISP 投与終了後の反応性が再発症例を考える上での予知因子となる可能性が示唆された．

## 2. Brugada 症候群における ISP の作用機序

Antzelevitch らは Brugada 症候群における不整脈の発生機序として phase 2 reentry を考えている<sup>23)</sup>．つまり，Brugada 症候群では何らかの理由（遺伝子異常など）で外向き電流の増加，もしくは内向き電流の減少により心外膜側の活動電位が変化し，phase 1 での notch が深くなり活動電位が著明な短縮が生じ，電位の不均衡による電氣的興奮が生じ，それが興奮伝播するというものである<sup>24,25)</sup>． $\beta$  刺激では内向き Ca 電流は増加し，過度の外向き電流を減弱させる．その結果，活動電位は安定化すると考えられる．また， $\beta$  刺激作用の中で心拍数の上昇は外向き電流の増加を抑制す

る．興味深いことに，今回の研究では心拍数が増加しない程度の少量の ISP でも ST 上昇は減弱し，不整脈の抑制効果を認めた．これは， $\beta$  刺激作用のうち，心拍数を上昇させることは重要な因子ではなく ISP の直接的な心筋への作用が重要であることが示唆された．つまり，心電図上 ST 上昇の減弱を観察することが抑制効果の予知指標になるかも知れない．

## 結 論

頻回な致死性心室性不整脈を呈する Brugada 症候群症例に対して，低用量 ISP 療法は，安全で効果的な治療法と考えられた．

## 謝 辞

本研究に関しまして御指導頂きました循環器内科 大江透教授，草野研吾准教授，森田宏先生，そして御協力頂きました教室員の先生方，また研究資料の整理等で多大な御協力を頂いた藤原美由紀氏に深く感謝申し上げます．

## 文 献

- 1) 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.
- 2) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA: Study Group on the molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* (2002) 23, 1648-1654.
- 3) Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R: Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol* (2005) 30, 9-54.
- 4) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S: Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* (1996) 27, 1061-1070.
- 5) Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, Inoue H: Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* (2004) 15, 667-673.
- 6) Maury P, Couderc P, Delay M, Boveda S, Brugada J: Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace* (2004) 6, 130-133.
- 7) Tanaka H, Kinoshita O, Uchikawa S, Kasai H, Nakamura M, Izawa A, Yokoseki O, Kitabayashi H, Takahashi W, Yazaki Y, Watanabe N, Imamura H, et al.: Successful

- prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* (2001) 24, 1293-1294.
- 8) Suzuki H, Torigoe K, Numata O, Yazaki S : Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* (2000) 11, 1277-1280.
  - 9) Krittayaphong R, Veerakul G, Nademanee K, Kangkagate C : Heart rate variability in patients with Brugada syndrome in Thailand. *Eur Heart J* (2003) 24, 1771-1778.
  - 10) Wichter T, Matheja P, Eckardt L, Kies P, Schafers K, Schulze E-Bahr, Haverkamp W, Borggrefe M, Schober O, Breithardt G, Schafers M : Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation* (2002) 105, 702-706.
  - 11) Nakazawa K, Sakurai T, Takagi A, Kishi R, Osada K, Nanke T, Miyake F, Matumoto N, Kobayashi S : Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome. *Circ J* (2003) 67, 511-514.
  - 12) Nomura M, Nada T, Endo J, Kondo Y, Yukinaka M, Saito K, Ito S, Mori H, Nakaya Y, Shinomiya H : Brugada syndrome associated with an autonomic disorder. *Heart* (1998) 80, 194-196.
  - 13) Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtsuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* (1997) 95, 2277-2285.
  - 14) Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S : ST-segment elevation and ventricular fibrillation without coronary spasm by intracoronary injection of acetylcholine and/or ergonovine maleate in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* (2002) 40, 1841-1847.
  - 15) Haghjoo M, Arya A, Heidari A, Sadr-Ameli MA : Suppression of electrical storm by oral quinidine in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* (2005) 16, 674.
  - 16) Belhassen B, Glick A, Viskin S : Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* (2004) 110, 1731-1737.
  - 17) Mok NS, Chan NY, Chiu AC : Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* (2004) 27, 821-823.
  - 18) Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey JL, Cauchemez B, Leenhardt A : Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* (2004) 43, 1853-1860.
  - 19) Alings M, Dekker L, Sadee A, Wilde A : Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* (2001) 24, 1420-1422.
  - 20) Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M : Effects of electrophysiologic-guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* (1999) 10, 1301-1312.
  - 21) Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, Farre J, Leenhardt A, Sanders P, Scavee C, Hsu LF, Weerasooriya R, et al. : Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* (2003) 108, 925-928.
  - 22) Morita H, Morita ST, Nagase S, Banba K, Nishii N, Tani Y, Watanabe A, Nakamura K, Kusano KF, Emori T, Matsubara H, Hina K, et al. : Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* (2003) 42, 1624-1631.
  - 23) 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.
  - 24) Nagase S, Kusano KF, Morita H, Fujimoto Y, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : 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.
  - 25) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur Heart J* (2001) 22, 356-363.