カテコラミン感受性多形性心室頻拍

Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

渡部 裕 南野 徹

《Abstract》

カテコラミン感受性多形性心室頻拍(CPVT)は遺伝性の不整脈症候群であり、現在までにいくつかの原因遺伝子が明らかとなっている。遺伝子変異がもたらすCPVTの共通した機序として、筋小胞体に存在するリアノジンレセプターからの異常なカルシウムイオンの放出が知られている。臨床的には、器質的心疾患によらない運動や感情の高まりによって誘発される動悸や失神が特徴である。幼少時に発症することが最も多く、平均初発年齢は7～9歳である。心房細動や心室不整脈が高頻度でみられるが、一拍ごとにQRSの軸が180°変化する二方向性心室頻拍が最も特徴的である。交感神経活性によって誘発される心室頻拍は心室細動へ移行することがあり、心停止が初発症状である症例もしばしば見受けられる。診断には安静時心電図は役に立たず、画像診断による器質的心疾患の除外と、運動やストレスによる不整脈の評価が重要である。治療にはβ遮断薬やフレカイニドが用いられる。ICDは心停止歴のある症例やβ遮断薬が不整脈の抑制に不十分な症例で適応となるが、突然死の予防効果は不完全である。

I. 臨床像

カテコラミン感受性多形性心室頻拍(CPVT)は、器質的心異常を伴わない遺伝性不整脈症候群の一種であり、交感神経活性を高める精神的ならびに肉体的なストレスによって心室頻拍を発症する^{1)~4)}。CPVT症例は幼少時に発症することが最も多く、平均初発年齢は7～9歳であるが、成人発症例も存在する⁴⁾。心房細動や心室不整脈が高頻度でみられるが、一拍ごとにQRSの軸が180°変化する二方向性心室頻拍が最も典型的なCPVTの発症様式である(図1)。交感神経活性によって誘発される心室頻拍

は自然停止することもあるが、心室細動へ移行することもあり、心停止がCPVTの初発症状であることもしばしば見受けられる。安静時の心電図は正常であり、運動負荷試験ないしはカテコラミン負荷による再現性をもった心室不整脈の誘発から診断される。

II. 遺伝的背景

遺伝性不整脈症候群は、特徴的な心電図所見や臨床像によって診断されるが、例えばQT延長症候群やBrugada症候群では15種類前後の原因遺伝子が同定されているように、原因となる遺伝子は複数で

新潟大学医学部循環器部門 (〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通 1-754)

Hiroshi Watanabe, Tohru Minamino

● **Key words** : カテコラミン感受性多形性心室頻拍, 不整脈症候群, 遺伝性不整脈

図1 CPVT症例において運動負荷試験にて誘発された二方向性心室頻拍

心室性期外収縮の頻発と非持続性の心室頻拍に引き続いて、軸が一拍ごとに入れ替わる二方向性心室頻拍が誘発された。

表 CPVT の原因遺伝子

遺伝子	タンパク	遺伝形式	頻度
<i>RYR2</i>	リアノジンレセプター	優性遺伝	約 60%
<i>CASQ2</i>	カルセクエストリン	劣性遺伝	1%
<i>TRDN</i>	トリアジン	劣性遺伝	不明
<i>KCNJ2</i>	内向き整流カリウムチャネル	優性遺伝	不明
<i>CALM1</i>	カルモジュリン	優性遺伝	不明

ある。CPVTも同様であって、定まっていないものも含めると、現在までにCPVTの発症に関与する5種類の遺伝子が同定されている(表)。興味深いことに、各々の遺伝子の変異がカテコラミン刺激下に心室頻拍を発生させる機序は、筋小胞体に貯蔵されたカルシウムイオンのリアノジンレセプターからの異常放出という点で共通しているようである(図2)。

1. リアノジンレセプター遺伝子：*RYR2*

リアノジンレセプター遺伝子である*RYR2*の変異は、60%前後のCPVT患者において同定される、最も頻度の高いCPVTの遺伝的背景である⁴⁾。心筋細胞において、リアノジンレセプターは筋小胞体に存在している。L型カルシウムチャネルよりカルシウムイオンの細胞外からの流入(細胞内へのカルシウム電流)が生じると、リアノジンレセプターは開

孔して筋小胞体に貯蔵されているカルシウムイオンを細胞質内へ放出する⁵⁾。これは、カルシウム誘発性カルシウム放出と呼ばれる。この細胞内のカルシウムイオン濃度の上昇によって筋収縮が引き起こされる(興奮収縮連関)。細胞内のカルシウムイオンが再び筋小胞体に取り込まれて、心筋細胞における電気的な興奮と筋収縮の1周期が終了する。*RYR2*変異がCPVTをきたす機序は、変異によって異なり、いくつか報告されている。これらに共通している点は、変異によってカルシウムイオンを放出しやすくなった“leaky”なリアノジンレセプターが、カテコラミン刺激によって異常なカルシウム放出を起こすことである⁶⁾。

一拍ごとにQRSの軸が180°変化する両方向性心室頻拍はCPVTに特徴的であるが、その機序が*RYR2*変異を発現させた遺伝子組み換えマウスを用

図2 CPVTの機序

運動ないしは精神的ストレスがカテコラミン刺激となり、遺伝子変異により機能異常をきたしているリアノジンレセプターからカルシウムイオンが異常放出される。

いた検討にて報告されている⁷⁾。すなわち、両方向性心室頻拍は右室と左室の起源から交互に出現し、その起源は Purkinje 線維の付着部位に存在していた。また、両方向性心室頻拍の一拍目も Purkinje 線維から発生していた。なお、Purkinje 線維を構成している心筋細胞は、通常的心筋細胞と比較して遅延後脱分極や発活動を生じやすいことも知られており、CPVTの機序としても矛盾しない⁸⁾。

2. カルセクエストリン遺伝子：CASQ2

カルセクエストリン遺伝子である CASQ2 の変異は、劣性遺伝(二対の DNA とともに変異がある場合)にて CPVT をきたし、その頻度は 1% から 2% 程度と、極めて低い⁹⁾。カルセクエストリンは、筋小胞体内に存在するカルシウム結合タンパクであり、カ

ルシウムイオンを結合させて筋小胞体内に貯蔵する。また、カルセクエストリンはリアノジンレセプターなどとともに複合体を形成して、リアノジンレセプターやトリアジン、ジャンクチンといった筋小胞体に存在するほかのタンパクの機能を調節している。このようにカルセクエストリンは、興奮収縮連関において、筋小胞体でのカルシウムの貯蔵と放出に重要な役割を果たしている。

CASQ2 変異は、劣性遺伝にて CPVT をきたすために、カルセクエストリンが欠如したノックアウトマウスが機序の解明に用いられてきた¹⁰⁾。カルセクエストリンは興奮収縮連関において重要なタンパクであるが、驚くべきことにカルセクエストリンノックアウトマウスは正常な心機能を有していた。

しかし、このマウスはカテコラミン刺激にてリアノジンレセプターからの異常なカルシウム放出からCPVTを発症し、カルセクエストリンによるカルシウムイオン貯蔵の低下やリアノジンレセプターなどのタンパクの機能修飾異常が、CPVTをきたすことが示された。CASQ2変異がCPVTをきたす機序として、筋小胞体におけるカルシウム貯蔵量の低下や、カルシウムイオンへの感受性の異常、筋小胞体のほかのタンパクへの結合能の低下などが報告されている^{11)~13)}。

3. トリアジン遺伝子：TRDN

トリアジン遺伝子であるTRDNも、CASQ2と同様に劣性遺伝にてCPVTを発症させる。トリアジンは筋小胞体に発現し、上述したようにリアノジンレセプターやカルセクエストリンとともに複合体を形成して、カルシウム誘発性カルシウム放出に関与している。現在までに一つの研究にて二家系が報告されているのみである¹⁴⁾。なお、トリアジンは骨格筋においても重要な役割を果たしており、変異を有する症例では筋力の低下も伴っていた。すなわち、筋力低下を伴ったCPVT症例においては、TRDNの遺伝子検査も考慮すべきかもしれない。これらのTRDN変異は、トリアジタンパクの合成が途中で停止してしまうため、またはタンパクの筋小胞体への移送がなされないために、筋小胞体にてトリアジンが発現しないことから、CPVTを発症させることが推察されている。

4. 内向き整流カリウムチャンネル遺伝子：KCNJ2

KCNJ2は、QT（からU波まで）間隔の延長を伴う心室不整脈、周期性四肢麻痺と形態異常を三徴とするアンデルセン症候群（QT延長症候群7型）の原因遺伝子である。アンデルセン症候群症例は、CPVT様の心室頻拍発作をきたすことが知られている。また、KCNJ2はCPVTの原因遺伝子でもあり、滋賀医科大学の研究では、CPVTに罹患した50例のうち1例でKCNJ2の変異が同定された¹⁵⁾。CPVTないしはアンデルセン症候群で同定された変異カリウムチャンネルとともに、カリウム電流がほとんど流れ

ない機能低下チャンネルであることが基礎実験にて示されているが、どのような機序で各々の不整脈の発症に至るかは不明である。

5. カルモジュリン遺伝子：CALM

カルモジュリンは様々な臓器に発現しているカルシウム結合タンパクで、様々なタンパクの機能を制御している。ナトリウムチャンネルやカルシウムチャンネル、カリウムチャンネルにも結合して、その機能を制御している。カルモジュリン遺伝子CALMは、QT延長症候群、特発性心室細動ならびにCPVTの原因遺伝子であることが、2012年以降、相次いで報告された^{16)~18)}。CPVTの症例で同定されたCALM1の変異は、カルシウムとの結合能に異常をきたすことが示されているが、これらの変異がCPVTをきたす機序については、いまだ明らかにされていない。

Ⅲ. 治 療

植込み型除細動器(ICD)がCPVT症例の突然死予防に推奨されている¹⁹⁾。しかし、ICDによる電気ショックは大きな苦痛を伴うため、CPVT症例においてはさらなる不整脈をきたしうる(図3)。実際に、ICD治療にもかかわらず、死亡した症例も報告されている^{20), 21)}。13例のICD植込み術を受けたCPVT症例における研究では、ICDによる電気ショックが68%で無効であった²²⁾。電気ショックの対象となった不整脈別にみると、心室細動に対する治療は83%で成功していたのに対し、心室頻拍では3%しか停止させられなかった。また抗頻拍ペーシングも成功率が12%と極めて低かった。β遮断薬は不整脈を抑制して予後を改善し、なかでもナドロールの効果が高い(図4)²⁾。しかし、β遮断薬投与中の4年間の不整脈再発率は19%、致死性イベント発症率は3%と決して低くなく、β遮断薬の効果は不完全である²³⁾。カルシウムチャンネル遮断薬であるベラパミルの効果も一部では報告があるが、その評価は定まっていない^{2), 24)~26)}。

CPVTの共通した機序がリアノジンレセプターか

図3 CPVT症例における無効な植込み型除細動器治療

ICDによる6回のショック治療後も、心室頻拍は停止せずに持続した。

らの異常なカルシウム放出であるために、リアノジンレセプター遮断薬がCPVTに有効である可能性が以前から推察されていた。近年、ナトリウムチャネル遮断薬であるフレカイニドはリアノジンレセプター遮断作用も有しており、CPVTに有効であることが示された^{27)~29)}。なお、CPVT症例の60%程度はRYR2の変異を有しているが、RYR2の変異のあるなしにかかわらず、フレカイニドは有効であった(図5)²⁷⁾。また、同じくナトリウムチャネル遮断薬であるプロパフェノンもフレカイニドと同様にリアノジンレセプター遮断作用から、CPVTを抑制することが報告された³⁰⁾。CPVTは運動誘発試験中の不整脈誘発の再現性が高く、運動負荷試験中の不整脈の完全な抑制を目標に、 β 遮断薬やフレカイニド

図4 CPVT症例における β 遮断薬の効果

β 遮断薬は不整脈イベントの発生を抑制するが、投与中であっても不整脈の発生率は決して低くない。

[文献2)より引用改変]

図5 薬剤抵抗性のCPVT症例におけるフレカイニドの効果

β遮断薬とベラパミルの併用療法にても不整脈の再発を繰り返した RYR2変異症例(A), CASQ2変異症例(B)を示す。β遮断薬とベラパミル投与中の運動負荷試験ではCPVTが誘発されたが、フレカイニド投与により運動負荷試験中は単発の心室期外収縮のみとなった。フレカイニド投与により、長期の経過観察中もCPVTの再発を認めていない。

〔文献 27)より引用改変〕

を可能な限り増量することが望ましい。また、長期投与中にも定期的に運動負荷試験を行って薬効を評価することは、不整脈イベントの予防に重要である。

薬物療法やICDによる治療に抵抗性の難治例では、交感神経切除術が考慮される³¹⁾。また、CPVTの起源はPurkinje線維であることが基礎実験にて示唆されているが、近年本邦よりPurkinje線維を

起源とした CPVT のカテーテルアブレーションの効果が報告された³²⁾。

〔文 献〕

- 1) Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P : Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*, 1995 ; 91 : 1512 ~ 1519
- 2) Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A : Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2009 ; 119 : 2426 ~ 2434
- 3) Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmabhatt B, Donarum EA, Marino M, Tiso N, Viitasalo M, Toivonen L, Stephan DA, Kontula K : Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2001 ; 103 : 485 ~ 490
- 4) Cerrone M, Napolitano C, Priori SG : Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : A paradigm to understand mechanisms of arrhythmias associated to impaired Ca (2+) regulation. *Heart Rhythm*, 2009 ; 6 : 1652 ~ 1659
- 5) Blayney LM, Lai FA : Ryanodine receptor-mediated arrhythmias and sudden cardiac death. *Pharmacol Ther*, 2009 ; 123 : 151 ~ 177
- 6) Liu N, Colombi B, Memmi M, Zissimopoulos S, Rizzi N, Negri S, Imbriani M, Napolitano C, Lai FA, Priori SG : Arrhythmogenesis in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : insights from a RyR2 R4496C knock-in mouse model. *Circ Res*, 2006 ; 99 : 292 ~ 298
- 7) Cerrone M, Noujaim SF, Tolkacheva EG, Talkachou A, O'Connell R, Berenfeld O, Anumonwo J, Pandit SV, Vikstrom K, Napolitano C, Priori SG, Jalife J : Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res*, 2007 ; 101 : 1039 ~ 1048
- 8) Kang G, Giovannone SF, Liu N, Liu FY, Zhang J, Priori SG, Fishman GI : Purkinje cells from RyR2 mutant mice are highly arrhythmogenic but responsive to targeted therapy. *Circ Res*, 2010 ; 107 : 512 ~ 519
- 9) Lahat H, Pras E, Olender T, Avidan N, Ben-Asher E, Man O, Levy-Nissenbaum E, Khoury A, Lorber A, Goldman B, Lancet D, Eldar M : A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet*, 2001 ; 69 : 1378 ~ 1384
- 10) Knollmann BC, Chopra N, Hlaing T, Akin B, Yang T, Ettensohn K, Knollmann BE, Horton KD, Weissman NJ, Holinstat I, Zhang W, Roden DM, Jones LR, Franzini-Armstrong C, Pfeifer K : Casq2 deletion causes sarcoplasmic reticulum volume increase, premature Ca²⁺ release, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Clin Invest*, 2006 ; 116 : 2510 ~ 2520
- 11) di Barletta MR, Viatchenko-Karpinski S, Nori A, Memmi M, Terentyev D, Turcato F, Valle G, Rizzi N, Napolitano C, Gyorke S, Volpe P, Priori SG : Clinical phenotype and functional characterization of CASQ2 mutations associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2006 ; 114 : 1012 ~ 1019
- 12) Valle G, Galla D, Nori A, Priori SG, Gyorke S, de Filippis V, Volpe P : Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia-related mutations R33Q and L167H alter calcium sensitivity of human cardiac calsequestrin. *Biochem J*, 2008 ; 413 : 291 ~ 303
- 13) Houle TD, Ram ML, Cala SE : Calsequestrin mutant D307H exhibits depressed binding to its protein targets and a depressed response to calcium. *Cardiovasc Res*, 2004 ; 64 : 227 ~ 233
- 14) Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvin A, Fauconnier J, Brocard J, Denjoy I, Durand P, Guicheney P, Kyndt F, Leenhardt A, Le Marec H, Lucet V, Mabo P, Probst V, Monnier N, Ray PF, Santoni E, Tremieux P, Lacampagne A, Faure J, Lunardi J, Marty I : Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Human molecular genetics*, 2012 ; 21 : 2759 ~ 2767
- 15) Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, Makiyama T, Sumitomo N, Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, Aonuma K, Horigome H, Honda T, Yoshinaga M, Ito M, Horie M : Genetic background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 2013 ; 77 : 1705 ~ 1713
- 16) Nyegaard M, Overgaard MT, Sondergaard MT, Vranas M, Behr ER, Hildebrandt LL, Lund J, Hedley PL, Camm AJ, Wettrell G, Fosdal I, Christiansen M, Borglum AD : Mutations in calmodulin cause

- ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Genet*, 2012 ; 91 : 703 ~ 712
- 17) Marsman RF, Barc J, Beekman L, Alders M, Dooijes D, van den Wijngaard A, Ratbi I, Sefiani A, Bhuiyan ZA, Wilde AA, Bezzina CR : A mutation in CALM1 encoding calmodulin in familial idiopathic ventricular fibrillation in childhood and adolescence. *J Am Coll Cardiol*, 2013
 - 18) Crotti L, Johnson CN, Graf E, De Ferrari GM, Cuneo BF, Ovadia M, Papagiannis J, Feldkamp MD, Rathi SG, Kunic JD, Pedrazzini M, Wieland T, Lichtner P, Beckmann BM, Clark T, Shaffer C, Benson DW, Kaab S, Meitinger T, Strom TM, Chazin WJ, Schwartz PJ, George AL, Jr : Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation*, 2013 ; 127 : 1009 ~ 1017
 - 19) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) : developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2008 ; 117 : e350 ~ 408
 - 20) Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : 1486 ~ 1489
 - 21) Pizzale S, Gollob MH, Gow R, Birnie DH : Sudden Death in a Young Man with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008 ; 19 : 1319 ~ 1321
 - 22) Roses-Noguer F, Jarman JW, Clague JR, Till J : Outcomes of defibrillator therapy in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2013 ; 11 : 58 ~ 66
 - 23) van der Werf C, Zwinderman AH, Wilde AA : Therapeutic approach for patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : state of the art and future developments. *Europace*, 2011 ; 14 : 175 ~ 183
 - 24) Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, Belhassen B, Viskin S : Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2007 ; 4 : 1149 ~ 1154
 - 25) Swan H, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L : Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with RyR2 mutations. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005 ; 16 : 162 ~ 166
 - 26) Katz G, Khoury A, Kurtzswald E, Hochhauser E, Porat E, Shainberg A, Seidman JG, Seidman CE, Lorber A, Eldar M, Arad M : Optimizing catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia therapy in calsequestrin-mutant mice. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 1676 ~ 1682
 - 27) Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, Duff HJ, Roden DM, Wilde AA, Knollmann BC. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med*, 2009 ; 15 : 380 ~ 383
 - 28) Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA : Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 2013 ; 10 : 542 ~ 547
 - 29) van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, Shimizu W, Sumitomo N, Fish FA, Bhuiyan ZA, Willems AR, van der Veen MJ, Watanabe H, Laborde J, Haissaguerre M, Knollmann BC, Wilde AA : Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 57 : 2244 ~ 2254
 - 30) Hwang HS, Hasdemir C, Laver D, Mehra D, Turhan K, Faggioni M, Yin H, Knollmann BC : Inhibition of cardiac Ca²⁺ release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011 ; 4 : 128 ~ 135

- 31) Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, Ferrandi C, Koolbergen DR, Odero A, Schwartz PJ : Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2024 ~ 2029
- 32) Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, Horigome H, Kawamura M, Horie M, Aonuma K : Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012 ; 5 : e14 ~ e17