J波の基礎と臨床

電解質異常と早期再分極症候群

佐藤伸之

早期再分極症候群の発作誘発因子については、いまだ十分に明らかにされていない。低 K^+ 血症が Brugada 症候群の発作誘発因子になりうることは知られていたが、電解質異常と早期再分極症候群、J 波との関連性についての報告はほとんどなされていなかった。われわれは、低 K^+ 血症が心室細動 (VF) 発作の誘因と考えられた早期再分極の 1 症例を、続いてステロイド治療が VF の誘発因子と考えられた早期再分極症候群の 3 症例を報告した。それらのなかには、抗アルドステロン薬を長期投与したことにより、再発が抑制されたと推察される症例も存在した。また、われわれは J 波症候群において心電図上の再分極指標と血清 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 濃度との関連を検討した。その結果、VF 発作を呈した J 波症候群では血清 Mg^{2+} と QT dispersion の間に負の相関が認められ、Tpeak-Tend dispersion, activation recovery interval dispersion と血清 Mg^{2+} の間にも負の相関傾向が認められた。以上から、早期再分極症候群の VF 発作誘発因子として電解質異常が一部関与する可能性が示唆された。

(心電図, 2017 ; 37 : 126 ~ 138)

I. はじめに

2008 年に、Haïssaguerre らが特発性心室細動 (IVF) と早期再分極の関連性を報告して以来、早期再分極ならびに J 波に注目が集まり、IVF における早期再分極・J 波の頻度や予後、遺伝子異常などに関する報告が相次いでなされるようになった¹⁾。J 波をきたす疾患としては、古典的に低体温時に生じ

る Osborn 波が有名であるが²⁾、高 Ca^{2+} 血症・アシドーシス・くも膜下出血・脳損傷・虚血・頸髄交感神経損傷・自律神経障害など、多くの病態でも認められることが報告されている^{3), 4)}。

J 波の成因に関し、多くの研究成果を報告している Antzelevitch らは、Brugada 症候群と J 波を呈する早期再分極症候群に共通点が多いことから、これらをまとめて「J 波症候群」とする疾患概念を提唱した^{5)~8)}。彼らは、早期再分極症候群を J 波の分布から Type 1~3 に分類し、Brugada 症候群は、右室流出路心外膜に多く分布する一過性外向き K^+ 電流 (I_{to}) が顕在化し、前胸部誘導に J 波を形成した亜系であるとした。また、彼らは低体温ならびに虚血によって J 波が形成された場合を後天性 J 波症候群

Keywords ● J 波症候群
● 早期再分極症候群
● Brugada 症候群
● 電解質異常

国立大学法人旭川医科大学第一内科
(〒 078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号)

Electrolyte Imbalance and Early Repolarization Syndrome
Nobuyuki Sato

図 1
Brugada症候群における修飾因子
〔文献7)より引用改変〕

と命名した。最近では、左室肥大やアスリート、心筋虚血・肥大型心筋症・左室の偽腱索例・QT短縮症候群などでも、J波が認められることが報告されている⁸⁾。

Brugada症候群においては、自律神経系・低 K^+ 血症・低体温・徐脈・発熱・虚血・薬剤などが発作修飾因子として報告されている(図1)⁷⁾。一方、早期再分極症候群の心室細動(VF)誘発因子については、いまだ不明の部分が多い。

われわれは、低 K^+ 血症がVF発作の誘因と考えられた早期再分極症候群の1症例を報告した⁹⁾。また、ステロイド治療と引き続く低 K^+ 血症が誘因と考えられる、早期再分極症候群の3症例を報告した¹⁰⁾。さらに、J波症候群における心電図上の再分極指標と血清 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 濃度との関連を検討した¹¹⁾。本稿では、自験例を中心に早期再分極症候群における電解質異常について概説する。

II. J波症候群と低 K^+ 血症

低 K^+ 血症の心室筋に対する電気生理学的作用として、①心室再分極時間の延長、②早期後脱分極の頻度の増加、③心室再分極時間・空間的不均一性の増大、④VF域値の低下などが報告されている^{12), 13)}。Brugada症候群と低 K^+ 血症による発作

誘発の関連性については、利尿剤やステロイド使用時の症例報告がなされている^{14)~16)}。

一方、タイでLai taiと呼ばれている突然死症候群では、遠位尿管アシドーシス、低 K^+ 性周期性四肢麻痺に致死性不整脈を合併し、低 K^+ 血症の突然死への関与が強く示唆されていた¹⁷⁾。

低 K^+ 血症モデルマウスにおける電気生理学的実験では、低 K^+ は急速活性化遅延整流 K^+ 電流(I_{Kr})、内向き整流 K^+ 電流(I_{K1})、 I_{to} を抑制すること、心外膜の I_{to} を抑制すること、低 K^+ 血症はPurkinje線維の活動電位持続時間(APD)を延長、隣接する心室筋のAPDを短縮し、Purkinje-ventricular junctionにおける再分極不均一性を増大させることが報告されている(図2)¹²⁾。図3に、低 K^+ 血症による不整脈誘発機序のシェーマを示す¹⁸⁾。この図においては、低 K^+ 血症が再分極相の不均一性を増大する再分極異常の機序に加えて、静止膜電位を浅くすることから、 Na^+ 電流を不活性化し、J波が増強するという脱分極異常の機序も推察される。

図4、5に、低 K^+ 血症が誘因と考えられた61歳男性の早期再分極症例を示す。本例では低 K^+ 血症の改善とともに、J波の振幅も低下する傾向が認められた⁹⁾。また、われわれは3例の気管支喘息または咳喘息の患者にステロイドが投与され、VF発作

図2 低 K^+ モデルマウスにおける不整脈誘発機序

MAP : Monophasic action potential (単相性活動電位)

[文献 12) より引用改変]

図3 低 K^+ 血症による不整脈誘発機序

DAD : 遅延後脱分極, EAD : 早期後脱分極, APD : 活動電位持続時間, ERP : 有効不応期,
 I_{to} : 一過性外向性 K^+ 電流, I_{Kr} : 急速活性化遅延整流 K^+ 電流, I_{K1} : 内向き整流 K^+ 電流

[文献 18) より引用改変]

図4 低 K^+ 血症が誘因と考えられた早期再分極症候群の1例

61歳男性。運転中に意識消失。

〔文献9〕より引用改変〕

図6 失神で入院し、電気生理学的検査で心室細動が誘発されたJ波症候群の1例
本例では、食欲低下により低K⁺血症を呈していた。

[文献19)より引用改変]

測ソフトウェア QT observer3(日本光電社製)を用いて、12誘導心電図からQT間隔、QTc間隔、QT dispersion、Tpeak-Tend (Tp-Te)間隔、Tp-Te/QT比、ARI (activation recovery interval)、ARI dispersionを求め、血清Mg²⁺濃度と相関があるか否かを検討した(図10、表1、表2)¹¹⁾。

その結果、血清Mg²⁺とQTdは負の相関傾向を示し、VF発作を呈したJ波症候群13例において血清Mg²⁺とQTd、Tp-ed、ARI dispersionの間にも負の相関傾向が認められた(図11～13)。VF発作後に採血し得た症例における血清K⁺、Mg²⁺濃度は、それぞれ3.2 ± 0.4 mEq/L、1.97 ± 0.6 mg/dlであり、血清K⁺は低値で、血清Mg²⁺も低値の症例が認められた¹¹⁾。

細胞外Mg²⁺濃度は、I_{K1}、遅延整流K⁺電流(I_K)、

L型Ca²⁺電流(I_{Ca})を濃度依存性に抑制することが報告されている。また、J波症候群に関与するとされるI_{to}も、細胞内Mg²⁺濃度変化で変動すること、細胞内Mg²⁺濃度が低くなると活動電位が短縮することが示されている^{29)～34)}。本研究では、Tp-ed、QT dispersionと血清Mg²⁺の間の相関関係が示唆され、血清Mg²⁺が本症候群における心内膜と外膜の活動電位持続時間の差に関与しうる可能性が示唆された。また、VF発作直後の検討では低K⁺血症の傾向が示され、血清Mg²⁺も低値の傾向にあった。Mg²⁺はtransmural ventricular repolarizationを均一化することにより、torsade de pointesに有効であることが知られている²⁷⁾。Haigneyらは、舌上皮のMg²⁺レベルが心室不整脈を有する患者のQT dispersionと負の相関を示すことを示した³⁵⁾。細胞

図7 ステロイド投与で心室細動が誘発されたJ波症候群の1例

51歳男性。喘息の診断でプレドニゾン5mg内服中、夜間に心室細動発作が出現した。スピロノラクトン投与で15年以上再発なし。

A：プレドニゾン内服中に見られた初回心室細動発作時心電図(1998年)，B：洞調律復帰後の心電図。I，II，aV_L，V₃～V₆誘導に顕著なJ波が認められる。C：2回目の心室細動発作時心電図(2000年)。I，II，aV_L，V₂～V₆誘導に顕著なJ波が認められる。D：スピロノラクトン投与後の心電図。J波の振幅は低下している。

〔文献20)より引用改変〕

図8 ステロイドが誘因となったJ波症候群の1例

57歳男性。咳喘息の診断で、プレドニゾロン5mgと β 刺激薬処方。 β 刺激薬を中止後に、electrical stormとなる。
〔文献20〕より引用改変〕

内 Mg^{2+} の低下は I_{Ca} の増加を介して、APDの延長をもたらす。一方、細胞内 Ca^{2+} の増加は I_{Ca} の抑制と Ca^{2+} 感受性 repolarizing currents の活性化を介して、次の beat の APD の短縮をもたらす。さらに、 I_K は低 Mg^{2+} において再分極過程を促進し、APD を短縮する。 Mg^{2+} と K^+ 補充(ex. スピロノラクトン)による不整脈予防効果が報告されている⁸⁾。したがって、 Mg^{2+} は再分極を均一化する作用を有することが、上記の現象に関与すると考えられた。

IV. おわりに

われわれの経験した、低 K^+ 血症が発作の誘因となったと推察されるJ波症候群症例は少数例ではあるが、過去にも低 K^+ 血症やステロイドがVF発作の誘因となったJ波症候群の症例報告が散見され、合致していた。多くの致死性心室不整脈において電解質異常が誘因となりうるように、イオンチャネル病であるJ波症候群において、低 K^+ 血症はJ波症

図 9 心室細動蘇生患者における血清 K⁺ 濃度

[文献 19) より引用改変]

図 10 J波症候群における解析結果例

[文献 11) より引用改変]

表 1 心室細動発作を有する J 波症候群における入院時心電図指標と電解質

Case	Mg ²⁺ (mg/dL)	K ⁺ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mg/dL)	QT maximum (msec)	QT minimum (msec)	QTd (msec)	Tp-e maximum (msec)	Tp-e minimum (msec)	Tp-ed (msec)	Tp-e/QT	ARId (msec)
1	2.5	4.1	8.7	384	362	22	86	68	18	0.22	98
2	2.3	3.9	9.3	386	328	58	86	54	32	0.22	98
3	2	4	8.9	402	352	50	118	75	43	0.29	136
4	2.1	4	9.6	410	348	62	98	66	32	0.24	122
5	1.9	3.5	9	442	368	74	108	70	38	0.24	114
6	1.8	4.4	9.6	458	377	81	102	58	44	0.22	200
7	2.3	4.4	9.1	386	336	50	80	60	20	0.21	110
8	2.2	3.9	9.4	494	458	36	154	100	54	0.31	174
9	2.3	3.7	9.6	380	318	62	108	64	44	0.28	124
10	2	4.6	10	377	305	72	106	63	43	0.28	205
11	2	4	8.8	432	346	86	82	53	29	0.19	114
12	2	4.2	10	356	289	67	98	50	48	0.28	154
13	2.3	4.2	9.9	430	402	28	150	54	96	0.29	150
Mean ± SD	2.1±0.2	4.1±0.3	9.4±0.5	411±39	353±44	58±20	106±23	64±13	42±19	0.25±0.04	138±36

QTd : QT dispersion, Tp-e : Tpeak-Tend, Tp-ed : Tp-e dispersion, ARId : activation recovery interval dispersion,
msec : millisecond, SD : standard deviation

〔文献11〕より引用〕

表 2 心室細動発作を有する Brugada 型、早期再分極パターン症例における入院時心電図指標と電解質

Case	Mg ²⁺ (mg/dL)	K ⁺ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mg/dL)	QT maximum (msec)	QT minimum (msec)	QTd (msec)	Tp-e maximum (msec)	Tp-e minimum (msec)	Tp-ed (msec)	Tp-e/QT	ARId (msec)
1	2	3.8	8.9	404	362	42	92	56	36	0.23	224
2	1.9	4.4	9.4	380	347	33	104	60	44	0.27	190
3	2	4	9.4	368	332	36	92	68	24	0.25	96
4	2	4.4	9.5	380	324	56	88	40	48	0.23	104
5	2	4.4	9.6	356	340	16	94	42	52	0.26	96
6	2	4.1	9.5	372	310	62	104	85	19	0.28	102
7	2.1	3.9	9.5	403	366	37	137	91	46	0.34	110
8	1.9	4	9.4	452	397	55	107	57	50	0.24	114
9	2.2	4.5	10.2	382	321	61	86	29	57	0.23	188
10	2	3.9	9.5	430	372	58	92	50	42	0.21	122
11	2.2	4.3	9	448	379	69	117	60	57	0.26	140
12	2.1	3.9	9.3	380	326	54	106	78	28	0.28	116
13	2.1	4	9.7	450	360	90	90	50	40	0.2	252
Mean ± SD	2.0±0.1	4.1±0.2	9.5±0.3	400±34	349±26	51±19	101±14	59±18	42±12	0.25±0.04	143±53

略表記は表2参照.

〔文献11〕より引用〕

図 11 血清 Mg^{2+} と QT dispersion (QTd) の関係

A : 心室細動発作歴のある J 波症候群患者, B : Brugada 型心電図または早期再分極型心電図症例

[文献 11) より引用改変]

図 12 血清 Mg^{2+} と Tpe-dispersion (Tp-ed) の関係

A : 心室細動発作歴のある J 波症候群患者, B : Brugada 型心電図または早期再分極型心電図症例

[文献 11) より引用改変]

図 13 血清 Mg^{2+} と ARI dispersion (ARId) の関係

A : 心室細動発作歴のある J 波症候群患者, B : Brugada 型心電図または早期再分極型心電図症例

[文献 11) より引用改変]

候群のVF発作誘発因子の一つとなりうる可能性が示唆され、さらにJ波症候群における再分極過程の不均一性に、 Mg^{2+} も一部関与しうる可能性が示唆された。以上より、血清 K^{+} と Mg^{2+} 濃度を高値に保つことが、J波症候群のVF発作の予防に有用である可能性が示唆された。

J波症候群の機序、誘因については、いまだ不明な部分が多く、電解質異常とJ波症候群の基礎研究も今後進展することが期待される。

謝辞：稿を終えるにあたり、共同研究者の赤坂和美先生、竹内利治先生、坂本 央先生、明上卓也先生、アハメド ターリブ先生、笹木理恵先生、今橋麻里奈先生はじめ旭川医科大学第一内科、臨床検査・輸血部の諸先生方、ご指導を賜りました藤井 聡教授、川村祐一郎教授、長谷部直幸教授に深謝致します。

〔文 献〕

- 1) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquié 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, Clémenty J : Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2016 ~ 2023
- 2) Osborn JJ : Experimental hypothermia ; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol*, 1953 ; 175 : 389 ~ 398
- 3) Gussak I, Bjerregaard P, Egan TM, Chaitman BR : ECG phenomenon called the J wave. History, pathophysiology, and clinical significance. *J Electrocardiol*, 1995 ; 28 : 49 ~ 58
- 4) Patel A, Getsos JP, Moussa G, Damato AN : The Osborn wave of hypothermia in normothermic patients. *Clin Cardiol*, 1994 ; 17 : 273 ~ 276
- 5) Antzelevitch C, Yan GX : J wave syndromes. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 549 ~ 558
- 6) Antzelevitch C, Yan GX : J-wave syndromes : Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm*, 2015 ; 12 : 1852 ~ 1866
- 7) Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R : The Brugada Syndrome : From Bench to Bedside. Blackwell, Massachusetts, 2005 From Bench to Bedside
- 8) Antzelevitch C : Genetic, molecular and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J*, 2012 ; 76 : 1054 ~ 1065
- 9) Myojo T, Sato N, Nimura A, Matsuo A, Taniguchi O, Nakamura H, Karim Talib A, Sakamoto N, Takeuchi T, Kawamura Y, Hasebe N : Recurrent ventricular fibrillation related to hypokalemia in early repolarization syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2012 ; 35 : e234 ~ 238
- 10) Takeuchi T, Sato N, Kawamura Y, Takahashi F, Sato M, Kikuchi K, Akasaka N, Go K, Fujimoto K, Hasebe N : A case of a short-coupled variant of torsades de Pointes with electrical storm. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003 ; 26(2 Pt 1) : 632 ~ 636
- 11) Sato N, Sasaki R, Imahashi M, Ito E, Saito K, Kubota H, Talib AK, Sakamoto N, Akasaka K, Saijo Y, Kawamura Y, Fujii S, Hasebe N : The relationship between repolarization parameters and serum electrolyte levels in patients with J wave syndromes. *Magn Res*, 2015 ; 28 : 1 ~ 13
- 12) Killeen MJ, Thomas G, Gurung IS, Goddard CA, Fraser JA, Mahaut-Smith MP, Colledge WH, Grace AA, Huang CL : Arrhythmogenic mechanisms in the isolated perfused hypokalaemic murine heart. *Acta Physiol (Oxf)*, 2007 ; 189 : 33 ~ 46
- 13) Sabir IN, Killeen MJ, Goddard CA, Thomas G, Gray S, Grace AA, Huang CL : Transient alterations in transmural repolarization gradients and arrhythmogenicity in hypokalaemic Langendorff-perfused murine hearts. *J Physiol*, 2007 ; 581(Pt 1) : 277 ~ 289
- 14) Yorgun H, Aksoy H, Sendur MA, Ateş AH, Kaya EB, Aytemir K, Oto A : Brugada syndrome with aborted sudden cardiac death related to liquorice-induced hypokalemia. *Med Princ Pract*, 2010 ; 19 : 485 ~ 489
- 15) Mok NS, Tong CK, Yuen HC : Concomitant-acquired Long QT and Brugada syndromes associated with indapamide-induced hypokalemia and hyponatremia. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008 ; 31 : 772 ~ 775
- 16) Notarstefano P, Pratola C, Toselli T, Ferrari R : Atrial fibrillation and recurrent ventricular fibrillation during hypokalemia in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005 ; 28 : 1350 ~ 1353
- 17) Nimmannit S, Malasit P, Chaovakul V, Susaengrat W, Vasuvattakul S, Nilwarangkarn S : Pathogenesis of

- sudden unexplained nocturnal death (lai tai) and endemic distal renal tubular acidosis. *Lancet*, 1991 ; 338 : 930 ~ 932
- 18) Osadchii OE : Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010 ; 24 : 547 ~ 559
 - 19) Talib AK, Sato N, Myojo T, Sugiyama E, Nakagawa N, Sakamoto N, Tanabe Y, Fujino T, Takeuchi T, Akasaka K, Matsuhashi H, Saijo Y, Kawamura Y, Doi A, Hasebe N : Insight into specific pro-arrhythmic triggers in Brugada and early repolarization syndromes : results of long-term follow-up. *Heart Vessels*, 2016 ; 31 : 2035 ~ 2044
 - 20) Sakamoto N, Sato N, Goto M, Kobayashi M, Takehara N, Takeuchi T, Talib AK, Sugiyama E, Minoshima A, Tanabe Y, Akasaka K, Kawabe J, Kawamura Y, Doi A, Hasebe N : Three cases of corticosteroid therapy triggering ventricular fibrillation in J-wave syndromes. *Heart Vessels*, 2014 ; 29 : 867 ~ 872
 - 21) Osadchii OE : Impact of hypokalemia on electromechanical window, excitation wavelength and repolarization gradients in guinea-pig and rabbit hearts. *PLoS One*, 2014 ; 9 : e105599
 - 22) Atanasovska T, Petersen AC, Rouffet DM, Billaut F, Ng I, McKenna MJ : Plasma K⁺ dynamics and implications during and following intense rowing exercise. *J Appl Physiol* (1985) . 2014 ; 117 : 60 ~ 68
 - 23) ANDRES R, CADER G, GOLDMAN P, ZIERLER KL : Net potassium movement between resting muscle and plasma in man in the basal state and during the night. *J Clin Invest*, 1957 ; 36 : 723 ~ 729
 - 24) Wang L, Feng ZP, Duff HJ : Glucocorticoid regulation of cardiac K⁺ currents and L-type Ca²⁺ current in neonatal mice. *Circ Res*, 1999 ; 85 : 168 ~ 173
 - 25) Eliot RS, Buell JC : Role of emotions and stress in the genesis of sudden death. *J Am Coll Cardiol*, 1985 ; 5 : 95B ~ 98B
 - 26) Finlay MC, Lambiase PD, Ben-Simon R, Taggart P : Effect of mental stress on dynamic electrophysiological properties of the endocardium and epicardium in humans. *Heart Rhythm*, 2016 ; 13 : 175 ~ 182
 - 27) Ho KM : Intravenous magnesium for cardiac arrhythmias : jack of all trades. *Magn Res*, 2008 ; 21 : 65 ~ 68
 - 28) Chinushi M, Sugiura H, Komura S, Hirono T, Izumi D, Tagawa M, Furushima H, Aizawa Y : Effects of intravenous magnesium in a prolonged QT interval model of polymorphic ventricular tachycardia focus on transmural ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005 ; 28 : 844 ~ 850
 - 29) Zhang DY, Lau CP, Li GR : Human Kir2.1 channel carries a transient outward potassium current with inward rectification. *Pflugers Arch*, 2009 ; 457 : 1275 ~ 1285
 - 30) Satoh Y, Sugiyama A, Tamura K, Hashimoto K : Effect of magnesium sulfate on the haloperidol-induced QT prolongation assessed in the canine in vivo model under the monitoring of monophasic action potential. *Jpn Circ J*, 2000 ; 64 : 445 ~ 451
 - 31) Bailie DS, Inoue H, Kaseda S, Ben-David J, Zipes DP : Magnesium suppression of early afterdepolarizations and ventricular tachyarrhythmias induced by cesium in dogs. *Circulation*, 1988 ; 77 : 1395 ~ 1402
 - 32) Kaseda S, Gilmour RF Jr, Zipes DP : Depressant effect of magnesium on early afterdepolarizations and triggered activity induced by cesium, quinidine, and 4-aminopyridine in canine cardiac Purkinje fibers. *Am Heart J*, 1989 ; 118 : 458 ~ 466
 - 33) Zhang S, Sawanobori T, Adaniya H, Hirano Y, Hiraoka M : Dual effects of external magnesium on action potential duration in guinea pig ventricular myocytes. *Am J Physiol*, 1995 ; 268(6 Pt 2) : H2321 ~ H2328
 - 34) 小西正人, 田代倫子, 井上 華 : マグネシウムと心臓機能. *CLINICAL CALCIUM : 特集 マグネシウム - 生体調節・薬剤としての重要性*. 医薬ジャーナル社, 東京, 2012 ; 1174 ~ 1179
 - 35) Haigney MC, Berger R, Schulman S, Gerstenblith G, Tunin C, Silver B, Silverman HS, Tomaselli G, Calkins H : Tissue magnesium levels and the arrhythmic substrate in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997 ; 8 : 980 ~ 986