不整脈受攻性因子としての性差と加齢

5. Brugada 症候群における性差と加齢

清水 渉* 相庭武司* 栗田隆志* 里見和浩*
横川美樹* 岡村英夫* 野田 崇* 須山和弘*
相原直彦* 鎌倉史郎*

Brugada 症候群には一部の患者では *SCN5A* などの遺伝子変異が同定され、遺伝性不整脈疾患にもかかわらず、若年発症はまれで 40～50 歳にかけて初発することや、常染色体優性遺伝形式をとるにもかかわらず男性に圧倒的に頻度が高いという性差など、未解決な点も多い。動脈灌流右室心筋切片に高感度光マッピング法を応用した Brugada モデルにより、ST 上昇や心室細動 (VF) 第 1 拍目の心室期外収縮には、心外膜-心内膜細胞間の電位勾配と心外膜細胞間の phase 2 reentry が関与するが、VF が持続するためには、軽度の伝導 (脱分極) 異常が必要であるとされている。*SCN5A* 陽性 Brugada 症候群患者では *SCN5A* 陰性患者に比べ、心電図の脱分極指標 (PR, QRS 時間) が長く、平均 10 年間の経過観察でこれらの延長度も大きいことが報告され、特に *SCN5A* 陽性例で、加齢による脱分極異常が VF の晩期発症に関与する可能性が示唆されている。男性優位の性差には、右室心外膜細胞の第 1 相 notch が雌に比べ雄で大きいことが関与していると動物実験で報告されている。また、Brugada 症候群男性患者では、年齢を一致させた対照男性に比べて、外向き電流を増加させる男性ホルモン (テストステロン) レベルが有意に高く、体脂肪率が低いことが報告されており、テストステロンの関与も示唆されている。(心電図, 2008 ; 28 : 147～157)

Keywords

- 性ホルモン
- イオンチャネル
- 遺伝子
- 心室細動
- 突然死

I. はじめに

Brugada 症候群は、1992 年に Brugada 兄弟により系統立てて報告された、12 誘導心電図の $V_1 \sim V_2$ (V_3) 誘導における特徴的な ST 上昇と心室細動 (VF) を主徴とし、明らかな器質的異常を認めない疾患である

*国立循環器病センター心臓血管内科
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)

Gender and aging as vulnerable factors developing arrhythmias

Gender difference and aging in Brugada syndrome

Wataru Shimizu, Takeshi Aiba, Takashi Kurita, Kazuhiro Satomi, Miki Yokokawa, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazuhiro Suyama, Naohiko Aihara, Shiro Kamakura

図1 Brugada症候群患者の $V_1 \sim V_6$ 誘導心電図

- A (症例1)：安静時から V_2 誘導でcoved型ST上昇を呈する (type 1)。
 B (症例2)：安静時には V_2 誘導でsaddle back型ST上昇 (type 2) を呈しているが、ピルジカイニド 40 mg の静注によりcoved型 (type 1) のST上昇を認めている。
 C (症例3)：安静時心電図で、通常の第4肋間における V_1 、 V_2 誘導心電図記録ではBrugada様のST上昇を認めないが、第3、2肋間で V_1 、 V_2 誘導心電図を記録すると典型的なcoved型ST上昇 (type 1) を呈している。

〔文献8〕より引用〕

(図1)¹⁾。分子遺伝学的研究の進歩により、Brugada症候群でも、1998年にヒト心筋 Na^+ チャネル α サブユニットをコードする遺伝子である $SCN5A$ 上に初めて変異が報告されたが²⁾、 $SCN5A$ 変異が同定されるのは18～30%である³⁾。Brugada症候群患者で同定されている $SCN5A$ 変異による Na^+ チャネル機能異常としては、 Na^+ チャネルの機能欠損、 Na^+ チャネルゲート機構の異常、細胞内蛋白移送の異常 (trafficking defect) などが報告されているが、これらに共通する機能異常はfast Na^+ 電流 (I_{Na}) の減少 (loss of function) である⁴⁾。その後、Brugada症候群とQT短縮を合併する症例で、 Ca^{2+} チャネルの $\alpha 1$ サブユニットと $\beta 2b$ サブユニットをそれぞれコードする $CACNA1C$ と $CACNB2$ の遺伝子変異が報告され

た⁵⁾。また最近、 $GPD1-L$ 遺伝子の変異により、 Na^+ チャネルの細胞内蛋白移送が異常をきたし、Brugada症候群を発症することも報告されている⁶⁾。しかし、2/3以上のBrugada症候群患者では遺伝子変異が同定されないのが現状である。

一方で、1992年以降の数多くの臨床研究、あるいは薬理的Brugadaモデルなどの実験的検討により、その診断、臨床病態、発生機序が明らかとなった。しかしながら、一部の患者で $SCN5A$ などの遺伝子変異が同定され、遺伝性不整脈疾患でありながら、幼少期や若年発症はきわめてまれで、加齢に伴い40～50歳にかけての中老年層で初発することや、常染色体優性遺伝形式をとるにもかかわらず男性に圧倒的に発症が多いという性差を認めるなど、解決

されていない点も多い^{3), 4)}。本稿では、Brugada症候群患者における加齢による影響と性差について、著者らの成績を含めて概説する。

II. Brugada症候群におけるST上昇とVFの発生機序

Brugada症候群患者で同定されている遺伝子変異に共通する機能異常は、fast I_{Na} またはL型 Ca^{2+} 電流 ($I_{Ca,L}$) の減少 (loss of function) であり、これがどのようにST上昇やVFなどの表現型に関連するかは、右室心筋細胞の貫壁性電位勾配で説明可能なことが、動脈灌流右室心筋切片を用いた実験的Brugada症候群モデルによる検討から明らかとなった (図2)^{4), 7)}。

心外膜細胞と心内膜細胞の活動電位 (AP) 波形の最大の違いは、AP第1相のnotchである。すなわち、心外膜細胞では深いnotchを認めるのに対して、心内膜細胞ではnotchを認めず、また、同じ心外膜細胞でも、左室に比べて右室の心外膜細胞でnotchが深いことが報告されている。ヒトを含めた多くの動物で、このnotchの形成において、直接的には4-aminopyridine (4-AP) 感受性一過性外向き K^{+} 電流 (I_{to}) が関係することが報告されている。さらにこの第1相notchには、 I_{to} 以外に、notchに続くdomeの形成に関与する $I_{Ca,L}$ や、第0相脱分極に関与する fast I_{Na} が2次的に影響する。すなわち、第1相から第2相にかけてのnotchとdomeの形成にはこれらの電流

系が複雑に関与し、 I_{to} やほかの外向き K^{+} 電流 (遅延整流 K^{+} 電流 [I_K] の活性化の遅い成分 [I_{Ks}] および速い成分 [I_{Kr}]、ATP感受性 K^{+} 電流 [$I_{K,ATP}$] など) が増加、または内向き電流 ($I_{Ca,L}$, fast I_{Na}) が減少した場合に、心外膜細胞のnotchがさらに深くなりdomeが消失する (loss of dome)。心内膜細胞ではこのような変化は起こらないため、心外膜-心内膜細胞間で大きな電位勾配が生じ、J波およびこれに続くST部分が上昇する (図2, 3)^{4), 7), 8)}。さらに、このdomeの消失は心外膜細胞間で不均一に生じるため、近接する心外膜細胞領域でdomeが消失する細胞とdomeが保たれる細胞を認める場合、これらの細胞間で大きな再分極時間のバラツキが生じ、phase 2 reentryとよばれる一種のリフレクションが出現する。これがVF第1拍目の心室期外収縮 (PVC) の機序と考えられる (図4)⁴⁾。

筆者らはさらに動脈灌流右室心筋切片のBrugadaモデルに、256点のAP波形同時記録が可能な膜電位感受性色素を用いた高感度光マッピング法を応用し、本症候群におけるVFの引き金となるPVC、多形性心室頻拍 (VT) やVFの機序をさらに詳細に検討した^{4), 9)}。図5Aは、phase 2 reentryによるPVCが出現しなかったBeat 1とPVCが出現したBeat 2の心外膜側の代表的な部位のAPを、図5Bは、Beat 1とBeat 2時に心外膜側から記録した等電位図を示す。図5Bの赤色の領域は膜電位が浅く120～

図2
Brugada症候群におけるST上昇の機序

図3 動脈灌流右室心筋切片のBrugadaモデルにおけるJ波増高, coved型ST上昇, 終末陰性T波

心内膜細胞 (Endo), 心外膜細胞 (Epi) の活動電位を重ね合わせたもの (APs) と心電図 (ECG) の同時記録を示す (BCL = 2,000 msec).

- A: コントロール時からEpiのみで活動電位第1相notchを認め、これに一致してECG上小さなJ波を認める。
- B: $I_{Ca,L}$ 拮抗薬のTerfenadineの投与により, Epiでは活動電位第1相notchが増大し, Endoと電位差の増大により, ECG上J波の増高を認める。
- C: さらにfast I_{Na} 遮断薬のピルジカイニドを追加したBrugadaモデルでは, Epiはさらに第1相notchが深くなり, domeのタイミングの遅延を認め, Endoとの電位勾配が逆転するため, ECG上Brugada症候群に典型的なcoved型ST上昇と終末陰性T波を認める。
- D: $I_{Ca,L}$ を増強させるイソプロテレノールにより, notchが減少しdomeが回復し, ECG上ST上昇は消失している。

図4 動脈灌流右室心筋切片のBrugadaモデルで誘発されたphase 2 reentryによる非持続型多形性心室頻拍

いずれも, 近接する心外膜細胞2カ所 (Epi 1, 2) および心内膜細胞 (Endo) の活動電位と心電図 (ECG) の同時記録を示す (BCL = 2,000 msec).

- A: Epi 1では深い活動電位第1相notchとdomeを認め, Epi 2ではdomeが消失しており, Endoとの電位勾配により, ECG上Brugada症候群に典型的なcoved型ST上昇と終末陰性T波を認める (矢印)。
- B: Epi 1 - Epi 2間での電位勾配によって, phase 2 reentryにより非持続型多形性心室頻拍が誘発されている (点線)。 [文献4]より引用]

図5 高感度光マッピング法を用いた動脈灌流右室心筋切片における Brugada モデルで誘発された phase 2 reentry による心室期外収縮(PVC)

A : 心外膜側の代表的な部位の活動電位 (AP) と心電図 (ECG).
 B : 心外膜側から記録した等電位図.
 C : PVC 時の興奮伝播図.

[文献9]より引用]

190 msec の時相では AP dome が保たれている領域を示す (図 5A-a, b). 一方, 青色の領域は膜電位が深く同時相では loss of dome している領域を示す (図 5A-c, d). Phase 2 reentry による PVC が出現した Beat 2 では, Beat 1 に比べて dome が保たれている赤色の領域が広く (190 msec), またこの dome が保たれた部位が青色の loss of dome 部位に近接し, この領域から phase 2 reentry による PVC が出現しているのがわかる (図 5B の 210 ~ 300 msec, 矢印). 図 5C は, phase 2 reentry による PVC 時の興奮伝播図を示す. Dome が保たれた部位と loss of dome 部位が近接した領域 (図 5C-c) から半時計方向に興奮が伝わっている. Phase 2 reentry による PVC が出現する心拍と PVC が出現しない心拍とを比較した結果, dome が保たれた部位と loss of dome 部位が近接し, AP 持続時間 (APD) の勾配が大きくなると

phase 2 reentry による PVC が発生することが明らかとなった.

Phase 2 reentry による PVC に引き続いて, 数秒で自然停止する非持続型多形性 VT が発生する場合と持続する VF が発生する場合の違いにはどういった因子が関与するかをさらに検討した⁹⁾. 図 6A, B に, phase 2 reentry による PVC から出現した非持続型多形性 VT 時の心外膜側の代表的な部位の AP と, 心外膜側から記録した phase map を示す. 図 6C は, VT 直前の心拍の APD map を示す. Phase 2 reentry による VT 第 1 拍目の PVC は, dome が保たれた部位と loss of dome 部位が近接する APD 勾配が大きい部位 (図 6C の矢印, 図 6B-c) から出現しているが, 興奮は心外膜側を数回巡回した後自然停止している. VT 中にリエントリーの中心である phase singularity point (図 6B の○) は 1 個か

Figure 1 displays a series of seven ECG traces, labeled ECG, a, b, c, d, e, and f, arranged vertically. The traces show the effect of increasing doses of a drug on the QRS complex. The ECG trace at the top shows a normal QRS complex. As the dose increases from trace 'a' to 'f', the amplitude of the QRS complex decreases, and the QRS complex becomes wider. A scale bar at the bottom indicates 500 msec.

Ⅲ. Brugada 症候群における加齢と脱分極異常

B

0 50 100 150 200 250 300 350 400 450 500 550 ms

C

APD₅₀

50 150 250 350 450 (msec)

Repolarization

D

5 10 5 10 (msec)

Depolarization

A : 心外膜側の代表的な部位の活動電位 (AP) と心電図 (ECG).
B : 心外膜側から記録した phase map.
C : VT 直前の心拍の APD map.
D : VT 誘発前に心内膜側からベーシングした際の興奮伝播図.

JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 28 No. 2 2008

図7 高感度光マッピング法を用いた動脈灌流右室心筋切片における Brugada モデルで誘発された持続する心室細動 (VF)

- A : 心外膜側の代表的な部位の活動電位 (AP) と心電図 (ECG) .
- B : 心外膜側から記録した phase map .
- C : VF 直前の心拍の APD map .
- D : VF 誘発前に心内膜側からペースングした際の興奮伝播図 .

[文献9)より引用]

長, 右脚ブロックや左軸偏位の合併, あるいは電気生理検査時の HV 時間の軽度延長といった脱分極指標の軽度異常が以前から報告されている³⁾. Smits らは, *SCN5A* 変異を有する患者は *SCN5A* 変異を有し

ない患者に比べて, PR 時間や HV 時間が有意に長く, また Na^+ チャンネル静注後に PR 時間や QRS 幅がより延長することを報告している¹⁰⁾. また, Meregalli らは, Brugada 症候群患者で, フレカイニド静注後に

図8

SCN5A陽性Brugada症候群患者とSCN5A陰性Brugada症候群患者の心電図指標の経時的変化

V₁～V₃誘導心電図を示す。SCN5A陽性Brugada症候群患者ではSCN5A陰性患者に比べて、脱分極指標であるP波幅、PR時間、QRS幅(V₂誘導)、および再分極指標である修正QT(QTc)時間(V₂誘導)はいずれも延長している。長期経過観察期間中、SCN5A陽性Brugada症候群患者ではいずれの心電図指標もさらに延長しているが(7年後)、SCN5A陰性Brugada症候群患者では延長は認めないか軽度である(9年後)。

〔文献12)より引用〕

四肢誘導のうちⅡ、Ⅲ誘導のS波幅が延長することを報告し、これは右室流出路領域の伝導遅延を反映するものとしている¹¹⁾。最近、筆者らは、平均10年間心電図経過が前向きに観察できたSCN5A変異を有するBrugada症候群患者8例とSCN5A変異を有さないBrugada症候群患者36例の心電図指標を経時的に比較検討した(図8)¹²⁾。脱分極指標であるP波幅、PR時間、QRS幅(Ⅱ、V₂、V₅誘導)、S波幅(Ⅱ、V₅誘導)は、SCN5A陽性群でSCN5A陰性群に比べて有意に長かった。さらに、両群とも平均10年間の経過観察期間中にこれらの脱分極指標の多くは有意に延長したが、PQ時間、QRS幅(V₂誘導)の延長度はSCN5A陽性群で有意に大きかった。このように、Brugada症候群、特にSCN5A変異陽性例における脱分極異常は加齢とともに経年的に進行する。そこで高感度光マッピングを用いた実験的検討結果とあわせて、一定の伝導異常の条件が整った際に持続性VFが発生するとすれば、Brugada症候群の初回VF発作の平均年齢が40～50歳と遅いことが説明可能であると思われる¹³⁾。

Ⅳ. Brugada症候群の性差

Brugada症候群患者においてこれまで報告されているSCN5Aの変異はすべて常染色体優性遺伝形式をとることから、男女比は1:1となるはずであるが、欧米では8:2以上、アジア地域では9:1以上で男性に多いとされている³⁾。このBrugada症候群における男性優位の性差については、男女間の内因性のイオン電流密度が関係することが報告されている。Di Diegoらは、心外膜細胞の第1相notchの深さとI_{to}密度を、雄と雌のイヌで比較検討したところ、左室心外膜細胞では第1相notchの深さやI_{to}密度に、雄と雌のイヌで有意差はなかったが(図9右)、Brugada症候群の病変の主座と考えられる右室心外膜細胞では、雌に比べて雄のイヌで第1相notchが深く(図9左)、これに一致してI_{to}密度が有意に大きいことを報告した¹⁴⁾。このように、内因性のI_{to}密度の性差、すなわち雌に比べて雄で右室心外膜細胞のI_{to}密度が高く、第1相notchが深いことが、Brugada症候群が男性に多い原因の一つと考えられている。

図9

イス心外膜細胞(Epi)の一過性外向き電流(I_{to})に関連した第1相notchの性差

左室Epiでは、第1相notchの大きさに性差を認めないが(図右)、右室Epiでは、雌に比べ雄の第1相notchが深い(amplitudeは低い)(図左)。

* : $p < 0.01$ vs male RVEpi, † : $p < 0.001$ vs male RVEpi, ‡ : $p < 0.01$ vs female RVEpi, § : $p < 0.05$ vs female RVEpi

[文献14]より引用]

図10 Brugada症候群男性および対照男性における血中テストステロンレベルと体脂肪率との関係
Brugada症候群男性(A)では、対照男性(B)に比べてテストステロンレベルが高く体脂肪率が低い。また、血中テストステロンレベルと体脂肪率は、両群ともに逆相関を示している。

[文献17]より引用]

V. 性差におけるテストステロンの関与

エストロゲンやテストステロンなどの性ホルモンは K^+ 電流をはじめとする種々のイオン電流を修飾することが報告されており、先天性QT延長症候群やBrugada症候群などのイオンチャネル病の臨床病態における性差に重要な役割を果たすことが推測されている。特に男性ホルモンであるテストステロン

は外向き K^+ 電流のうち、 I_{Ks} 、 I_{Kr} 、内向き整流 K^+ 電流(I_{K1})を増強させ、また、内向きの I_{CaL} を減少させることが報告されている¹⁵⁾。これらのテストステロンの各イオン電流系に対する作用は、いずれもBrugada症候群におけるST上昇などの表現型を増悪させる方向に働くことから、男性優位の性差にテストステロンの関与が示唆されていた。Matsuoらは、Brugada様のcoved型ST上昇を認める患者で、

前立腺癌のために去勢手術を受けた後にST上昇が改善した2症例を報告している¹⁶⁾。この報告は、男性ホルモンであるテストステロンがBrugada様ST上昇に関係することを間接的に示唆するものである。その後、著者らが、Brugada症候群男性患者48例と年齢を一致させた対照男性96例で、テストステロンを含む性ホルモンレベルを比較検討したところ、Brugada症候群男性患者でテストステロンレベルのみが有意に高いことが判明した¹⁷⁾。また、Brugada症候群男性患者では対照男性に比べてBody Mass Index(BMI)や体脂肪率が有意に低かった¹⁷⁾。これらの差異は、ホルモンレベルや体脂肪に影響を及ぼす年齢などの種々の因子を考慮しても有意差をもって認められた。さらに、血中テストステロンレベルとBMIや体脂肪率は、両群ともに逆相関を示した(図10)¹⁷⁾。これらの結果は、Brugada症候群における男性優位の性差にテストステロンの関与を示唆するものである。さらに、Brugada症候群患者におけるテストステロン高値と低体脂肪は、どちらが原因でどちらが結果かは明らかでないが、低体脂肪は、Brugada症候群のリスクファクターであるか、またはバイスタンダーサインである可能性が考えられる。

謝 辞：本研究の一部は、平成18、19年度厚生労働省科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテラーメード研究事業)「致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用」(H18-ゲノム一般-002)による援助を受けた。

〔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) 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,

Wang Q : Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 293 ~ 296

- 3) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A : Brugada Syndrome. Report of the Second Consensus Conference. Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005 ; 111 : 659 ~ 670
- 4) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S : Mechanisms of disease : current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005 ; 2 : 408 ~ 414
- 5) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haïssaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C : Loss of function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST segment elevation, short QT intervals and sudden cardiac death. *Circulation*, 2007 ; 115 : 442 ~ 449
- 6) London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, Pfahnl AE, Shang LL, Madhusudanan M, Baty CJ, Lagana S, Aleong R, Gutmann R, Ackerman MJ, McNamara DM, Weiss R, Dudley SC Jr : Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*, 2007 ; 116 : 2260 ~ 2268
- 7) 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
- 8) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S : Mechanism and new findings in the Brugada syndrome. *Circ J*, 2007 ; 71 (Suppl A) : A32 ~ A39
- 9) Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K : Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model : High resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 2074 ~ 2085
- 10) Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, Haverkamp W, Breithardt G, Escande D, Schulze-Bahr E, LeMarec H, Wilde AA : 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
- 11) Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, Bezzina CR, Wilde AA, Tan HL : Diagnostic value of flecainide test in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006 ; 17 : 857 ~ 864
 - 12) Yokokawa M, Noda T, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W : Comparison of Long-Term Follow-up of Electrocardiographic Features in Brugada Syndrome between the SCN5A-Positive Proband and the SCN5A-Negative Proband. *Am J Cardiol*, 2007 ; 100 : 649 ~ 655
 - 13) Shimizu W : Editorial comment. Does an overlap syndrome really exist between Brugada syndrome and progressive cardiac conduction defect (Lenegre syndrome)? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006 ; 17 : 276 ~ 278
 - 14) Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C : Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2004 ~ 2011
 - 15) Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T : Non-transcriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation*, 2005 ; 112 : 1701 ~ 1710
 - 16) Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K : Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration : a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003 ; 26 : 1551 ~ 1553
 - 17) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H : Sex hormone and gender difference. - Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007 ; 18 : 415 ~ 421