

独立成分分析を用いた先天性QT延長症候群のT波の解析

— 主成分分析との診断精度の比較 —

Analysis of T Wave in Congenital Long QT Syndrome by Independent Component Analysis: Comparison of Its Diagnostic Accuracy with Principal Component Analysis

堀米 仁志^{1,*} 石川 康宏² 加藤 愛章¹ 中村 昭宏¹ 岩本 眞理³ 住友 直方⁴ 吉永 正夫⁵
 Hitoshi HORIGOME, MD, PhD, FJCC^{1,*}, Yasuhiro ISHIKAWA, MD, PhD², Yoshiaki KATO, MD, PhD¹,
 Akihiro NAKAMURA, MD¹, Mari IWAMOTO, MD, PhD³, Naokata SUMITOMO, MD, PhD, FJCC⁴,
 Masao YOSHINAGA, MD, PhD, FJCC⁵

¹筑波大学医学医療系小児科, ²石川医院, ³横浜市立大学附属病院小児循環器科, ⁴日本大学医学部小児医学系小児科学分野, ⁵国立病院機構鹿児島医療センター小児科

要 約

- 目的** 先天性QT延長症候群 (LQTS) にみられるT波の形態異常は心筋再分極過程の異常に基づく過剰な成分がT波波形に含まれるためであるという仮説を立て、独立成分分析 (ICA) を用いてこの成分を抽出できるかどうか検証した。また、LQTS診断におけるICAの精度について、主成分分析 (PCA) と比較した。
- 方法** 遺伝子検査でLQTS type 1型 (*KCNQ1*変異) が確定しているLQTS患者22例 (平均21歳) を対象とした。心疾患のない健常者30例を対照群とした。生体アンプを用いて体表面10チャンネル波形を1,024 Hzで記録し、A/D変換した。T波領域を対象としてwaveletによるノイズ処理を行った後、ランダムノイズ付加法を用いたRadical ICAで解析した。各例160回施行したICAの結果からベストモデルを選択した。PCAもT波領域のみを対象として第2主成分/第1主成分比 (PCA ratio) を求めた。
- 結果** ICAの結果、対照群では全例でT波が4つの独立成分 (IC) から構成されていたのに対して、LQTS患者は全例で5個以上のICが検出され (14例で5個, 7例で6個, 1例で8個), IC数により両群を明確に鑑別できた。QT延長が軽度な例や薬剤内服中のLQTSでも過剰なICが検出された。PCA ratioは対照群 0.168 ± 0.085 , LQTS群 0.316 ± 0.213 で後者が有意に高値を示したが、両群間で16例がオーバーラップし、有効なROC曲線が得られなかった。しかし、LQTSをIC5個の群と6個以上の群に分けて比較すると、後者のPCA ratioが有意に高値を示した。一方、LQTSを有症状群と無症状群に分けて検討した結果では、IC数、PCA ratioともに有意差が認められなかった。
- 結論** ICAによりLQTS全例で過剰なT波形成成分が検出され、LQTS診断におけるICAの有用性が示された。その感度はPCAよりも良好であった。

<Keywords> 先天性QT延長症候群 独立成分分析
 心電図 主成分分析
 T波形態

J Cardiol Jpn Ed 2013; 8: 14 – 25

背景と目的

先天性QT延長症候群 (long QT syndrome : LQTS) は心筋細胞イオンチャンネル蛋白の構造・機能異常によって心室

頻拍 (ventricular tachycardia : VT), torsade de pointes (TdP) をきたし、失神、痙攣、突然死を呈する遺伝性疾患で、その頻度はおよそ2,500人に1人とされる¹⁾。LQTSは心電図上のQT時間の延長に基づいて診断されるが、その延長の程度が境界域の場合やT波の終点が不明瞭で計測が困難な場合は、診断に迷うことがある。また、QT時間は自律神経、心拍数、薬物などの影響を受けて変動するため、1回の

* 筑波大学医学医療系小児科

305-8575 つくば市天王台1-1-1

E-mail: hhorigom@md.tsukuba.ac.jp

2012年3月30日受付, 2012年5月30日改訂, 2012年6月1日受理

心電図記録では診断に至らないこともある²⁻⁴⁾。

LQTSの心電図のもう一つの特徴はT波形態の異常である。近年、LQTSの原因が心筋イオンチャネルの構造・機能異常であることが解明され、変異イオンチャネルの種類によってある程度特徴あるT波形態を示すことが注目されている^{5,6)}。QT延長の程度が境界領域であってもT波形態の特徴からLQTSが診断されることもある^{6,7)}。われわれは、LQTSのT波形態に特徴があるのは再分極過程の異常に基づく過剰な成分がT波に含まれるためであるという仮説を立て、独立成分分析 (independent component analysis : ICA) を用いてこの過剰成分の検出を試みた。その結果、健常者ではT波は基本的に4個の成分から構成されているのに対して、LQTSでは5つ以上 (ほとんどは5個または6個) の成分からなり、過剰な成分が含まれていることを初めて示した⁸⁾。一方、主成分分析 (principal component analysis : PCA) によるT波の解析が心筋再分極過程の不均一性の評価に有用であることは以前から報告され、LQTSの診断のみならず^{9,10)}、心血管系リスクや不整脈基質の検出に応用されている¹¹⁻¹⁴⁾。

本研究では、遺伝子解析で確定しているLQTSのT波領域をICAおよびPCAを用いて解析し、両者の診断精度を比較検討した。

対象と方法

1. 対象

遺伝子検査でLQTSタイプ1 (*KCNQ1* 変異) が確定しているLQTS患者22例 (年齢 21.6 ± 13.3 歳, 女性11例) を対象とした。結果の解釈を単純化するため、他の遺伝子型は除外した。失神、痙攣、救命された心停止 (aborted cardiac arrest : ACA) の既往のあるもの、または心電図でVT/TdPが確認されているものは22例中15例であった。13例が β 遮断薬を内服中、そのうち2例でメキシレチン、2例でベラパミルが併用されていた。22例のQTc (Bazett補正 : QT/\sqrt{RR}) は426~590 (509 ± 48.4) msであった。心肺疾患を伴わず、薬剤を内服していない健常人30例を正常対照群とした。なお、LQTS症例、健常者ともに、心電図記録の前に本研究の目的、方法、予想される結果について説明のうえ、同意を得て行った。

2. 方法

1) データ・サンプリング (心電図記録)

心電図記録はできるだけ電氣的ノイズが少ない検査室で

蛍光灯を消し、生体アンプ (TEAC社製, MA1000) を用いて行った。体表面電極には20個のアクティブ電極 (TEAC社製 Au1) を使用し、時定数3.0秒, 1,024 Hzで10チャンネルの時系列データとして収集した。チャンネル1は第I誘導, チャンネル2は第II誘導, チャンネル3は第III誘導, チャンネル4~9は胸部と左足間の双極誘導で、それぞれ通常の12誘導心電図のC1~C6 (たとえばC1は第4肋間胸骨右縁-左足間の双極誘導) に相当する。チャンネル10は4C9で、第4肋間胸骨左縁とちょうどその背中側の位置との双極誘導とした。データはA/Dコンバータ (Elmec社製, EC-2360) を用いてデジタル化し、パーソナルコンピュータに保存した。C1~C6のデータは以下の式によりV1~V6に変換した。

$$V_i = C_i + (II + III) / 3 \quad (\text{ここで } i = 1 \sim 6)$$

2) 心電図データの解析

データ解析の概略は以下の①~⑤のステップから構成されている。①~④のICAの詳細についてはわれわれの既報⁸⁾ およびそのSupplementに記載されている。

①T波領域を対象としたウェーブレット変換によるノイズ処理 : デジタル化された心電図データのJ点から次心拍のP波の直前までを対象として、universal threshold法とStein unbiased risk estimate threshold法を併用したハイブリッド閾値法を用いてノイズ処理を行った。近似波形と原波形の近似度は、逆ウェーブレット変換により、各ピーク、屈曲点を確認することにより行った。

②ランダムノイズ負荷法を用いたRadical ICA : ICAの結果が局所的な最大値・最小値 (local extrema) の影響を受けないように、標準偏差の倍数でノイズを発生させてランダムに負荷してRadical ICAを行った。

③ICAの結果からベストモデルを選択 : ノイズ負荷したRadical ICAは、行うたびに異なる結果が出るという特徴がある。各例で繰り返し160回ずつ行ったICAから最適のモデルを選択した (詳細はHorigomeら⁸⁾ およびそのSupplementを参照のこと)。

④逆独立成分分析 (inverse ICA) : 抽出された各独立成分 (independent component : IC) が元の心電図波形上のどこに由来するかをinverse ICAを用いて検討した。

⑤PCA : T波領域のみを対象としたPCAを行った。PCAは高次元データが特定の方向に広がらつくことを利用して、その特定の方向を抽出する方法である。最も大きなばら

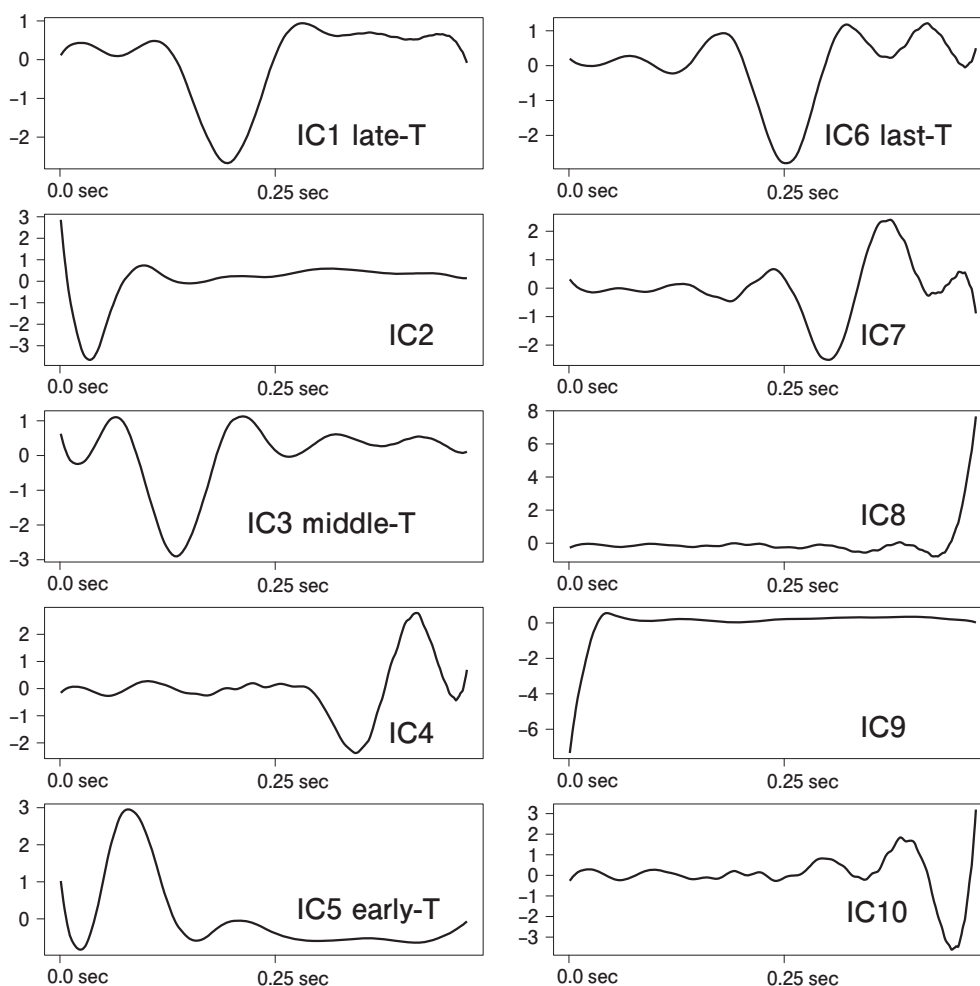


図1 正常例の独立成分分析 (Radical ICA) のベストモデル。10チャンネルでデータ収集したため、10個の独立成分 (IC) 波形 (IC1~IC10) が表示されている。1~10の番号は解析結果上の番号で、T波上での時間的出現順とは関係ない。図2の逆独立成分分析の結果から、T波を構成するのは4つの独立成分 (IC1, IC3, IC5, IC6) であり、他の波形は意味がないと考えられる。IC5はT波の開始部分、IC3はT波の中間部分、IC1はT波の後半部分、IC6はT波の最後の部分を構成し、それぞれ、early T, middle T, late T, last Tと命名した。

つきをもつ方向が第1主成分、第1主成分と直交し、次に大きなばらつきをもつ方向が第2主成分、以下同様である。得られた結果から、各例の第2主成分/第1主成分比 (PCA ratio) を算出した。

3) ICAとPCAの比較

LQTS症例をICAで得られたICの数によってICが5個の群と6個以上の2群に分け、正常対照群を加えた3群におけるPCA ratioの値を比較検討した。また、失神やVT/TdPを伴った有症状例と無症候例のIC数、PCA ratioを検討した。統計にはいずれもRソフトウェアを用い、前者にはANOVA

とBonferroni法を用いたpost hoc testを、後者には χ^2 検定、Fisherの正確な確率およびt検定を適用した。p < 0.05を有意水準とした。

結果

1. ICAの結果

正常対照群では全例でT波が4つの基本的な独立成分 (independent component : IC) から構成されていた。正常例におけるICAの具体例を図1に、inverse ICAの具体例を図2、3に示す。一方、LQTS患者では全例で5個以上のICが検出

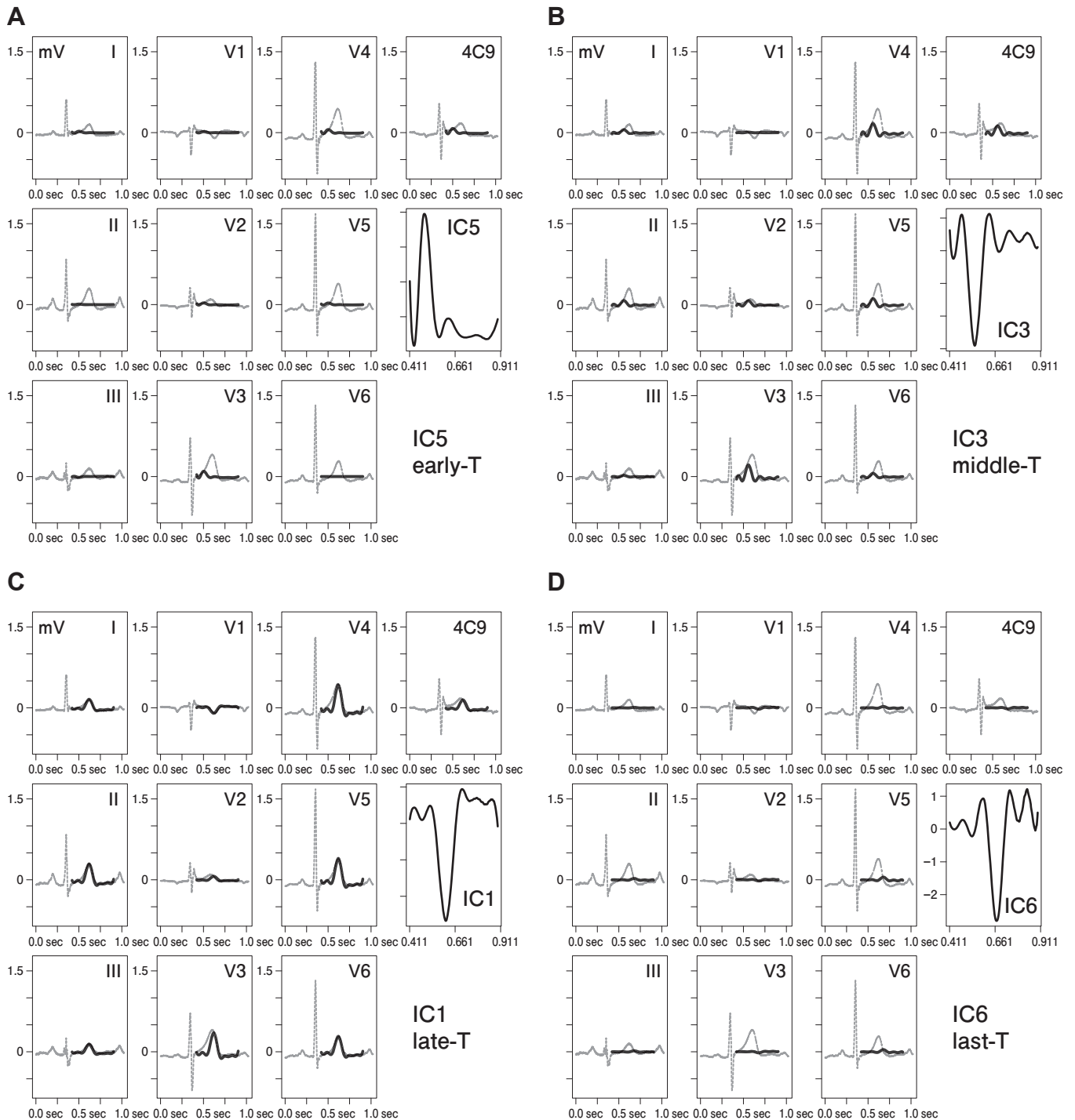


図2 図1と同一正常例のベストモデルの逆独立成分分析。

図1に示した4つのICが、それぞれ元の心電図上では、どの誘導のT波のどの部分に由来するかを示している。A: IC5 (early T) はV2~V4のT波の開始部位に認められる。B: IC3 (middle T) はV2~V6でIC1とIC5の中間にみられる。C: IC1 (late T) はV1では陰性、V2~V6では陽性でT波の後半に認められる。D: IC6 (last T) は、V1~V3ではT波の最後に陰性波として、V4~V6では陽性波としてみられる。

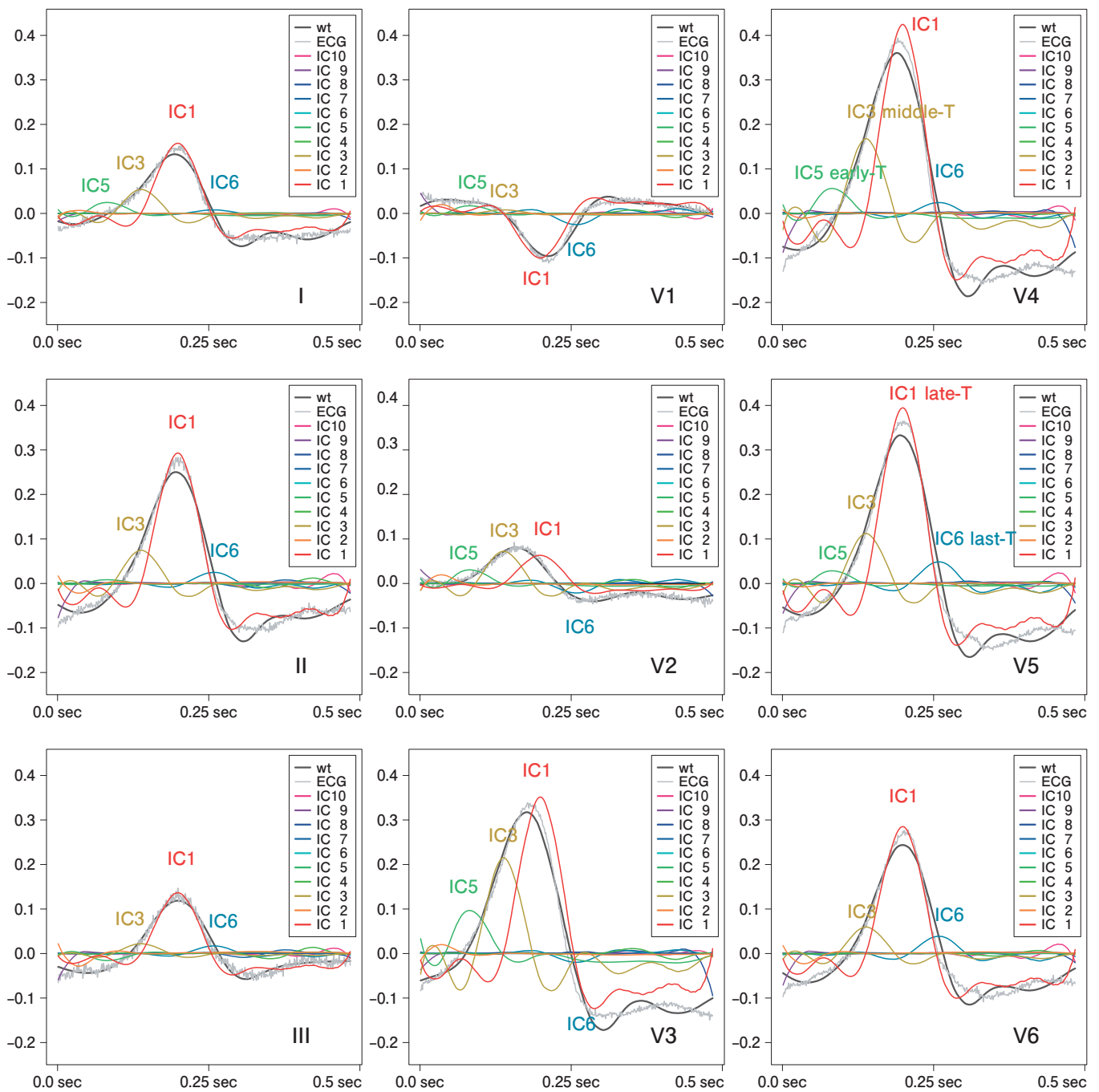


図3 図1と同一正常例の心電図原波形のICによる構成.

元の心電図の各誘導波形において4つのICがT波をどのように構成するかを示している。IC5はV3を中心にT波の早期部分を構成。IC1はV4で最大で、左前胸部のT波の後半の大部分を構成し、V1では陰性である。IC3は、IC5とIC1の中間にみられる。IC6はT波の最終部分を構成している。細く淡い灰色は各誘導波形を示している。太く濃い灰色はウェーブレットによる近似波形を示している。

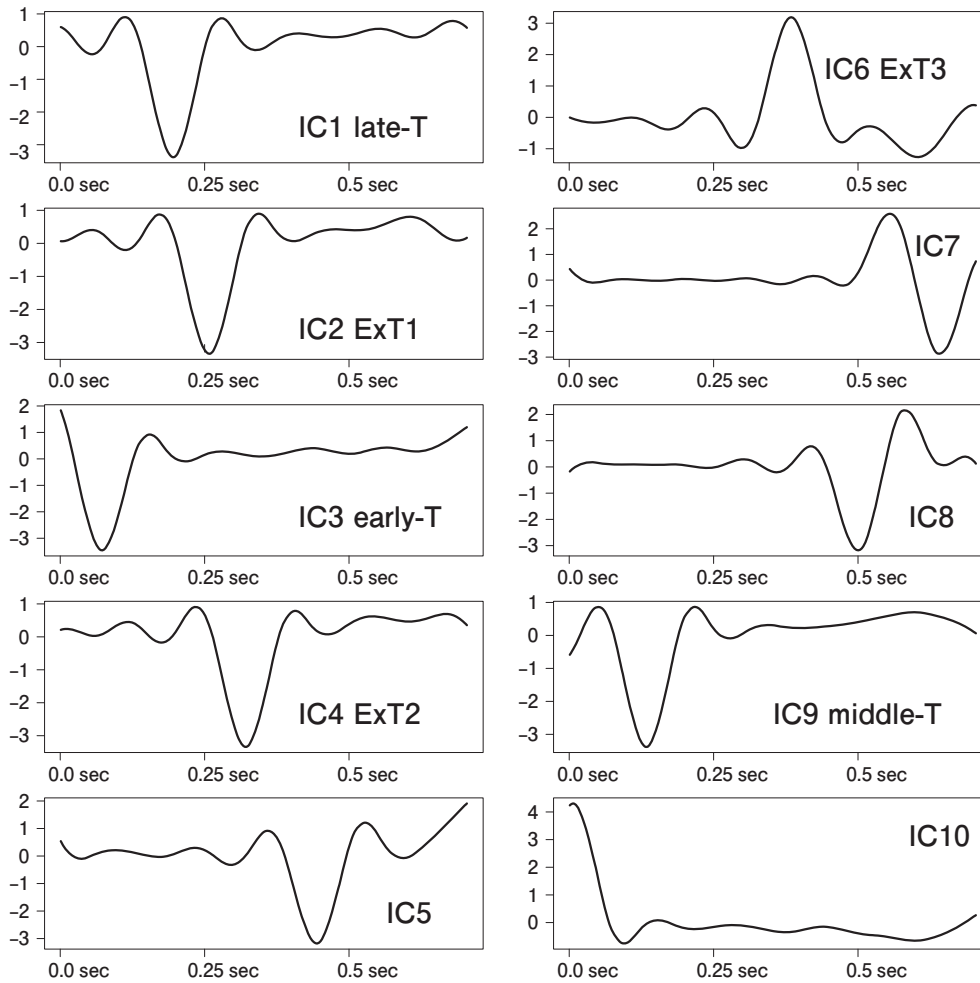


図4 ICが6個のLQTS例の独立成分分析 (Radical ICA) のベストモデル。

図1の正常例と同様に、10チャンネルでデータ収集したため、10個の独立成分 (IC) 波形 (IC1~IC10) が表示されている。1~10の番号は解析結果上の番号で、T波上での時間的出現順とは関係ない。図5の逆独立成分分析の結果から、T波を構成するICは6個で、他の4個は意味がないと考えられる。T波上での出現順に、IC3がearly-T、IC9がmiddle-T、IC1がlate-Tである。IC2、IC4、IC6は正常ではみられない過剰成分と考えられるため、それぞれExT1、ExT2、ExT3と命名した。

表1 LQTS症例における症状の有無と独立成分 (IC) の個数。

症状	LQTS	
	IC 5個	IC 6個
あり	8	5
なし	5	4

症状 (失神、痙攣、VT/TdP) を伴ったLQTS 13例の内訳はIC 5個が8例、6個が5例であった。Fisherの正確な確率では、p値は1、オッズ比は1.266であり、症状の有無とICの個数とは無関係で、IC数が多い方が症状や不整脈が出現しやすいという傾向はなかった。

され (IC 5個が14例、6個が7例、8個が1例)、LQTSと正常対照群をIC数によって明確に鑑別することができた。QT時間が正常なLQTSや薬剤内服中のLQTSでも過剰なICが検出された。6個のICが検出されたLQTSのICAとinverse ICAの結果を図4~6に示す。

失神、痙攣、VT/TdPを伴ったLQTS 13例の内訳はIC 5個が8例、6個が5例であった。Fisherの正確な確率では、p値は1、オッズ比は1.266であり、症状の有無とICの個数とは無関係で、IC数が多い方が症状や不整脈が出現しやすいという傾向はなかった (表1)。

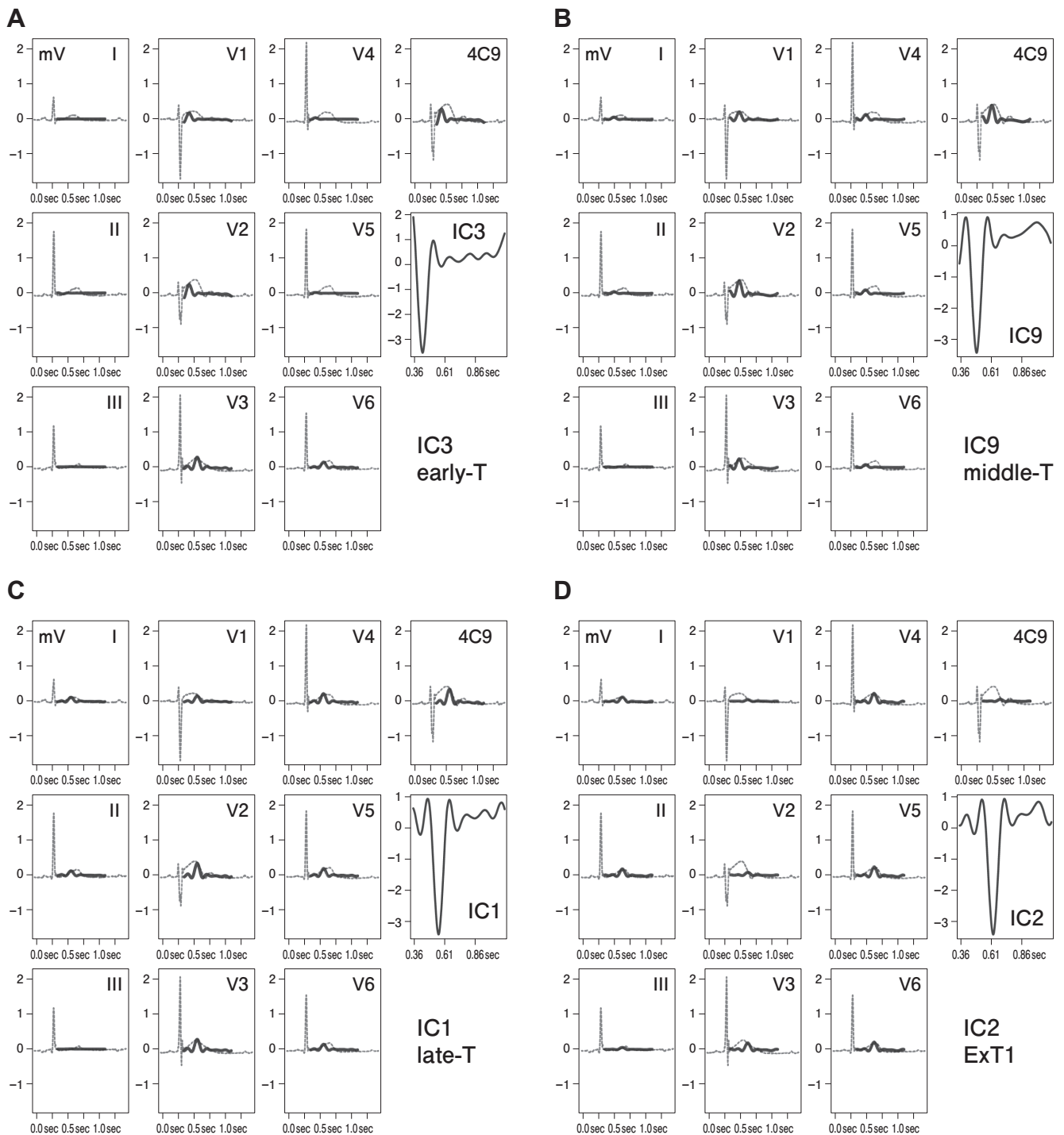


図5 図4と同一のICが6個のLQTS例のベストモデルの逆独立成分分析。

図4に示した6つのICが、それぞれ元の心電図上では、どの誘導のT波のどの部分に由来するかを示している。A: IC3 (early-T) はV1~V3のT波の開始部位に認められる。B: IC9 (middle T) はV1~V3のT波のearly Tとlate Tの間に認められる。C: IC1 (late T) はV1~V3のT波の後半部分に認められる。D~F: IC2 (ExtT1), IC4 (ExtT2), IC6 (ExtT3) はV4~V6を中心にT波の最終部分に認められ、QT延長と関連のある成分であると推定される。

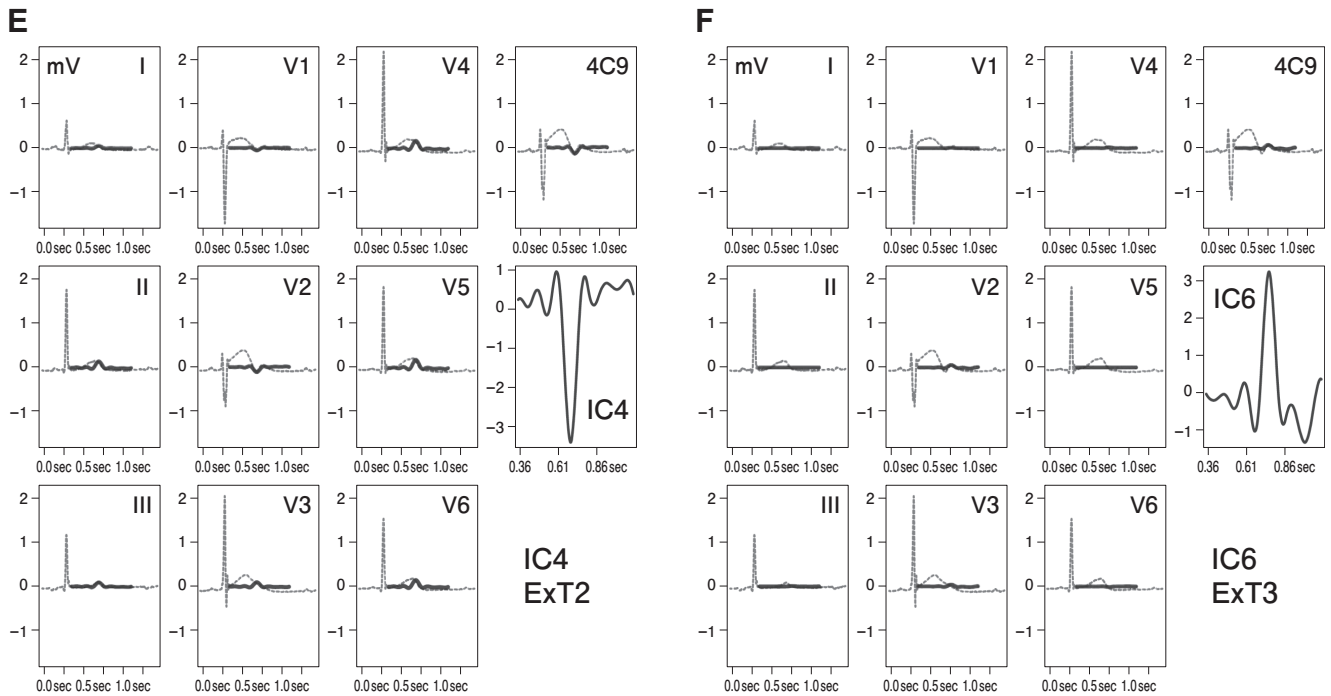


図5 つづき

表2 各群のPCA ratioの比較.

	正常対照群	IC 5個のLQTS
IC 5個のLQTS	1	—
IC 6個のLQTS	4.1×10^{-10}	3.5×10^{-8}

Bonferroniのp value adjustment methodによれば、IC 6個のLQTS群は正常対照群、IC 5個のLQTS群と比べて有意に高値を示したが、正常対照群とIC 5個のLQTS群の間に有意差はなかった。

2. PCAの結果

PCAでは、第2主成分/第1主成分比 (PCA ratio) が正常対照群で 0.168 ± 0.085 、LQTSで 0.316 ± 0.213 で、後者が有意に高値を示したが、両群間で16例がオーバーラップし、有効なROC曲線が得られなかった。失神、痙攣、VT/TdPを伴った13例のPCA ratioは 0.315 ± 0.226 、無症候性9例のPCA ratioは 0.319 ± 0.207 で両者の間に有意差はなかった (図7)。

3. ICAとPCAの比較

正常対照群、ICAでICが5個検出されたLQTS症例 (5 ICs)、6個以上検出されたLQTS症例 (6 ICs) のPCA ratioはそれぞれ 0.168 ± 0.085 、 0.182 ± 0.065 、 0.510 ± 0.189 で、

Bonferroniの多重比較では、6 ICs群が正常対照群、5 ICs群に比して有意に高値 ($p < 0.05$) を示したが、正常対照群と5 ICs群の間に有意差はなかった (表2, 図8)。

考察

LQTSでは心筋再分極過程の異常によってQT時間が延長するばかりでなく、T波形態が変化することが知られている。心筋イオンチャネルの遺伝子異常のタイプとT波形態には関連がみられ、Mossら⁵⁾、Zhangら⁶⁾はT波の定性的な解析がLQTSタイプ1~3の鑑別に有用であることを示した。しかし、それらの方法は視覚的な経験に頼る部分も多く、明確に分類できない症例も少なくないことが指摘されている¹⁵⁾。

われわれはLQTSの心電図の新しい解析法としてT波領域にICAを適用することにより、正常では検出されない過剰なT波の構成成分を検出でき、ICAがLQTSの診断に応用できることを報告してきた⁸⁾。本論文でも示しているように、健常例のT波は4個の独立成分 (IC) から成り立っているのに対して、LQTSのT波は過剰な成分が含まれているために全例で5個以上のICが検出された (ほとんどは5個または6個)。ただし、これらのIC一つ一つがそれぞれ別個のイオンチャネ

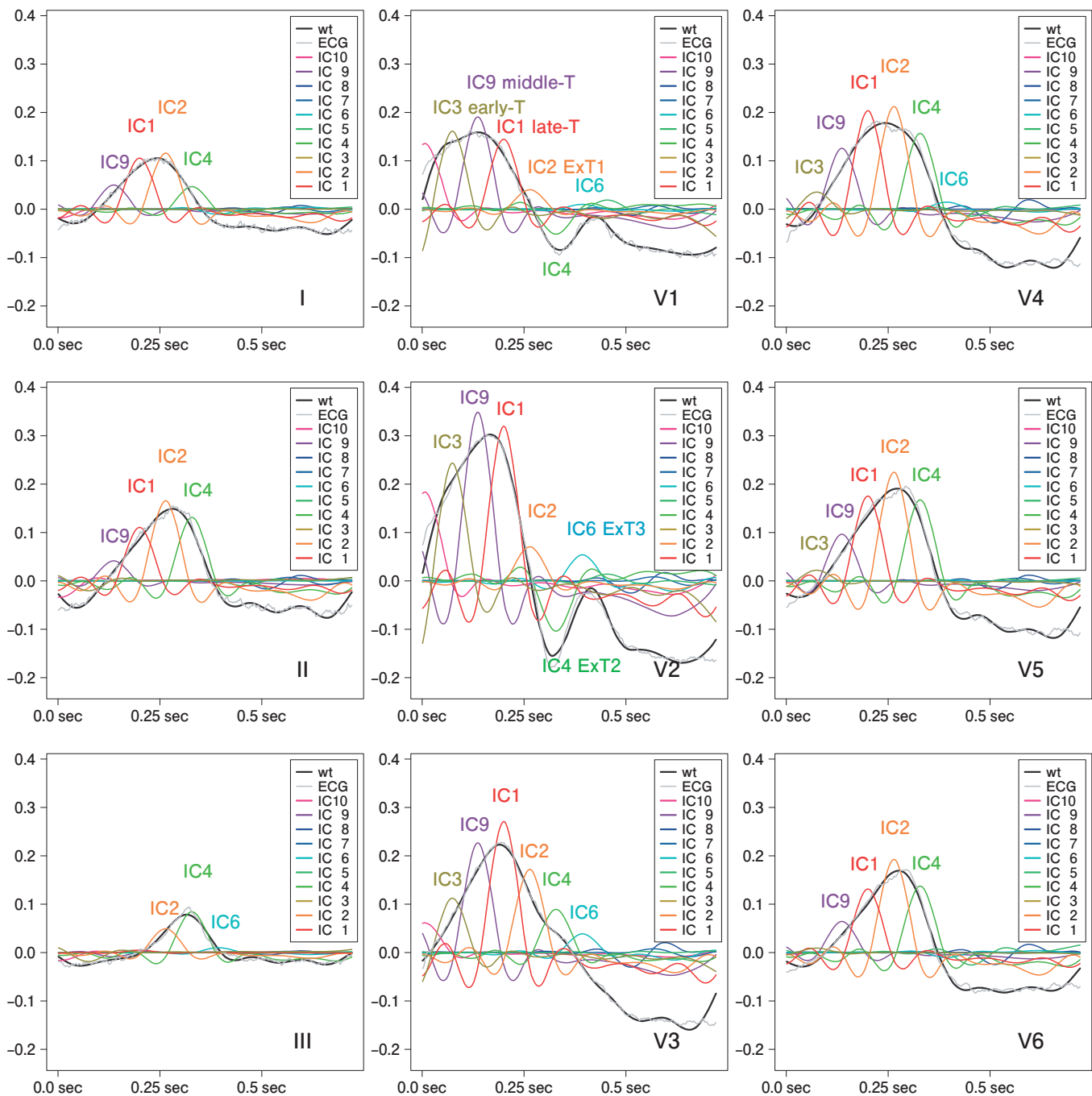


図6 図4と同一LQTS例の心電図原波形のICによる構成。

元の心電図の各誘導波形において6個のICがT波をどのように構成するかを示している。IC3 (early-T) はT波の最早期に右前胸部にみられる。IC9 (middle T) は右前胸部を中心にIC3の次にみられる。IC1 (late T) は右前胸部のT波の後半を構成し、左前胸部ではT波の前半にみられる。IC2 (ExT1) は右前胸部の陽性波の最後に、左前胸部ではT波の後半を構成する。IC4 (ExT2) はV1, V2の陰性波の最後に、左前胸部ではT波の最後にみられる。IC6 (ExT3) はV2, V3の最後の小さな陽性波として出現している。IC2 (ExT1), IC4 (ExT2), IC6 (ExT3) は、QT延長と関連のある成分であると推定される。薄い灰色は各誘導波形を示している。濃い灰色は近似誘導波形を示す。

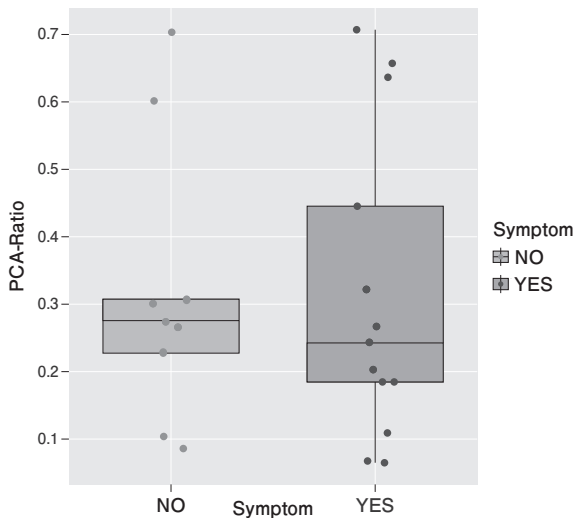


図7 LQTSの症状の有無とPCA ratio.
症状(失神・痙攣・VT/TdP)のある群とない群でPCA ratioに差はない。

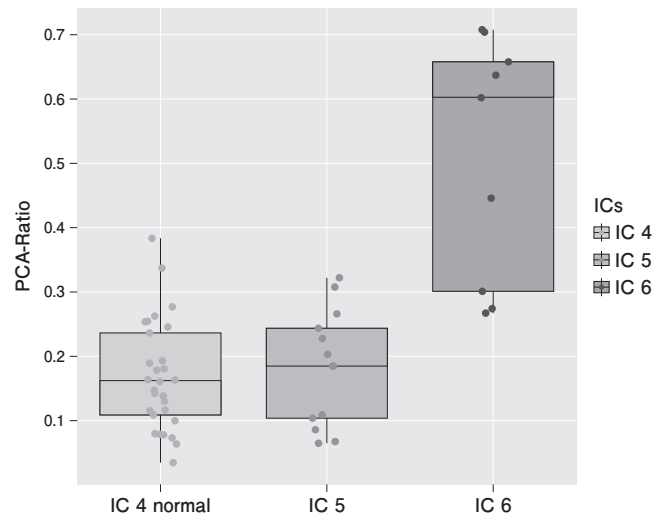


図8 独立成分(IC)の個数とPCA ratioの関連。
IC 6個のLQTS群のPCA ratioは、正常群(IC 4個)とIC 5個のLQTS群のPCA ratioに比して有意に大きい、正常群(IC 4個)とIC 5個のLQTS群の間には差がない。

ルに対応しているという意味ではない。また、過剰なICが変異チャンネルに対応しているという意味でもない。再分極過程は多くのチャンネルの総合的バランスによって形成されT波として表現される。過剰成分も、その再分極成分の一つという意味であるが、われわれのICAおよびinverse ICAの結果は、ある程度、過剰成分固有の分布領域があることを示唆しているとも考えられる。対象数が少ないため、今後大きな集団における追試が必要であるが、今回の対象の範囲内ではLQTS診断における「IC数 ≥ 5 」の感度・特異度はいずれも100%となる。LQTSのQT時間は自律神経機能や薬剤によって変動するばかりでなく、明らかなQT延長を示さない症例すらある⁶⁾。実際に今回検討したLQTS type 1 22例のQTcは426~590 (509 \pm 48.4) msで、QT時間が正常な症例も含まれていたが、その場合もICAにより5個以上のICが検出された。 β 遮断薬などの抗不整脈薬を内服中の患者でも同様に5個以上のICが検出された。このことはICAを用いることによって、再分極過程の過剰な成分、すなわちT波の形態異常の原因となっている成分がQT時間に影響されずに検出できることを示唆している。

著者の一人である石川とその共同研究者が独自に開発した、inverse ICA^{16,17)}を用いて各ICの体表面心電図上の由来を検討した結果、それぞれのICはT波の構成成分であることが裏づけられた(図2, 3)。また、LQTSに特異的に含ま

れる過剰なICは、多くがV5-V6, II, III, aVf誘導のT波の後半部分に由来することが示され(図5, 6)、変異イオンチャンネルは主として左室領域に分布していることも示唆された⁸⁾。

ICAは近年開発された多変量解析の手法であり、観測された混合信号を加法的な成分に分離する方法である。各成分はガウスのでない相互に独立なものを想定する。自然科学、社会現象、経済学などさまざまな分野で応用されているが、臨床応用としては、妊婦の腹壁上で記録される胎児心電信号を母体の信号と分離する方法として導入されたのが始まりである。ICAでは、通常Fast ICAが用いられるが、雑音の影響を受けやすいこと、得られるICの数が予測できないこと、各ICの大きさと方向が不明であることなどの問題が指摘されている。また、施行するたびに異なる結果が得られるという問題もある。今回用いたRadical ICAではノイズ負荷なしでは同一の結果が得られるが、local extremaに陥るのを防ぐためにノイズ負荷を行った。また、ICAでは独立成分の個数が決定できないため、得られた複数の結果からベストモデルを選ぶのが重要となった。

1. 心筋再分極過程の不均一性の評価

心電図のT波形態を解析して再分極過程のばらつき(heterogeneity)を評価することは、不整脈の発生源質や心血管

系死亡のリスクを知るうえで有用であり、さまざまな解析法が提唱されている。LQTSにおいてもVT/TdPは心筋の心内膜面、外膜面、M細胞層の再分極過程の不均一性によって発生すると考えられており、その不均一性を評価する方法として最もよく知られているのは、標準12誘導心電図を用いたQT dispersion (誘導のなかで最大QT時間から最小QT時間を引いた値) である¹⁸⁾。しかし、QT endの判定が困難な誘導があると正確なdispersionを求められない。また、異なる誘導の波形であっても同一の心筋内電流双極子を違う方向から見ているだけの可能性もあり、必ずしも心筋再分極の不均一性を反映しているとはいえない¹⁸⁾。T波の頂点から終点までの時間 (T peak-T end: TpTe) は比較的求めやすい指標で、心臓全体の再分極過程のtransmural dispersionを反映すると考えられている。LQT2ではLQT1よりもTpTeが長く、両者を鑑別できる可能性があるが、心室頻拍の予測はできなかったと報告されている¹⁹⁾。しかしながら、TpTeも上記のQT dispersionと同様の問題点を含んでいる可能性がある。T波形状の半定量的解析法としてはmorphology combination score (MCS) がある。これはT波の非対称性、平坦化、ノッチの程度をスコア化したもので、薬剤の再分極過程へ影響を評価するのに有用とされている²⁰⁾。Hillの公式を用いてT波をS字カーブに近似し、その積分から得られる指標でLQT1とLQT2を鑑別できるという報告もある¹⁵⁾。

2. ICAとPCAの結果の比較

従来、多変量解析による再分極過程の定量的評価法としてはPCAを用いた報告が多く、PCA ratio(第2主成分/第1主成分比で、値が大きいほどheterogeneityは大きい)はLQTSの診断⁹⁾や心血管系死亡の予測¹¹⁻¹⁴⁾に有用であることが報告されている。本研究でもLQTSのT波をPCAで分解すると第4主成分まででほとんどが説明され、PCA ratioは健常者と比べて高値をとることが示された。しかし、その値は健常者とオーバーラップがあり、LQTS診断における特異度は高くなかった。ICAとPCAの結果を対比してみると、ICAで6個のICが検出された症例ではPCA ratioも有意に高値を示した。これはIC6個の症例のほうがIC5個よりもheterogeneityが高いことを示しているという解釈もできるが、今回の検討では、失神などの症状やVT/TdPが確認されている症例が、無症候例に比べてICの数が多い、またはPCA ratioが高値を示すという結果は得られなかった。その理由の一つは症例数

が少ないためと考えられる。今後症例数を積み重ねることにより、LQTSのイベント発生予測に利用できれば、ICAはさらに有用な方法になると考えられる。

3. 本研究の限界

本研究ではICAおよびinverse ICAの結果の解釈を単純化するため、LQT1のみを対象としたが、症例数は十分とはいええず、同じLQT1でもさまざまなタイプの遺伝子変異が含まれている。LQT2やLQT3など他の遺伝子型でも同様に過剰なICが検出されるかどうかについても検討を要する。また、LQT1で検出されたT波の過剰成分の電気生理学的な意味づけについては慎重であるべきである。LQT1に認められる変異チャンネルの電流が何らかの形で過剰成分の形成に関与している可能性は高いが、心室再分極過程には多くのイオンチャンネルが関与しているため、ICAによって1種類のチャンネル電流が1つのICとして検出できるわけではなく、今後さらなる検討が必要である。

結 論

T波領域のICAにより、LQTS全例で再分極過程の過剰な成分が検出され、LQTS診断におけるICAの有用性が示された。その診断感度、特異度はPCAよりも良好であった。しかし、今後、さらに症例数を増やして、遺伝子を含む臨床情報を知らされていない者がICA、PCAを施行し、本法の有用性を検討する必要がある。また、ICの数やPCA ratioによるVT/TdPの発生や生命予後を予測できるかどうかについても興味もたれる。

本論文の内容は第59回日本心臓病学会・学術集会(2011年9月、神戸)において発表した。

文 献

- 1) Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespole L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1761-1767.
- 2) Heist EK, Ruskin JN. Drug-induced arrhythmia. *Circulation* 2010; 122: 1426-1435.
- 3) Fossa AA. The impact of varying autonomic states on the dynamic beat-to-beat QT-RR and QT-TQ interval relationships. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1508-1515.

- 4) Marx SO, Kurokawa J, Reiken S, Motoike H, D'Armiento J, Marks AR, Kass RS. Requirement of a macromolecular signaling complex for beta adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. *Science* 2002; 295 (5554): 496-499.
- 5) Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Lehmann MH. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-2934.
- 6) Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox JLC, Giuli LC, Shen J, Splawski I, Priori SG, Compton SJ, Yanowitz F, Benhorin J, Moss AJ, Schwartz PJ, Robinson JL, Wang Q, Zareba W, Keating MT, Towbin JA, Napolitano C, Medina A. Spectrum of ST-T wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849-2855.
- 7) Couderc JP, McNitt S, Xia J, Zareba W, Moss AJ. Repolarization morphology in adult LQT2 carriers with borderline prolonged QTc interval. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1460-1466.
- 8) Horigome H, Ishikawa Y, Shiono J, Iwamoto M, Sumitomo N, Yoshinaga M. Detection of extra components of T wave by independent component analysis in congenital long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 456-464.
- 9) Priori SG, Mortara DW, Napolitano C, Diehl L, Paganini V, Cantù F, Cantù G, Schwartz PJ. Evaluation of the spatial aspects of T-wave complexity in the long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 3006-3012.
- 10) Extramiana F, Haggui A, Maison-Blanche P, Dubois R, Takatsuki S, Beaufils P, Leenhardt A. T-wave morphology parameters based on principal component analysis reproducibility and dependence on T-offset position. *Ann Non-invasive Electrocardiol* 2007; 12: 354-363.
- 11) Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR, Lee ET, Galloway JM, Howard BV. Principal component analysis of the T wave and prediction of cardiovascular mortality in American Indians. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 714-719.
- 12) Okin PM, Devereux RB, Lee ET, Galloway JM, Howard BV. Electrocardiographic repolarization complexity and abnormality predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetes: the strong heart study. *Diabetes* 2004; 53: 434-440.
- 13) Korhonen P, Husa T, Konttila T, Tierala I, Mäkijärvi M, Väänänen H, Toivonen L. Complex T-wave morphology in body surface potential mapping in prediction of arrhythmic events in patients with acute myocardial infarction and cardiac dysfunction. *Europace* 2009; 11: 514-520.
- 14) Porthan K, Viitasalo M, Jula A, Reunanen A, Rapola J, Väänänen H, Nieminen MS, Toivonen L, Salomaa V, Oikarinen L. Predictive value of electrocardiographic QT interval and T-wave morphology parameters for all-cause and cardiovascular mortality in a general population sample. *Heart Rhythm* 2009; 6: 1202-1208.
- 15) Kanters JK, Fanoë S, Larsen LA, Thomsen PEB, Toft E, Christiansen M. T wave morphology analysis distinguishes between KvLQT1 and HERG mutations in long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 3: 285-292.
- 16) Yanai S, Ishikawa Y, Fuse S, Tsutsumi H. Inverse independent component analysis facilitates clarification of the accessory conductive pathway of Wolf-Parkinson-White syndrome electrocardiogram. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 59-69.
- 17) 石川康宏, 堀米仁志. 独立成分分析によるBrugada型心電図の鑑別診断. *Therapeutic Reserch* 2007; 28: 100-104.
- 18) Batchvarov V, Malik M. Measurement and interpretation of QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis* 2000; 42: 325-344.
- 19) Kanters JK, Haarmark C, Vedel-Larsen E, Andersen MP, Graff C, Struijk JJ, Thomsen PE, Christiansen M, Jensen HK, Toft E. T (peak) T (end) interval in long QT syndrome. *J Electrocardiol* 2008; 41: 603-608.
- 20) Graff C, Andersen MP, Xue JQ, Hardahl TB, Kanters JK, Toft E, Christiansen M, Jensen HK, Struijk JJ. Identifying drug-induced repolarization abnormalities from distinct ECG patterns in congenital long QT syndrome. A study of sotalol effects on T-wave morphology. *Drug Safety* 2009; 32: 599-611.