

こした姿勢で記録したものもあるが、鎮静のために薬剤を投与したものはなかった。

(2) アンケート調査

開始前に QT 延長症候群、乳児突然死同胞の家族歴、予防に関する知識などについてアンケートを行った。また 1 年後に QT 延長症候群関連症状がなかったか予後に関して調査する予定であることも父母に説明し了解を得た。

(3) QT 延長症候群の診断と管理

QT 延長症候群の暫定診断基準として

① QT 延長がある

これまでの報告から暫定値を補正 QTc 値で $0.44 \text{ sec}^{0.43}$ とした

② T 波交互脈がある

③ 3 誘導以上での notched T wave (切れ込みのある T 波) がある

④ その他; 高度房室ブロックがある

上記の暫定基準により QT 延長症候群の診断を行い、経過観察が必要と考えた場合、経過観察を保険診療で行った。

(4) QT 延長症候群以外の診断と管理

QT 延長症候群以外に経過観察を必要と考えられる心電図所見がある場合も経過観察は保険診療で行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合にのみ行った。また、得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることを保証した。本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年 6 月 17 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 30 日、平成 20 年 7 月 31 日全部改正)、「ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針」(平成 13 年 3 月 29 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(平成 16 年 12 月 24 日)を遵守して行なった。

C. 研究成果

心電図記録ができたものは 269 名であった。QT 時間の測定は 3 心拍の平均とした。1 ヶ月健診時の乳児の平均補正 QTc 値は $0.382 \pm 0.017 \text{ sec}^{0.43}$ 、 $0.424 \pm 0.018 \text{ sec}^{0.5}$ であった。最長補正 QTc 値は $0.424 \text{ sec}^{0.43}$ 、 $0.449 \text{ sec}^{0.5}$ であった。

269 名のうち暫定基準に従って診断した場合には QT 延長症候群に適合する例はいなかった。しかし T 波の形状から QT 延長症候群が疑われたものが 1 名いたが、1 週間の間隔で 3 回再検査をしたが正常範囲内と診断できた。その他散発性上室期外収縮が 1 名に見られたが、1 ヶ月後の健診では正常範囲内であり、上室期外収縮などの不整脈を認めなかった。また 3 例に不完全右脚ブロックを認めたが病的意義はなかった。

D. 考察

愛知県地区では 269 名の乳児期には暫定基準による QT 延長症候群は発見されなかったが、今後、対象児を増やすことで QT 延長症候群を発見できる機会が増え、乳児突然死症候群と QT 延長症候群との関連はさらに明らかになる可能性がある。他の地域では QT 延長症候群が発見されており、今後の研究が期待される。

E. 結論

1 ヶ月健診前後の乳児 269 名を対象に心電図を記録した。暫定基準による QT 延長症候群は発見されなかったが、他地域の所見などから対象者を増やすことにより QT 延長症候群と乳児突然死症候群の関係はさらに明らかになるものと考えられた。

最後に愛知県地区の心電図記録にご協力いただいたフタバクリニック(院長:今井信昭氏)、臨床検査技師高津氏に深謝する。

【参考文献】

1) Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. A molecular link

between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2000 ; 343(4):262-7.

- 2) Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res.* 2005 15: 67(3):388-96.
- 3) Amestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007; 115:361-7.
- 4) Otagiri T, Kijima K, Osawa M, Ishii K, Makita N, Matoba R, et al. Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res.* 2008;64:482-7.

F. 研究発表

1. 書籍

- 1) 長嶋正實. 疾患別心臓リハビリの実際—小児心疾患—先天性心疾患を中心に. 心臓リハビリ 上月正博編著. 2010年7月 東京, 中外医学社, 2010, p.239-244.

2. 論文発表

2-1. 英文論文

- 1) Yoshinaga M, Kato Y, Nomura Y, Hazeki D, Yasuda T, Takahashi K, Higaki T, Yuji Tanaka Y, Wada A, Horigome H, Takahashi H, Ueno K, Suzuki H, Nagashima M. The QT intervals in infancy and time for infantile ECG screening for long QT syndrome. *J Arrhythmia*, (in press)
- 2) Hazeki D, Yoshinaga M, Takahashi H, Tanaka Y, Haraguchi Y, Abe M, Koga M, Fukushige T, Nagashima M. Cutoff values for screening prolonged QT intervals by Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J*, 2010; 74:1663-1669.
- 3) Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Tauchi N, Ikoma M, Inamura N, Takahashi H, Shimizu W, Horie M. Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010;3:10-17.

2-2. 邦文論文

- 1) 長嶋正實. フローチャートでみる私の処方「不整脈」. *小児科臨床* 2010;63:612 - 617.

3. 学会発表

- 1) 榎木大輔、吉永正夫、加藤愛章、上野健太郎、安田東始哲、高橋一浩、檜垣高史、堀米仁志、野村裕一、鈴木 博、長嶋正實. 乳児期 QT 時間と乳児突然死症候群の関係に関する研究. 第 27 回日本心電学会学術集会、大分、平成 22 年 10 月 9 日
- 2) 榎木大祐、吉永正夫、加藤愛章、野村裕一、上野健太郎、安田東始哲、高橋一浩、檜垣高史、田中裕治、堀米仁志、長嶋正實. 乳児期 QT 時間に関する研究—QT 延長と乳児突然死症候群との関係—. 第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浦安市、平成 22 年 7 月 8 日
- 3) 檜垣高史、堀米仁志、立野 滋、牛ノ濱大也、佐藤誠二、高橋良明、中村好秀、吉永正夫、住友直方、長嶋正實. 小児期におけるアンデルセン症候群の実態調査：全国調査. 第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浦安市、平成 22 年 7 月 7 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

フィージビリティスタディー結果に関する検討 - 大垣市 -

研究分担者 田内宣生、倉石建治、西原栄起、太田宇哉、郷清孝

所属施設名 大垣市民病院小児循環器新生児科

研究要旨

乳児期 QT 延長症候群の早期診断と、乳児期の症状（突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行う目的で、前方視的全国研究の一環として岐阜県西濃圏域において、1 ヶ月健診時に標準 12 誘導心電図を記録しその QT 時間を測定し検討した。

大垣市民病院にて出生し基礎疾患を認めない乳児で 2010 年 8 月から 2011 年 3 月末までに大垣市民病院小児循環器新生児科にて 1 ヶ月健診を受診した 234 人の標準 12 誘導心電図を記録した。心電図を記録した 1 ヶ月児 234 人中完全右脚ブロックの 1 例と心電図記録上測定不能だった 2 人の計 3 人は対象から除外し計 231 人の心電図を測定、検討した。

QTc sec^{0.5} は 0.408 ± 0.018 sec (平均 ± 標準偏差)、中央値 0.414sec、最大値 0.454sec、最小値 0.345sec、25 パーセントタイル値 0.396sec、75 パーセントタイル値 0.421sec であり 0.458.5sec 超値が外れ値となった。

QTc sec^{0.43} は 0.383 ± 0.017 sec (平均 ± 標準偏差)、中央値 0.387sec、最大値 0.423sec、最小値 0.324sec、25 パーセントタイル値 0.370sec、75 パーセントタイル値 0.394sec であり 0.430sec 超値が外れ値となった。

岐阜県西濃圏域 231 人中 QTc sec^{0.5} または QTc sec^{0.43} が外れ値となった児はなかった。

1 ヶ月児 234 人中完全右脚ブロック 1 例、不完全右脚ブロック 12 例、右室肥大所見 2 例、左室肥大所見 1 例、ST-T 波異常 2 例、上室期外収縮 2 例を認め再検、心エコー検査を追加したが、いずれも正常化し、明らかな器質的心疾患を認めたものはなかった。

以上から 1 ヶ月児の暫定的な基準値として 0.44 sec^{0.43} は妥当な値であり、Bazett の補正式では 0.458.5sec^{0.5} 超値が外れ値となり、0.46sec^{0.5} 前後が妥当な 1 ヶ月児基準値かと考えられた。

A. 研究目的

疫学、遺伝学的研究から乳児突然死症候群（以下 SIDS と略す）として突然死した乳児の中に QT 延長症候群の責任遺伝子を有する乳児がいることが判ってきた^{1,5)}。一方で、乳児期に発症する QT 延長症候群は重症である^{6,7)}ことが知られている。最近の報告では QT 延長症候群の頻度は 2000 人に 1 例⁸⁾と推定されているが、その真の頻度は依然不明である。

本研究の目的は、乳児期における QT 延長症候群早期診断と、乳児期の症状（突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行うことである。そのために、前方視的全国調査の一環として岐阜県西濃圏域において、1 ヶ月健診時に標準 12 誘導心電図を記録しその QT 時間を測定し検討した。

B. 研究方法

大垣市民病院にて出生し基礎疾患を認めな

い乳児で2010年8月から2011年3月末までに大垣市民病院小児循環器新生児科にて1ヶ月健診を受診した234人の標準12誘導心電図を記録した。

連続3心拍のV₅誘導QT時間、RR間隔の測定し、QT時間をRR時間の0.5ベキ乗で除したQTc sec^{0.5} (Bazettの補正式)と0.43ベキ乗で除したQTc sec^{0.43}とを求めて検討した。最終的に全心電図を研究代表者(吉永)が一人で測定した。

何らかの器質的心疾患や不整脈が疑われた例には、改めて来院を求め診断に必要な検査を進めた。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行った。また、研究開始は大垣市民病院倫理委員会で許可を得た後に行った。また、得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることを保証する。本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日、平成20年12月1日一部改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月30日、平成20年7月31日全部改正)、「ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針」(平成13年3月29日、平成20年12月1日一部改正)、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(平成16年12月24日)を遵守して行なった。

C. 研究結果

心電図を記録した1ヶ月児234人中完全右脚ブロックの1例と心電図記録上測定不能だった2人の計3人は対象から除外し計231人の心電図を測定、検討した。

QTc sec^{0.5}は0.408±0.018 sec(平均±標準偏差)、中央値0.414 sec、最大値0.454 sec、最小値0.345 sec、25パーセントタイル値0.396 sec、75パーセントタイル値0.421 secであり0.458.5

sec 超値が外れ値となる。

QTc sec^{0.43}は0.383±0.017 sec(平均±標準偏差)、中央値0.387 sec、最大値0.423 sec、最小値0.324 sec、25パーセントタイル値0.370 sec、75パーセントタイル値0.394 secであり、{上側4分位点+1.5×(4分位範囲)}超を外れ値とすると0.430 sec超値が外れ値となる。

岐阜県西濃圏域231人中QTc sec^{0.5}またはQTc sec^{0.43}が外れ値となった児はなかった。

心電図を記録した1ヶ月児234人中完全右脚ブロック1例、不完全右脚ブロック12例、右室肥大所見2例、左室肥大所見1例、ST-T波異常2例、上室期外収縮2例を認め再検、心エコー検査を追加したが、いずれも正常化し、明らかな器質的心疾患を認めたものはなかった。

D. 考察

本研究後方視的研究から乳児用の補正式としては、補正QTc値=(QT時間)/(RR間隔)^{0.43}が適切であり、暫定的な基準値として0.44 sec^{0.43}が妥当な値と考えられたが、岐阜県西濃圏域1ヶ月児231人の心電図記録でも0.430 sec^{0.43}超値が外れ値となり一致した値となった。またBazettの式で補正したQTc sec^{0.5}では0.458 sec^{0.5}超値が外れ値となり、1ヶ月児の基準値として0.46 sec^{0.5}前後が妥当な値かと考えられた。

E. 結論

岐阜県西濃圏域1ヶ月児231人の心電図記録から0.430 sec^{0.43}超値が外れ値となり1ヶ月児の暫定的な基準値として0.44 sec^{0.43}は妥当な値であり、Bazettの補正式では0.458 sec^{0.5}超値が外れ値となり、0.46 sec^{0.5}前後が妥当な1ヶ月児基準値かと考えられた。

【参考文献】

- 1) Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. A molecular link

- between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2000;343(4):262-7.
- 2) Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res.* 2005 Aug 15;67(3):388-96.
- 3) Shimizu W. Clinical Impact of Genetic Studies in Lethal Inherited Cardiac Arrhythmias. *Circ J.* 2008;72:1926-36.
- 4) Amestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115:361-7.
- 5) Ottagiri T, Kijima K, Osawa M, Ishii K, Makita N, Matoba R, et al. Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res.* 2008;64:482-7.
- 6) Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(1):10-17.
- 7) Spazzolini C, Mullally J, Moss AJ, et al. Clinical implications for patients with long QT syndrome who experience a cardiac event during infancy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:832-7.
- 8) Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009;120:1761-1767

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Tauchi N, Ikoma M, Inamura N, Takahashi H, Shimizu W, Horie M. Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:10-17.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

フィージビリティスタディー結果に関する検討 - 新潟市 -

研究分担者 佐藤誠一 新潟市民病院 小児科

研究要旨

乳児期 QT 延長症候群と乳児突然死症候群と関係を示唆する報告がある。乳児期の症状（突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神）出現の一部を予防することを目的に、乳児期 QT 延長症候群の診断基準を作成するために、生後 1 ヶ月の乳児を対象とする前方視的研究に参加した。

出生後から産科退院までの間に、父母に対して研究目的をパンフレットを用いて説明した。2010 年 8 月 1 日から 2011 年 3 月 30 日のまでの間で、1 ヶ月健診受診時におけるボランティアとしての心電図への参加者は、新潟地区では 319 名であり、心電図健診の記録が鮮明であったものは 316 名であった。1 ヶ月健診時の乳児の補正 QTc 値は $0.386 \pm 0.024 \text{ sec}^{0.43}$ であった。

316 例のうち 4 例に QT 延長症候群が疑われた。そのうち 2 例は再検査で正常範囲内と診断できた。

本研究により、

- 1) 乳児期 QT 延長症候群の診断基準が作成でき、
- 2) 乳児期における早期診断と、乳児期の症状（突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行い、
- 3) 次世代を担う子どもの健全育成に大きく貢献すること、
が可能と考えられた。

A. 研究目的

疫学、遺伝学的研究から乳児突然死症候群（以下 SIDS と略す）として突然死した乳児の中に QT 延長症候群の責任遺伝子を有する乳児がいることが判ってきた^{1,5)}。一方で、乳児期に発症する QT 延長症候群は重症である^{6,7)}ことが知られているが、頻度が不明である。

本研究の目的は、乳児期 QT 延長症候群（以下、本症と略す）の診断基準と治療のアルゴリズムを作成し、乳児期における早期診断と、乳児期の症状（突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行うことである。そのために、前方視的研究において乳児 5,000 名を対象に研究を行う。前方視的研究に参加した乳児を追跡調査し、診断基準が妥当か評価する。得ら

れたデータから最終的な診断基準と治療のアルゴリズムを作成する。本研究で診断基準が作成され、乳児の突然死や救命された心停止例の概要が判明すれば、診断と治療のアルゴリズムが作成でき、次世代を担う子どもの健全育成に大きく貢献することが期待できる。

B. 研究方法

(1) 心電図記録

1 ヶ月健診前後の乳児心電図をボランティアで収集し、最終的には 1 年後の追跡調査で経過をアンケート方式で調査する。対象は 1 か月健診を受診した乳児で、基礎疾患が否定された乳児とした。心電図記録は、新潟市内の産科開業医：ロイヤルハートクリニック（院長：山本泰

明)で、臨床検査技師：保坂安子が担当した。

(2) アンケート調査

開始前にQT延長症候群、乳児突然死同胞の家族歴等についてアンケートを行った。これらの項目を持っている乳児はハイリスクであることを伝えた。

1年後にQT延長症候群関連症状がなかったか予後に関して調査する予定である。

(3) QT延長症候群の診断と管理

下記の暫定基準によりQT延長症候群の診断を行い、経過観察が必要と考えた場合、経過観察を保険診療で行った。

① QT延長がある

これまでの報告から暫定値を補正QTc値で $0.44 \text{ sec}^{0.43}$ とした

② T波交互脈がある

③ 3誘導以上でのnotched T wave (切れ込みのあるT波)がある

④ その他、高度房室ブロックがある

(4) QT延長症候群以外の診断と管理

QT延長症候群以外に経過観察を必要と考えられる心電図所見がある場合、経過観察および治療は保険診療で行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行った。また、研究開始は新潟市民病院の倫理委員会で許可を得た後に行った。

また、得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることを保証する。本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日、平成20年12月1日一部改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月30日、平成20年7月31日全部改正)、「ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針」(平成13年3月29日、平成20年12月1日一部改正)、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(平成16

年12月24日)を遵守して行なった。

C. 研究結果

2010年8月1日から2011年3月30日のまでの間で、1ヵ月健診受診時における心電図記録への参加者は、新潟地区では319名であり、そのうち心電図健診の記録が鮮明であったものは316名であった。これらの症例から得られた1ヵ月健診時の乳児の補正QTc値は $0.386 \pm 0.024 \text{ sec}^{0.43}$ であった。

316例のうち4例にQT延長症候群が疑われたが、そのうち2例が経過観察できているが、その後の心電図では2例とも正常範囲内と診断できた。

D. 考察

乳児期に発症するQT延長症候群は重症である⁶⁷⁾ことが知られているが、頻度が不明である。しかし、本症による突然死数はSIDSのデータから推定できる。SIDSによる死亡例の10%にQT延長症候群の責任遺伝子変異が証明され⁴⁵⁾、QT延長症候群で遺伝子変異が判明するのは6割程度であるので本症による死亡はSIDS死亡例の17%になる。日本の報告内容から計算すると本症による突然死率(対10万)は5.1と推測される。その他の症状の頻度も推測可能である。幼児期以降QT延長症候群で突然死例を1とすると救命された心停止、失神などの有症状者はその26倍であり¹¹⁾、有症状率(対10万)は計132.6と推測される。

E. 結論

1ヵ月健診前後の健常乳児を対象として心電図を記録し、QT時間の正常値を検討した。現時点での補正QTc値の分布とその後の経過観察結果から、補正QTc値の暫定スクリーニング値(暫定基準値)としては $0.43 \text{ sec}^{0.43}$ が妥当と考えられた。

新潟地区で記録できた316例のうち3例にQT延長症候群が疑われたが、そのうち2例が経過観察できているが、その後の心電図では2例とも正常範囲内と診断できた。

1ヵ月健診前後で心電図スクリーニングを行うことにより、本症の診断・治療が開始でき、突然死を含む症状出現の予防が可能と考えられる。

最後に新潟地区の心電図記録にご協力いただいたロイヤルハートクリニック（院長：山本泰明）、臨床検査技師：保坂安子氏に深謝する。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 檜垣高史、堀米仁志、立野 滋、牛ノ濱大也、佐藤誠一、高橋良明、中村好秀、吉永正夫、住友直方、長嶋正實.
小児期におけるアンデルセン症候群の実態調査：全国調査. 第46回日本小児循環器学会総会・学術集会、浦安市、平成22年7月7日

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

フィージビリティスタディー結果に関する検討 - 東京都 -

研究分担者 住友直方 日本大学医学部小児科学系 小児科学分野

研究要旨

東京地区での乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療のアルゴリズムを作成するために、1 カ月検診で心電図記録を行った。

1 カ月健診受診児の乳児の参加者は、乳児の参加者は日本大学附属板橋病院で 82 名、愛和病院で 68 名、共立習志野病院で 73 名、合計 223 名であった。記録人数が少なかった大きな原因は、各病院での倫理委員会を通過するのに時間がかかり、日本大学付属板橋病院では、記録開始が 22 年 11 月から、愛和病院では 22 年 9 月から、共立習志野病院では 10 月からの開始となり、実際は平均 5 カ月の期間での記録であったためである。1 カ月健診前後の乳児の補正 QTc 値は $0.385 \pm 0.019 \text{ sec}^{0.43}$ 、 $0.411 \pm 0.020 \text{ sec}^{0.5}$ であった。 $0.45 \text{ sec}^{0.43}$ 以上の乳児が 1 名発見され、現在再検査依頼中である。

それ以外の心電図異常として、不完全右脚ブロックが 3 例、全内臓逆位が 1 例発見された。

1 カ月検診での心電図異常は予想より頻度が高く、今後も数多くの心電図記録を行うことにより、早期に QT 延長、その他の心疾患を発見することができると考えられた。

A. 研究目的

乳児突然死症候群（以下 SIDS）の乳児の中に QT 延長症候群がその原因であることが報告されており¹⁵⁾、吉永正夫を班長とする厚生労働科学研究費（難治性疾患克服研究事業）『乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による突然死予防に関する研究』が組織された。本研究はこの一環として、東京地区での発症を検討するために行った。

B. 研究方法

(1) 心電図記録

日本大学付属板橋病院小児科、及びその関連施設である、愛和病院、および共立習志野病院で心電図記録をおこなった。

(2) アンケート調査

QT 延長症候群、乳児突然死同胞の家族歴等についてのアンケートを行った。

(3) QT 延長症候群の診断と管理

下記の暫定基準により QT 延長症候群の診断を行い、経過観察が必要と考えた場合、経過観察を保険診療で行った。

① QT 延長がある

後方視的研究より暫定値を補正 QTc 値で $0.44 \text{ sec}^{0.43}$ とした

② T 波交互脈がある

③ 3 誘導以上での notched T wave (切れ込みのある T 波) がある

④ その他; 高度房室ブロックがある

(4) QT 延長症候群以外の診断と管理

QT 延長症候群以外に経過観察を必要と考えられる心電図所見がある場合、経過観察および治療は保険診療で行った。

C. 研究結果

(1) 心電図記録

1 カ月健診受診児の乳児の参加者は日本大学附属板橋病院で 82 名、愛和病院で 68 名、共立習志野病院で 73 名、合計 223 名であった。記録人数が少なかった大きな原因は、各病院での倫理委員会を通過するのに時間がかかり、日本大学附属板橋病院では、記録開始が 22 年 11 月から、愛和病院では 22 年 9 月から、共立習志野病院では 10 月からの開始となり、実際は平均 5 カ月の期間での記録であったためである。

(2) 1 カ月健診前後の乳児の補正 QTc 値

$0.385 \pm 0.019 \text{ sec}^{0.43}$ 、 $0.411 \pm 0.020 \text{ sec}^{0.5}$ であった。

(3) QT 延長が疑われた症例

$0.45 \text{ sec}^{0.43}$ 以上の乳児が 1 名発見され、現在再検査依頼中である。

(4) それ以外の心電図異常

不完全右脚ブロックが 3 例、全内臓逆位が 1 例発見された。

D. 考察

東京地区の QT 延長疑い例は 1 例 (0.45%) であった。今後、スクリーニングの数を増加し、検討することが必要であり、またこれら心電図記録者の長期の経過観察により、心事後に結びつくような事例が発生しないかどうかを注意深く検討していくことが重要と考えられた。

E. 結論

1 カ月健診前後の健常乳児を対象として心電図を記録し、QT 延長の有無を検討した。診断基準や、治療アルゴリズムを作成するには、さらに多くの症例の心電図記録と、長期の経過観察が必要と考えられた。

【参考文献】

1) Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2000;343(4):262-7.

- 2) Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res.* 2005 Aug 15;67(3):388-96.
- 3) Shimizu W. Clinical Impact of Genetic Studies in Lethal Inherited Cardiac Arrhythmias. *Circ J.* 2008;72:1926-36.
- 4) Amestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115:361-7.
- 5) Otagiri T, Kijima K, Osawa M, Ishii K, Makita N, Matoba R, et al. Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res.* 2008;64:482-7.

F. 研究発表

1. 論文発表

1-1. 英文論文

- 1) 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, Haïssaguerre M, Knollmann BC, Wilde A. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: (in press)
- 2) **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: (in press)
- 3) Noto N, Okada T, Abe Y, Miyashita M, Kanamaru H, Karasawa K, Ayusawa M, **Sumitomo N**, Mugishima H. Changes in the Textural Characteristics of Intima-Media Complex in Young Patients with Familial Hypercholesterolemia: Implication for Visual Inspection on B-Mode Ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24: 438-43
- 4) **Sumitomo N**: Are there Juvenile and Adult types in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia?, *Heart Rhythm.* 2011;8: (in press)
- 5) Ichikawa R, **Sumitomo N**, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, Matsumura M, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Mugishima H. The evaluation of the onset and

follow up of electrocardiograms and arrhythmias in children with fulminant myocarditis. *Circ J* 2011; 75: 932-8

- 6) Fukuhara J, Sumitomo N, Nakamura N, Ichikawa R, Matsumura M, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Karasawa K, Mugishima H. Electrophysiological characteristics of idiopathic ventricular tachycardia in children. *Circ J* 2011;75: 672-6
- 7) Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Tauchi N, Ikoma M, Inamura N, Takahashi H, Shimizu W, Horie M. Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010;3:10-17.
- 8) Sumitomo N. Correction of QT interval in children. *Circ J*. 2010;75:1534-1535.

1-2. 邦文論文

- 1) 住友直方、岩本眞理、牛ノ濱大也、吉永正夫、泉田直己、安田東始哲、立野滋、堀米仁志、中村好秀、高橋一浩、安河内聡. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. *日本小児循環器学会雑誌* 2010; Suppl: 1-62.

2. 学会発表

- 1) 檜垣高史、堀米仁志、立野 滋、牛ノ濱大也、佐藤誠一、高橋良明、中村好秀、吉永正夫、住友直方、長嶋正實. 小児期におけるアンデルセン症候群の実態調査：全国調査. 第46回日本小児循環器学会総会・学術集会、浦安市、平成22年7月7日

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

フィージビリティースタディー結果に関する検討 - 栃木県 -

研究分担者 白石 裕比湖 自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科

研究要旨

栃木地区において、自治医科大学附属病院の臨床研究倫理審査委員会での承認を得て、自治医科大学とちぎ子ども医療センターと医療法人（医）木村クリニックとで研究を開始した。

心電図記録は、（医）木村クリニックにて出生し、1 ヶ月健診で受診した基礎疾患が否定された 57 名の乳児を対象とした。あらかじめご家族に研究内容を説明して、書面で同意をいただいた。

検査当日は、まず、研究参加同意書とアンケートの記載内容を確認した。定期の 1 ヶ月健診終了後、この研究に協力する看護師の免許を持つ者が心電図検査を実施した。心電図の判読は V5 誘導の連続 3 心拍の平均値を用いて、補正 QTc 値 = (QT 時間) / (RR 間隔)^{0.43} で求めた。

57 名における補正 QTc は、0.34（最小）～0.41（最大）で、0.42 以上の者はいなかった。

A. 研究目的

疫学、遺伝学的研究から乳児突然死症候群（以下 SIDS と略す）として突然死した乳児の中に QT 延長症候群の責任遺伝子を有する乳児がいることが判ってきた。一方で、乳児期に発症する QT 延長症候群は重症であることが知られているが、頻度が不明である。

本研究の目的は、乳児期 QT 延長症候群（以下、本症と略す）の診断基準と治療のアルゴリズムを作成し、乳児期における早期診断と、乳児期の症状（突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行うことである。そのために、前方視的研究において乳児 5,000 名を対象に研究を行う。前方視的研究に参加した乳児を追跡調査し、診断基準が妥当か評価する。得られたデータから最終的な診断基準と治療のアルゴリズムを作成する。本研究で診断基準が作成され、乳児の突然死や救命された心停止例の概要が判明すれば、診断と治療のアルゴリズムが作成でき、次世代を担う子どもの健全育成に大きく貢献することが期待できる。

B. 研究方法

(1) 心電図記録

1 ヶ月健診前後の乳児心電図をボランティアで収集し、最終的には 1 年後の追跡調査で経過をアンケート方式で調査する。対象は 1 ヶ月健診を受診した乳児で、基礎疾患が否定された乳児とした。心電図記録は、鎮静薬を用いず、安静時に看護師の資格を持つ者が実施した。

(2) アンケート調査

開始前に QT 延長症候群、乳児突然死同胞の家族歴等についてアンケートを行った。

1 年後に QT 延長症候群関連症状がなかったか予後に関して調査する予定である。

(3) QT 延長症候群の診断と管理

心電図の判読は V5 誘導の連続 3 心拍の平均値を用いて、補正 QTc 値 = (QT 時間) / (RR 間隔)^{0.43} で求めた

下記の暫定基準により QT 延長症候群の診断を行い、経過観察が必要と考えた場合、経過観察を保険診療で行うこととした。

① QT 延長がある

これまでの報告から暫定値を補正 QTc 値で $0.44 \text{ sec}^{0.43}$ とした

- ② T 波交互脈がある
- ③ 3 誘導以上での notched T wave (切れ込みのある T 波) がある
- ④ その他; 高度房室ブロックがある

(4) QT 延長症候群以外の診断と管理

QT 延長症候群以外に経過観察を必要と考えられる心電図所見がある場合、経過観察および治療は保険診療で行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、自治医科大学附属病院の臨床研究倫理審査委員会での承認を得た。「臨床研究の説明と参加のお願い」を用いて研究内容を説明し、書面で同意を得た場合のみ行った。倫理審査委員会の決定に従い、個人情報 は全て自治医科大学小児科内に保存された。このため結果の通知は、研究代表者からではなく、研究分担者（白石裕比湖）から家族へ心電図判定の結果を郵送した。心電図のコピー、出生体重、在胎週数、APGAR スコア、検査当日の身長・体重、アンケートについても個人情報を伏せて研究代表者に送付した。

C. 研究結果

平成 23 年 2 月 15 日から心電図記録を開始した。最終記録が 3 月末までで、1 ヶ月健診受診時における心電図記録への参加者は、57 名であり、得られた 1 ヶ月健診時の乳児の補正 QTc は、0.34 (最小) ~ 0.41 (最大) で、0.42 以上の者はいなかった。

D. 考察

乳児期に発症する QT 延長症候群は重症であることが知られているが、頻度が不明である。しかし、本症による突然死数は SIDS のデータから推定できる。SIDS による死亡例の 10% に QT 延長症候群の責任遺伝子変異が証明され、

QT 延長症候群で遺伝子変異が判明するのは 6 割程度であるので本症による死亡は SIDS 死亡例の 17% になる。今回の全体集計結果により、日本の幼児期 QT 延長症候群の頻度や QT 延長症候群による突然死について明らかにされる。

E. 結論

1 ヶ月健診前後の健常乳児を対象として心電図を記録し、QT 時間を検討した。現時点での補正 QTc 値の分布とその後の経過観察結果から、補正 QTc 値の暫定スクリーニング値 (暫定基準値) としては $0.43 \text{ sec}^{0.43}$ が妥当と考えられた。

栃木地区で記録できた 1 ヶ月健診時の乳児の補正 QTc は、0.34 (最小) ~ 0.41 (最大) で、0.42 以上の者はいなかった。

1 ヶ月健診前後で心電図スクリーニングを行うことにより、本症の診断・治療が開始でき、突然死を含む症状出現の予防が可能と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得 なし
- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による突然死予防に関する研究

研究分担者 檜垣 高史 愛媛大学医学部附属病院 脳卒中・循環器病センター 小児循環器部門

研究要旨

乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療のアルゴリズムを作成するために、研究分担者として、乳児期の心電図を収集し、研究を進めていくための QTc 値の適切な補正方法および暫定基準値を決定するために貢献した。この補正式を用いて検討した結果、研究代表者が述べているように、健常乳児で QT 時間が最も延長するのは生後 6~12 週で、乳児突然死症候群の発生頻度が最も多い時期と一致しており、QT 延長症候群の乳児にとって突然死の危険性が高い時期であることが示されている。これより、1 か月健診前後で心電図スクリーニングを行うことにより、本症の診断・治療が開始でき、突然死を含む症状出現の予防が可能と考えられる。

また、QT 延長症候群による突然死を予防する研究の一環として、小児期に発症する QT 延長症候群のひとつのタイプであるアンデルセン症候群 (QT 延長症候群 7 型) について、その臨床的特徴を明らかにした。アンデルセン症候群は、周期性四肢麻痺、形態異常、心室性不整脈を 3 主徴とし、その管理や治療などが問題となる重要な遺伝性不整脈のひとつである。小児期における臨床的特徴、問題点、予後、治療およびその有効性などについては未だ明らかにされていないため、日本小児心電学会において、アンケート調査を行い、小児期に発症した（発症年齢が 20 歳未満の）アンデルセン症候群の、発症様式、心電図所見などの臨床的特徴、治療法、予後などについて後方視的に調査検討した。小児期に発症したアンデルセン症候群 20 症例において解析した結果は、診断契機は、心電図異常が 12 例、周期性四肢麻痺が 6 例、ニアミスが 2 例であった。家族歴は 10 例に認められ、形態異常は 17 例に伴っていた。心室性不整脈は全例に認められ、両方向性心室頻拍は 12 例に認められた。QTc は、 428 ± 32 、QTc は、 694 ± 45 であった。KCNJ2 の遺伝子異常は 18 例に証明された。治療法は、 β 遮断剤、Ca 遮断剤、Na 遮断剤などが用いられており、14 症例で有効性が示されていた。予後は、家族も含めて突然死、ニアミスが 6 件あった。その他の症例では、知能予後は良好であった。従来、予後は比較的良好といわれていたが、けっしてその予後は良好とはいえず、小児の突然死の原因の一つとして重要である。一方イベントを認めなければ、疾患の特性上、知能予後は良好であり、不整脈と周期性四肢麻痺を適切に管理することが可能になれば、社会適応が可能になる疾患であり、治療法の確立をめざして長期的な経過観察が重要である。

A. 研究目的

本研究の目的は、乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療のアルゴリズムを作成し、乳児期における早期診断と、乳児期の症状（突然死、

突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行うことである。

本研究の一環として、小児期に発症する QT 延長症候群のひとつのタイプであるアンデル

セン症候群 (QT 延長症候群 7型) について、その臨床的特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

研究代表者の示す方法により、研究分担者として、乳児期の心電図を収集し、後方視的研究および前方視的研究を協力して行う。

研究分担者は、小児期に発症した (発症年齢が 20 歳未満の) アンデルセン症候群を対象として、日本小児心電学会において、アンケート調査を行い、小児期に発症したアンデルセン症候群の、発症様式、心電図所見などの臨床的特徴、治療法、予後などについて後方視的に調査検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年 6 月 17 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 30 日、平成 20 年 7 月 31 日全部改正)、「ヒトゲノム・遺伝子に関する倫理指針」(平成 13 年 3 月 29 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(平成 16 年 12 月 24 日)を遵守して行なった。

C. 研究結果

研究代表者が示しているように、乳児用の補正式としては、補正 QTc 値 = (QT 時間) / (RR 間隔)^{0.43} が適切であり、週齢毎の補正 QTc 値を見ると、6~11 週齢の乳児の補正 QTc 時間が最も長いことが示された。

また、小児期に発症したアンデルセン症候群 20 症例において、診断契機は、心電図異常が 12 例、周期性四肢麻痺が 6 例、ニアミスが 2 例であった。家族歴は 10 例に認められ、形態異常は 17 例に伴っていた。心室性不整脈は全例に認められ、両方向性心室頻拍は 12 例に認

められた。QTc は、 428 ± 32 、QTc は、 694 ± 45 であった。KCNJ2 の遺伝子異常は 18 例に証明された。治療法は、 β 遮断剤、Ca 遮断剤、Na 遮断剤などが用いられており、14 症例で有効性が示されていた。予後は、家族も含めて突然死、ニアミスが 6 件あった。その他の症例では、知能予後は良好であった。

D. 考察

研究代表者が示しているように、乳児突然死症候群の頻度が最も多い時期は 2~4 か月頃であることが知られており、乳児突然死症候群患児の中に QT 延長症候群の責任遺伝子を持つ児が証明されること、健常乳児でも 6~11 週で QT 時間が最も長くなることを考えあわせると、突然死を含めた症状出現の high risk periods の一つと考えられた。

また、アンデルセン症候群の小児期における臨床的特徴としては、心電図異常および周期性四肢麻痺を契機として診断に至っており、心電図検査では、QTc 延長と、両方向性心室頻拍を特徴としている。従来、予後は比較的良好といわれていたが、家族も含めて突然死、ニアミスが 6 件あり、けっしてその予後は良好とはいえず、小児の突然死の原因の一つとして重要である。一方イベントを認めなければ、知能予後は良好であり、不整脈と周期性四肢麻痺を適切に管理することが可能になれば、社会適応が可能になる疾患と思われた。

E. 結論

研究代表者が述べているように、乳児期の QT 時間の補正方法としては、補正 QTc 値 = (QT 時間) / (RR 間隔)^{0.43} が妥当と考えられ、この補正式を用いて検討すると、健常乳児で QT 時間が最も延長するのは 6~11 週で、乳児突然死症候群の発生頻度が最も多いのも 2 か月前後であることを考えあわせると、突然死を含む症状出現の high risk periods の一つと考えられた。これ

より、1 か月健診前後で心電図スクリーニングを行うことにより、本症の診断・治療が開始でき、突然死を含む症状出現の予防が可能と考えられる。

また、小児期発症のアンデルセン症候群の臨床的特徴を調査し明らかにした。治療法としては、遮断剤、Ca 遮断剤、Na 遮断剤などの有効性が示された。疾患の特性として、知能は正常であり、不整脈治療および周期性四肢麻痺の管理により社会適応できる可能性が高い。突然死、ニアミスを経験している症例もあり、治療法の確立をめざして長期的な経過観察が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshinaga M, Kato Y, Nomura Y, Hazeki D, Yasuda T, Takahashi K, Higaki T, Yuji Tanaka Y, Wada A, Horigome H, Takahashi H, Ueno K, Suzuki H, Nagashima M. The QT intervals in infancy and time for infantile ECG screening for long QT syndrome. **J Arrhythmia**, (in press)

2. 学会発表

- 1) 檜垣高史、堀米仁志、立野 滋、牛ノ濱大也、佐藤誠一、高橋良明、中村好秀、古永正夫、住友直方、長嶋正實. 小児期におけるアンデルセン症候群の実態調査：全国調査. 第46回日本小児循環器学会総会・学術集会、浦安市、平成22年7月7日
- 2) 櫛木大祐、古永正夫、加藤愛章、野村裕一、上野健太郎、安田東始哲、高橋一浩、檜垣高史、田中裕治、堀米仁志、長嶋正實. 乳児期QT時間に関する研究—QT延長と乳児突然死症候群との関係—. 第46回日本小児循環器学会総会・学術集会、浦安市、平成22年7月8日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
古永正夫	QT延長症候群、QT短縮症候群	中西敏雄、上村 茂、編集	臨床発達心臓病学（改訂4版）	中外医学社	東京	2011	in press
長嶋正實	疾患別心臓リハビリの実際—小児心疾患—先天性心疾患を中心に	上月正博、編集	心臓リハビリ	中外医学社	東京	2010	239-244

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshinaga M, Kato Y, Nomura Y, Hazeki D, Yasuda T, Takahashi K, Higaki T, Tanaka Y, Wada A, Horigome H, Takahashi H, Ueno K, Suzuki H, Nagashima M.	The QT intervals in infancy and time for infantile ECG screening for long QT syndrome.	J Arrhythmia		in press	2011
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, Laborderie J, Haïssaguerre M, Knollmann BC.	Wilde A. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia.	J Am Coll Cardiol		in press	2011
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		in press	2011
Sumitomo N.	Are there Juvenile and Adult types in patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia?	Heart Rhythm		Epub ahead of print	2011
Noto N, Okada T, Abe Y, Miyashita M, Kanamaru H, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Mugishima H.	Changes in the Textural Characteristics of Intima-Media Complex in Young Patients with Familial Hypercholesterolemia: Implication for Visual Inspection on B-Mode Ultrasound	J Am Soc Echocardiogr	24(4)	438-43	2011
Ichikawa R, Sumitomo N, Komori A, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, Matsumura M, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Mugishima H.	The evaluation of the onset and follow up of electrocardiograms and arrhythmias in children with fulminant myocarditis	Circ J	75(4)	932-8	2011

Fukuhara J, Sumitomo N, Nakamura N, Ichikawa R, Matsumura M, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Karasawa K, Mugishima H.	Electrophysiological characteristics of idiopathic ventricular tachycardia in children.	Circ J	75(3)	672-6	2011
<u>Shimizu W.</u>	How the knowledge of genetic "makeup" and cellular data can affect the analysis of repolarization in surface ECG.	J Electrocardiol	43(6)	583-7	2010
Oka Y, Itoh H, Ding WG, <u>Shimizu W.</u> , Makiyama T, Ohno S.	Atrioventricular block-induced torsades de pointes with clinical and molecular backgrounds similar to congenital long QT syndrome	Circ J	74(12)	2562-71	2010
Nagaoka I, <u>Shimizu W.</u> , Mizusawa Y, Sakaguchi T, Itoh H, Ohno S.	Heart rate-dependent variability of cardiac events in LQT2 form of congenital long-QT syndrome	Europace	12(11)	1623-9	2010
Itoh H, <u>Shimizu W.</u> , Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M.	Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: A Japanese multicenter study	Heart Rhythm	7(10)	1411-8	2010
Hazeki D, <u>Yoshinaga M.</u> , <u>Takahashi H.</u> , Tanaka Y, Haraguchi Y, Abe M, Koga M, Fukushima T, <u>Nagashima M.</u>	Cutoff values for screening prolonged QT intervals by Fridericia's formula in children and adolescents.	Circ J	74(8)	1663-9	2010
<u>Sumitomo N.</u>	Correction of QT interval in children.	Circ J	74(8)	1534-5	2010
<u>Horigome H.</u> , <u>Nagashima M.</u> , <u>Sumitomo N.</u> , <u>Yoshinaga M.</u> , <u>Ushinohama H.</u> , Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, <u>Tauchi N.</u> , Ikoma M, Inamura N, <u>Takahashi H.</u> , <u>Shimizu W.</u> , Horie M.	Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan.	Circ Arrhythm Electrophysiol	3(1)	10-17	2010
<u>住友直方</u> , <u>岩本眞理</u> , <u>牛ノ濱大也</u> , <u>吉永正夫</u> , <u>泉田直己</u> , <u>安田東始哲</u> , <u>立野滋</u> , <u>堀米仁志</u> , <u>中村好秀</u> , <u>高橋一浩</u> , <u>安河内聡</u> .	小児不整脈の診断・治療ガイドライン	日本小児循環器学会雑誌	Suppl	1-62	2010
<u>堀米仁志</u>	乳児突然死症候群における遺伝性不整脈の関与	小児科臨床	63(3)	391-397	2010
<u>長嶋正實</u>	フローチャートでみる私の処方「不整脈」	小児科臨床	63	612-617	2010

