

- Makiyama T, Miyamoto A, Naiki N, Wang Q, Xie Y, Suzuki T, Tateno S, Nakamura Y, Zang WJ, Ito M, Matsuura H, Horie M. Phenotype Variability in Patients Carrying KCNJ2 Mutations. *Circulation Cardiovascular Genetics* 5: 344-353, 2012.
17. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol.* 159:238-40, 2012.
 18. Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamakawa H, Matsuhashi T, Ohno Y, Tohyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, Makita N, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K. Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovascular research* 95: 419-429, 2012.
 19. Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kamakura S, Sakaguchi T, Mizusawa Y, Itoh H, Horie M, Shimizu W. Seasonal and Circadian Distributions of Cardiac Events in Genotyped Patients With Congenital Long QT Syndrome. *Circulation Journal* 76:2112-8, 2012.
 20. Nakajima T, Wu J, Kaneko Y, Ohno S, Irie T, Ding WG, Matsuura H, Kurabayashi M, Horie M. KCNE3 T4A as a genetic background of Brugada-pattern electrocardiogram. *Circulation Journal* 76: 2763-72, 2012.
 21. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Taniguchi A, Naiki N, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, Horie M. Prognostic implications of progressive cardiac conduction disease. *Circulation Journal* 77:60-7, 2012.
 22. Horie M, Nakazawa Y, Ito M, Ozawa T. Prolonged ventricular asystole and acquired Brugada syndrome. *Intern Med.* 51:1799, 2012.
 23. 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. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology* 5; e14-e17, 2012.
 24. Hayashi H, Kitoh K, Mitsunami K, Horie M. Agranulocytosis immediately after oral administration of cibenzoline and dabigatran in a patient with paroxysmal atrial fibrillation. *Intern Med.* 51: 1987-90, 2012.
 25. Lin L, Horigome H, Nishigami N, Ohno S, Horie M, Sumazaki R. Drug-induced QT-interval prolongation and recurrent torsade de pointes in a child with heterotaxy syndrome and KCNE1 D85N polymorphism. *Journal of Electrocardiology* 45:770-3, 2012.
- 学会発表
1. Makita N, Makiyama T, Seki A, Nogami A, Ohkubo K, Watanabe I, Shimizu W, Watanabe H, Sumitomo N, Horie M, Delmar M. Clinical features and genetic basis of 63 patients with progressive cardiac conduction defect. *The Heart Rhythm Society's 33rd*

- Annual Scientific Sessions (2012.05.09-12, Boston, MA, U.S.A.)*
2. Kimura H, Ohno S, Itoh H, Kawamura M, Naiki N, Wang Q, Makiyama T, Ito M, Horie M. KCNJ2-R218Q/W is a hot spot with strong phenotype in Andersen-tawil syndrome. *The Heart Rhythm Society's 33rd Annual Scientific Sessions (2012.05.09-12, Boston, MA, U.S.A.)*
 3. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Kimura H, Miyamoto A, Makiyama T, Itoh H, Itoh M, Horie M. Novel CACNA1C mutations identified in Japanese patients caused both Brugada syndrome and Idiopathic Ventricular Fibrillation without QT shortening. *ESC CONGRESS 2012 (2012.08.25-29, Munich, Germany)*
 4. Horie M. Hypertension and atrial fibrillation involvement of RAS, role of candesartan - *The 1st International Forum of Wuhan Geriatrics Society 2012 (2012.09.22, 2012 Wuhan, China)*
 5. Horie M. Inherited arrhythmia in Asia. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
 6. Sasaki K, Makiyama T, Wuryanghai Y, Chen J, Kamakura T, Kimura T, Yoshida Y, Yamanaka S, Ohno S, Horie M. One year assessment of ion channel gene expression in cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
 7. Horie M. Acquired long QT syndrome. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
 8. Ohno S, Nishio Y, Nagaoka I, Fukuyama M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Shimizu A, Horie M. Age dependent clinical and genetic characteristics in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
 9. Wang Q, Ohno S, Miyamoto A, Ding WG, Wu J, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Matsuura H, Horie M. Functional analysis of novel KCNH2. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
 10. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dohchi K, Kimura H, Hasegawa K, Wang Q, Itoh H, Makiyama T, Horie M. Mutations identified in Brugada syndrome patients with or without ventricular fibrillation. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
 11. Hasegawa K, Ohno S, Itoh H, Makiyama T, Horie M. A Rare KCNE1 Polymorphism, D85N, is a Genetic Modifier in Congenital Long QT Syndrome. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
 12. Makiyama T, Sasaki K, Kamakura T, Shizuta S, Cheng J, Wuriyanghai Y, Ohno S, Itoh H, Horie M, Kimura T. Genotype-Phenotype

- Relationships in Patients with Familial Bradyarrhythmias; SCN5A Versus LMNA Gene Mutations. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
13. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Ito M, Horie M. CACNA1C Mutations in Japanese Patients with Brugada Syndrome or Idiopathic Ventricular Fibrillation. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
 14. Fumimoto T, Fukuda M, Katoh T, Shimizu A, Ueyama T, Yoshiga Y, Doi M, Matuzaki M, Ohno S, Horie M. The Smaller R/S Ratio in Lead I is Characteristic of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia in Patients having Desmosomal Gene Mutations. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012. 10 03-06 Taipei, Taiwan)*
 15. Kamakura T, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Chen J, Sasaki K, Shizuta S, Hasegawa K, Ohno S, Horie M, Kimura T. Genetic Backgrounds in Patients with Early-Onset and Familial Atrial Fibrillation. *The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS) in conjunction with The 8th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium (APAFS) (2012.10.03-06 Taipei, Taiwan)*
 16. Aiba T, Toyoda F, Makita N, Matsuura H, Makimoto H, Yamagata K, Horie M, Fukushima N, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano KF, Yamagishi M, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Kamakura S, Shimizu W. Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome. *AHA Scientific Sessions 2012 . (2012.11.03-07, Los Angeles, California,U.S.A.)*
 17. Yagihara N, Watanabe H, Atack TC, Ohno S, Shimizu W, Chatel S, Koopmann TT, Ping Yang, Marylyn D Ritchie, Turner S, Hasegawa K, Wakasugi M, Onodera O, Kuwano R, Duboscq-Bidot L, Horie M, Schott JJ, Takayama M, Nakano Y, Bezzina CR, Wilde AAM, Momotsu T, Endo N, Darbar D, Roden DM, Makita N. Arrhythmia-associated variants in the *SCN5A* promoter and regulatory regions. *AHA Scientific Sessions 2012. (2012.11.03-07, Los Angeles, California,U.S.A.)*
 18. Yamada Y, Sakaguchi T, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Anzai T, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Horie M, Shimizu W. Different response to exercise testing between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *AHA Scientific Sessions 2012. (2012.11.03-07, Los Angeles, California,U.S.A.)*
 19. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Naiki N, Taniguchi A, Sugimoto Y, Itoh M, Murakami Y, Horie M. Prognostic significance of temporal increase in QRS duration and morphological development of QRS complex. *AHA Scientific Sessions 2012. (2012.11.03-07, Los Angeles, California,U.S.A.)*
 20. Hasegawa K, Ohno S, Itoh H, Hattori T, Makiyama T, Toyoda F, Ding WG, Chinushi M, Matsuura H, Horie M. Novel *KCNQ1* missense mutation associated with juvenile-onset atrial fibrillation. *AHA*

- Scientific Sessions 2012. (2012.11.03-07, Los Angeles, California, U.S.A.)*
21. Watanabe H, Werf Cv, Roses-Noguer F, Viskin S, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan Z, Till J, Kannankeril P, Horie M, Knollmann B, Wilde A. Effects of flecainide on exercise-induced arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *AHA Scientific Sessions 2012. (2012.11.03-07, Los Angeles, California, U.S.A.)*
 22. 堀江 稔: 心筋イオンチャンネル病: 疾患群としての概要と発症機序。厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業奨励研究分野3班合同ワークショップ (2012.01.22 大阪)
 23. Hattori T, Makiyama T, Ohno S, Sasaki K, Kamakura T, Hayashi H, Itoh H, Horie M, Kimura T. Genetic analysis of candidate gene mutations in patients with short QT syndrome. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
 24. Sato A, Watanabe H, Louise H, Makiyama T, Shimizu W, Sonoda K, Hasegawa K, Yagihara N, Iijima K, Izumi D, Furushima H, Roden DM., Horie M, Chinushi M, Aizawa Y. The various unusual phenotypes and overlaps caused by a D1275N mutation in SCN5A. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
 25. Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Sasaki K, Kamakura T, Itoh H, Horie M, Kimura T. Overexpression of heterozygous KCNJ2-M301K channels identified in short QT syndrome abbreviated action potential durations in neonatal rat ventricular myocytes. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
 26. Dochi K, Ohno S, Itoh H, Itoh M, Horie M. Clinical characterisation of the patient with a common splicing mutation, KCNQ1-A344A. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
 27. Naiki N, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Kawaguchi T, Taniguchi A, Sugimoto Y, Itoh M, Horie M. Comparison of J Wave and Interventricular Conduction Defect: Mechanistic Insights into Arrhythmogenic J Wave. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
 28. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Naiki N, Taniguchi A, Sugimoto Y, Itoh M, Horie M. Clinical impact of supraventricular and ventricular progressive cardiac conduction disturbance on heart failure hospitalization.
 29. Kawaguchi T, Hayashi H, Miyamoto A, Yoshino T, Naiki N, Taniguchi A, Sugimoto Y, Itoh M, Horie M. Prognostic Value of Temporal Increase in QRS Duration: Does QRS Morphology Matter? 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
 30. Dochi K, Kawamura M, Naiki N, Ohno S, Itoh M, Horie M. Combination therapy with beta-blocker and flecainide effectively prevents ventricular arrhythmias in CPVT patients with RyR2 mutations. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
 31. Aizawa Y, Sato A, Hasegawa K, Chinushi M, Furushima H, Sato M, Horie M, Imaizumi T, Watanabe I, Aizawa Y, Fukuda K, Kaneko Y, Kurabayashi M, Shinozaki T, Aonuma K, Kuwano H, Haissaguerre M. Dynamicity of J Wave in Idiopathic Ventricular Fibrillation with a Special Reference to Pause-dependent Augmentation of J Wave. 第76回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
 32. Makiyama T, Yoshida Y, Sasaki K, Kamakura T, Hattori T, Shizuta S, Doi T, Ohno S, Horie M, Yamanaka S, Kimura T.

- Analysis of Cardiomyocytes Differentiated from Disease-specific Induced Pluripotent Stem Cells in Lamin A/C-related Cardiomyopathy. 第 76 回日本循環器学会学術集会 (2012.03.16-18 福岡)
33. Horie M, Ohno S, Nagaoka I, Fukuyama M, Kimura H, Itoh H : Genetic Background for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/ Dysplasia (ARVC/D) in Japan. 第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
34. 大久保公恵、渡辺一郎、奥村恭男、園田和正、永嶋孝一、真野博明、小船雅義、中井俊子、國本 聡、平山篤志、堀江 稔 : ダイエットが契機となり Torsades de Pointes を発症したと考えられる QT 延長症候群の 1 症例。第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
35. 小澤友哉、伊藤 誠、市川麻理、加藤浩一、道智賢市、宮本 証、中澤優子、芦原貴司、杉本喜久、堀江 稔 : 先天性心疾患の根治術後に乳頭筋起源の心室頻拍を認めた症例。第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
36. 中島 忠、金古善明、入江忠信、加藤寿光、飯島貴史、倉林正彦、呉 捷、大野聖子、福山 恵、堀江 稔、丹下正一 : 本邦 Brugada 症候群の遺伝的異質性 : 遺伝子型に基づくリスク層別化およびマネジメント戦略の構築に向けて。第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
37. 蒔田直昌、堀江 稔、清水 渉、住友直方、関 明子、牧山 武、渡部 裕、赤星正純 : 進行性心臓伝導障害の全国レジストリー。第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
38. 相庭武司、牧本久樹、山形研一郎、中島育太郎、宮本康二、山田優子、岡村英夫、野田 崇、里見和浩、石原正治、安斉俊久、安田 聡、小川久雄、鎌倉史郎、宮本恵宏、清水 渉、堀江 稔、小川 聡、相澤義房、大江 透、草野研吾、山岸正和、蒔田直昌、田中敏博、牧山 武、吉永正夫、萩原誠久、住友直方 : 先天性 QT 延長症候群における遺伝子変異領域と予後・治療の選択。第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
39. 伊藤英樹、Berthet Myriam、Maugenre Svetlana、Guicheney Pascale、Denjoy Isabelle、Didier Klug、水澤有香、Hofman Nynke、Wilder Arthur、牧山 武、Tezenas Sophie、Schulze-Bahr Eric、清水 渉、堀江 稔 : QT 延長症候群における変異遺伝子の伝達乖離—多施設国際共同研究—第 27 回日本不整脈学会学術大会 (2012.07.05-7 横浜)
40. 林 秀樹、飛田 良、柴田沙智子、澁川武志、平岩康之、木下妙子、長谷川奏恵、大野聖子、川村美朋子、道智賢市、牧山 武、小澤友哉、伊藤 誠、堀江 稔 : 心肺蘇生後、心臓リハビリテーションを施行し ICD を植え込み復学に成功したカテコラミン感受性多形心室頻拍症。第 25 回京滋奈良ハートリズム研究会 (2012.07.21 京都)
41. 児玉浩志、浅田紘平、芦原貴司、小澤友哉、中澤優子、伊藤英樹、伊藤 誠、堀江 稔 : 心室細動による ICD 作動抑制にキニジン内服が著効した SCN5A 陰性の Brugada 症候群の一例。第 25 回京滋奈良ハートリズム研究会 (2012.07.21 京都)
42. 福山 恵、大野聖子、長谷川奏恵、加藤浩一、道智賢市、服部哲久、川村美朋子、木村紘美、伊藤英樹、山本 孝、伊藤 誠、堀江 稔 : 日本人の遺伝性不整脈患者における表現型とカルシウムチャンネル遺伝子変異との関係について。第 10 回呼吸循環器フォーラム (2012.08.04 滋賀)
43. 堀江 稔 : 遺伝性不整脈の診断・治療。第 37 回東海不整脈研究会 (2012.09.15 愛知)
44. 堀江 稔 : 心房細動の Up to Date—遺伝子異常から最近の抗凝固療法まで— 第 29

回日本心電学会学術集会(2012.10.12-13
千葉)

45. 文本朋子、清水昭彦、上山 剛、古賀康裕、
土居正浩、福田昌和、加藤孝佳、石口博智、
堀江 稔、松崎益徳：デスモゾーム関連淡
泊の遺伝子変異を認めた不整脈源性右室
心筋症の心電図的特徴 第29回日本心電
学会学術集会(2012.10.12-13 千葉)
46. 堀江 稔：iPS細胞を利用した疾患研究の
可能性。 第143回草津栗東医師会循環器
研究会 (2012.12.05 滋賀)

I.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究協力者

滋賀医科大学

久松隆史、山本孝、大久保孝義、三浦克之、藤
吉朗、高嶋直敬、喜多義邦、村上義孝、岡村智
教、上島弘嗣



図1. Kaplan-Meier生存曲線

NIPPON DATA the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged

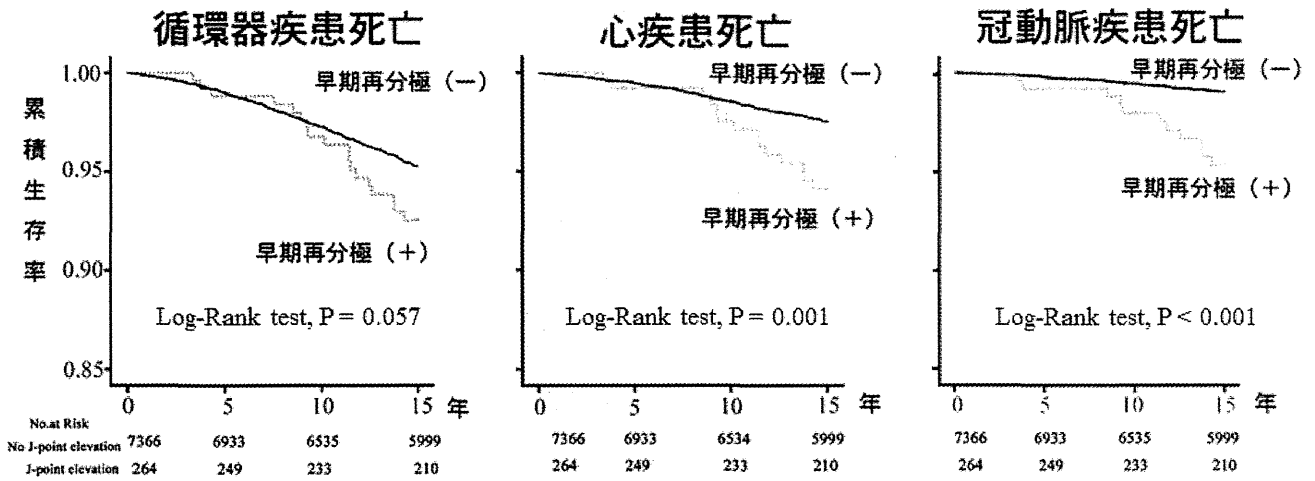


Table 1: NIPPON DATA90 における対象者の基礎特性

	早期再分極なし	早期再分極あり	P Value
No., (%)	N= 7366 (96.5)	N=264 (3.5)	
男性, No., (%)	2855 (38.8)	253 (95.8)	<0.001
年齢, mean (SD), (y)	52.5 (13.7)	49.4 (12.6)	<0.001
禁煙者, No., (%)	759 (10.3)	62 (23.5)	<0.001
喫煙者, No., (%)	2012 (27.3)	142 (53.8)	<0.001
飲酒者 No., (%)	1949 (26.5)	167 (63.3)	<0.001
Body mass index, mean (SD), (kg/m ²)	22.9 (3.2)	22.7 (2.7)	0.415
血清総コレステロール, mean (SD), (mg/dl)	203.3 (37.9)	201.1 (35.8)	0.364
Hemoglobin A1c, mean (SD), (%)	4.9 (0.7)	5.0 (0.9)	0.143
血圧, mean (SD), (mmHg)			
収縮期	134.9 (20.5)	136.5 (20.8)	0.178
拡張期	81.1 (11.8)	83.6 (13.4)	<0.001
降圧剤使用者, No., (%)	1027 (13.9)	36 (13.6)	0.888
心電図上の徐脈 (heart rate ≤ 50bpm), No., (%)	108 (1.5)	8 (3.0)	0.047
心電図上の左室肥大, No., (%)*	755 (10.2)	86 (32.6)	<0.001
心電図上の冠動脈疾患患疑, No., (%)†	334 (4.5)	13 (4.9)	0.765

* 左室肥大の診断は Minnesota Codes 3.1 or 3.3 に従った。

† 冠動脈疾患患疑の診断は Minnesota Codes 1.1 to 1.3, 5.1 to 5.2, or 4.1 to 4.3 に従った。

Table 2: 15年追跡期間中の循環器疾患アウトカムに関する早期再分極のハザード比：3,108人の男子および4,522人の女性 (NIPPON DATA90)

	早期再分極なし	早期再分極あり	P Value
循環器疾患死亡			
No. of Deaths (%)	311 (4.2)	18 (6.8)	
Model 1 Hazard Ratio (95%CI)	1.00	1.86 (1.14-3.03)	0.013
Model 2 Hazard Ratio (95%CI)	1.00	1.55 (0.93-2.57)	0.092
Model 3 Hazard Ratio (95%CI)	1.00	1.49 (0.88-2.50)	0.136
心疾患死亡			
No. of Deaths (%)	159 (2.2)	14 (5.3)	
Model 1 Hazard Ratio (95%CI)	1.00	2.79 (1.58-4.93)	<0.001
Model 2 Hazard Ratio (95%CI)	1.00	2.58 (1.43-4.65)	0.002
Model 3 Hazard Ratio (95%CI)	1.00	2.54 (1.40-4.58)	0.002
冠動脈疾患死亡			
No. of Deaths (%)	60 (0.8)	11 (4.2)	
Model 1 Hazard Ratio (95%CI)	1.00	4.61 (2.35-9.04)	<0.001
Model 2 Hazard Ratio (95%CI)	1.00	4.74 (2.35-9.56)	<0.001
Model 3 Hazard Ratio (95%CI)	1.00	4.66 (2.30-9.46)	<0.001

Model1 では年齢と性別を調整した。Model2 では年齢、性別、BMI、喫煙状態、投薬状況、収縮期血圧、心拍数、心電図上の左室肥大 (MC3.1 または MC3.3)、および心電図上の冠動脈疾患疑 (MC1.1-1.3、MC4.1-4.3、および MC5.1、MC5.2) を調整した³。Model3 は Model2 に加え、飲酒の習慣、血清総コレステロール、ヘモグロビン A1c を調整した。

Table 3. 左室肥大および冠動脈疾患疑いの心電図所見と早期再分極における、循環器疾患死亡、心疾患死亡、冠動脈疾患死亡に対する予測能について、比較、検討 (NIPPON DATA90)

	早期再分極 (N = 264)		冠動脈疾患疑 (N = 347)		左室肥大 (N = 841)	
	Adjusted hazard ratio (95%CI)	P value	Adjusted hazard ratio (95%CI)	P value	Adjusted hazard ratio (95%CI)	P value
	循環器疾患死亡	1.49 (0.88-2.50)	0.136	1.53 (1.05-2.25)	0.029	1.45 (1.09-1.92)
心疾患死亡	2.54 (1.40-4.58)	0.002	1.72 (1.03-2.89)	0.039	1.48 (1.01-2.18)	0.042
冠動脈疾患死亡	4.66 (2.30-9.46)	<0.001	1.57 (0.66-3.72)	0.304	1.34 (0.73-2.45)	0.353

ハザード比は年齢、性別、BMI、喫煙状態、投薬状況、収縮期血圧、心拍数、心電図上の左室肥大 (MC3.1 または MC3.3)、および心電図上の冠動脈疾患疑 (MC1.1-1.3、MC4.1-4.3、および MC5.1、MC5.2)、飲酒の習慣、血清総コレステロール、ヘモグロビン A1c を調整した。

Table 4: 年齢によるサブグループ解析— 早期再分極と循環器疾患アウトカムとの関連における多変量調整ハザード比 (NIPPON DATA90).

No. at Risk	早期再分極 極有所見 数	循環器疾患死亡		心疾患死亡		冠動脈疾患死亡		
		No. of Deaths	Adjusted Hazard Ratio* (95%CI)	No. of Deaths	Adjusted Hazard Ratio* (95%CI)	No. of Deaths	Adjusted Hazard Ratio* (95%CI)	
<60 years	5197	203	57	3.87 (1.85-8.10)†	36	5.26 (2.33-11.88)†	18	10.71 (3.75-30.57)†
≥60 years	2433	61	272	0.79 (0.36-1.75)	137	1.46 (0.57-3.74)	53	2.66 (0.91-7.83)
交互作用 P 値		0.003		0.010		0.048		

ハザード比は年齢、性別、BMI、喫煙状態、投薬状況、収縮期血圧、心拍数、心電図上の左室肥大 (MC3.1 または MC3.3)、および心電図上の冠動脈疾患疑 (MC1.1-1.3、MC4.1-4.3、および MC5.1、MC5.2)、飲酒の習慣、血清総コレステロール、ヘモグロビン A1c を調整した。

P 値: † P<0.001

厚生労働科学研究費補助金
(総括・分担) 研究報告書

早期再分極 (early repolarization) 症候群の病態と遺伝基盤、長期予後に関する研究

研究分担者 草野研吾 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科

研究要旨

早期再分極症候群のひとつであるBrugada症候群において失神は突然死のハイリスクとされているが、その中でも前駆症状、特に視界がぼやけるなどの視力障害の訴えがあるものは心室細動の発症リスクは低くリスク評価に有用である。

A. 研究目的

早期再分極症候群のひとつであるBrugada症候群では、しばしば失神が観察されるが自律神経反射などの失神との鑑別が難しい。そこで前駆症状に注目して心室細動発症リスクとの関連を検討した。

B. 研究方法

84名の失神の既往のあるBrugada症候群患者を前駆症状の有無 (有41名、無43名) によって2群に分け、心室細動イベント時の症状や迷走神経調節性失神の頻度、経過観察中での心室細動の頻度を比較し、さらに心電図諸指標との検討を行った。

(倫理面への配慮)

岡山大学倫理委員会にて承認済。

C. 研究結果

心室細動が記録された19名のうち直前に前駆症状があったのは4名 (21%) と少なかった。前駆症状があった群において迷走神経調節性失神と診断されたのは27名、前駆症状がなかった群では7名であった。平均48ヶ月の経過観察で、心室細動による繰り返す失神は13名に発症し10名は前駆症状が無かった群であった。さらに多変量解析では視野がぼやけるなどの視野障害 (ハザード比 0.20)、異常呼吸 (同 2.18)、心電図QRS棘波 (同2.39) が心室細動発生と関連していた。

D. 考察

Brugada症候群における失神は心室細動発症のハイリスクマーカーとして知られているが、失神には迷走神経調節性失神などの良性の失神が混在していること、さらに迷走神経緊張はBrugada心電図波形を悪化させることも報告されており、現場での治療判断に迷うケースがある。今回の検討で前駆症状、特に視野がぼやけるなどの視野障害の症状は心室細動発症よりも良性の失神の可能性が高いと考えられ詳細な病歴聴取が重要と考えられる。

E. 結論

失神を伴うBrugada症候群では、視野障害などの前駆症状を伴う場合には心室細動の可能性は低い。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Take Y, Morita H, Toh N, et al. Identification of high-risk syncope Related to ventricular fibrillation in Patients with Brugada syndrome. *Heart rhythm* : 2012; 9: 752-759

2. 学会発表

Take Y, Morita H, Nagase S, et al. Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. 4th APHRS, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)なし

1. 特許取得なし
2. 実用新案登録なし
3. その他なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

「早期再分極症候群の病態と遺伝基盤、長期予後」に関する研究（平成 24 年度）

杉 薫 東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科 教授

研究要旨：

J 波あるいは早期再分極と絡んだ心臓突然死は以前から報告されており、2008 年に Haissaguerre らが報告して以降注目を浴びてきている。特発性心室細動は明らかな器質的心疾患をもたないものであり、これらの中には Brugada 症候群、QT 延長症候群、QT 短縮症候群などが含まれているとされており、さらに J 波症候群（早期再分極症候群）も含まれていると考えられる。

A. 研究目的

特発性心室細動として植込み型除細動器 (ICD) が植え込まれた症例を対象に、これらの症例のなかに J 波を呈する症例の頻度を検討した。

B. 研究方法

東邦大学医療センター大橋病院で 2000 年～2012 年 10 月現在までの間に ICD が植え込まれた 210 例のうち特発性心室細動 (IVF) の診断で ICD が植え込まれた 20 例 (Brugada 症候群、QT 延長・短縮症候群は除く) を対象に J 波の存在を検索した。J 波は II、III、aVF、I、aVL、V4-6 誘導のいずれかで QRS 波に連続する陽性波とした。

C. 研究結果

IVF のため ICD 植え込みがなされた 20 例のうち J 波は 6 例 (30.0%) で認められた。J 波が認められた 6 例ではいずれも適切・不適切作動をみとめなかった。

D. 考察

短期間・少数例での後ろ向き研究であるが、Brugada 症候群・QT 延長・短縮症候群を除いた IVF 症例のうち J 波を有するものでは ICD 適切・不適切作動はみとめなかった。同じ IVF に分類される Brugada 症候群の診断で ICD が植え込まれた症例では、T 波の増高による over sense で不適切作動が多い。これに対し、J 波症候群では J 波の変化 (ST-T 接合部) だけでは ICD の不適切作動を生じることはないと可能性が示唆された。

E. 結論

ICD 植え込みがなされた IVF 症例のうち、J 波を有する IVF の頻度は 30.0%であった。IVF 症例の中で Brugada 症候群等との関連が示唆されない、J 波を有するだけの IVF 症例では、心事故を発症する可能性が低い事が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 1) Evaluation of Defibrillation Safety with the increased Number of Sensing to Reduce Shocks for Ventricular Fibrillation in Japanese ICD Patients - SANKS STUDY -2012.8.12 田原・アショフ洞結節研究会.ミュンヘン
- 2) ICD 設定のピットホール.2013.2.24 第5回植え込みデバイス関連冬季大会.一ツ橋講堂・如水会館
- 3) 植え込み型除細動器作動伝導様式に基づいた出力抑制による心筋障害抑制の検討. 2012.10.27 心電情報処理 W.S.熱海

- 4) 植え込み型除細動器の頻拍感知心拍数延長による心室細動停止の安全性と不適切作動抑制の検討.2012.10.12.心電図学会.千葉
- 5) 植え込み型除細動器(ICD)作動による心筋障害抑制を目的とした ICD 出力抑制の検討.2012.7.6.不整脈学会.横浜
Electrocardiogram.APHRS.2011.9. 福岡
- 6) Evaluation of Defibrillation Safety with the increased Number of Sensing to Reduce Shocks for Ventricular Tachyarrhythmia in Japanese ICD Patients.2012.10.1.APHRS.Taiwan

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金
(総括・分担) 研究報告書

Brugada 症候群における下壁側壁誘導でのJ波出現頻度と臨床的特徴

研究分担者 清水昭彦 山口大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

Brugada 症候群における下壁側壁誘導でのJ波出現頻度と臨床的特徴とみるとJ波は致死性不整脈群で高頻度に合併し、下壁誘導でのJ波は不整脈基質を反映している可能性が示唆された。

A. 研究目的

最近、特発性心室細動 (IVF) において下壁側誘導でのJの合併が報告され、J波と突然死との関連が注目されている。そこで、Brugada症候群におけるJ波の特徴を明らかにするために、その出現頻度や部位などについて検討した。

B. 研究方法

対象は、Type 1 Brugada症候群と診断された127名である。既往の症状や不整脈から対象を以下の4群に分類

I 群：非致死的不整脈の既往を有する (n=19)、II 群：失神の既往を有する (n=28)、III 群：無症候性・Brugada型心電図 (n=73)、IV群：致死的不整脈を有する (n=7) J波は下壁あるいは側壁誘導にて2つ上の誘導でQRS終末部の0.1mV以上のノッチあるいはスラー波形と定義した。

(倫理面への配慮)

すべての患者さんに検査前に、研究方法と目的、検査における危険性、それに対する対応策などを説明したインフォームドコンセントをとった。

C. 研究結果

1) J波は下壁側壁誘導で25例 (19.7%)、下壁誘導のみで18例 (14.2%)、側壁誘導のみで11例 (8.7%) に出現した。下壁側壁誘導における各群のJ波の出現頻度は I 群 4例 (21.1%)、II群 7例 (25.0%)、III群 9例 (12.3%)、IV群5例 (71.4%) には統計的な有意差(p<0.02)があった。

何らかの不整脈あるいは失神などの既往を有する I・II・IV群におけるJ波の出現頻度は、下壁側壁では16例 (29.6%) と無症候性である III群 9例 (12.3%) と比較して有意 (p<0.02) に高かった。同様に下壁誘導ではI・II・IV群13例 (24.1%) と無症候性 III群 5例 (6.8%) と比較して有意 (p<0.02) に高かった。しかし、側壁誘導では、I・II・IV群では 6例 (11.1%)、無症候性III群 5例 (6.8%) とJ波の出現には有意差を認めなかった。

D. 考察

IVF例での下壁側壁誘導におけるJ波の合併が31%とHaissaguererreらによって報告され、従来良性和と考えられていたJ波のなかに、病的な意義を有するものがあることが明らかになった。Brugada症候群においてもしばしばJ波が下壁側壁に合併することがあるが両者の違いは不明である。今回の検討では特に下壁におけるJ波の出現頻度が致死性不整脈を合併した症例に多いことが判明した。

E. 結論

下壁誘導でのJ波は不整脈基質を反映している可能性が側壁誘導でのJ波出現より高いことが示唆された。

G. 研究発表

上山剛、土居正浩、大宮俊秀、吉田雅昭、平塚淳史、福田昌和、加藤孝佳、松崎益徳、清水昭彦：Brugada 症候群における下壁側壁誘導でのJ波出現頻度と臨床的特徴. 心電図32 (S1) : 82-86、2012

Brugada 症候群患者における予後予測因子としての早期再分極 - 心室細動既往例での検討 -

分担研究者 清水 渉 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長

研究要旨 Brugada 症候群 (BS)は、右側胸部 (V1-V3)誘導の ST 上昇と心室細動 (VF)を主徴とする疾患である。一方、明らかな器質的心疾患を認めない特発性 VF において、下壁 (II, III, aVF)および側壁 (I, aVL, V4-6)誘導心電図に早期再分極 (ER) を認める例が多いことが報告され、早期再分極症候群 (Early repolarization syndrome: ERS)として注目されている。BS 患者でも ER を高頻度に認めることが報告されているが、その臨床的意義は不明である。本研究では、VF 既往のある BS 患者 49 名 (男 46 名、平均 46 歳)における ER の予後予測因子としての意義について検討した。ER は下壁および側壁誘導で J 点 0.1mv 以上の上昇があるものと定義し、1 人の患者につき 10 回以上の 12 誘導心電図を解析した。93.8±45.6 カ月の経過観察期間中、VF の再発を 35 例 (71%)に認め、electrical storm (24 時間以内に 3 回の VF)を 18 例 (37%)で認めた。VF の再発は、すべての心電図で常に ER が記録される persistent (P)群で 100% (15/15 例)、間欠的に ER が記録される intermittent (I) 群で 75% (12/16 例)、1 回も ER が記録されない Non ER (N) 群で 44% (8/18 例)の頻度であり、N 群に比べ P 群で有意に多かった(p=0.0001)。1 年あたりの VF 再発回数は、P 群で 1.20±1.04 回、I 群で 0.91±0.98 回で、これらの 2 群は N 群 (0.31±0.65 回) よりも有意に多かった(p=0.0027, 0.0041)。単変量解析では、下壁および側壁の ER は VF の予測因子であり、Kaplan-Meier 法による生存分析では P 群および I 群の予後が、N 群に比べ不良であった。(Log rank p<0.05)。

A. 研究目的

Brugada 症候群 (BS)は、右側胸部 (V1-V3)誘導の J 点および ST 上昇を特徴とし、心室細動 (VF)や突然死を引き起こす疾患である。また、近年 BS を除外した特発性 VF 患者において、下壁 (II, III, aVF)および側壁 (I, aVL, V4-6)誘導で早期再分極 (Early repolarization: ER)または J 波を認める頻度が一般健常人に比べて多いことが報告され、早期再分極症候群 (Early repolarization syndrome: ERS)という新しい概念が生まれてきた。我々は BS と ERS に臨床的共通点が多いことをこれまで報告してきたが、一方で BS 患者において ER の頻度が比較的高いことも報告されている。そこで今回、VF 既往のある BS 患者における ER の予後予測因子としての意義について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

国立循環器病研究センターまたは岡山大学病院で経過観察されている VF または心停止の既往を有する type 1 心電図を認める BS 患者 49 名を対象とした。内訳は常に type 1 心電図を認める患者が 37 例、ナトリウムチャンネル遮断薬後に type 1 心電図を認める患者が 12 例である。薬物負荷試験は、ピルジカイナイド(1 mg/kg 最大 50 mg, 5 mg/分)もしくはフレカイナイド(2 mg/kg, 最大 100 mg, 10 mg/分)の静脈内投与を行った。右側胸部誘導 (V1-V3)の 2 誘導以上で type 1 Brugada 型心電図が出現した場合、陽性と判定した。全例、VF または心停止既往例であり、二次予防として、植え込み式除細動器 (ICD)が植え込まれた。

2. 方法

(1) 12誘導心電図

全例で日をかえて記録した最低10回の12誘導心電図を計測した。ERは下壁(II, III, aVF)および側壁(I, aVL, V4-6)誘導の2誘導以上でQRS-ST接合部(J点)の基線からの0.1mV以上の上昇と定義した。記録されているすべての心電図で常にERが記録される症例をpersistent(P)群、間欠的にERが記録される症例をintermittent(I)群、1回もERが記録されない症例をNon ER(N)群と定義した。

(2) 電気生理学的検査

電気生理学的検査(EPS)は43例で施行し、抗不整脈薬非投与下で右室心尖部および右室流出路から3連発までの心室期外刺激を加えた。VFまたは15拍以上の心室頻拍が持続され、失神、血行動態の破綻、除細動を必要とした場合、陽性と診断した。

(3) 経過観察

患者は4-6ヶ月毎、または動悸などの症状やICDショックを自覚した場合に外来にて経過観察し、ICDの心内心電図の詳細な解析を行った。ICDでVFが確認されるか、もしくは適切なショックが行われた場合に、致死性不整脈イベントありと診断した。

(4) 統計学的解析

連続変数は平均±標準偏差で表した。群間の比較はStudentのt検定で行い、カテゴリ変数はFisherの正確検定 $p<0.05$ を有意とみなした。3群間の比較の際にはBonferroniの補正を行った。生存曲線はKaplan-Meier法、Log-rank検定を用いて検討した。

C. 研究結果

1. 早期再分極の頻度

ERは49例中31例(63%)で、最低1回の心電図で記録された。各群の内訳は、P群が15例、I群が16例、N群が18例であった。また、ERを認めた31例中、下壁のみが11例、側壁のみが11例、双方に認められたのが9例であった。

2. 臨床的、心電図学的、電気生理学的、および遺伝学的特徴

平均年齢は46歳で(中央値48歳、22から73歳)、50歳以下でのVFおよび突然死の家族歴は16%、SCN5Aの遺伝子変異は19%に認められた。EPSで81%の患者においてVFが誘発された。P群、I群、N群の3群間で、年齢、性別、家族歴、下側壁のERの頻度、EPSでのVFの誘発率に有意差は認めなかった。

3. 経過観察と予後

平均経過観察期間は 93.8 ± 45.6 カ月であり、3群間で有意差は認めなかった。VFの再発は35例(71%)に認め、electrical storm(24時間以内に3回のVF)を18例(37%)で認めた。VFの再発は、P群100%(15/15例)、I群75%(12/16例)、N群44%(8/18例)で、N群に比べP群で有意に多かった($p=0.0001$)。1年あたりのVF再発回数は、P群で 1.20 ± 1.04 回、I群で 0.91 ± 0.98 回で、これらの2群はN群(0.31 ± 0.65 回)よりも有意に多かった($p=0.0027, 0.0041$)。Electrical stormの発生率に有意差は認められなかった。

単変量解析では、下壁および側壁のERはVFの予測因子であった。

Kaplan-Meier法による生存分析ではP群およびI群の予後が、N群に比べ不良であった。(Log rank $p<0.05$)。

D. 考察

BSは致死性の心室性不整脈を惹き起こし、中高年者の突然死の原因の一つとなっている。特にVF既往を有する患者では再発率が高く、VF既往はBS患者における最も強力な予後予測因子である。このため、本研究では、VFの既往にもつ最重症例のBS患者を対象とし、下壁および側壁誘導におけるERの予後予測因子としての意義を検討した。

Antzelevitchらは、BSにおける右側胸部誘導のJ点およびST上昇と下壁および側壁におけるERは機序が同じであるとし、J波症候群の概念を提唱している。一方で我々は、Naチャンネル遮断薬に対する右側胸部誘導のJ点およびST上昇と下壁および側壁におけるERの反応が異なることを報告し、ERの詳細な機序については尚不明な点もある。

今回の検討では、VF既往を有するBS患者において63%と高頻度にERが記録された。これは、これ

までの報告よりも高いものであるが、その一因として、今回の検討では1例の患者につき10回以上の心電図を解析していたことがあげられる。

また、今回の検討では、VF既往のあるBSにおいて平均約8年の経過観察で71%の患者においてVFの再発を認めた。ERの存在はBSの予後に影響しないという報告もあるが、今回の検討では、VF既往を有するBS患者では下壁および側壁誘導のERは予後増悪因子であることが明らかとなった。ERを伴ったBS患者は広範囲な心室の電氣的なばらつきを有しており、それが致死性不整脈へとつながっている可能性がある。もし、下壁および側壁誘導のERが再分極異常を反映していると考えれば、P群がI群よりもVF再発率が高かったことも説明可能である。また、約1/3の症例はI群、すなわち間歇的にしかERが記録されないことから、これらの症例では1回の心電図記録ではERを見逃す可能性もあり、ERを検出するためには頻回の心電図が必要があると考えられた。

E. 結論

心室細動の既往を有するBrugada症候群において、下壁および側壁誘導心電図で記録される早期再分極は予後予測因子となりうることが判明した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Shimizu W**, Ackerman MJ: Chapter 50, Provocative (drug) testing in inherited arrhythmias. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds): Electrical Diseases of the Heart (Second edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part IV. Clinical rhythmology: Diagnostic methods and tools, p. -, Springer, Oxford, UK, 2013 (in press)
2. **Shimizu W**: Chapter 40, Acquired form of Brugada syndrome. in Gussak I, Antzelevitch C, Wilde A, Powell B, Ackerman MJ, Shen WK (eds): Electrical Diseases of the Heart (Second

edition): Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention, Part III. Secondary Hereditary and Acquired Cardiac Channelopathies, and Sudden Cardiac Death, p. -, Springer, UK, Oxford, 2013 (in press)

3. **清水 渉**: 23. 突然死の家族歴. (分担), 『あなたも名医! ああ~どうする?! この不整脈 - ずぱっと解決しちゃいます』 (山下武志編集): p. 113-117, 日本医事新報社, 2012
4. **清水 渉**: 13章 循環器疾患 12. 不整脈 5) 心臓突然死 (先天性QT延長症候群、Brugada症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍を含む). (分担), 内科学 (門脇 孝, 永井良三編集): p. 663-665, 西村書店, 2012
5. **清水 渉**: 巻頭トピックス7. 早期再分極とJ波症候群. (分担), 『循環器疾患 最新の治療 2012-2013』 (堀 正二, 永井良三編集): p.32-37, 医学書院, 2012
6. **清水 渉**: 第5章 不整脈. QT延長症候群・QT短縮症候群.(分担) 『今日の循環器疾患治療指針』〔第3版〕 (井上 博, 許 俊鋭, 檜垣實男, 代田浩之, 筒井裕之編集): p.228-232, 2012
7. **清水 渉**: 第1章 心筋の電気生理. 14) 心室の活動電位の不均一性. (分担), 『不整脈学』 (井上 博, 村川祐二編集): p. 52-54, 南江堂, 2012
8. **清水 渉**: 第13章 特発性心室頻拍と遺伝性の致死性心室頻拍. 5) 臨床像から見た先天性QT延長症候群. (分担), 『不整脈学』 (井上 博, 村川祐二編集): p. 496-499, 南江堂, 2012
9. **清水 渉**: VI-3. QT延長症候群・QT短縮症候群. (分担) 『不整脈学概論 専門医になるためのエッセシャルブック』 (池田隆徳, 山下武志編集): p.376-383, 2012
10. **清水 渉**: 不整脈. (分担), 『南山堂医学大辞典 2011』: p. -, 南山堂, 2012 (印刷中)
11. **清水 渉**: 刺激伝導障害(ブロック). (分担), 『南山堂医学大辞典 2011』: p. -, 南山堂, 2012 (印刷中)
12. **清水 渉**: 5. 循環器系の疾患. 5.4 循環器疾患と遺伝子異常. 3) 遺伝性不整脈. (分担), 朝倉『内科学』 (矢崎義雄, 永井良三他編集): p. -, 朝倉書店, 2012 (印刷中)
13. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H,

- Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, **Shimizu W**: Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 9: 77-83, 2012
14. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, **Shimizu W**: Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm* 9: 242-248, 2012
 15. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, **Shimizu W**, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A nationwide survey in Japan. *Circ J* 76: 469-476, 2012
 16. Nishimoto O, Matsuda M, Nakamoto K, Nishiyama H, Kuraoka K, Taniyama K, Tamura R, **Shimizu W**, Kawamoto T: Peripartum cardiomyopathy presenting with syncope due to Torsades de pointes: a case of long QT syndrome with a novel KCNH2 mutation. *Intern Med* 51: 461-464, 2012
 17. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Chkourko H, Fukuhara S, Watanabe H, **Shimizu W**, Bezzina CR, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Hagiwara N, Wilde AA, Probst V, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ, Delmar M: A Connexin 40 mutation associated with a malignant variant of progressive familial heart block type-1. *Circ Arrhythmia and Electrophysiol* 5: 163-172, 2012
 18. Costa J, Lopes CM, Barsheshet A, Moss AJ, Migdalovich D, Ouellet G, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Zareba W, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, **Shimizu W**, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Goldenberg I: Combined assessment of gender and mutation-specific information for risk stratification in type 1 long QT syndrome. *Heart Rhythm* 9: 892-898, 2012
 19. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AAM, **Shimizu W**, Brugada P, Pérez-Riera AR: Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 17:299-314, 2012
 20. Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, Moss AJ, Christian Jons C, **Shimizu W**, Wilde AA, McNitt S, Peterson DR, Zareba W, Robinson JL, Ackerman MJ, Cypress M, Gray DA, Hofman N, Kanters JK, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, Towbin JA, Vincent GM, Lopes CM: Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events. Implications for mutation-specific response to beta-blocker therapy in type-1 long QT syndrome. *Circulation* 125: 1988-1996, 2012
 21. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, **Shimizu W**, Makita N: Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *International J Cardiol* 159: 238-240, 2012
 22. Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kamakura S, Sakaguchi T, Mizusawa Y, Itoh H, Horie M, **Shimizu W**: Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. *Circ J* 76: 2112-2118, 2012
 23. Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y,

- Yamakawa H, Matsushashi T, Ohno Y, Tohyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, Makita N, Aiba T, **Shimizu W**, Horie M, Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K: Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovasc Res* 95: 419-29, 2012
24. **Shimizu W**: Clinical features of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* : - , 2013 (in press)
25. Nakashima K, Kusakawa I, Yamamoto T, Hirabayashi S, Hosoya R, **Shimizu W**, Sumitomo N. A left ventricular noncompaction in a patient with long QT syndrome caused by a KCNQ1 mutation: a case report. *Heart Vessels* 28: 126-129, 2013
26. Makimoto H, Satomi K, Wada M, **Shimizu W**: Double tachycardia after slow pathway ablation for atrioventricular nodal tachycardia: what is the mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 24: 233-236, 2013
27. Iguchi K, Noda T, Kamakura S, **Shimizu W**: Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* : - , 2013 (in press)
28. Watanabe H, Ohkubo K, Watanabe I, Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Yagihara N, **Shimizu W**, Horie M, Minamino T, Makita N: SCN5A mutation associated with ventricular fibrillation, early repolarization, and concealed myocardial abnormalities. *Int J Cardiol* : - , 2013 (in press)
29. Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, **Shimizu W**: Safety and efficacy of implantable cardioverterdefibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* : - , 2013 (in press)
30. Mathias A, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Platonov PG, Qi M, **Shimizu W**, Towbin JA, Michael Vincent G, Wilde AA, Zhang L, Goldenberg I: Prognostic implications of mutation specific QTc standard deviation in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* : - , 2013 (in press)
31. Villafañe J, Atallah J, Gollob MH, Maury P, Wolpert C, Gebauer R, Watanabe H, Horie M, Anttonen O, Kannankeril P, Faulkner B, Bleiz J, Makiyama T, **Shimizu W**, Hamilton R, Young ML: Long-term follow-up of a pediatric cohort with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 61: 1183-1191, 2013
32. Takigawa M, Kiso K, Noda T, Kurita T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Nanasato M, Hirayama H, Kamakura S, **Shimizu W**, Ishida Y. Usefulness of scintigraphy to predict electrical storms in severe idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med* : - , 2013 (in press)
2. 学会発表
1. **Shimizu W**: Relation to Brugada Syndrome. Joint symposium 2, J wave syndrome:From cell to bedside. Heart Rhythm Society 2012. Boston, USA. 2012.5. 10.
2. **Shimizu W**: ECG Diagnosis and Risk Stratification of Brugada Syndrome. THU-201DE-3-2: Inherited Arrhythmias. 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2012, Taipei, 2012. 10. 4.
3. **Shimizu W**: Risk Stratification and ICD Implant in Patients with Long QT Syndrome. Session II: Dilemmas in prevention of Sudden Death. XV International Symposium on Progress in Clinical Pacing. EURO-JAPAN ARRHYTHMIA FORUM (EJAF), Rome, 2012. 12. 6.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

研究協力者

野田 崇、河田 宏、小林 貴、船迫 宴福、
川上 大志、中村 知久

(国立循環器病研究センター 心臓血管内科)