

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）
分担研究報告書

遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・
ガイドライン作成に関する研究

胎児・新生児期から乳児期に診断される先天性QT延長症候群の臨床像と遺伝子変異
乳児突然死症候群例から検出されるQT延長関連遺伝子との比較

研究分担者 堀米 仁志 筑波大学医学医療系小児科 教授
筑波大学附属病院茨城県小児地域医療教育ステーション 部長

研究要旨

【背景と目的】近年、乳児突然死症候群(sudden infant death syndrome, SIDS)の病因・病態の一つとして先天性QT延長症候群(congenital long QT syndrome, LQTS)の関与が注目されている。SIDSで死亡した乳児の遺伝子検査(molecular autopsy)でLQTS関連遺伝子変異が検出されることはそれを裏付けている。特にその過半数が安静時心イベントの多いLQTS3型(LQT3)のSCN5A遺伝子の変異であることは、SIDSが睡眠中に起きることと合致して興味深い。一方、胎児・新生児期～乳児期に発症するLQTS(早期発症LQTS)で多い遺伝子型はLQT2とLQT3であることが知られている。そこで、我々が行った早期発症LQTSの全国調査と文献上報告されている同症例を集計し、その臨床的特徴を明らかにするとともに、それらの遺伝子変異を、SIDS症例から検出されたLQTS関連遺伝子変異と比較検討した。【対象と方法】胎児・新生児期、乳児期早期に診断されたLQTS 120例(全国調査例82例、文献報告例38例)から抽出されたLQT2 35例、LQT3 39例を対象として臨床像、心電図所見を検討した。また、それらから検出されたKCNH2, SCN5A遺伝子の変異を、SIDS症例にみられた同変異と比較検討した。【結果】早期発症LQTSの臨床的特徴：発症時期は胎児期から新生児期早期にピークがあった。QTc時間は著明に延長し、平均でLQT2が585ms、LQT3では616ms、最大値は800msを超えていた。LQT2、LQT3ともに約70%の症例が(機能的)房室ブロックと心室頻拍を伴っていた。

家族歴陽性例は全体の半数以下で、診断の契機にならないことが多かった。遺伝子変異について：早期発症LQT2のKCNH2遺伝子変異はほとんどすべてがpore regionに集積し、SIDSにみられる同変異はその他の部位にあったため、両者の間にオーバーラップはなかった。LQT3のSCN5A遺伝子変異については両者の間にオーバーラップがみられたが、その数は少なかった。KCNH2-T613MやSCN5A-R1623Qは多くの早期発症LQTSにみられ、hot spotと考えられたが、SIDS症例にはほとんどみられなかった。【結論】早期発症LQTSにみられる遺伝子変異とSIDS症例から検出されるLQTS関連遺伝子変異のオーバーラップは少なく、SIDSの発症には環境因子をはじめとする他因子の関与が示唆された。

A. 研究目的

本邦における乳児死亡率(出生1,000に対する年間の乳児死亡数)は戦後、医学の進歩と衛

生環境の改善によって2.1まで低下した。この値は世界最低レベルである。乳児死因別にみると、1位が先天奇形・変形及び染色体異常、2

位が周産期に特異的な呼吸障害等、3位が乳児突然死症候群 (sudden infant death syndrome, SIDS)、4位が不慮の事故である。本邦では1997年から、うつ伏せ寝や喫煙をやめ、できるだけ母乳で育てることを主体としたSIDS予防キャンペーンが始まり、明らかな効果が認められたものの、SIDSは依然として乳児死因の第3位にランクされている。

厚生省によればSIDSは、「それまでの健康状態および既往歴からその死が予想できず、しかも死亡状況および剖検によってもその原因が不詳である乳幼児に突然の死をもたらした症候群」と定義されている。現在、SIDSの原因として様々な病因・病態が提唱されているが、近年注目されている一つが先天性QT延長症候群 (LQTS) に代表される遺伝性不整脈の関与である。LQTSは通常の剖検では診断できないが、SIDS死亡後の遺伝子検査 (molecular autopsy) によれば、10~15%からLQTS関連遺伝子が検出されている。特にLQTS 3型 (LQT3) の原因遺伝子である *SCN5A* 変異が報告例の過半数を占める。また、前方視的研究により、新生児期の心電図でQTc時間 0.44秒の方が<0.44秒の児よりもその後のSIDS発生率が著明に高いことも示されている。

一方、我々は胎児・新生児期~乳児期に発症する重症なLQTS (早期発症LQTS) の遺伝子型で多いのは、LQT2 (*KCNH2* 変異) とLQT3 (*SCN5A* 変異) であることを報告してきた。これらのなかには初発症状が心停止や突然死である症例も認められる。

本研究では胎児・新生児期~乳児期LQTS (早期発症LQTS) の臨床的特徴を明らかにし、それらの遺伝子変異がSIDS例から検出される遺伝子変異とどの程度オーバーラップするか検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象: 胎児・新生児期、乳児期早期に診断された先天性QT延長症候群 (LQTS) は120例で、その内訳は日本小児循環器学会評議員が所属する本邦の施設を対象にした全国調査で登録されたものが82例、文献から集計したものの38例であった。そのなかから、遺伝子検査未施行例、施行されたが変異が同定されなかったものを除外し、残りの症例から遺伝子検査でLQT2 (*KCNH2* 変異同定例) またはLQT3 (*SCN5A* 変異同定例) を抽出した。

乳児突然死症候群 (SIDS) については、本邦では死亡後の遺伝子検査 (molecular autopsy) を系統的に行ったという報告が少ないため、文献上、LQTS関連遺伝子変異が検出されたと報告されているSIDS症例を対象とした。

方法

- 1) 胎児・新生児期、乳児期早期に診断された早期発症LQTSのうち症例数が多いとされるLQT2とLQT3について、臨床像と安静時心電図のQTc、(機能的) 房室ブロックおよびTorsade de pointesの有無について検討した。
- 2) 早期発症LQT2、LQT3症例にみられた遺伝子変異と、SIDS症例のmolecular autopsyで検出された同変異を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省)を遵守し、筑波大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得た上で行った。

LQTS症例の全国調査は、筑波大学医学医療系に事務局をおき、原則として日本小児循環器学会評議員が所属する全国の病院へアンケートを郵送する方式によって行った。調査は一次と二次に分けて行い、一次調査では、それぞれの施設において胎児・新生児期、乳児期に診断された先天性QT延長症候群 (LQTS) があるかどうかについてと、症例がある場合は二次調査に

協力してもらえるかどうかを尋ねる簡単な内容とした。二次調査は、該当症例があると回答し、かつ二次調査への協力を表明した施設の担当医師宛に、個々の症例内容の調査用紙を郵送して行った。

<臨床研究の対象となる個人の人権擁護>

二次調査用紙には患者の氏名は記入せず、調査協力施設名と当該施設内における番号、イニシャル、生年月、性別のみを記載し、個人を特定できる情報は含まないものとした。それぞれの施設基準に応じて必要な場合には、LQTS患者個人（または患者本人が未成年の場合はその親権者）に対して研究の目的と方法を文書で説明し、文書で同意を得たうえでを行い、記入済み調査用紙はすべて郵送扱いとし、すべて筑波大学医学医療系の研究分担者が保管した。また、すべての調査結果は本研究目的および学会・学術雑誌等の学術的な公表以外の目的には一切使用しないものとした。その際も、個人の特定につながる情報は一切発表しないものとする。

<臨床研究によって生ずる個人への不利益及び危険性に対する配慮>

本調査への協力は対象となる病院施設、患者個人の任意であり、本調査への協力を拒否しても何ら不利益を受けないことを保証した。また、調査研究の途中、いつでも本研究への協力を撤回できることを保証した。これらの保証事項は同意書にも記載した。

C. 研究結果

1) 本邦における全国調査および文献から集計された早期発症 LQTS は LQT2 35 例、LQT3 39 例であった。それらの診断時期は胎児期から新生児期（特に日齢 0~2）が多かった。診断の契機は房室ブロック、間欠的頻拍（心室頻拍、torsade de pointes）を含めた複雑な胎児不整脈、徐脈が多く、他に失神、けいれん、チアノーゼ発作などであったが、胎児水腫（心不全）

や、初発症状が救命された心停止、突然死の症例もあった。

遺伝子型	n	【診断時期】 胎児期 新生児期 それ以降	LQTS、突然死 の家族歴あり (%)
LQT2	35	10 例 24 例 1 例	50%
LQT3	39	17 例 17 例 5 例	30%

ECG 所見

遺伝子型	n	QTc (ms)	房室 ブロック	TdP
LQT2	35	585±81 (480-840)	26/35 例 (74%)	24/35 例 (68.5%)
LQT3	39	616±100 (446-860)	28/39 (72%)	26/39 (67%)

2) 早期発症 LQT2、LQT3 症例にみられた *SCN5A* 遺伝子、*KCNH2* 遺伝子の変異と、SIDS 症例の molecular autopsy で検出された同遺伝子変異の報告例を図 1、2 に示した。

LQT2 の *KCNH2* 変異：早期発症 LQT2 にみられた変異はほとんどが pore region に集中していたのに対して、SIDS 症例で検出されているのは N 末端、C 末端にあり、両者の間にオーバーラップはなかった。早期発症 LQT2 で多く見られた変異は、T613M (9 例)、G628S (4 例) であった。

LQT3 の *SCN5A* 変異：早期発症 LQT3、SIDS とともに、変異はチャネル蛋白全体に分布していた。両者でオーバーラップが見られた変異は T1304M, R1623Q, V1951L, P2006A の 4 つであった。早期発症 LQT3 で多く見られた変

ンチャネルの発現や機能に影響し、不整脈出現、SIDSへと至るという考え方で、LQTSと早期発症LQTSの変異遺伝子が必ずしも一致しないという今回の結果に関係している可能性がある。

E . 結論

早期発症LQT2のKCNH2遺伝子変異はほとんどすべてがpore regionに集積し、SIDSにみられる同変異はその他の部位にあるため、両者の間にオーバーラップはなかった。LQT3のSCN5A遺伝子変異については両者の間にオーバーラップがみられたが、その数は少なかった。これらの結果は早期発症LQTSにみられる遺伝子変異単独ではSIDS発症を説明できず、環境など他因子の関与を示唆している。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yuasa S, Kuroda Y, Suzuki T, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, **Horigome H**, Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. *Biochemistry and Biophysics Reports*. In Press.
- 2) Masuda K, Ishizu T, Niwa K, Takechi F, Tateno S, **Horigome H**, Aonuma K. Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias. *International Journal of Cardiology*. 2017; 234 69-75. Epub 2017 Feb 5.
- 3) Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, Yoshiura KI, **Horigome H**, Horie M, Makita N. Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm*. Epub 2017 Jan 17.
- 4) Sumitomo N, **Horigome H**, Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, Yoshimoto J, Ohashi N, Suzuki T, Sagawa K, Ushinohama H, Takahashi K, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, Takamuro M, Tokunaga C, Nagano T; Heartful Investigators. Study design for control of HEART rate in inFANT and child tachyarrhythmia with heart failure Using Landiolol (HEARTFUL): A prospective, multicenter, uncontrolled clinical trial. *Journal of Cardiology*. Epub 2017 Jan 7.
- 5) Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, **Horigome H**, Takahashi H, Sumitomo N, Shiraishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. *European Journal of Pediatrics*. 2016; 175(12) 1921-1926. Epub 2016 Sep 23.
- 6) 高橋実穂、**堀米仁志**、加藤愛章、野崎良寛、林立申、中村昭宏、齋藤誠、濱田洋実、瓜田泰久、須磨崎亮．胎児心エコー所見をもとに早期娩出し救命できたハイリスク仙尾部奇形腫の胎児例．日本小児循環器学会雑誌2016; 32(4) 328-334
- 7) **Horigome H**. Dilated Cardiomyopathy in

Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block. Circulation Journal. 2016; 80(5):1110-1112. Epub 2016 Apr 6.

- 8) 鈴木孝典、林 泰佑、小野 博、前野泰樹、堀米仁志、村島温子．母体抗SS-A抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子．日本小児循環器学会雑誌2016; 32(1) 19-25

2. 著書・総説

- 1) 住友直方、石川広己、泉田直己、市田落子、岩本眞理、笠巻祐二、久賀圭祐、土井庄三郎、中西敏雄、馬場礼三、檜垣高史、堀米仁志、三谷義英、武者春樹、吉永正夫、阿部勝己、鮎沢 衛、牛ノ濱大也、太田邦雄、加藤愛章、加藤太一、澤田博文、銚碓竜範、葭葉茂樹、新 博次、小川俊一、奥村 謙、筒井裕之、長嶋正實、丹羽公一郎、平山篤志、堀江 稔、日本循環器学会、日本小児循環器学会、一般社団法人日本循環器学会ガイドライン委員会．学校心臓検診のガイドライン．循環器病ガイドラインシリーズ2016年度版 2016; i-148
- 2) 加藤愛章、堀米仁志．これだけは知っておきたい！ 胎児心磁図．心電図 2016; 36(3) 212-215
- 3) 堀米仁志．【小児循環器治療の最前線-クスリとデバイス】薬剤の使いかたを知る 遮断薬の使いかた．小児科診療 2016; 79(7) 905-913
- 4) 高橋実穂、堀米仁志．【一歩進んだ胎児超音波検査-具体的な描出法/測定方法を教えます-】超音波ドブラ法 高心拍出性心不全をきたす胎児疾患の超音波による動静脈血流の評価．周産期医学 2016; 46(5) 637-645

3. 学会発表

- 1) 堀米仁志．日本循環器学会 委員会セッション(ガイドライン委員会)ガイドライン解説3:2014 2015年度活動ガイドライン作成班解説講演 学校心臓検診のガイドライン(日本循環器学会/日本小児循環器学会合同ガイドライン)「右左短絡性心疾患の管理」．第81回日本循環器学会学術集会、金沢、2017年3月18日
- 2) 堀米仁志．シンポジウム9(A)心臓突然死の遺伝的背景「Genetic Background of Congenital Long QT Syndrome Diagnosed in Infancy and Comparison of Their Gene Mutations with Those in SIDS」．第81回日本循環器学会学術集会、金沢、2017年3月18日
- 3) 村上 卓、堀米仁志、塩野淳子、林立申、竹内秀輔、藤木 豊．心室中隔欠損を介した特殊なcircular shuntが示唆されたEbstein 奇形の胎児診断例．第23回日本胎児心臓病学会学術集会、東京、2017年3月3日
- 4) 大内香里、加藤愛章、野崎良寛、石川伸行、林立申、高橋実穂、堀米仁志．Treprostinil 持続皮下注療法を導入した特発性肺動脈性肺高血圧の男児例．第23回日本小児肺循環研究会、東京、2017年2月4日
- 5) 山田 優、石津智子、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、野間美緒、松原宗明、平松裕司、青沼和隆．Fontan術後の無脾症、右室型単心室不全に対する心臓再同期療法導入の検討．第19回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、三重、2017.1.14
- 6) Horigome H. Utility of magnetocardiography for the diagnosis of fetal arrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography

- symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 7) **Horigome H.** Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 8) **Horigome H.** Diagnosis and treatment of fetal brady- and tachyarrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 9) Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Aizawa Y, Hattori T, Okata S, Tanaka A, **Horigome H.** Kokubun N, Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide suppresses an arrhythmogenic substrate in Andersen-Tawil syndrome-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/29
- 10) Yoshinaga M, Ogata H, Aoki M, Ito Y, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, **Horigome H.** Takahashi H, Nagashima M. Efficacy of walking as a lifestyle modification approach for childhood obesity. A randomized controlled trial. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/28
- 11) Yoshinaga M, Ushinohama H, Nagashima M, Sato S, Hata T, **Horigome H.** Tauchi N, Nishihara E, Ichida F, Ohno S, Sumitomo N, Iwamoto M. Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/27
- 12) **Horigome H.** Clinical characteristics and genetic background of congenital Long-QT syndrome diagnosed pre- and postnatally. 2nd Munich Symposium on Fetal Cardiology, Munich, 2016/7/23
- 13) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、川滝元良、**堀米仁志**、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、萩原聡子、尾本暁子、白石 公、上田恵子、桂木真司、池田智明、胎児不整脈治療班．胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験 副作用報告（第2報）．第52回日本周産期・新生児医学会学術集会、富山、2016年7月16日
- 14) 吉永正夫、**堀米仁志**、住友直方、長嶋正實、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、泉田直己、阿部勝己、緒方裕光、高橋秀人．新しい「小児心電図の基準値」を用いた小児期肥大型心筋症の心電図抽出基準に関する検討．第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月8日
- 15) 村上 卓、塩野淳子、石川伸行、阿部正一、野間美緒、坂 有希子、**堀米仁志**．動脈管、主要体肺側副動脈の両者を伴わない肺動脈閉鎖兼心室中隔欠損症、22q.11.2 欠失の2例．第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月8日
- 16) **堀米仁志**．『学校心臓検診のガイドライン』の解説：先天性心疾患の管理基準．第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
- 17) 塩野淳子、石川伸行、村上 卓、坂 有希子、野間美緒、阿部正一、**堀米仁志**．フォンタン手術適応疾患患者における心臓以外の手術．第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
- 18) 高橋実穂、加藤愛章、野崎良寛、林立申、中村昭宏、**堀米仁志**．ハイリスク新生児における臍帯静脈アプローチによるバルーン心房中隔裂開術（BAS）および static BAS．第52回日本小児循環器学会総会・

- 学術集会、東京、2016年7月7日
- 19) 石踊 巧、長谷川 誠、原 モナミ、鬼澤裕太郎、齊藤久子、今井博則、加藤愛章、**堀米仁志** . 気道感染症後に遷延する低酸素血症を契機に診断された左上大静脈遺残左房開口の1歳女児 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
- 20) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内 聡、川滝元良、**堀米仁志**、与田仁志、竹田津未生、新居正基、生水真紀夫、賀藤 均、白石 公、坂口平馬、上田恵子、桂木真司、池田智明 . 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験 - 副作用報告 (第2報) - . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月7日
- 21) 松原宗明、石井知子、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**、阿部正一、平松祐司 . 小児開心術後の難治性感染症をいかに早期鎮静化すべきか? 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 22) 住友直方、**堀米仁志**、三浦 大、小野博、鈴木嗣敏、佐川浩一、牛ノ濱大也 . 小児の頻脈性不整脈を対象としたランジオールの前向き多施設共同治験 (HEARTFUL study); 小児の臨床試験立案の経験から . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 23) 加藤愛章、稲葉 武、林 立申、野崎良寛、高橋実穂、中村昭宏、**堀米仁志** . 心磁図を用いた不整脈診断 - 胎児から成人まで - . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 24) 吉永正夫、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、**堀米仁志**、田内宣生、西原栄起、市田路子、大野聖子 . 1か月健診時の心電図記録による乳児突然死予防に関する研究 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 25) 指宿知子、松原宗明、阿部正一、加藤愛章、高橋実穂、**堀米仁志**、平松祐司 . Jatene 術後中期から遠隔期までの心エコー所見から見た大動脈弁閉鎖不全発生要因 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 26) 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、松原宗明、平松祐司、**堀米仁志** . ファロー四徴症における右室流出路前面の形態について - 右室造影側面像からの検討 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 27) 野崎良寛、加藤愛章、城戸崇裕、林 立申、中村昭宏、榎本有希、高橋実穂、松原宗明、平松祐司、**堀米仁志** . 超音波横隔膜麻痺診断における膜筋厚変化率の有用性 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 28) 林 立申、加藤愛章、原 英輝、野崎良寛、中村昭宏、高橋実穂、**堀米仁志** . 内臓錯位症候群における不整脈の検討 . 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2016年7月6日
- 29) 塩野淳子、石川伸行、村上 卓、河野達夫、**堀米仁志** . 川崎病で頸部CTを施行した症例 ~ 後咽頭浮腫の所見を中心に ~ . 第35回関東川崎病研究会、東京、2016年6月11日
- 30) 林 立申、**堀米仁志**、加藤愛章、稲葉武、野崎良寛、高橋実穂、川上 康、青沼和隆 . 心磁図の臨床応用 ~ 胎児から成人まで ~ . 第31回日本生体磁気学会大会、金沢、2016年6月10日
- 31) 芹澤陽菜、林 立申、山田晶子、嶽下洋平、佐藤琢郎、野崎良寛、加藤愛章、高橋

実穂、堀米仁志、須磨崎 亮．無症候性川崎病性冠動脈瘤内血栓に対して経静脈的血栓溶解療法が有効であった1 幼児例．第119 回日本小児科学会学術集会、札幌、2016 年 5 月 15 日

32) 鈴木孝典、林 泰佑、小野 博、前野泰樹、堀米仁志、村島温子．母体抗 SS-A 抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子 第119 回日本小児科学会学術集会、札幌、2016 年 5 月 14 日

33) 塙 淳美、石川伸行、村上 卓、塩野淳子、堀米仁志．総肺静脈還流異常症を合併した心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症の一例．第 119 回日本小児科学会学術集会、札幌、2016 年 5 月 13 日

34) 吉永正夫、青木真智子、宮崎あゆみ、堀米仁志、伊藤善也、徳田正邦、厚生労働省科学研究費研究班．小学生のための肥満予防プロジェクト．第 119 回日本小児科学会学術集会、札幌、2016 年 5 月 13 日

35) Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Takahashi-Igari M, Horigome H. Combination Therapy of Flecainide and Nadolol in Andersen Tawil Syndrome Type 1. Heart Rhythm 2016, San Francisco, 2016/5/4

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし