

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））
（総合）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

先天性QT延長症候群の遺伝子型とT波形態の関連に関する研究
～独立成分分析と主成分分析を用いた解析～

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
研究協力者 石川 康宏 石川医院 院長

研究要旨

【背景】遺伝子検査で病的変異が検出された先天性QT延長症候群(LQTS)でもQTcが軽度延長または正常範囲内に留まることがあり、さらに自律神経や環境因子による変動もあるため、LQTSの診断に迷うことがある。LQTSのもう一つのECGの特徴にT波の形態異常があり、境界域QTc例の診断や遺伝子型の鑑別診断における有用性が注目されている。【目的】高精度心電図データをもとに、独立成分分析法(ICA)と主成分分析法(PCA)を用いてLQTS患者のT波形態を解析し、LQTS診断における有用性を検討した。【対象】遺伝子検査で病的変異が検出されたLQTS患者56例を対象とした。遺伝子型はLQT1:22例、LQT2:7例、LQT3:14例、LQT7 (Andersen-Tawil症候群):13例であった。心疾患のない健常者29例を対照とした。心電信号は生体アンプ(TEAC社製)とアクティブ電極を用いて2,000Hzで10チャンネルの時系列データとして収集した。T波形態の指標として用いたのはICAによる独立成分(IC)の数とPCAによる第2主成分/第1主成分比(PCA-ratio=PCA2/PCA1)とした。【結果】T波を構成するIC数は健常群では全例4個であったのに対して、LQTSではいずれも5~7個であった。境界域QTcを示すLQTS例でもIC数は5個以上であった。PCA-ratio(%)は健常群16.8±8.5、LQT1群31.6±21.3、LQT2群41.3±15.2、LQT3群34.2±21.5、LQT7群25.1±12.6で、LQTSではLQT7を除き、健常群より有意に高値で、特にLQT2で高い傾向を示した。PCA-ratioはQTcと有意な相関がなかったが、IC数と有意に相関し、両指標が再分極過程の不均一性を表わすことを示唆していた。LQT7の大きなU波は2つのICから構成され、その1つ以上がU波のみを構成する独自のICであり、健常者にみられるU波の構成とは異なった。LQTSの症状(失神・心室頻拍)の有無による比較は有症状例の数が少なく、十分な検定ができなかった。【まとめ】T波形態の指標はLQTS診断とタイプの鑑別に有用である可能性があるが、どの指標がもっとも感度、特異度に優れ、リスク階層化に有用であるかはさらに多数例での検討を要する。

A. 研究目的

遺伝性不整脈の代表である先天性QT延長症候群(LQTS)は小児期に発症することが多く、心停止や突然死の原因となるため、早期の診断と

管理が重要である。学校心臓検診においてもその診断は重要である。LQTSは失神などの症状を契機に発見される場合と、無症状で学校心臓検診や家族スクリーニングの心電図で診断され

る場合があるが、LQTS 全体の 20~40%は QT 時間が境界値または軽度延長に留まることが知られている。QT 時間は自律神経活動や環境の影響も受けて変動するため、一回の心電図検査で診断できないこともある。一方、LQTS にはもう一つの心電学的特徴として T 波の形態異常があり、QT 延長が軽度であっても T 波形が診断に役立つことがある。また、LQTS の管理においては、ハイリスク症例を見極めて予防投薬やリスク因子の回避を行うことが重要であるが、通常的心電図所見のみから致死的不整脈の発生を予測することは容易でない。

本研究では、遺伝子検査で変異型が確定している LQTS 症例を対象として、新しい高精度デジタル心電図を記録し、再分極過程を中心に独立成分分析(independent component analysis, ICA)および主成分分析(principal component analysis, PCA)等の新しい手法を取り入れて詳細な波形解析、特に再分極過程である T 波の解析を行った。遺伝子型と T 波形を比較して、各遺伝子型に特徴的な波形を同定するとともに、ホルター心電図、運動負荷心電図による不整脈発生状況と比較して、致死的不整脈発生予測における新しい心電学的指標の有用性を検討した。

B . 研究方法

【対象】

遺伝子検査で病的変異が検出された先天性 QT 延長症候群(LQTS) 56 例 (年齢 6~46 歳)を対象とした。その内訳は、LQT1 (*KCNQ1* 遺伝子変異) 22 例、LQT2 (*KCNH2* 遺伝子変異) 7 例、LQT3 (*SCN5A* 遺伝子変異) 14 例および LQT7 (Andersen-Tawil 症候群、*KCNJ2* 遺伝子変異) 13 例であった。心肺疾患を伴わず、薬剤を内服していない健常人 29 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上、同意を得て行った。

【方法】

1) データ・サンプリング (心電図記録)

心電図記録には携帯型多用途生体アンプ (AP1532、TEAC 社製)を用いた。体表面電極には 11 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 チャンルの時系列データとして収集した。チャンネル 1 は第 1 誘導、チャンネル 2 は第 2 誘導、チャンネル 3 は第 3 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 2 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。心電図記録はできるだけ電氣的ノイズが少ない脳波室などの検査室において、部屋の蛍光灯を消し、周辺医療機器や携帯電話等の電源をオフにして、ノイズを極力減らして行った。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 ~ のステップから構成されている。~ の詳細については筆者らの論文 (Horigome H, Ishikawa Y, et al: Circ Arrhythm Electrophysiol 2011; 4: 456-464) およびその supplement に記載されている。

TU 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、ウェーブレット変換を用いてノイズ処理を行った。

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。

ICAの結果からベストモデルを選択

radical ICAは、行う度に異なる結果が出るという特徴がある。各例で繰り返し行ったICAから最適のモデルを選択した。

PCA

TU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くば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。もっとも大きなばらつきを持つ方向が第1主成分、第1主成分と直交し、次に大きなばらつきを持つ方向が第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

LQT症例をICAで得られたICの数によって分け、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。統計には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 乗検定、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。

<倫理面への配慮>

本研究は、厚生労働省・文部科学省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正)」を遵守し、臨床倫理委員会の承認を得たうえで行われた。

本研究で得られたデータは研究分担者の所属機関、筑波大学医学医療系の医学系棟743号室で管理され、本研究の目的以外には使用されないものとした。また、研究成果として学術集会や学術雑誌へ公表する場合は個人を特定できない形で行うものとした。

C. 研究結果

■QTc値

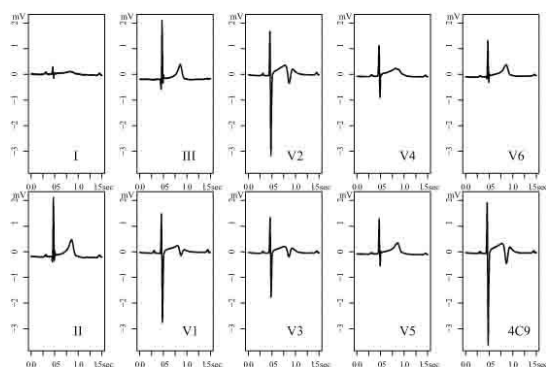
QTc(s)は健常群 0.40 ± 0.03 、LQT1 0.51 ± 0.05 、LQT2 0.53 ± 0.05 、LQT3 0.49 ± 0.03 であった。

■ICAの結果

対照群は29例全例でT波が4つの基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1は5~6個(5個が14例、6個が8例)、LQT2は6~7個(6個が4例、7個が3例)、LQT3は6~7個(6個が5例、7個が9例)、LQT7(Andersen-Tawil症候群)は13例全例で6個のICが検出された。(LQT7のU波にはT波を構成しないICが1個以上見られた。)すなわち、LQTSではタイプによらず5個以上のICが検出され、過剰な1つ以上のICがあることになり、ICAの数によって健常者と判別できた。LQT1~LQT3およびLQT7をIC数で鑑別することはできなかったが、LQT1、7に比べて、LQT2、3ではIC数が多い傾向があった。また、LQT3ではメキシレチン内服「あり」の方が「なし」よりもQTcは低値を示した(QTc 468 ± 24 vs 504 ± 27 ms)が、IC数には有意差がなかった。

しかし、LQTSの症状(失神・心室頻拍)の有無による比較は有症状例の数が少なく、検定できなかった。

LQT症例のICAの具体例を図1に示した。



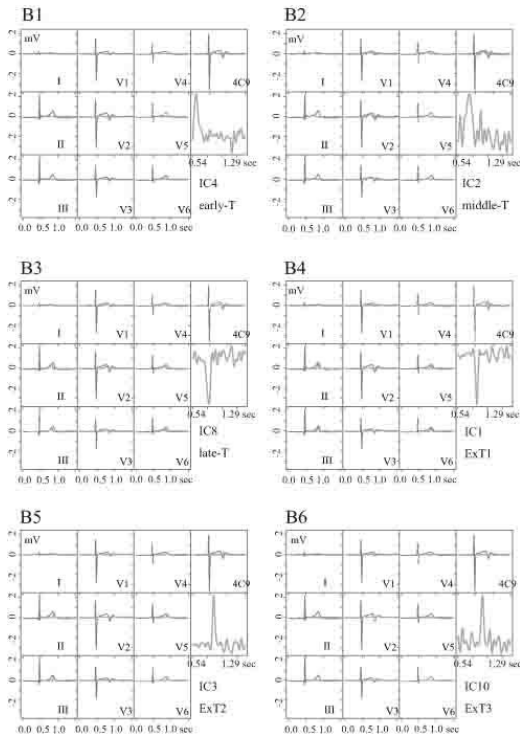


図1 LQTS症例のデジタル心電図独立成分分析
LQTS症例の標準体表面心電図（上図）のT波を独立成分へ分解した結果、通常は4個の成分が6個検出された（下図）。

PCAの結果

各群のPCA ratio（第2主成分 / 第1主成分比）を表1に、各群間のPCA ratioの比較を図2に示した。ANOVAで5群間に有意差が認められた。

表1

	平均	SD	最大値	最小値
健常者	0.168	0.085	0.383	0.035
LQT1	0.316	0.213	0.707	0.065
LQT2	0.413	0.152	0.675	0.224
LQT3	0.342	0.215	0.877	0.06
LQT7	0.251	0.126	0.512	0.097

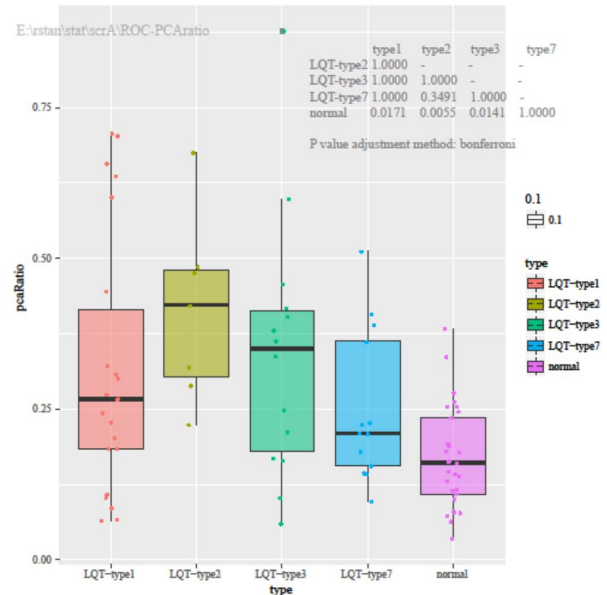


図2

Bonferroni post-hoc testでは、対照群に比して、LQT1 (p=0.017), LQT2 (p=0.0055), LQT3 (p=0.014) は高値を示したが、LQT7(Andersen-Tawil症候群)は対照群と差がなかった。LQT1～LQT7の各群間の比較では、LQT2がLQT2, 3に比べて高値の傾向を示したものの、有意差は認められなかった。

ICAとPCAの比較

IC数が多いほど、PCA ratioが高いほど心筋再分極過程の非均一性を示すため、両者の相関を検討した（図3）

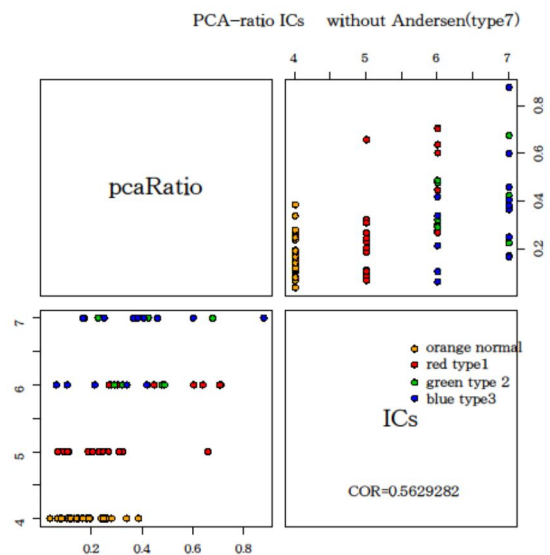


図3 健常者を含め、LQT7を除いた全症例におけるIC数とPCA ratioの比較

相関係数 0.563

LQT関連症状とICA、PCAの関連

LQT関連症状「あり」の群と「なし」の群の比較ではIC数とPCA ratioに有意差はなかったが、失神やVTを伴った症例が少なく十分検討できなかった。

LQT7(Andersen-Tawil 症候群)の ICA の結果

Andersen-Tawil 症候群の 13 例ではいずれも大きな U 波は 2 つの IC から構成され、その 1 つは T 波を構成する IC の一部であり、もう一つは U 波のみを構成する独自の IC であった。(健常例で見られる U 波は T 波を構成する IC の一部であった。)

遺伝子検査でATS1が確定した32歳男性の解析結果を図4、5に示す。

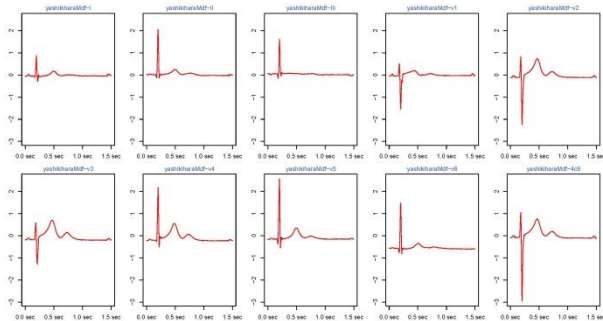


図4 32歳男性ATS1の体表面12誘導心電図
大きなU波が認められる。

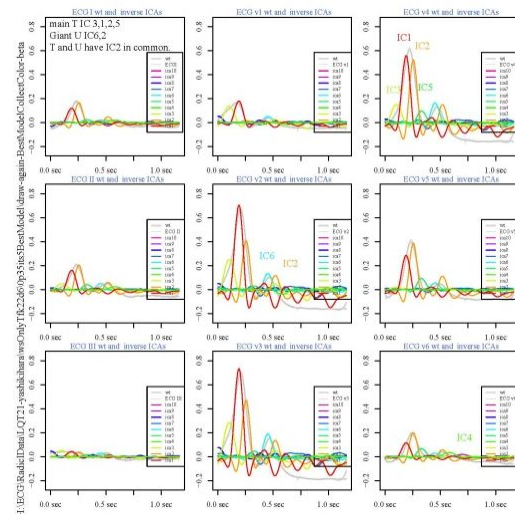


図5 図4と同一症例のICAの結果

標準体表面心電図(図4)を独立成分へ分解した結果、通常は4個の成分が6個検出された。そのうち2つのICがU波を構成している。PCA-ratio=15.8%

D. 考察

LQTSの心電図の特徴として、QT時間の延長以外にT波の形態異常が見られ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によって、それぞれ特徴的なT波形態がみられ、LQT1~3の約2/3の症例はT波形態から鑑別が可能であることはMossら、Zhangらによって報告されている。また、LQT7(Andersen-Tawil症候群)では巨大なU波の存在が診断上重要である。しかし、これらの方法は基本的に視覚的、定性的なもので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。

われわれは既に、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[Horigome & Ishikawa, Circ Arrhythm Electrophysiol 2011]。本研究では、ICAをLQT1, 2, 3, 7型に適用し、LQTS診断におけるその有用性を示すことができた。従来から報告しているように、今回も健常例29例全例でT波は4個の独立成分(IC)から成り立っていた。

それに対して、LQTSのT波はタイプによらず、いずれも過剰な成分が含まれているために5個以上のICが検出された。特に、LQT1のIC数は5個か6個であったのに対して、LQT2, 3では6個か7個のICが検出され、心筋再分極過程の不均一性がより大きいことを示唆していた。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LQT1~3型の診断における“IC数 5”の感度・特異度はいずれも100%となる。LQTSのQT時間は自立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が20~40%に達することも報告されている。実際に今回検討したLQTSのなかにはQT時間が正常~軽度延長に留まる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ブロッカー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異常成分、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。

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。各成分はガウ斯的でない相互に独立なものを想定する。自然科学、社会現象、経済学など様々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、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。その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。ICAのいくつかの方法が提唱されていて、それぞれの特徴を見極めて応用していく必要がある。

< Andersen-Tawil 症候群の TU 波形の ICA >

本症候群は下記の3主要徴候を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であるが、3つすべて揃うとは限らず、2つ以上あれば診断される。約半数で*KCNJ2*遺伝子の変異が検出される(AT-S1型)。

< 3 主要徴候 >

- 1) 身体的特徴: 耳介低位、小顔など特徴的顔貌、低身長
- 2) 周期性四肢麻痺
- 3) 心電図所見: QT(またはQU)延長、著明なU波、多形性または二方向性VT

AT-SはLQT7に分類されているが、QT時間は必ずしも延長しておらず、QU時間の延長という概念も提唱されている。今回のICAの結果ではIC数は全例で6個であった。興味深いのは巨大U波を構成するICは2個で、そのうち1個または2個はT波を構成するICからは独立して、U波のみの構成にかかわる独自のICであったことである。その理由は明らかでないが、*KCNJ2*遺伝子にコードされるIk1電流は再分極過程の終末部に関与していることが関与している可能性はある。

< ICA と PCA の結果の比較 >

多変量解析による再分極過程(T波)の定量的評価法としてPCAが以前から報告されている。代表的な指標はPCAratio(第2主成分/第1主成分比)で、値が大きいほど心筋再分極heterogeneityは大きい。この指標はLQTSの診断や心血管系死亡の予測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3主成分までで波形のほとんどが説明されるが、PCAratioは健常者と比べて高値をとることが示された。特に、LQTSの群間で有意差はなかったものの、LQT2のPCAratioは他のLQTタイプよりも高値をとる傾向があり、

LQT2 の診断に有用である可能性も示唆された。

ICA と PCA の結果を対比してみると、IC の個数が多いと PCA ratio も高値を示す傾向が見られた。IC 数と PCA ratio はともに再分極の heterogeneity を反映しているという解釈ができる。しかし、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 ICA 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。

E . 結論

T 波領域の ICA により、LQT1, 2, 3, 7 型の全例で再分極過程の過剰な独立成分が検出され、LQTS 診断における ICA の有用性が示された。PCA ratio も健常者に比べて LQTS、特に LQT2 で高値を示す傾向が見られた。IC の数や PCA ratio で VT/TdP の発生を予測できるかどうかについては、今後、症例数を増やして検討する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

- (1) Yoshinaga M, Iwamoto M, **Horigome H**, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ J.* 82 (3); 831-9, 2018
- (2) Ishizu T, Seo Y, Atsumi A, Tanaka YO, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, **Horigome H**, Aonuma K, Kawakami Y: Global and regional right ventricular function assessed by novel three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 30(12); 1203-13, 2017
- (3) Kaneshiro T, Nogami A, Kato Y, Kuroki K, Komatsu Y, Tada H, Sekiguchi Y, **Horigome H**, Aonuma K: Effects of catheter ablation targeting the trigger beats in inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *JACC: Clin Electrophysiol.* 3(9); 1062-3, 2017
- (4) **堀米仁志** : 手掌多汗症と先天性 QT 延長症候群の合併患者に対する交感神経遮断術の意義(Meaning of sympathectomy for patients with palmar hyperhidrosis and congenital long QT syndrome) . *日本小児循環器学会雑誌* . 33(4); 332-4, 2017
- (5) Lin L, Takahashi-Igari M, Kato Y, Nozaki Y, Obata M, Hamada H, **Horigome H**: Prenatal diagnosis of atrioventricular block and QT interval prolongation by fetal magnetocardiography in a fetus with trisomy 18 and SCN5A R1193Q variant. *Case Rep Pediatr.* 2017; 6570465 (3 pages), 2017
- (6) Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, 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. *Biochem Biophys Res Commun.* 493; 245-56, 2017
- (7) 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. 14(5); 717-24, 2017

- (8) **Horigome H**: Dilated cardiomyopathy in children with isolated congenital complete atrioventricular block. Circ J. 80(5); 1110-2, 2016

2. 著書・総説

- (1) **堀米仁志**、吉永正夫：乳児期発症先天性QT延長症候群(LQTS)と乳児突然死症候群にみられるLQTS関連遺伝子変異の比較．循環器専門医．26; 64-9, 2018
- (2) 加藤愛章、**堀米仁志**：新生児医療 最新トピックNEXT(no.11) 胎児心磁図．Neonatal Care．31(2); 152, 2018
- (3) 野崎良寛、**堀米仁志**：【心磁図による胎児不整脈の出生前診断】心磁図による胎児不整脈診断の実際．Fetal & Neonatal Medicine．9(2); 68-72, 2017
- (4) 林立申、**堀米仁志**：【胎児診断・治療の最前線】胎児診断 胎児心磁図 胎児不整脈の診断を中心に．周産期医学．47(4); 495-500, 2017
- (5) 住友直方、石川広己、泉田直己、市田路子、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、鉾碓竜範、葎葉茂樹、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． i-148, 2016

- (6) 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．36(3); 212-5, 2016

- (7) **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．79(7); 905-13, 2016

- (8) 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-】超音波ドプラ法 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．46(5); 637-45, 2016

- (9) **堀米仁志**：【不整脈を科学する】突然死を識る・治す イオンチャンネル病における突然死 先天性 QT 延長症候群 年齢層別にみた臨床像の特徴 リスク因子と突然死の予防．医学のあゆみ．256(6); 639-46, 2016

- (10) 住友直方、池田智明、前野泰樹、**堀米仁志**：胎児・新生児・乳児の不整脈管理．Fetal & Neonatal Medicine．7(3); 100-8, 2015

3. 学会発表

- (1) Murakoshi N, Isaka Y, Lin L, Xu D, Yamasaki H, Yamamoto M, Kuroki K, Machino T, Yui Y, Sekiguchi Y, Ishizu T, Seo Y, **Horigome H**, Aonuma K, Nogami A: Targeted genetic analysis for patients with left ventricular dysfunction complicated with arrhythmias using next-generation sequencing. 第82回日本循環器学会学術集会、大阪、2018年3月25日
- (2) **堀米仁志**：QT延長症例におけるQT時間自動計測のピットフォール．第22回日本小児心電学会学術集会、徳島、2017年11月25日
- (3) Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, **Horigome H**, Ushinohama H, Sumitomo N, Tsuchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashi

- ma M: Age dependent changes of T wave polarity in Japanese school children. 第 64 回日本不整脈心電学会学術大会 / The 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. 横浜、2017 年 9 月 16 日
- (4) 林立申、村上卓、塩野淳子、村越伸行、**堀米仁志** : Timothy 症候群の表現型を呈さない CACNA1C 遺伝子の新規変異(R860Q)を認めた QT 延長症候群の 1 家系 . 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017 年 7 月 9 日
- (5) **Horigome H**, Nagashima M, Yoshinaga M, Sumitomo N, Tauchi N, Izumida N, Iwamoto M, Ushinohama H, Kato Y, Abe K: Screening Japanese school children for cardiovascular disease: Establishing reference values of p/QRS waves on electrocardiograms for 48,000 children. Heart Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/11
- (6) Okuwaki K, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Ishikawa N, Takahashi-Igari M, **Horigome H**: Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. Heart Rhythm 2017, Chicago, USA, 2017/5/10
- (7) 林立申、村上卓、塩野淳子、中村伸彦、泉維昌、**堀米仁志** : SCN5A 多型を合併し、QT 延長を呈した Gitelman 症候群の 1 例 . 第 120 回日本小児科学会学術集会、東京、2017 年 4 月 15 日
- (8) **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
- (9) **Horigome H**: Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/10/10
- (10) **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
- (11) 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
- (12) 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
- (13) Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Nakamura A, Takahashi M, Sekiguchi Y, Nogami A, Aonuma K, **Horigome H**: Refractory tachyarrhythmias caused by ryanodine receptor type 2 gene mutation in two patients with left ventricular noncompaction. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015/5/13
- (14) Kato Y, Nozaki Y, Takahashi-Igari M, Lin L, Nakamura A, **Horigome H**: Progressive atrial myocardial fibrosis in a 4-year-old girl with atrial standstill associated with SCN5A gene mutation. Heart Rhythm 2015, Boston, 2015/5/16
- (15) **Horigome H**, Kato Y, Lin L, Inaba T, Takahashi M, Nozaki Y, Nakamura A, Sumazaki R: In utero diagnosis and treat

tment of long QT syndrome -Literature review with a special reference to the usefulness of MCG. Asian Symposium on Magnetocardiography 2015, Daejeon, Korea, 2015/11/3

- (16) 堀米仁志、高橋一浩、石川康宏、林 立申、加藤愛章、中村昭宏、野崎良寛、高橋実穂、住友直方、岩本眞理、吉永正夫：主成分分析と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 - LQT1とLQT3における解析 - . 第51回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京、2015年7月17日
- (17) Yoshinaga M, Horigome H, Ushinohama H, Ohno S: QT intervals during sleeping and around wake-up periods in school-aged patients with long QT syndrome and age-matched healthy controls. 第30回日本不整脈学会学術大会・第32回日本心電学会学術集会合同学術大会、京都、2015年7月29日

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