

乳児突然死症候群および早期発症先天性 QT 延長症候群（LQTS）から検出される LQTS 関連遺伝子変異に関する研究

研究分担者 堀米仁志

研究協力者 林 立申

所 属 筑波大学医学医療系小児科

研究要旨

【目的】わが国の乳児死因第 3 位を占める乳児突然死症候群 (SIDS) の一部から、先天性 QT 延長症候群 (LQTS) 関連の遺伝子変異（特に LQT3 の原因である *SCN5A* 変異）が検出されることから、両者の関連が注目されている。一方、新生児・乳児期に重症不整脈を呈する早期発症 LQTS で多いのは LQT3 と LQT2 (*KCNH2* 変異)である。そこで両者から検出される *SCN5A* と *KCNH2* の変異部位を比較検討した。**【対象と方法】**全国調査で登録された早期発症 LQT2、LQT3 症例および文献上報告されている同様の症例（早期発症 LQTS 群）を対象として、診断時の QTc、機能的房室ブロックと torsade de pointes (TdP) /心室頻拍 (VT) の頻度を検討した。また、これらの症例から検出された LQTS 関連の変異部位を、molecular autopsy によって SIDS 群から検出された変異部位と比較検討した。

【結果】早期発症 LQTS は合計 120 例 (LQT2 : 35 例、LQT3 : 39 例) であった。LQT2、LQT3 関連の遺伝子変異が検出された SIDS 報告例は 50 例であった。早期発症 LQT2、LQT3 例はともに著明な QT 延長を呈し、高率に重症不整脈を伴っていた。＜遺伝子変異部位＞*KCNH2* 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群ではほとんど pore 部位に位置したのに対して、SIDS 群では細胞内の N 末端、C 末端に分布し、両群の変異部位にオーバーラップはなかった。*SCN5A* 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群では膜貫通部位と C 末端に多い傾向があったのに対して、SIDS 群ではチャンネル蛋白全体に広く分布していた。両群間でオーバーラップが見られたのは 4 つのミスセンス変異が各 1 例のみであった。

【結論】早期発症 LQTS 群と SIDS 群の間で LQT2、LQT3 関連遺伝子の変異部位はオーバーラップが少なかった。その原因として、両群の好発年齢には差があるため、別の集団をみている可能性があること、SIDS の発症には、LQTS 関連遺伝子変異に加えて環境因子等、他の因子の役割が重要であることなどが考えられた。

A. 研究目的

近年、我が国の乳児死亡率（出生数 1,000 に対する死亡）は世界最低レベルを記録し、2015 年に 1.9 まで低下した。乳児死因順位をみると、1 位の「先天異常・染色体異常」（2015 年に全乳児死亡の 37.3%）、2 位の「(仮死・呼吸障害など) 周産期に発生した病態」（同 25.4%）は 1990 年以降不動であるが、注目すべきは 3 位に乳児突然死症候群 (sudden infant death syndrome,

SIDS)（2015 年に全乳児死亡の 5.0%）がランクされてきたことである。SIDS の好発月齢は 2～4 か月であるため、新生児期を除くと SIDS は先天異常に続いて乳児死因第 2 位となる。

SIDS は「それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および剖検によってもその原因が同定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群」と定義されているが、以前から先天

性 QT 延長症候群 (LQTS) など遺伝性不整脈の SIDS 発症への関与が注目されている。両者の関連を裏付ける事象として、①ニアミス SIDS を起こした乳児の心電図で torsade de pointes (TdP) が記録され、LQTS 関連の遺伝子変異が検出されたという報告 (Schwartz PJ: N Engl J Med, 2000)、②34,400 人余りの新生児 (日齢 3~4) の心電図を記録してフォローした結果、QTc > 0.44s の群は QTc ≤ 0.44s の群よりも SIDS の発症が 41 倍高かったという大規模研究 (Schwartz PJ: N Engl J Med 2000) ③SIDS 例の死亡後遺伝子検査 (molecular autopsy) を行うと LQTS 関連遺伝子の変異が約 10~15% で検出されること (Arnestad M: Circulation, 2007) などである。

LQTS のなかには胎児・新生児期、乳児期早期に TdP や (機能的) 房室ブロック (atrioventricular block, AVB) を伴って発症する重症な一群がある。そのなかで頻度が高いのは LQT2 と LQT3 である。(この時期の LQT1 は洞性徐脈のみを呈することが多い) (Horigome H: Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010; Cuneo BF: Circ Arrhythm Electrophysiol, 2013)

また、SIDS の molecular autopsy では様々な遺伝性不整脈関連の遺伝子変異が検出されているが (表 1)、もっとも多いのは LQT3 の SCN5A 変異である。学童や成人の LQT3 は安静時に心イベントをきたしやすく、睡眠中に起きやすい SIDS との共通点とも言える。そこで本研究では、LQT2 (KCNH2 遺伝子)、LQT3 (SCN5A 遺伝子) の変異部位を、早期発症 LQTS と SIDS の間で比較検討した。

B. 研究方法

筆者らが中心となって行った全国調査で登録された胎児・新生児期~乳児期の LQT2、LQT3 症例および文献上報告されている同様の症例 (早期発症 LQTS 群) を対象として、その遺伝子変異の部位、診断時の QTc、機能的 AVB と TdP/心室頻拍 (ventricular tachycardia, VT) の頻度を検討した。SIDS 症例から検出された LQT2、

LQT3 関連の遺伝子変異については、我が国では大規模な molecular autopsy が行われていないため、国内外を含め文献上報告されている遺伝子変異を集計した (SIDS 群)。遺伝子変異部位について、早期発症 LQTS 群と SIDS 群間で比較検討した。

(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

早期発症 LQTS 群は全国調査で登録されたものが 82 例、文献上報告されたものが 38 例で合計 120 例であった。そのうち LQT2 は 35 例 (29%)、LQT3 は 39 例 (33%) であった。また、SIDS 群で molecular autopsy によって LQT2、LQT3 関連の遺伝子変異が検出された報告例は 50 例であった。

胎児・新生児期、乳児期に診断された LQT2、LQT3 の QTc および機能的 AVB、TdP/VT の頻度を表 1 に示した。LQT2、LQT3 ともに著明な QT 延長を呈し、高率に重症不整脈を伴っていた。

表 1 胎児・新生児期、乳児期に診断された LQT2 と LQT3 の心電図所見

	n	QTc (ms)	AVB	TdP/VT
LQT2	35	585±81 (480-840)	26/35 (74%)	24/35 (68.5%)
LQT3	39	616±100 (446-860)	28/39 (72%)	26/39 (67%)

AVB, atrioventricular block; TdP, torsade de pointes; VT, ventricular tachycardia

LQT2 の *KCNH2* (別名 *HERG*) 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群ではほとんど例外なく pore 部位に位置したのに対して、SIDS 群では細胞内の N 末端、C 末端に分布し、両群間にオーバーラップはなかった。早期発症 LQT2 で多くの症例が集積した変異は T613M (9 例) と G628S (4 例) であった。

LQT3 の *SCN5A* 遺伝子変異は、早期発症 LQTS 群では膜貫通部位と C 末端に多い傾向があったのに対して、SIDS 群ではチャネル蛋白全体に広く分布していた。多くの症例が集積した変異としては、早期発症 LQT3 では R1623Q が 11 例、SIDS 群では F2004L が 3 例にみられた。両群間でオーバーラップが見られたのは、T1304M, R1623Q, V1951L, P2006A の 4 つのミスセンス変異が各 1 例のみであった。

D. 考察

SIDS の発症には、①critical developmental period, ②extrinsic risk factors, ③vulnerable infant (genetic predisposition) の 3 つのリスク因子が重なることが重要であるとする triple risk hypothesis がある。①は呼吸・循環の自律神経調節、特に睡眠時の無呼吸などからの覚醒反応が未熟で、成熟過程にあること、②はうつぶせ寝、柔らかい寝具、高温環境、親の喫煙など環境因子の関与、③は SIDS 発症に関連する遺伝的背景であり、LQTS の遺伝子変異は③に含まれる。SIDS 症例の molecular autopsy で検出される遺伝性不整脈関連の遺伝子変異は表 2 に示したようにさまざまなものがあるが、約半数は LQT3 や Brugada 症候群の原因遺伝子としても知られる *SCN5A* の変異である。LQT3、Brugada 症候群ともに安静時に症状がみられることを考えると、睡眠中に起きやすい SIDS との関連は考えやすい。

表 2 SIDS 症例の molecular autopsy で変異の報告がある LQTS 関連遺伝子

Na チャネル : *SCN5A*, *SCN3B*, *SCN4B*, *GPD1-L*,
CAV3 (caveolin-3), *SNTA1* ($\alpha 1$ -syntrophin)
K チャネル : *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, *KCNE2*,
KCNJ2, *KCNJ5*, *KCNJ8*
Calmodulin : *CALM1*

しかし、*SCN5A* (LQT3) の変異部位を比較検討した今回の検討では、早期発症 LQT3 と SIDS の間にみられたオーバーラップはわずかであった。早期発症 LQT3 の 1/3 の症例が集積した R1623Q 変異も SIDS では 1 例にみられたのみであった。また、*KCNH2* (LQT2) 変異部位については、早期発症 LQT2 がほとんど例外なく pore 部位にあったのに対して、SIDS ではそれ以外の場所であり、オーバーラップはなかった。この理由の一つとして、早期発症 LQTS の発症時期は妊娠満期～新生児期 (特に出生後数日以内) にピークがあるため、SIDS の好発時期 (生後 2～4 か月) と異なり、別の集団を見ている可能性がある。今回の検討では対象数が少ないこと、人種による差が検討できていないことも影響した可能性がある。

また、前述の triple risk hypothesis によれば、LQTS 関連の遺伝子変異が基礎にあり、環境因子が加わったときにはじめて SIDS を発症するため、変異遺伝子の存在のみでは SIDS を説明できない場合が多いことを示唆している。

Davis ら (Davis AM: Circ Arrhythm Electrophysiol, 2016) は LQTS が SIDS 発症に寄与する程度に応じて 4 つのカテゴリーに分けている (表 3)。

表3 SIDS発症に寄与する程度に応じたLQTSの分類

【Group A】: まれな重症型LQTSで、SIDS発症に環境因子のトリガーは必ずしも必要ない。

LQTSがSIDSに関与しているという論拠になっている。de novo変異が多く、子宮内胎児死亡の原因ともなる。(カテコラミン誘発多形心室頻拍、QT短縮症候群、Brugada症候群など、他のまれなチャンネル病も含まれる。)

【Group B】: 通常のLQTSで有病率は約2000人に1人である。環境因子がトリガーとなってSIDSを発症することがある。

【Group C】: 機能異常を伴うイオンチャンネルの遺伝子多型で、環境因子によってチャンネルがダウンレギュレーションされたときのみSIDS発症のリスクとなる。

【Group D】: 機能異常を伴わないイオンチャンネルの遺伝子多型がある場合とない場合があるが、SIDSの原因は心臓以外にある。SIDSのなかで最多である。

グループAはまれな重症型LQTSで、その多くはSIDSを説明できるものであり、その多くはde novo変異とされている。筆者らの早期発症LQTSの調査でも家族歴の頻度は25-40%に留まり、家族歴調査がLQTSの早期診断、SIDS予防につながる可能性は高くない。

今回集計した早期発症LQT2とLQT3にはいくつかの特徴があった。QTcは著明に延長し(平均約600ms)と70%前後の症例がAVB(多くは機能的ブロック)やTdP/VTを伴って重症に経過していることである。遺伝子型で多かったのは、LQT2ではT613MとG628S、LQT3ではR1623Qであり、特に後者は早期発症LQT3の1/3を占めた。この変異はすでに機能解析でNaチャンネルのgain-of-functionを示すことがわかっている。一方、学童期以降でもっとも多くみられるLQT3の変異はSCN5A-E1784Kで、予後は比較的良好とされるが、この変異は早期発症

LQT3のなかにほとんどみられず、遺伝子型によって発症時期や予後が異なることを示している。

E. 結論

LQT2 (KCNH2 遺伝子)、LQT3 (SCN5A 遺伝子)の変異部位を、早期発症LQTS群とSIDS群の間で比較検討した結果、オーバーラップは少なかった。その原因として、両群の好発年齢には差があるため、別の集団をみている可能性があること、LQTS関連遺伝子変異の存在のみではSIDSを発症することは少なく、環境因子その他の関与が重要であることなどが考えられる。今後、症例数を増やして、同一の人種内で比較検討することが必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

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**. 2018;82(3):831-9.
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**. 2017;30(12):1203-13.
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**. 2017;3(9):1062-3.
4. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, [Horigome H](#), Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T, Yamamoto H, Hamasaki T; Japan Fetal Arrhythmia Group:

Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial. **BMJ Open**. 2017;7(8): e016597 (7 pages)

5. Ueda K, Maeno Y, Miyoshi T, Inamura N, Kawataki M, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, [Horigome H](#), Shozu M, Shimizu W, Yasukochi S, Yoda H, Shiraishi I, Sakaguchi H, Katsuragi S, Sago H, Ikeda T; on behalf of Japan Fetal Arrhythmia Group: The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan. **J Matern Fetal Neonatal Med**. 2017 Jul 19:1-6. [Epub ahead of print]
6. 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; 2017:6570465 (3 pages).

[和文]

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**. 2018;26:64-9.
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**. 2018;31(2):152.
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**. 2017;9(2):68-72.
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**. 2017;47(4):495-500.
5. 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**. 2017;33(4):332-334.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Kato Y, Izumida N, Iwamoto M, [Horigome H](#), Ushinohama H, Sumitomo N, Tauchi N, Abe K, Yoshinaga M, Nagashima 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、2017/9/16
2. Iwamoto M, Yoshinaga M, [Horigome H](#), Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M: Characteristics and reference values of electrocardiographic findings in children and adolescents. 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、2017/9/15
3. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, [Horigome H](#), Abe K: Marked early repolarization with age in boys. **Heart rhythm 2017**, Chicago, USA, 2017/5/12
4. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, Yoshida K, Fukuoka T, Mishima H, Kimoto H, Aiba T, Nogami A, Sumitomo N, Shimizu W, [Horigome H](#), Yoshiura K, Horie M, Makita N: Sick sinus syndrome caused by HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular non-compaction. **Heart ryhthm 2017**, Chicago, USA, 2017/5/11
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 ryhthm 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 ryhthm 2017**, Chicago, USA, 2017/5/10

[国内学会]

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. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Hamajima T, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M: Treating childhood obesity by walking: A randomized controlled trial. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 25 日
3. Kato Y, Takahashi-Igari M, Nozaki Y, Lin L, Horigome H: Heart rate variability using fetal magnetocardiography in fetuses exposed to maternal anti-SSA antibodies. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
4. Yoshinaga M, Takahashi H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Horigome H, Tokuda M, Lin L, Nagashima M: Trajectory of developing obesity and its confounders in childhood. 第 82 回日本循環器学会学術集会、大阪、2018 年 3 月 23 日
5. 川松直人、石津智子、山田 優、中澤直美、野崎良寛、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、小池 朗、堀米仁志、青沼和隆：右室機能と運動耐容能について ACHD 症例での検討. 第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 28 日
6. 川松直人、石津智子、山田典弘、川原有貴、後藤淳一、前村健治、樋口基明、石橋真由、千葉義郎、大平晃司、村田 実、堀米仁志：大動脈弁位生体弁からの血栓塞栓により急性心筋梗塞を発症した妊婦の一例. 第 20 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会、東京、2018 年 1 月 27 日
7. 野崎良寛、加藤愛章、林 立申、高橋実穂、緒方邦臣、神鳥明彦、堀米仁志：心磁計の胎児不整脈への応用. つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
8. 稲葉 武、中澤陽子、吉田健太郎、加藤愛章、神鳥明彦、緒方邦臣、服部 愛、木村泰三、星 智也、石津智子、瀬尾由広、佐藤 明、関口幸夫、野上昭彦、渡邊重行、堀米仁志、川上 康、青沼和隆：筑波大学病院における心臓磁気計測（心磁図）の臨床応用. つくば医工連携フォーラム 2018、つくば、2018 年 1 月 26 日
9. 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
10. 村上 卓、塩野淳子、林 立申、阿部正一、坂 有希子、野村卓哉、堀米仁志：先天性心疾患における在宅非侵襲的陽圧換気療法の効果. 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
11. 野崎良寛、加藤愛章、石川伸行、林 立申、高橋実穂、松原宗明、野間美緒、平松祐司、堀米仁志：補助換気下での Diaphragm Thickness Fraction による超音波横隔神経麻痺診断. 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
12. 森田篤志、野崎良寛、石津智子、石川伸行、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：小児循環器診療におけるマシテンタンの使用経験. 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
13. 加藤愛章、堀米仁志、吉永正夫、住友直方、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、田内宜生、檜垣高史、阿部勝巳、長嶋正實：学校心臓検診において心電図波高は過小評価されている可能性がある. 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
14. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志：新生児・乳児期に発症する基礎疾患のない心房粗動の予後. 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
15. 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
16. 野崎良寛、石津智子、林 立申、石川伸行、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：大動脈縮窄・離断症術後患者における血管内皮機能の検討. 第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、

2017年7月8日

17. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正實：小児心電図基準値作成に関する研究．第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月7日
18. 平松祐司、松原宗明、野間美緒、徳永千穂、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：TAPVC修復を経てTCPCを目指した無脾症候群の中期遠隔成績．第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月7日
19. 野間美緒、松原宗明、徳永千穂、平松祐司、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：Down症候群を伴う先天性心疾患に対する25年間の外科治療経験．第53回日本小児循環器学会総会・学術集会、浜松、2017年7月7日
20. 中山 霞、野崎良寛、飯田典子、中島英樹、上牧 隆、南木 融、石津智子、堀米仁志、川上 康：大動脈縮窄術後患者における血管不全の特徴．第42回日本超音波検査学会学術集会、福岡、2017年6月18日
21. 塚田祐伍、林 立申、村上 卓、塩野淳子、坂 由希子、阿部正一、堀米仁志：胎児診断に基づき、出生後迅速に外科治療につなげられた重症肺静脈狭窄を伴う総肺静脈還流異常症の1例．第115回茨城小児科学会、つくば、2017年6月18日
22. 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
23. 塩野淳子、日向彩子、石川伸行、村上 卓、堀米仁志：基礎心疾患のある小中学生の院外心肺停止例．第120回日本小児科学会学術集会、東京、2017年4月15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