

早期発症先天性 QT 延長症候群（LQTS）の臨床像、遺伝子型と出生前治療に関する研究 —乳児突然死症候群例から検出される LQTS 関連遺伝子変異との比較を含めて—

研究分担者 堀米 仁志
研究協力者 野崎 良寛、林 立申
所 属 筑波大学医学医療系 小児科

研究要旨

【目的】わが国では乳児突然死症候群（SIDS）が乳児死因の第3位を占め、その減少のための有効な対策が求められている。SIDSは睡眠中に起きることが多いが、その一部から先天性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。一方、胎児期から乳児期に重症な経過をたどるLQTSで多いのはLQT3とLQT2（KCNH2変異）であることから、LQTSとSIDSの関連が注目されている。そこで両群から検出されるSCN5AとKCNH2の変異部位を比較検討した。また、胎児期に致死的不整脈を伴って発症するLQTSは出生後も重症な経過をたどることが多いが、正確な胎児診断と経母体薬物療法の導入によって出生前から治療することが可能であり、出生後の予後改善、SIDSの予防にもつながる可能性がある。そこで胎児期発症LQTSの治療の現況について調査した。【対象と方法】①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、これらの症例のLQTS関連遺伝子変異部位を、SIDS群変異部位と比較検討した。②胎児診断されたLQTSについては、自験例と文献上報告されている症例について、臨床的特徴、家族歴、遺伝子型、心室頻拍に対して行われた経母体薬物療法とその効果、予後について後方視的に検討した。

【結果】①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。LQT2、LQT3はともに著明なQT延長と重症不整脈を高率に伴っていた。＜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。②胎児診断されたLQTSは16例（LQT2が10例、LQT3が6例）であった。LQT3のうち5例はSCN5A-R1623Qであり、早期発症重症LQTSのなかで極めて重要なホットスポットと考えられた。9例が胎児水腫を合併し、出生後のQTc時間は550～700msと著明な延長を示した。マグネシウム、β遮断薬、メキシレチンを中心とする経母体投与はTdP/心室頻拍抑制に有効で、生命予後改善に寄与すると考えられた。【結論】胎児期から乳児期に重症不整脈をともなって発症するLQTSはLQT2とLQT3が最も多かった。これらは睡眠時に心室不整脈を発症してSIDSの原因となる可能性があるが、早期に介入すれば児の予後を改善できる余地がある。一方、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

乳児死亡率は出生 1,000 あたりの乳児死亡数で表し、その国の衛生環境、医療水準、経済状況などに影響される。近年のわが国の乳児死亡率は 2 未満で安定していて、世界的にみて有数の低率国である。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 (年によって 4 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%) がランクされていることである。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。SIDS の発生ピークは生後 2~6 か月にあり、その多くが睡眠中に起きるという特徴がある。分子生物学の発展により、SIDS の約 10~15% から先天性 QT 延長症候群 (LQTS) の原因遺伝子が検出されるという報告が相次ぎ、SIDS と遺伝性不整脈との関連が注目されている。

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。

表 1 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 (α1-syntrophin)*
K チャネル : *KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8*
Calmodulin : *CALM1*

胎児期に致死的不整脈を伴って発症する LQTS は胎児死亡の原因ともなるが、正確な出生前診断と経母体薬物療法の導入によって治療することが可能であり、出生後の予後改善、SIDS の予防にもつなげることができる。

以上の背景から、本研究では以下のことを目的とした。

①LQT2 (*KCNH2* 遺伝子)、LQT3 (*SCN5A* 遺伝子) の変異部位を、早期発症 LQTS と SIDS の間で比較検討すること。

②当科で経験した LQTS 胎児・新生児に対する経母体薬物治療例を後方視的に検討するとともに

に、最近の文献を検索して、世界的な動向を把握すること。

③ 出生直後から LQT と診断されていた 2 例

(LQT1: 1 例、LQT3: 1 例) について、幼児期にホルター心電図と脳波の同時記録を行い、睡眠と QT 時間および不整脈発生状況について検討すること。

B. 研究方法

① 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「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筑波大学医学医療系の医学系棟 743 号室 (施錠可) 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。

② 当科において、胎児心エコーおよび胎児心磁図を用いて出生前に LQTS と診断された (または疑われた) 胎児で、心室頻拍/TdP に対して経母体薬物療法が行われた症例、および文献上報告されている同様の症例について臨床的特徴、家族歴、遺伝子型、治療とその効果、予後につ

いて後方視的に検討した。

C. 研究結果

① 胎児・新生児期～乳児期発症の LQT2、LQT3 症例と SIDS 例のまとめ

胎児・新生児期～乳児期発症の LQT2、LQT3 症例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 (LQT2: 35 例、29% ; LQT3 : 39 例、33% ; 遺伝子型未確定例を含むその他 : 46 例) 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 2 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。

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 群ではチャン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。

表 2 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

②<当科で胎児診断された LQTS 症例>

症例 1)

不整脈の家族歴なし。妊娠 28 週に徐脈と一過性頻拍を指摘された。胎児心エコーにより、洞性徐脈（心拍数 100~110 bpm）、2:1 房室ブロック、間欠性心室頻拍と診断され、LQTS が疑われた。胎児心磁図で典型的な TdP の波形が記録され（図 1）、LQTS と診断された。TdP を繰り返すため母体へのリドカイン静注、マグネシウム静注、プロプラノロールの経口投与を行い、安定した洞調律が得られた。しかし、妊娠 31 週に TdP が再発し、マグネシウム静注、プロプラノロール増量、メキシレチン経口投与を追加した。TdP は抑制できたが、胎児仮死の徴候が出現したため、妊娠 33 週に分娩誘発された。児の出生体重 1,965g。出生後の心電図で著明な QT 延長と機能的 2:1 房室ブロックが認められた（図 2）。児に対してプロプラノロール、メキシレチンの経口投与、マグネシウムの静注が行われたが、徐脈が誘因となって TdP を繰り返したため、日齢 1 にペースメーカー植込み術が行われ、その後の経過は良好であった。遺伝子検査の結果は *KCNH2* -G628S であった。

症例 2)

不整脈の家族歴なし。妊娠満期から胎児の徐脈傾向を指摘され、LQTS が疑われていた。妊娠 37 週、出生体重 3,068g、女児）。日齢 2 に最低心拍数 70 bpm の一過性徐脈を指摘された。心電図上は洞性徐脈と QT 延長が認められ、QT

502 msec, QTc 560 msec (Bazett 補正)であった。徐脈時の心電図で QT 延長に伴う機能的 2:1 房室ブロックが記録された。T 波形は LQTS タイプ 3 に特徴的な late-appearing T を示していた。

LQT タイプ 3 を疑ってメキシレチン 2mg/kg を静注した結果、10 分後に QTc は 49 msec、2 時間後に 58 msec 短縮し、房室ブロックは消失した。この結果に基づいてメキシレチン経口投与を開始し、2 歳過ぎまで心室不整脈は抑制できている。遺伝子検査の結果は *SCN5A* -V1763M であった。

症例 3)

妊娠前から LQT2（遺伝子型は *KCNH2*-A561V）と診断されていた女性。過去に 3 回失神した既往があったが、β遮断薬の予防内服は自己中断していた。妊娠 23 週に胎児の洞性徐脈（心拍数 100 bpm）を指摘された。胎児心磁図所見では QTc (Fridericia 補正)=638ms と著明に延長し、心室期外収縮と TdP が記録された。母体と胎児の両者への効果を期待してナドロールの経口投与を開始した結果、胎児の心室不整脈はほぼ完全に抑制された。母体にも合併症は見られなかった。出生後も母児ともにナドロール内服を継続し、経過は良好である。

図 1 症例 1 の胎児心磁図

典型的な Torsade de pointes が記録されている。

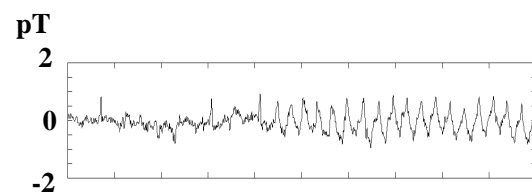
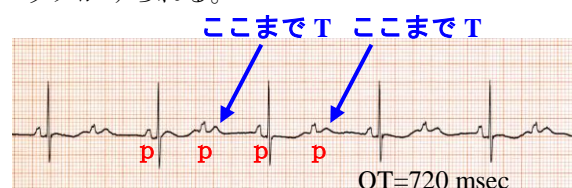


図 2 症例 1 の出生後の心電図

著明な QT 延長とそれに伴う機能的 2:1 房室ブロックがみられる。



<胎児 LQTS の文献報告例のまとめ>

LQTS 胎児診断例の文献上の報告例 69 例
そのうち経母体投与薬物療法 14 例 (表 3: 最後に添付)
妊娠週数: 22~34 週
家族歴: あり 4 例、de novo 10 例
遺伝子型: LQT2 (*KCNH2*), LQT3 (*SCN5A*)
経母体投与薬剤: β 遮断薬、Mg、リドカイン、メキシレチン、その他
出生週数: 31~38 週

D. 考察

<胎児期に発症する最重症型 LQTS>

自験例と文献例を含めて 16 例について検討した結果、診断時期は妊娠 22~34 週で、いずれも胎児心エコーにより、洞性徐脈、間欠的心室頻拍、房室ブロックを契機に LQTS が疑われた。一部の症例では胎児心磁図により、著明な QT 延長や特徴的な波形の心室頻拍 (torsade de pointes) が記録されて確定診断に至っていた。一方、LQTS の家族歴があったのは 4 例のみで 12 例は de novo 症例であり、診断における家系調査の有用性は高くないことが示された。しかし、de novo 症例であっても、流産や死産の既往がある場合があり、LQTS と関連していた可能性がある。

遺伝子型は全例が LQTS タイプ 2 (*KCNH2* 変異) または LQTS タイプ 3 (*SCN5A* 変異) であった。特に LQTS タイプ 2 では *KCNH2*-G628S が 3 例、*KCNH2*-T613M が 2 例、LQTS タイプ 3 では *SCN5A*-R1623Q が 5 例と、一部の変異に集中する傾向があり、これらは早期発症 LQTS のホットスポットと考えられた。LQTS タイプ 3、タイプ 2 とともに安静時に心イベントを起こしやすい LQTS であることを考えると、これらの重症例を早期に診断することは SIDS の予防にも繋がることを期待される。

出生後の QTc 時間は 550~700ms と著明な延長を示し、9 例が胎児水腫を合併し、胎児治療は全例で TdP/心室頻拍に対して行われていた

が、ほとんどの症例は著明な QT 延長に伴う房室ブロックも合併していて、房室ブロックは TdP 発症のリスク因子と考えられた。

経母体投与に用いられた薬剤は、TdP 発症時の急性期治療には、マグネシウム、リドカインの静注、 β 遮断薬、メキシレチンの経口投与が主体であり、その後の予防投与としては β 遮断薬、メキシレチンの経口投与が使用されていた。また、徐脈誘発性の TdP に対してはペースメーカー治療が有効であり、低出生体重児であっても積極的に導入すべき治療と考えられた。これらの治療により、胎児期・新生児期の TdP の多くは抑制されたが、最終的な生命予後については記載のない論文が多く、明確にできなかった。

<SIDS と LQTS>

SIDS の発症には、1) critical developmental period, 2) extrinsic risk factors, 3) vulnerable 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 1 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。

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 4）。

表 4 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、そのみで 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。遺伝子型が多かったのは、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

胎児期から重症不整脈をともなって発症する LQTS はタイプ 2 とタイプ 3 がほとんどであり、出生後、睡眠時に心室不整脈を発症して SIDS の原因となる可能性がある。経胎盤薬物治療は胎児期 TdP の抑制に有効であると同時に、早期介入により出生後の予後改善にもつながる可能性がある。しかし、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では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. Hirono K, Miyao N, Yoshinaga M, Nishihara E, Yasuda K, Tateno S, Ayusawa M, Sumitomo N, [Horigome H](#), Iwamoto M, Takahashi H, Sato S, Kogaki S, Ohno S, Hata T, Hazeki D, Izumida N, Nagashima M, Ohta K, Tauchi N, Ushinohama H, Doi S, Ichida F; Study group on childhood cardiomyopathy in Japan. A significance of school screening electrocardiogram in the patients with ventricular noncompaction. **Heart and Vessels**. 2020 Mar 11 (Epub ahead of print)
2. Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, Ohno S, Horie M, Murayama T, Kurebayashi N, [Horigome H](#). Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation. **Circ J**. 2020;84(2):226-234.
3. [Horigome H](#), Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M. Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. **Ann Noninvasive Electrocardiol**. 2019;e12721, (Epub ahead of print)
4. Nakazawa N, Ishizu T, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, [Horigome H](#), Hiramatsu Y, Ieda M, Kawakami Y. The impact of right bundle branch block on right ventricular size and function assessed by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. **Heart Vessels**. 2020;35(4):576-585.
5. Cuneo BF, Kaizer AM, Ann Clur S, Swan H, Herberg U, Winbo A, Rydberg A, Haugaa K, Etheridge S, Ackerman MJ, Dagradi F, Killen SAS, Waker-Gussmann A, Benson DW, Wilde AAM, Pan Z, Lam A, Spazzolini C, [Horigome H](#), Schwartz PJ; Fetal LQTS Consortium. Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death: Findings from a multicenter international study. **Am J Obstet Gynecol**. 2020;222(3):263.e1-263.e11.
6. Yoshida K, Baba M, Hasebe H, Shinoda Y, Harunari T, Ebine M, Uehara Y, Watabe H, Takeyasu N, [Horigome H](#), Nogami A, Ieda M. Structural relation between the superior vena cava and pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. **Heart Vessels**. 2019;34(12):2052-2058.
7. Sugiyama K, [Horigome H](#), Lin L, Murakami T, Shiono J, Yamashiro Y, Matsuura H, Yoda H, Yanagisawa H. Novel ELN mutation in a Japanese family with a severe form of supravalvular aortic stenosis. **Mol Genet Genomic Med**. 2019;7(11):e986.
8. Aita S, Ogata K, Yoshida K, Inaba T, Kosuge H, Machino T, Tsumagari Y, Hattori A, Ito Y, Komatsu Y, Sekihara K, [Horigome H](#), Aonuma K, Nogami A, Kandori A, Ieda M. Noninvasive Mapping of Premature Ventricular Contractions by Merging Magnetocardiography and Computed Tomography. **JACC Clin Electrophysiol**. 2019;5(10):1144-1157.
9. Miyoshi T, Maeno Y, Hamasaki T, Inamura N, Yasukochi S, Kawataki M, [Horigome H](#), Yoda H, Taketazu M, Nii M, Hagiwara A, Kato H, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Ueda K, Katsuragi S, Yamamoto H, Sago H, Ikeda T; Japan Fetal Arrhythmia Group. Antenatal Therapy for Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias: Multicenter Trial. **J Am Coll Cardiol**. 2019;74(7):874-885.
10. Okuwaki H, Kato Y, Lin L, Nozaki Y, Takahashi - Igari M, [Horigome H](#). Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. **J Arrhythm**. 2019;35(4):685-688.
11. Murakami T, Lin L, Ishiodori T, Takeuchi S, Shiono J, [Horigome H](#). Prenatal diagnosis of congenital absence of aortic valve associated with restrictive foramen ovale: Hemodynamic features and clinical outcome. **J Clin Ultrasound**. 2019;47(2):104-106.
12. Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, Bos JM, van der Werf C, Rosés I, Noguer F, Mancini GMS, Guo W, Wang R, van den Heuvel F, Frohn-Mulder IME, Shimizu W, Nogami A, [Horigome H](#), Roberts JD,

- Leenhardt A, Crijns HJG, Blank AC, Aiba T, Wiesfeld ACP, Blom NA, Sumitomo N, Till J, Ackerman MJ, Chen SRW, van de Laar IMBH, Wilde AAM. Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Heart Rhythm.** 2019;16(2):220-228.
13. Tsukakoshi T, Lin L, Murakami T, Shiono J, Izumi I, [Horigome H](#). Persistent QT Prolongation in a Child with Gitelman Syndrome and SCN5A H558R Polymorphism. **Int Heart J.** 2018;59(6):1466-1468.
14. Nozaki Y, Nakayama-Inaba K, Ishizu T, Iida N, Kato Y, Hiramatsu Y, [Horigome H](#). Endothelial Dysfunction of Conduit Arteries in Patients with Repaired Coarctation of the Aorta. **Int Heart J.** 2018;59(6):1340-1345.
15. 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.** 2018;31(19):2605-2610.
16. Lin L, Murakami T, Shiono J, [Horigome H](#). Vascular Network Inside the Heart - Collateral Flow on Color Doppler Echo in a Child With Anomalous Left Coronary Artery From the Pulmonary Artery (ALCAPA). **Circ J.** 2018;82(10):2680-2681.
17. Yamada Y, Ishizu T, Tsuneoka H, Eki Y, [Horigome H](#). A Long-Term Survivor with Tetralogy of Fallot Treated Only with the Classical Blalock-Taussig Shunt. **Case Rep Cardiol.** 2018;2018:5262745.
18. Sumitomo N, Baba R, Doi S, Higaki T, [Horigome H](#), Ichida F, Ishikawa H, Iwamoto M, Izumida N, Kasamaki Y, Kuga K, Mitani Y, Musha H, Nakanishi T, Yoshinaga M, Abe K, Ayusawa M, Hokosaki T, Kato T, Kato Y, Ohta K, Sawada H, Ushinohama H, Yoshida S, Atarashi H, Hirayama A, Horie M, Nagashima M, Niwa K, Ogawa S, Okumura K, Tsutsui H; Japanese Circulation Society and the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of Joint Working. Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016). **Circ J.** 2018;82(9):2385-2444.
19. Noma M, Abe M, Ban Y, Ishikawa N, Murakami T, Shiono J, [Horigome H](#), Matsubara M, Tokunaga C, Sakamoto H, Hiramatsu Y. Face in Profile of Right Ventricular Outflow Tract in Tetralogy of Fallot: A Morphometric Study from Right Ventriculography. **Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery.** 2018;2(1):55-59.
20. 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):831-839.
21. 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):1203-1213.
22. Inaba T, Nakazawa Y, Yoshida K, Kato Y, Hattori A, Kimura T, Hoshi T, Ishizu T, Seo Y, Sato A, Sekiguchi Y, Nogami A, Watanabe S, [Horigome H](#), Kawakami Y, Aonuma K. Routine clinical heart examinations using SQUID magnetocardiography at University of Tsukuba Hospital. **Superconductor Science & Technology.** 2017;30(11):114003 (6 pages).
23. 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: Clinical Electrophysiology.** 2017;3(9):1062-1063.
24. 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.
25. 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.
26. 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 Rep**. 2017;9:245-256.

[和文]

- 石川伸行、堀米仁志、村上 卓、高橋実穂、野崎良寛、林 立申、塩野淳子、平松祐司、柳沢裕美。左単一冠動脈の拡張を伴い、SHOC2遺伝子異常が認められた Noonan 症候群の 1 例。 **日本小児循環器学会雑誌**. 35(2);127-131, 2019.5
- 堀米仁志 (エディトリアル)。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); 332-334, 2017.7

2. 学会発表

[国際学会]

- Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M, Horie M. Characterization of the TU-wave complex of Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations using high-frequency ECG data. APHRS 2019: 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Bangkok, Thailand. 2019.10.26
- Lin L, Horigome H, Shiono J, Iwamoto M, Ohashi N, Goto H, Suzuki T, Takahashi K, Miura M, Yoshinaga M, Sumitomo N. Management of high-risk congenital long QT syndrome with atrioventricular block in fetal and neonatal life. APHRS 2019: 12th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Bangkok, Thailand. 2019.10.24
- Lin L, Murakami T, Fuchino R, Nozaki Y, Shiono J, Murakoshi N, Horigome H. A Novel CACNA1C Mutation (R860Q) in a Family Presented with QT Prolongation and Mild Mental Retardation Without Timothy Syndrome Phenotypes. 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Taipei, Taiwan. 2018.10.20
- Shima Y, Horigome H, Lin L, Nozaki Y, Ishiodori T, Yano Y, Yamasaki H, Takahashi M, Murakami T, Takada H. Successful Transmaternal Pharmacotherapy with Nadolol in a Fetus with Long QT Type 2 Presented with Torsade DE Pointes. 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Taipei, Taiwan. 2018.10.20
- Sonobe A, Matsubara M, Yamamoto R, Ishii T, Noma M, Kato H, Murakami T, Takahashi M, Horigome H, Hiramatsu Y. Mid-term Outcomes following Extracardiac Cavopulmonary Connection in Apicocaval Juxtaposition. The 14th China-Korea-Japan Pediatric Heart Forum. Shanghai, China. 2018.6.9
- Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Horigome H, Hata T, Tauchi N, Nishihara E, Sumitomo N, Ozawa A, Ichida F, Shiraishi H, Nomura Y, Kucho Y, Takahashi H, Ohno S, Nagashima M. Electrocardiographic Screening of 1-Month-Old Infants to Prevent Sudden Infant Death. Heart Rhythm Scientific Sessions 2018. Boston, USA. 2018.05.11
- 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
8. 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
 9. Horigome H. Neonatal Arrhythmias: Beware the Channelopathy; Risks for Sudden Cardiac Death. the 7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (WCPCCS). Barcelona, Spain. 2017.7.17
 10. 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
 11. 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
 12. 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 rhythm 2017. Chicago, USA. 2017.5.11
 13. 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
- [国内学会]**
1. 林 立申、村上 卓、塩野淳子、藤里秀史、矢野悠介、野崎良寛、堀米仁志. Epoprostenolから Treprostinil持続皮下注へ切り替え後に肺動脈圧が著明に上昇したIPAHの1例. 第26回日本小児肺循環研究会学術集会. 東京. 2020.2.8
 2. 村上 卓、堀米仁志、高橋実穂、野崎良寛、矢野悠介、嶋 侑里子、石踊 巧、森 健作. 遺伝性出血性末梢血管拡張症における多発性肺動静脈瘻に対し Amplatzer vascular plugによる経カテーテル塞栓術を施行した小児例. 第31回日本Pediatric Interventional Cardiology学会学術集会. 沖縄. 2020.1.23
 3. 町野智子、石津智子、中澤直美、川松直人、矢野悠介、野崎良寛、高橋実穂、堀米仁志、家田真樹. フアロー四徴症心内修復術後例における心エコーPR評価の精度と限界 - 心臓MRIとの比較. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
 4. 石津智子、川松直人、町野智子、増田慶太、堀米仁志. 成人未診断ccTGAをどう見つけどう管理するか. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
 5. 服部正幸、石津智子、山崎 浩、折居大輔、下尾 知、川松直人、町野智子、町野 毅、増田慶太、堀米仁志、野上昭彦、青沼和隆、家田真樹. Non-pharmacological therapy for refractory arrhythmias associated with adult congenital heart disease Pre- and Post-Operative State of Secundum Atrial Septal Defect Predispose to Recurrence of Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation: Propensity Match Analysis. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
 6. 川松直人、石津智子、福田旭伸、木島康文、椎名由美、立野 滋、町野智子、堀米仁志、丹羽公一郎、家田真樹. 成人期Fontan術後患者におけるDOACの有効性と安全性の検討. 第22回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 東京. 2020.1.18
 7. 堀米仁志、石川康宏、国分則人、吉永正夫、住友直方、高橋実穂、村上 卓、野崎良寛、石踊 巧、嶋 侑里子、加藤愛章、大野聖子、堀江 稔、長嶋正實. 高精度心電図を用いたAndersen-Tawil症候群のTU波形の解析. 第24回日本小児心電学会学術集会. 愛媛. 2019.11.30

8. 野崎良寛、塩野淳子、林 立申、堀米仁志、大谷明夫. 2回の重症急性心筋炎を発症した症例. 第28回日本小児心筋疾患学会学術集会. 大阪. 2019.10.19
9. 石踊 巧、野崎良寛、嶋 侑里子、村上 卓、高橋実穂、町野智子、石津智子、廣野恵一、市田路子、堀米仁志. 妊娠を契機に心尖部腔に血栓を形成した左室心筋緻密化障害類似疾患. 第28回日本小児心筋疾患学会学術集会. 大阪. 2019.10.19
10. 堀米仁志、野崎良寛、安田和志、西原栄起、鮎澤衛、小垣滋豊、岩本眞理、土井庄三郎、大野聖子、住友直方、吉永正夫. 小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.29
11. 樋木大祐、吉永正夫、堀米仁志、鮎澤 衛、安田和志、小垣滋豊、土井庄三郎、立野 滋、岩本眞理、長嶋正實. 小児期肥大型心筋症の予後に与える学校心臓検診の影響—全国調査成績から—. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.29
12. 村上 卓、堀米仁志、賀藤 均、掛江直子. 小児期心筋症、心筋炎に関する疫学調査：小児慢性特定疾病登録データを用いた解析. 第55回日本小児循環器学会札幌. 2019.6.29
13. 塩野淳子、野崎良寛、林 立申、堀米仁志. 心室中隔欠損症の診断年齢. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.29
14. 阿部正一、坂 有希子、加藤秀之、野崎良寛、林 立申、塩野淳子、堀米仁志. 左冠動脈肺動脈起始に対する左冠動脈移植の工夫. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.29
15. 野崎良寛、加藤愛章、鶴池 清、山村健一郎、菊池正広、大野聖子、堀江 稔、堀米仁志. RYR2変異 (R169Q) を有し左室心筋緻密化障害とカテコラミン誘発性多型心室頻拍の共表現型を呈した3例. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.28
16. 泉田直己、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、吉永正夫、田内宣生、阿部勝己、長嶋正實. 学校心臓検診におけるSTJ上昇例の判定に関する検討. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.28
17. 泉田直己、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、吉永正夫、田内宣生、阿部勝己、長嶋正實. 心電図研究の経緯と方法. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.28
18. 牛ノ濱大也、阿部勝己、泉田直己、岩本眞理、住友直方、田内宣生、堀米仁志、吉永正夫、長嶋正實. 抽出基準の改訂ポイント—電位異常の判定. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.28
19. 岩本眞理、吉永正夫、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、泉田直己、田内宣夫、長嶋正實、米山達也、阿部克己. 調律異常・伝導異常の判定. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.28
20. 吉永正夫、岩本眞理、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、泉田直己、田内宣生、阿部勝己、長嶋正實. V3誘導 (R+S波) 加算値による肥大型心筋症の早期診断に関する検討. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.27
21. 廣野恵一、宮尾成明、吉永正夫、堀米仁志、鮎澤衛、安田和志、立野 滋、岩本眞理、長嶋正實、西原栄起、市田路子. 学校心臓検診から見た心筋緻密化障害の臨床像. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.27
22. 横川直人、三浦 大、住友直文、澁谷和彦、堀米仁志、前野泰樹. ヒドロキシクロロキンによる抗SS-A抗体関連房室ブロックの再発予防: オンライン診療を用いた臨床試験. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.27
23. 高橋実穂、村上 卓、林 立申、野崎良寛、加藤愛章、堀米仁志. 胎児QT延長症候群の診断と管理の問題点. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.27
24. 林 立申、堀米仁志、岩本眞理、大橋直樹、後藤浩子、鈴木嗣俊、高橋一浩、三浦 大、吉永正夫、住友直方. 房室ブロックを呈するハイリスク先天性QT延長症候群の胎児、新生児期からの管理. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.27
25. 園部藍子、松原宗明、石井知子、米山文弥、村上卓、高橋実穂、堀米仁志、加藤秀之、平松祐司. 当院における乳幼児Peripheral VA-ECMOの検討. 第55回日本小児循環器学会. 札幌. 2019.6.27
26. 會田 敏、吉田健太郎、稲葉 武、青沼和隆、堀米仁志、野上昭彦. 心室性期外収縮に対する心磁図と3次元CT画像の合成による非侵襲的マッピング

- 法. 第34回日本生体磁気学会大会. 函館. 2019.6.22
27. 稲葉 武、會田 敏、吉田健太郎、中澤陽子、服部 愛、小松雄樹、星 智也、石津智子、佐藤 明、関口幸夫、渡邊重行、川上 康、青沼和隆、野上昭彦、堀米仁志、家田真樹. 筑波大学病院における心臓磁気計測（心磁図）の臨床応用. 第34回日本生体磁気学会大会. 函館. 2019.6.22
28. 嶋 侑里子、堀米仁志、矢野悠介、石踊 巧、野崎良寛、林 立申、村上 卓、高橋実穂、高田英俊. 胎児心疾患診断と管理における胎児心磁図の有有用性. 第34回日本生体磁気学会大会. 函館. 2019.6.22
29. 村上 卓、堀米仁志. 胎児心臓異常のスクリーニング - 臨床現場の抱える課題は？ - 胎児不整脈のスクリーニングと診断. 日本超音波医学会第92回学術集会. 東京. 2019.5.26
30. 三好剛一、稲村 昇、安河内 聡、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、新居正基、左合治彦、前野泰樹、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－多施設共同試験－. 日本超音波医学会第92回学術集会. 東京. 2019.5.25
31. 石津智子、川上 康、町野智子、山本昌良、佐藤希美、瀬尾由広、家田真樹、堀米仁志. 成人循環右室の拡張機能評価と臨床的意義. 日本心エコー学会学術集会. 松本. 2019.5.12
32. 石津智子、川上 康、町野智子、山本昌良、佐藤希美、瀬尾由広、家田真樹、堀米仁志. 修正大血管転位を見逃さないために. 日本心エコー学会学術集会. 松本. 2019.5.10
33. 杉山夏緒里、堀米仁志、村上 卓、林 立申、野崎良寛、塩野淳子、松裏裕行、緒方公平、柳沢裕美. 家族性大動脈弁上狭窄症における新規エラスチン遺伝子変異の同定と解析. 第122回日本小児科学会学術集会. 金沢. 2019/4/19
34. 廣野恵一、吉永正夫、安田和志、西原栄起、鮎沢衛、堀米仁志、小垣滋豊、立野 滋、岩本眞理、土井庄三郎、泉田直己、住友直方、櫛木大祐、太田邦雄、畑 忠善、牛ノ濱大也、田内宣生、長嶋正實、佐藤誠一. 学校心臓検診から見た心筋緻密化障害の臨床像. 第122回日本小児科学会学術集会. 金沢. 2019.4.19
35. 川松直人、石津智子、福田旭伸、木島康文、椎名由美、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、丹羽公一郎、青沼和隆、家田真樹. Novel Echocardiographic Index eRVSP/TVS' Ratio could Predict Exercise Capacity in Adult Patients with Tetralogy of Fallot. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜. 2019.3.29
36. Keiichi H, Yoshinaga M, Yasuda K, Nishihara E, Ayusawa M, Horigome H, et al. The Role and Significance of School Screening for Left Ventricular Noncompaction. 第83回日本循環器学会学術集会. 横浜. 2019.3.29
37. 淵野玲奈、野崎良寛、林 立申、塩野淳子、堀米仁志. 当院における左心低形成症候群（HLHS）患者の臨床的検討. 第120回茨城小児科学会. 土浦. 2019.2.17
38. 林 立申、村上 卓、野崎良寛、塩野淳子、児玉 理、山田直樹、藤木 豊、大谷明夫、堀米仁志. 肺動脈弁逆流部位に右室憩室を合併したファロー四徴症、肺動脈弁欠損の1胎児例. 第25回日本胎児心臓病学会学術集会. 大阪. 2019.2.15
39. 石津智子、瀬尾由広、山田 優、中澤直美、川松直人、町野智子、堀米仁志. 右室同期不全の定量化. 第21回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 岡山. 2019.1.13
40. 川松直人、石津智子、中澤直美、山本昌良、町野智子、瀬尾由広、堀米仁志、平松祐司、家田真樹. 身体的・社会的フレイルを伴う部分肺静脈還流異常症合併高齢女性の一例. 第21回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会. 岡山. 2019.1.11
41. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志. 重症心不全に対して在宅人工呼吸器管理を行った拡張型心筋症の2例. 第27回日本小児心筋疾患学会学術集会. 東京. 2018.10.13
42. 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. 成人期ファロー四徴症例における運動耐容能と経胸壁心エコー図指標についての検討. 第66回日本心臓病学会学術集会. 大

- 阪. 2018.9.7
43. 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、白石 公、上田恵子、桂木真司、池田智明、日本胎児不整脈班。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：多施設共同前向き介入試験。第54回日本周産期・新生児医学会学術集会。東京。2018.7.9
44. 塩野淳子、林立申、石踊 巧、村上 卓、堀米仁志。異なる経過を辿っている冠動脈起始異常の2例。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.7
45. 林立申、村上 卓、塩野淳子、坂 有希子、阿部正一、堀米仁志。TCPC前に臨床的有意な不整脈を認めず、術後遠隔期に院外心肺停止に至った2症例。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.7
46. 園部藍子、松原宗明、山本隆平、石井知子、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、野間美緒、加藤秀之、平松祐司。ファロー四徴症に対する自己肺動脈弁温存右室流出路再建術の中期遠隔期成績。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.7
47. 野間美緒、山本隆平、園部藍子、加藤秀之、松原宗明、石川伸行、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、平松祐司。小児に対する左心系弁置換術の中期・遠隔期成績。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.7
48. 村上 卓、堀米仁志、賀藤 均、掛江直子。機能的単心室におけるフォンタン手術に関する疫学調査：小児慢性特定疾病登録データを用いた解析。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
49. 矢野悠介、野崎良寛、今川和生、石川伸行、加藤愛章、加藤秀之、高橋実穂、堀米仁志。第五大動脈弓遺残を伴った22q11.2重複症候群。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
50. 山口洋平、櫻井牧人、前田佳真、大内香里、野木森 宜嗣、加藤愛章、小野 博、堀米仁志、土井庄三郎。幅広い用途が考えられる小児PAHに対するTreprostinil療法。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
51. 堀米仁志、石川康宏、林立申、野崎良寛、石川伸行、加藤愛章、高橋実穂、岩本眞理、住友直方、吉永正夫、堀江 稔。先天性QT延長症候群の診断におけるT波形態解析の有用性。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
52. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、安河内 聡、堀米仁志、与田仁志、竹田津 未生、新居正基、白石 公、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：多施設共同前向き介入試験。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
53. 堀米仁志、横川直人、住友直文、渋谷和彦、前野泰樹、野崎良寛、林立申、高橋実穂、村上 卓、三浦 大。胎児不整脈に対する新しい経母体薬物療法ー先天性房室ブロック予防のためのヒドロキシクロロキンと、QT延長症候群に伴う心室頻拍の治療ー。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会。横浜。2018.7.5
54. 嶋 侑里子、野崎良寛、角田侑以、矢野悠介、石踊 巧、林立申、村上 卓、高橋実穂、山崎 浩、堀米仁志。心室頻拍を伴いナドロールの経母体投与を行った先天性QT延長症候群2型の胎児例。第11回郡山セミナー。福島。2018.6.9
55. 堀米仁志、石川康宏、国分則人、林立申、村上 卓、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、岩本眞理、住友直方、吉永正夫、堀江 稔。独立成分分析と主成分分析を用いた先天性QT延長症候群の再分極不均一性の評価。第38回日本ホルター・ノンインベイスティブ心電学研究会。千葉。2018.6.29
56. 吉田健太郎、會田 敏、緒方邦臣、稲葉 武、小松雄樹、服部 愛、小菅寿徳、青沼和隆、堀米仁志、神鳥明彦、野上昭彦。心磁図を用いた非侵襲的不整脈起源同定法の臨床評価。第38回日本ホルター・ノンインベイスティブ心電学研究会。千葉。2018.6.29
57. 堀米仁志、吉永正夫、野崎良寛、安田和志、西原栄起、鮎沢 衛、小垣滋豊、石川友一、立野 滋、岩本眞理、土井庄三郎、泉田直己、廣野恵一、市田露子、住友直方、大野聖子、檀木大祐、太田邦雄、畑 忠善、牛ノ濱大也、田内宣生、長嶋正實。

- 小児期拡張型心筋症の臨床像および治療と予後の現況. 第4回日本心筋症研究会. 奈良. 2018.6.2
58. 吉永正夫, 安田和志, 西原栄起, 鮎沢 衛, 堀米仁志, 小垣滋豊, 立野 滋, 岩本眞理, 土井庄三郎, 泉田直己, 廣野恵一, 市田蒔子, 住友直方, 大野聖子, 櫛木大祐, 太田邦雄, 畑 忠善, 牛ノ濱大也, 田内宣生, 長嶋正實. 小児期肥大型心筋症の臨床像と治療の現状 - 全国調査成績から -. 第4回日本心筋症研究会. 奈良. 2018.6.2
59. 出澤洋人, 林 立申, 村上 卓, 塩野淳子, 堀米仁志. 運動中の失神で救急搬送された先天性冠動脈異常の2例. 第32回日本小児救急医学会. つくば. 2018.6.2
60. 林 立申, 塩野淳子, 淵野玲奈, 野崎良寛, 村上 卓, 磯部剛志, 堀米仁志. 異なる臨床経過を辿った左冠動脈肺動脈起始(ALCAPA)の4例. 第118回茨城小児科学会. つくば. 2018.6.17
61. 緒方邦臣, 吉田健太郎, 會田 敏, 稲葉 武, 小松雄樹, 服部 愛, 小菅寿徳, 青沼和隆, 堀米仁志, 神鳥明彦, 野上昭彦. 心磁図を用いた非侵襲的不整脈起源同定法の開発. 第33回日本生体磁気学会大会. 広島. 2018.6.16
62. 吉田健太郎, 會田 敏, 緒方邦臣, 稲葉 武, 小松雄樹, 服部 愛, 小菅寿徳, 青沼和隆, 堀米仁志, 神鳥明彦, 野上昭彦. 心磁図を用いた非侵襲的不整脈起源同定法の臨床評価. 第33回日本生体磁気学会大会. 広島. 2018.6.16
63. 野崎良寛, 林 立申, 山崎 浩, 村上 卓, 石川伸行, 石踊 巧, 嶋 侑里子, 高橋実穂, 堀米仁志. 胎児心磁図を用いた先天性QT延長症候群の出生前診断と管理. 第33回日本生体磁気学会大会. 広島. 2018.6.16
64. 淵野玲奈, 林 立申, 村上 卓, 塩野淳子, 堀米仁志. 運動時失神を繰り返し, 冠攣縮の合併が疑われた左冠動脈右冠動脈洞起始の1小児例. 第121回日本小児科学会学術集会. 福岡. 2018.4.20
65. 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. 2018.3.25
66. 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. 2018.3.25
67. 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. 2018.3.23
68. 黒江崇史, 高橋実穂, 矢野悠介, 石川伸行, 野崎良寛, 加藤愛章, 堀米仁志. 胎児胸腔内異常エコー所見が契機でみつかったcongenital kinking of the aortaの胎児. 第24回日本胎児心臓病学会学術集会. 埼玉. 2018.2.17
69. 野崎良寛, 高橋実穂, 加藤愛章, 大原玲奈, 八木洋也, 小島真奈, 濱田洋実, 堀米仁志. 双胎I児無飛症、徐脈頻脈に対して胎児心磁図を施行した1例. 第24回日本胎児心臓病学会学術集会. 埼玉. 2018.2.16
70. 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. 2018.1.28
71. 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. 2018.1.26
72. 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. 2018.1.26
73. 佐伯紗希, 高橋実穂, 奥脇 一, 矢野悠介, 石川伸行, 野崎良寛, 加藤愛章, 堀米仁志. 高周波通電を用いた弁穿孔による経皮的バルーン肺動脈

- 弁形成術(BPV)が成功した、心室中隔欠損を伴わない肺動脈閉鎖症(PA-IVS)の新生児例. 第116回茨城小児科学会. 水戸. 2017.11.26
74. 堀米仁志、泉田直己、住友直方、牛ノ濱大也、田内宣生、岩本眞理、吉永正夫、長嶋正實; 小児心電図研究委員会. 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. 2017.11.25
75. 矢野悠介、加藤愛章、野上昭彦、関口幸夫、小松雄樹、野崎良寛、林 立申、高橋実穂、村上 卓、青沼和隆、堀米仁志. 難治性心室頻拍に対し経皮的な心外膜アプローチによりO-44アブレーションを施行した15歳男児例. 第22回日本小児心電学会学術集会. 徳島. 2017.11.25
76. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志. 小中学生で発見される治療適応の心房中隔欠損症の心電図所見. 第22回日本小児心電学会学術集会. 徳島. 2017.11.24
77. 塩野淳子、林 立申、村上 卓、堀米仁志. β 遮断薬を中止できた拡張型心筋症の症例. 第26回日本小児心筋疾患学会. 倉敷. 2017.10.14
78. 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、田内宣生、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. 2017.7.9
79. 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. 2017.7.9
80. 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. 2017.7.9
81. 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. 2017.7.9
82. 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. 2017.7.8
83. 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. 2017.7.7
84. 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. 2017.7.7
85. 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が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. 2017.6.18
86. 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. 2017.6.18
87. 塚越隆司、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. 2017.4.15
88. 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. 2017.4.15

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 |

表3 胎児LQTSに対する経母体薬物療法施行例

Author (yr)	LQTS Origin	History of fetal loss	GA (wks)	in utero Rhythm	Hydrops	in utero therapy	Post-natal QTc	Gene Variant
Cuneo (2003)	de novo	No	30	SB, VT, 2:1ABV	Yes	Amio, Mg, Lido	580	SCN5A-R1623Q
Miller (2004)	Mather mosaic	Still birth x2	28	SB, VT, 2:1ABV	Yes	BB, Amio	550	SCN5A-R1623Q
Bhuiyan (2008)	Mother Father	Miscarr *2 Stillbirth*2	22	SB, PVC, VT,2:1AB	Yes	Flec, Amio Sotalol	NA	homoz KCNH2-Q1070X
Horigome (2008)	de novo	No	28	SB, VT 2:1AVB	No	Lido, BB, Mex, Mg	640	KCNH2-G628S
Simpson (2009)	de novo	No	30	VT	Yes	Flec, BB, Mg	>600	KCNH2-T613M
Cuneo (2013)	de novo	ND	28	2:1AVB, VT	No	BB, Lido, Mex, Mg	700	KCNH2-G628S
	Mother novel	Still birth	34	2:1AVB, VT	ND	BB, Mg	677	KCNH2-T613K, K897T
	de novo	ND	30	2:1AVB, VT	ND	BB, Mex, Mg	592	SCN5A-R1623Q
	de novo	ND	30	2:1AVB, VT	ND	Sotalol	647	SCN5A-R1623Q
Miyake (2017)	de novo	Miscarriage	28	SB, VT 2:1AVB	Yes	Mg, Mex	591 (fMCG)	KCNH2-S624R
	Father	No	24	SB,VT, 2:1AVB	Yes	BB, Mg	511 (fMCG)	KCNH2-T613M
Blais (2017)	de novo	No	26	SB,VT, 2:1AVB	Yes	Mg, BB, Mex	680	SCN5A-R1623Q
Crimmins (2017)	de novo	No	27	2:1AVB, VT	Yes	Mg, Lido	>600	KCNH2-G628S
Miyoshi (2018)	de novo	No	28	2:1AVB, VT	Yes	Mg	591 (fECG)	KCNH2-S624A