

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）

小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的
診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した
診療ガイドラインの作成に関する研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 吉永 正夫

(国立病院機構鹿児島医療センター小児科)

平成 29 (2017) 年 5 月

はじめに

厚生労働科学研究費補助金による難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』も2年目を終了することになりました。

心筋症は、小児の院外心停止（Out-of-hospital Cardiac Arrest; OHCA）の主要な原因の一つです。OHCAに遭った小児には、未診断の場合も、診断後の場合もあると考えられます。心筋症におけるOHCAを防ぐためには両者ともに防止する必要があります。

現在までの診療ガイドラインの作成は、疾患を持つ患児たちの情報から診断基準を作成していく、というのが常道だったように思います。本研究班では、患児の情報だけでなく、母集団（健常児）から得た情報を対比させて抽出基準、診断基準を作成していく方法を選びました。健常児の心電図収集を終了してみますと、心電図による抽出基準への道が開けているように感じます。健常児の心臓超音波所見の収集を加速する必要があります。最終年度の喫緊の要事です。

診断後の心筋症のOHCA予防も確立する必要があります。本年度までの成績をみますと、肥大型心筋症においては学校心臓検診で診断されても、心臓検診以外で診断された群に比較して予後が改善していません。遺伝性不整脈疾患、たとえばQT延長症候群では、心臓検診により大きく予後が改善していることが報告されています。本研究により心筋症患児の臨床データ、遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインにより予後の改善が出来ればと考えております。

本研究を採択していただきました国立保健医療科学院の関係者の皆様方、および多大な御尽力をいただいています研究分担者の皆様に心よりお礼申し上げます。本研究が小児期心筋症患児の院外心停止予防に繋がることを証明できるよう努力を重ねて行きたいと考えています。

平成29年5月

研究代表者 吉永 正夫

目 次

I. 総括研究報告

小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と
遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究

吉永正夫 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 小児心電図の特徴と基準値作成に関する研究

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、長嶋正實、阿部勝巳 ----- 22

2. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

吉永正夫、田内宣生、太田邦雄、野村裕一、立野 滋、

市田蒔子、廣野恵一、堀米仁志、佐藤誠一、

西原栄起、畑 忠善、斎藤剛克、樫木大祐 ----- 36

3. 心筋症患児情報の収集—二次調査結果について—

吉永正夫、長嶋正實、田内宣生、堀米仁志、岩本眞理、

立野 滋、市田蒔子、住友直方、大野聖子、太田邦雄、

蒔田直昌、緒方裕光、高橋秀人、堀江 稔、安田和志、

西原栄起、廣野恵一、鮎沢 衛、畑 忠善、樫木大祐 ----- 56

4. QRS 波高基準による肥大型心筋症の早期診断に関する検討

吉永正夫、堀米仁志、住友直方、牛ノ濱大也、岩本眞理、

泉田直己、田内宣生、長嶋正實、阿部勝巳 ----- 76

5. 本邦における小児期拡張型心筋症の臨床像と予後に関する調査研究

堀米仁志 ----- 96

6. 心筋緻密化障害に関する研究

市田蒔子、廣野恵一 ----- 103

7. 小児の不整脈原性右室心筋症の疫学調査に関する研究

住友直方 ----- 109

8. 小児期心筋症の遺伝学的診断 日本人権不整脈性右室心筋症患者の臨床像・遺伝型の特徴	大野聖子 ----- 117
9. 家族性洞不全症候群の遺伝的背景と臨床的特徴に関する研究 蒔田直昌、石川泰輔、住友直方、堀米仁志、 大野聖子、相庭武司、清水 渉、堀江 稔	----- 124
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 127

小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を 反映した診療ガイドラインの作成に関する研究

研究代表者 吉永正夫 国立病院機構鹿児島医療センター小児科

研究の概要

健常児 48,401 名の心電図データ、1500 名の心臓超音波データと、心筋症患者 {肥大型心筋症 (HCM) 200 名、拡張型心筋症 (DCM) 100 名、左室心筋緻密化障害 (LVNC) 100 名、うち半数は学校心臓検診 (心検) 抽出例} のデータから、現在まで存在しなかった小児期心筋症の抽出基準/診断基準を作成し、遺伝学的検査を含めた患者情報から診療ガイドラインを作成する。拘束型心筋症 (RCM)、催不整脈性右室心筋症 (ARVC) 患者データも収集し、暫定案を作成する。

研究要旨

1. 小児心電図の特徴と基準値作成に関する研究

健常児 48,401 名の心電図から小児期心電図の基準値を作成した。PQ 間隔、QRS 波高、ST 上昇等の各所見は年齢・性によって影響を受けるが、その程度には差を認めた。心電図判読、基準値作成時に注意すべきことと考えられた。48,401 名の心電図データから作成された小児心電図基準値は本研究の『小児期心筋症の心電図学的抽出基準作成』に大きく寄与すると考えられた。

2. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

左室拡張末期および収縮末期容積は年齢と共に増大するが、断層法における駆出率は小学校、中学校、高校 1 年時の男女ともほぼ同一であった。心筋厚は年齢と共に増大し、年齢ごとの基準が必要と考えられた。心臓超音波所見においても、疾患頻度を念頭においた抽出基準および診断基準を作成することにより、ガイドライン作成に大きく寄与すると考えられる。

3. 心筋症患者情報の収集—二次調査結果について—

全国 13 施設から HCM 109 例、DCM 79 例、LVNC 104 例、RCM 14 例、ARVC 12 例、計 318 名の報告があった。心検で抽出される頻度は異なっており HCM 50%、DCM 10%、LVNC 42%、RCM 43%、ARVC 75%であった。HCM、LVNC、RCM、ARVC では心検時の抽出基準および診断基準作成が重要な位置を占めると考えられる。一方で、現時点では HCM においては心検でスクリーニングされても予後は改善されていなかった。早期診断、早期介入の必要があると考えられた。

4. QRS 波高基準による肥大型心筋症の早期診断に関する研究

上記 1. の健常児 48,401 名の心電図から、データに基づいた小児期の左室肥大基準を作成した。また、中学 1 年以降に診断された HCM 8 例の小学 1 年時の心電図所見を検討した。今回の検討で作成された新基準 V3 基準 (RV3+SV3) を用いると 3 例は小学 1 年時に診断可能であった。本研究による健常児、心筋症患者のデータ収集により、小児期 HCM の早期診断、早期介入が行え、HCM の心臓突然死予防が可能と考えられた。

5. 本邦における小児期拡張型心筋症の臨床像と予後に関する調査研究

小児期 DCM は乳児期から 2 歳までに心筋症関連症状で診断されることが多く、心不全を呈して予後不良な症例が多かった。小児期心エコー指標の標準値を作成し、早期診断と予後予測に基づいて早期介入することが重要と考えられた。

6. 心筋緻密化障害に関する研究

臨床的な検討では、左室壁厚の Z-score は LVNC 患者の予後と相関することが明らかとなった。今後は患者を蓄積した上で、臨床遺伝学的検討を推し進め、iPS 細胞を用いた機能解析による評価をすすめていく予定である。

7. 小児の不整脈原性右室心筋症の疫学調査に関する研究

不整脈原性右室心筋症は稀な疾患であるが、予後は不良であり、早期発見、治療が重要である。そのためには、不整脈原性右室心筋症小児の心電図、心エコーによる診断基準の作成が必要であり、遺伝子診断が重要であることが結論づけられた。

8. 日本人催不整脈性右室心筋症患者の臨床像・遺伝型の特徴

日本人 ARVC では DSG2 変異が多い。若年者では初発症状が心肺停止であることも多く、遺伝子診断による発症前診断が有効である。

9. 家族性洞不全症候群の遺伝的背景と臨床的特徴に関する研究

HCN4 変異陽性家族性洞不全症候群 (SSS) は、心房細動と左室緻密化障害を高率に合併し、思春期以降発症するという特徴を持つ家族性 SSS のサブグループである。

【研究分担者氏名】

吉永 正夫 国立病院機構鹿児島医療センター
小児科医師

堀米 仁志 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 教授

大野 聖子 滋賀医科大学アジア疫学研究セン
ター 特任講師

市田 露子 富山大学大学院医学薬学研究部
准教授

住友 直方 埼玉医科大学国際医療センター
教授

長嶋 正實 愛知県済生会リハビリテーション
病院 院長

緒方 裕光 国立保健医療科学院 研究情報支援
研究センター センター長

堀江 稔 滋賀大学呼吸循環器内科 教授

蒔田 直昌 長崎大学大学院医歯薬学総合研究
科 教授

牛ノ濱大也 大濠子どもクリニック 院長

田内 宣生 愛知県済生会リハビリテーション
病院 副院長

佐藤 誠一 沖縄県立南部医療センター・こど
も医療センター 医師

高橋 秀人 福島県立医科大学医学部 放射線医
学県民健康管理センター 教授

岩本 眞理 済生会横浜市東部病院こどもセン
ター こどもセンター長

太田 邦雄 金沢大学医薬保健研究域医学系
准教授

立野 滋 千葉県循環器センター 主任医長

小垣 滋豊 大阪大学大学院医学系研究科 講師

野村 裕一 鹿児島市立病院 部長待遇

泉田 直己 医療法人社団永泉会曙町クリニッ
ク 小児科医師

A. 研究目的

日本の学童院外心停止 58 例のうち心筋症が 16 例 (28%) を占める。2012 年の 6~17 歳の心原性の院外心停止例 165 例のうち死亡例は 117 例である (消防庁データ)。心筋症が 28% 占めると仮定すると、毎年 46 例の院外心停止、33 例の死亡が起きていることになる。日本には学校心臓検診 (心検) があり、抽出/診断基準、

診療ガイドラインが整備されれば予防も可能と考えられる。現在の小児期心筋症の診断は成人の基準に準拠している。小児基準として健常小児期心臓超音波所見の SD-score >2 が提唱されたが 10 万人あたり 2500 人抽出される。適切な値が必要である。

そこで、健常児 48,401 名の心電図データ、1500 名の心臓超音波データと、心筋症患者 {HCM 200 名、DCM 100 名、LVNC 100 名、うち半数は心検抽出例} のデータから、現在まで存在しなかった小児期心筋症の抽出基準/診断基準を作成し、遺伝学的検査を含めた患児情報から診療ガイドラインを作成する。拘束型心筋症、催不整脈性右室心筋症患者データも収集し、暫定案を作成する。

B. 研究方法

1. 小児心電図の特徴と基準値作成に関する研究

2006 年から 2009 年までの鹿児島市心検を受診した 56,753 名の心電図を用いた。すべての心電図を小児心電図に精通した 2 名の小児循環器医が目を通し洞調律のみを抽出した。異常心電図は削除した。最終的に小学 1 年 16,773 名 (50%が女子)、中学 1 年 18,126 名 (51%が女子)、高校 1 年 13,502 名 (52%が女子) の計 48,401 名の心電図を抽出した。これらの心電図から PQ 間隔、QRS 軸、P 波 (波高、幅)、QRS 波 (各波高および加算波高、幅)、ST 部分、T 波についてその特徴と基準値を年齢別、性別の 6 群で検討した。

2. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

心検での抽出を主目的にしているので、小学 1 年 (6 歳)、中学 1 年 (12 歳)、高校 1 年 (15 歳) の児童生徒を対象にした。心臓超音波測定法は American Society of Echocardiography および European Association of Cardiovascular Imaging の勧告に基づいて行った。各計測は 5 回行い、中央 3 計測値の平均値を採用した。収縮能 (左

室収縮/拡張末期径、駆出率、短縮率)、拡張能 (左室・右室流入血流)、弁輪移動速度、心筋情報 (心室中隔厚、左室後壁厚)、血流速度 (左室・右室流出路血流速度)、径測定 (左房径、右室径、下大静脈径、大動脈径)、弁逆流の有無 (僧帽弁、三尖弁、大動脈弁、肺動脈弁)、三尖弁逆流速度 (ある場合) について計測した。

3. 心筋症患者情報の収集—二次調査結果について—

一次調査で収集した心筋症患者 386 例の報告に対し二次調査を行い、下記情報を収集した; 心筋症名、性、生年月、初診年月、最終年月、基礎疾患、合併症、発見の契機、家族歴、身体所見、症状、薬物療法 (薬剤名および使用量)、非薬物療法、遺伝学的検査、安静時心電図所見、心エコー検査所見、および予後。

4. QRS 波高基準による肥大型心筋症の早期診断に関する研究

[1] QRS 波高基準値の作成

基礎疾患・不整脈・ST/T 波異常を有する例を除外した小学 1 年 16,773 名、中学 1 年 18,126 名、高校 1 年 13,502 名、計 48,401 名の心電図を使用した。心検時の HCM の抽出頻度は数万人に 1 人と推測されており、5000 人に 1 人の抽出基準を検討した。対象者の 99.98 パーセントイル値および統計学的に片側で 5000 人を抽出する値のいずれかを満たす値とした。肥大型所見として、従来用いられてきている 1) SV_1+RV_5 、2) SV_1+RV_6 、3) Cornell 基準、4) Cornell product を用いた。今回新たに 5) V_2 基準 (V_2 の R 波と S 波の加算値)、6) V_3 基準 (V_3 の R 波と S 波の加算値)、7) V_4 基準 (V_4 の R 波と S 波の加算値) も検討した。

[2] HCM の早期診断の検討

K 病院でフォロー中の心検時診断例 11 例 (男児 9 例、女児 2 例) のうち、中学 1 年または高校 1 年で初めて診断された 9 例 (全例男児) の小学 1 年時の ECG を入手し、早期診断が可能か検討した。

5. 本邦における小児期拡張型心筋症の臨床像と予後に関する調査研究

全国 18 施設に調査票を配布し、診断時 20 歳未満の DCM のデータを収集した。調査項目は初診時年齢、診断の契機、家族歴、症状、検査所見、薬物治療、非薬物治療、予後等であった。(ただし、心電図所見、心エコー所見については平成 29 年度にかけて現在調査進行中である。)

6. 心筋緻密化障害に関する研究

対象は心筋緻密化障害患者とした。臨床面と基礎研究面の両面から心筋緻密化障害の発症機構の解明するために、まず、心筋緻密化障害の臨床像を検討する。次に、心筋緻密化障害患者において、胎生期における心筋層の発達・成熟に関わる遺伝子異常の探索を行う。さらに、探索された遺伝子異常が心筋の発達・成熟に及ぼす影響を明らかにするために、患者 iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、機能解析を行った。

7. 小児の不整脈原性右室心筋症の疫学調査に関する研究

ガイドライン作成に関する研究班で登録された小児心筋症の中で、不整脈原性右室心筋症の実態を調査した。

8. 日本人罹不整脈性右室心筋症患者の臨床像・遺伝型の特徴

対象は日本人 ARVC の発端者 75 人と家族 24 人。登録用紙に基づき、発症年齢・初発症状・不整脈・心不全発症等の臨床情報を調べ、デスマゾーム関連遺伝子のスクリーニングを行った。平均 6.4 年間の観察期間で予後を評価した。

9. 家族性洞不全症候群の遺伝的背景と臨床的特徴に関する研究

日本人家族性 SSS 38 家系に対し、3 つの SSS 関連遺伝子 (*SCN5A*, *HCN4*, *LMNA*) の遺伝子解析を行い、パッチクランプ法で新規変異の機能解析を行った。また既報の家族性 SSS を加え、*HCN4* 変異陽性 16 家系と *SCN5A* 変異陽性 32 家系の発端者の臨床像を非家族性 SSS 538 例と

メタ解析した。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行う。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行う。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

C. 研究成果

1. 小児心電図の特徴と基準値作成に関する研究

心電図所見は年齢、性差を認めたが、年齢/性の影響は所見により異なっていた。PQ 間隔は年齢と共に延長したが性差は少なかった。P 波、QRS 波は女子より男子が高電位を示したが、その分布は 6 群で混在していた。右側胸部誘導の ST 部分は男子の 3 群が女子の 3 群より高電位を示していた。

2. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

平成 27 年度 160 名、平成 28 年度 179 名、計 339 名の参加を得た。左室拡張末期容積および左室収縮末期容積は年齢と共に大きくなっていくが、断層法における駆出率は小 1・中 1・高 1 の男女とも平均 65%、平均値 $-2x$ (標準偏差) 値は 55% とほぼ同一であった。心室中隔厚、左室後壁厚は男女とも、小学 1 年と中学 1 年で有意差を認めたが、中学 1 年と高校 1 年では有意差を認めなかった。性差は各学年とも認めなかった。

3. 心筋症患者情報の収集—二次調査結果について—

全国 13 施設から 318 名 { HCM 109 例、DCM 79 例、LVNC 104 例、RCM 14 例、ARVC 12 例 } の報告があった。心検で抽出される率は HCM、LVNC の頻度が高く、それぞれ 49.5%、42.3% であった。DCM は症状出現により受診しており、心検での抽出率は 10.1% と低値であった。心検で抽出されることの多い

HCMで観察期間、薬物療法について心検受診群と心検以外受診群で比較したが、有意差を認めなかった。両群とも死亡、脳死、脳機能カテゴリーの悪い例等があり、予後不良の例が多く存在した。

4. QRS波高基準による肥大型心筋症の早期診断に関する研究

[1] 基準値の作成

小学1年、中学1年、高校1年の男女別に7項目の基準値を作成した。

[2] HCMの早期診断の検討

9例中、1例は省略4誘導心電図であり検診から除外した。各基準を満たした患児数はV₃基準3例、Cornell基準、Cornell product、が各々2例、V₂基準が1例であった。V₃基準を満たした3例は突然死例、院外心停止例、および中1時心室壁厚が既に19mmあった1例であった。

5. 本邦における小児期拡張型心筋症の臨床像と予後に関する調査研究

8施設からの66例(男38例、女28例)が登録された。初診時の年齢は新生児～15歳11か月。乳児(1歳未満)が19例で最も多く、続いて1歳児が10例で、0～2歳児が35例(54%)を占めた。診断の契機は心筋症関連症状が35例、筋疾患でのスクリーニングが8例、学校心臓検診が7例で、心筋症または突然死の家族歴があったのは約20%であった。薬物療法はβブロッカー(特にカルベジロール)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジゴキシンを中心にほとんどの症例で行われていたが、デバイス治療は少なく、中央値約2年のフォロー期間に約5例が死亡、2例が心臓移植を受けていた。

6. 心筋緻密化障害に関する研究

臨床的な検討では、乳児例の大半は心不全を伴っていたが、幼児・学童例は半数が無症状であった。左室駆出率は乳児例で低値であった。左室後壁厚や左室駆出率のZ-scoreは左室駆出率と相関が見られた。左室後壁厚のZ-scoreは

死亡および心移植のリスクファクターであることが示された。患者から採取した血液からベクターにより遺伝子導入しiPS細胞を作成し心筋細胞に分化させることができた。

7. 小児の不整脈原性右室心筋症の疫学調査に関する研究

318名の心筋症患者の中で不整脈原性右室心筋症(ARVC)12例(4%)であった。男女比は7:4で男が多く、多くは学校心臓検診で発見されていた。家族歴のないものが73%と多かったが、不整脈原性右室心筋症の家族歴のあるものが2例(18%)に認められた。遺伝子診断が11例中9例に行われており、8例

(73%)に不整脈原性右室心筋症に関連する遺伝子異常が発見されていた。11例の内何らかの治療が行われていたものが8例(73%)で3例には治療は行われていなかった。9例(82%)が生存していたが、2例(18%)が院外心停止を起こしていた。

8. 日本人催不整脈性右室心筋症患者の臨床像・遺伝型の特徴

デスモゾーム関連遺伝子解析では、発端者75人中48人に30個の変異を同定した。遺伝子毎にはDSG2変異を22人にPKP2変異を12人に同定した。75人中53人の発端者が45歳までに致死性の不整脈を発症していた。また初発症状が20歳以下だった症例は8人であり、このうち3人の初発症状は心肺停止(CPA)であった。

9. 家族性洞不全症候群の遺伝的背景と臨床的特徴に関する研究

38家系中2家系にHCN4変異を、3家系にSCN5A変異を同定した。新規変異HCN4-R393H、SCN5A-N1354K、SCN5A-P1372Rはいずれも機能低下を示した。HCN4変異陽性群の発症年齢(39.1±21.7才)は非家族性(74.3±0.4才)より有意に低いが(p<0.001)、SCN5A変異陽性例(20.0±17.6才)より有意に高かった(P=0.003)。またHCN4変異陽性例は心房細動(43.8%)、左室緻密化障害(50%)の合併がSCN5Aよりも多く、ペースメーカー植え込み年齢はHCN4

(43.5±22.1 才) が SCN5A (17.8±16.5 才) よりも有意に高いことが判明した (p<0.001)。

D. 考察

1. 小児心電図の特徴と基準値作成に関する研究

本研究においては、自動解析データを用いることによって総数 48,401 名からの健常小児の心電図に関する基準値を作成することができた。本研究のように、全ての心電図を小児循環器専門医がマニュアル判読し、数万例という多数例を用いた小児心電図の基準値の報告は世界的に発表されていない。

本基準値は、フィルタを用いて記録された心電図である。フィルタを用いずに記録された場合の基準値も作成する必要がある。今後、検討していきたい。

2. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

目的数に近づいていないこと、一部地域に集中していることがあり、今後各地域でのデータ収集を図ると同時に、最終年度に大幅な参加を図る必要がある。

小児期後天性心不全の代表的疾患である拡張型心筋症を診断する上で、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、駆出率は必要な指標である。左室容積は年齢と共に大きくなっていくが、断層法 (modified Simpson 法) における駆出率は年齢差、性差を認めなかった。一方、肥大型心筋症における重要な指標である心筋厚においては小・中学生間に有意差を認めることから、肥大型心筋症の診断基準の際には別個の基準値作成が必要になると考えられる。その他の包括的心臓超音波所見についても、年齢・性差を検討し、基準値を作成していきたい。

3. 心筋症患者情報の収集—二次調査結果について—

小児期心筋症の臨床症状について検討した。小児期心筋症はいずれも心臓突然死の可能性のある疾患群であり、心検抽出群でも予後が改善

していない。日本では心検があり、QT 延長症候群等の不整脈疾患では症状出現以前に診断され、指導を受けることによって予後改善に寄与していることが報告されている。

小児期心筋症においても、症状出現以前に抽出・診断可能な例が存在し、適切な生活指導/治療が早期に導入されれば心臓突然死や心肺停止による脳機能障害を予防できる可能性がある。心検対象学年は小学校 1 年、中学校 1 年、高校 1 年である。多数例の対象健常児と心筋症患者の心電図所見、心臓超音波所見を収集し、適切な抽出/診断基準の作成が必要である。本研究では、患児の心電図所見、心エコー所見も収集されており、適切な抽出基準/診断基準の作成が可能と考えられた。

4. QRS 波高基準による肥大型心筋症の早期診断に関する研究

現在まで数万人規模の多数例からの心室肥大判定基準は作成されたことはない。本研究で健常児心電図として用いられた心電図は全て 2 名以上の小児循環器専門医のマニュアル判読を受けたものであり、多数例であると同時により基準値として価値の高いものになっている。したがって本研究で得られた基準値は evidence-based の心室肥大判定基準といえる。

小児用の QRS 波高値を用いた HCM 抽出基準値についても現在まで作成あるいは応用されたものはない。今回の検討から、HCM の特徴の一つである心室中隔肥大を反映すると考えられる V₃ 基準の採用により、小児期 HCM 重症例の早期診断と早期介入が可能と考えられた。今後症例の集積を行い、小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年生で性別に sensitivity, specificity の高い心電図抽出基準を作成したい。

5. 本邦における小児期拡張型心筋症の臨床像と予後に関する調査研究

本研究班では小児期心筋症の全タイプを対象としてデータを収集しているが、そのなかで DCM は診断時年齢が低く、乳児期が最多、続いて 1 歳児で、0~2 歳児が過半数を占めると

いう特徴があった。診断の契機は心不全症状が多く、無症状で学校心臓検診において診断される症例が少なく約 10%に留まっていることと関係している。この点は HCM と対照的であった。

小児の DCM では左室拡大や収縮機能障害が経過とともに改善し、正常化する症例が 20～30%あることが知られている。このことは患者の管理上重要である。

本研究班では、健常ボランティア小児からのデータ収集を含め、心電図と心エコー所見の対比も重要な目的の一つに設定している。日本では学童の心電図検診が広く普及しているため、心電図所見と心エコー所見の対比は、小児期心筋症のスクリーニング効率を上げるために極めて重要と考えられる。また、DCM の早期診断、早期介入には小児期の年齢や体格に応じた心エコー計測値の標準値確立が必須である。前述のように、初期の心エコー計測値は DCM の正常化または悪化の予測にも有用な可能性がある。これらのデータ収集は現在進行中である。

6. 心筋緻密化障害に関する研究

診断には心臓超音波がもっとも有用であり、本研究から、左室駆出率は乳児例で低値であった。左室後壁厚や左室駆出率の Z-score は左室駆出率と相関が見られた。左室後壁厚の Z-score は死亡および心移植のリスクファクターであることが示された。

7. 小児の不整脈原性右室心筋症の疫学調査に関する研究

ARVC の発症頻度は 3,000-5,000 人に 1 人と言われているが、小児では稀な疾患とされている。性差は男：女=3：1と言われており、本報告の頻度と大差はない。本症は院外心停止を 18%にきたすことから、突然死予防のためには診断が重要である。家族歴を持つものは 18%と少なかったが、遺伝子異常を持つものは 73%と高率であり、遺伝子診断の重要性が示唆された。

8. 日本人催不整脈性右室心筋症患者の臨床像・遺伝型の特徴

これまで日本人と欧米人の ARVC 患者の遺伝子変異と予後について検討した研究は少なかったが、本研究で同定された Radical mutation (主に PKP2) 保持者はこれまでの欧米からの報告と、ほぼ同様の致死性不整脈発症リスクがあることが分かった。日本人 ARVC においても遺伝子診断が予後予測に有用であることが示された。

9. 家族性洞不全症候群の遺伝的背景と臨床的特徴に関する研究

HCN4 変異の抑制機能の強い変異キャリアは必ずしも強い徐脈をしているわけではない。これは心拍数をコントロールする別の機序が、HCN4 の機能障害を補償している可能性が考えられる。一方、HCN4 変異が AF や LVNC を高率に合併する機序は不明である。しかし HCN4 は、胎生期には第一心臓予定領域に特異的に発現し、この領域に発現する HCN4 (+) 細胞が原始心筒になることが知られている。HCN4 の変異は原始心臓における心臓前駆細胞の分化に異常をきたし、それが LVNC のような構造的異常や、AF のような電気生理学的異常をきたす可能性がある。

E. 結論

1. 小児心電図の特徴と基準値作成に関する研究

各心電図所見に与える年齢/性には差を認めた。心電図判読、基準値作成時に注意すべきことと考えられた。健常児 48,401 名の心電図データから作成された小児心電図基準値は本研究の『小児期心筋症の心電図学的抽出基準作成』に大きく寄与すると考えられた。

2. 健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

左室拡張末期および収縮末期容積は年齢と共に増大するが、断層法における駆出率は小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年時の男女ともほぼ同一

であった。心臓超音波所見においても、疾患頻度を念頭においたパーセンタイル値を用いて抽出基準/診断基準を作成することにより、ガイドライン作成に大きく寄与すると考えられる。

3. 心筋症患児情報の収集—二次調査結果について—

小児期心筋症を早期に抽出/診断できる基準があり、適切な生活指導/治療を導入できれば心臓突然死や心肺停止による脳機能障害を予防できる可能性がある。心検対象学年である小学、中学、高校各1年時のデータと健常群のデータとの比較検討を行い、小児期心筋症の抽出/診断基準を作成し、遺伝学的検査を含めた患児情報から診療ガイドラインを作成する。

4. QRS 波高基準による肥大型心筋症の早期診断に関する研究

多数例の小児心電図基準値を作成することにより、小児期 HCM の心電図抽出基準の作成が可能と考えられた。

5. 本邦における小児期拡張型心筋症の臨床像と予後に関する調査研究

小児期 DCM は乳児期から2歳までに心筋症関連症状で診断されることが多く、心不全を呈して予後不良な症例が多かった。小児期心エコー指標の標準値を作成し、早期診断と予後予測に基づいて早期介入することが重要と考えられた。

6. 心筋緻密化障害に関する研究

臨床的な検討では、左室壁厚の Z-score は LVNC 患者の予後と相関することが明らかとなった。今後は患者を蓄積した上で、臨床遺伝学的検討を推し進め、iPS 細胞を用いた機能解析による評価をすすめていく予定である。

7. 小児の不整脈原性右室心筋症の疫学調査に関する研究

不整脈原性右室心筋症は稀な疾患であるが、予後は不良であり、早期発見、治療が重要である。そのためには、不整脈原性右室心筋症小児の心電図、心エコーによる診断基準の作成が必要であり、遺伝子診断が重要であることが結論

づけられた。

8. 日本人催不整脈性右室心筋症患者の臨床像・遺伝型の特徴

日本人 ARVC では DSG2 変異が多い。若年者では初発症状が心肺停止であることも多く、遺伝子診断による発症前診断が有効である。

9. 家族性洞不全症候群の遺伝的背景と臨床的特徴に関する研究

HCN4 変異陽性家族性洞不全症候群 (SSS) は、心房細動と左室緻密化障害を高率に合併し、思春期以降発症するという特徴を持つ家族性 SSS のサブグループである。

F. 健康危険情報

研究の結果、得られた成果の中で健康危険情報（国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報）として厚生労働省に報告すべきものはなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Kodo K, Ong SG, Jahanbani F, Termglinchan V, [Hirono K](#), (他7名), [Ichida E](#), Wu SM, Snyder MP, Bernstein D, Wu JC. iPSC-derived cardiomyocytes reveal abnormal TGF- β signalling in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Nat Cell Biol.* 2016;10:1031-42.
2. [Yoshinaga M](#), Kucho Y, Nishibatake M, [Ogata H](#), Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHR expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016;37:2490-2497.
3. Itoh H, Crotti L, Aiba T, (他5名), [Ohno S](#), (他12名), [Horie M](#): The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on genetic screening. *Eur Heart J.* 2016;37:1456-1464.
4. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, [Sumitomo N](#), et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1654-60.

5. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, et al. Embryonic type Na⁺ channel beta-subunit, *SCN3B* masks the disease phenotype of Brugada syndrome. **Sci Rep**. 2016;6:34198.
6. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, (他3名), Ohno S, (他21名), Horie M, Roden DM, Makita N: Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. **JAHA**. 2016;5. pii: e003644
7. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, Yoshinaga M, Hofman N, Wilde AA, Blom NA. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents With Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2017;10. pii: e004645.
8. 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. **Int J Cardiol**. 2017;234 69-75.
9. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, (他5名), Horie M: Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. **Int J Cardiol**. 2016;223:540-542.
10. Daumy X, Amarouch MY, Makita N, et al. Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I. **Int J Cardiol**. 2016;207:349-358.
11. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他8名), 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**. 2017;14:717-724.
12. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, (他7名), Horie M, Kimura T: Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. **Heart Rhythm**. 2016;13:289-298.
13. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, (他13名), Horie M: A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm**. 2016;14:98-107.
14. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, 他. Postmortem Genetic Analysis Of Sudden Unexplained Death Syndrome Under 50 Years Of Age: A Next-Generation Sequencing Study. **Heart Rhythm**. 2016;13:1544-51
15. Horigome H. Dilated Cardiomyopathy in Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block. **Cir J**. 2016;80:1110-1112.
16. Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, (他12名), Horie M, Shimizu W: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations: Long term prognosis and utility of an exercise stress test after initiation of medical treatment. **Circ J**. 2016;80: 1907-1915.
17. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, (他4名), Horie M: Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms. **Circ J**. 2016;80:696-702.
18. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, (他10名), Horie M: Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. **Circ J**. 2016;80: 2435- 2442.
19. Ichida F: 心筋症、心筋炎の管理. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circ J** 2016;80:753-774.
20. Sumitomo N. Clinical features of long QT syndrome in Children. **Circ J**. 2016: 80:598-600.
21. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, (他6名), Horie M: Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. **Europace**. 2017;19:644-650.
22. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M: Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. **Europace**. 2016;18: 905-911.
23. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, (他11名), Ohno S, (他3名), Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S,

- Kimura T: Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **PLoS One**. 2016;11:e0164795.
24. Sumitomo N, Horigome H, Miura M, (他7名), Ushinohama H, (他3名), Iwamoto M, (他3名); 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. **J Cardiol**. Epub 2017.
25. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, (他8名), Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H: Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. **J Cardiol**. (in press)
26. 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. **Biochem Biophys Rep**. 2017;9:245-256.
27. Yamaguchi Y, Mizumaki K, Hata Y, (他3名), Ichida F, Inoue H, Nishida N. Latent pathogenicity of the G38S polymorphism of KCNE1 K⁺ channel modulator. **Heart Vessels**. 2016. [Epub ahead of print]
28. Chida A, Inai K, Sato H, (他12名), Tateno S, Kuraishi K, Kogaki S, Nishimura M, Ayusawa M, Ichida F, (他4名). Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Heart Vessels**. 2016. [Epub ahead of print]
29. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Shiraiishi H, Nagashima M. Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. **Eur J Pediatr**. 2016;175:1921-1926.
30. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, et al: Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. **PACE**. (in press)
31. Watanabe T, Ohno S, Shirai M, et al.: Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation. **Pediatr Int**. 2016;58:512-515.
32. Honda T, Kanai Y, Ohno S, et al. Fetal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with double mutations in TMEM43. **Pediatr Int**. 2016;58:409-411.
33. Hachiya A, Motoki K, Hirono K, (他2名), Ichida F, Koike K. LVNC revealed by aortic regurgitation due to Kawasaki disease in a boy with LDB3 gene mutation. **Pediatrics Int**. 2016;58:797-800.
34. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, (他7名), Horie M: Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family. **Internal Med**. 2016;55:259-262.
35. Hata H, Sumitomo N, Ayusawa M, Shiono M. Biventricular repair of pulmonary atresia with intact ventricular septum and severely hypoplastic right ventricle: a case report of a minimum intervention surgical approach. **J Card Surg**. 2016;11:94.
36. Aoki H, Nakamura T, Horie M, Ohno S, (他2名): Cardiac conduction defects and brugada syndrome: A Family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. **J Arrhythmia**. (in press)
37. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **J Arrhythmia**. 2016;32:398-403.
38. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **J Arrhythmia**. 2016;32:344-351.
39. Ishikawa T, Ishikawa T, Makita N, et al. Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background. **J**

- Arrhythmia**. 2016;32:352-358.
40. Yoshida Y, Hirono K, Nakamura K, et al. A novel ACTC1 gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias. **Heart Rhythm Case Report**. 2016;2:92-97.
41. Takahashi K, Ishikawa T, Makita N, et al. A novel *de novo* calmodulin mutation in a 6-year-old boy who experienced an aborted cardiac arrest. **Heart Rhythm Case Reports**. 2016;3:69-72.
42. Kumamoto T, Sumitomo N, Kobayashi K, et al: Implantation of iliofemoral stents; A novel approach for a bilateral occlusion of the iliofemoral vein in a patient with a Glenn's operation. **Heart Rhythm Case Reports**. 2016;2:138-141.

[和文]

1. 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、他. 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;32:328-334.
2. 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;32:19-25.
3. 大野聖子 : 心筋症における心臓突然死を予測する. **医学のあゆみ**、心臓突然死の先制医療 2016;258:779-783.
4. 住友直方 : カテコラミン誘発多形性心室頻拍、不整脈を科学する、編集 青沼和隆、別冊医学のあゆみ、p19-26, **医歯薬出版**、東京、2017.1.25
5. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、岩崎美佳、岡田公章、保土田健太郎、枘岡 歩、鈴木孝明、住友直方 : 先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、**Progress in Medicine**. 2016;36 (supple 2):1755-1757.
6. 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、(他4名)、住友直方 : WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対するアミオダロンの使用経験、**Progress in Medicine**. 2016;36 (supple 1): 420-423.
7. 住友直方 : 不整脈、特集小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点、**小児科臨床**、2016;69:611-616.
8. 住友直方 : Brugada 症候群、小児の症候群、**小児科診療**、2016;79(supple): 148-149.
9. 住友直方 : III. デバイス治療を極める、カテーテルアブレーションの進め方、特集 小児循環器治療の最前線-クスリとデバイス、**小児科診療**、2016;79: 983-988.
10. 住友直方 : 不整脈、III. 主要症状に対する専門医療、特集小児循環器のファーストタッチから専門診療へ、**小児科診療**、2017;80:99-105.
11. 住友直方 : Editorial Comment フレカイニドのカテコラミン誘発多形性心室頻拍に対する効果、**日本小児循環器学会雑誌**、2017;33:1-3.
12. 青沼和隆、志賀 剛、新 博次、池田隆徳、市田 露子、(他19名)、住友直方、(他7名):『2015年版 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン』Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs — Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring —(JCS 2015) 日本循環器学会 / 日本 TDM 学会合同ガイドライン(2013-2014 年度合同研究班報告) **循環器病ガイドシリーズ 2015 年度版**、2016;3-54.
13. 住友直方、石川広己、泉田直己、市田露子、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、阿部勝巳、鮎沢 衛、牛ノ濱大也、太田邦雄、加藤愛章、加藤太一、澤田博文、鉢崎竜範、葭葉茂樹: 2016 年版『学校心臓検診のガイドライン』Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016)、2016;1-80.
14. 住友直方 : 不整脈、監修 五十嵐隆、編集 三浦 大、島袋林秀、p.334-339、ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016-'17、**総合医学社**、東京、2016.5.8
15. 住友直方 : 学齢期～充実した学校生活を送るために～(2)学校生活で気をつけること、心臓病児者の幸せのために、病氣と制度の解説 (新版)、編集 全国心臓病の子どもを守る会、**発行一般社団法人 全国心臓病の子どもを守る会**、p201-

215, 2016.10

16. 住友直方 : カテコラミン誘発多形性心室頻拍、心室頻拍のすべて、編集 野上昭彦、小林義典、里見和浩 p217-226、南江堂、東京、2016.11.10

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura Y, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
2. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
3. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
4. Horigome H. Utility of magnetocardiography for the diagnosis of fetal arrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
5. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
6. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal brady- and tachyarrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
7. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, (他 7 名), 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. Ozawa J, Ohno S, Toyoda F, (他 7 名), Horie M : A novel CACNA1C mutation identified in a patient with atypical Timothy syndrome exerts both loss- and gain-of-function effects on Cav1.2. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
12. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M : Rare Single Nucleotide Polymorphism of SCN10A in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
13. Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M : Specific Phenotypes Caused by RYR2 Mutations Relate with Bradycardia but not with Mutation Locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
14. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, (他 4 名), Horie M : Copy Number Variations in SCN5A associated with Brugada Syndrome. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
15. Ohno S, Wu J, Mizusawa Y, (他 3 名), Horie M : Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare and cause complicated phenotypes with ventricular arrhythmia. (ESC2016, Rome, Aug 29)
16. Harita T, Makiyama T, Toyoda F, (他 5 名), Ohno S, (他 4 名), Horie M, Kimura T: 1-cis diltiazem rescues

- impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long QT syndrome with a CACNA1C mutation. (ESC2016, Rome, Aug 29)
17. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, (他 11 名), Horie M: RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. (ESC2016, Rome, Aug 30)
 18. Fukumoto D, Ohno S, (他 6 名), Horie M: KCNH2 mutation in patients with long QT syndrome type 2. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 19. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Nishiuchi S, (他 6 名), Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T: Generation of lma knock out human induced pluripotent stem cells using the crispr-cas9 nickase system. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 20. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, (他 10 名), Horie M: Various ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 21. Takayama K, Ohno S, Wada Y, Horie M: Non desmosomal mutations detected in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 22. Ohno S: The RYR2 Mutations Identified Not Only in CPVT But Also Short Coupled Variant of Torsade De Pointes and LQTS. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 23. Ohno S: What's New in 2016; Genetics in ARVC/D. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 24. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Makiyama T, Horie M: High prevalence of late onset T in patients with long QT syndrome type 8. (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 25. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M: A Unique Genetic Background and Prognostic Impact on Non-Caucasian ARVC/C Proband (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 26. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, (他 9 名), Ohno S, Chonabayashi K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Allele-specific Disruption Rescues Electrophysiological Abnormalities in Human iPSC Cell Model of Long-QT Syndrome With a CALM2 Mutation (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 27. Hirono K, Takasaki A, Hata Y, (他 5 名), Ichida F: Clinical Features and Prognosis of Pediatric Patients with Left Ventricular Noncompaction. European society for cardiology congress 2016、2016 年 8 月 27 日、ローマ
 28. Ichida F: Invited Lecture Clinical features of left ventricular noncompaction: long-term clinical course and genetic background. The 6th APPCS, Oct 22, 2016, Shanghai
 29. Long-term prognosis of the pediatric patients with Left Ventricular Noncompaction. Hirono K, Ce W, Hata Y, Takasaki A, Ozawa S, Nakaoka H, Okabe M, Miyao N, Saito K, Nishida N, Ichida F. 12nd International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure 2016、2016 年 12 月 3 日、京都
 30. Sumitomo N: Invited Lecture, Congenital Heart Disease and Inherited Arrhythmia, In Sudden Cardiac Death Prevention in Children and CHD Patients Sponsored by PACES, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2016, Seoul, South Korea, 2016.10.14
 31. Sumitomo N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, (他 8 名): A prospective multicenter, open-label study of landiolol for tachyarrhythmias in children: Control of the heart rate in infant and child arrhythmias using landiolol (HEARTFUL) study, Cardiostim 2016, Nice, France, 2016.6.8-11
 32. Lieve KV, van der Werf C, Bos MJ, (他 11 名), Sumitomo N, (他 10 名): Efficacy of Flecainide in a Large Cohort of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie Najaarscongres 2016, Utrecht, Holland, 2016.11.5
 33. Makita N: Genetic Background of Inherited Bradyarrhythmia. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
 34. Makita N: Overview of Genes Related to Cardiac Conduction. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08,

KINTEX, Korea.

35. Crotti L, Makita N, et al. International Calmodulinopathy Registry (ICaMR). American Heart Association's Scientific Sessions, Nov 15, 2015, New Orleans, USA

[国内学会]

1. 吉永正夫、牛ノ濱 大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、住友直方、白石裕比湖、野村裕一、田内宣生、西原榮起、市田露子、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
2. 吉永正夫、『パネルディスカッション 6 学校心臓検診の意義：各心疾患毎のアウトカムから探る』QT 延長症候群。52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年 7 月 7 日、東京
3. 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、阿部勝巳、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。52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年 7 月 8 日、東京
4. 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、西原榮起、市田露子、大野聖子、住友直方。Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会、平成 28 年 7 月 17 日、札幌
5. 吉永正夫。小児遺伝性不整脈について。第 1 回平成 28 年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議、平成 28 年 9 月 30 日、西別府病院、別府市
6. 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、西原榮起、市田露子、大野聖子、住友直方、岩本眞理。1 か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか。第 121 回日本循環器学会九州地方会、平成 28 年 12 月 3 日、鹿児島
7. Yoshinaga M、Ushinohama H。Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日、金沢
8. Yoshinaga M。Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 19 日、金沢
9. 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、平成 29 年 3 月 18 日、金沢
10. 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、平成 29 年 3 月 18 日、金沢
11. 村上 卓、堀米仁志、塩野淳子、他。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、平成 29 年 3 月 3 日、東京
12. 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、平成 29 年 2 月 4 日、東京
13. 山田 優、石津智子、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、他。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、平成 29 年 1 月 14 日、三重
14. 林立申、高橋実穂、石川伸行、(他 5 名)、堀米仁志。中隔心筋切除術、DDD ペーシングを施行した乳児期発症の閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) の長期予後。第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
15. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、川瀧

- 元良、堀米仁志、(他 9 名)、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、平成 28 年 7 月 16 日、富山
16. 村上 卓、塩野淳子、石川伸行、(他 4 名)、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、平成 28 年 7 月 8 日、東京
17. 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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
18. 塩野淳子、石川伸行、村上 卓、(他 4 名)、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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
19. 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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
20. 石踊 巧、長谷川 誠、原 モナミ、(他 4 名)、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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
21. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、(他 3 名)、堀米仁志、(他 10 名)。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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
22. 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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
23. 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ロ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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
24. 加藤愛章、稲葉 武、林 立申、(他 3 名)、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
26. 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、(他 4 名)、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
27. 野崎良寛、加藤愛章、城戸崇裕、(他 6 名)、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
28. 林 立申、加藤愛章、原 英輝、(他 3 名)、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
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、平成 28 年 6 月 11 日、東京
30. 林 立申、堀米仁志、加藤愛章、他。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、平成 28 年 6 月 10 日、金沢
31. 芹澤陽菜、林 立申、山田晶子、(他 5 名)、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、平成 28 年 5 月 15 日、札幌
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、平成 28 年 5 月 14 日、札幌
33. 埴 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、平成 28 年 5 月 13 日、札幌
34. 大野聖子: 遺伝性不整脈 最近の話題. 第 57 回山梨小児循環器懇話会 特別講演、平成 28 年 3 月 4 日、山梨
35. 大野聖子: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardomyopathy and Brugada Syndrome; from the View of Desmosome Gene Mutation. 第 80 回日本循環器学会学術集会 シンポジウム、平成 28 年 3 月 18-20 日、仙台
36. Sonoda K, Ohno S, Wada Y, (他 6 名), Horie M: AKAP9 mutations identified in young patients with idiopathic ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18-20 日、仙台
37. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, (他 6 名), Horie M: Various ANK2 Mutations in Japanese Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18-20 日、仙台
38. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, (他 11 名), Horie M. RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18-20 日、仙台
39. 山本孝, 八木典章, 松本祐一, (他 10 名) 堀江稔: 経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)を施行した 2 例. 第 79 回滋賀県循環器疾患研究会、平成 28 年 6 月 18 日、滋賀
40. Furukawa S, Ashihara T, Ohno S, Horie M, Nishi K, Hitosugi M: An autopsic examination case of diagnosed Brugada syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
41. Horigome H, Ishikawa Y, Sumitomo N, Yoshinaga M, Lin L, Kato Y, Ohno S, Horie M, Nagashima M: Independent component analysis and principal component analysis of T-U wave complex in Andersen-Tawil syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
42. Harita T, Makiyama T, Toyoda F, (他 9 名), Ohno S, (他 3 名), Horie M, Kimura T: l-cis diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long QT syndrome with a CACNA1C mutation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
43. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, (他 8 名), Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Modeling of long-QT syndrome associated with a calmodulin mutation using human induced pluripotent stem cells. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
44. Wada Y, Ohno S, Horie M: Updates for the Diagnosis of ARVC in Japan. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
45. Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, (他 8 名), Horie M: SP21-5 A Novel KCNQ1 Missense Mutation Identified in a Patient with Juvenile-Onset Atrial Fibrillation Causes Constitutively Open Iks Channels. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
46. Hayano M, Makiyama T, Sasaki K, (他 7 名), Ohno S, (他 4 名), Horie M, Kimura T: Electrophysiological Features of Patient-specific Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying the SCN5A-D1275N Mutation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
47. Nozaki Y, Kato Y, Lin L, (他 5 名), Ohno S, Horie M, Shimizu W, Aonuma K, Horigome H: Six Patients with Ryanodine Receptor type2 Mutation Presenting with the Phenotype of both Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Left Ventricular Noncompaction. 第 63 回日本不整脈心

- 電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
48. Ishikawa T, Mishima H, Ohno S, (他 3 名), Horie M, Makita N: Broader Genetic Spectrum of Familial Atrial Arrhythmias Involving Rare Variations in the Common Arrhythmia-Susceptible Genes. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
49. Fujii Y, Itoh H, Hayashi K, (他 7 名), Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M: Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome : Romano-Ward Syndrome under Double Mutations and Acquired Long QT Syndrome under Heterozygote. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
50. Kohjitani H, Makiyama T, Kenichi Sasaki K, (他 5 名), Ohno S, Horie M, Kimura T: Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models for Long QT Syndrome with the missense mutation in the KCNH2 gene. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、平成 28 年 7 月 14-17 日、札幌
51. 大野聖子: 若年性 Brugada 症候群について 第 22 回東京循環器小児科治療 Agora、平成 28 年 9 月 10 日、東京
52. 市田蒔子: 特別講演 心筋緻密化障害の臨床～20 年間の研究から見たもの 第 9 回郡山セミナー 平成 28 年 4 月 23 日、郡山
53. Kinoshita K, Yokoyama R, Takahashi H, (他 3 名), Hirono K, Ichida F, Nishida N. A Novel HCN4 Mutation in a Patient with Left Ventricular Noncompaction Impairs the Pacemaker Current. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、仙台
54. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, Nishida N. Sudden Unexpected Death of the People under 50-years-old in Japanese Hot Baths: Molecular Analysis Using Next-generation DNA Sequencing. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、仙台
55. Hirono K, Hata Y, Takasaki A, (他 5 名), Ichida F. Clinical and Genetic Characteristics in the Fetal Patients with Left Ventricular Noncompaction. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 19 日、仙台
56. 木下 聡、島袋祐士、平辻知也、知念清治、廣野恵一、市田蒔子、畑 由紀子、西田尚樹. 産褥期に発症した心不全で明らかになった、左室心筋緻密化障害の一例. 第 120 回日本循環器学会九州地方会、平成 28 年 6 月 25 日、大分
57. 廣野恵一. ミニシンポジウム：小児循環器領域における iPS 細胞を用いた研究の現状「心筋症」. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年 7 月 7 日、東京
58. 廣野恵一、市田蒔子. パネルディスカッション：学校心臓検診の意義：各心疾患毎のアウトカムから探る「心筋症」. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年 7 月 7 日、東京
59. 小澤綾佳、廣野恵一、市田蒔子、他. 剖検で両心室に線維化と石灰化を認め胎児心筋緻密化障害が疑われた一例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
60. 堀 香織、中村常之、小栗真人、岡部真子、廣野恵一、市田蒔子. 兄の徐脈、多孔性筋性部室中隔欠損、左室緻密化障害(LVNC)を契機に診断した HCN4 遺伝子変異の親子例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
61. 吉田葉子、加藤有子、鈴木嗣敏、(他 8 名)、廣野恵一、市田蒔子. PRKAG2 変異による刺激伝導系異常を伴った肥大型心筋症(HCM)の兄弟例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
62. 廣野恵一、王 策、岡部真子、(他 5 名)、市田蒔子. 心筋緻密化障害の小児患者における予後 - 心臓超音波検査の観点から -. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
63. 市田蒔子: 教育講演 心筋緻密化障害. 第 15 回日本心臓血管発生研究会、平成 28 年 10 月 14 日、大阪
64. 岡部真子、宮尾成明、仲岡英幸、齋藤和由、小澤綾佳、廣野恵一、市田蒔子. 右心低形成(hypo RV)と肥大型心筋症(HCM)を合併した小児の一

- 例. 第 36 回日本小児循環動態研究会、平成 28 年 10 月 21 日、金沢
65. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：His 東近傍の副伝導路に対して Freezor Xtra により治療に成功した小児例、第 29 回臨床不整脈研究会、2017 年 1 月 14 日、東京
66. 住友直方：特別講演、胎児、新生児、乳児の不整脈、第 20 回ゆずの木周産期病診連携セミナー、2017 年 1 月 23 日、坂戸
67. 小柳 喬幸、戸田紘一、小島拓朗、(他 2 名)、住友直方：Fontan candidate の Veno-Venous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置-短絡を残さない適切なデバイスサイズは？、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、2017 年 1 月 26 日、東京
68. 住友直方：教育講演、WPW 症候群に対するカテーテル治療戦略、第 28 回日本 JPIC 学会、2017 年 1 月 27 日、東京
69. 小島拓朗、葭葉 茂樹、小林俊樹、(他 2 名)、住友直方：肺静脈狭窄に対するカテーテルインターベンション-インターベンションは予後を改善できているのか？、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、2017 年 1 月 27 日、東京
70. 戸田紘一、小林俊樹、小柳 喬幸、(他 2 名)、住友直方：Occlutech-FF2®閉鎖栓治療後のデバイスの形状変化の臨床的検討、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、2017 年 1 月 27 日、東京
71. 葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友直方、(他 2 名)：大動脈弁狭窄を合併した大動脈離断、大動脈狭窄症に対する治療戦略-当院における Hybrid strategy の役割-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、2017 年 1 月 27 日、東京
72. 葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友直方：Fontan 手術後に遷延する胸水に対する肺動脈側副血行路コイル塞栓術-術前の塞栓術は無効だったのか-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、2017 年 1 月 28 日、東京
73. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：房室結節リエントリー性頻拍に His 東近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 243 回日本循環器学会関東甲信越地方会、2017 年 2 月 4 日、東京
74. Yasuhara J, Kumamoto T, Kojima T, (他 3 名), Sumitomo N: Predictors of early postoperative arrhythmias in children after Fontan operation, Japanese Heart Association 2017, 2017 年 3 月 17 日、金沢
75. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、(他 4 名)、住友直方：Norwood+BDG 後に左肺動脈が閉塞した HLHS 症例での Nightmare、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、平成 28 年 1 月 28 日、広島
76. 小島拓朗、熊本 崇、葭葉茂樹、(他 4 名)、住友直方：右下腹壁動脈損傷により後腹膜、腹腔内出血を来した新生児に対する緊急コイル閉鎖術、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、平成 28 年 1 月 29 日、広島
77. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、(他 4 名)、住友直方、(他 2 名)：体循環動脈管依存性先天性心疾患に対する PDA stent 留置 -適応の明確化、安全な留置方法-、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、平成 28 年 1 月 30 日、広島
78. 安原 潤、趙 麻未、熊本 崇、(他 4 名)、住友直方：先天性心疾患術後早期に行った緊急ステント留置、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、平成 28 年 1 月 30 日、広島
79. 住友直方：遺伝性不整脈と先天性心疾患、先天性心疾患-突然死予防のための up-date-、第 8 回植込みデバイス関連冬季大会、平成 28 年 2 月 6 日、北九州
80. 住友直方：特別講演；小児の不整脈について、土屋小児科連携医療研究会、平成 28 年 2 月 15 日、久喜
81. 住友直方：特別講演、胎児、新生児の不整脈、第 32 回山形不整脈研究会、平成 28 年 6 月 17 日、山形
82. 住友直方：特別講演、当直に役立つ不整脈診

- 療・基礎から応用、東京医科歯科大学小児科マ
ンデーセミナー、平成 28 年 6 月 20 日、東京
83. 住友直方：シンポジウム III、学校心臓検診の問
題点、第 63 回日本小児保健協会学術集会、平成
28 年 6 月 25 日、大宮
84. 住友直方：特別講演、小児の遺伝性不整脈、第
287 回新潟循環器談話会、平成 28 年 7 月 2 日、
新潟
85. 小島拓朗、熊本 崇、葭葉茂樹、(他 4 名)、住友
直方：CV カテーテル挿入時の下腹壁動脈損傷に
より後腹膜出血をきたし、緊急コイル閉鎖術に
より救命しえた新生児例、第 52 回日本小児循環
器学会、平成 28 年 7 月 6 日、東京
86. 住友直方：ミニシンポジウム 2 学校心臓検診ガ
イドラインの解説、日本の学校心臓検診の現状
と問題点、第 52 回日本小児循環器学会、平成 28
年 7 月 7 日、東京
87. 安原 潤、葭葉茂樹、戸田紘一、(他 4 名)、住友
直方：乳児狭窄病変に対する腎動脈用 stent 留
置、第 52 回日本小児循環器学会、平成 28 年 7
月 7 日、東京
88. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、(他 4 名)、住友
直方：APCA コイル塞栓術におけるコイル数削
減の試み、第 52 回日本小児循環器学会、平成 28
年 7 月 7 日、東京
89. 戸田紘一、小林俊樹、小島拓郎、葭葉茂樹、住
友直方、他：Glenn 手術及び横隔膜縫縮術を実施
した児の体肺側副血行に対するコイル塞栓術、
第 52 回日本小児循環器学会、平成 28 年 7 月 7
日、東京
90. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、他：一時体外ペ
ーシングワイヤー抜去後に緊急手術を要した心
タンポナーデ症例の検討、第 52 回日本小児循環
器学会、平成 28 年 7 月 7 日、東京
91. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、他：当院におけ
る ASD・VSD 術後の一時体外ペーシングワイ
ヤー留置に対する実態調査～全例ペーシングワ
ヤー留置は必要か？～、第 52 回日本小児循環器
学会、平成 28 年 7 月 7 日、東京
92. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、(他 4 名)、住友
直方、(他 3 名)：左心低形成症候群に対する治療
戦略 —カテーテルインターベンションの重要
性—、第 52 回日本小児循環器学会、平成 28 年 7
月 8 日、東京
93. 住友直方：特別講演、小児の遺伝性不整脈、第
25 回大分心電図研究会、平成 28 年 7 月 29 日、
大分
94. 戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、(他 2 名)、住友
直方：海外出生で治療が遅れ肺高血圧を呈した
が、Fontan 術に到達し得た 1 例、第 7 回北関東
肺循環研究会、平成 28 年 8 月 2 日、埼玉
95. 住友直方：特別講演、小児の不整脈、第 21 回桜
越会、平成 28 年 9 月 8 日、川越
96. 葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友
直方：フォンタン手術後胸水に対する対肺動脈
側副血行路コイル塞栓術—胸腔ドレーン早期抜去
に向けての治療戦略—、第 22 回東京循環器小児
科治療 Agora、平成 28 年 9 月 10 日、東京
97. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、(他 2 名)、住友
直方：Occlutech®閉鎖栓による経皮的心房中隔欠
損閉鎖術、第 165 回日本小児科学会埼玉地方
会、平成 28 年 9 月 24 日、埼玉
98. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、住友直方：シンポジウム II「アミオダロンの役割
と今後の展望」先天性心疾患術後不整脈に対す
るアミオダロンの有効性、第 21 回アミオダロン
研究会、平成 28 年 10 月 1 日、東京
99. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、住友直方：先天性心疾患術後不整脈に対する静
注アミオダロンの有効性、安全性に関する検
討、第 21 回アミオダロン研究会、平成 28 年 10
月 1 日、東京
100. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、(他 2 名)、住
友直方：当院で経験した拡張型心筋症の乳幼児
例、第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年
10 月 8 日、東京
101. 住友直方：特別講演、CPVT の最近の話題、遺
伝性不整脈と心疾患、第 29 回九州小児不整脈
研究会、平成 28 年 10 月 30 日、佐賀
102. 住友直方：特別講演、学校心臓検診と小児不整
脈、第 26 回茨城県小児循環器研究会、平成 28
年 11 月 2 日、筑波、茨城

103. 戸田紘一、森 仁、小柳 喬幸、(他 3 名)、住友直方：繰り返す悪心・嘔吐で発見された心室頻拍の 1 例、埼玉循環器談話会、平成 28 年 11 月 5 日、川越
104. 住友直方：シンポジウム 14 小児の内科的スポーツ障害、心臓突然死、不整脈、第 27 回日本臨床スポーツ医学会、平成 28 年 11 月 6 日、幕張、千葉
105. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 21 回日本小児心電学会、平成 28 年 11 月 19 日、名古屋
106. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 49 回埼玉不整脈研究会、平成 28 年 12 月 10 日、さいたま市
107. Nishii A, Makita N, et al. Conditional knockout mice recapitulated two families with congenital AV block and sick sinus syndrome with a novel connexin 45 mutation. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、仙台
108. Takahashi K, Makita N, et al. Utility of QT dynamics for identifying genetic testing candidates in children with borderline QT interval prolongation. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 20 日、仙台
109. Ishikawa T, Makita N, et al. Dose-Sensitive Relationship of an SCN10A Pore Mutation and Enhancer SNPs Identified in a Brugada Syndrome Family with Different Expressivity. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、仙台
110. Takahashi K, Makita N. Novel de novo Calmodulin Mutation in a Pre-school boy Experiencing Aborted Cardiac Arrest. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、平成 28 年 7 月 17 日、札幌
111. Nakagawa H, Makita N, et al. Catheter Ablation of Brugada Syndrome : Further Evidence of Conduction Delay in the Right Ventricular Subepicardium as Mechanism of Brugada ECG and Ventricular Fibrillation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、平成 28 年 7 月 17 日、札幌
112. Murakoshi N, Makita N, et al. Common genetic variants at SCN5A, SCN10A, and HEY2 are associated with cardiac conduction disturbance in patients with Brugada syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、平成 28 年 7 月 16 日、札幌
113. Hayashi K, Makita N, et al. Selective therapeutic targeting of ion channel rare variants predisposing to lone atrial fibrillation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、平成 28 年 7 月 15 日、札幌市

3. 書籍

1. 小澤綾佳、市田路子：心筋緻密化障害 竹中克編『心エコーハンドブック 心不全』金芳堂 京都、2016
2. 廣野恵一、市田路子：心筋疾患『ガイドラインと最新文献で学ぶ小児科学レビュー2016-17』編 総合医学社 東京、2016
3. 廣野恵一、市田路子：『診断モダリティとしての心筋病理：心筋緻密化障害』和泉徹・廣江道昭編 南江堂 東京、2016
4. 西田直樹、市田路子：『診断モダリティとしての心筋病理：ダノン病』和泉徹・廣江道昭編 南江堂 東京、2016
5. 田口雅登、市田路子 ワーファリンの治療・投与量予測『小児の遺伝学的検査・診断・カウンセリング 実践ケースファイル』奥山虎之、山本俊至編 診断と治療社 2016;163-165.
6. 廣野恵一、市田路子：『心筋症』小児科臨床「小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点」日本小児医事出版社 東京 第 69 巻第 4 号、617-622.
7. 廣野恵一、市田路子：「孤立性左室緻密化障害」『最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針』中山書店 東京、2016
8. 廣野恵一、市田路子：『左室心筋緻密化障害をどのように診断するか』Heart View「遺伝性心筋疾患の現状と展望を識る」メジカルビュー 東京、2016:121-131.

9. 小澤綾佳、市田路子. 学校心臓検診を臨床に生かす 呼吸と循環 2016;7:718-724.
10. 市田路子. 心筋症、心筋炎の管理. 学校心臓検診のガイドライン (2016年版) 日本循環器学会・日本小児循環器学会合同ガイドライン 一般社団法人日本循環器学会 2016;57-60.
11. 住友直方: 心疾患を持つ児童・生徒の学校管理下での取り扱い方、今日の治療指針 2017、総編集 福井次矢、高木誠、小室一成、医学書院、東京、2017;1362-1364.

H. 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

小児心電図の特徴と基準値作成に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹⁾

研究分担者 岩本眞理²⁾、堀米仁志³⁾、住友直方⁴⁾、牛ノ濱大也⁵⁾、泉田直己⁶⁾、田内宣生⁷⁾、
長嶋正實⁷⁾

研究協力者 阿部勝巳⁸⁾

所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター、²⁾済生会横浜市東部病院こどもセンター、³⁾筑波大学
附属病院、⁴⁾茨城県小児地域医療教育ステーション、⁵⁾埼玉医科大学国際医療センタ
ー、⁶⁾大濠こどもクリニック、⁷⁾医療法人社団永泉会曙町クリニック、⁷⁾愛知県済生会
リハビリテーション病院、⁸⁾東京都予防医学協会

研究要旨

【目的】小児心電図所見の特徴と小児心電図用の基準値を決定すること。【対象と方法】2006 年か
ら 2009 年までの鹿児島市学校心臓検診を受診した 56,753 名の心電図を用いた。すべての心電図を
小児心電図に精通した 2 名の小児循環器医が目を通し洞調律のみを抽出した。異常心電図は削除し
た。最終的に小学 1 年 16,773 名（50%が女子）、中学 1 年 18,126 名（51%が女子）、高校 1 年 13,502
名（52%が女子）の計 48,401 名の心電図を抽出した。これらの心電図から PQ 間隔、QRS 軸、P 波
（波高、幅）、QRS 波（各波高および加算波高、幅）、ST 部分、T 波についてその特徴と基準値を年
齢別、性別の 6 群で検討した。【結果】心電図所見は年齢、性差を認めたが、年齢/性の影響は所見
により異なっていた。PQ 間隔は年齢と共に延長したが性差は少なかった。P 波、QRS 波は女子より
男子が高電位を示したが、その分布は 6 群で混在していた。右側胸部誘導の ST 部分は男子の 3 群が
女子の 3 群より高電位を示していた。【結論】PQ 間隔、QRS 波高、ST 上昇等の各心電図所見は年齢・
性によって影響を受けるが、その程度には差を認めた。心電図判読、基準値作成時に注意すべきこ
とと考えられた。

A. 研究目的

小児期の心臓突然死 Sudden cardiac death
(SCD) は悲劇的である。そこで、小児期 SCD
予防のためのスクリーニングが考慮されること
になるが、費用対効果に関しては議論の余地が
残されている^{1,2)}。

小児期・思春期の SCD 予防のための戦略とし
ては二つの方法が考えられる。競争的運動に参
加する若年者を対象としたスクリーニング
pre-participation screening^{1,2)}と若年者全てを対象
としたスクリーニングである³⁾。Pre-participation

screening の中で、米国では包括的な病歴聴取と
理学所見診察を推奨している¹⁾。欧州では 12 誘
導心電図、病歴聴取、理学所見診察の組み合わ
せを推奨している²⁾。日本においては 1994 年か
ら法律による学校心臓検診（心検）が開始され
た³⁾。内容は 12 誘導心電図と病歴聴取（問診票）
によるスクリーニングになる。いずれの方法を
採用するにせよ、小児期の心電図の基準値^{4,6)}
と心電図判読のための指針^{4,7-14)}が必要である。

小児期心電図基準値に関する現在までの報告
においては、マニュアル測定に依存したため心

電図基準としての項目が少ないこと、対象数が少ないことなどの難点があった^{8,14)}。これらは自動解析を用いた小児期集団検診のデータを用いることによって解消できるはずである。日本においては、1985年に発行された書籍¹⁵⁾以降に小児期心電図の基準値について包括的に発表されたデータはない。反対に集団検診による心電図収集の場合に注意すべきことは、心電図記録時におけるフィルタの問題である。一般的な心電図記録においては150 Hzまでの周波数帯で記録されているが¹⁶⁾、集団検診においては時間的な制限の中で判読しやすい心電図を得るために、電気的交流、筋電図、ドリフトを除去するためのフィルタが用いられていることが多い。臨床的には集団検診用時のフィルタを用いた記録での基準値とフィルタを用いていない基準値が必要になってくる。

本研究の目的は、心検という集団検診においてフィルタを用いた心電図記録における小児期心電図の基準値を作成することにある。

B. 研究方法

1. 対象者

2006年から2009年までに鹿児島市心検を受診した56,753名、小学1年生19,367名(男子9849名、女子9518名)、中学1年生21,087名(男子10,401名、女子10,686名)、高校1年生16,299名(男子8096名、女子8203名)を対象にした。

2. 用いた心電図

心検で得られた心電図を用いた。心電計にはportable PC-based system (Fukuda, ECP-7631, Tokyo, Japan)を用い、25 mm/sの速度でフィルタを用いて記録した。全ての心電図を2人以上の小児循環器医がマニュアル判読し、洞調律(I、II誘導で陽性P波)の心電図のみを採用した。

下記の心電図は除外した。

- (1) 心疾患の既往のある小児の心電図
- (2) 端子の付け間違い、体動の影響の強い心電図
- (3) 下記の不整脈を認める心電図

P波のリズム異常(移動性ペースメーカー、接合部調律)、2度・3度房室ブロック、心室内伝導障害(完全脚ブロック、WPW症候群)、心房・心室期外収縮

(4) 下記所見のある心電図

V1誘導でQ波を認めるもの、左側胸部誘導でST低下/逆転T波を認めるもの。

3. 統計表の作成

全ての項目で統計値として、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値を示した。診断基準にパーセンタイル値を示すものがあることから、2パーセンタイル値および98パーセンタイル値も一部示した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構鹿児島医療センターの倫理委員会の承認を得て行った。心電図の情報利用に関しては鹿児島市医師会会長の承認を得た。基準値(正常値)作成に使用される心電図情報には匿名化されており個人を特定できる情報は一切残されていない。

C. 研究結果

最終的に小学1年生16,773名(男子8350名、女子8423名)、中学1年生18,126名(男子8943名、女子9183名)、高校1年生13,502名(男子6477名、女子7025名)、計48,401名の心電図を使用した。

1. 12誘導平均値

12誘導での心拍数、RR間隔、PR間隔、QRS幅、QRS軸を表1に示した。PQ間隔は年齢により延長したが、性差は少なかった(図1、表1)。

2. 各心電図所見

P波はII誘導で最も高電位を示した。P波の幅は小学1年ではV1が、中学1年と高校1年ではV2が最も幅は広がった。

QRS波高のうちRV1波高は、男子では小学1年・中学1年男子はほぼ同高で、高校1年より高値であった。女子では小学1年が最も波高が高く、中学1年、高校1年になるほど低くなっ

た(図2)。RV5波高は男子では小学1年・中学1年・高校1年とも同等の高さを示し、女子ではRV1と同様に低値になっていた(図3)。

STJ部分については、高校1年男子が最も高く、中学1年男子、小学1年男子、女子の順に低くなっていた。女子は3群とも同様の値であった(図4)。

T波については、単相性の陰性T波と単相性陽性T波の頻度を表2に示した。小学1年においても単相性陽性T波の頻度を男子1.3%、女子0.7%に認めた。

D. 考察

本研究においては、自動解析データを用いることによって総数48,401名からの健常小児の心電図に関する基準値を作成することができた。本研究のように、全ての心電図を小児循環器専門医がマニュアル判読し、数万例という多数例を用いた小児心電図の基準値の報告は全世界的に発表されていない。

年齢、性が心電図所見に与える影響は、所見によって異なっていた。PQ間隔は年齢と共に延長したが性差は少なかった。P波、QRS波は女子より男子が高電位を示したが、その分布は6群で混在していた。右側胸部誘導のST部分は男子の3群が女子の3群より高電位を示していた。今後、小児心電図判読の際には、考慮していくべき事実と考えられた。

本基準値は、フィルタを用いて記録された心電図である。フィルタを用いずに記録された場合の基準値も作成する必要がある。今後、検討していきたい。

E. 結論

48,401名の心電図から小学1年、中学1年、高校1年の男女別に、また項目別に基準値を作成した。本成果は『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』における各疾患の抽出基準・診

断基準作成に大きく寄与できるものと考えられる。

(注記)本内容は英文論文として投稿中である。
Priorityは投稿中の英文論文にある。

参考文献

1. Maron BJ, Friedman RA, Kligfield P, et al. Assessment of the 12-lead electrocardiogram as a screening test for detection of cardiovascular disease in healthy general populations of young people (12-25 years of age). *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1479-514.
2. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. *Eur Heart J.* 2005;26:516-24.
3. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016;37:2490-2497.
4. Schwartz PJ, Garson A Jr, Paul T, et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2002;23:1329-44.
5. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J.* 2010;31:243-59.
6. Drezner JA, Ackerman MJ, Anderson J, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the 'Seattle criteria'. *Br J Sports Med.* 2013;47:122-4.
7. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Devine B, Yang TF. Effects of age, sex, and race on ECG interval measurements. *J Electrocardiol.* 1994;27 (Suppl):14-9.
8. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J.* 2001;22:702-11.
9. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and

- adolescence. *Heart*. 2005;91:1626-30.
10. Chan TC, Shariieff GQ, Brady WJ. Electrocardiographic manifestations: pediatric ECG. *J Emerg Med*. 2008;35:421-30.
11. Semizel E, Oztürk B, Bostan OM, Cil E, Ediz B. The effect of age and gender on the electrocardiogram in children. *Cardiol Young*. 2008;18:26-40.
12. Drezner JA, Fischbach P, Froelicher V, et al. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med*. 2013;47:125-36.
13. Wasfy MM, DeLuca J, Wang F, et al. ECG findings in competitive rowers: normative data and the prevalence of abnormalities using contemporary screening recommendations. *Br J Sports Med*. 2015;49:200-6.
14. Rijnbeek PR, van Herpen G, Bots ML, et al. Normal values of the electrocardiogram for ages 16-90 years. *J Electrocardiol*. 2014;47:914-21.
15. 大国真彦, 伊藤昭治, 早川国男, 他. 小児心電図の正常値. 大国真彦編集, 医学書院, 東京, 1985.
16. Kligfield P, Gettes LS, Bailey JJ, et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part I: the electrocardiogram and its technology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1109-27.

図の説明

図 1 学年別、性別の PQ 間隔のパーセンタイル値
パーセンタイル値は 1, 2, 2.5, 3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95, 97, 97.5, 98, 99 パーセンタイル値を図示してある。横軸のメモリには 2, 3, 10, 50, 90, 97, 98 パーセンタイル値のみを示した。小学 1 年は●と破線、中学 1 年は▲と破線、高校 1 年は■と実線で示した。また男子は青色、女子は朱色で示した。

図 2 学年別、性別の RV1 波高のパーセンタイル値
説明は図 1 に同じ。

図 3 学年別、性別の RV5 波高のパーセンタイル値
説明は図 1 に同じ。

図 4 学年別、性別、誘導別の ST 部分の高さ

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRs expert consensus statement. *Eur Heart J*. 2016;37:2490-2497.
2. 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. *Eur J Pediatr*. 2016;175:1921-1926.
3. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, Yoshinaga M, Hofman N, Wilde AA, Blom NA. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents With Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10. pii: e004645.
4. Yuasa S, Kuroda Y, Suzuki T, (他 19 名), 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).
5. 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. *Int J Cardiol*. 2017; 234 69-75.
6. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他 8 名), Sumitomo N, (他 5 名): Sick Sinus Syndrome with HCN4 Mutations Shows Early Onset and Frequent Association with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Non-compaction. *Heart Rhythm* 2017;14:717-724.
7. 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. **J Cardiol.** Epub 2017.
8. Horigome H. Dilated Cardiomyopathy in Children
With Isolated Congenital Complete Atrioventricular
Block. **Cir J.** 2016;80:1110-1112.
 9. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, et
al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis
in a real-world clinical setting: results from 1 year of
postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in
Japan. **Ann Rheum Dis.** 2016;75:1654-60.
 10. Kumamoto T, Sumitomo N, Kobayashi K, et al.
Implantation of ileofemoral stents; A novel approach
for a bilateral occlusion of the iliofemoral vein in a
patient with a Glenn's operation. **Heart Rhythm
Case Reports.** 2016;2:138-141.
 11. Sumitomo N. Clinical features of long QT syndrome
in Children. **Circ J.** 2016;80:598-600.
 12. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic
polymorphic ventricular tachycardia. **J Arrhythm.**
2016;32:344-351.
 13. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A,
Sumitomo N, et al. Catecholaminergic Polymorphic
Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With
Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations -
Long-Term Prognosis After Initiation of Medical
Treatment. **Circ J.** 2016;80:1907-15.
 14. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, (他 15 名),
Sumitomo N, (他 3 名). Patient-Specific Human
Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with
Electrical Pacing Validates S107 as a Potential
Therapeutic Agent for Catecholaminergic
Polymorphic Ventricular Tachycardia. **PLoS One.**
2016;11:e0164795
 15. Hata H, Sumitomo N, Ayusawa M, Shiono M.
Biventricular repair of pulmonary atresia with intact
ventricular septum and severely hypoplastic right
ventricle: a case report of a minimum intervention
surgical approach. **J Card Surg.** 2016;11:94.
- [和文]**
1. 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、他。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;32:328-334.
 2. 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;32:19-25.
 3. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、住友直方：先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、 **Progress in Medicine.** 2016; 36(suppl 2): 1755-1757.
 4. 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、(他 5 名)、住友直方：WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対するアミオダロンの使用経験、 **Progress in Medicine.** 2016; 36(supple 1): 420-423.
 5. 住友直方：不整脈、特集小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点、 **小児科臨床**、2016;69:611-616.
 6. 住友直方：Brugada 症候群、小児の症候群、 **小児科診療**、2016;79(supple): 148-149.
 7. 住友直方：III. デバイス治療を極める、カテーテルアブレーションの進め方、特集 小児循環器治療の最前線—クスリとデバイス、 **小児科診療**、2016;79: 983-988.
 8. 住友直方：不整脈、III. 主要症状に対する専門医療、特集小児循環器のファーストタッチから専門診療へ、 **小児科診療**、2017;80:99-105.
 9. 住友直方：Editorial Comment フレカイニドのカテコラミン誘発多形性心室頻拍に対する効果、 **日本小児循環器学会雑誌**、2017;33:1-3.
 10. 青沼和隆、志賀 剛、新 博次、(他 21 名)、住友直方、(他 7 名)：『2015 年版 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン』 **Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs — Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring —(JCS 2015) 日本循環器学会 / 日本 TDM 学会合同ガイドライン (2013-2014 年度合同研究班報告) 循環器病ガイドシリーズ 2015 年度版**、2016;3-54.
 11. 住友直方、石川広己、泉田直己、市田蒨子、岩本

- 眞理、(他6名)、堀米仁志、三谷義英、武者春樹、吉永正夫、阿部勝巳、鮎沢 衛、牛ノ濱大也、(他6名)：2016年版『学校心臓検診のガイドライン』Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016)、2016;1-80.
12. 住友直方：不整脈、監修 五十嵐隆、編集 三浦大、島袋林秀、p.334-339、ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016-17、総合医学社、東京、2016.5.8
 13. 住友直方：学齢期～充実した学校生活を送るために～(2)学校生活で気をつけること、心臓病児者の幸せのために、病氣と制度の解説(新版)、編集 全国心臓病の子どもを守る会、発行一般社団法人 全国心臓病の子どもを守る会、p201-215、2016.10
 14. 住友直方：カテコラミン誘発多形性心室頻拍、心室頻拍のすべて、編集 野上昭彦、小林義典、里見和浩 p217-226、南江堂、東京、2016.11.10
 15. 住友直方：心疾患を持つ児童・生徒の学校管理下での取り扱い方、今日の治療指針2017、総編集 福井次矢、高木誠、小室一成、p1362-1364、医学書院、東京、2017.1.1
 16. 住友直方：カテコラミン誘発多形性心室頻拍、不整脈を科学する、編集 青沼和隆、別冊医学のあゆみ、p19-26、医歯薬出版、東京、2017.1.25
- ## 2. 学会発表
- [国際学会]
1. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura Y, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
 2. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
 3. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
 4. Horigome H. Utility of magnetocardiography for the diagnosis of fetal arrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 5. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 6. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal brady- and tachyarrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 7. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, (他7名), 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. Sumitomo N: Invited Lecture, Congenital Heart Disease and Inherited Arrhythmia, In Sudden Cardiac Death Prevention in Children and CHD Patients Sponsored by PACES, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2016, Seoul, South Korea, 2016.10.14
 12. Sumitomo N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, et al: A prospective multicenter, open-label study of landiolol for tachyarrhythmias in children: Control of

the heart rate in infant and child arrhythmias using landiolol (HEARTFUL) study, *Cardiostim* 2016, Nice, France, 2016.6.8-11

13. Lieve KV, van der Werf C, Bos MJ, (他 11 名), Sumitomo N, (他 10 名): Efficacy of Flecainide in a Large Cohort of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, *Nederlandse Vereniging voor Cardiologie Najaarscongres* 2016, Utrecht, Holand, 2016.11.5

[国内学会]

1. 吉永正夫、牛ノ濱 大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑忠善、堀米仁志、住友直方、白石裕比湖、野村裕一、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
2. 吉永正夫、『パネルディスカッション 6 学校心臓検診の意義：各心疾患毎のアウトカムから探る』QT 延長症候群。52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年 7 月 7 日、東京
3. 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、阿部勝巳、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。52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年 7 月 8 日、東京
4. 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、住友直方、Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会、平成 28 年 7 月 17 日、札幌
5. 吉永正夫。小児遺伝性不整脈について。第 1 回平成 28 年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議、平成 28 年 9 月 30 日、西別府病院、別府市
6. 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、住友直方、岩本眞理。1 か月健診時の心

電図検診は乳児突然死を防げるか。第 121 回日本循環器学会九州地方会、平成 28 年 12 月 3 日、鹿児島

7. Yoshinaga M, Ushinohama H. Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日、金沢
8. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 19 日、金沢
9. 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、平成 29 年 3 月 18 日、金沢
10. 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、平成 29 年 3 月 18 日、金沢
11. 村上 卓、堀米仁志、塩野淳子、他。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、平成 29 年 3 月 3 日、東京
12. 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、平成 29 年 2 月 4 日、東京
13. 山田 優、石津智子、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、他。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、平成 29 年 1 月 14 日、三重
14. 林 立申、高橋実穂、石川伸行、(他 5 名)、堀米仁志。中隔心筋切除術、DDD ペーシングを施行

- した乳児期発症の閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) の長期予後. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
15. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、川滝元良、堀米仁志、(他 9 名)、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、平成 28 年 7 月 16 日、富山
16. 村上 卓、塩野淳子、石川伸行、(他 4 名)、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、平成 28 年 7 月 8 日、東京
17. 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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
18. 塩野淳子、石川伸行、村上 卓、(他 4 名)、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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
19. 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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
20. 石踊 巧、長谷川 誠、原 モナミ、(他 4 名)、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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
21. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、(他 3 名)、堀米仁志、(他 10 名). 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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
22. 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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
23. 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ロ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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
24. 加藤愛章、稲葉 武、林 立申、(他 3 名)、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
26. 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、(他 4 名)、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
27. 野崎良寛、加藤愛章、城戸崇裕、(他 6 名)、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
28. 林 立申、加藤愛章、原 英輝、(他 3 名)、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
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、平成 28 年 6 月 11 日、東京
30. 林 立申、堀米仁志、加藤愛章、他. 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、平成 28 年 6 月 10 日、金沢
31. 芹澤陽菜、林 立申、山田晶子、(他 5 名)、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、平成 28 年 5 月 15 日、札幌
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、平成 28 年 5 月 14 日、札幌
33. 埴 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、平成 28 年 5 月 13 日、札幌
34. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：His 東近傍の副伝導路に対して Freezor Xtra により治療に成功した小児例、第 29 回臨床不整脈研究会、2017 年 1 月 14 日、東京
35. 住友直方：特別講演、胎児、新生児、乳児の不整脈、第 20 回ゆずの木周産期病診連携セミナー、2017 年 1 月 23 日、坂戸
36. 小柳 喬幸、戸田紘一、小島拓朗、(他 2 名)、住友直方：Fontan candidate の Veno-Venous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置-短絡を残さない適切なデバイスサイズは？、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、2017 年 1 月 26 日、東京
37. 住友直方：教育講演、WPW 症候群に対するカテーテル治療戦略、第 28 回日本 JPIC 学会、2017 年 1 月 27 日、東京
38. 小島拓朗、葭葉 茂樹、小林俊樹、(他 2 名)、住友直方：肺静脈狭窄に対するカテーテルインターベンション-インターベンションは予後を改善できているのか？、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、2017 年 1 月 27 日、東京
39. 戸田紘一、小林俊樹、小柳 喬幸、(他 2 名)、住友直方：Occlutech-FF2@閉鎖栓治療後のデバイスの形状変化の臨床的検討、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、2017 年 1 月 27 日、東京
40. 葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友直方、(他 2 名)：大動脈弁狭窄を合併した大動脈離断、大動脈狭窄症に対する治療戦略-当院における Hybrid strategy の役割-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、2017 年 1 月 27 日、東京
41. 葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友直方：Fontan 手術後に遷延する胸水に対する肺動脈側副血行路コイル塞栓術-術前の塞栓術は無効だったのか-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、2017 年 1 月 28 日、東京
42. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：房室結節リエントリー性頻拍に His 東近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 243 回日本循環器学会関東甲信越地方会、2017 年 2 月 4 日、東京
43. Yasuhara J, Kumamoto T, Kojima T, (他 3 名), Sumitomo N: Predictors of early postoperative arrhythmias in children after Fontan operation, Japanese Heart Association 2017, 2017 年 3 月 17 日、金沢
44. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、(他 4 名)、住友直方：Norwood+BDG 後に左肺動脈が閉塞した HLHS 症例での Nightmare、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、平成 28 年 1 月 28 日、広島
45. 小島拓朗、熊本 崇、葭葉茂樹、(他 4 名)、住友直方：右下腹壁動脈損傷により後腹膜、腹腔内出血を来した新生児に対する緊急コイル閉鎖術、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、平成 28 年 1 月 29 日、広島
46. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、(他 4 名)、住友直方、(他 2 名)：体循環動脈管依存性先天性心疾患に対する PDA stent 留置 -適応の明確化、安全な留置方法-、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、平成 28 年 1 月 30 日、広島
47. 安原 潤、趙 麻未、熊本 崇、(他 4 名)、住友直方：先天性心疾患術後早期に行った緊急ステント留置、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、平成 28 年 1 月 30 日、広島
48. 住友直方：遺伝性不整脈と先天性心疾患、先天性心疾患-突然死予防のための up-date-、第 8 回植込みデバイス関連冬季大会、平成 28 年 2 月 6 日、

- 北九州
49. 住友直方：特別講演；小児の不整脈について、土屋小児科連携医療研究会、平成28年2月15日、久喜
 50. 住友直方：特別講演、胎児、新生児の不整脈、第32回山形不整脈研究会、平成28年6月17日、山形
 51. 住友直方：特別講演、当直に役立つ不整脈診療・基礎から応用、東京医科歯科大学小児科マンデーセミナー、平成28年6月20日、東京
 52. 住友直方：シンポジウムIII、学校心臓検診の問題点、第63回日本小児保健協会学術集会、平成28年6月25日、大宮
 53. 住友直方：特別講演、小児の遺伝性不整脈、第287回新潟循環器談話会、平成28年7月2日、新潟
 54. 小島拓朗、熊本 崇、葭葉茂樹、(他4名)、住友直方：CVカテーテル挿入時の下腹壁動脈損傷により後腹膜出血をきたし、緊急コイル閉鎖術により救命しえた新生児例、第52回日本小児循環器学会、平成28年7月6日、東京
 55. 住友直方：ミニシンポジウム2 学校心臓検診ガイドラインの解説、日本の学校心臓検診の現状と問題点、第52回日本小児循環器学会、平成28年7月7日、東京
 56. 安原 潤、葭葉茂樹、戸田紘一、(他4名)、住友直方：乳児狭窄病変に対する腎動脈用stent留置、第52回日本小児循環器学会、平成28年7月7日、東京
 57. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、(他4名)、住友直方：APCAコイル塞栓術におけるコイル数削減の試み、第52回日本小児循環器学会、平成28年7月7日、東京
 58. 戸田紘一、小林俊樹、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方、他：Glenn手術及び横隔膜縫縮術を実施した児の体肺側副血行に対するコイル塞栓術、第52回日本小児循環器学会、平成28年7月7日、東京
 59. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、他：一時体外ペーシングワイヤー抜去後に緊急手術を要した心タンポナーデ症例の検討、第52回日本小児循環器学会、平成28年7月7日、東京
 60. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、他：当院におけるASD・VSD術後の一時体外ペーシングワイヤー留置に対する実態調査～全例ペーシングワイヤー留置は必要か？～、第52回日本小児循環器学会、平成28年7月7日、東京
 61. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、(他4名)、住友直方、(他3名)：左心低形成症候群に対する治療戦略ーカテーテルインターベンションの重要性ー、第52回日本小児循環器学会、平成28年7月8日、東京
 62. 住友直方：特別講演、小児の遺伝性不整脈、第25回大分心電図研究会、平成28年7月29日、大分
 63. 戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、(他2名)、住友直方：海外出生で治療が遅れ肺高血圧を呈したが、Fontan術に到達し得た1例、第7回北関東肺循環研究会、平成28年8月2日、埼玉
 64. 住友直方：特別講演、小児の不整脈、第21回桜越会、平成28年9月8日、川越
 65. 葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他2名)、住友直方：フォンタン手術後胸水に対する対肺動脈側副血行路コイル塞栓術-胸腔ドレーン早期抜去に向けての治療戦略-、第22回東京循環器小児科治療Agora、平成28年9月10日、東京
 66. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、(他2名)、住友直方：Occlutech®閉鎖栓による経皮的心房中隔欠損閉鎖術、第165回日本小児科学会埼玉地方会、平成28年9月24日、埼玉
 67. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他8名)、住友直方：シンポジウムII「アミオダロンの役割と今後の展望」先天性心疾患術後不整脈に対するアミオダロンの有効性、第21回アミオダロン研究会、平成28年10月1日、東京
 68. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他8名)、住友直方：先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、第21回アミオダロン研究会、平成28年10月1日、東京
 69. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、(他2名)、住友直方：当院で経験した拡張型心筋症の乳幼児例、第25回日本小児心筋疾患学会、平成28年10月8日、東京

- 70. 住友直方: 特別講演、CPVTの最近の話題、遺伝性不整脈と心疾患、第29回九州小児不整脈研究会、平成28年10月30日、佐賀
- 71. 住友直方: 特別講演、学校心臓検診と小児不整脈、第26回茨城県小児循環器研究会、平成28年11月2日、筑波
- 72. 戸田紘一、森 仁、小柳 喬幸、(他3名)、住友直方: 繰り返す悪心・嘔吐で発見された心室頻拍の1例、埼玉循環器談話会、平成28年11月5日、川越
- 73. 住友直方: シンポジウム 14 小児の内科的スポーツ障害、心臓突然死、不整脈、第27回日本臨床スポーツ医学会、平成28年11月6日、幕張
- 74. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他: 房室結節リエントリー性頻拍にHis束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第21回日本小児心電学会、平成28年11月19日、名古屋
- 75. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他: 房室結節リエントリー性頻拍にHis束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第49回埼玉不整脈研究会、平成28年12月10日、さいたま市

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 1. 小児心電図所見基準値（代表的な所見のみを示した）

心電図所見	誘導	小学 1 年		中学 1 年		高校 1 年	
		男子	女子	男子	女子	男子	女子
心拍数 (bpm)		81 (10)	83 (10)	76 (11)	80 (12)	67 (12)	72 (12)
QRS 幅 (ms)		85 (6)	82 (6)	94 (7)	89 (7)	99 (7)	90 (7)
PQ 間隔 (ms)		124 (15)	123 (15)	134 (17)	135 (18)	142 (19)	141 (19)
QRS 軸 (degree)		65 (23)	68 (20)	65 (22)	69 (19)	68 (22)	69 (20)
P1† 振幅 (mV)	II	0.07 (0.04)	0.08 (0.04)	0.09 (0.04)	0.09 (0.04)	0.09 (0.05)	0.09 (0.04)
P2‡ 振幅 (mV)	V1	-0.01 [-0.06/0]	-0.01 [-0.06/0]	-0.01 [-0.07/0]	-0.01 [-0.06/0]	-0.01 [-0.07/0]	-0.01 [-0.05/0]
P1 幅 (ms)	II	77 (12)	79 (12)	87 (12)	89 (13)	91 (13)	90 (13)
Q 振幅 (mV)	V5	-0.07 [-0.39/0]	-0.05 [-0.33/0]	-0.05[-0.33/0]	0 [-0.17/0]	-0.04 [-0.28/0]	0 [-0.13/0]
	V6	-0.09 [-0.33/0]	-0.06 [-0.29/0]	-0.06 [-0.29/0]	-0.03 [-0.20/0]	-0.06 [-0.26/0]	-0.02 [-0.17/0]
Q 幅 (ms)	V5	18 [0/26]	16 [0/26]	18 [0/28]	0 [0/26]	18 [0/30]	0 [0/26]
	V6	20 [0/28]	18 [0/26]	20 [0/30]	18 [0/28]	20 [0/30]	16 [0/28]
R 振幅 (mV)	V1	0.61 [0.14/1.43]	0.52 [0.09/1.21]	0.49 [0.09/1.27]	0.35 [0.05/0.99]	0.46 [0.08/1.17]	0.28 [0.04/0.83]
	V4	2.27 [1.00/3.86]	2.16 [0.91/3.65]	2.25 [0.96/3.94]	1.50 [0.62/2.86]	2.11 [0.79/3.86]	1.21 [0.43/2.30]
	V5	1.84 [0.93/3.22]	1.80 [0.91/3.09]	1.93 [1.02/3.43]	1.43 [0.74/2.52]	1.86 [0.89/3.36]	1.25 [0.58/2.16]
	V6	1.27 [0.64/2.29]	1.27 [0.65/2.25]	1.40 [0.73/2.52]	1.20 [0.63/2.02]	1.39 [0.67/2.55]	1.10 [0.56/1.90]
S 振幅 (mV)	V1	-1.03 [-2.25/-0.24]	-1.10 [-2.29/-0.32]	-1.20 [-2.57/-0.31]	-1.03 [-2.22/-0.30]	-1.28 [-2.87/-0.40]	-0.94 [-1.97/-0.27]
	V2	-1.77 [-3.09/-0.6]	-1.80 [-3.09/-0.61]	-2.03 [-3.64/-0.67]	-1.61 [-3.02/-0.55]	-2.21 [-4.01/-0.75]	-1.35 [-2.64/-0.43]
ST 振幅 (mV)	V2	0.10 (0.05)	0.09 (0.05)	0.13 (0.06)	0.09 (0.05)	0.16 (0.08)	0.07 (0.04)
T 振幅 (mV)	II	0.41 [0.21/0.67]	0.36 [0.16/0.61]	0.41 [0.08/0.71]	0.31 [0.10/0.56]	0.09 [0.12/0.69]	0.08 [0.08/0.55]

*値は平均値（標準偏差）で示した。正規分布を示さない場合,中央値 [2 パーセンタイル値 / 98 パーセンタイル値] で示した。

†, ‡; 二相性 P 波の陽性部分を P1, 陰性部分を P2 とした。

表 2. 胸部誘導における单相性陰性 T 波と单相性陽性 T 波の頻度

誘導		V1	V2	V3	V4	V5	V6
[单相性陰性 T 波]							
男子	小学 1 年	71.1	15.7	2.57	0.12	0	0
	中学 1 年	59.8	5.1	0.86	0.10	0	0
	高校 1 年	45.4	1.4	0.08	0	0	0
女子	小学 1 年	79.1	18.1	2.59	0.15	0	0
	中学 1 年	70.9	5.3	1.68	0.13	0	0
	高校 1 年	67.8	2.9	0.88	0.04	0	0
[单相性陽性 T 波]							
男子	小学 1 年	1.3	31.3	75.5	97.6	99.43	99.78
	中学 1 年	14.2	77.5	91.2	99.1	99.84	99.96
	高校 1 年	35.4	91.6	96.0	99.0	99.48	99.88
女子	小学 1 年	0.7	27.3	72.3	97.4	99.88	99.82
	中学 1 年	7.8	76.3	88.4	98.8	99.53	99.97
	高校 1 年	12.5	88.0	95.0	99.5	99.91	99.97

数値は%で示した。0%または 100%に近い値の時は小数点 2 位まで示した。

図1. PQ interval

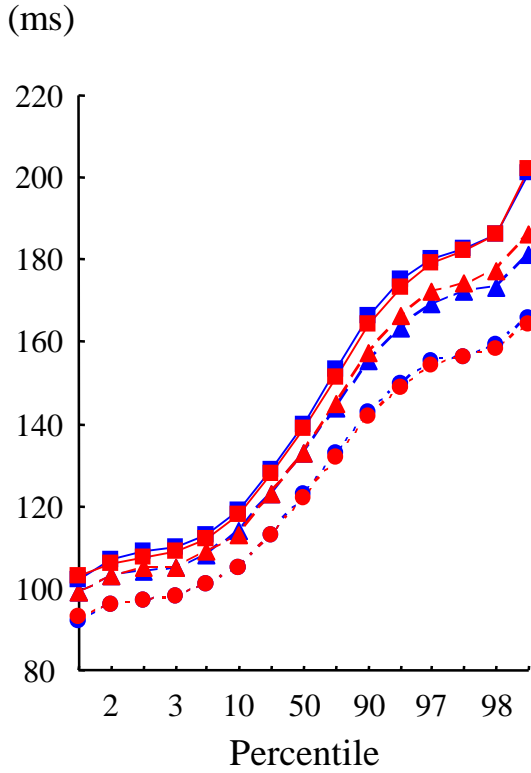


図2. RV1 amplitude

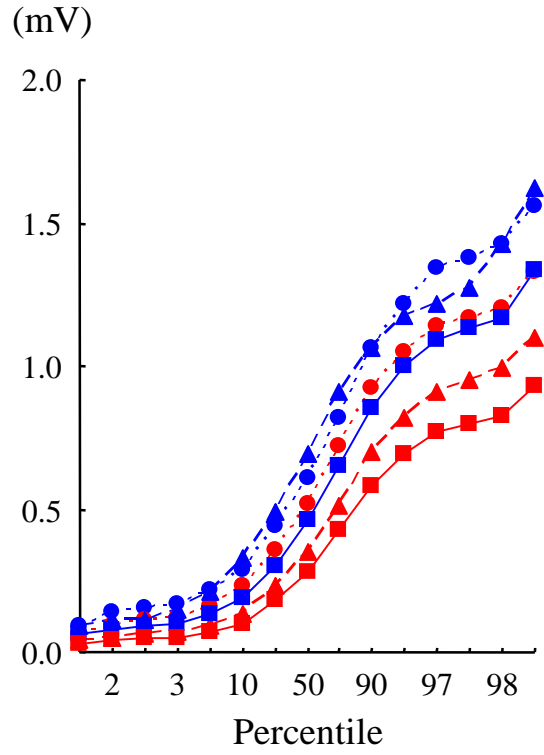


図3. RV5 amplitude

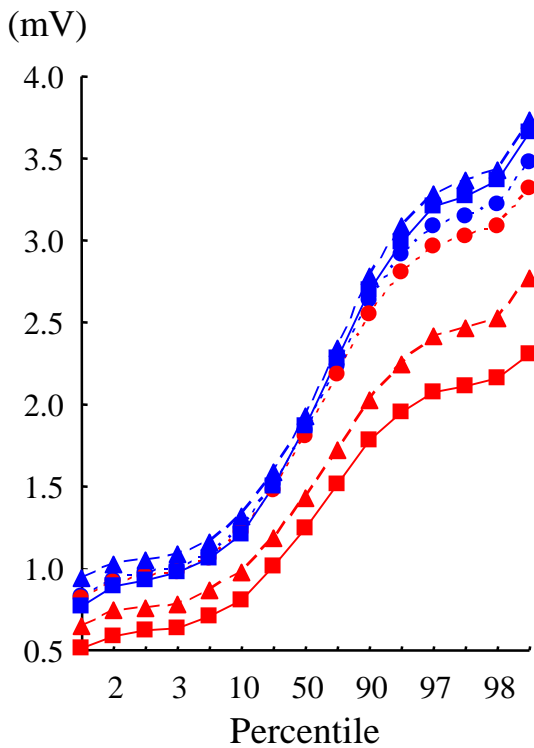
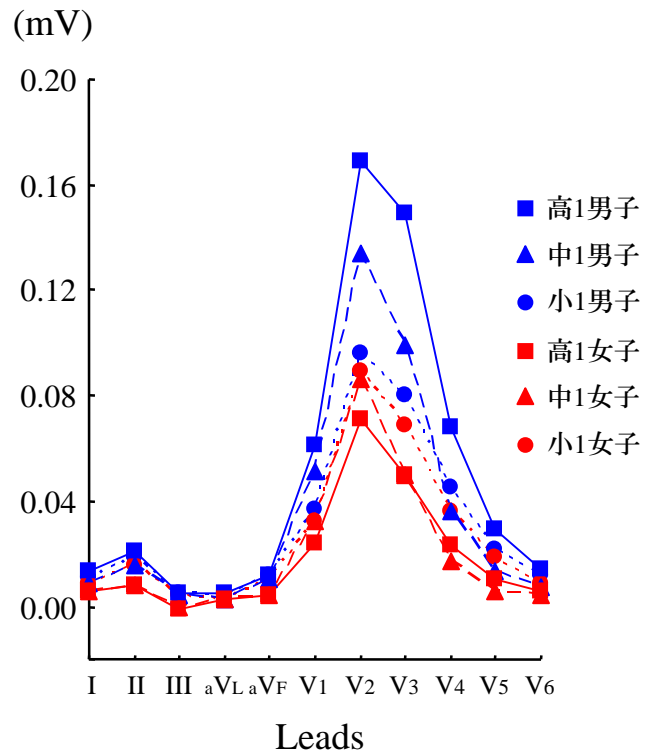


図4. ST segment (mean)



平成 28 年度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））
『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を
反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』
分担研究報告書

健常小児の心臓超音波所見の基準値作成に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹⁾
研究分担者 田内宣生²⁾、太田邦雄³⁾、野村裕一⁴⁾、立野 滋⁵⁾、市田路子⁶⁾、廣野恵一⁶⁾、
堀米仁志⁷⁾、佐藤誠一⁸⁾
研究協力者 西原栄起²⁾、畑 忠善⁹⁾、斎藤剛克³⁾、樋木大祐¹⁰⁾
所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター、²⁾愛知県済生会リハビリテーション病院、³⁾金沢
大学医薬保健研究域医学系、⁴⁾鹿児島市立病院、⁵⁾千葉県循環器病センター、⁶⁾富山大学
大学院医学薬学研究部、⁷⁾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、
⁸⁾沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、⁹⁾藤田保健衛生大学大学院保健学
研究科、¹⁰⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

研究要旨

【目的】多数例の健常児と心筋症患者の心電図・心臓超音波データに基づいた小児期心筋症の診断基準、遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に向けて、健常児における心臓超音波所見の基準値を作成すること。【対象と方法】学校心臓検診での抽出を主目的にしているため、小学1年（6歳）、中学1年（12歳）、高校1年（15歳）の児童生徒を対象にした。心臓超音波測定法は American Society of Echocardiography および European Association of Cardiovascular Imaging の勧告に基づいて行った。各計測は5回行い、中央3計測値の平均値を採用した。収縮能（左室収縮/拡張末期径、駆出率、短縮率）、拡張能（左室・右室流入血流）、弁輪移動速度、心筋情報（心室中隔厚、左室後壁厚）、血流速度（左室・右室流出路血流速度）、径測定（左房径、右室径、下大静脈径、大動脈径）、弁逆流の有無（僧帽弁、三尖弁、大動脈弁、肺動脈弁）、三尖弁逆流速度（ある場合）について計測した。

【結果】平成27年度160名、平成28年度179名、計339名の参加を得た。左室拡張末期容積および左室収縮末期容積は年齢と共に大きくなっていくが、断層法における駆出率は小1・中1・高1の男女とも平均65%、平均値-2x（標準偏差）値は55%とほぼ同一であった。心室中隔厚、左室後壁厚は男女とも、小学1年と中学1年で有意差を認めしたが、中学1年と高校1年では有意差を認めなかった。性差は各学年とも認めなかった。【結論】今後対象者数を増やし、疾患頻度を念頭においた抽出基準および診断基準を作成することにより、ガイドライン作成に大きく寄与すると考えられる。

A. 研究目的

2004-2009年に行われた調査においては、日本の7-15歳の学童の院外心停止 Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) 58例のうち心筋症が16例(28%)を占めている¹⁾。消防庁データによると、2012年の小・中・高校生にあたる6~17歳の心原性の院外心停止例165例のうち117例が死亡

している。心筋症が28%占めると仮定すると、毎年46例のOHCA、33例の死亡が起きていることになる。日本には学校心臓検診（心検）があり²⁾、抽出/診断基準、診療ガイドラインが整備されれば心筋症の心臓突然死予防も可能と考えられる。

現在の小児期心筋症の診断は成人の基準に準

扱っている³⁾。小児基準として健常小児の心臓超音波所見の SD-score >2 が提唱された⁴⁾が 10 万人あたり 2500 人抽出される。日本の学校心臓検診における肥大型心筋症の頻度は中学生で数万人に 1 人程度と予測されている。抽出には evidence に基づいた適切な値が必要である。本研究の目的は、多数例の健常児と心筋症患児の心電図・心臓超音波データに基づいた小児期心筋症の診断基準、遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成を世界に先駆けて作ることにある。

B. 研究方法

1. 対象

本研究に参加する研究者の所属施設で行う、心臓超音波検査に同意を得た小学 1 年（6 歳）、中学 1 年（12 歳）、高校 1 年（15 歳）の児童生徒を対象にした。

2. 心臓超音波測定法の統一

心臓超音波測定法を統一するため、研究分担者の一人 (S.S.) が American Society of Echocardiography および European Association of Cardiovascular Imaging の勧告⁵⁾に基づき測定法について解説書を作成し、研究者全員に配布した [参考資料]^{6,7)}。各計測は 5 回行い、中央 3 計測値の平均値を採用した。

3. 計測項目について

下記項目について計測を行った。

- (1) 収縮能；左室収縮/拡張末期径、駆出率 (M モード法：Pombo 法、modified Simpson 法)、短縮率 (FS)
- (2) 拡張能；左室・右室流入血流 (E/A, DT, IRT)、弁輪移動速度 (中隔側・側壁側：四腔断面像)
- (3) 心筋情報；壁厚 (心室中隔、左室後壁)
- (4) 血流速度；左室・右室流出路血流速度 (基本は PW 法、2m/sec を越える場合には CW 法)
- (5) 径測定；左房径、右室径、下大静脈径、大動脈径
- (6) 弁逆流の有無 (僧房弁、三尖弁、大動脈弁、肺動脈弁)、三尖弁逆流速度 (ある場合)

(倫理面への配慮)

本研究は全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行った。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行った。得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることが保証されている。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日告示、文部科学省・厚生労働省)を遵守して行なった。

C. 研究結果

1. 参加者数

平成 27 年度 160 名、平成 28 年度 179 名、計 339 名の参加を得た (表 1)。

2. 心臓超音波各所見

(1) 左室機能

左室拡張末期容積および左室収縮末期容積は年齢と共に大きくなっていくが (図 1a, 1b、表 2)、断層法 (modified Simpson 法) における駆出率は小 1・中 1・高 1 の男女とも平均 65% (図 1d)、平均値 $-2x$ (標準偏差) 値は 55% とほぼ同一であった。Pombo 法においても、男子は小 1・中 1・高 1 とともに平均値は 75% 前後 (図 1c)、平均値 $-2x$ (標準偏差) 値は 65% 前後と同様であったが、女子での平均値 $-2x$ (標準偏差) 値は 65%、62%、61% と低下していた。

(2) 心筋厚

心室中隔厚、左室後壁厚は男女とも、小学 1 年と中学 1 年で有意差を認めたが、中学 1 年と高校 1 年では有意差を認めなかった (図 1e, 1f)。性差は各学年とも認めなかった。

D. 考察

1. 参加者数

目的数に近づいていないこと、一部地域に集中していることがあり、今後各地域でのデータ収集を図ると同時に、最終年度に大幅な参加を図る必要がある。

2. 心臓超音波各所見

(1) 左室機能

小児期後天性心不全の代表的疾患である拡張型心筋症を診断する上で、左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、駆出率は必要な指標である。左室容積は年齢と共に大きくなっていくが、断層法 (modified Simpson 法) における駆出率は小1・中1・高1の男女とも平均値、平均値-2SD値はほとんど変化しないことが分かった。

(2) 心筋厚

一方、肥大型心筋症における重要な指標である心筋厚においては小・中学生間に有意差を認めることから、肥大型心筋症の診断基準の際には別個の基準値作成が必要になると考えられる。

(3) その他の指標

その他の包括的心臓超音波所見についても、年齢・性差を検討し、基準値を作成していきたい。

E. 結論

今後対象者数を大幅に増やし、疾患頻度を念頭においたパーセンタイル値を用いて抽出基準/診断基準を作成することにより、ガイドライン作成に大きく寄与すると考えられる。

参考文献

1. Mitani Y, Ohta K, Ichida F, et al. Circumstances and Outcomes of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools. *Circ J.* 2014;78:701-7.
2. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRs expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016;37:2490-2497.
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation,*

2011;124:2761-96.

4. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J,* 2014;35:2733-79.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
6. 佐藤誠一. 心エコーの基礎/ドプラを用いての評価法. 佐藤誠一・編集, 小児心エコー報マスター・ガイド. 診断と治療社, 2006:p. 1-29, 東京.
7. 佐藤誠一. 小児心エコー法テクニカルガイド. 佐藤誠一・編集, 小児心エコー法テクニカルガイド. 診断と治療社, 2011:p. ii-113, 東京.

図の説明

図1 学年別、性別の心臓超音波所見

小学1年、中学1年、高校1年時の性別の左室拡張末期容積 (1a)、左室収縮末期容積 (1b)、駆出率 (Pombo 法) (1c)、駆出率 (断層法、modified Simpson 法) (1d)、心室中隔厚 (1e)、左室後壁厚 (1f)。図は平均値と標準誤差で示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRs expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016;37:2490-2497.
2. 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. *Eur J Pediatr,* 2016;175:1921-1926.

3. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, Yoshinaga M, Hofman N, Wilde AA, Blom NA. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents With Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2017;10: pii: e004645.
 4. Ichida F: 心筋症、心筋炎の管理. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circ J** 2016;80:753-774.
 5. Yoshida Y, Hirono K, Nakamura K, et al. A novel ACTC1 gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias. **Heart Rhythm Case Report.** 2016;2:92-97.
 6. Hachiya A, Motoki K, Hirono K, Hata Y, Nishida N, Ichida F, Koike K. LVNC revealed by aortic regurgitation due to Kawasaki disease in a boy with LDB3 gene mutation. **Pediatrics International.** 2016;58:797-800.
 7. Kodo K, Ong SG, Jahanbani F, Termglinchan V, Hirono K, (他 7 名), Ichida F, (他 4 名). Abnormal activation of TGFβ signaling as a pathogenesis of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. **Nature Cell Biology.** 2016;10:1031-42.
 8. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, et al. Postmortem Genetic Analysis Of Sudden Unexplained Death Syndrome Under 50 Years Of Age: A Next-Generation Sequencing Study. **Heart Rhythm.** 2016;13:1544-51.
 9. Yamaguchi Y, Mizumaki K, Hata Y, Sakamoto T, Nakatani Y, Kataoka N, Ichida F, Inoue H, Nishida N. Latent pathogenicity of the G38S polymorphism of KCNE1 K+ channel modulator. **Heart Vessels.** 2016 Jun 2. [Epub ahead of print]
 10. Chida A, Inai K, Sato H, (他 17 名), Ichida F, Yamazawa H, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T. Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Heart Vessels.** 2016. [Epub ahead of print]
 11. Yuasa S, Kuroda Y, Suzuki T, (他 19 名), 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.
 12. 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. **Int J Cardiol.** 2017;234 69-75.
 13. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他 11 名), Horigome H, (他 2 名). Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm.** 2017;14:717-724.
 14. Sumitomo N, Horigome H, Miura M, et al; 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. **J Cardiol.** Epub 2017.
 15. Horigome H. Dilated Cardiomyopathy in Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block. **Cir J.** 2016;80:1110-1112.
- [和文]**
1. 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、他. 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;32:328-334.
 2. 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;32:19-25.
- 2. 学会発表**
- [国際学会]**
1. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura Y, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016

- American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
2. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
 3. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
 4. Hirono K., Takasaki A, Hata Y, Okabe M, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S, Nishida N, Ichida F. Clinical Features and Prognosis of Pediatric Patients with Left Ventricular Noncompaction. European society for cardiology congress 2016、2016年8月27日、ローマ
 5. Ichida F.: Invited Lecture Clinical features of left ventricular noncompaction: long-term clinical course and genetic background. The 6th APPCS, Oct 22. 2016, Shanghai
 6. Long-term prognosis of the pediatric patients with Left Ventricular Noncompaction. Hirono K., Ce W, Hata Y, Takasaki A, Ozawa S, Nakaoka H, Okabe M, Miyao N, Saito I K, Nishida N, Ichida F. 12nd International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure 2016、2016年12月3日、京都
 7. Horigome H. Utility of magnetocardiography for the diagnosis of fetal arrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 8. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 9. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal brady- and tachyarrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 10. 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
 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. 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
- [国内学会]
1. 吉永正夫.、牛ノ濱大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑忠善、堀米仁志、住友直方、白石裕比湖、野村裕一、田内宣生、西原榮起、市田露子、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、平成28年7月6日、東京
 2. 吉永正夫.、『パネルディスカッション6 学校心臓検診の意義：各心疾患毎のアウトカムから探る』QT延長症候群。52回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成28年7月7日、東京
 3. 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、阿部勝巳、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。52回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成28年7月8日、東京
 4. 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、西原榮起、市田露子、大野聖子、住友直方、Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第63回日本不整脈心電学会、平成28年7月17日、

- 札幌
5. 吉永正夫. 小児遺伝性不整脈について. 第1回平成28年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議、平成28年9月30日、西別府病院、別府市
 6. 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、西原榮起、市田路子、大野聖子、住友直方、岩本真理. 1か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか. 第121回日本循環器学会九州地方会、平成28年12月3日、鹿児島
 7. Yoshinaga M, Ushinohama H. Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第81回日本循環器学会学術集会、平成29年3月17日、金沢
 8. 市田路子: 特別講演 心筋緻密化障害の臨床～20年間の研究から見たもの 第9回郡山セミナー 平成28年4月23日、郡山
 9. Kinoshita K, Yokoyama R, Takahashi H, Hata Y, Tabata T, Nakazawa M, Hirono K, Ichida F, Nishida N. A Novel HCN4 Mutation in a Patient with Left Ventricular Noncompaction Impairs the Pacemaker Current. 第80回日本循環器学会学術集会、平成28年3月18日、仙台
 10. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, Nishida N. Sudden Unexpected Death of the People under 50-years-old in Japanese Hot Baths: Molecular Analysis Using Next-generation DNA Sequencing. 第80回日本循環器学会学術集会、平成28年3月18日、仙台
 11. Hirono K, Hata Y, Takasaki A, (他5名), Ichida F. Clinical and Genetic Characteristics in the Fetal Patients with Left Ventricular Noncompaction. 第80回日本循環器学会学術集会、平成28年3月19日、仙台
 12. 木下 聡、島袋祐士、平辻知也、知念清治、廣野恵一、市田路子、畑 由紀子、西田尚樹. 産褥期に発症した心不全で明らかになった、左室心筋緻密化障害の一例. 第120回日本循環器学会九州地方会、平成28年6月25日、大分
 13. 廣野恵一. ミニシンポジウム：小児循環器領域における iPS 細胞を用いた研究の現状「心筋症」. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成28年7月7日、東京
 14. 廣野恵一、市田路子. パネルディスカッション：学校心臓検診の意義：各心疾患毎のアウトカムから探る「心筋症」. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成28年7月7日、東京
 15. 小澤綾佳、廣野恵一、市田路子、米田徳子、他. 剖検で両心室に線維化と石灰化を認め胎児心筋緻密化障害が疑われた一例. 第25回日本小児心筋疾患学会、平成28年10月8日、東京
 16. 堀 香織、中村常之、小栗真人、岡部真子、廣野恵一、市田路子. 児の徐脈、多孔性筋性部心室中隔欠損、左室緻密化障害(LVNC)を契機に診断したHCN4 遺伝子変異の親子例. 第25回日本小児心筋疾患学会、平成28年10月8日、東京
 17. 吉田葉子、加藤有子、鈴木嗣敏、(他8名)、廣野恵一、市田路子. PRKAG2 変異による刺激伝導系異常を伴った肥大型心筋症(HCM)の兄弟例. 第25回日本小児心筋疾患学会、平成28年10月8日、東京
 18. 廣野恵一、王 策、岡部真子、(他5名)、市田路子. 心筋緻密化障害の小児患者における予後 - 心臓超音波検査の観点から -. 第25回日本小児心筋疾患学会、平成28年10月8日、東京
 19. 市田路子: 教育講演 心筋緻密化障害. 第15回日本心臓血管発生研究会、平成28年10月14日、大阪
 20. 岡部真子、宮尾成明、仲岡英幸、齋藤和由、小澤綾佳、廣野恵一、市田路子. 右心低形成 (hypo RV) と肥大型心筋症 (HCM) を合併した小児の一例. 第36回日本小児循環動態研究会、平成28年10月21日、金沢
 21. 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) 「左右短絡性心疾患の管理」. 第81回日本循環器学会学術集会、平成29年3月18日、金沢
 22. 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、平成 29 年 3 月 18 日、金沢
23. 村上 卓、堀米仁志、塩野淳子、他. 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、平成 29 年 3 月 3 日、東京
 24. 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、平成 29 年 2 月 4 日、東京
 25. 山田 優、石津智子、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、他. 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、平成 29 年 1 月 14 日、三重
 26. 林立申、高橋実穂、石川伸行、(他 5 名)、堀米仁志. 中隔心筋切除術、DDD ペーシングを施行した乳児期発症の閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) の長期予後. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
 27. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、川滝元良、堀米仁志、(他 9 名)、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、平成 28 年 7 月 16 日、富山
 28. 村上 卓、塩野淳子、石川伸行、(他 4 名)、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、平成 28 年 7 月 8 日、東京
 29. 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、第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年 7 月 7 日、東京
 30. 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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
 31. 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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
 32. 石踊 巧、長谷川 誠、原 モナミ、(他 4 名)、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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
 33. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、(他 3 名)、堀米仁志、(他 10 名). 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、平成 28 年 7 月 7 日、東京
 34. 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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
 35. 住友直方、堀米仁志、三浦 大、他. 小児の頻脈性不整脈を対象としたランジオロ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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
 36. 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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
 37. 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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
38. 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、(他 5 名)、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
 39. 野崎良寛、加藤愛章、城戸崇裕、(他 6 名)、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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
 40. 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、平成 28 年 7 月 6 日、東京
 41. 塩野淳子、石川伸行、村上 卓、河野達夫、堀米仁志. 川崎市で頸部 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、平成 28 年 6 月 11 日、東京
 42. 林 立申、堀米仁志、加藤愛章、他. 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、平成 28 年 6 月 10 日、金沢
 43. 芹澤陽菜、林 立申、山田晶子、(他 5 名)、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、平成 28 年 5 月 15 日、札幌
 44. 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、平成 28 年 5 月 14 日、札幌
 45. 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、平成 28 年 5 月 13 日、札幌

3. 書籍

1. 小澤綾佳、市田露子：心筋緻密化障害 竹中克編『心エコーハンドブック 心不全』金芳堂 京都、2016

2. 廣野恵一、市田露子：心筋疾患『ガイドラインと最新文献で学ぶ小児科学レビュー2016-17』編 総合医学社 東京、2016
3. 廣野恵一、市田露子：『診断モダリティとしての心筋病理：心筋緻密化障害』和泉徹・廣江道昭編 南江堂 東京、2016
4. 西田直樹、市田露子：『診断モダリティとしての心筋病理：ダノン病』和泉徹・廣江道昭編 南江堂 東京、2016
5. 田口雅登、市田露子 ワーファリンの治療・投与量予測『小児の遺伝学的検査・診断・カウンセリング 実践ケースファイル』奥山虎之、山本俊至編 診断と治療社 2016;163-165.
6. 廣野恵一、市田露子：『心筋症』小児科臨床 「小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点」日本小児医事出版社 東京 第 69 巻第 4 号、617-622.
7. 廣野恵一、市田露子：「孤立性左室緻密化障害」『最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針』中山書店 東京、2016
8. 廣野恵一、市田露子：『左室心筋緻密化障害をどのように診断するか』Heart View 「遺伝性心筋疾患の現状と展望を識る」メジカルビュー 東京、2016;121-131.
9. 小澤綾佳、市田露子. 学校心臓検診を臨床に生かす呼吸と循環 2016;7:718-724.
10. 市田露子. 心筋症、心筋炎の管理. 学校心臓検診のガイドライン (2016 年版) 日本循環器学会・日本小児循環器学会合同ガイドライン、一般社団法人日本循環器学、2016;57-60.

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1 健常児心臓超音波検査参加者数

施設名	地域	小1(6歳)		中1(12歳)		高1(15歳)		計
		男子	女子	男子	女子	男子	女子	
A	岐阜	11	5	11	8	7	3	45
B	鹿児島	7	6	4	6	4	7	34
C	石川	12	2	9	9	3	5	40
D	富山	5	5	3	0	4	0	17
E	茨城	2	6	4	2	2	1	17
F	鹿児島	1	0	0	0	0	0	1
G	千葉	4	6	5	4	3	2	24
H	愛知	0	1	0	0	0	4	5
I	鹿児島	32	40	25	30	14	15	156
計		74	71	61	59	37	37	339

表2 小児期心臓超音波所見の統計値 (preliminary)

	単位	小学1年男子							中学1年男子							高校1年男子						
		度数	平均値	SD	最小値	最大値	M-2SD	M+2SD	度数	平均値	SD	最小値	最大値	M-2SD	M+2SD	度数	平均値	SD	最小値	最大値	M-2SD	M+2SD
左室拡張末期径	mm	64	36.6	4.2	27.6	54.7	28	45	58	44.5	4.1	32.7	53.3	36	53	33	44.9	4.5	33.4	52.3	36	54
左室収縮末期径	mm	64	22.8	3.6	17.2	36.7	16	30	58	27.8	3.6	21.0	36.0	21	35	33	28.4	3.6	20.6	35.9	21	36
駆出率 (Pombo法)	%	64	75.5	5.0	66.1	85.6	65	86	58	75.3	5.0	64.5	83.0	65	85	33	74.3	5.2	66.2	85.4	64	85
左室拡張末期容積	ml	62	40.5	9.8	25.7	84.7	21	60	55	80.2	18.9	43.3	126.0	42	118	32	86.7	22.7	32.8	126.3	41	132
左室収縮末期容積	ml	62	13.8	4.2	6.7	29.3	5	22	55	26.8	7.3	12.7	42.3	12	41	32	31.4	10.3	10.3	49.9	11	52
駆出率 (断層法)*1	%	62	66.1	5.3	54.7	79.6	56	77	55	66.3	5.7	53.1	83.1	55	78	32	64.1	5.5	51.9	74.4	53	75
左室流入波形 E	cm/sec	62	102	15	59	129	71	132	58	96	14	67	134	68	125	33	84	16	50	125	52	116
左室流入波形 A	cm/sec	62	45	12	22	88	21	69	58	41	10	24	68	21	61	32	37	9	23	57	19	54
左室流入波形 E/A比		62	2.36	0.59	1.3	3.9	1.2	3.5	58	2.50	0.71	1.5	4.8	1.1	3.9	32	2.39	0.54	1.3	3.8	1.3	3.5
左室流入波形 DcT	cm/sec	62	149	26	90	231	97	201	58	173	28	118	260	117	229	33	191	40	127	283	111	271
左室流入波形 IRT	cm/sec	58	64	15	29	115	34	93	54	68	18	26	117	31	105	29	64	15	30	87	34	94
右室流入波形 E	cm/sec	54	61.2	13.9	39.3	116.3	33	89	54	54.6	10.7	36.7	79.0	33	76	31	57.7	12.0	35.3	88.6	34	82
右室流入波形 A	cm/sec	54	35.5	9.5	18.5	66.2	16	55	54	28.2	7.5	13.0	55.3	13	43	29	26.8	8.6	15.0	49.0	10	44
右室流入波形 E/A比		54	1.77	0.37	1.1	3.0	1.0	2.5	54	2.02	0.50	1.0	3.7	1.0	3.0	29	2.31	0.66	0.9	3.6	1.0	3.6
右室流入波形 DcT	cm/sec	54	172	36	94	277	100	245	54	200	43	108	343	114	287	31	202	44	112	294	114	291
僧房弁輪 (中隔側) E'	cm/sec	64	12.2	1.6	9.2	16.7	9.0	15.4	58	13.1	2.2	8.3	18.1	8.6	17.6	33	12.8	2.1	8.7	17.0	8.6	16.9
僧房弁輪 (中隔側) A'	cm/sec	64	6.0	1.3	3.5	10.8	3.3	8.6	58	5.8	1.5	3.3	10.2	2.8	8.8	32	5.5	1.2	3.1	8.2	3.2	7.9
僧房弁輪 (側壁側) E'	cm/sec	64	17.9	3.5	12.1	30.7	11.0	24.8	58	18.4	3.5	9.6	26.0	11.4	25.4	33	18.7	3.1	11.1	24.5	12.4	24.9
僧房弁輪 (側壁側) A'	cm/sec	64	6.8	1.7	3.6	13.5	3.3	10.2	57	6.8	2.0	3.2	12.3	2.8	10.7	32	6.1	1.4	2.7	8.8	3.4	8.8
心室中隔厚	mm	64	6.6	1.3	4.3	10.4	4.0	9.1	58	7.7	1.4	5.3	11.2	4.9	10.4	33	8.1	1.9	4.8	12.1	4.4	11.8
左室後壁厚	mm	64	6.4	1.2	4.6	10.0	3.9	8.9	58	7.8	1.2	5.5	10.8	5.3	10.3	33	8.4	1.7	5.4	11.6	4.9	11.8
左室流出路流速	cm/sec	64	83.5	13.7	59.6	120.0	56	111	56	91.3	17.9	58.5	130.0	56	127	33	85.8	16.6	52.3	129.0	53	119
右室流出路流速	cm/sec	64	71.7	12.0	44.9	101.7	48	96	57	71.7	13.1	44.6	96.8	45	98	33	72.7	12.7	48.2	98.0	47	98
左房径	mm	64	23.7	4.4	14.3	39.2	14.8	32.6	57	28.0	3.7	20.1	35.9	20.5	35.4	33	27.7	3.7	20.8	35.3	20.4	35.0
右房径	mm	64	17.7	6.9	7.9	35.2	3.8	31.5	57	21.6	8.7	10.1	43.9	4.3	38.9	32	22.3	8.9	10.3	40.7	4.5	40.1
下大静脈径	mm	64	11.1	2.3	6.7	21.2	6.4	15.7	58	13.8	3.0	6.4	20.2	7.8	19.7	33	13.9	2.9	6.2	18.3	8.0	19.7
大動脈径	mm	64	10.3	1.4	7.1	15.0	7.6	13.1	57	12.8	1.9	9.1	19.2	8.9	16.6	33	13.3	2.5	6.6	18.8	8.3	18.4
僧房弁逆流		64	0.1	0.2	0.0	1.0			58	0.2	0.2	0.0	0.5			33	0.2	0.2	0.0	0.5		
三尖弁逆流		64	0.4	0.3	0.0	1.0			58	0.5	0.4	0.0	1.0			33	0.4	0.3	0.0	1.0		
大動脈弁逆流		64	0.0	0.1	0.0	0.5			58	0.0	0.1	0.0	0.5			33	0.1	0.2	0.0	0.5		
肺動脈弁逆流		64	0.3	0.3	0.0	1.0			58	0.4	0.4	0.0	1.0			33	0.3	0.3	0.0	1.0		
三尖弁逆流+の場合	cm/sec	33	195	22	150	235	150	239	35	204	26	124	247	152	256	19	203	25	140	250	153	254

Abbreviation: M. mean; SD, standard deviation.

*; 駆出率 (断層法) にはmodified Simpson 法を用いた

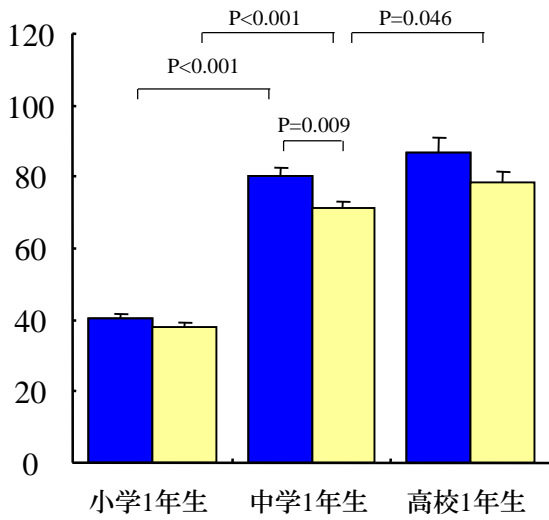
表2 小児期心臓超音波所見の統計値 (preliminary)

	単位	小学1年女子							中学1年女子							高校1年女子						
		度数	平均値	SD	最小値	最大値	M-2SD	M+2SD	度数	平均値	SD	最小値	最大値	M-2SD	M+2SD	度数	平均値	SD	最小値	最大値	M-2SD	M+2SD
左室拡張末期径	mm	66	34.7	3.8	27.6	55.0	27	42	54	41.5	3.0	34.1	47.2	35	47	36	43.2	3.1	37.5	49.7	37	50
左室収縮末期径	mm	66	21.4	3.0	17.3	38.3	15	27	54	25.9	3.3	19.3	34.0	19	33	36	27.1	3.6	18.9	34.7	20	34
駆出率 (Pombo法)	%	66	76.3	5.6	64.0	86.3	65	87	54	75.2	6.6	54.9	85.0	62	88	36	74.7	6.7	57.2	91.0	61	88
左室拡張末期容積	ml	65	38.1	8.3	24.3	72.2	22	55	54	71.1	16.8	35.0	107.4	37	105	35	78.5	18.2	43.7	119.3	42	115
左室収縮末期容積	ml	65	12.4	3.1	6.3	20.6	6	18	54	23.9	7.2	8.7	44.8	9	38	35	27.2	7.5	13.1	44.1	12	42
駆出率 (断層法)*1	%	65	67.3	5.9	53.5	80.1	55	79	54	66.6	5.0	53.8	77.4	57	77	35	65.3	5.5	53.7	74.6	54	76
左室流入波形 E	cm/sec	66	98	16	62	136	67	130	54	93	16	57	136	61	125	36	88	13	65	112	62	113
左室流入波形 A	cm/sec	66	47	10	30	84	27	66	54	41	10	25	68	20	61	36	38	10	25	71	19	57
左室流入波形 E/A比		66	2.17	0.49	1.2	3.4	1.2	3.2	54	2.42	0.71	1.1	4.3	1.0	3.8	36	2.41	0.59	1.2	4.0	1.2	3.6
左室流入波形 DcT	cm/sec	66	147	32	79	233	83	211	54	174	28	129	268	117	231	35	199	42	135	317	114	284
左室流入波形 IRT	cm/sec	60	66	13	32	110	41	92	51	72	21	34	168	30	113	27	69	21	46	159	27	112
右室流入波形 E	cm/sec	57	58.2	10.5	42.4	100.0	37	79	49	57.7	10.5	38.3	77.5	37	79	30	59.9	9.3	43.0	78.1	41	79
右室流入波形 A	cm/sec	57	33.6	9.2	21.6	63.4	15	52	49	30.1	8.9	17.7	52.8	12	48	30	28.5	6.8	14.7	43.9	15	42
右室流入波形 E/A比		57	1.80	0.38	0.9	2.8	1.0	2.6	49	2.02	0.45	1.1	2.9	1.1	2.9	30	2.22	0.60	1.4	3.6	1.0	3.4
右室流入波形 DcT	cm/sec	57	179	38	76	260	103	256	49	200	49	127	346	102	297	30	225	71	112	403	84	366
僧房弁輪 (中隔側) E'	cm/sec	66	13.3	2.3	9.9	24.8	8.7	17.9	53	13.2	2.2	9.2	19.8	8.8	17.6	36	13.8	3.0	9.4	22.3	7.8	19.7
僧房弁輪 (中隔側) A'	cm/sec	65	6.3	1.5	3.6	13.5	3.3	9.3	53	5.8	1.6	4.0	12.4	2.6	9.0	36	6.0	1.2	4.2	9.0	3.7	8.4
僧房弁輪 (側壁側) E'	cm/sec	65	17.2	3.3	10.2	27.5	10.6	23.9	53	18.3	2.9	11.4	23.9	12.4	24.1	34	18.6	3.8	11.8	26.3	10.9	26.3
僧房弁輪 (側壁側) A'	cm/sec	66	6.2	1.8	0.0	13.0	2.7	9.8	53	6.2	1.5	4.0	11.8	3.2	9.2	34	6.6	1.7	3.9	10.7	3.2	9.9
心室中隔厚	mm	66	6.2	1.1	3.9	8.8	4.1	8.4	54	7.4	1.2	5.0	9.8	5.0	9.7	36	7.8	1.3	5.6	10.1	5.1	10.5
左室後壁厚	mm	66	6.3	1.1	4.2	9.3	4.0	8.5	54	7.5	1.4	4.8	10.7	4.7	10.3	36	7.8	1.4	5.2	11.2	5.0	10.5
左室流出路流速	cm/sec	66	82.6	14.6	57.6	126.5	53	112	53	80.2	14.3	58.0	129.2	51	109	36	87.3	15.9	49.7	122.0	56	119
右室流出路流速	cm/sec	64	71.9	12.5	50.3	108.7	47	97	54	68.3	12.4	41.6	104.9	43	93	36	72.0	13.8	48.5	104.0	44	100
左房径	mm	66	22.5	3.0	16.9	35.7	16.5	28.6	54	25.9	3.4	18.5	32.0	19.0	32.7	36	28.0	3.6	21.4	36.7	20.8	35.3
右房径	mm	65	16.1	5.4	8.1	31.8	5.3	26.9	54	20.2	8.0	8.1	40.4	4.2	36.1	36	22.4	9.3	9.9	41.4	3.8	41.1
下大静脈径	mm	66	10.1	3.1	5.5	24.2	3.9	16.3	54	13.2	3.3	7.5	21.7	6.7	19.8	36	13.7	3.1	6.7	19.9	7.6	19.9
大動脈径	mm	65	9.3	1.6	7.1	17.9	6.2	12.4	54	11.8	1.5	9.1	17.7	8.9	14.7	36	12.7	1.7	9.5	16.4	9.4	16.0
僧房弁逆流		66	0.2	0.4	0.0	2.0			54	0.2	0.3	0.0	1.0			36	0.2	0.2	0.0	0.5		
三尖弁逆流		66	0.4	0.4	0.0	1.0			54	0.5	0.3	0.0	1.0			36	0.4	0.3	0.0	1.0		
大動脈弁逆流		66	0.0	0.1	0.0	0.5			54	0.0	0.0	0.0	0.0			36	0.1	0.2	0.0	1.0		
肺動脈弁逆流		66	0.3	0.4	0.0	1.0			54	0.3	0.4	0.0	1.0			36	0.3	0.3	0.0	1.0		
三尖弁逆流+の場合	cm/sec	37	189	21	160	250	147	231	35	192	22	120	224	148	235	20	184	21	145	224	142	226

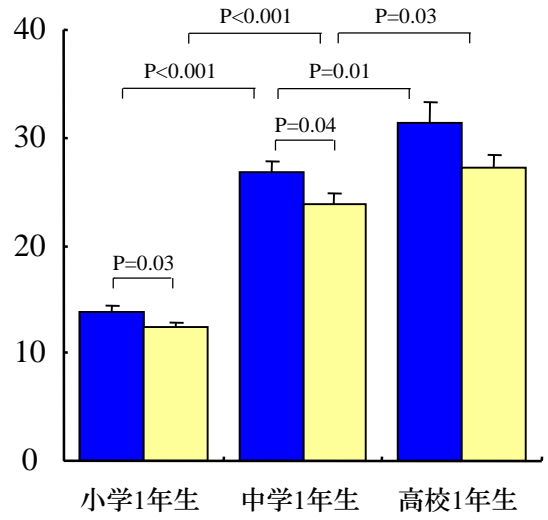
Abbreviation: M. mean; SD, standard deviation.

*; 駆出率 (断層法) にはmodified Simpson 法を用いた

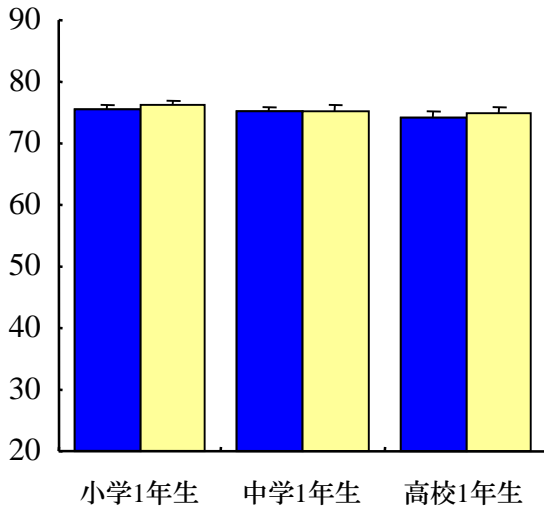
1a. 左室拡張末期容積



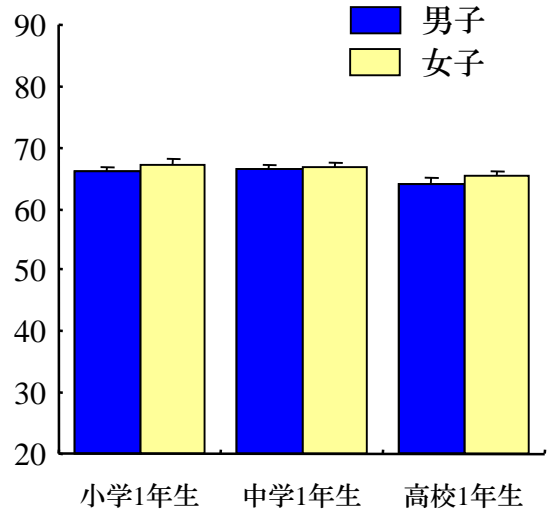
1b. 左室収縮末期容積



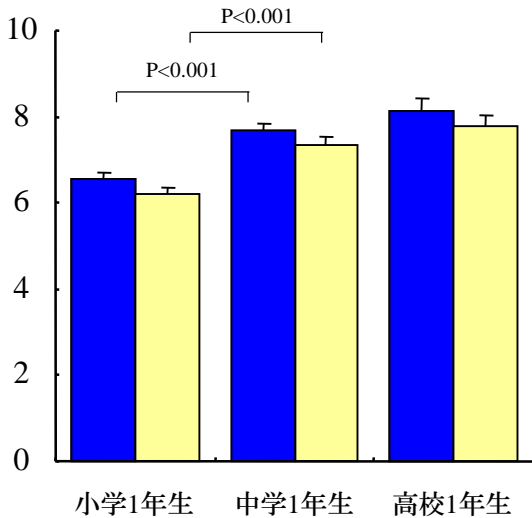
1c. 駆出率 (Pombo法)



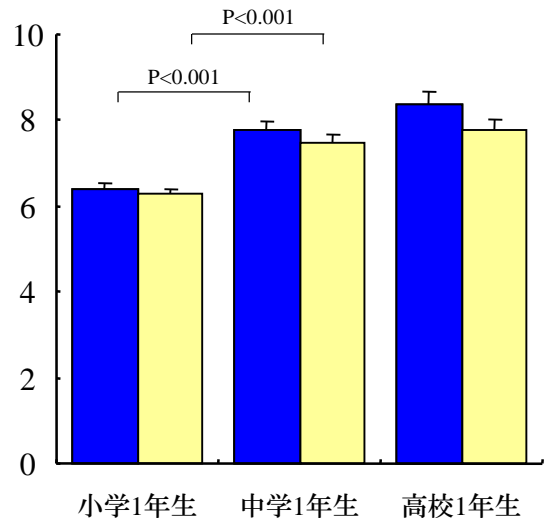
1d. 駆出率 (断層法)



1e. 心室中隔厚



1f. 左室後壁厚



[参考資料]

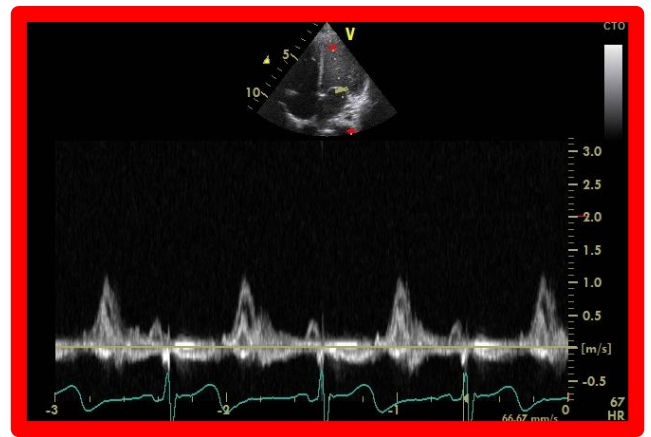
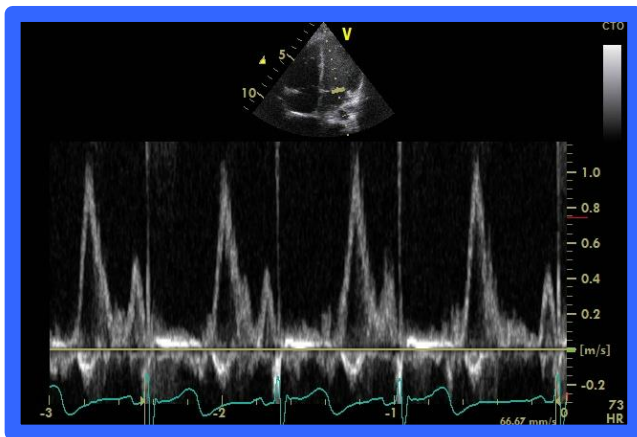
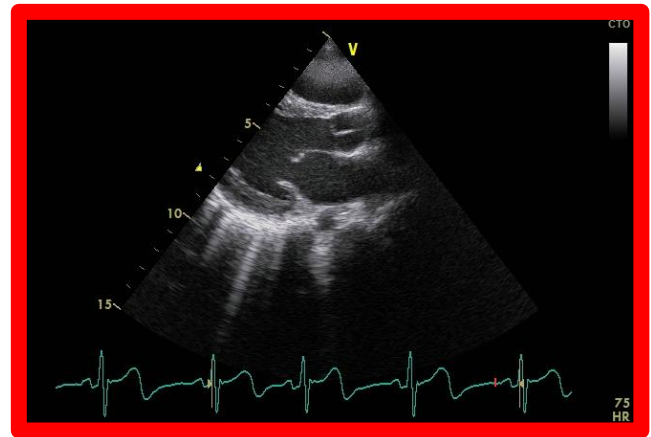
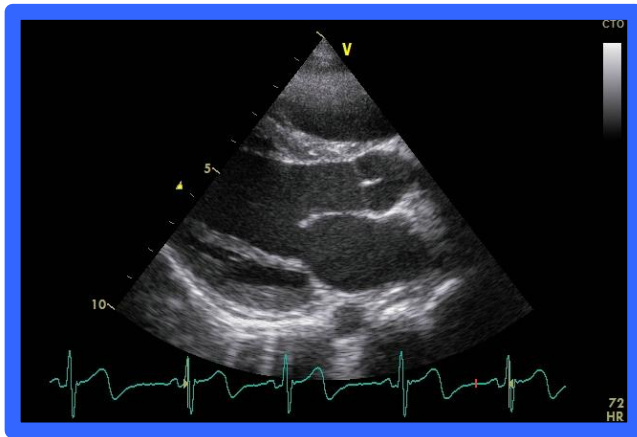
心エコーの計測には、ASE : American Society of Echocardiography の心腔計測のガイドラインを参照する。 www.jse.gr.jp/ChamberQuantification2015.pdf

【心エコー記録時の最低限のポイント；これは必ず守って】

1) Bモード、Mモード、ドプラなど、すべての描出を適切なサイズで行う。画面の半分以上のサイズで描出する。半分以下の小さなサイズでは、すべての計測で誤差が大きくなる。

良

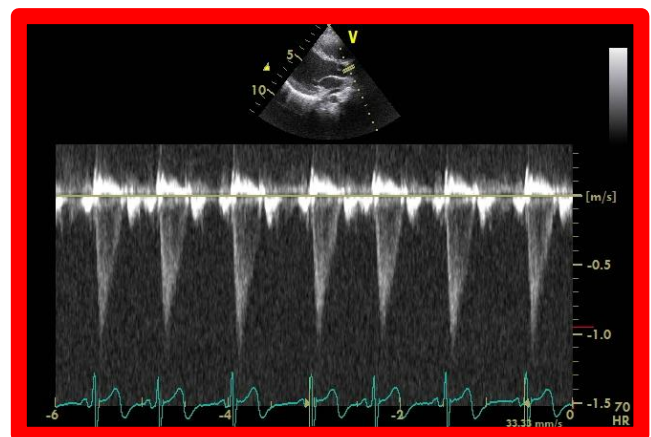
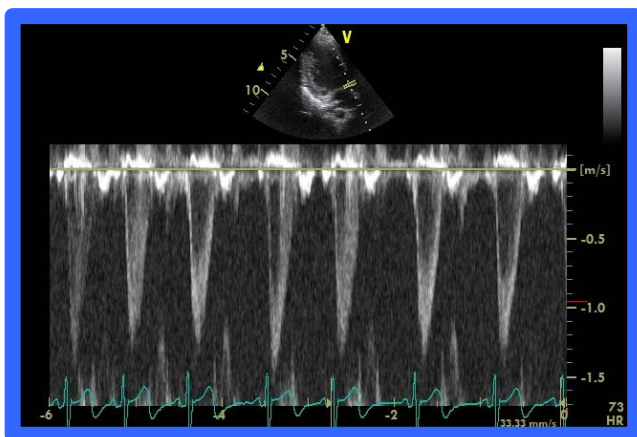
悪



2) ドプラの入射角度は 30 度以下になるように工夫して記録する。大きな入射角度では、角度補正を用いても適切な計測はできない。(角度補正は原則として用いない)

良

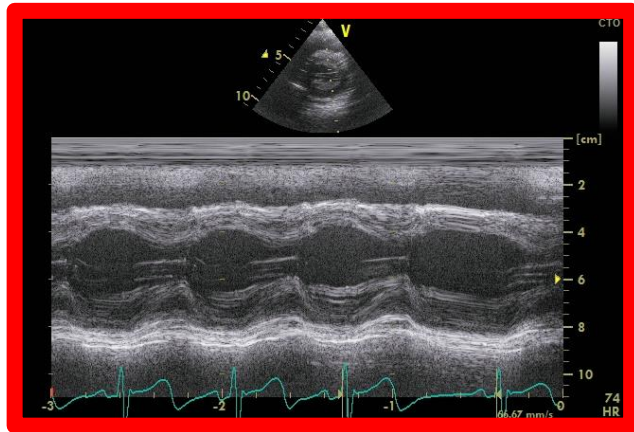
悪



[参考資料]

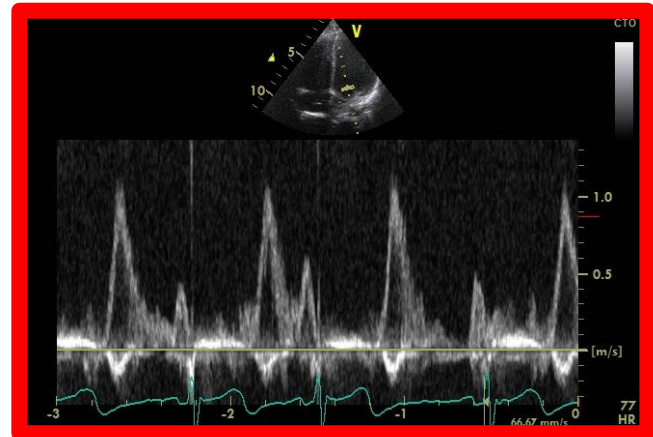
3) 感度は高すぎず低すぎず。Mモードでは壁描出が連続して見えるように。ドプラ波形はプロファイルが連続して見えるように調節し、『薄いひげ』の最先端を採用しない。Low cut filter を上げすぎると0線付近の波形が飛んでしまい、正確な計測が出来ないことがある。0線付近までドプラ波形が見えるように調節して記録する。

悪



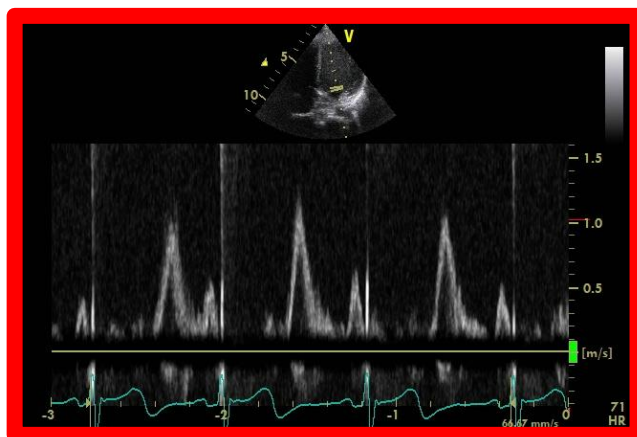
感度が高すぎて壁の境界が判別できない

悪



プロファイルが連続するように
最先端の『薄いひげ』は採用しない

悪



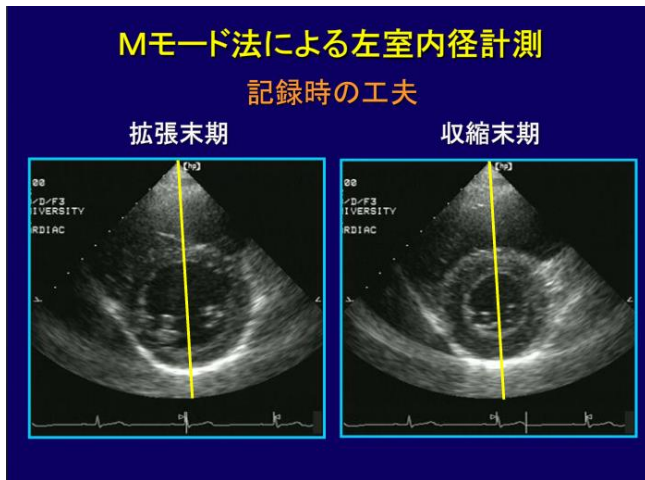
0線付近までドプラ波形が見える(プロファイルが追える)ようにフィルターを調節する。

4) 2画面表示(Bモード+Mモード、Bモード+ドプラ)は、左右2画面でも上下2画面でもかまわない。ただし、計測値は『連続する3~5心拍のほぼ平均』を測定する(が原則)。

5) 記録と計測が困難な症例では、無理な計測は行わない(精度が下がる)。

【チェック項目計測時の注意点】

1) 心筋情報；壁厚（心室中隔、左室後壁）、心筋重量、緻密化障害比
左室乳頭筋レベルで記録する。長軸像、短軸像いずれでも構わないが、心室中隔に垂直にビームが入るように考慮する。



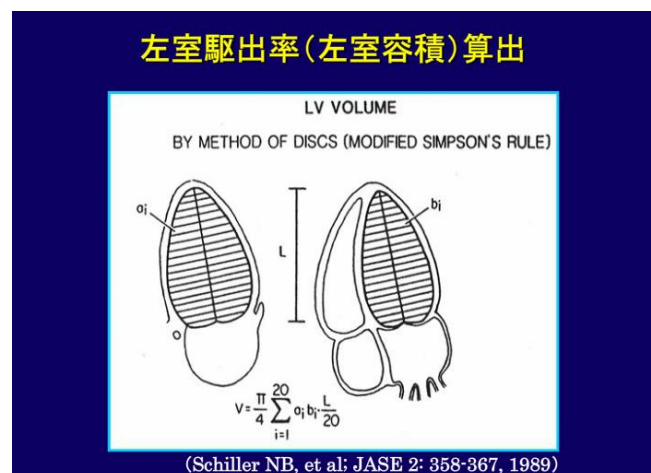
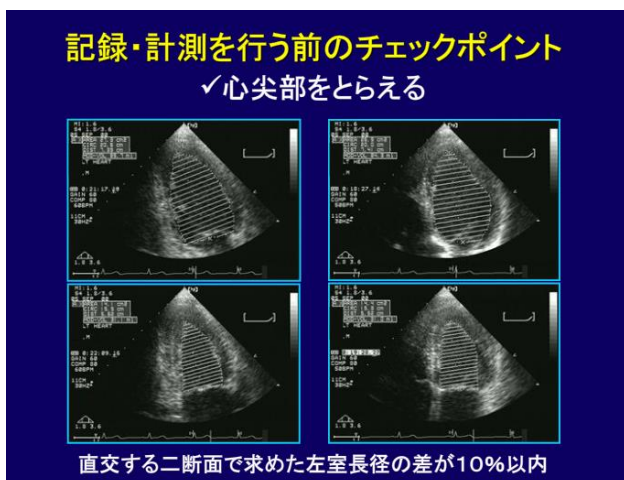
心筋重量は area-length 法で求める。左室乳頭筋レベル短軸像を描出し、心外膜面の面積と心内膜面の面積からそれぞれの半径を算出し、その差から平均壁厚と内腔短軸径を算出する。ここで得られた値と、心尖部四腔像または二腔像で求めた左室の最大長径を用いて心筋重量を算出する。

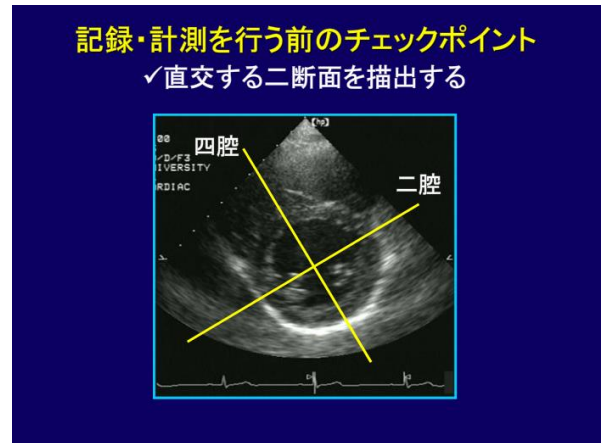
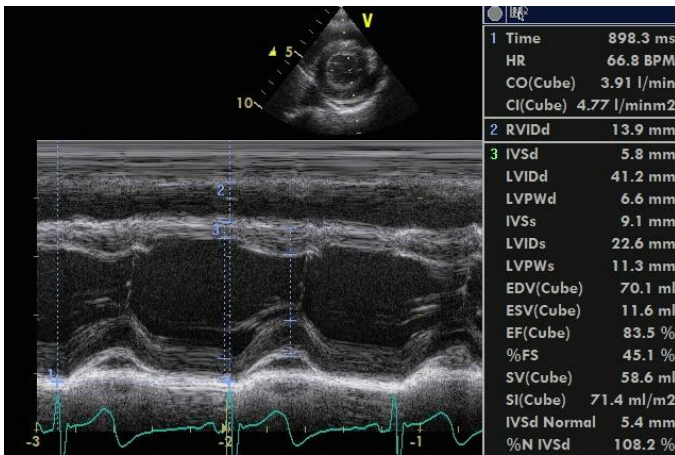
2) 収縮能；LV Dd/Ds、EF (Mモード法：Pombo法と断層法)、FS

収縮能の計測は、左室乳頭筋レベルで記録する。長軸像、短軸像いずれでも構わないが、心室中隔に垂直にビームが入るように考慮する。

左室収縮率 (LVEF)：ASEのガイドラインにおいて最も勧めている評価法は断層法(modified Simpson法)であるが、小児科領域では一般的にはPombo法を用いている。Simpson法で求める場合には、心尖部四腔像および二腔像より心内膜面をトレースし、拡張末期容量および収縮末期容量から求める。心尖部の内膜構造を鮮明に描出する。LVの直交する2断面を描出することを常に意識する。

左室内径短縮率 (FS)：Mモード法もしくは断層法を用いて左室断面レベルでの左室拡張末期径と左室収縮末期径を計測し求める。



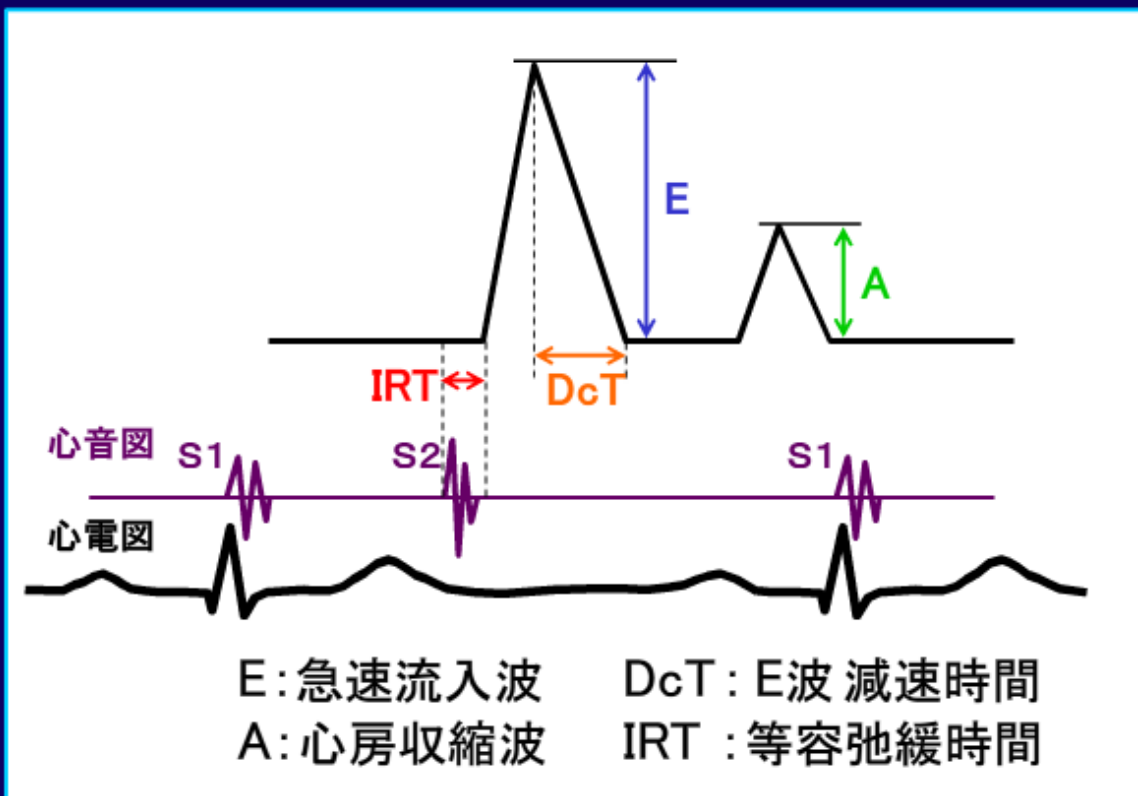


拡張期はQRS直上で計測し、収縮期波T波の終末点に合わせる。(GE社の心電図は終末点に分かりにくい) T波終末点は、左室後壁の収縮ピークより若干早期になる。

3) 拡張能; 左室・右室流入血流(E/A、DT)、弁輪移動速度(中隔側・側壁側・RV前壁弁輪部の3箇所: 四腔断面像)、肺静脈血流波形(四腔断面像で右PVを計測する)

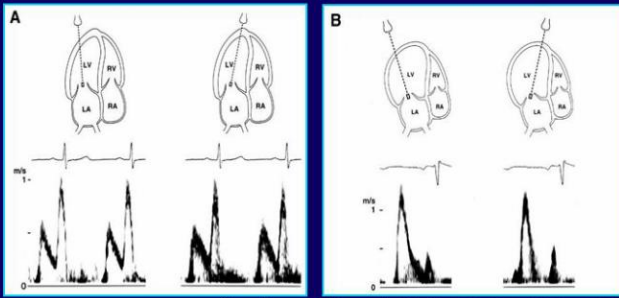
左室・右室流入血流(E/A、DT)の記録は、原則として四腔断面像で統一して計測する。角度補正は行わずビーム入射角度が30度以内になるように工夫する。

左室流入血流速波形



左室流入血流速波形に及ぼす影響

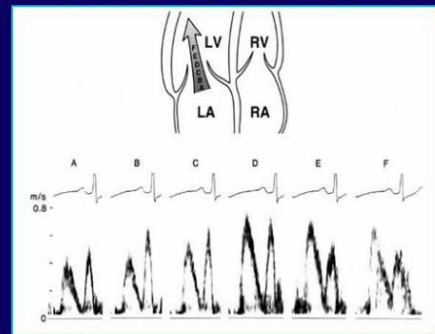
ドプラ入射角



(Appleton CP, et al: JASE 10: 271-292, 1997)

左室流入血流速波形に及ぼす影響

サンプルボリュームの位置

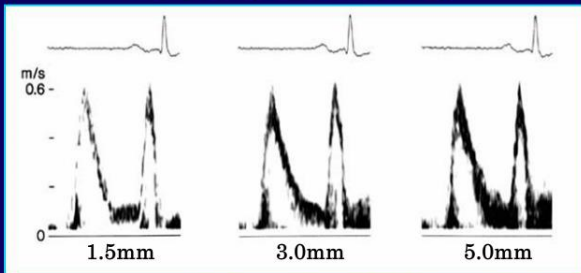


(Appleton CP, et al: JASE 10: 271-292, 1997)

ドプラの入射角が弁輪に対して垂直に、ビームが流入血流に対して平行になるよう断面設定を行う。サンプリングポイントは弁輪部から coapt 部の間とする。

左室流入血流速波形に及ぼす影響

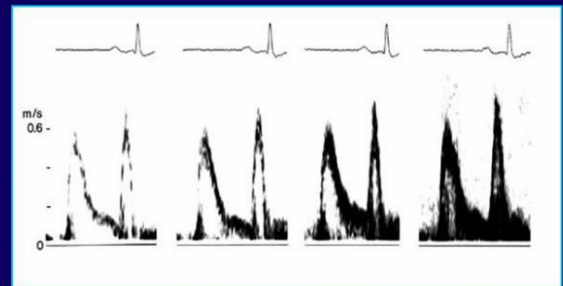
サンプルボリュームの大きさ



(Appleton CP, et al: JASE 10: 271-292, 1997)

左室流入血流速波形に及ぼす影響

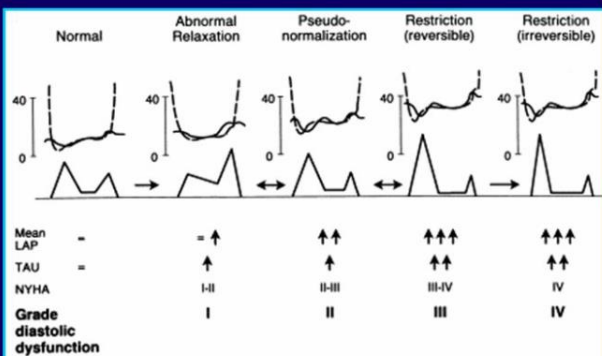
ドプラゲイン



(Appleton CP, et al: JASE 10: 271-292, 1997)

サンプリングボリュームの大きさは 2.0-3.0mm が適切と考える。ゲインは高すぎず低すぎず。ドプラ波形はプロファイルが連続して見えるように調節する。ゲインが高すぎると過大評価する。『薄いひげ』の最先端を採用しない。

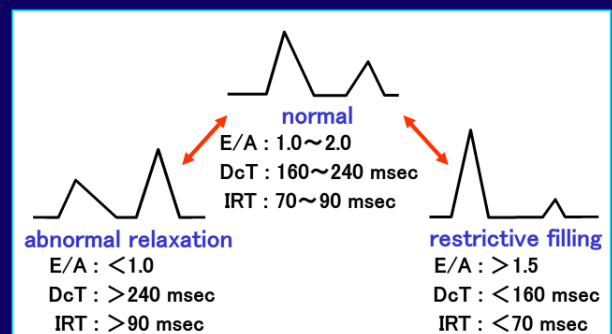
左室流入血流速波形による左室拡張能評価



(Nishimura RA, et al: JACC 1997; 30: 8-18)

左室流入血流速波形

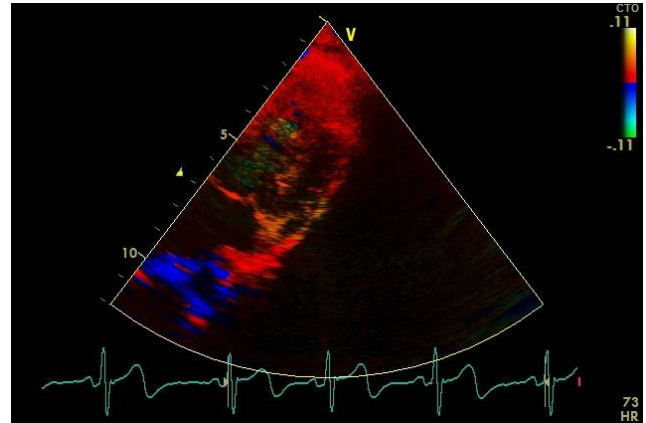
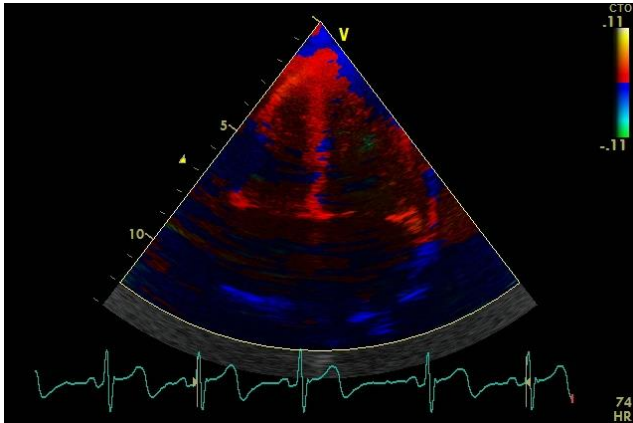
パターン分類



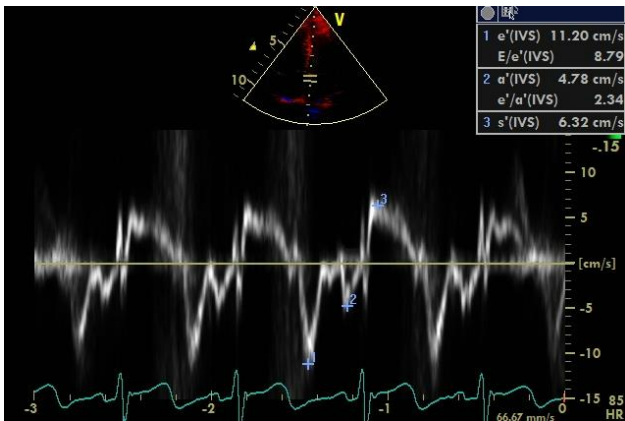
拡張能の評価は上図のパターン分類を参考にする。

[参考資料]

TDI の評価も、原則として四腔断面像で統一して計測する。角度補正は行わずビーム入射角度が 30 度以内になるように工夫する。



心尖部を扇の中心に位置させる。左側側壁(M 弁)に角度が合わせにくい場合には、上図のように画面左に位置させて計測する。



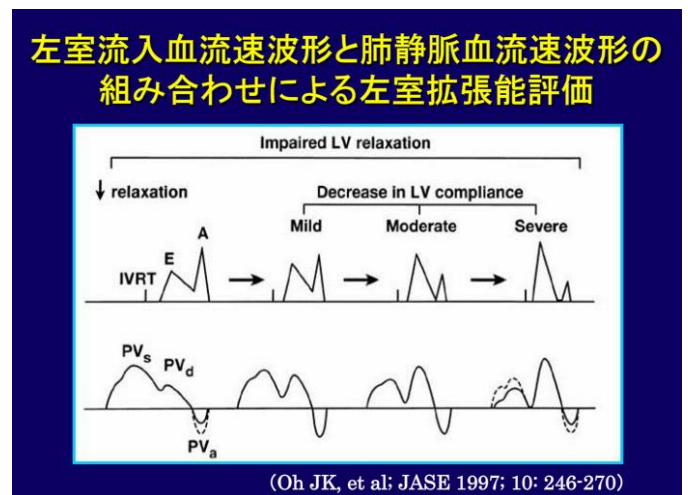
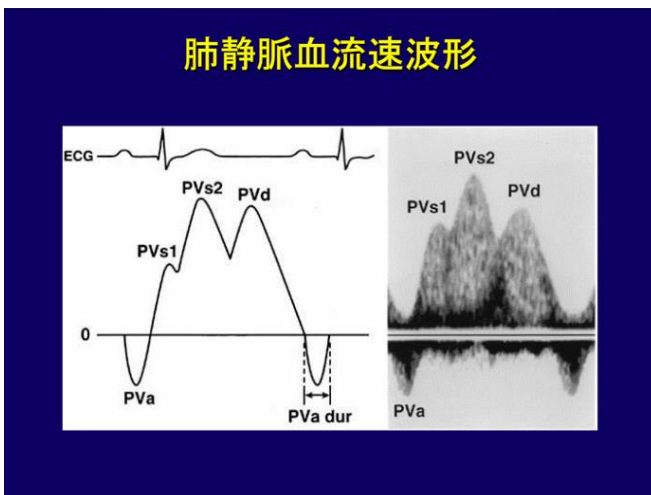
組織ドプラ法による偽正常化の鑑別

Mitral Flow				
Mitral Annulus Velocity				
	Normal	Relaxation abnormality	Pseudo-normalization	Restrictive physiology

$E' < 8.5 \text{ cm/s}$ and $E'/A' < 1$
 sensitivity; 88%, specificity; 67%
 (Sohn DW, et al; JACC 1997; 30: 474-480)
 (心室中隔弁輪部、sample volume = 2mm)

ドプラの項目と同様に、感度は高すぎず低すぎず。プロファイルが連続して見えるように調節し、『薄いひげ』の最先端を採用しない。e' と a' は fusion しているところは採用しない。s' 直前の急峻な波形は採用しない。TDI による鑑別は上記のパターンを参考にする。

肺静脈血流波形は四腔断面像で右 PV を計測する。



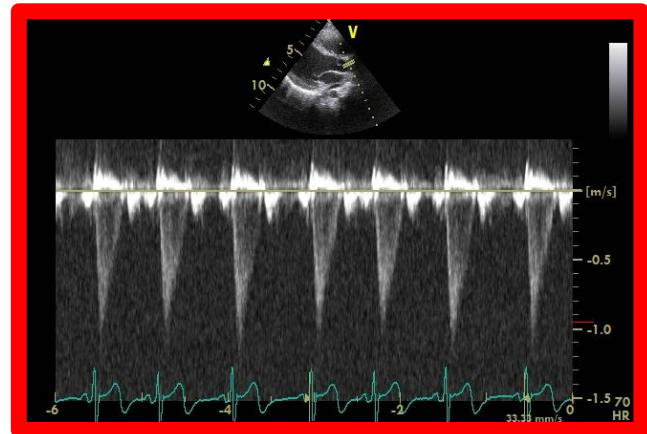
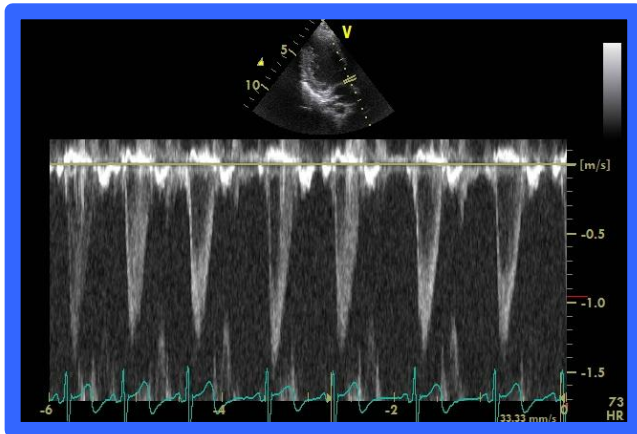
[参考資料]

左室拡張能の評価には上記の PV 血流パターンを参考にする。正常例では、収縮期の順行波：s 波 (s1、s2) と拡張期の順行波 (d 波)、心房収縮期の逆行波 (心房収縮期波：r 波) からなり、s2 波は d 波より大きい。左室拡張末期圧 LVEDP、左房圧、肺動脈楔入圧が上昇すると、s2 波は低下し、d 波は増高し、r 波は増大する。

4) 血流速度；左室・右室流出路血流速度 (基本は PW で、2m/sec を越える場合には CW で) 血流速度の計測も角度補正は行わず、ビーム入射角度が 30 度以内になるように工夫する。

良

悪



5) 径測定；左房径、右室径、IVC/dAo 径 (横隔膜レベルで)

左房径は通常の LA/Ao 比の測定か四腔断面像で Area-Length 法で容積を求める。

IVC 径と dAo 径は横隔膜レベルで短軸を計測する。呼吸変動の有無をチェックする。

LA/Ao 比

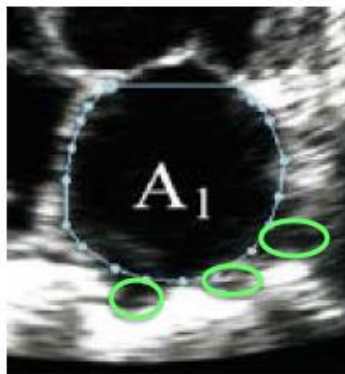
左室長軸断面から左房、大動脈バルサルバを垂直に切り、M-mode計測に移ります。左図のように、画角が中隔と大動脈前壁を切る点 (画角両端の赤点) を結ぶ直線がプローブと並行に、水色の長さが等しくなるようにします。

大動脈径は一番後に動いた時相で、左房は一番大きな時相で計測します。下右のように、大動脈・左房ともに壁の前から前まで計測して下さい。

この際、左房後壁が肺静脈を含まないように、留意してください。

- LA Dimen	2.0 cm
- AoR Diam	1.2 cm
LA/Ao (MM)	1.67

左房容積



緑の肺静脈の部分はふくまずに緩やかにトレースしてください。

左房容積計測は心尖部四腔断面のみから行います。計測はArea-Length法を用います。これは、面積と長さを計測して容積を求める方法です。左図のように、僧房弁が開く前、左房エリアが最大となる時相で計測します。

左図のように、僧房弁の付け根(ヒンジ)の間は直線で結び、下図のように肺静脈はふくまずに緩やかにトレースして面積を測定します。

右図のように、縦のその長さを計測します。計算は症例報告用紙に計測した面積と長さを入れれば左房容積は自動計算されます。



J Am Soc Echocardiogr 2005;18:1440-1463.

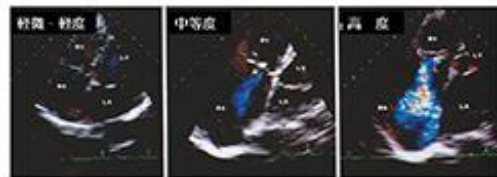
5

6) 弁逆流 ; 有無と程度、ピーク血流速度

ビーム入射角度が 30 度以内になるように工夫する。CW で計測する。



図4 三尖弁逆流の重症度評価



ゲインは高すぎず低すぎず。Mモードでは壁描出が連続して見えるように。ドプラ波形はプロファイルが連続して見えるように調節し、『薄いひげ』の最先端を採用しない(過大評価してしまう)。

心筋症患児情報の収集—二次調査結果について—

研究代表者 吉永正夫¹⁾
研究分担者 長嶋正實²⁾、田内宣生²⁾、堀米仁志³⁾、岩本眞理⁴⁾、立野 滋⁵⁾、市田露子⁶⁾、
住友直方⁷⁾、大野聖子⁸⁾、太田邦雄⁹⁾、蒔田直昌¹⁰⁾、緒方裕光¹¹⁾、高橋秀人¹²⁾、
堀江 稔¹³⁾
研究協力者 安田和志¹⁴⁾、西原栄起¹⁵⁾、廣野恵一⁶⁾、鮎沢 衛¹⁶⁾、畑 忠善¹⁷⁾、樋木大祐¹⁸⁾
所 属¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター、²⁾愛知県済生会リハビリテーション病院、³⁾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、⁴⁾済生会横浜市東部病院こどもセ
ンター、⁵⁾千葉県循環器病センター、⁶⁾富山大学大学院医学薬学研究部、⁷⁾埼玉医科大学
国際医療センター、⁸⁾滋賀医科大学アジア疫学研究センター、⁹⁾金沢大学医薬保健研究
域医学系、¹⁰⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、¹¹⁾国立保健医療科学院 研究情報支
援研究センター、¹²⁾福島県立医科大学医学部 放射線医学県民健康管理センター、
¹³⁾滋賀大学呼吸循環器内科、¹⁴⁾あいち小児保健医療総合センター、¹⁵⁾大垣市民病院、
¹⁶⁾日本大学医学部附属病院板橋病院、¹⁷⁾藤田保健衛生大学大学院保健学研究科、¹⁸⁾鹿児
島大学大学院医歯学総合研究科

研究要旨

【目的】 心筋症患児データを収集し、健常児データとの対比から、現在まで存在しなかった小児期心筋症の抽出基準/診断基準を作成し、遺伝学的検査を含めた患児情報から診療ガイドラインを作成する。本稿の目的は小児期心筋症患児の臨床症状を学校心臓検診（心検）抽出群と心検以外抽出群（症状受診群、家族検診群、その他群）との比較検討を行うこと。**【対象と方法】** 一次調査で収集した心筋症患児 386 例の報告に対し二次調査を行い、下記情報を収集した；心筋症名、性、生年月、初診年月、最終年月、基礎疾患、合併症、発見の契機、家族歴、身体所見、症状、薬物療法（薬剤名および用量）、非薬物療法、遺伝学的検査、安静時心電図所見、心エコー検査所見、および予後。**【結果】** 全国 13 施設から 318 名 {肥大型心筋症 (HCM) 109 例、拡張型心筋症 (DCM) 79 例、心筋緻密化障害 (LVNC) 104 例、拘束型心筋症 (RCM) 14 例、不整脈原性右室心筋症 (ARVC) 12 例} の報告があった。心検で抽出される率は HCM、LVNC の頻度が高く、それぞれ 49.5%、42.3%であった。DCM は症状出現により受診しており、心検での抽出率は 10.1%と低値であった。学校心臓検診で抽出されることの多い HCM において、心検受診群と心検以外受診群間の観察期間、薬物療法の有無に有意差を認めなかった。心検受診群、心検以外受診群とも死亡、脳死、脳機能カテゴリーの悪い例等があり、予後不良の例が多く存在した。**【結論】** 疾患により心検で抽出される頻度は異なっており、HCM 50%、DCM 10%、LVNC 42%、RCM 43%、ARVC 75%であった。DCM を除く HCM、LVNC、RCM、ARVC では心検時の抽出基準および診断基準作成が重要な位置を占めると考えられた。一方で、現時点では HCM については心検でスクリーニングされても予後は改善されていなかった。早期診断、早期介入の必要があると考えられた。

A. 研究目的

2004-2009年に行われた調査においては、日本の7-15歳の学童の院外心停止 Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) 58例のうち心筋症が16例(28%)を占めている¹⁾。消防庁データによると、2012年の小・中・高校生にあたる6~17歳の心原性の院外心停止例165例のうち117例が死亡している。心筋症が28%占めると仮定すると、毎年46例のOHCA、33例の死亡が起きていることになる。日本には学校心臓検診(心検)があり²⁾、抽出/診断基準、診療ガイドラインが整備されれば心筋症の心臓突然死予防も可能と考えられる。

現在の小児期心筋症の診断は成人の基準に準拠している³⁾。小児基準として健常小児の心臓超音波所見のSD-score >2が提唱された⁴⁾が10万人あたり2500人抽出される。日本の学校心臓検診における肥大型心筋症の頻度は中学生で数万人に1人程度と予測されている。抽出にはevidenceに基づいた適切な値が必要である。本研究の目的は、多数例の健常児と心筋症患者の心電図・心臓超音波データに基づいた小児期心筋症の診断基準、遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成を世界に先駆けて作ることにある。

本研究においては、昨年までに行った一次調査に基づき、二次調査を行った。臨床症状、心電図所見、心臓超音波所見を収集し、健常児との比較を行い、心臓検診における抽出基準、診断基準を作成することにある。心電図所見、心臓超音波所見については現在も収集中である。本稿においては小児期心筋症の臨床像を心検抽出群とその他の群を比較検討した。

B. 研究方法

昨年度の一次調査で全国16施設から心筋症患者386例の報告があった。二次調査を行い、下記情報を収集した。

1. 心筋症名、基礎疾患の有無、合併症の有無、新規に付与された施設内番号、生年月、診

断年月、最終受診年月、

2. 発見の契機(心検、症状受診、家族検診、その他)
3. 家族歴(心筋症、突然死、心疾患の家族歴の有無とその内容)
4. 身体所見(初診時、現在の身長、体重、心拍数、血圧)
5. 症状の有無と内容
6. 薬物療法の有無(薬物名と服用量)
7. 非薬物療法の有無
8. 遺伝学的検査の有無と結果
9. 安静時心電図所見(初診時、小学1年、中学1年、高校1年時)
10. 心エコー検査所見(初診時、小学1年、中学1年、高校1年時)
11. 予後(死亡、心移植、心停止の有無、心停止があった場合、脳機能カテゴリーの記載)

脳機能カテゴリー (Cerebral Performance Categories; CPC) は下記の通り消防庁の記載方式に準じた。

- 1) CPC1: 機能良好意識は清明、普通の生活ができ、労働が可能である。障害があるが軽度の構音障害、脳神経障害、不完全麻痺などの軽い神経障害あるいは精神障害まで
- 2) CPC2: 中等度障害意識あり。保護された状態でパートタイムの仕事ができ、介助なしに着替え、旅行、炊事などの日常生活ができる。片麻痺、痙攣失調、構音障害、嚥下障害、記憶力障害、精神障害など
- 3) CPC3: 高度障害意識あり。脳の障害により、日常生活に介助を必要とする。少なくとも認識力は低下している。高度な記憶力障害や痴呆、Looked症候群のように目でのみ意思表示ができるなど
- 4) CPC4: 昏睡昏睡、植物状態。意識レベルは低下、認識力欠如、周囲との会話や精神的交流も欠如
- 5) CPC5: 死亡、若しくは脳死

(倫理面への配慮)

本研究は全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行った。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行った。得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることが保証されている。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日告示、文部科学省・厚生労働省)を遵守して行なった。

C. 研究結果

全国 13 施設から 321 名の報告があった。うち初診時 20 歳を超えていた 3 名を除く 318 名について解析した。

1. 各疾患の初診時年齢と診断の契機

2017 年 4 月現在までに肥大型心筋症 (HCM) 109 例、拡張型心筋症 (DCM) 79 例、心筋緻密化障害 (LVNC) 104 例、拘束型心筋症 (RCM) 14 例、不整脈原性右室心筋症 (ARVC) 12 例の報告があった。各疾患の年齢分布を図 1~図 5 に示した。これらのうち、心検で抽出されたのは HCM 49.5%、DCM 10.1%、LVNC 42.3%、RCM 42.9%、ARVC 75.0%であった。

基礎疾患を認めたものは HCM 28 例、DCM 16 例、LVNC 9 例、RCM 1 例であった。基礎疾患名では Noonan 症候群が最も多く 15 例、myopathy 12 例 (muscular dystrophy 8 例、congenital myopathy 4 例) 等であった。

2. 観察期間

各疾患の経過観察期間は下記のとおりであり、心検群、心検以外群で有意差を認めなかった。

表 1 各疾患での経過観察期間

疾患名	心検群		心検以外群		P 値
	n	期間(年)	n	期間(年)	
HCM	49	8.8±6.8	46	11.1±8.0	0.13

DCM	6	6.1±3.3	54	7.3±6.6	0.66
LVNC	43	5.9±4.5	57	7.3±5.1	0.17
RCM	6	4.0±3.4	8	8.5±13.4	0.45
ARVC	8	6.6±7.1	3	4.3±2.5	0.61
計	112	7.1±5.8	168	8.4±7.1	0.14

3. 薬物療法

DCM、LVNC、ARVC については他稿で述べられているので HCM を中心に記載する。

薬物療法は HCM 109 例中 62 例 (57%) に行われていた。投与されていた薬剤は β 遮断剤 50 例、ARB 4 例、ACEI 7 例であった。β 遮断剤のうち Carvedilol の使用量を心検群、心検以外群で比較すると、心検群 (15 例) 0.25±0.22 mg/kg/day、心検以外群 (5 例) 0.32±0.44 mg/kg/day と有意差を認めなかった。

propranolol は心検群 (3 例) 1.42±0.49 mg/kg/day、心検以外群 (9 例) 5.50±5.39 mg/kg/day と心検以外群の使用量が多かったが、少数例のため有意差を認めなかった。

4. 非薬物療法

Myectomy 3 例、除細動器植込術 2 例、Myectomy+除細動器植込術 1 例、Myectomy+僧房弁置換術 1 例、Konno 手術+ペースメーカー植込術 1 例、不整脈に対するカテーテルアブレーション 2 例であった。

拡張相に移行した HCM においては心臓同期療法 1 例、心臓同期療法+除細動器植込術 2 例、補助人工心臓 2 例であった。

5. 遺伝学的検査

遺伝学的検査は HCM 23/109 (21%)、DCM 3/79 (4%)、LVNC 15/23 (65%)、RCM 3/14 (21%)、ARVC 9/12 (75%) に行われていた。変異が確認されたのは HCM 14/23 (61%)、DCM 2/3 (67%)、LVNC 8/15 (53%)、RCM 2/3 (67%)、ARVC 8/9 (89%) であった。

6. 予後

HCM の予後を、拡張相に移行した 4 例、予後

未記入例 10 例を除いた 95 例で検討した。Event は死亡または院外心停止とした。心検群、心検以外群に分類し、死亡/院外心停止の有無について両群間で差を認めなかった。

表 2 HCM の予後

	死亡	脳死	CPC1-4	Event (-)	計
心検群	1	2	1	42	46
心検以外	0	1	5	43	49

CPC; Cerebral performance category. CPC 1-4 の詳細については研究の方法の項を参照。
Event(-); Event (死亡または院外心停止) free 例。

D. 考察

小児期心筋症の臨床症状について検討した。心検で抽出されたのは HCM 49.5%、DCM 10.1%、LVNC 42.3%、RCM 42.9%、ARVC 75.0%であり、DCM 以外は心検により診断される心筋症が増加していることが示唆された。また経過観察期間も心検群と非心検群間で差がなく、長期間観察されていることがわかった。一方、症例数が多い HCM においては心検群と非心検群間で重大な予後である死亡または院外心停止の頻度に差がなく、心検抽出が予後改善に結びついていなかった。

日本には小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の全児童生徒を対象とした心検があり、QT 延長症候群等の不整脈疾患では症状出現以前に診断され、適切な指導を受けることによって予後改善に寄与していることが報告されている⁵⁾。小児期心筋症を早期に抽出/診断できる基準があり、また適切な生活指導や適切な治療も早期に導入できれば心臓突然死や心肺停止による脳機能障害を予防できると考えられる。

E. 結論

疾患により心検で抽出される頻度は異なって

おり、HCM 50%、DCM 10%、LVNC 42%、RCM 43%、ARVC 75%であった。DCM を除く HCM、LVNC、RCM、ARVC では心検時の抽出基準および診断基準作成が重要な位置を占めると考えられる。一方で、現時点では心検でスクリーニングされても、予後は改善されていなかった。早期診断、早期介入の必要があると考えられた。

参考文献

1. Mitani Y, Ohta K, Ichida F, et al. Circumstances and Outcomes of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools. *Circ J*. 2014;78:701-7.
2. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHR expert consensus statement. *Eur Heart J*. 2016;37:2490-2497.
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2011;124:2761-96.
4. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2014;35:2733-79.
5. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, et al. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014;7:107-12.

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the

- criteria of the HRS/EHRA/APHS expert consensus statement. **Eur Heart J.** 2016;37:2490-2497.
2. 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. **Eur J Pediatr.** 2016;175:1921-1926.
 3. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, Yoshinaga M, Hofman N, Wilde AA, Blom NA. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents With Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2017;10. pii: e004645.
 4. 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.
 5. 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. **Int J Cardiol.** 2017;234:69-75.
 6. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他 8 名), 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** 2017;14:717-724.
 7. Sumitomo N, Horigome H, Miura M, (他 7 名), Ushinohama H, (他 3 名), Iwamoto M, (他 3 名); 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. **J Cardiol.** Epub 2017.
 8. Horigome H. Dilated Cardiomyopathy in Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block. **Cir J.** 2016;80:1110-1112.
 9. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, (他 7 名), Horie M: Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family. **Internal Med.** 2016;55: 259-262.
 10. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, (他 7 名), Horie M, Kimura T: Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. **Heart Rhythm.** 2016;13:289-298.
 11. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, (他 6 名), Horie M: Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. **Europace.** 2017;19:644-650.
 12. Aoki H, Nakamura T, Horie M, Ohno S, (他 2 名): Cardiac conduction defects and brugada syndrome: A Family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. **J Arrhythmia.** (in press)
 13. Itoh H, Crotti L, Aiba T, (他 5 名), Ohno S, (他 12 名), Horie M: The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on genetic screening. **Eur Heart J** 2016;37:1456-1464.
 14. Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, (他 12 名), Horie M, Shimizu W: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations: Long term prognosis and utility of an exercise stress test after initiation of medical treatment. **Circ J.** 2016;80: 1907-1915.
 15. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M: Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. **Europace.** 2016;18:905-911.
 16. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **J Arrhythmia.** 2016;32:398-403.
 17. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, (他 13 名), Horie M: A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe

- ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm**. 2016;14: 98-107.
18. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, (他 3 名), Ohno S, (他 21 名), Horie M, Roden DM, Makita N: Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. **JAHA**. 2016;5.
 19. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, (他 4 名), Horie M: Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms. **Circ J**. 2016;80:696-702.
 20. Watanabe T, Ohno S, Shirai M, et al.: Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation. **Pediatr Int**. 2016;58:512-515.
 21. Honda T, Kanai Y, Ohno S, et al. Fetal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with double mutations in TMEM43. **Pediatr Int**. 2016;58: 409-411.
 22. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, (他 5 名), Horie M: Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. **Int J Cardiol**. 2016;223:540-542.
 23. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, (他 10 名), Horie M: Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. **Circ J**. 2016;80:2435- 2442.
 24. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, (他 11 名), Ohno S, (他 3 名), Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T: Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **PlosOne**. 2016;11: e0164795.
 25. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, (他 8 名), Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H: Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. **J Cardiol** (in press)
 26. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, et al: Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. **PACE** (in press)
 27. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, (他 4 名), Ohno S, (他 8 名), Makita N, (他 5 名), 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**. (in press)
 28. Ichida F: 心筋症、心筋炎の管理. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circ J** 2016;80: 753-774.
 29. Yoshida Y, Hirono K, Nakamura K, 他. A novel ACTC1 gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias. **Heart Rhythm Case Report**. 2016;2:92-97.
 30. Hachiya A, Motoki K, Hirono K, (他 2 名), Ichida F, Koike K. LVNC revealed by aortic regurgitation due to Kawasaki disease in a boy with LDB3 gene mutation. **Pediatrics International**. 2016;58: 797-800.
 31. Kodo K, Ong SG, Jahanbani F, Termglinchan V, Hirono K, (他 7 名), Ichida F, Wu SM, Snyder MP, Bernstein D, Wu JC. Abnormal activation of TGFβ signaling as a pathogenesis of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. **Nature Cell Biology**. 2016;10:1031-42.
 32. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, 他. Postmortem Genetic Analysis Of Sudden Unexplained Death Syndrome Under 50 Years Of Age: A Next-Generation Sequencing Study. **Heart Rhythm**. 2016;13:1544-51
 33. Yamaguchi Y, Mizumaki K, Hata Y, (他 3 名), Ichida F, Inoue H, Nishida N. Latent pathogenicity of the G38S polymorphism of KCNE1 K⁺ channel modulator. **Heart Vessels**. 2016. [Epub ahead of print]
 34. Chida A, Inai K, Sato H, (他 12 名), Tateno S, Kuraishi K, Kogaki S, Nishimura M, Ayusawa M,

- Ichida F, (他4名). Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Heart Vessels**. 2016. [Epub ahead of print]
35. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, et al.. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. **Ann Rheum Dis**. 2016;75:1654-60.
36. Kumamoto T, Sumitomo N, Kobayashi K, et al: Implantation of ileofemoral stents; A novel approach for a bilateral occlusion of the iliofemoral vein in a patient with a Glenn's operation. **Heart Rhythm Case Reports**. 2016;2:138-141.
37. Sumitomo N. Clinical features of long QT syndrome in Children. **Circ J**. 2016;80:598-600.
38. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **J Arrhythm**. 2016;32:344-351.
39. Hata H, Sumitomo N, Ayusawa M, Shiono M. Biventricular repair of pulmonary atresia with intact ventricular septum and severely hypoplastic right ventricle: a case report of a minimum intervention surgical approach. **J Card Surg**. 2016;11:94.
40. Takahashi K, Ishikawa T, Makita N, et al. A novel *de novo* calmodulin mutation in a 6-year-old boy who experienced an aborted cardiac arrest. **HeartRhythm Case Reports** 2016;3:69-72.
41. Kuroda Y, Makita N, et al. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Res** 2017;9: 245-256.
42. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, (他3名), Ohno S, (他23名), Horie M, Roden DM, Makita N. Variants in the *SCN5A* promoter associated with various arrhythmia phenotypes. **J Am Heart Assoc**. 2016;5:e003644.
43. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, et al. Embryonic type Na⁺ channel beta-subunit, *SCN3B* masks the disease phenotype of Brugada syndrome. **Sci Rep**. 2016;6:34198.
44. Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N. Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background. **J Arrhythmia**. 2016;32:352-358.
45. Daumy X, Amarouch MY, (他11名), Makita N, et al. Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I. **Int J Cardiol** 2016;207:349-358.

[和文]

- 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、他. 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;32:328-334.
- 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;32:19-25.
- 大野聖子: 心筋症における心臓突然死を予測する. **医学のあゆみ**、心臓突然死の先制医療 2016;258: 779-783.
- 住友直方: カテコラミン誘発多形性心室頻拍、不整脈を科学する、編集 青沼和隆、別冊医学のあゆみ、p19-26, **医歯薬出版**、東京、2017.1.25
- 戸田絃一、飛田和えりか、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、岩崎美佳、岡田公章、保土田健太郎、栢岡 歩、鈴木孝明、住友直方: 先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、**Progress in Medicine**. 2016;36:1755-1757.
- 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、(他4名)、住友直方: WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対するアミオダロンの使用経験、**Progress in Medicine**. 2016;36:420-423.
- 住友直方: 不整脈、特集小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点、**小児科臨床**、2016;69:611-616.
- 住友直方: Brugada 症候群、小児の症候群、**小児科診療**、2016;79:148-149.
- 住友直方: III. デバイス治療を極める、カテーテルアブレーションの進め方、特集 小児循環器治療の最前線-クスリとデバイス、**小児科診療**、

- 2016;79:983-988.
10. 住友直方 : 不整脈、III. 主要症状に対する専門医療、特集小児循環器のファーストタッチから専門診療へ、小児科診療、2017;80:99-105.
 11. 住友直方 : Editorial Comment フレカイニドのカテコラミン誘発多形性心室頻拍に対する効果、日本小児循環器学会雑誌、2017;33:1-3.
 12. 青沼和隆、志賀 剛、新 博次、池田隆徳、市田 藤子、(他 19 名)、住友直方、(他 7 名) : 『2015 年版 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン』 Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs — Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring —(JCS 2015) 日本循環器学会 / 日本 TDM 学会合同ガイドライン(2013-2014 年度合同研究班報告) 循環器病ガイドシリーズ 2015 年度版、2016;3-54.
 13. 住友直方、石川広己、泉田直己、市田藤子、岩本真理、(他 6 名)、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、(他 6 名) : 2016 年版『学校心臓検診のガイドライン』 Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016)、2016;1-80.
 14. 住友直方 : 不整脈、監修 五十嵐隆、編集 三浦大、島袋林秀、p.334-339、ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016-17、総合医学社、東京、2016.5.8
 15. 住友直方 : 学齢期～充実した学校生活を送るために～(2)学校生活で気をつけること、心臓病児者の幸せのために、病気と制度の解説 (新版)、編集 全国心臓病の子どもを守る会、発行一般社団法人 全国心臓病の子どもを守る会、p201-215、2016.10
 16. 住友直方 : カテコラミン誘発多形性心室頻拍、心室頻拍のすべて、編集 野上昭彦、小林義典、里見和浩 p217-226、南江堂、東京、2016.11.10
- 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
2. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
 3. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
 4. Horigome H. Utility of magnetocardiography for the diagnosis of fetal arrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 5. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 6. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal brady- and tachyarrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 7. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, (他 7 名), 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
 8. Yoshinaga M, Ushinohama H, Nagashima M, Sato S, Hata T, Horigome H, Tauchi N, Nishihara E, Ichida E, 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
 9. 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
 10. Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Takahashi-Igari M, Horigome H. Combination Therapy of Flecainide and

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura Y, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of

- Nadolol in Andersen Tawil Syndrome Type 1. Heart Rhythm 2016, San Francisco, 2016/5/4
11. Ozawa J, Ohno S, Toyoda F, (他 7 名), Horie M: A novel CACNA1C mutation identified in a patient with atypical Timothy syndrome exerts both loss- and gain-of-function effects on Cav1.2. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
 12. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M: Rare Single Nucleotide Polymorphism of SCN10A in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
 13. Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M: Specific Phenotypes Caused by RYR2 Mutations Relate with Bradycardia but not with Mutation Locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
 14. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, (他 4 名), Horie M: Copy Number Variations in SCN5A associated with Brugada Syndrome. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
 15. Ohno S, Wu J, Mizusawa Y, (他 3 名), Horie M: Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare and cause complicated phenotypes with ventricular arrhythmia. (ESC2016, Rome, Aug 29)
 16. Harita T, Makiyama T, Toyoda F, (他 5 名), Ohno S, (他 4 名), Horie M, Kimura T: l-cis diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long QT syndrome with a CACNA1C mutation. (ESC2016, Rome, Aug 29)
 17. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, (他 11 名), Horie M: RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. (ESC2016, Rome, Aug 30)
 18. Fukumoto D, Ohno S, (他 6 名), Horie M: KCNH2 mutation in patients with long QT syndrome type 2. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 19. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Nishiuchi S, (他 6 名), Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T: Generation of Imna knock out human induced pluripotent stem cells using the crispr-cas9 nickase system. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 20. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, (他 10 名), Horie M: Various ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 21. Takayama K, Ohno S, Wada Y, Horie M: Non desmosomal mutations detected in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 22. Ohno S: The RYR2 Mutations Identified Not Only in CPVT But Also Short Coupled Variant of Torsade De Pointes and LQTS. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 23. Ohno S: What's New in 2016; Genetics in ARVC/D. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 24. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Makiyama T, Horie M: High prevalence of late onset T in patients with long QT syndrome type 8. (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 25. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M: A Unique Genetic Background and Prognostic Impact on Non-Caucasian ARVD/C Proband (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 26. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, (他 9 名), Ohno S, Chonabayashi K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Allele-specific Disruption Rescues Electrophysiological Abnormalities in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome With a CALM2 Mutation (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 27. Hirono K, Takasaki A, Hata Y, (他 5 名), Ichida F: Clinical Features and Prognosis of Pediatric Patients with Left Ventricular Noncompaction. European society for cardiology congress 2016、2016 年 8 月 27 日、ローマ
 28. Ichida F: Invited Lecture Clinical features of left ventricular noncompaction: long-term clinical course and genetic background. The 6th APPCS, Oct 22. 2016, Shanghai
 29. Long-term prognosis of the pediatric patients with Left Ventricular Noncompaction. Hirono K, Ce W,

- Hata Y, Takasaki A, Ozawa S, Nakaoka H, Okabe M, Miyao N, Saito K, Nishida N, Ichida F. 12nd International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure 2016, 2016年12月3日、京都
30. Sumitomo N: Invited Lecture, Congenital Heart Disease and Inherited Arrhythmia, In Sudden Cardiac Death Prevention in Children and CHD Patients Sponsored by PACES, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2016, Seoul, South Korea, 2016.10.14
31. Sumitomo N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, (他 8 名): A prospective multicenter, open-label study of landiolol for tachyarrhythmias in children: Control of the heart rate in infant and child arrhythmias using landiolol (HEARTFUL) study, *Cardiostim* 2016, Nice, France, 2016.6.8-11
32. Lieve KV, van der Werf C, Bos MJ, (他 11 名), Sumitomo N, (他 10 名): Efficacy of Flecainide in a Large Cohort of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, *Nederlandse Vereniging voor Cardiologie Najaarscongres* 2016, Utrecht, Holand, 2016.11.5
33. Makita N. Genetic Background of Inherited Bradyarrhythmia. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
34. Makita N. Overview of Genes Related to Cardiac Conduction. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
35. Crotti L, Makita N, et al. International Calmodulinopathy Registry (ICaMR). American Heart Association's Scientific Sessions, Nov 15, 2015, New Orleans, USA
- 術集会, 平成 28 年 7 月 6 日、東京
2. 吉永正夫, 『パネルディスカッション 6 学校心臓検診の意義: 各心疾患毎のアウトカムから探る』 QT 延長症候群. 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 28 年 7 月 7 日、東京
3. 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, 阿部勝巳, 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. 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 28 年 7 月 8 日、東京
4. 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, 市田露子, 大野聖子, 住友直方. Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会, 平成 28 年 7 月 17 日、札幌
5. 吉永正夫. 小児遺伝性不整脈について. 第 1 回平成 28 年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議, 平成 28 年 9 月 30 日、西別府病院、別府市
6. 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, 市田露子, 大野聖子, 住友直方, 岩本眞理. 1 か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか. 第 121 回日本循環器学会九州地方会, 平成 28 年 12 月 3 日、鹿児島
7. Yoshinaga M, Ushinohama H. Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第 81 回日本循環器学会学術集会, 平成 29 年 3 月 17 日、金沢
8. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. 第 81 回日本循環器学会学術集会, 平成 29 年 3 月 19 日、金沢

[国内学会]

1. 吉永正夫, 牛ノ濱大也, 長嶋正實, 佐藤誠一, 畑忠善, 堀米仁志, 住友直方, 白石裕比湖, 野村裕二, 田内宣生, 西原栄起, 市田露子, 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, 平成 28 年 7 月 6 日、東京
2. 吉永正夫, 『パネルディスカッション 6 学校心臓検診の意義: 各心疾患毎のアウトカムから探る』 QT 延長症候群. 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 28 年 7 月 7 日、東京
3. 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, 阿部勝巳, 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. 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 28 年 7 月 8 日、東京
4. 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, 市田露子, 大野聖子, 住友直方. Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会, 平成 28 年 7 月 17 日、札幌
5. 吉永正夫. 小児遺伝性不整脈について. 第 1 回平成 28 年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議, 平成 28 年 9 月 30 日、西別府病院、別府市
6. 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, 市田露子, 大野聖子, 住友直方, 岩本眞理. 1 か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか. 第 121 回日本循環器学会九州地方会, 平成 28 年 12 月 3 日、鹿児島
7. Yoshinaga M, Ushinohama H. Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第 81 回日本循環器学会学術集会, 平成 29 年 3 月 17 日、金沢
8. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. 第 81 回日本循環器学会学術集会, 平成 29 年 3 月 19 日、金沢
9. 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
- 10.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
- 11.村上 卓、堀米仁志、塩野淳子、他. 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
- 12.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
- 13.山田 優、石津智子、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、他. 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 年 1 月 14 日
- 14.林立申、高橋実穂、石川伸行、(他 5 名)、堀米仁志. 中隔心筋切除術、DDD ペーシングを施行した乳児期発症の閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) の長期予後. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、東京、2016 年 10 月 8 日
- 15.三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、川滝元良、堀米仁志、(他 9 名)、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
- 16.村上 卓、塩野淳子、石川伸行、(他 4 名)、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
- 17.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
- 18.塩野淳子、石川伸行、村上 卓、(他 4 名)、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
- 19.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
- 20.石踊 巧、長谷川 誠、原 モナミ、(他 4 名)、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
- 21.三好剛一、前野泰樹、左合治彦、(他 3 名)、堀米仁志、(他 10 名). 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
- 22.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
- 23.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ロ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
- 24.加藤愛章、稲葉 武、林立申、(他 3 名)、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
- 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、(他4名)、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、(他6名)、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、(他3名)、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、他. 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、(他5名)、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. 埴 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. 大野聖子: 遺伝性不整脈 最近の話題. 第57回山梨小児循環器懇話会 特別講演 (2016.3.4 山梨)
 35. 大野聖子: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardomyopathy and Brugada Syndrome; from the View of Desmosome Gene Mutation. 第80回日本循環器学会学術集会 シンポジウム (2016.3.18-20 仙台)
 36. Sonoda K, Ohno S, Wada Y, (他6名), Horie M: AKAP9 mutations identified in young patients with idiopathic ventricular fibrillation or polymorphic ventricular tachycardia. 第80回日本循環器学会学術集会 (2016.3.18-20 仙台)
 37. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, (他6名), Horie M: Various ANK2 Mutations in Japanese Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. 第80回日本循環器学会学術集会 (2016.3.18-20 仙台)
 38. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, (他11名), Horie M. RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. 第80回日本循環器学会学術集会 (2016.3.18-20 仙台)
 39. 山本孝, 八木典章, 松本祐一, (他10名) 堀江稔: 経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)を施行した2例. 第79回滋賀県循環器疾患研究会 (2016.6.18 滋賀)
 40. Furukawa S, Ashihara T, Ohno S, Horie M, Nishi K, Hitosugi M: An autopsic examination case of diagnosed Brugada syndrome. 第63回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 41. Horigome H, Ishikawa Y, Sumitomo N, Yoshinaga M, Lin L, Kato Y, Ohno S, Horie M, Nagashima M: Independent component analysis and principal component analysis of T-U wave complex in Andersen-Tawil syndrome. 第63回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 42. Harita T, Makiyama T, Toyoda F, (他9名), Ohno S, (他3名), Horie M, Kimura T: l-cis diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long QT syndrome with a CACNA1C mutation. 第63回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 43. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, (他8名), Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Modeling of long-QT syndrome associated with a calmodulin mutation using human induced pluripotent stem cells. 第63回日本不整脈心電学会学術集会

- (2016.7.14-17 札幌)
44. Wada Y, Ohno S, Horie M: Updates for the Diagnosis of ARVC in Japan. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
45. Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, (他 8 名), Horie M: SP21-5 A Novel KCNQ1 Missense Mutation Identified in a Patient with Juvenile-Onset Atrial Fibrillation Causes Constitutively Open Iks Channels. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
46. Hayano M, Makiyama T, Sasaki K, (他 7 名), Ohno S, (他 4 名), Horie M, Kimura T: Electrophysiological Features of Patient-specific Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying the SCN5A-D1275N Mutation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
47. Nozaki Y, Kato Y, Lin L, (他 5 名), Ohno S, Horie M, Shimizu W, Aonuma K, Horigome H: Six Patients with Ryanodine Receptor type2 Mutation Presenting with the Phenotype of both Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Left Ventricular Noncompaction. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
48. Ishikawa T, Mishima H, Ohno S, (他 3 名), Horie M, Makita N: Broader Genetic Spectrum of Familial Atrial Arrhythmias Involving Rare Variations in the Common Arrhythmia-Susceptible Genes. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
49. Fujii Y, Itoh H, Hayashi K, (他 7 名), Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M: Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome : Romano-Ward Syndrome under Double Mutations and Acquired Long QT Syndrome under Heterozygote. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
50. Kohjitani H, Makiyama T, Kenichi Sasaki K, (他 5 名), Ohno S, Horie M, Kimura T: Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models for Long QT Syndrome with the missense mutation in the KCNH2 gene. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
51. 大野聖子: 若年性 Brugada 症候群について 第 22 回東京循環器小児科治療 Agora (2016.9.10 東京)
52. 市田路子: 特別講演 心筋緻密化障害の臨床～20 年間の研究から見えたもの 第 9 回郡山セミナー 平成 28 年 4 月 23 日、郡山
53. Kinoshita K, Yokoyama R, Takahashi H, (他 3 名), Hirono K, Ichida E, Nishida N. A Novel HCN4 Mutation in a Patient with Left Ventricular Noncompaction Impairs the Pacemaker Current. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、仙台
54. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida E, Nishida N. Sudden Unexpected Death of the People under 50-years-old in Japanese Hot Baths: Molecular Analysis Using Next-generation DNA Sequencing. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、仙台
55. Hirono K, Hata Y, Takasaki A, (他 5 名), Ichida F. Clinical and Genetic Characteristics in the Fetal Patients with Left Ventricular Noncompaction. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 19 日、仙台
56. 木下 聡、島袋祐士、平辻知也、知念清治、廣野 恵一、市田路子、畑 由紀子、西田尚樹. 産褥期に発症した心不全で明らかになった、左室心筋緻密化障害の一例. 第 120 回日本循環器学会九州地方会、平成 28 年 6 月 25 日、大分
57. 廣野恵一. ミニシンポジウム: 小児循環器領域における iPS 細胞を用いた研究の現状「心筋症」. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年 7 月 7 日、東京
58. 廣野恵一、市田路子. パネルディスカッション: 学校心臓検診の意義: 各心疾患毎のアウトカムから探る「心筋症」. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年 7 月 7 日、東京
59. 小澤綾佳、廣野恵一、市田路子、他. 剖検で両心室に線維化と石灰化を認め胎児心筋緻密化障害が疑われた一例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
60. 堀 香織、中村常之、小栗真人、岡部真子、廣野

- 恵一、市田蒔子. 児の徐脈、多孔性筋性部心室中隔欠損、左室緻密化障害(LVNC)を契機に診断したHCN4 遺伝子変異の親子例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
61. 吉田葉子、加藤有子、鈴木嗣敏、(他 8 名)、廣野恵一、市田蒔子. PRKAG2 変異による刺激伝導系異常を伴った肥大型心筋症(HCM)の兄弟例. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
62. 廣野恵一、王 策、岡部真子、(他 5 名)、市田蒔子. 心筋緻密化障害の小児患者における予後 - 心臓超音波検査の観点から -. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、平成 28 年 10 月 8 日、東京
63. 市田蒔子: 教育講演 心筋緻密化障害. 第 15 回日本心臓血管発生研究会、平成 28 年 10 月 14 日、大阪
64. 岡部真子、宮尾成明、仲岡英幸、齋藤和由、小澤綾佳、廣野恵一、市田蒔子. 右心低形成(hypo RV)と肥大型心筋症(HCM)を合併した小児の一例. 第 36 回日本小児循環動態研究会、平成 28 年 10 月 21 日、金沢
65. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他: His 東近傍の副伝導路に対して Freezor Xtra により治療に成功した小児例、第 29 回臨床不整脈研究会、東京、2017.1.14
66. 住友直方: 特別講演、胎児、新生児、乳児の不整脈、第 20 回ゆずの木周産期病診連携セミナー、坂戸、2017.1.23
67. 小柳 喬幸、戸田紘一、小島拓朗、(他 2 名)、住友直方: Fontan candidate の Veno-Venous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置-短絡を残さない適切なデバイスサイズは?、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.26
68. 住友直方: 教育講演、WPW 症候群に対するカテーテル治療戦略、第 28 回日本 JPIC 学会、東京、2017.1.27
69. 小島拓朗、葭葉 茂樹、小林俊樹、(他 2 名)、住友直方: 肺静脈狭窄に対するカテーテルインターベンション-インターベンションは予後を改善できているのか?、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
70. 戸田紘一、小林俊樹、小柳 喬幸、(他 2 名)、住友直方: Occulutech-FF2®閉鎖栓治療後のデバイスの形状変化の臨床的検討、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
71. 葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友直方、(他 2 名): 大動脈弁狭窄を合併した大動脈離断、大動脈狭窄症に対する治療戦略-当院における Hybrid strategy の役割-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
72. 葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友直方: Fontan 手術後に遷延する胸水に対する肺動脈側副血行路コイル塞栓術-術前の塞栓術は無効だったのか-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.28
73. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他: 房室結節リエントリー性頻拍に His 東近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 243 回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2017.2.4
74. Yasuhara J, Kumamoto T, Kojima T, (他 3 名), Sumitomo N: Predictors of early postoperative arrhythmias in children after Fontan operation, Japanese Heart Association 2017, 金沢、2017.3.17
75. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、(他 4 名)、住友直方: Norwood+BDG 後に左肺動脈が閉塞した HLHS 症例での Nightmare、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.28
76. 小島拓朗、熊本 崇、葭葉茂樹、(他 4 名)、住友直方: 右下腹壁動脈損傷により後腹膜、腹腔内出血を来した新生児に対する緊急コイル閉鎖術、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.29
77. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、(他 4 名)、住友直方、(他 2 名): 体循環動脈管依存性先天性心疾患に対する PDA stent 留置 -適応の明確化、安全な留置方法-、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.30
78. 安原 潤、趙 麻未、熊本 崇、(他 4 名)、住友直方: 先天性心疾患術後早期に行った緊急ステント留置、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.30

79. 住友直方：遺伝性不整脈と先天性心疾患，先天性心疾患-突然死予防のための up-date-、第 8 回植込みデバイス関連冬季大会、北九州、2016.2.6
80. 住友直方：特別講演；小児の不整脈について、土屋小児科連携医療研究会、久喜、2016.2.15
81. 住友直方：特別講演、胎児、新生児の不整脈、第 32 回山形不整脈研究会、山形、2016.6.17
82. 住友直方：特別講演、当直に役立つ不整脈診療・基礎から応用、東京医科歯科大学小児科マンデーセミナー、東京、2016.6.20
83. 住友直方：シンポジウム III、学校心臓検診の問題点、第 63 回日本小児保健協会学術集会、大宮、2016.6.25
84. 住友直方：特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 287 回新潟循環器談話会、新潟、2016.7.2
85. 小島拓朗、熊本 崇、葭葉茂樹、(他 4 名)、住友直方：CV カテーテル挿入時の下腹壁動脈損傷により後腹膜出血をきたし、緊急コイル閉鎖術により救命しえた新生児例、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.6
86. 住友直方：ミニシンポジウム 2 学校心臓検診ガイドラインの解説、日本の学校心臓検診の現状と問題点、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
87. 安原 潤、葭葉茂樹、戸田紘一、(他 4 名)、住友直方：乳児狭窄病変に対する腎動脈用 stent 留置、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
88. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、(他 4 名)、住友直方：APCA コイル塞栓術におけるコイル数削減の試み、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
89. 戸田紘一、小林俊樹、小島拓郎、葭葉茂樹、住友直方、他：Glenn 手術及び横隔膜縫縮術を実施した児の体肺側副血行に対するコイル塞栓術、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
90. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、他：一時体外ペーシングワイヤー抜去後に緊急手術を要した心タンポナーデ症例の検討、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
91. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、他：当院における ASD・VSD 術後の一時体外ペーシングワイヤー留置に対する実態調査～全例ペーシングワイヤー留置は必要か？～、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
92. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、(他 4 名)、住友直方、(他 3 名)：左心低形成症候群に対する治療戦略ーカテーテルインターベンションの重要性ー、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.8
93. 住友直方：特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 25 回大分心電図研究会、大分、2016.7.29
94. 戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、(他 2 名)、住友直方：海外出生で治療が遅れ肺高血圧を呈したが、Fontan 術に到達し得た 1 例、第 7 回北関東肺循環研究会、埼玉、2016.8.2
95. 住友直方：特別講演、小児の不整脈、第 21 回桜越会、川越、2016.9.8
96. 葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友直方：フォンタン手術後胸水に対する対肺動脈側副血行路コイル塞栓術-胸腔ドレーン早期抜去に向けての治療戦略-、第 22 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2016.9.10
97. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、(他 2 名)、住友直方：Occlutech®閉鎖栓による経皮的心房中隔欠損閉鎖術、第 165 回日本小児科学会埼玉地方会、埼玉、2016.9.24
98. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、住友直方：シンポジウム II 「アミオダロンの役割と今後の展望」先天性心疾患術後不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 21 回アミオダロン研究会、東京、2016.9.10.1
99. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、住友直方：先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、第 21 回アミオダロン研究会、東京、2016.10.1
100. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、(他 2 名)、住友直方：当院で経験した拡張型心筋症の乳幼児例、第 25 回日本小児心筋疾患学会、東京、2016.10.8
101. 住友直方：特別講演、CPVT の最近の話題、遺伝性不整脈と心疾患、第 29 回九州小児不整脈研究会、佐賀、2016.10.30
102. 住友直方：特別講演、学校心臓検診と小児不整脈、第 26 回茨城県小児循環器研究会、筑波、茨城、2016.11.2

103. 戸田紘一、森 仁、小柳 喬幸、(他 3 名)、住友直方：繰り返す悪心・嘔吐で発見された心室頻拍の 1 例、埼玉循環器談話会、川越、2016.11.5
104. 住友直方：シンポジウム 14 小児の内科的スポーツ障害、心臓突然死、不整脈、第 27 回日本臨床スポーツ医学会、幕張、千葉、2016.11.6
105. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 21 回日本小児心電学会、名古屋、2016.11.19
106. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 49 回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2016.12.10
107. Nishii A, Makita N, et al. Conditional knockout mice recapitulated two families with congenital AV block and sick sinus syndrome with a novel connexin 45 mutation. 第 80 回日本循環器学会学術集会、2016/03/18、仙台市、仙台市民会館.
108. Takahashi K, Makita N, et al. Utility of QT dynamics for identifying genetic testing candidates in children with borderline QT interval prolongation. 第 80 回日本循環器学会学術集会、2016/3/20、仙台市、せんだい青葉山交流広場.
109. Ishikawa T, Makita N, et al. Dose-Sensitive Relationship of an SCN10A Pore Mutation and Enhancer SNPs Identified in a Brugada Syndrome Family with Different Expressivity. 第 80 回日本循環器学会学術集会、2016/03/18、仙台市、仙台市民会館.
110. Takahashi K, Makita N. Novel de novo Calmodulin Mutation in a Pre-school boy Experiencing Aborted Cardiac Arrest. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016/07/17、札幌市、札幌コンベンションセンター.
111. Nakagawa H, Makita N, et al. Catheter Ablation of Brugada Syndrome : Further Evidence of Conduction Delay in the Right Ventricular Subepicardium as Mechanism of Brugada ECG and Ventricular Fibrillation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016/07/17、札幌市、札幌コンベンションセンター.
112. Murakoshi N, Makita N, et al. Common genetic variants at SCN5A, SCN10A, and HEY2 are associated with cardiac conduction disturbance in patients with Brugada syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016/07/16、札幌市、札幌コンベンションセンター.
113. Hayashi K, Makita N, et al. Selective therapeutic targeting of ion channel rare variants predisposing to lone atrial fibrillation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016/07/15、札幌市、札幌コンベンションセンター.

3. 書籍

1. 小澤綾佳、市田路子：心筋緻密化障害 竹中克編 『心エコーハンドブック 心不全』金芳堂 京都、2016
2. 廣野恵一、市田路子：心筋疾患『ガイドラインと最新文献で学ぶ小児科学レビュー2016-17』編 総合医学社 東京、2016
3. 廣野恵一、市田路子：『診断モダリティとしての心筋病理：心筋緻密化障害』和泉徹・廣江道昭編 南江堂 東京、2016
4. 西田直樹、市田路子：『診断モダリティとしての心筋病理：ダノン病』和泉徹・廣江道昭編 南江堂 東京、2016
5. 田口雅登、市田路子 ワーファリンの治療・投与量予測『小児の遺伝学的検査・診断・カウンセリング 実践ケースファイル』奥山虎之、山本俊至編 診断と治療社 2016;163-165
6. 廣野恵一、市田路子：『心筋症』小児科臨床 「小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点」日本小児医事出版社 東京 第 69 巻第 4 号、617-622
7. 廣野恵一、市田路子：「孤立性左室緻密化障害」『最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針』中山書店 東京、2016
8. 廣野恵一、市田路子：『左室心筋緻密化障害をどのように診断するか』Heart View 「遺伝性心筋疾患の現状と展望を識る」メジカルビュー 東京、2016;121-131
9. 小澤綾佳、市田路子. 学校心臓検診を臨床に生かす

呼吸と循環 2016; 7: 718-724

10. 市田 露子. 心筋症、心筋炎の管理. 学校心臓検診のガイドライン (2016 年版) 日本循環器学会・日本小児循環器学会合同ガイドライン 2016:57-60
一般社団法人日本循環器学会
11. 住友直方: 心疾患を持つ児童・生徒の学校管理下での取り扱い方、今日の治療指針 2017、総編集 福井次矢、高木誠、小室一成、医学書院、東京、2017:1362-1364

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1 心筋症患者数（二次調査）

施設名	地域	HCM	DCM	LVNC	RCM	ARVC	計
A	茨城	25	11	2	0	0	38
B	岐阜	3	8	44	1	2	58
C	滋賀	0	0	0	0	9	9
D	千葉	8	2	12	1	0	23
E	東京	21	10	7	3	1	42
F	埼玉	2	5	4	0	0	11
G	石川	6	3	0	0	0	9
H	富山	0	0	16	0	0	16
I	愛知	19	25	15	7	0	66
J	横浜	6	13	2	1	0	22
K	愛知	2	0	0	0	0	2
L	鹿児島	2	1	2	0	0	5
M	鹿児島	15	1	0	1	0	17
計		109	79	104	14	12	318

図1. HCM

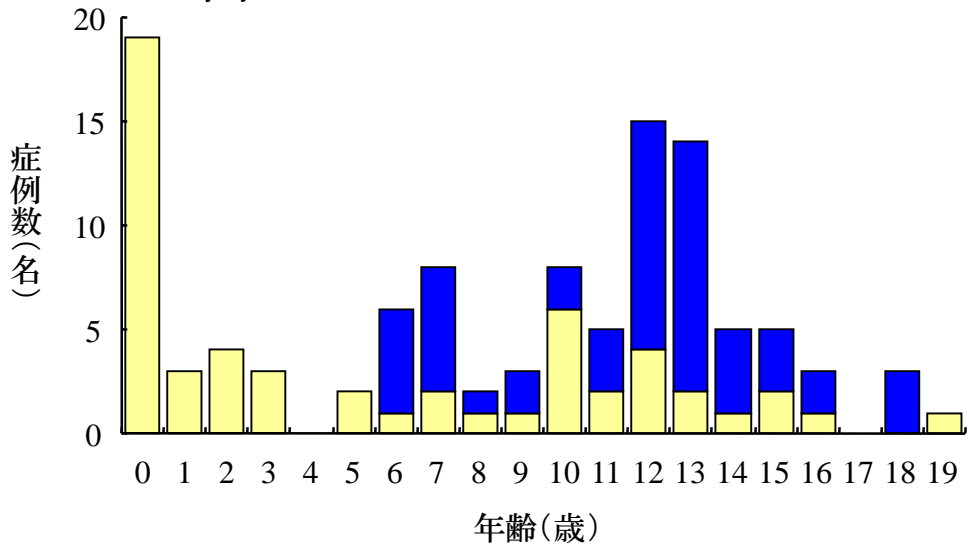


図2. DCM

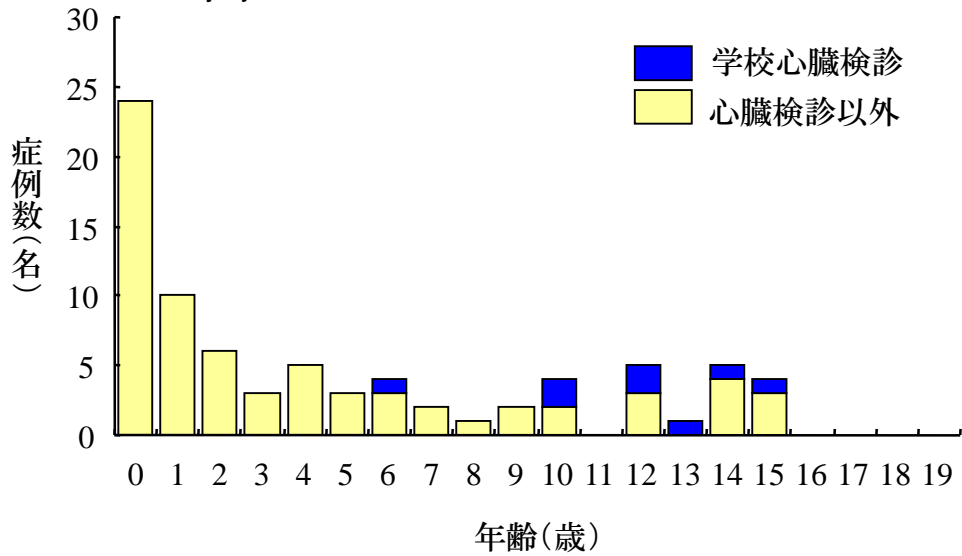


図3. LVNC

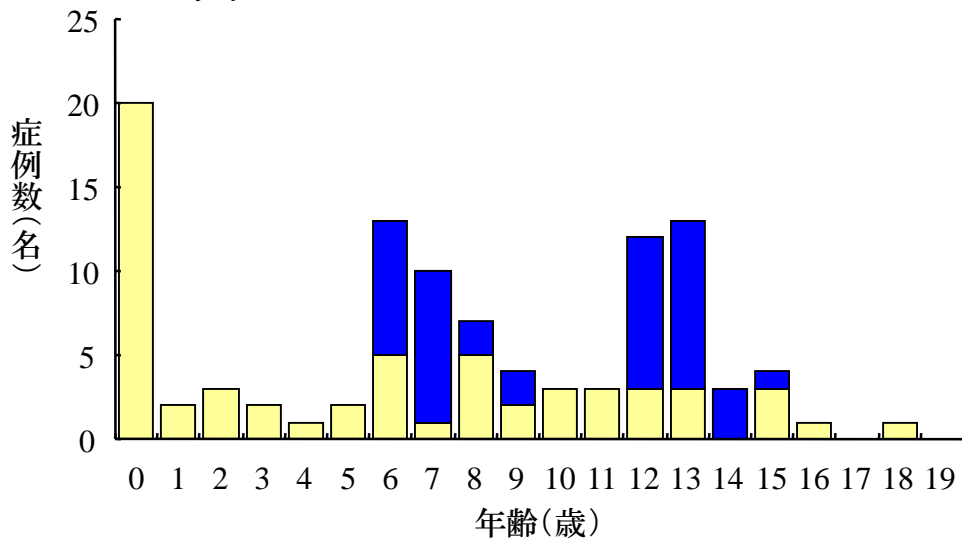


図4. RCM

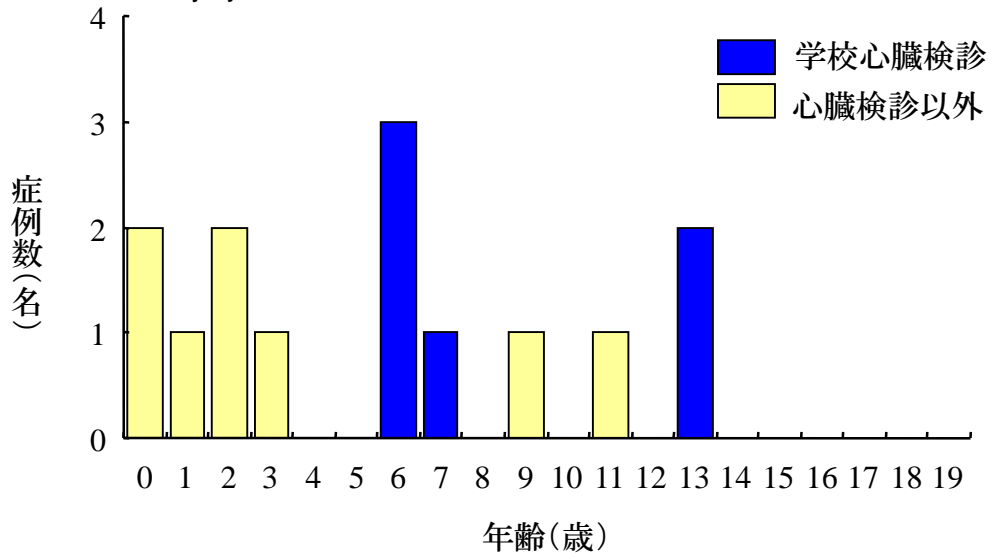
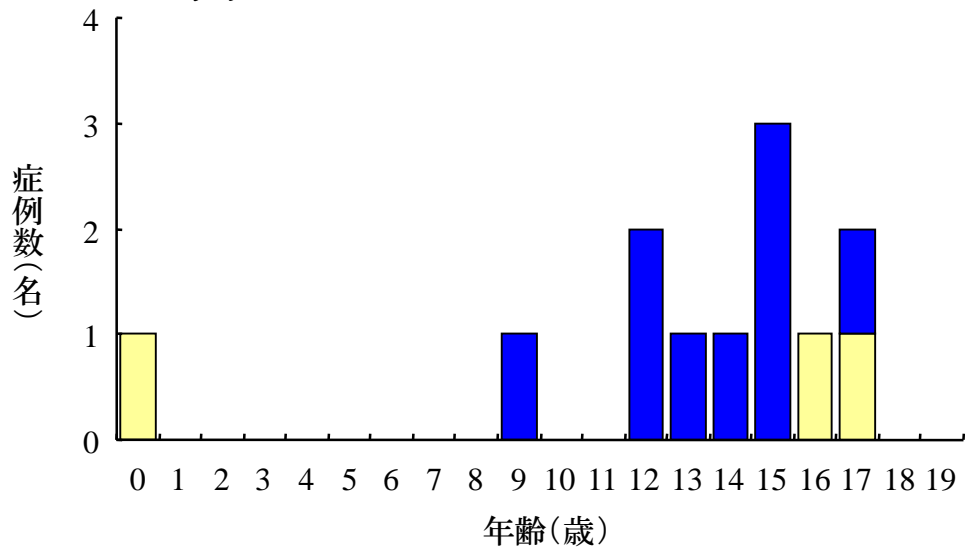


図5. ARVC



平成 28 年度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））
『小児期心筋症の心電図学的抽出基準、心臓超音波学的診断基準の作成と遺伝学的検査を
反映した診療ガイドラインの作成に関する研究』
分担研究報告書

QRS 波高基準による肥大型心筋症の早期診断に関する検討

研究代表者 吉永正夫¹⁾
研究分担者 堀米仁志²⁾、住友直方³⁾、牛ノ濱大也⁴⁾、岩本眞理⁵⁾、泉田直己⁶⁾、田内宣生⁷⁾、
長嶋正實⁷⁾
研究協力者 阿部勝巳⁸⁾
所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター、²⁾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、³⁾埼玉医科大学国際医療センター、⁴⁾大濠こどもクリニック、⁵⁾済生
会横浜市東部病院こどもセンター、⁶⁾医療法人社団永泉会曙町クリニック、⁷⁾愛知県
済生会リハビリテーション病院、⁸⁾東京都予防医学協会

研究要旨

【目的】 小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の男女別に肥大型心筋症 (HCM) 抽出のための心電図 QRS 波高基準値を作成すること。中学 1 年以降に診断された HCM 患児の小学 1 年時の心電図を検討し、QRS 波高基準値により早期診断が可能か検討すること。**【対象と方法】** [1] QRS 波高基準値の作成；基礎疾患・不整脈・ST/T 波異常を有する例を除外した小学 1 年 16,773 名、中学 1 年 18,126 名、高校 1 年 13,502 名、計 48,401 名の心電図を使用した。学校心臓検診（心検）時の HCM の抽出頻度は数万人に 1 人と推測されており、5000 人に 1 人の抽出基準を検討した。対象者の 99.98 パーセントイル値および統計学的に片側で 5000 人を抽出する値のいずれかを満たす値とした。肥大所見として、従来用いられてきている 1) SV_1+RV_5 、2) SV_1+RV_6 、3) Cornell 基準、4) Cornell product を用いた。今回新たに 5) V_2 基準 (V_2 の R 波と S 波の加算値)、6) V_3 基準 (V_3 の R 波と S 波の加算値)、7) V_4 基準 (V_4 の R 波と S 波の加算値) も検討した。**【2】** HCM の早期診断の検討；K 病院でフォロー中の心検時診断例 11 例（男児 9 例、女児 2 例）のうち、中 1 または高 1 で初めて診断された 9 例（全例男児）の小 1 時の ECG を入手し、早期診断が可能か検討した。**【結果】** [1] 基準値の作成；小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の男女別に 7 項目の基準値を作成した。**【2】** HCM の早期診断の検討；9 例中、1 例は省略 4 誘導心電図であり検討から除外した。各基準を満たした患児数は男児 8 例中 V_3 基準 3 例、Cornell 基準、Cornell product、が各々 2 例、 V_2 基準が 1 例であった。 V_3 基準を満たした 3 例は突然死例、院外心停止例、および中 1 時心室壁厚が既に 19mm あった 1 例であった。うち 1 例は心電図異常を指摘されていたが、心筋肥大が現在の基準値を満たさないため、正常とされていた。**【考察】** 疾患頻度を考慮した統計学的抽出基準値の作成および心室中隔肥厚を反映すると考えられる V_3 基準の採用により、中学生以降発症 HCM 重症例は 6 年前の早期診断と早期介入が可能と考えられた。**【結論】** 今回の検討で作成された新基準 { V_3 基準 (RV_3+SV_3)} を用いると 8 例中 3 例は小学 1 年時に診断可能であった。本研究による健常児、心筋症患児のデータ収集により、小児期 HCM の早期診断、早期介入が行え、HCM の心臓突然死予防が可能と考えられた。

A. 研究目的

小児における肥大型心筋症 (HCM) の ECG 上の抽出/診断基準は成人例を対象にしたものに準拠していることが多く、小児用に作成されたものは全世界的にない^{1,2)}。中学生以降で診断された HCM 患児の ECG 所見の出現時期に関する成績も少ない。HCM 患児の突然死は運動中がほとんどと考えられるが、その理由として、早期診断ができていなかったこと、あるいは診断された時には既に競争的スポーツ選手になっており適切な運動制限ができなかったこと等が示唆される。早期診断が可能になれば適切な生活指導が可能になることが予想される。そこで心電図所見を用いてより早期の診断が可能か、HCM 患児の早期抽出のための波高基準値を作成し、中 1 で初めて診断された患児の小 1 時の ECG を検討した。

B. 研究方法

[1] 基準値の作成

小学 1 年生 16,773 名 (男子 8350 名、女子 8423 名)、中学 1 年生 18,126 名 (男子 8943 名、女子 9183 名)、高校 1 年生 13,502 名 (男子 6477 名、女子 7025 名)、計 48,401 名の心電図を使用した。本稿では、基礎疾患・不整脈・ST/T 波異常を有する例を除外した小学 1 年生男子 8350 名の心電図を用いた。学校心臓検診 (心検) 時の HCM の抽出頻度は数万人に 1 人と推測されており、5000 人に 1 人の抽出基準を検討した。対象者の 99.98 パーセントイル値および統計学的に片側で 5000 人を抽出する値 (平均値 + 3.5401 x 標準偏差) のいずれかを満たす値とした。肥大所見として、従来心電図上の心室肥大判定基準として用いられることが多い 1) $SV_1 + RV_5$ 、2) $SV_1 + RV_6$ 、3) Cornell 基準 ($RaV_L + SV_3$)、4) Cornell product (Cornell 基準 x QRS 幅) を用いた。今回新たに 5) V_2 基準 (V_2 の R 波と S 波の加算値, $RV_2 + SV_2$)、6) V_3 基準 ($RV_3 + SV_3$)、7) V_4 基準 ($RV_4 + SV_4$) も検討した。

[2] HCM 患児の心電図所見

K 病院でフォロー中の心検時診断例 11 例 (男児 9 例、女児 2 例) のうち、中学 1 年以降に診断された 9 例 (全例男児) の小学 1 年時の ECG を入手し、早期診断が可能か検討した。1 例の心電図は省略 4 誘導のため検討から除外した。8 例中 1 例が 18 歳で突然死し、1 例は 16 歳時院外心停止を起こした。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構鹿児島医療センターの倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

[1] 基準値の作成

パーセントイル値と SD 値からの抽出基準をみると、SD 値からの抽出基準 (平均値 + 3.5401 x SD) 値の方が低値を示し、SD 値からの抽出基準が最終抽出のための基準値となっていた。小学 1 年男児の HCM 抽出のための基準値は、1) $SV_1 + RV_5 \geq 5.7$ mV、2) $SV_1 + RV_6 \geq 4.8$ mV、3) Cornell 基準 ≥ 3.5 mV、4) Cornell Product ≥ 3148 mm*ms、5) V_2 基準 ≥ 5.7 mV、6) V_3 基準 ≥ 5.3 mV、7) V_4 基準 ≥ 5.2 mV であった (表 1)。表には小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の男女別に 2500 人に一人 (1/2500)、5000 人に一人 (1/5000) の、パーセントイル値からの抽出基準、SD 値からの抽出基準も示した。

[2] HCM 患児の心電図所見

表 2 に HCM 患児 8 例の小学 1 年生時の心電図の波高値を示した。各基準を満たした例数は V_3 基準 3 例、Cornell 基準、Cornell product 基準がそれぞれ 2 例、 V_2 基準が 1 例であった。 V_3 基準を満たした 3 例は中 1 時心室壁厚が既に 19mm あった 1 例 (Case 1)、院外心停止例 (Case 4)、突然死例 (Case 5) であった。小 1 心電図の自動診断所見は [境界域-正常] (Case 1)、[境界域-異常] (Case 4)、[正常範囲内] (Case 5) であった。[境界域-異常] の Case 4 は右室肥大所見 (Rsr' , $R = 2.8$ mV) があり、心エコー検査が行われていたが、心房中隔欠損症および心筋の肥大所見な

いたため正常と判断されていた。

[3]V3 基準、Cornell 基準の分布

上記の結果より、小学1年、中学1年、高校1年の男女別にV3基準、Cornell基準について分布図を作成した。また、V3基準、Cornell基準ともに、5000人に一人のSD値から算出した場合と抽出基準をパーセンタイル値から算出した場合の値を矢印で示した。

D. 考察

現在まで数万人規模の多数例からの心室肥大判定基準は作成されたことはない。本研究で健常児心電図として用いられた心電図は全て2名以上の小児循環器専門医の判読を受けたものであり、多数例であると同時により基準値として価値の高いものになっている。したがって本研究で得られた基準値は *evidence-based* の心室肥大判定基準といえる。

小児用のQRS波高値を用いたHCM抽出基準値についても現在まで作成あるいは応用されたものはない。今回の検討から、HCMの特徴の一つである心室中隔肥大を反映すると考えられるV₃基準の採用により、小児期HCM重症例の早期診断と早期介入が可能と考えられた。今後症例の集積を行い、小学1年、中学1年、高校1年生で性別に健常児、患児のデータの比較検討より、*sensitivity, specificity* の高い心電図抽出基準を作成したい。

E. 結論

健常児48,401名の心電図から、データに基づいた小児期の左室肥大基準を作成した。また、中学1年で診断されたHCM8例の小学1年時の心電図所見を検討した。今回の検討で作成された新基準 {V3基準 (RV3+SV3)} を用いると3例は小学1年時に診断可能であった。うち1例は心電図異常を指摘されていたが、心筋肥大が現在の基準値を満たさないため、正常とされていた。多数例の健常小児からの心電図・心臓超音波所見の統計学的抽出基準の作成と、心筋症患者

児の心電図・心臓超音波所見を比較検討することにより、小児期HCMの適切な心電図抽出・心臓超音波診断基準の作成とHCMの心臓突然死予防が可能である。

(注記) 本内容は英文論文として投稿中である。
Priority は投稿中の英文論文にある。

参考文献

1. Lakdawala NK1, Thune JJ, Maron BJ, et al. Electrocardiographic features of sarcomere mutation carriers with and without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108:1606-13.
2. Brothers MB, Oster ME, Ehrlich A, Strieper MJ, Mahle WT. Novel electrocardiographic screening criterion for hypertrophic cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol.* 2014;113:1246-9.

図の説明

図 学年別、性別のV3基準とCornell基準のヒストグラム

V3基準 (RV3 + SV3) (上段, a) とCornell基準 (RaVL + SV3) (下段, b) の分布を小学生男子 (図1)、女子 (図2)、中学生男子 (図3)、女子 (図4)、高校生男子 (図5)、女子 (図6)、の順に示した。また5000人に一人のSD値から算出した場合と抽出基準をパーセンタイル値から算出した場合の値を矢印 (それぞれ light blue、dark blue) で示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016;37:2490-2497.
2. 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. **Eur J Pediatr**, 2016;175:1921-1926.
3. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, [Yoshinaga M](#), Hofman N, Wilde AA, Blom NA. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents With Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. **Circ Arrhythm Electrophysiol**. 2017;10. pii: e004645.
4. Yuasa S, Kuroda Y, Suzuki T, (他 19 名), [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.
5. 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. **Int J Cardiol**. 2017;234 69-75.
6. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他 8 名), [Sumitomo N](#), (他 5 名): Sick Sinus Syndrome with HCN4 Mutations Shows Early Onset and Frequent Association with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Non-compaction. **Heart Rhythm** 2017;14:717-724.
7. [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. **J Cardiol**. Epub 2017 Jan 7.
8. [Horigome H](#). Dilated Cardiomyopathy in Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block. **Cir J**. 2016;80:1110-1112.
9. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, [Sumitomo N](#), et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. **Ann Rheum Dis**. 2016;75:1654-60.
10. Kumamoto T, [Sumitomo N](#), Kobayashi K, et al. Implantation of ileofemoral stents; A novel approach for a bilateral occlusion of the iliofemoral vein in a patient with a Glenn's operation. **Heart Rhythm Case Reports**. 2016;2:138-141.
11. [Sumitomo N](#). Clinical features of long QT syndrome in Children. **Circ J**. 2016;80:598-600.
12. [Sumitomo N](#). Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **J Arrhythm**. 2016;32:344-351.
13. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, [Sumitomo N](#), et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations - Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment. **Circ J**. 2016;80:1907-15.
14. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, (他 15 名), [Sumitomo N](#), (他 3 名). Patient-Specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **PLoS One**. 2016;11:e0164795.
15. Hata H, [Sumitomo N](#), Ayusawa M, Shiono M. Biventricular repair of pulmonary atresia with intact ventricular septum and severely hypoplastic right ventricle: a case report of a minimum intervention surgical approach. **J Card Surg**. 2016;11:94.

[和文]

- 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、他。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;32328-334.
- 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;32:19-25.
- 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、

- 住友直方：先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、**Progress in Medicine**. 2016;36:1755-1757.
4. 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、(他5名)、住友直方：WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対するアミオダロンの使用経験、**Progress in Medicine**. 2016;36:420-423.
 5. 住友直方：不整脈、特集小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点、**小児科臨床**、2016;69:611-616.
 6. 住友直方：Brugada 症候群、小児の症候群、**小児科診療**、2016;79:148-149.
 7. 住友直方：III. デバイス治療を極める、カテーテルアブレーションの進め方、特集 小児循環器治療の最前線—クスリとデバイス、**小児科診療**、2016;79: 983-988.
 8. 住友直方：不整脈、III. 主要症状に対する専門医療、特集小児循環器のファーストタッチから専門診療へ、**小児科診療**、2017;80:99-105.
 9. 住友直方：Editorial Comment フレカイニドのカテコラミン誘発多形性心室頻拍に対する効果、**日本小児循環器学会雑誌**、2017;33:1-3.
 10. 青沼和隆、志賀 剛、新 博次、(他21名)、住友直方、(他7名)：『2015 年版 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン』**Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs — Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring —(JCS 2015) 日本循環器学会 / 日本 TDM 学会合同ガイドライン (2013-2014 年度合同研究班報告) 循環器病ガイドシリーズ 2015 年度版**、3-54, 2016
 11. 住友直方、石川広己、泉田直己、市田蒔子、岩本眞理、(他6名)、堀米仁志、三谷義英、武者春樹、吉永正夫、阿部勝巳、鮎沢 衛、牛ノ濱大也、(他6名)：2016 年版『学校心臓検診のガイドライン』**Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016)**、2016;1-80.
 12. 住友直方：不整脈、監修 五十嵐隆、編集 三浦大、島袋林秀、p.334-339、ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016-‘17、**総合医学社**、東京、2016.5.8
 13. 住友直方：学齢期～充実した学校生活を送るために～(2)学校生活で気をつけること、心臓病児者の幸せのために、病気と制度の解説 (新版)、編集 全国心臓病の子どもを守る会、**発行一般社団法人 全国心臓病の子どもを守る会**、p201-215, 2016.10
 14. 住友直方：カテコラミン誘発多形性心室頻拍、心室頻拍のすべて、編集 野上昭彦、小林義典、里見和浩 p217-226、**南江堂**、東京、2016.11.10
 15. 住友直方：心疾患を持つ児童・生徒の学校管理下での取り扱い方、今日の治療指針 2017、総編集 福井次矢、高木誠、小室一成、p1362-1364、**医学書院**、東京、2017.1.1
 16. 住友直方：カテコラミン誘発多形性心室頻拍、不整脈を科学する、編集 青沼和隆、別冊医学のあゆみ、p19-26、**医歯薬出版**、東京、2017.1.25
- ## 2. 学会発表
- ### [国際学会]
1. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura Y, Horie H, Makita N, Nagashima M. ECG Screening of 1-Month-Old Infant May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy. Scientific Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.13
 2. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. Session 2016 American Heart Association (AHA), New Orleans, 2016.11.15
 3. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
 4. Horigome H. Utility of magnetocardiography for the diagnosis of fetal arrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 5. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
 6. Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal brady-

- and tachyarrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
7. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, (他 7 名), 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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
 11. Sumitomo N: Invited Lecture, Congenital Heart Disease and Inherited Arrhythmia, In Sudden Cardiac Death Prevention in Children and CHD Patients Sponsored by PACES, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2016, Seoul, South Korea, 2016.10.14
 12. Sumitomo N, Miyazaki A, Sakaguchi H, Iwamoto M, et al: A prospective multicenter, open-label study of landiolol for tachyarrhythmias in children: Control of the heart rate in infant and child arrhythmias using landiolol (HEARTFUL) study, Cardiostim 2016, Nice, France, 2016.6.8-11
 13. Lieve KV, van der Werf C, Bos MJ, (他 11 名), Sumitomo N, (他 10 名): Efficacy of Flecainide in a Large Cohort of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie Najaarscongres 2016, Utrecht, Holand, 2016.11.5

[国内学会]

1. 吉永正夫、牛ノ濱 大也、長嶋正實、佐藤誠一、畑 忠善、堀米仁志、住友直方、白石裕比湖、野村裕一、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, 平成 28 年 7 月 6 日、東京
2. 吉永正夫、『パネルディスカッション 6 学校心臓検診の意義：各心疾患毎のアウトカムから探る』QT 延長症候群。52 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 28 年 7 月 7 日、東京
3. 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、阿部勝巳、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。52 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 28 年 7 月 8 日、東京
4. 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、住友直方、Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会, 平成 28 年 7 月 17 日、札幌
5. 吉永正夫。小児遺伝性不整脈について。第 1 回平成 28 年度スポーツ丁女性アスリート育成・支援プロジェクト戦略推進会議、平成 28 年 9 月 30 日、西別府病院、別府市
6. 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、住友直方、岩本眞理。1 か月健診時の心電図検診は乳児突然死を防げるか。第 121 回日本循環器学会九州地方会、平成 28 年 12 月 3 日、鹿児島
7. Yoshinaga M, Ushinohama H. Why do Victims of Sudden Infant Death Syndrome Die during Sleeping, Especially during Midnight Sleeping? 第 81 回日本循環器学会学術集会、平成 29 年 3 月 17 日、金沢
8. Yoshinaga M. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Infants, Children, and Adolescents in the Kyushu Area in Japan. 第 81 回日本循環器学会学

- 術集会、平成 29 年 3 月 19 日、金沢
9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 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 持続皮下注射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
 13. 山田 優、石津智子、野崎良寛、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、他. 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 年 1 月 14 日
 14. 林 立申、高橋実穂、石川伸行、(他 5 名)、堀米仁志 . 中隔心筋切除術、DDD ペーシングを施行した乳児期発症の閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) の長期予後. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、東京、2016 年 10 月 8 日
 15. 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、川滝元良、堀米仁志、(他 9 名). 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. 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、(他 10 名). 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
 22. 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
 23. 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ロ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
24. 加藤愛章、稲葉 武、林 立申、(他 4 名)、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
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の要因. 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、(他 5 名)、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、(他 6 名)、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、他. 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、(他 5 名)、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. 塩 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. 住友直方 : 特別講演、胎児、新生児の不整脈、第 32 回山形不整脈研究会、山形、2016.6.17
35. 住友直方 : 特別講演、当直に役立つ不整脈診療・基礎から応用、東京医科歯科大学小児科マンデーセミナー、東京、2016.6.20
36. 住友直方 : 特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 287 回新潟循環器談話会、新潟、2016.7.2
37. 住友直方 : 特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 25 回大分心電図研究会、大分、2016.7.29
38. 住友直方 : 特別講演、小児の不整脈、第 21 回桜越会、川越、2016.9.8
39. 住友直方 : 特別講演、CPVT の最近の話題、遺伝性不整脈と心疾患、第 29 回九州小児不整脈研究会、佐賀、2016.10.30
40. 住友直方 : 特別講演、学校心臓検診と小児不整脈、第 26 回茨城県小児循環器研究会、筑波、茨城、2016.11.2
41. 住友直方 : 特別講演、胎児、新生児、乳児の不整脈、第 20 回ゆずの木周産期病診連携セミナー、坂戸、2017.1.23
42. 住友直方 : 教育講演、WPW 症候群に対するカテーテル治療戦略、第 28 回日本 JPIC 学会、東京、2017.1.27
43. 住友直方 : シンポジウム III、学校心臓検診の問題点、第 63 回日本小児保健協会学術集会、大宮、2016.6.25
44. 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 : シンポジウム 4 最新の不整脈診断と治療、小児の頻脈性不整脈を対象としたランジオロ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、東京、2016.7.6
45. 住友直方 : ミニシンポジウム 2 学校心臓検診ガイドラインの解説、日本の学校心臓検診の現状と問

- 題点、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
46. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、住友直方:シンポジウム II「アミオダロンの役割と今後の展望」先天性心疾患術後不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 21 回アミオダロン研究会、東京、2016.9.10.1
 47. 住友直方:シンポジウム 14 小児の内科的スポーツ障害、心臓突然死、不整脈、第 27 回日本臨床スポーツ医学会、幕張、千葉、2016.11.6
 48. 小島拓朗、熊本 崇、葭葉茂樹、(他 4 名)、住友直方: CV カテーテル挿入時の下腹壁動脈損傷により後腹膜出血をきたし、緊急コイル閉鎖術により救命しえた新生児例、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.6
 49. 安原 潤、葭葉茂樹、戸田紘一、熊本 崇、小島拓朗、清水寛之、小林俊樹、住友直方: 乳児狭窄病変に対する腎動脈用 stent 留置、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
 50. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、清水寛之、安原 潤、熊本 崇、趙 麻未、住友直方: APCA コイル塞栓術におけるコイル数削減の試み、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
 51. 戸田紘一、小林俊樹、小島拓郎、葭葉茂樹、住友直方、宇野吉雅、柘岡 歩、鈴木孝明: Glenn 手術及び横隔膜縫縮術を実施した児の体肺側副血行に対するコイル塞栓術、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
 52. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、他: 一時体外ペーシングワイヤー抜去後に緊急手術を要した心タンポナーデ症例の検討、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
 53. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、他: 当院における ASD・VSD 術後の一時体外ペーシングワイヤー留置に対する実態調査～全例ペーシングワイヤー留置は必要か?～、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
 54. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、(他 4 名)、住友直方、鈴木孝明、柘岡 歩、宇野吉雅: 左心低形成症候群に対する治療戦略ーカテーテルインターベンションの重要性ー、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.8
 55. 戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: 海外出生で治療が遅れ肺高血圧を呈したが、Fontan 術に到達し得た 1 例、第 7 回北関東肺循環研究会、埼玉、2016.8.2
 56. 葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、住友直方: フォンタン手術後胸水に対する対肺動脈側副血行路コイル塞栓術ー胸腔ドレーン早期抜去に向けての治療戦略ー、第 22 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2016.9.10
 57. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方: Occlutech®閉鎖栓による経皮的心房中隔欠損閉鎖術、第 165 回日本小児科学会埼玉地方会、埼玉、2016.9.24
 58. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、住友直方: 先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、第 21 回アミオダロン研究会、東京、2016.10.1
 59. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: 当院で経験した拡張型心筋症の乳幼児例、第 25 回日本小児心筋疾患学会、東京、2016.10.8
 60. 戸田紘一、森 仁、小柳 喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方: 繰り返す悪心・嘔吐で発見された心室頻拍の 1 例、埼玉循環器談話会、川越、2016.11.5
 61. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他: 房室結節リエントリー性頻拍に His 東近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 21 回日本小児心電学会、名古屋、2016.11.19
 62. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他: 房室結節リエントリー性頻拍に His 東近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 49 回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2016.12.10
 63. 森 仁、住友直方、戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、加藤律史、岩永史郎、西村重敬、村松俊裕、松本万夫: His 東近傍の副伝導路に対して Freezor Xtra により治療に成功した小児例、第 29 回臨床不整脈研究会、東京、2017.1.14

64. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 243 回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2017.2.4
65. 小柳 喬幸、戸田紘一、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：Fontan candidate の Veno-Venous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置-短絡を残さない適切なデバイスサイズは？、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.26
66. 小島拓朗、葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳喬幸、住友直方：肺静脈狭窄に対するカテーテルインターベンション-インターベンションは予後を改善できているのか？、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
67. 戸田紘一、小林俊樹、小柳 喬幸、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方：Occlutech-FF2®閉鎖栓治療後のデバイスの形状変化の臨床的検討、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
68. 葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳 喬幸、小島拓朗、住友直方、鈴木 孝明、柘岡 歩：大動脈弁狭窄を合併した大動脈離断、大動脈狭窄症に対する治療戦略-当院における Hybrid strategy の役割-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
69. 葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、小柳 喬幸、小島拓朗、住友直方：Fontan 手術後に遷延する胸水に対する肺動脈側副血行路コイル塞栓術-術前の塞栓術は無効だったのか-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.28
70. Yasuhara J, Kumamoto T, Kojima T, Shimizu H, Yoshiba S, Kobayashi T, Sumitomo N: Predictors of early postoperative arrhythmias in children after Fontan operation, Japanese Heart Association 2017, 金沢、2017.3.17

3. その他 なし

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

表1-1 心電図QRS加算波高値に関する統計値（小学1年）

【小1男子】	SV1+RV5	SV1+RV6	Cornell	Cornell Pr	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)	Total QRS
単位	mV	mV	mV	mm*ms	mV	mV	mV	mV
平均	3.0	2.4	1.4	1176	2.9	2.7	2.9	18.5
中央値	2.9	2.4	1.3	1129	2.9	2.7	2.8	18.2
標準偏差	0.8	0.7	0.6	557	0.8	0.7	0.7	3.2
最小値	0.6	0.4	0.0	0	0.0	0.4	0.1	8.3
最大値	6.2	5.4	3.9	3830	7.5	6.6	5.6	34.8
パーセンタイル値からの抽出基準 ¹⁾								
1/2500	5.9	5.2	3.7	3447	6.1	5.9	5.5	32.8
1/5000	6.1	5.3	3.8	3474	6.6	6.5	5.5	33.6
SD値からの抽出基準 ²⁾								
1/2500	5.6	4.7	3.4	3043	5.6	5.1	5.1	29.3
1/5000	5.7	4.8	3.5	3148	5.7	5.3	5.2	29.9

【小1女子】	SV1+RV5	SV1+RV6	Cornell	Cornell Pr	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)	Total QRS
単位	mV	mV	mV	mm*ms	mV	mV	mV	mV
平均	3.0	2.5	1.1	944	2.8	2.3	2.6	17.2
中央値	2.9	2.4	1.1	883	2.8	2.3	2.6	17.0
標準偏差	0.8	0.7	0.6	517	0.7	0.7	0.6	3.0
最小値	0.3	0.1	0.0	0	0.5	0.5	0.2	7.3
最大値	6.2	5.7	3.8	3430	6.8	5.8	5.5	33.1
パーセンタイル値からの抽出基準 ¹⁾								
1/2500	5.8	5.3	3.3	3014	6.0	4.9	5.0	30.8
1/5000	6.0	5.5	3.6	3112	6.3	5.1	5.1	31.5
SD値からの抽出基準 ²⁾								
1/2500	5.6	4.7	3.1	2676	5.2	4.6	4.6	27.4
1/5000	5.7	4.8	3.3	2773	5.4	4.7	4.7	27.9

1) パーセンタイル値からの抽出基準

1/2500; 99.96パーセンタイル値、1/5000; 99.98パーセンタイル値

2) SD値からの抽出基準

1/2500; (平均値) + 3.3528 x (標準偏差)、1/5000; (平均値) + 3.5401 x (標準偏差)

表1-2 心電図QRS加算波高値に関する統計値（中学1年）

【中1男子】	SV1+RV5	SV1+RV6	Cornell	Cornell Pr	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)	Total QRS
単位	mV	mV	mV	mm*ms	mV	mV	mV	mV
平均	3.3	2.7	1.4	1339	3.1	2.6	2.8	19.4
中央値	3.2	2.6	1.4	1279	3.0	2.5	2.8	19.1
標準偏差	0.8	0.7	0.7	653	0.8	0.7	0.7	3.5
最小値	0.7	0.7	0.0	0	0.0	0.2	0.1	9.0
最大値	7.2	6.2	5.0	4672	7.2	7.2	7.2	41.6
パーセンタイル値からの抽出基準 ¹⁾								
1/2500	6.7	5.8	4.1	4035	6.9	5.8	5.7	35.2
1/5000	6.7	5.9	4.3	4136	6.9	6.2	6.0	37.4
SD値からの抽出基準 ²⁾								
1/2500	6.1	5.2	3.6	3529	5.9	5.1	5.1	31.1
1/5000	6.3	5.3	3.7	3651	6.0	5.2	5.3	31.8

【中1女子】	SV1+RV5	SV1+RV6	Cornell	Cornell Pr	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)	Total QRS
単位	mV	mV	mV	mm*ms	mV	mV	mV	mV
平均	2.6	2.3	0.9	844	2.4	1.8	1.9	15.2
中央値	2.5	2.3	0.9	780	2.3	1.7	1.8	14.9
標準偏差	0.7	0.6	0.5	472	0.7	0.6	0.5	3.0
最小値	0.7	0.6	0.0	0	0.4	0.3	0.4	6.3
最大値	5.9	5.3	3.5	3427	5.6	5.0	4.8	30.0
パーセンタイル値からの抽出基準 ¹⁾								
1/2500	5.6	5.0	3.2	3074	5.2	4.3	4.4	27.8
1/5000	5.8	5.2	3.3	3264	5.3	4.6	4.5	28.3
SD値からの抽出基準 ²⁾								
1/2500	4.9	4.4	2.6	2428	4.7	3.7	3.6	25.2
1/5000	5.0	4.6	2.7	2516	4.9	3.8	3.7	25.7

1) パーセンタイル値からの抽出基準

1/2500; 99.96パーセンタイル値、1/5000; 99.98パーセンタイル値

2) SD値からの抽出基準

1/2500; (平均値) + 3.3528 x (標準偏差)、1/5000; (平均値) + 3.5401 x (標準偏差)

表1-3 心電図QRS加算波高値に関する統計値（高校1年）

【高1男子】	SV1+RV5	SV1+RV6	Cornell	Cornell Pr	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)	Total QRS
単位	mV	mV	mV	mm*ms	mV	mV	mV	mV
平均	3.3	2.8	1.5	1471	3.2	2.6	2.7	19.4
中央値	3.2	2.7	1.4	1390	3.1	2.5	2.6	19.0
標準偏差	0.9	0.8	0.7	749	0.9	0.8	0.7	3.6
最小値	0.8	0.7	0.0	0	0.2	0.4	0.7	8.6
最大値	7.7	6.9	4.7	5440	7.2	6.7	6.3	41.8
パーセンタイル値からの抽出基準 ¹⁾								
1/2500	7.0	6.3	4.4	4751	6.6	5.5	5.4	35.0
1/5000	7.2	6.4	4.6	5058	6.7	5.5	5.5	37.5
SD値からの抽出基準 ²⁾								
1/2500	6.3	5.5	3.9	3982	6.1	5.1	5.0	31.6
1/5000	6.5	5.6	4.0	4123	6.3	5.2	5.1	32.3

【高1女子】	SV1+RV5	SV1+RV6	Cornell	Cornell Pr	V2(R+S)	V3(R+S)	V4(R+S)	Total QRS
単位	mV	mV	mV	mm*ms	mV	mV	mV	mV
平均	2.3	2.1	0.8	771	2.0	1.5	1.6	13.4
中央値	2.2	2.1	0.8	717	2.0	1.5	1.5	13.2
標準偏差	0.6	0.6	0.5	439	0.6	0.5	0.4	2.8
最小値	0.4	0.4	0.0	0	0.0	0.2	0.1	5.1
最大値	5.7	4.8	3.7	3786	4.9	4.6	3.7	26.1
パーセンタイル値からの抽出基準 ¹⁾								
1/2500	4.9	4.5	2.8	2831	4.6	3.8	3.5	24.9
1/5000	5.0	4.7	3.2	3379	4.9	4.0	3.6	25.5
SD値からの抽出基準 ²⁾								
1/2500	4.4	4.1	2.4	2241	4.1	3.2	3.0	22.7
1/5000	4.5	4.2	2.5	2323	4.2	3.3	3.1	23.2

1) パーセンタイル値からの抽出基準

1/2500; 99.96パーセンタイル値、1/5000; 99.98パーセンタイル値

2) SD値からの抽出基準

1/2500; (平均値) + 3.3528 x (標準偏差)、1/5000; (平均値) + 3.5401 x (標準偏差)

表2 肥大型心筋症患者の小学校1年時心電図所見

Case	IVSTh*	LVPWTh*	SV ₁ +RV ₅	SV ₁ +RV ₆	Cornell	Cornell Pr	V ₂ 基準	V ₃ 基準	V ₄ 基準	異常Q波	ST低下	逆転T波
1	12.1	19.2	5.34	5.00	4.40	3872	3.66	6.20	4.90	aV _R , aV _L	-	-
2	27.5	9.31	2.40	2.05	1.99	1910	4.80	3.64	3.15	-	-	-
3	8.26	10.5	3.00	2.10	2.60	2080	3.94	4.64	5.00	-	-	-
4	nd	nd	4.30	3.90	2.67	2777	6.14	6.82	4.62	-	-	-
5	25.8	10.2	4.20	3.60	5.24	4821	5.34	7.04	5.10	-	-	-
6	8.6	8.6	2.63	2.06	1.85	1702	1.72	1.75	2.70	V ₁₋₂	-	-
7	18.7	8.8	3.50	2.85	2.29	2015	4.06	3.70	3.23	-	-	-
8	20.8	18.9	2.90	2.60	2.35	2350	4.04	3.14	4.00	V ₄₋₆	-	-

*; 中学1年時の心エコーdata。Case 4 は中学時のデータなし。

略語; IVSTh, thickness of interventricular septum; LVPWTh, thickness of left ventricular posterior wall; Pr, product.

注; 基準値を満たしたものは網掛けをしてある

注; 参考のため、小学1年心電図における異常Q波、ST低下、逆転T波の有無についても記載した

図 1a V_3 基準値 (RV_3+SV_3) のヒストグラム (小1男子)

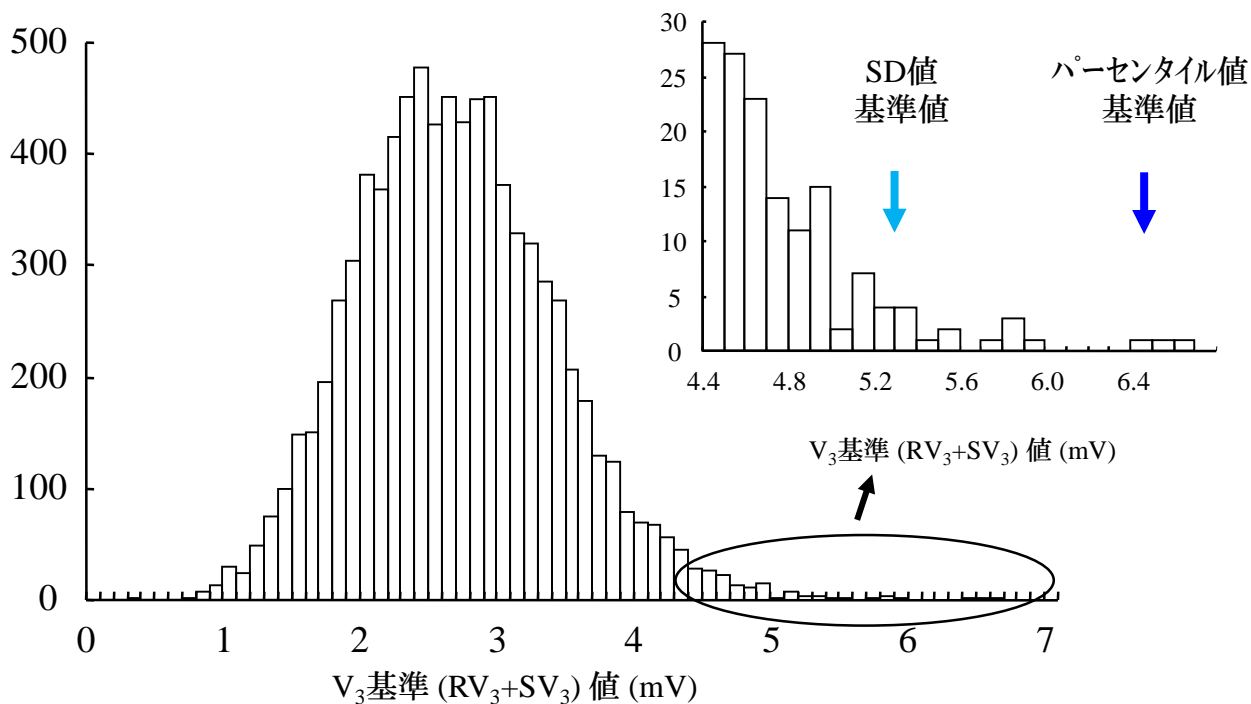


図 1b Cornell 基準値 ($RaVL+SV_3$) のヒストグラム (小1男子)

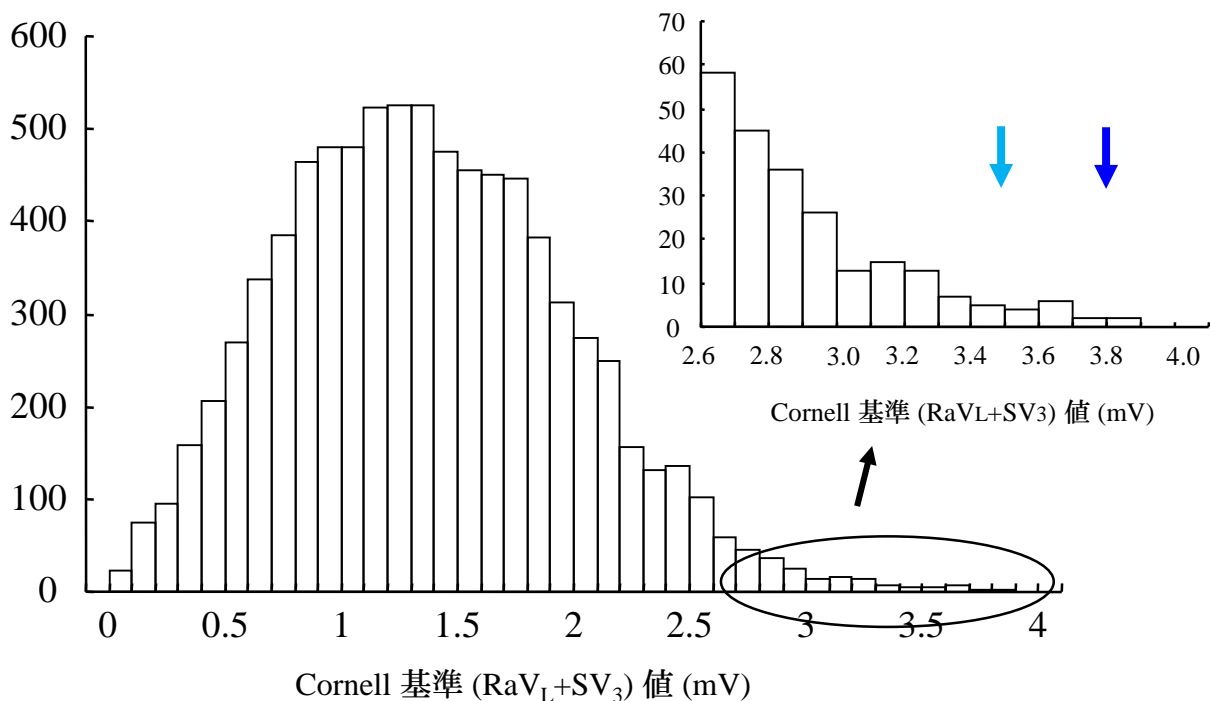


図 2a V_3 基準値のヒストグラム (小1女子)

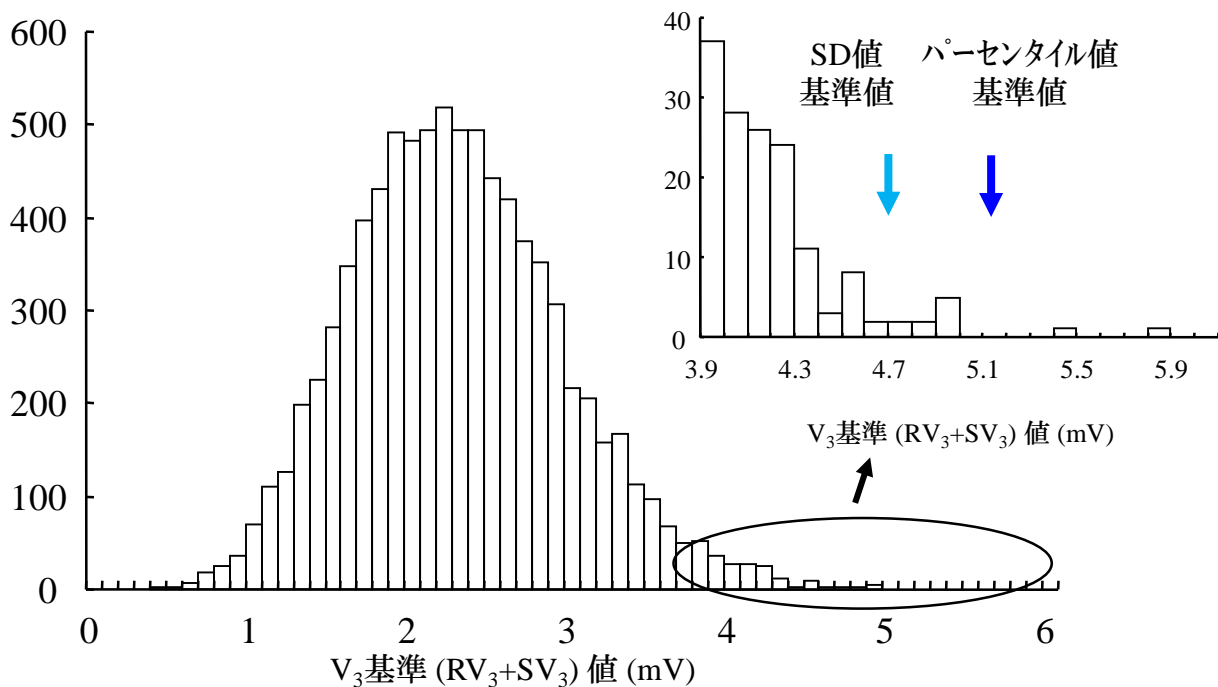


図 2b Cornell 基準値のヒストグラム (小1女子)

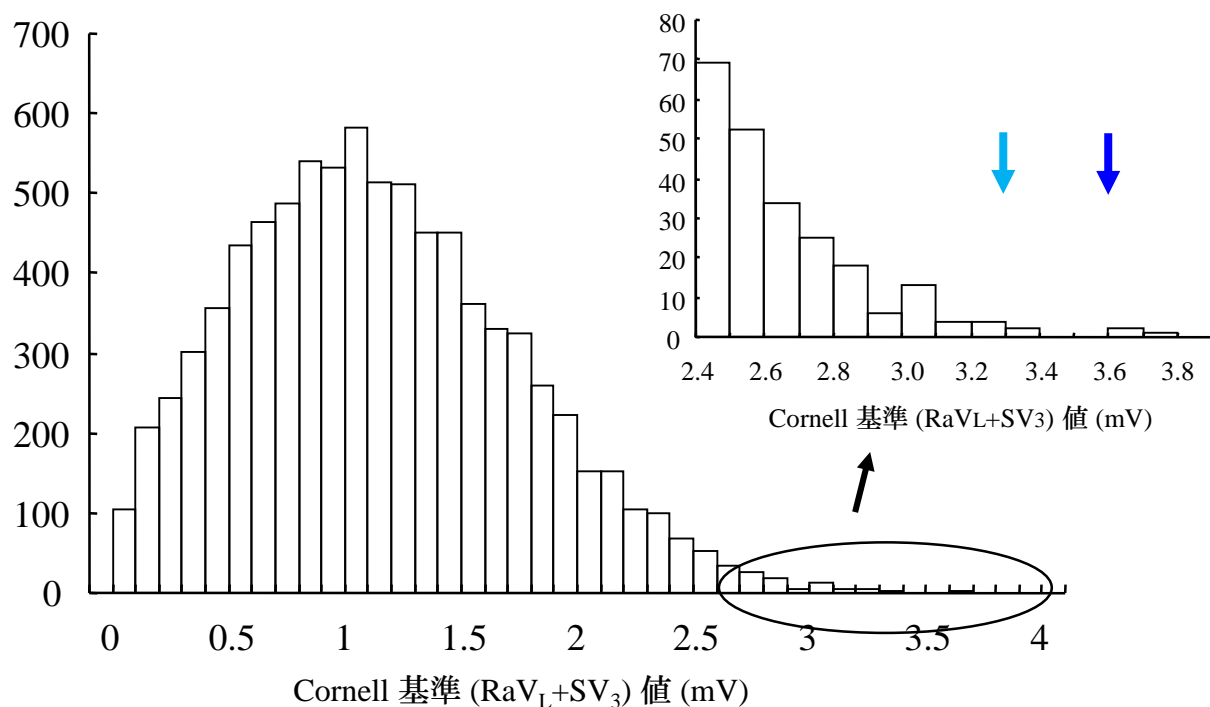


図 3a V_3 基準値のヒストグラム (中1男子)

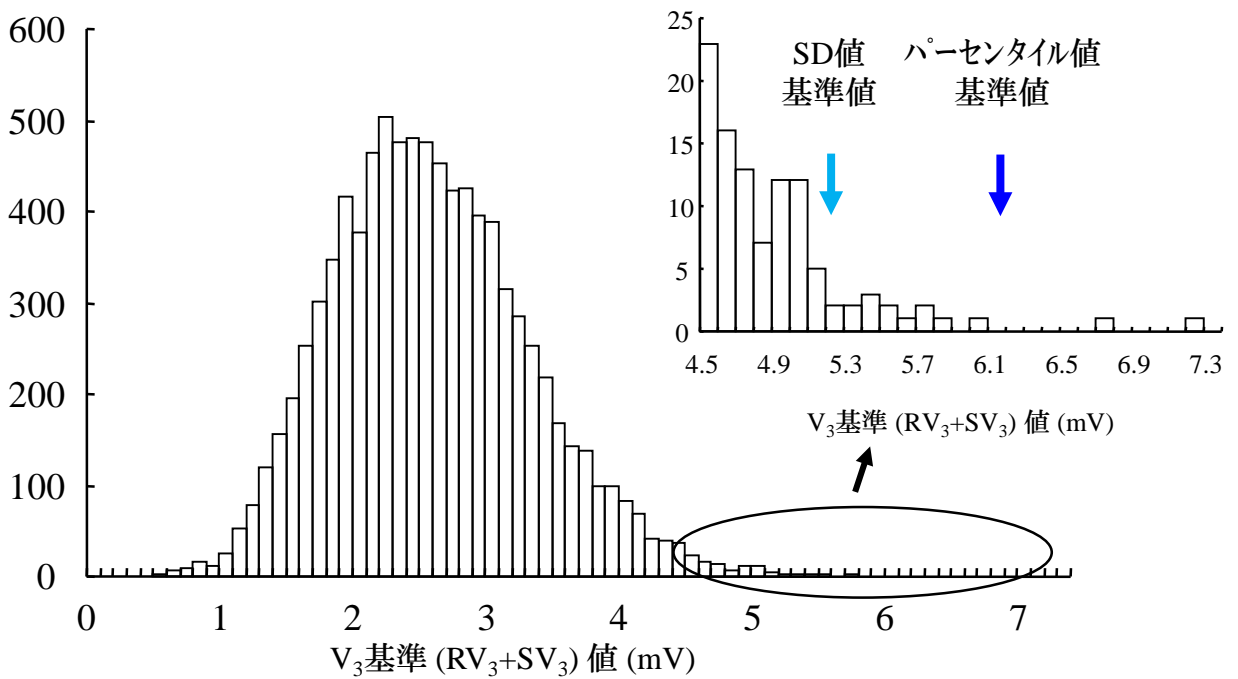


図 3b Cornell 基準値のヒストグラム (中1男子)

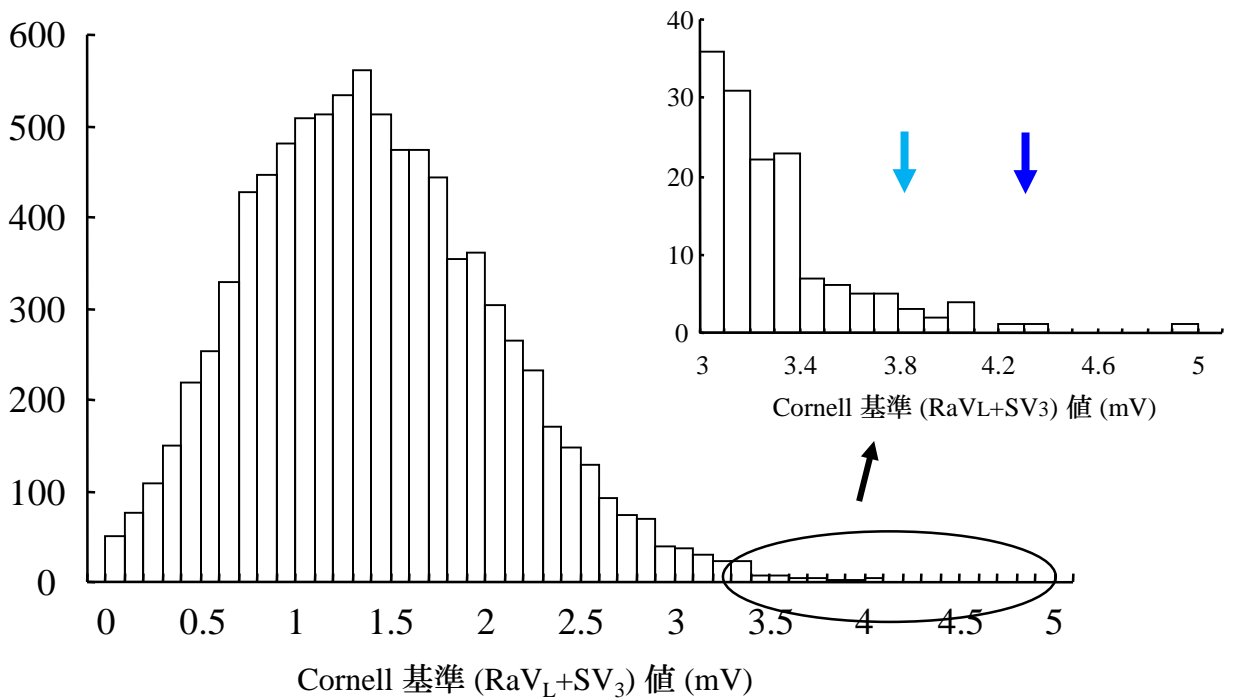


図 4a V_3 基準値のヒストグラム (中1女子)

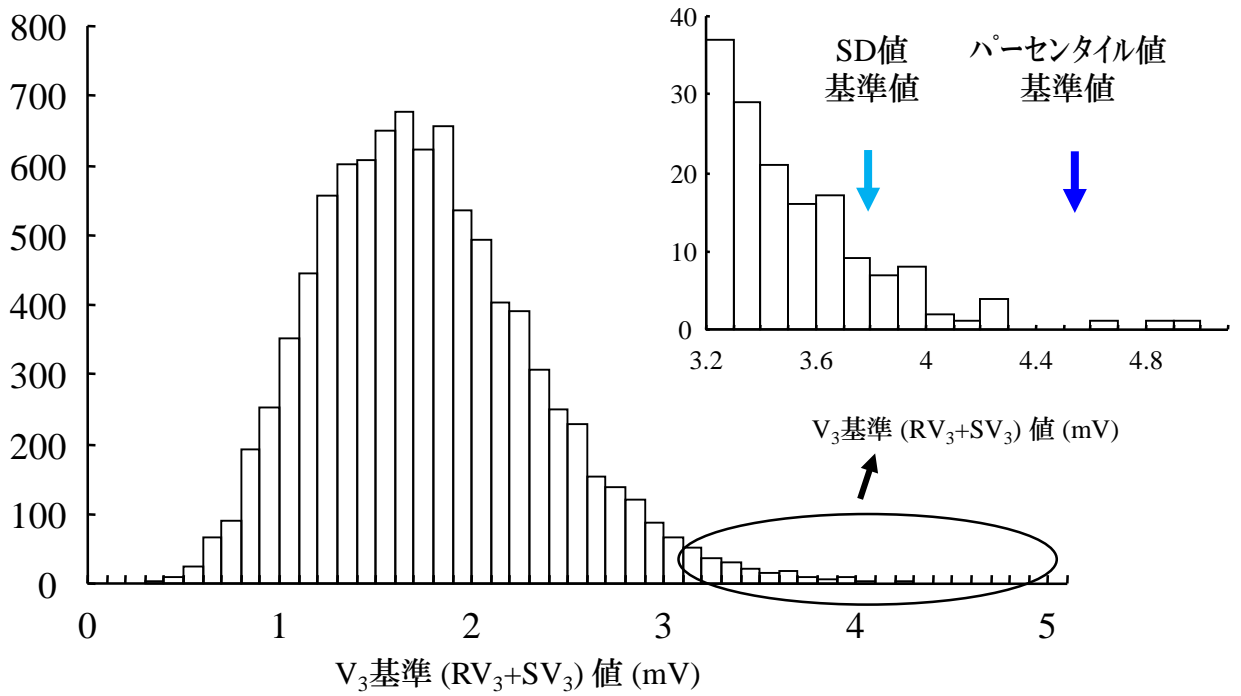


図 4b Cornell 基準値のヒストグラム (中1女子)

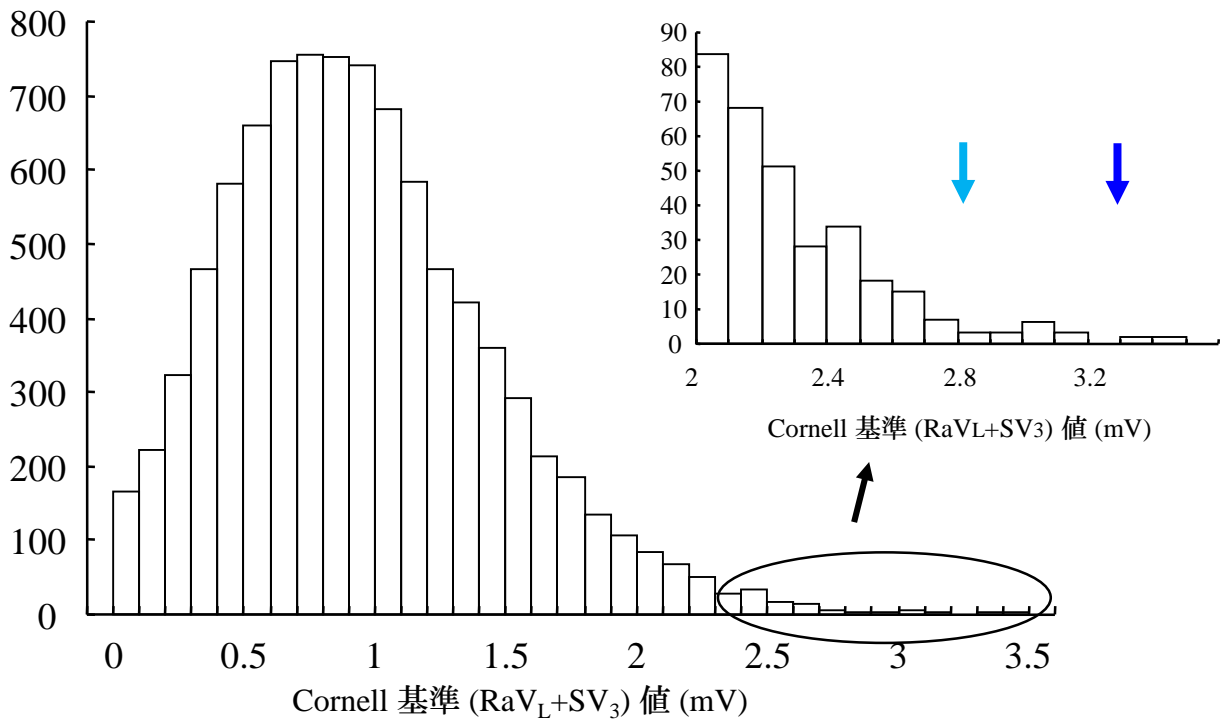


図 5a V_3 基準値のヒストグラム (高1男子)

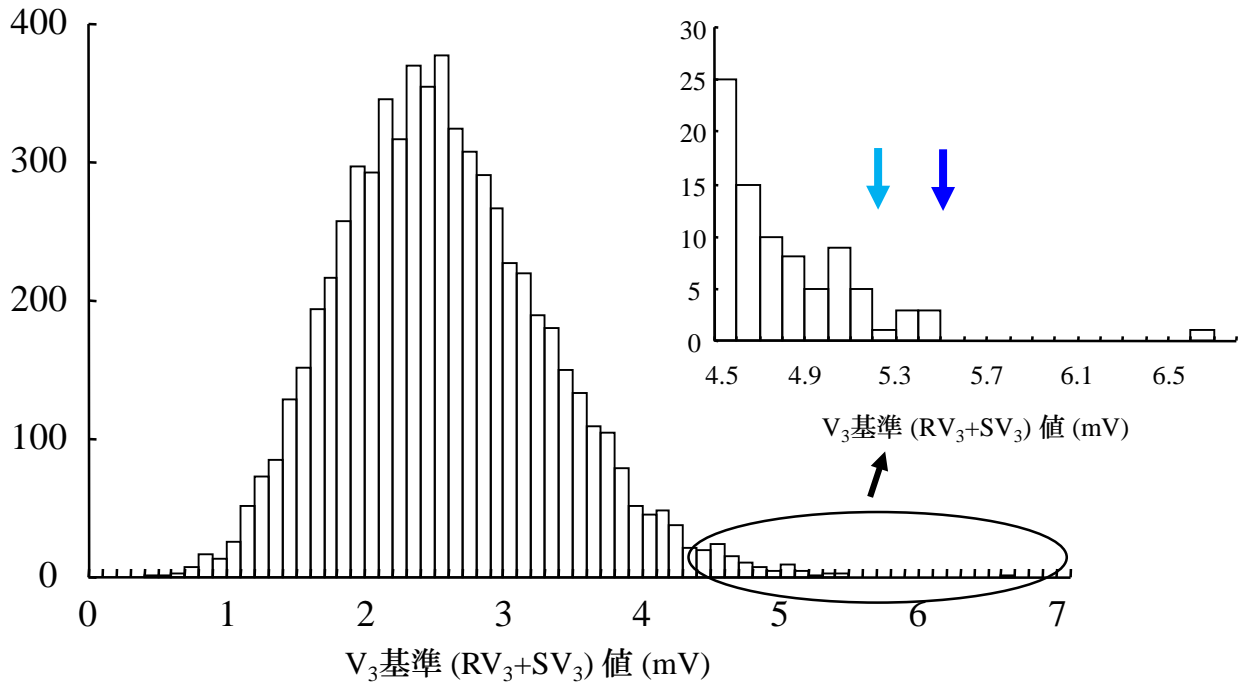


図 5b Cornell 基準値のヒストグラム (高1男子)

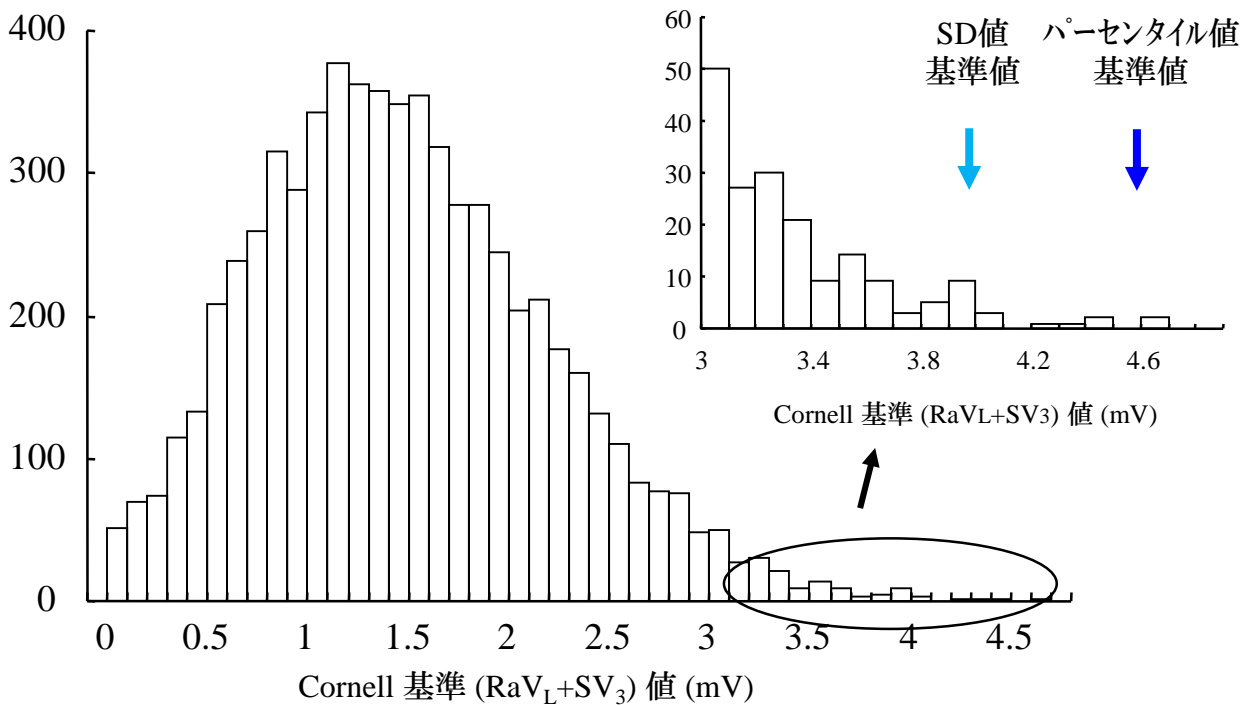


図 6a V_3 基準値のヒストグラム (高1女子)

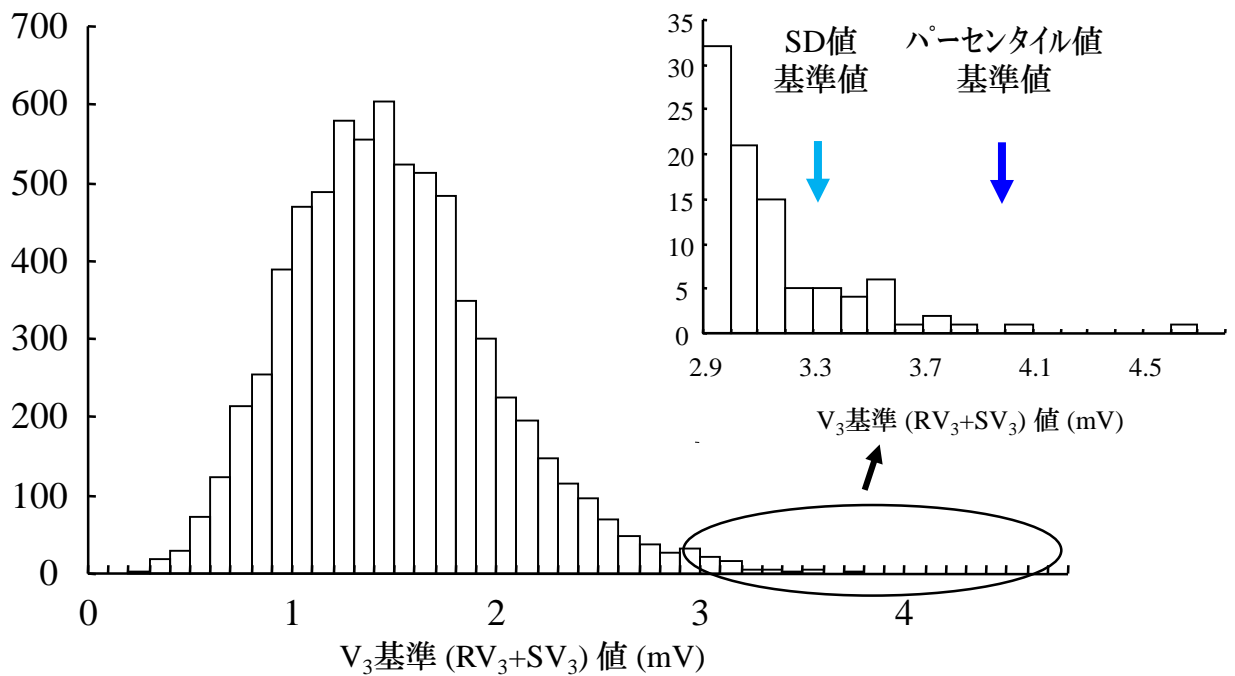
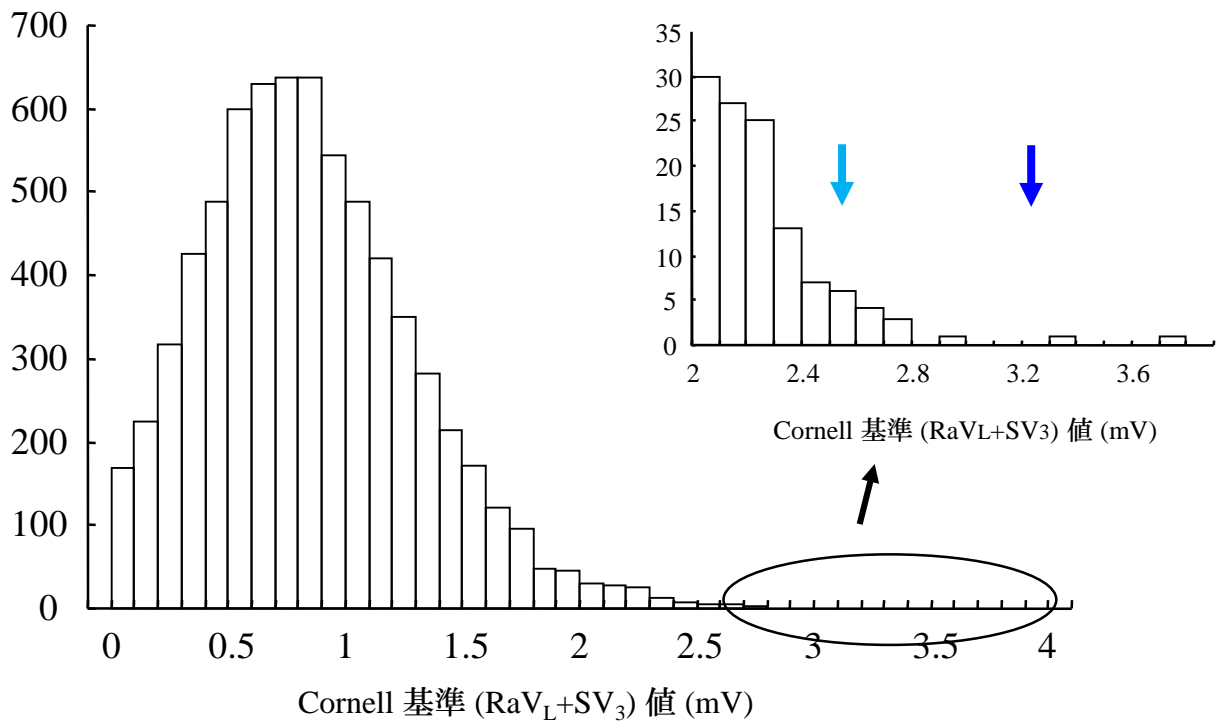


図 6b Cornell 基準値のヒストグラム (高1女子)



本邦における小児期拡張型心筋症の臨床像と予後に関する調査研究

研究分担者 堀米 仁志
所 属 筑波大学医学医療系小児科
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

研究要旨

【目的】拡張型心筋症（DCM）は左室の拡張と収縮不全を病態とする予後不良の疾患である。小児期心筋症のなかでは肥大型心筋症、左室心筋緻密化障害とともに頻度が高く、その早期診断と治療介入は重要であるが、本邦における発生頻度、治療の現状、予後については十分に解明されていない。また、診断基準も確立しているとは言えず、年齢に応じた心エコー指標の基準値、心電図所見との対比データの作成が求められている。【対象と方法】全国 18 施設に調査票を配布し、診断時 20 歳未満の DCM のデータを収集した。調査項目は初診時年齢、診断の契機、家族歴、症状、検査所見、薬物治療、非薬物治療、予後等であった。（ただし、心電図所見、心エコー所見については平成 29 年度にかけて現在調査進行中である。）【結果】8 施設からの 66 例（男 38 例、女 28 例）が登録された。初診時の年齢は新生児～15 歳 11 か月。乳児（1 歳未満）が 19 例で最も多く、続いて 1 歳児が 10 例で、0～2 歳児が 35 例（54%）を占めた。診断の契機は心筋症関連症状が 35 例、筋疾患でのスクリーニングが 8 例、学校心臓検診が 7 例で、心筋症または突然死の家族歴があったのは約 20% であった。薬物療法はβブロッカー（特にカルベジロール）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジゴキシンを中心にほとんどの症例で行われていたが、デバイス治療は少なく、中央値約 2 年のフォロー期間に約 5 例が死亡、2 例が心臓移植を受けていた。【結論】小児期 DCM は乳児期から 2 歳までに心筋症関連症状で診断されることが多く、心不全を呈して予後不良な症例が多かった。小児期心エコー指標の標準値を作成し、早期診断と予後予測に基づいて早期介入することが重要と考えられた。

A. 研究目的

拡張型心筋症（Dilated Cardiomyopathy, DCM）は左室の内腔拡大と収縮機能障害で特徴付けられ、心不全、不整脈、突然死等を呈する予後不良の疾患である。小児期心臓移植の対象となる疾患としても重要である。病因はサルコメア、サルコレンマの異常、心筋炎後、全身の神経筋疾患、先天性代謝異常、ミトコンドリア病、家族性など多岐にわたるが、およそ 2/3 は原因不明で特発性とされている。

小児期 DCM は胸痛、動悸、息切れ、失神、

心雑音、心不全症状などを契機に診断されることが多いが、無症状で学校心臓検診の心電図異常を契機に診断されることもある。しかし、本邦における小児期 DCM の実態は十分に把握されているとは言えない。また、心電図と心エコー所見による診断基準も十分確立していないため、小児期の年齢に応じた心エコー診断基準と、心エコー上の基準を満たさなくても経過観察すべき心電図所見を決定する必要がある。実際、小・中学校の学校心臓検診で心電図異常がありながら、成人における診断基準を満たさなかつ

たため正常範囲とされ、心不全が進行したり、心停止を起こした例が発生している。

本研究では、第一段階として、全国の主要医療施設を対象として20歳未満の小児期DCM患者についてアンケート調査（後方視的なデータ収集）を行い、同疾患の年齢分布、診断の契機、臨床像、心筋症や突然死の家族歴の有無、薬物治療・非薬物治療の状況、予後と死亡例について把握することを目的とした。（心電図、心エコー所見については現在、二次調査として進行中である。）

B. 研究方法

1. 拡張型心筋症患者のデータ収集

研究に参加する全国18施設に調査票を配布し、診断時20歳未満のDCMのデータを収集した。調査票に記載する項目は下記の通りである。

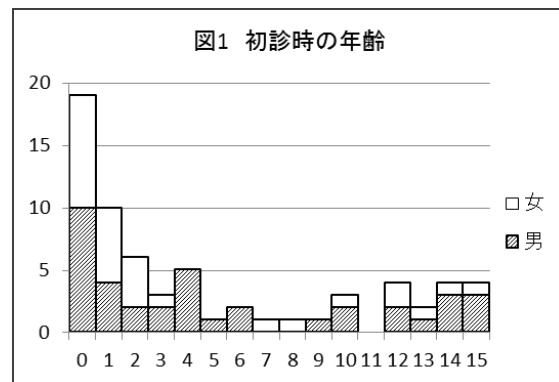
- 1) 施設内番号、生年月、診断年月、最終受診日、発見の契機
- 2) 家族歴（心筋症、突然死の家族歴）
- 3) 症状の有無と内容、治療の有無と内容、予後
- 4) 遺伝学的検査の有無と結果
- 5) 初診時、小学1年、中学1年、高校1年時の身長、体重、心拍数、血圧
- 6) 安静時心電図所見（初診時、小学1年、中学1年、高校1年時）
- 7) 心エコー検査所見（初診時、小学1年、中学1年、高校1年時）：心筋厚（心室中隔、左室後壁、心尖部、右室壁）、心筋重量、左室拡張末期/収縮末期径、左室収縮能（駆出率/短縮率）、拡張能（左室・右室流入血流速度、E波減速時間）、僧帽弁輪移動速度、肺静脈血流波形、左室・右室流出路血流速度、左房径、右室径、右室容積、下大静脈径、各弁逆流の有無と程度。
- 8) 薬物療法の内容
- 9) 非薬物療法の有無と内容
- 10) 予後

（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および茨城県立こども病院倫理審査委員会の承認を得た上で行った。得られた被験者のデータや個人情報、研究責任者および分担研究者の研究室にて管理され、秘密が厳守されることを保証したうえで研究を行った。

C. 研究結果

DCMとして登録され、次項に述べる項目の解析ができたのは8施設からの66例（男38例、女28例）であった。初診時の年齢は0.0歳～15歳11か月。年齢分布を図1に示した。乳児（1歳未満）19例で最も多く、続いて1歳児が10例で、0～2歳児が35例（54%）を占めた。

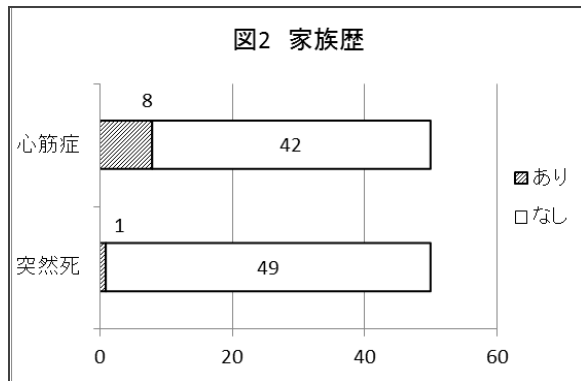


合併症：DCMの基礎疾患としては、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（4例）、先天性筋線維タイプ不均衡症候群（3例）、ベッカー型筋ジストロフィー（1例）、先天性ミオパチー（1例）、カルニチン欠乏症（1例）等、不整脈としては、完全（高度）房室ブロック（3例）、心室頻拍（2例）、WPW症候群・上室頻拍（3例）等であった。

診断の契機は、心不全、不整脈、心雑音などを含めた心筋症関連症状が35例、筋疾患でのスクリーニングが8例、学校心臓検診が7例であった。

家族歴について記載があったのは50例で、心筋症の家族歴があったのが8例、突然死の家族歴があったのは1例であった（図2）。遺伝子検

査が施行された症例は2例のみであった。

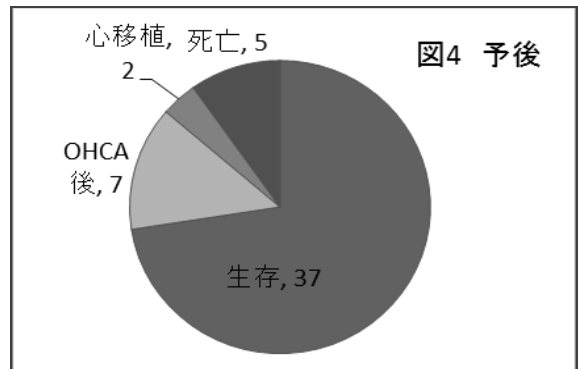
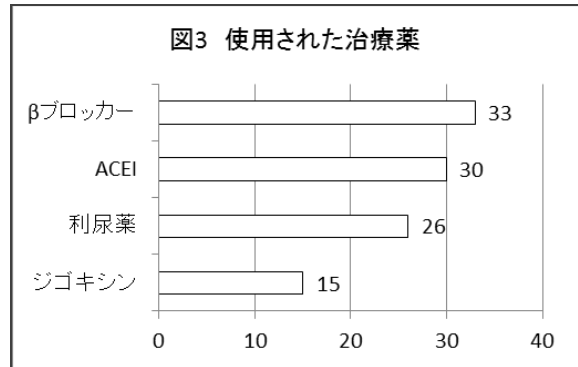


薬物治療について記載があったのは48例で、主に使用されていた薬剤は多い順にβブロッカー33例、アンジオテンシン変換酵素阻害薬30例、利尿薬（フロセミド、スピロノラクトン）26例、ジゴキシン15例であった（図3）。それ以外に用いられていたものは、PDEIII阻害薬（ピモペンダン、オルプリノン）、ドパミン、カルペリチド（ハンブ）、ユビデカレノン（ノイキノン）、イソソルビド、抗不整脈薬（ベプリジル、アミオダロン）、抗凝固薬等であった。

非薬物療法としては、血漿交換2例、人工換気3例、ペースメーカー植込み術（PMI）2例、心臓再同期療法（CRT）3例、左室補助人工心臓（LVAD）1例であった。2例が心臓移植を受

けた。

予後を図4に示した。0か月～19年11か月（中央値1年11か月）のフォローアップ期間で、5例が死亡、2例が心臓移植を受けていた。



<死亡例> 5例

	診断	性別	初診時年齢	死亡時年齢	死因
1	DCM、デュシェンヌ型筋ジストロフィー	男	14歳8か月	16歳11か月	心不全
2	DCM、心室頻拍	男	14歳7か月	19歳2か月	心不全
3	DCM	男	2歳6か月	22歳5か月	交通事故（心室細動）
4	DCM、先天筋線維タイプ不均等症候群	女	3歳5か月	3歳7か月	心不全
5	DCM、完全房室ブロック	男	0日	3歳6か月	心不全

<拡張型心筋症の心電図、心エコー検査所見>
現在、後方視的に調査中であり、次年度にまとめることとなった。

D. 考察

本研究班では小児期心筋症の全タイプを対象としてデータを収集しているが、症例数は肥大

型心筋症（HCM）（33%）、左室心筋緻密化障害（LVNC）（33%）、拡張型心筋症（DCM）（25%）の3者が多く、拘束型心筋症、催不整脈性右室心筋症の頻度は低かった。そのなかでDCMは診断時年齢が低く、乳児期が最多、続いて1歳児で、0～2歳児が過半数を占めるという特徴があった。このことは、診断の契機は心不全症状

が多く、無症状で学校心臓検診において診断される症例が少なく約 10%に留まっていることと関係している。この点は HCM と対照的であった。

小児の DCM では左室拡大や収縮機能障害が経過とともに改善し、正常化する症例が 20～30%あることが知られている。それは年齢が若い例や初期の左室拡張末期径や短縮率・駆出率の Z-score が良好な症例に多いとされている

(Everitt MD, et al: J Am Coll Cardiol 2014)。本研究における DCM 症例の年齢分布が 0～2 歳に多いことを考えると、このことは患者の管理上重要である。一方で、小児期 DCM の生命予後不良因子には新生児期および 5 歳以上の発症、家族性筋症、初期の左室短縮率 Z-score 低値は予後不良因子とされている (Alexander PAM, et al: Circulation 2013)。以上のことから、今後、左室拡張末期径や収縮機能の年齢別正常値を確立していくことが重要と考えられる。

DCM の原因、合併症は神経筋疾患を除けば頻度は低く、多くの登録例は特発性であった。筋症の家族歴も 16%に留まり、遺伝子検査が行われた症例も HCM に比べると非常に低かった。しかし、家族性 DCM は予後不良因子の一つであること、家系構成員のスクリーニングによって早期治療介入の可能性が広がることを考えると、心電図検査、遺伝子検査を含めた積極的な家系調査が望まれる。

薬物治療で主に使用されていたのは β ブロッカー (特にカルベジロール)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 30 例、利尿薬、ジゴキシンであり、多くの症例で複数の薬剤が使用されていた。一方、PMI、CRT、LVAD、心臓移植など非薬物療法の症例数は少なかった。後方視的検討で症例数も少ないため、これらの治療の生命予後改善効果は不明であるが、今後、症例を蓄積が待たれる。

本研究班では、健常ボランティア小児からのデータ収集を含め、心電図と心エコー所見の対比も重要な目的の一つに設定している。日本で

は学童の心電図検診が広く普及しているため、心電図所見と心エコー所見の対比は、小児期筋症のスクリーニング効率をあげるために極めて重要と考えられる。また、DCM の早期診断、早期介入には小児期の年齢や体格に応じた心エコー計測値の標準値確立が必須である。前述のように、初期の心エコー計測値は DCM の正常化または悪化の予測にも有用な可能性がある。これらのデータ収集は現在進行中である。

E. 結論

小児期 DCM 症例の後方視的検討において、初診時年齢は 0～2 歳が多く、筋症関連症状を契機に診断されていることが判明した。多くの症例で多剤抗心不全療法が行われているが、中央値約 2 年のフォロー期間に約 10%が心不全で死亡または心臓移植を受けていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

- 1) Yuasa S, Kuroda Y, Suzuki T, (他 19 名), [Horigome H](#), (他 3 名). 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. **Int J Cardiol**. 2017; 234 69-75. Epub 2017.
- 3) Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他 11 名), [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.
- 4) Sumitomo N, [Horigome H](#), Miura M, et al; 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. **J Cardiol**. Epub 2017.

- 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. **Eur J Pediatr.** 2016; 175(12): 1921-1926. Epub 2016.
- 6) Horigome H. Dilated Cardiomyopathy in Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block. **Cir J.** 2016; 80(5):1110-1112. Epub 2016.

[和文]

- 1) 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、他. 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
- 2) 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. 学会発表

[国際学会]

- 1) Horigome H. Utility of magnetocardiography for the diagnosis of fetal arrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 2) Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal and neonatal long QT syndrome. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 3) Horigome H. Diagnosis and treatment of fetal brady- and tachyarrhythmias. 4th international Bangkok fetal echocardiography symposium, Bangkok, 2017/1/10
- 4) Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, (他 7 名), Horigome H, (他 4 名). Flecainide suppresses an arrhythmogenic substrate in Andersen-Tawil syndrome-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. ESC CONGRESS 2016, Rome, 2016/8/29
- 5) Yoshinaga M, Ushinohama H, Nagashima M, Sato S, Hata T, Horigome H, et al. 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

- 6) 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
- 7) 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

[国内学会]

- 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、(他 4 名). 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、(他 4 名)、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、他. 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 年 1 月 14 日
- 6) 林 立申、高橋実穂、石川伸行、(他 5 名)、堀米仁志. 中隔心筋切除術、DDD ペーシングを施行した乳児期発症の閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) の長

- 期予後. 第 25 回日本小児心筋疾患学会、東京、2016 年 10 月 8 日
- 7) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、川滝元良、堀米仁志、(他 9 名)、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
- 8) 吉永正夫、堀米仁志、住友直方、他. 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村 昇、安河内 聰、川滝元良、堀米仁志、(他 10 名). 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
- 15) 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
- 16) 住友直方、堀米仁志、三浦 大、他. 小児の頻脈性不整脈を対象としたランジオロ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
- 17) 加藤愛章、稲葉 武、林 立申、(他 4 名)、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
- 18) 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、市田蒔子、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
- 19) 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症要因. 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
- 20) 野間美緒、坂 有希子、阿部正一、(他 5 名)、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
- 21) 野崎良寛、加藤愛章、城戸崇裕、(他 6 名)、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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 林 立申、堀米仁志、加藤愛章、他. 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
- 25) 芹澤陽菜、林 立申、山田晶子、(他5名)、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
- 26) 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
- 27) 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

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

心筋緻密化障害に関する研究

分担研究者 市田 露子

研究協力者 廣野 恵一

所 属 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）小児科学教室

研究要旨

【目的】心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を特徴とした心筋症で、難治性心不全や突然死の原因となる疾患である。2006 年の AHA 分類でも遺伝的要素の強い primary cardiomyopathy として分類されている。典型例は新生児期に心不全のため死亡し、心移植の対象になっている疾患である。しかし、病態については明らかにされていない。【対象と方法】対象は心筋緻密化障害患者とした。臨床面と基礎研究面の両面から心筋緻密化障害の発症機構の解明するために、まず、心筋緻密化障害の臨床像を検討する。次に、心筋緻密化障害患者において、胎生期における心筋層の発達・成熟に関わる遺伝子異常の探索を行う。さらに、探索された遺伝子異常が心筋の発達・成熟に及ぼす影響を明らかにするために、患者 iPS 細胞由来心筋細胞を作製し、機能解析を行った。【結果】臨床的な検討では、乳児例の大半は心不全を伴っていたが、幼児・学童例は半数が無症状であった。左室駆出率は乳児例で低値であった。左室後壁厚や左室駆出率の Z-score は左室駆出率と相関が見られた。左室後壁厚の Z-score は死亡および心移植のリスクファクターであることが示された。患者から採取した血液からベクターにより遺伝子導入し iPS 細胞を作成し心筋細胞に分化させることができた。【結論】臨床的な検討では、左室壁厚の Z-score は LVNC 患者の予後と相関することが明らかとなった。今後は患者を蓄積した上で、臨床遺伝学的検討を推し進め、iPS 細胞を用いた機能解析による評価をすすめていく予定である。

A. 研究目的

心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を特徴とした心筋症で、難治性心不全や突然死の原因となる疾患である。2006 年の AHA 分類でも遺伝的要素の強い primary cardiomyopathy として分類されている。典型例は新生児期に心不全のため死亡し、心移植の対象になっている疾患である。

我々は、本邦で初めて心筋緻密化障害の症例を報告し（市田露子、他。日本小児科学会雑誌 1996）、さらに全国調査を行い、その臨床像が心不全、不整脈や塞栓症など極めて多彩であることを報告した（Ichida, et al. Am J Coll Cardiol,

1999）。また、心筋緻密化障害には遺伝的多様性があり、その発症には、Barth 症候群に見られる G4.5 (TAZ) 遺伝子の他（Ichida, et al. Mol Genet Metab, 2002）、Dystrobrevin 遺伝子 (DTNA) 変異（Ichida, et al. Circulation, 2001）、や細胞骨格蛋白関連遺伝子である cypher/ZASP (LDB3) など数多くの遺伝子が関与していることを明らかにした（Ichida, et al. Mol Genet Metab, 2002）。しかしながら、これらの既知の遺伝子異常が認められる例は、10%未満に過ぎず、他の未知の遺伝子が原因となっている可能性が高い（Ichida, Circ J, 2009）。

正常では、胎生期において、心室壁の発達は

2層の心筋細胞層から始まり、続いて心内膜面から肉柱構造が形成されていく。ヒト胎生8週では、両心室が形成され心収縮力が増し、これに応じて肉柱層の緻密化が進む。同時に心外膜側からの冠動脈が発達し、心内膜面からの血液供給に変わって冠血流が主体になっていく。在胎週数とともに緻密層の肥厚が進み、らせん状に配列した心筋の3層構造が完成されていく。

心筋緻密化障害は、胎生初期の心室壁の発達の過程において、スポンジ状の胎児心筋が遺残し、心筋緻密層が低形成になると考えられている (Sedmera D, et al. *Anat Rec*, 2000.)。そして、著明な肉柱形成のために心内膜面や肉柱間隙からの血液供給が障害され、心内膜下の心筋虚血を引き起こし、心機能低下が起こると仮説されている。しかし、現在までこの仮説は実証されていない。

B. 研究方法

臨床面と基礎研究面の両面から心筋緻密化障害の発症機構の解明するために、まず、心筋緻密化障害の臨床像を検討する。次に、心筋緻密化障害患者において、胎生期における心筋層の発達・成熟に関わる遺伝子異常の探索を行う。さらに、探索された遺伝子異常が心筋の発達・成熟に及ぼす影響を明らかにするために、患者iPS細胞由来心筋細胞を作製し、機能解析を行う。具体的には、以下の3項目を行った。

(i) 患者の臨床像の検討

(ii) 患者血液サンプルの採取および遺伝子解析

(iii) 患者血液サンプルからのiPS細胞の樹立およびiPS細胞から心筋細胞への分化誘導と患者iPS細胞由来心筋細胞の分化能および増殖能の評価、電気生理学的機能測定

C. 研究結果

(i) 全国調査と臨床像の検討

小児期発症の心筋症の症例に対し、臨床像と遺伝的背景の有無を把握する。特に、家族性の

有無、他の心筋症の有無、致死的不整脈や突然死の有無について検討を行った。

心奇形を有さない小児LVNC患者205例を乳児例(1歳未満、108例)と幼児・学童例(1歳以上15歳以下、97例)に分け、臨床症状と心臓超音波所見を後方視的に観察研究を行った。左室壁厚と左室拡張期径を体表面積に基づきZ-scoreを算出し、左室駆出率および予後との相関を検討した。

その結果、乳児例の大半は心不全を伴っていたが、幼児・学童例は半数が無症状であった。左室駆出率は乳児例で低値であった。左室後壁厚や左室駆出率のZ-scoreは左室駆出率と相関が見られた。左室後壁厚のZ-scoreは死亡および心移植のリスクファクターであることが示された。

(ii) 患者血液サンプルの採取および遺伝子解析

検体を用いた遺伝子解析はすでに富山大学研究倫理委員会の承認を受けている(受付番号: 遺伝子24-2)。血液検体からDNAを抽出し次世代シーケンサーにて遺伝子異常の有無を検討した。

(iii) 患者血液サンプルからiPS細胞の樹立
採取したサンプルから、レンチウイルスベクターにより細胞のリプログラミングに必要な因子(Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc)を遺伝子導入し、iPS細胞を作成した(Warlich, et al. *Molecular Therapy*, 2011)。得られたiPS細胞については機能解析にて未分化性を確認の上、心筋細胞への分化に利用する。まず、全ての株からDNAを抽出しシーケンスを行い、患者に由来するiPS細胞に探索された遺伝子の変異が改変されていないことを確認した。さらに免疫蛍光染色法、リアルタイムPCR等により、樹立した全てのiPS細胞が万能性を示すことを確認した。

iPS細胞から心筋細胞への分化誘導
iPS細胞を、Bone Morphogenetic Protein (BMP) およびその内因性阻害因子であるActivin A、basic Fibroblast growth factor、Wnt賦活剤および

阻害剤を用いて、心筋細胞へと分化誘導を行った (Uosaki, et al. Plos one, 2011)。

D. 考察

心筋緻密化障害 (left ventricular noncompaction)は、発症率は、乳児では10万人に0.81人、小児では10万人に0.12人、成人では0.014%と報告され、稀少疾患に属する。

臨床症状は心不全、不整脈、血栓塞栓症である。突然死は不整脈を有する左室緻密化障害の患者の半数程度に認められる。心不全に対する標準治療では、NYHA分類I~II度においては内服治療や、外科的治療、心臓再同期療法などのデバイスが選択されるが、さらに病状が進行しNYHA分類III~IV度となり、不可逆の状態となった場合には、補助人工心臓、心臓移植が適応となる。

発症の時期は、症例により新生児期~乳児期、学童期~思春期、あるいは成人と発症時期は幅広く、臨床像が多彩である。新生児期・乳児期発症例は、重篤な心不全症状で発症し、10~15年で約半数は心移植の適応あるいは死亡している。さらに重症の胎児心不全、胎児死亡例も報告されている。これに対し、患者家族の検索や、心電図検診などで発見された症例は、無症状で長い間経過し、10~15年では心移植あるいは死亡する症例は1~2割程度である。

心筋緻密化障害の診断には心臓超音波がもっとも有用であり、今までにChin、Jenni、Stöllbergerらが心臓超音波によるLVNCの診断を提言しているが、統一した診断基準はなく、それぞれの診断基準が異なっている。Chinらは、心外膜面から最も深い間隙の底面までの距離Xを心外膜面から肉柱のピークまでの距離Yで除したX/Yを拡張末期のエコー像で検討し、オリジナルペーパーでは記載はないが、その後の引用文献、レビューで $X/Y \leq 0.5$ がLVNCの診断基準として採用されている。Jenniらは、①心外膜側の緻密化層(C)と心内膜側の網目状の肉柱構造を持つ心内膜側の非緻密化層(NC)の

二層構造を認め、その比率が収縮末期で $NC/C > 2.0$ であること、②緻密化障害が心室中央-側壁、心尖部、中央-下壁に好発すること、③カラードプラーで肉柱の間隙に血液の環流が確認できることを診断基準としている。

Stöllbergerらは、①4本以上の肉柱(心筋と同じエコー輝度を有し心室の収縮に同期している)を乳頭筋レベルから心尖部にかけて、エコーの1断面で確認できること、②カラードプラーで肉柱の間隙に血液の環流が確認できることとしている。

このように、Jenniらの $NC/C > 2.0$ はChinらの $X/Y < 0.33$ に相当し、また計測の時相はChinらは拡張末期、Jenniらは収縮末期であり異なっている。Stöllbergerらの診断基準は、検討項目自体がChin、Jenniらと異なる。

これらの診断基準に関しては、以下の比較検討を行った報告がある。Kohliらは、Chin、Jenni、Stöllbergerの心筋緻密化障害の診断基準を用いて成人の199人の左室収縮不全の患者のうち、一つ以上のLVNCの診断基準を満たしたのは47人(23.6%)であり、47人のうち37人(78.7%)がChinの基準を、30人(63.8%)がJenniの基準を、25人(53.2%)がStöllbergerの基準を満たしたのみであった。Saleebらは、104人の心筋緻密化障害患者を対象にJenniとStöllbergerの診断基準と予後の相関を検討したが、いずれも相関は認めなかった。成人では、神経筋疾患、産褥心筋症、腎不全患者などに、JenniやStöllbergerらの診断基準では、一過性に診断基準を満たす症例が多数存在し、過剰診断されている。

近年、心臓MRIにより本疾患の形態評価を試みる報告がなされている。Jacquierらは拡張末期の心臓MRI画像から肉柱部分の心筋重量の左室心筋重量に対する比率を計測し左室緻密化障害症例を拡張型心筋症、肥大型心筋症、正常対照群と比較検討している。その結果、20%以上であれば左室緻密化障害と診断できると報告している。Grothoffら拡張期末期においてLV

mass と LV mass の比が 25%以上かつ非緻密化 mass が 15g/m² 以上で LVNC と診断できるとしている。しかし、LVNC は小児例、とくに新生児・乳児といった低年齢が多く MRI を行うには、長時間の鎮静処置が必要であり、簡便な検査ではない。

以上より、診断には心臓超音波がもっとも有用であり、本研究から、左室駆出率は乳児例で低値であった。左室後壁厚や左室駆出率の Z-score は左室駆出率と相関が見られた。左室後壁厚の Z-score は死亡および心移植のリスクファクターであることが示された。

今後の課題：患者 iPS 細胞由来心筋細胞の機能評価

(i) iPS 細胞由来心筋細胞の分化能評価

野生株と患者由来株の間で分化能および形態的な表現において差異を生じるか、遺伝子発現レベルおよび蛋白の発現レベルを評価する。遺伝子発現レベルは real-time RT-PCR にて野生株と患者由来株 iPS 細胞由来心筋細胞の TnnT や NKX2.5 などの心筋特異的 mRNA の発現を比較検討する。蛋白の発現レベルは免疫蛍光染色およびウェスタンブロット法にて野生株と患者由来株 iPS 細胞由来心筋細胞の TnnT や NKX2.5 などの心筋特異的蛋白の発現を比較検討する。

(ii) iPS 細胞由来心筋細胞の増殖能およびアポトーシスの評価

野生株と患者由来株の間で増殖能およびアポトーシスに差異を生じるか、Flow cytometry 法と免疫組織染色を行い評価する。増殖能に関しては、iPS 細胞由来心筋細胞を BrdU にて数時間培養し、BrdU を取り込ませた上で、細胞を回収し、抗 BrdU 抗体を用いて、BrdU 陽性細胞と非 BrdU 陽性細胞の比率を算出し、野生株と患者由来株間で比較検討する。アポトーシスに関しては、TUNEL 法を用いて、免疫染色を行い、野生株と患者由来株間で差異がないか比較検討する。

(iii) iPS 細胞由来心筋細胞の電気生理学的機能測定

パッチクランプ増幅器と倒立顕微鏡を用いて iPS 細胞由来心筋細胞からパッチクランプ法記録を行い、野生株と患者由来株の電気生理学的性質を比較し、催不整脈性の有無を検討する。具体的には静電容量、ナトリウムおよびカリウム等イオンチャネルの電流密度、活性化/不活性化/脱活性化/脱不活性化速度を検査する。また、今回申請する 64ch 細胞外電位記録システムを用いて活動電位の発火頻度および持続時間を検査する。さらに、iPS 細胞由来心筋細胞に蛍光カルシウム・イメージング法を適用し、心筋の収縮能に必要な細胞内カルシウムの動態を野生株と患者由来株で比較する。

E. 結論

心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を特徴とした心筋症で、難治性心不全や突然死の原因となる疾患である。近年、年長児や成人の報告例も増えており、全国で1年間に約40例の小児期発症例が報告されていることから、稀な疾患ではないことが明らかになってきた。しかしながら、国内外を通じて心筋緻密化障害において系統的な臨床遺伝学的研究はなされておらず、網羅的な遺伝子異常スクリーニングの報告はない。

本研究では、NGSにより遺伝子異常が判明した患者の血液細胞から樹立した iPS 細胞から心筋細胞を誘導し、さらに iPS 細胞由来心筋細胞において関連遺伝子の機能解析を行う計画を立て、網羅的遺伝子解析の施行と iPS 細胞由来心筋細胞の樹立ができた。この全く新しい研究パラダイム樹立できたことで、従来研究上の障壁であった機能解析が生体標本にて容易に行えるようになり、今後、心筋緻密化障害関連遺伝子の網羅的解析がはじめて可能になると考えられた。

今後は患者を蓄積した上で、臨床遺伝学的検討を推し進め、iPS 細胞を用いた機能解析による評価をすすめていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Ichida F: 心筋症、心筋炎の管理. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circ J** 2016;80:753-774
<http://www.j-circ.or.jp>
2. Yoshida Y, Hirono K, Nakamura K, et al. A novel ACTC1 gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias. **Heart Rhythm Case Report**. 2016;2(1):92-97.
3. Hachiya A, Motoki K, Hirono K, Hata Y, Nishida N, Ichida F, Koike K. LVNC revealed by aortic regurgitation due to Kawasaki disease in a boy with LDB3 gene mutation. **Pediatrics International**. 2016Aug;58(8):797-800.
4. Kodo K, Ong SG, Jahanbani F, Termglinchan V, Hirono K, (他 7 名), Ichida F, Wu SM, Snyder MP, Bernstein D, Wu JC. iPSC-derived cardiomyocytes reveal abnormal TGF- β signalling in left ventricular non-compaction cardiomyopathy. **Nat Cell Biol**. 2016;10:1031-42.
5. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, Takasaki A, Mori H, Nishida N. Postmortem Genetic Analysis Of Sudden Unexplained Death Syndrome Under 50 Years Of Age: A Next-Generation Sequencing Study. **Heart Rhythm**. 2016 Jul;13(7):1544-51
6. Yamaguchi Y, Mizumaki K, Hata Y, Sakamoto T, Nakatani Y, Kataoka N, Ichida F, Inoue H, Nishida N. Latent pathogenicity of the G38S polymorphism of KCNE1 K⁺ channel modulator. **Heart Vessels**. 2016 Jun 2. [Epub ahead of print] PMID:27255646
7. Chida A, Inai K, Sato H, (他 17 名), Ichida F, (他 4 名). Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. **Heart Vessels**. 2016. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

[国際学会]

1. Hirono K, Takasaki A, Hata Y, (他 5 名), Ichida F. Clinical Features and Prognosis of Pediatric Patients with Left Ventricular Noncompaction. European

society for cardiology congress 2016、2016 年 8 月 27 日、ローマ

2. Ichida F: Invited Lecture Clinical features of left ventricular noncompaction: long-term clinical course and genetic background. The 6th APPCS, Oct 22. 2016, Shanghai
3. Long-term prognosis of the pediatric patients with Left Ventricular Noncompaction. Hirono K, Ce W, Hata Y, Takasaki A, Ozawa S, Nakaoka H, Okabe M, Miyao N, Saito K, Nishida N, Ichida F. 12nd International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure 2016、2016 年 12 月 3 日、京都

[国内学会]

1. 市田 露子 : 特別講演 心筋緻密化障害の臨床～20 年間の研究から見えたもの 第 9 回郡山セミナー 平成 28 年 4 月 23 日、郡山
2. Kinoshita K, Yokoyama R, Takahashi H, (他 3 名), Hirono K, Ichida F, Nishida N. A Novel HCN4 Mutation in a Patient with Left Ventricular Noncompaction Impairs the Pacemaker Current. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、仙台
3. Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, Hirono K, Ichida F, Nishida N. Sudden Unexpected Death of the People under 50-years-old in Japanese Hot Baths: Molecular Analysis Using Next-generation DNA Sequencing. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 18 日、仙台
4. Hirono K, Hata Y, Takasaki A, (他 5 名), Ichida F. Clinical and Genetic Characteristics in the Fetal Patients with Left Ventricular Noncompaction. 第 80 回日本循環器学会学術集会、平成 28 年 3 月 19 日、仙台
5. 木下 聡、島袋祐士、平辻知也、知念清治、廣野 恵一、市田 露子、畑 由紀子、西田尚樹. 産褥期に発症した心不全で明らかになった、左室心筋緻密化障害の一例. 第 120 回日本循環器学会九州地方会、平成 28 年 6 月 25 日、大分
6. 廣野 恵一. ミニシンポジウム: 小児循環器領域における iPSC 細胞を用いた研究の現状「心筋症」. 第 52 回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成 28 年

- 7月7日、東京
7. 廣野恵一、市田路子. パネルディスカッション：学校心臓検診の意義：各心疾患毎のアウトカムから探る「心筋症」. 第52回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成28年7月7日、東京
 8. 小澤綾佳、廣野恵一、市田路子、他. 剖検で両心室に線維化と石灰化を認め胎児心筋緻密化障害が疑われた一例. 第25回日本小児心筋疾患学会、平成28年10月8日、東京
 9. 堀 香織、中村常之、小栗真人、岡部真子、廣野恵一、市田路子. 児の徐脈、多孔性筋性部心室中隔欠損、左室緻密化障害(LVNC)を契機に診断したHCN4 遺伝子変異の親子例. 第25回日本小児心筋疾患学会、平成28年10月8日、東京
 10. 吉田葉子、加藤有子、鈴木嗣敏、(他8名)、廣野恵一、市田路子. PRKAG2 変異による刺激伝導系異常を伴った肥大型心筋症(HCM)の兄弟例. 第25回日本小児心筋疾患学会、平成28年10月8日、東京
 11. 廣野恵一、王 策、岡部真子、(他5名)、市田路子. 心筋緻密化障害の小児患者における予後 - 心臓超音波検査の観点から -. 第25回日本小児心筋疾患学会、平成28年10月8日、東京
 12. 市田路子：教育講演 心筋緻密化障害. 第15回日本心臓血管発生研究会、平成28年10月14日、大阪
 13. 岡部真子、宮尾成明、仲岡英幸、齋藤和由、小澤綾佳、廣野恵一、市田路子. 右心低形成(hypo RV)と肥大型心筋症(HCM)を合併した小児の一例. 第36回日本小児循環動態研究会、平成28年10月21日、金沢
- 江堂 東京、2016
4. 西田直樹、市田路子：『診断モダリティとしての心筋病理：ダノン病』和泉徹・廣江道昭編 南江堂 東京、2016
 5. 田口雅登、市田路子 ワーファリンの治療・投与量予測『小児の遺伝学的検査・診断・カウンセリング 実践ケースファイル』奥山虎之、山本俊至編 診断と治療社 2016;163-165
 6. 廣野恵一、市田路子：『心筋症』 小児科臨床 「小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点」 日本小児医事出版社 東京 第69巻第4号、617-622
 7. 廣野恵一、市田路子：「孤立性左室緻密化障害」 「最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針」 中山書店 東京、2016
 8. 廣野恵一、市田路子：『左室心筋緻密化障害をどのように診断するか』Heart View「遺伝性心筋疾患の現状と展望を識る」 メジカルビュー 東京、2016;121-131
 9. 小澤綾佳、市田路子. 学校心臓検診を臨床に生かす呼吸と循環 2016; 7: 718-724
 10. 市田路子. 心筋症、心筋炎の管理. 学校心臓検診のガイドライン (2016年版) 日本循環器学会・日本小児循環器学会合同ガイドライン 2016;57-60 一般社団法人日本循環器学会

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 |

3. 書籍

1. 小澤綾佳、市田路子：心筋緻密化障害 竹中克編 『心エコーハンドブック 心不全』金芳堂 京都、2016
2. 廣野恵一、市田路子：心筋疾患『ガイドラインと最新文献で学ぶ小児科学レビュー2016-17』編 総合医学社 東京、2016
3. 廣野恵一、市田路子：『診断モダリティとしての心筋病理：心筋緻密化障害』和泉徹・廣江道昭編 南

小児の不整脈原性右室心筋症の疫学調査に関する研究

研究分担者 住友直方
所 属 埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科

研究要旨

【目的】不整脈原性右室心筋症は小児では極めて稀な不整脈とされているが、その実態は明らかではない。今回本邦で登録された小児心筋症の中で、不整脈原性右室心筋症の実態を調査するのが、本研究の目的である。【対象と方法】ガイドライン作成に関する研究班で登録された小児心筋症の中で、不整脈原性右室心筋症の実態を調査する。【結果】318 名の心筋症患者の中で不整脈原性右室心筋症（ARVC）12 例（4%）であった。男女比は 7:4 で男が多く、多くは学校心臓検診で見えられていた。家族歴のないものが 73% と多かったが、不整脈原性右室心筋症の家族歴のあるものが 2 例（18%）に認められた。遺伝子診断が 11 例中 9 例に行われており、8 例（73%）に不整脈原性右室心筋症に関連する遺伝子異常が発見されていた。11 例の内何らかの治療が行われていたものが 8 例（73%）で 3 例には治療は行われていなかった。9 例（82%）が生存していたが、2 例（18%）が院外心停止を起こしていた。【結論】不整脈原性右室心筋症は稀な疾患であるが、予後は不良であり、早期発見、治療が重要である。そのためには、不整脈原性右室心筋症小児の心電図、心エコーによる診断基準の作成が必要であり、遺伝子診断が重要であることが結論づけられた。

A. 研究目的

不整脈原性右室心筋症は、右室心筋の線維-脂肪変性による心室性不整脈、心機能低下を主体とする遺伝性心筋症である。小児では極めて稀な不整脈とされているが、その実態は明らかではない。今回本邦で登録された小児心筋症の中で、不整脈原性右室心筋症の実態を調査するのが、本研究の目的である。

B. 研究方法

ガイドライン作成に関する研究班で登録された小児心筋症の中で、不整脈原性右室心筋症の実態を調査する。

患者情報はそれぞれの施設で匿名化され、厳重に管理され、外部に漏洩することはない。

C. 研究結果

1. 小児心筋症の内訳

318 名の心筋症患者が登録された。疾患の内訳は図 1 に示す通りである。

肥大型心筋症（HCM）103 例（33%）、拡張型心筋症（DCM）79 例（25%）、左室心筋緻密化障害（LVNC）103 例（33%）、不整脈原性右室心筋症（ARVC）12 例（4%）、拘束型心筋症（RCM）15 例（5%）、その他 2 例（0%）であった。不整脈原性右室心筋症は極めて稀な心筋疾患であることがわかった。この 12 例の内詳細がわかった 11 例について検討を行った。

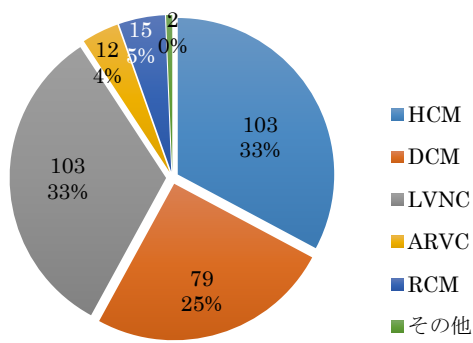


図1 各心筋症の割合

HCM：肥大型心筋症、DCM：拡張型心筋症、LVNC：左室心筋緻密化障害、ARVC：不整脈原性右室心筋症、RCM：拘束型心筋症

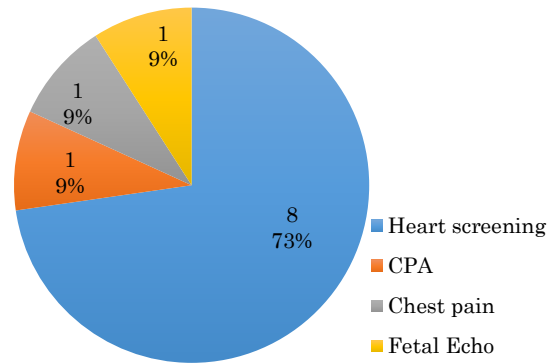


図3 発見の動機

Heart screening：学校心臓検診、CPA：心肺蘇生、Chest pain：胸痛、Fetal echo：胎児心エコー

2. 性差

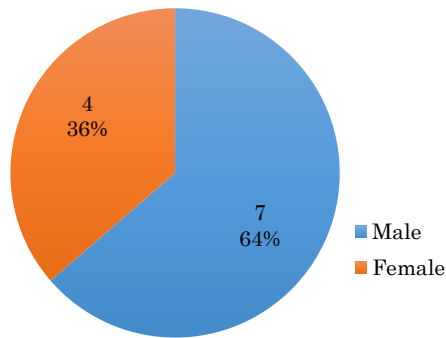


図2 性差

性差は図2に示す如くで、男女比は7：4で男が多かった。心筋症全体では性差が判明している293例中、男174例（59%）、女119例（41%）で全体の性差と変わりなかった。

3. 発見の動機

多くは学校心臓検診で発見されている（図3）。これ以外では心肺蘇生、胸痛、胎児心エコーで発見されたものが1例ずつであった。多くの症例が発見時は無症状であることを示す。

4. 家族歴

家族歴のないものが73%と圧倒的であったが、不整脈原性右室心筋症の家族歴のあるものが2例（18%）あり、一部で家族性の症例があることがわかった。

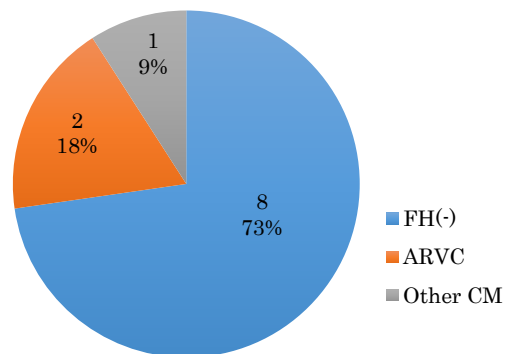


図4 家族歴

FH(-)：家族歴なし、ARVC：不整脈原性右室心筋症の家族歴あり、Other CM：他の心筋症の家族歴

5. 遺伝子診断

遺伝子診断が11例中9例に行われており、8例（73%）に不整脈原性右室心筋症に関連する遺伝子異常が発見されている（図5）。

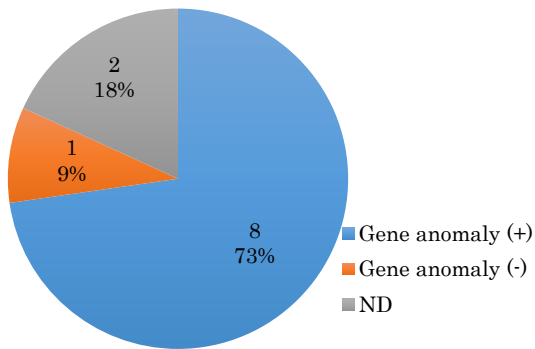


図5 遺伝子異常の頻度

Gene anomaly(+): 遺伝子異常あり、Gene anomaly(-): 遺伝子異常なし、ND: 遺伝子検査が行われていない

6. 治療

11例の内何らかの治療が行われていたものが8例(73%)で3例には治療は行われていなかった。

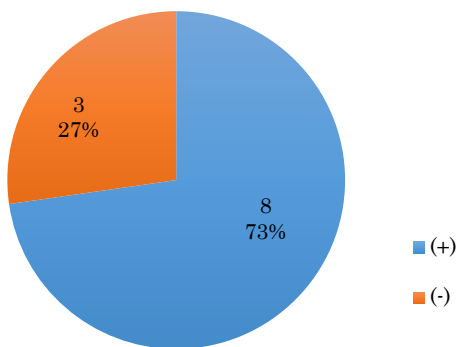


図6 治療

(+): 治療あり、(-): 治療なし

薬物治療に関してはβ遮断薬が多い傾向があったが、一定の薬剤が使用されていた訳ではなく、症例に応じて利尿薬、血管拡張薬、抗凝固薬など種々の治療が行われていた(図7)。

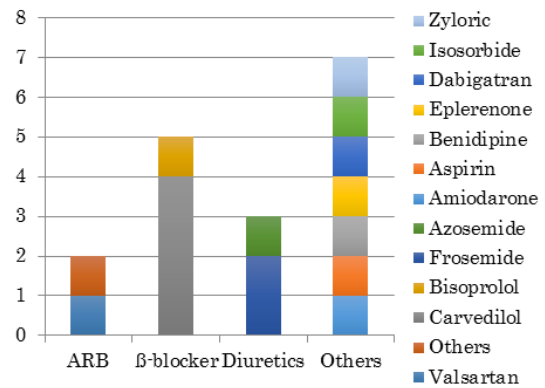


図7 薬物療法

非薬物療法は3例に行われており、ICD、CRT-D、カテーテルアブレーションがそれぞれ1例であった(図8)。

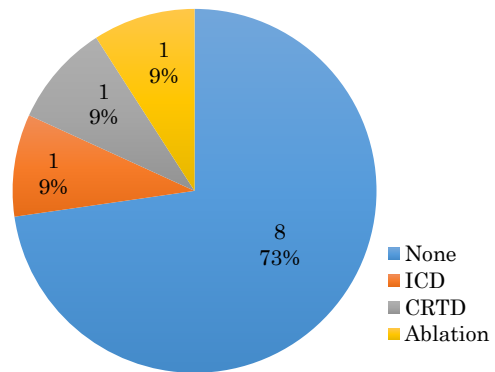


図8 非薬物療法

ICD: 植え込み型除細動器、CRTD: 両親室ペーシング機能付植え込み型除細動器、Ablation: カテーテルアブレーション

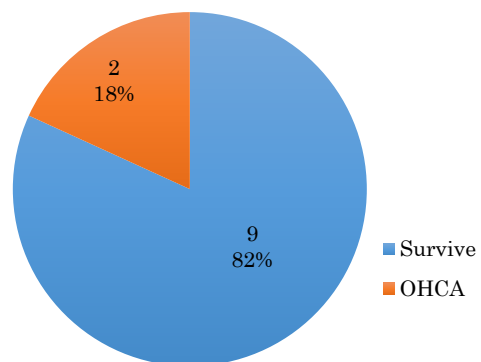


図9 予後

Survive: 生存、OHCA: 院外心停止

D. 考察

ARVC の発症頻度は 3,000-5,000 人に 1 人と
言われているが、小児では稀な疾患とされてい
る。性差は男：女=3：1と言われており、本
報告の頻度と大差はない。常染色体優性遺伝形
式の家族例が報告されており、JUP、RZR2、
DSP、PKP2、TGFB3、DSG3 などの遺伝子異常
が報告されており、それぞれの遺伝子はそれぞ
れブラコグロビン、リアノジンレセプター、デ
スモプラキン、プラコフィリン 2、TGFB 3、デ
スモグレイン 3 をコードする蛋白を発現する。

診断基準を表にあげる。

表 不整脈原性右室心筋症の診断基準 家族歴

大項目：ARVC の確定診断症例 (剖検または手
術にて) を家族に認める。

小項目：ARVC が疑われる 35 歳以下の突然死
の家族歴、ARVC と診断される家族がいるこ
と。

びまん性または限局性機能低下、形態学的異 常

大項目：著明な右室拡大と駆出率低下。限局性
右室瘤、高度な限局性右室拡大

小項目：軽度の右室拡大と駆出率低下、軽度の
限局性右室拡大、限局性右室収縮低下

病理組織学的特徴

大項目：心筋生検での線維脂肪変性置換

再分極および脱分極過程の異常

大項目： ϵ (イプシロン) 波または胸部誘導の
QRS 幅>110 msec

小項目： V_{1-3} 誘導の T 波陰転化、加算平均心
電図の遅延電位 (LP) 陽性

不整脈

小項目：左脚ブロック型心室性頻拍、頻発する
心室性期外収縮 (>1000/日)

2 つ以上の大項目、または 1 つの大項目と 2 つ
以上の小項目、4 つの小項目、のいずれかをも
って ARVC の診断とする。

本症は院外心停止を 18% にきたすことか
ら、突然死予防のためには診断が重要である。

家族歴を持つものは 18% と少なかったが、遺
伝子異常を持つものは 73% と高率であり、遺
伝子診断の重要性が示唆された。

E. 結論

不整脈原性右室心筋症は稀な疾患であるが、
予後は不良であり、早期発見、治療が重要であ
る。そのためには、不整脈原性右室心筋症小児
の心電図、心エコーによる診断基準の作成が必
要であり、遺伝子診断が重要であることが結論
づけられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Ishikawa T, Ohno S, Murakami T, (他 8 名), Sumitomo N, (他 5 名): Sick Sinus Syndrome with HCN4 Mutations Shows Early Onset and Frequent Association with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Non-compaction. **Heart Rhythm** 2017;14(5):717-724.
2. Sumitomo N, Horigome H, Miura M, et al; 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. **J Cardiol**. Epub 2017.
3. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of post-marketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. **Ann Rheum Dis** 2016;75(9):1654-60.
4. Kumamoto T, Sumitomo N, Kobayashi K, et al; Implantation of ileofemoral stents; A novel approach for a bilateral occlusion of the iliofemoral vein in a patient with a Glenn's operation. **Heart Rhythm Case Reports** 2016; 2(2):138-141
5. Sumitomo N. Clinical features of long QT syndrome in Children. **Circ J** 2016; 80(3); 598 - 600
6. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **J Arrhythm** 2016;32(5):344-351

7. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Sumitomo N, et al. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations - Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment. **Circ J** 2016 ; 25;80(9):1907-15.
 8. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, (他 15 名), Sumitomo N, (他 3 名). Patient-Specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **PLoS One** 2016;11(10):e0164795
 9. Hirabayashi M, Yoshinaga M, Nomura Y, (他 5 名), Sumitomo N, (他 2 名): Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan. **Eur J Pediatr** 2016;175:1921-1926
 10. Hata H, Sumitomo N, Ayusawa M, Shiono M. Biventricular repair of pulmonary atresia with intact ventricular septum and severely hypoplastic right ventricle: a case report of a minimum intervention surgical approach. **J Card Surg.** 2016;11(1):94
- における突然死]、医学のあゆみ、256(6):653-659, 2016.2.6
 6. 住友直方：不整脈、特集小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点、小児科臨床、69(4):611-616, 2016
 7. 住友直方：遺伝性の不整脈、ICD 友の会会報、2016 年 3 月号：8-30, 2016
 8. 住友直方：Brugada 症候群、小児の症候群、小児科診療、79(suppl): 148-149, 2016
 9. 住友直方：III. デバイス治療を極める、カテーテルアブレーションの進め方、特集 小児循環器治療の最前線-クスリとデバイス、小児科診療、79(7): 983-988, 2016
 10. 住友直方：不整脈、III. 主要症状に対する専門医療、特集小児循環器のファーストタッチから専門診療へ、小児科診療、80(1)：99-105、2017
 11. 住友直方：Editorial Comment フレカイニドのカテコラミン誘発多形性心室頻拍に対する効果、日本小児循環器学会雑誌、33(1):1-3, 2017
 12. 青沼和隆、志賀 剛、新 博次、(他 21 名)、住友直方、(他 7 名)：『2015 年版 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン』Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs — Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring —(JCS 2015) 日本循環器学会 / 日本 TDM 学会合同ガイドライン (2013-2014 年度合同研究班報告) 循環器病ガイドシリーズ 2015 年度版、3-54, 2016
 13. 住友直方、石川広己、泉田直己、他：2016 年版『学校心臓検診のガイドライン』Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016)、1-80, 2016
 14. 住友直方：洞不全症候群、モビッツ 2 型ブロック、完全房室ブロック、脚ブロック、多源性心室期外収縮、上室頻拍 (WPW 症候群に限る)、多源性心房頻拍、6 及び 7 に掲げるもののほか上室頻拍、ベラパミル感受性心室頻拍、カテコラミン誘発多形性心室頻拍、9 及び 10 に掲げるもののほか心室頻拍、心房粗動、心房細動、心室細動、QT 延長症候群、小児慢性特定疾患診断の手引き、監修 日本小児科学会、編集 国立

[和文]

1. 住友直方：心疾患を持つ児童・生徒の学校管理下での取り扱い方、今日の治療指針 2017、総編集 福井次矢、高木誠、小室一成、p1362-1364、医学書院、東京、2017.1.1
2. 住友直方：カテコラミン誘発多形性心室頻拍、不整脈を科学する、編集 青沼和隆、別冊医学のあゆみ、p19-26、医歯薬出版、東京、2017.1.25
3. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、住友直方：先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、Progress in Medicine. 2016; 36(suppl 2): 1755-1757
4. 趙 麻未、安原 潤、熊本 崇、(他 4 名)、住友直方：WPW 症候群、左室心筋緻密化障害を合併した乳児に対するアミオダロンの使用経験、Progress in Medicine. 2016; 36 (Supple 1): 420-423
5. 住友直方：カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT)、突然死を識る・治す[イオンチャネル病

- 成育医療研究センター、p229-245、小児慢性特定疾患情報室、診断と治療社、2016.1.30
15. 葭葉茂樹、住友直方：チアノーゼ・肺高血圧を伴う先天性心疾患、循環器疾患最新の治療 2016-2017、監修 堀 正二、編集 永井良三、伊藤浩、p272-275、南江堂、2016.3.31
 16. 住友直方：不整脈、監修 五十嵐隆、編集 三浦 大、島袋林秀、p.334-339、ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016-17、総合医学社、東京、2016.5.8
 17. 住友直方：学齢期～充実した学校生活を送るために～(2)学校生活で気をつけること、心臓病児者の幸せのために、病気と制度の解説（新版）、編集 全国心臓病の子どもを守る会、発行一般社団法人 全国心臓病の子どもを守る会、p201-215、2016.10
 18. 住友直方：カテコラミン誘発多形性心室頻拍、心室頻拍のすべて、編集 野上昭彦、小林義典、里見和浩 p217-226、南江堂、東京、2016.11.10

2. 学会発表

[国際学会]

1. Sumitomo N: Invited Lecture; Japanese Heart Disease Screening in Schools, 2nd Annual Think Tank on Prevention of Sudden Cardiac Death in the Young: Developing A Rational, Reliable & Sustainable National Health Care Resource, Miami, USA, 2016. 2.18
2. Sumitomo N: Invited Lecture, Congenital Heart Disease and Inherited Arrhythmia, In Sudden Cardiac Death Prevention in Children and CHD Patients Sponsored by PACES, Asian Pacific Heart Rhythm Society 2016, Seoul, South Korea, 2016.10.14
3. Tulloh R, Medrano-Lopez C, Checchia P, Stapper C, Sumitomo N: Congenital Heart Disease and Respiratory Syncytial Virus Global Expert Exchange, 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Rome, Italy, 2016.6.1-4
4. Sumitomo N, Miyazaki A, Sakaguchi H, et al: A prospective multicenter, open-label study of landiolol for tachyarrhythmias in children: Control of the heart rate in infant and child arrhythmias using landiolol (HEARTFUL) study, Cardiostim 2016, Nice, France, 2016.6.8-11
5. Lieve KV, van der Werf C, Bos MJ, (他 11 名), Sumitomo N, (他 10 名): Efficacy of Flecainide in a Large Cohort of Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Nederlandse Vereniging voor Cardiologie Najaarscongres 2016, Utrecht, Holand, 2016.11.5
6. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohma H, (他 4 名), Sumitomo N, (他 7 名): ECG Screening of 1 month old infant may prevent out-of hospital cardiac arrest in infancy, American Heart Association Scientific Session 2016, New Orleans, USA, 2016.11.13

[国内学会]

1. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：His 東近傍の副伝導路に対して Freezor Xtra により治療に成功した小児例、第 29 回臨床不整脈研究会、東京、2017.1.14
2. 住友直方：特別講演、胎児、新生児、乳児の不整脈、第 20 回ゆずの木周産期病診連携セミナー、坂戸、2017.1.23
3. 小柳 喬幸、戸田紘一、小島拓朗、(他 2 名)、住友直方：Fontan candidate の Venovenous collateral に対する Amplatzer Vascular Plug 留置-短絡を残さない適切なデバイスサイズは？、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.26
4. 住友直方：教育講演、WPW 症候群に対するカテーテル治療戦略、第 28 回日本 JPIC 学会、東京、2017.1.27
5. 小島拓朗、葭葉 茂樹、小林俊樹、(他 2 名)、住友直方：肺静脈狭窄に対するカテーテルインターベンション-インターベンションは予後を改善できているのか？、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
6. 戸田紘一、小林俊樹、小柳 喬幸、(他 2 名)、住友直方：Occlutech-FF2®閉鎖栓治療後のデバイスの

- 形状変化の臨床的検討、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
7. 葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友直方、(他 2 名)：大動脈弁狭窄を合併した大動脈離断、大動脈狭窄症に対する治療戦略-当院における Hybrid strategy の役割-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.27
8. 葭葉 茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友直方：Fontan 手術後に遷延する胸水に対する肺動脈側副血行路コイル塞栓術-術前の塞栓術は無効だったのか-、第 28 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、東京、2017.1.28
9. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 243 回日本循環器学会関東甲信越地方会、東京、2017.2.4
10. Yasuhara J, Kumamoto T, Kojima T, (他 3 名), Sumitomo N: Predictors of early postoperative arrhythmias in children after Fontan operation, Japanese Heart Association 2017, 金沢、2017.3.17
11. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、(他 4 名)、住友直方：Norwood+BDG 後に左肺動脈が閉塞した HLHS 症例での Nightmare、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.28
12. 小島拓朗、熊本 崇、葭葉茂樹、(他 4 名)、住友直方：右下腹壁動脈損傷により後腹膜、腹腔内出血を来した新生児に対する緊急コイル閉鎖術、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.29
13. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、(他 4 名)、住友直方、(他 2 名)：体循環動脈管依存性先天性心疾患に対する PDA stent 留置 -適応の明確化、安全な留置方法-、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.30
14. 安原 潤、趙 麻未、熊本 崇、(他 4 名)、住友直方：先天性心疾患術後早期に行った緊急ステント留置、第 27 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、広島、2016.1.30
15. 住友直方：遺伝性不整脈と先天性心疾患、先天性心疾患-突然死予防のための up-date-、第 8 回植込みデバイス関連冬季大会、北九州、2016.2.6
16. 住友直方：特別講演；小児の不整脈について、土屋小児科連携医療研究会、久喜、2016.2.15
17. 住友直方：特別講演、胎児、新生児の不整脈、第 32 回山形不整脈研究会、山形、2016.6.17
18. 住友直方：特別講演、当直に役立つ不整脈診療・基礎から応用、東京医科歯科大学小児科マナーセミナー、東京、2016.6.20
19. 住友直方：シンポジウム III、学校心臓検診の問題点、第 63 回日本小児保健協会学術集会、大宮、2016.6.25
20. 住友直方：特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 287 回新潟循環器談話会、新潟、2016.7.2
21. 小島拓朗、熊本 崇、葭葉茂樹、(他 4 名)、住友直方：CV カテーテル挿入時の下腹壁動脈損傷により後腹膜出血をきたし、緊急コイル閉鎖術により救命しえた新生児例、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.6
22. 住友直方、堀米仁志、三浦 大、他：シンポジウム 4 最新の不整脈診断と治療、小児の頻脈性不整脈を対象としたランジオロ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、東京、2016.7.6
23. 住友直方：ミニシンポジウム 2 学校心臓検診ガイドラインの解説、日本の学校心臓検診の現状と問題点、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
24. 安原 潤、葭葉茂樹、戸田紘一、(他 4 名)、住友直方：乳児狭窄病変に対する腎動脈用 stent 留置、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
25. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、(他 4 名)、住友直方：APCA コイル塞栓術におけるコイル数削減の試み、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
26. 戸田紘一、小林俊樹、小島拓朗、葭葉茂樹、住友直方、他：Glenn 手術及び横隔膜縫縮術を実施した児の体肺側副血行に対するコイル塞栓術、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7

27. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、他：一時体外ペーシングワイヤー抜去後に緊急手術を要した心タンポナーデ症例の検討、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
28. 熊本 崇、住友直方、趙 麻未、他：当院における ASD・VSD 術後の一時体外ペーシングワイヤー留置に対する実態調査～全例ペーシングワイヤー留置は必要か？～、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.7
29. 吉永正夫、堀米仁志、住友直方、他：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、東京、2016.7.8
30. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、(他 4 名)、住友直方、(他 3 名)：左心低形成症候群に対する治療戦略—カテーテルインターベンションの重要性—、第 52 回日本小児循環器学会、東京、2016.7.8
31. 住友直方：特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 25 回大分心電図研究会、大分、2016.7.29
32. 戸田紘一、小柳喬幸、小島拓朗、(他 2 名)、住友直方：海外出生で治療が遅れ肺高血圧を呈したが、Fontan 術に到達し得た 1 例、第 7 回北関東肺循環研究会、埼玉、2016.8.2
33. 住友直方：特別講演、小児の不整脈、第 21 回桜越会、川越、2016.9.8
34. 葭葉茂樹、小林俊樹、戸田紘一、(他 2 名)、住友直方：フォンタン手術後胸水に対する対肺動脈側副血行路コイル塞栓術—胸腔ドレーン早期抜去に向けての治療戦略—、第 22 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2016.9.10
35. 戸田紘一、小林俊樹、小柳喬幸、(他 2 名)、住友直方：Occlutech®閉鎖栓による経皮的心房中隔欠損閉鎖術、第 165 回日本小児科学会埼玉地方会、埼玉、2016.9.24
36. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、住友直方：シンポジウム II 「アミオダロンの役割と今後の展望」先天性心疾患術後不整脈に対するアミオダロンの有効性、第 21 回アミオダロン研究会、東京、2016.9.10.1
37. 戸田紘一、飛田和えりか、小柳喬幸、(他 8 名)、住友直方：先天性心疾患術後不整脈に対する静注アミオダロンの有効性、安全性に関する検討、第 21 回アミオダロン研究会、東京、2016.10.1
38. 小柳喬幸、戸田紘一、小島拓朗、(他 2 名)、住友直方：当院で経験した拡張型心筋症の乳幼児例、第 25 回日本小児心筋疾患学会、東京、2016.10.8
39. 住友直方：特別講演、CPVT の最近の話題、遺伝性不整脈と心疾患、第 29 回九州小児不整脈研究会、佐賀、2016.10.30
40. 住友直方：特別講演、学校心臓検診と小児不整脈、第 26 回茨城県小児循環器研究会、筑波、茨城、2016.11.2
41. 戸田紘一、森 仁、小柳 喬幸、(他 3 名)、住友直方：繰り返す悪心・嘔吐で発見された心室頻拍の 1 例、埼玉循環器談話会、川越、2016.11.5
42. 住友直方：シンポジウム 14 小児の内科的スポーツ障害、心臓突然死、不整脈、第 27 回日本臨床スポーツ医学会、幕張、千葉、2016.11.6
43. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 21 回日本小児心電学会、名古屋、2016.11.19
44. 森 仁、住友直方、戸田紘一、他：房室結節リエントリー性頻拍に His 束近傍の副伝導路を介する房室回帰頻拍を合併した小児例、第 49 回埼玉不整脈研究会、さいたま市、2016.12.10

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 |

小児期心筋症の遺伝学的診断 日本人権不整脈性右室心筋症患者の臨床像・遺伝型の特徴

研究分担者 大野 聖子
所 属 滋賀医科大学 アジア疫学研究センター

研究要旨

【目的】日本人権不整脈性右室心筋症（ARVC）患者の遺伝的背景と臨床像を明らかにする。

【対象と方法】対象は日本人 ARVC の発端者 75 人と家族 24 人。登録用紙に基づき、発症年齢・初発症状・不整脈・心不全発症等の臨床情報を調べ、デスモゾーム関連遺伝子のスクリーニングを行った。平均 6.4 年間の観察期間で予後を評価した。【結果】デスモゾーム関連遺伝子解析では、発端者 75 人中 48 人に 30 個の変異を同定した。遺伝子毎には DSG2 変異を 22 人に PKP2 変異を 12 人に同定した。75 人中 53 人の発端者が 45 歳までに致死性の不整脈を発症していた。また初発症状が 20 歳以下だった症例は 8 人であり、このうち 3 人の初発症状は心肺停止（CPA）であった。【結論】日本人 ARVC では DSG2 変異が多い。若年者では初発症状が心肺停止であることも多く、遺伝子診断による発症前診断が有効である。

A. 研究目的

権不整脈性右室心筋症（ARVC）は右室の変性と右室由来の心室不整脈を特徴とする遺伝性の疾患である。遺伝性の疾患においては、人種によって疾患の原因となる遺伝子および変異が異なっていることがある。そのため本研究では、日本人 ARVC 患者の遺伝子スクリーニングを実施し、臨床像との関連を明らかにする。

B. 研究方法

対象は日本人 ARVC の発端者 75 人と家族 24 人。すべての発端者は 2010 年の Task force criteria で Definite の基準を満たしていた。登録用紙に基づき、発症年齢・初発症状・不整脈・心不全発症等の臨床情報を調べた。患者白血球よりゲノム DNA を抽出し、デスモゾーム関連遺伝子（PKP2, DSG2, DSC, DSP）の遺伝子スクリーニングを行った。平均 6.4 年間の観察期間で予後を評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は、滋賀医科大学の倫理委員会承認の上、患者の同意を得て行った。

C. 研究結果

今回の患者群の初診時年齢は 44 ± 18 歳、遺伝子解析時の年齢は 49 ± 18 歳であった。初診時年齢が 20 歳以下であった患者は 8 人だった。初発症状が致死性の心室不整脈だった患者は 43 人（57%）であり、心不全症状が初発症状だった患者は 5 人（7%）だった。また不整脈は同定されなかったものの失神が初発症状だった患者は 9 人（12%）だった。致死性不整脈については 75 人中 53 人の発端者が 45 歳までに発症していた。20 歳以下で発症した患者 8 人の初発症状を列記すると、3 人が CPA、1 人は持続性心室頻拍による失神、3 人は心室期外収縮を含む心電図異常、無症状ながら CPA の家族歴で診断された患者が 1 人であった。

遺伝子解析の結果は図 1 に示す通り、原因遺伝子は DSG2 が最も多く、PKP2 がそれに続いた。また 4 人は複数の遺伝子に変異を持っていた。

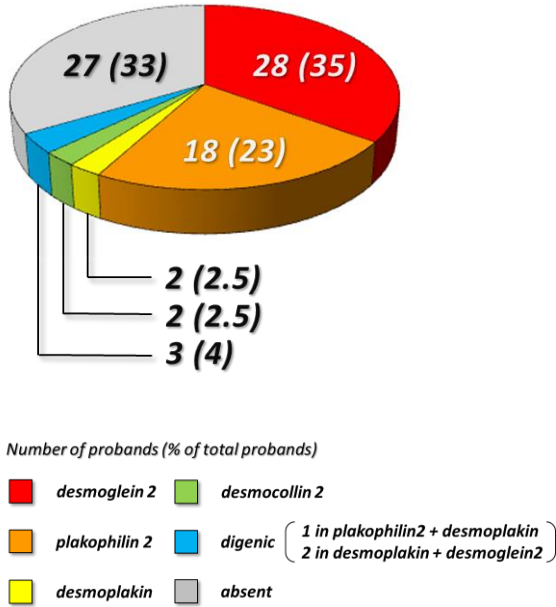


図 1) 日本人 ARVC 患者の遺伝子毎の変異頻度

欧米の ARVC 患者では、図 2 に示すように PKP2 の変異キャリアが多く、日本人との違いが明らかになった。

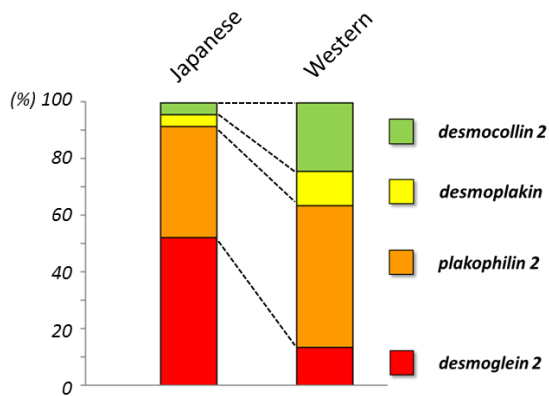


図 2) 日本人と欧米人の ARVC 変異頻度の違い

また遺伝子によって変異のタイプが異なり、DSG2 はミスセンス変異が多く、PKP2 には停止コドンを生じる変異 (Radical mutation) を多く同定した。

変異タイプ毎に予後と比較してみると (図 3)、Radical mutation 保持者のほうが早期に症状を呈していることが明らかになった。

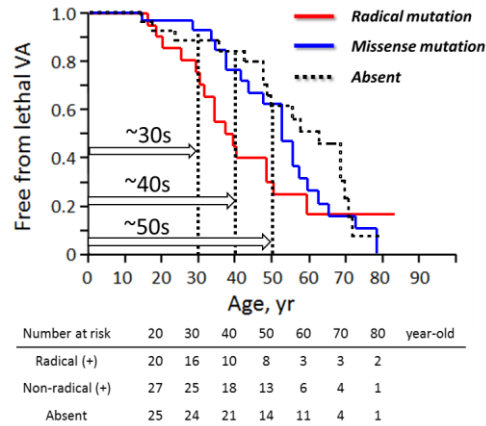


図 3) 変異タイプによる致死性不整脈発症年齢比較

D. 考察

これまで日本人と欧米人の ARVC 患者の遺伝子変異と予後について検討した研究は少なかったが、本研究で同定された Radical mutation (主に PKP2) 保持者はこれまでの欧米からの報告と、ほぼ同様の致死性不整脈発症リスクがあることが分かった (図 4)。

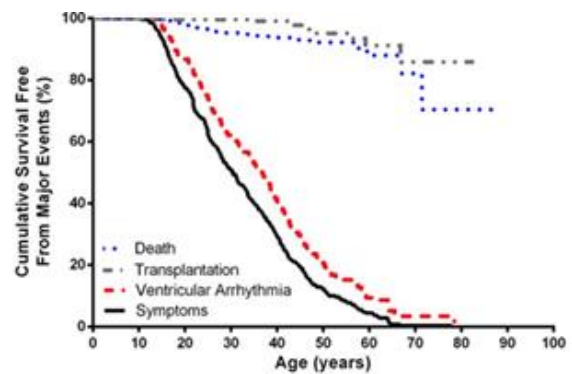


図 4) 変異保持者と心イベント (引用 2 を改変)

これらの結果から、日本人 ARVC においても遺伝子診断が予後予測に有用であることが示された。

E. 結論

日本人 ARVC 患者では欧米と比較し DSG2 変

異の頻度が高い。変異タイプでは停止コドンを生じる変異において若年齢で心イベントを発症する。そのため、遺伝子診断を行うことで、予後予測が可能であり、特に若年者の発症前診断には有用であると考えられる。

引用

1. Lazzarini E, Jongbloed JDH, Pilichou K, Thiene G, Basso C, Bikker H, et al. The ARVD/C Genetic Variants Database: 2014 Update. *Human Mutation* 2015;36:403-410.
2. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:437-446.

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Itoh H, Hayashi H, Horie M: Multigenerational inheritance of long QT syndrome type 2 in a Japanese family. **Internal Med.** 55: 259-262. 2016
2. Chen J, Makiyama T, Wuriyanghai Y, Ohno S, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Yamamoto Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T: Cardiac sodium channel mutation associated with epinephrine-induced QT prolongation and sinus node dysfunction. **Heart Rhythm.** 13: 289-298. 2016
3. Sonoda K, Ohno S, Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Hayashi H, Minamino T, Horie M: Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion. **Europace.** 19(4): 644-650. 2017
4. Aoki H, Nakamura T, Horie M, Ohno S, Makiyama T, Takemura T: Cardiac conduction defects and brugada syndrome: A Family with overlap syndrome carrying a nonsense SCN5A mutation. **J Arrhythmia.** (in press)
5. Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M: The Genetics Underlying Acquired Long QT Syndrome. Impact on genetic screening. **Eur Heart J** 37: 1456-1464. 2016.
6. Kawata H, Ohno S, Sumitomo N, Funasako M, Kamakura T, Nakajima I, Sakaguchi H, Miyazaki A, Miyamoto K, Inoue YY, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kusano KF, Kamakura S, Horie M, Shimizu W: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) associated with Ryanodine Receptor (RyR2) gene mutations: Long term prognosis and utility of an exercise stress test after initiation of medical treatment. **Circ J.** 80: 1907-1915. 2016
7. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Horie M: Novel SCN10A Variants Associated with Brugada Syndrome. **Europace.** 18: 905-911. 2016.
8. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **J Arrhythmia.** 32: 398-403. 2016
9. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aoki H, Blancard M, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M: A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca²⁺ release and short-coupled torsade de pointe ventricular arrhythmia. **Heart Rhythm.** 14: 98-107 2016
10. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, Ohno S, Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, Horie M, Roden DM, Makita N: Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes. **JAHA.** 5(9). 2016
11. Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, Itoh H, Makiyama T,

- Suzuki H, Saitoh A, Horie M: Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers have late onset but severe symptoms. **Circ J.** 80: 696-702. 2016.
12. Watanabe T, Ohno S, Shirai M, Endoh A, Hongo T, Ueta I, Yoshimoto J: Inherited catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to RYR2 mutation. **Pediatr Int.** 58: 512-515. 2016.
13. Honda T, Kanai Y, Ohno S, Ando H, Honda M, Niwano S and Ishii M. Fetal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with double mutations in TMEM43. **Pediatr Int.** 58:409-411.2016
14. Hasegawa K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ohno S, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Makiyama T, Minamino T, Horie M: Early repolarization and risk of arrhythmia events in long QT syndrome. **Int J Cardiol.** 223: 540-542. 2016
15. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Minamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M: Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. **Circ J.** 80: 2435- 2442. 2016
16. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Itoh H, Kawamura M, Ohno S, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T: Patient-specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. **PlosOne.** 11: e0164795. 2016
17. Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H: Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome: Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. **J Cardiol** (in press)
18. Shirai Y, Goya M, Ohno S, Horie M, Doi S, Isobe M, Hirao K: Elimination of ventricular arrhythmia in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by targeting “catecholamine-sensitive area”: a dominant-subordinate relationship between origin sites of bidirectional ventricular premature contractions. **PACE** (in press)
19. 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.** (in press)

[和文]

1. 大野聖子 : 心筋症における心臓突然死を予測する。 **医学のあゆみ**、心臓突然死の先制医療 258:779-783. 2016

2. 学会発表

[国際学会]

1. Ozawa J, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Fukuyama M, Harita T, Makiyama T, Hiroshi Suzuki, Akihiko Saitoh, Matsuura H, Horie M : A novel CACNA1C mutation identified in a patient with atypical Timothy syndrome exerts both loss- and gain-of-function effects on Cav1.2. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
2. Fukuyama M, Ohno S, Ichikawa M, Makiyama T, Horie M : Rare Single Nucleotide Polymorphism of SCN10A in Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
3. Ohno S, Ozawa J, Fujii Y, Itoh H, Horie M : Specific Phenotypes Caused by RYR2 Mutations Relate with Bradycardia but not with Mutation Locations in RYR2. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
4. Sonoda K, Ohno S, Ozawa J, Hayano M, Ichikawa M, Ito H, Makiyama T, Horie M : Copy Number Variations

- in SCN5A associated with Brugada Syndrome. ESC CONGRESS 2016. (8.26-9.1 Rome, Italy)
5. Ohno S, Wu J, Mizusawa Y, Sonoda K, Itoh H, Makiyama T, Horie M: Triple mutations in three major genes for long QT syndrome are very rare and cause complicated phenotypes with ventricular arrhythmia. (ESC2016, Rome, Aug 29)
 6. Harita T, Makiyama T, Toyoda F, Nishiuchi S, Hayano M, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Ohno S, Yoshida Y, Ueyama T, Yamanaka S, Shimizu A, Horie M, Kimura T: I-cis diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long QT syndrome with a CACNA1C mutation. (ESC2016, Rome, Aug 29)
 7. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Blancard M, Aoki H, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M: RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. (ESC2016, Rome, Aug 30)
 8. Fukumoto D, Ohno S, Wada Y, Fujii Y, Ichikawa M, Ito H, Ding WG, Matsuura H, Horie M: KCNH2 mutation in patients with long QT syndrome type 2. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 9. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Nishiuchi S, Yokoi F, Hayano M, Yamamoto Y, Harita T, Kohjitani H, Hirose A, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Kimura T: Generation of Imna knock out human induced pluripotent stem cells using the crispr-cas9 nickase system. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 10. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Miyamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M: Various ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 11. Takayama K, Ohno S, Wada Y, Horie M: Non desmosomal mutations detected in Japanese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 12. Ohno S: The RYR2 Mutations Identified Not Only in CPVT But Also Short Coupled Variant of Torsade De Pointes and LQTS. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 13. Ohno S: What's New in 2016; Genetics in ARVC/D. (APHRS2016, 10.12-15, Korea)
 14. Ohno S, Junichi Ozawa, Megumi Fukuyama, Takeru Makiyama, Minoru Horie: High prevalence of late onset T in patients with long QT syndrome type 8. (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 15. Wada Y, Ohno S, Aiba T, Horie M: A Unique Genetic Background and Prognostic Impact on Non-Caucasian ARVC/D Proband (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 16. Yoshinaga M, Ohno S, Ushinohama H, Sato S, Miyamoto T, Tauchi N, Horigome H, Sumitomo N, Shiraishi H, Ichida F, Hata T, Nomura Y, Horie M, Makita N, Nagashima M: ECG Screening of 1-Month-Old Infants May Prevent Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infancy (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
 17. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Hayano M, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Ishikawa T, Motomura H, Ohno S, Chonabayashi K, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Allele-specific Disruption Rescues Electrophysiological Abnormalities in Human iPS Cell Model of Long-QT Syndrome With a CALM2 Mutation (AHA2016, 11.12-16, New Orleans, USA)
- [国内学会]**
1. 大野聖子: 遺伝性不整脈 最近の話題. 第57回山梨小児循環器懇話会 特別講演 (2016.3.4 山梨)
 2. 大野聖子: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Brugada Syndrome; from the View of Desmosome Gene Mutation. 第80回日本循環器学会学術集会 シンポジウム (2016.3.18-20 仙台)
 3. Sonoda K, Ohno S, Wada Y, Ichikawa M, Fujii Y, Ozawa J, Itoh H, Ashihara T, Hayashi H, Horie M: AKAP9 mutations identified in young patients with idiopathic ventricular fibrillation or polymorphic

- ventricular tachycardia. 第 80 回日本循環器学会学術集会 (2016.3.18-20 仙台)
4. Ichikawa M, Ohno S, Fujii Y, Ozwa J, Sonoda K, Fukuyama M, Kato K, Kimura H, Hayashi H, Horie M : Various ANK2 Mutations in Japanese Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. 第 80 回日本循環器学会学術集会 (2016.3.18-20 仙台)
 5. Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Blancard M, Aoki H, Nakagawa Y, Yamamoto S, Matsui Y, Ichikawa M, sonoda K, Ozawa T, Ohkubo K, Watanabe I, Guicheney P, Horie M. RYR2 mutations underlying in patients with short-coupled variant of torsade de pointes. 第 80 回日本循環器学会学術集会 (2016.3.18-20 仙台)
 6. 山本孝, 八木典章, 松本祐一, 木村紘美, 酒井宏, 森本政憲, 寺田真也, 板倉玲欧, 木村 武, 鈴木友彰, 水野隆芳, 北川裕利, 浅井 徹, 堀江稔: 経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)を施行した2例. 第 79 回滋賀県循環器疾患研究会 (2016.6.18 滋賀)
 7. Furukawa S, Ashihara T, Ohno S, Horie M, Nishi K, Hitosugi M: An autopsy examination case of diagnosed Brugada syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 8. Horigome H, Ishikawa Y, Sumitomo N, Yoshinaga M, Lin L, Kato Y, Ohno S, Horie M, Nagashima M: Independent component analysis and principal component analysis of T-U wave complex in Andersen-Tawil syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 9. Harita T, Makiyama T, Toyoda F, Sasaki K, Nishiuchi S, Hayano M, Yamamoto Y, Kohjitani H, Wuriyanghai Y, Hirose S, Chen J, Chonabayashi K, Ohno S, Yoshida Y, Ueyama T, Shimizu A, Horie M, Kimura T: l-cis diltiazem rescues impaired calcium channel inactivation in a patient-specific stem cell model of long QT syndrome with a CACNA1C mutation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 10. Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, Sasaki K, Hayano M, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Ishikawa T, Ohno S, Yoshida Y, Horie M, Makita N, Kimura T: Modeling of long-QT syndrome associated with a calmodulin mutation using human induced pluripotent stem cells. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 11. Wada Y, Ohno S, Horie M: Updates for the Diagnosis of ARVC in Japan. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 12. Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, Itoh H, Ding WG, Toyoda F, Makiyama T, Aoki H, Nakamura Y, Delisle BP, Matsuura H, Horie M: SP21-5 A Novel KCNQ1 Missense Mutation Identified in a Patient with Juvenile-Onset Atrial Fibrillation Causes Constitutively Open Iks Channels. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 13. Hayano M, Makiyama T, Sasaki K, Kamakura T, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Ohno S, Yoyoda F, Watanabe H, Yoshida Y, Yamanaka S, Horie M, Kimura T: Electrophysiological Features of Patient-specific Human-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes Carrying the SCN5A-D1275N Mutation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 14. Nozaki Y, Kato Y, Lin L, Kiyoshi Uike K, Kenichro Yamamura K, Yukio Sekiguchi Y, Nogami A, Ohno S, Horie M, Shimizu W, Aonuma K, Horigome H: Six Patients with Ryanodine Receptor type2 Mutation Presenting with the Phenotype of both Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia and Left Ventricular Noncompaction. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 15. Ishikawa T, Mishima H, Ohno S, Harrell D, Tsuji Y, Yoshiura K, Horie M, Makita N: Broader Genetic Spectrum of Familial Atrial Arrhythmias Involving Rare Variations in the Common Arrhythmia-Susceptible Genes. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
 16. Fujii Y, Itoh H, Hayashi K, Wg D, Tomita Y,

- Fukumoto D, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M: Contribution of a KCNH2 variant in genotyped long QT syndrome : Romano-Ward Syndrome under Double Mutations and Acquired Long QT Syndrome under Heterozygote. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
17. Kohjitani H, Makiyama T, Kenichi Sasaki K, Hirose S, Nishiuchi S, Mamoru Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Ohno S, Horie M, Kimura T: Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models for Long QT Syndrome with the missense mutation in the KCNH2 gene. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
18. Yoshinaga M, Ushinohama H, Nagashima M, Sato S, Hata T, Horigome H, Tauchi N, Nishihara E, Ichida F, Ohno S, Sumitomo N, Iwamoto M, Ogata H, Takahashi H, Horie M, Naoaki Makita N: Electrocardiographic (ECG) screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals to prevent sudden infant death. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会 (2016.7.14-17 札幌)
19. 大野聖子: 若年性 Brugada 症候群について 第 22 回東京循環器小児科治療 Agora (2016.9.10 東京)

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 |

家族性洞不全症候群の遺伝的背景と臨床的特徴に関する研究

研究分担者 蒔田直昌¹⁾

研究協力者 石川泰輔¹⁾、住友直方²⁾、堀米仁志³⁾、大野聖子⁴⁾、相庭武司⁵⁾、清水渉⁶⁾、堀江稔⁴⁾

所 属 ¹⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子生理学、²⁾埼玉医科大学国際医療センター小児循環器学、³⁾筑波大学医学医療系小児内科学、⁴⁾滋賀医科大学循環器内科学、⁵⁾国立循環器研究センター心臓血管内科、⁶⁾日本医科大学循環器内科学

研究要旨

【目的】家族性洞不全症候群 (SSS) の遺伝的背景と臨床的特徴を明らかにすること。【対象と方法】日本人家族性 SSS 38 家系に対し、3 つの SSS 関連遺伝子 (*SCN5A*, *HCN4*, *LMNA*) の遺伝子解析を行い、パッチクランプ法で新規変異の機能解析を行った。また既報の家族性 SSS を加え、*HCN4* 変異陽性 16 家系と *SCN5A* 変異陽性 32 家系の発端者の臨床像を非家族性 SSS 538 例とメタ解析した。

【結果】38 家系中 2 家系に *HCN4* 変異を、3 家系に *SCN5A* 変異を同定した。新規変異 *HCN4*-R393H, *SCN5A*-N1354K, *SCN5A*-P1372R はいずれも機能低下を示した。*HCN4* 変異陽性群の発症年齢 (39.1±21.7 才) は非家族性 (74.3±0.4 才) より有意に低いが ($p<0.001$)、*SCN5A* 変異陽性例 (20.0±17.6 才) より有意に高かった ($P=0.003$)。また *HCN4* 変異陽性例は心房細動 (43.8%)、左室緻密化障害 (50%) の合併が *SCN5A* よりも多く、ペースメーカー植え込み年齢は *HCN4* (43.5±22.1 才) が *SCN5A* (17.8±16.5 才) よりも有意に高いことが判明した ($p<0.001$)。【結論】*HCN4* 変異陽性家族性 SSS は、心房細動と左室緻密化障害を高率に合併し、思春期以降発症するという特徴を持つ家族性 SSS のサブグループである。

A. 研究目的

洞不全症候群 (SSS) は頻度の高い不整脈で、多くは加齢や心疾患に合併して発症することが多い。しかし一部に家族性に発症する SSS があり、心筋 Na チャネル *SCN5A*・ペースメーカチャンネル *HCN4*・ラミン *LMNA* などの遺伝子変異が報告されている。我々は *SCN5A* を有する家族性 SSS は発症が極めて若く、男性が圧倒的に多いことをすでに報告している。一方 *HCN4* 変異は、心房細動 (AF) との関連や、SSS における左室緻密化障害 (LVNC) の合併との関連が報告されている。本研究は *HCN4* 変異を有する家族性 SSS の臨床像を、*SCN5A* 変異を有する家族性 SSS や非家族性 SSS との比較で明らかに

することである。

B. 研究方法

日本人家族性 SSS 38 家系に対し、PCR-Sanger によるターゲットシーケンスによって SSS 関連遺伝子 (*SCN5A*, *HCN4*, *LMNA*) の遺伝子解析を行った。新規 *HCN4*, *SCN5A* 変異は、ヒト cDNA のプラスミドに遺伝子変異を導入し tsA201 細胞に発現させ、全細胞パッチクランプで、それぞれペースメーカ電流 (I_h) と Na 電流 (I_{Na}) を測定した。本研究で同定した変異を含め *HCN4* 変異陽性発端者 16 人、*SCN5A* 変異陽性発端者 32 家系、非家族性 SSS 538 人の臨床情報を 8 つの既報論文から抽出し、メタ解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号）に準拠して実施した。

C. 研究結果

38家系中2家系に *HCN4* 変異 (R393H, G482R)を、3家系に *SCN5A* 変異 (S910K, N1354K, P1372R) を同定した。うち *HCN4*-R393H, *SCN5A*-N1354K, *SCN5A*-P1372R は新規変異だった。tsA-201細胞に発現させた *HCN4*-R393H は電流がほとんどなく、正常型 *HCN4* と共発現させるとドミナントネガティブな機能抑制効果を示した。細胞内タラフィッキング異常田 cAMP に対する反応異常はなかった。*SCN5A*-N1354K, *SCN5A*-P1372R も機能低下を示した。

発症年齢は、*HCN4* 群:39.1±21.7才, *SCN5A* 群:20.0±17.6才、孤発例:74.3±0.4才で、*HCN4* 群は *SCN5A* 群より有意に遅く (p<0.001)、孤発群より有意に早かった (P=0.003)。AFの合併は *HCN4* 群:43.8%, *SCN5A* 群9.4%, (p=0.013)、LVNCの合併は *HCN4* 群:50%、*SCN5A* 0% (p<0.001)、ペースメーカー植え込み年齢は *HCN4* :43.5±22.1才, *SCN5A* 群17.8±16.5才よりも有意に高いことが判明した (p<0.001)。

D. 考察

HCN4 変異の抑制機能の強い変異キャリアは必ずしも強い徐脈をしているわけではない。これは心拍数をコントロールする別の機序が、*HCN4* の機能障害を補償してる可能性が考えられる。一方、*HCN4* 変異が AF や LVNC を高率に合併する機序は不明である。しかし *HCN4* は、胎生期には第一心臓予定領域に特異的に発現し、この領域に発現する *HCN4* (+) 細胞が原始心筒になることが知られている。*HCN4* の変異は原始心臓における心臓前駆細胞の分化に異常をきたし、それが LVNC のような構造的異常や、AF

のような電気生理学的異常をきたす可能性がある。

E. 結論

HCN4 変異陽性家族性 SSS は、AF と LVNC を高率に合併し、思春期以降発症するという特徴を持つ家族性 SSS のサブグループであることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表 [英文]

1. Ishikawa T, Makita N. et al. Sick sinus syndrome with *HCN4* mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. **Heart Rhythm** 2017 (in press). doi:10.1016/j.hrthm.2017.01.020
2. Takahashi K, Ishikawa T, Makita N. et al. A novel *de novo* calmodulin mutation in a 6-year-old boy who experienced an aborted cardiac arrest. **HeartRhythm Case Reports**. 2016;3:69-72.
3. Kuroda Y, Makita N. et al. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Rep**. 2017;9:245-256.
4. Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, (他3名), Ohno S. (他23名), Horie M., Roden DM, Makita N. Variants in the *SCN5A* promoter associated with various arrhythmia phenotypes. **J Am Heart Assoc**. 2016;5:e003644.
5. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N. et al. Embryonic type Na⁺ channel beta-subunit, *SCN3B* masks the disease phenotype of Brugada syndrome. **Sci Rep**. 2016;6:34198.
6. Ishikawa T, Tsuji Y, Makita N. et al. Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background. **J Arrhythmia**. 2016;32:352-358.
7. Daumy X, Amarouch MY, (他11名), Makita N. et al. Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block

type I. *Int J Cardiol.* 2016;207:349-358.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Makita N, et al. ECG Screening of 1-month-old Infants May Prevent Out-of-hospital Cardiac Arrest in Infancy. American Heart Association Scientific Meeting 2016, Nov 13, 2016, New Orleans Convention Center.
2. Makita N. Genetic Background of Inherited Bradycardia. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
3. Makita N. Overview of Genes Related to Cardiac Conduction. Korean Heart Rhythm Society 8th Annual Scientific Session, 2016/07/08, KINTEX, Korea.
4. Crotti L, Makita N, et al. International Calmodulinopathy Registry (ICaMR). American Heart Association's Scientific Sessions, Nov 15, 2015, New Orleans, USA

[国内学会]

1. Nishii A, Makita N, et al. Conditional knockout mice recapitulated two families with congenital AV block and sick sinus syndrome with a novel connexin 45 mutation. 第 80 回日本循環器学会学術集会、2016/03/18、仙台市、仙台市民会館。
2. Takahashi K, Makita N, et al. Utility of QT dynamics for identifying genetic testing candidates in children with borderline QT interval prolongation. 第 80 回日本循環器学会学術集会、2016/3/20、仙台市、せんだい青葉山交流広場。
3. Ishikawa T, Makita N, et al. Dose-Sensitive Relationship of an SCN10A Pore Mutation and Enhancer SNPs Identified in a Brugada Syndrome Family with Different Expressivity. 第 80 回日本循環器学会学術集会、2016/03/18、仙台市、仙台市民会館。
4. Yamamoto Y, Makita N, et al. Modeling of long-QT syndrome associated with a calmodulin mutation using human induced pluripotent stem cells. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016/07/16、札幌市、札幌コンベンションセンター。

札幌コンベンションセンター。

5. Takahashi K, Makita N. Novel de novo Calmodulin Mutation in a Pre-school boy Experiencing Aborted Cardiac Arrest. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016/07/17、札幌市、札幌コンベンションセンター。
6. Nakagawa H, Makita N, et al. Catheter Ablation of Brugada Syndrome : Further Evidence of Conduction Delay in the Right Ventricular Subepicardium as Mechanism of Brugada ECG and Ventricular Fibrillation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016/07/17、札幌市、札幌コンベンションセンター。
7. Murakoshi N, Makita N, et al. Common genetic variants at SCN5A, SCN10A, and HEY2 are associated with cardiac conduction disturbance in patients with Brugada syndrome. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016/07/16、札幌市、札幌コンベンションセンター。
8. Ishikawa T, Makita N, et al. Broader Genetic Spectrum of Familial Atrial Arrhythmias Involving Rare Variations in the Common Arrhythmia-Susceptible Genes. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016/07/15、札幌市、札幌コンベンションセンター。
9. Hayashi K, Makita N, et al. Selective therapeutic targeting of ion channel rare variants predisposing to lone atrial fibrillation. 第 63 回日本不整脈心電学会学術大会、2016/07/15、札幌市、札幌コンベンションセンター。

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 |

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小澤綾佳、 <u>市田蒔子</u>	心筋緻密化障害	竹中 克	心エコーハンドブック 心不全	金芳堂	東京	2016	
廣野恵一、 <u>市田蒔子</u>	心筋疾患		ガイドラインと最新文献で学ぶ小児科学レビュー2016-17	総合医学社	東京	2016	
西田直樹、 <u>市田蒔子</u>	心筋緻密化障害	和泉徹・ 廣江道昭	診断モダリティとしての心筋病理	南江堂	東京	2016	
西田直樹、 <u>市田蒔子</u>	ダノン病	和泉徹・ 廣江道昭	診断モダリティとしての心筋病理	南江堂	東京	2016	
廣野恵一、 <u>市田蒔子</u>	心筋症		小児科臨床「小児慢性疾患の成人期移行の現状と問題点」	日本小児医事出版社	東京	2016	第 69 巻 第 4 号 617-622
廣野恵一、 <u>市田蒔子</u>	孤立性左室緻密化障害		最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針	中山書店	東京	2016	
廣野恵一、 <u>市田蒔子</u>	左室心筋緻密化障害をどのように診断するか		Heart View 「遺伝性心筋疾患の現状と展望を識る」	メジカルビュー	東京	2016	121-131
小澤綾佳、 <u>市田蒔子</u>	学校心臓検診を臨床に生かす		呼吸と循環	医学書院	東京	2016	718-724
<u>市田蒔子</u>	心筋症、心筋炎の管理.		学校心臓検診のガイドライン (2016年版) 日本循環器学会・日本小児循環器学会合同ガイドライン	一般社団法人日本循環器学会	東京	2016	57-60
<u>住友直方</u>	心疾患を持つ児童・生徒の学校管理下での取り扱い方	福井次矢、 高木誠、 小室一成	今日の治療指針 2017	医学書院	東京	2017	1362-64
<u>住友直方</u>	学校心臓検診	五十嵐隆	小児科研修ノート 改訂第2版	診断と治療社	東京	2014	345-352

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>佐藤誠一</u>	小児心エコー法 テクニカルガイド	佐藤誠一	小児心エコー法 テクニカルガイド	診断と治療社	東京	2016 第3刷	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kodo K, Ong SG, Jahanbani F, Termglinchan V, Hirono K, InanlooRahatloo K, Ebert AD, Shukla P, Abilez OJ, Churko JM, Karakikes I, Jung G, <u>Ichida E</u> , Wu SM, Snyder MP, Bernstein D, Wu JC.	Abnormal activation of TGF β signaling as a pathogenesis of left ventricular non-compaction cardiomyopathy	Nat Cell Biol	18	1031-42	2016
<u>Yoshinaga M</u> , Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, <u>Nomura Y</u> .	Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement.	Eur Heart J	37	2490-97	2016
Freyermuth F, <u>Horie M</u> , et al.	Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac-conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy	Nature Communications	7	11067	2016
Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, <u>Makita N</u> , et al.	Embryonic type Na ⁺ channel beta-subunit, <i>SCN3B</i> masks the disease phenotype of Brugada syndrome	Sci Rep	6	34198	2016
Yagihara N, Watanabe H, Barnett P, Duboscq-Bidot L, Thomas AC, Yang P, <u>Ohno S</u> , Hasegawa K, Kuwano R, Chatel S, Redon R, Schott JJ, Probst V, Koopmann TT, Bezzina CR, Wilde AA, Nakano Y, Aiba T, Miyamoto Y, Kamakura S, Darbar D, Donahue BS, Shigemizu D, Tanaka T, Tsunoda T, Suda M, Sato A, Minamino T, Endo N, Shimizu W, <u>Horie M</u> , Roden DM, <u>Makita N</u> .	Variants in the SCN5A promoter associated with various arrhythmia phenotypes	J Am Heart Assoc	5	e003644	2016
Masuda K, Ishizu T, Niwa K, Takechi F, <u>Tateno S</u> , <u>Horigome H</u> , Aonuma K	Increased risk of thromboembolic events in adult congenital heart disease patients with atrial tachyarrhythmias.	Int J Cardiol	234	69-75	2017

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Daumy X, Amarouch MY, Lindenbaum P, Bonnaud S, Charpentier E, Bianchi B, Nafzger S, Baron E, Fouchard S, Thollet A, Kyndt F, Barc J, Le Scouarnec S, <u>Makita N</u> , Le Marec H, Dina C, Gourraud JB, Probst V, Abriel H, Redon R, Schott JJ.	Targeted resequencing identifies TRPM4 as a major gene predisposing to progressive familial heart block type I	Int J Cardiol	207	349-358	2016
Ishikawa T, <u>Ohno S</u> , Murakami T, Yoshida K, Mishima H, Fukuoka T, Kimoto H, Sakamoto R, Ohkusa T, Aiba T, Nogami A, <u>Sumitomo N</u> , Shimizu W, Yoshiura KI, <u>Horigome H</u> , <u>Horie M</u> , <u>Makita N</u> .	Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction.	Heart Rhythm	14(5)	717-724	2017
Hata Y, Kinoshita K, Mizumaki K, Yamaguchi Y, <u>Hirono K</u> , <u>Ichida F</u> , Takasaki A, Mori H, Nishida N.	Postmortem Genetic Analysis Of Sudden Unexplained Death Syndrome Under 50 Years Of Age: A Next-Generation Sequencing Study.	Heart Rhythm	13	1544-51	2016
<u>Ichida F</u> .	Management and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy	Circ J	80	753-774	2016
<u>Horigome H</u> .	Dilated Cardiomyopathy in Children With Isolated Congenital Complete Atrioventricular Block.	Circ J	80(5)	1110-12	2016
Sonoda K, <u>Ohno S</u> , Otsuki S, Kato K, Yagihara N, Watanabe H, Hayashi H, Minamino T, <u>Horie M</u> .	Quantitative analysis of PKP2 and neighbouring genes in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by heterozygous PKP2 deletion.	Europace	19(4)	644-650	2017
<u>Sumitomo N</u> , <u>Horigome H</u> , Miura M, Ono H, Ueda H, Takigiku K, Yoshimoto J, Ohashi N, Suzuki T, Sagawa K, <u>Ushinohama H</u> , Takahashi K, Miyazaki A, Sakaguchi H, <u>Iwamoto M</u> , 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.	J Cardiol			Epub 2017

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yuasa S, Kuroda Y, Suzuki T, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, <u>Ohno S</u> , Kodaira M, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, <u>Makita N</u> , Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, <u>Horigome H</u> , <u>Horie M</u> , Kamiya K, Fukuda K	Flecainide ameriolates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes.	Biochem Biophys Rep			In Press
Yamaguchi Y, Mizumaki K, Hata Y, Sakamoto T, Nakatani Y, Kataoka N, <u>Ichida E</u> , Inoue H, Nishida N.	Latent pathogenicity of the G38S polymorphism of KCNE1 K ⁺ channel modulator.	Heart Vessels	32	186-192	2016
Chida A, Inai K, Sato H, Shimada E, Nishizawa T, Shimada M, Furutani M, Furutani Y, Kawamura Y, Sugimoto M, Ishihara J, Fujiwara M, Soga T, Kawana M, Fuji S, Tateno S, Kuraishi K, Kogaki S, Nishimura M, Ayusawa M, <u>Ichida F</u> , Yamazawa H, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T	Prognostic predictive value of gene mutations in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy	Heart Vessels		Epub ahead of print	2016
Hirabayashi M, <u>Yoshinaga M</u> , <u>Nomura Y</u> , <u>Ushinohama H</u> , <u>Sato S</u> , <u>Tauchi T</u> , <u>Horigome H</u> , <u>Takahashi H</u> , <u>Sumitomo N</u> , <u>Shiraishi H</u> , <u>Nagashima M</u> .	Environmental risk factors for sudden infant death syndrome in Japan.	Eur J Pediatr	175 (12)	1921-26	2016
Hachiya A, Motoki K, <u>Hirono K</u> , Hata Y, Nishida N, <u>Ichida E</u> , Koike K.	LVNC revealed by aortic regurgitation due to Kawasaki disease in a boy with LDB3 gene mutation.	Ped Int	58	797-800	2016
Honda T, Kanai Y, <u>Ohno S</u> , Ando H, Honda M, Niwano S and Ishii M.	Fetal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with double mutations in TMEM43.	Pediatr Int.	58	409-411	2016
<u>Ohno S</u> .	The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.	J Arrhythm	32	398-403	2016
Ishikawa T, Tsuji Y, <u>Makita N</u> .	Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background.	J Arrhythm	32	352-358	2016
Yoshida Y, <u>Hirono K</u> , Nakamura K, Suzuki T, Hata Y, Nishida N.	A novel ACTC1 gene mutation in a young boy with left ventricular noncompaction and arrhythmias.	Heart Rhythm Case Report	2	92-97	2016

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	32(4)	328-334	2016
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	32(1)	19-25	2016
大野 聖子	心筋症における心臓突然死を予測する	医学のあゆみ	258	779-783	2016
越 麻未、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、霞葉茂樹、小林俊樹、住友直方	頻拍停止後にニアミス乳幼児突然死を起こした WPW 症候群と左室心筋線密化障害を合併した乳児例	Therapeutic Research	36(10)	948-51	2015
越 麻未、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、霞葉 茂樹、小林俊樹、住友直方	WPW 症候群、左室心筋線密化障害を合併した乳児に対するアミオダロンの使用経験	Progress in Medicine.	46(2)	156-161	2014
長嶋正實	学校心臓検診における QT 間隔の測定について	愛知医報	2020号	4	2016
長嶋正實	子どもの療養環境を守る専門職-医療保育専門士	Medical Tribune	49: №15	14	2016
長嶋正實	忘れ得ぬ心電図：小児のホルター心電図事始め	心電図	36	127-129	2016
長嶋正實	学校心臓検診の心電図をどう読むか	一宮医報	196	19-23	2016
田内宣生	小児肥大型心筋症の心電図	愛知医報	2044	4-5	2017
田内宣生	心筋症による事故の予測	小児科	54	271-276	2013
泉田直己	学校心臓検診	東京小児科医会報	115	27-31	2016